



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I775556 B

(45) 公告日：中華民國 111 (2022) 年 08 月 21 日

(21) 申請案號：110129153 (22) 申請日：中華民國 105 (2016) 年 10 月 28 日

(51) Int. Cl. : *A61K31/69 (2006.01)* *C07F5/02 (2006.01)*  
*A61P35/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2015/10/30 美國 62/248,632  
 2016/01/22 美國 62/281,964  
 2016/04/15 美國 62/323,034

(71) 申請人：美商卡利泰拉生物科技公司 (美國) CALITHERA BIOSCIENCES, INC. (US)  
 美國

(72) 發明人：索格倫 艾瑞克 B SJOGREN, ERIC B. (US)；李 儉 LI, JIM (US)；凡 詹德特  
 麥可 VAN ZANDT, MICHAEL (US)；懷特豪斯 達倫 WHITEHOUSE, DARREN  
 (US)

(74) 代理人：陳長文

(56) 參考文獻：  
 WO 2012/058065A1 WO 2015/061752A1

審查人員：蔡榮哲

申請專利範圍項數：35 項 圖式數：8 共 100 頁

## (54) 名稱

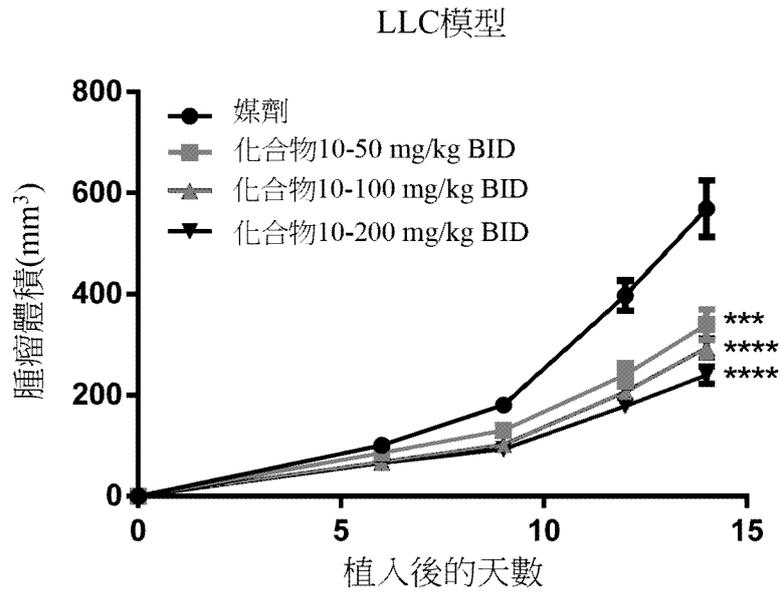
用於抑制精胺酸酶活性之組合物及方法

## (57) 摘要

本發明係關於展現對精胺酸酶抑制活性之活性的新穎種類之化合物及包含本發明化合物的醫藥組合物。本文亦提供藉由本發明之精胺酸酶抑制劑治療癌症之方法。

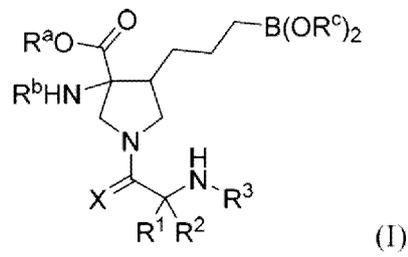
The invention relates to a novel class of compounds that exhibit activity inhibitory activity toward arginase, and pharmaceutical compositions comprising the compounds of the invention. Also provided herein are methods of treating cancer with the arginase inhibitors of the invention.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：





I775556

## 【發明摘要】

### 【中文發明名稱】

用於抑制精胺酸酶活性之組合物及方法

### 【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS FOR INHIBITING ARGINASE  
ACTIVITY

### 【中文】

本發明係關於展現對精胺酸酶抑制活性之活性的新穎種類之化合物及包含本發明化合物的醫藥組合物。本文亦提供藉由本發明之精胺酸酶抑制劑治療癌症之方法。

### 【英文】

The invention relates to a novel class of compounds that exhibit activity inhibitory activity toward arginase, and pharmaceutical compositions comprising the compounds of the invention. Also provided herein are methods of treating cancer with the arginase inhibitors of the invention.

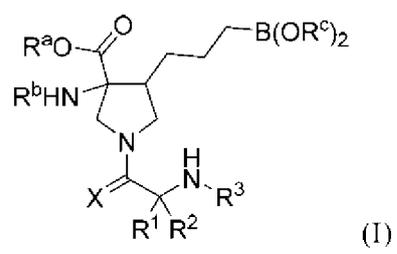
### 【指定代表圖】

圖1

### 【代表圖之符號簡單說明】

無

### 【特徵化學式】



## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

用於抑制精胺酸酶活性之組合物及方法

### 【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS FOR INHIBITING ARGINASE  
ACTIVITY

### 【技術領域】

本發明係關於展現對精胺酸酶抑制活性之活性的新穎種類之化合物及包含本發明化合物的醫藥組合物。本文亦提供藉由本發明之精胺酸酶抑制劑治療癌症之方法。

### 【先前技術】

癌症之特徵為體內細胞之失控生長，導致對必要器官之侵襲及通常的死亡。最初，利用靶向所有快速分裂細胞(包括正常細胞)之非特異性細胞毒素劑對癌症進行藥理學治療。此等非特異性細胞毒素劑具有抗腫瘤效應但其使用常常因嚴重毒性而受到限制。隨著對使癌細胞能夠茁壯成長之蛋白質及通路之理解的發展，已研發出阻斷在癌細胞中活化之特異性蛋白質的更新更多的靶向劑。

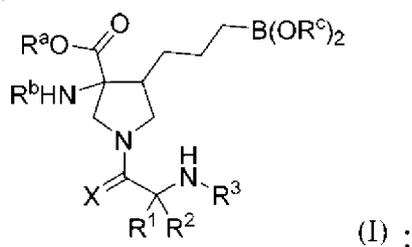
免疫腫瘤學(亦被稱作腫瘤免疫學)為用於研發解決治療癌症中所呈現之一或多個難題的療法的新興領域。某些腫瘤類型已產生逃避被人體之免疫系統毀壞的機制。腫瘤免疫學為專注於激活人體之自身免疫系統以攻擊且殺死腫瘤之治療學領域。腫瘤免疫學涉及天然存在之胺基酸精胺酸，此係因為其對身體之癌症對抗細胞毒素T細胞之活化、生長及存活為至關重要的。然而，各含量之精胺酸在腫瘤微環境中由精胺酸酶、藉由在多重組

織類型之癌症患者中積聚之嗜中性白血球及髓源性抑制細胞(MDSC)產生且分泌之酶耗盡。實際上，已在腎細胞癌、乳癌、慢性骨髓性白血病、食道癌、前列腺癌、非小細胞肺癌、膠質母細胞瘤及急性骨髓性白血病患者之血漿中觀測到升高含量之精胺酸酶。因此，需要在腫瘤微環境中產生恢復精胺酸含量之精胺酸酶的抑制劑，從而促進細胞毒素T細胞之腫瘤殺滅活性。

### 【發明內容】

在某些實施例中，本發明提供一系列新穎精胺酸酶抑制劑化合物。

本發明之化合物具有式(I)之結構：



或其醫藥學上可接受之鹽或前藥；

其中：

$R^a$  為H或係選自視情況經取代之烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、(環烷基)烷基、(雜環烷基)烷基、芳基、雜芳基、芳烷基及雜芳烷基；

$R^b$  為H或係選自視情況經取代之烷基、烯基、炔基、醯基、-C(O)O(烷基)及-C(O)O(芳基)；

各 $R^c$ 獨立地選自H或烷基，或兩次出現之 $R^c$ 與插入-O-B-O-原子結合在一起以形成視情況經取代之含硼環；

X為O或S；

$R^1$ 及 $R^2$ 各獨立地選自H及視情況經取代之烷基、烯基、炔基、環烷

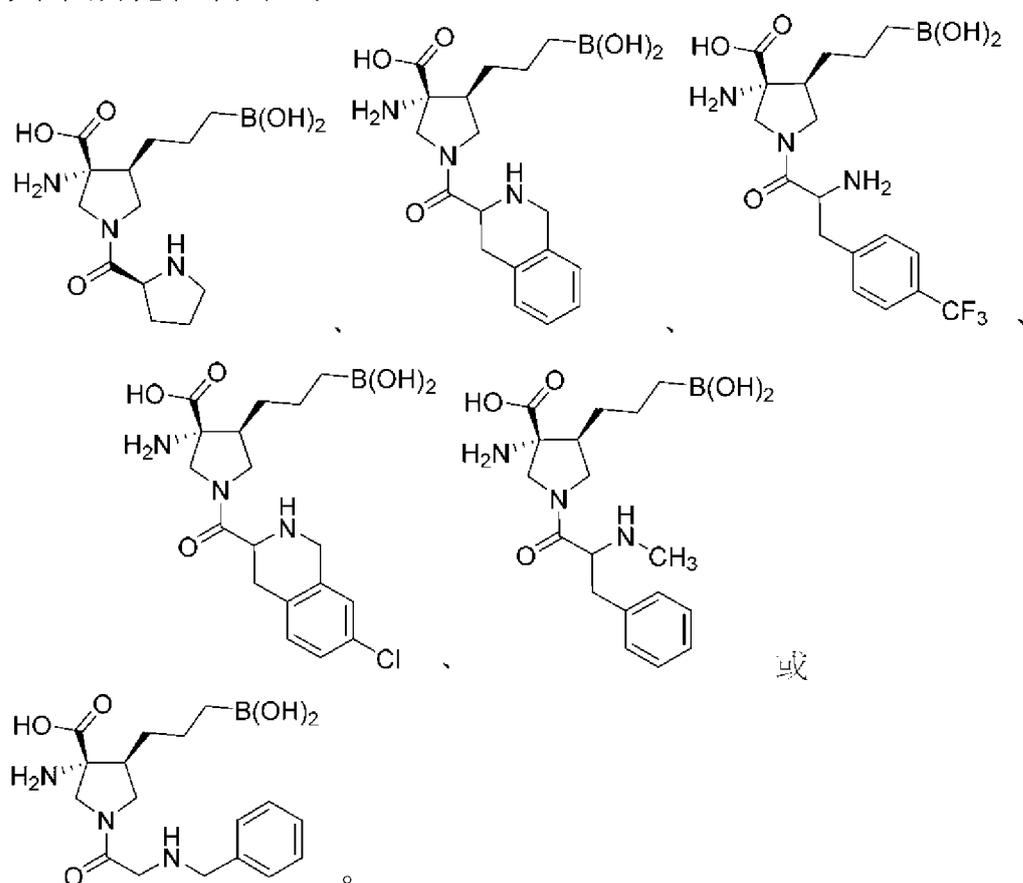
基、(環烷基)烷基、雜環烷基、(雜環烷基)烷基、芳基、雜芳基、芳烷基及雜芳烷基；

或 $R^1$ 及 $R^2$ 與插入原子結合在一起以形成視情況經取代之5員至7員環；且

$R^3$ 為H或視情況經取代之烷基；

或 $R^1$ 及 $R^3$ 與插入原子結合在一起以形成視情況經取代之5員至7員環；

其中該化合物不為：



在某些實施例中，本發明亦提供包含本發明之化合物及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。

在某些實施例中，本發明提供治療或預防癌症之方法，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量之本發明之化合物或醫藥組合物。

**【圖式簡單說明】**

圖1為描繪腫瘤體積隨時間變化之曲線圖。相對於植入路易士肺癌(Lewis Lung Carcinoma)細胞之小鼠中的對照物，以單一劑之形式投與之精胺酸酶抑制劑化合物10減緩腫瘤生長。

圖2為描繪腫瘤體積隨時間變化之曲線圖。Madison 109鼠類肺癌細胞經植入balb/c小鼠中且小鼠經口投與媒劑或精胺酸酶抑制劑化合物10 BID (每組N=10)。

圖3為描繪腫瘤體積隨時間變化之曲線圖。B16F10鼠類黑素瘤細胞經植入C57.B1/6小鼠中且小鼠經口投與媒劑或精胺酸酶抑制劑化合物10 BID (每組N=10)。

圖4由圖A與圖B構成且描繪正位地植入雌性balb/c小鼠中且用媒劑、化合物10 (100 mg/kg PO BID)、抗CTLA-4( 在第2天、第5天、第8天，5 mg/kg IP)加抗PD-1 (在第3、第6天及第9天，5 mg/kg IP)或化合物10與抗CTLA-4及抗PD-1之組合(每組N = 10；相較於媒劑\*P < 0.05；\*\*\*P < 0.001，\*\*\*\* P < 0.0001)治療之4T1乳腺癌細胞之生長。

圖5為描繪腫瘤體積隨時間變化之曲線圖。雌性C57.B1/6小鼠經皮下植入 $1 \times 10^6$  B16.F10鼠類黑素瘤細胞。在第2天，將小鼠隨機分成以下群組(n=10小鼠)：1)媒劑PO BID；2)化合物10，100 mg/kg PO BID；3)艾帕斯塔(Epacadostat)，100 mg/kg PO BID；或4)化合物10及艾帕斯塔(各100 mg/kg PO BID)。每週藉由測徑規量測腫瘤三次且使用公式腫瘤體積( $\text{mm}^3$ ) =  $(a \times b^2/2)$ 計算腫瘤體積，其中『b』為最小直徑且『a』為最大垂直直徑。\*P值<0.05 (ANOVA)。

圖6為描繪腫瘤體積隨時間變化之曲線圖。雌性balb/c小鼠經皮下植

入  $1 \times 10^6$  CT26 鼠類結腸癌細胞。在第2天，將小鼠隨機分成以下群組 (n=10 小鼠)：1) 媒劑 PO BID，第2天開始；2) 化合物10，第2天開始 100 mg/kg PO BID；3) 吉西他濱(Gemcitabine)，在第10天及第16天 50 mg/kg IP；或4) 在其各別療程下之化合物10及吉西他濱。每週藉由測徑規量測腫瘤三次且使用公式腫瘤體積( $\text{mm}^3$ ) =  $(a \times b^2/2)$  計算腫瘤體積，其中『b』為最小直徑且『a』為最大垂直直徑。\*P值 < 0.05 (ANOVA)。

圖7為描繪腫瘤體積隨時間變化之曲線圖。雌性 balb/c 小鼠經皮下植入  $1 \times 10^6$  CT26 鼠類結腸癌細胞。在第2天，將小鼠隨機分成以下群組 (n=10 小鼠)：1) 媒劑 PO BID；2) 化合物10，100 mg/kg PO BID；3) 抗 PD-L1 (純系 10f.9g2)，在第5天、第7天、第9天、第11天、第13天及第15天 5 mg/kg IP；或4) 化合物10及抗 PD-L1。每週藉由測徑規量測腫瘤三次且使用公式腫瘤體積( $\text{mm}^3$ ) =  $(a \times b^2/2)$  計算腫瘤體積，其中『b』為最小直徑且『a』為最大垂直直徑。

圖8描繪隨時間變化之存活百分比。雌性 balb/c 小鼠經皮下植入  $5 \times 10^4$  Madison 109 鼠類肺癌細胞。在第2天，將小鼠隨機分成以下群組 (n=10 小鼠)：1) 媒劑 PO BID；2) 化合物10，100 mg/kg PO BID；3) 在第10天至第14天及第17天至第21天，全身輻射(X射線) 2 Gy；或4) 化合物10及輻射。每週藉由測徑規量測腫瘤兩次且使用公式腫瘤體積( $\text{mm}^3$ ) =  $(a \times b^2/2)$  計算腫瘤體積，其中『b』為最小直徑且『a』為最大垂直直徑。\*P值 < 0.05 (對數等級檢定)。

### 【實施方式】

### 相關申請案

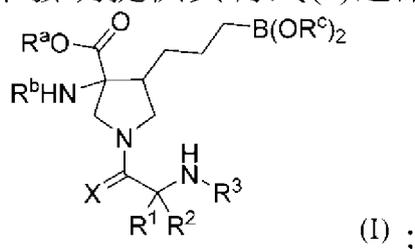
本申請案主張於2015年10月30日申請之美國臨時專利申請案第

62/248,632號、於2016年1月22日申請之美國臨時專利申請案第62/281,964號及於2016年4月15日申請之美國臨時專利申請案第62/323,034號之優先權權益，該等申請案在此以全文引用之方式併入。

本發明提供精胺酸酶之小分子抑制劑。

## 本發明之化合物

在某些實施例中，本發明提供具有式(I)之結構之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽或前藥；

其中：

$R^a$ 為H或係選自視情況經取代之烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、(環烷基)烷基、(雜環烷基)烷基、芳基、雜芳基、芳烷基及雜芳烷基；

$R^b$ 為H或係選自視情況經取代之烷基、烯基、炔基、醯基、-C(O)O(烷基)及-C(O)O(芳基)；

各 $R^c$ 獨立地選自H或烷基，或兩次出現之 $R^c$ 與插入-O-B-O-原子結合在一起以形成視情況經取代之含硼環；

X為O或S；

$R^1$ 及 $R^2$ 各獨立地選自H及視情況經取代之烷基、烯基、炔基、環烷基、(環烷基)烷基、雜環烷基、(雜環烷基)烷基、芳基、雜芳基、芳烷基及雜芳烷基；或

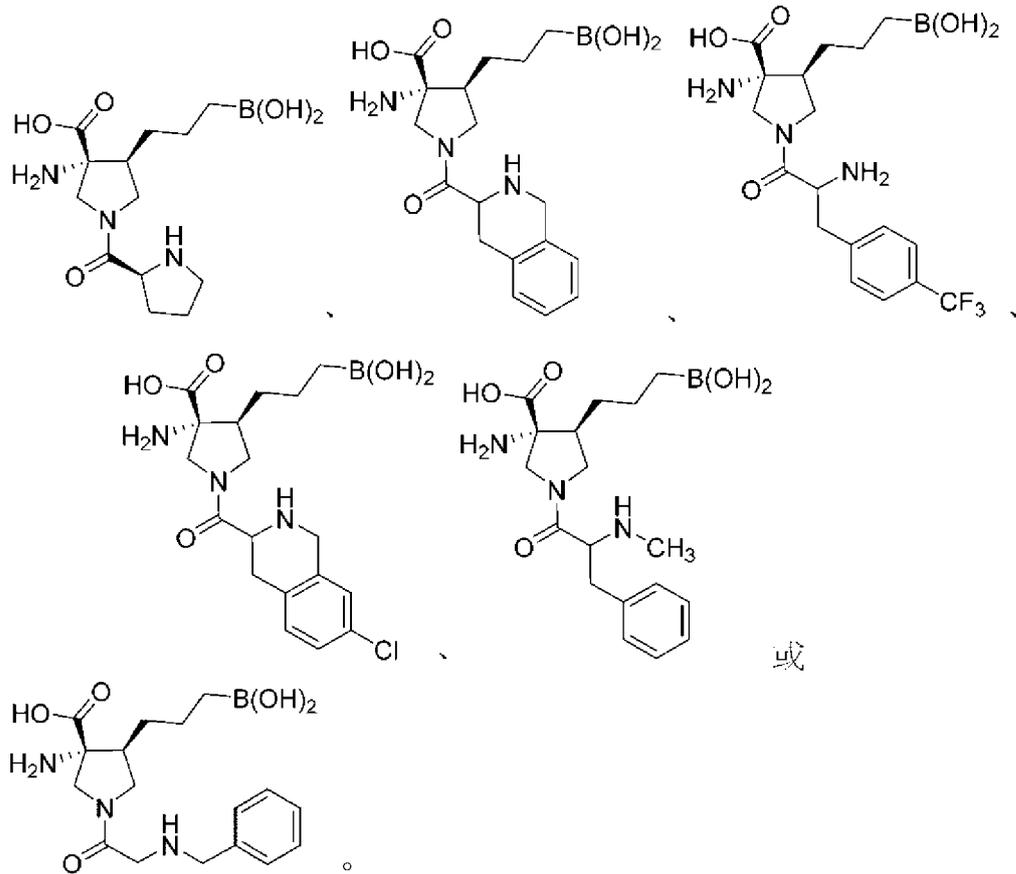
$R^1$ 及 $R^2$ 與插入原子結合在一起以形成視情況經取代之5員至7員環；

且

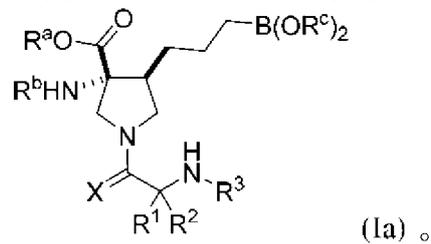
$R^3$  為 H 或視情況經取代之烷基；

或  $R^1$  及  $R^3$  與插入原子結合在一起以形成視情況經取代之 5 員至 7 員環；

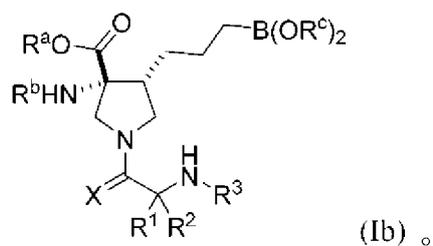
其中該化合物不為：



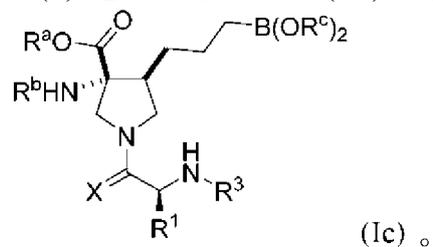
在某些實施例中，式(I)化合物具有式(Ia)之結構：



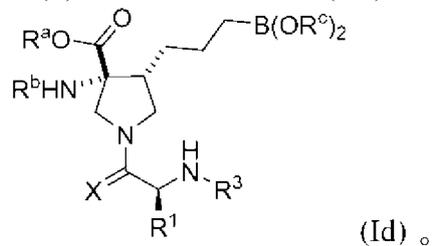
在某些實施例中，式(I)化合物具有式(Ib)之結構：



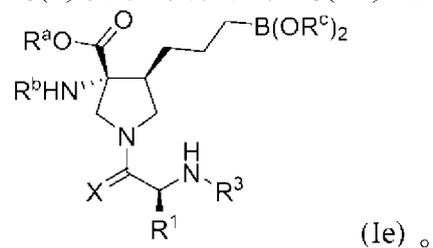
在某些實施例中，式(I)化合物具有式(Ic)之結構：



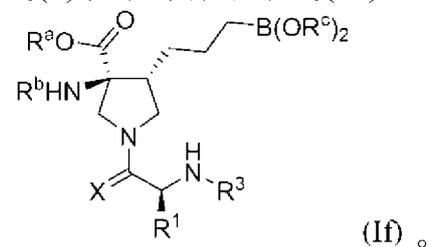
在某些實施例中，式(I)化合物具有式(Id)之結構：



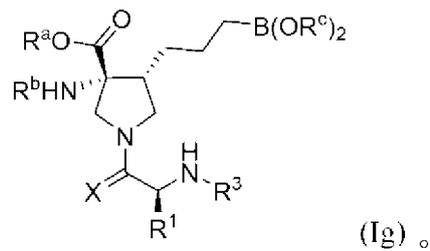
在某些實施例中，式(I)化合物具有式(Ie)之結構：



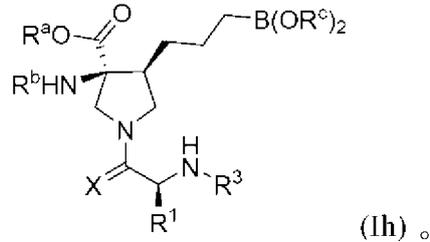
在某些實施例中，式(I)化合物具有式(If)之結構：



在某些實施例中，式(I)化合物具有式(Ig)之結構：



在某些實施例中，式(I)化合物具有式(Ih)之結構：



在式(I)、(Ia)及(Ib)中之任一者之某些實施例中， $R^2$ 為H。

在前述式中任一者之某些實施例中， $R^a$ 為H或視情況經取代之烷基。

在某些較佳實施例中， $R^a$ 為H。

在前述式中任一者之某些實施例中， $R^b$ 為H或視情況經取代之烷基或醯基。在某些較佳實施例中， $R^b$ 為H。

在前述式中任一者之某些實施例中， $R^c$ 在每次出現時為H。

在前述式中任一者之某些實施例中，兩次出現之 $R^c$ 結合在一起以形成視情況經取代之二氧雜硼雜環戊烷、二氧雜硼雜環戊酮、二氧雜硼雜環戊二酮、二氧雜硼雜環己烷、二氧雜硼雜環己酮或二氧雜硼雜環己二酮。

在前述式中任一者之某些實施例中，X為O。

在前述式中任一者之某些實施例中，若 $R^1$ 為H，則 $R^3$ 不為苄基。

在前述式中任一者之某些實施例中， $R^1$ 為H。

在前述式中任一者之某些實施例中，若 $R^1$ 為苄基，則 $R^3$ 不為甲基。

在某些實施例中， $R^1$ 為視情況經取代之芳烷基、雜芳烷基、(環烷基)烷基或(雜環烷基)烷基。

在某些實施例中， $R^1$ 為視情況經取代之芳烷基或雜芳烷基。

在某些此類實施例中， $R^1$ 為苄基。

在其他某些此類實施例中， $R^1$ 不為經 $-CF_3$ 取代之苄基。

在又其他某些此類實施例中， $R^1$ 為雜芳烷基，諸如 $-CH_2-(1H\text{-咪唑}-4\text{-基})$ 。

在前述式中任一者之某些實施例中， $R^1$ 為視情況經取代之烷基、烯基或炔基。

在某些此類實施例中， $R^1$ 為視情況經獨立地選自以下之一或多個取代基取代之烷基：羥基、鹵基、鹵烷基、烷氧基、 $-SH$ 、 $-S\text{-}(烷基)$ 、 $-SeH$ 、 $-Se\text{-}(烷基)$ 、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、胺基、羧酸、酯、胍基及醯胺基。

在某些此類實施例中， $R^1$ 為視情況經獨立地選自以下之一或多個取代基取代之烷基：羥基、鹵基、鹵烷基、烷氧基、 $-SH$ 、 $-S\text{-}(烷基)$ 、 $-SeH$ 、 $-Se\text{-}(烷基)$ 、雜芳基、環烷基、雜環烷基、胺基、羧酸、酯、胍基及醯胺基。

在某些此類實施例中， $R^1$ 為視情況獨立地選自以下之一或多個取代基經取代之烷基：羥基、烷氧基、鹵烷基及 $-S\text{-}(烷基)$ 。

在某些實施例中， $R^1$ 係選自視情況經取代之環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基。

在某些實施例中， $R^1$ 為Arg、His、Lys、Asp、Glu、Ser、Thr、Asn、Gln、Cys、Sec、Gly、Ala、Val、Ile、Leu、Met、Phe、Tyr或Trp之胺基酸側鏈。

在某些實施例中， $R^1$ 及 $R^2$ 與該等插入原子結合在一起以形成視情況經取代之5員至7員環。

在某些實施例中， $R^1$ 及 $R^2$ 與該等插入原子結合在一起以形成視情況經取代之3員至7員環，諸如3員環。

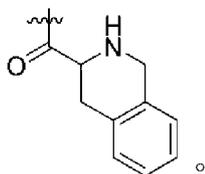
在某些實施例中， $R^3$ 為H。

在某些實施例中， $R^1$ 及 $R^3$ 與該等插入原子結合在一起以形成經取代之5員環。

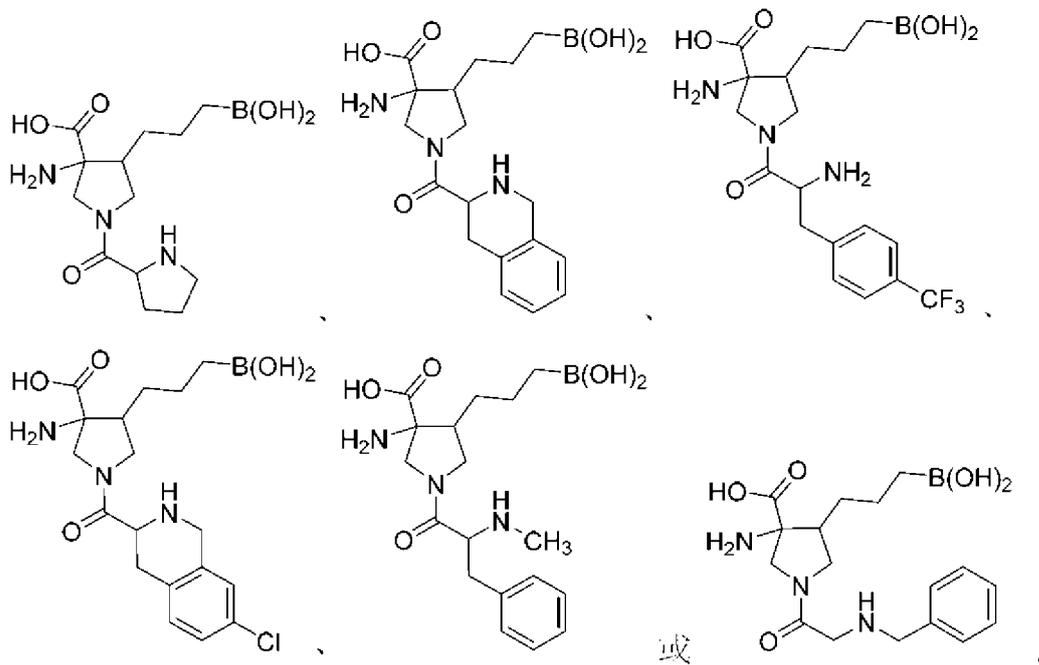
在某些實施例中， $R^1$ 及 $R^3$ 與該等插入原子結合在一起以形成視情況經取代之6員至7員環。

在某些實施例中， $R^1$ 及 $R^3$ 與該等插入原子結合在一起，並不形成四

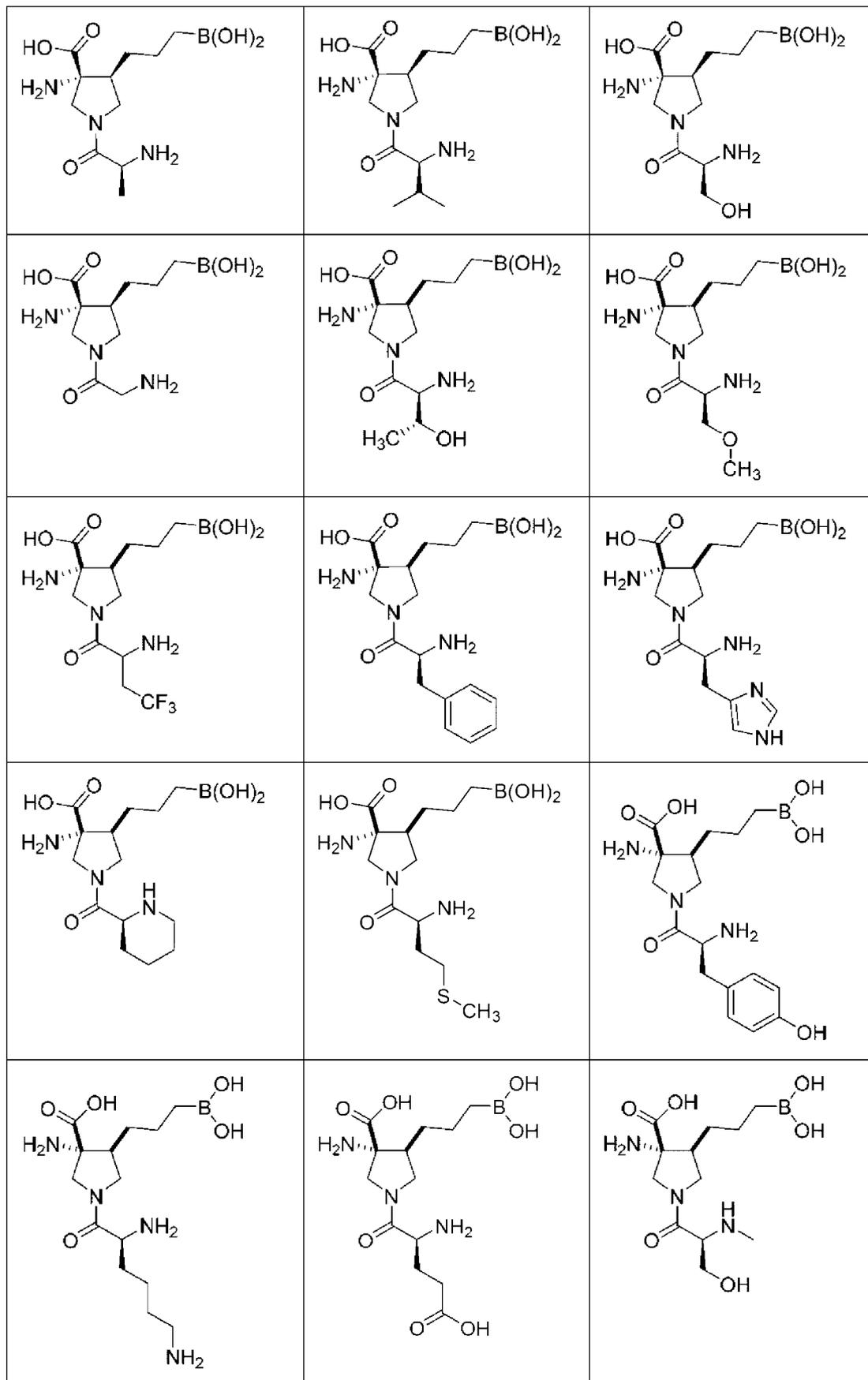
氫異喹啉基環，例如，

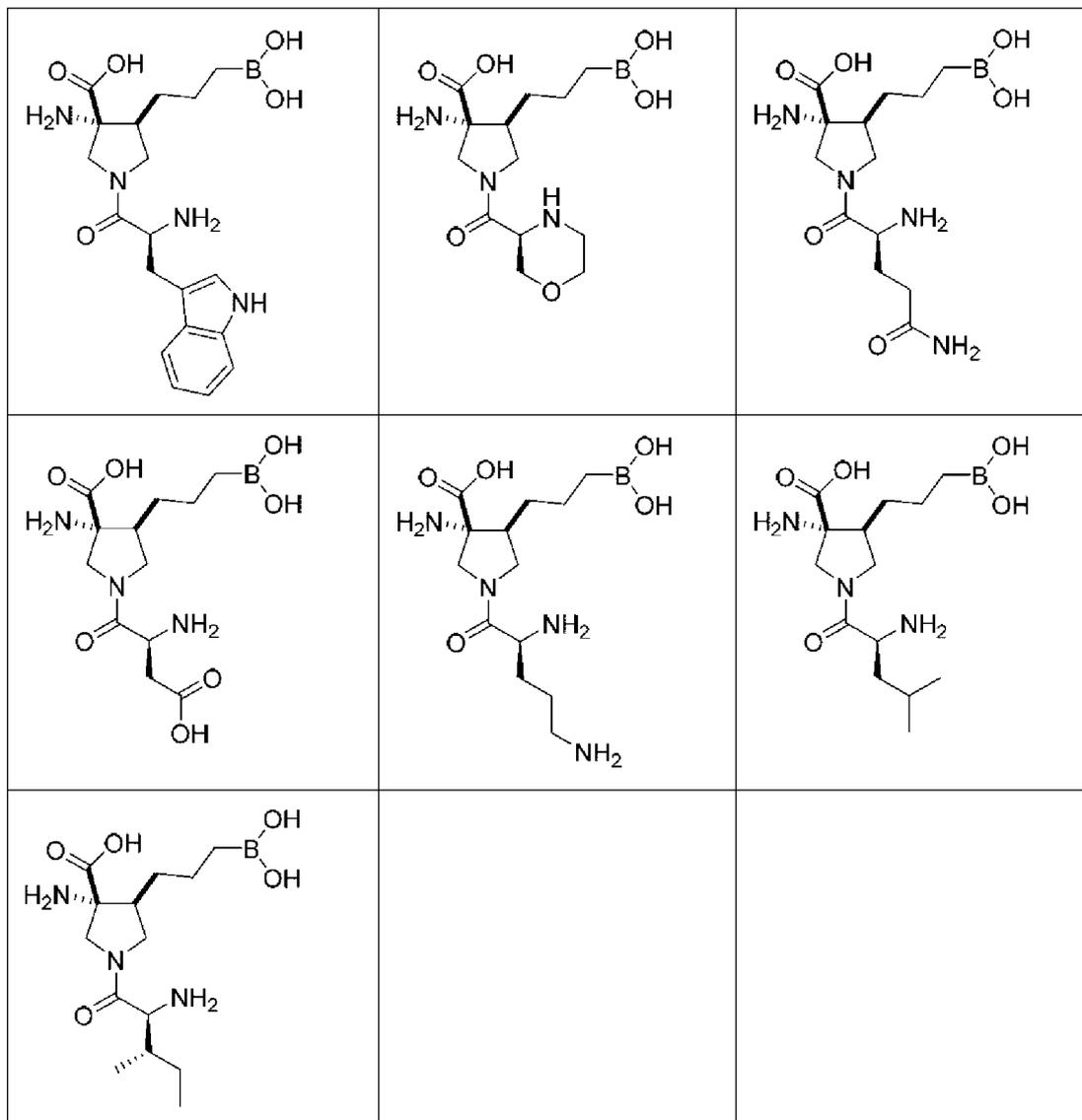


在某些實施例中，式(I)化合物不為：



在某些實施例中，本發明之化合物具有選自以下之結構：





或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

在某些實施例中，化合物可為前藥，例如，其中母體化合物中之羥基呈現為酯或碳酸鹽，存在於母體化合物中之羧酸呈現為酯，或胺基呈現為醯胺。在某些此類實施例中，前藥在活體內代謝為活性母體化合物(例如，酯經水解為對應的羥基或羧酸)。

在某些實施例中，硼酸可以環狀或直鏈酸酐之形式存在。在某些實施例中，硼酸以6員環酸酐之形式存在且亦被稱作硼氧雜環己烷。

在某些實施例中，本發明之精胺酸酶抑制劑化合物可為外消旋。在某些實施例中，本發明之精胺酸酶抑制劑化合物可增濃一種對映異構體。

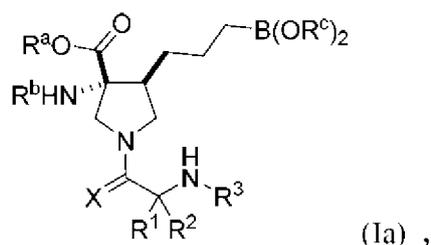
舉例而言，本發明之化合物可具有大於30% ee、40% ee、50% ee、60% ee、70% ee、80% ee、90% ee或甚至95%或更大ee。

本發明之化合物具有超過一種立體異構中心。因此，本發明之化合物可增濃一或多種非對映異構體。舉例而言，本發明之化合物可具有大於30% de、40% de、50% de、60% de、70% de、80% de、90% de或甚至95%或更大de。在某些實施例中，本發明之化合物在一或多種立體對稱中心處實質上具有一個異構組態且在剩餘立體對稱中心處具有多種異構組態。

在某些實施例中，帶有 $R^1$ 之立體異構中心之對映異構體過量為至少40% ee、50% ee、60% ee、70% ee、80% ee、90% ee、92% ee、94% ee、95% ee、96% ee、98% ee或更大ee。

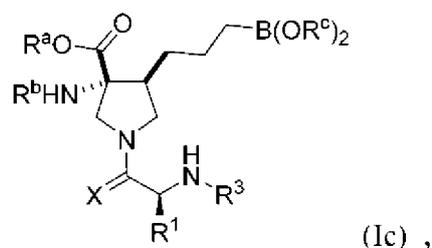
如本文所使用，在無立體化學之情況下抽出之單鍵並不指示化合物之立體化學。式(I)化合物提供指示無立體化學之化合物之實例。

如本文所使用，散列或加粗非楔形鍵指示相對而非絕對立體化學組態(例如，並不區分給定非對映異構體之對映異構體)。舉例而言，在式(Ia)中，

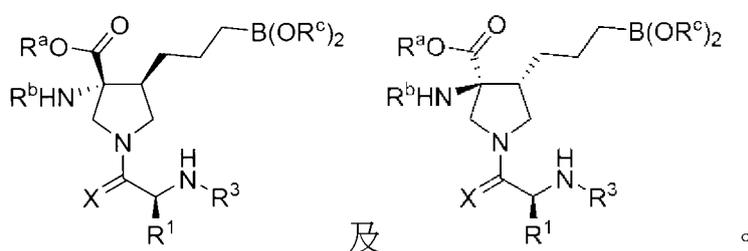


粗體非楔形鍵指示 $-CO_2R^a$ 基團及 $(CH_2)_3B(OR^c)_2$ 基團經組態以與彼此相順，但粗體非楔形鍵並不表示化合物之絕對(亦即，*R*或*S*)組態。

如本文所使用，散列或加粗楔形鍵指示絕對立體化學組態。舉例而言，在式(Ic)中，



粗體楔形鍵指示立體異構中心所附接之絕對組態，而粗體非楔形鍵指示 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 基團及 $(\text{CH}_2)_3\text{B}(\text{OR}^c)_2$ 基團經組態以與彼此相順，但並不指示彼等立體異構中心之絕對組態。因此，式(Ic)化合物表示總共兩種異構體：



在某些實施例中，可增濃本發明之化合物之治療製劑以顯著提供化合物之一種對映異構體。對映異構性增濃混合物可包含(例如)至少60莫耳%的一種對映異構體，或更佳至少75莫耳%、90莫耳%、95莫耳%或甚至99莫耳%。在某些實施例中，增濃一種對映異構體之化合物實質上不含另一對映異構體，其中實質上不含意謂與(例如)組合物或化合物混合物中之另一對映異構體之量相比，所討論之物質佔小於10%、或小於5%、或小於4%、或小於3%、或小於2%、或小於1%。舉例而言，若組合物或化合物混合物含有98公克第一對映異構體及2公克第二對映異構體，則其將稱為含有98莫耳%之第一對映異構體及僅2%第二對映異構體。

在某些實施例中，可增濃治療製劑以顯著提供本發明之化合物之一種對映異構體。非對映異構性增濃混合物可包含(例如)至少60莫耳%的一種對映異構體，或更佳至少75莫耳%、90莫耳%、95莫耳%或甚至99莫耳%。

在某些實施例中，本發明之化合物相對於現有精胺酸酶抑制劑展現經改良之藥物動力學特徵曲線。

在某些實施例中，本發明之化合物相對於現有精胺酸酶抑制劑展現經改良之生物可用性。

## 治療方法

T細胞活化之若干特異性方法已在腫瘤治療中表現出可觀的最新前景。一種此類方法涉及藉由抗體伊派利單抗(ipilimumab)阻斷T細胞表面抗原CTLA-4來活化T細胞。第二種方法為藉由阻斷在T細胞及其配位體上表現之漸進式細胞死亡1蛋白質或PD-1、在許多腫瘤上發現之PD-L1的相互作用來防止免疫查核點之活化。第三種方法為藉由供應關鍵刺激因子或諸如色胺酸之營養物來活化T細胞受體。

吲哚胺二加氧酶或IDO之抑制劑已經展示為恢復胞外色胺酸，在無色胺酸之情況下，T細胞受體無法變為活性的。精胺酸(如色胺酸)係細胞毒素T細胞之功能之基礎的胺基酸。在無精胺酸之情況下，腫瘤特異性細胞毒素T細胞不能在其表面上表現功能性T細胞受體且因而不能活化、增殖或建立有效的抗腫瘤反應。回應於腫瘤分泌因子，髓源性抑制細胞或MDSC積聚在腫瘤周圍且分泌精胺酸酶，從而導致自腫瘤微環境耗盡精胺酸。

已在腎細胞癌及急性骨髓性白血病中觀測到歸因於精胺酸酶之含量升高而耗盡精胺酸。此外，已在胰腺、乳房及其他腫瘤類型中觀測到顯著的MDSC滲入。本發明之某些實施例提供一種藉由增加腫瘤微環境中之精胺酸含量從而使得人體之細胞毒素T細胞活化來治療癌症之方法。

增加腫瘤微環境中之精胺酸含量的一種手段為藉由抑制精胺酸酶。

精胺酸酶之抑制劑(諸如本發明之化合物)可藉由恢復精胺酸含量從而使得人體之細胞毒素T細胞活化來促進抗腫瘤免疫反應。

因此，在某些實施例中，本發明提供用於治療或預防癌症之方法，該等方法包含向有需要之個體投與治療有效量之本發明之化合物(例如，式I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig或Ih之化合物)或包含該化合物之醫藥組合物。

在某些實施例中，藉由本發明之方法治療的癌症為急性淋巴母細胞白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、腎上腺皮質癌、肛門癌、闌尾癌、非典型性畸胎樣/橫紋肌樣腫瘤、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、骨癌、腦瘤、星形細胞瘤、大腦及脊髓腫瘤、腦幹神經膠瘤、中樞神經系統非典型性畸胎樣/橫紋肌樣腫瘤、中樞神經系統胚胎腫瘤、乳癌、支氣管腫瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt Lymphoma)、類癌瘤(Carcinoid Tumor)、原發灶不明之癌(Carcinoma of Unknown Primary)、中樞神經系統癌、子宮頸癌、兒童癌、脊索瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓增生病、結腸癌、結腸直腸癌、顱咽管瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、乳腺管原位癌(DCIS)、胚胎腫瘤、子宮內膜癌、室管膜母細胞瘤、室管膜瘤、食道癌、嗅神經母細胞瘤、尤文氏肉瘤(Ewing Sarcoma)、肝外膽管癌、眼癌、骨骼纖維組織細胞瘤、膽囊癌、胃癌、腸胃類癌瘤、腸胃基質腫瘤(GIST)、生殖細胞腫瘤、顱外生殖細胞腫瘤、性腺外生殖細胞腫瘤、卵巢生殖細胞腫瘤、妊娠滋養細胞腫瘤、神經膠瘤、毛細胞白血病、頭頸癌、心臟癌、肝細胞癌、組織細胞增多病、蘭格漢氏細胞癌(Langerhans Cell Cancer)、霍奇金淋巴瘤(Hodgkin Lymphoma)、下咽癌、眼內黑素瘤、胰島細胞瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi Sarcoma)、腎

臟癌、蘭格漢氏細胞組織細胞增多病、喉癌、白血病、嘴唇及口腔癌、肝癌、小葉原位癌(LCIS)、肺癌、淋巴瘤、AIDS相關淋巴瘤、巨球蛋白血症、男性乳癌、神經管胚細胞瘤、髓上皮瘤、黑素瘤、梅克爾細胞癌(Merkel Cell Carcinoma)、惡性間皮瘤、伴隱性原發灶之轉移性鱗狀頸癌、涉及NUT基因之中線道癌、口腔癌、多發性內分泌瘤綜合症、多發性骨髓瘤/漿細胞贅瘤、蕈樣黴菌病、骨髓發育不良症候群、骨髓發育不良/骨髓增生贅瘤、慢性骨髓性白血病(CML)、急性骨髓性白血病(AML)、骨髓瘤、多發性骨髓瘤、慢性骨髓增生病症、鼻腔癌、副鼻竇癌、鼻咽癌、神經母細胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、非小細胞肺癌、口腔癌、口腔癌、唇癌、口咽癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、乳頭狀瘤症、副神經節瘤、副鼻竇癌、鼻腔癌、副甲狀腺癌、陰莖癌、咽癌、嗜鉻細胞瘤、中間分化之松果體實質性腫瘤、松果體母細胞瘤、垂體腫瘤、漿細胞贅瘤、胸膜肺母細胞瘤、乳癌、原發性中樞神經系統(CNS)淋巴瘤、前列腺癌、直腸癌、腎細胞癌、腎盂癌、輸尿管癌、移行細胞癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤、塞紮里症候群(Sézary Syndrome)、皮膚癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉瘤、鱗狀細胞癌、伴隱性原發灶之鱗狀頸癌、胃癌、小腦幕上原始神經外胚層腫瘤、T細胞淋巴瘤、睪丸癌、咽喉癌、胸腺瘤、胸腺癌、甲狀腺癌、腎盂及輸尿管移行細胞癌、妊娠滋養細胞腫瘤、兒童原發灶不明稀有癌、尿道癌、子宮癌、子宮肉瘤、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenström Macroglobulinemia)或威爾姆斯腫瘤(Wilms Tumor)。

在某些實施例中，藉由本發明之方法治療的癌症為多種急性骨髓性白血病(AML)、膀胱癌、乳癌、結腸直腸癌、慢性骨髓性白血病(CML)、

食道癌、胃癌、肺癌、黑素瘤、間皮瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、腎癌或皮膚癌。

在某些實施例中，藉由本發明之方法治療的癌症為多種急性骨髓性白血病(AML)、乳癌、結腸直腸癌、慢性骨髓性白血病(CML)、食道癌、胃癌、肺癌、黑素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、胰臟癌、前列腺癌或腎癌。

在某些實施例中，癌症係選自膀胱癌、乳癌(包括TNBC)、子宮頸癌、結腸直腸癌、慢性淋巴球性白血病(CLL)、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、食道腺癌、膠質母細胞瘤、頭頸癌、白血病(急性及慢性)、低級別神經膠瘤、肺癌(包括腺癌、非小細胞肺癌及鱗狀細胞癌)、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、黑素瘤、多發性骨髓瘤(MM)、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、腎癌(包括腎透明細胞癌及腎臟乳頭狀細胞癌)及胃癌。

組合療法為許多疾病設定(諸如癌症)之重要治療模式。近來的科學進步已提高吾等對位於此等及其他複合疾病之下的病理生理學方法之理解。此經提高之理解已提供動力以使用指向多個治療標靶之藥物組合來研發新的治療學方法，以改良治療反應、最小化抗性之產生或最小化不良事件。在組合療法提供顯著的治療學優點的設定中，愈來愈關注對與新的研究性藥物(諸如精胺酸酶抑制劑)之組合的研發。

當考慮多個治療劑一起投與時，必須關注將觀測藥物相互作用之種類。此作用可為陽性的(當藥效藥效增加時)或可產生其自身皆不產生之拮抗性(當藥效減小時)或新的副作用。

當相互作用造成藥物中之一種或兩種效應增強時，可計算組合藥物

之最終效應大於單獨投與任一藥物的程度，從而產生所謂的「組合指數」(CI) (Chou及Talalay, 1984)。將處於或接近1之組合指數視為「相加的」，而大於1之值視為「相乘的」。

本發明提供治療或預防癌症之組合療法之方法，該等方法包含精胺酸酶抑制劑(例如，本發明之化合物)及一或多種另外化學治療劑。

本發明之某些實施例係關於治療癌症，其包含連合投與化學治療劑及本發明之化合物。

在某些實施例中，化學治療劑為免疫刺激劑。舉例而言，免疫刺激劑可為促炎劑。

在本發明之方法中可與本文所描述之精胺酸酶抑制劑連合投與之化學治療劑包括胺格魯米特(aminoglutethimide)、安吡啉(amsacrine)、阿那曲唑(anastrozole)、天冬醯胺酶、AZD5363、卡介苗(Bacillus Calmette-Guérin vaccine)(bcg)、比卡魯胺(bicalutamide)、博萊黴素(bleomycin)、硼替佐米(bortezomib)、布舍瑞林(buserelin)、白消安(busulfan)、喜樹鹼(camptothecin)、卡培他濱(capecitabine)、卡鉑(carboplatin)、卡非佐米(carfilzomib)、卡莫司汀(carmustine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、氯奎寧(chloroquine)、順鉑(cisplatin)、克拉屈濱(cladribine)、氯屈膦酸鹽(clodronate)、考比替尼(cobimetinib)、秋水仙鹼(colchicine)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、環丙孕酮(cyproterone)、阿糖胞苷(cytarabine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、放線菌素(dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、脫甲綠膠黴素(demethoxyviridin)、地塞米松(dexamethasone)、二氯乙酸鹽(dichloroacetate)、雙烯雌酚(dienestrol)、己烯雌酚(diethylstilbestrol)、多烯紫杉醇(docetaxel)、小紅莓

(doxorubicin)、艾帕斯塔(epacadostat)、表柔比星(epirubicin)、埃羅替尼(erlotinib)、雌二醇(estradiol)、雌氫芥(estramustine)、依託泊苷(etoposide)、依維莫司(everolimus)、依西美坦(exemestane)、非格司亭(filgrastim)、氟達拉賓(fludarabine)、氟氫可的松(fludrocortisone)、氟尿嘧啶(flourouracil)、氟甲睾酮(flouxymesterone)、氟他胺(flutamide)、吉西他濱(gemcitabine)、金雀異黃酮(genistein)、戈舍瑞林(goserelin)、羥基尿素(hydroxyurea)、艾達黴素(idarubicin)、異環磷醯胺(ifsosamide)、伊馬替尼(imatinib)、干擾素(interferon)、伊立替康(irinotecan)、來那度胺(lenalidomide)、來曲唑(letrozole)、甲醯四氫葉酸(leucovorin)、亮丙立德(leuprolide)、左旋咪唑(levamisole)、洛莫司汀(lomustine)、氯尼達明(lonidamine)、氯芥(mechlorethamine)、甲羥孕酮(medroxyprogesterone)、甲地孕酮(megestrol)、美法侖(melphalan)、巯基嘌呤(mercaptopurine)、美司納(mesna)、二甲雙胍(metformin)、甲胺喋呤(methotrexate)、米替福新(miltefosine)、絲裂黴素(mitomycin)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、MK-2206、尼魯胺(nilutamide)、諾考達唑(nocodazole)、奧曲肽(octreotide)、奧拉帕尼(olaparib)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、帕米膦酸鹽(pamidronate)、帕佐帕尼(pazopanib)、噴司他丁(pentostatin)、哌立福新(perifosine)、普卡黴素(plicamycin)、泊馬度胺(pomalidomide)、吡吩姆(porfimer)、丙卡巴肼(procarbazine)、雷替曲塞(raltitrexed)、利妥昔單抗(rituximab)、如卡帕瑞(rucaparib)、司美替尼(selumetinib)、索拉非尼(sorafenib)、鏈佐黴素(streptozocin)、舒尼替尼(sunitinib)、蘇拉明(suramin)、他拉柔帕瑞(talazoparib)、他莫昔芬(tamoxifen)、替莫唑胺

(temozolomide)、坦羅莫司(temsirolimus)、替尼泊苷(teniposide)、辜固酮(testosterone)、沙利竇邁(thalidomide)、硫鳥嘌呤(thioguanine)、噻替派(thiotepa)、二氯化二茂鈦(titanocene dichloride)、拓朴替康(topotecan)、曲美替尼(trametinib)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、維甲酸(tretinoin)、維利帕尼(veliparib)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)或長春瑞濱(vinorelbine)。

在某些實施例中，在本發明之方法中可與本文所描述之精胺酸酶抑制劑一起投與之化學治療劑包括阿巴伏單抗(abagovomab)、阿德木單抗(adecatumumab)、阿夫土珠單抗(afutuzumab)、馬安那莫單抗(anatumomab mafenatox)、阿泊珠單抗(apolizumab)、阿特唑單抗(atezolizumab)、布林莫單抗(blinatumomab)、卡托莫西單抗(catumaxomab)、德瓦魯單抗(durvalumab)、艾帕斯塔(epacadostat)、依帕珠單抗(epratuzumab)、奧英妥珠單抗(inotuzumab ozogamicin)、伊特魯單抗(intelumumab)、伊派利單抗(ipilimumab)、伊薩土西單抗(isatuximab)、拉立珠單抗(lambrolizumab)、納武單抗(nivolumab)、奧卡拉珠單抗(ocaratuzumab)、奧拉他單抗(olatatumab)、派立珠單抗(pembrolizumab)、皮立珠單抗(pidilizumab)、替西單抗(ticilimumab)、薩馬里珠(samalizumab)或曲美單抗(tremelimumab)。

在某些實施例中，化學治療劑為伊派利單抗、納武單抗、派立珠單抗或皮立珠單抗。

已研發許多組合療法用於治療癌症。在某些實施例中，可與組合療法連合投與本發明之化合物。本發明之化合物可與其連合投與的組合療法之實例包括於表1中。

表1：用於治療癌症之例示性組合療法。

| 名稱          | 治療劑                                   |
|-------------|---------------------------------------|
| ABV         | 小紅莓、博萊黴素、長春鹼                          |
| ABVD        | 小紅莓、博萊黴素、長春鹼、達卡巴嗪                     |
| AC (乳房)     | 小紅莓、環磷醯胺                              |
| AC (肉瘤)     | 小紅莓、順鉑                                |
| AC (神經母細胞瘤) | 環磷醯胺、小紅莓                              |
| ACE         | 環磷醯胺、小紅莓、依託泊苷                         |
| ACe         | 環磷醯胺、小紅莓                              |
| AD          | 小紅莓、達卡巴嗪                              |
| AP          | 小紅莓、順鉑                                |
| ARAC-DNR    | 阿糖胞苷、道諾黴素                             |
| B-CAVe      | 博萊黴素、洛莫司汀、小紅莓、長春鹼                     |
| BCVPP       | 卡莫司汀、環磷醯胺、長春鹼、丙卡巴肼、潑尼松(prednisone)    |
| BEACOPP     | 博萊黴素、依託泊苷、小紅莓、環磷醯胺、長春新鹼、丙卡巴肼、潑尼松、非格司亭 |
| BEP         | 博萊黴素、依託泊苷、順鉑                          |
| BIP         | 博萊黴素、順鉑、異環磷醯胺、美司鈉                     |
| BOMP        | 博萊黴素、長春新鹼、順鉑、絲裂黴素                     |
| CA          | 阿糖胞苷、天冬醯胺酶                            |
| CABO        | 順鉑、甲胺喋呤、博萊黴素、長春新鹼                     |
| CAF         | 環磷醯胺、小紅莓、氟尿嘧啶                         |
| CAL-G       | 環磷醯胺、道諾黴素、長春新鹼、潑尼松、天冬醯胺酶              |
| CAMP        | 環磷醯胺、小紅莓、甲胺喋呤、丙卡巴肼                    |
| CAP         | 環磷醯胺、小紅莓、順鉑                           |
| CaT         | 卡鉑、太平洋紫杉醇                             |
| CAV         | 環磷醯胺、小紅莓、長春新鹼                         |
| CAVE ADD    | CAV及依託泊苷                              |
| CA-VP16     | 環磷醯胺、小紅莓、依託泊苷                         |
| CC          | 環磷醯胺、卡鉑                               |
| CDDP/VP-16  | 順鉑、依託泊苷                               |

| 名稱                    | 治療劑                        |
|-----------------------|----------------------------|
| CEF                   | 環磷醯胺、表柔比星、氟尿嘧啶             |
| CEPP(B)               | 環磷醯胺、依託泊苷、潑尼松、含或不含博萊黴素     |
| CEV                   | 環磷醯胺、依託泊苷、長春新鹼             |
| CF                    | 順鉑、氟尿嘧啶或卡鉑、氟尿嘧啶            |
| CHAP                  | 環磷醯胺或環磷醯胺、六甲蜜胺、小紅莓、順鉑      |
| ChlVPP                | 苯丁酸氮芥、長春鹼、丙卡巴肼、潑尼松         |
| CHOP                  | 環磷醯胺、小紅莓、長春新鹼、潑尼松          |
| CHOP-BLEO             | 將博萊黴素加入CHOP                |
| CISCA                 | 環磷醯胺、小紅莓、順鉑                |
| CLD-BOMP              | 博萊黴素、順鉑、長春新鹼、絲裂黴素          |
| CMF                   | 甲胺喋呤、氟尿嘧啶、環磷醯胺             |
| CMFP                  | 環磷醯胺、甲胺喋呤、氟尿嘧啶、潑尼松         |
| CMFVP                 | 環磷醯胺、甲胺喋呤、氟尿嘧啶、長春新鹼、潑尼松    |
| CMV                   | 順鉑、甲胺喋呤、長春鹼                |
| CNF                   | 環磷醯胺、米托蒽醌、氟尿嘧啶             |
| CNOP                  | 環磷醯胺、米托蒽醌、長春新鹼、潑尼松         |
| COB                   | 順鉑、長春新鹼、博萊黴素               |
| CODE                  | 順鉑、長春新鹼、小紅莓、依託泊苷           |
| COMLA                 | 環磷醯胺、長春新鹼、甲胺喋呤、甲醯四氫葉酸、阿糖胞苷 |
| COMP                  | 環磷醯胺、長春新鹼、甲胺喋呤、潑尼松         |
| 庫柏療法 (Cooper Regimen) | 環磷醯胺、甲胺喋呤、氟尿嘧啶、長春新鹼、潑尼松    |
| COP                   | 環磷醯胺、長春新鹼、潑尼松              |
| COPE                  | 環磷醯胺、長春新鹼、順鉑、依託泊苷          |
| COPP                  | 環磷醯胺、長春新鹼、丙卡巴肼、潑尼松         |
| CP(慢性淋巴球性白血病)         | 苯丁酸氮芥、潑尼松                  |
| CP (卵巢癌)              | 環磷醯胺、順鉑                    |
| CT                    | 順鉑、太平洋紫杉醇                  |
| CVD                   | 順鉑、長春鹼、達卡巴嗪                |
| CVI                   | 卡鉑、依託泊苷、異環磷醯胺、美司鈉          |
| CVP                   | 環磷醯胺、長春新鹼、潑尼松              |

| 名稱         | 治療劑                             |
|------------|---------------------------------|
| CVPP       | 洛莫司汀、丙卡巴肼、潑尼松                   |
| CYVADIC    | 環磷醯胺、長春新鹼、小紅莓、達卡巴嗪              |
| DA         | 道諾黴素、阿糖胞苷                       |
| DAT        | 道諾黴素、阿糖胞苷、硫鳥嘌呤                  |
| DAV        | 道諾黴素阿糖胞苷、依託泊苷                   |
| DCT        | 道諾黴素、阿糖胞苷、硫鳥嘌呤                  |
| DHAP       | 順鉑、阿糖胞苷、地塞米松                    |
| DI         | 小紅莓、異環磷醯胺                       |
| DTIC/他莫昔芬  | 達卡巴嗪、他莫昔芬                       |
| DVP        | 道諾黴素、長春新鹼、潑尼松                   |
| EAP        | 依託泊苷、小紅莓、順鉑                     |
| EC         | 依託泊苷、卡鉑                         |
| EFP        | 依託泊苷、氟尿嘧啶、順鉑                    |
| ELF        | 依託泊苷、甲醯四氫葉酸、氟尿嘧啶                |
| EMA 86     | 米托蒽醌、依託泊苷、阿糖胞苷                  |
| EP         | 依託泊苷、順鉑                         |
| EVA        | 依託泊苷、長春鹼、                       |
| FAC        | 氟尿嘧啶、小紅莓、環磷醯胺                   |
| FAM        | 氟尿嘧啶小紅莓、絲裂黴素                    |
| FAMTX      | 甲胺喋呤、甲醯四氫葉酸、小紅莓                 |
| FAP        | 氟尿嘧啶、小紅莓、順鉑                     |
| F-CL       | 氟尿嘧啶、甲醯四氫葉酸                     |
| FEC        | 氟尿嘧啶、環磷醯胺、表柔比星                  |
| FED        | 氟尿嘧啶、依託泊苷、順鉑                    |
| FL         | 氟他胺、亮丙立德                        |
| FZ         | 注入氟他胺、戈舍瑞林乙酸(Goserelin acetate) |
| HDMTX      | 甲胺喋呤、甲醯四氫葉酸                     |
| Hexa-CAF   | 六甲蜜胺、環磷醯胺甲胺喋呤、氟尿嘧啶              |
| ICE-T      | 異環磷醯胺、卡鉑、依託泊苷、太平洋紫杉醇、美司鈉        |
| IDMTX/6-MP | 甲胺喋呤、巯基嘌呤、甲醯四氫葉酸                |
| IE         | 異環磷醯胺、依託泊苷、美司鈉                  |

| 名稱              | 治療劑                                 |
|-----------------|-------------------------------------|
| IfoVP           | 異環磷醯胺、依託泊苷、美司鈉                      |
| IPA             | 異環磷醯胺、順鉑、小紅莓                        |
| M-2             | 長春新鹼、卡莫司汀、環磷醯胺、潑尼松、美法侖              |
| MAC-III         | 甲胺喋呤、甲醯四氫葉酸、放線菌素、環磷醯胺               |
| MACC            | 甲胺喋呤、小紅莓、環磷醯胺、洛莫司汀                  |
| MACOP-B         | 甲胺喋呤、甲醯四氫葉酸、小紅莓、環磷醯胺、長春新鹼、博萊黴素、潑尼松  |
| MAID            | 美司鈉、小紅莓、異環磷醯胺、達卡巴嗪                  |
| m-BACOD         | 博萊黴素、小紅莓、環磷醯胺、長春新鹼、地塞米松、甲胺喋呤、甲醯四氫葉酸 |
| MBC             | 甲胺喋呤、博萊黴素、順鉑                        |
| MC              | 米托蒽醌、阿糖胞苷                           |
| MF              | 甲胺喋呤、氟尿嘧啶、甲醯四氫葉酸                    |
| MICE            | 異環磷醯胺、卡鉑、依託泊苷、美司鈉                   |
| MINE            | 美司鈉、異環磷醯胺、米托蒽醌依託泊苷                  |
| 最小化BEAM         | 卡莫司汀、依託泊苷、阿糖胞苷、美法侖                  |
| MOBP            | 博萊黴素、長春新鹼、順鉑、絲裂黴素                   |
| MOP             | 氮芥、長春新鹼、丙卡巴肼                        |
| MOPP            | 氮芥、長春新鹼、丙卡巴肼、潑尼松                    |
| MOPP/ABV        | 氮芥、長春新鹼、丙卡巴肼、潑尼松、小紅莓、博萊黴素、長春新鹼      |
| MP (多發性骨髓瘤)     | 美法侖、潑尼松                             |
| MP (前列腺癌)       | 米托蒽醌、潑尼松                            |
| MTX/6-MO        | 甲胺喋呤、巯基嘌呤                           |
| MTX/6-MP/VP     | 甲胺喋呤、巯基嘌呤、長春新鹼、潑尼松                  |
| MTX-CDDPAdr     | 甲胺喋呤、甲醯四氫葉酸、順鉑、小紅莓                  |
| MV (乳癌)         | 絲裂黴素、長春新鹼                           |
| MV (急性骨髓細胞性白血病) | 米托蒽醌、依託泊苷                           |
| M-VAC甲胺喋呤       | 長春新鹼、小紅莓、順鉑                         |
| MVP 絲裂黴素        | 長春新鹼、順鉑                             |
| MVPP            | 氮芥、長春新鹼、丙卡巴肼、潑尼松                    |

| 名稱              | 治療劑   |
|-----------------|---|
| NFL             | 米托蒽醌、氟尿嘧啶、甲醯四氫葉酸                                  |
| NOVP            | 米托蒽醌、長春鹼、長春新鹼                                     |
| OPA             | 長春新鹼、潑尼松、小紅莓                                      |
| OPPA            | 將丙卡巴肼加入OPA中。                                      |
| PAC             | 順鉑、小紅莓  |
| PAC-I           | 順鉑、小紅莓、環磷醯胺                                       |
| PA-CI           | 順鉑、小紅莓  |
| PC              | 太平洋紫杉醇、卡鉑或太平洋紫杉醇、順鉑                               |
| PCV             | 洛莫司汀、丙卡巴肼、長春新鹼                                    |
| PE              | 太平洋紫杉醇、雌氫芥  |
| PFL             | 順鉑、氟尿嘧啶、甲醯四氫葉酸                                    |
| POC             | 潑尼松、長春新鹼、洛莫司汀                                     |
| ProMACE         | 潑尼松、甲胺喋呤、甲醯四氫葉酸、小紅莓、環磷醯胺、依託泊苷                     |
| ProMACE/cytaBOM | 潑尼松、小紅莓、環磷醯胺、依託泊苷、阿糖胞苷、博萊黴素、長春新鹼、甲胺喋呤、甲醯四氫葉酸、可曲噁唑 |
| PRoMACE/MOPP    | 潑尼松、小紅莓、環磷醯胺、依託泊苷、氫芥、長春新鹼、丙卡巴肼、甲胺喋呤、甲醯四氫葉酸        |
| Pt/VM           | 順鉑、替尼泊苷(Teniposide)                               |
| PVA             | 潑尼松、長春新鹼、天冬醯胺酶                                    |
| PVB             | 順鉑、長春鹼、博萊黴素                                       |
| PVDA            | 潑尼松、長春新鹼、道諾黴素、天冬醯胺酶                               |
| SMF             | 鏈佐黴素(Streptozocin)、絲裂黴素、氟尿嘧啶                      |
| TAD             | 氫芥、小紅莓、長春鹼、長春新鹼、博萊黴素、依託泊苷、潑尼松                     |
| TCF             | 太平洋紫杉醇、順鉑、氟尿嘧啶                                    |
| TIP             | 太平洋紫杉醇、異環磷醯胺、美司鈉、順鉑                               |
| TTT             | 甲胺喋呤、阿糖胞苷、氫化可的松、                                  |
| Topo/CTX        | 環磷醯胺、拓朴替康、美司鈉                                     |
| VAB-6           | 環磷醯胺、放線菌素、長春鹼、順鉑、博萊黴素                             |
| VAC             | 長春新鹼、放線菌素、環磷醯胺                                    |
| VACAdr          | 長春新鹼、環磷醯胺、小紅莓、放線菌素、長春新鹼                           |

| 名稱       | 治療劑   |
|----------|---|
| VAD      | 長春新鹼、小紅莓、地塞米松   |
| VATH     | 長春鹼、小紅莓、噻替派、氟矽甲基羥丸素(Flouxymesterone)                      |
| VBAP     | 長春新鹼、卡莫司汀、小紅莓潑尼松  |
| VBCMP    | 長春新鹼、卡莫司汀、美法侖、環磷醯胺、潑尼松                                    |
| VC       | 長春瑞濱(Vinorelbine)、順鉑                                      |
| VCAP     | 長春新鹼、環磷醯胺、小紅莓、潑尼松   |
| VD       | 長春瑞濱、小紅莓  |
| VelP     | 長春鹼、順鉑、異環磷醯胺、美司鈉  |
| VIP      | 依託泊苷、順鉑、異環磷醯胺、美司鈉   |
| VM       | 絲裂黴素、長春鹼  |
| VMCP     | 長春新鹼、美法侖、環磷醯胺、潑尼松   |
| VP       | 依託泊苷、順鉑   |
| V-TAD    | 依託泊苷、硫鳥嘌呤、道諾黴素、阿糖胞苷                                       |
| 5 + 2    | 阿糖胞苷、道諾黴素、米托蒽醌  |
| 7 + 3    | 阿糖胞苷與/道諾黴素或艾達黴素(Idarubicin)或米托蒽醌                          |
| "8 in 1" | 甲基潑尼龍(Methylprednisolone)、長春新鹼、洛莫司汀、丙卡巴肼、羥基尿素、順鉑、糖胞苷、達卡巴嗪 |

在某些實施例中，連合投與之化學治療劑係選自新陳代謝酶抑制劑(諸如葡萄糖轉運蛋白)、己糖激酶、丙酮酸激酶M2、乳酸脫氫酶1或乳酸脫氫酶2、丙酮酸去氫酶激酶、脂肪酸合成酶及麩醯胺酸酶。在一些實施例中，抑制劑抑制乳酸脫氫酶1或乳酸脫氫酶2、或麩醯胺酸酶。在某些實施例中，抑制劑為CB-839。

免疫靶向劑(亦被稱作免疫腫瘤學試劑)藉由調節免疫細胞來針對腫瘤起作用。隨著不斷識別新的靶向，癌症免疫療法領域快速成長(Chen及Mellman, 2013；Morrissey等人，2016；Kohrt等人，2016)。本發明提供免疫-腫瘤學藥劑與麩醯胺酸酶抑制劑之組合。

免疫腫瘤學試劑之實例包含調節諸如以下之免疫查核點的藥劑：

2B4、4-1BB (CD137)、AaR、B7-H3、B7-H4、BAFFR、BTLA、CD2、CD7、CD27、CD28、CD30、CD40、CD80、CD83配位體、CD86、CD160、CD200、CDS、CEACAM、CTLA-4、GITR、HVEM、ICAM-1、KIR、LAG-3、LAIR1、LFA-1 (CD11a/CD18)、LIGHT、NKG2C、NKp80、OX40、PD-1、PD-L1、PD-L2、SLAMF7、TGFR $\beta$ 、TIGIT、Tim3及VISTA。

免疫腫瘤學試劑可呈抗體、肽、小分子或病毒之形式。

在一些實施例中，連合投與之化學治療劑為免疫腫瘤學治療劑，諸如精胺酸酶、CTLA-4、吲哚胺2,3-二加氧酶及/或PD-1/PD-L1之抑制劑。在某些實施例中，免疫腫瘤學治療劑為阿巴伏單抗、阿德木單抗、阿夫土珠單抗、阿侖單抗、馬安那莫單抗、阿泊珠單抗、阿特唑單抗、艾維路單抗、布林莫單抗、BMS-936559、卡托莫西單抗、德瓦魯單抗、艾帕斯塔、依帕珠單抗、因多莫得、奧英妥珠單抗、伊特魯單抗、伊派利單抗、伊薩土西單抗、拉立珠單抗、MED14736、MPDL3280A、納武單抗、奧卡拉珠單抗、奧伐木單抗、奧拉他單抗、派立珠單抗、皮立珠單抗、利妥昔單抗、替西單抗、薩馬里珠單抗或曲美單抗。替代地，免疫腫瘤學治療劑為阿巴伏單抗、阿德木單抗、阿夫土珠單抗、馬安那莫單抗、阿泊珠單抗、阿特唑單抗、布林莫單抗、卡托莫西單抗、德瓦魯單抗、艾帕斯塔、依帕珠單抗、因多莫得、奧英妥珠單抗、伊特魯單抗、伊派利單抗、伊薩土西單抗、拉立珠單抗、納武單抗、奧卡拉珠單抗、奧拉他單抗、派立珠單抗、皮立珠單抗、替西單抗、薩馬里珠單抗或曲美單抗。在一些實施例中，免疫-腫瘤學試劑為因多莫得、伊派利單抗、納武單抗、派立珠單抗或皮立珠單抗。在某些實施例中，免疫腫瘤學治療劑為伊派利單抗。

例示性免疫-腫瘤學試劑揭示於Adams, J. L. 等人, 「Big Opportunities for Small Molecules in Immuno-Oncology」*Nature Reviews Drug Discovery* 2015, 14, 第603-621頁中, 其內容在此以引用之方式併入。

在某些實施例中, 連合投與之化學治療劑為促炎劑。在某些實施例中, 與本發明之精胺酸酶抑制劑一起投與之促炎劑為細胞激素或趨化激素。

促炎性細胞激素主要藉由經活化巨噬細胞產生且參與上調發炎性反應。例示性促炎性細胞激素包括IL-1、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 及IFN- $\gamma$ 。

趨化激素為一組較小的細胞激素。促炎性趨化激素促進多重譜系之白細胞(例如, 淋巴球、巨噬細胞)的補充及活化。趨化激素在一級結構中相關且共用若干保守胺基酸殘基。特定言之, 趨化激素通常包括兩個或四個半胱胺酸殘基, 該等殘基經由二硫鍵之形成促成三維結構。趨化激素可歸類在四個群組中之一者中: C-C趨化激素、C-X-C趨化激素、C趨化激素及C-X<sub>3</sub>-C趨化激素。C-X-C趨化激素包括多個強效化學引誘劑及嗜中性白血球之活化劑, 諸如介白素8 (IL-8)、PF4及嗜中性白血球激活肽-2 (NAP-2)。C-C趨化激素包括(例如) RANTES (調節活化正常T表達及分泌因子)、巨噬細胞發炎性蛋白質1- $\alpha$ 及1- $\beta$  (MIP-1 $\alpha$ 及MIP-1 $\beta$ )、嗜酸性粒細胞趨化因子及人類單核球趨化性蛋白質1至3 (MCP-1、MCP-2、MCP-3), 其已以化學引誘劑及單核球或淋巴球之活化劑的形式表徵。因此, 例示性促炎性趨化激素包括MIP-1 $\alpha$ 、MIP-1 $\beta$ 、MIP-1 $\gamma$ 、MCP-1、MCP-2、MCP-3、IL-8、PF4、NAP-2、RANTES、CCL2、CCL3、CCL4、

CCL5、CCL11、CXCL2、CXCL8及CXCL10。

在某些實施例中，治療或預防癌症之方法進一步包含投與一或多種非化學癌症治療方法，諸如輻射療法、手術、熱消融法(thermoablation)、聚焦超音波療法、冷療法或前述之組合。

細胞通路比高速公路運作更像網狀物。有多重複聯(redundancies)或對於一個通路抑制反應而活化之替代路徑。此複聯在靶向劑之選擇壓力下促進抵抗細胞或生物體之出現，導致抗藥性及臨床復發。

在本發明之某些實施例中，化學治療劑係與精胺酸酶抑制劑同時投與。在某些實施例中，在精胺酸酶抑制劑之前或之後約5分鐘內至約168小時內投與化學治療劑。

本發明提供包含選自以下之免疫-腫瘤學藥劑之組合療法：CTLA-4、吲哚胺2,3-二加氧酶及PD-1/PD-L1之抑制劑，及式(I)之精胺酸酶抑制劑。在某些實施例中，該組合療法治療或預防癌症、免疫病症或慢性感染。

在某些實施例中，本發明提供用於治療或預防免疫疾病之方法，該等方法包含向有需要之個體投與治療有效量之本發明之化合物(例如式I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig或Ih化合物)或包含該化合物之醫藥組合物。

在某些實施例中，免疫疾病係選自僵直性脊椎炎、克羅恩氏病(Crohn's disease)、麻瘋結節性紅斑(ENL)、移植體對抗宿主疾病(GVHD)、HIV相關之消耗症候群(wasting syndrome)、紅斑狼瘡、器官移植排斥、後紅血球增多症(post-polycythemia)、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、復發性口瘡潰瘍、類風濕性關節炎(RA)、嚴重復發性口瘡口炎、全身性硬化症及結節性硬化症。

在某些實施例中，用於治療或預防免疫性疾病之方法進一步包含連合投與免疫-腫瘤學治療劑，如上文所描述。

在某些實施例中，本發明提供用於治療或預防慢性感染之方法，該等方法包含向有需要之個體投與治療有效量之本發明之化合物(例如，式 I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig或Ih化合物)或包含該化合物之醫藥組合物。

在某些實施例中，慢性感染係選自膀胱感染、慢性疲勞綜合症、巨細胞病毒/埃-巴二氏病毒、肌肉纖維疼痛、B型肝炎病毒(HBV)、C型肝炎病毒(HCV)、HIV/AIDS病毒、黴漿菌感染及泌尿道感染。

在某些實施例中，用於治療或預防慢性感染之方法進一步包含連合投與免疫-腫瘤學治療劑，如上文所描述。

精胺酸酶在身體內發揮多重主要作用。除調節免疫反應之外，精胺酸酶亦參與調節影響血管擴張及支氣管擴張之氧化氮含量(Jung等人，2010；Morris，2010)。纖維化及重構亦依賴於在脯胺酸、膠原蛋白及多元胺產生之上游過程中起作用之精胺酸酶活性(Kitowska等人，2008；Grasemann等人，2015)。

在某些實施例中，本發明提供用於治療或預防個體內與精胺酸酶I、精胺酸酶II或其組合之表現或活性相關聯之疾病或病況的方法，該方法包含向個體投與治療有效量之式(I)或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體中之至少一者。

在某些實施例中，該疾病或病況係選自心臟血管病症、性病、創傷癒合病症、腸胃病症、自身免疫病症、免疫病症、感染、肺部病症及溶血性病。

在某些實施例中，疾病或病況為選自全身性高血壓、間質性肺病、肺部動脈高血壓(PAH)、高海拔之肺部動脈高血壓、局部缺血性再灌注(IR)損傷、心肌梗塞及動脈粥樣硬化的心臟血管病症。

在某些實施例中，疾病或病況為肺部動脈高血壓(PAH)。

在某些實施例中，疾病或病況為心肌梗塞或動脈粥樣硬化。

在某些實施例中，疾病或病況為選自化學誘導性肺纖維化、特發性肺部纖維化、囊腫纖維化症、慢性阻塞性肺病(COPD)及哮喘之肺部病症。

在某些實施例中，疾病或病況為選自腦脊髓炎、多發性硬化、抗磷脂綜合症<sup>1</sup>、自體免疫性溶血性貧血、慢性發炎性脫髓鞘多神經根神經病、疱疹樣皮炎、皮膚炎、重症肌無力、天疱瘡、類風濕性關節炎、僵硬人症候群、1型糖尿病、僵直性脊椎炎、陣發性夜間血紅素尿症(PNH)、突發性感冒血紅素尿症、嚴重特發性自體免疫溶血性貧血及古巴士德氏綜合症(Goodpasture's syndrome)的自體免疫病症。

在某些實施例中，疾病或病況為選自髓源性抑制細胞(MDSC)介導之T細胞功能障礙、人類免疫缺乏病毒(HIV)、自體免疫性腦脊髓炎及ABO錯配輸血反應的免疫病症。

在某些實施例中，疾病或病況為髓源性抑制細胞(MDSC)介導之T細胞功能障礙。

在某些實施例中，疾病或病況為選自鎌狀細胞疾病、地中海型貧血、遺傳性球形紅血球症、口形紅血球症、微血管溶血性貧血丙酮酸激酶不足、感染誘導之貧血症、心肺繞通及機械性心臟瓣膜誘導之貧血症及化學性誘導中貧血症的溶血性病變。

在某些實施例中，疾病或病況為選自腸胃動力病症、胃癌、發炎性腸病、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎及胃潰瘍之腸胃病。

在某些實施例中，疾病或病況為選自佩洛尼氏疾病(Peyronie's Disease)及勃起功能障礙之性病。

在某些實施例中，疾病或病況為選自寄生蟲感染、病毒感染及細菌感染之感染。在某些實施例中，細菌感染為肺結核。

在某些實施例中，疾病或病況為選自肝IR、腎臟IR及心肌IR的局部缺血再灌注(IR)損傷。

在某些實施例中，疾病或病況係選自腎病炎症、牛皮癬、利什曼體病(leishmaniasis)、神經退化性疾病、創傷癒合、人類免疫缺乏病毒(HIV)、B型肝炎病毒(HBV)、幽門螺旋桿菌感染、纖維化病症、關節炎、念珠菌病、牙周病、癍痕瘤、扁條體疾病、非洲睡眠疾病及南美錐蟲病(Chagas' disease)。

在某些實施例中，疾病或病況為選自感染及未感染之創傷癒合的創傷癒合病症。

在其他實施例中，本發明提供識別有效用以提高腫瘤中精胺酸之含量的治療劑的方法，該方法包含：

- a) 量測腫瘤中精胺酸之第一含量；
- b) 使腫瘤接觸諸如式(I)化合物之治療劑；及
- c) 量測腫瘤中精胺酸之第二含量；

其中當精胺酸之第二含量高於精胺酸之第一含量時，則治療劑有效提高腫瘤中精胺酸之含量。

在某些實施例中，在活體外進行此方法。在替代性實施例中，在活

體內進行此方法。

在某些實施例中(例如，在活體內進行該方法時)，使腫瘤接觸治療劑之步驟包含向個體投與治療劑。在某些實施例中，個體可為人類。

可(例如)藉由HPLC、質譜分析、LCMS或熟習此項技術者已知之其他分析技術來量測精胺酸之含量。

本發明亦提供識別有效用以提高個體之腫瘤中之精胺酸之含量的治療劑的方法，該方法包含：

- a) 量測個體之腫瘤中之精胺酸之第一含量；
- b) 向個體投與諸如式(I)化合物之治療劑；及
- c) 量測個體之腫瘤中之精胺酸之第二含量；

其中當精胺酸之第二含量高於精胺酸之第一含量時，則治療劑有效提高個體之腫瘤中之精胺酸之含量。

在某些實施例中，投與之步驟包含治療劑之經口投與。替代地，投與之步驟可包含治療劑之非經腸投與。本文論述其他投與方法。

在某些實施例中，個體為人類。

如本文所使用，術語「在腫瘤中」係指整個腫瘤塊及腫瘤微環境。舉例而言，腫瘤塊可包括(但不限於)癌症(腫瘤)細胞、T細胞、巨噬細胞及基質細胞。「腫瘤微環境」為此項技術中公認之術語且係指其中存在腫瘤且包括(例如)環繞血管、免疫細胞、其他細胞、纖維母細胞、信號傳導分子及胞外基質之細胞環境。因此，「在腫瘤中」之精胺酸的量測係指腫瘤塊或其微環境中之精胺酸的量測值。

因此，在本文所描述之方法的某些實施例中，在腫瘤細胞中量測精胺酸之第一及第二含量。

在其他實施例中，在與腫瘤相關聯之基質細胞中量測精胺酸之第一及第二含量。

在某些實施例中，治療劑為式(I)化合物。例示性化合物描述於本文中。

在其中治療劑有效提高腫瘤中之精胺酸之含量的某些實施例中，治療劑可有效治療腫瘤。

在其他實施例中，本發明提供評定腫瘤對精胺酸療法之試劑之反應的方法，該方法包含：

- a) 量測癌症患者之腫瘤中之精胺酸之第一含量；
- b) 向患者投與精胺酸療法之試劑；及
- c) 量測患者之腫瘤中之精胺酸之第二含量，從而評定腫瘤對精胺酸療法之試劑的反應。

在某些實施例中，若精胺酸之第二含量高於精胺酸之第一含量，則腫瘤對精胺酸療法之試劑作出反應(亦即，受到治療)。腫瘤塊或腫瘤微環境中之精胺酸的增加可指示細胞毒素T細胞數目的增加或細胞毒素T細胞之活性的增加。

如本文所使用之「精胺酸療法之試劑」意謂可使精胺酸在所關注之系統(例如，腫瘤塊及其微環境)中之含量增加的治療劑。較佳地，精胺酸療法之試劑為精胺酸酶抑制劑。更佳地，精胺酸酶抑制劑為式(I)化合物。

在其他實施例中，本發明提供評定精胺酸療法之試劑之抗癌功效的方法，該方法包含：

- a) 量測癌症患者之腫瘤中之精胺酸之第一含量；

b)向患者投與精胺酸療法之試劑；及

c)量測患者之腫瘤中之精胺酸之第二含量，從而評定精胺酸療法之試劑的抗癌功效。

在某些實施例中，當精胺酸之第二含量高於精胺酸之第一含量時，則精胺酸療法之試劑有效用於治療患者之癌症。

在某些實施例中，精胺酸療法之試劑為精胺酸酶抑制劑。

本發明亦提供用於治療或預防癌症之方法，該方法包含向有需要之個體連合投與治療有效量之精胺酸療法之試劑及一或多種另外化學治療劑。

在某些實施例中，投與精胺酸療法之試劑實現個體之腫瘤中之精胺酸含量相對於投與之前的腫瘤中之精胺酸含量的增加。

在某些實施例中，投與精胺酸療法之試劑實現個體之腫瘤細胞中之精胺酸含量相對於投與之前的腫瘤細胞中之精胺酸含量的增加。

類似地，投與精胺酸療法之試劑可實現與個體之腫瘤相關聯之基質細胞中之精胺酸含量相對於投與之前的基質細胞中之精胺酸含量的增加。

在某些實施例中，精胺酸療法之試劑為精胺酸酶抑制劑。多個例示性精胺酸酶抑制劑描述於本文中。在特定實施例中，精胺酸酶抑制劑為具有本文所描述之式I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig或Ih中之任一者之結構的化合物。

在其他實施例中，本發明提供評定組合治療方案之抗癌功效的方法，該等方法包含：

a)量測癌症患者之腫瘤中之精胺酸之第一含量；

b)向患者連合投與精胺酸療法之試劑及一或多種另外化學治療劑；

及

c)量測患者之腫瘤中之精胺酸之第二含量，從而評定組合治療方案之抗癌功效。

在某些實施例中，當精胺酸之第二含量高於精胺酸之第一含量時，則組合治療方案有效用於治療患者之癌症。

在某些實施例中，在組合治療方案中使用之精胺酸療法之試劑為精胺酸酶抑制劑，諸如式I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig或Ih中之任一者之化合物。

在某些實施例中，組合治療方案比精胺酸酶抑制劑作為單一試劑之治療方案或另外化學治療劑作為單一試劑之治療方案更有效。

#### 定義

術語「醯基」為此項技術中公認的且係指由通式 $C(O)-$ 、較佳烷基 $C(O)-$ 表示之基團。

術語「醯胺基」為此項技術中公認的且係指經醯基取代之胺基，且可(例如)由式 $C(O)NH-$ 表示。

術語「醯氧基」為此項技術中公認的且係指由通式 $C(O)O-$ 、較佳烷基 $C(O)O-$ 表示之基團。

術語「烷氧基」係指與氧連接之烷基、較佳低碳烷基。代表性烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、第三丁氧基及其類似基團。

術語「烷氧基烷基」係指經烷氧基取代之烷基且可由通式 $烷基-O-烷基$ 表示。

如本文所使用之術語「烯基」係指含有至少一個雙鍵之脂族基且意欲包括「未經取代之烯基」與「經取代之烯基」兩者，後者係指烯基之一

或多個碳上之氫經取代基置換的烯基部分。此類取代基可存在於一或多個碳上，其中包括或不包括一或多個雙鍵。此外，此類取代基包括如下文所論述之對於烷基所涵蓋之所有取代基，除非穩定性不允許。舉例而言，涵蓋烯基經一或多個烷基、碳環基、芳基、雜環基或雜芳基取代。

「烷基」或「烷烴」為完全飽和之直鏈或分支鏈非芳族烴。通常，除非另外定義，否則直鏈或分支鏈烷基具有1至約20個碳原子，較佳1至約10個碳原子。直鏈及分支鏈烷基的實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基、戊基及辛基。C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直鏈或分支鏈烷基亦稱為「低碳烷基」。

此外，如整個說明書、實例及申請專利範圍中所用之術語「烷基」(或「低碳烷基」)意欲包括「未經取代之烷基」與「經取代之烷基」兩者，後者係指烴主鏈之一或多個碳上的一或多個氫經取代基置換的烷基部分。此類取代基(若未另列出)可包括(例如)鹵素、羥基、羰基(諸如羧基、烷氧羰基、甲醯基或醯基)、硫羰基(諸如硫酯基、硫乙酸酯基或硫甲酸酯基)、烷氧基、磷醯基、磷酸酯基、膦酸酯基、亞膦酸酯基、胺基、醯胺基、脒基、亞胺基、氰基、硝基、疊氮基、硫基、烷硫基、硫酸酯基、磺酸酯基、胺磺醯基、磺醯胺基、磺醯基、雜環基、芳烷基、胍基或芳族或雜芳族部分。熟習此項技術者應理解，烴鏈上取代之部分本身在適當時可經取代。舉例而言，經取代烷基之取代基可包括經取代及未經取代形式之胺基、疊氮基、亞胺基、醯胺基、磷醯基(包括膦酸酯基及亞膦酸酯基)、磺醯基(包括硫酸酯基、磺醯胺基、胺磺醯基及磺酸酯基)及矽烷基以及醚、烷基硫基、羰基(包括酮、醛、羧酸酯及酯)、-CF<sub>3</sub>、-CN及其類似者。下文描述例示性經取代之烷基。環烷基可進一步經烷基、烯基、烷氧

基、烷基硫基、胺基烷基、經羰基取代之烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 及其類似者取代。

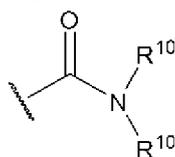
術語「 $\text{C}_{x-y}$ 」當與諸如醯基、醯氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基之化學部分結合使用時意謂包括鏈中含有x至y個碳的基團。舉例而言，術語「 $\text{C}_{x-y}$ 烷基」係指鏈中含有x至y個碳的經取代或未經取代之飽和烴基，包括直鏈烷基及分支鏈烷基，包括鹵烷基，諸如三氟甲基及2,2,2-三氟乙基等。 $\text{C}_0$ 烷基指示在基團在末端位置時係指氫，在內部時係指一鍵。術語「 $\text{C}_{2-y}$ 烯基」及「 $\text{C}_{2-y}$ 炔基」係指經取代或未經取代之不飽和脂族基，其長度及可能之取代基與上述烷基類似，但分別含有至少一個雙鍵或參鍵。

如本文所使用之術語「烷基胺基」係指經至少一個烷基取代之胺基。

如本文所使用，術語「烷基硫基」係指經烷基取代之硫醇基且可由通式烷基S-表示。

如本文所使用之術語「炔基」係指含有至少一個參鍵之脂族基且意欲包括「未經取代之炔基」與「經取代之炔基」，後者係指炔基之一或多個碳上的氫經取代基置換的炔基部分。此類取代基可存在於一或多個碳上，其中包括或不包括一或多個參鍵。此外，此類取代基包括如上文所論述之對於烷基所涵蓋之所有取代基，除非穩定性不允許。舉例而言，涵蓋炔基經一或多個烷基、碳環基、芳基、雜環基或雜芳基取代。

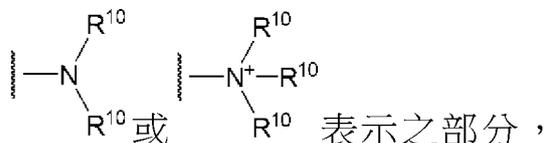
如本文所使用之術語「醯胺」係指基團



其中各 $\text{R}^{10}$ 獨立地表示氫或烴基，或兩個 $\text{R}^{10}$ 與其連接至之N原子結合

在一起完成在環結構中具有4至8個原子的雜環。

術語「胺」及「胺基」為此項技術中公認的且係指未經取代與經取代之胺及其鹽，例如可由



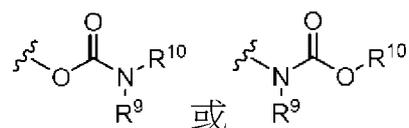
其中各R<sup>10</sup>獨立地表示氫或烴基，或兩個R<sup>10</sup>與其連接至之N原子結合在一起完成在環結構中具有4至8個原子的雜環。

如本文所使用之術語「胺基烷基」係指經胺基取代之烷基。

如本文所使用之術語「芳烷基」係指經芳基取代之烷基。

如本文所使用之術語「芳基」包括經取代或未經取代之單環芳族基，其中環之各原子為碳。環較佳為5至7員環，更佳6員環。術語「芳基」亦包括具有兩個或更多個環之多環環系統，其中兩個或更多個碳為兩個鄰接環所共用，其中該等環中之至少一者為芳族的，例如其他環可為環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基及/或雜環基。芳基包括苯、萘、菲、酚、苯胺及其類似基團。

術語「胺基甲酸酯」為此項技術中公認的且係指基團



其中R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup>獨立地表示氫或諸如烷基之烴基，或R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup>與一或多個插入原子結合在一起完成在環結構中具有4至8個原子之雜環。

如本文所使用之術語「碳環(carbocycle/carbocyclic)」係指飽和或不飽和環，其中環之各原子為碳。術語碳環包括芳族碳環與非芳族碳環兩者。非芳族碳環包括環烷烴環(其中所有碳原子為飽和的)及含有至少一個雙鍵的環烯烴環。「碳環」包括5員至7員單環及8員至12員雙環環。雙環

碳環之各環可選自飽和環、不飽和環及芳族環。碳環包括其中兩個環共用一個、兩個或三個或更多個原子的雙環分子。術語「稠合碳環」係指雙環碳環，其中各環與另一環共用兩個相鄰原子。稠合碳環之各環可選自飽和、不飽和及芳族環。在一例示性實施例中，芳族環(例如苯基)可與飽和或不飽和環(例如環己烷、環戊烷或環己烯)稠合。飽和、不飽和及芳族雙環之任何組合在價態准許時包括於碳環之定義中。例示性「碳環」包括環戊烷、環己烷、雙環[2.2.1]庚烷、1,5-環辛二烯、1,2,3,4-四氫萘、雙環[4.2.0]辛-3-烯、萘及金剛烷。例示性稠合碳環包括十氫萘、萘、1,2,3,4-四氫萘、雙環[4.2.0]辛烷、4,5,6,7-四氫-1H-茛及雙環[4.1.0]庚-3-烯。「碳環」可在能夠具有氫原子之任一或多個位置處經取代。

「環烷基」為完全飽和之環烴。「環烷基」包括單環及雙環環。除非另外定義，否則通常，單環環烷基具有3至約10個碳原子，更通常3至8個碳原子。雙環環烷基之第二個環可選自飽和、不飽和及芳族環。環烷基包括雙環分子，其中兩個環之間共用一個、兩個或三個或更多個原子。術語「稠合環烷基」係指雙環環烷基，其中各環與另一環共用兩個相鄰原子。稠合雙環環烷基之第二個環可選自飽和、不飽和及芳族環。「環烯基」為含有一或多個雙鍵之環狀烴。

如本文所使用之術語「(環烷基)烷基」係指經環烷基取代之烷基。

術語「碳酸酯」為此項技術中公認的且係指基團-OCO<sub>2</sub>-R<sup>10</sup>，其中R<sup>10</sup>表示烴基。

如本文所使用之術語「羧基」係指由式-CO<sub>2</sub>H表示之基團。

如本文所使用之術語「酯」係指基團-C(O)OR<sup>10</sup>，其中R<sup>10</sup>表示烴基。

如本文所使用之術語「醚」係指經氧連接於另一烴基之烴基。因此，烴基之醚取代基可為烴基-O-。醚可為對稱或不對稱。醚之實例包括(但不限於)雜環-O-雜環及芳基-O-雜環。醚包括「烷氧基烷基」，其可由通式烷基-O-烷基表示。

如本文所使用之術語「鹵基」及「鹵素」意謂鹵素且包括氯、氟、溴及碘。

如本文所使用之術語「雜芳烷基」係指經雜芳基取代之烷基。

如本文所使用之術語「雜烷基」係指具有碳原子及至少一個雜原子的飽和或不飽和鏈，其中不存在相鄰之兩個雜原子。

術語「雜芳基」包括經取代或未經取代之芳族單環結構，較佳5員至7員環、更佳5員至6員環，其環結構包括至少一個雜原子，較佳一個至四個雜原子，更佳一個或兩個雜原子。術語「雜芳基」亦包括具有兩個或更多個環之多環環系統，其中兩個或更多個碳為兩個鄰接環所共用，其中該等環中之至少一者為雜芳族的，例如其他環可為環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基及/或雜環基。雜芳基包括(例如)吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、噻唑、吡啶、吡嗪、噻嗪及嘧啶以及類似基團。

如本文所使用之術語「雜原子」意謂除碳或氫之外的任何元素的原子。較佳雜原子為氮、氧及硫。

術語「雜環烷基」及「雜環(heterocycle/heterocyclic)」係指經取代或未經取代之非芳族環結構，較佳3至10員環，更佳3至7員環，其環結構包括至少一個雜原子，較佳一個至四個雜原子，更佳一個或兩個雜原子。術語「雜環烷基」及「雜環」亦包括具有兩個或更多個環之多環環系統，其中兩個或更多個碳為兩個鄰接環所共用，其中該等環中之至少一者為雜

環的，例如其他環可為環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基及/或雜環基。雜環烷基包括(例如)哌啶、哌嗪、吡咯啶、嗎啉、內酯、內醯胺及其類似基團。

如本文所使用之術語「(雜環烷基)烷基」係指經雜環烷基取代之烷基。

如本文所使用之術語「烴基」係指經由碳原子鍵結之基團，該基團不具有=O或=S取代基且通常具有至少一個碳-氫鍵及主要碳主鏈，但可視情況包括雜原子。因此，出於本申請案之目的，認為如甲基、乙氧基乙基、2-吡啶基及三氟甲基之基團為烴基，但諸如乙醯基(其在鍵聯之碳上具有=O取代基)及乙氧基(其經氧而非碳鍵聯)之取代基不為烴基。烴基包括(但不限於)芳基、雜芳基、碳環、雜環基、烷基、烯基、炔基及其組合。

如本文所使用之術語「烴基烷基」係指經烴基取代之烷基。

術語「低碳」當與諸如醯基、醯氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基之化學部分結合使用時，意欲包括取代基中存在十個或更少，較佳六個或更少非氫原子之基團。「低碳烷基」(例如)係指含有十個或更少，較佳六個或更少碳原子的烷基。在某些實施例中，本文所定義之醯基、醯氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基取代基分別為低碳醯基、低碳醯氧基、低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基或低碳烷氧基，不管其單獨出現或與其他取代基組合出現，諸如在所述烴基烷基及芳烷基中(在該情形中，例如，當計數烷基取代基中的碳原子時不計數芳基內之原子)。

術語「多環基」、「多環(polycycle/polycyclic)」係指兩個或更多個環(例如，環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基及/或雜環基)，其中兩

個或更多個原子為兩個鄰接環所共用，例如，該等環為「稠環」。多環之各環可經取代或未經取代。在某些實施例中，多環之各環在環中含有3至10個原子，較佳5至7個。

術語「矽烷基」係指連接有三個烴基部分之矽部分。

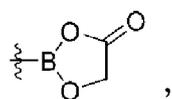
術語「經取代」係指部分在主鏈之一或多個碳上之氫經取代基置換。應瞭解「取代」或「經取代」包括隱含限制條件，即此類取代與經取代原子及取代基之允許價態一致，且取代產生穩定化合物，(例如)其不會自發地諸如藉由重排、環化、消除等進行轉化。如本文所使用之術語「經取代」預期包括有機化合物之所有可容許取代基。在一廣泛態樣中，可容許取代基包括有機化合物之非環狀及環狀、分支及未分支、碳環及雜環、芳族及非芳族取代基。可容許取代基對於適當有機化合物可為一或多個及相同或不同。出於本發明之目的，諸如氮之雜原子可具有氫取代基及/或本文所描述之滿足雜原子價數之有機化合物的任何可容許取代基。取代基可包括本文所述之任何取代基，(例如)鹵素、羥基、羰基(諸如羧基、烷氧基羰基、甲醯基或醯基)、硫羰基(諸如硫酯基、硫乙酸酯基或硫甲酸酯基)、烷氧基、磷醯基、磷酸酯基、膦酸酯基、亞膦酸酯基、胺基、醯胺基、脒基、亞胺基、氰基、硝基、疊氮基、硫基、烷硫基、硫酸酯基、磺酸酯基、胺磺醯基、磺醯胺基、磺醯基、雜環基、芳烷基或芳族或雜芳族部分。熟習此項技術者應瞭解，適當時，取代基可自身經取代。除非特別陳述為「未經取代」，否則在本文中提及化學部分應瞭解包括經取代之變體。舉例而言，提及「芳基」基團或部分隱含地包括經取代與未經取代之變體。

術語「硫酸酯」為此項技術中公認的且係指基團-OSO<sub>3</sub>H或其醫藥學



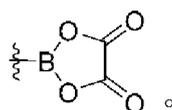
其中二氧雜硼雜環戊烷視情況在任何可取代位置經一或多個取代基取代，該等取代基包括(但不限於)烷基(例如，經取代烷基)、羥基烷基、烷氧基、羧基烷基、-COOH、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基等。替代地，二氧雜硼雜環戊烷可在兩個相鄰可取代位置處經取代，以使得兩個取代基與該等插入原子一起形成視情況經取代之環烷基或芳環(如在例如苯酚硼-中)。

如本文所使用之術語「二氧雜硼雜環戊酮」係指由以下通式表示之化學基團：

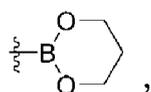


其中二氧雜硼雜環戊酮視情況在任何可取代位置經一或多個取代基取代，該等取代基包括(但不限於)烷基(例如，經取代烷基)、羥基烷基、烷氧基、羧基烷基、-COOH、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基等。

如本文所使用之術語「二氧雜硼雜環戊二酮」係指由以下通式表示之化學基團：



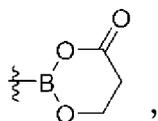
如本文所使用之術語「二氧雜硼雜環己烷」係指由以下通式表示之化學基團：



其中二氧雜硼雜環己烷視情況在任何可取代位置處經一或多個取代基取代，該等取代基包括(但不限於)烷基(例如，經取代烷基)、羥基烷基、烷氧基、羧基烷基、-COOH、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基等。替代地，二氧雜硼雜環己烷可在兩個相鄰可取代位置處經取代，以使

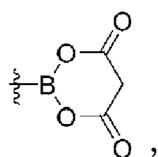
得兩個取代基與該等插入原子一起形成視情況經取代之環烷基或芳環。

如本文所使用之術語「二氧雜硼雜環己酮」係指由以下通式表示之化學基團：



其中二氧雜硼雜環己酮視情況在任何可取代位置處經一或多個取代基取代，該等取代基包括(但不限於)烷基(例如，經取代烷基)、羥基烷基、烷氧基、羧基烷基、-COOH、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基等。

如本文所使用之術語「二氧雜硼雜環己二酮」係指由以下通式表示之化學基團：



其中二氧雜硼雜環己二酮視情況在任何可取代位置處經一或多個取代基取代，該等取代基包括(但不限於)烷基(例如，經取代烷基)、羥基烷基、烷氧基、羧基烷基、-COOH、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基等。

「保護基」係指當連接至分子中的反應性官能基時遮蔽、降低或防止該官能基之反應性的原子之群。通常，在合成過程期間可根據需要選擇性移除保護基。保護基之實例可見於Greene及Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 第3版, 1999, John Wiley & Sons, NY以及Harrison等人, *Compendium of Synthetic Organic Methods*, 第1卷-第8卷, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY。代表性氮保護基包括(但不限於)甲醯基、乙醯基、三氟乙醯基、苄基、苄氧羰基(「CBZ」)、第三丁氧羰基

第 48 頁(發明說明書)

(「Boc」)、三甲基矽烷基(「TMS」)、2-三甲基矽烷基-乙磺醯基(「TES」)、三苄基以及經取代之三苄基、烯丙氧基羰基、9-苄基甲氧羰基(「FMOC」)、硝基-羧基氧基羰基(「NVOC」)及其類似者。代表性羥基保護基包括(但不限於)羥基經醯基化(酯化)或烷基化之基團，諸如苄基及三苯甲基醚，以及烷基醚、四氫吡喃基醚、三烷基矽烷基醚(例如，TMS或TIPS基團)、二醇醚，諸如乙二醇及丙二醇衍生物及烯丙基醚。

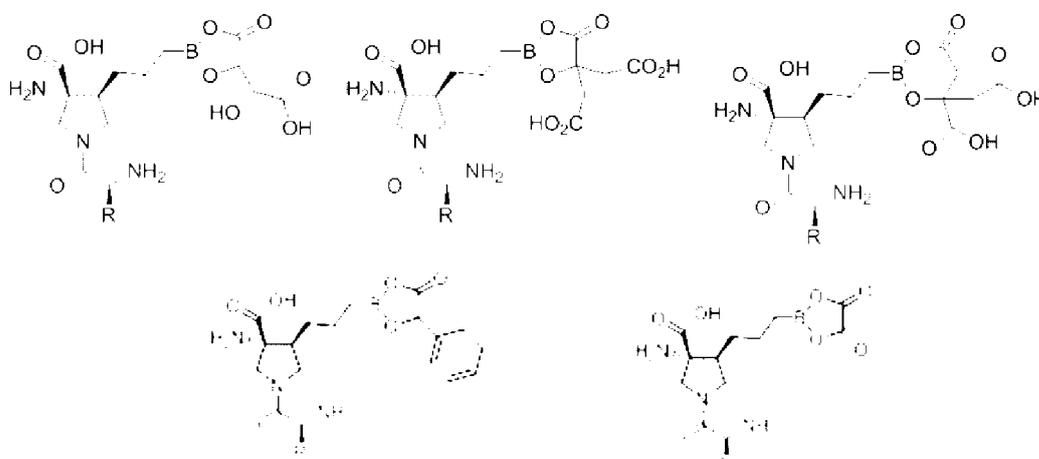
如本文所使用，「預防」病症或病況之治療劑係指在統計樣本中，相對於未經治療之對照樣本，減少病症或病況在經治療樣本中之發生率，或相對於未經治療之對照樣本，延緩病症或病況之一或多種症狀之發作或降低病症或病況之一或多種症狀之強度的化合物。

術語「治療」包括預防性及/或治療性治療。術語「預防性或治療性」治療為此項技術中公認的且包括向宿主投與目標組合物中之一或多者。若在臨床表現非吾人所樂見之病症(例如，宿主動物之疾病或其他非吾人所樂見之狀態)之前投與目標組合物則治療為預防性的(亦即，其保護宿主對抗發展非吾人所樂見之病症)，

術語「前藥」意欲包含在生理學條件下轉化成本發明之治療活性劑(例如，式I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig或Ih化合物)的化合物。製備前藥之通用方法為包括一或多個在生理學條件下水解產生所要分子的所選部分。在其他實施例中，前藥藉由宿主動物中之酶活性轉化。舉例而言，酯或碳酸酯(例如，醇或羧酸之酯或碳酸酯)為本發明之較佳前藥。替代地，醯胺(例如，胺基之醯胺)可為本發明之前藥。在某些實施例中，以上表示之調配物中之式I化合物中的一些或所有可經相應合適之前藥替換，(例如)其中母體化合物中之羥基呈現為酯或碳酸酯或存在於母體化合物中之

羧酸呈現為酯。

在其他較佳實施例中，本發明之前藥包含其中硼酸經酯化或另外經修飾以形成能夠在生理學條件下水解成母體硼酸之硼酸衍生物的化合物。舉例而言，本發明之化合物包括硼酸之酒石酸或檸檬酸「酯」，包括硼藉由鍵合至酒石酸酯或檸檬酸酯部分之兩個雜原子來形成硼環的情況。類似地，本發明之化合物包括母體硼酸之杏仁酸或草酸酯。代表性硼酸酯描畫如下：



### 醫藥組合物

在某些實施例中，本發明提供包含本發明之化合物(諸如式I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig或Ih化合物)或其醫藥學上可接受之鹽；及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。

在某些實施例中，本發明提供適用於人類患者之包含本發明之任何化合物(例如，式I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig或Ih化合物)及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥製劑。在某些實施例中，醫藥製劑可用於治療或預防如本文所述之病況或疾病。在某些實施例中，醫藥製劑的熱原質活性足夠低以適用於人類患者。

本發明之一個實施例提供包含本發明之化合物(諸如式I、Ia、Ib、

Ic、Id、Ie、If、Ig或Ih化合物)或其醫藥學上可接受之鹽，及視情況關於如何投與該化合物之說明的醫藥套組。

本發明之組合物及方法可用於治療有需要之個體。在某些實施例中，個體為哺乳動物，諸如人類，或非人類哺乳動物。當向動物(諸如人類)投與時，組合物或化合物較佳以包含(例如)本發明之化合物及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物形式投與。醫藥學上可接受之載劑為此項技術中所熟知，且包括(例如)水溶液(諸如水或生理學緩衝生理鹽水)，或其他溶劑或媒劑，諸如二醇、丙三醇、油(諸如橄欖油)或可注射有機酯。在某些較佳實施例中，當此類醫藥組合物用於投與人類、尤其用於侵入性投藥途徑(亦即，避開經由上皮障壁傳輸或擴散之途徑，諸如注射或植入)時，水溶液為無熱原質的，或實質上為無熱原質的。可選擇賦形劑(例如)以實現試劑之延遲釋放或選擇性靶向一或多種細胞、組織或器官。醫藥組合物可呈單位劑型，諸如錠劑、膠囊(包括分散型膠囊及明膠膠囊)、顆粒、復原凍乾物、粉末、溶液、糖漿、栓劑、注射劑或其類似物。組合物亦可存在於經皮遞送系統(例如，皮膚貼片)中。組合物亦可存在於適用於局部投與之溶液(諸如滴眼劑)中。

醫藥學上可接受之載劑可含有生理學上可接受之藥劑，其用於(例如)穩定化合物(諸如本發明之化合物)、提高其溶解性或提高其吸收。此類生理學上可接受之試劑包括(例如)碳水化合物，諸如葡萄糖、蔗糖或聚葡萄糖；抗氧化劑，諸如抗壞血酸或麩胱甘肽；螯合劑，低分子量蛋白質或其他穩定劑或賦形劑。醫藥學上可接受之載劑(包括生理學上可接受之試劑)的選擇(例如)視組合物投與途徑而定。製劑或醫藥組合物可為自乳化藥物遞送系統或自微乳化藥物遞送系統。醫藥組合物(製劑)亦可為脂質體或其

他聚合物基質，其中可併入(例如)本發明之化合物。脂質體(例如，其包含磷脂或其他脂質)為生理學上可接受且可代謝之無毒載劑，其可相對簡單地製備及投與。

片語「醫藥學上可接受」在本文中用於指在合理醫學判斷範疇內，適用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症、與合理益處/風險比相匹配之彼等化合物、物質、組合物及/或劑型。

如本文所使用，片語「醫藥學上可接受之載劑」意謂醫藥學上可接受之材料、組合物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或囊封材料。各載劑在與調配物之其他成分相容且對患者無害的意義上必須為「可接受的」。可充當醫藥學上可接受之載劑的材料的一些實例包括：(1)糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；(2)澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；(3)纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；(4)粉末狀黃耆；(5)麥芽；(6)明膠；(7)滑石；(8)賦形劑，諸如可可油及栓劑蠟；(9)油，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；(10)二醇，諸如丙二醇；(11)多元醇，諸如丙三醇、山梨糖醇、甘露糖醇及聚乙二醇；(12)酯，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；(13)瓊脂；(14)緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；(15)褐藻酸；(16)無熱原質水；(17)等張生理鹽水；(18)林格氏溶液(Ringer's solution)；(19)乙醇；(20)磷酸鹽緩衝溶液；及(21)其他用於醫藥調配物中之無毒相容物質。

醫藥組合物(製劑)可藉由多種投與途徑中之任一者投與個體，包括例如經口(例如，水性或非水性溶液或懸浮液形式之大劑量藥液、錠劑、膠

囊(包括分散型膠囊及明膠膠囊)、大丸劑、粉末、顆粒、用於施用於舌頭之糊劑)；經口腔黏膜吸收(例如，舌下)；經肛門、經直腸或經陰道(例如，子宮托、乳膏或泡沫形式)；非經腸(包括(例如)以無菌溶液或懸浮液形式進行肌肉內、靜脈內、皮下或鞘內投與)；經鼻；腹膜內；皮下；經皮(例如，施用於皮膚之貼片形式)；以及局部(例如，施用於皮膚之乳膏、軟膏或噴霧形式或滴眼劑形式)。化合物亦可經調配以進行吸入。在某些實施例中，化合物可簡單地溶解或懸浮於無菌水中。適當投與途徑及適用於其之組合物的細節可見於(例如)美國專利第6,110,973號、第5,763,493號、第5,731,000號、第5,541,231號、第5,427,798號、第5,358,970號及第4,172,896號中，以及其中引用之專利中。

調配物可宜以單位劑型呈現且可藉由藥劑學技術中熟知之任何方法製備。可與載劑物質組合以產生單一劑型的活性成分之量將視所治療之宿主、特定投藥模式而變化。可與載劑物質組合以製備單一劑型的活性成分之量一般將為產生治療作用之化合物的量。此量通常(以百分率計)在約1%至約99%活性成份，較佳約5%至約70%，最佳約10%至約30%之範圍內。

製備此等調配物或組合物之方法包括使活性化合物(諸如本發明之化合物)與載劑及(視情況)一或多種附屬成分締合之步驟。一般而言，藉由使本發明之化合物與液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者均一旦緊密地締合且隨後(必要時)使產物成形來製備調配物。

適用於經口投藥之本發明之調配物可呈膠囊(包括分散型膠囊及明膠膠囊)、扁囊劑、丸劑、錠劑、口含錠(使用調味基礎，通常為蔗糖及阿拉伯膠或黃蓍)、凍乾物、粉末、顆粒劑之形式，或呈水性或非水性液體中

之溶液或懸浮液的形式，或呈水包油或油包水液體乳液的形式，或呈酞劑或糖漿的形式，或呈片劑(使用惰性基質，諸如明膠及丙三醇，或蔗糖及阿拉伯膠)的形式及/或呈口腔洗滌及其類似形式，每一者含有作為活性成份之預定量的本發明之化合物。組合物或化合物亦可以藥團、舐劑或糊劑之形式投與。

為製備固體劑型用於經口投與(膠囊(包括分散型膠囊及明膠膠囊)、錠劑、丸劑、糖衣藥丸、粉末、顆粒劑及類似者)，將活性成份與一或多種醫藥學上可接受之載劑(諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣)及/或以下中之任一者混合：(1)填充劑或延長劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及/或矽酸；(2)黏合劑，諸如羧基甲基纖維素、褐藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；(3)保濕劑，諸如甘油；(4)崩解劑，諸如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、褐藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；(5)溶液阻滯劑，諸如烷烴；(6)吸收促進劑，諸如第四銨化合物；(7)潤濕劑，諸如十六基乙醇及丙三醇單硬脂酸酯；(8)吸附劑，諸如高嶺土及膨潤土；(9)潤滑劑，此滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物；(10)錯合劑，諸如經修飾及未經修飾之環糊精；及(11)著色劑。在膠囊(包括分散型膠囊及明膠膠囊)、錠劑及丸劑的情形中，醫藥組合物亦可包含緩衝劑。亦可使用諸如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑將類似類型之固體組合物用作軟填充及硬填充明膠膠囊中之填充劑。

錠劑可藉由視情況與一或多種附屬成分一起壓縮或模製來製造。可使用黏合劑(例如，明膠或羥丙基甲基纖維素)、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑(例如，羥基乙酸澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉)、表面活性

劑或分散劑來製備壓縮錠劑。成型錠劑可藉由使惰性液體稀釋劑濕潤之粉末狀化合物混合物在適合機器中成型來製造。

醫藥組合物之錠劑及其他固體劑型(諸如糖衣藥丸、膠囊(包括分散型膠囊及明膠膠囊)、丸劑及顆粒)可視情況刻痕或使用塗層及外殼(諸如腸溶衣及醫藥調配技術中熟知的其他塗層)製備。其亦可使用(例如)不同比例之羥丙基甲基纖維素以提供所要釋放特徵、其他聚合物基質、脂質體及/或微球體來調配以便提供其中活性成分之緩慢或控制釋放。其可藉由(例如)經由細菌截留過濾器過濾，或藉由併入呈臨用前可溶解於無菌水或一些其他無菌可注射介質中之無菌固體組合物形式之滅菌劑來滅菌。此等組合物亦可視情況含有遮光劑且可為視情況以延遲方式僅僅或較佳將活性成分釋放於胃腸道某一部分中之組合物。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。活性成分亦可呈適當時與一或多種上述賦形劑一起之微囊封形式。

適用於經口投與之液體劑型包括醫藥學上可接受之乳液、用於復原之凍乾物、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿以及酞劑。除活性成份之外，液體劑型亦可含有此項技術中常常使用之惰性稀釋劑，諸如水其他溶劑、環糊精及其衍生物；增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、乙基碳酸酯、乙酸乙酯、苜醇、苯甲酸苜酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(特定言之，棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油(例如，麥胚芽)、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、丙三醇、四氫呋喃基醇、聚乙二醇及脫水山梨醇之脂肪酸酯及其混合物。

除惰性稀釋劑之外，口服組合物亦可包括佐劑，諸如濕潤劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑、著色劑、芳香劑及防腐劑。

除活性化合物之外，懸浮液可含有懸浮劑，(例如)乙氧基化異硬脂醇、聚氧化乙烯山梨糖醇及脫水山梨糖醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂及黃蓍及其混合物。

用於經直腸、經陰道或經尿道投與之醫藥組合物的調配物可以栓劑形式呈現，其可藉由將一或多種活性化合物與一或多種包含(例如)可可脂、聚乙二醇、栓劑蠟或水楊酸酯之適合無刺激性賦形劑或載劑混合來製備，且其在室溫下為固體，但在體溫下為液體，且因此熔融於直腸或陰道腔中且釋放活性化合物。

用於投與口腔之醫藥組合物之調配物可以漱口劑或經口噴霧或經口軟膏形式呈現。

替代或另外地，組合物可調配成經導管、支架、導線或其他管腔內裝置遞送。經此類裝置遞送可尤其適於遞送至膀胱、尿道、輸尿管、直腸或腸。

適於陰道投與之調配物亦包括含有諸如此項技術中已知為適當之載劑的子宮托、棉塞、乳膏、凝膠、糊劑、泡沫或噴霧調配物。

用於局部或經皮投與之劑型包括粉末、噴霧劑、軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、溶液、貼片及吸入劑。活性化合物可在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑及與可能需要之任何防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。

除活性化合物之外，軟膏、糊劑、乳膏及凝膠亦可含有賦形劑，諸如動物及植物脂肪、油、蠟、石蠟、澱粉、黃蓍膠、纖維素衍生物、聚乙二醇、矽酮、膨潤土、矽酸、滑石及氧化鋅或其混合物。

除活性化合物之外，粉末及噴霧劑可含有賦形劑，諸如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末或此等物質之混合物。噴霧劑

可另外含有慣用推進劑，諸如氯氟烴及揮發性未經取代之烴，諸如丁烷及丙烷。

經皮貼片具有提供控制本發明之化合物向身體之遞送的另外優勢。可藉由將活性化合物溶解或分散於適當介質中來製造此類劑型。亦可使用吸收強化劑來增加化合物之透皮量。該流量之速率可藉由提供速率控制膜或使化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制。

本發明之範疇內亦涵蓋眼用調配物、眼膏、散劑、溶液及其類似物。例示性經眼調配物描述於美國公開案第2005/0080056號，第2005/0059744號，第2005/0031697號及第2005/004074號及美國專利第6,583,124號中，其內容物以引用之方式併入本文中。需要時，液體眼科調配物具有類似於淚液、水性液或玻璃液之特性或與此類流體相容。較佳投與途徑為局部投與(例如，表面投與，諸如滴眼劑，或經由植入物投與)。

如本文所使用，片語「非經腸投與(parenteral administration/administered parenterally)」意謂除腸內及表面投與以外，通常藉由注射進行之投與模式，且包括(但不限於)靜脈內、肌肉內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛網膜下、脊柱內及胸骨內注射及輸注。

適於非經腸投與之醫藥組合物包含一或多種活性化合物以及一或多種醫藥學上可接受之無菌等張水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳液，或可在即將使用之前復原成無菌可注射溶液或分散液之無菌粉末，其可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑、溶質(其用預期接受者之血液使調配物等張)或懸浮劑或增稠劑。

可用於本發明之醫藥組合物之適合水性及非水性載劑之實例包括水、乙醇、多元醇(諸如甘油、丙二醇、聚乙二醇及其類似物)及其適合混合物、植物油(諸如橄欖油)及可注射有機酯(諸如油酸乙酯)。可例如藉由使用塗層物質(諸如卵磷脂)、在分散液之情況下藉由維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持適當流動性。

此等組合物亦可含有佐劑，諸如防腐劑、濕潤劑、乳化劑及分散劑。可藉由包括各種抗細菌劑及抗真菌劑，例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚山梨酸及其類似物來確保對微生物作用之防止。亦可能需要在組合物中包括等張劑，諸如糖、氯化鈉及其類似物。另外，可注射醫藥形式之延長吸收可藉由包括延遲吸收之試劑(諸如單硬脂酸鋁及明膠)來達成。

在一些情況下，為延長藥物效應，需要減緩皮下或肌肉內注射之藥物吸收。此可藉由使用具有不良水溶性之結晶或非晶形材料之液體懸浮液來實現。藥物之吸收速率則視其溶解速率而定，而反過來溶解速率可視晶體大小及結晶形態而定。或者，非經腸投與之藥物形式係藉由將藥物溶解或懸浮於油性媒劑中來實現延遲吸收。

可注射積存形式係藉由以諸如聚丙交酯-聚乙交酯之可生物降解聚合物形成目標化合物之微囊封基質而製造。視藥物與聚合物之比率及所用特定聚合物之性質而定，可控制藥物釋放之速率。其他可生物降解之聚合物的實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。可注射積存調配物亦藉由將藥物截留於與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備。

為供本發明之方法使用，活性化合物可以本身或以含有(例如) 0.1% 至99.5 % (更佳地，0.5%至90%)之活性成份以及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物之形式投與。

亦可藉由可再裝填或可生物降解裝置提供引入方法。近年來已研發及活體內測試用於控制藥物(包括蛋白質生物藥品)遞送之多種緩慢釋放聚合裝置。包括可生物降解及不可降解聚合物的多種生物相容性聚合物(包括水凝膠)可用於形成在特定目標位點持續釋放化合物的插入物。

醫藥組合物中活性成分之實際劑量水平可變化以獲得以獲得有效達成特定患者、組合物及投與模式之所要治療反應而對患者無毒性的活性成分之量。

所選劑量將視多種因素而定，包括所用之具體化合物或化合物組合或其酯、鹽或醯胺之活性、投與途徑、投與時間、所用特定化合物之排泄速率、治療持續時間、與所用特定化合物組合使用之其他藥物、化合物及/或材料、所治療患者之年齡、性別、體重、病況、整體健康及先前病史，以及醫學技術中熟知之類似因素。

一般技術之醫師或獸醫容易判斷及規定所需醫藥組合物之治療有效量。舉例而言，醫師或獸醫可以低於實現所要治療作用所需之水準開始醫藥組合物或化合物給藥，且逐漸增加劑量直至實現所要作用。「治療有效量」意謂足以引起所要治療作用之化合物濃度。一般理解化合物之有效量將根據個體之體重、性別、年齡及病史而變化。影響有效量之其他因素可包括(但不限於)患者病況之嚴重強度、待治療之病症、化合物之穩定性及必要時待與本發明之化合物投與之另一類型的治療劑。可藉由多次投與試劑來遞送較大總劑量。測定功效及劑量之方法為熟習此項技術者已知 (Isselbacher等人. (1996) *Harrison's Principles of Internal Medicine* 第13版, 1814-1882，以引用的方式併入本文中)。

一般來說，本發明之組合物及方法中所使用之活性化合物之適合日

劑量將為有效產生治療效應之最低劑量的化合物之量。此有效劑量一般視上文所描述之因素而定。

需要時，活性化合物之有效日劑量可視情況以單位劑型作為全天以適當時間間隔分開投與之一個、兩個、三個、四個、五個、六個或更多個子劑量投與。在本發明之某些實施例中，活性化合物可每日投與兩次或三次。在較佳實施例中，將每日一次投與活性化合物。

接受此治療之患者為任何有需要之動物，包括靈長類，尤其人類，及其他哺乳動物，諸如馬、牛、豬及綿羊；且一般為家禽及寵物。

在某些實施例中，本發明之化合物可單獨投與或與另一類型之治療劑連合投與。如本文所使用，片語「連合投與」係指兩種或更多種不同治療化合物的任何投與形式，使得在先前投與之治療化合物在體內仍有效時投與第二化合物(例如兩種化合物在患者中同時有效，其可包括兩種化合物之協同作用)。舉例而言，不同治療化合物可以相同調配物或以各別調配物同時或依序地投與。在某些實施例中，不同治療化合物彼此可在一小時、12小時、24小時、36小時、48小時、72小時或一週內投與。因此，接受此治療之個體可受益於不同治療化合物的組合作用。

在某些實施例中，本發明之化合物與一或多種另外治療劑(例如一或多種另外化學治療劑)之連合投與相對於各自單獨投與本發明之化合物(例如式I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig或Ih化合物)或一或多種另外治療劑提供改良之功效。在某些此類實施例中，連合投與提供累加效應，其中累加效應係指單獨投與本發明之化合物及一或多種另外治療劑的各作用的總和。

本發明包括本發明化合物的醫藥學上可接受之鹽用於本發明之組合

物及方法中的用途。如本文所使用，術語「醫藥學上可接受之鹽」包括自無機酸或有機酸衍生之鹽，該等酸包括例如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、過氯酸、磷酸、甲酸、乙酸、乳酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、丁二酸、酒石酸、乙醇酸、水楊酸、檸檬酸、甲烷磺酸、苯磺酸、苯甲酸、丙二酸、三氟乙酸、三氯乙酸、萘-2-磺酸、草酸、杏仁酸及其他酸。醫藥學上可接受之鹽形式可包括其中包含鹽之分子之比率不為1:1的形式。舉例而言，該鹽之每分子基質可包含超過一個無機或有機酸分子，諸如每分子式I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig或Ih化合物兩個氫氯酸分子。作為另一實例，該鹽之每分子基質可包含小於一個無機或有機酸分子，諸如每分子酒石酸兩分子式I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig或Ih化合物。

在其他實施例中，本發明之預期鹽包括(但不限於)烷基、二烷基、三烷基或四烷基銨鹽。在某些實施例中，本發明之預期鹽包括(但不限於)L-精胺酸、苄基苯乙胺(benethamine)、苯星(benzathine)、甜菜鹼、氫氧化鈣、膽鹼、丹醇、二乙醇胺、二乙胺、2-(二乙胺)乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-甲基葡糖胺、海卓胺(hydrabamine)、1H-咪唑、鋰、L-離胺酸、鎂、4-(2-羥基乙基)嗎啉、哌嗪、鉀、1-(2-羥基乙基)吡咯啉、鈉、三乙醇胺、緩血酸胺及鋅鹽。在某些實施例中，本發明之預期鹽包括(但不限於)Na、Ca、K、Mg、Zn或其他金屬鹽。

醫藥學上可接受之酸加成鹽亦可以(諸如)與水、甲醇、乙醇、二甲基甲醯胺及其類似物的各種溶劑合物之形式存在。亦可製備此類溶劑合物之混合物。此類溶劑合物之來源可來自結晶之溶劑、製備或結晶之溶劑中所固有或此類溶劑外來。

濕潤劑、乳化劑及潤滑劑(諸如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂)以及著色

劑、脫模劑、塗佈劑、甜味劑、調味劑及芳香劑、防腐劑及抗氧化劑亦可存在於組合物中。

醫藥學上可接受之抗氧化劑之實例包括：(1)水溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸、半胱胺酸鹽酸鹽、硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉及其類似物；(2)油溶性抗氧化劑，諸如棕櫚酸抗壞血酸酯、丁基化羥基甲氧苯(BHA)、丁基化羥基甲苯(BHT)、卵磷脂、沒食子酸丙酯、 $\alpha$ -生育酚及其類似物；以及(3)金屬螯合劑，諸如檸檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸及其類似物。

現已大體描述本發明，本發明將參考以下實例而更容易理解，該等實例僅出於說明本發明之某些態樣及實施例的目的，且不意欲限制本發明。

## 實例

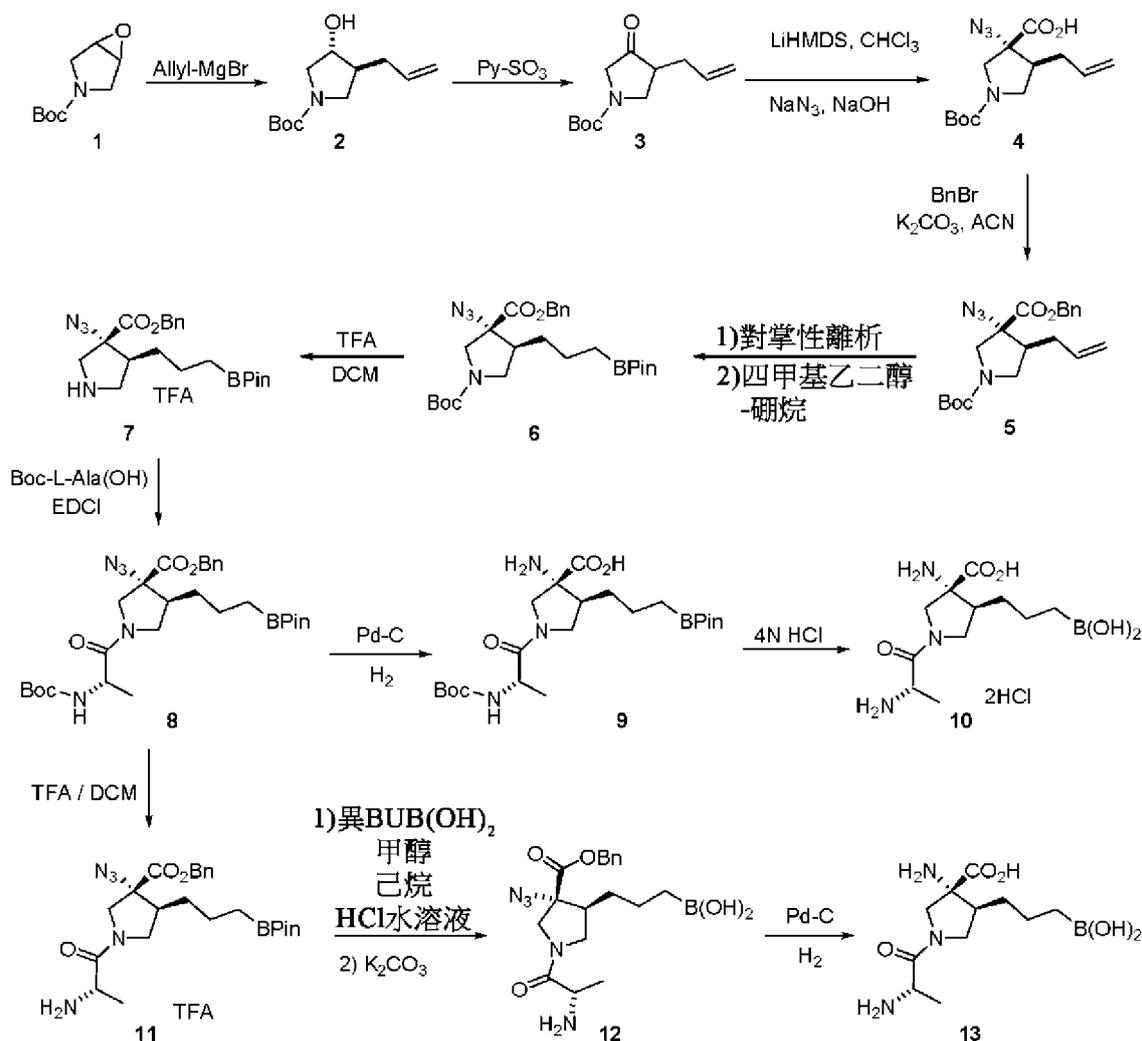
### 實例1：合成方法

以下流程及後續實驗程序說明可用以製備本發明所包括之實例的通用方法。方法中之變化可較佳視所需鹽形式而定。舉例而言，若需要氫氯酸鹽，則可在鈀碳催化劑存在的情況下用氫氣處理中間物**8**以得到中間物胺基酸**9**。隨後用氫氯酸水溶液處理得到呈氫氯酸鹽形式之目標精胺酸酶抑制劑**10**。

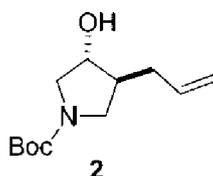
若需要游離鹼，則中間物**8**可用於經修改之程序中。此處，用三氟乙酸處理接著用異丁基硼酸處理得到中間胺**12**。隨後在鈀碳存在下使用氫氣還原疊氮化物且去除保護苄酯得到呈游離鹼形式之目標精胺酸酶抑制劑**13**。在下文中提供此等方法之更詳細描述。

**(3R,4S)-3-胺基-1-((S)-2-胺基丙醯基)-4-(3-硼基丙基)吡咯啉-3-羧酸二氫**

## 氯化鹽(10)之合成。



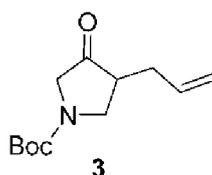
步驟1：第三丁基-反-3-烯丙基-4-羥基吡咯啉-1-羧酸酯之合成(2，外消旋)：



將烯丙基溴化鎂(1,037 mL, 713 mmol, 0.69 M於二乙醚中)冷卻至0°C且用含6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸第三丁酯(60 g, 323.9 mmol)之無水二乙醚(324 mL, 1 M)謹慎處理。添加完成後，攪拌反應混合物15分鐘，用飽和氯化銨水溶液(500 mL)緩慢淬滅，用二乙醚(2 × 400 mL)萃取，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮。藉由閃蒸管柱層析法純化(含

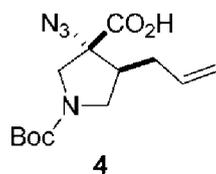
20%至40%乙酸乙酯之庚烷)得到呈淡黃色油狀物之第三丁基-反-3-烯丙基-4-羥基吡咯啉-1-羧酸酯(**2**, 64.33 g, 87%產量)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ<sub>H</sub>: 5.80 (1H, m), 5.06 (2H, m), 4.07 (1H, m), 3.57 (2H, m), 3.22 (1H, m), 3.08 (1H, m), 2.26-2.10 (2H, m)及1.45 (9H, s)。

步驟2：第三丁基-3-烯丙基-4-側氧基吡咯啉-1-羧酸酯(**3**, 外消旋)之合成：



在乾氮氛圍下，用三氧化硫吡啶錯合物(94.95 g, 596.6 mmol)於無水DMSO (750 mL)中之溶液以保持反應混合物低於10°C之速率來逐滴處理第三丁基-反-3-烯丙基-4-羥基吡咯啉-1-羧酸酯(**2**, 60 g, 264 mmol)及二異丙基乙胺(132.2 mL, 799.8 mmol)於二氯甲烷中之經冰冷溶液(750 mL, 0.35 M)。添加完成後，將混合物在3°C下攪拌15分鐘、用水(380 mL)淬滅且用乙酸乙酯(500 mL, 接著2 × 300 mL)萃取。合併之有機溶液用水(200 mL)洗滌兩次，用飽和氯化鈉水溶液(200 mL)洗滌一次，經乾燥(MgSO<sub>4</sub>)且濃縮。在105°C下蒸餾所得粗油(0.4 mm Hg)以得到呈無色油狀物之3-烯丙基-4-側氧基吡咯啉-1-羧酸第三丁基酯(**3**, 58 g, 83%產量)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ<sub>H</sub>: 5.74 (1H, m), 5.09 (2H, m), 4.02 (1H, m), 3.88 (1H, d, J = 19.4 Hz), 3.68 (1H, d, J = 19.4 Hz), 3.31 (1H, dd, J = 9.4, 8.3 Hz), 2.65 (1H, m), 2.54 (1H, m), 2.18 (1H, m)及1.45 (9H, s)。

步驟3：反-4-烯丙基-3-疊氮基-1-(第三丁氧基羰基)吡咯啉-3-羧酸(**4**, 外消旋)之合成



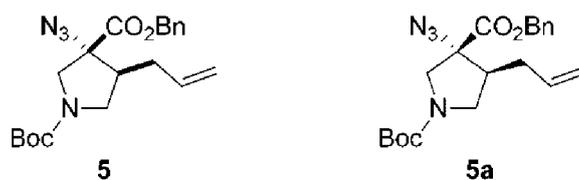
將氯仿(26.86 mL, 333 mmol)及TMS-Cl (32.86 mL, 257.1 mmol)於無水THF (300 mL)中之溶液冷卻至 $-78^{\circ}\text{C}$ 。在攪拌10 min之後，以使得溫度保持低於 $-60^{\circ}\text{C}$ 的速率添加LHMDS (1 M於THF中, 249 mL, 249 mmol) (大致30 min)。在 $-60^{\circ}\text{C}$ 至 $-70^{\circ}\text{C}$ 下攪拌另外30分鐘之後(反應混合物變得混濁)，使溶液升溫至 $-20^{\circ}\text{C}$  (反應混合物變得清透)且用含第三丁基-3-烯丙基-4-側氧基吡咯啉-1-羧酸酯(**3**, 30 g, 133.2 mmol)之DMF (90 mL)及含乙酸四丁銨(3.69 g, 12.24 mmol)之DMF (90 mL)以使得內部反應溫度保持低於 $-20^{\circ}\text{C}$ 之速率來處理(反應物變得混濁)。添加完成後，使反應混合物隨著攪拌升溫至室溫直至(藉由TLC)消耗酮起始物質，隨後將其倒入飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液中且用EtOAc ( $3 \times 100$  mL)萃取。合併之有機層經飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液及飽和NaCl水溶液( $2 \times 80$  mL)逐次洗滌，經 $\text{MgSO}_4$ 乾燥，過濾且濃縮。

而在氮氣下，將經粗TMS保護之中間物溶解於乾燥THF (300 mL)中，冷卻至 $0^{\circ}\text{C}$ 且用乙酸(7.5 mL, 130.9 mmol)及TBAF (1 M於THF中, 133.2 mL, 133.2 mmol)逐滴謹慎處理。添加完成後，在 $0^{\circ}\text{C}$ 下將反應物攪拌另外10 min，隨後倒入 $\text{NaHCO}_3$ 飽和水溶液中且用EtOAc ( $3 \times 100$  mL)萃取。合併之有機層經飽和NaCl水溶液洗滌、經 $\text{MgSO}_4$ 乾燥、過濾且濃縮以得到粗醇中間物。

將粗醇溶解於二噁烷(200 mL)中，冷卻至 $0^{\circ}\text{C}$ 且用預冷卻( $0^{\circ}\text{C}$ )之疊氮化鈉(14.04 g, 399.5 mmol)及NaOH (15.98 g, 399.5 mmol)於水(200 mL)中之溶液逐滴處理。使所得反應混合物升溫至室溫且攪拌隔夜，隨後

用飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬滅且用EtOAc (500 mL)萃取。分離水層且用EtOAc (2 × 300 mL)萃取水層。合併之有機層經水及飽和NaCl水溶液洗滌、經MgSO<sub>4</sub>乾燥、過濾且濃縮以得到不經進一步純化即使用之粗反-4-烯丙基-3-疊氮基-1-(第三丁氧基羰基)吡咯啉-3-羧酸(**4**，粗產物45 g)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ<sub>H</sub>: 5.80 (1H, m), 5.06 (2H, m), 4.05 (1H, dd, J = 9.9, 4.9 Hz), 3.59 (2H, m), 3.22 (1H, dd, J = 11.6, 4.4 Hz), 3.08 (1H, dd, J = 11.0, 5.2 Hz), 2.24-2.04 (2H, m), 1.65 (1H, br s, OH)及1.45 (9H, s)。

步驟4：反-3-苄基-1-(第三丁基)-4-烯丙基-3-疊氮基吡咯啉-1,3-二羧酸酯之合成

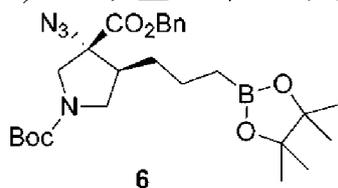


將粗反-4-烯丙基-3-疊氮基-1-(第三丁氧基羰基)吡咯啉-3-羧酸(**4**，39.5 g，133 mmol——自先前步驟假定100%產量之經計算量)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (92.04 g，666 mmol)與乙腈(317 mL)中之溶液冷卻至0°C且用苄基溴(17.52 mL，146.5 mmol)處理。在室溫下攪拌隔夜之後，將溶液濃縮，溶解於EtOAc (600 mL)中，用飽和NaCl水溶液洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮。經由矽膠層析(含10%至30%EtOAc之己烷)純化得到呈黃色液體之形式的反-3-苄基-1-(第三丁基)-4-烯丙基-3-疊氮基吡咯啉-1,3-二羧酸酯(**5**，40 g，78%產量)。

使用對掌性技術Chiralpak ADH柱藉由異丙醇及己烷(2:98)作為溶離劑將產物分離成其對映異構體。使用分析型Chiralpak ADH柱(4.6 × 250 mm)藉由相同溶離劑及1.0 mL/min之流速及UV偵測(210 nm)對經分離之

對映異構體進行分析得到所需對映異構體 ((3R,4S)-4-烯丙基-3-疊氮基吡咯啉-1,3-二羧酸3-苄基-1-(第三丁基)酯, **5a**)且保留時間為13.5 min, 且在10.3 min得到非所需對映異構體((3S,4R)-4-烯丙基-3-疊氮基吡咯啉-1,3-二羧酸3-苄基-1-(第三丁基)酯, **5b**), 其各具有大致98%之對映異構體過量。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ<sub>H</sub>: 7.37 (5H, s), 5.62 (1H, m), 5.25 (2H, m), 5.00 (2H, m), 3.88 (1H, dd, J = 37.2, 12.0 Hz), 3.58 (1H, ddd, J = 37.2, 11.0, 7.0 Hz), 3.42 (1H, dd, J = 21.4, 12.0 Hz), 3.28 (1H, ddd, J = 28.3, 11.0, 5.4 Hz), 2.41 (1H, m), 2.11 (1H, m), 1.80 (1H, m)及1.44 (9H, s)。

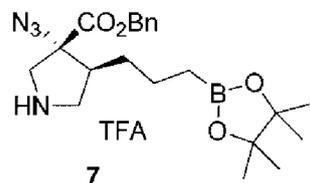
步驟5: 3-疊氮基-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丙基)吡咯啉-1,3-二羧酸(3R,4S)-3-苄基1-第三丁基酯(**6**)之合成



在氮氣氛圍下, 用雙(1,5-環辛二烯)二銦(I)二氯化物(0.75 g, 1.12 mmol)及1,2-雙(二苯膦基)乙烷(0.894 g, 2.24 mmol)處理(3R,4S)-4-烯丙基-3-疊氮基吡咯啉-1,3-二羧酸3-苄基-1-(第三丁基)酯(**5a**, 16.4 g, 42.4 mmol)於無水二氯甲烷(130 mL)中之經攪拌溶液, 且在室溫下攪拌反應物30分鐘且接著冷卻至-25°C。逐滴添加4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷(9.83 mL, 67.75 mmol)且接著使反應物緩慢升溫至室溫且攪拌20小時。添加水(60 mL)且攪拌反應物10分鐘, 且接著在減壓下移除二氯甲烷。用乙酸乙酯(3 × 100 mL)萃取剩餘水相。合併之有機相經鹽水洗滌, 經無水硫酸鎂乾燥, 過濾且在真空中濃縮。使殘餘固體穿過二氧化矽凝膠短墊, 用含15%至30%乙酸乙酯之己烷溶離以得到3-疊氮基-4-(3-(4,4,5,5-

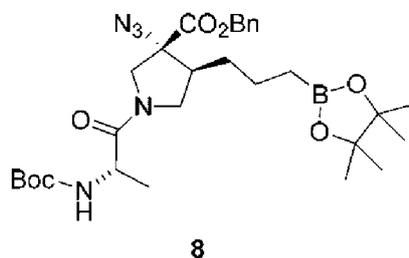
四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丙基)吡咯啉-1,3-二羧酸(3R,4S)-3-苄基1-第三丁基酯(6, 12.5 g, 57%)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ<sub>H</sub>: 7.35 (5H, m), 5.23 (2H, m), 3.85 (1H, dd, J = 39.3, 11.8 Hz), 3.60 (1H, m), 3.37 (1H, dd, J = 24.3, 11.8 Hz), 3.25 (1H, ddd, J = 40, 10.6, 6.6 Hz), 2.33 (1H, m), 1.43 (9H, s), 1.39-1.26 (3H, m), 1.21 (12H, s), 1.07 (1H, m)及0.68 (2H, m)。

步驟6: (3R,4S)-3-苄基-3-疊氮基-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丙基)吡咯啉-3-羧酸酯三氟乙酸鹽(7)之合成。



將3-疊氮基-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丙基)吡咯啉-1,3-二羧酸(3R,4S)-3-苄基1-第三丁基酯(6, 10.2 g, 19.8 mmol)溶液溶解於無水二氯甲烷(160 mL)中，冷卻至0°C且用三氟乙酸(40 mL)處理。接著使反應混合物升溫，在室溫下攪拌4小時且接著在減壓下濃縮以得到黏稠油狀物。使所得油狀物與乾燥甲苯(3 × 100 mL)共沸以移除殘餘三氟乙酸，且接著在高真空下乾燥以得到呈極黏稠油狀物形式之(3R,4S)-3-苄基-3-疊氮基-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丙基)吡咯啉-3-羧酸酯三氟乙酸鹽(7) (10.56 g)，其緩慢變成玻璃。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ<sub>H</sub>: 9.7 (1H, br m (exch), NH), 7.55 (1H, br s (exch), NH), 7.38 (5H, m), 5.31 (1H, d, J = 11.7 Hz), 5.26 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.77 (1H, d, J = 12.5 Hz), 3.65 (1H, dd, J = 11.8, 7.8 Hz), 3.32 (1H, d, J = 12.4 Hz), 3.18 (1H, m), 2.54 (1H, m), 1.45-1.26 (3H, m), 1.22 (12H, s), 1.02 (1H, m)及0.63 (2H, t, J = 7.4 Hz)。

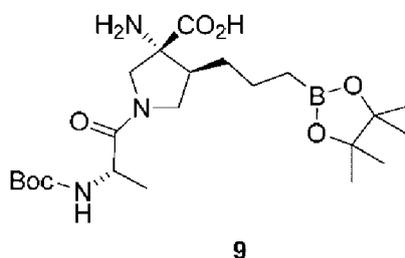
步驟7：(3R,4S)-3-苄基-3-疊氮基-1-((S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丙基)吡咯啉-3-羧酸酯(8)之合成



向(3R,4S)-3-苄基-3-疊氮基-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丙基)吡咯啉-3-羧酸酯三氟乙酸鹽(7, 10.56 g, 19.8 mmol)於無水二氯甲烷(150 mL)中之經攪拌溶液添加DMAP (50 mg, 催化性)及HOBt (50mg, 催化性)及N-(第三丁氧基羰基)-L-丙胺酸(5.62 g, 29.7 mmol)。在乾氮氛圍下將反應物冷卻至0°C且接著用EDCI (5.69 g, 29.7 mmol)及三乙胺(8.3 mL, 59.4 mmol)處理。在0 °C下攪拌反應物1小時且接著使其升溫至室溫且在此溫度下攪拌16小時。將反應物倒入水(100 mL)中,攪拌20分鐘且接著分離各相。用3 × 50 mL二氯甲烷萃取水相。合併之有機相經水、1 N氫氯酸及鹽水洗滌,隨後經無水硫酸鎂乾燥,過濾且在真空中濃縮。使殘餘油狀物穿過矽膠墊,用含5%至50%乙酸乙酯之己烷溶離得到呈無色油狀物之(3R,4S)-3-苄基-3-疊氮基-1-((S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丙基)吡咯啉-3-羧酸酯(8) (9.50 g, 82%),其在室溫下被NMR視為旋轉異構體之1:1混合物。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ<sub>H</sub>: 7.56 (5H, m), 5.40 (0.5H, d, J = 8.0 Hz, NH)及5.34 (0.5H, d, J = 8.0 Hz, NH), 5.29 - 5.19 (2H, m), 4.39 (0.5H, dq, J = 7.2, 7.0 Hz)及4.30 (0.5H, dq, J = 7.2, 7.0 Hz), 4.06 (0.5H, d, J = 13.0 Hz)及3.89 (0.5H, d, J = 11.1 Hz), 3.81

(0.5H, dd,  $J = 12.0, 7.3$  Hz)及3.69 (0.5H,  $J = 10.0, 7.0$  Hz), 3.61 (0.5H, d,  $J = 11.1$  Hz)及3.47 (0.5H, d,  $J = 13.0$  Hz), 3.54 (0.5H, dd,  $J = 10.0, 6.0$  Hz)及3.33 (0.5H, dd,  $J = 12.0, 6.3$  Hz), 2.41 (1H, m), 1.43 (4.5H, s)及1.42 (4.5H, s), 1.40-1.28 (3H, m), 1.31 (1.5H, d,  $J = 6.8$  Hz)及1.20 (1.5H,  $J = 6.8$  Hz), 1.22 (12H, s), 1.04 (1H, m)及0.67 (2H, m)。

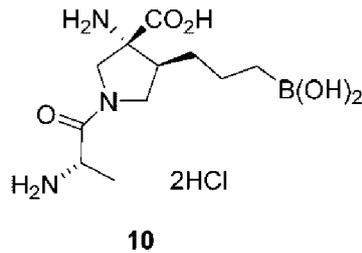
步驟8：*(3R,4S)*-3-胺基-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-烷2-基)丙基)吡咯啉-3-羧酸(**9**)之合成。



將*(3R,4S)*-3-苄基-3-疊氮基-1-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丙基)吡咯啉-3-羧酸酯(**8**, 9.48 g, 16.2 mmol)溶解於乙酸乙酯與乙醇之1:1混合物中(120 mL)。添加10%鈹炭催化劑(500 mg)且在真空下使溶液脫氣且用氫氣(氫氣球)淨化。此淨化步驟重複3次且接著在氫氣氛圍下攪拌反應物5小時。在真空下反置放回反應物以移除殘餘氫氣且接著經由矽藻土墊過濾，用4 × 30 mL乙醇洗滌。在真空下將溶液濃縮至約20 mL且接著經由4 μ針筒過濾器過濾以移除微量鈹。在真空下將溶液濃縮至乾燥且不經進一步純化即使用。LC-MS: ESI+ (含0.1% HCOOH之IPA/水): C<sub>22</sub>H<sub>40</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>7</sub>之m/z: 預期469.3, 所觀測492.3 (M+Na)<sup>+</sup>, 470.3 (M+H)<sup>+</sup>, 414.2 (M+H-<sup>i</sup>Bu)<sup>+</sup>, 370.3 (M+H-Boc)<sup>+</sup>, ESI-: 468.0 (M-H)<sup>-</sup>。

步驟9：*(3R,4S)*-3-胺基-1-((*S*)-2-胺基丙醯基)-4-(3-硼基丙基)吡咯啉-3-羧

酸二氫氯化鹽(10)之合成。



在50°C下將(3R,4S)-3-胺基-1-((S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丙基)吡咯啉-3-羧酸(來自先前步驟)於4N氫氯酸(50 mL)中之懸浮液攪拌16小時且接著冷卻至室溫。用另一50 mL水稀釋反應物且接著用二氯甲烷洗滌5次。將水相在減壓下濃縮至乾燥，保持水浴處於或低於50°C。將所得油狀物溶解於水(30 mL)中且濃縮。用水之另一30 mL等分試樣重複此程序2次且接著在真空下乾燥以得到淡黃色發泡體。

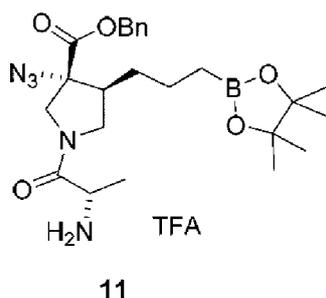
用水、甲醇(2次)及水洗滌Dowex 550A-UPW氫氧化物樹脂(75 g)且接著經吸乾。將來自水解反應之發泡體殘餘物溶解於水(100 mL)中且用經洗滌之Dowex樹脂(75 g)處理且攪拌60分鐘，直至水溶液之樣本不再經茚三酮染色劑測試為陽性。過濾混合物且用水、甲醇、二氯甲烷、甲醇、二氯甲烷、甲醇及最後水逐次洗滌樹脂且簡單吸乾。

隨後用2N氫氯酸(50 mL)攪拌樹脂15分鐘且將水溶液傾析至燒結漏斗/過濾器燒瓶中且加以保存。用2N氫氯酸(3 × 50 mL)重複此三次且過濾最後的樹脂攪拌物且用水(20 mL)沖洗。將合併之濾液水溶液在真空中濃縮且將殘餘發泡體溶解於水(20 mL)中三次且濃縮以移除殘餘HCl。

接著將灰白色發泡固體溶解於30 mL水中，在-78°C下冷凍且凍乾至乾燥(36小時)以得到呈灰白色粉末狀之產物(3R,4S)-3-胺基-1-((S)-2-胺基丙醯基)-4-(3-硼基丙基)吡咯啉-3-羧酸二氫氯化鹽(10)及其二氫氯化鹽

(4.90 g, 經2個步驟為84%)。在室溫下獲得呈旋轉異構體之3:2混合物形式的最終化合物。<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O, 400 MHz): δ<sub>H</sub>: 4.16-4.04 (1.6H, m), 3.95 (0.4H, m), 3.85 (0.6H, m), 3.68 (0.4H, m), 3.47-3.35 (1.6H, m), 3.18 (0.4H, m), 2.58 (0.6H, m)及2.47 (0.4H, m), 1.52 (1H, m), 1.38 (1.2H, d, J = 7.3 Hz)及1.34 (1.8H, d, J = 7.0 Hz), 1.32-1.09 (3H, m)及0.64 (2H, m)。LC-MS: ESI+ (含0.1% HCOOH之IPA/水: C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>之m/z: 預期287.2, 所觀測288.2 (M+H)<sup>+</sup>, 270.2 (M+H-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>, 252.2 (M+H-2H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>, ESI-: 268.2 (M-H-H<sub>2</sub>O)<sup>-</sup>。

**(3R,4S)-3-胺基-1-((S)-2-胺基丙醯基)-4-(3-硼基丙基)吡咯啉-3-羧酸(13)**  
之合成

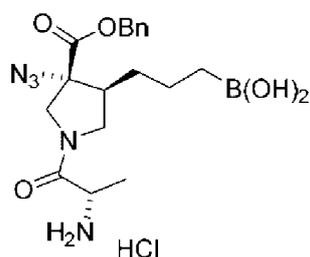


步驟1: (3R,4S)-苄基-1-((S)-2-胺基丙醯基)-3-疊氮基-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丙基)吡咯啉-3-羧酸酯TFA鹽(11)之合成

將(3R,4S)-苄基-3-疊氮基-1-((S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙醯基)-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)丙基)吡咯啉-3-羧酸酯(30.04 g, 51.31 mmol)於無水二氯甲烷(250 mL)中之溶液冷卻至0°C且接著經10分鐘逐滴添加含TFA (50 mL)於二氯甲烷(50 mL)中之溶液。使溶液升溫至室溫且接著在此溫度下攪拌3小時, 直至TLC展示起始物質完全消耗為止。在真空下濃縮反應混合物得到淡黃色油狀物。將此油狀物溶解於甲苯(100 mL)中且濃縮。重複共沸步驟三次以得到呈淡黃色油狀物之TFA鹽形式的產物(11) (30.85 g)。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>4</sub>-MeOH) δ: 7.39

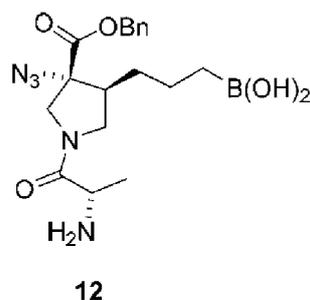
(4H, M), 7.15 (1H, m), 5.29 (2H, dd,  $J = 14, 12$  Hz), 4.25-3.20 (5H, m), 2.51 (1H, m), 1.50-1.25 (6H, 包括1.47 (1.5H, d,  $J = 7.0$  Hz)及1.31 (1.5H, d,  $J = 6.9$  Hz (丙胺酸旋轉異構體))), 1.20 (12H, s), 1.07 (1H, m) and 0.65 (2H, m). LCMS (ESI +ve):  $C_{24}H_{36}BN_5O_5$   $m/z$ 計算值485.3, 實驗值486.2 ( $MH^+$ )。

步驟2 : (3-((3*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-胺基丙醯基)-4-疊氮基-4-((苄氧基基)羰基)吡咯啉-3-基)丙基)硼酸氫氨酸鹽之合成。



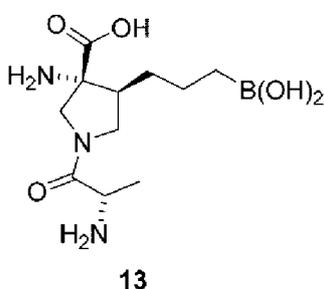
將(3*R*,4*S*)-苄基-1-((*S*)-2-胺基丙醯基)-3-疊氮基-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)丙基)吡咯啉-3-羧酸酯(30.76 g, 51.31 mmol)之TFA鹽溶解於甲醇(200 mL)與己烷(400 mL)之兩相混合物中。添加異丁基硼酸(18.31 g, 179.6 mmol)且接著添加2*N*氫氨酸(50.85 mL, 101.7 mmol)。在室溫下劇烈地攪拌反應混合物16小時。甲醇相經分離且用己烷( $5 \times 100$  mL)洗滌, 且接著在真空中濃縮以得到呈灰白色泡沫狀之硼酸及氫氨酸鹽。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $D_2O$ )  $\delta$ : 7.48-7.42 (5H, m), 5.31 (2H, m), 4.22 (1H, dd,  $J = 13, 6.5$  Hz), 3.95-3.10 (4H, m), 2.71-2.51 (1H, m), 1.40-1.25 (3H, m), 1.25 -- 0.98 (4H, m包括1.20 (1.5H, d,  $J = 6.9$  Hz)及.07 (1.5H, d,  $J = 6.9$  Hz (丙胺酸旋轉異構體)))及0.69 (2H, m)。LCMS (ESI +ve):  $C_{18}H_{26}BN_5O_5$   $m/z$ 計算值403.2, 實驗值404.2 ( $MH^+$ )。

步驟3 : (3-((3*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-胺基丙醯基)-4-疊氮基-4-((苄氧基基)羰基)吡咯啉-3-基)丙基)硼酸(12)之合成



將來自先前步驟之(3-((3S,4R)-1-((S)-2-胺基丙醯基)-4-疊氮基-4-((苄氧基)羰基)吡咯啉-3-基)丙基)硼酸之氫氯酸鹽溶解於30 mL水中且及接著藉由謹慎添加固體碳酸鉀來將溶液之pH調整至pH 9。藉由添加固體氯化鈉使所得溶液飽和且接著用二氯甲烷(5 × 100 mL)萃取。合併之二氯甲烷相經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中濃縮得到呈白色發泡固體狀之游離鹼形式的產物(**12**)(19.4 g, 48.11 mmol, 94%)。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D4-MeOH) δ: 7.44-7.36 (5H, m), 5.31 (1H, d, J = 1.8Hz), 5.27 (1H, d, J = 1.8Hz) 4.05 (1H, dd, J = 12, 5 Hz), 3.80 (1H, m), 3.69-3.55 (2H, m), 3.45-3.30 (1H, m), 2.51 (1H, m), 1.40-1.05 (7H, m, 包括1.22 (1.5H, d, J = 6.8 Hz)及1.07 (1.5H, d, J = 6.8 Hz (丙胺酸旋轉異構體)))及0.63 (2H, m)。LCMS (ESI +ve): C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>BN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> m/z 計算值403.2, 實驗值404.7 (MH<sup>+</sup>)。

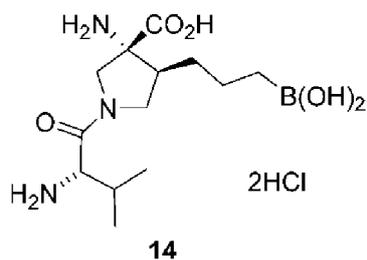
步驟4：(3R,4S)-3-胺基-1-((S)-2-胺基丙醯基)-4-(3-硼基丙基)-基吡咯啉-3-羧酸酯(**13**)之合成。



將疊氮基苄酯、(3-((3S,4R)-1-((S)-2-胺基丙醯基)-4-疊氮基-4-((苄氧基)羰基)吡咯啉-3-基)丙基)硼酸(9.70 g, 24.06 mmol)懸浮於水(300

mL)與乙酸乙酯(30 mL)之混合物中且劇烈攪拌。添加10%鈀/炭催化劑(2.6 g, 0.1 eq)且接著在輕度真空下將所攪拌混合物抽空且用氫氣沖洗。重複抽空/沖洗程序3次以移除空氣且使其與氫氣交換，且接著在室溫下在氫氣球下劇烈攪拌反應物隔夜，此時，對經過濾等分試樣之LCMS分析展示疊氨基及苄酯基團之完全還原。將反應混合物放於真空下以移除氫氣且接著用氫氣沖洗，經由矽藻土墊過濾(經由3次水洗滌)且接著在真空中將溶液濃縮至大約50 mL。所得水性溶液經由4微米過濾器過濾(以移除微量Pd)且接著在真空中濃縮得到呈白色粉末狀之標題化合物(13) (6.45 g, 93%)。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ: 4.12 (1H, m), 4.05 (1H, m), 3.92 (1H, m), 3.60-3.22 (2H, m), 2.47-2.18 (1H, m), 1.58-1.31 (6H, m, 包括1.46 (3H, d, J = 6.9 Hz)), 1.24-1.19 (1H, m)及0.79 (2H, m)。LCMS (ESI +ve): C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> m/z計算值287.2, 實驗值269.9 (MH<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O), 251.9 (MH<sup>+</sup> - 2H<sub>2</sub>O)及(ESI -ve): C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> m/z計算值287.2, 實驗值267.7 (M-H-H<sub>2</sub>O)。

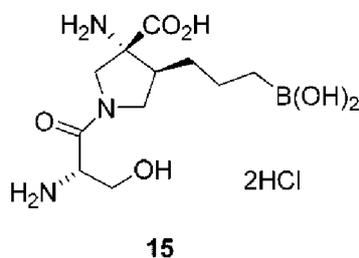
**(3R,4S)-3-胺基-1-((S)-2-胺基-3-甲基丁醯基)-4-(3-硼基丙基)吡咯啉-3-羧酸二氫化物(14)。**



除了(第三丁氧基羰基)-L-纈胺酸在與7之反應中用作羧酸外，以類似於化合物10之程序中所闡述之方式製備(3R,4S)-3-胺基-1-((S)-2-胺基-3-甲基丁醯基)-4-(3-硼基丙基)吡咯啉-3-羧酸二氫化物。在室溫下獲得呈旋轉異構體之混合物形式的最終化合物。<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O, 400 MHz): δ<sub>H</sub> :

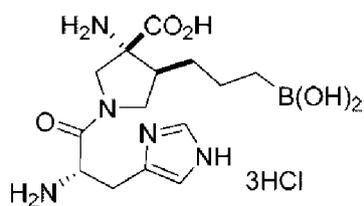
4.10 (1H, m), 3.96-3.87 (2H, m), 3.42-3.36 (1H, m), 3.07-2.91 (1H, m), 2.55 (0.7H, m)及2.40 (0.3H, m), 2.11 (1H, m), 1.51 (1H, m), 1.34-1.10 (3H, m), 0.92 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 0.87 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 0.65 (2H, m)。LC-MS: ESI+ (含0.1% HCOOH之IPA/水):  $C_{11}H_{26}BN_3O_5$ 之m/z: 預期315.2, 所觀測326.3  $(M+H+HCOOH-H_2O)^+$ , 298.3  $(M+H-H_2O)^+$ , 280.3  $(M+H-2H_2O)^+$ , ESI-: 296.2  $(M-H-H_2O)^-$ 。

**(3R,4S)-3-胺基-1-((S)-2-胺基-3-羥基丙醯基)-4-(3-硼基丙基)吡咯啉-3-羧酸二氫化物(15)。**



除(S)-3-(第三丁氧基羰基)-2,2-二甲基噁唑啉-4-羧酸在與7之反應中用作羧酸外，以類似於化合物10之程序中所闡述之方式製備(3R,4S)-3-胺基-1-((S)-2-胺基-3-羥基丙醯基)-4-(3-硼基丙基)吡咯啉-3-羧酸二氫化物。在室溫下將最終化合物分離為旋轉異構體之2:1混合物。<sup>1</sup>H-NMR ( $D_2O$ , 400 MHz):  $\delta_H$ : 4.21 (1H, m), 4.11 (1H, d,  $J = 13.0$  Hz), 3.93 (1H, dd,  $J = 11.5, 8.6$  Hz), 3.86-3.74 (2H, m), 3.47 (1H, m), 3.04-2.96 (1H, m), 2.56 (0.7H, m)及2.44 (0.3H, m), 1.51 (1H, m), 1.29-1.12 (3H, m), 0.64 (2H, m)。LC-MS: ESI+ (含0.1% HCOOH之IPA/水):  $C_{11}H_{22}BN_3O_6$ 之m/z: 預期303.16, 所觀測314.2  $(M+H+HCOOH-H_2O)^+$ , 286.2  $(M+H-H_2O)^+$ , 268.2  $(M+H-2H_2O)^+$ , ESI-: 284.1  $(M-H-H_2O)^-$ 。

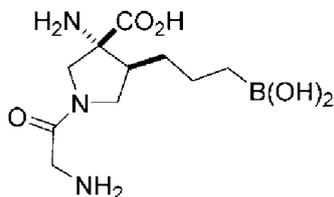
**反-3-胺基-1-((S)-2-胺基-3-(1H-咪唑-4-基)丙醯基)-4-(3-硼基丙基)吡咯啉-3-羧酸三氫化物(16)。**



16

除(第三丁氧基羰基)-L-組胺酸用作羧酸且使用外消旋**5**代替**5a**外，以類似於化合物**10**之程序中所闡述之方式製備反-3-胺基-1-((S)-2-胺基-3-(1H-咪唑-4-基)丙醯基)-4-(3-硼基丙基)吡咯啉-3-羧酸三氫氯化物。<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O, 400 MHz):  $\delta_{\text{H}}$ : 8.57 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.33 (1H, d, J = 16.9 Hz), 4.20-3.70 (3H, m), 3.51 (1H, m), 3.37-3.24 (3H, m), 2.58 (1H, m), 1.50 (1H, m), 1.39-1.11 (3H, m)及0.68 (2H, m)。LC-MS: ESI+ (含0.1% HCOOH 之IPA/水): C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>BN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>之m/z: 預期353.18, 所觀測354.41 (M+H)<sup>+</sup>, 336.44 (M+H-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>, 318.49 (M+H-2H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>。

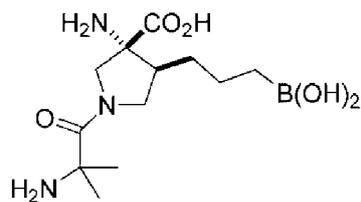
**(3R,4S)-3-胺基-4-(3-硼基丙基)-1-甘胺醯基吡咯啉-3-羧酸(17)。**



17

除(第三丁氧基羰基)甘胺酸在與**7**之反應中用作羧酸外，以類似於化合物**13**之程序中所闡述之方式製備(3R,4S)-3-胺基-4-(3-硼基丙基)-1-甘胺醯基吡咯啉-3-羧酸。在室溫下將最終化合物分離為旋轉異構體之3:2混合物。<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O, 400 MHz):  $\delta_{\text{H}}$ : 4.08-3.83 (2H, m), 3.91 (2H, d, J = 4.6 Hz), 3.63-3.53 (1H, m), 3.40-3.22 (1H, m), 2.57-2.37 (1H, m), 1.61 (1H, m), 1.50-1.35 (2H, m), 1.25 (1H, m)及0.78 (2H, m)。LC-MS: ESI+ (含0.1% HCOOH之IPA/水): C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>之m/z: 預期273.15, 所觀測256.2 (M+H-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>, 238.2 (M+H-2H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; ESI-: 254.2 (M-H-H<sub>2</sub>O)<sup>-</sup>。

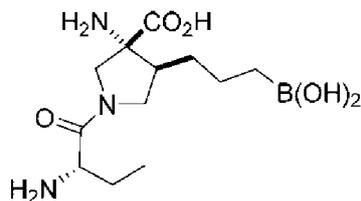
**(3R,4S)-3-胺基-1-(2-胺基-2-甲基丙醯基)-4-(3-硼基丙基)吡咯啉-3-羧酸 (18)。**



18

除2-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-甲基丙酸在與7之反應中用作羧酸外，以類似於化合物**13**之程序中所闡述之方式製備(3R,4S)-3-胺基-1-(2-胺基-2-甲基丙醯基)-4-(3-硼基丙基)吡咯啉-3-羧酸。在室溫下將最終化合物分離為旋轉異構體之2:1混合物。<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O, 400 MHz): δ<sub>H</sub>: 4.38-3.88 (2H, m), 3.72-3.63 (1H, m), 3.40-3.08 (1H, m), 2.75-2.52 (1H, m), 1.71及1.69 (4H, s及2H, s, CMe<sub>2</sub> 2:1旋轉異構體), 1.64 (1H, m), 1.55-1.41 (2H, m), 1.31 (1H, m) 及0.81 (2H, m)。LC-MS: ESI+ (含0.1% HCOOH之IPA/水): C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>之m/z: 預期301.18, 所觀測284.0 (M+H-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>, 266.0 (M+H-2H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>, ESI-: 281.8 (M-H-H<sub>2</sub>O)<sup>-</sup>。

**(3R,4S)-3-胺基-1-((S)-2-胺基丁醯基)-4-(3-硼基丙基)吡咯啉-3-羧酸 (19)。**

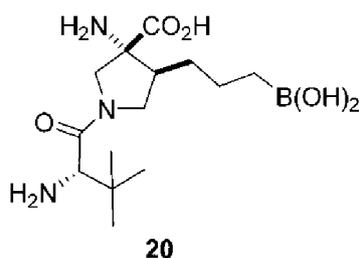


19

除(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丁酸在與7之反應中用作羧酸外，以類似於化合物**13**之程序中所闡述之方式製備(3R,4S)-3-胺基-1-((S)-2-胺基丁醯基)-4-(3-硼基丙基)吡咯啉-3-羧酸。在室溫下將最終化合物分離為旋轉異構體之2:1混合物。<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O, 400 MHz): δ<sub>H</sub>: 4.07-3.87 (3H,

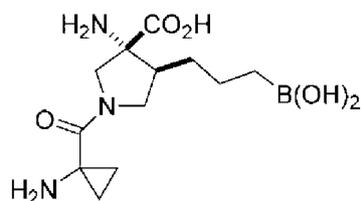
m), 3.62-3.27 (2H, m), 2.45-2.17 (1H, m), 1.80 (2H, m), 1.58 (1H, m), 1.50-1.33 (2H, m), 1.21 (1H, m), 0.99 (3H, m)及0.79 (2H, m)。LC-MS: ESI+ (含0.1% HCOOH之IPA/水):  $C_{12}H_{24}BN_3O_5$ 之m/z: 預期301.18, 所觀測284.2 (M+H-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; ESI-: 282.4 (M-H-H<sub>2</sub>O)<sup>-</sup>。

**(3R,4S)-3-胺基-1-((S)-2-胺基-3,3-二甲基丁醯基)-4-(3-硼基丙基)吡咯啉-3-羧酸(20)。**



除(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3,3-二甲基丁酸在與7之反應中用作羧酸外，以類似於化合物13之程序中所闡述之方式製備(3R,4S)-3-胺基-1-((S)-2-胺基-3,3-二甲基丁醯基)-4-(3-硼基丙基)吡咯啉-3-羧酸。在室溫下將最終化合物分離為旋轉異構體之2:1混合物。<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O, 400 MHz): δ<sub>H</sub> 4.21-3.92 (2H, m), 3.81 [(0.67H, s)及3.71 (0.33H, s) 2:1旋轉異構體CHN], 3.66-3.33 (2H, m), 2.47-2.17 (1H, m), 1.59 (1H, m), 1.51-1.35 (2H, m), 1.23 (1H, m), 1.06及1.04 [(6H, s)及(3H, s) tBu 2:1旋轉異構體)及0.81 (2H, m)。LC-MS: ESI+ (含0.1% HCOOH之IPA/水):  $C_{14}H_{28}BN_3O_5$ 之m/z: 預期329.21, 所觀測312.4 (M+H-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>, 294.4 (M+H-2H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>, ESI-: 310.4 (M-H-H<sub>2</sub>O)<sup>-</sup>。

**(3R,4S)-3-胺基-1-(1-胺基環丙烷-1-羰基)-4-(3-硼基丙基)吡咯啉-3-羧酸(21)。**



21

除(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-環丙基乙酸在與7之反應中用作羧酸外，以類似於化合物13之程序中所闡述之方式製備(3R,4S)-3-胺基-1-(1-胺基環丙烷-1-羰基)-4-(3-硼基丙基)吡咯啉-3-羧酸。在室溫下將最終化合物分離為旋轉異構體之3:2混合物。<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O, 400 MHz): δ<sub>H</sub>: 4.37-3.99 (2H, m), 3.85-3.30 (2H, m), 2.54-2.38 (1H, m), 1.61 (1H, m), 1.47-1.33 (2H, m), 1.24 (1H, m), 1.09 (1H, m) 0.97 (1H, m), 0.89 (2H, m)及0.81 (2H, m)。LC-MS: ESI+ (含0.1% HCOOH之IPA/水): C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>之m/z: 預期299.17, 所觀測282.1 (M+H-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>, 264.1 (M+H-2H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>, ESI-: 280.2 (M-H-H<sub>2</sub>O)<sup>-</sup>。

#### 實例2：口服生物可用性研究

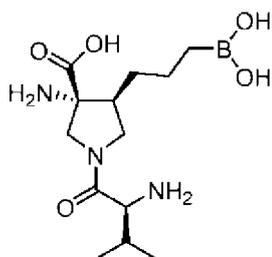
在水中製備2.5 mg/mL及5 mg/mL化合物給藥溶液。在給藥之前將來自查爾斯河實驗室(Charles River Laboratories) (霍利斯特，加利福尼亞)之雌性C57BL/6小鼠(16 g-20 g)圈養於籠具中至少3天。在整個研究中隨意提供PicoLab 5053經輻射之齧齒動物飼料。藉由口服管飼向適合的動物一次投與化合物25 mg/kg或50 mg/kg (10 mL/kg)。在給藥後30分鐘及1、2、4、8 hr收集血液樣本(每個時間點3個動物)以用於25 mg/kg研究，且在1小時收集血液樣本以用於50 mg/kg研究。將血液樣本維持在濕冰上且接著在冷凍離心機中離心10分鐘。所得血漿經分離、轉移至經標記之聚丙烯導管且冷凍儲存於設定為維持在-70°C下的冷凍器中直至分析為止。

藉由LC-MS系統分析血漿樣本。將50 μL血漿樣本與100 μL乙腈/水

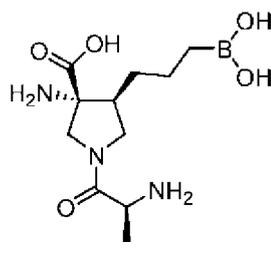
(80:20)以及含有100 ng/mL內標準之0.1% TFA混合。將混合物渦旋且離心。將30  $\mu$ L上澄液轉移至含有90  $\mu$ L水以及0.1%甲酸之96孔盤。將20  $\mu$ L所得溶液注入至配備有用於定量之電噴霧電離源的SCIEX QTRAP4000 LC/MS/MS中。

藉由使用Phoenix WinNonLin 6.3軟體(Pharsight, Mountain View, CA)對濃度-時間資料進行非室體模型分析來計算口服PK參數。使用自給藥時間至最終可測量之濃度計算的線性向上及對數向下梯形方法來估計濃度-時間曲線(AUC)下之面積。

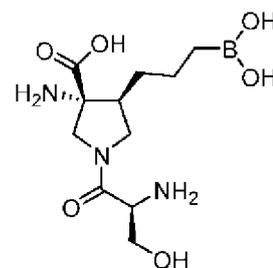
例示性化合物之AUC展示如下：



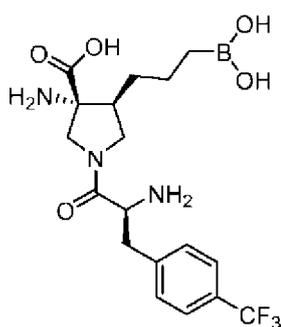
纈胺酸  
AUC = 13701



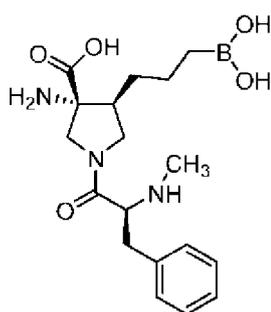
丙胺酸  
AUC = 13727



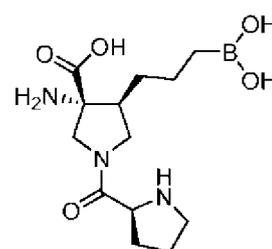
絲胺酸  
AUC = 14784



三氟甲基  
苯丙胺酸  
AUC = 5783



N-甲基  
苯丙胺酸  
AUC = 262

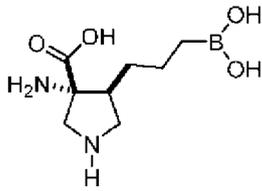


脯胺酸  
AUC = 4930

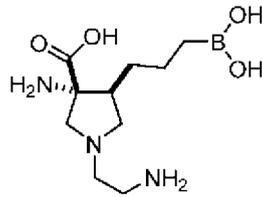
與脯胺酸、三氟甲基苯丙胺酸及N-甲基苯丙胺酸衍生之化合物相比，對於丙胺酸、纈胺酸及絲胺酸衍生物之口腔接觸更有利。

## 實例3：藥物動力學研究

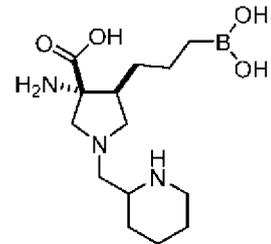
在單一時間點(1小時)向小鼠投與單次劑量(50 mg/kg)之後研究本發明之化合物之藥物動力學。如實例2中所描述測定血漿濃度。例示性化合物之結果展示如下：



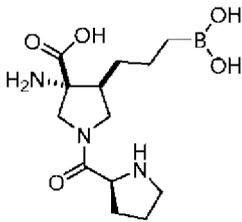
血漿濃度 = 6.43  $\mu\text{M}$



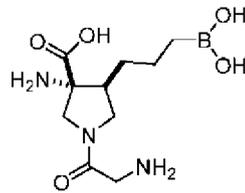
血漿濃度 = 1.63  $\mu\text{M}$



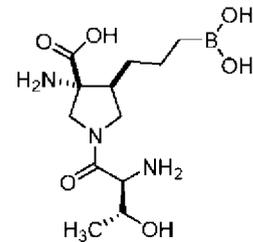
血漿濃度 = 0.34  $\mu\text{M}$



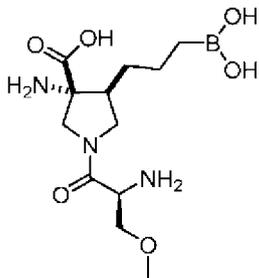
血漿濃度 = 4.98  $\mu\text{M}$



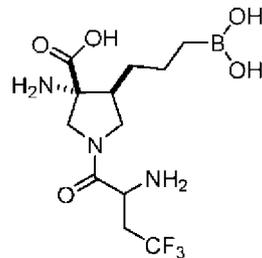
血漿濃度 = 18.07  $\mu\text{M}$



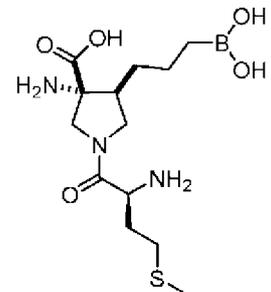
血漿濃度 = 26.50  $\mu\text{M}$



血漿濃度 = 53.90  $\mu\text{M}$



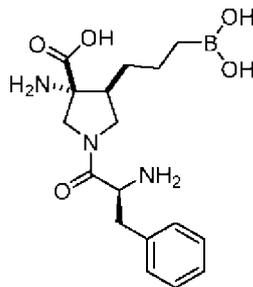
血漿濃度 = 32.80  $\mu\text{M}$



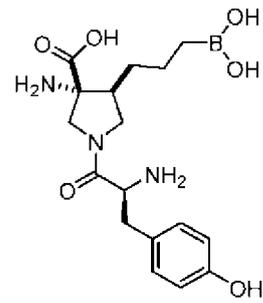
血漿濃度 = 31.95



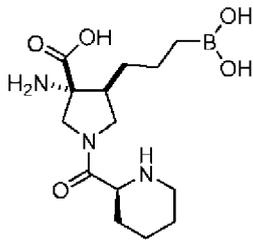
血漿濃度 = 28.67  $\mu\text{M}$



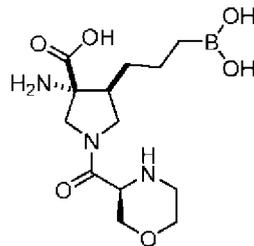
血漿濃度 = 32.13  $\mu\text{M}$



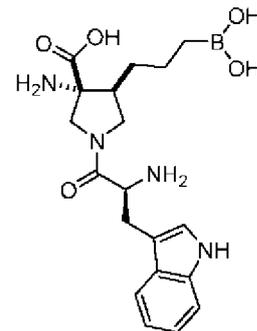
血漿濃度 = 22.27  $\mu\text{M}$



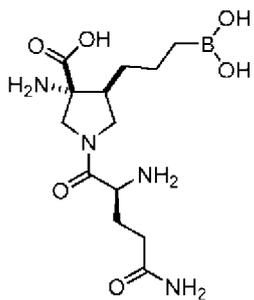
血漿濃度 = 22.33  $\mu\text{M}$



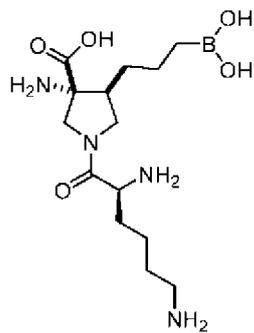
血漿濃度 = 8.96  $\mu\text{M}$



血漿濃度 = 30.33  $\mu\text{M}$



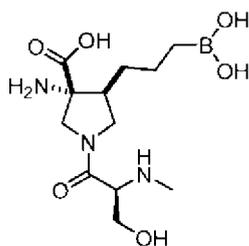
血漿濃度 = 14.43  $\mu\text{M}$



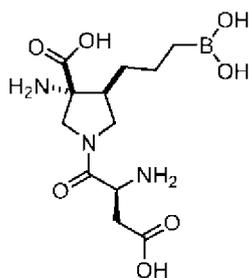
血漿濃度 = 30.83  $\mu\text{M}$



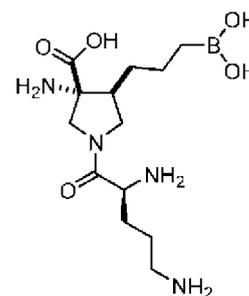
血漿濃度 = 10.24  $\mu\text{M}$



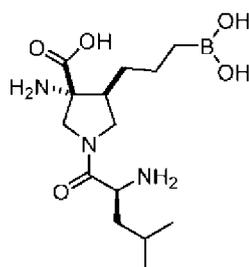
血漿濃度 = 0.74  $\mu\text{M}$



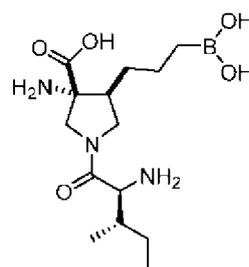
血漿濃度 = 8.24  $\mu\text{M}$



血漿濃度 = 14.83  $\mu\text{M}$



血漿濃度 = 65.60  $\mu\text{M}$



血漿濃度 = 41.03  $\mu\text{M}$

#### 實例4：化合物10之單一試劑抗腫瘤活性

##### 路易士肺癌功效研究

向雌性C57.B1/6小鼠(n=40)皮下植入懸浮於PBS中之 $1 \times 10^6$ 路易士肺癌細胞。在植入之後的當天，將小鼠隨機分成4組n=10之小鼠以接受以下每天經口給藥兩次的治療直至研究結束：1)媒劑(水)；2)以50 mg/kg調配於水中的化合物10；3)以100 mg/kg調配於水中的化合物10；或4)以200 mg/kg調配於水中的化合物10。每週藉由數位測徑規量測腫瘤三次且藉由下式計算腫瘤體積：腫瘤體積( $\text{mm}^3$ )=( $a \times b^2/2$ )，其中『b』為最小直徑且『a』為最大垂直直徑。\*\*\*P-值<0.001，\*\*\*\*P-值<0.0001 (兩側T測試)。結果展示於圖1中。

##### Madison109功效研究

向雌性balb/c小鼠(n=20)皮下植入懸浮於PBS中之 $5 \times 10^4$

Madison109鼠類肺癌細胞。在植入之後的當天，將小鼠隨機分成2組n=10之小鼠以接受以下每天兩次經口給藥的治療直至研究結束：1)媒劑(水)；或2)以100 mg/kg調配於水中的化合物10。每週藉由數位測徑規量測腫瘤三次且藉由下式計算腫瘤體積： $\text{腫瘤體積}(\text{mm}^3)=(a \times b^2/2)$ ，其中『b』為最小直徑且『a』為最大垂直直徑。\*P-值<0.05 (兩側T測試)。結果展示於圖2中。

### B16功效研究

向雌性C57.B1/6小鼠(n=20)皮下植入懸浮於PBS中之 $2 \times 10^6$  B16F10鼠類黑素瘤細胞。在植入之後的當天，將小鼠隨機分成2組n=10之小鼠以接受以下每天兩次經口給藥的治療直至研究結束：1)媒劑(水)；或2)以100 mg/kg調配於水中的化合物10。每週藉由數位測徑規量測腫瘤三次且藉由下式計算腫瘤體積： $\text{腫瘤體積}(\text{mm}^3)=(a \times b^2/2)$ ，其中『b』為最小直徑且『a』為最大垂直直徑。\*\*\*P-值<0.001 (兩側T測試)。結果展示於圖3中。

### 實例5：4T1組合療法研究

將雌性balb/c小鼠(n=40)植入具有懸浮於PBS中之 $1 \times 10^5$  4T1鼠類乳腺癌細胞的乳腺脂肪襯墊中。在植入之後的當天，將小鼠隨機分成4組各n=10之小鼠以接受以下治療：1)每天經口給藥媒劑(水)兩次直至研究結束；2)每天經口給藥以100 mg/kg調配於水中的化合物10兩次直至研究結束；3)在植入後第3天、第6天及第9天以5 mg/kg IP給藥之抗PD-1 (純系RMPI-14)加給藥之後的第2天、第5天及第8天以5 mg/kg IP給藥之抗CTLA-4 (純系9H10)之組合；或4)以其各別方案之化合物10加抗PD-1加抗CTLA-4之三重組合。每週藉由數位測徑規量測腫瘤三次且藉由下式計

算腫瘤體積：腫瘤體積( $\text{mm}^3$ )= $(a \times b^2/2)$ ，其中『b』為最小直徑且『a』為最大垂直直徑。\*\*\*P-值 $<0.001$  (兩側T測試)。在第25天，殺死小鼠且接著在比率為10:1:0.5之100%乙醇:10%中性緩衝福馬林:乙酸的混合物中獲得且固定經墨汁(含25%之PBS)灌注的肺。以盲化方式人工地對肺轉移瘤的數目進行計數。結果展示於圖4中。

### 參考文獻之併入

本文提及之所有公開案及專利均以全文引用之方式併入本文中，好像各個別公開案或專利具體地且獨立地以引用之方式併入本文中。在有衝突的情況下，以本申請案(包括本文中之任何定義)為準。

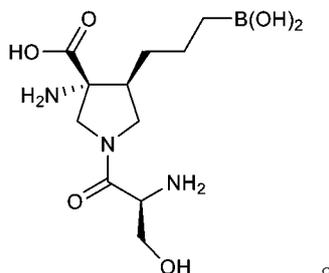
### 等效物

儘管已論述本發明之特定實施例，但以上說明書為說明性而非限制性的。當回顧本說明書及下文申請專利範圍時，本發明之許多變化形式將對於熟習此項技術者變得顯而易見。本發明之完整範疇以及其等效物之完整範疇，及說明書，以及此類變體，應參照申請專利範圍確定。

## 【發明申請專利範圍】

### 【請求項1】

一種化合物，其具有下式結構：



### 【請求項2】

一種化合物，其係如請求項1之化合物之醫藥學上可接受之鹽。

### 【請求項3】

如請求項2之化合物，其中該醫藥學上可接受之鹽為氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、過氯酸鹽、磷酸鹽、甲酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、丁二酸鹽、酒石酸鹽、乙醇酸鹽、水楊酸鹽、檸檬酸鹽、甲烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、丙二酸鹽、三氟乙酸鹽、三氯乙酸鹽、萘-2-磺酸鹽、草酸鹽或杏仁酸鹽。

### 【請求項4】

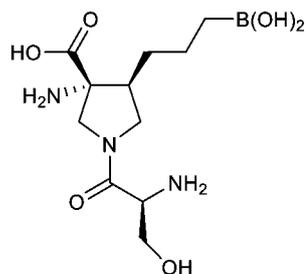
如請求項3之化合物，其中該醫藥學上可接受之鹽為酒石酸鹽。

### 【請求項5】

如請求項4之化合物，其中該酒石酸鹽包含每分子酒石酸兩分子如請求項1之化合物。

### 【請求項6】

一種下式之化合物之硼酸酯衍生物，



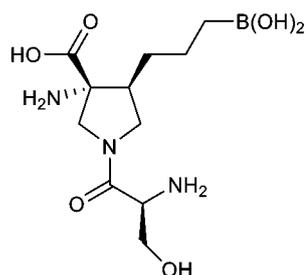
或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物之硼酸部分係經酯化以形成硼酸酯衍生物。

**【請求項7】**

如請求項6之硼酸酯衍生物，其中該硼酸酯衍生物係檸檬酸酯或酒石酸酯。

**【請求項8】**

一種下式之化合物之羧酸酯衍生物，



或其醫藥學上可接受之鹽，其中於吡咯烷環上之羧酸部分係經酯化以形成羧酸酯。

**【請求項9】**

一種醫藥組合物，其包含醫藥學上有效量的如請求項1至5中任一項之化合物或請求項6至8中任一項之衍生物。

**【請求項10】**

如請求項9之醫藥組合物，其進一步包含醫藥學上可接受之載劑。

**【請求項11】**

一種如請求項1至5中任一項之化合物或請求項6至8中任一項之衍生

物或請求項9或10之醫藥組合物用於製造藥物之用途，其中該藥物係用於治療癌症。

**【請求項12】**

如請求項11之用途，其中該癌症係選自急性骨髓性白血病(AML)、膀胱癌、乳癌、結腸直腸癌、慢性骨髓性白血病(CML)、食道癌、胃癌、肺癌、黑素瘤、間皮瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、腎癌、皮膚癌、膽管癌、多發性骨髓瘤、腎上腺皮質癌、頭頸癌及子宮內膜癌。

**【請求項13】**

如請求項12之用途，其中該癌症係選自膀胱癌、結腸直腸癌、食道癌、胃癌、肺癌、黑素瘤、間皮瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、卵巢癌、腎癌、膽管癌、多發性骨髓瘤、腎上腺皮質癌、頭頸癌及子宮內膜癌。

**【請求項14】**

如請求項13之用途，其中該癌症係膀胱癌。

**【請求項15】**

如請求項13之用途，其中該癌症係結腸直腸癌。

**【請求項16】**

如請求項13之用途，其中該癌症係食道癌。

**【請求項17】**

如請求項13之用途，其中該癌症係胃癌。

**【請求項18】**

如請求項13之用途，其中該癌症係肺癌。

**【請求項19】**

如請求項13之用途，其中該癌症係黑素瘤。

**【請求項20】**

如請求項13之用途，其中該癌症係間皮瘤。

**【請求項21】**

如請求項13之用途，其中該癌症係非小細胞肺癌(NSCLC)。

**【請求項22】**

如請求項13之用途，其中該癌症係卵巢癌。

**【請求項23】**

如請求項13之用途，其中該癌症係腎癌。

**【請求項24】**

如請求項13之用途，其中該癌症係膽管癌。

**【請求項25】**

如請求項13之用途，其中該癌症係多發性骨髓瘤。

**【請求項26】**

如請求項13之用途，其中該癌症係腎上腺皮質癌。

**【請求項27】**

如請求項13之用途，其中該癌症係頭頸癌。

**【請求項28】**

如請求項13之用途，其中該癌症係子宮內膜癌。

**【請求項29】**

如請求項11至28中任一項之用途，其中該藥物係用於與一或多種另外化學治療劑組合投與。

**【請求項30】**

如請求項29之用途，其中該一或多種另外化學治療劑包括胺格魯米特(aminoglutethimide)、安吡啉(amsacrine)、阿那曲唑(anastrozole)、天冬醯胺酶、AZD5363、卡介苗(Bacillus Calmette-Guérin vaccine) (bcg)、比卡魯胺(bicalutamide)、博萊黴素(bleomycin)、硼替佐米(bortezomib)、布舍瑞林(buserelin)、白消安(busulfan)、喜樹鹼(camptothecin)、卡培他濱(capecitabine)、卡鉑(carboplatin)、卡非佐米(carfilzomib)、卡莫司汀(carmustine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、氯奎寧(chloroquine)、順鉑(cisplatin)、克拉屈濱(cladribine)、氯屈膦酸鹽(clodronate)、考比替尼(cobimetinib)、秋水仙鹼(colchicine)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、環丙孕酮(cyproterone)、阿糖胞苷(cytarabine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、放線菌素(dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、脫甲綠膠黴素(demethoxyviridin)、地塞米松(dexamethasone)、二氯乙酸鹽(dichloroacetate)、雙烯雌酚(dienestrol)、己烯雌酚(diethylstilbestrol)、多烯紫杉醇(docetaxel)、小紅莓(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、埃羅替尼(erlotinib)、雌二醇(estradiol)、雌氮芥(estramustine)、依託泊苷(etoposide)、依維莫司(everolimus)、依西美坦(exemestane)、非格司亭(filgrastim)、氟達拉賓(fludarabine)、氟氫可的松(fludrocortisone)、氟尿嘧啶(flourouracil)、氟甲甾酮(flouxymesterone)、氟他胺(flutamide)、吉西他濱(gemcitabine)、金雀異黃酮(genistein)、戈舍瑞林(goserelin)、羥基尿素(hydroxyurea)、艾達黴素(idarubicin)、異環磷醯胺(ifosfamide)、伊馬替尼(imatinib)、干擾素(interferon)、伊立替康(irinotecan)、來那度胺(lenalidomide)、來曲唑(letrozole)、甲醯四氫葉酸(leucovorin)、亮丙立

德(leuprolide)、左旋咪唑(levamisole)、洛莫司汀(lomustine)、氯尼達明(lonidamine)、氮芥(mechlorethamine)、甲羥孕酮(medroxyprogesterone)、甲地孕酮(megestrol)、美法侖(melphalan)、巯基嘌呤(mercaptopurine)、美司納(mesna)、二甲雙胍(metformin)、甲胺喋呤(methotrexate)、米替福新(miltefosine)、絲裂黴素(mitomycin)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、MK-2206、尼魯胺(nilutamide)、諾考達唑(nocodazole)、奧曲肽(octreotide)、奧拉帕尼(olaparib)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、帕米膦酸鹽(pamidronate)、帕佐帕尼(pazopanib)、噴司他丁(pentostatin)、哌立福新(perifosine)、普卡黴素(plicamycin)、泊馬度胺(pomalidomide)、卟吩姆(porfimer)、丙卡巴肼(procarbazine)、雷替曲塞(raltitrexed)、利妥昔單抗(rituximab)、如卡帕瑞(rucaparib)、司美替尼(selumetinib)、索拉非尼(sorafenib)、鏈佐黴素(streptozocin)、舒尼替尼(sunitinib)、蘇拉明(suramin)、他拉柔帕瑞(talazoparib)、他莫昔芬(tamoxifen)、替莫唑胺(temozolomide)、坦羅莫司(temsirolimus)、替尼泊昔(teniposide)、辜固酮(testosterone)、沙利竇邁(thalidomide)、硫鳥嘌呤(thioguanine)、噻替派(thiotepa)、二氯化二茂鈦(titanocene dichloride)、拓朴替康(topotecan)、曲美替尼(trametinib)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、維甲酸(tretinoin)、維利帕尼(veliparib)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)或長春瑞濱(vinorelbine)。

**【請求項31】**

如請求項30之用途，其中該一或多種另外化學治療劑為吉西他濱。

**【請求項32】**

如請求項29之用途，其中該一或多種另外化學治療劑包括阿巴伏單抗(abagovomab)、阿德木單抗(adecatumumab)、阿夫土珠單抗(afutuzumab)、馬安那莫單抗(anatumomab mafenatox)、阿泊珠單抗(apolizumab)、布林莫單抗(blinatumomab)、卡托莫西單抗(catumaxomab)、德瓦魯單抗(durvalumab)、依帕珠單抗(epratuzumab)、奧英妥珠單抗(inotuzumab ozogamicin)、伊特魯單抗(intelumumab)、伊派利單抗(ipilimumab)、伊薩土西單抗(isatuximab)、拉立珠單抗(lambrolizumab)、納武單抗(nivolumab)、奧卡拉珠單抗(ocaratuzumab)、奧拉他單抗(olatatumab)、派立珠單抗(pembrolizumab)、皮立珠單抗(pidilizumab)、替西單抗(ticilimumab)、薩馬里珠單抗(samalizumab)或曲美單抗(tremelimumab)。

**【請求項33】**

如請求項32之用途，其中該一或多種另外化學治療劑包括伊派利單抗、納武單抗、派立珠單抗或皮立珠單抗。

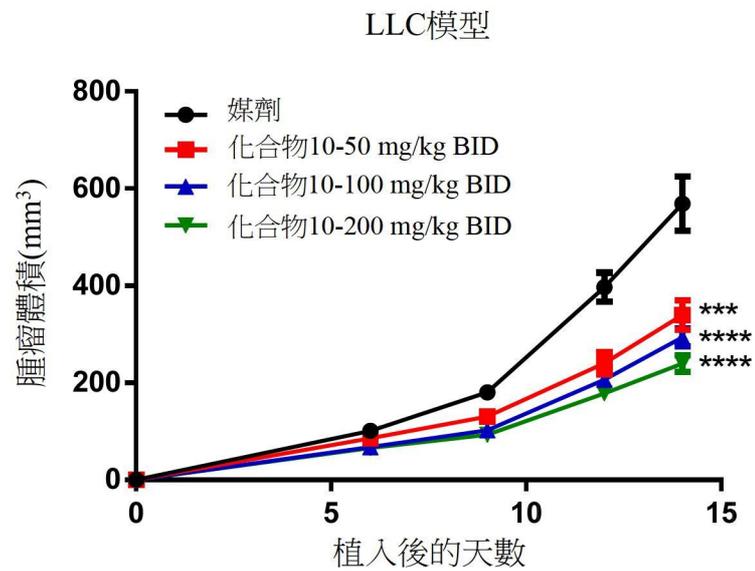
**【請求項34】**

如請求項11至28中任一項之用途，其中該藥物係與一或多種非化學癌症治療方法一起使用。

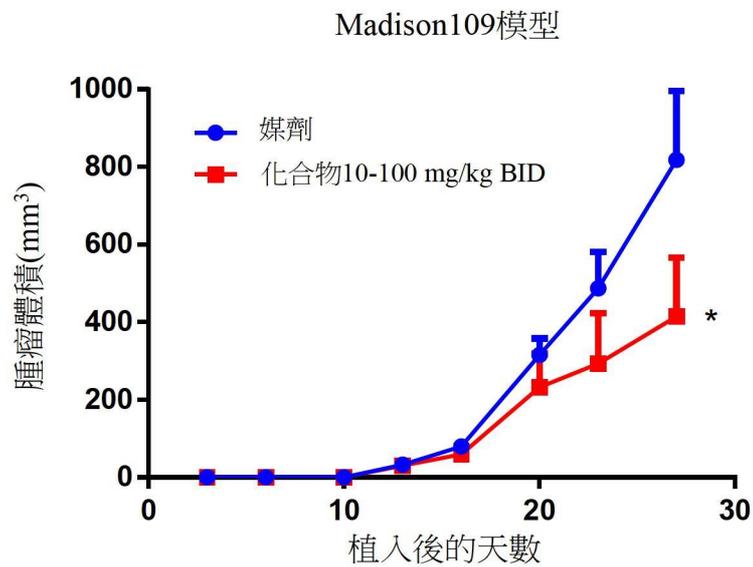
**【請求項35】**

如請求項34之用途，其中該一或多種非化學癌症治療方法係選自輻射療法、手術、熱消融法(thermoablation)、聚焦超音波療法、冷療法或前述之組合。

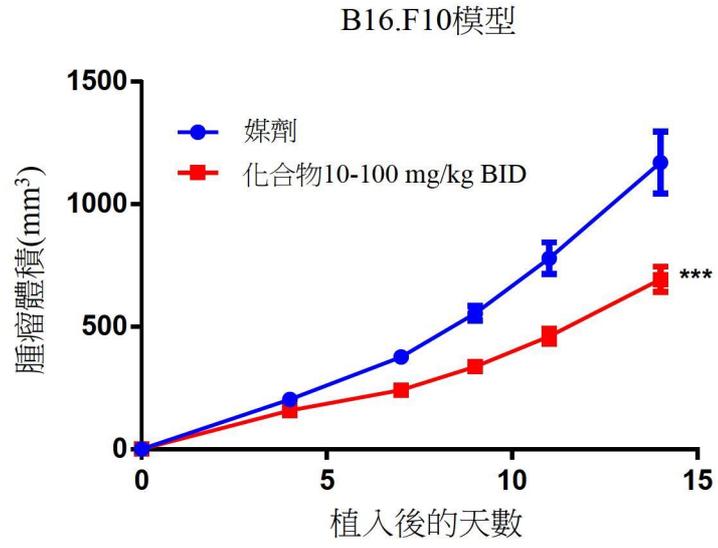
## 【發明圖式】



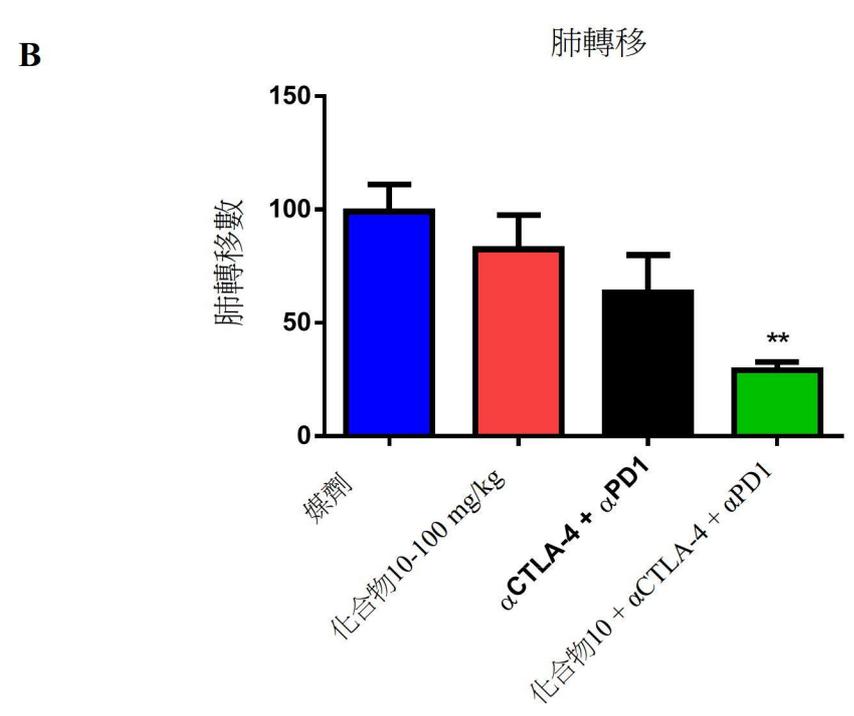
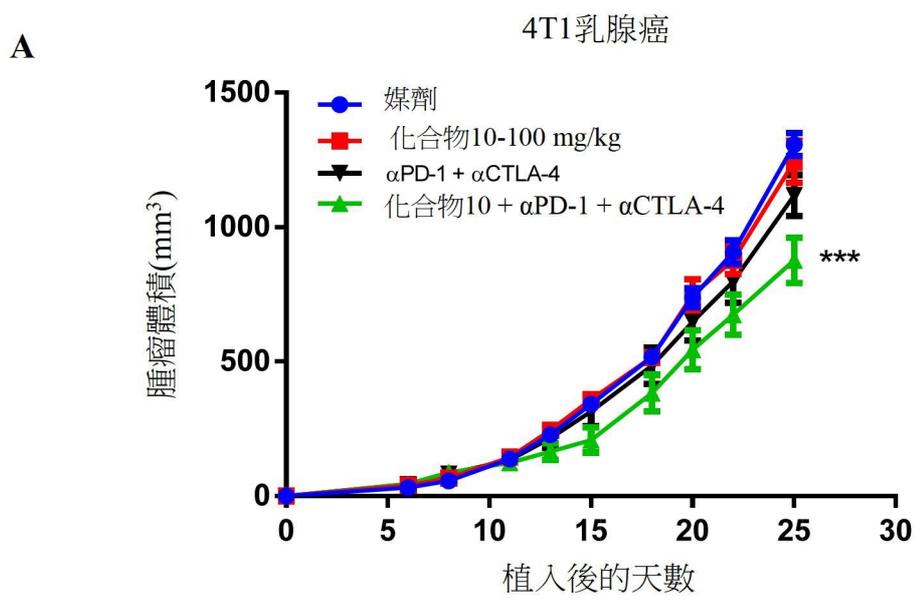
【圖1】



【圖2】

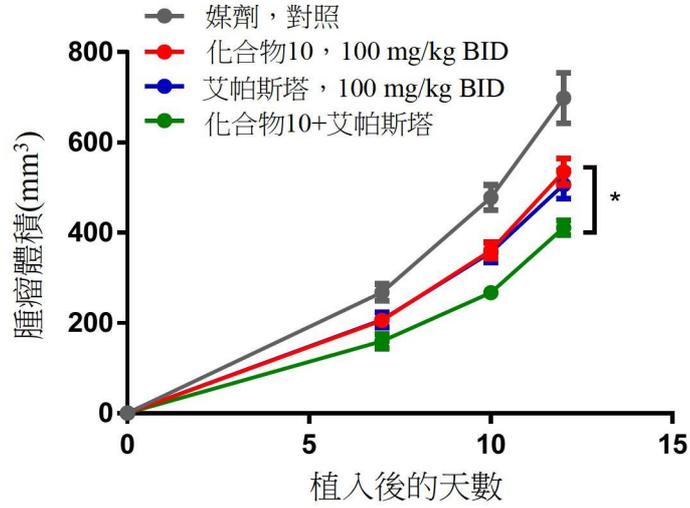


【圖3】



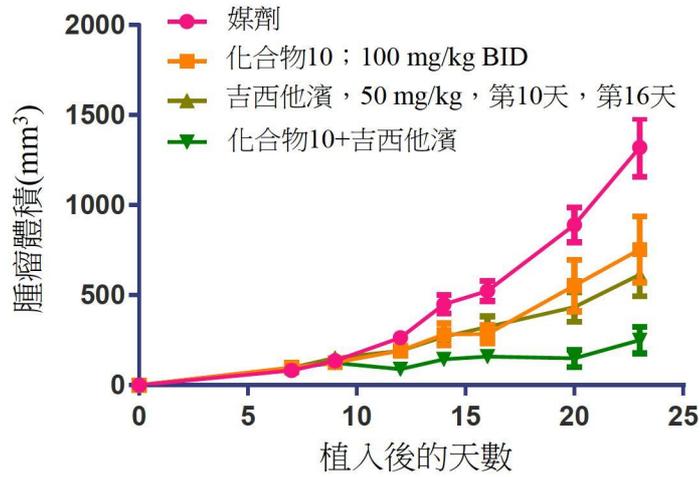
【圖4】

IDO抑制劑組合  
B16.F10模型



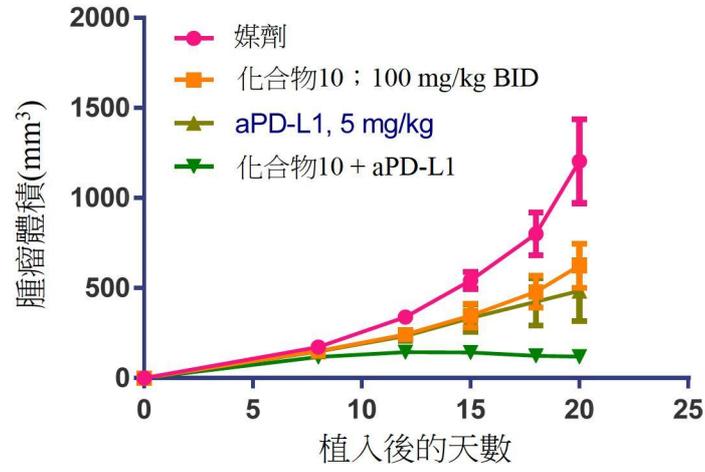
【圖5】

吉西他濱組合  
CT26模型



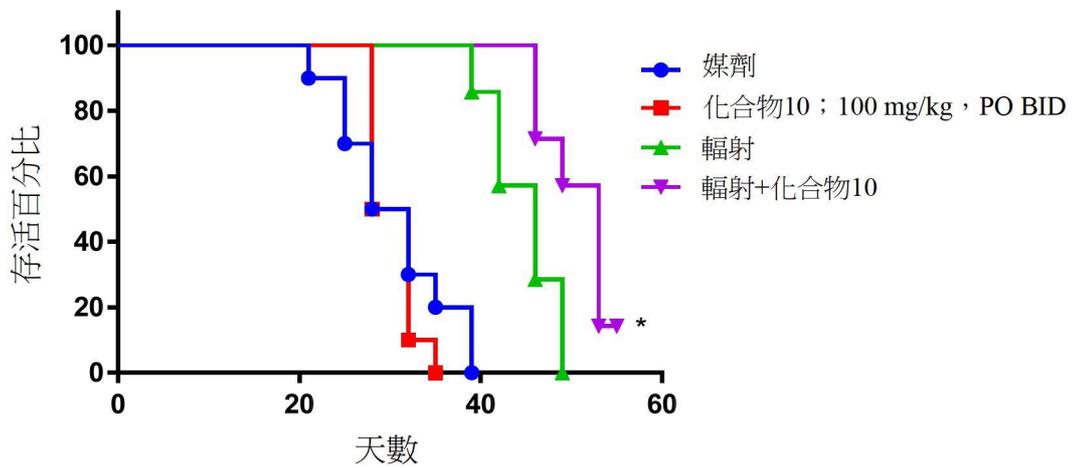
【圖6】

PD-L1組合  
CT26模型



【圖7】

輻射組合  
Madison109模型



【圖8】