



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년05월29일
 (11) 등록번호 10-1741142
 (24) 등록일자 2017년05월23일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 C07F 5/04 (2006.01) A61K 31/69 (2006.01)
 A61P 35/00 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7019860(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2009년06월16일
 심사청구일자 2014년07월16일
- (85) 번역문제출일자 2014년07월16일
- (65) 공개번호 10-2014-0107483
- (43) 공개일자 2014년09월04일
- (62) 원출원 특허 10-2011-7001181
 원출원일자(국제) 2009년06월16일
 심사청구일자 2014년06월16일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2009/003602
- (87) 국제공개번호 WO 2009/154737
 국제공개일자 2009년12월23일
- (30) 우선권주장
 61/132,244 2008년06월17일 미국(US)
 61/211,499 2009년03월31일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 WO2002059130 A1*
 KR1020070085644 A*
 US20020188100 A1
 US20050282742 A1
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
 밀레니엄 파머슈티컬스 인코퍼레이티드
 미합중국 메사추세츠 02139 캠프리지 랜즈다운 스트리트 40
- (72) 발명자
 엘리엇, 에릭, 엘.
 미국 02135 매사추세츠 브라이튼 엔. 크레센트 씨큐트 35
 퍼더우스, 아부, 제이.
 미국 01890 매사추세츠 윈체스터 스콰이어 로드 5
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 특허법인 남앤드남

전체 청구항 수 : 총 44 항

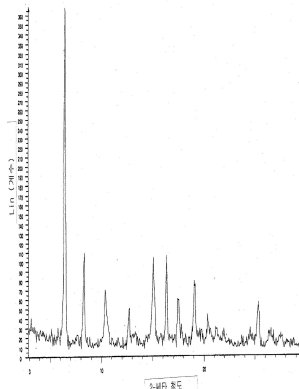
심사관 : 신귀임

(54) 발명의 명칭 **보로네이트 에스테르 화합물 및 이의 제약학적 조성물**

(57) 요약

본 발명에서는 프로테아솜 저해물질로서 유용한 신규한 화합물을 제시한다. 본 발명에서는 또한, 본 발명의 화합물을 포함하는 제약학적 조성물 및 다양한 질병의 치료에서 이들 조성물을 이용하는 방법을 제시한다.

대표도



(72) 발명자

카우프만, 마이클, 제이.

미국 02421 매사추세츠 렉싱턴 왈탐 스트리트 230

코마르, 손자, 에이.

미국 02478 매사추세츠 벨몬트 토마스 스트리트 68

마자이크, 데브라, 엘.

미국 01748 매사추세츠 호프킨톤 플레산트 스트리트 44

맥큐빈, 쿠엔틴, 제이.

미국 02478 매사추세츠 벨몬트 크로스 스트리트 104

엔구엔, 포웅, 엠.

미국 02139 매사추세츠 캠브리지 #218 프랭클린 스트리트 129

팔라니아프판, 바이티아나탄

미국 01810 매사추세츠 앤도버 스프루스 씨클 7

스크비어친스키, 레이몬드, 디.

미국 01810 매사추세츠 앤도버 살렘 스트리트 122

트루용, 노벨, 티.

미국 01757 매사추세츠 밀포드 스탈브룩 스트리트 26

마르가, 차나드, 엠.

미국 02140 매사추세츠 캠브리지 잭슨 스트리트 95

자와네, 피터, 엔.

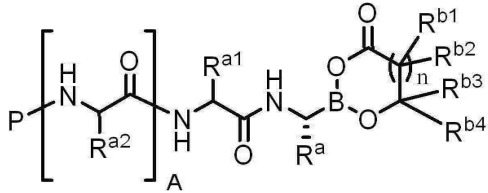
미국 02139 매사추세츠 캠브리지 #12 매사추세츠 애브뉴 854

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (II)의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 암 치료용 제약학적 조성물:



(II)

상기 식에서,

A는 0이고;

P는 R^c-C(O)-이고;

R^c는 R^d이고;

R^d는 2,5-디클로로페닐이고;

R^a는 이소부틸이고;

R^{a1}은 수소이고;

R^{b1}과 R^{b2}는 각각 독립적으로 수소이며;

R^{b3}과 R^{b4}는 각각 독립적으로 -(CH₂)_pCO₂H이고; 여기서 카르복실산중 하나는 붕소 원자와 추가의 결합을 선택적으로 형성하고;

p는 0 또는 1이고;

n은 0 또는 1이다.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

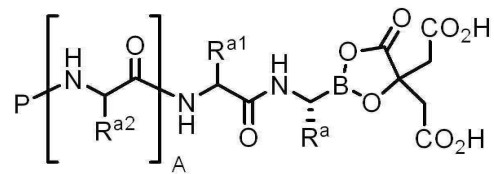
삭제

청구항 13

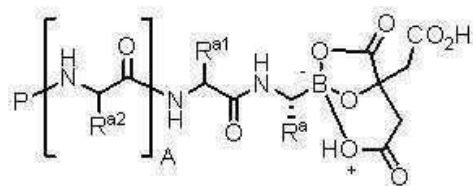
삭제

청구항 14

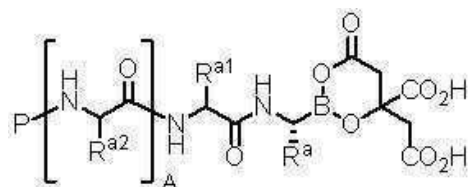
제 1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 (III), (IIIa), (IV), 또는 (IVa)의 화합물인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물:



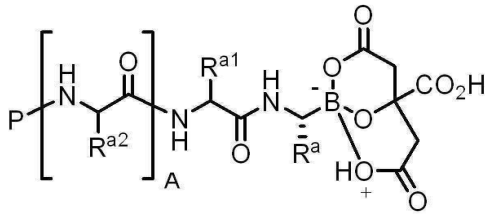
(III);



(IIIa);



(IV);

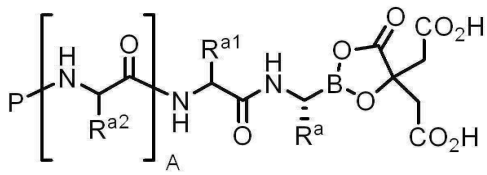


(IVa)

상기 식에서, A, P, R^a, 및 R^{a1}은 제 1항에서와 동일함.

청구항 15

제 1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 (III)의 화합물인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물:

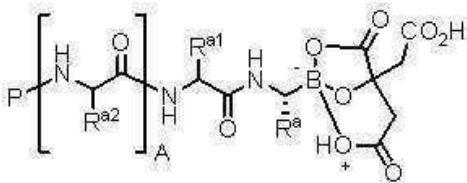


(III)

상기 식에서, A, P, R^a, 및 R^{a1}은 제 1항에서와 동일함.

청구항 16

제 1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 (IIIa)의 화합물인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물:

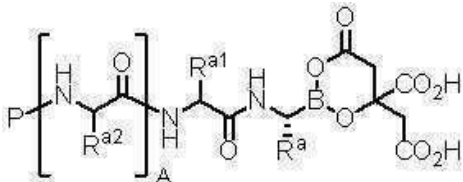


(IIIa)

상기 식에서, A, P, R^a, 및 R^{a1}은 제 1항에서와 동일함.

청구항 17

제 1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 (IV)의 화합물인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물:

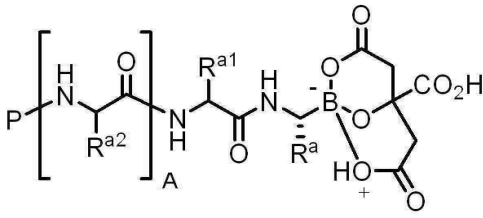


(IV)

상기 식에서, A, P, R^a, 및 R^{a1}은 제 1항에서와 동일함.

청구항 18

제 1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 (IVa)의 화합물인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물:



(IVa)

상기 식에서, A, P, R^a, 및 R^{a1}은 제 1항에서와 동일함.

청구항 19

삭제

청구항 20

제 1항에 있어서, 암이 다발성 골수종 (multiple myeloma)인 제약학적 조성물.

청구항 21

제 1항에 있어서, 암이 림프종 (lymphoma)인 제약학적 조성물.

청구항 22

제 1항에 있어서, 상기 암이 재발된 다발성 골수종 또는 재발된 림프종인 제약학적 조성물.

청구항 23

제 1항에 있어서, 제약학적 조성물이 제 2의 치료제와 함께 투여되는 제약학적 조성물.

청구항 24

제 23항에 있어서, 제 2의 치료제가 멜팔란 (melphalan)인 제약학적 조성물.

청구항 25

제 23항에 있어서, 제 2의 치료제가 레날리도미드 (lenalidomide)인 제약학적 조성물.

청구항 26

제 1항에 있어서, 경구, 비경구, 흡입 스프레이에 의해, 국소적, 직장, 비강, 구강, 질 또는 이식된 저장소를 통해 투여되는 제약학적 조성물.

청구항 27

제 26항에 있어서, 경구 투여되는 제약학적 조성물.

청구항 28

제 26항에 있어서, 정맥내 투여되는 제약학적 조성물.

청구항 29

제 26항에 있어서, 전신 또는 국소 투여되는 제약학적 조성물.

청구항 30

삭제

청구항 31

제 1항에 있어서, 화합물이 전체 중량%의 0.2 중량% 내지 12 중량%의 양으로 존재하는 제약학적 조성물.

청구항 32

제 1항에 있어서, 화합물이 전체 중량%의 0.2 중량% 내지 3 중량%의 양으로 존재하는 제약학적 조성물.

청구항 33

제 1항에 있어서, 화합물이 전체 중량%의 0.25 중량% 내지 2 중량%의 양으로 존재하는 제약학적 조성물.

청구항 34

제 31항에 있어서, 제약학적 조성물이 충전제를 포함하고; 율활제, 유동-보조제 (flow-aid) 또는 완충제 중에서 선택된 적어도 하나를 포함하거나 포함하지 않는 제약학적 조성물.

청구항 35

제 34항에 있어서, 충전제가 전체 중량%의 86.5 중량% 내지 99.8 중량%의 양으로 존재하는 제약학적 조성물.

청구항 36

제 34항에 있어서, 율활제가 전체 중량%의 1 중량%의 양으로 존재하는 제약학적 조성물.

청구항 37

제 34항에 있어서, 유동-보조제가 전체 중량%의 1 중량% 내지 2 중량%의 양으로 존재하는 제약학적 조성물.

청구항 38

제 34항에 있어서, 완충제가 전체 중량%의 2 중량%의 양으로 존재하는 제약학적 조성물.

청구항 39

제 34항에 있어서, 제약학적 조성물이,

- a) 전체 중량%의 0.2 중량% 내지 3 중량%의 제 1항에 따른 화합물, 86.5 중량% 내지 99.8 중량%의 충전제, 선택적으로 1.5 중량% 이하의 율활제, 선택적으로, 5 중량% 이하의 유동-보조제, 및 선택적으로, 5 중량% 이하의 완충제; 또는
- b) 전체 중량%의 0.2 중량% 내지 3 중량%의 제 1항에 따른 화합물, 97 중량% 내지 99.8 중량%의 충전제; 및 선택적으로 1.5 중량% 이하의 율활제; 또는
- c) 전체 중량%의 0.25 중량% 내지 2 중량%의 제 1항에 따른 화합물, 및 98 중량% 내지 99.75 중량%의 충전제를 포함하는 제약학적 조성물.

청구항 40

제 34항에 있어서, 제약학적 조성물이

- a) 전체 중량%의 0.2 중량% 내지 12 중량%의 양의 제 1항에 따른 화합물; 및
- b) 전체 중량%의 76.5 중량% 내지 99.8 중량%의 양의 충전제를 포함하고, 선택적으로,
- c) 전체 중량%의 1.5 중량% 이하의 양의 율활제;
- d) 전체 중량%의 5 중량% 이하의 양의 유동-보조제; 및
- e) 전체 중량%의 5 중량% 이하의 양의 완충제 중에서 선택된 적어도 하나를 포함하는 제약학적 조성물.

청구항 41

제 34항에 있어서,

- a) 충전제가 분말 셀룰로오스, 미세결정성 셀룰로오스, 규산화 미세결정성 셀룰로오스, 저-수분 미세결정성 셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 호화 전분, 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택되며;
- b) 윤활제는 존재하는 경우, 마그네슘 스테아레이트, 글리세릴 베헤네이트, 수소첨가 식물성 오일, 활석, 아연 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 수크로오스 스테아레이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택되며;
- c) 유동-보조제는 존재하는 경우, 활석인, 제약학적 조성물.

청구항 42

제 34항에 있어서,

- 충전제가 미세결정성 셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 호화 전분, 또는 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택되며;
- 윤활제는 존재하는 경우, 마그네슘 스테아레이트이며;
- 유동-보조제는 존재하는 경우, 활석이며;
- 완충제는 존재하는 경우, 구연산나트륨 또는 구연산인 제약학적 조성물.

청구항 43

제 1항에 있어서, 증량제 (bulking agent) 및 완충제를 추가로 포함하는 제약학적 조성물.

청구항 44

제 43항에 있어서, 증량제가 1% w/v 내지 5% w/v의 양으로 존재하는 제약학적 조성물.

청구항 45

제 44항에 있어서, 증량제가 글리신인 제약학적 조성물.

청구항 46

제 31항에 있어서, 제약학적 조성물이 과립화, 혼합, 용해, 캡슐화, 동결건조, 또는 유화 공정에 의해 제조되는 제약학적 조성물.

청구항 47

제 31항에 있어서, 제약학적 조성물이 과립, 침전물, 미립자, 분말, 동결 건조된 분말, 회전 건조된 분말, 스프레이 건조된 분말, 무정형 분말, 정제, 캡슐, 시립, 좌약, 주사액, 에멀전, 엘릭시르, 현탁액 또는 용액 형태로 존재하는 제약학적 조성물.

청구항 48

제 31항에 있어서, 제약학적 조성물이 주사가능 제조물인 제약학적 조성물.

청구항 49

제 31항에 있어서, 제약학적 조성물이 동결건조된 분말인 제약학적 조성물.

청구항 50

제 31항에 있어서, 제약학적 조성물이 고체 약형 (dosage form)인 제약학적 조성물.

청구항 51

제 50항에 있어서, 고체 약형이 캡슐인 제약학적 조성물.

청구항 52

제 51항에 있어서, 캡슐이 화학식 (II)의 화합물, 미세결정성 셀룰로오스, 활석 및 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 제약학적 조성물.

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

전체 중량%의 0.2 중량% 내지 12 중량%의 양으로 제 1항에 따른 화학식 (II)의 화합물을 포함하는 암치료용 캡슐.

청구항 59

제 58항에 있어서, 화학식 (II)의 화합물이 전체 중량%의 0.2 중량% 내지 3 중량%, 또는 0.25 중량% 내지 2 중량%의 양으로 존재하는 캡슐.

청구항 60

제 58항에 있어서, 캡슐이 암 치료를 위해 경구 투여되는 캡슐.

청구항 61

제 60항에 있어서, 암이 다발성 골수종, 림프종 또는 재발된 다발성 골수종 또는 림프종인 캡슐.

청구항 62

제 60항에 있어서, 캡슐이 레날리도미드와 함께 투여되는 것인 캡슐.

청구항 63

제 60항에 있어서, 캡슐이 멜팔란과 함께 투여되는 것인 캡슐.

발명의 설명

기술 분야

[0001] **우선권**

[0002] 본 출원은 2008년 6월 17일 제출된 U.S. Provisional Patent Application Serial No. 61/132,244, 그리고 2009년 3월 31일 제출된 U.S. Provisional Patent Application Serial No. 61/211,499로부터 우선권을 주장하고, 이들 둘 모두 본 발명에 순전히 참조로서 편입된다.

[0003] 본 발명의 기술분야

[0004] 본 발명은 프로테아솜 저해물질로서 유용한 보로네이트 에스테르 화합물에 관계한다. 본 발명에서는 또한, 본 발명의 화합물을 포함하는 제약학적 조성물, 그리고 다양한 질병의 치료에서 이들 조성물을 이용하는 방법을 제시한다.

배경 기술

[0005] 본 발명의 배경기술

[0006] 보론산 (boronic acid)과 보로네이트 에스테르 (boronate ester) 화합물은 다양한 약리학적으로 유용한 생물학적 활성을 나타낸다. Shenvi *et al.*, U.S. Pat. No. 4,499,082 (1985)에서는 펩티드 보론산이 일정한 단백분해 효소의 저해물질이라는 것을 개시한다. Kettner and Shenvi, U.S. Pat. No. 5,187,157 (1993), U.S. Pat. No. 5,242,904 (1993), 그리고 U.S. Pat. No. 5,250,720 (1993)에서는 트립신-유사 프로테아제를 저해하는 한 부류의 펩티드 보론산을 기술한다. Kleeman *et al.*, U.S. Pat. No. 5,169,841 (1992)에서는 레닌 (renin)의 작용을 저해하는 N-말단 변형된 펩티드 보론산을 개시한다. Kinder *et al.*, U.S. Pat. No. 5,106,948 (1992)에서는 일정한 보론산 화합물이 암 세포의 성장을 저해한다는 것을 개시한다. Magde *et al.*, WO 04/022070에서는 트롬빈 (thrombin)을 저해하는 펩티드 보론산 화합물을 개시한다. Boucher, U.S. Patent Application Pub. No. 2006/0084592에서는 펩티드 보론산 화합물의 다양한 염기 첨가염 (basic addition salt)을 개시한다. Bachovchin *et al.*, WO 07/005991에서는 섬유아세포 활성화 단백질 (fibroblast activating protein)을 저해하는 펩티드 보론산 화합물을 개시한다.

[0007] 보론산과 에스테르 화합물은 대부분의 세포내 단백질 반전 (intracellular protein turnover)을 주도하는 다중 촉매성 프로테아제인 프로테아솜의 저해물질로서 특히 유망하다. Adams *et al.*, U.S. Patent No. 5,780,454 (1998)에서는 프로테아솜 (proteasome) 저해물질로서 유용한 펩티드 보론 에스테르와 보론산 화합물을 기술한다. 상기 참고문헌에서는 또한, 근육 단백질 분해의 속도를 감소시키고, 세포 내에서 NF- κ B의 활성을 감소시키고, 세포 내에서 p53 단백질의 분해 속도를 감소시키고, 세포 내에서 시클린 분해를 저해하고, 암 세포의 성장을 저해하고, 그리고 NF- κ B 의존성 세포 부착을 저해하기 위한 보론 에스테르와 보론산 화합물의 용도를 기술한다. Furet *et al.*, WO 02/096933, Chatterjee *et al.*, WO 05/016859, 그리고 Bernadini *et al.*, WO 05/021558, 그리고 WO 06/08660에서는 프로테아솜 저해 활성을 갖는 것으로 보고되는 추가적인 보론 에스테르와 보론산 화합물을 개시한다.

[0008] Ciechanover, *Cell*, 79:13-21 (1994)에서는 프로테아솜이 유비퀴틴 (ubiquitin)-프로테아솜 경로의 단백분해 성분이고, 여기서 단백질이 유비퀴틴의 복수 분자에 접합 (conjugation)에 의해 분해 표적이 된다는 것을 개시한다. Ciechanover는 또한, 유비퀴틴-프로테아솜 경로가 다양한 중요한 생리학적 과정에서 핵심적인 역할을 수행한다는 것을 개시한다. Rivett *et al.*, *Biochem. J.* 291:1 (1993)에서는 프로테아솜이 트립신 (tryptic)-, 키모트립신 (chymotryptic)-, 그리고 펩티딜글루타미드-펩티다아제 활성을 나타낸다는 것을 개시한다. 26S 프로테아솜의 촉매 코어 (catalytic core)를 구성하는 것은 20S 프로테아솜이다. McCormack *et al.*, *Biochemistry* 37:7792 (1998)에서는 Suc-Leu-Leu-Val-Tyr-AMC, Z-Leu-Leu-Arg-AMC, 그리고 Z-Leu-Leu-Glu-2NA를 비롯한 다양한 펩티드 기질이 20S 프로테아솜에 의해 절단된다는 것을 교시하고, 여기서 Suc는 N-숙시닐이고, AMC는 7-아미노-4-메틸쿠머린이고, 그리고 2NA는 2-나프틸아민이다.

[0009] 프로테아솜 저해는 암 치료에서 중요한 새로운 전략을 대표한다. King *et al.*, *Science* 274:1652-1659 (1996)에서는 세포 주기, 신생물 성장과 전이의 조절에서 유비퀴틴-프로테아솜 경로에 대한 본질적인 역할을 기술한다. 이들 저자는 시클린, 그리고 시클린-의존성 키나아제 p21과 p27^{KIP1}을 비롯한 다수의 핵심 조절 단백질이 유비퀴틴-프로테아솜 경로에 의해 세포 주기 동안 일시적으로 분해된다는 것을 교시한다. 이들 단백질의 질서정연한 분해는 세포가 세포 주기를 거치고, 그리고 유사분열 (mitosis)을 겪도록 하는데 필요하다.

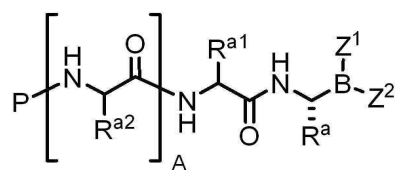
[0010] 더 나아가, 이러한 유비퀴틴-프로테아솜 경로는 전사 조절에 요구된다. Palombella *et al.*, *Cell*, 78:773 (1994)에서는 전사 인자 NF- κ B의 활성화가 저해물질 단백질 I κ B의 프로테아솜-매개된 분해에 의해 조절된다는 것을 교시한다. 교대로, NF- κ B는 면역 반응 (immune response)과 염증 반응 (inflammatory response)에 관련된 유전자의 조절에서 중심적인 역할을 수행한다. Read *et al.*, *Immunity* 2:493-506 (1995)에서는 이러한 유비퀴틴-프로테아솜 경로가 세포 부착 분자, 예를 들면, E-셀렉틴, ICAM-1, 그리고 VCAM-1의 발현에 요구된다는 것을 교시한다. Zetter, *Seminars in Cancer Biology* 4:219-229 (1993)에서는 세포 부착 분자가 신체 내에서 맥관구조 (vasculature)로, 그리고 맥관구조로부터 원위 조직 부위로 종양 세포의 부착과 분출 (extravastation)을 주동함으로써 종양 전이 및 생체내 혈관신생에 관여한다는 것을 교시한다. 게다가, Beg and Baltimore,

Science 274:782 (1996)에서는 NF-κB가 항-아포토시스 조절 인자이고, 그리고 NF-κB 활성화의 저해가 세포를 환경 스트레스 (environmental stress)와 세포독성제 (cytotoxic agent)에 더욱 민감하게 만든다는 것을 교시한다.

- [0011] 프로테아솜 저해물질 VELCADE® (보르테조밋; N-2-피라진카르보닐-L-페닐알라닌-L-류신보론산)은 규제 승인을 받은 첫 번째 프로테아솜 저해물질이다. Mitsiades *et al.*, *Current Drug Targets*, 7:1341 (2006)에서는 적어도 한 가지 이전 치료를 받은 다발성 골수종 (multiple sclerosis) 환자의 치료를 위한 보르테조밋의 승인을 이끌어낸 임상적 연구를 검토한다. Fisher *et al.*, *J. Clin. Oncol.*, 30:4867 (2006)에서는 재발성 또는 난치성 맨틀 세포 림프종 (mantle cell lymphoma)을 앓는 환자에서 보르테조밋의 활성을 입증하는 국제 다중-센터 (multi-center) II기 연구를 기술한다. Ishii *et al.*, *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 7:359 (2007), 그리고 Roccaro *et al.*, *Curr. Pharm. Biotech.*, 7:1341 (2006)에서는 보르테조밋의 항종양 활성화에 기여하는 다수의 분자 기전 (molecular mechanism)을 논의한다.
- [0012] Voges *et al.*, *Annu. Rev. Biochem.*, 68:1015 (1999)에 의해 보고된 구조 분석에서는 20S 프로테아솜이 28개의 아단위 (subunit)를 포함하고, 촉매 아단위 (catalytic subunit) β1, β2, 그리고 β5가 각각, 펩티딜글루타미드, 트립신, 그리고 키모트립신 펩티다아제 활성을 주도한다는 것을 드러낸다. Rivett *et al.*, *Curr. Protein Pept. Sci.*, 5:153 (2004)에서는 프로테아솜이 IFN-γ와 TNF-α를 비롯한 일정한 사이토키네 노출될 때, β1, β2, 그리고 β5 아단위가 대안적 촉매 아단위, β1i, β2i, 그리고 β5i로 대체되고 면역프로테아솜 (immunoproteasome)으로 알려져 있는 프로테아솜의 변이체 형태 (variant form)가 형성된다는 것을 개시한다.
- [0013] Orłowski, *Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Program)* 220 (2005)에서는 면역프로테아솜이 조혈 전구체 (hematopoietic precursor)로부터 유래된 일부 세포에서도 구성적으로 발현된다는 것을 개시한다. 상기 저자는 면역프로테아솜에 특이적인 저해물질이 혈액 기원 (hematologic origin)으로부터 발생하는 암에 대한 표적된 요법을 가능하게 하고, 따라서 정상적인 조직, 예를 들면, 위장과 신경 조직을 부작용으로부터 잠재적으로 보호한다는 것을 제안한다.
- [0014] 유감스럽게도, 보론산 화합물은 분석적으로 순수한 형태로 획득하기가 상대적으로 어렵다. 가령, Snyder *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 80: 3611 (1958)에서는 아릴보론산 화합물이 탈수 조건 하에 환상 삼합체 무수물을 용이하게 형성한다는 것을 교시한다. 또한, 알킬보론산과 이들의 보록신 (boroxine)은 종종, 공기-민감성 (air-sensitive)이다. Korcek *et al.*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* 242 (1972)에서는 부틸보론산이 공기에 의해 용이하게 산화되고 1-부탄올과 붕산 (boric acid)을 생성한다는 것을 교시한다. 이들 어려움은 보론산 화합물의 제약학적 유용성 (pharmaceutical utility)을 제한하고, 보론산 화합물을 포함하는 약제 (pharmaceutical agent)의 특성화를 복잡하게 하고, 그리고 이들의 반감기 (shelf-life)를 제한한다.
- [0015] Plamondon *et al.*, WO 02/059131에서는 보론산 화합물과 당류로부터 제조된 안정된 제약학적으로 허용되는 조성물을 개시한다. 보론산 화합물의 추가적인 안정된 제제가 여전히 요구된다.

발명의 내용

- [0016] 본 발명에 관한 설명
- [0017] 본 발명에서는 신규한 보로네이트 에스테르 화합물, 그리고 이들을 포함하는 안정된 제약학적으로 허용되는 조성물을 제시한다. 이들 화합물과 조성물은 시험관내에서와 생체내에서 프로테아솜 활성을 저해하는데 유용하고, 특히 다양한 세포 증식성 질환의 치료에 유용하다.
- [0018] 한 측면에서, 본 발명에서는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제시한다:



- [0019]
- [0020] (I)
- [0021] A는 0, 1, 또는 2이고;

- [0022] P는 수소 또는 아미노-기-차단 모이어티이고;
- [0023] R^a 는 수소, C_{1-6} 지방족, C_{1-6} 플루오르지방족, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$, $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$, 또는 $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$ 이고;
- [0024] R^{a1} 은 수소, C_{1-6} 지방족, C_{1-6} 플루오르지방족, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$, $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$, 또는 $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$ 이고;
- [0025] 각각의 R^{a2} 는 독립적으로, 수소, C_{1-6} 지방족, C_{1-6} 플루오르지방족, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$, $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$, 또는 $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$ 이고;
- [0026] 각각의 R^B 는 독립적으로, 치환되거나 치환되지 않은 단일- 또는 이중환상 고리 시스템이고;
- [0027] 각각의 R^4 는 독립적으로, 수소 또는 치환되거나 치환되지 않은 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴 기이고; 또는 동일한 질소 원자에서 2개의 R^4 는 질소 원자와 서로 합쳐, 질소 원자에 더하여, N, O와 S로 구성된 군에서 독립적으로 선택되는 0-2개 고리 헤테로원자를 보유하는 치환되거나 치환되지 않은 4- 내지 8-원 헤테로시클릴 고리를 형성하고;
- [0028] 각각의 R^5 는 독립적으로, 수소 또는 치환되거나 치환되지 않은 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴 기이고;
- [0029] 각각의 R^{5a} 는 독립적으로, 수소 또는 치환되거나 치환되지 않은 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴 기이고;
- [0030] 각각의 R^{5b} 는 독립적으로, 수소 또는 치환되거나 치환되지 않은 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴 기이고;
- [0031] 각각의 R^6 은 독립적으로, 치환되거나 치환되지 않은 지방족, 아릴, 또는 헤테로아릴 기이고;
- [0032] Y는 수소, -CN, 또는 $-NO_2$ 이고;
- [0033] m은 0, 1, 또는 2이고; 그리고
- [0034] Z^1 과 Z^2 는 함께, 알파-히드록시 카르복실산으로부터 유래된 모이어티를 형성하고, 여기서 각 경우에 붕소에 부착된 원자는 산소 원자이고; 또는 Z^1 과 Z^2 는 함께, 베타-히드록시 카르복실산으로부터 유래된 모이어티를 형성하고, 여기서 각 경우에 붕소에 부착된 원자는 산소 원자이다.
- [0035] 다른 측면에서, 본 발명에서는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 결정성 형태, 그리고 본 명세서에 기술된 추가적인 부형제를 포함하고, 경구 제약학적 약형의 생산에 적합한 제약학적 조성물을 제시한다.
- [0036] 다른 측면에서, 본 발명에서는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 결정성 형태, 그리고 본 명세서에 기술된 추가적인 부형제를 포함하고, 동결건조된 분말 제약학적 약형의 생산에 적합한 제약학적 조성물을 제시한다.
- [0037] 다른 측면에서, 본 발명에서는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 결정성 형태, 그리고 본 명세서에 기술된 추가적인 부형제를 포함하고, 액상 제약학적 약형의 생산에 적합한 제약학적 조성물을 제시한다.
- [0038] 다른 측면에서, 본 발명에서는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 결정성 형태, 충전제, 그리고 선택적으로 윤활제를 포함하는 제약학적 조성물을 제시한다.
- [0039] 다른 측면에서, 본 발명에서는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 결정성 형태, 충전제, 선택적으로 윤활제, 선택적으로 유동-보조제, 그리고 선택적으로 완충제를 포함하는 제약학적 조성물을 제시한다.

- [0040] 다른 측면에서, 본 발명에서는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 결정성 형태, 증량제, 그리고 완충제를 포함하는 제약학적 조성물을 제시한다.
- [0041] 다른 측면에서, 본 발명에서는 본 발명의 제약학적 조성물의 생산 방법을 제시한다.
- [0042] 다른 측면에서, 본 발명에서는 프로테아솜-매개된 질환을 앓고 있거나, 이러한 질환이 발병할 위험이 있거나, 또는 이러한 질환의 재발을 겪고 있는 환자를 치료하기 위하여, 본 발명의 제약학적 조성물을 이용하는 방법을 제시한다.
- [0043] 다른 측면에서, 본 발명에서는 암을 치료하기 위하여, 본 발명의 제약학적 조성물을 이용하는 방법을 제시한다.
- [0044] **정의**
- [0045] 달리 명시되지 않으면, 용어 "프로테아솜"은 구성적 프로테아솜과 면역프로테아솜 둘 모두를 지칭하는 것으로 의도된다.
- [0046] 본 명세서에서, 용어 "지방족" 또는 "지방족 기"는 완전하게 포화되거나, 또는 하나 이상의 불포화 단위를 보유하지만 방향족이 아닌 치환되거나 치환되지 않은 선형, 가지형, 또는 환상 C₁₋₁₂ 탄화수소를 의미한다. 가령, 적절한 지방족 기에는 치환되거나 치환되지 않은 선형, 가지형 또는 환상 알킬, 알케닐, 또는 알키닐 기와 이들의 하이브리드, 예를 들면, (시클로알킬)알킬, (시클로알케닐)알킬 또는 (시클로알킬)알케닐이 포함된다. 다양한 구체예에서, 지방족 기는 1 내지 12개, 1 내지 8개, 1 내지 6개, 1 내지 4개, 또는 1 내지 3개의 탄소를 포함한다.
- [0047] 단독으로 또는 더욱 큰 모이어티의 일부로서, 용어 "알킬", "알케닐", 그리고 "알키닐"은 1 내지 12개의 탄소 원자를 보유하는 직쇄 또는 분지쇄 지방족 기를 지칭한다. 본 발명에서, 용어 "알킬"은 분자의 나머지 부분에 지방족 기를 부착하는 탄소 원자가 포화된 탄소 원자일 때 이용될 것이다. 하지만, 알킬 기는 다른 탄소 원자에서 불포화를 포함할 수 있다. 따라서 알킬 기에는 제한 없이, 메틸, 에틸, 프로필, 알릴, 프로파르길, 부틸, 펜틸, 그리고 헥실이 포함된다.
- [0048] 본 발명에서, 용어 "알케닐"은 분자의 나머지 부분에 지방족 기를 부착하는 탄소 원자가 탄소-탄소 이중 결합의 일부를 형성할 때 이용될 것이다. 알케닐 기에는 제한 없이, 비닐, 1-프로페닐, 1-부테닐, 1-펜테닐, 그리고 1-헥세닐이 포함된다.
- [0049] 본 발명에서, 용어 "알키닐"은 분자의 나머지 부분에 지방족 기를 부착하는 탄소 원자가 탄소-탄소 삼중 결합의 일부를 형성할 때 이용될 것이다. 알키닐 기에는 제한 없이, 에티닐, 1-프로피닐, 1-부티닐, 1-펜티닐, 그리고 1-헥시닐이 포함된다.
- [0050] 단독으로 또는 더욱 큰 모이어티의 일부로서, 용어 "환상지방족"은 3 내지 대략 14개의 구성원을 보유하는 포화되거나 부분적으로 불포화된 환상 지방족 고리 시스템을 지칭하고, 여기서 상기 지방족 고리 시스템은 선택적으로 치환된다. 일부 구체예에서, 환상지방족은 3-8 또는 3-6개의 고리 탄소 원자를 보유하는 단일환상 탄화수소이다. 무제한적 실례에는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥세닐, 시클로헥세닐, 시클로헵틸, 시클로헵테닐, 시클로옥틸, 시클로옥테닐, 그리고 시클로옥타디에닐이 포함된다. 일부 구체예에서, 환상지방족은 6-12, 6-10, 또는 6-8개의 고리 탄소 원자를 보유하는 가교된 또는 융합된 이중환상 탄화수소이고, 여기서 이중환상 고리 시스템 내에 개별 고리는 3-8개의 구성원을 보유한다.
- [0051] 일부 구체예에서, 환상지방족 고리 상에서 2개의 인접하는 치환기는 개재성 고리 원자와 서로 합쳐, O, N과 S로 구성된 군에서 선택되는 0-3개의 고리 헤테로원자를 보유하는 선택적으로 치환된 융합된 5- 내지 6-원 방향족 또는 3- 내지 8-원 비-방향족 고리를 형성한다. 따라서 용어 "환상지방족"은 하나 이상의 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴 고리에 융합되는 지방족 고리를 포함한다. 무제한적 실례에는 인다닐, 5,6,7,8-테트라히드로퀴놀리닐, 데카히드로나프틸, 또는 테트라히드로나프틸이 포함되고, 여기서 부착의 라디칼 또는 지점은 지방족 고리에 있다.
- [0052] 단독으로 또는 더욱 큰 모이어티의 일부로서, 용어 "아릴"과 "아르-", 예를 들면, "아르알킬", "아르알콕시", 또는 "아릴옥시알킬"은 1 내지 3개의 고리를 포함하는 C₆ 내지 C₁₄ 방향족 탄화수소를 지칭하고, 이들 고리 각각은 선택적으로 치환된다. 바람직하게는, 아릴 기는 C₆₋₁₀ 아릴 기이다. 아릴 기에는 제한 없이, 페닐, 나프틸, 그리고 안트라세닐이 포함된다. 일부 구체예에서, 아릴 고리 상에서 2개의 인접하는 치환기는 개재성 고리 원자와 서로 합쳐, O, N과 S로 구성된 군에서 선택되는 0-3개의 고리 헤테로원자를 보유하는 선택적으로 치환된 융합된

5- 내지 6-원 방향족 또는 4- 내지 8-원 비-방향족 고리를 형성한다. 따라서 본 명세서에서, 용어 "아릴"은 아릴 고리가 하나 이상의 헤테로아릴, 환상지방족, 또는 헤테로시클릴 고리에 융합되는 기들을 포함하고, 여기서 부착의 라디칼 또는 지점은 방향족 고리에 있다. 이런 융합된 고리 시스템의 무제한적 실례에는 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 카르바졸릴, 아크리디닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 플루오레닐, 인다닐, 페난트리디닐, 테트라히드로나프틸, 인돌리닐, 페녹사지닐, 벤조디옥사닐, 그리고 벤조디옥솔릴이 포함된다. 아릴 기는 단일-, 이중-, 삼중-, 또는 다중환상, 바람직하게는 단일-, 이중-, 또는 삼중환상, 더욱 바람직하게는 단일- 또는 이중환상일 수 있다. 용어 "아릴"은 용어 "아릴 기", "아릴 모이어티", 그리고 "아릴 고리"와 동의어로서 이용된다.

[0053] "아르알킬" 또는 "아릴알킬" 기는 알킬 기에 공유 부착된 아릴 기를 포함하고, 이들 중에서 한쪽은 독립적으로, 선택적으로 치환된다. 바람직하게는, 아르알킬 기는 C₆₋₁₀ 아릴(C₁₋₆)알킬, C₆₋₁₀ 아릴(C₁₋₄)알킬, 또는 C₆₋₁₀ 아릴(C₁₋₃)알킬이고, 여기에는 제한 없이, 벤질, 페네틸, 그리고 나프틸메틸이 포함된다.

[0054] 단독으로 또는 더욱 큰 모이어티의 일부로서, 용어 "헤테로아릴"과 "헤테로아르-", 예를 들면, 헤테로아르알킬, 또는 "헤테로아르알콕시"는 5 내지 14개의 고리 원자, 바람직하게는 5, 6, 9, 또는 10개의 고리 원자를 보유하고; 환상 어레이에 공유된 6, 10, 또는 14개의 π 전자를 보유하고; 그리고 탄소 원자에 더하여, 1 내지 4개의 헤테로원자를 보유하는 기를 지칭한다. 용어 "헤테로원자"는 질소, 산소, 또는 황을 지칭하고, 그리고 질소 또는 황의 임의의 산화된 형태, 그리고 염기성 질소의 4가화 (quaternization) 형태를 포함한다. 따라서 헤테로아릴의 고리 원자에 관련하여 이용될 때, 용어 "질소"는 산화된 질소 (피리딘 N-산화물에서처럼)를 포함한다. 5-원 헤테로아릴 기의 일정한 질소 원자는 또한, 하기에 더욱 정의된 바와 같이 치환가능하다. 헤테로아릴 기에는 제한 없이, 티오펜, 푸란, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 트리아졸, 테트라졸, 옥사졸, 이속사졸, 옥사디아졸, 티아졸, 이소티아졸, 티아디아졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 인돌리진, 나프티리딘, 프테리딘, 피롤로피리딘, 이미다조피리딘, 옥사졸로피리딘, 티아졸로피리딘, 트리아졸로피리딘, 피롤로피리미딘, 퓨린, 그리고 트리아졸로피리미딘으로부터 유래된 라디칼이 포함된다. 본 명세서에서, 구(句) "로부터 유래된 라디칼"은 부모 헤테로방향족 고리 시스템으로부터 수소 라디칼의 제거에 의해 생산된 일가 라디칼을 의미한다. 상기 라디칼 (즉, 분자의 나머지 부분에 헤테로아릴의 부착 지점)은 부모 헤테로아릴 고리 시스템의 임의의 고리 상에서 임의의 치환가능 위치에서 발생될 수 있다.

[0055] 일부 구체예에서, 헤테로아릴 상에서 2개의 인접하는 치환기는 개재성 고리 원자와 서로 합쳐, 0, N과 S로 구성된 군에서 선택되는 0-3개의 고리 헤테로원자를 보유하는 선택적으로 치환된 융합된 5- 내지 6-원 방향족 또는 4- 내지 8-원 비-방향족 고리를 형성한다. 따라서 본 명세서에서, 용어 "헤테로아릴"과 "헤테로아르"는 헤테로방향족 고리가 하나 이상의 아릴, 환상지방족, 또는 헤테로시클릴 고리에 융합되는 기들 역시 포함하고, 여기서 부착의 라디칼 또는 지점은 헤테로방향족 고리에 있다. 무제한적 실례에는 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤조사졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 4H-퀴놀리지닐, 카르바졸릴, 아크리디닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 그리고 피리도[2,3-b]-1,4-옥사진-3(4H)-온이 포함된다. 헤테로아릴 기는 단일-, 이중-, 삼중-, 또는 다중환상, 바람직하게는 단일-, 이중-, 또는 삼중환상, 더욱 바람직하게는 단일- 또는 이중환상일 수 있다. 용어 "헤테로아릴"은 용어 "헤테로아릴 고리", 또는 "헤테로아릴 기"와 동의어로서 이용될 수 있고, 이들 용어 중에서 임의의 하나는 선택적으로 치환되는 고리를 포함한다. 용어 "헤테로아르알킬"은 헤테로아릴에 의해 치환된 알킬 기를 지칭하고, 여기서 알킬과 헤테로아릴 부분은 독립적으로, 선택적으로 치환된다.

[0056] 본 명세서에서, 용어 "방향족 고리"와 "방향족 고리 시스템"은 0-6개, 바람직하게는 0-4개의 고리 헤테로원자를 보유하고, 그리고 환상 어레이에 공유된 6, 10, 또는 14개의 π 전자를 보유하는 선택적으로 치환된 단일-, 이중-, 또는 삼중환상 기를 지칭한다. 따라서 용어 "방향족 고리"와 "방향족 고리 시스템"은 아릴과 헤테로아릴 기 둘 모두를 포함한다.

[0057] 본 명세서에서, 용어 "헤테로환", "헤테로시클릴", "헤테로환상 라디칼", 그리고 "헤테로환상 고리"는 동의어로서 이용되고, 포화되거나 부분적으로 불포화되고, 그리고 탄소 원자에 더하여, 앞서 정의된 바와 같은 1개 이상, 바람직하게는 1 내지 4개의 헤테로원자를 보유하는 안정된 3- 내지 7-원 단일환상, 또는 융합된 7- 내지 10-원 또는 가교된 6- 내지 10-원 이중환상 헤테로환상 모이어티를 지칭한다. 헤테로환의 고리 원자에 관련하여 이용될 때, 용어 "질소"는 치환된 질소를 포함한다. 실례로써, 산소, 황 또는 질소로 구성된 군에서 선택되는

1-3개의 헤테로원자를 보유하는 헤테로시클릴 고리에서, 상기 질소는 N (3,4-디히드로-2H-피롤릴에서처럼), NH (피롤리디닐에서처럼), 또는 ⁺NR (N-치환된 피롤리디닐에서처럼)일 수 있다. 헤테로환상 고리는 안정된 구조를 발생시키는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 펜던트 기 (pendant group)에 부착될 수 있고, 그리고 고리 원자 중에서 임의의 하나는 선택적으로 치환될 수 있다. 이런 포화되거나 부분적으로 불포화된 헤테로환상 라디칼의 실례에는 제한 없이, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티에닐, 피롤리디닐, 피롤리도닐, 피페리디닐, 피롤리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 디아제피닐, 옥사제피닐, 티아제피닐, 모르폴리닐, 그리고 퀴누클리디닐이 포함된다.

[0058] 일부 구체예에서, 헤테로환상 고리 상에서 2개의 인접하는 치환기는 개재성 고리 원자와 서로 합쳐, O, N과 S로 구성된 군에서 선택되는 0-3개의 고리 헤테로원자를 보유하는 선택적으로 치환된 융합된 5- 내지 6-원 방향족 또는 3- 내지 8-원 비-방향족 고리를 형성한다. 따라서 용어 "헤테로환", "헤테로시클릴", "헤테로시클릴 고리", "헤테로환상 기", "헤테로환상 모이어티", 그리고 "헤테로환상 라디칼"은 본 명세서에서 동의어로서 이용되고, 그리고 헤테로시클릴 고리가 하나 이상의 아릴, 헤테로아릴, 또는 환상지방족 고리, 예를 들면, 인돌리닐, 3H-인돌릴, 크로마닐, 페난트리디닐, 또는 테트라히드로퀴놀리닐에 융합되는 기들을 포함하고, 여기서 부착의 라디칼 또는 지점은 헤테로시클릴 고리에 있다. 헤테로시클릴 기는 단일-, 이중-, 삼중-, 또는 다중 환상, 바람직하게는 단일-, 이중-, 또는 삼중환상, 더욱 바람직하게는 단일- 또는 이중환상일 수 있다. 용어 "헤테로시클릴알킬"은 헤테로시클릴에 의해 치환된 알킬 기를 지칭하고, 여기서 알킬과 헤테로시클릴 부분은 독립적으로, 선택적으로 치환된다.

[0059] 본 명세서에서, 용어 "부분적으로 불포화된"은 고리 원자 사이에 적어도 하나의 이중 또는 삼중 결합을 포함하는 고리 모이어티를 지칭한다. 용어 "부분적으로 불포화된"은 복수의 불포화 부위를 보유하는 고리를 포함하는 것으로 의도되지만, 본 명세서에서 정의된 바와 같은 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티를 포함하는 것으로 의도되지 않는다.

[0060] 용어 "할로지방족", "할로알킬", "할로알케닐"과 "할로알콕시"는 경우에 따라서, 하나 이상의 할로젠 원자로 치환되는 지방족, 알킬, 알케닐 또는 알콕시 기를 지칭한다. 본 명세서에서, 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 F, Cl, Br, 또는 I를 의미한다. 용어 "플루오르지방족"은 과불화 지방족 기를 비롯한, 할로젠이 플루오르인 할로지방족을 지칭한다. 플루오르지방족 기의 실례에는 제한 없이, 플루오르메틸, 디플루오르메틸, 트리플루오르메틸, 2-플루오르에틸, 2,2,2-트리플루오르에틸, 1,1,2-트리플루오르에틸, 1,2,2-트리플루오르에틸, 그리고 펜타플루오르에틸이 포함된다.

[0061] 용어 "링커 기" 또는 "링커"는 화합물의 두 부분을 연결하는 유기 모이어티를 의미한다. 링커는 전형적으로, 원자, 예를 들면, 산소 또는 황, 단위, 예를 들면, -NH-, -CH₂-, -C(O)-, -C(O)NH-, 또는 원자의 사슬, 예를 들면, 알킬렌 사슬을 포함한다. 링커의 분자량은 전형적으로, 대략 14 내지 200, 바람직하게는 14 내지 96의 범위에 있고 최대 6개 길이의 원자를 보유한다. 일부 구체예에서, 링커는 C₁₋₆ 알킬렌 사슬이다.

[0062] 용어 "알킬렌"은 이가 알킬 기를 지칭한다. "알킬렌 사슬"은 폴리메틸렌 기, 즉, -(CH₂)_y-이고, 여기서 y는 양의 정수, 바람직하게는 1 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 3, 1 내지 2, 또는 2 내지 3이다. 치환된 알킬렌 사슬은 하나 이상의 메틸렌 수소 원자가 치환기로 대체되는 폴리메틸렌 기이다. 적절한 치환기에는 치환된 지방족 기에 대하여 하기에서 기술된 것들이 포함된다. 알킬렌 사슬은 또한, 하나 이상의 위치에서 지방족 기 또는 치환된 지방족 기로 치환될 수 있다.

[0063] 알킬렌 사슬에는 또한, 기능성 기가 선택적으로 끼어들 수 있다. 알킬렌 사슬에는 내부 메틸렌 단위가 기능성 기로 대체될 때 기능성 기가 "끼어든다." 적절한 "끼어드는 기능성 기"의 실례에는 -C(R*)=C(R*)-, -C≡C-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂N(R⁺)-, -N(R*)-, -N(R⁺)CO-, -N(R⁺)C(O)N(R⁺)-, -N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)-, -N(R⁺)C(=NR⁺)-, -N(R⁺)CO₂-, -N(R⁺)SO₂-, -N(R⁺)SO₂N(R⁺)-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -OC(O)N(R⁺)-, -C(O)-, -CO₂-, -C(O)N(R⁺)-, -C(O)-C(O)-, -C(=NR⁺)-N(R⁺)-, -C(NR⁺)=N-, -C(=NR⁺)-O-, -C(OR*)=N-, -C(R⁺)=N-O-, 또는 -N(R⁺)N(R⁺)-이 포함된다. 각각의 R⁺은 독립적으로, 수소 또는 선택적으로 치환된 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴 기이고, 또는 동일한 질소 원자에서 2개의 R⁺는 질소 원자와 서로 합쳐, 질소 원자에 더하여, N, O, 그리고 S로 구성된 군에서 선택되는 0-2개의 고리 헤테로원자를 보유하는 5-8 -원 방향족 또는 비-방향족 고리를 형성한다. 각각의 R*는 독립적으로, 수소 또는 선택적으로 치환된 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테

로시클릴 기이다. 각각의 R° 는 독립적으로, 선택적으로 치환된 지방족, 아릴, 또는 헤테로아릴 기이다.

- [0064] -O-가 "끼어드는" C₃₋₆ 알킬렌 사슬의 실례에는 -CH₂OCH₂-, -CH₂O(CH₂)₂-, -CH₂O(CH₂)₃-, -CH₂O(CH₂)₄-, -(CH₂)₂OCH₂-, -(CH₂)₂O(CH₂)₂-, -(CH₂)₂O(CH₂)₃-, -(CH₂)₃O(CH₂)-, -(CH₂)₃O(CH₂)₂-, 그리고 -(CH₂)₄O(CH₂)-가 포함된다.
- [0065] 기능성 기가 "끼어드는" 알킬렌 사슬의 다른 실례에는 -CH₂Z*CH₂-, -CH₂Z*(CH₂)₂-, -CH₂Z*(CH₂)₃-, -CH₂Z*(CH₂)₄-, -(CH₂)₂Z*CH₂-, -(CH₂)₂Z*(CH₂)₂-, -(CH₂)₂Z*(CH₂)₃-, -(CH₂)₃Z*(CH₂)-, -(CH₂)₃Z*(CH₂)₂-, 그리고 -(CH₂)₄Z*(CH₂)-가 포함되고, 여기서 Z*는 앞서 열거된 "끼어드는" 기능성 기 중에서 하나이다.
- [0066] 당업자가 인지하는 바와 같이, 끼임을 갖는 알킬렌 사슬이 기능성 기에 부착될 때, 일정한 조합은 제약학적으로 이용될 만큼 충분히 안정되지 못할 것이다. 안정된 또는 화학적으로 실현가능한 화합물만 본 발명의 범위 내에 있다. 안정된 또는 화학적으로 실현가능한 화합물은 환자에 대한 치료적 또는 예방적 투여에 이용될 만큼 충분히 길게 완전성 (integrity)을 유지하는 것이다. 바람직하게는, 이러한 화학구조는 적어도 1주일 동안 수분 또는 다른 화학적으로 반응성 조건의 부재에서, 온도가 -70°C 미만, -50°C 미만, -20°C 미만, 0°C 미만, 또는 20°C 미만으로 유지될 때 실질적으로 변형되지 않는다.
- [0067] 본 명세서에서, 용어 "치환된"은 치환에 의해 안정된 또는 화학적으로 실현가능한 화합물이 산출된다면, 지정된 모이어티의 수소 라디칼이 특정된 치환기의 라디칼로 대체되는 것을 의미한다. 지정된 원자에 관련하여 이용될 때 용어 "치환가능"은 적절한 치환기의 라디칼로 대체될 수 있는 수소 라디칼이 원자에 부착되는 것을 의미한다.
- [0068] 본 명세서에서, 구(句) "하나 이상의 치환기"는 가용한 결합 부위의 숫자에 기초하여 가능한 1개 내지 최대수의 치환기에 필적하는 치환기의 숫자를 지칭하고, 단서로써 안정성 (stability)과 화학적 실현가능성 (chemical feasibility)의 상기 조건이 충족되어야 한다. 달리 명시되지 않으면, 선택적으로 치환된 기는 상기 기의 각 치환가능 위치에서 치환기를 보유할 수 있고, 그리고 이들 치환기는 동일하거나 상이할 수 있다.
- [0069] 본 명세서에서, 용어 "독립적으로" 또는 "독립적으로 선택되는"은 단일 화합물 내에서 복수 사례의 소정의 변수에 대하여 동일하거나 상이한 값이 선택될 수 있음을 의미한다.
- [0070] 아릴 (아르알킬, 아르알콕시, 아릴옥시알킬 등에서 아릴 모이어티 포함) 또는 헤테로아릴 (헤테로아르알킬, 헤테로아르알콕시 등에서 헤테로아릴 모이어티 포함) 기는 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있다. 아릴 또는 헤테로아릴 기의 불포화된 탄소 원자 상에서 적절한 치환기의 실례에는 -할로, -NO₂, -CN, -R*, -C(R*)=C(R*)₂, -C≡CR*, -OR*, -SR°, -S(O)R°, -SO₂R°, -SO₃R*, -SO₂N(R[†])₂, -N(R[†])₂, -NR[†]C(O)R*, -NR[†]C(O)N(R[†])₂, -N(R[†])C(=NR[†])-N(R[†])₂, -N(R[†])C(=NR[†])-R°, -NR[†]CO₂R°, -NR[†]SO₂R°, -NR[†]SO₂N(R[†])₂, -O-C(O)R*, -O-CO₂R*, -OC(O)N(R[†])₂, -C(O)R*, -CO₂R*, -C(O)-C(O)R*, -C(O)N(R[†])₂, -C(O)N(R[†])-OR*, -C(O)N(R[†])C(=NR[†])-N(R[†])₂, -N(R[†])C(=NR[†])-N(R[†])-C(O)R*, -C(=NR[†])-N(R[†])₂, -C(=NR[†])-OR*, -N(R[†])-N(R[†])₂, -C(=NR[†])-N(R[†])-OR*, -C(R°)=NOR*, -P(O)(R*)₂, -P(O)(OR*)₂, -O-P(O)-OR*, 그리고 -P(O)(NR[†])-N(R[†])₂가 포함되고, 여기서 R°, R[†], 그리고 R* 은 앞서 정의된 바와 동일하고, 또는 2개의 인접하는 치환기는 그들의 개재성 원자와 서로 합쳐, N, O와 S로 구성된 군에서 선택되는 0-3개의 고리 원자를 보유하는 5-6 -원 불포화된 또는 부분적으로 불포화된 고리를 형성한다.
- [0071] 지방족 기 또는 비-방향족 헤테로환상 고리는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 지방족 기 또는 비-방향족 헤테로환상 고리의 포화된 탄소 상에서 적절한 치환기의 실례에는 제한 없이, 아릴 또는 헤테로아릴 기의 불포화된 탄소에 대하여 앞서 열거된 것들, 그리고 =O, =S, =C(R*)₂, =N-N(R*)₂, =N-OR*, =N-NHC(O)R*, =N-NHCO₂R°, =N-NHSO₂R°, 또는 =N-R*이 포함되고, 여기서 각각의 R*과 R° 는 앞서 정의된 바와 동일하다.
- [0072] 헤테로아릴 또는 비-방향족 헤테로환상 고리의 치환가능 질소 원자 상에서 적절한 치환기에는 -R*, -N(R*)₂, -C(O)R*, -CO₂R*, -C(O)-C(O)R*, -C(O)CH₂C(O)R*, -SO₂R*, -SO₂N(R*)₂, -C(=S)N(R*)₂, -C(=NH)-N(R*)₂, 그리고 -NR*SO₂R*이 포함되고; 여기서 각각의 R*은 앞서 정의된 바와 동일하다. 헤테로아릴 또는 비-방향족 헤테로환상

고리의 고리 질소 원자는 또한, 산화되어 상응하는 *N*-히드록시 또는 *N*-산화물 화합물을 형성할 수 있다. 산화된 고리 질소 원자를 보유하는 이런 헤테로아릴의 무제한적 실례는 *N*-옥시도피리딜이다.

- [0073] 본 명세서에서, 용어 "대략"은 근사로, 영역 내에, 대충, 또는 주변에를 의미한다. 용어 "대략"이 수치 범위와 공동으로 이용될 때, 이는 열거된 수치값 위와 아래까지 경계를 확장함으로써 상기 범위를 변경한다. 일반적으로, 본 명세서에서, 용어 "대략"은 10%의 분산 (variance)에 의해 명시된 값 위와 아래까지 수치값을 변경하는데 이용된다.
- [0074] 본 명세서에서, 용어 "포함하는"은 "포함하지만 한정되지 않음"을 의미한다.
- [0075] 당업자가 인지하는 바와 같이, 본 발명의 일정한 화합물은 호변체 형태로 존재할 수 있고, 이들 화합물의 이와 같은 모든 호변체 형태는 본 발명의 범위 내에 있다. 달리 명시되지 않으면, 본 명세서에 묘사된 구조는 또한, 모든 기하학적 (또는 형태적) 이성질체, 다시 말하면, (*Z*)와 (*E*) 이중 결합 이성질체 및 (*Z*)와 (*E*) 형태적 이성질체, 그리고 상기 화학구조의 모든 입체화학적 형태; 다시 말하면, 각 비대칭 중심 (asymmetric center)에 대한 *R*과 *S* 형태를 포함하는 것으로 의도된다. 이런 이유로, 본 발명의 화합물의 단일 입체화학적 이성질체, 그리고 거울상이성질체와 부분입체이성질체 혼합물은 본 발명의 범위 내에 있다. 혼합물이 다른 입체이성질체에 비하여 한쪽 입체이성질체가 풍부할 때, 상기 혼합물은 예로써, 적어도 50%, 75%, 90%, 99%, 또는 99.5%의 거울상이성질체 과잉 (enantiomeric excess)을 포함할 수 있다.
- [0076] 달리 명시되지 않으면, 본 명세서에 묘사된 구조는 또한, 하나 이상의 동위원소적으로 농축된 원자의 존재에서만 상이한 화합물을 포함하는 것으로 의도된다. 가령, 수소 원자의 중수소 (deuterium) 또는 3중수소 (tritium)의 대체, 또는 탄소 원자의 ¹³C- 또는 ¹⁴C-농축된 탄소의 대체를 제외하고 본 발명의 화학구조를 보유하는 화합물은 본 발명의 범위 내에 있다.
- [0077] 본 명세서에서, 용어 "과종 (seeding)"은 결정화 또는 재결정화를 개시시키는 결정성 물질의 첨가를 지칭하는데 이용된다.
- [0078] 화합물이 용액 또는 슬러리로부터 결정화될 때, 이는 "다형성 (polymorphism)"으로 지칭되는 상이한 공간적 격자 배열 (spatial lattice arrangement)로 결정화될 수 있다. 각각의 결정 형태는 "다형체"이다. 소정의 물질의 다형체는 동일한 화학적 조성을 갖지만, 하나 이상의 물리적 특성, 예를 들면, 용해성 (solubility)과 해리 (dissociation), 진밀도 (true density), 용점 (melting point), 결정 형태 (crystal shape), 압축 행태 (compaction behavior), 유동성 (flow property), 및/또는 고형 상태 안정성에 관하여 서로 상이할 수 있다.
- [0079] 본 명세서에서, 용어 "용매화합물 또는 용매화된"은 화합물의 하나 이상의 용매 분자와의 물리적 결합을 의미한다. 이러한 물리적 결합은 수소 결합을 포함한다. 일정한 사례에서, 용매화합물은 예로써, 하나 이상의 용매 분자가 결정성 고체의 결정 격자 (crystal lattice) 내로 통합될 때, 분리될 수 있을 것이다. "용매화합물 또는 용매화된"은 용액-상과 분리가 용매화합물 둘 모두를 포함한다. 대표적인 용매화합물에는 예로써, 수화물, 에탄올레이트, 또는 메탄올레이트가 포함된다. 용매화합물의 물리적 특성은 전형적으로, 화합물의 다른 용매화합물, 그리고 용매화되지 않은 형태와 상이하다. 화학적 조성 역시 용매화합물 간에 상이하기 때문에, 이들 형태는 "가성-다형체 (pseudo-polymorph)"로도 지칭된다.
- [0080] 본 명세서에서, 용어 "수화물"은 용매 분자가 규정된 화학량 (stoichiometric amount)으로 존재하는 H₂O인 용매 화합물이고, 그리고 예로써, 반수화물, 일수화물, 이수화물, 또는 삼수화물을 포함할 수 있다. 본 명세서에서, 용어 "무수물"은 결정 격자 (crystal lattice) 내에 H₂O가 통합되지 않은 본 발명의 화합물이다.
- [0081] 본 명세서에서, "결정성"은 고도로 규칙적인 화학 구조를 보유하는 고체를 지칭한다. 특히, 결정성 화합물은 상기 화합물의 하나 이상의 단일 결정성 형태로서 생산될 수 있다. 본 명세서에서, 용어 "단일 결정성 형태" 또는 "결정성 형태"는 동의어로서 이용되고, 상이한 특성 (가령, 상이한 XRPD 패턴, 상이한 DSC 스캔 결과)을 갖는 결정을 구별한다. 따라서 화합물의 각각의 상이한 다형체와 가성다형체는 본 명세서에서 상이한 단일 결정성 형태인 것으로 간주된다.
- [0082] "실질적으로 결정성"은 적어도 특정 중량 비율 결정성인 화합물을 지칭한다. 특정 중량 백분율 (weight percentage)은 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9%, 또는 10% 내지 100% 사이에 임의의 백분율이다. 일부 구체예에서, 실질적으로 결정성은 적어도 70% 결정성인 화합물을 지칭한다. 다른 구체예에서, 실질적으로 결정성은 적어

도 90% 결정성인 화합물을 지칭한다.

[0083] "실질적으로 순수한"은 적어도 특정 중량 백분율인 화합물을 지칭한다. 특정 중량 백분율은 대략 80%, 대략 85%, 대략 90%, 대략 91%, 대략 92%, 대략 93%, 대략 94%, 대략 95%, 대략 96%, 대략 97%, 대략 98%, 대략 99%, 또는 대략 99.5%이다.

[0084] 달리 명시되지 않으면, 본 명세서에 묘사된 구조는 이들의 모든 수화물, 무수물, 용매화합물과 다형체를 포함하는 것으로 의도된다.

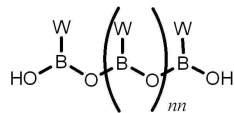
[0085] 본 명세서에서, 용어 "화합물 (I-1)"과 "4-(R,S)-(카르복시메틸)-2-((R)-1-(2-(2,5-디클로로벤자미도)아세트아미도)-3-메틸부틸)-6-옥소-1,3,2-디옥사보리란-4-카르복실산"은 동의어로서 이용되고, 그리고 모든 결정성 형태를 포함한다. 양쪽 용어는 형태 1과 형태 2 둘 모두를 비롯한 하기 실시예에서 실시예 1과 실시예 1A에서 생산된 화합물을 지칭한다.

[0086] 본 명세서에서, 용어 "화합물 (I-1) 형태 2"와 "4-(R,S)-(카르복시메틸)-2-((R)-1-(2-(2,5-디클로로벤자미도)아세트아미도)-3-메틸부틸)-6-옥소-1,3,2-디옥사보리란-4-카르복실산 형태 2"는 동의어로서 이용된다. 양쪽 용어는 하기 실시예에서 실시예 1 형태 2와 실시예 1A에서 생산된 결정성 형태 2를 지칭한다.

[0087] 본 명세서에서, 용어 "화학식 (VIII-1)의 화합물", 그리고 "(R)-1-((2,5-디클로로벤자미도)아세트아미도)-3-메틸부틸보론산"은 동의어로서 이용된다. 화학식 (VIII-1)의 화합물은 U.S. Pat. No. 7,442,830과 WO 09/020448에서 개시된다.

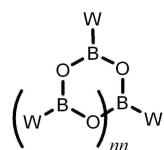
[0088] 본 명세서에서, 용어 "화학식 (I-15)의 화합물", "화합물 (I-15)"과 "(I-15)"는 동의어로서 이용되고, 화합물 (VIII-15)의 구연산염 에스테르, 그리고 하기 실시예의 실시예 15에서 생산된 화합물을 지칭하는데 이용된다.

[0089] 본 명세서에서, 보론산, 예를 들면, 화학식 (VIII)의 화합물과 관련하여 이용된 용어 "무수물"은 하나 이상의 물 분자의 상실과 함께, 보론산 화합물의 2개 이상의 분자의 조합에 의해 형성되는 화학적 화합물을 지칭한다. 물과 혼합될 때, 보론산 무수물 화합물은 수화되어 유리 보론산 화합물을 방출한다. 다양한 구체예에서, 보론산 무수물은 2개, 3개, 4개, 또는 그 이상의 보론산 단위를 포함할 수 있고, 그리고 환상 또는 선형 외형을 보유할 수 있다. 본 발명의 켈티드 보론산 화합물의 올리고머 보론산 무수물의 무제한적 실례는 하기에 예시된다:



[0090]

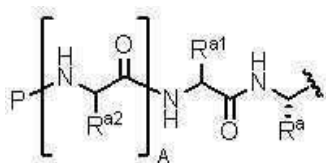
[0091] (1)



[0092]

[0093] (2)

[0094] 화학식 (1)과 (2)에서, 변수 nm 은 0 내지 대략 10, 바람직하게는 0, 1, 2, 3, 또는 4의 정수이다. 일부 구체예에서, 보론산 무수물 화합물은 화학식 (2) (여기서 nm 은 1)의 환상 삼량체 ("보록신")를 포함한다. 변수 W 는 화학식 (3)을 갖는다:



[0095]

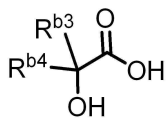
[0096] (3);

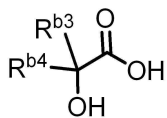
[0097] 여기서 P , $R^{\text{a}2}$, A , $R^{\text{a}1}$ 과 R^{a} 는 본 명세서에서 정의된 바와 동일하다.

- [0098] 본 명세서에서, 단일 경구 제약학적 약형의 전체 중량은 이러한 경구 제약학적 약형 내에 성분의 모든 중량을 덧셈함으로써 결정되고, 그리고 형성 이후에 경구 제약학적 약형에 선택적으로 적용될 수 있는 임의의 코팅의 중량을 포함하지 않는다. 단일 경구 제약학적 약형의 전체 중량은 상기 경구 제약학적 약형을 포함하는 각 성분의 중량 백분율을 계산하기 위한 기초로서 이용된다.
- [0099] 본 명세서에서, 부형제, 예를 들면, 충전제와 관련하여 이용되는 "저-수분"은 대략 0.5% 내지 대략 4%의 물 함량을 갖는 부형제를 지칭한다. 용어 "저-수분"은 용어 "적은-물"과 동의어로서 이용된다.
- [0100] 본 명세서에서, 용어 "동결건조된 분말", "덩어리", 또는 "동결건조된 덩어리"는 수성 혼합물의 동결건조에 의해 획득되는 임의의 고형 물질을 지칭한다.
- [0101] 본 명세서에서, 용어 "긴장 조절제"는 액체 또는 용액의 삼투질농도 (osmolality)에 기여하는 작용제를 지칭한다.
- [0102] 본 명세서에서, 용어 "보로네이트 에스테르"와 "보론 에스테르"는 동의어로서 이용되고, $-B(Z^1)(Z^2)$ 모이어티를 포함하는 화학적 화합물을 지칭하고, 여기서 Z^1 과 Z^2 는 합쳐, 각 경우에 붕소에 부착된 원자가 산소 원자인 모이어티를 형성한다.
- [0103] 일부 구체예에서, 보로네이트 에스테르 모이어티는 5-원 고리이다. 다른 일부 구체예에서, 보로네이트 에스테르 모이어티는 6-원 고리이다. 다른 일부 구체예에서, 보로네이트 에스테르 모이어티는 5-원 고리와 6-원 고리의 혼합물이다.
- [0104] 본 명세서에서, 용어 "알파-히드록시 카르복실산"은 카르복실산 기에 관계있는 알파 위치에서 탄소 원자에 직접적으로 부착된 히드록실 기를 보유하는 화합물을 지칭한다. 본 명세서에서, 용어 "알파-히드록시 카르복실산"은 1개의 히드록실 기 및 1개의 카르복실산 기를 보유하는 화합물에 국한되는 것으로 의도되지 않는다.
- [0105] 본 명세서에서, 용어 "베타-히드록시 카르복실산"은 카르복실산 기에 관계있는 베타 위치에서 탄소 원자에 직접적으로 부착된 히드록실 기를 보유하는 화합물을 지칭한다. 본 명세서에서, 용어 "베타-히드록시 카르복실산"은 1개의 히드록실 기 및 1개의 카르복실산 기만을 보유하는 화합물에 국한되는 것으로 의도되지 않는다.
- [0106] 본 명세서에서, 용어 "알파-히드록시 카르복실산으로부터 유래된 모이어티"는 알파-히드록시 카르복실산 내에서 카르복실산으로부터 수소 원자를 제거하고, 그리고 카르복실산 기에 관계있는 알파 위치에서 탄소 원자에 직접적으로 부착된 히드록실 기로부터 수소 원자를 제거함으로써 형성된 모이어티를 지칭한다. 본 명세서에서, 용어 "베타-히드록시 카르복실산으로부터 유래된 모이어티"는 베타-히드록시 카르복실산 내에서 카르복실산으로부터 수소 원자를 제거하고, 그리고 카르복실산 기에 관계있는 베타 위치에서 탄소 원자에 직접적으로 부착된 히드록실 기로부터 수소 원자를 제거함으로써 형성된 모이어티를 지칭한다.

[0107] 본 발명의 상세한 설명

[0108] 일부 구체예에서, 알파-히드록시산은 화학식 (V)로 표시된다:

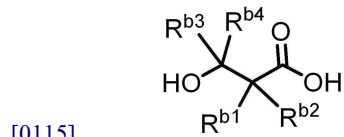


- [0109] 
- [0110] (V)
- [0111] 여기서 R^{b3} 과 R^{b4} 는 각각 독립적으로, 수소, $-CO_2H$, 또는 치환되거나 치환되지 않은 지방족, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 기이다.
- [0112] 일부 구체예에서, R^{b3} 과 R^{b4} 는 각각 독립적으로, 수소, C_{1-6} 지방족, 또는 $-(CH_2)_p-CO_2H$ 이고, 그리고 p 는 0, 1 또는 2이다. 일부 구체예에서, R^{b3} 과 R^{b4} 는 각각 독립적으로, 수소 또는 C_{1-6} 지방족이다. 일정한 구체예에서, R^{b3} 과 R^{b4} 는 각각 독립적으로, 수소, 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸, tert-부틸, 그리고 시클로헥실로 구성된 군에서 선택된다. 다른 일부 구체예에서, R^{b3} 과 R^{b4} 는 각각 독립적으로, 수소 또는 $-(CH_2)_p-CO_2H$ 이다. 일부 이런 구체

예에서, p 는 1이다. 일정한 다른 구체예에서, R^{b3} 과 R^{b4} 는 각각 독립적으로, $-(CH_2)_p-CO_2H$ 이다. 일정한 구체예에서, p 는 1이다.

[0113] 일부 구체예에서, 알파-히드록시 카르복실산은 글리콜산, 말산, 헥사히드로만델산, 구연산, 2-히드록시이소부티르산, 만델산, 젖산, 2-히드록시-3,3-디메틸부티르산, 2-히드록시-3-메틸부티르산, 2-히드록시이소카프로산, 그리고 벤질산으로 구성된 군에서 선택된다. 다른 일부 구체예에서, 알파-히드록시 카르복실산은 글리콜산, 말산, 헥사히드로만델산, 구연산, 2-히드록시이소부티르산, 만델산, 젖산, 2-히드록시-3,3-디메틸부티르산, 2-히드록시-3-메틸부티르산, 2-히드록시이소카프로산, 타르타르산, 그리고 벤질산으로 구성된 군에서 선택된다. 일정한 구체예에서, 알파-히드록시 카르복실산은 구연산이다. 알파-히드록시 카르복실산의 일부 다른 무제한적 실례에는 글루코헵톤산 (glucoheptonic acid), 말톤산 (maltonic acid), 락토비온산 (lactobionic acid), 그리고 갈락타르산 (galactaric acid)이 포함된다.

[0114] 일부 구체예에서, 베타-히드록시산은 화학식 (VI)로 표시된다:



[0116] (VI)

[0117] 여기서 R^{b1} 과 R^{b2} 는 각각 독립적으로, 수소, $-CO_2H$, $-OH$, 또는 치환되거나 치환되지 않은 지방족, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 기이고; R^{b3} 과 R^{b4} 는 각각 독립적으로, 수소, $-CO_2H$, 또는 치환되거나 치환되지 않은 지방족, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 기이고;

[0118] 또는 R^{b2} 와 R^{b4} 는 각각 독립적으로, 수소이고, 그리고 R^{b1} 과 R^{b3} 은 그들이 부착된 탄소 원자와 서로 합쳐, O, N과 S로 구성된 군에서 선택되는 0-3개의 고리 헤테로원자를 보유하는 치환되지 않거나 치환된 4- 내지 8-원 비-방향족 고리를 형성하고, 여기서 상기 고리는 선택적으로 O, N과 S로 구성된 군에서 선택되는 0-3개의 고리 헤테로원자를 보유하는 치환되지 않거나 치환된 4- 내지 8-원 비-방향족 고리 또는 5- 내지 6-원 방향족 고리에 융합될 수 있고;

[0119] 또는 R^{b2} 와 R^{b4} 는 부재하고, 그리고 R^{b1} 과 R^{b3} 은 그들이 부착된 탄소 원자와 서로 합쳐, O, N과 S로 구성된 군에서 선택되는 0-3개의 고리 헤테로원자를 보유하는 치환되지 않거나 치환된 5- 내지 6-원 방향족 고리를 형성하고, 여기서 상기 고리는 O, N과 S로 구성된 군에서 선택되는 0-3개의 고리 헤테로원자를 보유하는 치환되지 않거나 치환된 4- 내지 8-원 비-방향족 고리, 또는 5- 내지 6-원 방향족 고리에 선택적으로 융합될 수 있다.

[0120] 일부 구체예에서, R^{b1} 과 R^{b2} 는 각각 독립적으로, 수소, C_{1-6} 지방족, $-(CH_2)_p-OH$, 또는 $-(CH_2)_p-CO_2H$ 이고, 그리고 p 는 0, 1 또는 2이다. 일부 이런 구체예에서, R^{b1} 과 R^{b2} 는 수소이다. 일부 다른 구체예에서, R^{b1} 은 $-OH$ 이고 R^{b2} 는 수소이다.

[0121] 일부 구체예에서, R^{b3} 과 R^{b4} 는 각각 독립적으로, 수소, C_{1-6} 지방족, 또는 $-(CH_2)_p-CO_2H$ 이고, 그리고 p 는 0, 1 또는 2이다. 일부 구체예에서, R^{b3} 과 R^{b4} 는 각각 독립적으로, 수소 또는 C_{1-6} 지방족이다. 일정한 구체예에서, R^{b3} 과 R^{b4} 는 각각 독립적으로, 수소, 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸, tert-부틸, 그리고 시클로헥실로 구성된 군에서 선택된다. 일정한 다른 구체예에서, R^{b3} 과 R^{b4} 는 각각 독립적으로, $-(CH_2)_p-CO_2H$ 이고, 그리고 p 는 0 또는 1이다.

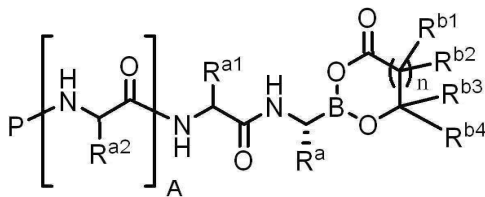
[0122] 변수 p 는 0, 1, 또는 2이다. 일부 구체예에서, p 는 0 또는 1이다. 일정한 구체예에서, p 는 0이다. 다른 일정한 구체예에서, p 는 1이다.

[0123] 일부 구체예에서, R^{b2} 와 R^{b4} 는 부재하고, 그리고 R^{b1} 과 R^{b3} 은 그들이 부착된 탄소 원자와 서로 합쳐, 치환되거나 치환되지 않은 페닐 고리를 형성한다.

[0124] 일부 구체예에서, 베타-히드록시 카르복실산은 말산, 구연산, 3-히드록시부티르산, 베타-히드록시이소발레르산, 그리고 살리실산으로 구성된 군에서 선택된다. 다른 일부 구체예에서, 베타-히드록시 카르복실산은 말산, 구연산, 3-히드록시부티르산, 베타-히드록시이소발레르산, 타르타르산, 그리고 살리실산으로 구성된 군에서 선택된다. 일정한 구체예에서, 베타-히드록시 카르복실산은 구연산이다. 베타-히드록시 카르복실산의 일부 다른 무제한적 실례에는 글루코헵톤산, 말론산, 락토비온산, 그리고 갈락타르산이 포함된다. 베타-히드록시 카르복실산의 일부 다른 무제한적 실례에는 엠본산 (embonic acid), 1-히드록시-2-나프토산과 3-히드록시-2-나프토산이 포함된다.

[0125] 일부 구체예에서, 알파-히드록시산 또는 베타-히드록시산은 글리콜산, 말산, 헥사히드로만델산, 2-히드록시이소부티르산, 구연산, 만델산, 젖산, 3-히드록시부티르산, 베타-히드록시이소발레르산, 2-히드록시-3,3-디메틸부티르산, 2-히드록시-3-메틸부티르산, 2-히드록시이소카프로산, 타르타르산, 살리실산, 그리고 벤질산으로 구성된 군에서 선택된다.

[0126] 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II)로 표시된다:



[0127]

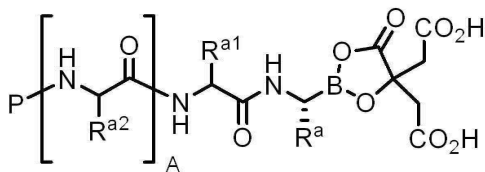
[0128] (II)

[0129] 여기서

[0130] 변수 P, A, R^a, R^{a1}, R^{a2}, 그리고 n은 하기 기술된 값을 갖고, 변수 R^{b1}, R^{b2}, R^{b3}과 R^{b4}는 앞서 기술된 값을 갖는다.

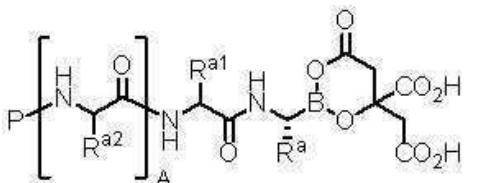
[0131] 일부 구체예에서, R^{b1}, R^{b2}, R^{b3}과 R^{b4} 중에서 임의의 하나는 붕소 원자와 추가적인 결합을 형성할 수 있는 기능성기를 보유할 수 있다. 일정한 구체예에서, 기능성기는 카르복실산이다. 다른 일정한 구체예에서, 기능성기는 히드록실기이다.

[0132] 일부 구체예에서, 알파-히드록시 카르복실산 또는 베타-히드록시 카르복실산이 구연산일 때, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (III) 또는 (IV) 또는 이들의 혼합물로 표시된다:



[0133]

[0134] (III);



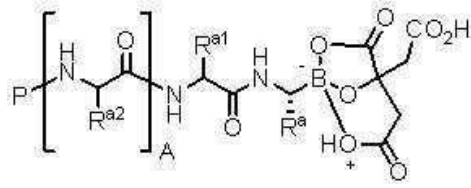
[0135]

[0136] (IV);

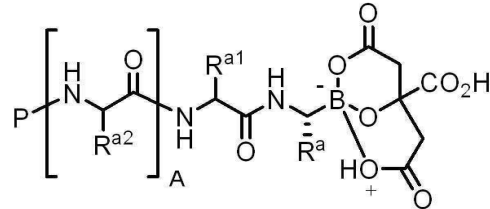
[0137] 여기서 변수 P, A, R^a, R^{a1}, 그리고 R^{a2}는 하기에 기술된 값을 갖는다.

[0138] 다른 일부 구체예에서, 알파-히드록시 카르복실산 또는 베타-히드록시 카르복실산이 구연산일 때, 화학식 (III) 또는 (IV)에서 카르복실산 및 붕소 원자 사이에 추가적인 결합이 형성될 수 있다. 임의의 화학적 결합 이론에 한정됨 없이, 이런 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IIIa) 또는 (IVa), 또는 이들의 혼합물로 표시

될 수 있다:



(IIIa):



(IVa):

여기서 변수 P, A, R^a, R^{a1}, 그리고 R^{a2}는 하기에 기술된 값을 갖는다.

임의의 화학적 결합 이론에 한정됨 없이, 화학식 (IIIa)와 (IVa)에서 카르복실산과 붕소 원자의 이러한 추가적인 결합을 묘사하는데 이용될 수 있는 다른 표시가 존재하는 것으로 인지된다.

아래의 값은 화학식 (I), (II), (III), (IIIa), (IV), 또는 (IVa) 중에서 임의의 한 가지에서 변수에 대하여 기술된다.

변수 P는 수소 또는 아미노-기-차단 모이어티이다. 아미노-기-차단 모이어티의 무제한적 실례는 P.G.M. Wuts and T.W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (4th ed.), John Wiley & Sons, NJ (2007)에서 확인될 수 있고, 그리고 예로써, 아실, 설포닐, 옥시아실, 그리고 아미노아실 기를 포함한다.

일부 구체예에서, P는 R^c-C(O)-, R^c-O-C(O)-, R^c-N(R^{4c})-C(O)-, R^c-S(O)₂-, 또는 R^c-N(R^{4c})-S(O)₂-이고, 여기서 R^c는 C₁₋₆ 지방족, C₁₋₆ 플루오르지방족, -R^d, -T¹-R^d, 그리고 -T¹-R^{2c}로 구성된 군에서 선택되고, 그리고 변수 T¹, R^d, R^{2c}, 그리고 R^{4c}는 하기에 기술된 값을 갖는다.

변수 R^{4c}는 수소, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 플루오르알킬, 또는 C₆₋₁₀ 아르(C₁₋₄ 알킬)이고, 이의 아릴 부분은 치환되거나 치환되지 않는다. 일부 구체예에서, R^{4c}는 수소 또는 C₁₋₄ 알킬이다. 일정한 구체예에서, R^{4c}는 수소이다.

변수 T¹은 0-2개의 독립적으로 선택된 R^{3a} 또는 R^{3b}로 치환된 C₁₋₆ 알킬렌 사슬이고, 여기서 상기 알킬렌 사슬에 -C(R⁵)=C(R⁵)-, -C≡C-, 또는 -O-가 선택적으로 끼어든다. 각각의 R^{3a}는 독립적으로, -F, -OH, -O(C₁₋₄ 알킬), -CN, -N(R⁴)₂, -C(O)-(C₁₋₄ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁₋₄ 알킬), -C(O)NH₂, 그리고 -C(O)-NH(C₁₋₄ 알킬)로 구성된 군에서 선택된다. 각각의 R^{3b}는 독립적으로, R^{3a} 또는 R⁷로 선택적으로 치환된 C₁₋₃ 지방족이고; 또는 동일한 탄소 원자 상에서 2개의 치환기 R^{3b}는 그들이 부착된 탄소 원자와 서로 합쳐, 3- 내지 6-원 환상지방족 고리를 형성한다. 각각의 R⁷은 치환되거나 치환되지 않은 방향족 기이다. 일부 구체예에서, T¹은 C₁₋₄ 알킬렌 사슬이다.

변수 R^{2c}는 할로, -OR⁵, -SR⁶, -S(O)R⁶, -SO₂R⁶, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)₂, -NR⁴C(O)R⁵, -NR⁴C(O)N(R⁴)₂, -NR⁴CO₂R⁶, -N(R⁴)SO₂R⁶, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -O-C(O)R⁵, -OC(O)N(R⁴)₂, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵, 또는 -C(O)N(R⁴)₂이고, 여기서

각각의 R⁴는 독립적으로, 수소 또는 선택적으로 치환된 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴 기이고;

또는 동일한 질소 원자 상에서 2개의 R⁴는 질소 원자와 서로 합쳐, 질소 원자에 더하여 N, O와 S로 구성된 군에서 독립적으로 선택되는 0-2개의 고리 헤테로원자를 보유하는 선택적으로 치환된 4- 내지 8-원 헤테로시클릴 고리를 형성하고;

[0152] 각각의 R⁵는 독립적으로, 수소 또는 선택적으로 치환된 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴 기이고; 그리고

[0153] 각각의 R⁶은 독립적으로, 선택적으로 치환된 지방족, 아릴, 또는 헤테로아릴 기이다.

[0154] 변수 R^D는 치환되거나 치환되지 않은 방향족, 헤테로시클릴, 또는 환상지방족 고리이고, 이들 중에서 임의의 한 가지는 치환되거나 치환되지 않은 방향족, 헤테로시클릴 또는 환상지방족 고리에 선택적으로 융합된다. 일부 구체예에서, R^D는 치환가능 고리 탄소 원자 상에서 0-2개의 R^d 및 0-2개의 R^{8d}로 치환되고, 그리고 R^D에서 각각의 치환가능 고리 질소 원자는 치환되지 않거나, 또는 -C(O)R⁵, -C(O)N(R⁴)₂, -CO₂R⁶, -SO₂R⁶, -SO₂N(R⁴)₂, C₁₋₄ 지방족, 치환되거나 치환되지 않은 C₆₋₁₀ 아릴, 또는 C₆₋₁₀ 아르(C₁₋₄)알킬로 치환되고, 이의 아릴 부분은 치환되거나 치환되지 않는다. 변수 R⁴, R⁵, 그리고 R⁶은 앞서 기술된 값을 갖는다. 각각의 R^d는 독립적으로, C₁₋₆ 지방족, C₁₋₆ 플루오르지방족, 할로, -R^{1d}, -R^{2d}, -T²-R^{1d}, 그리고 -T²-R^{2d}로 구성된 군에서 선택되고, 여기서 변수 T², R^{1d}, R^{2d}, 그리고 R^{8d}는 하기에 기술된 값을 갖는다. 일부 구체예에서, 각각의 R^d는 독립적으로, C₁₋₆ 지방족, C₁₋₆ 플루오르지방족과 할로로 구성된 군에서 선택된다.

[0155] T²는 0-2개의 독립적으로 선택된 R^{3a} 또는 R^{3b}로 치환된 C₁₋₆ 알킬렌 사슬이고, 여기서 상기 알킬렌 사슬에 -C(R⁵)=C(R⁵)-, -C≡C-, 또는 -O-가 선택적으로 끼어든다. 변수 R^{3a}, R^{3b}, 그리고 R⁵는 상기에 기술된 값을 갖는다.

[0156] 각각의 R^{1d}는 독립적으로, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 또는 환상지방족 고리이다.

[0157] 각각의 R^{2d}는 독립적으로, -NO₂, -CN, -C(R⁵)=C(R⁵)₂, -C≡CR⁵, -OR⁵, -SR⁶, -S(O)R⁶, -SO₂R⁶, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)₂, -NR⁴C(O)R⁵, -NR⁴C(O)N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-R⁶, -NR⁴CO₂R⁶, -N(R⁴)SO₂R⁶, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -OC(O)R⁵, -OC(O)N(R⁴)₂, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -C(O)N(R⁴)₂, -C(O)N(R⁴)-OR⁵, -C(O)N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)-C(O)R⁵, 또는 -C(=NR⁴)-N(R⁴)₂이다. 변수 R⁴, R⁵, 그리고 R⁶은 상기에 기술된 값을 갖는다.

[0158] 각각의 R^{8d}는 독립적으로, C₁₋₄ 지방족, C₁₋₄ 플루오르지방족, 할로, -OH, -O(C₁₋₄ 지방족), -NH₂, -NH(C₁₋₄ 지방족), 그리고 -N(C₁₋₄ 지방족)₂로 구성된 군에서 선택된다. 일부 구체예에서, 각각의 R^{8d}는 독립적으로, C₁₋₄ 지방족, C₁₋₄ 플루오르지방족 또는 할로이다.

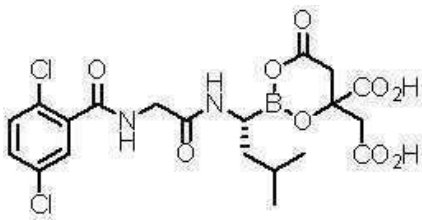
[0159] 일부 구체예에서, R^D는 치환되거나 치환되지 않은 단일- 또는 이중환상 고리 시스템이다. 일부 구체예에서, R^D는 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 벤조푸라닐, 벤조티오펜, 인돌릴, 벤족사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인다졸릴, 푸리닐, 나프틸, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴녹살리닐, 그리고 디히드로벤족사지닐로 구성된 군에서 선택되는 치환되거나 치환되지 않은 단일- 또는 이중환상 고리 시스템이다. 일부 구체예에서, R^D는 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 나프틸, 벤즈이미다졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴녹살리닐, 그리고 디히드로벤족사지닐로 구성된 군에서 선택되는 치환되거나

나 치환되지 않은 단일- 또는 이중환상 고리 시스템이다.

- [0160] 일부 구체예에서, R^D 에서 치환가능 고리 탄소 원자는 치환가능 탄소 원자 상에서 0-1개의 R^d 및 0-2개의 R^{8d} 로 치환되고; 여기서
- [0161] 각각의 R^d 는 독립적으로, C_{1-6} 지방족, C_{1-6} 플루오르지방족 또는 할로이고; 그리고
- [0162] 각각의 R^{8d} 는 독립적으로, C_{1-4} 지방족, C_{1-4} 플루오르지방족 또는 할로이다.
- [0163] 일부 구체예에서, R^D 에서 치환가능 고리 탄소 원자는 0-1개의 R^d 및 0-2개의 R^{8d} 로 치환되고; 여기서
- [0164] T^1 은 치환되지 않거나, 또는 R^{3a} 또는 R^{3b} 로 치환되는 C_{1-3} 알킬렌 사슬이고;
- [0165] 각각의 R^{1d} 는 독립적으로, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 또는 환상지방족 고리이고; 그리고
- [0166] 각각의 R^{2d} 는 독립적으로, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, 또는 $-C(O)N(R^4)_2$ 이다. 변수 R^4 , R^5 , 그리고 R^6 은 상기에 기술된 값을 갖는다.
- [0167] 일부 구체예에서, 변수 R^d 는 화학식 $-Q-R^E$ 를 갖고, 여기서 Q는 $-O-$, $-NH-$, 또는 $-CH_2-$ 이고, 그리고 R^E 은 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 또는 환상지방족 고리이다. 일부 구체예에서, R^E 는 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 또는 모르폴리닐 고리이다.
- [0168] 일부 구체예에서, P는 화학식 $R^C-C(O)-$ 를 갖고, 여기서 R^C 는 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 플루오르알킬, 또는 C_{6-10} 아르(C_{1-4})알킬이고, 이의 아릴 부분은 치환되거나 치환되지 않는다. 일정한 구체예에서, P는 아세틸, 트리플루오르아세틸, 그리고 페닐아세틸로 구성된 군에서 선택된다.
- [0169] 다른 일부 구체예에서, P는 화학식 $R^D-C(O)-$ 를 갖고, 여기서 R^D 는 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 퀴놀리닐, 또는 퀴녹살리닐이다. 다른 일부 구체예에서, P는 화학식 $R^D-C(O)-$ 를 갖고, 여기서 R^D 는 페닐, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 나프틸, 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 벤즈이미다졸릴, 또는 0-1개의 R^d 및 0-2개의 R^{8d} 로 치환된 디히드로벤족사지닐이다.
- [0170] 일정한 구체예에서, P는 화학식 $R^D-C(O)-$ 를 갖고, 여기서 R^D 는 2-피라지닐이다. 다른 일정한 구체예에서, P는 화학식 $R^D-C(O)-$ 를 갖고, 여기서 R^D 는 2,5-디클로로페닐이다. 또 다른 일정한 구체예에서, P는 화학식 $R^D-C(O)-$ 를 갖고, 여기서 R^D 는 6-페닐-2-피리디닐이다.
- [0171] 다른 일부 구체예에서, P는 화학식 R^C-SO_2- 를 갖고, 여기서 R^C 는 $-R^D$ 또는 $-T^1-R^D$ 이고, 여기서 T^1 은 C_{1-4} 알킬렌이고 R^D 는 페닐, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 나프틸, 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 벤즈이미다졸릴, 또는 0-1개의 R^d 및 0-2개의 R^{8d} 로 치환된 디히드로벤족사지닐이다.
- [0172] 변수 R^a 는 수소, C_{1-6} 지방족, C_{1-6} 플루오르지방족, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$, $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$, 또는 $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$ 이고, 여기서 변수 R^4 , R^5 , 그리고 R^6 은 상기에 기술된 값을 갖고, 그리고 변수 R^{5a} , R^{5b} , R^B , Y, 그리고 m은 하기에 기술된 값을 갖는다.

- [0173] 일부 구체예에서, R^a 는 수소, C_{1-6} 지방족, C_{1-6} 플루오르지방족, 또는 $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ 이다. 다른 일부 구체예에서, R^a 는 C_{1-6} 지방족, 또는 $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ 이다. 다른 일부 구체예에서, R^a 는 C_{1-6} 지방족이다. 또 다른 구체예에서, R^a 는 이소부틸, 1-나프틸메틸, 2-나프틸메틸, 벤질, 4-플루오르벤질, 4-히드록시벤질, 4-(벤질옥시)벤질, 벤질나프틸메틸 또는 페닐이다. 일정한 구체예에서, R^a 는 이소부틸이다.
- [0174] 변수 R^{a1} 은 수소, C_{1-6} 지방족, C_{1-6} 플루오르지방족, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$, $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$, 또는 $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$ 이고, 여기서 변수 R^4 , R^5 , 그리고 R^6 은 상기에 기술된 값을 갖고, 그리고 변수 R^{5a} , R^{5b} , R^B , Y , 그리고 m 은 하기에 기술된 값을 갖는다.
- [0175] 일부 구체예에서, R^{a1} 은 수소, C_{1-6} 지방족, C_{1-6} 플루오르지방족, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, 또는 $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$ 이다. 다른 일부 구체예에서, R^{a1} 은 수소, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, 또는 $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$ 이다. 다른 일부 구체예에서, R^{a1} 은 이소부틸, 1-나프틸메틸, 2-나프틸메틸, 벤질, 4-플루오르벤질, 4-히드록시벤질, 4-(벤질옥시)벤질, 벤질나프틸메틸 또는 페닐이다.
- [0176] 일정한 구체예에서, R^{a1} 은 $-CH_2-R^B$ 이다. 다른 일정한 구체예에서, R^{a1} 은 $-CH(R^{5a})-OR^{5b}$ 이다. 또 다른 일정한 구체예에서, R^{a1} 은 수소이다.
- [0177] 변수 R^{a2} 는 수소, C_{1-6} 지방족, C_{1-6} 플루오르지방족, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$, $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$, 또는 $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$ 이고, 여기서 변수 R^4 , R^5 , 그리고 R^6 은 상기에 기술된 값을 갖고, 그리고 변수 R^B , R^{5a} , R^{5b} , Y , 그리고 m 은 하기에 기술된 값을 갖는다.
- [0178] 일부 구체예에서, R^{a2} 는 수소, C_{1-6} 지방족, C_{1-6} 플루오르지방족, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, 또는 $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$ 이다. 다른 일부 구체예에서, R^{a2} 는 이소부틸, 1-나프틸메틸, 2-나프틸메틸, 벤질, 4-플루오르벤질, 4-히드록시벤질, 4-(벤질옥시)벤질, 벤질나프틸메틸 또는 페닐이다.
- [0179] 각각의 R^B 는 독립적으로, 치환되거나 치환되지 않은 단일- 또는 이중환상 고리 시스템이다. 일부 구체예에서, 각각의 R^B 는 독립적으로, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 피리딜, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 나프틸, 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 또는 이소퀴놀리닐 고리이다. 일정한 구체예에서, R^B 는 치환되거나 치환되지 않은 페닐 고리이다.
- [0180] 변수 Y 는 수소, $-CN$, 또는 $-NO_2$ 이다. 일부 구체예에서, Y 는 $-NO_2$ 이다.
- [0181] 변수 R^{5a} 는 수소 또는 치환되거나 치환되지 않은 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴 기이다. 일부 구체예에서, R^{5a} 는 수소 또는 치환되거나 치환되지 않은 지방족 기이다. 다른 일부 구체예에서, R^{5a} 는 수소 또는 C_{1-6} 지방족이다. 이런 구체예에서, R^{5a} 는 수소, 메틸, 에틸, 이소프로필과 이소부틸로 구성된 군에서 선택된다. 일정한 구체예에서, R^{5a} 는 메틸이다.
- [0182] 변수 R^{5b} 는 수소 또는 치환되거나 치환되지 않은 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴 기이다. 일부 구체예에서, R^{5b} 는 수소 또는 치환되거나 치환되지 않은 지방족 기이다. 다른 일부 구체예에서, R^{5b} 는 수소 또는 C_{1-6} 지방족이다. 이런 구체예에서, R^{5b} 는 수소, 메틸, 에틸, 이소프로필과 이소부틸로 구성된 군에서 선택된다. 일정한 구체예에서, R^{5b} 는 수소이다.

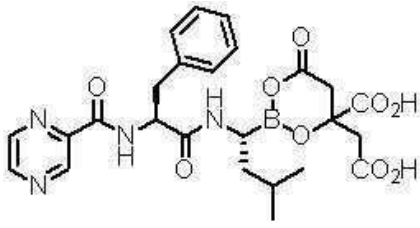
- [0183] 변수 m 은 0, 1, 또는 2이다. 일부 구체예에서, m 은 0 또는 1이다. 일정한 구체예에서, m 은 0이다. 다른 일정한 구체예에서, m 은 1이다.
- [0184] 변수 A 는 0, 1, 또는 2이다. 일부 구체예에서, A 는 0 또는 1이다. 일정한 구체예에서, A 는 0이다.
- [0185] 변수 n 은 0, 또는 1이다. 일정한 구체예에서, n 은 0이다. 다른 일정한 구체예에서, n 은 1이다.
- [0186] 일부 구체예에서, A 는 0이고; R^a 는 수소, C_{1-6} 지방족, C_{1-6} 플루오르지방족, 또는 $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ 이고; R^{a1} 은 수소, C_{1-6} 지방족, C_{1-6} 플루오르지방족, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, 또는 $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$ 이고; P 는 $R^c-C(O)-$ 또는 $R^c-S(O)_2-$ 이고; R^c 는 $-R^D$ 이고; 그리고 m 은 0 또는 1이다.
- [0187] 다른 일부 구체예에서, A 는 0이고; R^a 는 C_{1-6} 지방족 또는 $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ 이고; R^{a1} 은 수소, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, 또는 $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$ 이고; P 는 $R^c-C(O)-$ 또는 $R^c-S(O)_2-$ 이고; R^c 는 $-R^D$ 이고; 그리고 m 은 0 또는 1이다.
- [0188] 다른 일부 구체예에서, A 는 0이고; R^a 는 C_{1-6} 지방족이고; R^{a1} 은 수소, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, 또는 $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$ 이고; P 는 $R^c-C(O)-$ 이고; R^c 는 $-R^D$ 이고; 그리고 m 은 0 또는 1이다.
- [0189] 다른 일부 구체예에서, A 는 0이고; R^a 는 이소부틸이고; R^{a1} 은 수소, C_{1-6} 지방족, C_{1-6} 플루오르지방족, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, 또는 $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$ 이고; P 는 $R^c-C(O)-$ 이고; R^c 는 $-R^D$ 이고; 그리고 m 은 0 또는 1이다.
- [0190] 다른 일부 구체예에서, A 는 0이고; R^a 는 이소부틸이고; R^{a1} 은 수소, C_{1-6} 지방족, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, 또는 $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$ 이고; P 는 $R^c-C(O)-$ 이고; R^c 는 $-R^D$ 이고; 그리고 m 은 0 또는 1이다.
- [0191] 또 다른 일부 구체예에서, A 는 0이고; R^a 는 이소부틸이고; R^{a1} 은 수소, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, 또는 $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$ 이고; P 는 $R^c-C(O)-$ 이고; R^c 는 $-R^D$ 이고; 그리고 m 은 0 또는 1이다.
- [0192] 일정한 구체예에서, A 는 0이고; R^a 는 이소부틸이고; R^{a1} 은 $-CH_2-R^B$ 이고, 그리고 R^B 는 페닐이고; P 는 $R^c-C(O)-$ 이고; R^c 는 $-R^D$ 이고; 그리고 R^D 는 2-피라지닐이다.
- [0193] 다른 일정한 구체예에서, A 는 0이고; R^a 는 이소부틸이고; R^{a1} 은 수소이고; P 는 $R^c-C(O)-$ 이고; R^c 는 $-R^D$ 이고; 그리고 R^D 는 2,5-디클로로페닐이다.
- [0194] 또 다른 일정한 구체예에서, A 는 0이고; R^a 는 이소부틸이고; R^{a1} 은 $-CH(R^{5a})-OR^{5b}$ 이고; R^{5a} 는 C_{1-6} 지방족이고; R^{5b} 는 수소이고; P 는 $R^c-C(O)-$ 이고; R^c 는 $-R^D$ 이고; 그리고 R^D 는 6-페닐-2-피리디닐-이다.
- [0195] 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-1) 또는 이의 결정성 형태로 표시된다:



[0196]

[0197] (I-1).

[0198] 다른 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-15) 또는 이의 결정성 형태로 표시된다:



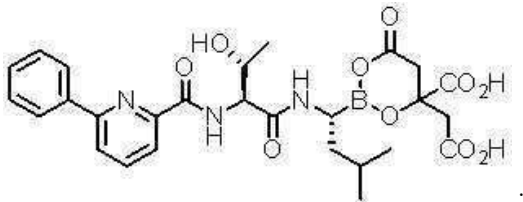
[0199]

[0200]

[0201]

(I-15).

다른 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-18) 또는 이의 결정성 형태로 표시된다:



[0202]

[0203]

[0204]

[0205]

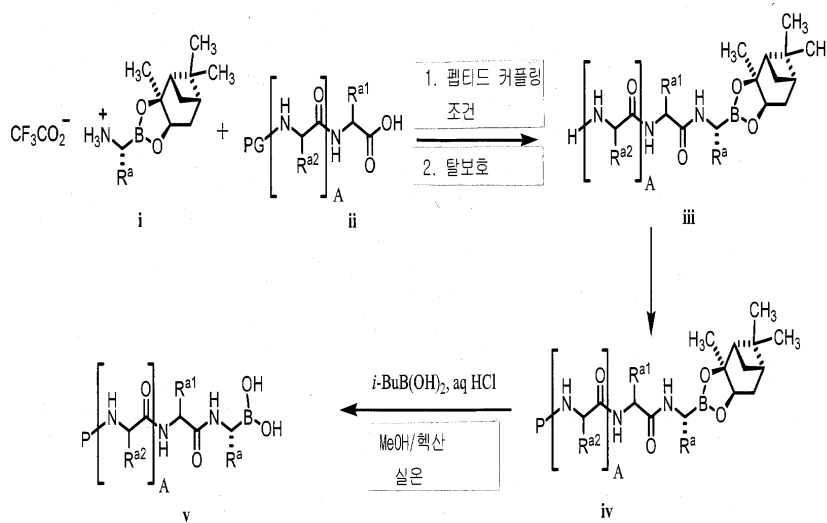
[0206]

(I-18).

일반적인 합성 방법

화학식 (I)의 화합물은 상응하는 보론산의 에스테르화에 의해 제조될 수 있다. 이런 보론산 화합물은 당업자에게 공지된 방법으로부터 제조될 수 있다. 예로써, Adams *et. al.*, U.S. Patent No. 5,780,454; Pickersgill *et al.*, International Patent Publication WO 2005/097809를 참조한다. 전형적인 합성 루트는 하기 반응식 1에서 열거된다.

[반응식 1]:



[0207]

[0208]

화합물 i의 N-보호된 아미노산 ii와의 커플링, 그 이후에 N-말단 탈보호는 화합물 iii 또는 이의 염을 제공한다. 적절한 보호기 (PG)의 실례에는 제한 없이, 아실 보호기, 예를 들면, 포르밀, 아세틸 (Ac), 숙시닐 (Suc), 그리고 메톡시숙시닐; 그리고 우레탄 보호기, 예를 들면, *tert*-부톡시카르보닐 (Boc), 벤질옥시카르보닐 (Cbz), 그리고 플루오레닐메톡시카르보닐 (Fmoc)가 포함된다. 선택적으로, PG는 수소이고 탈보호는 불필요하다. 이러한 펩티드 커플링 반응은 화합물 ii의 카르복실산 모이어티의 활성화된 에스테르 또는 산 할로겐화합물, 예를 들면, *O*-(*N*-히드록시숙시니미드) 에스테르로의 사전 전환, 그 이후에 화합물 I로 처리에 의해 수행될 수 있다. 대안으로, 활성화된 에스테르는 상기 카르복실산을 펩티드 커플링 시약과 접촉시킴으로써 *in situ* 산출될 수 있다. 적절한 펩티드 커플링 시약의 실례에는 제한 없이, 카르보디이미드 시약, 예를 들면, 디시클로헥실카르보디이미드 (DCC) 또는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 (EDC); 포스포늄 시약, 예를 들면, (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오르포스페이트 (BOP); 그리고 우로늄 시약, 예

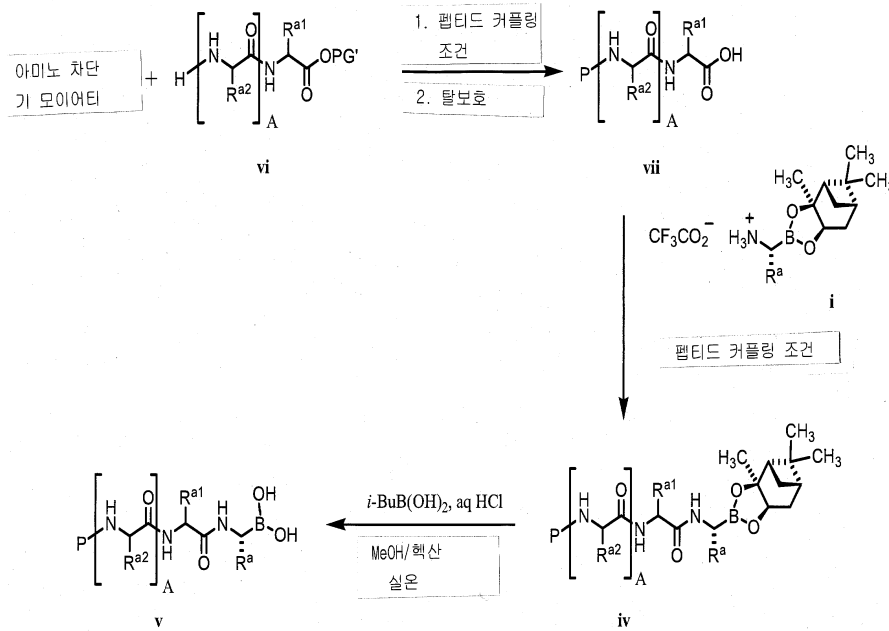
를 들면, *O*-(1*H*-벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N',N'*-테트라메틸우로늄 테트라플루오르보레이트 (TBTU)가 포함된다.

[0209]

화합물 iii은 이후, 화합물 iv를 제공하기 위하여 아미노-기 차단 모이어티와 결합된다. 화합물 i과 ii의 커플링을 위한 앞서 기술된 펩티드 커플링 조건은 화합물 iii의 아미노-기 차단 모이어티와의 커플링에도 적합하다. 이후, 보론산 모이어티의 탈보호는 화합물 v를 제공한다. 이러한 탈보호 단계는 바람직하게는, 보론 에스테르 화합물 iv, 유기 보론산 수용자, 저급 알칸올, C₅₋₈ 탄화수소 용매, 그리고 수성 무기산을 포함하는 이중상 (biphasic) 혼합물에서 전이에스테르화 (transesterification)에 의해 달성된다. 보론산 모이어티의 탈보호에 이용될 수 있는 다른 시약에는 제한 없이, BCl₃, 수소화알루미늄리튬 (lithium aluminium hydride)과 NaIO₄가 포함된다.

[0210]

[반응식 2]:



[0211]

[0212]

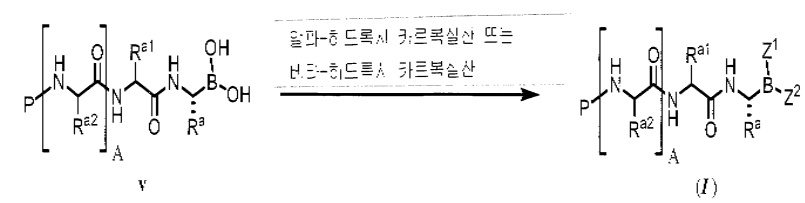
대안으로, 커플링 반응의 순서는 반응식 2에 도시된 바와 같이 역전될 수 있다. 따라서 *O*-보호된 아미노산 vi는 먼저, 아미노-기 차단 모이어티와 커플링되고, 그 이후에 에스테르 가수분해되어 화합물 vii를 형성한다. 선택적으로, PG'는 H이고 에스테르 가수분해는 불필요하고, 화합물 vii를 직접적으로 산출한다. 이후, 화합물 i와의 커플링 및 보론산 탈보호는 반응식 1에서 앞서 기술된 바와 같이 달성되고 화합물 v를 제공한다.

[0213]

화합물 v는 반응식 3에서 도시된 바와 같이, 적절한 알파-히드록시 카르복실산 또는 베타-히드록시 카르복실산과 반응되어 화학식 (I)의 화합물을 제공한다.

[0214]

[반응식 3]:



[0215]

[0216]

화합물 v의 화학식 (I)의 화합물로의 전환은 용매, 예를 들면, 에틸 아세테이트 내에 대략 40°C 내지 대략 80°C의 온도에서, 대략 몰 당량 (molar equivalent)의 알파-히드록시 카르복실산 또는 베타-히드록시 카르복실산을 이용하는 에스테르화 조건 하에 달성될 수 있다. 화합물 v의 화학식 (I)의 화합물로의 전환은 또한, 몰 과잉 (molar excess)의 알파-히드록시 카르복실산 또는 베타-히드록시 카르복실산을 이용하여 앞서 기술된 바와 같이

달성될 수 있다. 이러한 전환에 적합한 다른 용매의 실례에는 메틸 이소부틸 케톤, 아세톤, 아세토니트릴, 2-메틸테트라히드로푸란, 아니솔, 이소프로필 아세테이트, 디메톡시에탄, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디클로로메탄, 톨루엔, 헵탄, 메틸-시클로헥산, *tert*-부틸메틸 에테르, 그리고 이들의 혼합물이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 용매의 선택은 부분적으로, 이용되는 알파-히드록시 카르복실산 또는 베타-히드록시 카르복실산의 용해성에 의존할 것이다. 화합물 v의 화학식 (I)의 화합물로의 전환을 위하여 선택되는 온도는 부분적으로, 이용되는 용매 또는 용매 혼합물의 끓는점 (boiling point)에 의존할 것이다.

[0217] 화합물 v의 화학식 (I)의 화합물로의 전환은 트리에틸아민, 트리에틸렌디아민, 피리딘, 콜리딘, 2,6-루티딘, 4-디메틸아미노피리딘, 디-*tert*부틸피리딘, *N*-메틸모르폴린, *N*-메틸피페리딘, 테트라메틸구아니딘, 디아자비시클로[5.4.0]온덱-7-엔 (DBU), 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄, 1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-엔, *N,N'*-디이소프로필에틸아민, 또는 이들의 혼합물이 포함되지만 이들에 국한되지 않는 유기 아민 염기에 의해 촉진될 수 있다.

[0218] 화학식 v의 화합물 및 알파-히드록시 카르복실산 또는 베타-히드록시 카르복실산은 일정한 기간 동안 선택 용매 내에서 함께 가열된다. 이러한 기간 이후에, 반응 혼합물은 일정한 기간 동안 냉각되고, 그리고 냉각 시에 침전되는 화학식 (I)의 화합물은 여과로 수집된다. 냉각은 제어되지 않거나, 또는 냉각 장치의 이용으로 제어될 수 있다. 반응 혼합물은 이러한 냉각 기간 동안 교반될 수 있다. 대안으로, 화학식 (I)의 화합물은 또한, 냉각, 그 이후에 용매의 증발에 의해 반응 혼합물로부터 분리될 수 있다. 반응 혼합물은 침전을 달성하기 위하여 화학식 (I)의 화합물의 결정으로 파종될 수 있다.

[0219] 헵탄, 메틸시클로헥산, 톨루엔, *tert*-부틸메틸 에테르, 에틸 아세테이트, 또는 이들의 혼합물이 포함되지만 이들에 국한되지 않는 보조-용매가 냉각 기간 동안 첨가될 수 있다. 보조-용매의 첨가 이후에, 반응 혼합물은 냉각되어 화학식 (I)의 화합물의 침전을 더욱 유발할 수 있다. 대안으로, 보조-용매가 일단 첨가되면, 반응 혼합물은 이후, 균질성 용액을 산출하기 위하여 다시 한 번 가열될 수 있고, 상기 용액은 이후, 냉각되어 화학식 (I)의 화합물의 침전을 유발한다. 반응 혼합물은 침전을 달성하기 위하여 화학식 (I)의 화합물의 결정으로 파종될 수 있다.

[0220] 다른 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 실질적으로 순수한 형태로 분리된다. 이런 구체예에서, 순도는 대략 80%, 대략 85%, 대략 90%, 대략 91%, 대략 92%, 대략 93%, 대략 94%, 대략 95%, 대략 96%, 대략 97%, 대략 98%, 대략 99%, 또는 대략 99.5%이다.

[0221] 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 결정성 형태로 분리된다. 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 실질적으로 결정성 형태로 분리된다. 다른 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 무정형 형태로 분리된다.

[0222] 화학식 (I)의 화합물은 또한, 화합물 v 및 알파-히드록시 카르복실산 또는 베타-히드록시 카르복실산의 공동-동결건조에 의해 산출될 수 있다. 이는 화학식 v의 화합물 및 물 과잉의 알파-히드록시 카르복실산 또는 베타-히드록시 카르복실산을 포함하는 수성 용액을 동결건조 절차에 종속시킴으로써 달성된다. 일부 구체예에서, 수성 용액은 물-혼화성 보조-용매를 추가로 포함한다. 적절한 보조-용매의 실례에는 *tert*-부틸 알코올, 메탄올, 에탄올, 그리고 이들의 혼합물이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 공동-동결건조는 화학식 (I)의 화합물 및 과잉의 알파-히드록시 카르복실산 또는 베타-히드록시 카르복실산을 포함하는 조성물을 산출한다.

[0223] 용도, 제제, 그리고 투여

[0224] 본 발명에서는 프로테아솜의 강력한 저해물질인 화합물을 제시한다. 이들 화합물은 프로테아솜-매개된 펩티드 가수분해 또는 단백질 분해를 저해하는 능력에 대하여 시험관내에서 또는 생체내에서 분석될 수 있다.

[0225] 다른 측면에서, 본 발명에서는 세포 내에서 프로테아솜의 한 가지 이상의 펩티다아제 활성을 저해하는 방법을 제시하는데, 상기 방법은 프로테아솜 저해가 요망되는 세포를 본 명세서에 기술된 화합물, 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염, 보론 에스테르, 또는 보론산 무수물과 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0226] 본 발명에서는 또한, 세포 증식을 저해하는 방법을 제시하는데, 상기 방법은 이런 저해가 요망되는 세포를 본 명세서에 기술된 화합물과 접촉시키는 단계를 포함한다. 구(句) "세포 증식을 저해하는"은 저해물질과 접촉되지 않는 세포와 비교하여, 접촉된 세포에서 세포 수 또는 세포 성장을 저해하는 본 발명의 화합물의 능력을 의미하는데 이용된다. 세포 증식의 평가는 세포 계수기를 이용하여 세포를 계산함으로써, 또는 세포 생존능의 분석, 예를 들면, MTT 또는 WST 분석에 의해 이루어질 수 있다. 세포가 고형 성장 (가령, 고형 종양 또는 장기)에 있는 경우에, 세포 증식의 평가는 예로써, 캘리퍼스 (caliper)로 이러한 성장을 측정하고, 그리고 접촉된 세포의

성장의 크기를 비-접촉된 세포와 비교함으로써 이루어질 수 있다.

- [0227] 바람직하게는, 저해물질과 접촉되는 세포의 성장은 비-접촉된 세포의 성장과 비교하여, 적어도 대략 50% 지체된다. 다양한 구체예에서, 접촉된 세포의 세포 증식은 비-접촉된 세포와 비교하여, 적어도 대략 75%, 적어도 대략 90%, 또는 적어도 대략 95% 저해된다. 일부 구체예에서, 구(句) "세포 증식을 저해하는"은 비-접촉된 세포와 비교하여, 접촉된 세포의 숫자에서 감소를 포함한다. 따라서 접촉된 세포에서 세포 증식을 저해하는 프로테아솜 저해물질은 접촉된 세포가 성장 지체를 겪거나, 성장 정지를 겪거나, 예정된 세포 사멸 (programmed cell death) (즉, 아포토시스 (apoptosis))을 겪거나, 또는 괴사성 세포 사멸 (necrotic cell death)을 겪도록 유도할 수 있다.
- [0228] 다른 측면에서, 본 발명에서는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 그리고 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제약학적 조성물을 제시한다.
- [0229] 일부 구체예에서, 상기 조성물은 유리 알파-히드록시 카르복실산 또는 이의 염 또는 베타-히드록시 카르복실산 또는 이의 염을 또한 포함한다. 이런 구체예에서, 알파-히드록시 카르복실산 또는 이의 염 또는 베타-히드록시 카르복실산 또는 이의 염 및 화학식 (I)의 화합물은 대략 2:1 내지 대략 200:1 범위의 몰 비율로 존재한다. 다양한 구체예에서, 알파 히드록시 카르복실산 또는 이의 염 또는 베타-히드록시 카르복실산 또는 이의 염 및 화학식 (I)의 화합물은 대략 2:1 내지 대략 200:1, 대략 15:1 내지 대략 80:1, 또는 대략 20:1 내지 대략 40:1 범위의 비율로 존재한다.
- [0230] 본 발명의 화합물의 제약학적으로 허용되는 염이 이들 조성물에서 이용되면, 상기 염은 바람직하게는, 무기 또는 유기 산 또는 염기로부터 유래된다. 적절한 염의 검토를 위하여, 예로써 Berge et al, *J. Pharm. Sci.* 66:1-19 (1977); 그리고 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed.*, ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000를 참조한다.
- [0231] 적절한 산 첨가염 (acid addition salt)의 무제한적 실례에는 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠 설포네이트, 비설페이트, 부티레이트, 구연산염, 캄포레이트, 캄포르 설포네이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 푸마레이트, 루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 2-히드록시에탄설포네이트, 락테이트, 말레에이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 옥살레이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐-프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트와 운데카노에이트가 포함된다.
- [0232] 적절한 염기 첨가염 (base addition salt)에는 제한 없이, 암모늄 염, 알칼리 금속 염 (alkali metal salt), 예를 들면, 리튬, 나트륨과 칼륨 염; 알칼리 토류 금속 염 (alkaline earth metal salt), 예를 들면, 칼슘과 마그네슘 염; 기타 다가 금속 염, 예를 들면, 아연 염; 유기 염기, 예를 들면, 디시클로헥실아민, *N*-메틸-D-글루카민, *t*-부틸아민, 에틸렌 디아민, 에탄올아민, 그리고 콜린과의 염; 그리고 아미노산, 예를 들면, 아르기닌, 리신 등과의 염이 포함된다.
- [0233] 본 명세서에서, 용어 "제약학적으로 허용되는 담체"는 수용자 개체, 바람직하게는 포유동물, 더욱 바람직하게는 인간과 용화성인 물질을 지칭하는데 이용되고, 그리고 활성제의 활성을 중단시키지 않으면서 상기 활성제를 표적 부위로 전달하는데 적합하다.
- [0234] 담체와 연관된 독성 또는 부작용은 바람직하게는, 활성제의 의도된 용도를 위한 합리적인 위험/이익 비율로 적당하다.
- [0235] 용어 "담체", "부형제" 또는 "운반제"는 본 명세서에서 동의어로서 이용되고, 그리고 원하는 특정 약형에 적합한 임의의 모든 용매, 희석제, 그리고 기타 액상 운반제, 분산 또는 현탁 보조제, 표면 활성제, pH 조절제, 등장성제, 농후제 또는 유화제, 보존제, 고체 접합제, 운환제 등을 포함한다. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed.*, ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000에서는 제약학적으로 허용되는 조성물을 제조하는데 이용되는 다양한 담체 및 이의 제조를 위한 공지된 기술을 개시한다. Strickley, *Pharmaceutical Research*, 21(2) 201-230 (2004)에서는 경구 또는 비경구 투여를 위한 화합물을 용해시키는 상업적 제품에 이용되는 제약학적으로 허용되는 부형제를 검토한다. 임의의 전통적인 담체 매체가 예로써, 임의의 바람직하지 않은 생물학적 효과를 발생시키거나, 또는 제약학적으로 허용되는 조성물의 임의의 다른 성분과 유해한 방식으로 상호작용함으로써 본 발명의 화합물과 양립할 수 없는 경우를 제외하고, 이의 이용은 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 간주된다. 제약학적으로 허용되는 담체로서 기능할 수 있는 물질의 일부 실례에는 이온

교환체 (ion exchanger), 알루미늄, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질, 예를 들면, 인간 혈청 알부민, 완충제 물질, 예를 들면, 인산염, 탄산염, 수산화마그네슘과 수산화알루미늄, 글리신, 소르브산, 또는 소르브산칼륨, 포화된 식물성 지방산의 부분 글리세리드 혼합물, 물, 발열원-없는 물, 염 또는 전해질, 예를 들면, 프로타민 설페이트 (protamine sulfate), 인산수소이나트륨 (disodium hydrogen phosphate), 인산수소칼륨 (potassium hydrogen phosphate), 염화나트륨, 그리고 아연 염, 콜로이드 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 공중합체, 양모지 (wool fat), 당류, 예를 들면, 락토오스, 글루코오스, 수크로오스, 그리고 만니톨, 전분, 예를 들면, 옥수수 전분과 감자 전분, 셀룰로오스와 이의 유도체, 예를 들면, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스와 셀룰로오스 아세테이트, 분말 트래거캔스; 맥아, 젤라틴, 활석, 부형제, 예를 들면, 코코아 버터와 좌약 왁스, 기름, 예를 들면, 땅콩 기름, 목화씨 기름, 잇꽃 기름, 참깨 기름, 올리브 기름, 옥수수 기름과 콩 기름, 글리콜, 예를 들면, 프로필렌 글리콜과 폴리에틸렌 글리콜, 에스테르, 예를 들면, 에틸 올레이트와 에틸 라우레이트, 한천, 알긴산, 등장성 염수, 링거액, 알코올, 예를 들면, 에탄올, 이소프로필 알코올, 헥사데실 알코올, 그리고 글리세롤, 시클로텍스트린, 예를 들면, 히드록시프로필 β-시클로텍스트린과 설포부틸에테르 β-시클로텍스트린, 윤활제, 예를 들면, 라우릴 황산 나트륨과 마그네슘 스테아레이트, 석유 탄화수소, 예를 들면, 무기 오일과 바셀린이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 제조업체의 판단에 따라, 착색제 (coloring agent), 방출제 (releasing agent), 코팅제 (coating agent), 감미료 (sweetening), 풍미제 (flavoring agent)와 향료 (perfuming agent), 보존제 (preservative)와 항산화제 (antioxidant) 역시 조성물 내에 존재할 수 있다.

[0236] 본 발명의 제약학적 조성물은 당분야에 널리 공지된 방법, 예를 들면, 전통적인 과립화, 혼합, 용해, 캡슐화, 동결건조, 또는 유화 공정에 의해 제조될 수 있다. 조성물은 과립, 침전물, 또는 미립자, 동결 건조된, 회전 건조된 또는 스프레이 건조된 분말을 비롯한 분말, 무정형 분말, 정제, 캡슐, 시럽, 좌약, 주사, 에멀전, 엘릭시르, 현탁액 또는 용액을 비롯한 다양한 형태로 생산될 수 있다.

[0237] 바람직한 구체예에 따라, 본 발명의 조성물은 포유동물, 바람직하게는 인간에 제약학적 투여용으로 조제된다. 본 발명의 이런 제약학적 조성물은 경구로, 비경구로, 흡입 스프레이에 의해, 국소로, 직장으로, 비강으로, 볼 점막으로, 질내로 또는 이식된 저장소를 통해 투여될 수 있다. 본 명세서에서, 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 활액내, 흉골내, 척수강내, 간내, 병소내와 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 바람직하게는, 이들 조성물은 경구로, 정맥내로, 또는 피하로 투여된다. 본 발명의 제제는 단기-작용 (short-acting), 신속-방출 (fast-releasing), 또는 장기-작용 (long-acting)을 제공하도록 설계될 수 있다. 더 나아가, 화합물은 전신 수단이 아닌 국소, 예를 들면, 중앙 부위에서 투여 (가령, 주사에 의해)로 투여될 수 있다.

[0238] 경구 투여를 위한 액상 제형 (liquid dosage form)에는 제약학적으로 허용되는 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽과 엘릭시르가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 활성 화합물 이외에, 액상 제형은 당분야에 통상적으로 이용되는 불활성 희석제, 예를 들면, 물 또는 다른 용매, 용해제와 유화제, 예를 들면, 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 시클로텍스트린, 디메틸포름아미드, 기름 (특히, 목화씨, 땅콩, 옥수수, 배아, 올리브, 피마자, 그리고 참깨 기름), 글리세롤, 테트라히드로푸르푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜과 소르비탄의 지방산 에스테르, 그리고 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 불활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 어췌번트, 예를 들면, 습윤제 (wetting agent), 유화제 (emulsifying agent)와 현탁제 (suspending agent), 감미료 (sweetening agent), 풍미제 (flavoring agent), 그리고 향료 (perfuming agent) 역시 포함할 수 있다.

[0239] 주사가능 제조물, 예를 들면, 무균 주사가능 수성 또는 유성 현탁액은 적절한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 이용하여 공지 기술에 따라 조제될 수 있다. 무균 주사가능 제조물은 또한, 예로써 1,3-부탄디올에서 용액으로서 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매에서 무균 주사가능 용액, 현탁액 또는 에멀전일 수도 있다. 이용될 수 있는 허용되는 운반제와 용매에는 물, 링거액, U.S.P.와 등장성 염화나트륨 용액이 포함된다. 이에 더하여, 무균, 고정유 (fixed oil)가 용매 또는 현탁 매체로서 통상적으로 이용된다. 이런 목적으로, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 비롯한 임의의 부드러운 고정유가 이용될 수 있다. 이에 더하여, 지방산, 예를 들면, 올레산 (oleic acid)이 주사가능물질의 제조에 이용된다. 주사가능 제제는 예로써, 세균-차단 필터 (bacterial-retaining filter)를 통한 여과에 의해, 또는 이용에 앞서 무균수 (sterile water) 또는 다른 무균 주사가능 매체에서 용해되거나 분산될 수 있는 무균 고형 조성물의 형태로 멸균제 (sterilizing agent)를 통합함으로써 멸균될 수 있다. 비경구 투여용으로 조제된 조성물은 일시 주사 (bolus injection) 또는 정기 푸시 (timed push)에 의해 주사되거나, 또는 연속 주입 (continuous infusion)에 의해 투여될 수 있다.

[0240] 경구 투여를 위한 고형 제형에는 캡슐, 정제, 알약, 분말, 그리고 과립이 포함된다. 이런 고형 제형에서, 활성

화합물은 적어도 하나의 불활성, 제약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체, 예를 들면, 구연산나트륨 또는 인산 이칼슘 및/또는 a) 충전제 또는 증량제, 예를 들면, 전분, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨, 그리고 규산, b) 접합제, 예를 들면, 카르복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로오스, 그리고 아카시아, c) 습윤제, 예를 들면, 글리세롤, d) 봉해제, 예를 들면, 한천-한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 일정한 규산염, 크로스포비돈, 셀룰로오스, 크로스카라멜로스 나트륨, 전분글리콜산나트륨, 그리고 탄산나트륨, e) 용해 지연제, 예를 들면, 파라핀, f) 흡수 가속화제, 예를 들면, 4가 암모늄 화합물, g) 침윤제, 예를 들면, 세틸 알코올과 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡착제, 예를 들면, 카올린과 벤토나이트 클레이, 그리고 i) 윤활제, 예를 들면, 활석, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 스테아르산, 고휘 폴리에틸렌 글리콜, 라우릴 황산 나트륨, 글리세릴 베헤네이트, 그리고 이들의 혼합물과 혼합된다. 캡슐, 정제와 알약의 경우에, 이들 제형은 완충제, 예를 들면, 인산염 또는 탄산염을 또한 포함할 수 있다.

[0241] 유사한 유형의 고휘 조성물은 또한, 락토오스 또는 유당과 같은 부형제 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 이용한 연성과 경성-충진된 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 이용될 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 알약, 그리고 과립의 고휘 제형은 제약학적 조제 분야에 널리 공지된 코팅과 외피, 예를 들면, 장용 코팅 (enteric coating) 및 기타 코팅으로 제조될 수 있다. 이들은 선택적으로, 불투명화제 (opacifying agent)를 포함할 수 있고, 또한 유일하게 또는 선호적으로 장관 (intestinal tract)의 일정한 부위에서, 선택적으로 지연된 방식으로 활성 성분을 방출하는 조성물일 수 있다. 이용될 수 있는 포매 조성물 (embedding composition)의 실례에는 중합성 물질과 왁스가 포함된다. 유사한 유형의 고휘 조성물은 또한, 락토오스 또는 유당과 같은 부형제 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 이용한 연성과 경성-충진된 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 이용될 수 있다.

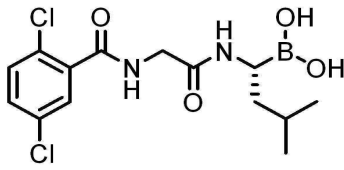
[0242] 활성 화합물은 또한, 앞서 언급된 바와 같은 하나 이상의 부형제로 마이크로-캡슐화된 형태로 존재할 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 알약, 그리고 과립의 고휘 제형은 제약학적 조제 분야에 널리 공지된 코팅과 외피, 예를 들면, 장용 코팅, 방출 제어 코팅 (release controlling coating) 및 기타 코팅으로 제조될 수 있다. 이런 고휘 제형에서, 활성 화합물은 적어도 하나의 불활성 희석제, 예를 들면, 수크로오스, 락토오스 또는 전분과 혼합될 수 있다. 이런 제형은 또한, 관례적으로 불활성 희석제 이외에 추가적인 물질, 예를 들면, 정제화 윤활제 (tableting lubricant) 및 기타 정제화 보조제 (tableting aid), 예를 들면, 마그네슘 스테아레이트와 미세결정성 셀룰로오스를 포함할 수 있다. 캡슐, 정제와 알약의 경우에, 이들 제형은 완충제를 또한 포함할 수 있다. 이들은 선택적으로, 불투명화제 (opacifying agent)를 포함할 수 있고, 또한 유일하게 또는 선호적으로 장관 (intestinal tract)의 일정한 부위에서, 선택적으로 지연된 방식으로 활성 성분을 방출하는 조성물일 수 있다. 이용될 수 있는 포매 조성물 (embedding composition)의 실례에는 중합성 물질과 왁스가 포함된다. 일부 구체예에서, 부형제 또는 담체에는 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 카르복시메틸셀룰로오스, 마그네슘 스테아레이트, 크로스포비돈, 에틸셀룰로오스, 활석, 그리고 규산화 미세결정성 셀룰로오스가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다.

[0243] 본 발명의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 제형에는 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 분말, 용액, 스프레이, 흡입제 또는 패치가 포함된다. 활성 성분은 무균 조건 하에, 제약학적으로 허용되는 담체 및 임의의 필요한 보존제 또는 완충제와 혼합된다. 안과 제제, 귀 점적약 (ear drop), 그리고 점안약 (eye drop) 역시 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 간주된다. 부가적으로, 본 발명에서는 경피 패치 (transdermal patch)의 이용을 고려하는데, 이들 패치는 신체에 화합물의 제어된 전달 (controlled delivery)을 제공하는 추가적인 이점을 갖는다. 이런 제형은 적절한 매체에 화합물을 용해시키거나 분산시킴으로써 만들어질 수 있다. 피부를 교차하여 화합물의 유효를 증가시키기 위하여 흡수 증진제가 또한 이용될 수 있다. 흡수 속도는 속도 제어 막 (rate controlling membrane)을 제공함으로써, 또는 중합체 매트릭스 또는 겔에 화합물을 분산시킴으로써 제어될 수 있다.

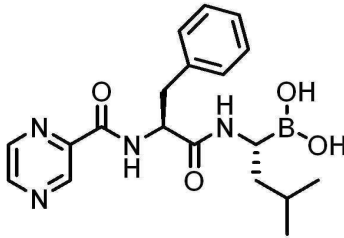
[0244] 일부 구체예에서, 본 발명에서는 화학식 (I)의 화합물, 그리고 본 명세서에 기술된 추가적인 부형제를 포함하는 제약학적 조성물을 제시한다. 다른 일부 구체예에서, 본 발명에서는 화학식 (II)의 화합물, 그리고 본 명세서에 기술된 추가적인 부형제를 포함하는 제약학적 조성물을 제시한다. 다른 일부 구체예에서, 본 발명에서는 화학식 (III) 또는 (IV)의 화합물, 그리고 본 명세서에 기술된 추가적인 부형제를 포함하는 제약학적 조성물을 제시한다.

[0245] 다른 구체예에서, 본 발명에서는 화합물 (VIII-1)의 구연산염 에스테르, 그리고 본 명세서에 기술된 추가적인 부형제를 포함하는 제약학적 조성물을 제시한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명에서는 화합물 (VIII-15)의 구연산염 에스테르, 그리고 본 명세서에 기술된 추가적인 부형제를 포함하는 제약학적 조성물을 제시한다. 다른 구

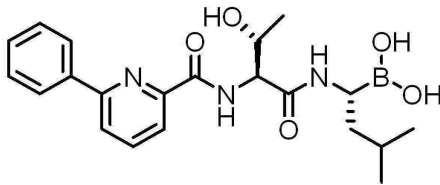
체에서, 본 발명에서는 (VIII-18)의 구연산염 에스테르, 그리고 본 명세서에 기술된 추가적인 부형제를 포함하는 제약학적 조성물을 제시한다.



[0246]
[0247] (VIII-1)



[0248]
[0249] (VIII-15)



[0250]
[0251] (VIII-18)

[0252] 다른 구체예에서, 본 발명에서는 화합물 (I-1), 또는 이의 결정성 형태를 포함하는 제약학적 조성물을 제시한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명에서는 화합물 (I-15), 또는 이의 결정성 형태를 포함하는 제약학적 조성물을 제시한다. 또 다른 일부 구체예에서, 본 발명에서는 화합물 (I-18), 또는 이의 결정성 형태를 포함하는 제약학적 조성물을 제시한다.

[0253] 제약학적 조성물 및 이들 제약학적 조성물의 제조 방법에 관한 아래의 설명은 화학식 (I), (II), (III), (IIIa), (IV), 또는 (IVa)의 화합물 및 이들 화합물의 다양한 구체예에 적용될 수 있다. 본 명세서에서 기술된 바와 같은. 제약학적 조성물 및 이들 제약학적 조성물의 제조 방법에 관한 아래의 설명은 화합물 (I-1), (I-15), 또는 (I-18)에도 적용가능하다.

[0254] 한 구체예에서, 제약학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서 화학식 (I)의 화합물은 실질적으로 결정성이다. 다른 구체예에서, 제약학적 조성물 내에서 화학식 (I)의 화합물은 적어도 대략 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9%의 결정성 형태이다. 또 다른 구체예에서, 제약학적 조성물 내에서 화학식 (I)의 화합물은 결정성 형태이다.

[0255] 일부 구체예에서, 본 발명의 제약학적 제제는 적은 물 또는 저-수분 함량을 갖는 부형제를 이용하고, 그리고 건성 또는 비-수성 조제 방법을 이용하여 제조된, 활성 화합물의 안정된 고체 경구 약형을 제공한다.

[0256] 한 구체예에서, 제약학적 조성물은 캡슐, 정제, 알약, 분말, 그리고 과립으로 구성된 군에서 선택되는 경구 제약학적 약형이다. 다른 구체예에서, 경구 제약학적 약형은 캡슐이고, 여기서 상기 캡슐은 젤라틴, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 (HPMC), 어류 젤라틴, 그리고 폴롤란으로 구성된 군에서 선택되는 중합체-기초된 캡슐이다. 또 다른 구체예에서, 중합체-기초된 캡슐은 젤라틴, 그리고 히드록시프로필메틸 셀룰로오스로 구성된 군에서 선택된다. 또 다른 구체예에서, 중합체-기초된 캡슐은 경성 젤라틴 캡슐이다.

[0257] 한 구체예에서, 제약학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 결정성 형태, 충전제, 그리고 선택적으로 윤활제를 포함한다. 다른 구체예에서, 제약학적 조성물은 대략 0.2% 내지 대략 3%의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 결정성 형태; 대략 97% 내지 대략 99.8%의 충전제; 그리고 선택적으로 대략 1.5%까지의 윤활제를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 제약학적 조성물은 대략 0.25% 내지 대략 2%의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의

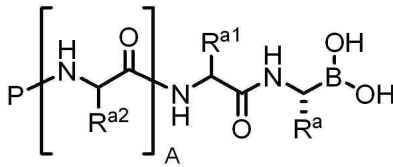
결정성 형태; 그리고 대략 98% 내지 대략 99.75%의 충전제를 포함한다.

- [0258] 다른 구체예에서, 제약학적 조성물은 선택적 유동-보조제, 그리고 선택적 완충제를 더욱 포함한다. 또 다른 구체예에서, 제약학적 조성물은 전체 중량의 비율로서 중량으로, 대략 0.2% 내지 대략 3%의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 결정성 형태, 대략 86.5% 내지 대략 99.8%의 충전제, 선택적으로 대략 1.5%까지의 윤활제, 선택적으로 대략 5%까지의 유동-보조제, 그리고 선택적으로 대략 5%까지의 완충제를 포함한다.
- [0259] 다른 구체예에서, 제약학적 조성물은 전체 중량의 비율로서 중량으로, 대략 0.2% 내지 대략 12%의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 결정성 형태, 대략 76.5% 내지 대략 99.8%의 충전제, 선택적으로 대략 1.5%까지의 윤활제, 선택적으로 대략 5%까지의 유동-보조제, 그리고 선택적으로 대략 5%까지의 완충제를 포함한다.
- [0260] 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 결정성 형태는 전체 중량의 비율로서 중량으로, 대략 0.2% 내지 대략 3%의 양으로 제약학적 조성물 내에 존재한다. 다른 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 결정성 형태는 전체 중량의 비율로서 중량으로, 대략 0.25% 내지 대략 2%의 양으로 제약학적 조성물 내에 존재한다.
- [0261] 적절한 충전제에는 분말 셀룰로오스, 미세결정성 셀룰로오스, 규산화 미세결정성 셀룰로오스, 고밀도 미세결정성 셀룰로오스, 저-수분 미세결정성 셀룰로오스, 호화 전분, 전분글리콜산나트륨, 그리고 이들의 혼합물이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 다른 일부 구체예에서, 충전제는 분말 셀룰로오스, 미세결정성 셀룰로오스, 규산화 미세결정성 셀룰로오스, 저-수분 미세결정성 셀룰로오스, 그리고 이들의 혼합물로 구성된 군에서 선택된다. 다른 일부 구체예에서, 충전제는 저-수분 미세결정성 셀룰로오스이다. 다른 일부 구체예에서, 충전제는 저-수분 미세결정성 셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 호화 전분, 그리고 이들의 혼합물로 구성된 군에서 선택된다.
- [0262] 다른 구체예에서, 충전제는 전체 중량의 비율로서 중량으로, 대략 97% 내지 대략 99.8%의 양으로 존재한다. 다른 일부 구체예에서, 충전제는 전체 중량의 비율로서 중량으로, 대략 98% 내지 대략 99.75%의 양으로 존재한다. 다른 일부 구체예에서, 윤활제가 존재하면, 충전제의 양은 존재하는 윤활제의 상응하는 비율의 양으로 감소한다. 다른 일부 구체예에서, 충전제는 전체 중량의 비율로서 중량으로, 대략 86.5% 내지 대략 99.8%의 양으로 존재한다.
- [0263] 일부 구체예에서, 충전제는 첫 번째 충전제와 두 번째 충전제를 포함한다. 첫 번째 충전제는 전체 중량의 비율로서 중량으로, 0% 내지 대략 99.8%의 양으로 존재하고, 그리고 두 번째 충전제는 전체 중량의 비율로서 중량으로, 0% 내지 대략 99.8%의 양으로 존재하며, 단서로써 충전제의 총량은 대략 99.8% 이하이다. 일부 구체예에서, 첫 번째 충전제는 전체 중량의 비율로서 중량으로, 대략 40% 내지 대략 60%의 양으로 존재하고, 그리고 두 번째 충전제는 전체 중량의 비율로서 중량으로, 대략 40% 내지 대략 60%의 양으로 존재하며, 단서로써 충전제의 총량은 전체 중량의 비율로서 중량으로, 대략 99.8% 이하이다.
- [0264] 일부 구체예에서, 첫 번째 충전제는 저-수분 미세결정성 셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 호화 전분, 그리고 이들의 혼합물로 구성된 군에서 선택된다. 일부 구체예에서, 두 번째 충전제는 저-수분 미세결정성 셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 호화 전분, 그리고 이들의 혼합물로 구성된 군에서 선택된다.
- [0265] 적절한 윤활제에는 마그네슘 스테아레이트, 글리세릴 베헤네이트, 수소첨가 식물성 오일, 활석, 아연 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 수크로오스 스테아레이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 그리고 이들의 혼합물이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 일부 구체예에서, 윤활제는 마그네슘 스테아레이트이다. 다른 구체예에서, 윤활제는 전체 중량의 비율로서 중량으로, 대략 1.5%까지의 양으로 존재한다. 다른 일부 구체예에서, 윤활제는 전체 중량의 비율로서 중량으로, 대략 1%의 양으로 존재한다.
- [0266] 적절한 유동-보조제에는 이산화실리콘, 활석, 그리고 이들의 혼합물이 포함된다. 일부 구체예에서, 유동-보조제는 활석이다. 다른 구체예에서, 유동-보조제는 전체 중량의 비율로서 중량으로, 대략 5%까지의 양으로 존재한다. 다른 일부 구체예에서, 유동-보조제는 전체 중량의 비율로서 중량으로, 대략 1%의 양으로 존재한다. 다른 일부 구체예에서, 유동-보조제는 전체 중량의 비율로서 중량으로, 대략 2%의 양으로 존재한다.
- [0267] 적절한 완충제에는 구연산나트륨, 구연산, 그리고 이들의 혼합물이 포함된다. 일부 구체예에서, 완충제는 구연산나트륨이다. 다른 일부 구체예에서, 완충제는 전체 중량의 비율로서 중량으로, 대략 5%까지의 양으로 존재한다. 다른 일부 구체예에서, 완충제는 전체 중량의 비율로서 중량으로, 대략 2%의 양으로 존재한다.
- [0268] 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 결정성 형태, 충전제, 그리고 선택적으로

윤활제를 포함하고; 여기서

- [0269] 알파-히드록시 카르복실산 또는 베타-히드록시 카르복실산은 구연산이고;
- [0270] A는 0이고;
- [0271] R^a는 이소부틸이고;
- [0272] R^{a1}은 수소, C₁₋₆ 지방족, -(CH₂)_m-CH₂-R^B, 또는 -(CH₂)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}이고;
- [0273] P는 R^c-C(O)-이고;
- [0274] R^c는 -R^D이고;
- [0275] m은 0 또는 1이고;
- [0276] 충전제는 저-수분 미세결정성 셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 호화 전분, 그리고 이들의 혼합물로 구성된 군에서 선택되고; 그리고
- [0277] 윤활제는 존재하면, 마그네슘 스테아레이트이다.
- [0278] 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 결정성 형태, 충전제, 그리고 선택적으로 윤활제를 포함하고; 여기서
- [0279] 화학식 (I)의 화합물은 (I-1), (I-15) 또는 (I-18)이고;
- [0280] 충전제는 저-수분 미세결정성 셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 호화 전분, 그리고 이들의 혼합물로 구성된 군에서 선택되고; 그리고
- [0281] 윤활제는 존재하면, 마그네슘 스테아레이트이다.
- [0282] 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 대략 0.25% 내지 대략 2%의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 결정성 형태; 그리고 대략 98% 내지 대략 99.75%의 충전제를 포함하고; 여기서
- [0283] 화학식 (I)의 화합물은 (I-1), (I-15) 또는 (I-18)이고; 그리고
- [0284] 충전제는 저-수분 미세결정성 셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 호화 전분, 그리고 이들의 혼합물로 구성된 군에서 선택된다.
- [0285] 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 결정성 형태, 충전제, 선택적으로 윤활제; 선택적으로 유동-보조제; 그리고 선택적으로 완충제를 포함하고; 여기서
- [0286] 알파-히드록시 카르복실산 또는 베타-히드록시 카르복실산은 구연산이고;
- [0287] A는 0이고;
- [0288] R^a는 이소부틸이고;
- [0289] R^{a1}은 수소, C₁₋₆ 지방족, -(CH₂)_m-CH₂-R^B, 또는 -(CH₂)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}이고;
- [0290] P는 R^c-C(O)-이고;
- [0291] R^c는 -R^D이고;
- [0292] m은 0 또는 1이고;
- [0293] 충전제는 저-수분 미세결정성 셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 호화 전분, 그리고 이들의 혼합물로 구성된 군에서 선택되고;
- [0294] 윤활제는 존재하면, 마그네슘 스테아레이트이고;
- [0295] 유동-보조제는 존재하면, 활석이고; 그리고

- [0296] 완충제는 존재하면, 구연산나트륨이다.
- [0297] 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 결정성 형태, 충전제, 선택적으로 윤활제; 선택적으로 유동-보조제; 그리고 선택적으로 완충제를 포함하고, 여기서:
- [0298] 화학식 (I)의 화합물은 (I-1), (I-15) 또는 (I-18)이고;
- [0299] 충전제는 저-수분 미세결정성 셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 호화 전분, 그리고 이들의 혼합물로 구성된 군에서 선택되고;
- [0300] 윤활제는 존재하면, 마그네슘 스테아레이트이고;
- [0301] 유동-보조제는 존재하면, 활석이고; 그리고
- [0302] 완충제는 존재하면, 구연산나트륨이다.
- [0303] 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 전체 중량의 비율로서 중량으로, 대략 0.2% 내지 대략 3%의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 결정성 형태, 대략 86.5% 내지 대략 99.8%의 충전제, 선택적으로 대략 1.5%까지의 윤활제, 선택적으로 대략 5%까지의 유동-보조제, 그리고 선택적으로 대략 5%까지의 완충제를 포함하고, 여기서:
- [0304] 화학식 (I)의 화합물은 (I-1), (I-15) 또는 (I-18)이고;
- [0305] 충전제는 저-수분 미세결정성 셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 호화 전분, 그리고 이들의 혼합물로 구성된 군에서 선택되고;
- [0306] 윤활제는 존재하면, 마그네슘 스테아레이트이고;
- [0307] 유동-보조제는 존재하면, 활석이고; 그리고
- [0308] 완충제는 존재하면, 구연산나트륨이다.
- [0309] 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 결정성 형태, 충전제, 그리고 선택적으로 윤활제를 포함하고; 여기서 화학식 (I)의 화합물은 (I-1)이다. 다른 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 결정성 형태, 충전제, 그리고 선택적으로 윤활제를 포함하고; 여기서 화학식 (I)의 화합물은 (I-1)이고; 충전제는 저-수분 미세결정성 셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 호화 전분, 그리고 이들의 혼합물로 구성된 군에서 선택되고; 그리고 윤활제는 존재하면, 마그네슘 스테아레이트이다.
- [0310] 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 결정성 형태를 포함하고; 여기서 화학식 (I)의 화합물은 (I-1)이고; 그리고 결정성 형태는 형태 2이다.
- [0311] 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 화학식 (I-1)의 화합물 형태 2, 그리고 저-수분 미세결정성 셀룰로오스를 포함한다. 다른 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 화학식 (I-1)의 화합물 형태 2, 그리고 규산화 미세결정성 셀룰로오스를 포함한다. 다른 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 화학식 (I-1)의 화합물 형태 2, 저-수분 미세결정성 셀룰로오스, 그리고 마그네슘 스테아레이트를 포함한다. 또 다른 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 화학식 (I-1)의 화합물 형태 2, 미세결정성 셀룰로오스, 그리고 마그네슘 스테아레이트를 포함한다.
- [0312] 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 화학식 (I-1)의 화합물 형태 2, 저-수분 미세결정성 셀룰로오스, 그리고 활석을 포함한다. 다른 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 화학식 (I-1)의 화합물 형태 2, 그리고 호화 전분을 포함한다. 다른 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 화학식 (I-1)의 화합물 형태 2, 호화 전분, 활석, 그리고 마그네슘 스테아레이트를 포함한다. 또 다른 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 화학식 (I-1)의 화합물 형태 2, 저-수분 미세결정성 셀룰로오스, 활석, 그리고 마그네슘 스테아레이트를 포함한다. 다른 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 화학식 (I-1)의 화합물 형태 2, 저-수분 미세결정성 셀룰로오스, 활석, 마그네슘 스테아레이트, 그리고 구연산나트륨을 포함한다. 다른 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 화학식 (I-1)의 화합물 형태 2, 저-수분 미세결정성 셀룰로오스, 활석, 마그네슘 스테아레이트, 그리고 호화 전분을 포함한다. 또 다른 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 화학식 (I-1)의 화합물 형태 2, 저-수분 미세결정성 셀룰로오스, 활석, 마그네슘 스테아레이트, 그리고 전분글리콜산나트륨을 포함한다.
- [0313] 화학식 (I)의 화합물이 가수분해 조건에 종속될 때, 상기 분자의 에스테르 부분은 가수분해되어 1:1 몰 비율로 화학식 (VIII)의 화합물을 제공한다.



[0314]

[0315]

(VIII)

[0316]

시료 준비를 위하여 가수분해 조건을 필요로 하는 분석 방법을 이용하여, 검사 시료 내에 존재하는 화학식 (VIII)의 화합물의 양은 공지된 순도의 참고 표준에 비교에 의해 측정된다 (예로써, 하기 분석 검사 방법 1 참조). 시료를 가수분해 조건에 종속시키지 않는 분석 방법을 이용하여, 화학식 (I)의 화합물의 시료 내에 존재하는 화학식 (VIII)의 화합물의 양은 공지된 순도의 참고 표준에 비교에 의해 측정된다 (예로써, 하기 분석 검사 방법 2 참조). 이런 이유로, 분석 검사 방법 1에서 측정된 화학식 (VIII)의 화합물의 양 - 분석 검사 방법 2에서 측정된 화학식 (VIII)의 화합물의 양은 화학식 (I)의 화합물의 가수분해로부터 유래되는 시료 내에서 화학식 (VIII)의 화합물의 양을 제공한다. 화학식 (I)의 화합물의 화학식 (VIII)의 화합물로의 전환을 위한 1:1 몰 비율에 기초하여, 분자량 전환은 검사 시료 내에 존재하는 화학식 (I)의 화합물의 양을 제공한다.

[0317]

인지되는 바와 같이, 상기에서, 그리고 하기 실험 섹션에서 직접적으로 기술된 바와 같은 이런 분석 방법은 본 명세서에서 기술된 바와 같은 화학식 (I), (II), (III), (IIIa), (IV), 또는 (IVa)의 화합물, 그리고 이들 화학식의 다양한 구체예에 유사한 방식으로 적용될 수 있다. 상기에서, 그리고 하기 실험 섹션에서 직접적으로 기술된 바와 같은 이런 분석 방법은 화합물 (I-1), (I-15), 또는 (I-18)에 유사한 방식으로 적용될 수 있다.

[0318]

일부 구체예에서, 제약학적 조성물 내에 존재하는 화학식 (VIII)의 화합물의 양은 화학식 (I)의 화합물이 화학식 (VIII)의 화합물로 가수분해되는 조건에 시료를 종속시킨 이후에 존재하는 화학식 (VIII)의 화합물의 양을 측정함으로써 결정된다.

[0319]

일부 구체예에서, 제약학적 조성물 내에 존재하는 화학식 (I-1)의 화합물, 또는 이의 결정성 형태의 양은 몰 중량 기초에서 화학식 (VIII-1)의 화합물의 동등한 양으로서 표시된다.

[0320]

일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 (I-1)의 화합물, 또는 이의 결정성 형태를 포함하는 단위 용량 제약학적 조성물에 관계한다.

[0321]

다른 일부 구체예에서, 단위 용량 제약학적 조성물은 화학식 (I-1)의 화합물, 또는 이의 결정성 형태를 포함하고, 여기서 화학식 (I-1)의 화합물은 몰 중량 기초에서 대략 0.1 mg 내지 대략 3.0 mg의 화학식 (VIII-1)의 화합물에 동등한 양으로 존재한다. 다른 일부 구체예에서, 단위 용량 제약학적 조성물은 화학식 (I-1)의 화합물, 또는 이의 결정성 형태를 포함하고, 여기서 화학식 (I-1)의 화합물은 몰 중량 기초에서 대략 0.15 mg 내지 대략 2.2 mg의 화학식 (VIII-1)의 화합물에 동등한 양으로 존재한다. 또 다른 일부 구체예에서, 단위 용량 제약학적 조성물은 화학식 (I-1)의 화합물, 또는 이의 결정성 형태를 포함하고, 여기서 화학식 (I-1)의 화합물은 몰 중량 기초에서 대략 0.18 mg 내지 대략 0.22 mg의 화학식 (VIII-1)의 화합물에 동등한 양으로 존재한다. 다른 일부 구체예에서, 단위 용량 제약학적 조성물은 화학식 (I-1)의 화합물, 또는 이의 결정성 형태를 포함하고, 여기서 화학식 (I-1)의 화합물은 몰 중량 기초에서 대략 0.46 mg 내지 대략 0.54 mg의 화학식 (VIII-1)의 화합물에 동등한 양으로 존재한다. 또 다른 일부 구체예에서, 단위 용량 제약학적 조성물은 화학식 (I-1)의 화합물, 또는 이의 결정성 형태를 포함하고, 여기서 화학식 (I-1)의 화합물은 몰 중량 기초에서 대략 1.80 mg 내지 대략 2.20 mg의 화학식 (VIII-1)의 화합물에 동등한 양으로 존재한다.

[0322]

일부 구체예에서, 제약학적 조성물 내에 존재하는 화학식 (I-1)의 화합물, 또는 이의 결정성 형태의 양은 화학식 (I-1)의 화합물과 화학식 (VIII-1)의 화합물의 상대적인 분자량에 기초하여, 화학식 (VIII-1)의 화합물에 동등한 양으로서 표시된다.

[0323]

일부 구체예에서, 단위 용량 제약학적 조성물은 중량 대 중량 기준에서, 대략 0.1 mg 내지 대략 3.0 mg의 화학식 (VIII-1)의 화합물로서 측정되는, 대략 0.143 mg 내지 대략 4.3 mg의 화학식 (I-1)의 화합물, 또는 이의 결정성 형태를 포함한다.

[0324]

다른 일부 구체예에서, 단위 용량 제약학적 조성물은 중량 대 중량 기준에서, 대략 0.15 mg 내지 대략 2.2 mg의 화학식 (VIII-1)의 화합물로서 표시되는, 대략 0.214 mg 내지 대략 3.15 mg의 화학식 (I-1)의 화합물, 또는 이의 결정성 형태를 포함한다.

- [0325] 다른 일부 구체예에서, 단위 용량 제약학적 조성물은 중량 대 중량 기준에서, 대략 0.18 mg 내지 대략 0.22 mg의 화학식 (VIII-1)의 화합물로서 측정되는, 대략 0.258 mg 내지 대략 0.315 mg의 화학식 (I-1)의 화합물, 또는 이의 결정성 형태를 포함한다.
- [0326] 또 다른 일부 구체예에서, 단위 용량 제약학적 조성물은 중량 대 중량 기준에서, 대략 0.46 mg 내지 대략 0.54 mg의 화학식 (VIII-1)의 화합물로서 측정되는, 대략 0.659 mg 내지 대략 0.773 mg의 화학식 (I-1)의 화합물, 또는 이의 결정성 형태를 포함한다.
- [0327] 다른 일부 구체예에서, 단위 용량 제약학적 조성물은 중량 대 중량 기준에서, 대략 1.80 mg 내지 대략 2.20 mg의 화학식 (VIII-1)의 화합물로서 측정되는, 대략 2.58 mg 내지 대략 3.15 mg의 화학식 (I-1)의 화합물, 또는 이의 결정성 형태를 포함한다.
- [0328] 일부 구체예에서, 본 발명에서는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 결정성 형태의 경구 제약학적 약형의 생산 방법을 제시하는데, 여기서 경구 제약학적 약형은 캡슐이고, 상기 방법은 아래의 단계를 포함한다:
- [0329] (a-1) 스크리닝된 충전제와 스크리닝된 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 결정성 형태를 자루에서 함께 혼합하는 단계;
- [0330] (a-2) 단계 (a-1)로부터 생성된 혼합물을 스크린 (screen)에 통과시키고, 이후 배합하는 단계;
- [0331] (a-3) 추가의 충전제를 동일한 스크린을 통해 스크리닝하고, 이를 동일한 자루에 통과시키고, 그리고 동일한 배합 장치에서 배합하는 단계;
- [0332] (a-4) 단계 (a-3)를 2회까지 반복하는 단계;
- [0333] (a-5) 단계 (a-4)로부터 생성된 혼합물을 획득하고, 그리고 캡슐-충전 시스템을 이용하여 이를 캡슐에 집어넣는 단계; 그리고
- [0334] (a-6) 단계 (a-5)로부터 생성된 캡슐을 무게-정렬 (weight-sorting)하는 단계.
- [0335] 일부 구체예에서, 단계 (a-3)는 3회 이상 반복될 수 있다.
- [0336] 유효제가 제약학적 조성물 내에 존재할 때, 본 발명에서는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 결정성 형태의 경구 제약학적 약형의 생산 방법을 제시하고, 여기서 경구 제약학적 약형은 캡슐이고, 상기 방법은 아래의 단계를 포함한다:
- [0337] (b-1) 스크리닝된 충전제와 스크리닝된 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 결정성 형태를 자루에서 함께 혼합하는 단계;
- [0338] (b-2) 단계 (b-1)로부터 생성된 혼합물을 스크린 (screen)에 통과시키고, 이후 배합하는 단계;
- [0339] (b-3) 추가의 충전제를 동일한 스크린을 통해 스크리닝하고, 이를 동일한 자루에 통과시키고, 그리고 동일한 배합 장치에서 배합하는 단계;
- [0340] (b-4) 단계 (b-3)를 2회까지 반복하는 단계;
- [0341] (b-5) 단계 (b-4)로부터 혼합물, 그리고 스크리닝된 유효제를 함께 배합하는 단계;
- [0342] (b-6) 단계 (b-5)로부터 생성된 혼합물을 획득하고, 그리고 캡슐-충전 시스템을 이용하여 이를 캡슐에 집어넣는 단계; 그리고
- [0343] (b-7) 단계 (b-6)로부터 생성된 캡슐을 무게-정렬 (weight-sorting)하는 단계.
- [0344] 일부 구체예에서, 단계 (b-3)는 3회 이상 반복될 수 있다. 추가의 성분, 예를 들면, 완충제, 두 번째 충전제, 또는 유효-보조제가 제약학적 조성물 내에 존재할 때, 이들은 단계 (b-1) 또는 (b-3)에서 첨가될 수 있다. 제약학적 조성물의 각 성분의 총량은 일 단계에서 첨가되거나, 또는 동등하거나 동등하지 않은 중량의 여러 양으로 분할될 수 있고, 그리고 단계 (b-1) 또는 (b-3)의 개별 사건 동안 첨가될 수 있다.
- [0345] 일부 구체예에서, 본 발명에서는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 결정성 형태의 경구 제약학적 약형의 생산 방법을 제시하는데, 여기서 경구 제약학적 약형은 캡슐이고, 상기 방법은 아래의 단계를 포함한다:
- [0346] (c-1) 충전제를 스크린에 통과시키고, 이후 고전단 혼합 장치에 배치하는 단계;

- [0347] (c-2) 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 결정성 형태를 스크린에 통과시키고, 이후 동일한 고전단 혼합 장치에 배치하는 단계;
- [0348] (c-3) 충전제를 스크린에 통과시키고, 이후 동일한 고전단 혼합 장치에 배치하는 단계;
- [0349] (c-4) 동일한 고전단 혼합 장치를 이용하여 10분 이하 동안 혼합하는 단계;
- [0350] (c-5) 단계 (c-4)로부터 생성된 혼합물을 획득하고, 그리고 캡슐-충전 시스템을 이용하여 이를 캡슐에 집어넣는 단계; 그리고
- [0351] (c-6) 단계 (c-5)로부터 생성된 캡슐을 무게-정렬 (weight-sorting)하는 단계.
- [0352] 일부 구체예에서, 고전단 혼합 장치를 이용할 때, 제약학적 조성물 내에 존재하는 추가의 성분이 단계 (c-1) 또는 단계 (c-3)을 반복함으로써 첨가될 수 있다.
- [0353] 일부 구체예에서, 앞서 기술된 고체 경구 약형의 제조 방법에 이용되는 화학식 (I)의 화합물은 (I-1), (I-15), 그리고 (I-18)로 구성된 군에서 선택된다. 일부 구체예에서, 앞서 기술된 고체 경구 약형의 제조 방법에 이용되는 화학식 (I)의 화합물은 (I-1)이다.
- [0354] 앞서 개설된 단계들은 전통적인 장치와 설비를 이용하여 진행될 수 있다. 검토를 위하여, 예로써 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed.*, Lippincott Williams & Wilkins, 2005를 참조한다.
- [0355] 앞서 개설된 배합 단계는 임의의 전통적인 배합 장치에서 진행될 수 있다. 일부 구체예에서, 각 개별 배합 단계에 대한 배합 시간은 대략 1분 내지 대략 45분이다. 다른 일부 구체예에서, 각 개별 배합 단계에 대한 배합 시간은 대략 1분 내지 대략 20분이다. 다른 일부 구체예에서, 각 개별 배합 단계에 대한 배합 시간은 대략 2분 내지 대략 15분이다.
- [0356] 앞서 개설된 혼합 단계는 임의의 전통적인 폴리에틸렌 자루에서 진행될 수 있다. 일부 구체예에서, 혼합 단계는 대략 30초 내지 5분 동안 진행된다. 일부 구체예에서, 앞서 개설된 혼합 단계는 스테인리스 용기 (container)에서 진행될 수 있다.
- [0357] 고전단 혼합 장치를 이용한 혼합 단계는 임의의 전통적인 고전단 혼합 장치에서 진행될 수 있다. 이런 고전단 혼합 장치의 실례는 Lab High Shear Granulator (Key International, Inc., Englishtown, NJ)로서 판매된다. 일부 구체예에서, 혼합은 대략 10분 이하 동안 수행된다. 다른 일부 구체예에서, 혼합은 대략 5분 이하 동안 수행된다.
- [0358] 앞서 개설된 캡슐 충전 단계는 임의의 전통적인 캡슐 충전 시스템 또는 장치에서 진행될 수 있다. 일부 구체예에서, 캡슐 충전 시스템은 반-자동이고, 그리고 작은 1회분 크기를 처리할 수 있다. 이런 캡슐 충전 시스템의 실례는 In-Cap (Isopak Limited, Lincolnshire, Stamford, United Kingdom)으로서 판매된다. 일부 구체예에서, 캡슐 충전 시스템은 수동이다. 이런 캡슐 충전 장치의 실례는 ProFill 100 (Torpac, Inc., Fairfield, NJ, USA)으로서 판매된다.
- [0359] 일부 구체예에서, 캡슐은 Coni-Snap® (Capsugel, Peapack, NJ)로 판매되는 경성 젤라틴 캡슐이다. 당업자는 적절한 캡슐 크기와 색깔을 선택할 수 있을 것이다. 일부 구체예에서, 캡슐은 85 mg, 120 mg, 또는 150 mg의 충전 중량 (fill weight)을 갖는다.
- [0360] 앞서 개설된 무게-정렬 단계는 임의의 전통적인 무게-정렬 장치 또는 기계를 이용하여 진행될 수 있다. 무게-정렬 장치 또는 기계의 실례는 SADE SP Bench Top Tablet 및 Capsule Weight Sorter (AC Compacting LLC, North Brunswick, NJ, USA)로서 판매된다.
- [0361] 일부 구체예에서, 캡슐은 병, 포일 파우치 (foil pouch) 또는 블리스터 팩 (blister pack)에 포장된다. 다른 일부 구체예에서, 캡슐은 열-유도 밀봉된 고밀도 폴리에틸렌 (HDPE) 병에 포장된다. 다른 구체예에서, 캡슐은 밀폐 밀봉된 포일 파우치에 포장된다. 또 다른 구체예에서, 캡슐은 포일-포일 블리스터 팩에 포장된다. 다른 일부 구체예에서, 캡슐은 건조제와 함께 포장된다.
- [0362] 경구 제약학적 약형의 물리적, 화학적 안정성은 상이한 기간 동안 상이한 온도에서 보관후, 전통적인 방식, 예를 들면, 용해의 측정, 붕괴 시간, 화학식 (I)의 화합물 분해 산물에 대한 분석에서 조사될 수 있다.
- [0363] 다른 일부 구체예에서, 본 발명에서는 비경구 이용을 위한 제약학적 조성물을 제시한다. 다른 일부 구체예에서,

본 발명에서는 비경구 또는 경구 이용을 위한 액상 제약학적 조성물을 제시한다.

- [0364] 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 본 발명에 순전히 참조로서 편입되는 Plamondon *et al.*, WO 02/059131에서 기술된 것과 유사한 방식으로 동결건조된 분말로서 조제된다. 이런 구체예에서, 알파-히드록시 카르복실산 또는 베타-히드록시 카르복실산을 포함하는 수성 혼합물은 동결건조되어 화학식 (I)의 화합물을 형성한다.
- [0365] 일부 구체예에서, 동결건조된 분말은 또한, 유리 알파-히드록시 카르복실산, 또는 베타 히드록시 카르복실산을 포함한다. 바람직하게는, 유리 알파-히드록시 카르복실산 또는 베타 히드록시 카르복실산 화합물 및 화학식 (I)의 화합물은 혼합물 내에서 대략 0.5:1 내지 대략 100:1, 더욱 바람직하게는 대략 5:1 내지 대략 100:1 범위의 물 비율로 존재한다. 알파-히드록시 카르복실산 또는 베타-히드록시 카르복실산 화합물이 구연산인 다양한 구체예에서, 동결건조된 분말은 유리 구연산 및 상응하는 보로네이트 에스테르를 대략 10:1 내지 대략 100:1, 대략 20:1 내지 대략 100:1, 또는 대략 40:1 내지 대략 100:1 범위의 물 비율로 포함한다.
- [0366] 일부 구체예에서, 동결건조된 분말은 구연산 및 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 다른 성분이 실질적으로 존재하지 않는다. 하지만, 상기 조성물은 하나 이상의 다른 제약학적으로 허용되는 부형제, 담체, 희석제, 충전제, 염, 완충제, 증량제, 안정화제, 용해제, 그리고 당분야에 널리 공지된 기타 물질을 더욱 포함할 수 있다. 이들 물질을 포함하는 제약학적으로 허용되는 제제의 제조는 예로써, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed.*, ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, 또는 최신 판, 그리고 Strickley, *Pharmaceutical Research*, 21(2) 201-230 (2004)에서 기술된다.
- [0367] 수성 매체에서 용해 시에, 보로네이트 에스테르 화학식 (I)의 화합물과 상응하는 유리 보론산 화합물 사이에 평형이 확립된다. 일부 구체예에서, 평형은 예로써, 수성 매체의 첨가후 1-15분 이내에 신속하게 도달된다. 평형에서 존재하는 보로네이트 에스테르, 보론산, 그리고 임의의 중간물질 화학종의 상대적 농도는 파라미터, 예를 들면, 용액의 pH, 온도, 알파-히드록시 카르복실산 또는 베타-히드록시 카르복실산의 성격, 그리고 동결건조된 분말 내에 존재하는 알파-히드록시 카르복실산 또는 베타-히드록시 카르복실산 대(對) 보로네이트 에스테르 화학식 (I)의 화합물의 비율에 의존한다.
- [0368] 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물, 증량제, 그리고 완충제를 포함한다. 다른 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 동결건조된 분말에서 화학식 (I)의 화합물, 증량제, 그리고 완충제를 포함한다.
- [0369] 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 미리-형성된다. 다른 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (VIII)의 상응하는 보론산으로부터 *in situ* 형성된다. 다른 일부 구체예에서, 화합물 (I-1)은 미리-형성된다. 또 다른 일부 구체예에서, 화합물 (I-15)은 화합물 (VIII-15)로부터 *in situ* 형성된다.
- [0370] 적절한 증량제에는 글리신이 포함된다. 일부 구체예에서, 존재하는 증량제의 양은 대략 1% 증량/부피 (w/v) 내지 대략 5% w/v이다. 다른 일부 구체예에서, 존재하는 증량제의 양은 대략 3% w/v이다.
- [0371] 적절한 완충제에는 구연산나트륨, 구연산, 그리고 이들의 혼합물이 포함된다. 일부 구체예에서, 완충제는 구연산나트륨과 구연산이다.
- [0372] 일부 구체예에서, 완충제는 대략 45 mM 내지 대략 65 mM의 농도로 존재한다. 다른 일부 구체예에서, 완충제는 대략 50 mM 내지 대략 60 mM의 농도로 존재한다.
- [0373] 일부 구체예에서, 완충제 대(對) 화학식 (I)의 화합물의 비율은 대략 50:1 내지 대략 10:1이다. 다른 일부 구체예에서, 완충제 대(對) 화학식 (I)의 화합물의 비율은 대략 30:1 내지 대략 10:1이다. 다른 일부 구체예에서, 완충제 대(對) 화학식 (I)의 화합물의 비율은 대략 20:1이다.
- [0374] 일부 구체예에서, 제약학적 조성물의 pH는 대략 pH 4.7 내지 pH 6.1이다. 제약학적 조성물의 pH는 임의의 적절한 무기산 또는 유기산을 이용하여 조정될 수 있다.
- [0375] 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물, 증량제, 그리고 완충제를 포함하고; 여기서
- [0376] 알파-히드록시 카르복실산 또는 베타-히드록시 카르복실산은 구연산이고;
- [0377] A는 0이고;
- [0378] R^a는 이소부틸이고;
- [0379] R^{a1}은 수소, C₁₋₆ 지방족, -(CH₂)_m-CH₂-R^B, 또는 -(CH₂)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}이고;

- [0380] P는 R^c-C(O)-이고;
- [0381] R^c는 -R^d이고;
- [0382] m은 0 또는 1이고;
- [0383] 증량제는 글리신이고; 그리고
- [0384] 완충제는 구연산나트륨과 구연산이다.
- [0385] 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물, 증량제, 그리고 완충제를 포함하고; 여기서
- [0386] 화학식 (I)의 화합물은 화합물 (I-1), (I-15) 또는 (I-18)로 대표되고;
- [0387] 증량제는 글리신이고; 그리고
- [0388] 완충제는 구연산나트륨과 구연산이다.
- [0389] 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 동결건조된 분말에서 화학식 (I)의 화합물, 증량제, 그리고 완충제를 포함하고; 여기서
- [0390] 알파-히드록시 카르복실산 또는 베타-히드록시 카르복실산은 구연산이고;
- [0391] A는 0이고;
- [0392] R^a는 이소부틸이고;
- [0393] R^{a1}은 수소, C₁₋₆ 지방족, -(CH₂)_m-CH₂-R^B, 또는 -(CH₂)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}이고;
- [0394] P는 R^c-C(O)-이고;
- [0395] R^c는 -R^d이고;
- [0396] m은 0 또는 1이고;
- [0397] 증량제는 글리신이고; 그리고
- [0398] 완충제는 구연산나트륨과 구연산이다.
- [0399] 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 동결건조된 분말에서 화학식 (I)의 화합물, 증량제, 그리고 완충제를 포함하고; 여기서
- [0400] 화학식 (I)의 화합물은 화합물 (I-1), (I-15) 또는 (I-18)로 대표되고;
- [0401] 증량제는 글리신이고; 그리고
- [0402] 완충제는 구연산나트륨과 구연산이다.
- [0403] 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 동결건조된 분말에서 화합물 (I-1)을 포함한다. 다른 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 동결건조된 분말에서 화합물 (I-1), 글리신, 구연산나트륨, 그리고 구연산을 포함한다. 다른 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 동결건조된 분말에서 화합물 (I-15)을 포함한다. 또 다른 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 동결건조된 분말에서 화합물 (I-15), 글리신, 구연산나트륨, 그리고 구연산을 포함한다.
- [0404] 일부 구체예에서, 본 발명에서는 동결건조된 분말에서 화학식 (I-1)의 화합물, 증량제, 그리고 완충제를 포함하는 단위 용량 제약학적 조성물을 제시한다. 일부 구체예에서, 단위 용량 제약학적 조성물은 동결건조된 분말에서 화학식 (I-1)의 화합물, 글리신, 구연산나트륨, 그리고 구연산을 포함한다.
- [0405] 일부 구체예에서, 화학식 (I-1)의 화합물은 단위 용량 제약학적 조성물 내에서 물 중량 기초에서 대략 1 mg 내지 대략 10 mg의 화학식 (VIII-1)의 화합물에 동등한 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 화학식 (I-1)의 화합물은 단위 용량 제약학적 조성물 내에서 물 중량 기초에서 대략 1 mg 내지 대략 5 mg의 화학식 (VIII-1)의 화합물에 동등한 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 화학식 (I-1)의 화합물은 단위 용량 제약학적 조성물 내에서 물 중량 기초에서 대략 1.0 mg, 대략 1.5 mg, 대략 2.0 mg, 대략 2.5 mg, 대략 3.5 mg, 대략 4.0 mg, 대략 4.5

mg, 또는 대략 5.0 mg의 화학식 (VIII-1)의 화합물에 동등한 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 화학식 (I-1)의 화합물은 단위 용량 제약학적 조성물 내에서 물 중량 기초에서 대략 3.5 mg의 화학식 (VIII-1)의 화합물에 동등한 양으로 존재한다.

- [0406] 일부 구체예에서, 단위 용량 제약학적 조성물 내에 존재하는 글리신의 양은 대략 0.01g 내지 대략 0.50 g이다. 일부 구체예에서, 단위 용량 제약학적 조성물 내에 존재하는 글리신의 양은 대략 0.03 g 내지 대략 0.250 g이다. 일부 구체예에서, 단위 용량 제약학적 조성물 내에 존재하는 글리신의 양은 대략 0.06 g 내지 대략 0.125 g이다.
- [0407] 일부 구체예에서, 구연산나트륨과 구연산은 단위 용량 제약학적 조성물 내에서 대략 0.005 g 내지 대략 0.250 g의 구연산염 이온에 동등한 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 구연산나트륨과 구연산은 단위 용량 제약학적 조성물 내에서 대략 0.025 g 내지 대략 0.125 g의 구연산염 이온에 동등한 양으로 존재한다.
- [0408] 일부 구체예에서, 본 발명에서는 동결건조된 분말에서 화학식 (I-15)의 화합물, 증량제, 그리고 완충제를 포함하는 단위 용량 제약학적 조성물을 제시한다. 일부 구체예에서, 단위 용량 제약학적 조성물은 동결건조된 분말에서 화학식 (I-15)의 화합물, 글리신, 구연산나트륨, 그리고 구연산을 포함한다.
- [0409] 일부 구체예에서, 화학식 (I-15)의 화합물은 단위 용량 제약학적 조성물 내에서 물 중량 기초에서 대략 1 mg 내지 대략 10 mg의 화학식 (VIII-15)의 화합물에 동등한 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 화학식 (I-15)의 화합물은 단위 용량 제약학적 조성물 내에서 물 중량 기초에서 대략 1 mg 내지 대략 5 mg의 화학식 (VIII-15)의 화합물에 동등한 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 화학식 (I-15)의 화합물은 단위 용량 제약학적 조성물 내에서 물 중량 기초에서 대략 1.0 mg, 대략 1.5 mg, 대략 2.0 mg, 대략 2.5 mg, 대략 3.5 mg, 대략 4.0 mg, 대략 4.5 mg, 또는 대략 5.0 mg의 화학식 (VIII-15)의 화합물에 동등한 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 화학식 (I-15)의 화합물은 단위 용량 제약학적 조성물 내에서 물 중량 기초에서 대략 3.5 mg의 화학식 (VIII-15)의 화합물에 동등한 양으로 존재한다.
- [0410] 일부 구체예에서, 단위 용량 제약학적 조성물 내에 존재하는 글리신의 양은 대략 0.01g 내지 대략 0.50 g이다. 일부 구체예에서, 단위 용량 제약학적 조성물 내에 존재하는 글리신의 양은 대략 0.03 g 내지 대략 0.250 g이다. 일부 구체예에서, 단위 용량 제약학적 조성물 내에 존재하는 글리신의 양은 대략 0.06 g 내지 대략 0.125 g이다.
- [0411] 일부 구체예에서, 구연산나트륨과 구연산은 단위 용량 제약학적 조성물 내에서 대략 0.005 g 내지 대략 0.250 g의 구연산염 이온에 동등한 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 구연산나트륨과 구연산은 단위 용량 제약학적 조성물 내에서 대략 0.025 g 내지 대략 0.125 g의 구연산염 이온에 동등한 양으로 존재한다.
- [0412] 다른 측면에서, 본 발명에서는 동결건조된 분말로서 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 방법을 제시하는데; 상기 방법은 아래의 단계를 포함한다:
- [0413] (d-1)
- [0414] i. 수성 용매 혼합물;
- [0415] ii. 화학식 (I)의 화합물;
- [0416] iii. 증량제; 그리고
- [0417] iv. 완충제를 혼합하여 혼합물을 형성하는 단계; 그리고
- [0418] (d-2) 상기 혼합물을 동결건조하는 단계.
- [0419] 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 상응하는 화학식 (VIII)의 화합물로부터 *in situ* 형성된다. 따라서 본 발명에서는 또한, 동결건조된 분말로서 화학식 (I)의 화합물을 제조하기 위한 방법을 제시하는데, 상기 방법은 아래의 단계를 포함한다:
- [0420] (e-1)
- [0421] i. 수성 용매 혼합물;
- [0422] ii. 화학식 (VIII)의 화합물;
- [0423] iii. 증량제; 그리고

- [0424] iv. 알파-히드록시 카르복실산, 또는 이의 염; 또는 베타-히드록시 카르복실산, 또는 이의 염; 또는 이들의 조합을 혼합하여 혼합물을 형성하는 단계; 그리고
- [0425] (e-2) 상기 혼합물을 동결건조하는 단계.
- [0426] 일부 구체예에서, 수성 용매 혼합물은 물 이외에 하나 이상의 보조-용매를 포함한다. 일부 구체예에서, 보조-용매는 물과 혼화성이다. 다른 일부 구체예에서, 보조-용매는 에탄올, tert-부틸 알코올과 이들의 혼합물이 포함되지만 이들에 국한되지 않는 알코올이다. 다른 일부 구체예에서, 보조-용매는 tert-부틸 알코올이다.
- [0427] 일부 구체예에서, 수성 용매 혼합물은 대략 1% v/v 내지 대략 40% v/v 알코올을 포함한다. 다른 일부 구체예에서, 수성 용매 혼합물은 대략 3% v/v 내지 대략 10% v/v 알코올을 포함한다. 다른 일부 구체예에서, 수성 용매 혼합물은 대략 3% v/v 내지 대략 6% v/v 알코올을 포함한다. 다른 일부 구체예에서, 용매 혼합물은 대략 3% v/v 내지 대략 6% v/v tert-부틸 알코올을 포함한다. 또 다른 일부 구체예에서, 용매 혼합물은 대략 5% v/v tert-부틸 알코올을 포함한다.
- [0428] 일부 구체예에서, 동결건조된 분말로서 화합물 (I-1)을 제조하는 방법이 제시되는데, 상기 방법은 아래의 단계를 포함한다:
- [0429] (f-1)
- [0430] i. 물;
- [0431] ii. 화합물 (I-1);
- [0432] iii. 글리신;
- [0433] iv. 구연산나트륨; 그리고
- [0434] v. 구연산을 혼합하여 혼합물을 형성하는 단계; 그리고
- [0435] (f-2) 상기 혼합물을 동결건조하는 단계.
- [0436] 일부 구체예에서, 동결건조된 분말로서 화합물 (I-15)을 제조하기 위한 방법이 제시되는데, 상기 방법은 아래의 단계를 포함한다:
- [0437] (g-1)
- [0438] I. 물과 tert-부틸 알코올을 포함하는 수성 용매 혼합물;
- [0439] ii. 화합물 (VIII-15);
- [0440] iii. 글리신;
- [0441] iv. 구연산나트륨; 그리고
- [0442] v. 구연산을 혼합하여 혼합물을 형성하는 단계; 그리고
- [0443] (g-2) 상기 혼합물을 동결건조하는 단계.
- [0444] 다른 일부 구체예에서, 직전에 기술된 방법의 경우에, 수성 용매 혼합물 내에 존재하는 tert-부틸 알코올의 양은 대략 3% v/v 내지 대략 6% v/v이다.
- [0445] 동결건조는 임의의 전통적인 동결건조기를 이용하여 수행될 수 있다. 일부 구체예에서, 동결건조는 (i) 앞서 제조된 액체 혼합물을 적하하고, 그리고 동결하는 단계; (ii) 어닐링하는 단계; (iii) 이차 동결 주기 단계; (iv) 진공 하에 건조 단계; 그리고 (v) 이차 건조 단계를 포함한다. 각 단계에 대한 온도와 시간은 이용되는 동결건조기에 좌우될 것이다.
- [0446] 일부 구체예에서, 생성된 동결건조된 분말은 대략 2% 이하의 잔여 수분 함량을 갖는다. 다른 일부 구체예에서, 생성된 동결건조된 분말은 대략 1% 이하의 잔여 수분 함량을 갖는다.
- [0447] 다른 측면에서, 본 발명에서는 액상 제약학적 약형으로서 화학식 (I)의 화합물의 제약학적 조성물의 제조 방법을 제시하는데, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물의 동결건조된 분말을 제약학적 투여에 적합한 수성 용매로 재구성하는 단계를 포함한다. 적절한 재구성 용매에는 물, 염수, 인산염 완충된 염수 (PBS), 그리고 이들의 혼합물이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 일부 구체예에서, 재구성 용매는 물, 주사용수, 염수, 그리고 이들의

혼합물이다. 다른 일부 구체예에서, 재구성 용매는 주사용수이다. 재구성 이후, 액상 제약학적 약형은 본 명세서에서 기술된 바와 같은 농도의 화학식 (I)의 화합물을 포함할 수 있다.

- [0448] 일부 구체예에서, 액상 제약학적 약형으로서 화합물 (I-1)의 제약학적 조성물의 제조 방법이 제시되는데, 상기 방법은 본 명세서에서 기술된 바와 같은 화합물 (I-1)의 동결건조된 분말을 제약학적 투여에 적합한 수성 용매로 재구성하는 단계를 포함한다. 일부 구체예에서, 액상 제약학적 약형으로서 화합물 (I-1)의 제약학적 조성물의 제조 방법이 제시되는데, 상기 방법은 본 명세서에서 기술된 바와 같은 화합물 (I-1)의 동결건조된 분말을 주사용수, 또는 규정 염수로 재구성하는 단계를 포함한다. 일부 구체예에서, 액상 제약학적 약형으로서 화합물 (I-1)의 제약학적 조성물의 제조 방법이 제시되는데, 상기 방법은 본 명세서에서 기술된 바와 같은 화합물 (I-1)의 동결건조된 분말을 주사용수로 재구성하는 단계를 포함한다.
- [0449] 일부 구체예에서, 액상 제약학적 약형으로서 화합물 (I-15)의 제약학적 조성물의 제조 방법이 제시되는데, 상기 방법은 본 명세서에서 기술된 바와 같은 화합물 (I-15)의 동결건조된 분말을 제약학적 투여에 적합한 수성 용매로 재구성하는 단계를 포함한다. 일부 구체예에서, 액상 제약학적 약형으로서 화합물 (I-15)의 제약학적 조성물의 제조 방법이 제시되는데, 상기 방법은 본 명세서에서 기술된 바와 같은 화합물 (I-15)의 동결건조된 분말을 주사용수로 재구성하는 단계를 포함한다. 일부 구체예에서, 액상 제약학적 약형으로서 화합물 (I-15)의 제약학적 조성물의 제조 방법이 제시되는데, 상기 방법은 본 명세서에서 기술된 바와 같은 화합물 (I-15)의 동결건조된 분말을 주사용수로 재구성하는 단계를 포함한다.
- [0450] 재구성 용매에서 재구성 시에, 화학식 (I)의 화합물과 화학식 (VIII)의 상응하는 보론산 사이에 평형이 확립된다. 전형적으로, 재구성 용매의 첨가후 대략 10-15분 내에 평형이 신속하게 도달된다. 평형에서 존재하는 보로네이트 에스테르와 보론산의 상대적인 농도는 용액의 pH, 온도, 그리고 알파-히드록시 또는 베타-히드록시 산 화합물 대(對) 보론산 화합물의 비율에 의존한다.
- [0451] 다른 측면에서, 본 발명에서는 화학식 (I)의 화합물, 그리고 본 명세서에 기술된 추가적인 부형제를 포함하는 액상 제약학적 조성물을 제시한다. 일부 구체예에서, 액상 제약학적 조성물은 비경구 이용에 적합하다. 다른 일부 구체예에서, 액상 제약학적 조성물은 경구 이용에 적합하다.
- [0452] 이런 구체예에서, 액상 제약학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물, 완충제, 그리고 선택적으로 긴장 조절제를 포함한다.
- [0453] 일부 구체예에서, 완충제 대(對) 화학식 (I)의 화합물의 비율은 대략 50:1 내지 대략 10:1이다. 다른 일부 구체예에서, 완충제 대(對) 화학식 (I)의 화합물의 비율은 대략 30:1 내지 대략 10:1이다. 다른 일부 구체예에서, 완충제 대(對) 화학식 (I)의 화합물의 비율은 대략 20:1이다.
- [0454] 일부 구체예에서, 완충제는 대략 45 mM 내지 대략 65 mM의 농도로 존재한다. 다른 일부 구체예에서, 완충제는 대략 50 mM 내지 대략 60 mM의 농도로 존재한다.
- [0455] 적절한 완충제에는 구연산나트륨, 구연산, 그리고 이들의 혼합물이 포함된다. 일부 구체예에서, 완충제는 구연산나트륨과 구연산이다.
- [0456] 적절한 긴장 조절제에는 아미노산, 예를 들면, 아르기닌, 히스티딘, 그리고 글리신; 염, 예를 들면, 염화나트륨, 염화칼륨, 구연산나트륨, 프로필렌 글리콜; 그리고 이들의 혼합물이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 일부 구체예에서, 긴장 조절제는 프로필렌 글리콜이다. 다른 일부 구체예에서, 긴장 조절제는 염화나트륨이다.
- [0457] 수성 용매 혼합물에서 용해 시에, 화학식 (I)의 화합물과 화학식 (VIII)의 상응하는 보론산 사이에 평형이 확립된다. 따라서 화학식 (I)의 화합물 또는 화학식 (VIII)의 화합물이 액상 제약학적 조성물의 제조에 이용될 수 있다. 전형적으로, 수성 용매 혼합물의 첨가후 대략 10-15분 내에 평형이 신속하게 도달된다. 평형에서 존재하는 보로네이트 에스테르와 보론산의 상대적인 농도는 용액의 pH, 온도, 그리고 알파-히드록시 또는 베타-히드록시 산 화합물 대(對) 보론산 화합물의 비율에 의존한다. 일부 구체예에서, 과도한 알파-히드록시 또는 베타-히드록시산은 안정화제로서 기능할 수 있는데, 이는 보로네이트 에스테르 쪽으로 평형을 밀어낸다. 일부 구체예에서, 긴장 조절제가 안정화제로서도 기능할 수 있다.
- [0458] 일부 구체예에서, 액상 제약학적 조성물은 선택적으로 보존제를 더욱 포함한다.
- [0459] 일부 구체예에서, 액상 제약학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물, 완충제, 그리고 선택적으로 긴장 조절제를 포

함하고; 여기서

- [0460] 알파-히드록시 카르복실산 또는 베타-히드록시 카르복실산은 구연산이고;
- [0461] A는 0이고;
- [0462] R^a는 이소부틸이고;
- [0463] R^{a1}은 수소, C₁₋₆ 지방족, -(CH₂)_m-CH₂-R^B, 또는 -(CH₂)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}이고;
- [0464] P는 R^c-C(O)-이고;
- [0465] R^c는 -R^D이고;
- [0466] m은 0 또는 1이고;
- [0467] 완충제는 구연산나트륨과 구연산이고; 그리고
- [0468] 긴장 조절제는 존재하면, 염화나트륨이다.
- [0469] 일부 구체예에서, 액상 제약학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물, 완충제, 그리고 선택적으로 긴장 조절제를 포함하고; 여기서
- [0470] 화학식 (I)의 화합물은 화합물 (I-1), (I-15) 또는 (I-18)로 대표되고;
- [0471] 완충제는 구연산나트륨과 구연산이고; 그리고
- [0472] 긴장 조절제는 존재하면, 염화나트륨이다.
- [0473] 일부 구체예에서, 알파-히드록시 카르복실산 또는 베타-히드록시 카르복실산이 구연산일 때, 화학식 (I)의 화합물의 액상 제약학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물, 물, 구연산, 구연산나트륨, 그리고 염화나트륨을 포함한다. 다른 일부 구체예에서, 알파-히드록시 카르복실산 또는 베타-히드록시 카르복실산이 구연산일 때, 액상 제약학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물, 물, 구연산, 그리고 프로필렌 글리콜을 포함한다. 다른 일부 구체예에서, 액상 제약학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물, 물, 구연산, 구연산나트륨과 염화나트륨을 포함하고, 여기서 화학식 (I)의 화합물은 화합물 (I-1)이다.
- [0474] 이런 구체예에서, 알파-히드록시 카르복실산 또는 베타-히드록시 카르복실산이 구연산일 때, 화학식 (I)의 화합물의 액상 제약학적 약형은 대략 pH 3 내지 대략 pH 7의 pH를 갖는다. 일정한 구체예에서, pH는 대략 pH 4.9 내지 대략 pH 6.7이다. 다른 일정한 구체예에서, pH는 대략 pH 5.5 내지 대략 pH 6.5이다.
- [0475] 일부 구체예에서, 알파-히드록시 카르복실산 또는 베타-히드록시 카르복실산이 구연산일 때, 화학식 (I)의 화합물의 액상 제약학적 조성물은 저장 운반제 용액과 화학식 (VIII)의 화합물로부터 in situ 제조된다. 일부 구체예에서, 저장 운반제 용액은 물, 구연산, 구연산나트륨과 프로필렌 글리콜을 포함한다. 이런 구체예에서, 생성된 용액은 원하는 농도의 화학식 (I)의 화합물의 액상 제약학적 조성물을 산출하기 위하여 저장 운반제 용액 또는 염화나트륨 용액으로 더욱 희석될 수 있다.
- [0476] 다른 측면에서, 본 발명에서는 화학식 (I)의 화합물, 완충제, 그리고 선택적으로 긴장 조절제를 포함하는 단위 용량 액상 제약학적 조성물을 제시한다. 일부 구체예에서, 단위 용량 액상 제약학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물, 완충제, 그리고 선택적으로 긴장 조절제를 포함하고, 여기서 화학식 (I)의 화합물은 화합물 (I-1)이다. 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 단위 용량 액상 제약학적 조성물 내에서 화학식 (VIII)의 화합물의 대략 0.5 mg/ml 내지 대략 3 mg/ml의 농도로 존재한다. 다른 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 단위 용량 액상 제약학적 조성물 내에서 화학식 (VIII)의 화합물의 대략 1 mg/ml의 농도로 존재한다. 다른 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물이 화합물 (I-1)일 때, 단위 용량 액상 제약학적 조성물 내에서 화합물 (I-1)은 화학식 (VIII-1)의 화합물의 대략 0.5 mg/ml 내지 대략 3 mg/ml의 농도로 존재한다. 다른 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물이 화합물 (I-1)일 때, 단위 용량 액상 제약학적 조성물 내에서 화합물 (I-1)은 화학식 (VIII-1)의 화합물의 대략 1 mg/ml의 농도로 존재한다. 또 다른 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물이 화합물 (I-15)일 때, 단위 용량 액상 제약학적 조성물 내에서 화합물 (I-15)은 화학식 (VIII-15)의 화합물의 대략 1 mg/ml의 농도로 존재한다.

- [0477] 일부 구체예에서, 단위 용량 액상 제약학적 조성물 내에서, 구연산나트륨과 구연산은 대략 0.005 g 내지 대략 0.250 g의 구연산염 이온에 동등한 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 단위 용량 액상 제약학적 조성물 내에서, 구연산나트륨과 구연산은 대략 0.025 g 내지 대략 0.125 g의 구연산염 이온에 동등한 양으로 존재한다.
- [0478] 일부 구체예에서, 단위 용량 액상 제약학적 조성물 내에서, 염화나트륨은 대략 0.0045 g 내지 대략 0.09 g의 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 단위 용량 액상 제약학적 조성물 내에서, 염화나트륨은 대략 0.01 g 내지 대략 0.04 g의 양으로 존재한다.
- [0479] 일부 구체예에서, 단위 용량 액상 제약학적 조성물 내에서, 제약학적 조성물은 사용 때까지 동결 보관된다.
- [0480] 다른 측면에서, 본 발명에서는 단위 용량 액상 제약학적 조성물로서 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 방법을 제시하는데, 상기 방법은 아래의 단계를 포함한다:
- [0481] (h-1) 완충제를 수성 용매에 용해시키는 단계;
- [0482] (h-2) 단계 (h-1)에서 획득된 혼합물에 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 결정성 형태를 용해시키는 단계;
- [0483] (h-3) 단계 (h-2)에서 획득된 혼합물에 긴장 조절제를 용해시키는 단계;
- [0484] (h-4) 필요한 1회분 부피에 추가의 수성 용매를 첨가하는 단계; 그리고
- [0485] (h-5) 단계 (h-4)에서 획득된 혼합물의 일정량으로 바이알을 채우는 단계.
- [0486] 일부 구체예에서, 바이알은 단계 (h-5) 이후에 뚜껑이 덮여진다. 다른 일부 구체예에서, 단계 (h-5) 이전에 질소가 혼합물을 통하여 발포된다. 다른 일부 구체예에서, 단계 (h-5) 이후에, 바이알 내에 액체는 뚜껑 덮기 (capping) 이전에 질소가 씌워질 수 있다.
- [0487] 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (VIII)의 화합물로부터 *in situ* 형성된다. 이런 구체예에서, 단계 (h-2)에서, 화학식 (VIII)의 화합물, 또는 이의 결정성 형태가 혼합물에 첨가된다. 일부 구체예에서, 알파-히드록시산 또는 베타-히드록시산이 단계 (h-2)에서 첨가된다. 다른 일부 구체예에서, 알파-히드록시산 또는 베타-히드록시산이 완충제로서 단계 (h-1) 내에 존재한다.
- [0488] 본 발명의 제약학적 조성물은 바람직하게는, 프로테아솜-매개된 질환을 앓고 있거나, 이러한 질환이 발병할 위험이 있거나, 또는 이러한 질환의 재발을 겪고 있는 환자에 투여를 위하여 조제된다. 본 명세서에서, 용어 "환자"는 동물, 바람직하게는 포유동물, 더욱 바람직하게는 인간을 의미한다. 본 발명의 바람직한 제약학적 조성물은 경구, 정맥내, 또는 피하 투여를 위하여 조제된 것들이다. 하지만, 본 발명의 화합물의 치료 효과량을 포함하는 상기 약형은 일과적인 실험의 범위 내에 있고, 이런 이유로 본 발명의 범위 내에 있다. 일부 구체예에서, 본 발명의 제약학적 조성물은 다른 치료제를 더욱 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 이런 다른 치료제는 치료되는 질병 또는 장애를 앓는 환자에 통상적으로 투여되는 것이다.
- [0489] "치료 효과량"은 프로테아솜 활성 또는 프로테아솜-매개된 질환의 심각도에서 검출가능한 감소를 유발할 만큼 충분한 양을 의미한다. 필요한 프로테아솜 저해물질의 양은 소정의 세포 유형에 대한 저해물질의 효능, 그리고 질환을 치료하기 위하여 요구되는 기간에 좌우될 것이다. 또한, 임의의 특정 환자에 대한 특정한 용량과 치료 섭생 (treatment regimen)은 이용되는 특정 화합물의 활성, 환자의 연령, 체중, 전반적인 건강, 성별과 식이, 투여 기간, 배출 속도, 약물 조합, 치료 의사의 판단, 그리고 치료되는 특정 질병의 심각도를 비롯한 다양한 인자에 좌우되는 것으로 이해될 것이다. 본 발명의 조성물 내에 존재하는 추가적인 치료제의 양은 전형적으로, 유일한 활성제로서 상기 치료제를 포함하는 조성물에서 통상적으로 투여되는 양보다 많지 않을 것이다. 바람직하게는, 추가적인 치료제의 양은 유일한 치료 활성제로서 상기 치료제를 포함하는 조성물에서 통상적으로 존재하는 양의 대략 50% 내지 대략 100%의 범위일 것이다.
- [0490] 다른 측면에서, 본 발명에서는 프로테아솜-매개된 질환을 앓고 있거나, 이러한 질환이 발병할 위험이 있거나, 또는 이러한 질환의 재발을 겪고 있는 환자를 치료하는 방법을 제시한다. 본 명세서에서, 용어 "프로테아솜-매개된 질환"에는 프로테아솜 발현 또는 활성에서 증가에 의해 유발되거나 특징되고, 또는 프로테아솜 활성을 필요로 하는 임의의 질환, 질병 또는 장애가 포함된다. 용어 "프로테아솜-매개된 질환"에는 또한, 프로테아솜 활성의 저해가 유익한 임의의 질환, 질병 또는 장애가 포함된다.
- [0491] 가령, 본 발명의 화합물과 제약학적 조성물은 프로테아솜 활성에 의해 조절되는 단백질 (가령, NFκB, p27^{Kip}, p21^{WAF/CIP1}, p53)을 통해 매개되는 질환의 치료에 유용하다. 관련된 질환에는 염증성 질환 (가령, 류머티스성 관

절염, 염증성 장 질환, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 골관절염, 피부병 (가령, 아토피성 피부염, 건선), 혈관 증식성 질환 (가령, 죽상경화증, 재발협착증), 증식성 눈 질환 (가령, 당뇨병 망막병증), 양성 증식성 질환 (가령, 혈관종), 자가면역 질환 (가령, 다발성경화증, 조직과 장기 거부반응), 감염과 연관된 염증 (가령, 면역 반응), 신경변성 질환 (가령, 알츠하이머병, 파킨슨씨병, 운동 신경원성 질환, 신경병증성 통증, 삼인승 반복 질환, 별아교세포종, 그리고 알코올성 간 질환의 결과로써 신경변성), 허혈성 손상 (가령, 뇌졸중), 그리고 악액질 (가령, 다양한 생리학적과 병리학적인 상태 (가령, 신경 손상, 단식, 열병, 산증, HIV 감염, 암 고통, 그리고 일정한 내분비병증)를 동반하는 가속화된 근육 단백질 파괴)이 포함된다.

[0492] 본 발명의 화합물과 제약학적 조성물은 암의 치료에 특히 유용하다. 본 명세서에서, 용어 "암"은 제어되지 않거나 조절되지 않은 세포 증식, 감소된 세포 분화, 주변 조직을 침범하는 부적절한 능력, 및/또는 이소성 부위 (ectopic site)에서 새로운 성장을 확립하는 능력으로 특징되는 세포 질환을 지칭한다. 용어 "암"에는 고형 종양과 혈액계 종양이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 용어 "암"에는 피부, 조직, 장기, 골, 연골, 혈액, 그리고 혈관의 질환이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 용어 "암"은 원발성 암과 전이성 암을 더욱 포함한다.

[0493] 개시된 프로테아솜 저해물질 또는 제약학적 조성물로 치료될 수 있는 고형 종양의 무제한적 실례에는 췌장 암; 방광 암; 결장직장 암; 전이성 유방 암을 비롯한 유방 암; 안드로겐-의존성 전립선 암과 안드로겐-독립성 전립선 암을 비롯한 전립선 암; 예로써, 전이성 신장 세포 암종을 비롯한 신장 암; 간세포 암; 예로써, 비-소형 세포 폐 암 (NSCLC), 세기관지세포 암종 (BAC), 그리고 폐의 선암종을 비롯한 폐 암; 예로써, 진행성 상피 암 또는 원발성 복막 암을 비롯한 난소 암; 자궁경부 암; 위 암; 식도 암; 예로써, 두경부의 편평 세포 암종을 비롯한 두경부 암; 흑색종; 전이성 신경내분비 종양을 비롯한 신경내분비 암; 예로써, 신경교종 (glioma), 미분화성 회돌기교종 (anaplastic oligodendroglioma), 성인 다형성교모세포종 (adult glioblastoma multiforme), 그리고 성인 역형성 별아교세포종 (adult anaplastic astrocytoma)을 비롯한 뇌 종양; 골 암; 그리고 연부 조직 육종이 포함된다.

[0494] 개시된 프로테아솜 저해물질 또는 제약학적 조성물로 치료될 수 있는 혈액 악성의 무제한적 실례에는 급성 골수성 백혈병 (acute myeloid leukemia, AML); 가속화된 CML과 CML 아세포기 (CML-BP)를 비롯한 만성 골수성 백혈병 (chronic myelogenous leukemia, CML); 급성 림프구성 백혈병 (acute lymphoblastic leukemia, ALL); 만성 림프구성 백혈병 (chronic lymphocytic leukemia, CLL); 호지킨병 (Hodgkin's disease, HD); 여포성 림프종 (follicular lymphoma)과 맨틀 세포 림프종 (mantle cell lymphoma)을 비롯한 비-호지킨 림프종 (non-Hodgkin's lymphoma, NHL); B-세포 림프종; T-세포 림프종; 다발성 골수종 (MM); 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 (Waldenstrom's macroglobulinemia); 불응성 빈혈 (refractory anemia, RA), 환상 철모구 (ringed siderblast) 불응성 빈혈 (RARS), 과다 모세포 (excess blast) 불응성 빈혈 (RAEB), 그리고 전환중인 골수아구가 증가한 불응성 빈혈 (RAEB-T)을 비롯한 골수이형성 증후군 (myelodysplastic syndrome, MDS); 그리고 골수 증식 증후군 (myeloproliferative syndrome)이 포함된다.

[0495] 일부 구체예에서, 본 발명의 화합물 또는 제약학적 조성물은 다발성 골수종과 맨틀 세포 림프종으로 구성된 군에서 선택되는 암을 앓고 있거나, 이러한 암이 발병할 위험이 있거나, 또는 이러한 암의 재발을 경험하고 있는 환자를 치료하는데 이용된다.

[0496] 일부 구체예에서, 본 발명의 프로테아솜 저해물질 또는 제약학적 조성물은 다른 치료제와 공동으로 투여된다. 다른 치료제 역시 프로테아솜을 저해하거나, 또는 상이한 기전으로 작용할 수 있다. 일부 구체예에서, 다른 치료제는 치료되는 질병 또는 장애를 앓는 환자에 통상적으로 투여되는 것이다. 본 발명의 프로테아솜 저해물질은 단일 약형에서 또는 별개의 약형으로서 다른 치료제와 함께 투여될 수 있다. 별개의 약형으로서 투여될 때, 다른 치료제는 본 발명의 프로테아솜 저해물질의 투여 이전에, 투여와 동일한 시점에, 또는 투여 이후에 투여될 수 있다.

[0497] 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 프로테아솜 저해물질, 또는 화학식 (I)의 화합물의 제약학적 조성물은 항암제와 공동으로 투여된다. 본 명세서에서, 용어 "항암제"는 암을 치료하기 위한 목적으로, 암 환자에 투여되는 임의의 작용제를 지칭한다.

[0498] DNA 손상 화학치료제의 무제한적 실례에는 국소이성화효소 I 저해물질 (가령, 이리노테칸 (irinotecan), 토폠테칸 (topotecan), 캄포테신 (camptothecin)과 이의 유사체 또는 대사산물, 그리고 독소루비신 (doxorubicin)); 국소이성화효소 II 저해물질 (가령, 에토포시드 (etoposide), 테니포시드 (teniposide), 그리고 다우노루비신 (daunorubicin)); 알킬화제 (가령, 멜팔란 (melphalan), 클로람부실 (chlorambucil), 부설판 (busulfan), 티오테파 (thiotepa), 이포스파미드 (ifosfamide), 카르무스틴 (carmustine), 로무스틴 (lomustine), 세무스틴

(semustine), 스트렙토조신 (streptozocin), 데카르바진 (decarbazine), 메토틱렉세이트 (methotrexate), 미토마이신 (mitomycin) C, 그리고 시클로포스파미드 (cyclophosphamide); DNA 중간삼입물질 (가령, 시스플라틴 (cisplatin), 옥살리플라틴 (oxaliplatin), 그리고 카르보플라틴 (carboplatin)); DNA 중간삼입물질과 유리 라디칼 발생물질 (free radical generator), 예를 들면, 블레오마이신 (bleomycin); 그리고 뉴클레오시드 모방체 (nucleoside mimetic) (가령, 5-플루오르우라실 (fluorouracil), 카페시티빈 (capecitabine), 겐시타빈 (gemcitabine), 플루다라빈 (fludarabine), 시타라빈 (cytarabine), 머캡토푸린 (mercaptapurine), 티오구아닌 (thioguanine), 펜토스타틴 (pentostatin), 그리고 히드록시우레아 (hydroxyurea))가 포함된다.

[0499] 세포 복제를 파괴하는 화학치료제에는 파클리탁셀 (paclitaxel), 도세탁셀 (docetaxel), 그리고 관련된 유사체; 빈크리스틴 (vincristine), 빈블라스틴 (vinblastin), 그리고 관련된 유사체; 탈리도미드 (thalidomide), 레날리도미드 (lenalidomide), 그리고 관련된 유사체 (가령, CC-5013과 CC-4047); 단백질 티로신 키나아제 저해물질 (가령, 이마티닙 메실레이트 (imatinib mesylate)와 제피티닙 (gefitinib)); 프로테아솜 저해물질 (가령, 보르테조미드); I κ B 키나아제의 저해물질을 비롯한 NF- κ B 저해물질; 암에서 과다발현되는 단백질에 결합하고, 따라서 세포 복제를 하향 조절하는 항체 (가령, 트라스투주맙 (trastuzumab), 리투시맙 (rituximab), 세톡시맙 (cetuximab), 그리고 베바시주맙 (bevacizumab)); 그리고 저해되면 세포 복제가 하향 조절되는, 암에서 상향 조절되거나, 과다-발현되거나, 또는 활성화되는 것으로 알려져 있는 단백질 또는 효소의 기타 저해물질이 포함된다.

[0500] 본 발명을 더욱 완전하게 이해하기 위하여, 아래의 제조와 검사 실시예가 열거된다. 이들 실시예는 특정한 화합물을 만들거나 검사하는 방법을 예시하고, 그리고 본 발명의 범위를 한정하는 것으로 간주되지 않는다.

도면의 간단한 설명

[0501] 도면의 간단한 설명

도 1은 4-(R,S)-(카르복시메틸)-2-((R)-1-(2-(2,5-디클로로벤자미도)아세트아미도)-3-메틸부틸)-6-옥소-1,3,2-디옥사보리난-4-카르복실산 (I-1) 형태 1의 분말 X-선 회절분석 (diffractogram)이다.

도 2는 4-(R,S)-(카르복시메틸)-2-((R)-1-(2-(2,5-디클로로벤자미도)아세트아미도)-3-메틸부틸)-6-옥소-1,3,2-디옥사보리난-4-카르복실산 (I-1) 형태 1에 대한 시차 주사 열량계 (DSC)/열 중량 분석 (TGA) 프로파일이다.

도 3은 4-(R,S)-(카르복시메틸)-2-((R)-1-(2-(2,5-디클로로벤자미도)아세트아미도)-3-메틸부틸)-6-옥소-1,3,2-디옥사보리난-4-카르복실산 (I-1) 형태 2의 분말 X-선 회절분석이다.

도 4는 4-(R,S)-(카르복시메틸)-2-((R)-1-(2-(2,5-디클로로벤자미도)아세트아미도)-3-메틸부틸)-6-옥소-1,3,2-디옥사보리난-4-카르복실산 (I-1) 형태 2에 대한 시차 주사 열량계 (DSC)/열 중량 분석 (TGA) 프로파일이다.

도 5는 2,5-디클로로-N-[2-((1R)-3-메틸-1-[(4S)-4-메틸-5-옥소-1,3,2-디옥사보롤란-2-일]부틸)아미노]-2-옥소에틸]벤자미드 (I-7)의 분말 X-선 회절분석이다.

도 6은 2,5-디클로로-N-(2-((1R)-3-메틸-1-(4-옥소-4H-1,3,2-벤조디옥사보리닌-2-일)부틸)아미노)-2-옥소에틸]벤자미드 (I-13)의 분말 X-선 회절분석이다.

도 7은 4-(R,S)-(카르복시메틸)-2-((R)-1-(2-(2,5-디클로로벤자미도)아세트아미도)-3-메틸부틸)-6-옥소-1,3,2-디옥사보리난-4-카르복실산 (I-1) 형태 2의 분말 X-선 회절분석이다.

도 8은 4-(R,S)-(카르복시메틸)-2-((R)-1-(2-(2,5-디클로로벤자미도)아세트아미도)-3-메틸부틸)-6-옥소-1,3,2-디옥사보리난-4-카르복실산 (I-1) 형태 2의 시차 주사 열량계 (DSC) 프로파일이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0502] 실시예

[0503] 약어

[0504] DCM 염화메틸렌

[0505] DIPEA N,N'-디이소프로필에틸 아민

[0506]	DMF	N,N'-디메틸포름아미드
[0507]	EDCI	N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 염산염
[0508]	EtOAc	에틸 아세테이트
[0509]	h	시간
[0510]	HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
[0511]	MIBK	메틸 이소부틸 케톤
[0512]	PES	폴리에테르설폰
[0513]	TBTU	O-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄
[0514]		테트라플루오르보레이트
[0515]	TFA	트리플루오르아세트산
[0516]	THF	테트라히드로푸란
[0517]	HOBt	1-히드록시벤조트리아졸
[0518]	LCMS	액체 크로마토그래피 질량 스펙트럼
[0519]	min	분

[0520] **일반적인 방법**

[0521] ¹H NMR: 스펙트럼은 ¹H NMR에 대하여 400 MHz에서 작동하는 JOEL ECX-400 NMR 분광계에서 실온에서 획득된다. 생성된 FID'는 PC로 이전되고 Acorn NMR Inc.로부터 NUTS NMR 처리 소프트웨어를 이용하여 처리된다. 화학적 이동 (chemical shift)은 DMSO 용매, 2.50 ppm에 기준된다. 용매 블랭크 (solvent blank)는 NMR 튜브에 ~0.75 ml의 DMSO-d6을 첨가함으로써 제조된다. ¹H 스펙트럼이 용매 블랭크에서 획득된 이후, 시료가 첨가되고 완전히 용해된다.

[0522] **질량 분광법:** 질량 분광법 연구는 Thermo-Finnigan LCQ Deca-XP 이온 트랩 질량 분광계에서 수행된다. 5 kv의 높은 전압, 35 arb의 전단 가스 유속 (sheath gas flow rate), 275°C의 모세관 온도 (capillary temperature), 9 V의 모세관 전압 (capillary voltage), 그리고 35 V의 튜브 렌즈 오프셋 (tube lens offset)을 갖는 포지티브 양식 (positive mode)과 네거티브 양식 (negative mode) 둘 모두에서 전기분무 이온 공급원 (electrospray ion source)이 이용되었다. 분석물은 0.5 mg/ml 용액을 산출하기 위하여 아세토니트릴에 용해되었다. Agilent 1100 HPLC 시스템이 LC-질량 분광법 유동 분석에 이용되었다. 펌프 유속 (pump flow rate)은 1.0 ml/분이었다. 10 μl의 각 시료 용액이 자동시료주입기로부터 T-joint 내로 주입되었다. T-joint로부터 대략 2%의 용액이 질량 분광계 내로 주입되었다.

[0523] **X-선 분말 회절분석 (XRPD):** X-선 분말 회절 패턴은 하기 장치에서 획득된다:

[0524] i) Bruker AXS D8Advance 회절분석기. 데이터는 0.05° 2θ의 단계 크기 (step size) 및 2초의 단계 시간 (step time)을 이용한 연속 스캔 양식 (continuous scan mode)으로 2.9° 내지 29.6° 2θ의 각도 범위 (angular range)에서 수집된다. 시료는 실온 조건 하에 이동되고 분쇄 없이 수취된 형태 그대로의 분말을 이용하여 편평한 플레이트 견본 (flat plate specimen)으로서 제조된다; 또는

[0525] ii) PANalytical X'Pert Pro 회절분석기. 각 견본은 Optix 긴 파인-포커스 (fine-focus) 소스를 이용하여 생산된 Cu 방사선을 이용하여 분석된다. 견본을 통하여, 그리고 검출기 내로 상기 소스의 Cu K α X-선을 집중시키기 위하여 타원 단계적 다중층 거울이 이용된다. 견본은 3-마이크론 두께 필름 사이에 삽입되고, 전송 기하학 (transmission geometry)에서 분석되고, 그리고 배향 통계 (orientation statistics)를 최적화하기 위하여 회전된다. 대기약산란 (air scattering)에 의해 발생된 백그라운드 (background)를 최소화시키기 위하여 광선 정지장치 (beam-stop)가 이용된다. 헬륨과 항-산란 부가 (anti-scatter extension)가 이용되지 않는다. 축 발산 (axial divergence)을 최소화시키기 위하여 입사 선속 (incident beam)과 회절 선속 (diffracted beam)에 대하여 솔러 슬릿 (Soller slit)이 이용된다. 회절 패턴은 스캐닝 위치-최소화 축 발산 (scanning position-minimize axial divergence)을 이용하여 수집된다. 회절 패턴은 견본으로부터 240 mm 지점에 위치한 스캐닝 위

치-감수성 검출기 (scanning position-sensitive detector) (X'Celerator)를 이용하여 수집된다. 분석에 앞서, 실리콘 111 피크의 위치를 확인하기 위하여 실리콘 건본 (NIST 표준 참고 물질 640c)이 분석된다.

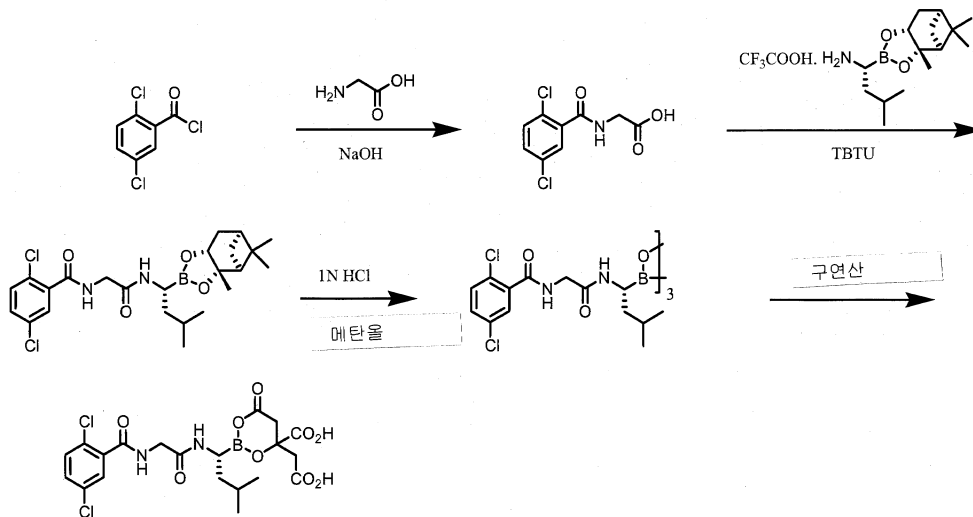
[0526] **시차 주사 열량계 (DSC):** 시차 주사 열량계 (DSC) 데이터는 하기 장치에서 획득된다:

[0527] i) 50 위치 자동시료주입기가 구비된 TA Instruments Q100 시차 주사 열량계. 에너지와 온도 보정 표준은 인듐 (indium)이다. 시료는 25°C에서 300°C까지 분당 10°C의 속도로 가열된다. 분당 50 ml로 유동하는 질소 퍼지 (nitrogen purge)가 스캔 동안 시료 위에 유지된다. 1 mg 내지 3 mg의 시료가 분석된다. 모든 시료는 용매 증기로부터 축적된 압력을 완화시키기 위한 바늘구멍이 있는 밀봉된 알루미늄 팬에서 지지된다; 또는

[0528] ii) TA Instruments 시차 주사 열량계 2920. 시료는 알루미늄 DSC 팬 내로 배치되고, 그리고 무게가 정확하게 기록된다. 개방된 팬은 뚜껑으로 덮여지고, 이후 지지된다. 시료 세포는 25°C에서 평형화되고, 그리고 10°C/min의 속도로 질소 퍼지 (nitrogen purge) 하에 가열된다. 인듐 금속 (Indium metal)이 보정 표준 (calibration standard)으로서 이용되었다.

[0529] **열 중량 분석 (TGA):** 열 중량 분석 (TGA) 데이터는 Nickel/Alumel로 보정되고 분당 10°C의 스캔 속도 (scan rate)로 작동하는 TA Instruments Q500 열 중량 분석기에서 수집된다. 분당 60 ml로 유동하는 질소 퍼지 (nitrogen purge)가 측정 동안 시료 위에 유지된다. 전형적으로, 무게가 미리 공제된 (pre-tared) 백금 도가니 (platinum crucible)에 5 mg 내지 15 mg의 시료가 적하 (loading)된다.

[0530] **실시예 1:** 4-(R,S)-(카르복시메틸)-2-((R)-1-(2-(2,5-디클로로벤자미도)아세트아미도)-3-메틸부틸)-6-옥소-1,3,2-디옥사보리난-4-카르복실산 (**I-1**)의 합성



[0531]

[0532] **단계 1:** 2,5-[(디클로로벤조일)아미노]아세트산

[0533] 내부 온도를 대략 25°C 미만으로 유지하면서, 물 (120 ml)에서 NaOH (12 g, 300 mmol)와 글리신 (18 g, 239 mmol)의 혼합물에 45분 동안, THF (15 ml)에 녹인 2,5-디클로로벤조일 염화물 (10 g, 48 mmol)의 용액을 방울방울 첨가하였다. 1시간후, 내부 온도를 대략 5°C 미만으로 유지하면서, 혼합물을 2.0 M HCl (125 ml)로 산성화시켰다. 생성된 침전물을 진공 여과로 수집하였다. 가공되지 않은 산물을 물로부터 재결정화시켜 2,5-[(디클로로벤조일)아미노]아세트산을 백색 결정성 고체 (6.1 g, 52%)로서 수득하였다. mp 173.3°C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 12.72 (bs, 1H), 8.89 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 3.93 (d, J = 6.0 Hz). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆, δ): 41.6, 129.3, 129.6, 131.4, 132.2, 138.2, 171.4, 165.9. MS (m/z): C₉H₆Cl₂NO₃에 대하여 계산된 [M+H], 248.0; 관찰됨, 248.0; C₉H₇Cl₂NNaO₃에 대하여 계산된 [M+Na], 270.0; 관찰됨, 270.2.

[0534] 2,5-[(디클로로벤조일)아미노]아세트산은 또한, 아래의 절차를 통해 제조되었다: 물 (437 ml)에서 글리신 (21.5

g, 286 mmol)의 혼합물에 2.0 M NaOH (130 ml)를 첨가하고, 그리고 생성된 용액을 0°C로 냉각하였다. 내부 온도가 0 ± 1°C에 유지되도록 하는 속도로, THF (75 ml)에 녹인 2,5-디클로로벤조일 염화물 (50.0 g, 239 mmol)의 용액을 방울방울 첨가하였다. 첨가 동안, 2.0 M NaOH로 적정된 pH 조절기를 이용하여 pH를 11.0 ± 0.2에서 조절하였다. 첨가의 완결후, 혼합물을 추가로 2시간 동안 0 ± 1°C에서 교반하였다. 이후, 혼합물을 2.0 M HCl (176 ml)로 2.5의 최종 pH로 산성화시켰다. 생성된 침전물을 여과로 수집하고, 차가운 물 (125 ml)로 세척하고, 그리고 진공 오븐에서 45°C에서 건조시켜 2,5-[(디클로로벤조일)아미노]아세트산을 백색 고체 (57.6 g, 97.3%)로서 수득하였다.

[0535] **단계 2:** 2,5-디클로로-N-[2-((1R)-3-메틸-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-트리메틸헥사히드로-4,6-메타노-1,3,2-벤조디옥사보롤-2-일]부탄-1-아민)아미노]-2-옥소에틸]벤자미드

[0536] 내부 온도를 대략 5°C 미만으로 유지하면서, DMF (40 ml)에 녹인 2,5-[(디클로로벤조일)아미노]아세트산 (6.10 g, 24.6 mmol)과 TBTU (8.34 g, 26.0 mmol)의 용액에 (1R)-3-메틸-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-트리메틸헥사히드로-4,6-메타노-1,3,2-벤조디옥사보롤-2-일]부탄-1-아민 TFA (9.35 g, 24.7 mmol)를 첨가하였다. 이후, 내부 온도를 대략 5°C 미만으로 유지하면서, DIPEA (13 ml, 75 mmol)를 2시간 동안 방울방울 첨가하였다. 40분후, 혼합물을 EtOAc (90 ml)로 희석하고, 5% NaCl (150 ml)로, 10% NaCl (2 x 40 ml)로 2회, 2% K₂CO₃ (1 x 40 ml)로 1회, 1% H₃PO₄ (1 x 40 ml)로 1회, 그리고 10% NaCl (1 x 40 ml)로 1회 세척하였다. 생성된 유기 층을 진한 오일로 농축하고, 헵탄 (40 ml)으로 희석하고, 증발시켜 2,5-디클로로-N-[2-((1R)-3-메틸-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-트리메틸헥사히드로-4,6-메타노-1,3,2-벤조디옥사보롤-2-일]부탄-1-아민)아미노]-2-옥소에틸]벤자미드를 백색 고체로서 수득하고, 이는 정제 없이 다음 단계에 이용되었다.

[0537] **단계 3:** N,N',N''-{보록신-2,4,6-트리일트리스[[[(1R)-3-메틸부탄-1,1-디일]이미노(2-옥소에탄-2,1-디일)]]}트리스(2,5-디클로로벤자미드)

[0538] 메탄올/헥산 (1:1) (250 ml)에 녹인 2,5-디클로로-N-[2-((1R)-3-메틸-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-트리메틸헥사히드로-4,6-메타노-1,3,2-벤조디옥사보롤-2-일]부탄-1-아민)아미노]-2-옥소에틸]벤자미드 (12.2 g, 24.6 mmol)의 용액에 1N HCl (30 ml, 30 mmol)과 (2-메틸프로필)보론산 (6.5 g, 64 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 동안 교반하였다. 상을 분리하고, 그리고 메탄올 층을 추가의 헵탄 (2 x 55 ml)으로 2회 세척하였다. 생성된 유기 층을 대략 10 ml로 농축하고 2.0M NaOH (30 ml)와 DCM (25 ml) 간에 분할하였다. DCM 층을 추가의 2.0M NaOH (5 ml)로 1회 세척하였다. 이후, 염기성 수성 층을 모으고, DCM (2 x 25 ml)으로 2회 세척하고, 1M HCl (60 ml)로 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 DCM (40 ml)으로 희석하고, 층을 분리하고, 그리고 생성된 수성 층을 DCM (3 x 10 ml)으로 3회 세척하였다. 모아진 DCM 추출물을 MgSO₄ (25 g)에서 건조시키고 진한 오일로 증발시켰다. 산물을 헵탄 (50 ml)으로 침전시키고 여과로 수집하여 N,N',N''-{보록신-2,4,6-트리일트리스[[[(1R)-3-메틸부탄-1,1-디일]이미노(2-옥소에탄-2,1-디일)]]}트리스(2,5-디클로로벤자미드)를 백색 고체 (6.6 g, 74%)로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 8.93 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.68 (bs, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 4.00 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.62 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.33 (m, 1H), 1.24 (m, 1H), 0.81 (d, J = 5.9 Hz, 6H). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆, δ): 23.2, 25.8, 40.1, 40.7, 43.0, 129.0, 130.0, 131.0, 137.5, 165.0, 172.5. CH₃CN에서 MS (m/z): C₄₂H₅₂B₃Cl₆N₆O₉에 대하여 계산된 [M+H], 1027.2; 관찰됨, 1027.3; C₄₂H₅₁B₃Cl₆N₆NaO₉에 대하여 계산된 [M+Na], 1049.2; 관찰됨, 1049.5.

[0539] **단계 4:** 4-(R,S)-(카르복시메틸)-2-((R)-1-(2-(2,5-디클로로벤자미도)아세트아미도)-3-메틸부틸)-6-옥소-1,3,2-디옥사보리난-4-카르복실산 (I-1)

[0540] **형태 1:** 대략 74°C의 내부 온도에서, EtOAc (85 ml)에 녹인 구연산 (2.75 g, 14.3 mmol)의 용액에 N,N',N''-{보록신-2,4,6-트리일트리스[[[(1R)-3-메틸부탄-1,1-디일]이미노(2-옥소에탄-2,1-디일)]]}트리스(2,5-디클로로벤자미드) (5.00 g, 4.87 mmol)를 고체로서 첨가하였다. 내부 온도가 대략 25°C일 때까지 자유롭게 용액을 냉각하고, 그리고 혼합물을 하룻밤동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과로 수집하여 2,2'-(2-[(1R)-1-((2,5-디클로로벤조일)아미노)아세틸]아미노)-3-메틸부틸]-5-옥소-1,3,2-디옥사보롤란-4,4-디일}디아세트산 형태 1을 결정성 고체 (6.65 g, 88 %)로서 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, δ 110°C): 10.08 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 4.26 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.70 (q, J = 14.5 Hz, 4H), 2.70 (bs, 1H), 1.72 (sept, J = 6.5 Hz, 1H), 1.42 (ddd, J = 5.2 Hz, J = 8.6 Hz, J = 13.9 Hz, 1H), 1.28 (ddd,

$J = 5.3, J = 9.4 \text{ Hz}, J = 14.3 \text{ Hz}, 1\text{H}), 0.91 \text{ (dd, } J = 3.3 \text{ Hz, } J = 6.6 \text{ Hz, } 6\text{H}). \text{ MS (} m/z \text{) in } \text{CH}_3\text{CN: } \text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{BCl}_2\text{N}_2\text{NaO}_9 \text{에 대하여 계산된 [M+Na], 539.1; 관찰됨, 539.1.}$

[0541] I-1 형태 1에 대한 XRPD 데이터는 도 1과 표 1에 도시된다.

표 1

XRPD 데이터 I-1 형태 1

각도 $2\theta^\circ$	강도 %
6.441	100
8.304	29.5
10.35	19
11.619	5.1
12.695	13.6
15.077	28.2
16.352	28.7
17.504	16.3
18.231	6
19.086	21.4
20.405	11.7
21.231	7.6
21.916	7.6
25.371	15.2
27.588	6.2

[0543] I-1 형태 1에 대한 시차 주사 열량계 (Differential Scanning Calorimetry, DSC) 데이터는 도 2에 도시된다. 상기 프로필은 191.8°C의 개시 온도 및 198.8°C의 용해 (melt)에서 흡열 전이 (endothermic transition)로 특징된다. 분해에 상응하는 두 번째 흡열 전이는 225°C의 개시 온도를 갖는다. 이들 온도는 ± 5°C의 오차를 갖는다.

[0544] I-1 형태 1에 대한 열 중량 분석 (Thermal Gravimetric Analysis, TGA) 데이터는 도 2에 도시된다. 상기 프로필은 온도의 함수로서 시료 중량의 손실 비율을 도시하고, 온도 변화 속도는 대략 10°C/min이다. 이러한 중량 손실은 온도가 50°C에서 200°C로 변함에 따라서, 시료 중량의 대략 0.72 %의 손실을 나타낸다. 이들 온도는 ± 5°C의 오차를 갖는다.

[0545] **형태 2:** 대략 74°C의 내부 온도에서, EtOAc (300 ml)에 녹인 구연산 (10.1 g, 52.6 mmol)의 용액에, EtOAc (60 ml)에 녹인 N,N',N''-(보록신-2,4,6-트리일트리스[[1-(1R)-3-메틸부탄-1,1-디일]이미노(2-옥소에탄-2,1-디일)]]트리스(2,5-디클로로벤자미드) (20.0 g, 19.5 mmol)의 용액을 첨가하였다. 내부 온도가 대략 60°C일 때까지, 용액을 천천히 냉각하고 (대략 0.33°C/min), 그리고 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 내부 온도가 대략 25°C일 때까지, 생성된 슬러리를 천천히 냉각하고 (대략 0.12°C/min의 속도), 그리고 혼합물을 하룻밤동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과로 수집하여 4-(R,S)-(카르복시메틸)-2-((R)-1-(2-(2,5-디클로로벤자미도)아세트아미도)-3-메틸부틸)-6-옥소-1,3,2-디옥사보리란-4-카르복실산 형태 2를 결정성 고체 (26.7g, 98 %)로서 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, δ 110°C): 10.08 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 4.26 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.70 (q, J = 14.5 Hz, 4H), 2.70 (bs, 1H), 1.72 (sept, J = 6.5 Hz, 1H), 1.42 (ddd, J = 5.2 Hz, J = 8.6 Hz, J = 13.9 Hz, 1H), 1.28 (ddd, J = 5.3, J = 9.4 Hz, J = 14.3 Hz, 1H), 0.91 (dd, J = 3.3 Hz, J = 6.6 Hz, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ 100°C): 21.65, 23.34, 25.09, 38.39, 38.98, 42.07, 76.25, 128.97, 129.14, 130.94, 131.48, 131.73, 137.05, 165.44, 170.23, 175.74, 177.43. CH₃CN에서 MS (m/z): C₂₀H₂₃BCl₂N₂NaO₉에 대하여 계산된 [M+Na], 539.1; 관찰됨, 539.1.

[0546] 4-(R,S)-(카르복시메틸)-2-((R)-1-(2-(2,5-디클로로벤자미도)아세트아미도)-3-메틸부틸)-6-옥소-1,3,2-디옥사보리란-4-카르복실산 형태 2는 또한, THF (80 ml)에 녹인 구연산 (21 g, 0.11 mmol)의 용액을 60°C에서, THF (80 ml)에 녹인

N,N',N''-(보록신-2,4,6-트리일트리스[[*(1R)*]-3-메틸부탄-1,1-디일]이미노(2-옥소에탄-2,1-디일)])트리스(2,5-디클로로벤자미드) (40 g, 0.11 mmol)의 용액에 첨가함으로써 제조되었다. 이후, 용액을 형태 2 결정 (400 mg)으로 파종 (seeding)하였다. 60°C에서 30분동안 교반한 이후, EtOAc (400 ml)를 9시간 동안 첨가하였다. EtOAc 첨가의 완결후, 온도를 5시간에 걸쳐 20°C로 낮추었다. 생성된 현탁액을 여과하여 4-(*R,S*)-(카르복시메틸)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-디클로로벤자미도)아세트아미도)-3-메틸부틸)-6-옥소-1,3,2-디옥사보리난-4-카르복실산 형태 2를 결정성 고체 (40 g, 70 %)로서 수득하였다.

[0547] 4-(*R,S*)-(카르복시메틸)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-디클로로벤자미도)아세트아미도)-3-메틸부틸)-6-옥소-1,3,2-디옥사보리난-4-카르복실산 형태 2는 또한, 표 2에 기술된 조건을 이용한 동일한 일반적인 방식으로 제조되었다.

표 2

[0548] **I-1 형태 2의 제조를 위한 추가의 조건**

용매	최초 온도	파종 온도	분리 수율 I-1 형태 2
아세토니트릴	80°C	파종 없음	77 %
MIBK	80°C	파종 없음	80 %
2-메틸테트라히드로푸란	80°C	60°C	72 %

[0549] 4-(*R,S*)-(카르복시메틸)-2-((*R*)-1-(2-(2,5-디클로로벤자미도)아세트아미도)-3-메틸부틸)-6-옥소-1,3,2-디옥사보리난-4-카르복실산 형태 2는 또한, 아세톤에 용해시키고, 그 이후에 역용매 (antisolvent)로서 EtOAc의 첨가에 의해 제조되었다.

[0550] I-1 형태 2에 대한 XRPD 데이터는 도 3과 표 3에 도시된다.

표 3

[0551] XRPD 데이터 I-1 형태 2

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

- [0552] I-1 형태 2에 대한 시차 주사 열량계 (Differential Scanning Calorimetry, DSC) 데이터는 도 4에 도시된다. 상기 프로필은 206.5℃의 개시 온도 및 219.9℃의 용해에서 흡열 전이 (endothermic transition)로 특징된다. 분해에 상응하는 두 번째 흡열 전이는 225℃의 개시 온도를 갖는다. 이들 온도는 ± 5℃의 오차를 갖는다.
- [0553] I-1 형태 2에 대한 열 중량 분석 (Thermal Gravimetric Analysis, TGA) 데이터는 도 4에 도시된다. 상기 프로필은 온도의 함수로서 시료 중량의 손실 비율을 도시하고, 온도 변화 속도는 대략 10℃/min이다. 이러한 중량 손실은 온도가 50℃에서 200℃로 변함에 따라서, 시료 중량의 대략 1.1 %의 손실을 나타낸다. 이들 온도는 ± 5℃의 오차를 갖는다.
- [0554] **실시예 1A:** 4-(R,S)-(카르복시메틸)-2-((R)-1-(2-(2,5-디클로로벤자미도)아세트아미도)-3-메틸부틸)-6-옥소-1,3,2-디옥사보리난-4-카르복실산 (I-1) 형태 2의 대안적 합성
- [0555] 기계적 교반기, 적하 깔때기, 온도 표시기, 그리고 가열/냉각 제어 장치가 구비된 50-ℓ 유리 반응기 (질소 하에)를 1.2 마이크론 여과된 EtOAc (18.9 kg)와 무수성 구연산 (0.561 kg, 2.9 mol)으로 채웠다. 혼합물을 71℃로 가열하여 용액을 형성하였다. EtOAc (4.0 kg)에 용해된 N,N',N''-(보록신-2,4,6-트리일트리스[(1R)-3-메틸부탄-1,1-디일]이미노(2-옥소에탄-2,1-디일)])트리스(2,5-디클로로벤자미드) (1.109 kg, 3.1 mol)를 인-라인 필터 (1.2 마이크론)를 이용하여 정화하고, 그리고 73℃ 내지 75℃의 온도를 유지하면서, 상기 용액을 교반 (193 rpm) 하에 20분 기간 동안 반응 혼합물에 첨가하였다. 교반을 96 rpm으로 감소시키고, 그리고 혼합물을 아래와 같이 냉각하였다: (1) 혼합물을 25분 동안 73℃ - 75℃에 유지시켰다; (2) 혼합물을 대략 5℃/30분의 속도로 40℃까지 단계적으로 냉각하였다; (3) 교반하면서, 혼합물을 하룻밤동안 실온으로 자유롭게 냉각하였다. 이후, 산물을 여과로 분리하고, 필터 상에서 1.2 마이크론 여과된 EtOAc (2 x 1.2 kg)로 세척하고, 그리고 진공 하에 40 - 41℃에서 하룻밤 (22시간) 동안 건조시켜 1.458 kg (92%)의 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 12.13 (s, 2H), 10.69 (s, 1H), 9.11 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 4.27 (bs, 2H), 2.9 - 2.55 (m, 5H), 1.67 (bs, 1H), 1.4 - 1.15 (bs, 2H), 0.86 (d, J = 6.4 Hz, 6H).
- [0556] 화합물 (I-1) 형태 2에 대한 XRPD 데이터는 도 7과 표 6에 도시된다.

표 6

[0557]

각도 2-θ°	강도 %
5.69	100
7.64	66
9.66	4
11.22	23
11.42	51
11.79	37
12.41	15
14.23	15
15.60	6
16.53	32
17.15	4
18.07	31
19.39	55
19.79	41
20.24	21
20.79	15
21.36	20
21.61	22
22.23	63
22.55	14
22.97	20
23.22	7
23.67	10

23.90	7
24.19	10
24.74	7
24.97	3
25.64	8
26.31	24
26.64	10
27.21	7
27.40	7
27.88	5
28.25	4
29.27	11
29.72	10

[0558] 화합물 (I-1) 형태 2에 대한 시차 주사 열량계 (DSC) 데이터는 도 8에 도시된다. 상기 프로필은 2개의 흡열 전이로 특징된다; 대략 231.3°C의 용해에서 첫 번째 흡열 전이, 그리고 대략 239.9°C의 용해에서 두 번째 흡열 전이. 이들 온도는 ± 5°C의 오차를 갖는다.

[0559] **실시예 2:** 2,5-디클로로-N-(2-([(1R)-3-메틸-1-(4-옥소-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸]아미노)-2-옥소에틸)벤자미드 (I-2)의 합성

[0560] 대략 60°C의 내부 온도에서, EtOAc (2.0 ml)에 녹인 글리콜산 (0.041 g, 0.54 mmol)의 용액에, EtOAc (1.0 ml)에 녹인 N,N',N''-(보록신-2,4,6-트리일트리스([(1R)-3-메틸부탄-1,1-디일]이미노(2-옥소에탄-2,1-디일)))트리스(2,5-디클로로벤자미드) (0.199 g, 0.19 mmol)의 용액을 첨가하였다. 내부 온도가 대략 25°C일 때까지, 생성된 용액을 자유롭게 냉각하고, 그리고 상기 용매를 증발로 제거하여 2,5-디클로로-N-(2-([(1R)-3-메틸-1-(4-옥소-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸]아미노)-2-옥소에틸)벤자미드를 백색 고체 (0.215 g, 95%)로서 수득하였다. CH₃CN에서 MS (m/z): C₂₂H₃₅BCl₂N₃O₅에 대하여 계산된 [M+Et₃N+H], 502.2; 관찰됨, 502.0. CH₃CN에서 MS (m/z): C₁₆H₁₈BCl₂N₂O₅에 대하여 계산된 [M-H], 399.1; 관찰됨, 399.0.

[0561] **실시예 3:** {(4S)-2-[(1R)-1-([(2,5-디클로로벤조일)아미노]-아세틸]아미노)-3-메틸부틸]-5-옥소-1,3,2-디옥사보롤란-4-일}아세트산 (I-3)의 합성

[0562] 대략 60°C의 내부 온도에서, EtOAc (2.0 ml)에 녹인 L-말산 (0.0958 g, 0.714 mmol)의 용액에, EtOAc (1.0 ml)에 녹인 N,N',N''-(보록신-2,4,6-트리일트리스([(1R)-3-메틸부탄-1,1-디일]이미노(2-옥소에탄-2,1-디일)))트리스(2,5-디클로로벤자미드) (0.239 g, 0.233 mmol)의 용액을 첨가하였다. 내부 온도가 대략 25°C일 때까지, 생성된 용액을 자유롭게 냉각하고, 그리고 상기 용매를 증발로 제거하여 {(4S)-2-[(1R)-1-([(2,5-디클로로벤조일)아미노]-아세틸]아미노)-3-메틸부틸]-5-옥소-1,3,2-디옥사보롤란-4-일}아세트산을 백색 고체 (0.307 g, 96%)로서 수득하였다. CH₃CN에서 MS (m/z): C₂₄H₃₇BCl₂N₃O₇에 대하여 계산된 [M+ Et₃N+H], 560.1; 관찰됨, 560.1. CH₃CN에서 MS (m/z): C₁₈H₂₀BCl₂N₂O₇에 대하여 계산된 [M-H], 457.1; 관찰됨, 457.1.

[0563] **실시예 4:** 2,5-디클로로-N-[2-([(1R)-1-[(4S)-4-시클로헥실-5-옥소-1,3,2-디옥사보롤란-2-일]-3-메틸부틸]아미노)-2-옥소에틸]벤자미드 (I-4)의 합성

[0564] 대략 60°C의 내부 온도에서, EtOAc (2.0 ml)에 녹인 (S)-헥사히드로만델산 (0.0881 g, 0.557 mmol)의 용액에, EtOAc (1.0 ml)에 녹인 N,N',N''-(보록신-2,4,6-트리일트리스([(1R)-3-메틸부탄-1,1-디일]이미노(2-옥소에탄-2,1-디일)))트리스(2,5-디클로로벤자미드) (0.200 g, 0.195 mmol)의 용액을 첨가하였다. 내부 온도가 대략 25°C일 때까지, 생성된 용액을 자유롭게 냉각하고, 그리고 상기 용매를 증발로 제거하여 2,5-디클로로-N-[2-([(1R)-1-[(4S)-4-시클로헥실-5-옥소-1,3,2-디옥사보롤란-2-일]-3-메틸부틸]아미노)-2-옥소에틸]벤자미드를 백색 고체 (0.251 g, 93%)로서 수득하였다. CH₃CN에서 MS (m/z): C₂₈H₄₅BCl₂N₃O₅에 대하여 계산된 [M+ Et₃N+H], 584.3; 관찰됨, 584.1. CH₃CN에서 MS (m/z): C₂₂H₂₈BCl₂N₂O₅에 대하여 계산된 [M-H], 481.1; 관찰됨, 481.1.

[0565] **실시예 5:** 2,5-디클로로-N-(2-([(1R)-1-(4,4-디메틸-5-옥소-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3-메틸부틸]아미노)-2-옥소에틸)벤자미드 (I-5)의 합성

[0566] 대략 60°C의 내부 온도에서, EtOAc (2.0 ml)에 녹인 2-히드록시이소부티르산 (0.0567 g, 0.545 mmol)의

용액에, EtOAc (1.0 ml)에 녹인 N,N',N''-{보록신-2,4,6-트리일트리스[[{(1R)-3-메틸부탄-1,1-디일]이미노(2-옥소에탄-2,1-디일)]}트리스(2,5-디클로로벤자미드) (0.200 g, 0.195 mmol)의 용액을 첨가하였다. 내부 온도가 대략 25℃일 때까지, 생성된 용액을 자유롭게 냉각하고, 그리고 상기 용매를 증발로 제거하여 2,5-디클로로-N-[2-((1R)-1-(4,4-디메틸-5-옥소-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3-메틸부틸)아미노]-2-옥소에틸]벤자미드를 백색 고체 (0.225 g, 96%)로서 수득하였다. CH₃CN에서 MS (m/z): C₂₄H₃₉BCl₂N₃O₅에 대하여 계산된 [M+ Et₃N+H], 530.2; 관찰됨, CH₃CN에서 530.0. MS (m/z): C₁₈H₂₂BCl₂N₂O₅에 대하여 계산된 [M-H], 427.1; 관찰됨, 427.0.

[0567] **실시예 6:** 2,5-디클로로-N-[2-((1R)-3-메틸-1-[(5R)-4-옥소-5-페닐-1,3,2-디옥사보롤란-2-일]부틸)아미노)-2-옥소에틸]벤자미드 (I-6)의 합성

[0568] 대략 60℃의 내부 온도에서, EtOAc (2.0 ml)에 녹인 (R)-만델산 (0.168 g, 1.10 mmol)의 용액에, EtOAc (1.0 ml)에 녹인 N,N',N''-{보록신-2,4,6-트리일트리스[[{(1R)-3-메틸부탄-1,1-디일]이미노(2-옥소에탄-2,1-디일)]}트리스(2,5-디클로로벤자미드) (0.382 g, 0.37 mmol)의 용액을 첨가하였다. 내부 온도가 대략 25℃일 때까지, 생성된 용액을 자유롭게 냉각하고, 그리고 생성된 침전물을 여과로 수집하여 2,5-디클로로-N-[2-((1R)-3-메틸-1-[(5R)-4-옥소-5-페닐-1,3,2-디옥사보롤란-2-일]부틸)아미노)-2-옥소에틸]벤자미드를 백색 고체 (0.343 g, 65%)로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 10.88 (s, 1H), 9.22 (m, 1H), 7.68 - 7.27 (m, 8H), 5.15 (s, 1H), 4.33 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.8 - 2.76 (m, 1H), 1.71 - 1.62 (m, 1H), 1.50 - 1.28 (m, 2H), 0.89 (m, 6H). CH₃CN에서 MS (m/z): C₂₈H₃₃BCl₂N₃O₅에 대하여 계산된 [M+ Et₃N+H], 578.2; 관찰됨, 578.1. CH₃CN에서 MS (m/z): C₂₂H₂₂BCl₂N₂O₅에 대하여 계산된 [M-H], 475.1; 관찰됨, 475.1.

[0569] **실시예 7:** 2,5-디클로로-N-[2-((1R)-3-메틸-1-[(4S)-4-메틸-5-옥소-1,3,2-디옥사보롤란-2-일]부틸)아미노)-2-옥소에틸]벤자미드 (I-7)의 합성

[0570] 대략 70℃의 내부 온도에서, EtOAc (3.0 ml)에 녹인 L-젓산 (0.675 g, 7.34 mmol)의 용액에, EtOAc (7.5 ml)에 녹인 N,N',N''-{보록신-2,4,6-트리일트리스[[{(1R)-3-메틸부탄-1,1-디일]이미노(2-옥소에탄-2,1-디일)]}트리스(2,5-디클로로벤자미드) (2.50 g, 2.43 mmol)의 용액을 첨가하였다. 내부 온도가 대략 60℃일 때까지, 용액을 자유롭게 냉각하였다. 30분후, 용액이 혼탁해질 때까지, 헵탄 (11.5 ml)을 첨가하였다. 내부 온도가 균질성 용액이 생성되는 대략 70℃일 때까지, 현탁액을 가열하였다. 내부 온도가 대략 30℃일 때까지, 용액을 0.17℃/min의 속도로 냉각하고, 이후 내부 온도가 대략 0℃일 때까지 자유롭게 냉각하였다. 생성된 침전물을 여과로 수집하여 2,5-디클로로-N-[2-((1R)-3-메틸-1-[(4S)-4-메틸-5-옥소-1,3,2-디옥사보롤란-2-일]부틸)아미노)-2-옥소에틸]벤자미드를 백색 결정성 고체 (2.32 g, 81%)로서 수득하였다. CH₃CN에서 MS (m/z): C₂₃H₃₇BCl₂N₃O₅에 대하여 계산된 [M+ Et₃N+H], 515.9; 관찰됨, 516.0. CH₃CN에서 MS (m/z): C₁₇H₂₀BCl₂N₂O₅에 대하여 계산된 [M-H], 413.1; 관찰됨, 413.0.

[0571] I-7에 대한 XRPD 데이터는 도 5와 표 4에 도시된다.

표 4

XRPD 데이터 I-7

각도 2-θ°	강도 %
7.404	46
8.783	63.5
9.402	16.1
11.9	20.6
12.195	100
13.71	7.3
14.594	26.5
15.302	8.3
15.772	31
17.299	26.8
17.859	25.8
18.549	22.7
19.943	55.5

20.214	33.9
20.606	50
21.48	15.6
21.887	23
22.75	30.1
23.028	53.1
23.334	28.9
24.243	18.2
25.2	13.3
25.566	37.7
27.221	10
29.103	9.2
29.383	12.6

- [0573] **실시예 8:** 2,5-디클로로-N-[2-((1R)-3-메틸-1-[(4S)-4-메틸-6-옥소-1,3,2-디옥사보리란-2-일]부틸)아미노)-2-옥소에틸]벤자미드 (I-8)의 합성
- [0574] 대략 60℃의 내부 온도에서, EtOAc (2.0 ml)에 녹인 (S)-3-히드록시부티르산 (0.0598 g, 0.566 mmol)의 용액에, EtOAc (1.0 ml)에 녹인 N,N',N''-{보록신-2,4,6-트리일트리스[[1R]-3-메틸부탄-1,1-디일]이미노(2-옥소에탄-2,1-디일)]}트리스(2,5-디클로로벤자미드) (0.200 g, 0.195 mmol)의 용액을 첨가하였다. 내부 온도가 대략 25℃일 때까지, 생성된 용액을 자유롭게 냉각하고, 그리고 상기 용매를 증발로 제거하여 2,5-디클로로-N-[2-((1R)-3-메틸-1-[(4S)-4-메틸-6-옥소-1,3,2-디옥사보리란-2-일]부틸)아미노)-2-옥소에틸]벤자미드를 백색 고체 (0.225 g, 95%)로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 10.45 (s, 1H), 9.11 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 4.21 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.98 - 3.90 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.33 (dd, J₁ = 19.2 Hz, J = 2.7 Hz, 1H), 2.24 - 2.21 (m, 1H), 1.61 - 1.52 (m, 1H), 1.33 - 1.19 (m, 2H), 1.07 - 1.04 (m, 3H), 0.84 (m, 6H). CH₃CN에서 MS (m/z): C₂₄H₃₉BCl₂N₃O₅에 대하여 계산된 [M+ Et₃N+H], 530.2; 관찰됨, 530.0. CH₃CN에서 MS (m/z): C₁₈H₂₂BCl₂N₂O₅에 대하여 계산된 [M-H], 427.1; 관찰됨, 427.1.
- [0575] **실시예 9:** 2,5-디클로로-N-(2-((1R)-1-(4,4-디메틸-6-옥소-1,3,2-디옥사보리란-2-일)-3-메틸부틸)아미노)-2-옥소에틸)벤자미드 (I-9)의 합성
- [0576] 대략 60℃의 내부 온도에서, EtOAc (2.0 ml)에 녹인 β-히드록시이소발레르산 (0.0841 g, 0.712 mmol)의 용액에, EtOAc (1.0 ml)에 녹인 N,N',N''-{보록신-2,4,6-트리일트리스[[1R]-3-메틸부탄-1,1-디일]이미노(2-옥소에탄-2,1-디일)]}트리스(2,5-디클로로벤자미드) (0.260 g, 0.253 mmol)의 용액을 첨가하였다. 내부 온도가 대략 25℃일 때까지, 생성된 용액을 자유롭게 냉각하고, 그리고 상기 용매를 증발로 제거하여 2,5-디클로로-N-(2-((1R)-1-(4,4-디메틸-6-옥소-1,3,2-디옥사보리란-2-일)-3-메틸부틸)아미노)-2-옥소에틸)벤자미드를 백색 고체 (0.296 g, 95%)로서 수득하였다. CH₃CN에서 MS (m/z): C₂₅H₄₁BCl₂N₃O₅에 대하여 계산된 [M+ Et₃N+H], 544.3; 관찰됨, 544.0. CH₃CN에서 MS (m/z): C₁₉H₂₄BCl₂N₂O₅에 대하여 계산된 [M-H], 441.1; 관찰됨, 441.0.
- [0577] **실시예 10:** 2,5-디클로로-N-[2-((1R)-1-[(4S)-4-tert-부틸-5-옥소-1,3,2-디옥사보롤란-2-일]-3-메틸부틸)아미노)-2-옥소에틸]-2,5-디클로로벤자미드 (I-10)의 합성
- [0578] 대략 60℃의 내부 온도에서, EtOAc (2.0 ml)에 녹인 (S)-2-히드록시-3,3-디메틸부티르산 (0.0712 g, 0.553 mmol)의 용액에, EtOAc (1.0 ml)에 녹인 N,N',N''-{보록신-2,4,6-트리일트리스[[1R]-3-메틸부탄-1,1-디일]이미노(2-옥소에탄-2,1-디일)]}트리스(2,5-디클로로벤자미드) (0.200 g, 0.195 mmol)의 용액을 첨가하였다. 내부 온도가 대략 25℃일 때까지, 생성된 용액을 자유롭게 냉각하고, 그리고 상기 용매를 증발로 제거하여 2,5-디클로로-N-[2-((1R)-1-[(4S)-4-tert-부틸-5-옥소-1,3,2-디옥사보롤란-2-일]-3-메틸부틸)아미노)-2-옥소에틸]-2,5-디클로로벤자미드를 백색 고체 (0.245 g, 97%)로서 수득하였다. CH₃CN에서 MS (m/z): C₂₆H₄₃BCl₂N₃O₅에 대하여 계산된 [M+ Et₃N+H], 558.3; 관찰됨, 558.0. CH₃CN에서 MS (m/z): C₂₀H₂₆BCl₂N₂O₅에 대하여 계산된 [M-H], 455.1; 관찰됨, 455.0.
- [0579] **실시예 11:** 2,5-디클로로-N-[2-((1R)-1-[(4S)-4-이소프로필-5-옥소-1,3,2-디옥사보롤란-2-일]-3-메틸부틸)아

미노)-2-옥소에틸]벤자미드 (I-11)의 합성

[0580] 대략 60℃의 내부 온도에서, EtOAc (2.0 ml)에 녹인 (S)-2-히드록시-3-메틸부티르산 (0.0659 g, 0.558 mmol)의 용액에, EtOAc (1.0 ml)에 녹인 N,N',N''-{보록신-2,4,6-트리일트리스[[{(1R)-3-메틸부탄-1,1-디일]이미노(2-옥소에탄-2,1-디일)}]트리스(2,5-디클로로벤자미드) (0.200 g, 0.195 mmol)의 용액을 첨가하였다. 내부 온도가 대략 25℃일 때까지, 생성된 용액을 자유롭게 냉각하고, 그리고 상기 용매를 증발로 제거하여 2,5-디클로로-N-[2-((1R)-1-[(4S)-4-이소프로필-5-옥소-1,3,2-디옥사보롤란-2-일]-3-메틸부틸)아미노)-2-옥소에틸]벤자미드를 백색 고체 (0.246 g, 99%)로서 수득하였다. CH₃CN에서 MS (m/z): C₁₉H₂₅BCl₂N₂NaO₅에 대하여 계산된 [M+Na], 465.1; 관찰됨, 465.1. CH₃CN에서 MS (m/z): C₁₉H₂₄BCl₂N₂O₅에 대하여 계산된 [M-H], 441.1; 관찰됨, 441.0.

[0581] **실시예 12:** 2,5-디클로로-N-[2-((1R)-1-[(4S)-4-이소부틸-5-옥소-1,3,2-디옥사보롤란-2-일]-3-메틸부틸)아미노)-2-옥소에틸]벤자미드 (I-12)의 합성

[0582] 대략 60℃의 내부 온도에서, EtOAc (2.0 ml)에 녹인 2-히드록시이소카프로산 (0.0752 g, 0.569 mmol)의 용액에, EtOAc (1.0 ml)에 녹인 N,N',N''-{보록신-2,4,6-트리일트리스[[{(1R)-3-메틸부탄-1,1-디일]이미노(2-옥소에탄-2,1-디일)}]트리스(2,5-디클로로벤자미드) (0.200 g, 0.195 mmol)의 용액을 첨가하였다. 내부 온도가 대략 25℃일 때까지, 생성된 용액을 자유롭게 냉각하고, 그리고 상기 용매를 증발로 제거하여 2,5-디클로로-N-[2-((1R)-1-[(4S)-4-이소부틸-5-옥소-1,3,2-디옥사보롤란-2-일]-3-메틸부틸)아미노)-2-옥소에틸]벤자미드를 백색 고체 (0.253 g, 95%)로서 수득하였다. CH₃CN에서 MS (m/z): C₂₀H₂₇BCl₂N₂NaO₅에 대하여 계산된 [M+Na], 479.1; 관찰됨, 479.1. CH₃CN에서 MS (m/z): C₂₀H₂₆BCl₂N₂O₅에 대하여 계산된 [M-H], 455.1; 관찰됨, 455.1.

[0583] **실시예 13:** 2,5-디클로로-N-(2-((1R)-3-메틸-1-(4-옥소-4H-1,3,2-벤조디옥사보리닌-2-일)부틸)아미노)-2-옥소에틸]벤자미드 (I-13)의 합성

[0584] 대략 60℃의 내부 온도에서, EtOAc (2.0 ml)에 녹인 살리실산 (0.0758 g, 0.549 mmol)의 용액에, EtOAc (1.0 ml)에 녹인 N,N',N''-{보록신-2,4,6-트리일트리스[[{(1R)-3-메틸부탄-1,1-디일]이미노(2-옥소에탄-2,1-디일)}]트리스(2,5-디클로로벤자미드) (0.200 g, 0.195 mmol)의 용액을 첨가하였다. 내부 온도가 대략 25℃일 때까지, 생성된 용액을 자유롭게 냉각하고, 그리고 생성된 침전물을 여과로 수집하여 2,5-디클로로-N-(2-((1R)-3-메틸-1-(4-옥소-4H-1,3,2-벤조디옥사보리닌-2-일)부틸)아미노)-2-옥소에틸]벤자미드를 백색 고체 (0.198 g, 78%)로서 수득하였다. CH₃CN에서 MS (m/z): C₂₁H₂₁BCl₂N₂NaO₅에 대하여 계산된 [M+Na], 485.1; 관찰됨, 485.1. CH₃CN에서 MS (m/z): C₂₁H₂₀BCl₂N₂O₅에 대하여 계산된 [M-H], 461.1; 관찰됨, 461.0.

[0585] I-13에 대한 XRPD 데이터는 도 6과 표 5에 도시된다.

표 5

XRPD 데이터 I-13

[0586]

각도 2-θ°	강도 %
6.784	88.1
8.372	100
11.855	66.6
13.18	85.2
14.118	7.7
14.546	19.3
15.614	9.6
16.123	19.3
16.417	14.1
16.738	7.7
17.29	43.7
19.05	17.4
19.28	28.9
19.726	52.1
20.401	60.8
20.591	37.6
21.233	43.7

21.658	16.7
22.029	18.6
22.718	30.9
23.557	41.5
24.236	22.2
24.717	62.1
25.309	26
25.648	13.5
26.186	69.1
26.653	17.4
26.995	36.3
27.956	25.4
28.898	8.4
29.47	8.7

- [0587] **실시예 14:** 2,5-디클로로-N-(2-([(1R)-3-메틸-1-(5-옥소-4,4-디페닐-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸]아미노)-2-옥소에틸)벤자미드 (I-14)의 합성
- [0588] 대략 60℃의 내부 온도에서, EtOAc (2.0 ml)에 녹인 벤질산 (0.126 g, 0.552 mmol)의 용액에, EtOAc (1.0 ml)에 녹인 N,N',N''-(보록신-2,4,6-트리일트리스{[(1R)-3-메틸부탄-1,1-디일]이미노(2-옥소에탄-2,1-디일)})트리스(2,5-디클로로벤자미드) (0.200 g, 0.195 mmol)의 용액을 첨가하였다. 내부 온도가 대략 25℃일 때까지, 생성된 용액을 자유롭게 냉각하고, 그리고 상기 용매를 증발로 제거하여 2,5-디클로로-N-(2-([(1R)-3-메틸-1-(5-옥소-4,4-디페닐-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸]아미노)-2-옥소에틸)벤자미드를 백색 고체 (0.291 g, 95%)로서 수득하였다. CH₃CN에서 MS (m/z): C₂₈H₂₇BCl₂N₂NaO₅에 대하여 계산된 [M+Na], 575.1; 관찰됨, 575.2. CH₃CN에서 MS (m/z): C₂₈H₂₆BCl₂N₂O₅에 대하여 계산된 [M-H], 551.1; 관찰됨, 551.1.
- [0589] **실시예 15:** 2,2'-[2-([(1R)-3-메틸-1-((2S)-3-페닐-2-([피라진-2-일카르보닐]아미노)프로파노일)아미노)부틸]-5-옥소-1,3,2-디옥사보롤란-4,4-디일]디아세트산 (I-15)의 합성
- [0590] 대략 74℃의 내부 온도에서, EtOAc (7.4 ml)에 녹인 구연산 (0.257 g, 1.34 mmol)의 용액에, N,N',N''-(보록신-2,4,6-트리일트리스{[(1R)-3-메틸부탄-1,1-디일]이미노[(2S)-1-옥소-3-페닐프로판-1,2-디일]})트리피라진-2-카르복사미드 (0.500 g, 0.455 mmol)를 고체로서 첨가하였다. 내부 온도가 대략 25℃일 때까지, 생성된 용액을 자유롭게 냉각하고, 증발시켜 2,2'-[2-([(1R)-3-메틸-1-((2S)-3-페닐-2-([피라진-2-일카르보닐]아미노)프로파노일)아미노)부틸]-5-옥소-1,3,2-디옥사보롤란-4,4-디일]디아세트산을 백색 고체 (0.730 g, 99 %)로서 수득하였다. CH₃CN에서 MS (m/z): C₃₁H₄₅BN₅O₉에 대하여 계산된 [M+ Et₃N+H], 642.3; 관찰됨, 642.2. CH₃CN에서 MS (m/z): C₂₅H₂₈BN₄O₉에 대하여 계산된 [M-H], 539.2; 관찰됨, 539.2.
- [0591] **실시예 16:** N-[(1S)-1-벤질-2-([(1R)-3-메틸-1-[(5R)-4-옥소-5-페닐-1,3,2-디옥사보롤란-2-일]부틸]아미노)-2-옥소에틸]피라진-2-카르복사미드 (I-16)의 합성
- [0592] 대략 60℃의 내부 온도에서, EtOAc (2.0 ml)에 녹인 (R)-만델산 (0.0738 g, 0.485 mmol)의 용액에, N,N',N''-(보록신-2,4,6-트리일트리스{[(1R)-3-메틸부탄-1,1-디일]이미노[(2S)-1-옥소-3-페닐프로판-1,2-디일]})트리피라진-2-카르복사미드 (0.178 g, 0.162 mmol)를 고체로서 첨가하였다. 내부 온도가 대략 25℃일 때까지, 생성된 용액을 자유롭게 냉각하고, 그리고 생성된 침전물을 여과로 수집하여 N-[(1S)-1-벤질-2-([(1R)-3-메틸-1-[(5R)-4-옥소-5-페닐-1,3,2-디옥사보롤란-2-일]부틸]아미노)-2-옥소에틸]피라진-2-카르복사미드를 백색 고체 (0.195 g, 80%)로서 수득하였다. CH₃CN에서 MS (m/z): C₂₇H₂₉BN₄NaO₅에 대하여 계산된 [M+Na], 523.2; 관찰됨, 523.2. CH₃CN에서 MS (m/z): C₂₇H₂₈BN₄O₅에 대하여 계산된 [M-H], 499.2; 관찰됨, 499.2.
- [0593] **실시예 17:** N-[(1S)-1-벤질-2-([(1R)-3-메틸-1-[(5R)-4-옥소-5-페닐-1,3,2-디옥사보롤란-2-일]부틸]아미노)-2-옥소에틸]피라진-2-카르복사미드 (I-17)의 합성
- [0594] 대략 60℃의 내부 온도에서, EtOAc (2.0 ml)에 녹인 (S)-3-히드록시부티르산 (0.0509 g, 0.489 mmol)의 용액에 N,N',N''-(보록신-2,4,6-트리일트리스{[(1R)-3-메틸부탄-1,1-디일]이미노[(2S)-1-옥소-3-페닐프로판-1,2-디일]})트리피라진-2-카르복사미드 (0.179 g, 0.163 mmol)를 고체로서 첨가하였다. 내부 온도가 대략 25℃일 때까지

지, 생성된 용액을 자유롭게 냉각하고, 그리고 상기 용매를 증발로 제거하여 N-[(1S)-1-벤질-2-((1R)-3-메틸-1-[(4S)-4-메틸-6-옥소-1,3,2-디옥사보리란-2-일]부틸)아미노)-2-옥소에틸]피라진-2-카르복사미드를 백색 고체 (0.213 g, 96%)로서 수득하였다. CH₃CN에서 MS (m/z): C₂₃H₂₉BN₄NaO₅에 대하여 계산된 [M+Na], 475.2; 관찰됨, 475.2. CH₃CN에서 MS (m/z): C₂₃H₂₈BN₄O₅에 대하여 계산된 [M-H], 451.2; 관찰됨, 451.1.

[0595] **실시예 18:** 비경구 또는 경구 투여를 위한 4-(R,S)-(카르복시메틸)-2-((R)-1-(2-(2,5-디클로로벤자미도)아세트아미도)-3-메틸부틸)-6-옥소-1,3,2-디옥사보리란-4-카르복실산 (I-1)의 제제의 제조

[0596] 제제 A: 용기 (vessel)를 90 ml 물과 구연산 일수화물 (0.08 g)로 채우고 구연산나트륨 이수화물 (1.5 g)을 첨가하고 용해될 때까지 교반하였다. 생성된 용액에, 4-(R,S)-(카르복시메틸)-2-((R)-1-(2-(2,5-디클로로벤자미도)아세트아미도)-3-메틸부틸)-6-옥소-1,3,2-디옥사보리란-4-카르복실산 (I-1) 형태 2 (0.142 g)를 첨가하고, 그리고 용액이 획득될 때까지 혼합물을 교반하였다. 생성된 용액에, 염화나트륨 (0.45 g)을 첨가하고, 그리고 2N HCl을 이용하여 pH를 pH 5.45로 조정하였다. 생성된 용액의 최종 부피를 물로 100 ml로 조정하고 0.2 μm PES 막을 통해 여과하여 제제 A를 획득하고, 이를 -20°C에서 보관하였다.

[0597] 제제 B는 2N NaOH를 이용하여 pH를 pH 6.2로 조정하는 점을 제외하고, 제제 A에서처럼 제조되었다.

[0598] 제제 C: 용기를 90 ml 물과 구연산 일수화물 (0.08 g)로 채우고, 구연산나트륨 이수화물 (1.5 g), 그리고 프로필렌 글리콜 (1.0 g)을 첨가하고 용해될 때까지 교반하였다. 생성된 용액에, 4-(R,S)-(카르복시메틸)-2-((R)-1-(2-(2,5-디클로로벤자미도)아세트아미도)-3-메틸부틸)-6-옥소-1,3,2-디옥사보리란-4-카르복실산 (I-1) 형태 2 (0.142 g)를 첨가하고, 그리고 용액이 획득될 때까지 혼합물을 교반하였다. 2N NaOH를 이용하여 pH를 6.2로 조정하고, 그리고 생성된 용액의 최종 부피를 물로 100 ml로 조정하고 0.2 μm PES 막을 통해 여과하여 제제 C를 획득하고, 이를 -20°C에서 보관하였다.

[0599] **실시예 19:** 비경구 또는 경구 투여를 위한 4-(R,S)-(카르복시메틸)-2-((R)-1-(2-(2,5-디클로로벤자미도)아세트아미도)-3-메틸부틸)-6-옥소-1,3,2-디옥사보리란-4-카르복실산 (I-1)의 제제의 in situ 제조

[0600] 저장 제제 (stock formulation) 운반제: 용기를 대략 160 ml 물과 구연산 일수화물 (0.714 g)로 채우고, 구연산나트륨 이수화물 (2.24 g)을 첨가하고 용해될 때까지 교반하였다. 생성된 용액에, 프로필렌 글리콜 (2.0 g)을 첨가하고, 그리고 균일한 용액이 획득될 때까지 혼합물을 교반하였다. 최종 pH는 pH 5.14이었다. 생성된 용액의 최종 중량을 물로 200 g (1g/ml의 밀도 추정)으로 조정하고 0.2 μm PES 막 필터 단위를 통해 여과하고 대략 2°C 내지 대략 8°C의 온도에서 보관하였다.

[0601] 저장 제제 (1 mg/ml): 용기에, 0.105 gram (대략 95.4% 순도)의 N,N',N''-(보록신-2,4,6-트리일트리스[[1(R)-3-메틸부탄-1,1-디일]이미노(2-옥소에탄-2,1-디일)])트리스(2,5-디클로로벤자미드)를 첨가하였다. 여기에 대략 90 g의 저장 제제 운반제를 첨가하고, 그리고 생성된 혼합물을 일광으로부터 보호하면서 48시간 동안 교반하였다. 최종 pH는 pH 5.12이었다. 생성된 용액의 최종 중량을 저장 제제 운반제로 100 g (1g/ml의 밀도 추정)으로 조정하고 0.2 μm PES 막 필터 단위를 통해 여과하고 일광으로부터 보호하면서 대략 2°C 내지 대략 8°C의 온도에서 보관하였다.

[0602] 제제 D: 상기 저장 제제는 사용에 앞서, 저장 제제 운반제로 0.05 mg/ml와 0.1 mg/ml의 농도로 희석되었다.

[0603] 제제 E: 상기 저장 제제는 사용에 앞서, 0.9% 염화나트륨 용액으로 0.05 mg/ml와 0.1 mg/ml의 농도로 희석되었다.

[0604] **실시예 20:** 20S 프로테아솜 분석

[0605] 384-웰 블랙 마이크로역가 평판에서 DMSO에 용해된 1 μl의 검사 화합물에 37°C에서, Ac-WLA-AMC (β5 선별적 기질) (15 μM 최종)와 함께 인간 PA28 활성인자 (Boston Biochem, 12 nM 최종)를 포함하는 25 μl의 분석 완충제를 첨가하고, 그 이후에 37°C에서, 인간 20S 프로테아솜 (Boston Biochem, 0.25 nM 최종)을 포함하는 25 μl의 분석 완충제를 첨가한다. 분석 완충제는 20 mM HEPES, 0.5 mM EDTA와 0.01% BSA, pH7.4로 구성된다. 반응은 BMG Galaxy 평판 판독 (37°C, 여기 380 nm, 방출 460 nm, 증가 20)에서 추적된다. 저해 비율은 0% 저해 (DMSO) 및 100% 저해 (10 μM 보르테조미프) 대조와 비교하여 계산된다.

[0606] **실시예 21:** 항중식 분석

[0607] 10% 소 태아 혈청 (Invitrogen)으로 보충된 100 μl의 적절한 세포 배양 배지 (HCT-116의 경우에 McCoy의 5A,

Invitrogen)에서 HCT-116 (1000) 또는 다른 종양 세포를 96-웰 세포 배양 평판의 웰에 파종하고 37°C에서 하룻밤 동안 배양한다. 검사 화합물을 이들 웰에 첨가하고, 그리고 이들 평판을 37°C에서 96시간 동안 배양한다. MTT 또는 WST 시약 (10 μ l, Roche)을 각 웰에 첨가하고 제조업체에 의해 기술된 바와 같이 37°C에서 4시간 동안 배양한다. MTT의 경우에, 물질대사된 염료는 제조업체 (Roche)의 지시에 따라 하룻밤 동안 용해된다. 각 웰에 대한 광학 밀도 (optical density)는 분광광도계 (spectrophotometer) (Molecular Devices)를 이용하여 MTT의 경우에 595 nm (근본)와 690 nm (기준)에서, 그리고 WST의 경우에 450 nm에서 판독된다. MTT의 경우에, 기준 광학 밀도 값은 근본 파장의 값으로부터 뺄셈된다. 저해 비율은 100%로 설정된 DMSO 대조로부터 값을 이용하여 계산된다.

[0608] **실시예 22:** 생체내 종양 효능 모형

[0609] 100 μ l의 RPMI-1640 배지 (Sigma-Aldrich)에서 새로 분리된 HCT-116 ($2-5 \times 10^6$) 또는 다른 종양 세포는 1 ml 26 3/8-ga 바늘 (Becton Dickinson Ref#309625)을 이용하여 암컷 CD-1 누드 생쥐 (5-8 주령, Charles River)의 오른쪽 옆구리에서 피하 공간 내로 무균 주사된다. 대안으로, 일부 이종이식편 모형은 종양 단편의 연속 계대 (serial passaging)를 필요로 한다. 이들 사례에서, 종양 조직의 작은 단편 (대략 1 mm³)은 13-ga 투관침 (trocar) (Popper & Sons 7927)을 통해 마취된 (3-5% 이소플루란/산소 혼합물) C.B-17/SCID 생쥐 (5-8주령, Charles River)의 오른쪽 옆구리에서 피하 이식된다. 접종후 7일 시점부터, 종양은 버니어 캘리퍼스 (vernier caliper)를 이용하여 주2회 측정된다. 종양 체적 (tumor volume)은 표준 절차 ($0.5 \times (\text{길이} \times \text{너비}^2)$)를 이용하여 계산된다. 종양이 대략 200 mm³의 체적에 도달할 때, 생쥐는 치료 군으로 무작위화되고 약물 치료를 받게 된다. 용량 및 일정은 약동학/약역학 연구 및 최대 내약 용량 (maximum tolerated dose) 연구로부터 획득된 기존의 결과에 기초하여, 각 실험을 위하여 결정된다. 대조군은 약물 없이 운반제만 투여될 것이다. 전형적으로, 검사 화합물 (100-200 μ l)은 다양한 용량과 일정에서 정맥내 (27-ga 바늘), 경구 (20-ga 위관영양 바늘) 또는 피하 (27-ga 바늘) 루트를 통해 투여된다. 종양 크기 및 체중은 주2회 측정되고, 그리고 이러한 조사는 대조 종양이 대략 2000 mm³에 도달할 때 종결된다.

[0610] **실시예 23:** N-((S)-1-((R)-3-메틸-1-(4-옥소-4H-벤조[d][1,3,2]디옥사보리닌-2-일)부틸아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일)피라진-2-카르복사미드 (I-19)의 합성

[0611] N,N',N''-(보록신-2,4,6-트리일트리스{[(1R)-3-메틸부탄-1,1-디일]이미노[(2S)-1-옥소-3-페닐프로판-1,2-디일]}트리피라진-2-카르복사미드 (0.250 g, 0.228 mmol)와 살리실산 (269.6 mg, 0.68 mmol)의 혼합물을 EtOAc (10 ml)에서 혼합하였다. 혼합물을 가열하여 용액을 형성하였다. 내부 온도가 대략 25°C일 때까지, 생성된 용액을 자유롭게 냉각하였다. 헵탄 (16 ml)을 첨가하였다. 백색 고체가 침전되고, 그리고 생성된 슬러리를 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하여 고체 N-((S)-1-((R)-3-메틸-1-(4-옥소-4H-벤조[d][1,3,2]디옥사보리닌-2-일)부틸아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일)피라진-2-카르복사미드 (0.249 g, 75%)를 수득하였다. CH₃CN에서 MS (m/z): C₂₆H₂₈BN₄O₅에 대하여 계산된 [M+H], 487.2153; 관찰됨, 487.3.

[0612] **실시예 24:** 2-((S)-2-((R)-3-메틸-1-((S)-3-페닐-2-(피라진-2-카르복사미도)프로판아미도)부틸)-5-옥소-1,3,2-디옥사보롤란-4-일)아세트산 (I-20)의 합성

[0613] N,N',N''-(보록신-2,4,6-트리일트리스{[(1R)-3-메틸부탄-1,1-디일]이미노[(2S)-1-옥소-3-페닐프로판-1,2-디일]}트리피라진-2-카르복사미드 (0.500 g, 0.455 mmol)와 L-말산 (213.6 mg, 0.55 mmol)의 혼합물을 THF (5 ml)에서 혼합하였다. 혼합물을 가열하여 용액을 형성하였다. 내부 온도가 대략 25°C일 때까지, 생성된 용액을 자유롭게 냉각하였다. 백색 고체가 침전되고, 그리고 생성된 슬러리를 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하여 고체 2-((S)-2-((R)-3-메틸-1-((S)-3-페닐-2-(피라진-2-카르복사미도)프로판아미도)부틸)-5-옥소-1,3,2-디옥사보롤란-4-일)아세트산 (0.625 g, 95%)을 수득하였다. CH₃CN에서 MS (m/z): C₂₃H₂₈BN₄O₇에 대하여 계산된 [M+H], 483.2051; 관찰됨, 483.2.

[0614] **실시예 25:** 2-((R)-2-((R)-3-메틸-1-((S)-3-페닐-2-(피라진-2-카르복사미도)프로판아미도)부틸)-5-옥소-1,3,2-디옥사보롤란-4-일)아세트산 (I-21)의 합성

[0615] N,N',N''-(보록신-2,4,6-트리일트리스{[(1R)-3-메틸부탄-1,1-디일]이미노[(2S)-1-옥소-3-페닐프로판-1,2-디일]}트리피라진-2-카르복사미드 (0.305 g, 0.278 mmol)와 D-말산 (130.3 mg, 0.33 mmol)의 혼합물을 아세트산 (3 ml)에서 혼합하였다. 혼합물을 가열하여 용액을 형성하였다. 내부 온도가 대략 25°C일 때까지, 생성된 용액

을 자유롭게 생각하였다. 백색 고체가 침전되고, 그리고 생성된 슬러리를 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하여 고체 2-((R)-2-((R)-3-메틸-1-((S)-3-페닐-2-(피라진-2-카르복사미도)프로판아미도)부틸)-5-옥소-1,3,2-디옥사보롤란-4-일)아세트산 (0.410 g, 100%)을 수득하였다. C₂₃H₂₈BN₄O₇에 대하여 계산된 [M+H], 483.2051; 관찰됨, 483.2.

[0616] **실시예** 26:
(R)-2-히드록시-2-((R)-2-((R)-3-메틸-1-((S)-3-페닐-2-(피라진-2-카르복사미도)프로판아미도)부틸)-5-옥소-1,3,2-디옥사보롤란-4-일)아세트산 (I-22)의 합성

[0617] N,N',N''-(보록신-2,4,6-트리일트리스{[(1R)-3-메틸부탄-1,1-디일]이미노[(2S)-1-옥소-3-페닐프로판-1,2-디일]})트리피라진-2-카르복사미드 (0.270 g, 0.246 mmol)와 L-타르타르산 (149.5 mg, 0.33 mmol)의 혼합물을 아세톤 (3 ml)에서 혼합하였다. 혼합물을 가열하여 용액을 형성하였다. 내부 온도가 대략 25°C일 때까지, 생성된 용액을 자유롭게 생각하였다. 헵탄 (2.5 ml)을 첨가하였다. 백색 고체가 침전되고, 그리고 생성된 슬러리를 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하여 고체 (R)-2-히드록시-2-((R)-2-((R)-3-메틸-1-((S)-3-페닐-2-(피라진-2-카르복사미도)프로판아미도)부틸)-5-옥소-1,3,2-디옥사보롤란-4-일)아세트산 (0.388 g)을 수득하였는데, 이는 이합체 화학종 (dimeric species) 역시 포함하였다. CH₃CN에서 MS (m/z): C₂₃H₂₈BN₄O₈에 대하여 계산된 [M+H], 499.2000; 관찰됨, 499.2.

[0618] **실시예** 27:
(S)-2-히드록시-2-((S)-2-((R)-3-메틸-1-((S)-3-페닐-2-(피라진-2-카르복사미도)프로판아미도)부틸)-5-옥소-1,3,2-디옥사보롤란-4-일)아세트산 (I-23)의 합성

[0619] N,N',N''-(보록신-2,4,6-트리일트리스{[(1R)-3-메틸부탄-1,1-디일]이미노[(2S)-1-옥소-3-페닐프로판-1,2-디일]})트리피라진-2-카르복사미드 (0.180 g, 0.164 mmol)와 D-타르타르산 (147.5 mg, 0.33 mmol)의 혼합물을 아세톤 (4 ml)에서 혼합하였다. 혼합물을 가열하여 용액을 형성하였다. 내부 온도가 대략 25°C일 때까지, 생성된 용액을 자유롭게 생각하였다. 헵탄 (8 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 증발시켜 (S)-2-히드록시-2-((S)-2-((R)-3-메틸-1-((S)-3-페닐-2-(피라진-2-카르복사미도)프로판아미도)부틸)-5-옥소-1,3,2-디옥사보롤란-4-일)아세트산 (0.447 g)을 수득하였는데, 이는 이합체 화학종 역시 포함하였다. CH₃CN에서 MS (m/z): C₂₃H₂₈BN₄O₈에 대하여 계산된 [M+H], 499.2000; 관찰됨, 499.2.

[0620] **실시예 28: 제약학적 조성물 1**

[0621] 캡슐의 조성은 하기 표 7에 도시된다.

표 7
캡슐 조성

[0622]

성분	기능	mg/캡슐
화학식 (I-1)의 화합물 형태 2		0.29
미세결정성 셀룰로오스 (적은 수분)	충전제	89.71
전체 캡슐 내용물 중량, mg		90.00
크기 4 백색 불투명 젤라틴 캡슐		

[0623] **실시예 29: 제약학적 조성물 2**

[0624] 캡슐의 조성은 하기 표 8에 도시된다.

표 8
캡슐 조성

[0625]

성분	기능	mg/캡슐
화학식 (I-1)의 화합물 형태 2		0.29
규산화 미세결정성 셀룰로오스	충전제	109.71
전체 캡슐 내용물 중량, mg		110.00
크기 4 백색 불투명 젤라틴 캡슐		

[0626] 실시예 30: 제약학적 조성물 3

[0627] 캡슐의 조성은 하기 표 9에 도시된다.

표 9
캡슐 조성

성분	기능	mg/캡슐
화학식 (I-1)의 화합물 형태 2		0.29
미세결정성 셀룰로오스 (적은 수분)	충전제	88.81
마그네슘 스테아레이트	윤활제	0.90
전체 캡슐 내용물 중량, mg		90.00
크기 4 백색 불투명 젤라틴 캡슐		

[0629] 실시예 31: 제약학적 조성물 4

[0630] 캡슐의 조성은 하기 표 10에 도시된다.

표 10
캡슐 조성

성분	기능	mg/캡슐
화학식 (I-1)의 화합물 형태 2		0.29
미세결정성 셀룰로오스	충전제	78.91
마그네슘 스테아레이트	윤활제	0.80
전체 캡슐 내용물 중량, mg		80.00
크기 4 백색 불투명 젤라틴 캡슐		

[0632] 실시예 32: 제약학적 조성물 5

[0633] 캡슐의 조성은 하기 표 11에 도시된다.

표 11
캡슐 조성

성분	기능	mg/캡슐
화학식 (I-1)의 화합물 형태 2		0.29
미세결정성 셀룰로오스 (적은 수분)	충전제	84.71
전체 캡슐 내용물 중량, mg		85.00
크기 4 백색 불투명 젤라틴 캡슐		

[0635] 실시예 33: 제약학적 조성물 6

[0636] 캡슐의 조성은 하기 표 12에 도시된다.

표 12
캡슐 조성

성분	기능	mg/캡슐
화학식 (I-1)의 화합물 형태 2		0.72
미세결정성 셀룰로오스 (적은 수분)	충전제	119.28
전체 캡슐 내용물 중량, mg		120.00
크기 3 짙은 녹색 젤라틴 캡슐		

[0638] 실시예 34: 제약학적 조성물 7

[0639] 캡슐의 조성은 하기 표 13에 도시된다.

표 13

캡슐 조성

[0640]

성분	기능	mg/캡슐
화학식 (I-1)의 화합물 형태 2		2.89
미세결정성 셀룰로오스 (적은 수분)	충진제	147.11
전체 캡슐 내용물 중량, mg		150.00
크기 2 스웨디시 오렌지 젤라틴 캡슐		

[0641] 실시예 35: 제약학적 조성물 8

[0642] 상기 조성물은 하기 표 14에 도시된다.

표 14

1회분 (batch) 조성물

[0643]

항목 번호	성분	g/배치	mg/캡슐
1	화학식 (I-1)의 화합물 형태 2	7.06	0.30
2	미세결정성 셀룰로오스, NF (Emcocel® XLM90; 적은 수분)	100	4.25
3	미세결정성 셀룰로오스, NF (Emcocel® XLM90; 적은 수분)	192.9	8.20
4	미세결정성 셀룰로오스, NF (Emcocel® XLM90; 적은 수분)	300	12.75
5	미세결정성 셀룰로오스, NF (Emcocel® XLM90; 적은 수분)	500	21.25
6	미세결정성 셀룰로오스, NF (Emcocel® XLM90; 적은 수분)	900	38.25
	전체 중량	2000.0	85.00
	크기 4 백색 불투명 젤라틴 캡슐		

[0644] 상기 1회분 조성물은 아래의 방법에 따라 제조되었다:

[0645] 1) 미세결정성 셀룰로오스, NF (Emcocel® XLM90; 적은 수분) (항목 #2)를 40 마이크론 메쉬 스크린 (mesh screen)을 통해 스크리닝하였다.

[0646] 2) 단계 1)로부터 스크리닝된 물질을 PK 배합기에 첨가하고 2분 동안 배합하였다.

[0647] 3) 60 마이크론 메쉬 스크린을 통해 스크리닝된 화학식 (I-1)의 화합물 형태 2를 칭량하였다 (항목 #1).

[0648] 4) 단계 3)으로부터 화학식 (I-1)의 화합물 형태 2, 그리고 미세결정성 셀룰로오스, NF (Emcocel® XLM90; 적은 수분) (항목 #3)를 폴리에틸렌 자루에서 합치고, 그리고 상기 폴리에틸렌 자루를 흔들었다; 이후, 폴리에틸렌 자루의 내용물을 단계 1)에서 이용된 것과 동일한 40 마이크론 메쉬 스크린에 통과시켰다.

[0649] 5) 단계 4)로부터 물질을 PK 배합기에 첨가하고 15분 동안 배합하였다.

[0650] 6) 미세결정성 셀룰로오스, NF (Emcocel® XLM90; 적은 수분) (항목 #4)를 동일한 40 마이크론 메쉬 스크린을 통해 스크리닝하고, 단계 4)에 이용된 동일한 폴리에틸렌 자루에 이전하고, 그리고 폴리에틸렌 자루에서 흔들었다.

[0651] 7) 단계 6)으로부터 물질을 PK 배합기에 첨가하고, 상기 배합기는 단계 5)로부터 물질을 여전히 포함하고, 그리고 10분 동안 배합하였다.

- [0652] 8) 미세결정성 셀룰로오스, NF (Emcocel® XLM90; 적은 수분) (항목 #5)을 동일한 40 마이크론 메쉬 스크린을 통해 스크리닝하고, 단계 4)와 6)에서 이용된 동일한 폴리에틸렌 자루로 이전하고, 그리고 폴리에틸렌 자루에서 흔들었다.
- [0653] 9) 단계 8)로부터 물질을 PK 배합기에 첨가하고, 상기 배합기는 단계 5)와 7)로부터 물질을 여전히 포함하고, 그리고 10분 동안 배합하였다.
- [0654] 10) 미세결정성 셀룰로오스, NF (Emcocel® XLM90; 적은 수분) (항목 #6)를 동일한 40 마이크론 메쉬 스크린을 통해 스크리닝하고, 단계 4), 6)과 8)에서 이용된 동일한 폴리에틸렌 자루로 이전하고, 그리고 폴리에틸렌 자루에서 흔들었다.
- [0655] 11) 단계 10)으로부터 물질을 PK 배합기에 첨가하고, 상기 배합기는 단계 5), 7)과 9)로부터 물질을 여전히 포함하고, 그리고 10분 동안 배합하였다.
- [0656] 12) 상기 배합기로부터 물질을 In-Cap 시스템을 이용하여 크기 4 백색 불투명 젤라틴 캡슐 내에 집어넣었다.
- [0657] 13) 이들 캡슐을 먼지-제거 (de-dusting)하고, 그리고 무게 정렬 (weight-sorting)하였다.
- [0658] **실시예 36: 제약학적 조성물 9**
- [0659] 캡슐의 조성은 하기 표 15에 도시된다.

표 15
캡슐 조성

[0660]

성분	기능	mg/캡슐
화학식 (I-1)의 화합물 형태 2		0.3
호화 전분 (Starch 1500)	충전제	122.825
활석	유동-보조제	1.25
마그네슘 스테아레이트	윤활제	0.625
전체 캡슐 내용물 중량, mg		125.00
크기 4 백색 불투명 젤라틴 캡슐		

[0661] **실시예 37: 제약학적 조성물 10**

[0662] 캡슐의 조성은 하기 표 16에 도시된다.

표 16
캡슐 조성

[0663]

성분	기능	mg/캡슐
화학식 (I-1)의 화합물 형태 2		0.3
호화 전분 (Starch 1500)	충전제	124.7
전체 캡슐 내용물 중량, mg		125.00
크기 4 백색 불투명 젤라틴 캡슐		

[0664] **실시예 38: 제약학적 조성물 11**

[0665] 캡슐의 조성은 하기 표 17에 도시된다.

표 17
캡슐 조성

[0666]

성분	기능	mg/캡슐
화학식 (I-1)의 화합물 형태 2		0.3
미세결정성 셀룰로오스 (Emcocel® XLM90; 적은 수분)	충전제	124.7
활석	유동-보조제	1.25
전체 캡슐 내용물 중량, mg		125.00

크기 4 백색 불투명 젤라틴 캡슐		
--------------------	--	--

[0667] 실시예 39: 제약학적 조성물 12

[0668] 캡슐의 조성은 하기 표 18에 도시된다.

표 18

[0669] 캡슐 조성

성분	기능	mg/캡슐
화학식 (I-1)의 화합물 형태 2		0.3
미세결정성 셀룰로오스 (Emcocel® XLM90; 적은 수분)	충전제	89.25
마그네슘 스테아레이트	윤활제	0.45
전체 캡슐 내용물 중량, mg		90.00
크기 4 백색 불투명 젤라틴 캡슐		

[0670] 실시예 40: 제약학적 조성물 13

[0671] 캡슐의 조성은 하기 표 19에 도시된다.

표 19

[0672] 캡슐 조성

성분	기능	mg/캡슐
화학식 (I-1)의 화합물 형태 2		0.3
미세결정성 셀룰로오스 (Emcocel® XLM90; 적은 수분)	충전제	88.35
활석	유동-보조제	0.9
마그네슘 스테아레이트	윤활제	0.45
전체 캡슐 내용물 중량, mg		90.00
크기 4 백색 불투명 젤라틴 캡슐		

[0673] 실시예 41: 제약학적 조성물 14

[0674] 캡슐의 조성은 하기 표 20에 도시된다.

표 20

[0675] 캡슐 조성

성분	기능	mg/캡슐
화학식 (I-1)의 화합물 형태 2		0.3
미세결정성 셀룰로오스 (Emcocel® XLM90; 적은 수분)	충전제	51.15
활석	유동-보조제	0.98
마그네슘 스테아레이트	윤활제	0.49
호화 전분 (Starcap)		45.08
전체 캡슐 내용물 중량, mg		98.00
크기 4 백색 불투명 젤라틴 캡슐		

[0676] 실시예 42: 제약학적 조성물 15

[0677] 캡슐의 조성은 하기 표 21에 도시된다.

표 21

[0678]

캡슐 조성

성분	기능	mg/캡슐
화학식 (I-1)의 화합물 형태 2		0.3
미세결정성 셀룰로오스 (Emcocel® XLM90; 적은 수분)	충전제	61.65
활석	유동-보조제	1.18
마그네슘 스테아레이트	윤활제	0.59
진분글리콜산나트륨 (Explotab)		54.28
전체 캡슐 내용물 중량, mg		118.00
크기 4 백색 불투명 젤라틴 캡슐		

[0679]

실시예 43: 제약학적 조성물 16

[0680]

1회분 조성물은 하기 표 22에 도시된다.

표 22

[0681]

1회분 조성물

항목 번호	성분	g/배치	mg/캡슐
1	화학식 (I-1)의 화합물 형태 2	0.33	0.30
2	미세결정성 셀룰로오스, NF (Emcocel® XLM90; 적은 수분)	5.00	4.50
3	미세결정성 셀룰로오스, NF (Emcocel® XLM90; 적은 수분)	8.17	7.35
4	미세결정성 셀룰로오스, NF (Emcocel® XLM90; 적은 수분)	14.00	12.60
5	미세결정성 셀룰로오스, NF (Emcocel® XLM90; 적은 수분)	25.00	22.50
6	미세결정성 셀룰로오스, NF (Emcocel® XLM90; 적은 수분)	44.00	39.60
7	활석	1.00	0.90
8	구연산나트륨	2.00	1.80
9	마그네슘 스테아레이트	0.50	0.45
	전체 중량	100.00	90.00
	크기 4 백색 불투명 젤라틴 캡슐		

[0682]

상기 1회분 조성물은 아래의 방법에 따라 제조되었다:

[0683]

1) 미세결정성 셀룰로오스, NF (Emcocel® XLM90; 적은 수분) (항목 #2)를 40 마이크론 메쉬 스크린 (mesh screen)을 통해 스크리닝하였다.

[0684]

2) 단계 1)로부터 스크리닝된 물질을 PK 배합기에 첨가하고 2분 동안 배합하였다.

[0685]

3) 60 마이크론 메쉬 스크린을 통해 스크리닝된 화학식 (I-1)의 화합물 형태 2를 칭량하였다 (항목 #1).

[0686]

4) 단계 3)으로부터 화학식 (I-1)의 화합물 형태 2, 그리고 미세결정성 셀룰로오스, NF (Emcocel® XLM90; 적은 수분) (항목 #3)를 폴리에틸렌 자루에서 합치고, 그리고 상기 폴리에틸렌 자루를 흔들었다; 이후, 폴리에틸렌 자루의 내용물을 단계 1)에서 이용된 것과 동일한 40 마이크론 메쉬 스크린에 통과시켰다.

[0687]

5) 단계 4)로부터 물질을 PK 배합기에 첨가하고 15분 동안 배합하였다.

[0688]

6) 미세결정성 셀룰로오스, NF (Emcocel® XLM90; 적은 수분) (항목 #4)를 동일한 40 마이크론 메쉬 스크린을 통해 스크리닝하고, 단계 4)에 이용된 동일한 폴리에틸렌 자루에 이전하고, 그리고 폴리에틸렌 자루에서 흔들었다.

[0689]

7) 활석 (항목 #7), 그리고 구연산나트륨 (항목 #8)을 동일한 40 마이크론 메쉬 스크린을 통해 스크리닝하였다.

[0690]

8) 단계 6)과 7)로부터 물질을 PK 배합기에 첨가하고, 상기 배합기는 단계 5)로부터 물질을 여전히 포함하고,

그리고 10분 동안 배합하였다.

- [0691] 9) 미세결정성 셀룰로오스, NF (Emcocel® XLM90; 적은 수분) (항목 #5)을 동일한 40 마이크론 메쉬 스크린을 통해 스크리닝하고, 단계 4)와 6)에서 이용된 동일한 폴리에틸렌 자루로 이전하고, 그리고 폴리에틸렌 자루에서 흔들었다.
- [0692] 10) 단계 9)로부터 물질을 PK 배합기에 첨가하고, 상기 배합기는 단계 5)와 8)로부터 물질을 여전히 포함하고, 그리고 10분 동안 배합하였다.
- [0693] 11) 미세결정성 셀룰로오스, NF (Emcocel® XLM90; 적은 수분) (항목 #6)를 동일한 40 마이크론 메쉬 스크린을 통해 스크리닝하고, 단계 4), 6)과 9)에서 이용된 동일한 폴리에틸렌 자루로 이전하고, 그리고 폴리에틸렌 자루에서 흔들었다.
- [0694] 12) 단계 11)로부터 물질을 PK 배합기에 첨가하고, 상기 배합기는 단계 5), 8)과 10)으로부터 물질을 여전히 포함하고, 그리고 10분 동안 배합하였다.
- [0695] 13) 마그네슘 스테아레이트 (항목 #9)를 동일한 40 마이크론 메쉬 스크린을 통해 스크리닝하였다.
- [0696] 14) 단계 13)으로부터 물질을 PK 배합기에 첨가하고, 상기 배합기는 단계 5), 8), 10), 그리고 12)로부터 물질을 여전히 포함하고, 그리고 5분 동안 배합하였다.
- [0697] 15) 상기 배합기로부터 물질을 Profill 시스템을 이용하여 크기 4 백색 불투명 젤라틴 캡슐 내에 집어넣었다.
- [0698] 16) 이들 캡슐을 먼지-제거 (de-dusting)하고, 그리고 무게 정렬 (weight-sorting)하였다.
- [0699] **실시예 44: 제약학적 조성물 17**
- [0700] 1회분 조성물은 하기 표 23에 도시된다.

표 23

1회분 조성물

[0701]

항목 번호	성분	g/배치	mg/캡슐
1	화학식 (I-1)의 화합물 형태 2	7.06	0.30
2	미세결정성 셀룰로오스, NF (Emcocel® XLM90; 적은 수분)	4.94	0.21
3	미세결정성 셀룰로오스, NF (Emcocel® XLM90; 적은 수분)	25.00	1.06
4	미세결정성 셀룰로오스, NF (Emcocel® XLM90; 적은 수분)	53.00	2.25
5	활석	10.00	0.43
6	미세결정성 셀룰로오스, NF (Emcocel® XLM90; 적은 수분)	90	3.83
7	활석	30	1.28
8	미세결정성 셀룰로오스, NF (Emcocel® XLM90; 적은 수분)	170	7.23
9	미세결정성 셀룰로오스, NF (Emcocel® XLM90; 적은 수분)	300	12.75
10	미세결정성 셀룰로오스, NF (Emcocel® XLM90; 적은 수분)	500	21.25
11	미세결정성 셀룰로오스, NF (Emcocel® XLM90; 적은 수분)	800	34
12	마그네슘 스테아레이트	10	0.43
	전체 중량	2000	85
	크기 4 백색 불투명 젤라틴 캡슐		

[0702] 상기 1회분 조성물은 아래의 방법에 따라 제조되었다:

- [0703] 1) 미세결정성 셀룰로오스, NF (Emcocel® XLM90; 적은 수분) (항목 #2)를 40 마이크론 메쉬 스크린 (mesh screen)을 통해 스크리닝하였다.

- [0704] 2) 단계 1)로부터 스크리닝된 물질을 소형 PK 배합기에 첨가하고 2분 동안 배합하였다.
- [0705] 3) 60 마이크론 메쉬 스크린을 통해 스크리닝된 화학식 (I-1)의 화합물 형태 2를 칭량하였다 (항목 #1).
- [0706] 4) 단계 3)으로부터 화학식 (I-1)의 화합물 형태 2, 그리고 미세결정성 셀룰로오스, NF (Emcocel® XLM90; 적은 수분) (항목 #3)를 합치고, 이후 단계 1)에서 이용된 것과 동일한 40 마이크론 메쉬 스크린에 통과시켰다.
- [0707] 5) 단계 4)로부터 물질을 소형 PK 배합기에 첨가하고 30분 동안 배합하였다.
- [0708] 6) 미세결정성 셀룰로오스, NF (Emcocel® XLM90; 적은 수분) (항목 #4)와 활석 (항목 #5)을 동일한 40 마이크론 메쉬 스크린을 통해 스크리닝하였다.
- [0709] 7) 단계 6)으로부터 물질을 소형 PK 배합기에 첨가하고, 상기 배합기는 단계 5)로부터 물질을 여전히 포함하고, 그리고 15분 동안 배합하였다.
- [0710] 8) 미세결정성 셀룰로오스, NF (Emcocel® XLM90; 적은 수분) (항목 #6)을 동일한 40 마이크론 메쉬 스크린을 통해 스크리닝하고, 두 번째 대형 PK 배합기로 이전하고, 그리고 2분 동안 배합하였다.
- [0711] 9) 단계 5)와 7)로부터 소형 PK 배합기의 내용물을 폴리에틸렌 자루 내로 옮기고, 이후 단계 8)로부터 대형 PK 배합기로 이전하였다.
- [0712] 10) 활석 (항목 #7), 그리고 미세결정성 셀룰로오스, NF (Emcocel® XLM90; 적은 수분) (항목 #8)을 동일한 40 마이크론 메쉬 스크린을 통해 스크리닝하였다.
- [0713] 11) 단계 10)으로부터 물질 절반을 단계 5)와 7)로부터 소형 PK 배합기에 첨가하고, 3분 동안 배합하고, 단계 9)에 이용된 동일한 폴리에틸렌 자루로 이전하고, 그리고 폴리에틸렌 자루에서 흔들었다.
- [0714] 12) 단계 11)로부터 물질을 대형 PK 배합기에 첨가하고, 상기 배합기는 단계 8)과 9)로부터 물질을 여전히 포함하였다.
- [0715] 13) 단계 10)으로부터 물질의 나머지 절반을 단계 5), 7)과 11)로부터 소형 PK 배합기에 첨가하고, 3분 동안 배합하고, 단계 9)와 11)에 이용된 동일한 폴리에틸렌 자루로 이전하고, 그리고 폴리에틸렌 자루에서 흔들었다.
- [0716] 14) 단계 13)으로부터 물질을 대형 PK 배합기에 첨가하고, 상기 배합기는 단계 8), 9)와 12)로부터 물질을 여전히 포함하고, 그리고 10분 동안 배합하였다.
- [0717] 15) 미세결정성 셀룰로오스, NF (Emcocel® XLM90; 적은 수분) (항목 #9)를 동일한 40 마이크론 메쉬 스크린을 통해 스크리닝하고, 단계 9), 11)과 13)에 이용된 동일한 폴리에틸렌 자루로 이전하고, 그리고 폴리에틸렌 자루에서 흔들었다.
- [0718] 16) 단계 15)로부터 물질을 동일한 대형 PK 배합기에 첨가하고, 상기 배합기는 단계 8), 9), 12)와 14)로부터 물질을 여전히 포함하고, 그리고 10분 동안 배합하였다.
- [0719] 17) 미세결정성 셀룰로오스, NF (Emcocel® XLM90; 적은 수분) (항목 #10)를 동일한 40 마이크론 메쉬 스크린을 통해 스크리닝하였다.
- [0720] 18) 단계 17)로부터 물질을 동일한 대형 PK 배합기에 첨가하고, 상기 배합기는 단계 8), 9), 12), 14)와 16)으로부터 물질을 여전히 포함하고, 그리고 10분 동안 배합하였다.
- [0721] 19) 미세결정성 셀룰로오스, NF (Emcocel® XLM90; 적은 수분) (항목 #11)를 동일한 40 마이크론 메쉬 스크린을 통해 스크리닝하였다.
- [0722] 20) 단계 19)로부터 물질을 동일한 대형 PK 배합기에 첨가하고, 상기 배합기는 단계 8), 9), 12), 14), 16)과 18)로부터 물질을 여전히 포함하고, 그리고 10분 동안 배합하였다.
- [0723] 21) 마그네슘 스테아레이트 (항목 #12)를 동일한 40 마이크론 메쉬 스크린을 통해 스크리닝하였다.
- [0724] 22) 단계 21)로부터 물질을 동일한 대형 PK 배합기에 첨가하고, 상기 배합기는 단계 8), 9), 12), 14), 16), 18)과 20)으로부터 물질을 여전히 포함하고, 그리고 5분 동안 배합하였다.
- [0725] 23) 상기 배합기로부터 물질을 Incap 시스템을 이용하여 크기 4 백색 불투명 젤라틴 캡슐 내에 집어넣었다.
- [0726] 24) 이들 캡슐을 먼지-제거 (de-dusting)하고, 그리고 무게 정렬 (weight-sorting)하였다.

[0727] **실시예 45: 제약학적 조성물 18**

[0728] 1회분 조성물은 하기 표 24에 도시된다.

표 24

1회분 조성물

[0729]

항목 번호	성분	g/배치	mg/캡슐
1	화학식 (I-1)의 화합물 형태 2	3.53	0.30
2	미세결정성 셀룰로오스, NF (Emcocel® XLM90; 적은 수분)	496.5	4.50
3	미세결정성 셀룰로오스, NF (Emcocel® XLM90; 적은 수분)	500	7.35
	전체 중량	1000	85
	크기 4 백색 불투명 젤라틴 캡슐		

[0730] 상기 1회분 조성물은 아래의 방법에 따라 제조된다:

- [0731] 1) 미세결정성 셀룰로오스, NF (Emcocel® XLM90; 적은 수분) (항목 #2)를 40 마이크로 메쉬 스크린을 통해 스크리닝하고, 그리고 고전단 믹서에 첨가한다.
- [0732] 2) 화학식 (I-1)의 화합물 형태 2를 60 마이크로 메쉬 스크린을 통해 스크리닝하고, 칭량하고 (항목 #1), 그리고 단계 1)로부터 동일한 고전단 믹서에 첨가한다.
- [0733] 3) 미세결정성 셀룰로오스, NF (Emcocel® LM90; 적은 수분) (항목 #3)를 동일한 40 마이크로 메쉬 스크린을 통해 스크리닝하고, 그리고 단계 1)과 2)로부터 동일한 고전단 믹서에 첨가한다.
- [0734] 4) 단계 1), 2)와 3)으로부터 고전단 믹서를 4분 동안 작동시킨다.
- [0735] 5) 상기 고전단 믹서로부터 물질을 Incap 시스템을 이용하여 크기 4 백색 불투명 젤라틴 캡슐 내에 집어넣는다.
- [0736] 6) 이들 캡슐을 먼지-제거 (de-dusting)하고, 그리고 무게 정렬 (weight-sorting)한다.

[0737] **실시예 46: 동결건조된 분말 1**

[0738] 깨끗한 용기에서, 필요한 양의 tert-부틸 알코올을 35°C로 가온하고 주사용수를 첨가함으로써 40% tert-부틸 알코올/60% 주사용수의 용액을 제조하였다. 용액을 15-30°C로 냉각하였다. tert-부틸 알코올/물 용액의 필요한 양 중에서 일부 (전체 1회분 (batch)의 60%)를 프리-컴파운딩 용기 (pre-compounding container)에 첨가하였다. 대략 40%의 용액을 헹굼 (rinsing)에서 이용을 위하여 비축하였다. 교반하면서 구연산 (1회분 (batch) 양의 30%)을 프리-컴파운딩 용기에 첨가하였다. 상기 용기를 비축된 tert-부틸 알코올/물 용액으로 헹구고, 그리고 헹굼액을 프리-컴파운딩 용기에 첨가하였다. 구연산이 완전히 용해될 때까지, 혼합물을 교반하였다. 교반하면서 구연산나트륨 (1회분 양의 30%)을 프리-컴파운딩 용기에 첨가하였다. 상기 용기를 비축된 tert-부틸 알코올/물 용액으로 헹구고, 그리고 헹굼액을 프리-컴파운딩 용기에 첨가하였다. 구연산나트륨이 완전히 용해될 때까지 혼합물을 교반하였다. 교반하면서 N-(2-피라진)카르보닐-L-페닐-L-류신 보론산 (VIII-15)을 프리-컴파운딩 용기에 첨가하였다. 상기 용기를 비축된 tert-부틸 알코올/물 용액으로 헹구고, 그리고 헹굼액을 프리-컴파운딩 용기에 첨가하였다. 보론산이 완전히 용해될 때까지 혼합물을 교반하였다. 프리-컴파운딩 용기로부터 구연산, 구연산나트륨, 그리고 보론산 혼합물을 주요 컴파운딩 용기 (main compounding vessel)로 이전하였다. 프리-컴파운딩 용기를 주사용수로 헹구고, 그리고 헹굼액을 주요 컴파운딩 용기에 첨가하였다. 교반하면서 구연산 (1회분 양의 70%)을 주요 용기에 첨가하였다. 상기 용기를 물로 헹구고, 그리고 헹굼액을 주요 용기에 첨가하였다. 구연산이 완전히 용해될 때까지 혼합물을 교반하였다. 교반하면서 구연산나트륨 (1회분 양의 70%)을 주요 용기에 첨가하였다. 상기 용기를 물로 헹구고, 그리고 헹굼액을 프리-컴파운딩 용기에 첨가하였다. 구연산나트륨이 완전히 용해될 때까지, 혼합물을 교반하였다. 글리신을 주요 용기에 첨가하고, 그리고 남아있는 글리신을 물로 헹구고, 그리고 헹굼액을 주요 용기에 첨가하였다. 글리신이 완전히 용해될 때까지 혼합물을 교반하였다. 전체 알코올 함량 (total alcohol content)을 4.7% v/v로 감소시키기 위하여 충분한 물을 첨가하였다. 혼합물을 0.22 µm 필터를 통해 여과하였다. 여과된 용액의 분취량 (aliquot)을 바이알 (vial) 내에 배치하였다. 이들 바이알을 동결 건조 마개로 밀봉하고 20°C에 유지된 동결건조기 챔버 선반 위에 배치하였다. 이들 동결건조 챔버 선반을 적절

한 램프율 (ramp rate)을 이용하여 -45℃로 냉각하고 상기 온도에서 200분 동안 유지시켰다. 적절한 램프율을 이용하여 상기 선반을 -20℃로 가온하고 상기 온도에서 480분 동안 유지시켰다. 적절한 램프율을 이용하여 상기 선반을 -45℃로 재-냉각하고 상기 온도에서 유지시켰다. 200분후, 동결건조 챔버를 비우고, 그리고 챔버 압력을 질소로 150 마이크론으로 조정하였다. 적절한 램프율을 이용하여 챔버 선반을 -25℃까지 가온하고 상기 온도에서 3000분 동안 유지시켰다. 각각의 생성 열전기쌍 (product thermocouple)이 -25℃ 또는 이보다 높은 온도를 나타낸 이후, 상기 선반을 27℃로 가온하고 상기 온도에서 600분 동안 유지시켰다. 최종 건조 단계 (terminal drying phase)의 종결 시점에서, 질소를 이용하여 챔버 압력을 복원하고, 그리고 바이알을 밀봉하고 제거하였다. 미리 동결건조된 용액은 52 mM 구연산염, 3% 글리신, 4.7% tert-부틸 알코올을 포함하였다 (하기 표 25에 도시됨).

표 25

1회분 조성물

No.	성분	양/ml	mM	1회분	바이알당 양
1.	화합물 (VIII-15)	0.001 g	2.6	0.300 g	3.5 mg
2.	구연산 일수화물, USP/EP	0.00382 g	18.2	1.147 g	13.37 mg
3.	구연산나트륨 이수화물, USP/EP	0.00994 g	33.8	2.982 g	34.79 mg
4.	글리신, USP/EP	0.03 g	399.6	9.0 g	105 mg
5.	Tert-부틸 알코올, ACS 등급	n/a	n/a	14.1 ml	0.1645 ml
6.	주사용수, USP/EP	n/a	n/a	1회분 부피로 채움	n/a
7.	전체 부피	n/a	n/a	300 ml	3.5 ml
8.	최종 측정된 pH	n/a	n/a	5.08	n/a

[0739]

[0740]

실시예 47: 동결건조된 분말 2

[0741]

실시예 46에서 기술된 바와 같이 제조됨. 미리-동결건조된 용액은 52 mM 구연산염; 3% 글리신; 그리고 4.7% tert-부틸 알코올을 포함하였다 (하기 표 26에서 도시된 바와 같음).

표 26

1회분 조성물

No.	성분	양/ml	mM	1회분	바이알당 양
1.	화합물 (VIII-15)	0.001 g	2.6	0.300 g	3.5 mg
2.	구연산 일수화물, USP/EP	0.00168 g	8.0	0.504 g	5.88 mg
3.	구연산나트륨 이수화물, USP/EP	0.0129 g	44.0	3.882 g	45.15 mg
4.	글리신, USP/EP	0.03 g	399.6	9.0 g	105 mg
5.	Tert-부틸 알코올, ACS 등급	n/a	n/a	14.1 ml	0.1645 ml
6.	주사용수, USP/EP	n/a	n/a	1회분 부피로 채움	n/a
7.	전체 부피	n/a	n/a	300 ml	3.5 ml
8.	최종 측정된 pH	n/a	n/a	5.84	n/a

[0743]

실시예 48: 동결건조된 분말 3

[0744]

상기 제제는 동결건조 주기가 변형된 점을 제외하고, 실시예 46에서 기술된 바와 같이 제조되었다. 바이알을 동결건조 마개로 밀봉하고 20℃에서 유지된 동결건조기 챔버 선반 위에 배치하였다. 적절한 램프율을 이용하여 동결건조 챔버 선반을 -45℃로 냉각하고 상기 온도에서 200분 동안 유지시켰다. 적절한 램프율을 이용하여 상기 선반을 -20℃로 가온하고 상기 온도에서 480분 동안 유지시켰다. 적절한 램프율을 이용하여 상기 선반을 -45℃로 재-냉각하고 상기 온도에서 유지시켰다. 200분후, 동결건조 챔버를 비우고, 그리고 챔버 압력을 질소로 150 마이크론으로 조정하였다. 적절한 램프율을 이용하여 챔버 선반을 -15℃까지 가온하고, 그리고 상기 온도에서 2700분 동안 유지시켰다. 각각의 생성 열전기쌍 (product thermocouple)이 -15℃ 또는 이보다 높은 온도를 나타

낸 이후, 상기 선반을 37℃로 가온하고 상기 온도에서 300분 동안 유지시켰다. 최종 건조 단계 (terminal drying phase)의 종결 시점에서, 질소를 이용하여 챔버 압력을 복원하고, 그리고 바이알을 밀봉하고 제거하였다. 미리-동결건조된 용액은 52 mM 구연산염; 3% 글리신; 그리고 4.7% tert-부틸 알코올을 포함하였다 (하기 표 27에서 도시된 바와 같음).

표 27

1회분 조성물

No.	성분	양/ml	mM	1회분	바이알당 양
1.	화합물 (VIII-15)	0.001 g	2.6	1.0 g	3.5 mg
2.	구연산 일수화물, USP/EP	0.00382 g	18.2	3.82 g	13.37 mg
3.	구연산나트륨 이수화물, USP/EP	0.00994 g	33.8	9.94 g	34.79 mg
4.	글리신, USP/EP	0.03 g	399.6	30.0 g	105 mg
5.	Tert-부틸 알코올, ACS 등급	n/a	n/a	47.0 ml	0.1645 ml
6.	주사용수, USP/EP	n/a	n/a	1회분 부피로 채움	n/a
7.	전체 부피	n/a	n/a	1000 ml	3.5 ml
8.	최종 측정된 pH	n/a	n/a	5.05	n/a

[0745]

[0746] 실시예 49: 동결건조된 분말 4

[0747] 깨끗한 용기를 주사용수로 채웠다. 구연산과 구연산나트륨을 첨가하고 용해될 때까지 교반하였다. 생성된 용액에, N-(2-피라진)카르보닐-L-페닐-L-류신 보론산 (VIII-15)을 첨가하고 용해될 때까지 교반하였다. 글리신을 상기 용기에 첨가하고, 그리고 남아있는 글리신을 물로 행구고, 그리고 행균액을 주요 용기에 첨가하였다. 글리신이 완전히 용해될 때까지, 혼합물을 교반하였다. 1회분 부피에 충분한 물을 첨가하였다. 혼합물을 0.22 μm 필터를 통해 여과하였다. 여과된 용액의 분취량을 바이알 내로 배치하였다. 이들 바이알을 동결건조 마개로 밀봉하고 20℃에서 유지된 동결건조기 챔버 선반 위에 배치하였다. 적절한 램프율을 이용하여 동결건조 챔버 선반을 -45℃로 냉각하고 상기 온도에서 200분 동안 유지시켰다. 적절한 램프율을 이용하여 상기 선반을 -20℃로 가온하고 상기 온도에서 480분 동안 유지시켰다. 적절한 램프율을 이용하여 상기 선반을 -45℃로 재-냉각하고 상기 온도에서 유지시켰다. 200분후, 동결건조 챔버를 비우고, 그리고 챔버 압력을 질소로 150 마이크론으로 조정하였다. 적절한 램프율을 이용하여 챔버 선반을 -25℃까지 가온하고, 그리고 상기 온도에서 3000분 동안 유지시켰다. 각각의 생성 열전기쌍 (product thermocouple)이 -25℃ 또는 이보다 높은 온도를 나타낸 이후, 상기 선반을 27℃로 가온하고 상기 온도에서 600분 동안 유지시켰다. 최종 건조 단계 (terminal drying phase)의 종결 시점에서, 질소를 이용하여 챔버 압력을 복원하고, 그리고 바이알을 밀봉하고 제거하였다. 미리-동결건조된 용액은 52 mM 구연산염; 그리고 3% 글리신을 포함하였다 (하기 표 28에서 도시된 바와 같음).

표 28

1회분 조성물

	성분	양/ml	mM	1회분	바이알당 양
1.	화합물 (VIII-15)	0.001 g	2.6	0.30 g	3.5 mg
2.	구연산 일수화물, USP/EP	0.004097 g	19.5	1.229 g	14.34 mg
3.	구연산나트륨 이수화물, USP/EP	0.009557 g	32.5	2.867 g	33.45 mg
4.	글리신, USP/EP	0.03 g	399.6	9.0 g	105 mg
5.	주사용수, USP/EP	n/a	n/a	1회분 부피로 채움	n/a
6.	전체 부피	n/a	n/a	300 ml	3.5 ml
7.	최종 측정된 pH	n/a	n/a	4.90	n/a

[0748]

[0749] **실시예 50: 동결건조된 분말 5**

[0750] 실시예 49에서 기술된 바와 같이 제조됨. 미리-동결건조된 용액은 52 mM 구연산염; 그리고 3% 글리신을 포함하였다 (하기 표 29에서 도시된 바와 같음). 본 실시예에서, 미리-동결건조된 용액의 pH는 2N HCl의 첨가로, 최종 측정된 pH로 조정되었다.

표 29

1회분 조성물

[0751]

No.	성분	양/ml	mM	1회분	바이알당양
1.	화합물 (VIII-15)	0.001 g	2.6	0.30 g	3.5 mg
2.	구연산 일수화물, USP/EP	0.00168 g	8.0	0.504 g	5.88 mg
3.	구연산나트륨 이수화물, USP/EP	0.01294 g	44.0	3.882 g	45.29 mg
4.	글리신, USP/EP	0.03 g	399.6	9.0 g	105 mg
5.	주사용수, USP/EP	n/a	n/a	1회분 부피로 채움	n/a
6.	전체 1회분 부피	n/a	n/a	300 ml	3.5 ml
7.	최종 측정된 pH	n/a	n/a	5.84	n/a

[0752] **실시예 50: 동결건조된 분말 6**

[0753] 깨끗한 용기를 주사용수로 채운다. 구연산과 구연산나트륨을 첨가하고 용해될 때까지 교반한다. 생성된 용액에, 4-(R,S)-(카르복시메틸)-2-((R)-1-(2-(2,5-디클로로벤자미도)아세트아미도)-3-메틸부틸)-6-옥소-1,3,2-디옥사보리난-4-카르복실산 (I-1)을 첨가하고 용해될 때까지 교반한다. 글리신을 상기 용기에 첨가하고, 그리고 남아 있는 글리신을 물로 행구고, 그리고 행균액을 주요 용기에 첨가한다. 글리신이 완전히 용해될 때까지, 혼합물을 교반한다. 1회분 부피에 충분한 물을 첨가한다. 혼합물을 0.22 μm 필터를 통해 여과한다. 여과된 용액의 분취량을 멸균된 바이알 내로 배치한다. 이들 바이알을 동결건조 마개로 밀봉하고 20°C에서 유지된 동결건조기 챔버 선반 위에 배치한다. 적절한 램프율을 이용하여 동결건조 챔버 선반을 -45°C로 냉각하고 상기 온도에서 200분 동안 유지시킨다. 적절한 램프율을 이용하여 상기 선반을 -20°C로 가온하고 상기 온도에서 480분 동안 유지시킨다. 적절한 램프율을 이용하여 상기 선반을 -45°C로 재-냉각하고 상기 온도에서 유지시킨다. 200분후, 동결건조 챔버를 비우고, 그리고 챔버 압력을 질소로 150 마이크론으로 조정한다. 적절한 램프율을 이용하여 챔버 선반을 -25°C까지 가온하고, 그리고 상기 온도에서 3000분 동안 유지시킨다. 각각의 생성 열전기쌍 (product thermocouple)이 -25°C 또는 이보다 높은 온도를 나타낸 이후, 상기 선반을 27°C로 가온하고 상기 온도에서 600분 동안 유지시킨다. 최종 건조 단계 (terminal drying phase)의 종결 시점에서, 질소를 이용하여 챔버 압력을 복원하고, 그리고 바이알을 밀봉하고 제거한다. 이러한 미리-동결건조된 용액의 조성은 55 mM 구연산염; 그리고 3% 글리신이다 (하기 표 30에서 도시된 바와 같음).

표 30

1회분 조성물

[0754]

No.	성분	양/ml	mM	1회분	바이알당양
1.	화합물 (I-1) [화합물 (VIII-1)의 양으로서 표시됨]	0.001 g	2.75	0.50 g	3.5 mg
2.	구연산 일수화물, USP/EP	0.0012 g	5.5	0.578 g	4.2 mg
3.	구연산나트륨 이수화물, USP/EP	0.0147 g	49.5	7.279 g	51.45 mg
4.	글리신, USP/EP	0.03 g	399.6	15.0 g	105 mg
5.	주사용수, USP/EP	n/a	n/a	1회분 부피로 채움	n/a
6.	전체 부피	n/a	n/a	500 ml	3.5 ml

[0755] **실시예 51: 동결건조된 분말의 재구성**

[0756] 이들 동결건조된 분말 (가령, 실시예 46-50에서 제조된 바와 같음)은 덩어리 구조 (cake structure), 덩어리 안정성 (cake stability), 잔류 용매 (residual solvent), 그리고 잔류 수분 (residual moisture)에 대하여, 각각 XRPD, DSC, 가스 크로마토그래피, 그리고 칼 피셔 (Karl Fisher)를 이용하여 분석된다. 이들 동결건조된 분말은 적절한 양의 무균 주사용수로, 또는 주사용 무균 0.9% 염화나트륨 용액으로 재구성된다. 이들 재구성된 용액은 순도, 그리고 에스테르 비율에 대하여 HPLC, 그리고 NMR을 이용하여 분석된다.

[0757] **실시예 52: 비경구 또는 경구 투여를 위한 4-(R,S)-(카르복시메틸)-2-((R)-1-(2-(2,5-디클로로벤자미도)아세트아미도)-3-메틸부틸)-6-옥소-1,3,2-디옥사보리난-4-카르복실산 (I-1) 형태 2의 제제의 제조**

[0758] 용기를 물로 채우고, 그리고 구연산 일수화물과 구연산나트륨 이수화물을 첨가하고 용해될 때까지 교반하였다. 생성된 용액에, 4-(R,S)-(카르복시메틸)-2-((R)-1-(2-(2,5-디클로로벤자미도)아세트아미도)-3-메틸부틸)-6-옥소-1,3,2-디옥사보리난-4-카르복실산 (I-1) 형태 2를 첨가하고, 그리고 용액이 획득될 때까지 혼합물을 교반하였다. 생성된 용액에, 염화나트륨을 첨가하고 용해될 때까지 교반하였다. 1회분 부피에 충분한 물을 첨가하고, 그리고 용액을 0.2 μm PES 막을 통해 여과하였다. 여과된 용액의 분취량을 바이알 내로 배지하였다. 바이알을 마개로 밀봉하고 -20℃에서 보관하였다. 이러한 1회분 바이알 조성물은 하기 표 31에서 기술된다.

표 31

1회분 조성물

[0759]

No.	성분	양/ml	mM	1회분	바이알당 양
1.	화합물 (I-1) [화합물 (VIII-1)의 양으로 표시됨]	0.001 g	2.75	20 g	3.3 mg
2.	구연산 일수화물, USP/EP	0.0012 g	5.5	23.198 g	3.282 mg
3.	구연산나트륨 이수화물, USP/EP	0.0147 g	49.5	291.183 g	48.05 mg
4.	염화나트륨, USP/EP	0.0045 g	77	89.991 g	14.85 mg
5.	주사용수, USP/EP	n/a	n/a	1회분 부피로 채움	n/a
6.	전체 부피	n/a	n/a	20 l	3.3 ml
7.	최종 측정된 pH	n/a	n/a	5.72	n/a

[0760] **실시예 53: 분석 검사 방법 1**

[0761] 25℃에서 C8 칼럼을 이용한 역상 (reversed-phase) HPLC, 그리고 225 nm에서 자외선 (UV) 검출.

[0762] 이동상 (mobile phase): 구배 시스템 (gradient system)은 85% 이동상 A (물에서 0.01% 트리플루오르아세트산)와 15% 이동상 B (아세트오니트릴에서 0.01% 트리플루오르아세트산)에서 시작되고, 40분후 75% 이동상 B에서 종결된다.

[0763] 검사 시료는 캡슐의 내용물을 15:85 (v/v) 아세트오니트릴:20mM 구연산염 완충제인 희석제에 용해시킴으로써 제조된다. 이들 수성 조건 하에, 화학식 (I-1)의 화합물은 상기 분자의 구연산염 에스테르 부분을 완전하게 가수분해시켜 1:1 분자 비율로 화학식 (VIII-1)의 화합물을 제공한다. 검사 시료 내에서 화학식 (VIII-I)의 화합물의 존재는 시료 체류 시간 (retention time)을 참고 표준의 체류 시간에 비교함으로써 확증된다. 시료 내에 존재하는 화학식 (VIII-1)의 화합물의 양은 참고 표준의 피크 아래 영역 (area under the peak)과의, 분자량 전환 (molecular weight conversion)을 비롯한 중량-대(對)-중량 비교 (weight-to-weight comparison)에서, 피크 아래 영역으로부터 계산된다. 이용된 참고 표준은 검사 시료와 동일한 가수분해 조건 하에 제조되는, 공지된 순도와 공지된 양의 화학식 (I-1)의 화합물이다. 상기 방법의 정량 한계는 0.05%이고, 검출의 계산된 한계는 0.02%이다.

[0764] **실시예 54: 분석 검사 방법 2**

[0765] 25℃에서 8분 동안, 시아노 HPLC 칼럼에서 40/60/0.1 (v/v/v) THF/n-헥산/TFA의 이동상으로 등용매 용리 (isocratic elution)를 이용한 정상 (normal-phase) HPLC, 그리고 230 nm에서 UV 검출.

[0766] 검사 시료는 캡슐의 내용물을 40/60 (v/v) THF/n-헥산에 용해시킴으로써 제조된다. 이들 조건 하에, 화학식 (I-

1)의 화합물은 화학식 (VIII-1)의 화합물로 가수분해되지 않는다. 검사 시료 내에 존재하는 화학식 (VIII-1)의 화합물의 양은 참고 표준의 피크 아래 영역 (area under the peak)과의 중량 대(對) 중량 비교 (weight to weight comparison)에서, 피크 아래 영역으로부터 계산된다. 이용된 참고 표준은 검사 시료와 동일한 조건 하에 제조되는, 공지된 순도와 공지된 양의 화학식 (VIII-1)의 화합물이다. 화학식 (I-1)의 화합물의 검출을 위한 정량 한계는 0.2%이다.

[0767] 검사 시료 내에 존재하는 화학식 (I-1)의 화합물의 양을 계산하기 위하여, 분석 검사 방법 1과 분석 검사 방법 2 둘 모두 이용된다. 분석 검사 방법 1은 화학식 (I-1)의 화합물을 포함하는 검사 시료 내에 존재하는 화학식 (VIII-1)의 화합물의 중량 기준에서 양을 계산하는데 이용된다. 또한, 분석 검사 방법 2는 유도된 가수분해 없이 획득된 화학식 (I-1)의 화합물의 시료 내에 존재하는 화학식 (VIII-1)의 화합물의 양을 계산하는데 이용된다.

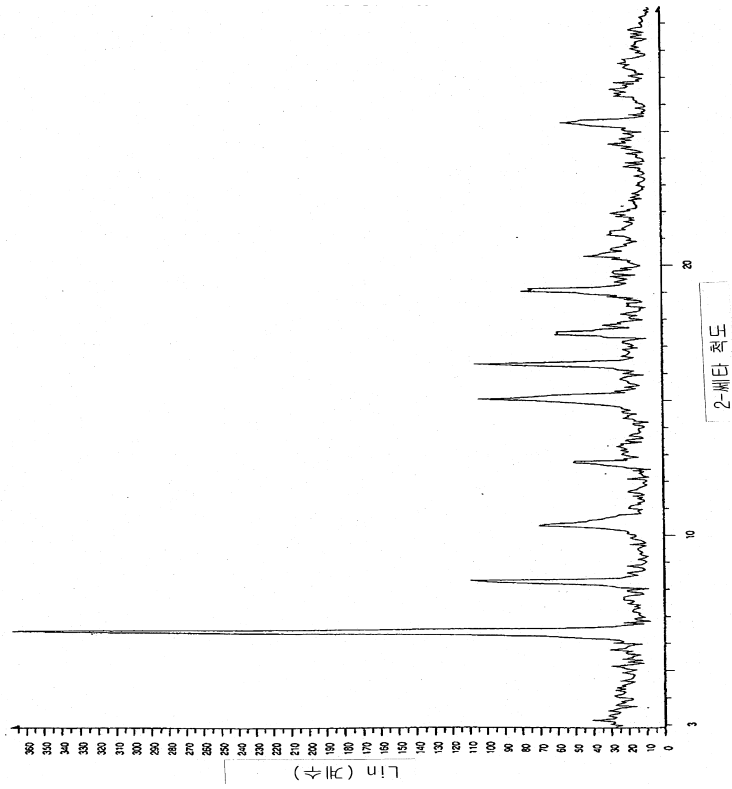
[0768] 분석 검사 방법 1로부터 화학식 (VIII-1)의 화합물의 양 - 분석 검사 방법 2로부터 획득된 화학식 (VIII-1)의 화합물의 양은 검사 시료 내에 존재하는 화학식 (I-1)의 화합물의 유도된 가수분해에 의해 생산되는 화학식 (VIII-1)의 화합물의 측정된 양을 제공한다. 1:1 분자 비율에 기초하여, 분자량 계산은 검사 시료 내에 존재하는 화학식 (I-1)의 화합물의 양을 제공한다.

[0769] 본 발명이 명확한 이해를 위하여 상세하게 기술되긴 했지만, 이들 특정 구체예는 한정이 아닌 예시로서 간주된다. 본 발명의 명세로부터 당업자가 인지하는 바와 같이, 형태와 세부에서 다양한 변화가 본 발명의 범위를 벗어나지 않으면서 만들어질 수 있고, 본 발명의 범위는 특정 구체예가 아닌 첨부된 특허청구범위에 의해 정의된다.

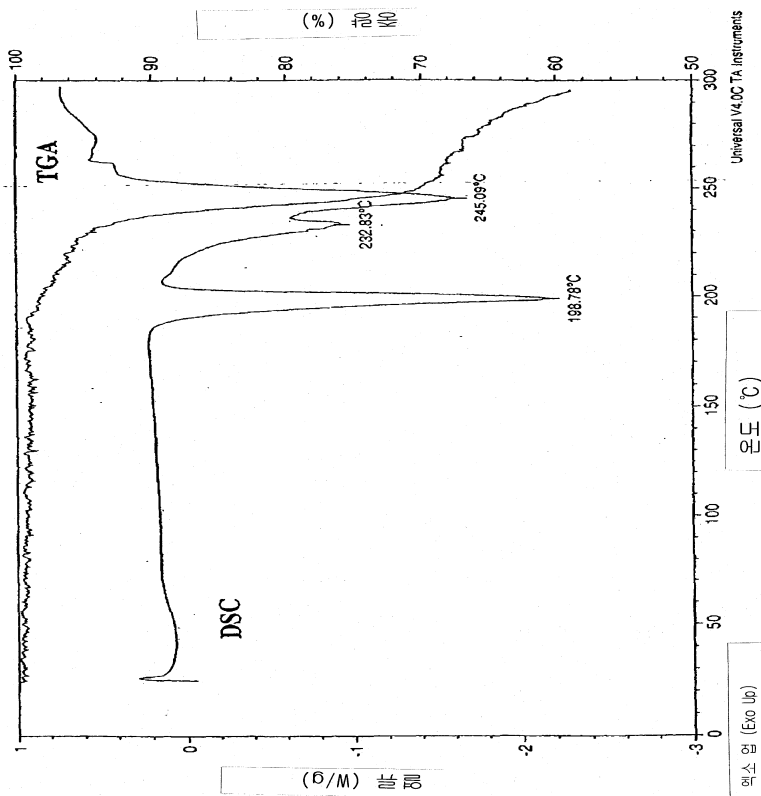
[0770] 본 명세서에 인용된 특허와 과학 간행물은 당업자에게 가용한 지식을 확립한다. 달리 정의되지 않으면, 본 명세서에 이용된 모든 기술 용어와 과학 용어는 본 발명이 속하는 분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에서 언급된 허여된 특허, 특허 출원, 그리고 참고문헌은 각각이 구체적으로, 그리고 개별적으로 본 발명에 참조로서 편입되는 것으로 지시된 것처럼 본 발명에 참조로서 편입된다. 불일치의 경우에, 정의를 비롯한 본 발명의 명세가 지배할 것이다.

도면

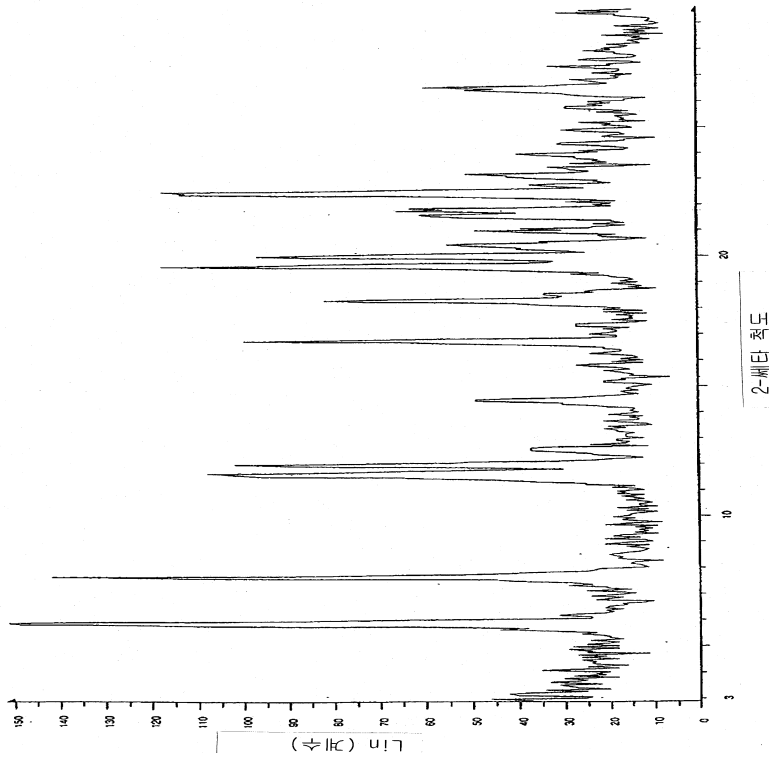
도면1



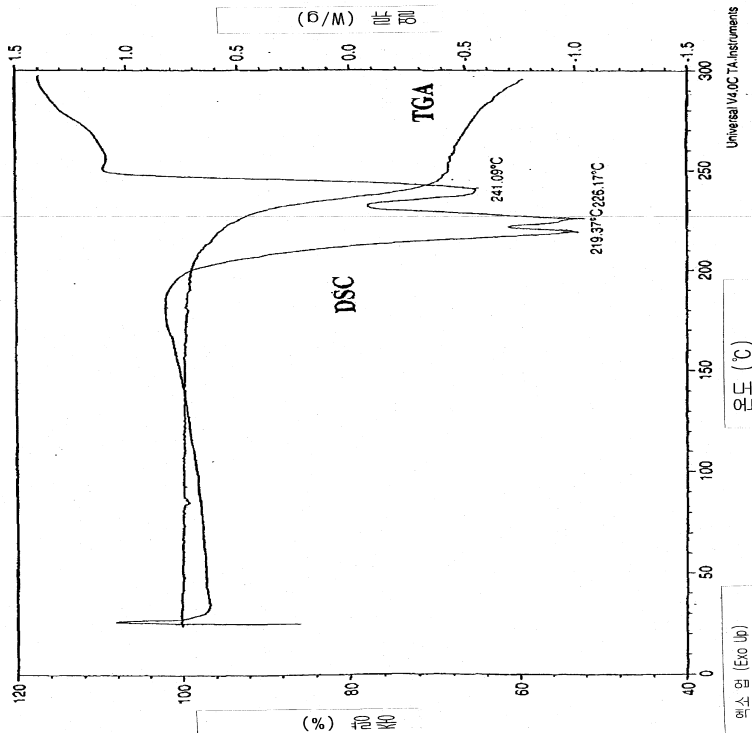
도면2



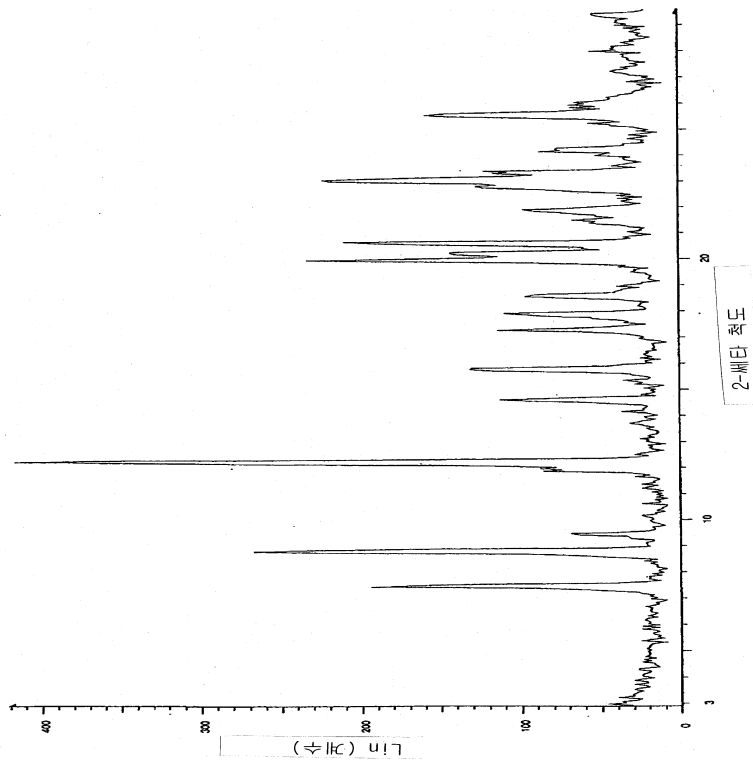
도면3



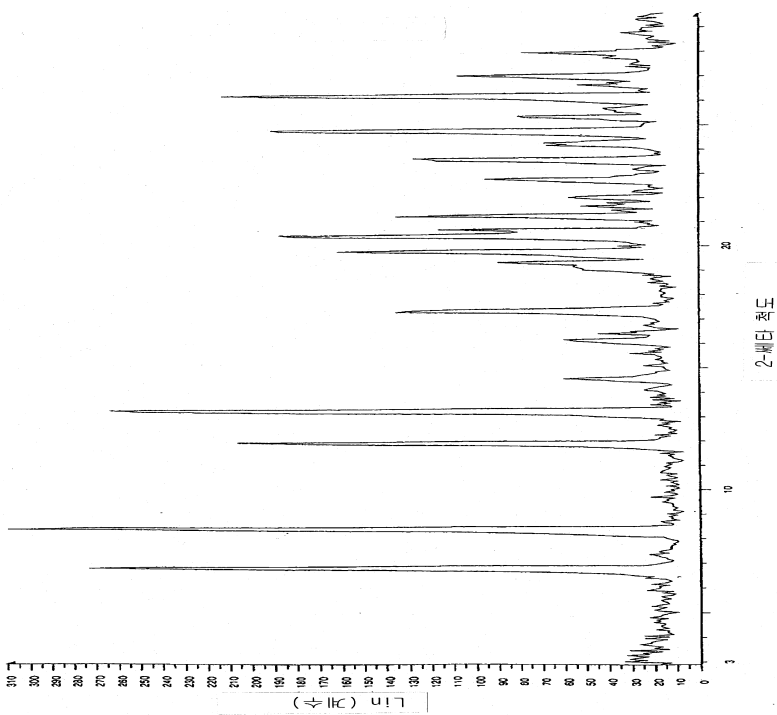
도면4



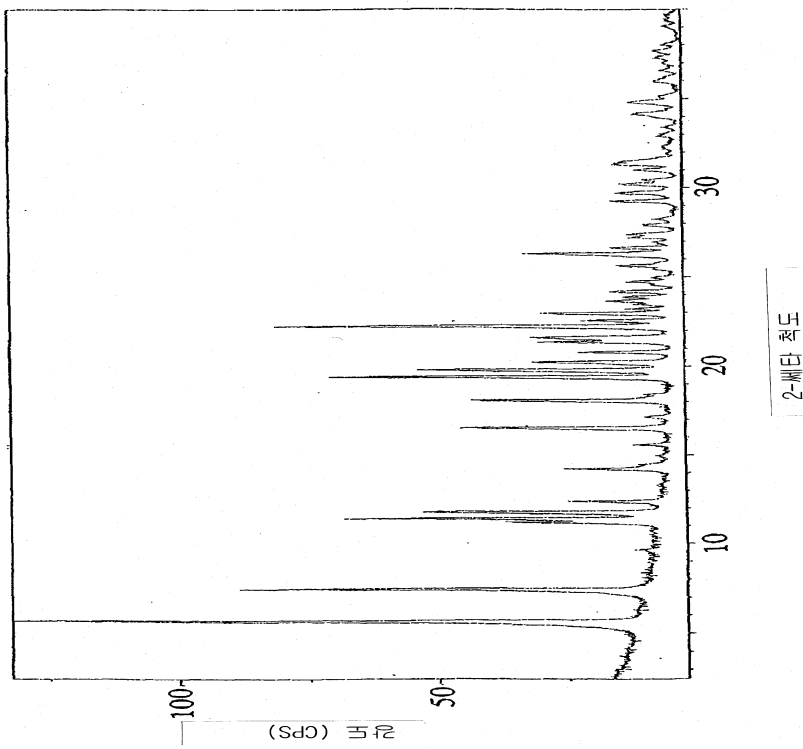
도면5



도면6



도면7



도면8

