

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：97115740

※ 申請日期：97.4.29

※IPC 分類：

A61K	47/48	2006.01
A61K	38/04	2006.01
A61K	38/06	2006.01
A61K	31/427	2006.01
A61K	31/4025	2006.01
C07D	417/02	2006.01
C07D	417/14	2006.01
C07D	513/02	2006.01
A61P	35/00	2006.01

一、發明名稱：(中文/英文)

IAP抑制劑

INHIBITORS OF IAP

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商建南德克公司

GENENTECH, INC.

代表人：(中文/英文)

提摩西 R 史瓦茲

SCHWARTZ, TIMOTHY R.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加州舊金山市DNA路1號

1 DNA WAY, SOUTH SAN FRANCISCO, CA 94080-4990, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 7 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 約翰 A 佛來格
FLYGARE, JOHN A.
2. 弗瑞德瑞克 寇韓
COHEN, FREDERICK
3. 克特 迪依斯
DESHAYES, KURT
4. 麥可 F T 克勒
KOEHLER, MICHAEL F. T.
5. 李維斯 J 賈亞德
GAZZARD, LEWIS J.
6. 王蘭
WANG, LAN
7. 丘迪 那貝庫
NDUBAKU, CHUDI

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 美國 U.S.A.
3. 美國 U.S.A.
4. 美國 U.S.A.
5. 英國 U.K.
6. 加拿大 CANADA
7. 美國 U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2007年04月30日；60/915,010

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

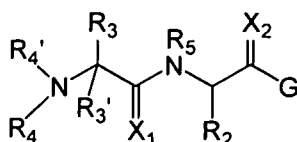
所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明提供適用作治療惡性腫瘤之治療劑的新穎IAP抑制劑，其中化合物具有如下通式



其中M為共價連接 U_1 之 R_2 、 R_3 、 R_4 或 R_5 與 U_2 之 R_2 、 R_3 、 R_4 或 R_5 基團之鍵聯基團； U_1 及 U_2 具有通式(I)



I

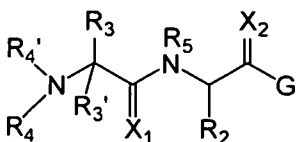
且 G 、 X_1 、 X_2 、 R_2 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 及 R_5 如本文所述。

六、英文發明摘要：

The invention provides novel inhibitors of IAP that are useful as therapeutic agents for treating malignancies where the compounds having the general formula



wherein M is a linking group covalently joining R_2 , R_3 , R_4 or R_5 of U_1 to an R_2 , R_3 , R_4 or R_5 group of U_2 ; U_1 and U_2 have the general formula (I)



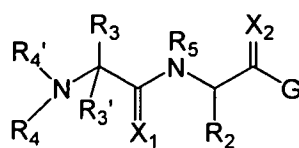
I

and G , X_1 , X_2 , R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' and R_5 , are as described herein.

七、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：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

I

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於適用於治療及/或預防哺乳動物之有機化合物，且尤其係關於適用於治療癌症之IAP蛋白的抑制劑。

此申請案主張2007年4月30日申請之美國臨時專利申請案第60/915,010號之優先權及利益，該案以全文引用的方式併入本文中。

【先前技術】

細胞凋亡或漸進式細胞死亡係在無脊椎動物以及脊椎動物之發育及體內平衡中起重要作用之遺傳及生物化學調控機制。導致過早細胞死亡之細胞凋亡之異常已與多種發育病症有關。導致缺乏細胞死亡之細胞凋亡缺乏症已與癌症及慢性病毒感染有關(Thompson等人，(1995) Science 267, 1456-1462)。

細胞凋亡中的一種關鍵效應分子為卡斯蛋白酶(caspase)(含有天冬胺酸特異性蛋白酶之半胱胺酸)。卡斯蛋白酶為強蛋白酶，在天冬胺酸殘基後分解，且一旦活化，則消化來自細胞內部之重要細胞蛋白質。因為卡斯蛋白酶為如此之強蛋白酶，所以此蛋白家族之嚴密控制為防止過早細胞死亡所必需。一般而言，卡斯蛋白酶係以基本上無活性之酶原形式合成，其需要蛋白水解處理以變得有活性。此蛋白水解處理僅為調控卡斯蛋白酶之方式中的一者。第二種機制係經由結合且抑制卡斯蛋白酶之蛋白家族。

抑制卡斯蛋白酶之分子家族為細胞凋亡抑制劑(IAP)(Deveraux等人, J Clin Immunol (1999), 19:388-398)。IAP最初因其取代P35蛋白(抗細胞凋亡基因)之功能能力而在桿狀病毒中發現(Crook等人(1993) J Virology 67, 2168-2174)。已描述IAP存在於自果蠅(*Drosophila*)至人類之生物體中。不考慮其來源, 在結構上, IAP包含一至三種桿狀病毒(Baculovirus)IAP重複(BIR)域, 且其中大多數亦具有末端為羧基之環指基元。該BIR域本身為包含4個 α 螺旋及3個 β 股之約70個殘基之鋅結合域, 其中半胱胺酸及組胺酸殘基配位鋅離子(Hinds等人, (1999)Nat. Struct. Biol. 6, 648-651)。咸信BIR域藉由抑制卡斯蛋白酶且因此抑制細胞凋亡而引起抗細胞凋亡效應。舉例而言, 人類X染色體連鎖之IAP(XIAP)抑制卡斯蛋白酶3、卡斯蛋白酶7且卡斯蛋白酶9之Apaf-1-細胞色素C介導之活化(Deveraux等人, (1998) EMBO J. 17, 2215-2223)。卡斯蛋白酶3及7係由XIAP之BIR2域抑制, 而XIAP之BIR3域負責卡斯蛋白酶9活性之抑制。XIAP在大多數成人及胎兒組織中普遍表現(Liston等人, Nature, 1996, 379(6563):349), 且在NCI 60細胞株組之許多腫瘤細胞株中過度表現(Fong等人, Genomics, 2000, 70:113; Tamm等人, Clin. Cancer Res. 2000, 6(5):1796)。XIAP在腫瘤細胞中之過度表現已證明賦予抵抗多種前細胞凋亡刺激物之保護且提高對化學療法之抗性(LaCasse等人, Oncogene, 1998, 17(25):3247)。與此一致, XIAP蛋白含量與存活率之間的強相關性已證明

患者患有急性骨髓性白血病(Tamm等人，見上)。反義寡核苷酸對XIAP表現之下調已顯示使腫瘤細胞對在活體外及活體內由各種前細胞凋亡試劑誘發之死亡敏感(Sasaki等人，Cancer Res., 2000, 60(20):5659；Lin等人，Biochem J., 2001, 353:299；Hu等人，Clin. Cancer Res., 2003, 9(7):2826)。Smac/DIABLO衍生之肽亦已證明使許多不同腫瘤細胞株對由多種前細胞凋亡藥物誘發之細胞凋亡敏感(Arnt等人，J. Biol. Chem., 2002, 277(46):44236；Fulda等人，Nature Med., 2002, 8(8):808；Guo等人，Blood, 2002, 99(9):3419；Vucic等人，J. Biol. Chem., 2002, 277(14):12275；Yang等人，Cancer Res., 2003, 63(4):831)。

黑色素瘤IAP(ML-IAP)係未在大多數正常成人組織中偵測到之IAP，但其在黑色素瘤中強烈地受上調(Vucic等人，(2000) Current Bio 10:1359-1366)。蛋白結構之測定證明ML-IAP BIR及環指域與存在於人類XIAP、C-IAP1及C-IAP2中之相應域的顯著同源性。ML-IAP之BIR域似乎與XIAP、C-IAP1及C-IAP2之BIR2及BIR3具有最多相似性，且似乎負責細胞凋亡之抑制，如藉由缺失分析所測定。此外，Vucic等人證明ML-IAP可抑制化學治療劑誘發之細胞凋亡。在過度表現ML-IAP之黑色素瘤之細胞培養系統中測試諸如阿黴素(adriamycin)及4-第三丁基苯酚(4-TBP)之試劑，且化學治療劑殺死細胞之有效性與正常黑色素細胞對照組相比顯著較低。ML-IAP產生抗細胞凋亡活性之機制部分係經由卡斯蛋白酶3及9之抑制來實現。ML-IAP並

不有效地抑制卡斯蛋白酶1、2、6或8。

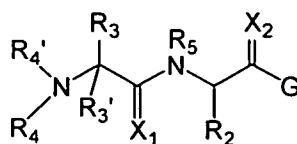
因為細胞凋亡為由多個相互作用因子參與之嚴格控制路徑，所以發現IAP自身受調控係常見的。在果蠅中，收割機(Reaper, rpr)、頭部進化缺損(Head Involution Defective, hid)及GRIM蛋白與IAP之果蠅家族物理性地相互作用且抑制其抗細胞凋亡活性。在哺乳動物中，蛋白SMAC/DIABLO係用於阻斷IAP且使得細胞凋亡繼續進行。已顯示在正常細胞凋亡期間，SMAC經處理為活性形式且自線粒體釋放至細胞質中，其中其與IAP物理性地結合且防止IAP與卡斯蛋白酶結合。此IAP之抑制使得卡斯蛋白酶保留活性且因此繼續進行細胞凋亡。有趣地，IAP抑制劑之間的序列同源性顯示經處理之活性蛋白之N末端中存在四個胺基酸基元。此四肽似乎結合至BIR域中之疏水性袋且使與卡斯蛋白酶結合之BIR域斷裂(Chai等人，(2000) Nature 406:855-862，Liu等人，(2000) Nature 408:1004-1008，Wu等人，(2000) Nature 408 1008-1012)。

【發明內容】

在本發明之一態樣中，提供具有通式(I)之IAP蛋白之新穎抑制劑：



其中 U_1 及 U_2 具有通式(I)



I

其中

X_1 及 X_2 各自獨立地為O或S；

R_2 為烷基、碳環、碳環基烷基、雜環或雜環基烷基，各者視情況經鹵素、羥基、側氧基、硫酮、巰基、羧基、烷基、鹵烷基、烷氧基、烷硫基、磺醯基、胺基及硝基取代；

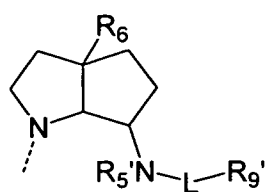
R_3 為H或視情況經鹵素或羥基取代之烷基；或 R_3 及 R_4 共同形成3-6雜環；

R_3' 為H，或 R_3 及 R_3' 共同形成3-6碳環；

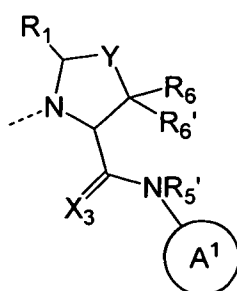
R_4 及 R_4' 獨立地為H、羥基、胺基、烷基、碳環、碳環烷基、碳環烷氧基、碳環烷氧基羰基、雜環、雜環烷基、雜環烷氧基或雜環烷氧基羰基；其中各烷基、碳環烷基、碳環烷氧基、碳環烷氧基羰基、雜環、雜環烷基、雜環烷氧基及雜環烷氧基羰基視情況經鹵素、羥基、巰基、羧基、烷基、烷氧基、胺基、亞胺基及硝基取代；或 R_4 及 R_4' 共同形成雜環；

R_5 為H或烷基；

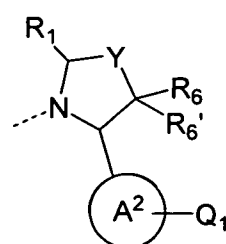
G係選自由IVa至IVe組成之群：



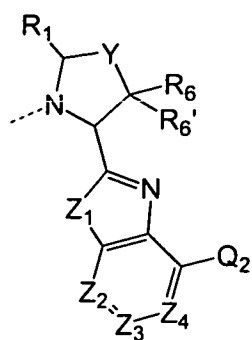
IVa



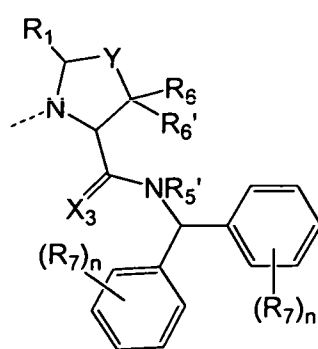
IVb



IVc



IVd



IVe

其中

R_1 為 H、OH 或烷基；或 R_1 及 R_2 共同形成 5-8 員雜環；

$R_{5'}$ 為 H 或烷基；

R_6 及 $R_{6'}$ 各自獨立地為 H、烷基、芳基或芳烷基；

R_7 在每次出現時獨立地為 H、氰基、羥基、巰基、鹵素、硝基、羧基、甲脒基、胍基、烷基、碳環、雜環或 -U-V；其中 U 為 -O-、-S-、-S(O)-、S(O)₂、-N(R₈)-、-C(O)-、-C(O)-NR₈-、-NR₈-C(O)-、-SO₂-NR₈-、-NR₈-SO₂-、-NR₈-C(O)-NR₈-、-NR₈-C(NH)-NR₈-、-NR₈-C(NH)-、-C(O)-O- 或 -O-C(O)- 且 V 為烷基、碳環或雜環；且其中烷基之一或多個 CH₂ 或 CH 基團視情況經 -O-、-S-、-S(O)-、S(O)₂、-N(R₈)-、-C(O)-、-C(O)-NR₈-、-NR₈-C(O)-、-SO₂-NR₈-、-NR₈-SO₂-、-NR₈-C(O)-NR₈-、-C(O)-O- 或 -O-C(O)- 置換；且烷基、碳環及雜環視情況經羥基、烷氧基、巰基、鹵素、巰基、側氧基、羧基、醯基、經鹵基取代之烷基、胺基、氰基、硝基、甲脒基、胍基、視情況經取代之碳環或視情況經取代之雜環取代；

$R_{9'}$ 為 Q₁ 或 Q₂；

A^1 為包含 1 至 4 個雜原子之 5 員雜環，其視情況經胺基、羥基、巯基、鹵素、羧基、甲脒基、胍基、烷基、烷氧基、芳基、芳氧基、醯基、醯氧基、醯基胺基、烷氧基羰基胺基、環烷基、烷硫基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、胺基磺醯基、烷基胺基磺醯基、烷基磺醯基胺基或雜環取代；其中各烷基、烷氧基、芳基、芳氧基、醯基、醯氧基、醯基胺基、環烷基及雜環取代視情況經羥基、鹵素、巯基、羧基、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、氰基、環烷基、芳基或雜環取代；

A^2 為併有 1 至 4 個雜原子 N、O 或 S 之 5 員芳族雜環且視情況經一或多個 R_7 及 R_8 基團取代；

L 為一鍵、 $-C(X_3)-$ 、 $-C(X_3)NR_{12}$ 或 $-C(X_3)O-$ ，其中 X_3 為 O 或 S 且 R_{12} 為 H 或 R_1 ；

Q_1 及 Q_2 獨立地為 H、烷基、碳環、雜環；其中烷基之一或多個 CH_2 或 CH 基團視情況經 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $S(O)_2$ 、 $-N(R_8)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR_8-$ 、 $-NR_8-C(O)-$ 、 $-SO_2-NR_8-$ 、 $-NR_8-SO_2-$ 、 $-NR_8-C(O)-NR_8-$ 、 $-NR_8-C(NH)-NR_8-$ 、 $-NR_8-C(NH)-$ 、 $-C(O)-O-$ 或 $-O-C(O)-$ 置換；且其中上述烷基、碳環及雜環之任一者視情況經一或多個羥基、烷氧基、醯基、鹵素、巯基、側氧基、羧基、醯基、經鹵基取代之烷基、胺基、氰基、硝基、甲脒基、胍基、視情況經取代之碳環或視情況經取代之雜環取代。

X_3 為 O 或 S；

Y 為一鍵、 $(CR_7R_7)_{n'}$ 、O 或 S；其中 n' 為 1 或 2 且 R_7 為 H、鹵

素、烷基、芳基、芳烷基、胺基、芳基胺基、烷基胺基、芳烷基胺基、烷氧基、芳氧基或芳烷氧基；

Z_1 為 NR_8 、O、S、SO 或 SO_2 ；

Z_2 、 Z_3 及 Z_4 獨立地為 CQ_2 或 N；且

M 為共價連接 U1 與 U2 之鍵聯基團；且

n 在每次出現時獨立地為 0 至 4。

在本發明之另一態樣中，提供包含式 I 化合物及載劑、稀釋劑或賦形劑之組合物。

在本發明之另一態樣中，提供一種在細胞中誘發細胞凋亡之方法，其包含將式 I 化合物引入該細胞中。

在本發明之另一態樣中，提供一種使細胞對細胞凋亡信號敏感之方法，其包含將式 I 化合物引入該細胞中。

在本發明之另一態樣中，提供一種用於抑制 IAP 蛋白與卡斯蛋白酶蛋白之結合的方法，其包含使該 IAP 蛋白與式 I 化合物接觸。

在本發明之另一態樣中，提供一種用於治療與 IAP 蛋白在哺乳動物體內過度表現相關之疾病或病狀的方法，其包含向該哺乳動物投與有效量之式 I 化合物。

【實施方式】

"醃基"意謂含有由式 $-C(O)-R$ 表示之取代基的羰基，其中 R 為 H、烷基、碳環、雜環、經碳環取代之烷基或經雜環取代之烷基，其中該烷基、烷氧基、碳環及雜環如本文所定義。醃基包括烷醃基(例如乙醃基)、芳醃基(例如苄醃基)及雜芳醃基。

"烷基"意謂支鏈或非支鏈、飽和或不飽和(亦即烯基、炔基)脂族烴基，除非另有規定，否則其具有至多12個碳原子。當用作另一術語之一部分時，例如"烷基胺基"，烷基部分可為飽和烴鏈，但亦包括不飽和烴碳鏈，諸如"烯基胺基"及"炔基胺基"。特定烷基之實例為甲基、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、2-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、正己基、2-甲基戊基、2,2-二甲基丁基、正庚基、3-庚基、2-甲基己基及其類似物。術語"低碳烷基" " C_1-C_4 烷基"及"1至4個碳原子之烷基"為同義詞且可互換使用以意謂甲基、乙基、1-丙基、異丙基、環丙基、1-丁基、第二丁基或第三丁基。除非具體說明，否則經取代之烷基可含有例如一個、兩個、三個或四個可能相同或不同之取代基。除非另有定義，否則取代基之實例為鹵素、胺基、羥基、受保護之羥基、巰基、羧基、烷氧基、硝基、氰基、甲脒基、胍基、脲、磺醯基、亞磺醯基、胺基磺醯基、烷基磺醯基胺基、芳基磺醯基胺基、胺基羧基、醯基胺基、烷氧基、醯基、醯氧基、碳環、雜環。上述經取代之烷基之實例包括(但不限於)：氰基甲基、硝基甲基、羥基甲基、三苄氧基甲基、丙醯氧基甲基、胺基甲基、羧基甲基、羧基乙基、羧基丙基、烷氧基羧基甲基、烯丙氧基羧基胺基甲基、胺甲醯氧基甲基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、第三丁氧基甲基、乙醯氧基甲基、氯甲基、溴甲基、碘甲基、三氟甲基、6-羥基己基、2,4-二氯(正丁基)、2-胺基(異丙基)、2-胺甲醯氧

基乙基及其類似物。烷基亦可經碳環基取代。實例包括環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基及環己基甲基，以及相應-乙基、-丙基、-丁基、-戊基、-己基等。經取代之烷基包括經取代之甲基，例如經與"經取代之 C_n-C_m 烷基"相同之取代基取代的甲基。經取代之甲基之實例包括諸如羥基甲基、受保護之羥基甲基(例如四氫吡喃基氧基甲基)、乙醯氧基甲基、胺甲醯氧基甲基、三氟甲基、氯甲基、羧基甲基、溴甲基及碘甲基之基團。

"脒"意謂基團 $-C(NH)-NHR$ ，其中R為H、烷基、碳環、雜環、經碳環取代之烷基或經雜環取代之烷基，其中該烷基、烷氧基、碳環及雜環如本文所定義。特定脒為基團 $-NH-C(NH)-NH_2$ 。

"胺基"意謂第一(亦即 $-NH_2$)、第二(亦即 $-NRH$)及第三(亦即 $-NRR$)胺，其中R為H、烷基、碳環、雜環、經碳環取代之烷基或經雜環取代之烷基，其中該烷基、烷氧基、碳環及雜環如本文所定義。特定第二及第三胺為烷基胺、二烷基胺、芳基胺、二芳基胺、芳烷基胺及二芳烷基胺，其中該烷基如本文所定義且視情況經取代。特定第二及第三胺為甲基胺、乙基胺、丙基胺、異丙基胺、苯基胺、苄基胺、二甲基胺、二乙基胺、二丙基胺及二異丙基胺。

如本文所使用，"胺基保護基"係指通常用於在於化合物之其他官能基上進行反應的同時阻斷或保護胺基之基團的衍生物。該等保護基之實例包括胺基甲酸酯、醯胺、烷基及芳基、亞胺以及許多N-雜原子衍生物，其可經移除以使

所需胺基團再生。特定胺基保護基為Boc、Fmoc及Cbz。此等基團之其他實例見於T. W. Greene及P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 第二版, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, 第7章; E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, 編, Plenum Press, New York, NY, 1973, 第5章, 及T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, NY, 1981中。術語"受保護之胺基"係指經上述胺基保護基之一者取代的胺基。

"芳基"在單獨使用或用作另一術語之一部分時意謂經稠合或未經稠合之碳環芳族基團, 其具有指定數目之碳原子, 或若未指定數目, 則至多為14個碳原子。特定芳基為苯基、萘基、聯苯、菲基、稠四苯基及其類似物(參見, 例如*Lang's Handbook of Chemistry* (Dean, J. A., 編)第13版表7-2[1985])。特定芳基為苯基。經取代之苯基或經取代之芳基意謂經一個、兩個、三個、四個或五個(例如1-2個、1-3個或1-4個)選自下列基團(除非另有規定)之取代基取代的苯基或芳基: 鹵素(F、Cl、Br、I)、羥基、受保護之羥基、氰基、硝基、烷基(例如C₁-C₆烷基)、烷氧基(例如C₁-C₆烷氧基)、苄氧基、羧基、受保護之羧基、羧基甲基、受保護之羧基甲基、羥基甲基、受保護之羥基甲基、胺基甲基、受保護之胺基甲基、三氟甲基、烷基磺醯基胺基、烷基磺醯基胺基烷基、芳基磺醯基胺基、芳基磺醯基胺基烷基、雜環基磺醯基胺基、雜環基磺醯基胺基烷基、

雜環基、芳基或其他指定基團。此等取代基中之一或多個次甲基(CH)及/或亞甲基(CH₂)又可經類似基團(如上文所示之彼等基團)取代。術語"經取代之苯基"之實例包括(但不限於):單或二(鹵基)苯基,諸如2-氯苯基、2-溴苯基、4-氯苯基、2,6-二氯苯基、2,5-二氯苯基、3,4-二氯苯基、3-氯苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、3,4-二溴苯基、3-氯-4-氯苯基、2-氯苯基及其類似物;單或二(羥基)苯基,諸如4-羥基苯基、3-羥基苯基、2,4-二羥基苯基、其受保護之羥基衍生物及其類似物;硝基苯基,諸如3-硝基苯基或4-硝基苯基;氰基苯基,例如4-氰基苯基;單或二(低碳烷基)苯基,諸如4-甲基苯基、2,4-二甲基苯基、2-甲基苯基、4-(異丙基)苯基、4-乙基苯基、3-(正丙基)苯基及其類似物;單或二(烷氧基)苯基,例如3,4-二甲氧基苯基、3-甲氧基-4-苄氧基苯基、3-甲氧基-4-(1-氯甲基)苄氧基-苯基、3-乙氧基苯基、4-(異丙氧基)苯基、4-(第三丁氧基)苯基、3-乙氧基-4-甲氧基苯基及其類似物;3-三氟甲基苯基或4-三氟甲基苯基;單或二羧基苯基或(受保護之羧基)苯基,諸如4-羧基苯基;單或二(羥基甲基)苯基或(受保護之羥基甲基)苯基,諸如3-(受保護之羥基甲基)苯基或3,4-二(羥基甲基)苯基;單或二(胺基甲基)苯基或(受保護之胺基甲基)苯基,諸如2-(胺基甲基)苯基或2,4-(受保護之胺基甲基)苯基;或單或二(N-(甲基磺醯基胺基))苯基,諸如3-(N-甲基磺醯基胺基))苯基。又,術語"經取代之苯基"表示二取代之苯基,其中取代基不同,例如3-甲基-4-羥基苯基、

3-氯-4-羥基苯基、2-甲氧基-4-溴苯基、4-乙基-2-羥基苯基、3-羥基-4-硝基苯基、2-羥基-4-氯苯基及其類似物；以及三取代之苯基，其中取代基不同，例如3-甲氧基-4-苄氧基-6-甲基磺醯基胺基、3-甲氧基-4-苄氧基-6-苯基磺醯基胺基；及四取代之苯基，其中取代基不同，諸如3-甲氧基-4-苄氧基-5-甲基-6-苯基磺醯基胺基。特定經取代之苯基包括2-氯苯基、2-胺基苯基、2-溴苯基、3-甲氧基苯基、3-乙氧基-苯基、4-苄氧基苯基、4-甲氧基苯基、3-乙氧基-4-苄氧基苯基、3,4-二乙氧基苯基、3-甲氧基-4-苄氧基苯基、3-甲氧基-4-(1-氯甲基)苄氧基-苯基、3-甲氧基-4-(1-氯甲基)苄氧基-6-甲基磺醯基胺基苯基。稠合芳環亦可以與經取代之烷基相同的方式經任何數目(例如1、2或3個)之本文所指定之取代基取代。

"碳環基"及"碳環"單獨及用作複合基團(諸如碳環烷基)中之一部分時係指具有3至14個碳原子(例如3至7個碳原子)之單環、雙環或三環脂族環，其可為飽和或不飽和之芳族或非芳族物。特定飽和碳環基為環丙基、環丁基、環戊基及環己基。特定飽和碳環為環丙基。另一特定飽和碳環為環己基。特定不飽和碳環為芳族基團，例如先前所定義之芳基，例如苯基。術語"經取代之碳環基"及"碳環"意謂意謂此等經與"經取代之烷基"相同之取代基取代之基團。

如本文所使用，"羧基保護基"係指通常用於在於化合物之其他官能基上進行反應的同時阻斷或保護羧酸基團之羧酸基團之酯衍生物的一者。該等羧酸保護基之實例包括4-

硝基苄基、4-甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、2,4-二甲氧基苄基、2,4,6-三甲氧基苄基、2,4,6-三甲基苄基、五甲基苄基、3,4-亞甲基二氧基苄基、二苄基、4,4'-二甲氧基二苄基、2,2',4,4'-四甲氧基二苄基、烷基(諸如第三丁基或第三戊基)、三苄基、4-甲氧基三苄基、4,4'-二甲氧基三苄基、4,4',4''-三甲氧基三苄基、2-苯基丙-2-基、三甲基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基、苄基、2,2,2-三氯乙基、 β -(三甲基矽烷基)乙基、 β -(二(正丁基)甲基矽烷基)乙基、對甲苯磺基乙基、4-硝基苄基磺基乙基、烯丙基、桂皮基、1-(三甲基矽烷基甲基)丙-1-烯-3-基及其類似部分。所使用之羧基保護基之種類並不重要，只要所衍生之羧酸在分子之其他位置上之後續反應的條件下穩定且可在適當時移除而不使分子之其餘部分斷裂。尤其重要的是不使羧基受保護之分子經受諸如氫氧化鋰或NaOH之強親核性鹼，或使用高度活化之金屬氫化物(諸如LiAlH₄)的還原條件。(當移除上文所論述之胺基保護基及羥基保護基時，亦避免該等嚴格移除條件。)特定羧酸保護基為烷基(例如甲基、乙基、第三丁基)、烯丙基、苄基及對硝基苄基。用於頭孢菌素、青黴素及肽技術之類似羧基保護基亦可用於保護羧基取代基。此等基團之其他實例見於T. W. Greene及P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 第二版, John Wiley & Sons, Inc., New York, N.Y., 1991, 第5章; E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, 編, Plenum Press,

New York, N.Y., 1973, 第5章, 及 T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, NY, 1981, 第5章中。術語"受保護之羧基"係指經上述羧基保護基之一者取代的羧基。

"化合物"包括其鹽及溶劑合物(例如水合物)。

"胍"意謂基團 -NH-C(NH)-NHR , 其中 R 為 H、烷基、碳環、雜環、經碳環取代之烷基或經雜環取代之烷基, 其中該烷基、烷氧基、碳環及雜環如本文所定義。特定胍為基團 -NH-C(NH)-NH_2 。

如本文所使用, "羥基保護基"係指通常用於在於化合物之其他官能基上進行反應的同時阻斷或保護羥基的羥基之衍生物。該等保護基之實例包括四氫吡喃基氧基、苄醯基、乙醯氧基、胺甲醯氧基、苄基及矽醚(例如 TBS、TBDPS)。此等基團之其他實例見於 T. W. Greene 及 P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 第二版, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, 第2-3章; E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, 編, Plenum Press, New York, NY, 1973, 第5章, 及 T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, NY, 1981 中。術語"受保護之羥基"係指經上述羥基保護基之一者取代的羥基。

"雜環基"或"雜環"單獨及用作複合基團(諸如雜環烷基)中之一部分時可互換使用且係指具有指定數目之原子(通常5至約14個環原子)的任何單環、雙環或三環、飽和或不

飽和、芳族(雜芳基)或非芳族環，其中環原子為碳及至少一個雜原子(氮、硫或氧)，例如1至4個雜原子。通常，5員環具有0至2個雙鍵且6或7員環具有0至3個雙鍵且氮或硫雜原子可視情況經氧化(例如SO、SO₂)，且任何氮雜原子可視情況經季銨化。特定非芳族雜環為嗎啉基(N-嗎啉基)、吡咯啉基、氧呋基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、2,3-二氫呋喃基、2H-呋喃基、四氫呋喃基、硫雜環丙烷基、環硫烷基、四氫環硫烷基、氮丙啶基、吡丁啶基、1-甲基-2-吡咯基、哌嗪基及哌啶基。"雜環烷基"為與如上文所定義之烷基共價鍵結之如上文所定義的雜環基。含有硫或氧原子及一至三個氮原子之特定5員雜環為噻唑基、尤其噻唑-2-基及噻唑-2-基N氧化物；噻二唑基，尤其1,3,4-噻二唑-5-基及1,2,4-噻二唑-5-基；噁唑基，例如噁唑-2-基；及噁二唑基，諸如1,3,4-噁二唑-5-基及1,2,4-噁二唑-5-基。含有2至4個氮原子之特定5員環雜環包括咪唑基，諸如咪唑-2-基；三唑基，諸如1,3,4-三唑-5-基、1,2,3-三唑-5-基、1,2,4-三唑-5-基；及四唑基，諸如1H-四唑-5-基。特定苯并稠合5員雜環為苯并噁唑-2-基、苯并噻唑-2-基及苯并咪唑-2-基。特定6員雜環含有一至三個氮原子及視情況硫或氧原子，例如吡啶基，諸如吡啶-2-基、吡啶-3-基及吡啶-4-基；嘧啶基，諸如嘧啶-2-基及嘧啶-4-基；三嗪基，諸如1,3,4-三嗪-2-基及1,3,5-三嗪-4-基；噻嗪基，尤其噻嗪-3-基；及吡嗪基。吡啶N-氧化物及噻嗪N-氧化物及吡啶基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、噻嗪基及1,3,4-三嗪-2-基為特

定基團。"視情況經取代之雜環"之取代基及上文所論述之5及6員環系統之其他實例可見於W. Druckheimer等人之美國專利第4,278,793號中。在一特定實施例中，該等視情況經取代之雜環基團係經羥基、烷基、烷氧基、鹼基、鹵素、巯基、側氧基、羧基、鹼基、經鹵基取代之烷基、胺基、氰基、硝基、甲脒基及胍基取代。

"雜芳基"單獨及用作複合基團(諸如雜芳烷基)中之一部分時係指具有指定數目之原子之任何單環、雙環或三環芳族環系統，其中至少一個環為含有一至四個選自氮、氧及硫之雜原子之5、6或7員環，且在一特定實施例中，至少一個雜原子為氮(*Lang's Handbook of Chemistry*，見上文)。該定義中包括任何雙環基團，其中上述雜芳環之任一者與苯環稠合。特定雜芳基併有氮或氧雜原子。下列環系統為由術語"雜芳基"表示之雜芳基(無論經取代或未經取代)之實例：噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、三唑基、噻二唑基、噁二唑基、四唑基、噻三唑基、噁三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、噻嗪基、噁嗪基、三嗪基、噻二嗪基、噁二嗪基、二噻嗪基、二噁嗪基、噁噻嗪基、四嗪基、噻三嗪基、噁三嗪基、二噻二嗪基、咪唑啉基、二氫嘧啶基、四氫嘧啶基、四唑并[1,5-b]噻嗪基及嘌呤基，以及苯并稠合衍生物，例如苯并噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、苯并咪唑基及吲哚基。特定"雜芳基"為：1,3-噻唑-2-基、4-(羧基甲基)-5-甲

基-1,3-噻唑-2-基、4-(羧基甲基)-5-甲基-1,3-噻唑-2-基鈉鹽、1,2,4-噻二唑-5-基、3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基、1,3,4-三唑-5-基、2-甲基-1,3,4-三唑-5-基、2-羥基-1,3,4-三唑-5-基、2-羧基-4-甲基-1,3,4-三唑-5-基鈉鹽、2-羧基-4-甲基-1,3,4-三唑-5-基、1,3-噁唑-2-基、1,3,4-噁二唑-5-基、2-甲基-1,3,4-噁二唑-5-基、2-(羥基甲基)-1,3,4-噁二唑-5-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,3,4-噻二唑-5-基、2-硫醇-1,3,4-噻二唑-5-基、2-(甲硫基)-1,3,4-噻二唑-5-基、2-胺基-1,3,4-噻二唑-5-基、1H-四唑-5-基、1-甲基-1H-四唑-5-基、1-(1-(二甲基胺基)乙-2-基)-1H-四唑-5-基、1-(羧基甲基)-1H-四唑-5-基、1-(羧基甲基)-1H-四唑-5-基鈉鹽、1-(甲基磺酸)-1H-四唑-5-基、1-(甲基磺酸)-1H-四唑-5-基鈉鹽、2-甲基-1H-四唑-5-基、1,2,3-三唑-5-基、1-甲基-1,2,3-三唑-5-基、2-甲基-1,2,3-三唑-5-基、4-甲基-1,2,3-三唑-5-基、吡啶-2-基N-氧化物、6-甲氧基-2-(n-氧化物)-噻嗪-3-基、6-羥基噻嗪-3-基、1-甲基吡啶-2-基、1-甲基吡啶-4-基、2-羥基嘧啶-4-基、1,4,5,6-四氫-5,6-二側氧基-4-甲基-非對稱-三嗪-3-基、1,4,5,6-四氫-4-(甲醯基甲基)-5,6-二側氧基-非對稱-三嗪-3-基、2,5-二氫-5-側氧基-6-羥基-非對稱三嗪-3-基、2,5-二氫-5-側氧基-6-羥基-非對稱-三嗪-3-基鈉鹽、2,5-二氫-5-側氧基-6-羥基-2-甲基-非對稱三嗪-3-基鈉鹽、2,5-二氫-5-側氧基-6-羥基-2-甲基-非對稱-三嗪-3-基、2,5-二氫-5-側氧基-6-甲氧基-2-甲基-非對稱-三嗪-3-基、2,5-二氫-5-側氧基-非對稱-三嗪-3-基、2,5-二氫-5-側

氧基-2-甲基-非對稱-三嗪-3-基、2,5-二氫-5-側氧基-2,6-二甲基-非對稱-三嗪-3-基、四唑并[1,5-b]噻嗪-6-基及8-胺基四唑并[1,5-b]-噻嗪-6-基。"雜芳基"之替代性群包括：4-(羧基甲基)-5-甲基-1,3-噻唑-2-基、4-(羧基甲基)-5-甲基-1,3-噻唑-2-基鈉鹽、1,3,4-三唑-5-基、2-甲基-1,3,4-三唑-5-基、1H-四唑-5-基、1-甲基-1H-四唑-5-基、1-(1-(二甲基胺基)乙-2-基)-1H-四唑-5-基、1-(羧基甲基)-1H-四唑-5-基、1-(羧基甲基)-1H-四唑-5-基鈉鹽、1-(甲基磺酸)-1H-四唑-5-基、1-(甲基磺酸)-1H-四唑-5-基鈉鹽、1,2,3-三唑-5-基、1,4,5,6-四氫-5,6-二側氧基-4-甲基-非對稱-三嗪-3-基、1,4,5,6-四氫-4-(2-甲醯基甲基)-5,6-二側氧基-非對稱-三嗪-3-基、2,5-二氫-5-側氧基-6-羥基-2-甲基-非對稱-三嗪-3-基鈉鹽、2,5-二氫-5-側氧基-6-羥基-2-甲基-非對稱-三嗪-3-基、四唑并[1,5-b]噻嗪-6-基及8-胺基四唑并[1,5-b]噻嗪-6-基。雜芳基視情況如對於雜環所述經取代。

"抑制劑"意謂降低或防止IAP蛋白與卡斯蛋白酶蛋白結合或降低或防止由IAP蛋白對細胞凋亡之抑制的化合物。或者，"抑制劑"意謂防止X-IAP與卡斯蛋白酶之結合相互作用或ML-IAP與SMAC之結合相互作用的化合物。

除非另有規定，否則"視情況經取代"意謂基團可能未經取代或經一或多個(例如0、1、2、3或4個)對於該基團所列之取代基取代，其中該等取代基可相同或不同。在一實施例中，視情況經取代之基團具有1個取代基。在另一實施例中，視情況經取代之基團具有2個取代基。在另一實施

例中，視情況經取代之基團具有3個取代基。

"醫藥學上可接受之鹽"包括酸加成鹽及鹼加成鹽。"醫藥學上可接受之酸加成鹽"係指保留游離鹼之生物有效性及特性且不在生物學或其他方面不合需要之彼等鹽，其係與諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、碳酸、磷酸及其類似物之無機酸及可選自以下各物之有機酸形成：脂族、環脂族、芳族、芳脂族、雜環、羧酸及磺酸類之有機酸，諸如甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、葡糖酸、乳酸、丙酮酸、草酸、蘋果酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、天冬胺酸、抗壞血酸、麩胺酸、鄰胺基苯甲酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、恩波酸、苯乙酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸及其類似物。

"醫藥學上可接受之鹼加成鹽"包括衍生自諸如鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽、鋁鹽及其類似物之無機鹼的彼等鹽。鹼加成鹽尤其為銨鹽、鉀鹽、鈉鹽、鈣鹽及鎂鹽。衍生自醫藥學上可接收之有機無毒鹼之鹽包括下列各物之鹽：第一、第二及第三胺；經取代之胺，包括天然存在之經取代之胺；環胺；及鹼性離子交換樹脂，諸如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二乙基胺基乙醇、三乙醇胺(trimethamine)、二環己胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡鹼、普魯卡因(procaine)、海卓胺(hydrabamine)、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可豆鹼、

嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、多元胺樹脂及其類似物。有機無毒鹼尤其為異丙胺、二乙胺、乙醇胺、三乙醇胺、二環己胺、膽鹼及咖啡鹼。

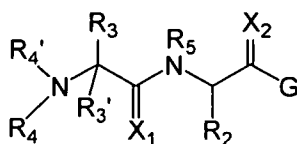
"磺醯基"意謂 $-\text{SO}_2-\text{R}$ 基團，其中R為H、烷基、碳環、雜環、經碳環取代之烷基或經雜環取代之烷基，其中該烷基、烷氧基、碳環及雜環如本文所定義。特定磺醯基為烷基磺醯基(亦即 $-\text{SO}_2-\text{烷基}$)，例如甲基磺醯基；芳基磺醯基，例如苯基磺醯基；芳烷基磺醯基，例如苄基磺醯基。

本發明提供具有以下通式之新穎化合物：



其中M為共價連接 U_1 與 U_2 之鍵聯基團。

U_1 及 U_2 具有通式(I)



I

M為共價連接 U_1 與 U_2 之鍵聯基團。在一特定實施例中，M為共價連接 U_1 之 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 或G與 U_2 之 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 或G之鍵聯基團。在一特定實施例中，M共價連接 U_1 之G與 U_2 之G。在一特定實施例中，M為共價連接 U_1 之 R_2 與 U_2 之 R_2 之鍵聯基團。

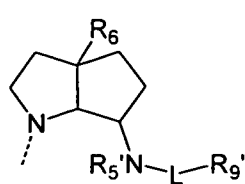
在一特定實施例中，M為視情況經烷基及羥基取代之伸烷基，且其中一或多個非相鄰亞甲基視情況經-O-或-NH-置換。在一特定實施例中，該伸烷基為不飽和或部分不飽

和的。在一特定實施例中，M為 $-\text{CH}_2-[\text{C}\equiv\text{C}]_{0.4}-\text{CH}_2-$ 。在一特定實施例中，M為 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 。

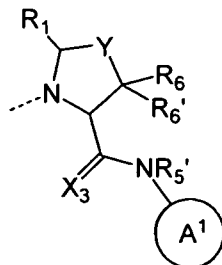
在一特定實施例中，M為 $-(\text{CR}_{10}\text{R}_{11})_{1-14}-$ ，其中 R_{10} 及 R_{11} 獨立地為烷基或羥基。在一特定實施例中， R_{10} 及 R_{11} 皆為甲基。在一特定實施例中， R_{10} 及 R_{11} 中之一者為羥基。在一特定實施例中，M為 $-(\text{CH}_2)_{1-6}-(\text{CHOH})-(\text{CH}_2)_{1-6}-$ 。在一特定實施例中，M為 $-(\text{CH}_2)_{1-6}-(\text{C}(\text{CH}_3)_2)-(\text{CH}_2)_{1-6}-$ 。在一特定實施例中，M為 $-(\text{CH}_2)_{1-14}-$ ，例如 $-(\text{CH}_2)_{2-12}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{4-8}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{4-6}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_1-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-(\text{CH}_2)_5-$ 、 $-(\text{CH}_2)_6-$ 、 $-(\text{CH}_2)_7-$ 、 $-(\text{CH}_2)_8-$ 、 $-(\text{CH}_2)_9-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{10}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{11}-$ 及 $-(\text{CH}_2)_{12}-$ 。

在一特定實施例中，M為 $-(\text{CH}_2)_q[(\text{CH}_2)_r-\text{O}]_s-(\text{CH}_2)_t-$ ，其中q為1-2，r為1-4，s為0-8且t為1-4。在一特定實施例中，M為 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-[\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}]_{1-8}-(\text{CH}_2)_{0.4}-$ 。在一特定實施例中，M為 $-(\text{CH}_2)_3-[\text{O}-(\text{CH}_2)_2]_3-\text{CH}_2-$ 。在一特定實施例中，M為 $-(\text{CH}_2)_2-[\text{O}-(\text{CH}_2)_2]_2-$ 。在一特定實施例中，M為 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-[\text{NH}-(\text{CH}_2)_{1-4}]_{1-8}-(\text{CH}_2)_{0.4}-$ 。在一特定實施例中，M為 $-(\text{CH}_2)_3-[\text{NH}-(\text{CH}_2)_2]-\text{CH}_2-$ 。

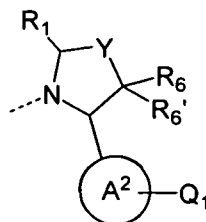
G係選自由IVa至IVe組成之群：



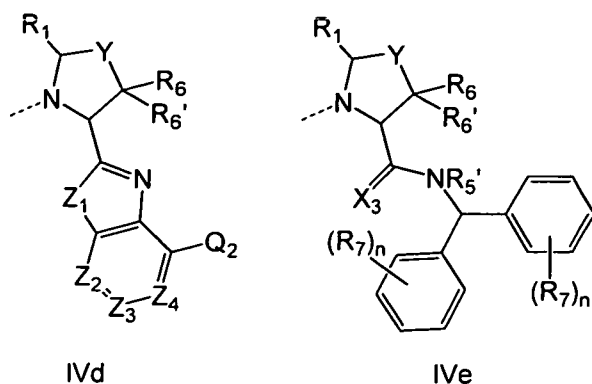
IVa



IVb



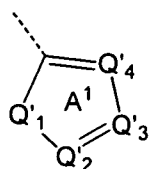
IVc



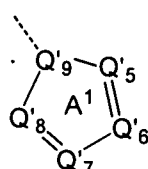
且 A^1 、 A^2 、 L 、 Q_1 、 Q_2 、 X_3 、 Y 、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 R_1 、 R_5' 、 R_6 、 R_6' 、 R_7 、 R_9' 及 n 如本文所述。在一特定實施例中， G 為IVa。在一特定實施例中， G 為IVb。在一特定實施例中， G 為IVc。在一特定實施例中， G 為IVd。在一特定實施例中， G 為IVe。

A^1 為包含1至4個雜原子之5員雜環，其視情況經胺基、羥基、巰基、鹵素、羧基、甲脒基、胍基、烷基、烷氧基、芳基、芳氧基、醯基、醯氧基、醯基胺基、烷氧基羰基胺基、環烷基、烷硫基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、胺基磺醯基、烷基胺基磺醯基、烷基磺醯基胺基或雜環取代；其中各烷基、烷氧基、芳基、芳氧基、醯基、醯氧基、醯基胺基、環烷基及雜環取代視情況經羥基、鹵素、巰基、羧基、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、氰基、環烷基、芳基或雜環取代。在一實施例中，該5員雜環 A^1 基團視情況經胺基、羥基、巰基、鹵素、羧基、甲脒基、胍基、烷基、烷氧基、芳基、芳氧基、醯基、醯氧基、醯基胺基、環烷基或雜環取代；其中各烷基、烷氧

基、芳基、芳氧基、醯基、醯氧基、醯基胺基、環烷基及雜環取代視情況經羥基、鹵素、巰基、羧基、烷基、鹵烷基、胺基、硝基、環烷基、芳基或雜環取代。在一特定實施例中，環A¹為芳族環。在一特定實施例中，環A¹具有式IIa或IIb：



IIa

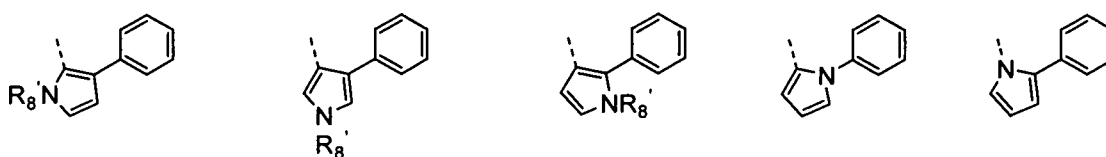


IIb

其中Q'₁為NR₈、O或S；Q'₂、Q'₃、Q'₄、Q'₅、Q'₆、Q'₇及Q'₈獨立地為CR₉或N；其中R₉為H、胺基、羥基、巰基、鹵素、羧基、甲脞基、胍基、烷基、烷氧基、芳基、芳氧基、醯基、醯氧基、醯基胺基、環烷基或雜環；其中各烷基、烷氧基、芳基、芳氧基、醯基、醯氧基、醯基胺基、環烷基及雜環取代視情況經羥基、鹵素、巰基、羧基、烷基、鹵烷基、胺基、硝基、環烷基、芳基或雜環取代；R₈為H、烷基、醯基、芳基、環烷基或雜環；其中各烷基、芳基、環烷基及雜環視情況經羥基、鹵素、巰基、羧基、烷基、鹵烷基、胺基、硝基、環烷基、芳基或雜環取代；且Q'₉為CH或N。在一特定實施例中，環A¹為式IIa之基團。在一特定實施例中，環A¹為式IIa之基團，其中Q'₄為CR₉，其中R₉為視情況如上文所述經取代之芳基或雜芳基。在一特定實施例中，環A¹為式IIa之基團，其中Q'₄為CR₉且R₉為苯基。在一特定實施例中，環A¹為式IIa之基

團，其中 Q'_4 為 CR_9 且 R_9 為苯基且 Q'_3 為 CH 或 CF 。在另一實施例中，環 A^1 為式 IIa 之基團，其中 Q'_4 為 CR_9 且 R_9 為吡啶-2-基。在另一實施例中，環 A^1 為式 IIa 之基團，其中 Q'_4 為 CR_9 ， R_9 為吡啶-2-基且 Q'_3 為 $C-Me$ 。

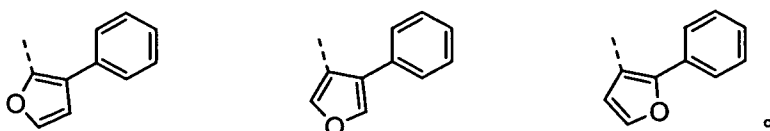
在另一實施例中，根據 IIa 或 IIb 之環 A^1 為視情況經烷基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環或雜環-烷基取代之吡咯環，該雜環-烷基視情況經鹵素、羥基、巰基、羧基、烷基、鹵烷基、胺基、硝基、芳基或雜芳基取代。在一實施例中，環 A^1 係經芳基或雜芳基取代。在一特定實施例中，環 A^1 係選自由下列各物組成之群：



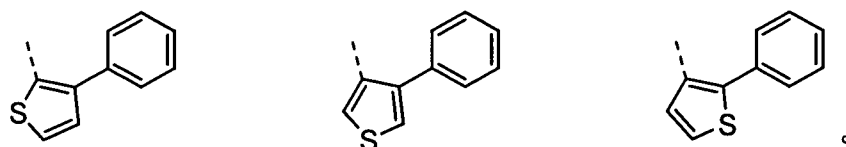
其中 R_8' 為 H 、烷基(例如甲基、乙基或丙基)或醯基(例如乙醯基)。

在一特定實施例中， R_8' 為 H 。

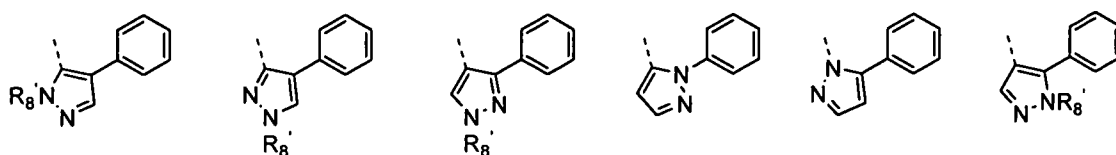
在另一實施例中，環 A^1 為視情況經烷基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環或雜環-烷基取代之呋喃，該雜環-烷基視情況經鹵素、羥基、巰基、羧基、烷基、鹵烷基、胺基、硝基、芳基或雜芳基取代。在一實施例中，環 A^1 係經芳基或雜芳基取代。在一特定實施例中，環 A^1 係選自由下列各物組成之群：



在另一實施例中，環A¹為視情況烷基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環或雜環-烷基取代之噻吩，該雜環-烷基視情況經鹵素、羥基、巰基、羧基、烷基、鹵烷基、胺基、硝基、芳基或雜芳基取代。在一實施例中，環A¹係經芳基或雜芳基取代。在一特定實施例中，環A¹係選自由下列各物組成之群：



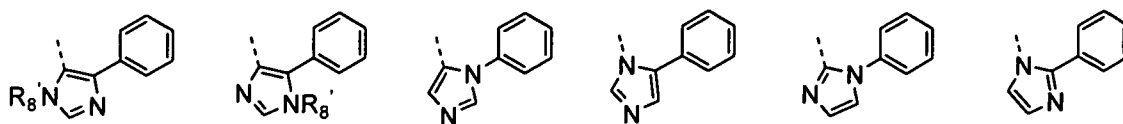
在另一實施例中，環A¹為視情況經烷基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環或雜環-烷基取代之吡唑，該雜環-烷基視情況經鹵素、羥基、巰基、羧基、烷基、鹵烷基、胺基、硝基、芳基或雜芳基取代。在一實施例中，環A¹係經芳基或雜芳基取代。在一特定實施例中，環A¹係選自由下列各物組成之群：



其中R₈'為H、烷基(例如甲基、乙基或丙基)或醯基(例如乙醯基)。在一特定實施例中，R₈'為H。

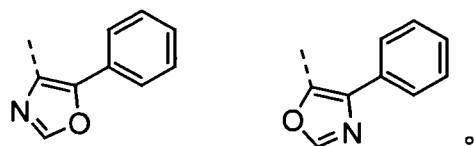
在另一實施例中，環A¹為視情況經烷基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環或雜環-烷基取代之咪唑，該雜環-烷基視情況經鹵素、羥基、巰基、羧基、烷基、鹵烷基、胺基、硝基、芳基或雜芳基取代。在一實施

例中，環A¹係經芳基或雜芳基取代。在一特定實施例中，環A係選自由下列各物組成之群：

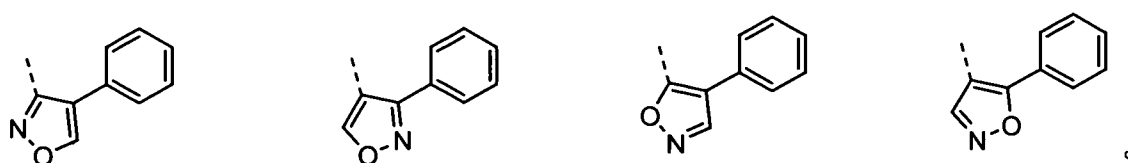


其中R₈'為H、烷基(例如甲基、乙基或丙基)或醯基(例如乙酰基)。在一特定實施例中，R₈'為H。

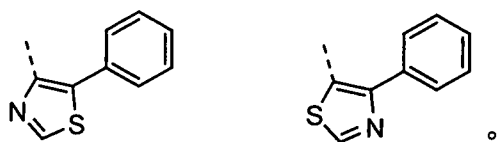
在另一實施例中，環A¹為視情況經烷基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環或雜環-烷基取代之噁唑，該雜環-烷基視情況經鹵素、羥基、巰基、羧基、烷基、鹵烷基、胺基、硝基、芳基或雜芳基取代。在一實施例中，環A¹係經芳基或雜芳基取代。在一特定實施例中，環A¹係選自由下列各物組成之群：



在另一實施例中，環A¹為視情況經烷基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環或雜環-烷基取代之異噁唑，該雜環-烷基視情況經鹵素、羥基、巰基、羧基、烷基、鹵烷基、胺基、硝基、芳基或雜芳基取代。在一實施例中，環A¹係經芳基或雜芳基取代。在一特定實施例中，環A¹係選自由下列各物組成之群：



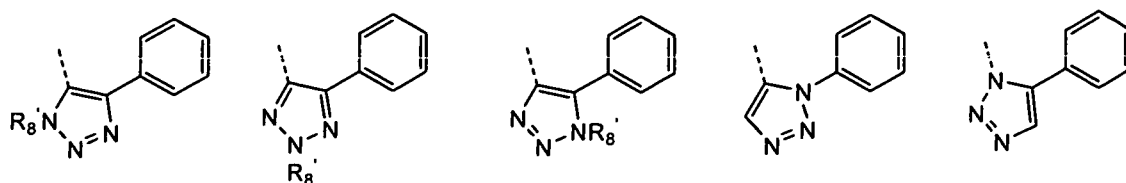
在另一實施例中，環A¹為視情況經烷基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環或雜環-烷基取代之噻唑，該雜環-烷基視情況經鹵素、羥基、巰基、羧基、烷基、鹵烷基、胺基、硝基、芳基或雜芳基取代。在一實施例中，環A¹係經芳基或雜芳基取代。在一特定實施例中，環A¹係選自由下列各物組成之群：



在另一實施例中，環A¹為視情況經烷基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環或雜環-烷基取代之異噻唑，該雜環-烷基視情況經鹵素、羥基、巰基、羧基、烷基、鹵烷基、胺基、硝基、芳基或雜芳基取代。在一實施例中，環A¹係經芳基或雜芳基取代。在一特定實施例中，環A¹係選自由下列各物組成之群：

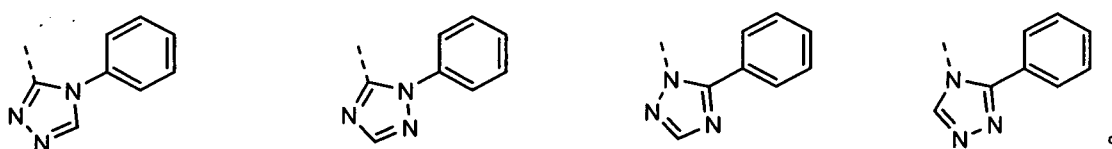


在另一實施例中，環A¹為視情況經烷基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環或雜環-烷基取代之1,2,3-三唑，該雜環-烷基視情況經鹵素、羥基、巰基、羧基、烷基、鹵烷基、胺基、硝基、芳基或雜芳基取代。在一實施例中，環A¹係經芳基或雜芳基取代。在一特定實施例中，環A¹係選自由下列各物組成之群：

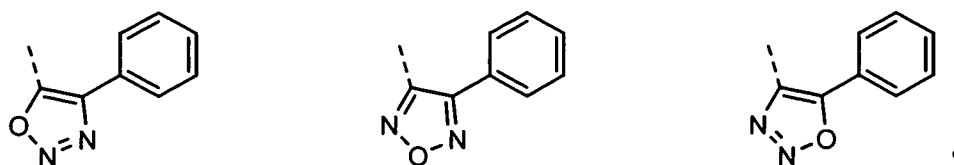


其中 R_8' 為 H、烷基 (例如甲基、乙基或丙基) 或醯基 (例如乙醯基)。在一特定實施例中， R_8' 為 H。

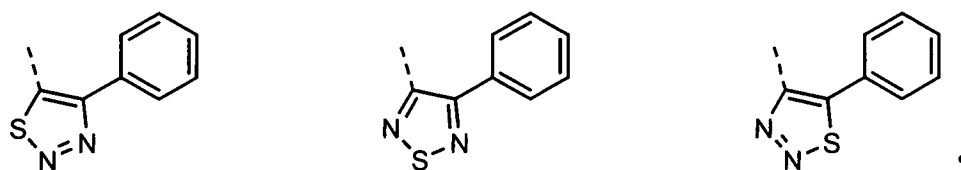
在另一實施例中，環 A^1 為視情況經烷基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環或雜環-烷基取代之 1,2,4-三唑，該雜環-烷基視情況經鹵素、羥基、巰基、羧基、烷基、鹵烷基、胺基、硝基、芳基或雜芳基取代。在一實施例中，環 A^1 係經芳基或雜芳基取代。在一特定實施例中，環 A^1 係選自由下列各物組成之群：



在另一實施例中，環 A^1 為視情況經烷基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環或雜環-烷基取代之噁二唑，該雜環-烷基視情況經鹵素、羥基、巰基、羧基、烷基、鹵烷基、胺基、硝基、芳基或雜芳基取代。在一實施例中，環 A^1 係經芳基或雜芳基取代。在一特定實施例中，環 A^1 係選自由下列各物組成之群：



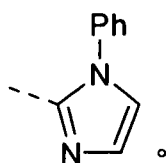
在另一實施例中，環A¹為視情況經烷基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環或雜環-烷基取代之噻二唑，該雜環-烷基視情況經鹵素、羥基、巰基、羧基、烷基、鹵烷基、胺基、硝基、芳基或雜芳基取代。在一實施例中，環A¹係經芳基或雜芳基取代。在一特定實施例中，環A¹係選自由下列各物組成之群：



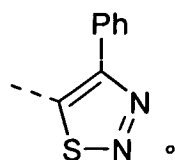
在另一實施例中，環A¹為視情況經烷基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環或雜環-烷基取代之四唑，該雜環-烷基視情況經鹵素、羥基、巰基、羧基、烷基、鹵烷基、胺基、硝基、芳基或雜芳基取代。在一實施例中，環A¹係經芳基或雜芳基取代。在一特定實施例中，環A¹係選自由下列各物組成之群：



在一特定實施例中，環A¹為：

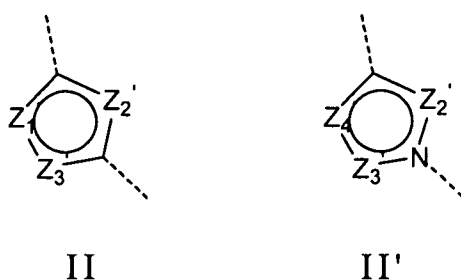


在一特定實施例中，環A¹為：



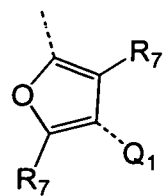
A^2 為併有 1 至 4 個雜原子 N、O 或 S 之 5 員芳族雜環，其經基團 Q_1 取代且視情況進一步經一或多個 R_7 (用於環碳原子處之取代) 及一或多個 R_8 (用於環氮處之取代) 取代。

在一特定實施例中，環 A^2 具有通式 II：

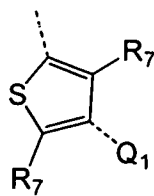


其中 Z_1' 為 NR_8 、O 或 S；且 Z_2' 、 Z_3' 及 Z_4' 各自獨立地為 N 或 CR_7 。基團 Q_1 連接於式 II 及 II' 之環 A^2 的 Z_2' 與 Z_3' 之間的環成員處。在一特定實施例中， Z_1' 為 S。在一特定實施例中， Z_1' 為 O。在另一特定實施例中， Z_1' 為 NR_8' ，其中 R_8' 如本文所定義。在一特定實施例中， Z_1' 為 NR_8 ，其中 R_8 為 H。在另一特定實施例中， Z_1' 為 NR_8 ，其中 R_8 為 Me。在另一實施例中， Z_1' 為 O 或 S，而 Z_2' 為 N 且 Z_3' 為 N 或 CR_7 。在一特定實施例中， Z_1' 為 S，而 Z_2' 為 N 且 Z_3' 為 CR_7 。在一特定實施例中， Z_1' 為 S，而 Z_2' 為 N 且 Z_3' 為 CH。

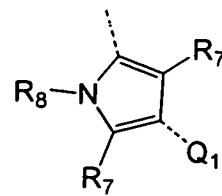
在一特定實施例中，環 A^2 (與 Q_1 一起顯示) 為選自由 IIa¹-IIcc¹ 組成之群的芳族雜環：



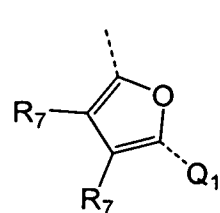
IIa¹



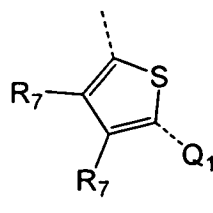
IIb¹



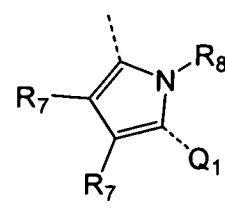
IIc¹



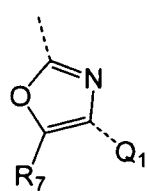
IIc¹



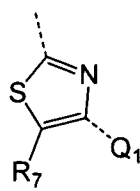
IIId¹



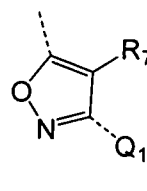
IIe¹



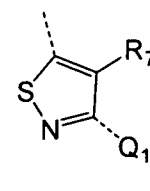
IIIf¹



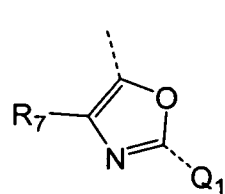
IIg¹



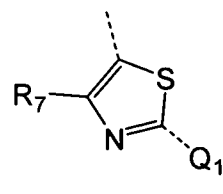
IIh¹



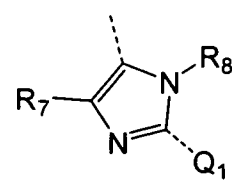
IIi¹



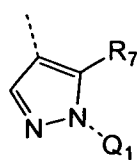
IIj¹



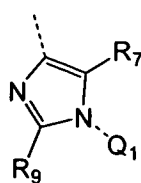
IIk¹



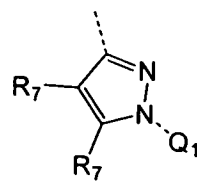
IIl¹



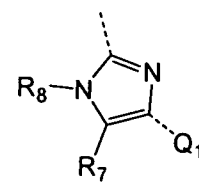
IIm¹



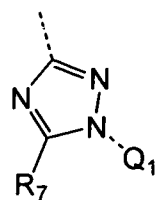
IIIn¹



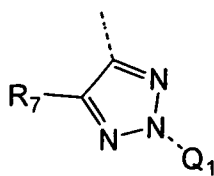
IIo¹



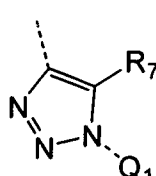
IIp¹



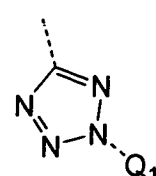
IIq¹



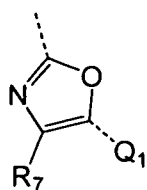
IIr¹



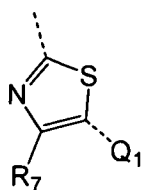
IIst¹



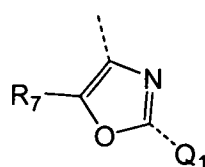
IItt¹



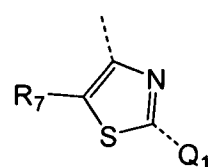
IIu¹



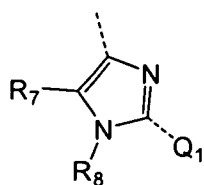
IIv¹



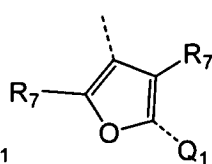
IIX₁



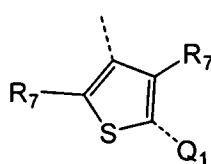
IIy¹



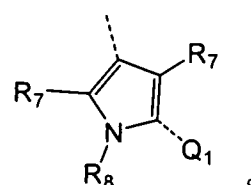
IIz¹



IIaa¹



IIbb¹



IIcc¹

X₁及X₂各自獨立地為O或S。在一特定實施例中，X₁及X₂皆為O。在另一特定實施例中，X₁及X₂皆為S。在另一特定實施例中，X₁為S，而X₂為O。在另一特定實施例中，X₁為O，而X₂為S。

Y為一鍵、(CR₇R₇)_{n'}、O或S。在一實施例中，Y為一鍵、(CR₇R₇)_{n'}、O或S；其中n'為1或2且R₇如本文所定義或為H、鹵素、烷基、芳基、芳烷基、胺基、芳基胺基、烷基胺基、芳烷基胺基、烷氧基、芳氧基或芳烷基氧基。在一特定實施例中，Y為(CHR₇)_{n'}、O或S；其中n'為1或2且R₇為H、鹵素、烷基、芳基、芳烷基、胺基、芳基胺基、烷基

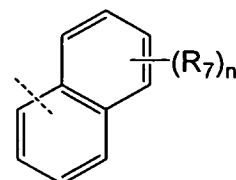
胺基、芳烷基胺基、烷氧基、芳氧基或芳烷氧基。在一特定實施例中，Y為CH₂。在一特定實施例中，n'為1。在一特定實施例中，Y為一鍵。在一特定實施例中，n'為1且Y為CHR₇，其中R₇為芳烷氧基，例如苄氧基。在一特定實施例中，n'為1且Y為CHR₇，其中R₇為F。在一特定實施例中，n'為1且Y為CHR₇，其中R₇為芳烷基胺基，例如苄基胺基。在另一特定實施例中，Y為O。在另一特定實施例中，Y為S。

● Z₁為NR₈、O、S、SO或SO₂；其中R₈如本文所定義。在一實施例中，Z₁為NR₈、O或S。在一實施例中，Z₁為NR₈，其中R₈為H、烷基、芳基或芳烷基。在一特定實施例中，Z₁為NR₈，其中R₈為苄基。在一特定實施例中，Z₁為NR₈，其中R₈為Me。在一特定實施例中，Z₁為NR₈，其中R₈為H。在一特定實施例中，Z₁為O。在一特定實施例中，Z₁為S。

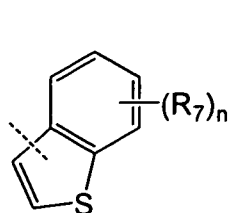
● Z₂、Z₃及Z₄獨立地為CQ₂或N。在一特定實施例中，Z₂為N。在一特定實施例中，Z₃為N。在一特定實施例中，Z₄為N。在一實施例中，Z₂、Z₃及Z₄為CQ₂。在一實施例中，Z₂為N，Z₃為CQ₂且Z₄為CQ₂。在一實施例中，Z₂為CQ₂，Z₃為N且Z₄為CQ₂。在一實施例中，Z₂為CQ₂，Z₃為CQ₂且Z₄為N。在一實施例中，Z₂為N，Z₃為CQ₂且Z₄為N。

Q₁及Q₂獨立地為H、烷基、碳環、雜環；其中烷基之一或多個CH₂或CH基團視情況經-O-、-S-、-S(O)-、S(O)₂-、-N(R₈)-、-C(O)-、-C(O)-NR₈-、-NR₈-C(O)-、-SO₂-NR₈-、-NR₈-SO₂-、-NR₈-C(O)-NR₈-、-NR₈-C(NH)-NR₈-、-NR₈-

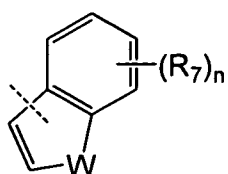
在一特定實施例中， Q_1 及 Q_2 獨立地為選自由III-1至III-16組成之群之碳環或雜環：



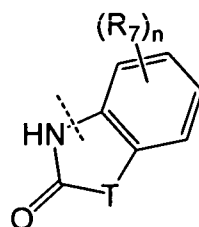
III-4



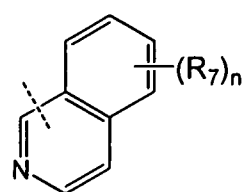
III-5



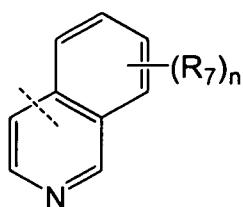
III-6



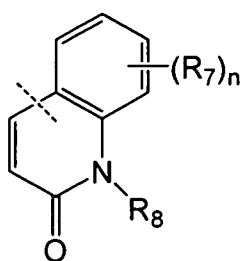
III-7



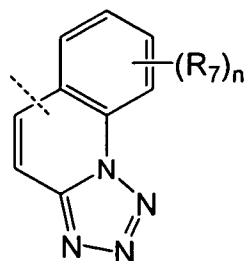
III-8



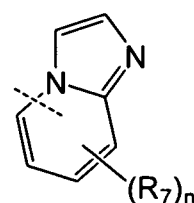
III-9



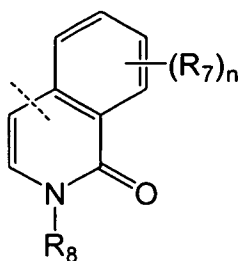
III-10



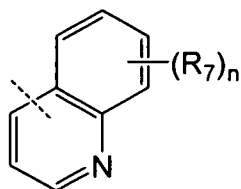
III-11



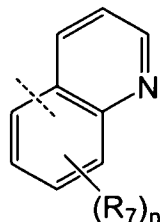
III-12



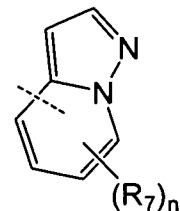
III-13



III-14



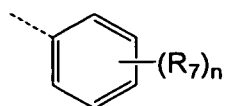
III-15



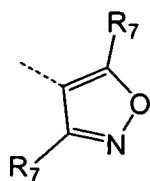
III-16

其中 n 為 1-4，例如 1-3，例如 1-2，例如 1； T 為 O 、 S 、 NR_8 或 CR_7R_7 ； W 為 O 、 NR_8 或 CR_7R_7 ；且 R_7 及 R_8 如本文所定義。

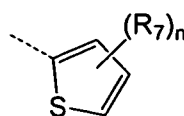
在一特定實施例中， Q_1 及 Q_2 獨立地為選自由 IIIa 至 IIIs 組成之群之碳環或雜環：



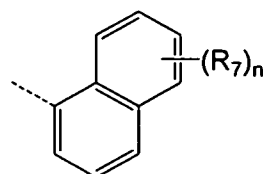
IIIa



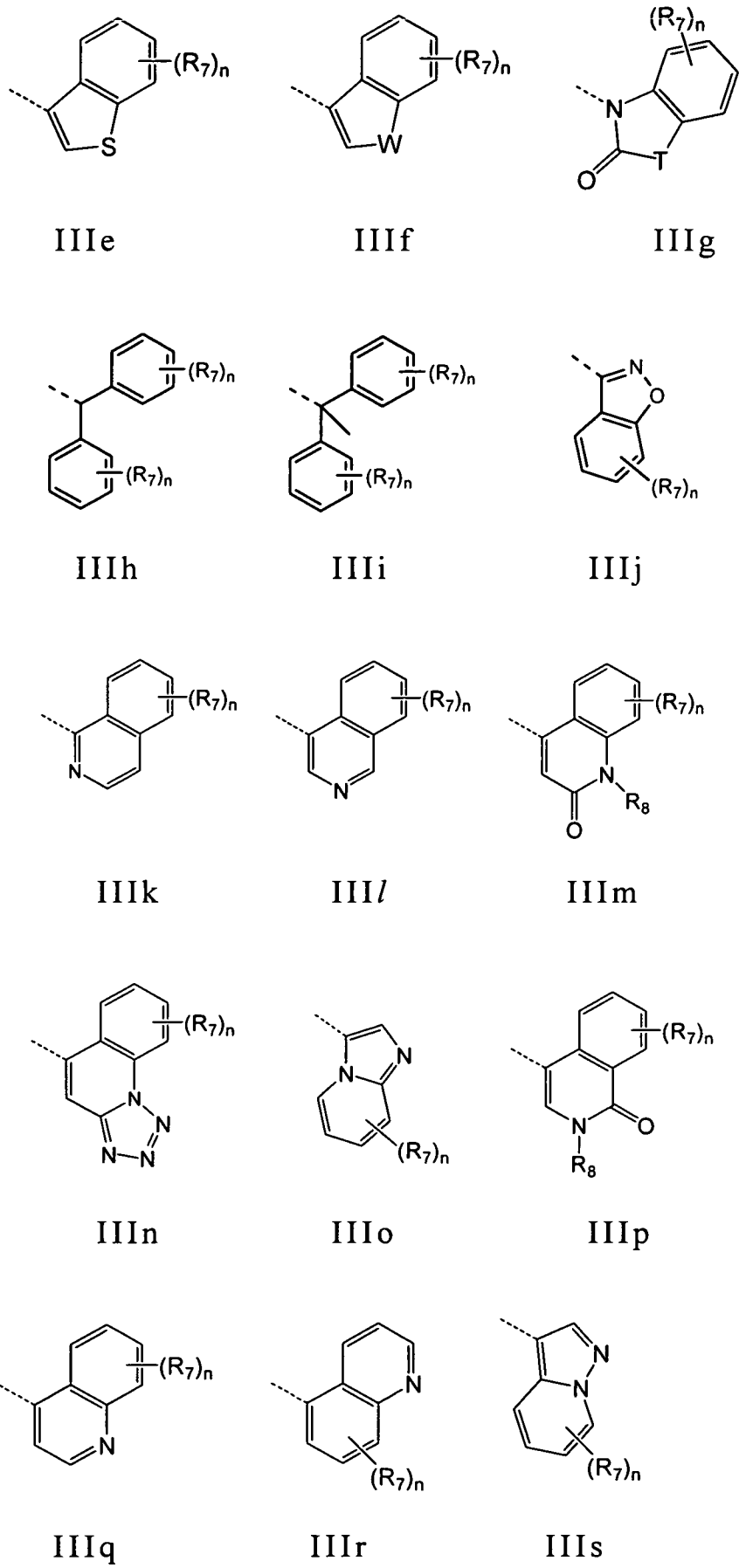
IIIb



IIIc



IIIId



其中 n 為 1-4，例如 1-3，例如 1-2，例如 1； T 為 O 、 S 、 NR_8 或 CR_7R_7 ； W 為 O 、 NR_8 或 CR_7R_7 ；且 R_7 及 R_8 如本文所定義。在一特定實施例中， Q_1 及 Q_2 獨立地為 IIIa-IIIi 中之任一者，其中 R_8 為 H 且 R_7 係選自由 H 、 F 、 Cl 、 Me 、甲氧基、羥基乙氧基、甲氧基乙氧基、乙醯氧基乙氧基、甲基磺醯基、甲基磺醯基甲基、苯基及嗎啉-4-基組成之群。在另一特定實施例中， Q_1 及 Q_2 獨立地為 IIIId。在一特定實施例中， Q_1 及 Q_2 獨立地為 IIIId，其於 4 位置處經 R_7 取代。在另一特定實施例中， Q_1 及 Q_2 獨立地為 IIIId，其於 5 位置處經 R_7 取代。在一特定實施例中， Q_1 及 Q_2 獨立地為 F ， Me ， iPr ，苯基，如下經取代之苯基：經 2- Cl 、3- Cl 、4- Cl 、2- F 、3- F 或 4- F 取代，苄基，吡啶-3-基或吡啶-4-基。

R_1 為 H 、 OH 或烷基；或 R_1 及 R_2 共同形成 5-8 員雜環。在一特定實施例中， R_1 為 H 。在一特定實施例中， R_1 及 R_2 共同形成 6 員環。在一特定實施例中， R_1 及 R_2 共同形成 7 員環。在另一特定實施例中， R_1 及 R_2 共同形成 8 員環。在另一特定實施例中， R_1 及 R_2 共同形成 7 員環，而 Y 為 S 。在另一特定實施例中， R_1 為 H ，而 Y 為 CH_2 。在另一特定實施例中， R_1 為 H ，而 Y 為 S 。在另一特定實施例中， R_1 為 H ，而 Y 為 O 。

R_2 為烷基、碳環、碳環基烷基、雜環或雜環基烷基，各者視情況經鹵素、羥基、側氧基、硫酮、巰基、羧基、烷基、鹵烷基、烷氧基、烷硫基、醯基、羥基醯基、烷氧基醯基、磺醯基、胺基及硝基取代。在一特定實施例中， R_2

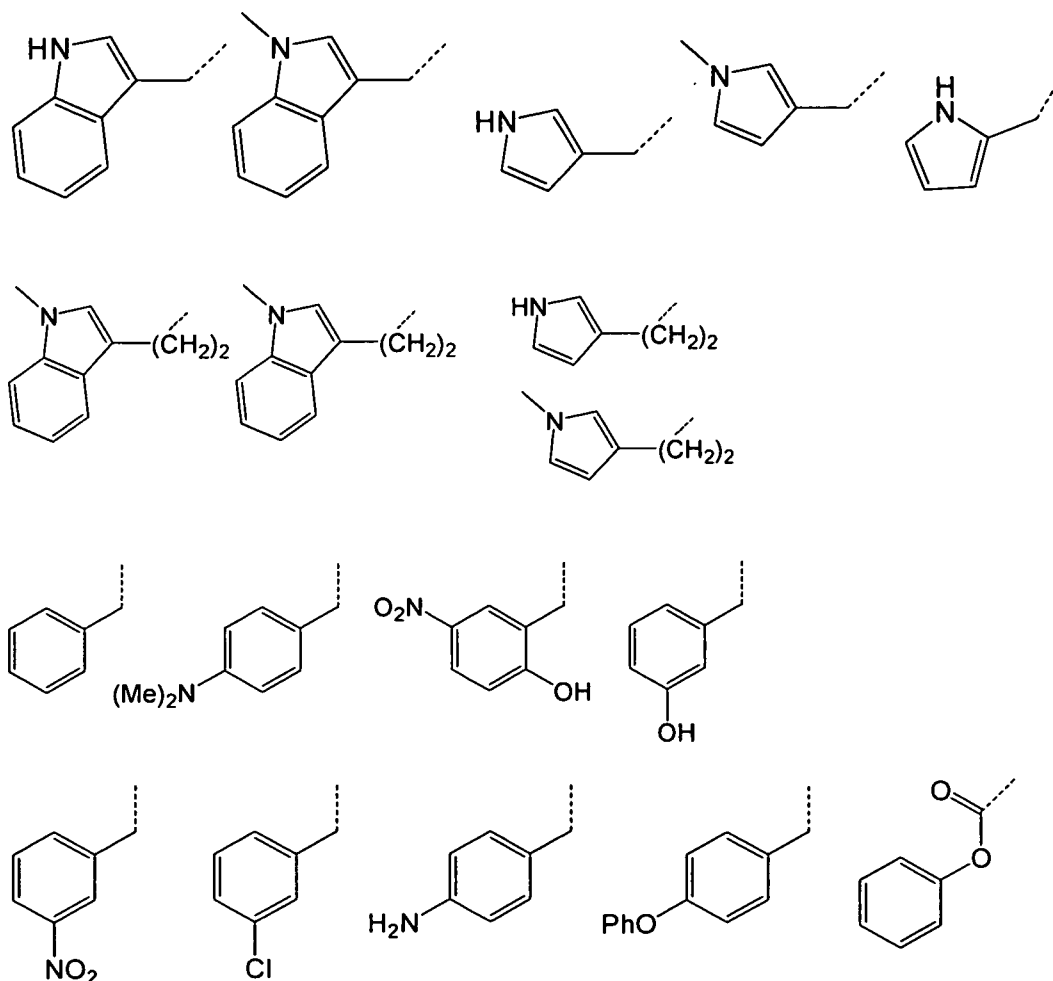
為烷基、碳環、碳環基烷基、雜環或雜環基烷基，各者視情況經鹵素、羥基、側氧基、巰基、硫酮、羧基、烷基、鹵烷基、烷氧基、烷硫基、醯基、羥基醯基、甲氧基醯基、磺醯基、胺基及硝基取代。在一實施例中， R_2 為烷基、碳環、碳環基烷基、雜環或雜環基烷基，各者視情況經鹵素、羥基、巰基、羧基、烷基、烷氧基、胺基及硝基取代。在一特定實施例中， R_2 為烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環或雜環基烷基。在一特定實施例中， R_2 為烷基、環烷基或雜環。在一特定實施例中， R_2 係選自由下列各基組成之群：第三丁基、異丙基、環己基、四氫吡喃-4-基、N-甲基磺醯基吡啶-4-基、四氫硫吡喃-4-基、四氫硫吡喃-4-基(其中S呈氧化形式SO或SO₂)、環己-4-酮、4-羥基環己烷、4-羥基-4-甲基環己烷、1-甲基-四氫吡喃-4-基、2-羥基丙-2-基、丁-2-基、噻吩-3-基、吡啶-4-基、N-乙醯基吡啶-4-基、N-羥基乙基吡啶-4-基、N-(2-羥基乙醯基)吡啶-4-基、N-(2-甲氧基乙醯基)吡啶-4-基、吡啶-3-基、苯基及1-羥基乙-1-基。在本發明之一實施例中， R_2 為第三丁基、異丙基、環己基、環戊基、苯基或四氫吡喃-4-基。在一特定實施例中， R_2 為苯基。在一特定實施例中， R_2 為環己基。在另一實施例中， R_2 為四氫吡喃-4-基。在另一特定實施例中， R_2 為異丙基(亦即顯胺酸胺基酸側鏈)。在另一特定實施例中， R_2 為第三丁基。在一特定實施例中， R_2 經取向以便所包含之胺基酸或胺基酸類似物呈L構型。

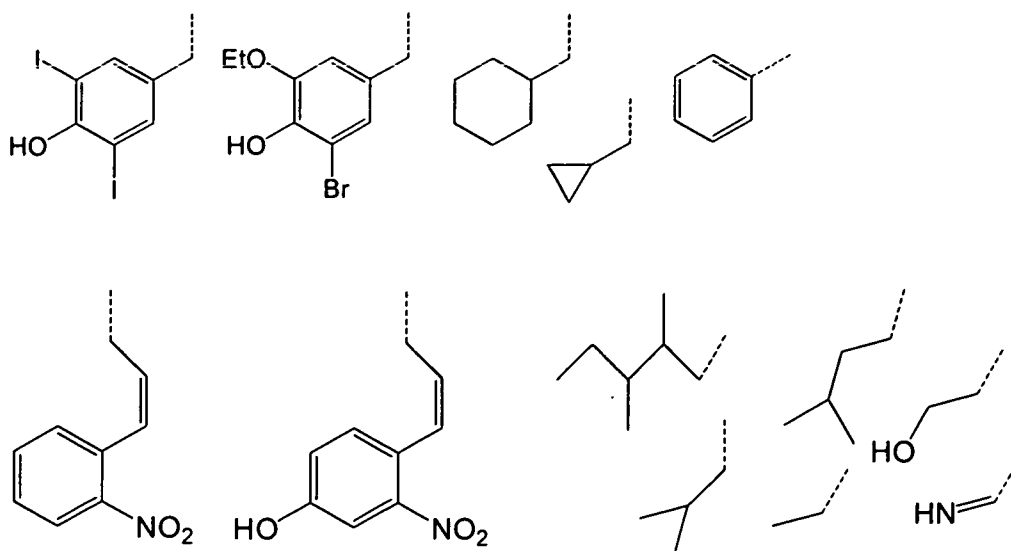
R_3 為 H 或視情況經鹵素或羥基取代之烷基；或 R_3 及 R_4 共同形成 3-6 雜環。在一實施例中， R_3 為 H 或烷基；或 R_3 及 R_4 共同形成 3-6 雜環。在一實施例中， R_3 為 H 或甲基、乙基、丙基或異丙基。在一特定實施例中， R_3 為 H 或甲基。在另一特定實施例中， R_3 為甲基。在另一特定實施例中， R_3 為氟甲基。在另一特定實施例中， R_3 為乙基。在另一特定實施例中， R_3 為羥基乙基。在一特定實施例中， R_3 為氟甲基。在一特定實施例中， R_3 為羥基乙基。在另一實施例中， R_3 經取向以便其所包含之胺基酸或胺基酸類似物呈 L 構型。在一特定實施例中， R_3 及 R_4 連同其所側接之原子一起形成 3-6 雜環。在一特定實施例中， R_3 及 R_4 共同形成吡啶環。在一特定實施例中， R_3 及 R_4 共同形成吡咯環。

R_3' 為 H，或 R_3 及 R_3' 共同形成 3-6 碳環。在一實施例中， R_3' 為 H。在另一實施例中， R_3 及 R_3' 共同形成 3-6 碳環，例如環丙基環。在另一實施例中， R_3 及 R_3' 皆為甲基。

R_4 及 R_4' 獨立地為 H、羥基、胺基、烷基、碳環、碳環烷基、碳環烷氧基、碳環烷氧基羰基、雜環、雜環烷基、雜環烷氧基或雜環烷氧基羰基；其中各烷基、碳環烷基、碳環烷氧基、碳環烷氧基羰基、雜環、雜環烷基、雜環烷氧基及雜環烷氧基羰基視情況經鹵素、羥基、巰基、羧基、烷基、烷氧基、胺基、亞胺基及硝基取代；或 R_4 及 R_4' 共同形成雜環。在一實施例中， R_4 及 R_4' 獨立地為 H、羥基、胺基、烷基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，其中各烷基、芳基、芳烷基、環烷基、環

烷基烷基、雜芳基及雜芳基烷基視情況經鹵素、羥基、巰基、羧基、烷基、烷氧基、胺基及硝基取代；或 R_4 及 R_4' 共同形成雜環。在一特定實施例中， R_4 及 R_4' 共同形成雜環，例如吡啶環或吡咯環。在一特定實施例中， R_4 及 R_4' 皆為H。在另一特定實施例中， R_4 為甲基且 R_4' 為H。在一特定實施例中， R_4 及 R_4' 中之一者為羥基(OH)，而另一者為H。在另一實施例中， R_4 及 R_4' 中之一者為胺基，諸如 NH_2 、 $NHMe$ 及 $NHEt$ ，而另一者為H。在一特定實施例中， R_4' 為H且 R_4 為H、烷基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。在一特定實施例中， R_4 係選自由下列各基組成之群：





R_5 為 H 或烷基。在一特定實施例中， R_5 為 H 或甲基。在一特定實施例中， R_5 為 H。在另一特定實施例中， R_5 為甲基。

R_6 及 R_6' 各自獨立地為 H、烷基、芳基或芳烷基。在一特定實施例中， R_6 為烷基，例如甲基。在另一特定實施例中， R_6 為芳基，例如苯基。在另一特定實施例中， R_6 為芳烷基，例如苄基。在一特定實施例中， R_6 及 R_6' 相同，例如皆為烷基，例如皆為甲基。在另一特定實施例中， R_6 為甲基且 R_6' 為 H。

R_7 在每次出現時獨立地為 H、氰基、羥基、巰基、鹵素、硝基、羧基、甲脒基、胍基、烷基、碳環、雜環或 -U-V；其中 U 為 -O-、-S-、-S(O)-、S(O)₂-、-N(R₈)-、-C(O)-、-C(O)-NR₈-、-NR₈-C(O)-、-SO₂-NR₈-、-NR₈-SO₂-、-NR₈-C(O)-NR₈-、-NR₈-C(NH)-NR₈-、-NR₈-C(NH)-、-C(O)-O- 或 -O-C(O)- 且 V 為烷基、碳環或雜環；且其中烷基之一或多個 CH₂ 或 CH 基團視情況經 -O-、-S-、-S(O)-、

$S(O)_2$ 、 $-N(R_8)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR_8-$ 、 $-NR_8-C(O)-$ 、 $-SO_2-NR_8-$ 、 $-NR_8-SO_2-$ 、 $-NR_8-C(O)-NR_8-$ 、 $-NR_8-C(NH)-NR_8-$ 、 $-NR_8-C(NH)-$ 、 $-C(O)-O-$ 或 $-O-C(O)-$ 置換；且烷基、碳環及雜環視情況經羥基、烷氧基、鹼基、鹵素、巰基、側氧基、羧基、鹼基、經鹵基取代之烷基、胺基、氰基、硝基、甲脒基、胍基、視情況經取代之碳環或視情況經取代之雜環取代。"視情況經取代之碳環"及"視情況經取代之雜環"之取代基如本文所定義。在一特定實施例中，該等碳環及雜環基團係經羥基、烷基、烷氧基、鹼基、鹵素、巰基、側氧基、羧基、鹼基、經鹵基取代之烷基、胺基、氰基、硝基、甲脒基及胍基取代。在一實施例中， R_7 為H、鹵素、烷基、芳基、芳烷基、胺基、芳基胺基、烷基胺基、芳烷基胺基、烷氧基、芳氧基或芳烷基。

R_8 為H、烷基、碳環或雜環，其中該烷基之一或多個 CH_2 或CH基團視情況經 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $S(O)_2$ 、 $-N(R_8)$ 或 $-C(O)-$ 置換；且該烷基、碳環及雜環視情況經羥基、烷氧基、鹼基、鹵素、巰基、側氧基($=O$)、羧基、鹼基、經鹵基取代之烷基、胺基、氰基、硝基、甲脒基、胍基、視情況經取代之碳環或視情況經取代之雜環取代。"視情況經取代之碳環"及"視情況經取代之雜環"之取代基如本文所定義。在一特定實施例中，該等碳環及雜環基團係經羥基、烷基、烷氧基、鹼基、鹵素、巰基、側氧基、羧基、鹼基、經鹵基取代之烷基、胺基、氰基、硝基、甲脒基及胍基取代。在一特定實施例中， R_8 為H、烷基或鹼基。在

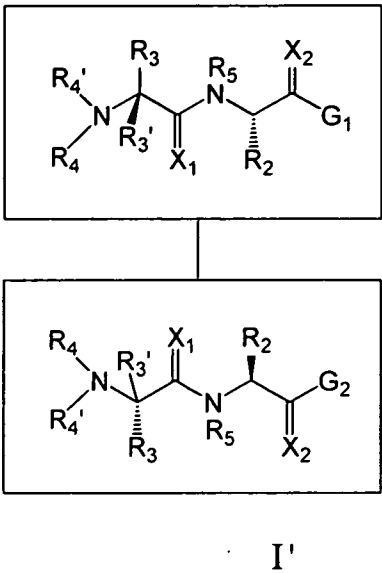
一實施例中， R_8 為甲基。在另一實施例中， R_8 為乙醯基。在一特定實施例中， R_8 為H。在一實施例中， R_7 為H、鹵素、胺基、羥基、羧基、烷基、鹵烷基或芳烷基。在一特定實施例中， R_7 為鹵素，例如Cl或F。在一特定實施例中， R_7 為H。應理解本文中對於 R_7 及 R_8 以及所有其他可變基團所定義之取代服從容許之價數。

$R_{9'}$ 為如本文所定義之 Q_1 或 Q_2 。在一實施例中， $R_{9'}$ 為烷基、碳環、經碳環取代之烷基、雜環或經雜環取代之烷基，其中各者視情況經鹵素、羥基、巰基、羧基、烷基、鹵烷基、烷氧基、烷基磺醯基、胺基、硝基、芳基及雜芳基取代。在一特定實施例中， $R_{9'}$ 為烷基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、雜芳基或雜芳烷基，其中各者視情況經鹵素、羥基、巰基、羧基、烷基、鹵烷基、胺基、硝基、芳基及雜芳基取代。

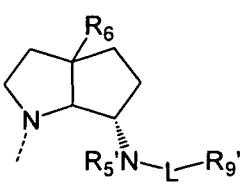
n 為1至4。在一實施例中， n 為1。在一實施例中， n 為2。在一實施例中， n 為3。在一實施例中， n 為4。

本發明之化合物含有一或多個不對稱碳原子。因此，該等化合物可以非對映異構體、對映異構體或其混合物形式存在。化合物之合成可利用外消旋體、非對映異構體或對映異構體作為起始物質或作為中間物。非對映異構化合物可藉由層析或結晶方法來分離。同樣，對映異構混合物可使用相同技術或此項技術中已知之其他技術來分離。不對稱碳原子之每一者可呈R或S構型且此等構型皆在本發明之範疇內。在一特定實施例中，本發明之化合物具有以下式

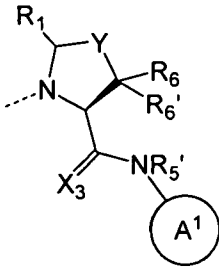
I'-之立體化學構型，其中單體具有相同立體化學取向：



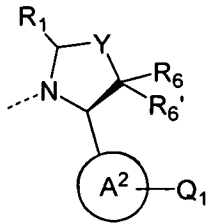
其中 X_1 、 X_2 、 Y 、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Q 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R_5 、 R_6 及 R_6' 如本文所定義且 G_1 及 G_2 獨立地為IVa'、IVb'、IVc'、IVd'或IVe'：



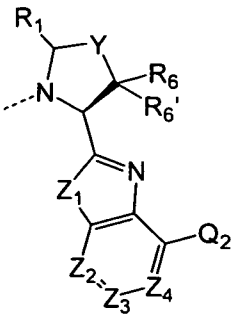
IVa'



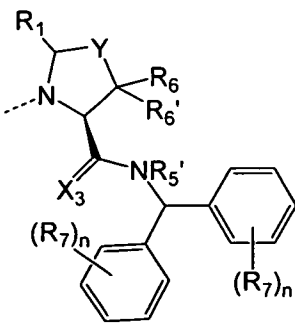
IVb'



IVc'



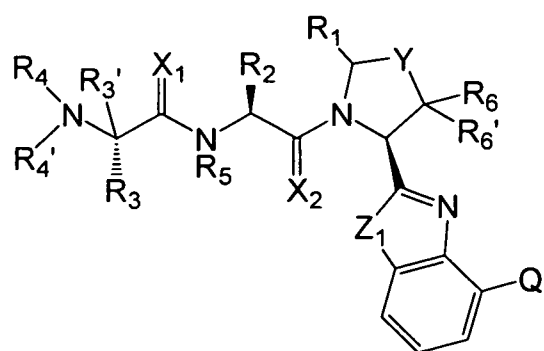
IVd'



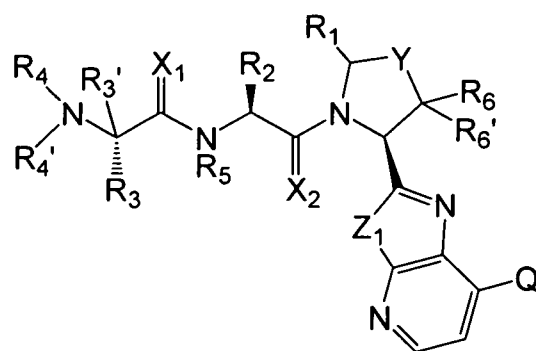
IVe'

其中 A^1 、 A^2 、 L 、 Q_1 、 Q_2 、 X_3 、 Y 、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 R_1 、 R_5' 、 R_6 、 R_6' 、 R_7 、 R_9' 及 n 如本文所述。在一特定實施例中， G_1 及 G_2 為IVa'。在一特定實施例中， G_1 及 G_2 為IVb'。在一特定實施例中， G_1 及 G_2 為IVc'。在一特定實施例中， G_1 及 G_2 為IVd'。在一特定實施例中， G_1 及 G_2 為IVe'。

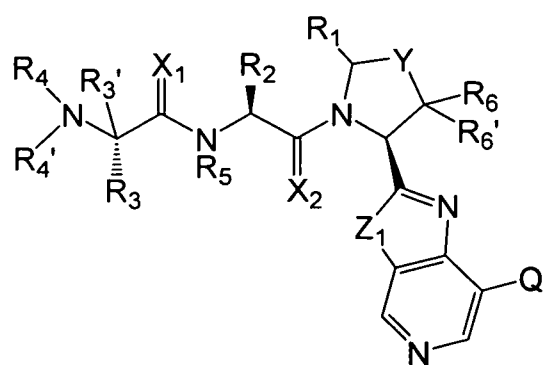
在特定實施例中， G_1 及 G_2 獨立地為II'a-II'e



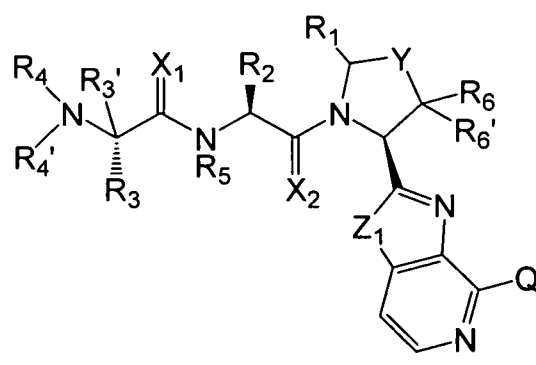
II'a



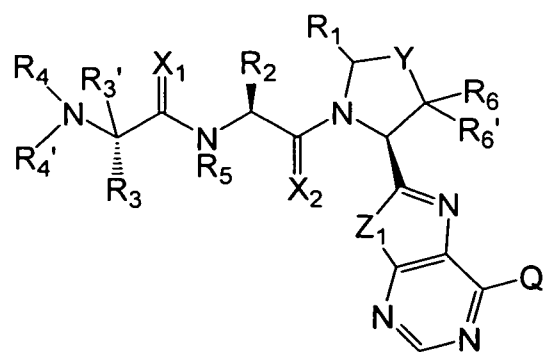
II'b



II'c



II'd

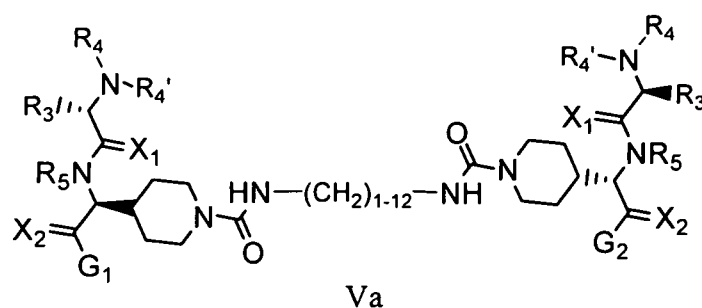
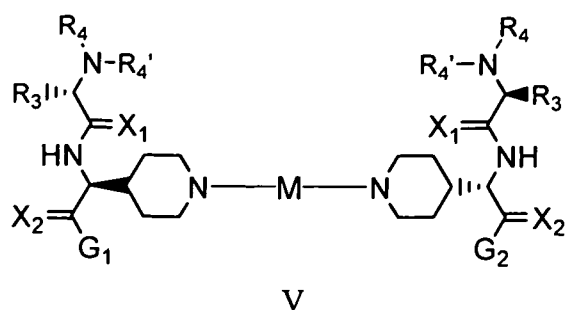


II'e

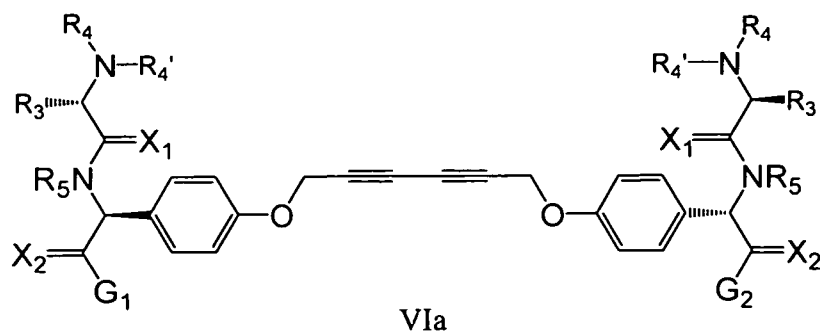
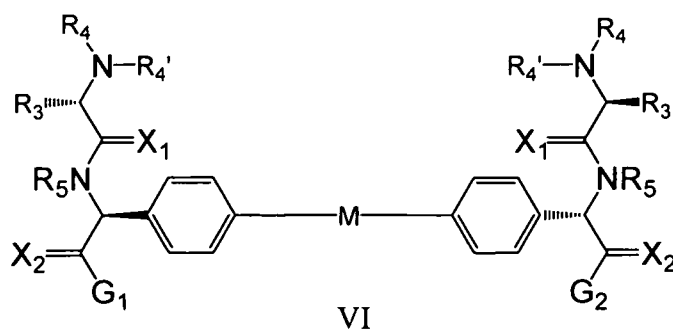
其中 X_1 、 X_2 、 Y 、 Z_1 、 Q 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_4' 、 R_5 、 R_6

及 R_6' 如本文所述。

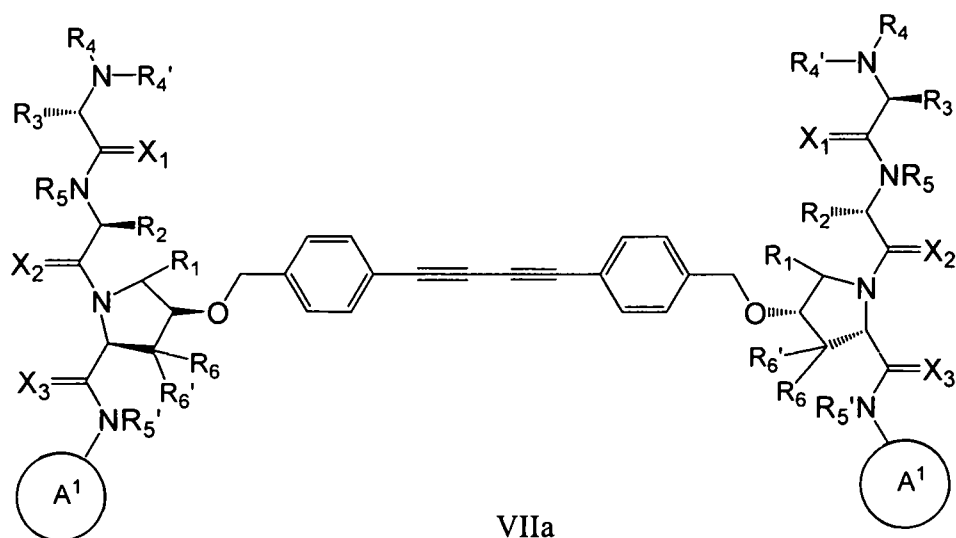
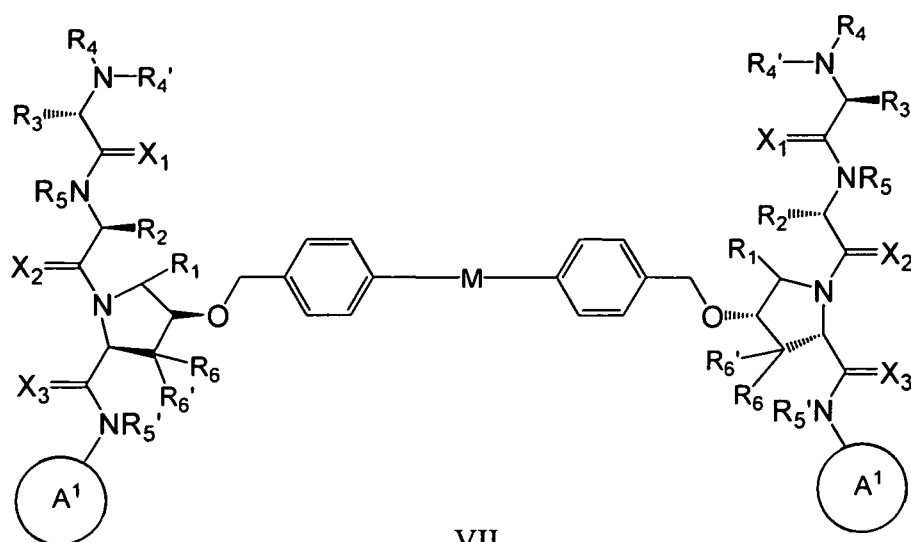
在一特定實施例中，本發明之化合物具有式 V 或 Va



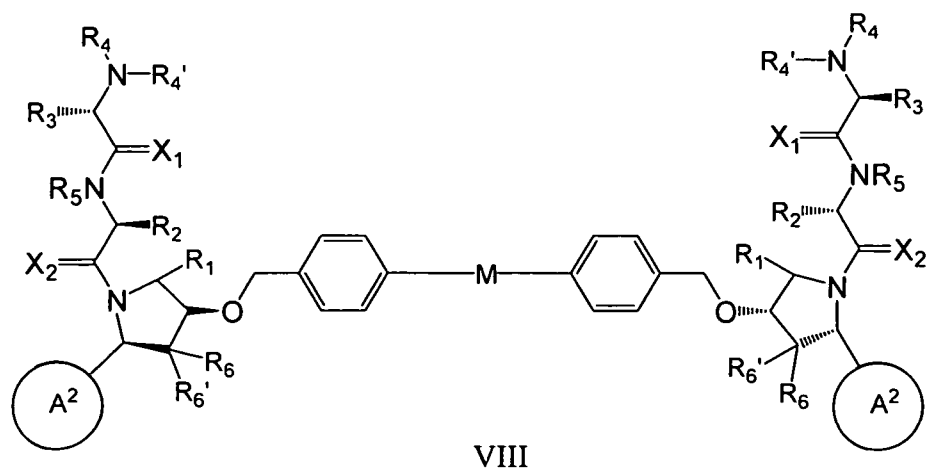
在一特定實施例中，本發明之化合物具有式 VI 或 VIa

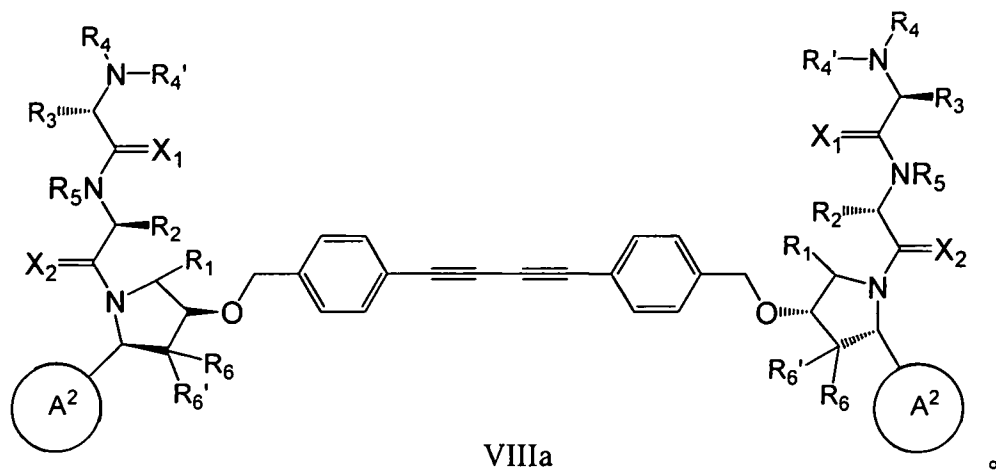


在一特定實施例中，本發明之化合物具有式VII或VIIa

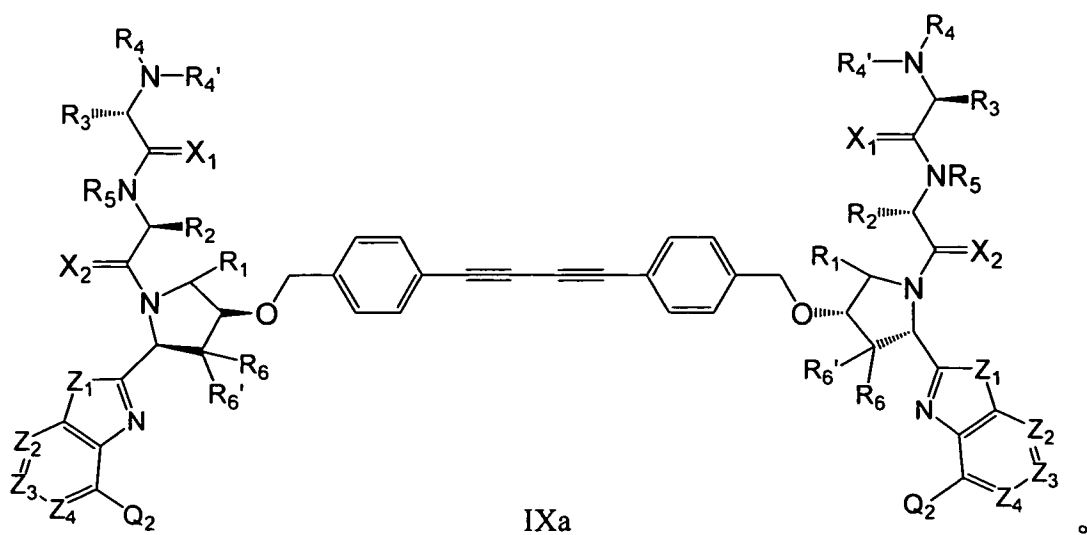
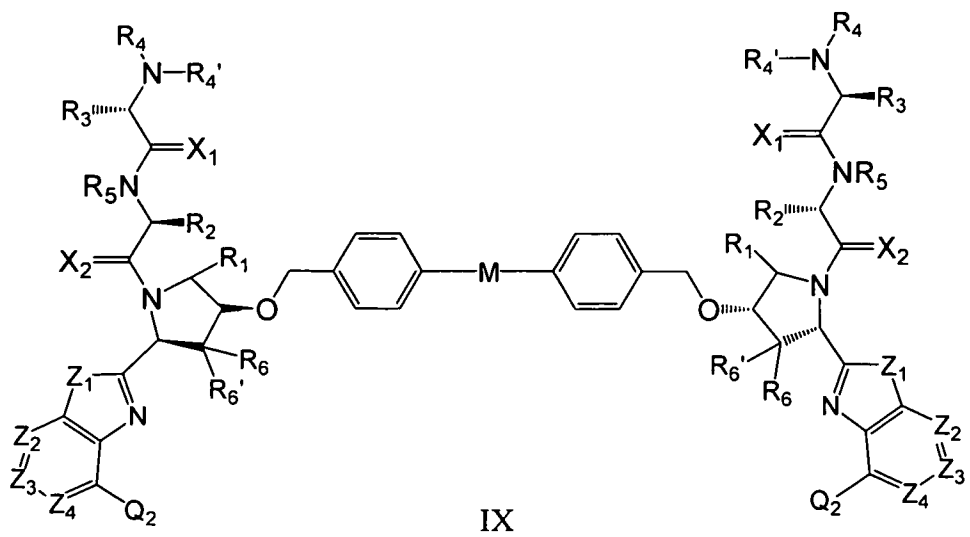


在一特定實施例中，本發明之化合物具有式VIII或VIIIa

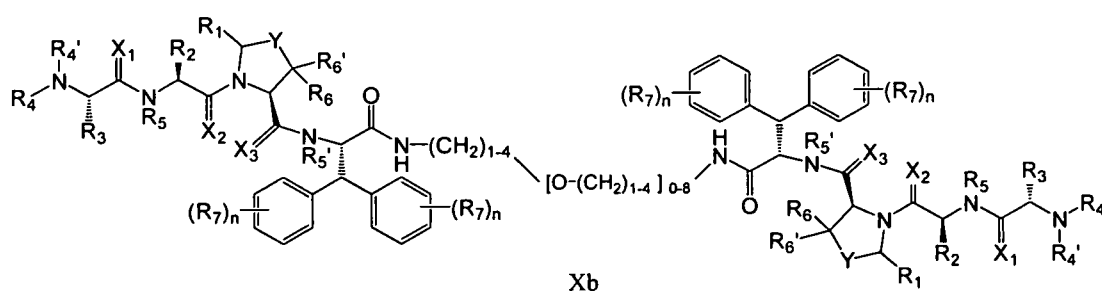
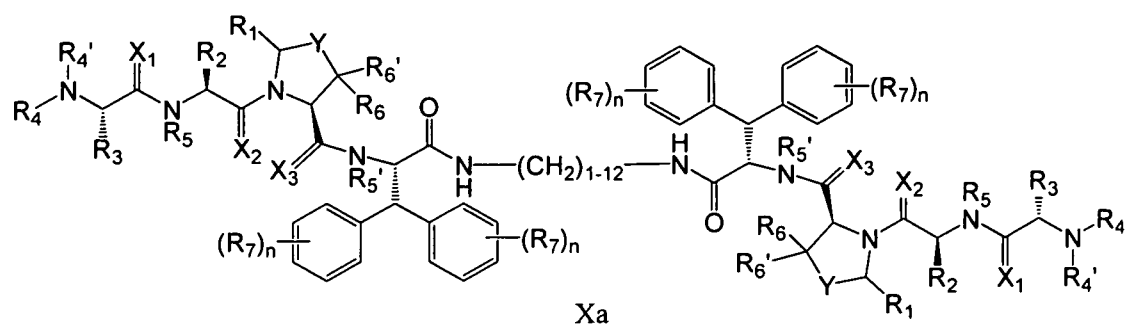
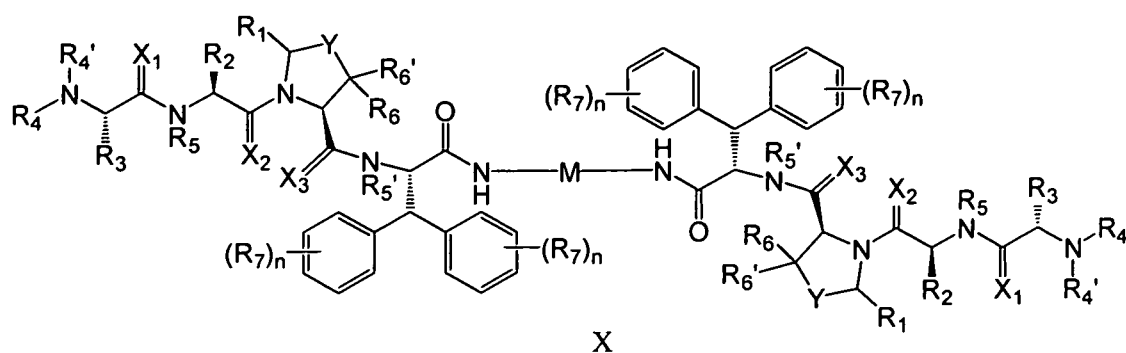




在一特定實施例中，本發明之化合物具有式IX或IXa



在一特定實施例中，本發明之化合物具有式X、Xa或Xb

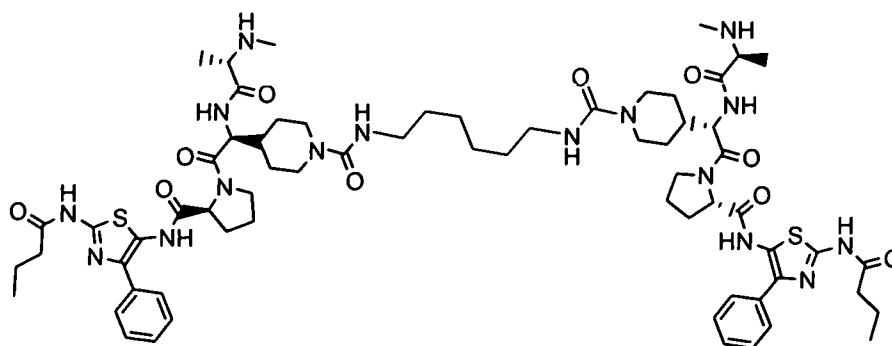


本發明亦涵蓋上述化合物之前藥。適當時，合適之前藥包括已知胺基保護基及羧基保護基，在生理條件下釋放(例如水解)得到母體化合物。特定種類之前藥為其中胺基、甲脒基、胺基伸烷基胺基、亞胺基伸烷基胺基或胍基中之氮原子經羥基(OH)、烷基羰基(-CO-R)、烷氧基羰基(-CO-OR)、鹽氧基烷基-烷氧基羰基(-CO-O-R-O-CO-R)

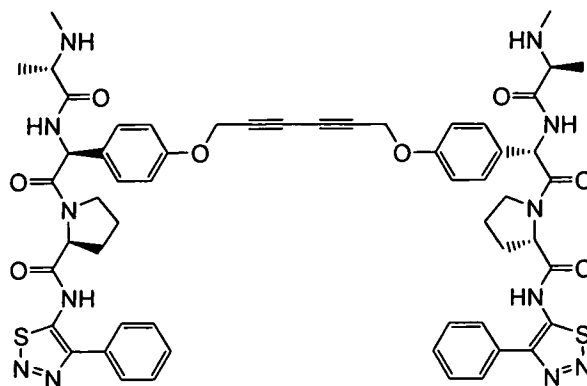
1

CCCC(=O)Nc1nc(C(=O)NC2CCCN2C(=O)[C@H]3CC[C@@H](C(=O)N[C@@H]3C(=O)NCCCNC(=O)N4CC[N+]([O-])CC4)C(=O)N[C@@H]5C[C@H](C)C[C@H]5C(=O)N6CCCN6C(=O)N7C(=O)c8ccccc8n7)c(s1)c2ccccc2n1

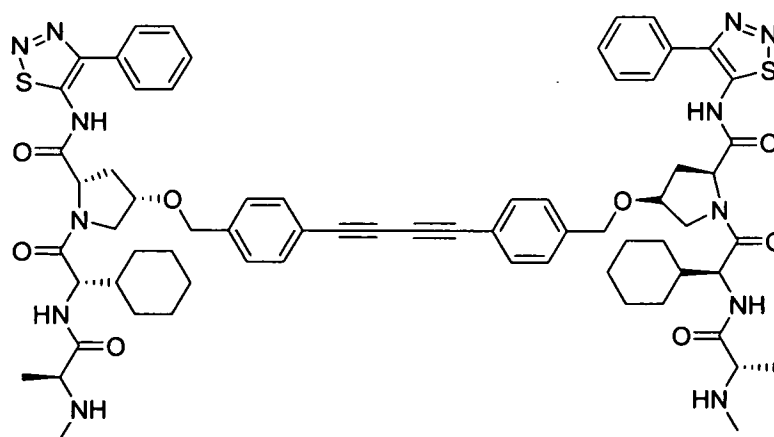
2



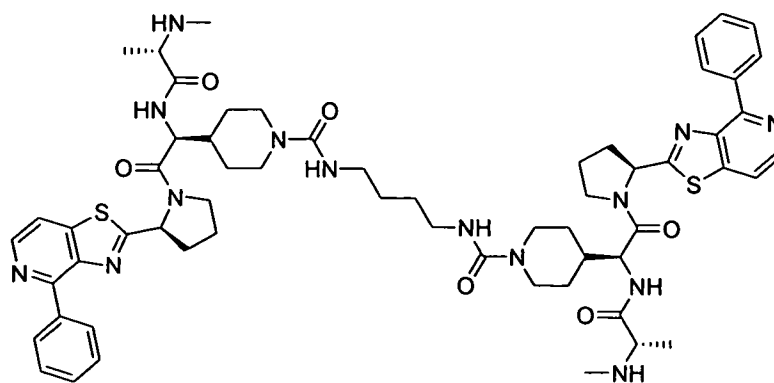
3



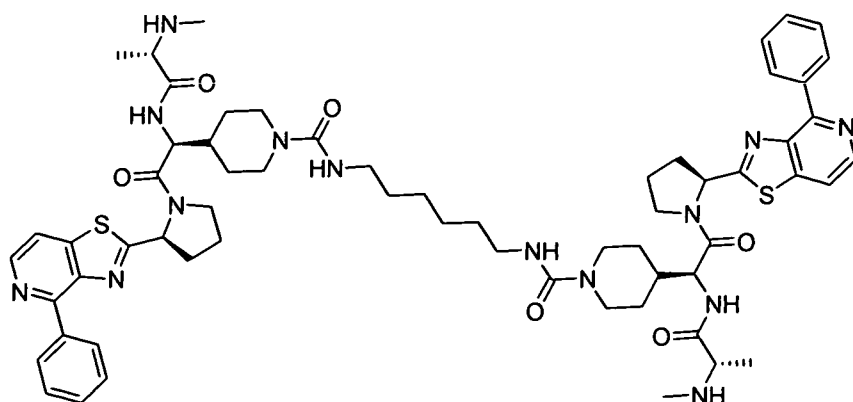
4



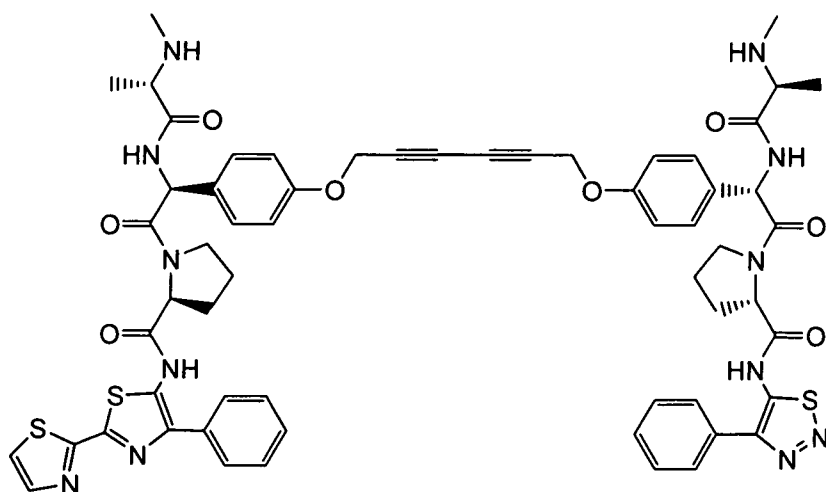
5



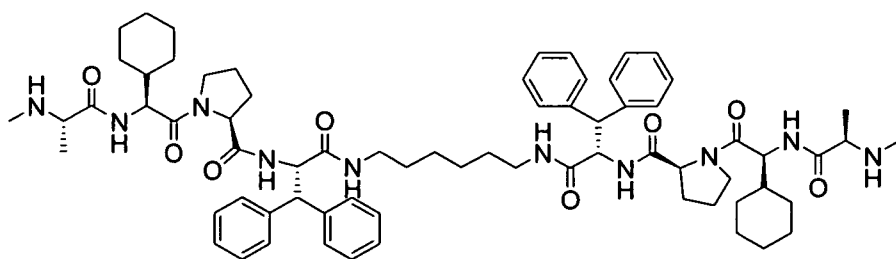
6



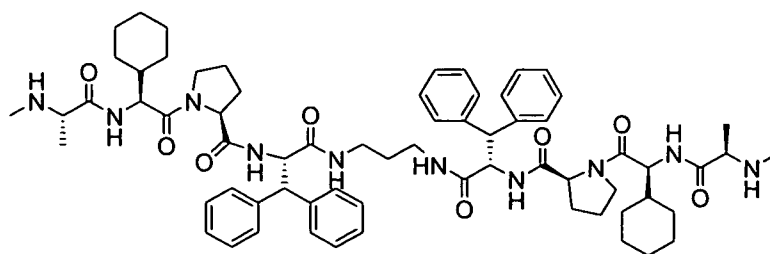
7



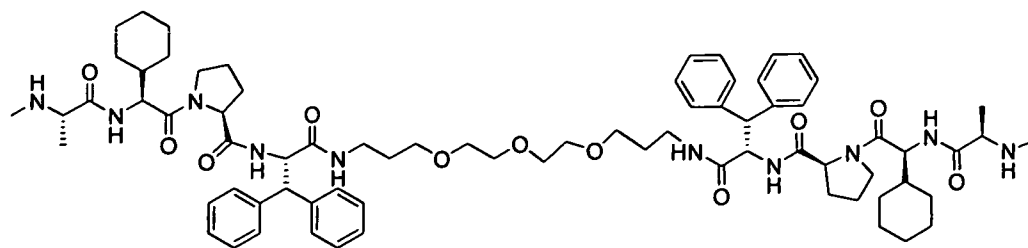
8



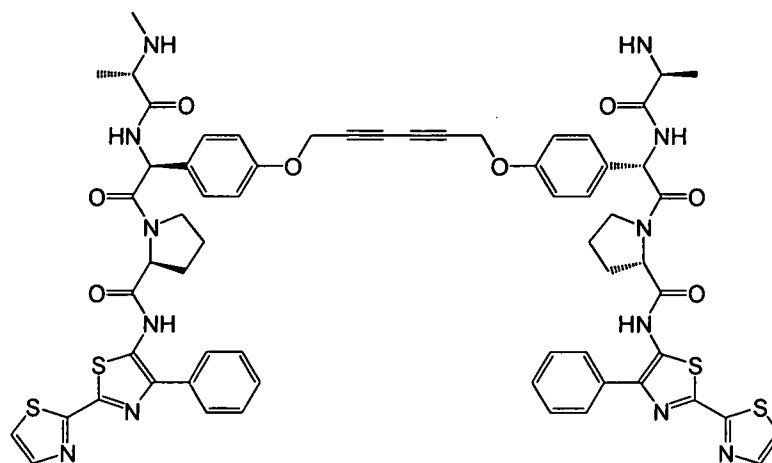
9



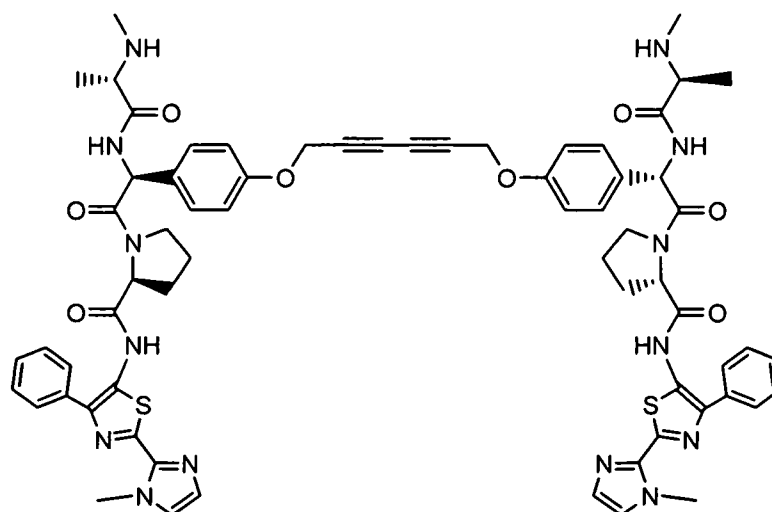
10



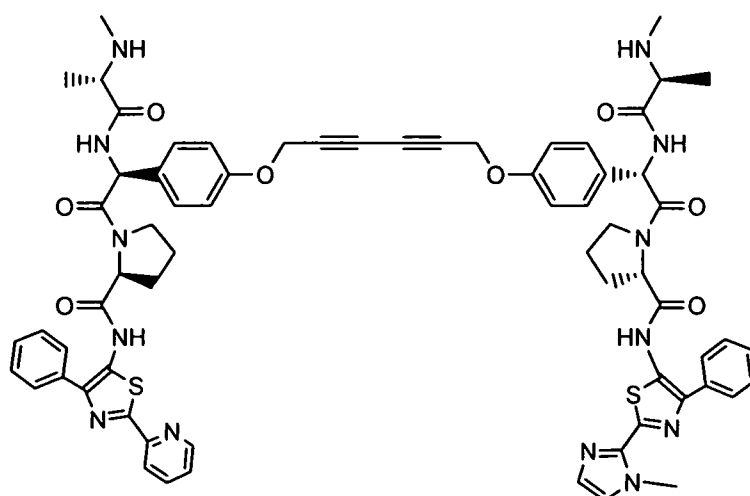
11



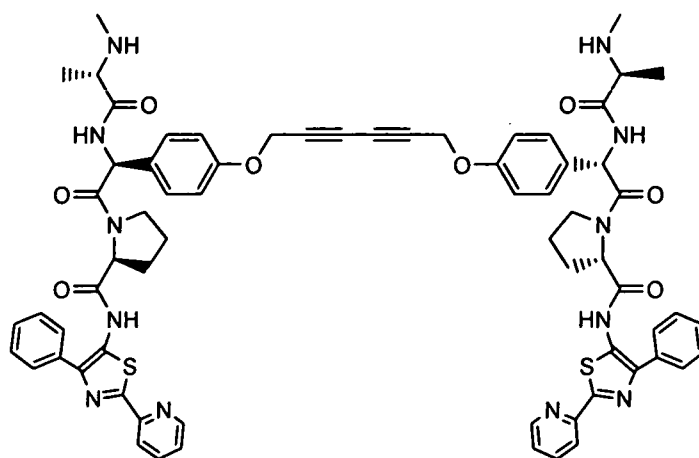
12



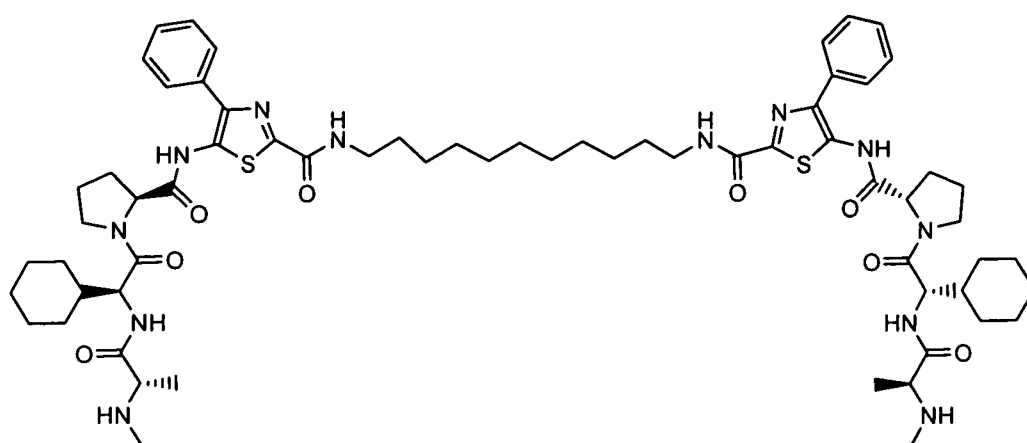
13



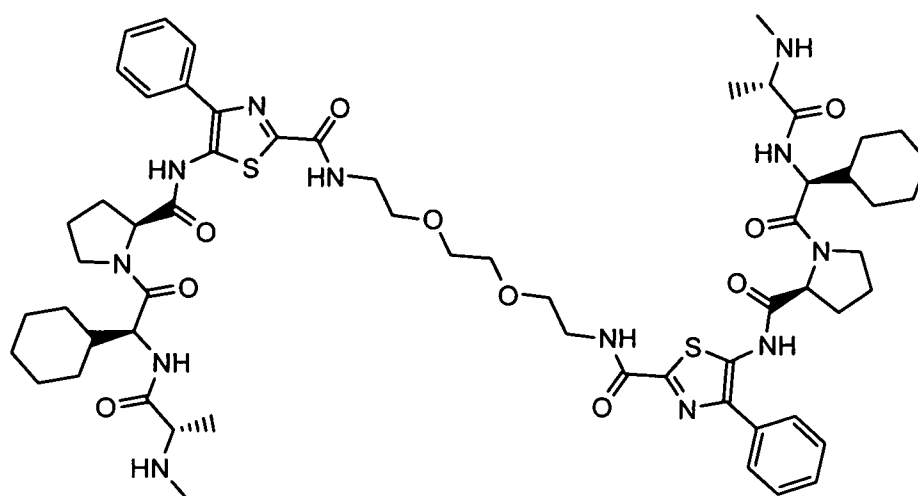
14



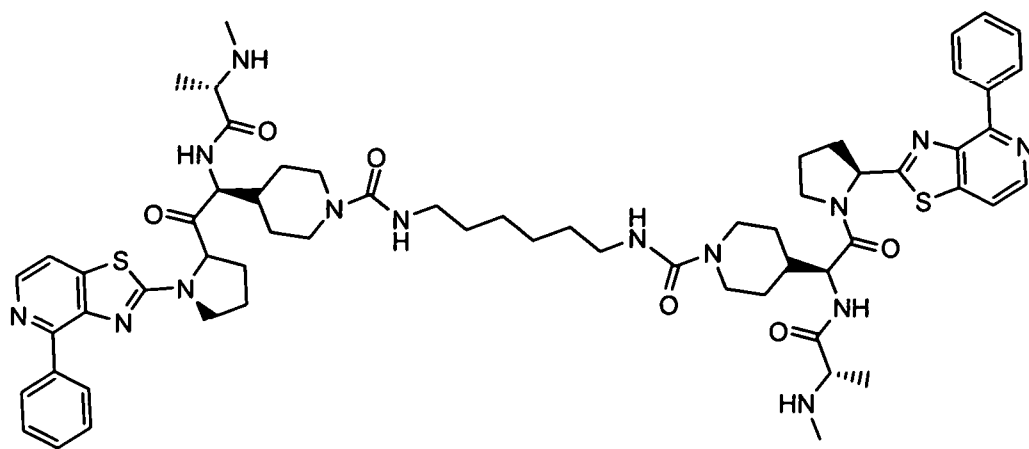
15



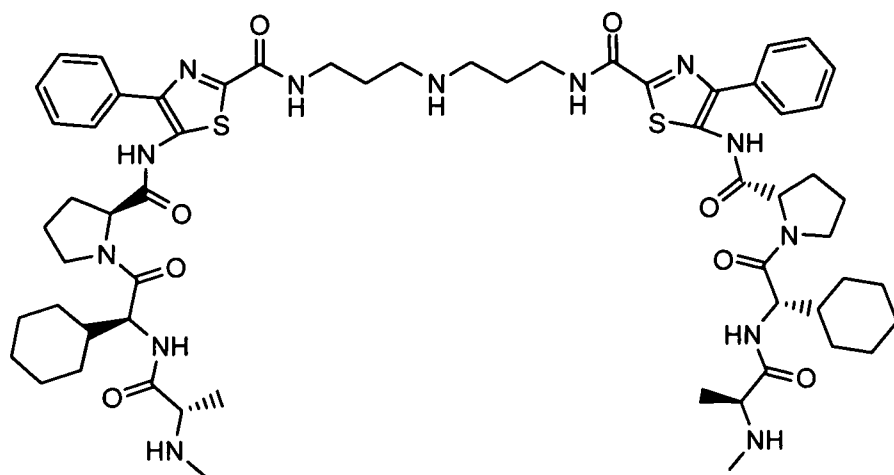
16



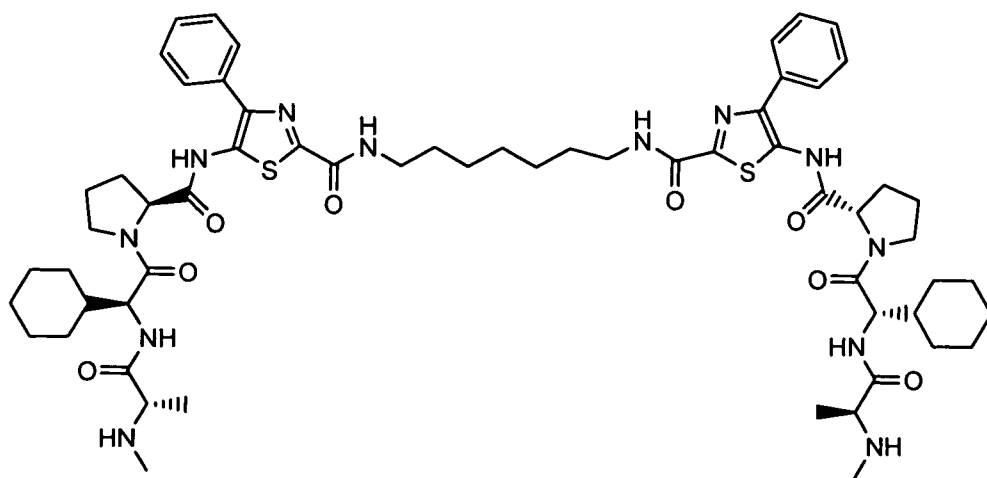
17



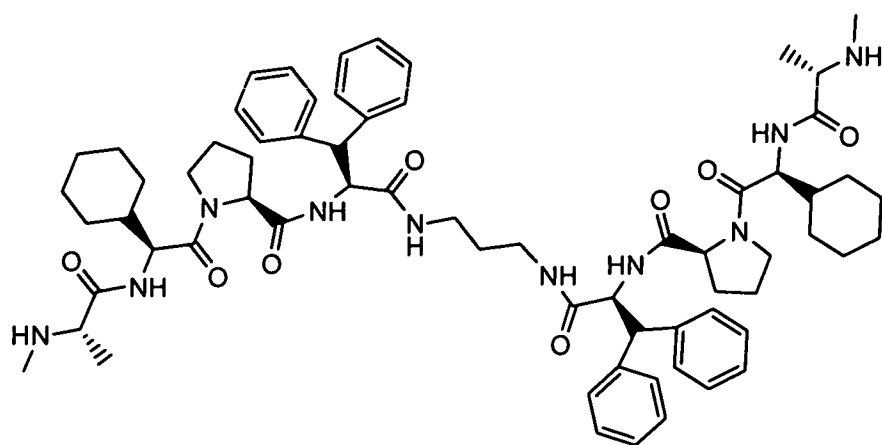
18



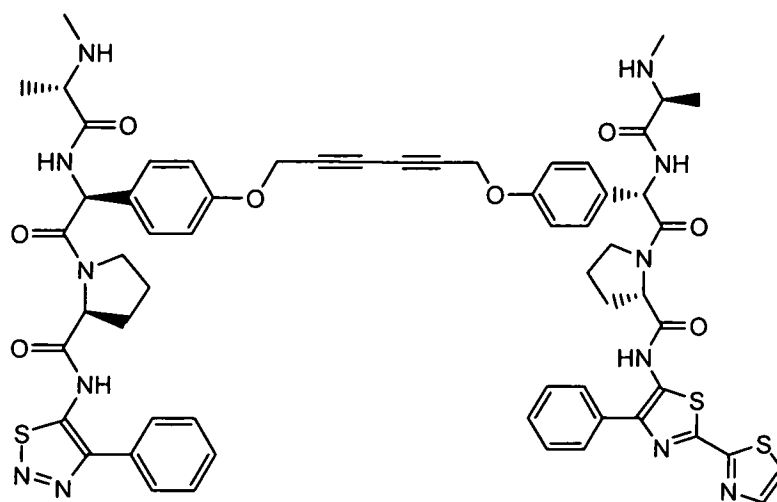
19



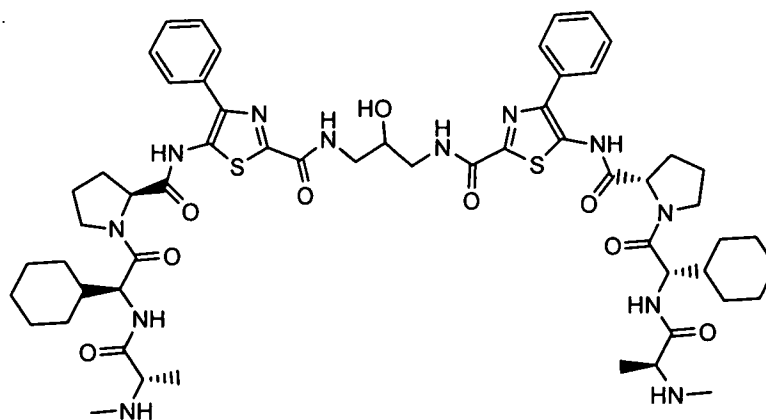
20



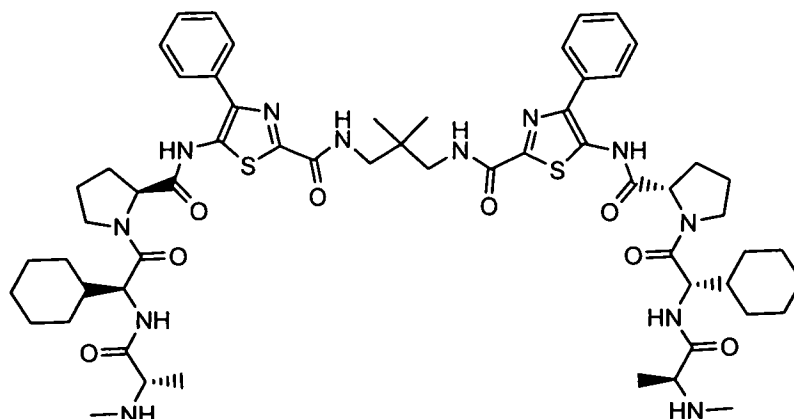
21



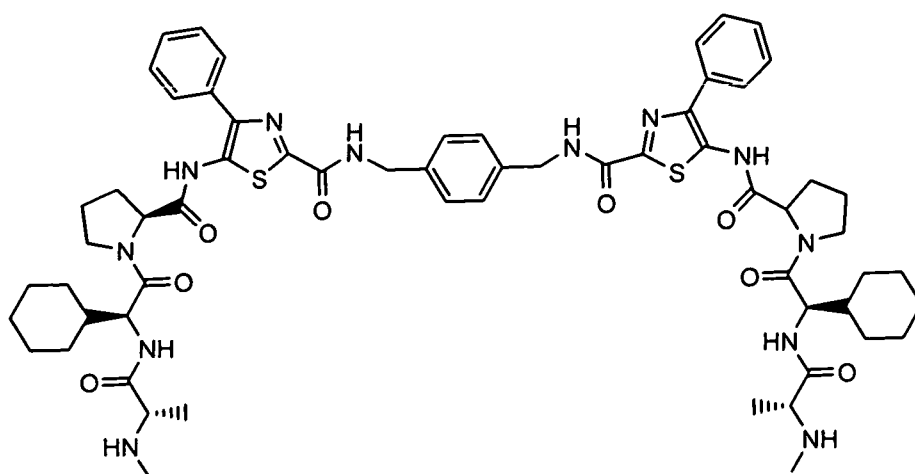
22



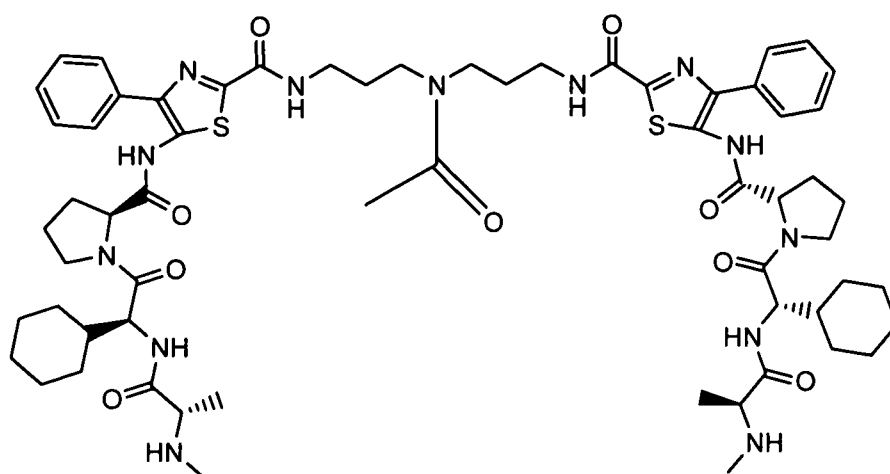
23



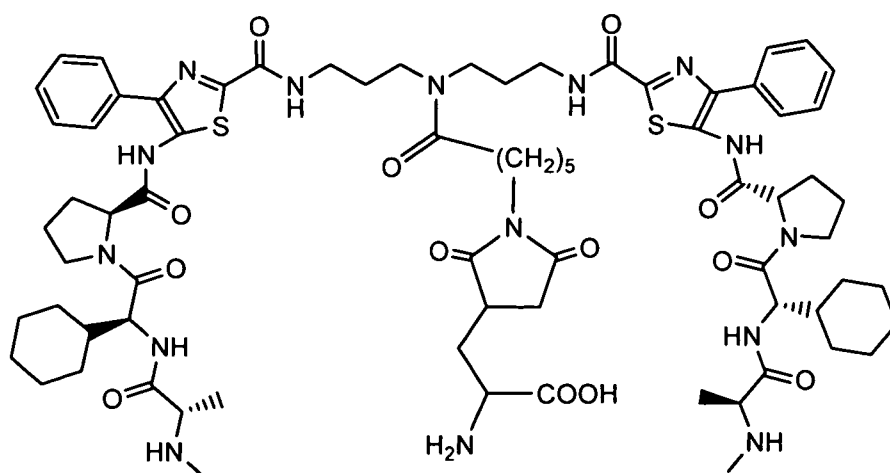
24



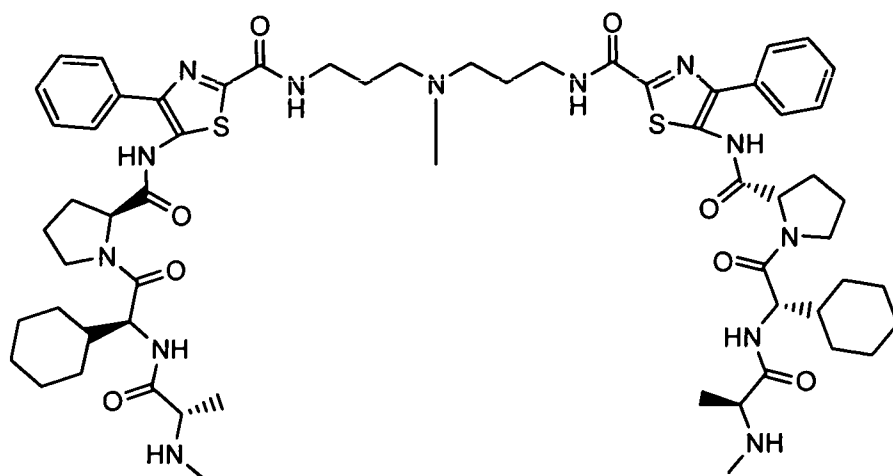
25



26



27



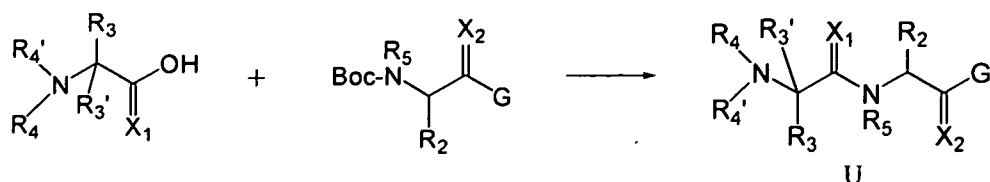
本發明之化合物可以不同共振形式存在且所有該等共振形式係在本文本發明之範疇內。

合成

本發明之化合物係使用標準有機合成技術由市售起始物質及試劑來製備。應瞭解用於本發明之化合物之製備中的合成程序將視存在於化合物中之特定取代基而定且可能需要在有機合成中為標準之多種保護及去保護步驟，但其可能不在下列流程中說明。在一般合成流程中，首先製備單體 U_1 及 U_2 且接著將其與鍵聯基團 M 偶合以得到本發明之化合物。單體可使用典型肽化學技術，藉由以典型醯胺偶合程序將胺基酸殘基類似物偶合來製備，該等程序係於US2005/0261203、US2006/0014700、US2006/0167066及PCT/US2006/062335中描述，其中每一者均以引用的方式併入本文中。

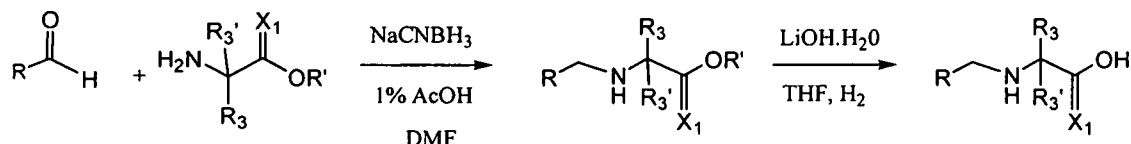
在流程1中，將胺受保護之胺基酸殘基類似物依序偶合及去保護以產生最終化合物。

流程 1



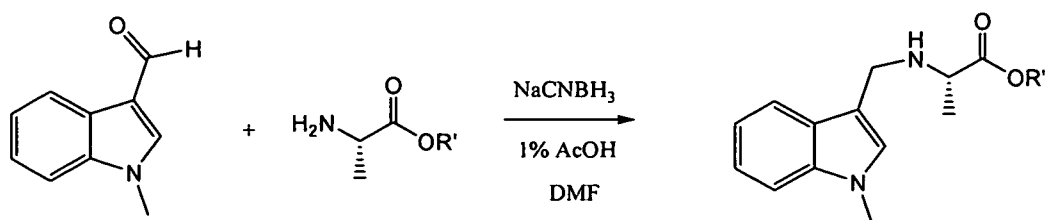
其中 R_4 或 R_4' 不為 H 之單體可根據標準有機化學技術來製備，例如以下流程所說明，藉由還原胺化，其中使起始胺基酸殘基類似物 (例如 $\text{NH}_2\text{-CH}(\text{R}_3)\text{-C}(\text{O})\text{-OH}$) 與合適之醛或酮反應以產生所需 R_4 及 R_4' 取代基。接著可使用標準肽偶合程序將所得經 R_4/R_4' 取代之胺基酸中間物與下一胺基酸中間物或化合物之其餘部分結合。

流程 2



在一特定實施例中，使丙胺酸與 1-甲基吲哚-2-甲醛反應且用溶解於 1% HOAc/DMF 中之氰基硼氫化鈉還原以產生 N-經取代之丙胺酸殘基，其可如以下流程中所示用於製備本發明之化合物。

流程 3

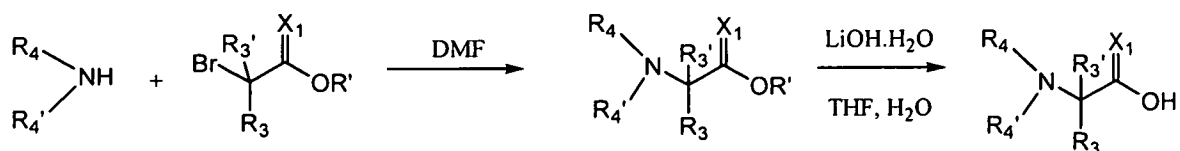


或者，引入 R_4/R_4' 取代基之還原胺化程序為化合物製備

中之最後步驟。

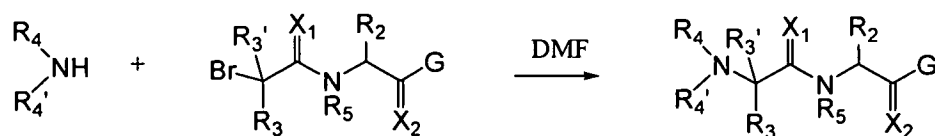
當本發明之化合物併有 R_4 或 R_4' 取代基而非 H 時，其亦可藉由用所需胺取代併有離去基之合適酸中間物來製備。舉例而言， $Br-CH(R_3)-C(O)-OH$ 係根據以下流程經胺 R_4-NH_2 或 R_4-NH-R_4' 取代。

流程 4

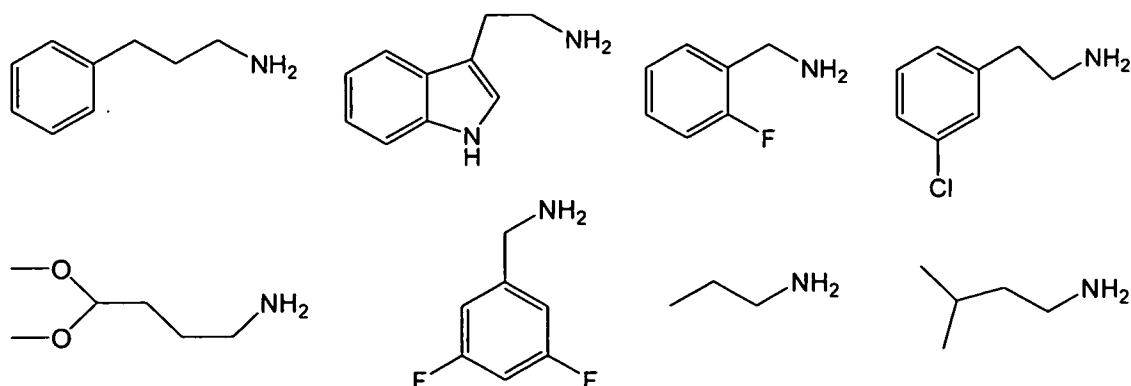


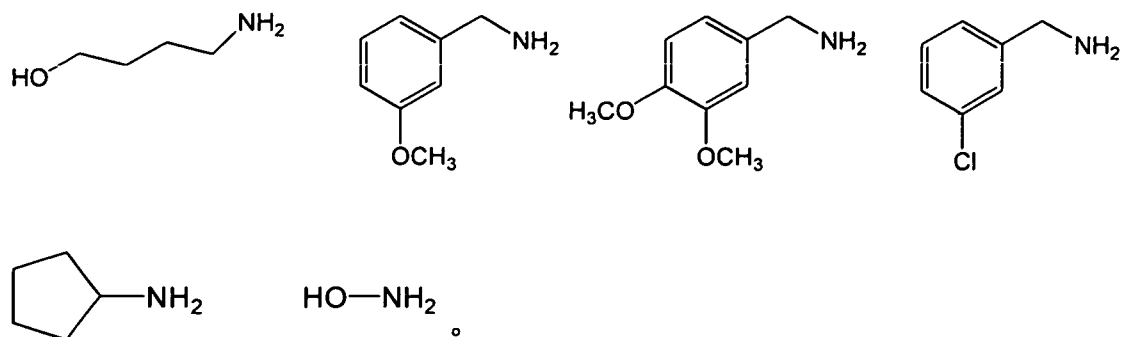
或者，如以下流程中所說明，引入 R_4 或 R_4' 取代基之取代反應可作為化合物製備中之最後步驟來執行。

流程 5



在一特定實施例中，使 2-溴丙酸與溶解於 DMF 中之以下胺反應且鼓泡直至完成取代以形成 N-經取代之丙胺酸殘基：

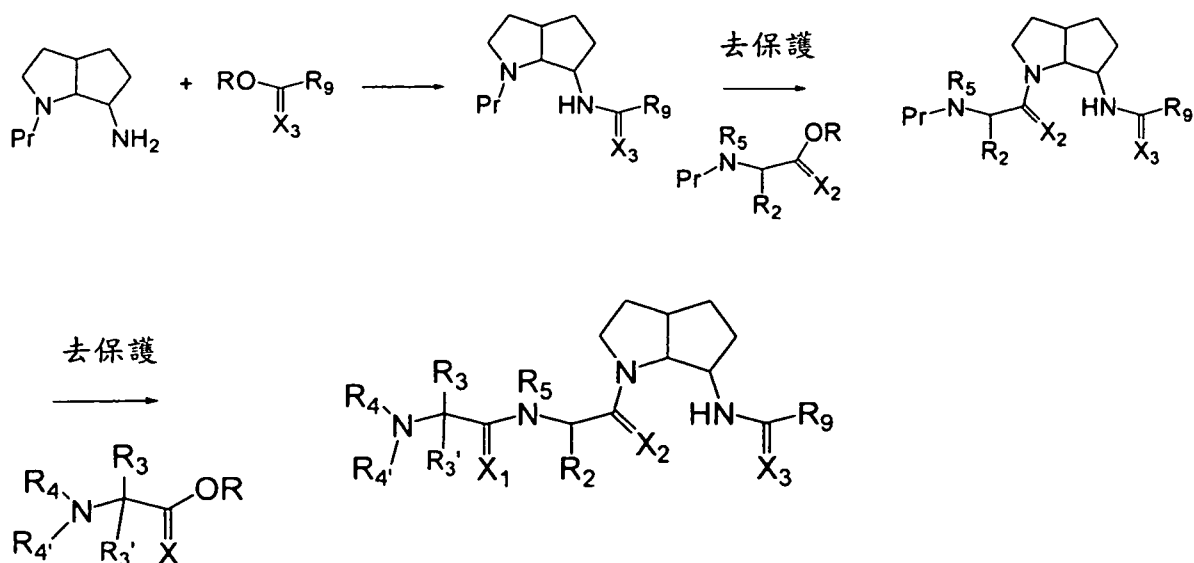




其中 X_1 或 X_2 為硫之本發明之化合物(亦即化合物併有硫醯胺)可根據已制定之有機化學技術來製備。舉例而言，其中 X_2 為硫之化合物可以與諸如拉爾森試劑(Lawesson's Reagent)或 P_4S_{10} 之硫代硫酸鹽試劑反應的受Fmoc保護之胺基酸殘基類似物 $\text{NH}_2\text{-CH(R}_2\text{)-COOH}$ 起始來製備。

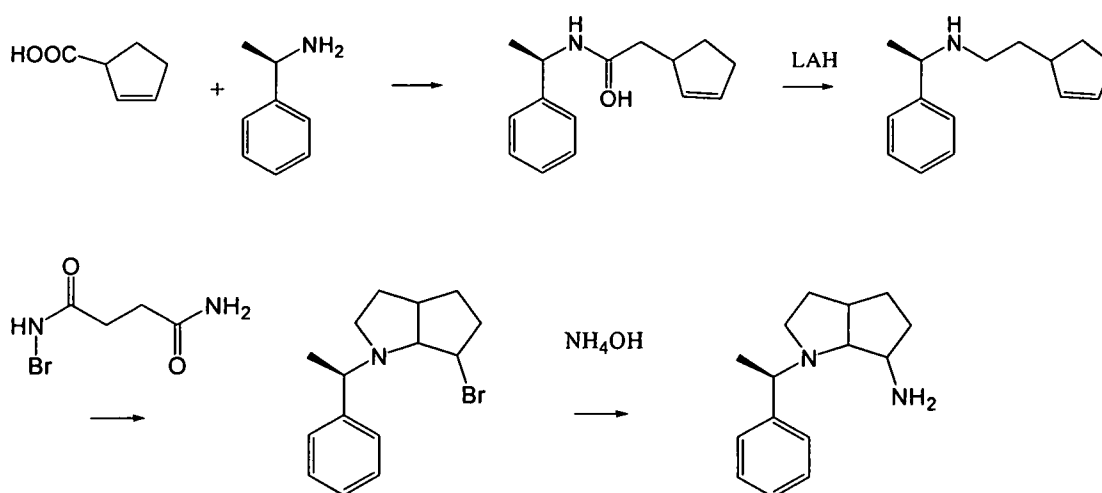
其中 G 具有式 IVa(其中 L 為 $-\text{C(X}_3\text{)-}$)之單體(U_1 或 U_2)，一般合成流程可能涉及 N-受保護之 6-胺基-氮雜雙環-辛烷基團，將其與所需酸(例如 萘-羧酸)之活化酯偶合，接著使環胺去保護且隨後使用典型醯胺偶合程序將胺基酸殘基與其偶合。

流程 6



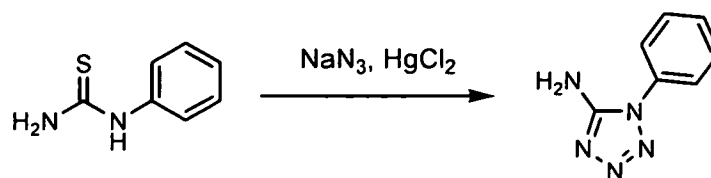
N-受保護之6-胺基-氮雜雙環-辛烷中間物可根據Cary等人，Tetrahedron Letters, 1989, 30:5547中所述的以下流程中所說明之程序來製備。一般而言，將環戊烯乙酸之活化酯與甲基苄基胺偶合。甲基苄基係用作與胺基酸殘基偶合之前環產物之胺保護基。用氫化鋰鋁還原所得醯胺以形成第二胺，接著使其與N-溴丁二醯胺反應。用催化量之溴化亞銅環化所得N-溴胺以得到經6-溴取代之氮雜雙環-辛烷環。接著使該環與氫氧化銨反應以將6-溴基團轉化為相應6-胺基環中間物，可將其接著用於合成本發明之化合物。

流程 6a



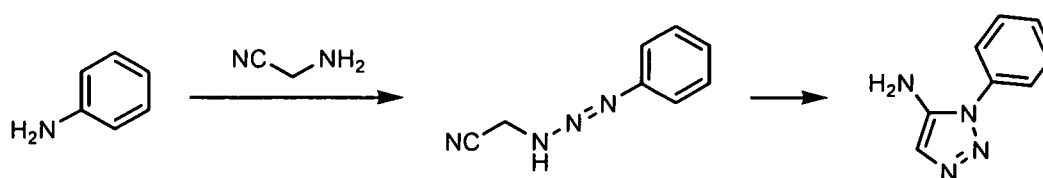
利用標準醯胺偶合技術，藉由將經胺取代之環A與脯胺酸類似物偶合來製備其中G具有式IVb之單體(U_1 或 U_2)。經胺取代之環A為市售或由標準有機化學技術來製備。舉例而言，諸如苯基-5-胺基四唑之1-芳基-5-胺基四唑可根據以下流程藉由使市售苯基硫脲與疊氮化鈉及氯化汞反應來製備。

流程 7a



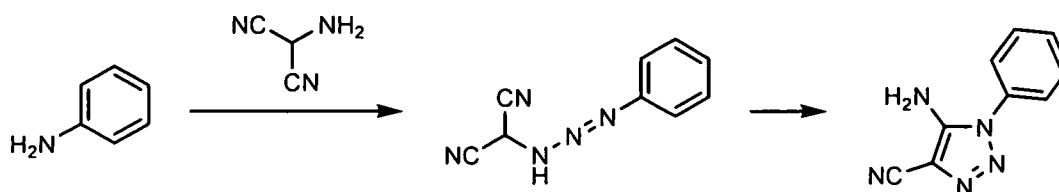
諸如 3-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基胺之 3-芳基-5-胺基-1,2,3-三唑可根據 J. Org. Chem, 1981, 46:856-9 中所述及以下流程中所說明之程序藉由使苯胺與胺基乙腈反應來製備。

流程 7b



類似地，如以下流程中所說明，5-胺基-1-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-甲腈可藉由使苯胺與 2-胺基-丙二腈反應來製備。

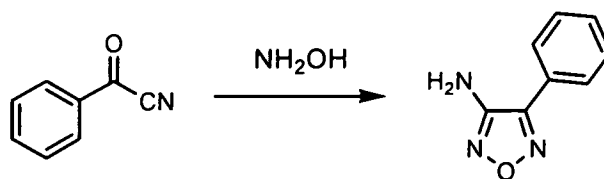
流程 7c



諸如 4-苯基-呋吡-3-基胺之 4-芳基-5-胺基-1,2,5-噁二唑可根據 Lakhan 等人 (Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry (1987))

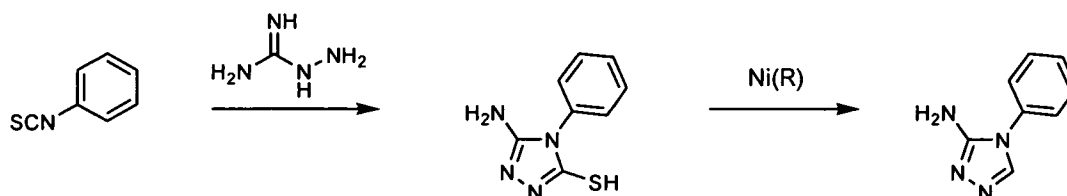
26B(7):690-2)中所述及以下流程中所說明之程序藉由使苯
 醯肼與羥基胺反應來製備。

流程 7d



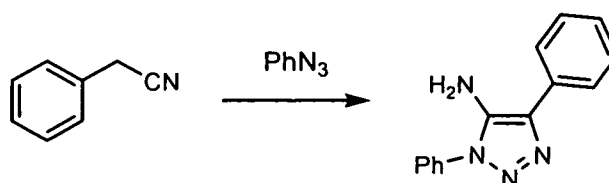
如以下流程中所說明，諸如 4-苯基-4H-[1,2,4]三唑-3-基
 胺之 4-芳基-3-胺基-1,2,4-三唑可藉由使異硫氰酸苯酯與肼
 羧亞胺反應以產生 5-胺基-4-苯基-4H-[1,2,4]三唑-3-
 硫醇來製備，其中該硫醇基團可用阮尼鎳催化劑(Raney
 nickel catalyst)移除。

流程 7e



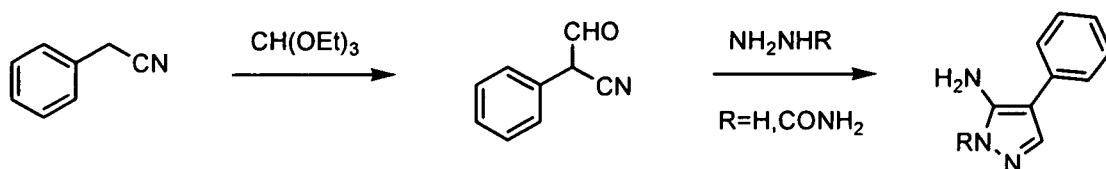
諸如 3,5-二苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基胺之 4-芳基-5-胺基-
 1,2,3-三唑可根據 J. Org. Chem., 1990, 55:3351-62 中所述及
 以下流程中所說明之程序藉由使苯乙腈與疊氮苯(或者三
 甲基矽烷基疊氮，TMS-N₃)反應來製備。

流程 7f



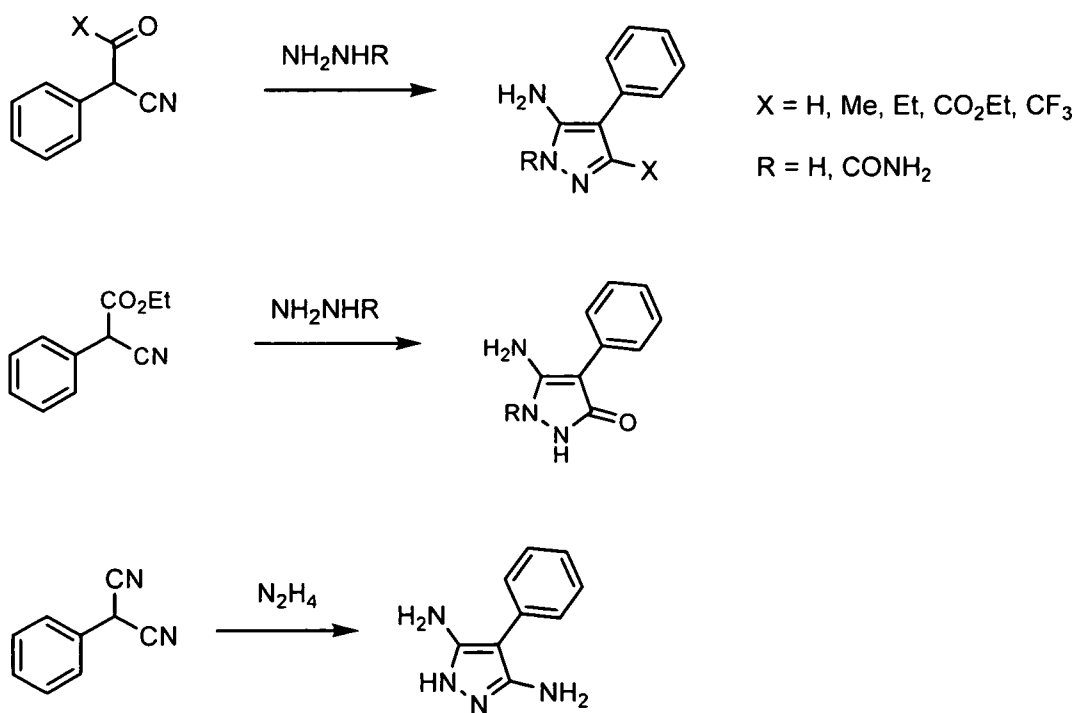
諸如 4-苯基-2H-吡唑-3-基胺之 4-芳基-3-胺基吡唑可根據專利 EP 269,859 中所述及以下流程中所說明之程序藉由使苯乙腈與原甲酸三乙酯反應以產生與肼反應之 3-側氧基-2-苯基-丙腈來製備。

流程 7 g



如以下流程中所說明，多種肼及苯乙腈之衍生物可用於製備經取代之 4-芳基-3-胺基吡唑。

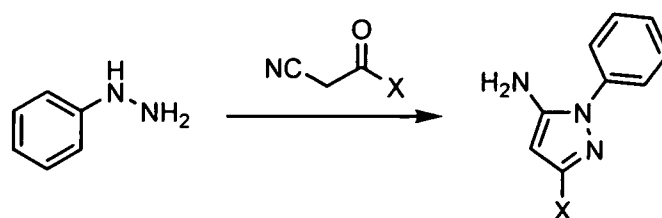
流程 7h



諸如 2-苯基-2H-吡唑-3-基胺之 1-芳基-5-胺基吡唑可藉由使苯肼與 3-側氧基-丙腈反應來製備。如以下流程中所說

明，多種腈可用於在吡唑環之3位置處引入取代基。

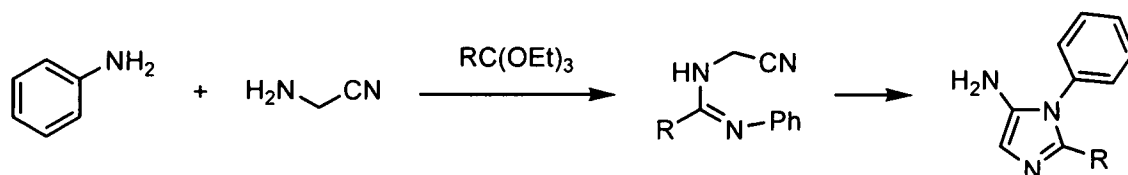
流程 7i



X = H、Me、Et、CO₂Et、CF₃

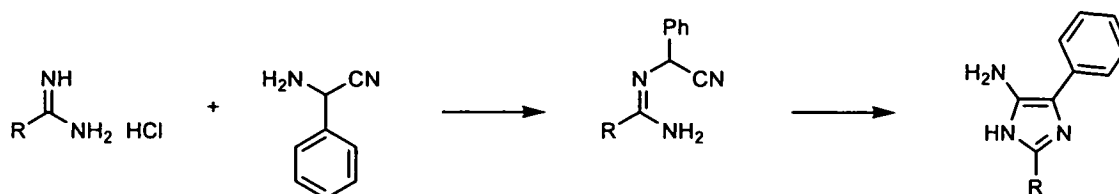
如以下流程中所說明，諸如3-苯基-3H-咪唑-4-基胺之3-芳基-4-胺基咪唑可藉由使苯基胺與胺基乙腈及原甲酸三乙酯反應來製備。在咪唑之2位置處之取代基可如下使用原甲酸三乙酯之類似物引入。

流程 7j



如以下流程中所說明，諸如5-苯基-3H-咪唑-4-基胺之5-芳基-4-胺基咪唑可藉由使甲脒與胺基苯基乙腈反應來製備。在咪唑環之2位置處之取代基可使用甲脒之類似物引入。

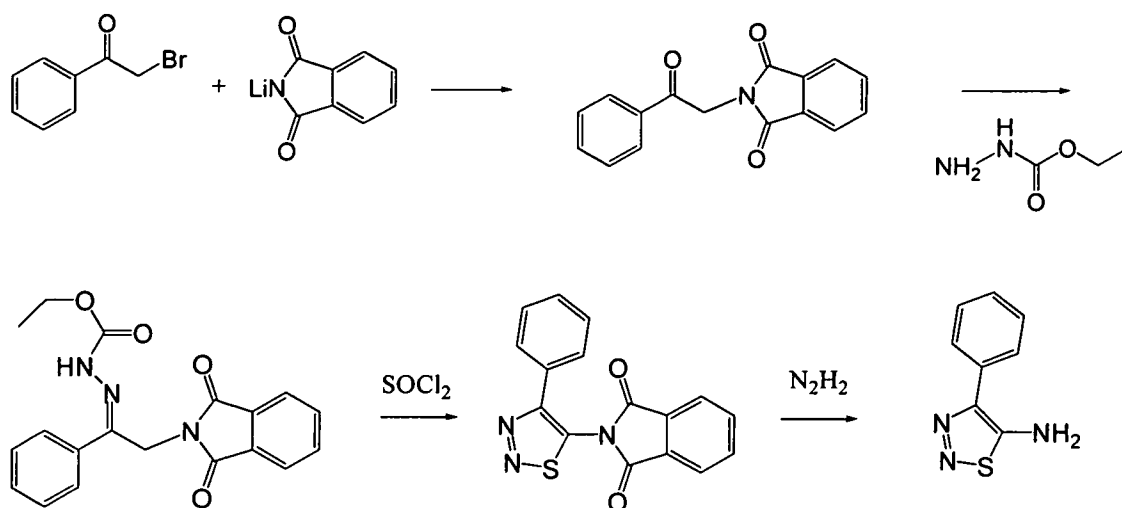
流程 7k



諸如4-苯基-[1,2,3]噻二唑-5-基胺之4-芳基-[1,2,3]噻二

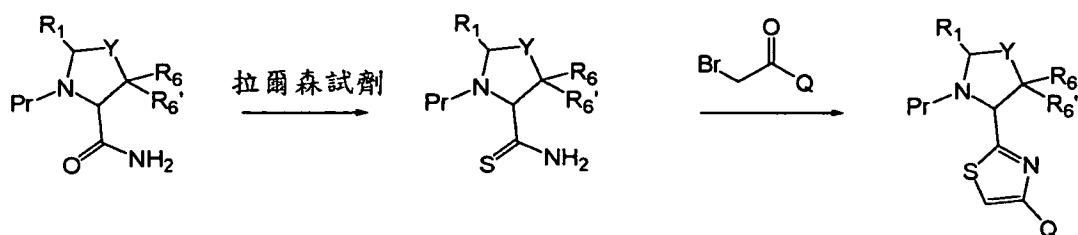
唑-5-基胺可根據以下操作來製備。使2-溴-1-苯基-乙酮與鄰苯二甲醯亞胺鋰反應且使取代產物與肼羧酸乙酯反應。將所得肼羧酸乙酯環化以藉由與亞硫醯氯反應，接著用肼移除鄰苯二甲醯亞胺基團而形成噻二唑。

流程 71



其中 G 具有式 IVc 之單體 (U_1 或 U_2) 係利用標準有機化學技術由市售試劑來製備。舉例而言，當環 A 為噻唑時，中間物可根據以下流程來製備：

流程 8a

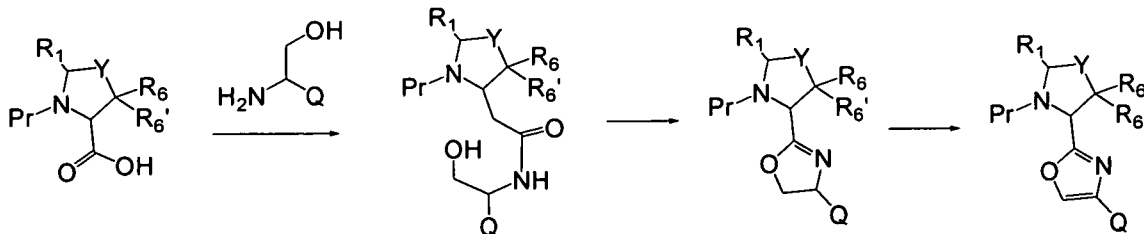


其中 Q、Y、 R_1 、 R_6 及 R_6' 如本文所定義且 Pr 為胺保護基。根據 Williams 等人 (J. Org. Chem, 2001, 66:8463) 中所述之程序，例如使用拉爾森試劑，將 α 氫例如受 Boc 或 Cbz 保護

(Pr)且經醯胺化之脯胺酸類似物轉化為相應硫醯胺。接著例如使用 Ciufolini 等人 (J. Org. Chem. 1997, 62: 3804) 中所述之程序，用適當溴化物環化硫醯胺以得到所需經基團 Q 取代之噻唑。或者，本發明流程中之溴化物可併有可用於將所需基團 Q 與由環化步驟所形成之噻唑偶合的官能基。

對於其中 G 具有式 IVc (其中環 A 為噁唑) 之單體而言，中間物可根據以下流程來製備。

流程 8b

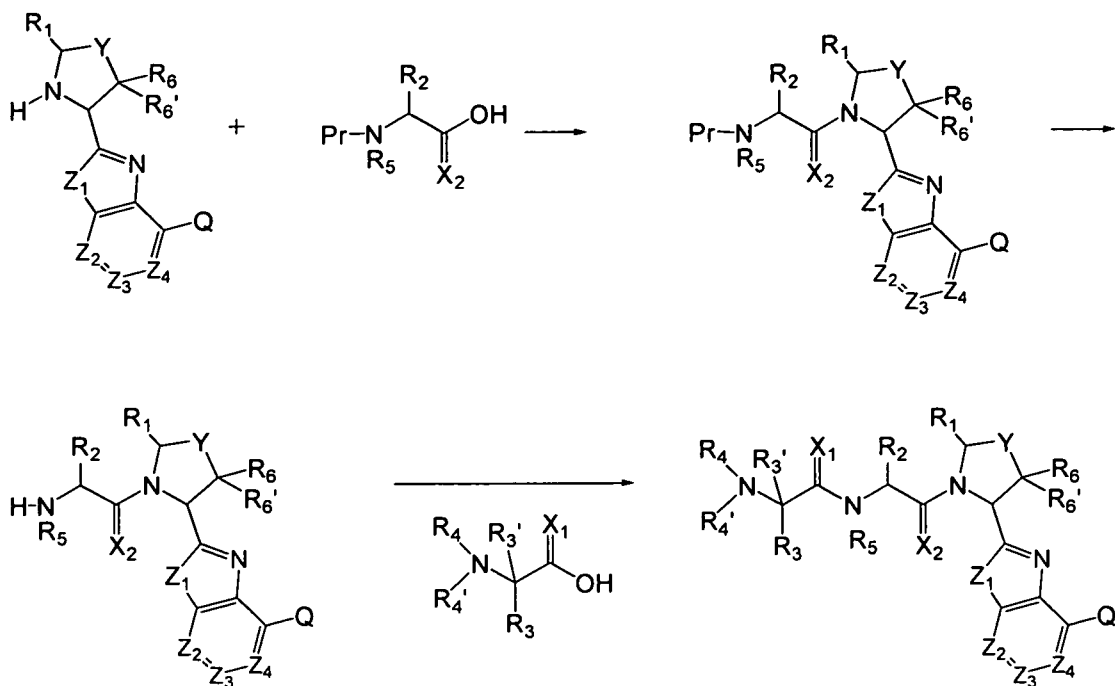


其中 Q、Y、R₁、R₆ 及 R₆' 如本文所定義且 Pr 為胺保護基。使用標準醯胺形成程序使起始脯胺酸類似物與適當胺反應。根據 Pihko 等人 (J. Org. Chem., 1999, 64:652) 中所述之程序，例如使用柏傑斯試劑 (Burgess Reagent) 環化所得醯胺，以產生二氫-噁唑。接著將二氫-噁唑還原以得到所需經基團 Q 取代之噁唑。或者，流程中第一步驟之胺可併有官能基以替代 Q，該官能基可直接或間接用於將所需基團 Q 與由環化步驟所形成之噁唑偶合。

其中 G 具有式 IVd 之單體 (U₁ 或 U₂) 可利用典型醯胺偶合程序藉由將胺基酸殘基類似物偶合來製備。在以下流程中，其中 Q、Y、Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、R₁、R₆ 及 R₆' 如本文所定義且 Pr 為合適之保護基，將胺受保護之胺基酸殘基類似物依

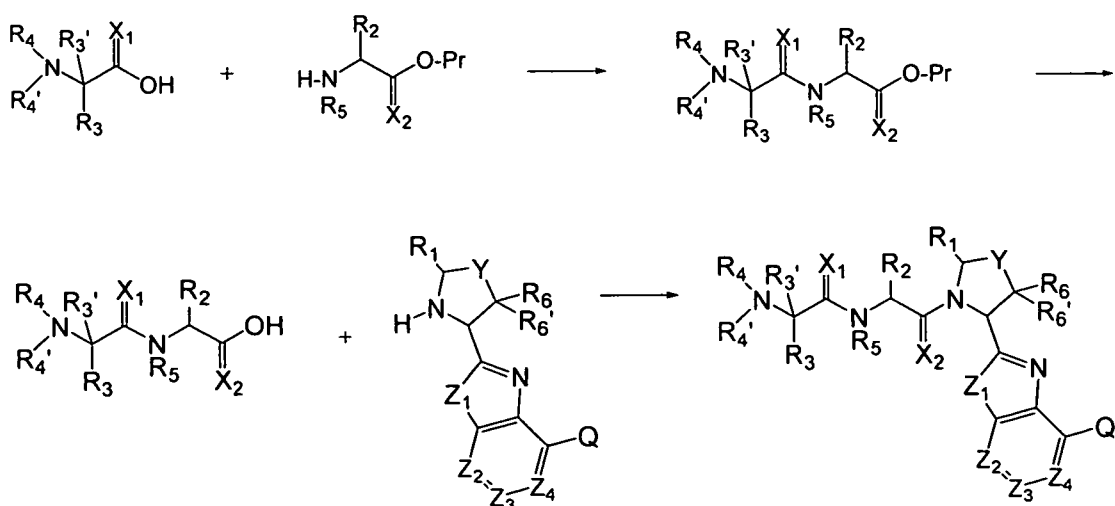
序偶合及去保護以產生最終化合物。

流程 9



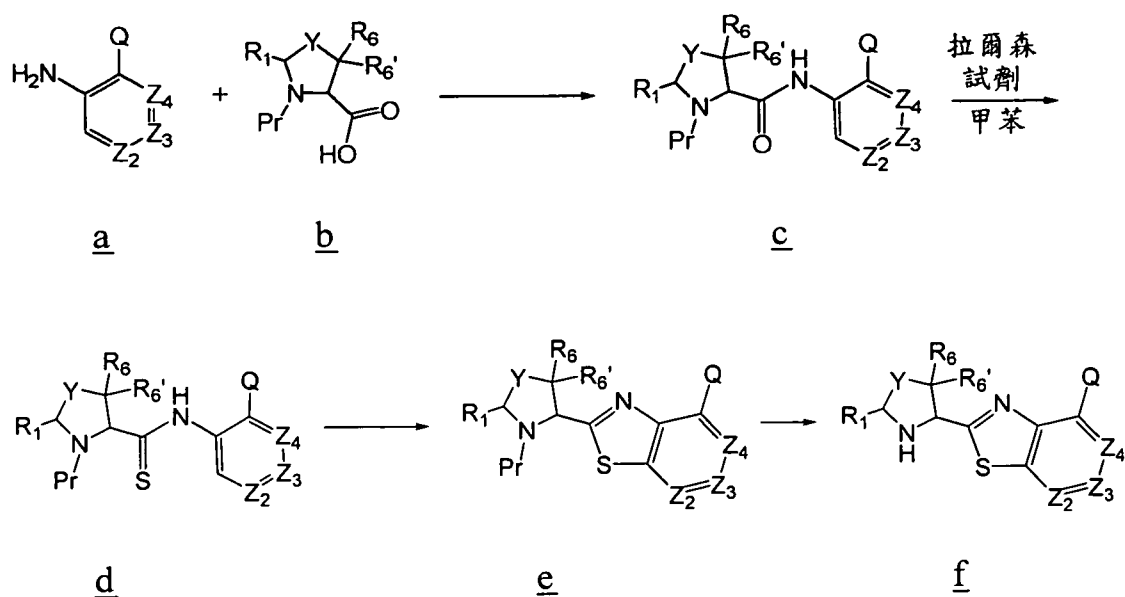
或者，其中G具有式IVd之單體可藉由將胺基酸類似物以任何順序偶合來製備且可使用此項技術中常規之固相載體來製備。舉例而言，以下流程說明替代性胺基酸殘基類似物偶合途徑。

流程 9a



其中 Z_1 為 S 之式 IVd 之噻唑胺基酸類似物可根據流程 3 來製備，其中 Q、Y、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 R_1 、 R_6 及 R_6' 如本文所定義且 Pr 為合適之保護基。

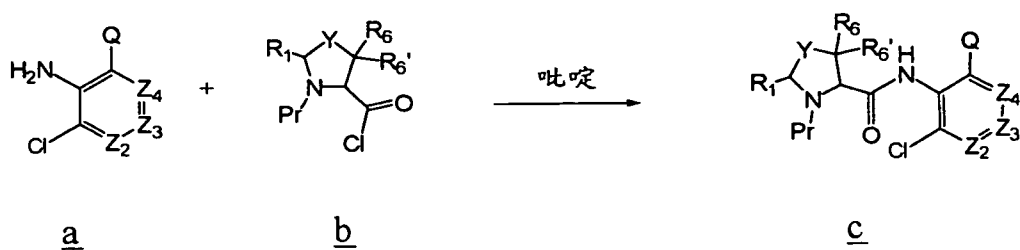
流程 9b

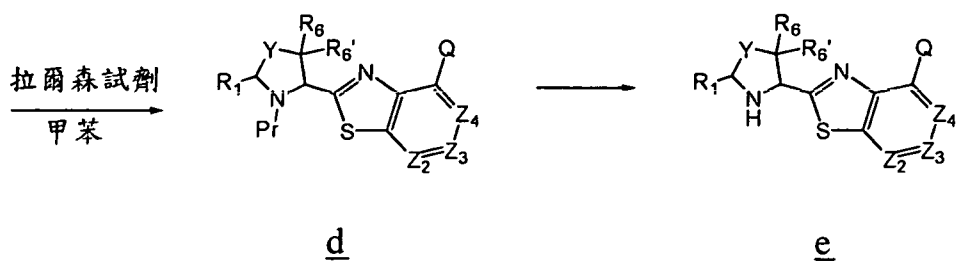


使用標準醯胺形成程序將胺 a 與 b 偶合，以形成醯胺 c，藉由與拉爾森試劑反應將其轉化為相應硫醯胺 d。例如用於 EtOH 中之 $\text{K}_3\text{Fe(CN)}_6$ 將硫醯胺 d 環化以形成 e，使其去保護以產生所需噻唑胺基酸類似物 f。

或者，其中 Z_1 為 S 之噻唑胺基酸類似物可根據以下流程來製備。

流程 9c

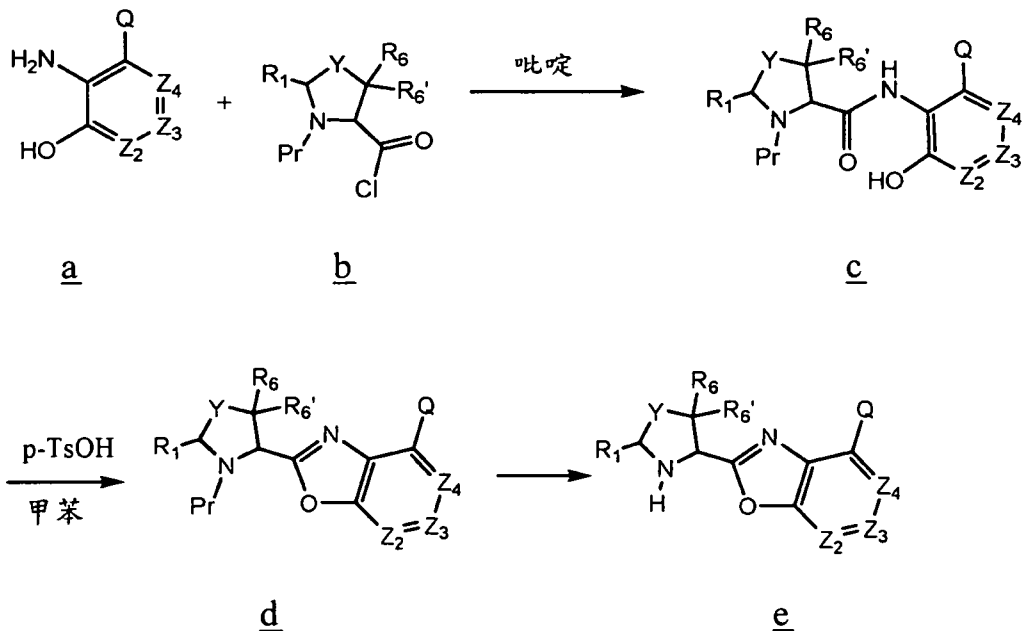




將經氯取代之胺a與酸氯化物b偶合以得到鹽胺c，使其與拉爾森試劑反應且加熱以產生環化化合物d。接著使化合物d去保護以產生用於製備本發明之化合物的所需噁唑中間物e。

如以下流程中所說明，其中 Z_1 為O之式IVd之噁唑胺基酸類似物可根據由Wang等人 (Bioorganic & Medicinal Chemistry (2004), 12(1):17-21)所述之程序來製備。

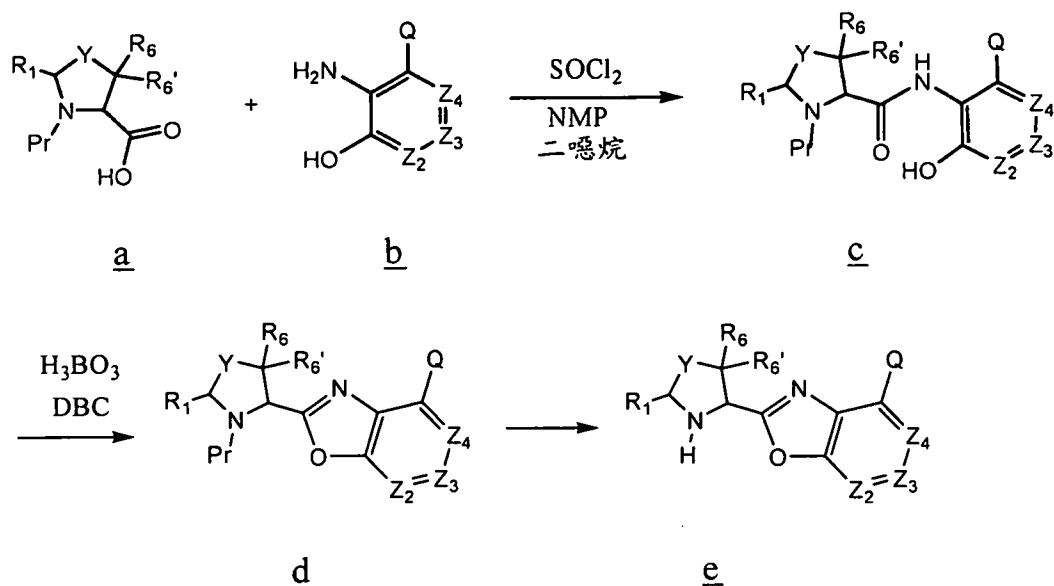
流程 9d



類似於先前流程，將酸氯化物b與胺a偶合以產生鹽胺c。然而，將鹽胺c在對甲苯磺酸於甲苯中之溶液中回流以得到d且移除保護基Pr以產生所需噁唑e。

或者，式 IVd 之噁唑胺基酸類似物可根據由 Kauffman 等人 (Journal of Heterocyclic Chemistry (2002), 39(5), 981-988) 所述的以下流程中所說明之程序來製備。

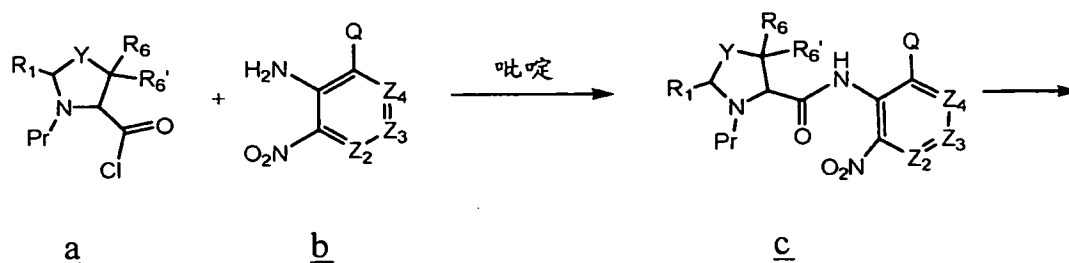
流程 9d

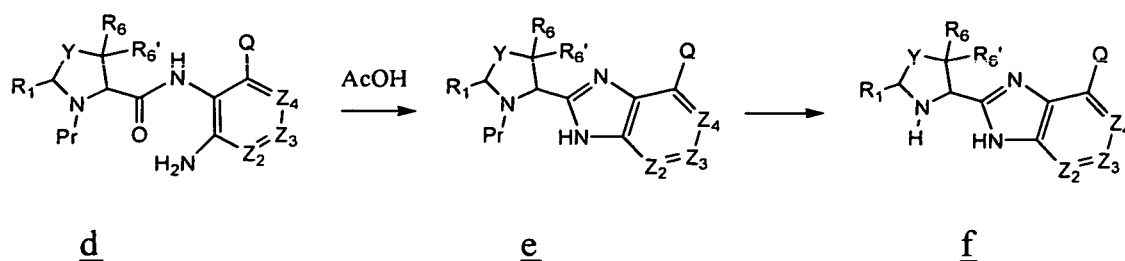


將酸 a 與二噁烷、亞硫醯氯及 N-甲基吡咯啉酮於惰性氣體下回流且將所得酸氯化物與羥基/胺 b 偶合以產生醯胺 c。接著將此與硼酸一起於二丁基卡必醇中加熱以產生 e 且移除保護基 Pr 以產生所需噁唑中間物 e。

其中 Z_1 為 NH 之式 IVd 之咪唑胺基酸類似物可根據由 Kumar 等人 (Bioorganic & Medicinal Chemistry 2002, 10(12):3997-4004) 所述之程序如以下流程所說明來製備。

流程 9e

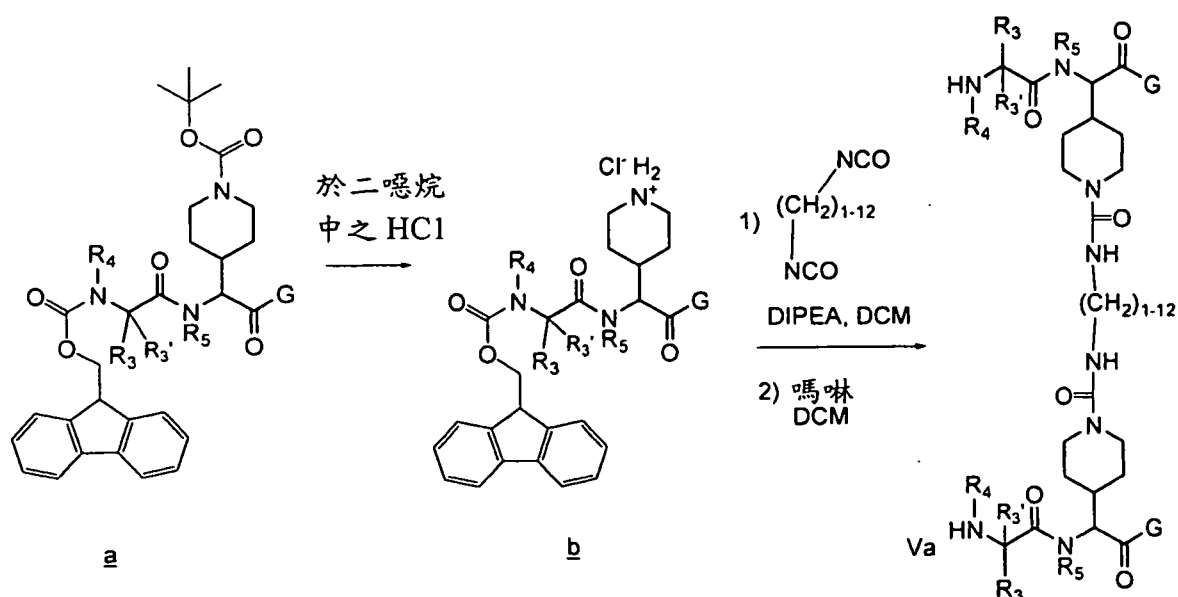




將酸氯化物 a 與硝基 / 胺 b 偶合以產生醯胺 c。例如用鐵將醯胺 c 之硝基還原為相應胺 d，且接著藉由與乙酸一起加熱來環化以產生 e。移除 e 之保護基 Pr 以產生所需咪唑胺基酸類似物 f。

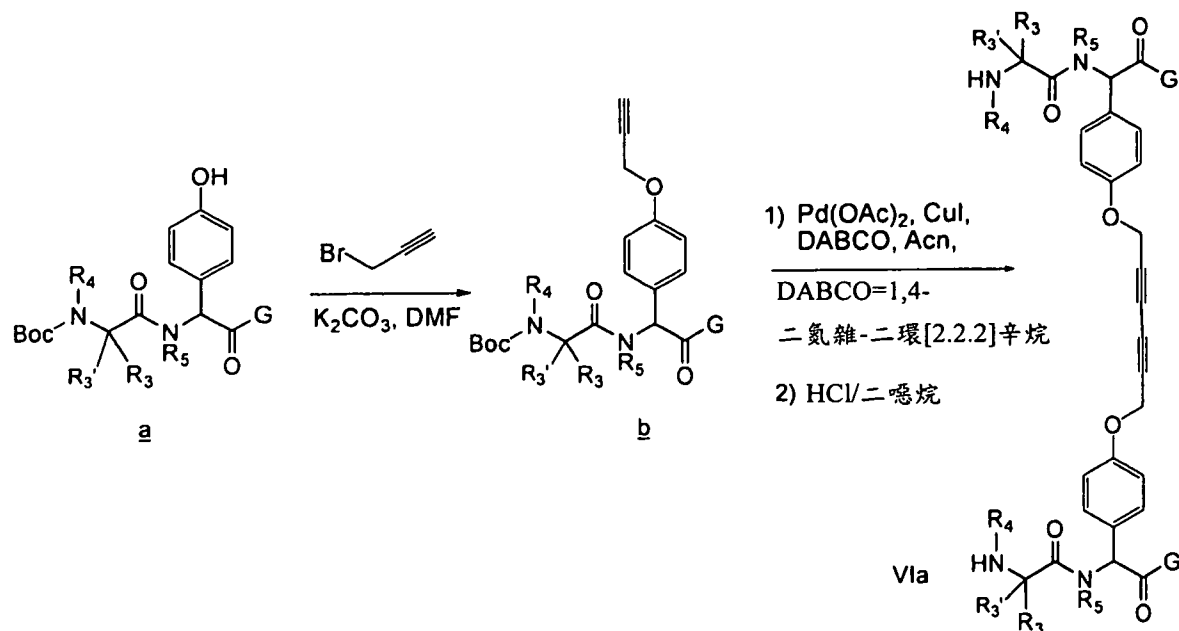
本發明之二聚體化合物係使用標準有機化學技術來製備。其可方便地以單體 U_1 起始且與第二單體 U_2 偶合來製備。具有通式 Va (其中 R_2 為受第三丁基保護之哌啶) 之本發明之二聚體化合物可藉由將受 Fmoc 保護之單體 a 溶解於二噁烷中之 HCl 中，接著與二異氰酸酯連接基團反應來製備。

流程 10



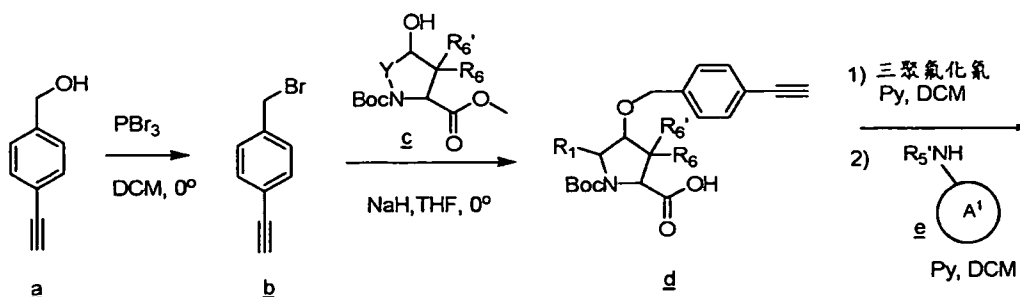
具有通式 VIa(其中 R_2 為羥基苯基)之本發明之二聚體化合物可藉由使受 Boc 保護之單體 a 與炔丙基溴反應以產生丙炔氧基單體 b，藉由與於乙腈中之 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 CuI 及 DABCO 組合，接著用於二噁烷中之 HCl 移除 Boc 來使其二聚化。

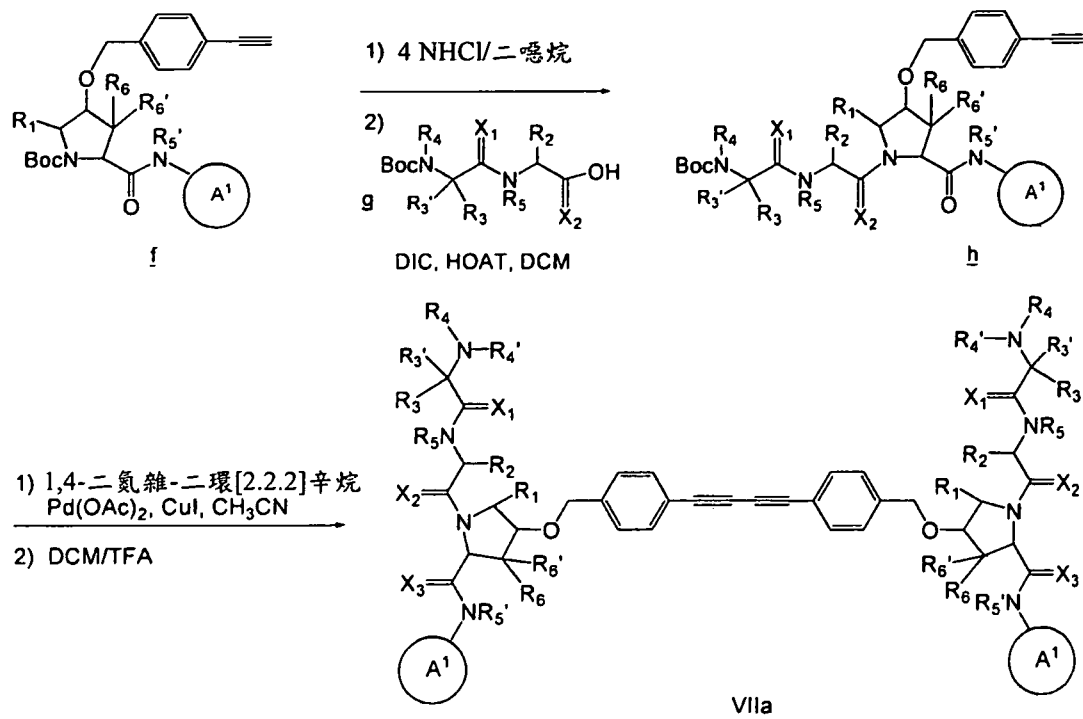
流程 11



具有通式 VIIa(其經由脯胺酸殘基連接)之本發明之二聚體化合物可藉由使羥基脯胺酸殘基與由相應醇 a 製備之 4-乙炔基苄基溴 b 反應來製備。藉由與於乙腈中之 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、DABCO 及 CuI 組合，接著用於二噁烷中之 HCl 使 Boc 去保護來使所得乙炔基苄氧基脯胺酸 d 二聚化。

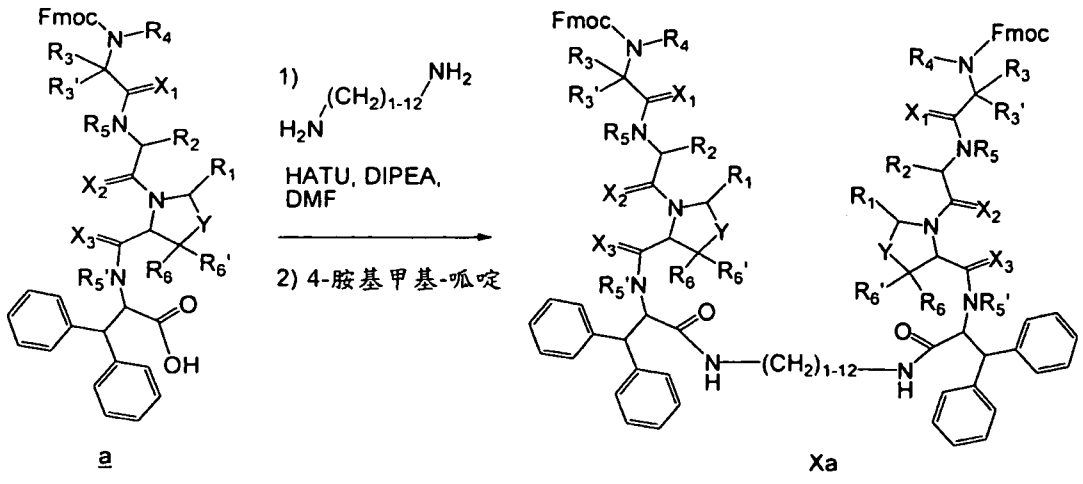
流程 12





具有通式Xa之本發明之二聚體化合物可藉由使用於DMF中之HATU及DIPEA使受Fmoc保護之羧酸單體a與適當二胺反應，接著用4-胺基甲基哌啶使Fmoc去保護來製備。

流程 13



適應症

本發明之化合物抑制IAP蛋白與卡斯蛋白酶之結合，尤

其X-IAP與卡斯蛋白酶3及7之結合相互作用。該等化合物亦抑制ML-IAP與Smac蛋白之結合。因此，本發明之化合物適用於誘發細胞之細胞凋亡或使細胞(尤其癌細胞)對細胞凋亡信號敏感。本發明之化合物適用於誘發過度表現IAP蛋白之細胞之細胞凋亡。或者，本發明之化合物適用於誘發細胞之細胞凋亡，其中中斷線粒體細胞凋亡路徑以致抑制自ML-IAP蛋白釋放Smac，例如藉由上調Bcl-2或下調Bax/Bak。更廣泛地，化合物可用於治療未能經歷細胞凋亡之所有癌症類型。該等癌症類型之實例包括神經母細胞瘤；腸癌，諸如直腸癌、結腸癌、家族性腺瘤息肉病性癌瘤及遺傳性非息肉病性結腸直腸癌；食道癌；唇癌；喉癌；下咽癌；舌癌；唾液腺癌；胃癌；腺癌；髓性甲狀腺癌；乳頭狀甲狀腺癌；腎癌；腎實質癌；卵巢癌；子宮頸癌；子宮體癌；子宮內膜癌；絨毛膜癌；胰腺癌；前列腺癌；睪丸癌；乳腺癌；泌尿器官癌；黑色素瘤；腦腫瘤，諸如神經膠母細胞瘤、星形細胞瘤、腦膜瘤、成神經管細胞瘤及外周神經外胚層腫瘤；霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma)；非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma)；伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)；急性淋巴細胞性白血病(ALL)；慢性淋巴細胞性白血病(CLL)；急性骨髓性白血病(AML)；慢性骨髓性白血病(CML)；成人T細胞白血病淋巴瘤；肝細胞癌；膽囊癌；支氣管肺癌；小細胞肺癌；非小細胞肺癌；多發性骨髓瘤；基底細胞癌；畸胎瘤；視網膜胚細胞瘤；脈絡膜黑色素瘤；精原細胞瘤；橫紋肌肉瘤；

腦咽瘤；骨肉瘤；軟骨肉瘤；肌肉瘤；脂肪肉瘤；纖維肉瘤；尤文氏肉瘤(Ewing sarcoma)；及漿細胞瘤。

本發明之化合物適用於使細胞對細胞凋亡信號敏感。因此，化合物可在投與放射療法或抑制細胞性或抗贅生性化學療法之前、伴隨或之後投與。合適之抑制細胞性化學療法化合物包括(但不限於)：(i)抗代謝物，諸如阿糖胞苷(cytarabine)、氟達拉濱(fludarabine)、5-氟-2'-脫氧尿苷、吉西他濱(gemcitabine)、羥基脲或甲胺喋呤(methotrexate)；(ii)DNA斷裂劑，諸如博萊黴素(bleomycin)；(iii)DNA交聯劑，諸如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、順鉑(cisplatin)、環磷醯胺(cyclophosphamide)或氮芥；(iv)嵌入劑，諸如阿黴素(adriamycin)(羥道諾紅黴素(doxorubicin))或米托蒽醌(mitoxantrone)；(v)蛋白質合成抑制劑，諸如L-天冬醯胺酶、環己醯亞胺、嘌呤黴素或白喉毒素；(vi)拓撲異構酶I毒物，諸如喜樹鹼(camptothecin)或拓撲替康(topotecan)；(vii)拓撲異構酶II毒物，諸如依託泊苷(etoposide)(VP-16)或替尼泊苷(teniposide)；(viii)微管定向劑，諸如乙醯甲基秋水仙素(colcemid)、秋水仙鹼(colchicine)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、長春鹼(vinblastine)或長春新鹼(vincristine)；(ix)激酶抑制劑，諸如黃酮吡醇、星形孢菌素、STI571(CPG 57148B)或UCN-01(7-羥基星形孢菌素)；(x)各種不同研究劑，諸如硫鉑(thioplantin)、PS-341、丁酸苯酯、ET-18-OCH₃或法呢基轉移酶抑制劑(L-739749、L-744832)；多酚，諸如槲皮酮(quercetin)、白藜蘆醇

(resveratrol)、四羥反式芪(piceatannol)、表沒食子兒茶素沒食子酸酯(epigallocatechine gallate)、茶黃素(theaflavin)、黃烷醇(flavanol)、原花青素(procyanidin)、樺木酸及其衍生物；(xi)激素，諸如糖皮質激素或芬維A胺(fenretinide)；(xii)激素拮抗劑，諸如他莫昔芬(tamoxifen)、非那雄安(finasteride)或LHRH拮抗劑。在一特定實施例中，本發明之化合物與選自由順鉑、羥道諾紅黴素、紫杉酚(taxol)、紫杉德(taxotere)及絲裂黴素C(mitomycin C)組成之群的抑制細胞性化合物共投與。在一特定實施例中，該抑制細胞性化合物為羥道諾紅黴素。

可用於本發明之另一種活性化合物為能夠藉由與死亡受體結合("死亡受體促效劑")而對細胞凋亡敏感或誘發細胞凋亡之彼等化合物。該等死亡受體促效劑包括死亡受體配位體，諸如腫瘤壞死因子 α (TNF- α)、腫瘤壞死因子 β (TNF- β 、淋巴毒素- α)、LT- β (淋巴毒素- β)、TRAIL(Apo2L、DR4配位體)、CD95(Fas、APO-1)配位體、TRAMP(DR3、Apo-3)配位體、DR6配位體以及該等配位體任一者之片段及衍生物。在一實施例中，該死亡受體配位體為TNF- α 。在一特定實施例中，死亡受體配位體為Apo2L/TRAIL。此外，死亡受體促效劑包含死亡受體之促效抗體，諸如抗CD95抗體、抗TRAIL-R1(DR4)抗體、抗TRAIL-R2(DR5)抗體、抗TRAIL-R3抗體、抗TRAIL-R4抗體、抗DR6抗體、抗TNF-R1抗體及抗TRAMP(DR3)抗體，以及該等抗體任一者之片段及衍生物。

出於使細胞對細胞凋亡敏感之目的，本發明之化合物亦可與放射療法組合使用。片語"放射療法"係指使用電磁或微粒輻射來治療瘤形成。放射療法係基於傳遞至目標區域之高劑量輻射將導致腫瘤與正常組織兩者中之繁殖細胞死亡的原理。輻射給藥方案通常根據輻射吸收劑量(拉德(rad))、時間及分段來確定，且必須謹慎地由腫瘤學家來確定。患者接收之輻射量將視多種考慮因素而定，但兩個最重要之考慮因素為腫瘤相對於身體之其他關鍵結構或器官的位置，及腫瘤擴散之程度。放射性治療劑之實例係於(但不限於)放射療法中提供且為此項技術所知(Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles I and Practice of Oncology, 24875 (Devita等人，第4版，第1期，1993))。放射療法之最新進展包括三維保形外束放射、強度調節放射療法(IMRT)、立體定向放射外科治療及近距療法(組織內放射療法)，後者將放射源以植入式"晶種"形式直接置放於腫瘤中。此等較新治療方式將較高劑量之輻射傳遞至腫瘤，此說明其與標準外束放射療法相比有效性增加。

用 β 發射放射性核種之電離輻射被認為最適用於放射性治療應用，此係由於電離粒子(電子)之中等線性能量轉移(LET)及其中等範圍(在組織中通常為數毫米)。 γ 射線在大得多之距離內傳遞較低水平之劑量。 α 粒子表示另一極端，其傳遞極高LET劑量，但具有極有限範圍，且因此必須與待治療之組織之細胞密切接觸。另外， α 發射體通常

為重金屬，其限制可能之化學作用且呈現放射性核種自待治療之區域洩漏之不當危險。視待治療之腫瘤而定，所有種類之發射體可涵蓋在本發明之範疇內。

此外，本發明涵蓋非電離輻射類型，例如紫外線(UV)輻射、高能量可見光、微波輻射(高溫療法)、紅外線(IR)輻射及雷射。在本發明之一特定實施例中，應用UV輻射。

本發明亦包括含有本發明之化合物及治療惰性載劑、稀釋劑或賦形劑之醫藥組合物或藥劑，以及使用本發明之化合物製備該等組合物及藥劑之方法。通常，用於本發明之方法中之式I化合物係藉由於周圍溫度下於適當pH值下且於所需純度下與生理學上可接受之載劑(亦即，在用於蓋倫製劑投藥形式中之劑量及濃度下對接受者無毒之載劑)混合來調配。調配物之pH值主要視化合物之特定用途及濃度而定，但可在約3至約8之範圍內任一處變化。於pH 5之乙酸鹽緩衝劑中之調配物為合適之實施例。在一實施例中，本文使用之抑制性化合物為無菌的。儘管可接受凍乾調配物或水溶液，但化合物通常將以固體組合物形式儲存。

本發明之組合物將配合良好醫療操作法進行調配、給藥及投藥。本文所考慮之因素包括待治療之特定病症、待治療之特定哺乳動物、個別患者之臨床病狀、病症之原因、傳遞藥劑之部位、投藥方法、投藥時程及醫師已知之其他因素。待投與之化合物之"有效量"將取決於該等考慮因素，且為抑制IAP與卡斯蛋白酶相互作用、誘發細胞凋亡

或使惡性細胞對細胞凋亡信號敏感所必需之最小量。該量可低於對正常細胞或整個哺乳動物有毒之量。

通常，非經腸投與之每劑量本發明之化合物的初始醫藥有效量將在每天約0.01-100毫克/公斤，例如約0.1至20毫克/公斤患者體重之範圍內，所用化合物之典型初始範圍為0.3至15毫克/公斤/天。諸如錠劑及膠囊之口服單位劑型可含有約25 mg至約1000 mg本發明之化合物。

本發明之化合物可藉由任何合適之方式投與，該等方式包括經口、局部、穿皮、非經腸、皮下、腹膜內、肺內及鼻內投藥，且需要局部治療時，為病灶內投藥。非經腸輸注包括肌肉內、靜脈內、動脈內、腹膜內或皮下投藥。合適之口服劑型之實例為含有與約90-30 mg無水乳糖、約5-40 mg交聯羧甲纖維素鈉、約5-30 mg聚乙炔吡咯啉酮(PVP)K30及約1-10 mg硬脂酸鎂混合之約25 mg、50 mg、100 mg、250 mg、或500 mg本發明之化合物的錠劑。首先將粉末狀成份混合在一起且接著與PVP之溶液混合。可將所得組合物乾燥、粒化、與硬脂酸鎂混合且使用習知裝置壓縮為錠劑形式。氣溶膠調配物可藉由將本發明之化合物(例如5-400 mg)溶解於合適之緩衝溶液(例如磷酸鹽緩衝劑)中，需要時添加等張劑(例如鹽，諸如氯化鈉)來製備。通常例如使用0.2微米過濾器將溶液過濾，以移除雜質及污染物。

實例

本發明將藉由參考下列實例而得以更充分理解。然而，

其不應視作限制本發明之範疇。試劑及溶劑係自商業來源獲得且按原樣使用。

如下為本文所使用之縮寫：

AcOH：乙酸；

ACN：乙腈；

Chg：環己基甘胺酸；

DCM：二氯甲烷；

DIPEA：二異丙基乙胺；

DMAP：4-二甲基胺基吡啶；

DME：1,2-二甲氧基乙烷；

DMF：二甲基甲醯胺；

DMSO：二甲亞砜；

EDC：1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺；

EEDQ：2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氫喹啉；

EtOAc：乙酸乙酯；

EtOH：乙醇；

LCMS：液相層析質譜法；

HATU：O-(7-偶氮苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基六氟磷酸銨；

HOBt：N-羥基苯并三唑；

HBTU：2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基-六氟磷酸銨；

HPLC：高效液相層析；

MeOH：甲醇；

NBS：N-溴丁二醯胺；

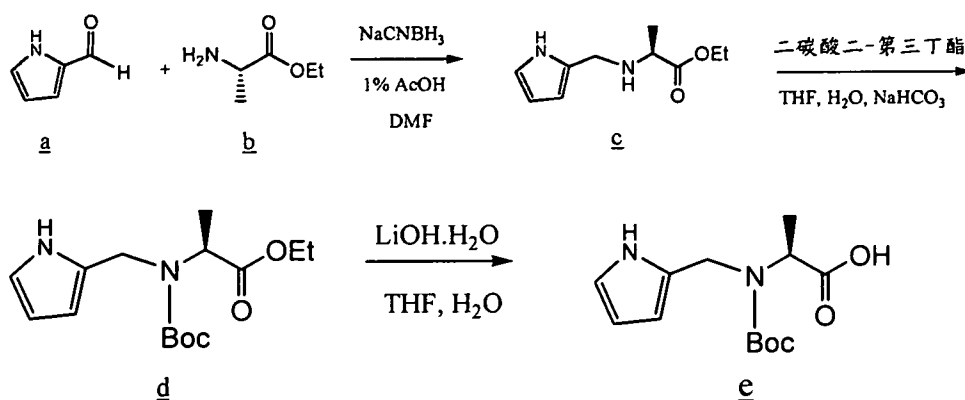
TASF：二氟三甲基矽酸參(二甲基胺基)鎢；

TEA：三乙胺；

TFA：三氟乙酸；

THF：四氫呋喃。

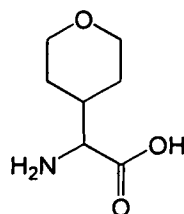
實例 1 2-[第三丁氧基羰基-(1H-吡咯-2-基甲基)-胺基]-丙酸



將丙胺酸乙酯 b (5 g, 32.5 mmol)、吡咯-2-甲醛 a (3.1 g, 32.5 mmol)、氰基硼氫化鈉 (2.04 g, 32.5 mmol) 及 AcOH (1%) 混合於 DMF 中且攪拌隔夜。用 H₂O 中止反應，且蒸發 DMF。將混合物用 EtOAc 稀釋，藉由 0.1 N NaOH 洗滌，乾燥且濃縮以得到產物 c 2.5 g。將所得酯 c (2.5 g, 12.8 mmol)、二碳酸二-第三丁酯 (3.06 g, 14 mmol) 混合於 THF、H₂O 及 NaHCO₃ 中且攪拌隔夜。蒸發 THF，且將混合物用 EtOAc 稀釋，藉由 1 N NaOH、飽和 NH₄Cl 及鹽水洗滌。乾燥後，將混合物濃縮以得到受 Boc 保護之酯 d 3.3 g。於 0°C 下將該受 Boc 保護之酯 d (1.67 g, 5.6 mmol)、單水合氫氧化鋰 (284 mg, 6.77 mmol) 混合於 THF 及 H₂O 中。將 THF 真空除去，且將溶液藉由稀 H₂SO₄ 酸化，藉由 EtOAc 萃取兩次。將有機層組合，乾燥且蒸發，得到產物 2-[第三丁氧

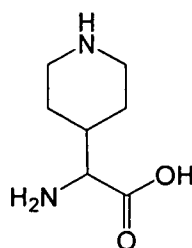
基羧基-(1H-吡咯-2-基甲基)-胺基]-丙酸_e。

實例2 四氫呔喃基甘胺酸



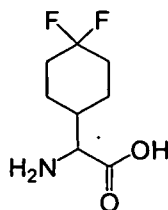
四氫呔喃基甘胺酸係購自 NovaBiochem，或根據以下文獻來合成：Ghosh, A. K.; Thompson, W. J.; holloway, M. K.; McKee, S. P.; Duong, T. T.; Lee, H. Y.; Munson, P. M.; Smith, A. M.; Wai, J. M; Darke, P. L.; Zugay, J. A.; Emini, E. A.; Schleife, W. A.; Huff, J. R.; Anderson, P. S. *J. Med. Chem*, 1993, 36, 2300-2310。

實例3 哌啶基甘胺酸



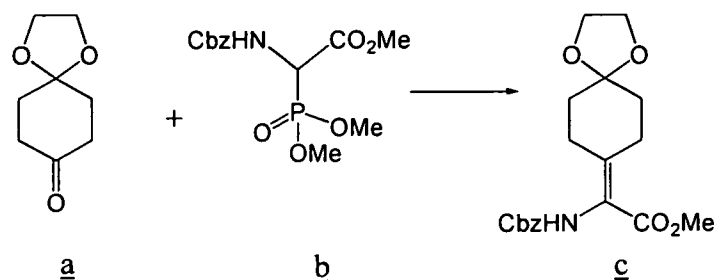
哌啶基甘胺酸係根據藉由 Shieh 等人 (*Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, 12, 2421-2425)所述之程序來合成。

實例4 4,4-二氟環己基甘胺酸

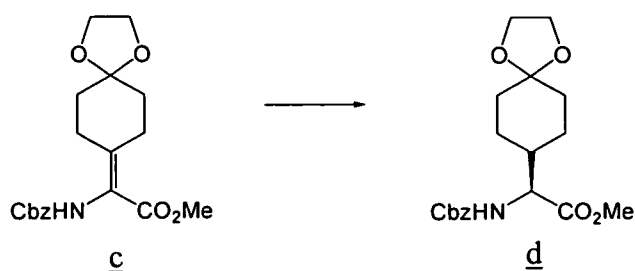


4,4-二氟環己基甘胺酸係根據專利申請案 US 20030216325 中所述之程序來製造。

實例 5 Boc (S)-2-胺基-2-(4-羥基環己基)乙酸

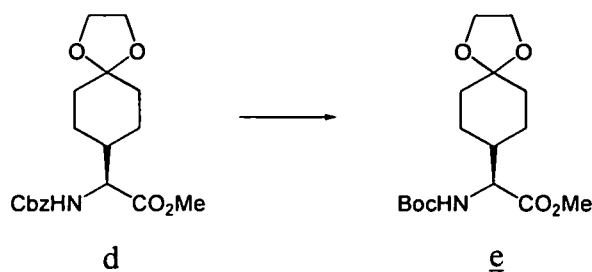


按照藉由 Sheih 等人 (*Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, 12, 2421-2425) 所述之程序，將酮 a (8.4 g) 及 EtOAc (30 mL) 之溶液添加至 *N*-Cbz-膦醯甘胺酸甲酯 b、TMG (4.5 mL) 及 EtOAc (30 mL) 之溶液中。將溶液於室溫下維持 48 h，接著用 1 N HCl (3×50 mL)、鹽水 (1×50 mL) 洗滌，乾燥 (Na_2SO_4)，過濾且濃縮。使殘餘物吸附於矽藻土上，且藉由層析法純化，接著進一步藉由自 EtOAc/己烷再結晶來純化以得到 5.2 g 產物 c。

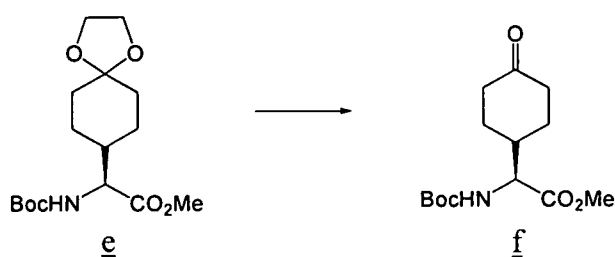


按照藉由 Sheih (*Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, 12, 2421-2425) 所述之程序，將烯醯胺 c (5.0 g)、(S,S)-Me-BPE-Rh(I) (1.5 g, Strem Chemicals, Newburyport, MA) 及 MeOH (100 mL) 之溶液於 70 psi 之 H_2 下用力震盪 48 h。於減

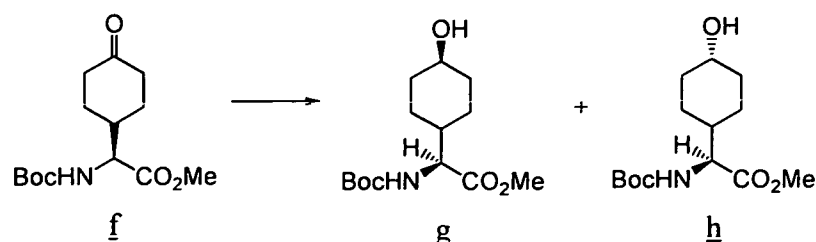
壓下移除溶劑。將殘餘物溶解於EtOAc中，且經由SiO₂以更多EtOAc過濾。於減壓下移除溶劑以得到4.0 g呈無色固體之產物d。



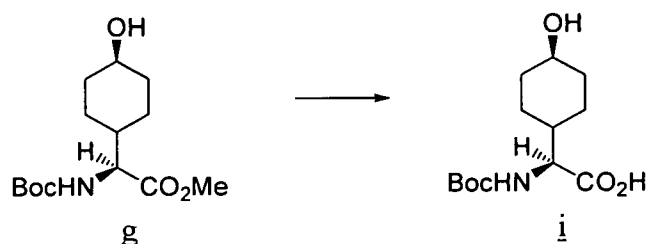
將 Cbz- 胺基 甲酸 酯 d(4.0 g)、Boc₂O(2.9 g)、20% Pd(OH)₂•C(1.0 g)及MeOH(30 mL)之混合物於1個大氣壓之H₂下維持6 h。經由矽藻土以MeOH過濾該混合物。於減壓下移除溶劑以得到4.5 g殘餘物e，將其直接使用。



將上述殘餘物e溶解於H₂O(10 mL)、AcOH(30 mL)、THF(5 mL)及二氯乙酸(3 mL)中且於室溫下維持隔夜。添加水(5 mL)且將溶液維持直至如藉由HPLC-MS所監測完全水解。小心地添加固體Na₂CO₃直至停止氣體析出，將混合物用NaHCO₃水溶液稀釋，且用10% EtOAc/DCM萃取。將組合之有機相用鹽水洗滌一次，乾燥(Na₂SO₄)，過濾且濃縮。藉由層析法純化殘餘物以得到2.9 g產物f。

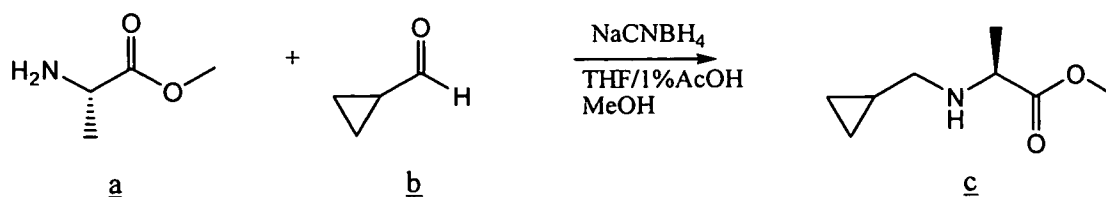


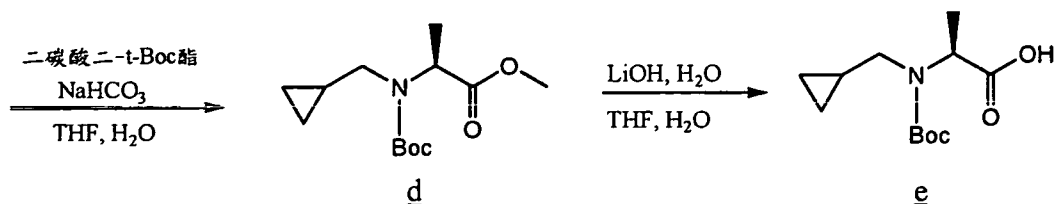
於 0℃ 下用 NaBH_4 (290 mg) 處理酮 f (1.5 g)、 MeOH (50 ml) 之混合物歷時 20 min。用 10% 檸檬酸水溶液將該混合物酸化至約 pH 1 且於減壓下移除 MeOH 。將殘餘物用水稀釋且用 20% EtOAc/DCM 萃取。將組合之有機相用鹽水洗滌一次，乾燥 (Na_2SO_4)，過濾且濃縮。藉由層析法純化殘餘物以得到 1.17 g 產物 g 及 0.23 g 產物 h。



將酯 g (1.17 g)、 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (160 mg)、 THF (3 mL) 及水 (4.5 mL) 之混合物於室溫下用力攪拌隔夜。將該混合物用鹽水稀釋且用 EtOAc 徹底萃取。將組合之有機相用鹽水洗滌一次，乾燥 (Na_2SO_4)，過濾且濃縮以得到酸 i (525 mg)。

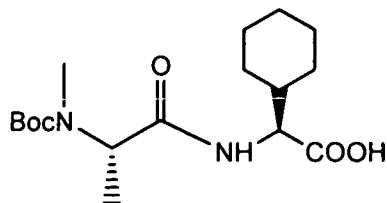
實例 6 N-Boc-N-環丙基甲基-L-丙胺酸





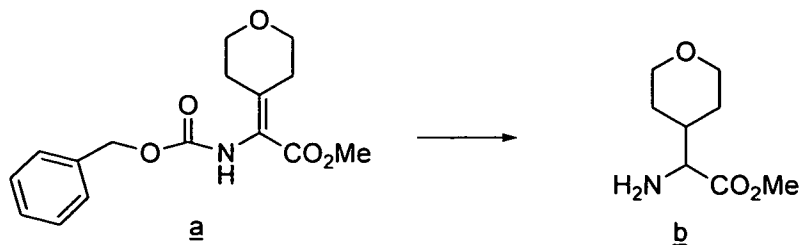
將L-丙胺酸甲酯鹽酸鹽a(5 g, 35.8 mmol)及環丙烷甲醛b(2.67 ml, 35.8 mmol)懸浮於50 ml THF w/1% AcOH中。添加5 ml CH₃OH使得混濁溶液變澄清。添加NaCNBH₄(2.25 g, 35.8 mmol)且將反應混合物攪拌隔夜。藉由添加1 N NaOH水溶液中止反應，藉由EtOAc萃取兩次，將有機層經由Na₂SO₄乾燥且濃縮至乾。藉由層析法，使用30% EtOAc/己烷(由茚滿三酮染色)純化粗物質以獲得化合物c(1 g, 18%)。將化合物c(1 g, 6.37 mmol)及二碳酸二-t-boc酯(2.1 g, 9.55 mmol)稀釋於THF(20 ml)及H₂O(20 ml)中，添加NaHCO₃(1.3 g, 15.9 mmol)。將反應混合物攪拌隔夜以完成反應。於減壓下移除THF，且藉由EtOAc將水層萃取3次。藉由1 N NaOH、飽和NH₄Cl接著鹽水洗滌組合之有機層，將其濃縮至乾。於室溫下將受Boc保護之化合物d(1.39 g, 5.40 mmol)與LiOH·H₂O(1.14 g, 27 mmol)一起於THF(20 ml)及H₂O(20 ml)中攪拌隔夜。汽提除去THF，且藉由添加10%檸檬酸將水層調整至pH = 4，接著藉由EtOAc萃取3次。藉由鹽水洗滌組合之有機層且將其濃縮。藉由逆相C-18管柱，藉由0%-50%乙腈/H₂O溶離來純化粗物質以得到呈白色固體之純化合物e(794 mg)。

實例7 N-Boc-N-甲基-L-丙胺酸-L-環己基甘胺酸

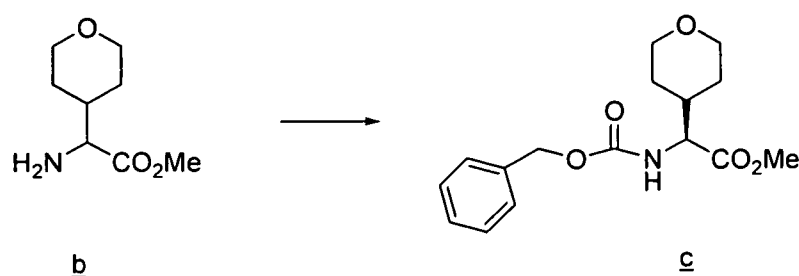


將 Fmoc-L-環己基甘胺酸 (3.6 g, 9.6 mmol) 溶解於 DCM (50 mL) 及 DIPEA (5.6 mL, 32 mmol) 中之溶液添加至 2-氯三苄基氯樹脂 (5 g, 8 mmol) 中且於室溫下緩和攪拌 3 小時。將該樹脂用 DCM 洗滌 4 次，用 DCM/MeOH/DIPEA (17:2:1) 洗滌 3 次，用 DCM 洗滌 3 次，且用二甲基乙醯胺 (DMA) 洗滌 2 次。藉由用 20% 哌啶/DMA (50 mL) 將樹脂處理 15 分鐘來移除 Fmoc 基團。用 DMA 將樹脂洗滌 6 次。將 Boc-N-甲基丙胺酸 (3.3 g, 16 mmol)、HBTU (6.1 g, 16 mmol) 及 DIPEA (5.6 mL, 32 mmol) 及 DMA/DCM (1:1, 50 mL) 之溶液添加至樹脂中且於室溫下緩和攪拌 2 小時。將樹脂用 DMA 洗滌 5 次，用 DCM 洗滌 2 次，且於減壓下乾燥。藉由於室溫下與 HOAc/TFE/DCM (1:1:3, 100 mL) 一起緩和攪拌 2 小時而使二肽自樹脂裂解。藉由過濾移除樹脂且濃縮溶液。藉由與己烷 (15 倍體積) 共沸來移除殘餘 AcOH。藉由逆相 HPLC (C₁₈, MeCN-H₂O, 0.1% TFA) 純化固體殘餘物且藉由凍乾移除溶劑以提供 1.2 g (43%) 呈白色粉末之二肽 N-Boc-N-甲基-L-丙胺酸-L-環己基甘胺酸。

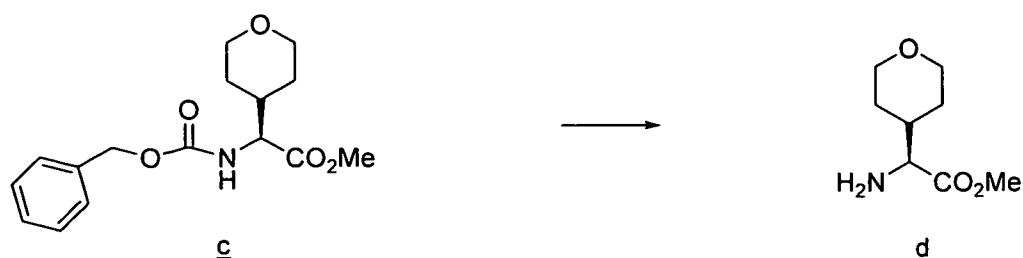
實例 8 N-Boc-N-甲基-L-丙胺酸-L-脫氫哌喃基甘胺酸



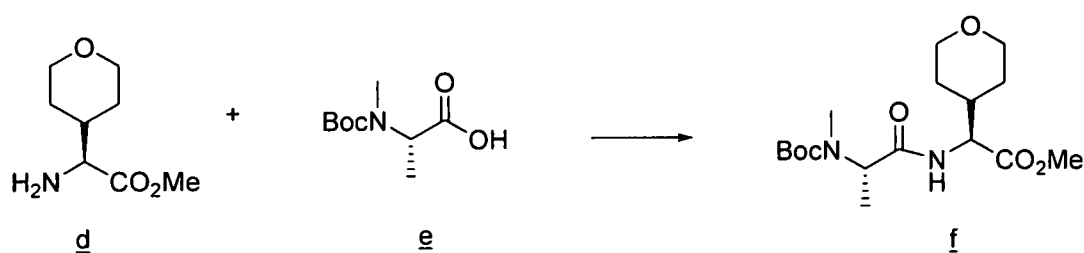
將 N-Cbz-脫氫哌喃基甘胺酸甲酯 a (Burk, M. J.; Gross, M. F.; Martinez, J. P. *J. Am Chem. Soc.* 1995, 117, 9375 及其中之參考文獻) (5.2 g, 17 mmol)、5% Pd·C (500 mg)、MeOH (75 mL) 及 THF (25 mL) 之混合物於 1 個大氣壓之 H₂ 下維持 24 h。經由矽藻土過濾混合物且將該矽藻土用 MeOH 洗滌，且於減壓下濃縮以得到定量產率之呈無色油狀的胺 b，將其直接繼續使用。



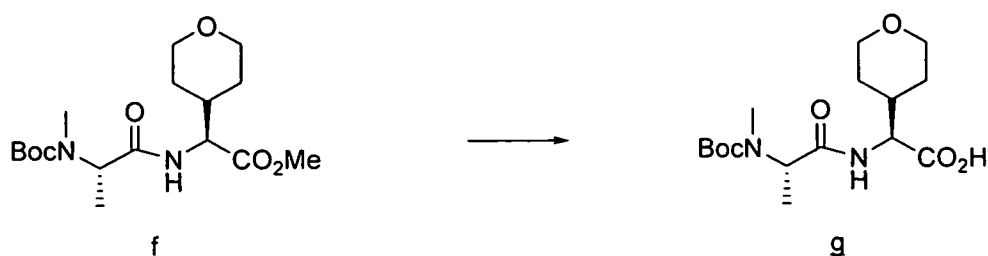
將上文製備之胺 b 與 CH₂Cl₂ (40 mL)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (40 mL) 組合且冷卻至 0°C。接著逐滴添加苄氧基羰基氯 (3.0 mL) 且將混合物用力攪拌隔夜。分離各相且用 CH₂Cl₂ (3×20 mL) 萃取水相。將組合之有機相用鹽水 (1×50 mL) 洗滌，乾燥 (Na₂SO₄)，過濾，吸附於矽藻土上且加以層析 (ISCO, 120 g 二氧化矽管柱，梯度溶離 5-55% EtOAc-己烷) 以得到 4.15 g (80%) 外消旋 Cbz-哌喃基甘胺酸甲酯。於 Chiracel OD 管柱上，用 10% EtOH-己烷溶離來分離對映異構體。所需 S-對映異構體 c 在此等條件下首先溶離出。



將 (*S*)-*N*-Cbz-哌喃基甘胺酸c甲酯 (2.4 g, 7.82 mmol)、10% Pd·C(700 mg)、MeOH(80 mL)之混合物於1個大氣壓之H₂下維持24 h。將該混合物經由矽藻土以MeOH過濾，且於減壓下濃縮以得到1.35 g(100%)呈無色油狀之胺d。或者，哌喃基甘胺酸可按照 Ghosh 之程序 (Ghosh, A. K.; Thompson, W. J.; Holloway, M. K.; McKee, S. P.; Duong, T. T.; Lee, H. Y.; Munson, P. M.; Smith, A. M.; Wai, J. M.; Darke, P. L.; Zugay, J. A.; Imini, E. A.; Schleif, W. A.; Huff, J. R.; Anderson, P. S. *J. Med. Chem.*, 1993, 36, 2300) 以對映純形式合成。

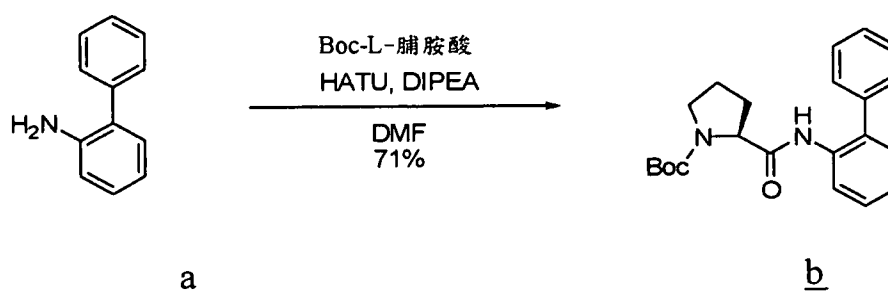


將胺d(1.35 g, 7.8 mmol)、*N*-Boc-*N*-甲基丙胺酸e(1.74 g, 8.6 mmol)、EDC(1.65 g, 8.8 mmol)及MeCN(50 mL)之混合物於室溫下維持隔夜。於減壓下移除MeCN，且將殘餘物用EtOAc稀釋，用0.5 N HCl(3×10 mL)、0.5 N NaOH(3×10 mL)洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾，且濃縮以提供2.1 g(75%)呈澄清油狀之受保護二肽f。



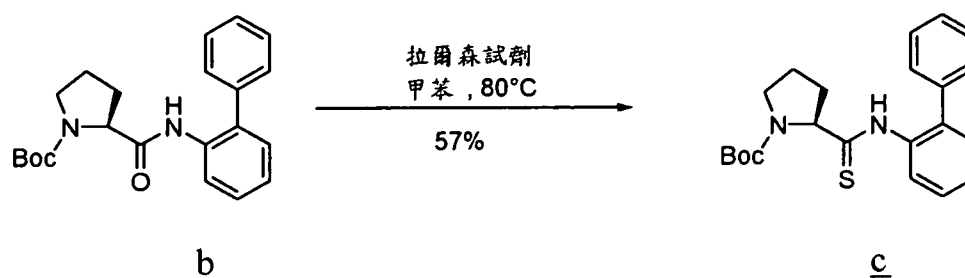
向酯 f (2.10 g, 5.86 mmol) 及 THF (50 mL) 之 0°C 溶液中添加 LiOH·H₂O (1.23 g, 29.3 mmol) 及水 (2 mL)。將混合物於 0°C 下維持 2 h，接著移除冷卻浴且將混合物攪拌隔夜。接著於減壓下移除大部分 THF 且將殘餘物用 CH₂Cl₂ 稀釋，用 0.5 N HCl 洗滌，乾燥 (MgSO₄)，過濾，且濃縮以提供 1.53 g (78%) 呈無色固體之二肽 N-Boc-N-甲基-L-丙胺酸-L-脫氫哌喃基甘胺酸 g。

實例 9 2-(4-苯基苯并[d]噻唑-2-基)吡咯啉-1-甲酸(S)-第三丁酯

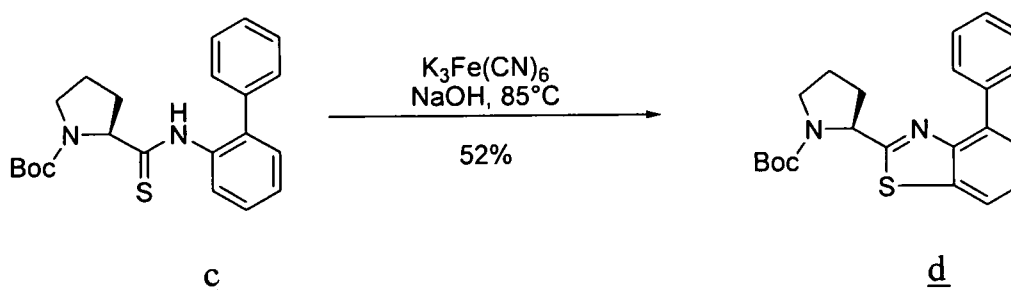


向 Boc-L-脯氨酸 (1.0 g, 4.6 mmol) 於 50 ml 無水 DMF 中之攪拌溶液中添加 DIPEA (2.4 ml, 13.8 mmol)，接著添加 HATU (1.75 g, 4.6 mmol)。將所得溶液於室溫下攪拌 5 分鐘。接著整份添加 2-氨基-聯苯 a (0.89 g, 5.3 mmol)，且於室溫下持續攪拌 2 h。接著將溶液加熱至 45°C 歷時 5 h 且經 16 h 冷卻至室溫。接著將反應物傾入 250 ml 水中，向其中添加 50 ml 鹽水。用 50 ml EtOAc 將水相萃取 3 次，且組合有機物。接著將有機相用 100 ml 1 M HCl 及 100 ml 鹽水洗滌，隨後用 MgSO₄ 乾燥，過濾且濃縮為油狀物。將此油狀物吸附於矽膠上且藉由急驟層析法 (40 g SiO₂, 0% 至 40%

於己烷中之EtOAc)純化以得到呈澄清油狀之所需醯胺 b(1.2 g, 3.3 mmol, 71%)。



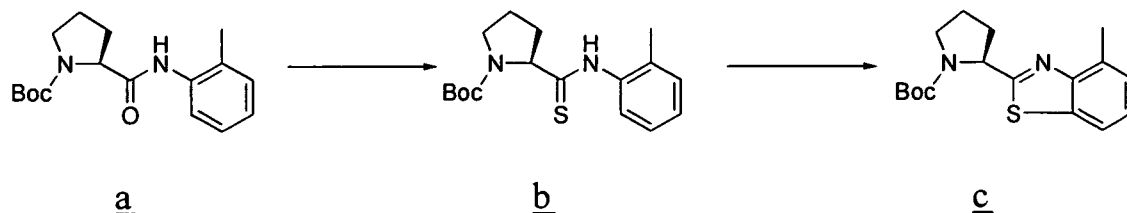
向 b(1.06 g, 2.9 mmol)於30 ml甲苯中之攪拌溶液中整份添加拉爾森試劑(0.69 g, 1.7 mmol)。將反應物於油浴中溫至80°C歷時3 h, 接著經16 h冷卻至室溫。將溶液吸附於矽膠上且藉由急驟層析法(40 g SiO₂, 0%至40%於己烷中之EtOAc)純化以得到呈澄清油狀之所需硫醯胺 c(0.63 g, 1.6 mmol, 57%)。



向 K₃Fe(CN)₆(1.51 g, 4.6 mmol)於4 ml水中之攪拌溶液中緩慢添加藉由最初用幾滴EtOH使 c(0.42 g, 1.1 mmol)濕潤而獲得之 c的懸浮液, 接著添加 NaOH之30%溶液(1.2 ml, 9.0 mmol)且用吸管用力抽吸數分鐘。完成添加後, 將反應物於85°C下攪拌2 ½小時, 之後將反應物用25 ml水稀釋且過濾。將濾液溶解於二氯甲烷中且吸附於矽膠上且藉由急驟層析法純化(12 g SiO₂, 0%至25%於己烷中之

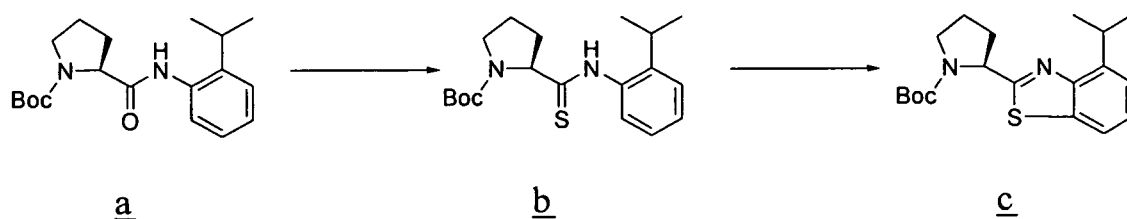
EtOAc)以得到 2-(4-苯基苯并[d]噻唑-2-基)吡咯啉-1-甲酸 (S)-第三丁酯 d (0.22 g, 0.58 mmol, 52%)。

實例 10 2-(4-甲基苯并[d]噻唑-2-基)吡咯啉-1-甲酸 (S)-第三丁酯



根據上述實例 9 中之程序製備化合物 c。將鄰甲苯胺 (0.72 ml, 6.7 mmol) 轉化為化合物 a (1.49 g, 4.9 mmol, 87%)。接著將化合物 a (1.14 g, 3.7 mmol) 轉化為化合物 b (0.27 g, 0.84 mmol, 23%)。將化合物 b (0.27 g, 0.84 mmol) 轉化為化合物 c。

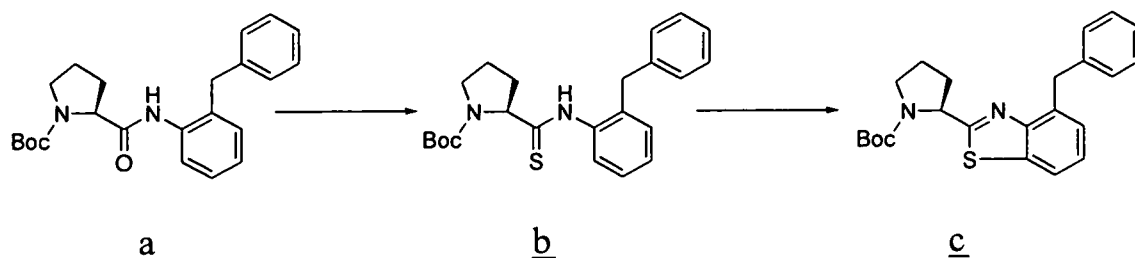
實例 11 2-(4-異丙基苯并[d]噻唑-2-基)吡咯啉-1-甲酸 (S)-第三丁酯



根據實例 9 中之程序製備化合物 c。將 2-異丙基苯胺 (0.9 ml, 5.2 mmol) 轉化為化合物 a (1.53 g, 4.9 mmol, 87%)。接著將化合物 a (1.53 g, 4.9 mmol) 轉化為化合物 b (1.14 g, 3.3 mmol, 67%)。將化合物 b (1.14 g, 3.3 mmol) 轉化為 2-(4-異丙基苯并[d]噻唑-2-基)吡咯啉-1-甲酸 (S)-第三丁酯

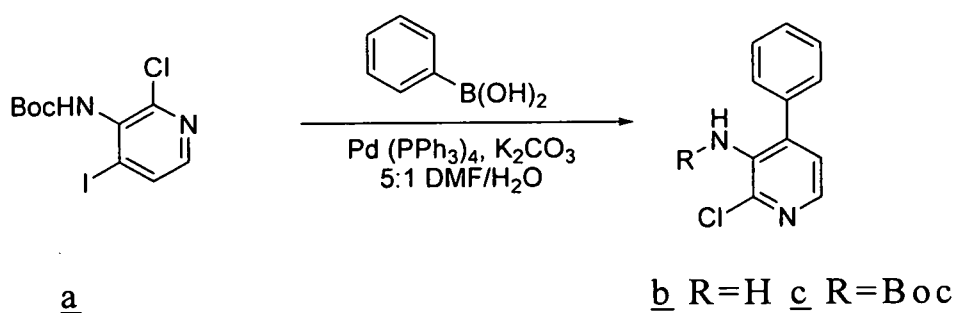
c(0.35 g, 1.0 mmol, 31%)。

實例 12 2-(4-苄基苯并[d]噻唑-2-基)吡咯啉-1-甲酸(S)-第三丁酯



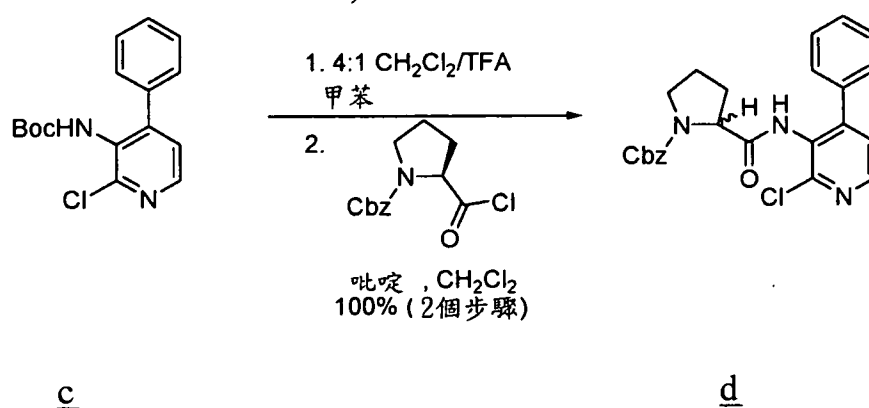
根據實例 9 中之程序製備化合物 c。將 2-苄基苯胺(1.18 g, 6.4 mmol)轉化為化合物 a(1.43 g, 3.8 mmol, 59%)。接著將化合物 a(1.18 g, 3.1 mmol)轉化為化合物 b(0.85 g, 2.1 mmol, 69%)。將化合物 b(0.85 g, 2.1 mmol)轉化為 2-(4-苄基苯并[d]噻唑-2-基)吡咯啉-1-甲酸(S)-第三丁酯 c(0.18 g, 0.46 mmol, 22%)。

實例 14 7-苯基-2-(吡咯啉-2-基)噻唑并[5,4-b]吡啶



將(2-氯-4-碘-吡啶-3-基)-胺基甲酸第三丁酯 a(4.20 g, 11.8 mmol)、苯基硼酸(1.90 g, 15.6 mmol)、碳酸鉀(2.42 g, 17.5 mmol)及肆三苯基膦鈀(0)(0.68 g, 0.59 mmol)稱重至 20 ml 微波小瓶中。將該小瓶排氣，接著用氮氣沖洗 3 次。添加 16.7 ml 無水 DMF，接著添加 3.3 ml 水，藉由將氮鼓泡

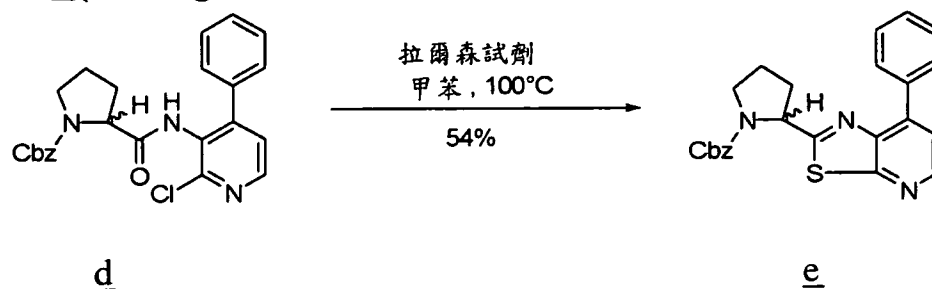
通過其隔夜而使其脫氣。接著將小瓶加上蓋子且於130℃下用微波加熱40分鐘。將所得溶液傾入250 ml水中且用EtOAc(3×50 ml)萃取。將經組合之有機層經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。將所得油狀物吸附於矽膠上且藉由急驟層析法(150 g SiO₂，0%至40%於己烷中之EtOAc)純化以得到分別呈黃色及白色固體之2-氯-3-胺基-4-苯基吡啶**b**(0.84 g，4.1 mmol，35%)及受Boc保護之2-氯-3-胺基-4-苯基吡啶**c**(1.74 g，5.7 mmol，48%)。



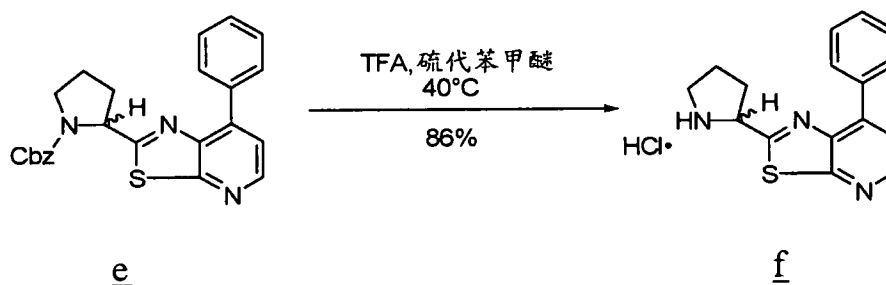
將化合物**c**(1.74 g，5.7 mmol)溶解於50 ml 4:1二氯甲烷/TFA中且添加1 ml甲苯。將所得溶液加熱至40℃歷時2 h，之後將反應混合物濃縮為淺黃色固體。將此固體溶解於50 ml二氯甲烷中且用100 ml 1 N NaOH水溶液洗滌。分離各層後，用50 ml二氯甲烷將水相再萃取兩次。將有機萃取物組合，用MgSO₄乾燥，過濾且濃縮為黃色固體，其無需進一步純化而繼續使用。

向2-氯-3-胺基-4-苯基吡啶於無水二氯甲烷中之攪拌溶液中逐滴添加吡啶(2.5 ml，30.9 mmol)且接著添加實例15中製備之2-(氯羰基)吡咯啶-1-甲酸(S)-苄酯(1.83 g，6.8 mmol)。將反應混合物於氮氣氣氛下攪拌16小時，接著傾

入 200 ml 1 N HCl 中。分離各層，且用二氯甲烷(3×50 ml)萃取水相。將經組合之有機層經 MgSO_4 乾燥，過濾且濃縮。將所得油狀物吸附於矽膠上且藉由急驟層析法(40 g SiO_2 ，0%至60%於己烷中之EtOAc)純化以得到呈發泡體之所需鹽胺 d(2.51 g，5.8 mmol，100%)。



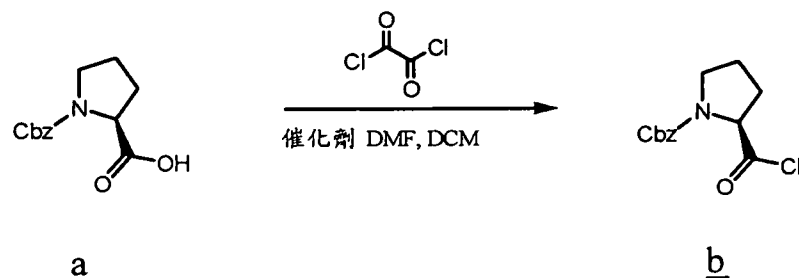
將化合物 d(2.51 g，5.76 mmol)及拉爾森試劑(1.37 g，3.4 mmol)溶解於50 mL無水甲苯中且加熱至100°C歷時16小時。將溶液冷卻，接著吸附於矽膠上且藉由急驟層析法(120 g SiO_2 ，0%至40%於己烷中之EtOAc)純化以得到呈白色發泡體之所需7-氮雜苯并噻唑 e(1.30 g，3.1 mmol，54%)。



將化合物 e(1.30 g，3.1 mmol)溶解於30 ml TFA中。添加硫代苯甲醚(2.9 ml，24.7 mmol)，且將溶液溫至40°C歷時16小時。接著於真空下移除揮發性物質，且將所得油狀物溶解於乙醚(50 mL)中。將溶液傾入1 N NaOH(200 ml)中且分離各層。用乙醚(2×50 ml)萃取水相且組合有機物。將有機相用 MgSO_4 乾燥，且過濾。添加於二噁烷中之4 N HCl(0.8 ml，3.2 mmol)，且使白色固體沈澱。將物質冷卻

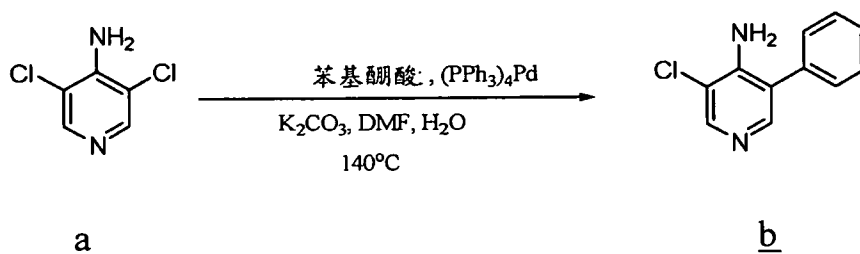
至 4℃ 歷時 4 小時，接著過濾，用冷乙醚 (3×50 ml) 洗滌以得到呈精細白色晶體之 7-苯基-2-(吡咯啉-2-基)噻唑并 [5,4-b] 吡啶鹽酸鹽 f (0.852 g, 2.7 mmol, 86%)。

實例 15 2-(氯羰基)吡咯啉-1-甲酸(S)-苄酯



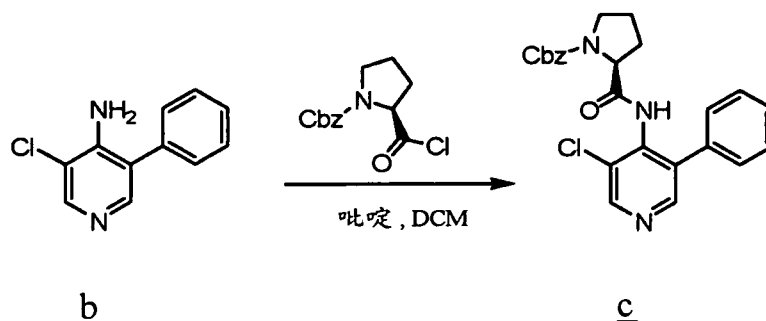
將 Cbz-Pro-OH a (2.0 g, 8.0 mmol) 溶解於 DCM (10 mL) 中且添加乙二醯氯 (6 mL 2 M 溶液, 12.0 mmol)。添加 DMF (2 滴) 且將混合物於室溫下攪拌 30 min。將溶液濃縮以得到 2.1 g (100%) 呈淺黃色油狀之酸氯化物 2-(氯羰基)吡咯啉-1-甲酸(S)-苄酯 b。

實例 16 7-苯基-2-((S)-吡咯啉-2-基)噻唑并 [5,4-c] 吡啶

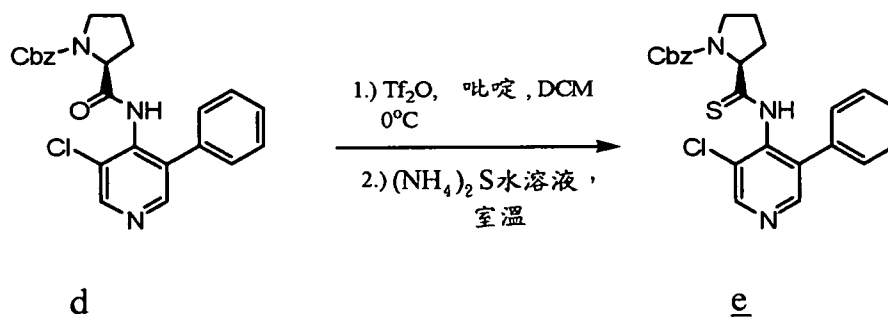


於 N₂ 氣氛下將 4-氨基-3,5-二氯吡啶 a (2.0 g, 12.3 mmol)、肆(三苯膦)鈀 (696 mg, 0.6 mmol)、苯基醯酸 (1.9 g, 15.9 mmol) 及碳酸鉀 (2.2 g, 15.9 mmol) 於 10 mL 微波小瓶中混合。添加 DMF (6 mL) 及經脫氧之 H₂O (1.2 mL)。將 N₂ 鼓泡通過混合物歷時 5 min 且將混合物於 140℃ 下以微波加熱 20 min。將混合物用水 (30 mL) 稀釋且用 EtOAc (3×20

mL)萃取。將組合之有機相用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，用MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。將所得棕色油狀物吸附於矽膠上且藉由急驟層析法(SiO₂，0%至70%乙酸乙酯/己烷)純化以得到970 mg(37%)呈無色油狀之**b**。MS:m/z = 205 (M+H)。

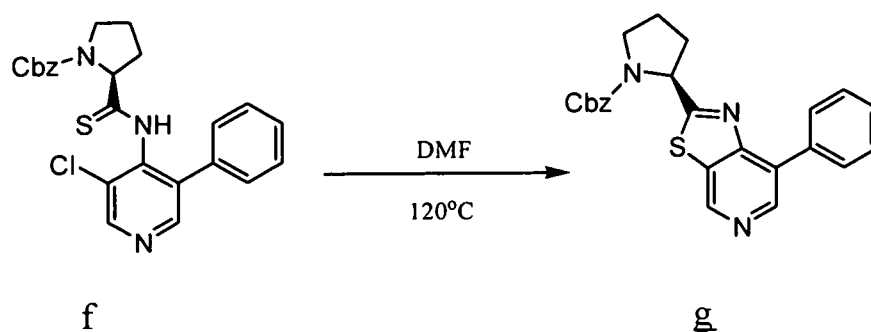


將4-氨基-3-氯-5-苯基吡啶**b**(650 mg，3.16 mmol)溶解於DCM(10 mL)中。添加溶解於DCM(5 mL)中之Cbz-Pro-Cl(1.6 g，6.3 mmol)，接著添加吡啶(467 mg，6.3 mmol)且將混合物於室溫下攪拌隔夜。用0.5 N HCl中止反應，分離各相且用DCM(2×20 mL)萃取水相。將經組合之有機相經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。將所得油狀物吸附於矽膠上且藉由急驟層析法(SiO₂，0%至100% EtOAc/己烷)純化以得到1.12 g(80%)呈無色油狀之**c**。MS:m/z = 436 (M+H)。

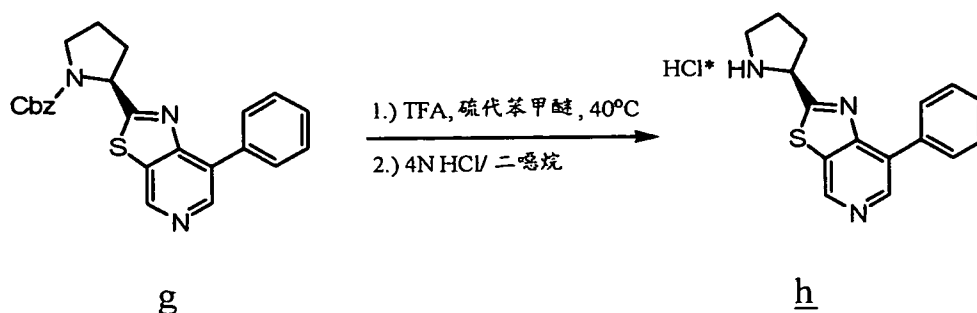


按照Charette之一般程序(Charette, A.B.等人，*J. Org. Chem.*, 2003, 68, 5792-5794)，於0°C下將化合物**d**(1.7 g，3.9 mmol)及吡啶(0.89 mL，4.7 mmol)一起混合於DCM(20

mL)中且將溶液攪拌5 min。緩慢添加三氟甲烷磺酸酐(1.3 g, 4.7 mmol)。將溶液攪拌3 h且使其溫至室溫。藉由快速添加20%硫化銨水溶液(2.0 mL, 5.8 mmol)中止反應且將其於室溫下攪拌隔夜。將混合物經由矽膠墊過濾且用DCM(50 mL)洗滌。濃縮濾液且將所得油狀物吸附於矽膠上且藉由急驟層析法(SiO_2 , 0%至70%乙酸乙酯/己烷)純化以得到500 mg(28%)呈黃色固體之e。MS: m/z = 452 ($M+H$)。



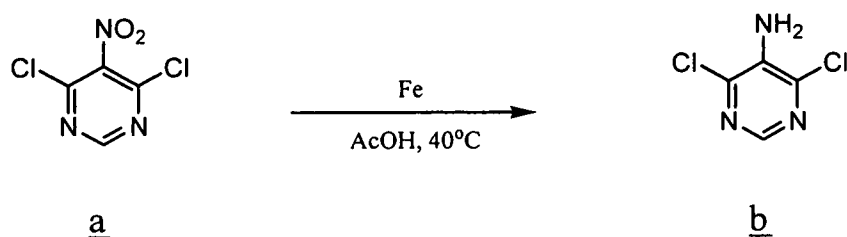
將化合物f溶解於DMF(5 mL)中且將溶液於120°C下攪拌3天。將混合物冷卻至室溫，用20 mL H_2O 稀釋且用EtOAc(3×25 mL)萃取。將組合之有機相用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，用 MgSO_4 乾燥，過濾且濃縮。將所得油狀物吸附於矽膠上且藉由急驟層析法(SiO_2 , 己烷至乙酸乙酯)純化以得到423 mg(98%)呈黃色油狀之g。MS: m/z = 415 ($M+H$)。



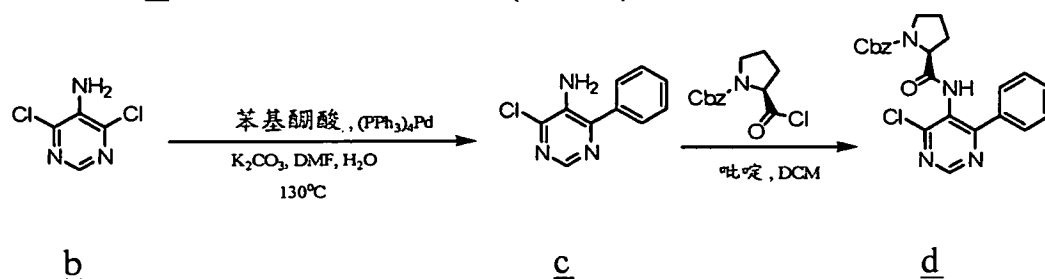
將化合物g(423 mg, 1.0 mmol)及硫代苯甲醚(993 mg,

8.0 mmol)溶解於TFA(40 mL)中。將混合物於40℃下攪拌隔夜。將混合物冷卻至室溫且濃縮。將殘餘油狀物溶解於乙醚(20 mL)中且用1 N NaOH(30 mL)洗滌。用乙醚(2×20 mL)萃取水相。將組合之有機相用MgSO₄乾燥且過濾。添加於二噁烷中之4 N HCl直至使固體沈澱。藉由過濾收集固體，將其用乙醚洗滌且風乾以得到240 mg(76%)呈淺黃色固體之7-苯基-2-((S)-吡咯啉-2-基)噻唑并[5,4-c]吡啶h。MS:m/z = 282 (M+H)。

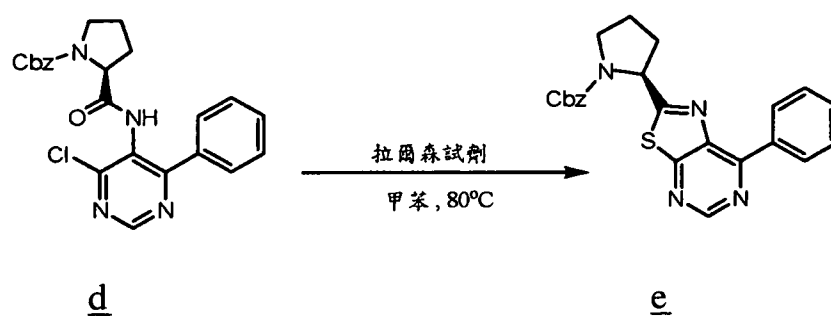
實例 17 7-苯基-2-((S)-吡咯啉-2-基)噻唑并[5,4-d]嘧啶



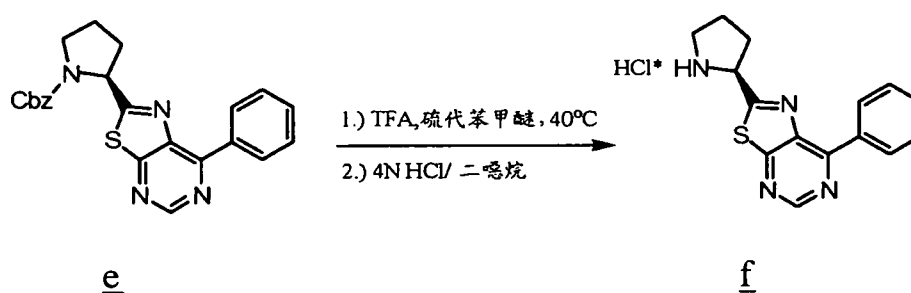
將鐵粉(12.5 g, 112 mmol)添加至4,6-二氯-5-硝基嘧啶a(7.0 g, 36.1 mmol)於乙酸(70 mL)中之懸浮液中。將混合物於40℃下攪拌45 min。將混合物傾入冰上且藉由添加固體碳酸氫鈉來中和。用EtOAc(3×200 ml)萃取水相。將組合之有機相用MgSO₄乾燥，過濾且濃縮以得到淺黃色固體。於熱乙酸乙酯中再結晶得到3.6 g(61%)呈灰白色針狀之化合物b。MS:m/z = 165 (M+H)。



使用實例 16 中製備化合物 b 之一般程序由化合物 b (1.0 g, 6.1 mmol) 製備化合物 c。該程序得到 410 mg (28%) 呈黃色固體之 c。MS: $m/z = 206$ ($M+H$)。使用實例 16 中製備化合物 c 之一般程序由化合物 c (270 mg, 1.3 mmol) 製備化合物 d。該程序得到 565 mg (99%) 呈無色油狀之 d。MS: $m/z = 437$ ($M+H$)。

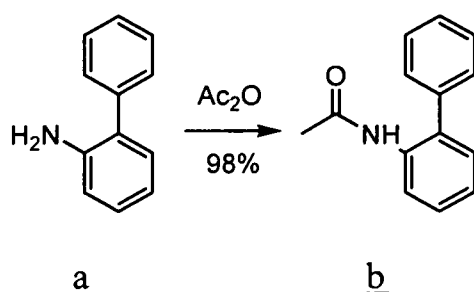


將化合物 d (550 mg, 1.26 mmol) 及拉爾森試劑 (341 mg, 0.84 mmol) 於甲苯 (10 mL) 中之混合物於 80°C 下加熱隔夜。將溶液濃縮，吸附於矽膠上且藉由急驟層析法 (SiO_2 , 0% 至 60% 乙酸乙酯/己烷) 純化以得到 514 mg (98%) 呈淺黃色固體之 e。MS: $m/z = 417$ ($M+H$)。

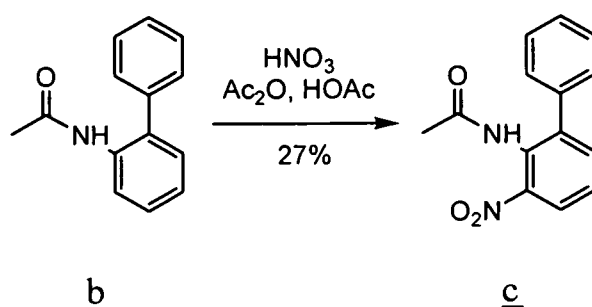


使用實例 16 中製備化合物 h 之程序由化合物 e (510 mg, 1.2 mmol) 製備化合物 f。該程序得到 378 mg (98%) 呈灰白色固體之 7-苯基-2-((S)-吡咯啉-2-基)噻唑并[5,4-d]嘧啶 = f。MS: $m/z = 283$ ($M+H$)。

實例 18 2,3-二胺基聯苯

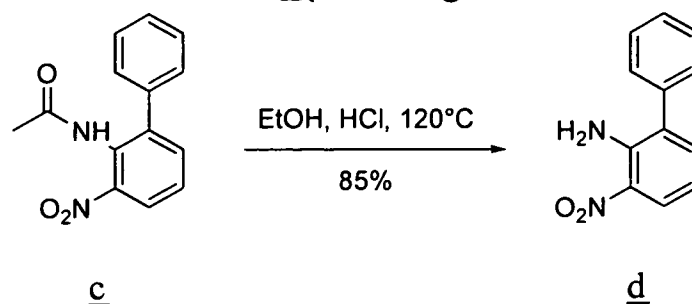


將 2-胺基聯苯 a (21.9289 g, 130 mmol) 溶解於 Ac_2O (30 mL, 318 mmol) 中且攪拌 10 分鐘。添加另一份 Ac_2O (10 mL, 106 mmol)，接著再攪拌 10 分鐘。將樣品傾入冰上。將所得固體真空過濾且用 H_2O 洗滌以產生 N-乙醯基-2-胺基聯苯 b (26.955 g, 128 mmol, 98%)。

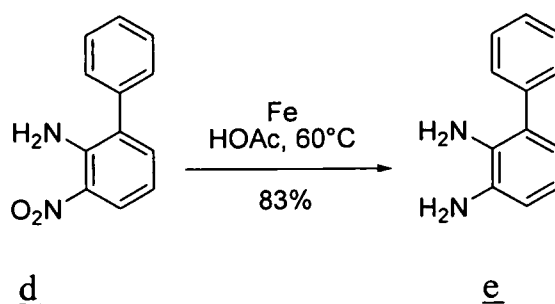


按照 Stepan 之一般程序 (Stepan, A. H., 等人, *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, 71, 2438), 將 N-乙醯基-2-胺基聯苯 b (7.198 g, 34.1 mmol)、 $HOAc$ (6 mL) 及 Ac_2O (5 mL) 混合且於 $120^\circ C$ 下加熱幾分鐘直至 N-乙醯基-2-胺基聯苯 b 溶解。將樣品冷卻至室溫。將 $HOAc$ (1.5 mL) 緩慢添加至於冰浴中之 2.3 mL 發煙 HNO_3 (2.3 mL, 54.5 mmol) 中。在將溫度維持在小於 $26.5^\circ C$ 的同時, 快速添加 1.5 mL HNO_3 混合物, 接著將剩餘 HNO_3 混合物逐滴添加至 N-乙醯基-2-胺基聯苯 b 中。將樣品於室溫下攪拌 4 小時, 接著於 $4^\circ C$ 下儲存隔夜。將反應混合物傾入冰中且用苯萃取一次。將苯層於 $4^\circ C$ 下

儲存1小時。將所得固體真空過濾且用冷苯洗滌以產生N-乙醯基-2-胺基-3-硝基聯苯 c (2.346 g, 9.15 mmol, 27%)。

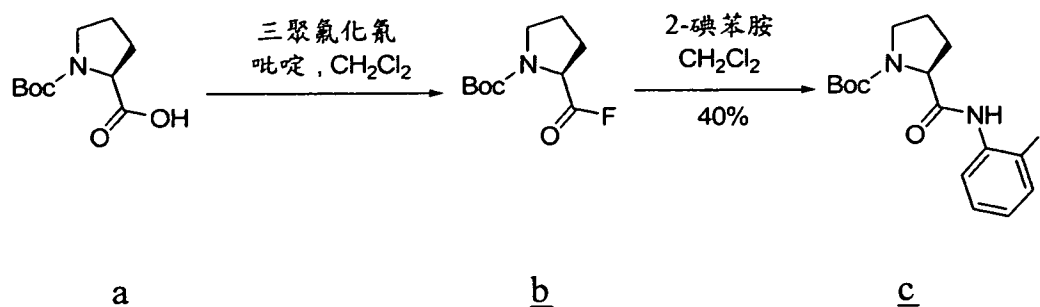


將N-乙醯基-2-胺基-3-硝基聯苯 c (1.008 g, 3.93 mmol)、EtOH (19 mL, 325 mmol) 及濃HCl (5 mL, 50 mmol) 混合且於120°C下回流隔夜。將樣品吸附於矽膠上且藉由急驟層析法 (12 g SiO₂, 0-33%於己烷中之EtOAc) 純化以產生2-胺基-3-硝基聯苯 d (0.720 g, 3.36 mmol, 85%)。



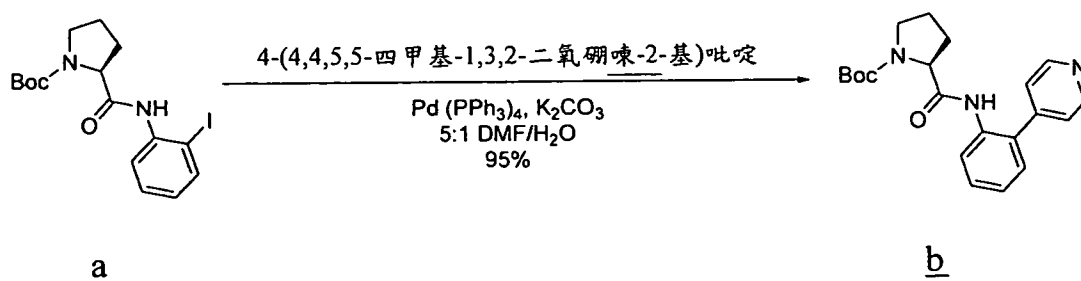
於氮氣下將2-胺基-3-硝基聯苯 d (0.613 g, 2.86 mmol) 沖洗30分鐘，接著添加HOAc (5 mL)，隨後添加鐵粉 (0.4895 g, 8.76 mmol)。將樣品於60°C下加熱30分鐘，接著添加HOAc (5 mL)。將樣品於60°C下攪拌1小時，接著傾入冰中。用EtOAc (3×100 mL) 萃取樣品。用飽和NaHCO₃ (3×100 mL) 洗滌EtOAc萃取液。將EtOAc層經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮以產生2,3-二胺基聯苯 e (0.439 g, 2.38 mmol, 83%)。

實例 19 2(S)-[[[(2-碘苯基)胺基]羰基]-1-(1,1-二甲基乙酯)]-1-吡咯啉甲酸



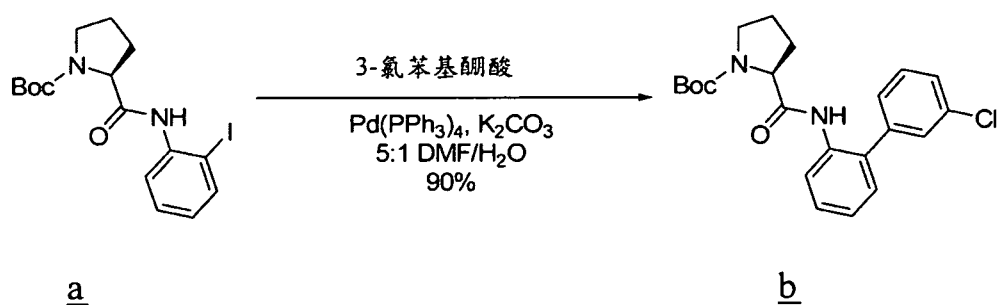
將 Boc-Pro-OH a(5.0030 g , 23.2 mmol) 溶解於無水 CH_2Cl_2 (50 mL) 中，接著冷卻至 0°C 。添加無水吡啶(3.8 mL , 46.4 mmol)。逐滴添加三聚氟化氯(2.2 mL , 25.5 mmol)。將樣品溫至室溫且攪拌30分鐘。添加 H_2O (5 mL) 以中止反應。將反應混合物用 H_2O 稀釋且用 CH_2Cl_2 萃取三次。將 CH_2Cl_2 萃取液用飽和 NaCl 洗滌，將 CH_2Cl_2 層經 MgSO_4 乾燥，過濾，且濃縮以產生酸氟化物 b，其無需進一步純化而使用。將酸氟化物 b 溶解於無水 CH_2Cl_2 (50 mL) 中。添加 2-碘苯胺(4.9932 g , 22.8 mmol)，且將樣品攪拌隔夜。將反應混合物吸附於矽膠上且藉由急驟層析法(80 g SiO_2 ，0-50% 於己烷中之 EtOAc) 純化以產生 2(S)-[[[(2-碘苯基)胺基]羧基]-1-(1,1-二甲基乙酯)-1-吡咯啉甲酸 c(3.845 g , 9.24 mmol , 40%)。

實例 20 2(S)-[[[(2-(4-吡啶基)苯基)胺基]羧基]-1-(1,1-二甲基乙酯)-1-吡咯啉甲酸



將 2(S)-[[[(2-碘苯基)胺基]羰基]-1-(1,1-二甲基乙酯)-1-吡咯啉甲酸 a (0.4810 g, 1.16 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶 (0.3240 g, 1.58 mmol)、 K_2CO_3 (0.2190 g, 1.58 mmol) 及 $Pd(PPh_3)_4$ (0.0702 g, 0.0607 mmol) 於 5 mL 微波小瓶中組合。將樣品排氣且用氮氣沖洗三次，添加無水 DMF (2 mL) 及經脫氧之 H_2O (0.4 mL)。將樣品於 $130^\circ C$ 下用微波加熱 10 分鐘。將反應混合物用 H_2O 稀釋且用 EtOAc 萃取三次。將 EtOAc 萃取液經由 $MgSO_4$ 乾燥，且過濾。將粗物質吸附於矽膠上且藉由急驟層析法 (4 g SiO_2 , 0-100% 於己烷中之 EtOAc) 純化以得到 2(S)-[[[(2-(4-吡啶基)苯基)胺基]羰基]-1-(1,1-二甲基乙酯)-1-吡咯啉甲酸 b (0.404 g, 1.10 mmol, 95%)。

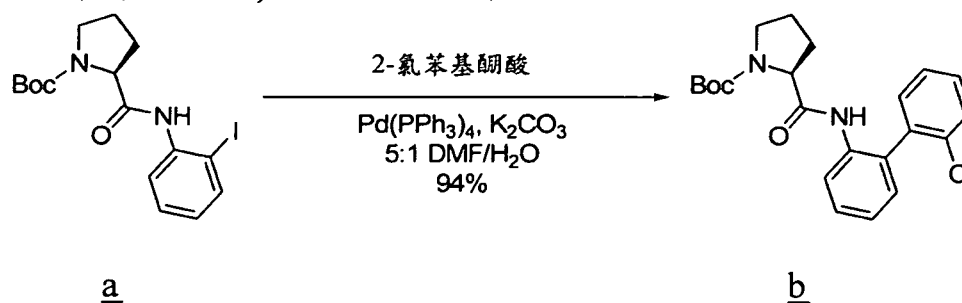
實例 21 2(S)-[[[(2-(3'-氯(1,1'-聯苯))胺基]羰基]-1-(1,1-二甲基乙酯)-1-吡咯啉甲酸



按照實例 20 之程序，2(S)-[[[(2-碘苯基)胺基]羰基]-1-(1,1-二甲基乙酯)-1-吡咯啉甲酸 a (0.4576 g, 1.10 mmol)、3-氯苯基醯胺 (0.2520 g, 1.61 mmol)、 K_2CO_3 (0.2431 g, 1.76 mmol) 及 $Pd(PPh_3)_4$ (0.0725 g, 0.0627 mmol) 產生 2(S)-[[[(2-(3'-氯(1,1'-聯苯))胺基]羰基]-1-(1,1-二甲基乙酯)-1-吡

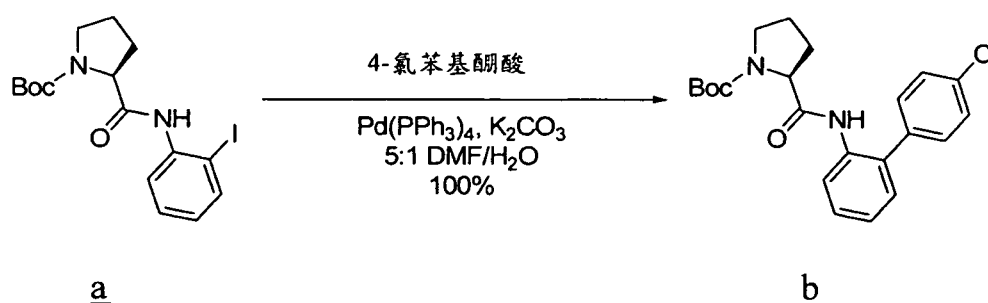
咯啉甲酸 b (0.399 g, 0.995 mmol, 90%)。

實例 22 2(S)-[[[2-(2'-氯(1,1'-聯苯))胺基]羰基]-1-(1,1-二
甲基乙酯)-1-吡咯啉甲酸



按照實例 20 之程序，2(S)-[[[2-(2-碘苯基)胺基]羰基]-1-(1,1-二甲基乙酯)-1-吡咯啉甲酸 a (0.4554 g, 1.09 mmol)、2-氯苯基醯胺 (0.2518 g, 1.59 mmol)、K₂CO₃ (0.2592 g, 1.88 mmol) 及 Pd(PPh₃)₄ (0.0725 g, 0.0651 mmol) 產生 2(S)-[[[2-(2'-氯(1,1'-聯苯))胺基]羰基]-1-(1,1-二甲基乙酯)-1-吡咯啉甲酸 b (0.414 g, 1.03 mmol, 94%)。

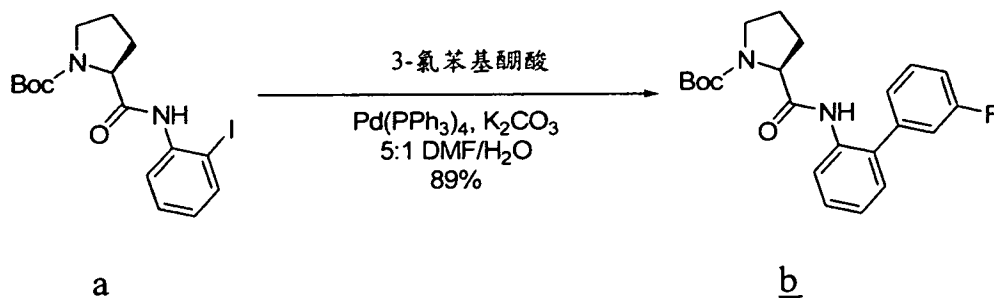
實例 23 2(S)-[[[2-(4'-氯(1,1'-聯苯))胺基]羰基]-1-(1,1-二
甲基乙酯)-1-吡咯啉甲酸



按照實例 20 之程序，2(S)-[[[2-(2-碘苯基)胺基]羰基]-1-(1,1-二甲基乙酯)-1-吡咯啉甲酸 a (0.4494 g, 1.08 mmol)、4-氯苯基醯胺 (0.2561 g, 1.62 mmol)、K₂CO₃ (0.2639 g, 1.91 mmol) 及 Pd(PPh₃)₄ (0.0732 g, 0.0633 mmol) 產生 2(S)-

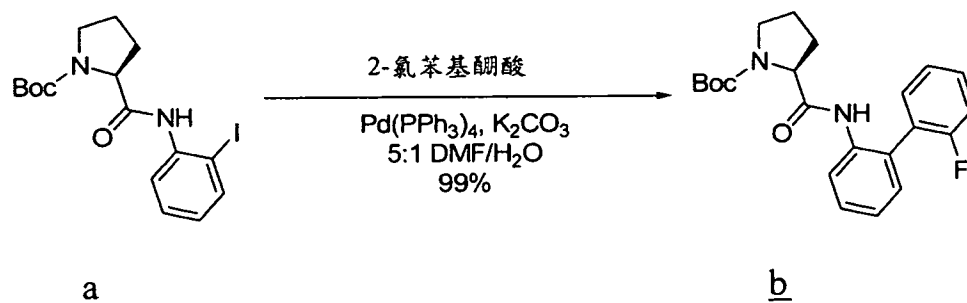
[[[2-(4'-氯(1,1'-聯苯))胺基]羰基]-1-(1,1-二甲基乙酯)-1-吡咯啉甲酸**b**(0.411 g, 1.08 mmol, 100%)。

實例 24 2(S)-[[[2-(3'-氯(1,1'-聯苯))胺基]羰基]-1-(1,1-二甲基乙酯)-1-吡咯啉甲酸



按照實例 20 之程序，2(S)-[[[2-(2-碘苯基)胺基]羰基]-1-(1,1-二甲基乙酯)-1-吡咯啉甲酸a(0.4507 g, 1.08 mmol)、3-氯苯基醱酸(0.2158 g, 1.54 mmol)、K₂CO₃(0.2343 g, 1.69 mmol)及 Pd(PPh₃)₄(0.0756 g, 0.0654 mmol)產生 2(S)-[[[2-(3'-氯(1,1'-聯苯))胺基]羰基]-1-(1,1-二甲基乙酯)-1-吡咯啉甲酸**b**(0.387 g, 1.01 mmol, 89%)。

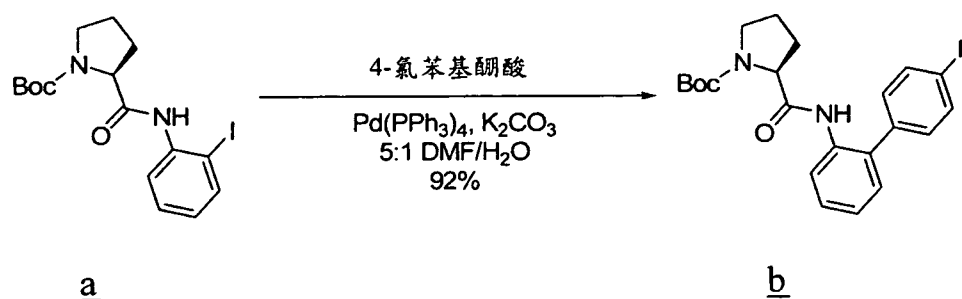
實例 25 2(S)-[[[2-(2'-氯(1,1'-聯苯))胺基]羰基]-1-(1,1-二甲基乙酯)-1-吡咯啉甲酸



按照實例 20 之程序，2(S)-[[[2-(2-碘苯基)胺基]羰基]-1-(1,1-二甲基乙酯)-1-吡咯啉甲酸a(0.4487 g, 1.08 mmol)、

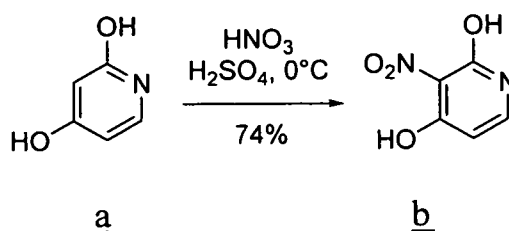
2-氟苯基酮酸(0.2154 g, 1.54 mmol)、 K_2CO_3 (0.2305 g, 1.67 mmol)及 $Pd(PPh_3)_4$ (0.0663 g, 0.0574 mmol)產生2(S)-[[[2-(2'-氟(1,1'-聯苯))胺基]羰基]-1-(1,1-二甲基乙酯)-1-吡咯啉甲酸**b**(0.410 g, 1.07 mmol, 99%)。

實例 26 2(S)-[[[2-(4'-氟(1,1'-聯苯))胺基]羰基]-1-(1,1-二甲基乙酯)-1-吡咯啉甲酸



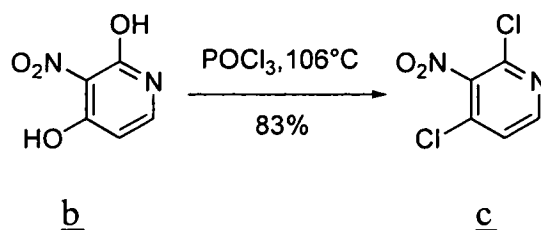
按照實例 20 之程序，2(S)-[[[2-(碘苯基)胺基]羰基]-1-(1,1-二甲基乙酯)-1-吡咯啉甲酸**a**(0.4467 g, 1.07 mmol)、4-氟苯基酮酸(0.2230 g, 1.59 mmol)、 K_2CO_3 (0.2434 g, 1.76 mmol)及 $Pd(PPh_3)_4$ (0.0686 g, 0.0594 mmol)產生2(S)-[[[2-(4'-氟(1,1'-聯苯))胺基]羰基]-1-(1,1-二甲基乙酯)-1-吡咯啉甲酸**a**(0.382 g, 0.994 mmol, 92%)。

實例 27 3-胺基-4-氯-2-苯基吡啶

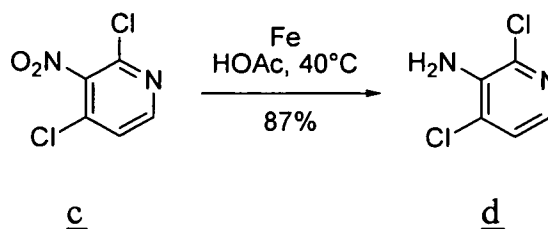


按照 Norman 之一般程序(Norman, M. H., 等人, *J. Med. Chem.*, 2000, 43, 4288)，將2,4-二羥基吡啶(4.931 g, 44.4

mmol) 及 H_2SO_4 (20 mL) 組合且冷卻至 0°C 。逐滴添加 HNO_3 (20 mL, 444 mmol)。將樣品攪拌30分鐘，接著傾於冰上。將所得固體於 4°C 下儲存1小時，接著真空過濾以得到 2,4-二羥基-3-硝基吡啶 (5.143 g, 32.9 mmol, 74%)。

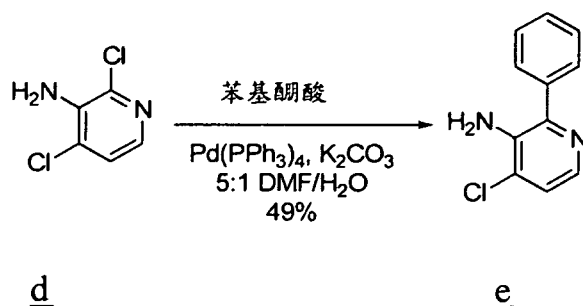


按照 Norman 之一般程序 (Norman, M. H., 等人, *J. Med. Chem.*, 2000, 43, 4288)，將 2,4-二羥基-3-硝基吡啶 b (2.0013 g, 12.9 mmol) 及 POCl_3 (25 mL, 268 mmol) 於氮氣下組合。將混合物加熱至 106°C 且攪拌隔夜。將樣品濃縮且傾於冰上。用 EtOAc (3×100 mL) 萃取反應混合物。用飽和 NaCl (1×100 mL) 洗滌 EtOAc 萃取液。將 EtOAc 層經 MgSO_4 乾燥且過濾。將粗物質吸附於矽膠上，經由矽膠塞過濾 (50% 於己烷中之 EtOAc)，且濃縮以得到 2,4-二氯-3-硝基吡啶 c (2.058 g, 10.7 mmol, 83%)。



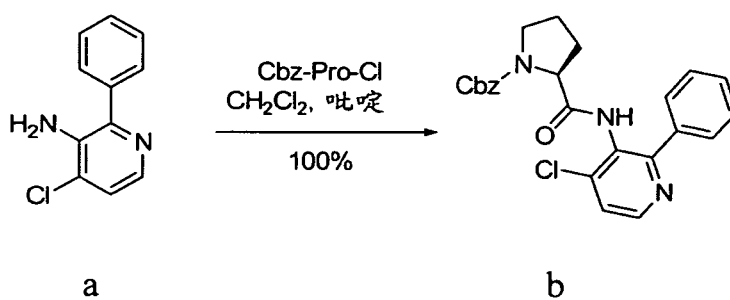
於氮氣下將 2,4-二氯-3-硝基吡啶 c (2.058 g, 10.7 mmol) 溶解於 HOAc (10 mL) 中。添加鐵粉 (1.9191 g, 34.4 mmol)。將樣品於 40°C 下加熱兩小時。將反應混合物傾於冰上且接著添加 NaHCO_3 以得到中性溶液。用 EtOAc (3×100

mL) 萃取樣品。用飽和 NaHCO_3 (1×100 mL) 洗滌 EtOAc 萃取液。用 100 mL EtOAc 反萃取經組合之水層。將組合之 EtOAc 萃取液經 MgSO_4 乾燥，過濾，且濃縮以得到 3-胺基-2,4-二氯吡啶 d (1.510 g, 9.26 mmol, 87%)。



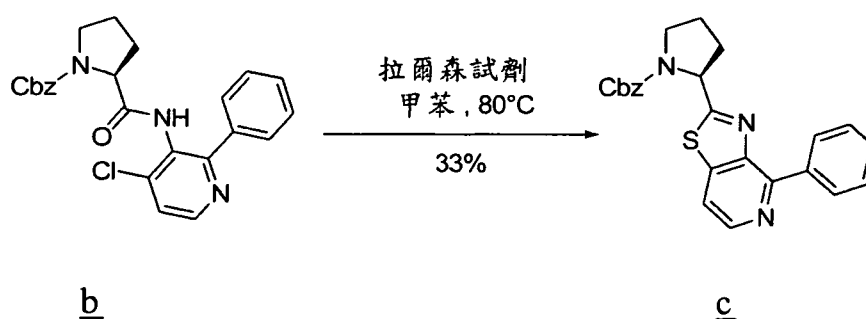
將 3-胺基-2,4-二氯吡啶 d (0.7047 g, 4.32 mmol)、苯基醯酸 (0.5177 g, 4.24 mmol)、 K_2CO_3 (0.8023 g, 5.80 mmol) 及 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.0702 g, 0.0607 mmol) 組合。將樣品排氣且用氮氣沖洗三次。添加無水 DMF (2 mL) 及經脫氧之 H_2O (0.4 mL)。將樣品於 130°C 下用微波加熱 40 分鐘。將反應混合物用 H_2O (50 mL) 稀釋且用 EtOAc (3×50 mL) 萃取。將 EtOAc 萃取液經 MgSO_4 乾燥且過濾。將粗物質吸附於矽膠上且藉由急驟層析法 (40 g SiO_2 , 0-30% 於己烷中之 EtOAc) 純化以得到 3-胺基-4-氯-2-苯基吡啶 e (0.435 g, 2.12 mmol, 49%)。

實例 28 2(S)-[[4-苯基-2-噻唑并[4,5-c]吡啶基]-1-(9H-芴-9-基甲基)酯]-1-吡咯啶甲酸



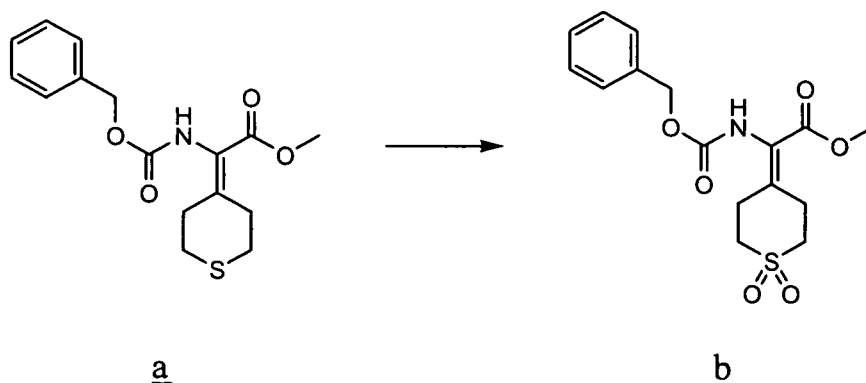
將 3-胺基-4-氯-2-苯基吡啶 a (0.435 g, 2.12 mmol) 溶解於

無水 CH_2Cl_2 (10 mL) 中。添加無水吡啶 (0.86 mL, 10.6 mmol)。逐滴添加於 CH_2Cl_2 (5 mL) 中之根據實例 15 製備之 Cbz-Pro-Cl (1.0804 g, 4.04 mmol)。將樣品攪拌一小時。將反應混合物吸附於矽膠上且藉由急驟層析法 (40 g SiO_2 , 0-100% 於己烷中之 EtOAc) 純化以產生 2(S)-[[4-氯-2-苯基-3-吡啶基)胺基]羧基]-1-(9H-芴-9-基甲基)酯-1-吡咯啉甲酸 b (0.986 g, 2.12 mmol, 100%)。

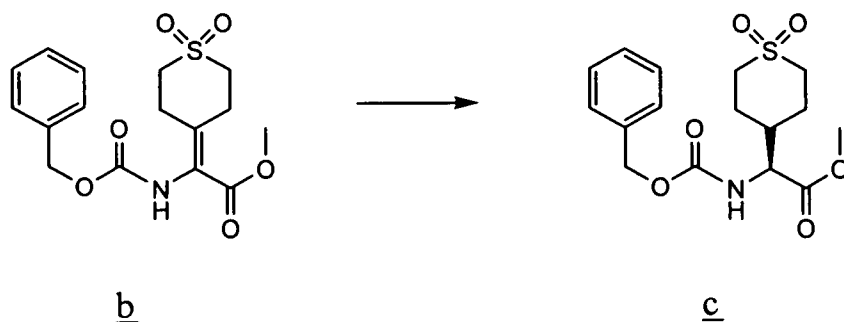


將 2(S)-[[4-氯-2-苯基-3-吡啶基)胺基]羧基]-1-(9H-芴-9-基甲基)酯-1-吡咯啉甲酸 b (0.986 g, 2.12 mmol) 溶解於無水甲苯 (20 mL) 中。添加拉爾森試劑 (0.6315 g, 1.56 mmol)。將樣品加熱至 80°C 且攪拌隔夜。將反應混合物吸附於矽膠上且藉由急驟層析法 (40 g SiO_2 , 0-100% 於己烷中之 EtOAc) 純化以產生 2(S)-[[4-苯基-2-噻唑并[4,5-c]吡啶基]-1-(9H-芴-9-基甲基)酯-1-吡咯啉甲酸 c (0.294 g, 0.71 mmol, 33%)。

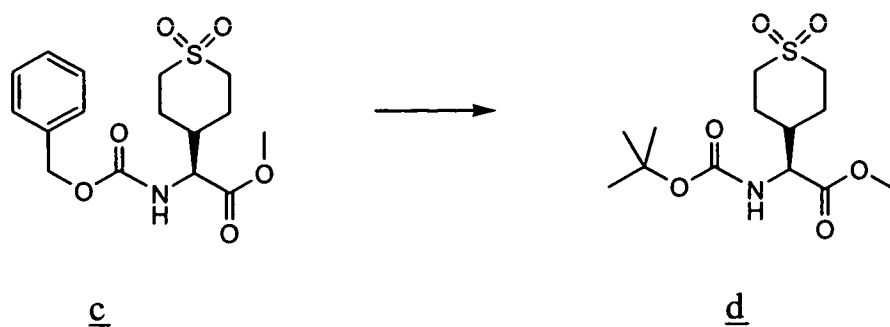
實例 29 N-受 Boc 保護之環磺醯基胺基酸



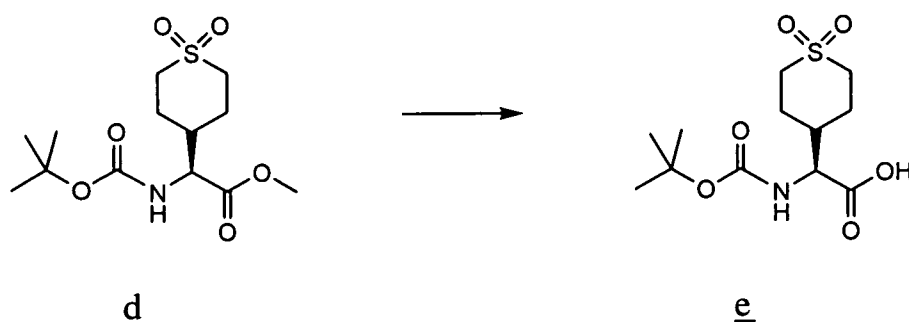
將根據 Shieh 之一般程序 [Shieh, W-C.; Xue, S.; Reel, N.; Wu, R.; Fitt, J.; Repic, O. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, 12, 2421-2425] 合成之硫化物 a (810 mg, 2.5 mmol) 溶解於甲醇 (25 mL) 中。將過硫酸氫鉀 (4.5 g) 溶解於去離子水 (25 mL) 中。將基質之甲醇溶液冷卻至 -10°C ，且將過硫酸氫鉀之水溶液緩慢添加至反應中。將反應物保持於冰上且在攪拌隔夜的同時逐漸使其溫至室溫。使用去離子水將反應物稀釋至約 150 mL，接著傾入 90% 乙酸乙酯-己烷中以進行萃取。將有機相乾燥 (Na_2SO_4)，吸附於矽藻土上且經 30 min 藉由層析法 ISCO CombiFlash 40 g 管柱、5-90% 乙酸乙酯-己烷純化以得到 804 mg (2.27 mmol, 91%) 產物 硫 b。



按照 Burk 之一般程序 [Burk, M. J.; Gross, M. F.; Martinez, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 9375-9376.]，將烯烴 b (774 mg, 2.19 mmol)、無水甲醇 (40 mL) 及 [(*S,S*)-Me-BPE-Rh(COD)]⁺OTf⁻ (500 mg, 0.8 mmol) 於用氮氣沖洗之 Parr 震盪燒瓶中混合。將該 Parr 燒瓶排氣且隨後用氮氣裝填至 60 psi 並用力震盪隔夜。於減壓下移除甲醇，且將粗產物經由小矽膠塞使用乙酸乙酯過濾。蒸發溶劑得到 730 mg (2.0 mmol, 94%) 產物 c，產率 > 98%。

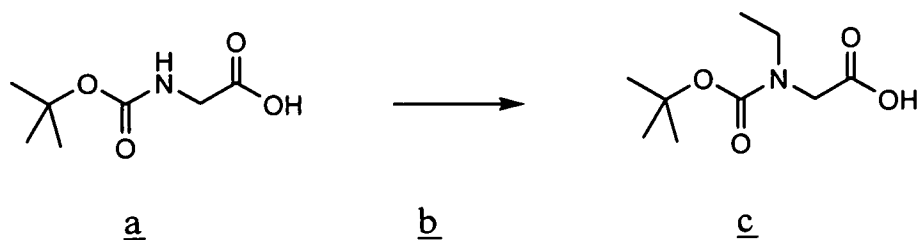


將Z受保護之胺基酯c(804 mg, 2.27 mmol)溶解於甲醇(16 mL)中。向此溶液中添加BOC-酸酐(1.5 g, 6.8 mmol)，接著添加20% Pd(OH)₂·C(250 mg)。藉由室內真空自反應燒瓶移除所有空氣，且將混合物用力攪拌5 min。接著用氫氣填充燒瓶且將其於室溫下用力攪拌6 h。排空氫氣氣氛後，將混合物經由矽藻土使用甲醇過濾，且藉由蒸發溶劑獲得粗產物d(508 mg, 1.56 mmol, 70%產率)。



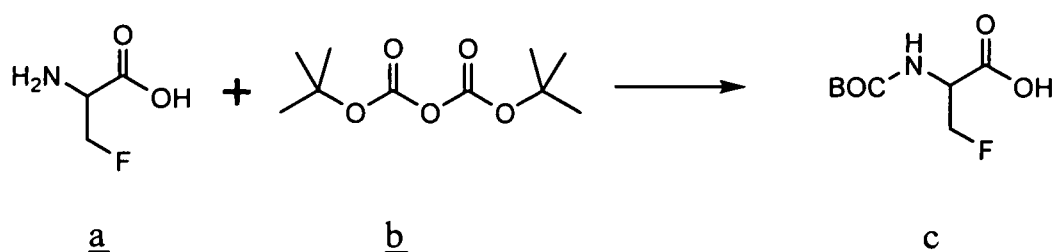
將酯d(508 mg, 1.56 mmol)溶解於8 mL THF中。添加去離子水(4 mL)，接著添加LiOH·H₂O(120 mg, 2.8 mmol)。將混合物於室溫下攪拌隔夜，使用1 N HCl水溶液酸化且萃取至乙酸乙酯(3×25 mL)中。將有機萃取液進一步用Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮以產生372 mg(1.21 mmol, 78%

實例 30



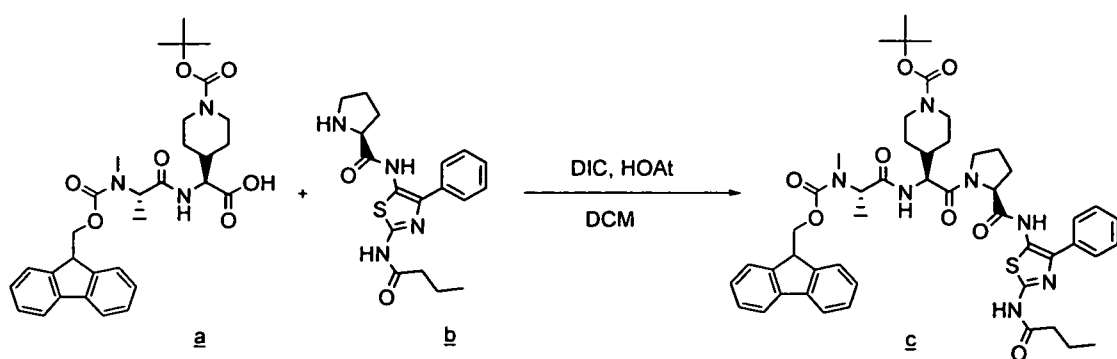
按照 Grigg 之一般程序 [Blaney, P.; Grigg, R.; Rankovic, Z.; Thornton-Pett, M.; Xu, J. *Tetrahedron*, 2002, 58, 1719-1737]，將氫化鈉 (480 mg 於油中之 60% 分散液，12.0 mmol，4.0 當量) 饋入圓底燒瓶中且用氮氣沖洗 15 min。將 THF (6.0 mL) 添加至該燒瓶中，且使用冰水浴將懸浮液冷卻至 0°C。將 BOC-甘胺酸 a (525 mg，3.0 mmol)、無水 THF (6.0 mL) 及碘乙烷 (1.0 mL，12 mmol，4 當量) 饋入另一燒瓶中。於 0°C 下在用力攪拌下將此混合物逐滴添加至於 THF 中之 NaH 懸浮液中。攪拌 1 h 後，將反應溫至室溫且使其攪拌隔夜。再次將反應冷卻至 0°C，且極其緩慢添加甲醇 (4 mL) 以中止過量氫化物。添加去離子水以稀釋混合物，且於減壓下移除甲醇。將雜質萃取至 90% 乙酸乙酯-己烷中，接著藉由添加固體檸檬酸來酸化水層直至 pH 值達到 2-3。將產物萃取至 90% 乙酸乙酯-己烷中。將此有機層乾燥 (Na₂SO₄) 且過濾。於減壓下移除溶劑得到定量產率之產物 b。

實例 32



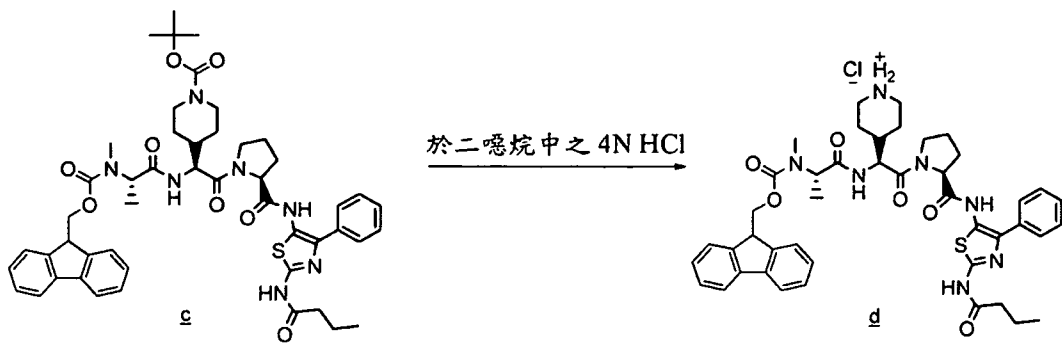
將去保護之胺基酸a(775 mg, 7.24 mmol)與碳酸鈉(1.69 g, 16.0 mmol)之混合物溶解於去離子水與THF(各15 mL)之1:1溶液中。向此混合物中添加BOC-酸酐b(1.73 g, 7.96 mmol)。將混合物於室溫下攪拌隔夜，且於減壓下移除THF。接著用飽和檸檬酸水溶液將混合物酸化至pH 2-3，且將產物萃取至10%乙酸乙酯-二氯甲烷中。將有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾且於減壓下濃縮以得到純淨之受BOC保護之胺基酸c(1.40 g, 6.7 mmol, 93%)，其無需進一步純化而使用。

實例 33 二聚體化合物 1

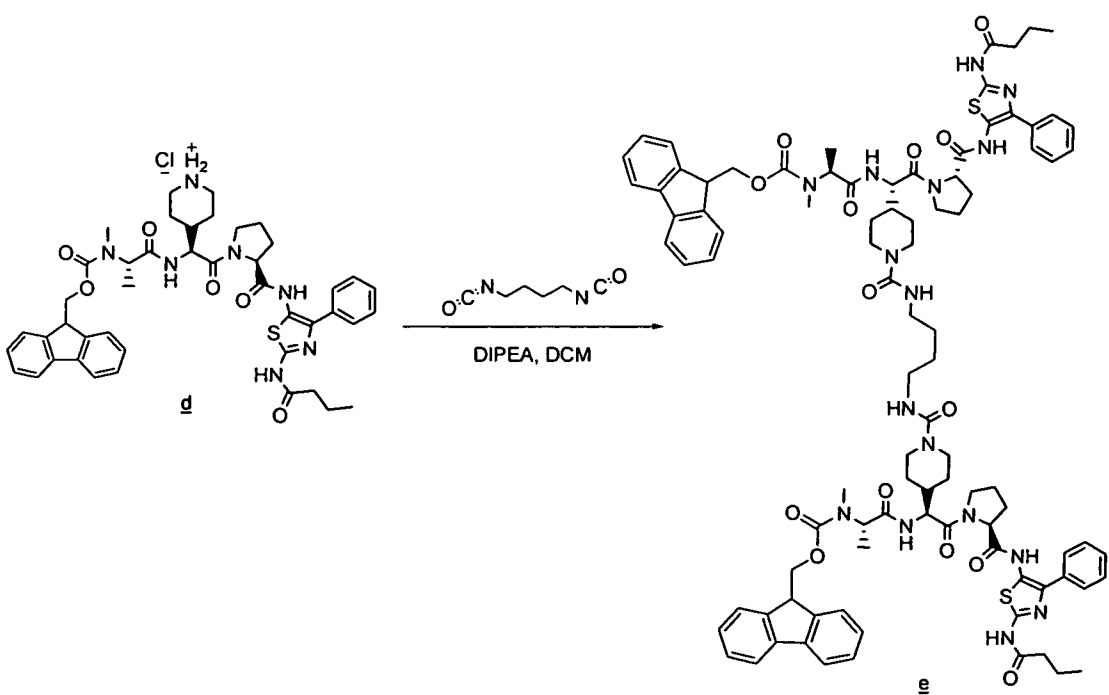


在25 mL圓底燒瓶中，將二肽a(1.2 g, 2.1 mmol)及化合物b(500 mg, 1.2 mmol)溶解於二氯甲烷(5.0 mL)中。添加

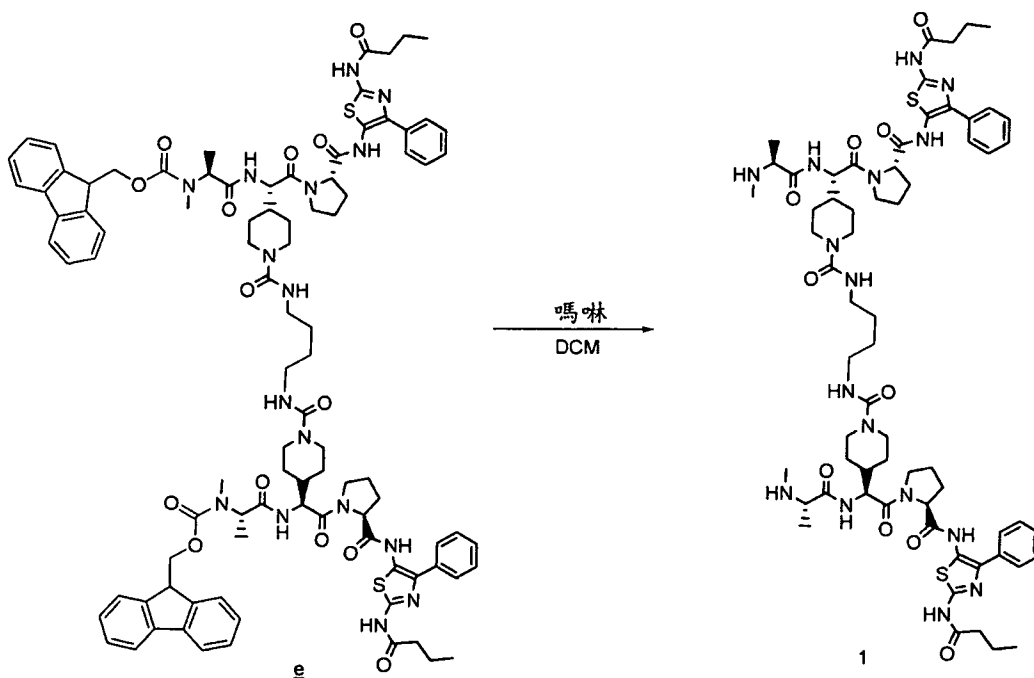
N,N-二異丙基碳化二亞胺(0.35 mL, 2.2 mmol)及1-羥基-7-氮雜苯并三唑(300 mg, 2.2 mmol)且將混合物於室溫下攪拌隔夜。接著將該混合物於矽膠上濃縮且藉由急驟層析法(100%己烷至100% EtOAc, 40 g管柱)純化以得到1.1 g (87%)呈白色固體之化合物c。MS:M/Z = 907。



在50 mL圓底燒瓶中，將化合物c(1.1 g, 1.2 mmol)溶解於4 N HCl於二噁烷中之溶液(20 mL, 60 mmol)中且將該溶液於室溫下攪拌30分鐘。接著濃縮溶液以得到1.0 g (99%)呈淺黃色固體之化合物d。MS:M/Z = 807。

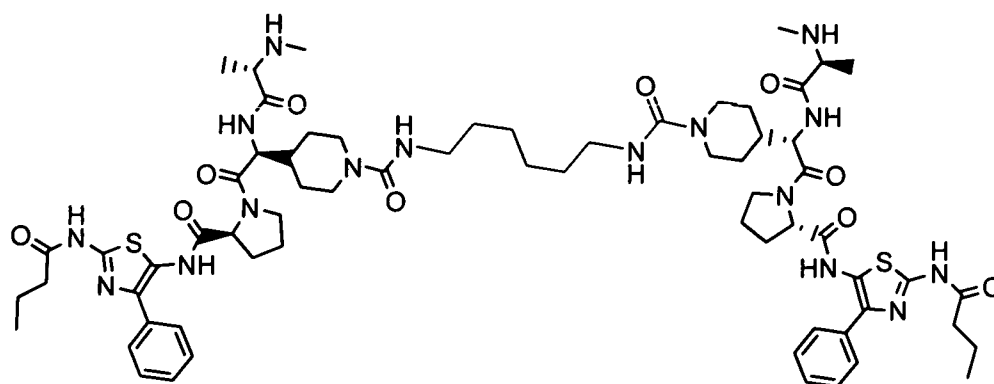


在 10 mL 圓底燒瓶中，將溶解於二氯甲烷(0.5 mL)中之 1,4-二異氰酸酯基丁烷(9.0 μ L, 0.071 mmol)緩慢添加至化合物 d(120 mg, 0.14 mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(37 μ L, 0.21 mmol)於二氯甲烷(0.5 mL)中之溶液中且將混合物於室溫下攪拌 6 h。接著將混合物於矽膠上濃縮且藉由急驟層析法(100% DCM 至 5% MeOH/DCM, 12 g 管柱)純化以得到 81 mg(65%)呈白色固體之化合物 e。MS:M/Z = 1753。



在 25 mL 圓底燒瓶中，將化合物 e (81 mg, 0.046 mmol) 溶解於二氯甲烷 (5.0 mL) 中且添加嗎啉 (0.40 mL, 4.6 mmol)。將溶液於室溫下攪拌隔夜。接著將溶液濃縮且藉由逆相 HPLC 純化以得到 22.6 mg (37%) 呈白色固體之化合物 1。MS: $M/Z = 1308$ 。

實例34 二聚體化合物2

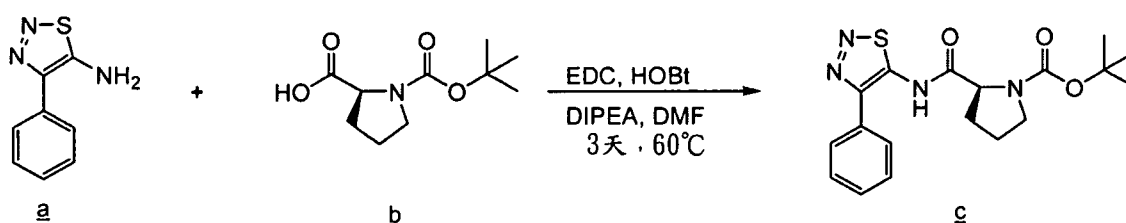


2

使用化合物 1 之程序製備化合物 2，(12.6 mg 白色固體)。

MS:M/Z = 1336。

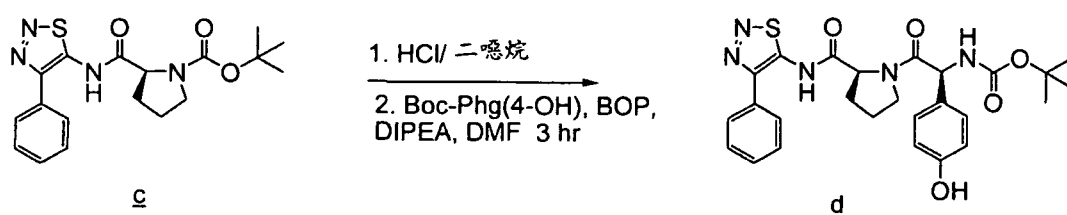
實例 35 二聚體化合物 3



將於 10 ml THF 中之 Boc 酸酐 (1.6 g, 7.2 mmol) 逐滴添加至 4-羥基-L-苯基甘胺酸 (1.0 g, 6 mmol) 及 NaHCO_3 (1.0 g, 12 mmol) 於 10 ml 水中之冰冷攪拌溶液中。完成添加後，將溶液溫至室溫且攪拌隔夜。蒸發掉 THF 且添加 10 ml 水。用 20 ml 乙酸乙酯將水層萃取兩次且用檸檬酸水溶液將水層酸化至 pH 3。用 25 ml 乙酸乙酯將水層萃取兩次且將有機層組合。將有機層用鹽水洗滌兩次且用水洗滌一次，經 MgSO_4 乾燥且濃縮以得到 1.5 g Boc-4-羥基-L-苯基甘胺酸 (Boc-Phg(4-OH))。根據 LCMS，受保護之胺基酸為具有正確質量之單峰，且其無需進一步純化而使用。質量計算值

為 267.3，實驗值為 268.5。

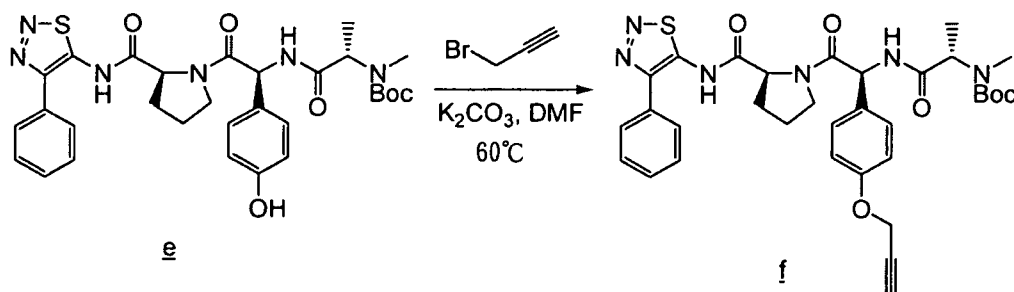
將 Boc-L-脯氨酸 (9.7 g, 45.2 mmol)、4-苯基-1,2,3-噁二唑-5-胺 (4.0 g, 22.6 mmol)、EDC (8.2 g, 42.9 mmol)、HOBt (5.8 g, 42.9 mmol)、DIPEA (19.7 ml, 113 mmol) 組合且於 60°C 下於 40 ml DMF 中攪拌 3 天。添加乙酸乙酯及飽和 NaHCO₃ 水溶液。將水層分離且用乙酸乙酯萃取。將有機層組合且用 NaHCO₃ 水溶液及鹽水洗滌。將有機層經 MgSO₄ 乾燥且濃縮為棕色殘餘物。藉由自 100 ml 熱乙腈結晶來獲得純 Boc-脯氨酸酯基-4-苯基-5-胺基-1,2,3-噁二唑 c 以獲得 5.9 g。質量計算值為 374.5，實驗值為 375.3。



用 20 ml 4 N HCl/二噁烷將化合物 c (1.5 g, 4.25 mmol) 處理 30 分鐘且移除溶劑。將 Boc-L-Phg(4-OH) (1.25 g, 4.68 mmol)、BOP (2.1 g, 4.68 mmol)、DIPEA (1.63 ml, 9.36 mmol) 組合於 30 ml DMF 中且於室溫下攪拌 3 小時以得到化合物 d。標準處理：添加乙酸乙酯且將有機層用碳酸氫鈉水溶液洗滌兩次，用鹽水洗滌兩次，經 MgSO₄ 乾燥且濃縮。根據 LCMS，殘餘物為具有正確質量之單峰且其無需純化而用於下一步驟中。質量計算值為 523.6，實驗值為 524.3。

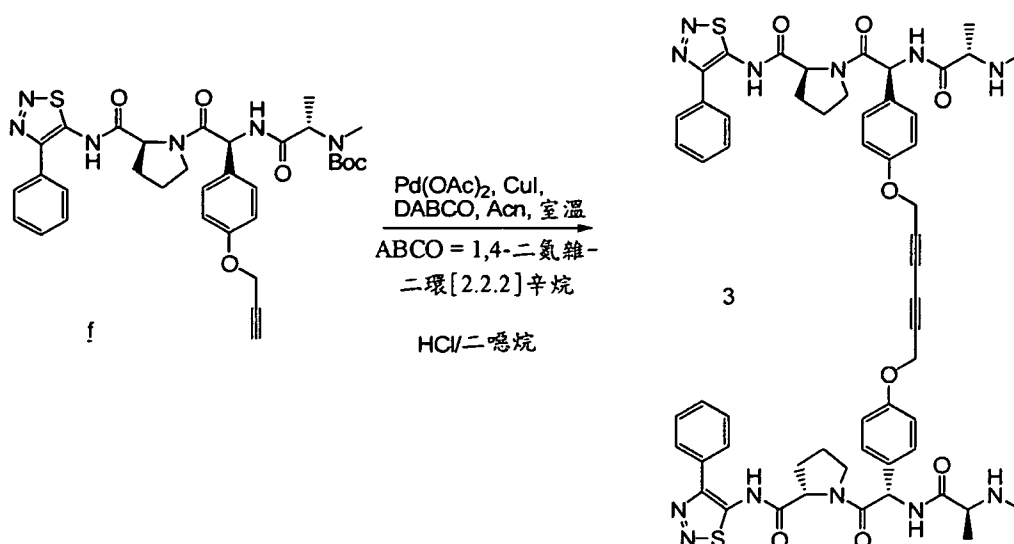


用 20 ml 4 N HCl/二噁烷將來自前一步驟之化合物 d 處理 30 分鐘且移除溶劑。將 Boc-N-甲基丙胺酸 (0.95 g, 4.68 mmol)、BOP (2.1 g, 4.68 mmol) 及 DIPEA (1.63 ml, 9.36 mmol) 組合於 30 ml DMF 中且於室溫下攪拌 3 小時。標準處理：添加乙酸乙酯且將有機層用碳酸氫鈉水溶液洗滌兩次，用鹽水洗滌兩次，經 MgSO_4 乾燥且濃縮。藉由 HPLC 純化殘餘物以得到 1.2 g 化合物 e。質量計算值為 608.7，實驗值為 609.3。



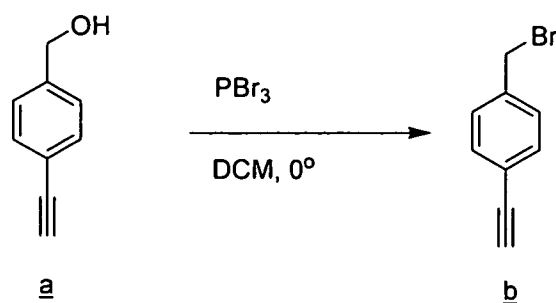
將化合物 e (1.2 g, 1.97 mmol)、80 重量%於甲苯中之烯丙基溴 (879 mg, 5.91 mmol)、 K_2CO_3 (817 mg, 5.91 mmol) 組合於 40 ml DMF 中且於 60°C 下攪拌 16 小時。將水添加至溶液中且用乙酸乙酯萃取 3 次。將有機層組合，用 NaHCO_3 水溶液洗滌兩次，用鹽水洗滌兩次，經 MgSO_4 乾燥且濃縮。藉由 HPLC 純化粗殘餘物以得到 200 mg 化合物 f。質量

計算值為646.8，實驗值為647.3。



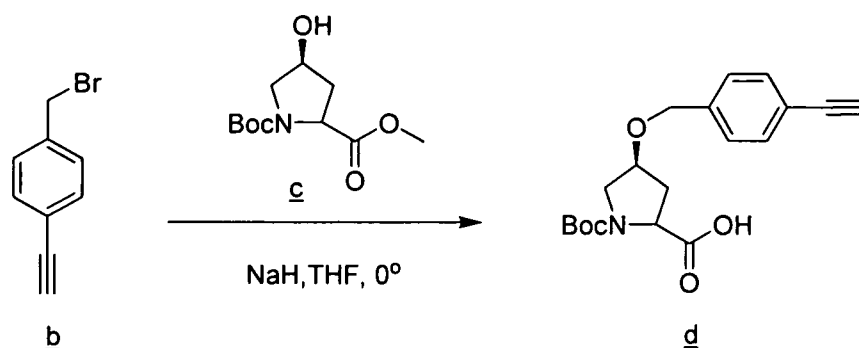
將化合物 f (200 mg, 0.31 mmol)、Pd(OAc)₂ (1.2 mg, 0.0062 mmol)、CuI (1.4 mg, 0.0062 mmol) 及 DABCO (104 mg, 0.93 mmol) 組合於 20 ml 乙腈中且於室溫下攪拌隔夜。添加乙酸乙酯且將有機層用 NaHCO₃ 水溶液洗滌兩次，用鹽水洗滌兩次，經 MgSO₄ 乾燥且濃縮。用 20 ml 4 N HCl/二噁烷將殘餘物處理 30 分鐘且濃縮。藉由 HPLC 純化粗殘餘物以獲得 81 mg 化合物 3。質量計算值為 1091.3，實驗值為 1091.7。

實例 36 二聚體化合物 4

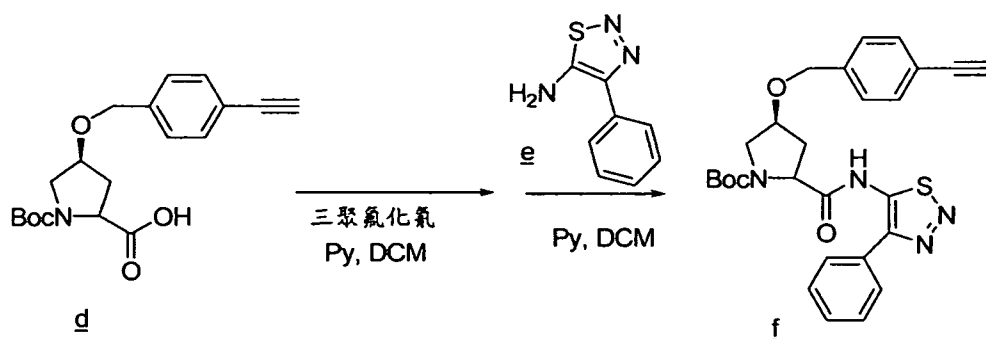


將 4-乙炔基苄基醇 a (1 g, 7.57 mmol) 稀釋於 20 ml DCM

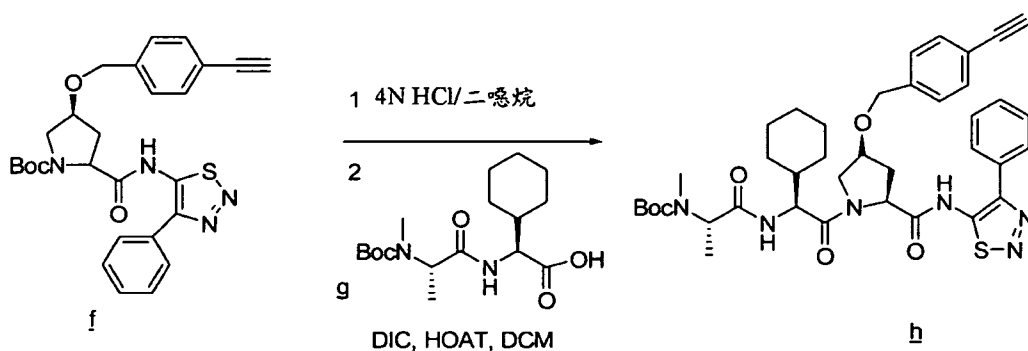
中，且於冰浴中冷卻至 0° 。逐滴添加三溴化磷 (4.1 g, 15 mmol)。使反應逐漸溫至室溫且在氮氣下攪拌隔夜。於冰浴中藉由添加 H_2O 來中止反應，藉由 DCM 萃取。將組合之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮至乾。藉由層析法 (ISCO)，使用 100% 己烷純化粗物質以得到純 4-乙炔基苄基溴 b (220 mg)。 $\text{M}+\text{H}^+$ 195.1。



於氮氣下將 NaH (135 mg, 3.4 mmol, 於礦物油中之 60% 分散液) 懸浮於冰冷的無水 THF 溶液 (5 ml) 中。添加 N-boc-順-4-羥基-L-脯胺酸甲酯 c (417 mg, 1.7 mmol)，接著添加 4-乙炔基苄基溴 b (220 mg, 1.13 mmol)。使反應逐漸溫至室溫且在氮氣下攪拌隔夜。於冰浴中藉由添加 H_2O 來中止反應，且濃縮至乾。藉由層析法 (ISCO)，使用 10% MeOH/DCM 純化粗物質以獲得 200 mg 化合物 d。 $\text{M}+\text{H}^+$ 346.2。

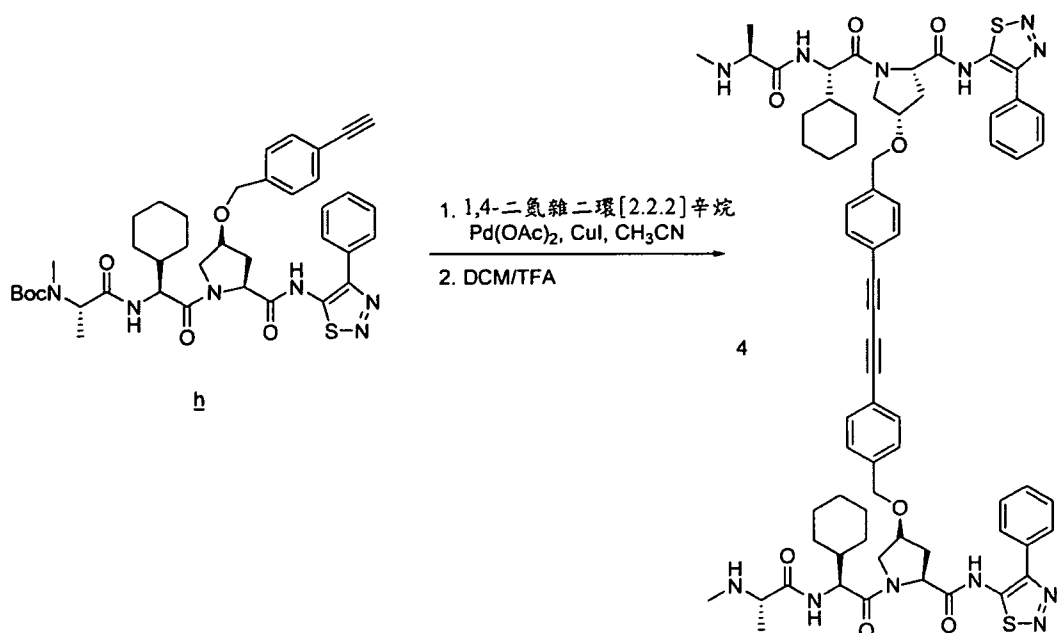


將化合物 d (200 mg, 0.578 mmol) 稀釋於 DCM (10 ml) 中，於冰浴中冷卻，用吡啶 (137 mg, 1.73 mmol) 及三聚氟化氫 (109 mg, 0.81 mmol) 逐滴處理。完成添加後，將溶液溫至室溫且攪拌 4 小時。添加 1 ml H₂O，將溶液攪拌 15 分鐘。再添加 H₂O (20 ml)，且藉由 DCM 將水層萃取兩次。將組合之有機層用飽和鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮至乾。殘餘物無需進一步純化而用於下一步驟中。將粗油 (205 mg, 0.578 mmol)、4-苯基-1,2,3-噻二唑-5-胺 e (207 mg, 1.16 mmol) 及吡啶 (136 mg, 1.76 mmol) 組合於 10 ml DCM 中且攪拌隔夜。再添加 DCM，且用 NaHCO₃ 水溶液洗滌。將水層藉由 DCM 萃取兩次，用飽和鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮至乾。藉由層析法 (ISCO)，使用 40%-80% EtOAc/己烷純化粗物質以獲得 101 mg 化合物 f。M+H⁺ 505.4。



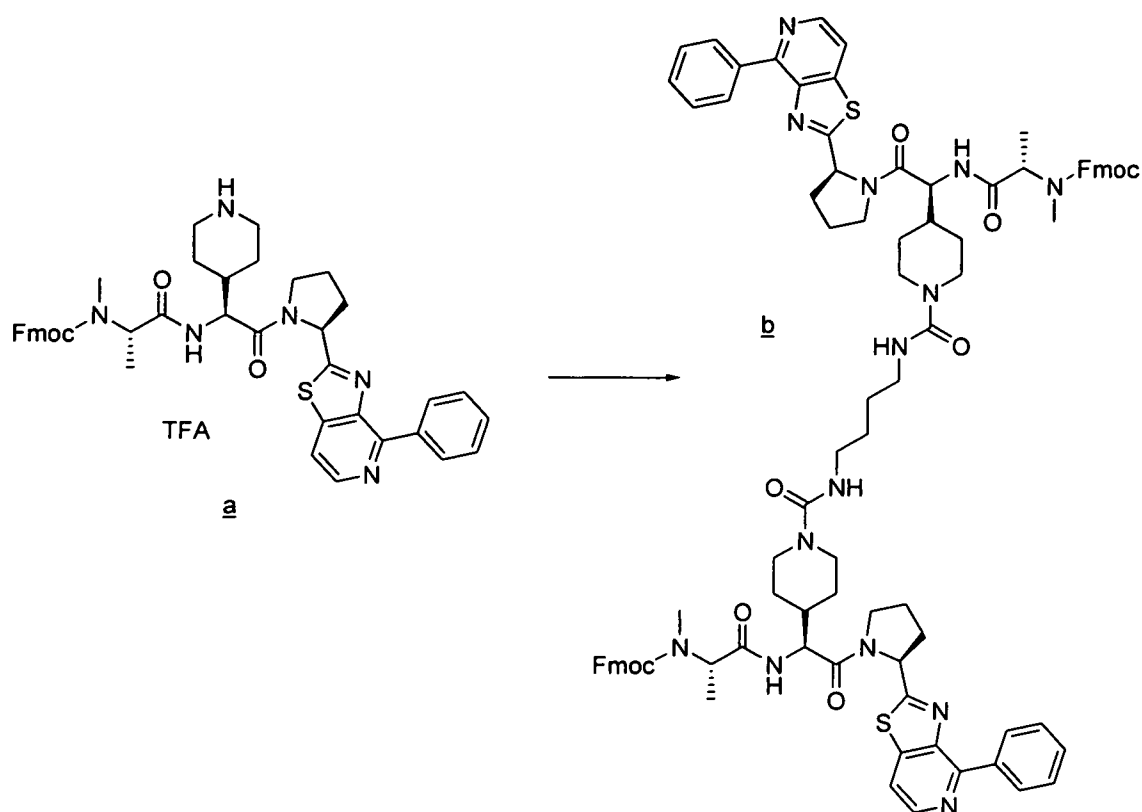
用 10 ml 4 N HCl/二噁烷將化合物 f (40 mg, 0.079 mmol) 處理 30 分鐘且移除溶劑。將殘餘物 Boc-N-Meala-Chg-OH g、DIC 及 HOAt 組合於 5 ml 無水 DCM 中且於室溫下攪拌 4 小時。將 H₂O 添加至溶液中且用 DCM 萃取兩次。將有機層組

合，經 Na_2SO_4 乾燥，且濃縮。藉由層析法 (ISCO)，使用 40%-80% EtOAc/己烷純化粗物質以獲得 48 mg 純化合物 h。 $\text{M}+\text{H}^+$ 729.5。

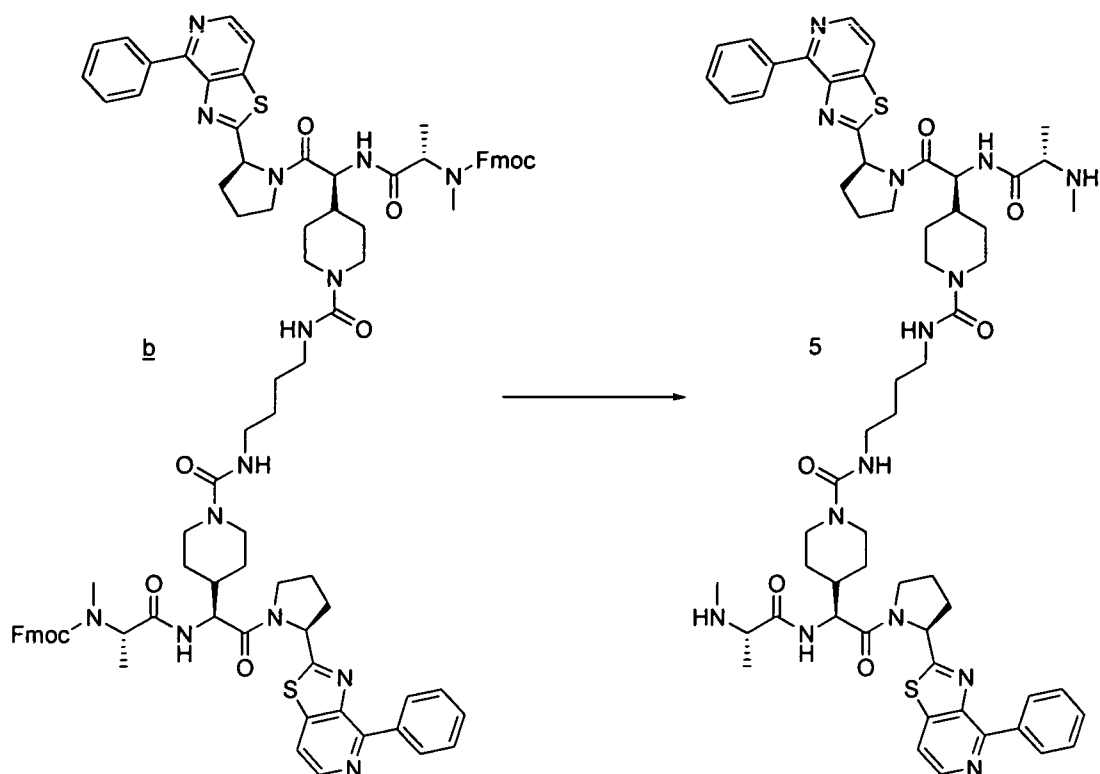


將化合物 h (20 mg, 0.027 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.121 mg, 0.00054 mmol)、DABCO (9 mg, 0.082 mmol) 及 CuI (0.105 mg, 0.00054 mmol) 組合於 5 ml 乙腈中且於室溫下攪拌隔夜。添加乙酸乙酯且用 NaHCO_3 水溶液將有機層洗滌兩次，將經組合之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。用 1:1 DCM 及 TFA (20 ml) 將殘餘物處理 30 分鐘且濃縮。藉由 HPLC 純化粗物質以獲得 7 mg 化合物 4。 $\text{M}+\text{H}^+$ 1255.6。

實例 37 二聚體化合物 5

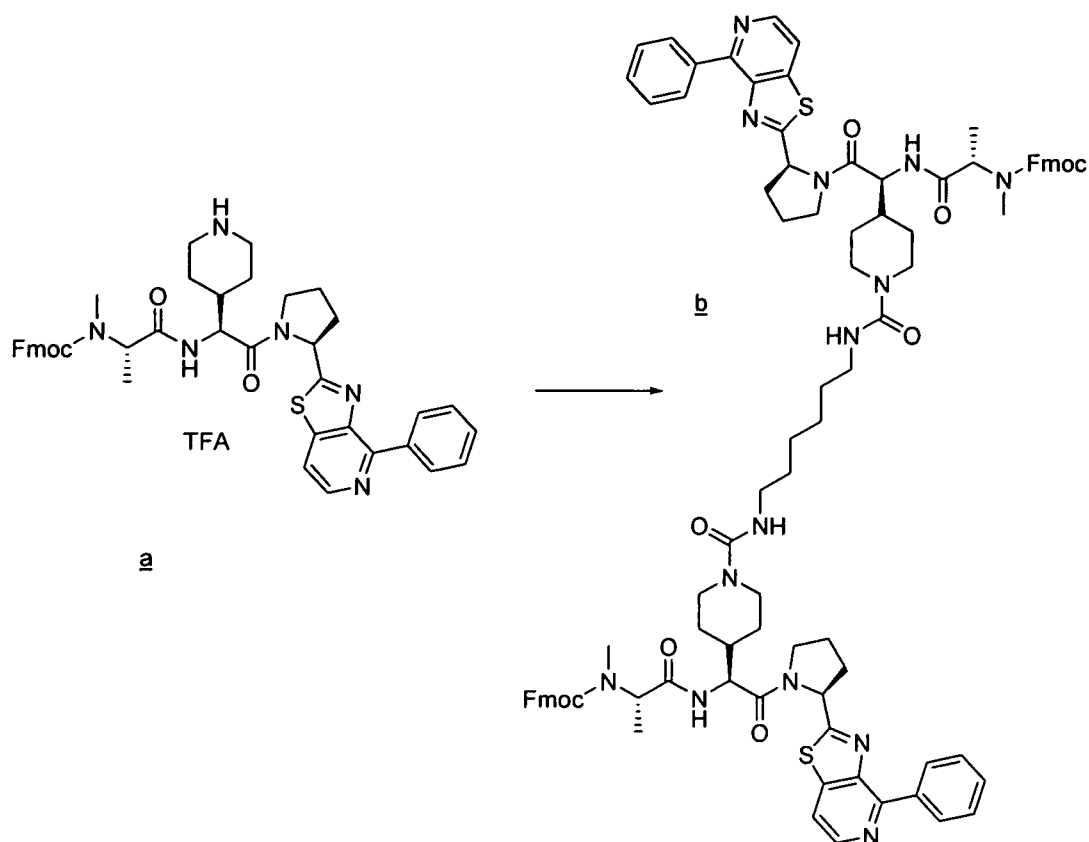


向 **a** (0.1 g, 0.12 mmol) 於二氯甲烷 (2 mL) 中之溶液中添加二異丙胺 (0.0456 mL, 0.26 mmol)。將己二醯二氯 (0.00862 mL, 0.06 mmol) 添加至混合物中。將所得溶液在室溫下攪拌 4 小時。再次將二異丙胺 (0.0456 mL, 0.26 mmol) 添加至混合物中。將溶液攪拌隔夜。將粗物質吸附於矽膠上且藉由急驟層析法 (4 g SiO₂, 0-5% 於二氯甲烷中之甲醇) 純化以得到受 Fmoc 保護之二聚體 **b** (0.073 g, 0.046 mmol, 78%)。

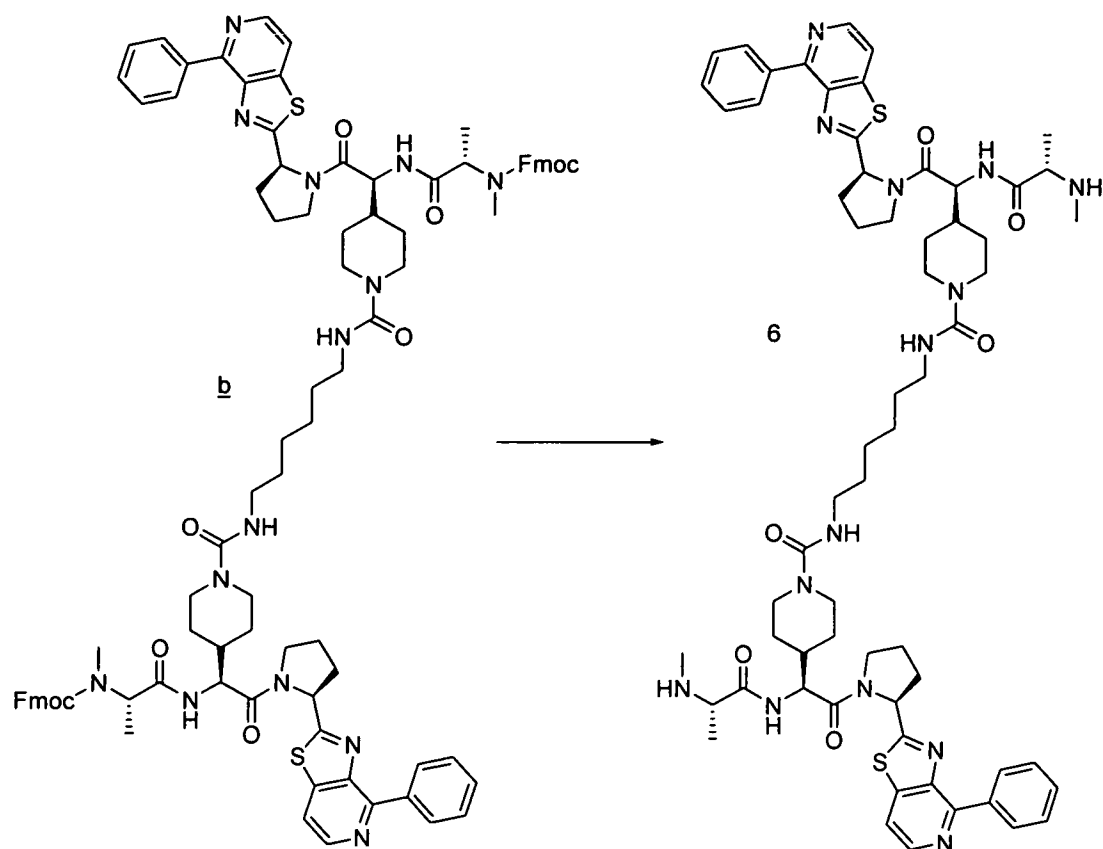


向受Fmoc保護之二聚體**b**(0.073 g, 0.046, mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加嗎啉(0.21 mL, 2.4 mmol)。將混合物攪拌3小時。再次將嗎啉(0.21 mL, 2.4 mmol)添加至溶液中。將溶液攪拌隔夜。將樣品濃縮且藉由SFC(乙基-吡啶, 20-60%甲醇, 於CO₂中, 在6.5 min內, 以50 mL/min)純化以得到二聚體**5**(0.019 g, 0.017 mmol, 36%)。

實例38 二聚體化合物6

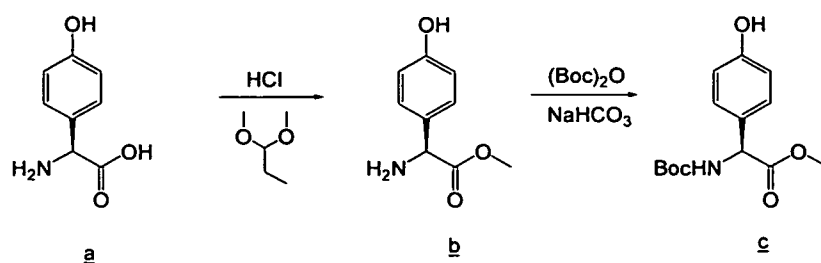


向 **a** (0.1 g, 0.12 mmol) 於二氯甲烷 (2 mL) 中之溶液中添加二異丙胺 (0.0228 mL, 0.13 mmol)。將 1,6-二異氰酸酯基己烷 (0.00954 mL, 0.0593 mmol) 添加至混合物中。將所得溶液在室溫下攪拌 4 小時。添加少量 N,N-二甲基胺基吡啶晶體。將混合物攪拌 30 分鐘。再次將二異丙胺 (0.0338 mL, 0.13 mmol) 添加至混合物中。將混合物攪拌 30 分鐘。添加 1,6-二異氰酸酯基己烷 (0.00478 mL, 0.0297 mmol)。將溶液攪拌隔夜。將粗物質吸附於矽膠上且藉由急驟層析法 (4 g SiO₂, 0-5% 於二氯甲烷中之甲醇) 純化以得到定量產率之受 Fmoc 保護之二聚體 **b**。

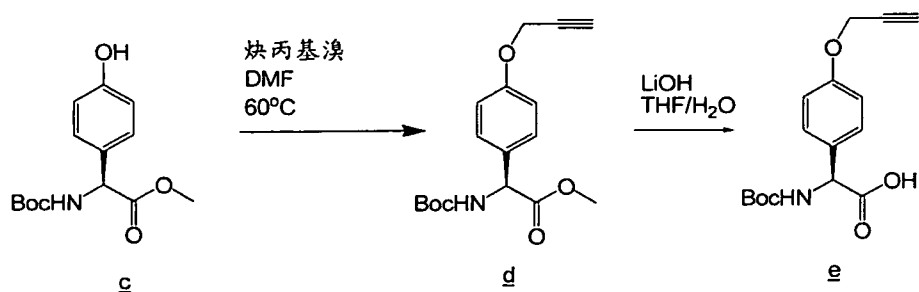


向受Fmoc保護之二聚體**b**(0.12 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加嗎啉(0.38 mL, 4.3 mmol)。將混合物攪拌3小時。再次將嗎啉(0.38 mL, 4.3 mmol)添加至溶液中。將溶液攪拌隔夜。將樣品濃縮且藉由SFC(乙基-吡啶, 20-60% 甲醇, 於CO₂中, 在6.6 min內, 以60 mL/min)純化以產生二聚體**6**(0.0392 g, 0.033 mmol, 28%)。

實例 39 二聚體化合物 7

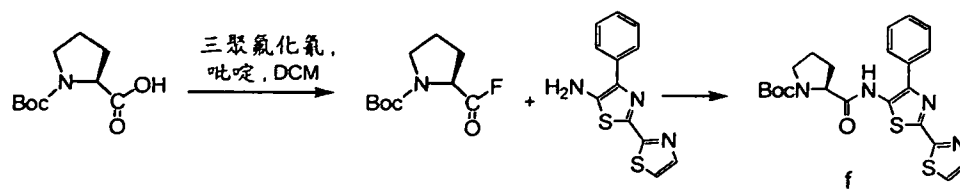


將於2,2-二甲氧基丙烷(33 ml, 813 mmol)中之4-羥基苯基甘胺酸 a (1.0 g, 5.98 mmol) 及濃 HCl (6 ml) 於室溫下攪拌隔夜。蒸發棕色溶液且使純化合物 b 自甲醇及乙醚之溶液沈澱。獲得 1.3 g。質量計算值為 181.2, 質量實驗值為 181.9。將化合物 b (1.3 g, 5.98 mmol) 及 NaHCO₃ (1.0 g, 12.0 mmol) 溶解於 15 ml 水及 15 ml 乙腈中且逐滴添加於 10 ml THF 中之 Boc-酸酐 (1.6 g, 7.2 mmol) 且將溶液於室溫下攪拌隔夜。蒸發溶液且添加乙酸乙酯。進行標準處理：將有機溶液用 NaHCO₃ 水溶液、鹽水、水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥且濃縮為化合物 c。質量計算值為 281.2, 質量實驗值為 282.1。

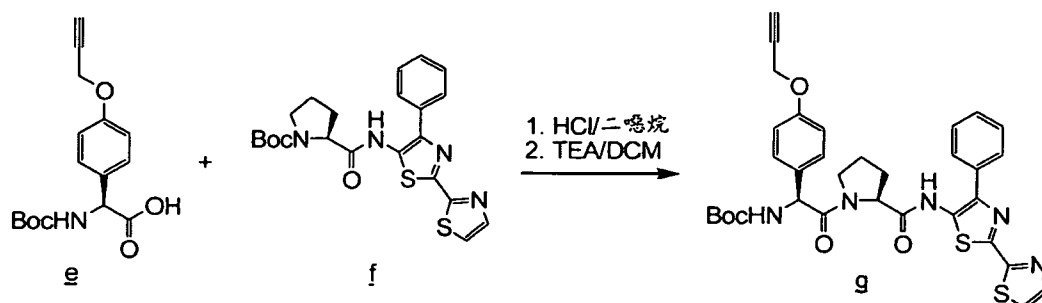


將化合物 c (1.63 g, 5.8 mmol)、80 重量%於甲苯中之炔丙基溴 (1.93 ml, 17.4 mmol)、K₂CO₃ (2.4 g, 17.4 mmol) 溶解於 30 ml DMF 中且於 50°C 下加熱隔夜。蒸發溶液且如上文所述進行標準處理程序。藉由 HPLC 純化純化合物 d。質量計算值為 319.4, 質量實驗值為 320.1。將化合物 d (1.85 g, 5.8 mmol) 與 LiOH (487 mg, 11.6 mmol) 一起溶解於 50 ml THF/水 (1:1) 中且攪拌 4 小時。蒸發溶液且用檸檬酸水溶液使其酸化。將溶液萃取至 EtOAc 中，用鹽水洗滌，經

MgSO₄乾燥且濃縮為化合物 e 之黃色油狀物。產量為 770 mg。質量計算值為 305.3，質量實驗值為 305.8。



向 Boc-脯氨酸 (598 mg, 2.78 mmol) 及吡啶 (411 μ l, 5.09 mmol) 於 10 ml DCM 中之冰冷溶液中逐滴添加三聚氟化氫 (406 mg, 3.01 mmol)。使溶液溫至室溫且攪拌 90 min。蒸發溶液且添加 EtOAc 且將有機層用鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥且濃縮。將 4-苯基-2,2'-聯噻唑-5-胺 (600 mg, 2.31 mmol) 與吡啶一起添加至殘餘物中且於室溫下攪拌隔夜。蒸發溶液，添加 EtOAc 且進行標準處理。藉由 HPLC 純化化合物 f。產量為 270 mg。質量計算值為 456.6，質量實驗值為 457.3。

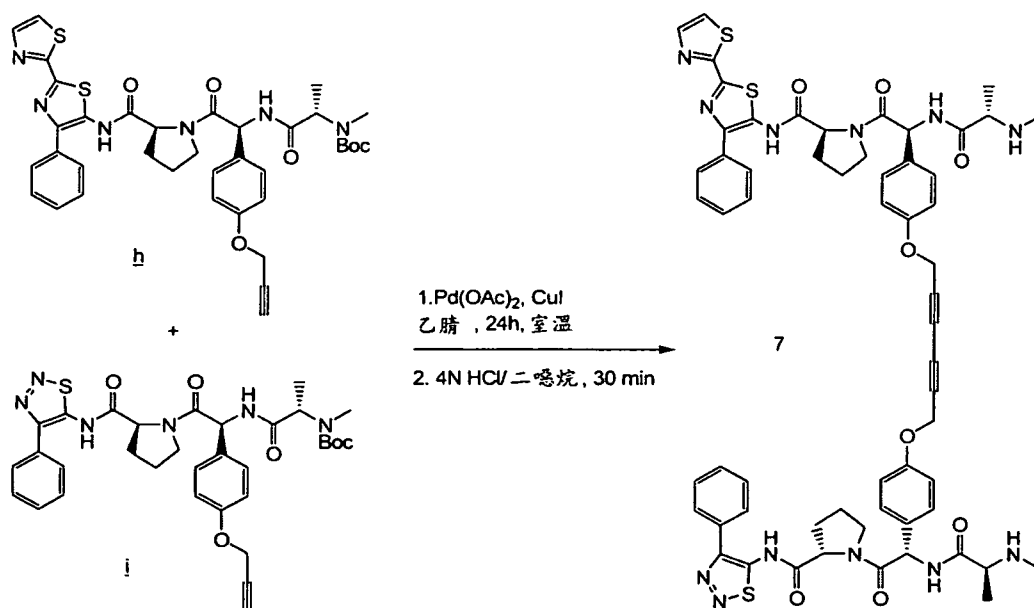


用 20 ml 於二噁烷中之 4 N HCl 將化合物 f (200 mg, 0.44 mmol) 處理 30 min 且移除溶劑。將 Boc-Phg(4-O-炔丙基)-OH e (147 mg, 0.48 mmol)、苯并三唑-1-基氧基參(二甲基胺基)六氟磷酸鎂 (BOP) (213 mg, 0.48 mmol) 及 DIPEA (168

μl , 0.96 mmol)組合於 20 ml DMF 中且於室溫下攪拌 3 小時。進行標準處理且藉由 HPLC 進行純化以獲得化合物 **g**。質量計算值為 643.8，質量實驗值為 644.3。

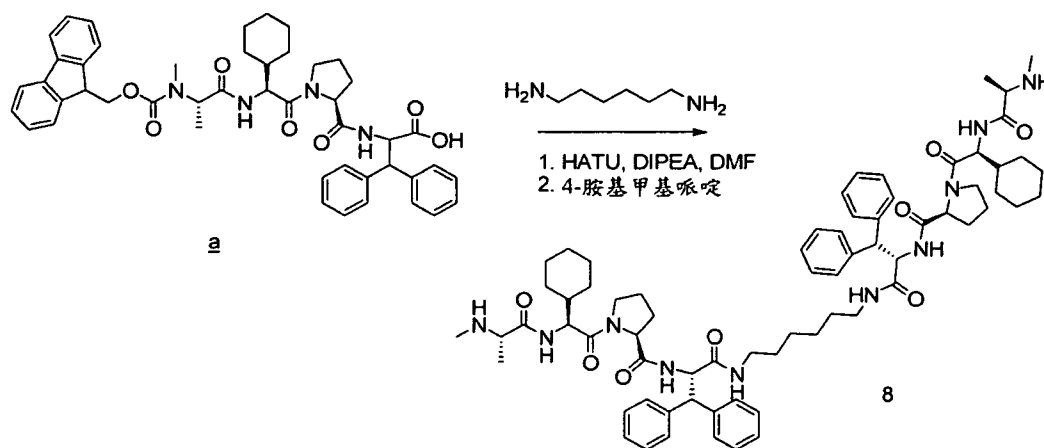


用 20 ml 於二噁烷中之 4 N HCl 將化合物 **g** (282 mg, 0.44 mmol) 處理 30 min 且移除溶劑。將 Boc-MeAla (98 mg, 0.48 mmol)、BOP (213 mg, 0.48 mmol) 及 DIPEA (168 μl , 0.66 mmol) 組合於 20 ml DMF 中且於室溫下攪拌 3 小時。進行標準處理且藉由 HPLC 進行純化以獲得化合物 **h**。產量為 47 mg。質量計算值為 728.9，質量實驗值為 729.3。



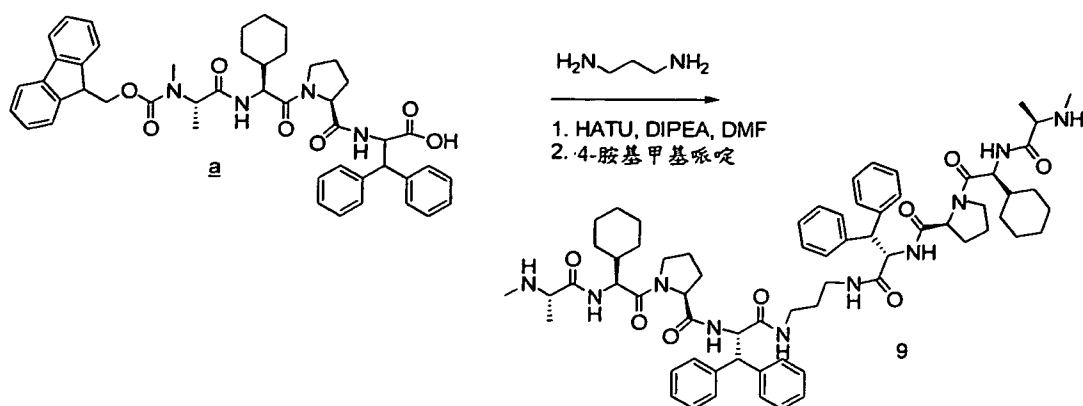
將化合物 g (94 mg, 0.128 mmol)、化合物 i (84 mg, 0.128 mmol)、Pd(OAc)₂ (1.1 mg, 0.0051 mmol)、CuI (0.98 mg, 0.0051 mmol) 及 DABCO (86 mg, 0.77 mmol) 組合於 20 ml 乙腈中且於室溫下攪拌隔夜。添加乙酸乙酯且將有機層用 NaHCO₃ 水溶液洗滌兩次，用鹽水洗滌兩次，經 MgSO₄ 乾燥且濃縮。用 20 ml 4 N HCl/二噁烷將殘餘物處理 30 分鐘且濃縮。藉由 HPLC 純化粗殘餘物以獲得 12 mg 化合物 7。質量計算值為 1173.4，實驗值為 1173.8。

實例 40 二聚體化合物 8



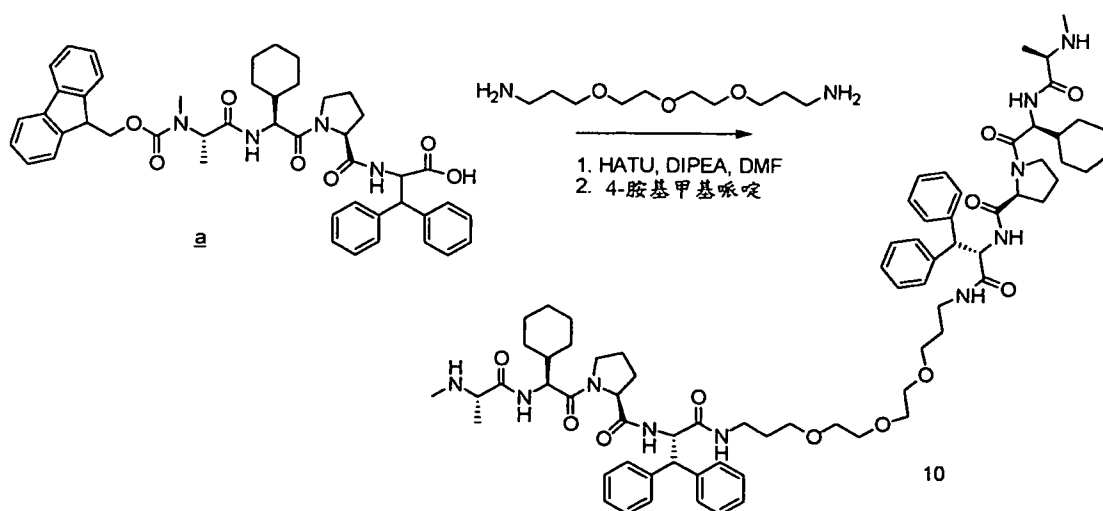
將化合物 a (160 mg, 0.2 mmol) 溶解於 1 mL DMF 及 HATU (91 mg, 0.24 mmol) 中，接著添加 1,6-二氨基己烷 (12 mg, 0.1 mmol) 及二異丙基乙胺 (52 μ L, 0.3 mmol)。將反應物於室溫下攪拌 14 小時。將反應物用 EtOAc 稀釋，用飽和 NaHCO₃ 洗滌 2 次且用鹽水洗滌。經 MgSO₄ 乾燥且濃縮。將殘餘物溶解於 2 mL DMF 中，接著添加 4-氨基甲基哌啶 (120 μ L, 1.0 mmol) 且於室溫下攪拌 3 小時。製備型 HPLC 得到化合物 8。MS = 1205.2 (M+1)。

實例 41 二聚體化合物 9



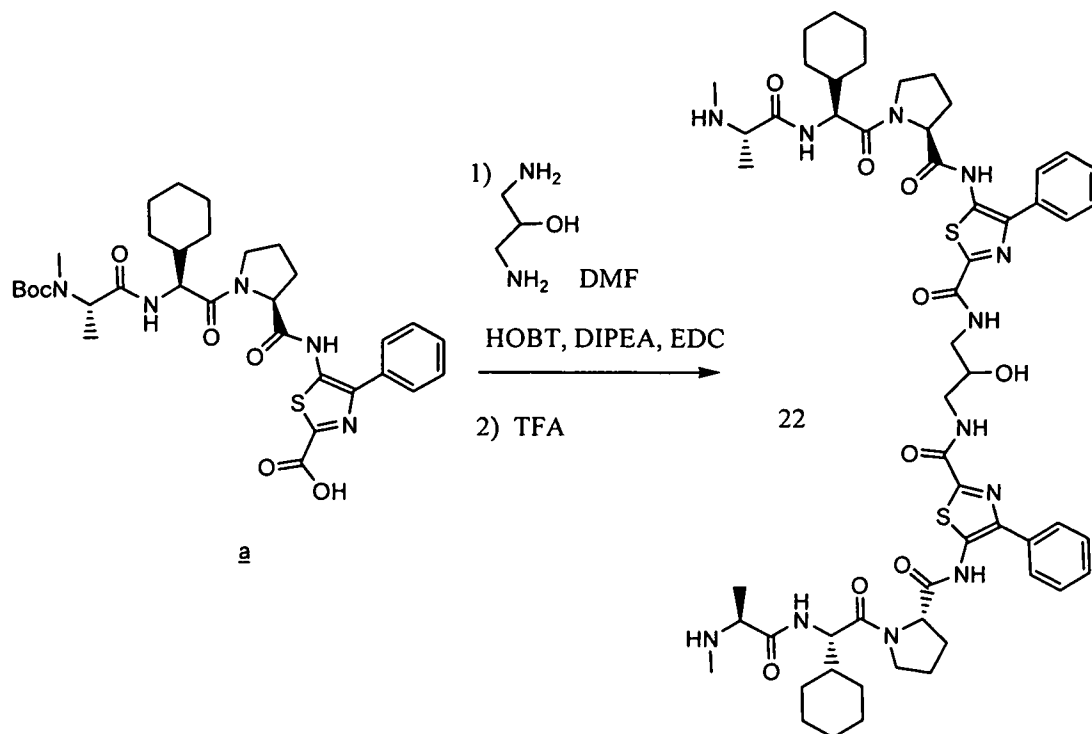
將化合物 **a** (135 mg, 0.17 mmol) 溶解於 1 mL DMF 中，添加 HATU (91 mg, 0.24 mmol)，接著添加 1,6-二氨基丙烷 (8 μL , 0.09 mmol) 及二異丙基乙胺 (44 μL , 0.26 mmol)。將反應物於室溫下攪拌 14 小時。將反應物用 EtOAc 稀釋，用飽和 NaHCO_3 洗滌 2 次且用鹽水洗滌。經 MgSO_4 乾燥且濃縮。將殘餘物溶解於 2 mL DMF 中，接著添加 4-氨基甲基哌啶 (104 μL , 0.85 mmol) 且於室溫下攪拌 3 小時。製備型 HPLC 得到化合物 **8**。MS = 1164.5 (M+1)。

實例 42 二聚體化合物 9



根據對於化合物 8 所述之程序製備化合物 9。MS = 1310.7 (M+1)。

實例 43 二聚體化合物 22



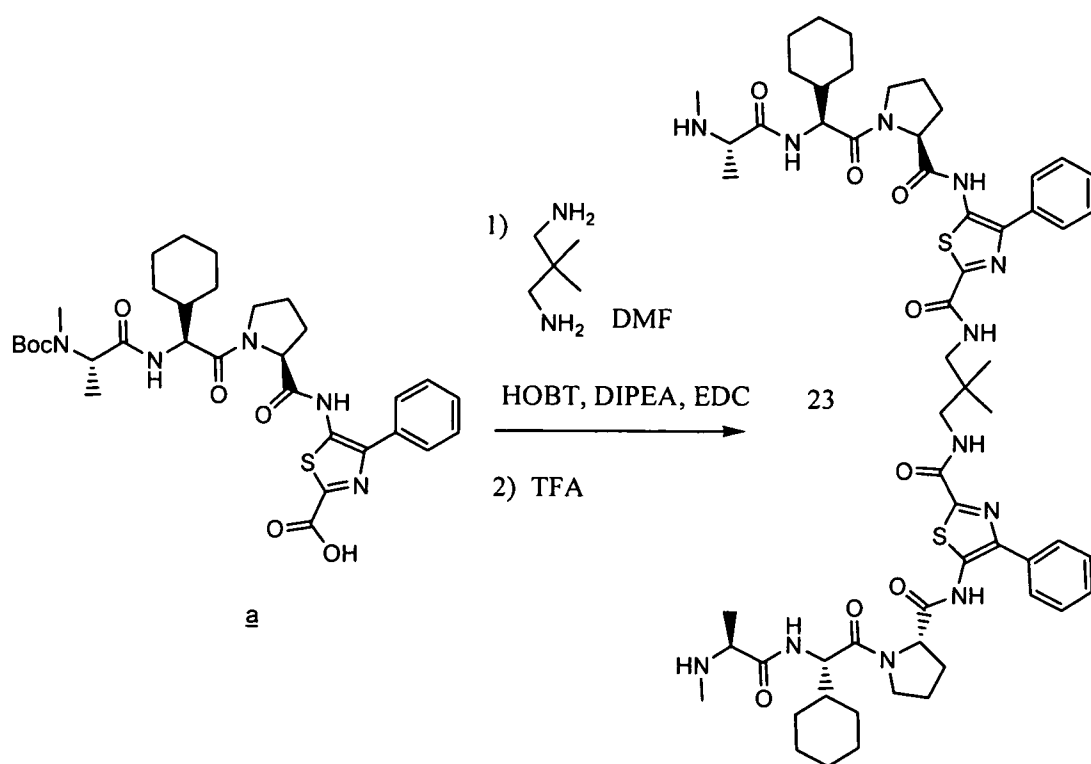
向於 N,N-二甲基甲醯胺 (10.0 mL, 129 mmol) 中之化合物 **a** (665.0 mg, 1.036 mmol) 中添加 1-羥基苯并三唑 (0.154 g, 1.14 mmol)、1,3-二氨基丙-2-醇 (0.0467 g, 0.518 mmol) 及 N,N-二異丙基乙胺 (0.451 g, 2.59 mmol)。固體溶解後，添加 N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (0.218 g, 1.14 mmol) 且將溶液於室溫下攪拌隔夜。

將溶液加熱至 50°C 且持續攪拌隔夜。將溶液用 EtOAc (150 mL) 稀釋且用 1 N HCl 洗滌 2 次 (150 mL)。用 EtOAc 將組合之酸性水相萃取 1 次 (100 mL) 且用 1 N NaOH 將組合之有機物洗滌 2 次 (150 mL)。用 EtOAc 將組合之鹼性層

萃取 1 次 (100 ml)。將組合之有機相用鹽水洗滌 1 次 (150 ml)，乾燥 (Na_2SO_4)，過濾且用 Genevac 蒸發器濃縮並接著進行急驟層析 (ISCO 80G 固體負載 (0-80%) 10% MeOH/DCM, DCM) 以得到受 Boc 保護之二聚體。

用 DCM 及 TFA 之 1:1 溶液 (5 ml) 將受 Boc 保護之二聚體處理 10 分鐘且濃縮。藉由 HPLC 純化粗物質以得到 77.3 mg 最終二聚體化合物 22。

實例 44 二聚體化合物 23



在化合物 **a** (700.0 mg, 1.091 mmol) 之小瓶中按順序添加 1-羥基苯并三唑 (0.162 g, 1.20 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺 (3.500 mL, 45.20 mmol)、2,2-二甲基丙-1,3-二胺 (0.0655 mL, 0.545 mmol)、N,N-二異丙基乙胺 (0.475 mL, 2.73 mmol)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽

(0.230 g, 1.20 mmol) 且於 50°C 下攪拌隔夜。將溶液用 EtOAc(150 ml) 稀釋且用 1 N HCl 洗滌 2 次(150 ml)。用 EtOAc 將組合之酸性水相萃取 1 次(100 ml) 且用飽和碳酸氫鹽將組合之有機物洗滌 2 次(150 ml)。用 EtOAc 將組合之鹼性相萃取 1 次(100 ml) 且將組合之有機相用鹽水洗滌 1 次(150 ml)，乾燥(Na_2SO_4)，過濾，濃縮且接著進行急驟層析(ISCO 80G 固體負載管柱 0-5% MeOH/DCM, 45 min) 以得到受 Boc 保護之二聚體。

向殘餘物中添加三氟乙酸:二氯甲烷之 TFA/DCM 1:1 溶液 (5.00 mL)，將其於室溫下攪拌 10 min 且接著旋轉蒸發，之後添加 DCM 且接著再次旋轉蒸發。藉由 Genevac 濃縮此物以得到 163.7 mg 粗二聚體，藉由 HPLC 純化該粗二聚體以得到 86.3 mg 純化二聚體化合物 23。

實例 45 IAP 抑制檢定

在下列實驗中，使用稱為 MLXBIR3SG 之嵌合 BIR 域，其中 110 個殘基中之 11 個對應於 XIAP-BIR3 中所見之彼等，而其餘部分對應於 ML-IAP-BIR。顯示該嵌合蛋白 MLXBIR3SG 比天然 BIR 域之任一者顯著更好結合及抑制卡斯蛋白酶-9，但所結合之基於 Smac 之肽及成熟 Smac 的親和力類似於天然 ML-IAP-BIR 之親和力。嵌合 BIR 域 MLXBIR3SG 之改良的卡斯蛋白酶-9 抑制與轉染至 MCF7 細胞中時經道諾紅黴素誘發之細胞凋亡的抑制增加有關。

MLXBIR3SG 序列：

MGSSHHHHHHSSGLVPRGSHMLETEEEEEEGAGATLSR

GPAFPGMGSEELRLASFYDWPLTAEVPPPELLAAAGFFHTG
 HQDKVRCFFCYGGLQSWKRGDDPWTEHAKWFPGCQFL
 RSKGQEYINNIHLTHSL (SEQ ID NO.:1)

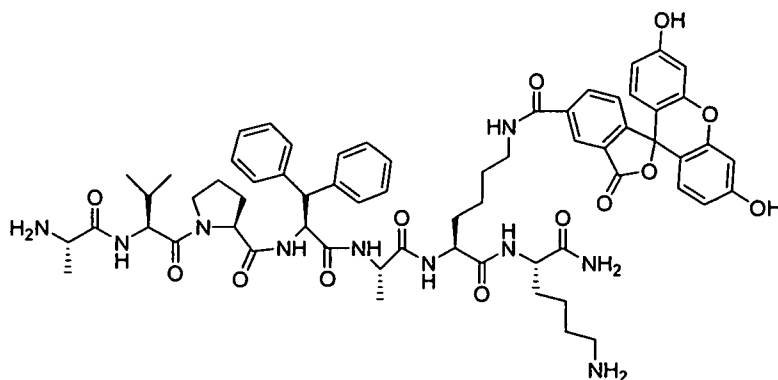
TR-FRET肽結合檢定

根據Kolb等人之程序(Journal of Biomolecular Screening, 1996, 1(4):203)於Wallac Victor2多標記計數讀取器(Perkin Elmer Life and Analytical Sciences, Inc.)上執行時差式螢光共振能量轉移(Time-Resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer)競爭實驗。將含有300 nM加his標籤之MLXBIR3SG、200 nM生物素標記SMAC肽(AVPI)、5 µg/mL抗his別藻藍蛋白(XL665)(CISBio International)及200 ng/mL抗生蛋白鏈菌素-鎔(Perkin Elmer)之試劑混合物於試劑緩衝劑(50 mM Tris [pH 7.2]、120 mM NaCl、0.1%牛球蛋白、5 mM DTT及0.05%辛基糖苷)中製備。(或者，此混合物可使用濃度分別為6.5 nM及25 nM之經鎔標記之抗His(Perkin Elmer)及抗生蛋白鏈菌素-別藻藍蛋白(Perkin Elmer)製造)。將該試劑混合物於室溫下培養30分鐘。培養後，將混合物添加至384孔黑色FIA板(Greiner Bio-One, Inc.)中之拮抗劑化合物(起始濃度為50 µM)的1:3連續稀釋液中。於室溫下培養90分鐘後，用針對鎔之激發(340 nm)且針對鎔(615 nm)及別藻藍蛋白(665 nm)之發射波長的濾光器讀取螢光。以665 nm下別藻藍蛋白之發射信號與615 nm下鎔之發射信號之間的比率計算拮抗劑資料(將此比率乘以因子10,000以便於資料處理)。將所得值作為拮抗劑濃

度之函數繪圖且使用 Kaleidograph 軟體 (Synergy Software, Reading, PA) 使其擬合 4 參數方程。由 IC_{50} 值判定拮抗劑效能之指示。在此檢定中測試之本發明之化合物展現小於 $200\ \mu\text{M}$ 之 IC_{50} 值，此指示 IAP 抑制活性。

螢光偏振肽結合檢定

根據 Keating, S.M., Marsters, J, Beresini, M., Ladner, C., Zioncheck, K., Clark, K., Arellano, F., 及 Bodary., S.(2000) in *Proceedings of SPIE : In Vitro Diagnostic Instrumentation* (Cohn, G.E., 編) 第 128-137 頁, Bellingham, WA 之程序, 於 Analyst HT 96-384 (Molecular Devices Corp.) 上執行偏振實驗。藉由將起始於 $5\ \mu\text{M}$ 之最終濃度之 MLXBIR3SG 於偏振緩衝劑 (50 mM Tris [pH 7.2]、120 mM NaCl、1% 牛球蛋白、5 mM DTT 及 0.05% 辛基糖苷) 中的 1:2 連續稀釋液添加至 $5\ \text{nM}$ 最終濃度之 5-羧基螢光素結合之 AVPdi-Phe- NH_2 (AVP-diPhe-FAM) 中來製備用於螢光偏振親和力量測之樣品。



AVP-diPhe-FAM 探針

於室溫下 10 分鐘之培養時間後，用標準截止濾光片對 96

孔黑色HE96板(Molecular Devices Corp.)中之螢光素螢光團($\lambda_{\text{ex}} = 485 \text{ nm}$; $\lambda_{\text{em}} = 530 \text{ nm}$)讀取反應。將作為蛋白濃度之函數的螢光值繪圖，且藉由使用Kaleidograph軟體(Synergy software, Reading, PA)使資料擬合4參數方程來獲得 IC_{50} 。藉由將30 nM之MLXBIR3SG添加至含有5 nM AVP-diPhe-FAM探針以及起始於300 μM 之濃度之拮抗劑化合物於偏振緩衝劑中的1:3連續稀釋液之孔中來執行競爭實驗。培養10分鐘後讀取樣品。將作為拮抗劑濃度之函數的螢光偏振值繪圖，且藉由使用Kaleidograph軟體(Synergy software, Reading, PA)使資料擬合4參數方程來獲得 IC_{50} 值。由 IC_{50} 值測定拮抗劑之抑制常數(K_i)。在此檢定中測試的本發明之化合物展現小於10 μM 之 IC_{50} 。化合物2具有0.2787 μM 之 IC_{50} ，化合物10具有1.324 μM 之 IC_{50} ，化合物1具有0.2309 μM 之 IC_{50} ，化合物4具有2.4054 μM 之 IC_{50} ，化合物11具有1.0261 μM 之 IC_{50} ，化合物12具有1.0965 μM 之 IC_{50} ，化合物13具有3.8188 μM 之 IC_{50} ，化合物14具有2.3450 μM 之 IC_{50} ，化合物15具有3.8334 μM 之 IC_{50} ，化合物16具有0.2341 μM 之 IC_{50} ，化合物24具有1.3802 μM 之 IC_{50} ，化合物17具有0.1677 μM 之 IC_{50} ，化合物23具有0.6793 μM 之 IC_{50} 且化合物22具有0.3780 μM 之 IC_{50} 。

序列表

<110> 美商建南德克公司

<120> IAP抑制剂

<130> P2481R1

<140> 097115740

<141> 2008-04-29

<150> 60/915,010

<151> 2007-04-30

<160> 1

<210> 1

<211> 133

<212> PRT

<213> 智人

<400> 1

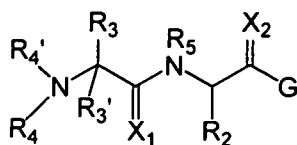
Met	Gly	Ser	Ser	His	His	His	His	His	His	Ser	Ser	Gly	Leu	Val
1				5						10				15
Pro	Arg	Gly	Ser	His	Met	Leu	Glu	Thr	Glu	Glu	Glu	Glu	Glu	Glu
				20					25					30
Gly	Ala	Gly	Ala	Thr	Leu	Ser	Arg	Gly	Pro	Ala	Phe	Pro	Gly	Met
				35					40					45
Gly	Ser	Glu	Glu	Leu	Arg	Leu	Ala	Ser	Phe	Tyr	Asp	Trp	Pro	Leu
				50					55					60
Thr	Ala	Glu	Val	Pro	Pro	Glu	Leu	Leu	Ala	Ala	Ala	Gly	Phe	Phe
				65					70					75
His	Thr	Gly	His	Gln	Asp	Lys	Val	Arg	Cys	Phe	Phe	Cys	Tyr	Gly
				80					85					90
Gly	Leu	Gln	Ser	Trp	Lys	Arg	Gly	Asp	Asp	Pro	Trp	Thr	Glu	His
				95					100					105
Ala	Lys	Trp	Phe	Pro	Gly	Cys	Gln	Phe	Leu	Leu	Arg	Ser	Lys	Gly
				110					115					120
Gln	Glu	Tyr	Ile	Asn	Asn	Ile	His	Leu	Thr	His	Ser	Leu		
				125					130					

十、申請專利範圍：

1. 一種具有下式之化合物：



其中 U_1 及 U_2 各具有通式 (I)



I

其中

X_1 及 X_2 各自獨立地為 O 或 S；

R_2 為碳環或雜環，每一為未經取代或經一或多個鹵素、羥基、側氧基、硫酮、巰基、羧基、烷基、鹵烷基、烷氧基、烷硫基、磺基、胺基或硝基取代；

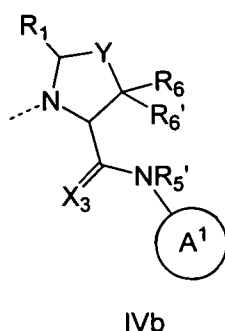
R_3 為 H 或烷基，其中該烷基係未經取代或經一或多個鹵素或羥基取代；或 R_3 及 R_4 共同形成 3-6 員雜環；

R_3' 為 H，或 R_3 及 R_3' 共同形成 3-6 員碳環；

R_4 及 R_4' 獨立地為 H、羥基、胺基、烷基、碳環、碳環烷基、碳環烷氧基、碳環烷氧基羰基、雜環、雜環烷基、雜環烷氧基或雜環烷氧基羰基；其中各烷基、碳環烷基、碳環烷氧基、碳環烷氧基羰基、雜環、雜環烷基、雜環烷氧基或雜環烷氧基羰基係未經取代或經一或多個鹵素、羥基、巰基、羧基、烷基、烷氧基、胺基、亞胺基或硝基取代；或 R_4 及 R_4' 共同形成雜環；

R_5 為 H 或烷基；且

G 係 IVb：



其中

R_1 為 H、OH 或烷基；或 R_1 及 R_2 共同形成 5-8 員雜環；

$R_{5'}$ 為 H 或烷基；

R_6 及 $R_{6'}$ 各自為 H；

A^1 係選自噻唑或噻二唑之 5 員雜環，其中各噻唑或噻二唑係未經取代或經烷基、芳基、鹼基胺基或雜環取代；其中該雜環取代基係未經取代或經一或多個羥基、鹵素、巰基、羧基、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基或氰基取代；

X_3 為 O 或 S；且

Y 為 CH_2 ；且

M 為鍵聯基團，其共價連接：

(a) U_1 之 G 中的該吡咯啉環與 U_2 之 G 中的該吡咯啉環；或

(b) U_1 之 G 中的 A^1 環與 U_2 之 G 中的 A^1 環；

其中 M 係選自由 $-C(O)NH-C_3-C_{13}$ 伸烷基 $-NH-C(O)-$ 或 $-C_3-C_{13}$ 伸烷基所組成之群，其中各伸烷基係不飽和或部分飽和且係未經取代或經烷基或羥基取代，且其中在各伸烷基中之一或多個不相鄰伸甲基團係未經置換

或經-O-或-NH-、-O-CH₂-Ph-C≡C-C≡C-Ph-CH₂-O-、
-C(O)NH-CH₂-Ph-CH₂-NH-C(O)-或-C(O)NH-(CH₂)₃-NR^y-(CH₂)₃-
NHC(O)-置換；

其中R^y為甲基、乙醯基或C(O)-(CH₂)₁₋₆-(3-(2-胺基-2-羧基
乙基)-2,5-二側氧基吡咯啉-1-基)；

其中任一前述烷基係支鏈或非支鏈、飽和或不飽和脂
族烴基，其具有1至12個碳原子；

其中任一前述碳環為具有3至14個碳原子之單環、雙
環或三環脂族環，其可為飽和或不飽和之芳族或非芳族
物；且

其中任一前述雜環為具有5至14個環原子之單環、雙
環或三環之飽和或不飽和之芳族或非芳族環，其中該環
原子為碳及至少一個選自由氮、硫及氧所組成之群之雜
原子；

或其鹽。

2. 如請求項1之化合物，其中R₁為H。
3. 如請求項1之化合物，其中R₂為環烷基或雜環。
4. 如請求項1之化合物，其中R₂係選自由下列各基組成之
群：環己基、四氫哌喃-4-基、N-甲基磺醯基哌啶-4-
基、四氫硫哌喃-4-基、四氫硫哌喃-4-基(其中S呈氧化形
式SO或SO₂)、環己-4-酮、4-羥基環己烷、4-羥基-4-甲基
環己烷、1-甲基-四氫哌喃-4-基、噻吩-3-基、哌啶-4-
基、N-乙醯基哌啶-4-基、N-羥基乙基哌啶-4-基、N-(2-

羥基乙醯基)哌啶-4-基、N-(2-甲氧基乙醯基)哌啶-4-基、吡啶-3-基及苯基。

5. 如請求項1之化合物，其中 R_3 為甲基。
6. 如請求項1之化合物，其中 R_4 為H或甲基，且 R_4' 為H。
7. 如請求項1之化合物，其中 R_5 為氫或甲基。
8. 如請求項1之化合物，其中 X_1 及 X_2 皆為O。
9. 如請求項1之化合物，其中 R_1 為H； R_2 為環己基或四氫哌喃基； R_3 為甲基； R_4 為甲基； R_4' 為H； R_5 為H；且 X_1 及 X_2 皆為O。
10. 如請求項1之化合物，其係用於誘發細胞之細胞凋亡，其中該凋亡係藉由將該化合物引入該細胞中而誘發。
11. 如請求項1之化合物，其係用於使細胞對細胞凋亡信號敏感，其中該細胞係藉由將該化合物引入該細胞中而敏感化。
12. 如請求項之11化合物，其中該細胞凋亡信號係藉由該細胞與選自由：阿糖胞苷(cytarabine)、氟達拉濱(fludarabine)、5-氟-2'-脫氧尿苷、吉西他濱(gemcitabine)、甲胺喋呤(methotrexate)、博萊黴素(bleomycin)、順鉑(cisplatin)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、阿黴素(adriamycin)(羥道諾紅黴素(doxorubicin))、米托蒽醌(mitoxantrone)、喜樹鹼(camptothecin)、拓朴替康(topotecan)、乙醯甲基秋水仙素(colcemid)、秋水仙鹼(colchicine)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、長春鹼

(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、他莫昔芬(tamoxifen)、非那雄安(finasteride)、紫杉德(taxotere)及絲裂黴素C(mitomycin C)所組成之群之化合物或放射接觸而誘發。

13. 如請求項11之化合物，其中該細胞凋亡信號係藉由使該細胞與Apo2L/TRAIL接觸而誘發。

14. 如請求項1之化合物，其係用於抑制IAP蛋白與卡斯卡斯蛋白(caspase)蛋白結合，其中該結合係藉由使該IAP蛋白與該化合物接觸而抑制。

15. 如請求項1之化合物，其係用於治療哺乳動物中之癌症，其中該癌症係藉由對該哺乳動物投予有效量之該化合物而治療。

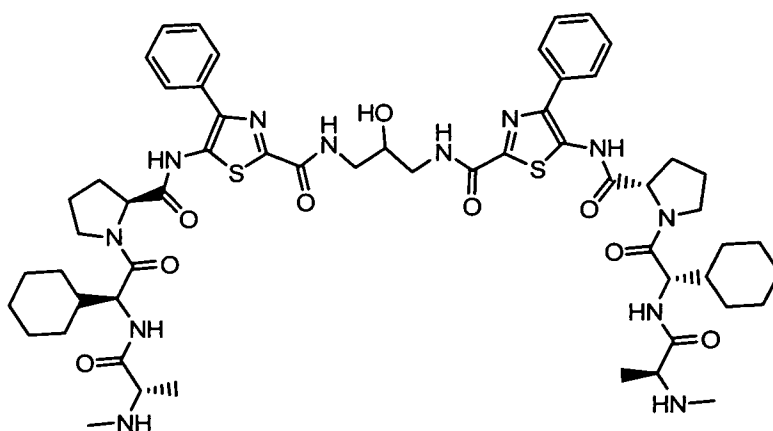
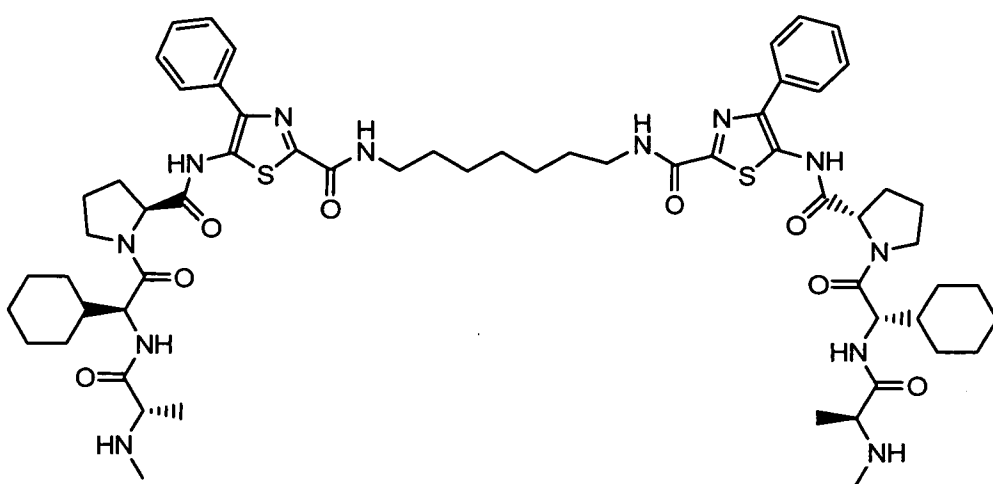
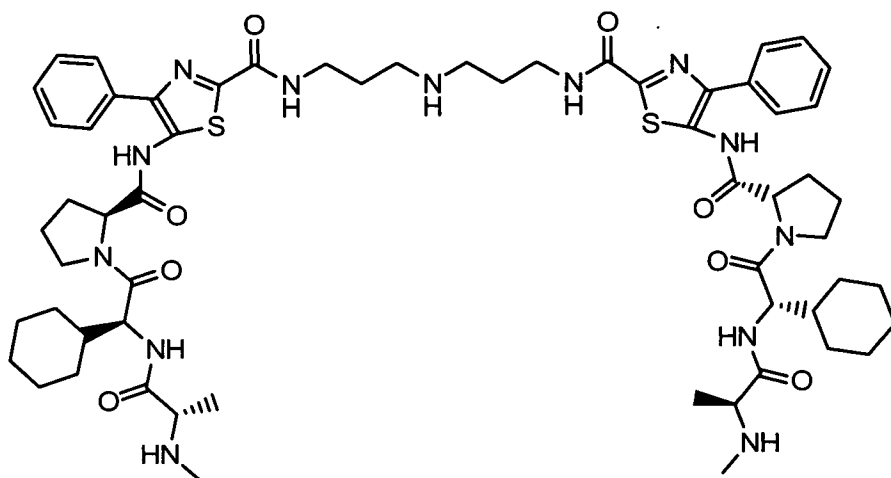
16. 一種如請求項1之化合物之用途，其係用於製造誘發細胞之細胞凋亡的藥劑，其中該細胞凋亡係藉由將該化合物引入該細胞中而誘發。

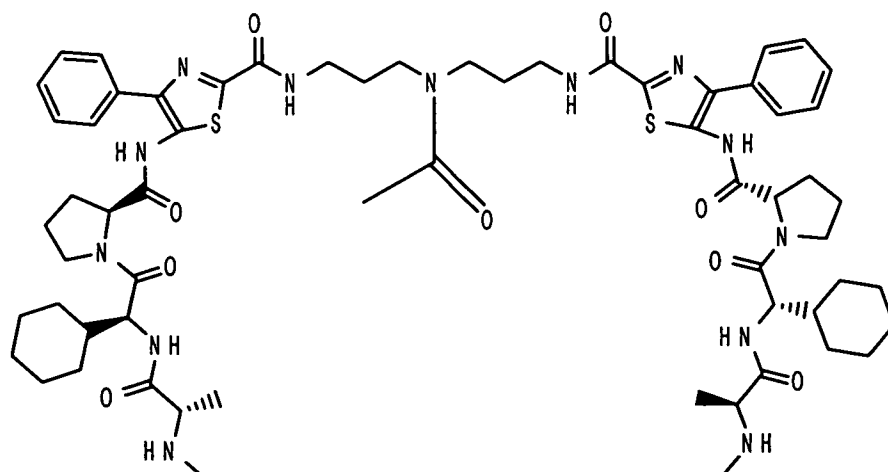
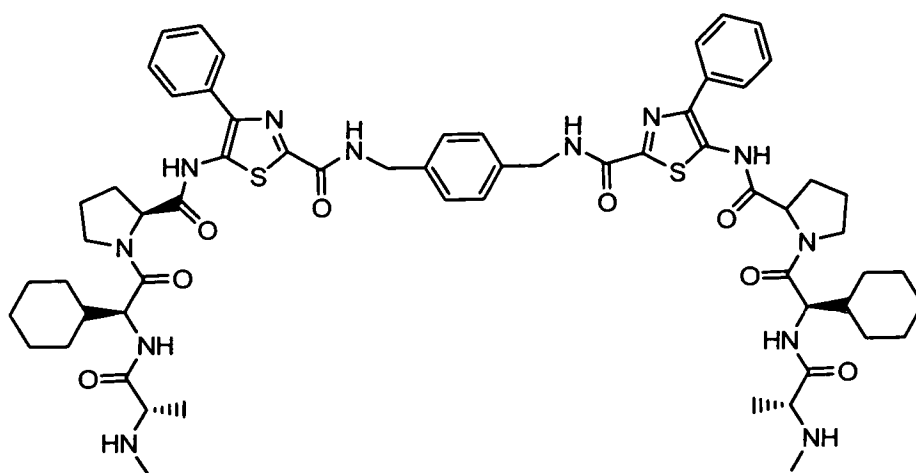
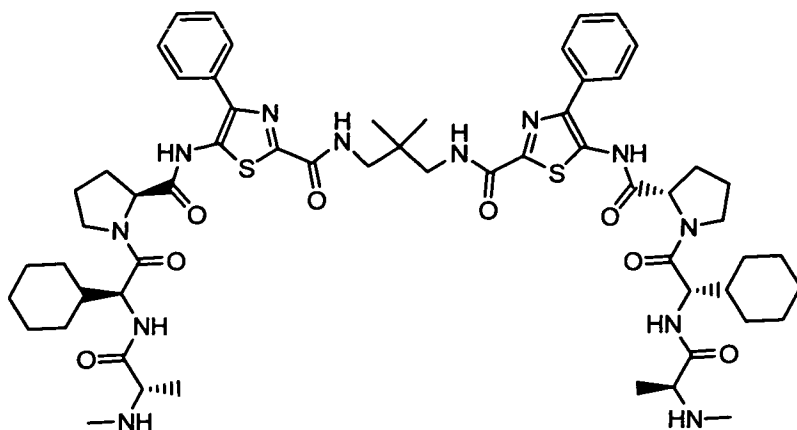
17. 一種如請求項1之化合物之用途，其係用於製造使細胞對細胞凋亡信號敏感的藥劑，其中該細胞係藉由將該化合物引入該細胞中而敏感化。

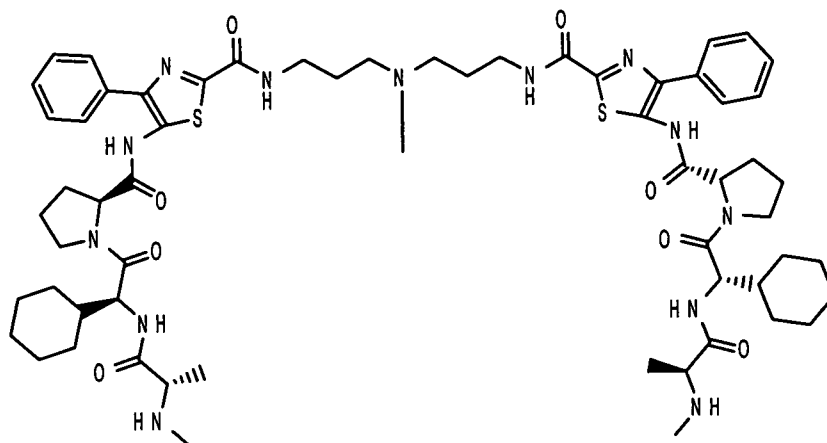
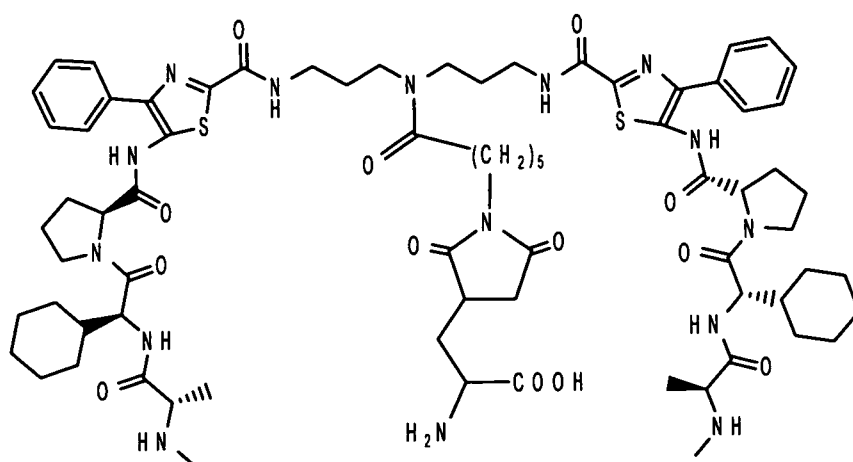
18. 如請求項17之用途，其中該細胞凋亡信號係藉由該細胞與選自由：阿糖胞苷(cytarabine)、氟達拉濱(fludarabine)、5-氟-2'-脫氧尿苷、吉西他濱(gemcitabine)、甲胺喋呤(methotrexate)、博萊黴素(bleomycin)、順鉑(cisplatin)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、阿黴素(adriamycin)(羥道

諾紅黴素(doxorubicin))、米托蒽醌(mitoxantrone)、喜樹鹼(camptothecin)、拓朴替康(topotecan)、乙醯甲基秋水仙素(colcemid)、秋水仙鹼(colchicine)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、他莫昔芬(tamoxifen)、非那雄安(finasteride)、紫杉德(taxotere)及絲裂黴素C(mitomycin C)所組成之群之化合物或放射接觸而誘發。

19. 如請求項17之用途，其中該細胞凋亡信號係藉由使該細胞與Apo2L/TRAIL接觸而誘發。
20. 一種如請求項1之化合物之用途，其係用於製造抑制IAP蛋白與卡斯蛋白酶(caspase)蛋白結合的藥劑，其中該結合係藉由使該IAP蛋白與該化合物接觸而抑制。
21. 一種如請求項1之化合物之用途，其係用於製造治療哺乳動物中之癌症的藥劑，其中該癌症係藉由對該哺乳動物投予有效量之該化合物而治療。
22. 如請求項1之化合物，其係選自由下列所組成之群：

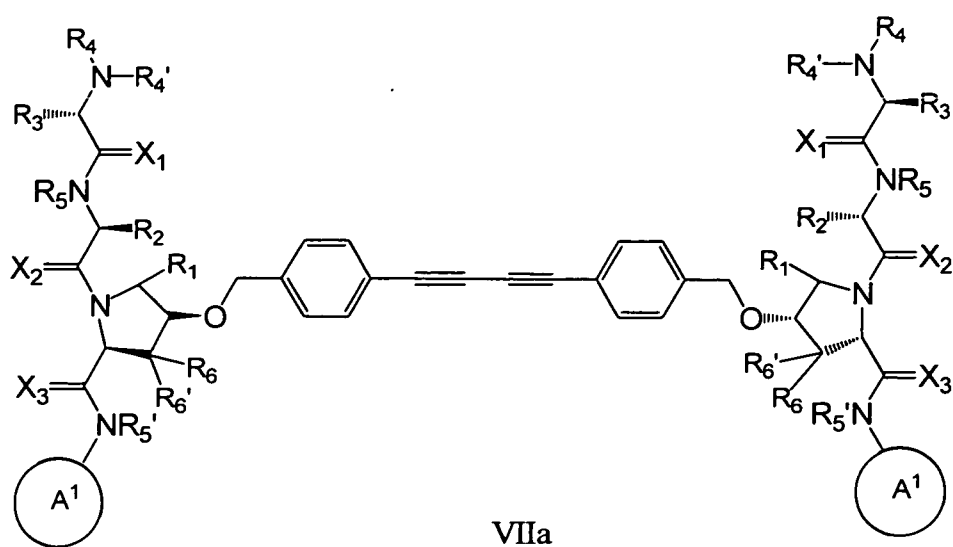






及其鹽。

23. 如請求項1之化合物，其係



其中 X_1 、 X_2 、 X_3 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_4' 、 R_5 、 R_5' 、 R_6 、 R_6' 及 A^1 係如請求項 1 中所定義；
或其鹽。