



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102834389 A

(43) 申请公布日 2012. 12. 19

(21) 申请号 201180017707. 8

代理人 黄革生 林柏楠

(22) 申请日 2011. 02. 23

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

61/308, 114 2010. 02. 25 US

61/333, 927 2010. 05. 12 US

61/388, 410 2010. 09. 30 US

C07D 401/14 (2006. 01)

A61K 31/4439 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

C07K 5/06 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 10. 08

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2011/052662 2011. 02. 23

(87) PCT申请的公布数据

W02011/104266 EN 2011. 09. 01

(71) 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 C·S·斯特劳布 陈卓亮

M·G·巴勒莫

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

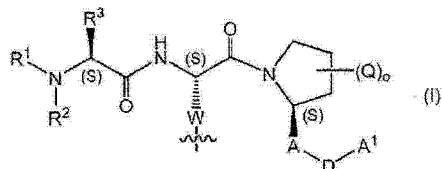
权利要求书 9 页 说明书 54 页

(54) 发明名称

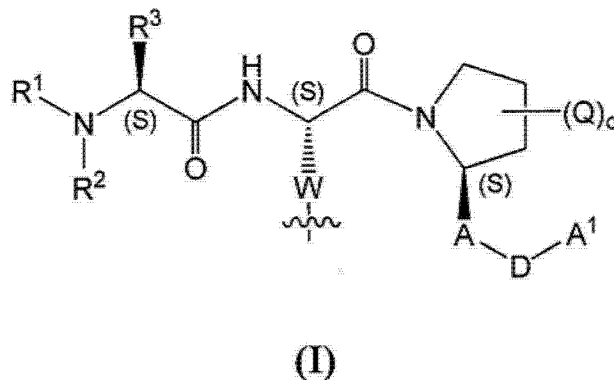
二聚化 IAP 抑制剂

(57) 摘要

本发明提供了式 M-L-M' 的化合物 (其中 M 和 M' 各自独立地是式 (I) 的单体部分且 L 是连接基)。已经发现该二聚化合物有效地促进快速分裂细胞中的细胞凋亡。



1. 式 M-L-M' 的化合物, 其中 M 和 M' 各自独立地是式 (I) 的单体部分



其中:

R¹ 是 (C₁-C₄) 烷基或氢;

R² 是氢、(C₁-C₄) 烷基、卤素 - 取代的 (C₁-C₄) 烷基、(C₃-C₆) 环烷基、-CH₂-(C₃-C₆) 环烷基、苄基、HO-(C₁-C₄) 烷基 - 或 CH₃NHC(O)-;

R³ 是 (C₁-C₄) 烷基、卤素 - 取代的 (C₁-C₄) 烷基或氢;

或 R² 与 R² 所连接的氮原子和 R³ 一起形成任选包含 1-2 个另外的各自独立地选自 N、O 和 S 的杂环原子的 3-6 元杂环;

Q 是 (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基、-OH、-C(O)-(C₁-C₄) 烷基、-O-C(O)-(C₁-C₄) 烷基、-NH₂、-NH-(C₁-C₄) 烷基、-N((C₁-C₄) 烷基)₂、-NH-C(O)-(C₁-C₄) 烷基、-NHSO(C₁-C₄) 烷基、-NHSO(苯基)、-N((C₁-C₄) 烷基)-SO(C₁-C₄) 烷基、-N((C₁-C₄) 烷基)-SO(苯基)、-NHSO₂(C₁-C₄) 烷基、-NHSO₂(苯基)、-N((C₁-C₄) 烷基)-SO₂(C₁-C₄) 烷基或 -N((C₁-C₄) 烷基)-SO₂(苯基);

o 是 0、1 或 2;

A 是包含至少一个 N 环杂原子的 6 元杂芳基环;

D 是 键、-C(O)-、-O-、-NH-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-N((C₁-C₄) 烷基)-、-N((C₁-C₄) 烷基)-OH)-、-N((C₃-C₆) 环烷基)-、-NHC(O)-、-N((C₁-C₄) 烷基)C(O)-、-C(O)NH-、-C(O)-N((C₁-C₄) 烷基)-、-N((C₁-C₄) 烷基)-CO₂-(C₁-C₄) 烷基)-、-(C₁-C₄) 亚烷基、(C₂-C₆) 亚烯基、-CH(OH)-、-C(O)-(C₁-C₄) 亚烷基、-NH-(C₁-C₄) 亚烷基、-S-(C₁-C₄) 亚烷基、-S(O)-(C₁-C₄) 亚烷基、-SO₂-(C₁-C₄) 亚烷基、-NHSO₂(C₁-C₄) 亚烷基、-NHSO(C₁-C₄) 亚烷基或 -CH(R)-, 其中 R 是 NH₂、-NH((C₁-C₄) 亚烷基) 苯基)、-NH(C₁-C₄) 烷基、-O((C₁-C₄) 亚烷基) 苯基) 或 -O(C₁-C₄) 烷基, 其中所述的 ((C₁-C₄) 亚烷基) 苯基) 或 (C₁-C₄) 烷基任选被卤素取代;

A¹ 是 H、CF₃、苯基、萘基、部分或完全饱和的 (C₃-C₆) 环烷基、包含 1-3 个各自独立地选自 O、S 或 N 的杂原子的 5-12 元部分或完全饱和杂环, 或包含 1-4 个各自独立地选自 O、S 或 N 的杂原子的 5-10 元杂芳基,

其中所述的苯基、萘基和所述的杂芳基任选被 1-3 个各自独立地选自卤素、(C₁-C₄) 烷基、卤素 - 取代的 (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、CN 或 NO₂ 的取代基取代; 且

其中所述的杂环和所述的环烷基任选与苯基或包含 1-3 个各自独立地选自 O、S 或 N 的杂原子的 6 元杂芳基稠合, 且其中所述的杂环、所述的环烷基、所述的稠合杂环和所述的稠

合环烷基任选被氧代、卤素、 (C_1-C_4) 烷基、卤素-取代的 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基取代；

W 是键、 (C_1-C_{10}) 亚烷基、 (C_1-C_{10}) 亚烯基、 $((C_1-C_4)$ 亚烷基) $_m$ -(Y) $_n$ -B、 $((C_1-C_4)$ 亚烯基) $_m$ -(Y) $_n$ -B, 其中 m 和 n 各自独立地是 0 或 1, Y 是亚苯基、亚萘基、部分或完全饱和的 3-6 元环亚烷基、包含 1-3 个各自独立地选自 O、S 或 N 的杂原子的 5-6 元完全或部分饱和的亚杂环, 或包含 1-4 个各自独立地选自 O、S 或 N 的杂原子的 5-10 元亚杂芳基, 且 B 是键、-O-、 (C_1-C_4) 亚烷基或 $-(CH_2)$ (亚苯基),

其中所述的 (C_1-C_{10}) 亚烷基、 (C_1-C_{10}) 亚烯基、 (C_1-C_4) 亚烷基或 (C_1-C_4) 亚烯基部分任选包含散布于亚烷基链内的氧或氮原子且任选被氧代、 $-CF_3$ 、苯基、萘基、包含 1-4 个各自独立地选自 O、S 或 N 的杂原子的 5-10 元杂芳基、部分或完全饱和的 5-6 元环烷基、包含 1-3 个各自独立地选自 O、S 或 N 的杂原子的 5-6 元完全或部分饱和的杂环, 和 / 或 1 个或多个卤素取代,

其中所述的部分或完全饱和的亚杂环任选被 1-2 个各自独立地选自氧代、 (C_1-C_4) 烷基或卤素的取代基取代,

其中所述的杂芳基或所述的亚杂芳基任选被 1-3 个选自卤素或 (C_1-C_4) 烷基的取代基取代, 且

其中所述的亚苯基、所述的苯基、所述的萘基、所述的亚萘基、所述的环亚烷基或所述的环烷基任选被 1-3 个各自独立地选自卤素、 $-CF_3$ 、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基的取代基取代;

或当 W 是 $((C_1-C_4)$ 亚烷基) $_m$ -(Y) $_n$ -B 或 $((C_1-C_4)$ 亚烯基) $_m$ -(Y) $_n$ -B 且 L 是 $NR^5-C(O)-X^2-C(O)-NR^5$ - 或 $-NR^5-S(O)_2-X^2-S(O)_2-NR^5$ - 时, B 任选与 R^5 和 R^5 所连接的氮一起形成杂环, 其选自氮丙定基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、1H- 吡咯基、哌啶基、1H- 吡啶基、二氢吡啶基、1H- 二氢咪唑基、1H- 咪唑基、哌嗪基、六氢嘧啶基、1,2,3,4- 四氢喹啉基、1,2,3,4- 四氢异喹啉基、5,6,7,8- 四氢吡啶并 [3,4-b] 吡嗪基、噁唑烷基和噻唑烷基, 其中所述的杂环任选被 1-3 个各自独立地选自 (C_1-C_4) 烷基、-OH 或氧代的取代基取代;

L 是选自 $-C(O)-NR^5-X^1-NR^5-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-NR^5-X^1-NR^5-S(O)_2-$ 、 $-NR^5-C(O)-X^2-C(O)-NR^5-$ 和 $-NR^5-S(O)_2-X^2-S(O)_2-NR^5-$ 的连接基,

其中 R^5 是氢、 (C_1-C_4) 烷基、苄基或环己基; 且

X^1 是

(i) 键;

(ii) (C_1-C_{10}) 亚烷基、 (C_2-C_{10}) 亚烯基、 (C_2-C_{10}) 亚炔基、 $((C_1-C_{10})$ 亚烷基) $_p$ -(O (C_1-C_6) 亚烷基) $_p$ - 或 (C_1-C_{10}) 亚烷基 $-NH(C_1-C_6)$ 亚烷基, 其中 p 是 0、1 或 2;

(iii) 亚苯基、亚萘基、亚苄基、9H- 芴-9- 酮基、9,10- 二氢亚蒽基、蒽-9,10- 二酮基、部分或完全饱和的 (C_3-C_8) 环亚烷基、包含 1-3 个各自独立地选自 O、S 或 N 的杂原子的 5-7 元亚杂环或包含 1-3 个各自独立地选自 O、S 或 N 的杂原子的 5-10 元亚杂芳基, 其中所述的亚苯基任选与 (C_5-C_6) 环烷基稠合;

(iv) (亚苯基)-G-(亚苯基), 其中 G 是键、O、S、-NH-、-N=N-、-S=S-、 $-SO_2$ -、 (C_1-C_6) 亚烷基、 (C_2-C_6) 亚烯基、 (C_2-C_{10}) 亚炔基、 (C_3-C_6) 环亚烷基、包含 1-3 个各自独立地选自 O、S 或 N 的杂原子的 5-6 元杂芳基或包含 1-3 个各自独立地选自 O、S 或 N 的杂原子的 5-6 元

部分或完全饱和的亚杂环,且其中所述的亚苯基任选与苯基稠合;

(v) $((C_1-C_6) \text{ 亚烷基})_r-Z^1-((C_1-C_6) \text{ 亚烷基})_s$ 或 $((C_1-C_6) \text{ 亚烯基})_r-Z^1-((C_1-C_6) \text{ 亚烯基})_s$, 其中 r 和 s 各自独立地是 0、1 或 2; 且 Z^1 是 $-O-$ 、 $-N=N-$ 、 (C_3-C_6) 环亚烷基、亚苯基、包含 1-3 个各自独立地选自 O、S 或 N 的杂原子的 5-6 元部分或完全饱和的亚杂环或包含 1-3 个各自独立地选自 O、S 或 N 的杂原子的 5-6 元亚杂芳基, 其中所述的亚杂芳基和所述的亚杂环任选与苯基、亚苯基、包含 1-3 个各自独立地选自 O、S 或 N 杂原子的 5-6 元部分或完全饱和的亚杂环或包含 1-3 个各自独立地选自 O、S 或 N 的杂原子的 5-6 元亚杂芳基稠合; 或

(vi) (C_1-C_{20}) 亚烷基或 $-NH-((C_1-C_{20}) \text{ 亚烷基})-NH-$, 其中所述的亚烷基包含 1-6 个散布于亚烷基链内的氧原子和 1-2 个任选散布于亚烷基链内的亚苯基;

或 X^1 任选于 R^5 和 R^5 基团所连接的氮一起形成 2,6-二氮杂螺 [3.3] 庚烷;

X^2 是

(i) 键或 $-O-$ 、 $-NH-$ 或 $-N((C_1-C_4) \text{ 烷基})-$;

(ii) (C_1-C_{10}) 亚烷基、 $-(O(C_1-C_6) \text{ 亚烷基})_p-$ 、 $-((C_1-C_6) \text{ 亚烷基 } O)_q-$ 、 $-O-((C_1-C_6) \text{ 亚烷基 } O)_q-$ 、 (C_2-C_{10}) 亚烯基、 $((C_1-C_{10}) \text{ 亚烷基})-(O(C_1-C_6) \text{ 亚烷基})_p-$ 、 $-O-((C_1-C_{10}) \text{ 烷基})-O-$ 或 (C_1-C_{10}) 亚烷基 $-NH(C_1-C_6) \text{ 亚烷基}$ 或 (C_2-C_{10}) 亚炔基, 其中 p 和 q 各自独立地是 1、2 或 3;

(iii) 亚苯基、亚萘基、亚茚基、9H-茱-9-酮基、9,10-二氢亚萘基、萘-9,10-二酮基、部分或完全饱和的 (C_3-C_8) 环亚烷基、包含 1-3 个各自独立地选自 O、S 或 N 的杂原子的 5-7 元亚杂环或包含 1-3 个各自独立地选自 O、S 或 N 的杂原子的 5-10 元亚杂芳基, 其中所述的亚苯基任选与 (C_5-C_6) 环烷基稠合;

(iv) $(\text{亚苯基})-G-(\text{亚苯基})$ 或 $-O-(\text{亚苯基})-G-(\text{亚苯基})-O-$, 其中 G 是键、O、S、 $-NH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-S=S-$ 、 $-SO_2-$ 、 (C_1-C_6) 亚烷基、 (C_2-C_6) 亚烯基、 (C_3-C_6) 环亚烷基、包含 1-3 个各自独立地选自 O、S 或 N 的杂原子的 5-6 元杂芳基或包含 1-3 个各自独立地选自 O、S 或 N 的杂原子的 5-6 元部分或完全饱和的亚杂环, 且其中所述的亚苯基任选与苯基稠合;

(v) $((C_1-C_6) \text{ 亚烷基})_r-Z^1-((C_1-C_6) \text{ 亚烷基})_s$ 、 $((C_1-C_6) \text{ 亚烯基})_r-Z^1-((C_1-C_6) \text{ 亚烯基})_s$ 或 $-(O(C_1-C_3) \text{ 亚烷基})_u-Z^2-((C_1-C_3) \text{ 亚烷基 } O)_v-$, 其中 r 、 s 、 u 和 v 各自独立地是 0、1 或 2; 且 Z^1 和 Z^2 是 $-O-$ 、 $-N=N-$ 、 (C_3-C_6) 环亚烷基、亚苯基、包含 1-3 个各自独立地选自 O、S 或 N 的杂原子的 5-6 元部分或完全饱和的亚杂环或包含 1-3 个各自独立地选自 O、S 或 N 的杂原子的 5-6 元亚杂芳基, 其中所述的亚杂芳基和所述的亚杂环任选与苯基、亚苯基、包含 1-3 个各自独立地选自 O、S 或 N 的杂原子的 5-6 元部分或完全饱和的亚杂环或包含 1-3 个各自独立地选自 O、S 或 N 的杂原子的 5-6 元亚杂芳基稠合; 或

(vi) (C_1-C_{20}) 亚烷基或 $-NH-((C_1-C_{20}) \text{ 亚烷基})-NH-$, 其中所述的亚烷基包含 1-6 个散布于亚烷基链内的氧原子和任选 1-2 个散布于亚烷基链内的亚苯基;

其中所述的 X^1 和 X^2 的基团 (ii) 部分各自独立地被一个或多个氟原子或 1-2 个取代基取代, 所述的取代基各自独立地选自卤素、氧代、氨基、苯基、萘基、 (C_3-C_6) 环烷基或包含 1-3 个各自独立地选自 O、N 或 S 的杂原子的 5-6 元杂环, 其中所述的苯基、所述的环烷基和所述的杂环任选被 1-3 个各自独立地选自卤素、 (C_1-C_4) 烷基或三氟甲基的取代基取代,

其中所述的 X^1 和 X^2 的基团 (iii) 和 (iv) 部分任选被 1-4 个取代基取代, 所述的取代基各自独立地选自 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、卤素、氨基、 $-OH$ 、苄基或稠合 5-6 元环烷基, 其中所述的 (C_1-C_4) 烷基、所述的 (C_1-C_4) 烷氧基和所述的稠合环烷基任选被 1-3 个选自

卤素、(C₁-C₄) 烷基的取代基取代，

其中所述的 X¹ 和 X² 的基团 (v) 部分任选被 1-3 个各自独立地选自卤素、羟基、氧代、氨基、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基或苯基的取代基取代；

或其药学可接受的盐。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 M 和 M' 相同；或其药学可接受的盐。

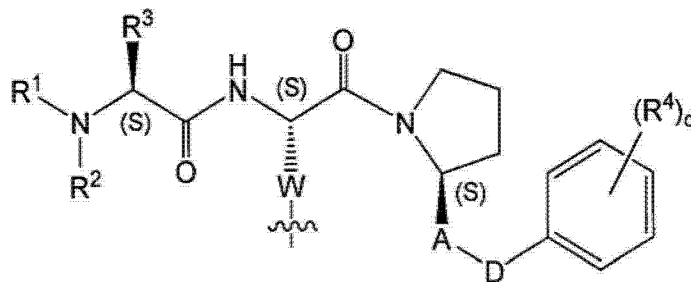
3. 权利要求 1 或 2 的化合物，其中 L 是 -C(O)-NR⁵-X¹-NR⁵-C(O)- 或 -S(O)₂-NR⁵-X¹-NR⁵-S(O)₂-，其中 R⁵ 是氢或 (C₁-C₄) 烷基；或其药学可接受的盐。

4. 权利要求 1 或 2 的化合物，其中 L 是 -NR⁵-C(O)-X²-C(O)-NR⁵- 或 -NR⁵-S(O)₂-X²-S(O)₂-NR⁵-，其中 R⁵ 是氢或 (C₁-C₄) 烷基；或其药学可接受的盐。

5. 权利要求 1、2、3 或 4 的化合物，其中 R¹ 是氢，R² 和 R³ 都是甲基，且 D 是键、-C(O)-、-CH₂-、-CH(OH)-、-CH(NH₂)-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-NH-、-N((C₁-C₄) 烷基)-、-N((C₁-C₄) 烷基-OH)- 或 -N(环丙基)-；或其药学可接受的盐。

6. 权利要求 1、2、3、4 或 5 的化合物，中 W 是 (C₁-C₁₀) 亚烷基、5-6 元环亚烷基或 ((C₁-C₄) 亚烷基) 亚苯基；或其药学可接受的盐。

7. 式 M-L-M' 的化合物，其中 M 和 M' 各自独立地是式 (II) 的单体部分：



(II)

其中：

R¹ 是 (C₁-C₄) 烷基或氢；

R² 是 (C₁-C₄) 烷基或氢；

R³ 是 (C₁-C₄) 烷基或氢；

或 R² 与它所连接的氮原子和 R³ 一起形成任选包含 1-2 个另外的各自独立地选自 N、O 和 S 的杂环原子的 3-6 元杂环；

A 是包含至少一个 N 环杂原子的 6 元杂芳基环，其中所述的杂芳基任选被 (C₁-C₄) 烷基、-SCH₃、-OCH₃ 或卤素取代；

D 是键、-C(O)-、-CH₂-、-CH(OH)-、-CH(NH₂)-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-NH-、-N((C₁-C₄) 烷基)-、-N((C₁-C₄) 烷基-OH)- 或 -N(环丙基)-；W 是 (C₁-C₁₀) 亚烷基、5-6 元环亚烷基或 ((C₁-C₄) 亚烷基) 亚苯基；

d 是 0、1、2 或 3；

R⁴ 是卤素、-CF₃、(C₁-C₄) 烷基或 (C₁-C₄) 烷氧基；且

L 是选自 -C(O)-NR⁵-X¹-NR⁵-C(O)-、-S(O)₂-NR⁵-X¹-NR⁵-S(O)₂-、-NR⁵-C(O)-X²-C(O)-NR⁵-

和 $-\text{NR}^5-\text{S}(\text{O})_2-\text{X}^2-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^5-$ 的连接基, 其中 R^5 是氢或 (C_1-C_4) 烷基; 且 X^1 和 X^2 是 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 亚烷基、 $-(\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_3) \text{ 亚烷基})_p-$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_3) \text{ 亚烷基 } \text{O})_q-$ 、 $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ 亚烯基、亚苯基、亚萘基或双(亚苯基), 其中 p 和 q 各自独立地是 1、2、3 或 4;

或其药学可接受的盐。

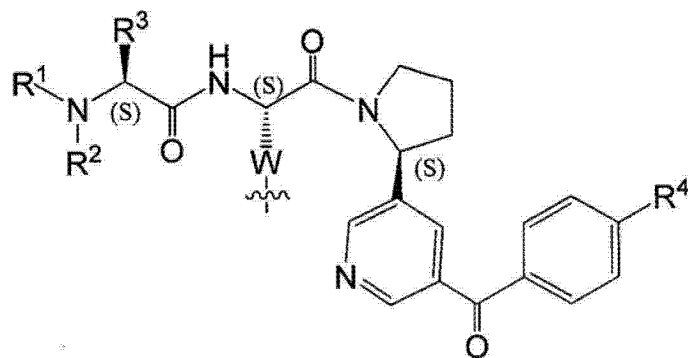
8. 权利要求 7 的化合物, 其中 A 是吡啶基或嘧啶基; 或其药学可接受的盐。

9. 权利要求 7 或 8 的化合物, 其中 R^1 是氢, 且 R^2 和 R^3 都是甲基; 或其药学可接受的盐。

10. 权利要求 7、8 或 9 的化合物, 其中 D 是 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_4) \text{ 烷基})-$ 或 $-\text{N}(\text{环丙基})-$; 或其药学可接受的盐。

11. 权利要求 7、8、9 或 10 的化合物, 其中 M 和 M' 是相同的单体部分; 或其药学可接受的盐。

12. 式 M-L-M' 的化合物, 其中 M 和 M' 相同且各自是式 (III) 的单体部分



(III)

其中

R^1 是 (C_1-C_4) 烷基或氢;

R^2 是 (C_1-C_4) 烷基或氢;

R^3 是 (C_1-C_4) 烷基或氢, 或

R^1 或 R^2 与 R^1 或 R^2 所连接的氮和 R^3 一起形成氮丙定基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基;

R^4 是氟;

W 是 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 亚烷基或 (C_1-C_4) 亚烷基亚苯基; 且

L 是选自 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^5-\text{X}^1-\text{NR}^5-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^5-\text{X}^1-\text{NR}^5-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^5-\text{C}(\text{O})-\text{X}^2-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^5-$ 和 $-\text{NR}^5-\text{S}(\text{O})_2-\text{X}^2-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^5-$ 的连接基, 其中 R^5 是氢, 且 X^1 和 X^2 是 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 亚烷基、亚苯基、亚萘基或双(亚苯基);

或其药学可接受的盐。

13. 权利要求 12 的化合物, 其中 R^1 是氢; R^2 是甲基; 且 R^3 是甲基; 或其药学可接受的盐。

14. 权利要求 12 的化合物, 其中 R^1 是氢; 且 R^2 与 R^3 一起形成氮杂环丁烷基; 或其药学可接受的盐。

15. 权利要求 12、13 或 14 的化合物, 其中 W 是正-亚丁基或 $-\text{CH}_2-(\text{亚苯基})-$; 或其药学可接受的盐。

16. 权利要求 15 的化合物,其中 W 是正-亚丁基;或其药学可接受的盐。

17. 权利要求 15 的化合物,其中 W 是 $-\text{CH}_2-(\text{亚苯基})-$;或其药学可接受的盐。

18. 权利要求 12、13、14、15、16 或 17 的化合物,其中 L 是 $-\text{NR}^5-\text{C}(\text{O})-\text{X}^2-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^5-$,其中 X^2 是正-亚丙基、正-亚丁基、正-亚戊基、正-亚己基、正-亚庚基、正-亚辛基、1,3-亚苯基、1,4-亚苯基或 4,4'-联苯;或其药学可接受的盐。

19. 权利要求 12、13、14、15、16 或 17 的化合物,其中 L 是 $-\text{NR}^5-\text{S}(\text{O})_2-\text{X}^2-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^5-$,其中 X^2 是 1,3-亚苯基、4,4'-联苯、2,7-亚萘基或 2,6-亚萘基;或其药学可接受的盐。

20. 化合物,其选自

庚二酸双-[(S)-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基}-5-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-6-氧代-己基]-酰胺;

(S)-N-((S)-1-((S)-2-(5-(4-氟苯甲酰基)吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-6-(3-(N-((S)-6-((S)-2-(5-(4-氟苯甲酰基)吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-5-((S)-2-(甲氨基)丙酰氨基)-6-氧代己基)氨基磺酰基)苯基磺酰氨基)-1-氧代己-2-基)-2-(甲氨基)丙酰胺;

N, N' - 双-[(S)-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基}-5-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-6-氧代-己基]-对苯二甲酰胺;

(S)-N-((S)-1-((S)-2-(5-(4-氟苯甲酰基)吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-6-(4'-(N-((S)-6-((S)-2-(5-(4-氟苯甲酰基)吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-5-((S)-2-(甲氨基)丙酰氨基)-6-氧代己基)氨基磺酰基)联苯-4-基磺酰氨基)-1-氧代己-2-基)-2-(甲氨基)丙酰胺;

N, N' - 双-[(S)-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基}-5-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-6-氧代-己基]-异邻苯二甲酰胺;

壬二酸双-[(S)-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基}-5-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-6-氧代-己基]-酰胺;

癸二酸双-[(S)-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基}-5-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-6-氧代-己基]-酰胺;

(S)-N-((S)-1-((S)-2-(5-(4-氟苯甲酰基)吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-6-(7-(N-((S)-6-((S)-2-(5-(4-氟苯甲酰基)吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-5-((S)-2-(甲氨基)丙酰氨基)-6-氧代己基)氨基磺酰基)萘-2-磺酰氨基)-1-氧代己-2-基)-2-(甲氨基)丙酰胺;

(S)-N-((S)-1-((S)-2-(5-(4-氟苯甲酰基)吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-6-(6-(N-((S)-6-((S)-2-(5-(4-氟苯甲酰基)吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-5-((S)-2-(甲氨基)丙酰氨基)-6-氧代己基)氨基磺酰基)萘-2-磺酰氨基)-1-氧代己-2-基)-2-(甲氨基)丙酰胺;

联苯-4,4'-二甲酸双-[(S)-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基}-5-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-6-氧代-己基]-酰胺;

联苯-4,4'-二甲酸双-[(S)-5-[(S)-氮杂环丁烷-2-羰基)-氨基]-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基}-6-氧代-己基)-酰胺];

庚二酸双-({4-[(S)-3-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基}-2-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-3-氧代-丙基]-苯基}-酰胺);

癸二酸双-({4-[(S)-3-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基}-2-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-3-氧代-丙基]-苯基}-酰胺);

己二酸双-({4-[(S)-3-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基}-2-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-3-氧代-丙基]-苯基}-酰胺);

N, N' - 双-({4-[(S)-3-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基}-2-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-3-氧代-丙基]-苯基}-异邻苯二甲酰胺);

壬二酸双-({4-[(S)-3-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基}-2-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-3-氧代-丙基]-苯基}-酰胺);和

戊二酸双-({4-[(S)-3-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基}-2-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-3-氧代-丙基]-苯基}-酰胺);

或其药学可接受的盐。

21. 权利要求 20 的化合物,其选自

庚二酸双-[(S)-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基}-5-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-6-氧代-己基]-酰胺);

N, N' - 双-[(S)-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基}-5-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-6-氧代-己基]-对苯二甲酰胺;

N, N' - 双-[(S)-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基}-5-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-6-氧代-己基]-异邻苯二甲酰胺;

壬二酸双-[(S)-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基}-5-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-6-氧代-己基]-酰胺);

癸二酸双-[(S)-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基}-5-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-6-氧代-己基]-酰胺);

联苯-4,4' - 二甲酸双-[(S)-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基}-5-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-6-氧代-己基]-酰胺);

联苯-4,4' - 二甲酸双-[(S)-5-[(S)-氮杂环丁烷-2-羰基)-氨基]-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基}-6-氧代-己基)-酰胺];

庚二酸双-({4-[(S)-3-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基}-2-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-3-氧代-丙基]-苯基}-酰胺);

癸二酸双-({4-[(S)-3-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基}-2-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-3-氧代-丙基]-苯基}-酰胺);和

壬二酸双-({4-[(S)-3-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基}-2-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-3-氧代-丙基]-苯基}-酰胺);

或其药学可接受的盐。

22. 权利要求 20 的化合物,其选自

联苯-4,4' - 二甲酸双-[(S)-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基}-5-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-6-氧代-己基]-酰胺);

癸二酸双-[(S)-6-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基]-5-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-6-氧代-己基]-酰胺}；

癸二酸双-({4-[(S)-3-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基]-2-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-3-氧代-丙基]-苯基}-酰胺)；

壬二酸双-[(S)-6-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基]-5-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-6-氧代-己基]-酰胺}；

庚二酸双-({4-[(S)-3-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基]-2-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-3-氧代-丙基]-苯基}-酰胺)；和

壬二酸双-({4-[(S)-3-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基]-2-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-3-氧代-丙基]-苯基}-酰胺)；

或其药学可接受的盐。

23. 药物组合物，其包含上述权利要求任一项的化合物或其药学可接受的盐和药学可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

24. 权利要求 23 的药物组合物，还包含至少另一种药物活性剂。

25. 权利要求 24 的药物组合物，其中所述的至少另一种药物活性剂是紫杉醇、PI3K 抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、Trail 抗体、重组 Trail 或 Trail 受体激动剂。

26. 权利要求 24 的药物组合物，其中所述的至少另一种药物活性剂是紫杉醇。

27. 治疗个体中与 IAP 超表达相关的疾病、障碍或病症的方法，包括下列步骤：对有这种治疗需要的个体施用治疗有效量的根据权利要求 1-22 任一项化合物或其药学可接受的盐。

28. 治疗 IAP 介导的疾病、障碍或病症的方法，包括下列步骤：对有这种治疗需要的个体施用治疗有效量的如权利要求 1-22 任一项所定义的化合物或其药学可接受的盐。

29. 如权利要求 1-22 任一项所定义的化合物在诱导或促进肿瘤或癌细胞中的细胞凋亡中的用途。

30. 根据权利要求 1-22 中任一项的化合物，其用作药物。

31. 根据权利要求 1-22 中任一项的化合物在制备用于治疗 IAP 介导的疾病、障碍或病症的药物中的用途。

32. 根据权利要求 1-22 中任一项的化合物在治疗与 IAP 超表达相关的疾病、障碍或病症中的用途。

33. 治疗 IAP 介导的疾病、障碍或病症的方法，包括下列步骤：对有这种治疗需要的个体施用：

(i) 根据权利要求 1-22 的化合物或其药学可接受的盐；和

(ii) 至少另一种药物活性剂。

34. 权利要求 33 的方法，其中所述的另一种药物活性剂是紫杉醇、PI3K 抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、Trail 抗体、重组 Trail 或 Trail 受体激动剂。

35. 权利要求 33 的方法，其中所述的另一种药物活性剂是紫杉醇。

36. 权利要求 33、34 或 35 的方法，其中同时施用所述的化合物或其药学可接受的盐和所述的另一种药物活性剂。

37. 权利要求 33、34 或 35 的方法，其中依次施用所述的化合物或其药学可接受的盐和

所述的另一种药物活性剂。

38. 治疗 IAP 介导的疾病、障碍或病症的方法,包括下列步骤:对有这种治疗需要的个体施用包含权利要求 1-22 的化合物或其药学可接受的盐和药学可接受的载体的药物组合物。

39. 权利要求 38 的方法,其中所述的组合物还包含至少另一种药物活性剂。

40. 权利要求 38 或 39 的方法,其中所述的另一种药物活性剂是紫杉醇、PI3K 抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、Trail 抗体、重组 Trail 或 Trail 受体激动剂。

41. 权利要求 38 或 39 的方法,其中所述的另一种药物活性剂是紫杉醇。

42. 治疗 IAP 介导的疾病、障碍或病症的方法,包括下列步骤:对有这种治疗需要的患者施用:

(i) 包含根据权利要求 1-22 的化合物或其药学可接受的盐和药学载体的第一种药物组合物;和

(ii) 包含至少另一种药物活性剂和药学可接受的载体的第二种药物组合物。

43. 权利要求 42 的方法,其中所述的另一种药物活性剂是紫杉醇、PI3K 抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、Trail 抗体、重组 Trail 或 Trail 受体激动剂。

44. 权利要求 42 的方法,其中所述的另一种药物活性剂是紫杉醇。

45. 权利要求 42、43 或 44 的方法,其中同时施用所述的第一种组合物和所述的第二种组合物。

46. 权利要求 42、43 或 44 的方法,其中依次施用所述的第一种组合物和所述的第二种组合物。

二聚化 IAP 抑制剂

发明领域

[0001] 本发明涉及作为细胞凋亡蛋白 (IAP) 抑制剂的抑制剂起作用的二聚化化合物及其药物组合物、其使用方法及其制备方法。

[0002] 背景

[0003] 程序性细胞死亡在调节细胞数量和消除来自正常组织的应激或受损细胞中起关键作用。实际上,大部分细胞类型中固有的细胞凋亡信号传导机制的网状结构提供了对肿瘤发生和发展的主要屏障。由于最常用的放疗和化疗依赖于激活细胞凋亡途径以杀伤癌细胞,所以能够避免程序性细胞死亡的肿瘤细胞通常对治疗具有抗性。

[0004] 当死亡受体-配体相互作用介导时,细胞凋亡信号传导网状结构被分类为外在的;或当细胞应激和线粒体透化介导时被分类为内在的。两种途径最终集中于个体半胱天蛋白酶,即半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶。一旦被激活,则胱天蛋白酶裂解大量与细胞死亡相关的底物,结果是破坏细胞。

[0005] 肿瘤细胞设计有许多防止细胞凋亡的策略。一种目前报道的分子机制涉及 IAP (细胞凋亡蛋白抑制剂) 家族成员的超表达。IAP 通过直接与中和胱天蛋白酶发生相互作用破坏细胞凋亡。原型 IAP、XIAP 和 cIAP 具有三个功能性结构域,称作 BIR 1、2&3 结构域。BIR3 结构域直接与胱天蛋白酶 9 发生相互作用并且抑制其结合和裂解其天然底物半胱氨酸天门冬酶前体 3 的能力。

[0006] 凋亡前线粒体蛋白 Smac (也称作 DIABLO) 可以通过结合 BIR3 表面上的肽结合袋 (Smac 结合位点) 中和 XIAP 和 / 或 cIAP,由此防止与胱天蛋白酶 9 的相互作用。还报道结合来源于 Smac 的肽类引起自动催化的聚变在蛋白化和随后的蛋白体-介导的 cIAP1 降解。本发明涉及结合 Smac 结合袋的治疗分子,由此促进快速分裂的细胞中的细胞凋亡。这种治疗分子用于治疗增殖性疾病,包括癌症。

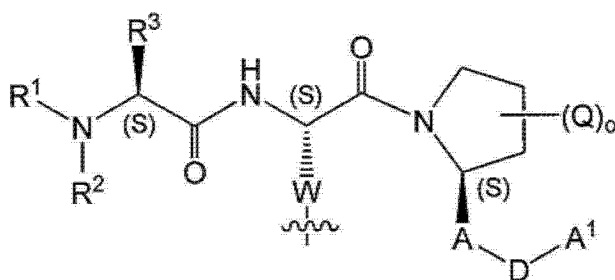
[0007] 概述

[0008] 本发明提供了式 M-L-M' 的化合物,已经发现它们有效地促进快速分裂的细胞中的细胞凋亡。有利地,本发明的化合物对异常细胞例如比正常细胞更为快速增殖的细胞、特别是在人肿瘤或癌细胞中更具有选择性毒性。因此,本发明的化合物用于治疗特征在于细胞增殖的疾病和病症。

[0009] 在如下各实施方案中,M 和 M' 优选相同。

[0010] 在本发明的一个实施方案中,提供了式 M-L-M' 的化合物,其中 M 和 M' 各自独立地是式 (I) 的单体部分

[0011]



(I)

[0012] 其中：

[0013] R^1 是 (C_1-C_4) 烷基或氢；

[0014] R^2 是氢、 (C_1-C_4) 烷基、卤素 - 取代的 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 $-CH_2-(C_3-C_6)$ 环烷基、苄基、 $HO-(C_1-C_4)$ 烷基 - 或 $CH_3NHC(O)-$ ；

[0015] R^3 是 (C_1-C_4) 烷基、卤素 - 取代的 (C_1-C_4) 烷基或氢；

[0016] 或 R^2 与 R^2 所连接的氮原子与 R^3 一起形成任选包含 1-2 个另外的各自独立地选自 N、O 和 S 的杂环原子的 3-6 元杂环；

[0017] Q 是 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 $-OH$ 、 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-O-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-N((C_1-C_4) \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-NHSO(C_1-C_4)$ 烷基、 $-NHSO(\text{苯基})$ 、 $-N((C_1-C_4) \text{ 烷基})-SO(C_1-C_4)$ 烷基、 $-N((C_1-C_4) \text{ 烷基})-SO(\text{苯基})$ 、 $-NHSO_2(C_1-C_4)$ 烷基、 $-NHSO_2(\text{苯基})$ 、 $-N((C_1-C_4) \text{ 烷基})-SO_2(C_1-C_4)$ 烷基或 $-N((C_1-C_4) \text{ 烷基})-SO_2(\text{苯基})$ ；

[0018] $\circ$ 是 0、1 或 2；

[0019] A 是包含至少一个 N 环杂原子的 6 元杂芳基环；

[0020] D 是键、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N((C_1-C_4) \text{ 烷基})-$ 、 $-N((C_1-C_4) \text{ 烷基}-OH)-$ 、 $-N((C_3-C_6) \text{ 环烷基})-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-N((C_1-C_4) \text{ 烷基})C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)-N((C_1-C_4) \text{ 烷基})-$ 、 $-N((C_1-C_4) \text{ 烷基})-CO_2-(C_1-C_4) \text{ 烷基})-$ 、 $-(C_1-C_4) \text{ 亚烷基}$ 、 $(C_2-C_6) \text{ 亚烯基}$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-C(O)-(C_1-C_4) \text{ 亚烷基}$ 、 $-NH-(C_1-C_4) \text{ 亚烷基}$ 、 $-S-(C_1-C_4) \text{ 亚烷基}$ 、 $-S(O)-(C_1-C_4) \text{ 亚烷基}$ 、 $-SO_2-(C_1-C_4) \text{ 亚烷基}$ 、 $-NHSO_2(C_1-C_4) \text{ 亚烷基}$ 、 $-NHSO(C_1-C_4) \text{ 亚烷基}$ 或 $-CH(R)-$ 、其中 R 是 NH_2 、 $-NH((C_1-C_4) \text{ 亚烷基}) \text{ 苯基})$ 、 $-NH(C_1-C_4) \text{ 烷基}$ 、 $-O((C_1-C_4) \text{ 亚烷基}) \text{ 苯基})$ 或 $-O(C_1-C_4) \text{ 烷基}$ ，其中所述的 $((C_1-C_4) \text{ 亚烷基}) \text{ 苯基})$ 或 $(C_1-C_4) \text{ 烷基}$ 任选被卤素取代；

[0021] A^1 是 H、 CF_3 、苯基、萘基、部分或完全饱和的 (C_3-C_6) 环烷基、包含 1-3 个各自独立地选自 O、S 或 N 的杂原子的 5-12 元部分或完全饱和的杂环或包含 1-4 个各自独立地选自 O、S 或 N 的杂原子的 5-10 元杂芳基，

[0022] 其中所述的苯基、萘基和所述的杂芳基任选被 1-3 个各自独立地选自卤素、 (C_1-C_4) 烷基、卤素 - 取代的 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、CN 或 NO_2 的取代基取代，且

[0023] 其中所述的杂环和所述的环烷基任选与苯基或包含 1-3 个各自独立地选自 O、S 或 N 的杂原子的 6 元杂芳基稠合，且其中所述的杂环、所述的环烷基、所述的稠合杂环和所述

的稠合环烷基任选被氧代、卤素、 (C_1-C_4) 烷基、卤素-取代的 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基取代；

[0024] W 是键、 (C_1-C_{10}) 亚烷基、 (C_1-C_{10}) 亚烯基、 $((C_1-C_4)$ 亚烷基) $_m$ -(Y) $_n$ -B、 $((C_1-C_4)$ 亚烯基) $_m$ -(Y) $_n$ -B, 其中 m 和 n 各自独立地是 0 或 1, Y 是亚苯基、亚萘基、部分或完全饱和的 3-6 元环亚烷基、包含 1-3 个各自独立地选自 O、S 或 N 的杂原子的 5-6 元完全或部分饱和的亚杂环或包含 1-4 个各自独立地选自 O、S 或 N 的杂原子的 5-10 亚杂芳基, B 是键、-O-、 (C_1-C_4) 亚烷基或 $-(CH_2)$ (亚苯基),

[0025] 其中所述的 (C_1-C_{10}) 亚烷基、 (C_1-C_{10}) 亚烯基、 (C_1-C_4) 亚烷基或 (C_1-C_4) 亚烯基部分任选包含散布于亚烷基链内的氧或氮原子且任选被氧代、 $-CF_3$ 、苯基、萘基、包含 1-4 个各自独立地选自 O、S 或 N 的杂原子的 5-10 元杂芳基、部分或完全饱和的 5-6 元环烷基、包含 1-3 个各自独立地选自 O、S 或 N 的杂原子的 5-6 元完全或部分饱和的杂环和 / 或 1 个或多个卤素取代,

[0026] 其中所述的部分或完全饱和的亚杂环任选被 1-2 个各自独立地选自氧代、 (C_1-C_4) 烷基或卤素的取代基取代,

[0027] 其中所述的杂芳基或所述的亚杂芳基任选被 1-3 个选自卤素或 (C_1-C_4) 烷基的取代基取代, 且

[0028] 其中所述的亚苯基、所述的苯基、所述的萘基、所述的亚萘基、所述的环亚烷基或所述的环烷基任选被 1-3 个各自独立地选自卤素、 $-CF_3$ 、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基的取代基取代;

[0029] 或当 W 是 $((C_1-C_4)$ 亚烷基) $_m$ -(Y) $_n$ -B 或 $((C_1-C_4)$ 亚烯基) $_m$ -(Y) $_n$ -B 且 L 是 $NR^5-C(O)-X^2-C(O)-NR^5$ - 或 $-NR^5-S(O)_2-X^2-S(O)_2-NR^5$ - 时, B 任选与 R^5 和 R^5 所连接的氮一起形成杂环, 其选自氮丙定基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、1H-吡咯基、哌啶基、1H-咪唑基、二氢咪唑基、1H-二氢咪唑基、1H-咪唑基、哌嗪基、六氢嘧啶基、1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢吡啶并 [3,4-b] 吡嗪基、噁唑烷基和噻唑烷基, 其中所述的杂环任选被 1-3 个各自独立地选自 (C_1-C_4) 烷基、-OH 或氧代的取代基取代;

[0030] L 是选自 $-C(O)-NR^5-X^1-NR^5-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-NR^5-X^1-NR^5-S(O)_2-$ 、 $-NR^5-C(O)-X^2-C(O)-NR^5-$ 和 $-NR^5-S(O)_2-X^2-S(O)_2-NR^5-$ 的连接基,

[0031] 其中 R^5 是氢、 (C_1-C_4) 烷基、苄基或环己基; 且

[0032] X^1 是

[0033] (i) 键;

[0034] (ii) (C_1-C_{10}) 亚烷基、 (C_2-C_{10}) 亚烯基、 (C_2-C_{10}) 亚炔基、 $((C_1-C_{10})$ 亚烷基) $_p$ -(O (C_1-C_6) 亚烷基) $_p$ - 或 (C_1-C_{10}) 亚烷基-NH (C_1-C_6) 亚烷基, 其中 p 是 0、1 或 2;

[0035] (iii) 亚苯基、亚萘基、亚芴基、9H-芴-9-酮基 (onylene)、9,10-二氢亚蒽基、蒽-9,10-二酮基 (dionylene)、部分或完全饱和的 (C_3-C_8) 环亚烷基、包含 1-3 个各自独立地选自 O、S 或 N 的杂原子的 5-7 元亚杂环或包含 1-3 个各自独立地选自 O、S 或 N 的杂原子的 5-10 元亚杂芳基, 其中所述的亚苯基任选与 (C_5-C_6) 环烷基稠合;

[0036] (iv) (亚苯基)-G-(亚苯基), 其中 G 是键、O、S、-NH-、-N=N-、-S=S-、 $-SO_2$ -、 (C_1-C_6) 亚烷基、 (C_2-C_6) 亚烯基、 (C_2-C_{10}) 亚炔基、 (C_3-C_6) 环亚烷基、包含 1-3 个各自独立地选自 O、S 或 N 的杂原子的 5-6 元杂芳基或包含 1-3 个各自独立地选自 O、S 或 N 的杂原子的

5-6 元部分或完全饱和的亚杂环,且其中所述的亚苯基任选与苯基稠合;

[0037] (v) $((C_1-C_6) \text{ 亚烷基})_r-Z^1-((C_1-C_6) \text{ 亚烷基})_s$ 或 $((C_1-C_6) \text{ 亚烯基})_r-Z^1-((C_1-C_6) \text{ 亚烯基})_s$, 其中 r 和 s 各自独立地是 0、1 或 2; 且 Z^1 是 $-O-$ 、 $-N=N-$ 、 (C_3-C_6) 环亚烷基、亚苯基、包含 1-3 个各自独立地选自 O、S 或 N 的杂原子的 5-6 元部分或完全饱和的亚杂环或包含 1-3 个各自独立地选自 O、S 或 N 的杂原子的 5-6 元亚杂芳基, 其中所述的亚杂芳基和所述的亚杂环任选与苯基、亚苯基、包含 1-3 个各自独立地选自 O、S 或 N 的杂原子的 5-6 元部分或完全饱和的亚杂环或包含 1-3 个各自独立地选自 O、S 或 N 的杂原子的 5-6 元亚杂芳基稠合; 或

[0038] (vi) (C_1-C_{20}) 亚烷基或 $-NH-((C_1-C_{20}) \text{ 亚烷基})-NH-$, 其中所述的亚烷基包含 1-6 个散布于亚烷基链内的氧原子和任选 1-2 个散布于亚烷基链内的亚苯基;

[0039] 或 X^1 任选与 R^5 和 R^5 所连接的氮一起形成 2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷;

[0040] X^2 是

[0041] (i) 键或 $-O-$ 、 $-NH-$ 或 $-N((C_1-C_4) \text{ 烷基})-$;

[0042] (ii) (C_1-C_{10}) 亚烷基、 $-(O(C_1-C_6) \text{ 亚烷基})_p-$ 、 $-((C_1-C_6) \text{ 亚烷基} O)_q-$ 、 $-O-((C_1-C_6) \text{ 亚烷基} O)_q-$ 、 (C_2-C_{10}) 亚烯基、 $((C_1-C_{10}) \text{ 亚烷基})-(O(C_1-C_6) \text{ 亚烷基})_p-$ 、 $-O-((C_1-C_{10}) \text{ 烷基})-O-$ 、 (C_1-C_{10}) 亚烷基 $-NH(C_1-C_6) \text{ 亚烷基}$ 或 (C_2-C_{10}) 亚炔基, 其中 p 和 q 各自独立地是 1、2 或 3;

[0043] (iii) 亚苯基、亚萘基、亚蒽基、9H-芴-9-酮基、9,10-二氢亚蒽基、蒽-9,10-二酮基、部分或完全饱和的 (C_3-C_8) 环亚烷基、包含 1-3 个各自独立地选自 O、S 或 N 的杂原子的 5-7 元亚杂环或包含 1-3 个各自独立地选自 O、S 或 N 的杂原子的 5-10 元亚杂芳基, 其中所述的亚苯基任选与 (C_5-C_6) 环烷基稠合;

[0044] (iv) $(\text{亚苯基})-G-(\text{亚苯基})$ 或 $-O-(\text{亚苯基})-G-(\text{亚苯基})-O-$, 其中 G 是键、O、S、 $-NH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-S=S-$ 、 $-SO_2-$ 、 (C_1-C_6) 亚烷基、 (C_2-C_6) 亚烯基、 (C_3-C_6) 环亚烷基、包含 1-3 个各自独立地选自 O、S 或 N 的杂原子的 5-6 元杂芳基或包含 1-3 个各自独立地选自 O、S 或 N 的杂原子的 5-6 元部分或完全饱和的亚杂环, 且其中所述的亚苯基任选与苯基稠合;

[0045] (v) $((C_1-C_6) \text{ 亚烷基})_r-Z^1-((C_1-C_6) \text{ 亚烷基})_s$ 、 $((C_1-C_6) \text{ 亚烯基})_r-Z^1-((C_1-C_6) \text{ 亚烯基})_s$ 或 $-(O(C_1-C_3) \text{ 亚烷基})_u-Z^2-((C_1-C_3) \text{ 亚烷基} O)_v-$;

[0046] 其中 r 、 s 、 u 和 v 各自独立地是 0、1 或 2; Z^1 和 Z^2 是 $-O-$ 、 $-N=N-$ 、 (C_3-C_6) 环亚烷基、亚苯基、包含 1-3 个各自独立地选自 O、S 或 N 的杂原子的 5-6 元部分或完全饱和的亚杂环或包含 1-3 个各自独立地选自 O、S 或 N 的杂原子的 5-6 元亚杂芳基, 其中所述的亚杂芳基和所述的亚杂环任选与苯基、亚苯基、包含 1-3 个各自独立地选自 O、S 或 N 的杂原子的 5-6 元部分或完全饱和的亚杂环或包含 1-3 个各自独立地选自 O、S 或 N 的杂原子 5-6 元亚杂芳基稠合; 或

[0047] (vi) (C_1-C_{20}) 亚烷基或 $-NH-((C_1-C_{20}) \text{ 亚烷基})-NH-$, 其中所述的亚烷基包含 1-6 个散布于亚烷基链内的氧原子和任选 1-2 个散布于亚烷基链内的亚苯基;

[0048] 其中所述的 X^1 和 X^2 的基团 (ii) 部分各自独立地被一个或多个氟原子或 1-2 个取代基取代, 所述的取代基各自独立地选自卤素、氧代、氨基、苯基、萘基、 (C_3-C_6) 环烷基或包含 1-3 个各自独立地选自 O、N 或 S 的杂原子 5-6 元杂环, 其中所述的苯基、所述的环烷基和所述的杂环任选被 1-3 个各自独立地选自卤素、 (C_1-C_4) 烷基或三氟甲基的取代基取代;

[0049] 其中所述的 X^1 和 X^2 的基团 (iii) 和 (iv) 部分任选被 1-4 个各自独立地选自 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、卤素、氨基、-OH、苄基或稠合的 5-6 元环烷基的取代基取代，其中所述的 (C_1-C_4) 烷基、所述的 (C_1-C_4) 烷氧基和所述的稠合环烷基任选被 1-3 个选自卤素、 (C_1-C_4) 烷基的取代基取代，

[0050] 其中所述的 X^1 和 X^2 的基团 (v) 部分任选被 1-3 个各自独立地选自卤素、羟基、氧代、氨基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基或苯基的取代基取代；或其药学可接受的盐。

[0051] 优选 M 和 M' 相同；或其药学可接受的盐。

[0052] 在一个实施方案中，L 是 $-C(O)-NR^5-X^1-NR^5-C(O)-$ 或 $-S(O)_2-NR^5-X^1-NR^5-S(O)_2-$ ，其中 R^5 是氢或 (C_1-C_4) 烷基；或其药学可接受的盐。

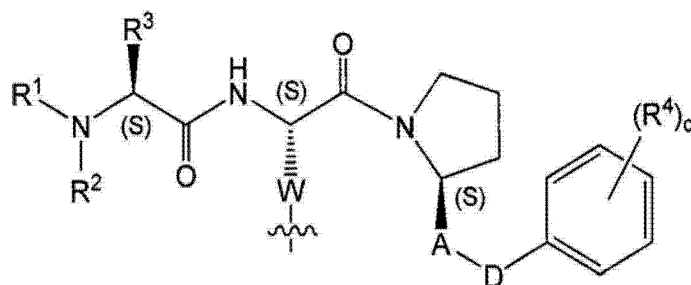
[0053] 在另一个实施方案中，L 是 $-NR^5-C(O)-X^2-C(O)-NR^5-$ 或 $-NR^5-S(O)_2-X^2-S(O)_2-NR^5-$ ，其中 R^5 是氢或 (C_1-C_4) 烷基；或其药学可接受的盐。

[0054] 在每一个实施方案中， R^1 优选是氢， R^2 和 R^3 优选都是甲基，D 优选是键、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(NH_2)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N((C_1-C_4) \text{ 烷基})-$ 、 $-N((C_1-C_4) \text{ 烷基}-OH)-$ 或 $-N(\text{环丙基})-$ ；或其药学可接受的盐。

[0055] 在每一个实施方案中，W 优选是 (C_1-C_{10}) 亚烷基、5-6 元环亚烷基或 $((C_1-C_4) \text{ 亚烷基})$ 亚苯基；或其药学可接受的盐。

[0056] 在另一个实施方案中，提供了式 M-L-M' 的化合物，其中 M 和 M' 各自独立地是式 (II) 的单体部分：

[0057]



(II)

[0058] 其中：

[0059] R^1 是 (C_1-C_4) 烷基或氢；

[0060] R^2 是 (C_1-C_4) 烷基或氢；

[0061] R^3 是 (C_1-C_4) 烷基或氢；

[0062] 或 R^2 与它所连接的氮原子一起和 R^3 形成任选包含 1-2 个另外的各自独立地选自 N、O 和 S 的杂环原子的 3-6 元杂环；

[0063] A 是包含至少一个 N 环杂原子的 6 元杂芳基环，其中所述的杂芳基任选被 (C_1-C_4) 烷基、 $-SCH_3$ 、 $-OCH_3$ 或卤素取代；

[0064] D 是键、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(NH_2)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N((C_1-C_4) \text{ 烷基})-$ 、 $-N((C_1-C_4) \text{ 烷基}-OH)-$ 或 $-N(\text{环丙基})-$ ；或其药学可接受的盐。

C_1-C_4 烷基)-、-N((C_1-C_4 烷基 -OH)- 或 -N(环丙基)-；

[0065] W 是 (C_1-C_{10}) 亚烷基、5-6 元环亚烷基或 ((C_1-C_4) 亚烷基) 亚苯基；

[0066] d 是 0、1、2 或 3；

[0067] R^4 是卤素、-CF₃、(C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基；且

[0068] L 是选自 -C(O)-NR⁵-X¹-NR⁵-C(O)-、-S(O)₂-NR⁵-X¹-NR⁵-S(O)₂-、-NR⁵-C(O)-X²-C(O)-NR⁵-和 -NR⁵-S(O)₂-X²-S(O)₂-NR⁵-的连接基，其中 R⁵ 是氢或 (C_1-C_4) 烷基；且 X¹ 和 X² 是 (C_1-C_{10}) 亚烷基、-(O(C_1-C_3) 亚烷基)_p-、-((C_1-C_3) 亚烷基 O)_q-、(C_2-C_{10}) 亚烯基、亚苯基、亚萘基或双(亚苯基)，其中 p 和 q 各自独立地是 1、2、3 或 4；或其药学可接受的盐。

[0069] 在一个具体的实施方案中，A 是吡啶基或嘧啶基；或其药学可接受的盐。

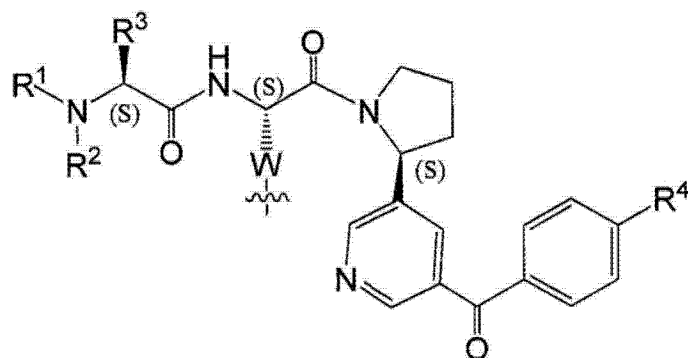
[0070] 在每一个实施方案中，R¹ 优选是氢，且 R² 和 R³ 优选都是甲基；或其药学可接受的盐。

[0071] 在每一个实施方案中，D 优选是 -C(O)-、-CH₂-、-O-、-NH-、-N((C_1-C_4) 烷基)- 或 -N(环丙基)-；或其药学可接受的盐。

[0072] 在每一个实施方案中，M 和 M' 优选是相同的单体部分；或其药学可接受的盐。

[0073] 在另一个实施方案中，提供了式 M-L-M' 的化合物，其中 M 和 M' 相同且各自是式 (III) 的单体部分

[0074]



(III)

[0075] 其中

[0076] R¹ 是 (C_1-C_4) 烷基或氢；

[0077] R² 是 (C_1-C_4) 烷基或氢；

[0078] R³ 是 (C_1-C_4) 烷基或氢；或

[0079] R¹ 或 R² 与 R¹ 或 R² 所连接的氮和 R³ 一起形成氮丙定基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基；

[0080] R⁴ 是氟；

[0081] W 是 (C_1-C_{10}) 亚烷基或 (C_1-C_4) 亚烷基亚苯基；且

[0082] L 是选自 -C(O)-NR⁵-X¹-NR⁵-C(O)-、-S(O)₂-NR⁵-X¹-NR⁵-S(O)₂-、-NR⁵-C(O)-X²-C(O)-NR⁵-和 -NR⁵-S(O)₂-X²-S(O)₂-NR⁵-的连接基，其中 R⁵ 是氢，X¹ 和 X² 是 (C_1-C_{10}) 亚烷基、亚苯基、亚萘基或双(亚苯基)；或其药学可接受的盐。

[0083] 在一个实施方案中，R¹ 是氢；R² 是甲基；R³ 优选是甲基；或其药学可接受的盐。

[0084] 在另一个实施方案中, R^1 是氢; R^2 与 R^3 一起形成氮杂环烷基; 或其药学可接受的盐。

[0085] 在另一个实施方案中, W 是正-亚丁基或 $-\text{CH}_2-(\text{亚苯基})-$; 或其药学可接受的盐。

[0086] 在另一个实施方案中, W 是正-亚丁基; 或其药学可接受的盐。

[0087] 在另一个实施方案中, W 是 $-\text{CH}_2-(\text{亚苯基})-$; 或其药学可接受的盐。

[0088] 在一个实施方案中, L 是 $-\text{NR}^5-\text{C}(\text{O})-\text{X}^2-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^5-$, 其中 X^2 是正-亚丙基、正-亚丁基、正-亚戊基、正-亚己基、正-亚庚基、正-亚辛基、1,3-亚苯基、1,4-亚苯基或 4,4'-联苯; 或其药学可接受的盐。

[0089] 在另一个实施方案中, L 是 $-\text{NR}^5-\text{S}(\text{O})_2-\text{X}^2-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^5-$, 其中 X^2 是 1,3-亚苯基、4,4'-联苯、2,7-亚萘基或 2,6-亚萘基; 或其药学可接受的盐。

[0090] 有代表性的化合物包括: 庚二酸双-[(S)-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基}-5-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-6-氧代-己基]-酰胺; (S)-N-((S)-1-((S)-2-(5-(4-氟苯甲酰基)吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-6-(3-(N-((S)-6-((S)-2-(5-(4-氟苯甲酰基)吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-5-((S)-2-(甲氨基)丙酰氨基)-6-氧代己基)氨磺酰基)苯基磺酰氨基)-1-氧代己-2-基)-2-(甲氨基)丙酰胺; N, N'-双-[(S)-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基}-5-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-6-氧代-己基]-对苯二甲酰胺; (S)-N-((S)-1-((S)-2-(5-(4-氟苯甲酰基)吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-6-(4'-(N-((S)-6-((S)-2-(5-(4-氟苯甲酰基)吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-5-((S)-2-(甲氨基)丙酰氨基)-6-氧代己基)氨磺酰基)联苯-4-基磺酰氨基)-1-氧代己-2-基)-2-(甲氨基)丙酰胺; N, N'-双-[(S)-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基}-5-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-6-氧代-己基]-异邻苯二甲酰胺; 壬二酸双-[(S)-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基}-5-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-6-氧代-己基]-酰胺; 癸二酸双-[(S)-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基}-5-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-6-氧代-己基]-酰胺; (S)-N-((S)-1-((S)-2-(5-(4-氟苯甲酰基)吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-6-(7-(N-((S)-6-((S)-2-(5-(4-氟苯甲酰基)吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-5-((S)-2-(甲氨基)丙酰氨基)-6-氧代己基)氨磺酰基)萘-2-磺酰氨基)-1-氧代己-2-基)-2-(甲氨基)丙酰胺; (S)-N-((S)-1-((S)-2-(5-(4-氟苯甲酰基)吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-6-(6-(N-((S)-6-((S)-2-(5-(4-氟苯甲酰基)吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-5-((S)-2-(甲氨基)丙酰氨基)-6-氧代己基)氨磺酰基)萘-2-磺酰氨基)-1-氧代己-2-基)-2-(甲氨基)丙酰胺; 联苯-4,4'-二甲酸双-[(S)-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基}-5-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-6-氧代-己基]-酰胺; 联苯-4,4'-二甲酸双-[(S)-5-[(S)-氮杂环丁烷-2-羰基]-氨基]-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基}-6-氧代-己基]-酰胺; 庚二酸双-((4-[(S)-3-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基}-2-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-3-氧代-丙基]-苯基)-酰胺); 癸二酸双-((4-[(S)-3-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基}-2-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-3-氧代-丙基]-苯基)-酰胺)。

基]-苯基}-酰胺);己二酸双-({4-[(S)-3-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基]-2-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-3-氧代-丙基]-苯基}-酰胺);N,N'-双-({4-[(S)-3-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基]-2-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-3-氧代-丙基]-苯基}-异邻苯二甲酰胺);壬二酸双-({4-[(S)-3-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基]-2-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-3-氧代-丙基]-苯基}-酰胺);和戊二酸双-({4-[(S)-3-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基]-2-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-3-氧代-丙基]-苯基}-酰胺);或其药学可接受的盐。

[0091] 优选的有代表性的化合物包括:庚二酸双-[(S)-6-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基]-5-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-6-氧代-己基]-酰胺];N,N'-双-[(S)-6-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基]-5-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-6-氧代-己基]-对苯二甲酰胺;N,N'-双-[(S)-6-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基]-5-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-6-氧代-己基]-异邻苯二甲酰胺;壬二酸双-[(S)-6-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基]-5-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-6-氧代-己基]-酰胺];癸二酸双-[(S)-6-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基]-5-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-6-氧代-己基]-酰胺];联苯-4,4'-二甲酸双-[(S)-6-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基]-5-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-6-氧代-己基]-酰胺];联苯-4,4'-二甲酸双-[(S)-5-[(S)-氮杂环丁烷-2-羰基)-氨基]-6-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基]-6-氧代-己基]-酰胺];庚二酸双-({4-[(S)-3-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基]-2-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-3-氧代-丙基]-苯基}-酰胺);癸二酸双-({4-[(S)-3-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基]-2-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-3-氧代-丙基]-苯基}-酰胺);和壬二酸双-({4-[(S)-3-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基]-2-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-3-氧代-丙基]-苯基}-酰胺);或其药学可接受的盐。

[0092] 更优选的有代表性的化合物包括:联苯-4,4'-二甲酸双-[(S)-6-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基]-5-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-6-氧代-己基]-酰胺];癸二酸双-[(S)-6-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基]-5-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-6-氧代-己基]-酰胺];癸二酸双-({4-[(S)-3-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基]-2-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-3-氧代-丙基]-苯基}-酰胺);壬二酸双-[(S)-6-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基]-5-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-6-氧代-己基]-酰胺];庚二酸双-({4-[(S)-3-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基]-2-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-3-氧代-丙基]-苯基}-酰胺);和壬二酸双-({4-[(S)-3-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基]-2-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-3-氧代-丙基]-苯基}-酰胺);或其药学可接受的盐。

啖-3-基]-吡咯烷-1-基}-2-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-3-氧代-丙基]-苯基}-酰胺);或其药学可接受的盐。

[0093] 在本发明的另一个方面中,提供了药物组合物,其包含上述任一种化合物或其药学可接受的盐和药学可接受的载体、稀释剂或赋形剂。该药物组合物还可以包含至少另一种药物活性剂(如下所述)。特别地,至少另一种药物活性剂是紫杉醇、PI3K 抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、Trail 抗体、重组 Trail 或 Trail 受体激动剂。更具体地,至少另一种药物活性剂是紫杉醇。

[0094] 在本发明的另一个方面中,提供了治疗个体中与 IAP 超表达相关的疾病、障碍或病症的方法,包括下列步骤:对有这种治疗需要的个体施用治疗有效量的上述任一种化合物或其药学可接受的盐。

[0095] 在另一个方面中,提供了治疗 IAP 介导的疾病、障碍或病症的方法,包括下列步骤:对有这种治疗需要的个体施用治疗有效量的上述任一种化合物或其药学可接受的盐。

[0096] 在另一个方面中,提供了上述任一种化合物在诱导或促进肿瘤或癌细胞中细胞凋亡中的用途。

[0097] 上述任一种化合物可以用作药物。

[0098] 还描述了是上述任一种化合物在制备用于治疗 IAP 介导的疾病、障碍或病症的药物中的用途。

[0099] 在另一个方面中,提供了上述任一种化合物在治疗与 IAP 超表达相关的疾病、障碍或病症中的用途。

[0100] 在另一个方面中,提供了治疗 IAP 介导的疾病、障碍或病症的方法,包括下列步骤:对有这种治疗需要的患者施用:

[0101] (i) 上述任一种化合物或其药学可接受的盐;和

[0102] (ii) 至少另一种药物活性剂。

[0103] 特别地,至少另一种药物活性剂是紫杉醇、PI3K 抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、Trail 抗体、重组 Trail 或 Trail 受体激动剂。更具体地,至少另一种药物活性剂是紫杉醇。

[0104] 可以同时或依次施用所述的化合物或其药学可接受的盐和另一种药物活性剂。

[0105] 在另一个方面中,提供了治疗 IAP 介导的疾病、障碍或病症的方法,其包括下列步骤:对有这种治疗需要的患者施用包含上述任一种化合物或其药学可接受的盐和药学可接受的载体的药物组合物。该方法的组合物还可以包含至少另一种药物活性剂。特别地,另一种药物活性剂是紫杉醇、PI3K 抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、Trail 抗体、重组 Trail 或 Trail 受体激动剂。更具体地,至少另一种药物活性剂是紫杉醇。

[0106] 在另一个方面中,提供了治疗 IAP 介导的疾病、障碍或病症的方法,其包括下列步骤:对有这种治疗需要的患者施用:

[0107] (i) 包含上述任一种化合物或其药学可接受的盐和药学可接受的载体的第一种组合物;和

[0108] (ii) 包含至少另一种药物活性剂(如下文所述)和药用载体的第二种组合物。特别地,另一种药物活性剂是紫杉醇、PI3K 抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、Trail 抗体、重组 Trail 或 Trail 受体激动剂。更具体地,至少另一种药物活性剂是紫杉醇。可以同时或依次施用第一种组合物和第二种组合物。

[0109] 定义

[0110] 本文所用的术语“烷基”指式 C_nH_{2n+1} 的烃部分。烷基可以是直链或支链的。例如，术语“(C₁-C₁₀) 烷基”指包含 1-10 个碳原子的一价直链或支链脂族基团（例如甲基、乙基、正-丙基、异-丙基、正-丁基、异-丁基、仲-丁基、叔-丁基、正-戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、新戊基、3,3-二甲基丙基、己基、2-甲基戊基、庚基等）。类似地，烷氧基的烷基部分（即烷基部分）具有与上述相同的定义。当表示为“任选取代的”时，烷基或烷基部分可以是未取代或被一个或多个取代基取代（一般而言，1-3 个取代基，除外卤素取代基的情况，例如全氯或全氟烷基）。“卤素-取代的烷基”指具有至少一个卤素取代基的烷基。

[0111] 术语“链烯基”指在烷基上包含至少一个不饱和度的烷基部分。链烯基可以是直链或支链的。例如，乙烯基、丙-1-烯基、丙-2-烯基、allenyl、2-甲基丙-2-烯基、3-甲基丁-2-烯基、丁二烯基等。

[0112] 术语“炔基”指在烷基上包含至少一个三键的烷基部分。炔基可以是直链或支链的。例如， $CH_3-C \equiv C-$ 、 $H-C \equiv C-CH_2-$ 、 $CH_3-C \equiv C-CH_2-$ 、 $H-C \equiv C-CH(CH_3)-$ 、 $H-C \equiv C-CH_2CH_2-$ 、 $H-C \equiv C-CH(CH_3)CH_2-$ 、 $H-C \equiv C-CH_2-C \equiv C-CH_2-$ 等。

[0113] 术语“亚烷基”指烷基部分，其中部分包含两个结合点。亚烷基可以是直链的（例如 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 或支链的（例如 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH_2-$ 等）。适合的亚烷基部分与上述对烷基所述的相同，除外 2 个结合点而不是恰好 1 个。

[0114] 术语“亚烯基”指包含 2 个结合点的链烯基部分。例如 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 等。适合的亚烯基部分与上述对链烯基所述的相同，除外 2 个结合点而不是恰好 1 个。

[0115] 术语“亚炔基”指包含 2 个结合点的炔基部分。例如 $-CH_2-C \equiv C-CH_2-$ 。适合的亚炔基部分与上述对炔基所述的相同，除外 2 个结合点而不是恰好 1 个。

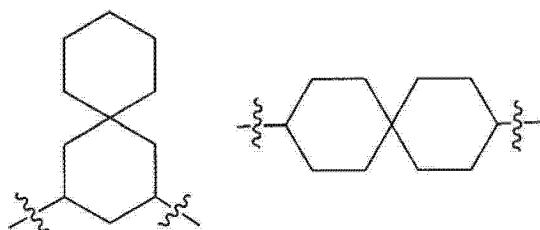
[0116] 术语“芳基”指具有单一（例如苯基）或稠合环系（例如萘、蒽、菲等）的芳香部分。典型的芳基是 6-14 元芳香碳环。稠合芳香环系还可以包括与部分或完全饱和的环烷基稠合的苯基。例如，2,3-二氢茚基、1,2,3,4-四氢萘基、1,2-二氢萘基、2,3-二氢萘基、9,10-二氢蒽基、茛基等。

[0117] 术语“亚芳基”指具有 2 个结合点的碳环芳香部分。适合的亚芳基包括上述对芳基部分所述的那些基团，除外 2 个结合点而不是 1 个的情况。例如 1,2-亚苯基、1,3-亚苯基、1,4-亚苯基、1,3-亚萘基、1,4-亚萘基、1,5-亚萘基、1,6-亚萘基、1,7-亚萘基、2,3-亚萘基、2,4-亚萘基、2,5-亚萘基、2,6-亚萘基、2,7-亚萘基、3,4-亚萘基、3,5-亚萘基、3,6-亚萘基、3,7-亚萘基等。稠合亚芳基系统上的 2 个结合点可以在相同或不同的环上。

[0118] 术语“部分或完全饱和的环烷基”指完全氢化（例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等）或部分氢化的（例如环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环戊-1,3-二烯基、环己烯基、环己-1,3-二烯基、环己-1,4-二烯基等）的碳环。碳环可以是单环（如上所述）、双环（例如八氢戊烯基、双环[1.1.1]戊基、双环[2.1.1]己基、双环[2.1.1]己-2-烯基、双环[2.2.1]庚-2-烯基、双环[2.2.1]庚基、双环[2.2.2]辛基、双环[2.2.2]辛-2-烯基、双环[2.2.2]辛-2,5-二烯基等）或螺环（例如螺[2.2]戊基等）等。

[0119] 术语“部分或完全饱和的环亚烷基”指在环上不具有不饱和度（完全氢化）或具有至少一个不饱和度（部分氢化）的、非芳香的且包含 2 个结合点的碳环。适合的环系包括上述对部分或完全饱和的环烷基所述的那些，除外具有 2 个结合点而不是 1 个的情况。例如，1,2-环丙基、1,2-环丙-1-烯基、1,2-环丁基、1,3-环丁基、1,2-环丁-1-烯基、3,4-环丁-1-烯基、3,5-环戊-1-烯基、1,4-环戊-1,3-二烯基、1,5-环戊-1,3-二烯基、1,2-环戊-1,3-二烯基、1,3-环戊-1,3-二烯基等。碳环可以是单环、双环或螺环，其中双环和螺环上的 2 个结合点可以在相同环或不同环上。例如，参见如下示例。

[0120]



[0121]

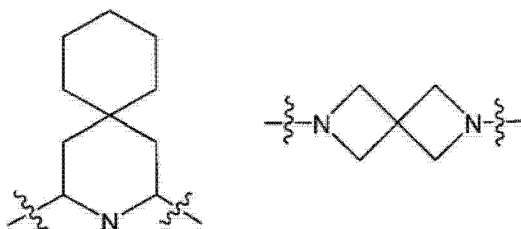
相同环

不同环

[0122] 术语“部分或完全饱和的杂环”指非芳香环，其可以是部分或完全氢化的并且可以作为单环、双环（包括稠合环）或螺环存在。除非另有指示，否则杂环一般是包含 1-3 个独立地选自硫、氧和 / 或氮的杂原子（优选 1 或 2 个杂原子）的 3-12 元环。部分饱和或完全饱和的杂环包括这样的基团，例如环氧、氮丙定基、氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、二氢吡啶基、吡咯烷基、咪唑烷基、咪唑啉基、1H-二氢咪唑基、六氢嘧啶、哌啶基、哌嗪基、吡唑烷基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、2H-色烯基、噁嗪基、吗啉代、硫吗啉代、四氢噻吩基、四氢噻吩基 1,1-二氧化物、噁唑烷基、噻唑烷基、八氢吡咯并 [3,2-b] 吡咯基等。部分饱和的杂环还包括这样的基团，其中杂环与芳基或杂芳基环稠合（例如 2,3-二氢苯并呋喃基、二氢吲哚基（或 2,3-二氢吲哚基）、2,3-二氢苯并噻吩基、2,3-二氢苯并噻唑基、1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢吡啶并 [3,4-b] 吡嗪基等）。螺环的实例包括 2,6-二氮杂螺 [3.3] 庚基、3-氮杂螺 [5.5] 十一烷基、3,9-二氮杂螺 [5.5] 十一烷基等。

[0123] 术语“部分或完全饱和的亚杂环”指部分或完全饱和的杂环（如上所述），除外具有 2 个结合点而不是 1 个的情况。亚杂环可以是单环、双环或螺环，其中双环和螺环上的 2 个结合点可以在相同环或不同环上。例如，参见如下示例。

[0124]



[0125]

相同环

不同环

[0126] 术语“杂芳基”指在 5-10 元芳香环系内包含至少一个杂原子（例如氧、硫、氮或其组合）的芳香部分（例如吡咯基、吡啶基、吡唑基、呋喃基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、噁唑基、咪唑基、四唑基、三嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻唑基、嘌呤基、苯并咪唑基、喹啉

基、异噻啉基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、1H- 苯并 [d] [1,2,3] 三唑基等)。杂芳香部分可以由单环或稠合环系组成。典型的单杂芳基环是包含 1-3 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子的 5-6 元环且典型的稠合杂芳基环系是包含 1-4 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子的 9-10 元环系。稠合杂芳基环系可以由 2 个彼此稠合的杂芳基环或与芳基(例如苯基)稠合的杂芳基组成。

[0127] 术语“亚杂芳基”指具有 2 个而不是 1 个结合点的杂芳基。适合的亚杂芳基包括上述对杂芳基所述的具有 2 个结合点而不是 1 个的那些。

[0128] 除非另有指定,否则术语“本发明的化合物”指式 (I)、(II) 和 (III) 的化合物及其盐以及立体异构体(包括非对映异构体和对映体)、旋转异构体、互变体和同位素标记的化合物(包括氘取代物)和固有形成的部分(例如多晶型物、溶剂合物和 / 或水合物)。

[0129] 发明详述

[0130] 本发明提供了用于治疗细胞凋亡抑制介导或导致的疾病、病症和 / 或障碍的化合物及其药物制剂。

[0131] 本发明的化合物可以通过合成途径合成,包括与化学领域众所周知的方法类似的方法,特别是根据本文包含的描述。原料一般购自商品来源,例如 Aldrich Chemicals(Milwaukee,Wis.) 或易于使用本领域技术人员众所周知的方法制备(例如通过一般描述在 Louis F.Fieser 和 Mary Fieser,Reagents for Organic Synthesis,v.1-19,Wiley, New York(1967-1999ed.) 或 Beilsteins Handbuch der organischen Chemie,4,Aufl.ed.Springer-Verlag, Berlin,包括增刊中的方法制备(也可通过 Beilstein 在线数据库得到))。

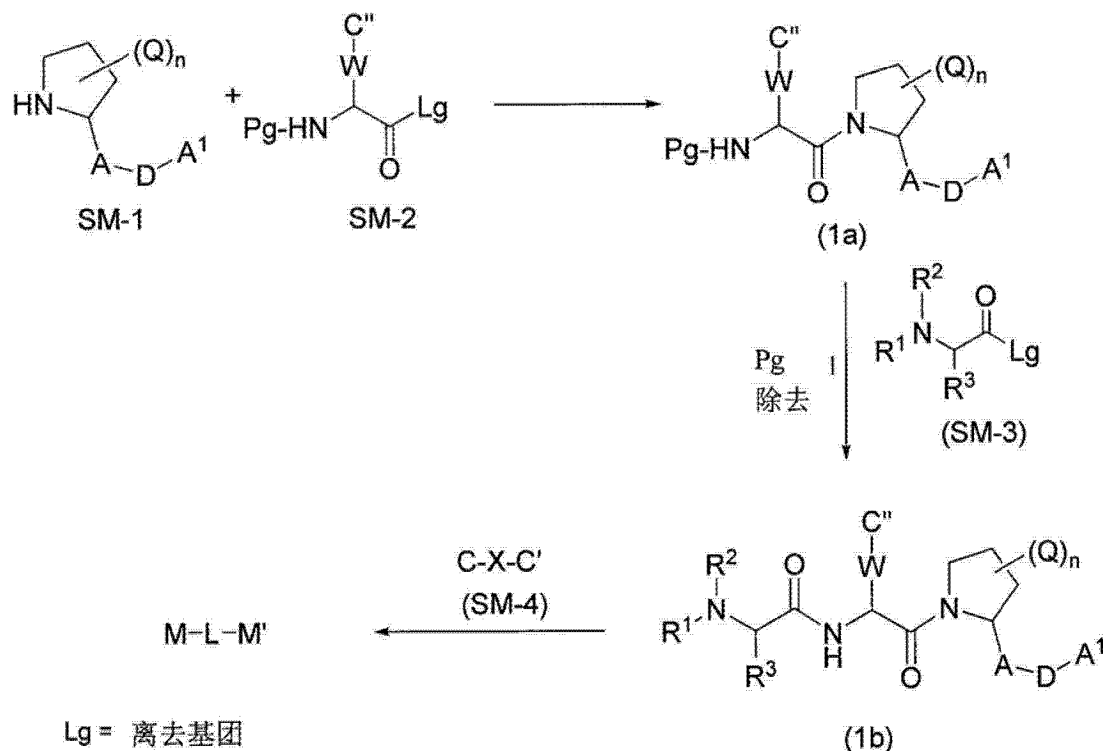
[0132] 为示例目的,下述反应方案提供了用于合成本发明化合物和关键中间体的可能途径。就各反应步骤的更详细描述而言,参见如下部分的实施例。本领域技术人员可以理解其他合成途径可以用于合成本发明的化合物。尽管具体的原料和试剂描述在如下方案和讨论中,但是其他原料和试剂易于替代以提供不同的衍生物和 / 或反应条件。此外,可以根据本说明书、使用本领域技术人员众所周知的常规化学方法进一步修饰通过下述方法制备的许多化合物。

[0133] 在制备本发明化合物的过程中,保护中间体远端的官能团(例如伯或仲氨基或羧基)可能是必要的。对这种保护的需求可以根据远端官能团的性质和制备方法条件的不同而改变。适合的氨基-保护基(NH-Pg)包括乙酰基、三氟乙酰基、叔丁氧羰基(BOC)、苄氧羰基(CBz)和 9- 芴基亚甲基氧基羰基(Fmoc)。适合的羧基保护基(C(O)O-Pg)包括烷基酯类(例如甲基、乙基或叔-丁基)、苄基酯类、甲硅烷基酯类等。对这种保护的需求易于由本领域技术人员确定。就保护基及其应用的一般描述而言,参见 T.W.Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley&Sons, New York,1991。

[0134] 方案 1(如下)描述生产式 M-L-M' 的化合物的可能途径,通过下列步骤进行:使原料(SM-1)与包含偶合点的氨基酸部分(SM-2)反应,该氨基酸部分还可以在 C''上包括保护基,形成酰胺中间体(Ia)。除去氨基-保护基后,可以使中间体(Ia)与原料(SM-3)反应,形成二酰胺中间体(1b),其与具有偶合点(C'')的单体 M 或 M' 等效。然后可以使中间体(1b)与连接基(SM-4)反应,形成本发明的化合物(M-L-M'),其中 C 和 C'是具有偶合点(C'')的互补反应基团,使得在单体单元与连接基之间形成键。如果 C''包含保护基,则该保

护基在与 SM-4 反应之前被除去。例如,与酰氯 (C 和 C') 反应的单体单元上的氨基 (C'') 形成两个酰胺键,形成连接基 $\text{-NH-C(O)-X-C(O)-NH-}$ 。基团 A、D、A¹、Q、n、W、Lg、X 和 L 如上述所定义。本领域技术人员可以理解可能需要另外的保护基,其视用于不同原料和中间体的远端官能团的性质而定(例如当 R² 是氢时)。如下方案 1 中所示的各反应可以在本领域技术人员公知的条件下进行。就条件的更详细描述而言,参见如下实施例部分。

[0135]



[0136] 方案 1

[0137] 其中单体 M 和 M' 相同,式 M-L-M' 的化合物可以通过如上所示的一般方案 1 得到。当单体 M 和 M' 不同时,原料 (SM-1) 包含基团 A、D、A¹、Q 或 n,它们是不同的;和/或原料 (SM-2) 包含基团 W 或 C'',它们是不同的,用于合成 M 或 M'。换句话说,两种不同的单体中间体 (1b) 与连接基化合物 (SM-4) 反应。可以通过在不同偶合位点上使用保护基以定向于所需的组合控制单体单元的不同组合。

[0138] 不同的 SM-2 化合物可以用于制备本发明的化合物,得到不同的 W 部分,例如氨基取代的 (NHR) α-氨基酸化合物、氨基-取代的 (NH₂) α-氨基酸化合物和羧基-取代的 α-氨基酸。W(C'') 上的结合位点可以包括、也可以不包括可以在与连接基化合物偶合前除去的保护基。

[0139] 适合的氨基取代的 (NHR) α-氨基酸化合物(可以修饰成包括保护基)包括 2,2-二氨基乙酸、(S)-2-氨基-2-(哌啶-4-基)乙酸、3-(2-氨基-2-羧乙基)吡咯烷-1-甲酸、(S)-2-氨基-3-(氨基氧基)丙酸、2-氨基-2-(哌啶-2-基)乙酸、(S)-2-氨基-4-((R)-2,2-二甲基噁唑烷-5-基)丁酸、(S)-2-氨基-3-((S)-氮丙定-2-基)丙酸、(S)-2-氨基-3-((S)-吡咯烷-3-基)丙酸、(S)-2-氨基-3-(1H-吡啶-3-基)丙酸、(S)-2-氨基-2-(氮杂环丁烷-3-基)乙酸、(S)-2-氨基-6-(甲氨基)己酸、2-氨基-3-(二氢吡啶-7-基)丙酸、(S)-2-氨基-4-(氨基氧基)丁酸、(S)-甲基 2-氨基-3-(1H-咪

唑-5-基)丙酸、(2S)-2-氨基-3-(二氢吡啶-3-基)丙酸、(S)-2-氨基-2-(1H-吡咯-3-基)乙酸、2-氨基-3-(哌啶-3-基)丙酸、(S)-2-氨基-3-(4-(氨基氧基甲基)-苯基)丙酸、2-氨基-2-(吡咯烷-2-基)乙酸、2-氨基-3-(哌啶-2-基)丙酸、(S)-2-氨基-3-((S)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-3-基)丙酸、2-氨基-2-(吡咯烷-3-基)乙酸、2-氨基-3-(哌啶-4-基)丙酸、2-氨基-3-(5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基)丙酸、(S)-2-氨基-3-((S)-氮杂环丁烷-2-基)丙酸、(S)-2-氨基-3-(哌嗪-1-基)丙酸、(S)-2-氨基-6-(环己基氨基)己酸、(S)-2-氨基-3-(氮杂环丁烷-3-基)丙酸、2-氨基-3-(1-氨基吡咯烷-2-基)丙酸、(S)-3-(4-(1H-咪唑-2-基)苯基)-2-氨基丙酸、(S)-2-氨基-5-(氨基氧基)戊酸、(S)-2-氨基-3-(2-(氨基氧基)乙酰氨基)-丙酸、(R)-2-氨基-6-(苄基氨基)己酸、(S)-2-氨基-3-(1H-咪唑-5-基)-丙酸、(E)-2-氨基-4-(哌啶-4-基)丁-3-烯酸、(S)-2-氨基-3-(4-(异丙基氨基甲基)-苯基)丙酸、(S)-2-氨基-3-((S)-2,3-二氢-1H-吡咯-2-基)丙酸、(S)-2-氨基-4-(哌啶-4-基)丁酸、2-氨基-3-(4-(哌嗪-1-基)苯基)丙酸、(S)-2-氨基-3-((S)-吡咯烷-2-基)丙酸、(S)-2-氨基-4-(哌嗪-1-基)丁酸、2-氨基-3-(2-(哌嗪-1-基)苯基)丙酸、(S)-2-氨基-2-((S)-哌啶-3-基)乙酸、(S)-2-氨基-6-(异丙基氨基)己酸、2-氨基-3-(4-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)吡咯烷-2-基)丙酸和(S)-2-氨基-4-(2-(氨基氧基)乙酰氨基)丁酸。

[0140] 适合的氨基-取代的(NH₂) α-氨基酸化合物(可以修饰成包括保护基)包括(R)-2,3-二氨基丙酸、(S)-2-氨基-3-(2-氨基-1H-咪唑-4-基)丙酸、(S)-2-氨基-4-(2-氨基嘧啶-4-基)丁酸、(2R,3R)-2,3-二氨基丁酸、(2S,3R)-2-氨基-3-(2-氨基乙酰氧基)丁酸、(2R,5R)-2,5-二氨基-6,6,6-三氟己酸、(S)-2,4-二氨基丁酸、(S)-2-氨基-3-(2-氨基苯基)丙酸、2-氨基-3-(4-(氨基甲基)环己基)丙酸、(S)-2,5-二氨基戊酸、(R)-2-氨基-3-(3-氨基苯基)丙酸、(S)-2-氨基-4-(2-氨基苯基)-4-氧代丁酸、(R)-2-氨基-4-(氨基氧基)丁酸、(S)-2-氨基-3-(4-氨基苯基)丙酸、2-氨基-3-(2-氨基-5-氯苯基)丙酸、(E)-2,6-二氨基己-4-烯酸、2-氨基-3-(2-氨基吡啶-3-基)丙酸、2-氨基-3-(2-氨基-1H-吡啶-3-基)丙酸、(R)-2,6-二氨基己酸、2-氨基-3-(4-氨基吡啶-3-基)丙酸、2-氨基-3-(5-氨基-1H-吡啶-3-基)丙酸、(S)-2-氨基-3-(2-氨基乙氧基)丙酸、2-氨基-3-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)丙酸、(S,E)-2-氨基-4-(2-氨基乙氧基)丁-3-烯酸、(S)-2,6-二氨基-5,5-二氟己酸、(2S)-2-氨基-5-(2-氨基-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-1-基)戊酸、(S)-2,7-二氨基庚酸、2-氨基-3-(2-氨基嘧啶-5-基)丙酸、2-氨基-3-(3-氨基萘-2-基)丙酸、2,6-二氨基-5-氟己酸、(S)-2-氨基-3-(2-(氨基甲基)-苯基)丙酸、2-氨基-3-(4-氨基-2,6-二氯苯基)-丙酸、(S)-2-氨基-3-(2-氨基乙氧基)丙酸、(S)-2-氨基-3-(4-(氨基甲基)-苯基)丙酸、2-氨基-4-(2-氨基苯基)-3-溴-4-氧代丁酸、(S)-2-氨基-2-(4-氨基苯基)乙酸、(S)-2-氨基-3-(3-(氨基甲基)-苯基)丙酸、2-氨基-3-(2-氨基-5-碘吡啶-3-基)丙酸和2-氨基-3-(4-氨基-5-甲基吡啶-3-基)丙酸。

[0141] 适合的羧基-取代的 α-氨基酸(可以修饰成包括保护基)包括(S)-2-氨基琥珀酸、(R)-2-氨基辛二酸、(2S,4S)-2-氨基-4-(吡啶-3-基甲基)-戊二酸、(2R,3R)-2-氨基-3-甲基琥珀酸、(1S,3S)-3-((S)-氨基(羧基)甲基)-2,2-二氟环丙-甲酸、(2S,

4S)-2-氨基-4-(吡啶-4-基甲基)戊二酸、(S)-2-氨基戊二酸、(S)-4-(氨基(羧基)甲基)苯甲酸、(2S,4R)-2-氨基-4-(噻吩-2-基甲基)戊二酸、(2R)-2-氨基-3-氟琥珀酸、2-(氨基(羧基)-甲基)苯甲酸、(2S,4S)-2-氨基-4-苄基戊二酸、(1S,2S)-2-((S)-氨基(羧基)甲基)环丙烷甲酸、(2R,4R)-2-氨基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)戊二酸、(2S,3S)-2-氨基-3-甲基戊二酸、(2S,4S)-2-氨基-4-丁基戊二酸、(S)-3-(2-氨基-2-羧乙基)-1H-吡啶-4-甲酸、(S)-2-氨基己二酸、(2S,4S)-2-氨基-4-异丁基戊二酸、(S)-2-(2-氨基-2-羧乙基)-2H-吡啶-6-甲酸、(2S,4S)-2-氨基-4-甲基戊二酸、(R)-4-(氨基(羧基)-甲基)-3-甲基苯甲酸、(2S,4S)-2-氨基-4-(4-甲基苄基)戊二酸、(2S)-2-氨基-4-氟戊二酸、(S)-4-(2-氨基-2-羧乙基)苯甲酸、(2R,3R)-2-氨基-3-(4-氯苄基)戊二酸、(S)-4-氨基-2,2-二甲基戊二酸、(S)-3-(2-氨基-2-羧乙基)苯甲酸、(S)-4-(4-氨基-4-羧基丁酰氧基)苯甲酸、(S)-2-氨基庚二酸、5-(氨基(羧基)甲基)-4-甲基噻吩-2-甲酸、(2S,4S)-2-氨基-4-(4-甲氧基苄基)戊二酸、2-氨基庚二酸、(R)-2-氨基-6-(2-羧乙基氨基)己酸、(2S,4S)-2-氨基-4-(萘-2-基甲基)-戊二酸、4-氨基-2,2-二氟戊二酸、(S)-2-氨基-4-(3-羧基丙酰基氧基)丁酸、(2S,4S)-2-氨基-4-(4-(三氟甲基)-苄基)戊二酸、(S)-2-氨基戊二酸、(2S,4S)-2-氨基-4-(呋喃-2-基甲基)戊二酸、(2S,4S)-2-氨基-4-(4-溴苄基)戊二酸、(R)-3-(氨基(羧基)甲基)双环[1.1.1]戊-1-甲酸、3-(氨基(羧基)甲基)-1,2,2-三甲基环戊甲酸、(S)-2-((3-(2-氨基-2-羧乙基)-2,6-二氧代-2,3-二氢嘧啶-1(6H)-基)甲基)苯甲酸、(2S,4S)-2-氨基-4-苄基戊二酸、(2S,3R)-2-((S)-氨基(羧基)甲基)-3-苯基环丙烷甲酸和(S)-2-((3-(2-氨基-2-羧乙基)-5-碘-2,6-二氧代-2,3-二氢嘧啶-1(6H)-基)甲基)苯甲酸。

[0142] 各种不同的连接基化合物 C-X-C' (SM-4) 可以用于制备本发明的化合物,包括、但不限于二羧酰氯化物、二磺酰氯化物和二胺类。

[0143] 适合的二羧酰氯化物包括草酰二氯、吡啶-2,4-二羧基二氯化物、(2E,2'-E)-3,3'-(1,4-亚苯基)双-2-丙烯酰氯、丙二酰二氯、吡嗪-2,3-二羧基二氯、十二烷酰二氯、富马酰二氯、1-甲基-1H-吡啶-3,4-二羧基二氯、环己烷-1,4-二基双(亚甲基)二甲酰氯、琥珀酰二氯、噻吩-2,5-二羧基二氯、(3R,6R)-六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3,6-二基二甲酰氯、双(氯羧基)甲基胺、(E)-辛-4-烯二酰二氯、2,2'-((乙-1,2-二基双(氧基))双(乙-2,1-二基)二甲酰氯、2,2-二甲基丙二酰二氯、环己烷-1,4-二羧基二氯、2,2,3,3,4,4-六氟戊二酰二氯、戊二酰二氯、辛二酰二氯、联苯-2,2'-二羧基二氯、2,2'-氧基二乙酰氯、丁-1,4-二基二甲酰氯、联苯-4,4'-二羧基二氯、环丁-1,2-二羧基二氯、2-溴对酞酰二氯、己二酰二氯、(1R,2S,3S,4S)-双环[2.2.1]庚-5-烯-2,3-二羧基二氯、4-溴异酞酰二氯、乙-1,2-二基二甲酰氯、(1R,3S,4S)-双环[2.2.1]庚-5-烯-2,3-二羧基二氯、1-苄基-1H-吡啶-3,5-二羧基二氯、1H-吡啶-3,5-二羧基二氯、4-甲基噻唑-2,5-二羧基二氯、4,4'-氧基二苯甲酰氯、1H-吡啶-4,5-二羧基二氯、壬二酰二氯、2,3-二苯基富马酰二氯、1H-1,2,3-三唑-4,5-二羧基二氯、2,2,3,3-四氟琥珀酰二氯、(E)-4,4'-((二氮烯-1,2-二基)二苯甲酰氯、2,2-二乙基丙二酰二氯、2,2'-氧基双(乙-2,1-二基)二甲酰氯、2,2,3,3,4,4,5,5-八氟己二酰二氯、3-甲基己二酰二氯、4-甲氧基异酞酰二氯、2,3,5,6-四氯对酞酰二氯、2,2-二甲基戊二酰二氯、(E)-2,2'-((二氮

烯-1,2-二基)二丁酰氯、(E)-2,2'-(二氮烯-1,2-二基)二苯甲酰氯、庚二酰二氯、癸二酰二氯、4,4'-(丙-2,2-二基)双(4,1-亚苯基)二甲酰氯、异酞酰二氯、1H-吡啶-3,5-二羰基二氯、4,5-二溴邻苯二甲酰二氯、对酞酰二氯、己-1,6-二基二甲酰氯、1,1'-联萘-2,2'-二羰基二氯、邻苯二甲酰二氯、2-苄基琥珀酰二氯、4,4'-(环己烷-1,4-二基)双(4,1-亚苯基)二甲酰氯、吡啶-3,5-二羰基二氯、萘-2,3-二羰基二氯、5-氨基-2,4,6-三碘异酞酰二氯、吡啶-2,6-二羰基二氯、萘-2,6-二羰基二氯、吡啶-3,4-二羰基二氯和5-氨基异酞酰二氯。

[0144] 或者,可以通过用适合的试剂(例如亚硫酰氯、三氯化磷或五氯化磷)处理将二羧酸化合物转化成其酰氯等效物。还可以通过使羧酸部分的羟基成为离去基、然后置换生成与单体单元的连接基修饰二羧酸化合物。适合的二羧酸化合物包括2,2'-(乙-1,2-二基双(氧基))二乙酸、2,2'-(2,2'-氧基双(乙-2,1-二基)双(氧基))二乙酸、4,7,9,12-四氧杂十五烷-1,15-二酸、2,2'-(2,2'-(2,2'-氧基双(乙-2,1-二基)双(氧基))双(2,1-亚苯基))双(氧基)二乙酸和2,2'-(2,2'-(2,2'-(乙-1,2-二基双(氧基))双(乙-2,1-二基))双(氧基)双(2,1-亚苯基))双(氧基)二乙酸。

[0145] 适合的二磺酰氯连接基包括甲二磺酰二氯、2,3-二氢-1H-茚-4,6-二磺酰二氯、联苯-4,4'-二磺酰二氯、焦硫酰氯、5-氯噻吩-2,4-二磺酰二氯、9H-芴-2,7-二磺酰二氯、亚甲二磺基氯、2,4,6-三甲基苯-1,3-二磺酰二氯、4,4'-亚甲二苯-1-磺酰氯、丁-1,4-二磺酰二氯、4-氨基-6-氯苯-1,3-二磺酰二氯、4,4'-氧基二苯-1-磺酰氯、苯-1,2-二磺酰二氯、萘-2,7-二磺酰二氯、9-氧代-9H-芴-2,7-二磺酰二氯、苯-1,3-二磺酰二氯、萘-2,6-二磺酰二氯、9,10-二氧化代-9,10-二氢蒽-2,7-二磺酰二氯、哌嗪-1,4-二磺酰二氯、4-氯-6-羟基苯-1,3-二磺酰二氯、9,10-二氧化代-9,10-二氢蒽-2,6-二磺酰二氯、4-甲基苯-1,3-二磺酰二氯、5-氯-4-羟基苯-1,3-二磺酰二氯、2,2'-氧基双(1,1,2,2-四氟乙磺酰氯)、2,4-二甲基苯-1,3-二磺酰二氯、2,4,5,6-四甲基苯-1,3-二磺酰二氯、3,3'-磺酰基二苯-1-磺酰氯、4,4'-(2-(溴甲基)噁唑-4,5-二基)二苯-1-磺酰氯、4,6-二甲氧基苯-1,3-二磺酰二氯、4,4'-二硫烷二基二苯-1-磺酰氯、4,5-二氯苯-1,3-二磺酰二氯和4,4'-(2-甲基噁唑-4,5-二基)二苯-1-磺酰氯。

[0146] 商购或由文献制品反应制备的适合的二氨基化合物包括2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷;2,2-二甲基丙-1,3-二胺;4,7,10,13,16-五氧杂十九烷-1,19-二胺;3,3'-氧基二丙-1-胺;2,2'-(乙-1,2-二基双(氧基))二乙胺;3,3'-(2,2'-氧基双(乙-2,1-二基)双(氧基))二丙-1-胺;2,2'-(2,2'-氧基双(乙-2,1-二基)双(氧基))二乙胺;3,3'-(乙-1,2-二基双(氧基))二丙-1-胺;丙-1,3-二胺;丁-1,4-二胺;4-[2-(4-氨基苯基)乙炔基]苯胺;1,4-双(3-氨基苯基)丁二炔;1,4-二氨基-2-丁炔;己-3-炔-2,5-二胺;己-2,4-二炔-1,6-二胺(例如,参见Jeon, J. H.; Sayre, L. M., Biochem. Biophys. Res. Commun. 2003, 304(4), 788-794);N¹, N⁴-二乙基丁-2-炔-1,4-二胺;(E)-N¹, N⁴-二乙基丁-2-烯-1,4-二胺;顺式-八氢-吡咯并[3,4-c]吡啶;1,1'-乙炔二哌嗪;1,5-二乙基-3,7-二氮杂-双环[3.3.1]壬-9-酮;1-乙基-5-甲基-3,7-二氮杂-双环[3.3.1]壬-9-醇;1-乙基-5-甲基-3,7-二氮杂-双环[3.3.1]壬-9-酮;4,10-二氮杂-12-冠-4-醚;1,5,9-三氮杂环十二烷;1,5-二甲基-3,7-二氮杂-双环[3.3.1]壬-9-醇;4,4-联哌啶;1,5-二甲基-3,7-二氮杂-双环[3.3.1]壬-9-酮;1,

5-二甲基-3,7-二氮杂双环[3.3.1]壬烷;2,8-二氮杂螺[5,5]十一烷;十氢-2,7-萘啶;1,4,7-三氮杂环壬酮;6,6-二甲基-1,4-二氮杂庚环;(S)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷;顺式-八氢-吡咯并[3,4-c]吡啶;1,5-二氮杂环辛烷;6-甲基-[1,4]二氮杂庚环;3,7-二氮杂双环[3.3.0]辛烷;高哌嗪;2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷;哌嗪;(3aS,7aR)-八氢-吡咯并[2,3-c]p;(3aR,7aS)-八氢-吡咯并[2,3-c]p;1-(呋喃-2-基)-N-(哌啶-4-基甲基)甲胺;2,2,2-三氟-N-(吡咯烷-3-基甲基)乙胺;N-((吗啉-2-基)甲基)乙胺;甲基-吗啉-2-基甲基-胺;甲基-哌啶-4-基甲基-胺;乙基-吡咯烷-3-基甲基-胺;甲基-吡咯烷-3-基甲基-胺;N-甲基-3-氮杂环丁烷甲胺;和(2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲胺。本领域技术人员了解如何修饰文献制品或商购化合物以制备另外的衍生物。

[0147] 可以分离二聚化合物并且作为化合物自身使用或作为其盐使用。本文所用的术语“盐”指本发明化合物的酸加成的盐或碱加成的盐。“盐”特别包括“药学可接受的盐”。术语“药学可接受的盐”指保持本发明化合物的生物有效性和特性并且典型地无生物学、否则就是不期望的盐。在许多情况中,本发明的化合物能够通过存在的氨基和/或羧基或与之类似的基团形成酸式盐和/或碱式盐。

[0148] 药学可接受的加成盐可以使用无机酸和有机酸形成,例如乙酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、溴化物/氢溴酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、樟脑磺酸盐、氯化物/盐酸盐、chlortheophyllonate、柠檬酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、马尿酸盐、氢碘酸盐/碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘甲酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、十八酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、磺基水杨酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐和三氟乙酸盐。

[0149] 可以衍生盐的无机酸包括,例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。

[0150] 可以衍生盐的有机酸包括,例如乙酸、丙酸、乙醇酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、磺基水杨酸等。药学可接受的碱加成的盐可以使用无机碱和有机碱形成。

[0151] 可以衍生盐的无机碱包括,例如铵盐和来自元素周期表 I-XII 族的金属。在一些实施方案中,盐衍生自钠、钾、钙、镁、铁、银、锌和铜;特别适合的盐包括铵、钾、钠、钙和镁盐。

[0152] 可以衍生盐的有机碱包括,例如伯、仲和叔胺类、取代的胺类包括天然存在的取代的胺类、环胺类、碱性离子交换树脂等。一些有机胺类包括异丙基胺、苄星青霉素、胆碱盐、二乙醇胺、二乙胺、赖氨酸、葡甲胺、哌嗪和氨丁三醇。

[0153] 本发明的药学可接受的盐可以由母体化合物的碱性或酸性部分、通过常规的化学方法合成。一般而言,可以通过使这些化合物的游离酸与化学计算量的适合的碱(例如 Na、Ca、Mg 或 K 的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等)反应或通过使这些化合物的游离碱形式与化学计算量的适合的酸反应制备这种盐。这种反应典型地在水中或有机溶剂中或两者的混合物中进行。一般而言,如果切实可行,则非水介质例如醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈的应用是理想的。另外的适合的盐的清单可以在例如“Remington's Pharmaceutical

Sciences”,第20版,Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985);和 Stahl 和 Wermuth 的“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use”(Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002) 中找到。

[0154] 本文给出的任意通式还预以表示这些化合物的未标记的形式和同位素标记的形式。同位素标记的化合物具有本文给出的通式描述的结果, 除外一个或多个原子被具有选择的原子量或质量数的原子替代。可以掺入本发明化合物的同位素的实例包括: 氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素, 例如分别是 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I 。本发明包括如本文所定义的不同同位素标记的化合物, 例如存在放射性同位素例如 ^3H 、 ^{13}C 和 ^{14}C 的那些。这种同位素标记的化合物用于代谢研究(使用 ^{14}C)、反应动力学研究(例如使用 ^2H 或 ^3H)、检测或成像技术, 例如正电子发射断层摄影术(PET) 或单光子发射型计算机体层摄影(SPECT), 包括药物或底物组织分布测定或用于放射性治疗患者。特别地, 特别期望 ^{18}F 或标记的化合物用于 PET 或 SPECT 研究。一般可以通过实施下述方案或实施例和制备中公开的方法, 用反应可得到的同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂制备本发明同位素标记的化合物及其前体药物。

[0155] 此外, 用重同位素、特别是氘取代(即 ^2H 或 D) 因较大的代谢稳定性而可以提供一些治疗优势, 例如体内半衰期增加、剂量需求减小、cyp 抑制减少(竞争性或时间依从性) 或治疗指数改善。例如, 用氘取代可以调节未进行氘取代的化合物的不期望的副作用, 例如竞争性 cyp 抑制、时间依从性 cyp 失活等。应理解, 在本文的上下文中的氘被视为式(I) 化合物的取代基。这种重提取物、特别是氘的浓度可以被定义为同位素富集因子。本文所用的术语“同位素富集因子”指同位素丰度与具体同位素天然丰度之比。如果本发明化合物上的取代基是所示的氘, 则这种化合物对每一指定氘原子具有的同位素富集因子至少是 3500(在每一指定氘原子上的氘掺入 52.5%)、至少 4000(60% 氘掺入)、至少 4500(67.5% 氘掺入)、至少 5000(75% 氘掺入)、至少 5500(82.5% 氘掺入)、至少 6000(90% 氘掺入)、至少 6333.3(95% 氘掺入)、至少 6466.7(97% 氘掺入)、至少 6600(99% 氘掺入) 或至少 6633.3(99.5% 氘掺入)。

[0156] 一般可以通过本领域技术人员公知的常规技术或通过与附带实施例和制备中所述类似的方法、使用适合的同位素标记的试剂替代预先使用的未标记的试剂制备式(I) 的同位素标记的化合物。

[0157] 本发明药学可接受的溶剂合物包括这样的溶剂合物, 其中结晶溶剂可以是同位素取代的, 例如 D_2O 、 d_6 -丙酮、 d_6 -DMSO。

[0158] 本领域技术人员公认本发明的化合物可以包含手性中心且照此可以以不同异构体形式存在。本文所用的术语“异构体”指具有相同分子式、但原子排列和构象不同的化合物。此外, 本文所用的术语“旋光异构体”或“立体异构体”指任意不同的立体异构体构象, 其可以对指定的本发明化合物存在且包括几何异构体。应理解, 取代基可以连接在碳原子的手性中心上。因此, 本发明包括所述化合物的对映体、非对映异构体或外消旋体。

[0159] “对映体”是彼此不能重叠镜像的一对立体异构体。一对对映体的 1:1 混合物是“外消旋”混合物。如果适合, 则该术语用于表示外消旋混合物。

[0160] “非对映异构体”是具有至少 2 个不对称原子、但彼此是非镜像的立体异构体。根据 Cahn-Ingold-Prelog R-S 系统指定绝对立体化学。当化合物是纯对映体时, 每一手性碳

的立体化学可以被指定为 R 或 S。可以根据方向命名 (+) 或 (-) 绝对构型未知的拆分的化合物 (右旋或左旋), 其在钠 D 线的波长处围绕平面偏振光旋转。本文所述的一些化合物包含一个或多个不对称中心或轴并且由此可以产生可以根据绝对立体化学定义为 (R)- 或 (S)- 的对映体、非对映异构体和其他立体异构体形式。

[0161] 除非另有指定, 否则本发明的化合物的含义包括所有这种可能的异构体, 包括外消旋混合物、光学纯的形式和中间体混合物。旋光 (R)- 和 (S)- 异构体可以使用手性合成子或手性试剂制备或使用常规技术拆分。如果化合物包含双键, 则取代基可以是 E 或 Z 构型。如果化合物包含二取代的环烷基, 则环烷基取代基可以具有顺式 - 或反式 - 构型。还预以包括所有的互变体形式。

[0162] 包含能够起氢键供体和 / 或受体作用的基团的本发明化合物能够与适合的共结晶形成剂一起形成共结晶。这些共结晶可以由本发明的化合物、通过公知的共结晶形成方法制备。这种方法包括研磨、加热、共升华、共熔或在结晶条件下使本发明化合物的溶液接触共结晶形成剂和分离由此形成的共结晶。适合的共结晶形成剂包括描述在 WO 2004/078163 中的那些。因此, 本发明还提供了包含本发明化合物的共结晶。Caspase

[0163] 已经发现本发明的化合物诱导或促进细胞凋亡且由此用于治疗癌症。因此, 本发明的化合物可以用于制备治疗与个体 (或哺乳动物、优选人) 中 IAP 超表达相关的疾病、病症或障碍、诱导肿瘤或癌细胞中的细胞凋亡、抑制 IAP 蛋白结合半胱天冬酶蛋白或使肿瘤或癌细胞对细胞凋亡信号致敏的药物。在该方法中, 本发明的化合物还可以诱导细胞中单个或多种 IAP (特别是 cIAP1、cIAP2 和 / 或 XIAP) 降解且可以诱导一些细胞中 TNF α 表达。

[0164] 本发明的化合物典型地作为药物组合物使用 (例如本发明的化合物和至少一种药学可接受的载体)。本文所用的术语 " 药学可接受的载体 " 包括一般公认为安全 (GRAS) 的溶剂、分散介质、表面活性剂、抗氧化剂、防腐剂 (例如抗菌剂、抗真菌剂)、等渗剂、盐、防腐剂、药物稳定剂、缓冲剂 (例如马来酸、酒石酸、乳酸、柠檬酸、乙酸、碳酸氢钠、磷酸钠等) 等及其组合, 正如本领域技术人员公知的 (例如, 参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 18 版, Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329)。除与活性成分不相容的任意常用的载体外, 关注治疗用途和药物组合物。就本发明的目的而言, 溶剂合物和水合物被视为包含本发明化合物和溶剂 (即溶剂合物) 或水 (即水合物) 的药物组合物。

[0165] 可以使用常规的溶解和混合方法制备制剂。例如, 将原料药 (即本发明的化合物或该化合物的稳定形式 (例如与环糊精衍生物或其他公知配位试剂的复合物)) 在上述一种或多种赋形剂的存在下溶于适合的溶剂。典型地将本发明的化合物配制成药物剂型, 以提供易于可控的药物剂量和使患者得到美观和易于操作的产品。

[0166] 可以将应用的药物组合物 (或制剂) 包装成不同方式, 这视用于施用药物的方法而定。一般而言, 分配制品包括其中沉积适合形式的药物制剂的容器。适合的容器是本领域技术人员众所周知的并且包括这样的材料, 例如瓶 (塑料和玻璃)、小袋、安瓿、塑料袋、金属筒等。容器还可以包括防干扰分装配物以防止不慎接近包装内含物。此外, 容器上具有描述容器内含物的沉积的标签。该标签还可以包括适当的警告性语言。

[0167] 可以将施用的药物组合物 (或制剂) 包装成不同方式, 这视用于施用药物的方法而定。一般而言, 分配制品包括其中沉积适合形式的药物制剂的容器。适合的容器是本领

域技术人员众所周知的并且包括这样的材料,例如瓶(塑料和玻璃)、安瓿、塑料袋、金属筒等。容器还可以包括防干扰分装配物以防止不慎接近包装内含物。此外,容器上具有描述容器内含物的沉积的标签。该标签还可以包括适当的警告性语言。

[0168] 一般将包含治疗有效量的本发明化合物的药物组合物配制成可用作胃肠外施用。可以将这些药物组合物(例如静脉内(iv)制剂)进行常规的制药操作,例如灭菌和/或可以包含常规的情性稀释剂或缓冲剂和辅剂,例如本领域技术人员众所周知的防腐剂、稳定剂、湿润剂、乳化剂和缓冲剂。

[0169] 在一些情况中,有利地施用本发明的化合物与至少另一种药物(或治疗)活性剂(例如抗癌药或典型地用于化疗的辅助疗法)的组合。另有将本发明的化合物与一种或多种另外的治疗剂同时或在其之前或之后施用。或者,可以单独、通过相同或不同施用途径或与另外的活性剂在同一药物组合物中一起施用本发明的化合物。

[0170] 适合的另外的抗癌药包括

[0171] (i) 紫杉烷抗肿瘤药例如卡巴他赛(1-羟基-7 β ,10 β -二甲氧基-9-氧代-5 β ,20-环氧紫杉(tax)-11-烯-2 α ,4,13 α -三苯甲基-4-乙酸酯-2-苯甲酸酯-13-[(2R,3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-2-羟基-3-苯基丙酸酯)、拉罗他赛(苯甲酸(2 α ,3 ξ ,4 α ,5 β ,7 α ,10 β ,13 α)-4,10-双(乙酰氧基)-13-[(2R,3S)-3-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-2-羟基-3-苯基丙酰基}氧基)-1-羟基-9-氧代-5,20-环氧-7,19-环紫杉-11-烯-2-基酯)和紫杉醇;

[0172] (ii) 血管内皮生长因子(VEGF)受体抑制剂和抗体例如贝伐珠单抗(由Genentech/Roche在**Avastin®**商标下销售)、阿昔替尼(N-甲基-2-[[3-[(E)-2-吡啶-2-基乙烯基]-1H-吡唑-6-基]硫烷基]苯甲酰胺,也称作AG013736且描述在PCT公开号W0 01/002369中)、Brivanib Alaninate((S)-((R)-1-(4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基)丙-2-基)2-氨基丙酸酯,也称作BMS-582664)、motesanib(N-(2,3-二氢-3,3-二甲基-1H-吡啶-6-基)-2-[(4-吡啶基甲基)氨基]-3-吡啶甲酰胺且描述在PCT公开编号W0 02/066470中)、帕瑞肽(也称作SOM230且描述在PCT公开号W002/010192中)和索拉非尼(在商标**Nexavar®**下销售);

[0173] (iii) 酪氨酸激酶抑制剂例如盐酸厄洛替尼(在由Genentech/Roche商标**Tarceva®**下销售)、Linifanib(N-[4-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)苯基]-N'-(2-氟-5-甲基苯基)脲,也称作ABT 869,购自Genentech)、苹果酸舒尼替尼(由Pfizer在商标**Sutent®**下销售)、波舒替尼(4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基]喹啉-3-腈,也称作SKI-606且描述在美国专利号US 6,780,996中)、达沙替尼(由Bristol-Myers Squibb在商标**Sprycel®**下销售)、armala(也称作帕唑帕尼,由GlaxoSmithKline在商标**Votrient®**下销售)和伊马替尼和甲磺酸伊马替尼(由Novartis在商标**Gilvec®**和**Gleevec®**下销售);

[0174] (iv) Bcr/Abl 激酶抑制剂例如盐酸尼洛替尼(由Novartis在商标**Tasigna®**下销售);

[0175] (v) DNA 合成抑制剂例如卡培他滨(由Roche在商标**Xeloda®**下销售)、盐酸吉西他滨(由Eli Lilly and Company在商标**Gemzar®**下销售)和奈拉滨((2R,3S,

4R,5R)-2-(2-氨基-6-甲氧基-嘌呤-9-基)-5-(羟基甲基)氧戊环-3,4-二醇,由 GlaxoSmithKline 在商标 **Arranon®** 和 **Atriance®** 下销售);

[0176] (vi) 抗肿瘤药例如奥沙利铂(由 Sanofi-Aventis 在 **Eloxatin®** 商标下销售且描述在美国专利号 US 4,169,846 中);

[0177] (vii) 表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂例如吉非替尼(在商标 **Iressa®** 下销售)、N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[[3'' S'']-四氢-3-咪唑基-1]氧基]-6-喹唑啉基]-4(二甲氨基)-2-丁烯酰胺,由 Boehringer Ingelheim 在商标 **Tovok®** 下销售)、西妥昔单抗(由 Bristol-Myers Squibb 在商标 **Erbix®** 下销售)和帕尼单抗(由 Amgen 在商标 **Vectibix®** 下销售);

[0178] (viii) 凋亡前受体激动剂(PARA)例如 Dulanermin(也称作 AMG-951,购自 Amgen/Genentech);

[0179] (ix) PI3K 抑制剂例如 4-[2-(1H-咪唑-4-基)-6-[[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]甲基]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]吗啉(也称作 GDC0941 且描述在 PCT 公开号 WO 09/036082 和 WO 09/055730 中)和 2-甲基-2-[4-[3-甲基-2-氧代-8-(喹啉-3-基)-2,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]苯基]丙腈(也称作 BEZ235 或 NVP-BEZ235 且描述在 PCT 公开号 WO 06/122806 中);

[0180] (x) BCL-2 抑制剂例如 4-[4-[[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基-1-环己烯-1-基]甲基]-1-哌嗪基]-N-[[4-[[1R]-3-(4-吗啉基)-1-[(噻吩基)甲基]丙基]氨基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基]-磺酰基]苯甲酰胺(也称作 ABT-263 且描述在 PCT 公开号 WO 09/155386 中);

[0181] (xi) 拓扑异构酶 I 抑制剂例如伊立替康(由 Pfizer 在商标 **Camptosar®** 下销售)、盐酸托泊替康(由 GlaxoSmithKline 在商标 **Hycamtin®** 下销售);

[0182] (xii) 拓扑异构酶 II 抑制剂例如依托泊苷(也称作 VP-16 和磷酸依托泊苷,在商标 **Toposar®**、**VePesid®** 和 **Etopophos®** 下销售)和替尼泊苷(也称作 VM-26,在商标 **Vumon®** 下销售);

[0183] (xiii) CTLA-4 抑制剂例如 Tremelimumab(购自 Pfizer 的 IgG2 单克隆抗体,在先称作替西木单抗,CP-675,206)和伊匹木单抗(CTLA-4 抗体,也称作 MDX-010, CAS 编号 477202-00-9);

[0184] (xiv) 组蛋白脱乙酰基酶抑制剂(HDI)例如 Voninostat(由 Merck 在商标 **Zolinza®** 下销售)和 Panobinostat(描述在 PCT 公开号 02/0022577 或美国专利号 US 7,067,551 中的 N-羟基-3-[4-[[2-(2-甲基-1H-咪唑-3-基)乙基]氨基]甲基]苯基]-(2E)-2-丙烯酰胺);

[0185] (xv) 烷化剂例如替莫唑胺(由 Schering-Plough/Merck 在商标 **Temodar®** 和 **Temodal®** 下销售)、更生霉素(也称作放线菌素-D 和在商标 **Cosmegen®** 下销售)、美法仑(也称作 L-PAM、L-沙可来新和苯基丙氨酸氮芥,在商标 **Alkeran®** 下销售)、六甲蜜胺(也称作六甲蜜胺(HMM),在商标 **Hexalen®** 下销售)、卡莫司汀(在商标 **BiCNU®** 下销售)、苯达莫司汀(在商标 **Treanda®** 下销售)、白消安(在商标 **Busulfex®** 和 **Myleran®** 下销售)、卡铂(在商标 **Paraplatin®** 下销售)、洛莫司汀(也称作 CCNU,在商

标**CeeNU®**下销售)、顺铂(也称作CDDP,在商标**Platinol®**和**Platinol®-AQ**下销售)、苯丁酸氮芥(在商标**Leukeran®**下销售)、环磷酰胺(在商标**Cytoxan®**和**Neosar®**下销售)、达卡巴嗪(也称作DTIC、DIC和咪唑羧酰胺,在商标DTIC-**Dome®**下销售)、六甲蜜胺(也称作六甲蜜胺(HMM),在商标**Hexalen®**下销售)、异环磷酰胺(在商标**Ifex®**下销售)、丙卡巴肼(在商标**Matulane®**下销售)、氮芥(也称作氮芥、氮芥和盐酸氮芥,在商标**Mustargen®**下销售)、链佐星(在商标**Zanosar®**下销售)和噻替派(也称作噻替派、TESPA和TSPA,在商标**Thioplex®**下销售);

[0186] (xvi) 抗肿瘤抗生素例如多柔比星(在商标**Adriamycin®**和**Rubex®**下销售)、博来霉素(在商标**lenoxane®**下销售)、柔红霉素(也称作盐酸柔红霉素、道诺霉素和柔红霉素盐酸盐,在商标**Cerubidine®**下销售)、柔红霉素脂质体(柠檬酸柔红霉素脂质体,在**Daunoxome®**商标下销售)、米托蒽醌(也称作DHAD,在商标**Novantrone®**下销售)、表柔比星(在商标Ellence™下销售)、伊达比星(在商标**Idamycin®**、**Idamycin PFS®**下销售)和丝裂霉素C(在商标**Mutamycin®**下销售);

[0187] (xvii) 抗有丝分裂药例如多西他赛(由Sanofi-Aventis在商标**Taxotere®**下销售);

[0188] (xviii) 蛋白酶体抑制剂例如硼替佐米(在商标**Velcade®**下销售);

[0189] (xix) 植物生物碱例如紫杉醇蛋白质结合物(在商标**Abraxane®**下销售)、长春碱(也称作硫酸长春碱、长春碱和VLB,在商标Alkaban-**AQ®**和**Velban®**下销售)、长春新碱(也称作硫酸长春新碱、LCR和VCR,在商标**Oncovin®**和**Vincasar Pfs®**下销售)、长春瑞滨(在商标**Navelbine®**下销售)和紫杉醇(在商标Taxol和Onxal™下销售);

[0190] (xx) 糖皮质激素例如氢化可的松(也称作可的松、氢化可的松琥珀酸钠、氢化可的松磷酸酯钠和在商标Ala-**Cort®**、Hydrocortisone Phosphate、Solu-**Cortef®**、Hydrocort **Acetate®**和**Lanacort®**下销售)、地塞米松((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-氟-11,17-二羟基-17-(2-羟基乙酰基)-10,13,16-三甲基-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲-3-酮)、泼尼松龙(在商标Delta-**Cortel®**、**Orapred®**、**Pediapred®**和**Prelone®**下销售)、泼尼松(在商标**Deltasone®**、**Liquid Red®**、**Meticorten®**和**Orasone®**下销售)和甲泼尼龙(也称作6-甲泼尼龙、醋酸甲泼尼龙、琥珀酸甲泼尼龙钠、在商标**Duralone®**、**Medralone®**、**Medrol®**、**M-Prednisol®**和Solu-**Medrol®**下销售);

[0191] (xxi) 肿瘤坏死因子-相关细胞凋亡-诱导配体(TRAIL,也称作Apo2配体)受体激动剂,例如TRAIL抗体如阿德木单抗、贝利木单抗、Cixutumumab、Conatumumab、Figitumumab、伊妥木单抗、来沙木单抗、Lucatumumab、马帕木单抗、Necitumumab、奥法木单抗、Olaratumab、帕尼单抗、普立木单抗、普立木单抗、Robatumumab、伏妥莫单抗、扎芦木单抗和描述在美国专利号US 7,229,617和PCT公开号W02008/066854中的TRAIL(称作抗-DR-5)抗体,引入本文参考)和重组TRAIL(例如Dulanermin(也称作AMG 951(rhApo2L/TRAIL));和

[0192] (xxii) 肿瘤血管破坏剂例如 Vadimezan(描述在美国专利号 US5, 281, 620 中的 5, 6- 二甲基 -9- 氧代 -9H- 咕吨 -4- 乙酸)。

[0193] 用于与本发明化合物联用的优选抗癌药是紫杉醇。

[0194] 用于与本发明化合物联用的另一种优选抗癌药是 PI3K 抑制剂 (例如 2- 甲基 -2-[4-[3- 甲基 -2- 氧代 -8-(喹啉 -3- 基)-2, 3- 二氢咪唑并 [4, 5-c] 喹啉 -1- 基] 苯基] 丙腈)。

[0195] 用于与本发明化合物联用的另一种优选抗癌药是 TRAIL(或抗 -DR-5) 抗体或重组 TRAIL。

[0196] 用于辅助疗法的适合的治疗剂包括类固醇、抗炎药、抗组胺药、止吐药和其他本领域技术人员众所周知用于改善所治疗患者护理质量以治疗本文所述的疾病、病症或障碍的活性剂。

[0197] 用于人的本发明的化合物或其药物组合物典型地通过以小于或等于约 100mg/kg、75mg/kg、50mg/kg、25mg/kg、10mg/kg、7. 5mg/kg、5. 0mg/kg、3. 0mg/kg、1. 0mg/kg、0. 5mg/kg、0. 05mg/kg 或 0. 01mg/kg 的治疗剂量静脉内输注施用, 但优选小于约 0. 0001mg/kg。该剂量可以取决于施用制剂的输注速率。一般而言, 化合物、药物组合物或其组合的治疗有效剂量依赖于个体的种类、体重、年龄和所治疗的个体病症、障碍或疾病或其严重性。本领域普通医师、药剂师、临床医师或兽医易于确定预防、治疗或抑制所述障碍或疾病发展所必需的每种活性成分的有效量。

[0198] 可有利地使用哺乳动物例如小鼠、大鼠、狗、猴子或其分离的器官、组织和制品在体外和体内试验中显示上述剂量的特性。可以将本发明的化合物在体外以溶液例如水溶液的形式应用和在体内经肠、胃肠外、有利地通过静脉内应用, 例如作为混悬液或水溶液形式。体外剂量可以在约 10^{-3} 摩尔 - 10^{-9} 摩尔浓度的范围。

[0199] 一般而言, 将本发明化合物的治疗有效量对有这种治疗需要的患者进行施用。术语本发明化合物的“治疗有效量”指引起个体生物学或医学响应的本发明化合物用量, 例如减少或抑制酶或蛋白质活性或改善症状、缓解病情、减缓或延迟疾病发展或预防疾病等。

[0200] 在一个非限制性的实施方案中, 术语“治疗有效量”指在对个体施用本发明化合物有效进行如下过程的用量: (1) 至少部分缓解、抑制、预防和 / 或改善通过 IAP 介导或特征在于这种 IAP 调节或作用正常或异常的病症、障碍或疾病; 或 (2) 促进程序性癌细胞死亡 (细胞凋亡)。优选当对癌细胞或组织或非细胞生物材料或介质施用时, 本发明的化合物有效地至少部分增加或促进细胞凋亡。不受任何特定的机理约束, 本发明的化合物可以抑制 IAP 蛋白结合半胱天冬酶蛋白和 / 或可以启动 XIAP、cIAP1 和 / 或 cIAP2 直接或间接降解。

[0201] 在一个实施方案中, 提供了抑制 IAP 蛋白结合半胱天冬酶蛋白的方法, 包括使 IAP 蛋白接触本发明的化合物。

[0202] 在另一个实施方案中, 提供了诱导肿瘤或癌细胞中细胞凋亡的方法, 包括将本发明的化合物导入细胞。

[0203] 在另一个实施方案中, 提供了使肿瘤或癌细胞对细胞凋亡信号致敏的方法, 包括将本发明的化合物导入细胞。

[0204] 在另一个实施方案中, 提供了治疗与哺乳动物中 IAP 超表达相关的疾病、障碍或病症的方法, 包括对所述的哺乳动物施用有效量的本发明的化合物。

[0205] 在另一个实施方案中,提供了治疗哺乳动物癌症的方法,包括对有这种治疗需要的哺乳动物施用有效量的本发明的化合物。特别有用的方法是治疗乳腺癌。

[0206] 本文所用的术语“个体”指动物。典型地,所述的动物是哺乳动物。个体还指例如灵长类(例如人,男性或女性)、牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、家兔、大鼠、小鼠、鱼、鸟类等。在一些实施方案中,所述的个体是灵长类。优选所述的个体是人。

[0207] 本文所用的术语“抑制”指减轻或抑制指定病症、症状或障碍或疾病或使生物活性或过程的基线活性显著降低。

[0208] 本文所用的术语任意疾病或障碍的“治疗”指(i)改善疾病或障碍(即减缓或阻止或减轻疾病或其至少一种临床症状发展);(ii)缓解或改善至少一种参数,包括患者可能无法辨别的那些;或(iii)预防或延缓疾病或障碍发作或发展或进展。一般而言,术语“治疗”描述处置和护理患者,目的在于抗击疾病、病症或障碍且包括施用本发明的化合物以预防症状或并发症发作、缓解症状或并发症或消除疾病、病症或障碍。

[0209] 本文所用的个体是“需要”治疗的个体,条件是这种个体在生物学、医学或生活质量方面可以得益于这种治疗(优选人)。

[0210] 本发明的另一个方面是包含本发明化合物和至少另一种治疗剂(或药物活性剂)的产品,其作为用于同时、单独或依次应用于疗法以促进细胞凋亡的联用制剂。

[0211] 在本发明的联合疗法中,本发明的化合物和另一种治疗剂可以由相同或不同制造商制备和/或配制。此外,本发明的化合物和另一种治疗剂(或药物活性剂)可以一起用于联合疗法:(i)在临床医师开据联用产品前(例如在包含本发明化合物和另一种治疗剂的药盒的情况下);(ii)在施用前即刻由临床医师自身(或在临床医师的指导下);(iii)由患者自身,例如在依次施用本发明化合物和另一种治疗剂的过程中。

[0212] 因此,本发明提供了本发明的化合物在通过抑制 IAP(或促进细胞凋亡)治疗疾病或病症的用途,其中制备与另一种治疗剂一起施用的药物。本发明还提供了另一种治疗剂的用途,其中将药物作为本发明化合物与另一种治疗剂的组合进行施用。

[0213] 通过下列实施例示例本发明的实施方案。然而,应理解本发明的实施方案不限于这些实施例的详细描述,因为其其他变体对本领域技术人员而言根据本说明书的公开内容可以得知或显而易见。

实施例

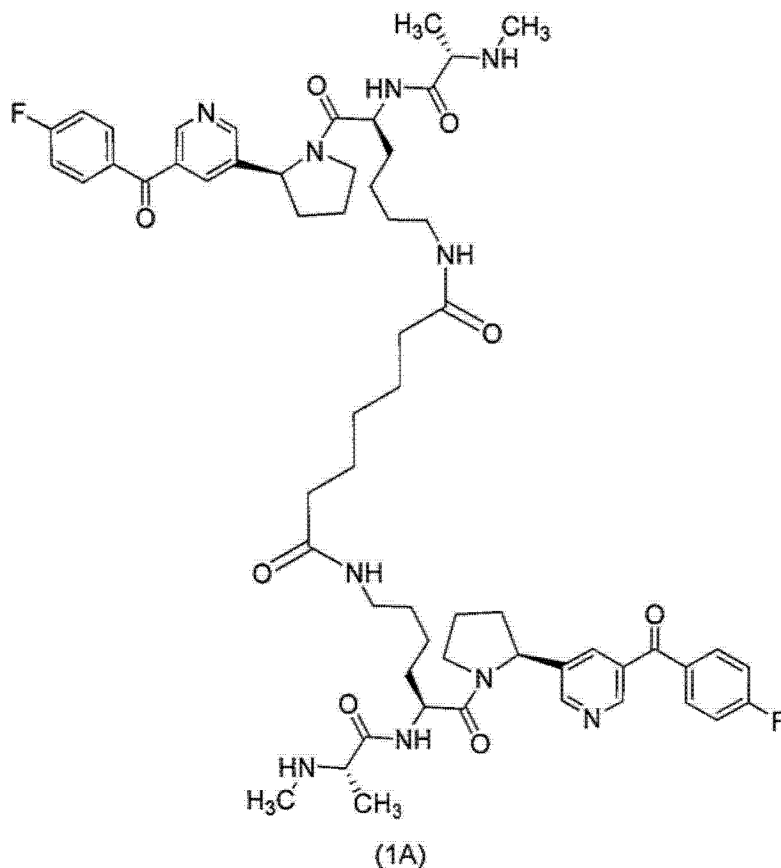
[0214] 除非另有指定,否则原料一般购自商品来源,例如 Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, Wis.)、Lancaster Synthesis, Inc. (Windham, N. H.)、Acros Organics (Fairlawn, N. J.)、Maybridge Chemical Company, Ltd. (Cornwall, England)、Tyger Scientific (Princeton, N. J.) 和 AstraZeneca Pharmaceuticals (London, England)。

[0215] (4-氟-苯基)-((S)-5-吡咯烷-2-基-吡啶-3-基)-甲酮的制备描述在 PCT 公开号 WO 08/016893 的实施例 2(步骤 5)中。

[0216] 实施例 1

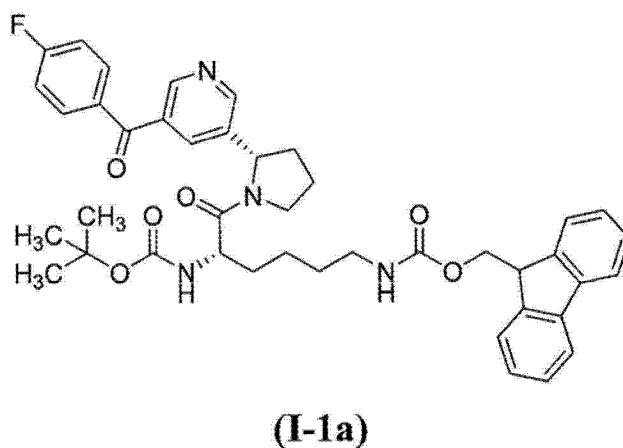
[0217] 庚二酸双-{[(S)-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基}-5-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-6-氧代-己基]-酰胺}(1A)的制备:

[0218]



[0219] 步骤 1: 中间体 ((S)-5-叔丁氧羰基氨基-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基}-6-氧代-己基)-氨基甲酸 9H-芴-9-基甲酯 (I-1a) 的制备:

[0220]



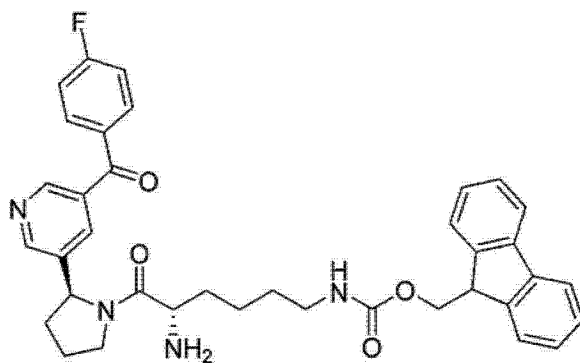
[0221] 向 (4-氟-苯基)-((S)-5-吡咯烷-2-基-吡啶-3-基)-甲酮 (1.0g, 3.7mmol)、(S)-2-叔丁氧羰基氨基-6-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-己酸 (2.0g, 4.4mmol) 和乙基二异丙基胺 (3mL) 在 DMF (20mL) 中的溶液中加入 2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐 (V) (1.67g, 4.4mmol) 和 1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇 (0.6g, 4.4mmol) 在 DMF (10mL) 中的溶液, 将该混合物振摇 16 小时。用乙酸乙酯 (300mL) 稀释该反应混合物, 用盐水 (2X) (300mL)、饱和碳酸氢钠溶液 (300mL)、盐水 (300mL)、水 (300mL) 和盐水 (300mL) 依次洗涤, 然后用 $\text{Na}_2\text{SO}_4/\text{MgSO}_4$ 干燥, 真空浓缩, 得到粗 ((S)-5-叔

丁氧羰基氨基-6-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基]-6-氧代-己基)-氨基甲酸 9H-芴-9-基甲酯,为淡黄色泡沫。

[0222] MS(ESI)m/e 721.6(M+H⁺);HPLC(Novapak 150X 3.9mm C18柱;流动相:35-90%乙腈/含有0.1%TFA的水溶液,2mL/分钟,5分钟内)t3.655分钟。将粗化合物不经纯化用于下一步。

[0223] 步骤2:中间体((S)-5-氨基-6-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基]-6-氧代-己基)-氨基甲酸 9H-芴-9-基甲酯(I-1b)的制备:

[0224]



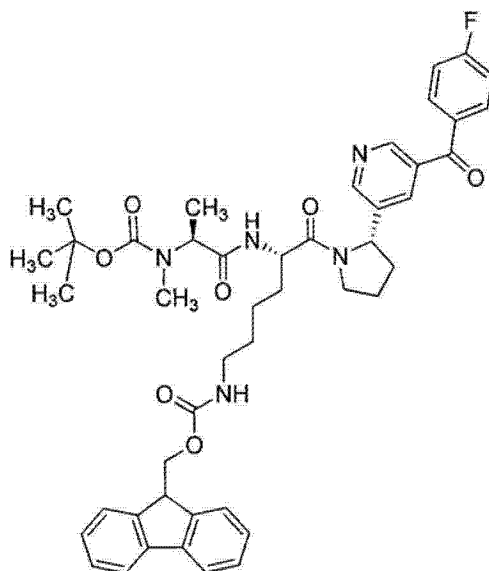
(I-1b)

[0225] 向((S)-5-叔丁氧羰基氨基-6-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基]-6-氧代-己基)-氨基甲酸 9H-芴-9-基甲酯(I-1a)在二氯甲烷(15mL)的溶液中加入三氟乙酸(5mL)。搅拌45分钟后,真空浓缩该反应混合物,得到粗((S)-5-氨基-6-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基]-6-氧代-己基)-氨基甲酸 9H-芴-9-基甲酯,为深琥珀色残余物。

[0226] MS(ESI)m/e 621.5(M+H⁺);HPLC(Novapak 150X 3.9mm C18柱;流动相:35-90%乙腈/含有0.1%TFA的水溶液,2mL/分钟,5分钟内)t2.297分钟。将粗化合物不经纯化用于下一步。

[0227] 步骤3:中间体((S)-5-[(S)-2-(叔丁氧羰基-甲基-氨基)-丙酰氨基]-6-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基]-6-氧代-己基)-氨基甲酸 9H-芴-9-基甲酯(I-1c)的制备:

[0228]



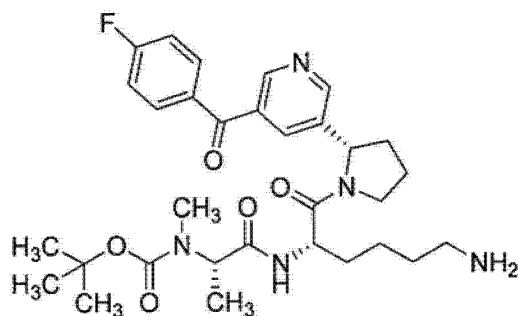
(I-1c)

[0229] 向 3((S)-5-氨基-6-((S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基)-6-氧代-己基)-氨基甲酸 9H-芴-9-基甲酯 (I-1b :2.3g, 3.7mmol)、(S)-2-(叔丁氧羰基-甲基-氨基)-丙酸 (0.89g, 4.4mmol) 和乙基二异丙基胺 (7ml) 在 DMF (20mL) 中的溶液中加入 2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐 (V) (1.67g, 4.4mmol) 和 1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇 (0.6g, 4.4mmol) 在 DMF (10mL) 中的溶液, 将该混合物振摇 16 小时。用乙酸乙酯 (300mL) 稀释该反应混合物, 用盐水 (2X) (300mL)、饱和碳酸氢钠溶液 (300mL)、盐水 (300mL)、水 (300mL) 和盐水 (300mL) 依次洗涤, 然后用 $\text{Na}_2\text{SO}_4/\text{MgSO}_4$ 干燥, 真空浓缩, 得到粗 ((S)-5-[(S)-2-(叔丁氧羰基-甲基-氨基)-丙酰氨基]-6-((S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基)-6-氧代-己基)-氨基甲酸 9H-芴-9-基甲酯, 为淡黄色泡沫。

[0230] MS (ESI) m/e 806.6 ($M+H^+$); HPLC (Novapak 150X 3.9mm C18 柱; 流动相: 35-90% 乙腈 / 含有 0.1% TFA 的水溶液, 2mL/分钟, 5 分钟内) t_r 3.669 分钟。将粗化合物不经纯化用于下一步。

[0231] 步骤 4: 中间体 [(S)-1-((S)-5-氨基-1-((S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基)-6-氧代-己基)-戊基氨基甲酰基)-乙基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯 ((I-1d)) 的制备:

[0232]



(I-1d)

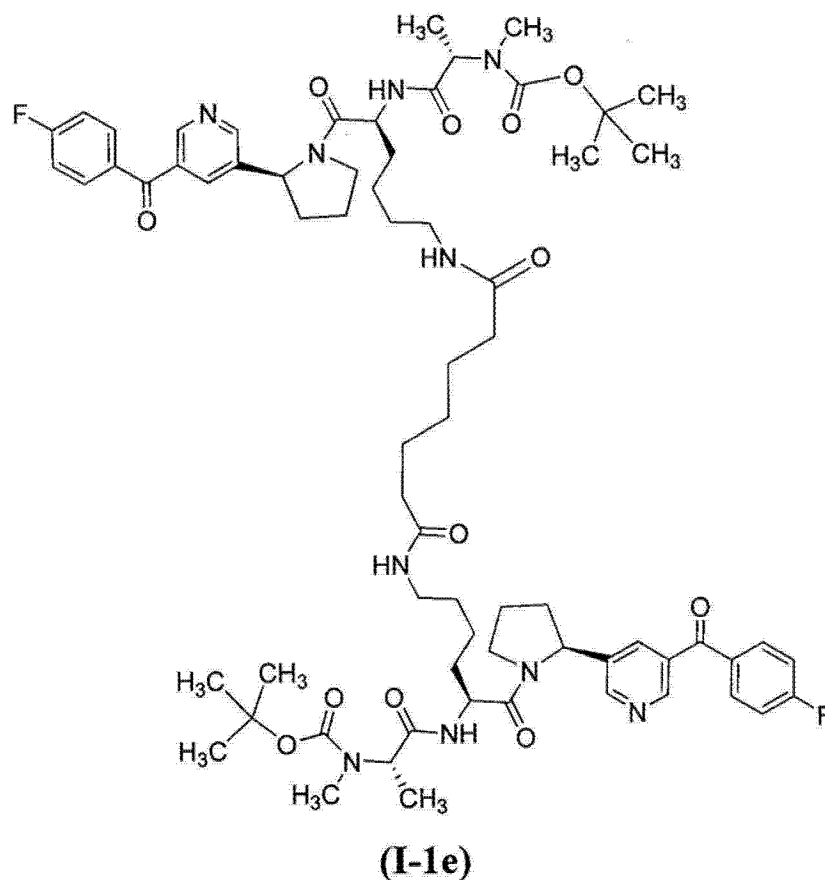
[0233] 向 ((S)-5-[(S)-2-(叔丁氧羰基-甲基-氨基)-丙酰氨基

基]-6-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基]-6-氧代-己基)-氨基甲酸9H-芴-9-基甲酯 (I-1c :2.98g, 3.7mmol) 中加入 2M 二甲基胺的 THF 溶液 (20mL), 将该混合物搅拌 2 小时。真空浓缩该反应混合物, 使用半制备型反相 HPLC (300x 50mm) 进行纯化, 用 w/10-60% 乙腈 / 水在 45 分钟内洗脱, 然后冻干期望的级分, 得到 [(S)-1-((S)-5-氨基-1-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-羰基]-戊基氨基甲酰基)-乙基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯 (1.5g, 4 步内 69%)。

[0234] MS(ESI)m/e 584.5 (M+H⁺); HPLC (Novapak 150X3.9mm C18 柱: 流动相: 15-90% 乙腈 / 含有 0.1% TFA 的水溶液, 2mL/ 分钟, 5 分钟内) t_R 2.537 分钟。

[0235] 步骤 5: 中间体化合物 (I-1e) 的制备:

[0236]



[0237] 向 [(S)-1-((S)-5-氨基-1-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-羰基]-戊基氨基甲酰基)-乙基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯 (I-1d :0.150g, 0.257mmol) 和乙基二异丙基胺 (0.066g, 0.512mmol) 在 DCM (5mL) 中的溶液中加入庚二酰二氯 (0.025g, 0.128mmol) 在 DCM (1mL) 中的溶液, 将该混合物振摇 30 分钟。用饱和碳酸氢盐溶液 (100mL) 洗涤该反应混合物, 真空浓缩, 得到粗标题化合物 (I-1e)。

[0238] MS(ESI)m/e 1292.2 (M+H⁺); HPLC (Novapak 150X3.9mm C18 柱: 流动相: 35-90% 乙腈 / 含有 0.1% TFA 的水溶液, 2mL/ 分钟, 5 分钟内) t_R 2.729 分钟。将粗化合物不经纯化用于下一步。

[0239] 最终步骤: 庚二酸双-[(S)-6-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基]-5-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-6-氧代-己基]-酰胺} (1A) 的制备:

[0240] 向中间体 (I-1e :35mg, 0.025mmol) 在二氯甲烷 (4mL) 中的溶液中加入三氟乙酸

(2mL), 将该混合物搅拌 30 分钟。真空浓缩该反应混合物, 得到深琥珀色残余物。通过半制备型反相 HPLC (300x50mm) 进行纯化, 用 w/10-60% 乙腈 / 水 w/0.1% TFA 改性剂在 45 分钟内洗脱, 然后冻干期望的级分, 得到化合物 1A 的三氟乙酸盐 (实施例 1A-1)。通过经过碳酸氢盐 MP 树脂柱中和该物质, 依次用甲醇 (10mL) 洗脱, 然后真空浓缩, 得到标题化合物 (1A) 的游离碱。将该物质溶于乙酸乙酯 (10mL) 和甲醇 (0.5mL), 用饱和柠檬酸的乙酸乙酯溶液 (5.5mL) 处理。在氮气气氛中过滤出得到的沉淀, 真空干燥。得到化合物 1A 的柠檬酸盐 (实施例 1A-2: 21.8mg, 3 步内 15.6%)。

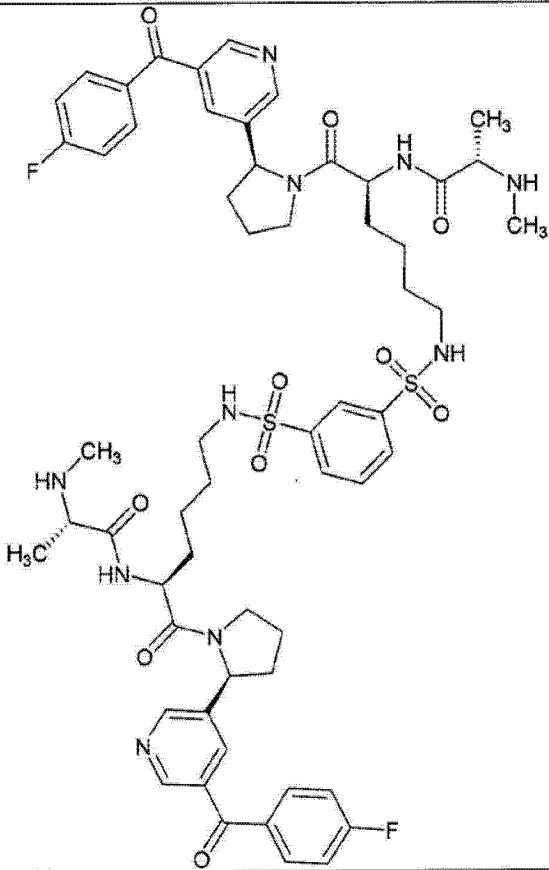
[0241] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.61-8.82. (m, 4.56, H), 7.81-8.11 (m, 6.74H), 7.20-7.37 (m, 4.19H), 7.02-7.16 (m, 0.91H), 5.31-5.44 (m, 1.02H), 5.12-5.23 (m, 2.01H), 4.62-4.73 (m, 1.91H), 4.22-4.36 (m, 1.01H), 3.94-4.05 (m, 1.90H), 3.75-3.94 (m, 3.92H), 3.59-3.75 (m, 1.37H), 3.44-3.54 (m, 0.65H), 3.04-3.25 (m, 4.37H), 2.70-2.90 (m, 10.17H), 2.60-2.70 (m, 4.46H), 2.54-2.60 (m, 0.55H), 2.38-2.54 (m, 2.96H), 1.74-2.23 (m, 12.54H), 1.28-1.74 (m, 19.81H); MS (ESI) m/e 1092.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

[0242] HPLC (Novapak 150X3.9mm C18 柱: 流动相: 10-90% 乙腈 / 含有 0.1% TFA 的水溶液, 2mL/分钟, 5 分钟内) t₂ 6.45 分钟。

[0243] 使用与上述用于制备实施例 1A、1A-1 和 1A-2 类似的方法与适合的原料制备下表 1A 中的化合物。

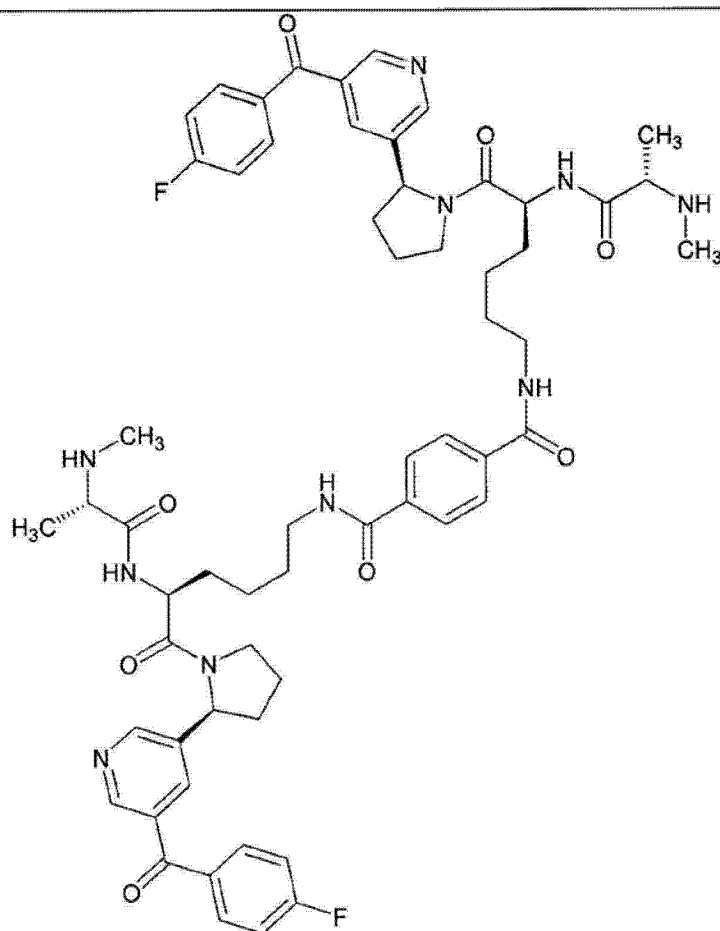
[0244] 表 1A

[0245]

实施例编号	
1B	 (S)-N-((S)-1-((S)-2-(5-(4-氟苯甲酰基)吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-6-(3-(N-((S)-6-((S)-2-(5-(4-氟苯甲酰基)吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-5-((S)-2-(甲氨基)丙酰氨基)-6-氧代己基)氨基磺酰基)苯基磺酰氨基)-1-氧代己-2-基)-2-(甲氨基)丙酰胺 MS (ESI) m/e 1167.7 ($M + H^+$); 保留时间 = 2.733 (10-90% 乙腈/H_2O, 0.1% TFA) 2 mL/分钟

[0246]

1C

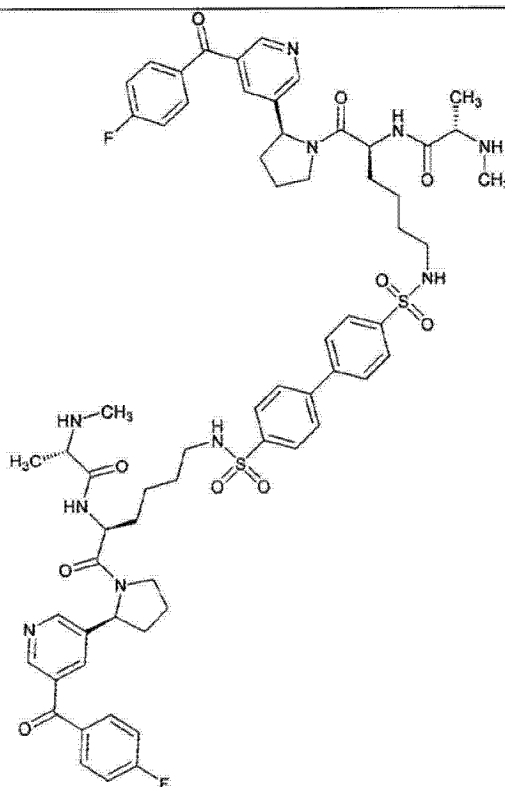


N,N'-双-[(S)-6-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基]-5-[(S)-2-甲氨基-丙酰氨基]-6-氧代-己基]-对苯二甲酰胺

MS (ESI) m/e 1098 ($M + H^+$);

保留时间 = 4.31 (10-95% 乙腈/ H_2O , 0.1% TFA) 1.5 mL/分钟

[0247]

**1D**

(S)-N-((S)-1-((S)-2-(5-(4-氟苯甲酰基)吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-6-(4'-(N-((S)-6-((S)-2-(5-(4-氟苯甲酰基)吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-5-((S)-2-(甲氨基)丙酰氨基)-6-氧代己基)氮磺酰基)联苯-4-基磺酰氨基)-1-氧代己-2-基)-2-(甲氨基)丙酰胺生成产物的柠檬酸盐，为白色固体(35 mg, 三步内收率13.7%):

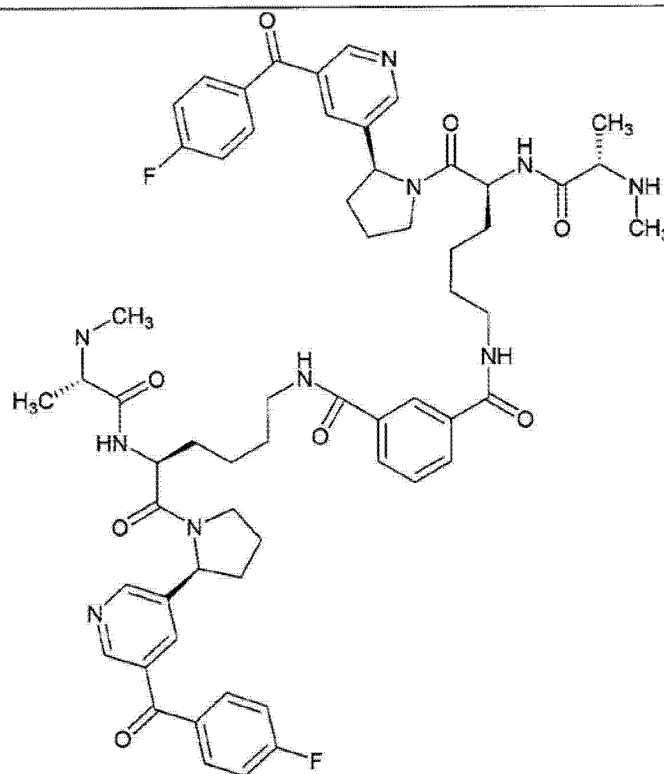
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.59 – 8.84 (m, 5.05 H), 8.00 – 8.09 (m, 0.94 H), 7.78 – 7.99 (m, 12.62 H), 7.59 – 7.76 (m, 1.40 H), 7.20 – 7.35 (m, 4.31 H), 5.33 – 5.45 (m, 0.96 H), 5.10 – 5.31 (m, 2.59 H), 4.63 – 4.73 (m, 2.15 H), 4.22 – 4.36 (m, 1.12 H), 3.74 – 4.04 (m, 6.09 H), 3.55 – 3.74 (m, 1.58 H), 3.44 – 3.52 (m, 0.57 H), 3.03 – 3.16 (m, 1.05 H), 2.85 – 2.98 (m, 3.54 H), 2.68 – 2.85 (m, 8.38 H), 2.55 – 2.68 (m, 5.11 H), 2.36 – 2.55 (m, 3.22 H), 2.03 – 2.16 (m, 3.59 H), 1.73 – 1.99 (m, 4.77 H), 1.30 – 1.71 (m, 15.07 H);

MS (ESI) m/e 1246.3 ($\text{M} + \text{H}^+$);

HPLC (Novapak 150 X 3.9 mm C18 柱: 流动相: 10-90% 乙腈/含有 0.1% TFA 的水溶液, 2 mL/分钟, 5 分钟内) t 2.838 分钟。

[0248]

1E



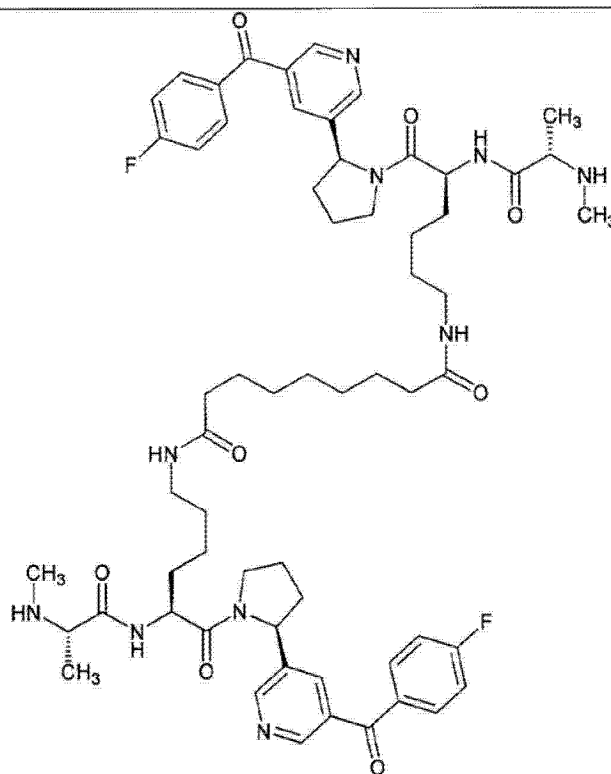
N,N'-双-[(S)-6-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基]-5-[(S)-2-甲氨基-丙酰氨基]-6-氧代-己基]-异邻苯二甲酰胺生成产物的柠檬酸盐, 为白色固体(6.6 mg, 三步内收率 4.7%);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.57 – 8.79 (m, 4.49 H), 8.21 – 8.32 (m, 1.50 H), 8.02 – 8.10 (m, 0.84 H), 7.82 – 8.01 (m, 6.90 H), 7.61 – 7.81 (m, 1.60 H), 7.46 – 7.61 (m, 1.84 H), 7.19 – 7.35 (m, 4.03 H), 6.90 – 7.16 (m, 1.86 H), 5.34 – 5.47 (m, 1.00 H), 5.11 – 5.27 (m, 2.07 H), 4.64 – 4.77 (m, 2.01 H), 4.25 – 4.39 (m, 1.08 H), 3.95 – 4.06 (m, 1.71 H), 3.73 – 3.95 (m, 3.77 H), 3.54 – 3.73 (m, 1.50 H), 3.44 – 3.54 (m, 1.56 H), 3.35 – 3.44 (m, 2.89 H), 3.08 – 3.17 (m, 0.74 H), 2.66 – 2.88 (m, 9.70 H), 2.53 – 2.66 (m, 4.24 H), 2.38 – 2.53 (m, 2.66 H), 2.02 – 2.16 (m, 3.11 H), 1.81 – 2.00 (m, 3.87 H), 1.56 – 1.77 (m, 5.08 H), 1.32 – 1.56 (m, 7.93 H), 1.08 – 1.22 (m, 1.34 H);

MS (ESI) m/e 1098.1 ($\text{M} + \text{H}^+$);

HPLC (Novapak 150 X 3.9 mm C18 柱: 流动相: 10-90% 乙腈 / 含有 0.1% TFA 的水溶液, 2 mL/分钟, 5 分钟内) t 2.617 分钟。

[0249]



1F

壬二酸双-[[*(S)*-6-[[*(S)*-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基]-5-[[*(S)*-2-甲氨基-丙酰氨基]-6-氧代-己基]-酰胺]

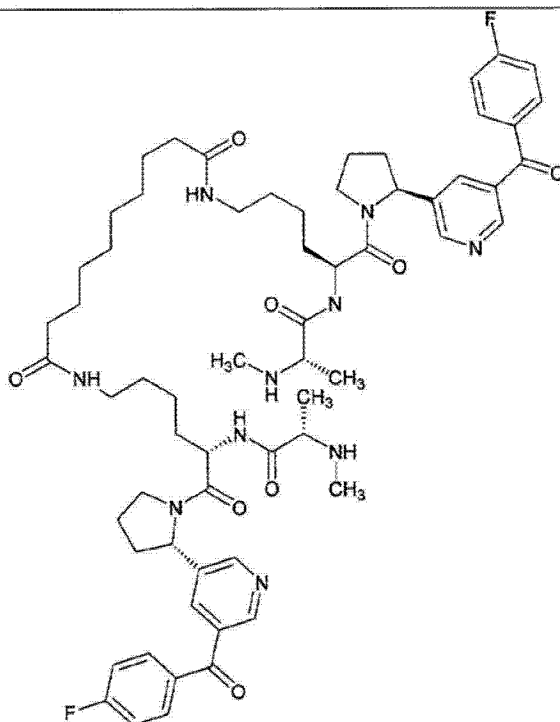
生成产物的柠檬酸盐，为白色固体(10.2 mg, 三步内收率 7.1%):

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.59 – 8.82 (m, 4.51 H), 8.02 – 8.09 (m, 0.70 H), 7.84 – 8.02 (m, 5.52 H), 7.60 – 7.81 (m, 1.14 H), 7.43 – 7.60 (m, 0.91 H), 7.22 – 7.37 (m, 3.96 H), 7.03 – 7.15 (m, 0.60 H), 6.75 – 6.83 (m, 0.45 H), 5.31 – 5.44 (m, 0.84 H), 5.12 – 5.29 (m, 2.14 H), 4.62 – 4.74 (m, 1.83 H), 4.22 – 4.37 (m, 0.91 H), 3.94 – 4.05 (m, 1.75 H), 3.75 – 3.94 (m, 3.77 H), 3.55 – 3.74 (m, 1.26 H), 3.41 – 3.55 (m, 1.01 H), 3.05 – 3.26 (m, 4.45 H), 2.70 – 2.87 (m, 11.25 H), 2.54 – 2.69 (m, 4.71 H), 2.37 – 2.54 (m, 2.84 H), 2.04 – 2.22 (m, 6.83 H), 1.88 – 1.99 (m, 2.19 H), 1.75 – 1.88 (m, 2.09 H), 1.27 – 1.72 (m, 22.69 H), 1.13 – 1.21 (m, 0.97 H);

MS (ESI) m/e 1120.3 ($\text{M} + \text{H}^+$);

HPLC (Novapak 150 X 3.9 mm C18 柱: 流动相: 10-90% 乙腈 / 含有 0.1% TFA 的水溶液, 2 mL/分钟, 5 分钟内) t 2.695 分钟。

[0250]



1G

癸二酸双-[(S)-6-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基]-5-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-6-氧代-己基]-酰胺}

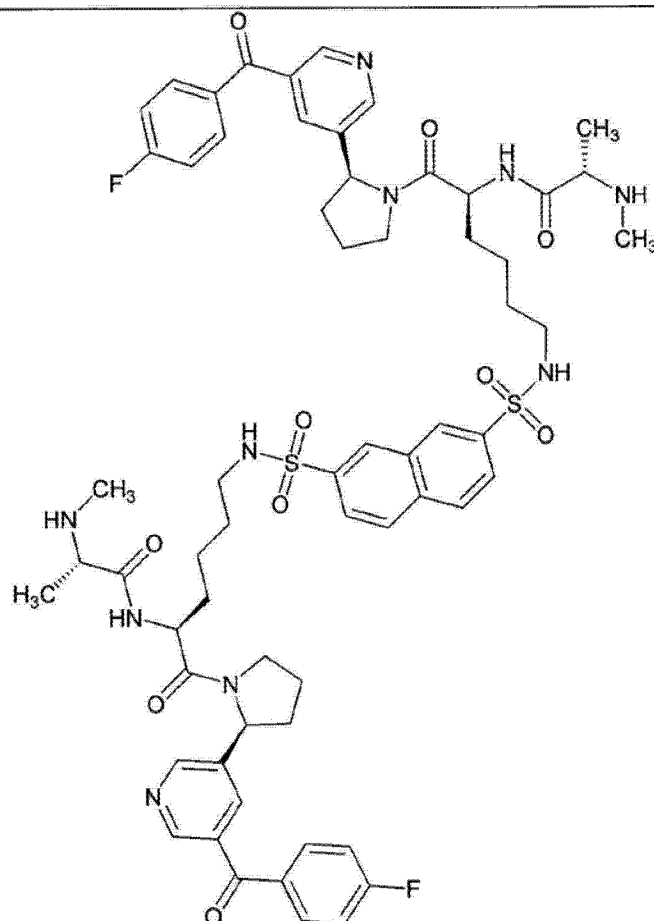
生成产物的柠檬酸盐，为白色固体(6.3 mg, 三步内收率 4.3%):

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.63 – 8.82 (m, 5.00 H), 8.02 – 8.09 (m, 1.03 H), 7.83 – 8.01 (m, 5.97 H), 7.26 – 7.38 (m, 4.17 H), 6.94 – 7.19 (m, 2.76 H), 5.30 – 5.42 (m, 1.52 H), 5.12 – 5.24 (m, 2.47 H), 4.61 – 4.74 (m, 2.26 H), 4.22 – 4.35 (m, 1.39 H), 3.95 – 4.06 (m, 2.04 H), 3.75 – 3.95 (m, 4.18 H), 3.54 – 3.75 (m, 2.38 H), 3.45 – 3.52 (m, 0.97 H), 3.33 – 3.36 (m, 1.55 H), 3.06 – 3.25 (m, 4.57 H), 2.71 – 2.89 (m, 11.85 H), 2.61 – 2.70 (m, 3.97 H), 2.39 – 2.55 (m, 3.03 H), 1.75 – 2.21 (m, 11.47 H), 1.18 – 1.71 (m, 23.17 H);

MS (ESI) m/e 1134.2 ($\text{M} + \text{H}^+$);

HPLC (Novapak 150 X 3.9 mm C18 柱: 流动相: 10-90% 乙腈 / 含有 0.1% TFA 的水溶液, 2 mL/分钟, 5 分钟内) t 2.751 分钟。

[0251]

1H

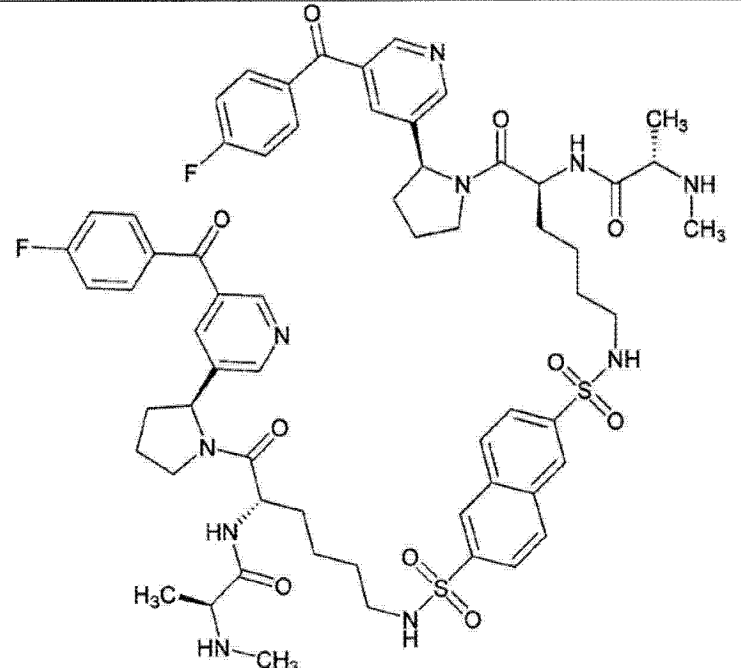
(S)-N-((S)-1-((S)-2-(5-(4-氟苯甲酰基)吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-6-(7-(N-((S)-6-((S)-2-(5-(4-氟苯甲酰基)吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-5-((S)-2-(甲氨基)丙酰氨基)-6-氧代己基)氮磺酰基)萘-2-磺酰氨基)-1-氧代己-2-基)-2-(甲氨基)丙酰胺

MS (ESI) m/e 1220 ($M + H^+$);

保留时间 = 2.821 (10-90% 乙腈/ H_2O , 0.1% TFA) 2 mL/分钟

[0252]

11



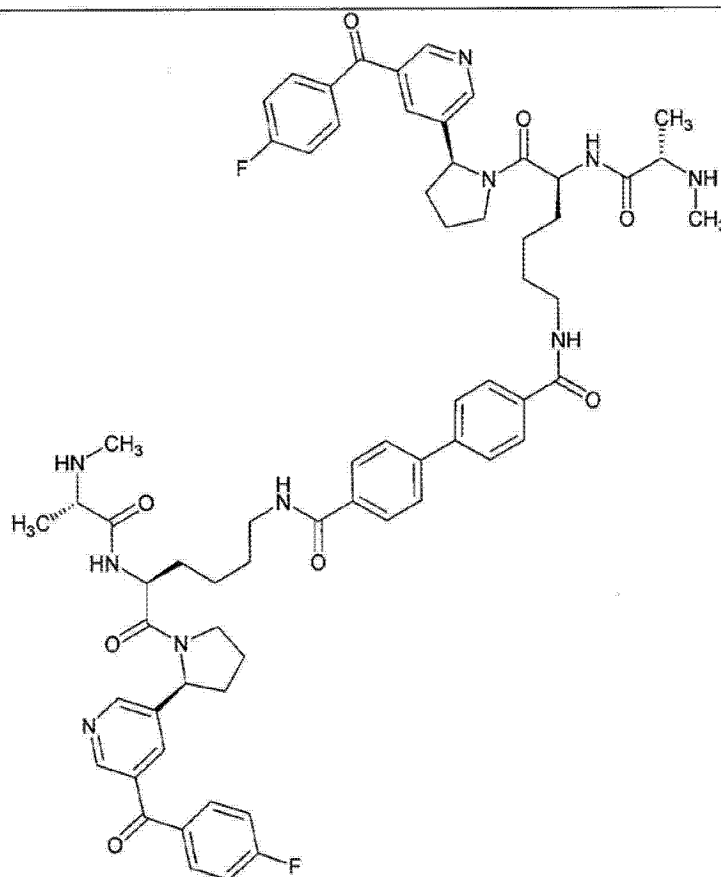
(S)-N-((S)-1-((S)-2-(5-(4-氟苯甲酰基)吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-6-(6-(N-((S)-6-((S)-2-(5-(4-氟苯甲酰基)吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-5-((S)-2-(甲氨基)丙酰氨基)-6-氧代己基)氨磺酰基)萘-2-磺酰氨基)-1-氧代己-2-基)-2-(甲氨基)丙酰胺

MS (ESI) m/e 1220 ($M + H^+$);

保留时间 = 2.788 (10-90% 乙腈/ H_2O , 0.1% TFA) 2 mL/分钟

[0253]

1J



联苯-4,4'-二甲酸双-{[(S)-6-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基}-5-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-6-氧代-己基]-酰胺}

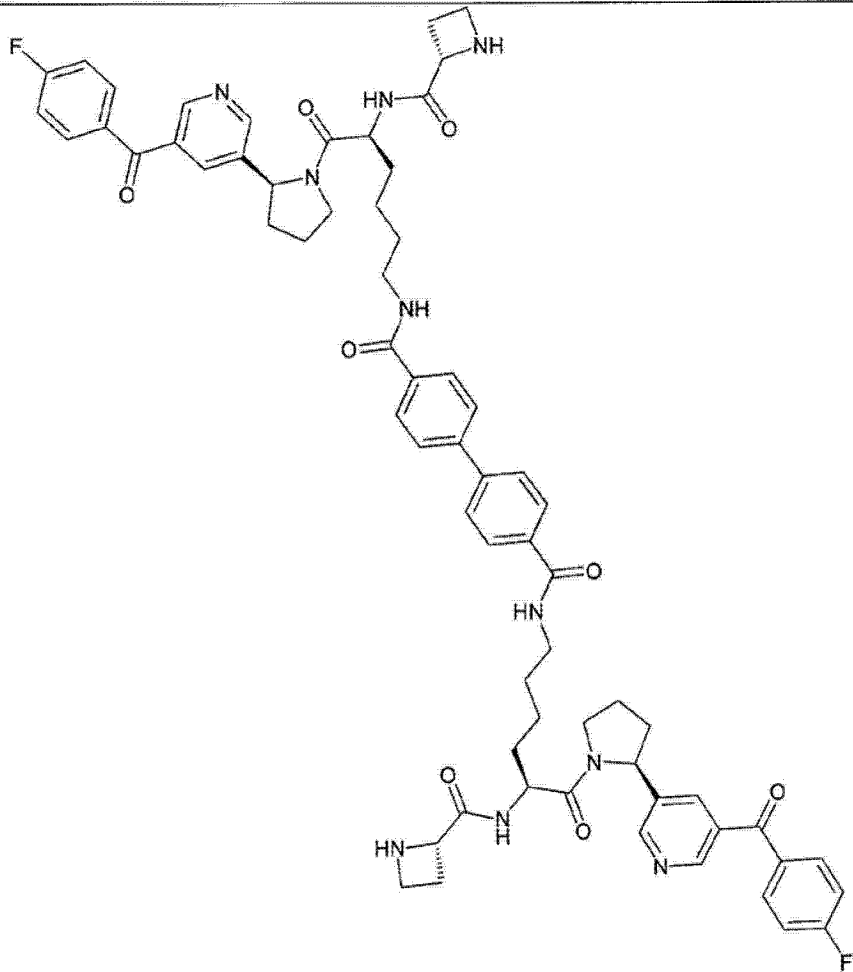
生成产物的柠檬酸盐，为白色固体(2.25 g，三步内收率 53%)：

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 1.3-1.57 (m, 12.5 H), 1.57-1.80 (m, 7.4 H), 1.80-2.01 (m, 5.4 H), 2.01-2.14 (m, 4.4 H), 2.38-2.52 (m, 3.5 H), 3.10-3.15 (m, 0.4 H), 3.36-3.45 (m, 4.3 H), 3.45-3.55 (m, 0.9 H), 3.6-3.7 (m, 0.9 H), 3.74-3.84 (m, 2.5 H), 3.85-3.94 (m, 2 H), 3.96-4.06 (m, 1.9 H), 4.28-4.36 (m, 0.4 H), 4.67-4.76 (m, 2.2 H), 5.12-5.21 (m, 1.9 H), 5.37-5.45 (m, 0.4 H), 7.19-7.33 (m, 4.7 H), 7.68-7.78 (m, 4.8 H), 7.83-7.93 (m, 9.5 H), 7.93-7.97 (m, 1.9 H), 8.01-8.06 (m, 0.4 H), 8.64-8.72 (m, 4.2 H), 8.73-8.77 (m, 0.4 H)；

MS (ESI) m/e 1173.57 ($\text{M} + \text{H}^+$)；

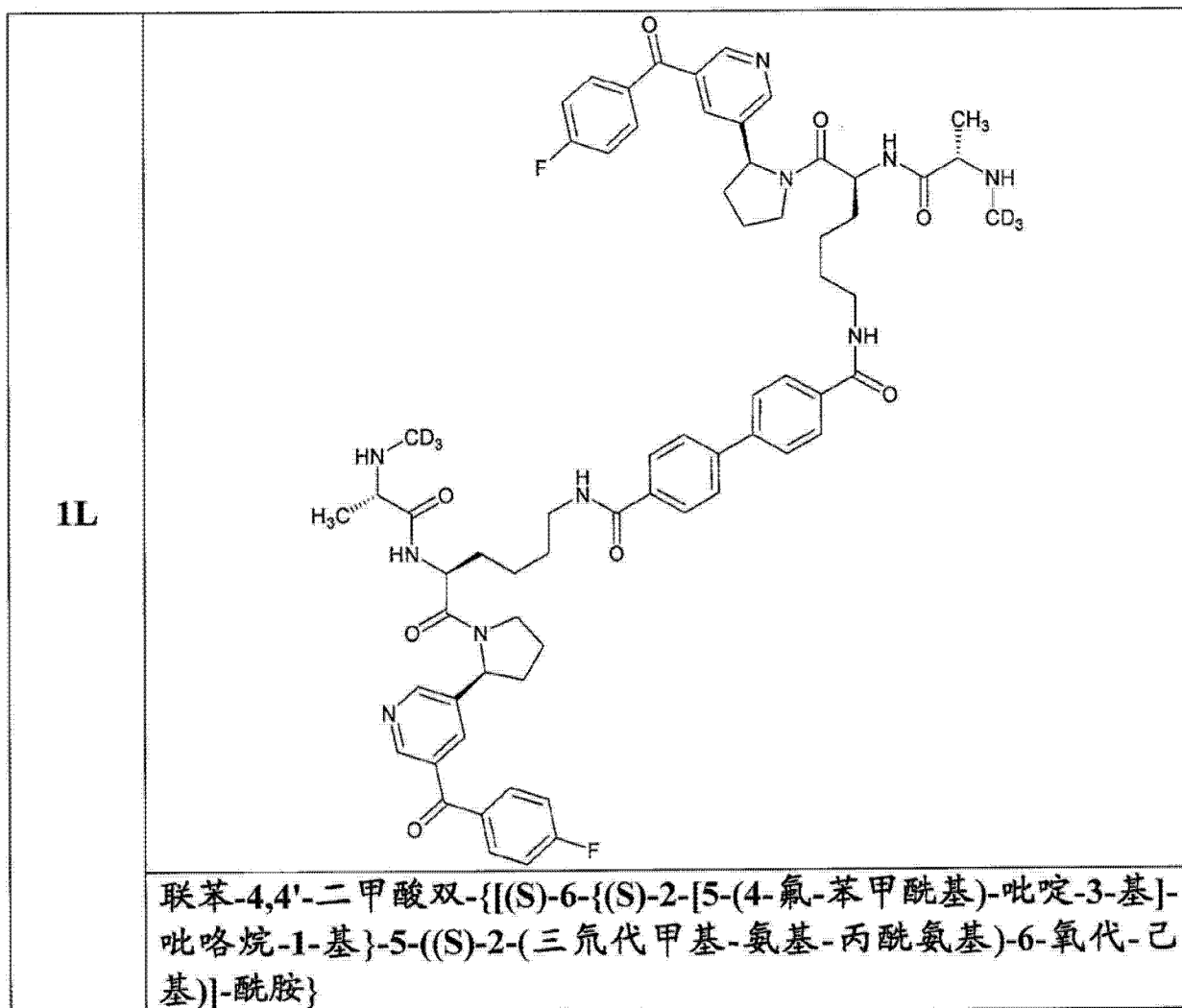
HPLC (Novapak 150 X 3.9 mm C18 柱：流动相：10-90%乙腈/含有 0.1%TFA 的水溶液，2mL/分钟，5 分钟内) t 2.994 分钟。

[0254]

1K	 联苯-4,4'-二甲酸双-[[[(S)-5-[(S)-氮杂环丁烷-2-羰基)-氨基]-6-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基]-6-氧代-己基)-酰胺] MS (ESI) m/e 1170.37 ($M + H^+$); 保留时间 = 2.67 (10-90% 乙腈/H_2O, 0.1% TFA) 2 mL/分钟
------------------	--

[0255] 表 1B

[0256]

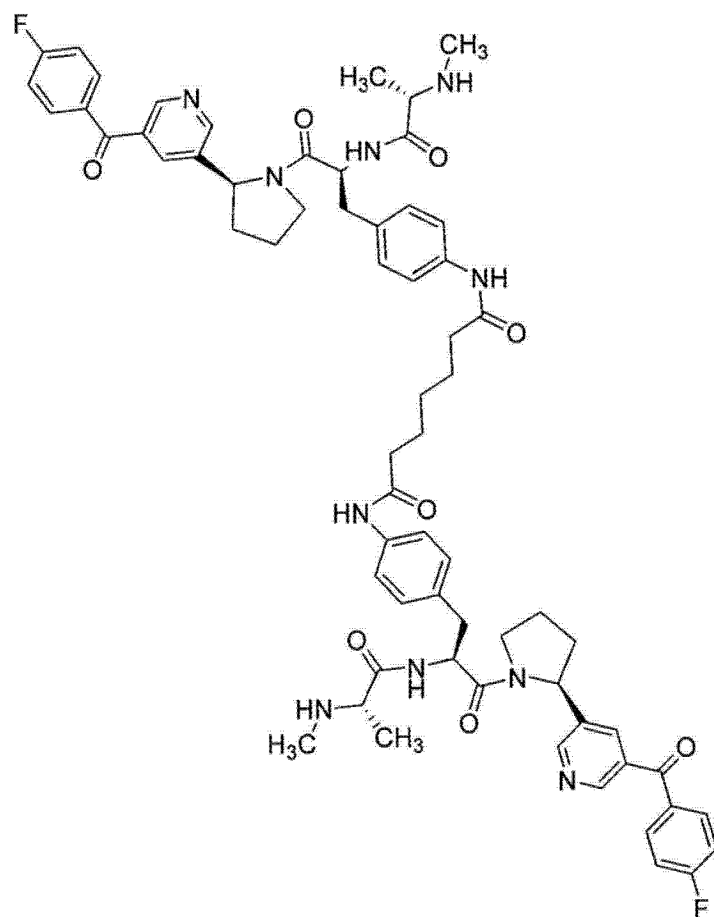


[0257] 实施例 1L 可以由本领域技术人员通过使用与制备来自表 1A 的其他实施例相同的方法（特别是 1J）制备，通过在上述方法的步骤 3 中用 (*S*)-2-(叔丁氧羰基-三氟代甲基-氨基)-丙酸取代 (*S*)-2-(叔丁氧羰基-甲基-氨基)-丙酸进行。通过用三氟代碘甲烷、使用氢化钠使 (*S*)-2-叔丁氧羰基氨基-丙酸烷基化制备 (*S*)-2-(叔丁氧羰基-三氟代甲基-氨基)-丙酸。

[0258] 实施例 2

[0259] 庚二酸双-((4-[(*S*)-3-[(*S*)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基]-2-((*S*)-2-氨基-丙酰氨基)-3-氧代-丙基]-苯基)-酰胺) (2A) 的制备：

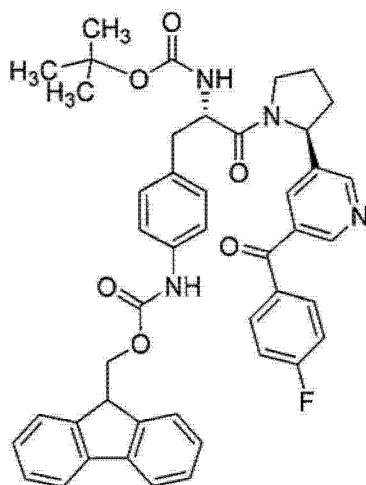
[0260]



(2A)

[0261] 步骤1: 中间体 [4-((S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙基)-苯基]-氨基甲酸 9H-芴-9-基甲酯 (I-2a) 的制备:

[0262]



(I-2a)

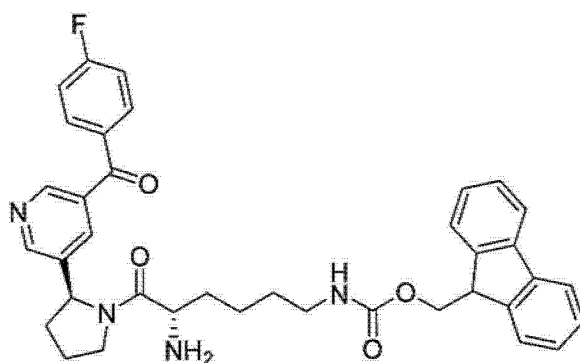
[0263] 向 (4-氟-苯基)-((S)-5-吡咯烷-2-基-吡啶-3-基)-甲酮 (1.0g, 3.7mmol)、(S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-[4-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-苯基]-丙酸 (2.21g, 4.4mmol) 和乙基二异丙基胺 (3mL) 在 DMF (20mL) 中的溶液中加入 2-(1H-苯并[d][1,2,3]

三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V) (1.67g, 4.4mmol) 和 1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇 (0.6g, 4.4mmol) 在 DMF (10mL) 中的溶液, 将该反应混合物振摇 16 小时。用乙酸乙酯 (300mL) 稀释该反应混合物, 用盐水 (2X) (300mL)、饱和碳酸氢钠溶液 (300mL)、盐水 (300mL)、水 (300mL) 和盐水 (300mL) 依次洗涤, 然后用 $\text{Na}_2\text{SO}_4/\text{MgSO}_4$ 干燥, 真空浓缩, 得到粗产物 [4-((S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-((S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基)-3-氧代-丙基)-苯基]-氨基甲酸 9H-芴-9-基甲酯, 为淡黄色泡沫。

[0264] MS(ESI)m/e 755.5 ($\text{M}+\text{H}^+$); HPLC (Novapak 150X 3.9mm C18 柱: 流动相: 35-90% 乙腈 / 含有 0.1% TFA 的水溶液, 2mL/分钟, 5 分钟内) t_{R} 3.885 分钟。将粗化合物不经纯化用于下一步。

[0265] 步骤 2: 中间体 ((S)-5-氨基-6-((S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基)-6-氧代-己基)-氨基甲酸 9H-芴-9-基甲酯 (I-2b) 的制备:

[0266]



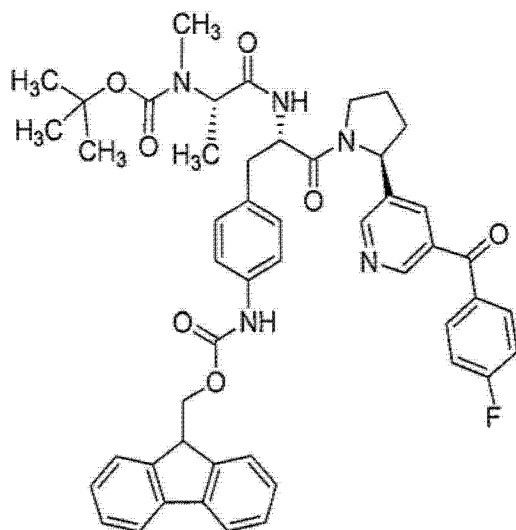
(I-2b)

[0267] 向 [4-((S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-((S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基)-3-氧代-丙基)-苯基]-氨基甲酸 9H-芴-9-基甲酯 (I-2a) 在二氯甲烷 (15mL) 中的溶液中加入三氟乙酸 (5mL)。搅拌 45 分钟后, 真空浓缩该反应混合物, 得到粗 ((S)-5-氨基-6-((S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基)-6-氧代-己基)-氨基甲酸 9H-芴-9-基甲酯, 为深琥珀色残余物。

[0268] HPLC (Novapak 150X 3.9mm C18 柱: 流动相: 35-90% 乙腈 / 含有 0.1% TFA 的水溶液, 2mL/分钟, 5 分钟内) t_{R} 2.473 分钟。将粗化合物不经纯化用于下一步。

[0269] 步骤 3: 中间体 [4-((S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基)-3-氧代-丙基)-苯基]-氨基甲酸 9H-芴-9-基甲酯 (I-2c) 的制备:

[0270]



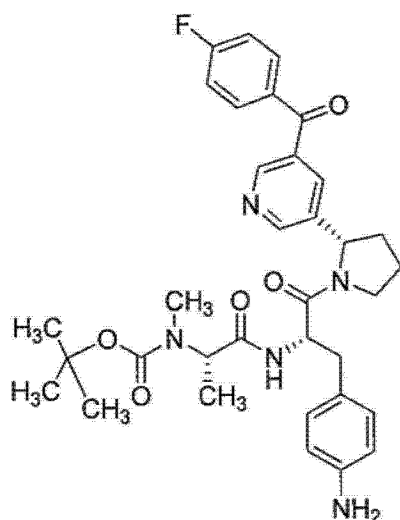
(I-2c)

[0271] 向 [4-((S)-2-氨基-3-((S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基)-3-氧代-丙基)-苯基]-氨基甲酸 9H-芴-9-基甲酯 (I-2b: 2.4g, 3.7mmol) (S)-2-(叔丁氧羰基-甲基-氨基)-丙酸 (0.89g, 4.4mmol) 和乙基二异丙基胺 (7mL) 在 DMF (20mL) 中的溶液中加入 2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐 (V) (1.67g, 4.4mmol) 和 1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇 (0.6g, 4.4mmol) 在 DMF (10mL) 中的溶液, 将该反应混合物振摇 16 小时。用乙酸乙酯 (300mL) 稀释该反应混合物, 用盐水 (2X) (300mL)、饱和碳酸氢钠溶液 (300mL)、盐水 (300mL)、水 (300mL) 和盐水 (300mL) 依次洗涤, 然后用 Na₂SO₄/MgSO₄ 干燥, 真空浓缩, 得到粗 [4-((S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基)-3-氧代-丙基)-苯基]-氨基甲酸 9H-芴-9-基甲酯, 为黄色泡沫。

[0272] MS(ESI)m/e 840.7 (M+H⁺) ;HPLC(Novapak 150X 3.9mm C18柱:流动相:35-90%乙腈/含有0.1% TFA的水溶液,2mL/分钟,5分钟内)t3.902分钟。将粗化合物不经纯化用于下一步。

[0273] 步骤4: 中间体[(S)-1-((S)-1-(4-氨基-苄基)-2-((S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基甲酰基)-乙基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯(I-2d)的制备:

[0274]



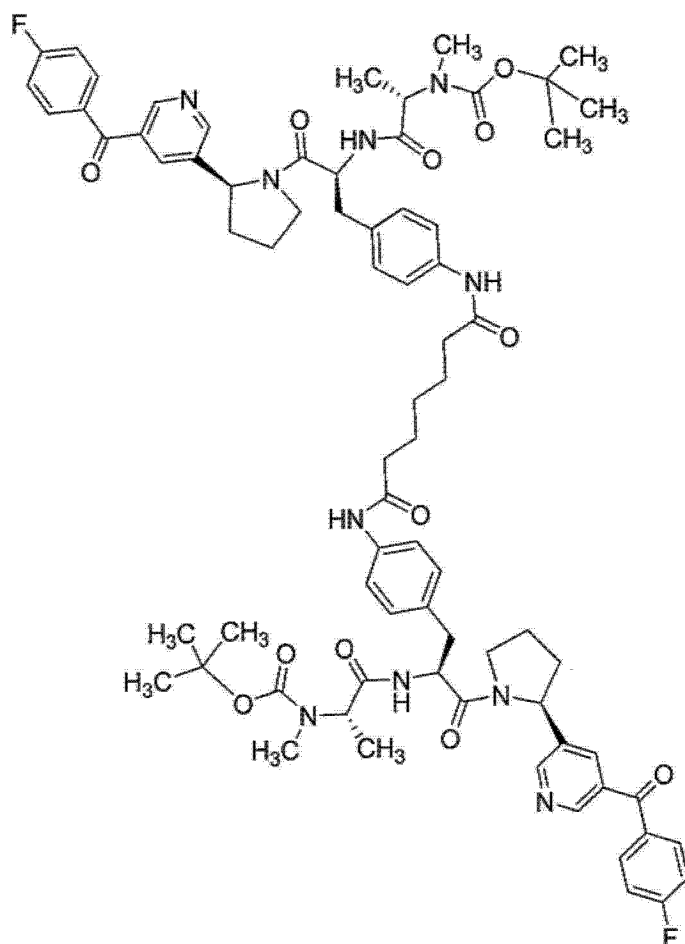
(I-2d)

[0275] 向 [4-((S)-2-[(S)-2-(叔丁氧羰基-甲基-氨基)-丙酰氨基]-3-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基}-3-氧代-丙基)-苯基]-氨基甲酸 9H-芴-9-基甲酯 (I-2c: 2.98g, 3.7mmol) 中加入 2M 二甲基胺的 THF 溶液 (20mL), 将该反应混合物搅拌 2 小时。使用半制备型反相 HPLC (300x 50mm) 进行纯化, 用 w/10-60% 乙腈 / 水在 45 分钟内洗脱, 然后冻干期望的级分。得到 [(S)-1-((S)-1-(4-氨基-苄基)-2-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基}-2-氧代-乙基氨基甲酰基)-乙基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯 (1.5g, 4 步内 65.6%)。

[0276] MS(ESI)m/e 618.5(M+H⁺) ;HPLC(Novapak 150X 3.9mm C18柱:流动相:15-90%乙腈/含有0.1% TFA的水溶液,2mL/分钟,5分钟内)t2.677分钟。

[0277] 步骤5:中间体(I-2e)的制备:

[0278]



(I-2e)

[0279] 向 [(S)-1-((S)-1-(4-氨基-苄基)-2-((S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基甲酰基)-乙基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯 (I-2d : 0.150g, 0.243mmol) 和三乙胺 (0.126g, 0.971mmol) 在 DCM (5mL) 中的溶液中加入庚二酰二氯 (0.024g, 0.121mmol) 在 DCM (1mL) 中的溶液, 将该混合物振摇 16 小时。用饱和碳酸氢盐溶液 (100ml) 洗涤该反应混合物, 真空浓缩, 得到粗中间体 (I-2e)。

[0280] HPLC (Novapak 150X3.9mm C18 柱 : 流动相 : 35-90% 乙腈 / 含有 0.1% TFA 的水溶液, 2mL/分钟, 5 分钟内) t_{R} 2.977 分钟。将粗化合物不经纯化直接用于下一步。

[0281] 最终步骤 : 庚二酸双-((4-[(S)-3-((S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基)-2-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-3-氧代-丙基]-苯基)-酰胺)-(2A) 的制备 :

[0282] 向中间体 I-2e (35mg, 0.025mmol) 在二氯甲烷 (4mL) 中的溶液中加入三氟乙酸 (2mL), 将该混合物搅拌 30 分钟。然后真空浓缩该反应混合物, 得到粗化合物 2A, 为深琥珀色残余物。通过半制备型反相 HPLC (300x 50mm) 纯化, 用 w/10-60% 乙腈 / 水在 45 分钟内洗脱, 然后冻干期望的级分, 得到化合物 2A 的三氟乙酸盐 (化合物 2A-1)。通过经过碳酸氢盐 MP 树脂柱中和该物质, 依次用甲醇 (10mL) 洗脱, 然后真空浓缩, 得到游离碱 (化合物 2A)。将该物质溶于乙酸乙酯 (10mL) 和甲醇 (0.5mL), 用饱和柠檬酸的乙酸乙酯溶液 (5.5mL) 处理。在氮气气氛中过滤出得到的沉淀, 真空干燥。得到化合物 2A 的柠檬酸盐 (化合物 2A-2 : 2.4mg, 3 步内 0.85%) :

[0283] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) : δ 8.66–8.86 (m, 3.52H), 8.49–8.65 (m, 3.03H), 7.86–8.04 (m, 5.86H), 7.38–7.58 (m, 4.83H), 7.07–7.38 (m, 8.44H), 5.10–5.25 (m, 2.44H), 5.00–5.10 (m, 2.07H), 4.45–5.09 (m, 3.05H), 3.97–4.08 (m, 1.65H), 3.45–3.91 (m, 6.99H), 2.92–3.19 (m, 4.15H), 2.74–2.92 (m, 14.96H), 2.33–2.53 (m, 8.74H), 2.06–2.22 (m, 2.00H), 1.58–2.02 (m, 7.89H), 1.40–1.58 (m, 5.16H), 1.21–1.28 (m, 1.72H). ;

[0284] MS (ESI) m/e 1159.8 ($M+H^+$) ;

[0285] HPLC (Novapak 150X 3.9mm C18 柱 : 流动相 : 10–90% 乙腈 / 含有 0.1% TFA 的水溶液, 2mL/ 分钟, 5 分钟内) t_r 2.742 分钟。

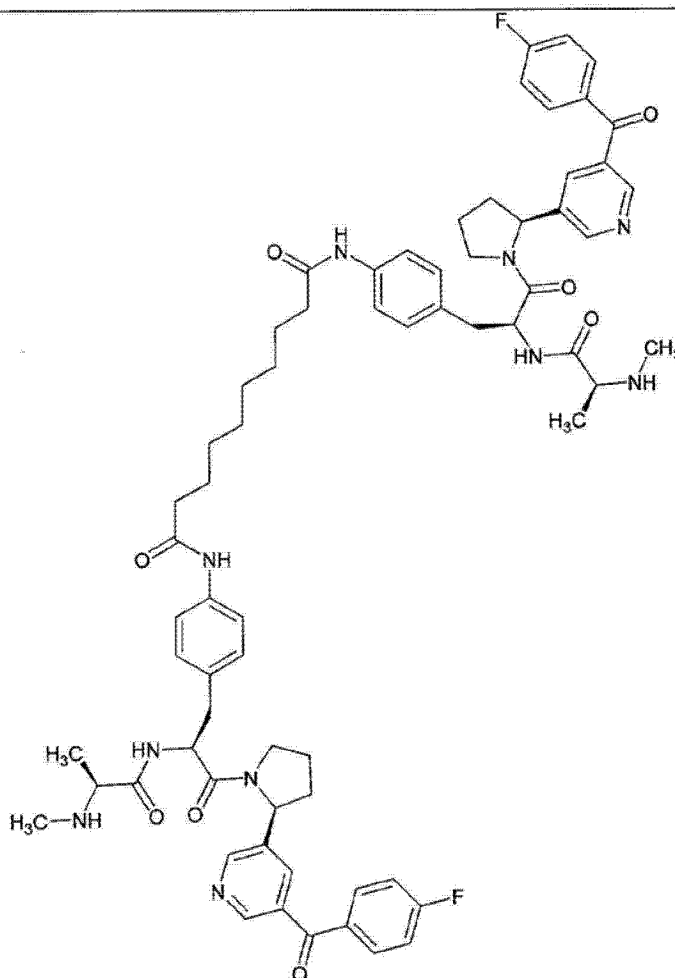
[0286] 按照与上述用于制备实施例 2A、2A-1 和 2A-2 类似的方法与适合的原料制备下表 2 中的化合物。

[0287] 表 2

[0288]

实施例编号

2B

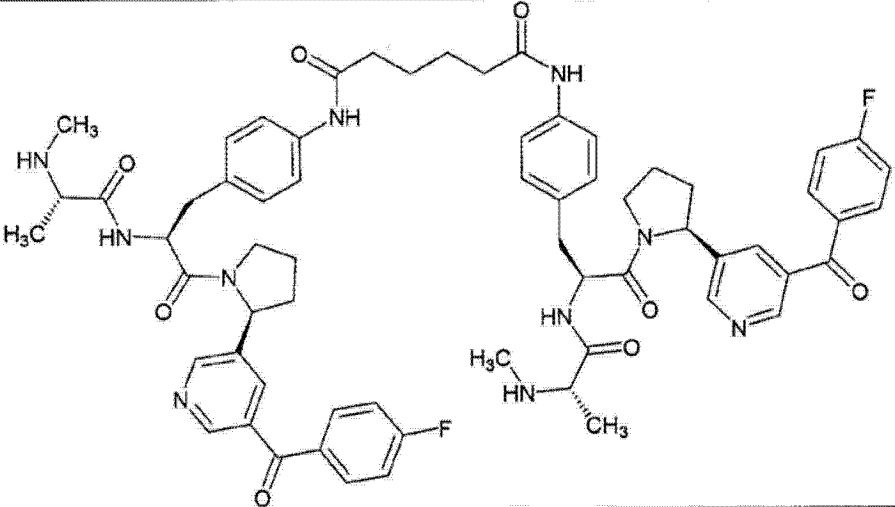


癸二酸双-({4-[(S)-3-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基}-2-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-3-氧代-丙基]-苯基}-酰胺)

生成产物的柠檬酸盐，为白色固体(18 mg, 三步内收率6.2%):

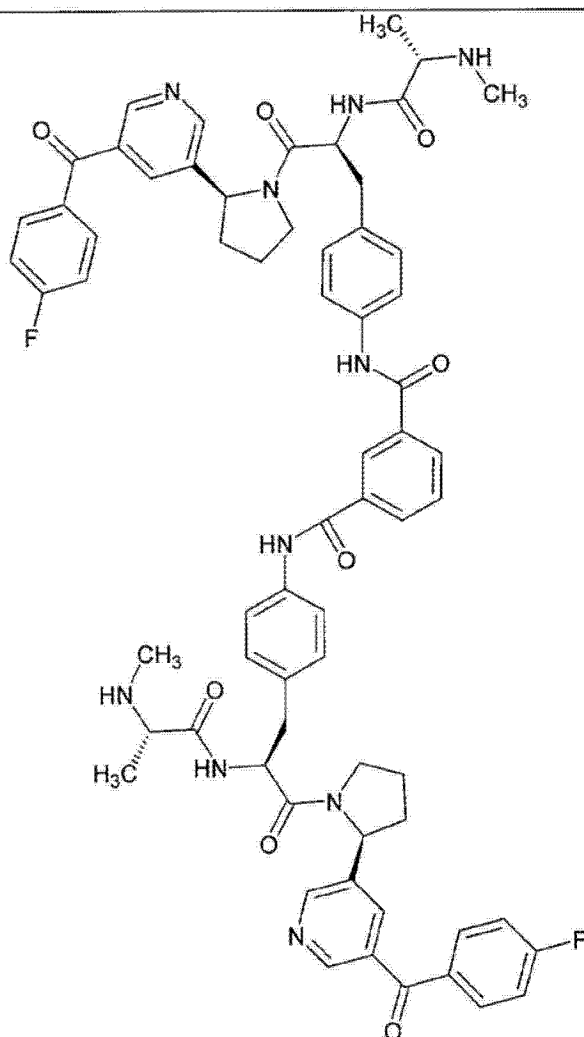
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.64 - 8.81(m, 3.49 H), 8.49 - 8.64 (m, 3.04 H), 7.84 - 8.01 (m, 6.23 H), 7.34 - 7.57 (m, 5.41 H), 7.08 - 7.35 (m, 8.87 H), 5.08 - 5.22 (m, 2.42 H), 4.97 - 5.08 (m, 2.09 H), 4.63 - 4.74 (m, 1.30 H), 4.52 - 4.63 (m, 1.36 H), 3.93 - 4.05 (m, 1.80 H), 3.54 - 3.81 (m, 5.03 H), 3.43 - 3.52 (m, 1.30 H), 3.34 - 3.36 (m, 1.30 H), 2.97 - 3.20 (m, 3.84 H), 2.86 - 2.97 (m, 1.39 H), 2.67 - 2.86 (m, 8.94 H), 2.25 - 2.52 (m, 9.24 H), 2.02 - 2.25 (m, 3.18 H), 1.75 - 1.99 (m, 3.83 H), 1.53 - 1.75 (m, 4.19 H), 1.28 - 1.53 (m, 10.12 H);

[0289]

	MS (ESI) m/e 1201.8 ($M + H^+$); HPLC (Novapak 150 X 3.9 mm C18 柱: 流动相: 10-90% 乙腈 / 含有 0.1% TFA 的水溶液, 2mL/分钟, 5 分钟内) t 2.945 分钟。
2C	 己二酸双-({4-[(S)-3-[(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基]-2-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-3-氧代-丙基]-苯基}-酰胺) MS (ESI) m/e 1146 ($M + H^+$); 保留时间 = 2.702 (10-90% 乙腈/H_2O, 0.1% TFA) 2 mL/分钟

[0290]

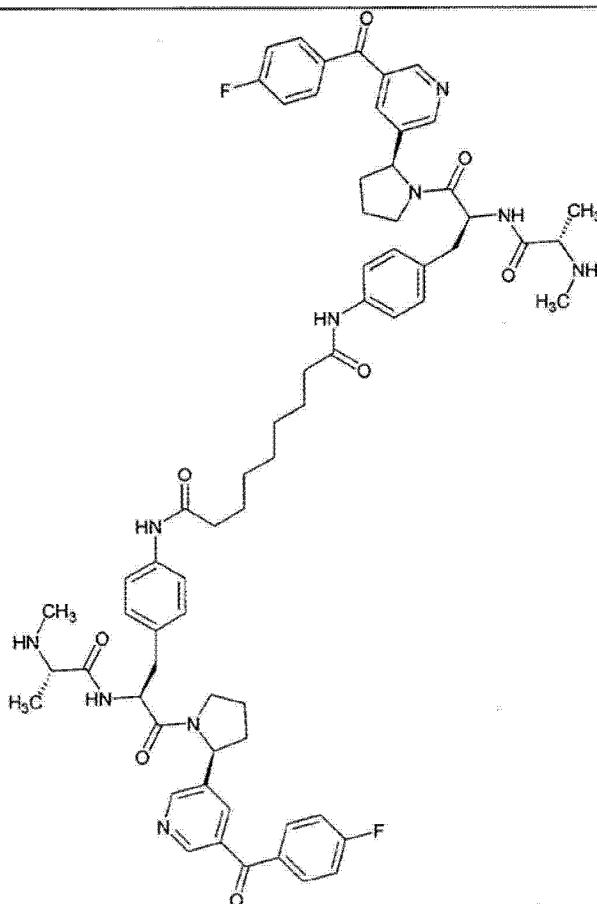
2D



N,N'-双-{4-[(S)-3-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基}-2-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-3-氧代-丙基]-苯基}-异邻苯二甲酰胺

[0291]

2E



壬二酸双-({4-[(S)-3-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基}-2-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-3-氧代-丙基]-苯基}-酰胺)

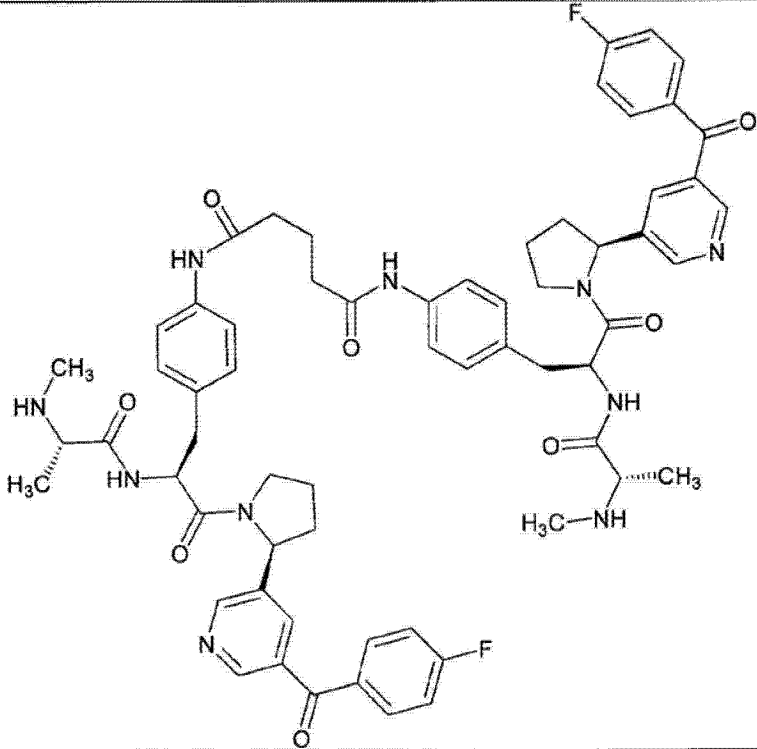
生成产物的柠檬酸盐, 为白色固体(20.5 mg, 三步内收率 7.1%):

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.66 - 8.86 (m, 3.50 H), 8.44 - 8.64 (m, 3.47 H), 7.80 - 8.07 (m, 6.63 H), 7.61 - 7.77 (m, 1.93 H), 7.38 - 7.58 (m, 4.64 H), 7.08 - 7.37 (m, 7.90 H), 5.10 - 5.37 (m, 3.60 H), 4.99 - 5.10 (m, 2.00 H), 4.54 - 4.78 (m, 2.69 H), 4.39 - 4.52 (m, 1.21 H), 3.97 - 4.08 (m, 1.49 H), 3.47 - 3.89 (m, 6.49 H), 2.91 - 3.02 (m, 4.28 H), 2.71 - 2.91 (m, 7.39 H), 2.54 - 2.66 (m, 0.86 H), 2.27 - 2.53 (m, 7.82 H), 2.05 - 2.24 (m, 2.35 H), 1.53 - 2.00 (m, 6.85 H), 1.29 - 1.53 (m, 7.53 H);

MS (ESI) m/e 1188.1 ($\text{M} + \text{H}^+$);

HPLC (Novapak 150 X 3.9 mm C18 柱: 流动相: 10-90% 乙腈 / 含有 0.1% TFA 的水溶液, 2mL/分钟, 5 分钟内) t 2.864 分钟。

[0292]

2F	
	戊二酸双-({4-[(S)-3-{(S)-2-[5-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-1-基}-2-((S)-2-甲氨基-丙酰氨基)-3-氧代-丙基]-苯基}-酰胺) MS (ESI) m/e 1132 ($M + H^+$); 保留时间 = 2.689 (10-90% 乙腈/H_2O, 0.1% TFA) 2 mL/分钟

[0293] 药理学数据

[0294] 使用细胞试验（使用 SKOV3 或 Panc3. 27 肿瘤细胞）和结合试验分析本文所述的化合物，以测定本发明化合物与 smac7mer 肽之间对 XIAP-BIR3 和 cIAP1-BIR3 沟结合占有的竞争。

[0295] 细胞试验 - 用二聚化 IAP 拮抗剂处理 SKOV3 或 Panc3. 27 肿瘤细胞

[0296] 在第 1 天时，将粘着的 SKOV3 和 Panc3. 27 细胞在 2 个 96-孔明净平底培养板中铺板。A 列中的全部孔包含 90uL 培养基。就 Panc3. 27 细胞系的 SKOV3 和 4000 细胞而言，B-G 列中的全部孔包含总体积 90uL/孔和 2000 细胞/孔。然后将培养板在 37℃、5% CO_2 温育 18 小时过夜。

[0297] 在第 2 天时，用式 M-L-M' 的处理细胞。一式三份进行处理。首先用 DMSO 顺序稀释化合物，然后加入到培养基中，在加入到细胞中时得到 0.2% DMSO 终浓度。用 10uL 顺序稀释的终浓度为 1000nM、200nM、40nM、8nM、1.6nM、0.32nM、0.06nM、0.013nM、0.0026nM 的式 M-L-M' 的化合物处理细胞，有 1 个未处理的孔。将培养板 2 用作 0 时的培养板。

[0298] 为了测定细胞存活率，将 50uL Cell Titer Glo (CTG) 溶液加入到 A 列中，仅培养基，B 列中使细胞和培养基。CTG 购自 Promega Corporation，目录号 G7573。根据制造商的

说明制备该溶液。CTG 测定从与各孔中细胞数量成正比的活细胞中释放的 ATP 量。与 CTG 板温育 10 分钟后,使用发光读出器在 700nm 波长测定培养板。对 96-孔培养板而言读取时间约为 1 秒/孔。

[0299] 在第 5 天时,将 5 个 50 μ L CTG 加入到培养板 1 的 A-G 列中,在室温温育 10 分钟,用发光读出器读取。调整原始数据以计算出 0 时培养板和背景噪声。求一式三份数值的平均值,计算控制生长百分比。使用如下逻辑试验计算生长控制百分比:如果孔读取数据点(a) 大于 0 时数据点($t = 0$),则 $100 * [(a) - (t = 0)] / [(72 \text{ 小时总生长}) - (t = 0)]$ 或 $100 * [(a) - (t = 0)] / [(t = 0)]$ 。将数据表示为线性图,其中化合物浓度在 x 轴上,生长控制百分比在 y 轴上。

[0300] 结果如下表 3 中所示。

[0301] 结合试验

[0302] 本方法包括使用基于表面等离子激元 (SPR) 的生物传感器 (Biacore™, GEHealthcare, Uppsala, Sweden),以检验本发明化合物与 smac7mer 肽之间对 XIAP-BIR3 和 cIAP1-BIR3 沟结合占有的竞争。

[0303] Biacore™ 使用表面等离子激元 (SPR) 现象以检测和测定结合相互作用。在典型的 Biacore 实验中,将相互作用分子之一固定在柔性葡聚糖基质上,而使相互作用配偶体流过衍生的表面。结合相互作用导致传感器表面上的质量增加且传感器表面附近的介质折光率相应直接改变。用共振单元 (R. U.) 记录折光率或信号的改变。连续和实时以非侵入性方式监测因复合物结合和分离产生的信号改变,用传感图线的形式报道其结果。

[0304] 溶液抑制试验方式:

[0305] Biacore™ T100 (GE Healthcare, Uppsala, Sweden) 用于进行本文报道的全部实验。在 25℃ 进行传感器表面制备物和相互作用分析。缓冲剂和 Biacore 试剂购自 GE Healthcare。在全部实验的自始至终都使用包含 10mM Hepes, pH7.4、150mM 氯化钠、1.25mM 二硫苏糖醇、2%二甲亚砜和 0.05%聚山梨醇酯 20 的试验缓冲液。

[0306] 将生物素标记的 smac7mer 肽稀释至在试验缓冲液中 10nM 并且将其俘获在用针对 40-100R. U 肽表面密度的链霉抗生物素预衍生传感器表面上 (传感器芯片 SA)。用 500 μ M PEO₂-生物素 (Thermo Scientific) 封闭肽俘获的表面。类似地用 PEO₂-生物素封闭空白流动细胞并且用作竞争性测定中的参比流动细胞。

[0307] 通过首先在仪器启动过程中用 100nM XIAP-BIR3 或 6nMcIAP1-BIR3 进行 1 μ M-0.06nM 的 6 点 7 倍化合物稀释系列内平衡至少 1 小时进行相互作用分析。然后将蛋白质化合物混合物以 60 μ L/分钟的流速注射在串联参比物和流过 smac7mer 肽表面上。在每一分析循环结束时通过 30 秒注射 10mM 甘氨酸, pH 2.5、1M 氯化钠、0.05%聚山梨醇酯 20 进行表面再生。另外,制备对照化合物样品和对照 XIAP-BIR3 或 cIAP1-BIR3 样品,在定期间隔进行试验以监测表面和测定性能。

[0308] 使用 Biacore™ T100 评价软件 v2.0 进行数据分析以验证测定质量。将结合水平报道点对对数化合物浓度值绘图并且通过非线性回归、使用 1-点竞争模型在 Graphpad prism 5 中分析。生成 EC50 值并且用作抑制剂效力的测量值。

[0309] 结果如下表 3 所示。

[0310] 表 3

[0311]

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

[0312] 根据上述细胞测定法进行体外组合研究, 除外给细胞施用固定浓度的 IAP 抑制剂且改变组合活性剂的剂量水平。当单独的活性剂无单一活性剂活性时组合活性 (累加或协同) 出现且作为组合的结果第二种活性剂的 IC50 向左移动 (即活性剂的效力增加) ≥ 5 倍。对实施例 1J 与紫杉醇的组合观察到效力增加 ≥ 5 倍; 而单独的实施例 1J 或紫杉醇都未显示显著的活性。

[0313] 在上述体外研究后模拟进行体内组合研究。用如下情况治疗小鼠组 ($n = 8$): (1) A 组: 实施例 1J (3mg/kg, 1x/周); (2) B 组: 紫杉醇 (12mg/kg, 3x/周); 或 (3) C 组: 实施例 1J (3mg/kg, 1x/周) + 紫杉醇 (12mg/kg, 3x/周) 的组合。当异种移植物肿瘤为 100mm³ 时典型地启动研究并且持续 2-3 周。当单一活性剂单独治疗未产生显著的抗肿瘤活性时 (即在

治疗动物中的肿瘤生长 $>$ 未治疗动物中观察到的 50%), 阳性组合活性出现, 而组合产生比未治疗动物 $> 80\%$ 的对肿瘤生长的控制。就 A 和 B 组而言, 肿瘤生长控制 $< 50\%$, 而对 C 组 (实施例 1J 与紫杉醇的组合) 观察到肿瘤生长控制 $> 80\%$ 。