[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
A61K 31/395
A61K 38/00 A61P 35/00
A61P 17/06 A61P 9/00

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96194727.6

[45] 授权公告日 2004 年 6 月 2 日

[11] 授权公告号 CN 1151787C

[22] 申请日 1996.4.12 [21] 申请号 96194727.6
[30] 优先权
[32] 1995. 4.12 [33] US [31] 08/421,583
[86] 国际申请 PCT/US1996/005072 1996.4.12
[87] 国际公布 WO1996/032105 英 1996.10.17
[85] 进入国家阶段日期 1997.12.12
[71] 专利权人 哈佛大学的校长及成员们
地址 美国马萨诸塞州
[72] 发明人 斯图尔特·L·施莱伯
罗伯特·F·斯坦德尔特
加布里尔·芬蒂尼
蒂莫西·F·加米森
审查员 杨 兴

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
代理人 巫肖南

权利要求书 21 页 说明书 87 页

[54] 发明名称 乳胱氨酸类似物

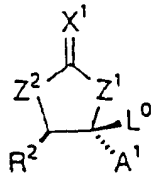
[57] 摘要

与乳胱氨酸和乳胱氨酸 β - 内酯有关的化合物、含有该化合物的药物组合物以及使用方法。

ISSN1008-4274

知识产权出版社出版

1. 一种具有下式的化合物，



其中 Z^1 是 O、S、SO_2、NH 或 NR_a，R_a 是 C_{1-6} 烷基；

X^1 是 O、S、CH_2、二个单键 H，E 或 Z 构型的 $CH(R_b)$，或 E 或 Z 构型的 $C(R_b)(R_c)$，每一 R_b 和 R_c 独立地为 C_{1-6} 烷基、C_{6-12} 芳基、C_{3-8} 环烷基、C_{3-8} 杂芳基、C_{3-8} 杂环基、或卤素，当 Z^1 是 SO_2 时，X^1 是二个单键 H；

Z^2 是 O、S、NH、NR_d，在(R)或(S)构型中的 $CHOR^1$ 或 CHR^1，其中 R_d 为 C_{1-6} 烷基，及 R^1 为 H、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 链烯基、C_{2-6} 炔基、NR_dR_e(当 Z^2 是 $CHOR^1$ 时除外)、或任何天然 α-氨基酸的侧链基、或是 R^1 和 R^2 结合为二价部分，条件是当 R^1 和 R^2 结合时，则此时 Z^1 为 NH 或 NR_a，及 Z^2 是 CHR^1；Re 为 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 链烯基或 C_{2-6} 炔基，及二价部分形成 C_{3-8} 环烷基、C_{3-8} 杂芳基、C_{3-8} 杂环基、或 C_{6-12} 芳基，当 R^1 和 R^2 结合形成 C_{3-8} 杂芳基或 C_{6-12} 芳基时，CHR^1 的 H 则被去除；

R^2 为 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 链烯基、叠氮基、C_{2-6} 炔基、卤素、OR_f、SR_f、NR_fR_g、$-ONR_fR_g$、$-NR_g(OR_f)$或 $NR_g(SR_f)$，每一 R_f 和 R_g 独立地为 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 链烯基、或 C_{2-6} 炔基、或 R^1 和 R^2 结合为二价部分，此二价部分形成 C_{3-8} 环烷基、C_{3-8} 杂芳基、C_{3-8} 杂环基、或 C_{6-12} 芳基，当 R^1 和 R^2 结合形成 C_{3-8} 杂芳基或 C_{6-12} 芳基时，则 CHR^1 的 H 被去除；及当 R^1 和 R^2 结合时，A^1 和 L^0 其中之一为(C_{1-4} 烷基)氧羰基或羧基，A^1 和 L^0 中的另一个的片段式量至少为 20；

A^1 为任何天然 α-氨基酸的侧链基、或具有下式

$$-(CH_2)_m-Y-(CH_2)_n-R^3X^3$$

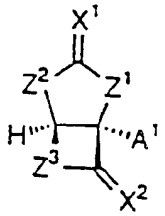
其中，Y 为 O、S、C = O、C = S、-(CH = CH)-、亚乙烯基、$-C=NOR_h$、$-C=NNR_iR_i'$、磺酰基、亚甲基、在(R)或(S)构型中的 CHX^4、或被去除，X^4 为卤素、甲基、卤代甲基、OR_h、SR_h、NR_iR_i'、$-NR_i(OR_h)$、或 $NR_i(NR_iR_i')$，其中 R_h 选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 链烯基、或 C_{2-6} 炔基、C_{1-10} 酰

基、C_{1-6}烷基磺酰基、及C_{6-10}芳基磺酰基；及每一R_i和R_i'独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}链烯基、或C_{2-6}炔基、及C_{1-10}酰基；m是0、1、2或3，n是0、1、2或3；R^3是直链或支链的C_{1-8}烷叉，直链或支链的C_{1-8}烷撑，C_{3-10}环烷叉，C_{3-10}环烷撑、亚苯基，C_{6-14}芳基烷叉，C_{6-14}芳基烷撑、或去除，及X^3为H、羟基、硫羟基、羧基、氨基、卤素、(C_{1-6}烷基)氧羰基、(C_{7-14}芳烷基)氧羰基、或C_{6-14}芳基；或R^3和X^3结合为任何天然α-氨基酸的侧链基，其中A^1和L^0连接的碳原子是季碳原子；及

L^0是-(C = X^2)-L^1、-(C = X^2)-L^2、或-C(L^2)-CH_2-O，其中X^2是O或S；L^2是H、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷基、或C_{6-14}芳基，及L^1是一有0到25个碳原子、1至10杂原子、及0至6个卤素原子的部分，L^1是由一氧或硫原子连结至和X^2所键合的碳原子上；当L^0是羧基或(C_{1-4}烷基)氧羰基和A^1是烷基时，A^1是C_{5-20}烷基；其中A^1和L^0中仅有一个选自羧基或(C_{1-4}烷基)氧羰基；其中当Z^1和Z^2皆为NH及A^1为甲氧基时，L^1具有至少3个碳原子；及当Z^1是NH及Z^2是(R)CHR^1时，L^1当其有5个杂原子时有介于0和3之间的非芳香族非环状的碳原子；L^1当其只有1个氧原子时有介于6和15之间的非芳香族非环状的碳原子；L^1当有3个卤素原子时有0,1,3,或5非芳香族碳原子。

2. 如权利要求1的化合物，其中Z^2是CHR^1或CHOR^1及Z^1是NH或NR_a。

3. 一种具有下式的化合物：



其中Z^1是O、S、SO_2、NH、或NR_a，R_a是C_{1-6}烷基；

X^1是O、S、CH_2、二个单键H，E或Z构型的CH(R_b)，或E或Z构型的C(R_b)(R_c)，每一R_b和R_c独立地为C_{1-6}烷基、C_{6-12}芳基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}杂芳基、C_{3-8}杂环基、或卤素，当Z^1是SO_2时，X^1是二个单键H；

Z^2是在(R)或(S)构型中的CHR^1，其中R^1为H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}链烯基、C_{2-6}炔基、羟基、卤素、一天然氨基酸的侧链基、OR_d、SR_d或

NR_dR_e，其中每一 R_d 及 R_e 独立地为 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 链烯基或 C_{2-5} 炔基；

Z^3 是 O、S、NH、或 NR_j，R_j 为 C_{1-6} 烷基；

X^2 是 O 或 S；及

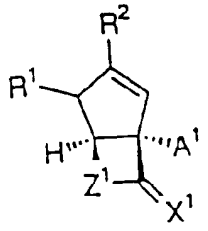
A^1 为任何天然 α-氨基酸的侧链基、或具下式

$$-(CH_2)_m-Y-(CH_2)_n-R^3X^3$$

其中，Y 为 O、S、C = O、C = S、-(CH = CH)-、亚乙烯基、$-C=NOR_h$，$-C=NNR_iR_i'$、磺酰基、亚甲基、在(R)或(S)构型中的 CHX^4、或被去除，X^4 为卤素、甲基、卤代甲基、OR_h、SR_h、NR_iR_i'、$-NR_i(OR_h)$、或 $NR_i(NR_iR_i')$，其中 R_h 选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 链烯基、或 C_{2-6} 炔基、C_{1-10} 酰基、C_{1-6} 烷基磺酰基、及 C_{6-10} 芳基磺酰基；及每一 R_i 和 R_i' 独立地选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 链烯基、或 C_{2-6} 炔基、及 C_{1-10} 酰基；m 是 0、1、2 或 3，n 是 0、1、2 或 3；R^3 是直链或支链的 C_{1-8} 烷叉、直链或支链的 C_{1-8} 烷撑，C_{3-10} 环烷叉，C_{3-10} 环烷撑、亚苯基、C_{6-14} 芳基烷叉，C_{6-14} 芳基烷撑、或被去除，及 X^3 为 H、羟基、硫羟基、羧基、氨基、卤素、(C_{1-6} 烷基)氧羰基、(C_{7-14} 芳基烷基)氧羰基、或 C_{6-14} 芳基；或 R^3 和 X^3 结合为任何天然 α-氨基酸的侧链基；条件是 R^1 是 H、C_{2-6} 烷基、OH 或 OR_d，当 X^4 在(S)构型中是羟基且 $-(CH_2)_n-R^3X^3$ 是异丙基时；当 m 和 n 是 0 时，Y 不被去除；及当 X^4 在(R)构型中是羟基，m 是 0，R^1 是甲基时，$-(CH_2)_n-R^3X^3$ 部分具有介于 5 和 20 之间的碳原子。

4. 如权利要求 3 的化合物，其中 Z^1 是 NH 或 NR_a。

5. 一种具有下式的化合物：



其中 Z^2 是 O、S、NH 或 NR_j，R_j 为 C_{1-6} 烷基；

X^1 是 O 或 S；

R^1 在(R)或(S)构型中，且为 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 链烯基、

C_{2-6}炔基、羟基、卤素、天然α-氨基酸的侧链、OR_d、SR_d、或是NR_dR_e，其中每一R_d及R_e独立地为H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}链烯基、或C_{2-5}炔基；

R^2是H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}链烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-12}芳基、C_{3-8}杂芳基或卤素；

X^2是O或S；以及

A^1为H、任何天然α-氨基酸的侧链基、或具有下式：

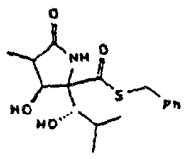
$$-(CH_2)_m-Y-(CH_2)_n-R^3X^3$$

其中，Y为O、S、C=O、C=S、-(CH=CH)-、亚乙烯基、$-C=NOR_h$，$-C=NNR_iR_i'$、磺酰基、亚甲基、在(R)或(S)构型中的CHX^4、或被去除，X^4为卤素、甲基、卤代甲基、OR_h、SR_h、NR_iR_i'、$-NR_i(OR_h)$、或$NR_i(NR_iR_i')$，其中R_h选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}链烯基、或C_{2-6}炔基；及每一R_i和R_i'独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}链烯基、或C_{2-6}炔基、及C_{1-10}酰基；m是0、1、2或3，n是0、1、2或3；R^3是直链或支链的C_{1-8}烷叉、直链或支链的C_{1-8}烷撑，C_{3-10}环烷叉，C_{3-10}环烷撑、亚苯基，C_{6-14}芳基烷叉，C_{6-14}芳基烷撑、或被去除，及X^3为H、羟基、硫羟基、羧基、氨基、卤素、(C_{1-6}烷基)氧羰基、(C_{7-14}芳基烷基)氧羰基、或C_{6-14}芳基；或R^3和X^3结合为任何天然α-氨基酸的侧链基。

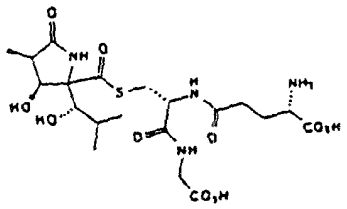
6. 如权利要求1的化合物，其中Z^1是NH或NR_a；X^1是O或S；Z^2是CHR^1或$CHOR^1$，R^1为H、卤素、C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基；R^2是OR_f；及L^0是$-(C=X^2)-L^1$，X^2是O，及L^1是通过一硫原子连接至与X^2键合的碳原子上。

7. 如权利要求6的化合物，其中L^1是选自取代或未取代的C_{6-20}芳基烷基羰基硫代、C_{6-20}芳基硫代，C_{2-8}烷基羰基硫代，及C_{1-12}烷基硫代。

8. 如权利要求6的化合物，具有选自如下的化学式：

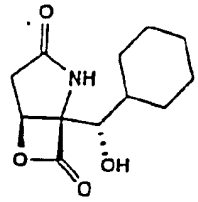


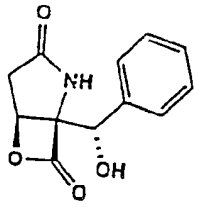
和

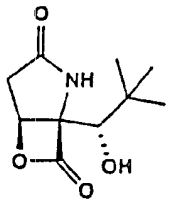


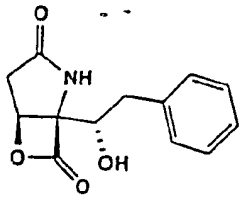
I-1 I-2

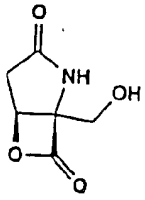
9. 如权利要求3的化合物，选自如下的化学式：

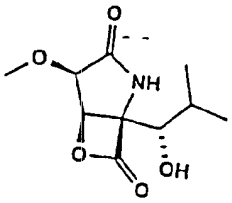

J-1

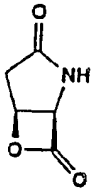

J-2

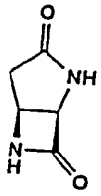

J-3

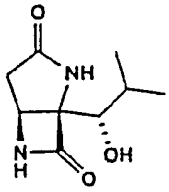

J-4

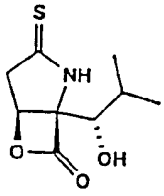

J-5

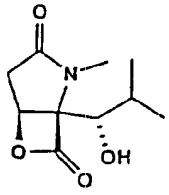

J-6

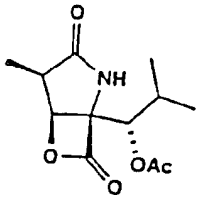

J-7

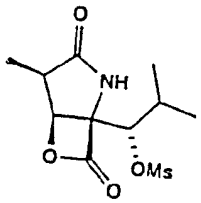

J-8

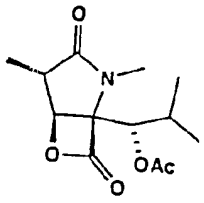

J-9

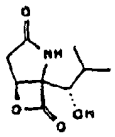

J-10


J-11

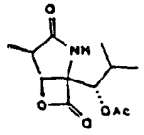

J-12


J-13

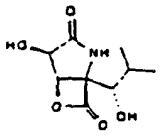

J-15



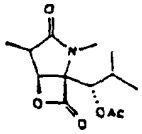
P-2



P-3

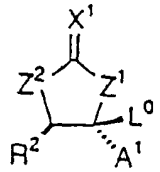


P-4



P-5

10. 一种药物组合物，其包括具有下式的化合物及可药用的载体：



其中 Z^1 是 O、S、SO_2、NH 或 NR_a，R_a 是 C_{1-6} 烷基；

X^1 是 O、S、CH_2、二个单键 H、E 或 Z 构型的 $CH(R_b)$，或 E 或 Z 构型的 $C(R_b)(R_c)$，每一 R_b 和 R_c 独立地为 C_{1-6} 烷基、C_{6-12} 芳基、C_{3-8} 环烷基、C_{3-8} 杂芳基、C_{3-8} 杂环基、或卤素，当 Z^1 是 SO_2 时，X^1 是二个单键 H；

Z^2是O、S、NH、NR_d、在(R)或(S)构型中的$CHOR^1$或CHR^1，其中R_d为C_{1-6}烷基，及R^1为H、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}链烯基、C_{2-6}炔基、NR_dR_e(当Z^2是$CHOR^1$时除外)，或任何天然α-氨基酸的侧链基、或是R^1和R^2结合为二价部分，当R^1和R^2结合时，则此时Z^1为NH或NR_a，及Z^2为CHR^1；R_e为H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基，C_{2-6}链烯基或C_{2-6}炔基，及二价部分形成C_{3-8}环烷基、C_{3-8}杂芳基、C_{3-8}杂环基、或C_{6-12}芳基，当R^1和R^2结合形成C_{3-8}杂芳基或C_{6-12}芳基时，CHR^1的H则被去除；

R^2为C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}链烯基、叠氮基、C_{2-6}炔基、卤素、OR_f、SR_f、NR_fR_g、$-ONR_fR_g$、$-NR_g(OR_f)$、或$NR_g(SR_f)$(每一R_f和R_g独立地为H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}链烯基、或C_{2-6}炔基)、或R^1和R^2结合为二价部分，此二价部分形成-C_{3-8}环烷基、C_{3-8}杂芳基、C_{3-8}杂环基、或C_{6-12}芳基，当R^1和R^2结合形成一C_{3-8}杂芳基或C_{6-12}芳基时，则CHR^1的H被去除；

A^1为氢、任何天然α-氨基酸的侧链基、或具有下式

$$-(CH_2)_m-Y-(CH_2)_n-R^3X^3$$

其中，Y为O、S、C=O、C=S、-(CH=CH)-、亚乙烯基、$-C=NOR_h$，$-C=NNR_iR_i'$、磺酰基、亚甲基、在(R)或(S)构型中的CHX^4、或被去除，X^4为卤素、甲基、卤代甲基、OR_h、SR_h、NR_iR_i'、$-NR_i(OR_h)$、或$NR_i(NR_iR_i')$，其中R_h选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}链烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-10}酰基、C_{1-6}烷基磺酰基、及C_{6-10}芳基磺酰基；及每一R_i和R_i'独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}链烯基、或C_{2-6}炔基、及C_{1-10}酰基；m是0、1、2或3，n是0、1、2或3；R^3是直链或支链的C_{1-8}烷叉、直链或支链的C_{1-8}烷撑，C_{3-10}环烷叉，C_{3-10}环烷撑、亚苯基，C_{6-14}芳基烷叉，C_{6-14}芳基烷撑、或被去除，及X^3为H、羟基、硫羟基、羧基、氨基、卤素、(C_{1-6}烷基)氧羰基、(C_{7-14}芳基烷基)氧羰基、或C_{6-14}芳基；或R^3和X^3结合为任何天然α-氨基酸的侧链基，其中A^1和L^0相连的碳原子是季碳原子；及

L^0是$-(C=X^2)-L^1$、$-(C=X^2)-L^2$、或$-C(L^2)-CH_2-O$，其中X^2是O或S；L^2是H、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷基、或C_{6-14}芳基，及L^1是一有0到25个碳原子、1至10杂原子、及0至6个卤素原子的部分，L^1是由一氧或硫原子连结至和X^2键合的碳原子上。当L^0是羧基或(C_{1-4}烷基)氧羰基和A^1是烷基时，A^1是C_{5-20}烷基；其中A^1和L^0中仅有一个选自羧基和(C_{1-4}烷基)氧羰基。

11. 如权利要求 10 的药物组合物，其中 Z^2 是 CHR^1 或 $CHOR^1$ 和 Z^1 是 NH 或 NR_a。

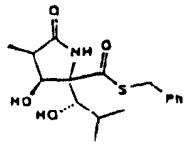
12. 如权利要求 10 的药物组合物，其中 L^1 是通过一硫原子连接至与 X^2 键合的碳原子上。

13. 如权利要求 12 的药物组合物，其中 L^1 是取代或未取代的 C_{6-20} 芳基烷基羰基硫代，C_{6-20} 芳基硫代，C_{2-8} 烷基羰基硫代或 C_{1-12} 烷基硫代。

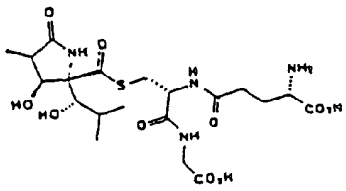
14. 如权利要求 10 的药物组合物，其中 Z^1 是 NH 或 NR_a；X^1 是 O 或 S；Z^2 是 CHR^1 或 $CHOR^1$，其中 R^1 为 H、卤素、C_{1-6} 烷基、或 C_{1-6} 卤代烷基；R^2 是 OR_f；及 L^0 是-($C=X^2$)-L^1，X^2 是 O 及 L^1 通过一硫原子连接至与 X^2 键合的碳原子上。

15. 如权利要求 14 的药物组合物，包括一选自下式的化合物：

[MX 104, MG388, and MG389].

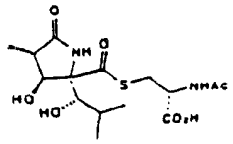


I-1



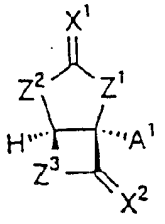
I-2

和



I-3

16. 一种药物组合物，其包括具有下式的化合物及可药用的载体：



其中 Z^1 是 O、S、SO_2、NH、或 NR_a，R_a 是 C_{1-6} 烷基；

X^1是O、S、CH_2、二个单键H，E或Z构型的$CH(R_b)$，或E或Z构型的$C(R_b)(R_c)$，每一R_b和R_c独立地为C_{1-6}烷基、C_{6-12}芳基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}杂芳基、C_{3-8}杂环基、或卤素，当Z^1是SO_2时，X^1是二个单键H;

Z^2是在(R)或(S)构型中的CHR^1，其中R^1为H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}链烯基、C_{2-6}炔基、羟基、卤素、一天然α-氨基酸的侧链、OR_d、SR_d或NR_dR_e，其中每一R_d及R_e独立地为H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基，C_{2-6}链烯基或C_{2-5}炔基;

Z^3是O、S、NH、或NR_j，其中R_j为C_{1-6}烷基;

X^2是O或S；及

A^1是H、为任何天然α-氨基酸的侧链、或具有下列化学式

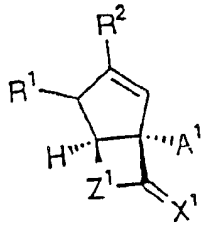
$$-(CH_2)_m-Y-(CH_2)_n-R^3X^3$$

其中，Y为O、S、C=O、C=S、-(CH=CH)-、亚乙烯基、$-C=NOR_h$，$-C=NNR_iR_i'$、磺酰基、亚甲基、在(R)或(S)构型中的CHX^4、或被去除，X^4为卤素、甲基、卤代甲基、OR_h、SR_h、NR_iR_i'、$-NR_i(OR_h)$、或$NR_i(NR_iR_i')$，其中R_h选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}链烯基、或C_{2-6}炔基、C_{1-10}酰基、C_{1-6}烷基磺酰基、及C_{6-10}芳基磺酰基，及每一R_i和R_i'独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}链烯基、或C_{2-6}炔基及C_{1-10}酰基；m是0、1、2或3，n是0、1、2或3；R^3是直链或支链的C_{1-8}烷叉，直链或支链的C_{1-8}烷撑，C_{3-10}环烷叉，C_{3-10}环烷撑、亚苯基、C_{6-14}芳基烷叉，C_{6-14}芳基烷撑、或被去除，及X^3为H、羟基、硫羟基、羧基、氨基、卤素、(C_{1-6}烷基)氧羰基、(C_{7-14}芳基烷基)氧羰基、或C_{6-14}芳基；或R^3和X^3结合为任何天然α-氨基酸的侧链基。

17. 如权利要求16的药物组合物，包含一选自有下列化学式的化合物：clasto-乳胱氨酸(9R)-β-内酯、clasto-乳胱氨酸三氟乙酯、去羧基乳胱氨酸、乳胱氨酰胺及苯基乙酰乳胱氨酸。

18. 如权利要求16的药物组合物，包含一选自权利要求9的式的化合物。

19. 一种药物组合物，其包括具有下式的化合物及可药用的载体：



其中 Z^1 是 O、S、NH、或 NR_j，R_j 为 C_{1-6} 烷基；

X^1 是 O 或 S；

R^1 在(R)或(S)构型中，且为 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 链烯基、C_{2-6} 炔基、羟基、卤素、天然 α-氨基酸的侧链、OR_d、SR_d、或 NR_dR_e，其中每一 R_d 及 R_e 独立地为 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 链烯基或 C_{2-5} 炔基；

R^2 是 H、C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 卤代烷基，C_{2-6} 链烯基，C_{2-6} 炔基，C_{6-12} 芳基、C_{3-8} 杂芳基，或卤素；

X^2 是 O 或 S；以及

A^1 为 H、任何天然 α-氨基酸的侧链、或具有下式：

$$-(CH_2)_m-Y-(CH_2)_n-R^3X^3$$

其中，Y 为 O、S、C = O、C = S、-(CH = CH)-、亚乙烯基、$-C = NOR_h$，$-C = NNR_iR_i'$、磺酰基、亚甲基、在(R)或(S)构型中的 CHX^4、或被去除，X^4 为卤素、甲基、卤代甲基、OR_h、SR_h、NR_iR_i'、$-NR_i(OR_h)$、或 $NR_i(NR_iR_i')$，其中 R_h 选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 链烯基、或 C_{2-6} 炔基、及每一 R_i 和 R_i' 独立地选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 链烯基、或 C_{2-6} 炔基及 C_{1-10} 酰基；m 是 0、1、2 或 3，n 是 0、1、2 或 3；R^3 是直链或支链的 C_{1-8} 烷叉，直链或支链的 C_{1-8} 烷撑，C_{3-10} 环烷叉，C_{3-10} 环烷撑、亚苯基、C_{6-14} 芳基烷叉，C_{6-14} 芳基烷撑、或被去除，及 X^3 为 H、羟基、硫羟基、羧基、氨基、卤素、(C_{1-6} 烷基)氧羰基、(C_{7-14} 芳基烷基)氧羰基、或 C_{6-14} 芳基；或 R^3 和 X^3 结合为任何天然 α-氨基酸的侧链。

20.权利要求 10 或 16 的药物组合物在制备治疗炎症的药物中的用途。

21. 权利要求 20 的用途，其中所述的炎症与损伤或感染有关。

22. 权利要求 20 的用途，其中所述的炎症与过敏或哮喘有关。

23. 权利要求 20 的用途，其中所述的炎症与下列病症有关：风湿性关节炎、硬皮病、风湿性发热、炎性肠病、糖尿病、重症肌无力、多发性硬化症、急性感染性多神经炎、眼结膜炎、全身性红斑性狼疮、脑炎、成人呼吸

窘迫症、肺气肿、早老性痴呆症和肌肉营养不良。

24. 权利要求 20 的用途，其中所述的炎症与骨髓的移植或选自下列实体器官的移植有关：肾、肺、心脏、胰腺、肝脏和皮肤，在移植前、期间或之后施用所述组合物。

25. 权利要求 20 的用途，其中所述的药物组合物通过口服给药。

26. 权利要求 20 的用途，其中所述的组合物是权利要求 18 的组合物。

27. 权利要求 20 的用途，其中所述的组合物是权利要求 15 的组合物。

28. 权利要求 10 或 16 的药物组合物在制备治疗癌症的药物中的用途。

29. 权利要求 28 的用途，其中癌症选自癌、淋巴瘤、肉瘤或骨髓瘤。

30. 权利要求 28 的用途，其中所述的癌症选自腺癌、腺泡细胞腺癌、肾上腺皮质癌、牙槽细胞癌、退行发育性癌、类基底细胞癌、基底细胞癌、支气管癌、支气管原癌、肾腺癌、胚胎性癌、畸异性癌、纤维层肝细胞癌、滤泡癌、巨细胞癌、肝细胞癌、表皮内癌、上皮内癌、柔脑膜瘤、髓癌、黑色素癌、脑膜癌、mesometonephric 癌、燕麦细胞癌、鳞状细胞癌、汗腺癌、转运细胞癌、管状细胞癌、成釉细胞肉瘤、血管结石性肉瘤、葡萄簇状肉瘤、子宫内膜基质肉瘤、内皮细胞性骨髓瘤、束状肉瘤、巨细胞肉瘤、粒团肉瘤、免疫母细胞肉瘤、近心脏成骨瘤、Kaposi 氏瘤、白细胞肉瘤、淋巴肉瘤、髓样肉瘤、骨髓瘤、austiogenci 瘤、骨膜外肉瘤、网状细胞肉瘤、圆细胞肉瘤、梭形细胞肉瘤、滑液肉瘤和毛细管扩张音原性肉瘤、神经母细胞瘤、成胶质细胞瘤、星细胞瘤、黑素瘤、平滑肌肉瘤、多发性骨髓瘤、血管瘤、Hodgkin 氏疾病、Burkitt 氏淋巴瘤、结状分化不良淋巴细胞淋巴瘤、结状混合淋巴细胞淋巴瘤、结状组织细胞淋巴瘤和扩散性淋巴瘤。

31. 权利要求 28 的用途，其中所述的组合物是权利要求 14 的组合物。

32. 权利要求 28 的用途，其中所述的组合物是权利要求 17 或 18 的组合物。

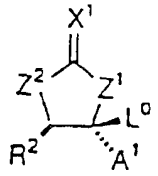
33. 权利要求 10 或 16 的药物组合物在制备治疗牛皮癣的药物中的用途。

34. 权利要求 10 或 16 的药物组合物在制备治疗再狭窄的药物中的用途。

35. 一种抑制依赖蛋白酶体的蛋白酶解作用的方法，该方法包括：

将蛋白酶体体外与下式的化合物接触，并测定依赖蛋白酶体的蛋白酶解

是否受到抑制，



其中 Z^1 是 O、S、SO_2、NH 或 NR_a，R_a 是 C_{1-6} 烷基；

X^1 是 O、S、CH_2、二个单键 H，E 或 Z 构型的 $CH(R_b)$，或 E 或 Z 构型的 $C(R_b)(R_c)$，每一 R_b 和 R_c 独立地为 C_{1-6} 烷基、C_{6-12} 芳基、C_{3-8} 环烷基、C_{3-8} 杂芳基、C_{3-8} 杂环基、或卤素，当 Z^1 是 SO_2 时，X^1 是二个单键 H；

Z^2 是 O、S、NH、NR_d，或在(R)或(S)构型中的 CHR^1，其中 R_d 为 C_{1-6} 烷基，及 R^1 为 H、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 链烯基、C_{2-6} 炔基、NR_dR_e 或任何天然 α-氨基酸的侧链基、或是 R^1 和 R^2 结合为二价部分，当 R^1 和 R^2 结合时，则此时 Z^1 为 NH 或 NR_a，及 Z^2 是 CHR^1；Re 为 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 链烯基或 C_{2-6} 炔基，及二价部分形成 C_{3-8} 环烷基、C_{3-8} 杂芳基、C_{3-8} 杂环基、或 C_{6-12} 芳基，当 R^1 和 R^2 结合形成 C_{3-8} 杂芳基或 C_{6-12} 芳基时，CHR^1 的 H 则被去除；

R^2 为 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 链烯基、叠氮基、C_{2-6} 炔基、卤素、OR_f、SR_f、NR_fR_g、$-ONR_fR_g$、$-NR_g(OR_f)$、或 $NR_g(SR_f)$，每一 R_f 和 R_g 独立地为 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 链烯基、或 C_{2-6} 炔基)、或 R^1 和 R^2 结合为二价部分，此二价部分形成 C_{3-8} 环烷基、C_{3-8} 杂芳基、C_{3-8} 杂环基、或 C_{6-12} 芳基，当 R^1 和 R^2 结合形成 C_{3-8} 杂芳基或 C_{6-12} 芳基时，则 CHR^1 中的 H 被去除；

A^1 为 H，任何天然 α-氨基酸的侧链基、或具有下列的化学式：

$$-(CH_2)_m-Y-(CH_2)_n-R^3X^3$$

其中，Y 为 O、S、C = O、C = S、-(CH = CH)-、亚乙烯基、$-C = NOR_h$，$-C = NNR_iR_i'$、磺酰基、亚甲基、在(R)或(S)构型中的 CHX^4、或被去除，X^4 为卤素、甲基、卤代甲基、OR_h、SR_h、NR_iR_i'、$-NR_i(OR_h)$、或$-NR_i(NR_iR_i')$，其中 R_h 选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 链烯基、或 C_{2-6} 炔基，及每一 R_i 和 R_i' 独立地选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 链烯基、或 C_{2-6} 炔基、及 C_{1-10} 酰基；m 是 0、1、2 或 3，n 是 0、1、2 或 3；R^3 是直链或支链的 C_{1-8} 烷叉，直链或支链的 C_{1-8} 烷撑，C_{3-10} 环烷叉，C_{3-10} 环烷撑、亚苯基，C_{6-14} 芳

基烷叉，C_{6-14}芳基烷撑、或被去除，及 X^3 为 H、羟基、硫羟基、羧基、氨基、卤素、(C_{1-6}烷基)氧羰基、(C_{7-14}芳基烷基)氧羰基、或 C_{6-14}芳基；或 R^3 和 X^3 结合为任何天然α-氨基酸的侧链基；

X^2 是 O 或 S；及

L^0 是-(C = X^2)-L^1、-(C = X^2)-L^2、或-C(L^2)-CH_2-O，其中 X^2 是 O 或 S；L^2 是 H、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷基、或 C_{6-14}芳基，及 L^1 是一有 0 到 25 个碳原子、1 至 10 杂原子、及 0 至 6 个卤素原子的部分，L^1 是由一氧或硫原子连结至和 X^2 键合的碳原子上；当 L^0 是羧基或(C_{1-4}烷基)氧羰基和 A^1 是烷基时，A^1 是 C_{5-20}烷基；其中 A^1 和 L^0 中仅有一个选自羧基或(C_{1-4}烷基)氧羰基。

36. 权利要求 35 的方法，其中所述的蛋白酶体存在于细胞内。

37. 权利要求 35 的方法，其中所述的蛋白酶体从细胞中提取。

38. 权利要求 35 的方法，其中 Z^1 是 NH 或 NRa。

39. 权利要求 35 的方法，其中所述化合物是乳胱氨酸。

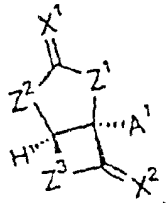
40. 权利要求 35 的方法，其中所述的测定步骤是通过测量一种蛋白质的降解而进行的，该蛋白质选自：p53、Ik/B-α、肌肉蛋白、细胞周期蛋白、c-Mos、c-Fos 及 c-Jun。

41. 权利要求 35 的方法，其中所述的测定步骤是通过测量一种蛋白质的蛋白酶解过程而进行的，该蛋白质选自：β-淀粉样蛋白、p105、转录因子 TFIIA、单纯疱疹病毒 VP16 辅助蛋白、病毒诱发的干扰素调节因子 2 蛋白和膜结合的甾醇调控元件结合蛋白 1。

42. 权利要求 35 的方法，其中所述测定步骤通过测定测量蛋白酶体介导的主要组织相容性复合体-1 抗原呈递、κ 基因结合核因子的活化、κ 基因结合核因子依赖性基因表达、细胞周期停滞、细胞粘着、人体免疫缺陷病毒感染和细胞程序死亡。

43. 一种抑制依赖蛋白酶体的蛋白酶解的方法，该方法包括：

将蛋白酶体体外与下式化合物接触，并测定依赖蛋白酶体的蛋白酶解作用是否受到抑制。



式中 Z^1 是 O、S、SO_2、NH、或 NR_a，R_a 是 C_{1-6}烷基；

X^1 是 O、S、CH_2、二个单键 H，E 或 Z 构型的 CH(R_b)，或 E 或 Z 构型

的 $C(R_b)(R_c)$，每一 R_b 和 R_c 独立地为 C_{1-6} 烷基、C_{6-12} 芳基、C_{3-8} 环烷基、C_{3-8} 杂芳基、C_{3-8} 杂环基、或卤素，当 Z^1 是 SO_2 时，X^1 是二个单键 H;

Z^2 是在(R)或(S)构型中的 CHR^1，其中 R^1 为 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 链烯基、C_{2-6} 炔基、羟基、卤素、一天然α-氨基酸的侧链基、OR_d、SR_d 或 NR_dR_e，其中每一 R_d 及 R_e 独立地为 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 链烯基或 C_{2-5} 炔基;

Z^3 是 O、S、NH、或 NR_j，R_j 为 1-6 烷基;

X^2 是 O 或 S; 及

A^1 为 H，任何天然 α-氨基酸的侧链基、或具有下式

$$-(CH_2)_m-Y-(CH_2)_n-R^3X^3$$

其中，Y 为 O、S、C = O、C = S、-(CH = CH)-、亚乙烯基、$-C = NOR_h$，$-C = NNR_iR_i'$、磺酰基、亚甲基、在(R)或(S)构型中的 CHX^4、或被去除，X^4 为卤素、甲基、卤代甲基、OR_h、SR_h、NR_iR_i'、$-NR_i(OR_h)$、或 $NR_i(NR_iR_i')$，其中 R_h 选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 链烯基、或 C_{2-6} 炔基，及每一 R_i 和 R_i' 独立地选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 链烯基、C_{2-6} 炔基、及 C_{1-10} 酰基; m 是 0、1、2 或 3，n 是 0、1、2 或 3; R^3 是直链或支链的 C_{1-8} 烷叉、直链或支链的 C_{1-8} 烷撑、C_{3-10} 环烷叉，C_{3-10} 环烷撑、亚苯基、C_{6-14} 芳基烷叉，C_{6-14} 芳基烷撑、或被去除，及 X^3 为 H、羟基、硫羟基、羧基、氨基、卤素、(C_{1-6} 烷基)氧羰基、(C_{7-14} 芳基烷基)氧羰基、或 C_{6-14} 芳基; 或 R^3 和 X^3 结合为任何天然 α-氨基酸的侧链。

44. 权利要求 43 的方法，其中所述的蛋白酶体在细胞内。

45. 权利要求 43 的方法，其中所述的蛋白酶体从细胞中提取。

46. 权利要求 43 的方法，其中 Z^1 是 NH 或 NRa。

47. 权利要求 43 的方法，其中所述化合物是乳胱氨酸 β-内酯。

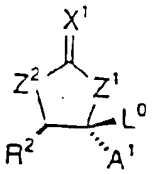
48. 权利要求 43 的方法，其中所述的测定步骤是通过测量一种蛋白质的降解而进行的，该蛋白质选自: p53、Ik/B-α、肌肉蛋白、细胞周期蛋白、c-Mos、c-Fos 及 c-Jun。

49. 权利要求 43 的方法，其中所述的测定步骤是通过测量一种蛋白质的蛋白酶解过程而进行的，该蛋白质选自: β-淀粉样蛋白、p105、转录因子转录因子 TFIIA、单纯疱疹病毒 VP16 辅助蛋白、病毒诱发的干扰素调节因子 2 蛋白和膜结合的甾醇调控元件结合蛋白 1。

50. 权利要求 43 的方法，其中所述测定步骤通过测定测量蛋白酶体介导的主要组织相容性复合体-1 抗原呈递、κ 基因结合核因子的活化、κ 基因结合核因子依赖性基因表达、细胞周期停滞、细胞粘着、人体免疫缺陷病毒感染和细胞程序死亡。

51. 一种鉴别由依赖蛋白酶体的蛋白酶解介导的生物过程的方法，该方法包括下列步骤:

将一种细胞制剂或细胞提取物体外与下式化合物接触，并测定所述化合物对所述生物过程的效果；其中对该效果的测定表明所述生物过程是由依赖蛋白酶体的蛋白酶解介导的，



式中 Z^1 是 O、S、SO_2、NH 或 NR_a，R_a 是 C_{1-6} 烷基；

X^1 是 O、S、CH_2、二个单键 H，E 或 Z 构型的 $CH(R_b)$，或 E 或 Z 构型的 $C(R_b)(R_c)$，每一 R_b 和 R_c 独立地为 C_{1-6} 烷基、C_{6-12} 芳基、C_{3-8} 环烷基、C_{3-8} 杂芳基、C_{3-8} 杂环基、或卤素，当 Z^1 是 SO_2 时，X^1 是二个单键 H;

Z^2 是 O、S、NH、NR_d，在(R)或(S)构型中的 CHR^1，其中 R_d 为 C_{1-6} 烷基，及 R^1 为 H、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 链烯基、C_{2-6} 炔基、NR_dR_e 或任何天然 α-氨基酸的侧链基、或是 R^1 和 R^2 结合为二价部分，当 R^1 和 R^2 结合时，则此时 Z^1 为 NH 或 NR_a，及 Z^2 是 CHR^1；Re 为 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 链烯基或 C_{2-6} 炔基，及二价部分形成 C_{3-8} 环烷基、C_{3-8} 杂芳基、C_{3-8} 杂环基、或 C_{6-12} 芳基，当 R^1 和 R^2 结合形成 C_{3-8} 杂芳基或 C_{6-12} 芳基时，CHR^1 的 H 则被去除;

R^2 为 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 链烯基、叠氮基、C_{2-6} 炔基、卤素、OR_f、SR_f、NR_fR_g、$-ONR_fR_g$、$-NR_g(OR_f)$或$-NR_g(SR_f)$，其中每一 R_f 和 R_g 分别为 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 链烯基、或 C_{2-6} 炔基，或 R^1 和 R^2 结合为二价部分，此二价部分形成一 C_{3-8} 环烷基、C_{3-8} 杂芳基、C_{3-8} 杂环基、或 C_{6-12} 芳基，当 R^1 和 R^2 结合形成一 C_{3-8} 杂芳基或 C_{6-12} 芳基时，则 CHR^1 的 H 被去除;

A^1 为 H，任何天然 α-氨基酸的侧链基或具有下式

$$-(CH_2)_m-Y-(CH_2)_n-R^3X^3$$

其中，Y 为 O、S、C = O、C = S、-(CH = CH)-、亚乙烯基、$-C=NOR_h$，$-C=NNR_iR_i'$、磺酰基、亚甲基、在(R)或(S)构型中的 CHX^4、或被去除，X^4 为卤素、甲基、卤代甲基、OR_h、SR_h、NR_iR_i'、$-NR_i(OR_h)$、或 $NR_i(NR_iR_i')$，其中 R_h 选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 链烯基、或 C_{2-6} 炔基，及每一 R_i 和 R_i' 独立地选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 链烯基、C_{2-6} 炔基、及 C_{1-10} 酰基；m 是 0、1、2 或 3，n 是 0、1、2 或 3；R^3 是直链或支链的 C_{1-8} 烷叉、直链或支链的 C_{1-8} 烷撑、C_{3-10} 环烷叉，C_{3-10} 环烷撑、亚苯基、C_{6-14} 芳基烷叉，C_{6-14} 芳基烷撑、或被去除，及 X^3 为 H、羟基、硫羟基、羧基、氨基、卤素、(C_{1-6} 烷基)氧羰基、(C_{7-14} 芳基烷基)氧羰基、或 C_{6-14} 芳基；或 R^3 和 X^3 结合为任何天然 α-氨基酸的侧链基；

X^2 是 O 或 S；及

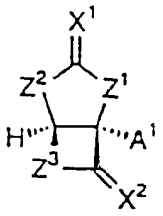
L^0 是有 1-25 个碳原子、0-10 个杂原子和 0-6 个卤素原子的有机部分。

52. 权利要求 51 的方法，其中 Z^1 是 NH 或 NRa。

53. 权利要求 51 的方法，其中所述化合物是乳胱氨酸。

54. 一种鉴别由依赖蛋白酶体的蛋白酶解介导的生物过程的方法，该方法包括：

将一种细胞制剂或细胞提取物体外与下式化合物接触，测量所述化合物对所述过程的效果，其中该效果的测量表明该生物过程是由依赖蛋白酶体的蛋白酶解介导的，



其中 Z^1 是 O、S、SO_2、NH、或 NR_a，R_a 是 C_{1-6} 烷基；

X^1 是 O、S、CH_2、二个单键 H，E 或 Z 构型的 $CH(R_b)$，或 E 或 Z 构型的 $C(R_b)(R_c)$，每一 R_b 和 R_c 独立地为 C_{1-6} 烷基、C_{6-12} 芳基、C_{3-8} 环烷基、C_{3-8} 杂芳基、C_{3-8} 杂环基、或卤素，当 Z^1 是 SO_2 时，X^1 是二个单键 H；

Z^2 是在(R)或(S)构型中的 CHR^1，其中 R^1 为 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、

C_{2-6}链烯基、C_{2-6}炔基、羟基、卤素、一天然α-氨基酸的侧链基、OR_d、SR_d或是NR_dR_e，其中每一R_d及R_e独立地为H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}链烯基或C_{2-5}炔基；

Z^3是O、S、NH、或NR_j，其中R_j为1-6烷基；

X^2是O或S；及

A^1为H、任何天然α-氨基酸的侧链基、或具有下式

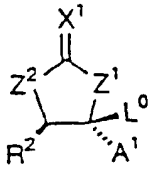
$$-(CH_2)_m-Y-(CH_2)_n-R^3X^3$$

其中，Y为O、S、C=O、C=S、-(CH=CH)-、亚乙烯基、$-C=NOR_h$，$-C=NNR_iR_i'$、磺酰基、亚甲基、在(R)或(S)构型中的CHX^4、或被去除，X^4为卤素、甲基、卤代甲基、OR_h、SR_h、NR_iR_i'、$-NR_i(OR_h)$、或$-NR_i(NR_iR_i')$，其中R_h选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}链烯基、或C_{2-6}炔基，及每一R_i和R_i'独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}链烯基、或C_{2-6}炔基、及C_{1-10}酰基；m是0、1、2或3，n是0、1、2或3；R^3是直链或支链的C_{1-8}烷叉、直链或支链的C_{1-8}烷撑、C_{3-10}环烷叉，C_{3-10}环烷撑、亚苯基、C_{6-14}芳基烷叉，C_{6-14}芳基烷撑、或被去除，及X^3为H、羟基、硫羟基、羧基、氨基、卤素、(C_{1-6}烷基)氧羰基、(C_{7-14}芳基烷基)氧羰基、或C_{6-14}芳基；或R^3和X^3结合为任何天然α-氨基酸的侧链基；

55. 权利要求54的方法，其中Z^1是NH或NR_a。

56. 权利要求54的方法，其中所述化合物是乳胱氨酸β-内酯。

57. 下式的化合物或其可药用盐在制备治疗由依赖蛋白酶体的蛋白酶解介导病症的药物中的用途：



其中Z^1是O、S、SO_2、NH或NR_a，R_a是C_{1-6}烷基；

X^1是O、S、CH_2、二个单键H，E或Z构型的$CH(R_b)$，或E或Z构型的$C(R_b)(R_c)$，每一R_b和R_c独立地为C_{1-6}烷基、C_{6-12}芳基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}杂芳基、C_{3-8}杂环基、或卤素，当Z^1是SO_2时，X^1是二个单键H；

Z^2是O、S、NH、NR_d、在(R)或(S)构型中的CHR^1，其中R_d为C_{1-6}烷基，及R^1为H、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}链烯基、C_{2-6}炔基、NR_dR_e、或任何天然α-氨基酸的侧链基、或是R^1和R^2结合为二价部分，当

R^1和R^2结合时，则此时Z^1为NH或NR_a，及Z^2是CHR^1；Re为H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}链烯基或C_{2-6}炔基，及二价部分形成一C_{3-8}环烷基、C_{3-8}杂芳基、C_{3-8}杂环基、或C_{6-12}芳基，当R^1和R^2结合形成一C_{3-8}杂芳基或C_{6-12}芳基时，CHR^1的H则被去除；

R^2为C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}链烯基、叠氮基、C_{2-6}炔基、卤素、OR_f、SR_f、NR_fR_g、$-ONR_fR_g$、$-NR_g(OR_f)$或$-NR_g(SR_f)$，其中每一R_f和R_g独立地为H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}链烯基、或C_{2-6}炔基；或R^1和R^2结合为二价部分，此二价部分形成一C_{3-8}环烷基、C_{3-8}杂芳基、C_{3-8}杂环基、或C_{6-12}芳基，当R^1和R^2结合形成一C_{3-8}杂芳基或C_{6-12}芳基时，则CHR^1的H被去除；

A^1为H、任何天然α-氨基酸的侧链基或具有下式

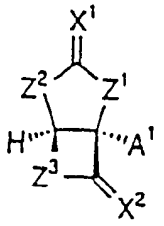
$$-(CH_2)_m-Y-(CH_2)_n-R^3X^3$$

其中，Y为O、S、C=O、C=S、-(CH=CH)-、亚乙烯基、$-C=NOR_h$，$-C=NNR_iR_i'$、磺酰基、亚甲基、在(R)或(S)构型中的CHX^4、或被去除，X^4为卤素、甲基、卤代甲基、OR_h、SR_h、NR_iR_i'、$-NR_i(OR_h)$、或$-NR_i(NR_iR_i')$，其中R_h选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}链烯基、或C_{2-6}炔基，及每一R_i和R_i'独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}链烯基、C_{2-6}炔基、及C_{1-10}酰基；m是0、1、2或3，n是0、1、2或3；R^3是直链或支链的C_{1-8}烷叉、直链或支链的C_{1-8}烷撑、C_{3-10}环烷叉，C_{3-10}环烷撑、亚苯基、C_{6-14}芳基烷叉、C_{6-14}芳基烷撑、或被去除，及X^3为H、羟基、硫羟基、羧基、氨基、卤素、(C_{1-6}烷基)氧羰基、(C_{7-14}芳基烷基)氧羰基、或C_{6-14}芳基；或R^3和X^3结合为任何天然α-氨基酸的侧链基；

X^0是O或S；以及

L^0是有1-25个碳原子、0-10个杂原子和0-6个卤素原子的有机部分。

58. 下式化合物或其可药用盐在制备治疗由依赖蛋白酶体的蛋白酶解介导病症的药物中的用途：



其中 Z^1 是 O、S、SO_2、NH、或 NR_a，R_a 是 C_{1-6} 烷基；

X^1 是 O、S、CH_2、二个单键 H，E 或 Z 构型的 $CH(R_b)$，或 E 或 Z 构型的 $C(R_b)(R_c)$，每一 R_b 和 R_c 独立地为 C_{1-6} 烷基、C_{6-12} 芳基、C_{3-8} 环烷基、C_{3-8} 杂芳基、C_{3-8} 杂环基、或卤素，当 Z^1 是 SO_2 时，X^1 是二个单键 H；

Z^2 是在(R)或(S)构型中的 CHR^1，其中 R^1 为 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 链烯基、C_{2-6} 炔基、羟基、卤素、一天然α-氨基酸的侧链基、OR_d、SR_d 或是 NR_dR_e，其中每一 R_d 及 R_e 独立地为 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 链烯基或 C_{2-6} 炔基；

Z^3 是 O、S、NH、或 NR_j，R_j 为 1-6 烷基；

X^2 是 O 或 S；及

A^1 为 H、任何天然α-氨基酸的侧链基、或具有化学式

$$-(CH_2)_m-Y-(CH_2)_n-R^3X^3$$

其中，Y 为 O、S、C = O、C = S、-(CH = CH)-、亚乙烯基、$-C = NOR_h$，$-C = NNR_iR_i'$、磺酰基、亚甲基、在(R)或(S)构型中的 CHX^4、或被去除，X^4 为卤素、甲基、卤代甲基、OR_h、SR_h、NR_iR_i'、$-NR_i(OR_h)$、或 $NR_i(NR_iR_i')$，其中 R_h 选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 链烯基、或 C_{2-6} 炔基，及每一 R_i 和 R_i' 独立地选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 链烯基、C_{2-6} 炔基、及 C_{1-10} 酰基；m 是 0、1、2 或 3，n 是 0、1、2 或 3；R^3 是直链或支链的 C_{1-8} 烷叉、直链或支链的 C_{1-8} 烷撑、C_{3-10} 环烷叉，C_{3-10} 环烷撑、亚苯基、C_{6-14} 芳基烷叉，C_{6-14} 芳基烷撑、或被去除，及 X^3 为 H、羟基、硫羟基、羧基、氨基、卤素、(C_{1-6} 烷基)氧羰基、(C_{7-14} 芳基烷基)氧羰基、或 C_{6-14} 芳基；或 R^3 和 X^3 结合为任何天然α-氨基酸的侧链。

59. 权利要求 57 或 58 的用途，其中所述病症选自恶病体质、早老性痴呆、移植排斥、人体免疫缺陷病毒疾病、炎症或增生病。

60. 权利要求 1 的化合物，其中 L^0 是 $-(C = X^2)-L^1$。

61. 权利要求 1 的化合物，其中 R^2 选自 OR_f、SR_f 或 NR_fR_g。

62. 权利要求 60 的化合物，其中 R^2 选自 OR_f、SR_f 或 NR_fR_g。

63. 权利要求 62 的化合物，其中 R_f 是 H。

64. 权利要求 63 的化合物，其中 R^2 是 OH。

65. 权利要求 60 的化合物，其中 A^1 是 $-(CH_2)_m-Y-(CH_2)_n-R^3X^3$。

66. 权利要求 61 的化合物，其中 A^1 是 $-(CH_2)_m-Y-(CH_2)_n-R^3X^3$。

67. 权利要求 65 或 66 的化合物，其中 Y 是在(R)或(S)构型中的 CHX^4。

68. 权利要求 65 或 66 的化合物，其中 Y 是在(S)构型中的 CHX^4。

69. 权利要求 60 或 61 的化合物，其中 Z^2 是在(R)构型中的 $CHOR^1$ 或 CHR^1 且 R^1 是 H、卤素、C_{2-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 链烯基、C_{2-6} 炔基、NR_dR_e 或任何天然α-氨基酸的侧链。

70. 权利要求 63 的化合物，其中 A^1 是-$(CH_2)_m$-Y-$(CH_2)_n$-R^3X^3，式中 m 和 n 均为 0；Y 是在(S)构型中的 CHX^4；R^3 是直链或支链的 C_{1-8} 烷叉、直链或支链的 C_{1-8} 烷撑、C_{3-10} 环烷叉、C_{3-10} 环烷撑、亚苯基、C_{6-14} 芳基烷叉或 C_{6-14} 芳基烷撑；且 X^3 是 H。

71. 权利要求 70 的化合物，其中 Z^2 是在(R)构型中的 $CHOR^1$ 或 CHR^1，且 R^1 是 H、卤素、C_{2-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 链烯基、C_{2-6} 炔基、NR_dR_e 或任何天然α-氨基酸的侧链。

72. 权利要求 3 或 4 的化合物，其中 Z^2 是 CHR^1 或 $CHOR^1$。

73. 权利要求 3 的化合物，其中 Z^2 是 $CHOR^1$。

74. 权利要求 72 的化合物，其中 X^2 是 O。

75. 权利要求 74 的化合物，其中 X^1 是 O 或 S。

76. 权利要求 75 的化合物，其中 Z^3 是 O。

77. 权利要求 3 的化合物，其中 Z^3 是 O、NH 或 NR_j 且 X^2 是 O。

78. 权利要求 3 或 77 的化合物，其中 A^1 是-$(CH_2)_m$-Y-$(CH_2)_n$-R^3X^3 且 Y 是在(R)或(S)构型中的 CHX^4。

79. 权利要求 77 的化合物，其中 A^1 是-$(CH_2)_m$-Y-$(CH_2)_n$-R^3X^3，且 Y 是在(R)或(S)构型中的 CHX^4，m 是 0 或 1，n 是 0 或 1。

80. 权利要求 79 的化合物，其中 Z^1 是 NH 或 NR_a，且 Z^2 是 CHR^1 或 $CHOR^1$。

81. 权利要求 16 的组合物，其中 Z^1 是 NH 或 NR_a。

82. 权利要求 16 的组合物，其中 Z^2 是 CHR^1 或 $CHOR^1$。

83. 权利要求 16 的组合物，其中 Z^2 是 $CHOR^1$。

84. 权利要求 16 的组合物，其中 X^2 是 O。

85. 权利要求 84 的组合物，其中 X^1 是 O 或 S。

86. 权利要求 85 的组合物，其中 Z^3 是 O。

87. 权利要求 16 的组合物，其中 Z^3 是 O、NH 或 NR_j，且 X^2 是 O。

88. 权利要求 16 或 87 的组合物，其中 A^1 是-$(CH_2)_m$-Y-$(CH_2)_n$-R^3X^3，且 Y 是在(R)或(S)构型中的 CHX^4。

89. 权利要求 87 的组合物，其中 A^1 是-$(CH_2)_m$-Y-$(CH_2)_n$-R^3X^3，且 Y 是在(R)或(S)构型中的 CHX^4，m 是 0 或 1，且 n 是 0 或 1。

90.权利要求 89 的组合物，其中 Z^1 是 NH 或 NR_a，且 Z^2 是 CHR^1 或 $CHOR^1$。

91. 权利要求 16 的组合物，其中 Z^3 是 O。

92. 权利要求 16 的组合物，其中 A^1 是-$(CH_2)_m$-Y-$(CH_2)_n$-R^3X^3，且 Y 是在(R)或(S)构型中的 CHX^4。

93. 权利要求 91 的组合物，其中 A^1 是-$(CH_2)_m$-Y-$(CH_2)_n$-R^3X^3，且 Y 是在(R)或(S)构型中的 CHX^4。

94. 权利要求 93 的组合物，其中 Y 是在(S)构型中的 CHX^4。

95. 权利要求 16 的组合物，其中 Z^2 是在(R)构型中的 CHR^1。

96. 权利要求 91 的组合物，其中 Y 是在(S)构型中的 CHX^4，且 X^3 是 H。

97. 权利要求 96 的组合物，其中 m 和 n 均是 0。

98. 权利要求 96 的组合物，其中 Z^2 是在(R)构型中的 CHR^1。

乳胱氨酸类似物

本发明是关于乳胱氨酸和其类似物。

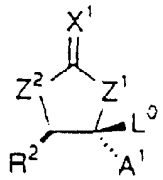
真核细胞有许多蛋白酶解体系，包括溶酶体蛋白酶、需钙蛋白酶、依赖于 ATP－遍在蛋白－蛋白酶体的途径、及不依赖于 ATP 的非溶酶体的过程。在细胞质及细胞核中具主要的中性蛋白酶解活性的为蛋白酶体，其是具多种肽酶活性的20S(700千道尔顿 (kDa))颗粒，该20S复合体是26S(1500 kDa)复合体的蛋白酶解作用的核心部分，后者可分解或加工处理遍在蛋白－缀合蛋白质。遍在蛋白化作用标记蛋白质以被26S蛋白酶体复合体水解。许多不正常或短寿命正常多肽被依赖于遍在蛋白－蛋白酶体的途径所分解。不正常的肽包括有氧化剂损伤的蛋白质(例如，那些具有氧化的二硫键的蛋白质)、翻译提前终止的产物(例如，那些具有暴露的被蛋白酶体识别的疏水基团的蛋白质)、和胁迫引起的变性或损伤的蛋白质(其中胁迫系由，例如，pH或温度的改变或暴露给金属引起)。另外，有些蛋白质像酪蛋白并不需要遍在蛋白化就可被蛋白酶体水解。

蛋白酶体具胰凝乳蛋白酶、胰蛋白酶和水解肽基－谷氨酰基肽的活性，即，该蛋白酶体能分别在疏水性、碱性和酸性残基的羧基一侧裂解肽。

发明概要

本发明是涉及结构上与乳胱氨酸及乳胱氨酸β－内酯有关的新化合物。本发明亦涉及包含乳胱氨酸和乳胱氨酸类似物的药物组合物。

本发明的一个方面是一种药物组合物，其含有下式的化合物



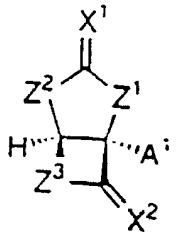
其中 Z^1 是 O、S、SO_2、NH、或 NR_a，R_a 是 C_{1-6} 烷基；X^1 是 O、S、CH_2、两个单键 H、E 或 Z 构型的 $CH(R_b)$、或 E 或 Z 构型的 $C(R_b)(R_c)$，

每一R_b和R_c独立地为C_{1-6}烷基、C_{6-12}芳基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}杂芳基、C_{3-8}杂环基、或卤素，而当Z^1是SO_2时，X^1是两个单键H；Z^2是O、S、NH、NR_d、CHR^1、或(R)或(S)的构型的$CHOR^1$，其中R_d为C_{1-6}烷基，而R^1是H、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、NR_dR_e(当Z^2是$CHOR^1$时除外)、或任何任何天然α－氨基酸的侧链基、或是连接在一起的R^1和R^2是一个二价部分，条件为当R^1和R^2是结合在一起时，Z^1是NH或NR_a且Z^2是CHR^1；R_c是H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、或C_{2-6}炔基、且二价部分形成C_{3-8}环烷基、C_{3-8}杂芳基、C_{3-8}杂环基或C_{6-12}芳基，其中当R^1和R^2结合形成C_{3-8}杂芳基或C_{6-12}芳基时，则去除CHR^1的氢；R^2为C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、叠氮基、C_{2-6}炔基、卤素、OR_f、SR_f、NR_fR_g、－ONR_fR_g、－$NR_g(OR_f)$、或－$NR_g(SR_f)$(每一R_f和R_g独立地为H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、或C_{2-6}炔基)、或者R^1和R^2结合为一个二价部分，此二价部分形成C_{3-8}环烷基、C_{3-8}杂芳基、C_{3-8}杂环基、或C_{6-12}芳基，其中当R^1和R^2结合形成C_{3-8}杂芳基或C_{6-12}芳基时，则除去CHR^1的氢；A^1为H、任何任何天然α－氨基酸的侧链基、或具下式

$$-(CH_2)_m-Y-(CH_2)_n-R^3X^3$$

其中Y是O、S、C＝O、C＝S、－(CH＝CH)－、亚乙烯基、－C＝NOR_h、－C＝NNR_iR_i'、磺酰基、亚甲基、(R)或(S)构型的CHX^4、或可除，X^4是卤素、甲基、卤代甲基、OR_h、SR_h、NR_iR_i'、－$NR_i(OR_h)$，或$NR_i(NR_iR_i')$，其中R_h是选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、或C_{2-6}炔基、C_{1-10}酰基、C_{1-6}烷酰基和C_{6-10}芳基磺酰基；及每一R_i和R_i'分别选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、或C_{2-6}炔基、C_{1-10}酰基；m是0、1、2、或3，n是0、1、2、或3；及R^3是直链或有支链的C_{1-8}烷叉、直链或支链的C_{1-8}烷撑、C_{3-10}环烷叉、C_{3-10}环烷撑、亚苯基、C_{6-14}芳烷叉、C_{6-14}芳基烷撑、或Y被去除，X^3为氢、羟基、硫羟基、羧基、氨基、卤素、(C_{1-6}烷基)氧羰基、(C_{7-14}芳基)氧羰基、或C_{6-14}芳基；结合的R^3和X^3是任何任何天然α－氨基酸的侧链基；及L^0是具有1至25个碳原子、0至10个杂原子及0至6个卤素原子的有机部分；及一药学上可接受的载体。

第二个方面是一种药物组合物，包含一具有下式的化合物

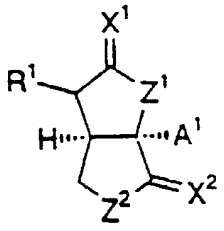


其中 Z^1 是 O、S、SO_2、NH、或 NR_a，R_a 是 C_{1-6} 烷基；X^1 是 O、S、CH_2、两个单键 H、E 或 Z 构型的 $CH(R_b)$、或 E 或 Z 构型的 $C(R_b)(R_c)$，每一 R_b 和 R_c 独立地为 C_{1-6} 烷基、C_{6-12} 芳基、C_{3-8} 环烷基、C_{3-8} 杂芳基、C_{3-8} 杂环基、或卤素，限制条件为当 Z^1 是 SO_2 时，X^1 是两个单键 H；Z^2 是(R)或(S)构型的 CHR^1，R^1 是 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、羟基、卤素、任何天然 α - 氨基酸的侧链基、OR_d、SR_d、或 NR_dR_e(每一 R_d 和 R_e 独立地为 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 烯基、或 C_{2-5} 炔基)；Z^3 是 O、S、NH 或 NR_j，其中 R_j 为 C_{1-6} 烷基；X^2 是 O 或 S；及 A^1 是 H、任何天然 α - 氨基酸的侧链基或具下式

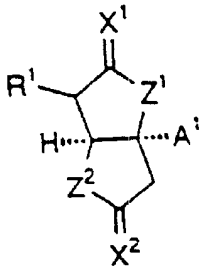
$$-(CH_2)_m-Y-(CH_2)_n-R^3X^3$$

其中 Y 是 O、S、C = O、C = S、-(CH = CH)-、亚乙烯基、- C = NOR_h、- C = NNR_iR_i'、磺酰基、亚甲基、(R)或(S)构型的 CHX^4、或 Y 可被消除，X^4 是卤素、甲基、卤代甲基、OR_h、SR_h、NR_iR_i、- $NR_i(OR_h)$，或 - $NR_i(NR_iR_i')$，其中 R_h 是选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 烯基、或 C_{2-6} 炔基、C_{1-10} 酰基、C_{1-6} 烷基磺酰基、及 C_{6-10} 芳基磺酰基；及每一 R_i 和 R_i' 独立地选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基及 C_{1-10} 酰基；m 是 0、1、2 或 3，n 是 0、1、2 或 3；R^3 是直链或支链的 C_{1-8} 烷叉、直链或支链的 C_{1-8} 烷撑、C_{3-10} 环烷叉、C_{3-10} 环烷撑、亚苯基、C_{6-14} 芳基烷叉、C_{6-14} 芳基烷撑、或 R^3 可被消除，及 X^3 为氢、羟基、硫羟基、羧基、氨基、卤素、(C_{1-6} 烷基)氧羰基、(C_{7-14} 芳基)氧羰基、或 C_{6-14} 芳基；或 R^3 和 X^3 结合在一起为任何任何天然 α - 氨基酸的侧链基；及一药学上可接受的载体。

第三个方面是一种药物组合物，其包含一具有下式之一的化合物



或

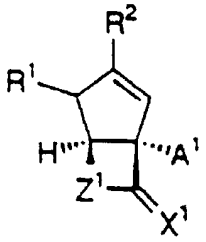


其中 Z^1 是 NH 或 NR_a，R_a 是 C_{1-6} 烷基；X^1 是 O、S、CH_2、两个单键 H、E 或 Z 构型的 $CH(R_b)$ 或 E 或 Z 构型的 $C(R_b)(R_c)$，每一 R_b 和 R_c 独立地为 C_{1-6} 烷基、C_{6-12} 芳基、C_{3-8} 环烷基、C_{3-8} 杂芳基、C_{3-8} 杂环基或卤素；Z^2 是 O、S、NH 或 NR_j，其中 R_j 是 C_{1-6} 烷基；R^1 可为(R)或(S)构型的 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、羟基、卤素、任何天然 α－氨基酸的侧链基、OR_d、SR_d、或 NR_dR_e(每个 R_d 和 R_e 独立地为 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{6-12} 芳基、C_{3-8} 环烷基、C_{3-8} 杂芳基、C_{3-8} 杂环基、或卤素)；X^2 是 O 或 S；A^1 是 H、任何天然 α－氨基酸的侧链基或具下式：

$$(CH_2)_m - Y - (CH_2)_n - R^3X^3$$

其中 Y 是 O、S、C＝O、C＝S、－(CH＝CH)－、亚乙烯基、－C＝NOR_h、－C＝NNR_iR_i'、磺酰基、亚甲基、(R)或(S)构型的 CHX^4、或 Y 可被消除，X^4 是卤素、甲基、卤代甲基、OR_h、SR_h、N－R_iR_i'、－$NR_i(OR_h)$，或－$NR_i(NR_iR_i')$，其中 R_h 选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；而每一 R_i 和 R_i' 独立地选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、及 C_{1-6} 酰基；m 是 0、1、2 或 3，n 是 0、1、2 或 3；及 R^3 是直链或支链的 C_{1-8} 烷叉、直链或支链的 C_{1-8} 烷撑、C_{3-10} 环烷叉、C_{3-10} 环烷撑、亚苯基、C_{6-14} 芳基烷叉、C_{6-14} 芳基烷撑、或 R^3 可被消除，且 X^3 为氢、羟基、硫羟基、羧基、氨基、卤素、(C_{1-6} 烷基)氧羰基、(C_{7-14} 芳烷基)氧羰基、或 C_{6-14} 芳基；或 R^3 和 X^3 结合为任何任何天然 α－氨基酸的侧链基；及一药学上可接受的载体。

第四个方面是一种药物组合物，其包含一具有下式的化合物

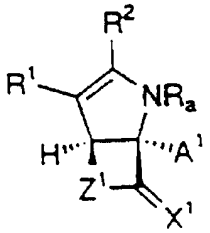


其中 Z^1 是 O、S、NH 或 NR_j，R_j 是 C_{1-6} 烷基；X^1 是 O 或 S，R^1 可为(R)或(S)构型的 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、羟基、卤素、任何天然 α－氨基酸的侧链基、OR_d、SR_d、NR_dR_e(每一 R_d 和 R_e 独立地为 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 烯基、或 C_{2-6} 炔基)；R^2 是 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 烯基、或 C_{2-6} 炔基、C_{6-12} 芳基、C_{3-8} 杂芳基、或卤素；X^2 是 O 或 S；A^1 是 H、任何任何天然 α－氨基酸的侧链基或具下式

$$-(CH_2)_m-Y-(CH_2)_n-R^3X^3$$

其中 Y 是 O、S、C＝O、C＝S、－(CH＝CH)－、亚乙烯基、－C＝NOR_h、－C＝NNR_iR_i'、磺酰基、亚甲基、(R)或(S)构型的 CHX^4、或 Y 可被消除，X^4 是卤素、甲基、卤代甲基、OR_h、SR_h、N－R_iR_i'、－$NR_i(OR_h)$，或－$NR_i(NR_iR_i')$，其中 R_h 选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；而每一 R_i 和 R_i' 独立地选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、及 C_{1-10} 酰基；m 是 0、1、2 或 3，及 n 是 0、1、2 或 3；及 R^3 是直链或支链的 C_{1-8} 烷叉、直链或支链的 C_{1-8} 烷撑、C_{3-10} 环烷叉、C_{3-10} 环烷叉、亚苯基、C_{6-14} 芳基烷叉、C_{6-14} 芳基烷撑、或 R^3 可去除，且 X^3 为氢、羟基、硫羟基、羧基、氨基、卤素、(C_{1-6} 烷基)氧羰基、(C_{7-14} 芳烷基)氧羰基、或 C_{6-14} 芳基；或 R^3 和 X^3 结合为任何任何天然 α－氨基酸的侧链基；及药学上可接受的载体。

第五个方面是一种药物组合物，包含一具有下式的化合物



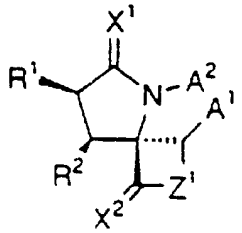
其中 Z^1 是 O、S、NH 或 NR_j，R_j 是 C_{1-6} 烷基；X^1 是 O 或 S，R^1 是 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、羟基、卤族元素、任何天然 α－氨基酸的侧链基、OR_d、SR_d、NR_dR_e(每个 R_d 和 R_e 独立地为 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{6-12} 芳基、C_{3-8} 环烷基、C_{3-8} 杂芳基、

C_{3-8}杂环基、或卤素); R^2是H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-12}芳基、C_{3-8}杂芳基、或卤素; R_a是C_{1-6}烷基; A^1是H、任何天然α-氨基酸的侧链基或具下式

$$-(CH_2)_m \quad Y-(CH_2)_n-R^3X^3$$

其中Y是O、S、C=O、C=S、-(CH=CH)-、亚乙烯基、-C=NOR_h、-C=NNR_iR_i'、磺酰基、亚甲基、(R)或(S)构型的CHX^4、或Y可被消除, X^4是卤素、甲基、卤代甲基、OR_h、SR_h、N-R_iR_i'、-$NR_i(OR_h)$, 或-$NR_i(NR_iR_i')$, 其中R_h选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基; 而每一R_i和R_i'独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、及C_{1-10}酰基; m是0、1、2或3, 及n是0、1、2或3; 及R^3是直链或支链的C_{1-8}烷叉、直链或支链的C_{1-8}烷撑、C_{3-10}环烷叉、C_{3-10}环烷撑、亚苯基、C_{6-14}芳烷叉、C_{6-14}芳烷撑、或R^3可被消除, 且X^3为氢、羟基、硫羟基、羧基、氨基、卤素、(C_{1-6}烷基)氧羰基、(C_{7-14}芳烷基)氧羰基、或C_{6-14}芳基; 或R^3和X^3在一起为任何任何天然α-氨基酸的侧链基; 及药学上可接受的载体。

第六个方面是一种药物组合物, 其包含一具有下式的化合物



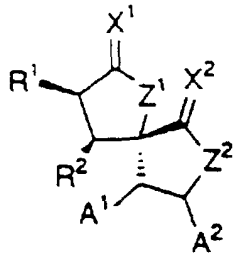
其中X^1是O、S、CH_2、两个单键H、E或Z构型的$CH(R_b)$、或E或Z构型的$C(R_b)(R_c)$, 其中每一R_b和R_c独立为C_{1-6}烷基、C_{6-12}芳基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}杂芳基、C_{3-8}杂环基、或卤素; Z^1是O、S、NH或NR_a, R_a是C_{1-6}烷基; R^1是H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、羟基、卤素、任何任何天然α-氨基酸的侧链基、OR_d、SR_d、NR_dR_e(每一R_d和R_e独立地为H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-12}芳基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}杂芳基、C_{3-8}杂环基、或卤素); 或连接在一起的R^1和R^2为二价部分形成C_{3-8}环烷基、C_{3-8}杂芳基、C_{3-8}杂环基、或C_{6-12}芳基; R^2是H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、叠氮基、C_{2-6}炔基、卤

素、OR_f、SR_f、$-NR_fR_g$、$-ONR_fR_g$、$-NR_g(OR_f)$、或$-NR_g(SR_f)$(每一R_f和R_g分别为氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基),或R^1和R^2结合成二价部分形成一C_{3-8}环烷基、C_{3-8}杂芳基、C_{3-8}杂环烷基或C_{6-12}芳基,X^2是O或S;A^1是以(R)或(S)构型存在的,而每一个A^1和A^2独立地为H、任何任何天然α-氨基酸的侧链基或具下式

$$-(CH_2)_m-Y-(CH_2)_n-R^3X^3$$

其中Y是O、S、C=O、C=S、-(CH=CH)-、亚乙烯基、-C=NOR$_h$、-C=NNR$_i$R$_i$'、磺酰基、亚甲基、(R)或(S)构型的CHX^4、或Y被可消除,X^4是卤素、甲基、卤代甲基、OR_h、SR_h、NR_iR_i'、$-NR_i(OR_h)$、或$-NR_i(NR_iR_i')$,其中R_h选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基;而每一R_i和R_i'分别选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、及C_{1-10}酰基;m是0、1、2或3,及n是0、1、2或3;及R^3是直链或支链的C_{1-8}烷叉、直链或支链C_{1-8}烷叉、C_{3-10}环烷叉、C_{3-10}环烷撑、亚苯基、C_{6-14}芳烷叉、C_{6-14}芳烷撑、或R^3可被消除,且X^3为氢、羟基、磺酰基、羧基、氨基、卤素、(C_{1-6}烷基)氧羰基、(C_{7-14}芳烷基)氧羰基、或C_{6-14}芳基;或R^3和X^3结合为任何任何天然α-氨基酸的侧链基;及一药学上可接受的载体。

第七个方面是一种药物组合物,其包含一种具有下式的化合物



其中Z^1是NH或NR_a,NR_a是C_{1-6}烷基;X^1是O、S、CH_2、两个单键连接的H、E或Z构型的$CH(R_b)$或E或Z构型的$C(R_b)(R_c)$,每一R_b和R_c分别为C_{1-6}烷基、C_{6-12}芳基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}杂芳基、C_{3-8}杂环基、或卤素;

Z^2是O、S、NH或NR_j,R_j是C_{1-6}烷基;

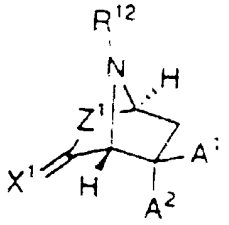
R^1是以(R)或(S)构型存在的H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、羟基、卤素、任何任何天然α-氨基酸的侧链基OR_d、SR_d、或

NR_dR_e，(每一 R_d 和 R_e 独立地为 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{6-12} 芳基、C_{3-8} 环烷基、C_{3-8} 杂芳基、C_{3-8} 杂环基、或卤素)；或 R^1 和 R^2 结合成二价部分，该二价部分形成 C_{3-8} 环烷基、C_{3-8} 杂芳基、C_{3-8} 杂环基、或 C_{6-12} 芳基；R^2 是 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 烯基、叠氮基、C_{2-6} 炔基、卤素、OR_f、SR_f、NR_fR_g、ONR_fR_g、$-NR_g(OR_f)$、或 $-NR_g(SR_f)$(每一 R_f 和 R_g 独立地为氢、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基)，或 R^1 和 R^2 结合成二价部分，形成一 C_{3-8} 环烷基、C_{3-8} 杂芳基、C_{3-8} 杂环烷基或 C_{6-12} 芳基，X^2 是 O 或 S；每一 A^1 和 A^2 独立以(R)或(S)构型存在，为 H、任何天然 α－氨基酸的侧链基或是具下式

$$(CH_2)_m - Y - (CH_2)_n - R^3X^3$$

其中 Y 是 O、S、C＝O、C＝S、－(CH＝CH)－、亚乙烯基、－C＝NOR_h、－C＝NNR_iR_i'、磺酰基、亚甲基、(R)或(S)构型的 CHX^4、或 Y 被可消除，X^4 是卤素、甲基、卤代甲基、OR_h、SR_h、$N-R_iR_i'$、$-NR_i(OR_h)$、或 $-NR_i(NR_iR_i')$，其中 R_h 选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；而每一 R_i 和 R_i' 独立地选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、及 C_{1-10} 酰基；m 是 0、1、2 或 3，及 n 是 0、1、2 或 3；及 R^3 是直链或支链的 C_{1-8} 烷叉、直链或支链 C_{1-8} 烷撑、C_{3-10} 环烷叉、C_{3-10} 环烷撑、亚苯基、C_{6-14} 芳基烷叉、C_{6-14} 芳烷撑、或 R^3 可被消除，且 X^3 为氢、羟基、硫羟基、羧基、氨基、卤素、(C_{1-6} 烷基)氧羰基、(C_{7-14} 芳烷基)氧羰基、或 C_{6-14} 芳基；或连在一起 R^3 和 X^3 为任何任何天然 α－氨基酸的侧链基；及药学上可接受的载体。

第八个方面是一种药物组合物，其包含一具有下式的化合物

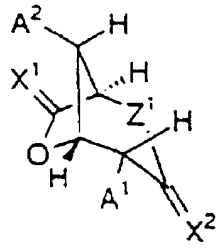


其中 Z^1 是 O、NH 或 NR_a；NR_a 是 C_{1-6} 烷基；X^1 是 O、S、CH_2、两个单键连接的 H；及每一 A^1 和 A^2 独立地是 H、任何任何天然 α－氨基酸的侧链基或具以下式的结构

$$-(CH_2)_m - Y - (CH_2)_n - R^3X^3$$

其中 Y 是 O、S、C = O、C = S、-(CH = CH)-、亚乙烯基、- C = NOR_h、- C = NNR_iR_i'、磺酰基、亚甲基、(R)或(S)构型的 CHX^4、或 Y 被可消除，X^4 是卤素、甲基、卤代甲基、OR_h、SR_h、N - R_iR_i'、- $NR_i(OR_h)$，或 - $NR_i(NR_iR_i')$，其中 R_h 选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；而每一 R_i 和 R_i' 独立选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、及 C_{1-10} 酰基；m 是 0、1、2 或 3，及 n 是 0、1、2 或 3；及 R^3 是直链或支链的 C_{1-8} 烷叉、直链或支链的 C_{1-8} 烷叉、C_{3-10} 环烷撑、C_{3-10} 环烷撑、亚苯基、C_{6-14} 芳基烷叉、C_{6-14} 芳烷撑、或 R^3 可被消除，且 X^3 为氢、羟基、硫羟基、羧基、氨基、卤素、(C_{1-6} 烷基)氧羰基、(C_{7-14} 芳烷基)氧羰基、或 C_{6-14} 芳基；或连在一起 R^3 和 X^3 为任何任何天然 α - 氨基酸的侧链基；和 R^{12} 是 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 烯基、或 C_{2-6} 炔基；和药学上可接受的载体。

第九个方面是一种药物组合物，包含具有下式的化合物



Z^1 是 NH 或 NR_a，NR_a 是 C_{1-6} 烷基；X^1 和 X^2 独立地是 O、S；每一 A^1 和 A^2 独立地是(R)或(S)构型的 H、任何天然 α - 氨基酸的侧链基、或具下式的结构

$$(CH_2)_m \quad Y - (CH_2)_n - R^3X^3$$

其中 Y 是 O、S、C = O、C = S、(CH = CH)-、亚乙烯基、- C = NOR_h、- C = NNR_iR_i'、磺酰基、亚甲基、(R)或(S)构型的 CHX^4、或 Y 可去除，X^4 是卤素、甲基、卤代甲基、OR_h、SR_h、NR_iR_i'、- $NR_i(OR_h)$，或 - $NR_i(NR_iR_i')$，其中 R_h 选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；而每一 R_i 和 R_i' 独立地选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、

C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、及C_{1-10}酰基；m是0、1、2或3，及n是0、1、2或3；及R^3是直链或支链的C_{1-8}烷叉、直链或支链的C_{1-8}烷撑、C_{3-10}环烷叉、C_{3-10}环烷撑、亚苯基、C_{6-14}芳基烷叉、C_{6-14}芳烷撑、或R^3可被消除，且X^3为氢、羟基、硫羟基、羧基、氨基、卤素、(C_{1-6}烷基)氧羰基、(C_{7-14}芳烷基)氧羰基、或C_{6-14}芳基；或R^3和X^3结合为任何任何天然α－氨基酸的侧链基基；和药学上可接受的载体。

如上所叙述的许多化合物都是新的化合物；此新化合物也是要求保护的。

本发明也包括可通过文中所描述化学合成路线制备的乳胱氨酸类似物、及治疗有由蛋白酶体加工的蛋白质所介导的病症的受治疗者的方法，该方法是通过向受治疗者给药(如口服)有效剂量的文中所公开的药物组合物。这些方法包括对癌症、炎症(例如，与变应性、骨髓或实体器官移植相联系的炎性反应或病症)、牛皮癣及再狭窄(restenosis)的治疗。

文中所公开的化合物对蛋白酶体有高度选择性，但不会抑制其他蛋白酶，如胰蛋白酶，α－胰凝乳蛋白酶，需钙蛋白酶Ⅰ，需钙蛋白酶Ⅱ，木瓜蛋白酶，及组织蛋白酶B。

由下面详细的描述及附上的权利要求更会明确本发明的其他特性及优点。

发明的详细描述

名词解释：

“任何天然氨基酸”一词是指包括20种一般α－氨基酸(甘氨酸，丙氨酸，缬氨酸，亮氨酸，异亮氨酸，丝氨酸，苏氨酸，天门冬氨酸，天门冬酰氨，赖氨酸，谷氨酸，谷氨酰胺，精氨酸，组氨酸，苯丙氨酸，半胱氨酸，色氨酸，酪氨酸，甲硫氨酸，和脯氨酸)，及其他是任何天然产物的氨基酸，如正亮氨酸，乙酰甘氨酸，鸟氨酸，甲基丁烯基甲基苏氨酸和苯基甘氨酸。氨基酸的侧链的例子包括氢(甘氨酸)，甲基(丙氨酸)，－CH_2－(C＝O)－NH_2(天门冬酰胺)，－CH_2－SH(半胱氨酸)，及－CH(OH)CH_3(苏氨酸)。

“抑制剂”一词是描述够阻断或降低酶(如蛋白酶体、或20S蛋白酶体的X/MBI亚基或α－链)活性的化合物。抑制剂可以竞争、不竞争及非竞争抑制起作用。抑制剂可以可逆地或不可逆地结合，因此该名词包括酶的自杀底物。抑制剂可修饰酶的活性位点上或附近的一或多个位点，或使酶的其他

部位发生构象变化。因此，文中所公开的化合物(如，其中 L^0 是一环氧乙烷基或醛基)通过连结至与乳胱氨酸的相应的 C_4 上(结果形成有一个羟基或硫羟基的 C_4)与酶反应，虽然与酰化作用相应，化合物和酶反应释放一个离去基(如 L^1)。

烷基可以是取代或未取代的支链或非支链的碳氢化合物。支链烷基的例子包括，异丙基，仲－丁基，异丁基，叔－丁基，仲戊基，异戊基、叔戊基，异己基。取代的烷基可有 1 、 2 、 3 或更多个取代基，其可相同或不相同，每一个取代一个氢原子，取代基为卤素(如氟、氯、溴及碘)、羟基、被护的羟基、氨基、保护的氨基、羧基、被护的羧基、氰基、甲基磺酰氨基、烷氧基、乙酰氧基、硝基及低级卤代烷基；相似地，环烷基、芳基、芳烷基、烷基芳基、杂芳基、及杂环基。其可以以一或多个上述取代基取代。环烷基的例子如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、及环辛基。芳基是 C_{6-20} 的芳香环基，其中环是由碳组成的(如 C_{6-14} 、 C_{6-10} 芳基，其中 C_8 芳基可以是烷基芳基，如 2,3 －二甲基苯基或是一个芳烷基，如苯乙基，或是烷基芳基烷基，如 O －甲基－苄基)。卤代烷基的例子包括氟甲基、二氯甲基、三氟甲基、 1,1 －二氟乙基、及 2,2 －二溴甲基。

杂环基包含至少一个碳原子及至少一个杂原子(如氮、氧、硫或磷)的环结构。杂芳基是一个芳香杂环基。杂环基和杂芳基的例子包括噻唑基、噻吩基、呋喃基、 1 异苯并呋喃基、 2H －苯并吡喃－ 3 －基、 2H －吡咯基、 N －吡咯基、咪唑基、吡唑基、异噻唑基、异噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基(pyradazinyl)、中氮茚基、异吲哚基、吲唑基、嘌呤基、 2,3 －二氮杂萘基、 1,2 二氮杂萘基、和喋啶基。杂环基也可经由杂环基的一个碳原子或一个杂原子连接到另一部分上。

(C_n 烷基)氧羰基具有分子式 R O －(C = O)－。因此，(C_{1-6} 烷基)氧羰基包括甲氧羰基和己氧羰基。文中所用的 C_{1-10} 酰基具有分子式－(C = O)－ L^3，并包含 1 至 10 个碳原子(例如 C_{1-6})及 1 － 5 个杂原子(至少一个氧原子)。该酰基的例子包括甲醛基、乙酰基、苯甲氧羰基、叔－丁氧羰基、三氟乙氧羰基、硫代苯甲酰基、苯基氨基羰基、及 4 －硝基苯氧羰基。

烷撑(alkylene)是由烷烃通过从两个不同碳原子上除去两个氢而衍生的两价基。烷撑的例子如－ CH_2 － $CH(R)$－ CH_2 和 1 、 4 －环己烷撑。烷叉(alkylidene)是由烯烃通过从相同碳原子上去除两个氢而衍生的两价基，如 1

- 丙基- 3烷叉(= CH - CH_2 - CH_2 -)。

文中所用的芳香碳原子是指在芳香体系如苯、萘，或芳香杂环体系如喹啉中的碳原子。非芳香碳原子的例子包含在 R -(C = O)- R、- CH_2Cl、- CH_2 -、及 R -(C = O)- O - R 中的碳原子。一个片段式量是所述片段或部分的原子量之和。例如，甲基的片段式量是 15，羟基是 17。

离去基由底物离去，携带离去基和底物之间的共价键的一对电子；优选的离去基是通过吸电子基、芳香性、共振结构、或其组合来稳定这些电子。例子包含卤离子(优选为碘和溴)、甲磺酸根、三氟甲基磺酸根、对-甲苯磺酸根、对- 2,4 -硝基苯磺酸根、苯甲酸根、对-硝基苯甲酸、对-硝基苯基及 C_{2-5} 卤代烷基酰氧基，如三氟乙酸根。

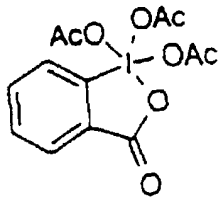
很多硫羟基、氨基、羟基和羧基保护基为本领域技术人员所熟知。一般说来，对此保护基的种类的要求是不严格的，条件是其在该化合物的其它位置的任何后续反应的条件下是稳定的，并且可以在合适位点除去，而不会对分子的其余部分有不利影响。再者，在直接合成结束之后，保护基可以以另一种基来取代。显然，在一种化合物和本发明公开的化合物的不同之处仅在于所公开的化合物的保护基被不同的保护基取代时，该化合物在本发明的范围之内。例如，在一种化合物和本发明公开的化合物的不同仅在于硫羟基、氨基、或羟基部分(或羧基部分的氢或羟基)的一或多个氢被一个保护基取代而形成羧基或磺酸酯时，该被保护化合物在本发明的范围之内。磺酸酯类包含烷基磺酰基(如，甲基磺酰基或甲磺酰基)和芳磺酰基(如，苯甲基磺酰基)。进一步的例子和情况见 T.W.Greene、“有机合成中的保护基”(Protective Groups in Organic Chemistry)(参见一版，1981，二版，1991，T.W.Greene 及 P.G.M.Wuts)。

本发明也包含有同位素-标记的文中所公开的化合物的对应物；本发明的同位素标记的化合物具有一个或多个被同位素替代的原子，该同位素具有发射可检测的粒子或 X -射线(放射性的)的核或磁旋转核。这些核的例子包括 ^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{15}N、^{19}F、^{29}S、^{31}P、^{32}P 和 ^{125}I。本发明同位素一标记的化合物特别可作为用于光谱测定分析、放射免疫测定、基于 γ or β 闪烁、荧光显影、放射自显影的结合测定及动力学的研究(如抑制研究或一级或二级同位素效应的测定)的探针(probes)或研究工具。

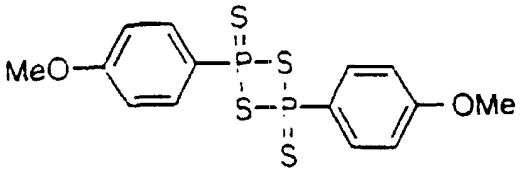
下面缩写是用于合成的描述：

AIBN，2，2－氮杂双(异丁腈)；Bn，苯甲基；BOP－Cl，双(2－氧代－3－噁唑烷)膦酰氯；Bu_2BOTf，二丁硼三氟甲基磺酸酯；CDI，N,N'－羰基－二咪唑；Cp，环戊二烯基；DBU，1,8－二氮杂二环－[5,4,0]十一－7－烯；DCC，二环己基碳化亚胺；DDQ，2,3－二氯－5,6－双氰－1,4－苯醌；DEAD，二乙酰氮杂二羧酸酯；DIBAL－H，二异丁氢化铝；DMF，二甲基甲酰氨；Gilbert 试剂，二甲基二氮杂甲基膦酸酯；LDA，二异丙酰胺锂；LiHMDS，六甲基二硅酰氨，mesylate，甲磺酸酯；Mitsunobu 试剂，(DEAD，三苯基磷和亲核基)；NMO，N－甲基吗林－N－氧化物；ph，苯基；PhF1，9－苯基－9－芴基；Ph_2NTf，N－苯基三氟甲基磺酰亚胺；Swern 氧化试剂(草酰氯，二甲基亚砜，三乙胺)；TBAF，四丁基氟化铵；TBS，叔－丁基二甲硅烷基，TCDI，硫羰－N，N'－羰基－二咪唑；Tf_2O，脱水三氟甲基磺酸酐；TMS，三甲基硅烷基；triflate，三氟甲基磺酸酯；及 TsCl，对甲苯磺酰氯。

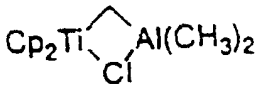
也使用了下面的试剂：



Dess-Martin 高碘烷



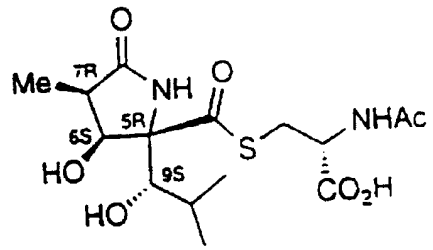
Lawesson's试剂



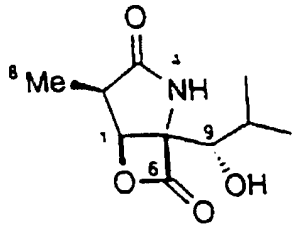
Tebbe 试剂

本发明部分基于在此所公开的结构－功能资料，其建议如下优选的立体化学关系，要注意的是优选的化合物可以有一、二、三个或更多的立体中心，其具有所述的上－下(或β－α，在此所画β是在纸页所在平面之上)或(R)－(S)的关系。在一些实施方案中，优选的构型是7(R)、9(S)、6(S)、或其组合。

在乳胱氨酸类似物中，R^2和$R^{(i)}$优选是顺式的关系，以便形成内酯或内酰胺型的中间物，其被认为与在此所揭示的作为蛋白酶体抑制剂的化合物的活性有关。然而，没必要每一立体中心均与下列结构一致。



乳胱氨酸



乳胱氨酸－β－内酯

本领域技术人员会认识到文中所述的化合物保持了乳胱氨酸或乳胱氨酸β－内酯的立体化学及电子特性。

例如，羟异丁基和C9的羟基的构象被认为对于识别目标物是重要的，就好像γ－内酰胺环的C6羟基和C7甲基重要一样。但是，N－乙酰乳胱氨酸部分对活性并不是必要的。如R^2、R^1和尤其是A^1(例如，A^1是任何天然α－氨基酸，如缬氨酸，亮氨酸，赖氨酸及苯丙氨酸的侧链基)部分能被修饰以控制蛋白酶体的选择性及蛋白酶体的特殊肽酶活性的选择性。总之，这些部分可模拟由蛋白酶加工或分解的一些肽或蛋白质(即，为肽模拟学)。

本发明部分也基于发现乳胱氨酸及乳胱氨酸β－内酯对蛋白酶体的X/MB1亚基及α－链有高度的选择性，但不抑制像胰蛋白酶、α－胰凝乳蛋白酶、需钙蛋白酶Ⅰ、需钙蛋白酶Ⅱ、组织蛋白酶和木瓜蛋白酶的蛋白酶的活性。这些选择性可用于配制成副作用较少的药物组合物，及评价涉及蛋白酶体的任一亚基与X/MBI亚基及α－链选择抑制的相关性的基础研究的结果。

关于以药物组合物中包含的化合物的结构式所描述的新化合物，以下考虑有几种实施方案。

第一个方面的实施方案包括具有一或多个如下限制条件的化合物。在一个限制条件中L^1是由一个氧或优选是硫原子连接至X^2所连结的碳原子上。该L^1形成一硫酯，因此是一好的离去基。对硫酯基的确切性质一般无严格要求。在初期的实验中，由$K_{obs}/[I]$测量的大小硫酯的活性的大小大约相同，不管硫酯末端是简单的芳烷基或更复杂的具有中间酰胺连键及末端羧酸、酯或

氨基羰基的分支部分。在一个实施方案中，Z^1是NH或NR_a；X^1是O或S，Z^2是CHR^1或$CHOR^1$，R^1为氢、卤素、C_{1-6}烷基、或C_{1-6}卤代烷基；R^2是OR_f；L^0是$-(C=X^2)-L^1$，X^2是O，且L^1是由硫原子连结至X^2所连的碳原子上。另一实施方案中，L^1是选自经取代的或未经取代的C_{6-20}芳烷羰基硫代、C_{6-20}芳基硫代、C_{2-8}烷基羰基硫代、及C_{1-12}烷基硫代。如上面在“术语”部分所定义的，芳硫基包括有芳基硫代、烷基芳基硫代、芳烷基硫代和烷基芳基烷基硫代。

其他限制条件中，当L^0是羧基或(C_{1-4}烷基)氧羰基及A^1是烷基时，A^1是C_{5-20}烷基；A^1和L^0中只有一个是选自羧基和(C_{1-4}烷基)氧羰基；A^1不能是H；当Z^1和Z^2都是NH，且A^1是甲氧基时，L^1至少有3个碳原子；当R^1和R^2连结时，Z^2是CR^1；而当A^1和L^0其中之一是(C_{1-4}烷基)氧羰基或羧基时，其中另一个具有至少为20的片段式量。第1、5和7方面的新化合物通常不具有是氢的A^1。

当Z^1是NH，Z^2是$(R)CHR^1$时，第一个方面的另一实施方案是那些化合物，其中：当有5个杂原子时，L^1具有0－3个非芳香环的碳原子，在只有一个氧原子时，L^1具有6－15个非芳香环的碳原子，及在有3个卤素原子时，L^1有0，1，3或5个非芳香基碳原子。

第一个方面的另一个实施方案包括一种化合物，其中Z^2是CHR^1且Z^1是NH或NR_a；在此L^0是C_{2-16}环氧乙烷基；L^1是羟基，C_{1-12}烷氧基，C_{1-12}烷基磺酰氧基，C_{6-20}芳磺酰氧基，C_{7-20}芳烷基，C_{6-20}芳氧基，C_{6-20}芳烷羰基氧代，C_{2-8}烷基羰基氧代，C_{2-8}烷基羰基硫代，C_{1-12}烷基硫代，C_{6-20}芳烷基羰基硫代，或C_{6-20}芳硫基；或L^2是H，C_{1-2}卤代烷基或C_{1-6}烷基。再者，Z^2是O、S、NH或NR_d。另一实施方案中，Z^2是O、S、NH_J，NR_d或CHR^1；R_b是H、C_{1-6}烷基，C_{1-6}卤代烷基，C_{2-6}烯基，或C_{2-6}炔基。

第一个方面的再一个实施方案包括一些化合物，其中Z^1是O、S或SO_2；其中Z^2是O、S、NH或NR_d；X^1是CH_2，CHR_b或$C(R_b)(R_c)$；其中R^2是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、或卤素；R^2是OR_f、SR_f or NR_fR_g；其中Z^2是β构型(纸平面的上方)；CHX^4是α构型(纸平面之下)；R^2是β构型；或其组合。

本发明还提供了一种药物组合物，在此L^0是H或$(C=X^2)-L^1$，X^2

是O，且L^1是由氧或硫原子连接至X^2链结的碳原子上；A^1和L^0之中只有一个选自羧基和(C_{1-4}烷基)氧代羰基；其中L^1是羟基，C_{1-12}烷氧基，C_{1-12}烷基磺酰氧基，C_{6-20}芳磺酰氧基、C_{7-20}芳烷基，C_{6-20}芳氧基，C_{6-20}芳烷酰氧基，C_{2-8}烷羰基氧代，C_{6-20}芳烷羰基硫代，C_{6-20}芳基硫代，C_{2-8}烷基羰基硫代，或C_{1-12}烷基硫代。

本发明还提供一些实施方案，其中Z^1是NH或NR_a；X^1是O或S；Z^2是CHR^1或$CHOR^1$，R^1是H、卤素、C_{1-6}烷基、或C_{1-6}卤代烷基；R^2是OR_f；L^0是$(C=X^2)-L^1$，X^2是O，L^1是通过一硫原子连接至X^2连结的碳原子上。个别的化合物包含乳胱氨酸、Clasto－乳胱氨酸三氟乙酯、去羧基乳胱氨酸、乳胱氨酰胺及苯乙基乳胱氨酸。

第二个方面的实施方案包括一些化合物，其中当X^4是羟基和$-(CH_2)n-R^3X^3$是异丙基时，CHX^4是(S)构型；其中当X^4是羟基时，m是0，及Z^1是NH时，$-(CH_2)n-R^3X^3$部分有5至20个碳原子；其中Z^1是NH或NR_a；Z^1是O、S或SO_2；其中Z^1是NR_a；X^1是CH_2、$CH(R_b)$、或$CR_b)(R_c)$；其中Z^2是β构型(纸平面之上)；CHX^4是α构型(纸平面之下)；其中R^1是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、或卤素；其中R^1是任何天然α－氨基酸的侧链基、OR_d、SR_d、或NR_dR_e；或以上的组合。

第二个方面的另一实施方案包括一些化合物，其中Z^1是NH或NR_a；X^1是O或S；Z^2是(R)或(S)构型的CHR^1、R^1是H，C_{1-6}烷基，C_{1-6}卤代烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，羟基，卤素、任何天然α－氨基酸的侧链基。OR_d，SR_d或NR_dR_e(R_d和R_e独立地是H、C_{1-6}烷基，C_{1-6}卤代烷基，C_{2-6}烯基或C_{2-5}炔基)；Z^3是O或NH；X^2是O或S；及A^1是任何天然α－氨基酸的侧链基或有下式的结构

$$-Y-(CH_2)n-R^3X^3$$

其中Y是C＝O或(R)或(S)构型的CHX^4，或可去除，X^4是卤素，甲基，卤甲基，或OR_h，R_h是选自H、C_{1-6}烷基，C_{1-6}卤代烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{1-10}酰基，C_{1-6}烷基磺酰基，和C_{6-10}芳基磺酰基；n是0，1，2或3；R^3是直链或支链的C_{1-8}烯基，C_{3-10}环烯基，亚苯基，C_{6-14}芳基烯基，或可去除；X^3是H，羟基，硫羟基，羧基，氨基，卤素，或C_{6-10}芳基；或R^3和X^2连在一起为任何天然α－氨基酸的侧链基。

本发明也提供了一种化合物，其中Z^1是NH和Z^3是O；或一种化合物，

其中 Z^1 和 Z^3 都是 NH；或一种化合物，其中至少有 4 种(如至少 5 种或全部)以下限制条件： Z^1 是 NH 或 NR_a； X^1 是 O 或 S； Z^2 是(R)或(S)构型的 CHR^1，R^1 是 H, C_{1-6} 烷基，羟基或 R_d， R_d 是 C_{1-6} 烷基； Z^3 是 O 或 NH； X^2 是 O； Z^3 是 O 或 NH；及 A^1 是任何任何天然 α－氨基酸的侧链基，或 CHX^4， X^4 是卤素，甲基，卤甲基，或 OR_h， R_h 是选自 H， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 卤代烷基， C_{1-10} 酰基， C_{1-6} 烷基磺酰基，及 C_{6-10} 芳磺酰基； R^3 是直链或支链的 C_{1-8} 烯基， C_{3-10} 环烯基，亚苯基， C_{6-14} 芳基烯基，或可去除； m 是 0, 1 或 2， n 是 0 或 1； X^3 是 H。

本发明亦提供了一种药物组合物，其中 Z^1 是 NH 或 NR_a， X^1 是 O 或 S； Z^2 是(R)或(S)构型的 CHR^1， R^1 是 H, C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 卤代烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基，羟基，卤素，任何天然 α 氨基酸的侧链基， OR_d, SR_d，或 NR_dR_e(每一 R_d 和 R_e 独立地是 H, C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 卤代烷基， C_{2-6} 烯基，或 C_{2-5} 炔基)； Z^3 是 O 或 NH； X^2 是 O 或 S；及 A^1 是任何任何天然 α 氨基酸侧链基或具下式的结构，

$$-Y-(CH_2)n-R^3X^3$$

其中 Y 是 C = O 或(R)或(S)构型的 CHX^4，或可去除， X^4 是卤素，甲基、卤甲基、或 OR_h， R_h 是选自 H, C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基， C_{1-10} 酰基， C_{1-6} 烷基磺酰基，及 C_{6-10} 芳基磺酰基； n 是 0， 1， 2 或 3； R^3 是直链或支链的 C_{1-8} 烷撑， C_{3-10} 环烷叉，亚苯基， C_{6-14} 芳基烷撑，或去除； X^3 是 H，羟基、硫羟基，羧基，氨基，卤素，或 C_{6-10} 芳基；或 R^3 和 X^3 连在一起为任何天然 α－氨基酸的侧链基。

另一实施方案包括一种化合物，其中， X^2 是 O， A^1 是任何任何天然 α－氨基酸的侧链基，或 X^4 是卤素、卤甲基，或 OR_h， R_h 是选自 H, C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 卤代烷基， C_{1-10} 酰基， C_{1-6} 烷基磺酰基，及 C_{6-10} 芳基磺酰基； R^3 是直链或侧链基的 C_{1-8} 烷撑， C_{3-10} 环烷撑，亚苯基， C_{6-14} 芳烷撑，或去除； m 是 0， 1 或 2 及 n 是 0 或 1； X^3 是氢，个别的乳胱氨酸类似物亦包含有 clasto－乳胱氨酸 β 内酯。

第三个方面的实施方案包括一些化合物，其中当 X^1 是两个单键氢时，且 R^1 只有一个氧时， R^1 部分的式量至少为 30 原子质量单位；当 X^1 是 2 个单键连结的氢及 R^1 是 2 个氢， A^1 是烷基时，则 A^1 至少有三个碳原子，结合的 A^1， R^1 和 X^1 至少有一个碳原子，卤素，或杂原子；当 X^1 是两个单键链

结的氢时，R^1是氢，X^2是氧，R_h是烷基时，则C_{4-6}烷基，当n是2时，R_h是C_{1-6}卤代烷基。

第三个方面的再一些实施方案包括化合物，其中：X^1是CH_2、两个单键H、$CH(R_b)$或$C(R_b)(R_c)$；Z^1是O或S，Z^2是NH或NR_j；R^1是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、或卤素；R^1是任何天然α-氨基酸侧链基、OR_d、SR_d或NR_dR_e；A^1不能是氢；R^1是β构型；X^4是α构型或其组合。

第四个方面的实施方案包括一些化合物，其中：Z^1是O或S；Z^2是NH或NR_j；X^1是O或S；R^1是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、或卤素；R^1是任何任何天然α-氨基酸的侧链基、OR_d、SR_d、或NR_dR_e；R^2是氢、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、C_{6-12}芳基、C_{3-8}杂芳基、或卤素：R^2是氢、C_{3-6}烷基、C_{3-6}卤代烷基、C_{4-6}烯基、C_{4-6}炔基、C_{6-12}芳基、或C_{3-8}杂芳基；A^1不能是氢；R^1在β构型；X^4是α构型；或上述的组合。

第五个方面的实施方案为一些化合物，其中：Z^1是O或S。Z^2是NH或NR_j；R^1是氢、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、或是任何任何天然α-氨基酸的侧链基、OR_d、SR_d、或NR_dR_e；R^1是氢、C_{4-6}烷基、C_{4-6}卤代烷基、C_{4-6}烯基、C_{4-6}炔基、卤素、或任何任何天然α-氨基酸的侧链基、OR_d、SR_d或NR_dR_e；R^2是氢、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、C_{6-12}芳基、C_{3-8}杂芳基、或卤素；R^2是氢、C_{4-6}烷基、C_{4-6}卤代烷基、C_{4-6}烯基、C_{4-6}炔基、C_{6-12}芳基、或C_{3-8}杂芳基；R_a是C_{1-3}烷基；A^1不能是氢；X^4是α构型；或上述的组合。

第六个方面的实施方案为一些化合物，其中：X^1是O或S，X^1是CH_2、两个单键H、$CH(R_b)$或$C(R_b)(R_{bc})$，Z^1是O或S；Z^1是NH或NR_a；R^1是C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、卤素、或任何任何天然α-氨基酸的侧链基；R^1是OR_d、SR_d、或NR_dR_e；R^1是C_{4-6}烷基、C_{4-6}卤代烷基、C_{4-6}烯基、C_{4-6}炔基、任何任何天然α-氨基酸的侧链基、OR_d、SR_d、或NR_dR_e。R^1和R^2结合为一个二价部分；R^1是β构型；R^2是β构型；R^2是C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{6-12}芳基、C_{3-8}环烷基、或卤素；R^2是C_{4-6}烷基，C_{4-6}卤代烷基，C_{6-12}芳基，C_{3-8}环烷基、C_3

-8杂芳基、或C3-8杂环基； A^1片段式量高于A^2， A^1片段式量低于A^2； A^1是(R)构型； A^1是(S)构型； A^1及A^2中只有一个是氢； A^1也能是任何任何天然α-氨基酸侧链基；或其组合。

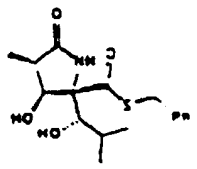
第七个方面的实施方案是化合物，其中： X^1是O或S； X^1是CH_2，两个单键H、 $CH(R_b)$或$C(R_b)(R_{bc})$； Z^2是O或S； Z^2是NH或NR_j； R^1是C_1-3烷基、 C_{1-3}卤代烷基、 C_{2-3}烯基、 C_{2-3}炔基、羟基、卤素、或任何天然α氨基酸侧链基； R^1是OR_d、 SR_d、或NR_dR_e； R^1是C_{4-6}烷基、 C_{4-6}卤代烷基、 C_{4-6}烯基、 C_{4-6}炔基、任何任何天然α-氨基酸侧链基； R^1和R^2一起为一个二价部分； R^2是C_{1-3}烷基、 C_{1-3}卤代烷基、 C_{2-3}烯基、叠氮基、 C_{2-3}炔基、羟基、或卤素； R^2是OR_f， SR_f、 $NR_fR_fR_g$、-ONR_fR_g、-$NR_g(OR_f)$或-$NR_g(RS_f)$； R^2是C_{4-6}烷基、 C_{4-6}卤代烷基、 C_{4-6}烯基、叠氮基、 C_{4-6}炔基、 OR_f、 SR_f、 $NR_fR_fR_g$、-ONR_fR_g、-$NR_g(OR_f)$、或-$NR_g(RS_f)$； R^1和R^2在一起为一个二价部分； R^1是α构型； R^1是β构型； R^2是α构型，R^2是β构型； A^1是α构型； A^2是β构型；或其组合。

第八个方面的实施方案是一种化合物，其中： A^1、 A^2、 R^{12}和X^1连结在一起，至少具一个碳原子和一个杂原子；第八个方面的再一个实施方案为一些化合物，其中： Z^1是NH或NR_a， X^1是O或S； X^1是CH_2、或两个单键氢； R^{12}是氢、 C_{1-3}烷基、 C_{1-3}卤代烷基、 C_{2-3}烯基、或C_{2-3}炔基； R^{12}是C_{4-6}烷基、 C_{4-6}卤代烷基、 C_{4-6}烯基、或C_{4-6}炔基； A^1、 A^2、 R^{12}和X^1在一起，至少有一个碳原子和一个杂原子；其中A^1片段式量大于A^2片段式量(例如至少大于30或60)；其中A^2片段式量大于A^1片段式量(例如至少大于15或50)；或其组合。

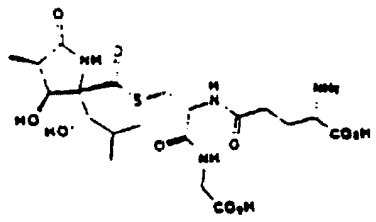
第九个方面的实施方案为一些化合物，其中A^1是任何任何天然α-氨基酸的侧链基；其中A^1片段式量至少为50(例如70， 100或120)。

在此所述的个别化合物的例子、提供在表A、B及C。

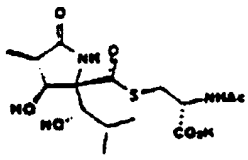
表 A



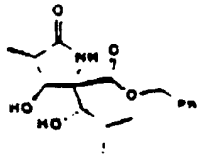
I-1



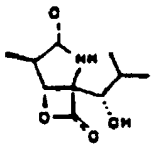
I-2



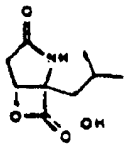
I-3



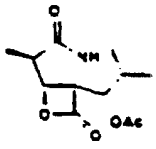
I-4



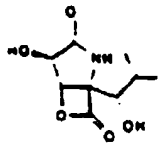
P-1



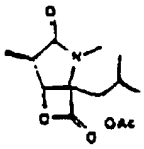
P-2



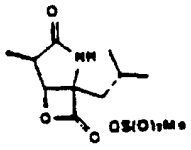
P-3



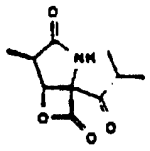
P-4



P-5

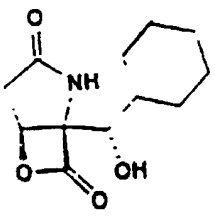


P-6

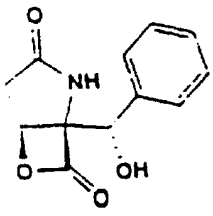


P-7

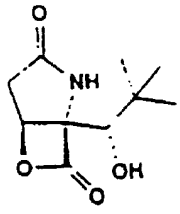
表 B



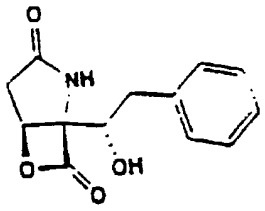
J-1



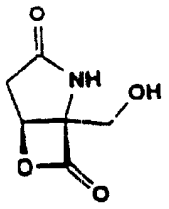
J-2



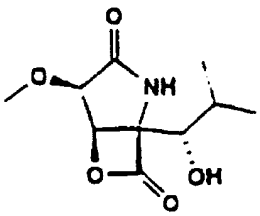
J-3



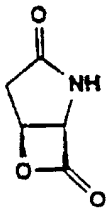
J-4



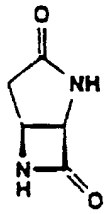
J-5



J-6

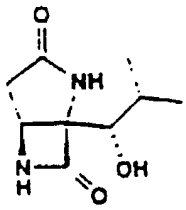


J-7

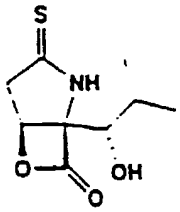


J-8

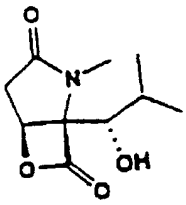
表 C



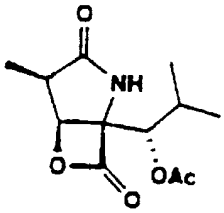
J-9



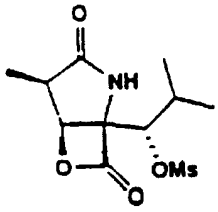
J-10



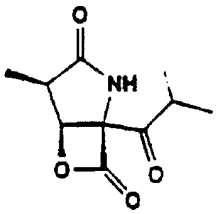
J-11



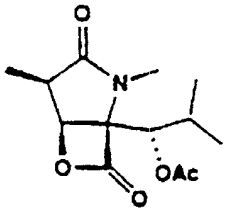
J-12



J-13



J-14



J-15

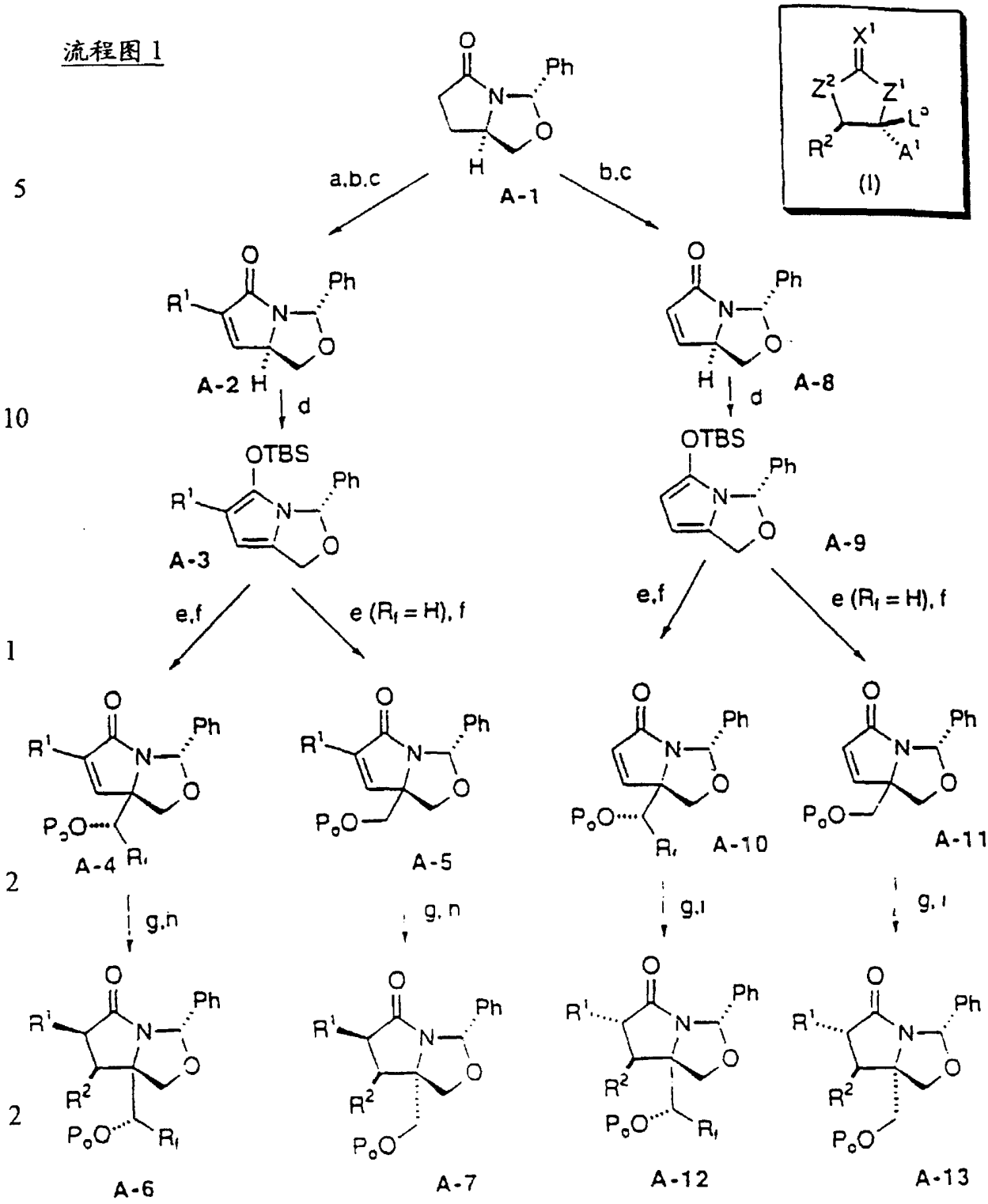
合成

在此所揭示的合成方法是依结构基团来编排的，技术人员能认识到权利

要求 1 的化合物是与权利要求 23 的组合物中的化合物相关连的，权利要求 5 的化合物是与权利要求 30 的组合物中的化合物相关连的等等。权利要求 1 至 5 的化合物的合成法主要依据 Uno 等人所报导的其从(R)-谷 氨酸合成(+)-乳胱氨酸的对映特异性合成结果[Uno，等人“美国化学学会杂志”(J Am Chem. Soc)(1994)116: 2139]。要注意所有与权利要求 1 至 5 和 24 至 32 有关的流程图中，当用一直线连接 A^1（或任何相当于 A^1的部分）至分子的其余部分时，必须假定有一虚线，用直线只是为了说明清楚。所有 A^1以“α”(即向下）连接至分子的其余部分，化合物 A 1（流程图 1）是当作所有合成途径的起始物质，例如权利要求 2 所提议的合成途径，因此，A^1转变至 A^2，如同上述工作使得通过标准烷基化化学而导入 R^1。在其中 R^1是羟基、卤素、SR_d、或$-NR_dR_e$，(其中 R_d和 R_e均独立地是选自氢、C_{1-6}烷基，C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基）的情况下，步骤 b 的亲电子基分别是 N－芳磺酰基-3-苯氧杂氮丙啶[Davis, F.A. 等人“有机化学杂志”(J.Org.Chem.)(1984), 49: 3241]、N-卤代琥珀酰亚胺[Stotter, P.A, 等人，“有机化学杂志” (J.Org.Chem.)(1973)38: 2576]、R_dS-SR_d或元素硫[Zoretic, PA, 等人“有机化学杂志” (J.Org.Chem.)(1976) 41: 3587][Gassmm, P.G.等人“有机化学杂志” (J.Org.Chem.)(1977)42: 3236]，N-芳磺酰叠氮化物（然后将叠氮化物还原成为伯胺并加工成 NR_dR_e）[Evans, D.A.等人，“美国化学杂志” (J.Am.Chem.)(1987) 109: 6881]。如 R^1不稳定或是易反应的、或两者皆是，则必须在此引入一个保护基，且在合成结束时除去。再以 Uno 报导的二步法（步骤 b 和 c）[Uno，等人(1994)]来完成 A-2 型化合物的制备。

下一个任务是导入 A^1。Uno[Uno 等人，(1994）证明在 Lewis-acid 介导的醛醇加成条件下，关于二环氨基酸衍生物 A-2，A^1的导入有非常高的表面选择性。此碳-碳键的构建使得权利要求 2 中祥述的 A^1官能基成为可能。于是，如 Uno 描述的，A^2转化成 A^3，接着把 A-3 用四氯化锡和一种醛（R_fCHO，其中 R_f是相当于氢或 A^1的其余部分）在二乙醚中处理生成醛醇产物 A-4（或 A-5，假如 R_1是氢)，接着以于此标明为 Po 的基团适宜保护羟基。[Greene and Wuts，等人，“有机合成中的保护基”(Protective Groups in Organic Synthesis)，二版，(1991)]。

流程图 1



a)LDA;亲电剂， b)LDA; PhSeBr， c)O_3，吡啶， d)TBSOTf， 2,6－二甲基吡啶， e)R_fCHO， $SnCl_4$， Et_2O ,f)如 P_0O 的保护羟基， g)相当于 R^2 的亲电剂， h)酸性水， i)与 R^1 相应的亲电剂

通过立体选择性亲核加成到 A－4 或 A－5 的未饱和羰基系统来导入

R^2，然后用酸性水中止烯醇化，分别产生化合物 A－6 和 A－7。这一方法与 Suzuki 的用于前列腺素合成的“三组分偶合”法[Suzuki 等人(1988)]类似。在此该三组分为 A－4(或 A－5)，R^2 和质子。根据一些事实，预计所示的 A－6 和 A－7 的非对映体是主要的几种。

Uno 合成法[Uno 等人，(1994)]是使用 OsO_4－催化的双羟基化与 A－4 类似的化合物(R^1 = 甲基，R_f = 异丙基)以导入对应于 R^2 的羟基。此反应以完全的表面的选择性进行，因此，一般说来具有适当反应活性(亲核性或亲电性)的基团同样优选趋向于 A－4 或 A－5 化合物的“β”面(从上)。

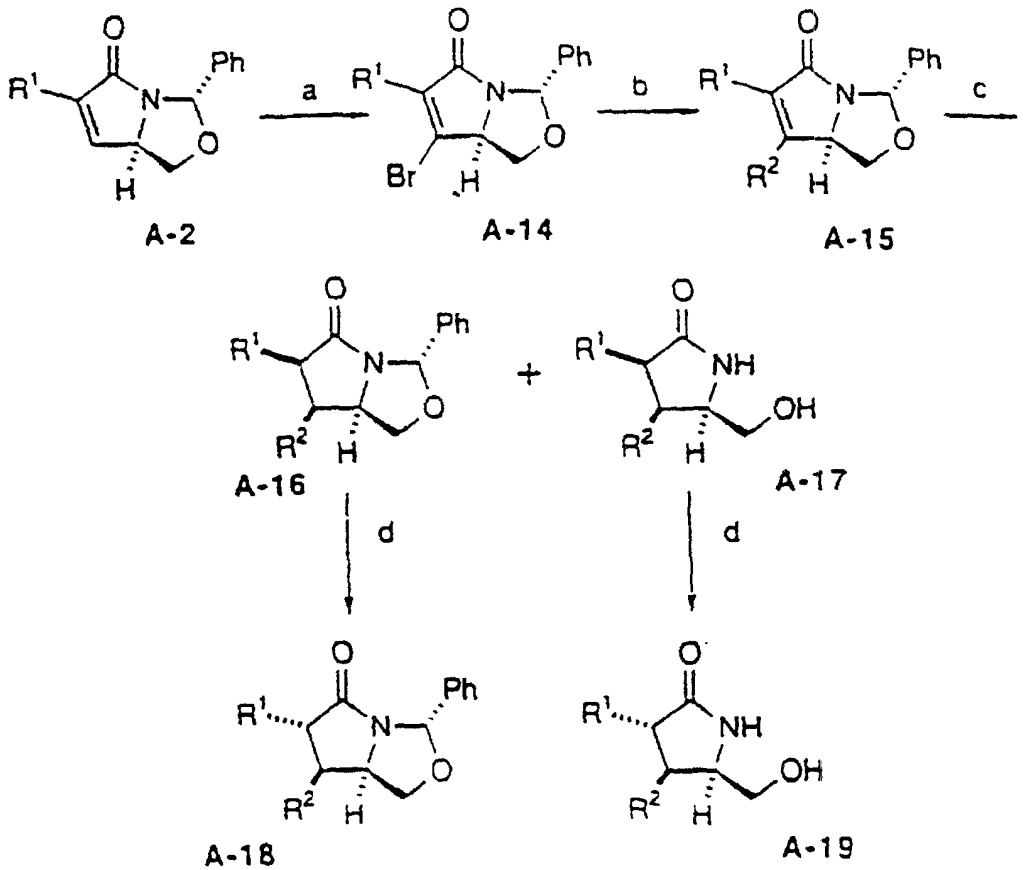
以酸性水中止烯醇化有立体选择性。在 Suzuki 的三组分偶合法[Suzuki 等人(1988)]中，亲核剂和亲电剂彼此以反式的方式被导入对方，R^2 和质子彼此以反式导入对方。在想得到其中 R^1 和 R^2 彼此互为反式的化合物的情况下，设计了类似的方法。

上面描述的基本策略有一个例外，即 R^1 和质子导入羰基的α碳的顺序是相反的。因此，A－1 转变至 A－9 是用那些与制备 A－3 一样的方法，只是省略烷基化步骤(步骤 a)。A－9 加工成 A－10 和 A－11 使用了那些与产生 A－4 和 A－5 相同的方法。R^2 的加成作用，依然是从上面形成，但用相应于 R^1 的亲电子基团的中止反应的步骤使 R^1 和 R^2 有反式关系，就如 A－12 和 A－13 化合物中所示的那样。

这些产生 A－6，A－7，A－12 和 A－13 化合物的方法的另一个优点如下。如果中止步骤以对 R^2 顺式(与上述的相反)导入亲电子基(质子或 R^1)，则除开 A－4 和 A－5 分别产生 A－12 和 A－13 且 A－10 和 A－11 分别产生 A－6 和 A－7 外，仍然可采用立体特异性路线来得到想要的化合物。

其中 A^1 是 H 的化合物是以不同方法(流程图 2)来制备的。例如，已证实当 A^1 是氢时，亲电性[Hanessian. 等人“合成通讯”(Synlett)(1991)10：222]和亲核性[Griffart－Brunet，等人“四面体通讯”(Tet.Lett.)(1991)35：119]基团从下面以顺式连接至 A^1 的 H 上。因此，我们的以上策略的关键是当 A^1 不是氢时加成的立体选择性方向改变。

流程图 2



a)Br2, Et_3N, b) 相当于R^2的亲核剂; H_3O^+, c)H_2, Pd/C, d)DBU, CH_2Cl_2

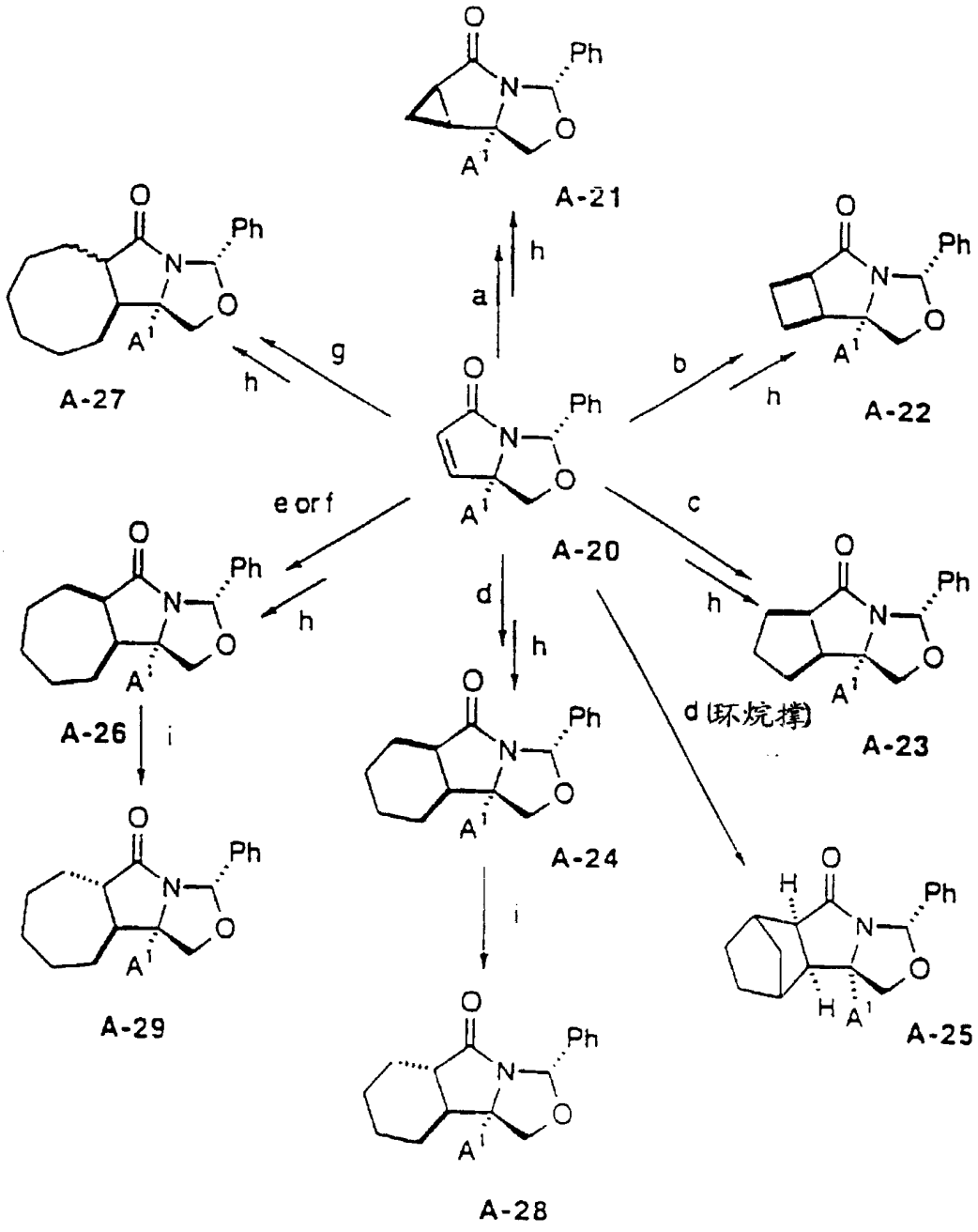
下述其中A^1是H的化合物的快速制备利用了这一立体选择性的方向改变。

以标准方法[Caine，等人，“有机化学杂志”(J.Org Chem), (1985)50：2195]溴化A－2得到A－14，其在共轭加成－去除作用的步骤中被利用来得到A－15型化合物。因为A^1是氢，烯烃的催化氢化应以如化合物A－16中所显示的所需要的顺式构型来安装R^1和R^2，N,O－氨基的裂解在此情况之下也可发生，得到化合物A－17。由于在合成该去保护毕竟还是下一个步骤，这一事件的发生并不是不利的。通过化合物A－16和A－17的碱－催化的差向异构化作用分别可得到A－18和A－19。

以上方法使得可以制备权利要求2和25中所述的具任意和全部R^1和R^2的化合物，但其中加成环与内酰胺环形成稠环的化合物(特别是其中R^1和R^2连在一起并产生构成(3－8)环烷基、C_{3-8}杂芳基、C_{3-8}杂环基或C_{6-12}芳基的二价部分的化合物)除外。他们的制备将在下文描述(流程图3和4)。注意，虽然在流程图3和4中只描述碳环体系，但通过选择合适的反应剂可以以这一方式制备脂环和杂环(芳香和非芳香两种情况)类化合物。再则，一般用所述方法可达到的这些环上的所有取代类型均可以以下面建议的方法达

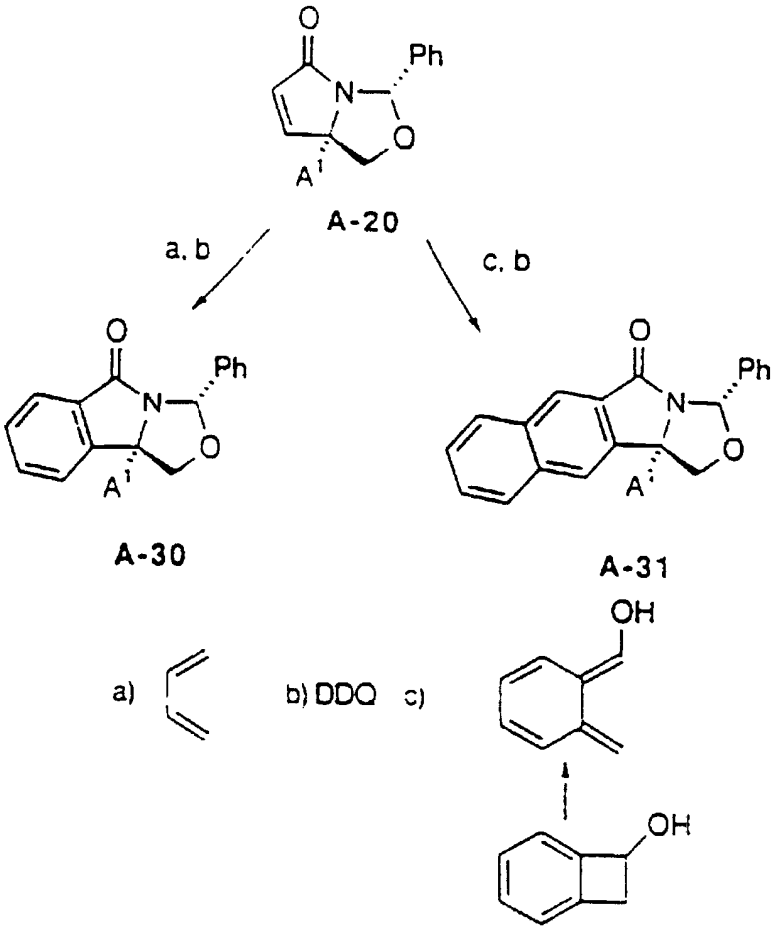
到．为说明得到这些化合物的一般方法，列出了最简单的碳环变体。

流程图 3



a)过氧化作用， Simmons － Smith 氮丙啶化作用，等， b)光环加成作用，烯酮加成作用， c)腈氧化物，甲亚胺内鎓盐，其他[3 + 2]环加成作用，等，d)Diels － Alder 环加成作用等， e)[5 + 2]环加成作用， f)LG －$(CH_2)_5$－ Nu，g)LG －$(CH_2)_6$－ Nu， h)功能性官能团控制， i)DBU, CH_2Cl_2

流程图 4



这些化合物的合成是依赖不同的环加成至α－β不饱和烯烃的化学[Carruthers等人“有机合成中的环加成”(Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis)(1990)和J.March，“现代有机化学”(Advanced Organic Chemistry)(1992)PP.826－877]。如流程图3所示，[1＋2]方法(如重氮插入作用，环丙烷化作用，过氧化作用及氮丙啶化作用)和化合物A－20(见用于制备这类化合物如A－10和A－11的流程图1)，可得到A－21型化合物。A－22型的化合物以多种[2－2]环加成方法来制备(如光环加成和烯酮加成作用)。1，3－二极环加成化学([3＋2]环加成试剂，像腈氧化物和甲亚胺内鎓盐)，可制备多种A－23型的化合物。A－24型化合物的制备，也许是最具变通性且最广泛的环加成化学，因为其依赖于所有有机化学使用及研究得最多的反应之一，即Diels－Alder反应。依这方法制备的A－24类的化合物的种类太多而不再作详尽说明；[Carruthers(1990)]，然而，值得注意的是，桥化合物(A－25型)是以此方法制备的。得到A－26的化合物的[5＋2]环加成的不太常见，但已报导一些令人感兴趣的实例。[Wender等人，“有机化

学杂志”(J.Org, Chem ,)(1991), 56： 6267 和 Wender , 等人, “四面体通讯”(Tet.Lett.)(1992)32： 6115]。

尽管所有这些方法将 R^1 和 R^2 彼此以顺式导入，在 A - 24 和 A - 26 的情况下，碱-催化的差向异构化作用得到这些化合物的反式稠合的种类，分别为 A - 28 和 A - 29 化合物。(A - 21， A - 22， A - 23 和 A - 25 不能以此方式进行差向异构化，因为这些反式稠合环比顺式稠合体系遭受到更多的环张力)。

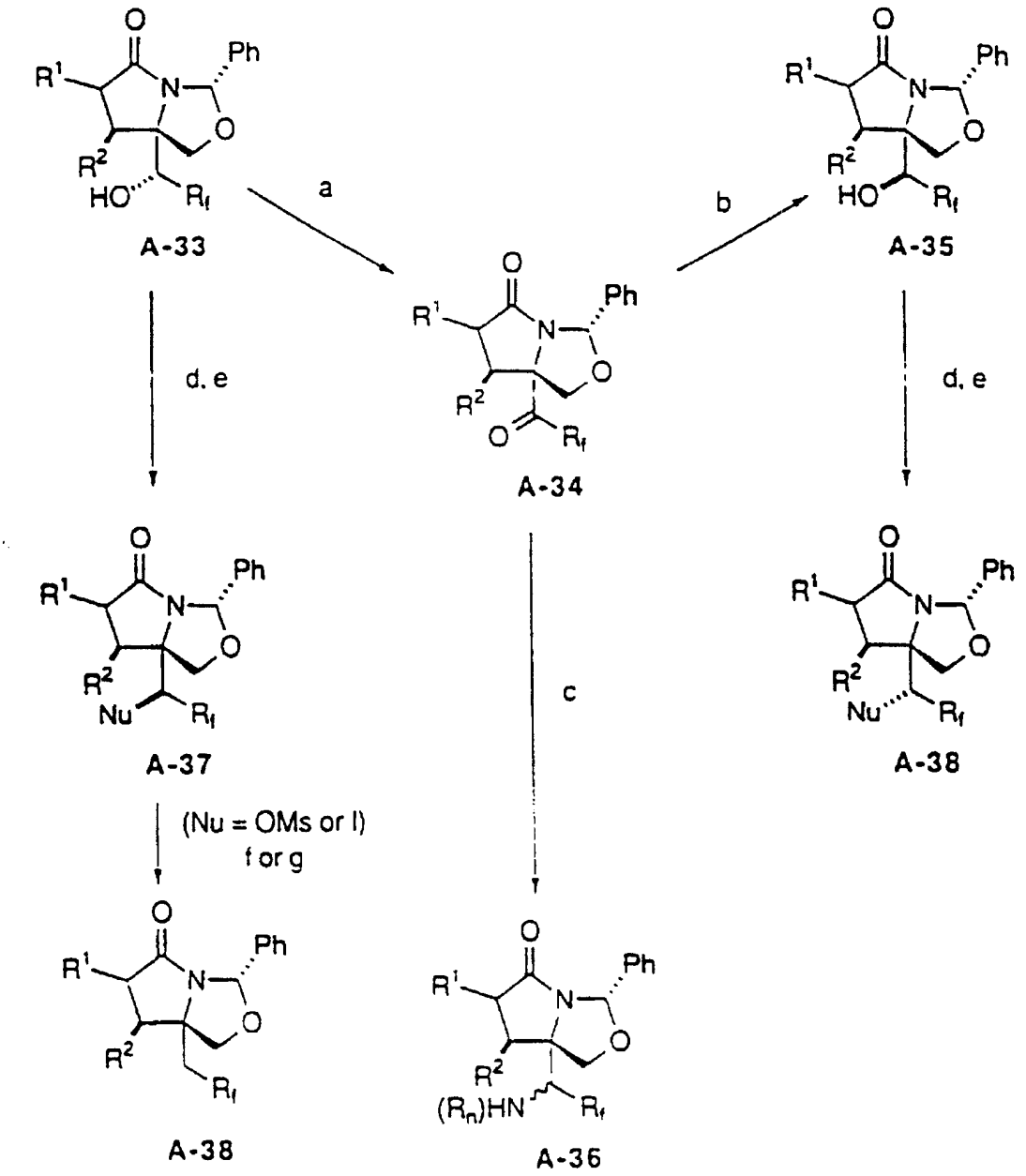
环庚基(A - 26)和环辛基(A - 27)化合物是以稍有不同的方法来制备的，该方法类似于流程图 1 的方法。基本上是，将一个亲核试剂(缩写为 Nu)加到有一个离去基(缩写为 LG)的 A - 20 上，该离去基连接到即将到来的亲核试剂的另一端，并被必要数目的原子隔开。(A - 26 的情况下是 5, A - 27 的情况下是 6)。因此，在亲核试剂的加成之后，所得的烯醇盐取代离去基，以形成环。或者，此一过程逐步进行以减少不需要的亲核试剂和亲电试剂的分子间的副反应。在化学文献中对从 α - β 不饱和羰基化合物制备环庚基和环辛基化合物已有评述。[Petasis N.A.等人“四面体”(Tetrahedron)(1992)48；5757]。

芳基和杂芳基化合物(如化合物 A - 30 和化合物 A - 31， 流程图 4)是以[4 + 2]环加成化学然后用二氯二氰基醌(DDQ)氧化成的环烯烃或杂环烯烃来制备的[Pizey.N. “合成反应剂”(Synth.Reagents)(1977)3： 193 - 225]，在化合物 A - 31 的情况下，所用的其他类型的二烯烃是羟基邻亚二甲苯，由羟苯并环丁烯的开环反应形成。[Arnold, B.J.等人，“化学学会杂志”(J.Chem, Soc,)(1974), 409 - 415]。

因此， R^1 和 R^2 所有的变体都已制备，现在转向加工这类化合物以包括 A^1 的所有变异(流程图 5)。

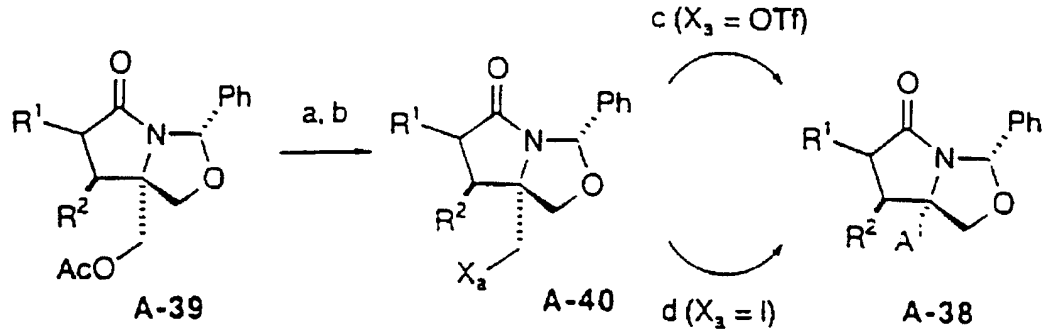
依据[Uno 等人(1994)]的结果，如流程图 1 所显示， Lewis - 酸催化的醛醇加成反应将 A - 3 加至 R_fCHO，接着通过进一步加工，产生 A - 33 型化合物(流程图 5)，其具有所示构型的立体中心。

流程图 5



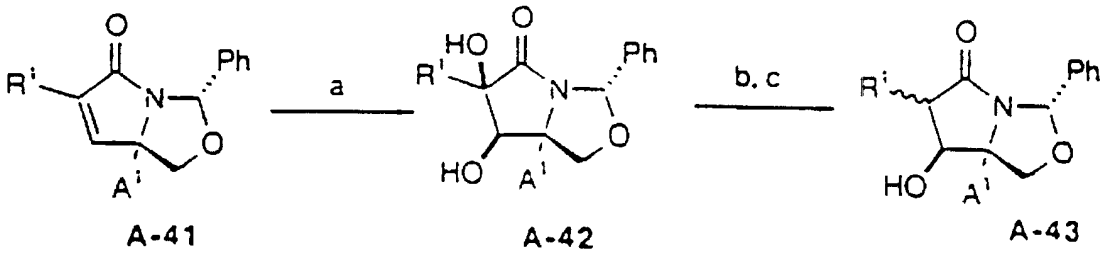
a)Dess - Martin 高碘烷， b)$NaBH_4$, c)$RnNH_2$, $NaCNBH_3$, d)MsCl, Et_3N, e)亲电试剂， f)$LiEt_3BH$, g)Zn , HCl

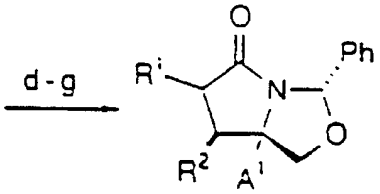
流程图 6



a)LiOH, THF, H_2O, b)Tf_2O, 2, 6 - 二 - 叔丁基吡啶或 I_2, PPh_3, 咪唑, b)亲电试剂, d)金属 - 卤交换; 亲核试剂。

流程图 7





A-44 (A－33 亚组)

a)OSO_4, NMO, 水, 丙酮, b)TCD1, c)Bu_3SnH, AIBN, d)分离的非对映异构体, e)DEAD, Ph_3P, 醋酸, f)醋酸酯转变成离去基, g)相当于 R^2 的亲核试剂.

该构型包含 R^1 的两种构型。[标明直线键(即, 既不为粗线也不为虚线)以表示此处的两个非对映异构体]。在此我们将注意力集中在 A^1 中所包含的仲羟基的立体化学和相关。虽然醛醇加成反应的条件改变(流程图 1)会产生此处的其他非对映异构体, 改变此中心的另一方法首先在标准条件下氧化成酮(如 Swern, Dess - Martin 高碘烷等), 然后再以适当的还原剂(如氢硼化钠等)还原, 其性质是通过筛选一些还原剂而决定的。两步法产生 A - 35 化合物。同样地使用案类或羟胺类(如流程图 5 中以 R_nNH_2 表示的)和氰基氢硼化钠($NaCNBH_3$)将 A - 34 酮进行还原氨基化, 形成 A - 36 类化合物。这一步骤中立体化学诱导的方向可以通过用不同的还原剂来改变。或者, 通过先制备

A－33或A－35化合物的甲基磺酸酯(“mesylate”)，然后将甲基磺酰酯用亲核试剂(如RNH_2、硫RS－、RO－、卤素、羟胺、Grignard试剂等)取代，得到A^1的多种衍生物，其在相应于在A－33化合物的仲.羟基的碳上有完全的立体化学对照物。甲基磺酸酯的还原化(用三乙基硼烷锂($LiEt_3BH$)或卤化物的还原化(使用如在盐酸中的锌)可产生A－38型的化合物。

产生A^1的不同衍生物的另一种方法描述于流程图6。A－39型的化合物，其根据流程图1来制备，被转换成A－40型化合物，其中Xa是卤化物或三氟甲基磺酸酯(“triflate”)，例如，通过使用标准功能基操作。使用亲核试剂取代离去基提供了另一制备A－38化合物的方法。使碘化的A－40化合物处于金属－卤素交换的条件(如活化的金属镁或叔－丁基锂)下产生亲核试剂，向其可加入各种亲核试剂，提供另一合成A－38型化合物的途径。

另一种用于制备33型化合物亚组的方法也是值得注意的(流程图7)，该方法使得可以从所有上面的讨论的R^2，及除羟基，卤素，－SR_d－NR_dR_e之外的R^1来制备A^3化合物。如流程图1所示的，其中R^1是以C－C键连结至内酰胺环的A－4、A－5、A－10和A－11的化合物(在流程图7中表示为A－41化合物)，能进行二羟基化以形成A－42型的化合物，其中羟基全部加在上面。[Uno，等人，(1994)]，(此立体选择性的原因已在上面讨论)，依[Uno，等人，(1994)]的步骤，叔羟基可以被选择地去除，产生一个可用各种层析方法分离的A43型化合物的R^1非对映异构体的混合物。仲羟基的Mitsunobu转化，然后相当于R^2的任何亲核试剂(如氢氧化物、醇(酚)盐、硫化物、Grignard试剂、氨类、卤化物等)来取代适宜衍生的离去基而生成A－44型化合物，此为A－33型化合物的亚组化合物。可被加工成其上述的相应的A'衍生物。

因此，在提供R^1、R^2和权利要求2和25中的A^1的所有演变的不同路线后，现在我们将注意力转移至X^1、L^1和X^2的配置(流程图8)。

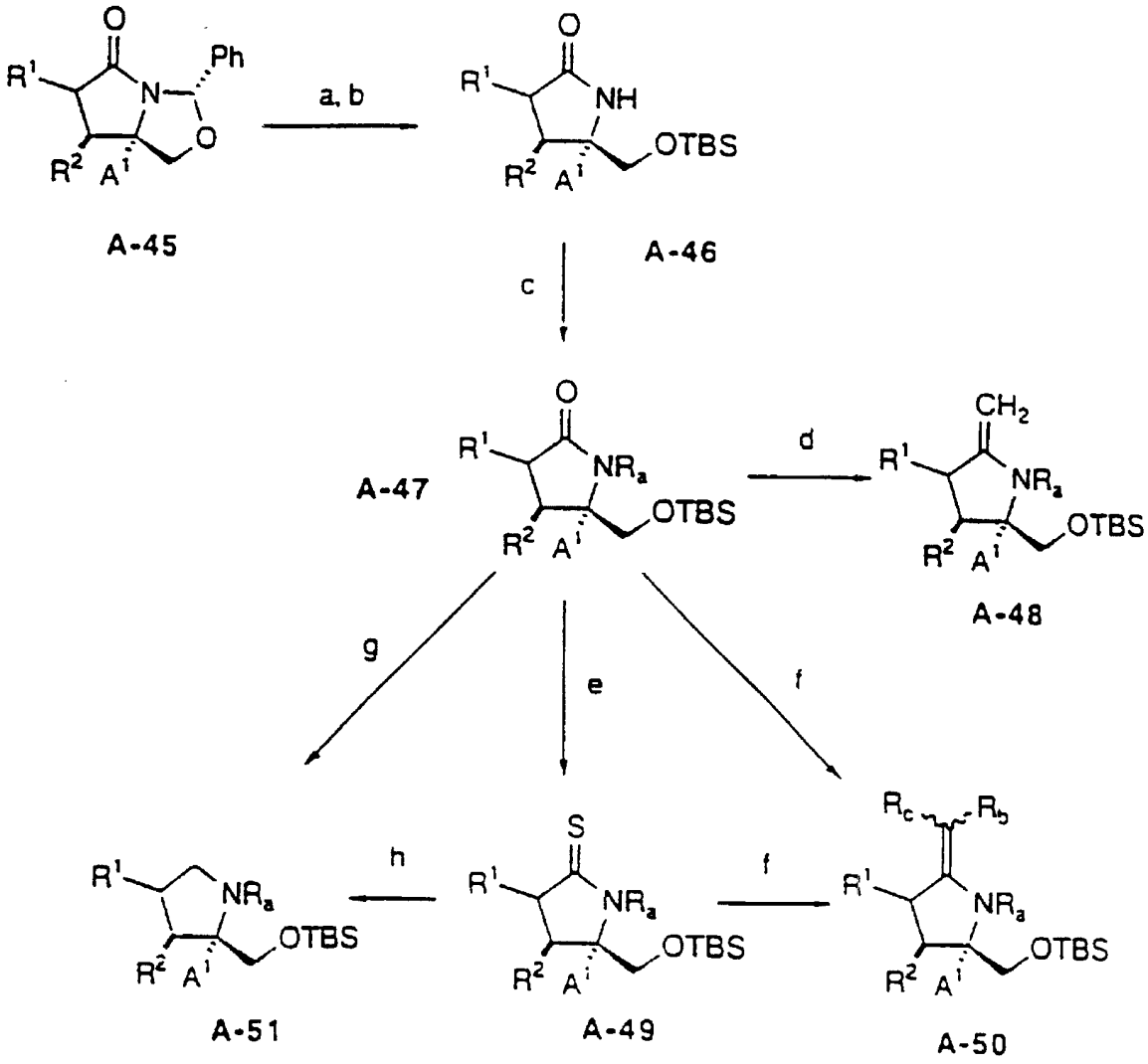
有一般结构A－45的化合物可以以两步法转化成A－46，该两步法首先催化氢化或弱酸水解(Corey, E.J.等人，“美国化学学会杂志”(J.Am. Chem.Soc)，(1922a)，114：10677)，然后，在标准条件下以其叔丁基二甲硅烷基醚来保护伯羟基[Corey, E.J.和 Venkateswarlu, A.“美国化学学会杂志”(J.Am.Chem Soc.)(1972)，94：6190]。酰胺的氮烷基化生成A－47化合物。[Challis, N.“酰胺化学”(The Chemistry of Amides)，(1970)734－754]。在其

中希望R_b是氢的情况下，酰胺可以适宜的保护基封闭，在合成结束时去除). [Greene, T.W，等人，“有机合成中的保护基”(Protective Groups in Organic Synthesis)(1991)].

烯胺 A－48 化合物可以在 Tebbe 烯化条件下由 A－47 来制备[Pine，S.H.等人“有机化学杂志”(J.Org.Chem.)(1985)50： 1212]. 硫代酰胺 A－49 可通过将 A－47 用硫化双(三环己基锡)，和三氯化硼处理来制备[Steliou, K.等人，“美国化学学会杂志”(J.Am Chem, Soc.)(1982)104： 3104]. 取代的烯胺 A－50 可经将适当的 Grignand 试剂或烷基锂加到 A－47 或 A－49 上，接着再以酸性水解并分离 E 和 Z 烯烃异构体来制备[Aguerro,A.，等人“J.Chem, Soc.Chem Commun.(1986)531 和 Schrock, R.R.，“美国化学学会杂志”(J.Am Chem Soc.)(1976)98： 5399 和 Hansen， C.“有机化学杂志”(J.Org.Chem.)(1973)38： 3074]. 51 型吡咯烷可以通过用氢化锂铝还原 A－47 而制得，[March，“现代有机化学杂志”(J.Advaced Organic Chemistry)(1992)826－877 及 Gaylord， J. 用复杂氢化金属还原(Reduction With Complex Metal Hydrides)(1956)544－636]或以不同方法用雷氏镍将 A－49 还原而制成(Belen'kii W.，“有机硫化物化学”(Chemistry of Organosulfur Compounds)91990)193－228].

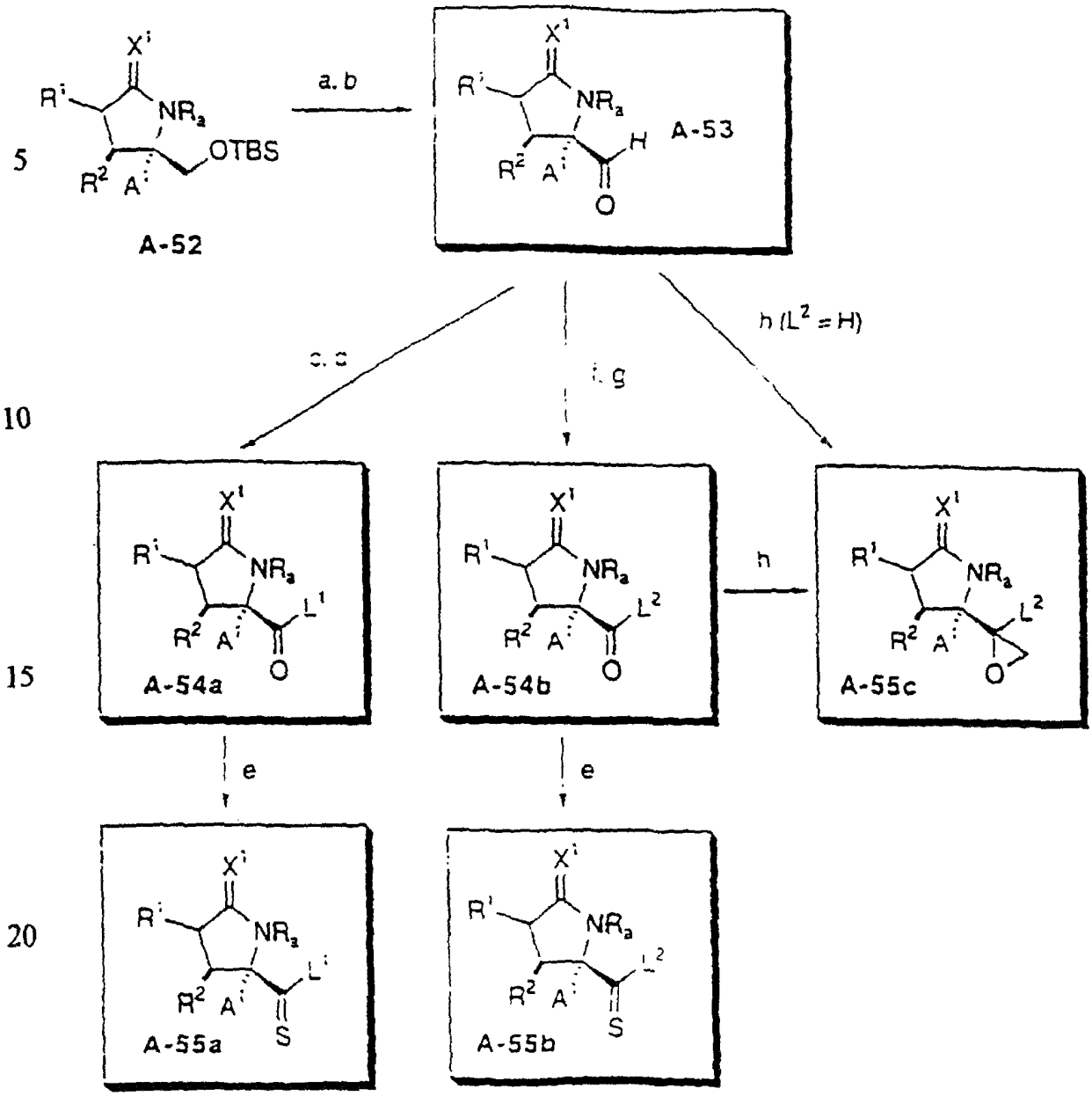
这些方法结合在一起构成有 A－52 的一般结构的化合物的合成方法，例如，在 Uno 的过程之后，其转变成 A－53[Uno, H.等人，[1994]](流程图 9). 在 Corey 及 R$_e$ichand 所用的条件下[Corey E.J.等人(1992a)]，A－53 化合物通过氧化成酸并和 L^1 偶连(均以标准法制得)转化成 A－54a 类似物. 使用 Lawesson 试剂[Cava, M.P.等人“四面体通讯”(Tetrahedron)(1985)41： 5061]对这些化合物行硫化作用，可得硫羰类似物 A－55a. A－54b 化合物是通过与 L^2 相应的亲核试剂(如三氟化碳)[Francese, C, 等人，J.Chem,Soc.Chem.Commun, (1987)642]，加成到醛 A－54b 上然后用 Dess－Martin 过碘化剂氧化醇来制备. [Linderman， R.J.等人“四面体通讯”(Tet, Lett),(1987)28： 4259]. 用 Lawesson 试剂硫化这些化合物可得硫羰类似物 A－55b(Cava， M.P.等人[1985]). A－55C 型的过氧化物可从 A－53 或 A54b 通过 Johnson 的方法制备(Johnson， C.R., Acc.Chem.Res.(1973)6： 341). 因此完成了此部分所有类似物的合成.

流程图 8



a)H_2, Pd/C, H^+或 $HS(CH_2)_3SH$, HCl, CF_3CH_2OH, b)TBS - Cl，咪唑, DMF, c)NaH, 相当于 R_a 的亲电剂, DMF, e)硫化双(三环己基锡), BCl_3, f)$R_cR_b(H)(MgBr)$; H^+, g)$LiAlH_4$, Et_2O, h)雷氏镍

流程图 9



a)TBAF, THF, HF, CH_3CN, HCl, MeOH,

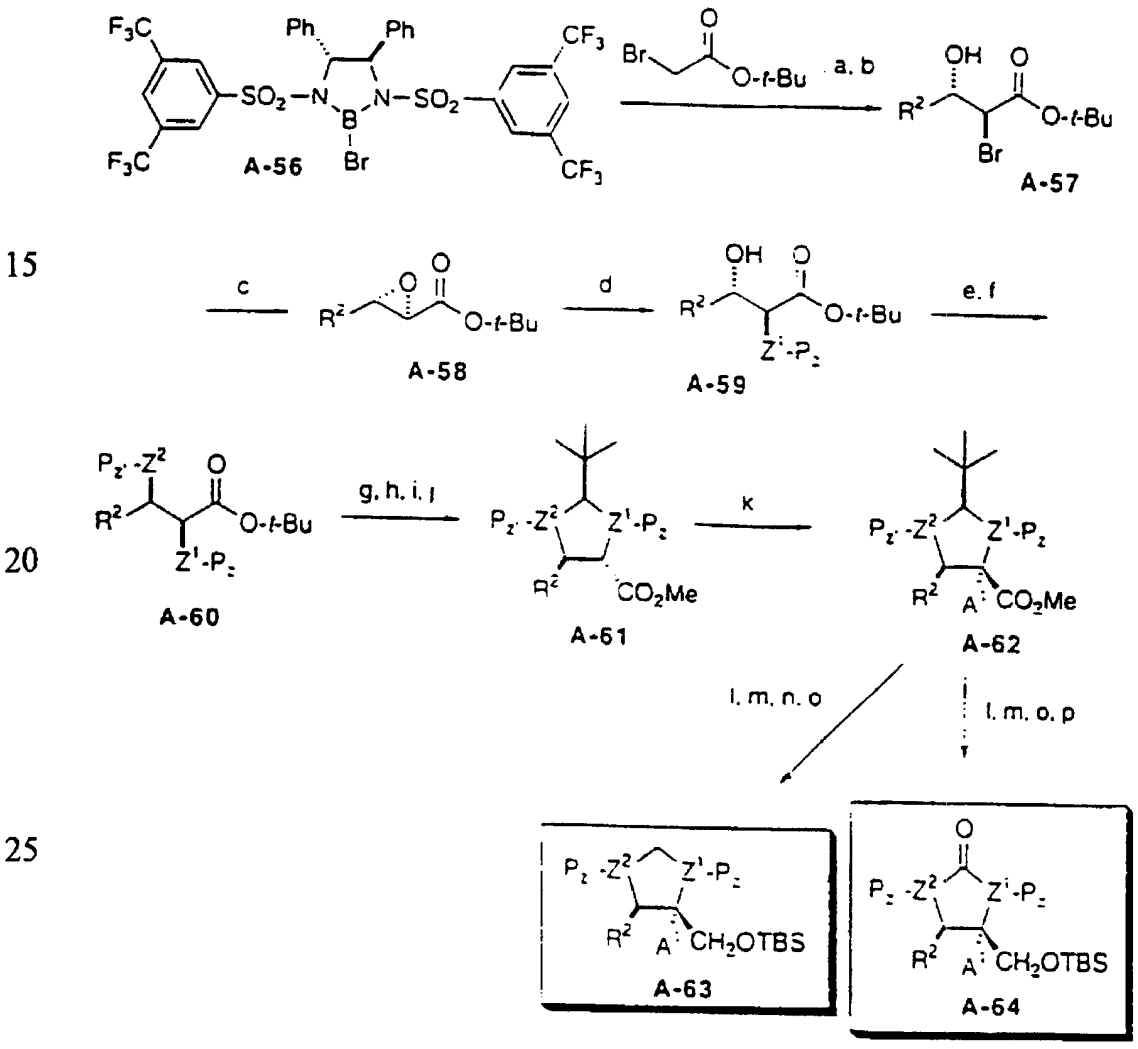
b)$(COCl)_2$, DMSO, Et_3N, CH_2Cl_2, c)$NaClO_2$, pH7, THF, d)L^1 - H, BOP - Cl, e)Lawesson's 试剂, f)相当于 L^2 的亲核剂, g)Dess - Matin 高碘烷, h)$Me_2(S^+)(O)CH_2^-$

权利要求 4 和 31 所涉及的化合物制备的方法是主要依赖于 Seebach 和 Corey 的方法. 因此, 如在流程图 10 中所示, A - 58 型的过氧化物是依据 Corey 等人的方法[Corey, E.J.等人(1992b)]从 61 到 62 化合物制备. 在步骤 a

中选用适当的用于醛醇反应的醛类来配置R^2. Corey [Corey, E.J.等人(1992b)]指出A－58过氧化物被立体专一地打开生成A－59. 因此, 通过用相当于Z^1的亲核试剂处理A－58来配置Z^1.(P_Z指用于Z^1的保护基). Z^2的配置是通过将A－59的羟基转化成离去基, 如, 例如甲苯磺酸盐, 并用相当于Z^2的亲核试剂取代离开基来完成.

(P_Z'指用于Z^2的保护基)

流程图10



a)Et_3N, b)R_fCHO, c)K_2CO_3, d)MeOH, H_2O, d)相当于 Z^1 的亲核试剂，如果有必要，保护 Z^1， e)TsCl，吡啶， f)相当于 Z^2 的亲核试剂，如果有必要，保护 Z^2， g)如果有必要，去保护 P_z 和 P_z1， h)$MeSO^3H$，甲苯， i)CH_2N_2， j)$(CH_3)_3CCHO$，酸， k)LiHMDS，相当于 A^1 的亲电试剂， 1)$LiAlH_4$, m)TBS－Cl_3，咪唑， DMF， n)酸性水， o)HCHO, 酸， p)CDl

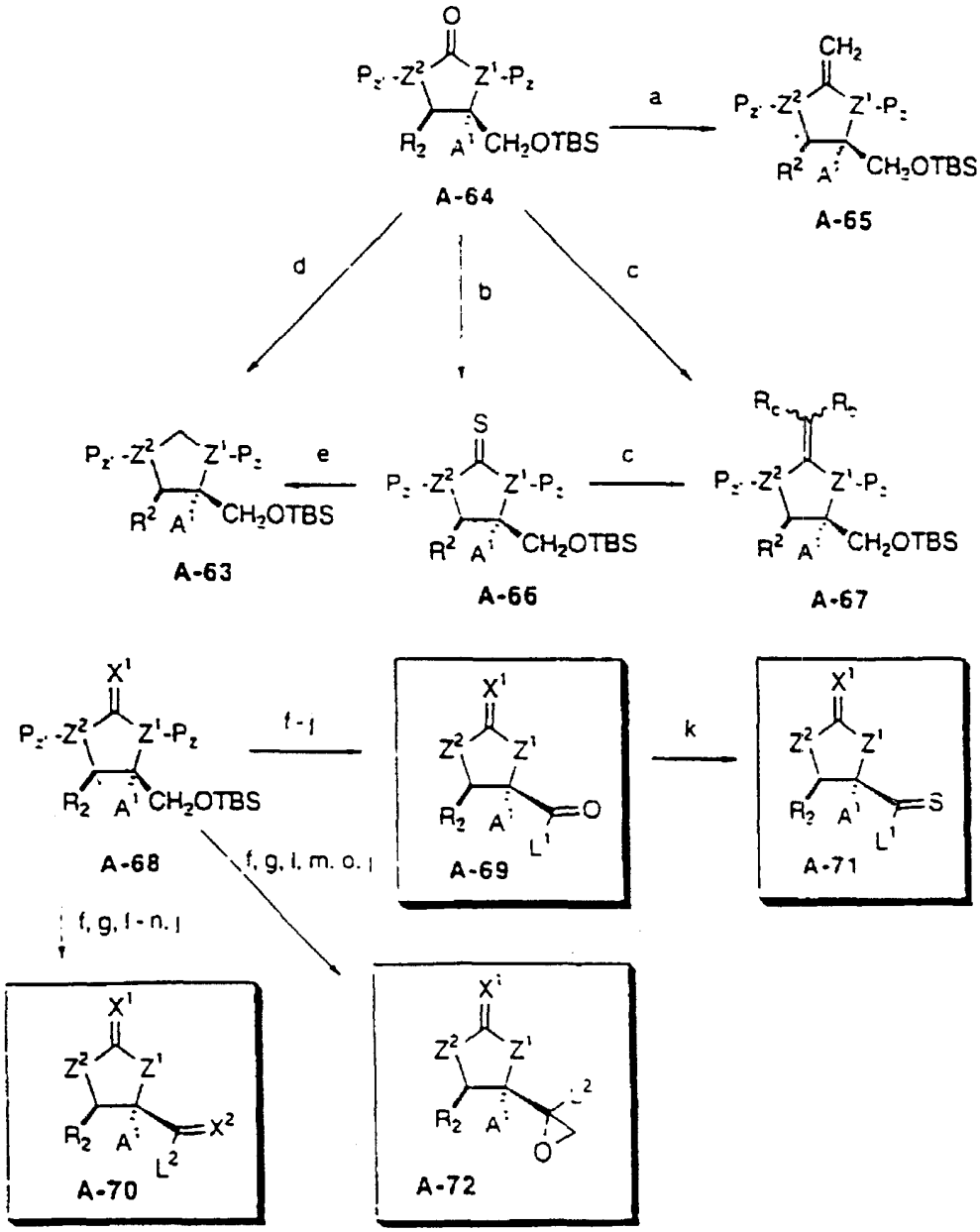
Seebach 的结果[Seebach, D.等人， Helv, “化学学报” (Chim, Acta.)(1987)70： 1194]被用于合成的另一部分. A60 转变成 A－61 使得可以烯醇化并用相当于 A^1 的亲电试剂进行烷基化作用产生 A－62. Seebach 证实该烷基化主要产生所示的非对映体.

酯类的还原和保护产生作为 TBS 醚的伯醇之后，去除叔丁基亚甲基保护基使得可以转变成 A－63 型(例如，通过用甲醛和一种酸催化剂处理)或 A－64 型(例如通过用 CDI 处理).

在完成权利要求 4 和 31 的化合物的合成中，化合物是关键的中间产物(流程图 11). A－65 型的化合物是从 A－64 型化合物在 Tebbe 烯化条件下[Pine, S.H.等人(1985)]制备的. A－66 型化合物是从 A－64 以硫化双(三环己基锡)和三氯化硼处理而制备的[Steliou, K.等人(1982)]. A－67 型的化合物是以将适当的 Grigard 试剂或烷基锂加至 A－64 或 A－66，随后再酸水解及分离 E 和 Z 烯烃异构体而制得的. [Aguerro, A.等人(1986)和 Schroch R.R.(1976), 和 Hansen， C.等人(1973)]流程图 10 中制备的 A－63 型化合物也是通过用氢化锂铝还原 A－64 来制备的[March, J.(1992)和 Gaylord, J(1956)，或者通过用雷氏镍还原 A－66 而生成[Belen'kiiW., (1990). A－63、 A－64、 A－65、 A－66 和 A－67 一起属于 A－68 总类，其是转化的乳胱氨酸类，是通过下列方法得到的： TBS 醚的氟化物去保护作用，通过醛醇类似物(例如，所示的二步法中的)把得到的伯醇氧化成羧酸，通过用 Corey and Reichand 的方法与 L^1 偶连[Corey E.J.等人(1992a)]并(如需要)去除 Z^1 和 Z^2 的保护基(如果有必要)，而转化成乳胱氨酸-内类似物 A－69 化合物. 乳半胱氨的类似物 A－71 是通过把 A－69 用 Lawesson's 试剂处理而制得的[Cava, M.P.等人(1985)]， A－70 类似物同样由 A－68 通过 3－丁基－二甲硅烷基醚的氟化物去保护作用，得到的伯醇氧化成醛，亲核试剂(如三氟化碳)的加成[Francese， C.等人 1987，见上面]， Dess－Martin 高碘烷的氧化作用，用

Lawesson's 试剂的硫化作用(如需要)[Cava， M.P.， 91985]，及 Z^2 和 Z^2 的去保护作用(如需要)而制成. A - 72 型的过氧化物也从 A - 68 以 3 - 丁基 - 二甲硅烷醚的氟化物去保护作用，得到的伯醇氧化成醛，与 L^2 相应的亲核试剂的加成， Dess - Martin 高碘烷氧化， dimethyloxosulfonium methylide 的加成，和 Z^1 和 Z^2 的去保护作用(如需要)而制得. 此以上面方法制备权利要求 4 及 31 所有化合物.

流程图 11

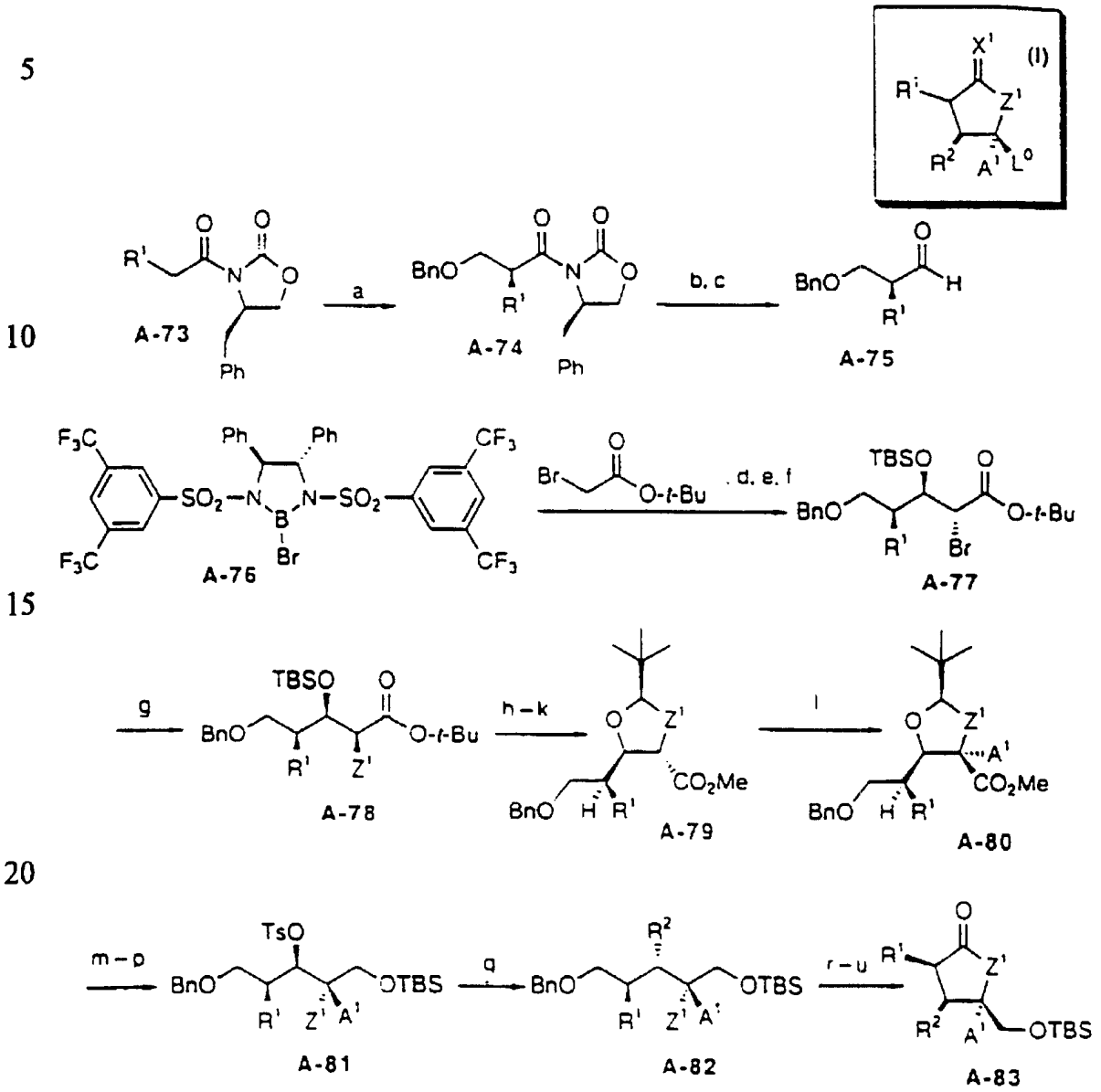


a)Tebbe 烯醇化， b)硫化双(三环己基锡)，三氯化硼， c)$R_cR_bC(H)(MgBr)$； H$^+$， d)$LiAlH_4$， Et_2O， e)雷氏镍， f)TBAF ， THF ， g)Swern 氧化作用， h)$NaClO_2$， Na_2HPO_4, i)L^1 - H， BOP - Cl， j)如需要去保护， k)Lawessons 试剂， l)相当于L^2的亲核试剂， m)Dess - Matin 高碘烷， n)如需要，步骤k， o)$Me_2(S^+)(O)CH_2$ -

权利要求 1 项所涉及的化合物主要依据 Evans 和 Corey 的方法．因此，如流程图 12 所显示， A - 73 型手性唔唑烷酮的烯醇化，再以苄氧基溴甲烷进行烷基化，然后配置 R^1 ．[Evans, D.A.等人“美国化学学会杂志”(J.Am.Chem.Soc.)(1982)104： 1737](只有一种构型的 R^1 在此反应中获得．其他构型的 R^1 是使用手性唔唑烷酮的相反的对映体． A - 74 转变成 A - 75 型的醛，手性的、硼介导的和叔 - 丁基溴乙酸酯(用 A - 76)[Corey， E.J.等人，(199b)]的醛醇缩合产生仲醇，其以 3 - 丁基 - 二甲基甲硅烷基(TBS)醚而被保护而产生 A - 77 型的化合物．用相当于 Z^1 的亲核试剂[Corey, E.J.等人(1992)]置换溴化物产生 A - 78 化合物， A - 78 能转化成 A - 79 化合物．如上针对权利要求 4 所讨论的 所述化合物可以被烯醇化并用与 A^1 相应的亲电子试剂立体特异性地烷基化而产生 A - 80 ．标准官能基的控制产生 A - 81 型的甲苯磺酸盐．以与 R^2 相应的亲核试剂置换甲苯磺酸盐[Hanessian, S.等人， J.Org.Chem.(1989)54： 5831]得到 A - 82 型化合物．其伯醇经由如催化氢解并在伯醇氧化成羧酸以后环化成 A - 83 化合物．

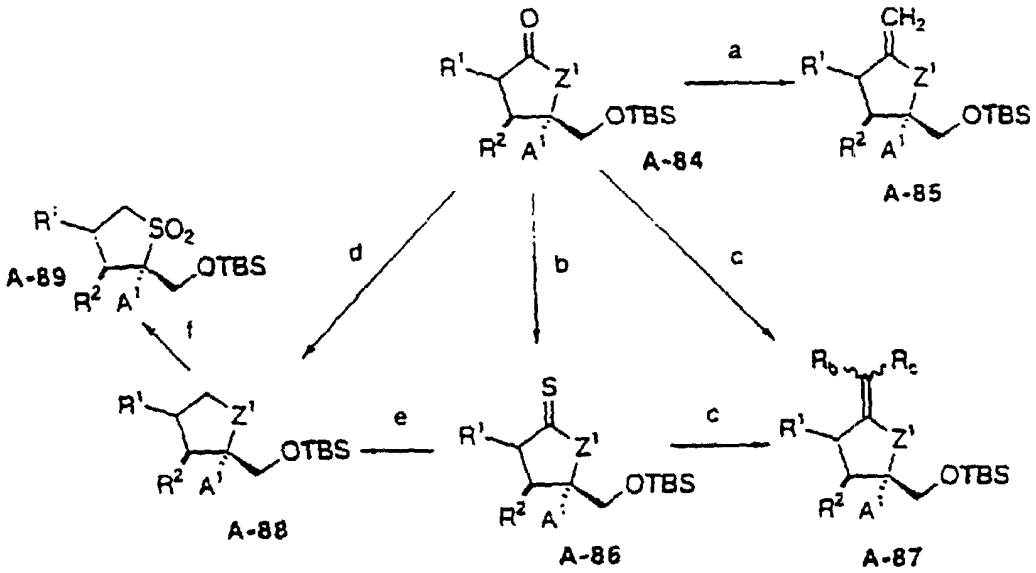
如流程图 13 所表示， A - 84 型的化合物，其中 R^1 是(R)或(S)构型，被转变成多种 X^1 变体． A - 85 型的化合物由 A - 84 型在 Tebbe 烯化条件下制备[Pine， 等人(1985)]． A - 86 型的化合物是将 A - 84 型用硫化双(三环己基锡)和三氯化硼处理而制成的[Stelious, K.等人(1982)]． A - 87 型的化合物是以向 A - 84 或 A - 86 加入适当的 Grignard 试剂或烷基锂，然后以酸性水解，并分离 E 和 Z 烯异构体而制成的[Aguerro A,等人，(1986)，Schrock.R.R.,(1976)及 Hansen C.等人(1973)]． A - 88 型的化合物是将 A - 84 用氢化锂铝还原制成的[March, J(1992)及 Gaylord, J.(1956)]或用雷氏镍还原 A - 86 而生成[Belen'kii W.,(1990)]．当在 A - 88 中 Z^1 是硫时，例如用 $KHSO_5$ 可实施氧化成环状砜变体的氧化作用．[Trost, B.M.， 等人，“四面体通讯” (Tet, Lett.)(1981)22： 1287]．

流程图 12



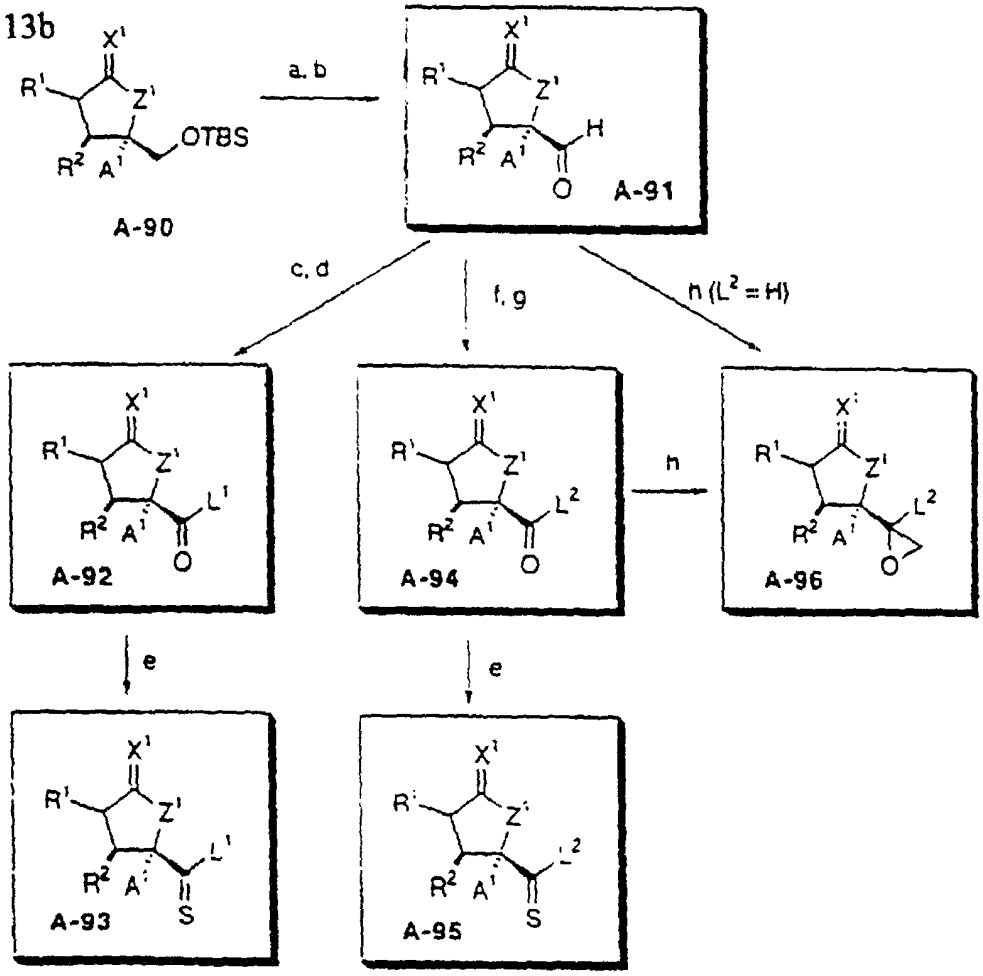
a)LDA, $BnOCH_2Br$, b)$LiAlH_4$, c)Swern 氧化作用， d)Et_3N，甲苯， e)A－75，f)TBS－Cl，咪唑， DMF， g)相当于Z^1的亲核试剂， h)$MeSO_3H$， i)CH_2N_2，j)TBAF, THF,k)$(CH_3)_3CCHO$，酸催化剂， l)LiHMDS，相当于A^1的亲电试剂，m)$LiAlH_4$， n)TBS－Cl， 咪唑， DMF, o)去保护， p)TsCl, 吡啶， q)与 R^2 相应的亲核试剂， r)H_2, Pd/C， s)氧化物， t)如有必要， Z^1去保护， u) 环化 (例如，以二环己基碳化亚胺为例).

流程图 13a



a)Tebbe 烯醇化， b)硫化双(三环己基锡),BCl_3， c)$R_bR_cC(H)(MgBr)$; H^+, d)$LiAlH_4$, ET_2O, e)雷氏镍， f)$KHSO_5$， g)TBAF, THF， h)Swern 氧化作用, i)$NaClO_2$， NaH_2PO_4， j)L^1 - H， BOP - Cl， k)Lawesson's 试剂.

流程图 13b



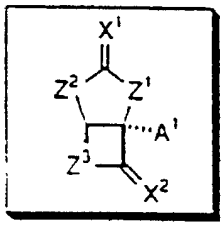
a)TBAF, THF 或 HF, CH_3CN 或 1 % HCl, MeOH, b)$(COCl)_2$, DMSO, Et_3N, CH_2Cl_2, c)$NaClO_2$, pH7, THF, d)L^1 - H, BOP - Cl, e)Lawesson's 试剂, f)$NaClO_2$，相当于 L^2 的亲核剂, G)Dess - Matin 高碘烷 h)$Me_2(S^+)(O)CH_2$-

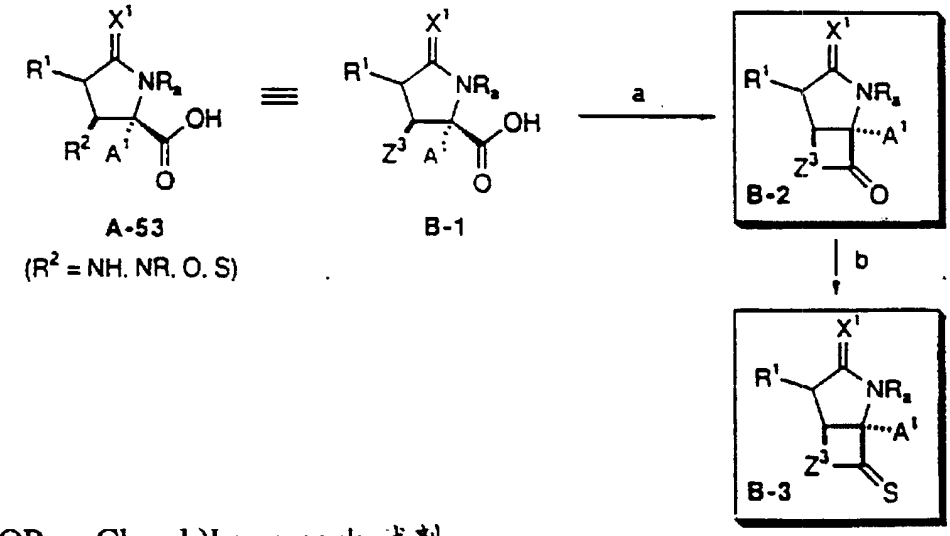
化合物 A - 84、A - 85、A - 86、A - 87、A - 88 及 A - 89 一起属于 A - 90 型总类，其被转变成 A - 91 类似物，如依据 Uno 等人的方法[Uno,H.等人(1994)](流程图 13b). A - 91 化合物被转变成 A - 92 类似物是经由氧化成酸，在 Corey and Richard 使用的条件下，与 L^1 偶连(均以标准方法制备)[Corey E.J.等人，(1992a)]. 以 Lawesson's 试剂硫化，这些化合物产生 A - 93 的硫羰类似物. A - 94 化合物可经由相应于 L^2 的亲核试剂(如三氟化碳)[Francese, C.等人，(1987)]加成至 A - 91 醛上，再以 Dess - Martin 高碘烷氧化醇而制得. 用 Lawesson 试剂对这些化合物行硫化，可得 A - 95 硫羰类似物. A - 96 型的过氧化物由 A - 91 或 A - 94 以 Johnson 的方法来制得. 由此，完成在此部分详述的所有类似物的合成. 注意：如上面与权利要求 6 有相关的所有流程图中，当用直线将 A^2(或任何和 A^2 相当的部分)连结至分子的其余部分时，要假定是虚线，用直线只为了说明清楚. 所有 A^2 在 α 面(底面)上连至分子的其余部分.

列在权利要求 17 中的所有化合物的合成都依赖于流程图 9 的关键性中间代谢物. 如流程图 14 所示，B - 1 型化合物和 A - 53 化合物亚型是相类似的，其各种制备描述于流程图 1、2 及 5 至 8，并描述于附上的文本中.

为了制备 B - 2 类似物，使用了 Corey 等人的方法[Corey E.J.等人，“四面体通讯” (Tet, Lett),(1993)34: 6977]. 例如以 Lawesson 试剂对 B - 2 进行硫化得到 B - 3 类似物[Cava, M.P.等人(1985)].

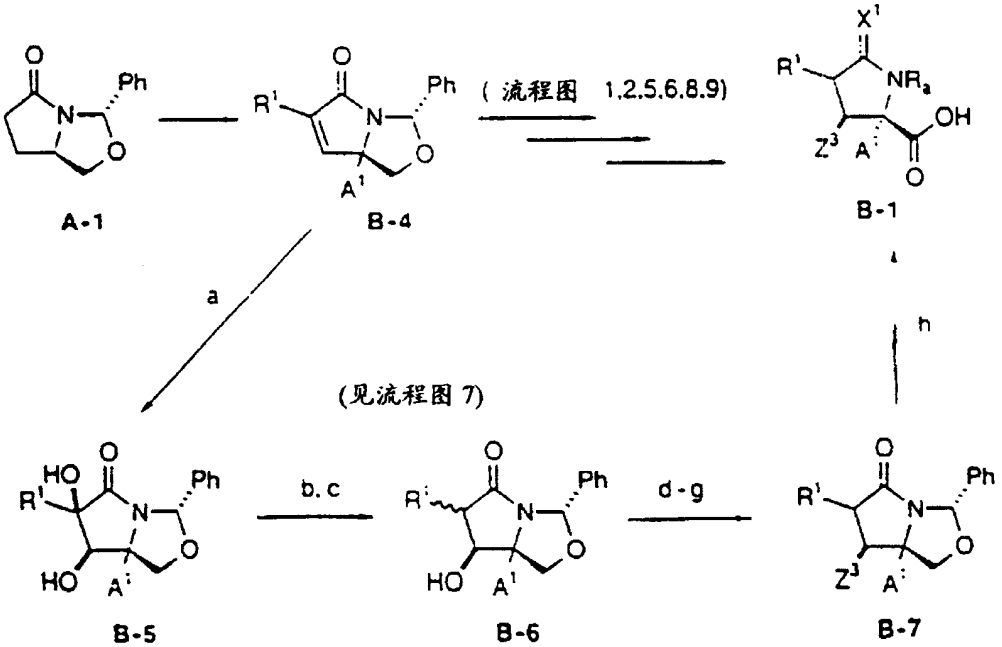
流程图 14





a)BOP - Cl， b)Lawesson's 试剂

流程图 15



a)O_sO_4, NMO，水，丙酮， b)TCDI, c)BU_3SnH, AIBN, d)分离非对映体，e)DEAD， PPh_3，醋酸， f)醋酸酯转变成离去基， g)相当于 Z^3 的亲核试剂；h)见流程图 8 和 9

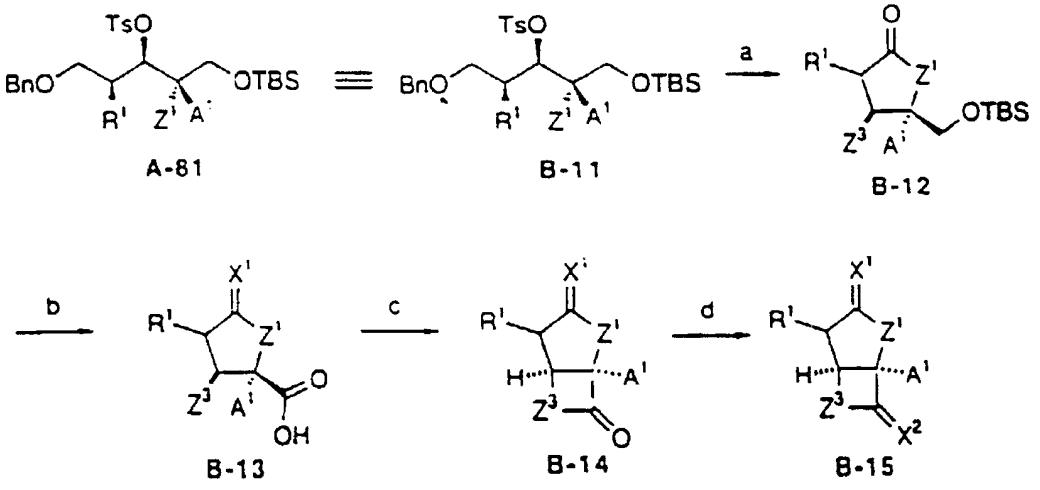
B－1 型化合物的制备总结于流程图 15．用与流程图 1、2、5、6 和 8 中所用的相同方法把如流程图 1 中所使用的相同的起始物质(A－1)加工成所有 B－2 化合物．然后用两种可能的一般方法将这些中间物转变成 B－2．第一种和流程图 1、2、5、6、8 和 9 详述的方法相类似，其中在有关反应中 Z^5(适当活化或保护的)充当亲核试剂．

基于流程图 7 中如示的另一方法，在流程图 15 中也有说明．B－4 的二羟化得到 B－5，其接着如前进行脱氧得 B－6．非对映体的分离，仲羟基的 Mitsunobu 转变，及置换从 Mitsunobu 产物衍生的离去基，得到 B－7 型化合物，其再如流程图 8 和 9 所述被加工成 B－1 型化合物．

列举在权利要求 17 的所有合成物的所建议的合成法，都依赖从流程图 12 而来的中间物 A－81．如流程图 16 所示，B－11 型的化合物和 A－81 化合物的亚型是相类似的，其不同的制配法在流程图 12 图中说明，详述在附上的文本中．B－11 型化合物转变成 B－12，是如流程图 12 进行的．B－13 型化合物由 B－12 型依据流程图 13a 和 13b 的有关步骤来制得．

为了制得 B－14 类似物，使用 Corey 的方法[Corey, E.J.等人(1993)]，例如用 Lawesson's 试剂[Cava,M.P.等人(1985)]对 B－14 进行硫化，产生 B－15 类似物．

流程图 16



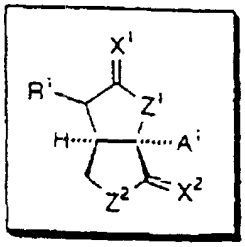
a)见流程图 12, b)见流程图 13b， c)BOP － Cl， d)Lawesson's 试剂

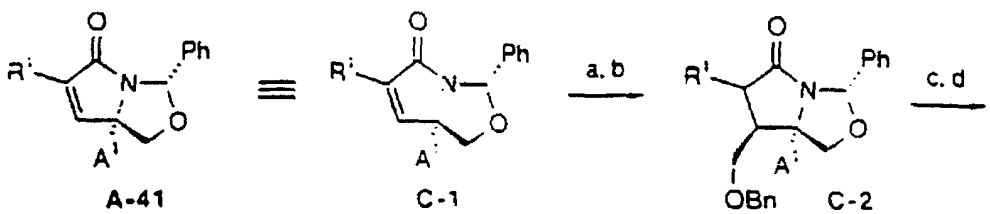
权利要求 17 所涉及的化合物的制备依赖从流程图 7 而来的关键性中间物，如流程图 17 所示， C － 1 化合物和 A － 41 相类似，其制备在流程图 7 中说明并在附上的文本描述．根据 Fuchs 的工作[Hutchinson D.K.等人“美国化学学会杂志”(J.Am. Chem. Soc.)(1987)]， C － 1 化合物顺序以双(苯基氧甲基)铜酸锂和酸性水处理，而得 C － 2 型化合物．可得到两种构型的 R^7．详述参见流程图 1 和 2．如流程图 8，弱酸水解，伯羟基的保护，及氮的烷基化或保护，得到 C － 2 化合物．

通过用例如催化氢解反应及随后用与 Z^7 相应的亲核试剂取代甲苯磺酸盐的衍生物对苄基行去保护化，得到 C － 3 化合物，其中如需要， Z^7 是被保护的．在与流程图 8 和 9 的相同的一组反应加工羧酸 C － 4 使得可制备所有 x^a 变体， Z^7 的去保护作用(如需要)，随着用例二环己基羰化亚 a 胺环化产生双环 C － 5 结构，若有必要，其用 Lawesson's 试剂[Cava, M.P.等人(1985)]行硫化产生 C － 6．

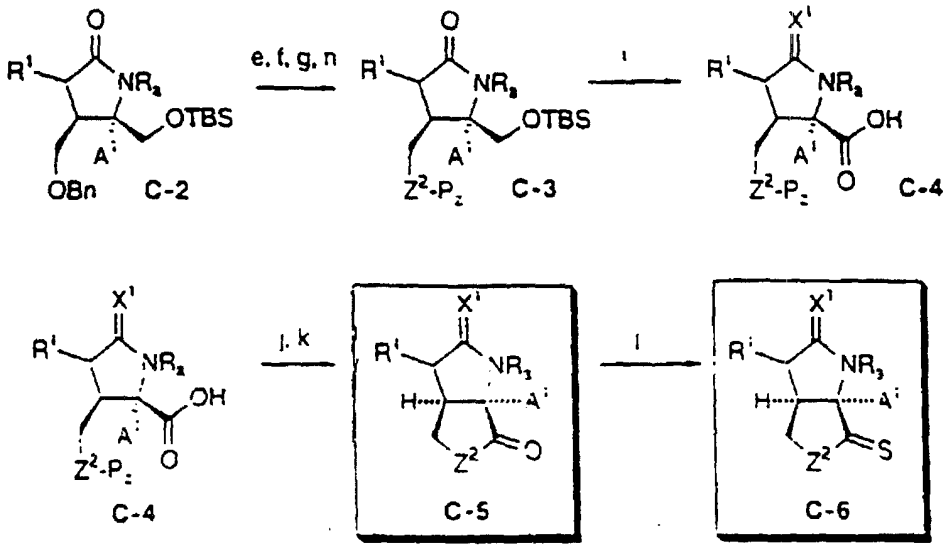
权利要求 7 的右手结构所涉及的化合物的装备是依赖于流程图 9 的关键中间物．如流程图 18 所示， C － 11 化合物和以 Z^7 限定的 A － 25 型化合物亚型是相类似的，其制备于流程图 1 － 8 中说明并在附上的文本中进行描述．例如通过在 Swern 氧化条件下，用例如于四氢呋喃中 TBAF 进行伯羟基去保护，产生 C － 12 醛．此醛用例如由三苯基甲氧基甲基氯化鏻衍生的膦内鎓盐[Jamion, T.F.，等人“美国化学学会杂志” (J.Am, Chem, Soc)(1994)116： 5505]生成 C － 13 型的烯醇醚，其然后用酸水解和用例如 $NaClO_2$ 缓冲液氧化得到的醛，转化为羧酸 C － 14[Corey, E.J.等人(1992a)]．

流程图 17



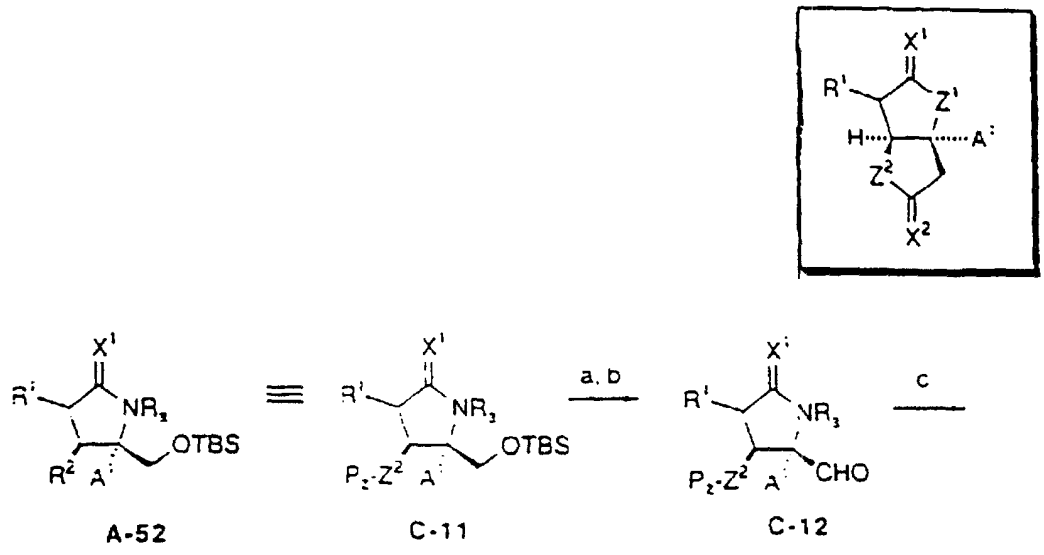


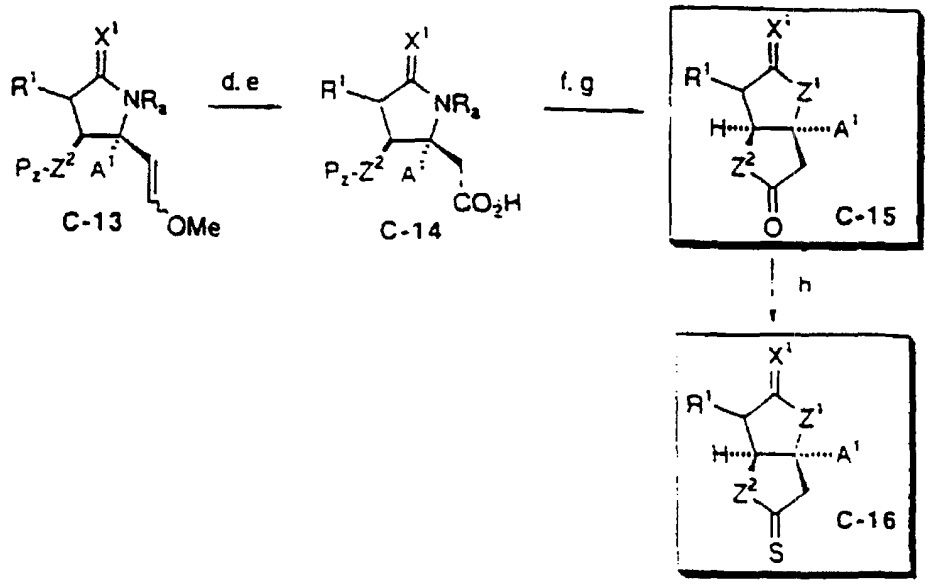
A-41 C-1 C-2



a)$(BnOCH_2)_2CuLi$, 酸性水, b)其中 A^1 是 H 的情况也参见流程图 1, c)HCl, $HS(CH_2)_3SH$, CF_3,CH_2OH, d)见流程图 8, e)H_2, PdC/, f)TsCl, 吡啶, g)相当于 Z^2 的亲核试剂; h)Z^2 去保护, 如需要, i)见流程图 8 和 9, j)Z^2 去保护(如需要), k)DCC, l)Lawesson's 试剂.

流程图 18





a)TBAF, THF, b)Swern 氧化， c)Ph_3P = C(H(OCH$_3$), d)HCl, H_2O, THF, e)$NaClO_2$, NaH_2PO_4, f)去除 P_Z(如需要)， g)DCC, h)Lawesson's 试剂

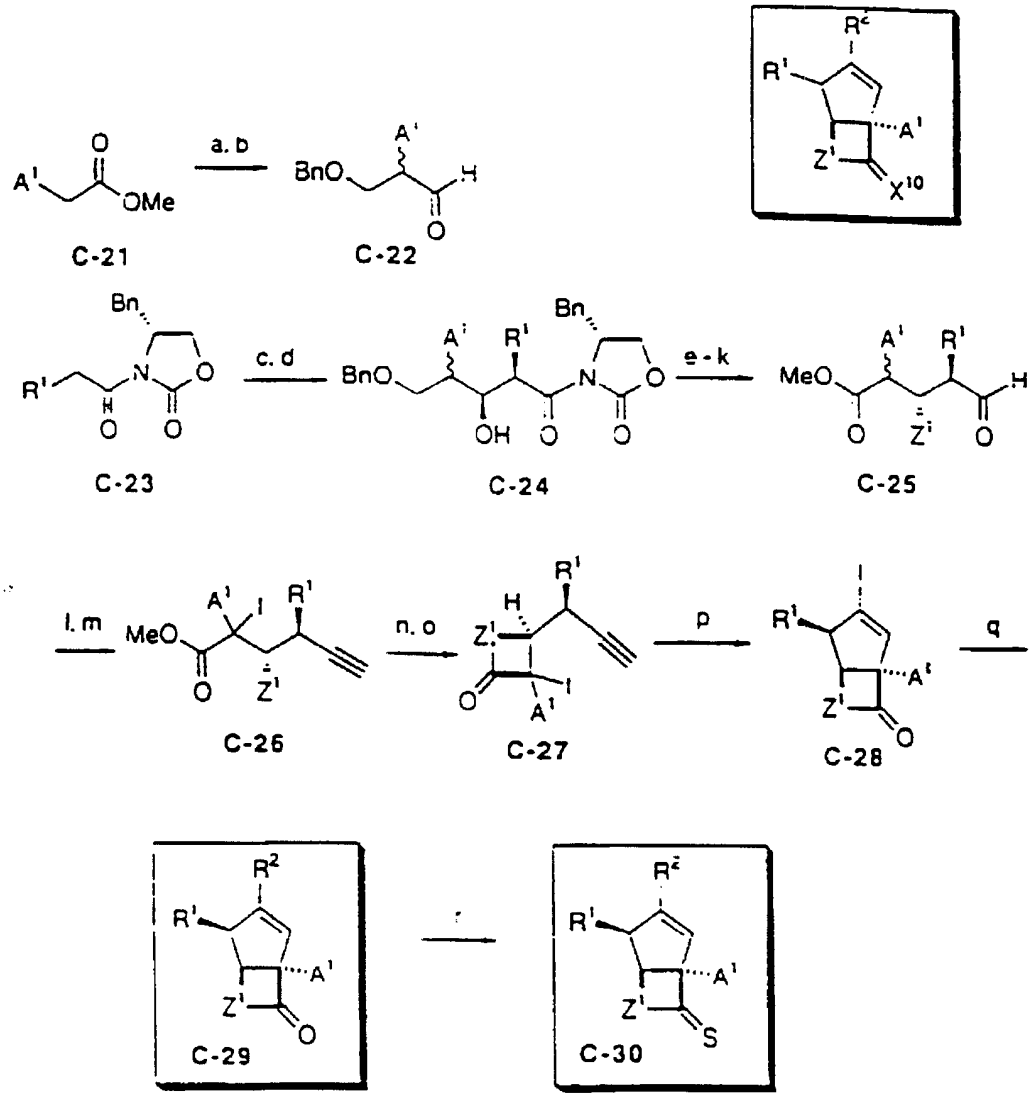
Z^7 的去保护(如需要)，接着用例如二环己基羰化亚胺进行环化[Klausner Y.S 等人“合成” (Synthesis)(1972)453]产生双环的 C - 15 结构，如果需要，其用 Lawesson's 试剂[Cava, M.P.(1985)]进行硫化.

权利要求 8 和 39 所涉及的化合物的制备主要依赖于 Evans 的硼烯醇盐介导的不对称性醛醇方法[Euans, D.A.等人“美国化学学会杂志” (J.Am.Chem.Soc.)(1981)103： 2127]和对分子内基团环化的研究结果[Curran, D.P.“综合有机合成” (Comprehensive Organic Synthesis), (1991)4： 779 - 831].

标准方法制备的 C - 21 酯(流程图 19)被去质子化，然后用苯甲氧基溴甲烷进行烷基化，并用 DIBAL - H 还原得到醛 C - 22 的外消旋混合物.

将 C - 22 加至由手性噁唑烷酮亚胺 C - 23 衍生的硼烯醇盐[Evans，D.A.等人(1981)]C - 24 的 A^3 非对映异构体的混合物. 在此反应中建立了构型相同的另两个新的立体中心，其不受 A^3 的构型影响.

流程图 19



a)LDA, $BnOCH_2Br$, b)DIBAL - H, c)Bu_2BOTf, Et_3N, d)C - 22, e)T_sCl, 吡啶, f)相当于 Z^1 的亲核试剂, g)H_2, Pd/C, h)Swern 试剂, i)$NaClO_2$, NaH_2PO_4, j)CH_2N_2, k)$LiAlH_4$, Swern 氧化剂, l) Base, Gilbert 试剂 m)LDA, TMS - Cl, n)LiOH, THF, 水, o)BOP - Cl, p)$(Bu_3Sn)_2$, hv, q)$(Ph_3P)_4Pd$, R^2 - M, r)Lawesson's 试剂.

在 6 步法中(例如, 仲羟基的甲苯磺酰化, 以与 Z^7 相应的亲核试剂置换,

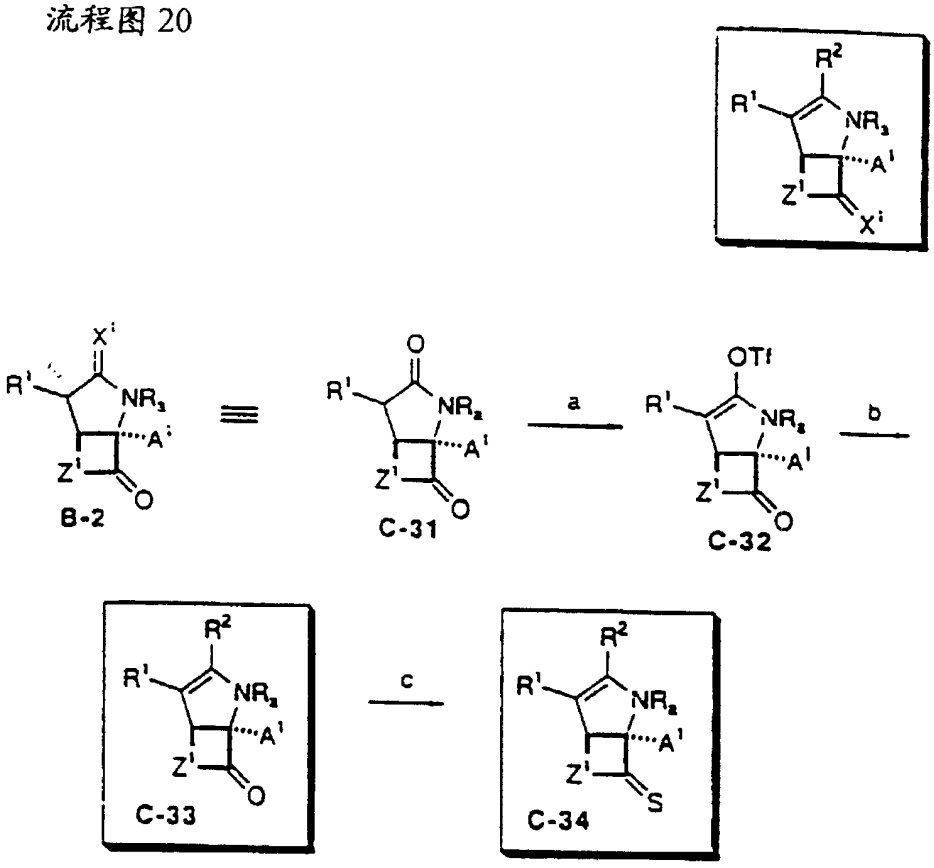
苯甲基的催化氢解，醇氧化成羧酸及酯化转化成 C - 25 醛使得可以制备分子内基团环加成的底物．因此，用 Gilbert 试剂[Gilbert, J.C.等人，“有机化学杂志”(J Org. Chem.)(1982)47： 1837]处理此醛，再用碘置换可烯醇化的氢产生乙炔 C - 26，在 Z^7 的去保护(如需要)后，用例如 BOP - Cl 将其环化得 C - 27 化合物．

将 C - 27 暴露在原子转移，分子内基团的环化的条件下[Curran, D.P.等人“四面体通讯”(Tet.Lett.)(1987)28： 2477 和 Curran, D.P.等人“有机化学杂志”(J.Org.Chem.)(1989)54： 3140]得到 C - 28 化合物．这一反应需进一步说明．A^1 和碘原子的立体化学并不重要，因为从碘产生的自由基在反应条件下能够互变．此外，仅有一种基的非对映体能够环化，产生所述的顺式 - 4,5 环的体系，因为反式 - 4,5 体系受到较大的环张力．

由于另外两个原因，该环化作用是有利的．首先，其为 5 - 内 - 插型(5-endo-dig type)，因此依据 Baldwin's 环化法则(Baldwin's J.E.，J.Chem.soc.Chem.Commun.)(1976)734)，其是有利的．其二，使用的原子转移条件是理想的，因为生成的乙烯非常易反应且可被碘自由基迅速地停止[Curran, D.P.等人“美国化学学会杂志”(J.Am, Chem.Soc.)(1986)108： 2489]．

将 C - 28 加工成 C - 29 是用，如标准的 Stille[Stille, J.K.Angew.Chem., Int.Ed.Engl.(1986)24： 504]或 Heck[Heck.R.F.,“综合有机合成”(Compehensive, Organic Synthesis)(1991)4： 833 - 863]型偶连条件来完成，其使用合适的 R^9 的金属衍生物(例如 M 为三丁基甲锡烷基以 Lawesson'试剂进行硫化[Cava, M.P., 等人, (1985)]得 C - 30 化合物，由此完成权利要求 8 和 39 中的所有化合物的制备．

流程图 20



a)LiHMDS, $PhN(Tf)_2$, b)$(Ph_3P)_4Pd$, R^2 - M， c)Lawesson's 试剂.

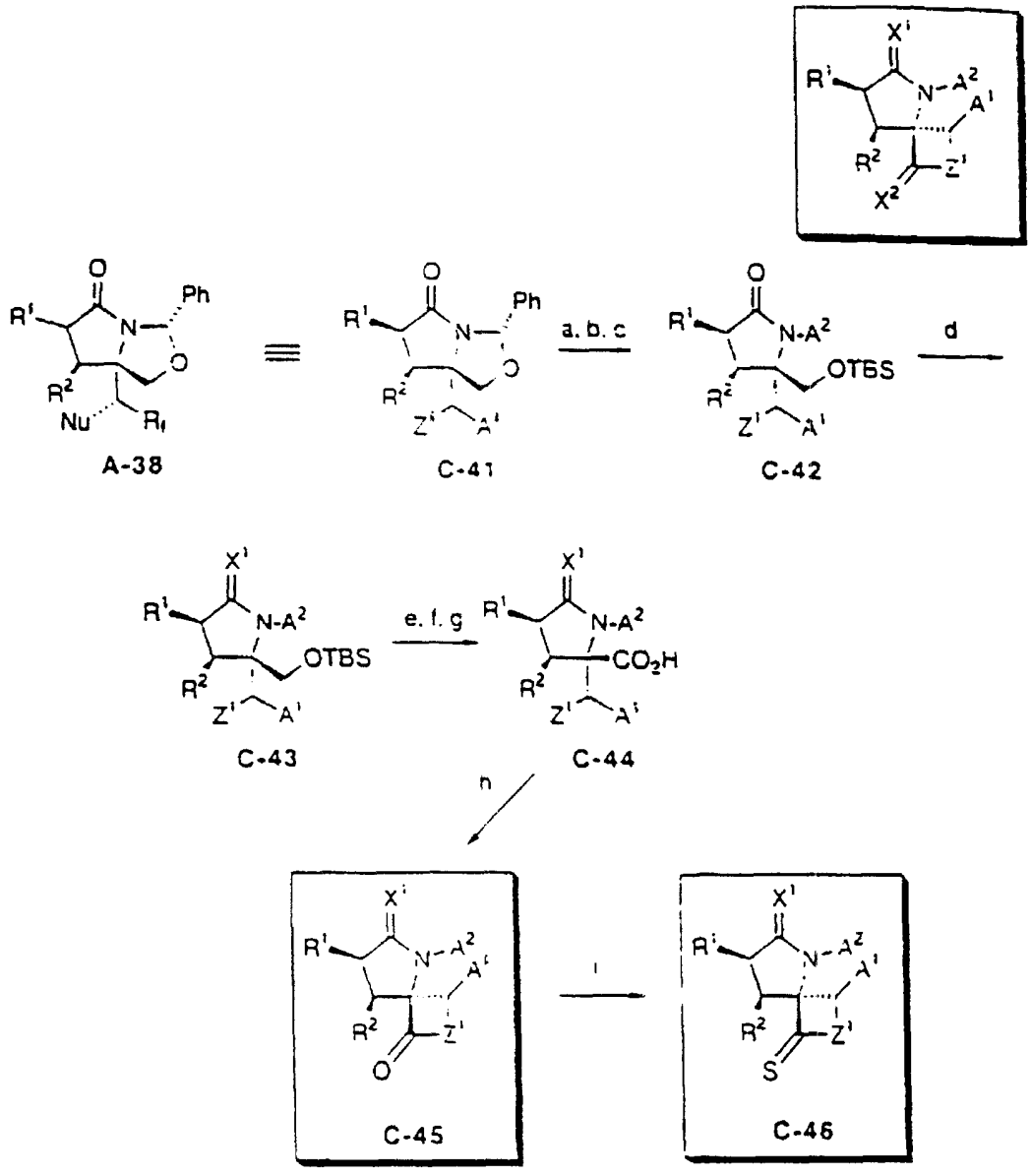
权利要求 9 和 40 所涉及的化合物的制备，主要依赖 B - 2 的中间物，其制备已描述于流程图 13a、13b 和 14，并在附上的文本中进行讨论. 如流程图 20 所示，C - 31 是以合适的碱行去质子化，所成的烯醇盐再用，例如三氟甲基磺酸酯来源的 $PhN(Tf)_2$[McMnrry, J.E.等人“四面体通讯”(Tet, Lett)(1983)24： 979]处理而得. 乙烯基三氟甲基磺酸酯 C - 32 以例如催化剂量的联三苯磷钯$(Ph_3P)_4Pd$)和合适的 R^9的金属衍生物(M 为例如三丁基甲锡烷基)(stille J.K.(1986)和 Hech, R.F.(1991)]处理产生 C - 33 类似物，其用 Lawesson's 试剂[Cava, M.P.等人(1985)]处理产生 C - 34，由此完成这部分的所有化合物的制备.

权利要求 10 和 41 所涉及的化合物的制备主要依赖于 A - 38 中间物，其制备在流程图 1, 5 和 6 中说明，并在附上的文本中讨论. 由此 C - 41 型化合物(流程图 21)可用(R)或(S)构型的 Z^7通过依照流程图 1 至 6 中说明的方法来制备，其在所附文本中加以讨论.

C - 41 的弱酸水解[Corey, E.J.等人(1992a)]，紧接着伯羟基的保护[Corey E.J.

等人(1972)]使得可以经由标准的烷基化方法[Challis, N.(1970)]配置 A^4 得到 C - 42．这些中间物加工成 C - 43 是如流程图 8 中对类似化合物所述的来进行．伯羟基的去保护使得可以氧化成羧酸 C - 44，其用例如双(2 - 羰 - 3 - 唑啶膦) - 氯(BOP - Cl)环化得到 C - 45 类似物，该类似物用 Lawesson's 试剂处理[Cava, M.P 等人(1985)]得到 C - 46 化合物，由此完成权利要求 10 和 41 中所有化合物的制备．

流程图 21



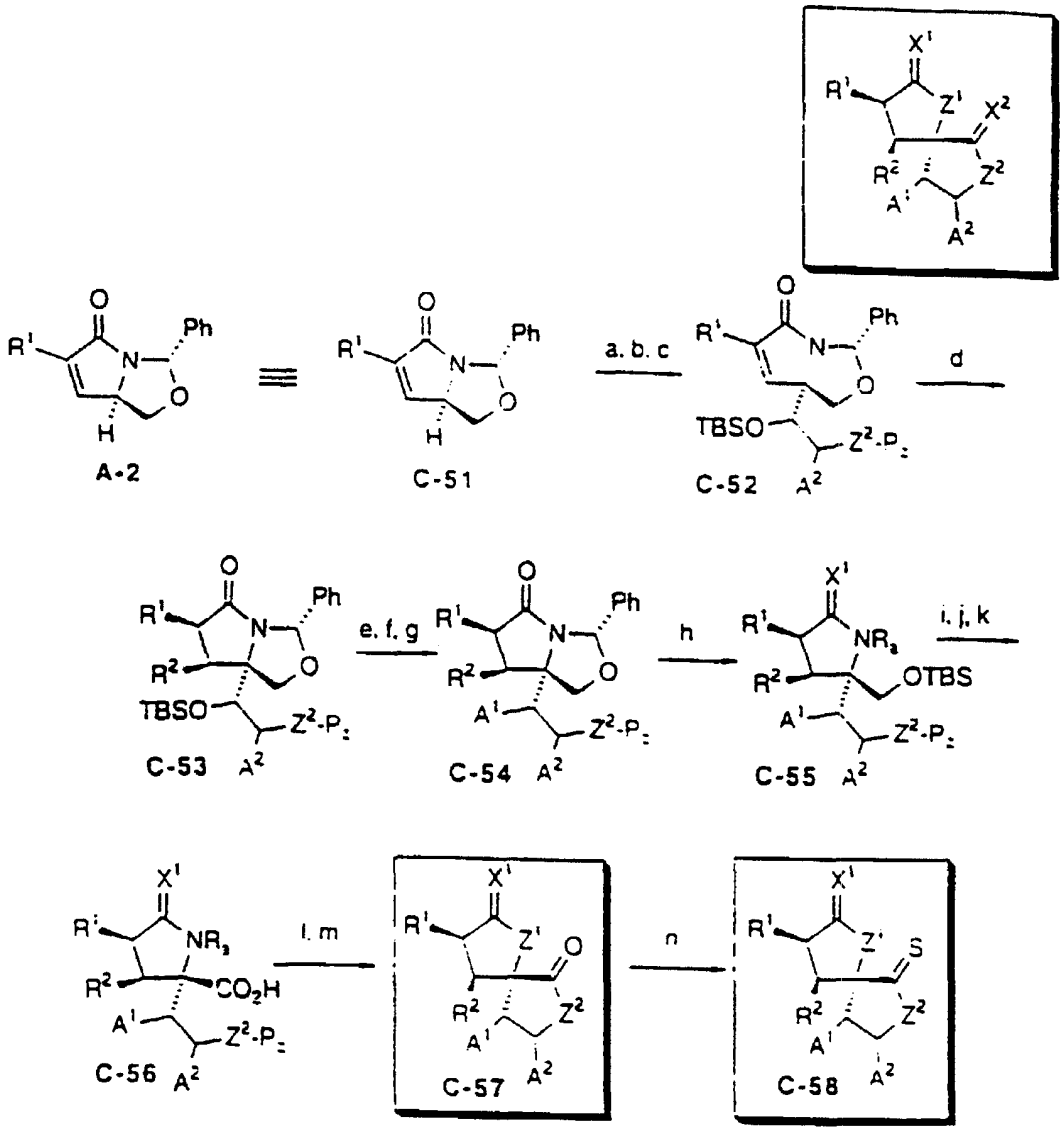
a)HCl, $HS(CH_2)_3SH$'.3, CF_3CH_2OH, b)TBS - Cl, 吡啶, DMF, c)碱, 相当于 A^2 的亲电试剂, d)见流程图 8 , e)TBAF, THF, f)Swem 氧化, g)$NaClO_2$, $NaCH_2PO_4$, h)BOP - Cl, i)Lawesson's 试剂.

权利要求 11 和 42 所涉及的化合物的制备是依据流程图 1, 3, 4, 5, 8 和 9 所述的方法, 并在所附文本中进行描述. 因此, 流程图 22 所示, 和 A - 2 相似的 C - 51 被加工成 C - 52 化合物, 其是按照与流程图 1 中所用的相同方法通过使用含 A5 的醛和被护的(R)或(S)构型的 Z^7 来进行的. 仲羟基的保护, 得到 C - 52 化合物[Corey E.J.等人(1972)]. 其以与 R^9 相应的亲核试剂处理并接着用酸性水行淬火而得 C - 53 . 决定亲核加成及立体选择性和液体淬火的原因已在流程图的所附文本中讨论.

仲羟基的去保护和随后的转化成甲苯磺酸盐使得可以用与 A^3 相应的亲核试剂取代甲苯磺酰盐来导入 A^3, 产生 C - 54 型化合物. [Hanessian S.(1980)]. 以流程图 8 所示及所附文本所述的及原文方法将这些化合物加工成 C - 55 . 伯羟基的去保护使得可以在 Z^7 去保护(如需要)后氧化成羧酸 C - 50 , 其用例如二环己基碳化亚胺[Klausner, Y.S.等人(1972)]进行环化, 得到 C - 57 的类似物. 用 Lawesson's 试剂[Cava M.P(1985)]进行硫化得到 C - 58 , 由此完成权利要求 11 和 24 中的所有化合物的制备.

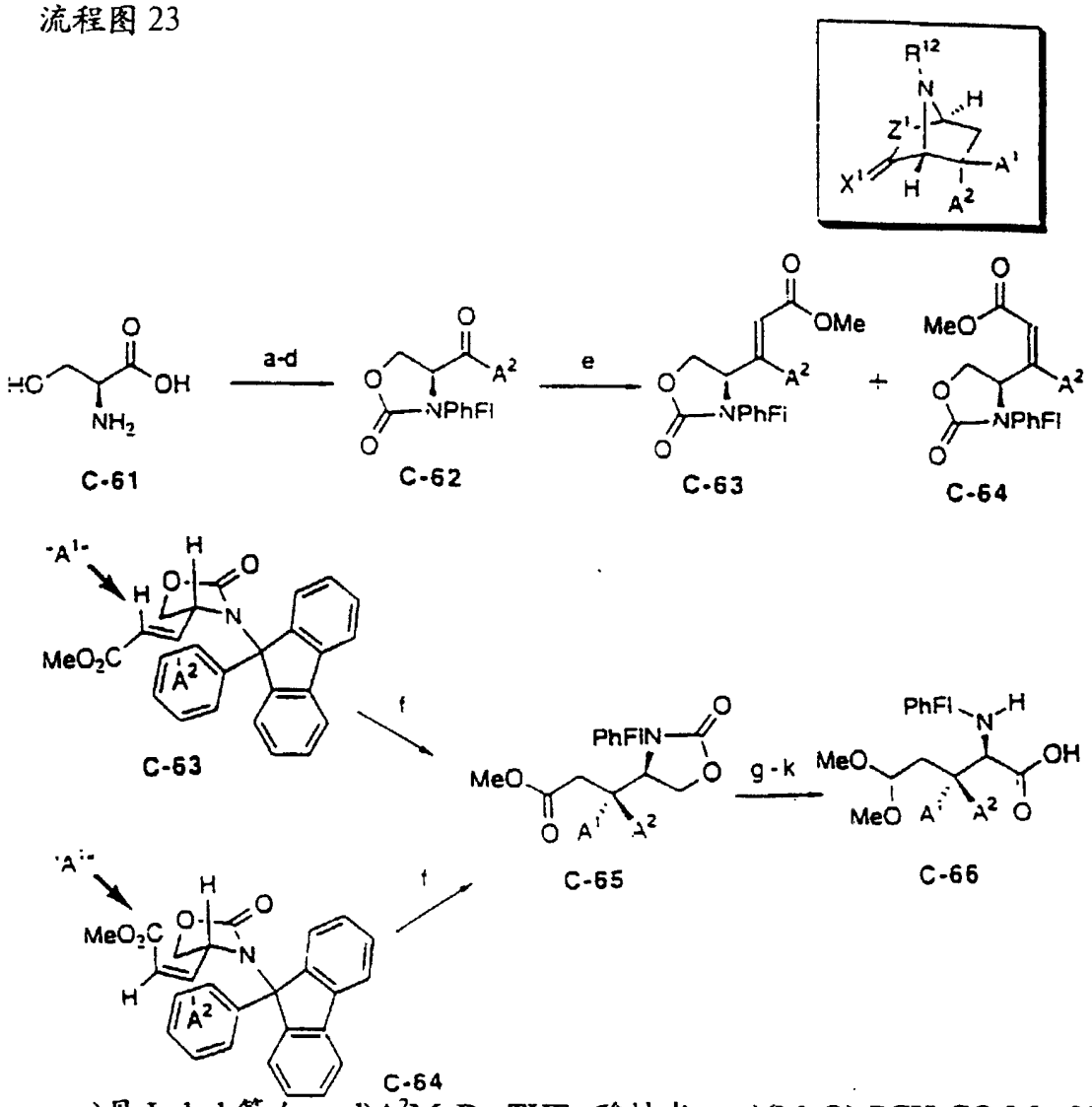
权利要求 13 和 43 所涉及的化合物的制备主要依据 Lubell 等人 "有机化学杂志" (J.Org.Chem.)1990 55: 3511 的结果. 因此, 如流程图 23 所示, L - 丝氨酸(C - 61)以熟知的方法转变成 C - 62 酮(PhF1 是 9 - 苯基 - 9 芴基的缩写). C - 62 的标准 Wadsworth - Emmons 烯化作用产生 C - 63 或 C - 64 的化合物, 或其混合物. 此混合产物的组成并不重要, 因为两种烯类异构体在下一反应中将生成相同的非对映体.

流程图 22



a)TBS－OTf，2,6－二甲基吡啶，b)[$(A^2)(Z^2-P_Z)$]CHCHO，$SnCl_4$，Et_2O，c)TBS－Cl，咪唑，DMF，d)相当于R^2的亲核试剂，酸性水 e)TBAF，THF，f)TsCl，吡啶，g)相当于A^1的亲核试剂，h)见流程图 8，i)TBAF，k)$NaClO_2$，$NacH_2PO_4$，l)Z^2去保护(如需要)，m)DCC，n)Lawesson's 试剂.

流程图 23



a - c)见 Lubel 等人， d)A^2MgBr, THF, 酸性水， e)$(MeO)_2PCH_2CO_2Me$, NaH, f)$(A^1)_2CuLi$, g)DIBAL - H, h)MeOH, TsOH, i)KOH, EtOH, j)Swern 氧化, k)$NaClO_2$, $NaCH_2PO_4$.

因此源自 A^1 的铜酸盐试剂从 C - 63 或 C - 64 的背面接近，因为巨大 d 9 - 苯基 - 9 芴基(PhF1)完全封闭了另一面，得到主要的非对映体 C - 65．用 5 步法(把甲基酯还原成醛，以二甲基醛缩醇保护，唑唑烷酮的去保护，及伯羟基氧化成羧酸)将 C - 65 转化成 C - 66．

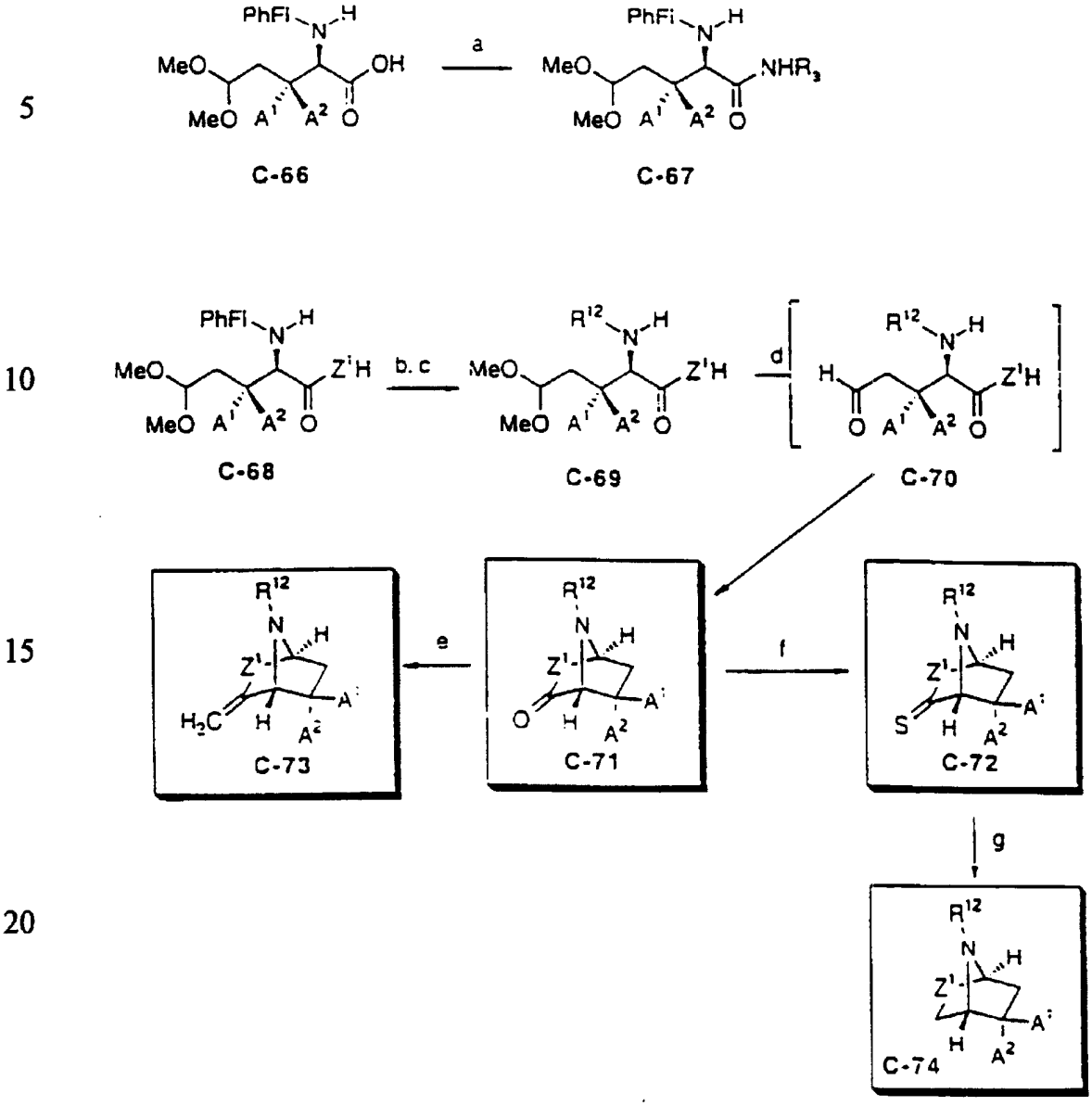
如流程图 24 所述，二环己基碳化亚 an 介导的偶连，如 C - 66 和胺的偶连生成 C - 67 酰胺．C - 66 和 C - 67 一起构成 C - 88 型化合物这一总类．9 - 苯基 - 9 芴基(PhF1)以催化氢解除去，游离的胺用与 R^{12} 相应的亲电试剂烷基化(以醛或酮进行还原性氨基化，且 $NaCNBH_3$ 是另一种选择)得到

C－69化合物．二甲基缩醛的酸性水解产生中间物C－70醛，其环化成C－73类似物．

C－71的Tebbe烯化产生C－73化合物．用Lawesson's试剂处理C－71产生C－72化合物．其可用雷氏镍去硫化得到C－74化合物．由此完成权利要求12和43中所有化合物的合成．权利要求14和44所涉及的化合物的制备主要依据Dener等人[“有机化学杂志”(J.Org.Chem.)1993，58：1159]及Evans等人[“美国化学学会杂志”(J.Am, Chem, SOc.), 1981, 103：2127]的结果．如流程图25所示，D－天门冬氨酸(C－81)被保护且用与A6相应的亲电试剂进行烷基化，得到C－82化合物，主要的是那些所示的非对映体．Dener等人，[“有机化学杂志”(J.Org.Chem.)1993, 58： 1159]．(PhF1是9－苯基－9芴基的缩写)，位点特异的二异丁氢氧化铝氢(DIBAL－H)的还原(由于PhF1基太大)产生C－83醛．

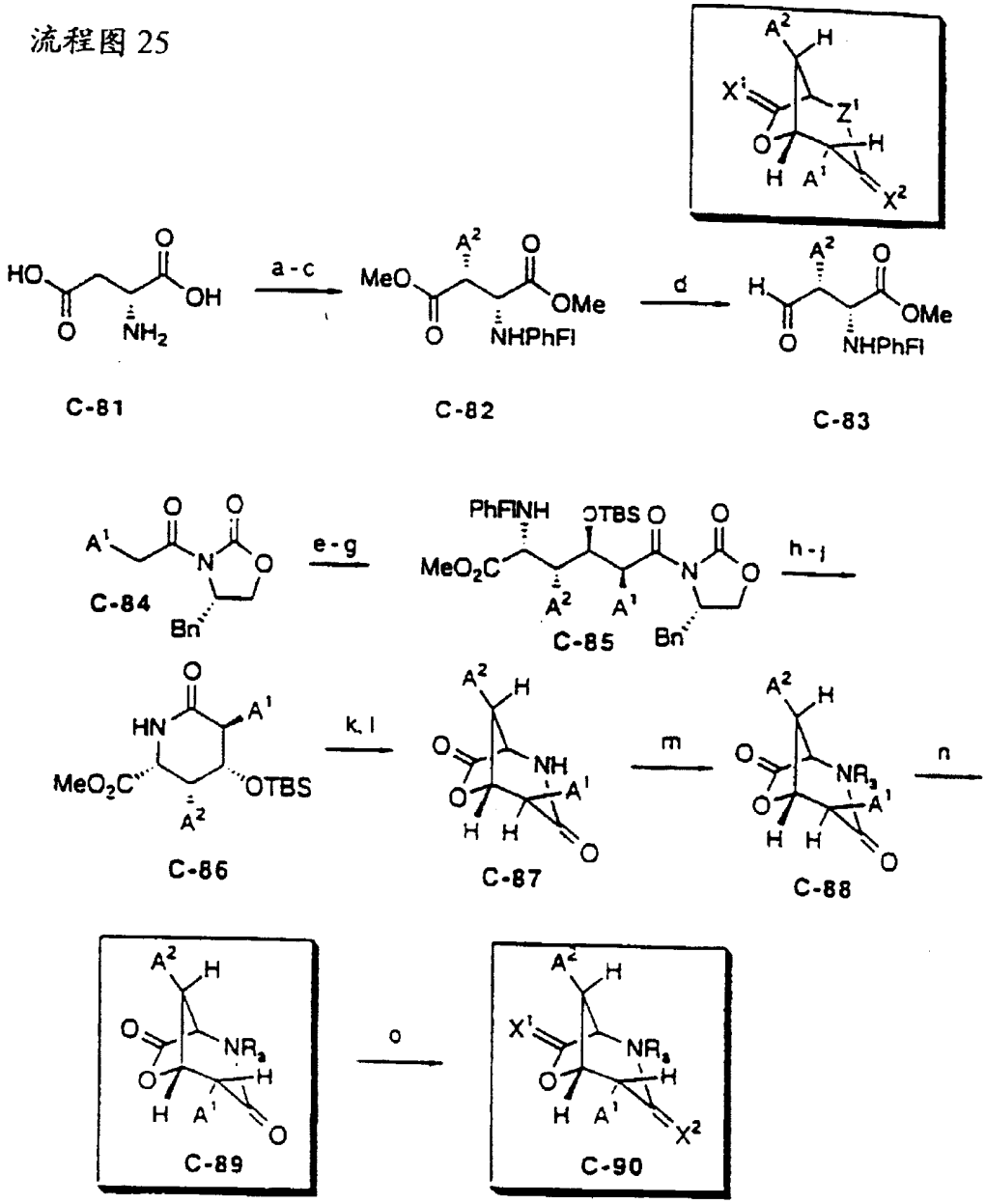
非对映体选择性的硼介导的醛醇加成是下一个步骤．按照Evans等人的方法，“美国化学学会杂志”(J.Am.Chem.Soc.)(1981)103： 2127，以叔－丁基二甲酸烷基(TBS)保护仲羟基之后可得到C－85．用过氧化氢锂去除 唑烷酮，用催化氢解去除PhF1基，并在例如二环己基碳化亚胺条件下完成内酰胺化得到C－86．以四丁基氟化铵(TBAF)去除叔－丁基－二甲基甲矽烷基，形成内酯(用氢氧化锂对甲基酯行皂化作用，随后如果需要，通过二环己基碳化亚胺偶连)产生C－87，再以与R_d相应的亲核试剂对酰胺氮进行烷基化，加工成C－88化合物．用1, 8＝叮双环－[5, 4, 0]十一－7－烯(DBU)进行差向异构化，得C－89化合物，用Lawesson's试剂处理C－89，(Cava等人，“四面体通讯”(Tetrahedron)1985， 41： 5061)得到C－90化合物，由此完成这部分的所有化合物的制备．以下13－21的例子是个别合成．

流程图 24



a)H_2NR_3, DCC, b)H_2, Pd/C, c)碱，相当于 R^{12} 的亲电试剂， d)TsOH, e)Tebbe 烯醇化， f)Lawesson's 试剂， g)雷氏镍.

流程图 25



a－c)见Dener等人，d)DIBAL－H, e)Bu_2 OTf，f)C－83，g)TBS－Cl，咪唑，DMF，h)LiOOH, THF, H_2O，i)H_2, Pd/C，j)DCC，k)TBAF, THF，l)环化，m)碱，相当于R_a的亲电试剂，n)DBU, o)Lawesson's 试剂。

用途

所公开的化合物是用于治疗由蛋白酶体的蛋白酶解功能直接介导的症状.(如肌肉萎缩)或者经如NF－KB的由蛋白酶体加工的蛋白质间接介导的症状．蛋白酶体参与涉及细胞调节(如细胞周期，基因转录，及代谢途径)、细胞间信息传送和免疫应答(如抗原表达)等的蛋白质的迅速去除和翻译后加

工。下面讨论特定的例子，包括β－淀粉样蛋白质及调节性蛋白质（如细胞周期蛋白）及转录因子 NF－kB。在此使用的治疗包含逆转、减弱或阻止症状、临床征兆并以某种方式破坏某一病症的病理，以改善或稳定病人状况。

Alzheimer's 症（早老性痴呆）的特性是β－淀粉样蛋白质（β－AP）在老年斑及大脑血管的细胞外沉积。β－AP 是从淀粉样蛋白质前体（APP）衍生的 39 至 42 个氨基酸的肽片段，已知的淀粉样蛋白质至少有三种异构体（695、751 及 770 个氨基酸）。不同 mRNA 的剪接，产生异构体。正常的加工过程影响一部分β－淀粉样蛋白的序列，因此阻止β－淀粉样蛋白的产生。据认为由蛋白酶体加工的不正常的蛋白加工促成了早老性痴呆的大脑内的β－淀粉样蛋白质的丰富。在鼠β－淀粉样蛋白加工酶含有约 10 种不同的亚基（22KDa－32 KDa）。该 25 KDa 亚基的 N，末端顺序为 X－Gln－Asn－Pro－Met－X－Thr－Gly－Thr－Scr，其和人类 macropain 的β－亚基相同，参见 Kojima.S.等人，Fed. Eur. Biochem. Soc.（1992）304：57－60。淀粉样蛋白质加工酶在 Gln^{15}－Lys^{16} 处裂解，在钙离子存在下，此酶也在 Met^{-1}－Asp^{1} 键和 Asp^{1}－Ala^{2} 键裂解以释放β－淀粉样蛋白质的细胞外结构域。

因此一个实施方案是一种治疗早老性痴呆的方法，其包括向受治疗者给药有效剂量的具有文中公开的结构式的化合物（如药物组合物）。所述治疗包括降低β－淀粉样蛋白加工速率，降低β－淀粉样蛋白斑的形成速率，及降低β－淀粉样蛋白形成的速率及减少早老性痴呆的临床征兆。

本发明的其他实施方案涉及恶病质和肌肉消瘦。蛋白酶体可分解许多网织红细胞和正生长的纤维细胞的蛋白质。丧失胰岛素或血清的细胞中，蛋白质分解速率几乎加倍。蛋白酶体的抑制作用降低蛋白分解。因此可减少肌肉蛋白质损失和肾及肝脏对含氮物质的负担。蛋白酶体的抑制剂可用于治疗像癌症、慢性感染疾病、发热、肌肉疾病（萎缩），及去神经化、神经损伤害、禁食、酸中毒有关的肾衰竭和肝衰竭者，参见如 Goldberg U.S.Pat.No 5,340,736（1994）。本发明的实施方案包括用于下列目的方法：降低细胞中肌肉蛋白质的分解速率，降低细胞内蛋白质的分解速率、降低细胞中 p53 蛋白质的分解速率，及抑制有关 p53 蛋白质的癌的生长。这些方法的每一种都包括将细胞（体内或体外，如受治疗者的肌肉）和有效剂量的文中公开的结构式的化合物（如药物组合物）接触。

另一被蛋白酶体加工的蛋白是 NF－kB，其是 R_el 蛋白质家庭的一员。

R_el 家族转录激活蛋白可分成两种类型。第一种类型需要蛋白酶解加工，包括 p50(NF - kB1,105KDa)及 p52(NF - K2， 100KDa). 第二种类型是不需要蛋白酶解加工，包括 p65(R_elA, R_el(C - R_el)和 R_elB). R_el 族的成员中可以形成同型二聚体和杂二聚体; 如 NF - kB，是 p50 - p65 杂二聚体。IKB 和 p105 经磷酸化及遍在蛋白化后，这两种蛋白质分别被分解及加工以便产生活化型的 NF - kB，其被由细胞质转移至核中。遍在蛋白化的 p105 也被纯化后的蛋白酶体加工(参见 Palombella 等人“细胞”(Cell)(1994)78： 773 - 785)，活化型的 NF - kB 与其他转录激活子例如 HMG I(Y)形成立体特异性的增强因子复合体，诱导特定基因的选择性表达。

NF - kB 调节涉及免疫及炎性反应的基因和有丝分裂事件。免疫球蛋白轻链 K 基因，白细胞介素 - 2(IL-2)受体的 α - 链基因，I 型主要组织相容性复合体基因和一些编码例如 IL - 2、IL - 6、和粒性白细胞集落刺激因子和 β - 干扰素(IFN - β)细胞分裂素基因的表达需要 NF - kB，[参见 Palombella 等人(1994)]。本发明的一些实施方案包括影响 IL - 2 及 IL - 2，主要组织相容性复合体 - I，IL - 6，β - 干扰素及任何其他先前提到的蛋白质的表达水平的方法。而每一方法都包括向受治疗者给药有效剂量的文中公开的结构式的化合物。

NF - kB 也参与编码 E - 选择蛋白，P - 选择蛋白，ICAM，VCAM - 1 细胞固着性的基因的表达，参见 Collins T.,Lab Invest(1993)68： 499 - 508。本发明的一个实施方案是一种提供抑制细胞粘附的方法(如由 E - 选择蛋白，P - 选择蛋白[CAM 或 VCAM - 1 所介导的细胞粘附)，包括将细胞和(或向受治疗者给药)有效剂量的文中公开的结构式化合物(如药物组合物)接触。

NF - kB 也可特异地结合至 HIV - 增强子/启动子上，与 mac239 的 Nef 相比较，pbj14 的 HIV 调节蛋白 Nef 的不同在于控制蛋白质激酶结合处的 2 个氨基酸是不同的，据认为蛋白质激酶报告 I - kB 的磷酸化，经由遍在蛋白 - 蛋白酶体途径引发 IKB 的分解。NF - kB 分解后，被释放至核内，因此加强 HIV 病毒的转录。参见 Cohen“科学杂志”(J.Science)(1995)267： 960。本发明的两个实施方案是用于抑制或减少 HIV 病毒感染的方法，及降低病毒基因表达水平的方法。每一方法都包括受治疗者给药有效剂量的文中所公开的结构式的化合物。

含 p50 的复合体是急性炎症及免疫应答的快速递质。参见 Thanos D.和

Maniatis T. “细胞”（Cell）（1995）80：529－532。胞内蛋白酶解作用产生用于呈递到T－淋巴细胞以便诱导主要组织相容性复合体I型介导的免疫反应的小肽。经免疫系统筛选出的自身细胞，该细胞经病毒感染或已经受致癌性转化。本发明的两个实施方案是一种用于抑制细胞中抗原呈递的方法（其包含将细胞暴露给文中所述结构式的化合物），及用于抑制受治疗者的免疫系统的方法、（如抑制移植排斥），该方法包括向受治疗者给药有效剂量的文中所述结构式的化合物）。

另外，本发明也提供对治疗炎症的方法，其中该方法包含向受治疗者给药抗炎有效量的药物组合物，该药物组合物包含有文中所述结构式的化合物。炎症是与下列情况有关的初次应答和二次应答：a）诸如切伤、裂伤、刺伤的损伤；b）被一或多种病毒、细菌、霉菌、微生物、寄生虫及真菌感染（c）变态反应（d）一种病症（e）外科手术（如移植）或（f）其组合。

变态反应是对抗原及变态反应原的初次应答。变态反应原的来源有植物（如草或树的花粉），动物（如毛发皮肤、动物毒素、尿，及狗，猫，昆虫及毒蛇的排泄物）及真菌。除诸如黑麦草、豚草及柳杉花粉的变态反应原外，某些食物或食物成分（如蛋、奶、贝类、草莓及巧克力），疫苗和药物（如青霉素）也会在某个体内诱发变态反应。

病症包括有风湿性关节炎、硬皮病、风湿性发热、炎性肠疾，（如节段性回肠炎和溃疡性结肠炎）、糖尿病、重症肌无力、多发性硬化、急性热病性多神经炎、眼结膜炎、系统性红斑性狼疮、脑炎、成人呼呼窘迫症候、牛皮癣、气肿、早老性痴呆症和肌肉营养不良。

本发明提供一种治疗由器官或组织移植所诱发的炎症的方法。此方法包含给已经或即将移植的病人给药包括文中所公开的结构式的化合物的药物组合物。移植包含有骨髓、实体器官（如肾、肺、心、胰、肝及皮肤）或组织。

一些蛋白酶体抑制剂在体外和体内阻断遍在蛋白化的 NF－kB 的分解及加工。蛋白酶体抑制剂也可阻断 IkB－α 分解和 NF－kB 活化，参见 Palombella 等人及 Traenckner 等人“欧洲分子生物学联合会杂志”（EMBO.J）（1994）13：5433－5441。本发明的一个实施方案是用于抑制 IkB－α 的分解的方法，包括将细胞和文中所述结构式的化合物接触。另一实施方案是用于降低细胞、肌肉、器官或受治疗者的 NF－kB 的细胞含量的方法，其包括将细胞、肌肉、器官或受治疗者与文中所述结构式的化合物接触。

其他需要蛋白酶解加工的真核细胞的转录因子，包含一般性的转录因子TFIIA，单纯疱疹病毒VP16辅助蛋白(宿主细胞因子)，病毒诱导干扰素调节因子2蛋白，和膜结合的固醇类调节元件－结合蛋白1。

本发明其他实施方案是用于影响依赖于细胞周期蛋白的真核细胞周期的方法，包括把细胞(体外或体内)暴露给文中公开的结构式的化合物。细胞周期蛋白是涉及细胞周期控制的蛋白质，蛋白酶体参与细胞周期蛋白的分解。细胞周期蛋白的分解能使细胞退出细胞周期的一个阶段(如，有丝分裂)并进入另一个阶段(如分裂)。据认为所有细胞周期蛋白都和 $p34^{cdc2}$ 蛋白激酶或相关的激酶有关。蛋白酶解导向讯号于氨基酸42－精氨酰－丙氨酰－丙氨酰－亮氨酰－甘氨酰－天门冬氨酰－异亮氨酰－丝氨酰－谷氨酰－天门冬酰氨50(破坏框)。有证据说明，在有丝分裂期间，细胞周期蛋白被转化成易被遍在蛋白连接酶破坏的形式，或者，细胞周期蛋白专一性的连接酶在有丝分裂中被激活。参见Ciechanover,A.“细胞”(Cell)(1994)79： 13 － 21。蛋白酶体的抑制作用抑制细胞周期蛋白分解，并因此抑制细胞增殖(如与细胞周期蛋白相关的癌症)参见 Kumatori 等人，“美国国家科学院院刊”Proc.Natl.Acad.Sci.USA)(1990)87： 7071 － 7075。本发明的一个实施方案是一种治疗受治疗者增殖性疾病(如癌症、牛皮癣或再狭窄)的方法。包含对病人给药有效剂量的文中所公开的结构式的化合物。慢性或急性炎症可能起因于移植排斥、关节炎、风湿性关节炎、感染、皮肤病、发炎性肠疾、哮喘、骨质疏松和自体免疫疾病等。排斥或发炎可能在任何类型的移植组织或器官(例如心、肺、肾、肝、皮肤移植物，和组织移植物中发生)。本发明也包括用于治疗者体内与细胞周期蛋白有关的炎症的方法，向受治疗者给药有效剂量的文中所述结构式的化合物。

其他的实施方案是用于影响依赖于蛋白酶体的癌蛋白调节的方法及治疗或抑制癌生长的方法，每一方法包含将细胞(体内，如受治疗者体内，或体外)暴露给文中所公开的结构式的化合物。HPV－16和HPV－18衍生的E6蛋白质可刺激网织红细胞的粗裂解物中p53的依赖于ATP和依赖于遍在蛋白的缀合和分解。已证明隐性致癌基因p53在具突变热不稳定E1蛋白的细胞株中，在一非允许温度下累积。高浓度的p53可能导致细胞程序死亡。被遍在蛋白系统分解的原癌蛋白的例子包含c－Mos，c－Fos和c－Jun。一个实施方案是用于治疗与p53有关的细胞程序死亡的方法，包括向受治疗者

给药有效量的文中公开的结构式的化合物。

癌症治疗阻止、减轻或改善一或多种与肿瘤(特别是恶性肿瘤，如细胞繁殖不受控制的组织生长)的发生、发展和转移有关的原发或继发现象。肿瘤细胞和良性癌细胞相比显示更大程度退行发育。本发明提供一治疗癌症的方法，包括向受治疗者给药抗癌有效剂量的文中所述的药物组合物，其中癌症是选自癌，淋巴瘤，肉瘤和骨髓瘤。癌症的例子包括有腺癌、腺泡细胞腺癌、肾上腺皮质癌、牙槽细胞癌、退行发育性的癌、类基底细胞癌、基底细胞癌、细支气管癌、支气管原癌、肾腺癌、胚胎性癌、畸异性癌、纤维层肝细胞癌、滤泡癌、巨细胞癌、肝细胞癌、表皮内癌、上皮内癌、 leptomanigio 、髓样癌、黑色素癌、脑膜癌、 mesometonephric 、燕麦细胞癌、鳞状细胞癌汗腺癌、移行细胞癌和管状细胞癌。肉瘤的例子包含有成釉细胞肉瘤、血管结石性肉瘤、葡萄簇状瘤、子宫内膜肉瘤、内皮细胞性骨髓瘤、筋膜肉瘤、巨细胞瘤、绿色肉瘤(granulocytic sarcoma)、免疫母细胞瘤、近心脏成骨瘤、 Coppices瘤、白血病性瘤(血癌)、淋巴肉瘤、髓样瘤、骨髓瘤(绿色肉瘤)、 austiogenci 、骨膜瘤、网状细胞肉瘤(也称组织细胞淋巴瘤)、球形细胞瘤、纺缍细胞瘤、滑液瘤和毛细管扩张音原性瘤。淋巴瘤的例子包括 Hodgkin's 疾病和淋巴细胞淋巴瘤，如 Burkitt's 、结状分化不良淋巴细胞(NPDL)、结状混合淋巴细胞(NML)、 NH(结状组织细胞的)及扩散性淋巴癌等。另外的癌尚包括有神经癌、成胶质细胞癌、星形细胞瘤、黑素癌、平滑肌瘤、多骨髓瘤和血管瘤。

三肽醛蛋白酶抑制剂(苄氧羰基(Z)－亮氨酰－亮氨酰－亮氨醛)在 30nM 的最适浓度下诱导 PC12 细胞轴突的长出。参见(Tsubuki 等人，“生物化学和生物物理研究通讯” (Biochem and Biophys. Res.Comm.)(1993)196： 1195－1201。已证实肽醛抑制蛋白体的胰凝乳蛋白酶的活性。参见 Vinitsky 等人,1992, Tsubuki 等人,1993 。本发明的一个实施方案是一种促进轴突长出的方法，该方法包括向受治疗者给药文中公开的结构式的化合物。

最后，所公开的化合物可用作诊断试剂。(如用诊断试剂盒或用于临床实验)，来筛选蛋白酶体加工的蛋白质(如酶，转录因子)。所公开的化合物也可用于研究，用于特异性结合 X/MB1 亚基或α－链及抑制性与之相关的蛋白酶解活性的抑制上。例如可以测定蛋白酶体的其他亚基的活性(和特异性抑制剂)。

在成熟或活化期间，大部分细胞蛋白质易受蛋白酶解加工作用。乳胱胺

酸能用来测定细胞，发育或生理的过程和产物是否由蛋白酶体的蛋白分解活性所调节。一种所述方法包括得到生物体，完整细胞制剂，或细胞提取物；把生物体细胞制剂，或细胞提取物暴露给在此公开的结构式的化合物；把暴露给化合物的生物体，细胞制剂，或细胞提取物暴露给信号并监测过程或产物。在此所揭示的化合物具有高度的选择性允许快速及准确地去除或推断特定的细胞发育或生理过程中的蛋白酶体。

本发明的化合物和组合物可用于几种方法，这几种方法包括治疗炎症的方法，其包括向受治疗者给药抗炎症有效量的在此描述的药物组合物。(如，乳胱氨酸硫酯、环内脂、或内酰胺)，其中炎症是伴随损伤或感染而产生的；其中的炎症是伴随变态反应和过敏或哮喘而产生的；其中的炎症涉及选自风湿性关节炎、硬皮病、风湿性发热、发炎性肠炎、糖尿病、重症肌无力、多发性硬化症、急性感染性多神经炎、结膜炎、系统性红斑狼疮、脑炎、成人呼吸窘迫症、气肿、早老性痴呆、肌肉营养不良；其中的炎症是伴随骨髓或选自肾、肺、心、胰、肝及皮肤的实体器官的移植而产生的，并且此组合物是在移植之前，中和之后给药，其中口服该药物组合物，或其组合。

本发明也提供一治疗癌症的方法，包括向受治者给药在此所描述的抗癌有效剂量的药物组合物；治疗牛皮癣的方法，包括向受治疗者给药有效剂量的在此所描述的的药物组合物；以及一治疗再狭窄的方法，包括向受治者给药有效剂量在此所描述的药物组合物。优选的化合物和组合物包括各种乳胱氨酸－硫酯类、和乳胱氨酸β－内酯类似物，也包括β－内酯本身。

配方与给药

考虑将本发明的方法用来治疗动物受治者，如哺乳动物(例如高等灵长类，尤其是人)。本发明包括包含在此所描述的一种新颖的化合物的药物组合物，以及包含文中所述的并且首先被认为是蛋白酶体抑制剂的化合物(像乳胱氨酸)的药物组合物。

可制成可药用的盐，例如用1，2，3或更大当量的氯化氢，溴化氢，三氟醋酸和其他在药物配制领域的技术人员所知的其他物质。本发明的化合物可通过和药学上可接受的无毒性的辅药和载体混合而配制成药物组合物。本发明的药物组合物可以包含一种以上的发明的化合物，和/或也可以包含本发明不涉及的其他治疗化合物，如抗发炎、抗癌或其他药剂等。受治者可以有一种以上的炎症，或一种以上的癌症，不同组合的变态反应，或能使用所公开

的化合物的上述状况的组合。本发明的化合物可以单剂量的方式给药，且可以制药领域熟知的任何方法配制。该方法如在 Remington's Pharmaceutical Sciences 所描述的（Mack 出版公司出版，Easton PA.1980）。本发明也包括一种包装药物，其含有配制成各剂量的药物组合物，并为自己用药印刷有使用说明书。

可以制备作为蛋白酶体抑制剂的在此所公开的化合物用于以下目的：以溶液或液体悬剂的形式不经肠给药；以片剂或胶囊形式口服（优选）；特别是可以以粉剂或凝胶油状溶液、滴鼻剂、气雾剂或合剂的形式用于鼻内给药。用于不经肠给药的制剂可以含有普通赋形剂，无菌水或无菌生理食盐水，聚二醇，如聚乙二醇，植物来源的油，氢化萘等。通过使用生物适应性，生物可分解的丙交酯聚合物和丙交酯/乙交酯或聚氧化乙烯/聚氧化丙烯的共聚物可使本发明的化合物达到部分缓释。另外的非肠道的输送系统，包含亚乙基乙烯基乙酸酯共聚合物颗粒，渗透唧筒，不能植入的灌注系统及脂质体。用于吸入给药的制剂含有乳糖，聚氧化乙烯－9－月桂基醚、甘胆酸盐或去氧胆酸盐。口腔给药的制剂包括甘胆酸盐，阴道给药的制剂含有柠檬酸。

所揭示化合物在药用混合物中的浓度可依据一些因素而变化，这些因素包含要给药的化合物的剂量、使用的化合物的药物动力学特性、和用药的路径等。一般而言，本发明的化合物可以以包含约 0.1－10%（重量/体积）的化合物的含水生理缓冲液的形式用于非肠道给药。典型剂量范围为约 0.1－约 5.0mg/kg（体重）/天，以 1 至 4 个分份剂量来给药。每一分份剂量可以含相同或不同的本发明的化合物。该剂量是依据包括病人的健康状况，被选用化合物的剂型和给药途径在内的一些因素的有效剂量。

用于实施本发明来治疗直接或间接由蛋白酶体介导的症状的活性化合物的有效剂量依据下列因素而变化：用药的方式，受治疗者的年龄和体重及要治疗的受治疗者的状况。最后由值班医生或兽医来决定。文中将这些由值班医生或兽医决定的活性物质的所述剂量称为有效量。

无需进一步详细说明，相信本领域熟练技术人员会依据文中所述来最大程度地使用本发明。因而以下特定的实施例应被理解为只是为了说明。而不是以任何方式限制所揭示的本发明的其余部分。所有在此所引述的出版物都一并收作参考文献。

实施例 1

[^{3}H]乳胱氨酸的合成

乳胱氨酸由氧化－还原顺序反应氚化的β－内酯制备。未标记的β－内酯在碳9的位置以Dess－Martin高碘烷在二氯甲烷中氧化成酮。再用1，2－二甲氧基乙烷/1 % H_2O中的[^{3}H]$NaBH_4$(NEN, 13.5Ci/mmol)还原，产生氚化的β－内酯以及C_9－的差相异构体(2： 3比率)。异构化的β－内酯以高效液相层析仪来分离(Rainin Microsorb二氧化硅柱，4.6 × 100毫米，10 %正溶于己烷中的异丙醇)，再单独与N－乙酰胱氨酸(0.5M)及三乙胺(1.5M)在CH_3CN以产生乳胱氨酸(9S)及其C_9－的差相异构物(9R)，然后反应的混合物再分别以反相高效液相层析纯化。(TSK ODS－80Tm柱4.6 × 250毫米，10 % CH_3CN/0.1 % CF_3CO_2H水溶液)。

实施例2

细胞和组织粗提液的荧光显影

Neuro 2A粗提物(~11 μg总蛋白质/泳道)和牛脑粗提物(~54 μg总蛋白质/泳道)以下列方式处理：(1)10 μM[^{3}H]乳胱氨酸，(2)10 μM[^{3}H]乳胱氨酸和1mM未标记乳胱氨酸(3)10 μM[^{3}H]乳胱氨酸(4)10 μM[^{3}H]乳胱氨酸和1mM未标记乳胱氨酸(5)10 μM[^{3}H]乳胱氨酸和1mM未标识β－内酯，(6)10 μM[^{3}H]乳胱氨酸和1mM未标记苯乙酰乳胱氨酸，(7)10 μM[^{3}H]乳胱氨酸和1mM未标记乳胱氨酰胺，(8)10 μM[^{3}H]乳胱氨酸和1mM未标记二羟酸，(9)10 μM[^{3}H]乳胱氨酸和1mM未标记6－去氧乳胱氨酸，(10)10 μM[^{3}H]乳胱氨酸和1mM未标记(6R, 7S)－乳胱氨酸(6－差相，7－差相)，(11)10 μM[^{3}H]乳胱氨酸和1mM未标记去(羟异丁基)－乳胱氨酸。从Neuro 2A成神经细胞瘤或牛脑而来的粗提物，在有10 μM[^{3}H]乳半胱氨酸存在下，有或没有1mM未标记的竞争剂(同时加入)存在下，于室温培养24小时，随着进行十二烷基硫酸钠－聚丙烯酰胺凝胶电泳(0.75毫米厚，12 %聚丙烯酰胺凝胶)，胶体在0.1 %考马斯亮蓝(Coomassie brillicrt blue)R－250，12 %醋酸，50 %甲醇中染色，接着以EN^{3}HANCE(NEN)浸泡，然后用水沉淀荧光剂。

胶体放在Whatman滤纸上以凝胶干燥机在65 ℃下干燥30分钟，然后在－78 ℃下对柯达SB底片曝光。

实施例3

纯化的蛋白质复合物(20S蛋白酶体)的分离

牛脑于液氮中冷冻，总重2kg的脑以Waring捣碎机中干式匀浆1分钟。

除非有说明，所有操作在 4 ℃下进行。然后加入下面的缓冲液(总共 6 升)(pH7.7): 18.25mM 磷酸一氢钾， 6.75mM 磷酸二氢钾， 0.27mM 蔗糖，2mMEDTA(乙二胺钠), 2mMEGTA(乙二醇双(2-氨基乙醚四乙酸)), 25mM 氯化钠， 5mM 焦磷酸四钠，亮抑蛋白酶肽和胃蛋白酶抑制剂 A 各 5 μ g/mL 及 5mm β - 巯基乙醇。再于 Waring 捣碎机中把组织湿式匀浆 2 分钟，匀浆液在 5,000g 离心 15 分钟后再于 12,000g 离心 30 分钟。硫酸铵加至上清液至 50 % 饱和度，样品再于 10,000g 离心 20 分钟， 50 - 60 % 饱和度的硫酸铵部分，其有乳胱氨酸结合活性，该活性以对和放射性化合物温育的样品进行十二烷基硫酸钠 - 聚丙烯酰胺凝胶电泳和荧光显影来测定。然后对 20mM MES - NaOH, pH5.6, 5mM β - 巯基乙醇透析过夜。再进行 SP - 琼脂糖凝胶层析(Pharmacia SP - sepharose, 快流型： 120 毫升管柱床体积)，该层析是用 20mM MES - NaOH, pH5.6, 5mM β - 巯基乙醇和 0 至 0.3M 氯化钠梯度(500 毫升梯度，流速 = 2 毫升/分钟)。

收集稀释有关部分后，用 1M Tris - HCl 将 pH 调至 8，再进行 Q - 琼脂糖凝胶层析(Pharmacia, Q - Sepharose，快流型， 16 毫升柱床体积)，以 20mM Tris - HCl ,pH8, 5mM β - 巯基乙醇以 0 至 0.5M 氯化钠梯度进行(120 毫升梯度，流速 = 1 毫升/分钟)。收集有关部分，浓缩，加至 Pharmacia Superose 6 胶体过滤柱(10mM Tris - HCl, 1mM EDTA, pH8, 5mM β - 巯基乙醇，流速 = 0.5 毫升/分钟)，乳胱氨酸结合活性与高分子量的单一峰一致。此峰的部分被分离出且以 10 μ M[^{3}H]乳胱氨酸或 10 μ M[^{3}H] β - 内酯在 25 ℃下处理 24 小时。加入三氟醋酸(TFA)至浓度为 0.1 %，然后样品在室温下静置 20 分钟，用 Vydac C_4 管柱(300 A/4.6 × 150 毫米)以 20 至 40 % 乙腈/0.1 % 三氟醋酸在室温下进行反相高效液相层析 10 分钟，再以 40 - 55 % 氯甲烷/0.1 % 三氟醋酸进行 30 分钟(流速为 0.8 毫升/分钟)。以 IN/US β - RAM 的直读闪烁监测器监测放射性。

乳胱氨酸结合蛋白质从牛脑纯化，通过凝胶过滤，发现两者均在相同的高分子量复合体中。用[^{3}H]乳胱氨酸处理此复合体不会导致其解离，且此放射性只和此复合物一起移动。

复合体的分子量测定为 700KDa，十二烷基硫酸钠 - 聚丙烯酰胺凝胶电泳显示出其由许多分子量~ 24 到 32KDa 的蛋白质组成。印迹 EP 蛋白质的 Edman 分解显示出排列， 24KDa 带中的蛋白酶体的几个亚基的氨基酸顺

序，使得可以初步鉴定 20S 蛋白酶体的复合体。用[^{3}H]乳胱氨酸处理复合体并进行反相高效液相层析仪来分离蛋白酶体亚基，可鉴别出 11 至 12 个不同的波峰。但放射性活性只和头两个峰有关，主要与第二个峰有关。通过十二烷基硫酸钠－聚丙烯酰胺凝胶以考马斯蓝(Coomassie blue)染色和胰蛋白酶片段的测序证明头两个峰是均一的。虽然后来的一些洗脱，即较大的峰,然是不均一的。

结合到第 1 峰和第 2 峰中的计数比值会随每批蛋白质，温育时间和配体而有变化。第一峰标记的速度较慢，在任何时刻时，使用[^{3}H]乳胱氨酸比用[^{3}H] β －内酯时第一峰和第二峰的标记程度比例都要高。第一峰和[^{3}H] β －内酯一起反应 1 或 2 小时，只产生痕量标记；但是以[^{3}H] β －内酯或[^{3}H]乳胱氨酸反应 24 小时，会使这一峰被显著标记。选择性与这两种化合物的有关化学反应活性相反，这一发现意味着乳胱氨酸的 N －乙酰半乳氨酸部分可能有利于被第 2 种蛋白质识别。

由反相高效液相层析柱洗脱的第一个峰只含有～ 32KD 的蛋白质，其和先前鉴定的 32KDa 的第二种乳胱氨酸结合蛋白一致。

实施例 4

纯化的牛乳胱氨酸－结合蛋白质的氨基酸顺序

将纯化的 20S 蛋白酶体(如同实例 3 所述来纯化的)和 10 μ M 乳胱氨酸在 10mM Tris－HCl，1mM EDTA(pH8)温育 24 小时。然后将溶液用含 0.1 % 三氟醋酸(TFA)的 20 % 含水乙腈稀释 10 倍，并使在室温静置 5 分钟，使用 Vydac C_4 柱(100A/4.6 × 150 毫米)进行反相高效液相层析，层析在室温下进行，用 20－40 % 乙腈/0.1 % 三氟乙酸洗脱 10 分钟，再以 40－50 % 乙腈/0.1 % 三氟乙酸洗脱 30 分钟，将蛋白酶体亚基洗脱(流速为 0.8 毫升/分钟)。根据 210 和 280mM 处紫外吸收来收集峰。主要的乳胱氨酸修饰的蛋白质是第二个由柱洗脱下来的，而其次的乳胱氨酸 结合蛋白质是最先被洗脱的，合并重复注入的蛋白，冷冻干燥，胰蛋白酶水解并以反相高效液相层析分离这些胰蛋白酶解片段后进行 Edman 分解。推断的乳胱氨酸修饰的残基的鉴定是通过将从[^{3}H]－乳胱氨酸处理蛋白酶体而分离的 X/MB1 亚基加至已用未标记的乳胱氨酸处理过的样品，然后分离并测序有放射性活性的胰蛋白酶水解的片段。在某一位置苯基硫代乙内酰脲－氨基酸(phenylthiohydantoin－amino acid)衍生物无法测定，意味着此残基可能被修饰。

直接从 N - 末端测序和由主要的牛乳胱氨酸-结合蛋白的而来的胰蛋白酶水解片段的顺序和人类蛋白酶体亚基 X 的顺序(从 cDNA 克隆预测), 人类 LMP7 - E2(从含外显子 - 2 的 cDNA 克隆预测)一致. 序列 1(直接由 N - 末端测序而来)也和 Saccharomyces cerevisiae Pre - 2(由基因组克隆预测的)及 Thermoplasma acidophilum β - 亚基(由克隆的基因预测)相一致. N - 末端七肽与似乎具有乳胱氨酸 - 修饰的 N - 末端苏氨酸残基的胰蛋白酶水解片段相似. 在此位置的苏氨酸也和列举的所有成熟、加工形式的同系物推断的 N - 末端一致. 大写字母表示高信赖度顺序, 而小写字母代表低信赖度排布.

表 1

直接 N - 末端序列

1. 主要牛乳胱氨酸 - 结合蛋白质的直接 N - 末端序列		
蛋白质	TTTLAFKFRHggIIA	序列 1
人类 X/MB1 亚基	5 TTTLAFKFRGVIA19	序列 2
人类 LMP7 - E2	74 TTTLAFKFQHGVIAA88	序列 3
S.cerevisiae Pre-2	76TTTLAFRFQGGIVA90	序列 4
T.acidopholum β - 亚基	9TTTVGITLKDAVIMA23	序列 5
2. 主要牛乳胱氨酸 - 结合蛋白质		
	DAYSGGSVSLY	序列 6
人类 X 亚基	171 DAYSGGAVNLYHVR184	序列 7
人类 LMP7 - E2	239 DSYSGGVVNMYHMK252	序列 8
3. 主要牛乳胱氨酸 结合蛋白质		
	VIEINPYLLGTMAGGAADCSF	序列 9
人类 X 亚基	38 VIEINPYLLGTLAGGAADCQFWER61	序列 10
人类 LMP7 - E2	106 VIEINPYLLGTMSGCAADCQYWER129	序列 11
4. 主要牛乳胱氨酸 - 结合蛋白质		
	GYSYDLEVEEAYDLAR	序列 12
人类 X 亚基	146GYSIDLEVEQAYD LAR161	序列 13
人类 LMP7 - E2	214GYRPNLSPEEAY DLGR229	序列 14

次要乳胱氨酸 - 结合蛋白质的胰蛋白酶水解片段的顺序和人类红细胞

蛋白酶体的α链和鼠肝蛋白酶体α链的N－末端片段的顺序一致.

表2

胰蛋白酶水解片段序列

次要牛乳乳胱氨酸－结合活性	
ITIAGVVYK DGI VLGADTR	序列 15
人类红细胞蛋白酶体α链	
IXXIAGVVYK DG IVLGADTR19	序列 16
鼠肝蛋白酶体链 l	
ITTIAGVVYK DGI 12	序列 17

对该蛋白的胰蛋白酶水解片段的序列分析证明其和蛋白酶体α链(一种由纯化的人红细胞蛋白酶体和鼠肝蛋白酶体纯化的～30KDa蛋白，其反有N－末端片端序列存在)同源．洗脱的第二个峰仅含～24KDa的蛋白质，即主要乳胱氨酸－结合蛋白质．蛋白质的N－末端的顺序和得到的胰蛋白酶水解片段的顺序显示出和最近发现的20S蛋白酶体X亚基(也称做MB1，主要组织相容性复合体(MHC)编码的LMP7蛋白酶体亚基的同系物)的序列有高度的同一性.

实施例5

20S蛋白酶体肽酶活性的抑制动力学

涉及蛋白酶体的实验如下进行:

20S蛋白酶体(～5ng/μl)溶在10mM Tris－HCl，pH7.5，1mM EDTA中，其在25℃下、有溶于二甲基亚砜或甲醇的乳胱氨酸或乳胱氨酸类似物[不超过5％(V/V)]存在时温育。加入化合物后于不同时间取出用于荧光测定的部分样本并以含产生荧光的肽底物(100μM终浓度)的10mM Tris－HCl，pH7.5，1mm EDTA稀释，来用于测定荧光测量.分别用Suc－LLVY－AMC，Cbz－lle－βNA和Cbz－GGR－βNA(AMC＝7－酰氨基－4－甲基香豆酸；βNA＝β－赖酰氨)来测定类胰凝乳蛋白酶，类胰蛋白酶和肽基谷氨酰－肽的水解活性。

化合物生物活性是指该化合物诱导Neuro 2A成神经细胞瘤细胞的轴突长出和抑制MG－63骨肉瘤细胞的细胞周期增进的能力.

表3

抑制作用的动力学

		$K_{assoc} = k_{obs}/[I]$ ($s^{-1}M^{-1}$)		
化合物(浓度)	化合物的生物活性	类-胰凝乳蛋白酶活性(Suc-LLVY-AMC)	类-胰蛋白酶活性(Cbz-GGR-β NA)	肽基谷氨酰肽水解活性(Cbz-LLE-β NA)
乳胱氨酸(10 μ M)	+	199 ± 15	10.1 ± 1.8	
乳胱氨酸(100 μ M)	+			4.2 ± 0.6
β-内酯(1 μ M)	+	3059 ± 478		
β-内酯(5 μ M)	+		208 ± 21	
β-内酯(50 μ M)	+			59 ± 17
二羟酸(100 μ M)	-	不抑制	不抑制	不抑制
乳胱氨酰胺(12.5 μ M)	+	306 ± 99		
苯乙基乳胱氨酸(12.5 μ M)	+	179 ± 19		
6-脱氧乳胱氨酸(12.5 μ M)	-	不抑制		
(6R, 7S)乳胱氨酸(6-差向-7-差向(12.5 μ M))	-	不抑制		
去(羟异丁基)乳胱氨酸(12.5 μ M)	-	不抑制		

实施例 6

蛋白酶抑制的选择性

涉及其它蛋白酶的实验与实施例 5 类似，除了和乳胱氨酸温育的缓冲液如下：α-胰凝乳蛋白酶：10mM Tris-HCl, pH8, 1mM EDTA(加 100 μ

MSuc-LLVY-AMC 用于荧光测试); 胰蛋白酶: 10mM Tris - HCl, pH8, 20mM 氯化钙(加 100 μ M Cbz-GGR - β NA 用于测试); 需钙蛋白酶 I: 20mM Tris - HCl, pH8, 1mM 氯化钙, 1mM 二硫苏糖醇(加 100 μ M Suc - LLVY - AMC 用于测试); 需钙蛋白酶 II: 20mM Tris - HCl, pH8, 10mM 氯化钙, 1mm 二硫苏糖醇(加 100 μ M Suc - LLYY - AMC 用于测试); 木瓜蛋白酶: 50mM MES - NaOH, pH6.4, 1mM 二硫苏糖醇(加 100 μ M Cbz - RR - AMC 用于测试); 组织蛋白酶 B: 100 μ M 磷酸二氢钾, pH5.5, 2mM EDTA, 1mM 二硫苏糖醇加 100 μ M Cbz - RR - AMC 用于测试)。对于含 7 - 酰氨基 - 4 - 甲基香豆酸的底物, 是在 380nm 激发, 在 460nm 测量荧光放射, 对于含β萘酰胺的底物, 是在 335nm 激发, 在 410nm 测量荧光发射。荧光测量在 25 ℃下进行, 每一次实验至少做三次, 且以平均值 ± 标准差表示所测的值。

表 4

其他蛋白酶的抑制

测试的蛋白酶	乳胱氨酸的效果(100 μ M)
α - 胰凝乳蛋白酶	不抑制
胰蛋白酶	不抑制
需钙蛋白酶 I	不抑制
需钙蛋白酶 II	不抑制
木瓜蛋白酶	不抑制
组织蛋白酶	不抑制

使用产生荧光的肽底物来测评乳胱氨酸和 β - 内酯对蛋白酶体的肽酶活性的作用。3 种肽酶活性都被抑制, 类胰蛋白酶和类胰凝乳蛋白酶的活性抑制是不可逆的, 而 PGPH 活性抑制是可逆的。对于每种活性, 测定每一抑制剂和酶的结合的表观二级速率常数 Kassoc、(表 1A)。乳胱氨酸抑制类胰凝乳蛋白酶的活性最快(Kassoc = 194 ± 15M - M - S - 1), 抑制类胰蛋白酶的活性则慢 20 倍, 而抑制 PGPH 活性则慢 50 倍。三种活性的抑制动力学不同的事实, 进一步支持活性是由于各自的活性位点。β - 内酯表现出有相同的数量级, 但其对每种活性的抑制比乳胱氨酸本身快了 15 - 20 倍, 这与预计的 β - 内酯有更大的化学反应活性一致。也有可能是因为在最初结合到靶

蛋白上时，在一限速步骤中乳胱氨酸被环化成β－内酯，后者充当一个激发的中间体来被亲核试剂攻击。

以在大量连续稀释/超滤来去除过量抑制剂后，通过测量残留肽酶活性来评估抑制作用的可逆性。类胰蛋白酶和类胰凝乳蛋白酶活性稀释/超滤后依然被乳胱氨酸处理的样品完全抑制，暗示抑制剂有非常低的 K_{off} 值，而未用抑制剂处理的对照仍然有活性（资料未列出）。在测评 PGPH 的活性时，除去抑制剂伴随着催化活性的恢复。PGPH 的抑制性可能是由于乳胱氨酸非共价地结合到 PGPH 位点或共价地与转化位点结合。

先前，我们已指出类似物致使 Neuro 2A 细胞的轴突长出的能力反映在其抑制 MG－63 骨肉瘤细胞的细胞周期增进的能力，并且分子的γ－内酰胺部分的修饰有损于这两种活性：然而 N－乙酰半胱氨酸部分的修饰几乎没有影响。[Fenteany 1944，3135]，因此我们测试了类似物对 20S 蛋白酶体的抑制能力。但由于所提供的物质，不足以测试三种活性。我们集中测试类胰凝乳蛋白酶的活性，其被乳胱氨酸的抑制最快。

生物研究中发现显然有相同的趋势：生物活性化合物抑制类胰凝乳蛋白酶的活性以及乳胱氨酸本身。而没有生物活性的化合物则不会有抑制性（表 3）。乳胱氨酸核心α－内酰胺的修饰减弱了其效果，但 N－乙酰乳胱氨酸部分的修饰则不会。

实施例 7

测定乳胱氨酸（β－内酯型）可阻断体内 IkB－α的依赖于 TNF－α的降解能力。

Hela 细胞用 DME 加 10%牛血清蛋白平铺在 6－孔板中（3 毫升/孔），细胞先以 0.125% DMSO，40μM G132（苄氧羰基－亮氨酰－亮氨酰－亮氨酸）（40μM，泳道 103）或 5μMβ－内酯，处理 1 小时，接着用 1,000 活性单位/毫升 TNF－α或磷酸盐缓冲液（PBS）处理。在 37℃下再温育 0,20 分钟或 40 分钟后收集细胞，用含有 NP－40 和蛋白酶抑制剂的缓冲液裂解细胞，蛋白质在 10%十二烷基硫酸钠－聚丙烯酰胺凝胶上分离，蛋白质再转至硝酸纤维素膜，再用人 IkB－α的 C 端 20 个氨基酸的抗体探测。

先前的报导指出 IkB 的可诱导分解之前是蛋白质的磷酸化[参见 Beg 等人 1993，“分子细胞生物学”（Mol.Cell.Biol.），13：3301；Traenckner 等人，1994，“欧洲分子生物学学会杂志”（EMBO J.）13：5433；Miyamoto 等人 1994，

PNAS 91：12740；Lin 等人，1995，PNAS，92：552；DiDonato 等人，1995，“分子细胞生物学”（Mol.Cell.Biol）15：1302，及 Alkalay 等人，1995，“分子细胞生物学”（Mol.Cell.Biol.）15：1294]。该磷酸化的 IkB 显然被蛋白酶体优先讲解（Palombella 等人，1994，”细胞”（Cell）78：773）。该磷酸化作用为 IkB 的电泳迁移率稍稍变大而证实。由于肿瘤坏死因子诱导的细胞显示磷酸化作用的必要类型，并且随时间而降解。

TNF 诱导的细胞的 IkB 证实磷酸化作用是必要的，且在时间内被分解。只用磷酸缓冲液处理的细胞未表现出 IkB 的浓度和修饰有变化。就如先前所报告的（Palombella 等人，1994），肽醛蛋白酶体抑制剂 MG132 可阻断 IkB 的分解并稳定其磷酸化形式。β－内酯也可阻断降解和稳定磷酸化的 IkB。这些结果表明，乳胱氨酸不影响导致 IkB 磷酸化的依赖于 TNF 的讯号途径，但确实阻断蛋白质的降解。在 Hela 细胞的 TNF 诱导后，乳胱氨酸抑制 IkB 的分解，其最可能是通过特异阻断蛋白酶体的作用。

实施例 8

乳胱氨酸（β－内酯型）对体内依赖于蛋白酶体的 p105 加工成 p50 的效果的测定

COS 细胞被平铺在 100 毫米培养皿上，然后以 DEAE－葡聚糖模拟转染或用 3μg 包含人 p105 cDNA 的 pcDNA 质粒转染。转染 48 小时后，用 0.5% DMSO，50μM 需钙蛋白酶抑制剂 II，50μM MG132 或 10μMβ－内酯将细胞先处理 1 小时。然后将细胞以 ^{35}S 甲硫氨酸/半胱氨酸脉冲标记，每一培养皿 250μCi，标记 15 分钟，立即收集细胞或在用过量未标记的甲硫氨酸及半胱氨酸追踪标记 2 小时后收集。然后用十二烷基硫酸钠/Tris 裂解细胞，蛋白质用抗－p50 抗体（识别 p105 蛋白质 N 末端半部分）免疫沉降。这些蛋白质于 10%十二烷基硫酸钠聚丙酰胺凝胶体上分离后，再固定，干燥再对放射自显影底片曝光。

在脉冲标记之后立即对分离的蛋白质进行分析显示有大量的标记的有意义 p105 蛋白和极少的 p50 蛋白，二小时追踪期之后，p105 的浓度降低，而出现了另一和 p50 蛋白相应的新带，这正是如所预期的那样（参见 Fan 和 Maniaatis，1991；“自然”（Nature）354：395；Palombella 等人，1994“细胞”（Cell）78：773）。细胞用需钙蛋白酶 II 抑制剂预处理对 p105 加工成 p50 不起作用（第四泳道），然而，用肽醛蛋白酶体抑制剂 MG132 处理细胞完全阻

断 p50 的出现(第 5 泳道)，如先前所报告的那样(Palombella 等人 1994)。低浓度β－内酯(10 μ M)对 p50 的浓度只有小的效果，但较高浓度(50 μ M)导致完全抑制 p105 加工成 p50 。乳胱氨酸有效阻断体内依赖于蛋白酶体的 p105 加工成 p50 。

实施例 9

轴突长出测定

把化合物溶于增溶所需的少量甲醇(MeOH)或二甲基亚砜(DMSO)。在任何测定中存在的溶剂都不超过 0 1 %。当需要时，蒸干溶液，且在使用之前重悬于细胞培养基质中至终浓度。

Neuro 2A， IMR － 32， PC12，和 MG-63 细胞从美国典型培养物收集所获得。把 Neuro 2A 和 IMR － 32 细胞培养在含有 10 %(体积/体积)小牛血清(FBS)的 Eagle's 基础培养基(MEM)中。 PC12 细胞生长在含 10 %(体积/体积)马血清和 5 % FBS 的 RPMI 1640 培养基中，并将 MG － 63 细胞培养在含 10 % FBS 的 RPMI 1640 培养基中。

Neuro 2A 细胞平铺在 12 － 孔聚苯乙烯培养皿中(22 －毫米直径，平底)，培养密度为每孔每毫升 1 × 10^4 细胞，且在任何处理之前在含 10 % FBS 的 MEM 培养基中培养 24 小时。在一些相关的实验中，在加乳胱氨酸之前 3 小时时，加入 nocodazole 、细胞松弛素 B 和环己酰亚胺。在去除血清的实验中，平铺 24 小时之后，细胞转至无血清的 MEM 中，在添加乳胱氨酸之前再培养 24 小时，且接着保持在无血清条件下。

实施例 10

细胞周期分析

MG － 63 细胞以每瓶每 3 毫升含 7.5 × 10_4 细胞平铺在 25cm^2 的瓶中，在含 10 % FBS 的 RPMI 培养基中生长 24 小时。通过将培养基转换成含 0.2 % FBS 的 RPMI 的培养基，将再混合的 MG － 63 细胞同步在 Go/G_1 期，且培养 64 小时，接着以 2 毫升含 10 % FBS 的 RPMI 刺激细胞并加入化合物。Neuro 2A 在 175cm^2 的瓶中含 10 % FBS 的 MEM 培养基中生长至 2 × 10^7。有丝分裂的细胞以 100rpm 旋转速度振荡 5 分钟收集。将脱附的细胞再以每瓶每 2 毫升合 1.5 × 10^5 细胞再平铺在 25cm^2 的瓶中，培养 30 分钟，使在加入乳胱氨酸之前能再附着。收集细胞用于生长周期分析，在 MG － 63 细胞的情况下是刺激 21 小时后收集，而在 Neu 2A 细胞的情况下是在再平铺 20

小时后收集。然后进行流式细胞计数器操作。

DNA 直方图通过 Becton Dickinson FACScan 流式细胞仪获得。

实施例 11

20S 蛋白酶体和蛋白酶体激活剂 PA28 的纯化

20S 蛋白酶体是根据改进 Hough 等人和 Ganoth 等人的方法[参考 Hough 等人(1987)“生物化学杂志”(J.Biol Chem.)8303 - 8313]和[Ganoth D.等人“生物化学杂志” J.Biol Chem.)263 12412 12419.]来纯化的。PA28 激活剂是通过改进 Chu - Ping 等人的方法来纯化的[Chu Ping M.等人(1992)“生物化学杂志”(J.Biol.Chem.)267 10515 10523]。兔网织红细胞从 Green Hectares 获得(Oregon, WI),通过悬浮在冰冷的 PBS 中并于 2000 × g 离心 15 分钟将网织红细胞清洗三次。最后一次清洗后,于 1.5 倍体积的含 1mM 二硫苏糖醇的冷的蒸馏水裂解细胞。然后将混合物于 250psi 之下经过 Glas - Co Bio - 雾化器(Nebulizer)以确保细胞完全裂解。于 100,000g 将裂解液离心 1 小时以去除细胞碎屑。上清液(提取物)加至 20mM HEPES pH7.6, 1mM 二硫苏糖醇(缓冲液 A)中,以 0.2 μ M 滤膜过滤并加至用 A 缓冲液平衡的 DE52 阴离子交换柱上。以 5 倍体积的 A 缓冲液冲洗,吸附的蛋白质用 2.5 倍体积含 500mM NaCl 的 A 缓冲液洗脱。洗脱液(第 II 部分)用硫酸铵调节至 38 % 饱和,于 10,000 × g 离心 20 分钟。上清液用硫酸铵调节至 85 % 饱和,于 10,000 × g 离心 20 分钟,得到的沉淀重悬于少量的 A 缓冲液中并以 4L 缓冲液 A 透析过夜。透析液(第 IIB 部分)含有 20S 蛋白酶体和 PA28 激活剂,其加至 Mono Q 阴离子交换柱,用 40 倍柱体积的 0 至 500mM NaCl 梯度进行洗脱。

20S 蛋白酶体

对柱组分测试十二烷基硫酸钠刺激 Suc-Leu-Leu-Val-Tyr- AMC 水解活性。收集活性组分,稀释至 50mM[NaCl]浓度,加至 1 毫升肝素琼脂糖凝胶 Hi - Trap 柱上,用 20 倍柱体积的 50mM 至 500mM NaCl 梯度进行洗脱,收集活性组分,再用 30,000 MWCO Centricon 离心浓缩器来浓缩。将浓缩液加至 Superose 6 大小排阻层析柱,以含 10mM NaCl 的缓冲液 A 洗脱。收集通过十二烷基硫酸钠 - 聚丙烯酰胺凝胶电泳分析鉴定为纯的活性组分并于 - 80 ℃下贮存以备后用。

PA28

对柱组分(Vide supra)测定其对外源 20S 蛋白酶体水解 SUC - 亮氨酰 -

亮氨酰－缬氨酰－酪氨酰－AMC 的活性的刺激能力。收集活性组分并稀释至 10mM NaCl 中。将该物质于 1 毫升 Resource Q 阴离子交换柱上用 40 倍柱体积的 10－500mM NaCl 梯度进一步纯化和浓缩。收集活性组分，用 10,000MWCO Centricon 离心浓缩器来浓缩。浓缩液再通入 Superdex 200 大小排阻层析柱，以含 100mM NaCl 的缓冲液 A 洗脱。活性组分以十二烷基硫酸钠－聚丙酰胺凝胶电泳鉴定其纯度，收集纯的活性组分并贮存于－80℃下备用。

实施例 12

乳胱氨酸对蛋白酶体活性的灭活

2 毫升的测试缓冲液（20mM HEPES，0.5mM EDTA，pH8.0）和溶在 DMSO 的 Suc－Leu－Leu－Val－Tvr－AMC 加入 3 毫升的荧光样品池中，将样品池置入日立 F－2000 型荧光分光光度计的套管室夹中。以循环水浴将温度保持在 37℃。加入 0.3μg 的蛋白酶体和 3.5μg 的 PA28，随着游离 AMC 的产生，在 440nm 处（发射波长 380nm）荧光增加，由荧光的增加来监测反应的进行。由于受 20S－PA28 复合体形成缓慢，反应进行的曲线表现出有持续 1－2 分钟的滞后期。在达到底物水解的稳态后，加入乳胱氨酸至 1μM 的终浓度，对反应监测 1 小时。由 LAB CALC（Galactic）软件于微电脑上收集荧光（F）对时间（t）的数据。灭活常数值（K_{inact}）是以该数据对下列一级方程式的非线性 least－squares－fit（最小平方适合度）来估计的：

$$F = A(1 - e^{kt}) + C$$

其中 C=Ft=0，$A=F_{t-x}$　　$F_{t=0}$

由于乳半胱氨酸水解的动力学复杂和蛋白酶体灭活机制的复杂，蛋白酶体灭活的动力学也是复杂的这一事实反应在曲线的调适上。所测反应进行曲线与由把所述数据适合于以上方程式而产生的“最佳适合度”，最佳调适曲线有一个小的系统偏差。对灭活常数的评估是由这一简单动力学模式达到的。

实施例 13

在 C2C12 细胞中的蛋白质分解的抑制

C2C12 细胞（鼠成肌细胞株）用 35 硫，甲硫氨酸标记 48 小时。用添加含 2mM 未标记的甲硫氨酸的相同的培养基洗涤并预先培养 2 小时。除去培养基，并以新鲜的含 50%血清和某种浓度待测化合物的预先培养基取代该培养基。然后除去培养基，再补加入 10%三氯醋酸、离心。对三氯醋酸可溶性部分做放射性活性计数。蛋白酶解的抑制是以三氯醋酸可溶性部分放射性活性

减少的百分比来计算。据此数据，每一化合物的IC_{50}就可计算出。

化合物可以定性分成＋＋、十和0几个等级，其中＋＋表示比十大，而0表示很小或没有活性，可能是因不溶解、不稳定或其他原因造成。例如，在乳胱氨酸类中，化合物Ⅰ－1、Ⅰ－2和Ⅰ－3属于＋＋等级，化合物Ⅰ－4属＋等级，而Ⅰ－5是0。对于类似于内酯的P系列化合物，P－1至P－4属＋＋等级，化合物P－5和P－6属＋等级，而化合物P－7则属0类。

实施例14

化合物Ⅰ－1的合成

(3R, 4S, 5R, 1'S)－4－羟基－5(1'－羟基－2'－甲基丙基)－3－甲基吡咯烷－2－酮－5－羧酸[10毫克，43.2毫摩尔：依照Corey等人所描述的途径制备(Corey.E.J.and Reichard G.A.“美国化学学会杂志”(J.Am.Chem.Soc.)1992.114, 10677]溶在0.4毫升无水二氯甲烷中，然后按顺序用3－乙胺(18.0毫升，0.13毫摩尔、3.0当量)和13.0毫克双(2－氧代－3－噁唑烷基)次膦酰氯(51.1毫克，1.2当量)和苄硫醇(8.0毫升，6.8毫摩尔，1.58当量)处理。

在室温下将溶液搅拌5小时，然后用二氯甲烷稀释，再用水清洗。水层再用乙酸乙酯萃取，合并有机层，用硫酸镁干燥。过滤除去溶剂得到的粗的固体，用19：1己烷/乙酸乙酯研制，过滤收集。所得的白色固体再溶于少量乙腈，此清澈的溶液再用水稀释，然后冷冻及冷冻干燥，过夜。可得8.0毫克想要的硫酯Ⅰ－1(55％)，其是松散的白色固体。^{1}H NMR(DMSO－d6 300MHz)d. 8.34(S, 1H, NH)、7.19－7.28(m, 5H)、5.40(d, 1H, ^{3}J = 6.4Hz, OH)、5.11(d, 1H, ^{3}J = 7.4Hz, OH)、4.39(t, ^{3}J = 6.4Hz)、4.04(S, 2H)、3.76(t, 1H, ^{3}J = 7.4Hz)、2.62(m, 1H)、1.55(m, 1H)、0.90(d, 3H, ^{3}J = 7.5Hz)、0.85(d, 3H, ^{3}J = 6.6Hz)、0.66(d，3H，^{3}J = 6.8Hz)。

实施例15

化合物Ⅰ－2的合成

向谷胱甘肽(360毫克，1.17毫摩尔)溶在11毫升水的溶液中加入1.35毫升1.004N氢氧化钠水溶液溶液。然后将此溶液再加入新制的clasto－乳胱氨酸－β－内酯[49.0毫克，0.23毫摩尔，依据Corey等人所描述的途径制备(1992，“化学学会杂志”(J.Chem.Soc.)114,10677]溶在10毫升的乙腈中的溶

液中，室温下搅拌4小时后，通过缓慢加入1N盐酸水溶液将pH调至约4左右，抽真空除去乙腈，把水层冰冻并冷冻干燥，所得的固体再溶于水中，过滤再行冷冻干燥．所得白色固体以反相高效液相层析来纯化．(Waters Prep Delta－Pak, 19×300mm C18柱，用98%－0.05%三氟醋酸/水和2%－0.05三氟醋酸/甲醇－80% 0.05%三氟醋酸/水和20% 0.05%三氟醋酸/甲醇洗脱，以5毫升/每分钟洗脱65分钟)。纯的组分冷冻干燥后可得谷胱甘肽硫酯加合物I－2。(48毫克，40%)其是松散的白色固体。^{1}H NMR(DMSO－d6.300MHz)、d 7.73－8.26(m, 4H)、5.28(bs, 1H, OH)、5.09(bs, 1H, OH)、4.44(m, 1H)、4.37(bd, 1H, 3J = 5.9Hz)、3.74(m, 2H)、3.23(dd, 1H, J = 13.3, 4.6Hz)、2.95(dd, 1H, J = 13.3, 8.8Hz)、2.62(m, 1H)、2.29－2.32(m, 2H)、1.98－2.08(m, 2H)、1.51－1.63(m, 1H)、0.92(d, 3H, 3J = 7.5Hz)、0.86(d, 3H, 3J = 6.6H)、0.71(d, 3H ^{3}J = 6.7Hz)。

实施例16

化合物I－4的合成

(3R, 4S, 5R, 1's)－4－羟基－5(1'－羟基－2'－甲基丙基)－3－甲基－吡咯烷－2－酮－5－羧酸[20.0毫克，86.5毫摩尔，依据Corey等人，E.J.:rEICHARD,G.A.所描述的途径制备(1992，“美国化学学会杂志”(J.Am.Chem.Soc.)114, 10677]溶于1.0毫升乙腈，然后在0℃下用1,8－二氮二杂环[5,4,0]十一碳－7－烯(14.0毫升，93.6毫摩尔，1.08当量)处理后再用苄基溴(12.0毫升，101毫摩尔，1.17当量)处理。室温下搅拌过夜，在乙酸乙酯和水之间分配。水层用乙酸乙酯萃取三次，再合并有机层，再用硫酸镁干燥，过滤，然后去除溶剂得到粗的固体，用己烷研制，过滤并收集。所得的白色固形物以少量的乙腈溶解，此清澈的溶液再用水稀释、冷冻并冷冻干燥过夜。可得6.7毫克想要的酯I－4(24%)，其是松散的白色固体。^{1}H NMR(DMSO－d_6 300MHz)d8.02(s, 1H, NH)、7.31－7.44(m, 5H)、5.45(d, 1H, 3J = 6.4Hz, OH)、5.11(d, 1H, 2J = 12.5Hz)、5.03(d, 1H, 3J = 7.2Hz, OH)、5.00(d, 1H, 2J = 12.5Hz)、4.31(t, 3J = 6.4Hz)、3.76(t, 1H, 3J = 7.2Hz)、2.68(m, 1H)、1.52(m, 1H)、0.89(d, 3H, ^{3}J = 7.4Hz)、0.85(d, 3H, 3J = 6.6Hz)、0.67(d, 3H, 3J = 6.7Hz)。

实施例17

化合物P－2的合成

(3S, 7aR)－3－苯基－5、6、7、7a－四氢－1H－吡咯并[1, 2－C]噁唑－5－酮是由已知的方法(Thottathil J.K.等人“有机化学杂志”(J.Org.Chem.)1986, 51, 3140)从D－焦谷氨酸经三个步骤制备并被转化成(3S, 7aR)－3－苯基－1氢－吡咯并[1, 2－C]噁唑－5－酮, 该转化是以Hamadn等人报导的方法[“美国化学学会杂志”(J.Am.Chem Soc.), 1989.111, 1524]通过2个步骤进行(硒基化及氧化脱去法). 然后将(3S, 7aR)－3－苯基－1H－吡咯并[1, 2－C]噁唑－5－酮转变成(3S, 7S, 7aS, 1'S)－7a－(1'－乙酰氧基－2'－甲基丙基)－7－羟基－3－苯基－5、6、7、7a－四羟基－1氢－吡咯并[1, 2－C]噁唑－5－酮, 以类似于Uno等人报导的方法(“美国化学学会杂志”(J.Am.Chem Soc.)1994, 116.2139)用6个步骤进行转化. (3S, 7S, 7aS, 1'S)－7a－(1'－乙酰氧基－2'－甲基丙基)－7－羟基－3－苯基－5、6、7、7a－四氢－1H－吡咯并[1, 2－C]噁唑－5－酮(70毫克, 0.21毫摩尔)溶在1毫升吡啶中, 再用32毫升乙酸酐(0.34毫摩尔, 1.6当量)于室温下处理. 混合物在室温下搅拌过夜, 于真空中除去溶剂可得77毫克想要的(3S, 7S, 7aS, 1'S)－7a－(1'－乙酰氧基－2'－甲基丙基)－7－乙酰氧基－3－苯基－5、6、7、7a－四氢－1H－吡咯并[1, 2－C]噁唑－5－酮(97%), 其是一黄色油状物质, 用于如下步骤.

粗的(3S, 7S, 7aS, 1'S)－7a－(1'－乙酰氧基－2'－甲基丙基)－7－乙酰氧基－3－苯基－5、6、7、7a－四氢－1H－吡咯并[1, 2－C]噁唑－5－酮(75毫克, 0.2毫摩尔), 溶在5毫升甲醇中, 在有置于碳上的50毫克20%的氢氧化钯存在下, 将其置于1大气压的氢气下. 在薄层层析法分析(1:1己烷/乙酸乙酯)显示反应已结束时, 把混合物过滤并在真空中浓缩, 可得55毫克(97%)想要的伯醇. 不进行任何纯化, 以类似于Uno等人报导的方法(“美国化学学会杂志”(J.Am.Chem Soc.)1994, 116, 2139)用2个步骤(Jone's氧化, 皂化作用)转变成(4S, 5R, 1'S)－4－羟基－5－(1'－羟基－2'－甲基丙基)－吡咯烷－2－酮－5－羧酸. (4S, 5R, 1'S)－4－羟基－5－(1'－羟基－2'－甲基丙基)－吡咯烷－2－酮－5－羧酸(7.0毫克32毫摩尔)溶于2毫升1:1乙腈/四氢呋喃, 在室温下和2－(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3,-tetrafluoroborate)(11.0毫克, 34毫摩尔, 1.1当量)反应, 接着以三乙胺(0.36毫摩尔, 11当量)处理. 在室温下把混合物搅拌30分钟, 于真空中浓缩. 急聚层析(230－400目SiO, 用乙酸乙酯洗脱)最后可得3毫克的纯内酯P－

2(47 %)，其是一白色固体。^{1}H NMR(DMSO - d_6, 300MHz)d 8.95(bs, 1H, NH)、5.64(d, 1H, 3J = 6.7Hz, OH)、5.26(d, 1H, 3J = 6.0Hz, OH)、3.78(dd, 1H, 3J = 6.7、3.5Hz)、2.81(dd, 1H, 2J = 19.2Hz, 3J = 6.0Hz)、2.60(d, 1H, 2J = 19.2Hz)、17.4(m, 1H)、0.90(d, 3H, 3J = 6.9Hz)、0.68(d, 3H, ^{3}J = 6.8Hz).

实施例 18

化合物 P - 3 的合成

Clasto - 乳胱氨酸 - β 内酯(5.0 毫克，23.4 毫摩尔；以 Corey, E.J.Reichard, G.A.)等人描述的途径制备(“美国化学学会杂志”(J.Am.Chem.Soc.)1992, 114, 10677)溶于 1.5 毫升吡啶中，于室温下再用乙酸酐(40 毫升，0.42 毫摩尔，18 当量)处理。于室温下将溶液搅拌过夜，于真空中除去吡啶，加入 2 毫升甲苯，可得淡棕色固体。用己烷清洗固体三次，过滤，可得 5.5 毫克的纯的乙酯 P - 3(93 %)，其是白色固体。^{1}H NMR(DMSO - d6, 300MHz)d9.11(bs, 1H, NH)、5.33(d, 1H, ^{3}J = 6.1Hz)、5.21(d, 1H, ^{3}J = 5.0Hz)、2.84(m, 1H)、2.06(s, 3H)、1.90(m, 1H)、1.08(d, 3H, ^{3}J = 7.5Hz)、0.87(d, 3H, ^{3}J = 6.9Hz)、0.78(d, 3H, ^{3}J = 6.8Hz).

实施例 19

化合物 P - 4 的合成

(3S, 7aR) - 3 - 苯基 - 5、6、7、7a - 四氢 - 1H - 吡咯并[1, 2 - C]噁唑 - 5 - 酮是由已知的方法(Thottathil, J.K.等人“有机化学杂志”(J.Org Chem)1986, 51, 3140)从 D - 焦谷氨酸经三个步骤制备并可转化成(3S, 7aR) - 3 - 苯基 - 1 氢 - 吡咯并[1, 2 - C]噁唑 - 5 - 酮，该转化是以 Hamad 等人报导的方法(“美国化学学会杂志”(J.Am.Chem Soc.)1989, 111.1524)用 2 个步骤(硒基化及氧化脱去法)进行，然后将(3S, 7aR) - 3 - 苯基 - 1H - 吡咯并[1, 2 - C]噁唑 - 5 - 酮转化成(3S, 6R, 7S, 7aS, 1'S) - 7a - (1' - 乙酰氧基 - 2' - 甲基丙基) - 6 - 羟基 - 7 - 羟基 - 3 - 苯基 - 5、6、7、7a - 四氢 - 1 氢 - 吡咯并[1, 2 - C]噁唑 - 5 - 酮，该转化是以类似于 Uno 等人报告的方法(J.Am.Chem Soc, 1994, 116, 2139)用 4 个步骤进行。

以所述的用于制备 P - 2 的相同的方法将(3S, 6R, 7S, 7aS, 1'S) - 7a - (1' - 乙酰氧基 - 2' - 甲基丙基) - 6 - 羟基 - 7 - 羟基 - 3 - 苯基 - 5、6、7、7a - 四氢 - 1H - 吡咯并[1, 2 - C]噁唑 - 5 - 酮经 4 个步骤(乙酰化、氢解、氧化及皂化)转化成(3R, 4S, 5R, 1'S) - 4 - 羟基 - 5 - (1' - 羟基 - 2' - 甲基丙

基)－3－羟基吡咯烷－2－酮－5－羧酸。

用所述的用于制备P－2的方法将(3R, 4S, 5R, 1'S)－4羟基－5－(1'－羟基－2'－甲基丙基)－3－羟基吡咯烷－2－酮－5－羧酸(20毫克，86毫摩尔)转化成相应的β－内酯。产生3毫克纯的内酯P－4(16％)，其是白色固体，^{1}H NMR(DMSO－d_6, 300MHz)d8.96(s, 1H, NH)、6.08(bs, 1H, OH)、5.63(d, 1H，^{3}J = 6.6Hz, OH)、5.12(d, 1H，^{3}J = 5.7Hz)、4.31(d, 1H，^{3}J = 5.7Hz)、3.72(bt, 1H)、1.70(m, 1H)、0.88(d, ^{3}H，^{3}J = 6.9Hz)、0.72(d, 3H，3J = 6.8Hz)。

实施例20

化合物P－6的合成

Clasto－乳胱氨酸－β－内酯(11.8毫克，55.3毫摩尔；以Corey, E.J.; Reichard, G.A.等人描述的途径制备，“美国化学学会杂志”(J.Am.Chem.Soc.)1992，114,10677)溶于0.4毫升新蒸馏的吡啶中，于室温下用甲磺酰氯(6.0毫升，77.5毫摩尔，1.4当量)处理。于室温下把溶液搅拌2小时，再以更多的甲磺酰氯清洗(10.0毫升，129毫摩尔，2.3当量)，于室温下搅拌过夜，以3×2毫升的甲苯于真空中浓缩暗黑色的溶液可得黄色固体。急聚层析(230－400目SiO_2，1：1己烷/乙酸乙酯洗脱)，最后可得12.6毫克的纯的甲磺酸盐P－6(78％)，其是松散的白色固体。^{1}H NMR($CDCl_3$, 300MHz)d6.28(bs, 1H, NH)、5.27(d, 1H, ^{3}J = 6.1Hz)、5.06(d, 1H, ^{3}J = 4.0Hz)、3.11(s, ^{3}H)、2.80－2.89(m, 1H)、2.24－2.34(m, 1H)、1.33(d, 3H, ^{3}J = 7.5Hz)、1.14(d, 3H, ^{3}J = 7.0Hz)、1.05(d, 3H, ^{3}J = 6.8Hz)。

其他实施方案

从上述说明，本领域熟练技术人员可以容易地知道本发明的必要特性，并在不违背本发明的精神及范围下可对本发明进行各种改变和修改以适于各种用途和情况。因此，其他实施方案也在权利要求的范围之内。

序列表

(1)一般资料:

(i)申请人: President and Fellows of Harvard College

(ii)发明名称: 乳胱氨酸类似物

(iii)序列数: 17

(iv)联系地址:

(A)住址: Fish & Richardson P.C

(B)街: 225 Frankin Street

(C)城市: 波士顿

(D)州: MA

(E)国家: 美国

(F)邮政编码: 021110 - 2804

(v)电脑可读形式:

(A)媒介型式: 软盘

(B)电脑: IBM PC 兼容

(C)操作系统: PC - DOS/MS - DOS

(D)软件: Patent In release # 1.0 1.30 版

(vi)目前申请资料:

(A)申请号码

(B)填写日期: 1996 年 4 月 12 日

(C)分类

(viii)在先申请资料:

(A)申请号码: 美国 08/421,583

(B)填写日期: 1995.4.12

(viii)代理人/代理人资料:

(A)名字: Freeman , John W.

(B)注册号码: 29,066

(C)参考资料/判决记录号码: 00246/197W 01

(ix)电话联系资料:

(A)电话: 617/542 5070

(B)传真: 617/542/8900

(C)电报: 200154

(2)序列 1 的资料:

(i)序列特征

(A)长度: 15 个氨基酸

(B)类型: 氨基酸

(C)链型: 无关

(D)拓朴结构: 线性

(ii)分子类型: 蛋白质

(xi)序列描述: 序列 1

```
Thr Thr Thr Leu Ala Phe Lys Phe Arg His Gly Gly Ile Ile Ala
1               5                  10                  15
```

(2)序列 2 的资料

(i)序列特征

(A)长度: 15 个氨基酸

(B)类型: 氨基酸

(C)链型: 无关

(D)拓朴结构: 线性

(ii)分子类型: 蛋白质

(xi)序列描述: 序列 2

```
Thr Thr Thr Leu Ala Phe Lys Phe Arg His Gly Val Ile Val Ala
1               5                  10                  15
```

(2)序列 3 的资料

(i)序列特征

(A)长度: 15 个氨基酸

(B)类型: 氨基酸

(C)链型: 无关

(D)拓朴结构: 线性

(ii)分子类型: 蛋白质

(xi)序列描述: 序列 3

```
Thr Thr Thr Leu Ala Phe Lys Phe Gln His Gly Val Ile Ala Ala
1               5                  10                  15
```

(2)序列 4 的资料

(i)序列特征

(A)长度: 15 个氨基酸

(B)类型: 氨基酸

(C)链型: 无关

(D)拓朴结构: 线性

(ii)分子类型: 蛋白质

(xi)序列描述: 序列 4

```
Thr Thr Thr Leu Ala Phe Arg Phe Gln Gly Gly Ile Ile Val Ala
1               5                  10                  15
```

(2)序列 5 的资料

(i)序列特征

(A)长度: 15 个氨基酸

(B)类型: 氨基酸

(C)链型: 无关

(D)拓朴结构: 线性

(ii)分子类型: 蛋白质

(xi)序列描述: 序列 5

```
Thr Thr Thr Val Gly Ile Thr Leu Lys Asp Ala Val Ile Met Ala
1               5                  10                  15
```

(2)序列 6 的资料

(i)序列特征

(A)长度: 11 个氨基酸

(B)类型: 氨基酸

(C)链型: 无关

(D)拓朴结构: 线性

(ii)分子种类: 蛋白质

(xi)序列描述: 序列 6

```
Asp Ala Tyr Ser Gly Gly Ser Val Ser Leu Tyr
1               5                  10
```

(2)序列 7 的资料

(i)序列特征

(A)长度: 14 个氨基酸

(B)类型: 氨基酸

(C)链型: 无关

(D)拓朴结构: 线性

(ii)分子种类: 蛋白质

(xi)序列描述: 序列 7

```
Asp Ala Tyr Ser Gly Gly Ala Val Asn Leu Tyr His Val Arg
1               5                   10
```

(2)序列 8 的资料

(i)序列特征

(A)长度: 14 个氨基酸

(B)类型: 氨基酸

(C)链型: 无关

(D)拓朴结构: 线性

(ii)分子种类: 蛋白质

(xi)序列描述: 序列 8

```
Asp Ser Tyr Ser Gly Gly Val Val Asn Met Tyr His Met Lys
1               5                   10
```

(2)序列 9 的资料

(i)序列特征

(A)长度: 21 个氨基酸

(B)类型: 氨基酸

(C)链型: 无关

(D)拓朴结构: 线性

(ii)分子种类: 蛋白质

(xi)序列描述: 序列 9

```
Val Ile Glu Ile Asn Pro Tyr Leu Leu Gly Thr Met Ala Gly Gly Ala
1               5                   10                  15

Ala Asp Cys Ser Phe
            20
```

(2)序列 10 的资料

(i)序列特征

(A)长度: 24 个氨基酸

(B)类型: 氨基酸

(C)链型: 无关

(D)拓朴结构: 线性

(ii)分子种类: 蛋白质

(xi)序列描述: 序列 10

```
Val Ile Glu Ile Asn Pro Tyr Leu Leu Gly Thr Leu Ala Gly Gly Ala
1               5                  10                  15

Ala Asp Cys Gln Phe Trp Glu Arg
            20
```

(2)序列 11 的资料

(i)序列特征

(A)长度: 25 个氨基酸

(B)类型: 氨基酸

(C)链型: 无关

(D)拓朴结构: 线性

(ii)分子种类: 蛋白质

(xi)序列描述: 序列 11

```
Val Ile Glu Ile Asn Pro Pro Tyr Leu Leu Gly Thr Met Ser Gly Cys
1               5                  10                  15

Ala Ala Asp Cys Gln Tyr Trp Glu Arg
            20                  25
```

(2)序列 12 的资料

(i)序列特征

(A)长度: 16 个氨基酸

(B)类型: 氨基酸

(C)链型: 无关

(D)拓朴结构: 线性

(ii)分子种类: 蛋白质

(xi)序列描述: 序列 12

```
Gly Tyr Ser Tyr Asp Leu Glu Val Glu Glu Ala Tyr Asp Leu Ala Arg
1               5                  10                  15
```

(2)序列 13 的资料

(i)序列特征

(A)长度: 15 个氨基酸

(B)类型: 氨基酸

(C)链型: 无关

(D)拓朴结构: 线性

(ii)分子种类: 蛋白质

(xi)序列描述: 序列 13

```
Gly Tyr Ser Asp Leu Glu Val Glu Gln Ala Tyr Asp Leu Ala Arg
1               5                  10                  15
```

(2)序列 14 的资料

(i)序列特征

(A)长度: 16 个氨基酸

(B)类型: 氨基酸

(C)链型: 无关

(D)拓朴结构: 线性

(ii)分子种类: 蛋白质

(xi)序列描述: 序列 14

```
Gly Tyr Arg Pro Asn Leu Ser Pro Glu Glu Ala Tyr Asp Leu Gly Arg
1               5                  10                  15
```

(2)序列 15 的资料

(i)序列特征

(A)长度: 19 个氨基酸

(B)类型: 氨基酸

(C)链型: 无关

(D)拓朴结构: 线性

(ii)分子种类: 蛋白质

(xi)序列描述: 序列 15

```
Thr Thr Ile Ala Gly Val Val Tyr Lys Asp Gly Ile Val Leu Gly Ala
1               5                  10                  15

Asp Thr Arg
```

(2)序列 16 的资料

(i)序列特征

(i)序列特征

(A)长度: 19 个氨基酸

(B)类型: 氨基酸

(C)链型: 无关

(D)拓朴结构: 线性

(ii)分子种类: 蛋白质

(xi)序列描述: 序列 16

```
Xaa Xaa Ile Ala Gly Val Val Tyr Lys Asp Gly Ile Val Leu Gly Ala
1               5                  10                  15

Asp Thr Arg
```

(2)序列 17 的资料

(i)序列特征

(A)长度: 9 个氨基酸

(B)类型: 氨基酸

(C)链型: 无关

(D)拓朴结构: 线性

(ii)分子种类: 蛋白质

(xi)序列描述: 序列 17

```
Thr Thr Ile Ala Gly Val Val Tyr Lys
1               5
```

附录:

AcO -: 乙酰氧基-

Me-: 甲基-

NHAc-: 亚氨基乙酰基-

OTBS -: 叔丁基二甲硅烷基-

OTf: 三氟甲基磺酸酯

Tf-: 三氟甲基-