

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2019年6月13日 (13.06.2019)



(10) 国际公布号
WO 2019/109802 A1

(51) 国际专利分类号:

C07F 5/02 (2006.01) *A61P 37/02* (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01) *A61P 13/12* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61P 13/08* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) *A61P 35/02* (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/116623

(22) 国际申请日: 2018年11月21日 (21.11.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201711266694.3 2017年12月5日 (05.12.2017) CN

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(71) 申请人: 深圳市塔吉瑞生物医药有限公司 (SHENZHEN TARGETRX, INC.) [CN/CN]; 中国广东省深圳市南山区科苑路15号科兴科学园A1栋301, Guangdong 518057 (CN)。

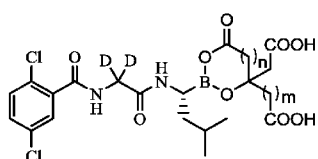
(72) 发明人: 王义汉 (WANG, Yihan); 中国广东省深圳市南山区科苑路15号科兴科学园A1栋301, Guangdong 518057 (CN)。 刘志强 (LIU, Zhiqiang); 中国广东省深圳市南山区科苑路15号科兴科学园A1栋301, Guangdong 518057 (CN)。 赵九洋 (ZHAO, Jiuyang); 中国广东省深圳市南山区科苑路15号科兴科学园A1栋301, Guangdong 518057 (CN)。

(74) 代理人: 北京市柳沈律师事务所 (LIU, SHEN & ASSOCIATES); 中国北京市海淀区彩和坊路10号1号楼10层, Beijing 100080 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL,

(54) Title: PREPARATION METHOD OF SUBSTITUTED BORATE COMPOUND AND CRYSTAL FORM OF SAME

(54) 发明名称: 一种取代的硼酸酯化合物的制备方法及其晶型



(57) Abstract: The present invention provides a compound of formula (A), a crystal form thereof, and a preparation of the same. The present invention also provides a pharmaceutical composition comprising the compound of formula (A) and a method of treating a disease related to proteasome by using the composition.

(A) (57) 摘要: 本发明公开了式(A)化合物及其晶型, 其制备方法, 本发明还公开了包含式(A)化合物的医药组合物, 及使用所述组合物治疗与蛋白酶体相关疾病的方法。



WO 2019/109802 A1

一种取代的硼酸酯化合物的制备方法及其晶型

技术领域

本发明属于医药技术领域，尤其涉及一种高纯度取代的硼酸酯化合物及其制备方法及晶型，本发
5 明还提供包含本发明的化合物的医药组合物，及使用组合物治疗各种疾病的方法。

背景技术

蛋白酶体 (proteasome) 是一种庞大的多价复合酶，参与细胞内许多重要的生理和生化过程，如
DNA 修复，细胞周期的运转，信号传导，抗原的呈递，蛋白的跨膜定位等，在平衡重要的细胞内酶
10 中起主要作用。蛋白酶体的功能是通过泛素-蛋白酶体通路 (ubiquitin-proteasome pathway, UPP) 实
现。UPP 不仅催化降解异常蛋白质，并参与许多调控和蛋白质的更新、加工过程。这些蛋白质的催化
过程涉及到人类疾病发病的重要生化机制。

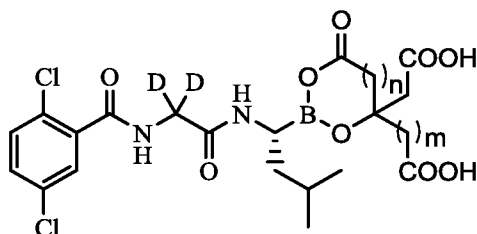
蛋白酶体抑制剂 (proteasome inhibitor) 通过抑制蛋白酶体的活性，进而影响细胞生长相关蛋白、
细胞因子和信号分子的表达，干扰细胞原有的增殖、分化和凋亡过程，对肿瘤细胞生长的抑制更为明
15 显。

蛋白酶体抑制剂主要有肽醛类、肽硼酸类、肽环氧酮类、肽乙烯基砷类、 β 内酯类及其它类化合
物。肽硼酸类蛋白酶体抑制剂硼替佐米 (Bortezomib, 商品名 VELCADE) 是第一个用于临床的蛋白
酶体抑制剂，在 2003 年和 2006 年分别通过美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于治疗多发性骨
髓瘤 (MM) 和套细胞淋巴瘤 (MCL)。肽环氧酮类蛋白酶体抑制剂卡非佐米 (Carfilzomib, 商品
20 名 Kyprolis) 于 2012 年经 FDA 批准用于治疗多发性骨髓瘤，成为第二个上市的蛋白酶体类抗肿瘤药
物。肽硼酸类蛋白酶体抑制剂埃沙佐米 (Ixazomib citrate, 商品名 Ninlaro) 于 2015 年经 FDA 批准用
于治疗多发性骨髓瘤，成为第二个上市的肽硼酸类蛋白酶体抑制剂。已上市药物及已报道的硼酸类蛋
白酶体抑制剂如 WO2005/021558, WO2005/016859, WO2006/086600, WO2009/02044,
WO2010/012222, WO2011/109355, WO2011/026349, WO2011/087822, WO2013/092979 等肽类骨架
25 蛋白酶体抑制剂，体内稳定性不高，在血浆中的半衰期过短，清除率很快 (Miller et al. J Med Chem,
2015, 58: 2036-41)。

因此，本领域仍需要开发对蛋白酶体有抑制活性或更好药效学性能的蛋白酶体抑制剂。

发明内容

30 一方面，本发明涉及式 (A) 化合物或其晶型的制备方法：

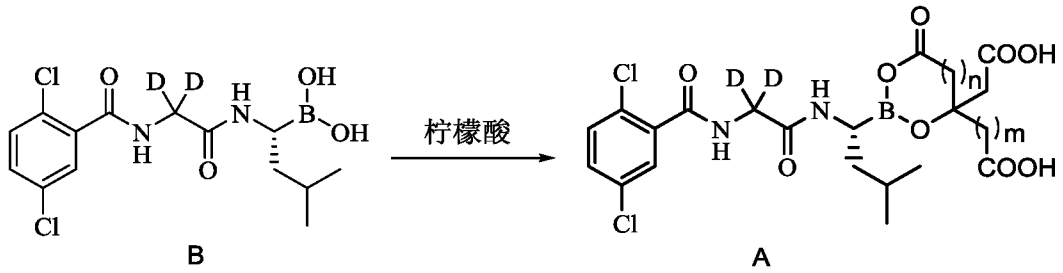


式 (A) ,

其中，n、m 独立地选自 0 或 1；且 n 和 m 不相同，

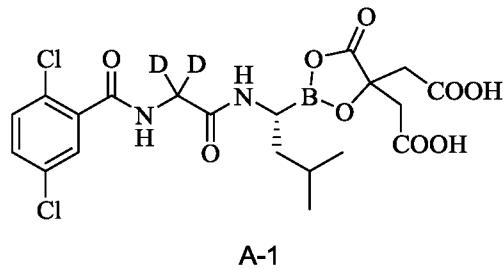
所述方法包括下面步骤:

a) 使式 (B) 的化合物与柠檬酸反应以形成式 (A) 的化合物:

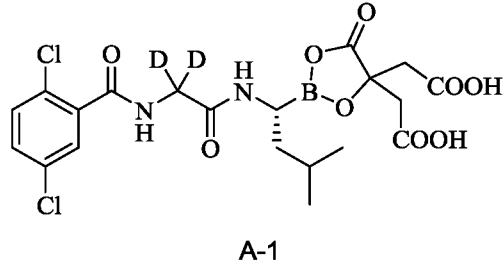


b) 任选地使式 (A) 化合物结晶。

5 在另一方面, 本发明涉及式 (A-1) 化合物, 或其晶型、药学上可接受的水合物或溶剂合物、或可药用盐。

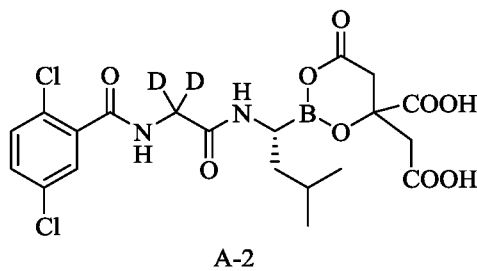


在另一方面, 本发明还涉及结晶式 (A-1) 化合物,



10 其特征为包含以下峰的 X-射线粉末衍射图: 6.361、8.06、10.079、10.599、12.719、13.356、14.8、15.319、16.137、17.119、17.56、18.04、19.001、20.201、21.02、22.041、24.88、25.358、26.241、26.618、27.901、32.56、33.94、 $35.163^{\circ} 2^{\theta} \pm 0.2^{\theta}$, 其通过衍射计上使用 Cu-K α 辐射在 1.5406Å 的波长测定。

在另一方面, 本发明提供了结晶式 (A-2) 化合物,



15 其特征为包含以下峰的 X-射线粉末衍射图: 5.74、7.517、11.458、11.819、12.439、14.278、16.578、17.2、18.119、19.438、19.801、20.279、21.621、22.262、22.999、26.34、29.262、29.759、31.38、34.2 和 $34.840^{\circ} 2^{\theta} \pm 0.2^{\theta}$, 其通过衍射计上使用 Cu-K α 辐射在 1.5406Å 的波长测定。

在另一方面，本发明提供了一种如上所述的药物组合物的制备方法，包括以下步骤：将药学上可接受的赋形剂与本发明化合物，或晶型、药学上可接受的水合物或溶剂合物、或可药用盐进行混合，从而形成药物组合物。

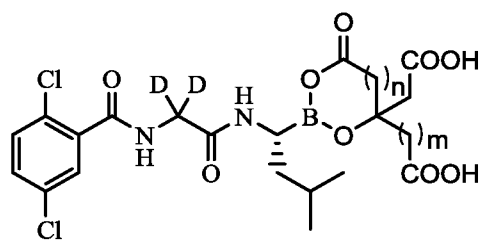
在另一方面，本发明提供了含有本发明化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在具体实施方案中，本发明化合物以有效量提供在所述药物组合物中。在具体实施方案中，本发明化合物以治疗有效量提供。在具体实施方案中，本发明化合物以预防有效量提供。在另一实施例中，所述的药物组合物为注射剂、囊剂、片剂、丸剂、散剂或颗粒剂。在另一实施例中，所述的药物组合物还含有另外的治疗药物，所述的另外的治疗药物为癌症、心血管疾病、炎症、免疫性疾病、肾病、血管发生、前列腺疾病的药物。

在另一方面，提供了本发明第一方面中所述的化合物，或其晶型、药学上可接受的水合物或溶剂合物、或可药用盐的用途，它们被用于制备抑制蛋白酶体的药物组合物。在另一实施例中，所述的化合物可以用于治疗和预防与蛋白酶体靶点相关的疾病。在另一实施例中，所述的药物组合物用于治疗 and 预防以下疾病：癌症、心血管疾病、炎症、免疫性疾病、肾病、血管发生、或前列腺疾病。优选地，所述的癌症包括但不限于：多发性骨髓瘤、非小细胞肺癌、子宫癌、直肠癌、脑癌、头癌、颈癌、皮肤癌、前列腺癌、乳腺癌、实体瘤、实体肿瘤、肾癌、血癌、肝癌、胃癌、或胰腺癌。

在另一方面，本发明提供了一种治疗方法，它包括步骤：给需要治疗的对象施用本发明所述的化合物，或其晶型、药学上可接受的水合物或溶剂合物、或可药用盐，或施用本发明中所述的药物组合物，从而抑制蛋白酶体。优选地，所述的疾病包括：癌症、心血管疾病、炎症、免疫性疾病、肾病、血管发生或前列腺疾病。优选地，所述的癌症包括但不限于：多发性骨髓瘤、非小细胞肺癌、子宫癌、直肠癌、脑癌、头癌、颈癌、皮肤癌、前列腺癌、乳腺癌、实体肿瘤、肾癌、血癌、肝癌、胃癌、或胰腺癌。

发明详述

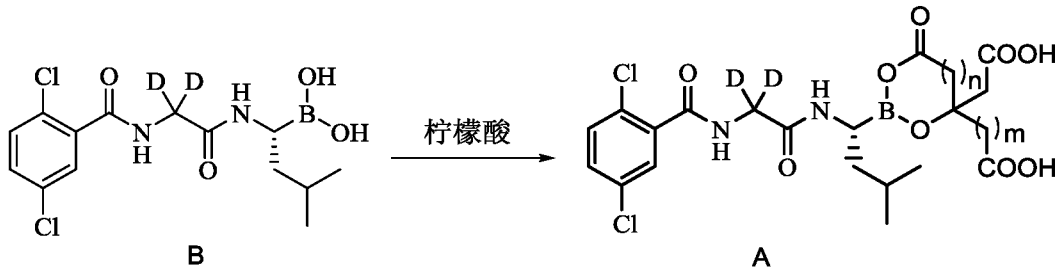
在一方面，本发明涉及一种制备式 (A) 化合物或其晶型的方法：



其中，n、m 独立地选自 0 或 1；且 n 和 m 不相同，

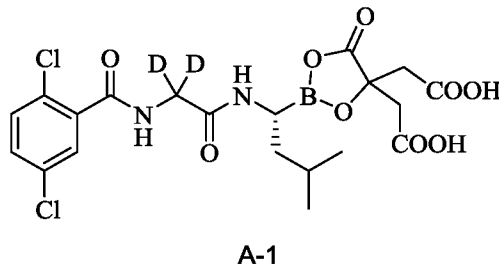
所述方法包括下面步骤：

a) 使式 (B) 的化合物与柠檬酸反应以形成式 (A) 的化合物：



b) 任选地使式 (A) 化合物结晶。

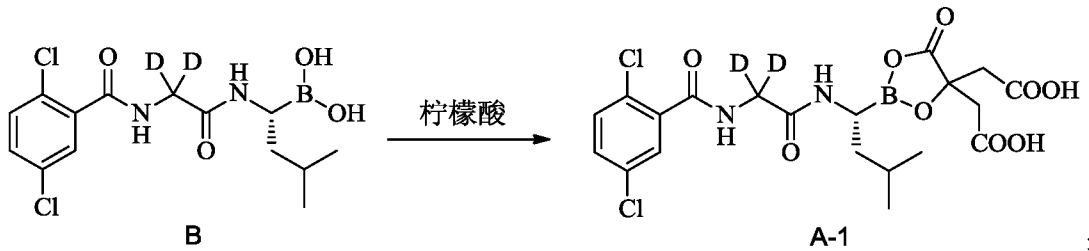
在另一方面, 本发明涉及一种制备式 (A-1) 化合物或其晶型的方法:



5

所述方法包括下面步骤:

a) 使式 (B) 的化合物与柠檬酸反应以形成式 (A-1) 的化合物, 其中溶剂为二噁烷:



b) 任选地使式 (A-1) 化合物结晶。

10

优选地, 其中步骤 a) 的溶剂为 1,4-二噁烷。

优选地, 其中步骤 a) 的反应温度为 40 °C 至二噁烷的沸腾温度(101.1 °C), 优选为 40 °C 至 80 °C。

优选地, 其中步骤 a) 的反应温度为 80 °C。

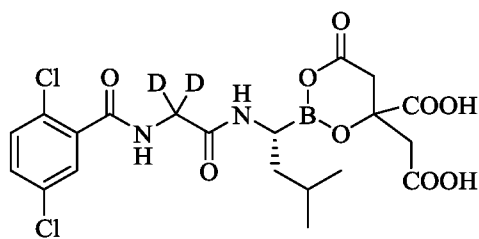
优选地, 其中步骤 a) 为将式 (B) 化合物和柠檬酸加入到溶剂中, 反应在 80 °C 搅拌至原料反应完全。

15

优选地, 其中步骤 b) 将步骤 a) 的溶剂除去, 室温加入乙酸乙酯搅拌, 至析出固体。

优选地, 其中步骤 b) 中, 室温加入乙酸乙酯搅拌 12h, 析出固体, 抽滤。

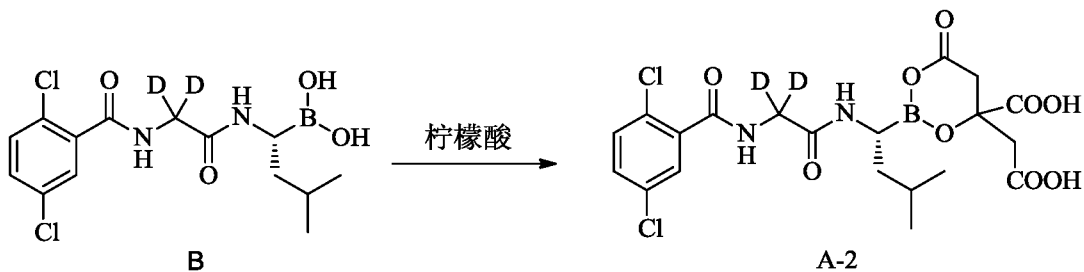
在另一方面, 本发明涉及一种制备式 (A-2) 化合物或其晶型的方法:



A-2

所述方法包括下面步骤:

- a) 使式 (B) 的化合物与柠檬酸反应以形成式 (A-2) 的化合物, 其中溶剂选自甲基异丁基酮、丙酮、乙腈、2-甲基四氢呋喃、苯甲醚、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、二甲氧基乙烷、四氢呋喃、二氯甲烷、甲苯、庚烷、甲基-环己烷、乙二醇二甲醚、甲基叔丁基醚及其混合物:



B

A-2

;

- b) 任选地使式 (A-2) 化合物结晶。

优选地, 其中步骤 a) 的反应温度为 40 °C 至溶剂的沸腾温度, 优选 40 °C 至例如 80 °C。

优选地, 其中步骤 a) 为将式 (B) 化合物和柠檬酸加入到溶剂中, 搅拌反应至原料反应完全。

- 10 优选地, 其中步骤 b) 将步骤 a) 的溶剂除去, 室温加入乙酸乙酯搅拌, 至析出固体。

优选地, 其中步骤 a) 的溶剂为乙酸乙酯。

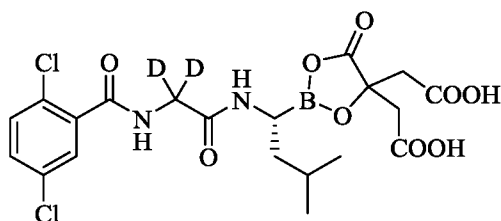
优选地, 其中步骤 a) 的反应温度为 70 °C。

优选地, 其中将式 (B) 化合物和柠檬酸加入到溶剂中, 在 70 °C 搅拌反应 10 分钟, 降温至室温搅拌至析出固体。

- 15 优选地, 其中降温至室温搅拌 12 h, 析出固体, 抽滤。

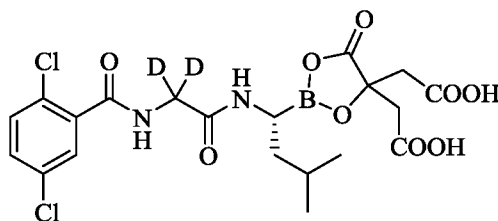
在另一方面, 本发明涉及由上述任一项方法所制备的式 (A) 化合物或其晶体。

- 20 在另一方面, 本发明涉及式 (A-1) 化合物, 或其晶型、药学上可接受的水合物或溶剂合物、或可药用盐



A-1

在另一方面, 本发明涉及式 (A-1) 化合物晶型 I,



A-1

其特征在于 X 射线粉末衍射图包括以下峰: 6.361、8.06、16.137、17.56、19.001、20.201、24.88、25.358° $2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, 其在衍射仪上使用波长为 1.5406Å 的 Cu-K α 辐射测定。

在另一方面, 本发明涉及式 (A-1) 化合物晶型 I, 其特征在于 X 射线粉末衍射图包括以下峰:
5 6.361、8.06、10.599、14.80、16.137、17.56、19.001、20.201、21.02、24.88、25.358° $2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, 其在衍射仪上使用波长为 1.5406Å 的 Cu-K α 辐射测定。

在另一方面, 本发明涉及式 (A-1) 化合物晶型 I, 其特征在于 X 射线粉末衍射图包括以下峰:
10 6.361、8.06、10.079、10.599、12.719、13.356、14.8、15.319、16.137、17.119、17.56、18.04、19.001、20.201、21.02、22.041、24.88、25.358、26.241、26.618、27.901、32.56、33.94、35.163° $2^\theta \pm 0.2^\circ 2^\theta$, 其在衍射仪上使用波长为 1.5406Å 的 Cu-K α 辐射测定。

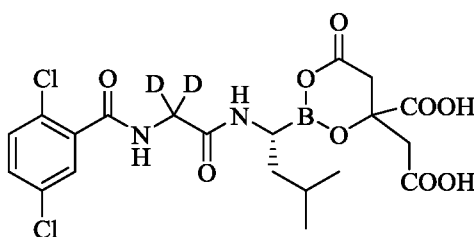
在另一方面, 本发明涉及式 (A-1) 化合物晶型 I, 其中所述衍射图基本上如图 1 所示。

在另一方面, 本发明涉及式 (A-1) 化合物晶型 I, 其特征包含在约 197.9°C 和约 249.7°C 处吸热的差示扫描量热法(DSC)曲线。

在另一方面, 本发明涉及式 (A-1) 化合物晶型 I, 其所述 DSC 曲线基本上如图 2 所示。

15

在另一方面, 本发明涉及式 (A-2) 化合物晶型 I,



A-2

其特征在于 X 射线粉末衍射图包括以下峰: 5.740、7.517、11.458、19.438、19.801 和 22.262° $2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, 其在衍射仪上使用波长为 1.5406Å 的 Cu-K α 辐射测定。

在另一方面, 本发明涉及式 (A-2) 化合物晶型 I, 其特征在于 X 射线粉末衍射图包括以下峰:
20 5.740、7.517、11.458、12.439、16.578、19.438、19.801、22.262 和 22.999° $2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, 其在衍射仪上使用波长为 1.5406Å 的 Cu-K α 辐射测定。

在另一方面, 本发明涉及式 (A-2) 化合物晶型 I, 其特征在于 X 射线粉末衍射图包括以下峰:
25 5.74、7.517、11.458、11.819、12.439、14.278、16.578、17.2、18.119、19.438、19.801、20.279、21.621、22.262、22.999、26.34、29.262、29.759、31.38、34.2 和 34.840° $2^\theta \pm 0.2^\circ 2^\theta$, 其在衍射仪上使用波长为 1.5406Å 的 Cu-K α 辐射测定。

在另一方面,本发明涉及式(A-2)化合物晶型I,其中所述衍射图基本上如图3所示。

在另一方面,本发明涉及式(A-2)化合物晶型I,其特征包含在约224.6°C、约237.0°C和约253.5°C处吸热的差示扫描量热法(DSC)曲线。

在另一方面,本发明涉及式(A-2)化合物晶型I,其所述DSC曲线基本上如图4所示。

5

在另一方面,本发明涉及药物组合物,其含有药学上可接受的赋形剂和如本发明中所述制备方法制备的式(A)的化合物或其晶体,或式(A-1)化合物晶型I或式(A-2)化合物晶型I。

在另一方面,本发明涉及本发明所述制备方法制备的式(A)化合物或其晶体,或式(A-1)化合物晶型I或式(A-2)化合物晶型I在制备治疗和预防蛋白酶体相关疾病药物中的应用。

10 在另一方面,本发明涉及本发明所述制备方法制备的式(A)的化合物或其晶体、或式(A-1)化合物晶型I、或式(A-2)化合物晶型I在制备治疗和预防癌症、心血管疾病、炎症、免疫性疾病、肾病、血管发生或前列腺疾病的药物中的用途。

在进一步方面,所述的癌症选自多发性骨髓瘤、非小细胞肺癌、子宫癌、直肠癌、脑癌、头癌、颈癌、皮肤癌、前列腺癌、乳腺癌、实体肿瘤、肾癌、血癌、肝癌、胃癌、或胰腺癌。

15

附图说明

图1显示了式(A-1)化合物晶型I的X射线粉末衍射(XRPD)。

图2显示了式(A-1)化合物晶型I的差示扫描量热仪(DSC)曲线和热重分析(TGA)曲线。

图3显示了式(A-2)化合物晶型I的X射线粉末衍射(XRPD)。

20 图4显示了式(A-2)化合物晶型I的差示扫描量热仪(DSC)曲线和热重分析(TGA)曲线。

具体实施方式

定义和缩略语

本文中,如无特别说明,“氘代”指化合物或基团中的一个或多个氢被氘所取代;氘代可以是一取代、二取代、多取代或全取代。术语“一个或多个氘代的”与“一次或多次氘代”可互换使用。

本文中,如无特别说明,氘在氘代位置的氘同位素含量至少是大于天然氘同位素含量0.015%,较佳地大于30%,更佳地大于50%,更佳地大于75%,更佳地大于95%,更佳地大于99%。

本文中,如无特别说明,“非氘代的化合物”是指含氘原子比例不高于天然氘同位素含量(0.015%)的化合物。

30 本文中,术语“独立地选自”是多个基团分别选自某些取代基,并且各基团之间没有相互联系,例如“m,n独立地选自0或1”,是指m选自0或1,n选自0和1,并且m和n之间没有相互联系。

如本文所用,术语“本发明化合物”指式(I)所示的化合物。该术语还包括式(I)化合物的各种晶型形式、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。

其中,术语“药学上可接受的盐”是指,在可靠的医学判断范围内,适合与人和低等动物的组织接
35 触而没有过度毒性、刺激性、变态反应等等,并且与合理的益处/危险比例相称的那些盐。药学上可

接受的盐在本领域是众所周知的。例如, Berge 等人在 J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-19 中详细描述的药理学上可接受的盐。本发明化合物的药理学上可接受的盐包括衍生自合适的无机和有机酸和无机和有机碱的盐。药理学上可接受的无毒的酸加成盐的实例是与无机酸形成的盐, 例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸, 或与有机酸形成的盐, 例如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、枸橼酸、琥珀酸或丙二酸。也包括使用本领域常规方法形成的盐, 例如, 离子交换方法。其它药理学上可接受的盐包括: 己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、重硫酸盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、葡糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酯酸盐、过硫酸盐、3-萘丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐, 等等。衍生自合适的碱的药理学上可接受的盐包括碱金属、碱土金属、铵和 $N^+(C_{1-4} \text{烷基})_4$ 盐。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁盐, 等等。如果合适的话, 其它的药理学上可接受的盐包括与反离子形成的无毒的铵盐、季铵盐和胺阳离子, 反离子例如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根。

术语“溶剂合物”指本发明化合物与溶剂分子配位形成特定比例的配合物。“水合物”指本发明化合物与水进行配位形成的配合物。

本发明还包括同位素标记的化合物, 等同于原始化合物在此公开。可以列为本发明的化合物同位素的例子包括氢, 碳, 氮, 氧, 磷, 硫, 氟和氯同位素, 分别如 2H , 3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F 以及 ^{36}Cl 。本发明中的化合物, 或对映体, 非对映体, 异构体, 或药理学上可接受的盐或溶剂化物, 其中含有上述化合物的同位素或其他其他同位素原子都在本发明的范围之内。本发明中某些同位素标记化合物, 例如 3H 和 ^{14}C 的放射性同位素也在其中, 在药物和底物的组织分布实验中是有用的。氟, 即 3H 和碳-14, 即 ^{14}C , 它们的制备和检测比较容易, 是同位素中的首选。同位素标记的化合物可以用一般的方法, 通过用易得的同位素标记试剂替换为非同位素的试剂, 用示例中的方案可以制备。

缩略语

EDC: 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺

HOBT: 1-羟基苯并三唑

TBTU: O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸盐

DCC: 二环己基碳二亚胺

HBTU: O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯

HCTU: 6-氯苯并三氮唑-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸酯

TCTU: O-(6-氯苯并三氮唑-1-基)-1,1,3,3-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸盐

HATU: 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯

PyBOP: 六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷

NMM: N-甲基吗啉

NEA: 三乙胺

DIPEA: N,N-二异丙基乙胺

5 PCl₃: 三氯化磷

PCl₅: 五氯化磷

NaOH: 氢氧化钠

KOH: 氢氧化钾

10 制备方法

可以使用本文公开的方法及其常规改进来进行本发明的方法, 根据本文的公开内容以及本领域熟知的方法, 这些修改将是显而易见的。除了本文教导的之外, 可以使用常规和熟知的合成方法。本文所述的典型化合物(例如式(A-1)和式(A-2))的合成可以按照以下实施例所述来完成。

15 根据本发明的化合物的典型实施方案可以利用以下描述的一般反应方案进行合成。根据本文的描述将会显而易见的是, 一般方案可以通过用具有相似结构的其他物质代替起始原料来改变, 从而生成相应不同的产物。给定其中定义了取代基的所需产物, 通常可以通过检查确定所需的起始原料。起始原料通常从商业来源获得或者使用公开的方法合成。为了合成本公开的实施方案的化合物, 检测待合成的化合物的结构将提供每个取代基的鉴别。鉴于本文的实施例, 最终产物的性质通常将通过简单的检查过程显现所需起始原料的特性。

20 本公开的化合物可以使用例如下面的一般方法和过程由容易获得的起始原料制备。应当理解, 在给出典型或优选的工艺条件(即反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等)的情况下, 除非另有说明, 否则也可以使用其它工艺条件。最优的反应条件可随所用的具体反应物或溶剂而变化, 但本领域技术人员通过常规优化程序可以确定条件。

25 此外, 本公开的化合物可以含有一个或多个手性中心。因此, 如果需要, 可将该化合物作为纯的立体异构体制备, 或将其分离为纯的立体异构体, 即作为独立的对映异构体或非对映异构体或作为立体异构体富集的混合物。除非另外说明, 否则所有这些立体异构体(以及富集混合物)都被包括在本发明的范围内。可以使用例如本领域众所周知的任选的活性起始原料或立体选择性试剂制备纯的立体异构体(或富集混合物)。或者, 可使用例如手性柱色谱、手性拆分剂等分离该化合物的外消旋混合物。

30 下列反应的起始原料通常是已知的化合物, 或者可以通过已知的方法或其明显的修饰来制备。例如, 许多起始原料可获自商业供应商, 如上海特伯化学科技有限公司(中国上海)、萨恩化学技术(上海)有限公司(中国上海)、上海厚璞化学科技有限公司(中国上海)、上海晋鲁医药科技有限公司(中国上海)、安徽德信佳生物医药有限公司(中国安徽)、天津法莫西医药科技有限公司(中国天津)、湖南和众医药科技有限公司(中国湖南)。其它可通过标准参考文献中所述的操作或其显而易见的修改方案而制备, 如 Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis (John Wiley and Sons, 1991)、

35

Rodd's Chemistry of Carbon Compounds (Elsevier Science Publishers, 1989)、Organic Reactions (John Wiley 和 Sons, 1991)、March's Advanced Organic Chemistry (John Wiley 和 Sons, 5th Edition, 2001)和 Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)。

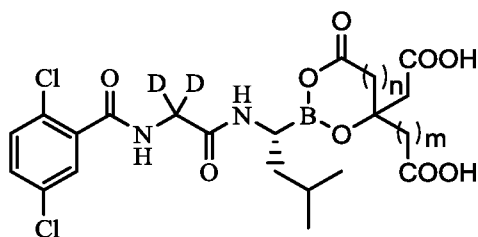
在每个示例性的方案中，将反应产物彼此分离和/或与起始原料分离可能是有利的。每个步骤或一系列步骤的希望的产物被通过本领域常见的技术分离和/或纯化（下面称为分离）成所需的均质程度。典型地，这样的分离包括多相萃取、从溶剂或溶剂混合物中结晶、蒸馏、升华或色谱法。色谱法可以包括任意数目的方法，包括例如：反相和正相色谱法；尺寸排阻色谱法；离子交换色谱法；高、中和低压液相色谱法和设备；小规模的分析色谱；模拟移动床（SMB）和制备型薄层或厚层色谱，以及小规模薄层和快速色谱的技术。

另一类分离方法涉及用选择与所述产物、未反应的起始原料、反应副产物等结合或分离的试剂处理混合物。这样的试剂包括吸附剂或吸收剂，例如活性炭、分子筛、离子交换介质等。或者，试剂可以是酸（在碱性物质的情况下）、碱（在酸性物质的情况下）、结合试剂如抗体、结合蛋白、选择性螯合剂如冠醚、液/液例子萃取试剂（LIX）等。

选择适当的分离方法取决于所涉及的物质的性质。例如，蒸馏和升华中的沸点和分子量，色谱法中极性官能团的存在或不存在，多相萃取中的酸性和碱性介质中材料的稳定性等。本领域技术人员将应用最有可能实现期望分离的技术。

基本上不含其立体异构体的单一立体异构体，例如对映体，可以通过外消旋混合物的拆分来得到，所述拆分使用例如使用光学活性的拆分试剂形成非对映异构体的方法（Stereochemistry of Carbon Compounds, (1962), E.L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113:(3)283-302）。本发明的手性化合物的外消旋混合物可以通过任何合适的方法分离和拆分，所述方法包括：（1）与手性化合物形成离子性的非对映异构体盐，并通过分级结晶或其它方法分离；（2）与手性衍生化试剂形成非对映异构体化合物，分离非对映异构体，和转化成纯的立体异构体；和（3）直接在手性条件下分离基本上纯的或富集的立体异构体。

如上所述，本公开在一些实施方案中提供制备式（A）化合物的方法。在一个实施方案中，本发明提供所述式（A）化合物或其晶型的制备方法，

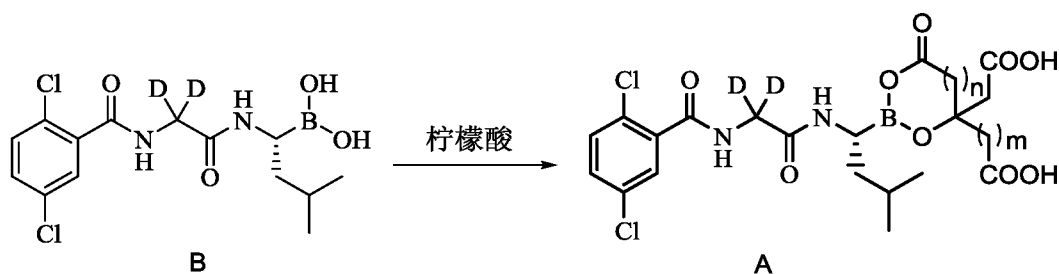


式（A），

其中，n、m 独立地选自 0 或 1；且 n 和 m 不相同，

所述方法包括以下步骤：

a) 使式 B 的化合物与柠檬酸组合以形成式 A 的化合物：



其中，n、m 独立的选自 0 或 1；且 n 和 m 不相同。

b) 任选地使式 (A) 化合物结晶。

在一些实施方案中，步骤 a) 的反应条件包括溶剂，优选地溶剂选自甲基异丁基酮、丙酮、乙腈、2-甲基四氢呋喃、苯甲醚、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、二甲氧基乙烷、四氢呋喃、二噁烷、二氯甲烷、甲苯、庚烷、甲基-环己烷、乙二醇二甲醚、叔丁基甲基醚及其混合物；更优选地，溶剂为二噁烷；更优选地，溶剂为乙酸乙酯。

在一些实施方案中，步骤 a) 的反应条件包括在约 40 °C 至约溶剂的沸腾温度（优选约 40 °C 至约 80 °C）下进行；更有选地，温度为约 80 °C；更优选地，温度为 70 °C。

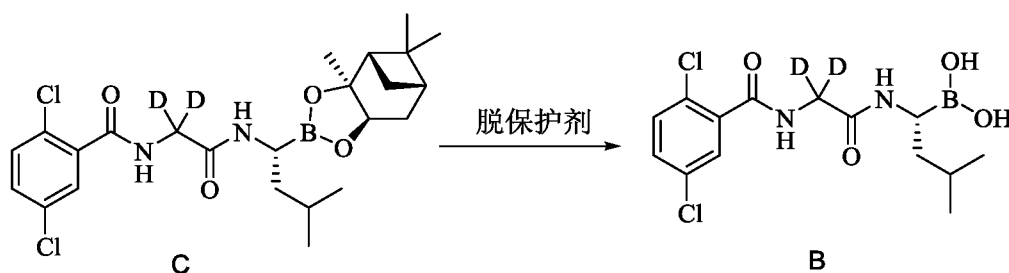
本申请人意外地发现，对于本发明的氘代化合物(式 (B) 的化合物)，依据现有技术的方法难以形成式 (A-1) 的化合物。例如，通过参考 WO2009154737A1 中的方法(如第[0314]和[0318]段，使用乙酸乙酯作为溶剂)，在 74 °C 加料完毕后，无论是不受控地冷却反应液还是以 0.33 °C/min 的速度缓慢地冷却反应液至约 60 °C 并反应 3 小时，然后以 0.12 °C/min 的速度冷却至 25 °C，都只能得到式 (A-2) 的化合物。而且，申请人还尝试了多种其它溶剂，也都得到式 (A-2) 的化合物。

因此，在一些实施方案中，当步骤 a) 的反应溶剂选自甲基异丁基酮、丙酮、乙腈、2-甲基四氢呋喃、苯甲醚、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、二甲氧基乙烷、四氢呋喃、二氯甲烷、甲苯、庚烷、甲基-环己烷、乙二醇二甲醚、叔丁基甲基醚及其混合物时，式 (B) 的化合物与柠檬酸反应形成式 (A-2) 的化合物。

在另一些实施方案中，本申请人意料不到地发现，当步骤 a) 的反应溶剂为二噁烷(例如 1,4-二噁烷)时，式 (B) 的化合物与柠檬酸反应形成式 (A-1) 的化合物。

在一些实施方案中，本发明上述的式 (A) 化合物或其晶型的制备方法还包括以下步骤：

c) 使式 C 的化合物与脱保护剂组合以形成式 B 的化合物：



在一些实施方案中，步骤 c) 的反应条件包括有机硼试剂；优选地，有机硼试剂为异丁基硼酸。

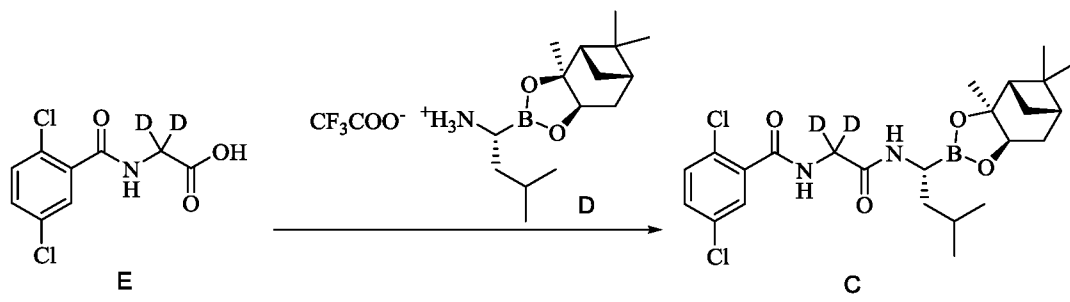
在一些实施方案中，步骤 c) 的反应条件包括低碳烷醇；优选地，低碳烷醇选自甲醇、乙醇、丙

醇、异丙醇、丁醇、异丁醇、叔丁醇或戊醇；更有选地，低碳烷醇为甲醇。

在一些实施方案中，步骤 c) 的反应条件包括无机酸水溶液；优选地，无机酸选自盐酸、硫酸、磷酸；更优选地，无机酸选自盐酸。

5 在一些实施方案中，本发明上述的式 (A) 化合物或其晶型的制备方法还包括以下步骤：

d) 使式 E 的化合物与式 D 的化合物组合以形成式 C 的化合物：



在一些实施方案中，步骤 d) 的反应条件包括肽偶合试剂；优选地，肽偶合试剂选自 EDC 和 HOBT、TBTU、DCC 和 HOBT、HBTU、HCTU、TCTU、HATU 或 PyBOP；更优选地，肽偶合试剂选自 TBTU、HBTU、HCTU、TCTU、HATU；最优选地，肽偶合试剂为 TBTU。

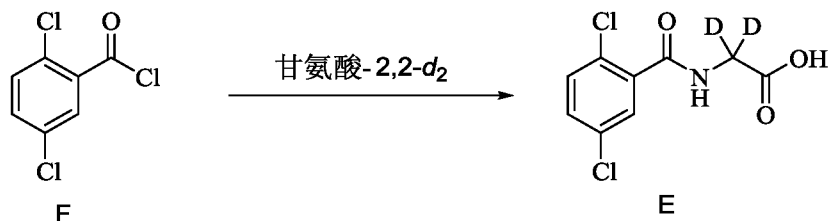
10 在一些实施方案中，步骤 d) 的反应条件包括碱；优选地，碱选自 NMM、TEA 和 DIPEA；更优选地，碱选自 DIPEA。

在一些实施方案中，步骤 d) 的反应条件包括溶剂；优选地，溶剂选自二氯甲烷、四氢呋喃、甲苯、苯、乙腈、二噁烷和 N,N-二甲基甲酰胺，或者以上混合形成的溶剂；更优选地，溶剂选自 N,N-二甲基甲酰胺。

15 在一些实施方案中，步骤 d) 的反应条件包括在约 -20 °C 至约 50 °C 温度下进行；优选地，温度选自约 -20 °C 至约 10 °C；更优选地，温度为 0 °C。

在一些实施方案中，本发明上述的式 (A) 化合物或其晶型的制备方法还包括以下步骤：

20 e) 使式 F 的化合物与甘氨酸-2,2-d₂ 组合以形成式 E 的化合物：



在一些实施方案中，步骤 e) 的反应条件包括碱；优选地，碱选自 NaOH 和 KOH；更优选地，碱为 NaOH。

25 在一些实施方案中，步骤 e) 的反应条件包括溶剂；优选地，溶剂选自四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、丙酮、DMF 和 DMSO；更优选地，溶剂选自四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃和 DMF；最优选地，溶剂选自四氢呋喃。

在一些实施方案中，本发明上述的式 (A) 化合物或其晶型的制备方法还包括以下步骤：

f) 使式 G 的化合物与氯化剂组合以形成式 F 的化合物：



在一些实施方案中，步骤 f) 的反应条件包括氯化剂；优选地，氯化剂选自含有或不含有 DMF 的氯化亚砷、草酰氯、 PCl_3 或 PCl_5 ；更优选地，氯化剂选自氯化亚砷或草酰氯；最优选地，氯化剂选自氯化亚砷。

晶型

本发明提供如本文指定式 (A-1) 化合物和式 (A-2) 化合物的结晶形式。

10 结晶式 (A-1) 化合物晶型 I 的特征为包括以下峰的 X-射线粉末衍射图：6.361、8.06、10.079、10.599、12.719、13.356、14.8、15.319、16.137、17.119、17.56、18.04、19.001、20.201、21.02、22.041、24.88、25.358、26.241、26.618、27.901、32.56、33.94、 $35.163^\circ 2^\theta \pm 0.2^\circ 2^\theta$ ，其通过衍射计使用 Cu-K α 辐射在 1.5406Å 的波长测定。式 (A-1) 化合物晶型 I 特征还在于其基本上如图 1 所示的全 (full) X-射线粉末衍射图。

15 在一些实施方案中，式 (A-1) 化合物晶型 I 的特征为差示扫描量热法 (DSC) 曲线包含在约 197.9 °C 的吸热，和在约 249.7 °C 的吸热。式 (A-1) 化合物晶型 I 的特征还在于其基本上如图 2 所示的 DSC 曲线。

20 结晶式 (A-2) 化合物晶型 I 的特征为包括以下峰的 X-射线粉末衍射图：5.74、7.517、11.458、11.819、12.439、14.278、16.578、17.2、18.119、19.438、19.801、20.279、21.621、22.262、22.999、26.34、29.262、29.759、31.38、34.2 和 $34.840^\circ 2^\theta \pm 0.2^\circ 2^\theta$ ，其通过衍射计使用 Cu-K α 辐射在 1.5406Å 的波长测定。式 (A-2) 化合物晶型 I 特征还在于其基本上如图 3 所示的全 (full) X-射线粉末衍射图。

在一些实施方案中，式 (A-2) 化合物晶型 I 的特征为差示扫描量热法 (DSC) 曲线包含在约 224.6 °C 和 237.0 °C 的吸热，和在约 253.5 °C 的吸热。式 (A-2) 化合物晶型 I 的特征还在于其基本上如图 4 所示的 DSC 曲线。

25

药物组合物和施用方法

由于本发明化合物具有优异的对蛋白酶体的抑制活性，因此本发明化合物及其各种晶型、药学上可接受的水合物或溶剂合物、或可药用盐，以及含有本发明化合物为主要活性成分的药物组合物可用于治疗、预防以及缓解由对蛋白酶体介导的疾病。根据现有技术，本发明化合物可用于治疗以下疾病：
30 癌症、心血管疾病、肥胖病、糖尿病等等。

本发明的药物组合物包含安全有效量范围内的本发明化合物或其药理上可接受的盐及药理上可以接收的赋形剂或载体。其中“安全有效量”指的是：化合物的量足以明显改善病情，而不至于产生

严重的副作用。通常，药物组合物含有 1-2000mg 本发明化合物/剂，更佳地，含有 10-200mg 本发明化合物/剂。较佳地，所述的“一剂”为一个胶囊或药片。

“药学上可以接受的载体”指的是：一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶物质，它们适合于人使用，而且必须有足够的纯度和足够低的毒性。“相容性”在此指的是组合物中各组分能和本发明的化合物以及它们之间相互掺合，而不明显降低化合物的药效。

术语“载体”，“赋形剂”或“载体”在本文中可互换使用，并且包括任何和所有溶剂，稀释剂和其它液体载体，分散或悬浮助剂，表面活性剂，pH 调节剂，等渗剂，增稠或乳化剂，防腐剂，固体粘合剂，润滑剂等，适合于所需的特定剂型。除非任何常规载体介质与本发明化合物不相容，例如通过产生任何不期望的生物效应或与药物组合物的任何其它组分相互作用使化合物减效或失效，或产生有害物质，否则其用途被认为在本发明的范围。

药学上可接受的载体包括但不限于离子交换剂，氧化铝，硬脂酸铝，卵磷脂，血清蛋白如人血清白蛋白，缓冲物质如磷酸盐，碳酸盐，氢氧化镁和铝甘氨酸，山梨酸或山梨酸钾，饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物，水，无热源水，盐或电解质如硫酸鱼精蛋白，磷酸二钠，磷酸氢二钠，氯化钠和锌盐，胶体二氧化硅，三硅酸镁，聚乙烯吡咯烷酮，聚丙烯酸酯，聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物，羊毛脂，糖如乳糖，葡萄糖，蔗糖和甘露醇，淀粉如玉米淀粉和马铃薯淀粉，纤维素及其衍生物如羧甲基纤维素钠，乙基纤维素和乙酸纤维素，粉末黄 胶：麦芽，明胶，滑石粉，赋形剂如可可脂和栓剂蜡，油如花生油，棉籽油，葵花籽油，芝麻油，橄榄油，玉米油和大豆油，二醇如丙二醇和聚乙二醇，酯如油酸乙酯和月桂酸乙酯，琼脂，海藻酸，等渗盐水，复方氯化钠注射液，醇如乙醇，异丙醇，十六醇和甘油，环糊精如羟丙基 β -环糊精和磺丁基醚 β -环糊精，润滑剂如时尔忘记和硬脂酸镁，石油如矿物油和凡士林。着色剂，脱模剂，包衣剂，甜味剂调味剂和芳香剂，防腐剂和抗氧化剂也可以根据配方师的判断存在于组合物中。

本发明的药物组合物可以通过本领域公知的方法制备，例如常规的制粒，混合，溶解，包封，冻干或乳化方法等。组合物可以以各种形式生产，包括颗粒，沉淀或颗粒、粉末，包括冷冻干燥，旋转干燥或喷雾干燥粉末，无定形粉末，片剂，胶囊，糖浆，栓剂，注射剂，乳剂，酏剂，混悬剂或溶液。

本发明化合物或药物组合物的施用方式没有特别限制，根据优选的实施方案，将本发明的组合物配制用于对哺乳动物，优选地对人类的药物施用。本发明的这些药物组合物可以通过口服，消化道外给药，通过吸入喷雾，局部，直肠，鼻，颊，阴道或经由植入型药盒施用。本文所用的术语“消化道外给药”包括皮下，静脉内，肌内，关节内，滑膜内，胸骨内，鞘内，肝内和颅内注射或输注技术。优选地，组合物经口，静脉内或皮下施用。本发明的制剂可以设计为短效，快速释放或长效。另外，化合物可以局部而不是全身方式施用，例如在肿瘤部位施用（例如通过注射）。

用于口服给药的液体剂型包括但不限于药学上可接受的乳剂，微乳剂，溶液剂，混悬剂，糖浆剂和酏剂。除了活性化合物之外，液体剂型可以含有本领域通常使用的惰性稀释剂，例如水或其它溶剂，增溶剂和乳化剂，例如乙醇，异丙醇，碳酸乙酯，乙酸乙酯，苄基醇，苯甲酸苄酯，丙二醇，1,3-丁二醇，环糊精，二甲基甲酰胺，油（特别是棉籽油，花生油，玉米油，胚芽油，橄榄油，蓖麻油和芝麻油），甘油，四氢糠醇，聚乙二醇和脂肪酸酯，脱水山梨醇及其混合物。除惰性稀释剂外，口服组

合物还可包括佐剂，例如润湿剂，乳化剂和悬浮剂，甜味剂，旋转剂和芳香剂。

用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这些固体剂型中，活性化合物与至少一种常规惰性赋形剂（或载体）混合，如柠檬酸钠或磷酸二钙，或与下述成分混合：（a）填料或增溶剂，例如，淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸；（b）粘合剂，例如，羟甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶；（c）保湿剂，例如，甘油；（d）崩解剂，例如，琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、某些复合硅酸盐和碳酸钠；（e）缓溶剂，例如石蜡；（f）吸收加速剂，例如，季胺化合物；（g）润滑剂，例如，硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠，或其混合物。胶囊剂、片剂和丸剂中，剂型也可包含缓冲剂。

固体剂型如片剂、糖丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂可采用包衣和壳材制备，如肠衣和其它本领域公知的材料。它们可包含不透明剂，并且，这种组合物中活性化合物或化合物的释放可以延迟的方式在消化道内的某一部分中释放。可采用的包埋组分的实例是聚合物物质和蜡类物质。必要时，活性化合物也可与上述赋形剂中的一种或多种形成微胶囊形式。

除了这些惰性稀释剂外，组合物也可包含助剂，如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

可注射制剂，例如无菌可注射水性或油性悬浮液，可根据已知技术使用合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂来配制。无菌可注射制剂还可以是在胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬浮液或乳液，例如作为在 1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的载体和溶剂是水，复方氯化钠注射液，和等渗氯化钠溶液。此外，无菌的不挥发油通常用作溶剂或悬浮介质，可以使用任何温和的不挥发油，包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外，脂肪酸如油酸用于制备注射剂。可注射剂可以通过例如通过细菌截留过滤或通过掺入无菌固体组合物形式的灭菌剂来灭菌，所述无菌固体组合物在使用前溶解或分散于无菌水或其它无菌可注射介质中。配制用于胃肠外给药的组合物可通过推注或通过定时推注注射，或可通过连续输注给药。

用于局部或经皮施用本发明化合物的剂型包括软膏、散剂、霜剂、洗剂、凝胶、粉剂、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴剂。将活性组分在无菌条件下与药学上可接受的载体和任何需要的防腐剂或可能需要的缓冲液混合。眼用制剂，滴耳剂和滴眼剂也被认为在本发明的范围内。此外，本发明考虑使用透皮贴剂，其具有向身体提供化合物的受控递送的附加优点。这样的剂型可以通过将化合物溶解或分散在适当的介质中来制备。吸收增强剂也可用于增加化合物穿过皮肤的通量。可以通过提供速率控制膜或通过将化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制速率。

在一些实施方案中，本发明提供了化合物和本文所述的其他赋形剂的药物组合物。在一些其它实施方案中，本发明提供的式（A）的化合物和本文所述的其它赋形剂的药物组合物。

在一些实施方案中，本发明的药物制剂通过使用具有低水或低水分含量的赋形剂，并使用干燥或非水制剂方法制备，提供活性化合物的稳定的固体口服剂型。

治疗疾病的方法

本发明提供了一种预防和/或治疗与蛋白酶体介导相关的病症（如癌症、心血管疾病、炎症、免

疫性疾病、肾病、血管发生、或前列腺)的方法,它包括步骤:给需要治疗的受试者给药本发明化合物,或其晶型、药学上可接受的水合物或溶剂合物、或可药用盐,或给药本发明所述的药物组合物。如本文中所示,术语“蛋白酶体介导的病症”包括蛋白酶体表达或活性的增加所引起或以蛋白酶体表达或活性的增加为特征或需要蛋白酶体活性的任何病症、疾病或病状。术语“蛋白酶体介导的病症”还包括其中抑制蛋白酶体活性有利的任何病症、疾病或病状。

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

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

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

可用于揭示的蛋白酶体抑制剂或医药组合物治疗的恶性血液病的非限制性实例包括剂型骨髓性白血病(AML);慢性骨髓性白血病(CML),包括加速CML及CML急变期(CML-BP);急性淋巴母细胞白血病(ALL);慢性淋巴细胞白血病(CLL);霍奇金氏病(HD);非霍奇金氏淋巴瘤(NHL),包括滤泡性淋巴瘤及套细胞淋巴瘤;B细胞淋巴瘤;T细胞淋巴瘤;多发性骨髓瘤;沃尔登斯特伦氏巨球蛋白血症;骨髓增生异常综合症(MDS),包括难治性贫血(RA)、伴环状铁粒幼红细胞的难治性贫血(RARS)、伴原始细胞增多的难治性贫血(RAEB)及转变中的RAEB(RAEB-T);及骨髓增生性综合症。

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

在某些实施例中,本发明的化合物或医药组合物结合其它治疗剂投与。所述其它治疗剂也可抑制蛋白酶体,或通过不同机制操作。在某些实施例中,其它治疗剂通常投与患有所治疗的疾病或病状的

患者的治疗剂。本发明的蛋白酶体抑制剂可与其它治疗剂以单一剂型或分开剂型投与。当以分开剂型投与时，其它治疗剂可在投与本发明的蛋白酶体抑制剂之前、同时或之后投与。

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

5 在一些实施例中，本发明化合物可以和治疗癌症、心血管疾病、炎症、免疫性疾病、肾病、血管发生、前列腺疾病的药物联用。更佳地，所述的治疗药物包括但不限于：5-氟尿嘧啶、AV412、阿瓦斯丁TM(avstin, bevacizumab)、贝沙罗汀(bexarotene)、硼替佐米(bortezomib)、骨化三醇(calcitriol)、卡奈替尼(canertinib)、卡培他滨(capecitabine)、碳铂(carboplatin)、塞来考昔(celecoxib)、西妥昔单抗(cetuximab)、CHR-2797、顺铂(cisplatin)、达沙替尼(dasatinib)、地高辛(digoxin)、enzastaurin、埃罗替尼(erlotinib)、依托泊甙(etoposide)、依维莫司(everolimus)、氟维司群(fulvestrant)、
10 吉非替尼(gefitinib)、2,2-二氟脱氧胞嘧啶核苷(gemcitabine)、金雀异黄素(genistein)、伊马替尼(imatinib)、依立替康(irinotecan)、拉帕替尼(lapatinib)、来那度胺(lenalidomide)、来曲唑(letrozole)、亚叶酸(leucovorin)、马妥株单抗(matuzumab)、奥沙利铂(oxaliplatin)、紫杉醇(paclitaxel)、帕尼单抗(panitumumab)、PEG化的粒细胞集落刺激因子(pegfilgrastin)、PEG化的
15 α -干扰素(pegylated alfa-interferon)、培美曲(pemetrexed)、Polyphenon E、沙铂(satraplatin)、西罗莫司(sirolimus)、舒尼替尼(sutent, sunitinib)、舒林酸(sulindac)、泰索帝(taxotere)、替莫唑胺(temodar, temozomolomide)、Torisel(temsirolimus)、TGOI tipifarnib、曲妥单抗(trastuzumab)、丙戊酸(valproic acid)、长春氟宁(vinflunine)、Volociximab、vorinostat和XL647。

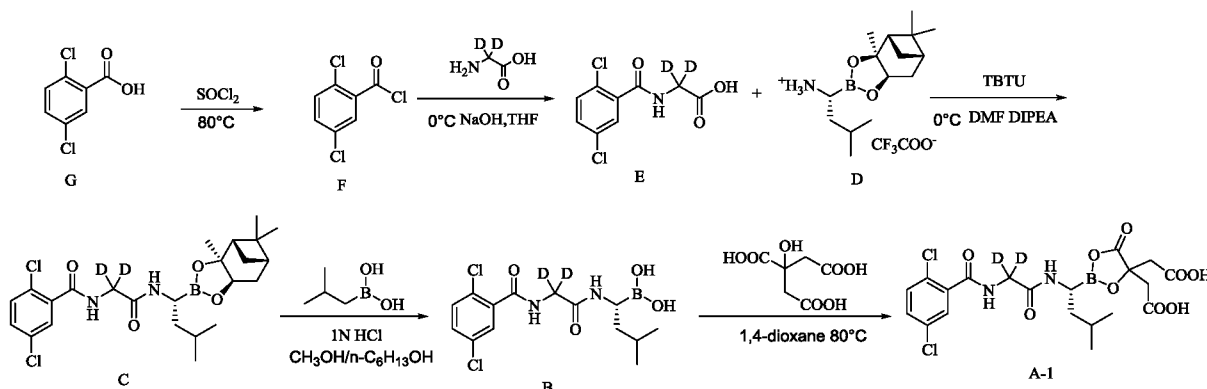
20 实施例

本发明的化合物可以利用本申请公开的方法和鉴于本申请显而易见的常规变化以及本领域中公开的方法而制备。除了本申请中教导的以外，也可以使用常规的公知的合成方法。本文中所述的化合物的合成可如下面实施例所描述那样实现。如果市购可得，试剂可以例如自萨恩化学技术(上海)有限公司或其他化学供应商处商业购买。除非另有说明，否则可以从商业来源获得以下反应的起始原料。

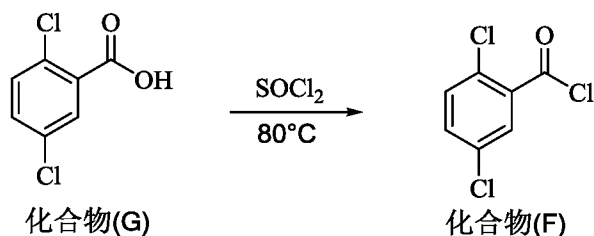
25

实施例 1: 化合物(A-1)的合成

化合物(A-1)的合成路径如下:



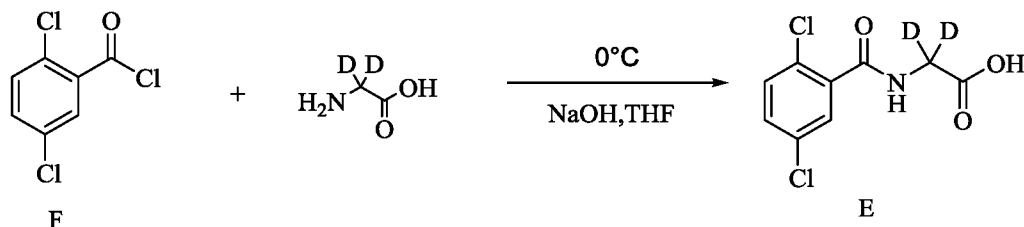
氯化化合物(G)形成化合物(F)



依次将化合物 G (10.0 g, 52.4 mmol)、氯化亚砷 (60 ml) 加入到反应器中, 该反应液在 80 °C 下搅拌反应约 4 h, 点板分析直到原料反应完全。反应液冷却至室温, 减压旋蒸除去过量的氯化亚砷, 最终得到液体产物 10.2 g, 直接投下一步。

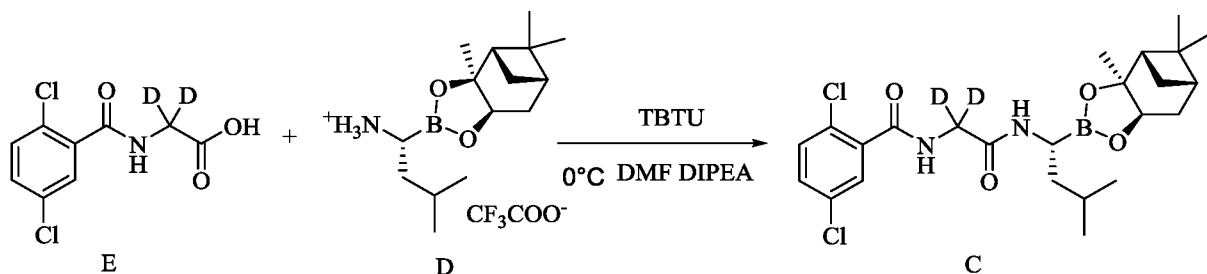
5

化合物 (F) 酰化形成化合物 (E)



依次将甘氨酸-2,2- d_2 (1.65 g, 21.5 mmol) 和氢氧化钠 (3.43 g, 85.9 mmol) 加入到 30 ml THF 中溶解, 0 °C 下滴加化合物 F (3.0 g, 14.3 mmol, 8 ml) 四氢呋喃溶液, 加毕, 搅拌反应 1 小时。TLC 检测反应完毕后, 用稀盐酸调 PH 至酸性, 析出白色固体, 用乙酸乙酯 (40 ml \times 2) 萃取, 有机相再用饱和氯化钠洗 2 次, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 除去溶剂, 用 20 ml 石油醚/乙酸乙酯 (v/v)=10:1 打浆 1 小时, 抽滤, 干燥, 得到白色固体产物 2.9 g, 收率 81%。LC-MS(APCI): $m/z=250.6(M+1)^+$ 。

化合物 (E) 与化合物 (D) 进行肽偶联反应形成化合物 (C)

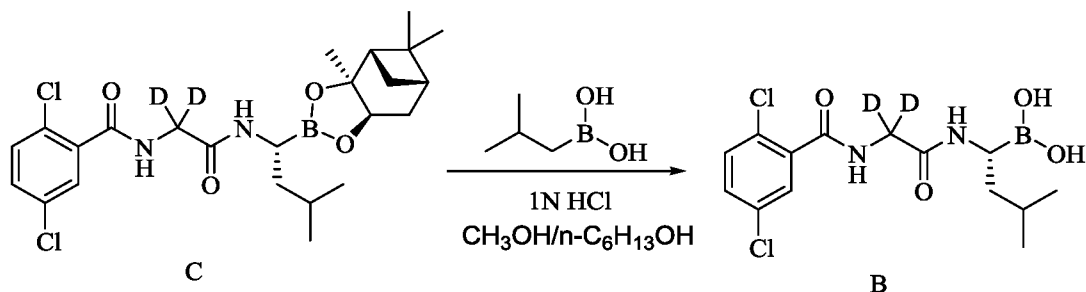


15

依次将化合物 E (10.0 g, 40.0 mmol), 化合物 D (15.1 g, 40.0 mmol), TBTU (12.8 g, 40.0 mmol), 加入到 80 ml 无水 DMF 溶解, 降温至 0 °C 下再滴加 DIPEA (10.3 g, 80.0 mmol), 加毕, 继续低温下搅拌反应 1 小时。TLC 检测反应完毕后, 加入 100 ml 水淬灭反应, 用乙酸乙酯 (150 ml \times 2) 萃取, 合并有机相, 有机相用 5% 的氯化钠洗 2 次, 饱和食盐水洗一次, 2% 碳酸钾洗 2 次, 1% 磷酸洗一次, 最后再用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 旋干得白色固体产物 18.5 g, 收率 93.2%。LC-MS(APCI): $m/z=497.3(M+1)^+$ 。

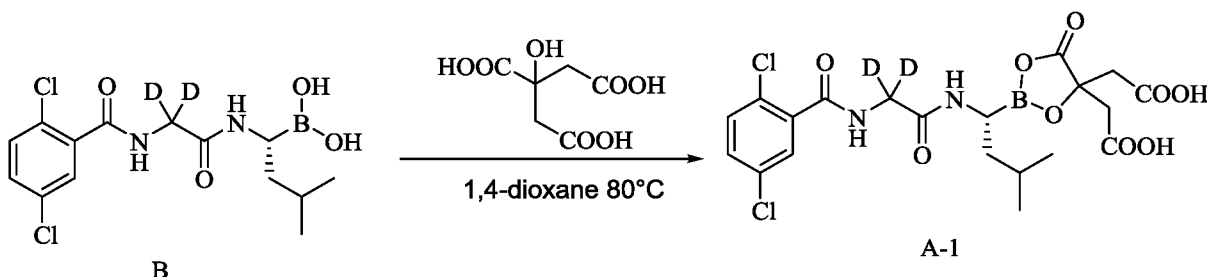
20

脱保护化合物 (C) 形成化合物 (B)



依次将化合物 C (6.3 g, 12.7 mmol), 异丁基硼酸 (3.36 g, 32.9 mmol), 加入到 80 ml 甲醇和 80 ml 正己烷溶解, 再加入 1N 盐酸 (19 ml, 19 mmol), 室温搅拌反应 15 h, TLC 检测反应完毕后, 分出甲醇层, 用正己烷洗涤三次, 浓缩大部分甲醇液, 再加入 2N 氢氧化钠 (30 ml) 成盐, 二氯甲烷洗涤三次, 水相用浓盐酸调 PH 至 2-3, 再用二氯甲烷 (60 ml×3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 有机相干燥, 旋干, 得粗品, 再用 100 ml 正庚烷打浆 2 小时, 抽滤, 干燥, 得到白色固体产物 3.1 g, 收率: 67%。

化合物 (B) 与柠檬酸反应形成化合物 (A-1)

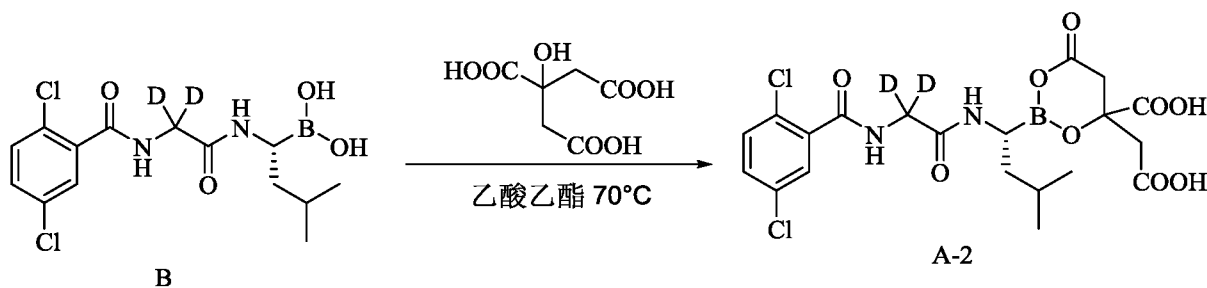


10

依次将化合物 B (1.0 g, 2.75 mmol)、柠檬酸 (0.58 g, 3.03 mmol) 加入到 1,4-二噁烷(1,4-dioxane) (25 ml) 液中, 该反应液在 80 °C 下搅拌反应约 5 h, 点板分析直到原料反应完全, 旋干溶剂, 在室温下加入乙酸乙酯 (30 ml) 搅拌 12 h, 析出固体, 抽滤, 得到白色固体产物 1.1 g, 收率 77%。Mp.186-191 °C, LC-MS(APCI): $m/z=519.2(M+1)^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.12 (s, 2H), 10.69 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.65 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 1.4$ Hz, 2H), 2.95 – 2.51 (m, 5H), 1.66 (s, 1H), 1.22 (s, 2H), 0.86 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 177.73, 175.96, 170.83, 170.48, 165.57, 136.91, 131.62, 131.53, 131.04, 129.03, 128.96, 76.16, 42.99, 40.86, 39.96, 38.20, 24.89, 23.66, 21.38。

15

实施例 2: 化合物 (A-2) 的形成



20

依次将化合物 B (1.0 g, 2.75 mmol)、柠檬酸 (0.58 g, 3.03 mmol) 加入到乙酸乙酯 (25 ml)

液中，该反应液在 70 °C 下搅拌反应 10 分钟，然后关闭加热，自然降温至室温搅拌 12 h，析出固体，抽滤，得到白色固体产物 1.2 g，收率 84%。Mp.220-224 °C，LC-MS(APCI): m/z=519.2(M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.12 (s, 2H), 10.69 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.65 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 2.95 – 2.51 (m, 5H), 1.67 (s, 1H), 1.36 – 1.17 (m, 2H), 0.86 (d, J = 6.5 Hz, 6H), ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 177.75, 175.91, 170.80, 170.41, 165.58, 136.91, 131.63, 131.53, 131.04, 129.05, 128.96, 76.20, 42.98, 40.89, 38.96, 38.16, 24.90, 23.60, 21.34。

化合物 (A-2) 还可通过以下方法制备:

方法 2: 依次将化合物 B (0.2 g, 0.55 mmol)、柠檬酸 (0.12 g, 0.61 mmol) 加入到二氯甲烷 (15 ml) 液中，该反应液在 45 °C 下搅拌反应约 5 h，点板分析直到原料反应完全，旋干溶剂，在室温下加入乙酸乙酯直至固体全部溶解，再室温下搅拌 12 h，析出固体，抽滤，得到白色固体产物 0.22 g，收率 76%。Mp.220-224 °C，LC-MS(APCI): m/z=519.2(M+1)⁺。

方法 3: 依次将化合物 B (0.2 g, 0.55 mmol)、柠檬酸 (0.12 g, 0.61 mmol) 加入到四氢呋喃 (15 ml) 液中，该反应液在 65 °C 下搅拌反应约 5 h，点板分析直到原料反应完全，旋干溶剂，在室温下加入乙酸乙酯直至固体全部溶解，再室温下搅拌 12 h，析出固体，抽滤，得到白色固体产物 0.24 g，收率 83%。Mp.222-226 °C，LC-MS(APCI): m/z=519.2(M+1)⁺。

方法 4: 依次将化合物 B (0.2 g, 0.55 mmol)、柠檬酸 (0.12 g, 0.61 mmol) 加入到丙酮 (15 ml) 液中，该反应液在 60 °C 下搅拌反应约 5 h，点板分析直到原料反应完全，旋干溶剂，在室温下加入乙酸乙酯直至固体全部溶解，室温下搅拌 12 h，析出固体，抽滤，得到白色固体产物 0.21 g，收率 73%。Mp.220-224 °C，LC-MS(APCI): m/z=519.2(M+1)⁺。

方法 5: 依次将化合物 B (0.2 g, 0.55 mmol)、柠檬酸 (0.12 g, 0.61 mmol) 加入到甲基叔丁基醚 (15 ml) 液中，该反应液在 56 °C 下搅拌反应约 5 h，点板分析直到原料反应完全，旋干溶剂，在室温下加入乙酸乙酯直至固体全部溶解，室温下搅拌 12 h，析出固体，抽滤，得到白色固体产物 0.24 g，收率 83%。Mp.222-224 °C，LC-MS(APCI): m/z=519.2(M+1)⁺。

方法 6: 依次将化合物 B (0.2 g, 0.55 mmol)、柠檬酸 (0.12 g, 0.61 mmol) 加入到乙二醇二甲醚 (15 ml) 液中，该反应液在 80 °C 下搅拌反应约 5 h，点板分析直到原料反应完全，旋干溶剂，在室温下加入乙酸乙酯直至固体全部溶解，室温下搅拌 12 h，析出固体，抽滤，得到白色固体产物 0.20 g，收率 70%。Mp.220-226 °C，LC-MS(APCI): m/z=519.2(M+1)⁺。

实施例 3: 式 (A) 化合物的晶型

通过 XRPD、DSC 和 TGA 分析化合物 (A) 的结晶形式。使用 PANalytical X'Pert PRO MPD 衍射仪收集 XRPD 图谱，主要采用以下实验设置: 40kV, 40mA, K α = 1.5406 Å, 扫描范围 4-40°2 θ 步长 0.02°2 θ 。在 NETZSCH STA 449F3 STA449F3A-1029-M 差示扫描量热仪-热重量分析仪上，使用约 3~6 mg 的样品，在 25 °C-400 °C 的范围内以 10 °C/min 的加热速率进行 DSC 分析和 TGA 分析。

1. 式 (A-1) 化合物晶型 I

式 (A-1) 化合物晶型 I 如实施例 1 所制备, 为乙酸乙酯溶剂体系获得结晶形式。式 (A-1) 化合物晶型 I 由 XRPD、DSC 和 TGA 表征。XRPD 图谱示于图 1 中, XRPD 图谱解析数据如表 1 所示。TGA 在约 50 °C 以下没有显示任何重量损失, 在约 50 °C 至约 200 °C 观察到约 0.9% 的重量损失, 然后发生分解 (图 2)。DSC 热分析图显示在约 197.9 °C 发生尖的吸热, 然后在和约 249.7 °C 发生尖的吸热 (图 2)。

表 1: 式 (A-1) 化合物晶型 I 的 XRPD 图谱解析数据

2θ 角 (°)	强度%
6.361	84.6
8.060	65.3
10.079	13.8
10.599	43.4
12.719	30.7
13.356	10.3
14.80	48.3
15.319	33.2
16.137	52.5
17.119	21.9
17.560	55.8
18.040	17.9
19.001	100
20.201	52.6
21.020	43.6
22.041	27.5
24.880	98.8
25.358	50.1
26.241	28.0
26.618	10.6
27.901	14.3
32.560	31.0
33.940	15.2
35.163	24.6

2. 式 (A-2) 化合物晶型 I

式 (A-2) 化合物晶型 I 如实施例 1 所制备, 为乙酸乙酯溶剂体系获得结晶形式。式 (A-2) 化合物晶型 I 由 XRPD、DSC 和 TGA 表征。XRPD 图谱示于图 3 中, XRPD 图谱解析数据如表 2 所示。TGA 在约 50 °C 以下没有显示任何重量损失, 在约 50 °C 至约 200 °C 观察到约 0.9% 的重量损失, 然后发生分解 (图 4)。DSC 热分析图显示在约 224.6 °C、237.0 °C 发生尖的吸热, 然后在和约 253.5 °C 发生尖的吸热 (图 4)。

表 2: 式 (A-2) 化合物晶型 I 的 XRPD 图谱解析数据

2θ 角 (°)	强度%
5.740	100
7.517	34.6
11.458	98.4
11.819	17.1
12.439	20.3
14.278	10.6
16.578	21.2
17.200	8.1
18.119	18.2
19.438	32.1
19.801	30.2
20.279	13.3
21.621	11.9
22.262	37.7
22.999	27.3
26.340	17.3
29.262	8.5
29.759	11.9
31.380	8.5
34.200	6.0
34.840	8.1

实施例 4: 抗增殖测定

采用 MTS 方法检测了本发明化合物对体外培养的肿瘤细胞的体外抗增殖活性。

- 5 细胞系:骨髓瘤细胞 MM.1s (购自美国标准生物制品收藏中心(ATCC)),用含 10%胎牛血清、100 U/ml 青霉素、100 μg/ml 链霉素的 RPMI1640 培养基培养。

试剂和耗材: RPMI-1640 (GIBCO, 目录号 A10491-01); 胎牛血清(GIBCO, 目录号 10099141); 0.25%胰蛋白酶-EDTA (GIBCO, 目录号 25200); 青霉素-链霉素; 液体(GIBCO, 目录号 15140-122); DMSO (Sigma, 目录号 D2650); MTS 测试试剂盒(Promega, 目录号 G3581), 96 孔板(Corning, 目录号 10 3365)。

具体实验方法:

化合物配制: 受试化合物溶于 DMSO 配成 20 mM 母液, -20 °C 保存。用 DMSO 等梯度 3 倍稀释, 稀释 10 倍。加药时再用细胞培养基稀释 4 倍。

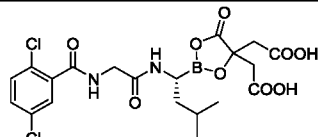
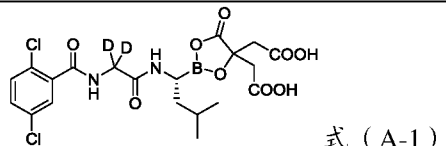
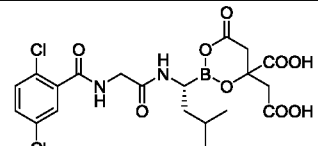
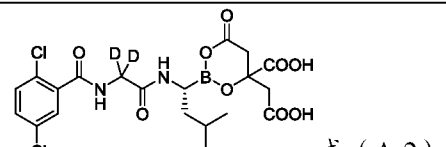
15 MTS 细胞活力检测: 0.25%胰蛋白酶-EDTA 消化对数生长期细胞, 按已优化的密度接种 150 μl 于 96 孔板, 24 小时后加入培养基稀释 4 倍的化合物, 50 μl/孔(一般选择十个浓度: 100、33.3、11.1、

3.70、1.23、0.412、0.137、0.0457、0.0152、0.00508 μM)。以加入同样体积的 0.5% DMSO 的孔作为对照。细胞继续培养 72 小时后，MTS 检测细胞活力。

具体操作：贴壁细胞，弃去培养基，每孔加入含 20 μL MTS 和 100 μL 培养基的混合液。放入培养箱继续培养 1-4 小时后检测 OD490，以 OD650 值作为参考。用 GraphPad Prism 软件制作量效曲线并计算 IC_{50} 。

当以此测定测试时，化合物 A-1 和化合物 A-2 分别与未氘代的化合物相比均展现出有效的优良抑制活性。结果见下表 3。

表 3: 式 (A) 化合物体外抗增殖活性实验

化合物	MM.1s 细胞 IC_{50} (nM)
	12.60
 式 (A-1)	12.48
	10.59
 式 (A-2)	7.70

10 实施例 5: 式 (A) 化合物的肝微粒体稳定性实验

微粒体实验：人肝微粒体：0.5 mg/mL, Xenotech; 大鼠肝微粒体：0.5 mg/mL, Xenotech; 辅酶 (NADPH/NADH): 1 mM, Sigma Life Science; 氯化镁：5 mM, 100 mM 磷酸盐缓冲剂 (pH 为 7.4)。

储备液的配制：精密称取一定量的实施例化合物的粉末，并用 DMSO 分别溶解至 5mM。

磷酸盐缓冲液 (100mM, pH7.4) 的配制：取预先配好的 150 mL 的 0.5 M 磷酸二氢钾和 700 mL 的 0.5 M 磷酸氢二钾溶液混合，再用 0.5 M 磷酸氢二钾溶液调节混合液 pH 值至 7.4，使用前用超纯水稀释 5 倍，加入氯化镁，得到磷酸盐缓冲液 (100 mM)，其中含 100 mM 磷酸钾，3.3 mM 氯化镁，pH 为 7.4。

配制 NADPH 再生系统溶液 (含有 6.5 mM NADP, 16.5 mM G-6-P, 3 U/mL G-6-P D, 3.3 mM 氯化镁)，使用前置于湿冰上。

配制终止液：含有 50 ng/mL 盐酸普萘洛尔和 200 ng/mL 甲苯磺丁脲 (内标) 的乙腈溶液。取 25057.5 μL 磷酸盐缓冲液 (pH7.4) 至 50 mL 离心管中，分别加入 812.5 μL 人肝微粒体，混匀，得到蛋白浓度为 0.625 mg/mL 的肝微粒体稀释液。取 25057.5 μL 磷酸盐缓冲液 (pH7.4) 至 50 mL 离心管中，分别加入 812.5 μL SD 大鼠肝微粒体，混匀，得到蛋白浓度为 0.625 mg/mL 的肝微粒体稀释液。

样品的孵育：用含 70%乙腈的水溶液将相应化合物的储备液分别稀释至 0.25 mM，作为工作液，备用。分别取 398 μL 的人肝微粒体或者大鼠肝微粒体稀释液加入 96 孔孵育板中(N=2)，分别加入 2 μL 0.25 mM 的工作液中，混匀。

5 代谢稳定性的测定：在 96 孔深孔板的每孔中加入 300 μL 预冷的终止液，并置于冰上，作为终止板。将 96 孔孵育板和 NADPH 再生系统置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴箱中，100 转/分钟震荡，预孵 5 min。从孵育板每孔取出 80 μL 孵育液加入终止板，混匀，补充 20 μL NADPH 再生系统溶液，作为 0 min 样品。再向孵育板每孔加入 80 μL 的 NADPH 再生系统溶液，启动反应，开始计时。相应化合物的反应浓度为 1 μM ，蛋白浓度为 0.5 mg/mL。分别于反应 10、30、90 min 时，各取 100 μL 反应液，加入终止板中，涡旋 3 min 终止反应。将终止板于 5000 $\times\text{g}$ ，4 $^{\circ}\text{C}$ 条件下离心 10 min。取 100 μL 上清液至预先加入 100 μL 蒸馏水的 96 孔板中，混匀，采用 LC-MS/MS 进行样品分析。

10 数据分析：通过 LC-MS/MS 系统检测相应化合物及内标的峰面积，计算化合物与内标峰面积比值。通过化合物剩余量的百分率的自然对数与时间作图测得斜率，并根据以下公式计算 $t_{1/2}$ 和 CL_{int} ，其中 V/M 即等于 1/蛋白浓度。

$$t_{1/2} = -\frac{0.693}{\text{斜率}}, \quad CL_{\text{int}} = \frac{0.693}{t_{1/2}} \cdot \frac{V}{M}, \quad t_{1/2}(\text{min}); \quad CL_{\text{int}}(\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}).$$

15 对本发明式 (A) 的化合物及其没有氘代的化合物 Ixazomib 同时测验比较，评价其在人和大鼠肝微粒体的代谢稳定性。在人和大鼠肝微粒体实验中，式 (A-1) 化合物和式 (A-2) 化合物的半衰期要明显长于 Ixazomib，同时清除率也明显少于 Ixazomib。

实施例 6：大鼠药代动力学实验

20 6 只雄性 Sprague-Dawley 大鼠，7-8 周龄，体重约 210g，分成 2 组，每组 3 只，经静脉或口服单个剂量的化合物 (静脉 0.3 mg/kg；口服 2 mg/kg)，比较其药代动力学差异。

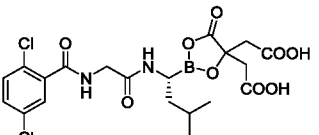
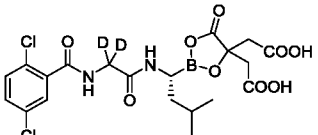
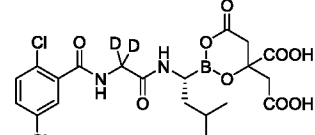
大鼠采用标准饲料饲养，给予水。试验前 16 小时开始禁食。药物用 PEG400 和二甲亚砜溶解。眼眶采血，采血的时间点为给药后 0.083 小时，0.25 小时、0.5 小时、1 小时、2 小时、4 小时、6 小时、8 小时、12 小时和 24 小时。

25 大鼠吸入乙醚后短暂麻醉，眼眶采集 300 μL 血样于试管。试管内有 30 μL 1%肝素盐溶液。使用前，试管于 60 $^{\circ}\text{C}$ 烘干过夜。在最后一个时间点血样采集完成之后，大鼠乙醚麻醉后处死。

30 血样采集后，立即温和地颠倒试管至少 5 次，保证混合充分后放置于冰上。血样在 4 $^{\circ}\text{C}$ 5000rpm 离心 5 分钟，将血浆与红细胞分离。用移液器吸出 100 μL 血浆到干净的塑料离心管中，标明化合物的名称和时间点。血浆在进行分析前保存在 -80 $^{\circ}\text{C}$ 。用 LC-MS/MS 测定血浆中本发明化合物的浓度。药代动力学参数基于每只动物在不同时间点的血药浓度进计算。

实验表明，本发明化合物在动物体内具有更好的药代动力学性质，因此具有更好地治理效果。结果见下表 4。

表 4: 式 (A-1) 和 (A-2) 化合物大鼠药代动力学实验

PK 参数						
	IV	PO	IV	PO	IV	PO
T _{max} (h)	0.08	0.38	0.08	0.50	0.08	0.50
C _{max} (ng/mL)	112.4	109.4	182.0	149.50	69.5	87.07
AUC _{last} (h*ng/mL)	239.3	587.1	336.6	1444.74	383.5	759.83
AUC _{INF_pred} (h*ng/mL)	313.8	1318.5	425.9	4251.90	497.1	1395.85
MRT _{INF_pred} (h)	14.88	14.67	14.12	20.66	14.39	18.29
V _{z_pred} (L/kg)	33.93	178.0	23.02	50.62	15.41	67.29
Cl _{pred} (L/h/kg)	1.00	1.56	0.71	0.60	0.43	1.16
T _{1/2} (h)	23.51	79.07	22.47	58.47	24.84	40.20
F(%)	36.80		64.39		33.43	

实施例 7: 药物组合物

本发明中的药物可以采取但不限于如下的药物组合物:

药物组合物 1

成分	每单位剂量用量 (mg)	用量 (%w/w 或 w/w)
式 (A) 化合物	4	1.3
硅化微晶纤维素	292.4	97.5
滑石粉	0.6	0.2
硬脂酸镁	3	1
内容物重量	300	100

5

药物组合物 2

成分	每单位剂量用量 (mg)	用量 (%w/w 或 w/w)
式 (A) 化合物	4	1.3
微晶纤维素	231.8	77.8
预胶化淀粉	60	20
二氧化硅	1.2	0.1
硬脂酸镁	3	1
内容物重量	300	100

药物组合物 3

成分	每单位剂量用量 (mg)	用量 (%w/w 或 w/w)
式 (A) 化合物	4	1.3
微晶纤维素	246.8	82.3
甘露醇	45	15
滑石粉	1.2	0.4
硬脂酸镁	3	1
内容物重量	300	100

10

药物组合物 4

成分	每单位剂量用量 (mg)	用量 (%w/w 或 w/w)
----	--------------	-----------------

式(A)化合物	3	1.5
微晶纤维素	150	75
玉米淀粉	45	22.5
硬脂酸镁	2	1
内容物重量	200	100

药物组合物 5

成分	每单位剂量用量 (mg)	用量 (%w/w 或 w/w)
式(A)化合物	3	1.5
甘露醇	120	60
乳糖	45	37.5
硬脂酸镁	2	1
内容物重量	200	100

药物组合物 6

成分	每单位剂量用量 (mg)	用量 (%w/w 或 w/w)
式(A)化合物	3	1.5
甘露醇	100	50
微晶纤维素	95	47.5
硬脂酸镁	2	1
内容物重量	200	100

5

药物组合物 7

成分		每单位剂量用量 (mg)	用量 (%w/w 或 w/w)
式(A)化合物		2.3	1.15
微晶纤维素	195	97.5	
滑石粉	0.7	0.35	
硬脂酸镁	2	1	
内容物重量	200	100	

药物组合物 8

成分	每单位剂量用量 (mg)	用量 (%w/w 或 w/w)
式(A)化合物	2.3	1.15
硅化微晶纤维素	155	77.5
甘露醇	40	20
滑石粉	0.7	0.35
硬脂酸镁	2	1
内容物重量	200	100

按照常规方法, 将上述药物组合物按比例混合均匀以后, 装入不透明的白色明胶胶囊中。

10

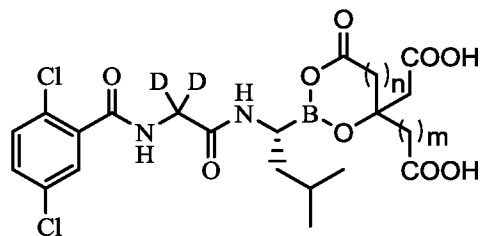
在本实施例中, “式(A)化合物”包括化合物(A-1)和化合物(A-2)。

以上内容是结合具体的优选实施方式对本发明所作的进一步详细说明, 不能认定本发明的具体实施只局限于这些说明。对于本发明所属技术领域的普通技术人员来说, 在不脱离本发明构思的前提下, 还可以做出若干简单推演或替换, 都应当视为属于本发明的保护范围。

15

综上所述, 本发明涉及以下技术方案:

1. 一种制备式 (A) 化合物或其晶型的方法:

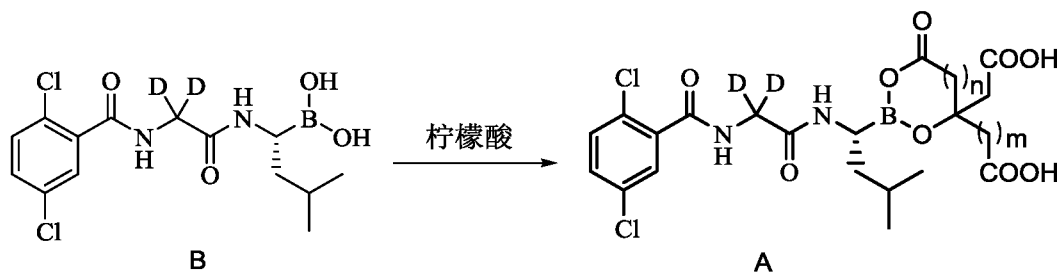


式 (A),

其中, n、m 独立地选自 0 或 1; 且 n 和 m 不相同,

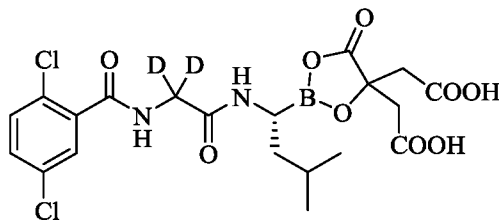
所述方法包括下面步骤:

5 a) 使式 (B) 的化合物与柠檬酸反应以形成式 (A) 的化合物:



b) 任选地使式 (A) 化合物结晶。

2. 根据技术方案 1 所述的方法, 其中步骤 a) 的溶剂为二噁烷, 产物式 (A) 化合物为式 (A-1) 化合物



A-1

10

3. 根据技术方案 2 所述的方法, 其中步骤 a) 的溶剂为 1,4-二噁烷。

4. 根据技术方案 2 所述的方法, 其中步骤 a) 的反应温度为 40 °C 至 101.1 °C。

5. 根据技术方案 2 所述的方法, 其中步骤 a) 的反应温度为 80 °C。

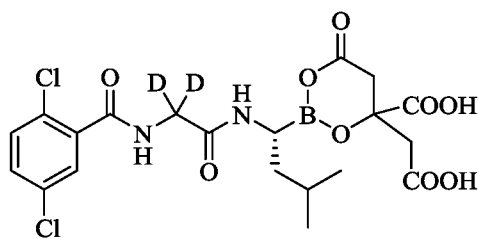
6. 根据技术方案 2-5 中任一项所述的方法, 其中步骤 a) 为将式 (B) 化合物和柠檬酸加入到溶
15 剂中, 反应在 80 °C 搅拌至原料反应完全。

7. 根据技术方案 2-6 中任一项所述的方法, 其中步骤 b) 将步骤 a) 的溶剂除去, 室温加入乙酸乙酯搅拌, 至析出固体。

8. 根据技术方案 7 所述的方法, 其中步骤 b) 中, 室温加入乙酸乙酯搅拌 12h, 析出固体, 抽滤。

9. 根据技术方案 1 所述的方法, 其中步骤 a) 反应溶剂包括甲基异丁基酮、丙酮、乙腈、2-甲基
20 四氢呋喃、苯甲醚、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、二甲氧基乙烷、四氢呋喃、二氯甲烷、甲苯、庚烷、甲
基-环己烷、乙二醇二甲醚、甲基叔丁基醚及其混合物,

产物式 (A) 化合物为式 (A-2) 化合物



A-2

10. 根据技术方案 9 所述的方法，其中步骤 a) 的反应温度为 40 °C 至 80 °C。

11. 根据技术方案 9-10 中任一项所述的方法，其中步骤 a) 为将式 (B) 化合物和柠檬酸加入到溶剂中，搅拌反应至原料反应完全。

5 12. 根据技术方案 9-11 中任一项所述的方法，其中步骤 b) 将步骤 a) 的溶剂除去，室温加入乙酸乙酯搅拌，至析出固体。

13. 根据技术方案 9 所述的方法，其中步骤 a) 的溶剂为乙酸乙酯。

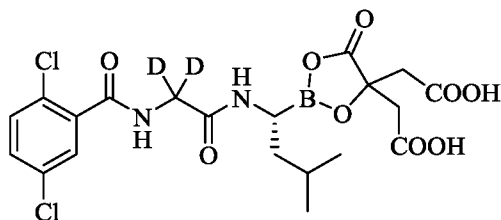
14. 根据技术方案 13 所述的方法，其中步骤 a) 的反应温度为 70 °C。

15. 根据技术方案 13 所述的方法，其中将式 (B) 化合物和柠檬酸加入到溶剂中，在 70 °C 搅拌
10 反应 10 分钟，降温至室温搅拌至析出固体。

16. 根据技术方案 12 或 15 所述的方法，其中降温至室温搅拌 12h，析出固体，抽滤。

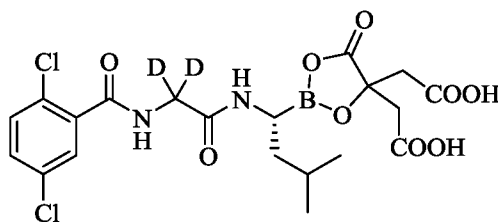
17. 由技术方案 1-16 中任一项方法所制备的式 (A) 化合物或其晶体。

18. 式 (A-1) 化合物晶型 I,



A-1

15 19. 式 (A-1) 化合物晶型 I,



A-1

其特征在于 X 射线粉末衍射图包括以下峰: 6.361、8.06、16.137、17.56、19.001、20.201、24.88、
25.358° 2θ±0.2°2θ，其在衍射仪上使用波长为 1.5406Å 的 Cu-Kα 辐射测定。

20. 根据技术方案 19 的式 (A-1) 化合物晶型 I, 其特征在于 X 射线粉末衍射图包括以下峰: 6.361、
20 8.06、10.599、14.80、16.137、17.56、19.001、20.201、21.02、24.88、25.358° 2θ±0.2°2θ，其在衍射仪
上使用波长为 1.5406Å 的 Cu-Kα 辐射测定。

21. 根据技术方案 19 的式 (A-1) 化合物晶型 I, 其特征在于 X 射线粉末衍射图包括以下峰: 6.361、

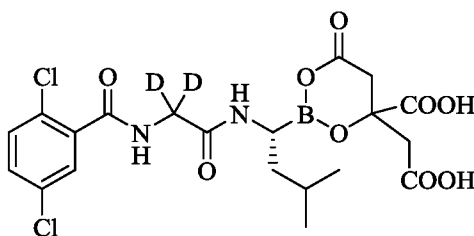
8.06、10.079、10.599、12.719、13.356、14.8、15.319、16.137、17.119、17.56、18.04、19.001、20.201、21.02、22.041、24.88、25.358、26.241、26.618、27.901、32.56、33.94、35.163° 2^θ±0.2^θ，其在衍射仪上使用波长为 1.5406Å 的 Cu-Kα 辐射测定。

22. 根据技术方案 19 的式 (A-1) 化合物晶型 I，其中所述衍射图基本上如图 1 所示。

5 23. 根据技术方案 19 的式 (A-1) 化合物晶型 I，其特征包含在约 197.9°C 和约 249.7°C 处吸热的差示扫描量热法(DSC)曲线。

24. 根据技术方案 19 的式 (A-1) 化合物晶型 I，其所述 DSC 曲线基本上如图 2 所示。

25. 式 (A-2) 化合物晶型 I，



A-2

10 其特征在于 X 射线粉末衍射图包括以下峰: 5.740、7.517、11.458、19.438、19.801 和 22.262° 20±0.2° 2θ，其在衍射仪上使用波长为 1.5406Å 的 Cu-Kα 辐射测定。

26. 根据技术方案 25 的式 (A-2) 化合物晶型 I，其特征在于 X 射线粉末衍射图包括以下峰: 5.740、7.517、11.458、12.439、16.578、19.438、19.801、22.262 和 22.999° 20±0.2° 2θ，其在衍射仪上使用波长为 1.5406Å 的 Cu-Kα 辐射测定。

15 27. 根据技术方案 25 的式 (A-2) 化合物晶型 I，其特征在于 X 射线粉末衍射图包括以下峰: 5.74、7.517、11.458、11.819、12.439、14.278、16.578、17.2、18.119、19.438、19.801、20.279、21.621、22.262、22.999、26.34、29.262、29.759、31.38、34.2 和 34.840° 2^θ±0.2^θ，其在衍射仪上使用波长为 1.5406Å 的 Cu-Kα 辐射测定。

28. 根据技术方案 25 的式 (A-2) 化合物晶型 I，其中所述衍射图基本上如图 3 所示。

20 29. 根据技术方案 25 的式 (A-2) 化合物晶型 I，其特征包含在约 224.6°C、约 237.0°C 和约 253.5°C 处吸热的差示扫描量热法(DSC)曲线。

30. 根据技术方案 25 的式 (A-2) 化合物晶型 I，其所述 DSC 曲线基本上如图 4 所示。

25 31. 药物组合物，其含有药学上可接受的赋形剂和如技术方案 17 所述的式(A)的化合物或其晶体、技术方案 18 的式 (A-1) 化合物、或技术方案 19-24 中任一项的式 (A-1) 化合物晶型 I、或技术方案 25-30 中任一项的式 (A-2) 化合物晶型 I。

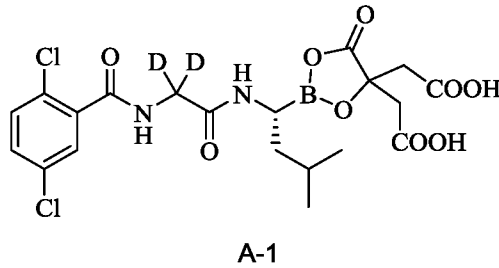
32. 技术方案 17 所述的式(A)的化合物或其晶体、技术方案 18 的式 (A-1) 化合物、或技术方案 19-24 中任一项的式 (A-1) 化合物晶型 I、或技术方案 25-30 中任一项的式 (A-2) 化合物晶型 I 在制备治疗和预防蛋白酶体相关疾病药物中的应用。

30 33. 技术方案 17 所述的式(A)的化合物或其晶体、技术方案 18 的式 (A-1) 化合物、或技术方案 19-24 中任一项的式 (A-1) 化合物晶型 I、或技术方案 25-30 中任一项的式 (A-2) 化合物晶型 I 在制备治疗和预防癌症、心血管疾病、炎症、免疫性疾病、肾病、血管发生或前列腺疾病的药物中的用途。

34. 根据技术方案 33 所述的用途, 所述的癌症选多发性骨髓瘤、非小细胞肺癌、子宫癌、直肠、脑癌、头癌、颈癌、皮肤癌、前列腺癌、乳腺癌、实体肿瘤、肾癌、血癌、肝癌、胃癌、或胰腺癌。

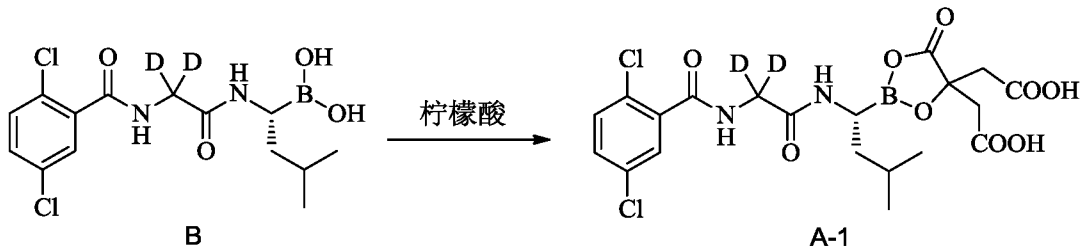
权 利 要 求 书

1. 一种制备式 (A-1) 化合物或其晶型的方法:



5 所述方法包括下面步骤:

a) 使式 (B) 的化合物与柠檬酸反应以形成式 (A-1) 的化合物, 其中溶剂为二噁烷, 优选地为 1,4-二噁烷:

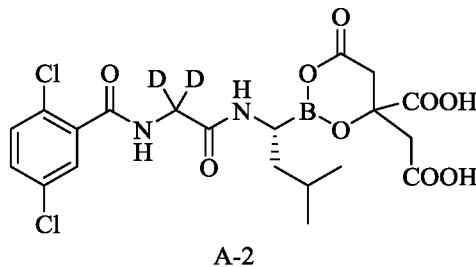


b) 任选地使式 (A-1) 化合物结晶。

10 2. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中步骤 a) 的反应温度为 40 °C 至 101.1 °C, 优选地为 40 °C 至 80 °C, 优选地为 80 °C。

3. 根据权利要求 1-2 中任一项所述的方法, 其中步骤 b) 将步骤 a) 的溶剂除去, 室温加入乙酸乙酯搅拌, 至析出固体; 优选地, 其中步骤 b) 中, 室温加入乙酸乙酯搅拌 12h, 析出固体, 抽滤。

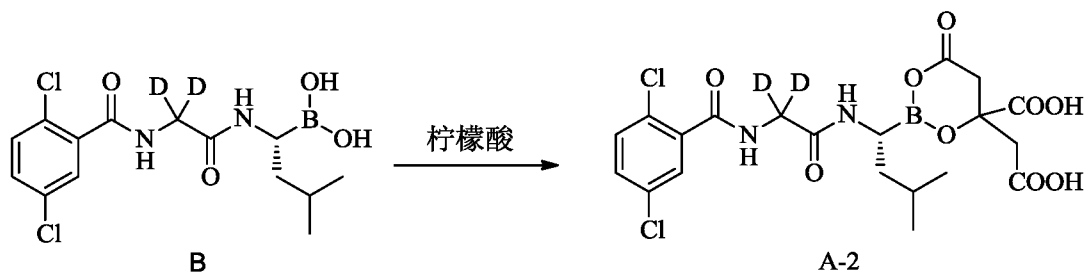
4. 一种制备式 (A-2) 化合物或其晶型的方法:



15

所述方法包括下面步骤:

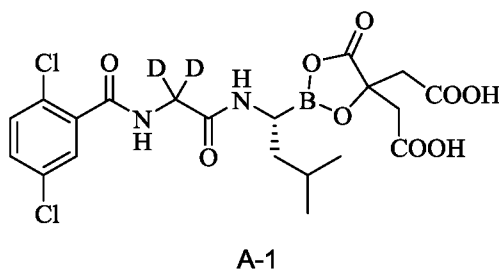
a) 使式 (B) 的化合物与柠檬酸反应以形成式 (A-2) 的化合物, 其中溶剂选自甲基异丁基酮、丙酮、乙腈、2-甲基四氢呋喃、苯甲醚、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、二甲氧基乙烷、四氢呋喃、二氯甲烷、甲苯、庚烷、甲基-环己烷、乙二醇二甲醚、甲基叔丁基醚及其混合物:



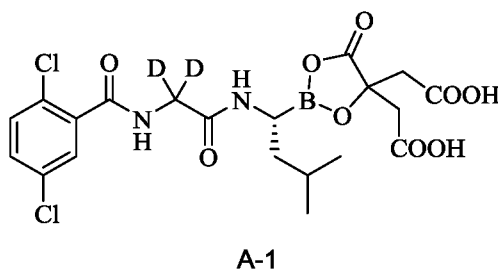
b) 任选地使式 (A-2) 化合物结晶;

其中在步骤 a) 中将式 (B) 化合物和柠檬酸加入到溶剂中, 在 70 °C 搅拌反应 10 分钟, 降温至室温搅拌至析出固体。

5. 由权利要求 1-3 中任一项方法所制备的式 (A-1) 化合物、式 (A-2) 化合物, 或其晶体。
6. 式 (A-1) 化合物, 或其药学上可接受的水合物或溶剂合物、或可药用盐:



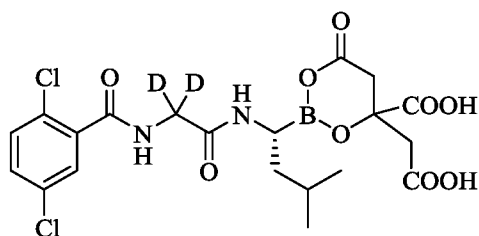
7. 式 (A-1) 化合物晶型 I,



- 10 其特征在于 X 射线粉末衍射图包括以下峰: 6.361、8.06、16.137、17.56、19.001、20.201、24.88、25.358° 20±0.2°2θ; 优选地, 包括以下峰: 6.361、8.06、10.599、14.80、16.137、17.56、19.001、20.201、21.02、24.88、25.358° 20±0.2°2θ; 优选地, 包括以下峰: 6.361、8.06、10.079、10.599、12.719、13.356、14.8、15.319、16.137、17.119、17.56、18.04、19.001、20.201、21.02、22.041、24.88、25.358、26.241、26.618、27.901、32.56、33.94、35.163° 2^θ±0.2^θ, 其在衍射仪上使用波长为 1.5406Å 的 Cu-Kα 辐射
15 测定; 优选地, 所述衍射图基本上如图 1 所示。

8. 根据权利要求 7 的式 (A-1) 化合物晶型 I, 其特征包含在约 197.9 °C 和约 249.7°C 处吸热的差示扫描量热法(DSC)曲线; 优选地, 其所述 DSC 曲线基本上如图 2 所示。

9. 式 (A-2) 化合物晶型 I,



A-2

其特征在于 X 射线粉末衍射图包括以下峰: 5.740、7.517、11.458、19.438、19.801 和 22.262° 20±0.2°
20; 优选地, 包括以下峰: 5.740、7.517、11.458、12.439、16.578、19.438、19.801、22.262 和 22.999°
20±0.2° 20; 优选地, 包括以下峰: 5.74、7.517、11.458、11.819、12.439、14.278、16.578、17.2、18.119、
5 19.438、19.801、20.279、21.621、22.262、22.999、26.34、29.262、29.759、31.38、34.2 和 34.840° 2^θ±0.2^θ,
其在衍射仪上使用波长为 1.5406Å 的 Cu-Kα 辐射测定; 优选地, 所述衍射图基本上如图 3 所示。

10. 根据权利要求 9 的式 (A-2) 化合物晶型 I, 其特征包含在约 224.6 °C、约 237.0 °C 和约 253.5 °C 处吸热的差示扫描量热法(DSC)曲线; 优选地, 其所述 DSC 曲线基本上如图 4 所示。

11. 药物组合物, 其含有药学上可接受的赋形剂和如权利要求 5 所述的式(A-1)的化合物、式(A-2)
10 化合物或其晶体、权利要求 6 的式 (A-1) 化合物、或权利要求 7-8 中任一项的式 (A-1) 化合物晶型
I、或权利要求 9-10 中任一项的式 (A-2) 化合物晶型 I。

12. 权利要求 5 所述的式(A)的化合物或其晶体、权利要求 5 所述的式(A-1)的化合物、式 (A-2)
化合物或其晶体、或权利要求 7-8 中任一项的式 (A-1) 化合物晶型 I、或权利要求 9-10 中任一项的
式 (A-2) 化合物晶型 I 在制备治疗和预防蛋白酶体相关疾病药物中的应用。

13. 权利要求 5 所述的式(A)的化合物或其晶体、权利要求 5 所述的式(A-1)的化合物、式 (A-2)
15 化合物或其晶体、或权利要求 7-8 中任一项的式 (A-1) 化合物晶型 I、或权利要求 9-10 中任一项的
式 (A-2) 化合物晶型 I 在制备治疗和预防癌症、心血管疾病、炎症、免疫性疾病、肾病、血管发生
或前列腺疾病的药物中的用途。

14. 根据权利要求 13 所述的用途, 所述的癌症选多发性骨髓瘤、非小细胞肺癌、子宫癌、直肠、
20 脑癌、头癌、颈癌、皮肤癌、前列腺癌、乳腺癌、实体肿瘤、肾癌、血癌、肝癌、胃癌、或胰腺癌。

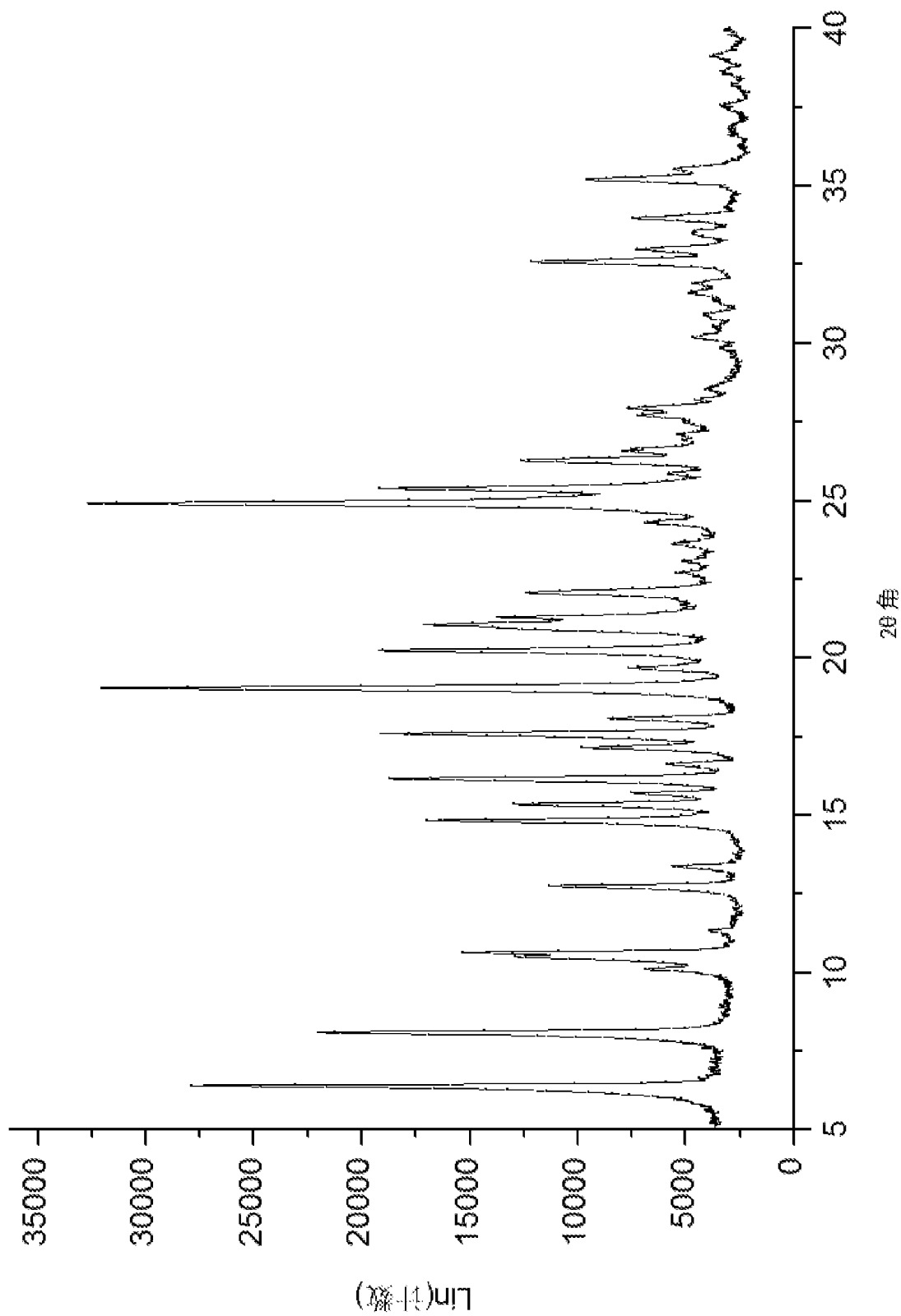


图 1

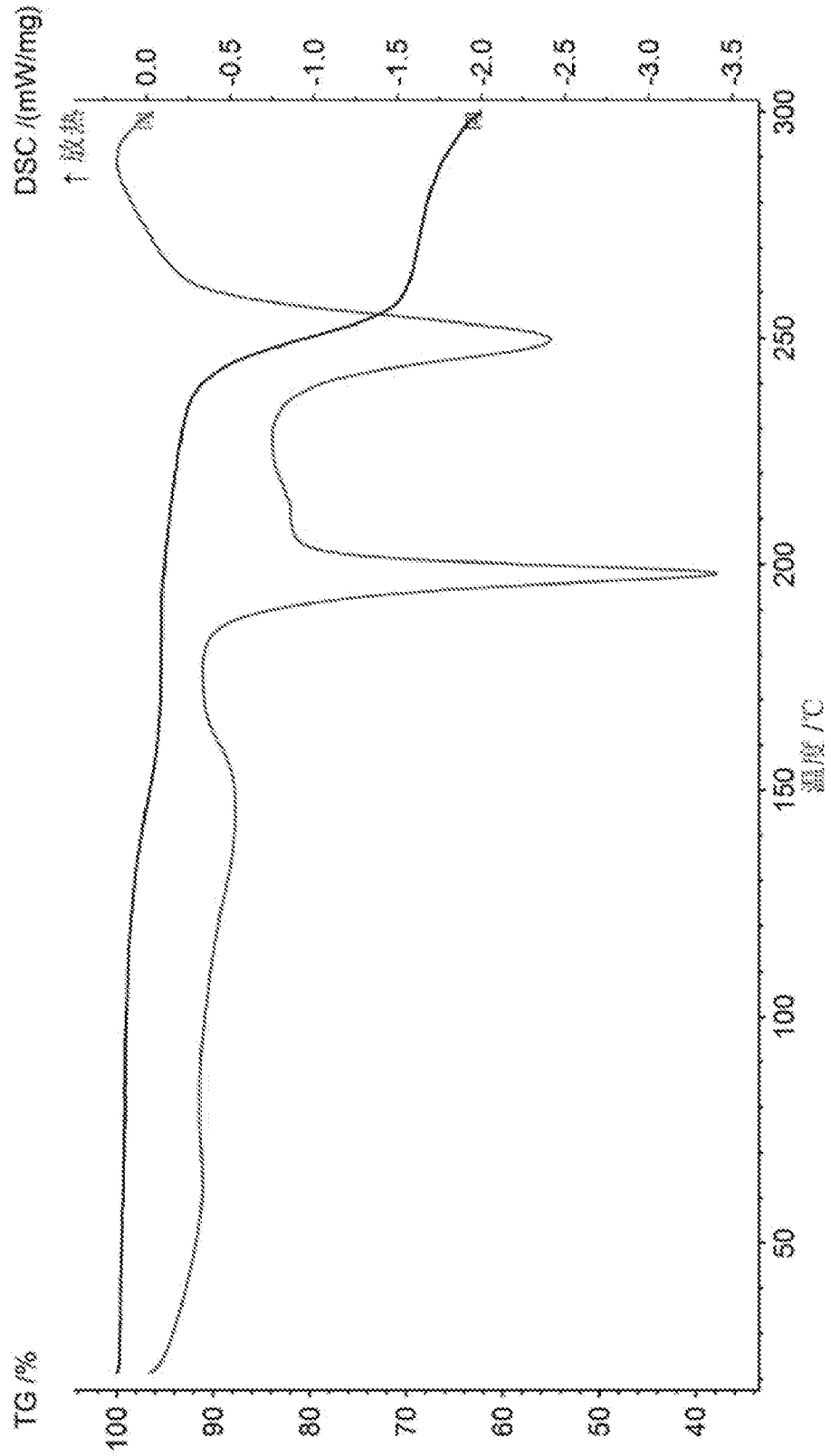


图 2

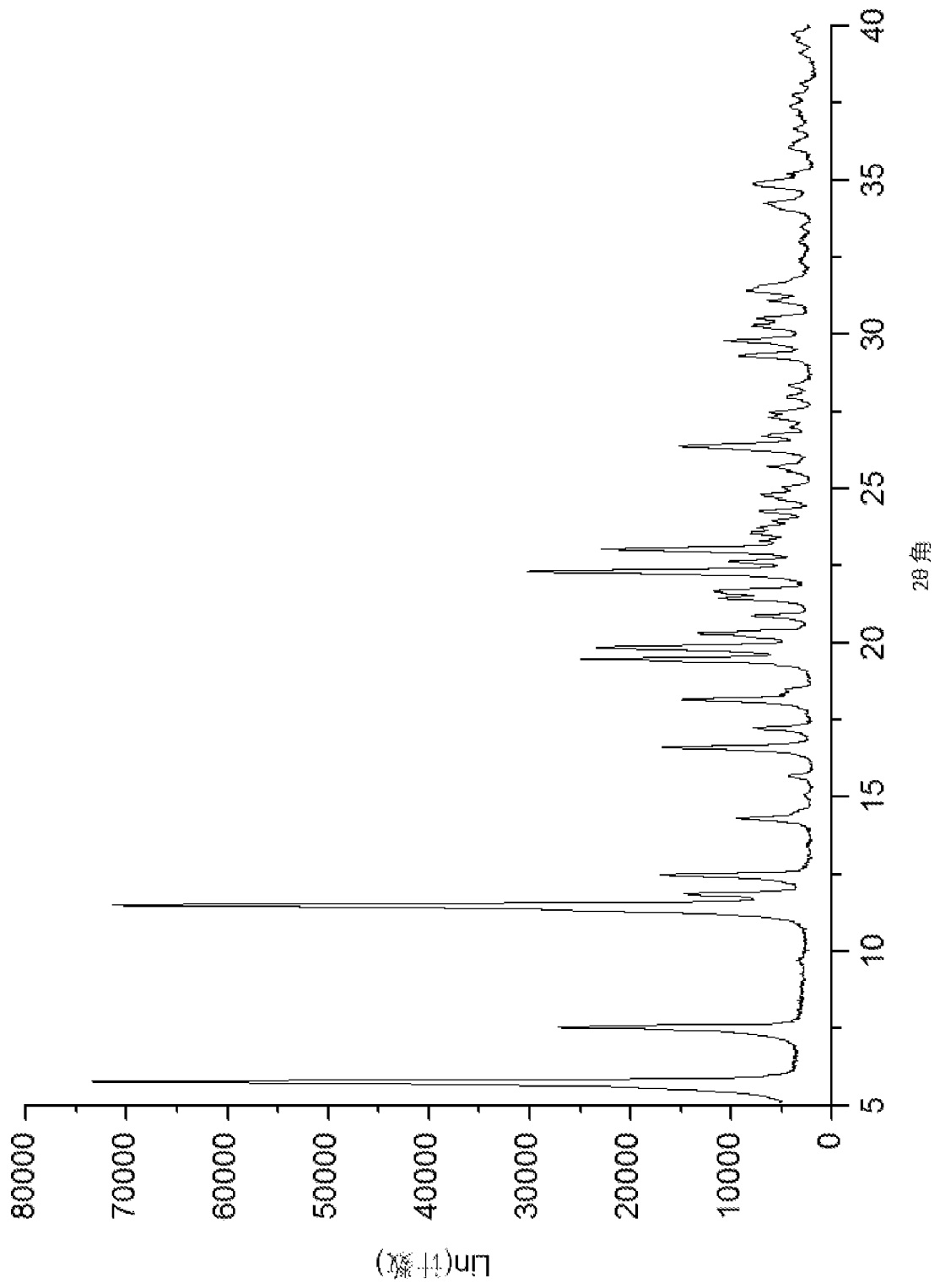


图 3

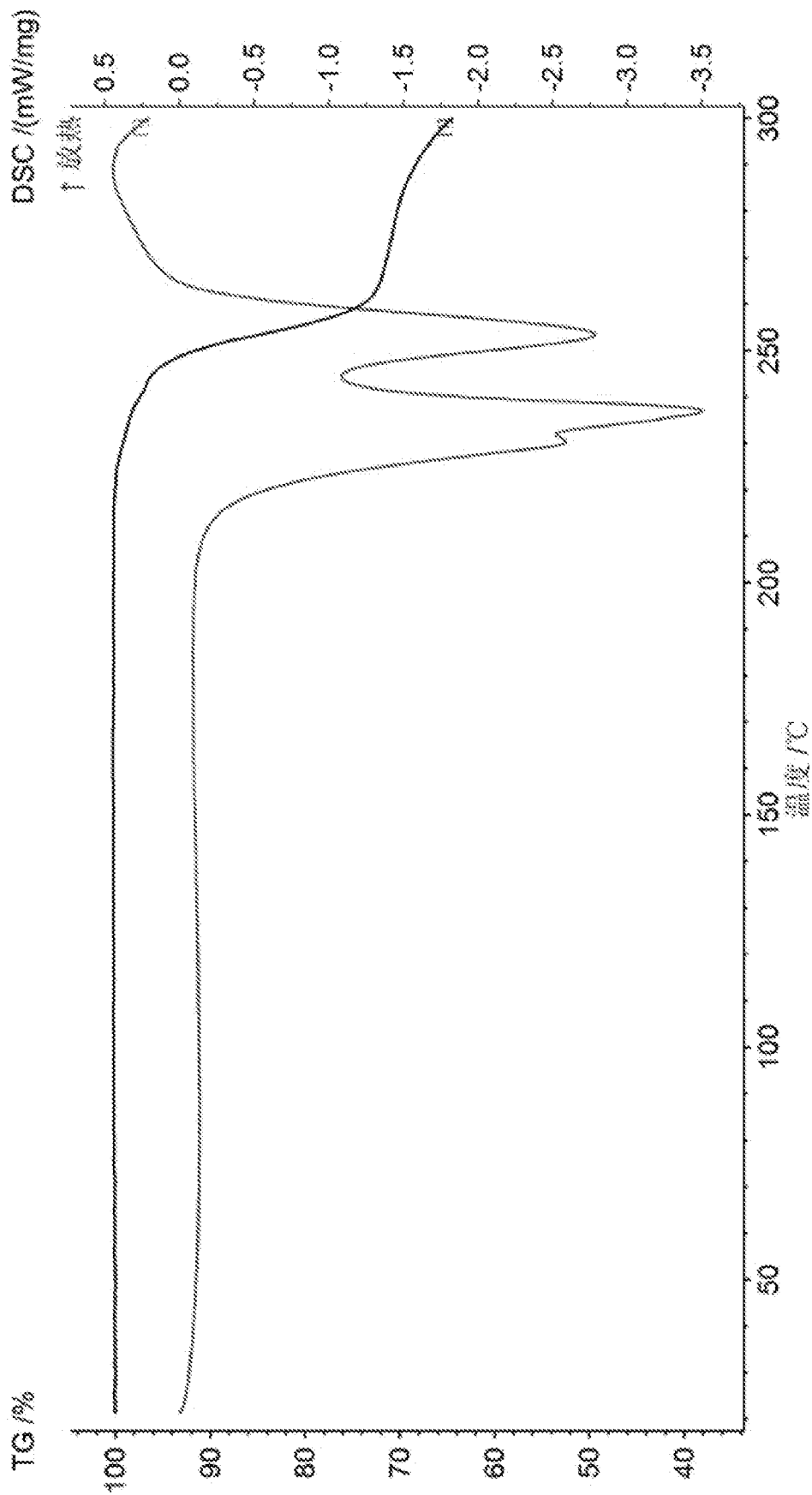


图 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/116623

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07F 5/02(2006.01)i; A61K 31/69(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i;
A61P 37/02(2006.01)i; A61P 13/12(2006.01)i; A61P 13/08(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07F; A64K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

VEN, CNABS, CNKI, STN (Registry, CAplus): 依沙佐米, 氘代, 硼酸, 柠檬酸, 二恶烷, 二噁烷, 二氧杂环己烷, 二氧六环, boronic acid, Boronate ester, Deuterated, ixazomib, dioxane, citric acid, structured search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 102066386 A (MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.) 18 May 2011 (2011-05-18) description, paragraphs [0130], [0072], [0203]-[0205] and [0511]-[0530]	1-14
Y	CN 106916177 A (NANJING NORMAL UNIVERSITY) 04 July 2017 (2017-07-04) description, paragraphs [0034], [0035], [0026], [0027] and [0109]-[0115]	1-14
PX	CN 108794516 A (SHANGHAI SELECTION BIOSCIENCE LLC.) 13 November 2018 (2018-11-13) description, paragraph [0167], compound Ic, and example 33	1-3, 5-8, 11-14
PA	CN 108368134 A (SHENZHEN TARGETRX, INC.) 03 August 2018 (2018-08-03) entire document	1-14
A	CN 106496259 A (CHENGDU BASS KERRY BIOLOGICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 15 March 2017 (2017-03-15) entire document	1-14

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 February 2019

Date of mailing of the international search report

27 February 2019

Name and mailing address of the ISA/CN

National Intellectual Property Administration, PRC (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088
China

Authorized officer

Facsimile No. (86-10)62019451

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2018/116623

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN 102066386 A	18 May 2011	SI EP2318419 T1	31 July 2015
		KR 101704694 B1	08 February 2017
		EA 201500431 A1	30 November 2015
		MY 155592 A	13 November 2015
		KR 20110043599 A	27 April 2011
		US 2015307523 A9	29 October 2015
		CA 2727862 A1	23 December 2009
		US 2014018301 A9	16 January 2014
		PE 10652014 A1	05 September 2014
		CO 6321289 A2	20 September 2011
		JP 2011524903 A	08 September 2011
		HK 1198254 A1	20 March 2015
		KR 20140107482 A	04 September 2014
		EA 201500432 A1	30 November 2015
		JP 5566380 B2	06 August 2014
		NZ 624121 A	27 November 2015
		AU 2009260778 A1	23 December 2009
		KR 101860743 B1	24 May 2018
		HK 1198253 A1	20 March 2015
		CN 107266480 A	20 October 2017
		KR 101691093 B1	29 December 2016
		JP 2014169316 A	18 September 2014
		JP 2014196310 A	16 October 2014
		US 2016031913 A1	04 February 2016
		ES 2541467 T3	20 July 2015
		EC SP14010763 A	31 July 2014
		EP 2730579 A1	14 May 2014
		HK 1199260 A1	26 June 2015
		HK 1198252 A1	20 March 2015
		CR 20160015 A	09 March 2016
		CN 107253975 A	17 October 2017
		JP 5926319 B2	25 May 2016
		BR 122014008754 A2	03 November 2015
		ES 2585114 T3	03 October 2016
		NZ 624123 A	27 November 2015
		EP 2730581 A1	14 May 2014
		CA 2921946 C	08 January 2019
		US 2018208609 A1	26 July 2018
		TW I542351 B	21 July 2016
		HK 1157786 A1	20 November 2015
		PH 12015501193 A1	11 January 2016
		NO 2017016 I1	04 May 2017
		EA 201170036 A1	30 June 2011
		EP 2730580 A1	14 May 2014
		BR 122014008753 A2	29 December 2015
		DK 2730581 T3	15 August 2016
		EP 2318419 B1	08 April 2015
		US 2013165390 A1	27 June 2013
		PE 10762014 A1	05 September 2014
		TW 201433317 A	01 September 2014

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2018/116623

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		RS 54020 B1	30 October 2015
		PH 12015501192 A1	11 January 2016
		EA 027346 B1	31 July 2017
		MX 349769 B	11 August 2017
		CA 2921946 A1	23 December 2009
		HR P20150592 T1	03 July 2015
		NZ 603236 A	30 May 2014
		PE 02562010 A1	14 April 2010
		EC SP11010763 A	28 February 2011
		US 2009325903 A1	31 December 2009
		CN 103435638 A	11 December 2013
		AU 2009260778 B2	28 August 2014
		AR 072162 A1	11 August 2010
		TW I543985 B	01 August 2016
		IL 234285 A	30 April 2018
		PH 12015501191 A1	11 January 2016
		JP 6110813 B2	05 April 2017
		KR 20140107483 A	04 September 2014
		BR PI0915300 A2	27 October 2015
		WO 2009154737 A1	23 December 2009
		US 9175017 B2	03 November 2015
		PE 10782014 A1	05 September 2014
		CN 103467565 A	25 December 2013
		MX 358222 B	10 August 2018
		JP 6010066 B2	19 October 2016
		CN 103497232 A	08 January 2014
		MX 340186 B	29 June 2016
		SI 2318419 T1	31 July 2015
		BR 122014008750 A2	03 November 2015
		ZA 201109368 B	30 October 2013
		KR 20140094663 A	30 July 2014
		US 9175018 B2	03 November 2015
		US 8859504 B2	14 October 2014
		US 2014343314 A1	20 November 2014
		TW 201433569 A	01 September 2014
		SG 10201701524X A	27 April 2017
CN 106916177	A 04 July 2017	WO 2018171816	A1 27 September 2018
CN 108794516	A 13 November 2018	WO 2018196812	A1 01 November 2018
CN 108368134	A 03 August 2018	WO 2018019196	A1 01 February 2018
CN 106496259	A 15 March 2017	None	

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07F 5/02(2006.01)i; A61K 31/69(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i; A61P 13/12(2006.01)i; A61P 13/08(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																				
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07F; A64K; A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>VEN, CNABS, CNKI, STN(Registry, CAplus): 依沙佐米, 氘代, 硼酸, 柠檬酸, 二恶烷, 二噁烷, 二氧杂环己烷, 二氧六环, boronic acid, Boronate ester, Deuterated, ixazomib, dioxane, citric acid, 结构式检索</p>																				
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>CN 102066386 A (米伦纽姆医药公司) 2011年 5月 18日 (2011 - 05 - 18) 说明书第130段, 第72段, 第203-205段, 第511-530段</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 106916177 A (南京师范大学) 2017年 7月 4日 (2017 - 07 - 04) 说明书第34-35段, 第26-27段, 第109-115段</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>CN 108794516 A (上海时莱生物技术有限公司) 2018年 11月 13日 (2018 - 11 - 13) 说明书第167段化合物Ic, 实施例33</td> <td>1-3, 5-8, 11-14</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>CN 108368134 A (深圳市塔吉瑞生物医药有限公司) 2018年 8月 3日 (2018 - 08 - 03) 全文</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 106496259 A (成都贝斯凯瑞生物科技有限公司) 2017年 3月 15日 (2017 - 03 - 15) 全文</td> <td>1-14</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	Y	CN 102066386 A (米伦纽姆医药公司) 2011年 5月 18日 (2011 - 05 - 18) 说明书第130段, 第72段, 第203-205段, 第511-530段	1-14	Y	CN 106916177 A (南京师范大学) 2017年 7月 4日 (2017 - 07 - 04) 说明书第34-35段, 第26-27段, 第109-115段	1-14	PX	CN 108794516 A (上海时莱生物技术有限公司) 2018年 11月 13日 (2018 - 11 - 13) 说明书第167段化合物Ic, 实施例33	1-3, 5-8, 11-14	PA	CN 108368134 A (深圳市塔吉瑞生物医药有限公司) 2018年 8月 3日 (2018 - 08 - 03) 全文	1-14	A	CN 106496259 A (成都贝斯凯瑞生物科技有限公司) 2017年 3月 15日 (2017 - 03 - 15) 全文	1-14
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
Y	CN 102066386 A (米伦纽姆医药公司) 2011年 5月 18日 (2011 - 05 - 18) 说明书第130段, 第72段, 第203-205段, 第511-530段	1-14																		
Y	CN 106916177 A (南京师范大学) 2017年 7月 4日 (2017 - 07 - 04) 说明书第34-35段, 第26-27段, 第109-115段	1-14																		
PX	CN 108794516 A (上海时莱生物技术有限公司) 2018年 11月 13日 (2018 - 11 - 13) 说明书第167段化合物Ic, 实施例33	1-3, 5-8, 11-14																		
PA	CN 108368134 A (深圳市塔吉瑞生物医药有限公司) 2018年 8月 3日 (2018 - 08 - 03) 全文	1-14																		
A	CN 106496259 A (成都贝斯凯瑞生物科技有限公司) 2017年 3月 15日 (2017 - 03 - 15) 全文	1-14																		
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																				
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>																				
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2019年 2月 18日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2019年 2月 27日</p>																		
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>曹雪娇</p> <p>电话号码 (86-10) 62089657</p>																		

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/116623

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
CN 102066386 A	2011年 5月 18日	SI EP2318419 T1	2015年 7月 31日
		KR 101704694 B1	2017年 2月 8日
		EA 201500431 A1	2015年 11月 30日
		MY 155592 A	2015年 11月 13日
		KR 20110043599 A	2011年 4月 27日
		US 2015307523 A9	2015年 10月 29日
		CA 2727862 A1	2009年 12月 23日
		US 2014018301 A9	2014年 1月 16日
		PE 10652014 A1	2014年 9月 5日
		CO 6321289 A2	2011年 9月 20日
		JP 2011524903 A	2011年 9月 8日
		HK 1198254 A1	2015年 3月 20日
		KR 20140107482 A	2014年 9月 4日
		EA 201500432 A1	2015年 11月 30日
		JP 5566380 B2	2014年 8月 6日
		NZ 624121 A	2015年 11月 27日
		AU 2009260778 A1	2009年 12月 23日
		KR 101860743 B1	2018年 5月 24日
		HK 1198253 A1	2015年 3月 20日
		CN 107266480 A	2017年 10月 20日
		KR 101691093 B1	2016年 12月 29日
		JP 2014169316 A	2014年 9月 18日
		JP 2014196310 A	2014年 10月 16日
		US 2016031913 A1	2016年 2月 4日
		ES 2541467 T3	2015年 7月 20日
		EC SP14010763 A	2014年 7月 31日
		EP 2730579 A1	2014年 5月 14日
		HK 1199260 A1	2015年 6月 26日
		HK 1198252 A1	2015年 3月 20日
		CR 20160015 A	2016年 3月 9日
		CN 107253975 A	2017年 10月 17日
		JP 5926319 B2	2016年 5月 25日
		BR 122014008754 A2	2015年 11月 3日
		ES 2585114 T3	2016年 10月 3日
		NZ 624123 A	2015年 11月 27日
		EP 2730581 A1	2014年 5月 14日
		CA 2921946 C	2019年 1月 8日
		US 2018208609 A1	2018年 7月 26日
		TW 1542351 B	2016年 7月 21日
		HK 1157786 A1	2015年 11月 20日
		PH 12015501193 A1	2016年 1月 11日
		NO 2017016 I1	2017年 5月 4日
		EA 201170036 A1	2011年 6月 30日
		EP 2730580 A1	2014年 5月 14日
		BR 122014008753 A2	2015年 12月 29日
		DK 2730581 T3	2016年 8月 15日
		EP 2318419 B1	2015年 4月 8日
		US 2013165390 A1	2013年 6月 27日
		PE 10762014 A1	2014年 9月 5日
		TW 201433317 A	2014年 9月 1日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/116623

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		RS 54020 B1	2015年 10月 30日
		PH 12015501192 A1	2016年 1月 11日
		EA 027346 B1	2017年 7月 31日
		MX 349769 B	2017年 8月 11日
		CA 2921946 A1	2009年 12月 23日
		HR P20150592 T1	2015年 7月 3日
		NZ 603236 A	2014年 5月 30日
		PE 02562010 A1	2010年 4月 14日
		EC SP11010763 A	2011年 2月 28日
		US 2009325903 A1	2009年 12月 31日
		CN 103435638 A	2013年 12月 11日
		AU 2009260778 B2	2014年 8月 28日
		AR 072162 A1	2010年 8月 11日
		TW 1543985 B	2016年 8月 1日
		IL 234285 A	2018年 4月 30日
		PH 12015501191 A1	2016年 1月 11日
		JP 6110813 B2	2017年 4月 5日
		KR 20140107483 A	2014年 9月 4日
		BR PI0915300 A2	2015年 10月 27日
		WO 2009154737 A1	2009年 12月 23日
		US 9175017 B2	2015年 11月 3日
		PE 10782014 A1	2014年 9月 5日
		CN 103467565 A	2013年 12月 25日
		MX 358222 B	2018年 8月 10日
		JP 6010066 B2	2016年 10月 19日
		CN 103497232 A	2014年 1月 8日
		MX 340186 B	2016年 6月 29日
		SI 2318419 T1	2015年 7月 31日
		BR 122014008750 A2	2015年 11月 3日
		ZA 201109368 B	2013年 10月 30日
		KR 20140094663 A	2014年 7月 30日
		US 9175018 B2	2015年 11月 3日
		US 8859504 B2	2014年 10月 14日
		US 2014343314 A1	2014年 11月 20日
		TW 201433569 A	2014年 9月 1日
		SG 10201701524X A	2017年 4月 27日
CN 106916177 A	2017年 7月 4日	WO 2018171816 A1	2018年 9月 27日
CN 108794516 A	2018年 11月 13日	WO 2018196812 A1	2018年 11月 1日
CN 108368134 A	2018年 8月 3日	WO 2018019196 A1	2018年 2月 1日
CN 106496259 A	2017年 3月 15日	无	

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)