



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101014612 B

(45) 授权公告日 2014. 11. 26

(21) 申请号 200580022615. 3

(22) 申请日 2005. 05. 09

(30) 优先权数据
60/569, 885 2004. 05. 10 US
60/610, 040 2004. 09. 14 US
60/634, 366 2004. 12. 07 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2007. 01. 04

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2005/016335 2005. 05. 09

(87) PCT国际申请的公布数据
WO2005/111008 EN 2005. 11. 24

(73) 专利权人 欧尼斯治疗公司
地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 M·S·史密斯 G·J·莱迪
R·T·博尔查德特 B·A·布宁
C·M·克鲁斯 J·H·穆塞尔
K·D·申克 P·A·拉德尔

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001
代理人 刘冬 刘玥

(51) Int. Cl.
C07K 5/087(2006. 01)
C07D 303/32(2006. 01)
C07K 5/08(2006. 01)
C07D 409/12(2006. 01)
A61K 38/06(2006. 01)

C07K 5/027(2006. 01)
C07K 5/062(2006. 01)
C07D 413/12(2006. 01)
C07K 5/078(2006. 01)
A61K 31/335(2006. 01)

(56) 对比文件
EP 0411660 , 1991. 02. 06,
ELOFSSON M ET AL. TOWARDS
SUBUNIT-SPECIFIC PROTEASOME
INHIBITORS:SYNTHESIS AND EVALUATION OF
PEPTIDE ALPHA", BETA
-EPOXYKETONES. 《CHEMISTRY AND
BIOLOGY》. 1995,
SIN N ET AL. Total synthesis of the
potent proteasome inhibitor epoxomicin: a
useful tool for understanding proteasome
biology. 《BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY
LETTERS》. 1999,
MYUNG J ET AL. Lack of proteasome
active site allostery as revealed by
subunit-specific inhibitors. 《MOLECULAR CELL
》. 2001,
KIM K B ET AL. Proteasome inhibition
by the natural products epoxomicin and
dihydroeponemycin: insights into specificity
and potency. 《BIOORGANIC & MEDICINAL
CHEMISTRY LETTERS》. 1999,
审查员 杨振宇

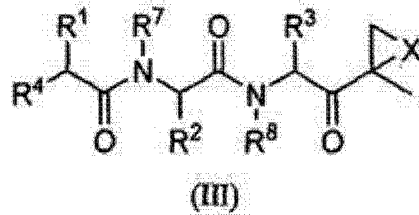
权利要求书2页 说明书53页

(54) 发明名称
用于酶抑制的化合物

(57) 摘要
含有三元杂环、基于肽的化合物能有效地选
择性抑制特异性N端亲核(Ntn)水解酶活性。所述
化合物能够不同程度地抑制具有多种活性的Ntn
的各种活性。例如,本发明化合物可以选择性抑制
20S蛋白酶体的胰凝乳蛋白酶样活性。所述基于
肽的化合物包括环氧化物或氮丙啶,并且在N端
官能化。所述基于肽的化合物除了具有其它治疗

用途以外,还具有抗炎特性和细胞增殖抑制作用。

1. 一种具有下式 (III) 结构的化合物或其药学上可接受的盐,其用于抑制蛋白酶体 CT-L:



其中

X 是 O;

R¹、R² 和 R³ 各自独立选自未取代的 C₁₋₆ 烷基、和 C₁₋₆ 芳烷基;

R⁴ 为 N(R⁵)L-Z-R⁶, L 选自 C=O 和 SO₂, Z 不存在或者为 C₁₋₆ 烷基;

R⁵ 是氢;

R⁶ 选自 Ar-Y- 和杂环基,各个 Ar 独立地为任选被 1-4 个取代基取代的芳族基或杂芳族基, Y 不存在;

R⁷ 和 R⁸ 是氢。

2. 权利要求 1 的化合物,其中 R¹ 和 R³ 是 C₁₋₆ 烷基,R² 是 C₁₋₆ 芳烷基。

3. 权利要求 2 的化合物,其中 R¹ 和 R³ 是异丁基;R² 为苯基甲基。

4. 权利要求 1 的化合物,其中 L 为 C=O, R⁶ 为 Ar-Y- 或杂环基。

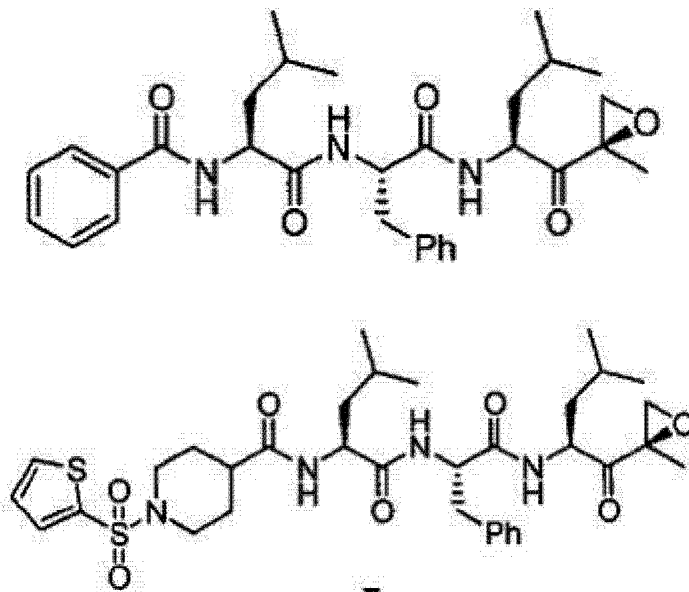
5. 权利要求 4 的化合物,其中各个 Ar 选自苯基和噻吩基,或其中杂环基选自:吗啉代和哌啶基。

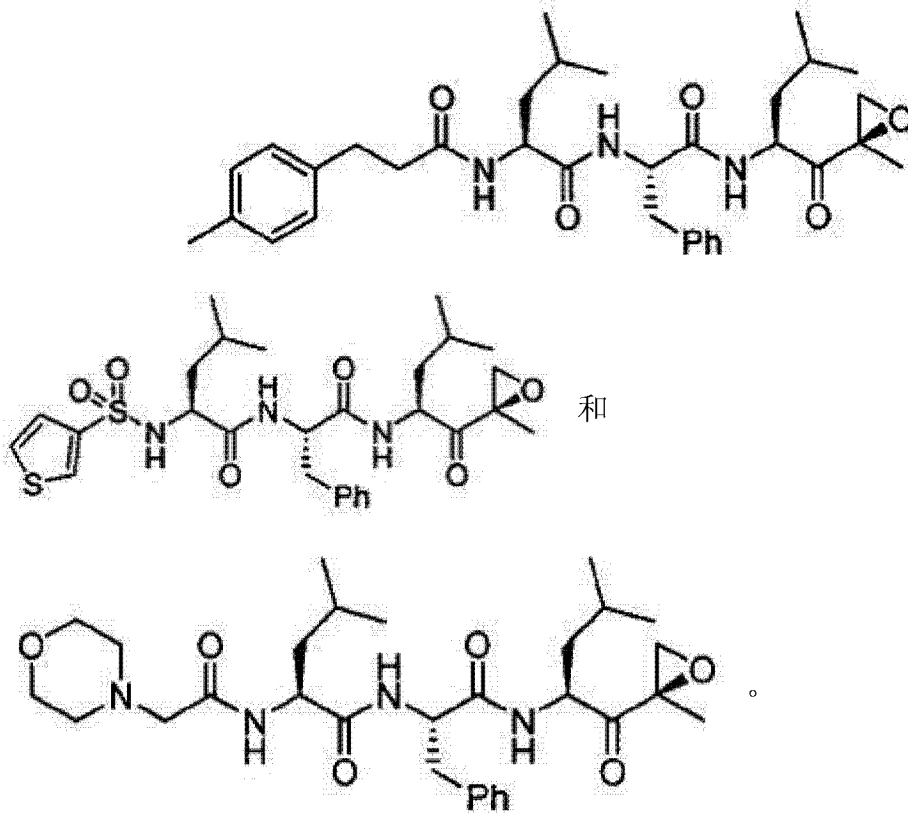
6. 权利要求 4 的化合物,其中 Ar 被 Ar-Q- 取代,其中 Q 是 C₁₋₆ 烷基。

7. 权利要求 4 的化合物,其中 R⁶ 选自吗啉代和哌啶基。

8. 权利要求 4 的化合物,其中 R⁶ 为 Ar-Y, Ar 选自苯基和噻吩基。

9. 权利要求 1 的化合物,其中所述化合物选自下述化合物或其药学上可接受的盐:





10. 一种药物组合物,该组合物包含权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体,其用于抑制蛋白酶体 CT-L。

用于酶抑制的化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及用于酶抑制的化合物和方法。本发明特别涉及基于酶抑制作用的治疗方法。

[0002] 发明背景

[0003] 在真核生物中,蛋白质的降解主要是通过泛蛋白途径介导的,其中需要破坏的靶蛋白与 76 个氨基酸多肽泛蛋白相连接。一旦与靶蛋白连接,泛蛋白化蛋白质就充当 26S 蛋白酶体的底物,26S 蛋白酶体是一种多催化功能蛋白酶,通过其三种主要的蛋白水解活性将蛋白质切割成为短肽。尽管蛋白酶体介导的降解在胞内蛋白质更新中具有基本功能,但是它在 I 类主要组织相容性复合体 (MHC) 呈递、细胞凋亡、细胞分裂和 NF- κ B 激活等许多过程中都具有关键性作用。

[0004] 20S 蛋白酶体是一种 700kDa 圆柱形多催化功能蛋白酶复合体,由 28 个亚基组成,这 28 个亚基构成 4 个环,在细胞生长调节、I 类主要组织相容性复合体呈递、细胞凋亡、抗原加工、NF- κ B 激活和促炎信号转导中具有重要的作用。在酵母和其它真核生物中,7 个不同的 α 亚基构成外环,7 个不同的 β 亚基构成内环。 α 亚基用作 19S (PA700) 和 11S (PA28) 调节复合体的结合位点,还用作 2 个 β 亚基环构成的内部蛋白水解腔的物理屏障。因此,一般认为蛋白酶体在体内以 26S 颗粒 (“26S 蛋白酶体”) 存在。体内实验已经证明,抑制 20S 形式的蛋白酶体,很容易与抑制 26S 蛋白酶体联系起来。在颗粒形成期间,切割 β 亚基氨基端前序列后,用作催化亲核基团的氨基端苏氨酸残基被暴露出来。因此,蛋白酶体中负责催化活性的亚基具有氨基端亲核残基,这些亚基属于 N 端亲核 (Ntn) 水解酶家族 (例如,亲核 N 端残基为 Cys、Ser、Thr 和其它亲核部分)。该家族包括例如青霉素 G 酰基转移酶 (PGA)、青霉素 V 酰基转移酶 (PVA)、谷氨酰胺 PRPP 酰胺转移酶 (GAT) 和细菌糖基天冬酰胺酶。高等脊椎动物除了具有普遍表达的 β 亚基以外,还具有三种 γ -干扰素-诱导性 β 亚基 (LMP7、LMP2 和 MECL1),它们分别替代其正常对应物 X、Y 和 Z,由此改变蛋白酶体的催化活性。通过利用不同的肽底物,已定义了真核生物 20S 蛋白酶体的三种主要蛋白水解活性:胰凝乳蛋白酶样活性 (CT-L),它在大的疏水残基后切割;胰蛋白酶样活性 (T-L),它在碱性残基后切割;肽基谷氨酰胺水解活性 (PGPH),它在酸性残基后切割。蛋白酶体还有另外两个次要的特征性活性:BrAAP 活性,它在支链氨基酸后切割;SNAAP 活性,它在小的中性氨基酸后切割。蛋白酶体的主要蛋白水解活性似乎是受益于不同的催化位点,因为抑制剂、 β 亚基中的点突变以及 γ 干扰素诱导性 β 亚基互换使这些活性发生不同程度的变化。

[0005] 虽然有多种用于抑制蛋白酶体活性的小分子实例,但是这些化合物通常缺乏开发利用细胞水平和分子水平上的蛋白酶体作用所必需的特异性、稳定性或功效。因此,需要合成位点特异性增加、稳定性和溶解性改善以及功效提高的小分子抑制剂,以研究细胞水平和分子水平上的蛋白酶体作用。

[0006] 发明概述

[0007] 本发明涉及通常称为肽 α' , β' -环氧化物和肽 α' , β' -氮丙啶的分子。我们认为母体分子可有效地、不可逆地、选择性地与 N 端亲核 (Ntn) 水解酶结合,并且可以特异

性地抑制具有多催化活性的酶的某些特殊活性。

[0008] 曾经认为,蛋白酶体仅仅负责破坏变性蛋白和错折叠蛋白,但是现在认为蛋白酶体是组成型蛋白水解机器,通过信号依赖性方式的降解作用来调节各种胞内蛋白水平。因此,非常有益的是,鉴定出能够特异性干扰蛋白酶体活性和其它 Ntn 水解酶活性的试剂,从而用作探针以研究这些酶在生物过程中的作用。本文描述、合成并研究了靶向 Ntn 水解酶的化合物。本文公开了能够有效地、选择性地、不可逆地抑制特定蛋白酶体活性的肽环氧化物和肽氮丙啶,并且要求保护这些化合物。

[0009] 与其它几种基于肽的抑制剂不同,本文描述的肽环氧化物和肽氮丙啶在高达 50 μ M 的浓度下不会明显抑制非蛋白酶体的蛋白酶,例如胰蛋白酶、胰凝乳蛋白酶、组织蛋白酶 B、木瓜蛋白酶和钙蛋白酶。在更高浓度时,可能会观察到抑制作用,但是如果所述抑制剂仅仅与底物竞争,将是竞争性的且可逆的抑制。新的肽环氧化物和肽氮丙啶还可抑制 NF- κ B 激活以及稳定细胞培养物中的 p53 水平。此外,这些化合物具有抗炎活性。因而,这些化合物可以是独特的多功能分子探针,用于研究 Ntn 酶在正常生物过程及病理过程中的功能。

[0010] 一方面,本发明提供含有三元杂环的抑制剂。这些抑制剂在约 50 μ M 以下的浓度时,可以抑制 N 端亲核水解酶(例如 20S 蛋白酶体或 26S 蛋白酶体)的催化活性。关于 20S 蛋白酶体,特定的水解酶抑制剂在约 5 μ M 以下的浓度时,抑制 20S 蛋白酶体的胰凝乳蛋白酶样活性,而不会抑制 20S 蛋白酶体的胰蛋白酶样活性或 PGPH 活性。所述水解酶抑制剂可以是例如肽 α' , β' -环氧酮或 α' , β' -氮丙啶酮,所述肽可以是四肽。所述肽可以包含支链或直链的侧链,例如氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 烷氧基烷基、芳基、 C_{1-6} 芳烷基、 C_{1-6} 烷基酰胺、 C_{1-6} 烷基胺、 C_{1-6} 羧酸、 C_{1-6} 羧基酯、 C_{1-6} 烷基硫醇或 C_{1-6} 烷基硫醚,例如异丁基、1-萘基、苯基甲基和 2-苯基乙基。 α' , β' -环氧酮或 α' , β' -氮丙啶酮的 α' -碳可以为手性碳原子,例如 (R) 或 β 构型的碳,正如本文定义的手性碳原子。

[0011] 另一方面,本发明提供药物组合物,其中包含药学上可接受的载体和药用有效量的水解酶抑制剂,它改善神经变性性疾病(例如阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease))、肌肉萎缩病、癌症、慢性传染病、发热、肌肉废用、去神经、神经损伤、禁食和免疫相关性疾病等的效应。

[0012] 另一方面,本发明提供抗炎组合物。

[0013] 另一方面,本发明提供以下的方法:抑制或减轻患者的 HIV 感染;影响患者的病毒基因表达水平;改变生物体的蛋白酶体产生的各种抗原肽;测定生物体的细胞、发育或生理过程或输出量是否由特定 Ntn 水解酶的蛋白水解活性调节;治疗患者的阿尔茨海默病;降低细胞的肌肉蛋白降解速率;降低细胞的胞内蛋白降解速率;降低细胞的 p53 蛋白降解速率;抑制患者的 p53 相关性癌生长;抑制细胞的抗原呈递;抑制患者的免疫系统;抑制生物体的 I κ B- α 降解;减少细胞、肌肉、器官或患者的 NF- κ B 含量;影响细胞周期蛋白依赖性真核细胞周期;治疗患者的增殖性疾病;影响细胞的癌基因蛋白的蛋白酶体依赖性调节;治疗患者的癌生长;治疗患者的 p53 相关性细胞凋亡;筛选细胞的 N 端亲核水解酶加工的蛋白。所有上述方法都包括对患者、细胞、组织、器官或生物体给予或使其接触有效量的含有本文公开的水解酶抑制剂的组合物。

[0014] 根据下面的发明详述和所附的权利要求书,本发明的其它特征和优点将会是显而易

易见的。

[0015] 发明详述

[0016] 本发明涉及可用作酶抑制剂的化合物。这些化合物通常可用于抑制在N端具有亲核基团的酶。例如,含有在侧链具有亲核基团的N端氨基酸(例如苏氨酸、丝氨酸或半胱氨酸)的酶或酶亚基的活性,可以被本文描述的酶抑制剂成功地抑制。在N端具有非氨基酸亲核基团(例如保护基或糖基)的酶或酶亚基的活性,也可以被本文描述的酶抑制剂成功地抑制。

[0017] 虽然不希望受任何具体理论的束缚,但是认为Ntn的N端亲核基团与本发明酶抑制剂的环氧官能团形成共价加合物。例如,在20S蛋白酶体的 $\beta 5/Pre2$ 亚基中,一般认为,N端苏氨酸在与下文描述的肽环氧化物或肽氮丙啶反应后,不可逆地形成吗啉代或哌嗪基加合物。以上加合物形成过程将涉及环氧化物或氮丙啶的开环裂解。

[0018] 在含有连接至 α' 碳的基团的实施方案中, α' -碳(构成环氧环或氮丙啶环部分的碳)的立体化学构型可以是(R)或(S)。本发明在某种程度上基于本文公开的结构-功能信息,这些信息表明了下述的优选立体化学关系。注意,优选的化合物可能含有多个立体中心,这些立体中心具有所指出的上-下关系(或者 β - α 关系,其中图示的 β 在纸平面之上)或(R)-(S)关系(即不需要化合物中所有立体中心都符合指出的优选状态)。在某些优选实施方案中, α' 碳的立体化学结构是(R),即X原子为 β 或在分子平面之上。

[0019] 关于立体化学结构,遵循测定绝对立体化学结构的Cahn-Ingold-Prelog规则。例如,Organic Chemistry(Fox和Whitesell;Jones andBartlett Publishers, Boston, MA(1994);第5-6节,第177-178页,该节内容通过引用结合到本文中)介绍了这些规则。肽类可以具有重复的主链结构,侧链从主链单元延伸出来。通常,每个主链单元都有与其连接的侧链,虽然在某些情况下,侧链是氢原子。在其它实施方案中,并不是所有主链单元都连接侧链。可用于肽环氧化物或肽氮丙啶的肽具有两个以上的主链单元。在某些可用于抑制蛋白酶体的胰凝乳蛋白酶样(CT-L)活性的实施方案中,存在2-8个主链单元,而在某些可用于CT-L抑制的优选实施方案中,存在2-6个主链单元。

[0020] 从主链单元伸出的侧链可包括天然脂族或芳族氨基酸侧链,例如氢(甘氨酸)、甲基(丙氨酸)、异丙基(缬氨酸)、仲丁基(异亮氨酸)、异丁基(亮氨酸)、苯基甲基(苯丙氨酸)以及构成氨基酸脯氨酸的侧链。侧链还可以是其它支链或直链的脂族或芳族基团,例如乙基、正丙基、正丁基、叔丁基和芳基取代的衍生基团,例如1-苯基乙基、2-苯基乙基、(1-萘基)甲基、(2-萘基)甲基、1-(1-萘基)乙基、1-(2-萘基)乙基、2-(1-萘基)乙基、2-(2-萘基)乙基和类似组合基团。所述芳基可以被以下基团进一步取代:支链或直链 C_{1-6} 烷基、取代的烷基、乙酰基等,或者其它芳基或取代的芳基(例如苯甲酰基等)。杂芳基也可用作侧链取代基。杂芳基包括含氮、氧和硫的芳基,例如噻吩基、苯并噻吩基、萘并噻吩基、噻蒎基、呋喃基、吡喃基、异苯并呋喃基、苯并吡喃基、吡咯基、咪唑基、吡啶基、吡嗪基、吲哚基、嘌呤基、喹啉基等。

[0021] 在某些实施方案中,极性或带电残基可以被引入肽环氧化物或肽氮丙啶。举例来讲,可以引入天然存在的氨基酸,例如含羟基氨基酸(Thr、Tyr、Ser)或含硫氨基酸(Met、Cys),以及非必需氨基酸,例如氨基乙磺酸、肉碱、瓜氨酸、胱氨酸、鸟氨酸和正亮氨酸等。也可以包含非天然存在的含带电或极性部分的侧链取代基,例如含一个或多个羟基、短链烷

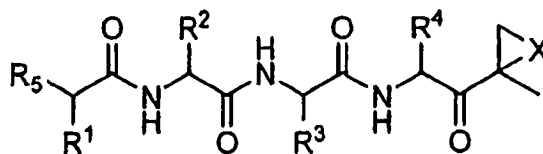
氧基、硫基、硫代、羧基、酯基、二氧磷基、酰胺基或氨基的 C_{1-6} 烷基或 C_{6-12} 芳基, 或者被一个或多个卤素原子取代的上述取代基。在某些优选实施方案中, 在肽部分的侧链上存在至少一个芳基。

[0022] 在部分实施方案中, 主链单元为酰胺单元 $[-NH-CHR-C(=O)-]$, 其中 R 为侧链。这样的表示方法没有排除天然存在的氨基酸脯氨酸或其它非天然存在的环状仲氨基酸, 本领域技术人员能够理解这一点。

[0023] 在其它实施方案中, 主链单元为 N-烷基化酰胺单元 (例如 N-甲基等)、烯烃类似物 (其中一个或多个酰胺键被烯键置换)、四唑类似物 (其中四唑环使主链呈顺式构型)、或者这些主链键的组合。在另外一些实施方案中, 氨基酸 α -碳被 α -烷基取代修饰, 例如氨基异丁酸。在另外一些实施方案中, 侧链被局部修饰, 例如通过 Δ^E 或 Δ^Z 脱氢修饰, 其中双键位于侧链的 α 和 β 原子之间, 或者例如通过 Δ^E 或 Δ^Z 环丙基修饰, 其中环丙基位于侧链的 α 和 β 原子之间。在另外一些利用氨基酸基团的实施方案中, 可以使用 D-氨基酸。其它实施方案可以包括侧链与主链环化、形成二硫键、形成内酰胺、形成偶氮键以及下述文献阐述的其它修饰: Hruby 和 Boteju: "Peptides and Mimics, Design of Conformationally Constrained", Robert A. Meyers 主编: "Molecular Biology and Biotechnology: A Comprehensive Desk Reference", VCH Publishers (1995), 第 658-664 页, 通过引用结合到本文中。

[0024] 本发明一方面涉及具有结构式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐:

[0025]



(I)

[0026] 其中

[0027] 各个 A 独立选自 $C=O$ 、 $C=S$ 和 SO_2 , 优选 $C=O$;

[0028] 各个 B 独立选自 $C=O$ 、 $C=S$ 和 SO_2 , 优选 $C=O$;

[0029] D 不存在或者为 C_{1-8} 烷基;

[0030] G 选自 O 、 NH 和 $N-C_{1-6}$ 烷基;

[0031] K 不存在或者选自 $C=O$ 、 $C=S$ 和 SO_2 , 优选 K 不存在或者为 $C=O$;

[0032] L 不存在或者选自 $C=O$ 、 $C=S$ 和 SO_2 , 优选 L 不存在或者为 $C=O$;

[0033] M 不存在或者为 C_{1-8} 烷基;

[0034] Q 不存在或者选自 O 、 NH 和 $N-C_{1-6}$ 烷基, 优选 Q 不存在或者为 O 或 NH , 最优选 Q 不存在;

[0035] X 选自 O 、 S 、 NH 和 $N-C_{1-6}$ 烷基, 优选为 O ;

[0036] 各个 V 不存在或者独立选自 O 、 S 、 NH 和 $N-C_{1-6}$ 烷基, 优选 V 不存在或者为 O ;

[0037] W 不存在或者独立选自 O 、 S 、 NH 和 $N-C_{1-6}$ 烷基, 优选为 O ;

[0038] Y 不存在或者选自 O 、 NH 、 $N-C_{1-6}$ 烷基、 S 、 SO 、 SO_2 、 $CHOR^{10}$ 和 $CHCO_2R^{10}$;

[0039] 各个 Z 独立选自 O 、 S 、 NH 和 $N-C_{1-6}$ 烷基, 优选为 O ;

[0040] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 烷氧基烷基、芳基、 C_{1-6} 芳烷基和 $R^{14}DVKOC_{1-3}$ 烷基-, 其中至少 R^1 和 R^3 之一为 $R^{14}DVKOC_{1-3}$ 烷基-;

[0041] R^5 为 $N(R^6)LQR^7$;

[0042] R^6 选自氢、OH 和 C_{1-6} 烷基, 优选为 C_{1-6} 烷基;

[0043] R^7 是氨基酸的另一条链、氢、保护基、芳基或杂芳基, 任何所述基团任选被卤素、羰基、硝基、羟基、芳基、 C_{1-5} 烷基取代; 或者 R^7 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、 C_{1-6} 芳烷基、 C_{1-6} 杂芳烷基、 R^8ZA-C_{1-8} 烷基-、 $R^{11}Z-C_{1-8}$ 烷基-、 $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ 烷基-ZAZ- C_{1-8} 烷基-、 $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ 烷基-Z- C_{1-8} 烷基-、 R^8ZA-C_{1-8} 烷基-ZAZ- C_{1-8} 烷基-、杂环基 MZAZ- C_{1-8} 烷基-、 $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ 烷基-、 $(R^{10})_2N-C_{1-8}$ 烷基-、 $(R^{10})_3N^+-C_{1-8}$ 烷基-、杂环基 M-、碳环基 M-、 $R^{11}SO_2C_{1-8}$ 烷基- 和 $R^{11}SO_2NH$; 或者

[0044] R^6 和 R^7 一起为 C_{1-6} 烷基-Y- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基-ZA- C_{1-6} 烷基、A- C_{1-6} 烷基-ZA- C_{1-6} 烷基、A- C_{1-6} 烷基-A 或者 C_{1-6} 烷基-A, 优选 C_{1-2} 烷基-Y- C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷基-ZA- C_{1-2} 烷基、A- C_{1-2} 烷基-ZA- C_{1-2} 烷基、A- C_{1-3} 烷基-A 或者 C_{1-4} 烷基-A, 从而形成环; 优选 R^6 为氢, R^7 为 C_{1-6} 烷基;

[0045] R^8 和 R^9 独立选自氢、金属阳离子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、芳基、杂芳基、 C_{1-6} 芳烷基和 C_{1-6} 杂芳烷基, 优选独立选自氢、金属阳离子和 C_{1-6} 烷基, 或者 R^8 和 R^9 一起为 C_{1-6} 烷基, 从而形成环;

[0046] 各个 R^{10} 独立选自氢和 C_{1-6} 烷基, 优选为 C_{1-6} 烷基;

[0047] 各个 R^{11} 独立选自氢、 OR^{10} 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 C_{1-6} 芳烷基和 C_{1-6} 杂芳烷基;

[0048] R^{14} 选自氢、 $(R^{15}O)(R^{16}O)P(=O)W-$ 、 $R^{15}GB-$ 、杂环基-、 $(R^{17})_2N-$ 、 $(R^{17})_3N^+-$ 、 $R^{17}SO_2GBG-$ 和 $R^{15}GBC_{1-8}$ 烷基-, 其中 C_{1-8} 烷基部分任选被 OH、 C_{1-8} 烷基 W (任选被卤素取代, 卤素优选氟)、芳基、杂芳基、碳环基、杂环基和 C_{1-6} 芳烷基取代, 优选至少一个 R^{14} 不为氢;

[0049] R^{15} 和 R^{16} 独立选自氢、金属阳离子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、芳基、杂芳基、 C_{1-6} 芳烷基和 C_{1-6} 杂芳烷基, 优选独立选自氢、金属阳离子和 C_{1-6} 烷基, 或者 R^{15} 和 R^{16} 一起为 C_{1-6} 烷基, 从而形成环;

[0050] 各个 R^{17} 独立选自氢、 OR^{10} 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 C_{1-6} 芳烷基和 C_{1-6} 杂芳烷基;

[0051] 前提条件是当 R^6 为 H, L 为 $C=O$ 且 Q 不存在时, R^7 不为氢、 C_{1-6} 烷基或者取代或未取代的芳基或杂芳基; 并且

[0052] 选取 D、G、V、K 和 W 的条件是没有 O-O、N-O、S-N 或 S-O 键。

[0053] 肽合成领域已知的合适 N 端保护基包括叔丁氧基羰基 (Boc)、苯甲酰基 (Bz)、芴-9-基甲氧基羰基 (Fmoc)、三苯基甲基 (三苯甲基) 和三氯乙氧基羰基 (Troc) 等。对于各种 N- 保护基 (例如苄氧基羰基或叔丁氧基羰基 (Boc)、各种偶合剂 (例如二环己基碳二亚胺 (DCC)、1,3- 二异丙基碳二亚胺 (DIC)、1-(3- 二甲基氨基丙基)-3- 乙基碳二亚胺 (EDC)、N- 羟基氮杂苯并三唑 (HATU)、羰基二咪唑或 1- 羟基苯并三唑-1- 水合物 (HOBT))、各种裂解条件 (例如三氟乙酸 (TFA)、HCl/ 二噁烷、在有机溶剂 (例如甲醇或乙酸乙酯) 中 Pd-C 上氢化、三 (三氟乙酸) 硼和溴化氰) 以及溶液中的反应 (分离并纯化中间体) 的应用, 是肽合成领域公知的, 同样适用于制备本发明化合物。

[0054] 在某些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 烷氧基烷基、芳基、 C_{1-6} 芳烷基和 $R^{14}DVKOC_{1-3}$ 烷基-, 其中至少 R^1 和 R^3 之一为 $R^{14}DVKOC_{1-3}$ 烷基-。在优选实施方案中, R^1 和 R^3 之一为 C_{1-6} 烷基, 另一个则为 $R^{14}DVKOC_{1-3}$ 烷基-, 并且 R^2 和 R^4 独立地为 C_{1-6} 烷基。在最优选的实施方案中, R^1 和 R^3 之一为 2- 苯基乙基或苯基甲基, 另一个则为 $R^{14}DVKOCH_2-$ 或 $R^{14}DVKO(CH_3)CH-$, 并且 R^2 和 R^4 均为异丁基。

[0055] 在某些实施方案中, 各个 R^{11} 独立选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 C_{1-6} 芳烷基和 C_{1-6} 杂芳烷基。

[0056] 在某些实施方案中, 各个 R^{17} 独立选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 C_{1-6} 芳烷基和 C_{1-6} 杂芳烷基。

[0057] 在某些实施方案中, L 和 Q 不存在, R^7 选自氢、氨基酸的另一条链、 C_{1-6} 酰基、保护基、芳基、杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、 C_{1-6} 芳烷基和 C_{1-6} 杂芳烷基。在部分这样的实施方案中, R^6 为 C_{1-6} 烷基, R^7 选自丁基、烯丙基、炔丙基、苯基甲基、2- 吡啶基、3- 吡啶基和 4- 吡啶基。

[0058] 在其它实施方案中, L 为 SO_2 , Q 不存在, R^7 选自 C_{1-6} 烷基和芳基。在部分这样的实施方案中, R^7 选自甲基和苯基。

[0059] 在某些实施方案中, L 为 $C=O$, R^7 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、芳基、 C_{1-6} 芳烷基、杂芳基、 C_{1-6} 杂芳烷基、 R^8ZA-C_{1-8} 烷基-、 $R^{11}Z-C_{1-8}$ 烷基-、 $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ 烷基-、 $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ 烷基-ZAZ- C_{1-8} 烷基-、 $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ 烷基-Z- C_{1-8} 烷基-、 R^8ZA-C_{1-8} 烷基-ZAZ- C_{1-8} 烷基-、杂环基 MZAZ- C_{1-8} 烷基-、 $(R^{10})_2N-C_{1-8}$ 烷基-、 $(R^{10})_3N^+-C_{1-8}$ 烷基-、杂环基 M-、碳环基 M-、 $R^{11}SO_2C_{1-8}$ 烷基- 和 $R^{11}SO_2NH-$ 。在某些实施方案中, L 为 $C=O$, Q 不存在, R^7 为 H。

[0060] 在某些实施方案中, R^6 为 C_{1-6} 烷基, R^7 为 C_{1-6} 烷基, Q 不存在, L 为 $C=O$ 。在部分这样的实施方案中, R^7 为乙基、异丙基、2, 2, 2- 三氟乙基或 2-(甲基磺酰基) 乙基。

[0061] 在其它实施方案中, L 为 $C=O$, Q 不存在, R^7 为 C_{1-6} 芳烷基。在部分这样的实施方案中, R^7 选自 2- 苯基乙基、苯基甲基、(4- 甲氧基苯基) 甲基、(4- 氯苯基) 甲基和 (4- 氟苯基) 甲基。

[0062] 在其它实施方案中, L 为 $C=O$, Q 不存在, R^6 为 C_{1-6} 烷基, R^7 为芳基。在部分这样的实施方案中, R^7 为取代或未取代的苯基。

[0063] 在某些实施方案中, L 为 $C=O$, Q 不存在或者为 0, R^7 为 $-(CH_2)_n$ 碳环基。在部分这样的实施方案中, R^7 为环丙基或环己基。

[0064] 在某些实施方案中, L 和 A 为 $C=O$, Q 不存在, Z 为 0, R^7 选自 R^8ZA-C_{1-8} 烷基-、 $R^{11}Z-C_{1-8}$ 烷基- R^8ZA-C_{1-8} 烷基-ZAZ- C_{1-8} 烷基-、 $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ 烷基-ZAZ- C_{1-8} 烷基-、 $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ 烷基-Z- C_{1-8} 烷基- 和杂环基 MZAZ- C_{1-8} 烷基-。在部分这样的实施方案中, R^7 为杂环基 MZAZ- C_{1-8} 烷基-, 其中杂环基是取代或未取代的氧代二氧杂环戊烯基或 $N(R^{12})(R^{13})$, 其中 R^{12} 和 R^{13} 一起为 C_{1-6} 烷基-Y- C_{1-6} 烷基, 优选为 C_{1-3} 烷基-Y- C_{1-3} 烷基, 从而形成环。

[0065] 在某些优选实施方案中, L 为 $C=O$, Q 不存在, R^7 选自 $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ 烷基-、 $(R^{10})_2NC_{1-8}$ 烷基-、 $(R^{10})_3N^+(CH_2)_n-$ 和杂环基 -M-。在部分这样的实施方案中, R^7 为 $-C_{1-8}$ 烷基 $N(R^{10})_2$ 或 $-C_{1-8}$ 烷基 $N^+(R^{10})_3$, 其中 R^{10} 为 C_{1-6} 烷基。在另外一些这样的实施方案中, R^7

为杂环基 M-, 其中杂环基选自吗啉代、哌啶子基、哌嗪基和吡咯烷基。

[0066] 在某些实施方案中, L 为 C=O, R⁶ 为 C₁₋₆ 烷基, Q 选自 O 和 NH, R⁷ 选自 C₁₋₆ 烷基、环烷基 -M、C₁₋₆ 芳烷基和 C₁₋₆ 杂芳烷基。在其它实施方案中, L 为 C=O, R⁶ 为 C₁₋₆ 烷基, Q 选自 O 和 NH, R⁷ 为 C₁₋₆ 烷基, 其中 C₁₋₆ 烷基选自甲基、乙基和异丙基。在另外一些实施方案中, L 为 C=O, R⁶ 为 C₁₋₆ 烷基, Q 选自 O 和 NH, R⁷ 为 C₁₋₆ 芳烷基, 其中芳烷基为苯基甲基。在其它实施方案中, L 为 C=O, R⁶ 为 C₁₋₆ 烷基, Q 选自 O 和 NH, R⁷ 为 C₁₋₆ 杂芳烷基, 其中杂芳烷基为 (4-吡啶基) 甲基。

[0067] 在某些实施方案中, L 不存在或者为 C=O, R⁶ 和 R⁷ 一起为 C₁₋₆ 烷基 -Y-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基 -ZA-C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷基 -A, 从而形成环。在某些优选实施方案中, L 为 C=O, Q 和 Y 不存在, R⁶ 和 R⁷ 一起为 C₁₋₃ 烷基 -Y-C₁₋₃ 烷基。在另一优选实施方案中, L 和 Q 不存在, R⁶ 和 R⁷ 一起为 C₁₋₃ 烷基 -Y-C₁₋₃ 烷基。在另一优选实施方案中, L 为 C=O, Q 不存在, Y 选自 NH 和 N-C₁₋₆ 烷基, R⁶ 和 R⁷ 一起为 C₁₋₃ 烷基 -Y-C₁₋₃ 烷基。在另一优选实施方案中, L 为 C=O, Y 不存在, R⁶ 和 R⁷ 一起为 C₁₋₃ 烷基 -Y-C₁₋₃ 烷基。在另一优选实施方案中, L 和 A 为 C=O, R⁶ 和 R⁷ 一起为 C₁₋₂ 烷基 -ZA-C₁₋₂ 烷基。在另一优选实施方案中, L 和 A 为 C=O, R⁶ 和 R⁷ 一起为 C₂₋₃ 烷基 -A。

[0068] 在某些实施方案中, R¹⁴ 为 (R¹⁵O) (R¹⁶O)P(=O)W-。在部分这样的实施方案中, D、V、K 和 W 不存在。在另外一些这样的实施方案中, V 和 K 不存在, D 为 C₁₋₈ 烷基, W 为 O。在另外一些这样的实施方案中, D 为 C₁₋₈ 烷基, K 为 C=O, V 和 W 为 O。

[0069] 在某些实施方案中, R¹⁴ 为 R¹⁵GB-。在优选实施方案中, B 为 C=O, G 为 O, D 为 C₁₋₈ 烷基, V 为 O, K 为 C=O。

[0070] 在某些实施方案中, R¹⁴ 为杂环基 -。在优选的上述实施方案中, D 为 C₁₋₈ 烷基。在部分这样的实施方案中, V 为 O, K 为 C=O, 杂环基为氧代二氧杂环戊烯基。在其它这样的实施方案中, V 不存在, K 不存在或者为 C=O, 杂环基为 N(R¹⁸) (R¹⁹), 其中 R¹⁸ 和 R¹⁹ 一起为 J-T-J、J-WB-J 或 B-J-T-J, T 不存在或者选自 O、NR¹⁷、S、SO、SO₂、CHOR¹⁷、CHCO₂R¹⁵、C=O、CF₂ 和 CHF, J 不存在或者为 C₁₋₃ 烷基。

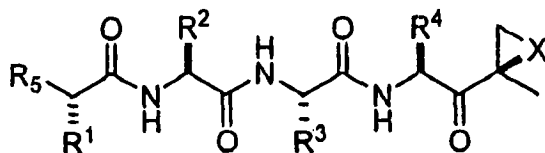
[0071] 在某些实施方案中, R¹⁴ 为 (R¹⁷)₂N- 或 (R¹⁷)₃N⁺-, 优选 V 不存在。在优选的上述实施方案中, D 为 C₁₋₈ 烷基, K 不存在或者为 C=O。在某些实施方案中, V 不存在, R¹⁴ 为 (R¹⁷)₂N-, D 不存在, K 不存在或者为 C=O, 优选 K 为 C=O。

[0072] 在某些实施方案中, R¹⁴ 为 R¹⁷SO₂GBG-。在优选的上述实施方案中, B 为 C=O, D、V 和 K 不存在, G 为 NH 或 NC₁₋₆ 烷基。

[0073] 在某些实施方案中, R¹⁴ 为 R¹⁵GBC₁₋₈ 烷基 -。在优选实施方案中, B 为 C=O, G 为 O, 并且 C₁₋₈ 烷基部分任选被 OH、C₁₋₈ 烷基 (任选被卤素取代, 卤素优选氟)、C₁₋₈ 烷基 W、芳基、杂芳基、碳环基、杂环基和 C₁₋₆ 芳烷基取代。在部分这样的实施方案中, C₁₋₈ 烷基部分是未取代、单取代或二取代的 C₁ 烷基。

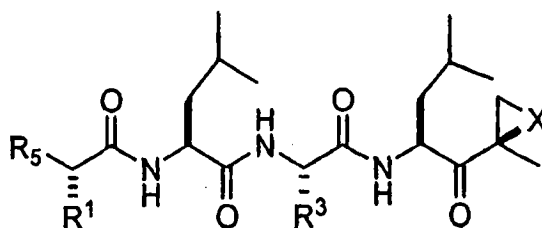
[0074] 在某些实施方案中, 式 I 化合物具有以下立体化学结构:

[0075]



[0076] 在优选实施方案中,所述抑制剂具有下式 II 的结构或其药学上可接受的盐:

[0077]



(II)

[0078] 其中

[0079] 各个 A 独立选自 C = O、C = S 和 SO₂, 优选 C = O;

[0080] 各个 B 独立选自 C = O、C = S 和 SO₂, 优选 C = O;

[0081] D 不存在或者为 C₁₋₈ 烷基;

[0082] G 选自 O、NH 和 N-C₁₋₆ 烷基;

[0083] K 不存在或者选自 C = O、C = S 和 SO₂, 优选 K 不存在或者为 C = O;

[0084] L 不存在或者选自 C = O、C = S 和 SO₂, 优选 L 不存在或者为 C = O;

[0085] M 不存在或者为 C₁₋₈ 烷基;

[0086] Q 不存在或者选自 O、NH 和 N-C₁₋₆ 烷基, 优选 Q 不存在或者为 O 或 NH, 最优选 Q 不存在或者为 O;

[0087] X 选自 O、S、NH 和 N-C₁₋₆ 烷基, 优选 O;

[0088] 各个 V 不存在或者独立选自 O、S、NH 和 N-C₁₋₆ 烷基, 优选 V 不存在或者为 O;

[0089] W 不存在或者独立选自 O、S、NH 和 N-C₁₋₆ 烷基, 优选 O;

[0090] Y 不存在或者选自 O、NH、N-C₁₋₆ 烷基、S、SO、SO₂、CHOR¹⁰ 和 CHCO₂R¹⁰;

[0091] 各个 Z 独立选自 O、S、NH 和 N-C₁₋₆ 烷基, 优选 O;

[0092] R¹ 和 R³ 各自独立选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 羟基烷基、C₁₋₆ 烷氧基烷基、芳基、C₁₋₆ 芳烷基和 R¹⁴DVKOC₁₋₃ 烷基-, 其中至少 R¹ 和 R³ 之一为 R¹⁴DVKOC₁₋₃ 烷基-;

[0093] R⁵ 为 N(R⁶)LQR⁷;

[0094] R⁶ 选自氢、OH 和 C₁₋₆ 烷基, 优选 C₁₋₆ 烷基;

[0095] R⁷ 是氨基酸的另一条链、氢、保护基、芳基或杂芳基, 任何所述基团任选被卤素、羰基、硝基、羟基、芳基、C₁₋₅ 烷基取代; 或者 R⁷ 选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烯基、C₁₋₆ 炔基、C₁₋₆ 芳烷基、C₁₋₆ 杂芳烷基、R⁸ZA-C₁₋₈ 烷基-, R¹¹Z-C₁₋₈ 烷基-, (R⁸O) (R⁹O)P(=O)O-C₁₋₈ 烷基-ZAZ-C₁₋₈ 烷基-, (R⁸O) (R⁹O)P(=O)O-C₁₋₈ 烷基-Z-C₁₋₈ 烷基-, R⁸ZA-C₁₋₈ 烷基-ZAZ-C₁₋₈ 烷基-, 杂环基 MZAZ-C₁₋₈ 烷基-, (R⁸O) (R⁹O)P(=O)O-C₁₋₈ 烷基-, (R¹⁰)₂N-C₁₋₈ 烷基-, (R¹⁰)₃N⁺-C₁₋₈ 烷基-, 杂环基 M-、碳环基 M-、R¹¹SO₂C₁₋₈ 烷基- 和 R¹¹SO₂NH; 或者

[0096] R⁶ 和 R⁷ 一起为 C₁₋₆ 烷基-Y-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基-ZA-C₁₋₆ 烷基、A-C₁₋₆ 烷基-ZA-C₁₋₆ 烷基、A-C₁₋₆ 烷基-A 或 C₁₋₆ 烷基-A, 优选 C₁₋₂ 烷基-Y-C₁₋₂ 烷基、C₁₋₂ 烷基-ZA-C₁₋₂ 烷基、A-C₁₋₂ 烷基-ZA-C₁₋₂ 烷基、A-C₁₋₃ 烷基-A 或 C₁₋₄ 烷基-A, 从而形成环;

[0097] R⁸ 和 R⁹ 独立选自氢、金属阳离子、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烯基、C₁₋₆ 炔基、芳基、杂芳基、C₁₋₆ 芳烷基和 C₁₋₆ 杂芳烷基, 优选独立选自氢、金属阳离子和 C₁₋₆ 烷基, 或者 R⁸ 和 R⁹ 一起为 C₁₋₆ 烷基, 从而形成环;

- [0098] 各个 R^{10} 独立选自氢和 C_{1-6} 烷基, 优选 C_{1-6} 烷基;
- [0099] 各个 R^{11} 独立选自氢、 OR^{10} 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 C_{1-6} 芳烷基和 C_{1-6} 杂芳烷基;
- [0100] R^{14} 选自氢、 $(R^{15}O)(R^{16}O)P(=O)W-$ 、 $R^{15}GB-$ 、杂环基-、 $(R^{17})_2N-$ 、 $(R^{17})_3N^+-$ 、 $R^{17}SO_2GBG-$ 和 $R^{15}GBC_{1-8}$ 烷基-, 其中 C_{1-8} 烷基部分任选被 OH 、 C_{1-8} 烷基 W (任选被卤素取代, 卤素优选氟)、芳基、杂芳基、碳环基、杂环基和 C_{1-6} 芳烷基取代, 优选至少一个 R^{14} 不为氢;
- [0101] R^{15} 和 R^{16} 独立选自氢、金属阳离子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、芳基、杂芳基、 C_{1-6} 芳烷基和 C_{1-6} 杂芳烷基, 优选独立选自氢、金属阳离子和 C_{1-6} 烷基, 或者 R^{15} 和 R^{16} 一起为 C_{1-6} 烷基, 从而形成环;
- [0102] 各个 R^{17} 独立选自氢、 OR^{10} 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 C_{1-6} 芳烷基和 C_{1-6} 杂芳烷基;
- [0103] 前提条件是当 R^6 为 H , L 为 $C=O$ 且 Q 不存在时, R^7 不为氢、 C_{1-6} 烷基或者取代或未取代的芳基或杂芳基;
- [0104] 选取 D 、 G 、 V 、 K 和 W 的条件是没有 $O-O$ 、 $N-O$ 、 $S-N$ 或 $S-O$ 键。
- [0105] 在某些实施方案中, R^1 和 R^3 各自独立选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 烷氧基烷基、芳基、 C_{1-6} 芳烷基和 $R^{14}DVKOC_{1-3}$ 烷基-, 其中至少 R^1 和 R^3 之一为 $R^{14}DVKOC_{1-3}$ 烷基-。在优选实施方案中, R^1 和 R^3 之一为 C_{1-6} 芳烷基, 另一个则为 $R^{14}DVKOC_{1-3}$ 烷基-。在最优选的实施方案中, R^1 和 R^3 之一为 2- 苯基乙基或苯基甲基, 另一个则为 $R^{14}DVKOCH_2-$ 或 $R^{14}DVKO(CH_3)CH-$ 。
- [0106] 在某些实施方案中, 各个 R^{11} 独立选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 C_{1-6} 芳烷基和 C_{1-6} 杂芳烷基。
- [0107] 在某些实施方案中, 各个 R^{17} 独立选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 C_{1-6} 芳烷基和 C_{1-6} 杂芳烷基。
- [0108] 在某些实施方案中, L 和 Q 不存在, R^7 选自氢、氨基酸的另一条链、 C_{1-6} 酰基、保护基、芳基、杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、 C_{1-6} 芳烷基和 C_{1-6} 杂芳烷基。在部分这样的实施方案中, R^6 为 C_{1-6} 烷基, R^7 选自丁基、烯丙基、炔丙基、苯基甲基、2- 吡啶基、3- 吡啶基和 4- 吡啶基。
- [0109] 在其它实施方案中, L 为 SO_2 , Q 不存在, R^7 选自 C_{1-6} 烷基和芳基。在部分这样的实施方案中, R^7 选自甲基和苯基。
- [0110] 在某些实施方案中, L 为 $C=O$ 和 R^7 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、芳基、 C_{1-6} 芳烷基、杂芳基、 C_{1-6} 杂芳烷基、 R^8ZA-C_{1-8} 烷基-、 $R^{11}Z-C_{1-8}$ 烷基-、 $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ 烷基-、 $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ 烷基- $ZAZ-C_{1-8}$ 烷基-、 $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ 烷基- $Z-C_{1-8}$ 烷基-、 R^8ZA-C_{1-8} 烷基- $ZAZ-C_{1-8}$ 烷基-、杂环基 $MZAZ-C_{1-8}$ 烷基-、 $(R^{10})_2N-C_{1-8}$ 烷基-、 $(R^{10})_3N^+-C_{1-8}$ 烷基-、杂环基 $M-$ 、碳环基 $M-$ 、 $R^{11}SO_2C_{1-8}$ 烷基- 和 $R^{11}SO_2NH-$ 。在某些实施方案中, L 为 $C=O$, Q 不存在, R^7 为 H 。
- [0111] 在某些实施方案中, R^6 为 C_{1-6} 烷基, R^7 为 C_{1-6} 烷基, Q 不存在, L 为 $C=O$ 。在部分这样的实施方案中, R^7 为乙基、异丙基、2, 2, 2- 三氟乙基或 2- (甲基磺酰基) 乙基。
- [0112] 在其它实施方案中, L 为 $C=O$, Q 不存在, R^7 为 C_{1-6} 芳烷基。在部分这样的实施方案中, R^7 选自 2- 苯基乙基、苯基甲基、(4- 甲氧基苯基) 甲基、(4- 氯苯基) 甲基和 (4- 氟

苯基) 甲基。

[0113] 在其它实施方案中, L 为 $C=O$, Q 不存在, R^6 为 C_{1-6} 烷基, R^7 为芳基。在部分这样的实施方案中, R^7 为取代或未取代的苯基。

[0114] 在某些实施方案中, L 为 $C=O$, Q 不存在或者为 O , R^7 为 $-(CH_2)_n$ 碳环基。在部分这样的实施方案中, R^7 为环丙基或环己基。

[0115] 在某些实施方案中, L 和 A 为 $C=O$, Q 不存在, Z 为 O , R^7 选自 R^8ZA-C_{1-8} 烷基-、 $R^{11}Z-C_{1-8}$ 烷基-、 R^8ZA-C_{1-8} 烷基-ZAZ- C_{1-8} 烷基-、 $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ 烷基-ZAZ- C_{1-8} 烷基-、 $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ 烷基-Z- C_{1-8} 烷基-和杂环基 MZAZ- C_{1-8} 烷基-。在部分这样的实施方案中, R^7 为杂环基 MZAZ- C_{1-8} 烷基-, 其中杂环基是取代或未取代的氧代二氧杂环戊烯基或 $N(R^{12})(R^{13})$, 其中 R^{12} 和 R^{13} 一起为 C_{1-6} 烷基-Y- C_{1-6} 烷基, 优选 C_{1-3} 烷基-Y- C_{1-3} 烷基, 从而形成环。

[0116] 在某些优选实施方案中, L 为 $C=O$, Q 不存在, R^7 选自 $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ 烷基-、 $(R^{10})_2NC_{1-8}$ 烷基-、 $(R^{10})_3N^+(CH_2)_n-$ 和杂环基-M-。在部分这样的实施方案中, R^7 为 $-C_{1-8}$ 烷基 $N(R^{10})_2$ 或 $-C_{1-8}$ 烷基 $N^+(R^{10})_3$, 其中 R^{10} 为 C_{1-6} 烷基。在另外一些这样的实施方案中, R^7 为杂环基 M-, 其中杂环基选自吗啉代、哌啶子基、哌嗪基和吡咯烷基。

[0117] 在某些实施方案中, L 为 $C=O$, R^6 为 C_{1-6} 烷基, Q 选自 O 和 NH , R^7 选自 C_{1-6} 烷基、环烷基-M、 C_{1-6} 芳烷基和 C_{1-6} 杂芳烷基。在其它实施方案中, L 为 $C=O$, R^6 为 C_{1-6} 烷基, Q 选自 O 和 NH , R^7 为 C_{1-6} 烷基, 其中 C_{1-6} 烷基选自甲基、乙基和异丙基。在另外一些实施方案中, L 为 $C=O$, R^6 为 C_{1-6} 烷基, Q 选自 O 和 NH , R^7 为 C_{1-6} 芳烷基, 其中芳烷基为苯基甲基。在其它实施方案中, L 为 $C=O$, R^6 为 C_{1-6} 烷基, Q 选自 O 和 NH , R^7 为 C_{1-6} 杂芳烷基, 其中杂芳烷基为 (4-吡啶基) 甲基。

[0118] 在某些实施方案中, L 不存在或者为 $C=O$, R^6 和 R^7 一起为 C_{1-6} 烷基-Y- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基-ZA- C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基-A, 从而形成环。在某些优选实施方案中, L 为 $C=O$, Q 和 Y 不存在, R^6 和 R^7 一起为 C_{1-3} 烷基-Y- C_{1-3} 烷基。在另一优选实施方案中, L 和 Q 不存在, R^6 和 R^7 一起为 C_{1-3} 烷基-Y- C_{1-3} 烷基。在另一优选实施方案中, L 为 $C=O$, Q 不存在, Y 选自 NH 和 $N-C_{1-6}$ 烷基, R^6 和 R^7 一起为 C_{1-3} 烷基-Y- C_{1-3} 烷基。在另一优选实施方案中, L 为 $C=O$, Y 不存在, R^6 和 R^7 一起为 C_{1-3} 烷基-Y- C_{1-3} 烷基。在另一优选实施方案中, L 和 A 为 $C=O$, R^6 和 R^7 一起为 C_{1-2} 烷基-ZA- C_{1-2} 烷基。在另一优选实施方案中, L 和 A 为 $C=O$, R^6 和 R^7 一起为 C_{2-3} 烷基-A。

[0119] 在某些实施方案中, R^{14} 为 $(R^{15}O)(R^{16}O)P(=O)W-$ 。在部分这样的实施方案中, D、V、K 和 W 不存在。在另外一些这样的实施方案中, V 和 K 不存在, D 为 C_{1-8} 烷基, W 为 O 。在另外一些这样的实施方案中, D 为 C_{1-8} 烷基, K 为 $C=O$, V 和 W 为 O 。

[0120] 在某些实施方案中, R^{14} 为 $R^{15}GB-$ 。在优选实施方案中, B 为 $C=O$, G 为 O , D 为 C_{1-8} 烷基, V 为 O , K 为 $C=O$ 。

[0121] 在某些实施方案中, R^{14} 为杂环基-。在优选的上述实施方案中, D 为 C_{1-8} 烷基。在部分这样的实施方案中, V 为 O , K 为 $C=O$, 杂环基为氧代二氧杂环戊烯基。在其它这样的实施方案中, V 不存在, K 不存在或者为 $C=O$, 杂环基为 $N(R^{18})(R^{19})$, 其中 R^{18} 和 R^{19} 一起为 J-T-J、J-WB-J 或 B-J-T-J, T 不存在或者选自 O 、 NR^{17} 、S、SO、 SO_2 、 $CHOR^{17}$ 、 $CHCO_2R^{15}$ 、 $C=O$ 、 CF_2 和 CHF, J 不存在或者为 C_{1-3} 烷基。

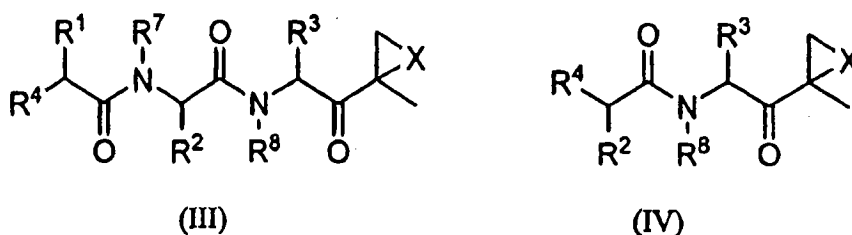
[0122] 在某些实施方案中, R^{14} 为 $(R^{17})_2N^-$ 或 $(R^{17})_3N^+$, 优选 V 不存在。在优选的上述实施方案中, D 为 C_{1-8} 烷基, K 不存在或者为 $C=O$ 。在某些实施方案中, V 不存在, R^{14} 为 $(R^{17})_2N^-$, D 不存在, K 不存在或者为 $C=O$, 优选 K 为 $C=O$ 。

[0123] 在某些实施方案中, R^{14} 为 $R^{17}SO_2GBG^-$ 。在优选的上述实施方案中, B 为 $C=O$, D、V 和 K 不存在, G 为 NH 或 NC_{1-6} 烷基。

[0124] 在某些实施方案中, R^{14} 为 $R^{15}GBC_{1-8}$ 烷基。在优选实施方案中, B 为 $C=O$, G 为 O, C_{1-8} 烷基部分任选被 OH、 C_{1-8} 烷基 (任选被卤素取代, 卤素优选氟)、 C_{1-8} 烷基 W、芳基、杂芳基、碳环基、杂环基和 C_{1-6} 芳烷基取代。在部分这样的实施方案中, C_{1-8} 烷基部分是未取代、单取代或二取代的 C_1 烷基。

[0125] 本发明另一方面涉及具有式 (III) 或式 (IV) 结构的化合物或其药学上可接受的盐:

[0126]



[0127] 其中

[0128] 各个 Ar 独立地为任选被 1-4 个取代基取代的芳族基或杂芳族基;

[0129] L 不存在或者选自 $C=O$ 、 $C=S$ 和 SO_2 , 优选 SO_2 或 $C=O$;

[0130] X 选自 O、S、NH 和 $N-C_{1-6}$ 烷基, 优选 O;

[0131] Y 不存在或者选自 $C=O$ 和 SO_2 ;

[0132] Z 不存在或者为 C_{1-6} 烷基;

[0133] R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 烷氧基烷基、芳基和 C_{1-6} 芳烷基, 任何所述基团任选被一个或多个以下取代基取代: 酰胺、胺、羧酸 (或其盐)、酯 (包括 C_{1-6} 烷基酯 C_{1-5} 烷基酯和芳基酯)、硫醇或硫醚;

[0134] R^4 为 $N(R^5)L-Z-R^6$;

[0135] R^5 选自氢、OH、 C_{1-6} 芳烷基 -Y- 和 C_{1-6} 烷基 -Y-, 优选氢;

[0136] R^6 选自氢、 OR^7 、 C_{1-6} 烯基、Ar-Y-、碳环基和杂环基;

[0137] R^7 和 R^8 独立选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 芳烷基, 优选氢。

[0138] 在某些实施方案中, L 选自 $C=O$ 、 $C=S$ 和 SO_2 , 优选 SO_2 或 $C=O$ 。

[0139] 在某些实施方案中, R^5 选自氢、OH、 C_{1-6} 芳烷基和 C_{1-6} 烷基, 优选氢。

[0140] 在某些实施方案中, R^6 选自氢、 C_{1-6} 烯基、Ar-Y-、碳环基和杂环基。

[0141] 在某些实施方案中, X 为 O, R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟基烷基和 C_{1-6} 芳烷基。在优选的上述实施方案中, R^1 和 R^3 独立地为 C_{1-6} 烷基, R^2 为 C_{1-6} 芳烷基。在更优选的上述实施方案中, R^1 和 R^3 均为异丁基, R^2 为苯基甲基。

[0142] 在某些实施方案中, R^5 为氢, L 为 $C=O$ 或 SO_2 , R^6 为 Ar-Y-, 各个 Ar 独立选自苯基、吡啶基、苯并咪唑基、萘基、喹啉基、喹诺酮基、噻吩基、吡啶基、吡唑基等。在部分这样的实施方案中, Ar 可以被 Ar-Q- 取代, 其中 Q 选自化学键、-O- 和 C_{1-6} 烷基。在部分其它实施方

案中, Z 为 C_{1-6} 烷基, Z 可以被取代, 优选被 Ar (例如苯基) 取代。

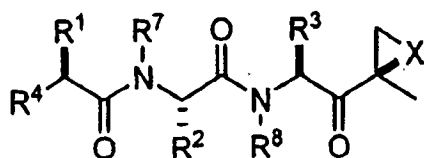
[0143] 在某些实施方案中, R^5 为氢, Z 不存在, L 为 $C=O$ 或 SO_2 , R^6 选自 Ar-Y 和杂环基。在部分优选的上述实施方案中, 杂环基选自色酮基、苯并二氢吡喃基、吗啉代和哌啶基。在另外一些优选的上述实施方案中, Ar 选自苯基、咪唑基、苯并咪唑基、萘基、喹啉基、喹诺酮基、噻吩基、吡啶基、吡唑基等。

[0144] 在某些实施方案中, R^5 为氢, L 为 $C=O$ 或 SO_2 , Z 不存在, R^6 为 C_{1-6} 烯基, 其中 C_{1-6} 烯基为取代的乙烯基, 所述取代基优选为芳基或杂芳基, 更优选任选被 1-4 个取代基取代的苯基。

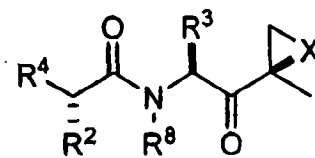
[0145] 在某些实施方案中, R^7 和 R^8 独立选自氢和 C_{1-6} 烷基。在部分优选的上述实施方案中, R^7 和 R^8 独立选自氢和甲基。在更优选的上述实施方案中, R^7 和 R^8 均为氢。

[0146] 在某些实施方案中, 式 (III) 或式 (IV) 的化合物具有以下立体化学结构:

[0147]



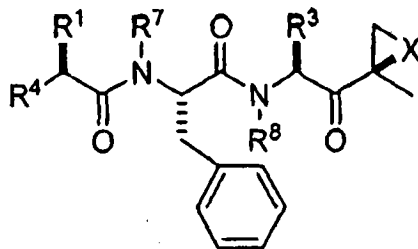
(III)



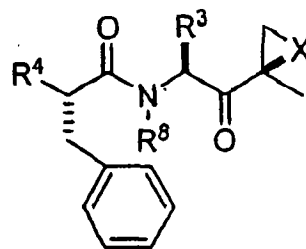
(IV)

[0148] 在优选实施方案中, 所述抑制剂具有式 (V) 或式 (VI) 的结构或其药学上可接受的盐:

[0149]



(V)



(VI)

[0150] 其中

[0151] 各个 Ar 独立地为任选被 1-4 个取代基取代的芳族基或杂芳族基;

[0152] L 不存在或者选自 $C=O$ 、 $C=S$ 和 SO_2 , 优选 SO_2 或 $C=O$;

[0153] X 选自 O、S、NH 和 $N-C_{1-6}$ 烷基, 优选 O;

[0154] Y 不存在或者选自 $C=O$ 和 SO_2 ;

[0155] Z 不存在或者为 C_{1-6} 烷基;

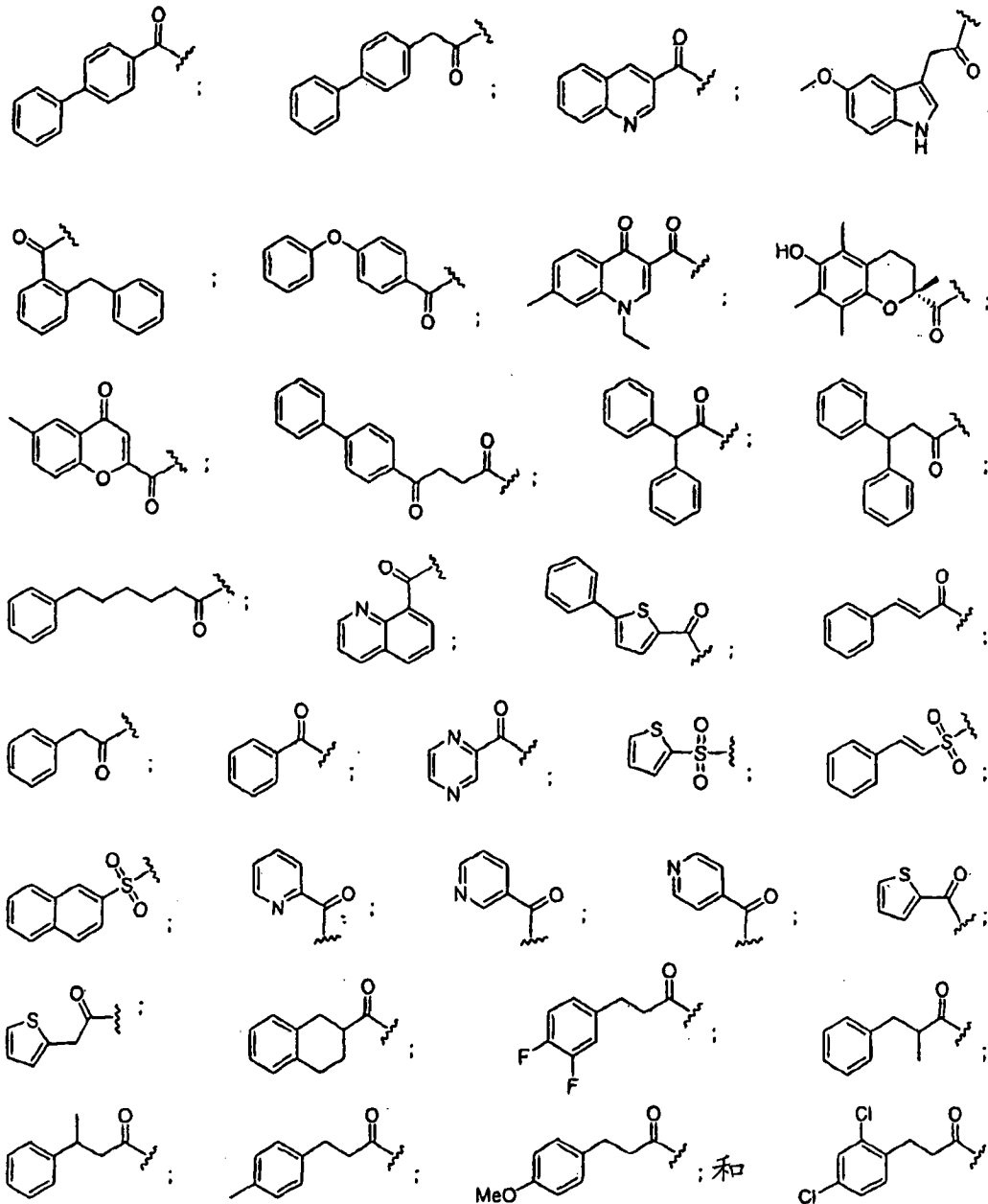
[0156] R^1 和 R^3 各自独立选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 烷氧基烷基、芳基和 C_{1-6} 芳烷基, 任何所述基团任选被一个或多个以下取代基取代: 酰胺、胺、羧酸 (或其盐)、酯 (包括 C_{1-5} 烷基酯和芳基酯)、硫醇或硫醚;

[0157] R^4 为 $N(R^5)L-Z-R^6$;

[0158] R^5 选自氢、OH、 C_{1-6} 芳烷基 -Y- 和 C_{1-6} 烷基 -Y-, 优选氢;

[0159] R^6 选自氢、 OR^7 、 C_{1-6} 烯基、Ar-Y-、碳环基和杂环基;

- [0160] R^7 和 R^8 独立选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 芳烷基, 优选氢。
- [0161] 在某些实施方案中, L 选自 $C=O$ 、 $C=S$ 和 SO_2 , 优选 SO_2 或 $C=O$ 。
- [0162] 在某些实施方案中, R^5 选自氢、OH、 C_{1-6} 芳烷基和 C_{1-6} 烷基, 优选氢。
- [0163] 在某些实施方案中, R^6 选自氢、 C_{1-6} 烯基、Ar-Y-、碳环基和杂环基。
- [0164] 在某些实施方案中, X 为 O, R^1 和 R^3 各自独立选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟基烷基和 C_{1-6} 芳烷基。在优选的上述实施方案中, R^1 和 R^3 独立地为 C_{1-6} 烷基。在更优选的上述实施方案中, R^1 和 R^3 为异丁基。
- [0165] 在某些实施方案中, R^5 为氢, L 为 $C=O$ 或 SO_2 , R^6 为 Ar-Y-, 各个 Ar 独立选自苯基、吡啶基、苯并咪唑基、萘基、喹啉基、喹诺酮基、噻吩基、吡啶基、吡唑基等。在部分这样的实施方案中, Ar 可以被 Ar-Q- 取代, 其中 Q 选自化学键、-O- 和 C_{1-6} 烷基。在部分其它实施方案中, Z 为 C_{1-6} 烷基, Z 可以被取代, 例如优选被 Ar 取代, 更优选被苯基取代。
- [0166] 在某些实施方案中, R^5 为氢, Z 不存在, L 为 $C=O$ 或 SO_2 , R^6 选自 Ar-Y 和杂环基。在部分优选的上述实施方案中, 杂环基选自色酮基、苯并二氢吡喃基、吗啉代和哌啶基。在某些其它优选的上述实施方案中, Ar 选自苯基、吡啶基、苯并咪唑基、萘基、喹啉基、喹诺酮基、噻吩基、吡啶基、吡唑基等。
- [0167] 在某些实施方案中, R^5 为氢, L 为 $C=O$ 或 SO_2 , Z 不存在, R^6 为 C_{1-6} 烯基, 其中 C_{1-6} 烯基为取代的乙烯基, 所述取代基优选为芳基或杂芳基, 更优选所述取代基为任选被 1-4 个取代基取代的苯基。
- [0168] 在某些实施方案中, R^7 和 R^8 独立选自氢和 C_{1-6} 烷基。在部分优选的上述实施方案中, R^7 和 R^8 独立选自氢和甲基。在更优选的上述实施方案中, R^7 和 R^8 均为氢。
- [0169] 在某些实施方案中, -L-Z- R^6 选自:
- [0170]



[0171] 本发明一方面涉及包含本文公开的组合物的医疗装置,所述组合物包含具有式 I 至 VI 任一结构的抑制剂。在一个实施方案中,组合物被并入医疗装置中。在某些实施方案中,所述医疗装置为包含聚合物基质或陶瓷基质和抑制剂的凝胶。所述聚合物可以是天然的或合成的。在另一个实施方案中,所述凝胶用作药物贮库、粘结剂、缝线、屏障或封闭剂。

[0172] 本发明另一方面涉及包含基材的医疗装置,所述基材的表面可涂敷具有式 I 至 VI 任一结构的抑制剂。在一个实施方案中,所述抑制剂直接涂在医疗装置上。在另一个实施方案中,同样的方法涂敷涂层,所述涂层包含聚合物基质或陶瓷基质,具有式 I 至 VI 任一结构的抑制剂分散或溶解于基质中。

[0173] 在一个实施方案中,所述医疗装置是冠状动脉支架、血管支架、外周血管支架或胆道支架。更具体地讲,本发明支架是可扩张支架。当涂上含有式 I 至 VI 任一结构的抑制剂的基质时,所述基质具有柔韧性,以适应可扩张支架的压缩和扩张状态。在本发明另一个实

实施方案中,支架至少有一部分可嵌入或植入患者的身体内,所述部分的表面应适合与患者身体组织接触,并且至少部分表面涂有式 I 至 VI 任一结构的抑制剂,或者涂有包含基质的涂层,而具有式 I 至 VI 任一结构的抑制剂分散或溶解于基质中。美国专利 4,733,665 公开了合适支架的实例,其全部内容通过引用结合到本文中。

[0174] 在另一个实施方案中,本发明医疗装置是外科工具,例如血管植入物、管腔内装置、外科封闭剂或血管支持器。更具体地讲,本发明医疗装置是导管、植入式血管留置针(implantable vascular accessport)、中心静脉导管、动脉导管、血管移植物、主动脉内气囊泵、缝线、心室辅助泵、药物洗脱屏障、粘结剂、血管包覆物、血管外/血管周围支持器、血液过滤器或者适合在血管内展开的过滤器,在这些装置上直接涂有式 I 至 VI 任一结构的抑制剂,或者涂有含式 I 至 VI 任一结构的抑制剂的基质。

[0175] 在某些实施方案中,管腔内医疗装置被涂上具有式 I 至 VI 任一结构的抑制剂,或者涂上涂层,涂层包括生物可耐受基质和分散于聚合物中的具有式 I 至 VI 任一结构的抑制剂,所述装置具有内表面和外表面,涂层涂覆在至少部分的内表面、外表面或内外两面。

[0176] 在某些实施方案中,所述医疗装置可以用于防止血管成形术后的再狭窄。通过局部给予具有式 I 至 VI 任一结构的抑制剂,所述医疗装置还可用于治疗多种疾病和病症。这类疾病和病症包括再狭窄、炎症、类风湿性关节炎、炎症引起的组织损伤、过度增殖性疾病、重度或关节炎性银屑病、肌肉萎缩病、慢性传染病、异常免疫反应、涉及易损斑块的疾病、局部缺血疾病相关的损伤、病毒感染和增殖。可用本发明的涂在医疗装置上的药物治疗的疾病和病症实例包括动脉粥样硬化、急性冠状动脉综合征、阿尔茨海默病、癌症、发热、肌肉废用(萎缩)、去神经、血管闭塞、中风、HIV 感染、神经损伤、酸中毒相关性肾衰竭、肝衰竭。参见例如 Goldberg 的美国专利 5,340,736。

[0177] 术语“C_{x-y} 烷基”是指取代或未取代的饱和烃基,包括链中含 x 至 y 个碳原子的直链烷基和支链烷基,包括卤代烷基,例如三氟甲基和 2,2,2-三氟乙基等。C₀ 烷基是指该基团在末端位置时为氢,如果在内部时,则为化学键。术语“C_{2-y} 烯基”和“C_{2-y} 炔基”是指在长度和可能的取代与上述烷基类似的取代或未取代的不饱和脂族基,但是分别包含至少一个双键或三键。

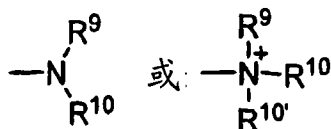
[0178] 术语“烷氧基”是指连接有一个氧原子的烷基。代表性烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、叔丁氧基等。“醚”是通过氧共价连接的两个烃。因此,使烷基成为醚的取代基是烷氧基或者类似于烷氧基。

[0179] 术语“C₁₋₆ 烷氧基烷基”是指被烷氧基取代的 C₁₋₆ 烷基,从而形成醚。

[0180] 本文所用术语“C₁₋₆ 芳烷基”是指被芳基取代的 C₁₋₆ 烷基。

[0181] 术语“胺”和“氨基”具有本领域公认的含义,是指未取代或取代的胺及其盐,例如可以由以下通式表示的部分:

[0182]

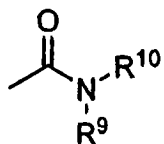


[0183] 其中 R⁹、R¹⁰ 和 R^{10'} 各自独立地为氢、烷基、烯基、-(CH₂)_m-R⁸, 或者 R⁹ 和 R¹⁰ 与它们所连接的氮原子一起构成 4-8 个环原子的杂环;R⁸ 为芳基、环烷基、环烯基、杂环基或多环

基; m 为 0 或 1-8 的整数。在优选实施方案中, 仅仅 R^9 或 R^{10} 之一可以为羰基, 例如 R^9 、 R^{10} 和氮一起不构成酰亚胺。在更优选的实施方案中, R^9 和 R^{10} (以及任选的 $R^{10'}$) 各自独立地为氢、烷基、烯基或 $-(CH_2)_m-R^8$ 。在某些实施方案中, 氨基为碱性, 即质子化形式的 $pK_a \geq 7.00$ 。

[0184] 术语“酰胺”和“酰胺基”具有本领域公认的含义, 为氨基取代的羰基, 包括可以由以下通式表示的部分:

[0185]



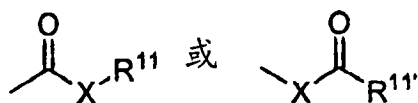
[0186] 其中 R^9 、 R^{10} 如上定义。酰胺的优选实施方案不包括可能不稳定的酰亚胺。

[0187] 本文所用术语“芳基”包括 5 元、6 元和 7 元取代或未取代的单环芳基, 其中所述环的所有原子都是碳原子。术语“芳基”还包括具有两个以上环的多环体系, 其中两个以上的碳原子为两个邻接环所共有, 并且至少一个环是芳族环, 其余的环可以是例如环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和 / 或杂环基。芳基包括苯、萘、菲、苯酚、苯胺等。

[0188] 本文所用术语“碳环”和“碳环基”是指取代或未取代的非芳族环, 其中所述环的所有原子都是碳原子。术语“碳环”和“碳环基”还包括具有两个以上环的多环体系, 其中两个以上的碳原子为两个邻接环所共有, 并且至少一个环是碳环, 其余的环可以是例如环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和 / 或杂环基。

[0189] 术语“羰基”具有本领域公认的含义, 包括可以由以下通式表示的部分:

[0190]



[0191] 其中 X 为化学键、氧或硫, R^{11} 为氢、烷基、烯基、 $-(CH_2)_m-R^8$ 或药学上可接受的盐, $R^{11'}$ 为氢、烷基、烯基或 $-(CH_2)_m-R^8$, 其中 m 和 R^8 如上定义。当 X 为氧且 R^{11} 或 $R^{11'}$ 不为氢时, 以上结构式表示“酯”。当 X 为氧且 R^{11} 为氢时, 以上结构式表示“羧酸”。

[0192] 本文所用术语“酶”可以是任何部分或全部为蛋白质的分子, 它使化学反应以催化方式进行。这样的酶可以是天然酶、融合酶、酶原、脱辅酶、变性酶、法尼基化酶、泛蛋白化酶、脂肪酰化酶、牻牛儿基牻牛儿基化酶 (gerangeranylated enzyme)、连接 GPI 的酶、连接脂质的酶、异戊二烯化酶、天然或人工制备的突变酶、侧链或主链被修饰的酶、具有前导序列的酶以及与非蛋白质物质复合的酶 (例如蛋白聚糖、脂蛋白体)。酶可以通过任何方法制备, 包括天然表达、促使表达、克隆、各种溶相和固相肽合成法以及与本领域技术人员已知的方法类似的方法。

[0193] 本文所用术语“ C_{1-6} 杂芳烷基”是指被杂芳基取代的 C_{1-6} 烷基。

[0194] 术语“杂芳基”包括取代或未取代的 5-7 元, 优选 5-6 元环芳族环结构, 环结构中包含 1-4 个杂原子。术语“杂芳基”还包括具有两个以上环的多环体系, 其中两个以上的碳原子为两个邻接环所共有, 并且至少一个环是杂芳族环, 其余的环可以是例如环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和 / 或杂环基。杂芳基包括例如吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、噻唑、三唑、吡唑、吡啶、吡嗪、哒嗪和嘧啶等。

[0195] 本文所用术语“杂原子”是指除碳和氢以外的任何原子。优选的杂原子是氮、氧、

磷和硫。

[0196] 术语“杂环基”是指取代或未取代的 3-10 元, 优选 3-7 元非芳族环结构, 环结构中 包含 1-4 个杂原子。术语“杂环基”还包括具有两个以上环的多环体系, 其中两个以上的 碳原子为两个邻接环所共有, 并且至少一个环是杂环基, 其余的环可以是例如环烷基、环烯 基、环炔基、芳基、杂芳基和 / 或杂环基。杂环基包括例如哌啶、哌嗪、吡咯烷、吗啉、内酯、内 酰胺等。

[0197] 术语“C₁₋₆ 羟基烷基”是指被羟基取代的 C₁₋₆ 烷基。

[0198] 本文所用术语“抑制剂”是指阻断或减少酶活性 (例如抑制标准荧光肽底物 (例 如 suc-LLVY-AMC、Box-LLR-AMC 和 Z-LLE-AMC) 的蛋白酶剪切, 抑制 20S 蛋白酶体的各种催 化活性) 的化合物。抑制剂可以竞争性、反竞争性或非竞争性方式进行抑制。抑制剂可以 可逆地或不可逆地结合, 因此术语“抑制剂”包括是酶的自杀性底物的化合物。抑制剂可以 修饰酶活性部位或其附近的一个或多个位点, 或者可以引起酶上其它位置的构象变化。

[0199] 本文所用术语“肽”不仅包括具有标准 α 取代基的标准酰胺键, 而且通常也采用 肽模拟物 (peptidomimetic)、其它修饰的键、非天然的侧链和侧链修饰, 如下文所述。

[0200] 术语“多环基”是指两个以上的环 (例如环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和 / 或杂环基), 其中两个以上的碳原子为两个邻接环所共有, 例如所述环是“稠合环”。多环 的各个环可以是取代或未取代的。

[0201] 术语“预防”具有本领域公认的含义, 当与病症 (例如局部复发如疼痛)、疾病 (例 如癌症)、综合征 (例如心力衰竭) 或任何其它医学病症关联使用时, 其含义是本领域众所 周知的, 包括给予组合物, 给予组合物的患者相对未接受组合物的患者, 其医学病症的发生 频率将减少, 或者其发病、症状将延迟。由此, 预防癌症包括例如接受预防性治疗的患者人 群相对于未接受治疗的对照人群, 出现可检出癌生长的人数减少, 和 / 或接受治疗人群与 未接受治疗的对照人群相比, 出现可检出癌生长的时间延迟, 并且在统计学和 / 或临床上 均具有显著性差异。预防感染包括例如接受治疗的人群与未接受治疗的对照人群相比, 诊 断出感染的人数减少, 和 / 或接受治疗的人群与未接受治疗的对照人群相比, 出现感染症 状的时间延迟。预防疼痛包括例如接受治疗的人群与未接受治疗的对照人群相比, 患者出 现疼痛感觉的人数减少或者出现疼痛感觉的时间延迟。

[0202] 术语“前药”包括在生理条件下转化为治疗活性药物的化合物。一种制备前药的 常见方法是使其包括这样的部分: 可在生理条件下水解, 释放出所需分子。在其它实施方案 中, 前药被接受动物的酶活性转化。

[0203] 术语“预防性或治疗性”治疗具有本领域公认的含义, 包括给予接受者一种或多种 本发明组合物。如果在不良病症有临床表现之前给予 (例如接受动物的疾病或其它不良状 态), 则这种治疗就是预防性的 (即避免接受者产生不良病症), 反之, 如果在不良病症有临 床表现之后给予, 则这种治疗就是治疗性的 (即用于减少、改善或稳定现有的不良病症或 其副作用)。

[0204] 本文所用术语“蛋白酶体”包括免疫性蛋白酶体和组成性蛋白酶体。

[0205] 术语“取代 (的)”是指取代基置换了一个或多个主链碳上的氢。应该理解的是, “取代”或“被……取代”存在隐含的限制条件, 即这样的取代符合被取代原子和取代基的化 合价要求, 并且取代后得到稳定化合物, 例如所得化合物不会通过重排、环化、消除等反应

而自发进行转化。本文所用术语“取代(的)”包括有机化合物的所有允许取代基。在广义方面,所述允许取代基包括有机化合物的无环和环状的、支链和直链的、碳环和杂环的、芳族和非芳族的取代基。对于适当的有机化合物,所述允许取代基可以有一个或多个,并且可以相同或不同的。对于本发明来讲,杂原子例如氮可以有氢取代基和/或本文所述有机化合物的任何允许取代基,只要满足杂原子的化合价要求。取代基可以包括例如卤素、羟基、羰基(例如羧基、烷氧基羰基、甲酰基或酰基)、硫代羰基(例如硫酯、硫代乙酸酯或硫代甲酸酯)、烷氧基、磷酰基、磷酸酯基、膦酸酯基、亚膦酸酯基、氨基、酰胺基、脒基、亚胺基、氰基、硝基、叠氮基、巯基、烷硫基、硫酸酯基、磺酸酯基、氨基磺酰基、亚磺酰氨基、磺酰基、杂环基、芳烷基、芳基或杂芳基。本领域技术人员能够理解的是,适当时,烃链上的取代部分本身可以被取代。

[0206] 关于所述治疗方法的化合物的“治疗有效量”,是指制剂中的化合物含量使得在将制剂作为所需剂量方案的组成部分给予(哺乳动物,优选人)后,对于待治疗疾病或病症或者对于美容目的,按照临床可接受的标准,例如以适合于任何医学治疗的合理利益/风险比减轻症状、改善病症或延迟疾病发作时间。

[0207] 术语“硫醚”是指连接有硫原子的上文定义的烷基。在优选实施方案中,“硫醚”用-S-烷基表示。代表性的硫醚基包括甲硫基、乙硫基等。

[0208] 本文所用术语“治疗”包括以改善或稳定患者病症的方式逆转、减轻或抑制疾病的症状、临床特征和基础病理。

[0209] 20S 蛋白酶体的选择性

[0210] 本文公开的酶抑制剂是有用的,部分原因是它们抑制 20S 蛋白酶体的作用。此外,与其它 20S 蛋白酶体抑制剂不同的是,相对于其它蛋白酶而言,本文公开的化合物对于 20S 蛋白酶体具有高度选择性。也就是说,本发明化合物对于 20S 蛋白酶体的选择性高于其它蛋白酶,例如组织蛋白酶、钙蛋白酶、木瓜蛋白酶、胰凝乳蛋白酶、胰蛋白酶、三肽基肽酶 II。20S 蛋白酶体的酶抑制剂的选择性是,在酶抑制剂浓度低于约 50 μ M 时,所述酶抑制剂可抑制 20S 蛋白酶体的催化活性,而不会抑制其它蛋白酶的催化活性,例如组织蛋白酶、钙蛋白酶、木瓜蛋白酶、胰凝乳蛋白酶、胰蛋白酶、三肽基肽酶 II。在优选实施方案中,所述酶抑制剂在浓度低于约 10 μ M 时,可抑制 20S 蛋白酶体的催化活性,而不会抑制其它蛋白酶的催化活性。在更优选实施方案中,所述酶抑制剂在浓度低于约 1 μ M 时,可抑制 20S 蛋白酶体的催化活性,而不会抑制其它蛋白酶的催化活性。美国申请 09/569748 的实施例 2 中以及 Stein 等在 *Biochem.* (1996), 35, 3899-3908 中公开了酶动力学测定法。

[0211] 胰凝乳蛋白酶样活性的选择性

[0212] 本文描述的酶抑制剂化合物的特别实施方案是更有用的,因为与胰蛋白酶样活性和 PGPH 活性相比,20S 蛋白酶体的胰凝乳蛋白酶样活性可以被有效地选择性抑制。20S 蛋白酶体的胰凝乳蛋白酶样活性的特征在于切割紧邻大疏水残基的肽。具体地讲, Ntn 水解酶的胰凝乳蛋白酶样活性可以通过切割标准底物确定。这样的底物实例是本领域已知的。例如,可以使用亮氨酰缬氨酰酪氨酸衍生物。美国申请 09/569748 的实施例 2 中以及 Stein 等在 *Biochem.* (1996), 35, 3899-3908 中公开了酶动力学测定法。

[0213] 酶抑制剂的用途

[0214] 抑制蛋白酶体得到许多生物效应。据报道,在细胞水平上,在用各种蛋白酶体抑制

剂处理后,出现多泛蛋白化蛋白的累积、细胞形态变化和细胞凋亡。抑制蛋白酶体也被建议作为一种可能的抗肿瘤治疗策略。在抗肿瘤化合物筛选中首先鉴定出 epoxomicin,证实了蛋白酶体是抗肿瘤化疗药物靶。因此,这些化合物可用于治疗癌症。还把抑制蛋白酶体与抑制 NF- κ B 激活和稳定 p53 水平联系起来。因此,本发明化合物还可用于抑制 NF- κ B 激活以及稳定细胞培养物中的 p53 水平。由于 NF- κ B 是炎症的关键调节因子,所以它是抗炎治疗干预的富有吸引力的靶。因此,本发明化合物可用于治疗慢性炎症相关性疾病,包括但不限于 COPD、银屑病、支气管炎、肺气肿和囊性纤维化。

[0215] 本发明化合物可用于治疗蛋白酶体的蛋白水解功能直接介导的病症(例如肌肉废用)或者通过蛋白酶体加工的蛋白质(例如 NF- κ B)间接介导的病症。蛋白酶体参与蛋白质(例如酶)的快速消除和翻译后加工,所述蛋白质涉及细胞调节(例如细胞周期、基因转录和代谢途径)、胞间通讯和免疫反应(例如抗原呈递)。下文阐述的具体例子包括; β -淀粉状蛋白和调节蛋白,例如细胞周期蛋白、TGF- β 和转录因子 NF- κ B。

[0216] 本发明另一实施方案是利用本文公开的化合物治疗神经变性性疾病和病症,包括但不限于中风、神经系统的缺血性损伤、神经外伤(例如撞击性脑损伤、脊髓损伤以及神经系统的外伤性损伤)、多发性硬化和其它免疫介导的神经病(例如 Guillain-Barre 综合征及其变异型、急性运动性轴索神经病、急性炎性脱髓鞘性多发性神经病和 Fisher 综合征)、HIV/AIDS 痴呆综合征、axonomy、糖尿病性神经病、帕金森病(Parkinson's disease)、亨廷顿病(Huntington's disease)、多发性硬化、细菌性脑膜炎、寄生虫性脑膜炎、真菌性脑膜炎和病毒性脑膜炎、脑炎、血管性痴呆、多发梗塞性痴呆、路易体痴呆、额叶型痴呆(例如皮克病(Pick's disease))、皮质下型痴呆(例如亨廷顿病或进行性核上麻痹)、局部皮质萎缩综合征(例如原发性失语)、代谢性/中毒性痴呆(例如慢性甲状腺功能减退或 B12 缺乏症)以及感染引起的痴呆(例如梅毒或慢性脑膜炎)。

[0217] 阿尔茨海默病的特征为老年斑和脑血管中 β -淀粉状蛋白(β -AP)的胞外沉积。 β -AP 是衍生自淀粉状蛋白前体(APP)的 39-42 个氨基酸的肽片段。APP 的至少三种同工型是已知的(695、751 和 770 个氨基酸)。mRNA 的选择性剪接产生所述同工型;正常加工影响一部分 β -AP 序列,因此阻止了 β -AP 的产生。人们认为蛋白酶体的异常蛋白质加工使阿尔茨海默病患者脑中 β -AP 数量增加。大鼠的 APP 加工酶包含约 10 个不同的亚基(22kDa-32kDa)。25kDa 亚基具有 N 端序列 X-Gln-Asn-Pro-Met-X-Thr-Gly-Thr-Ser,它与人 macropain 的 β 亚基相同(Kojima, S. 等, Fed. Eur. Biochem. Soc., (1992) 304:57-60)。APP 加工酶在 Gln¹⁵--Lys¹⁶ 键处切割;在钙离子存在下,所述酶还在 Met⁻¹--Asp¹ 键和 Asp¹--Ala² 键处切割,从而释放 β -AP 的胞外域。

[0218] 因此,一个实施方案是治疗阿尔茨海默病的方法,该方法包括给予患者有效量的本发明化合物(例如药物组合物)。这样的治疗包括降低 β -AP 加工率、降低 β -AP 斑形成率、降低 β -AP 生成率以及减少阿尔茨海默病的临床症状。

[0219] 本发明的其它实施方案涉及恶病质和肌肉萎缩病。蛋白酶体降解成熟网织红细胞和生长中的成纤维细胞内的许多蛋白。在缺乏胰岛素或血清的细胞中,蛋白水解率几乎加倍。抑制蛋白酶体可减少蛋白水解作用,由此减少肌肉蛋白损失以及肾或肝的氮负荷。本发明抑制剂可用于治疗癌症、慢性传染病、发热、肌肉废用(萎缩)和去神经、神经损伤、禁食、酸中毒相关性肾衰竭、糖尿病和肝衰竭等疾病。参见例如 Goldberg 的美国专利 5,340,736。

因此,本发明的实施方案包括以下方法:降低细胞的肌肉蛋白降解速率;降低胞内蛋白降解速率;降低细胞的 p53 蛋白降解速率;以及抑制 p53 相关性癌生长。上述方法都包括使细胞(体内或体外,例如患者的肌肉)与有效量的本发明化合物(例如药物组合物)接触。

[0220] 纤维化是疤痕组织的持续过度形成,是由于成纤维细胞的过度增殖性生长导致,并且纤维化与 TGF- β 信号途径的激活相关。纤维化涉及胞外基质的大量沉积,可能出现在几乎任何组织或跨越不同的组织。胞内信号蛋白(Smad)在 TGF- β 刺激后激活靶基因的转录,通常所述蛋白水平由蛋白酶体活性调节(Xu 等,2000)。然而,在癌症以及其它过度增殖性疾病中观测到 TGF- β 信号转导组分的加速降解。因此,本发明某些实施方案涉及治疗过度增殖性疾病的方法,过度增殖性疾病包括例如糖尿病性视网膜病、黄斑变性、糖尿病性肾病、肾小球硬化症、IgA 肾病、肝硬化、胆道闭锁、充血性心力衰竭、硬皮病、放射性纤维化和肺纤维化(特发性肺纤维化、胶原血管病、结节病、间质性肺病和外源性肺病)。烧伤者的治疗经常被纤维化阻碍,因此,本发明另一实施方案是局部或系统性给予本发明抑制剂,从而治疗烧伤。外科手术后的伤口愈合常常产生疤痕,这可通过抑制纤维化来预防。因此,在某些实施方案中,本发明涉及预防或减少疤痕的方法。

[0221] 蛋白酶体加工的另一种蛋白是 Rel 蛋白家族的 NF- κ B。Rel 家族的转录激活蛋白可以分为两组。第一组需要蛋白酶解加工,包括 p50(NF- κ B1,105kDa)和 p52(NF- κ 2,100kDa)。第二组不需要蛋白酶解加工,包括 p65(RelA、Rel(c-Rel)和 RelB)。同型二聚体和杂二聚体均可通过 Rel 家族成员形成;例如,NF- κ B 是 p50-p65 杂二聚体。I κ B 和 p105 在磷酸化和泛蛋白化后,这两种蛋白分别被降解和加工,从而产生活性 NF- κ B, NF- κ B 从细胞质转运到细胞核。泛蛋白化 p105 也被纯化的蛋白酶体加工(Palombella 等,Cell(1994)78:773-785)。活性 NF- κ B 与其它转录激活因子以及例如 HMG I(Y) 形成立体特异性增强子复合物,诱导选择性表达特殊基因。

[0222] NF- κ B 调节涉及免疫炎症反应和有丝分裂事件的基因。例如,免疫球蛋白轻链 κ 基因、IL-2 受体 α 链基因、I 类主要组织相容性复合体基因以及编码例如 IL-2、IL-6、粒细胞集落刺激因子和 IFN- β 的许多细胞因子基因的表达都需要 NF- κ B(Palombella 等,Cell(1994)78:773-785)。本发明部分实施方案包括影响 IL-2、MHC-I、IL-6、TNF α 、IFN- β 或任何其它前述蛋白的表达水平的方法,每种方法都包括给予患者有效量的本发明化合物。包括 p50 在内的复合体是急性炎症反应和免疫反应的快速介质(Thanos, D. 和 Maniatis, T., Cell(1995)80:529-532)。

[0223] NF- κ B 还参与编码 E-选择素、P-选择素、ICAM 和 VCAM-1 的细胞粘附基因的表达(Collins, T., Lab. Invest. (1993)68:499-508)。本发明一个实施方案是抑制细胞粘附(例如 E-选择素、P-选择素、ICAM 或 VCAM-1 介导的细胞粘附)的方法,该方法包括使细胞与有效量的本发明化合物(或药物组合物)接触,或者给予患者有效量的本发明化合物(或药物组合物)。

[0224] 局部缺血和再灌注损伤可导致缺氧症,一种到达身体组织的氧缺乏症。该病引起 I κ -B α 降解增加,由此导致 NF- κ B 被激活(Koong 等,1994)。已经证实,缺氧症导致的损伤的严重程度可以通过给予蛋白酶体抑制剂而降低(Gao 等,2000; Bao 等,2001; Pye 等,2003)。因此,本发明的某些实施方案涉及治疗局部缺血症或再灌注损伤的方法,该方法包括给予需要这种治疗的患者有效量的本发明化合物。这类病症或损伤的实例包括但不限于

急性冠状动脉综合征（易损斑块）、动脉闭塞性疾病（心脏、脑、外周动脉和血管闭塞）、动脉粥样硬化（冠状动脉硬化、冠状动脉病）、梗塞形成、心力衰竭、胰腺炎、心肌肥大、狭窄和再狭窄。

[0225] NF- κ B 还特异性结合 HIV- 增强子 / 启动子。与 mac239 的 Nef 相比, pbj 14 的 HIV 调节蛋白 Nef 在调控蛋白激酶结合的区域有两个不同的氨基酸。人们认为, 蛋白激酶发出使 I κ B 磷酸化的信号, 从而触发 I κ B 通过泛蛋白 - 蛋白酶体途径降解。降解后, NF- κ B 被释放到细胞核内, 由此增强 HIV 转录 (Cohen, J., Science, (1995) 267 :960)。本发明的两个实施方案是抑制或减轻患者 HIV 感染的方法以及降低病毒基因表达水平的方法, 每种方法都包括给予患者有效量的本发明化合物。

[0226] 脂多糖 (LPS) 诱导的细胞因子 (例如 TNF α) 的过度产生被认为是脓毒性休克的相关过程的决定因素。此外, 通常公认的是, LPS 激活细胞的第一步是 LPS 与特异性膜受体结合。20S 蛋白酶体复合物的 α 亚基和 β 亚基被确认为 LPS 结合蛋白, 这表明在治疗或预防败血症中, LPS 诱导的信号转导可能是重要的治疗靶 (Qureshi, N. 等, J. Immun. (2003) 171 :1515-1525)。因此, 在某些实施方案中, 本发明化合物可用于抑制 TNF α , 从而预防和 / 或治疗脓毒性休克。

[0227] 胞内蛋白水解产生用于呈递给 T 淋巴细胞的小肽, 从而诱导 I 类 MHC 介导的免疫应答。免疫系统筛选被病毒感染或已致癌转化的自体细胞。一个实施方案是抑制细胞的抗原呈递的方法, 该方法包括使细胞与本发明化合物接触。本发明化合物可以用于治疗免疫相关性疾病, 例如变态反应、哮喘、器官 / 组织排斥反应 (移植物抗宿主病) 和自身免疫疾病, 包括但不限于狼疮、类风湿性关节炎、银屑病、多发性硬化和炎性肠病 (例如溃疡性结肠炎和节段性回肠炎 (Crohn' s disease))。因此, 另一实施方案是抑制患者免疫系统的方法 (例如抑制移植排异反应、变态反应、自身免疫疾病和哮喘), 该方法包括给予患者有效量的本发明化合物。

[0228] 再一个实施方案是改变由蛋白酶体或其它具有多催化活性的 Ntn 产生的抗原肽库。例如, 如果 20S 蛋白酶体的 PGPH 活性被选择性抑制, 这时由该蛋白酶体产生并用 MHC 分子呈递到细胞表面的抗原肽组, 与没有任何酶抑制作用或者与例如该蛋白酶体的胰凝乳蛋白酶样活性被选择性抑制这两种情况任一种所产生或呈递的抗原肽组相比, 都是不相同的。

[0229] 某些蛋白酶体抑制剂在体外和体内阻断泛蛋白化 NF- κ B 的降解和加工。蛋白酶体抑制剂还阻断 I κ B- α 降解和 NF- κ B 激活 (Palombella 等, Cell (1994) 78 :773-785 ; Traenckner 等, EMBO J. (1994) 13 :5433-5441)。本发明一个实施方案是抑制 I κ B- α 降解的方法, 该方法包括使细胞与本发明化合物接触。另一实施方案是降低在细胞、肌肉、器官或患者的 NF- κ B 的细胞含量的方法, 该方法包括使细胞、肌肉、器官或患者与本发明化合物接触。

[0230] 需要蛋白酶解加工的其它真核转录因子包括通用转录因子 TFIIA、单纯疱疹病毒 VP16 辅助蛋白 (宿主细胞因子)、病毒诱导性 IFN 调节因子 2 蛋白以及结合膜的固醇调节元件结合蛋白 1。

[0231] 本发明的其它实施方案是影响细胞周期蛋白依赖性真核细胞周期的方法, 该方法包括使细胞 (体外或体内) 与本发明化合物接触。细胞周期蛋白是涉及细胞周期调控

的蛋白。蛋白酶体参与细胞周期蛋白的降解。细胞周期蛋白的实例包括有丝分裂细胞周期蛋白、G1 细胞周期蛋白和细胞周期蛋白 B。细胞周期蛋白的降解使得细胞退出一个细胞周期阶段（例如有丝分裂），而进入另一个阶段（例如分裂）。人们认为所有的细胞周期蛋白都与 p34. sup. cdc2 蛋白激酶或相关激酶缔合。蛋白水解靶向信号定位于氨基酸 42-RAALGNISEN-50（降解框）。有证据表明，细胞周期蛋白被转化为易被泛蛋白连接酶破坏的形式，或者细胞周期蛋白特异性连接酶在有丝分裂期间被激活（Ciechanover, A., Cell, (1994) 79 :13-21）。抑制蛋白酶体可抑制细胞周期蛋白降解，从而抑制例如细胞周期蛋白相关性癌症中的细胞增殖（Kumatori 等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1990) 87 :7071-7075）。本发明一个实施方案是治疗患者增殖性疾病（例如癌症、银屑病或再狭窄）的方法，该方法包括给予患者有效量的本发明化合物。本发明还包括治疗患者细胞周期蛋白相关性炎症的方法，该方法包括给予患者治疗有效量的本发明化合物。

[0232] 另外一些实施方案是影响癌基因蛋白的蛋白酶体依赖性调节的方法以及治疗或抑制癌生长的方法，每种方法都包括使细胞（体内，例如患者体内，或者体外）与本发明化合物接触。HPV-16 和 HPV-18- 衍生的 E6 蛋白在粗制网织红细胞裂解物中刺激 p53 的 ATP- 和泛蛋白 - 依赖性缀合和降解。已经证实，具有突变不耐热 E1 的细胞系中的隐性癌基因 p53 在非许可温度下累积。高水平的 p53 可能导致细胞凋亡。由泛蛋白系统降解的原癌基因蛋白实例包括 c-Mos、c-Fos 和 c-Jun。一个实施方案是治疗 p53 相关性细胞凋亡的方法，该方法包括给予患者有效量的本发明化合物。

[0233] 在另一个实施方案中，本文公开的化合物可用于治疗寄生虫感染，例如原虫类寄生虫引起的感染。人们认为这些寄生虫的蛋白酶体主要涉及细胞分化和复制活性（Paugam 等, Trends Parasitol 2003, 19(2) :55-59）。此外，已证实内阿米巴在接触蛋白酶体抑制剂后，失去成囊能力（Gonzales 等, Arch. Med. Res. 1997, 28, Spec No :139-140）。在部分这样的实施方案中，本发明化合物可用于治疗人寄生虫感染，所述感染是由以下原虫类寄生虫引起：疟原虫（包括恶性疟原虫 (*Plasmodium falciparum*)、间日疟原虫 (*P. vivax*)、三日疟原虫 (*P. malariae*) 和卵形疟原虫 (*P. ovale*)，它们引起疟疾）、锥虫（包括克氏锥虫 (*Trypanosoma cruzi*)，它引起恰加斯病 (Chagas' disease)，布氏锥虫 (*T. brucei*)，它引起非洲睡眠病）、利什曼原虫（包括亚马逊利什曼原虫 (*Leishmania amazonensis*)、杜氏利什曼原虫 (*L. donovani*)、婴儿利什曼原虫 (*L. infantum*)、墨西哥利什曼原虫 (*L. mexicana*) 等）、卡氏肺囊虫 (*Pneumocystis carinii*)（一种已知的在 AIDS 和其他免疫抑制患者体内引起肺炎的原生动物）、刚地弓形虫 (*Toxoplasma gondii*)、溶组织内阿米巴 (*Entamoeba histolytica*)、侵袭内阿米巴 (*Entamoeba invadens*) 和兰氏贾第虫 (*Giardia lamblia*)。在某些实施方案中，本发明化合物可用于治疗以下原虫类寄生虫引起的动物和家畜寄生虫感染：*Plasmodium hermani*、隐孢子虫 (*Cryptosporidium* spp.)、细粒棘球绦虫 (*Echinococcus granulosus*)、柔嫩艾美耳球虫 (*Eimeria tenella*)、*Sarcocystis neurona* 和粗糙脉孢菌 (*Neurospora crassa*)。W0 98/10779 中记载了可用于治疗寄生虫病的其它一些蛋白酶体抑制剂化合物，其全部内容通过引用结合到本文中。

[0234] 在某些实施方案中，本发明化合物不可逆地抑制寄生虫的蛋白酶体活性。已证实，这样的不可逆抑制引起酶活性抑制，并且没有恢复红细胞和白细胞。在部分这样的实施方案中，长半衰期血细胞在有关防止再次接触寄生虫的治疗中可以提供长时间的保护。在某

些实施方案中,长半衰期血细胞在有关化学预防未来的感染中可以提供长时间的保护。

[0235] 已经证实,与 20S 蛋白酶体结合的抑制剂在骨器官培养物中刺激骨形成。此外,在这类抑制剂系统给予小鼠后,某些蛋白酶体抑制剂使骨体积和骨形成率提高了 70% 以上 (Garrett, I. R. 等, *J. Clin. Invest.* (2003) 111 :1771-1782), 因此说明泛蛋白-蛋白酶体机器系统调节成骨细胞的分化和骨形成。因此,本发明化合物可用于治疗和 / 或预防骨丢失相关疾病,例如骨质疏松症。

[0236] 骨组织是具有刺激骨细胞能力的各种因子的极好来源。因而,牛骨组织提取物不仅包含负责维持骨结构完整性的结构蛋白,而且包含能够刺激骨细胞增殖的具有生物活性的骨生长因子。在后面这些因子中,有最近描述的称为骨形态发生蛋白 (BMP) 的蛋白家族。所有这些生长因子对其它类型的细胞以及骨细胞都有影响,包括 Hardy, M. H. 等, *Trans Genet* (1992) 8 :55-61 中记载了在发育期间毛囊差异表达骨形态发生蛋白 (BMP) 的证据。Harris, S. E. 等, *J Bone Miner Res* (1994) 9 :855-863 中记载了 TGF β 对骨细胞内 BMP-2 和其它物质表达的影响。成熟卵泡中 BMP-2 表达也在成熟期和细胞增殖期后发生 (Hardy 等 (1992, 出处同上)。因此,本发明化合物还可用于毛囊生长刺激。

[0237] 最后,本发明化合物还可作为诊断用药 (例如用于诊断药盒或临床实验室),用于筛选 Ntn 水解酶 (包括蛋白酶体) 加工的蛋白 (例如酶、转录因子)。本发明化合物还可作为研究用试剂用于特异性结合 X/MB1 亚基或 α 链以及抑制 X/MB1 亚基或 α 链相关的蛋白水解活性。例如,可以测定蛋白酶体其它亚基的活性 (及其特异性抑制剂)。

[0238] 大多数细胞蛋白在成熟或激活期间都要进行蛋白酶解加工。本文公开的酶抑制剂可用于测定细胞、发育或生理过程或输出量是否受到特定 Ntn 水解酶的蛋白水解活性的调节。一种这样的方法包括获取生物体、完整细胞制备物或细胞提取物;使所述生物体、细胞制备物或细胞提取物接触本发明化合物;使接触了本发明化合物的生物体、细胞制备物或细胞提取物发信号,然后监测所述过程或输出量。本发明化合物的高度选择性允许在特定的细胞、发育或生理过程快速、准确地消除或影响 Ntn (例如 20S 蛋白酶体)。

[0239] 给药

[0240] 根据待治疗疾病和患者的年龄、健康状况和体重,按照本文所述方法制备的化合物可以按各种不同的形式给药,这是本领域众所周知的。例如,当化合物准备用于口服给药时,它们可以配制为片剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂或糖浆剂;或者用于胃肠外给药时,可以配制为注射剂 (静脉内、肌肉或皮下)、滴注制剂或栓剂。通过眼粘膜途径给药时,它们可以配制为滴眼剂或眼膏剂。这些制剂可以通过常规方法制备,必要时,活性成分可以与任何常规添加剂或赋形剂 (例如粘合剂、崩解剂、润滑剂、矫味剂、增溶剂、悬浮剂、乳化剂、包衣剂、环糊精和 / 或缓冲剂) 混合。尽管剂量将取决于患者的症状、年龄和体重、所要治疗或预防的疾病的性质和严重程度、给药途径和药物形式,但是一般来讲,本发明化合物对成人患者的推荐日剂量为 0.01mg-2000mg,可以一次或分为多次给予。与载体混合制备单一剂型的活性成分用量通常是可产生治疗效果的化合物剂量。

[0241] 就特定患者上的治疗效果而言,获得最佳疗效的精确给药时间和 / 或组合物剂量将取决于具体化合物的活性、药代动力学和生物利用度、患者的生理状况 (包括年龄、性别、疾病类型和阶段、一般身体状况、对特定剂量的反应以及药物类型)、给药途径等。无论如何,以上的准则可用作精确调整疗法的基础,例如确定最佳的给药时间和 / 或给药剂量,

这仅仅需要常规的实验,包括监测患者和调节剂量和 / 或给药时间。

[0242] 本文所用术语“药学上可接受的”是指那些配体、原料、组合物和 / 或剂型在合理的医疗判断范围内,适合与人体组织和动物组织接触,而不会有过度的毒性、刺激性、变态反应或者其它问题或并发症,同时具有合理的利益 / 风险比。

[0243] 本文所用术语“药学上可接受的载体”是指药学上可接受的原料、成分或溶媒,例如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包囊材料。所有载体都必须是“可接受的”,即与制剂的其它制剂成分是相容的,并且对患者没有害处。可用作药学上可接受的载体的部分实例包括:(1) 糖,例如乳糖、葡萄糖和蔗糖;(2) 淀粉,例如玉米淀粉、马铃薯淀粉以及取代或未取代的 β 环糊精;(3) 纤维素及其衍生物,例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素;(4) 粉状黄耆胶;(5) 麦芽;(6) 明胶;(7) 滑石粉;(8) 赋形剂,例如可可油和栓剂用蜡;(9) 油,例如花生油、棉子油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;(10) 二元醇,例如丙二醇;(11) 多元醇,例如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇和聚乙二醇;(12) 酯,例如油酸乙酯和月桂酸乙酯;(13) 琼脂;(14) 缓冲剂,例如氢氧化镁和氢氧化铝;(15) 海藻酸;(16) 无热原水;(17) 等渗盐水;(18) 林格氏液(Ringer's solution);(19) 乙醇;(20) 磷酸盐缓冲溶液;(21) 药物制剂中使用的其它无毒相容的物质。在某些实施方案中,本发明药物组合物是非致热的,即在给予患者后不会引起明显的体温升高。

[0244] 术语“药学上可接受的盐”是指抑制剂的相对无毒的无机酸加成盐和有机酸加成盐。这些盐可以在抑制剂的最终分离和纯化时在原位制备,使游离碱形式的纯化抑制剂单独与合适的有机酸或无机酸反应,然后分离由此形成的盐。代表性的盐包括氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、硝酸盐、乙酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、甲磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、萘甲酸盐(naphthylate)、甲磺酸盐、葡庚糖酸盐、乳糖酸盐、月桂基磺酸盐和氨基酸盐等。(参见例如 Berge 等,(1977) “Pharmaceutical Salts”, J. Pharm. Sci. 66 :1-19)。

[0245] 在其它情况下,用于本发明方法的抑制剂可包含一个或多个酸性官能团,因此,能够与药学上可接受的碱形成药学上可接受的盐。在这些情况下,术语“药学上可接受的盐”是指抑制剂的相对无毒的无机碱加成盐和有机碱加成盐。这些盐同样可以在抑制剂的最终分离和纯化时在原位制备,使游离酸形式的纯化抑制剂单独与合适的碱(例如药学上可接受的金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐)、氨或者药学上可接受的有机伯胺、仲胺或叔胺反应。代表性的碱金属盐或碱土金属盐包括锂盐、钠盐、钾盐、钙盐、镁盐和铝盐等。可用于形成碱加成盐的代表性有机胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪等(参见例如 Berge 等,出处同上)。

[0246] 组合物中也可以加入润湿剂、乳化剂和润滑剂(例如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁)以及着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、调味剂、增香剂、防腐剂 and 抗氧化剂。

[0247] 药学上可接受的抗氧化剂例子包括:(1) 水溶性抗氧化剂,例如抗坏血酸、盐酸半胱氨酸、硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、亚硫酸钠等;(2) 油性抗氧化剂,例如棕榈酸维生素 C 酯、丁羟茴醚(BHA)、丁羟甲苯(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 α -生育酚等;(3) 金属螯合剂,例如柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸等。

[0248] 适合口服给药的制剂可以为胶囊剂、扁囊剂、丸剂、片剂、锭剂(使用经调味的基质,通常用蔗糖和阿拉伯树胶或西黄耆胶)、散剂、颗粒剂,或者为水性或非水性液体中的

溶液剂或混悬剂,或者为水包油或油包水的液体乳剂,或者为酞剂或糖浆剂,或者为软锭剂(使用惰性基质,例如明胶和甘油,或者蔗糖和阿拉伯树胶)和/或为漱口剂等,所有剂型都包含预定量的抑制剂作为活性成分。组合物还可以大丸剂、药糖剂或糊剂给药。

[0249] 在口服固体剂型中(胶囊剂、片剂、丸剂、糖锭、散剂、颗粒剂等),活性成分与一种或多种药学上可接受的载体混合,例如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或以下任何载体:(1) 填充剂或增量剂,例如淀粉、环糊精、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和/或硅酸;(2) 粘合剂,例如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯树胶;(3) 保湿剂,例如甘油;(4) 崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉、木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;(5) 溶解延迟剂,例如石蜡;(6) 吸收促进剂,例如季铵化合物;(7) 润湿剂,例如乙酰醇和单硬脂酸甘油酯;(8) 吸收剂,例如高岭土和膨润土;(9) 润滑剂,例如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物;(10) 着色剂。在为胶囊剂、片剂和丸剂时,药物组合物还可包含缓冲剂。相似类型的固体组合物也可以在软质和硬质填充明胶胶囊剂中用作填充剂,使用诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂。

[0250] 片剂可以通过压制或模制制备,任选使用一种或多种助剂。压制片剂可以使用粘合剂(例如明胶或羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如羟基乙酸淀粉钠或交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂制备。将惰性液体稀释剂润湿的粉末状抑制剂混合物在合适的机器中模塑可以制备模制片剂。

[0251] 片剂和其它固体剂型(例如糖锭、胶囊剂、丸剂和颗粒剂)可以任选被刻痕或者加上包衣和外壳,例如肠溶衣和制药领域公知的其它包衣。它们也可以配制为用于缓慢或控制释放活性成分,使用例如不同比例的羟丙基甲基纤维素以提供所需释放速率、其它聚合物基质、脂质体和/或微球体。它们可以通过例如以下方式灭菌:通过细菌过滤器过滤,或者掺入无菌固体形式的灭菌剂,它可以在临用前溶于无菌水或部分其它无菌注射介质。这些组合物还可任选包含遮光剂,可以是这样的组合物:仅仅或者优先在胃肠道的某些部位释放活性成分,并且任选采用延迟释放方式。可以使用的包埋组合物例子包括聚合物和蜡。活性成分也可以在微胶囊制剂中,适当时,微胶囊剂中还可以含有一种或多种上述赋形剂。

[0252] 口服液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂和酞剂。除活性成分以外,液体剂型还可以包含本领域常用的惰性稀释剂,例如水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油类(尤其是棉子油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢呋喃醇、聚乙二醇、山梨聚糖的脂肪酸酯和它们的混合物。

[0253] 除惰性稀释剂以外,口服组合物还可包含辅剂,例如润湿剂、乳化剂、悬浮剂、甜味剂、调味剂、着色剂、香味剂和防腐剂。

[0254] 除活性成分以外,混悬剂还可包含悬浮剂,例如,乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨糖醇和山梨聚糖酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂、西黄蓍胶和它们的混合物。

[0255] 直肠或阴道给药制剂可以为栓剂,可以将一种或多种抑制剂与一种或多种无刺激的合适赋形剂或载体混合而制备栓剂,所述赋形剂或载体包括例如可可油、聚乙二醇、栓剂用蜡或水杨酸酯,它们在室温下是固体,而在体温下是液体,因此,将在直肠或阴道腔中熔融,释放活性剂。

[0256] 适合阴道给药的制剂还包括阴道栓剂、棉塞、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或喷雾剂,这些制剂中包含本领域已知的合适载体。

[0257] 局部或透皮给予抑制剂的剂型包括散剂、喷雾剂、软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶剂、溶液剂、贴剂和吸入剂。活性成分可以在无菌条件下与药学上可接受的载体和任何必需的防腐剂、缓冲剂或抛射剂混合。

[0258] 除抑制剂以外,软膏剂、糊剂、乳膏剂和凝胶剂还可包含赋形剂,例如动物脂肪、植物油脂、油类、蜡、石蜡、淀粉、西黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石粉、氧化锌或它们的混合物。

[0259] 除抑制剂以外,散剂和喷雾剂还可包含例如乳糖、滑石粉、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙、聚酰胺粉末或者这些物质的混合物。喷雾剂还可包含常用的抛射剂,例如含氯氟烃和挥发性未取代的烃,例如丁烷和丙烷。

[0260] 抑制剂还可通过气雾剂给予。这可以通过制备含有所述组合物的水性气雾剂、脂质体制剂或固体颗粒而实现。可以使用非水的(例如碳氟化合物抛射剂)悬浮液。优选采用声波雾化器,因为它们能够最小化可引起化合物降解的剪切力。

[0261] 通常,如下制备水性气雾剂:将药物的水性溶液或悬浮液与常规的药学上可接受的载体和稳定剂一起配制。载体和稳定剂根据具体组合物的要求而变化,但是通常包括非离子型表面活性剂(吐温、Pluronic、山梨聚糖酯、卵磷脂、Cremophor)、药学上可接受的助溶剂(例如聚乙二醇)、无害蛋白(如血清白蛋白)、油酸、氨基酸(例如甘氨酸)、缓冲剂、盐、糖或糖醇。气雾剂通常用等渗溶液制备。

[0262] 在控制给予身体抑制剂方面,透皮贴剂具有更多的优势。将药物溶于或分散于合适介质中可制备这样的剂型。还可以使用吸收促进剂来增加抑制剂穿过皮肤的通量。这样的迁移速率可以通过速率调控膜控制,或者通过将抑制剂分散到聚合物基质或凝胶中来控制。

[0263] 适合胃肠外给药的本发明药物组合物包含一种或多种抑制剂以及一种或多种药学上可接受的无菌水性或非水性溶液、分散体、悬浮液或乳液,或者在临用前可重建为无菌注射液或分散体的无菌粉末,它们可包含抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、使制剂与预定接受者血液等渗的溶质、悬浮剂或增稠剂。

[0264] 可在本发明药物组合物中使用的合适水性和非水性载体的实例包括水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)、它们的合适混合物、植物油(例如橄榄油)和注射用有机酯,例如油酸乙酯。适当的流动性可以通过例如以下方式维持:使用包衣材料(例如卵磷脂),对分散体可维持其所需的粒径,以及使用表面活性剂。

[0265] 这些组合物还可以包含辅剂,例如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。加入各种不同的抗菌剂和抗真菌剂可以防止微生物作用,例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等。组合物中也可能需要张力调节剂例如糖、氯化钠等。另外,通过加入延迟吸收的试剂(例如单硬脂酸铝和明胶)可延长注射药物制剂的吸收。

[0266] 在某些情况下,为了延长药物效果,需要减缓皮下或肌内注射药物的吸收速率。例如,将药物溶解或悬浮于油类溶媒来延迟胃肠外给予药物的吸收。

[0267] 通过在可生物降解聚合物(例如聚交酯-聚乙交酯)中形成抑制剂的微胶囊基质来制备注射贮库制剂。根据药物与聚合物的比例和所用的具体聚合物性质,可以调控药物

的释放速率。其它可生物降解聚合物的例子包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。贮库注射制剂也可如下制备:药物包封于与身体组织相容的脂质体或微乳中。

[0268] 药物制剂可以通过口服、胃肠外、局部或直肠给药。当然,是以适合各种给药途径的剂型给予。例如,它们以片剂或胶囊剂形式给予,通过注射剂、吸入剂、洗眼剂、软膏剂、栓剂、输液剂;用洗剂或软膏剂局部给予;用栓剂直肠给予。优选口服给药。

[0269] 本文所用术语“胃肠外给予”是指除肠内和局部给药以外的给药方式,通常是指注射和滴注给予,注射包括但不限于静脉内、肌内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心脏内、真皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内和胸骨内注射。

[0270] 本文所用术语“系统性给予”和“外周给予”是指配体、药物或其它物质不是直接给予中枢神经系统,这样它们进入患者全身,并且因此经历代谢或其它类似过程,例如皮下给予。

[0271] 这些抑制剂可以给予人或其它动物用作治疗目的,可采用任何合适的给药途径,包括口服、经鼻(例如用喷雾剂)、直肠、阴道内、胃肠外、脑池内和局部(例如用散剂、软膏剂或滴剂,包括口腔含服和舌下给药)。

[0272] 不管选择什么给药途径,本发明抑制剂(可以使用其合适的水合形式)和/或本发明药物组合物可以通过本领域已知的常规方法配制为药学上可接受的剂型。

[0273] 可以改变本发明药物组合物活性成分的实际剂量水平,从而针对具体患者、组合物和给药方式,获得活性成分实现所需治疗反应而不会使患者中毒的有效量。

[0274] 药学上可接受的混合物中本发明化合物的浓度将根据多种因素变化,包括所给予化合物的剂量、所用化合物的药代动力学特征和给药途径。一般来讲,本发明组合物可以提供为含药 0.1-10% w/v 本发明化合物的水性溶液剂,用于胃肠外给药。典型剂量为每天约 0.01mg/kg 体重至约 50mg/kg 体重,分 1-4 次给予。各分剂量中可以包含相同或不同的本发明化合物。给药剂量一定是有效剂量,有效剂量将取决于多种因素,包括患者的总的健康状况、所选化合物的制剂和给药途径。

[0275] 本发明另一方面提供联合疗法,其中一种或多种其它治疗药物与本发明蛋白酶体抑制剂联合用药。这类联合疗法可以通过同时、序贯或单独给予各个治疗组分实现。

[0276] 在某些实施方案中,本发明化合物与一种或多种其它蛋白酶体抑制剂联合用药。

[0277] 在某些实施方案中,本发明化合物与化疗药联合用药。合适的化疗药可包括天然产品,例如长春花属生物碱(即长春花碱、长春新碱和长春瑞滨)、紫杉醇、表鬼臼毒素(epidipodophyllotoxin)(即依托泊苷、替尼泊苷)、抗生素(更生霉素(放线菌素 D)、柔红霉素、多柔比星和伊达比星)、蒽环霉素类、米托蒽醌、博来霉素、普卡霉素(光辉霉素)和丝裂霉素、酶(L-天冬酰胺酶,它系统性代谢 L-天冬酰胺,清除不能合成自己的天冬酰胺的细胞);抗血小板药;抗增殖/抗有丝分裂的烷基化剂,例如氮芥类(氮芥、环磷酰胺及其类似物、美法仑、苯丁酸氮芥)、氮丙啶类和甲基三聚氰胺类(六甲蜜胺和噻替派)、磺酸烷基酯类(白消安)、亚硝基脲类(卡莫司汀(BCNU)及其类似物、链佐星)、trazenes- 达卡巴嗪(dacarbazine)(DTIC);抗增殖/抗有丝分裂类抗代谢药例如叶酸类似物(甲氨蝶呤)、嘧啶类似物(氟尿嘧啶、氟尿苷和阿糖胞苷)、嘌呤类似物及相关抑制剂(巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁和 2-氯脱氧腺苷);芳香酶抑制剂(阿那曲唑、依西美坦和来曲唑);铂配位络合物(顺铂、卡铂)、丙卡巴肼、羟基脲、米托坦、氨鲁米特;激素(即雌激素)和激

素类激动剂,例如促黄体生成激素释放激素(LHRH)激动剂(戈舍瑞林、亮丙瑞林和曲普瑞林)。其它化疗药物可包括氮芥、喜树碱、异环磷酰胺、他莫昔芬、雷洛西芬、吉西他滨、诺维本或者前述药物的任何类似物或衍生物。

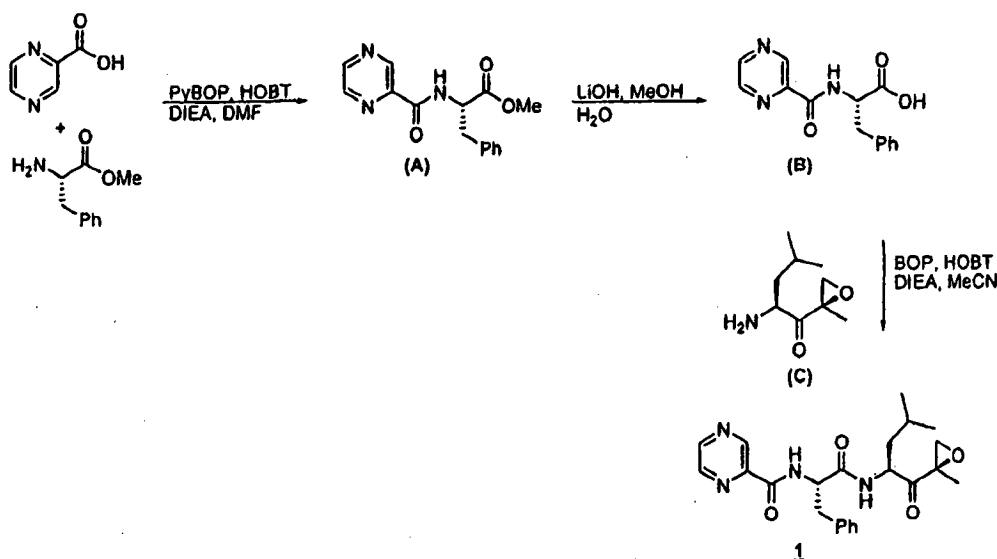
[0278] 在某些实施方案中,本发明化合物与类固醇联合用药。合适的类固醇包括但不限于21-乙酸基孕烯醇酮、阿氯米松、阿尔孕酮、安西奈德、倍氯米松、倍他米松、布地奈德、氯泼尼松、氯倍他索、氯可托龙、氯泼尼醇、皮质酮、可的松、可的伐唑、地夫可特、地奈德、去羟米松、地塞米松、二氟拉松、二氟可龙、二氟泼尼酯(difuprednate)、甘草次酸、氟扎可特、氟氯奈德、氟米松、氟尼缩松、氟轻松、醋酸氟轻松、氟可丁丁酯、氟可龙、氟米龙、醋酸氟培龙、醋酸氟泼尼定、氟泼尼龙、氟氢缩松、丙酸氟替卡松、福莫可他、哈西奈德、丙酸卤倍他索、卤米松、氢化可的松、氯替泼诺碳酸乙酯、马泼尼酮、甲羟松、甲泼尼松、甲泼尼龙、糠酸莫米松、帕拉米松、泼尼卡酯、泼尼松龙、泼尼松龙25-二乙基氨基醋酸酯、泼尼松龙磷酸钠、泼尼松、强的松龙戊酸酯、泼尼立定、利美索龙、替可的松、曲安西龙、曲安奈德、苯曲安奈德、己曲安奈德和它们的盐和/或衍生物。

[0279] 在某些实施方案中,本发明化合物与免疫治疗剂联合给药。合适的免疫治疗剂包括但不限于环孢菌素、沙利度胺和单克隆抗体。单克隆抗体可以是裸单克隆抗体或者与缀合单克隆抗体,例如利妥昔单抗、托西莫单抗、阿仑单抗、依帕珠单抗、替伊莫单抗、吉妥珠单抗奥佐米星(gemtuzumab ozogamicin)、贝伐单抗、西妥昔单抗、埃罗替尼和曲妥珠单抗。

[0280] 实施例部分

[0281] 流程1:实施例1的合成

[0282]



[0283] 合成 (A)

[0284] 向苯基丙氨酸甲酯盐酸盐(2.31mmol,0.5g)的25ml DMF溶液中,加入吡嗪甲酸(2.31mmol,0.28g)、DIEA(9.24mmol,1.19g,1.61ml)和HOBT(3.70mmol,0.50g),冷却溶液至0℃。在氩气氛下,向冷却的溶液中分几次加入PyBOP(3.70mmol,1.93g),将混合物撤离冰浴,让其升至室温,同时搅拌6小时。混合物用盐水(50ml)稀释,用EtOAc(5x15ml)萃取。将有机层合并,用H₂O(2x15ml)和盐水(2x15ml)洗涤,然后经硫酸镁干燥。过滤除去硫酸镁,减压除去挥发物。粗产物用快速色谱法纯化,得到(A)(0.64g)。

[0285] 合成 (B)

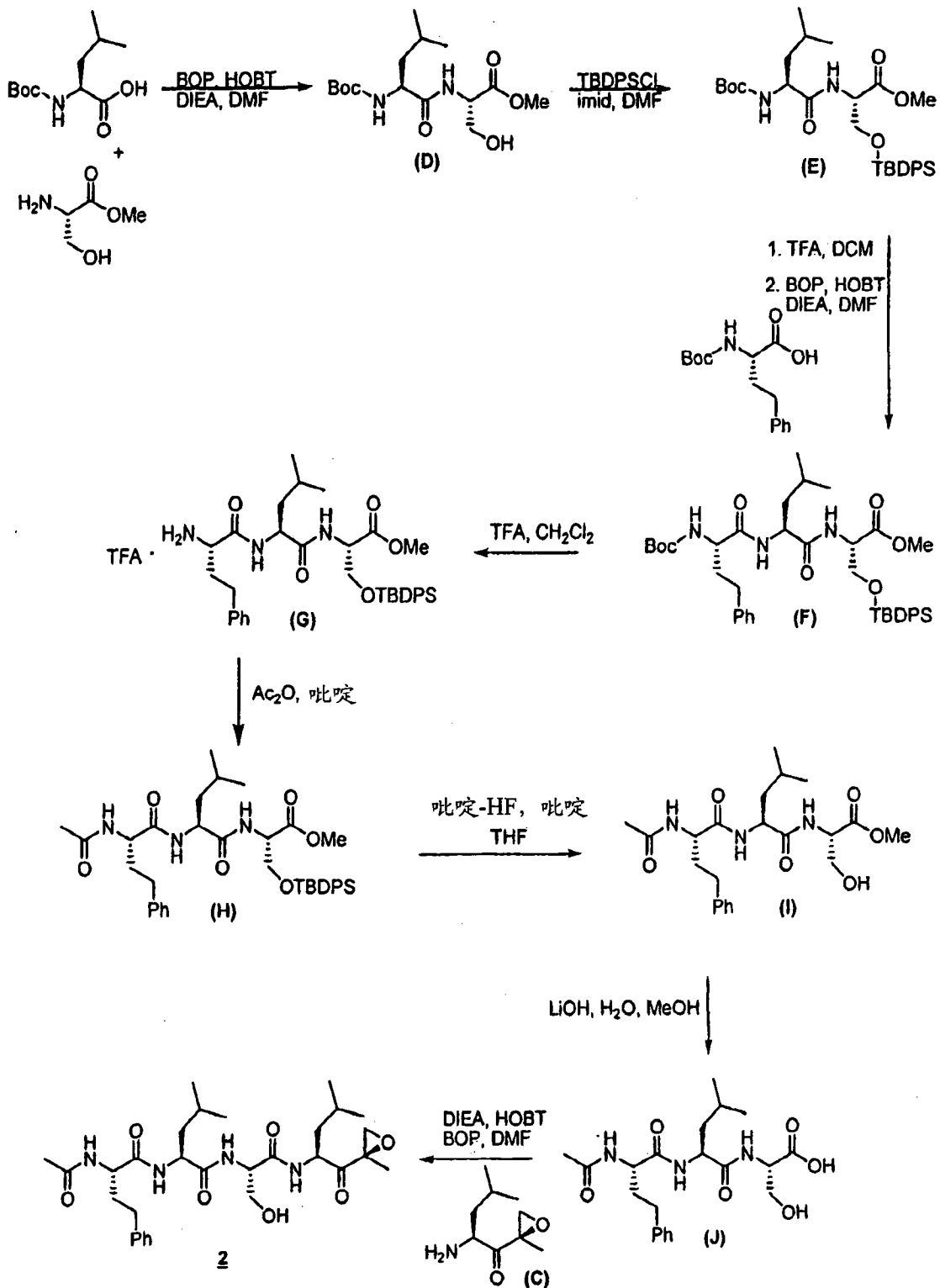
[0286] 向 (A) (1.03mmol, 0.298g) 和 15ml MeOH 的浆状物 (0°C) 中, 加入 LiOH (10.31mmol, 0.247g) 的 5ml 水溶液。在 0°C 4 小时后, 反应物用 20ml 饱和氯化铵猝灭, 反应混合物的 pH 用 1N HCl 调节至 2。减压除去挥发物, 过滤收集固体, 得到 (B) (0.200g)。

[0287] 合成化合物 1

[0288] 向 (C) [参见 Bioorg. Med. Chem. Letter 1999, 9, 2283-88] (0.08mmol) 和 MeCN (2ml) 的搅拌溶液中, 加入 (B) (0.08mmol, 0.021g)、DIEA (0.320mmol, 0.055ml) 和 HOBT (0.128mmol, 0.017g)。将混合物用冰浴冷却至 0°C, 分几次加入 BOP (0.128mmol, 0.057g)。将混合物在 5°C、氩气氛下搅拌过夜。然后, 反应物用 H₂O (15ml) 稀释, 用 EtOAc (3x5ml) 萃取。合并有机层, 用水 (2x5ml)、饱和碳酸氢钠 (2x5ml) 和盐水 (2x5ml) 洗涤, 经无水硫酸镁干燥。过滤除去硫酸镁, 减压除去挥发物。粗产物用快速色谱法纯化, 得到 1 (0.017g)。

[0289] 流程 2: 实施例 2 的合成

[0290]



[0291] 合成 (D)

[0292] 向NBOC亮氨酸(40.0mmol, 9.25g)、丝氨酸甲酯(40.0mmol, 6.22g)和400ml DMF的溶液中,加入HOBT(64.0mmol, 8.65g)和DIEA(160.0mmol, 20.68g, 28ml)。混合物在冰浴中冷却至0℃,在5分钟内分几次加入BOP(64.0mmol, 28.30g)。将反应物置于氩气氛下,搅拌过夜。反应物用盐水(1000ml)稀释,用EtOAc(6x200ml)萃取。合并有机层,用水(10x100ml)和盐水(3x200ml)洗涤,然后经硫酸镁干燥。过滤除去硫酸镁,减压除去挥发物,得到(D)(13.65g)。

[0293] 合成 (E)

[0294] 在氩气氛下,向咪唑(99.3mmol,6.76g)的DMF(330ml)溶液中加入 TBDPSCl(49.64mmol,13.65g),搅拌混合物15分钟。加入化合物(D)(33.10mmol,11.0g),搅拌混合物过夜。混合物用盐水(750ml)稀释,用EtOAc(6x200ml)萃取。合并有机层,用H₂O(3x300ml)和盐水(2x200ml)洗涤,然后经硫酸镁干燥。过滤除去硫酸镁,减压除去挥发物。粗产物用快速色谱法纯化,得到(E)(13.78g)。

[0295] 合成 (F)

[0296] 向50ml 80% TFA/DCM溶液(0℃)中加入(E)(12.26mmol,7.0g)。搅拌溶液,让其在2小时内升至室温。减压除去挥发物。向所得油状物中加入BocNHhPhe(12.26mmol,3.42g)、125ml DMF、HOBT(19.62mmol,2.65g)和DIEA(49.04mmol,6.34g,8.5ml)。混合物在冰浴中冷却至0℃,在5分钟内分几次加入BOP(19.62mmol,8.67g)。将反应物置于氩气氛下,让其升至室温过夜。反应物用100ml DCM稀释,倒入600ml H₂O中。分离出有机层,用H₂O(1x100ml)、饱和碳酸氢钠(1x100ml)和盐水(1x100ml)洗涤,经硫酸镁干燥。过滤除去硫酸镁,减压除去挥发物,得到(F)(8.14g)。

[0297] 合成 (G)

[0298] 向在0℃冰浴中的(F)(1.6mmol,1.0g)和DCM(10ml)的溶液中,缓慢加入20% TFA/DCM溶液(20ml)。让溶液缓慢升至室温,搅拌过夜。真空除去挥发物,残余物用DCM稀释,蒸发(3X)。将所得油状物置于高真空下2小时,得到(G)。

[0299] 合成 (H)

[0300] 向在0℃冰浴中的中间体(G)(1.6mmol)和吡啶(10ml)的溶液中缓慢加入乙酸酐(10ml)。让所得溶液其升至室温,搅拌过夜。真空除去挥发物,残余物用DCM稀释后蒸发。将所得固体溶于热EtOH(20ml)、缓慢倒入冰(200ml)中。过滤收集固体,让其风干,得到(H)(0.735g,1.3mmol)。

[0301] 合成 (I)

[0302] 向吡啶鎓氢氟酸盐(109mmol,2.2g)的THF(10ml)溶液和吡啶(5.7ml)中缓慢加入(H)(0.36mmol,0.20g)。搅拌所得溶液2.5小时,然后缓慢加入饱和碳酸氢钠(10ml)猝灭。混合物用EtOAc(3x10ml)萃取,合并有机层,用H₂O(3x10ml)和盐水(10ml)洗涤,然后经硫酸镁干燥。过滤除去硫酸镁,减压除去挥发物,得到(I)(0.22mmol,0.095g)。

[0303] 合成 (J)

[0304] 向(I)(0.12mmol,0.050g)、MeOH(1.5ml)和H₂O(0.5ml)的0℃不均匀溶液中滴加LiOH(1.0mmol,0.024g)的H₂O(0.25ml)溶液。让所得溶液缓慢升至室温,搅拌过夜。反应混合物用饱和氯化铵(10ml)稀释,倒入冰(10ml)中,用1N HCl调节溶液的pH至2。所得溶液用EtOAc(3x15ml)萃取,合并有机层,用水(1x10ml)和盐水(1x10ml)洗涤,然后经硫酸镁干燥。过滤除去硫酸镁,减压除去挥发物,得到半固体。将半固体置于高真空下2小时,得到(J)(0.023g,0.05mmol)。

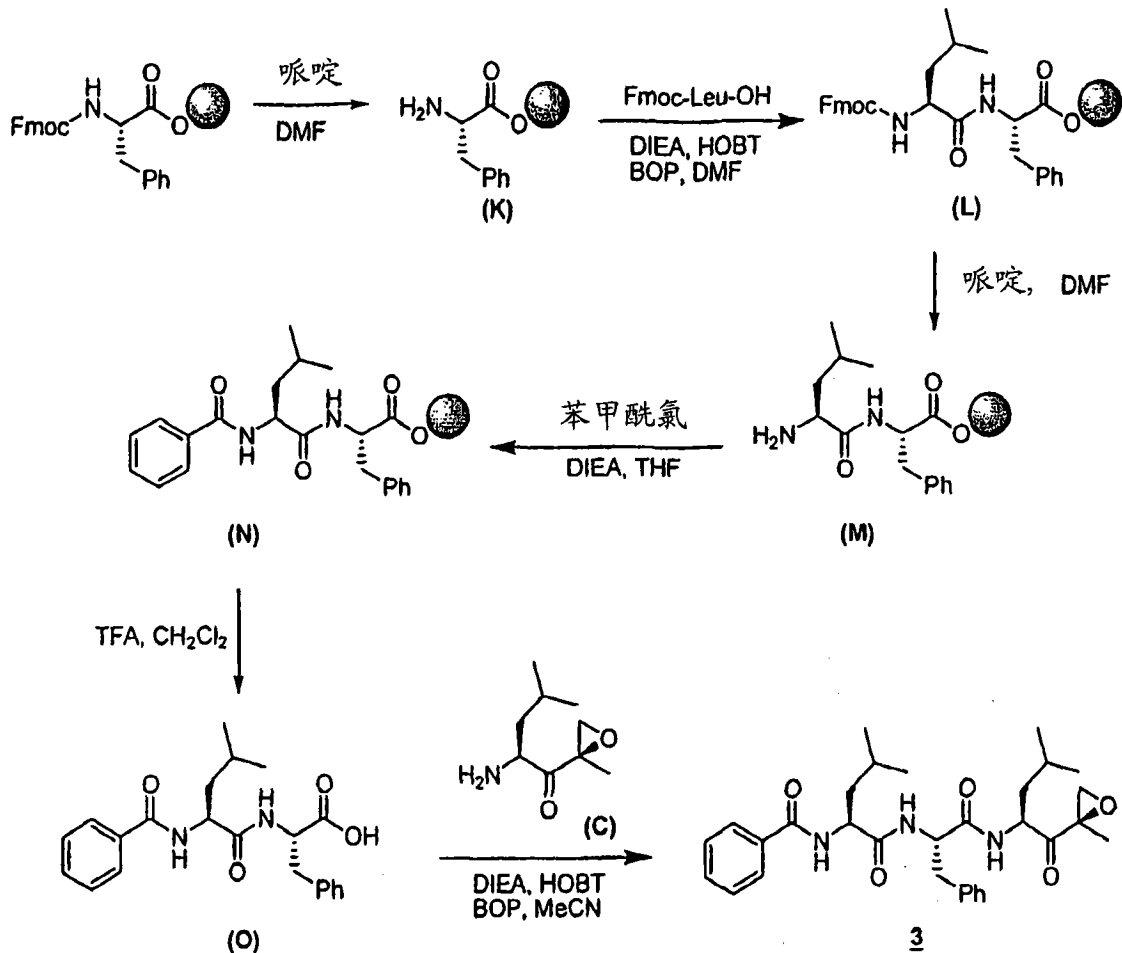
[0305] 合成化合物 2

[0306] 向(C)[参见Bioorg. Med. Chem. Letter 1999,9,2283-88](15mg,0.19mmol)和DMF(2ml)的搅拌溶液中,加入(J)(0.05mmol,0.02g)、DIEA(0.02mmol,0.033ml)和HOBT(0.02mmol,0.010g)。混合物在冰浴中冷却至0℃,分几次加入BOP(0.07mmol,

0.035g)。将混合物在 5℃、氩气氛下搅拌过夜。反应物用盐水 (15ml) 稀释, 用 EtOAc 萃取。有机层用水、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥。过滤除去硫酸镁, 减压除去挥发物。粗产物用快速色谱法纯化 (用 20-40% EtOAc/ 己烷作为洗脱剂), 得到 2 (3.6mg)。IC₅₀ 20S CT-L < 50nM, IC₅₀ 基于细胞的 CT-L < 500nM。

[0307] 流程 3: 实施例 3 的合成

[0308]



[0309] 合成 (K)

[0310] 向 Fmoc-Phe-Wang 树脂 (4.0mmol, 5.0g) 中加入 20% 哌啶 /DMF 混合物 (50ml)。将不均匀混合物振荡 20 分钟, 过滤, 树脂用 DMF (100ml)、MeOH (100ml) 和 DCM (100ml) 洗涤后风干。将树脂再次置于上述反应条件, 得到 (K)。

[0311] 合成 (L)

[0312] 向 (K) (4.0mmol) 和 DMF (40ml) 的混合物中, 依次加入 Fmoc-Leu-OH (7.9mmol, 2.82g)、DIEA (13.3mmol, 2.23ml) 和 HOBT (8.10mmol, 1.24g)。向上述混合物中缓慢加入 BOP (7.98mmol, 3.53g), 用 DMF (40ml) 稀释。将反应混合物振荡过夜。过滤反应混合物, 树脂用 DMF (150ml)、MeOH (150ml)、DCM (150ml) 洗涤后风干, 得到 (L)。

[0313] 合成 (M)

[0314] 向 (L) (4.0mmol) 中加入 20% 哌啶 /DMF 混合物 (50ml)。将不均匀混合物振荡 20 分钟。过滤溶液, 树脂用 DMF (100ml)、MeOH (100ml) 和 DCM (100ml) 洗涤后风干。然后将树脂再次置于上述反应条件, 得到 (M)。

[0315] 合成 (N)

[0316] 向 (M) (0.10mmol, 0.130g) 中加入 THF (2ml)、DIEA (0.40mmol, 0.08ml) 和苯甲酰氯 (0.34mmol, 0.04ml)。将所得混合物振荡 30 分钟。过滤反应物, 树脂用 DMF (20ml)、水 (20ml)、MeOH (20ml) 和 DCM (20ml) 洗涤后风干, 得到 (N)。

[0317] 合成 (O)

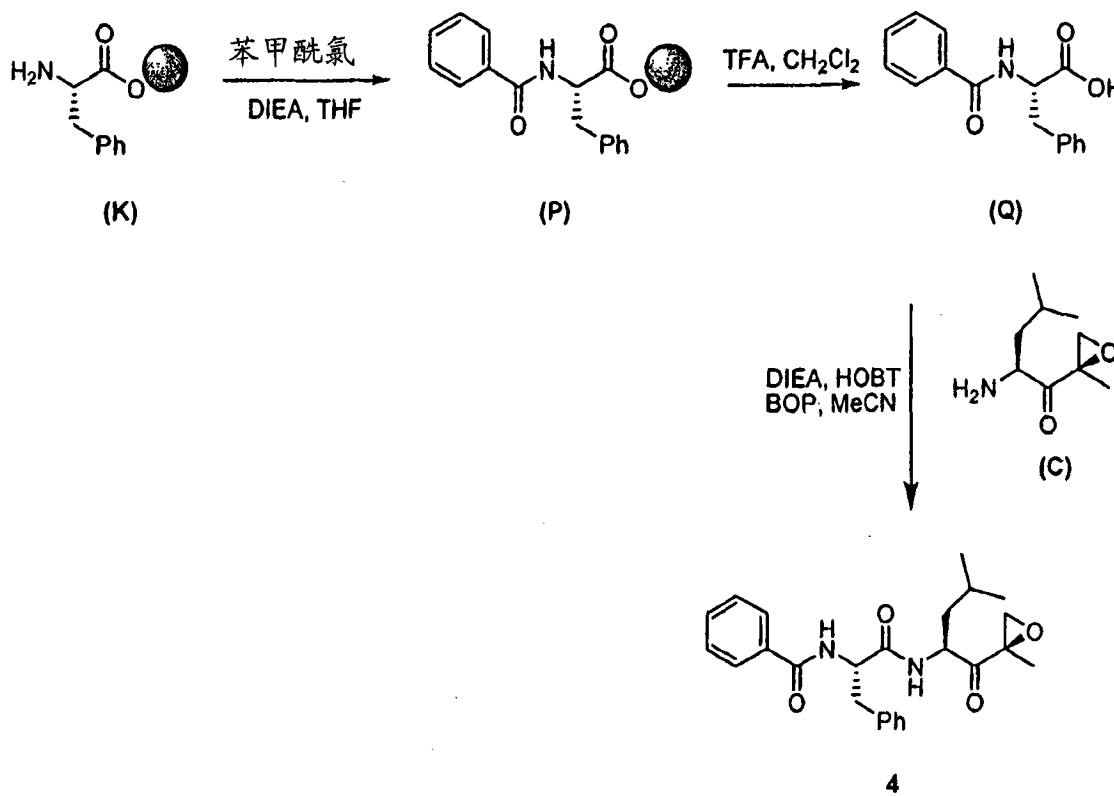
[0318] 向 (N) (0.10mmol) 中加入 50% TFA/DCM (2ml)、将混合物振荡 20 分钟 (树脂变为紫色)。过滤混合物, 树脂用 DCM (10ml) 洗涤。减压除去挥发物, 所得油状物用 DCM (10ml) 稀释, 总共蒸发三次, 得到 (O)。

[0319] 合成化合物 3

[0320] 向 (C) [参见 Bioorg. Med. Chem. Letter 1999, 9, 2283-88] (19mg, 0.11mmol) 和 MeCN (2ml) 的搅拌溶液中, 加入 (O) (0.1mmol)、DIEA (2.9mmol, 0.5ml)、HOBT (0.2mmol, 0.032g) 和 BOP (0.23mmol, 0.103g)。将混合物在室温下搅拌过夜。然后反应物用盐水 (15ml) 稀释, 用 EtOAc 萃取。有机层用水、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥。过滤除去硫酸镁, 减压除去挥发物。粗产物用快速色谱法纯化 (用 20-40% EtOAc/己烷作为洗脱剂), 得到 3 (13.8mg)。IC₅₀20SCT-L < 50nM, IC₅₀ 基于细胞的 CT-L < 50nM。

[0321] 流程 4: 实施例 4 的合成

[0322]



[0323] 合成 (P)

[0324] 向中间体 (K) (0.10mmol, 0.130g) 中加入 THF (2ml)、DIEA (0.40mmol, 0.08ml) 和苯甲酰氯 (0.34mmol, 0.04ml)。将所得混合物振荡 30 分钟。过滤反应物, 树脂用 DMF (20ml)、水 (20ml)、MeOH (20ml) 和 DCM (20ml) 洗涤后风干, 得到 (P)。

[0325] 合成 (Q)

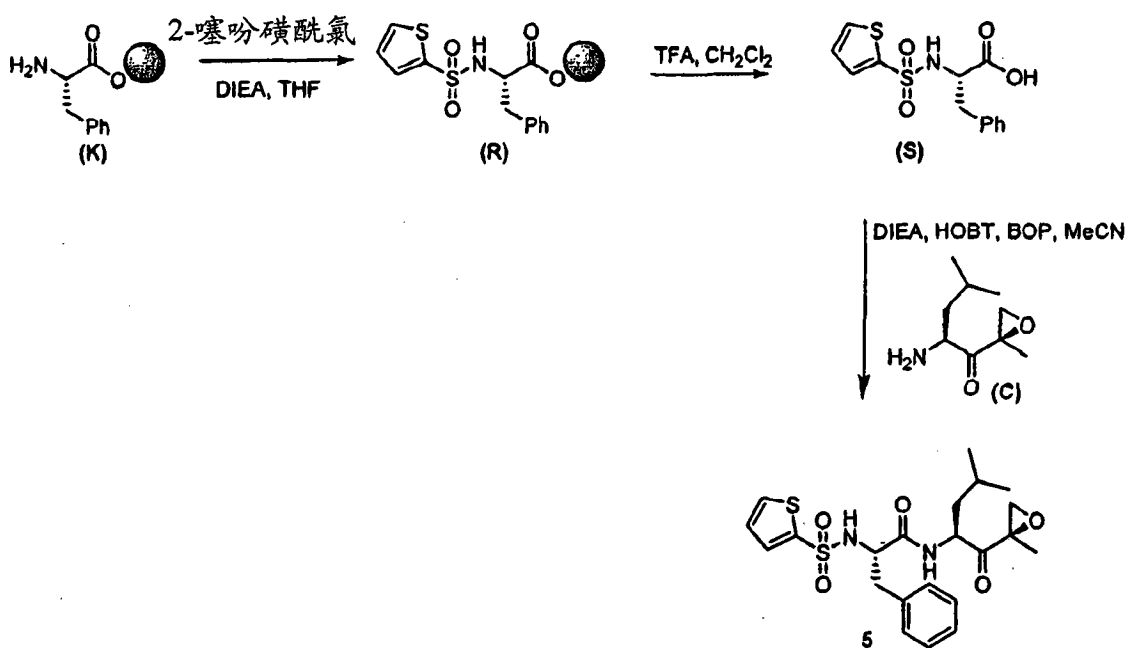
[0326] 向 (P) 中加入 50% TFA/DCM(2ml), 振荡 20 分钟 (树脂变为紫色)。过滤反应物, 树脂用 DCM(10ml) 洗涤。减压除去挥发物, 所得油状物用 DCM(10ml) 稀释, 总共蒸发三次, 得到 (Q)。

[0327] 合成化合物 4

[0328] 向 (C) [参见 Bioorg. Med. Chem. Letter 1999, 9, 2283-88] (19mg, 0.11mmol) 和 MeCN(2ml) 的搅拌溶液中, 加入 (Q) (0.1mmol)、DIEA(2.9mmol, 0.5ml)、HOBT(0.2mmol, 0.032g) 和 BOP(0.23mmol, 0.103g)。将混合物在室温下搅拌过夜。反应物用盐水 (15ml) 稀释, 用 EtOAc 萃取。有机层用水、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥。过滤除去硫酸镁, 减压除去挥发物。粗产物用快速色谱法纯化 (用 20-40% EtOAc/ 己烷作为洗脱剂), 得到 4(12.7mg)。

[0329] 流程 5: 实施例 5 的合成

[0330]



[0331] 合成 (R)

[0332] 向 (K) (0.10mmol, 0.130g) 中加入 THF(2ml)、DIEA(0.40mmol, 0.08ml) 和 2-噻吩磺酰氯 (0.34mmol, 0.064g)。将所得混合物振荡 30 分钟。然后过滤反应物, 树脂用 DMF(20ml)、水 (20ml)、MeOH(20ml) 和 DCM(20ml) 洗涤后风干, 得到 (R)。

[0333] 合成 (S)

[0334] 向 (R) (0.10mmol) 中加入 50% TFA/DCM(2ml), 振荡 20 分钟 (树脂变为紫色)。然后过滤反应物, 树脂用 DCM(10ml) 洗涤。减压除去挥发物, 所得油状物用 DCM(10ml) 稀释, 总共蒸发三次, 得到 (S)。

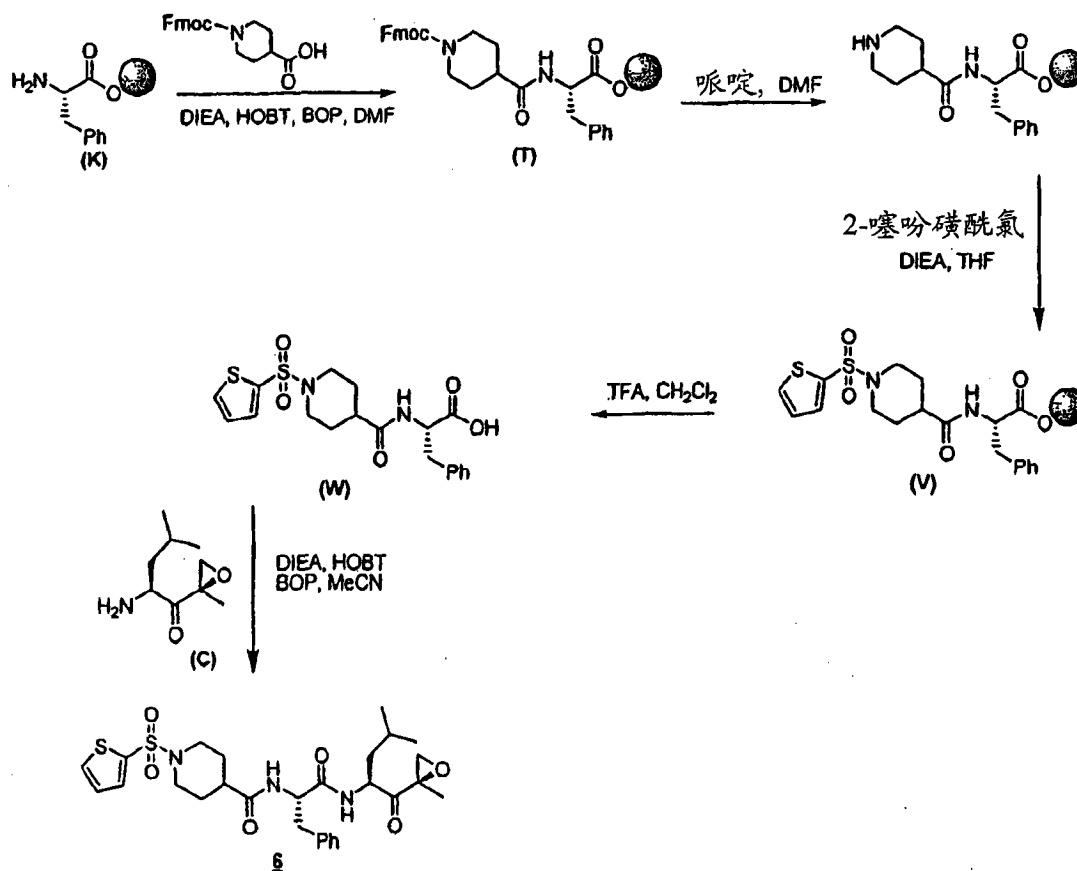
[0335] 合成化合物 5

[0336] 向 (C) [参见 Bioorg. Med. Chem. Letter 1999, 9, 2283-88] (0.11mmol, 0.019g) 和 MeCN(2ml) 的搅拌溶液中, 加入 (S) (0.1mmol)、DIEA(2.9mmol, 0.5ml)、HOBT(0.2mmol, 0.032g) 和 BOP(0.23mmol, 0.103g), 将混合物在室温下搅拌过夜。然后反应物用盐水 (15ml) 稀释, 用 EtOAc 萃取。有机层用水、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥。过滤除去硫酸镁, 减压除去挥发物。粗产物用快速色谱法纯化 (用 20-40% EtOAc/ 己烷作

为洗脱剂), 得到 5 (13.1mg)。

[0337] 流程 6: 实施例 6 的合成

[0338]



[0339] 合成 (T)

[0340] 向 (K) (0.8mmol, 1.0g) 中加入 DMF (20ml)、Fmoc-异哌啶甲酸 (2.8mmol, 0.320g)、DIEA (4.8mmol, 0.445ml)、HOBT (0.9mmol, 0.140g) 和 BOP (1.0mmol, 0.450g), 将反应混合物振荡过夜。过滤反应混合物, 树脂用 DMF (150ml)、MeOH (150ml) 和 DCM (150ml) 洗涤后风干, 得到 (T)。

[0341] 合成 (U)

[0342] 向 (T) (0.8mmol, 1.0g) 中加入 20% 哌啶 / DMF 混合物 (30ml), 将不均匀混合物振荡 20 分钟。过滤混合物, 树脂用 DMF (150ml)、MeOH (150ml) 和 DCM (150ml) 洗涤后风干。将树脂再次置于上述反应条件, 得到 (U)。

[0343] 合成 (V)

[0344] 向 (U) (0.10mmol, 0.130g) 中加入 THF (2ml)、DIEA (0.40mmol, 0.08ml) 和 2-噻吩磺酰氯 (0.34mmol, 0.064g), 将所得混合物振荡 30 分钟。过滤反应物, 树脂用 DMF (20ml)、水 (20ml)、MeOH (20ml) 和 DCM (20ml) 洗涤后风干, 得到 (V)。

[0345] 合成 (W)

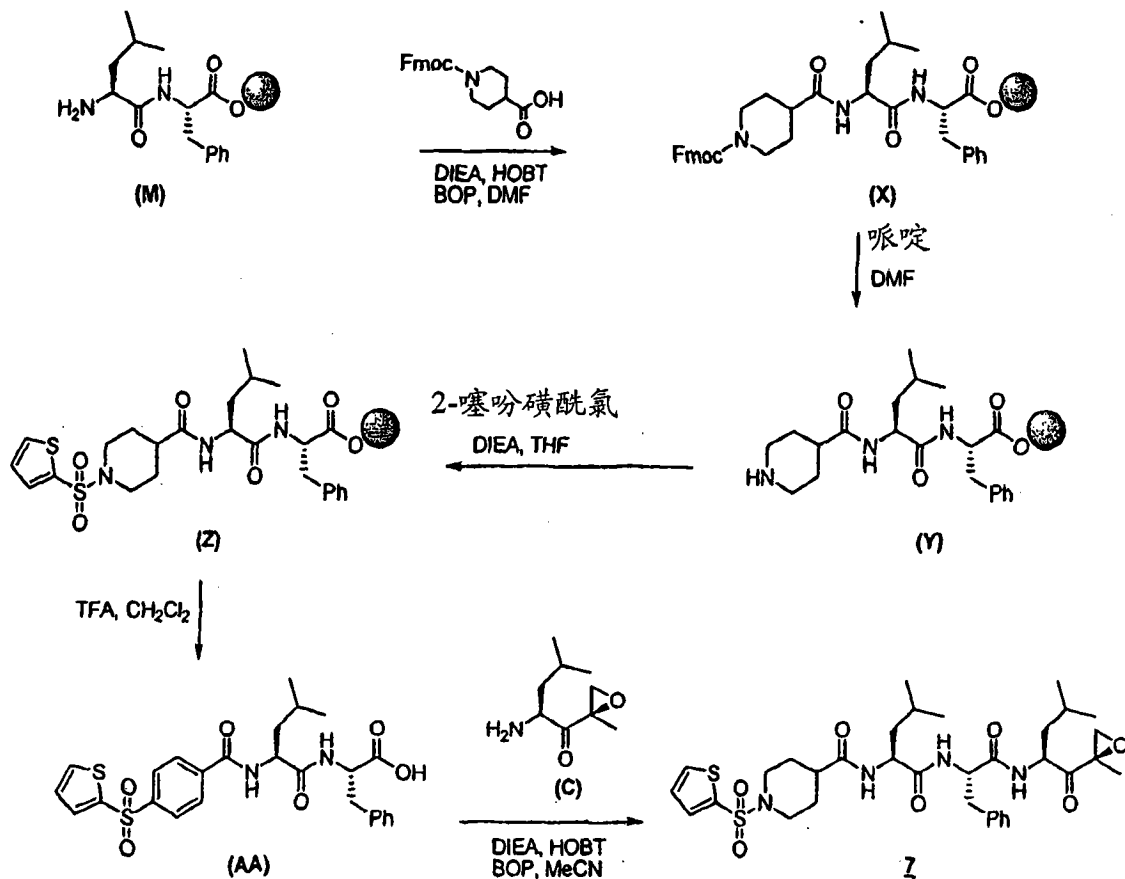
[0346] 向 (V) (0.10mmol) 中加入 50% TFA/DCM (2ml), 将混合物振荡 20 分钟 (树脂变为紫色)。然后过滤反应物, 树脂用 DCM (10ml) 洗涤。减压除去挥发物, 所得油状物用 DCM (10ml) 稀释, 总共蒸发三次, 得到 (W)。

[0347] 合成化合物 6

[0348] 向 (C) [参见 Bioorg. Med. Chem. Letter 1999, 9, 2283-88] (19mg, 0.11mmol) 和 MeCN(2ml) 的搅拌溶液中, 加入 (W) (0.1mmol)、DIEA(2.9mmol, 0.5ml)、HOBT(0.2mmol, 0.032g) 和 BOP(0.23mmol, 0.103g), 将混合物在室温下搅拌过夜。反应物用盐水 (15ml) 稀释, 用 EtOAc 萃取。有机层用水、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥。过滤除去硫酸镁, 减压除去挥发物。粗产物用快速色谱法纯化 (用 20-40% EtOAc/ 己烷作为洗脱剂), 得到 6 (7.4mg)。

[0349] 流程 7: 实施例 7 的合成

[0350]



[0351] 合成 (X)

[0352] 向 (M) (0.8mmol, 1.0g) 中加入 DMF(20ml)、Fmoc- 异哌啶甲酸 (2.8mmol, 0.320g)、DIEA(4.8mmol, 0.445ml)、HOBT(0.9mmol, 0.140g) 和 BOP(1.0mmol, 0.450g), 将反应混合物振荡过夜。过滤反应混合物, 树脂用 DMF(150ml)、MeOH(150ml) 和 DCM(150ml) 洗涤后风干, 得到 (X)。

[0353] 合成 (Y)

[0354] 向 (X) (0.8mmol, 1.0g) 中加入 20% 哌啶 /DMF (30ml), 将所得不均匀混合物振荡 20 分钟。过滤溶液, 树脂用 DMF(150ml)、MeOH(150ml) 和 DCM(150ml) 洗涤后风干。将树脂再次置于上述反应条件, 得到 (Y)。

[0355] 合成 (Z)

[0356] 向 (Y) (0.10mmol, 0.130g) 中加入 THF(2ml)、DIEA(0.40mmol, 0.08ml) 和 2- 噻吩磺酰氯 (0.34mmol, 0.064g), 将所得混合物振荡 30 分钟。过滤反应物, 树脂用 DMF(20ml)、水 (20ml)、MeOH(20ml) 和 DCM(20ml) 洗涤后风干, 得到 (Z)。

[0357] 合成 (AA)

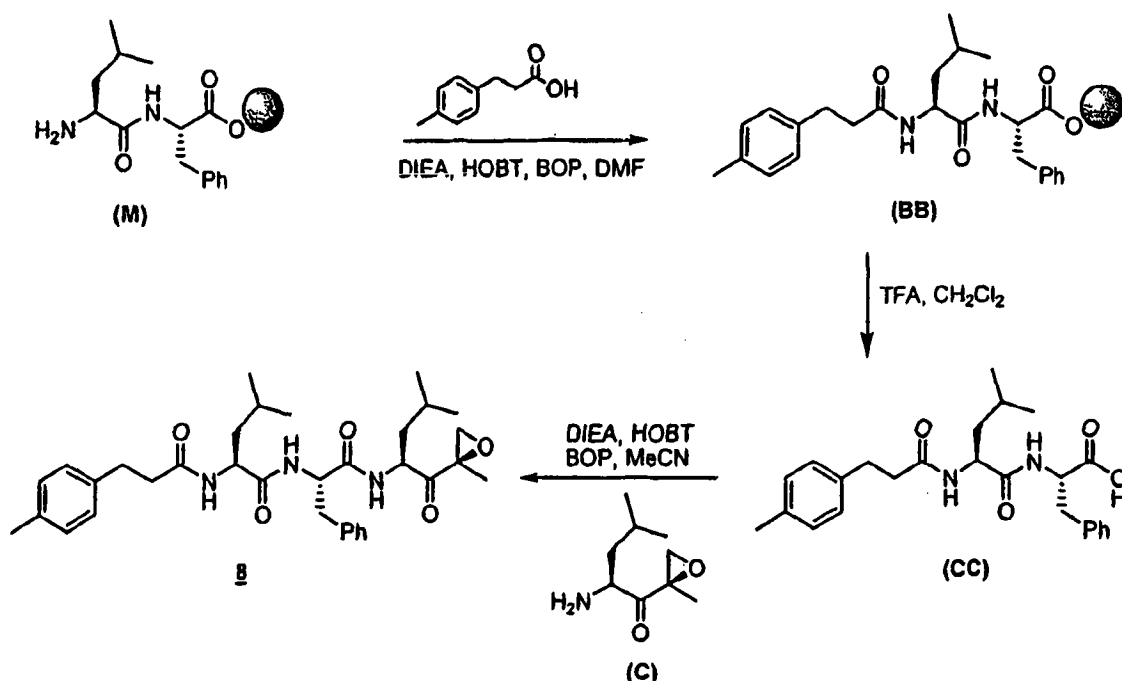
[0358] 向 (Z) (0.10mmol) 中加入 50% TFA/DCM(2ml), 将混合物振荡 20 分钟 (树脂变为紫色)。过滤反应物, 树脂用 DCM(10ml) 洗涤。减压除去挥发物, 所得油状物用 DCM(10ml) 稀释, 总共蒸发三次, 得到 (AA)。

[0359] 合成化合物 7

[0360] 向 (C) [参见 Bioorg. Med. Chem. Letter 1999, 9, 2283-88] (0.11mmol, 0.019g) 和 MeCN(2ml) 的搅拌溶液中, 加入 (AA) (0.1mmol)、DIEA(2.9mmol, 0.5ml)、HOBT(0.2mmol, 0.032g) 和 BOP(0.23mmol, 0.103g), 将混合物在室温下搅拌过夜。反应物用盐水 (15ml) 稀释, 用 EtOAc 萃取。有机层用水、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥。过滤除去硫酸镁, 减压除去挥发物。粗产物用快速色谱法纯化 (用 20-40% EtOAc/ 己烷作为洗脱剂), 得到 7(18.2mg)。IC₅₀20S CT-L < 500nM, IC₅₀ 基于细胞的 CT-L < 500nM。

[0361] 流程 8 : 实施例 8 的合成

[0362]



[0363] 合成 (BB)

[0364] 向 (M) (0.12mmol, 0.100g) 中加入 DMF(2ml)、3-(对甲苯基)丙酸 (0.09mmol, 0.015g)、DIEA(0.17mmol, 0.029ml)、HOBT(0.11mmol, 0.016g) 和 BOP(0.11mmol, 0.051g), 将反应混合物振荡过夜。过滤反应混合物, 树脂用 DMF(15ml)、MeOH(15ml) 和 DCM(15ml) 洗涤后风干, 得到 (BB)。

[0365] 合成 (CC)

[0366] 向 (BB) (0.12mmol) 中加入 50% TFA/DCM(2ml), 将混合物振荡 20 分钟 (树脂变为紫色)。过滤反应物, 树脂用 DCM(10ml) 洗涤。减压除去挥发物, 所得油状物用 DCM(10ml) 稀释, 总共蒸发三次, 得到 (CC)。

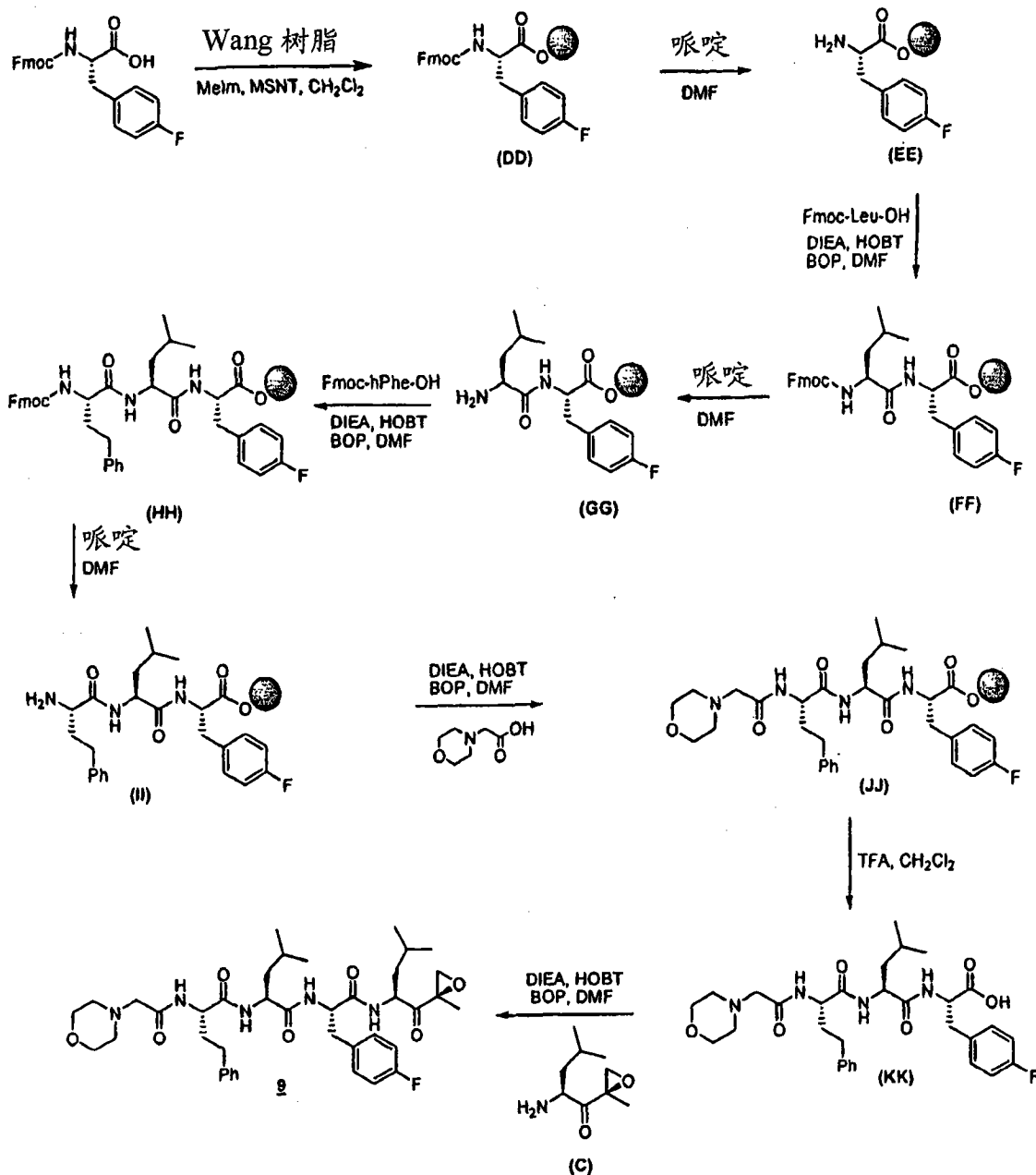
[0367] 合成化合物 8

[0368] 向 (C) [参见 Bioorg. Med. Chem. Letter 1999, 9, 2283-88] (0.11mmol, 0.019g) 和 MeCN(2ml) 的搅拌溶液中, 加入 (CC) (0.1mmol)、DIEA(2.9mmol, 0.5ml)、HOBT(0.2mmol,

0.032g) 和 BOP (0.23mmol, 0.103g), 将混合物在室温下搅拌过夜。反应物用盐水 (15ml) 稀释, 用 EtOAc 萃取。有机层用水、饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥。过滤除去硫酸镁, 减压除去挥发物。粗产物用快速色谱法纯化 (用 20-40% EtOAc/ 己烷作为洗脱剂), 得到 8 (3.9mg)。IC₅₀20S CT-L < 50nM, IC₅₀ 基于细胞的 CT-L < 50nM。

[0369] 流程 9: 实施例 9 的合成

[0370]



[0371] 合成 (DD)

[0372] 向 Fmoc-Phe(4-F)-OH (2.4mmol, 1.0g) 和 DCM (20ml) 的溶液中加入 MeIm (6.7mmol, 0.370ml)。在溶液变得均匀后, 加入 MSNT (2.9mmol, 0.870g)。一旦 MSNT 溶解, 将反应混合物加入 Wang 树脂 (0.8mmol, 1.0g) 中, 振荡所得溶液 45 分钟。过滤树脂, 用 DMF (50ml)、MeOH (50ml) 和 DCM (50ml) 洗涤。风干所得树脂, 得到 (DD)。合成 (EE)

[0373] 向 (DD) (0.40mmol, 0.5g) 中加入 20% 哌啶 / DMF (10ml), 将所得不均匀溶液振荡 20

分钟。过滤混合物,树脂用 DMF (20ml)、MeOH (20ml) 和 DCM (20ml) 洗涤后风干。将树脂再次置于上述反应条件,得到 (EE)。

[0374] 合成 (FF)

[0375] 向 (EE) (0.40mmol) 中加入 DMF (20ml)、Fmoc-Leu-OH (0.40mmol, 0.143g)、DIEA (1.6mmol, 0.12ml)、HOBT (0.64mmol, 0.062mg) 和 BOP (0.64mmol, 0.178g), 将反应混合物振荡过夜。过滤反应混合物,树脂用 DMF (40ml)、MeOH (40ml) 和 DCM (40ml) 洗涤后风干,得到 (FF)。

[0376] 合成 (GG)

[0377] 向 (FF) (0.08mmol, 0.10g) 中加入 20% 哌啶 /DMF (2ml), 将所得不均匀溶液振荡 20 分钟。过滤溶液,树脂用 DMF (10ml)、MeOH (10ml) 和 DCM (10ml) 洗涤后风干。将树脂再次置于上述反应条件,得到 (GG)。

[0378] 合成 (HH)

[0379] 向 (GG) (0.08mmol) 中加入 DMF (20ml)、Fmoc-hPhe-OH (0.40mmol, 0.143g)、DIEA (1.6mmol, 0.12ml)、HOBT (0.64mmol, 0.062mg) 和 BOP (0.64mmol, 0.178g), 将反应混合物振荡过夜。过滤反应混合物,树脂用 DMF (40ml)、MeOH (40ml) 和 DCM (40ml) 洗涤后风干,得到 (HH)。

[0380] 合成 (II)

[0381] 向 (HH) (0.08mmol) 中加入 20% 哌啶 /DMF (2ml), 将所得不均匀溶液振荡 20 分钟。过滤溶液,树脂用 DMF (10ml)、MeOH (10ml) 和 DCM (10ml) 洗涤后风干。将树脂再次置于上述反应条件,得到 (II)。

[0382] 合成 (JJ)

[0383] 向 (II) (0.08mmol) 中加入 DMF (2ml)、4-吗啉代乙酸 (0.10mmol, 0.015g)、DIEA (0.17mmol, 0.029ml)、HOBT (0.11mmol, 0.016g) 和 BOP (0.11mmol, 0.051g), 将反应混合物振荡过夜。过滤反应混合物,树脂用 DMF (15ml)、MeOH (15ml) 和 DCM (15ml) 洗涤后风干,得到 (JJ)。

[0384] 合成 (KK)

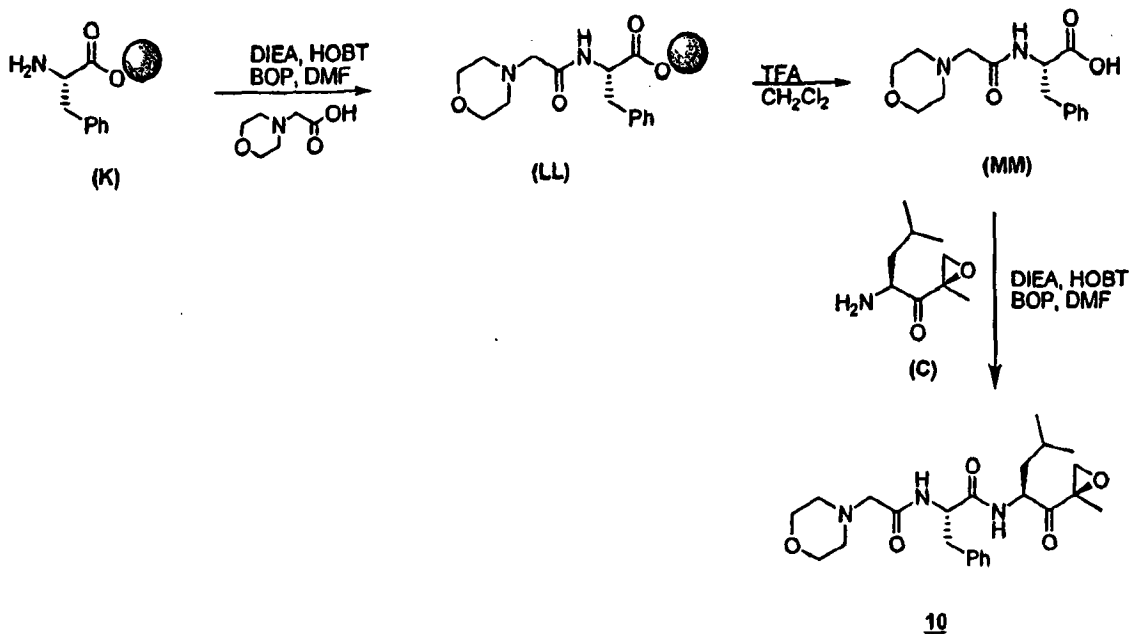
[0385] 向 (JJ) (0.08mmol) 中加入 50% TFA/DCM (2ml), 将混合物振荡 20 分钟 (树脂变为紫色)。过滤反应物,树脂用 DCM (10ml) 洗涤。减压除去挥发物,所得油状物用 DCM (10ml) 稀释,总共蒸发三次,得到 (KK)。

[0386] 合成化合物 9

[0387] 向 (C) [参见 Bioorg. Med. Chem. Letter 1999, 9, 2283-88] (0.11mmol, 0.019g) 和 MeCN (2ml) 的搅拌溶液中,加入 (KK) (0.1mmol)、DIEA (2.9mmol, 0.5ml)、HOBT (0.2mmol, 0.032g) 和 BOP (0.23mmol, 0.103g), 将混合物在室温下搅拌过夜。反应物用盐水 (15ml) 稀释,用 EtOAc 萃取。有机层用水、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥。过滤除去硫酸镁,减压除去挥发物。粗产物用快速色谱法纯化 (用 20-40% EtOAc/己烷作为洗脱剂), 得到 9 (7.7mg)。IC₅₀ 20S CT-L < 50nM, IC₅₀ 基于细胞的 CT-L < 50nM。

[0388] 流程 10 : 实施例 10 的合成

[0389]



[0390] 合成 (LL)

[0391] 向 (K) (0.12mmol, 0.100g) 中加入 DMF (2ml)、4-吗啉代乙酸 (0.12mmol, 0.018g)、DIEA (0.17mmol, 0.029ml)、HOBT (0.11mmol, 0.016g) 和 BOP (0.11mmol, 0.051g), 将反应混合物振荡过夜。过滤反应混合物, 树脂用 DMF (15ml)、MeOH (15ml) 和 DCM (15ml) 洗涤后风干, 得到 (LL)。

[0392] 合成 (MM)

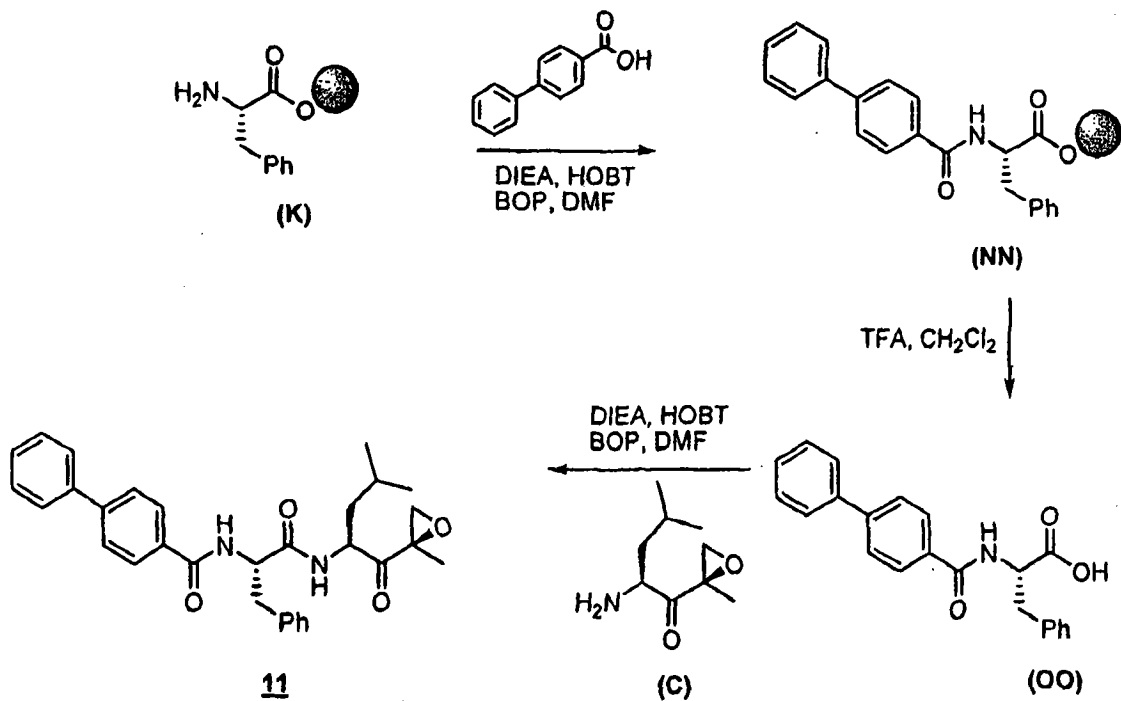
[0393] 向 (LL) (0.12mmol) 中加入 50% TFA/DCM (2ml), 将混合物振荡 20 分钟 (树脂变为紫色)。过滤反应物, 树脂用 DCM (10ml) 洗涤。减压除去挥发物, 所得油状物用 DCM (10ml) 稀释, 总共蒸发三次, 得到 (MM)。

[0394] 合成化合物 10

[0395] 向 (C) [参见 Bioorg. Med. Chem. Letter 1999, 9, 2283-88] (0.11mmol, 0.019g) 和 MeCN (2ml) 的搅拌溶液中, 加入 (MM) (0.1mmol)、DIEA (2.9mmol, 0.5ml)、HOBT (0.2mmol, 0.032g) 和 BOP (0.23mmol, 0.103g), 将混合物在室温下搅拌过夜。反应物用盐水 (15ml) 稀释, 用 EtOAc 萃取。有机层用水、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥。过滤除去硫酸镁, 减压除去挥发物。粗产物用快速色谱法纯化 (用 20-40% EtOAc/己烷作为洗脱剂), 得到 10 (14mg)。

[0396] 流程 11: 实施例 11 的合成

[0397]



[0398] 合成 (NN)

[0399] 向 (K) (0.12mmol, 0.100g) 中加入 DMF (2ml)、联苯基-4-甲酸 (0.12mmol, 0.025g)、DIEA (0.17mmol, 0.029ml)、HOBT (0.11mmol, 0.016g) 和 BOP (0.11mmol, 0.051g), 将反应混合物振荡过夜。过滤反应混合物, 树脂用 DMF (15ml)、MeOH (15ml) 和 DCM (15ml) 洗涤后风干, 得到 (NN)。

[0400] 合成 (OO)

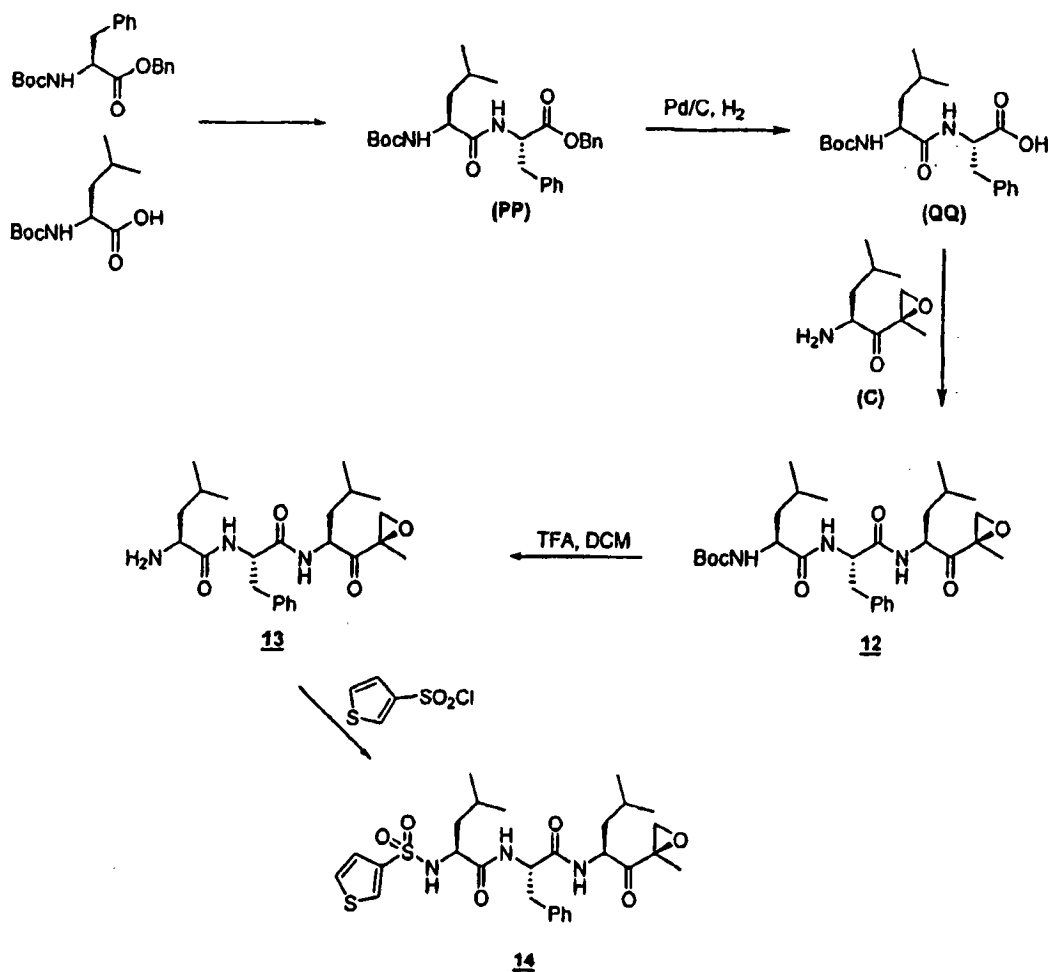
[0401] 向 (NN) (0.12mmol) 中加入 50% TFA/DCM (2ml), 振荡 20 分钟 (树脂变为紫色)。过滤反应物, 树脂用 DCM (10ml) 洗涤。减压除去挥发物, 所得油状物用 DCM (10ml) 稀释, 总共蒸发三次, 得到 (OO)。

[0402] 合成化合物 11

[0403] 向 (C) [参见 Bioorg. Med. Chem. Letter 1999, 9, 2283-88] (0.11mmol, 0.019g) 和 MeCN (2ml) 的搅拌溶液中, 加入 (OO) (0.1mmol)、DIEA (2.9mmol, 0.5ml)、HOBT (0.2mmol, 0.032g) 和 BOP (0.23mmol, 0.103g), 将混合物在室温下搅拌过夜。反应物用盐水 (15ml) 稀释, 用 EtOAc 萃取。有机层用水、饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥。过滤除去硫酸镁, 减压除去挥发物。粗产物用快速色谱法纯化 (用 20-40% EtOAc/己烷作为洗脱剂), 得到 11 (7.4mg)。

[0404] 流程 12: 实施例 12、13 和 14 的合成

[0405]



[0406] 合成 (PP)

[0407] 向 NBoc 亮氨酸 (85.67mmol, 19.81g, 1.0eq)、苯基丙氨酸苄酯 (85.67mmol, 25.0g, 1.0eq.) 和 900ml MeCN 的溶液中, 加入 DIEA (342.68mmol, 44.29g, 60ml, 4.0eq.), 在冰浴中冷却混合物至 0°C。向混合物中加入 HOBT (137.08mmol, 18.52g, 1.6eq), 然后在 5 分钟内分几次加入 PyBOP (137.08mmol, 71.33g, 1.6eq)。将反应物置于氩气氛下并搅拌过夜。减压除去挥发物, 将剩余物质溶于 500ml EtOAc, 用饱和碳酸氢钠、水和盐水洗涤, 经硫酸镁干燥。过滤除去硫酸镁, 减压除去挥发物, 得到 (PP) (37.3g)。

[0408] 合成 (QQ)

[0409] 将化合物 (PP) (4.27mmol, 2.0g) 溶于 MeOH/EtOAc (1 : 1, 40ml), 加入 Pd-C (5%, 800mg)。在室温、1 个大气压的氢气氛下, 搅拌混合物 2 小时, 然后通过硅藻土过滤, 浓缩得到 (QQ)。

[0410] 合成化合物 12

[0411] 向 (C) [参 见 Bioorg. Med. Chem. Letter 1999, 9, 2283-88] (6.0mmol, 1.8g, 1.4eq) 和 DMF (50ml) 的搅拌溶液中依次加入 (QQ) (4.27mmol, 2.0g, 1eq.)、DIEA (0.02mol, 3.5ml, 4eq.) 和 HOBT (32mmol, 4.3g, 1.6eq.)。混合物在冰浴中冷却至 0°C, 分几次加入 PyBOP (32mmol, 16.6g, 1.6eq.)。将混合物在 5°C、氩气氛下搅拌过夜。反应物用饱和氯化钠稀释, 用 EtOAc 萃取。有机层用水和盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后浓缩至油状物, 再用快速色谱法纯化, 得到 12 (0.50g)。

[0412] 合成化合物 13

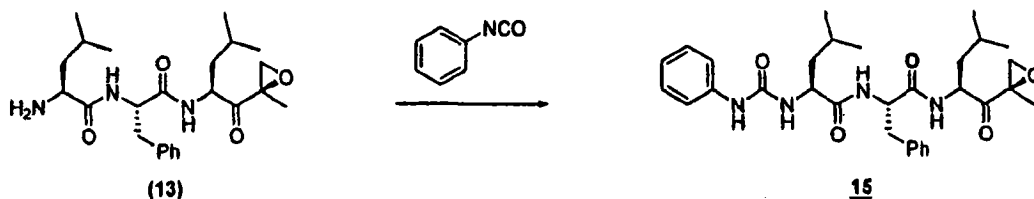
[0413] 将化合物 12 (0.046mmol, 24.5mg) 与 TFA/DCM(80%) 混合, 在室温下搅拌 1 小时, 同时浓缩混合物, 然后置于高真空下 2 小时, 得到 13。

[0414] 合成化合物 14

[0415] 向 13 的 DCM 溶液 (10ml) 中加入 3- 噻吩磺酰氯 (0.055mmol, 0.012g, 1.2eq.) 和 TEA (0.184mmol, 0.026ml, 4.0eq.)。将混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后浓缩至干。将残余物溶于 EtOAc, 用水和盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后浓缩至油状物, 该油状物用制备型 HPLC 纯化, 得到 14 (1mg)。IC₅₀20S CT-L < 50nM, IC₅₀ 基于细胞的 CT-L < 50nM。

[0416] 流程 13 : 实施例 15 的合成

[0417]

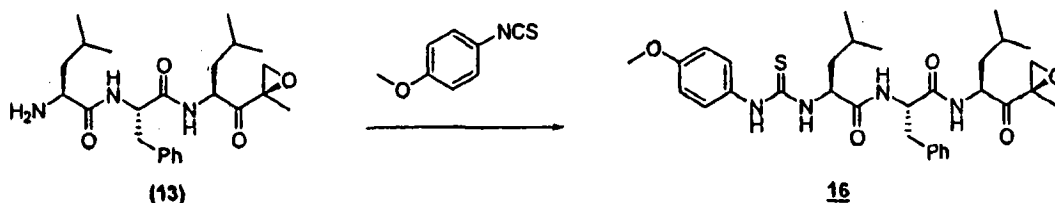


[0418] 合成化合物 15

[0419] 向 13 (0.092mmol) 的 DCM 溶液 (2ml) 中加入异氰酸苯酯 (0.14mmol, 0.015ml, 1.5eq.) 和 DIEA (0.276mmol, 0.050ml, 3eq.), 将混合物在室温下搅拌过夜。然后浓缩粗制混合物至干, 将残余物溶于 EtOAc。有机层用水和盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后浓缩至油状物, 该油状物用制备型 HPLC 纯化, 得到 15 (2.8mg)。

[0420] 流程 14 : 实施例 16 的合成

[0421]

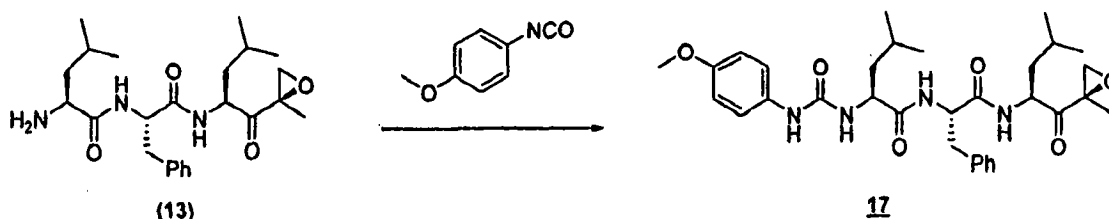


[0422] 合成化合物 16

[0423] 向 13 (0.07mmol) 的 DCM 溶液 (2ml) 中加入异硫氰酸 4- 甲氧基苯酯 (0.1mmol, 0.015ml, 1.5eq.) 和 DIEA (0.21mmol, 0.040ml, 3eq.), 将混合物在室温下搅拌过夜。浓缩粗制混合物至于, 将残余物溶于 EtOAc。有机层用水和盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后浓缩至油状物, 再用快速色谱法纯化, 得到 16 (2mg)。IC₅₀20S CT-L < 50nM, IC₅₀ 基于细胞的 CT-L < 50nM。

[0424] 流程 15 : 实施例 17 的合成

[0425]



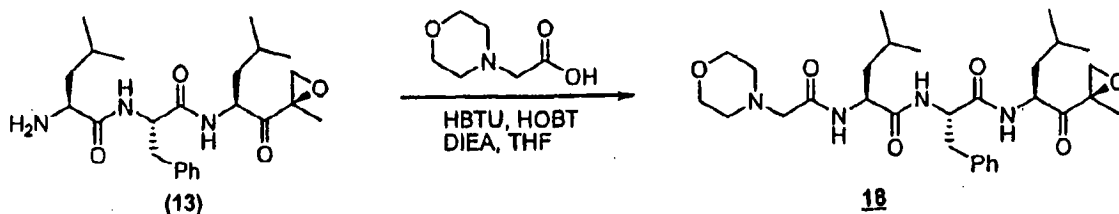
[0426] 合成化合物 17

[0427] 向 13 (0.092mmol) 的 DCM 溶液 (2ml) 中加入异氰酸 4- 甲氧基苯酯 (0.14mmol,

0.018ml, 1.5eq.) 和 DIEA(0.276mmol, 0.050ml, 3eq.), 将混合物在室温下搅拌过夜。浓缩粗制混合物至干, 将残余物溶于 EtOAc。有机层用水和盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后浓缩至油状物, 再用快速色谱法纯化, 得到 17(2.5mg)。IC₅₀20S CT-L < 50nM, IC₅₀ 基于细胞的 CT-L < 50nM。

[0428] 流程 16: 实施例 18 的合成

[0429]

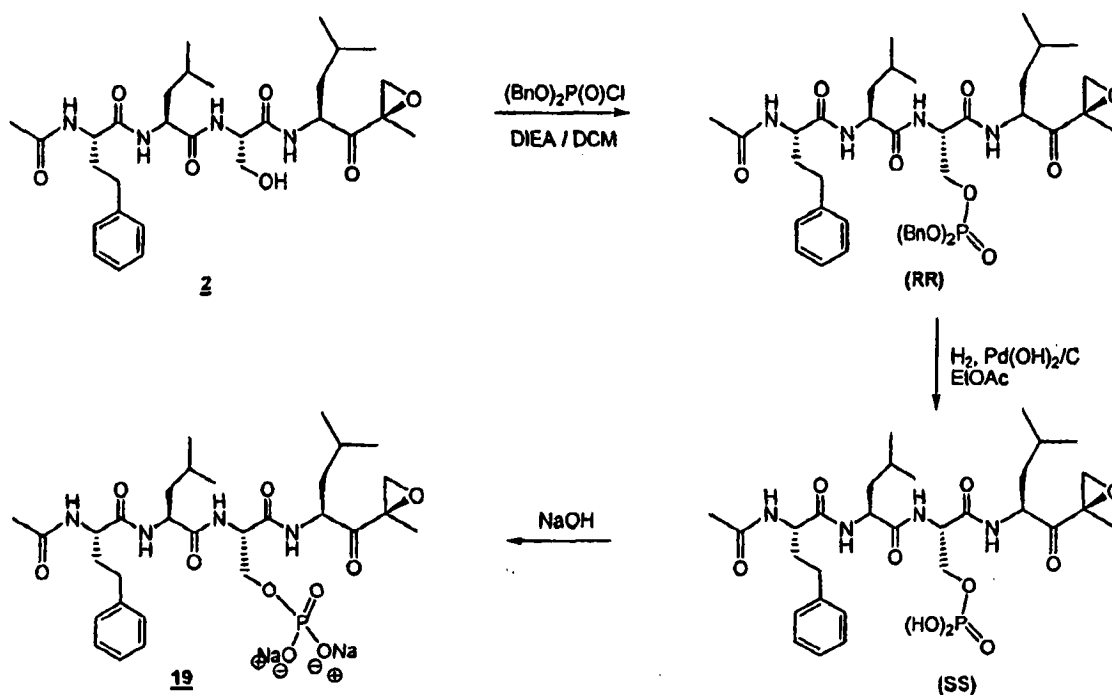


[0430] 合成化合物 18

[0431] 向 13(1.4mmol) 的 0 °C THF 溶液 (15ml) 中加入 4-吗啉代乙酸 (1.79mmol, 0.260g)、HOBT(1.92mmol, 0.260g)、HBTU(1.72mmol, 0.656g) 和 DIEA(11.45mmol, 2.0ml), 搅拌混合物, 让其升至室温过夜。反应物用饱和碳酸氢钠 (15ml) 稀释, 分离出各层。水层用 EtOAc (3x5ml) 萃取, 合并有机层, 用水 (1x15ml) 和盐水 (1x15ml) 洗涤, 然后经硫酸镁干燥。过滤除去硫酸镁, 减压除去挥发物。粗产物用快速色谱法纯化, 得到 18(0.423g)。IC₅₀20S CT-L < 50nM, IC₅₀ 基于细胞的 CT-L < 50nM。

[0432] 流程 17: 实施例 19 的合成

[0433]



[0434] 合成 (RR)

[0435] 向 2(1mmol)、DIEA(1.5mmol) 和无水二氯甲烷 (100ml) 的 0°C 溶液中滴加二苄基磷酰氯 (1mmol) 的二氯甲烷 (10ml) 溶液。在室温下搅拌反应混合物直到完全反应, 依次用冷 1N HCl 和盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤后蒸发, 得到 (RR)。

[0436] 合成 (SS)

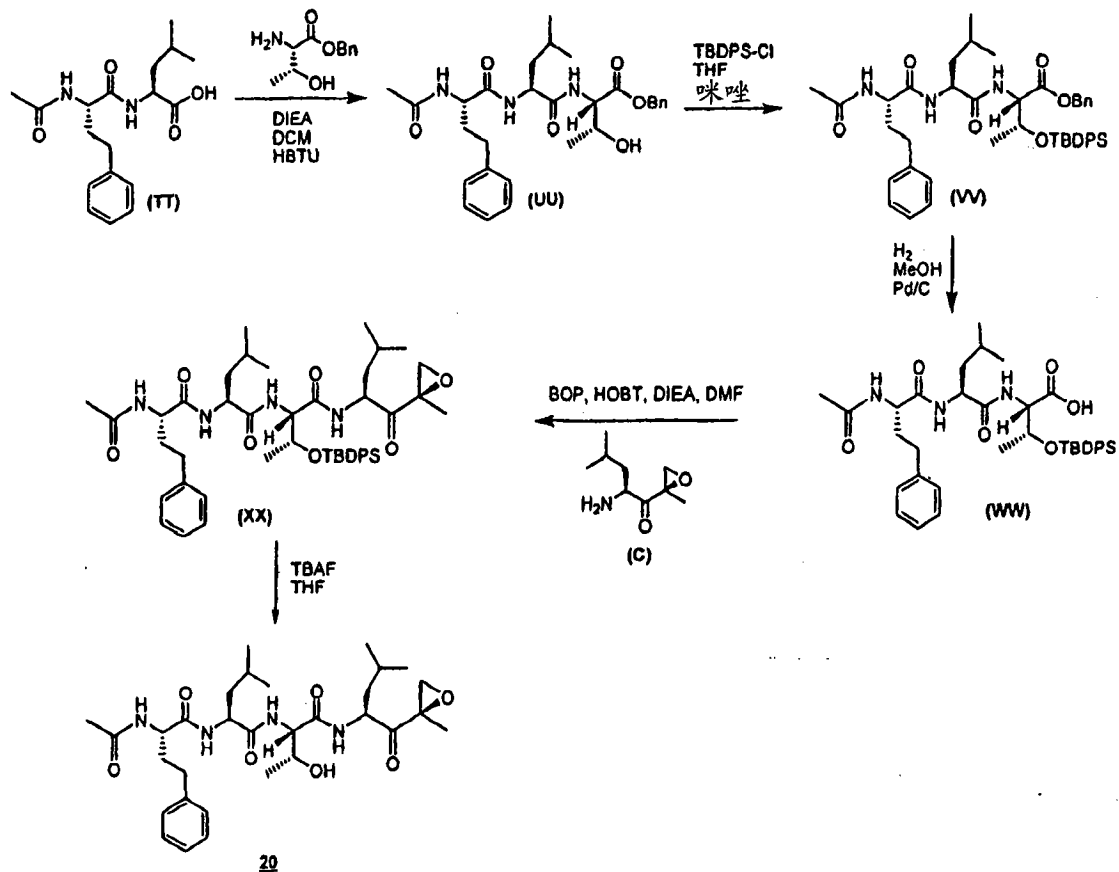
[0437] 将 (RR) (1mmol) 和润湿的 20 % Pd(OH)₂/C(100mg; Pearlman 催化剂) 的 EtOAc(10ml) 溶液在常压、室温下氢化, 直到完全反应。通过硅藻土过滤反应混合物, 然后蒸发, 得到所需化合物 (SS)。如此分离的产物可原样用于下一步骤或者任何测试。

[0438] 合成化合物 19

[0439] 化合物 (SS) (1mmol) 用 MeOH(5ml) 稀释, 用标准溶液 1.00N NaOH(2.00mmol) / 水 (2ml) 处理。搅拌溶液 2 小时后冻干, 得到 19。

[0440] 流程 18 : 实施例 20 的合成

[0441]



[0442] 合成 (UU)

[0443] 向 (TT) (1mmol) [通过溶液相肽合成的标准方法获得]、苏氨酸苄酯 (1mmol)、DIEA(2.5mmol) 和无水二氯甲烷 (100ml) 的溶液中加入 HBTU(2.5mmol)。在室温下搅拌反应混合物直到完全反应, 用 1N HCl 和水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤后蒸发, 得到 (UU)。

[0444] 合成 (VV)

[0445] 向化合物 (UU) (1mmol) 的无水二氯甲烷 (100ml) 溶液中加入 TBDPSCl(1mmol) 和咪唑 (1.2mmol)。在室温下搅拌反应混合物直到完全反应, 用 1N HCl 和水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤后蒸发, 得到 (VV)。

[0446] 合成 (WW)

[0447] 将 (VV) (1mmol) 和 10% Pd/C(100mg) 的 MeOH(10ml) 溶液在常压、室温下氢化, 直到完全反应。反应混合物通过硅藻土过滤, 然后蒸发, 得到 (WW)。

[0448] 合成 (XX)

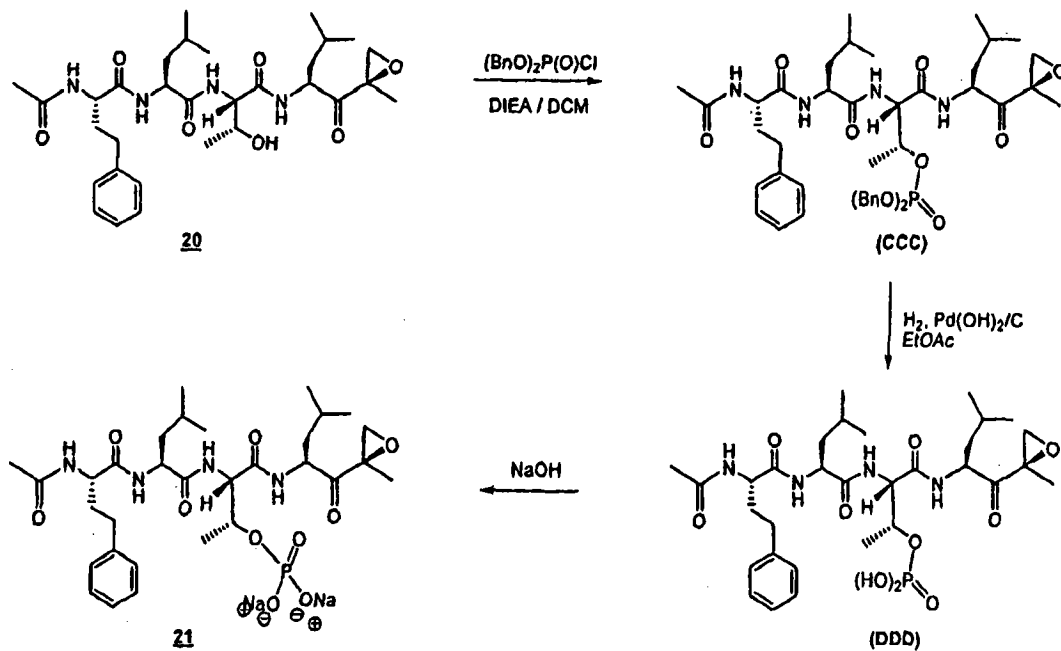
[0449] 向 (WW) (1mmol)、E(1mmol) [参见 Bioorg. Med. Chem. Letter1999, 9, 2283-88] 和 DMF(10ml) 的溶液中加入 HOBT(1. 60mmol) 和 DIEA(4mmol)。混合物冷却至 0℃, 在几分钟内加入 BOP(1. 60mmol)。将所得溶液升至室温, 搅拌过夜。反应混合物用盐水稀释, 用 EtOAc 萃取。合并的有机物用水和盐水萃取, 经硫酸镁干燥后蒸发, 得到 (XX)。

[0450] 合成化合物 20

[0451] 在室温下, 向 (XX) (1mmol) 的 THF(100ml) 溶液中缓慢加入 TBAF(1mmol), 搅拌所得混合物, 直到完全反应。蒸发后色谱处理所得残余物, 得到 20。

[0452] 流程 19 : 实施例 21 的合成

[0453]



[0454] 合成 (CCC)

[0455] 目标化合物基本上按照 2 转化为 (RR) 的方法制备, 只是用 20 替代 2。

[0456] 合成 (DDD)

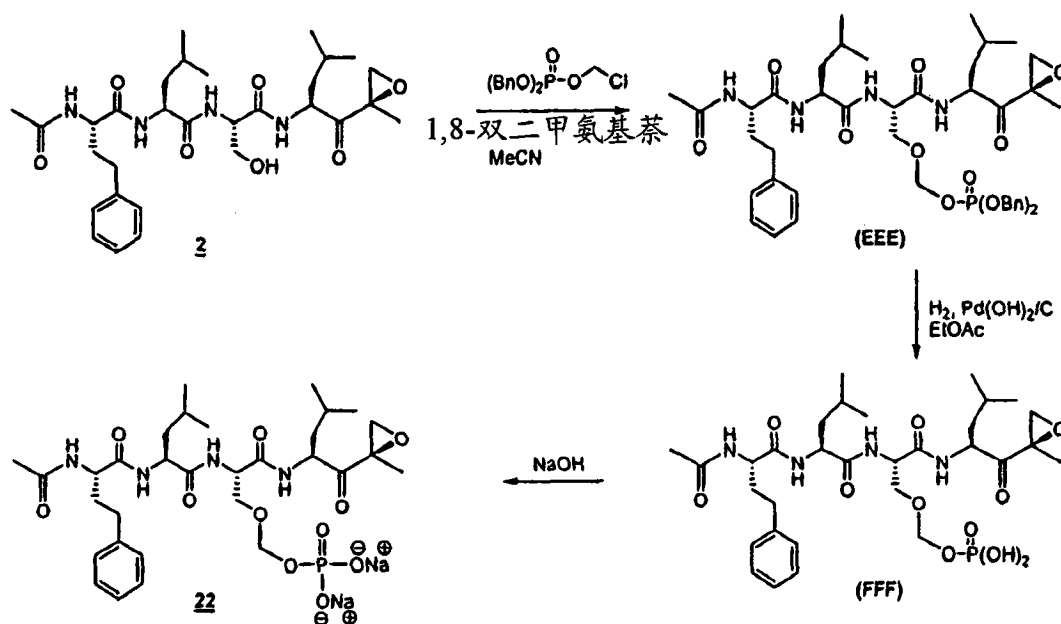
[0457] 目标化合物基本上按照 (RR) 转化为 (SS) 方法制备, 只是用 (CCC) 替代 (RR)。

[0458] 合成化合物 21

[0459] 目标化合物基本上按照 (SS) 转化为 19 的方法制备, 只是用 (DDD) 替代 (SS)。

[0460] 流程 20 : 实施例 22 的合成

[0461]



[0462] 合成 (EEE)

[0463] [参见 J. Med. Chem. 1999, 42(16), 3094-3100.] 在氩气氛下, 向二苄基氯甲基磷酸酯 (1mmol) [U. S. 6, 204, 257] 的无水乙腈溶液中, 加入化合物 2 (1mmol) 和 1, 2, 2, 6, 6- 五甲基哌啶 (1. 2mmol), 然后在 70℃ 搅拌, 直到完全反应。真空除去溶剂, 得到 (EEE)。

[0464] 合成 (FFF)

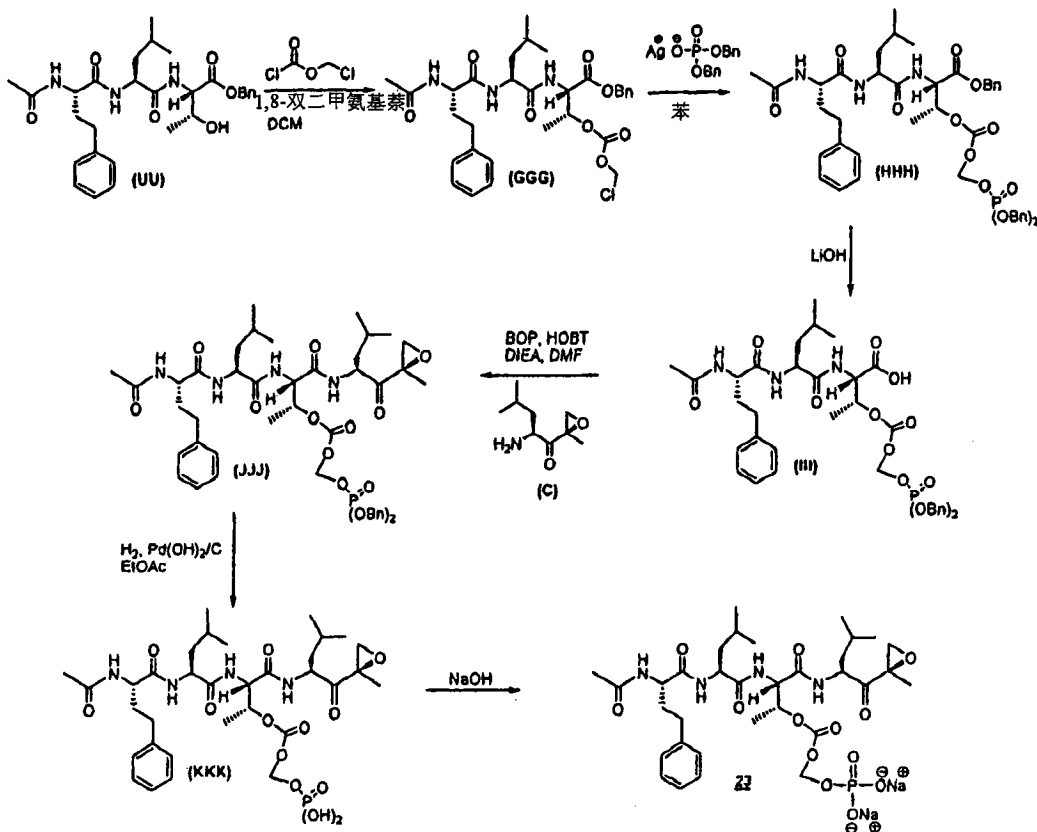
[0465] 目标化合物基本上按照 (RR) 转化为 (SS) 的方法制备, 只是用 (EEE) 替代 (RR)。

[0466] 合成化合物 22

[0467] 目标化合物基本上按照 (SS) 转化为 19 的方法制备, 只是用 (FFF) 替代 (SS)。

[0468] 流程 21 : 实施例 23 的合成

[0469]



[0470] 合成 (GGG)

[0471] (参见 *Pharmaceutical Research* 1993, 10(9), 1350-55)。向 (UU) (1mmol)、1,8-二甲氨基萘 (1mmol) 和无水二氯甲烷 (10ml) 的 0°C 溶液中, 滴加氯甲酸氯甲酯 (1mmol) 的二氯甲烷 (10ml) 溶液。在室温下搅拌反应混合物过夜, 用 1N HCl 和水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤后蒸发, 得到 (GGG)。

[0472] 合成 (HHH)

[0473] 将 (GGG) (1mmol) 和二苄基磷酸银 (1.5mmol) 的无水苯 (10ml) 溶液回流过夜。冷却反应混合物, 过滤, 用饱和碳酸钠溶液洗涤, 经硫酸镁干燥后蒸发, 得到 (HHH)。

[0474] 合成 (III)

[0475] 向 (HHH) (1mmol) 和 3 : 1 MeOH/ 水 (20ml) 的 0°C 溶液中滴加 LiOH (5mmol) 的水 (2.5ml) 溶液。将反应物置于氩气氛下, 在 5°C 贮存过夜。在 0°C 加入饱和氯化铵 (50ml) 猝灭反应物, 用冷水 (150ml) 稀释。在 0°C 将 pH 用 6N 冷 HCl 调节至 2, 真空过滤收集所得固体, 得到 (III)。

[0476] 合成 (JJJ)

[0477] 目标化合物基本上按照 (WW) 转化为 (XX) 的方法制备, 只是用 (III) 替代 (WW)。

[0478] 合成 (KKK)

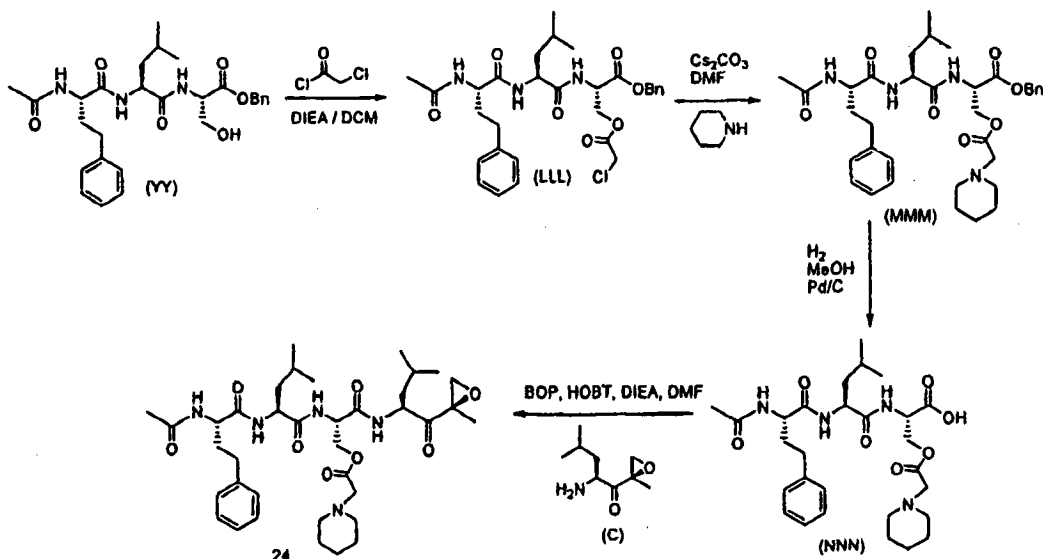
[0479] 目标化合物基本上按照 (RR) 转化为 (SS) 的方法制备, 只是用 (JJJ) 替代 (RR)。

[0480] 合成化合物 23

[0481] 目标化合物基本上按照 (SS) 转化为 19 的方法制备, 只是用 (KKK) 替代 (SS)。

[0482] 流程 22 : 实施例 24 的合成

[0483]



[0484] 合成 (LLL)

[0485] 目标化合物 (LLL) 基本上按照 2 转化为 (RR) 的方法获得, 只是用化合物 (YY) [通过溶液相肽合成的标准方法获得] 替代化合物 2, 用氯乙酰氯替代二苄基磷酰氯。

[0486] 合成 (MMM)

[0487] 在室温、氩气氛下, 向 (LLL) (1mmol) 的 DMF (10ml) 溶液中依次加入 Cs_2CO_3 (1mmol)、哌啶 (1mmol)。连续搅拌直到完全反应。将混合物倒入盐水中, 用 EtOAc 洗涤。EtOAc 溶液经硫酸镁干燥, 过滤, 然后减压蒸发, 得到化合物 (MMM)。

[0488] 合成 (NNN)

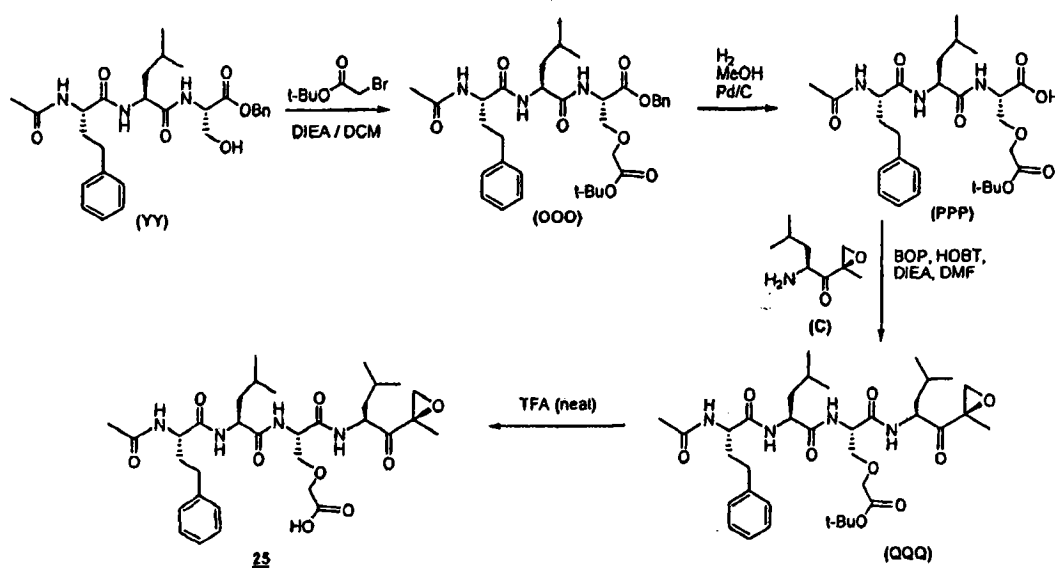
[0489] 目标化合物基本上按照 (VV) 转化为 (WW) 的方法制备, 只是用 (MMM) 替代 (VV)。

[0490] 合成化合物 24

[0491] 目标化合物基本上按照 (WW) 转化为 (XX) 的方法制备, 只是用 (NNN) 替代 (WW)。

[0492] 流程 23 : 实施例 25 的合成

[0493]



[0494] 合成 (OOO)

[0495] 目标化合物基本上按照 2 转化为 (RR) 的方法制备,只是用 (YY) 替代 2,用溴乙酸叔丁酯替代二苄基磷酰氯。

[0496] 合成 (PPP)

[0497] 目标化合物基本上按照 (VV) 转化为 (WW) 的方法制备,只是用 (000) 替代 (VV)。

[0498] 合成 (QQQ)

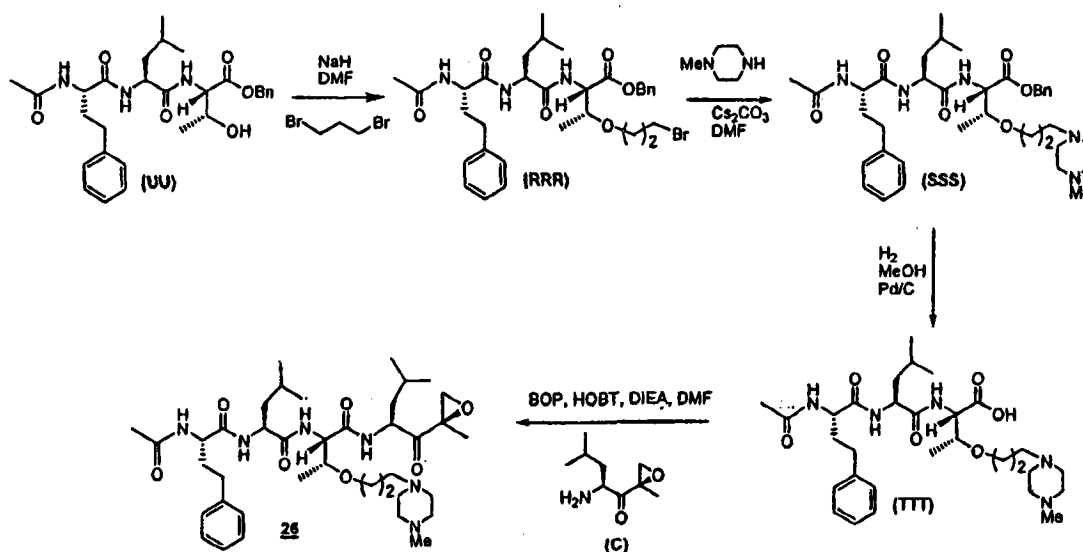
[0499] 目标化合物基本上按照 (WW) 转化为 (XX) 的方法制备,只是用 (PPP) 替代 (WW)。

[0500] 合成化合物 25

[0501] 将 (QQQ) (1mmol) 用净 TFA(10ml) 在 0°C 处理,然后减压蒸发 TFA, [参见 Bioorg. Med. Chem. Letter 1999, 9, 2283-88], 得到 25。

[0502] 流程 24 : 实施例 26 的合成

[0503]



[0504] 合成 (RRR)

[0505] 在室温下,向 (UU) (1mmol) 的无水 DMF(10ml) 溶液中小心加入 NaH(1mmol)。在搅拌 0.5 小时后,将混合物用 1,3-二溴丙烷 (1.2mmol) 处理,搅拌反应物,直到完全反应。通过加入饱和氯化铵 (1ml) 小心猝灭溶液,然后将混合物倒入冷盐水 (10ml) 中。所得混合物用 CH₂Cl₂ 洗涤,经硫酸镁干燥,过滤后减压蒸发溶剂,得到 (RRR)。

[0506] 合成 (SSS)

[0507] 在室温、氩气氛下,向 (RRR) (1mmol) 的无水 DMF(10ml) 溶液中依次加入 Cs₂CO₃(1mmol)、N-甲基哌嗪 (1mmol)。继续搅拌直到反应完成。将混合物倒入盐水中,用 EtOAc 洗涤。EtOAc 溶液经硫酸镁干燥,过滤,然后减压蒸发,得到化合物 (SSS)。

[0508] 合成 (TTT)

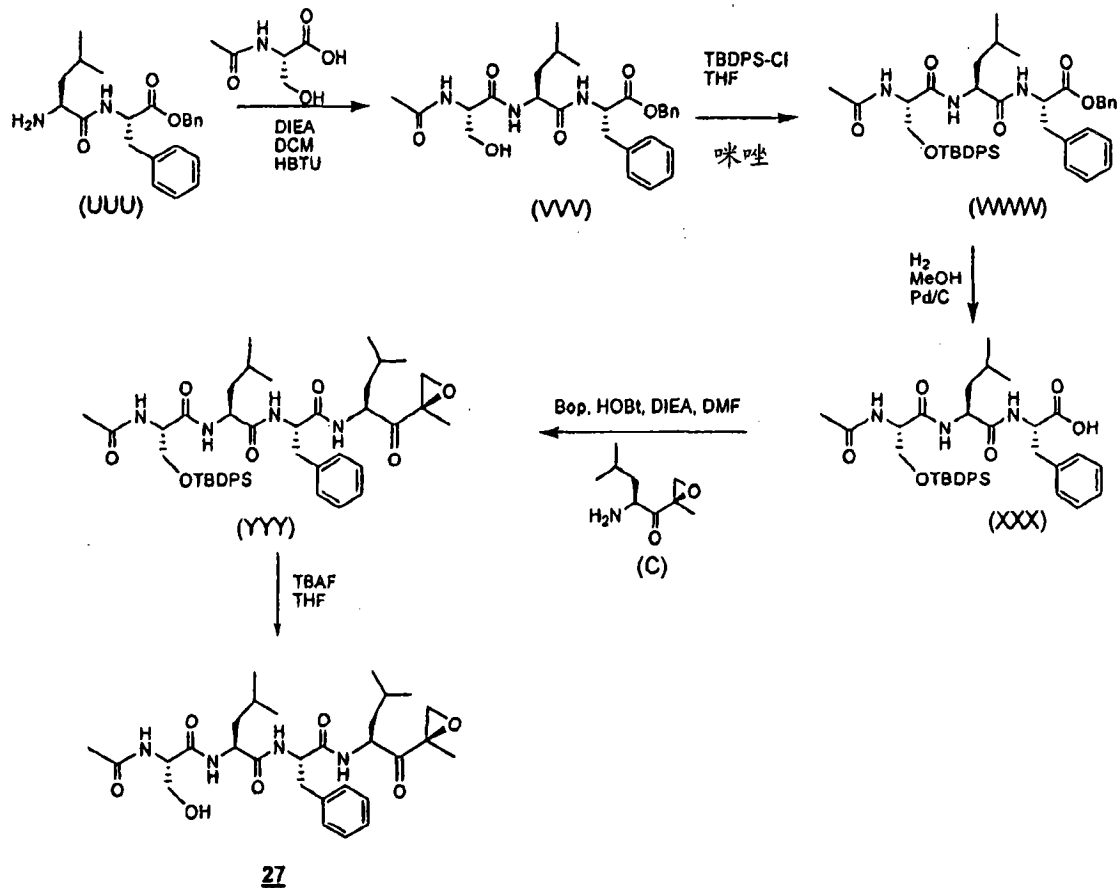
[0509] 目标化合物基本上按照 (VV) 转化为 (WW) 的方法制备,只是用 (SSS) 替代 (VV)。

[0510] 合成化合物 26

[0511] 目标化合物基本上按照 (WW) 转化为 (XX) 的方法制备,只是用 (TTT) 替代 (WW)。

[0512] 流程 25 : 实施例 27 的合成

[0513]



[0514] 合成 (VVV)

[0515] 目标化合物基本上按照 (TT) 转化为 (UU) 的方法制备, 只是用 N-乙酰基丝氨酸替代 (TT), 用 (UUU) [通过溶液相肽合成的标准方法获得] 替代丝氨酸苄酯。

[0516] 合成 (WWW)

[0517] 目标化合物基本上按照 (UU) 转化为 (VV) 的方法制备, 只是用 (VVV) 替代 (UU)。

[0518] 合成 (XXX)

[0519] 目标化合物基本上按照 (VV) 转化为 (WW) 的方法制备, 只是用 (WWW) 替代 (VV)。

[0520] 合成 (YYY)

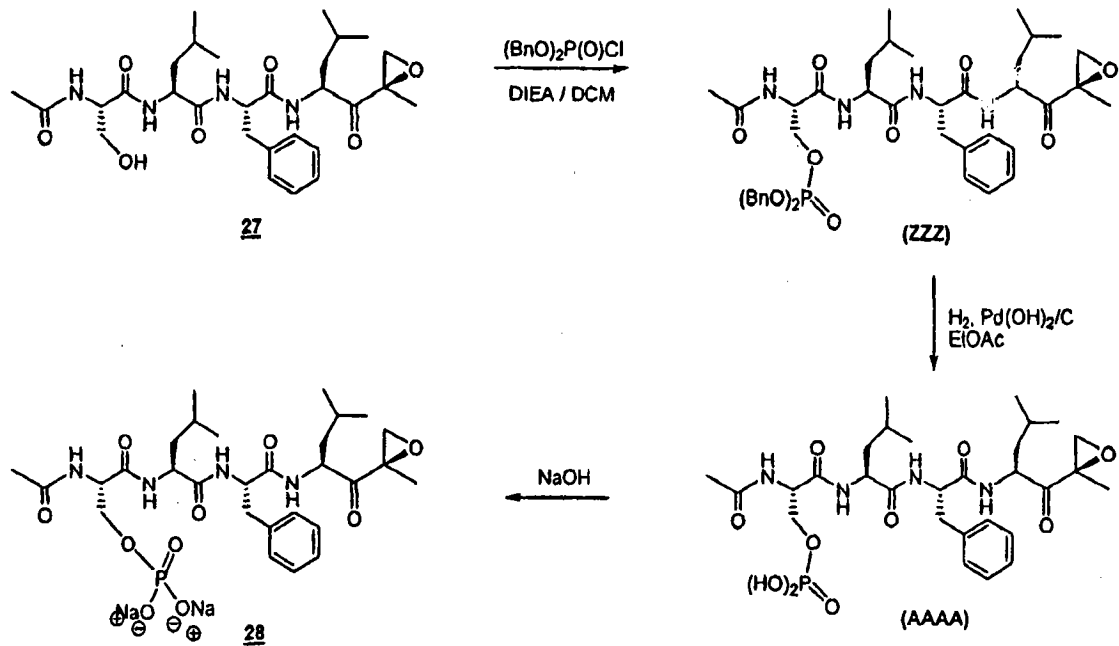
[0521] 目标化合物基本上按照 (WW) 转化为 (XX) 的方法制备, 只是用 (XXX) 替代 (WW)。

[0522] 合成化合物 27

[0523] 目标化合物基本上按照 (XX) 转化为 20 的方法制备, 只是用 (YYY) 替代 (XX)。

[0524] 流程 26 : 实施例 28 的合成

[0525]



[0526] 合成 (ZZZ)

[0527] 目标化合物基本上按照 2 转化为 (RR) 的方法制备,只是用 27 替代 2。

[0528] 合成 (AAAA)

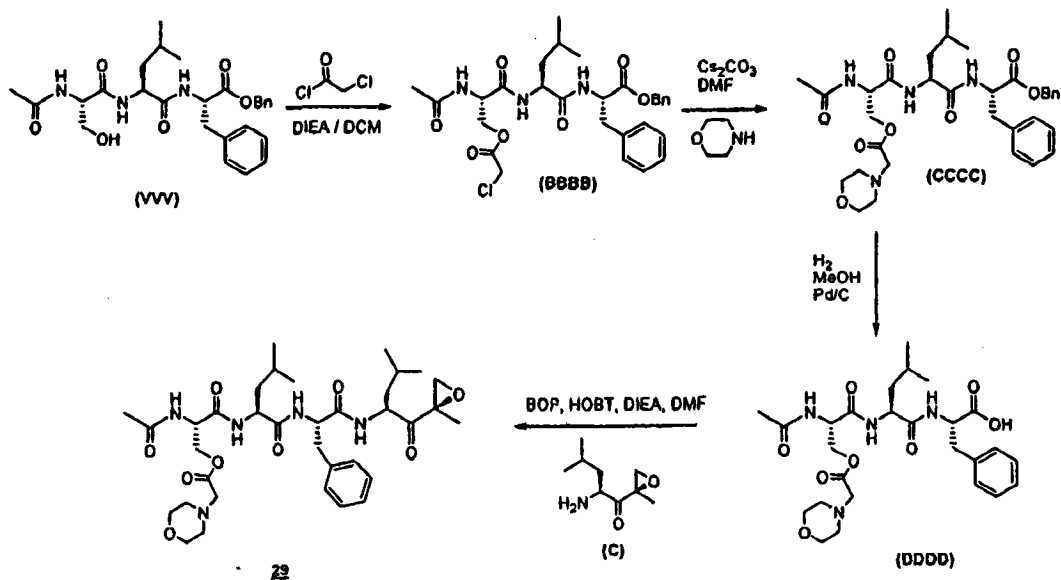
[0529] 目标化合物基本上按照 (RR) 转化为 (SS) 方法制备,只是用 (ZZZ) 替代 (RR)。

[0530] 合成化合物 28

[0531] 目标化合物基本上按照 (SS) 转化为 19 的方法制备,只是用 (AAAA) 替代 (SS)。

[0532] 流程 27: 实施例 29 的合成

[0533]



[0534] 合成 (BBBB)

[0535] 目标化合物基本上按照 (YY) 转化为 (LLL) 的方法制备,只是用 (VVV) 替代 (SS)。

[0536] 合成 (CCCC)

[0537] 目标化合物基本上按照 (LLL) 转化为 (MMM) 的方法制备,只是用 (BBBB) 替代 (LLL),用吗啉替代哌啶。

[0538] 合成 (DDDD)

[0539] 目标化合物基本上按照 (MMM) 转化为 (NNN) 的方法制备,只是用 (CCCC) 替代 (MMM)。

[0540] 合成化合物 29

[0541] 化合物 (WW) 基本上按照 (WW) 转化为 (XX) 的方法制备,只是用 (DDDD) 替代 (WW)。

[0542] 等同实施方案

[0543] 本领域技术人员仅仅使用常规的实验,就能够识别或确定许多与本文描述的化合物及其使用方法等同的实施方案。这些等同实施方案被认为落入本发明范围内,并且所附的权利要求书包括这些等同实施方案。

[0544] 所有上述参考文献和出版物都通过引用结合到本文中。