



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103497232 A

(43) 申请公布日 2014. 01. 08

(21) 申请号 201310349472. 3

(22) 申请日 2009. 06. 16

(30) 优先权数据

61/132, 244 2008. 06. 17 US

61/211, 499 2009. 03. 31 US

(62) 分案原申请数据

200980123013. 5 2009. 06. 16

(71) 申请人 米伦纽姆医药公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 埃里克·L·埃利奥特

阿布·J·费尔杜斯

迈克尔·J·考夫曼

索尼娅·A·科马尔

德布拉·L·马扎科

昆廷·J·麦卡宾 丰·M·源

维斯阿纳桑·帕拉尼阿帕安

雷蒙德·D·斯科尔奇恩斯基

诺贝尔·T·特罗恩

乔纳德·M·瓦尔加

彼得·N·扎瓦内

(74) 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司 11287

代理人 沈锦华

(51) Int. Cl.

C07K 5/06 (2006. 01)

C07F 5/04 (2006. 01)

A61K 38/05 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

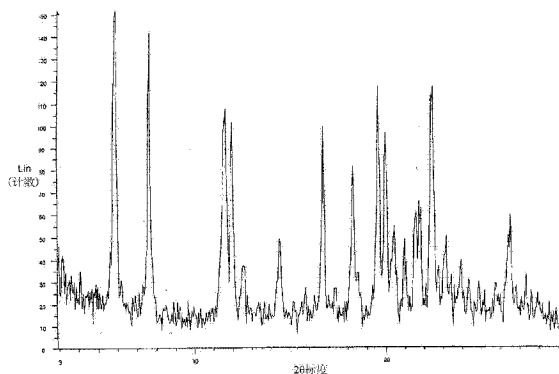
权利要求书16页 说明书73页 附图8页

(54) 发明名称

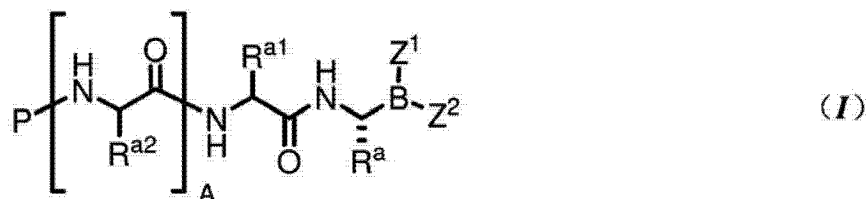
硼酸酯化合物及其医药组合物

(57) 摘要

本发明涉及一种硼酸酯化合物及其医药组合物。本发明提供适用作蛋白酶体抑制剂的新颖化合物。本发明还提供包含本发明的化合物的医药组合物, 及使用所述组合物治疗各种疾病的方法。



1. 一种式 (I) 化合物：



或其医药学上可接受的盐,其中：

A 为 0、1 或 2；

P 为氢或氨基封端部分；

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

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

每一个 R^{a2} 独立地为氢、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} 氟脂肪族、 $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ 、 $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$ 、 $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$ 、 $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$ 、 $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$ 或 $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$ ；

每一个 R^B 独立地为经取代或未经取代的单环或双环系统；

每一个 R^4 独立地为氢或经取代或未经取代的脂肪族、芳基、杂芳基或杂环基；或同一氮原子上的两个 R^4 与所述氮原子结合在一起形成经取代或未经取代的 4 元至 8 元杂环基环，除所述氮原子之外，所述杂环基环还具有 0-2 个独立地选自 N、O 及 S 的环杂原子；

每一个 R^5 独立地为氢或经取代或未经取代的脂肪族、芳基、杂芳基或杂环基；

每一个 R^{5a} 独立地为氢或经取代或未经取代的脂肪族、芳基、杂芳基或杂环基；

每一个 R^{5b} 独立地为氢或经取代或未经取代的脂肪族、芳基、杂芳基或杂环基；

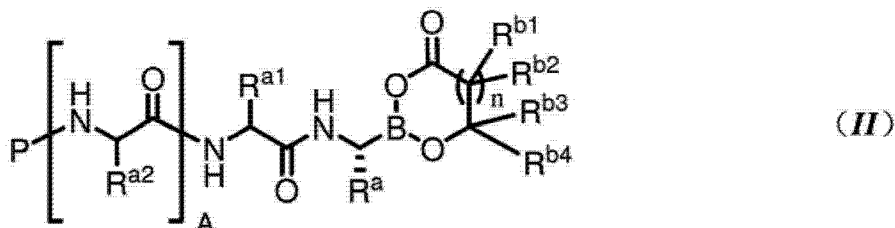
每一个 R^6 独立地为经取代或未经取代的脂肪族、芳基或杂芳基；

Y 为氢、-CN 或 $-NO_2$ ；

m 为 0、1 或 2；且

Z^1 与 Z^2 一起形成自 α -羟基羧酸所衍生的部分，其中在各种情况下与硼连接的原子为氧原子；或 Z^1 与 Z^2 一起形成自 β -羟基羧酸所衍生的部分，其中在各种情况下与硼连接的原子为氧原子。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于式 (II)：



或其医药学上可接受的盐,其中：

R^{b1} 及 R^{b2} 的每一者独立地为氢、 $-CO_2H$ 、 $-OH$ 或经取代或未经取代的脂肪族、芳基、杂芳基

或杂环基；

R^{b3} 及 R^{b4} 的每一者独立地为氢、 $-CO_2H$ 或经取代或未经取代的脂肪族、芳基、杂芳基或杂环基；

或 R^{b2} 及 R^{b4} 各自独立地为氢，且 R^{b1} 及 R^{b3} 与其所连接的碳原子结合在一起形成具有 0-3 个选自自由 O、N 及 S 组成的群组的环杂原子的未经取代或经取代的稠合 4 元至 8 元非芳香族环，其中所述环可任选地与具有 0-3 个选自自由 O、N 及 S 组成的群组的环杂原子的未经取代或经取代的 4 元至 8 元非芳香族环或 5 元至 6 元芳香族环稠合；

或 R^{b2} 及 R^{b4} 不存在，且 R^{b1} 及 R^{b3} 与其所连接的碳原子结合在一起形成具有 0-3 个选自自由 O、N 及 S 组成的群组的环杂原子的未经取代或经取代的稠合 5 元至 6 元芳香族环，其中所述环可任选地与具有 0-3 个选自自由 O、N 及 S 组成的群组的环杂原子的未经取代或经取代的 4 元至 8 元非芳香族环或 5 元至 6 元芳香族环稠合；且

n 为 0 或 1。

3. 根据权利要求 2 所述的化合物，其中 R^{b3} 及 R^{b4} 的每一者独立地为氢、 C_{1-6} 脂肪族或 $-(CH_2)_p-CO_2H$ ；

且 p 为 0、1 或 2。

4. 根据权利要求 3 所述的化合物，其中 P 为 $R^c-C(O)-$ 、 $R^c-O-C(O)-$ 、 $R^c-N(R^{4c})-C(O)-$ 、 $R^c-S(O)_2-$ 或 $R^c-N(R^{4c})-S(O)_2-$ ；

R^c 选自自由 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} 氟脂肪族、 $-R^D$ 、 $-T^1-R^D$ 及 $-T^1-R^{2c}$ 组成的群组；

T^1 为经 0-2 个经独立选择的 R^{3a} 或 R^{3b} 取代的 C_{1-6} 亚烷基链，其中所述亚烷基链任选地杂有 $-C(R^5)=C(R^5)-$ 、 $-C\equiv C-$ 或 $-O-$ ；

R^D 为经取代或未经取代的单环或双环系统；

R^{2c} 为 卤基、 $-OR^5$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-NR^4CO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-O-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 或 $-C(O)N(R^4)_2$ ；

每一个 R^{3a} 独立地选自自由 $-F$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C(O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)NH_2$ 及 $-C(O)-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 组成的群组；

每一个 R^{3b} 独立地为经 R^{3a} 或 R^7 取代或未经取代的 C_{1-3} 脂肪族；或同一碳原子上的两个取代基 R^{3b} 与其所连接的碳原子结合在一起形成 3 元至 6 元脂环族环；

每一个 R^7 为经取代或未经取代的芳香族基；且

R^{4c} 为氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氟烷基或 C_{6-10} 芳 (C_{1-4}) 烷基，其中芳基部分经取代或未经取代。

5. 根据权利要求 3 所述的化合物，其中 A 为 0；

R^{a1} 为氢、 $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ 或 $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$ ；且

m 为 0。

6. 根据权利要求 3 所述的化合物，其中 P 为 $R^c-C(O)-$ 或 $R^c-S(O)_2-$ 且 R^c 为 $-R^D$ 。

7. 根据权利要求 6 所述的化合物，其中 R^D 为选自以下各基团组成的群组的经取代或未经取代的单环或双环系统：苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、萘基、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、四氢喹喔啉基及二氢苯并噁嗪基。

8. 根据权利要求 7 所述的化合物，其中 R^D 在可取代碳原子上经 0-1 个 R^d 及 0-2 个 R^{8d} 取代；

每一个 R^d 独立地为 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} 氟脂肪族或卤基 ; 且

每一个 R^{8d} 独立地为 C_{1-4} 脂肪族、 C_{1-4} 氟脂肪族或卤基。

9. 根据权利要求 4 所述的化合物, 其中 A 为 0 ;

R^a 为 C_{1-6} 脂肪族或 $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$;

R^{a1} 为氢、 $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ 或 $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$;

P 为 $R^c-C(O)-$ 或 $R^c-S(O)_2-$;

R^c 为 $-R^D$; 且

m 为 0 或 1。

10. 根据权利要求 9 所述的化合物, 其中 R^a 为 C_{1-6} 脂肪族。

11. 根据权利要求 10 所述的化合物, 其中 R^{a1} 为 $-CH_2-R^B$;

R^B 为苯基 ; 且

R^D 为 2- 吡嗪基。

12. 根据权利要求 10 所述的化合物, 其中 R^{a1} 为 $-CH(R^{5a})-OR^{5b}$;

R^{5a} 为 C_{1-6} 脂肪族 ;

R^{5b} 为氢 ; 且

R^D 为 6- 苯基 -2- 吡啶基 -。

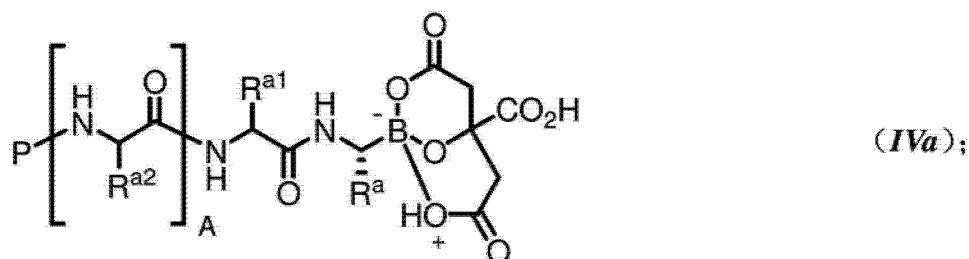
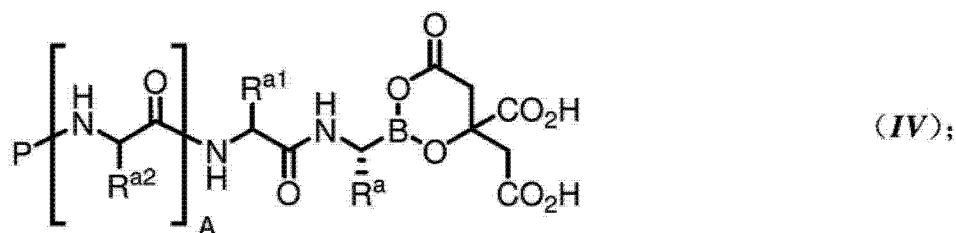
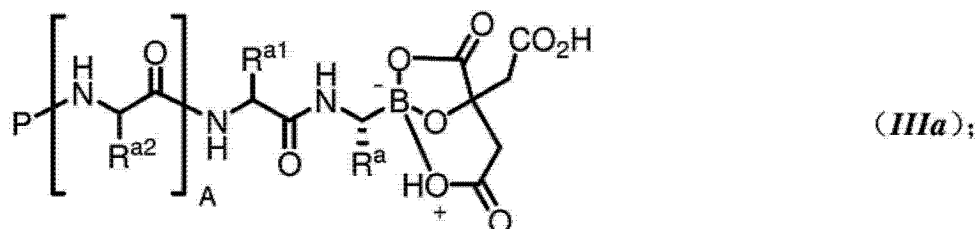
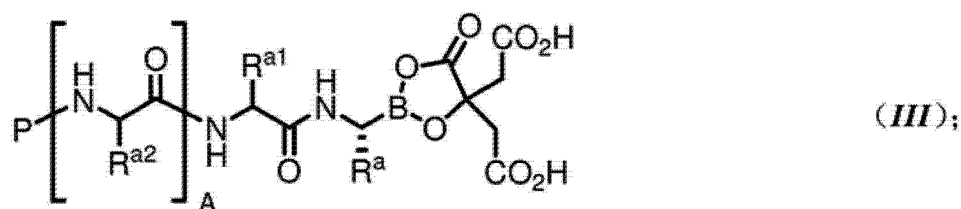
13. 根据权利要求 10 所述的化合物, 其中 R^{a1} 为氢, 且

R^D 为 2,5- 二氯苯基。

14. 根据权利要求 3 所述的化合物, 其中 Z^1 与 Z^2 一起形成自柠檬酸所衍生的部分。

15. 根据权利要求 14 所述的化合物, 其呈实质结晶形式。

16. 根据权利要求 14 所述的化合物, 其特征在于式 (III)、(IIIa)、(IV)、(IVa) :



或其混合物。

17. 根据权利要求 16 所述的化合物,其中 R^a 为 C_{1-6} 脂肪族。

18. 根据权利要求 16 所述的化合物,其中 A 为 0; R^{a1} 为氢、 $-(CH_2)_m-CH_2-R^b$ 或 $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$;P 为 $R^c-C(=O)-$;且 R^c 为 $-R^d$ 。

19. 根据权利要求 18 所述的化合物,其中 R^d 为选自由以下各基团组成的群组的经取代或未经取代的单环或双环系统:苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、萘基、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、喹啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基及二氢苯并噁嗪基。

20. 根据权利要求 18 所述的化合物,其中 R^a 为异丁基。

21. 根据权利要求 20 所述的化合物,其中 R^{a1} 为 $-CH_2-R^b$;

R^b 为苯基;且

R^d 为 2-吡嗪基。

22. 根据权利要求 20 所述的化合物,其中 R^{a1} 为氢,且

R^d 为 2,5-二氯苯基。

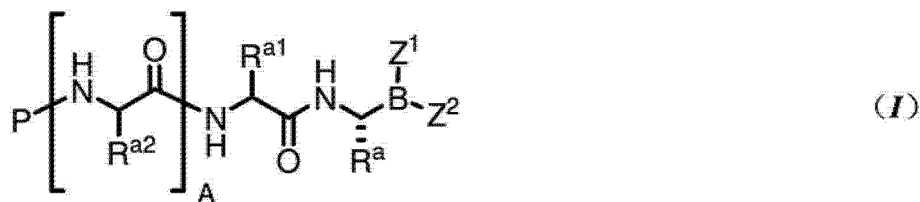
23. 根据权利要求 20 所述的化合物,其中 R^{a1} 为 $-CH(R^{5a})-OR^{5b}$;

R^{5a} 为 C_{1-6} 脂肪族;

R^{5b} 为氢;且

R^d 为 6-苯基-2-吡啶基。

24. 一种医药组合物,其包含式 (I) 化合物:



或其结晶形式、填充剂及任选使用的润滑剂;

其中:

A 为 0、1 或 2;

P 为氢或氨基封端部分;

R^{a} 为氢、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} 氟脂肪族、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{R}^{\text{b}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{NHC}(=\text{NR}^4)\text{NH}-\text{Y}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{OR}^{5b}$ 或 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{R}^5)-\text{SR}^5$;

$\text{R}^{\text{a}1}$ 为氢、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} 氟脂肪族、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{R}^{\text{b}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{NHC}(=\text{NR}^4)\text{NH}-\text{Y}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{OR}^{5b}$ 或 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{R}^5)-\text{SR}^5$;

每一个 $\text{R}^{\text{a}2}$ 独立地为氢、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} 氟脂肪族、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{R}^{\text{b}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{NHC}(=\text{NR}^4)\text{NH}-\text{Y}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{OR}^{5b}$ 或 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{R}^5)-\text{SR}^5$;

每一个 R^{b} 独立地为经取代或未经取代的单环或双环系统;

每一个 R^4 独立地为氢或经取代或未经取代的脂肪族、芳基、杂芳基或杂环基;或同一氮原子上的两个 R^4 与所述氮原子结合在一起形成经取代或未经取代的 4 元至 8 元杂环基环,除所述氮原子之外,所述杂环基环还具有 0-2 个独立地选自 N、O 及 S 的环杂原子;

每一个 R^5 独立地为氢或经取代或未经取代的脂肪族、芳基、杂芳基或杂环基;

每一个 R^{5a} 独立地为氢或经取代或未经取代的脂肪族、芳基、杂芳基或杂环基;

每一个 R^{5b} 独立地为氢或经取代或未经取代的脂肪族、芳基、杂芳基或杂环基;

每一个 R^6 独立地为经取代或未经取代的脂肪族、芳基或杂芳基;

Y 为氢、-CN 或 $-\text{NO}_2$;

m 为 0、1 或 2;且

Z^1 与 Z^2 一起形成自 α -羟基羧酸所衍生的部分,其中在各种情况下与硼连接的原子为氧原子;或 Z^1 与 Z^2 一起形成自 β -羟基羧酸所衍生的部分,其中在各种情况下与硼连接的原子为氧原子。

25. 根据权利要求 24 所述的医药组合物,其中所述医药组合物任选地进一步包含助流剂,且任选地进一步包含缓冲剂。

26. 根据权利要求 25 所述的医药组合物,其中以占总重量的重量百分比计,所述医药组合物包含约 0.2% 至约 3% 的式 (I) 化合物或其结晶形式、约 86.5% 至约 99.8% 的填充剂、任选使用的至多约 1.5% 的润滑剂、任选使用的至多约 5% 的助流剂及任选使用的至多约 5% 的缓冲剂。

27. 根据权利要求 25 所述的医药组合物,其中以占总重量的重量百分比计,所述医药

组合物包含约 0.2% 至约 3% 的式 (I) 化合物或其结晶形式、约 97% 至约 99.8% 的填充剂及任选使用的至多约 1.5% 的润滑剂。

28. 根据权利要求 25 所述的医药组合物,其中以占总重量的重量百分比计,所述医药组合物包含约 0.25% 至约 2% 的式 (I) 化合物或其结晶形式及约 98% 至约 99.75% 的填充剂。

29. 根据权利要求 25 所述的医药组合物,其中所述医药组合物为口服医药剂型。

30. 根据权利要求 29 所述的医药组合物,其中所述口服医药剂型为胶囊。

31. 根据权利要求 25 所述的医药组合物,其中以占总重量的重量百分比计,所述式 (I) 化合物或其结晶形式是以约 0.2% 至约 3% 的量存在。

32. 根据权利要求 25 所述的医药组合物,其中以占总重量的重量百分比计,所述式 (I) 化合物或其结晶形式是以约 0.25% 至约 2% 的量存在。

33. 根据权利要求 25 所述的医药组合物,其中以占总重量的重量百分比计,所述填充剂是以约 97% 至约 99.8% 的量存在。

34. 根据权利要求 25 所述的医药组合物,其中以占总重量的重量百分比计,所述填充剂是以约 98% 至约 99.75% 的量存在。

35. 根据权利要求 25 所述的医药组合物,其中以占总重量的重量百分比计,所述填充剂是以约 86.5% 至约 99.8% 的量存在。

36. 根据权利要求 25 所述的医药组合物,其中所述填充剂选自自由粉末纤维素、微晶纤维素、硅化微晶纤维素、低水分微晶纤维素、羟基乙酸淀粉钠、预胶化淀粉及其混合物组成的群组。

37. 根据权利要求 25 所述的医药组合物,其中所述填充剂选自自由低水分微晶纤维素、羟基乙酸淀粉钠、预胶化淀粉及其混合物组成的群组。

38. 根据权利要求 25 所述的医药组合物,其中以占总重量的重量百分比计,所述润滑剂当存在时,是以至多约 1.5% 的量存在。

39. 根据权利要求 25 所述的医药组合物,其中以占总重量的重量百分比计,所述润滑剂当存在时,是以约 1% 的量存在。

40. 根据权利要求 25 所述的医药组合物,其中所述润滑剂当存在时,是选自自由硬脂酸镁、山萘酸甘油酯、氢化植物油、滑石、硬脂酸锌、硬脂酸钙、蔗糖硬脂酸酯、硬脂酰富马酸钠及其混合物组成的群组。

41. 根据权利要求 25 所述的医药组合物,其中所述润滑剂为硬脂酸镁。

42. 根据权利要求 25 所述的医药组合物,其中以占总重量的重量百分比计,所述助流剂当存在时,是以至多约 5% 的量存在。

43. 根据权利要求 25 所述的医药组合物,其中以占总重量的重量百分比计,所述助流剂当存在时,是以约 1% 的量存在。

44. 根据权利要求 25 所述的医药组合物,其中所述助流剂当存在时,为滑石。

45. 根据权利要求 25 所述的医药组合物,其中以占总重量的重量百分比计,所述缓冲剂当存在时,是以至多约 5% 的量存在。

46. 根据权利要求 25 所述的医药组合物,其中以占总重量的重量百分比计,所述缓冲剂当存在时,是以约 2% 的量存在。

47. 根据权利要求 25 所述的医药组合物,其中所述缓冲剂当存在时,为柠檬酸钠。

48. 根据权利要求 25 所述的医药组合物, 其中:

所述 α -羟基羧酸或所述 β -羟基羧酸为柠檬酸;

A 为 0;

R^a 为异丁基;

R^{a1} 为氢、 C_{1-6} 脂肪族、 $-(CH_2)_m-CH_2-R^b$ 或 $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$;

P 为 $R^c-C(O)-$;

R^c 为 $-R^d$;

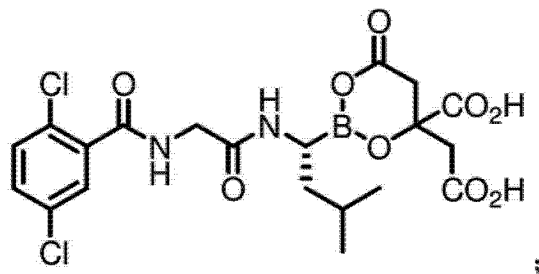
m 为 0 或 1;

所述填充剂选自自由低水分微晶纤维素、羟基乙酸淀粉钠、预胶化淀粉及其混合物组成的群组;且

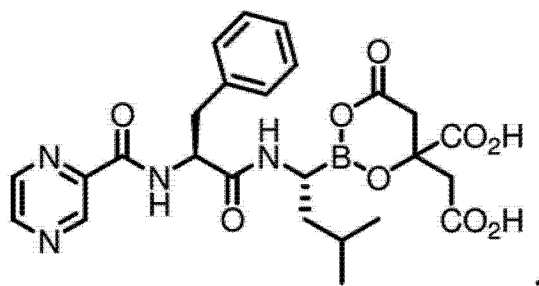
所述润滑剂当存在时,为硬脂酸镁。

49. 根据权利要求 25 所述的医药组合物, 其中

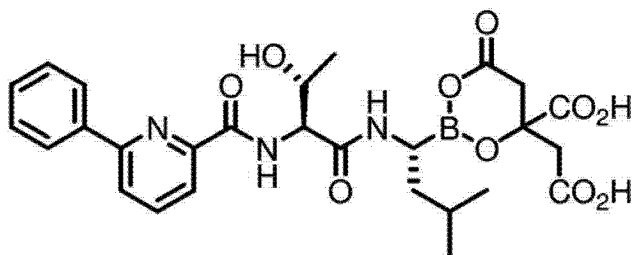
所述式 (I) 化合物由化合物 (I-1)、(I-15) 或 (I-18) 代表:



(I-1)



(I-15)



(I-18);

所述填充剂选自自由低水分微晶纤维素、羟基乙酸淀粉钠、预胶化淀粉及其混合物组成的群组;且

所述润滑剂当存在时,为硬脂酸镁。

50. 根据权利要求 25 所述的医药组合物, 其中:

所述 α -羟基羧酸或所述 β -羟基羧酸为柠檬酸；

A 为 0；

R^a 为异丁基；

R^{a1} 为氢、 C_{1-6} 脂肪族、 $-(CH_2)_m-CH_2-R^b$ 或 $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$ ；

P 为 $R^c-C(O)-$ ；

R^c 为 $-R^d$ ；

m 为 0 或 1；

所述填充剂选自自由低水分微晶纤维素、羟基乙酸淀粉钠、预胶化淀粉及其混合物组成的群组；

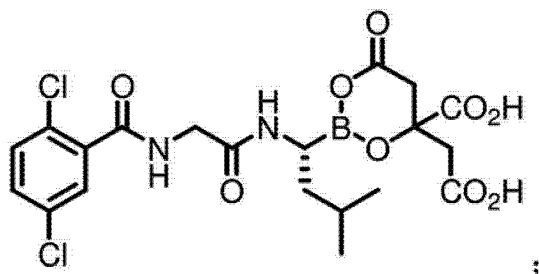
所述润滑剂当存在时，为硬脂酸镁；

所述助流剂当存在时为滑石；且

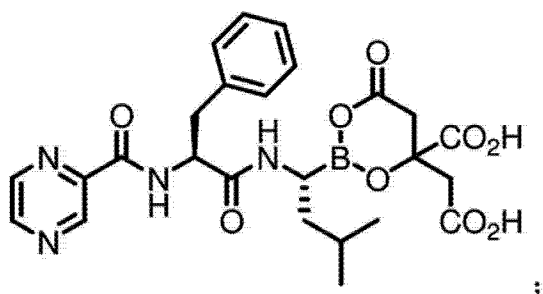
所述缓冲剂当存在时为柠檬酸钠。

51. 根据权利要求 25 所述的医药组合物，其中

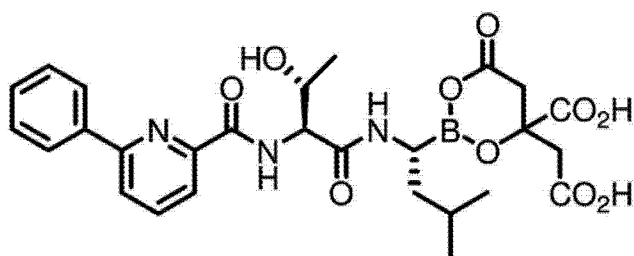
所述式 (I) 化合物由化合物 (I-1)、(I-15) 或 (I-18) 代表：



(I-1)



(I-15)



(I-18);

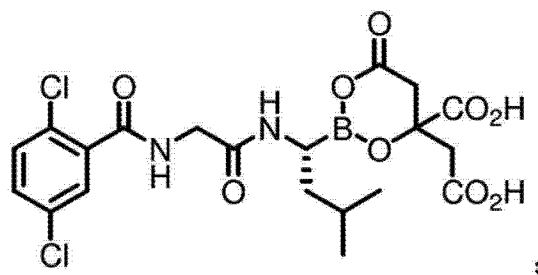
所述填充剂选自自由低水分微晶纤维素、羟基乙酸淀粉钠、预胶化淀粉及其混合物组成的群组；

所述润滑剂当存在时，为硬脂酸镁；

所述助流剂当存在时,为滑石;且

所述缓冲剂当存在时,为柠檬酸钠。

52. 一种医药组合物,其包含式 (I-1) 化合物:



(I-1)

或其结晶形式、填充剂及任选使用的润滑剂。

53. 根据权利要求 52 所述的医药组合物,其中:

所述填充剂选自自由低水分微晶纤维素、羟基乙酸淀粉钠、预胶化淀粉及其混合物组成的群组;且

所述润滑剂当存在时,为硬脂酸镁。

54. 根据权利要求 52 所述的医药组合物,其中所述结晶形式为形式 2。

55. 根据权利要求 52 所述的医药组合物,其中所述医药组合物任选地进一步包含助流剂,且任选地进一步包含缓冲剂。

56. 根据权利要求 55 所述的医药组合物,其中:

所述填充剂选自自由低水分微晶纤维素、羟基乙酸淀粉钠、预胶化淀粉及其混合物组成的群组;

所述润滑剂当存在时,为硬脂酸镁;

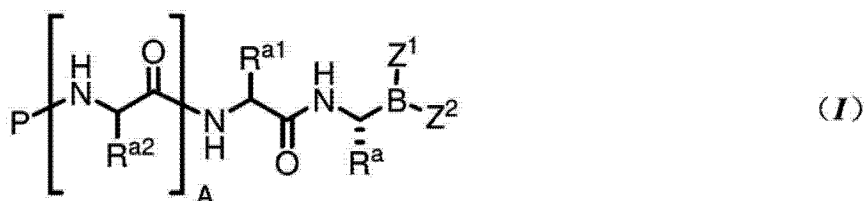
所述助流剂当存在时,为滑石;且

所述缓冲剂当存在时,为柠檬酸钠。

57. 一种单位剂量医药组合物,其包含式 (I-1) 化合物或其结晶形式,其中所述式 (I-1) 化合物是以约 0.1mg 至约 3.0mg 式 (VIII-1) 化合物的同等摩尔重量的量存在。

58. 一种单位剂量医药组合物,以重量比计,其按约 0.1mg 至约 3.0mg 的式 (VIII-1) 化合物测量,包含约 0.143mg 至约 4.3mg 的式 (I-1) 化合物或其结晶形式。

59. 一种医药组合物,其包含式 (I) 化合物:



或其结晶形式、膨胀剂及缓冲剂;

其中:

A 为 0、1 或 2;

P 为氢或氨基封端部分;

R^a 为氢、C₁₋₆ 脂肪族、C₁₋₆ 氟脂肪族、-(CH₂)_m-CH₂-R^B-(CH₂)_m-CH₂-NHC(=NR⁴)NH-Y、-(CH₂)

$_{\text{m}}-\text{CH}_2-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{m}}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{m}}-\text{CH}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{m}}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{OR}^{5b}$
或 $-(\text{CH}_2)_{\text{m}}-\text{CH}(\text{R}^5)-\text{SR}^5$;

R^{a1} 为氢、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} 氟脂肪族、 $-(\text{CH}_2)_{\text{m}}-\text{CH}_2-\text{R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{m}}-\text{CH}_2-\text{NHC}(=\text{NR}^4)$
 $\text{NH}-\text{Y}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{m}}-\text{CH}_2-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{m}}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{m}}-\text{CH}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{m}}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{OR}^{5b}$ 或 $-(\text{CH}_2)_{\text{m}}-\text{CH}(\text{R}^5)-\text{SR}^5$;

每一个 R^{a2} 独立地为氢、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} 氟脂肪族、 $-(\text{CH}_2)_{\text{m}}-\text{CH}_2-\text{R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{m}}-\text{CH}_2-\text{NHC}(=\text{NR}^4)$
 $\text{NH}-\text{Y}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{m}}-\text{CH}_2-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{m}}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{m}}-\text{CH}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{m}}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{OR}^{5b}$ 或 $-(\text{CH}_2)_{\text{m}}-\text{CH}(\text{R}^5)-\text{SR}^5$;

每一个 R^b 独立地为经取代或未经取代的单环或双环系统;

每一个 R^4 独立地为氢或经取代或未经取代的脂肪族、芳基、杂芳基或杂环基;或同一氮原子上的两个 R^4 与所述氮原子结合在一起形成经取代或未经取代的 4 元至 8 元杂环基环,除所述氮原子之外,所述杂环基环还具有 0-2 个独立地选自 N、O 及 S 的环杂原子;

每一个 R^5 独立地为氢或经取代或未经取代的脂肪族、芳基、杂芳基或杂环基;

每一个 R^{5a} 独立地为氢或经取代或未经取代的脂肪族、芳基、杂芳基或杂环基;

每一个 R^{5b} 独立地为氢或经取代或未经取代的脂肪族、芳基、杂芳基或杂环基;

每一个 R^6 独立地为经取代或未经取代的脂肪族、芳基或杂芳基;

Y 为氢、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{NO}_2$;

m 为 0、1 或 2;且

Z^1 与 Z^2 一起形成自 α -羟基羧酸所衍生的部分,其中在各种情况下与硼连接的原子为氧原子;或 Z^1 与 Z^2 一起形成自 β -羟基羧酸所衍生的部分,其中在各种情况下与硼连接的原子为氧原子。

60. 根据权利要求 59 所述的医药组合物,其中所述膨胀剂是以约 1%w/v 至约 5%w/v 的量存在。

61. 根据权利要求 59 所述的医药组合物,其中所述膨胀剂是以约 3%w/v 的量存在。

62. 根据权利要求 59 所述的医药组合物,其中所述膨胀剂为甘氨酸。

63. 根据权利要求 59 所述的医药组合物,其中所述缓冲剂为柠檬酸钠及柠檬酸。

64. 根据权利要求 59 所述的医药组合物,其中
所述 α -羟基羧酸或所述 β -羟基羧酸为柠檬酸;

A 为 0;

R^a 为异丁基;

R^{a1} 为氢、 C_{1-6} 脂肪族、 $-(\text{CH}_2)_{\text{m}}-\text{CH}_2-\text{R}^b$ 或 $-(\text{CH}_2)_{\text{m}}-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{OR}^{5b}$;

P 为 $\text{R}^c-\text{C}(\text{O})-$;

R^c 为 $-\text{R}^d$;

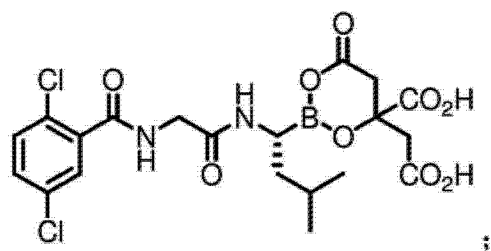
m 为 0 或 1;

所述膨胀剂为甘氨酸;且

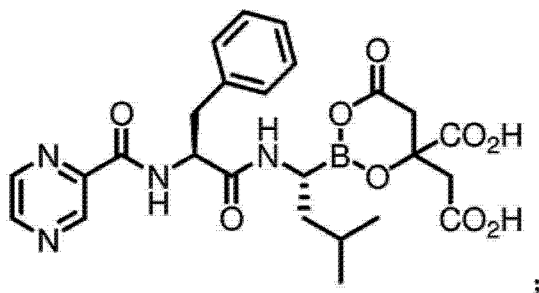
所述缓冲剂为柠檬酸钠及柠檬酸。

65. 根据权利要求 59 所述的医药组合物,其中

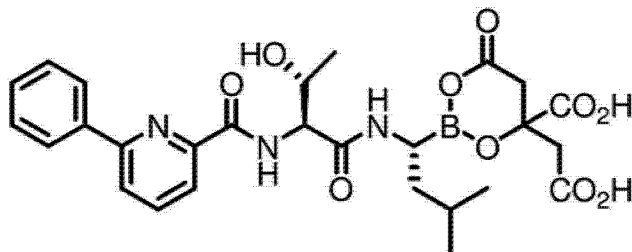
所述式 (I) 化合物由化合物 (I-1)、(I-15) 或 (I-18) 代表;



(I-1)



(I-15)

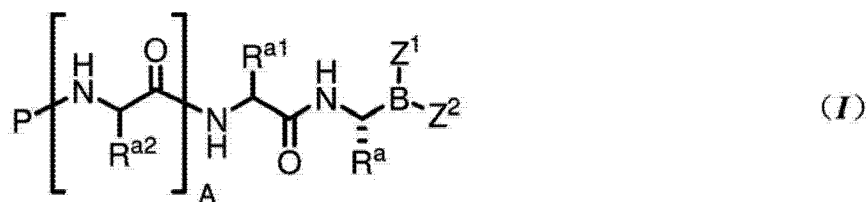


(I-18);

所述膨胀剂为甘氨酸；且

所述缓冲剂为柠檬酸钠及柠檬酸。

66. 一种医药组合物，其包含式 (I) 化合物且呈冻干粉末形式：



其中：

A 为 0、1 或 2；

P 为氢或氨基封端部分；

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

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

每一个 R^{a2} 独立地为氢、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} 氟脂肪族、 $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ 、 $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=$

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 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{R}^5)-\text{SR}^5$;

每一个 R^b 独立地为经取代或未经取代的单环或双环系统;

每一个 R^4 独立地为氢或经取代或未经取代的脂肪族、芳基、杂芳基或杂环基;或同一氮原子上的两个 R^4 与所述氮原子结合在一起形成经取代或未经取代的 4 元至 8 元杂环基环,除所述氮原子之外,所述杂环基环还具有 0-2 个独立地选自 N、O 及 S 的环杂原子;

每一个 R^5 独立地为氢或经取代或未经取代的脂肪族、芳基、杂芳基或杂环基;

每一个 R^{5a} 独立地为氢或经取代或未经取代的脂肪族、芳基、杂芳基或杂环基;

每一个 R^{5b} 独立地为氢或经取代或未经取代的脂肪族、芳基、杂芳基或杂环基;

每一个 R^6 独立地为经取代或未经取代的脂肪族、芳基或杂芳基;

Y 为氢、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{NO}_2$;

m 为 0、1 或 2;且

Z^1 与 Z^2 一起形成自 α -羟基羧酸所衍生的部分,其中在各种情况下与硼连接的原子为氧原子;或 Z^1 及 Z^2 一起形成自 β -羟基羧酸衍生的部分,其中在各种情况下与硼连接的原子为氧原子。

67. 根据权利要求 66 所述的医药组合物,其进一步包含膨胀剂及缓冲剂。

68. 根据权利要求 67 所述的医药组合物,其中所述膨胀剂为甘氨酸。

69. 根据权利要求 67 所述的医药组合物,其中所述缓冲剂为柠檬酸钠及柠檬酸。

70. 根据权利要求 67 所述的医药组合物,其中

所述 α -羟基羧酸或所述 β -羟基羧酸为柠檬酸;

A 为 0;

R^a 为异丁基;

R^{a1} 为氢、 C_{1-6} 脂肪族、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{R}^b$ 或 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{OR}^{5b}$;

P 为 $\text{R}^c-\text{C}(\text{O})-$;

R^c 为 $-\text{R}^b$;

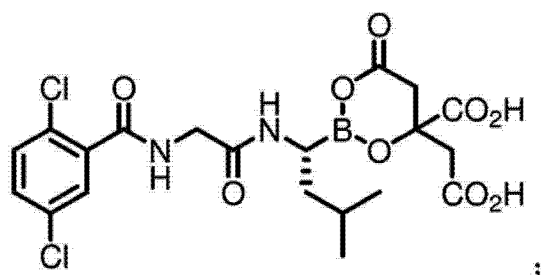
m 为 0 或 1;

所述膨胀剂为甘氨酸;且

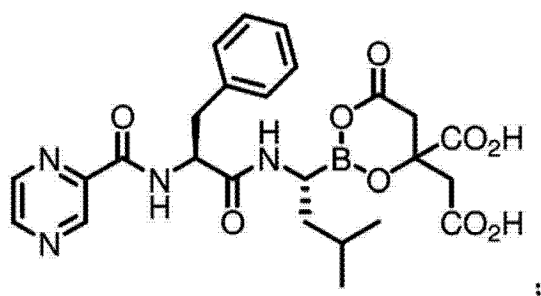
所述缓冲剂为柠檬酸钠及柠檬酸。

71. 根据权利要求 67 所述的医药组合物,其中

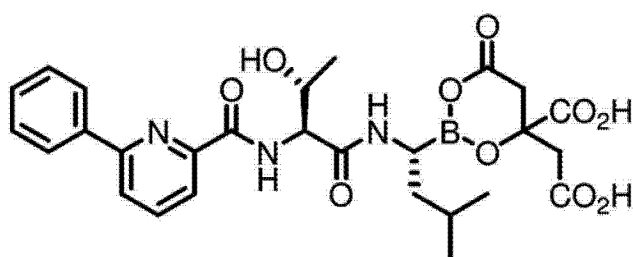
所述式 (I) 化合物由化合物 (I-1)、(I-15) 或 (I-18) 代表:



(I-1)



(I-15)

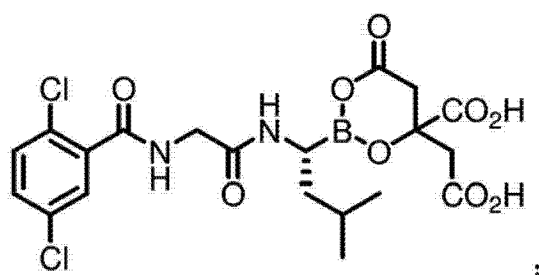


(I-18);

所述膨胀剂为甘氨酸;且

所述缓冲剂为柠檬酸钠及柠檬酸。

72. 一种单位剂量医药组合物,其包含式 (I-1) 化合物且呈冻干粉末形式:



(I-1)

其中:

所述式 (I-1) 化合物是以约 1mg 至约 5mg 式 (VIII-1) 化合物的同等摩尔重量的量存在。

73. 根据权利要求 72 所述的单位剂量医药组合物,其中所述式 (I-1) 化合物是以约 3.5mg 式 (VIII-1) 化合物的同等摩尔重量的量存在。

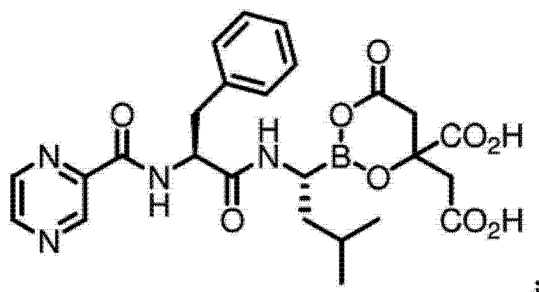
74. 根据权利要求 72 所述的单位剂量医药组合物,其中所述医药组合物进一步包含甘

氨酸、柠檬酸钠及柠檬酸。

75. 根据权利要求 74 所述的单位剂量医药组合物,其中甘氨酸存在的量为约 0.01g 至约 0.50g。

76. 根据权利要求 74 所述的单位剂量医药组合物,其中所述柠檬酸钠及柠檬酸是以等同约 0.005g 至约 0.250g 柠檬酸根离子的量存在。

77. 一种单位剂量医药组合物,其包含式 (I-15) 化合物且呈冻干粉末形式:



(I-15);

其中:

所述式 (I-15) 化合物是以约 1mg 至约 5mg 式 (VIII-15) 化合物的同等摩尔重量的量存在。

78. 根据权利要求 77 所述的单位剂量医药组合物,其中所述式 (I-15) 化合物是以约 3.5mg 式 (VIII-15) 化合物的同等摩尔重量的量存在。

79. 根据权利要求 78 所述的单位剂量医药组合物,其中所述医药组合物进一步包含甘氨酸、柠檬酸钠及柠檬酸。

80. 根据权利要求 78 所述的单位剂量医药组合物,其中甘氨酸存在的量为约 0.01g 至约 0.50g。

81. 根据权利要求 78 所述的单位剂量医药组合物,其中所述柠檬酸钠及柠檬酸是以等同约 0.005g 至约 0.250g 柠檬酸根离子的量存在。

82. 一种将化合物 (I-1) 的医药组合物制备为冻干粉末的方法,所述方法包含以下步骤:

(f-1) 合并以下各物以形成混合物:

- i. 水;
- ii. 所述化合物 (I-1);
- iii. 甘氨酸;
- iv. 柠檬酸钠;及
- v. 柠檬酸;及

(f-2) 冻干所述混合物。

83. 一种将化合物 (I-15) 的医药组合物制备为冻干粉末的方法,所述方法包含以下步骤:

(g-1) 合并以下各物以形成混合物:

- i. 包含水及叔丁醇的水性溶剂混合物;
- ii. 所述化合物 (VIII-15);

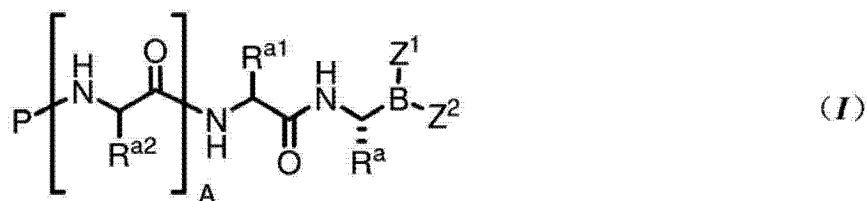
- iii. 甘氨酸；
- iv. 柠檬酸钠；及
- v. 柠檬酸；及
- (g-2) 冻干所述混合物。

84. 根据权利要求 83 所述的方法，其中所述水性溶剂混合物中的所述叔丁醇是以约 3%v/v 至约 6%v/v 叔丁醇的量存在。

85. 一种将化合物 (I-1) 的医药组合物制备为液体医药剂型的方法，所述方法包含以注射用水将根据权利要求 72 所述的化合物 (I-1) 的冻干粉末复原的步骤。

86. 一种将化合物 (I-15) 的医药组合物制备为液体医药剂型的方法，所述方法包含以注射用水将根据权利要求 77 所述的化合物 (I-15) 的冻干粉末复原的步骤。

87. 一种液体医药组合物，其包含式 (I) 化合物：



缓冲剂及任选使用的张力调节剂；

其中：

A 为 0、1 或 2；

P 为氢或氨基封端部分；

R^{a} 为 氢、 C_{1-6} 脂 肪 族、 C_{1-6} 氟 脂 肪 族、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{R}^{\text{b}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{NHC}(=\text{NR}^4)\text{NH}-\text{Y}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{OR}^{5b}$ 或 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{R}^5)-\text{SR}^5$ ；

$\text{R}^{\text{a}1}$ 为 氢、 C_{1-6} 脂 肪 族、 C_{1-6} 氟 脂 肪 族、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{R}^{\text{b}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{NHC}(=\text{NR}^4)\text{NH}-\text{Y}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{OR}^{5b}$ 或 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{R}^5)-\text{SR}^5$ ；

每一个 $\text{R}^{\text{a}2}$ 独立地为氢、 C_{1-6} 脂 肪 族、 C_{1-6} 氟 脂 肪 族、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{R}^{\text{b}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{NHC}(=\text{NR}^4)\text{NH}-\text{Y}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{R}^{5a})-\text{OR}^{5b}$ 或 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{R}^5)-\text{SR}^5$ ；

每一个 R^{b} 独立地为经取代或未经取代的单环或双环系统；

每一个 R^4 独立地为氢或经取代或未经取代的脂肪族、芳基、杂芳基或杂环基；或同一氮原子上的两个 R^4 与所述氮原子结合在一起形成经取代或未经取代的 4 元至 8 元杂环基环，除所述氮原子之外，所述杂环基环还具有 0-2 个独立地选自 N、O 及 S 的环杂原子；

每一个 R^5 独立地为氢或经取代或未经取代的脂肪族、芳基、杂芳基或杂环基；

每一个 R^{5a} 独立地为氢或经取代或未经取代的脂肪族、芳基、杂芳基或杂环基；

每一个 R^{5b} 独立地为氢或经取代或未经取代的脂肪族、芳基、杂芳基或杂环基；

每一个 R^6 独立地为经取代或未经取代的脂肪族、芳基或杂芳基；

Y 为氢、-CN 或 $-\text{NO}_2$ ；

m 为 0、1 或 2；且

Z^1 与 Z^2 一起形成自 α -羟基羧酸所衍生的部分,其中在各种情况下与硼连接的原子为氧原子;或 Z^1 与 Z^2 一起形成自 β -羟基羧酸所衍生的部分,其中在各种情况下与硼连接的原子为氧原子。

88. 根据权利要求 87 所述的液体医药组合物,其中所述张力调节剂当存在时,为氯化钠。

89. 根据权利要求 87 所述的液体医药组合物,其中所述缓冲剂为柠檬酸钠及柠檬酸。

90. 根据权利要求 87 所述的液体医药组合物,其中:

所述 α -羟基羧酸或所述 β -羟基羧酸为柠檬酸;

A 为 0;

R^a 为异丁基;

R^{a1} 为氢、 C_{1-6} 脂肪族、 $-(CH_2)_m-CH_2-R^b$ 或 $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$;

P 为 $R^c-C(O)-$;

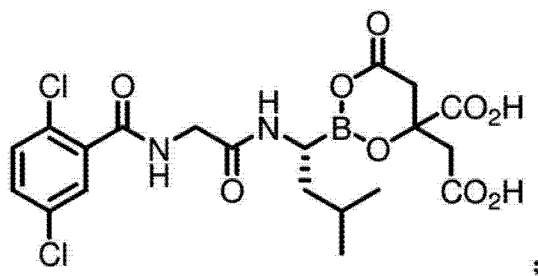
R^c 为 $-R^d$;

m 为 0 或 1;

所述缓冲剂为柠檬酸钠及柠檬酸;且

所述张力调节剂当存在时,为氯化钠。

91. 一种单位剂量液体医药组合物,其包含式 (I-1) 化合物:



(I-1)

其中:

所述式 (I-1) 化合物是以约 0.5mg/ml 至约 3mg/ml 式 (VIII-1) 化合物的浓度存在。

92. 根据权利要求 91 所述的单位剂量液体医药组合物,其进一步包含柠檬酸钠、柠檬酸及氯化钠。

93. 一种治疗有效量的根据权利要求 24、52、57、58、59、72、77 及 87 中任一权利要求所述的医药组合物的用途,其用以制备用于治疗癌症的药物。

硼酸酯化合物及其医药组合物

[0001] 本申请是申请日为 2009 年 6 月 16 日,申请号为 200980123013.5,发明名称为“硼酸酯化合物及其医药组合物”的申请的分案申请。

[0002] 优先权

[0003] 本申请案主张 2008 年 6 月 17 日申请的美国临时专利申请案第 61/132,244 号及 2009 年 3 月 31 日申请的美国临时专利申请案第 61/211,499 号的优先权,其全文均以引用的方式并入本文中。

技术领域

[0004] 本发明涉及适用作蛋白酶体抑制剂的硼酸酯 (boronate ester) 化合物。本发明还提供包含本发明的化合物的医药组合物,及使用组合物治疗各种疾病的方法。

背景技术

[0005] 硼酸 (Boric acid) 及硼酸酯 (boronate ester) 化合物呈现医药学上适用的多种生物学活性。神威 (Shenvi) 等人的美国专利第 4,499,082 号 (1985) 揭示肽硼酸为某些蛋白水解酶的抑制剂。克特纳 (Kettner) 及神威的美国专利第 5,187,157 号 (1993)、美国专利第 5,242,904 号 (1993) 及美国专利第 5,250,720 号 (1993) 描述一类抑制类似胰蛋白酶的蛋白酶的肽硼酸。克利曼 (Kleeman) 等人的美国专利第 5,169,841 号 (1992) 揭示抑制肾素的作用的 N-末端经修饰的肽硼酸。金德 (Kinder) 等人的美国专利第 5,106,948 号 (1992) 揭示某些硼酸化合物抑制癌细胞的生长。曼迪 (Magde) 等人的 W004/022070 揭示抑制凝血酶的肽硼酸化合物。布歇尔 (Boucher) 的美国专利申请公开案第 2006/0084592 号揭示肽硼酸化合物的各种碱加成盐。巴彻维金 (Bachovchin) 等人的 W007/005991 揭示抑制成纤维细胞活化蛋白的肽硼酸化合物。

[0006] 硼酸及硼酸酯化合物特别具有作为蛋白酶体的抑制剂的希望,所述蛋白酶体为负责大多数细胞内蛋白质转换的多催化性蛋白酶。阿达姆斯 (Adams) 等人的美国专利第 5,780,454 号 (1998) 描述适用作蛋白酶体抑制剂的肽硼酸酯及硼酸化合物。所述参照案还描述硼酸酯及硼酸化合物用于降低肌肉蛋白降解速率、降低细胞中的 NF- κ B 的活性、降低细胞中的 p53 蛋白的降解速率、抑制细胞中的细胞周期蛋白降解、抑制癌细胞的生长及抑制 NF- κ B 依赖性细胞粘附的用途。傅瑞 (Furet) 等人的 W002/096933、查特杰 (Chatterjee) 等人的 W005/016859 及贝尔纳迪尼 (Bernadini) 等人的 W005/021558 及 W006/08660 揭示据报导具有蛋白酶体抑制活性的其它硼酸酯及硼酸化合物。

[0007] 西查诺瓦 (Ciechanover), 细胞 (Cell), 79:13-21 (1994) 揭示蛋白酶体为泛素-蛋白酶体路径的蛋白水解组分,在所述路径中蛋白质通过与多个泛素分子结合而被靶向降解。西查诺瓦还揭示泛素-蛋白酶体路径在多种重要生理学过程中起关键作用。里韦特 (Rivett) 等人,生物化学杂志 (Biochem. J.) 291:1 (1993) 揭示蛋白酶体呈现胰蛋白酶、胰凝乳蛋白酶及肽基谷氨酰基肽酶活性。构成 26S 蛋白酶体的催化核心者为 20S 蛋白酶体。麦考马克 (McCormack) 等人,生物化学 (Biochemistry) 37:7792 (1998) 教

示 20S 蛋白酶体裂解多种肽底物,包括 Suc-Leu-Leu-Val-Tyr-AMC、Z-Leu-Leu-Arg-AMC 及 Z-Leu-Leu-Glu-2NA,其中 Suc 为 N-琥珀酰基,AMC 为 7-氨基-4-甲基香豆素且 2NA 为 2-萘胺。

[0008] 蛋白酶体抑制代表癌症治疗的重要新策略。金 (King) 等人,科学 (Science) 274 : 1652-1659 (1996) 描述泛素-蛋白酶体路径在调控细胞周期、赘生性生长及转移中的基本作用。著者教示多种关键调控蛋白 (包括细胞周期蛋白及细胞周期蛋白依赖性激酶 p21 及 p27^{KIP1}) 在细胞周期期间通过泛素-蛋白酶体路径暂时降解。这些蛋白质的有序降解为细胞在整个细胞周期中进行且经历有丝分裂所必需。

[0009] 此外,泛素-蛋白酶体路径为转录调控所必需。帕洛姆贝拉 (Palombella) 等人,细胞 (Cell), 78 : 773 (1994) 教示转录因子 NF- κ B 的活化是通过抑制蛋白 I κ B 的经蛋白酶体介导的降解来调控。而 NF- κ B 又在涉及免疫及发炎反应的基因的调控中起着重要作用。里德 (Read) 等人,免疫 (Immunity) 2 : 493-506 (1995) 教示泛素-蛋白酶体路径为细胞粘附分子 (例如 E-选择素、ICAM-1 及 VCAM-1) 的表达所必需。赛特 (Zetter), 癌生物学研究文辑 (Seminars in Cancer Biology) 4 : 219-229 (1993) 教示细胞粘附分子通过引导肿瘤细胞粘附至维管结构及自所述维管结构外渗至体内的远端组织部位而与体内肿瘤转移及血管生成有关。另外,伯格 (Beg) 及巴尔的摩 (Baltimore), 科学 (Science) 274 : 782 (1996) 教示 NF- κ B 为抗细胞凋亡控制因子且 NF- κ B 活化的抑制使得细胞对环境应力及细胞毒性剂更敏感。

[0010] 蛋白酶体抑制剂 **VELCADE®** (硼替佐米 (bortezomib); N-2-吡嗪羰基-L-苯基丙氨酸-L-亮氨酸硼酸) 为获得管制机构核准的第一种蛋白酶体抑制剂。米兹特斯 (Mitsiades) 等人,药靶研究最新进展 (Current Drug Targets), 7 : 1341 (2006) 评述促使硼替佐米被核准用于治疗已接受至少一种先前疗法的多发性骨髓瘤患者的临床研究。费希尔 (Fisher) 等人,临床肿瘤学杂志 (J. Clin. Oncol.), 30 : 4867 (2006) 描述证实硼替佐米在患有复发性或难治性套细胞淋巴瘤的患者中的活性的国际多中心 II 期研究。艾希 (Ishii) 等人,医药化学中抗癌药剂 (Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry), 7 : 359 (2007) 及罗卡罗 (Roccaro) 等人,药物生物技术研究进展 (Curr. Pharm. Biotech.), 7 : 1341 (2006) 论述可有助于硼替佐米的抗瘤活性的多种分子机制。

[0011] 沃格斯 (Voges) 等人,生物化学年鉴 (Annu. Rev. Biochem.), 68 : 1015 (1999) 所报导的结构分析揭示 20S 蛋白酶体包含 28 个亚单位,其中催化亚单位 β 1、 β 2 及 β 5 分别引起肽基谷氨酰基肽酶、胰蛋白酶肽酶及胰凝乳蛋白酶肽酶活性。里韦特 (Rivett) 等人,蛋白质肽科学研究进展 (Curr. Protein Pept. Sci.), 5 : 153 (2004) 揭示当蛋白酶体暴露于某些细胞因子 (包括 IFN- γ 及 TNF- α) 时, β 1、 β 2 及 β 5 亚单位经替代性催化亚单位 β 1i、 β 2i 及 β 5i 置换以形成称为免疫蛋白酶体的蛋白酶体的变体形式。

[0012] 奥洛斯基 (Orlowski), 血液学 (Hematology) (Am. Soc. Hematol. Educ. Program) 220 (2005) 揭示免疫蛋白酶体还组成性表达于源自造血前体的一些细胞中。著者提示对于免疫蛋白酶体具有特异性的抑制剂可供用于靶向治疗源自血液的癌症,由此潜在地使正常组织 (例如胃肠及神经组织) 免受副作用。

[0013] 令人遗憾地,硼酸化合物相对地难以以分析纯形式获得。举例来说,斯奈德 (Snyder) 等人,美国化学会志 (J. Am. Chem. Soc.) 80 : 3611 (1958) 教示芳基硼酸化合物

在脱水条件下易形成环状三聚酸酐。另外,烷基硼酸及其环硼氧烷(boroxine)通常具有空气敏感性。科赛克(Korcek)等人,化学会志:柏尔金汇刊(J. Chem. Soc., Perkin Trans.) 2242(1972) 教导丁基硼酸易被空气氧化生成1-丁醇及硼酸(boric acid)。这些难题限制硼酸化合物的医药效用,使包含硼酸化合物的药剂的表征复杂化且限制其使用寿命。

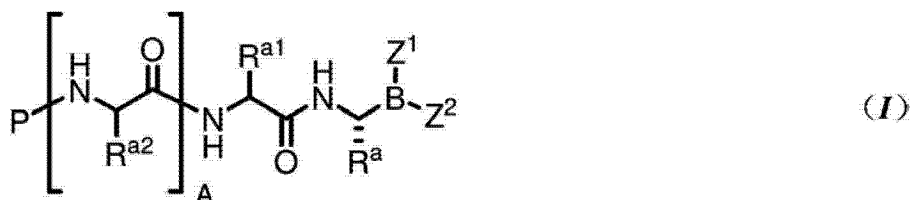
[0014] 普拉蒙顿(Plamondon)等人,W002/059131 揭示由硼酸化合物及糖制备的稳定、医药学上可接受的组合物。仍需要硼酸化合物的其它稳定调配物。

发明内容

[0015] 本发明提供新颖硼酸酯化合物及包含所述化合物的稳定的医药学上可接受的组合物。这些化合物及组合物适用于体外及体内抑制蛋白酶体活性,并且尤其适用于治疗各种细胞增生疾病。

[0016] 在一方面中,本发明提供通式(I)化合物:

[0017]



[0018] 或其医药学上可接受的盐,其中:

[0019] A 为 0、1 或 2;

[0020] P 为氢或氨基封端部分;

[0021] R^a 为氢、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} 氟脂肪族、 $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ 、 $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$ 、 $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$ 、 $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$ 、 $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$ 或 $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$;

[0022] R^{a1} 为氢、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} 氟脂肪族、 $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ 、 $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$ 、 $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$ 、 $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$ 、 $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$ 或 $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$;

[0023] 每一个 R^{a2} 独立地为氢、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} 氟脂肪族、 $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ 、 $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$ 、 $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$ 、 $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$ 、 $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$ 或 $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$;

[0024] 每一个 R^B 独立地为经取代或未经取代的单环或双环系统;

[0025] 每一个 R^4 独立地为氢或经取代或未经取代的脂肪族、芳基、杂芳基或杂环基;或同一氮原子上的两个 R^4 与所述氮原子结合在一起形成经取代或未经取代的 4 元至 8 元杂环基环,除所述氮原子之外,所述杂环基环还具有 0-2 个独立地选自 N、O 及 S 组成的群组的环杂原子;

[0026] 每一个 R^5 独立地为氢或经取代或未经取代的脂肪族、芳基、杂芳基或杂环基;

[0027] 每一个 R^{5a} 独立地为氢或经取代或未经取代的脂肪族、芳基、杂芳基或杂环基;

[0028] 每一个 R^{5b} 独立地为氢或经取代或未经取代的脂肪族、芳基、杂芳基或杂环基;

[0029] 每一个 R^6 独立地为经取代或未经取代的脂肪族、芳基或杂芳基;

[0030] Y 为氢、-CN 或 -NO₂；

[0031] m 为 0、1 或 2；且

[0032] Z¹ 与 Z² 一起形成自 α-羟基羧酸衍生的部分，其中在各种情况下与硼连接的原子为氧原子；或 Z¹ 与 Z² 一起形成自 β-羟基羧酸衍生的部分，其中在各种情况下与硼连接的原子为氧原子。

[0033] 在另一方面中，本发明提供包含式 (I) 化合物或其结晶形式及本文中描述的适合于制备口服医药剂型的其它赋形剂的医药组合物。

[0034] 在另一方面中，本发明提供包含式 (I) 化合物或其结晶形式及本文中描述的适合于制备冻干粉末医药剂型的其它赋形剂的医药组合物。

[0035] 在另一方面中，本发明提供包含式 (I) 化合物或其结晶形式及本文中描述的适合于制备液体医药剂型的其它赋形剂的医药组合物。

[0036] 在另一方面中，本发明提供包含式 (I) 化合物或其结晶形式、填充剂及任选使用的润滑剂的医药组合物。

[0037] 在另一方面中，本发明提供包含式 (I) 化合物或其结晶形式、填充剂、任选使用的润滑剂、任选使用的助流剂及任选使用的缓冲剂的医药组合物。

[0038] 在另一方面中，本发明提供包含式 (I) 化合物或其结晶形式、膨胀剂及缓冲剂的医药组合物。

[0039] 在另一方面中，本发明提供制备本发明医药组合物的方法。

[0040] 在另一方面中，本发明提供使用本发明医药组合物治疗患有蛋白酶体介导的病症或处于显现或经历蛋白酶体介导的病症的复发的风险中的患者的方法。

[0041] 在另一方面中，本发明提供使用本发明医药组合物治疗癌症的方法。

[0042] 定义

[0043] 除非另外明确地陈述，否则术语“蛋白酶体”欲指组成性蛋白酶体与免疫蛋白酶体。

[0044] 如本文中所用的术语“脂肪族”或“脂肪族基”意指经取代或未经取代的直链、支链或环状 C₁₋₁₂ 烃，其完全饱和或含有一个或一个以上不饱和单元，但不为芳香族。举例来说，适合的脂肪族基包括经取代或未经取代的直链、支链或环状烷基、烯基或炔基及其混合基团，例如（环烷基）烷基、（环烯基）烷基或（环烷基）烯基。在各种实施例中，脂肪族基具有 1 至 12 个、1 至 8 个、1 至 6 个、1 至 4 个或 1 至 3 个碳。

[0045] 单独或作为更大部分的一部分使用的术语“烷基”、“烯基”及“炔基”是指具有 1 至 12 个碳原子的直链或支链脂肪族基。出于本发明的目的，当使脂肪族基与分子的其余部分连接的碳原子为饱和碳原子时，使用术语“烷基”。然而，烷基可包括其它碳原子处的不饱和。因此，烷基包括（但不限于）甲基、乙基、丙基、烯丙基、炔丙基、丁基、戊基及己基。

[0046] 出于本发明的目的，当使脂肪族基与分子的其余部分连接的碳原子成为碳-碳双键的一部分时，使用术语“烯基”。烯基包括（但不限于）乙烯基、1-丙烯基、1-丁烯基、1-戊烯基及 1-己烯基。

[0047] 出于本发明的目的，当使脂肪族基与分子的其余部分连接的碳原子成为碳-碳三键的一部分时，使用术语“炔基”。炔基包括（但不限于）乙炔基、1-丙炔基、1-丁炔基、1-戊炔基及 1-己炔基。

[0048] 单独或作为更大部分的一部分使用的术语“脂环族”是指具有 3 至约 14 个成员的饱和或部分不饱和环状脂肪族环系统,其中脂肪族环系统任选经取代。在某些实施例中,脂环族为具有 3-8 个或 3-6 个环碳原子的单环烃。非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环庚烯基、环辛基、环辛烯基及环辛二烯基。在某些实施例中,脂环族为具有 6-12 个、6-10 个或 6-8 个环碳原子的桥接或稠合双环烃,其中双环系统中的任何个别环具有 3-8 个成员。

[0049] 在某些实施例中,脂环族环上的两个相邻取代基与插入环原子结合在一起形成任选经取代的稠合 5 元至 6 元芳香族环或 3 元至 8 元非芳香族环,其具有 0-3 个选自 O、N 及 S 组成的群组的环杂原子。因此,术语“脂环族”包括与一个或一个以上芳基、杂芳基或杂环基环稠合的脂肪族环。非限制性实例包括二氢茛基、5,6,7,8-四氢喹啉基、十氢萘基或四氢萘基,其中连接基团或连接点位于脂肪族环上。

[0050] 单独或作为更大部分(例如“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”)的一部分使用的术语“芳基”及“芳-”是指 C_6 至 C_{14} 芳香族烃,其包含一个至三个各自任选经取代的环。优选地,芳基为 C_{6-10} 芳基。芳基包括(但不限于)苯基、萘基及蒽基。在某些实施例中,芳基环上的两个相邻取代基与插入环原子结合在一起形成任选经取代的稠合 5 元至 6 元芳香族环或 4 元至 8 元非芳香族环,其具有 0-3 个选自 O、N 及 S 组成的群组的环杂原子。因此,如本文中所用的术语“芳基”包括其中芳基环与一个或一个以上杂芳基、脂环族环或杂环基环稠合的基团,其中连接基团或连接点位于芳香族环上。所述稠环系统的非限制性实例包括吲哚基、异吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、咔唑基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、茛基、二氢茛基、菲啶基、四氢萘基、吲哚基、吩噻嗪基、苯并二噁烷基及苯并间二氧杂环戊烯基。芳基可为单环、双环、三环或多环,优选为单环、双环或三环,更优选为单环或双环。术语“芳基”与术语“芳基部分”及“芳基环”可互换使用。

[0051] “芳烷基”或“芳基烷基”包含与烷基共价连接的芳基,其任一者独立地任选经取代。优选地,芳烷基为 C_{6-10} 芳基 (C_{1-6}) 烷基、 C_{6-10} 芳基 (C_{1-4}) 烷基或 C_{6-10} 芳基 (C_{1-3}) 烷基,包括(但不限于)苯甲基、苯乙基及萘基甲基。

[0052] 单独或作为更大部分(例如杂芳烷基或“杂芳烷氧基”)的一部分使用的术语“杂芳基”及“杂芳-”是指具有 5 至 14 个环原子、优选为 5、6、9 或 10 个环原子;具有 6、10 或 14 个以环状阵列形式共用的 π 电子;且除碳原子外还具有一个至四个杂原子的基团。术语“杂原子”是指氮、氧或硫,且包括氮或硫的任何氧化形式,及碱性氮的任何季铵化形式。因此,术语“氮”当针对杂芳基的环原子使用时,包括经氧化的氮(如在吡啶 N-氧化物中)。如以下进一步定义,5 元杂芳基的某些氮原子还为可取代的。杂芳基包括(但不限于)自以下基团衍生的基团:噻吩、呋喃、吡咯、咪唑、吡唑、三唑、四唑、噁唑、异噁唑、噁二唑、噻唑、异噻唑、噻二唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、吡啶、蝶啶、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,短语“自...衍生的基团”意指通过自母体杂芳香族环系统去除氢基所产生的单价基团。所述基团(即杂芳基的与分子的其余部分的连接点)可在母体杂芳基环系统的任何环上的任何可取代位置处产生。

[0053] 在某些实施例中,杂芳基上的两个相邻取代基与插入环原子结合在一起形成任选经取代的稠合 5 元至 6 元芳香族环或 4 元至 8 元非芳香族环,其具有 0-3 个选自 O、N 及 S 组成的群组的环杂原子。因此,如本文中所用的术语“杂芳基”及“杂芳-”还包括其中杂芳香族环与一个或一个以上芳基、脂环族或杂环基环稠合的基团,其中连接基团或连接点位于杂芳香族环上。非限制性实例包括吡啶基、异吡啶基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、4H-喹嗪基、吡唑基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基及吡啶并 [2,3-b]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮。杂芳基可为单环、双环、三环或多环,优选为单环、双环或三环,更优选为单环或双环。术语“杂芳基”可与术语“杂芳基环”互换使用,所述任何术语包括任选经取代的环。术语“杂芳烷基”是指经杂芳基取代的烷基,其中烷基及杂芳基部分独立地任选经取代。

[0054] 如本文中所用,术语“芳香族环”及“芳香族环系统”是指任选经取代的单环、双环或三环基团,其具有 0-6 个、优选 0-4 个环杂原子且具有 6、10 或 14 个以环状阵列形式共用的 π 电子。因此,术语“芳香族环”及“芳香族环系统”涵盖芳基与杂芳基二者。

[0055] 如本文中所用,术语“杂环”、“杂环基”、“杂环基团”可互换使用且是指稳定的 3 元至 7 员单环或稠合 7 元至 10 员或桥接 6 元至 10 员双环杂环部分,其为饱和或部分不饱和的且除碳原子外还具有一个或一个以上、优选一个至四个如以上所定义的杂原子。术语“氮”当针对杂环的环原子使用时,包括经取代的氮。举例来说,在具有 1-3 个选自氧、硫或氮组成的群组的杂原子的杂环基团中,氮可为 N(如在 3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或 ^+NR (如在 N-取代的吡咯烷基中)。杂环可在产生稳定结构的任何杂原子或碳原子处与其侧基连接,且环原子中的任一者可任选经取代。所述饱和或部分不饱和杂环基的实例包括(但不限于)四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、哌啶基、吡咯啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、噁唑烷基、哌嗪基、二噁烷基、二氧戊环基、二氮杂卓基、氧氮杂卓基、硫氮杂卓基、吗啉基及奎宁环基。

[0056] 在某些实施例中,杂环上的两个相邻取代基与插入环原子结合在一起形成任选经取代的稠合 5 元至 6 元芳香族环或 3 元至 8 元非芳香族环,其具有 0-3 个选自 O、N 及 S 组成的群组的环杂原子。因此,术语“杂环”、“杂环基”、“杂环基环”、“杂环基团”、“杂环部分”在本文中可互换使用,且包括其中杂环基环与一个或一个以上芳基、杂芳基或脂环族环稠合的基团,例如吡啶基、3H-吡啶基、苯并二氢吡喃基、菲啶基或四氢喹啉基,其中连接基团或连接点位于杂环基环上。杂环基可为单环、双环、三环或多环,优选为单环、双环或三环,更优选为单环或双环。术语“杂环基烷基”是指经杂环基取代的烷基,其中烷基及杂环基部分独立地任选经取代。

[0057] 如本文中所用,术语“部分不饱和”是指在环原子之间包括至少一个双键或三键的环部分。术语“部分不饱和”意欲涵盖具有多个不饱和位点的环,但不意欲包括如本文中所定义的芳基或杂芳基部分。

[0058] 术语“卤脂肪族”、“卤烷基”、“卤烯基”及“卤烷氧基”是指视情况而定经一个或一个以上卤素原子取代的脂肪族、烷基、烯基或烷氧基。如本文中所用,术语“卤素”或“卤基”意指 F、Cl、Br 或 I。术语“氟脂肪族”是指其中卤素为氟的卤脂肪族,包括全氟化脂肪族基。氟脂肪族基团的实例包括(但不限于)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。

[0059] 术语“连接基团”或“连接基”意指使化合物的两个部分相连的有机部分。连接基通常包含例如氧或硫的原子；例如 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 的单元或例如亚烷基链的原子链。连接基的分子质量通常在约 14 至 200 范围内、优选在 14 至 96 范围内，且长度至多约六个原子。在某些实施例中，连接基为 C_{1-6} 亚烷基链。

[0060] 术语“亚烷基”是指二价烷基。“亚烷基链”为聚亚甲基，即 $-(\text{CH}_2)_y-$ ，其中 y 为正整数，优选为 1 至 6、1 至 4、1 至 3、1 至 2 或 2 至 3 的正整数。经取代的亚烷基链为其中一个或一个以上亚甲基氢原子经取代基置换的聚亚甲基。适合的取代基包括如下对于经取代的脂肪族基所述的那些取代基。亚烷基链还可可在一个或一个以上位置经脂肪族基或经取代的脂肪族基取代。

[0061] 官能团还可任选地插入亚烷基链中。当内部亚甲基单元经官能团置换时，所述官能团“插入”亚烷基链中。适合“插入性官能团”的实例包括 $-\text{C}(\text{R}^*) = \text{C}(\text{R}^*)-$ 、 $-\text{C} \equiv \text{C}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^+)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^*)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)\text{CO}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)\text{CO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)-$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^+) = \text{N}-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{OR}^*) = \text{N}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^0) = \text{N}-\text{O}-$ 或 $-\text{N}(\text{R}^+)-\text{N}(\text{R}^+)-$ 。每一个 R^+ 独立地为氢或任选经取代的脂肪族、芳基、杂芳基或杂环基；或同一氮原子上的两个 R^+ 与氮原子结合在一起形成 5-8 元芳香族或非芳香族环，除所述氮原子之外，其还具有 0-2 个选自 N、O 及 S 组成的群组的环杂原子。每一个 R^* 独立地为氢或任选经取代的脂肪族、芳基、杂芳基或杂环基。每一个 R^0 独立地为任选经取代的脂肪族、芳基或杂芳基。

[0062] 经 $-\text{O}-$ “插入”的 C_{3-6} 亚烷基链的实例包括 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ 及 $-(\text{CH}_2)_4\text{O}(\text{CH}_2)-$ 。经官能团“插入”的亚烷基链的其它实例包括 $-\text{CH}_2\text{Z}^*\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{Z}^*(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{Z}^*(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-\text{CH}_2\text{Z}^*(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{Z}^*\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{Z}^*(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{Z}^*(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{Z}^*(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{Z}^*(\text{CH}_2)_3-$ 及 $-(\text{CH}_2)_4\text{Z}^*(\text{CH}_2)-$ ，其中 Z^* 为以上列举的“插入性”官能团中的一者。

[0063] 所属领域的一般技术人员将了解，当具有插入的亚烷基链连接至官能团时，某些组合对于医药用途而言不够稳定。仅稳定或化学上可行的化合物在本发明的范围内。稳定或化学上可行的化合物为维持其完整性足够长时间以适用于治疗或预防性投与患者的化合物。优选地，当在低于 -70°C 、低于 -50°C 、低于 -20°C 、低于 0°C 或低于 20°C 的温度下、在水分不存在或其它化学反应条件下保持至少一周时，化学结构实质上不改变。

[0064] 如本文中所用，术语“经取代”意指指定部分中的氢基经特定取代基的基团置换，其限制条件为取代产生稳定或化学上可行的化合物。术语“可取代”当针对指定原子使用时，意指与所述原子连接的为氢基，其可经适合取代基的基团置换。

[0065] 如本文中所用，短语“一个或一个以上取代基”是指基于可利用的键结位点的数目而等于一个至可能最大数目个取代基的一定数目个取代基，其限制条件为满足上述稳定性及化学可行性条件。除非另有指示，否则任选经取代的基团可在所述基团的每一个可取代位置处具有取代基，且取代基可相同或不同。

[0066] 如本文中所用，术语“独立地”或“独立地选择”意指可对于单一化合物中的给定变量的多个情形选择相同或不同值。

[0067] 芳基（包括芳烷基、芳烷氧基、芳氧基烷基及其类似基团中的芳基部分）或杂芳基（包括杂芳烷基及杂芳烷氧基及其类似基团中的杂芳基部分）可含有一个或一个以上取代基。芳基或杂芳基的不饱和碳原子上的适合取代基的实例包括 - 卤基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^*$ 、 $-\text{C}(\text{R}^*) = \text{C}(\text{R}^*)_2$ 、 $-\text{C} \equiv \text{C}-\text{R}^*$ 、 $-\text{OR}^*$ 、 $-\text{SR}^0$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^0$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}^*$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(= \text{NR}^+)\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(= \text{NR}^+)\text{R}^0$ 、 $-\text{NR}^+\text{CO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $-\text{O}-\text{CO}_2\text{R}^*$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^*$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)\text{OR}^*$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(= \text{NR}^+)\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(= \text{NR}^+)\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $-\text{C}(= \text{NR}^+)\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(= \text{NR}^+)\text{OR}^*$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(= \text{NR}^+)\text{N}(\text{R}^+)\text{OR}^*$ 、 $-\text{C}(\text{R}^0) = \text{N}-\text{OR}^*$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^*)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^*)_2$ 、 $-\text{O}-\text{P}(\text{O})-\text{OR}^*$ 及 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^+)\text{N}(\text{R}^+)_2$ ，其中 R^0 、 R^+ 及 R^* 如以上所定义，或两个相邻取代基与其插入原子结合在一起形成 5-6 员不饱和或部分不饱和环，其具有 0-3 个选自 N、O 及 S 组成的群组的环原子。

[0068] 脂肪族基或非芳香族杂环可经一个或一个以上取代基取代。脂肪族基或非芳香族杂环的饱和碳上的适合取代基的实例包括（但不限于）以上对于芳基或杂芳基的不饱和碳所列举的那些取代基及下列取代基： $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{C}(\text{R}^*)_2$ 、 $=\text{N}-\text{N}(\text{R}^*)_2$ 、 $=\text{N}-\text{OR}^*$ 、 $=\text{N}-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $=\text{N}-\text{NHCO}_2\text{R}^0$ 、 $=\text{N}-\text{NHSO}_2\text{R}^0$ 或 $=\text{N}-\text{R}^*$ ，其中每一个 R^* 及 R^0 如以上所定义。

[0069] 杂芳基或非芳香族杂环的可取代氮原子上的适合取代基包括 $-\text{R}^*$ 、 $-\text{N}(\text{R}^*)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^*$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}^*-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^*$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^*)_2$ 、 $-\text{C}(= \text{S})\text{N}(\text{R}^*)_2$ 、 $-\text{C}(= \text{NH})-\text{N}(\text{R}^*)_2$ 及 $-\text{NR}^*\text{SO}_2\text{R}^*$ ；其中每一个 R^* 如以上所定义。杂芳基或非芳香族杂环的环氮原子还可经氧化以形成相应 N-羟基或 N-氧化物化合物。具有氧化环氮原子的所述杂芳基的非限制性实例为 N-氧离子基吡啶基。

[0070] 术语“约”在本文中用于意指近似、大约、大致或大概。当术语“约”结合数值范围使用时，其通过延伸界限高于及低于所列数值来改变那一范围。一般，术语“约”在本文中用于改变数值使其高于及低于所述值的偏差为 10%。

[0071] 如本文中所用，术语“包含”意指“包括（但不限于）”。

[0072] 对于所属领域的技术人员显而易见的是，本发明的某些化合物可以互变异构形式存在，化合物的所有所述互变异构形式在本发明的范围内。除非另外陈述，否则本文中所述的结构还意欲包括所有几何（或构象）异构体，即（Z）与（E）双键异构体及（Z）与（E）构象异构体；以及所述结构的所有立体化学形式，即针对每一个不对称中心的 R 及 S 构型。因此，本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映异构体及非对映异构体混合物在本发明的范围内。当混合物中富集一种立体异构体（相对于另一种立体异构体）时，所述混合物可含有（例如）至少 50%、75%、90%、99% 或 99.5% 的对映异构体过量。

[0073] 除非另外陈述，否则本文中所述的结构还意欲包括不同之处仅在于存在一个或一个以上同位素富集原子的化合物。举例来说，具有本发明的结构但只是以氘或氚置换氢原子或以 ^{13}C -富集碳或 ^{14}C -富集碳置换碳原子的化合物在本发明的范围内。

[0074] 如本文中所用，术语“接种”用以指添加结晶物质以引发结晶或再结晶。

[0075] 当化合物自溶液或浆液中结晶时，其可以不同空间晶格排列方式结晶，此性质称为“多态现象”。每一种晶形为“多晶型物”。虽然给定物质的多晶型物具有相同化学组成，但其在一种或一种以上物理性质（例如溶解性及解离作用、真密度、熔点、晶体形状、压实

行为、流动性质及 / 或固态稳定性) 方面可彼此不同。

[0076] 如本文中所用, 术语“溶剂化物或溶剂化”意指化合物与一个或一个以上溶剂分子的物理性缔合。此物理性缔合包括氢键结。在某些情况中, 例如当一个或一个以上溶剂分子并入结晶固体的晶格中时, 溶剂化物将能够分离。“溶剂化物或溶剂化”涵盖溶液相与可分离的溶剂化物二者。代表性溶剂化物包括 (例如) 水合物、乙醇化物或甲醇化物。一种溶剂化物的物理性质通常不同于其它溶剂化物, 且不同于非溶剂化形式的化合物。因为在溶剂化物之间, 化学组成还不同, 所以这些形式称为“假多晶型物”。

[0077] 如本文中所用, 术语“水合物”为其中溶剂分子为以确定的化学计量数存在的 H_2O 的溶剂化物, 且可 (例如) 包括半水合物、单水合物、二水合物或三水合物。如本文中所用, 术语“脱水物”为不含有并入其晶格中的 H_2O 的本发明的化合物。

[0078] 如本文中所用, “结晶体”是指具有高度规则化学结构的固体。具体来说, 结晶化合物可以化合物的一种或一种以上单一结晶形式产生。出于本申请案的目的, 术语“单一结晶形式”或“结晶形式”可互换使用且区分具有不同特性 (例如不同 XRPD 图案、不同 DSC 扫描结果) 的晶体。因此, 化合物的每一种独特多晶型物及假多晶型物在本文中视为独特单一结晶形式。

[0079] “实质结晶体”是指可以至少特定重量百分比结晶的化合物。特定重量百分比为 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% 与 100% 之间的任何百分比。在某些实施例中, 实质结晶体是指至少 70% 结晶的化合物。在其它实施例中, 实质结晶体是指至少 90% 结晶的化合物。

[0080] “实质纯”是指可具有至少特定重量百分比的化合物的化合物。特定重量百分比为约 80%、约 85%、约 90%、约 91%、约 92%、约 93%、约 94%、约 95%、约 96%、约 97%、约 98%、约 99% 或约 99.5%。

[0081] 除非另外明确地陈述, 否则本文中所述的结构意欲包括其所有水合物、脱水物、溶剂化物及多晶型物。

[0082] 如本文中所用, 术语“化合物 (I-1)”与“4-(R, S)-(羧基甲基)-2-((R)-1-(2-(2, 5-二氯苯甲酰氨基)乙酰氨基)-3-甲基丁基)-6-氧代-1, 3, 2-二氧杂硼烷-4-甲酸”可互换使用, 且包括所有结晶形式。两术语均指以下实例中的实例 1 及实例 1A 中所制备的化合物, 包括形式 1 与形式 2 二者。

[0083] 如本文中所用, 术语“化合物 (I-1) 形式 2”与“4-(R, S)-(羧基甲基)-2-((R)-1-(2-(2, 5-二氯苯甲酰氨基)乙酰氨基)-3-甲基丁基)-6-氧代-1, 3, 2-二氧杂硼烷-4-甲酸形式 2”可互换使用。两术语均指以下实例中的实例 1 形式 2 及实例 1A 中所制备的结晶形式 2。

[0084] 如本文中所用, 术语“式 (VIII-1) 的化合物”与“(R)-1-((2, 5-二氯苯甲酰氨基)乙酰氨基)-3-甲基丁基硼酸”可互换使用。式 (VIII-1) 的化合物揭示于美国专利第 7, 442, 830 号及 W009/020448 中。

[0085] 如本文中所用, 术语“式 (I-15) 的化合物”、“化合物 (I-15)”与“(I-15)”可互换使用且用以指化合物 (VIII-15) 的柠檬酸酯, 和以下实例中的实例 15 中所产生的化合物。

[0086] 如本文中所用, 针对硼酸 (例如式 (VIII) 化合物) 所用的术语“酸酐”是指通过

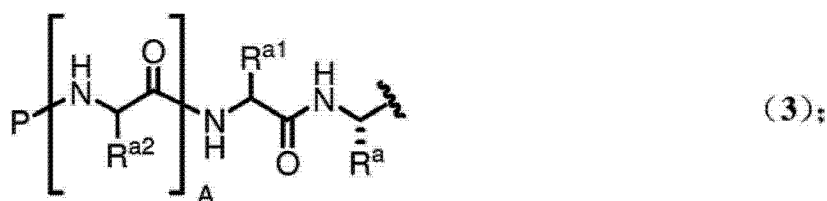
硼酸化合物的两个或两个以上分子合并而损失一个或一个以上水分子所形成的化合物。当与水混合时,硼酸酐化合物经水合而释放游离硼酸化合物。在各种实施例中,硼酸酐可包含两个、三个、四个或四个以上硼酸单元,且可具有环状或线性构型。本发明的肽硼酸化合物的寡聚硼酸酐的非限制性实例说明如下:

[0087]



[0088] 在式 (1) 及 (2) 中,变量 nn 为 0 至约 10 的整数,优选为 0、1、2、3 或 4。在某些实施例中,硼酸酐化合物包含式 (2) 的环三聚体 (“环硼氧烷”),其中 nn 为 1。变量 W 具有式 (3):

[0089]



[0090] 其中 P、R^{a2}、A、R^{a1} 及 R^a 如本文中所定义。

[0091] 如本文中所用,单一口服医药剂型的总重量通过将口服医药剂型的组分重量全部相加来测定,且不包括在形成口服医药剂型之后可任选地对其涂覆的任何包衣的重量。单一口服医药剂型的总重量用作计算构成口服医药剂型的每一种组分的重量百分比的基础。

[0092] 如本文中所用,针对赋形剂 (例如填充剂) 所用的“低水分”是指赋形剂具有约 0.5% 至约 4% 的水含量。术语“低水分”可与术语“低水”互换使用。

[0093] 如本文中所用,术语“冻干粉末”、“饼”或“冻干饼”是指通过冻干含水混合物所获得的任何固体物质。

[0094] 如本文中所用,术语“张力调节剂”是指有助于液体或溶液的渗透压的试剂。

[0095] 如本文中所用,术语“硼酸酯 (boronate ester)”与“硼酸酯 (boronic ester)”可互换使用且是指含有 -B(Z¹)(Z²) 部分的化合物,其中 Z¹ 与 Z² 一起形成其中在各种情况下与硼连接的原子为氧原子的部分。

[0096] 在某些实施例中,硼酸酯部分为 5 元环。在某些其它实施例中,硼酸酯部分为 6 元环。在某些其它实施例中,硼酸酯部分为 5 元环与 6 元环的混合物。

[0097] 如本文中所用,术语“α-羟基羧酸”是指含有直接与相对于羧酸基位于 α 位置的碳原子连接的羟基的化合物。如本文中所用,术语“α-羟基羧酸”不意欲限于仅具有一个羟基及一个羧酸基的化合物。

[0098] 如本文中所用,术语“ β -羟基羧酸”是指含有直接与相对于羧酸基位于 β 位置的碳原子连接的羟基的化合物。如本文中所用,术语“ β -羟基羧酸”不意欲限于仅具有一个羟基及一个羧酸基的化合物。

[0099] 如本文中所用,术语“自 α -羟基羧酸衍生的部分”是指通过自 α -羟基羧酸内的羧酸去除氢原子且通过自直接与相对于羧酸基位于 α 位置的碳原子连接的羟基去除氢原子所形成的部分。如本文中所用,术语“自 β -羟基羧酸衍生的部分”是指通过自 β -羟基羧酸内的羧酸去除氢原子且通过自直接与相对于羧酸基位于 β 位置的碳原子连接的羟基去除氢原子所形成的部分。

附图说明

[0100] 图1为4-(R,S)-(羧基甲基)-2-((R)-1-(2-(2,5-二氯苯甲酰氨基)乙酰氨基)-3-甲基丁基)-6-氧代-1,3,2-二氧杂硼烷-4-甲酸(I-1)形式1的粉末X射线衍射图;

[0101] 图2为4-(R,S)-(羧基甲基)-2-((R)-1-(2-(2,5-二氯苯甲酰氨基)乙酰氨基)-3-甲基丁基)-6-氧代-1,3,2-二氧杂硼烷-4-甲酸(I-1)形式1的差示扫描量热法(DSC)/热解重量分析(TGA)曲线图;

[0102] 图3为4-(R,S)-(羧基甲基)-2-((R)-1-(2-(2,5-二氯苯甲酰氨基)乙酰氨基)-3-甲基丁基)-6-氧代-1,3,2-二氧杂硼烷-4-甲酸(I-1)形式2的粉末X射线衍射图;

[0103] 图4为4-(R,S)-(羧基甲基)-2-((R)-1-(2-(2,5-二氯苯甲酰氨基)乙酰氨基)-3-甲基丁基)-6-氧代-1,3,2-二氧杂硼烷-4-甲酸(I-1)形式2的差示扫描量热法(DSC)/热解重量分析(TGA)曲线图;

[0104] 图5为2,5-二氯-N-[2-((1R)-3-甲基-1-[(4S)-4-甲基-5-氧代-1,3,2-二氧硼戊环-2-基]丁基)氨基)-2-氧代乙基]苯甲酰胺(I-7)的粉末X射线衍射图;

[0105] 图6为2,5-二氯-N-(2-[(1R)-3-甲基-1-(4-氧代-4H-1,3,2-苯并二氧硼戊环-2-基)丁基]氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺(I-13)的粉末X射线衍射图;

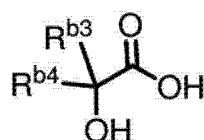
[0106] 图7为4-(R,S)-(羧基甲基)-2-((R)-1-(2-(2,5-二氯苯甲酰氨基)乙酰氨基)-3-甲基丁基)-6-氧代-1,3,2-二氧杂硼烷-4-甲酸(I-1)形式2的粉末X射线衍射图;及

[0107] 图8为4-(R,S)-(羧基甲基)-2-((R)-1-(2-(2,5-二氯苯甲酰氨基)乙酰氨基)-3-甲基丁基)-6-氧代-1,3,2-二氧杂硼烷-4-甲酸(I-1)形式2的差示扫描量热法(DSC)曲线图。

具体实施方式

[0108] 在某些实施例中, α -羟基酸通过式(V)表征:

[0109]



(V)

[0110] 其中 R^{b3} 及 R^{b4} 的每一者独立地为氢、 $-CO_2H$ 或经取代或未经取代的脂肪族、芳基、杂芳基或杂环基。

[0111] 在某些实施例中, R^{b3} 及 R^{b4} 的每一者独立地为氢、 C_{1-6} 脂肪族或 $-(CH_2)_p-CO_2H$, 且 p 为 0、1 或 2。在某些实施例中, R^{b3} 及 R^{b4} 的每一者独立地为氢或 C_{1-6} 脂肪族。在某些所述实施例中, R^{b3} 及 R^{b4} 的每一者独立地选自氢、甲基、乙基、异丙基、异丁基、叔丁基及环己基组成的群组。在某些其它实施例中, R^{b3} 及 R^{b4} 的每一者独立地为氢或 $-(CH_2)_p-CO_2H$ 。在某些所述实施例中, p 为 1。在某些其它实施例中, R^{b3} 及 R^{b4} 的每一者独立地为 $-(CH_2)_p-CO_2H$ 。在某些所述实施例中, p 为 1。

[0112] 在某些实施例中, α -羟基羧酸选自以下各种酸组成的群组: 乙醇酸、苹果酸、六氢扁桃酸、柠檬酸、2-羟基异丁酸、扁桃酸、乳酸、2-羟基-3,3-二甲基丁酸、2-羟基-3-甲基丁酸、2-羟基异己酸及二苯基乙醇酸。在某些其它实施例中, α -羟基羧酸是选自以下各种酸组成的群组: 乙醇酸、苹果酸、六氢扁桃酸、柠檬酸、2-羟基异丁酸、扁桃酸、乳酸、2-羟基-3,3-二甲基丁酸、2-羟基-3-甲基丁酸、2-羟基异己酸、酒石酸及二苯基乙醇酸。在某些实施例中, α -羟基羧酸为柠檬酸。 α -羟基羧酸的某些其它非限制性实例包括葡糖庚酸、葡萄糖酸、乳糖酸及半乳糖二酸。

[0113] 在某些实施例中, β -羟基酸通过式 (VI) 表征:

[0114]



[0115] 其中 R^{b1} 及 R^{b2} 的每一者独立地为氢、 $-CO_2H$ 、 $-OH$ 或经取代或未经取代的脂肪族、芳基、杂芳基或杂环基; R^{b3} 及 R^{b4} 的每一者独立地为氢、 $-CO_2H$ 或经取代或未经取代的脂肪族、芳基、杂芳基或杂环基;

[0116] 或 R^{b2} 及 R^{b4} 各自独立地为氢, 且 R^{b1} 及 R^{b3} 与其所连接的碳原子结合在一起形成具有 0-3 个选自 0、N 及 S 组成的群组的环杂原子的未经取代或经取代的 4 元至 8 元非芳香族环, 其中所述环可任选地与具有 0-3 个选自 0、N 及 S 组成的群组的环杂原子的未经取代或经取代的 4 元至 8 元非芳香族环或 5 元至 6 元芳香族环稠合;

[0117] 或 R^{b2} 及 R^{b4} 不存在, 且 R^{b1} 及 R^{b3} 与其所连接的碳原子结合在一起形成具有 0-3 个选自 0、N 及 S 组成的群组的环杂原子的未经取代或经取代的 5 元至 6 元芳香族环, 其中所述环可任选地与具有 0-3 个选自 0、N 及 S 组成的群组的环杂原子的未经取代或经取代的 4 元至 8 元非芳香族环或 5 元至 6 元芳香族环稠合。

[0118] 在某些实施例中, R^{b1} 及 R^{b2} 的每一者独立地为氢、 C_{1-6} 脂肪族、 $-(CH_2)_p-OH$ 或 $-(CH_2)_p-CO_2H$, 且 p 为 0、1 或 2。在某些所述实施例中, R^{b1} 及 R^{b2} 的每一者为氢。在某些其它所述实施例中, R^{b1} 为 $-OH$ 且 R^{b2} 为氢。

[0119] 在某些实施例中, R^{b3} 及 R^{b4} 的每一者独立地为氢、 C_{1-6} 脂肪族或 $-(CH_2)_p-CO_2H$, 且 p 为 0、1 或 2。在某些实施例中, R^{b3} 及 R^{b4} 的每一者独立地为氢或 C_{1-6} 脂肪族。在某些所述实施例中, R^{b3} 及 R^{b4} 的每一者独立地选自氢、甲基、乙基、异丙基、异丁基、叔丁基及环己基组成的群组。在某些其它实施例中, R^{b3} 及 R^{b4} 的每一者独立地为 $-(CH_2)_p-CO_2H$, 且 p 为 0 或 1。

[0120] 变量 p 为 0、1 或 2。在某些实施例中, p 为 0 或 1。在某些实施例中, p 为 0。在其

它某些实施例中, p 为 1。

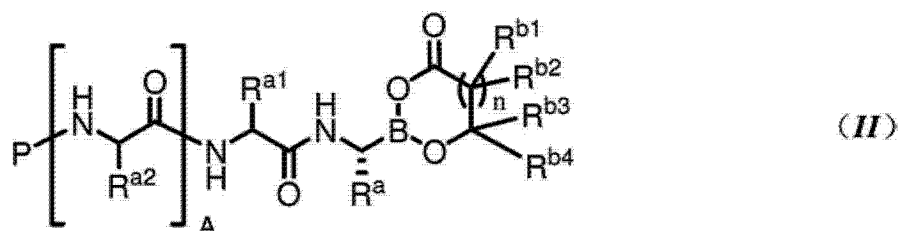
[0121] 在某些实施例中, R^{b2} 及 R^{b4} 不存在且 R^{b1} 及 R^{b3} 与其所连接的碳原子结合在一起形成经取代或未经取代的苯环。

[0122] 在某些实施例中, β -羟基羧酸选自苹果酸、柠檬酸、3-羟基丁酸、 β -羟基异戊酸及水杨酸组成的群组。在某些其它实施例中, β -羟基羧酸选自苹果酸、柠檬酸、3-羟基丁酸、 β -羟基异戊酸、酒石酸及水杨酸组成的群组。在某些实施例中, β -羟基羧酸为柠檬酸。 β -羟基羧酸的某些其它非限制性实例包括葡糖庚酸、葡萄糖酸、乳糖酸及半乳糖二酸。 β -羟基羧酸的某些其它非限制性实例包括亚甲基双羟萘酸 (embonic acid)、1-羟基-2-萘甲酸及 3-羟基-2-萘甲酸。

[0123] 在某些实施例中, α -羟基酸或 β -羟基酸选自以下各种酸组成的群组: 乙醇酸、苹果酸、六氢扁桃酸、2-羟基异丁酸、柠檬酸、扁桃酸、乳酸、3-羟基丁酸、 β -羟基异戊酸、2-羟基-3,3-二甲基丁酸、2-羟基-3-甲基丁酸、2-羟基异己酸、酒石酸、水杨酸及二苯基乙醇酸。

[0124] 在某些实施例中, 通式 (I) 化合物通过式 (II) 表征:

[0125]



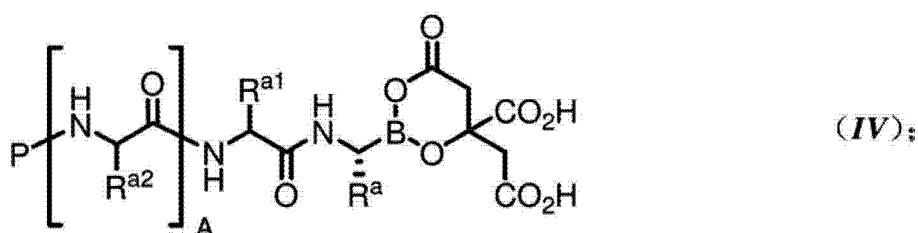
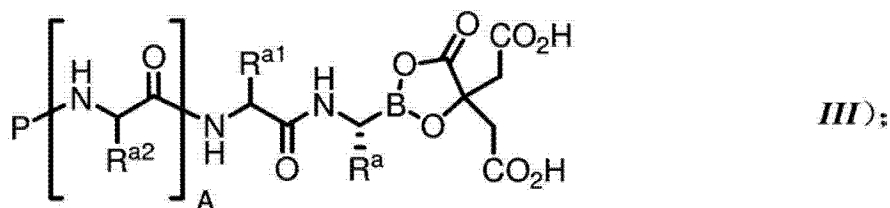
[0126] 其中:

[0127] 变量 P 、 A 、 R^a 、 R^{a1} 、 R^{a2} 及 n 具有下述值且变量 R^{b1} 、 R^{b2} 、 R^{b3} 及 R^{b4} 具有上述值。

[0128] 在某些实施例中, R^{b1} 、 R^{b2} 、 R^{b3} 及 R^{b4} 中的任一者可含有可与硼原子形成另一键的官能团。在某些实施例中, 官能团为羧酸。在其它某些实施例中, 官能团为羟基。

[0129] 在其中 α -羟基羧酸或 β -羟基羧酸为柠檬酸的某些实施例中, 通式 (I) 化合物通过式 (III) 或 (IV) 或其混合物表征:

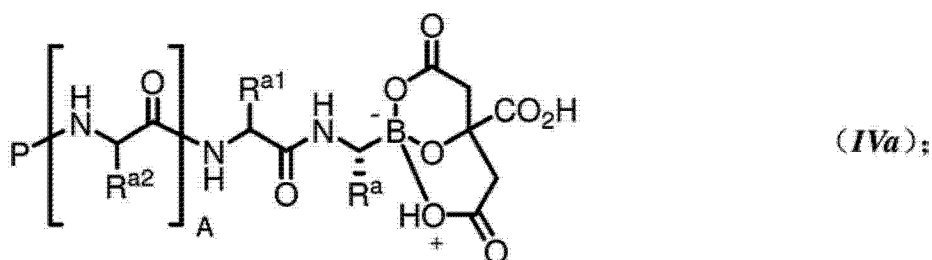
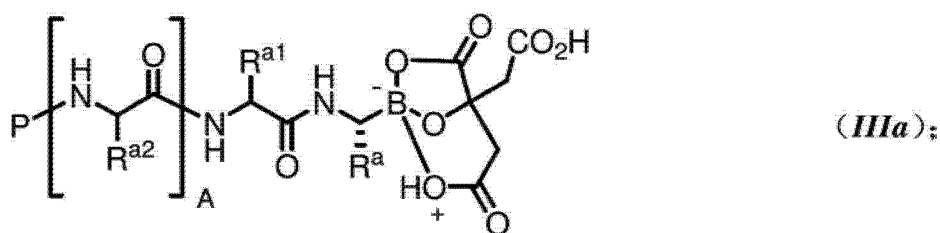
[0130]



[0131] 其中变量 P 、 A 、 R^a 、 R^{a1} 及 R^{a2} 具有下述值。

[0132] 在其中 α -羟基羧酸或 β -羟基羧酸为柠檬酸的某些其它实施例中,可在式 (III) 或 (IV) 中的羧酸与硼原子之间形成另一键。不受任何化学键结理论限制,在所述实施例中,通式 (I) 化合物可通过式 (IIIa) 或 (IVa) 或其混合物表示:

[0133]



[0134] 其中变量 P、A、 R^a 、 R^{a1} 及 R^{a2} 具有下述值。

[0135] 应了解,不受任何化学键结理论限制,存在可用于描述式 (IIIa) 及 (IVa) 中的羧酸与硼原子的此进一步键结的其它表示法。

[0136] 以下值针对式 (I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IV) 或 (IVa) 中的任一者中的变量来描述。

[0137] 变量 P 为氢或氨基封端部分。氨基封端部分的非限制性实例可见于 P. G. M. 伍兹 (P. G. M. Wuts) 及 T. W. 格林 (T. W. Greene), 格林: 有机合成中的保护基 (Greene's Protective Groups in Organic Synthesis) (第 4 版), 约翰威立父子出版公司 (John Wiley & Sons), 新泽西 (NJ) (2007) 中, 且包括 (例如) 酰基、磺酰基、氧基酰基及氨基酰基。

[0138] 在某些实施例中, P 为 $R^c-C(O)-$ 、 $R^c-O-C(O)-$ 、 $R^c-N(R^{4c})-C(O)-$ 、 $R^c-S(O)_2-$ 或 $R^c-N(R^{4c})-S(O)_2-$, 其中 R^c 选自由 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} 氟脂肪族、 $-R^D$ 、 $-T^1-R^D$ 及 $-T^1-R^{2c}$ 组成的群组, 且变量 T^1 、 R^D 、 R^{2c} 及 R^{4c} 具有下述值。

[0139] 变量 R^{4c} 为氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氟烷基或 C_{6-10} 芳基 (C_{1-4} 烷基), 其中芳基部分经取代或未经取代。在某些实施例中, R^{4c} 为氢或 C_{1-4} 烷基。在某些实施例中, R^{4c} 为氢。

[0140] 变量 T^1 为经 0-2 个经独立选择的 R^{3a} 或 R^{3b} 取代的 C_{1-6} 亚烷基链, 其中亚烷基链任选地杂有 $-C(R^5)=C(R^5)-$ 、 $-C\equiv C-$ 或 $-O-$ 。每一个 R^{3a} 独立地选自由 $-F$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_{1-4}$ 烷基)、 $-CN$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C(O)(C_{1-4}$ 烷基)、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $-C(O)NH_2$ 及 $-C(O)-NH(C_{1-4}$ 烷基) 组成的群组。每一个 R^{3b} 独立地为任选地经 R^{3a} 或 R^7 取代的 C_{1-3} 脂肪族; 或同一碳原子上的两个取代基 R^{3b} 与其所连接的碳原子结合在一起形成 3 元至 6 元脂环族环。每一个 R^7 为经取代或未经取代的芳香族基。在某些实施例中, T^1 为 C_{1-4} 亚烷基链。

[0141] 变量 R^{2c} 为卤基、 $-OR^5$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-NR^4CO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-O-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 或 $-C(O)N(R^4)_2$, 其中:

[0142] 每一个 R^4 独立地为氢或任选经取代的脂肪族、芳基、杂芳基或杂环基；或同一氮原子上的两个 R^4 与氮原子结合在一起形成任选经取代的 4 元至 8 元杂环基环，除所述氮原子之外，其还具有 0-2 个独立地选自 N、O 及 S 组成的群组的环杂原子；

[0143] 每一个 R^5 独立地为氢或任选经取代的脂肪族、芳基、杂芳基或杂环基；且

[0144] 每一个 R^6 独立地为任选经取代的脂肪族、芳基或杂芳基。

[0145] 变量 R^D 为经取代或未经取代的芳香族、杂环基或脂环族环，其任一者任选地与经取代或未经取代的芳香族、杂环基或脂环族环稠合。在某些实施例中， R^D 在可取代的环碳原子上经 0-2 个 R^d 及 0-2 个 R^{8d} 取代，且 R^D 中的每一个可取代的环氮原子未经取代或经以下各基取代： $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 C_{1-4} 脂肪族、经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基或 C_{6-10} 芳基 (C_{1-4}) 烷基，其中芳基部分经取代或未经取代。变量 R^4 、 R^5 及 R^6 具有上述值。每一个 R^d 独立地选自 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} 氟脂肪族、卤基、 $-R^{1d}$ 、 $-R^{2d}$ 、 $-T^2-R^{1d}$ 及 $-T^2-R^{2d}$ 组成的群组，其中变量 T^2 、 R^{1d} 、 R^{2d} 及 R^{8d} 具有下述值。在某些实施例中，每一个 R^d 独立地选自 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} 氟脂肪族及卤基组成的群组。

[0146] T^2 为经 0-2 个经独立选择的 R^{3a} 或 R^{3b} 取代的 C_{1-6} 亚烷基链，其中亚烷基链任选地杂有 $-C(R^5)=C(R^5)-$ 、 $-C\equiv C-$ 或 $-O-$ 。变量 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^5 具有上述值。

[0147] 每一个 R^{1d} 独立地为经取代或未经取代的芳基、杂芳基、杂环基或脂环族环。

[0148] 每一个 R^{2d} 独立地为 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(R^5)=C(R^5)_2$ 、 $-C\equiv C-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$ 、 $-NR^4CO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-O-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)N(R^4)-OR^5$ 、 $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$ 或 $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 。变量 R^4 、 R^5 及 R^6 具有上述值。

[0149] 每一个 R^{8d} 独立地选自 C_{1-4} 脂肪族、 C_{1-4} 氟脂肪族、卤基、 $-OH$ 、 $-O(C_{1-4}$ 脂肪族)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ 脂肪族) 及 $-N(C_{1-4}$ 脂肪族) $_2$ 组成的群组。在某些实施例中，每一个 R^{8d} 独立地为 C_{1-4} 脂肪族、 C_{1-4} 氟脂肪族或卤基。

[0150] 在某些实施例中， R^D 为经取代或未经取代的单环或双环系统。在某些实施例中， R^D 为选自由以下各基组成的群组的经取代或未经取代的单环或双环系统：呋喃基、噻吩基、吡咯基、异噻唑基、噻唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、噻二唑基、苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑基、吲唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、酞嗪基、茶啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基及二氢苯并噻唑基。在某些实施例中， R^D 为选自由以下各基组成的群组的经取代或未经取代的单环或双环系统：苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、茶啉基、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、喹啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基及二氢苯并噻唑基。

[0151] 在某些实施例中， R^D 中的可取代环碳原子在可取代碳原子上经 0-1 个 R^d 及 0-2 个 R^{8d} 取代；其中：

[0152] 每一个 R^d 独立地为 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} 氟脂肪族或卤基；且

[0153] 每一个 R^{8d} 独立地为 C_{1-4} 脂肪族、 C_{1-4} 氟脂肪族或卤基。

[0154] 在某些实施例中， R^D 中的可取代环碳原子经 0-1 个 R^d 及 0-2 个 R^{8d} 取代，其中：

[0155] T^1 为未经取代或经 R^{3a} 或 R^{3b} 取代的 C_{1-3} 亚烷基链；

[0156] 每一个 R^{1d} 独立地为经取代或未经取代的芳基、杂芳基、杂环基或脂环族环；且

[0157] 每一个 R^{2d} 独立地为 $-OR^5$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-O-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 或 $-C(O)N(R^4)_2$ 。变量 R^4 、 R^5 及 R^6 具有上述值。

[0158] 在某些实施例中，变量 R^d 具有式 $-Q-R^E$ ，其中 Q 为 $-O-$ 、 $-NH-$ 或 $-CH_2-$ ，且 R^E 为经取代或未经取代的芳基、杂芳基、杂环基或脂环族环。在某些实施例中， R^E 为经取代或未经取代的苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基环。

[0159] 在某些实施例中， P 具有式 $R^c-C(O)-$ ，其中 R^c 为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氟烷基或 C_{6-10} 芳基 (C_{1-4}) 烷基，其中芳基部分经取代或未经取代。在某些所述实施例中， P 选自由乙酰基、三氟乙酰基及苯乙酰基组成的群组。

[0160] 在某些其它实施例中， P 具有式 $R^D-C(O)-$ ，其中 R^D 为经取代或未经取代的苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、喹啉基或喹喔啉基。在某些其它实施例中， P 具有式 $R^D-C(O)$ ，其中 R^D 为经 0-1 个 R^d 及 0-2 个 R^{8d} 取代的苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、萘基、喹啉基、喹喔啉基、苯并咪唑基或二氢苯并噁嗪基。

[0161] 在某些实施例中， P 具有式 $R^D-C(O)-$ ，其中 R^D 为 2-吡嗪基。在其它某些实施例中， P 具有式 $R^D-C(O)-$ ，其中 R^D 为 2,5-二氯苯基。在其它某些实施例中， P 具有式 $R^D-C(O)-$ ，其中 R^D 为 6-苯基-2-吡啶基。

[0162] 在某些其它实施例中， P 具有式 R^c-SO_2- ，其中 R^c 为 $-R^D$ 或 $-T^1-R^D$ ，其中 T^1 为 C_{1-4} 亚烷基且 R^D 为经 0-1 个 R^d 及 0-2 个 R^{8d} 取代的苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、萘基、喹啉基、喹喔啉基、苯并咪唑基或二氢苯并噁嗪基。

[0163] 变量 R^a 为氢、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} 氟脂肪族、 $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ 、 $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$ 、 $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$ 、 $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$ 、 $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$ 或 $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$ ，其中变量 R^4 、 R^5 及 R^6 具有上述值且变量 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^B 、 Y 及 m 具有下述值。

[0164] 在某些实施例中， R^a 为氢、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} 氟脂肪族或 $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ 。在某些其它实施例中， R^a 为 C_{1-6} 脂肪族或 $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ 。在某些其它实施例中， R^a 为 C_{1-6} 脂肪族。在其它实施例中， R^a 为异丁基、1-萘基甲基、2-萘基甲基、苄基、4-氟苄基、4-羟基苄基、4-(苄氧基)苄基、苄基萘基甲基或苯乙基。在某些实施例中， R^a 为异丁基。

[0165] 变量 R^{a1} 为氢、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} 氟脂肪族、 $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ 、 $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$ 、 $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$ 、 $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$ 、 $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$ 或 $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$ ，其中变量 R^4 、 R^5 及 R^6 具有上述值且变量 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^B 、 Y 及 m 具有下述值。

[0166] 在某些实施例中， R^{a1} 为氢、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} 氟脂肪族、 $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ 或 $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$ 。在某些其它实施例中， R^{a1} 为氢、 $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ 或 $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$ 。在某些其它实施例中， R^{a1} 为异丁基、1-萘基甲基、2-萘基甲基、苄基、4-氟苄基、4-羟基苄基、4-(苄氧基)苄基、苄基萘基甲基或苯乙基。

[0167] 在某些实施例中， R^{a1} 为 $-CH_2-R^B$ 。在某些其它实施例中， R^{a1} 为 $-CH(R^{5a})-OR^{5b}$ 。在其它某些实施例中， R^{a1} 为氢。

[0168] 变量 R^{a2} 为氢、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} 氟脂肪族、 $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ 、 $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=$

$\text{NR}^4\text{NH-Y}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}(\text{R}^{5a})\text{-OR}^{5b}$ 或 $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}(\text{R}^5)\text{-SR}^5$, 其中变量 R^4 、 R^5 及 R^6 具有上述值且变量 R^B 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 Y 及 m 具有下述值。

[0169] 在某些实施例中, R^{a2} 为氢、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} 氟脂肪族、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-R}^B$ 或 $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}(\text{R}^{5a})\text{-OR}^{5b}$ 。在某些其它实施例中, R^{a2} 为异丁基、1- 萘基甲基、2- 萘基甲基、苄基、4- 氟苄基、4- 羟基苄基、4-(苄氧基) 苄基、苄基萘基甲基或苯乙基。

[0170] 每一个 R^B 独立地为经取代或未经取代的单环或双环系统。在某些实施例中, 每一个 R^B 独立地为经取代或未经取代的苯基、吡啶基、咪唑基、苯并咪唑基、萘基、喹啉基、喹喔啉基或异喹啉基环。在某些实施例中, R^B 为经取代或未经取代的苯环。

[0171] 变量 Y 为氢、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{NO}_2$ 。在某些实施例中, Y 为 $-\text{NO}_2$ 。

[0172] 变量 R^{5a} 为氢或经取代或未经取代的脂肪族、芳基、杂芳基或杂环基。在某些实施例中, R^{5a} 为氢或经取代或未经取代的脂肪族基。在某些其它实施例中, R^{5a} 为氢或 C_{1-6} 脂肪族。在所述实施例中, R^{5a} 选自由氢、甲基、乙基、异丙基及异丁基组成的群组。在某些所述实施例中, R^{5a} 为甲基。

[0173] 变量 R^{5b} 为氢或经取代或未经取代的脂肪族、芳基、杂芳基或杂环基。在某些实施例中, R^{5b} 为氢或经取代或未经取代的脂肪族基。在某些其它实施例中, R^{5b} 为氢或 C_{1-6} 脂肪族。在所述实施例中, R^{5b} 选自由氢、甲基、乙基、异丙基及异丁基组成的群组。在某些所述实施例中, R^{5b} 为氢。

[0174] 变量 m 为 0、1 或 2。在某些实施例中, m 为 0 或 1。在某些实施例中, m 为 0。在其它某些实施例中, m 为 1。

[0175] 变量 A 为 0、1 或 2。在某些实施例中, A 为 0 或 1。在某些实施例中, A 为 0。

[0176] 变量 n 为 0 或 1。在某些实施例中, n 为 0。在其它某些实施例中, n 为 1。

[0177] 在某些实施例中, A 为 0; R^a 为氢、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} 氟脂肪族或 $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-R}^B$; R^{a1} 为氢、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} 氟脂肪族、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-R}^B$ 或 $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}(\text{R}^{5a})\text{-OR}^{5b}$; P 为 $\text{R}^c\text{-C}(\text{O})\text{-}$ 或 $\text{R}^c\text{-S}(\text{O})_2\text{-}$; R^c 为 $-\text{R}^D$; 且 m 为 0 或 1。

[0178] 在某些其它实施例中, A 为 0; R^a 为 C_{1-6} 脂肪族或 $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-R}^B$; R^{a1} 为氢、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-R}^B$ 或 $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}(\text{R}^{5a})\text{-OR}^{5b}$; P 为 $\text{R}^c\text{-C}(\text{O})\text{-}$ 或 $\text{R}^c\text{-S}(\text{O})_2\text{-}$; R^c 为 $-\text{R}^D$; 且 m 为 0 或 1。

[0179] 在某些其它实施例中, A 为 0; R^a 为 C_{1-6} 脂肪族; R^{a1} 为氢、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-R}^B$ 或 $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}(\text{R}^{5a})\text{-OR}^{5b}$; P 为 $\text{R}^c\text{-C}(\text{O})\text{-}$; R^c 为 $-\text{R}^D$; 且 m 为 0 或 1。

[0180] 在某些其它实施例中, A 为 0; R^a 为异丁基; R^{a1} 为氢、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} 氟脂肪族、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-R}^B$ 或 $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}(\text{R}^{5a})\text{-OR}^{5b}$; P 为 $\text{R}^c\text{-C}(\text{O})\text{-}$; R^c 为 $-\text{R}^D$; 且 m 为 0 或 1。

[0181] 在某些其它实施例中, A 为 0; R^a 为异丁基; R^{a1} 为氢、 C_{1-6} 脂肪族、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-R}^B$ 或 $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}(\text{R}^{5a})\text{-OR}^{5b}$; P 为 $\text{R}^c\text{-C}(\text{O})\text{-}$; R^c 为 $-\text{R}^D$; 且 m 为 0 或 1。

[0182] 在某些其它实施例中, A 为 0; R^a 为异丁基; R^{a1} 为氢、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-R}^B$ 或 $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}(\text{R}^{5a})\text{-OR}^{5b}$; P 为 $\text{R}^c\text{-C}(\text{O})\text{-}$; R^c 为 $-\text{R}^D$; 且 m 为 0 或 1。

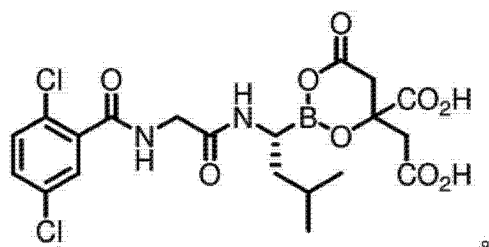
[0183] 在某些实施例中, A 为 0; R^a 为异丁基; R^{a1} 为 $-\text{CH}_2\text{-R}^B$, 且 R^B 为苯基; P 为 $\text{R}^c\text{-C}(\text{O})\text{-}$; R^c 为 $-\text{R}^D$; 且 R^D 为 2- 吡嗪基。

[0184] 在其它某些实施例中, A 为 0; R^a 为异丁基; R^{a1} 为氢; P 为 $\text{R}^c\text{-C}(\text{O})\text{-}$; R^c 为 $-\text{R}^D$; 且 R^D 为 2,5- 二氯苯基。

[0185] 在其它某些实施例中,A 为 0 ; R^a 为异丁基 ; R^{a1} 为 $-\text{CH}(R^{5a})-\text{OR}^{5b}$; R^{5a} 为 C_{1-6} 脂肪族 ; R^{5b} 为氢 ;P 为 $\text{R}^c-\text{C}(\text{O})-$; R^c 为 $-\text{R}^d$;且 R^d 为 6- 苯基 -2- 吡啶基 -。

[0186] 在某些实施例中,式 (I) 化合物或其结晶形式通过式 (I-1) 表征 :

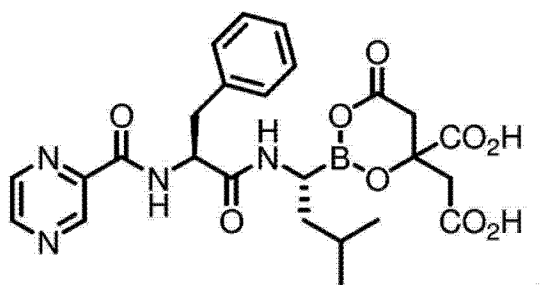
[0187]



(I-1)

[0188] 在某些其它实施例中,式 (I) 化合物或其结晶形式通过式 (I-15) 表征 :

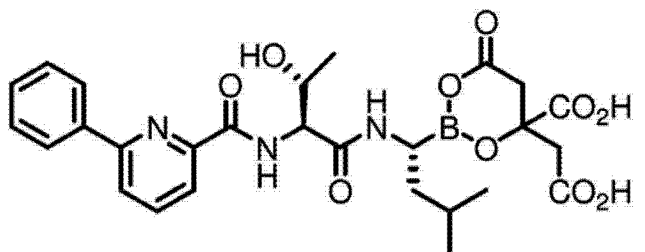
[0189]



(I-15)

[0190] 在某些其它实施例中,式 (I) 化合物或其结晶形式通过式 (I-18) 表征 :

[0191]



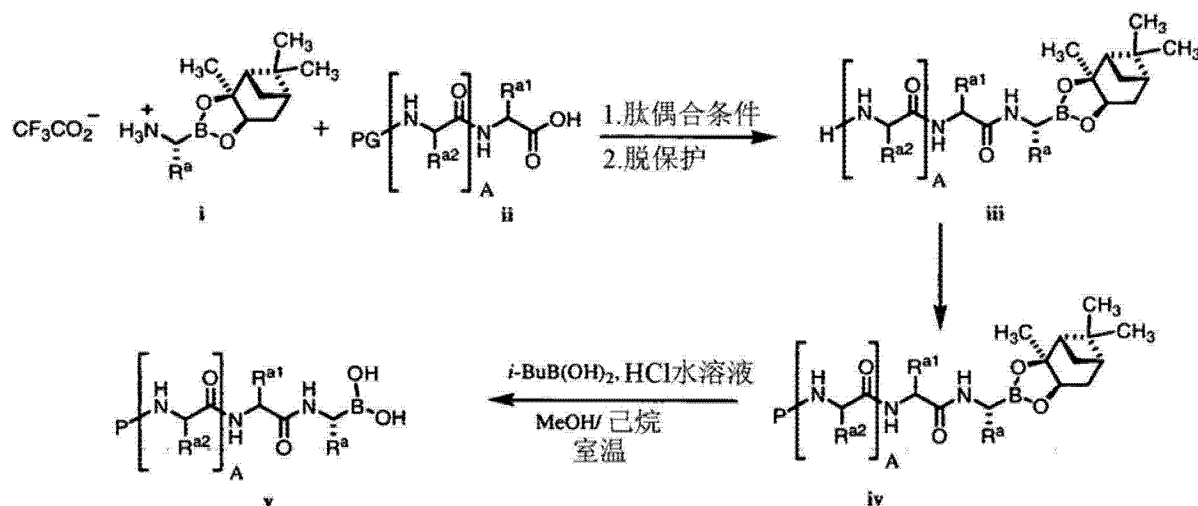
(I-18)

[0192] 一般合成方法学

[0193] 式 (I) 化合物可通过使相应硼酸酯化来制备。所述硼酸化合物可通过所属领域的一般技术人员已知的方法制备。参见例如阿达母斯 (Adams) 等人,美国专利第 5,780,454 号 ;匹克吉尔 (Pickersgill) 等人,国际专利公开案 W02005/097809。示范性合成路径阐明于以下流程 1 中。

[0194] 流程 1 :

[0195]

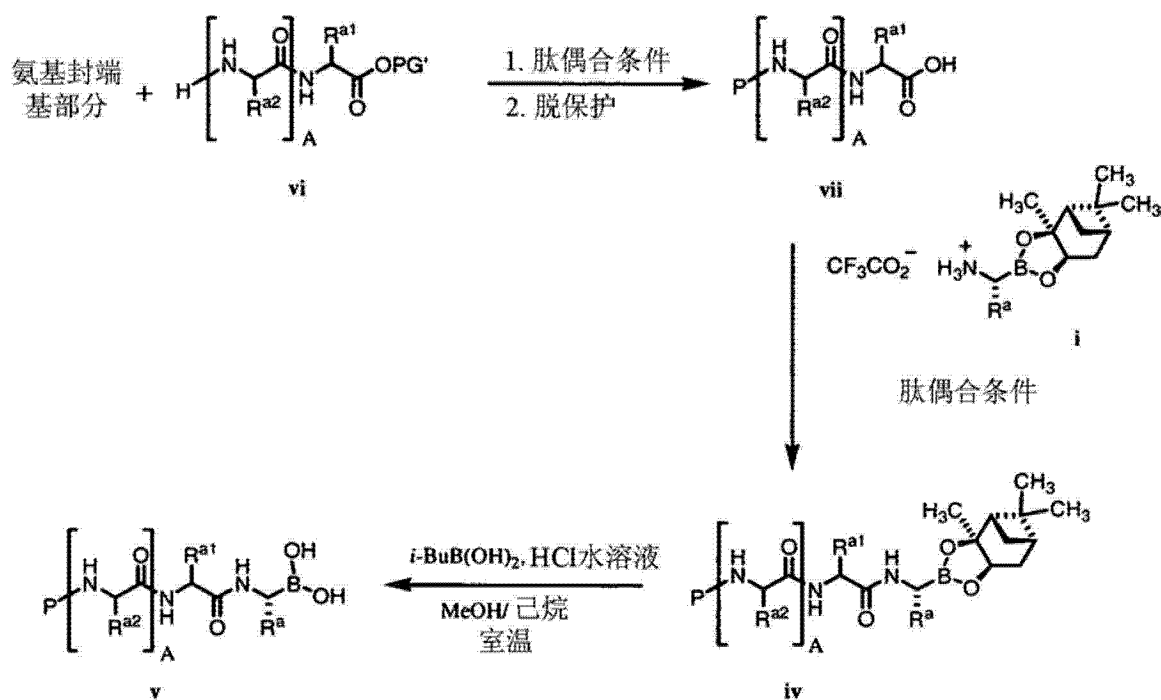


[0196] 化合物 **i** 与 N-保护的氨基酸 **ii** 偶合,接着 N-末端脱保护,得到化合物 **iii** 或其盐。适合保护基 (PG) 的实例包括 (但不限于) 酰基保护基,例如甲酰基、乙酰基 (Ac)、琥珀酰基 (Suc) 及甲氧基琥珀酰基;及氨基甲酸酯保护基,例如叔丁氧基羰基 (Boc)、苄氧羰基 (Cbz) 及芴基甲氧基羰基 (Fmoc)。任选地,PG 为氢且不需要脱保护。肽偶合反应可如下进行:将化合物 **ii** 的羧酸部分预先转化为活化酯或酰基卤 (例如 O-(N-羟基琥珀酰亚胺) 酯),接着以化合物 **i** 处理。或者,可通过羧酸与肽偶合试剂接触来当场制备活化酯。适合肽偶合试剂的实例包括 (但不限于) 碳化二亚胺试剂,例如二环己基碳化二亚胺 (DCC) 或 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺 (EDC);磷试剂,例如六氟磷酸 (苯并三唑-1-基氧基) 三(二甲基氨基) 磷 (BOP);及脲盐试剂,例如四氟硼酸 O-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脲 (TBTU)。

[0197] 随后使化合物 **iii** 与氨基封端部分偶合以得到化合物 **iv**。如上对于化合物 **i** 与 **ii** 的偶合所述的肽偶合条件还适合于化合物 **iii** 与氨基封端部分的偶合。使硼酸部分脱保护,随后得到化合物 **v**。脱保护步骤优选通过在包含硼酸酯化合物 **iv**、有机硼酸受体、低碳烷醇、 C_{5-8} 烃溶剂及无机酸水溶液的双相混合物中的转酯化实现。可用于硼酸部分的脱保护的其它试剂包括 (但不限于) BCl_3 、氢化铝锂及 NaIO_4 。

[0198] 流程 2:

[0199]

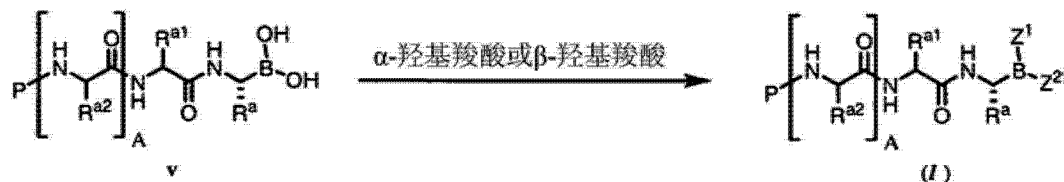


[0200] 或者,如流程2中所示,可使偶合反应顺序颠倒。因此,首先使O-保护的氨基酸vi与氨基封端部分偶合,接着酯水解以形成化合物vii。任选地,PG'为H且不需要酯水解,直接产生化合物vii。随后如上对于流程1所述实现与化合物i的偶合及硼酸脱保护以得到化合物v。

[0201] 如流程3中所示,使化合物v与合适 α -羟基羧酸或 β -羟基羧酸反应以得到式(I)化合物。

[0202] 流程3:

[0203]



[0204] v转化为式(I)化合物可在约40℃与约80℃之间的温度下、使用约一摩尔当量的 α -羟基羧酸或 β -羟基羧酸、于溶剂(例如乙酸乙酯)中、在酯化条件下实现。v转化为式(I)化合物还可如上所述使用摩尔过量的 α -羟基羧酸或 β -羟基羧酸实现。用于此转化的其它适合溶剂的实例包括(但不限于)甲基异丁基酮、丙酮、乙腈、2-甲基四氢呋喃、苯甲醚、乙酸异丙酯、二甲氧基乙烷、四氢呋喃、二噁烷、二氯甲烷、甲苯、庚烷、甲基-环己烷、叔丁基甲基醚及其混合物。溶剂的选择部分地取决于所用 α -羟基羧酸或 β -羟基羧酸的溶解性。选用于v转化为式(I)化合物的温度部分地取决于所用溶剂或溶剂混合物的沸点。

[0205] v转化为式(I)化合物可通过有机胺碱催化,例如(但不限于)三乙胺、三亚乙基二胺、吡啶、三甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶、4-二甲氨基吡啶、二-叔丁基吡啶、N-甲基吗啉、N-甲基哌啶、四甲基胍、二氮二环[5.4.0]十一-7-烯(DBU)、1,4-二氮二环[2.2.2]辛烷、1,5-二氮二环[4.3.0]壬-5-烯、N,N'-二异丙基乙胺或其混合物。

[0206] 将式v化合物及 α -羟基羧酸或 β -羟基羧酸在所选溶剂中一起加热一段时间。此时段之后,允许反应混合物冷却一段时间且通过过滤收集在冷却后沉淀的式(I)化合

物。可不控制冷却或可通过使用冷却装置控制冷却。可在此冷却期间搅拌反应混合物。或者,还可通过冷却、接着蒸发溶剂而自反应混合物中分离式(I)化合物。反应混合物可用式(I)化合物晶体接种以便实现沉淀。

[0207] 可在冷却期间添加共溶剂,例如(但不限于)庚烷、甲基环己烷、甲苯、叔丁基甲基醚、乙酸乙酯或其混合物。在添加共溶剂之后,可进一步冷却反应混合物,引起式(I)化合物沉淀。或者,一旦添加共溶剂,可随后再次加热反应混合物以产生均质溶液,随后将其冷却,引起式(I)化合物沉淀。反应混合物可用式(I)化合物晶体接种以便实现沉淀。

[0208] 在其它实施例中,式(I)化合物以实质纯形式分离。在所述实施例中,纯度为约80%、约85%、约90%、约91%、约92%、约93%、约94%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或约99.5%。

[0209] 在某些实施例中,式(I)化合物以结晶形式分离。在某些实施例中,式(I)化合物以实质结晶形式分离。在某些其它实施例中,式(I)化合物以非晶形式分离。

[0210] 式(I)化合物还可通过化合物v与 α -羟基羧酸或 β -羟基羧酸共冻干产生。这通过使包含式v化合物及摩尔过量的 α -羟基羧酸或 β -羟基羧酸的水溶液经受冻干程序来实现。在某些实施例中,水溶液另外包含水可混溶的共溶剂。适合共溶剂的实例包括(但不限于)叔丁醇、甲醇、乙醇及其混合物。共冻干产生含有式(I)化合物及过量 α -羟基羧酸或 β -羟基羧酸的组合物。

[0211] 用途、调配物及投药

[0212] 本发明提供作为蛋白酶体的有效抑制剂的化合物。可在体外或体内测定化合物抑制蛋白酶体介导的肽水解或蛋白质降解的能力。

[0213] 因此,在另一方面中,本发明提供抑制细胞中的蛋白酶体的一种或一种以上肽酶活性的方法,其包含使其中蛋白酶体需要抑制的细胞与本文中所述的化合物或其医药学上可接受的盐、硼酸酯或硼酸酐接触。

[0214] 本发明还提供抑制细胞增生的方法,其包含使其中需要所述抑制的细胞与本文中所述的化合物接触。短语“抑制细胞增生”用以表示与未与抑制剂接触的细胞相比,本发明的化合物在所接触的细胞中抑制细胞数目或细胞生长的能力。可通过使用细胞计数器对细胞计数或通过细胞存活率(cell viability)测定(例如MTT或WST测定)评定细胞增生。在细胞处于实体生长(例如实体肿瘤或器官)的情况下,可通过(例如)测径规测量生长且将所接触的细胞与未接触的细胞的生长尺寸比较来执行细胞增生的所述评定。

[0215] 优选地,与未接触的细胞的生长相比,与抑制剂接触的细胞的生长延缓至少约50%。在各种实施例中,与未接触的细胞相比,所接触的细胞的细胞增生被抑制至少约75%、至少约90%或至少约95%。在某些实施例中,短语“抑制细胞增生”包括与未接触的细胞相比,接触细胞的数目减少。因此,抑制所接触的细胞的细胞增生的蛋白酶体抑制剂可诱导所接触的细胞经历生长延缓、经历生长停滞、经历渐进式细胞死亡(即细胞凋亡)或经历坏死性细胞死亡。

[0216] 在另一方面中,本发明提供包含式(I)化合物或其医药学上可接受的盐及医药学上可接受的载剂的医药组合物。

[0217] 在某些实施例中,组合物还包含游离 α -羟基羧酸或其盐或 β -羟基羧酸或其盐。在所述实施例中, α -羟基羧酸或其盐或 β -羟基羧酸或其盐与式(I)化合物的含量摩尔

比在约 2 : 1 至约 200 : 1 范围内。在各种实施例中, α 羟基羧酸或其盐或 β - 羟基羧酸或其盐与式 (I) 化合物的含量摩尔比在约 2 : 1 至约 200 : 1、约 15 : 1 至约 80 : 1 或约 20 : 1 至约 40 : 1 范围内。

[0218] 如果这些组合物中使用本发明化合物的医药学上可接受的盐时, 那么盐优选地自无机或有机酸或碱衍生。对于适合盐的评述, 参见 (例如) 伯格 (Berge) 等人, 药物科学杂志 (J. Pharm. Sci.) 66 : 1-19 (1977) 及雷明顿 : 药学科学与实践 (Remington : The Science and Practice of Pharmacy), 第 20 版, 编者 A. 热内罗 (A. Gennaro), 利平科特 · 威廉斯 & 威尔金斯 (Lippincott Williams & Wilkins), 2000。

[0219] 适合的酸加成盐的非限制性实例包括以下 : 乙酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、富马酸盐、葡萄糖庚酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2- 羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲烷磺酸盐、2- 萘磺酸盐、烟酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3- 苯基 - 丙酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐及十一烷酸盐。

[0220] 适合的碱加成盐包括 (但不限于) 铵盐 ; 碱金属盐, 例如锂、钠及钾盐 ; 碱土金属盐, 例如钙及镁盐 ; 其它多价金属盐, 例如锌盐 ; 与有机碱 (例如二环己基胺、N- 甲基 - D- 葡萄糖胺、叔丁胺、亚乙基二胺、乙醇胺及胆碱) 所形成的盐 ; 及与氨基酸 (例如精氨酸、赖氨酸) 所形成的盐, 等等。

[0221] 术语“医药学上可接受的载剂”在本文中用以指与接受者个体 (优选为哺乳动物, 更优选为人类) 相容且适合于将活性剂传递至靶点而不终止药剂活性的物质。(如果出现) 与载剂相关的毒性或不良反应优选地与针对活性剂的预定用途的合理风险 / 利益比相称。

[0222] 术语“载剂”、“赋形剂”或“媒剂”在本文中可互换使用, 且包括如适合于所要特定剂型的任何及所有溶剂、稀释剂及其它液体媒剂、分散或悬浮助剂、表面活性剂、pH 调节剂、等渗剂、增稠剂或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂及其类似物。雷明顿 : 药学科学与实践 (Remington : The Science and Practice of Pharmacy), 第 20 版, 编者 A. 热内罗 (A. Gennaro), 利平科特 · 威廉斯 & 威尔金斯 (Lippincott Williams & Wilkins), 2000 揭示用于调配医药学上可接受的组合物的各种载剂及其已知制备技术。斯曲克雷 (Strickley), 药物研究 (Pharmaceutical Research), 21 (2) 201-230 (2004) 评述用于商业产品中以溶解化合物以便经口或非经肠投与的医药学上可接受的赋形剂。除非任何常规载剂介质与本发明的化合物不相容, 例如产生任何不当生物效应或另外以有害方式与医药学上可接受的组合物的任何其它组分相互作用, 否则其用途涵盖于本发明的范围内。可充当医药学上可接受的载剂的物质的某些实例包括 (但不限于) 离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白 (例如人血清白蛋白)、缓冲物质 (例如磷酸盐、碳酸盐、氢氧化镁及氢氧化铝)、甘氨酸、山梨酸或山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、无热原质水、盐或电解质 (例如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠及锌盐)、胶状二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯 - 聚氧丙烯 - 嵌段聚合物、羊毛脂、糖 (例如乳糖、葡萄糖、蔗糖及甘露糖醇)、淀粉 (例如玉米淀粉及马铃薯淀粉)、纤维素及其衍生物 (例如羧基甲基纤维素钠、乙基纤维素及乙酸纤维素)、粉末状黄蓍胶、麦芽、明胶、滑石、赋形剂 (例

如可可脂及栓剂蜡)、油(例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油及大豆油)、二醇(例如丙二醇及聚乙二醇)、酯(例如油酸乙酯及月桂酸乙酯)、琼脂、褐藻酸、等渗生理盐水、林格氏溶液(Ringer's solution)、醇(例如乙醇、异丙醇、十六醇及甘油)、环糊精(例如羟基丙基 β -环糊精及磺酸丁基醚 β -环糊精)、润滑剂(例如月桂基硫酸钠及硬脂酸镁)、石油烃(例如矿物油及石蜡油)。根据调配者的判断,着色剂、脱模剂、涂布剂、甜味剂、调味剂及芳香剂、防腐剂及抗氧化剂也可存在于组合物中。

[0223] 本发明的医药组合物可通过此项技术中熟知的方法制造,尤其例如常规制粒法、混合法、溶解法、囊封法、冻干法或乳化法。组合物可以各种形式产生,包括颗粒、沉淀物或微粒、粉末(包括冷冻干燥、旋转干燥或喷雾干燥粉末、非晶形粉末)、片剂、胶囊、糖浆、栓剂、注射液、乳液、酏剂、悬浮液或溶液。

[0224] 根据一个优选实施例,本发明组合物经调配供医药投与哺乳动物、优选为人类。本发明的所述医药组合物可经口、非经肠、通过吸入喷雾、局部、经直肠、鼻、颊内、经阴道或经由植入式储集囊投与。如本文中所用的术语“非经肠”包括皮下、静脉内、肌肉内、关节内、滑液内、胸骨内、鞘内、肝内、病灶内及颅内注射或输注技术。优选地,组合物经口、静脉内或皮下投与。本发明调配物可设计成短效型、快速释放型或长效型。另外,化合物可以局部而非全身性方式投与,例如在肿瘤部位(例如通过注射)投与。

[0225] 口服液体剂型包括(但不限于)医药学上可接受的乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆及酏剂。除活性化合物之外,液体剂型还可含有此项技术中常用的惰性稀释剂(例如水或其它溶剂)、增溶剂及乳化剂,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、环糊精、二甲基甲酰胺、油(尤其棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇及脱水山梨糖醇的脂肪酸酯及其混合物。除惰性稀释剂之外,口服组合物还可包括佐剂,例如湿润剂、乳化剂及悬浮剂、甜味剂、调味剂及芳香剂。

[0226] 可注射制剂(例如水性或油性无菌可注射悬浮液)可根据已知技术使用适合的分散剂或湿润剂及悬浮剂调配。无菌可注射制剂还可为非经肠可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬浮液或乳液,例如1,3-丁二醇中的溶液。可使用的可接受的媒剂及溶剂有水、林格氏溶液(U. S. P.)及等渗氯化钠溶液。另外,无菌、不挥发性油常规地用作溶剂或悬浮介质。为此目的,可使用任何温和的不挥发性油,包括合成单甘油酯或二甘油酯。另外,可注射剂制备中使用脂肪酸(例如油酸)。可注射调配物可(例如)通过细菌滞留式过滤器过滤或通过将灭菌剂以使用前可溶解或分散于无菌水或其它无菌可注射介质中的无菌固体组合物形式并入来灭菌。经调配用于非经肠投与的组合物可通过弹丸注射或通过定时推注来注射,或可通过连续输液来投与。

[0227] 口服固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂及颗粒剂。在所述固体剂型中,活性化合物与以下各者混合:至少一种惰性、医药学上可接受的赋形剂或载剂,例如柠檬酸钠或磷酸二钙及/或a)填充剂或增量剂,例如淀粉、乳糖、纤维素、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及硅胶;b)粘合剂,例如羧基甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖及阿拉伯胶;c)保湿剂,例如甘油;d)崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、褐藻酸、某些硅酸盐、交联聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠及碳酸钠;e)溶解延迟剂,例如石蜡;f)吸收促进剂,例如季铵化合物;g)湿润剂,例如鲸蜡醇及单硬脂酸甘油酯;h)

吸收剂,例如高岭土及膨润土;及 i) 润滑剂,例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠、山萘酸甘油酯及其混合物。在胶囊、片剂及丸剂的情况下,剂型还可包含缓冲剂,例如磷酸盐或碳酸盐。

[0228] 类似类型的固体组合物还可在使用例如乳糖 (lactose/milk sugar) 以及高分子量聚乙二醇及其类似物的赋形剂的软填充型及硬填充型明胶胶囊中用作填充剂。片剂、糖衣药丸、胶囊、丸剂及颗粒剂的固体剂型可制备有包衣及外壳,例如肠溶包衣及医药调配技术中熟知的其它包衣。其可任选地含有乳浊剂且还可具有使得其仅在或优先在肠道的某一部分中、任选地以延迟方式释放活性成分的组合物。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质及蜡。类似类型的固体组合物还可在使用例如乳糖以及高分子量聚乙二醇及其类似物的赋形剂的软填充型及硬填充型明胶胶囊中用作填充剂。

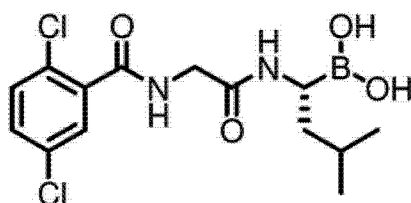
[0229] 活性化合物还可呈具有一种或一种以上如上所述的赋形剂的微囊封形式。片剂、糖衣药丸、胶囊、丸剂及颗粒剂的固体剂型可制备有包衣及外壳,例如肠溶包衣、释放控制型包衣及医药调配技术中熟知的其它包衣。在所述固体剂型中,活性化合物可与至少一种惰性稀释剂(例如蔗糖、乳糖或淀粉)混合。如在正常实践中,所述剂型还可包含除惰性稀释剂以外的其它物质,例如压片润滑剂及其它压片助剂,例如硬脂酸镁及微晶纤维素。在胶囊、片剂及丸剂的情况下,剂型还可包含缓冲剂。其可任选地含有乳浊剂且还可具有使得其仅在或优先在肠道的某一部分中、任选地以延迟方式释放活性成分的组合物。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质及蜡。在某些实施例中,赋形剂或载剂可包括(但不限于)硬脂酰富马酸钠、羧基甲基纤维素、硬脂酸镁、交联聚乙烯吡咯烷酮、乙基纤维素、滑石及硅化微晶纤维素。

[0230] 本发明化合物的局部或经皮投与的剂型包括软膏剂、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、粉剂、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴片。将活性组分在无菌条件下与医药学上可接受的载剂及需要时的任何所需防腐剂或缓冲剂混合。眼用调配物、滴耳剂及滴眼剂也涵盖于本发明范围内。另外,本发明涵盖使用经皮贴片,其具有提供将化合物受控传递至身体的额外优势。所述剂型可通过将化合物溶解或分配于适当介质中制造。吸收增强剂还可用以增加化合物穿过皮肤的流量。通过提供速率控制膜或通过将化合物分散于聚合物基质或凝胶中来控制速率。

[0231] 在某些实施例中,本发明提供包含式(I)化合物及本文中描述的额外赋形剂的医药组合物。在某些其它实施例中,本发明提供包含式(II)化合物及本文中描述的额外赋形剂的医药组合物。在某些其它实施例中,本发明提供包含式(III)或(IV)化合物及本文中描述的额外赋形剂的医药组合物。

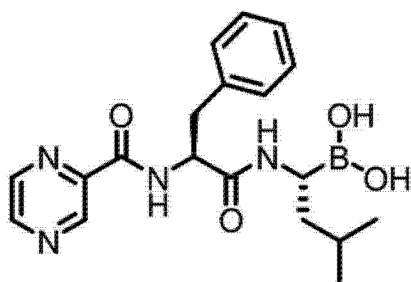
[0232] 在其它实施例中,本发明提供包含化合物(VIII-1)的柠檬酸酯及本文中描述的额外赋形剂的医药组合物。在其它实施例中,本发明提供包含化合物(VIII-15)的柠檬酸酯及本文中描述的额外赋形剂的医药组合物。在其它实施例中,本发明提供包含化合物(VIII-18)的柠檬酸酯及本文中描述的额外赋形剂的医药组合物。

[0233]

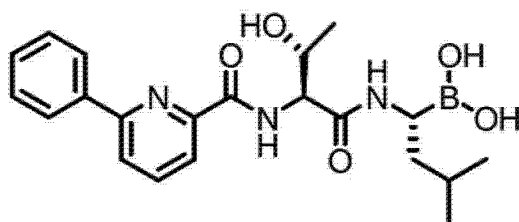


[0234]

(VIII-1)



(VIII-15)



(VIII-18)

[0235] 在其它实施例中,本发明提供包含式 (I-1) 化合物或其结晶形式的医药组合物。在其它实施例中,本发明提供包含式 (I-15) 化合物或其结晶形式的医药组合物。在某些其它实施例中,本发明提供包含式 (I-18) 化合物或其结晶形式的医药组合物。

[0236] 医药组合物及制备所述医药组合物的方法的以下描述适用于如本文中描述的式 (I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IV) 或 (IVa) 及这些式的各种实施例的化合物。医药组合物及制备所述医药组合物的方法的以下描述还适用于化合物 (I-1)、(I-15) 或 (I-18)。

[0237] 在一个实施例中,医药组合物包含式 (I) 化合物,其中式 (I) 化合物为实质结晶体。在另一个实施例中,医药组合物中的式 (I) 化合物为至少约 95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9% 的结晶形式。在另一个实施例中,医药组合物中的式 (I) 化合物为结晶形式。

[0238] 在某些实施例中,通过使用具有低水或低水分含量的赋形剂且使用干调配方法或无水调配方法制造,本发明的医药调配物提供活性化合物的稳定固体口服剂型。

[0239] 在一个实施例中,医药组合物为选自由胶囊、片剂、丸剂、粉剂及颗粒剂组成的群组的口服医药剂型。在另一个实施例中,口服医药剂型为胶囊,其中胶囊为选自由明胶、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、鱼胶及支链淀粉组成的群组的聚合物基胶囊。在另一个实施例中,聚合物基胶囊选自由明胶及羟丙基甲基纤维素组成的群组。在另一个实施例中,聚合物基胶囊为硬明胶胶囊。

[0240] 在一个实施例中,医药组合物包含式(I)化合物或其结晶形式、填充剂及任选使用的润滑剂。在另一个实施例中,医药组合物包含约0.2%至约3%的式(I)化合物或其结晶形式;约97%至约99.8%的填充剂;及任选使用的至多约1.5%的润滑剂。在另一个实施例中,医药组合物包含约0.25%至约2%的式(I)化合物或其结晶形式;及约98%至约99.75%的填充剂。

[0241] 在另一个实施例中,医药组合物进一步包含任选使用的助流剂及任选使用的缓冲剂。在另一个实施例中,以占总重量的重量百分比计,医药组合物包含约0.2%至约3%的式(I)化合物或其结晶形式、约86.5%至约99.8%的填充剂、任选使用的至多约1.5%的润滑剂、任选使用的至多约5%的助流剂及任选使用的至多约5%的缓冲剂。

[0242] 在另一个实施例中,以占总重量的重量百分比计,医药组合物包含约0.2%至约12%的式(I)化合物或其结晶形式、约76.5%至约99.8%的填充剂、任选使用的至多约1.5%的润滑剂、任选使用的至多约5%的助流剂及任选使用的至多约5%的缓冲剂。

[0243] 在某些实施例中,以占总重量的重量百分比计,式(I)化合物或其结晶形式以约0.2%至约3%的量存在于医药组合物中。在某些其它实施例中,以占总重量的重量百分比计,式(I)化合物或其结晶形式以约0.25%至约2%的量存在于医药组合物中。

[0244] 适合填充剂包括(但不限于)粉末纤维素、微晶纤维素、硅化微晶纤维素、高密度微晶纤维素、低水分微晶纤维素、预胶化淀粉、羟基乙酸淀粉钠及其混合物。在某些其它实施例中,填充剂选自粉末纤维素、微晶纤维素、硅化微晶纤维素、低水分微晶纤维素及其混合物组成的群组。在某些其它实施例中,填充剂为低水分微晶纤维素。在某些其它实施例中,填充剂选自低水分微晶纤维素、羟基乙酸淀粉钠、预胶化淀粉及其混合物组成的群组。

[0245] 在其它实施例中,以占总重量的重量百分比计,填充剂以约97%至约99.8%的量存在。在某些其它实施例中,以占总重量的重量百分比计,填充剂以约98%至约99.75%的量存在。在某些其它实施例中,当存在润滑剂时,填充剂减少的量为存在的润滑剂的相应百分比的量。在某些其它实施例中,以占总重量的重量百分比计,填充剂以约86.5%至约99.8%的量存在。

[0246] 在某些实施例中,填充剂包含第一填充剂及第二填充剂。只要填充剂的总量不大于约99.8%,那么以占总重量的重量百分比计,第一填充剂以0%至约99.8%的量存在,且以占总重量的重量百分比计,第二填充剂以0%至约99.8%的量存在。在某些实施例中,只要以占总重量的重量百分比计,填充剂的总量不大于约99.8%,那么以占总重量的重量百分比计,第一填充剂以约40%至约60%的量存在,且以占总重量的重量百分比计,第二填充剂以约40%至约60%的量存在。

[0247] 在某些实施例中,第一填充剂选自低水分微晶纤维素、羟基乙酸淀粉钠、预胶化淀粉及其混合物组成的群组。在某些实施例中,第二填充剂选自低水分微晶纤维素、羟基乙酸淀粉钠、预胶化淀粉及其混合物组成的群组。

[0248] 适合润滑剂包括(但不限于)硬脂酸镁、山萘酸甘油酯、氢化植物油、滑石、硬脂酸锌、硬脂酸钙、蔗糖硬脂酸酯、硬脂酰富马酸钠及其混合物。在某些实施例中,润滑剂为硬脂酸镁。在其它实施例中,以占总重量的重量百分比计,润滑剂以至多约1.5%的量存在。在某些其它实施例中,以占总重量的重量百分比计,润滑剂以约1%的量存在。

[0249] 适合助流剂包括（但不限于）二氧化硅、滑石及其混合物。在某些实施例中，助流剂为滑石。在其它实施例中，以占总重量的重量百分比计，助流剂以至多约 5% 的量存在。在某些其它实施例中，以占总重量的重量百分比计，助流剂以约 1% 的量存在。在某些其它实施例中，以占总重量的重量百分比计，助流剂以约 2% 的量存在。

[0250] 适合缓冲剂包括（但不限于）柠檬酸钠、柠檬酸及其混合物。在某些实施例中，缓冲剂为柠檬酸钠。在某些其它实施例中，以占总重量的重量百分比计，缓冲剂以至多约 5% 的量存在。在某些其它实施例中，以占总重量的重量百分比计，缓冲剂以约 2% 的量存在。

[0251] 在某些实施例中，医药组合物包含式 (I) 化合物或其结晶形式、填充剂及任选使用的润滑剂；其中：

[0252] α -羟基羧酸或 β -羟基羧酸为柠檬酸；

[0253] A 为 0；

[0254] R^a 为异丁基；

[0255] R^{a1} 为氢、 C_{1-6} 脂肪族、 $-(CH_2)_m-CH_2-R^b$ 或 $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$ ；

[0256] P 为 $R^c-C(O)-$ ；

[0257] R^c 为 $-R^d$ ；

[0258] m 为 0 或 1；

[0259] 填充剂选自由低水分微晶纤维素、羟基乙酸淀粉钠、预胶化淀粉及其混合物组成的群组；且

[0260] 润滑剂当存在时为硬脂酸镁。

[0261] 在某些实施例中，医药组合物包含式 (I) 化合物或其结晶形式、填充剂及任选使用的润滑剂；其中：

[0262] 式 (I) 化合物为 (I-1)、(I-15) 或 (I-18)；

[0263] 填充剂选自由低水分微晶纤维素、羟基乙酸淀粉钠、预胶化淀粉及其混合物组成的群组；且

[0264] 润滑剂当存在时为硬脂酸镁。

[0265] 在某些实施例中，医药组合物包含约 0.25% 至约 2% 的式 (I) 化合物或其结晶形式；及约 98% 至约 99.75% 的填充剂；其中：

[0266] 式 (I) 化合物为 (I-1)、(I-15) 或 (I-18)；且

[0267] 填充剂选自由低水分微晶纤维素、羟基乙酸淀粉钠、预胶化淀粉及其混合物组成的群组。

[0268] 在某些实施例中，医药组合物包含式 (I) 化合物或其结晶形式、填充剂、任选使用的润滑剂、任选使用的助流剂及任选使用的缓冲剂；其中：

[0269] α -羟基羧酸或 β -羟基羧酸为柠檬酸；

[0270] A 为 0；

[0271] R^a 为异丁基；

[0272] R^{a1} 为氢、 C_{1-6} 脂肪族、 $-(CH_2)_m-CH_2-R^b$ 或 $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$ ；

[0273] P 为 $R^c-C(O)-$ ；

[0274] R^c 为 $-R^d$ ；

[0275] m 为 0 或 1；

[0276] 填充剂选自自由低水分微晶纤维素、羟基乙酸淀粉钠、预胶化淀粉及其混合物组成的群组；

[0277] 润滑剂当存在时为硬脂酸镁；

[0278] 助流剂当存在时为滑石；且

[0279] 缓冲剂当存在时为柠檬酸钠。

[0280] 在某些实施例中，医药组合物包含式 (I) 化合物或其结晶形式、填充剂、任选使用的润滑剂、任选使用的助流剂及任选使用的缓冲剂，其中：

[0281] 式 (I) 化合物为 (I-1)、(I-15) 或 (I-18)；

[0282] 填充剂选自自由低水分微晶纤维素、羟基乙酸淀粉钠、预胶化淀粉及其混合物组成的群组；

[0283] 润滑剂当存在时为硬脂酸镁；

[0284] 助流剂当存在时为滑石；且

[0285] 缓冲剂当存在时为柠檬酸钠。

[0286] 在某些实施例中，以占总重量的重量百分比计，医药组合物包含约 0.2% 至约 3% 的式 (I) 化合物或其结晶形式、约 86.5% 至约 99.8% 的填充剂、任选使用的至多约 1.5% 的润滑剂、任选使用的至多约 5% 的助流剂及任选使用的至多约 5% 的缓冲剂，其中：

[0287] 式 (I) 化合物为 (I-1)、(I-15) 或 (I-18)；

[0288] 填充剂选自自由低水分微晶纤维素、羟基乙酸淀粉钠、预胶化淀粉及其混合物组成的群组；

[0289] 润滑剂当存在时为硬脂酸镁；

[0290] 助流剂当存在时为滑石；且

[0291] 缓冲剂当存在时为柠檬酸钠。

[0292] 在某些实施例中，医药组合物包含式 (I) 化合物或其结晶形式、填充剂及任选使用的润滑剂；其中式 (I) 化合物为式 (I-1)。在某些其它实施例中，医药组合物包含式 (I) 化合物或其结晶形式、填充剂及任选使用的润滑剂；其中式 (I) 化合物为式 (I-1)；填充剂选自自由低水分微晶纤维素、羟基乙酸淀粉钠、预胶化淀粉及其混合物组成的群组；且润滑剂当存在时为硬脂酸镁。

[0293] 在某些实施例中，医药组合物包含式 (I) 化合物或其结晶形式；其中式 (I) 化合物为 (I-1)；且结晶形式为形式 2。

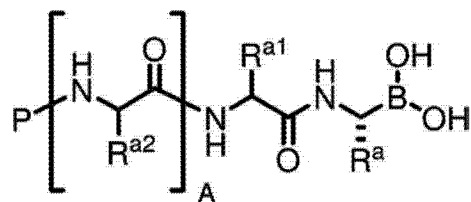
[0294] 在某些实施例中，医药组合物包含式 (I-1) 化合物形式 2 及低水分微晶纤维素。在某些其它实施例中，医药组合物包含式 (I-1) 化合物形式 2 及硅化微晶纤维素。在某些其它实施例中，医药组合物包含式 (I-1) 化合物形式 2、低水分微晶纤维素及硬脂酸镁。在某些其它实施例中，医药组合物包含式 (I-1) 化合物形式 2、微晶纤维素及硬脂酸镁。

[0295] 在某些实施例中，医药组合物包含式 (I-1) 化合物形式 2、低水分微晶纤维素及滑石。在某些其它实施例中，医药组合物包含式 (I-1) 化合物形式 2 及预胶化淀粉。在某些其它实施例中，医药组合物包含式 (I-1) 化合物形式 2、预胶化淀粉、滑石及硬脂酸镁。在某些其它实施例中，医药组合物包含式 (I-1) 化合物形式 2、低水分微晶纤维素、滑石及硬脂酸镁。在某些其它实施例中，医药组合物包含式 (I-1) 化合物形式 2、低水分微晶纤维素、滑石、硬脂酸镁及柠檬酸钠。在某些其它实施例中，医药组合物包含式 (I-1) 化合物形式 2、低

水分微晶纤维素、滑石、硬脂酸镁及预胶化淀粉。在某些其它实施例中,医药组合物包含式 (I-1) 化合物形式 2、低水分微晶纤维素、滑石、硬脂酸镁及羟基乙酸淀粉钠。

[0296] 当式 (I) 化合物经受水解条件时,分子的酯部分水解,以 1 : 1 分子比率得到式 (VIII) 化合物。

[0297]



(VIII)

[0298] 使用涉及试样制备的水解条件的分析方法,通过与已知纯度的参照标准比较,测量存在于试样中的式 (VIII) 化合物的量 (参见例如以下分析测试方法 1)。使用不使试样经受水解条件的分析方法,通过与已知纯度的参照标准比较来测量存在于式 (I) 化合物试样中的式 (VIII) 化合物的量 (参见例如以下分析测试方法 2)。因此,以分析测试方法 1 测量的式 (VIII) 化合物的量减去以分析测试方法 2 测量的式 (VIII) 化合物的量得到经由式 (I) 化合物水解所衍生的试样中的式 (VIII) 化合物的量。基于式 (I) 化合物转化为式 (VIII) 化合物的 1 : 1 分子比率进行分子量换算,得到存在于试样中的式 (I) 化合物的量。

[0299] 应了解,如上文直接描述及以下实验部分中所述的所述分析方法以类似方式适用于如本文中所述的式 (I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IV) 或 (IVa) 及这些式的各种实施例的化合物中的任一者。如上文直接描述及以下实验部分中所述的所述分析方法以类似方式适用于化合物 (I-1)、(I-15) 或 (I-18)。

[0300] 在某些实施例中,通过测量在使试样经受使式 (I) 化合物水解为式 (VIII) 化合物的条件之后存在的式 (VIII) 化合物的量来测定存在于医药组合物中的式 (VIII) 化合物的量。

[0301] 在某些实施例中,存在于医药组合物中的式 (I-1) 化合物或其结晶形式的量以式 (VIII-1) 化合物的同等摩尔重量的量表示。

[0302] 在某些实施例中,本发明涉及包含式 (I-1) 化合物或其结晶形式的单位剂量医药组合物。

[0303] 在某些其它实施例中,单位剂量医药组合物包含式 (I-1) 化合物或其结晶形式,其中式 (I-1) 化合物以约 0.1mg 至约 3.0mg 式 (VIII-1) 化合物的同等摩尔重量的量存在。在某些其它实施例中,单位剂量医药组合物包含式 (I-1) 化合物或其结晶形式,其中式 (I-1) 化合物以约 0.15mg 至约 2.2mg 式 (VIII-1) 化合物的同等摩尔重量的量存在。在某些其它实施例中,单位剂量医药组合物包含式 (I-1) 化合物或其结晶形式,其中式 (I-1) 化合物以约 0.18mg 至约 0.22mg 式 (VIII-1) 化合物的同等摩尔重量的量存在。在某些其它实施例中,单位剂量医药组合物包含式 (I-1) 化合物或其结晶形式,其中式 (I-1) 化合物以约 0.46mg 至约 0.54mg 式 (VIII-1) 化合物的同等摩尔重量的量存在。在某些其它实施例中,单位剂量医药组合物包含式 (I-1) 化合物或其结晶形式,其中式 (I-1) 化合物以约 1.80mg 至约 2.20mg 式 (VIII-1) 化合物的同等摩尔重量的量存在。

[0304] 在某些实施例中,以式 (I-1) 化合物及式 (VIII-1) 化合物的相对分子量计,存在于医药组合物中的式 (I-1) 化合物或其结晶形式的量以式 (VIII-1) 化合物的等同量表示。

[0305] 在某些实施例中,基于重量比,按约 0.1mg 至约 3.0mg 的式 (VIII-1) 化合物测量,单位剂量医药组合物包含约 0.143mg 至约 4.3mg 的式 (I-1) 化合物或其结晶形式。

[0306] 在某些其它实施例中,基于重量比,按约 0.15mg 至约 2.2mg 的式 (VIII-1) 化合物测量,单位剂量医药组合物包含约 0.214mg 至约 3.15mg 的式 (I-1) 化合物或其结晶形式。

[0307] 在某些其它实施例中,基于重量比,按约 0.18mg 至约 0.22mg 的式 (VIII-1) 化合物测量,单位剂量医药组合物包含约 0.258mg 至约 0.315mg 的式 (I-1) 化合物或其结晶形式。

[0308] 在某些其它实施例中,基于重量比,按约 0.46mg 至约 0.54mg 的式 (VIII-1) 化合物测量,单位剂量医药组合物包含约 0.659mg 至约 0.773mg 的式 (I-1) 化合物或其结晶形式。

[0309] 在某些其它实施例中,基于重量比,按约 1.80mg 至约 2.20mg 的式 (VIII-1) 化合物测量,单位剂量医药组合物包含约 2.58mg 至约 3.15mg 的式 (I-1) 化合物或其结晶形式。

[0310] 在某些实施例中,本发明提供制备式 (I) 化合物或其结晶形式的口服医药剂型的方法,其中口服医药剂型为胶囊,所述方法包含以下步骤:

[0311] (a-1) 将经筛分的填充剂及经筛分的式 (I) 化合物或其结晶形式一起混合于袋中;

[0312] (a-2) 使步骤 (a-1) 所得混合物通过筛网,随后掺合;

[0313] (a-3) 经由同一筛网筛分额外填充剂,使其通过同一袋,且在同一掺合装置中掺合;

[0314] (a-4) 重复步骤 (a-3) 直至两次;

[0315] (a-5) 获得步骤 (a-4) 所得混合物,且使用胶囊填充系统将其囊封;及

[0316] (a-6) 按重量拣选步骤 (a-5) 所得胶囊。

[0317] 在某些实施例中,步骤 (a-3) 可重复三次或三次以上。

[0318] 当润滑剂存在于医药组合物中时,本发明提供制备式 (I) 化合物或其结晶形式的口服医药剂型的方法,其中口服医药剂型为胶囊,所述方法包含以下步骤:

[0319] (b-1) 将经筛分的填充剂及经筛分的式 (I) 化合物或其结晶形式一起混合于袋中;

[0320] (b-2) 使步骤 (b-1) 所得混合物通过筛网,随后掺合;

[0321] (b-3) 经由同一筛网筛分额外填充剂,使其通过同一袋,且在同一掺合装置中掺合;

[0322] (b-4) 重复步骤 (b-3) 直至两次;

[0323] (b-5) 将来自步骤 (b-4) 的混合物与经筛分的润滑剂掺合在一起;

[0324] (b-6) 获得步骤 (b-5) 所得混合物,且使用胶囊填充系统将其囊封;及

[0325] (b-7) 按重量拣选步骤 (b-6) 所得胶囊。

[0326] 在某些实施例中,步骤 (b-3) 可重复三次或三次以上。当额外组分(例如缓冲剂、第二填充剂或助流剂)存在于医药组合物中时,其可在步骤 (b-1) 或 (b-3) 的任一者中添加。医药组合物中的每一种组分的全部量可在一个步骤中添加或可分为重量可相等或可不

相等的若干量且在个别发生的步骤 (b-1) 或 (b-3) 中添加。

[0327] 在某些实施例中,本发明提供制备式 (I) 化合物或其结晶形式的口服医药剂型的方法,其中口服医药剂型为胶囊,所述方法包含步骤:

[0328] (c-1) 使填充剂通过筛网,随后置于高剪切混合装置中;

[0329] (c-2) 使式 (I) 化合物或其结晶形式通过筛网,随后置于同一高剪切混合装置中;

[0330] (c-3) 使填充剂通过筛网,随后置于同一高剪切混合装置中;

[0331] (c-4) 使用同一高剪切混合装置混合少于 10 分钟;

[0332] (c-5) 获得步骤 (c-4) 所得混合物,且使用胶囊填充系统将其囊封;及

[0333] (c-6) 按重量拣选步骤 (c-5) 所得胶囊。

[0334] 在某些实施例中,当使用高剪切混合装置时,可通过重复步骤 (c-1) 或步骤 (c-3) 添加存在于医药组合物中的额外组分。

[0335] 在某些实施例中,上述固体口服剂型制备方法中所用的式 (I) 化合物选自自由 (I-1)、(I-15) 及 (I-18) 组成的群组。在某些实施例中,上述固体口服剂型制备方法中所用的式 (I) 化合物为 (I-1)。

[0336] 上述方法步骤可使用常规装置及设备进行。关于评述,例如参见雷明顿:药学科学与实践 (Remington: The Science and Practice of Pharmacy), 第 21 版,利平科特·威廉斯 & 威尔金斯 (Lippincott Williams & Wilkins), 2005。

[0337] 上述掺合步骤可在任何常规掺合装置中进行。在某些实施例中,每一个别掺合步骤的掺合时间在约 1 分钟与约 45 分钟之间。在某些其它实施例中,每一个别掺合步骤的掺合时间在约 1 分钟与约 20 分钟之间。在某些其它实施例中,每一个别掺合步骤的掺合时间在约 2 分钟与约 15 分钟之间。

[0338] 上述混合步骤可在任何常规聚乙烯袋中进行。在某些实施例中,混合步骤进行时间在约 30 秒与 5 分钟之间。在某些实施例中,上述混合步骤可在不锈钢容器中进行。

[0339] 使用高剪切混合装置的混合步骤可在任何常规高剪切混合装置中进行。所述高剪切混合装置的一个实例以实验室高剪切制粒机 (Lab High Shear Granulator) (密匙国际公司 (Key International, Inc.), 新泽西州英格里士市 (Englishtown, NJ)) 售卖。在某些实施例中,执行混合少于约 10 分钟。在某些其它实施例中,执行混合少于约 5 分钟。

[0340] 上述胶囊填充步骤可在任何常规填充系统或装置中进行。在某些实施例中,胶囊填充系统为半自动填充系统,且可处理小批量。所述胶囊填充系统的一个实例以 In-Cap (埃索帕克有限责任公司 (Isopak Limited), 英国林肯郡斯坦福 (Lincolnshire, Stamford, United Kingdom)) 售卖。在某些实施例中,胶囊填充系统为人工填充系统。所述胶囊填充装置的一个实例以 ProFill100 (托派克公司 (torpac, Inc.), 美国新泽西州费尔菲尔德 (Fairfield, NJ, USA)) 售卖。

[0341] 在某些实施例中,胶囊为以 Coni-Snap® (卡普苏格尔公司 (Capsugel), 新泽西州皮派克 (Peapack, NJ)) 售卖的硬明胶胶囊。所属领域的技术人员能选择合适胶囊大小及颜色。在某些实施例中,胶囊具有 85mg、120mg 或 150mg 的填充重量。

[0342] 上述重量拣选步骤可使用任何常规重量拣选装置或机器进行。重量拣选装置或机器的实例以 SADE SP Bench Top Tablet 及 Capsule Weight Sorter (AC Compacting LLC 公司, 美国新泽西州北不伦瑞克 (North Brunswick, NJ, USA)) 售卖。

[0343] 在某些实施例中,胶囊封装于瓶、箔囊或发泡包装中。在某些其它实施例中,胶囊封装于热诱导密封式高密度聚乙烯 (HDPE) 瓶中。在另一个实施例中,胶囊封装于气密密封式箔囊中。在另一个实施例中,胶囊封装于箔-箔发泡包装中。在某些其它实施例中,胶囊与干燥剂一起封装。

[0344] 口服医药剂型的物理及化学稳定性可以常规方式测试,例如在不同温度下储存不同持续时间之后测量溶解程度、崩解时间、测定式 (I) 化合物降解产物。

[0345] 在某些其它实施例中,本发明提供非经肠使用的医药组合物。在某些其它实施例中,本发明提供非经肠使用或口服使用的液体医药组合物。

[0346] 在某些实施例中,式 (I) 化合物以类似于普拉蒙顿 (Plamondon) 等人的 W002/059131 中所述的方式调配为冻干粉末,所述参照案全文以引用的方式并入本文中。在所述实施例中,将包含 α -羟基羧酸或 β -羟基羧酸的水性混合物冻干以形成式 (I) 化合物。

[0347] 在某些实施例中,冻干粉末还包含游离 α -羟基羧酸或 β -羟基羧酸。优选地,游离 α -羟基羧酸或 β -羟基羧酸化合物与式 (I) 化合物以约 0.5 : 1 至约 100 : 1、更优选约 5 : 1 至约 100 : 1 范围内的摩尔比存在于混合物中。在其中 α -羟基羧酸或 β -羟基羧酸化合物为柠檬酸的各种实施例中,冻干粉末包含约 10 : 1 至约 100 : 1、约 20 : 1 至约 100 : 1 或约 40 : 1 至约 100 : 1 范围内的摩尔比的游离柠檬酸与相应硼酸酯。

[0348] 在某些实施例中,冻干粉末包含柠檬酸及式 (I) 化合物,大体上不含其它组分。然而,组合物可进一步包含一种或一种以上其它医药学上可接受的赋形剂、载剂、稀释剂、填充剂、盐、缓冲剂、膨胀剂、稳定剂、增溶剂及此项技术中熟知的其它物质。含有这些物质的医药学上可接受的调配物的制备描述于(例如)雷明顿:药学科学与实践 (Remington: The Science and Practice of Pharmacy),第 20 版,编者 A. 热内罗 (A. Gennaro),利平科特·威廉斯 & 威尔金斯 (Lippincott Williams & Wilkins),2000 或最新版,及斯曲克雷 (Strickley),药物研究 (Pharmaceutical Research),21(2)201-230(2004) 中。

[0349] 溶解于水性介质中后,式 (I) 硼酸酯化合物与相应游离硼酸化合物之间即建立平衡。在某些实施例中,在添加水性介质之后例如 1-15 分钟内迅速达到平衡。平衡时存在的硼酸酯、硼酸及任何中间物质的相对浓度依赖于以下参数:例如溶液 pH 值、温度、 α -羟基羧酸或 β -羟基羧酸的性质,及存在于冻干粉末中的 α -羟基羧酸或 β -羟基羧酸与式 (I) 硼酸酯化合物的比率。

[0350] 在某些实施例中,医药组合物包含式 (I) 化合物、膨胀剂及缓冲剂。在某些其它实施例中,医药组合物在冻干粉末中包含式 (I) 化合物、膨胀剂及缓冲剂。

[0351] 在某些实施例中,预形成式 (I) 化合物。在某些其它实施例中,式 (I) 化合物由式 (VIII) 的相应硼酸当场形成。在某些其它实施例中,预形成化合物 (I-1)。在某些其它实施例中,化合物 (I-15) 由化合物 (VIII-15) 当场形成。

[0352] 适合膨胀剂包括甘氨酸。在某些实施例中,存在的膨胀剂的量为约 1% 重量/体积 (w/v) 至约 5% w/v。在某些其它实施例中,存在的膨胀剂的量为约 3% w/v。

[0353] 适合缓冲剂包括柠檬酸钠、柠檬酸及其混合物。在某些实施例中,缓冲剂为柠檬酸钠及柠檬酸。

[0354] 在某些实施例中,缓冲剂以约 45mM 至约 65mM 的浓度存在。在某些其它实施例中,

缓冲剂以约 50mM 至约 60mM 的浓度存在。

[0355] 在某些实施例中,缓冲剂与式 (I) 化合物的比为约 50 : 1 至约 10 : 1。在某些其它实施例中,缓冲剂与式 (I) 化合物的比为约 30 : 1 至约 10 : 1。在某些其它实施例中,缓冲剂与式 (I) 化合物的比为约 20 : 1。

[0356] 在某些实施例中,医药组合物的 pH 值在约 pH4.7 与 pH6.1 之间。医药组合物的 pH 值可使用任何适合无机酸或有机酸调整。

[0357] 在某些实施例中,医药组合物包含式 (I) 化合物、膨胀剂及缓冲剂;其中:

[0358] α -羟基羧酸或 β -羟基羧酸为柠檬酸;

[0359] A 为 0;

[0360] R^a 为异丁基;

[0361] R^{a1} 为氢、 C_{1-6} 脂肪族、 $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ 或 $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$;

[0362] P 为 $R^c-C(O)-$;

[0363] R^c 为 $-R^D$;

[0364] m 为 0 或 1;

[0365] 膨胀剂为甘氨酸;且

[0366] 缓冲剂为柠檬酸钠及柠檬酸。

[0367] 在某些实施例中,医药组合物包含式 (I) 化合物、膨胀剂及缓冲剂;其中:

[0368] 式 (I) 化合物由化合物 (I-1)、(I-15) 或 (I-18) 表示;

[0369] 膨胀剂为甘氨酸;且

[0370] 缓冲剂为柠檬酸钠及柠檬酸。

[0371] 在某些实施例中,医药组合物在冻干粉末中包含式 (I) 化合物、膨胀剂及缓冲剂;其中:

[0372] α -羟基羧酸或 β -羟基羧酸为柠檬酸;

[0373] A 为 0;

[0374] R^a 为异丁基;

[0375] R^{a1} 为氢、 C_{1-6} 脂肪族、 $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ 或 $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$;

[0376] P 为 $R^c-C(O)-$;

[0377] R^c 为 $-R^D$;

[0378] m 为 0 或 1;

[0379] 膨胀剂为甘氨酸;且

[0380] 缓冲剂为柠檬酸钠及柠檬酸。

[0381] 在某些实施例中,医药组合物在冻干粉末中包含式 (I) 化合物、膨胀剂及缓冲剂;其中:

[0382] 式 (I) 化合物由化合物 (I-1)、(I-15) 或 (I-18) 表示;

[0383] 膨胀剂为甘氨酸;且

[0384] 缓冲剂为柠檬酸钠及柠檬酸。

[0385] 在某些实施例中,医药组合物在冻干粉末中包含化合物 (I-1)。在某些其它实施例中,医药组合物在冻干粉末中包含化合物 (I-1)、甘氨酸、柠檬酸钠及柠檬酸。在某些其它实施例中,医药组合物在冻干粉末中包含化合物 (I-15)。在某些其它实施例中,医药组合物在

冻干粉末形式中包含化合物 (I-15)、甘氨酸、柠檬酸钠及柠檬酸。

[0386] 在某些实施例中,本发明提供在冻干粉末中包含式 (I-1) 化合物、膨胀剂及缓冲剂的单位剂量医药组合物。在某些实施例中,单位剂量医药组合物在冻干粉末中包含式 (I-1) 化合物、甘氨酸、柠檬酸钠及柠檬酸。

[0387] 在某些实施例中,式 (I-1) 化合物以约 1mg 至约 10mg 式 (VIII-1) 化合物的同等摩尔重量的量存在于单位剂量医药组合物中。在某些实施例中,式 (I-1) 化合物以约 1mg 至约 5mg 式 (VIII-1) 化合物的同等摩尔重量的量存在于单位剂量医药组合物中。在某些实施例中,式 (I-1) 化合物以约 1.0mg、约 1.5mg、约 2.0mg、约 2.5mg、约 3.5mg、约 4.0mg、约 4.5mg 或约 5mg 式 (VIII-1) 化合物的同等摩尔重量的量存在于单位剂量医药组合物中。在某些实施例中,式 (I-1) 化合物以约 3.5mg 式 (VIII-1) 化合物的同等摩尔重量的量存在于单位剂量医药组合物中。

[0388] 在某些实施例中,存在于单位剂量医药组合物中的甘氨酸的量约为 0.01g 至约 0.50g。在某些实施例中,存在于单位剂量医药组合物中的甘氨酸的量约为 0.03g 至约 0.250g。在某些实施例中,存在于单位剂量医药组合物中的甘氨酸的量约为 0.06g 至约 0.125g。

[0389] 在某些实施例中,柠檬酸钠及柠檬酸以等同约 0.005g 至约 0.250g 柠檬酸根离子的量存在于单位剂量医药组合物中。在某些实施例中,柠檬酸钠及柠檬酸以等同约 0.025g 至约 0.125g 柠檬酸根离子的量存在于单位剂量医药组合物中。

[0390] 在某些实施例中,本发明提供在冻干粉末中包含式 (I-15) 化合物、膨胀剂及缓冲剂的单位剂量医药组合物。在某些实施例中,单位剂量医药组合物在冻干粉末中包含式 (I-15) 化合物、甘氨酸、柠檬酸钠及柠檬酸。

[0391] 在某些实施例中,式 (I-15) 化合物以约 1mg 至约 10mg 式 (VIII-15) 化合物的同等摩尔重量的量存在于单位剂量医药组合物中。在某些实施例中,式 (I-15) 化合物以约 1mg 至约 5mg 式 (VIII-15) 化合物的同等摩尔重量的量存在于单位剂量医药组合物中。在某些实施例中,式 (I-15) 化合物以约 1.0mg、约 1.5mg、约 2.0mg、约 2.5mg、约 3.5mg、约 4.0mg、约 4.5mg 或约 5mg 式 (VIII-15) 化合物的同等摩尔重量的量存在于单位剂量医药组合物中。在某些实施例中,式 (I-15) 化合物以约 3.5mg 式 (VIII-15) 化合物的同等摩尔重量的量存在于单位剂量医药组合物中。

[0392] 在某些实施例中,存在于单位剂量医药组合物中的甘氨酸的量约为 0.01g 至约 0.50g。在某些实施例中,存在于单位剂量医药组合物中的甘氨酸的量约为 0.03g 至约 0.250g。在某些实施例中,存在于单位剂量医药组合物中的甘氨酸的量约为 0.06g 至约 0.125g。

[0393] 在某些实施例中,柠檬酸钠及柠檬酸以等同约 0.005g 至约 0.250g 柠檬酸根离子的量存在于单位剂量医药组合物中。在某些实施例中,柠檬酸钠及柠檬酸以等同约 0.025g 至约 0.125g 柠檬酸根离子的量存在于单位剂量医药组合物中。

[0394] 在另一方面中,本发明提供将式 (I) 化合物制备为冻干粉末的方法;所述方法包含以下步骤:

[0395] (d-1) 合并以下各物以形成混合物:

[0396] i. 水性溶剂混合物;

[0397] ii 式 (I) 化合物 ;

[0398] iii. 膨胀剂 ;及

[0399] iv. 缓冲剂 ;及

[0400] (d-2) 冻干混合物。

[0401] 在某些实施例中,式 (I) 化合物由式 (VIII) 的相应化合物当场形成。因此,本发明还提供将式 (I) 化合物制备为冻干粉末的方法 ;所述方法包含以下步骤 :

[0402] (e-1) 合并以下各物以形成混合物 :

[0403] i. 水性溶剂混合物 ;

[0404] ii 式 (VIII) 化合物 ;

[0405] iii. 膨胀剂 ;及

[0406] iv. α -羟基羧酸或其盐,或 β -羟基羧酸或其盐,或其组合 ;及

[0407] (e-2) 冻干混合物。

[0408] 在某些实施例中,水性溶剂混合物除包含水外还包含一种或一种以上共溶剂。在某些实施例中,共溶剂可与水混溶。在某些其它实施例中,共溶剂为醇,包括 (但不限于) 乙醇、叔丁醇及其混合物。在某些其它实施例中,共溶剂为叔丁醇。

[0409] 在某些实施例中,水性溶剂混合物包含约 1% v/v 至约 40% v/v 醇。在某些其它实施例中,水性溶剂混合物包含约 3% v/v 至约 10% v/v 醇。在某些其它实施例中,水性溶剂混合物包含约 3% v/v 至约 6% v/v 醇。在某些其它实施例中,溶剂混合物包含约 3% v/v 至约 6% 叔丁醇。在某些其它实施例中,溶剂混合物包含约 5% v/v 叔丁醇。

[0410] 在某些实施例中,提供将化合物 (I-1) 制备为冻干粉末的方法,所述方法包含以下步骤 :

[0411] (f-1) 合并以下各物以形成混合物 :

[0412] i. 水 ;

[0413] ii 化合物 (I-1) ;

[0414] iii. 甘氨酸 ;

[0415] iv. 柠檬酸钠 ;及

[0416] v. 柠檬酸 ;及

[0417] (f-2) 冻干混合物。

[0418] 在某些实施例中,提供将化合物 (I-15) 制备为冻干粉末的方法,所述方法包含以下步骤 :

[0419] (g-1) 合并以下各物以形成混合物 :

[0420] i. 包含水及叔丁醇的水性溶剂混合物 ;

[0421] ii 化合物 (VIII-15) ;

[0422] iii. 甘氨酸 ;

[0423] iv. 柠檬酸钠 ;及

[0424] v. 柠檬酸 ;及

[0425] (g-2) 冻干混合物。

[0426] 在某些其它实施例中,对于以上直接描述的方法,存在于水性溶剂混合物中的叔丁醇的量为约 3% v/v 至约 6% v/v。

[0427] 冻干或冷冻干燥可使用任何常规冻干器或冷冻干燥器执行。在某些实施例中，冻干包含以下步骤：(i) 装载如以上制备的液体混合物，及冷冻；(ii) 徐冷；(iii) 第二次冷冻循环；(iv) 在真空下干燥；及 (v) 第二次干燥。每一个步骤的温度及时间取决于所用冻干器或冷冻干燥器。

[0428] 在某些实施例中，所得冻干粉末具有少于约 2% 的残余水分含量。在某些其它实施例中，所得冻干粉末具有少于约 1% 的残余水分含量。

[0429] 在另一方面中，本发明提供将式 (I) 化合物的医药组合物制备为液体医药剂型的方法，所述方法包含以适合于医药投与的水性溶剂使式 (I) 化合物的冻干粉末复原的步骤。适合复原溶剂包括（但不限于）水、生理盐水、磷酸盐缓冲生理盐水 (PBS) 及其混合物。在某些实施例中，复原溶剂为水、注射用水、生理盐水及其混合物。在某些其它实施例中，复原溶剂为注射用水。复原之后，液体医药剂型可含有如本文中描述的浓度的式 (I) 化合物。

[0430] 在某些实施例中，提供将化合物 (I-1) 的医药组合物制备为液体医药剂型的方法，所述方法包含以适合于医药投与的水性溶剂使如本文中描述的化合物 (I-1) 的冻干粉末复原的步骤。在某些实施例中，提供将化合物 (I-1) 的医药组合物制备为液体医药剂型的方法，所述方法包含以注射用水或生理盐水使如本文中描述的化合物 (I-1) 的冻干粉末复原的步骤。在某些实施例中，提供将化合物 (I-1) 的医药组合物制备为液体医药剂型的方法，所述方法包含以注射用水使如本文中描述的化合物 (I-1) 的冻干粉末复原的步骤。

[0431] 在某些实施例中，提供将化合物 (I-15) 的医药组合物制备为液体医药剂型的方法，所述方法包含以适合于医药投与的水性溶剂使如本文中描述的化合物 (I-15) 的冻干粉末复原的步骤。在某些实施例中，提供将化合物 (I-15) 的医药组合物制备为液体医药剂型的方法，所述方法包含以注射用水或生理盐水使如本文中描述的化合物 (I-15) 的冻干粉末复原的步骤。在某些实施例中，提供将化合物 (I-15) 的医药组合物制备为液体医药剂型的方法，所述方法包含以注射用水使如本文中描述的化合物 (I-15) 的冻干粉末复原的步骤。

[0432] 在复原溶剂中复原后，式 (I) 化合物与式 (VIII) 的相应硼酸之间即建立平衡。通常，添加复原溶剂之后约 10-15 分钟内迅速达到平衡。平衡时存在的硼酸酯及硼酸的相对浓度依赖于溶液的 pH 值、温度及 α -羟基或 β -羟基酸化合物与硼酸化合物的比率。

[0433] 在另一方面中，本发明提供包含式 (I) 化合物及本文中描述的额外赋形剂的液体医药组合物。在某些实施例中，液体医药组合物适用于非经肠使用。在其它某些实施例中，液体医药组合物适用于口服使用。

[0434] 在所述实施例中，液体医药组合物包含式 (I) 化合物、缓冲剂及任选使用的张力调节剂。

[0435] 在某些实施例中，缓冲剂与式 (I) 化合物的比为约 50 : 1 至约 10 : 1。在某些其它实施例中，缓冲剂与式 (I) 化合物的比为约 30 : 1 至约 10 : 1。在某些其它实施例中，缓冲剂与式 (I) 化合物的比为约 20 : 1。

[0436] 在某些实施例中，缓冲剂以约 45mM 至约 65mM 的浓度存在。在某些其它实施例中，缓冲剂以约 50mM 至约 60mM 的浓度存在。

[0437] 适合缓冲剂包括柠檬酸钠、柠檬酸及其混合物。在某些实施例中，缓冲剂为柠檬酸钠及柠檬酸。

[0438] 适合张力调节剂包括(但不限于)氨基酸,例如精氨酸、组氨酸及甘氨酸;盐,例如氯化钠、氯化钾、柠檬酸钠;丙二醇;及其混合物。在某些实施例中,张力调节剂为丙二醇。在某些其它实施例中,张力调节剂为氯化钠。

[0439] 在溶解于水性溶剂混合物中后,式(I)化合物与相应式(VIII)的相应硼酸之间即建立平衡。因此,式(I)化合物或式(VIII)化合物均可用于制备液体医药组合物。通常,在添加水性溶剂混合物之后约10-15分钟内迅速达到平衡。平衡时存在的硼酸酯及硼酸的相对浓度依赖于溶液的pH值、温度及 α -羟基或 β -羟基酸化合物与硼酸化合物的比率。在某些实施例中,过量 α -羟基或 β -羟基酸可充当稳定剂,其推动平衡移向硼酸酯。在某些实施例中,张力调节剂也可充当稳定剂。

[0440] 在某些实施例中,液体医药组合物任选地进一步包含防腐剂。

[0441] 在某些实施例中,液体医药组合物包含式(I)化合物、缓冲剂及任选使用的张力调节剂;其中:

[0442] α -羟基羧酸或 β -羟基羧酸为柠檬酸;

[0443] A为0;

[0444] R^a 为异丁基;

[0445] R^{a1} 为氢、 C_{1-6} 脂肪族、 $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ 或 $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$;

[0446] P为 $R^c-C(O)-$;

[0447] R^c 为 $-R^D$;

[0448] m为0或1;

[0449] 缓冲剂为柠檬酸钠及柠檬酸;且

[0450] 张力调节剂当存在时为氯化钠。

[0451] 在某些实施例中,液体医药组合物包含式(I)化合物、缓冲剂及任选使用的张力调节剂;其中:

[0452] 式(I)化合物由化合物(I-1)、(I-15)或(I-18)表示;

[0453] 缓冲剂为柠檬酸钠及柠檬酸;且

[0454] 张力调节剂当存在时为氯化钠。

[0455] 在其中 α -羟基羧酸或 β -羟基酸为柠檬酸的某些实施例中,式(I)化合物的液体医药组合物包含式(I)化合物、水、柠檬酸、柠檬酸钠及氯化钠。在其中 α -羟基羧酸或 β -羟基羧酸为柠檬酸的某些其它实施例中,液体医药组合物包含式(I)化合物、水、柠檬酸及丙二醇。在某些其它实施例中,液体医药组合物包含式(I)化合物(其中式(I)化合物为化合物(I-1))、水、柠檬酸、柠檬酸钠及氯化钠。

[0456] 在其中 α -羟基羧酸或 β -羟基酸为柠檬酸的所述实施例中,式(I)化合物的液体医药剂型具有约pH3与约pH7之间的pH值。在某些所述实施例中,pH值在约pH4.9与约pH6.7之间。在其它某些所述实施例中,pH值在约pH5.5与约pH6.5之间。

[0457] 在其中 α -羟基羧酸或 β -羟基羧酸为柠檬酸的某些实施例中,式(I)化合物的液体医药组合物是由储备媒剂溶液及式(VIII)化合物当场制备。在某些实施例中,储备媒剂溶液包含水、柠檬酸、柠檬酸钠及丙二醇。在所述实施例中,所得溶液可进一步以储备媒剂溶液或以氯化钠溶液稀释以产生所要浓度的式(I)化合物的液体医药组合物。

[0458] 在另一方面中,本发明提供单位剂量液体医药组合物,其包含式(I)化合物、缓冲

剂及任选使用的张力调节剂。在某些实施例中,单位剂量液体医药组合物包含式(I)化合物、缓冲剂及任选使用的张力调节剂,其中式(I)化合物为化合物(I-1)。在某些实施例中,式(I)化合物以约0.5mg/ml至约3mg/ml式(VIII)化合物的浓度存在于单位剂量液体医药组合物中。在某些其它实施例中,式(I)化合物以约1mg/ml式(VIII)化合物的浓度存在于单位剂量液体医药组合物中。在其中式(I)化合物为化合物(I-1)的某些其它实施例中,单位剂量液体医药组合物中的化合物(I-1)以约0.5mg/ml至约3mg/ml式(VIII-1)化合物的浓度存在。在其中式(I)化合物为化合物(I-1)的某些其它实施例中,单位剂量液体医药组合物中的化合物(I-1)以约1mg/ml式(VIII-1)化合物的浓度存在。在其中式(I)化合物为化合物(I-15)的某些其它实施例中,单位剂量液体医药组合物中的化合物(I-15)以约1mg/ml式(VIII-15)化合物的浓度存在。

[0459] 在某些实施例中,柠檬酸钠及柠檬酸以等同约0.005g至约0.250g柠檬酸根离子的量存在于单位剂量液体医药组合物中。在某些实施例中,柠檬酸钠及柠檬酸以等同约0.025g至约0.125g柠檬酸根离子的量存在于单位剂量液体医药组合物中。

[0460] 在某些实施例中,氯化钠以约0.0045g至约0.09g的量存在于单位剂量液体医药组合物中。在某些实施例中,氯化钠以约0.01g至约0.04g的量存在于单位剂量液体医药组合物中。

[0461] 在单位剂量液体医药组合物的某些实施例中,医药组合物冷冻储存直至使用。

[0462] 在另一方面中,本发明提供将式(I)化合物制备为单位剂量液体医药组合物的方法,所述方法包含以下步骤:

[0463] (h-1) 将缓冲剂溶解于水性溶剂中;

[0464] (h-2) 将式(I)化合物或其结晶形式溶解于步骤(h-1)所得混合物中;

[0465] (h-3) 将张力调节剂溶解于步骤(h-2)所得混合物中;

[0466] (h-4) 再添加水性溶剂至所需批料体积;及

[0467] (h-5) 以一定量的步骤(h-4)所得混合物填充小瓶。

[0468] 在某些实施例中,在步骤(h-5)之后将小瓶盖上。在某些其它实施例中,在步骤(h-5)之前将氮气鼓泡穿过混合物。在某些其它实施例中,在步骤(h-5)之后,在加盖之前,可以氮气覆盖小瓶中的液体。

[0469] 在某些实施例中,式(I)化合物由式(VIII)化合物当场形成。在所述实施例中,在步骤(h-2)中,将式(VIII)化合物或其结晶形式添加至混合物中。在某些实施例中,在步骤(h-2)中添加 α -羟基酸或 β -羟基酸。在某些其它实施例中, α -羟基酸或 β -羟基酸在步骤(h-1)中作为缓冲剂存在。

[0470] 本发明医药组合物优选经调配以便投与患有蛋白酶体介导的病症或处于显现或经历蛋白酶体介导的病症的复发的风险中的患者。如本文中所用,术语“患者”意指动物、优选为哺乳动物、更优选为人类。本发明的优选医药组合物为调配成经口、静脉内或皮下投与的那些医药组合物。然而,含有治疗有效量的本发明化合物的上述任何剂型完全在常规实验的范围内且因此完全在本发明的范围内。在某些实施例中,本发明的医药组合物可进一步包含其它治疗剂。在某些实施例中,所述其它治疗剂为通常投与患有所治疗的疾病或病状的患者治疗剂。

[0471] “治疗有效量”意指足以使蛋白酶体活性或蛋白酶体介导的病症的严重程度产生

可检测的降低的量。所需要的蛋白酶体抑制剂的量将取决于抑制剂对于给定细胞类型的有效性及治疗病症所需的持续时间。还应了解任何特定患者的特定剂量及治疗方案将取决于多种因素,包括所用特定化合物的活性、患者的年龄、体重、一般健康状况、性别及饮食、投与时间、排泄速率、药物组合、治疗医师的判断及所治疗的特定疾病的严重程度。存在于本发明组合物中的额外治疗剂的量通常将不超过包含那种治疗剂作为唯一活性剂的组合物中正常情况下将投与的量。优选地,额外治疗剂的量的范围为正常情况下存在于包含那种药剂作为唯一治疗活性剂的组合物中的量的约 50% 至约 100% 内。

[0472] 在另一方面中,本发明提供治疗患有蛋白酶体介导的病症或处于显现或经历蛋白酶体介导的病症的复发的风险中的患者的方法。如本文中所用,术语“蛋白酶体介导的病症”包括蛋白酶体表达或活性的增加所引起或以蛋白酶体表达或活性的增加为特征或需要蛋白酶体活性的任何病症、疾病或病状。术语“蛋白酶体介导的病症”还包括其中抑制蛋白酶体活性有利的任何病症、疾病或病状。

[0473] 举例来说,本发明化合物及医药组合物适用于治疗经由蛋白酶体活性所调控的蛋白质(例如 NF κ B、p27^{Kip}、p21^{WAF/CIP1}、p53)所介导的病症。相关病症包括炎症性病症(例如类风湿性关节炎、炎症性肠道疾病、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、骨关节炎、皮肤病(例如异位性皮炎、牛皮癣))、血管增生病症(例如动脉粥样硬化、再狭窄)、增生性眼病(例如糖尿病性视网膜病)、良性增生性病症(例如血管瘤)、自身免疫疾病(例如多发性硬化症、组织及器官排斥反应)以及与感染相关的炎症(例如免疫反应)、神经退化性病症(例如阿兹海默氏症(Alzheimer's disease)、帕金森氏症(Parkinson's disease)、运动神经元疾病、神经病变性疼痛、三联体重复病症、星形细胞瘤及因酒精性肝病所致的神经退化)、缺血性损伤(例如中风)及恶病质(例如伴随各种生理性及病理性病况(例如神经损伤、禁食、发烧、酸毒症、HIV 感染、癌症折磨及某些内分泌病)的肌肉蛋白分解加速)。

[0474] 本发明的化合物及医药组合物尤其适用于治疗癌症。如本文中所用,术语“癌症”是指以不受控制或调节异常的细胞增生、细胞分化减少、侵入周围组织的不当能力及/或在异位位点处建立新生体的能力为特征的细胞性病症。术语“癌症”包括(但不限于)实体肿瘤及血源性肿瘤。术语“癌症”涵盖皮肤、组织、器官、骨、软骨、血液及血管的疾病。术语“癌症”进一步涵盖原发性及转移性癌症。

[0475] 可用所揭示的蛋白酶体抑制剂或医药组合物治疗的实体肿瘤的非限制性实例包括胰腺癌;膀胱癌;结肠直肠癌;乳癌,包括转移性乳癌;前列腺癌,包括雄激素依赖性及雄激素非依赖性前列腺癌;肾癌,包括(例如)转移性肾细胞癌;肝细胞癌;肺癌,包括(例如)非小细胞肺癌(NSCLC)、细支气管肺泡癌(BAC)及肺腺癌;卵巢癌,包括(例如)进行性上皮或原发性腹膜癌;子宫颈癌;胃癌;食道癌;头颈癌,包括(例如)头及颈的鳞状细胞癌;黑色素瘤;神经内分泌癌,包括转移性神经内分泌肿瘤;脑肿瘤,包括(例如)神经胶质瘤、间变性少枝胶质细胞瘤、成人多形性胶质母细胞瘤及成人间变性星形细胞瘤;骨癌;及软组织肉瘤。

[0476] 可用所揭示的蛋白酶体抑制剂或医药组合物治疗的恶性血液病的非限制性实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 急变期(CML-BP);急性淋巴母细胞白血病(ALL);慢性淋巴细胞白血病(CLL);霍奇金氏病(Hodgkin's disease;HD);非霍奇金氏淋巴瘤(NHL),包括滤泡性淋巴瘤及套细胞淋

巴瘤 ;B 细胞淋巴瘤 ;T 细胞淋巴瘤 ;多发性骨髓瘤 (MM) ;沃尔登斯特伦氏巨球蛋白血症 (Waldenstrom' s macroglobulinemia) ;骨髓增生异常综合症 (MDS), 包括难治性贫血 (RA)、伴环状铁粒幼红细胞的难治性贫血 (RARS)、伴原始细胞增多的难治性贫血 (RAEB) 及转变中的 RAEB(RAEB-T) ;及骨髓增生性综合症。

[0477] 在某些实施例中, 本发明化合物或医药组合物用以治疗患有癌症或处于显现或经历癌症的复发的风险中的患者, 所述癌症选自多发性骨髓瘤及套细胞淋巴瘤组成的群组。

[0478] 在某些实施例中, 本发明的蛋白酶体抑制剂或医药组合物结合其它治疗剂投与。所述其它治疗剂也可抑制蛋白酶体, 或可通过不同机制操作。在某些实施例中, 其它治疗剂为通常投与患有所治疗的疾病或病状的患者治疗剂。本发明的蛋白酶体抑制剂可与其它治疗剂以单一剂型或以分开剂型投与。当以分开剂型投与时, 其它治疗剂可在投与本发明的蛋白酶体抑制剂之前、同时或之后投与。

[0479] 在某些实施例中, 式 (I) 的蛋白酶体抑制剂或式 (I) 化合物的医药组合物结合抗癌剂投与。如本文中所用, 术语“抗癌剂”是指出于治疗癌症的目的投与患有癌症的个体的任何药剂。

[0480] DNA 破坏性化学治疗剂的非限制性实例包括拓扑异构酶 I 抑制剂 (例如伊立替康 (irinotecan)、拓扑替康 (topotecan)、喜树碱 (camptothecin) 及其类似物或代谢物及阿霉素 (doxorubicin)) ;拓扑异构酶 II 抑制剂 (例如依托泊苷 (etoposide)、替尼泊甙 (teniposide) 及柔红霉素 (daunorubicin)) ;烷基化剂 (例如美法仑 (melphalan)、苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、白消安 (busulfan)、塞替派 (thiotepa)、异环磷酰胺 (ifosfamide)、卡莫司汀 (carmustine)、洛莫司汀 (lomustine)、司莫司汀 (semustine)、链佐星 (streptozocin)、达卡巴嗪 (decabazine)、甲氨喋呤 (methotrexate)、丝裂霉素 C(mitomycin C) 及环磷酰胺) ;DNA 插入剂 (例如顺铂 (cisplatin)、奥沙利铂 (oxaliplatin) 及卡铂 (carboplatin)) ;DNA 插入剂及自由基产生剂 (例如博来霉素 (bleomycin)) ;及核苷模拟剂 (例如 5- 氟尿嘧啶、卡培他滨 (capecitabine)、吉西他滨 (gemcitabine)、氟达拉滨 (fludarabine)、阿糖胞苷 (cytarabine)、巯嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁 (pentostatin) 及羟基脲)。

[0481] 干扰细胞复制的化学治疗剂包括 :紫杉醇 (paclitaxel)、多西他赛 (docetaxel) 及相关类似物 ;长春新碱 (vincristine)、长春花碱 (vinblastin) 及相关类似物 ;沙力度胺 (thalidomide)、来那度胺 (lenalidomide) 及相关类似物 (例如 CC-5013 及 CC-4047) ;蛋白酪氨酸激酶抑制剂 (例如伊马替尼甲磺酸盐 (imatinib mesylate) 及吉非替尼 (gefitinib)) ;蛋白酶体抑制剂 (例如硼替佐米) ;NF- κ B 抑制剂, 包括 I κ B 激酶抑制剂 ;与癌症中过度表达的蛋白质结合且由此下调细胞复制的抗体 (例如曲妥珠单抗 (trastuzumab)、利妥昔单抗 (rituximab)、西妥昔单抗 (cetuximab) 及贝伐珠单抗 (bevacizumab)) ;及已知在癌症中上调、过度表达或活化的蛋白质或酶的其它抑制剂, 所述蛋白质或酶的抑制使细胞复制下调。

[0482] 为了更完全理解本发明, 阐明以下制备及测试实例。这些实例说明制造或测试特定化合物的方法, 且不应理解为以任何方式限制本发明的范围。

[0483] 实例

- [0484] 缩写
- [0485] DCM 二氯甲烷
- [0486] DIPEA N, N' - 二异丙基乙基胺
- [0487] DMF N, N' - 二甲基甲酰胺
- [0488] EDCI N-(3- 二甲基氨基丙基)-N' - 乙基碳化二亚胺盐酸盐
- [0489] EtOAc 乙酸乙酯
- [0490] h 小时
- [0491] HPLC 高效液相色谱
- [0492] MIBK 甲基异丁基酮
- [0493] PES 聚醚砜
- [0494] TBTU 四氟硼酸 O- 苯并三唑 -1- 基 -N, N, N', N' - 四甲基脒
- [0495] TFA 三氟乙酸
- [0496] THF 四氢呋喃
- [0497] HOBt 1- 羟基苯并三唑
- [0498] LCMS 液相色谱质谱
- [0499] min 分钟

[0500] 一般方法

[0501] ^1H NMR :在环境温度下、经由以 400MHz 操作的 JOEL ECX-400NMR 光谱仪获得光谱。将所得 FID 转移至 PC 且使用 Acorn NMR 公司的 NUTS NMR 处理软件处理。化学位移是参照 DMSO 溶剂 (2.50ppm)。通过将约 0.75mL 的 DMSO-d₆ 添加至 NMR 管中来制备溶剂空白。获得溶剂空白的 ^1H 光谱之后,添加试样且使其完全溶解。

[0502] 质谱术:经由 Thermo-Finnigan LCQ Deca-XP 离子阱质谱仪进行质谱分析研究。在 5kv 的高电压、35arb 的鞘气流速、275℃ 的毛细管温度、9V 的毛细管电压及 35V 的管透镜补偿电压下、以正模式与反模式二者使用电喷雾离子源。将分析物溶解于乙腈中以产生 0.5mg/ml 溶液。LC- 质谱流动分析是使用 Agilent1100HPLC 系统。泵流速为 1.0 毫升 / 分钟。将 10 μ l 每种试样溶液从自动取样器注入到 T 形接头中。从 T 形接头将约 2% 溶液输入到质谱仪中。

[0503] X 射线粉末衍射 (XRPD):经由以下任一者获得 X 射线粉末衍射图案:

[0504] i) Bruker AXS D8Advance 衍射仪。使用 0.05° 2 θ 的步长及 2 秒的步进时间、以连续扫描模式收集 2.9° 至 29.6° 2 θ 角范围内的数据。在周围条件下操作试样且使用未经研磨的原样粉末制备为平板样本;或

[0505] ii) PANalytical X' Pert Pro 衍射仪。使用利用 Optix 长细焦点源所产生的 Cu 辐射来分析每一个样本。使用椭圆形倾斜式多层镜来使所述源的 Cu K α X 射线聚焦穿过样本且至检测器上。将样本夹在 3- 微米厚膜之间,分析透射几何形状,且旋转以优化定向统计。使用光束截捕器来使空气散射所产生的背景最小化。不使用氬及抗扩散延伸。索勒缝隙 (Soller slit) 用于入射及衍射束以使轴向发散最小化。使用轴向发散最小化的扫描位置来收集衍射图案。使用定位于距样本 240mm 的扫描位置敏感性检测器 (X' Celerator) 来收集衍射图案。分析之前,分析硅样本 (NIST 标准参考物质 640c) 以检验硅 111 峰的位置。

[0506] 差示扫描量热法 (DSC) :经由以下任一者收集差示扫描量热法 (DSC) 数据 :

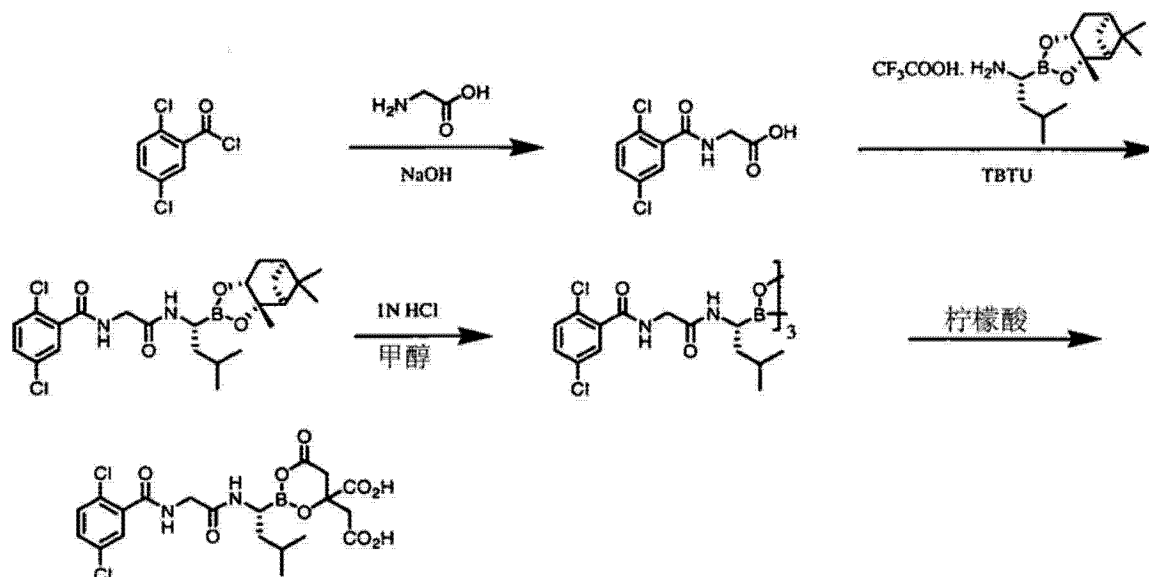
[0507] i) 配备有 50 位置自动取样器的 TA Instruments Q100 差示扫描量热计。能量及温度校准标准为铟。在 25℃ 与 300℃ 之间,将试样以每分钟 10℃ 的速率加热。扫描期间,在试样上维持以每分钟 50mL 流动的净化氮气。分析 1mg 与 3mg 之间的试样。将所有试样碾压于以密闭方式密封的铝盘中,其具有针孔以减缓溶剂蒸气所积累的压力 ;或

[0508] ii)TA Instruments 差示扫描量热计 2920。将试样置于铝 DSC 盘中且精确地记录重量。将敞口盘以盖子覆盖且随后碾压。使试样室在 25℃ 下平衡,且在氮气净化下、以 10℃ / 分钟的速率加热。铟金属用作校准标准。

[0509] 热解重量分析 (TGA) :经由以镍 / 亚铝美尔 (Nickel/Alumel) 校准且以每分钟 10℃ 的扫描速率操作的 TA Instruments Q500 热解重量分析仪收集热解重量分析 (TGA) 数据。测量期间,在试样上维持以每分钟 60mL 流动的净化氮气。通常将 5mg 至 15mg 的试样装载至预称皮重的铂坩埚上。

[0510] 实例 1 :合成 4-(R, S)-(羧基甲基)-2-((R)-1-(2-(2,5- 二氯苯甲酰氨基) 乙酰氨基)-3- 甲基丁基)-6- 氧代 -1,3,2- 二氧杂硼烷 -4- 甲酸 (I-1)

[0511]



[0512] 步骤 1 :2,5-[(二氯苯甲酰基) 氨基] 乙酸

[0513] 历时 45 分钟,向 NaOH(12g, 300mmol) 及甘氨酸 (18g, 239mmol) 于水 (120mL) 中的混合物中逐滴添加 2,5- 二氯苯甲酰氯 (10g, 48mmol) 于 THF(15mL) 中的溶液,保持内部温度低于约 25℃。在 1 小时之后,将混合物以 2.0M HCl(125mL) 酸化,保持内部温度低于约 5℃。通过真空过滤收集所得沉淀物。使粗产物自水中再结晶以得到呈白色结晶固体状的 2,5-[(二氯苯甲酰基) 氨基] 乙酸 (6.1g, 52%)。mp173.3℃。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, δ): 12.72(bs, 1H), 8.89(t, J = 6.0Hz, 1H), 7.54(m, 2H), 7.48(m, 1H), 3.93(d, J = 6.0Hz)。¹³C NMR(75MHz, 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 的计算值 248.0 ;实验值 248.0 ;[M+Na]⁺C₉H₇Cl₂NNaO₃ 的计算值 270.0 ;实验值 270.2。

[0514] 还经由以下程序制备 2,5-[(二氯苯甲酰基) 氨基] 乙酸 :向甘氨酸 (21.5g, 286mmol) 于水 (437mL) 中的混合物中添加 2.0M NaOH(130mL) 且将所得溶液冷却至 0℃。

以使得内部温度维持于 $0 \pm 1^\circ\text{C}$ 的速率逐滴添加 2,5-二氯苯甲酰氯 (50.0g, 239mmol) 于 THF (75mL) 中的溶液。在添加期间, 经由 2.0M NaOH 滴定、使用 pH 控制器将 pH 值控制在 11.0 ± 0.2 。完成添加之后, 将混合物在 $0 \pm 1^\circ\text{C}$ 下再搅拌 2 小时。随后将混合物以 2.0M HCl (176mL) 酸化至 2.5 的最终 pH 值。通过过滤收集所得沉淀物, 以冷水 (125mL) 洗涤, 且在 45°C 下、在真空烘箱中干燥以得到呈白色固体状的 2,5-[(二氯苯甲酰基)氨基]乙酸 (57.6g, 97.3%)。

[0515] 步骤 2: 2,5-二氯-N-[2-((1R)-3-甲基-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼戊环-2-基]丁基)氨基)-2-氧代乙基]苯甲酰胺

[0516] 向内部温度低于约 5°C 的 2,5-[(二氯苯甲酰基)氨基]乙酸 (6.10g, 24.6mmol) 及 TBTU (8.34g, 26.0mmol) 于 DMF (40mL) 中的溶液中添加 (1R)-3-甲基-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼戊环-2-基]丁-1-胺·TFA (9.35g, 24.7mmol)。随后历时 2 小时逐滴添加 DIPEA (13mL, 75mmol), 保持内部温度低于约 5°C 。40 分钟之后, 以 EtOAc (90mL) 稀释混合物, 以 5% NaCl (150mL) 洗涤, 以 10% NaCl 洗涤两次 ($2 \times 40\text{mL}$), 以 2% K_2CO_3 洗涤一次 ($1 \times 40\text{mL}$), 以 1% H_3PO_4 洗涤一次 ($1 \times 40\text{mL}$), 且以 10% NaCl 洗涤一次 ($1 \times 40\text{mL}$)。将所得有机层浓缩为稠油状物, 以庚烷 (40mL) 稀释且蒸发以产生呈白色固体状的 2,5-二氯-N-[2-((1R)-3-甲基-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼戊环-2-基]丁基)氨基)-2-氧代乙基]苯甲酰胺, 其未经纯化而用于下一步骤。

[0517] 步骤 3: N, N', N''-{环硼氧烷-2,4,6-三基三[(1R)-3-甲基丁烷-1,1-二基]亚氨基(2-氧代乙烷-2,1-二基)} 三(2,5-二氯苯甲酰胺)

[0518] 向 2,5-二氯-N-[2-((1R)-3-甲基-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氢-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼戊环-2-基]丁基)氨基)-2-氧代乙基]苯甲酰胺 (12.2g, 24.6mmol) 于甲醇/己烷 (1 : 1) (250mL) 中的溶液中添加 1N HCl (30mL, 30mmol) 及 (2-甲基丙基)硼酸 (6.5g, 64mmol)。将反应混合物搅拌过夜。分离各相且以额外庚烷 ($2 \times 55\text{mL}$) 洗涤甲醇层两次。将所得有机层浓缩至约 10mL 且在 2.0M NaOH (30mL) 与 DCM (25mL) 之间分配。以额外 2.0M NaOH (5mL) 洗涤 DCM 层一次。随后将碱性水层合并, 以 DCM 洗涤两次 ($2 \times 25\text{mL}$) 且以 1M HCl (60mL) 酸化。以 DCM (40mL) 稀释所得混合物, 分离各层, 且以 DCM ($3 \times 10\text{mL}$) 洗涤所得水层三次。经 MgSO_4 (25g) 干燥经合并的 DCM 萃取物且蒸发至稠油状物。以庚烷 (50mL) 使产物沉淀且通过过滤收集以产生呈白色固体状的 N, N', N''-{环硼氧烷-2,4,6-三基三[(1R)-3-甲基丁烷-1,1-二基]亚氨基(2-氧代乙烷-2,1-二基)} 三(2,5-二氯苯甲酰胺) (6.6g, 74%)。 ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6 , δ): 8.93 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 8.68 (bs, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 4.00 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 2.62 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.33 (m, 1H), 1.24 (m, 1H), 0.81 (d, $J = 5.9\text{Hz}$, 6H)。 ^{13}C NMR (125MHz, 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 中的 MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{42}\text{H}_{52}\text{B}_3\text{Cl}_6\text{N}_6\text{O}_9$ 的计算值 1027.2; 实验值 1027.3; $[\text{M}+\text{Na}]^+\text{C}_{42}\text{H}_{51}\text{B}_3\text{Cl}_6\text{N}_6\text{NaO}_9$ 的计算值 1049.2; 实验值 1049.5。

[0519] 步骤 4: 4-(R, S)-(羧基甲基)-2-((R)-1-(2-(2,5-二氯苯甲酰氨基)乙酰氨基)-3-甲基丁基)-6-氧代-1,3,2-二氧杂硼烷-4-甲酸 (I-1)

[0520] 形式 1 : 向内部温度为约 74℃ 的柠檬酸 (2.75g, 14.3mmol) 于 EtOAc (85mL) 中的溶液中添加呈固体状的 N, N', N'' -{ 环硼氧烷 -2,4,6- 三基三 [[(1R)-3- 甲基丁烷 -1, 1- 二基] 亚氨基 (2- 氧代乙烷 -2,1- 二基)]} 三 (2,5- 二氯苯甲酰胺) (5.00g, 4.87mmol)。使溶液自由地冷却直至内部温度为约 25℃ 且搅拌混合物过夜。通过过滤收集所得沉淀物以产生呈结晶固体状的 2,2' -{2-[(1R)-1-({[(2,5- 二氯苯甲酰胺) 氨基] 乙酰基} 氨基)-3- 甲基丁基]-5- 氧代 -1,3,2- 二氧硼戊环 -4,4- 二基} 二乙酸形式 1 (6.65g, 88%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆, δ 110℃): 10.08 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (d, J = 1.3Hz, 2H), 4.26 (d, J = 5.5Hz, 2H), 2.70 (q, J = 14.5Hz, 4H), 2.70 (bs, 1H), 1.72 (sept, J=6.5Hz, 1H), 1.42 (ddd, J = 5.2Hz, J = 8.6Hz, J = 13.9Hz, 1H), 1.28 (ddd, J = 5.3, J = 9.4Hz, J = 14.3Hz, 1H), 0.91 (dd, J = 3.3Hz, J = 6.6Hz, 6H)。CH₃CN 中的 MS (m/z): [M+Na] C₂₀H₂₃BCl₂N₂NaO₉ 的计算值 539.1; 实验值 539.1。

[0521] I-1 形式 1 的 XRPD 数据展示于图 1 及表 1 中。

[0522]

2 θ 角 (°)	强度 %
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

[0523] 表 1 :I-1 形式 1 的 XRPD 数据

[0524] I-1 形式 1 的差示扫描量热法 (DSC) 数据展示于图 2 中。曲线图以起始温度为 191.8℃ 且熔融温度为 198.8℃ 的吸热转变为特征。对应于分解的第二次吸热转变具有 225℃ 的起始温度。这些温度具有 $\pm 5^\circ\text{C}$ 的误差。

[0525] I-1 形式 1 的热解重量分析 (TGA) 数据展示于图 2 中。所述曲线图描绘试样重量损失百分比与温度的关系图,温度变化速率为约 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 。当温度自 50°C 变化至 200°C 时,重量损失表示试样重量损失约 0.72%。这些温度具有 $\pm 5^\circ\text{C}$ 的误差。

[0526] 形式 2 :向内部温度为约 74°C 的柠檬酸 (10.1g, 52.6mmol) 于 EtOAc (300mL) 中的溶液中添加 N, N', N'' -{ 环硼氧烷 -2,4,6- 三基三 [(1R)-3- 甲基丁烷 -1,1- 二基] 亚氨基 (2- 氧代乙烷 -2,1- 二基)]} 三 (2,5- 二氯苯甲酰胺) (20.0g, 19.5mmol) 于 EtOAc (60mL) 中的溶液。将溶液缓慢冷却 (约 $0.33^\circ\text{C}/\text{min}$) 直至内部温度为约 60°C 且将混合物搅拌 3 小时。将所得浆液缓慢冷却 (速率为约 $0.12^\circ\text{C}/\text{min}$) 直至内部温度为约 25°C 且将混合物搅拌过夜。通过过滤收集所得沉淀物以产生呈结晶固体状的 4-(R,S)-(羧基甲基)-2-((R)-1-(2-(2,5- 二氯苯甲酰氨基) 乙酰氨基)-3- 甲基丁基)-6- 氧代 -1,3,2- 二氧杂硼烷 -4- 甲酸形式 2 (26.7g, 98%)。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6 , δ 110°C) :10.08 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (d, J = 1.3Hz, 2H), 4.26 (d, J = 5.5Hz, 2H), 2.70 (q, J = 14.5Hz, 4H), 2.70 (bs, 1H), 1.72 (sept, J=6.5Hz, 1H), 1.42 (ddd, J = 5.2Hz, J = 8.6Hz, J = 13.9Hz, 1H), 1.28 (ddd, J = 5.3, J = 9.4Hz, J = 14.3Hz, 1H), 0.91 (dd, J = 3.3Hz, J = 6.6Hz, 6H)。 ^{13}C NMR (100MHz, 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 中的 MS (m/z) : $[\text{M}+\text{Na}] \text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{BCl}_2\text{N}_2\text{NaO}_9$ 的计算值 539.1 ;实验值 539.1。

[0527] 4-(R,S)-(羧基甲基)-2-((R)-1-(2-(2,5- 二氯苯甲酰氨基) 乙酰氨基)-3- 甲基丁基)-6- 氧代 -1,3,2- 二氧杂硼烷 -4- 甲酸形式 2 还通过在 60°C 下将柠檬酸 (21g, 0.11mmol) 于 THF (80mL) 中的溶液添加至 N, N', N'' -{ 环硼氧烷 -2,4,6- 三基三 [(1R)-3- 甲基丁烷 -1,1- 二基] 亚氨基 (2- 氧代乙烷 -2,1- 二基)]} 三 (2,5- 二氯苯甲酰胺) (40g, 0.11mmol) 于 THF (80mL) 中的溶液中来制备。随后将溶液通过形式 2 晶体 (400mg) 接种。在 60°C 下搅拌 30 分钟之后,历时 9 小时添加 EtOAc (400mL)。EtOAc 添加完成之后,历经 5 小时将温度降低至 20°C 。过滤所得悬浮液以收集呈结晶固体状的 4-(R,S)-(羧基甲基)-2-((R)-1-(2-(2,5- 二氯苯甲酰氨基) 乙酰氨基)-3- 甲基丁基)-6- 氧代 -1,3,2- 二氧杂硼烷 -4- 甲酸形式 2 (40g, 70%)。

[0528] 4-(R,S)-(羧基甲基)-2-((R)-1-(2-(2,5- 二氯苯甲酰氨基) 乙酰氨基)-3- 甲基丁基)-6- 氧代 -1,3,2- 二氧杂硼烷 -4- 甲酸形式 2 还使用表 2 中所述的条件、以相同的一般方式制备。

[0529]

溶剂	起始温度	接种温度	I-1 形式 2 的分离产率
乙腈	80°C	未接种	77%
MIBK	80°C	未接种	80%

2- 甲基四氢呋喃	80℃	60℃	72%
-----------	-----	-----	-----

[0530] 表 2 :制备 I-1 形式 2 的额外条件

[0531] 4-(R, S)-(羧基甲基)-2-((R)-1-(2-(2,5- 二氯苯甲酰氨基) 乙酰氨基)-3- 甲基丁基)-6- 氧代 -1,3,2- 二氧杂硼烷 -4- 甲酸形式 2 还通过溶于丙酮中、接着添加 EtOAc 作为反溶剂来制备。

[0532] I-1 形式 2 的 XRPD 数据展示于图 3 及表 3 中。

[0533]

2 θ 角 (°)	强度%
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

[0534] 表 3 : I-1 形式 2 的 XRPD 数据

[0535] I-1 形式 2 的差示扫描量热法 (DSC) 数据展示于图 4 中。曲线图以起始温度为 206.5℃ 且熔融温度为 219.9℃ 的吸热转变为特征。对应于分解的第二次吸热转变具有 225℃ 的起始温度。这些温度具有 ±5℃ 的误差。

[0536] I-1 形式 2 的热解重量分析 (DSC) 数据展示于图 4 中。所述曲线图描绘试样重量损失百分比与温度的关系图,温度变化速率为约 10℃ / 分钟。当温度自 50℃ 变化至 200℃ 时,重量损失表示试样重量损失约 1.1%。这些温度具有 ±5℃ 的误差。

[0537] 实例 1A : 替代性合成 4-(R, S)-(羧基甲基)-2-((R)-1-(2-(2,5-二氯苯甲酰氨基)乙酰氨基)-3-甲基丁基)-6-氧代-1,3,2-二氧杂硼烷-4-甲酸 (I-1) 形式 2

[0538] 将 1.2 微米过滤 EtOAc (18.9kg) 及无水柠檬酸 (0.561kg, 2.9mol) 装入配备有机械搅拌器、滴液漏斗、温度指示器及加热 / 冷却控制单元的 50L 玻璃反应器 (在氮气下) 中。将混合物加热至 71℃ 且产生溶液。使用管线内过滤器 (1.2 微米) 将溶解于 EtOAc (4.0kg) 中的 N,N', N'' -{ 环硼氧烷-2,4,6-三基三 [[(1R)-3-甲基丁烷-1,1-二基] 亚氨基 (2-氧代乙烷-2,1-二基)]} 三 (2,5-二氯苯甲酰胺) (1.109kg, 3.1mol) 澄清,且在搅拌 (193rpm) 下历时 20 分钟将溶液添加至反应混合物中,同时维持 73℃ 至 75℃ 的温度。将搅拌减少至 96rpm 且如下冷却混合物 : (1) 将混合物在 73℃ -75℃ 下保持 25 分钟 ; (2) 以约 5℃ / 30min 的速率将混合物逐步冷却至 40℃ ; (3) 在搅拌下让混合物自由地冷却至环境温度过夜。随后通过过滤分离产物,在过滤器上以 1.2 微米过滤 EtOAc (2×1.2kg) 洗涤,且在真空下、在 40-41℃ 下干燥过夜 (22 小时),得到 1.458kg (92%) 标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ) : 12.13 (s, 2H), 10.69 (s, 1H), 9.11 (t, J = 5.6Hz, 1H), 7.66 (t, J = 1.2Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.2Hz, 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 = 6.4Hz, 6H)。

[0539] 化合物 (I-1) 形式 2 的 XRPD 数据展示于图 7 及表 6 中。

[0540]

2 θ 角 (°)	强度 %
-----------	------

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

[0541]

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

[0542] 表 6

[0543] 化合物 (I-1) 形式 2 的差示扫描量热法 (DSC) 数据展示于图 8 中。所述曲线图以两个吸热转变为特征；第一个具有约 231.3℃ 的熔融温度，且第二个具有约 239.9℃ 的熔融温度。这些温度具有 ±5℃ 的误差。

[0544] 实例 2：合成 2,5-二氯-N-(2-{[(1R)-3-甲基-1-(4-氧代-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)丁基]氨基}-2-氧代乙基)苯甲酰胺 (I-2)

[0545] 向内部温度为约 60℃ 的乙醇酸 (0.041g, 0.54mmol) 于 EtOAc (2.0mL) 中的溶液中添加 N,N',N''-{环硼氧烷-2,4,6-三基三[[(1R)-3-甲基丁烷-1,1-二基]亚氨基(2-氧代乙烷-2,1-二基)]} 三(2,5-二氯苯甲酰胺) (0.199g, 0.19mmol) 于 EtOAc (1.0mL) 中的溶液。使溶液自由地冷却直至内部温度为约 25℃ 且通过蒸发去除溶剂以产生呈白色固体状的 2,5-二氯-N-(2-{[(1R)-3-甲基-1-(4-氧代-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)丁基]氨基}-2-氧代乙基)苯甲酰胺 (0.215g, 95%)。CH₃CN 中的 MS(m/z) : [M+Et₃N+H]C₂₂H₃₅BCl₂N₃O₅ 的计算值 502.2；实验值 502.0。CH₃CN 中的 MS(m/z) : [M-H]C₁₆H₁₈BCl₂N₂O₅ 的计算值 399.1；实验值 399.0。

[0546] 实例 3：合成 {(4S)-2-[(1R)-1-({[(2,5-二氯苯甲酰基)氨基]-乙酰基}氨基)-3-甲基丁基]-5-氧代-1,3,2-二氧硼戊环-4-基}乙酸 (I-3)

[0547] 向内部温度为约 60℃ 的 L-苹果酸 (0.0958g, 0.714mmol) 于 EtOAc (2.0mL) 中的溶液中添加 N,N',N''-{环硼氧烷-2,4,6-三基三[[(1R)-3-甲基丁烷-1,1-二基]

亚氨基(2-氧代乙烷-2,1-二基)]]三(2,5-二氯苯甲酰胺)(0.239g,0.233mmol)于EtOAc(1.0mL)中的溶液。使溶液自由地冷却直至内部温度为约25℃且通过蒸发去除溶剂以产生呈白色固体状的{(4S)-2-[(1R)-1-((2,5-二氯苯甲酰基)氨基)-乙酰基]氨基)-3-甲基丁基]-5-氧代-1,3,2-二氧硼戊环-4-基}乙酸(0.307g,96%)。CH₃CN中的MS(m/z):[M+Et₃N+H]C₂₄H₃₇BCl₂N₃O₇的计算值560.1;实验值560.1。CH₃CN中的MS(m/z):[M-H]C₁₈H₂₀BCl₂N₂O₇的计算值457.1;实验值457.1。

[0548] 实例4:合成2,5-二氯-N-[2-((1R)-1-[(4S)-4-环己基-5-氧代-1,3,2-二氧硼戊环-2-基]-3-甲基丁基)氨基)-2-氧代乙基]苯甲酰胺(I-4)

[0549] 向内部温度为约60℃的(S)-六氢扁桃酸(0.0881g,0.557mmol)于EtOAc(2.0mL)中的溶液中添加N,N',N''-{环硼氧烷-2,4,6-三基三[(1R)-3-甲基丁烷-1,1-二基]亚氨基(2-氧代乙烷-2,1-二基)]]三(2,5-二氯苯甲酰胺)(0.200g,0.195mmol)于EtOAc(1.0mL)中的溶液。使溶液自由地冷却直至内部温度为约25℃且通过蒸发去除溶剂以产生呈白色固体状的2,5-二氯-N-[2-((1R)-1-[(4S)-4-环己基-5-氧代-1,3,2-二氧硼戊环-2-基]-3-甲基丁基)氨基)-2-氧代乙基]苯甲酰胺(0.251g,93%)。CH₃CN中的MS(m/z):[M+Et₃N+H]C₂₈H₄₅BCl₂N₃O₅的计算值584.3;实验值584.1。CH₃CN中的MS(m/z):[M-H]C₂₂H₂₈BCl₂N₂O₅的计算值481.1;实验值481.1。

[0550] 实例5:合成2,5-二氯-N-(2-[(1R)-1-(4,4-二甲基-5-氧代-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-3-甲基丁基]氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺(I-5)

[0551] 向内部温度为约60℃的2-羟基异丁酸(0.0567g,0.545mmol)于EtOAc(2.0mL)中的溶液中添加N,N',N''-{环硼氧烷-2,4,6-三基三[(1R)-3-甲基丁烷-1,1-二基]亚氨基(2-氧代乙烷-2,1-二基)]]三(2,5-二氯苯甲酰胺)(0.200g,0.195mmol)于EtOAc(1.0mL)中的溶液。使溶液自由地冷却直至内部温度为约25℃且通过蒸发去除溶剂以产生呈白色固体状的2,5-二氯-N-(2-[(1R)-1-(4,4-二甲基-5-氧代-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-3-甲基丁基]氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺(0.255g,96%)。CH₃CN中的MS(m/z):[M+Et₃N+H]C₂₄H₃₉BCl₂N₃O₅的计算值530.2;实验值530.0。CH₃CN中的MS(m/z):[M-H]C₁₈H₂₂BCl₂N₂O₅的计算值427.1;实验值427.0。

[0552] 实例6:合成2,5-二氯-N-[2-((1R)-3-甲基-1-[(5R)-4-氧代-5-苯基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基]丁基)氨基)-2-氧代乙基]苯甲酰胺(I-6)

[0553] 向内部温度为约60℃的(R)-扁桃酸(0.168g,1.10mmol)于EtOAc(2.0mL)中的溶液中添加N,N',N''-{环硼氧烷-2,4,6-三基三[(1R)-3-甲基丁烷-1,1-二基]亚氨基(2-氧代乙烷-2,1-二基)]]三(2,5-二氯苯甲酰胺)(0.382g,0.37mmol)于EtOAc(1.0mL)中的溶液。使溶液自由地冷却直至内部温度为约25℃且通过过滤收集所得沉淀物以产生呈白色固体状的2,5-二氯-N-[2-((1R)-3-甲基-1-[(5R)-4-氧代-5-苯基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基]丁基)氨基)-2-氧代乙基]苯甲酰胺(0.343g,65%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, δ):10.88(s, 1H), 9.22(m, 1H), 7.68-7.27(m, 8H), 5.15(s, 1H), 4.33(d, J = 6.0Hz, 2H), 2.8-2.76(m, 1H), 1.71-1.62(m, 1H), 1.50-1.28(m, 2H), 0.89(m, 6H)。CH₃CN中的MS(m/z):[M+Et₃N+H]C₂₈H₃₉BCl₂N₃O₅的计算值578.2;实验值578.1。CH₃CN中的MS(m/z):[M-H]C₂₂H₂₂BCl₂N₂O₅的计算值,475.1;实验值475.1。

[0554] 实例7:合成2,5-二氯-N-[2-((1R)-3-甲基-1-[(4S)-4-甲基-5-氧代-1,3,

2- 二氧硼戊环 -2- 基] 丁基 } 氨基)-2- 氧代乙基] 苯甲酰胺 (I-7)

[0555] 向内部温度为约 70℃ 的 L- 乳酸 (0.675g, 7.34mmol) 于 EtOAc (3.0mL) 中的溶液中添加 N,N',N'' -{ 环硼氧烷 -2,4,6- 三基三 [[(1R)-3- 甲基丁烷 -1,1- 二基] 亚氨基 (2- 氧代乙烷 -2,1- 二基)] } 三 (2,5- 二氯苯甲酰胺) (2.50g, 2.43mmol) 于 EtOAc (7.5mL) 中的溶液。使溶液自由地冷却直至内部温度为约 60℃。30 分钟之后, 添加庚烷 (11.5mL) 直至溶液变得混浊。将悬浮液加热直至内部温度为 70℃ 或约为 70℃, 此时产生均质溶液。将溶液以 0.17℃ /min 的速率冷却直至内部温度为约 30℃, 随后使其自由地冷却直至内部温度为约 0℃。通过过滤收集所得沉淀物以产生呈白色结晶固体状的 2,5- 二氯 -N-[2-({ (1R)-3- 甲基 -1-[(4S)-4- 甲基 -5- 氧代 -1,3,2- 二氧硼戊环 -2- 基] 丁基 } 氨基)-2- 氧代乙基] 苯甲酰胺 (2.32g, 81%)。CH₃CN 中的 MS(m/z): [M+Et₃N+H]C₂₃H₃₇BCl₂N₃O₅ 的计算值 515.9; 实验值 516.0。CH₃CN 中的 MS(m/z): [M-H]C₁₇H₂₀BCl₂N₂O₅ 的计算值 413.1; 实验值 413.0。

[0556] I-7 的 XRPD 数据展示于图 5 及表 4 中。

[0557]

2 θ 角 (°)	强度 %
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

[0558]

[0559] 表 4 : I-7 的 XRPD 数据

[0560] 实例 8 : 合成 2,5-二氯-N-[2-((1R)-3-甲基-1-[(4S)-4-甲基-6-氧代-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基]丁基)氨基)-2-氧代乙基]苯甲酰胺 (I-8)

[0561] 向内部温度为约 60℃ 的 (S)-3-羟基丁酸 (0.0598g, 0.566mmol) 于 EtOAc (2.0mL) 中的溶液中添加 N, N', N''-{环硼氧烷-2,4,6-三基三[[(1R)-3-甲基丁烷-1,1-二基]亚氨基(2-氧代乙烷-2,1-二基)]}三(2,5-二氯苯甲酰胺) (0.200g, 0.195mmol) 于 EtOAc (1.0mL) 中的溶液。使溶液自由地冷却直至内部温度为约 25℃ 且通过蒸发去除溶剂以产生呈白色固体状的 2,5-二氯-N-[2-((1R)-3-甲基-1-[(4S)-4-甲基-6-氧代-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基]丁基)氨基)-2-氧代乙基]苯甲酰胺 (0.225g, 95%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ) : 10.45 (s, 1H), 9.11 (t, J = 6.0Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 4.21 (d, J = 6.0Hz, 2H), 3.98-3.90 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.33 (dd, J₁ = 19.2Hz, J = 2.7Hz, 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 中的 MS (m/z) : [M+Et₃N+H]C₂₄H₃₉BCl₂N₃O₅ 的计算值 530.2 ; 实验值 530.0。CH₃CN 中的 MS (m/z) : [M-H]C₁₈H₂₂BCl₂N₂O₅ 的计算值 427.1 ; 实验值 427.1。

[0562] 实例 9 : 合成 2,5-二氯-N-(2-[(1R)-1-(4,4-二甲基-6-氧代-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-3-甲基丁基]氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺 (I-9)

[0563] 向内部温度为约 60℃ 的 β-羟基异戊酸 (0.0841g, 0.712mmol) 于 EtOAc (2.0mL) 中的溶液中添加 N, N', N''-{环硼氧烷-2,4,6-三基三[[(1R)-3-甲基丁烷-1,1-二基]亚氨基(2-氧代乙烷-2,1-二基)]}三(2,5-二氯苯甲酰胺) (0.260g, 0.253mmol) 于 EtOAc (1.0mL) 中的溶液。使溶液自由地冷却直至内部温度为约 26℃ 且通过蒸发去除溶剂

以产生呈白色固体状的 2,5-二氯-N-(2-[(1R)-1-(4,4-二甲基-6-氧代-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-3-甲基丁基]氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺(0.266g,95%)。CH₃CN 中的 MS(m/z):[M+Et₃N+H]C₂₅H₄₁BCl₂N₃O₅ 的计算值 544.3;实验值 544.0。CH₃CN 中的 MS(m/z):[M-H]C₁₉H₂₄BCl₂N₂O₅ 的计算值 441.1;实验值 441.0。

[0564] 实例 10:合成 2,5-二氯-N-[2-((1R)-1-[(4S)-4-叔丁基-5-氧代-1,3,2-二氧硼戊环-2-基]-3-甲基丁基)氨基)-2-氧代乙基]-2,5-二氯苯甲酰胺(I-10)

[0565] 向内部温度为约 60℃的(S)-2-羟基-3,3-二甲基丁酸(0.0712g,0.553mmol)于 EtOAc(2.0mL)中的溶液中添加 N,N',N''-{环硼氧烷-2,4,6-三基三[[1R)-3-甲基丁烷-1,1-二基]亚氨基(2-氧代乙烷-2,1-二基)}]三(2,5-二氯苯甲酰胺)(0.200g,0.195mmol)于 EtOAc(1.0mL)中的溶液。使溶液自由地冷却直至内部温度为约 25℃且通过蒸发去除溶剂以产生呈白色固体状的 2,5-二氯-N-[2-((1R)-1-[(4S)-4-叔丁基-5-氧代-1,3,2-二氧硼戊环-2-基]-3-甲基丁基)氨基)-2-氧代乙基]-2,5-二氯苯甲酰胺(0.245g,97%)。CH₃CN 中的 MS(m/z):[M+Et₃N+H]C₂₆H₄₃BCl₂N₃O₅ 的计算值 558.3;实验值 558.0。CH₃CN 中的 MS(m/z):[M-H]C₂₀H₂₆BCl₂N₂O₅ 的计算值 455.1;实验值 455.0。

[0566] 实例 11:合成 2,5-二氯-N-[2-((1R)-1-[(4S)-4-异丙基-5-氧代-1,3,2-二氧硼戊环-2-基]-3-甲基丁基)氨基)-2-氧代乙基]苯甲酰胺(I-11)

[0567] 向内部温度为约 60℃的(S)-2-羟基-3-甲基丁酸(0.0659g,0.558mmol)于 EtOAc(2.0mL)中的溶液中添加 N,N',N''-{环硼氧烷-2,4,6-三基三[[1R)-3-甲基丁烷-1,1-二基]亚氨基(2-氧代乙烷-2,1-二基)}]三(2,5-二氯苯甲酰胺)(0.200g,0.195mmol)于 EtOAc(1.0mL)中的溶液。使溶液自由地冷却直至内部温度为约 25℃且通过蒸发去除溶剂以产生呈白色固体状的 2,5-二氯-N-[2-((1R)-1-[(4S)-4-异丙基-5-氧代-1,3,2-二氧硼戊环-2-基]-3-甲基丁基)氨基)-2-氧代乙基]苯甲酰胺(0.246g,99%)。CH₃CN 中的 MS(m/z):[M+Na]C₁₉H₂₅BCl₂N₂NaO₅ 的计算值 465.1;实验值 465.1。CH₃CN 中的 MS(m/z):[M-H]C₁₉H₂₄BCl₂N₂O₅ 的计算值 441.1;实验值 441.0。

[0568] 实例 12:合成 2,5-二氯-N-[2-((1R)-1-[(4S)-4-异丁基-5-氧代-1,3,2-二氧硼戊环-2-基]-3-甲基丁基)氨基)-2-氧代乙基]苯甲酰胺(I-12)

[0569] 向内部温度为约 60℃的 2-羟基异己酸(0.0752g,0.569mmol)于 EtOAc(2.0mL)中的溶液中添加 N,N',N''-{环硼氧烷-2,4,6-三基三[[1R)-3-甲基丁烷-1,1-二基]亚氨基(2-氧代乙烷-2,1-二基)}]三(2,5-二氯苯甲酰胺)(0.200g,0.195mmol)于 EtOAc(1.0mL)中的溶液。使溶液自由地冷却直至内部温度为约 25℃且通过蒸发去除溶剂以产生呈白色固体状的 2,5-二氯-N-[2-((1R)-1-[(4S)-4-异丁基-5-氧代-1,3,2-二氧硼戊环-2-基]-3-甲基丁基)氨基)-2-氧代乙基]苯甲酰胺(0.253g,95%)。CH₃CN 中的 MS(m/z):[M+Na]C₂₀H₂₇BCl₂N₂NaO₅ 的计算值 479.1;实验值 479.1。CH₃CN 中的 MS(m/z):[M-H]C₂₀H₂₆BCl₂N₂O₅ 的计算值 455.1;实验值 455.1。

[0570] 实例 13:合成 2,5-二氯-N-(2-[(1R)-3-甲基-1-(4-氧代-4H-1,3,2-苯并二氧硼戊环-2-基)丁基]氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺(I-13)

[0571] 向内部温度为约 60℃的水杨酸(0.0758g,0.549mmol)于 EtOAc(2.0mL)中的溶液中添加 N,N',N''-{环硼氧烷-2,4,6-三基三[[1R)-3-甲基丁烷-1,1-二基]亚氨基(2-氧代乙烷-2,1-二基)}]三(2,5-二氯苯甲酰胺)(0.200g,0.195mmol)于

EtOAc(1.0mL) 中的溶液。使溶液自由地冷却直至内部温度为约 25℃ 且通过过滤收集所得沉淀物以产生呈白色固体状的 2,5-二氯-N-(2-[(1R)-3-甲基-1-(4-氧代-4H-1,3,2-苯并二氧硼戊环-2-基)丁基]氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺(0.198g,78%)。CH₃CN 中的 MS(m/z) : [M+Na]C₂₁H₂₁BCl₂N₂NaO₅ 的计算值 485.1 ;实验值 485.1。CH₃CN 中的 MS(m/z) : [M-H]C₂₁H₂₀BCl₂N₂O₅ 的计算值 461.1 ;实验值 461.0。

[0572] I-13 的 XRPD 数据展示于图 6 及表 5 中。

[0573]

2 θ 角 (°)	强度 %
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

[0574] 表 5 :I-13 的 XRPD 数据

[0575] 实例 14 :合成 2,5-二氯-N-(2-{[(1R)-3-甲基-1-(5-氧代-4,4-二苯基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)丁基]氨基}-2-氧代乙基)苯甲酰胺 (I-14)

[0576] 向内部温度为约 60℃ 的二苯基乙醇酸 (0.126g, 0.552mmol) 于 EtOAc (2.0mL) 中的溶液中添加 N, N', N'' -{ 环硼氧烷-2,4,6-三基三 [[(1R)-3-甲基丁烷-1,1-二基] 亚氨基 (2-氧代乙烷-2,1-二基)]} 三 (2,5-二氯苯甲酰胺) (0.200g, 0.195mmol) 于 EtOAc (1.0mL) 中的溶液。使溶液自由地冷却直至内部温度为约 25℃ 且通过蒸发去除溶剂以产生呈白色固体状的 2,5-二氯-N-(2-{[(1R)-3-甲基-1-(5-氧代-4,4-二苯基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)丁基]氨基}-2-氧代乙基)苯甲酰胺 (0.291g, 95%)。CH₃CN 中的 MS(m/z) : [M+Na]C₂₈H₂₇BCl₂N₂NaO₅ 的计算值 575.1 ;实验值 575.2。CH₃CN 中的 MS(m/z) : [M-H]C₂₈H₂₆BCl₂N₂O₅ 的计算值 551.1 ;实验值 551.1。

[0577] 实例 15 :合成 2,2' -{2-[(1R)-3-甲基-1-({(2S)-3-苯基-2-[(吡嗪-2-基羰基)氨基]丙酰基}氨基)丁基]-5-氧代-1,3,2-二氧硼戊环-4,4-二基}二乙酸 (I-15)

[0578] 向内部温度为约 74℃ 的柠檬酸 (0.257g, 1.34mmol) 于 EtOAc (7.4mL) 中的溶液中添加呈固体状的 N, N', N'' -(环硼氧烷-2,4,6-三基三 {[(1R)-3-甲基丁烷-1,1-二基] 亚氨基 [(2S)-1-氧代-3-苯基丙烷-1,2-二基]}) 三吡嗪-2-甲酰胺 (0.500g, 0.455mmol)。使所得溶液自由地冷却直至内部温度为约 25℃ 且蒸发以产生呈白色固体状的 2,2' -{2-[(1R)-3-甲基-1-({(2S)-3-苯基-2-[(吡嗪-2-基羰基)氨基]丙酰基}氨基)丁基]-5-氧代-1,3,2-二氧硼戊环-4,4-二基}二乙酸 (0.730g, 99%)。CH₃CN 中的

MS(m/z) : $[M+Et_3N+H]C_{31}H_{45}BN_5O_9$ 的计算值 642.3 ; 实验值 642.2。 CH_3CN 中的 MS(m/z) : $[M-H]C_{25}H_{28}BN_4O_9$ 的计算值 539.2 ; 实验值 539.2。

[0579] 实例 16 : 合成 N-[(1S)-1-苄基-2-((1R)-3-甲基-1-[(5R)-4-氧代-5-苯基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基]丁基)氨基)-2-氧代乙基]吡嗪-2-甲酰胺 (I-16)

[0580] 向内部温度为约 60℃ 的 (R)-扁桃酸 (0.0738g, 0.485mmol) 于 EtOAc (2.0mL) 中的溶液中添加呈固体状的 N, N', N''-(环硼氧烷-2,4,6-三基三{[(1R)-3-甲基丁烷-1,1-二基]亚氨基[(2S)-1-氧代-3-苯基丙烷-1,2-二基]})三吡嗪-2-甲酰胺 (0.178g, 0.162mmol)。使溶液自由地冷却直至内部温度为约 25℃ 且通过过滤收集所得沉淀物以产生呈白色固体状的 N-[(1S)-1-苄基-2-((1R)-3-甲基-1-[(5R)-4-氧代-5-苯基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基]丁基)氨基)-2-氧代乙基]吡嗪-2-甲酰胺 (0.195g, 80%)。 CH_3CN 中的 MS(m/z) : $[M+Na]C_{27}H_{29}BN_4NaO_5$ 的计算值 523.2 ; 实验值 523.2。 CH_3CN 中的 MS(m/z) : $[M-H]C_{27}H_{28}BN_4O_5$ 的计算值 499.2 ; 实验值 499.2。

[0581] 实例 17 : 合成 N-[(1S)-1-苄基-2-((1R)-3-甲基-1-[(5R)-4-氧代-5-苯基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基]丁基)氨基)-2-氧代乙基]吡嗪-2-甲酰胺 (I-17)

[0582] 向内部温度为约 60℃ 的 (S)-3-羟基丁酸 (0.0509g, 0.489mmol) 于 EtOAc (2.0mL) 中的溶液中添加呈固体状的 N, N', N''-(环硼氧烷-2,4,6-三基三{[(1R)-3-甲基丁烷-1,1-二基]亚氨基[(2S)-1-氧代-3-苯基丙烷-1,2-二基]})三吡嗪-2-甲酰胺 (0.179g, 0.163mmol)。使溶液自由地冷却直至内部温度为约 25℃ 且通过蒸发去除溶剂以产生呈白色固体状的 N-[(1S)-1-苄基-2-((1R)-3-甲基-1-[(4S)-4-甲基-6-氧代-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基]丁基)氨基)-2-氧代乙基]吡嗪-2-甲酰胺 (0.213g, 96%)。 CH_3CN 中的 MS(m/z) : $[M+Na]C_{23}H_{29}BN_4NaO_5$ 的计算值 475.2 ; 实验值 475.2。 CH_3CN 中的 MS(m/z) : $[M-H]C_{23}H_{28}BN_4O_5$ 的计算值 451.2 ; 实验值 451.1。

[0583] 实例 18 : 制备 4-(R,S)-(羧基甲基)-2-((R)-1-(2-(2,5-二氯苯甲酰氨基)乙酰氨基)-3-甲基丁基)-6-氧代-1,3,2-二氧杂硼烷-4-甲酸 (I-1) 的调配物供非经肠或经口投与

[0584] 调配物 A : 将 90mL 水及柠檬酸一水合物 (0.08g) 装入容器中且添加柠檬酸钠二水合物 (1.5g) 且搅拌直至溶解。向此溶液中添加 4-(R,S)-(羧基甲基)-2-((R)-1-(2-(2,5-二氯苯甲酰氨基)乙酰氨基)-3-甲基丁基)-6-氧代-1,3,2-二氧杂硼烷-4-甲酸 (I-1) 形式 2 (0.142g) 且搅拌混合物直至获得溶液。向此溶液中添加氯化钠 (0.45g), 且使用 2N HCl 将 pH 值调整至 pH5.45。以水调整所得溶液的最终体积至 100mL 且经由 0.2 μ m PES 膜过滤以产生调配物 A, 将其在 -20℃ 下储存。

[0585] 如同调配物 A 制备调配物 B, 只是使用 2N NaOH 将 pH 值调整至 pH6.2。

[0586] 调配物 C : 将 90mL 水及柠檬酸一水合物 (0.08g) 装入容器中, 添加柠檬酸钠二水合物 (1.5g) 及丙二醇 (1.0g) 且搅拌直至溶解。向此溶液中添加 4-(R,S)-(羧基甲基)-2-((R)-1-(2-(2,5-二氯苯甲酰氨基)乙酰氨基)-3-甲基丁基)-6-氧代-1,3,2-二氧杂硼烷-4-甲酸 (I-1) 形式 2 (0.142g) 且搅拌混合物直至获得溶液。使用 2N NaOH 将 pH 值调整至 6.2, 且所得溶液的最终体积以水调整至 100mL 且经由 0.2 μ m PES 膜过滤以产生调配物 C, 将其在 -20℃ 下储存。

[0587] 实例 19 : 当场制备 4-(R,S)-(羧基甲基)-2-((R)-1-(2-(2,5-二氯苯甲酰氨基)

乙酰氨基)-3-甲基丁基)-6-氧代-1,3,2-二氧杂硼烷-4-甲酸(I-1)的调配物供非经肠或经口投与

[0588] 储备调配物媒剂:将约160mL水及柠檬酸一水合物(0.714g)装入容器中且添加柠檬酸钠二水合物(2.24g)且搅拌直至溶解。向此溶液中添加丙二醇(2.0g),且搅拌混合物直至获得均质溶液。最终pH值为pH5.14。所得溶液的最终重量以水调整至200g(假定密度为1g/mL)且经由0.2 μ m PES膜滤器单元过滤且在约2°C与约8°C之间的温度下储存。

[0589] 储备调配物(1mg/mL):向容器中添加0.105克(约95.4%纯度)N,N',N''-{环硼氧烷-2,4,6-三基三[(1R)-3-甲基丁烷-1,1-二基]亚氨基(2-氧代乙烷-2,1-二基)}]三(2,5-二氯苯甲酰胺)。向其中添加约90g储备调配物媒剂,且将所得混合物避光搅拌48小时。最终pH值为pH5.12。所得溶液的最终重量以储备调配物媒剂调整至100g(假定密度为1g/mL)且经由0.2 μ m PES膜滤器单元过滤且在约2°C与约8°C之间的温度下避光储存。

[0590] 调配物D:在使用之前,将储备调配物以储备调配物媒剂稀释至0.05mg/mL及0.1mg/mL的浓度。

[0591] 调配物E:在使用之前,将储备调配物以0.9%氯化钠溶液稀释至0.05mg/mL及0.1mg/mL的浓度。

[0592] 实例20:20S蛋白酶体测定

[0593] 在384孔黑色微量滴定盘中,在37°C下向1 μ L溶解于DMSO中的测试化合物中添加25 μ L含有人类PA28活化剂(波士顿生物化学公司(Boston Biochem),最终12nM)与Ac-WLA-AMC(β 5选择性底物)(最终15 μ M)的测定缓冲剂,接着在37°C下添加25 μ L含有人类20S蛋白酶体(波士顿生物化学公司,最终0.25nM)的测定缓冲剂。测定缓冲剂由20mM HEPES、0.5mM EDTA及0.01%BSA(pH7.4)组成。经由BMG Galaxy酶标仪(37°C,激发380nm,发射460nm,增益20)追踪反应。计算相对于0%抑制(DMSO)及100%抑制(10 μ M硼替佐米)对照的抑制百分比。

[0594] 实例21:抗增生测定

[0595] 在96孔细胞培养盘的孔中接种补充有10%胎牛血清(英杰生命技术公司(Invitrogen))的100 μ L合适细胞培养基(对于HCT-116为McCoy's5A,英杰生命技术公司)中的HCT-116(1000)或其它肿瘤细胞且在37°C下培育过夜。将测试化合物添加至孔中且将盘在37°C下培育96小时。将MTT或WST试剂(10 μ L,罗氏公司(Roche))如制造商所说明添加至每个孔中且在37°C下培育4小时。对于MTT而言,将代谢的染料根据制造商说明书(罗氏公司)溶解过夜。使用分光光度计(分子装置公司(Molecular Devices))、对于MTT以595nm(主要)及690nm(参考)且对于WST以450nm读取每个孔的光密度。对于MTT而言,自主要波长的值减去参考光密度值。使用DMSO对照设定至100%的值计算抑制百分比。

[0596] 实例22:体内肿瘤功效模型

[0597] 使用1mL263/8-号针(贝克顿-迪金森公司(Becton Dickinson)Ref#309625)将100 μ L RPMI-1640培养基中的刚分离的HCT-116($2-5 \times 10^6$)或其它肿瘤细胞在无菌条件下注入雌性CD-1裸鼠(5-8周龄,查理士河(Charles River))的右背侧的皮下间隙内。或者,某些异种移植物模型需要肿瘤片段的连续传代。在这些情况中,经由13号套管针(波普尔

父子公司 (Popper&Sons) 7927) 将肿瘤组织的小片段 (约 1mm^3) 皮下植入经麻醉 (3-5% 异氟醚 / 氧混合物) C. B-17/SCID 小鼠 (5-8 周龄, 查理士河) 的右背侧中。接种之后第 7 天开始, 使用游标卡尺每周两次测量肿瘤。使用标准程序计算肿瘤体积 ($0.5 \times (\text{长度} \times \text{宽度}^2)$)。当肿瘤达到约 200mm^3 的体积时, 将小鼠随机分成治疗组并开始接受药物治疗。基于药物动力学 / 药效学及最大耐受剂量研究所得的先前结果, 确定每个实验的给药及时程。对照组接受没有任何药物的媒剂。通常将测试化合物 ($100\text{--}200\ \mu\text{L}$) 以各种剂量及时程、经由静脉内 (27 号针)、经口 (20 号强饲针) 或皮下 (27 号针) 投与。每周两次测量肿瘤大小及体重且当对照肿瘤达到约 2000mm^3 时终止研究。

[0598] 实例 23: 合成 N-((S)-1-((R)-3-甲基-1-(4-氧代-4H-苯并[d][1,3,2]二氧硼戊环-2-基)丁基氨基)-1-氧代-3-苯基丙-2-基)吡嗪-2-甲酰胺 (I-19)

[0599] 将 N, N', N''-(环硼氧烷-2,4,6-三基三{[(1R)-3-甲基丁烷-1,1-二基]亚氨基[(2S)-1-氧代-3-苯基丙烷-1,2-二基]})三吡嗪-2-甲酰胺 (0.250g, 0.228mmol) 与水杨酸 (269.6mg, 0.68mmol) 的混合物混合于 EtOAc (10mL) 中。加热混合物以形成溶液。使溶液自由地冷却直至内部温度为约 25°C 。添加庚烷 (16mL)。白色固体沉淀析出且在周围温度下搅动所得浆液 3 小时。过滤浆液以收集固体 N-((S)-1-((R)-3-甲基-1-(4-氧代-4H-苯并[d][1,3,2]二氧硼戊环-2-基)丁基氨基)-1-氧代-3-苯基丙-2-基)吡嗪-2-甲酰胺 (0.249g, 75%)。CH₃CN 中的 MS(m/z): [M+H]⁺C₂₆H₂₈BN₄O₅ 的计算值 487.2153; 实验值 487.3。

[0600] 实例 24: 合成 2-((S)-2-((R)-3-甲基-1-((S)-3-苯基-2-(吡嗪-2-甲酰氨基)丙酰氨基)丁基)-5-氧代-1,3,2-二氧硼戊环-4-基)乙酸 (I-20)

[0601] 将 N, N', N''-(环硼氧烷-2,4,6-三基三{[(1R)-3-甲基丁烷-1,1-二基]亚氨基[(2S)-1-氧代-3-苯基丙烷-1,2-二基]})三吡嗪-2-甲酰胺 (0.500g, 0.455mmol) 与 L-苹果酸 (213.6mg, 0.55mmol) 的混合物混合于 THF (5mL) 中。加热混合物以形成溶液。使溶液自由地冷却直至内部温度为约 25°C 。白色固体沉淀析出且在周围温度下搅动所得浆液 1 小时。过滤浆液以收集固体 2-((S)-2-((R)-3-甲基-1-((S)-3-苯基-2-(吡嗪-2-甲酰氨基)丙酰氨基)丁基)-5-氧代-1,3,2-二氧硼戊环-4-基)乙酸 (0.625g, 95%)。CH₃CN 中的 MS(m/z): [M+H]⁺C₂₃H₂₈BN₄O₇ 的计算值 483.2051; 实验值 483.2。

[0602] 实例 25: 合成 2-((R)-2-((R)-3-甲基-1-((S)-3-苯基-2-(吡嗪-2-甲酰氨基)丙酰氨基)丁基)-5-氧代-1,3,2-二氧硼戊环-4-基)乙酸 (I-21)

[0603] 将 N, N', N''-(环硼氧烷-2,4,6-三基三{[(1R)-3-甲基丁烷-1,1-二基]亚氨基[(2S)-1-氧代-3-苯基丙烷-1,2-二基]})三吡嗪-2-甲酰胺 (0.305g, 0.278mmol) 与 D-苹果酸 (130.3mg, 0.33mmol) 的混合物混合于丙酮 (3mL) 中。加热混合物以形成溶液。使溶液自由地冷却直至内部温度为约 25°C 。白色固体沉淀析出且在周围温度下搅动所得浆液 3 小时。过滤浆液以收集固体 2-((R)-2-((R)-3-甲基-1-((S)-3-苯基-2-(吡嗪-2-甲酰氨基)丙酰氨基)丁基)-5-氧代-1,3,2-二氧硼戊环-4-基)乙酸 (0.410g, 100%)。[M+H]⁺C₂₃H₂₈BN₄O₇ 的计算值 483.2051; 实验值 483.2。

[0604] 实例 26: 合成 (R)-2-羟基-2-((R)-2-((R)-3-甲基-1-((S)-3-苯基-2-(吡嗪-2-甲酰氨基)丙酰氨基)丁基)-5-氧代-1,3,2-二氧硼戊环-4-基)乙酸 (I-22)

[0605] 将 N, N', N''-(环硼氧烷-2,4,6-三基三{[(1R)-3-甲基丁烷-1,1-二基]亚

氨基 [(2S)-1-氧代-3-苯基丙烷-1,2-二基]) 三吡嗪-2-甲酰胺 (0.270g, 0.246mmol) 与 L-酒石酸 (149.5mg, 0.33mmol) 的混合物混合于丙酮 (3mL) 中。加热混合物以形成溶液。使溶液自由地冷却直至内部温度为约 25°C。添加庚烷 (2.5mL)。白色固体沉淀析出且在周围温度下搅动所得浆液 1.5 小时。过滤浆液以收集固体 (R)-2-羟基-2-((R)-2-((R)-3-甲基-1-((S)-3-苯基-2-(吡嗪-2-甲酰氨基)丙酰氨基)丁基)-5-氧代-1,3,2-二氧硼戊环-4-基)乙酸 (0.388g), 其还含有二聚物质。CH₃CN 中的 MS(m/z) : [M+H]⁺C₂₃H₂₈BN₄O₈ 的计算值 499.2000 ; 实验值 499.2。

[0606] 实例 27 : 合成 (S)-2-羟基-2-((S)-2-((R)-3-甲基-1-((S)-3-苯基-2-(吡嗪-2-甲酰氨基)丙酰氨基)丁基)-5-氧代-1,3,2-二氧硼戊环-4-基)乙酸 (I-23)

[0607] 将 N, N', N''-(环硼氧烷-2,4,6-三基三{[(1R)-3-甲基丁烷-1,1-二基]亚氨基 [(2S)-1-氧代-3-苯基丙烷-1,2-二基]) 三吡嗪-2-甲酰胺 (0.180g, 0.164mmol) 与 D-酒石酸 (147.5mg, 0.33mmol) 的混合物混合于丙酮 (4mL) 中。加热混合物以形成溶液。使溶液自由地冷却直至内部温度为约 25°C。添加庚烷 (8mL)。将混合物蒸发以产生 (S)-2-羟基-2-((S)-2-((R)-3-甲基-1-((S)-3-苯基-2-(吡嗪-2-甲酰氨基)丙酰氨基)丁基)-5-氧代-1,3,2-二氧硼戊环-4-基)乙酸 (0.447g), 其还含有二聚物质。CH₃CN 中的 MS(m/z) : [M+H]⁺C₂₃H₂₈BN₄O₈ 的计算值 499.2000 ; 实验值 499.2。

[0608] 实例 28 : 医药组合物 1

[0609] 胶囊组成展示于下表 7 中。

[0610]

组分	功能	毫克 / 胶囊
式 (I-1) 化合物形式 2		0.29
微晶纤维素 (低水分)	填充剂	89.71
胶囊内容物总重量, mg		90.00
4 号白色不透明明胶胶囊		

[0611] 表 7 : 胶囊组成

[0612] 实例 29 : 医药组合物 2

[0613] 胶囊组成展示于下表 8 中。

[0614]

组分	功能	毫克 / 胶囊
式 (I-1) 化合物形式 2		0.29
硅化微晶纤维素	填充剂	109.71
胶囊内容物总重量, mg		110.00
4 号白色不透明明胶胶囊		

[0615] 表 8 :胶囊组成

[0616] 实例 30 :医药组合物 3

[0617] 胶囊组成展示于下表 9 中。

[0618]

组分	功能	毫克 / 胶囊
式 (I-1) 化合物形式 2		0.29
微晶纤维素 (低水分)	填充剂	88.81
硬脂酸镁	润滑剂	0.90
胶囊内容物总重量, mg		90.00
4 号白色不透明明胶胶囊		

[0619] 表 9 :胶囊组成

[0620] 实例 31 :医药组合物 4

[0621] 胶囊组成展示于下表 10 中。

[0622]

组分	功能	毫克 / 胶囊
式 (I-1) 化合物形式 2		0.29
微晶纤维素	填充剂	78.91
硬脂酸镁	润滑剂	0.80
总胶囊内容物重量, mg		80.00
4 号白色不透明明胶胶囊		

[0623] 表 10 :胶囊组成

[0624] 实例 32 :医药组合物 5

[0625] 胶囊组成展示于下表 11 中。

[0626]

组分	功能	毫克 / 胶囊
式 (I-1) 化合物形式 2		0.29
微晶纤维素 (低水分)	填充剂	84.71
总胶囊内容物重量, mg		85.00

[0627]

4 号白色不透明明胶胶囊

[0628] 表 11 :胶囊组成

[0629] 实例 33 :医药组合物 6

[0630] 胶囊组成展示于下表 12 中。

[0631]

组分	功能	毫克 / 胶囊
式 (I-1) 化合物形式 2		0.72
微晶纤维素 (低水分)	填充剂	119.28
胶囊内容物总重量, mg		120.00
3 号深绿色明胶胶囊		

[0632] 表 12 :胶囊组成

[0633] 实例 34 :医药组合物 7

[0634] 胶囊组成展示于下表 13 中。

[0635]

组分	功能	毫克 / 胶囊
式 (I-1) 化合物形式 2		2.89
微晶纤维素 (低水分)	填充剂	147.11
胶囊内容物总重量, mg		150.00
2 号瑞典式橙色明胶胶囊		

[0636] 表 13 :胶囊组成

[0637] 实例 35 :医药组合物 8

[0638] 组成展示于下表 14 中。

[0639]

项目编号	组分	克/批料	毫克/胶囊
1	式 (I-1) 化合物形式 2	7.06	0.30
2	微晶纤维素, NF (Emcocel® XLM90; 低水分)	100	4.25
3	微晶纤维素, NF (Emcocel® XLM90; 低水分)	192.9	8.20
4	微晶纤维素, NF (Emcocel® XLM90; 低水分)	300	12.75
5	微晶纤维素, NF (Emcocel® XLM90; 低水分)	500	21.25
6	微晶纤维素, NF (Emcocel® XLM90; 低水分)	900	38.25
	总重量	2000.0	85.00
	4 号白色不透明明胶胶囊		

[0640] 表 14 :批料组成

[0641] 根据以下方法制备所述批料：

[0642] 1) 经由 40 微米筛网筛分微晶纤维素 (NF) (**Emcocel®** XLM90 ;低水分) (第 2 项)。

[0643] 2) 将来自步骤 1 的经筛分物质添加至 PK 掺合器中且掺合 2 分钟。

[0644] 3) 将已经由 60 微米筛网筛分的式 (I-1) 化合物形式 2 (第 1 项) 称重。

[0645] 4) 将来自步骤 3 的式 (I-1) 化合物形式 2 及微晶纤维素 (NF) (**Emcocel®** XLM90 ;低水分) (第 3 项) 合并于聚乙烯袋中,且振荡聚乙烯袋;随后使聚乙烯袋的内容物通过如步骤 1 中所用的同一 40 微米筛网。

[0646] 5) 将来自步骤 4) 的物质添加至 PK 掺合器中且掺合 15 分钟。

[0647] 6) 经由同一 40 微米筛网筛分微晶纤维素 (NF) (**Emcocel®** XLM90 ;低水分) (第 4 项),转移至步骤 4) 所用的同一聚乙烯袋中且在聚乙烯袋中振荡。

[0648] 7) 将来自步骤 6) 的物质添加至仍含有来自步骤 5) 的物质的 PK 掺合器中且掺合 10 分钟。

[0649] 8) 经由同一 40 微米筛网筛分微晶纤维素 (NF) (**Emcocel®** XLM90 ;低水分) (第 5 项),转移至步骤 4) 及 6) 所用的同一聚乙烯袋中且在聚乙烯袋中振荡。

[0650] 9) 将来自步骤 8) 的物质添加至仍含有来自步骤 5) 及 7) 的物质的 PK 掺合器中且掺合 10 分钟。

[0651] 10) 经由同一 40 微米筛网筛分微晶纤维素 (NF) (**Emcocel®** XLM90 ;低水分) (第 6 项),转移至步骤 4)、6) 及 8) 所用的同一聚乙烯袋中且在聚乙烯袋中振荡。

[0652] 11) 将来自步骤 10) 的物质添加至仍含有来自步骤 5)、7) 及 9) 的物质的 PK 掺合器中且掺合 10 分钟。

[0653] 12) 使用 In-Cap 系统将来自掺合器的物质囊封于 4 号白色不透明明胶胶囊中。

[0654] 13) 将胶囊除尘,且按重量拣选。

[0655] 实例 36 :医药组合物 9

[0656] 胶囊组成展示于下表 15 中。

[0657]

组分	功能	毫克 / 胶囊
式 (I-1) 化合物形式 2		0.3
预胶化淀粉 (淀粉 1500)	填充剂	122.825
滑石	助流剂	1.25
硬脂酸镁	润滑剂	0.625
胶囊内容物总重量, mg		125.00
4 号白色不透明明胶胶囊		

[0658] 表 15 :胶囊组成

[0659] 实例 37 :医药组合物 10

[0660] 胶囊组成展示于下表 16 中。

[0661]

组分	功能	毫克 / 胶囊
式 (I-1) 化合物形式 2		0.3
预胶化淀粉 (淀粉 1500)	填充剂	124.7
总胶囊内容物重量, mg		125.00
4 号白色不透明明胶胶囊		

[0662] 表 16 :胶囊组成

[0663] 实例 38 :医药组合物 11

[0664] 胶囊组成展示于下表 17 中。

组分	功能	毫克/胶囊
式 (I-1) 化合物形式 2		0.3
[0665] 微晶纤维素 (Emcocel® XLM90; 低水分)	填充剂	124.7
滑石	助流剂	1.25
胶囊内容物总重量, mg		125.00
4 号白色不透明明胶胶囊		

[0666] 表 17 :胶囊组成

[0667] 实例 39 :医药组合物 12

[0668] 胶囊组成展示于下表 18 中。

组分	功能	毫克/胶囊
式 (I-1) 化合物形式 2		0.3
[0669] 微晶纤维素 (Emcocel® XLM90; 低水分)	填充剂	89.25
硬脂酸镁	润滑剂	0.45
胶囊内容物总重量, mg		90.00
4 号白色不透明明胶胶囊		

[0670] 表 18 :胶囊组成

[0671] 实例 40 :医药组合物 13

[0672] 胶囊组成展示于下表 19 中。

组分	功能	毫克/胶囊
[0673] 式 (I-1) 化合物形式 2		0.3
微晶纤维素 (Emcocel® XLM90; 低水分)	填充剂	88.35
滑石	助流剂	0.9
[0674] 硬脂酸镁	润滑剂	0.45
胶囊内容物总重量, mg		90.00
4 号白色不透明明胶胶囊		

[0675] 表 19 :胶囊组成

[0676] 实例 41 :医药组合物 14

[0677] 胶囊组成展示于下表 20 中。

[0678]	组分	功能	毫克/胶囊
	式 (I-1) 化合物形式 2		0.3
	微晶纤维素 (Emcocel® XLM90; 低水分)	填充剂	51.15
	滑石	助流剂	0.98
	硬脂酸镁	润滑剂	0.49
	预胶化淀粉 (Starcap)		45.08
	胶囊内容物总重量, mg		98.00
	4 号白色不透明明胶胶囊		

[0679] 表 20 :胶囊组成

[0680] 实例 42 :医药组合物 15

[0681] 胶囊组成展示于下表 21 中。

[0682]	组分	功能	毫克/胶囊
	式 (I-1) 化合物形式 2		0.3
	微晶纤维素 (Emcocel® XLM90; 低水分)	填充剂	61.65
	滑石	助流剂	1.18
	硬脂酸镁	润滑剂	0.59
	羟基乙酸淀粉钠 (Explotab)		54.28
	胶囊内容物总重量, mg		118.00
	4 号白色不透明明胶胶囊		

[0683] 表 21 :胶囊组成

[0684] 实例 43 :医药组合物 16

[0685] 批料组成展示于下表 22 中。

[0686]

项目编号	组分	克/批料	毫克/胶囊
1	式 (I-1) 化合物形式 2	0.33	0.30

[0687]

2	微晶纤维素, NF (Emcocel® XLM90; 低水分)	5.00	4.50
3	微晶纤维素, NF (Emcocel® XLM90; 低水分)	8.17	7.35
4	微晶纤维素, NF (Emcocel® XLM90; 低水分)	14.00	12.60
5	微晶纤维素, NF (Emcocel® XLM90; 低水分)	25.00	22.50
6	微晶纤维素, NF (Emcocel® XLM90; 低水分)	44.00	39.60
7	滑石	1.00	0.90
8	柠檬酸钠	2.00	1.80
9	硬脂酸镁	0.50	0.45
	总重量	100.00	90.00
	4 号白色不透明明胶胶囊		

[0688] 表 22 :批料组成

[0689] 根据以下方法制备所述批料：

- [0690] 1) 经由 40 微米筛网筛分微晶纤维素 (NF) (**Emcocel®** XLM90 ;低水分) (第 2 项)。
- [0691] 2) 将来自步骤 1 的筛分物质添加至 PK 掺合器中且掺合 2 分钟。
- [0692] 3) 将已经由 60 微米筛网筛分的式 (I-1) 化合物形式 2 (第 1 项) 称重。
- [0693] 4) 将来自步骤 3 的式 (I-1) 化合物形式 2 及微晶纤维素 (NF) (**Emcocel®** XLM90 ;低水分) (第 3 项) 合并于聚乙烯袋中,且振荡聚乙烯袋;随后使聚乙烯袋的内容物通过如步骤 1 中所用的同一 40 微米筛网。
- [0694] 5) 将来自步骤 4) 的物质添加至 PK 掺合器中且掺合 15 分钟。
- [0695] 6) 经由同一 40 微米筛网筛分微晶纤维素 (NF) (**Emcocel®** XLM90 ;低水分) (第 4 项),转移至步骤 4) 所用的同一聚乙烯袋中且在聚乙烯袋中振荡。
- [0696] 7) 经由 40 微米筛网筛分滑石 (第 7 项) 及柠檬酸钠 (第 8 项)。
- [0697] 8) 将来自步骤 6) 及 7) 的物质添加至仍含有来自步骤 5) 的物质的 PK 掺合器中且掺合 10 分钟。
- [0698] 9) 经由同一 40 微米筛网筛分微晶纤维素 (NF) (**Emcocel®** XLM90 ;低水分) (第 5 项),转移至步骤 4) 及 6) 所用的同一聚乙烯袋中且在聚乙烯袋中振荡。
- [0699] 10) 将来自步骤 9) 的物质添加至仍含有来自步骤 5) 及 8) 的物质的 PK 掺合器中且掺合 10 分钟。
- [0700] 11) 经由同一 40 微米筛网筛分微晶纤维素 (NF) (**Emcocel®** XLM90 ;低水分) (第 6 项),转移至步骤 4)、6) 及 9) 所用的同一聚乙烯袋中且在聚乙烯袋中振荡。
- [0701] 12) 将来自步骤 11) 的物质添加至仍含有来自步骤 5)、8) 及 10) 的物质的 PK 掺合器中且掺合 10 分钟。
- [0702] 13) 经由同一 40 微米筛网筛分硬脂酸镁 (第 9 项)。
- [0703] 14) 将来自步骤 13) 的物质添加至仍含有来自步骤 5)、8)、10) 及 12) 的物质的 PK 掺合器中且掺合 5 分钟。
- [0704] 15) 使用 Profill 系统将来自掺合器的物质囊封于 4 号白色不透明明胶胶囊中。
- [0705] 16) 将胶囊除尘,且按重量拣选。
- [0706] 实例 44 :医药组合物 17
- [0707] 批料组成展示于下表 23 中。
- [0708]

项目编号	组分	克/批料	毫克/胶囊
1	式 (I-1) 化合物形式 2	7.06	0.30
2	微晶纤维素, NF (Emcocel® XLM90; 低水分)	4.94	0.21
3	微晶纤维素, NF (Emcocel® XLM90; 低水分)	25.00	1.06
4	微晶纤维素, NF (Emcocel® XLM90; 低水分)	53.00	2.25
5	滑石	10.00	0.43
6	微晶纤维素, NF (Emcocel® XLM90; 低水分)	90	3.83
7	滑石	30	1.28
8	微晶纤维素, NF (Emcocel® XLM90; 低水分)	170	7.23
9	微晶纤维素, NF (Emcocel® XLM90; 低水分)	300	12.75
10	微晶纤维素, NF (Emcocel® XLM90; 低水分)	500	21.25
11	微晶纤维素, NF (Emcocel® XLM90; 低水分)	800	34
12	硬脂酸镁	10	0.43
	总重量	2000	85
	4 号白色不透明明胶胶囊		

[0709] 表 23 :批料组成

[0710] 根据以下方法制备所述批料：

[0711] 1) 经由 40 微米筛网筛分微晶纤维素 (NF) (**Emcocel®** XLM90 ;低水分) (第 2 项)。

[0712] 2) 将来自步骤 1 的筛分物质添加至小 PK 掺合器且掺合 2 分钟。

[0713] 3) 将已经由 60 微米筛网筛分的式 (I-1) 化合物形式 2 (第 1 项) 称重。

[0714] 4) 将来自步骤 3 的式 (I-1) 化合物形式 2 与微晶纤维素 (NF) (**Emcocel®** XLM90 ;低水分) (第 3 项) 合并且随后通过如步骤 1) 中所用的同一 40 微米筛网。

[0715] 5) 将来自步骤 4) 的物质添加至小 PK 掺合器中且掺合 30 分钟。

[0716] 6) 经由同一 40 微米筛网筛分微晶纤维素 (NF) (**Emcocel®** XLM90 ;低水分) (第 4 项) 及滑石 (第 5 项)。

[0717] 7) 将来自步骤 6) 的物质添加至仍含有来自步骤 5) 的物质的小 PK 掺合器中且掺合 15 分钟。

[0718] 8) 经由同一 40 微米筛网筛分微晶纤维素 (NF) (**Emcocel®** XLM90 ;低水分) (第 6 项), 转移至第二个更大的 PK 掺合器中且掺合 2 分钟。

[0719] 9) 将来自步骤 5) 及 7) 的小 PK 掺合器的内容物注入聚乙烯袋中, 且随后转移至来自步骤 8) 的更大 PK 掺合器中。

[0720] 10) 经由同一 40 微米筛网筛分滑石 (第 7 项) 及微晶纤维素 (NF) (**Emcocel®** XLM90 ;低水分) (第 8 项)。

[0721] 11) 将一半来自步骤 10) 的物质添加至来自步骤 5) 及 7) 的小 PK 掺合器中、掺合 3 分钟、转移至步骤 9) 所用的同一聚乙烯袋中, 且在聚乙烯袋中振荡。

[0722] 12) 将来自步骤 11) 的物质添加至仍含有来自步骤 8) 及 9) 的物质的更大 PK 掺合器中。

[0723] 13) 将来自步骤 10) 的另一半物质添加至来自步骤 5) 及 7) 及 11) 的小 PK 掺合器中、掺合 3 分钟、转移至步骤 9) 及 11) 所用的同一聚乙烯袋中, 且在聚乙烯袋中振荡。

[0724] 14) 将来自步骤 13) 的物质添加至仍含有来自步骤 8)、9) 及 12) 的物质的更大 PK

掺合器中且掺合 10 分钟。

[0725] 15) 经由同一 40 微米筛网筛分微晶纤维素 (NF) (**Emcocel®** XLM90 ;低水分) (第 9 项), 转移至步骤 9)、11) 及 13) 所用的同一聚乙烯袋中且在聚乙烯袋中振荡。

[0726] 16) 将来自步骤 15) 的物质添加至仍含有来自步骤 8)、9)、12) 及 14) 的物质的同一更大 PK 掺合器中且掺合 10 分钟。

[0727] 17) 经由同一 40 微米筛网筛分微晶纤维素 (NF) (**Emcocel®** XLM90 ;低水分) (第 10 项)。

[0728] 18) 将来自步骤 17) 的物质添加至仍含有来自步骤 8)、9)、12)、14) 及 16) 的物质的同一更大 PK 掺合器中且掺合 10 分钟。

[0729] 19) 经由同一 40 微米筛网筛分微晶纤维素 (NF) (**Emcocel®** XLM90 ;低水分) (第 11 项)。

[0730] 20) 将来自步骤 19) 的物质添加至仍含有来自步骤 8)、9)、12)、14)、16) 及 18) 的物质的同一更大 PK 掺合器中且掺合 10 分钟。

[0731] 21) 经由同一 40 微米筛网筛分硬脂酸镁 (第 12 项)。

[0732] 22) 将来自步骤 21) 的物质添加至仍含有来自步骤 8)、9)、12)、14)、16)、18) 及 20) 的物质的同一更大 PK 掺合器中且掺合 5 分钟。

[0733] 23) 使用 Incap 系统将来自掺合器的物质囊封于 4 号白色不透明明胶胶囊中。

[0734] 24) 将胶囊除尘, 且按重量拣选。

[0735] 实例 45 : 医药组合物 18

[0736] 批料组成展示于以下表 24 中。

[0737]

项目编号	组分	克/批料	毫克/胶囊
1	式 (I-1) 化合物形式 2	3.53	0.30
2	微晶纤维素, NF (Emcocel® XLM90; 低水分)	496.5	4.50
3	微晶纤维素, NF (Emcocel® XLM90; 低水分)	500	7.35
	总重量	1000	85
	4 号白色不透明明胶胶囊		

[0738] 表 24 : 批料组成

[0739] 根据以下方法制备所述批料 :

[0740] 1) 经由 40 微米筛网筛分微晶纤维素 (NF) (**Emcocel®** XLM90 ;低水分) (第 2 项) 且添加至高剪切混合器中。

[0741] 2) 经由 60 微米筛网筛分式 (I-1) 化合物形式 2 且称重 (第 1 项) 且添加至来自步骤 1) 的同一高剪切混合器中。

[0742] 3) 经由同一 40 微米筛网筛分微晶纤维素 (NF) (**Emcocel®** XLM90 ;低水分) (第 3 项) 且添加至来自步骤 1) 及 2) 的同一高剪切混合器中。

[0743] 4) 将来自步骤 1)、2) 及 3) 的高剪切混合器运作 4 分钟。

[0744] 5) 使用 InCap 系统将来自高剪切混合器的物质囊封于 4 号白色不透明明胶胶囊中。

[0745] 6) 将胶囊除尘, 且按重量拣选。

[0746] 实例 46 :冻干粉末 1

[0747] 在洁净容器中,通过将所需量的叔丁醇加温至 35℃且添加注射用水来制备 40%叔丁醇/60%注射用水的溶液。将溶液冷却至 15-30℃。将所需量的叔丁醇/水溶液的一部分(总批量的 60%)添加至预混配容器中。保留约 40%的溶液用于冲洗。在搅拌下将柠檬酸(批量的 30%)添加至预混配容器中。以所保留的叔丁醇/水溶液冲洗容器,且将冲洗液添加至预混配容器中。搅拌混合物直至柠檬酸完全溶解。在搅拌下将柠檬酸钠(批量的 30%)添加至预混配容器中。以所保留的叔丁醇/水溶液冲洗容器,且将冲洗液添加至预混配容器中。搅拌混合物直至柠檬酸钠完全溶解。在搅拌下将 N-(2-吡嗪)羰基-L-苯基-L-亮氨酸硼酸(VIII-15)添加至预混配容器中。以所保留的叔丁醇/水溶液冲洗容器,且将冲洗液添加至预混配容器中。搅拌混合物直至硼酸完全溶解。将来自预混配容器的柠檬酸、柠檬酸钠及硼酸混合物转移至主混配容器中。以注射用水冲洗预混配容器且将冲洗液添加至主混配容器中。在搅拌下将柠檬酸(批量的 70%)添加至主容器中。以水冲洗容器,且将冲洗液添加至主容器中。搅拌混合物直至柠檬酸完全溶解。在搅拌下将柠檬酸钠(批量的 70%)添加至主容器中。以水冲洗容器,且将冲洗液添加至预混配容器中。搅拌混合物直至柠檬酸钠完全溶解。将甘氨酸添加至主容器中且以水冲洗残余甘氨酸,且将冲洗液添加至主容器中。搅拌混合物直至甘氨酸完全溶解。添加足够水,以将总醇含量降低至 4.7% v/v。经由 0.22 μm 过滤器过滤混合物。将经过滤溶液的等分试样置于小瓶中。将小瓶以冻干瓶塞密封且置于维持在 20℃下的冻干室搁架上。使用合适温变速率,将冻干室搁架冷却至 -45℃且在这一温度下保持 200 分钟。使用合适温升速率将搁架升温至 -20℃且在这一温度下维持 480 分钟。使用合适温变速率将搁架再冷却至 -45℃且维持在这一温度下。200 分钟之后,将冻干室抽真空且以氮气将室压调整至 150 微米。使用合适温变速率将室搁架升温至 -25℃且在这一温度下保持 3000 分钟。在每一个产物热电偶读数为 -25℃或高于 -25℃之后,将搁架升温至 27℃且在这一温度下维持 600 分钟。在末期干燥阶段结束时,使用氮气恢复室压,且将小瓶密封并去除。预冻干溶液含有:52mM 柠檬酸盐、3%甘氨酸、4.7%叔丁醇(如下表 25 中所示)。

[0748]

编号	组分	量 / 毫升	mM	批料	每个小瓶的量
1.	化合物(VIII-15)	0.001g	2.6	0.300g	3.5mg
2.	柠檬酸一水合物, USP/EP	0.00382g	18.2	1.147g	13.37mg
3.	柠檬酸钠二水合物, USP/EP	0.00994g	33.8	2.982g	34.79mg
4.	甘氨酸, USP/EP	0.03g	399.6	9.0g	105mg
5.	叔丁醇, ACS 等级	不适用	不适用	14.1mL	0.1645mL
6.	注射用水, USP/EP	不适用	不适用	填充至批料体积	不适用
7.	总体积	不适用	不适用	300mL	3.5mL

8.	最终测量 pH 值	不适用	不适用	5.08	不适用
----	-----------	-----	-----	------	-----

[0749] 表 25 :批料组成

[0750] 实例 47 :冻干粉末 2

[0751] 如实例 46 所述制备。预冻干溶液含有 :52mM 柠檬酸盐 ;3%甘氨酸 ;及 4.7%叔丁醇 (如下表 26 中所示)。

[0752]

编号	组分	量 / 毫升	mM	批料	每个小瓶的量
1.	化合物 (VIII-15)	0.001g	2.6	0.300g	3.5mg
2.	柠檬酸一水合物, USP/EP	0.00168g	8.0	0.504g	5.88mg
3.	柠檬酸钠二水合物, USP/EP	0.0129g	44.0	3.882g	45.15mg
4.	甘氨酸, USP/EP	0.03g	399.6	9.0g	105mg
5.	叔丁醇, ACS 等级	不适用	不适用	14.1mL	0.1645mL
6.	注射用水, USP/EP	不适用	不适用	填充至批料体积	不适用
7.	总体积	不适用	不适用	300mL	3.5mL
8.	最终测量 pH 值	不适用	不适用	5.84	不适用

[0753]

[0754] 表 26 :批料组成

[0755] 实例 48 :冻干粉末 3

[0756] 如实例 46 所述制备调配物,只是改变冻干循环。将小瓶以冻干瓶塞密封且置于维持在 20℃下的冻干室搁架上。使用合适温变速率将冻干室搁架冷却至 -45℃且在这一温度下保持 200 分钟。使用合适温变速率将搁架升温至 -20℃且在这一温度下维持 480 分钟。使用合适温变速率将搁架再冷却至 -45℃且在这一温度下维持。200 分钟之后,将冻干室抽空且以氮气将室压调整至 150 微米。使用合适温变速率将室搁架升温至 -15℃且在这一温度下保持 2700 分钟。在每一个产物热电偶读数为 -15℃或高于 -15℃之后,将搁架升温至 37℃且在这一温度下维持 300 分钟。在末期干燥阶段结束时,使用氮气恢复室压,且将小瓶密封并去除。预冻干溶液含有 :52mM 柠檬酸盐 ;3%甘氨酸 ;及 4.7%叔丁醇 (如下表 27 中所示)。

[0757]

编号	组分	量 / 毫升	mM	批料	每个小瓶的量
1.	化合物 (VIII-15)	0.001g	2.6	1.0g	3.5mg

2.	柠檬酸一水合物, USP/EP	0.00382g	18.2	3.82g	13.37mg
3.	柠檬酸钠二水合物, USP/EP	0.00994g	33.8	9.94g	34.79mg
4.	甘氨酸, USP/EP	0.03g	399.6	30.0g	105mg
5.	叔丁醇, ACS 等级	不适用	不适用	47.0mL	0.1645mL
6.	注射用水, USP/EP	不适用	不适用	填充至批料体积	不适用
7.	总体积	不适用	不适用	1000mL	3.5mL
8.	最终测量 pH 值	不适用	不适用	5.05	不适用

[0758] 表 27 :批料组成

[0759] 实例 49 :冻干粉末 4

[0760] 将注射用水装入洁净容器中。添加柠檬酸及柠檬酸钠且搅拌直至溶解。向此溶液中添加 N-(2-吡嗪)羰基-L-苯基-L-亮氨酸硼酸(VIII-15)且搅拌直至溶解。将甘氨酸添加至容器中且以水冲洗残余甘氨酸,且将冲洗液添加至主容器中。搅拌混合物直至甘氨酸完全溶解。添加足够水直至批料体积。经由 0.22 μ m 过滤器过滤混合物。将过滤溶液的等分试样置于小瓶中。将小瓶以冻干瓶塞密封且置于维持在 20°C 下的冻干室搁架上。使用合适温变速率将冻干室搁架冷却至 -45°C 且在这一温度下保持 200 分钟。使用合适温变速率将搁架升温至 -20°C 且在这一温度下维持 480 分钟。使用合适温变速率将搁架再冷却至 -45°C 且在这一温度下维持。200 分钟之后,将冻干室抽空且以氮气将室压调整至 150 微米。使用合适温变速率将室搁架升温至 -25°C 且在这一温度下保持 3000 分钟。在每一个产物热电偶读数为 -25°C 或高于 -25°C 之后,将搁架升温至 27°C 且在这一温度下维持 600 分钟。在末期干燥阶段结束时,使用氮气恢复室压,且将小瓶密封并去除。预冻干溶液含有: 52mM 柠檬酸盐及 3% 甘氨酸(如下表 28 中所示)。

[0761]

	组分	量 / 毫升	mM	批料	每个小瓶的量
1.	化合物(VIII-15)	0.001g	2.6	0.30g	3.5mg
2.	柠檬酸一水合物, USP/EP	0.004097g	19.5	1.229g	14.34mg
3.	柠檬酸钠二水合物, USP/EP	0.009557g	32.5	2.867g	33.45mg
4.	甘氨酸, USP/EP	0.03g	399.6	9.0g	105mg
5.	注射用水, USP/EP	不适用	不适用	填充至批料体积	不适用
6.	总体积	不适用	不适用	300mL	3.5mL

7.	最终测量 pH 值	不适用	不适用	4.90	不适用
----	-----------	-----	-----	------	-----

[0762] 表 28 :批料组成

[0763] 实例 50 :冻干粉末 5

[0764] 如实例 49 所述制备。预冻干溶液含有 :52mM 柠檬酸盐及 3% 甘氨酸 (如下表 29 中所示)。在此实例中,预冻干溶液的 pH 值通过添加 2N HCl 调整至最终测量 pH 值。

[0765]

编号	组分	量/毫升	mM	批料	每个小瓶的量
1.	化合物 (VIII-15)	0.001 g	2.6	0.30 g	3.5 mg
2.	柠檬酸一水合物, USP/EP	0.00168 g	8.0	0.504 g	5.88 mg
3.	柠檬酸钠二水合物, USP/EP	0.01294 g	44.0	3.882 g	45.29 mg
4.	甘氨酸, USP/EP	0.03 g	399.6	9.0 g	105 mg
5.	注射用水, USP/EP	不适用	不适用	填充至批料体积	不适用
6.	总批料体积	不适用	不适用	300 mL	3.5 mL
7.	最终测量 pH 值	不适用	不适用	5.84	不适用

[0766] 表 29 :批料组成

[0767] 实例 50 :冻干粉末 6

[0768] 将注射用水装入洁净容器中。添加柠檬酸及柠檬酸钠且搅拌直至溶解。向此溶液中添加 4-(R, S)-(羧基甲基)-2-((R)-1-(2-(2,5-二氯苯甲酰氨基)乙酰氨基)-3-甲基丁基)-6-氧代-1,3,2-二氧杂硼烷-4-甲酸 (I-1) 且搅拌直至溶解。将甘氨酸添加至容器中且以水冲洗残余甘氨酸,且将冲洗液添加至主容器中。搅拌混合物直至甘氨酸完全溶解。添加足够水直至批料体积。经由 0.22 μ m 过滤器过滤混合物。将过滤溶液的等分试样置于无菌小瓶中。以冻干瓶塞密封小瓶且置于维持在 20℃ 下的冻干室搁架上。使用合适温变速率将冻干室搁架冷却至 -45℃ 且随后在这一温度下保持 200 分钟。使用合适温变速率将搁架升温至 -20℃ 且随后在这一温度下维持 480 分钟。使用合适温变速率将搁架再冷却至 -45℃ 且在这一温度下维持。200 分钟之后,将冻干室抽空且以氮气将室压调整至 150 微米。使用合适温变速率将室搁架升温至 -25℃ 且在这一温度下保持 3000 分钟。在每一个产物热电偶读数为 -25℃ 或高于 -25℃ 之后,将搁架升温至 27℃ 且在这一温度下维持 600 分钟。在末期干燥阶段结束时,使用氮气恢复室压,且将小瓶密封并去除。预冻干溶液的组成为 55mM 柠檬酸盐 ;及 3% 甘氨酸 (如下表 30 中所示)。

[0769]

编号	组分	量/毫升	mM	批料	每个小瓶的量
1.	化合物 (I-1) [以化合物 VIII-1) 的量表示]	0.001 g	2.75	0.50 g	3.5 mg
2.	柠檬酸一水合物, USP/EP	0.0012 g	5.5	0.578 g	4.2 mg
3.	柠檬酸钠二水合物, USP/EP	0.0147 g	49.5	7.279 g	51.45 mg
4.	甘氨酸, USP/EP	0.03 g	399.6	15.0 g	105 mg
5.	注射用水, USP/EP	不适用	不适用	填充至批料体积	不适用
6.	总体积	不适用	不适用	500 mL	3.5 mL

[0770] 表 30 :批料组成

[0771] 实例 51 :冻干粉末的复原

[0772] 分别使用 XRPD、DSC、气相色谱及卡尔-费休 (Karl Fisher) 分析冻干粉末 (例如, 如实例 46-50 中制备) 的饼结构、饼稳定性、残余溶剂及残余水分。以适量无菌注射用水或用于注射的无菌 0.9% 氯化钠溶液将冻干粉末复原。使用 HPLC 及 NMR 分析复原溶液的纯度及酯百分比。

[0773] 实例 52 :制备 4-(R,S)-(羧基甲基)-2-((R)-1-(2-(2,5-二氯苯甲酰氨基)乙酰氨基)-3-甲基丁基)-6-氧代-1,3,2-二氧杂硼烷-4-甲酸 (I-1) 形式 2 的调配物供非经肠或经口投与

[0774] 将水装入容器中且添加柠檬酸一水合物及柠檬酸钠二水合物且搅拌直至溶解。向此溶液中添加 4-(R,S)-(羧基甲基)-2-((R)-1-(2-(2,5-二氯苯甲酰氨基)乙酰氨基)-3-甲基丁基)-6-氧代-1,3,2-二氧杂硼烷-4-甲酸 (I-1) 形式 2 且搅拌混合物直至获得溶液。向此溶液中添加氯化钠且搅拌直至溶解。添加足够水直至批料体积且经由 0.2 μm PES 膜过滤溶液。将过滤溶液的等分试样置于小瓶中。将小瓶以瓶塞密封且储存于 -20°C 下。批料组成与小瓶组成如下表 31 中所述。

[0775]

编号	组分	量/毫升	mM	批料	每个小瓶的量
1.	化合物 (I-1) [以化合物 VIII-1) 的量表示]	0.001 g	2.75	20 g	3.3 mg
2.	柠檬酸一水合物, USP/EP	0.0012 g	5.5	23.198 g	3.282 mg
3.	柠檬酸钠二水合物, USP/EP	0.0147 g	49.5	291.183 g	48.05 mg
4.	氯化钠, USP/EP	0.0045 g	77	89.991 g	14.85 mg
5.	注射用水, USP/EP	不适用	不适用	填充至批料体积	不适用
6.	总体积	不适用	不适用	20 L	3.3 mL
7.	最终测量 pH 值	不适用	不适用	5.72	不适用

[0776] 表 31 :批料组成

[0777] 实例 53 :分析测试方法 1

[0778] 使用 C8 柱的反相 HPLC :25°C, 紫外线 (UV) 检测为 225nm。

[0779] 流动相 :梯度系统起始于 85% 流动相 A (含 0.01% 三氟乙酸的水) 及 15% 流动相 B (含 0.01% 三氟乙酸的乙腈) 且 40 分钟之后结束于 75% 流动相 B。

[0780] 通过将胶囊的内容物溶解于作为 15 : 85 (v/v) 乙腈 : 20mM 柠檬酸盐缓冲剂的稀释剂中来制备试样。在所述水性条件下, 式 (I-1) 化合物使分子的柠檬酸酯部分完全水解, 以 1 : 1 分子比率得到式 (VIII-1) 化合物。试样中的式 (VIII-1) 化合物的存在是通过比较试样滞留时间与参照标准的滞留时间来证实。基于重量比较 (包括分子量换算), 经由峰下面积及参照标准的峰下面积计算存在于试样中的式 (VIII-1) 化合物的量。所用参照标准为已知量的已知纯度的式 (I-1) 化合物, 其在与试样相同的水解条件下制备。所述方法的定量限度为 0.05% 且计算的检测限度为 0.02%。

[0781] 实例 54 : 分析测试方法 2

[0782] 使用等度洗脱的正相 HPLC : 在 25°C 下, 在 cyano HPLC 柱上以 40/60/0.1 (v/v/v) THF/ 正己烷 /TFA 的流动相洗脱 8 分钟, UV 检测为 230nm。

[0783] 通过将胶囊的内容物溶解于 40/60 (v/v) THF/ 正己烷中来制备试样。在所述条件下, 式 (I-1) 化合物不水解为式 (VIII-1) 化合物。基于重量比较, 经由峰下面积及参照标准的峰下面积计算存在于试样中的式 (VIII-1) 化合物的量。所用参照标准为已知量的已知纯度的式 (VIII-1) 化合物, 其在与试样相同的条件下制备。检测式 (I-1) 化合物的定量限度为 0.2%。

[0784] 为计算存在于试样中的式 (I-1) 化合物的量, 使用分析测试方法 1 及分析测试方法 2 二者。分析测试方法 1 用以计算存在于含有式 (I-1) 化合物的试样中的式 (VIII-1) 化合物的以重量计的量。分析测试方法 2 还用以计算未经诱导水解而获得的式 (I-1) 化合物的试样中存在的式 (VIII-1) 化合物的量。

[0785] 经由分析测试方法 1 获得的式 (VIII-1) 化合物的量减去经由分析测试方法 2 获得的式 (VIII-1) 化合物的量得到通过存在于试样中的式 (I-1) 化合物的诱导水解所产生的式 (VIII-1) 化合物的测量量。基于 1 : 1 分子比率进行分子量计算, 得到存在于试样中的式 (I-1) 化合物的量。

[0786] 虽然为清晰理解的目的已较详细地描述以上发明, 但是这些特定实施例视为说明性的而非限制性的。阅读本案后, 所属领域的技术人员会了解, 可在不背离通过所附权利要求书而非特定实施例所限定的本发明的真实范围的情况下进行形式及细节上的各种变化。

[0787] 本文中所引用的专利及科学文献为所属领域的技术人员可利用的已确认知识。除非另作定义, 否则本文中所用的全部技术及科学术语的含义与本发明所属领域的一般技术人员通常所了解的含义相同。本文中所引用的授权专利、申请案及参照案以引用的方式并入本文中, 其引用程度就像将各自特定地且个别地以引用的方式并入一般。在不一致的情况下, 以本案 (包括定义) 为准。

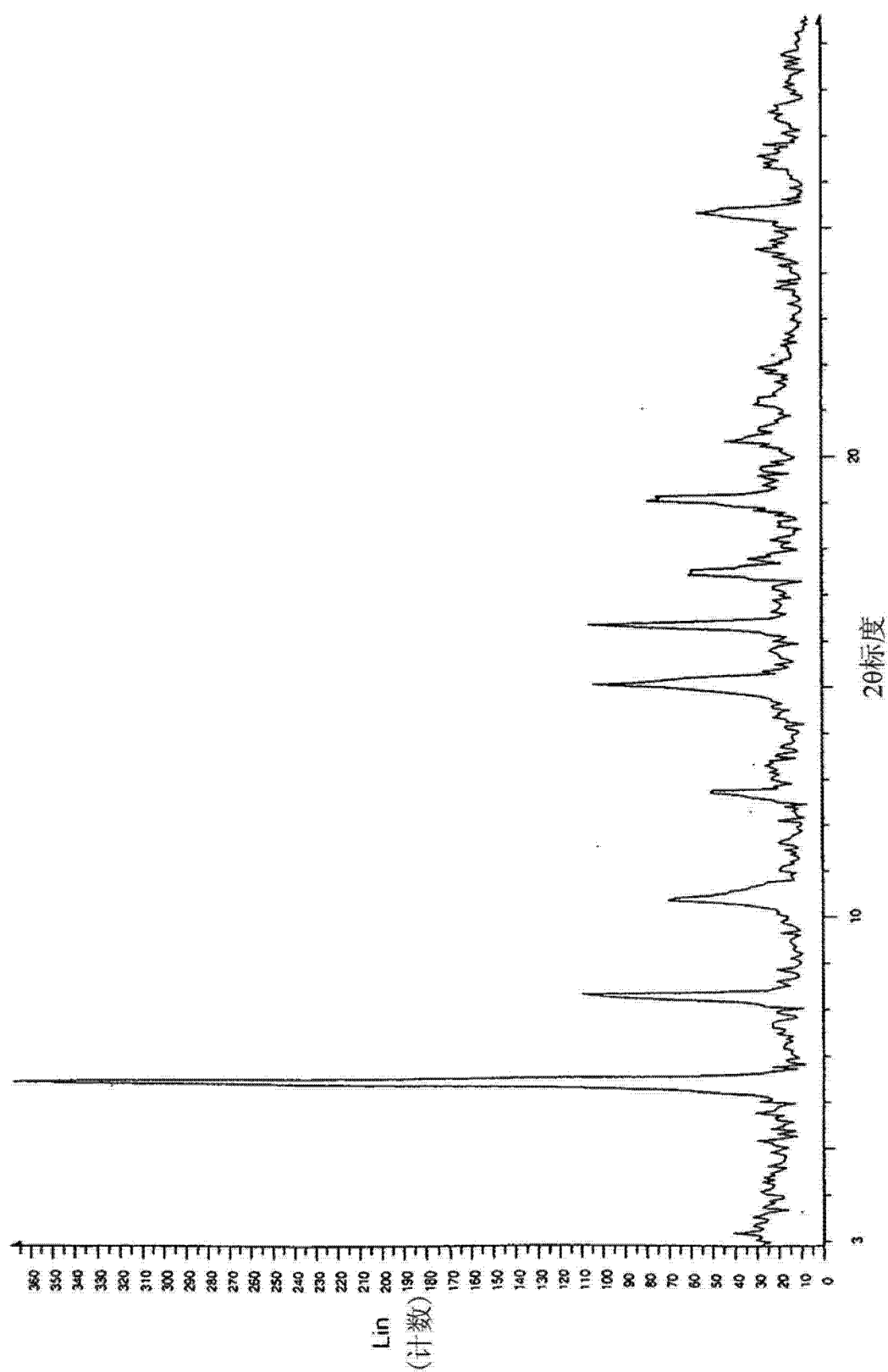


图 1

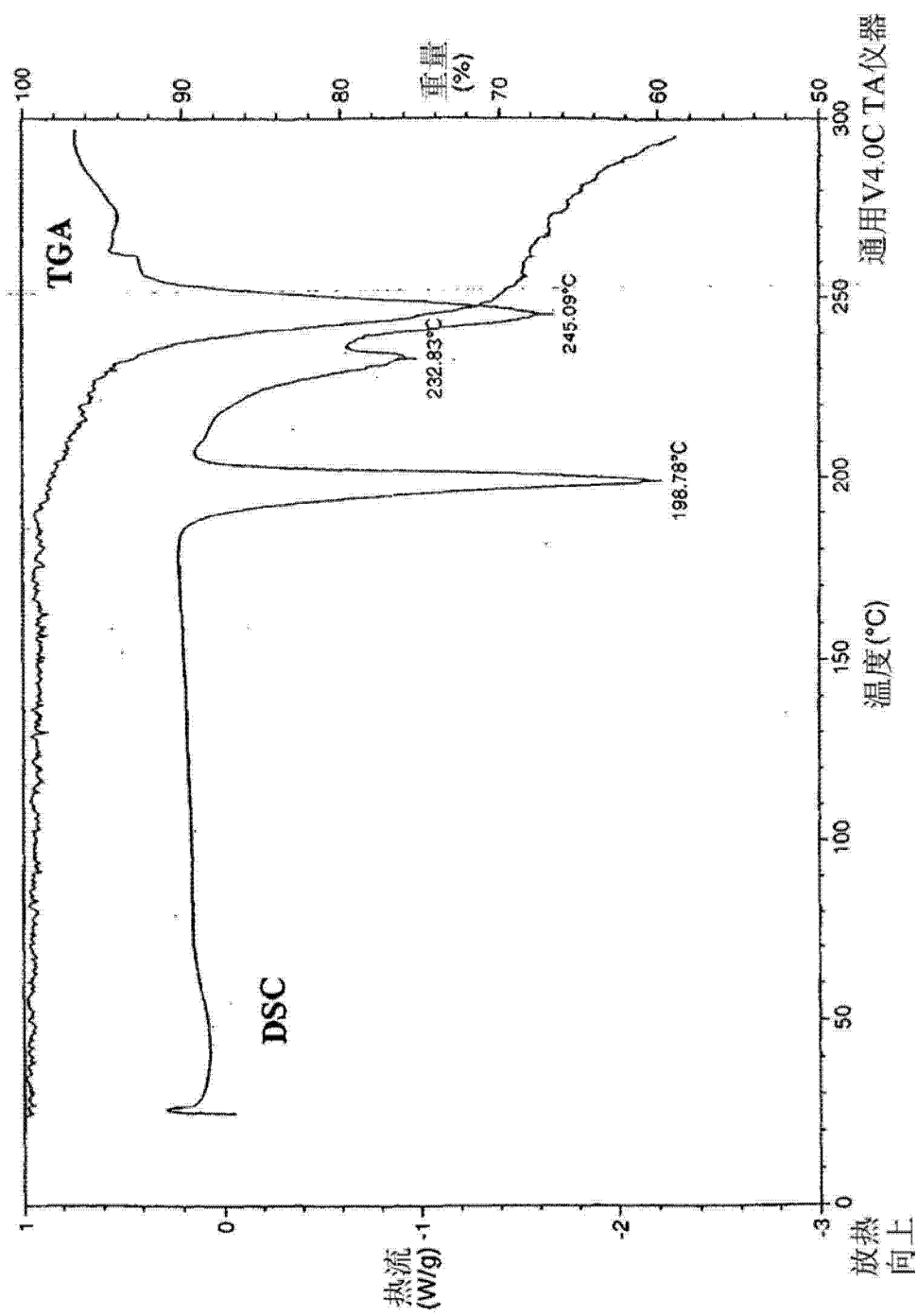


图 2

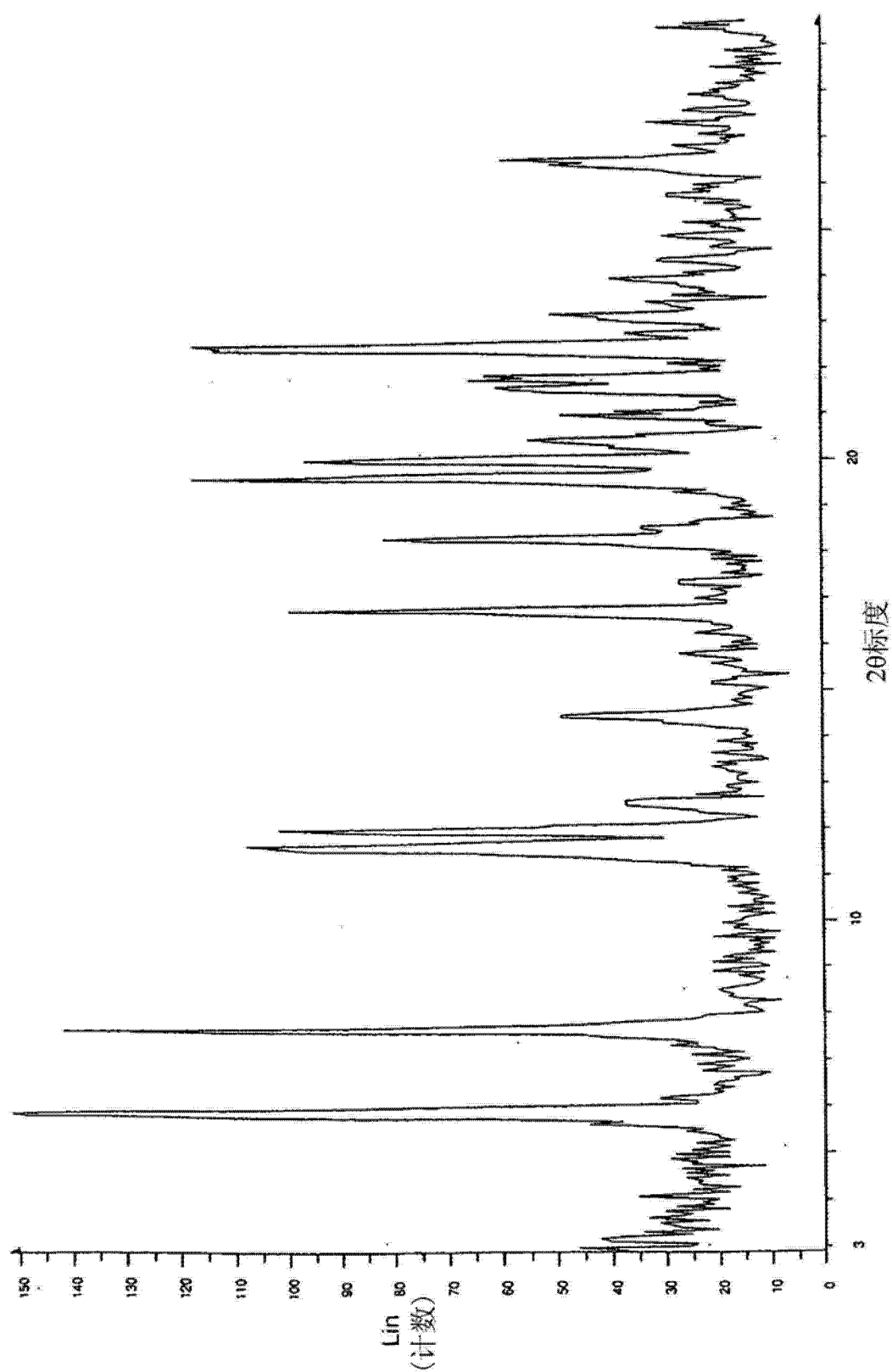


图 3

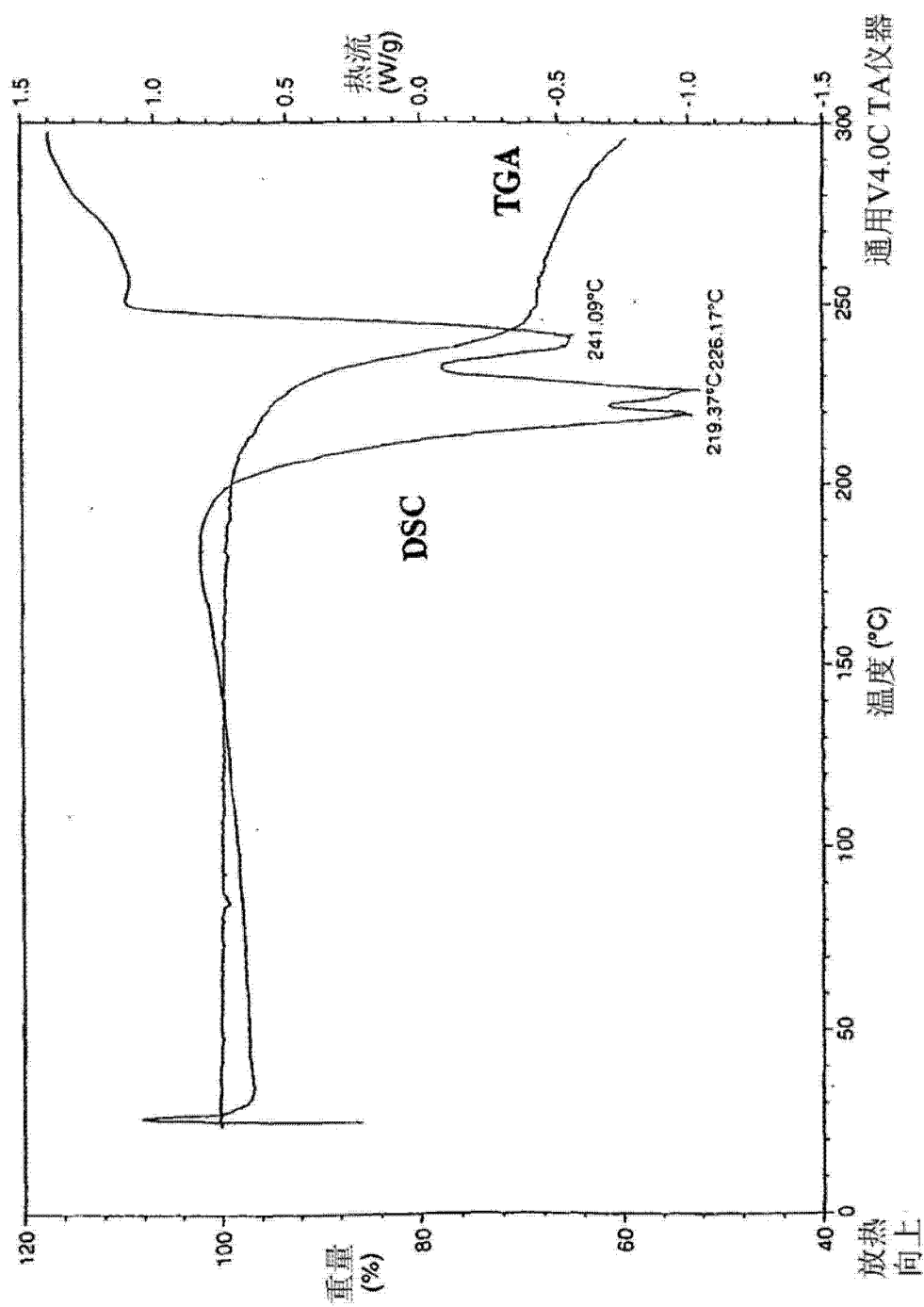


图 4

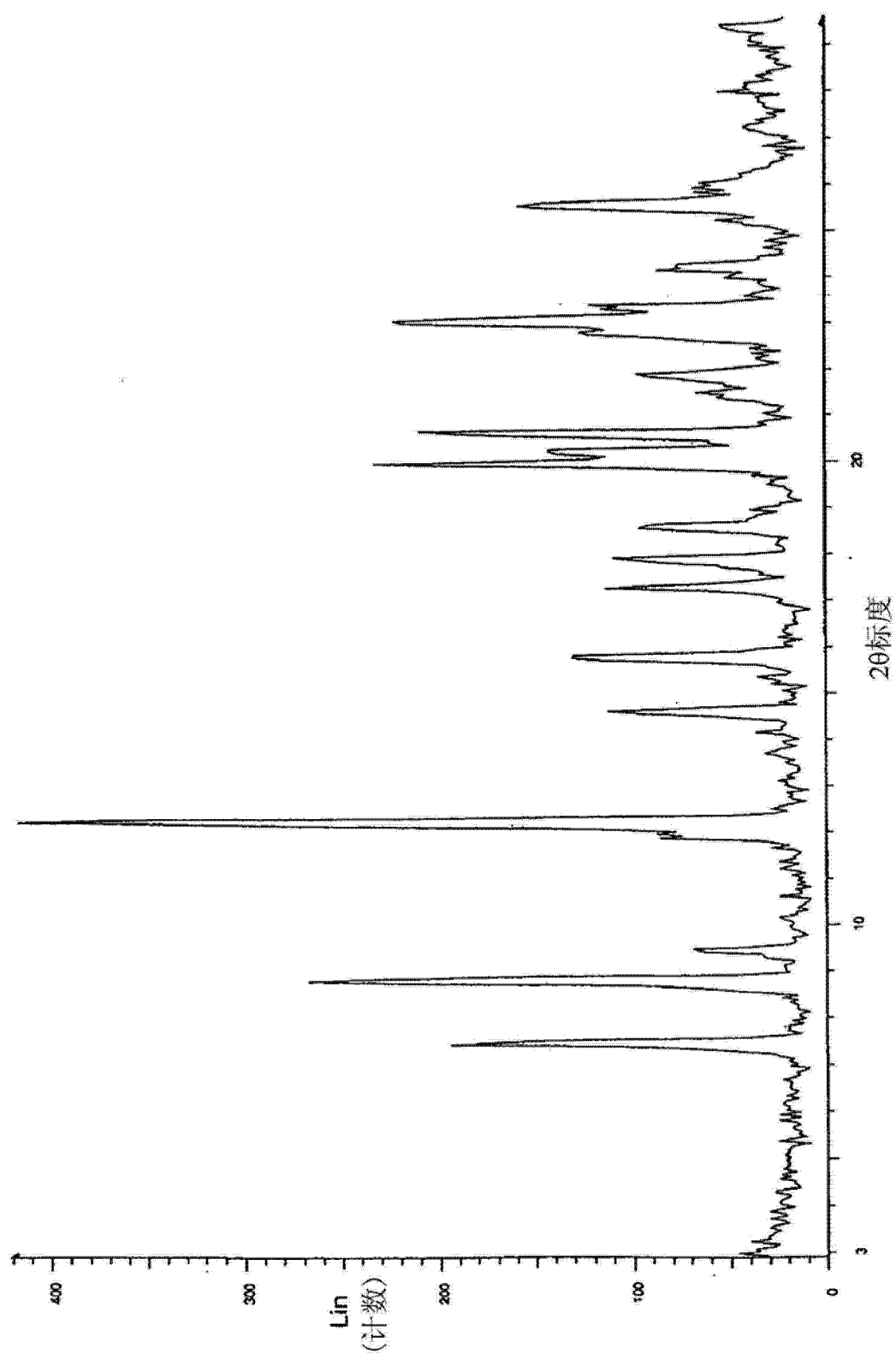


图 5

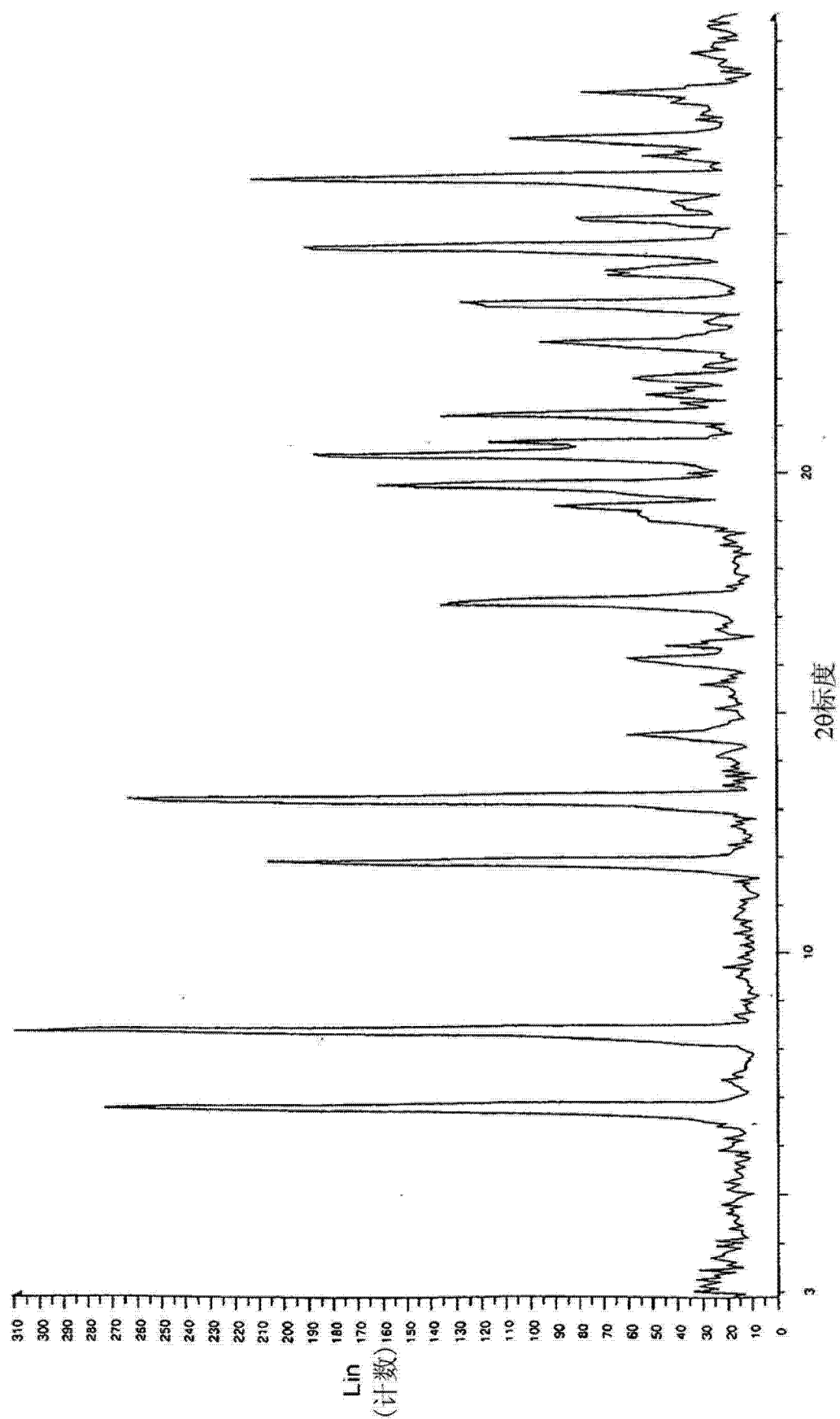


图 6

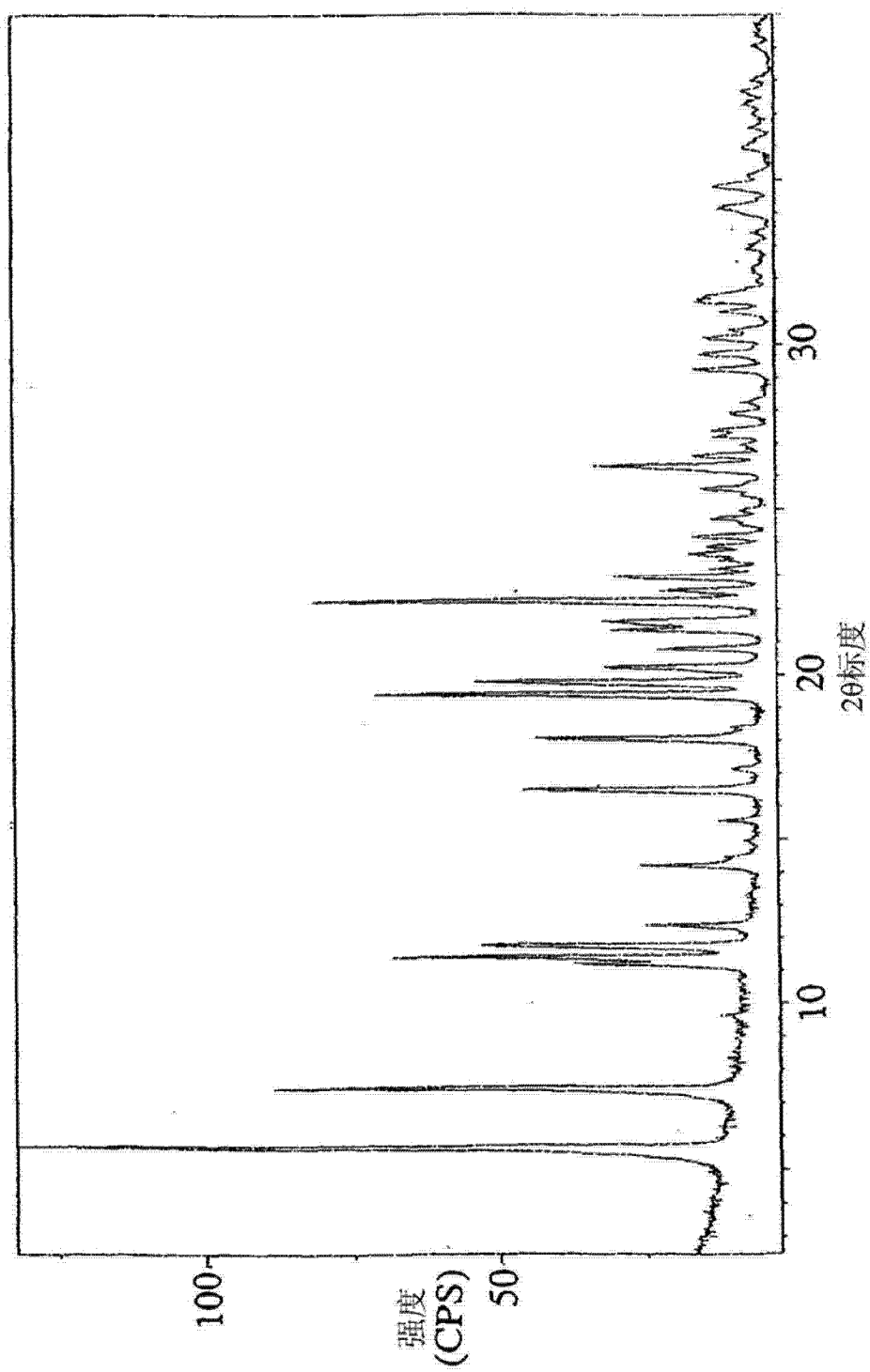


图 7

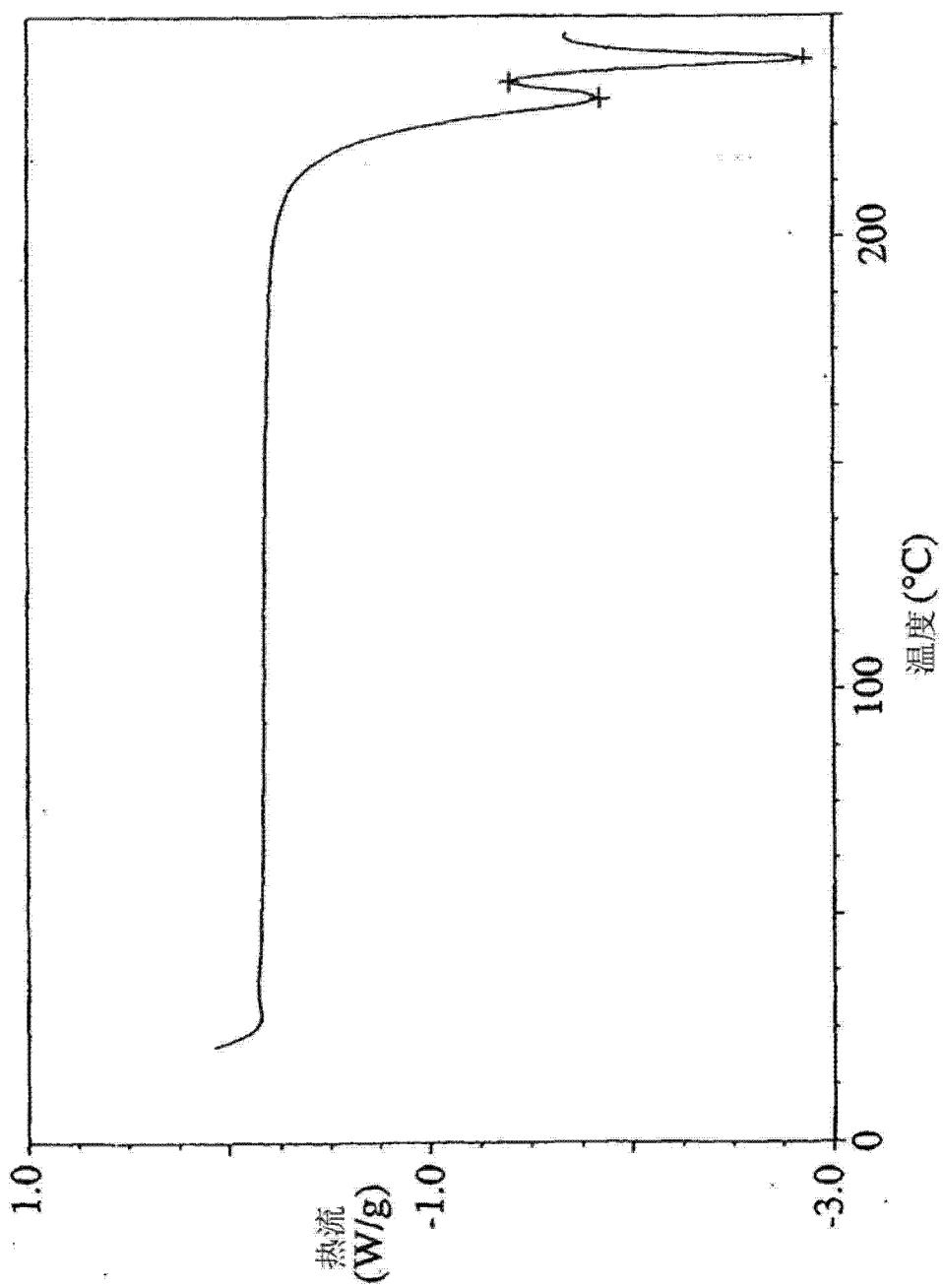


图 8