



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I542351 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 07 月 21 日

(21)申請案號：103118482

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 06 月 17 日

(51)Int. Cl. : A61K31/69 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/06/17 美國

61/132,244

2009/03/31 美國

61/211,499

2009/06/16 美國

12/485,344

(71)申請人：千禧製藥公司(美國) MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72)發明人：艾略特 艾瑞克 L ELLIOTT, ERIC L. (US)；亞布 J 佛杜斯 FERDOUS, ABU J. (US)；克佛曼 麥克 J KAUFMAN, MICHAEL J. (US)；科瑪 索賈 A KOMAR, SONJA A. (CA)；瑪查克 戴伯拉 L MAZAIK, DEBRA L. (US)；麥克庫賓 昆汀 J MCCUBBIN, QUENTIN J. (AU)；恩古揚 佛奧恩 M NGUYEN, PHUONG M. (US)；派倫尼亞潘恩 維斯亞納桑 PALANIAPPAN, VAITHIANATHAN (US)；斯克維爾茲恩斯基 雷蒙德 D SKWIERCZYNSKI, RAYMOND D. (US)；楚恩 諾貝爾 T TRUONG, NOBEL T. (US)；瓦加 科沙納德 M VARGA, CSANAD M. (US)；查瓦恩 彼得 N ZAWANEH, PETER N. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

CN 1867572A

US 2002/0188100A1

US 2005/0282742A1

審查人員：陳成寶

申請專利範圍項數：28 項 圖式數：8 共 127 頁

(54)名稱

酸酯化合物及其醫藥組合物

BORONATE ESTER COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREOF

(57)摘要

本發明提供適用作蛋白酶體抑制劑之新穎化合物。本發明亦提供包含本發明之化合物之醫藥組合物，及使用該組合物治療各種疾病之方法。

The present invention provides novel compounds useful as proteasome inhibitors. The invention also provides pharmaceutical compositions comprising the compounds of the invention and methods of using the compositions in the treatment of various diseases.

指定代表圖：

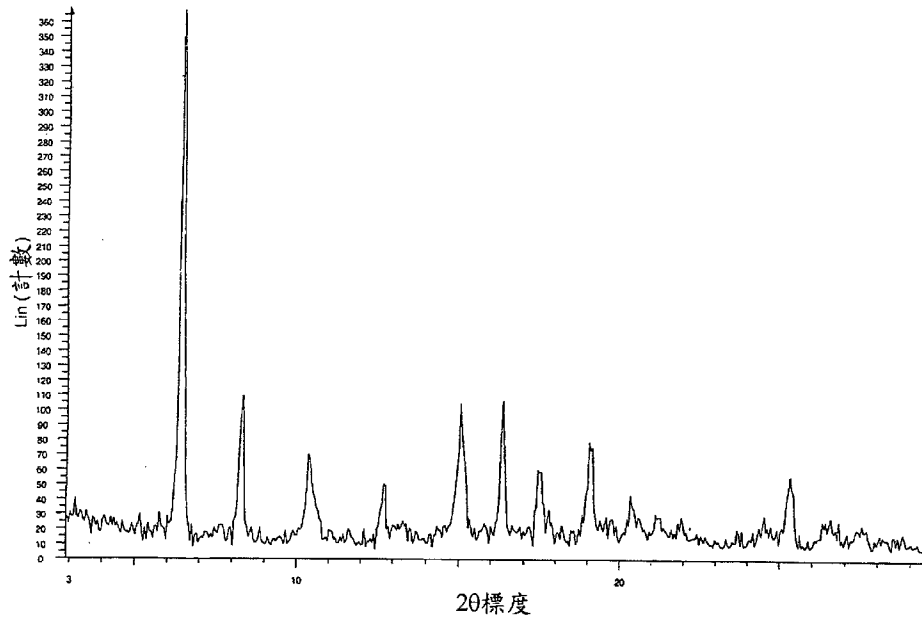
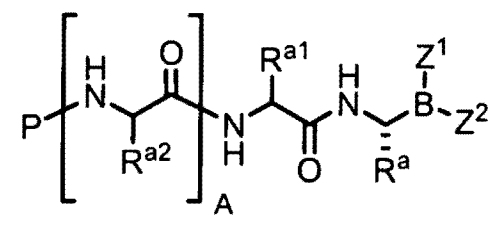


圖 1

特徵化學式：



公告本**發明摘要**

※ 申請案號：

103118482 (由98120303分割)

※ 申請日：

98.6.17

※IPC 分類：

A61K31/69 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

【發明名稱】

硼酸酯化合物及其醫藥組合物

BORONATE ESTER COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL
COMPOSITIONS THEREOF**【中文】**

本發明提供適用作蛋白酶體抑制劑之新穎化合物。本發明亦提供包含本發明之化合物之醫藥組合物，及使用該組合物治療各種疾病之方法。

【英文】

The present invention provides novel compounds useful as proteasome inhibitors. The invention also provides pharmaceutical compositions comprising the compounds of the invention and methods of using the compositions in the treatment of various diseases.

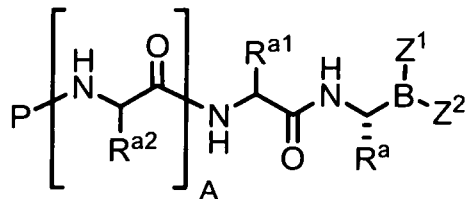
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

（無元件符號說明）

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

硼酸酯化合物及其醫藥組合物

BORONATE ESTER COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL
COMPOSITIONS THEREOF

【技術領域】

本發明係關於適用作蛋白酶體抑制劑之硼酸酯化合物。本發明亦提供包含本發明之化合物之醫藥組合物，及使用組合物治療各種疾病之方法。

此申請案主張2008年6月17日申請之美國臨時專利申請案第61/132,244號及2009年3月31日申請之美國臨時專利申請案第61/211,499號之優先權，其全文均以引用的方式併入本文中。

【先前技術】

硼酸及硼酸酯化合物呈現醫藥學上適用之多種生物學活性。Shenvi等人之美國專利第4,499,082號(1985)揭示肽硼酸為某些蛋白水解酶之抑制劑。Kettner及Shenvi之美國專利第5,187,157號(1993)、美國專利第5,242,904號(1993)及美國專利第5,250,720號(1993)描述一類抑制類似胰蛋白酶之蛋白酶之肽硼酸。Kleeman等人之美國專利第5,169,841號(1992)揭示抑制腎素之作用之N-末端經修飾之肽硼酸。Kinder等人之美國專利第5,106,948號(1992)揭示某些硼酸化合物抑制癌細胞之生長。Magde等人之WO 04/022070揭示抑制凝血酶之肽硼酸化合物。Boucher之美國專利申請公開案第2006/0084592號揭示肽硼酸化合物之各種鹼加成鹽。Bachovchin等人之WO 07/005991揭示抑制纖維母細胞活化蛋白之肽硼酸化合物。

酮酸及酯化合物特別具有作為蛋白酶體之抑制劑之希望，該蛋白酶體為負責大多數細胞內蛋白質轉換之多催化性蛋白酶。Adams等人之美國專利第5,780,454號(1998)描述適用作蛋白酶體抑制劑之肽酮酸酯及酸化合物。該參照案亦描述酮酸酯及酸化合物用於降低肌肉蛋白降解速率、降低細胞中之NF- κ B之活性、降低細胞中之p53蛋白之降解速率、抑制細胞中之週期素降解、抑制癌細胞之生長及抑制NF- κ B依賴性細胞黏附之用途。Furet等人之WO 02/096933、Chatterjee等人之WO 05/016859及Bernadini等人之WO 05/021558及WO 06/08660揭示報導具有蛋白酶體抑制活性之其他酮酸酯及酸化合物。

Ciechanover, *Cell*, 79:13-21(1994)揭示蛋白酶體為泛素-蛋白酶體路徑之蛋白水解組份，在該路徑中蛋白質藉由與多個泛素分子結合而靶向降解。Ciechanover亦揭示泛素-蛋白酶體路徑在多種重要生理學過程中起關鍵作用。Rivett等人*Biochem. J.* 291:1(1993)揭示蛋白酶體呈現胰蛋白酶、胰凝乳蛋白酶及肽基羧基肽酶活性。構成26S蛋白酶體之催化核心者為20S蛋白酶體。McCormack等人，*Biochemistry* 37:7792(1998)教示20S蛋白酶體裂解多種肽受質，包括Suc-Leu-Leu-Val-Tyr-AMC、Z-Leu-Leu-Arg-AMC及Z-Leu-Leu-Glu-2NA，其中Suc為N-琥珀酰基，AMC為7-胺基-4-甲基香豆素且2NA為2-萘胺。

蛋白酶體抑制代表癌症治療之重要新策略。King等人，*Science* 274:1652-1659(1996)描述泛素-蛋白酶體路徑在調控細胞週期、贅生性生長及轉移中之基本作用。著者教示多種關鍵調控蛋白(包括週期素及週期素依賴性激酶p21及p27^{KIP1})在細胞週期期間藉由泛素-蛋白酶體路徑暫時降解。此等蛋白質之有序降解為細胞在整個細胞週期中行進且經歷有絲分裂所必需。

此外，泛素-蛋白酶體路徑為轉錄調控所必需。Palombella等人，

Cell, 78:773(1994)教示轉錄因子NF- κ B之活化係藉由抑制蛋白I κ B之經蛋白酶體介導之降解來調控。又，NF- κ B在涉及免疫及發炎反應之基因之調控中起著重要作用。Read等人，*Immunity* 2:493-506(1995)教示泛素-蛋白酶體路徑為細胞黏附分子(諸如E-選擇素、ICAM-1及VCAM-1)之表現所必需。Zetter, *Seminars in Cancer Biology* 4:219-229(1993)教示細胞黏附分子藉由引導腫瘤細胞黏附至維管結構及自該維管結構外滲至體內之遠端組織部位而與活體內腫瘤轉移及血管生成有關。另外，Beg及Baltimore, *Science* 274:782(1996)教示NF- κ B為抗細胞凋亡控制因子且NF- κ B活化之抑制使得細胞對環境應力及細胞毒性劑更敏感。

蛋白酶體抑制劑VELCADE®(硼替佐米(bortezomib)；N-2-吡嗪羰基-L-苯基丙胺酸-L-白胺酸酩酸)為獲得管制機構核准之第一種蛋白酶體抑制劑。Mitsiades等人，*Current Drug Targets*, 7:1341(2006)評述促使硼替佐米被核准用於治療已接受至少一種先前療法之多發性骨髓瘤患者的臨床研究。Fisher等人，*J. Clin. Oncol.*, 30:4867(2006)描述證實硼替佐米在患有復發性或難治性套細胞淋巴瘤之患者中之活性的國際多中心II期研究。Ishii等人，*Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 7:359(2007)及 Roccaro 等人，*Curr. Pharm. Biotech.*, 7:1341(2006)論述可有助於硼替佐米之抗瘤活性之多種分子機制。

Voges等人，*Annu. Rev. Biochem.*, 68:1015(1999)所報導之結構分析揭示20S蛋白酶體包含28個亞單位，其中催化亞單位 β 1、 β 2及 β 5分別引起肽基麩胺醯基肽酶、胰蛋白酶肽酶及胰凝乳蛋白酶肽酶活性。Rivett等人，*Curr. Protein Pept. Sci.*, 5:153(2004)揭示當蛋白酶體暴露於某些細胞激素(包括IFN- γ 及TNF- α)時， β 1、 β 2及 β 5亞單位經替代催化亞單位 β 1i、 β 2i及 β 5i置換以形成稱為免疫蛋白酶體之蛋白酶體之變體形式。

Orlowski, *Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Program)*

220(2005)揭示免疫蛋白酶體亦原構性表現於源自造血前驅體之一些細胞中。著者提示對於免疫蛋白酶體具有特異性之抑制劑可供用於靶向治療源自血液之癌症，由此潛在地使正常組織(諸如胃腸及神經組織)免受副作用。

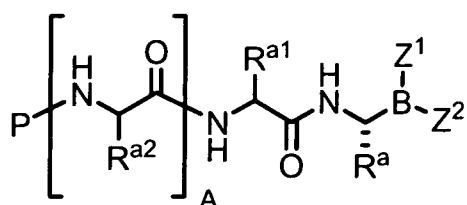
令人遺憾地，酮酸化合物相對地難以以分析純形式獲得。舉例而言，Snyder等人，*J. Am. Chem. Soc.* 80: 3611(1958)教示芳基酮酸化合物在脫水條件下易形成環狀三聚酸酐。又，烷基酮酸及其硼氧雜環己烷通常具有空氣敏感性。Korcek等人，*J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* 242(1972)教示丁基酮酸易被空氣氧化以產生1-丁醇及硼酸。此等難題限制酮酸化合物之醫藥效用，使包含酮酸化合物之藥劑之表徵複雜化且限制其適用期。

Plamondon等人，WO 02/059131揭示由酮酸化合物及糖製備之穩定、醫藥學上可接受之組合物。仍需要酮酸化合物之其他穩定調配物。

【發明內容】

本發明提供新穎酮酸酯化合物及包含該等化合物之穩定性醫藥學上可接受之組合物。此等化合物及組合物適用於活體外及活體內抑制蛋白酶體活性，且尤其適用於治療各種細胞增生疾病。

在一態樣中，本發明提供通式(I)化合物：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

A為0、1或2；

P為氫或胺基封端部份；

R^a 為氫、 C_{1-6} 脂族、 C_{1-6} 氟脂族、 $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ 、 $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$ 、 $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$ 、 $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$ 、 $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$ 或 $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$ ；

R^{a1} 為氫、 C_{1-6} 脂族、 C_{1-6} 氟脂族、 $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ 、 $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$ 、 $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$ 、 $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$ 、 $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$ 或 $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$ ；

每一個 R^{a2} 獨立地為氫、 C_{1-6} 脂族、 C_{1-6} 氟脂族、 $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ 、 $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$ 、 $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$ 、 $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$ 、 $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$ 或 $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$ ；

每一個 R^B 獨立地為經取代或未經取代之單環或雙環系；

每一個 R^4 獨立地為氫或經取代或未經取代之脂族、芳基、雜芳基或雜環基；或同一氮原子上之兩個 R^4 與該氮原子結合在一起形成經取代或未經取代之4員至8員雜環基環，除該氮原子之外，該雜環基環亦具有0-2個獨立地選自由N、O及S組成之群之環雜原子；

每一個 R^5 獨立地為氫或經取代或未經取代之脂族、芳基、雜芳基或雜環基；

每一個 R^{5a} 獨立地為氫或經取代或未經取代之脂族、芳基、雜芳基或雜環基；

每一個 R^{5b} 獨立地為氫或經取代或未經取代之脂族、芳基、雜芳基或雜環基；

每一個 R^6 獨立地為經取代或未經取代之脂族、芳基或雜芳基；

Y為氫、-CN或-NO₂；

m為0、1或2；且

Z¹與Z²一起形成自α-羥基羧酸衍生之部分，其中在各種情況下與硼連接之原子為氧原子；或Z¹與Z²一起形成自β-羥基羧酸衍生之部分，其中在各種情況下與硼連接之原子為氧原子。

在另一態樣中，本發明提供包含式(I)化合物或其結晶形式及本文中描述之適合於製備口服醫藥劑型之其他賦形劑之醫藥組合物。

在另一態樣中，本發明提供包含式(I)化合物或其結晶形式及本文中描述之適合於製備凍乾粉末醫藥劑型之其他賦形劑之醫藥組合物。

在另一態樣中，本發明提供包含式(I)化合物或其結晶形式及本文中描述之適合於製備液體醫藥劑型之其他賦形劑之醫藥組合物。

在另一態樣中，本發明提供包含式(I)化合物或其結晶形式、填料及視情況選用之潤滑劑之醫藥組合物。

在另一態樣中，本發明提供包含式(I)化合物或其結晶形式、填料、視情況選用之潤滑劑、視情況選用之助流劑及視情況選用之緩衝劑之醫藥組合物。

在另一態樣中，本發明提供包含式(I)化合物或其結晶形式、增積劑及緩衝劑之醫藥組合物。

在另一態樣中，本發明提供製備本發明醫藥組合物之方法。

在另一態樣中，本發明提供使用本發明醫藥組合物治療患有蛋白酶體介導之病症或處於顯現或經歷蛋白酶體介導之病症之復發之風險中之患者的方法。

在另一態樣中，本發明提供使用本發明醫藥組合物治療癌症之方法。

定義

除非另外明確地陳述，否則術語「蛋白酶體」欲指原構性蛋白酶體與免疫蛋白酶體。

如本文中所用之術語「脂族」或「脂族基」意謂經取代或未經取代之直鏈、支鏈或環狀 C_{1-12} 烴，其完全飽和或含有一或多個不飽和單元，但不為芳族。舉例而言，適合脂族基包括經取代或未經取代之直鏈、支鏈或環狀烷基、烯基或炔基及其混合基團，諸如(環烷基)烷基、(環烯基)烷基或(環烷基)烯基。在各種實施例中，脂族基具有1至12個、1至8個、1至6個、1至4個或1至3個碳。

單獨或作為更大部分之一部分使用之術語「烷基」、「烯基」及「炔基」係指具有1至12個碳原子之直鏈或支鏈脂族基。出於本發明之目的，當使脂族基與分子之其餘部分連接之碳原子為飽和碳原子時，使用術語「烷基」。然而，烷基可包括其他碳原子處之不飽和。因此，烷基包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、烯丙基、炔丙基、丁基、戊基及己基。

出於本發明之目的，當使脂族基與分子之其餘部分連接之碳原子成為碳-碳雙鍵之一部分時，使用術語「烯基」。烯基包括(但不限於)乙烯基、1-丙烯基、1-丁烯基、1-戊烯基及1-己烯基。

出於本發明之目的，當使脂族基與分子之其餘部分連接之碳原子成為碳-碳參鍵之一部分時，使用術語「炔基」。炔基包括(但不限於)乙炔基、1-丙炔基、1-丁炔基、1-戊炔基及1-己炔基。

單獨或更大部分之一部分使用之術語「環脂族」係指具有3至約14個成員之飽和或部分不飽和環狀脂族環系，其中脂族環系視情況經取代。在某些實施例中，環脂族為具有3-8個或3-6個環碳原子之單環烴。非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基、環庚烯基、環辛基、環辛烯基及環辛二烯基。在某些實施例中，環脂族為具有6-12個、6-10個或6-8個環碳原子

之橋接或稠合雙環烴，其中雙環系中之任何個別環具有3-8個成員。

在某些實施例中，環脂族環上之兩個相鄰取代基與插入環原子結合在一起形成視情況經取代之稠合5員至6員芳族環或3員至8員非芳族環，其具有0-3個選自由O、N及S組成之群之環雜原子。因此，術語「環脂族」包括與一或多個芳基、雜芳基或雜環基環稠合之脂族環。非限制性實例包括二氫茛基、5,6,7,8-四氫喹噁啉基、十氫萘基或四氫萘基，其中連接基團或連接點位於脂族環上。

單獨或作為更大部分(例如「芳烷基」、「芳烷氧基」或「芳氧基烷基」)之一部分使用之術語「芳基」及「芳-」係指C₆至C₁₄芳族烴，其包含一至三個各自視情況經取代之環。較佳地，芳基為C₆₋₁₀芳基。芳基包括(但不限於)苯基、萘基及蒽基。在某些實施例中，芳基環上之兩個相鄰取代基與插入環原子結合在一起形成視情況經取代之稠合5員至6員芳族環或4員至8員非芳族環，其具有0-3個選自由O、N及S組成之群之環雜原子。因此，如本文中所用之術語「芳基」包括其中芳基環與一或多個雜芳基、環脂族環或雜環基環稠合之基團，其中連接基團或連接點位於芳族環上。該等稠環系之非限制性實例包括吡啶基、異吡啶基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吡嗪基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、異喹啉基、吡啶基、酞嗪基、喹啉基、喹噁啉基、吡嗪基、吡啶基、啡嗪基、啡噻嗪基、啡噁嗪基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、萘基、二氫茛基、啡啶基、四氫萘基、吡啶基、啡噁嗪基、苯并二噁烷基及苯并間二氧雜環戊烯基。芳基可為單環、雙環、三環或多環，較佳單環、雙環或三環，更佳單環或雙環。術語「芳基」與術語「芳基部分」及「芳基環」可互換使用。

「芳烷基」或「芳基烷基」包含與烷基共價連接之芳基，其任一者獨立地視情況經取代。較佳地，芳烷基為C₆₋₁₀芳基(C₁₋₆)烷基、

C₆₋₁₀芳基(C₁₋₄)烷基或C₆₋₁₀芳基(C₁₋₃)烷基，包括(但不限於)苯甲基、
 苯乙基及萘基甲基。

單獨或作為更大部分(例如雜芳烷基或「雜芳烷氧基」)之一部分使用之術語「雜芳基」及「雜芳-」係指具有5至14個環原子、較佳5、6、9或10個環原子；具有6、10或14個以環狀陣列形式共用之 π 電子；且除碳原子外亦具有一至四個雜原子的基團。術語「雜原子」係指氮、氧或硫，且包括氮或硫之任何氧化形式，及鹼性氮之任何季銨化形式。因此，術語「氮」當針對雜芳基之環原子使用時，包括經氧化之氮(如在吡啶N-氧化物中)。如以下進一步定義，5員雜芳基之某些氮原子亦為可取代的。雜芳基包括(但不限於)自以下基團衍生之基團：噻吩、呋喃、吡咯、咪唑、吡唑、三唑、四唑、噁唑、異噁唑、噁二唑、噻唑、異噻唑、噻二唑、吡啶、噻嗪、嘧啶、吡嗪、吡啶、喹啶、喋啶、吡咯并吡啶、咪唑并吡啶、噁唑并吡啶、噻唑并吡啶、三唑并吡啶、吡咯并嘧啶、嘌呤及三唑并嘧啶。如本文中所用，片語「自...衍生之基團」意謂藉由自親本雜芳族環系移除氫基所產生之單價基團。該基團(亦即雜芳基之與分子之其餘部分之連接點)可在親本雜芳基環系之任何環上之任何可取代位置處產生。

在某些實施例中，雜芳基上之兩個相鄰取代基與插入環原子結合在一起形成視情況經取代之稠合5員至6員芳族環或4員至8員非芳族環，其具有0-3個選自由O、N及S組成之群之環雜原子。因此，如本文中所用之術語「雜芳基」及「雜芳-」亦包括其中雜芳族環與一或多個芳基、環脂族或雜環基環稠合之基團，其中連接基團或連接點位於雜芳族環上。非限制性實例包括吡啶基、異吡啶基、苯并噁吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吡嗪基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、異喹啉基、吡啶基、酞嗪基、喹啉基、喹噁啉基、4*H*-喹噁基、吡嗪基、吡啶基、啡嗪基、啡噻嗪基、啡噁嗪基、

四氫喹啉基、四氫異喹啉基及吡啶并[2,3-*b*]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮。雜芳基可為單環、雙環、三環或多環，較佳單環、雙環或三環，更佳單環或雙環。術語「雜芳基」可與術語「雜芳基環」互換使用，該等任何術語包括視情況經取代之環。術語「雜芳烷基」係指經雜芳基取代之烷基，其中烷基及雜芳基部分獨立地視情況經取代。

如本文中所用，術語「芳族環」及「芳族環系」係指視情況經取代之單環、雙環或三環基團，其具有0-6個、較佳0-4個環雜原子且具有6、10或14個以環狀陣列形式共用之 π 電子。因此，術語「芳族環」及「芳族環系」涵蓋芳基與雜芳基。

如本文中所用，術語「雜環」、「雜環基」、「雜環基團」可互換使用且係指穩定3員至7員單環或稠合7員至10員或橋接6員至10員雙環雜環部分，其為飽和或部分不飽和的且除碳原子外亦具有一或多個、較佳一至四個如以上所定義之雜原子。術語「氮」當針對雜環之環原子使用時，包括經取代之氮。舉例而言，在具有1-3個選自由氧、硫或氮組成之群之雜原子之雜環基環中，氮可為N(如在3,4-二氫-2*H*-吡咯基中)、NH(如在吡咯啉基中)或⁺NR(如在*N*-取代之吡咯啉基中)。雜環可在產生穩定結構之任何雜原子或碳原子處與其側基連接，且環原子中之任一者可視情況經取代。該等飽和或部分不飽和雜環基之實例包括(但不限於)四氫呋喃基、四氫噻吩基、吡咯啉基、吡咯啉酮基、哌啉基、吡咯啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫喹啉基、噁唑啉基、哌嗪基、二噁烷基、二氧戊環基、二氮呋基、噁氮呋基、噻氮呋基、嗎啉基及吡啶基。

在某些實施例中，雜環上之兩個相鄰取代基與插入環原子結合在一起形成視情況經取代之稠合5員至6員芳族環或3員至8員非芳族環，其具有0-3個選自由O、N及S組成之群之環雜原子。因此，術語「雜環」、「雜環基」、「雜環基環」、「雜環基團」、「雜環部分」在本文

中可互換使用，且包括其中雜環基環與一或多個芳基、雜芳基或環脂族環稠合之基團，諸如吡啶基、3*H*-吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或四氫嘧啶基，其中連接基團或連接點位於雜環基環上。雜環基可為單環、雙環、三環或多環，較佳單環、雙環或三環，更佳單環或雙環。術語「雜環基烷基」係指經雜環基取代之烷基，其中烷基及雜環基部分獨立地視情況經取代。

如本文中所用，術語「部分不飽和」係指在環原子之間包括至少一個雙鍵或參鍵之環部分。術語「部分不飽和」意欲涵蓋具有多個不飽和位點之環，但不意欲包括如本文中所定義之芳基或雜芳基部分。

術語「鹵脂族」、「鹵烷基」、「鹵烯基」及「鹵烷氧基」係指視情況而定經一或多個鹵素原子取代之脂族、烷基、烯基或烷氧基。如本文中所用，術語「鹵素」或「鹵基」意謂F、Cl、Br或I。術語「氟脂族」係指其中鹵素為氟之鹵脂族，包括全氟化脂族基。氟脂族基團之實例包括(但不限於)氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、1,1,2-三氟乙基、1,2,2-三氟乙基及五氟乙基。

術語「連接基團」或「連接基」意謂使化合物之兩個部分相連的有機部分。連接基通常包含諸如氧或硫之原子；諸如-NH-、-CH₂-、-C(O)-、-C(O)NH-之單元或諸如伸烷基鏈之原子鏈。連接基之分子質量通常在約14至200範圍內、較佳在14至96範圍內，且長度至多約六個原子。在某些實施例中，連接基為C₁₋₆伸烷基鏈。

術語「伸烷基」係指二價烷基。「伸烷基鏈」為聚亞甲基，亦即-(CH₂)_Y-，其中Y為正整數，較佳1至6、1至4、1至3、1至2或2至3之正整數。經取代之伸烷基鏈為其中一或多個亞甲基氫原子經取代基置換之聚亞甲基。適合取代基包括如下對於經取代之脂族基所述之彼等取代基。伸烷基鏈亦可在一或多個位置經脂族基或經取代之脂族基取

代。

官能基亦可視情況插入伸烷基鏈中。當內部亞甲基單元經官能基置換時，該官能基「插入」伸烷基鏈中。適合「插入性官能基」之實例包括 $-C(R^*)=C(R^*)-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^+)-$ 、 $-N(R^*)-$ 、 $-N(R^+)CO-$ 、 $-N(R^+)C(O)N(R^+)-$ 、 $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)-$ 、 $-N(R^+)-C(=NR^+)-$ 、 $-N(R^+)CO_2-$ 、 $-N(R^+)SO_2-$ 、 $-N(R^+)SO_2N(R^+)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R^+)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)N(R^+)-$ 、 $-C(O)-C(O)-$ 、 $-C(=NR^+)-N(R^+)-$ 、 $-C(NR^+)=N-$ 、 $-C(=NR^+)-O-$ 、 $-C(OR^*)=N-$ 、 $-C(R^\circ)=N-O-$ 或 $-N(R^+)-N(R^+)-$ 。每一個 R^+ 獨立地為氫或視情況經取代之脂族、芳基、雜芳基或雜環基；或同一氮原子上之兩個 R^+ 與氮原子結合在一起形成5-8員芳族或非芳族環，除該氮原子之外，其亦具有0-2個選自由N、O及S組成之群之環雜原子。每一個 R^* 獨立地為氫或視情況經取代之脂族、芳基、雜芳基或雜環基；每一個 R° 獨立地為視情況經取代之脂族、芳基或雜芳基。

經 $-O-$ 「插入」之 C_{3-6} 伸烷基鏈之實例包括 $-CH_2OCH_2-$ 、 $-CH_2O(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2O(CH_2)_3-$ 、 $-CH_2O(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_2OCH_2-$ 、 $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_2O(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_3O(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)_3O(CH_2)_2-$ 及 $-(CH_2)_4O(CH_2)-$ 。經官能基「插入」之伸烷基鏈之其他實例包括 $-CH_2Z^*CH_2-$ 、 $-CH_2Z^*(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2Z^*(CH_2)_3-$ 、 $-CH_2Z^*(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_2Z^*CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2Z^*(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_2Z^*(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_3Z^*(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)_3Z^*(CH_2)_2-$ 及 $-(CH_2)_4Z^*(CH_2)-$ ，其中 Z^* 為以上列舉之「插入性」官能基中之一者。

一般技術者將瞭解，當具有插入之伸烷基鏈連接至官能基時，某些組合對於醫藥用途而言不夠穩定。僅穩定或化學上可行之化合物在本發明之範疇內。穩定或化學上可行之化合物為維持其完整性足夠長時間以適用於治療或預防性投與患者的化合物。較佳地，當在低於

-70°C、低於-50°C、低於-20°C、低於0°C或低於20°C之溫度下、在水分不存在或其他化學反應條件下保持至少一週時，化學結構實質上不改變。

如本文中所用，術語「經取代」意謂指定部分中之氫基經特定取代基之基團置換，其限制條件為取代產生穩定或化學上可行之化合物。術語「可取代」當針對指定原子使用時，意謂與該原子連接的為氫基，其可經適合取代基之基團置換。

如本文中所用，片語「一或多個取代基」係指基於可利用之鍵結位點之數目等同於一個至可能最大數目個取代基的一定數目個取代基，其限制條件為滿足上述穩定性及化學可行性條件。除非另有指示，否則視情況經取代之基團可在該基團之每一個可取代位置處具有取代基，且取代基可相同或不同。

如本文中所用，術語「獨立地」或「獨立地選擇」意謂可對於單一化合物中之給定變數之多個實例選擇相同或不同值。

芳基(包括芳烷基、芳烷氧基、芳氧基烷基及其類似基團中之芳基部分)或雜芳基(包括雜芳烷基及雜芳烷氧基及其類似基團中之雜芳基部分)可含有一或多個取代基。芳基或雜芳基之不飽和碳原子上之適合取代基之實例包括鹵基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^*$ 、 $-\text{C}(\text{R}^*)=\text{C}(\text{R}^*)_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^*$ 、 $-\text{OR}^*$ 、 $-\text{SR}^0$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^0$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}^*$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{R}^0$ 、 $-\text{NR}^+\text{CO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $-\text{O}-\text{CO}_2\text{R}^*$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^*$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)-\text{OR}^*$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{OR}^*$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)-\text{OR}^*$ 、 $-\text{C}(\text{R}^0)=\text{N}-\text{OR}^*$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^*)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^*)_2$ 、 $-\text{O}-\text{P}(\text{O})-\text{OR}^*$ 及 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ ，其中

R° 、 R^+ 及 R^* 如以上所定義，或兩個相鄰取代基與其插入原子結合在一起形成5-6員不飽和或部分不飽和環，其具有0-3個選自由N、O及S組成之群之環原子。

脂族基或非芳族雜環可經一或多個取代基取代。脂族基或非芳族雜環之飽和碳上之適合取代基之實例包括(但不限於)以上對於芳基或雜芳基之不飽和碳所列舉之彼等取代基及下列取代基： $=O$ 、 $=S$ 、 $=C(R^*)_2$ 、 $=N-N(R^*)_2$ 、 $=N-OR^*$ 、 $=N-NHC(O)R^*$ 、 $=N-NHCO_2R^\circ$ 、 $=N-NHSO_2R^\circ$ 或 $=N-R^*$ ，其中每一個 R^* 及 R° 如以上所定義。

雜芳基或非芳族雜環之可取代氮原子上之適合取代基包括 $-R^*$ 、 $-N(R^*)_2$ 、 $-C(O)R^*$ 、 $-CO_2R^*$ 、 $-C(O)-C(O)R^*-C(O)CH_2C(O)R^*$ 、 $-SO_2R^*$ 、 $-SO_2N(R^*)_2$ 、 $-C(=S)N(R^*)_2$ 、 $-C(=NH)-N(R^*)_2$ 及 $-NR^*SO_2R^*$ ；其中每一個 R^* 如以上所定義。雜芳基或非芳族雜環之環氮原子亦可經氧化以形成相應 N -羥基或 N -氧化物化合物。具有氧化環氮原子之該雜芳基之非限制性實例為 N -氧離子基吡啶基。

術語「約」在本文中用於意謂近似、大約、大致或大概。當術語「約」結合數值範圍使用時，其藉由延伸界限高於及低於所列數值來改變彼範圍。通常，術語「約」在本文中用於改變數值使其高於及低於所述值之偏差為10%。

如本文中所用，術語「包含」意謂「包括(但不限於)」。

對於熟習此項技術者顯而易見的是，本發明之某些化合物可以互變異構形式存在，化合物之所有該等互變異構形式在本發明之範疇內。除非另外陳述，否則本文中所述之結構亦意欲包括所有幾何(或構形)異構體，亦即(Z)與(E)雙鍵異構體及(Z)與(E)構形異構體；以及該結構之所有立體化學形式，亦即針對每一個不對稱中心之 R 及 S 組態。因此，本發明之化合物之單一立體化學異構體以及對映異構體及非對映異構體混合物在本發明之範疇內。當混合物中富集一種立體異

構體(相對於另一種立體異構體)時，該混合物可含有(例如)至少50%、75%、90%、99%或99.5%之對映異構體過量。

除非另外陳述，否則本文中所述之結構亦意欲包括不同之處僅在於存在一或多個同位素富集原子的化合物。舉例而言，具有本發明之結構(例外之處為以氘或氚置換氫原子或以¹³C-富集碳或¹⁴C-富集碳置換碳原子)之化合物在本發明之範疇內。

如本文中所用，術語「接種」用以指添加結晶物質以引發結晶或再結晶。

當化合物自溶液或漿液中結晶時，其可以不同空間晶格排列方式結晶，此性質稱為「多態現象」。每一種晶形為「多晶型物」。雖然給定物質之多晶型物具有相同化學組成，但其在—或多種物理性質(諸如溶解性及解離作用、真密度、熔點、晶體形狀、壓實行為、流動性質及/或固態穩定性)方面可彼此不同。

如本文中所用，術語「溶劑合物或溶劑化」意謂化合物與一或多個溶劑分子之物理性締合。此物理性締合包括氫鍵結。在某些情況中，例如當一或多個溶劑分子併入結晶固體之晶格中時，溶劑合物將能夠分離。「溶劑合物或溶劑化」涵蓋溶液相與可分離的溶劑合物。代表性溶劑合物包括(例如)水合物、乙醇化物或甲醇化物。溶劑合物之物理性質通常不同於其他溶劑合物，且不同於非溶劑化形式之化合物。因為在溶劑合物之間，化學組成亦不同，所以此等形式稱為「偽多晶型物」。

如本文中所用，術語「水合物」為其中溶劑分子為以確定之化學計量數存在之H₂O的溶劑合物，且可(例如)包括半水合物、單水合物、二水合物或三水合物。如本文中所用，術語「脫水物」為不含有併入其晶格中之H₂O之本發明之化合物。

如本文中所用，「結晶體」係指具有高度規則化學結構之固體。

特定言之，結晶化合物可以化合物之一或多種單一結晶形式產生。出於本申請案之目的，術語「單一結晶形式」區分具有不同特性(例如不同XRPD圖案、不同DSC掃描結果)之晶體。因此，化合物之每一種獨特多晶型物及偽多晶型物在本文中視為獨特單一結晶形式。

「實質結晶體」係指可以至少特定重量百分比結晶之化合物。特定重量百分比為10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%或10%與100%之間之任何百分比。在某些實施例中，實質結晶體係指至少70%結晶之化合物。在其他實施例中，實質結晶體係指至少90%結晶之化合物。

「實質純」係指可具有至少特定重量百分比之化合物之化合物。特定重量百分比為約80%、約85%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%或約99.5%。

除非另外明確地陳述，否則本文中所述之結構意欲包括其所有水合物、脫水物、溶劑合物及多晶型物。

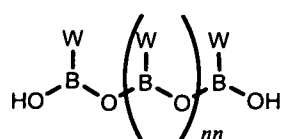
如本文中所用，術語「化合物(I-1)」與「4-(*R,S*)-(羧基甲基)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-二氯苯甲醯胺基)乙醯胺基)-3-甲基丁基)-6-側氧基-1,3,2-二氧硼吡啶-4-甲酸」可互換使用，且包括所有結晶形式。兩術語均指以下實例中之實例1及實例1A中所製備之化合物，包括形式1與形式2。

如本文中所用，術語「化合物(I-1)形式2」與「4-(*R,S*)-(羧基甲基)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-二氯苯甲醯胺基)乙醯胺基)-3-甲基丁基)-6-側氧基-1,3,2-二氧硼吡啶-4-甲酸形式2」可互換使用。兩術語均指以下實例中之實例1形式2及實例1A中所製備之結晶形式2。

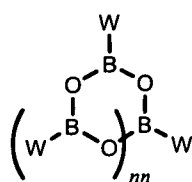
如本文中所用，術語「式(VIII-1)之化合物」與「(*R*)-1-((2,5-二氯苯甲醯胺基)乙醯胺基)-3-甲基丁基硼酸」可互換使用。式(VIII-1)

之化合物揭示於美國專利第7,442,830號及WO 09/020448中。

如本文中所用，針對硼酸(諸如式(VIII)化合物)所用之術語「酸酐」係指藉由硼酸化合物之兩個或兩個以上分子合併而損失一或多個水分子所形成之化合物。當與水混合時，硼酸酐化合物經水合以釋放游離硼酸化合物。在各種實施例中，硼酸酐可包含兩個、三個、四個或四個以上硼酸單元，且可具有環狀或線性組態。本發明之肽硼酸化合物之寡聚硼酸酐之非限制性實例說明如下：

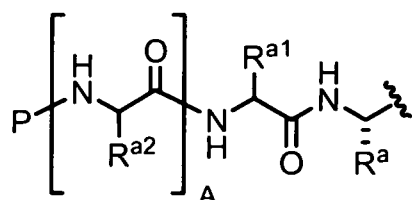


(1)



(2)。

在式(1)及(2)中，變數 nn 為0至約10之整數，較佳0、1、2、3或4。在某些實施例中，硼酸酐化合物包含式(2)之環三聚體(「硼氧雜環已烷」)，其中 nn 為1。變數 W 具有式(3)：



(3)；

其中 P 、 R^{a2} 、 A 、 R^{a1} 及 R^a 如本文中所定義。

如本文中所用，單一口服醫藥劑型之總重量藉由將口服醫藥劑型之組份重量全部相加來測定，且不包括在形成口服醫藥劑型之後可

視情況塗覆至其之任何包衣之重量。單一口服醫藥劑型之總重量用作計算構成口服醫藥劑型之每一種組份之重量百分比的基礎。

如本文中所用，針對賦形劑(諸如填料)所用之「低水分」係指賦形劑具有約0.5%至約4%之水含量。術語「低水分」可與術語「低水」互換使用。

如本文中所用，術語「凍乾粉末」、「餅」或「凍乾餅」係指藉由凍乾含水混合物所獲得之任何固體物質。

如本文中所用，術語「張力調節劑」係指有助於液體或溶液之滲透壓之藥劑。

如本文中所用，術語「硼酸酯(boronate ester)」與「硼酸酯(boronic ester)」可互換使用且係指含有 $-B(Z^1)(Z^2)$ 部分之化合物，其中 Z^1 與 Z^2 一起形成其中在各種情況下與硼連接之原子為氧原子的部分。

在某些實施例中，硼酸酯部分為5員環。在某些其他實施例中，硼酸酯部分為6員環。在某些其他實施例中，硼酸酯部分為5員環與6員環之混合物。

如本文中所用，術語「 α -羥基羧酸」係指含有直接與相對於羧酸基位於 α 位置之碳原子連接之羥基的化合物。如本文中所用，術語「 α -羥基羧酸」不意欲限於僅具有一個羥基及一個羧酸基之化合物。

如本文中所用，術語「 β -羥基羧酸」係指含有直接與相對於羧酸基位於 β 位置之碳原子連接之羥基的化合物。如本文中所用，術語「 β -羥基羧酸」不意欲限於僅具有一個羥基及一個羧酸基之化合物。

如本文中所用，術語「自 α -羥基羧酸衍生之部分」係指藉由自 α -羥基羧酸內之羧酸移除氫原子且藉由自直接與相對於羧酸基位於 α 位置之碳原子連接之羥基移除氫原子所形成之部分。如本文中所用，術語「自 β -羥基羧酸衍生之部分」係指藉由自 β -羥基羧酸內之羧酸移除

氫原子且藉由自直接與相對於羧酸基位於 β 位置之碳原子連接之羥基
移除氫原子所形成之部分。

【圖式簡單說明】

圖 1 為 2,2'-{2-[(1R)-1-({[(2,5-二氯苯甲醯基)胺基]乙醯基}胺基)-3-甲基丁基]-5-側氧基-1,3,2-二氧硼啉-4,4-二基}二乙酸形式 1 之粉末 X 射線繞射圖；

圖 2 為 2,2'-{2-[(1R)-1-({[(2,5-二氯苯甲醯基)胺基]乙醯基}胺基)-3-甲基丁基]-5-側氧基-1,3,2-二氧硼啉-4,4-二基}二乙酸形式 1 之差示掃描熱量測定(DSC)/熱解重量分析(TGA)概況；

圖 3 為 4-(R,S)-(羧基甲基)-2-((R)-1-(2-(2,5-二氯苯甲醯胺基)乙醯胺基)-3-甲基丁基)-6-側氧基-1,3,2-二氧硼啉-4-甲酸(I-1)形式 2 之粉末 X 射線繞射圖；

圖 4 為 4-(R,S)-(羧基甲基)-2-((R)-1-(2-(2,5-二氯苯甲醯胺基)乙醯胺基)-3-甲基丁基)-6-側氧基-1,3,2-二氧硼啉-4-甲酸(I-1)形式 2 之差示掃描熱量測定(DSC)/熱解重量分析(TGA)概況；

圖 5 為 2,5-二氯-N-[2-({(1R)-3-甲基-1-[(4S)-4-甲基-5-側氧基-1,3,2-二氧硼啉-2-基]丁基}胺基)-2-側氧基乙基]苯甲醯胺(I-7)之粉末 X 射線繞射圖；

圖 6 為 2,5-二氯-N-(2-({(1R)-3-甲基-1-(4-側氧基-4H-1,3,2-苯并二氧硼雜環己烷-2-基)丁基}胺基)-2-側氧基乙基)苯甲醯胺(I-13)之粉末 X 射線繞射圖；

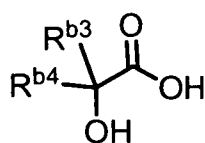
圖 7 為 4-(R,S)-(羧基甲基)-2-((R)-1-(2-(2,5-二氯苯甲醯胺基)乙醯胺基)-3-甲基丁基)-6-側氧基-1,3,2-二氧硼啉-4-甲酸(I-1)形式 2 之粉末 X 射線繞射圖；及

圖 8 為 4-(R,S)-(羧基甲基)-2-((R)-1-(2-(2,5-二氯苯甲醯胺基)乙醯胺基)-3-甲基丁基)-6-側氧基-1,3,2-二氧硼啉-4-甲酸(I-1)形式 2 之差示

掃描熱量測定(DSC)概況。

【實施方式】

在某些實施例中， α -羥基酸藉由式(V)表徵：



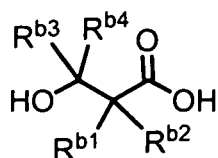
(V)

其中 R^{b3} 及 R^{b4} 之每一者獨立地為氫、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 或經取代或未經取代之脂族、芳基、雜芳基或雜環基。

在某些實施例中， R^{b3} 及 R^{b4} 之每一者獨立地為氫、 C_{1-6} 脂族或 $-(\text{CH}_2)_p-\text{CO}_2\text{H}$ ，且 p 為0、1或2。在某些實施例中， R^{b3} 及 R^{b4} 之每一者獨立地為氫或 C_{1-6} 脂族。在某些該等實施例中， R^{b3} 及 R^{b4} 之每一者獨立地選自由氫、甲基、乙基、異丙基、異丁基、第三丁基及環己基組成之群。在某些其他實施例中， R^{b3} 及 R^{b4} 之每一者獨立地為氫或 $-(\text{CH}_2)_p-\text{CO}_2\text{H}$ 。在某些該等實施例中， p 為1。在某些其他實施例中， R^{b3} 及 R^{b4} 之每一者獨立地為 $-(\text{CH}_2)_p-\text{CO}_2\text{H}$ 。在某些該等實施例中， p 為1。

在某些實施例中， α -羥基羧酸係選自由以下各種酸組成之群：乙醇酸、蘋果酸、六氫扁桃酸、檸檬酸、2-羥基異丁酸、扁桃酸、乳酸、2-羥基-3,3-二甲基丁酸、2-羥基-3-甲基丁酸、2-羥基異己酸及二苯基乙醇酸。在某些其他實施例中， α -羥基羧酸係選自由以下各種酸組成之群：乙醇酸、蘋果酸、六氫扁桃酸、檸檬酸、2-羥基異丁酸、扁桃酸、乳酸、2-羥基-3,3-二甲基丁酸、2-羥基-3-甲基丁酸、2-羥基異己酸、酒石酸及二苯基乙醇酸。在某些實施例中， α -羥基羧酸為檸檬酸。 α -羥基羧酸之某些其他非限制性實例包括葡糖庚酸、葡萄糖酸、乳糖酸及半乳糖二酸。

在某些實施例中， β -羥基酸藉由式(VI)表徵：



(VI)

其中 $\text{R}^{\text{b}1}$ 及 $\text{R}^{\text{b}2}$ 之每一者獨立地為氫、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 或經取代或未經取代之脂族、芳基、雜芳基或雜環基； $\text{R}^{\text{b}3}$ 及 $\text{R}^{\text{b}4}$ 之每一者獨立地為氫、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 或經取代或未經取代之脂族、芳基、雜芳基或雜環基；

或 $\text{R}^{\text{b}2}$ 及 $\text{R}^{\text{b}4}$ 各自獨立地為氫，且 $\text{R}^{\text{b}1}$ 及 $\text{R}^{\text{b}3}$ 與其所連接之碳原子結合在一起形成具有0-3個選自由O、N及S組成之群之環雜原子之未經取代或經取代之4員至8員非芳族環，其中該環可視情況與具有0-3個選自由O、N及S組成之群之環雜原子之未經取代或經取代之4員至8員非芳族環或5員至6員芳族環稠合；

或 $\text{R}^{\text{b}2}$ 及 $\text{R}^{\text{b}4}$ 不存在，且 $\text{R}^{\text{b}1}$ 及 $\text{R}^{\text{b}3}$ 與其所連接之碳原子結合在一起形成具有0-3個選自由O、N及S組成之群之環雜原子之未經取代或經取代之5員至6員芳族環，其中該環可視情況與具有0-3個選自由O、N及S組成之群之環雜原子之未經取代或經取代之4員至8員非芳族環或5員至6員芳族環稠合；

在某些實施例中， $\text{R}^{\text{b}1}$ 及 $\text{R}^{\text{b}2}$ 之每一者獨立地為氫、 C_{1-6} 脂族、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{OH}$ 或 $-(\text{CH}_2)_p-\text{CO}_2\text{H}$ ，且 p 為0、1或2。在某些該等實施例中， $\text{R}^{\text{b}1}$ 及 $\text{R}^{\text{b}2}$ 之每一者為氫。在某些其他該等實施例中， $\text{R}^{\text{b}1}$ 為 $-\text{OH}$ 且 $\text{R}^{\text{b}2}$ 為氫。

在某些實施例中， $\text{R}^{\text{b}3}$ 及 $\text{R}^{\text{b}4}$ 之每一者獨立地為氫、 C_{1-6} 脂族或 $-(\text{CH}_2)_p-\text{CO}_2\text{H}$ ，且 p 為0、1或2。在某些實施例中， $\text{R}^{\text{b}3}$ 及 $\text{R}^{\text{b}4}$ 之每一者獨立地為氫或 C_{1-6} 脂族。在某些該等實施例中， $\text{R}^{\text{b}3}$ 及 $\text{R}^{\text{b}4}$ 之每一者獨

立地選自由氫、甲基、乙基、異丙基、異丁基、第三丁基及環己基組成之群。在某些其他實施例中， R^{b3} 及 R^{b4} 之每一者獨立地為 $-(CH_2)_p-CO_2H$ ，且 p 為0或1。

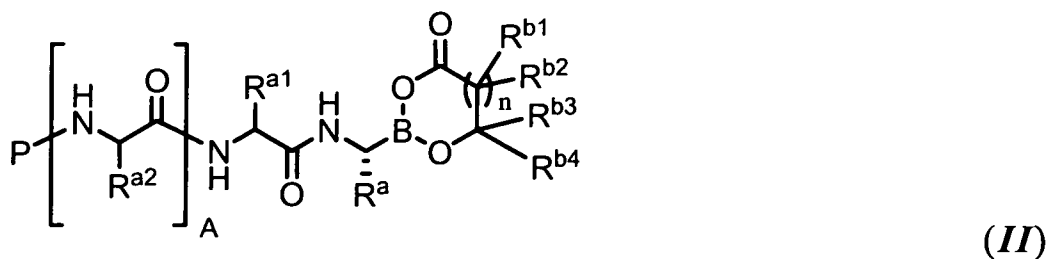
變數 p 為0、1或2。在某些實施例中， p 為0或1。在某些實施例中， p 為0。在其他某些實施例中， p 為1。

在某些實施例中， R^{b2} 及 R^{b4} 不存在且 R^{b1} 及 R^{b3} 與其所連接之碳原子結合在一起形成經取代或未經取代之苯環。

在某些實施例中， β -羥基羧酸係選自由蘋果酸、檸檬酸、3-羥基丁酸、 β -羥基異戊酸及水楊酸組成之群。在某些其他實施例中， β -羥基羧酸係選自由蘋果酸、檸檬酸、3-羥基丁酸、 β -羥基異戊酸、酒石酸及水楊酸組成之群。在某些實施例中， β -羥基羧酸為檸檬酸。 β -羥基羧酸之某些其他非限制性實例包括葡糖庚酸、葡萄糖酸、乳糖酸及半乳糖二酸。 β -羥基羧酸之某些其他非限制性實例包括恩波酸(embonic acid)、1-羥基-2-萘甲酸及3-羥基-2-萘甲酸。

在某些實施例中， α -羥基酸或 β -羥基酸係選自由以下各種酸組成之群：乙醇酸、蘋果酸、六氫扁桃酸、2-羥基異丁酸、檸檬酸、扁桃酸、乳酸、3-羥基丁酸、 β -羥基異戊酸、2-羥基-3,3-二甲基丁酸、2-羥基-3-甲基丁酸、2-羥基異己酸、酒石酸、水楊酸及二苯基乙醇酸。

在某些實施例中，通式(I)化合物藉由式(II)表徵：

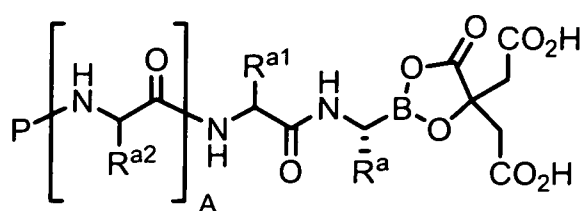


其中：

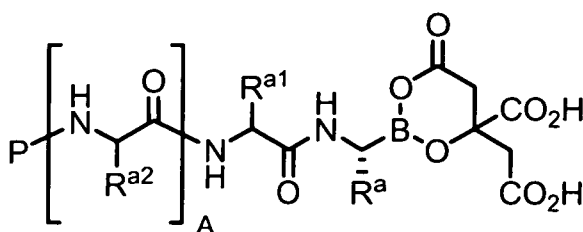
變數 P 、 A 、 R^a 、 R^{a1} 、 R^{a2} 及 n 具有下述值且變數 R^{b1} 、 R^{b2} 、 R^{b3} 及 R^{b4} 具有上述值。

在某些實施例中， R^{b1} 、 R^{b2} 、 R^{b3} 及 R^{b4} 中之任一者可含有可與硼原子形成另一鍵的官能基。在某些實施例中，官能基為羧酸。在其他某些實施例中，官能基為羟基。

在其中 α -羟基羧酸或 β -羟基羧酸為檸檬酸之某些實施例中，通式 (I) 化合物藉由式 (III) 或 (IV) 或其混合物表徵：



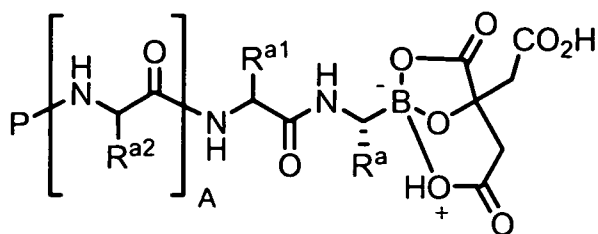
(III) ;



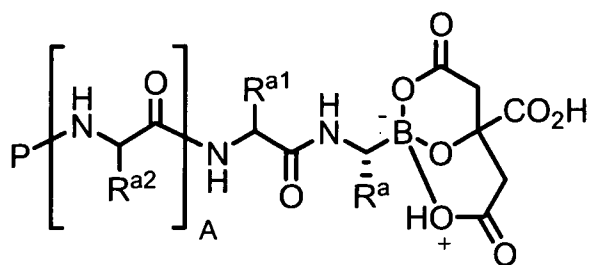
(IV) ;

其中變數 P 、 A 、 R^a 、 R^{a1} 及 R^{a2} 具有下述值。

在其中 α -羟基羧酸或 β -羟基羧酸為檸檬酸之某些其他實施例中，可在式 (III) 或 (IV) 中之羧酸與硼原子之間形成另一鍵。不受任何化學鍵結理論限制，在該等實施例中，通式 (I) 化合物可藉由式 (IIIa) 或 (IVa) 或其混合物表示：



(IIIa) ;



(IVa) ;

其中變數P、A、R^a、R^{a1}及R^{a2}具有下述值。

應瞭解，不受任何化學鍵結理論限制，存在可用於描述式(IIIa)及(IVa)中之羧酸與硼原子之此進一步鍵結的其他表示法。

以下值針對式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IV)或(IVa)中之任一者中之變數來描述。

變數P為氫或胺基封端部份。胺基封端部份之非限制性實例可見於P.G.M. Wuts及T.W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*(第4版), John Wiley & Sons, NJ(2007)中，且包括(例如)醯基、磺醯基、氧基醯基及胺醯基。

在某些實施例中，P為R^c-C(O)-、R^c-O-C(O)-、R^c-N(R^{4c})-C(O)-、R^c-S(O)₂-或R^c-N(R^{4c})-S(O)₂-，其中R^c係選自由C₁₋₆脂族、C₁₋₆氟脂族、-R^D、-T¹-R^D及-T¹-R^{2c}組成之群，且變數T¹、R^D、R^{2c}及R^{4c}具有下述值。

變數R^{4c}為氫、C₁₋₄烷基、C₁₋₄氟烷基或C₆₋₁₀芳(C₁₋₄烷基)，其中芳基部分經取代或未經取代。在某些實施例中，R^{4c}為氫或C₁₋₄烷基。在某些實施例中，R^{4c}為氫。

變數T¹為經0-2個經獨立選擇之R^{3a}或R^{3b}取代之C₁₋₆伸烷基鏈，其中伸烷基鏈視情況穿插-C(R⁵)=C(R⁵)-、-C≡C-或-O-。每一個R^{3a}獨立地選自由-F、-OH、-O(C₁₋₄烷基)、-CN、-N(R⁴)₂、-C(O)(C₁₋₄烷基)、-CO₂H、-CO₂(C₁₋₄烷基)、-C(O)NH₂及-C(O)-NH(C₁₋₄烷基)組成之群。

每一個 R^{3b} 獨立地為視情況經 R^{3a} 或 R^7 取代之 C_{1-3} 脂族；或同一碳原子上之兩個取代基 R^{3b} 與其所連接之碳原子結合在一起形成3至6員環脂族環。每一個 R^7 為經取代或未經取代之芳族基。在某些實施例中， T^1 為 C_{1-4} 伸烷基鏈。

變數 R^{2c} 為鹵基、 $-OR^5$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-NR^4CO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-O-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 或 $-C(O)N(R^4)_2$ ，其中：

每一個 R^4 獨立地為氫或視情況經取代之脂族、芳基、雜芳基或雜環基；或同一氮原子上之兩個 R^4 與氮原子結合在一起形成視情況經取代之4至8員雜環基環，除該氮原子之外，其亦具有0-2個獨立地選自由N、O及S組成之群之環雜原子；

每一個 R^5 獨立地為氫或視情況經取代之脂族、芳基、雜芳基或雜環基；且

每一個 R^6 獨立地為視情況經取代之脂族、芳基或雜芳基；

變數 R^D 為經取代或未經取代之芳族、雜環基或環脂族環，其任一者視情況與經取代或未經取代之芳族、雜環基或環脂族環稠合。在某些實施例中， R^D 在可取代之環碳原子上經0-2個 R^d 及0-2個 R^{8d} 取代，且 R^D 中之每一個可取代之環氮原子未經取代或經以下各基取代： $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 C_{1-4} 脂族、經取代或未經取代之 C_{6-10} 芳基或 C_{6-10} 芳(C_{1-4})烷基，其中芳基部分經取代或未經取代。變數 R^4 、 R^5 及 R^6 具有上述值。每一個 R^d 獨立地選自由 C_{1-6} 脂族、 C_{1-6} 氟脂族、鹵基、 $-R^{1d}$ 、 $-R^{2d}$ 、 $-T^2-R^{1d}$ 及 $-T^2-R^{2d}$ 組成之群，其中變數 T^2 、 R^{1d} 、 R^{2d} 及 R^{8d} 具有下述值。在某些實施例中，每一個 R^d 獨立地選自由 C_{1-6} 脂族、 C_{1-6} 氟脂族及鹵基組成之群。

T^2 為經0-2個經獨立選擇之 R^{3a} 或 R^{3b} 取代之 C_{1-6} 伸烷基鏈，其中伸

烷基鏈視情況穿插 $-C(R^5)=C(R^5)-$ 、 $-C\equiv C-$ 或 $-O-$ 。變數 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 具有上述值。

每一個 R^{1d} 獨立地為經取代或未經取代之芳基、雜芳基、雜環基或環脂族環。

每一個 R^{2d} 獨立地為 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-C(R^5)=C(R^5)_2$ 、 $-C\equiv C-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{S(O)}R^6$ 、 $-\text{SO}_2R^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{N(R}^4)_2$ 、 $-\text{N(R}^4)_2$ 、 $-\text{NR}^4\text{C(O)R}^5$ 、 $-\text{NR}^4\text{C(O)N(R}^4)_2$ 、 $-\text{N(R}^4)\text{C(=NR}^4)-\text{N(R}^4)_2$ 、 $-\text{N(R}^4)\text{C(=NR}^4)-R^6$ 、 $-\text{NR}^4\text{CO}_2R^6$ 、 $-\text{N(R}^4)\text{SO}_2R^6$ 、 $-\text{N(R}^4)\text{SO}_2\text{N(R}^4)_2$ 、 $-\text{O-C(O)R}^5$ 、 $-\text{OC(O)N(R}^4)_2$ 、 $-\text{C(O)R}^5$ 、 $-\text{CO}_2R^5$ 、 $-\text{C(O)N(R}^4)_2$ 、 $-\text{C(O)N(R}^4)-OR^5$ 、 $-\text{C(O)N(R}^4)\text{C(=NR}^4)-\text{N(R}^4)_2$ 、 $-\text{N(R}^4)\text{C(=NR}^4)-\text{N(R}^4)-\text{C(O)R}^5$ 或 $-\text{C(=NR}^4)-\text{N(R}^4)_2$ 。變數 R^4 、 R^5 及 R^6 具有上述值。

每一個 R^{8d} 獨立地選自由 C_{1-4} 脂族、 C_{1-4} 氟脂族、鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{脂族})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{脂族})$ 及 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{脂族})_2$ 組成之群。在某些實施例中，每一個 R^{8d} 獨立地為 C_{1-4} 脂族、 C_{1-4} 氟脂族或鹵基。

在某些實施例中， R^D 為經取代或未經取代之單環或雙環系。在某些實施例中， R^D 為選自由以下各基組成之群之經取代或未經取代之單環或雙環系：呋喃基、噻吩基、吡咯基、異噁唑基、噁唑基、噻唑基、異噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、噻二唑基、苯基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并咪唑基、吲唑基、嘌呤基、萘基、喹啉基、異喹啉基、吡啶基、喹啉基、喹噁啉基、酞嗪基、哌啶基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、四氫喹噁啉基及二氫苯并噁嗪基。在某些實施例中， R^D 為選自由以下各基組成之群之經取代或未經取代之單環或雙環系：苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、萘基、苯并咪唑基、喹啉基、異喹啉基、喹噁啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、四氫喹噁啉基及二氫苯并噁嗪基。

在某些實施例中， R^D 中之可取代環碳原子在可取代碳原子上經0-1個 R^d 及0-2個 R^{8d} 取代；其中：

每一個 R^d 獨立地為 C_{1-6} 脂族、 C_{1-6} 氟脂族或鹵基；且

每一個 R^{8d} 獨立地為 C_{1-4} 脂族、 C_{1-4} 氟脂族或鹵基。

在某些實施例中， R^D 中之可取代環碳原子經0-1個 R^d 及0-2個 R^{8d} 取代，其中：

T^1 為未經取代或經 R^{3a} 或 R^{3b} 取代之 C_{1-3} 伸烷基鏈；

每一個 R^{1d} 獨立地為經取代或未經取代之芳基、雜芳基、雜環基或環脂族環；且

每一個 R^{2d} 獨立地為 $-OR^5$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-O-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 或 $-C(O)N(R^4)_2$ 。變數 R^4 、 R^5 及 R^6 具有上述值。

在某些實施例中，變數 R^d 具有式 $-Q-R^E$ ，其中 Q 為 $-O-$ 、

$-NH-$ 或 $-CH_2-$ ，且 R^E 為經取代或未經取代之芳基、雜芳基、雜環基或環脂族環。在某些實施例中， R^E 為經取代或未經取代之苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哌啶基、哌嗪基或嗎啉基環。

在某些實施例中， P 具有式 $R^c-C(O)-$ ，其中 R^c 為 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氟烷基或 C_{6-10} 芳(C_{1-4})烷基，其中芳基部分經取代或未經取代。在某些該等實施例中， P 係選自由乙醯基、三氟乙醯基及苯乙醯基組成之群。

在某些其他實施例中， P 具有式 $R^D-C(O)-$ ，其中 R^D 為經取代或未經取代之苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、喹啉基或喹噁啉基。在某些其他實施例中， P 具有式 $R^D-C(O)$ ，其中 R^D 為經0-1個 R^d 及0-2個 R^{8d} 取代之苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、蔡基、喹啉基、喹噁啉基、苯并咪唑基或二氫苯并噁嗪基。

在某些實施例中，P具有式 $R^D-C(O)-$ ，其中 R^D 為2-吡嗪基。在其他某些實施例中，P具有式 $R^D-C(O)-$ ，其中 R^D 為2,5-二氯苯基。在其他某些實施例中，P具有式 $R^D-C(O)-$ ，其中 R^D 為6-苯基-2-吡啶基。

在某些其他實施例中，P具有式 R^c-SO_2- ，其中 R^c 為 $-R^D$ 或 $-T^1-R^D$ ，其中 T^1 為 C_{1-4} 伸烷基且 R^D 為經0-1個 R^d 及0-2個 R^{8d} 取代之苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、萘基、喹啉基、喹噁啉基、苯并咪唑基或二氫苯并噁嗪基。

變數 R^a 為氫、 C_{1-6} 脂族、 C_{1-6} 氟脂族、 $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ 、 $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$ 、 $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$ 、 $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$ 、 $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$ 或 $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$ ，其中變數 R^4 、 R^5 及 R^6 具有上述值且變數 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^B 、 Y 及 m 具有下述值。

在某些實施例中， R^a 為氫、 C_{1-6} 脂族、 C_{1-6} 氟脂族或 $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ 。在某些其他實施例中， R^a 為 C_{1-6} 脂族或 $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ 。在某些其他實施例中， R^a 為 C_{1-6} 脂族。在其他實施例中， R^a 為異丁基、1-萘基甲基、2-萘基甲基、苺基、4-氟苺基、4-羥基苺基、4-(苺氧基)苺基、苺基萘基甲基或苯乙基。在某些實施例中， R^a 為異丁基。

變數 R^{a1} 為氫、 C_{1-6} 脂族、 C_{1-6} 氟脂族、 $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ 、 $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$ 、 $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$ 、 $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$ 、 $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$ 或 $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$ ，其中變數 R^4 、 R^5 及 R^6 具有上述值且變數 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^B 、 Y 及 m 具有下述值。

在某些實施例中， R^{a1} 為氫、 C_{1-6} 脂族、 C_{1-6} 氟脂族、 $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ 或 $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$ 。在某些其他實施例中， R^{a1} 為氫、 $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ 或 $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$ 。在某些其他實施例中， R^{a1} 為異丁基、1-萘基甲基、2-萘基甲基、苺基、4-氟苺基、4-羥基苺基、

4-(苄氧基)苄基、苄基萘基甲基或苄乙基。

在某些實施例中， R^{a1} 為 $-\text{CH}_2-\text{R}^B$ 。在某些其他實施例中， R^{a1} 為 $-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{OR}^{5b}$ 。在其他某些實施例中， R^{a1} 為氫。

變數 R^{a2} 為氫、 C_{1-6} 脂族、 C_{1-6} 氟脂族、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{R}^B$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{NHC}(=\text{NR}^4)\text{NH}-\text{Y}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{OR}^{5b}$ 或 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{R}^5)-\text{SR}^5$ ，其中變數 R^4 、 R^5 及 R^6 具有上述值且變數 R^B 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 Y 及 m 具有下述值。

在某些實施例中， R^{a2} 為氫、 C_{1-6} 脂族、 C_{1-6} 氟脂族、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{R}^B$ 或 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{OR}^{5b}$ 。在某些其他實施例中， R^{a2} 為異丁基、1-萘基甲基、2-萘基甲基、苄基、4-氟苄基、4-羥基苄基、4-(苄氧基)苄基、苄基萘基甲基或苄乙基。

每一個 R^B 獨立地為經取代或未經取代之單環或雙環系。在某些實施例中，每一個 R^B 獨立地為經取代或未經取代之苯基、吡啶基、吡咯基、苯并咪唑基、萘基、喹啉基、喹噁啉基或異喹啉基環。在某些實施例中， R^B 為經取代或未經取代之苯環。

變數 Y 為氫、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{NO}_2$ 。在某些實施例中， Y 為 $-\text{NO}_2$ 。

變數 R^{5a} 為氫或經取代或未經取代之脂族、芳基、雜芳基或雜環基。在某些實施例中， R^{5a} 為氫或經取代或未經取代之脂族基。在某些其他實施例中， R^{5a} 為氫或 C_{1-6} 脂族。在該等實施例中， R^{5a} 係選自由氫、甲基、乙基、異丙基及異丁基組成之群。在某些該等實施例中， R^{5a} 為甲基。

變數 R^{5b} 為氫或經取代或未經取代之脂族、芳基、雜芳基或雜環基。在某些實施例中， R^{5b} 為氫或經取代或未經取代之脂族基。在某些其他實施例中， R^{5b} 為氫或 C_{1-6} 脂族。在該等實施例中， R^{5b} 係選自由氫、甲基、乙基、異丙基及異丁基組成之群。在某些該等實施例

中， R^{5b} 為氫。

變數 m 為 0、1 或 2。在某些實施例中， m 為 0 或 1。在某些實施例中， m 為 0。在其他某些實施例中， m 為 1。

變數 A 為 0、1 或 2。在某些實施例中， A 為 0 或 1。在某些實施例中， A 為 0。

變數 n 為 0 或 1。在某些實施例中， n 為 0。在其他某些實施例中， n 為 1。

在某些實施例中， A 為 0； R^a 為氫、 C_{1-6} 脂族、 C_{1-6} 氟脂族或 $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ ； R^{a1} 為氫、 C_{1-6} 脂族、 C_{1-6} 氟脂族、 $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ 或 $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$ ； P 為 $R^c-C(O)-$ 或 $R^c-S(O)_2-$ ； R^c 為 $-R^D$ ；且 m 為 0 或 1。

在某些其他實施例中， A 為 0； R^a 為 C_{1-6} 脂族或 $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ ； R^{a1} 為氫、 $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ 或 $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$ ； P 為 $R^c-C(O)-$ 或 $R^c-S(O)_2-$ ； R^c 為 $-R^D$ ；且 m 為 0 或 1。

在某些其他實施例中， A 為 0； R^a 為 C_{1-6} 脂族； R^{a1} 為氫、 $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ 或 $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$ ； P 為 $R^c-C(O)-$ ； R^c 為 $-R^D$ ；且 m 為 0 或 1。

在某些其他實施例中， A 為 0； R^a 為異丁基； R^{a1} 為氫、 C_{1-6} 脂族、 C_{1-6} 氟脂族、 $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ 或 $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$ ； P 為 $R^c-C(O)-$ ； R^c 為 $-R^D$ ；且 m 為 0 或 1。

在某些其他實施例中， A 為 0； R^a 為異丁基； R^{a1} 為氫、 C_{1-6} 脂族、 $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ 或 $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$ ； P 為 $R^c-C(O)-$ ； R^c 為 $-R^D$ ；且 m 為 0 或 1。

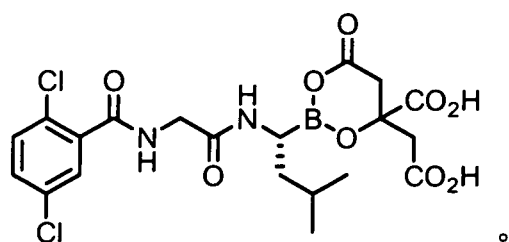
在某些實施例中， A 為 0； R^a 為異丁基； R^{a1} 為 $-CH_2-R^B$ ，且 R^B 為苯基； P 為 $R^c-C(O)-$ ； R^c 為 $-R^D$ ；且 R^D 為 2-吡嗪基。

在其他某些實施例中， A 為 0； R^a 為異丁基； R^{a1} 為氫； P 為 R^c-

C(O)-； R^c 為 $-R^D$ ；且 R^D 為2,5-二氯苯基。

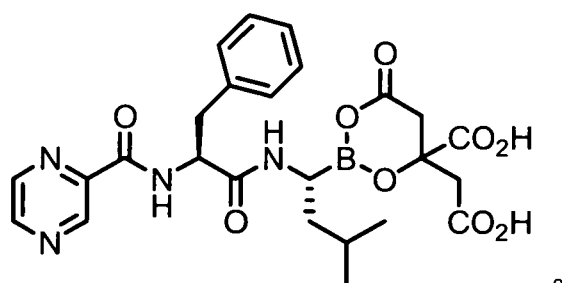
在其他某些實施例中，A為0； R^a 為異丁基； R^{a1} 為 $-\text{CH}(R^{5a})-\text{OR}^{5b}$ ； R^{5a} 為 C_{1-6} 脂族； R^{5b} 為氫；P為 $R^c-\text{C}(\text{O})-$ ； R^c 為 $-R^D$ ；且 R^D 為6-苯基-2-吡啶基。

在某些實施例中，式(I)化合物或其結晶形式藉由式(I-1)表徵：



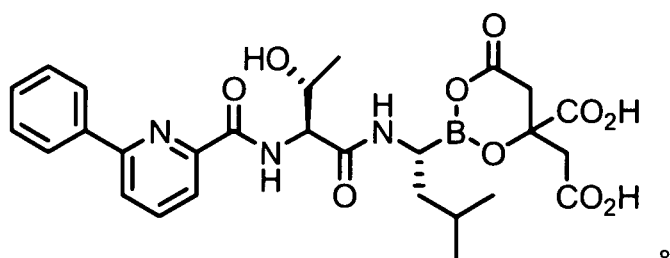
(I-1)

在某些其他實施例中，式(I)化合物或其結晶形式藉由式(I-15)表徵：



(I-15)

在某些其他實施例中，式(I)化合物或其結晶形式藉由式(I-18)表徵：

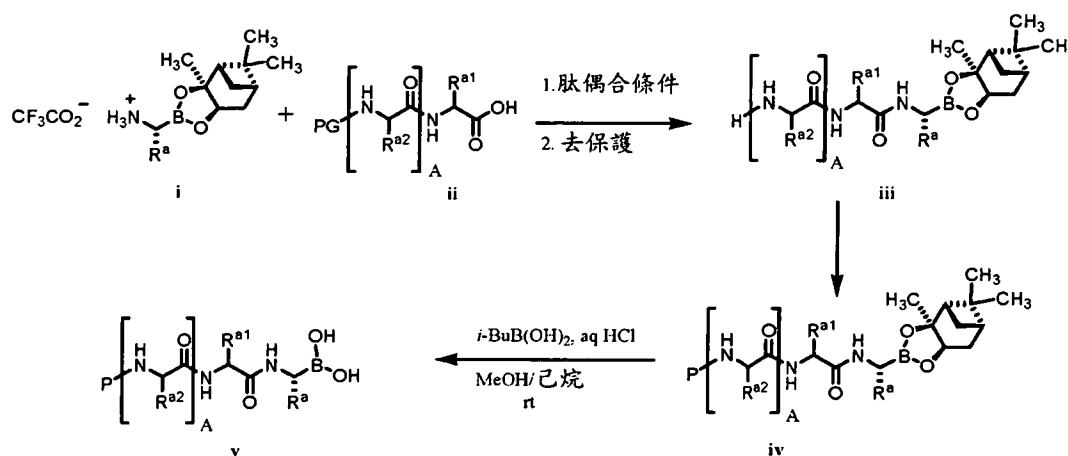


(I-18)

一般合成方法

式(I)化合物可藉由使相應硼酸酯化來製備。該等硼酸化合物可藉由一般技術者已知之方法製備。參見例如Adams等人，美國專利第5,780,454號；Pickersgill等人，國際專利公開案WO 2005/097809。例示性合成路徑闡明於如下流程1中。

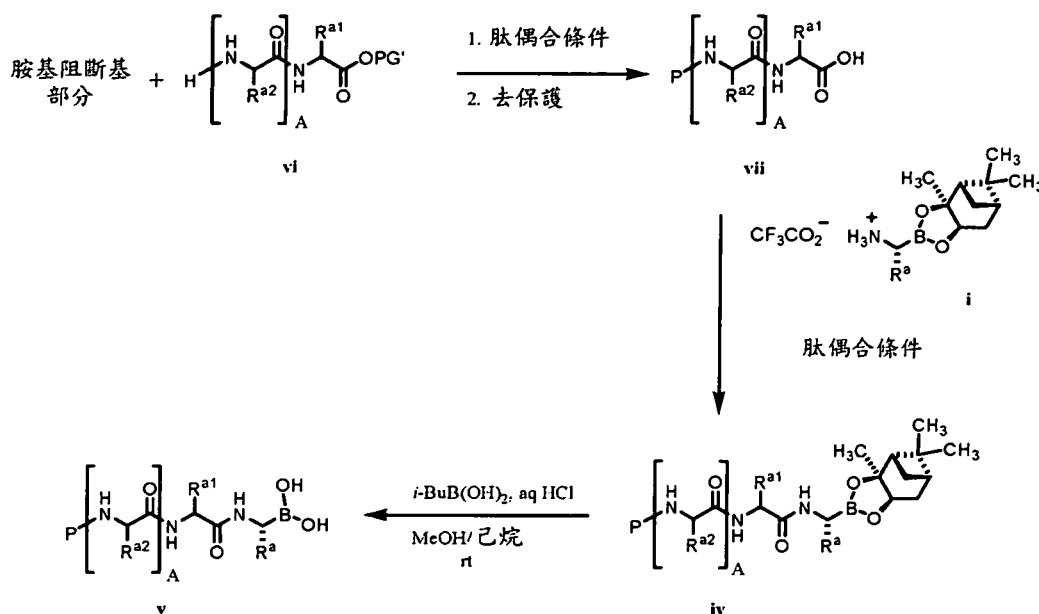
流程1：



化合物*i*與*N*-保護之胺基酸*ii*偶合，接著*N*-末端去保護，得到化合物*iii*或其鹽。適合保護基(PG)之實例包括(但不限於)醯基保護基，例如甲醯基、乙醯基(Ac)、琥珀醯基(Suc)及甲氧基琥珀醯基；及胺基甲酸酯保護基，例如第三丁氧基羰基(Boc)、苄氧羰基(Cbz)及苄基甲氧基羰基(Fmoc)。視情況，PG為氫且不需要去保護。肽偶合反應可如下進行：將化合物*ii*之羧酸部分預先轉化為活化酯或醯基鹵(例如*O*-(*N*-羥基琥珀醯亞胺)酯)，接著以化合物*i*處理。或者，可藉由羧酸與肽偶合試劑接觸來當場製備活化酯。適合肽偶合試劑之實例包括(但不限於)碳化二亞胺試劑，例如二環己基碳化二亞胺(DCC)或1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亞胺(EDC)；磷試劑，例如六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)參(二甲基胺基)磷(BOP)；及錄試劑，例如四氟硼酸*O*-(1*H*-苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基錄(TBTU)。

隨後使化合物 **iii** 與胺基封端部份偶合以得到化合物 **iv**。如上對於化合物 **i** 與 **ii** 之偶合所述之肽耦合條件亦適合於化合物 **iii** 與胺基封端部份之偶合。使醯酸部分去保護，隨後得到化合物 **v**。去保護步驟較佳藉由在包含醯酸酯化合物 **iv**、有機醯酸受體、低碳烷醇、C₅₋₈ 烴溶劑及無機酸水溶液之雙相混合物中之轉酯化實現。可用於醯酸部分之去保護之其他試劑包括(但不限於)BCl₃、氫化鋁鋰及NaIO₄。

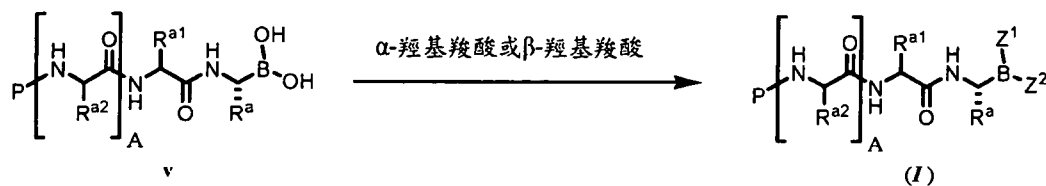
流程2:



或者，如流程2中所示，可使偶合反應順序顛倒。因此，首先使 *O*-保護之胺基酸 **vi** 與胺基封端部份偶合，接著酯水解以形成化合物 **vii**。視情況，PG'為H且不需要酯水解，直接產生化合物 **vii**。隨後如上對於流程1所述實現與化合物 **i** 之偶合及醯酸去保護以得到化合物 **v**。

如流程3中所示，使化合物 **v** 與合適 α -羥基羧酸或 β -羥基羧酸反應以得到式(I)化合物。

流程3:



v轉化為式(I)化合物可在約40℃與約80℃之間之溫度下、使用約一莫耳當量之α-羥基羧酸或β-羥基羧酸、於溶劑(諸如乙酸乙酯)中、在酯化條件下實現。v轉化為式(I)化合物亦可如上所述使用莫耳過量之α-羥基羧酸或β-羥基羧酸實現。用於此轉化之其他適合溶劑之實例包括(但不限於)甲基異丁基酮、丙酮、乙腈、2-甲基四氫呋喃、苯甲醚、乙酸異丙酯、二甲氧基乙烷、四氫呋喃、二噁烷、二氯甲烷、甲苯、庚烷、甲基-環己烷、第三丁基甲基醚及其混合物。溶劑之選擇部分地視所用α-羥基羧酸或β-羥基羧酸之溶解性而定。選用於v轉化為式(I)化合物之溫度部分地視所用溶劑或溶劑混合物之沸點而定。

v轉化為式(I)化合物可藉由有機胺鹼催化，諸如(但不限於)三乙胺、三仲乙二胺、吡啶、三甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶、4-二甲胺基吡啶、二-第三丁基吡啶、N-甲基嗎啉、N-甲基哌啶、四甲基胍、二氫二環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)、1,4-二氫二環[2.2.2]辛烷、1,5-二氫二環[4.3.0]壬-5-烯、N,N'-二異丙基乙胺或其混合物。

將式v化合物及α-羥基羧酸或β-羥基羧酸在所選溶劑中一起加熱一段時間。此時段之後，允許反應混合物冷卻一段時間且藉由過濾收集在冷卻後沈澱之式(I)化合物。可不控制冷卻或可藉由使用冷卻裝置控制冷卻。可在此冷卻期間攪拌反應混合物。或者，亦可藉由冷卻、接著蒸發溶劑而自反應混合物中分離式(I)化合物。反應混合物可以式(I)化合物晶體接種以便實現沈澱。

可在冷卻期間添加共溶劑，諸如(但不限於)庚烷、甲基環己烷、甲苯、第三丁基甲基醚、乙酸乙酯或其混合物。在添加共溶劑之後，

可進一步冷卻反應混合物，引起式(I)化合物沈澱。或者，一旦添加共溶劑，可隨後再次加熱反應混合物以產生均質溶液，隨後將其冷卻，引起式(I)化合物沈澱。反應混合物可以式(I)化合物晶體接種以便實現沈澱。

在其他實施例中，式(I)化合物以實質純形式分離。在該等實施例中，純度為約80%、約85%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%或約99.5%。

在某些實施例中，式(I)化合物以結晶形式分離。在某些實施例中，式(I)化合物以實質結晶形式分離。在某些其他實施例中，式(I)化合物以非晶形式分離。

式(I)化合物亦可藉由化合物v與 α -羥基羧酸或 β -羥基羧酸共凍乾產生。此舉藉由使包含式v化合物及莫耳過量之 α -羥基羧酸或 β -羥基羧酸之水溶液經受凍乾程序來實現。在某些實施例中，水溶液另外包含水可混溶之共溶劑。適合共溶劑之實例包括(但不限於)第三丁醇、甲醇、乙醇及其混合物。共凍乾產生含有式(I)化合物及過量 α -羥基羧酸或 β -羥基羧酸之組合物。

用途、調配物及投藥

本發明提供作為蛋白酶體之有效抑制劑之化合物。可在活體外或活體內檢定化合物抑制蛋白酶體介導之肽水解或蛋白降解的能力。

因此，在另一態樣中，本發明提供抑制細胞中之蛋白酶體之一或多種肽酶活性之方法，其包含使其中蛋白酶體需要抑制之細胞與本文中所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酰胺酯或酰胺酐接觸。

本發明亦提供抑制細胞增生之方法，其包含使其中需要該抑制之細胞與本文中所述之化合物接觸。片語「抑制細胞增生」用以表示與未與抑制劑接觸之細胞相比，本發明之化合物在所接觸之細胞中抑制細胞數目或細胞生長之能力。可藉由使用細胞計數器對細胞計數或

藉由細胞存活率檢定(例如MTT或WST檢定)評定細胞增生。在細胞處於實體生長(例如實體腫瘤或器官)的情況下，可藉由(例如)測徑規量測生長且將所接觸之細胞與未接觸之細胞之生長尺寸比較來執行細胞增生之該評定。

較佳地，與未接觸之細胞之生長相比，與抑制劑接觸之細胞之生長延緩至少約50%。在各種實施例中，與未接觸之細胞相比，所接觸之細胞之細胞增生被抑制至少約75%、至少約90%或至少約95%。在某些實施例中，片語「抑制細胞增生」包括與未接觸之細胞相比，接觸細胞之數目減少。因此，抑制所接觸之細胞之細胞增生之蛋白酶體抑制劑可誘導所接觸之細胞經歷生長延緩、經歷生長停滯、經歷漸進式細胞死亡(亦即細胞凋亡)或經歷壞死性細胞死亡。

在另一態樣中，本發明提供包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑之醫藥組合物。

在某些實施例中，組合物亦包含游離 α -羥基羧酸或其鹽或 β -羥基羧酸或其鹽。在該等實施例中， α -羥基羧酸或其鹽或 β -羥基羧酸或其鹽與式(I)化合物之含量莫耳比為約2:1至約200:1範圍內。在各種實施例中， α -羥基羧酸或其鹽或 β -羥基羧酸或其鹽與式(I)化合物之含量莫耳比為約2:1至約200:1、約15:1至約80:1或約20:1至約40:1範圍內。

若此等組合物中使用本發明化合物之醫藥學上可接受之鹽時，則鹽較佳自無機或有機酸或鹼衍生。對於適合鹽的評述，參見(例如)Berge等人，*J. Pharm. Sci.* 66:1-19(1977)及*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，第20版，編者A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000。

適合之酸加成鹽的非限制性實例包括以下：乙酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖

鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過氧硫酸鹽、3-苯基-丙酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽及十一烷酸鹽。

適合之鹼加成鹽包括(但不限於)銨鹽；鹼金屬鹽，諸如鋰、鈉及鉀鹽；鹼土金屬鹽，諸如鈣及鎂鹽；其他多價金屬鹽，諸如鋅鹽；與有機鹼(諸如二環己基胺、*N*-甲基-*D*-葡萄糖胺、第三丁胺、仲乙二胺、乙醇胺及膽鹼)所形成之鹽；及與胺基酸(諸如精胺酸、離胺酸)所形成之鹽，等等。

術語「醫藥學上可接受之載劑」在本文中用以指與接受者個體(較佳為哺乳動物，更佳為人類)相容且適合於將活性劑傳遞至靶點而不終止藥劑活性之物質。(若出現)與載劑相關之毒性或不良反應最好與針對活性劑之預定用途配合合理風險/利益比。

術語「載劑」、「賦形劑」或「媒劑」在本文中可互換使用，且包括如適合於所要特定劑型之任何及所有溶劑、稀釋劑及其他液體媒劑、分散液或懸浮助劑、表面活性劑、pH改質調節劑、等張劑、增稠劑或乳化劑、防腐劑、固體黏合劑、潤滑劑及其類似物。*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，第20版，編者A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000揭示用於調配醫藥學上可接受之組合物之各種載劑及其已知製備技術。*Strickley, Pharmaceutical Research*, 21(2) 201-230(2004)評述用於商業產品中以溶解化合物以便經口或非經腸投與之醫藥學上可接受之賦形劑。除非任何習知載劑介質與本發明之化合物不相容，諸如藉由產生任何不當生物效應或另外以有害方式與醫藥學上可接受之組合物之任何其他組

份相互作用，否則其用途涵蓋於本發明之範疇內。可充當醫藥學上可接受之載劑之物質之某些實例包括(但不限於)離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷酯、血清蛋白(諸如人血清白蛋白)、緩衝物質(諸如磷酸鹽、碳酸鹽、氫氧化鎂及氫氧化鋁)、甘胺酸、山梨酸或山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物、水、無熱原質水、鹽或電解質(諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉及鋅鹽)、膠狀二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯吡咯啉酮、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧化丙烯-嵌段聚合物、羊毛脂、糖(諸如乳糖、葡萄糖、蔗糖及甘露糖醇)、澱粉(諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉)、纖維素及其衍生物(諸如羧基甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素)、粉末狀黃耆膠、麥芽、明膠、滑石、賦形劑(諸如可可脂及栓劑蠟)、油(諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油)、二醇(諸如丙二醇及聚乙二醇)、酯(諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯)、瓊脂、褐藻酸、等張性鹽水、林格氏溶液(Ringer's solution)、醇(諸如乙醇、異丙醇、十六醇及甘油)、環糊精(諸如羥基丙基 β -環糊精及磺酸丁基醚 β -環糊精)、潤滑劑(諸如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂)、石油烴(諸如礦物油及石蠟脂)。根據調配者之判斷，著色劑、脫模劑、塗布劑、甜味劑、調味劑及芳香劑、防腐劑及抗氧化劑亦可存在於組合物中。

本發明之醫藥組合物可藉由此項技術中熟知之方法製造，尤其諸如習知粒化法、混合法、溶解法、囊封法、凍乾法或乳化法。組合物可以各種形式產生，包括顆粒、沈澱物或微粒、粉末(包括冷凍乾燥、旋轉乾燥或噴霧乾燥粉末、非晶形粉末)、錠劑、膠囊、糖漿、栓劑、注射液、乳液、酏劑、懸浮液或溶液。

根據一較佳實施例，本發明組合物經調配供醫藥投與哺乳動物、較佳人類。本發明之該等醫藥組合物可經口、非經腸、藉由吸入噴霧、局部、經直腸、鼻、頰內、經陰道或經由植入式儲集囊投與。

如本文中所用之術語「非經腸」包括皮下、靜脈內、肌肉內、關節內、滑液內、胸骨內、鞘內、肝內、病灶內及顱內注射或輸注技術。較佳地，組合物經口、靜脈內或皮下投與。本發明調配物可設計成短效型、快速釋放型或長效型。另外，化合物可以局部而非系統性方式投與，諸如在腫瘤部位(例如藉由注射)投與。

口服液體劑型包括(但不限於)醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除活性化合物之外，液體劑型亦可含有此項技術中常用之惰性稀釋劑(諸如水或其他溶劑)、增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苧醇、苯甲酸苧酯、丙二醇、1,3-丁二醇、環糊精、二甲基甲醯胺、油(尤其棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯及其混合物。除惰性稀釋劑之外，口服組合物亦可包括佐劑，諸如濕潤劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑及芳香劑。

可注射製劑(例如水性或油性無菌可注射懸浮液)可根據已知技術使用適合分散劑或濕潤劑及懸浮劑調配。無菌可注射製劑亦可為非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液、懸浮液或乳液，例如1,3-丁二醇中之溶液。可使用之可接受之媒劑及溶劑為水、林格氏溶液(U.S.P.)及等張性氯化鈉溶液。另外，無菌、不揮發性油習知地用作溶劑或懸浮介質。為此目的，可使用任何刺激性少的不揮發性油，包括合成單甘油酯或二甘油酯。另外，可注射劑製備中使用脂肪酸(諸如油酸)。可注射調配物可(例如)藉由細菌滯留式過濾器過濾或藉由將滅菌劑以使用前可溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中之無菌固體組合物形式併入來滅菌。經調配用於非經腸投與之組合物可藉由快速注射或藉由定時推注來注射，或可藉由連續輸液來投與。

口服固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、散劑及顆粒。在該等固

體劑型中，活性化合物與以下各者混合：至少一種惰性、醫藥學上可接受之賦形劑或載劑，諸如檸檬酸鈉或磷酸氫鈣及/或a)填料或增量劑，諸如澱粉、乳糖、纖維素、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及矽酸；b)黏合劑，諸如羧基甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯酮、蔗糖及阿拉伯膠；c)保濕劑，諸如甘油；d)崩解劑，諸如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、褐藻酸、某些矽酸鹽、交聯聚乙烯吡咯酮、纖維素、交聯羧基纖維素鈉、羥基乙醇酸澱粉鈉及碳酸鈉；e)阻溶劑，諸如石蠟；f)吸收促進劑，諸如第四銨化合物；g)濕潤劑，例如鯨蠟醇及單硬脂酸甘油酯；h)吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土；及i)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、硬脂醯反丁烯二酸鈉、硬脂酸、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉、山萘酸甘油酯及其混合物。在膠囊、錠劑及丸劑的情況下，劑型亦可包含緩衝劑，諸如磷酸鹽或碳酸鹽。

類似類型之固體組合物亦可在使用諸如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑之軟填充型及硬填充型明膠膠囊中用作填料。錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒之固體劑型可製備有包衣及外殼，諸如腸溶包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣。其可視情況含有乳濁劑且亦可具有使得其僅在或優先在腸道之某一部分中、視情況以延遲方式釋放活性成份的組成。可使用之嵌埋式組合物之實例包括聚合物質及蠟。類似類型之固體組合物亦可在使用諸如乳糖以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑之軟填充型及硬填充型明膠膠囊中用作填料。

活性化合物亦可呈具有一或多種如上所述之賦形劑之微囊封形式。錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒之固體劑型可製備有包衣及外殼，諸如腸溶包衣、釋放控制型包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣。在該等固體劑型中，活性化合物可與至少一種惰性稀釋劑(諸

如蔗糖、乳糖或澱粉)混合。如在正常實務中，該等劑型亦可包含除惰性稀釋劑以外之其他物質，例如製錠潤滑劑及其他製錠助劑，諸如硬脂酸鎂及微晶纖維素。在膠囊、錠劑及丸劑的情況下，劑型亦可包含緩衝劑。其可視情況含有乳濁劑且亦可具有使得其僅在或優先在腸道之某一部分中、視情況以延遲方式釋放活性成份的組成。可使用之嵌埋式組合物之實例包括聚合物質及蠟。

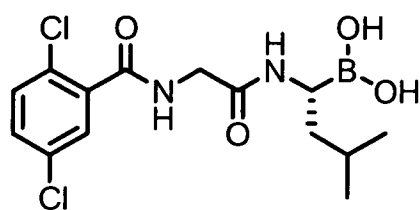
在某些實施例中，賦形劑或載劑可包括(但不限於)硬脂醯反丁烯二酸鈉、羧基甲基纖維素、硬脂酸鎂、交聯聚乙烯吡咯酮、乙基纖維素、滑石及矽酸化微晶纖維素。

本發明化合物之局部或經皮投與之劑型包括軟膏劑、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、散劑、溶液、噴霧劑、吸入劑或貼片。將活性組份在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑及需要時之任何所需防腐劑或緩衝劑混合。眼用調配物、滴耳劑及滴眼劑亦涵蓋於本發明範疇內。另外，本發明涵蓋使用經皮貼片，其具有提供將化合物受控傳遞至身體之額外優勢。該等劑型可藉由將化合物溶解或分配於適當介質中製造。吸收增強劑亦可用以增加化合物穿過皮膚之流量。藉由提供速率控制膜或藉由將化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制速率。

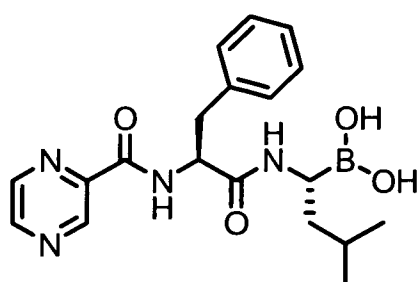
在某些實施例中，本發明提供包含式(I)化合物及本文中描述之額外賦形劑之醫藥組合物。在某些其他實施例中，本發明提供包含式(II)化合物及本文中描述之額外賦形劑之醫藥組合物。在某些其他實施例中，本發明提供包含式(III)或(IV)化合物及本文中描述之額外賦形劑之醫藥組合物。

在其他實施例中，本發明提供包含化合物(VIII-1)之檸檬酸酯及本文中描述之額外賦形劑之醫藥組合物。在其他實施例中，本發明提供包含化合物(VIII-15)之檸檬酸酯及本文中描述之額外賦形劑之醫藥組合物。在其他實施例中，本發明提供包含化合物(VIII-18)之檸檬酸

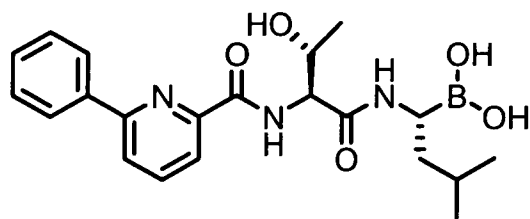
酯及本文中描述之額外賦形劑之醫藥組合物。



(VIII-1)



(VIII-15)



(VIII-18)

在其他實施例中，本發明提供包含式(I-1)化合物或其結晶形式之醫藥組合物。在其他實施例中，本發明提供包含式(I-15)化合物或其結晶形式之醫藥組合物。在某些其他實施例中，本發明提供包含式(I-18)化合物或其結晶形式之醫藥組合物。

醫藥組合物及製備該等醫藥組合物之方法之以下描述適用於如本文中描述之式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IV)或(IVa)及此等式之各種實施例之化合物。醫藥組合物及製備該等醫藥組合物之方法之以下描述亦適用於化合物(I-1)、(I-15)或(I-18)。

在一實施例中，醫藥組合物包含式(I)化合物，其中式(I)化合物為實質結晶體。在另一實施例中，醫藥組合物中之式(I)化合物為至少約95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%之結晶形式。在另一實施例中，醫藥組合物中之式(I)化合物為結晶形式。

在某些實施例中，藉由使用具有低水或低水分含量之賦形劑且使用乾調配方法或無水調配方法製造，本發明之醫藥調配物提供活性化合物之穩定固體口服劑型。

在一實施例中，醫藥組合物為選自由膠囊、錠劑、丸劑、散劑及顆粒組成之群之口服醫藥劑型。在另一實施例中，口服醫藥劑型為膠囊，其中膠囊為選自由明膠、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、魚膠及支鏈澱粉組成之群之聚合物基膠囊。在另一實施例中，聚合物基膠囊係選自由明膠及羥丙基甲基纖維素組成之群。在另一實施例中，聚合物基膠囊為硬明膠膠囊。

在一實施例中，醫藥組合物包含式(I)化合物或其結晶形式、填料及視情況選用之潤滑劑。在另一實施例中，醫藥組合物包含約0.2%至約3%之式(I)化合物或其結晶形式；約97%至約99.8%之填料；及視情況選用之至多約1.5%之潤滑劑。在另一實施例中，醫藥組合物包含約0.25%至約2%之式(I)化合物或其結晶形式；及約98%至約99.75%之填料。

在另一實施例中，醫藥組合物進一步包含可選助流劑及可選緩衝劑。在另一實施例中，以佔總重量之重量百分比計，醫藥組合物包含約0.2%至約3%之式(I)化合物或其結晶形式、約86.5%至約99.8%之填料、視情況選用之至多約1.5%之潤滑劑、視情況選用之至多約5%之助流劑及視情況選用之至多約5%之緩衝劑。

在另一實施例中，以佔總重量之重量百分比計，醫藥組合物包含約0.2%至約12%之式(I)化合物或其結晶形式、約76.5%至約99.8%

之填料、視情況選用之至多約1.5%之潤滑劑、視情況選用之至多約5%之助流劑及視情況選用之至多約5%之緩衝劑。

在某些實施例中，以佔總重量之重量百分比計，式(I)化合物或其結晶形式以約0.2%至約3%之量存在於醫藥組合物中。在某些其他實施例中，以佔總重量之重量百分比計，式(I)化合物或其結晶形式以約0.25%至約2%之量存在於醫藥組合物中。

適合填料包括(但不限於)粉末纖維素、微晶纖維素、矽酸化微晶纖維素、高密度微晶纖維素、低水分微晶纖維素、預糊化澱粉、羥基乙醇酸澱粉鈉及其混合物。在某些其他實施例中，填料係選自由粉末纖維素、微晶纖維素、矽酸化微晶纖維素、低水分微晶纖維素及其混合物組成之群。在某些其他實施例中，填料為低水分微晶纖維素。在某些其他實施例中，填料係選自由低水分微晶纖維素、羥基乙醇酸澱粉鈉、預糊化澱粉及其混合物組成之群。

在其他實施例中，以佔總重量之重量百分比計，填料以約97%至約99.8%之量存在。在某些其他實施例中，以佔總重量之重量百分比計，填料以約98%至約99.75%之量存在。在某些其他實施例中，當存在潤滑劑時，填料減少之量為存在之潤滑劑之相應百分比之量。在某些其他實施例中，以佔總重量之重量百分比計，填料以約86.5%至約99.8%之量存在。

在某些實施例中，填料包含第一填料及第二填料。只要填料之總量不大於約99.8%，則以佔總重量之重量百分比計，第一填料以0%至約99.8%之量存在，且以佔總重量之重量百分比計，第二填料以0%至約99.8%之量存在。在某些實施例中，只要以佔總重量之重量百分比計，填料之總量不大於約99.8%，則以佔總重量之重量百分比計，第一填料以約40%至約60%之量存在，且以佔總重量之重量百分比計，第二填料以約40%至約60%之量存在。

在某些實施例中，第一填料係選自由低水分微晶纖維素、羥基乙醇酸澱粉鈉、預糊化澱粉及其混合物組成之群。在某些實施例中，第二填料係選自由低水分微晶纖維素、羥基乙醇酸澱粉鈉、預糊化澱粉及其混合物組成之群。

適合潤滑劑包括(但不限於)硬脂酸鎂、山萘酸甘油酯、氫化植物油、滑石、硬脂酸鋅、硬脂酸鈣、蔗糖硬脂酸酯、硬脂醯反丁烯二酸鈉及其混合物。在某些實施例中，潤滑劑為硬脂酸鎂。在其他實施例中，以佔總重量之重量百分比計，潤滑劑以至多約1.5%之量存在。在某些其他實施例中，以佔總重量之重量百分比計，潤滑劑以約1%之量存在。

適合助流劑包括(但不限於)二氧化矽、滑石及其混合物。在某些實施例中，助流劑為滑石。在其他實施例中，以佔總重量之重量百分比計，助流劑以至多約5%之量存在。在某些其他實施例中，以佔總重量之重量百分比計，助流劑以約1%之量存在。在某些其他實施例中，以佔總重量之重量百分比計，助流劑以約2%之量存在。

適合緩衝劑包括(但不限於)檸檬酸鈉、檸檬酸及其混合物。在某些實施例中，緩衝劑為檸檬酸鈉。在某些其他實施例中，以佔總重量之重量百分比計，緩衝劑以至多約5%之量存在。在某些其他實施例中，以佔總重量之重量百分比計，緩衝劑以約2%之量存在。

在某些實施例中，醫藥組合物包含式(I)化合物或其結晶形式、填料及視情況選用之潤滑劑；其中：

α -羥基羧酸或 β -羥基羧酸為檸檬酸；

A為0；

R^a為異丁基；

R^{a1}為氫、C₁₋₆脂族、-(CH₂)_m-CH₂-R^B或-(CH₂)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}；

P為R^c-C(O)-；

R^c 為 $-R^D$ ；

m 為0或1；

填料係選自由低水分微晶纖維素、羥基乙醇酸澱粉鈉、預糊化澱粉及其混合物組成之群；且

潤滑劑當存在時為硬脂酸鎂。

在某些實施例中，醫藥組合物包含式(I)化合物或其結晶形式、填料及視情況選用之潤滑劑；其中：

式(I)化合物為(I-1)、(I-15)或(I-18)；

填料係選自由低水分微晶纖維素、羥基乙醇酸澱粉鈉、預糊化澱粉及其混合物組成之群；且

潤滑劑當存在時為硬脂酸鎂。

在某些實施例中，醫藥組合物包含約0.25%至約2%之式(I)化合物或其結晶形式；及約98%至約99.75%之填料；其中：

式(I)化合物為(I-1)、(I-15)或(I-18)；且

填料係選自由低水分微晶纖維素、羥基乙醇酸澱粉鈉、預糊化澱粉及其混合物組成之群。

在某些實施例中，醫藥組合物包含式(I)化合物或其結晶形式、填料、視情況選用之潤滑劑、視情況選用之助流劑及視情況選用之緩衝劑；其中：

α -羥基羧酸或 β -羥基羧酸為檸檬酸；

A 為0；

R^a 為異丁基；

R^{a1} 為氫、 C_{1-6} 脂族、 $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ 或 $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$ ；

P 為 $R^c-C(O)-$ ；

R^c 為 $-R^D$ ；

m 為0或1；

填料係選自由低水分微晶纖維素、羥基乙醇酸澱粉鈉、預糊化澱粉及其混合物組成之群；

潤滑劑當存在時為硬脂酸鎂；

助流劑當存在時為滑石；且

緩衝劑當存在時為檸檬酸鈉。

在某些實施例中，醫藥組合物包含式(I)化合物或其結晶形式、填料、視情況選用之潤滑劑、視情況選用之助流劑及視情況選用之緩衝劑，其中：

式(I)化合物為(I-1)、(I-15)或(I-18)；

填料係選自由低水分微晶纖維素、羥基乙醇酸澱粉鈉、預糊化澱粉及其混合物組成之群；

潤滑劑當存在時為硬脂酸鎂；

助流劑當存在時為滑石；且

緩衝劑當存在時為檸檬酸鈉。

在某些實施例中，以佔總重量之重量百分比計，醫藥組合物包含約0.2%至約3%之式(I)化合物或其結晶形式、約86.5%至約99.8%之填料、視情況選用之至多約1.5%之潤滑劑、視情況選用之至多約5%之助流劑及視情況選用之至多約5%之緩衝劑，其中：

式(I)化合物為(I-1)、(I-15)或(I-18)；

填料係選自由低水分微晶纖維素、羥基乙醇酸澱粉鈉、預糊化澱粉及其混合物組成之群；

潤滑劑當存在時為硬脂酸鎂；

助流劑當存在時為滑石；且

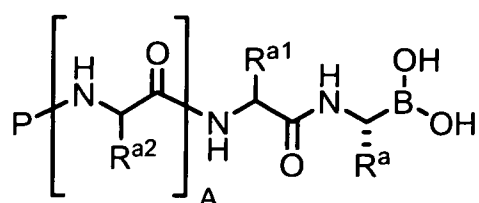
緩衝劑當存在時為檸檬酸鈉。

在某些實施例中，醫藥組合物包含式(I-1)化合物形式2及低水分微晶纖維素。在某些其他實施例中，醫藥組合物包含式(I-1)化合物形

式2及矽酸化微晶纖維素。在某些其他實施例中，醫藥組合物包含式(I-1)化合物形式2、低水分微晶纖維素及硬脂酸鎂。在某些其他實施例中，醫藥組合物包含式(I-1)化合物形式2、微晶纖維素及硬脂酸鎂。

在某些實施例中，醫藥組合物包含式(I-1)化合物形式2、低水分微晶纖維素及滑石。在某些其他實施例中，醫藥組合物包含式(I-1)化合物形式2及預糊化澱粉。在某些其他實施例中，醫藥組合物包含式(I-1)化合物形式2、預糊化澱粉、滑石及硬脂酸鎂。在某些其他實施例中，醫藥組合物包含式(I-1)化合物形式2、低水分微晶纖維素、滑石及硬脂酸鎂。在某些其他實施例中，醫藥組合物包含式(I-1)化合物形式2、低水分微晶纖維素、滑石、硬脂酸鎂及檸檬酸鈉。在某些其他實施例中，醫藥組合物包含式(I-1)化合物形式2、低水分微晶纖維素、滑石、硬脂酸鎂及預糊化澱粉。在某些其他實施例中，醫藥組合物包含式(I-1)化合物形式2、低水分微晶纖維素、滑石、硬脂酸鎂及羥基乙醇酸澱粉鈉。

當式(I)化合物經受水解條件時，分子之酯部分水解，以1:1分子比率得到式(VIII)化合物。



(VIII)

使用涉及試樣製備之水解條件之分析方法，藉由與已知純度之參照標準比較，量測存在於試樣中之式(VIII)化合物之量(參見例如以下分析測試方法1)。使用不使試樣經受水解條件之分析方法，藉由與

已知純度之參照標準比較來量測存在於式(I)化合物試樣中之式(VIII)化合物之量(參見例如以下分析測試方法2)。因此，以分析測試方法1量測之式(VIII)化合物之量減去以分析測試方法2量測之式(VIII)化合物之量得到經由式(I)化合物水解所衍生之試樣中之式(VIII)化合物之量。基於式(I)化合物轉化為式(VIII)化合物之1:1分子比率進行分子量換算，得到存在於試樣中之式(I)化合物之量。

應瞭解，如上文直接所述及以下實驗部分中所述之該等分析方法以類似方式適用於如本文中所述之式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IV)或(IVa)及此等式之各種實施例之化合物中之任一者。如上文直接所述及以下實驗部分中所述之該等分析方法以類似方式適用於化合物(I-1)、(I-15)或(I-18)。

在某些實施例中，藉由量測在使試樣經受使式(I)化合物水解為式(VIII)化合物之條件之後存在之式(VIII)化合物之量來測定存在於醫藥組合物中之式(VIII)化合物之量。

在某些實施例中，以莫耳重量計，存在於醫藥組合物中之式(I-1)化合物或其結晶形式之量以式(VIII-1)化合物之等當量表示。

在某些實施例中，本發明係關於包含式(I-1)化合物或其結晶形式之單位劑量醫藥組合物。

在某些其他實施例中，單位劑量醫藥組合物包含式(I-1)化合物或其結晶形式，其中以莫耳重量計，式(I-1)化合物以等當於約0.1 mg至約3.0 mg式(VIII-1)化合物之量存在。在某些其他實施例中，單位劑量醫藥組合物包含式(I-1)化合物或其結晶形式，其中以莫耳重量計，式(I-1)化合物以等當於約0.15 mg至約2.2 mg式(VIII-1)化合物之量存在。在某些其他實施例中，單位劑量醫藥組合物包含式(I-1)化合物或其結晶形式，其中以莫耳重量計，式(I-1)化合物以等當於約0.18 mg至約0.22 mg式(VIII-1)化合物之量存在。在某些其他實施例中，單位

劑量醫藥組合物包含式(I-1)化合物或其結晶形式，其中以莫耳重量計，式(I-1)化合物以等當於約0.46 mg至約0.54 mg式(VIII-1)化合物之量存在。在某些其他實施例中，單位劑量醫藥組合物包含式(I-1)化合物或其結晶形式，其中以莫耳重量計，式(I-1)化合物以等當於約1.80 mg至約2.20 mg式(VIII-1)化合物之量存在。

在某些實施例中，以式(I-1)化合物及式(VIII-1)化合物之相對分子量計，存在於醫藥組合物中之式(I-1)化合物或其結晶形式之量以式(VIII-1)化合物之等當量表示。

在某些實施例中，基於重量比，以約0.1 mg至約3.0 mg之式(VIII-1)化合物度量，單位劑量醫藥組合物包含約0.143 mg至約4.3 mg之式(I-1)化合物或其結晶形式。

在某些其他實施例中，基於重量比，以約0.15 mg至約2.2 mg之式(VIII-1)化合物度量，單位劑量醫藥組合物包含約0.214 mg至約3.15 mg之式(I-1)化合物或其結晶形式。

在某些其他實施例中，基於重量比，以約0.18 mg至約0.22 mg之式(VIII-1)化合物度量，單位劑量醫藥組合物包含約0.258 mg至約0.315 mg之式(I-1)化合物或其結晶形式。

在某些其他實施例中，基於重量比，以約0.46 mg至約0.54 mg之式(VIII-1)化合物度量，單位劑量醫藥組合物包含約0.659 mg至約0.773 mg之式(I-1)化合物或其結晶形式。

在某些其他實施例中，基於重量比，以約1.80 mg至約2.20 mg之式(VIII-1)化合物度量，單位劑量醫藥組合物包含約2.58 mg至約3.15 mg之式(I-1)化合物或其結晶形式。

在某些實施例中，本發明提供製備式(I)化合物或其結晶形式之口服醫藥劑型之方法，其中口服醫藥劑型為膠囊，該方法包含以下步驟：

(a-1) 將經篩分之填料及經篩分之式(I)化合物或其結晶形式一起混合於袋中；

(a-2) 使步驟(a-1)所得混合物通過篩網，隨後摻合；

(a-3) 經由同一篩網篩分額外填料，使其通過同一袋，且在同一摻合裝置中摻合；

(a-4) 重複步驟(a-3)直至兩次；

(a-5) 獲得步驟(a-4)所得混合物，且使用膠囊填充系統將其囊封；及

(a-6) 按重量揀選步驟(a-5)所得膠囊。

在某些實施例中，步驟(a-3)可重複三次或三次以上。

當潤滑劑存在於醫藥組合物中時，本發明提供製備式(I)化合物或其結晶形式之口服醫藥劑型之方法，其中口服醫藥劑型為膠囊，該方法包含以下步驟：

(b-1) 將經篩分之填料及經篩分之式(I)化合物或其結晶形式一起混合於袋中；

(b-2) 使步驟(b-1)所得混合物通過篩網，隨後摻合；

(b-3) 經由同一篩網篩分額外填料，使其通過同一袋，且在同一摻合裝置中摻合；

(b-4) 重複步驟(b-3)直至兩次；

(b-5) 將來自步驟(b-4)之混合物與經篩分之潤滑劑摻合在一起；

(b-6) 獲得步驟(b-5)所得混合物，且使用膠囊填充系統將其囊封；及

(b-7) 按重量揀選步驟(b-6)所得膠囊。

在某些實施例中，步驟(b-3)可重複三次或三次以上。當額外組份(諸如緩衝劑、第二填料或助流劑)存在於醫藥組合物中時，其可在步驟(b-1)或(b-3)之任一者中添加。醫藥組合物中之每一種組份之全

部量可在一個步驟中添加或可分為重量可或可不相等之若干量且在個別發生之步驟(b-1)或(b-3)中添加。

在某些實施例中，本發明提供製備式(I)化合物或其結晶形式之口服醫藥劑型之方法，其中口服醫藥劑型為膠囊，該方法包含步驟：

(c-1) 使填料通過篩網，隨後置於高剪切混合裝置中；

(c-2) 使式(I)化合物或其結晶形式通過篩網，隨後置於同一高剪切混合裝置中；

(c-3) 使填料通過篩網，隨後置於同一高剪切混合裝置中；

(c-4) 使用同一高剪切混合裝置混合少於10分鐘；

(c-5) 獲得步驟(c-4)所得混合物，且使用膠囊填充系統將其囊封；及

(c-6) 按重量揀選步驟(c-5)所得膠囊。

在某些實施例中，當使用高剪切混合裝置時，可藉由重複步驟(c-1)或步驟(c-3)添加存在於醫藥組合物中之額外組份。

在某些實施例中，上述固體口服劑型製備方法中所用之式(I)化合物係選自由(I-1)、(I-15)及(I-18)組成之群。在某些實施例中，上述固體口服劑型製備方法中所用之式(I)化合物為(I-1)。

上述方法步驟可使用習知裝置及設備進行。關於評述，例如參見 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，第21版，Lippincott Williams & Wilkins, 2005。

上述摻合步驟可在任何習知摻合裝置中進行。在某些實施例中，每一個別摻合步驟之摻合時間在約1分鐘與約45分鐘之間。在某些其他實施例中，每一個別摻合步驟之摻合時間在約1分鐘與約20分鐘之間。在某些其他實施例中，每一個別摻合步驟之摻合時間在約2分鐘與約15分鐘之間。

上述混合步驟可在任何習知聚乙烯袋中進行。在某些實施例

中，混合步驟進行時間在約30秒與5分鐘之間。在某些實施例中，上述混合步驟可在不鏽鋼容器中進行。

使用高剪切混合裝置之混合步驟可在任何習知高剪切混合裝置中進行。該高剪切混合裝置之一實例以Lab High Shear Granulator(Key International, Inc., Englishtown, NJ)售賣。在某些實施例中，執行混合少於約10分鐘。在某些其他實施例中，執行混合少於約5分鐘。

上述膠囊填充步驟可在任何習知填充系統或裝置中進行。在某些實施例中，膠囊填充系統為半自動填充系統，且可處理小批量。該膠囊填充系統之一實例以In-Cap(Isopak Limited, Lincolnshire, Stamford, United Kingdom)售賣。在某些實施例中，膠囊填充系統為人工填充系統。該膠囊填充裝置之一實例以ProFill 100(Torpac, Inc., Fairfield, NJ, USA)售賣。

在某些實施例中，膠囊為以Coni-Snap®(Capsugel, Peapack, NJ)售賣之硬明膠膠囊。熟習此項技術者能選擇合適膠囊大小及顏色。在某些實施例中，膠囊具有85 mg、120 mg或150 mg之填充重量。

上述重量揀選步驟可使用任何習知重量揀選裝置或機器進行。重量揀選裝置或機器之實例以SADE SP Bench Top Tablet及Capsule Weight Sorter(AC Compacting LLC, North Brunswick, NJ, USA)售賣。

在某些實施例中，膠囊封裝於瓶、箔囊或發泡包裝中。在某些其他實施例中，膠囊封裝於熱誘導密封式高密度聚乙烯(HDPE)瓶中。在另一實施例中，膠囊封裝於氣密密封式箔囊中。在另一實施例中，膠囊封裝於箔-箔發泡包裝中。在某些其他實施例中，膠囊與乾燥劑一起封裝。

口服醫藥劑型之物理及化學穩定性可以習知方式測試，例如在不同溫度下儲存不同持續時間之後量測溶解程度、崩解時間、檢定式(I)化合物降解產物。

在某些其他實施例中，本發明提供非經腸使用之醫藥組合物。

在某些實施例中，式(I)化合物以類似於Plamondon等人之WO 02/059131中所述的方式調配為凍乾粉末，該參照案全文以引用的方式併入本文中。在該等實施例中，將包含 α -羥基羧酸或 β -羥基羧酸之水性混合物凍乾以形成式(I)化合物。

在某些實施例中，凍乾粉末亦包含游離 α -羥基羧酸或 β 羥基羧酸。較佳地，游離 α -羥基羧酸或 β 羥基羧酸化合物與式(I)化合物以約0.5:1至約100:1、更佳約5:1至約100:1範圍內之莫耳比存在於混合物中。在其中 α -羥基羧酸或 β 羥基羧酸化合物為檸檬酸之各種實施例中，凍乾粉末包含約10:1至約100:1、約20:1至約100:1或約40:1至約100:1範圍內之莫耳比之游離檸檬酸與相應酮酸酯。

在某些實施例中，凍乾粉末包含檸檬酸及式(I)化合物，大體上不含其他組份。然而，組合物可進一步包含一或多種其他醫藥學上可接受之賦形劑、載劑、稀釋劑、填料、鹽、緩衝劑、增積劑、穩定劑、增溶劑及此項技術中熟知之其他物質。含有此等物質之醫藥學上可接受之調配物之製備描述於(例如)*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，第20版，編者A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000或最新版，及Strickley, *Pharmaceutical Research*, 21(2) 201-230 (2004)中。

溶解於水性介質中後，式(I)酮酸酯化合物與相應游離酮酸化合物之間建立平衡。在某些實施例中，在添加水性介質之後例如1-15分鐘內迅速達到平衡。平衡時存在之酮酸酯、酮酸及任何中間物質之相對濃度視以下參數而定：諸如溶液pH值、溫度、 α -羥基羧酸或 β -羥基羧酸之性質，及存在於凍乾粉末中之 α -羥基羧酸或 β -羥基羧酸與式(I)酮酸酯化合物之比率。

在某些實施例中，醫藥組合物包含式(I)化合物、增積劑及緩衝

劑。在某些其他實施例中，醫藥組合物在凍乾粉末中包含式(I)化合物、增積劑及緩衝劑。

在某些實施例中，預形成式(I)化合物。在某些其他實施例中，式(I)化合物由式(VIII)之相應酰胺當場形成。在某些其他實施例中，預形成化合物(I-1)。在某些其他實施例中，化合物(I-15)由化合物(VIII-15)當場形成。

適合增積劑包括甘胺酸。在某些實施例中，存在之增積劑之量為約1%重量/體積(w/v)至約5% w/v。在某些其他實施例中，存在之增積劑之量為約3% w/v。

適合緩衝劑包括檸檬酸鈉、檸檬酸及其混合物。在某些實施例中，緩衝劑為檸檬酸鈉及檸檬酸。

在某些實施例中，緩衝劑以約45 mM至約65 mM之濃度存在。在某些其他實施例中，緩衝劑以約50 mM至約60 mM之濃度存在。

在某些實施例中，緩衝劑與式(I)化合物之比為約50:1至約10:1。在某些其他實施例中，緩衝劑與式(I)化合物之比為約30:1至約10:1。在某些其他實施例中，緩衝劑與式(I)化合物之比為約20:1。

在某些實施例中，醫藥組合物之pH值在約pH 4.7與pH 6.1之間。醫藥組合物之pH值可使用任何適合無機酸或有機酸調整。

在某些實施例中，醫藥組合物包含式(I)化合物、增積劑及緩衝劑；其中：

α -羥基羧酸或 β -羥基羧酸為檸檬酸；

A為0；

R^a為異丁基；

R^{a1}為氫、C₁₋₆脂族、-(CH₂)_m-CH₂-R^B或-(CH₂)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}；

P為R^c-C(O)-；

R^c為-R^D；

m 為0或1；

增積劑為甘胺酸；且

緩衝劑為檸檬酸鈉及檸檬酸。

在某些實施例中，醫藥組合物包含式(I)化合物、增積劑及緩衝劑；其中：

式(I)化合物由化合物(I-1)、(I-15)或(I-18)表示；

增積劑為甘胺酸；且

緩衝劑為檸檬酸鈉及檸檬酸。

在某些實施例中，醫藥組合物在凍乾粉末中包含式(I)化合物、增積劑及緩衝劑；其中：

α -羥基羧酸或 β -羥基羧酸為檸檬酸；

A為0；

R^a 為異丁基；

R^{a1} 為氫、 C_{1-6} 脂族、 $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ 或 $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$ ；

P為 $R^c-C(O)-$ ；

R^c 為 $-R^D$ ；

m 為0或1；

增積劑為甘胺酸；且

緩衝劑為檸檬酸鈉及檸檬酸。

在某些實施例中，醫藥組合物在凍乾粉末中包含式(I)化合物、增積劑及緩衝劑；其中：

式(I)化合物由化合物(I-1)、(I-15)或(I-18)表示；

增積劑為甘胺酸；且

緩衝劑為檸檬酸鈉及檸檬酸。

在某些實施例中，醫藥組合物在凍乾粉末中包含化合物(I-1)。在某些其他實施例中，醫藥組合物在凍乾粉末中包含化合物(I-1)、甘胺

酸、檸檬酸鈉及檸檬酸。在某些其他實施例中，醫藥組合物在凍乾粉末中包含化合物(I-15)。在某些其他實施例中，醫藥組合物在凍乾粉末形式中包含化合物(I-15)、甘胺酸、檸檬酸鈉及檸檬酸。

在某些實施例中，本發明提供在凍乾粉末中包含式(I-1)化合物、增積劑及緩衝劑之單位劑量醫藥組合物。在某些實施例中，單位劑量醫藥組合物在凍乾粉末中包含式(I-1)化合物、甘胺酸、檸檬酸鈉及檸檬酸。

在某些實施例中，以莫耳重量計，式(I-1)化合物以約1 mg至約10 mg式(VIII-1)化合物之等當量存在於單位劑量醫藥組合物中。在某些實施例中，以莫耳重量計，式(I-1)化合物以約1 mg至約5 mg式(VIII-1)化合物之等當量存在於單位劑量醫藥組合物中。在某些實施例中，以莫耳重量計，式(I-1)化合物以約1.0 mg、約1.5 mg、約2.0 mg、約2.5 mg、約3.5 mg、約4.0 mg、約4.5 mg或約5 mg式(VIII-1)化合物之等當量存在於單位劑量醫藥組合物中。在某些實施例中，以莫耳重量計，式(I-1)化合物以約3.5 mg式(VIII-1)化合物之等當量存在於單位劑量醫藥組合物中。

在某些實施例中，存在於單位劑量醫藥組合物中之甘胺酸之量為約0.01 g至約0.50 g。在某些實施例中，存在於單位劑量醫藥組合物中之甘胺酸之量為約0.03 g至約0.250 g。在某些實施例中，存在於單位劑量醫藥組合物中之甘胺酸之量為約0.06 g至約0.125 g。

在某些實施例中，檸檬酸鈉及檸檬酸以等當於約0.005 g至約0.250 g檸檬酸根離子之量存在於單位劑量醫藥組合物中。在某些實施例中，檸檬酸鈉及檸檬酸以等當於約0.025 g至約0.125 g檸檬酸根離子之量存在於單位劑量醫藥組合物中。

在某些實施例中，本發明提供在凍乾粉末中包含式(I-15)化合物、增積劑及緩衝劑之單位劑量醫藥組合物。在某些實施例中，單位

劑量醫藥組合物在凍乾粉末中包含式(I-15)化合物、甘胺酸、檸檬酸鈉及檸檬酸。

在某些實施例中，以莫耳重量計，式(I-15)化合物以約1 mg至約10 mg式(VIII-15)化合物之等當量存在於單位劑量醫藥組合物中。在某些實施例中，以莫耳重量計，式(I-15)化合物以約1 mg至約5 mg式(VIII-15)化合物之等當量存在於單位劑量醫藥組合物中。在某些實施例中，以莫耳重量計，式(I-15)化合物以約1.0 mg、約1.5 mg、約2.0 mg、約2.5 mg、約3.5 mg、約4.0 mg、約4.5 mg或約5 mg式(VIII-15)化合物之等當量存在於單位劑量醫藥組合物中。在某些實施例中，以莫耳重量計，式(I-15)化合物以約3.5 mg式(VIII-15)化合物之等當量存在於單位劑量醫藥組合物中。

在某些實施例中，存在於單位劑量醫藥組合物中之甘胺酸之量為約0.01 g至約0.50 g。在某些實施例中，存在於單位劑量醫藥組合物中之甘胺酸之量為約0.03 g至約0.250 g。在某些實施例中，存在於單位劑量醫藥組合物中之甘胺酸之量為約0.06 g至約0.125 g。

在某些實施例中，檸檬酸鈉及檸檬酸以約0.005 g至約0.250 g檸檬酸根離子之等當量存在於單位劑量醫藥組合物中。在某些實施例中，檸檬酸鈉及檸檬酸以約0.025 g至約0.125 g之等當量存在於單位劑量醫藥組合物中。

在另一態樣中，本發明提供將式(I)化合物製備為凍乾粉末之方法；該方法包含以下步驟：

(d-1) 合併以下各物以形成混合物：

- i 水性溶劑混合物；
- ii. 式(I)化合物；
- iii. 增積劑；及
- iv. 緩衝劑；且

(d-2) 凍乾混合物。

在某些實施例中，式(I)化合物由式(VIII)之相應化合物當場形成。因此，本發明亦提供將式(I)化合物製備為凍乾粉末之方法；該方法包含以下步驟：

(e-1) 合併以下各物以形成混合物：

- i. 水性溶劑混合物；
- ii. 式(VIII)化合物；
- iii. 增積劑；及
- iv. α -羥基羧酸或其鹽或 β -羥基羧酸或其鹽或其組合；且

(e-2) 凍乾混合物。

在某些實施例中，水性溶劑混合物除包含水外亦包含一或多種共溶劑。在某些實施例中，共溶劑可與水混溶。在某些其他實施例中，共溶劑為醇，包括(但不限於)乙醇、第三丁醇及其混合物。在某些其他實施例中，共溶劑為第三丁醇。

在某些實施例中，水性溶劑混合物包含約1% v/v至約40% v/v醇。在某些其他實施例中，水性溶劑混合物包含約3% v/v至約10% v/v醇。在某些其他實施例中，水性溶劑混合物包含約3% v/v至約6% v/v醇。在某些其他實施例中，溶劑混合物包含約3% v/v至約6%第三丁醇。在某些其他實施例中，溶劑混合物包含約5% v/v第三丁醇。

在某些實施例中，本發明提供將式(I)化合物製備為凍乾粉末之方法，該方法包含以下步驟：

(f-1) 合併以下各物以形成混合物：

- i. 水；
- ii. 化合物(I-1)；
- iii. 甘胺酸；
- iv. 檸檬酸鈉；及

v. 檸檬酸；且

(f-2) 凍乾混合物。

在某些實施例中，本發明提供將式(I-15)化合物製備為凍乾粉末之方法，該方法包含以下步驟：

(g-1) 合併以下各物以形成混合物：

i. 包含水及第三丁醇之水性溶劑混合物；

ii. 化合物(VIII-15)；

iii. 甘胺酸；

iv. 檸檬酸鈉；及

v. 檸檬酸；且

(g-2) 凍乾混合物。

在某些其他實施例中，對於以上直接所述之方法，存在於水性溶劑混合物中之第三丁醇之量為約3% v/v至約6% v/v。

凍乾或冷凍乾燥可使用任何習知凍乾器或冷凍乾燥器執行。在某些實施例中，凍乾包含以下步驟：(i)裝載如以上製備之液體混合物，及冷凍；(ii)徐冷；(iii)第二次冷凍循環；(iv)在真空下乾燥；及(v)第二次乾燥。每一個步驟之溫度及時間視所用凍乾器或冷凍乾燥器而定。

在某些實施例中，所得凍乾粉末具有少於約2%之殘餘水分含量。在某些其他實施例中，所得凍乾粉末具有少於約1%之殘餘水分含量。

在另一態樣中，本發明提供將式(I)化合物之醫藥組合物製備為液體醫藥劑型的方法，該方法包含以適合於醫藥投與之水性溶劑使式(I)化合物之凍乾粉末復水的步驟。適合復水溶劑包括(但不限於)水、生理食鹽水、磷酸鹽緩衝生理食鹽水(PBS)及其混合物。在某些實施例中，復水溶劑為水、注射用水、生理食鹽水及其混合物。在某些其

他實施例中，復水溶劑為注射用水。復水之後，液體醫藥劑型可含有如本文中描述之濃度之式(I)化合物。

在某些實施例中，提供將化合物(I-1)之醫藥組合物製備為液體醫藥劑型的方法，該方法包含以適合於醫藥投與之水性溶劑使如本文中描述之化合物(I-1)之凍乾粉末復水的步驟。在某些實施例中，提供將化合物(I-1)之醫藥組合物製備為液體醫藥劑型的方法，該方法包含以注射用水或生理鹽水使如本文中描述之化合物(I-1)之凍乾粉末復水的步驟。在某些實施例中，提供將化合物(I-1)之醫藥組合物製備為液體醫藥劑型的方法，該方法包含以注射用水使如本文中描述之化合物(I-1)之凍乾粉末復水的步驟。

在某些實施例中，提供將化合物(I-15)之醫藥組合物製備為液體醫藥劑型的方法，該方法包含以適合於醫藥投與之水性溶劑使如本文中描述之化合物(I-15)之凍乾粉末復水的步驟。在某些實施例中，提供將化合物(I-15)之醫藥組合物製備為液體醫藥劑型的方法，該方法包含以注射用水或生理鹽水使如本文中描述之化合物(I-15)之凍乾粉末復水的步驟。在某些實施例中，提供將化合物(I-15)之醫藥組合物製備為液體醫藥劑型的方法，該方法包含以注射用水使如本文中描述之化合物(I-15)之凍乾粉末復水的步驟。

在復水溶劑中復水後，式(I)化合物與式(VIII)之相應酰胺之間建立平衡。通常，添加復水溶劑之後約10-15分鐘內迅速達到平衡。平衡時存在之酰胺酯及酰胺之相對濃度視溶液之pH值、溫度及 α -羥基或 β 羥基化合物與酰胺化合物之比率而定。

在另一態樣中，本發明提供包含式(I)化合物及本文中描述之額外賦形劑之液體醫藥組合物。

在該等實施例中，液體醫藥組合物包含式(I)化合物、緩衝劑及視情況選用之張力調節劑。

在某些實施例中，緩衝劑與式(I)化合物之比為約50:1至約10:1。
 在某些其他實施例中，緩衝劑與式(I)化合物之比為約30:1至約10:1。
 在某些其他實施例中，緩衝劑與式(I)化合物之比為約20:1。

在某些實施例中，緩衝劑以約45 mM至約65 mM之濃度存在。在某些其他實施例中，緩衝劑以約50 mM至約60 mM之濃度存在。

適合緩衝劑包括檸檬酸鈉、檸檬酸及其混合物。在某些實施例中，緩衝劑為檸檬酸鈉及檸檬酸。

適合張力調節劑包括(但不限於)胺基酸，諸如精胺酸、組胺酸及甘胺酸；鹽，諸如氯化鈉、氯化鉀、檸檬酸鈉；丙二醇；及其混合物。在某些實施例中，張力調節劑為丙二醇。在某些其他實施例中，張力調節劑為氯化鈉。

在溶解於水性溶劑混合物中後，式(I)化合物與相應式(VIII)之相應醯酸之間確建立平衡。因此，式(I)化合物或式(VIII)化合物可用於製備液體醫藥組合物。通常，在添加水性溶劑混合物之後約10-15分鐘內迅速達到平衡。平衡時存在之醯酸酯及醯酸之相對濃度視溶液之pH值、溫度及 α -羥基或 β -羥基羧酸化合物與醯酸化合物之比率而定。在某些實施例中，過量 α -羥基或 β -羥基羧酸可充當穩定劑，其推動平衡移向醯酸酯。在某些實施例中，張力調節劑亦可充當穩定劑。

在某些實施例中，液體醫藥組合物視情況進一步包含防腐劑。

在某些實施例中，液體醫藥組合物包含式(I)化合物、緩衝劑及視情況選用之張力調節劑，其中：

α -羥基羧酸或 β -羥基羧酸為檸檬酸；

A為0；

R^a為異丁基；

R^{a1}為氫、C₁₋₆脂族、-(CH₂)_m-CH₂-R^B或-(CH₂)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}；

P為R^c-C(O)-；

R^c 為 $-R^D$ ；

m 為0或1；

緩衝劑為檸檬酸鈉及檸檬酸；且

張力調節劑當存在時為氯化鈉。

在某些實施例中，液體醫藥組合物包含式(I)化合物、緩衝劑及視情況選用之張力調節劑，其中：

式(I)化合物由化合物(I-1)、(I-15)或(I-18)表示；

緩衝劑為檸檬酸鈉及檸檬酸；且

張力調節劑當存在時為氯化鈉。

在其中 α -羥基羧酸或 β -羥基羧酸為檸檬酸之某些實施例中，式(I)化合物之液體醫藥組合物包含式(I)化合物、水、檸檬酸、檸檬酸鈉及氯化鈉。在其中 α -羥基羧酸或 β -羥基羧酸為檸檬酸之某些其他實施例中，液體醫藥組合物包含式(I)化合物、水、檸檬酸及丙二醇。在某些其他實施例中，液體醫藥組合物包含式(I)化合物(其中式(I)化合物為化合物(I-1))、水、檸檬酸、檸檬酸鈉及氯化鈉。

在其中 α -羥基羧酸或 β -羥基羧酸為檸檬酸之該等實施例中，式(I)化合物之液體醫藥劑型具有約pH 3與約pH 7之間之pH值。在某些該等實施例中，pH值在約pH 4.9與約pH 6.7之間。在其他某些該等實施例中，pH值在約pH 5.5與約pH 6.5之間。

在其中 α -羥基羧酸或 β -羥基羧酸為檸檬酸之某些實施例中，式(I)化合物之液體醫藥組合物係由儲備媒劑溶液及式(VIII)化合物當場製備。在某些實施例中，儲備媒劑溶液包含水、檸檬酸、檸檬酸鈉及丙二醇。在該等實施例中，所得溶液可進一步以儲備媒劑溶液或以氯化鈉溶液稀釋以產生所要濃度之式(I)化合物之液體醫藥組合物。

在另一態樣中，本發明提供單位劑量液體醫藥組合物，其包含式(I)化合物、緩衝劑及視情況選用之張力調節劑。在某些實施例中，

式(I)化合物以約0.5 mg/ml至約3 mg/ml式(VIII)化合物之濃度存在於單位劑量液體醫藥組合物中。在某些其他實施例中，式(I)化合物以約1 mg/ml式(VIII)化合物之濃度存在於單位劑量液體醫藥組合物中。在其中式(I)化合物為化合物(I-1)之某些其他實施例中，單位劑量液體醫藥組合物中之化合物(I-1)以約0.5 mg/ml至約3 mg/ml式(VIII-1)化合物之濃度存在。在其中式(I)化合物為化合物(I-1)之某些其他實施例中，單位劑量液體醫藥組合物中之化合物(I-1)以約1 mg/ml式(VIII-1)化合物之濃度存在。在其中式(I)化合物為化合物(I-15)之某些其他實施例中，單位劑量液體醫藥組合物中之化合物(I-15)以約1 mg/ml式(VIII-15)化合物之濃度存在。

在某些實施例中，檸檬酸鈉及檸檬酸以等當於約0.005 g至約0.250 g檸檬酸根離子之量存在於單位劑量液體醫藥組合物中。在某些實施例中，檸檬酸鈉及檸檬酸以等當於約0.025 g至約0.125 g檸檬酸根離子之量存在於單位劑量液體醫藥組合物中。

在某些實施例中，氯化鈉以約0.0045 g至約0.09 g之量存在於單位劑量液體醫藥組合物中。在某些實施例中，氯化鈉以約0.01 g至約0.04 g之量存在於單位劑量液體醫藥組合物中。

在單位劑量液體醫藥組合物之某些實施例中，醫藥組合物冷凍儲存直至使用。

在另一態樣中，本發明提供將式(I)化合物製備為單位劑量液體醫藥組合物之方法，該方法包含以下步驟：

- (h-1) 將緩衝劑溶解於水性溶劑中；
- (h-2) 將式(I)化合物或其結晶形式溶解於步驟(h-1)所得混合物中；
- (h-3) 將張力調節劑溶解於步驟(h-2)所得混合物中；
- (h-4) 再添加水性溶劑至所需批料體積；及

(h-5) 以一定量之步驟(h-4)所得混合物填充小瓶。

在某些實施例中，在步驟(h-5)之後將小瓶蓋上。在某些其他實施例中，在步驟(h-5)之前將氮氣鼓泡穿過混合物。在某些其他實施例中，在步驟(h-5)之後，在加蓋之前，可以氮氣覆蓋小瓶中之液體。

在某些實施例中，式(I)化合物由式(VIII)化合物當場形成。在該等實施例中，在步驟(h-2)中，將式(VIII)化合物或其結晶形式添加至混合物中。在某些實施例中，在步驟(h-2)中添加 α -羥基酸或 β -羥基酸。在某些其他實施例中， α -羥基酸或 β -羥基酸在步驟(h-1)中作為緩衝劑存在。

本發明醫藥組合物較佳經調配以便投與患有蛋白酶體介導之病症或處於顯現或經歷蛋白酶體介導之病症之復發之風險中之患者。如本文中所用，術語「患者」意謂動物、較佳哺乳動物、更佳人類。本發明之較佳醫藥組合物為調配成經口、靜脈內或皮下投與之彼等醫藥組合物。然而，含有治療有效量之本發明化合物之上述任何劑型完全在常規實驗的範圍內且因此完全在本發明之範疇內。在某些實施例中，本發明之醫藥組合物可進一步包含其他治療劑。在某些實施例中，該其他治療劑為通常投與患有所治療之疾病或病狀之患者之治療劑。

「治療有效量」意謂足以使蛋白酶體活性或蛋白酶體介導之病症之嚴重程度產生可偵測之降低的量。所需要之蛋白酶體抑制劑之量視抑制劑對於給定細胞類型之有效性及治療病症所需之持續時間而定。亦應瞭解任何特定患者之特定劑量及治療方案視多種因素而定，包括所用特定化合物之活性、患者之年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食、投與時間、排泄速率、藥物組合、治療醫師之判斷及所治療之特定疾病之嚴重程度。存在於本發明組合物中之額外治療劑之量通常不超過包含彼治療劑作為唯一活性劑的組合物中一般所投與之

量。較佳地，額外治療劑之量之範圍為通常存在於包含彼藥劑作為唯一治療活性劑之組合物中之量的約50%至約100%內。

在另一態樣中，本發明提供治療患有蛋白酶體介導之病症或處於顯現或經歷蛋白酶體介導之病症之復發之風險中之患者的方法。如本文中所用，術語「蛋白酶體介導之病症」包括蛋白酶體表現或活性之增加所引起或以蛋白酶體表現或活性之增加為特徵或需要蛋白酶體活性之任何病症、疾病或病狀。術語「蛋白酶體介導之病症」亦包括其中抑制蛋白酶體活性為有利的任何病症、疾病或病狀。

舉例而言，本發明化合物及醫藥組合物適用於治療經由蛋白酶體活性所調控之蛋白質(例如NF κ B、p27^{Kip}、p21^{WAF/CIP1}、p53)所介導之病症。相關病症包括發炎性病症(例如類風濕性關節炎、發炎性腸道疾病、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、骨關節炎、皮膚病(例如異位性皮炎、牛皮癬))、血管增生病症(例如動脈粥樣硬化、再狹窄)、增生性眼病(例如糖尿病性視網膜病)、良性增生性病症(例如血管瘤)、自體免疫疾病(例如多發性硬化症、組織及器官排斥反應)以及與感染相關之發炎(例如免疫反應)、神經退化性病症(例如阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、帕金森氏症(Parkinson's disease)、運動神經元疾病、神經病變性疼痛、三聯體重複病症、星形細胞瘤及因酒精性肝病所致之神經退化)、缺血性損傷(例如中風)及惡病質(例如伴隨各種生理性及病理性病況(例如神經損傷、禁食、發燒、酸毒症、HIV感染、癌症折磨及某些內分泌病)之肌肉蛋白分解加速)。

本發明之化合物及醫藥組合物尤其適用於治療癌症。如本文中所用，術語「癌症」係指以不受控制或調節異常之細胞增生、細胞分化減少、侵入周圍組織之不當能力及/或在異位位點處建立新生體之能力為特徵的細胞性病症。術語「癌症」包括(但不限於)實體腫瘤及血源性腫瘤。術語「癌症」涵蓋皮膚、組織、器官、骨、軟骨、血液

及血管之疾病。術語「癌症」進一步涵蓋原發性及轉移性癌症。

可以所揭示之蛋白酶體抑制劑或醫藥組合物治療之實體腫瘤之非限制性實例包括胰腺癌；膀胱癌；結腸直腸癌；乳癌，包括轉移性乳癌；前列腺癌，包括雄激素依賴性及雄激素非依賴性前列腺癌；腎癌，包括(例如)轉移性腎細胞癌；肝細胞癌；肺癌，包括(例如)非小細胞肺癌(NSCLC)、細支氣管肺泡癌(BAC)及肺腺癌；卵巢癌，包括(例如)進行性上皮或原發性腹膜癌；子宮頸癌；胃癌；食道癌；頭頸癌，包括(例如)頭及頸之鱗狀細胞癌；黑色素瘤；神經內分泌癌，包括轉移性神經內分泌腫瘤；腦腫瘤，包括(例如)神經膠質瘤、退行性寡樹突神經膠質瘤、成人多形性神經膠母細胞瘤及成人退行性星形細胞瘤；骨癌；及軟組織肉瘤。

可以所揭示之蛋白酶體抑制劑或醫藥組合物治療之惡性血液病之非限制性實例包括急性骨髓性白血病(AML)；慢性骨髓性白血病(CML)，包括加速CML及CML急性轉化期(CML-BP)；急性淋巴母細胞白血病(ALL)；慢性淋巴細胞白血病(CLL)；霍奇金氏病(Hodgkin's disease；HD)；非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)，包括濾泡性淋巴瘤及套細胞淋巴瘤；B細胞淋巴瘤；T細胞淋巴瘤；多發性骨髓瘤(MM)；瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)；骨髓發育不良症候群(MDS)，包括難治性貧血(RA)、伴有環狀含鐵芽球之難治性貧血(RARS)、伴有過量芽細胞之難治性貧血(RAEB)及轉化中之RAEB(RAEB-T)；及骨髓增生性症候群。

在某些實施例中，本發明化合物或醫藥組合物用以治療患有癌症或處於顯現或經歷癌症之復發之風險中之患者，該癌症選自由多發性骨髓瘤及套細胞淋巴瘤組成之群。

在某些實施例中，本發明之蛋白酶體抑制劑或醫藥組合物結合其他治療劑投與。其他治療劑亦可抑制蛋白酶體，或可藉由不同機制

操作。在某些實施例中，其他治療劑為通常投與患有所治療之疾病或病狀之患者之治療劑。本發明之蛋白酶體抑制劑可與其他治療劑以單一劑型或以不同劑型投與。當以不同劑型投與時，其他治療劑可在投與本發明之蛋白酶體抑制劑之前、同時或之後投與。

在某些實施例中，式(I)之蛋白酶體抑制劑或式(I)化合物之醫藥組合物結合抗癌劑投與。如本文中所用，術語「抗癌劑」係指出於治療癌症之目的投與患有癌症之個體的任何藥劑。

DNA破壞性化學治療劑之非限制性實例包括拓撲異構酶I抑制劑(例如伊立替康(irinotecan)、拓朴替康(topotecan)、喜樹鹼(camptothecin)及其類似物或代謝物及小紅莓(doxorubicin))；拓撲異構酶II抑制劑(例如依託泊苷(etoposide)、替尼泊甙(teniposide)及道諾黴素(daunorubicin))；烷基化劑(例如美法侖(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、白消安(busulfan)、塞替派(thiotepa)、異環磷醯胺(ifosfamide)、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、司莫司汀(semustine)、鏈佐星(streptozocin)、達卡巴嗪(decarbazine)、甲胺喋呤(methotrexate)、絲裂黴素C(mitomycin C)及環磷醯胺)；DNA插入劑(例如順鉑(cisplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)及卡鉑(carboplatin))；DNA插入劑及自由基產生劑(諸如博來黴素(bleomycin))；及核苷模擬劑(例如5-氟尿嘧啶、卡培他濱(capecitabine)、吉西他濱(gemcitabine)、氟達拉濱(fludarabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、巯嘌呤、硫鳥嘌呤、噴司他丁(pentostatin)及羥基脲)。

干擾細胞複製之化學治療劑包括：紫杉醇(paclitaxel)、多西他賽(docetaxel)及相關類似物；長春新鹼(vincristine)、長春花鹼(vinblastin)及相關類似物；沙力度胺(thalidomide)、來那度胺(lenalidomide)及相關類似物(例如CC-5013及CC-4047)；蛋白酪氨酸激酶抑制劑(例如伊馬替尼甲磺酸鹽(imatinib mesylate)及吉非替尼

(gefitinib))；蛋白酶體抑制劑(例如硼替佐米)；NF- κ B抑制劑，包括I κ B激酶抑制劑；與癌症中過度表現之蛋白質結合且由此下調細胞複製之抗體(例如曲妥珠單抗(trastuzumab)、利妥昔單抗(rituximab)、西妥昔單抗(cetuximab)及貝伐株單抗(bevacizumab))；及已知在癌症中上調、過度表現或活化之蛋白質或酶之其他抑制劑，抑制該等蛋白質或酶使細胞複製下調。

為了更完全理解本發明，闡明以下製備及測試實例。此等實例說明製造或測試特定化合物之方法，且不應理解為以任何方式限制本發明範疇。

實例

縮寫

DCM	二氯甲烷
DIPEA	N,N'-二異丙基乙基胺
DMF	N,N'-二甲基甲醯胺
EDCI	N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽
EtOAc	乙酸乙酯
h	小時
HPLC	高效液相層析
MIBK	甲基異丁基酮
PES	聚醚砜
TBTU	四氟硼酸 <i>O</i> -苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基鎂
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
HOBt	1-羥基苯并三唑
LCMS	液相層析質譜
min	分鐘

一般方法

^1H NMR：在環境溫度下、經由以400 MHz操作之JOEL ECX-400 NMR光譜儀獲得光譜之 ^1H NMR。將所得FID轉移至PC且使用Acorn NMR Inc之NUTS NMR處理軟體處理。化學位移係參照DMSO溶劑(2.50 ppm)。藉由將約0.75 mL之DMSO-d₆添加至NMR管中來製備溶劑空白。獲得溶劑空白之 ^1H 光譜之後，添加試樣且使其完全溶解。

質譜術：經由Thermo-Finnigan LCQ Deca-XP離子阱型質譜儀進行質譜分析研究。在5 kv之高電壓、35 arb之鞘流氣體流速、275°C之毛細管溫度、9 V之毛細管電壓及35 V之管透鏡偏置電壓下、以正模式與反模式使用電噴霧離子源。將分析物溶解於乙腈中以產生0.5 mg/ml溶液。LC-質譜流動分析係使用Agilent 1100 HPLC系統。泵流動速率為1.0毫升/分鐘。將10 μl 每種試樣溶液自自動取樣器注射至T形接頭中。自T形接頭將約2%溶液輸入質譜儀中。

X射線粉末繞射(XRPD)：經由以下任一者獲得X射線粉末繞射圖案：

i) Bruker AXS D8Advance繞射儀。使用 0.05° 2θ 之步長及2秒之步進時間、以連續掃描模式收集 2.9° 至 29.6° 2θ 角範圍內之資料。在周圍條件下操作試樣且使用未經研磨之原樣粉末製備為平板樣本；或

ii) PANalytical X'Pert Pro繞射儀。每一樣本使用利用Optix長細焦點源所產生之Cu $K\alpha$ X射線聚焦穿過樣本且至偵測器上。將樣本夾在3-微米厚膜之間，分析透射幾何形狀，且旋轉以優化定向統計。使用射束止擋器以使空氣散射所產生之背景最小化。不使用氦及抗擴散延伸。索勒縫隙(Soller slit)用於入射及繞射束以使軸向發散最小化。使用軸向發散最小化之掃描位置來收集繞射圖案。使用定位於距樣本240 mm之掃描位置敏感性偵測器(X'Celerator)來收集繞射圖案。分析

之前，分析矽樣本(NIST標準參考物質640c)以檢驗矽111峰之位置。

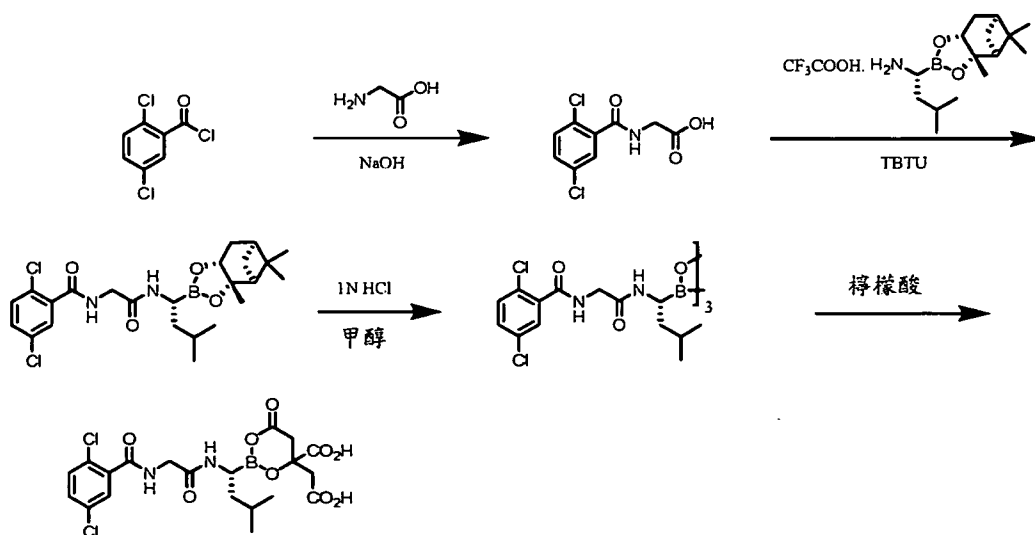
差示掃描熱量測定(DSC)：經由以下任一者收集差示掃描熱量測定(DSC)資料：

i) 配備有50位置自動取樣器之TA Instruments Q100差示掃描量熱計。能量及溫度校準標準為鈦。在25°C與300°C之間，將試樣以每分鐘10°C之速率加熱。掃描期間，在試樣上維持以每分鐘50 mL流動之淨化氮氣。分析1 mg與3 mg之間之試樣。將所有試樣碾壓於以密閉方式密封之鋁盤中，其具有針孔以減緩溶劑蒸氣所積累之壓力；或

ii) TA Instruments差示掃描量熱計2920。將試樣置放入鋁DSC盤中且精確地記錄重量。將敞口盤以蓋子覆蓋且隨後碾壓。使試樣室在25°C下平衡，且在氮氣淨化下、以10°C/分鐘之速率加熱。鈦金屬用作校準標準。

熱解重量分析(TGA)：經由以鎳/亞鋁美(Nickel/Alumel)校準且以每分鐘10°C之掃描速率操作之TA Instruments Q500熱解重量分析儀收集熱解重量分析(TGA)資料。量測期間，在試樣上維持以每分鐘60 mL流動之淨化氮氣。通常將5 mg至15 mg之試樣裝載至預稱皮重之鉑坩堝上。

實例1：合成4-(*R,S*)-(羧基甲基)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-二氯苯甲醯胺基)乙醯胺基)-3-甲基丁基)-6-側氧基-1,3,2-二氧硼吡-4-甲酸(I-1)



步驟1：2,5-[(二氯苯甲醯基)胺基]乙酸

歷時45分鐘，向NaOH(12 g, 300 mmol)及甘胺酸(18 g, 239 mmol)於水(120 mL)中之混合物中逐滴添加2,5-二氯苯甲醯氯(10 g, 48 mmol)於THF(15 mL)中之溶液，保持內部溫度低於約25℃。在1小時之後，將混合物以2.0 M HCl(125 mL)酸化，保持內部溫度低於約5℃。藉由真空過濾收集所得沈澱物。使粗產物自水中再結晶以得到呈白色結晶固體狀之2,5-[(二氯苯甲醯基)胺基]乙酸(6.1 g, 52%)。mp 173.3 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 12.72 (bs, 1H), 8.89 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 3.93 (d, *J* = 6.0 Hz)。¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆, δ): 41.6, 129.3, 129.6, 131.4, 132.2, 138.2, 171.4, 165.9。MS (*m/z*): [M+H] C₉H₈Cl₂NO₃之計算值248.0；實驗值248.0；[M+Na] C₉H₇Cl₂NNaO₃之計算值270.0；實驗值270.2。

亦經由以下程序製備2,5-[(二氯苯甲醯基)胺基]乙酸：向甘胺酸(21.5 g, 286 mmol)於水(437 mL)中之混合物中添加2.0 M NaOH(130 mL)且將所得溶液冷卻至0℃。以使得內部溫度維持於0±1℃之速率逐滴添加2,5-二氯苯甲醯氯(50.0 g, 239 mmol)於THF(75 mL)中之溶液。在添加期間，經由2.0 M NaOH滴定、使用pH控制器將pH值控制在11.0±0.2。完成添加之後，將混合物在0±1℃下再攪拌2小時。隨後將混合物以2.0 M HCl(176 mL)酸化至2.5之最終pH值。藉由過濾收集所得沈澱物，以冷水(125 mL)洗滌，且在45℃下、在真空烘箱中乾燥以得到呈白色固體狀之2,5-[(二氯苯甲醯基)胺基]乙酸(57.6 g, 97.3%)。

步驟2：2,5-二氯-N-[2-((1R)-3-甲基-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-亞甲基-1,3,2-苯并二氧硼啶-2-基]丁基)胺基)-2-側氧基乙基]苯甲醯胺

向內部溫度低於約5℃之2,5-[(二氯苯甲醯基)胺基]乙酸(6.10 g,

24.6 mmol)及TBTU(8.34 g, 26.0 mmol)於DMF(40 mL)中之溶液中添加(1R)-3-甲基-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-亞甲基-1,3,2-苯并二氧硼啉-2-基]丁-1-胺•TFA(9.35 g, 24.7 mmol)。隨後歷時2小時逐滴添加DIPEA(13 mL, 75 mmol)，保持內部溫度低於約5°C。40分鐘之後，以EtOAc(90 mL)稀釋混合物，以5% NaCl(150 mL)洗滌，以10% NaCl洗滌兩次(2×40 mL)，以2% K₂CO₃洗滌一次(1×40 mL)，以1% H₃PO₄洗滌一次(1×40 mL)，且以10% NaCl洗滌一次(1×40 mL)。將所得有機層濃縮為稠油狀物，以庚烷(40 mL)稀釋且蒸發以產生呈白色固體狀之2,5-二氯-N-[2-({(1R)-3-甲基-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-亞甲基-1,3,2-苯并二氧硼啉-2-基]丁基}胺基)-2-側氧基乙基]苯甲醯胺，其未經純化而用於下一步驟。

步驟3： N,N',N''-{硼氧雜環己烷-2,4,6-三基參[(1R)-3-甲基丁烷-1,1-二基]亞胺基(2-側氧基乙烷-2,1-二基)}參(2,5-二氯苯甲醯胺)

向2,5-二氯-N-[2-({(1R)-3-甲基-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-亞甲基-1,3,2-苯并二氧硼啉-2-基]丁基}胺基)-2-側氧基乙基]苯甲醯胺(12.2 g, 24.6 mmol)於甲醇/己烷(1:1)(250 mL)中之溶液中添加1 N HCl(30 mL, 30 mmol)及(2-甲基丙基)酮酸(6.5 g, 64 mmol)。

將反應混合物攪拌隔夜。分離各相且以額外庚烷(2×55 mL)洗滌甲醇層兩次。將所得有機層濃縮至約10 mL且在2.0M NaOH(30 mL)與DCM(25 mL)之間分溶。以額外2.0 M NaOH(5 mL)洗滌DCM層一次。隨後將鹼性水層合併，以DCM洗滌兩次(2×25 mL)且以1 M HCl(60 mL)酸化。以DCM(40 mL)稀釋所得混合物，分離各層，且以DCM(3×10 mL)洗滌所得水層三次。經MgSO₄(25 g)乾燥經合併之DCM萃取物且蒸發至稠油狀物。以庚烷(50 mL)使產物沈澱且藉由過濾收集以產生呈白色固體狀之N,N',N''-{硼氧雜環己烷-2,4,6-三基參[(1R)-3-甲基丁烷-1,1-二基]亞胺基(2-側氧基乙烷-2,1-二基)}參(2,5-

二氯苯甲醯胺)(6.6 g, 74%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 , δ): 8.93 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.68 (bs, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 4.00 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.62 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.33 (m, 1H), 1.24 (m, 1H), 0.81 (d, $J=5.9$ Hz, 6H)。 ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6 , δ): 23.2, 25.8, 40.1, 40.7, 43.0, 129.0, 130.0, 131.0, 137.5, 165.0, 172.5。 CH_3CN 中之MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]$ $\text{C}_{42}\text{H}_{52}\text{B}_3\text{Cl}_6\text{N}_6\text{O}_9$ 之計算值1027.2; 實驗值1027.3; $[\text{M}+\text{Na}]$ $\text{C}_{42}\text{H}_{51}\text{B}_3\text{Cl}_6\text{N}_6\text{NaO}_9$ 之計算值1049.2; 實驗值1049.5。

步驟4: 4-(R,S)-(羧基甲基)-2-((R)-1-(2-(2,5-二氯苯甲醯胺基)乙醯胺基)-3-甲基丁基)-6-側氧基-1,3,2-二氧硼吡啶-4-甲酸(I-1)

形式1: 向內部溫度為約74°C之檸檬酸(2.75 g, 14.3 mmol)於EtOAc(85 mL)中之溶液中添加呈固體狀之N,N',N''-{硼氧雜環己烷-2,4,6-三基參[(1R)-3-甲基丁烷-1,1-二基]亞胺基(2-側氧基乙烷-2,1-二基)}參(2,5-二氯苯甲醯胺)(5.00 g, 4.87 mmol)。使溶液自由地冷卻直至內部溫度為約25°C且攪拌混合物隔夜。藉由過濾收集所得沈澱物以產生呈結晶固體狀之2,2'-{2-[(1R)-1-({[(2,5-二氯苯甲醯基)胺基]乙醯基}胺基)-3-甲基丁基]-5-側氧基-1,3,2-二氧硼吡啶-4,4-二基}二乙酸形式1(6.65 g, 88%)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6 , δ 110 °C): 10.08 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (d, $J=1.3$ Hz, 2H), 4.26 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 2.70 (q, $J=14.5$ Hz, 4H), 2.70 (bs, 1H), 1.72 (sept, $J=6.5$ Hz, 1H), 1.42 (ddd, $J=5.2$ Hz, $J=8.6$ Hz, $J=13.9$ Hz, 1H), 1.28 (ddd, $J=5.3$, $J=9.4$ Hz, $J=14.3$ Hz, 1H), 0.91 (dd, $J=3.3$ Hz, $J=6.6$ Hz, 6H)。 CH_3CN 中之MS (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]$ $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{BCl}_2\text{N}_2\text{NaO}_9$ 之計算值539.1; 實驗值539.1。

I-1形式1之XRPD資料展示於圖1及表1中。

2 θ 角(°)	強度%
6.441	100
8.304	29.5
10.35	19
11.619	5.1
12.695	13.6
15.077	28.2
16.352	28.7
17.504	16.3
18.231	6
19.086	21.4
20.405	11.7
21.231	7.6
21.916	7.6
25.371	15.2
27.588	6.2

表1：I-1形式1之XRPD資料

I-1形式1之差示掃描熱量測定(DSC)資料展示於圖2中。概況以起始溫度為191.8℃且熔融溫度為198.8℃之吸熱轉變為特徵。對應於分解之第二次吸熱轉變具有225℃之起始溫度。此等溫度具有±5℃之誤差。

I-1形式1之熱解重量分析(TGA)資料展示於圖2中。該概況描繪試樣重量損失百分比與溫度之關係圖，溫度變化速率為約10℃/min。當溫度自50℃變化至200℃時，重量損失表示試樣重量損失約0.72%。此等溫度具有±5℃之誤差。

形式2：向內部溫度為約74℃之檸檬酸(10.1 g，52.6 mmol)於EtOAc(300 mL)中之溶液中添加N,N',N''-{硼氧雜環己烷-2,4,6-三基參[[(1R)-3-甲基丁烷-1,1-二基]亞胺基(2-側氧基乙烷-2,1-二基)]}參(2,5-二氯苯甲醯胺)(20.0 g，19.5 mmol)於EtOAc(60 mL)中之溶液。將溶液緩慢冷卻(約0.33℃/min)直至內部溫度為約60℃且將混合物攪拌3小

時。將所得漿液緩慢冷卻(速率為約 $0.12^{\circ}\text{C}/\text{min}$)直至內部溫度為約 25°C 且將混合物攪拌隔夜。藉由過濾收集所得沈澱物以產生呈結晶固體狀之4-(*R,S*)-(羧基甲基)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-二氯苯甲醯胺基)乙醯胺基)-3-甲基丁基)-6-側氧基-1,3,2-二氧硼吡喃-4-甲酸形式2(26.7g, 98%)。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ 110°C): 10.08 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (d, $J=1.3$ Hz, 2H), 4.26 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 2.70 (q, $J=14.5$ Hz, 4H), 2.70 (bs, 1H), 1.72 (sept, $J=6.5$ Hz, 1H), 1.42 (ddd, $J=5.2$ Hz, $J=8.6$ Hz, $J=13.9$ Hz, 1H), 1.28 (ddd, $J=5.3$, $J=9.4$ Hz, $J=14.3$ Hz, 1H), 0.91 (dd, $J=3.3$ Hz, $J=6.6$ Hz, 6H)。 ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ 100°C): 21.65, 23.34, 25.09, 38.39, 38.98, 42.07, 76.25, 128.97, 129.14, 130.94, 131.48, 131.73, 137.05, 165.44, 170.23, 175.74, 177.43。 CH_3CN 中之MS (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]$ $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{BCl}_2\text{N}_2\text{NaO}_9$ 之計算值539.1; 實驗值539.1。

4-(*R,S*)-(羧基甲基)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-二氯苯甲醯胺基)乙醯胺基)-3-甲基丁基)-6-側氧基-1,3,2-二氧硼吡喃-4-甲酸形式2亦藉由在 60°C 下將檸檬酸(21 g, 0.11 mmol)於THF(80 mL)中之溶液添加至 N,N',N'' -{硼氧雜環己烷-2,4,6-三基參[[$(1R)$ -3-甲基丁烷-1,1-二基]亞胺基(2-側氧基乙烷-2,1-二基)]}參(2,5-二氯苯甲醯胺)(40 g, 0.11 mmol)於THF(80 mL)中之溶液中來製備。隨後將溶液藉由形式2晶體(400 mg)接種。在 60°C 下攪拌30分鐘之後, 歷時9小時添加EtOAc(400 mL)。EtOAc添加完成之後, 歷經5小時將溫度降低至 20°C 。過濾所得懸浮液以收集呈結晶固體狀之4-(*R,S*)-(羧基甲基)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-二氯苯甲醯胺基)乙醯胺基)-3-甲基丁基)-6-側氧基-1,3,2-二氧硼吡喃-4-甲酸形式2(40 g, 70%)。

4-(*R,S*)-(羧基甲基)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-二氯苯甲醯胺基)乙醯胺基)-3-甲基丁基)-6-側氧基-1,3,2-二氧硼吡喃-4-甲酸形式2亦使用表2中所述

之條件、以相同的一般方式製備。

溶劑	起始溫度	接種溫度	I-1形式2之分離產率
乙腈	80°C	未接種	77%
MIBK	80°C	未接種	80%
2-甲基四氫呋喃	80°C	60°C	72%

表2：製備I-1形式2之額外條件

4-(*R,S*)-(羧基甲基)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-二氯苯甲醯胺基)乙醯胺基)-3-甲基丁基)-6-側氧基-1,3,2-二氧硼吡-4-甲酸形式2亦藉由溶於丙酮中、接著添加EtOAc作為反溶劑來製備。

I-1形式2之XRPD資料展示於圖3及表3中。

2θ角(°)	強度%
5.817	100
7.614	93.4
11.575	71.1
11.896	67.1
12.571	24.3
14.43	32.2
16.689	65.8
17.362	17.8
18.232	53.9
19.596	77.6
19.959	63.8
20.376	36.2
20.998	32.2
21.5	40.1
21.764	43.4
22.407	77.6
23.12	33.6
23.901	26.3
24.402	20.4
24.882	19.7
25.764	19.1
26.464	39.5
27.347	21.7
27.65	17.1
27.979	16.4
29.41	20.4

表3：I-1形式2之XRPD資料

I-1形式2之差示掃描熱量測定(DSC)資料展示於圖4中。概況以起

始溫度為206.5℃且熔融溫度為219.9℃之吸熱轉變為特徵。對應於分解之第二次吸熱轉變具有225℃之起始溫度。此等溫度具有±5℃之誤差。

I-1形式2之熱解重量分析(DSC)資料展示於圖4中。該概況描繪試樣重量損失百分比與溫度之關係圖，溫度變化速率為約10℃/分鐘。當溫度自50℃變化至200℃時，重量損失表示試樣重量損失約1.1 %。此等溫度具有±5℃之誤差。

實例1A：替代性合成4-(*R,S*)-(羧基甲基)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-二氯苯甲醯胺基)乙醯胺基)-3-甲基丁基)-6-側氧基-1,3,2-二氧硼吡-4-甲酸(I-1)形式2

將1.2微米過濾EtOAc(18.9 kg)及無水檸檬酸(0.561 kg, 2.9 mol)饋入配備有機械攪拌器、滴液漏斗、溫度指示器及加熱/冷卻控制單元之50 L玻璃反應器(在氮氣下)中。將混合物加熱至71℃且產生溶液。使用管線內過濾器(1.2微米)將溶解於EtOAc(4.0 kg)中之N,N',N''-{硼氧雜環己烷-2,4,6-三基參[[*(1R)*-3-甲基丁烷-1,1-二基]亞胺基(2-側氧基乙烷-2,1-二基)]}參(2,5-二氯苯甲醯胺)(1.109 kg, 3.1 mol)澄清，且在攪拌(193 rpm)下歷時20分鐘將溶液添加至反應混合物中，同時維持73℃至75℃之溫度。將攪拌減少至96 rpm且如下冷卻混合物：(1)將混合物在73℃-75℃下保持25分鐘；(2)以約5℃/30 min之速率將混合物逐步冷卻至40℃；(3)在攪拌下讓混合物自由地冷卻至環境溫度隔夜。隨後藉由過濾分離產物，在過濾器上以1.2微米過濾EtOAc(2×1.2 kg)洗滌，且在真空下、在40-41℃下乾燥隔夜(22小時)，得到1.458 kg(92%)標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 12.13 (s, 2H), 10.69 (s, 1H), 9.11 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.66 (t, *J*=1.2 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=1.2 Hz, 2H), 4.27 (bs, 2H), 2.9-2.55 (m, 5H), 1.67 (bs, 1H), 1.4-1.15 (bs, 2H), 0.86 (d, *J*=6.4 Hz, 6H)。

化合物(I-1)形式2之XRPD資料展示於圖7及表6中。

2θ角(°)	強度%
5.69	100
7.64	66
9.66	4
11.22	23
11.42	51
11.79	37
12.41	15
14.23	15
15.60	6
16.53	32
17.15	4
18.07	31
19.39	55
19.79	41
20.24	21
20.79	15
21.36	20
21.61	22
22.23	63
22.55	14
22.97	20
23.22	7
23.67	10
23.90	7
24.19	10
24.74	7
24.97	3
25.64	8
26.31	24
26.64	10
27.21	7
27.40	7
27.88	5
28.25	4
29.27	11
29.72	10

表 6

化合物(I-1)形式2之差示掃描熱量測定(DSC)資料展示於圖8中。該概況以兩個吸熱轉變為特徵；第一個具有約231.3°C之熔融溫度，且第二個具有約239.9°C之熔融溫度。此等溫度具有±5°C之誤差。

實例2：合成2,5-二氯-N-(2-{[(1R)-3-甲基-1-(4-側氧基-1,3,2-二氧硼

噁-2-基)丁基]胺基}-2-側氧基乙基)苯甲醯胺(I-2)

向內部溫度為約60℃之乙醇酸(0.041 g, 0.54 mmol)於EtOAc(2.0 mL)中之溶液中添加N,N',N''-{硼氧雜環己烷-2,4,6-三基參[[{(1R)-3-甲基丁烷-1,1-二基]亞胺基(2-側氧基乙烷-2,1-二基)]}參(2,5-二氯苯甲醯胺)(0.199 g, 0.19 mmol)於EtOAc(1.0 mL)中之溶液。使溶液自由地冷卻直至內部溫度為約25℃且藉由蒸發移除溶劑以產生呈白色固體狀之2,5-二氯-N-(2-{[(1R)-3-甲基-1-(4-側氧基-1,3,2-二氧硼噁-2-基)丁基]胺基}-2-側氧基乙基)苯甲醯胺(0.215 g, 95%)。CH₃CN中之MS (*m/z*): [M+Et₃N+H] C₂₂H₃₅BCl₂N₃O₅之計算值502.2; 實驗值502.0。CH₃CN中之MS (*m/z*): [M-H] C₁₆H₁₈BCl₂N₂O₅之計算值399.1; 實驗值399.0。

實例3：合成{(4S)-2-[(1R)-1-({[(2,5-二氯苯甲醯基)胺基]-乙醯基}胺基)-3-甲基丁基]-5-側氧基-1,3,2-二氧硼噁-4-yl}乙酸(I-3)

向內部溫度為約60℃之L-蘋果酸(0.0958 g, 0.714 mmol)於EtOAc(2.0 mL)中之溶液中添加N,N',N''-{硼氧雜環己烷-2,4,6-三基參[[{(1R)-3-甲基丁烷-1,1-二基]亞胺基(2-側氧基乙烷-2,1-二基)]}參(2,5-二氯苯甲醯胺)(0.239 g, 0.233 mmol)於EtOAc(1.0 mL)中之溶液。使溶液自由地冷卻直至內部溫度為約25℃且藉由蒸發移除溶劑以產生呈白色固體狀之{(4S)-2-[(1R)-1-({[(2,5-二氯苯甲醯基)胺基]-乙醯基}胺基)-3-甲基丁基]-5-側氧基-1,3,2-二氧硼噁-4-基}乙酸(0.307 g, 96%)。CH₃CN中之MS (*m/z*): [M+ Et₃N+H] C₂₄H₃₇BCl₂N₃O₇之計算值560.1; 實驗值560.1。CH₃CN中之MS (*m/z*): [M-H] C₁₈H₂₀BCl₂N₂O₇之計算值457.1; 實驗值457.1。

實例4：合成2,5-二氯-N-[2-({(1R)-1-[(4S)-4-環己基-5-側氧基-1,3,2-二氧硼噁-2-基]-3-甲基丁基}胺基)-2-側氧基乙基]苯甲醯胺(I-4)

向內部溫度為約60℃之(S)-六氫扁桃酸(0.0881 g, 0.557 mmol)於

EtOAc(2.0 mL)中之溶液中添加N,N',N''-{硼氧雜環己烷-2,4,6-三基參[[$(1R)$ -3-甲基丁烷-1,1-二基]亞胺基(2-側氧基乙烷-2,1-二基)]}參(2,5-二氯苯甲醯胺)(0.200 g, 0.195 mmol)於EtOAc(1.0 mL)中之溶液。使溶液自由地冷卻直至內部溫度為約25°C且藉由蒸發移除溶劑以產生呈白色固體狀之2,5-二氯-N-[2-({ $(1R)$ -1-[($4S$)-4-環己基-5-側氧基-1,3,2-二氧硼啉-2-基]-3-甲基丁基}胺基)-2-側氧基乙基]苯甲醯胺(0.251 g, 93%)。CH₃CN中之MS (m/z): [M+ Et₃N+H] C₂₈H₄₅BCl₂N₃O₅之計算值584.3; 實驗值584.1。CH₃CN中之MS (m/z): [M-H] C₂₂H₂₈BCl₂N₂O₅之計算值481.1; 實驗值481.1。

實例5：合成2,5-二氯-N-(2-({ $(1R)$ -1-(4,4-二甲基-5-側氧基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-3-甲基丁基}胺基)-2-側氧基乙基)苯甲醯胺(I-5)

向內部溫度為約60°C之2-羥基異丁酸(0.0567 g, 0.545 mmol)於EtOAc(2.0 mL)中之溶液中添加N,N',N''-{硼氧雜環己烷-2,4,6-三基參[[$(1R)$ -3-甲基丁烷-1,1-二基]亞胺基(2-側氧基乙烷-2,1-二基)]}參(2,5-二氯苯甲醯胺)(0.200 g, 0.195 mmol)於EtOAc(1.0 mL)中之溶液。使溶液自由地冷卻直至內部溫度為約25°C且藉由蒸發移除溶劑以產生呈白色固體狀之2,5-二氯-N-(2-({ $(1R)$ -1-(4,4-二甲基-5-側氧基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-3-甲基丁基}胺基)-2-側氧基乙基)苯甲醯胺(0.255 g, 96%)。CH₃CN中之MS (m/z): [M+ Et₃N+H] C₂₄H₃₉BCl₂N₃O₅之計算值530.2; 實驗值530.0。CH₃CN中之MS (m/z): [M-H] C₁₈H₂₂BCl₂N₂O₅之計算值427.1; 實驗值427.0。

實例6：合成2,5-二氯-N-[2-({ $(1R)$ -3-甲基-1-[($5R$)-4-側氧基-5-苯基-1,3,2-二氧硼啉-2-基]丁基}胺基)-2-側氧基乙基]苯甲醯胺(I-6)

向內部溫度為約60°C之(R)-扁桃酸(0.168 g, 1.10 mmol)於EtOAc(2.0 mL)中之溶液中添加N,N',N''-{硼氧雜環己烷-2,4,6-三基參[[$(1R)$ -3-甲基丁烷-1,1-二基]亞胺基(2-側氧基乙烷-2,1-二基)]}參(2,5-

二氯苯甲醯胺)(0.382 g, 0.37 mmol)於EtOAc(1.0 mL)中之溶液。使溶液自由地冷卻直至內部溫度為約25°C且藉由過濾收集所得沈澱物以產生呈白色固體狀之2,5-二氯-N-[2-({(1R)-3-甲基-1-[(5R)-4-側氧基-5-苯基-1,3,2-二氧硼啉-2-基]丁基}胺基)-2-側氧基乙基]苯甲醯胺(0.343 g, 65%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 10.88 (s, 1H), 9.22 (m, 1H), 7.68-7.27 (m, 8H), 5.15 (s, 1H), 4.33 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.8-2.76 (m, 1H), 1.71-1.62 (m, 1H), 1.50-1.28 (m, 2H), 0.89 (m, 6H)。CH₃CN中之MS (m/z): [M+ Et₃N+H] C₂₈H₃₉BCl₂N₃O₅之計算值578.2; 實驗值578.1。CH₃CN中之MS (m/z): [M-H] C₂₂H₂₂BCl₂N₂O₅之計算值, 475.1; 實驗值 475.1。

實例7：合成2,5-二氯-N-[2-({(1R)-3-甲基-1-[(4S)-4-甲基-5-側氧基-1,3,2-二氧硼啉-2-基]丁基}胺基)-2-側氧基乙基]苯甲醯胺(I-7)

向內部溫度為約70°C之L-乳酸(0.675 g, 7.34 mmol)於EtOAc(3.0 mL)中之溶液中添加N,N',N''-{硼氧雜環己烷-2,4,6-三基參[[(1R)-3-甲基丁烷-1,1-二基]亞胺基(2-側氧基乙烷-2,1-二基)]}參(2,5-二氯苯甲醯胺)(2.50 g, 2.43 mmol)於EtOAc(7.5 mL)中之溶液。使溶液自由地冷卻直至內部溫度為約60°C。30分鐘之後, 添加庚烷(11.5 mL)直至溶液變得混濁。將懸浮液加熱直至內部溫度為70°C或約為70°C, 此時產生均質溶液。將溶液以0.17°C/min之速率冷卻直至內部溫度為約30°C, 隨後使其自由地冷卻直至內部溫度為約0°C。藉由過濾收集所得沈澱物以產生呈白色結晶固體狀之2,5-二氯-N-[2-({(1R)-3-甲基-1-[(4S)-4-甲基-5-側氧基-1,3,2-二氧硼啉-2-基]丁基}胺基)-2-側氧基乙基]苯甲醯胺(2.32 g, 81%)。CH₃CN中之MS (m/z): [M+ Et₃N+H] C₂₃H₃₇BCl₂N₃O₅之計算值515.9; 實驗值516.0。CH₃CN中之MS (m/z): [M-H] C₁₇H₂₀BCl₂N₂O₅之計算值413.1; 實驗值413.0。

I-7之XRPD資料展示於圖5及表4中。

2θ角(°)	強度%
7.404	46
8.783	63.5
9.402	16.1
11.9	20.6
12.195	100
13.71	7.3
14.594	26.5
15.302	8.3
15.772	31
17.299	26.8
17.859	25.8
18.549	22.7
19.943	55.5
20.214	33.9
20.606	50
21.48	15.6
21.887	23
22.75	30.1
23.028	53.1
23.334	28.9
24.243	18.2
25.2	13.3
25.566	37.7
27.221	10
29.103	9.2
29.383	12.6

表4：I-7之XRPD資料

實例8： 合成2,5-二氯-N-[2-((1R)-3-甲基-1-[(4S)-4-甲基-6-側氧基-1,3,2-二氧硼吡-2-基]丁基)胺基)-2-側氧基乙基]苯甲醯胺(I-8)

向內部溫度為約60°C之(S)-3-羥基丁酸(0.0598 g, 0.566 mmol)於EtOAc(2.0 mL)中之溶液中添加N,N',N''-{硼氧雜環己烷-2,4,6-三基參[[1R)-3-甲基丁烷-1,1-二基]亞胺基(2-側氧基乙烷-2,1-二基)]}參(2,5-二氯苯甲醯胺)(0.200 g, 0.195 mmol)於EtOAc(1.0 mL)中之溶液。使溶液自由地冷卻直至內部溫度為約25°C且藉由蒸發移除溶劑以產生呈

白色固體狀之2,5-二氯-N-[2-((1R)-3-甲基-1-[(4S)-4-甲基-6-側氧基-1,3,2-二氧硼吡-2-基]丁基}胺基)-2-側氧基乙基]苯甲醯胺(0.225 g, 95%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 10.45 (s, 1H), 9.11 (t, J=6.0 Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 4.21 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.98-3.90 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.33 (dd, J₁=19.2 Hz, J=2.7 Hz, 1H), 2.24-2.21 (m, 1H), 1.61-1.52 (m, 1H), 1.33-1.19 (m, 2H), 1.07-1.04 (m, 3H), 0.84 (m, 6H)。CH₃CN中之MS (*m/z*): [M+ Et₃N+H] C₂₄H₃₉BCl₂N₃O₅之計算值530.2; 實驗值530.0。CH₃CN中之MS (*m/z*): [M-H] C₁₈H₂₂BCl₂N₂O₅之計算值427.1; 實驗值427.1。

實例9：合成2,5-二氯-N-(2-((1R)-1-(4,4-二甲基-6-側氧基-1,3,2-二氧硼吡-2-基)-3-甲基丁基}胺基)-2-側氧基乙基)苯甲醯胺(I-9)

向內部溫度為約60℃之β-羥基異戊酸(0.0841 g, 0.712 mmol)於EtOAc(2.0 mL)中之溶液中添加N,N',N''-{硼氧雜環己烷-2,4,6-三基參[[1R)-3-甲基丁烷-1,1-二基]亞胺基(2-側氧基乙烷-2,1-二基)]}參(2,5-二氯苯甲醯胺)(0.260 g, 0.253 mmol)於EtOAc(1.0 mL)中之溶液。使溶液自由地冷卻直至內部溫度為約26℃且藉由蒸發移除溶劑以產生呈白色固體狀之2,5-二氯-N-(2-((1R)-1-(4,4-二甲基-6-側氧基-1,3,2-二氧硼吡-2-基)-3-甲基丁基}胺基)-2-側氧基乙基)苯甲醯胺(0.266 g, 95%)。CH₃CN中之MS (*m/z*): [M+Et₃N+H] C₂₅H₄₁BCl₂N₃O₅之計算值544.3; 實驗值544.0。CH₃CN中之MS (*m/z*): [M-H] C₁₉H₂₄BCl₂N₂O₅之計算值441.1; 實驗值441.0。

實例10：合成2,5-二氯-N-[2-((1R)-1-[(4S)-4-第三丁基-5-側氧基-1,3,2-二氧硼吡-2-基]-3-甲基丁基}胺基)-2-側氧基乙基]-2,5-二氯苯甲醯胺(I-10)

向內部溫度為約60℃之(S)-2-羥基-3,3-二甲基丁酸(0.0712 g, 0.553 mmol)於EtOAc(2.0 mL)中之溶液中添加N,N',N''-{硼氧雜環己烷-

2,4,6-三基參[(1R)-3-甲基丁烷-1,1-二基]亞胺基(2-側氧基乙烷-2,1-二基)]}參(2,5-二氯苯甲醯胺)(0.200 g, 0.195 mmol)於EtOAc(1.0 mL)中之溶液。使溶液自由地冷卻直至內部溫度為約25℃且藉由蒸發移除溶劑以產生呈白色固體狀之2,5-二氯-N-[2-((1R)-1-[(4S)-4-第三丁基-5-側氧基-1,3,2-二氧硼啉-2-基]-3-甲基丁基}胺基)-2-側氧基乙基]-2,5-二氯苯甲醯胺(0.245 g, 97%)。CH₃CN中之MS (*m/z*) : [M+ Et₃N+H] C₂₆H₄₃BCl₂N₃O₅之計算值558.3 ; 實驗值558.0. CH₃CN中之MS (*m/z*) : [M-H] C₂₀H₂₆BCl₂N₂O₅之計算值455.1 ; 實驗值455.0。

實例11： 合成2,5-二氯-N-[2-((1R)-1-[(4S)-4-異丙基-5-側氧基-1,3,2-二氧硼啉-2-基]-3-甲基丁基}胺基)-2-側氧基乙基]苯甲醯胺 (I-11)

向內部溫度為約60℃之(S)-2-羥基-3-甲基丁酸(0.0659 g, 0.558 mmol)於EtOAc(2.0 mL)中之溶液中添加N,N',N''-{硼氧雜環己烷-2,4,6-三基參[(1R)-3-甲基丁烷-1,1-二基]亞胺基(2-側氧基乙烷-2,1-二基)]}參(2,5-二氯苯甲醯胺)(0.200 g, 0.195 mmol)於EtOAc(1.0 mL)中之溶液。使溶液自由地冷卻直至內部溫度為約25℃且藉由蒸發移除溶劑以產生呈白色固體狀之2,5-二氯-N-[2-((1R)-1-[(4S)-4-異丙基-5-側氧基-1,3,2-二氧硼啉-2-基]-3-甲基丁基}胺基)-2-側氧基乙基]苯甲醯胺(0.246 g, 99%)。CH₃CN中之MS (*m/z*) : [M+Na] C₁₉H₂₅BCl₂N₂NaO₅之計算值465.1 ; 實驗值465.1. CH₃CN中之MS (*m/z*) : [M-H] C₁₉H₂₄BCl₂N₂O₅之計算值441.1 ; 實驗值441.0。

實例12： 合成2,5-二氯-N-[2-((1R)-1-[(4S)-4-異丁基-5-側氧基-1,3,2-二氧硼啉-2-基]-3-甲基丁基}胺基)-2-側氧基乙基]苯甲醯胺 (I-12)

向內部溫度為約60℃之2-羥基異己酸(0.0752 g, 0.569 mmol)於EtOAc(2.0 mL)中之溶液中添加N,N',N''-{硼氧雜環己烷-2,4,6-三基參

[[[(1R)-3-甲基丁烷-1,1-二基]亞胺基(2-側氧基乙烷-2,1-二基)]]參(2,5-二氯苯甲醯胺)(0.200 g, 0.195 mmol)於EtOAc(1.0 mL)中之溶液。使溶液自由地冷卻直至內部溫度為約25℃且藉由蒸發移除溶劑以產生呈白色固體狀之2,5-二氯-N-[2-({[(1R)-1-[(4S)-4-異丁基-5-側氧基-1,3,2-二氧硼啉-2-基]-3-甲基丁基}胺基)-2-側氧基乙基]苯甲醯胺(0.253 g, 95%)。CH₃CN中之MS (*m/z*) : [M+Na] C₂₀H₂₇BCl₂N₂NaO₅之計算值479.1 ; 實驗值479.1. CH₃CN中之MS (*m/z*) : [M-H] C₂₀H₂₆BCl₂N₂O₅之計算值455.1 ; 實驗值455.1。

實例13： 合成2,5-二氯-N-(2-{{[(1R)-3-甲基-1-(4-側氧基-4H-1,3,2-苯并二氧硼雜環己烷-2-基)丁基]胺基}-2-側氧基乙基)苯甲醯胺(I-13)

向內部溫度為約60℃之水楊酸(0.0758 g, 0.549 mmol)於EtOAc(2.0 mL)中之溶液中添加N,N',N''-{硼氧雜環己烷-2,4,6-三基參[[[(1R)-3-甲基丁烷-1,1-二基]亞胺基(2-側氧基乙烷-2,1-二基)]]參(2,5-二氯苯甲醯胺)(0.200 g, 0.195 mmol)於EtOAc(1.0 mL)中之溶液。使溶液自由地冷卻直至內部溫度為約25℃且藉由過濾收集所得沈澱物以產生呈白色固體狀之2,5-二氯-N-(2-{{[(1R)-3-甲基-1-(4-側氧基-4H-1,3,2-苯并二氧硼雜環己烷-2-基)丁基]胺基}-2-側氧基乙基)苯甲醯胺(0.198 g, 78%)。CH₃CN中之MS (*m/z*): [M+Na] C₂₁H₂₁BCl₂N₂NaO₅之計算值485.1 ; 實驗值485.1. CH₃CN中之MS (*m/z*) : [M-H]C₂₁H₂₀BCl₂N₂O₅之計算值461.1 ; 實驗值461.0。

I-13之XRPD資料展示於圖6及表5中。

2θ角(°)	強度%
6.784	88.1
8.372	100
11.855	66.6
13.18	85.2
14.118	7.7

14.546	19.3
15.614	9.6
16.123	19.3
16.417	14.1
16.738	7.7
17.29	43.7
19.05	17.4
19.28	28.9
19.726	52.1
20.401	60.8
20.591	37.6
21.233	43.7
21.658	16.7
22.029	18.6
22.718	30.9
23.557	41.5
24.236	22.2
24.717	62.1
25.309	26
25.648	13.5
26.186	69.1
26.653	17.4
26.995	36.3
27.956	25.4
28.898	8.4
29.47	8.7

表 5：I-13之 XRPD 資料

實例 14：合成 2,5-二氯-N-(2-{[(1R)-3-甲基-1-(5-側氧基-4,4-二苯基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)丁基]胺基}-2-側氧基乙基)苯甲醯胺(I-14)

向內部溫度為約 60°C 之二苯基乙醇酸(0.126 g, 0.552 mmol)於 EtOAc(2.0 mL)中之溶液中添加 N,N',N''-{硼氧雜環己烷-2,4,6-三基參[[[(1R)-3-甲基丁烷-1,1-二基]亞胺基(2-側氧基乙烷-2,1-二基)]}參(2,5-二氯苯甲醯胺)(0.200 g, 0.195 mmol)於 EtOAc(1.0 mL)中之溶液。使溶液自由地冷卻直至內部溫度為約 25°C 且藉由蒸發移除溶劑以產生呈白色固體狀之 2,5-二氯-N-(2-{[(1R)-3-甲基-1-(5-側氧基-4,4-二苯基-

1,3,2-二氧硼啉-2-基)丁基]胺基}-2-側氧基乙基)苯甲醯胺(0.291 g, 95%)。CH₃CN中之MS (*m/z*) : [M+Na] C₂₈H₂₇BCl₂N₂NaO₅之計算值575.1 ; 實驗值575.2. CH₃CN中之MS (*m/z*) : [M-H] C₂₈H₂₆BCl₂N₂O₅之計算值551.1 ; 實驗值551.1。

實例15： 合成2,2'-{2-[(1R)-3-甲基-1-((2S)-3-苯基-2-[(吡嗪-2-基羰基)胺基]丙醯基}胺基)丁基]-5-側氧基-1,3,2-二氧硼啉-4,4-二基}二乙酸(I-15)

向內部溫度為約74℃之檸檬酸(0.257 g, 1.34 mmol)於EtOAc(7.4 mL)中之溶液中添加呈固體狀之N,N',N''-(硼氧雜環己烷-2,4,6-三基參{[(1R)-3-甲基丁烷-1,1-二基]亞胺基[(2S)-1-側氧基-3-苯基丙烷-1,2-二基]})三吡嗪-2-甲醯胺(0.500 g, 0.455 mmol)。使所得溶液自由地冷卻直至內部溫度為約25℃且蒸發以產生呈白色固體狀之2,2'-{2-[(1R)-3-甲基-1-((2S)-3-苯基-2-[(吡嗪-2-基羰基)胺基]丙醯基}胺基)丁基]-5-側氧基-1,3,2-二氧硼啉-4,4-二基}二乙酸(0.730 g, 99 %)。CH₃CN中之MS (*m/z*) : [M+ Et₃N+H] C₃₁H₄₅BN₅O₉之計算值642.3 ; 實驗值642.2. CH₃CN中之MS (*m/z*) : [M-H] C₂₅H₂₈BN₄O₉之計算值539.2 ; 實驗值539.2。

實例16： 合成N-[(1S)-1-苄基-2-((1R)-3-甲基-1-[(5R)-4-側氧基-5-苯基-1,3,2-二氧硼啉-2-基]丁基}胺基)-2-側氧基乙基]吡嗪-2-甲醯胺(I-16)

向內部溫度為約60℃之(R)-扁桃酸(0.0738 g, 0.485 mmol)於EtOAc(2.0 mL)中之溶液中添加呈固體狀之N,N',N''-(硼氧雜環己烷-2,4,6-三基參{[(1R)-3-甲基丁烷-1,1-二基]亞胺基[(2S)-1-側氧基-3-苯基丙烷-1,2-二基]})三吡嗪-2-甲醯胺(0.178 g, 0.162 mmol)。使溶液自由地冷卻直至內部溫度為約25℃且藉由過濾收集所得沈澱物以產生呈

白色固體狀之N-[(1S)-1-苄基-2-({(1R)-3-甲基-1-[(5R)-4-側氧基-5-苯基-1,3,2-二氧硼啉-2-基]丁基}胺基)-2-側氧基乙基]吡嗪-2-甲醯胺(0.195 g, 80%)。CH₃CN中之MS (*m/z*): [M+Na] C₂₇H₂₉BN₄NaO₅之計算值523.2; 實驗值523.2。CH₃CN中之MS (*m/z*): [M-H] C₂₇H₂₈BN₄O₅之計算值499.2; 實驗值499.2。

實例17: 合成N-[(1S)-1-苄基-2-({(1R)-3-甲基-1-[(5R)-4-側氧基-5-苯基-1,3,2-二氧硼啉-2-基]丁基}胺基)-2-側氧基乙基]吡嗪-2-甲醯胺(I-17)

向內部溫度為約60℃之(S)-3-羥基丁酸(0.0509 g, 0.489 mmol)於EtOAc(2.0 mL)中之溶液中添加呈固體狀之N,N',N''-(硼氧雜環己烷-2,4,6-三基參{[(1R)-3-甲基丁烷-1,1-二基]亞胺基[(2S)-1-側氧基-3-苯基丙烷-1,2-二基]})三吡嗪-2-甲醯胺(0.179 g, 0.163 mmol)。使溶液自由地冷卻直至內部溫度為約25℃且藉由蒸發移除溶劑以產生呈白色固體狀之N-[(1S)-1-苄基-2-({(1R)-3-甲基-1-[(4S)-4-甲基-6-側氧基-1,3,2-二氧硼啉-2-基]丁基}胺基)-2-側氧基乙基]吡嗪-2-甲醯胺(0.213 g, 96%)。CH₃CN中之MS (*m/z*): [M+Na] C₂₃H₂₉BN₄NaO₅之計算值475.2; 實驗值475.2。CH₃CN中之MS (*m/z*): [M-H] C₂₃H₂₈BN₄O₅之計算值451.2; 實驗值451.1。

實例18: 製備4-(R,S)-(羧基甲基)-2-((R)-1-(2-(2,5-二氯苯甲醯胺基)乙醯胺基)-3-甲基丁基)-6-側氧基-1,3,2-二氧硼啉-4-甲酸(I-1)之調配物供非經腸或經口投與

調配物A: 將90 mL水及檸檬酸一水合物(0.08 g)饋入容器中且添加檸檬酸鈉二水合物(1.5 g)且攪拌直至溶解。向此溶液中添加4-(R,S)-(羧基甲基)-2-((R)-1-(2-(2,5-二氯苯甲醯胺基)乙醯胺基)-3-甲基丁基)-6-側氧基-1,3,2-二氧硼啉-4-甲酸(I-1)形式2(0.142 g)且攪拌混合物直至

獲得溶液。向此溶液中添加氯化鈉(0.45 g)，且使用2 N HCl將pH值調整至pH 5.45。以水調整所得溶液之最終體積至100 mL且經由0.2 μ m PES膜過濾以產生調配物A，將其在-20°C下儲存。

如同調配物A製備調配物B，例外之處為使用2 N NaOH將pH值調整至pH 6.2。

調配物C：將90 mL水及檸檬酸一水合物(0.08 g)饋入容器中，添加檸檬酸鈉二水合物(1.5 g)及丙二醇(1.0 g)且攪拌直至溶解。向此溶液中添加4-(R,S)-(羧基甲基)-2-((R)-1-(2-(2,5-二氯苯甲醯胺基)乙醯胺基)-3-甲基丁基)-6-側氧基-1,3,2-二氧硼吡喃-4-甲酸(I-1)形式2(0.142 g)且攪拌混合物直至獲得溶液。使用2 N NaOH將pH值調整至6.2，且所得溶液之最終體積以水調整至100 mL且經由0.2 μ m PES膜過濾以產生調配物C，將其在-20°C下儲存。

實例19： 當場製備4-(R,S)-(羧基甲基)-2-((R)-1-(2-(2,5-二氯苯甲醯胺基)乙醯胺基)-3-甲基丁基)-6-側氧基-1,3,2-二氧硼吡喃-4-甲酸(I-1)之調配物供非經腸或經口投與

儲備調配物媒劑：將約160mL水及檸檬酸一水合物(0.714 g)饋入容器中且添加檸檬酸鈉二水合物(2.24 g)且攪拌直至溶解。向此溶液中添加丙二醇(2.0 g)，且攪拌混合物直至獲得均質溶液。最終pH值為pH 5.14。所得溶液之最終重量以水調整至200 g(假定密度為1 g/mL)且經由0.2 μ m PES膜濾器單元過濾且在約2°C與約8°C之間之溫度下儲存。

儲備調配物(1 mg/ml)：向容器中添加0.105公克(約95.4 %純度)N,N',N''-{硼氧雜環己烷-2,4,6-三基參[[[(1R)-3-甲基丁烷-1,1-二基]亞胺基(2-側氧基乙烷-2,1-二基)]]參(2,5-二氯苯甲醯胺)}。向其中添加約90 g儲備調配物媒劑，且將所得混合物避光攪拌48小時。最終pH值

為pH 5.12。所得溶液之最終重量以儲備調配物媒劑調整至100 g(假定密度為1 g/mL)且經由0.2 μ m PES膜濾器單元過濾且在約2°C與約8°C之間之溫度下避光儲存。

調配物D：在使用之前，將儲備調配物以儲備調配物媒劑稀釋至0.05 mg/ml及0.1 mg/ml之濃度。

調配物E：在使用之前，將儲備調配物以0.9%氯化鈉溶液稀釋至0.05 mg/ml及0.1 mg/ml之濃度。

實例20：20S蛋白酶體檢定

在384孔黑色微量滴定盤中，在37°C下向1 μ L溶解於DMSO中之測試化合物中添加25 μ L含有人類PA28活化劑(Boston Biochem，最終12 nM)與Ac-WLA-AMC(β 5選擇性受質)(最終15 μ M)之檢定緩衝劑，接著在37°C下添加25 μ L含有人類20S蛋白酶體(Boston Biochem，最終0.25 nM)之檢定緩衝劑。檢定緩衝劑由20 mM HEPES、0.5 mM EDTA及0.01% BSA(pH7.4)組成。經由BMG Galaxy讀盤器(37°C，激發380 nm，發射460 nm，增益20)追蹤反應。計算相對於0%抑制(DMSO)及100%抑制(10 μ M硼替佐米)對照之抑制百分比。

實例21：抗增生檢定

在96孔細胞培養盤之孔中接種補充有10%胎牛血清(Invitrogen)之100 μ L合適細胞培養基(對於HCT-116為McCoy's 5A, Invitrogen)中之HCT-116(1000)或其他腫瘤細胞且在37°C下培育隔夜。將測試化合物添加至孔中且將盤在37°C下培育96小時。將MTT或WST試劑(10 μ L, Roche)如製造商所說明添加至每個孔中且在37°C下培育4小時。對於MTT而言，將代謝之染料根據製造商說明書(Roche)溶解隔夜。使用分光光度計(Molecular Devices)、對於MTT以595 nm(主要)及690 nm(參考)且對於WST以450 nm讀取每個孔之光密度。對於MTT而言，

自主要波長之值減去參考光密度值。使用DMSO對照設定至100%之值計算抑制百分比。

實例22：活體內腫瘤功效模型

使用1 mL 26 3/8-號針(Becton Dickinson Ref#309625)將100 μ L RPMI-1640培養基中之剛分離之HCT-116(2.5×10^6)或其他腫瘤細胞在無菌條件下注入雌性CD-1裸鼠(5-8週齡，Charles River)之右背側之皮下間隙內。或者，某些異種移植物模型需要腫瘤片段之連續傳代。在此等情況中，經由13號套管針(Popper & Sons 7927)將腫瘤組織之小片段(約1 mm³)皮下植入經麻醉(3-5%異氟醚/氧混合物)C.B-17/SCID小鼠(5-8週齡，Charles River)之右背側中。接種之後第7天開始使用游標測徑規每週兩次量測腫瘤。使用標準程序計算腫瘤體積($0.5 \times (\text{長度} \times \text{寬度}^2)$)。當腫瘤達到約200 mm³之體積時，將小鼠隨機分成治療組且開始接受藥物治療。基於藥物動力學/藥效學及最大耐受劑量研究所得之先前結果，確定每個實驗之給藥及時程。對照組接受沒有任何藥物之媒劑。通常將測試化合物(100-200 μ L)以各種劑量及時程、經由靜脈內(27號針)、經口(20號強飼針)或皮下(27號針)投與。每週兩次量測腫瘤大小及體重且當對照腫瘤達到約2000 mm³時終止研究。

實例23：合成N-((S)-1-((R)-3-甲基-1-(4-側氧基-4H-苯并[d][1,3,2]二氧硼雜環己烷-2-基)丁基胺基)-1-側氧基-3-苯基丙-2-基)吡嗪-2-甲醯胺(I-19)

將N,N',N''-(硼氧雜環己烷-2,4,6-三基參{[(1R)-3-甲基丁烷-1,1-二基]亞胺基[(2S)-1-側氧基-3-苯基丙烷-1,2-二基]})三吡嗪-2-甲醯胺(0.250 g, 0.228 mmol)與水楊酸(269.6 mg, 0.68 mmol)之混合物混合於EtOAc(10 mL)中。加熱混合物以形成溶液。使溶液自由地冷卻直至內部溫度為約25°C。添加庚烷(16 mL)。白色固體沈澱析出且在周圍

溫度下攪動所得漿液3小時。過濾漿液以收集固體N-((S)-1-((R)-3-甲基-1-(4-側氧基-4H-苯并[d][1,3,2]二氧硼雜環己烷-2-基)丁基胺基)-1-側氧基-3-苯基丙-2-基)吡嗪-2-甲醯胺(0.249 g, 75%)。CH₃CN中之MS (*m/z*): [M+H] C₂₆H₂₈BN₄O₅之計算值487.2153; 實驗值487.3。

實例24：合成2-((S)-2-((R)-3-甲基-1-((S)-3-苯基-2-(吡嗪-2-甲醯胺基)丙醯胺基)丁基)-5-側氧基-1,3,2-二氧硼啉-4-基)乙酸(I-20)

將N,N',N''-(硼氧雜環己烷-2,4,6-三基參{[(1R)-3-甲基丁烷-1,1-二基]亞胺基[(2S)-1-側氧基-3-苯基丙烷-1,2-二基]})三吡嗪-2-甲醯胺(0.500 g, 0.455 mmol)與L-蘋果酸(213.6 mg, 0.55 mmol)之混合物混合於THF(5 mL)中。加熱混合物以形成溶液。使溶液自由地冷卻直至內部溫度為約25°C。白色固體沈澱析出且在周圍溫度下攪動所得漿液1小時。過濾漿液以收集固體2-((S)-2-((R)-3-甲基-1-((S)-3-苯基-2-(吡嗪-2-甲醯胺基)丙醯胺基)丁基)-5-側氧基-1,3,2-二氧硼啉-4-基)乙酸(0.625 g, 95%)。CH₃CN中之MS (*m/z*): [M+H] C₂₃H₂₈BN₄O₇之計算值483.2051; 實驗值483.2。

實例25：合成2-((R)-2-((R)-3-甲基-1-((S)-3-苯基-2-(吡嗪-2-甲醯胺基)丙醯胺基)丁基)-5-側氧基-1,3,2-二氧硼啉-4-基)乙酸(I-21)

將N,N',N''-(硼氧雜環己烷-2,4,6-三基參{[(1R)-3-甲基丁烷-1,1-二基]亞胺基[(2S)-1-側氧基-3-苯基丙烷-1,2-二基]})三吡嗪-2-甲醯胺(0.305 g, 0.278 mmol)與D-蘋果酸(130.3 mg, 0.33 mmol)之混合物混合於丙酮(3 mL)中。加熱混合物以形成溶液。使溶液自由地冷卻直至內部溫度為約25°C。白色固體沈澱析出且在周圍溫度下攪動所得漿液3小時。過濾漿液以收集固體2-((R)-2-((R)-3-甲基-1-((S)-3-苯基-2-(吡

噻-2-甲醯胺基)丙醯胺基)丁基)-5-側氧基-1,3,2-二氧硼啉-4-基)乙酸 (0.410 g, 100%)。[M+H] $C_{23}H_{28}BN_4O_7$ 之計算值 483.2051；實驗值 483.2。

實例26： 合成(R)-2-羥基-2-((R)-2-((R)-3-甲基-1-((S)-3-苯基-2-(吡嗪-2-甲醯胺基)丙醯胺基)丁基)-5-側氧基-1,3,2-二氧硼啉-4-基)乙酸(I-22)

將N,N',N''-(硼氧雜環己烷-2,4,6-三基參{[(1R)-3-甲基丁烷-1,1-二基]亞胺基[(2S)-1-側氧基-3-苯基丙烷-1,2-二基]})三吡嗪-2-甲醯胺 (0.270 g, 0.246 mmol)與L-酒石酸(149.5 mg, 0.33 mmol)之混合物混合於丙酮(3 mL)中。加熱混合物以形成溶液。使溶液自由地冷卻直至內部溫度為約25℃。添加庚烷(2.5 mL)。白色固體沈澱析出且在周圍溫度下攪動所得漿液1.5小時。過濾漿液以收集固體(R)-2-羥基-2-((R)-2-((R)-3-甲基-1-((S)-3-苯基-2-(吡嗪-2-甲醯胺基)丙醯胺基)丁基)-5-側氧基-1,3,2-二氧硼啉-4-基)乙酸(0.388 g)，其亦含有二聚物質。 CH_3CN 中之MS (m/z)：[M+H] $C_{23}H_{28}BN_4O_8$ 之計算值 499.2000；實驗值 499.2。

實例27： 合成(S)-2-羥基-2-((S)-2-((R)-3-甲基-1-((S)-3-苯基-2-(吡嗪-2-甲醯胺基)丙醯胺基)丁基)-5-側氧基-1,3,2-二氧硼啉-4-基)乙酸(I-23)

將N,N',N''-(硼氧雜環己烷-2,4,6-三基參{[(1R)-3-甲基丁烷-1,1-二基]亞胺基[(2S)-1-側氧基-3-苯基丙烷-1,2-二基]})三吡嗪-2-甲醯胺 (0.180 g, 0.164 mmol)與D-酒石酸(147.5 mg, 0.33 mmol)之混合物混合於丙酮(4 mL)中。加熱混合物以形成溶液。使溶液自由地冷卻直至內部溫度為約25℃。添加庚烷(8 mL)。將混合物蒸發以產生(S)-2-羥基-2-((S)-2-((R)-3-甲基-1-((S)-3-苯基-2-(吡嗪-2-甲醯胺基)丙醯胺基)

丁基)-5-側氧基-1,3,2-二氧硼啉-4-基)乙酸(0.447 g)，其亦含有二聚物質。CH₃CN中之MS (*m/z*) : [M+H] C₂₃H₂₈BN₄O₈之計算值499.2000；實驗值499.2。

實例28：醫藥組合物1

膠囊組成展示於下表7中。

組份	功能	毫克/膠囊
式(I-1)化合物形式2		0.29
微晶纖維素(低水分)	填料	89.71
膠囊內容物總重量，mg		90.00
4號白色不透明明膠膠囊		

表7：膠囊組成

實例29：醫藥組合物2

膠囊組成展示於下表8中。

組份	功能	毫克/膠囊
式(I-1)化合物形式2		0.29
矽酸化微晶纖維素	填料	109.71
膠囊內容物總重量，mg		110.00
4號白色不透明明膠膠囊		

表8：膠囊組成

實例30：醫藥組合物3

膠囊組成展示於下表9中。

組份	功能	毫克/膠囊
式(I-1)化合物形式2		0.29
微晶纖維素(低水分)	填料	88.81
硬脂酸鎂	潤滑劑	0.90
膠囊內容物總重量，mg		90.00
4號白色不透明明膠膠囊		

表9：膠囊組成

實例31：醫藥組合物4

膠囊組成展示於下表10中。

組份	功能	毫克/膠囊
式(I-1)化合物形式2		0.29
微晶纖維素	填料	78.91
硬脂酸鎂	潤滑劑	0.80
總膠囊內容物重量，mg		80.00
4號白色不透明明膠膠囊		

表 10：膠囊組成

實例32：醫藥組合物5

膠囊組成展示於下表 11 中。

組份	功能	毫克/膠囊
式(I-1)化合物形式2		0.29
微晶纖維素(低水分)	填料	84.71
總膠囊內容物重量，mg		85.00
4號白色不透明明膠膠囊		

表 11：膠囊組成

實例33：醫藥組合物6

組成展示於下表 12 中。

組份	功能	毫克/膠囊
式(I-1)化合物形式2		0.72
微晶纖維素(低水分)	填料	119.28
膠囊內容物總重量，mg		120.00
3號深綠色明膠膠囊		

表 12：膠囊組成

實例34：醫藥組合物7

膠囊組成展示於下表 13 中。

組份	功能	毫克/膠囊
式(I-1)化合物形式2		2.89
微晶纖維素(低水分)	填料	147.11
膠囊內容物總重量，mg		150.00
2號瑞典式橙色明膠膠囊		

表 13：膠囊組成

實例35：醫藥組合物8

組成展示於下表 14 中。

項目編號	組份	公克/批料	毫克/膠囊
1	式(I-1)化合物形式2	7.06	0.30
2	微晶纖維素，NF(Emcocel® XLM90；低水分)	100	4.25
3	微晶纖維素，NF(Emcocel® XLM90；低水分)	192.9	8.20
4	微晶纖維素，NF(Emcocel® XLM90；低水分)	300	12.75
5	微晶纖維素，NF(Emcocel® XLM90；低水分)	500	21.25
6	微晶纖維素，NF(Emcocel® XLM90；低水分)	900	38.25
	總重量	2000.0	85.00
	4號白色不透明明膠膠囊		

表 14：批料組成

根據以下方法製備該批料：

- 1) 經由40微米篩網篩分微晶纖維素(NF)(Emcocel® XLM90；低水分)(第2項)。
- 2) 將來自步驟1之經篩分物質添加至PK摻合器中且摻合2分鐘。
- 3) 將已經由60微米篩網篩分之式(I-1)化合物形式2(第1項)稱重。
- 4) 將來自步驟3之式(I-1)化合物形式2及微晶纖維素(NF)(Emcocel® XLM90；低水分)(第3項)合併於聚乙烯袋中，且震盪聚乙烯袋；隨後使聚乙烯袋之內容物通過如步驟1中所用之同一40微米篩網。
- 5) 將來自步驟4)之物質添加至PK摻合器中且摻合15分鐘。
- 6) 經由同一40微米篩網篩分微晶纖維素(NF) (Emcocel® XLM90；低水分)(第4項)，轉移至步驟4)所用之同一聚乙烯袋中且在聚乙烯袋中震盪。

- 7) 將來自步驟6)之物質添加至仍含有來自步驟5)之物質之PK摻合器中且摻合10分鐘。
- 8) 經由同一40微米篩網篩分微晶纖維素(NF) (Emcocel® XLM90；低水分)(第5項)，轉移至步驟4)及6)所用之同一聚乙烯袋中且在聚乙烯袋中震盪。
- 9) 將來自步驟8)之物質添加至仍含有來自步驟5)及7)之物質之PK摻合器中且摻合10分鐘。
- 10) 經由同一40微米篩網篩分微晶纖維素(NF) (Emcocel® XLM90；低水分)(第6項)，轉移至步驟4)、6)及8)所用之同一聚乙烯袋中且在聚乙烯袋中震盪。
- 11) 將來自步驟10)之物質添加至仍含有來自步驟5)、7)及9)之物質之PK摻合器中且摻合10分鐘。
- 12) 使用In-Cap系統將來自摻合器之物質囊封於4號白色不透明膠囊中。
- 13) 將膠囊除塵，且按重量揀選。

實例36：醫藥組合物9

膠囊組成展示於下表15中。

組份	功能	毫克/膠囊
式(I-1)化合物形式2		0.3
預糊化澱粉(澱粉1500)	填料	122.825
滑石	助流劑	1.25
硬脂酸鎂	潤滑劑	0.625
膠囊內容物總重量，mg		125.00
4號白色不透明明膠膠囊		

表15：膠囊組成

實例37：醫藥組合物10

膠囊組成展示於下表16中。

組份	功能	毫克/膠囊
式(I-1)化合物形式2		0.3

預糊化澱粉(澱粉1500)	填料	124.7
總膠囊內容物重量，mg		125.00
4號白色不透明明膠膠囊		

表 16：膠囊組成

實例38：醫藥組合物11

膠囊組成展示於下表17中。

組份	功能	毫克/膠囊
式(I-1)化合物形式2		0.3
微晶纖維素(Emcocel® XLM90；低水分)	填料	124.7
滑石	助流劑	1.25
膠囊內容物總重量，mg		125.00
4號白色不透明明膠膠囊		

表 17：膠囊組成

實例39：醫藥組合物12

膠囊組成展示於下表18中。

組份	功能	毫克/膠囊
式(I-1)化合物形式2		0.3
微晶纖維素(Emcocel® XLM90；低水分)	填料	89.25
硬脂酸鎂	潤滑劑	0.45
膠囊內容物總重量，mg		90.00
4號白色不透明明膠膠囊		

表 18：膠囊組成

實例40：醫藥組合物13

膠囊組成展示於下表19中。

組份	功能	毫克/膠囊
式(I-1)化合物形式2		0.3
微晶纖維素(Emcocel® XLM90；低水分)	填料	88.35
滑石	助流劑	0.9
硬脂酸鎂	潤滑劑	0.45
膠囊內容物總重量，mg		90.00
4號白色不透明明膠膠囊		

表 19：膠囊組成

實例41：醫藥組合物14

膠囊組成展示於下表 20 中。

組份	功能	毫克/膠囊
式(I-1)化合物形式2		0.3
微晶纖維素(Emcocel® XLM90；低水分)	填料	51.15
滑石	助流劑	0.98
硬脂酸鎂	潤滑劑	0.49
預糊化澱粉(Starcap)		45.08
膠囊內容物總重量，mg		98.00
4號白色不透明明膠膠囊		

表 20：膠囊組成

實例42：醫藥組合物15

膠囊組成展示於下表 21 中。

組份	功能	毫克/膠囊
式(I-1)化合物形式2		0.3
微晶纖維素(Emcocel® XLM90；低水分)	填料	61.65
滑石	助流劑	1.18
硬脂酸鎂	潤滑劑	0.59
羥基乙醇酸澱粉鈉(Explotab)		54.28
膠囊內容物總重量，mg		118.00
4號白色不透明明膠膠囊		

表 21：膠囊組成

實例43：醫藥組合物16

批料組成展示於下表 22 中。

項目編號	組份	公克/批料	毫克/膠囊
1	式(I-1)化合物形式2	0.33	0.30
2	微晶纖維素，NF(Emcocel® XLM90；低水分)	5.00	4.50
3	微晶纖維素，NF(Emcocel® XLM90；低水分)	8.17	7.35
4	微晶纖維素，NF(Emcocel® XLM90；低水分)	14.00	12.60
5	微晶纖維素，NF(Emcocel® XLM90；低水分)	25.00	22.50
6	微晶纖維素，NF(Emcocel® XLM90；低水分)	44.00	39.60
7	滑石	1.00	0.90
8	檸檬酸鈉	2.00	1.80
9	硬脂酸鎂	0.50	0.45

	總重量	100.00	90.00
	4號白色不透明明膠膠囊		

表 22：批料組成

根據以下方法製備該批料：

- 1) 經由40微米篩網篩分微晶纖維素(NF)(Emcocel® XLM90；低水分)(第2項)。
- 2) 將來自步驟1之篩分物質添加至PK摻合器中且摻合2分鐘。
- 3) 將已經由60微米篩網篩分之式(I-1)化合物形式2(第1項)稱重。
- 4) 將來自步驟3之式(I-1)化合物形式2及微晶纖維素(NF)(Emcocel® XLM90；低水分)(第3項)合併於聚乙烯袋中，且震盪聚乙烯袋；隨後使聚乙烯袋之內容物通過如步驟1中所用之同一40微米篩網。
- 5) 將來自步驟4)之物質添加至PK摻合器中且摻合15分鐘。
- 6) 經由同一40微米篩網篩分微晶纖維素(NF) (Emcocel® XLM90；低水分)(第4項)，轉移至步驟4)所用之同一聚乙烯袋中且在聚乙烯袋中震盪。
- 7) 經由40微米篩網篩分滑石(第7項)及檸檬酸鈉(第8項)。
- 8) 將來自步驟6)及7)之物質添加至仍含有來自步驟5)之物質之PK摻合器中且摻合10分鐘。
- 9) 經由同一40微米篩網篩分微晶纖維素，NF (Emcocel® XLM90；低水分)(第5項)，轉移至步驟4)及6)所用之同一聚乙烯袋中且在聚乙烯袋中震盪。
- 10) 將來自步驟9)之物質添加至仍含有來自步驟5)及8)之物質之PK摻合器中且摻合10分鐘。
- 11) 經由同一40微米篩網篩分微晶纖維素，NF(Emcocel® XLM90；低水分)(第6項)，轉移至步驟4)、6)及9)所用之同一聚乙烯袋中

且在聚乙烯袋中震盪。

- 12) 將來自步驟11)之物質添加至仍含有來自步驟5)、8)及10)之物質之PK摻合器中且摻合10分鐘。
- 13) 經由同一40微米篩網篩分硬脂酸鎂(第9項)。
- 14) 將來自步驟13)之物質添加至仍含有來自步驟5)、8)、10)及12)之物質之PK摻合器中且摻合5分鐘。
- 15) 使用Profill系統將來自摻合器之物質囊封於4號白色不透明明膠膠囊中。
- 16) 將膠囊除塵，且按重量揀選。

實例44：醫藥組合物17

批料組成展示於下表23中。

項目編號	組份	公克/批料	毫克/膠囊
1	式(I-1)化合物形式2	7.06	0.30
2	微晶纖維素，NF(Emcocel® XLM90；低水分)	4.94	0.21
3	微晶纖維素，NF(Emcocel® XLM90；低水分)	25.00	1.06
4	微晶纖維素，NF(Emcocel® XLM90；低水分)	53.00	2.25
5	滑石	10.00	0.43
6	微晶纖維素，NF(Emcocel® XLM90；低水分)	90	3.83
7	滑石	30	1.28
8	微晶纖維素，NF(Emcocel® XLM90；低水分)	170	7.23
9	微晶纖維素，NF(Emcocel® XLM90；低水分)	300	12.75
10	微晶纖維素，NF(Emcocel® XLM90；低水分)	500	21.25
11	微晶纖維素，NF(Emcocel® XLM90；低水分)	800	34
12	硬脂酸鎂	10	0.43
	總重量	2000	85
	4號白色不透明明膠膠囊		

表23：批料組成

根據以下方法製備該批料：

- 1) 經由40微米篩網篩分微晶纖維素(NF)(Emcocel® XLM90；低水分)(第2項)。
- 2) 將來自步驟1之篩分物質添加至小PK摻合器且摻合2分鐘。
- 3) 將已經由60微米篩網篩分之式(I-1)化合物形式2(第1項)稱重。
- 4) 將來自步驟3之式(I-1)化合物形式2與微晶纖維素(NF)(Emcocel® XLM90；低水分)(第3項)合併且隨後通過如步驟1)中所用之同一40微米篩。
- 5) 將來自步驟4)之物質添加至小PK摻合器中且摻合30分鐘。
- 6) 經由同一40微米篩網篩分微晶纖維素(NF) (Emcocel® XLM90；低水分)(第4項)及滑石(第5項)。
- 7) 將來自步驟6)之物質添加至仍含有來自步驟5)之物質之小PK摻合器中且摻合15分鐘。
- 8) 經由同一40微米篩網篩分微晶纖維素(NF) (Emcocel® XLM90；低水分)(第6項)，轉移至第二個更大的PK摻合器中且摻合2分鐘。
- 9) 將來自步驟5)及7)之小PK摻合器之內容物注入聚乙烯袋中，且隨後轉移至來自步驟8)之更大PK摻合器中。
- 10) 經由同一40微米篩網篩分滑石(第7項)及微晶纖維素(NF)(Emcocel® XLM90；低水分)(第8項)。
- 11) 將一半來自步驟10)之物質添加至來自步驟5)及7)之小PK摻合器中、摻合3分鐘、轉移至步驟9)所用之同一聚乙烯袋中，且在聚乙烯袋中震盪。
- 12) 將來自步驟11)之物質添加至仍含有來自步驟8)及9)之物質之更大PK摻合器中。
- 13) 將來自步驟10)之另一半物質添加至來自步驟5)及7)及11)之小PK

摻合器中、摻合3分鐘、轉移至步驟9)及11)所用之同一聚乙烯袋中，且在聚乙烯袋中震盪。

- 14) 將來自步驟13)之物質添加至仍含有來自步驟8)、9)及12)之物質之更大PK摻合器中且摻合10分鐘。
- 15) 經由同一40微米篩網篩分微晶纖維素(NF) (Emcocel® XLM90；低水分)(第9項)，轉移至步驟9)、11)及13)所用之同一聚乙烯袋中且在聚乙烯袋中震盪。
- 16) 將來自步驟15)之物質添加至仍含有來自步驟8)、9)、12)及14)之物質之同一更大PK摻合器中且摻合10分鐘。
- 17) 經由同一40微米篩網篩分微晶纖維素，NF (Emcocel® XLM90；低水分)(第10項)。
- 18) 將來自步驟17)之物質添加至仍含有來自步驟8)、9)、12)、14)及16)之物質之同一更大PK摻合器中且摻合10分鐘。
- 19) 經由同一40微米篩網篩分微晶纖維素(NF) (Emcocel® XLM90；低水分)(第11項)。
- 20) 將來自步驟19)之物質添加至仍含有來自步驟8)、9)、12)、14)、16)及18)之物質之同一更大PK摻合器中且摻合10分鐘。
- 21) 經由同一40微米篩網篩分硬脂酸鎂(第12項)。
- 22) 將來自步驟21)之物質添加至仍含有來自步驟8)、9)、12)、14)、16)、18)及20)之物質之同一更大PK摻合器中且摻合5分鐘。
- 23) 使用Incap系統將來自摻合器之物質囊封於4號白色不透明明膠膠囊中。
- 24) 將膠囊除塵，且按重量揀選。

實例45：醫藥組合物18

批料組成展示於以下表24中。

項目編號	組份	公克/批料	毫克/膠囊
1	式(I-1)化合物形式2	3.53	0.30
2	微晶纖維素，NF(Emcocel® XLM90；低水分)	496.5	4.50
3	微晶纖維素，NF(Emcocel® XLM90；低水分)	500	7.35
	總重量	1000	85
	4號白色不透明明膠膠囊		

表 24：批料組成

根據以下方法製備該批料：

- 1) 經由40微米篩網篩分微晶纖維素(NF)(Emcocel® XLM90；低水分)(第2項)且添加至高剪切混合器中。
- 2) 經由60微米篩網篩分式(I-1)化合物形式2且稱重(第1項)且添加至來自步驟1)之同一高剪切混合器中。
- 3) 經由同一40微米篩網篩分微晶纖維素(NF) (Emcocel® XLM90；低水分)(第3項)且添加至來自步驟1)及2)之同一高剪切混合器中。
- 4) 將來自步驟1)、2)及3)之高剪切混合器運作4分鐘。
- 5) 使用InCap系統將來自高剪切混合器之物質囊封於4號白色不透明明膠膠囊中。
- 6) 將膠囊除塵，且按重量揀選。

實例46：凍乾粉末1

在潔淨容器中，藉由將所需量之第三丁醇加溫至35℃且添加注射用水來製備40%第三丁醇/60%注射用水之溶液。將溶液冷卻至15-30℃。將所需量之第三丁醇/水溶液的一部分(總批量之60%)添加至預混配容器中。保留約40%之溶液用於沖洗。在攪拌下將檸檬酸(批量之30%)添加至預混配容器中。以所保留之第三丁醇/水溶液沖洗容

器，且將沖洗液添加至預混配容器中。攪拌混合物直至檸檬酸完全溶解。在攪拌下將檸檬酸鈉(批量之30%)添加至預混配容器中。以所保留之第三丁醇/水溶液沖洗容器，且將沖洗液添加至預混配容器中。攪拌混合物直至檸檬酸鈉完全溶解。在攪拌下將N-(2-吡嗪)羰基-L-苯基-L-白胺酸酩酸(VIII-15)添加至預混配容器中。以所保留之第三丁醇/水溶液沖洗容器，且將沖洗液添加至預混配容器中。攪拌混合物直至酩酸完全溶解。將來自預混配容器之檸檬酸、檸檬酸鈉及酩酸混合物轉移至主混配容器中。以注射用水沖洗預混配容器且將沖洗液添加至主混配容器中。在攪拌下將檸檬酸(批量之70%)添加至主容器中。以水沖洗容器，且將沖洗液添加至主容器中。攪拌混合物直至檸檬酸完全溶解。在攪拌下將檸檬酸鈉(批量之70%)添加至主容器中。以水沖洗容器，且將沖洗液添加至預混配容器中。攪拌混合物直至檸檬酸鈉完全溶解。將甘胺酸添加至主容器中且以水沖洗殘餘甘胺酸，且將沖洗液添加至主容器中。攪拌混合物直至甘胺酸完全溶解。添加足夠水，以將總醇含量降低至4.7% v/v。經由0.22 μm 過濾器過濾混合物。將經過濾溶液之等分試樣置放於小瓶中。將小瓶以凍乾瓶塞密封且置放於維持於20°C下之凍乾室擱架上。使用合適溫降速率，將凍乾室擱架冷卻至-45°C且在彼溫度下保持200分鐘。使用合適溫升速率將擱架溫至-20°C且在彼溫度下維持480分鐘。使用合適溫變速率將擱架再冷卻至-45°C且維持在彼溫度下。200分鐘之後，將凍乾室抽真空且以氮氣將室壓調整至150微米。使用合適溫變速率將室擱架溫至-25°C且在彼溫度下保持3000分鐘。在每一個產物熱電偶讀數為-25°C或高於-25°C之後，將擱架溫至27°C且在彼溫度下維持600分鐘。在末期乾燥階段結束時，使用氮氣恢復室壓，且將小瓶密封且移除。預凍乾溶液含有：52 mM檸檬酸鹽、3%甘胺酸、4.7%第三丁醇(如下表25中所示)。

編號	組份	量/毫升	mM	批料	每個小瓶之量
1.	化合物(VIII-15)	0.001 g	2.6	0.300 g	3.5 mg
2.	檸檬酸一水合物， USP/EP	0.00382 g	18.2	1.147 g	13.37 mg
3.	檸檬酸二水合物， USP/EP	0.00994 g	33.8	2.982 g	34.79 mg
4.	甘胺酸，USP/EP	0.03 g	399.6	9.0 g	105 mg
5.	第三丁醇，ACS等級	不適用	不適用	14.1 mL	0.1645 mL
6.	注射用水，USP/EP	不適用	不適用	填充至批料 體積	不適用
7.	總體積	不適用	不適用	300 mL	3.5 mL
8.	最終量測pH值	不適用	不適用	5.08	不適用

表 25：批料組成

實例47：凍乾粉末2

如實例46所述製備。預凍乾溶液含有：52 mM檸檬酸鹽；3%甘胺酸；及4.7%第三丁醇(如下表26中所示)。

編號	組份	量/毫升	mM	批料	每個小瓶之量
1.	化合物(VIII-15)	0.001 g	2.6	0.300 g	3.5 mg
2.	檸檬酸一水合物， USP/EP	0.00168 g	8.0	0.504 g	5.88 mg
3.	檸檬酸二水合物， USP/EP	0.0129 g	44.0	3.882 g	45.15 mg
4.	甘胺酸，USP/EP	0.03 g	399.6	9.0 g	105 mg
5.	第三丁醇，ACS等級	不適用	不適用	14.1 mL	0.1645 mL
6.	注射用水，USP/EP	不適用	不適用	填充至批 料體積	不適用
7.	總體積	不適用	不適用	300 mL	3.5 mL
8.	最終量測pH值	不適用	不適用	5.84	不適用

表 26：批料組成

實例48：凍乾粉末3

如實例46所述製備調配物，例外之處為改變凍乾循環。將小瓶以凍乾瓶塞密封且置放於維持於20℃下之凍乾室擱架上。使用合適溫變速率將凍乾室擱架冷卻至-45℃且在彼溫度下保持200分鐘。使用合適溫變速率將擱架溫至-20℃且在彼溫度下維持480分鐘。使用合適溫變速率將擱架再冷卻至-45℃且在彼溫度下維持。200分鐘之後，將凍

乾室抽空且以氮氣將室壓調整至150微米。使用合適溫變速率將室擱架溫至-15℃且在彼溫度下保持2700分鐘。在每一個產物熱電偶讀數為-15℃或高於-15℃之後，將擱架溫至37℃且在彼溫度下維持300分鐘。在末期乾燥階段結束時，使用氮氣恢復室壓，且將小瓶密封且移除。預凍乾溶液含有：52 mM檸檬酸鹽；3%甘胺酸；及4.7%第三丁醇(如下表27中所示)。

編號	組份	量/毫升	mM	批料	每個小瓶之量
1.	化合物(VIII-15)	0.001 g	2.6	1.0 g	3.5 mg
2.	檸檬酸一水合物，USP/EP	0.00382 g	18.2	3.82 g	13.37 mg
3.	檸檬酸二水合物，USP/EP	0.00994 g	33.8	9.94 g	34.79 mg
4.	甘胺酸，USP/EP	0.03 g	399.6	30.0 g	105 mg
5.	第三丁醇，ACS等級	不適用	不適用	47.0 mL	0.1645 mL
6.	注射用水，USP/EP	不適用	不適用	填充至批料體積	不適用
7.	總體積	不適用	不適用	1000 mL	3.5 mL
8.	最終量測pH值	不適用	不適用	5.05	不適用

表27：批料組成

實例49：凍乾粉末4

將注射用水饋入潔淨容器中。添加檸檬酸及檸檬酸鈉且攪拌直至溶解。向此溶液中添加N-(2-吡嗪)羰基-L-苯基-L-白胺酸酞酸(VIII-15)且攪拌直至溶解。將甘胺酸添加至容器中且以水沖洗殘餘甘胺酸，且將沖洗液添加至主容器中。攪拌混合物直至甘胺酸完全溶解。添加足夠水直至批料體積。經由0.22 μm過濾器過濾混合物。將過濾溶液之等分試樣置放於小瓶中。將小瓶以凍乾瓶塞密封且置放於維持於20℃下之凍乾室擱架上。使用合適溫變速率將凍乾室擱架冷卻至-45℃且在彼溫度下保持200分鐘。使用合適溫變速率將擱架溫至-20℃且在彼溫度下維持480分鐘。使用合適溫變速率將擱架再冷卻至-45℃且在彼溫度下維持。200分鐘之後，將凍乾室抽空且以氮氣將室壓調整至150微米。使用合適溫變速率將室擱架溫至-25℃且在彼溫度下保

持3000分鐘。在每一個產物熱電偶讀數為-25℃或高於-25℃之後，將擱架溫至27℃且在彼溫度下維持600分鐘。在末期乾燥階段結束時，使用氮氣恢復室壓，且將小瓶密封且移除。預凍乾溶液含有：52 mM 檸檬酸鹽及3%甘胺酸(如下表28中所示)。

	組份	量/毫升	mM	批料	每個小瓶之量
1.	化合物(VIII-15)	0.001 g	2.6	0.30 g	3.5 mg
2.	檸檬酸一水合物， USP/EP	0.004097 g	19.5	1.229 g	14.34 mg
3.	檸檬酸二水合物， USP/EP	0.009557 g	32.5	2.867 g	33.45 mg
4.	甘胺酸，USP/EP	0.03 g	399.6	9.0 g	105 mg
5.	注射用水，USP/EP	不適用	不適用	填充至批料體積	不適用
6.	總體積	不適用	不適用	300 mL	3.5 mL
7.	最終量測pH值	不適用	不適用	4.90	不適用

表 28：批料組成

實例50：凍乾粉末5

如實例49所述製備。預凍乾溶液含有：52 mM檸檬酸鹽及3%甘胺酸(如下表29中所示)。在此實例中，預凍乾溶液之pH值藉由添加2 N HCl調整至最終量測pH值。

編號	組份	量/毫升	mM	批料	每個小瓶之量
1.	化合物(VIII-15)	0.001 g	2.6	0.30 g	3.5 mg
2.	檸檬酸一水合物， USP/EP	0.00168 g	8.0	0.504 g	5.88 mg
3.	檸檬酸二水合物， USP/EP	0.01294 g	44.0	3.882 g	45.29 mg
4.	甘胺酸，USP/EP	0.03 g	399.6	9.0 g	105 mg
5.	注射用水，USP/EP	不適用	不適用	填充至批料體積	不適用
6.	總批料體積	不適用	不適用	300 mL	3.5 mL
7.	最終量測pH值	不適用	不適用	5.84	不適用

表 29：批料組成

實例50：凍乾粉末6

將注射用水饋入潔淨容器中。添加檸檬酸及檸檬酸鈉且攪拌直至溶解。向此溶液中添加2,2'-{2-[(1R)-1-({[(2,5-二氯苯甲醯基)胺基]

乙醯基}胺基)-3-甲基丁基]-5-側氧基-1,3,2-二氧硼啉-4,4-二基}二乙酸(I-1)且攪拌直至溶解。將甘胺酸添加至容器中且以水沖洗殘餘甘胺酸，且將沖洗液添加至主容器中。攪拌混合物直至甘胺酸完全溶解。添加足夠水直至批料體積。經由0.22 μm過濾器過濾混合物。將過濾溶液之等分試樣置放於無菌小瓶中。以凍乾瓶塞密封小瓶且置放於維持於20℃下之凍乾室擱架上。使用合適溫變速率將凍乾室擱架冷卻至-45℃且隨後在彼溫度下保持200分鐘。使用合適溫變速率將擱架溫至-20℃且隨後在彼溫度下維持480分鐘。使用合適溫變速率將擱架再冷卻至-45℃且在彼溫度下維持。200分鐘之後，將凍乾室抽空且以氮氣將室壓調整至150微米。使用合適溫變速率將室擱架溫至-25℃且在彼溫度下保持3000分鐘。在每一個產物熱電偶讀數為-25℃或高於-25℃之後，將擱架溫至27℃且在彼溫度下維持600分鐘。在末期乾燥階段結束時，使用氮氣恢復室壓，且將小瓶密封且移除。預凍乾溶液之組成為55 mM檸檬酸鹽；及3%甘胺酸(如下表30中所示)。

編號	組份	量/毫升	mM	批料	每個小瓶之量
1.	化合物(I-1)[以化合物VIII-1)之量表示]	0.001 g	2.75	0.50 g	3.5 mg
2.	檸檬酸一水合物，USP/EP	0.0012 g	5.5	0.578 g	4.2 mg
3.	檸檬酸二水合物，USP/EP	0.0147 g	49.5	7.279 g	51.45 mg
4.	甘胺酸，USP/EP	0.03 g	399.6	15.0 g	105 mg
5.	注射用水，USP/EP	不適用	不適用	填充至批料體積	不適用
6.	總體積	不適用	不適用	500 mL	3.5 mL

表 30：批料組成

實例51：凍乾粉末之復水

分別使用XRPD、DSC、氣相層析及Karl Fisher分析凍乾粉末(例如如實例46-50中製備)之餅結構、餅穩定性、殘餘溶劑及殘餘水分。以適量無菌注射用水或用於注射之無菌0.9%氯化鈉溶液將凍乾粉末復

水。使用HPLC及NMR分析復水溶液之純度及酯百分比。

實例52：製備4-(R,S)-(羧基甲基)-2-((R)-1-(2-(2,5-二氯苯甲醯胺基)乙醯胺基)-3-甲基丁基)-6-側氧基-1,3,2-二氧硼吡啶-4-甲酸(I-1)形式2之調配物供非經腸或經口投與

將水饋入容器中且添加檸檬酸一水合物及檸檬酸鈉二水合物且攪拌直至溶解。向此溶液中添加2,2'-{2-[(1R)-1-({[(2,5-二氯苯甲醯胺基)胺基]乙醯基}胺基)-3-甲基丁基]-5-側氧基-1,3,2-二氧硼吡啶-4,4-二基}二乙酸(I-1)形式2且攪拌混合物直至獲得溶液。向此溶液中添加氯化鈉且攪拌直至溶解。添加足夠水直至批料體積且經由0.2 µm PES膜過濾溶液。將過濾溶液之等分試樣置放於小瓶中。將小瓶以瓶塞密封且儲存於-20℃下。批料組成與小瓶組成如下表中所述。

編號	組份	量/毫升	mM	批料	每個小瓶之量
1.	化合物(I-1)[以化合物VIII-1之量表示]	0.001 g	2.75	20 g	3.3 mg
2.	檸檬酸一水合物，USP/EP	0.0012 g	5.5	23.198 g	3.282 mg
3.	檸檬酸二水合物，USP/EP	0.0147 g	49.5	291.183 g	48.05 mg
4.	氯化鈉，USP/EP	0.0045 g	77	89.991 g	14.85 mg
5.	注射用水，USP/EP	不適用	不適用	填充至批料體積	不適用
6.	總體積	不適用	不適用	20 L	3.3 mL
7.	最終量測pH值	不適用	不適用	5.72	不適用

表 31：批料組成

實例53：分析測試方法1

使用C8管柱之逆相HPLC：25℃，紫外線(UV)偵測為225 nm。

移動相：梯度系統起始於85%移動相A(水中之0.01%三氟乙酸)及15%移動相B(乙腈中之0.01%三氟乙酸)且40分鐘之後結束於75%移動相B。

藉由將膠囊之內容物溶解於作為15:85(v/v)乙腈:20mM檸檬酸鹽

緩衝劑之稀釋劑中來製備試樣。在該等水性條件下，式(I-1)化合物使分子之檸檬酸酯部分完全水解，以1:1分子比率得到式(VIII-1)化合物。試樣中之式(VIII-1)化合物之存在係藉由比較試樣滯留時間與參照標準之彼滯留時間來證實。基於重量比較(包括分子量換算)，經由峰下面積及參照標準之峰下面積計算存在於試樣中之式(VIII-1)化合物之量。所用參照標準為已知量之已知純度之式(I-1)化合物，其在與試樣相同之水解條件下製備。該方法之定量限度為0.05%且計算之偵測限度為0.02%。

實例54：分析測試方法2

使用等度溶離之正相HPLC：在25°C下，在cyano HPLC管柱上以40/60/0.1 (v/v/v)THF/正己烷/TFA之移動相溶離8分鐘，UV偵測為230 nm。

藉由將膠囊之內容物溶解於40/60(v/v)THF/正己烷中來製備試樣。在該等條件下，式(I-1)化合物不水解為式(VIII-1)化合物。基於重量比較，經由峰下面積及參照標準之峰下面積計算存在於試樣中之式(VIII-1)化合物之量。所用參照標準為已知量之已知純度之式(VIII-1)化合物，其在與試樣相同之條件下製備。偵測式(I-1)化合物之定量限度為0.2%。

為計算存在於試樣中之式(I-1)化合物之量，使用分析測試方法1及分析測試方法2。分析測試方法1用以計算存在於含有式(I-1)化合物之試樣中之式(VIII-1)化合物之以重量計之量。分析測試方法2亦用以計算未經誘導水解而獲得之式(I-1)化合物之試樣中存在之式(VIII-1)化合物之量。

經由分析測試方法1獲得之式(VIII-1)化合物之量減去經由分析測試方法2獲得之式(VIII-1)化合物之量得到藉由存在於試樣中之式(I-1)化合物之誘導水解所產生之式(VIII-1)化合物之量測量。基於1:1分子

比率進行分子量計算，得到存在於試樣中之式(I-1)化合物之量。

雖然為清晰理解之目的已較詳細地描述以上本發明，但是此等特定實施例視為說明性的而非限制性的。閱讀本揭示案後，熟習此項技術者瞭解，可在不背離藉由隨附申請專利範圍而非特定實施例所限定之本發明之真實範疇的情況下進行形式及細節上之各種變化。

本文中所引用之專利及科學文獻為熟習此項技術者可利用之已確認知識。除非另作定義，否則本文中所用之全部技術及科學術語具有與本發明所屬技術之一般技術者通常所瞭解之含義相同的含義。本文中所引用之已頒布專利、申請案及參照案以引用的方式併入本文中，其引用程度如同將每一者特定地且個別地以引用的方式併入一般。在不一致之情況下，以本揭示案(包括定義)為準。

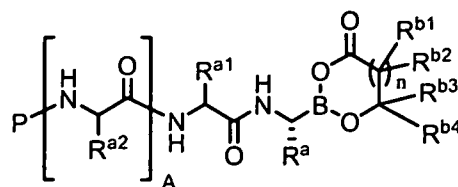
【符號說明】

無

公告本

申請專利範圍

1. 一種式(II)化合物，



(II)

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

A為0；

P為R^c-C(O)-；R^c為-R^D；R^D為2-吡嗪基；

R^a為異丁基；

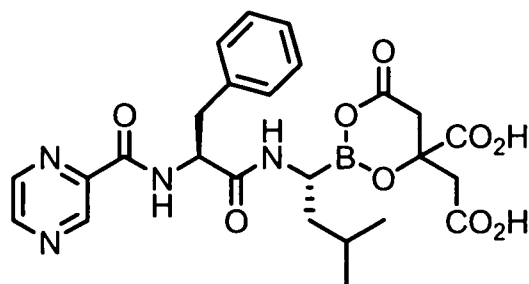
R^{a1}為-CH₂-苯基；

R^{b1}及R^{b2}之每一者獨立地為氫；

R^{b3}及R^{b4}之每一者獨立地為-(CH₂)_p-CO₂H；p為0或1；且

n為0或1。

2. 如請求項1之化合物，其係如下式(I-15)所示：



(I-15)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

3. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1之式(II)化合物，及醫藥學上可接受之載劑，其中該式(II)化合物以佔總重量之重量百分比計，係以0.2%至12%之含量存在。

4. 如請求項3之醫藥組合物，其中該式(II)化合物以佔總重量之重量百分比計，係以0.2%至3%之含量存在。
5. 如請求項3之醫藥組合物，其中該醫藥組合物進一步包含填料；視情況潤滑劑、助流劑或緩衝劑。
6. 如請求項5之醫藥組合物，其中該填料以佔總重量之重量百分比計，係以86.5%至99.8%之含量存在。
7. 如請求項5之醫藥組合物，其中該潤滑劑以佔總重量之重量百分比計，係以1%之含量存在。
8. 如請求項5之醫藥組合物，其中該助流劑以佔總重量之重量百分比計，係以1%至2%之含量存在。
9. 如請求項5之醫藥組合物，其中該緩衝劑以佔總重量之重量百分比計，係以2%之含量存在。
10. 如請求項5之醫藥組合物，其中以佔總重量之重量百分比計，該醫藥組合物包含：
 - (a) 0.2%至3%之式(II)化合物、86.5%至99.8%之填料、視情況選用之至多1.5%之潤滑劑、視情況選用之至多5%之助流劑及視情況選用之至多5%之緩衝劑；或
 - (b) 0.2%至3%之式(II)化合物、97%至99.8%之填料及視情況選用之至多1.5%之潤滑劑；或
 - (c) 0.25%至2%之式(II)化合物及98%至99.75%之填料。
11. 如請求項5之醫藥組合物，其中以佔總重量之重量百分比計，該醫藥組合物包含：
 - (a) 以0.2%至12%之含量存在之式(II)化合物；或
 - (b) 以76.5%至99.8%之含量存在之填料；或
 - (c) 視情況以至多1.5%之含量存在之潤滑劑；
 - (d) 視情況以至多5%之含量存在之助流劑；及

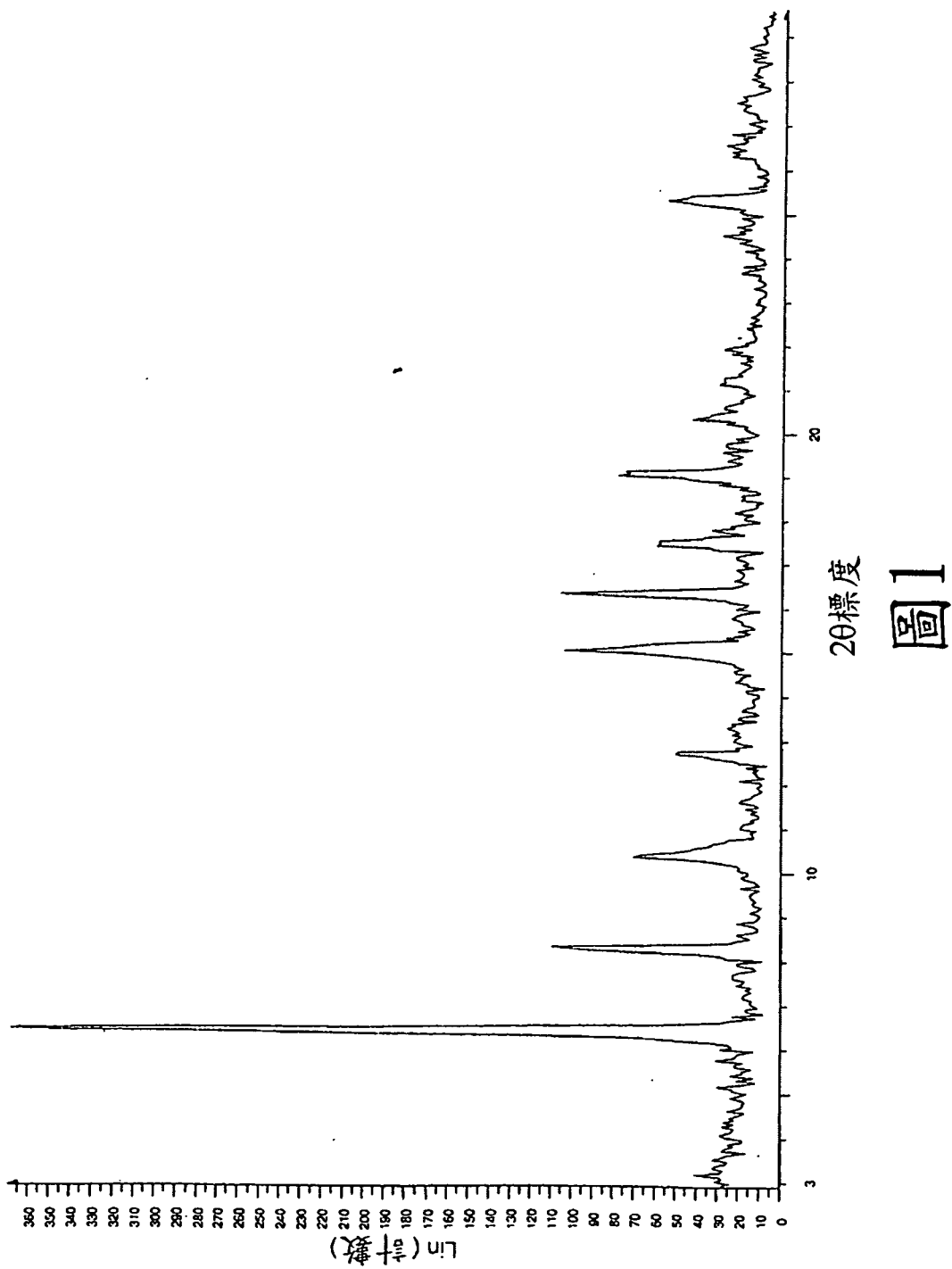
- (e) 視情況以至多5%之含量存在之緩衝劑。
12. 如請求項5之醫藥組合物，其中：
- (a) 該填料選自由粉末纖維素、微晶纖維素、矽酸化微晶纖維素、低水分微晶纖維素、羥基乙醇酸澱粉鈉、預糊化澱粉及其混合物組成之群；
- (b) 其中該潤滑劑當存在時，係選自由硬脂酸鎂、山萆酸甘油酯、氫化植物油、滑石、硬脂酸鋅、硬脂酸鈣、蔗糖硬脂酸酯、硬脂醯反丁烯二酸鈉及其混合物組成之群；及
- (c) 該助流劑當存在時，為滑石。
13. 如請求項12之醫藥組合物，其中該填料選自由低水分微晶纖維素、羥基乙醇酸澱粉鈉、預糊化澱粉及其混合物組成之群。
14. 如請求項12之醫藥組合物，其中該潤滑劑為硬脂酸鎂。
15. 如請求項5之醫藥組合物，其中
- 該填料係選自由下列所組成之群：低水分微晶纖維素、羥基乙醇酸澱粉鈉、預糊化澱粉及其混合物；
- 該潤滑劑，當存在時，為硬脂酸鎂；
- 該助流劑，當存在時，為滑石；及
- 該緩衝劑，當存在時，為檸檬酸鈉或檸檬酸。
16. 如請求項5之醫藥組合物，視情況進一步包含增積劑。
17. 如請求項3至16中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係經由粒化法、混合法、溶解法、囊封法、凍乾法或乳化法製造。
18. 如請求項3至16中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係為顆粒、沈澱物、微粒、粉末、冷凍乾燥粉末、旋轉乾燥粉末、噴霧乾燥粉末、非晶形粉末、錠劑、膠囊、糖漿、栓劑、注射液、乳液、酏劑、懸浮液或溶液之形式。
19. 如請求項3至16中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係可

注射製劑。

20. 如請求項3至16中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係冷凍乾燥粉末。
21. 如請求項3至16中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係用於治療癌症之方法中。
22. 如請求項21之醫藥組合物，其中該癌症係多發性骨髓瘤、套細胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma)或復發性多發性骨髓瘤或套細胞淋巴瘤。
23. 如請求項21之醫藥組合物，其中該組合物係經口或非經腸投與。
24. 如請求項21之醫藥組合物，其中該組合物係與另一個包含來那度胺(lenalidomide)之醫藥組合物一起投與。
25. 如請求項21之醫藥組合物，其中該組合物係與另一個包含美法侖(melphalan)之醫藥組合物一起投與。
26. 如請求項22之醫藥組合物，其中該組合物係經口或非經腸投與。
27. 如請求項22之醫藥組合物，其中該組合物係與另一個包含來那度胺(lenalidomide)之醫藥組合物一起投與。
28. 如請求項22之醫藥組合物，其中該組合物係與另一個包含美法侖(melphalan)之醫藥組合物一起投與。

圖式

公告本



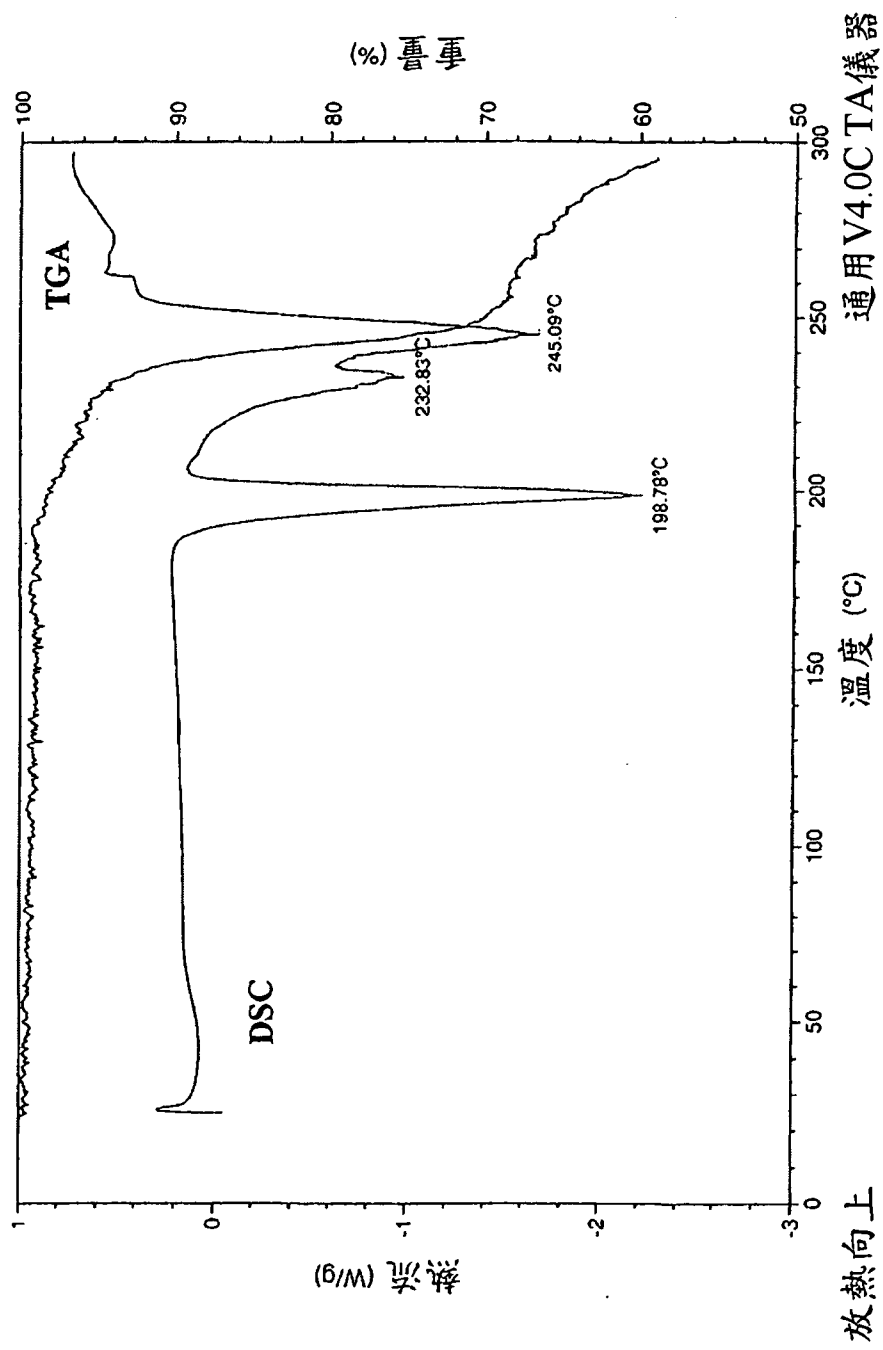
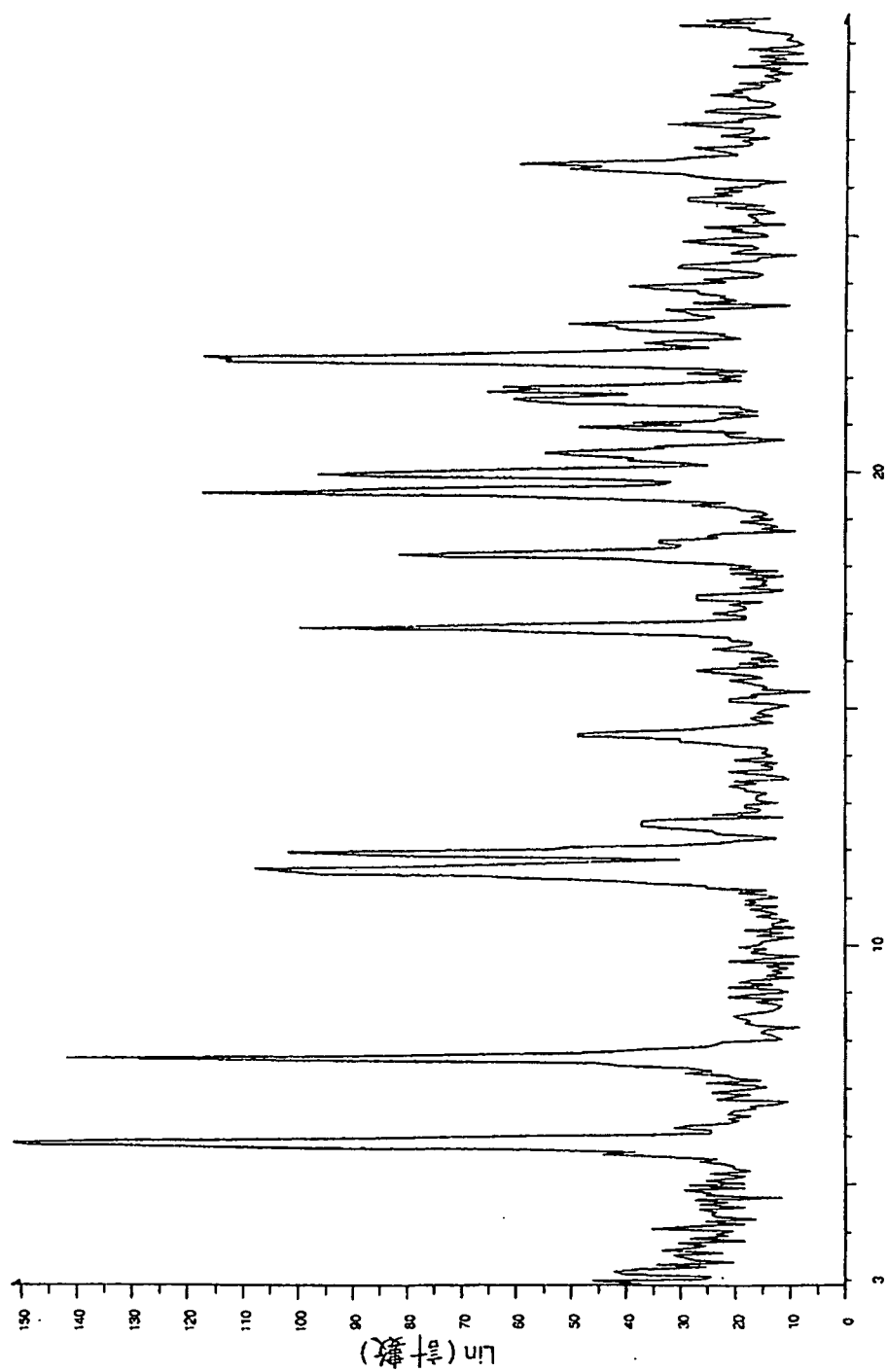


圖2



2θ 標度

圖3

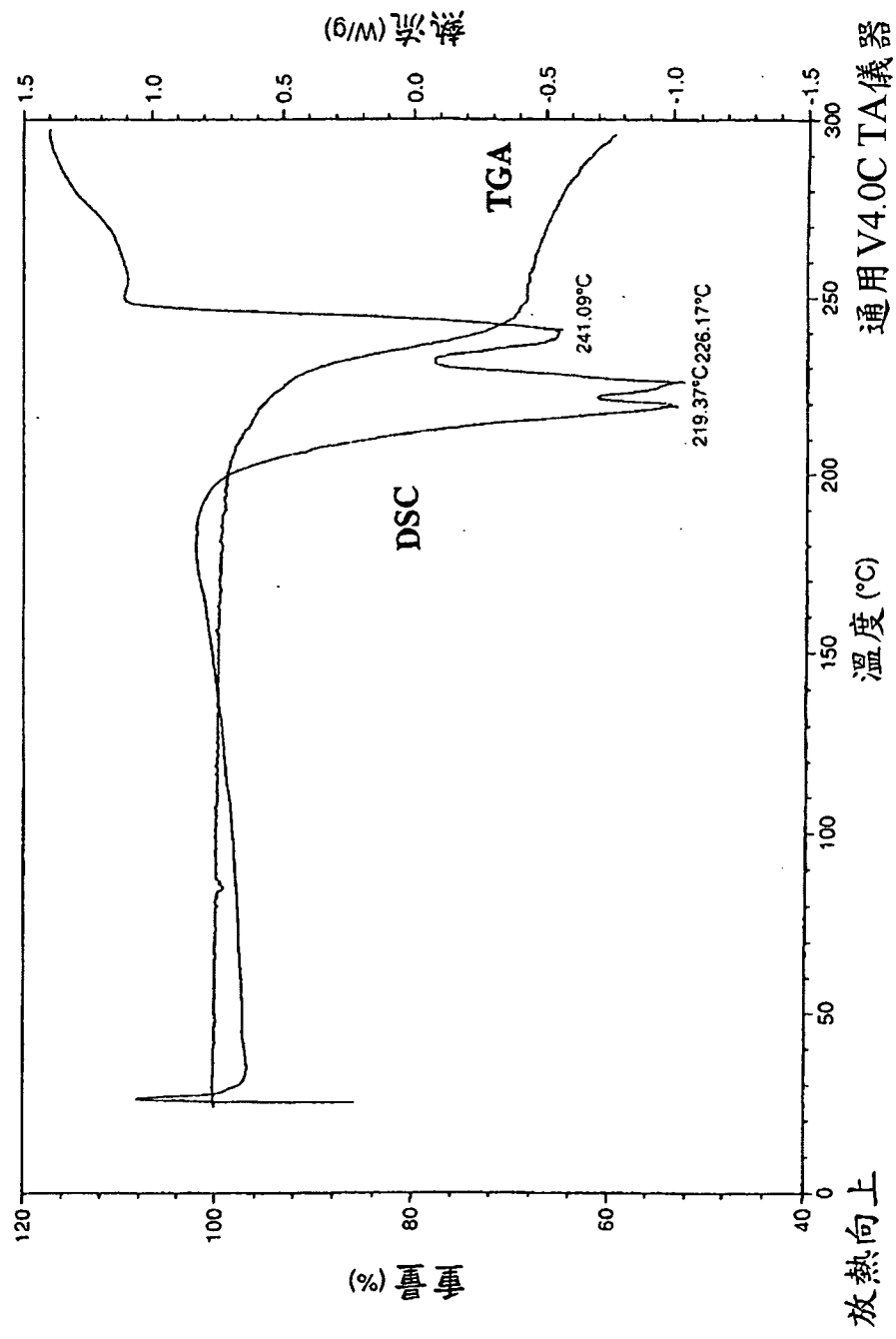
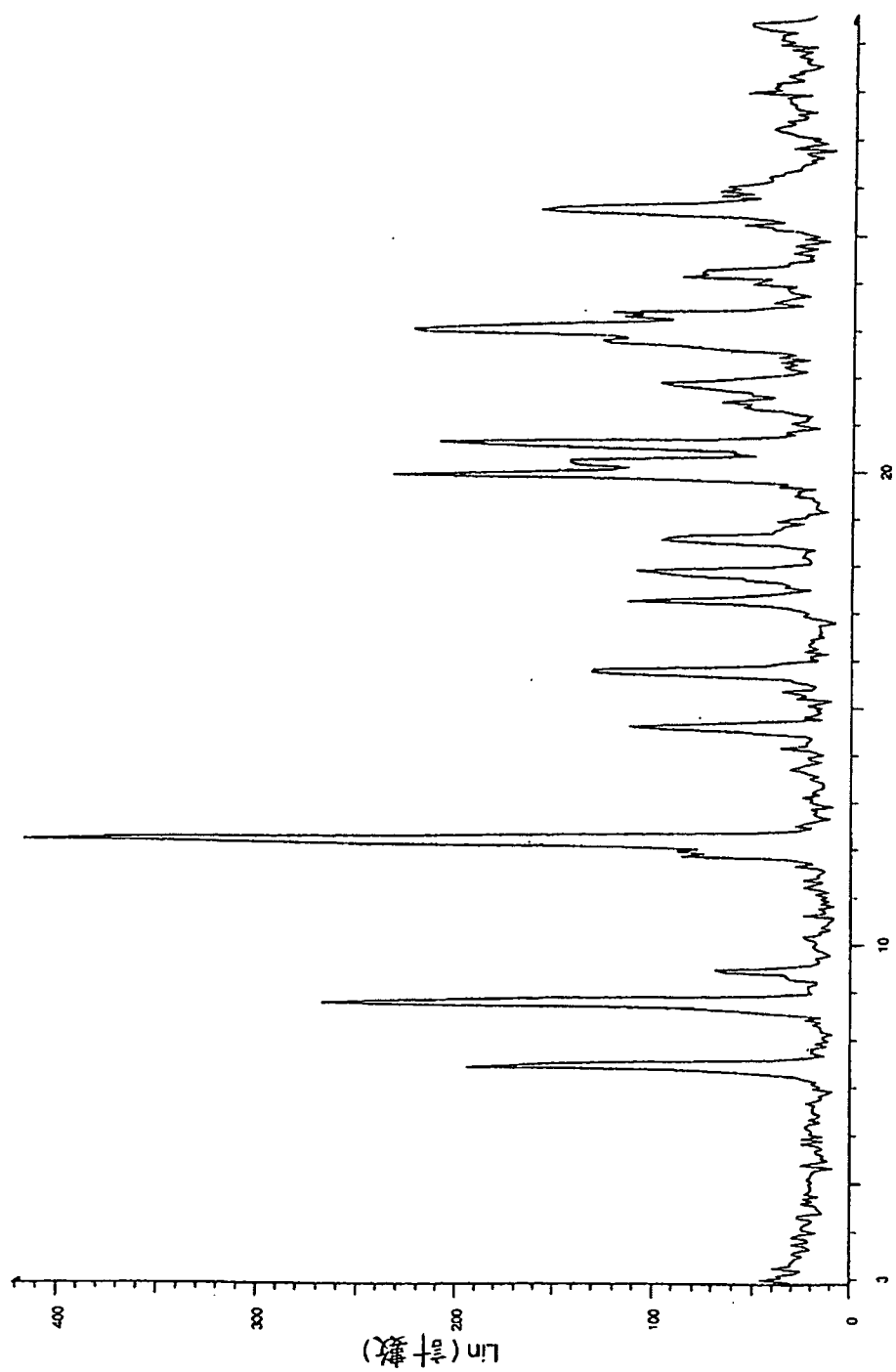
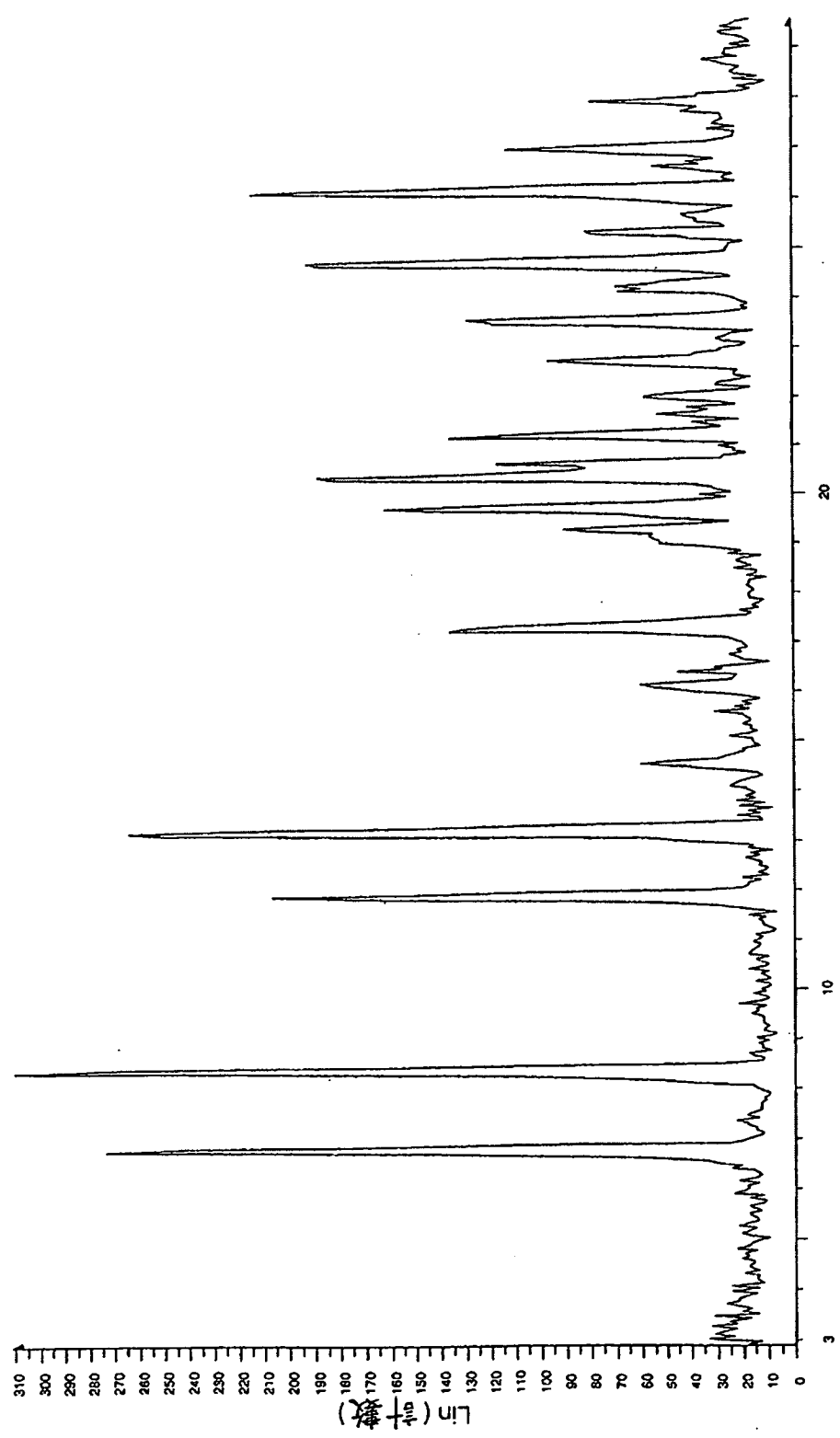


圖4

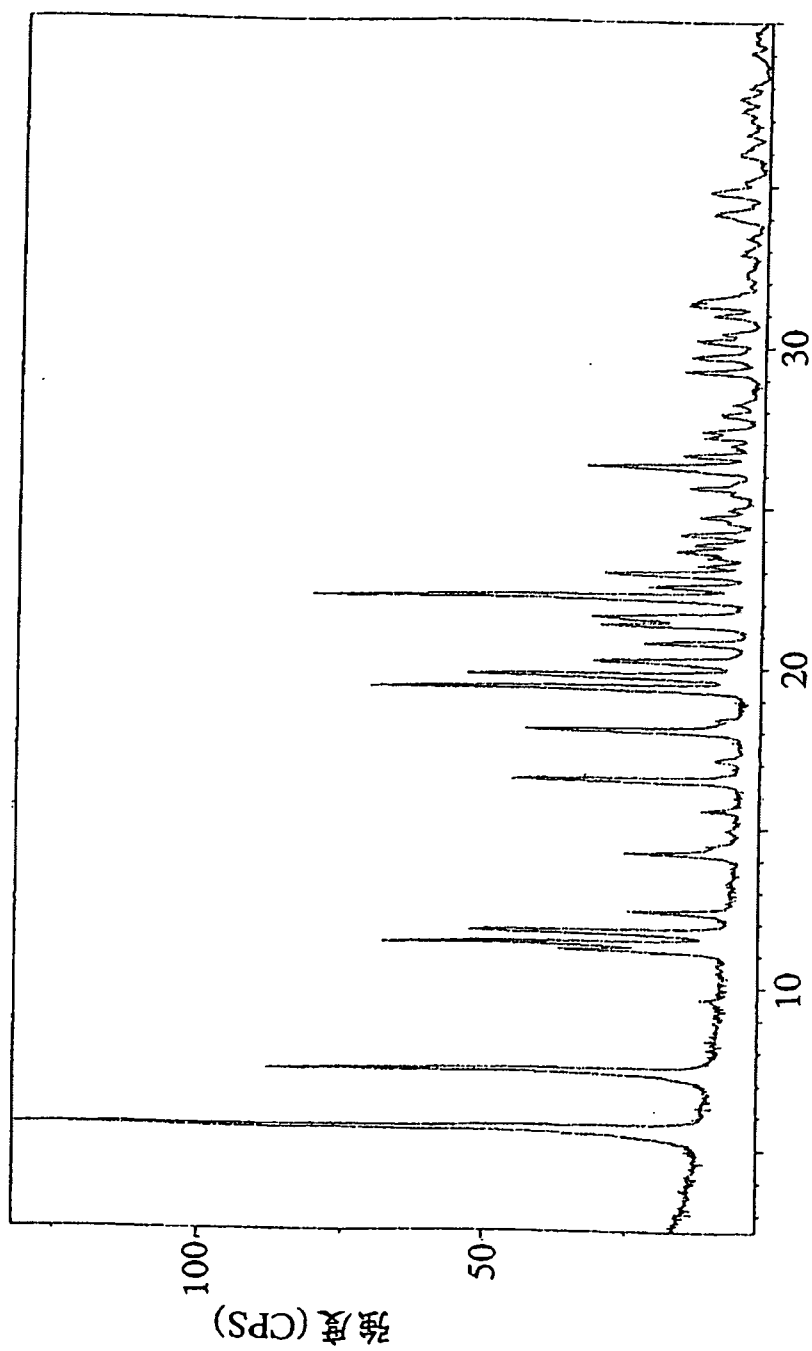


2θ 標度

圖5



2θ 標度
圖6



2θ 標度

圖7

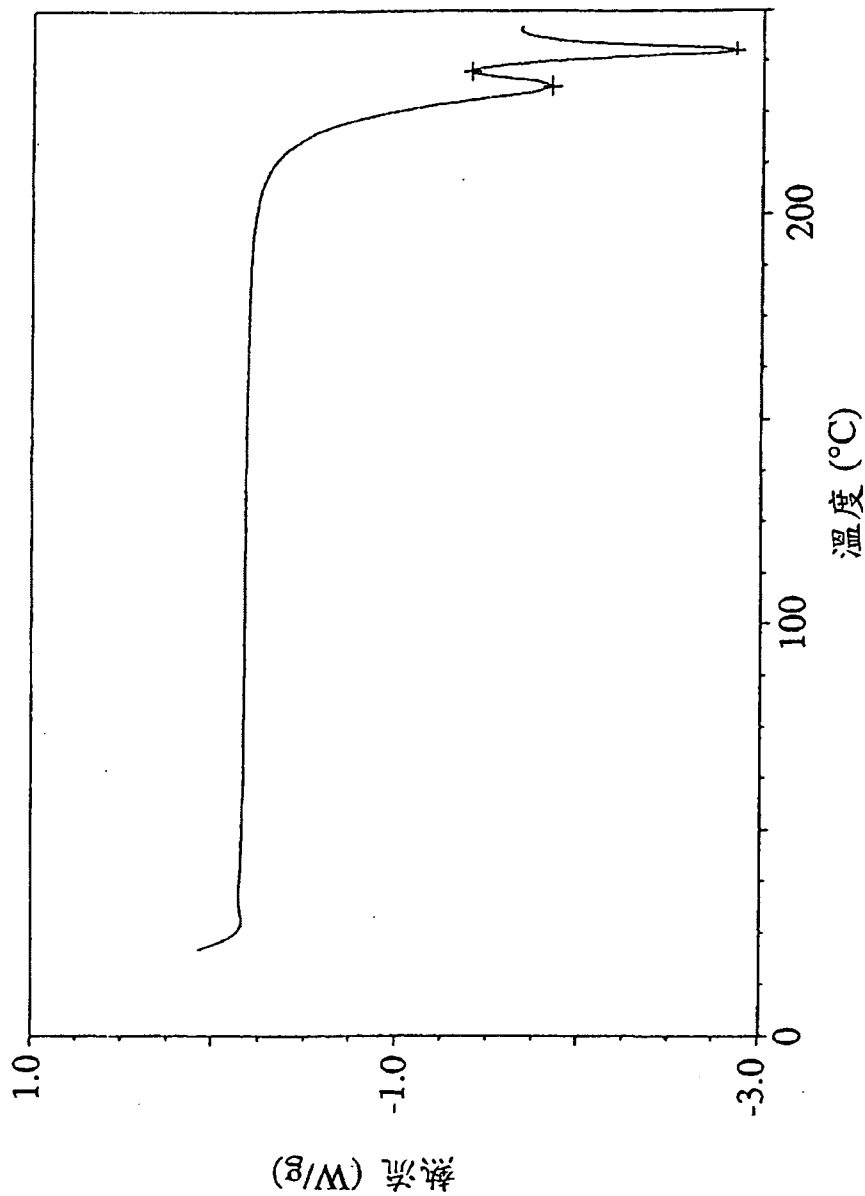


圖8