



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201024313 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：098133005

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 09 月 29 日

(51)Int. Cl.：

C07F5/02 (2006.01)

C07F5/04 (2006.01)

A61K33/22 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/09/29

美國

61/194,614

2009/09/25

美國

12/586,650

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

美國

(72)發明人：佛萊明 保羅 E FLEMING, PAUL E. (US)；李靜 LI, JING (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 82 頁

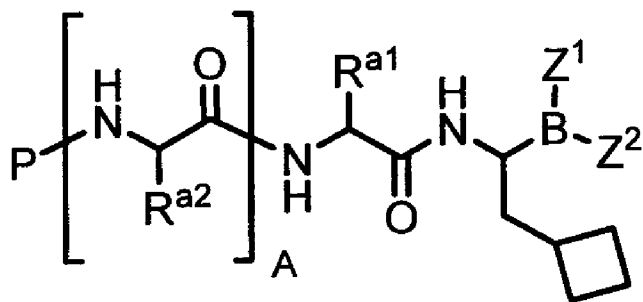
(54)名稱

1-胺基-2-環丁基乙硼酸衍生物

DERIVATIVES OF 1-AMINO-2-CYCLOBUTYLETHYLBORONIC ACID

(57)摘要

本發明提供適用作蛋白酶體抑制劑的新穎化合物。本發明亦提供包含本發明之化合物的醫藥組合物及使用該等組合物治療各種疾病的方法。



(I)



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201024313 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：098133005

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 09 月 29 日

(51)Int. Cl.：

C07F5/02 (2006.01)

C07F5/04 (2006.01)

A61K33/22 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/09/29

美國

61/194,614

2009/09/25

美國

12/586,650

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

美國

(72)發明人：佛萊明 保羅 E FLEMING, PAUL E. (US)；李靜 LI, JING (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 82 頁

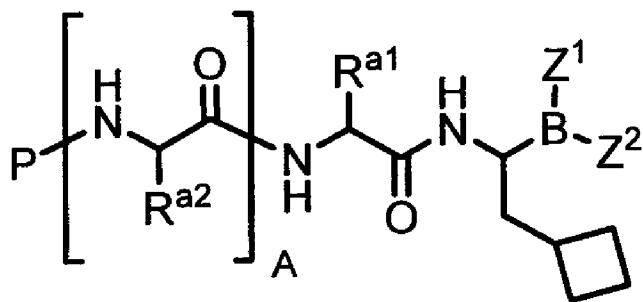
(54)名稱

1-胺基-2-環丁基乙硼酸衍生物

DERIVATIVES OF 1-AMINO-2-CYCLOBUTYLETHYLBORONIC ACID

(57)摘要

本發明提供適用作蛋白酶體抑制劑的新穎化合物。本發明亦提供包含本發明之化合物的醫藥組合物及使用該等組合物治療各種疾病的方法。



(I)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關適用作蛋白酶體抑制劑的酮酸及酮酸酯化合物。本發明亦提供包含本發明化合物的醫藥組合物及使用該等組合物治療各種疾病的方法。

本申請案主張2008年9月29日申請之美國臨時專利申請案第61/194,614號之優先權，該案係以引用的方式全部併入本文中。

【先前技術】

酮酸及酮酸酯化合物顯示了多種醫藥學上有用的生物活性。Shenvi等人之美國專利第4,499,082號(1985)揭示肽酮酸為某些蛋白水解酶之抑制劑。Kettner及Shenvi之美國專利第5,187,157號(1993)、美國專利第5,242,904號(1993)及美國專利第5,250,720號(1993)描述一類抑制胰蛋白酶樣蛋白酶之肽酮酸。Kleeman等人之美國專利第5,169,841號(1992)揭示抑制腎素作用之N末端經修飾的肽酮酸。Kinder等人之美國專利第5,106,948號(1992)揭示某些酮酸化合物抑制癌細胞生長。Bachovchin等人之WO 07/0005991揭示抑制纖維母細胞活化蛋白之肽酮酸化合物。

酮酸及酮酸酯化合物作為蛋白酶體(負責大部分細胞內蛋白質轉換之多催化蛋白酶)的抑制劑十分有前景。Adams等人之美國專利第5,780,454號(1998)描述適用作蛋白酶體抑制劑的肽酮酸酯及肽酮酸化合物。此參考文獻亦描述酮酸酯及酮酸化合物降低肌肉蛋白質降解速率、降低細胞中

NF- κ B的活性、降低細胞中p53蛋白的降解速率、抑制細胞中細胞週期素的降解、抑制癌細胞生長及抑制NF- κ B依賴性細胞黏著的用途。Furet等人之WO 02/096933、Chatterjee等人之WO 05/016859及Bernadini等人之WO 05/021558及WO 06/08660揭示其他據報導具有蛋白酶體抑制活性的酮酸酯及酮酸化合物。

Ciechanover, *Cell*, 79: 13-21 (1994)揭示蛋白酶體為泛素蛋白酶體路徑之蛋白水解組份，其中蛋白質藉由與多個泛素分子結合而成為降解之目標。Ciechanover亦揭示泛素蛋白酶體路徑在多種重要生理學過程中起著關鍵作用。Rivett等人，*Biochem. J.* 291:1 (1993)揭示蛋白酶體顯示胰蛋白酶活性、胰凝乳蛋白酶活性及肽基羧基胺酶活性。20S蛋白酶體構成26S蛋白酶體之催化核心。McCormack等人，*Biochemistry* 37:7792 (1998)教示包括Suc-Leu-Leu-Val-Tyr-AMC、Z-Leu-Leu-Arg-AMC及Z-Leu-Leu-Glu-2NA之多種肽受質受20S蛋白酶體裂解，其中Suc為N-琥珀酰基、AMC為7-氨基-4-甲基香豆素而2NA為2-萘胺。

蛋白酶體抑制代表癌症治療之重要新策略。King等人，*Science* 274:1652-1659 (1996)描述泛素蛋白酶體路徑在調節細胞週期、腫瘤生長及轉移中的重要作用。作者教示在細胞週期中泛素蛋白酶體路徑使多種包括細胞週期素及細胞週期素依賴性激酶p21及p27^{KIP1}之關鍵調節蛋白按時序降解。細胞需要有序降解該等蛋白質以完全經歷細胞週期

及進行有絲分裂。

此外，泛素蛋白酶體路徑亦為轉錄調節所需。Palombella等人，*Cell*, 78:773 (1994)教示轉錄因子NF- κ B之活化受抑制劑蛋白質I κ B之蛋白酶體介導之降解調節。NF- κ B又在免疫及發炎性反應中所涉及之基因的調節中起重要作用。Read等人，*Immunity* 2:493-506 (1995)教示泛素蛋白酶體路徑為諸如E-選擇素(E-selectin)、ICAM-1及VCAM-1之細胞黏附分子之表現所需。Zetter, *Seminars in Cancer Biology* 4:219-229 (1993)教示細胞黏附分子藉由引導腫瘤細胞黏附至及自血管滲出至體內之遠端組織部位而參與活體內腫瘤轉移及血管生成。此外，Beg及Baltimore, *Science* 274:782 (1996)教示NF- κ B為抗細胞凋亡控制因子，且抑制NF- κ B活化使得細胞對環境壓力及細胞毒性劑更敏感。

蛋白酶體抑制劑VELCADE® (硼替佐米(bortezomib); N-2-吡嗪-羰基-L-苯丙胺酸-L-白胺酸酩酸)為首個獲得官方批准的蛋白酶體抑制劑。Mitsiades等人，*Current Drug Targets*, 7:1341 (2006)回顧了促使批准硼替佐米用於治療事先已接受至少一種療法之多發性骨髓瘤患者的臨床研究。Fisher等人，*J. Clin. Oncol.*, 30:4867描述了證實硼替佐米在患有復發或難治癒套細胞淋巴瘤之患者體內之活性的國際多中心第II期研究。Ishii等人，*Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 7:359 (2007)及Roccaro等人，*Curr. Pharm. Biotech.*, 7:1341 (2006)論述多種可能會有助於硼替

佐米之抗腫瘤活性的分子機制。

由 Voges 等人，*Annu. Rev. Biochem.*, 68:1015 (1999) 報導之結構分析揭示 20S 蛋白酶體包含 28 個次單位，其中催化次單位 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 及 $\beta 5$ 分別負責肽基羧胺醯基、胰蛋白酶及胰凝乳蛋白酶活性。Rivett 等人，*Curr. Protein Pept. Sci.*, 5:153 (2004) 揭示當蛋白酶體曝露於包括 IFN- γ 及 TNF- α 之某些細胞激素時， $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 及 $\beta 5$ 次單位經替代催化次單位 $\beta 1i$ 、 $\beta 2i$ 及 $\beta 5i$ 置換，形成稱為免疫蛋白酶體的蛋白酶體之變異體形式。

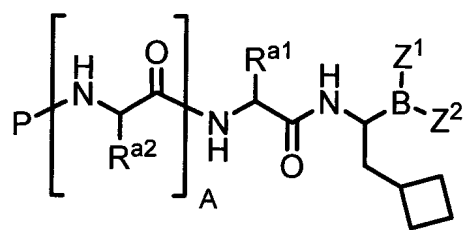
Orlowski, *Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Program)* 220 (2005) 揭示免疫蛋白酶體亦在一些來源於造血前驅細胞之細胞中組成性表現。作者表明對免疫蛋白酶體具有特异性之抑制劑可能允許針對由血液學起源產生之癌症的靶向療法，從而可能使諸如胃腸及神經組織之正常組織免受副作用。

如上述參考文獻所證明，蛋白酶體代表治療性干預之重要目標。因此，對新穎及/或改良的蛋白酶體抑制劑仍持續存在需要。

【發明內容】

本發明提供作為蛋白酶體之一或多種肽酶活性之有效抑制劑的化合物。該等化合物適用於活體外及活體內抑制蛋白酶體活性，且尤其適用於治療各種細胞增生性疾病。

本發明化合物具有通式(I)：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽或酞酸酐，其中：

A 為 0、1 或 2；

P 為氫或胺基封端部分；

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

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

各 Y 獨立地為氫、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 或 $-S(O)_2-R^{10}$ ；

各 R^B 獨立地為經取代或未經取代之單環或雙環系統；

各 R^4 獨立地為氫或經取代或未經取代之脂族基、芳基、雜芳基或雜環基；或同一氮原子上之兩個 R^4 連同該氮原子一起形成經取代或未經取代之 4 至 8 員雜環基環，該環除該氮原子外還具有 0 至 2 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜環原子；

各 R^5 獨立地為氫或經取代或未經取代之脂族基、芳基、雜芳基或雜環基；

各 R^6 獨立地為經取代或未經取代之脂族基、芳基或雜芳基；

各 R^{10} 獨立地為 C_{1-6} 脂族基、 C_{6-10} 芳基或 $-N(R^4)_2$ ；

m 為 0、1 或 2；

Z^1 及 Z^2 各自獨立地為羥基、烷氧基、芳氧基或芳烷氧基；或 Z^1 及 Z^2 一起形成衍生自酮酸錯合劑之部分。

除非另外明確聲明，否則術語「蛋白酶體」意指組成性蛋白酶體、免疫蛋白酶體或兩者。

如本文所用之術語「脂族」或「脂族基」意謂完全飽和或含有一或多個單位的不飽和度，但不為芳族之經取代或未經取代之直鏈、分支鏈或環狀 C_{1-12} 烴。舉例而言，合適芳族基包括經取代或未經取代之直鏈、分支鏈或環狀烷基、烯基或炔基及其雜合物，諸如(環烷基)烷基、(環烯基)烷基或(環烷基)烯基。在各種實施例中，脂族基具有 1 至 20、1 至 8、1 至 6、1 至 4 或 1 至 3 個碳。

單獨或作為較大部分之一部分使用之術語「烷基」、「烯基」及「炔基」係指具有 1 至 12 個碳原子的直鏈或分支鏈脂族基。出於本發明之目的，當將脂族基連接至分子剩餘部分之碳原子為飽和碳原子時將使用術語「烷基」。然而，烷基可在其他碳原子處包括不飽和度。因此，烷基包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、烯丙基、炔丙基、丁基、戊基及己基。

出於本發明之目的，當將脂族基連接至分子剩餘部分之碳原子形成碳碳雙鍵之一部分時將使用術語「烯基」。烯基包括(但不限於)乙烯基、1-丙烯基、1-丁烯基、1-戊烯基及 1-己烯基。

出於本發明之目的，當將脂族基連接至分子剩餘部分之碳原子形成碳碳參鍵的一部分時將使用術語「炔基」。炔基包括(但不限於)乙炔基、1-丙炔基、1-丁炔基、1-戊炔基及1-己炔基。

單獨或作為較大部分之一部分使用之術語「環脂族基」係指具有3至約14個成員之飽和或部分不飽和環狀脂族環系統，其中該脂族環系統視情況經取代。在一些實施例中，環脂族基為具有3-8或3-6個環碳原子的單環烴。非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基、環庚烯基、環辛基、環辛烯基及環辛二烯基。在一些實施例中，環脂族基為具有6-12、6-10或6-8個環碳原子之橋聯或稠合雙環烴，其中雙環系統中之任何個別環具有3-8個成員。

在一些實施例中，環脂族環上兩個相鄰取代基連同其間之環原子一起形成具有0-3個選自由O、N及S組成之群之環雜原子的視情況經取代之稠合5至6員芳族環或3至8員非芳族環。因此，術語「環脂族基」包括與一或多個芳基、雜芳基或雜環基環稠合的脂族環。非限制性實例包括茛滿基、5,6,7,8-四氫喹啉基、十氫萘基或四氫萘基，其中基團或連接點在該脂族環上。

單獨或作為較大部分(例如「芳烷基」、「芳烷氧基」或「芳基氧基烷基」)之一部分使用之術語「芳基」及「芳」係指包含一至三個各自視情況經取代之環的C₆至C₁₄芳族烴。較佳地，芳基為C₆₋₁₀芳基。芳基包括(但不限

於)苯基、萘基及蒽基。在一些實施例中，芳基環上兩個相鄰取代基連同其間之環原子一起形成具有0-3個選自由O、N及S組成之群之環雜原子的視情況經取代之稠合5至6員芳族環或4至8員非芳族環。因此，如本文所用之術語「芳基」包括芳基環與一或多個雜芳基、環脂族或雜環基環稠合的基團，其中基團或連接點在該芳族環上。該等稠合環系統之非限制性實例包括吡啶基、異吡啶基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吡嗪基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、異喹啉基、吡啶基、吡嗪基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、吡嗪基、吡嗪基、吡嗪基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、萘基、茚滿基、吡啶基、四氫萘基、吡啶基、吡嗪基、苯并二噁烷基及苯并間二氧雜環戊烯基。芳基可為單環、雙環、三環或多環，較佳為單環、雙環或三環，更佳為單環或雙環。術語「芳基」可與術語「芳基」、「芳基部分」及「芳基環」互換使用。

「芳烷基」或「芳基烷基」包含與烷基共價連接之芳基，其中任一者均獨立地視情況經取代。較佳地，芳烷基為C₆₋₁₀芳基(C₁₋₆)烷基、C₆₋₁₀芳基(C₁₋₄)烷基或C₆₋₁₀芳基(C₁₋₃)烷基，包括(但不限於)苯甲基、苯乙基及萘甲基。

單獨或作為較大部分(例如雜芳烷基或「雜芳烷氧基」)之一部分使用之術語「雜芳基」及「雜芳」係指具有5至14個環原子，較佳具有5、6、9或10個環原子；具有6、10或14個於環陣列中共有之 π 電子；且除碳原子以外還具有

一至四個雜原子之基團。術語「雜原子」係指氮、氧或硫且包括氮或硫之任何氧化形式及鹼性氮之任何四級銨化形式。因此，當關於雜芳基之環原子使用時，術語「氮」包括經氧化之氮(如在吡啶N-氧化物中)。如下文所進一步定義，5員雜芳基之某些氮原子亦可經取代。雜芳基包括(但不限於)衍生自噻吩、呋喃、吡咯、咪唑、吡唑、三唑、四唑、噁唑、異噁唑、噁二唑、噻唑、異噻唑、噻二唑、吡啶、噻嗪、嘧啶、吡嗪、引嗪、捺啶、喋啶、吡咯并吡啶、咪唑并吡啶、噁唑并吡啶、噻唑并吡啶、三唑并吡啶、吡咯并嘧啶、嘌呤及三唑并嘧啶的基團。如本文所用之短語「衍生自.....的基團」意謂藉由自母體雜芳族環系統移除一個氫基所產生的單價基團。可在母體雜芳基環系統之任何環上之任何可取代位置處產生基團(亦即，雜芳基與分子剩餘部分之連接點)。

在一些實施例中，雜芳基上兩個相鄰取代基連同其間之環原子一起形成具有0-3個選自由O、N及S組成之群之環雜原子的視情況經取代之稠合5至6員芳族環或4至8員非芳族環。因此，如本文所用之術語「雜芳基」及「雜芳」亦包括一個雜芳族環與一或多個芳基、環脂族或雜環基環稠合的基團，其中基團或連接點在該芳族環上。非限制性實例包括吡啶基、異吡啶基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吡嗪基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、異喹啉基、吡啶基、吡嗪基、喹啉基、喹諾啉基、4H-喹諾基、吡嗪基、吡啶基、吡嗪基、吡啶基、

嗟基、啡噁嗟基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基及吡啶并[2,3-b]-1,4-噁嗟-3(4H)-酮基。雜芳基可為單環、雙環、三環或多環，較佳為單環、雙環或三環，更佳為單環或雙環。術語「雜芳基」可與術語「雜芳基環」或「雜芳基」互換使用，該等術語中之任一者均包括視情況經取代之環。術語「雜芳烷基」係指經雜芳基取代的烷基，其中該烷基及雜芳基部分獨立地視情況經取代。

如本文所用之術語「芳族環」及「芳族環系統」係指具有0-6個、較佳0-4個環雜原子且具有6、10或14個於環陣列中共有之 π 電子的視情況經取代之單環、雙環或三環基團。因此，術語「芳族環」及「芳族環系統」涵蓋芳基及雜芳基兩者。

如本文所用之術語「雜環」、「雜環基」、「雜環基團」及「雜環狀環」可互換使用且係指穩定的3至7員單環或稠合7至10員或橋聯6至10員雙環雜環部分，其為飽和或部分不飽和且除碳原子以外還具有一或多個，較佳一至四個如上所定義之雜原子。當關於雜環之環原子使用時，術語「氮」包括經取代之氮。舉例而言，在具有1-3個選自氧、硫或氮之雜原子之雜環基環中，氮可為N(如在3,4-二氮-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯啉基中)或⁺NR(如在N-經取代之吡咯啉基中)。雜環可以任何產生穩定結構之雜原子或碳原子與其側基連接，且該等環原子中之任一者均可視情況經取代。該等飽和或部分不飽和雜環基的實例包括(但不限於)四氫呋喃基、四氫噻吩基、吡咯啉基、吡咯啉

酮基、哌啶基、吡咯啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫喹啉基、噁唑啶基、哌嗪基、二噁烷基、二氧戊環基、二氮呋基、噁氮呋基、噻氮呋基、嗎啉基及吡啶基。

在一些實施例中，雜環上兩個相鄰取代基連同其間之環原子一起形成具有0-3個選自由O、N及S組成之群之環雜原子的視情況經取代之稠合5至6員芳族環或3至8員非芳族環。因此，術語「雜環」、「雜環基」、「雜環基環」、「雜環基」、「雜環部分」及「雜環基團」在本文中可互換使用，且包括一個雜環基環與一或多個芳基、雜芳基或環脂族環稠合的基團，諸如吲哚啉基、3H-吲哚基、吡啶基、啡啶基或四氫喹啉基，其中基團或連接點在該雜環基環上。雜環基可為單環、雙環、三環或多環，較佳為單環、雙環或三環，更佳為單環或雙環。術語「雜環基烷基」指經雜環基取代的烷基，其中烷基及雜環基部分獨立地視情況經取代。

如本文所用之術語「部分不飽和」係指在環原子之間包括至少一個雙鍵或三鍵的環部分。術語「部分不飽和」意欲涵蓋具有多個位點之不飽和度的環，但不欲包括如本文所定義之芳基或雜芳基部分。

術語「鹵脂族基」、「鹵烷基」、「鹵烯基」及「鹵烷氧基」係指視情況經一或多個鹵素原子取代之脂族基、烷基、烯基或烷氧基。如本文所用之術語「鹵素」或「鹵基」意謂F、Cl、Br或I。術語「氟脂族基」係指鹵素為氟的鹵脂族基，包括全氟脂族基。氟脂族基之實例包括(但

不限於)氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙酯、2,2,2-三氟乙基、1,1,2-三氟乙基、1,2,2-三氟乙基及五氟乙基。

術語「連接基」或「連接子」意謂連接化合物之兩個部分之有機部分。連接子通常包含諸如氧或硫之原子、諸如-NH-、-CH₂-、-C(O)-、-C(O)NH-之單元或諸如伸烷基鏈之原子鏈。連接子之分子質量通常在約14至200之範圍內，較佳在14至96之範圍內，長度為至多約6個原子。在一些實施例中，連接子為C₁₋₆伸烷基鏈。

術語「伸烷基」係指二價烷基。「伸烷基鏈」為聚亞甲基，亦即-(CH₂)_x-，其中x為正整數，較佳為1至6、1至4、1至3、1至2或2至3。經取代伸烷基鏈為一或多個亞甲基氮原子經取代基置換的聚亞甲基。合適取代基包括以下關於經取代脂族基描述之彼等取代基。伸烷基鏈亦可於一或多個位置經脂族基或經取代脂族基取代。

伸烷基鏈亦可視情況雜有官能基。當內部亞甲基單元經官能基置換時，伸烷基鏈「雜有」官能基。合適「雜入官能基」之非限制性實例包括-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^o)=N-O-或-N(R⁺)-N(R⁺)-。各R⁺獨立為氫或視情況經取代之脂族基、芳基、

雜芳基或雜環基，或同一氮原子上之兩個 R^+ 連同該氮原子一起形成除該氮原子以外還具有0-2個選自N、O及S之環雜原子的5-8員芳族環或非芳族環。各 R^* 獨立地為氫或視情況經取代之脂族基、芳基、雜芳基或雜環基。

「雜有」-O-之 C_{3-6} 伸烷基鏈之實例包括例如 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ 及 $-(\text{CH}_2)_4\text{O}(\text{CH}_2)-$ 。「雜有」官能基之伸烷基鏈之實例包括 $-\text{CH}_2\text{ZCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{Z}(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{Z}(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-\text{CH}_2\text{Z}(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{ZCH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{Z}(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{Z}(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{Z}(\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{Z}(\text{CH}_2)_2-$ 及 $-(\text{CH}_2)_4\text{Z}(\text{CH}_2)-$ ，其中Z為上文所列之「雜入」官能基之一。

一般技術者將認識到，當具有雜入基團之伸烷基鏈連接於官能基時，某些組合對於醫藥用途而言將不夠穩定。類似地， T^1 與 R^{2c} 或 T^2 與 R^{2d} 之某些組合對於醫藥用途而言將不夠穩定。僅穩定或化學上可行之化合物在本發明之範疇內。穩定或化學上可行之化合物為維持其完整性足夠久以適用於對患者進行治療性或預防性投藥者。較佳地，當在低於 -70°C 、低於 -50°C 、低於 -20°C 、低於 0°C 或低於 20°C 之溫度下，在不存在水分或其他化學反應性條件之情況下保存至少一週時，化學結構實質上無改變。

如本文所用之「經取代」意謂所指定部分之氫基經指定取代基置換，限制條件為該取代產生穩定或化學上可行之化合物。當關於所指定原子使用時，術語「可取代」意謂

可經合適取代基置換之氫基連接於該原子。

如本文所用之短語「一或多個取代基」係指等於一至基於可用鍵結位點之數目可能的取代基之最大數目的取代基數目，限制條件為符合上述穩定性及化學可行性的條件。除非另有說明，否則視情況經取代之基團可在基團之各可取代位置具有取代基，且該等取代基可相同或不同。

如本文所用之術語「獨立地選自」意謂在單一化合物中可對指定代號之多個實例選擇相同或不同值。

芳基(包括芳烷基、芳烷氧基、芳基氧基烷基及其類似基團之芳基部分)或雜芳基(包括雜芳烷基及雜芳烷氧基及其類似基團之雜芳基部分)可含有一或多個取代基。芳基或雜芳基之不飽和碳原子上之合適取代基的非限制性實例包括鹵基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^*$ 、 $-\text{C}(\text{R}^*)=\text{C}(\text{R}^*)_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^*$ 、 $-\text{OR}^*$ 、 $-\text{SR}^\circ$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}^*$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NR}^+\text{CO}_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $-\text{O}-\text{CO}_2\text{R}^*$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^*$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)-\text{OR}^*$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{OR}^*$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)-\text{OR}^*$ 、 $-\text{C}(\text{R}^\circ)=\text{N}-\text{OR}^*$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^*)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^*)_2$ 、 $-\text{O}-\text{P}(\text{O})-\text{OR}^*$ 及 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ ，其中 R° 為視情況經取代之脂族基、芳基或雜芳基，且 R^+ 及 R^* 係如上文所定義，或兩個相鄰取代基連同其間之原子一起形成具有0-3個選自由

N、O及S組成之群之環原子的5至6員不飽和或部分不飽和環。

脂族基或非芳族雜環可經一或多個取代基取代。脂族基或非芳族雜環之飽和碳上之合適取代基的實例包括(但不限於)上文關於芳基或雜芳基之不飽和碳所列出者及以下：
 $=O$ 、 $=S$ 、 $=C(R^*)_2$ 、 $=N-N(R^*)_2$ 、 $=N-OR^*$ 、 $=N-NHC(O)R^*$ 、 $=N-NHCO_2R^\circ$ 、 $=N-NHSO_2R^\circ$ 或 $=N-R^*$ ，其中 R^* 及 R° 各自係如上文所定義。

雜芳基或非芳族雜環之可取代氮原子上之合適取代基包括(但不限於) $-R^*$ 、 $-N(R^*)_2$ 、 $-C(O)R^*$ 、 $-CO_2R^*$ 、 $-C(O)-C(O)R^*$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^*$ 、 $-SO_2R^*$ 、 $-SO_2N(R^*)_2$ 、 $-C(=S)N(R^*)_2$ 、 $-C(=NH)-N(R^*)_2$ 及 $-NR^*SO_2R^*$ ；其中各 R^* 係如上文所定義。雜芳基或非芳族雜環之環氮原子亦可經氧化以形成相應N-羥基或N-氧化物化合物。該種具有氧化環氮原子之雜芳基之一非限制性實例為N-伸氧吡啶基。

本文中使用的術語「約」意謂大約、在範圍內、大致或左右。當結合數值範圍使用術語「約」時，其藉由使所闡明數值之界限上下擴展來修訂該範圍。一般而言，本文中使用術語「約」來修訂數值至所述數值上方及下方10%的偏差。

如本文所用之術語「包含」意謂「包括(但不限於)」。

熟習此項技術者將明瞭，本發明之某些化合物可以互變異構體形式存在，化合物之所有該等互變異構形式均在本發明之範疇內。除非另有說明，否則本文所述之結構亦意

欲包括所有幾何(或構形)異構體，亦即(Z)及(E)雙鍵異構體及(Z)及(E)構形異構體，以及結構之所有立體化學形式；亦即各不對稱中心的R及S構型。因此，本發明化合物之單一立體化學異構體以及對映異構及非對映異構混合物均在本發明之範疇內。當混合物中相對於另一立體異構體富含一種立體異構體時，該混合物可含有例如至少50%、75%、90%、99%或99.5%之對映異構體過量。

除非另有說明，否則本文所述之結構亦意欲包括僅因存在一或多個同位素富集原子而不同之化合物。舉例而言，除氫經氘或氚置換，或碳原子經 ^{13}C -或 ^{14}C -富集碳置換以外，具有本發明結構之化合物均在本發明之範疇內。

在式(I)化合物中，代號P為氫或胺基封端部分。胺基封端部分之非限制性實例可見於P.G.M. Wuts及T.W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*(第四版)John Wiley & Sons, NJ (2007)中，且包括例如醯基、磺醯基、氧醯基及胺醯基。

在一些實施例中，P為 $\text{R}^c\text{-C(O)-}$ 、 $\text{R}^c\text{-O-C(O)-}$ 、 $\text{R}^c\text{-N(R}^{4c})\text{-C(O)-}$ 、 $\text{R}^c\text{-S(O)}_2\text{-}$ 或 $\text{R}^c\text{-N(R}^{4c})\text{-S(O)}_2\text{-}$ ，其中 R^c 係選自由 C_{1-6} 脂族基、 C_{1-6} 氟脂族基、 $-\text{R}^D$ 、 $-\text{T}^1\text{-R}^D$ 及 $-\text{T}^1\text{-R}^{2c}$ 組成之群，且代號 T^1 、 R^D 、 R^{2c} 及 R^{4c} 具有下文描述之值。

代號 R^{4c} 為氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氟烷基或 C_{6-10} 芳基(C_{1-4} 烷基，其芳基部分經取代或未經取代。在一些實施例中， R^{4c} 為氫或 C_{1-4} 烷基。在某些特定實施例中， R^{4c} 為氫。

代號 T^1 為經0-2個獨立選擇之 R^{3a} 或 R^{3b} 取代的 C_{1-6} 伸烷基

鏈，其中伸烷基鏈視情況雜有 $-C(R^5)=C(R^5)-$ 、 $-C\equiv C-$ 或 $-O-$ 。各 R^{3a} 獨立地選自由以下組成之群： $-F$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C(O)(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-C(O)NH_2$ 及 $-C(O)-NH(C_{1-4}\text{烷基})$ 。各 R^{3b} 獨立地為視情況經 R^{3a} 或 R^7 取代之 C_{1-3} 脂族基。各 R^7 為經取代或未經取代之芳族基。在一些實施例中， T^1 為 C_{1-4} 伸烷基鏈。

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

各 R^4 獨立地為氫或視情況經取代之脂族基、芳基、雜芳基或雜環基；或同一氮原子上之兩個 R^4 連同氮原子一起形成除該氮原子以外還具有 0-2 個獨立地選自 N、O 及 S 之環雜原子的視情況經取代之 4 至 8 員雜環基環；

各 R^5 獨立地為氫或視情況經取代之脂族基、芳基、雜芳基或雜環基；且

各 R^6 獨立地為視情況經取代之脂族基、芳基或雜芳基。

代號 R^D 為經取代或未經取代之芳族環、雜環基環或環脂族環，其中任一者視情況與經取代或未經取代之芳族環、雜環基環或環脂族環稠合。 R^D 中之各飽和環碳原子未經取代，或經 $=O$ 、 R^d 或 R^{8d} 取代。 R^D 中之各不飽和環碳原子未經取代，或經 R^d 或 R^{8d} 取代。 R^D 中之各可取代環氮原子未經取代或經以下取代： $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 C_{1-4} 脂族基、經取代或未經取代之 C_{6-10} 芳

基或 C_{6-10} 芳 (C_{1-4}) 烷基，其芳基部分經取代或未經取代。

在一些實施例中， R^D 中之一或兩個飽和環碳原子係經 $=O$ 取代； R^D 中之剩餘可取代之環碳原子經 0-2 個 R^d 及 0-2 個 R^{8d} 取代；且 R^D 中之各可取代環氮原子未經取代或經以下取代： $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 C_{1-4} 脂族基、經取代或未經取代之 C_{6-10} 芳基或 C_{6-10} 芳 (C_{1-4}) 烷基，其芳基部分經取代或未經取代。各 R^d 係獨立地選自由以下組成之群： C_{1-6} 脂族基、 C_{1-6} 氟脂族基、鹵基、 $-R^{1d}$ 、 $-R^{2d}$ 、 $-T^2-R^{1d}$ 及 $-T^2-R^{2d}$ ，其中代號 T^2 、 R^{1d} 、 R^{2d} 及 R^{8d} 具有下文描述之值。

T^2 為經 0-2 個獨立選擇之 R^{3a} 或 R^{3b} 取代的 C_{1-6} 伸烷基鏈，其中該伸烷基鏈視情況雜有 $-C(R^5)=C(R^5)-$ 、 $-C\equiv C-$ 或 $-O-$ 。代號 R^{3a} 及 R^{3b} 具有上文所述之值。

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

各 R^{2d} 獨立地為 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(R^5)=C(R^5)_2$ 、 $-C\equiv C-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$ 、 $-NR^4CO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-O-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)N(R^4)-OR^5$ 、 $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$ 或 $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 。

各 R^{8d} 係獨立地選自由以下組成之群： C_{1-4} 脂族基、 C_{1-4} 氟脂族基、鹵基、 $-OH$ 、 $-O(C_{1-4}$ 脂族基)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$

脂族基)及 $-N(C_{1-4}\text{脂族基})_2$ 。

在一些實施例中， R^D 為選自由以下組成之群之經取代或未經取代之單環或雙環系統：呋喃基、噻吩基、吡咯基、異噁唑基、噁唑基、噻唑基、異噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、噻二唑基、苯基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并咪唑基、吡啶基、嘌呤基、萘基、喹啉基、異喹啉基、吡啶基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、呋喃基、噻吩基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、四氫喹啉基及二氫苯并噁嗪基。在一些實施例中， R^D 為選自由以下組成之群之經取代或未經取代之單環或雙環系統：苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、萘基、苯并咪唑基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、四氫喹啉基及二氫苯并噁嗪基。

在一些實施例中， R^D 中之一或兩個飽和環碳原子經 $=O$ 取代，且 R^D 中之剩餘可取代環碳原子經0-1個 R^d 及0-2個 R^{8d} 取代，其中：

各 R^d 係獨立地選自由以下組成之群： C_{1-6} 脂族基、 C_{1-6} 氟脂族基、鹵基、 $-R^{1d}$ 、 $-R^{2d}$ 、 $-T^2-R^{1d}$ 及 $-T^2-R^{2d}$ ；

T^2 為未經取代或經 R^{3a} 或 R^{3b} 取代之 C_{1-3} 伸烷基鏈；

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

各 R^{2d} 獨立地為 $-OR^5$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-O-C(O)R^5$ 、

$-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 。

在一些實施例中，代號 R^d 具有式 $-\text{Q}-\text{R}^E$ ，其中 Q 為 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 或 $-\text{CH}_2-$ ，且 R^E 為經取代或未經取代之芳基、雜芳基、雜環基或環脂族環。在一些實施例中， R^E 為經取代或未經取代之苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哌啶基、哌嗪基或嗎啉基環。

在一些實施例中， P 具有式 $\text{R}^c-\text{C}(\text{O})-$ ，其中 R^c 為 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氟烷基或 C_{6-10} 芳(C_{1-4})烷基，其芳基部分經取代或未經取代。在某些該等實施例中， P 係選自由乙醯基、三氟乙醯基及苯乙醯基組成之群。

在一些實施例中， P 具有式 $\text{R}^D-\text{C}(\text{O})-$ ，其中 R^D 為經取代或未經取代之苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、喹啉基或喹啶基。在某些實施例中， P 具有式 $\text{R}^D-\text{C}(\text{O})-$ ，其中 R^D 為經0-1個 R^d 及0-2個 R^{8d} 取代之苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、萘基、喹啉基、喹啶基、苯并咪唑基或二氫苯并噁嗪基。在某些特定實施例中， P 具有式 $\text{R}^D-\text{C}(\text{O})-$ ，其中 R^D 為經式 $-\text{O}-\text{R}^E$ 之取代基取代之吡啶基、吡嗪基或嘧啶基，且 R^E 為經取代或未經取代之苯基。在某些其他特定實施例中， P 具有式 $\text{R}^D-\text{C}(\text{O})-$ ，其中 R^D 為經式 $-\text{O}-\text{R}^E$ 之取代基取代之苯基，且 R^E 為經取代或未經取代之吡啶基、吡嗪基或嘧啶基。

在一些其他實施例中， P 具有式 R^c-SO_2- ，其中 R^c 為 $-\text{R}^D$ 或 $-\text{T}^1-\text{R}^D$ ，其中 T^1 為 C_{1-4} 伸烷基且 R^D 為經0-1個 R^d 及0-2個 R^{8d} 取代之苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、萘基、喹啉

基、喹啉基、苯并咪唑基或二氫苯并噁嗪基。在一些實施例中，P具有式 R^D-SO_2- ，其中 R^D 為經取代或未經取代之苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、喹啉基或喹啉基。在某些實施例中，P具有式 R^D-SO_2- ，其中 R^D 為經0-1個 R^d 及0-2個 R^{8d} 取代之苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、萘基、喹啉基、喹啉基、苯并咪唑基或二氫苯并噁嗪基。在某些特定實施例中，P具有式 R^D-SO_2- ，其中 R^D 為經式 $-O-R^E$ 之取代基取代之吡啶基、吡嗪基或嘧啶基，且 R^E 為經取代或未經取代之苯基。在某些其他特定實施例中，P具有式 R^D-SO_2- ，其中 R^D 為經式 $-O-R^E$ 之取代基取代之苯基，且 R^E 為經取代或未經取代之吡啶基、吡嗪基或嘧啶基。

代號 R^{a1} 及各代號 R^{a2} 獨立地為 C_{1-6} 脂族基、 C_{1-6} 氟脂族基、 $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ 、 $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$ 、 $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$ 、 $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$ 、 $-(CH_2)_m-CH(R^5)-OR^5$ 或 $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$ ，其中代號 R^4 、 R^5 及 R^6 具有上文所述之值，且代號 R^B 及 m 具有下文描述之值。

各 R^B 獨立地為經取代或未經取代之單雙或雙環系統。在一些實施例中，各 R^B 獨立地為經取代或未經取代之苯基、吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、萘基、喹啉基、喹啉基或異喹啉基環。在某些實施例中， R^B 為經取代或未經取代之苯基環。

代號 m 為0、1或2。在一些實施例中， m 為0或1。

在一些實施例中， R^{a1} 及 R^{a2} 各自獨立地為 C_{1-6} 脂族基、

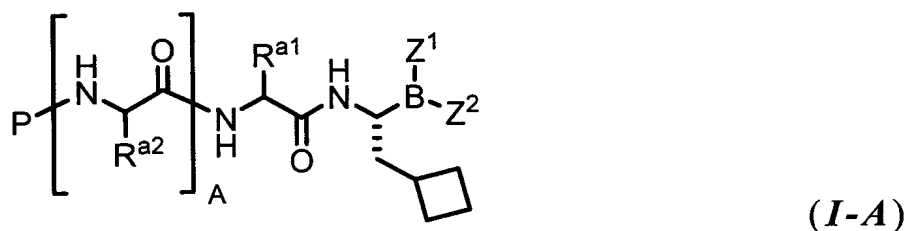
C_{1-6} 脂族基或 $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ ，且 m 為 0 或 1。在一些該等實施例中， R^B 為經取代或未經取代之苯基。

在一些實施例中， R^{a1} 為 C_{1-6} 脂族基、 $-(CH_2)_m-CH_2R^B$ 或 $-(CH_2)_m-CH(C_{1-4} \text{ 烷基})-OH$ 。在某些實施例中， R^{a1} 為苯甲基。在其他某些實施例中， R^{a1} 為 $-CH_2-CH(CH_3)-OH$ 。

在一些實施例中， R^{a2} 為 C_{1-6} 脂族基或 $-(CH_2)_m-CH_2R^B$ 。在某些實施例中， R^{a2} 為異丙基、苯甲基或苯乙基。

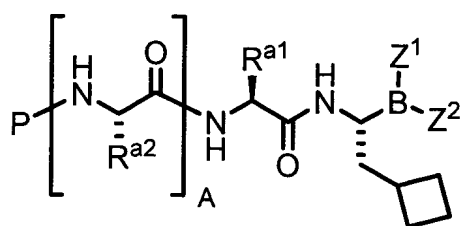
代號 A 為 0、1 或 2。在一些實施例中， A 為 0 或 1。在某些實施例中， A 為 0。

在一些實施例中，本發明係關於特徵為式 (I-A) 之式 (I) 化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽或酮酸酐，其中各代號 P 、 R^{a1} 、 R^{a2} 、 A 、 Z^1 及 Z^2 具有上文針對式 (I) 描述之值及較佳值。

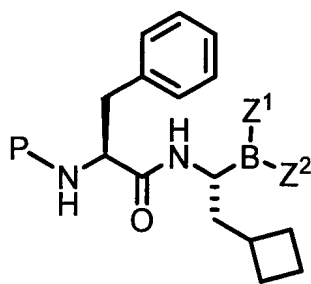
在某些實施例中，本發明係關於特徵為式 (I-B) 之式 (I) 化合物：



(I-B)

或其醫藥學上可接受之鹽或酞酸酐，其中各代號P、R^{a1}、R^{a2}、A、Z¹及Z²具有上文針對式(I)描述之值及較佳值。

在某些特定實施例中，本發明係關於特徵為式(II)之式(I)化合物：



(II)

或其醫藥學上可接受之鹽或酞酸酐，其中各代號P、Z¹及Z²具有上文針對式(I)描述之值及較佳值。

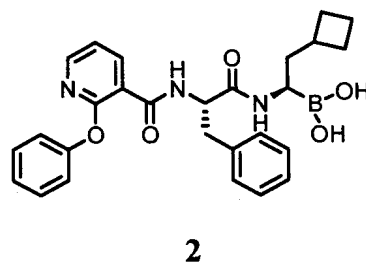
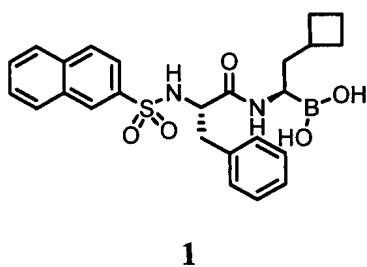
在一些實施例中，本發明係關於式(II)化合物，其中P具有式R^D-C(O)-，其中R^D為經取代或未經取代之苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、喹啉基或喹喏啉基。在某些實施例中，P具有式R^D-C(O)-，其中R^D為經0-1個R^d及0-2個R^{8d}取代的苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、萘基、喹啉基、喹喏啉基、苯并咪唑基或二氫苯并噁嗪基。在某些特定實施例中，P具有式R^D-C(O)-，其中R^D為經式-O-R^E之取代基取代之吡啶基、吡嗪基或嘧啶基，且R^E為經取代或未經取代之苯基。在某些其他特定實施例中，P具有式R^D-C(O)-，

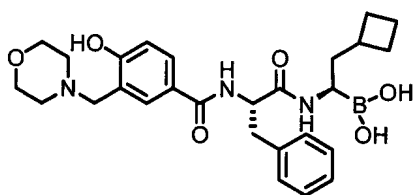
其中 R^D 為經式 $-O-R^E$ 之取代基取代之苯基，且 R^E 為經取代或未經取代之吡啶基、吡嗪基或嘧啶基。

在一些其它實施例中，本發明係關於式(II)化合物，其中P具有式 R^C-SO_2- ，其中 R^C 為 $-R^D$ 或 $-T^1-R^D$ ，其中 T^1 為 C_{1-4} 伸烷基且 R^D 為經0-1個 R^d 及0-2個 R^{8d} 取代的苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、萘基、喹啉基、喹喏啉基、苯并咪唑基或二氫苯并噁嗪基。在一些實施例中，P具有式 R^D-SO_2- ，其中 R^D 為經取代或未經取代之苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、喹啉基或喹喏啉基。在某些實施例中，P具有式 R^D-SO_2- ，其中 R^D 為經0-1個 R^d 及0-2個 R^{8d} 取代的苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、萘基、喹啉基、喹喏啉基、苯并咪唑基或二氫苯并噁嗪基。在某些特定實施例中，P具有式 R^D-SO_2- ，其中 R^D 為經式 $-O-R^E$ 之取代基取代之吡啶基、吡嗪基或嘧啶基，且 R^E 為經取代或未經取代之苯基。在某些其他特定實施例中，P具有式 R^D-SO_2- ，其中 R^D 為經式 $-O-R^E$ 之取代基取代之苯基，且 R^E 為經取代或未經取代之吡啶基、吡嗪基或嘧啶基。

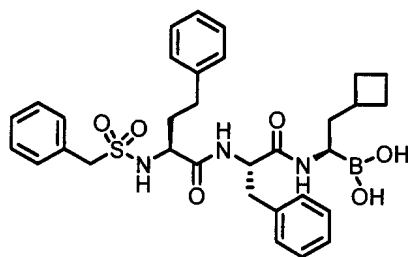
式(I)化合物之代表性實例展示於表1中。

表1：蛋白酶體抑制劑

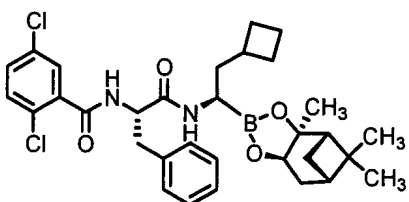




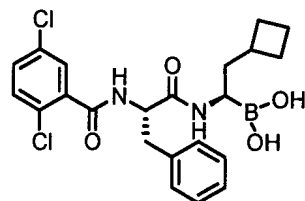
3



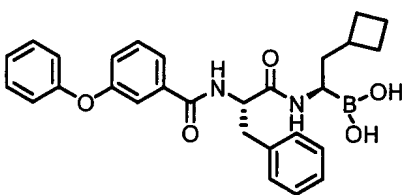
4



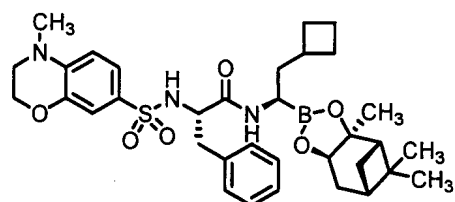
5



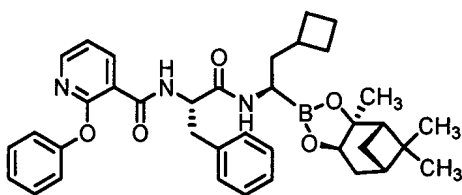
6



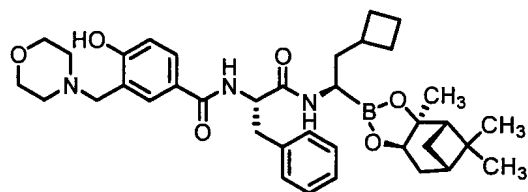
7



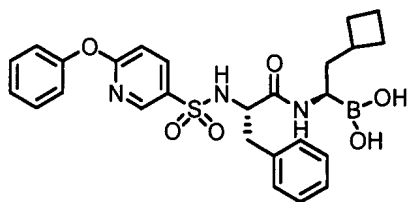
8



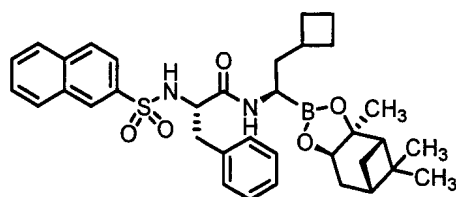
9



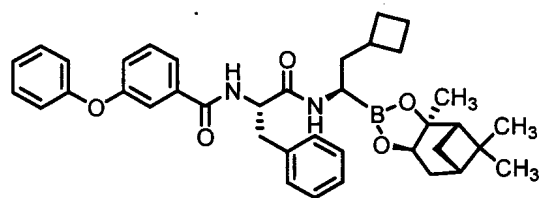
10



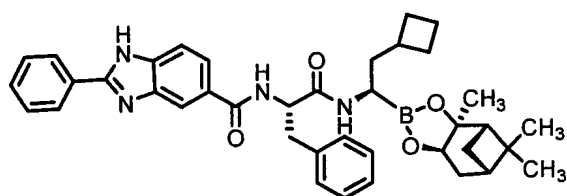
11



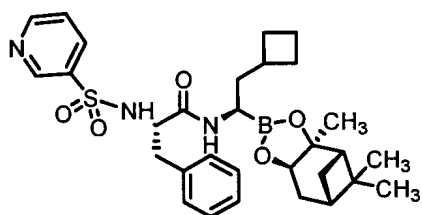
12



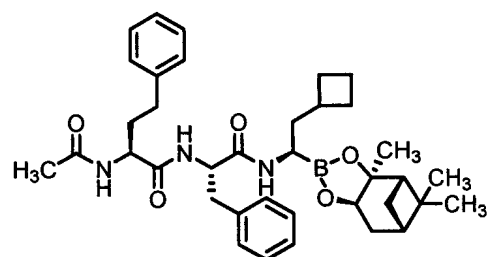
13



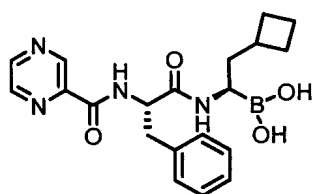
14



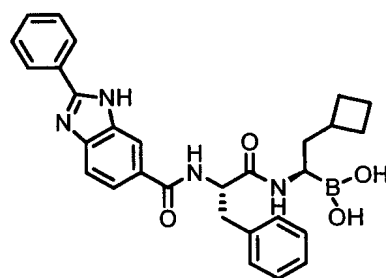
15



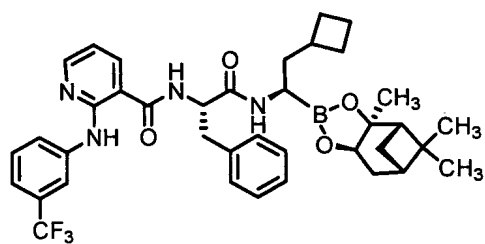
16



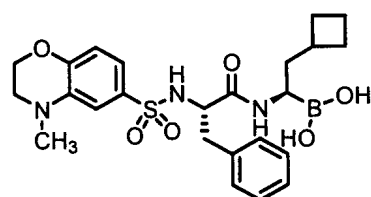
17



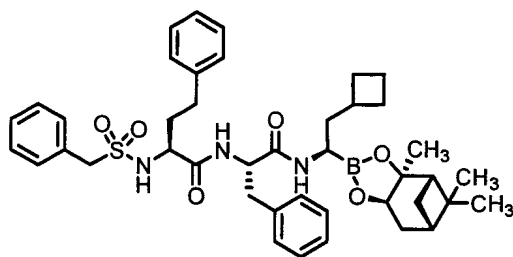
18



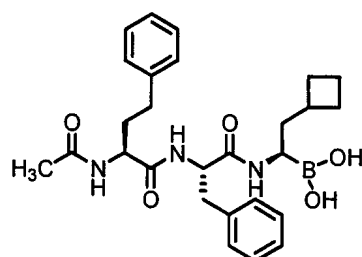
19



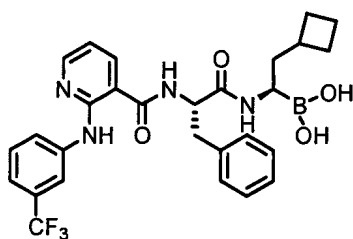
20



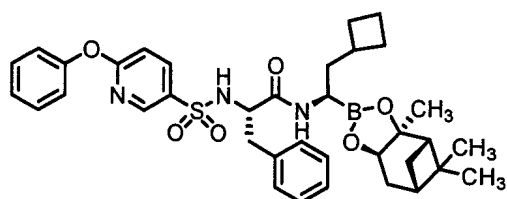
21



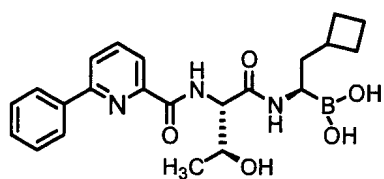
22



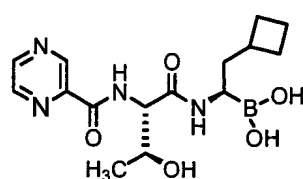
23



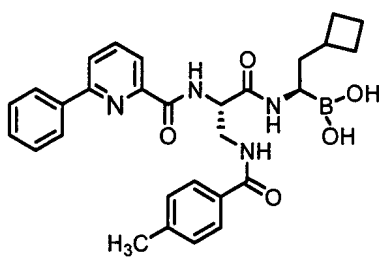
24



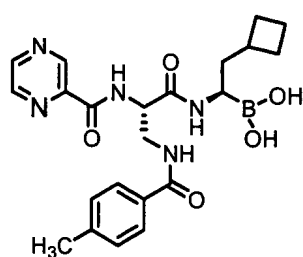
25



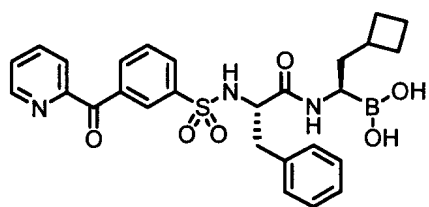
26



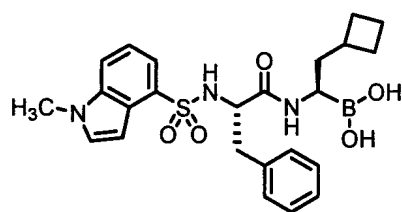
27



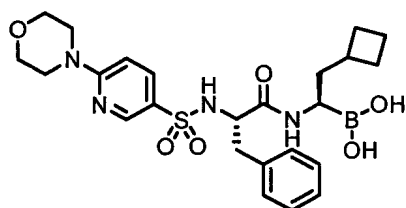
28



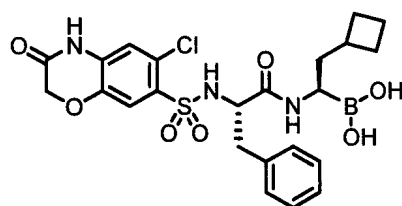
29



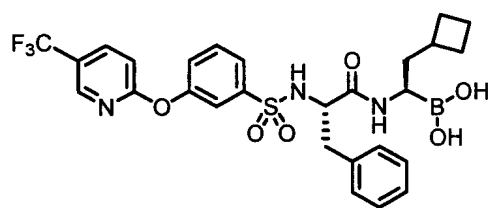
30



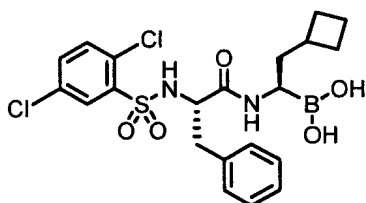
31



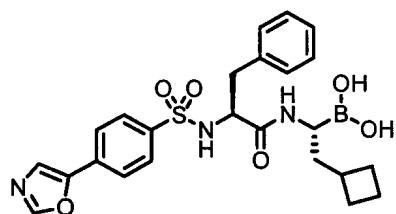
32



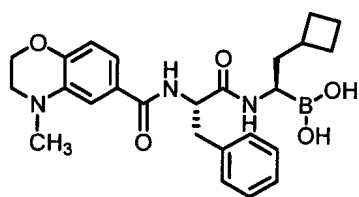
34



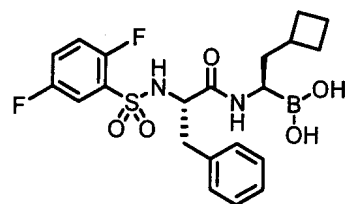
35



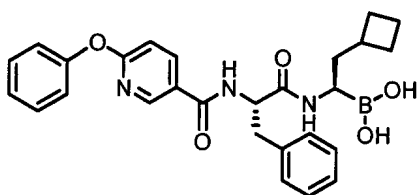
36



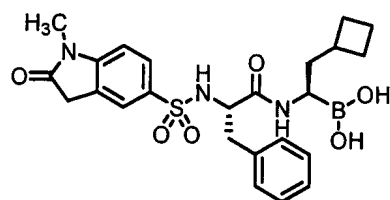
37



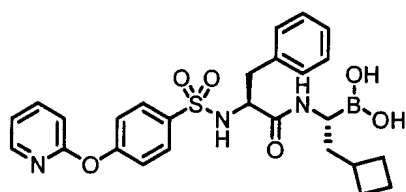
38



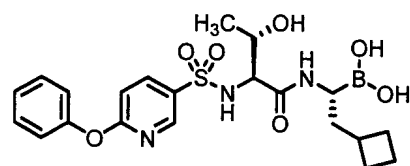
39



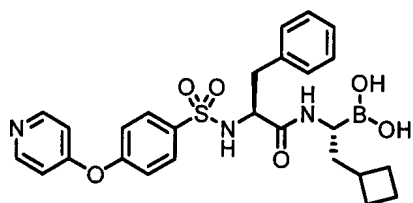
40



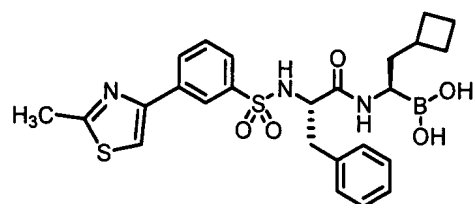
41



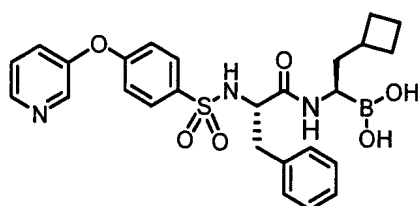
42



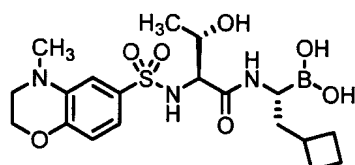
43



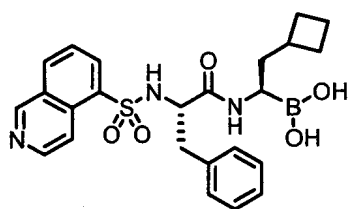
44



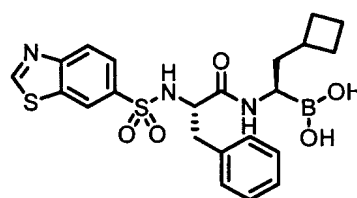
45



46



47



48

上表 1 中之化合物亦可由以下化學名稱鑑別：

化合物	化學名稱
1	[(1R)-2-環丁基-1-({(2S)-2-[(2-萘基磺醯基)胺基]-3-苯基丙醯基}胺基)乙基]醌酸
2	{(1R)-2-環丁基-1-[(2S)-2-{[(2-苯氧基吡啶-3-基)羰基]胺基}-3-苯基丙醯基)胺基]乙基}醌酸
3	{(1R)-2-環丁基-1-[(2S)-2-{[4-羥基-3-(嗎啉-4-基甲基)苯甲醯基]胺基}-3-苯基丙醯基)胺基]乙基}醌酸
4	[(1R,4S,7S)-4-苯甲基-1-(環丁基甲基)-9,9-二氧離子基-3,6-二側氧基-10-苯基-7-(2-苯基乙基)-9-硫雜-2,5,8-三氮雜癸-1-基]醌酸
5	N-[(1S)-1-苯甲基-2-({(1R)-2-環丁基-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋-1,3,2-苯并二氧硼啉-2-基]乙基}胺基)-2-側氧基乙基]-2,5-二氯苯甲醯胺
6	[(1R)-2-環丁基-1-({(2S)-2-[(2,5-二氯苯甲醯基)胺基]-3-苯基丙醯基}胺基)乙基]醌酸
7	[(1R)-2-環丁基-1-({(2S)-2-[(3-苯氧基苯甲醯基)胺基]-3-苯基丙醯基}胺基)乙基]醌酸
8	(2S)-N-{(1R)-2-環丁基-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋-1,3,2-苯并二氧硼啉-2-基]乙基}-2-{[(4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基)磺醯基]胺基}-3-苯基丙醯胺
9	N-[(1S)-1-苯甲基-2-({(1R)-2-環丁基-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋-1,3,2-苯并二氧硼啉-2-基]乙基}胺基)-2-側氧基乙基]-2-苯氧基菸鹼醯胺
10	N-[(1S)-1-苯甲基-2-({(1R)-2-環丁基-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋-1,3,2-苯并二氧硼啉-2-基]乙基}胺基)-2-側氧基乙基]-4-羥基-3-(嗎啉-4-基甲基)苯甲醯胺
11	{(1R)-2-環丁基-1-[(2S)-2-{[(6-苯氧基吡啶-3-基)磺醯基]胺基}-3-苯基丙醯基)胺基]乙基}醌酸

12	(2 <i>S</i>)- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-2-環丁基-1-[(3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-3 <i>a</i> ,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋-1,3,2-苯并二氧硼啉-2-基]乙基}-2-[(2-萘基磺醯基)胺基]-3-苯基丙醯胺
13	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-苯甲基-2-({(1 <i>R</i>)-2-環丁基-1-[(3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-3 <i>a</i> ,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋-1,3,2-苯并二氧硼啉-2-基]乙基}胺基)-2-側氧基乙基]-3-苯氧基苯甲醯胺
14	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-苯甲基-2-({(1 <i>R</i>)-2-環丁基-1-[(3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-3 <i>a</i> ,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋-1,3,2-苯并二氧硼啉-2-基]乙基}胺基)-2-側氧基乙基]-2-苯基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-甲醯胺
15	(2 <i>S</i>)- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-2-環丁基-1-[(3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-3 <i>a</i> ,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋-1,3,2-苯并二氧硼啉-2-基]乙基}-3-苯基-2-[(吡啶-3-基磺醯基)胺基]丙醯胺
16	(2 <i>S</i>)-2-(乙醯胺基)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-苯甲基-2-({(1 <i>R</i>)-2-環丁基-1-[(3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-3 <i>a</i> ,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋-1,3,2-苯并二氧硼啉-2-基]乙基}胺基)-2-側氧基乙基]-4-苯基丁醯胺
17	[(1 <i>R</i>)-2-環丁基-1-({(2 <i>S</i>)-3-苯基-2-[(吡嗪-2-基羰基)胺基]丙醯基}胺基)乙基]醯酸
18	{(1 <i>R</i>)-2-環丁基-1-[(2 <i>S</i>)-3-苯基-2-[(2-苯基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-6-基)羰基]胺基}丙醯基)胺基]乙基}醯酸
19	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-苯甲基-2-({(1 <i>R</i>)-2-環丁基-1-[(3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-3 <i>a</i> ,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋-1,3,2-苯并二氧硼啉-2-基]乙基}胺基)-2-側氧基乙基]-2-{[3-(三氟甲基)苯基]胺基}菸鹼醯胺
20	{(1 <i>R</i>)-2-環丁基-1-[(2 <i>S</i>)-2-[(4-甲基-3,4-二氫-2 <i>H</i> -1,4-苯并噁嗪-6-基)磺醯基]胺基}-3-苯基丙醯基)胺基]乙基}醯酸
21	(2 <i>S</i>)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-苯甲基-2-({(1 <i>R</i>)-2-環丁基-1-[(3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-3 <i>a</i> ,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋-1,3,2-苯并二氧硼啉-2-基]乙基}胺基)-2-側氧基乙基]-2-[(苯甲基磺醯基)胺基]-4-苯基丁醯胺
22	{(1 <i>R</i>)-1-[(2 <i>S</i>)-2-[(2 <i>S</i>)-2-(乙醯胺基)-4-苯基丁醯基]胺基}-3-苯基丙醯基)胺基]-2-環丁基乙基}醯酸
23	{(1 <i>R</i>)-2-環丁基-1-[(2 <i>S</i>)-3-苯基-2-[(2-{[3-(三氟甲基)苯基]胺基}吡啶-3-基)羰基]胺基}丙醯基)胺基]乙基}醯酸
24	(2 <i>S</i>)- <i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-2-環丁基-1-[(3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-3 <i>a</i> ,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋-1,3,2-苯并二氧硼啉-2-基]乙基}-2-[(6-苯氧基吡啶-3-基)磺醯基]胺基}-3-苯基丙醯胺
25	(<i>R</i>)-2-環丁基-1-((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-羥基-2-(6-苯基吡啶甲醯胺基)丁醯胺基)乙基醯酸
26	(<i>R</i>)-2-環丁基-1-((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-羥基-2-(吡嗪-2-甲醯胺基)丁醯胺基)乙基醯酸

27	(R)-2-環丁基-1-((S)-3-(4-甲基苯甲醯胺基)-2-(6-苯基吡啶甲醯胺基)丙醯胺基)乙基醯酸
28	(R)-2-環丁基-1-((S)-3-(4-甲基苯甲醯胺基)-2-(吡嗪-2-甲醯胺基)丙醯胺基)乙基醯酸
29	((1R)-2-環丁基-1-[(2S)-3-苯基-2-({[3-(吡啶-2-基羰基)苯基]磺醯基}胺基)丙醯基]胺基}乙基)醯酸
30	{(1R)-2-環丁基-1-[(2S)-2-[(1-甲基-1H-吡啶-4-基)磺醯基]胺基}-3-苯基丙醯基)胺基}乙基}醯酸
31	{(1R)-2-環丁基-1-[(2S)-2-[(6-嗎啉-4-基吡啶-3-基)磺醯基]胺基}-3-苯基丙醯基)胺基}乙基}醯酸
32	{(1R)-1-[(2S)-2-[(6-氯-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基)磺醯基]胺基}-3-苯基丙醯基)胺基]-2-環丁基乙基}醯酸
34	{(1R)-2-環丁基-1-[(2S)-3-苯基-2-[(3-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}苯基)磺醯基]胺基}丙醯基)胺基}乙基}醯酸
35	{(1R)-2-環丁基-1-[(2S)-2-[(2,5-二氯苯基)磺醯基]胺基}-3-苯基丙醯基)胺基}乙基}醯酸
36	((1R)-2-環丁基-1-[(2S)-2-([4-(1,3-噁唑-5-基)苯基]磺醯基}胺基)-3-苯基丙醯基]胺基}乙基)醯酸
37	{(1R)-2-環丁基-1-[(2S)-2-[(4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)羰基]胺基}-3-苯基丙醯基)胺基}乙基}醯酸
38	{(1R)-2-環丁基-1-[(2S)-2-[(2,5-二氯苯基)磺醯基]胺基}-3-苯基丙醯基)胺基}乙基}醯酸
39	{(1R)-2-環丁基-1-[(2S)-2-[(6-苯氧基吡啶-3-基)羰基]胺基}-3-苯基丙醯基)胺基}乙基}醯酸
40	{(1R)-2-環丁基-1-[(2S)-2-[(1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)磺醯基]胺基}-3-苯基丙醯基)胺基}乙基}醯酸
41	((1R)-2-環丁基-1-[(2S)-3-苯基-2-({[4-(吡啶-2-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)丙醯基]胺基}乙基)醯酸
42	{(1R)-2-環丁基-1-[(2S)-3-羥基-2-[(6-苯氧基吡啶-3-基)磺醯基]胺基}丁醯基)胺基}乙基}醯酸
43	((1R)-2-環丁基-1-[(2S)-3-苯基-2-([4-(吡啶-4-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)丙醯基]胺基}乙基)醯酸
44	((1R)-2-環丁基-1-[(2S)-2-([3-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)苯基]磺醯基}胺基)-3-苯基丙醯基]胺基}乙基)醯酸
45	((1R)-2-環丁基-1-[(2S)-3-苯基-2-([4-(吡啶-3-基氧基)苯基]磺醯基}胺基)丙醯基]胺基}乙基)醯酸
46	{(1R)-2-環丁基-1-[(2S)-3-羥基-2-[(4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)磺醯基]胺基}丁醯基)胺基}乙基}醯酸

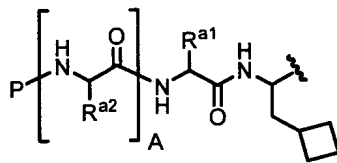
47	[(1 <i>R</i>)-2-環丁基-1-((2 <i>S</i>)-2-[(異喹啉-5-基磺醯基)胺基]-3-苯基丙磺基)胺基)乙基]酞酸
48	[(1 <i>R</i>)-1-((2 <i>S</i>)-2-[(1,3-苯并噻唑-6-基磺醯基)胺基]-3-苯基丙磺基)胺基)-2-環丁基乙基]酞酸

如本文所用之術語「酞酸」係指含有 $-B(OH)_2$ 部分之化合物。在一些實施例中，酞酸化合物可藉由酞酸部分之脫水作用形成寡聚酸酐。舉例而言，Snyder 等人，*J. Am. Chem. Soc.* 80:3611 (1958)報導寡聚芳基酞酸。

如本文所用之術語「酞酸酐」係指藉由兩個或兩個以上酞酸化合物分子失去一或多個水分子而組合形成的化合物。當與水混合時，酞酸酐化合物水合釋放游離酞酸化合物。在各種實施例中，酞酸酐可包含兩個、三個、四個或更多個酞酸單元，且可具有環狀或線性構型。本發明酞酸化合物之寡聚酞酸酐之非限制性實例說明如下：



在式(1)及(2)中，代號 n 為 0 至約 10 之整數，較佳為 0、1、2、3 或 4。在一些實施例中，酞酸酐化合物包含式(2)之環狀三聚體(「烷基硼氧烷」)，其中 n 為 1。代號 W 具有式(3)：



(3)

其中代號 P、R^{a1} 及 R^{a2} 具有上文針對式 (I) 所述之值及較佳值。

在一些實施例中，醯酸酐化合物中所存在醯酸之至少 80% 以單一寡聚酸酐形式存在。在一些實施例中，醯酸酐化合物中所存在醯酸之至少 85%、90%、95% 或 99% 以單一寡聚酸酐形式存在。在某些較佳實施例中，醯酸酐化合物由具有式 (3) 之烷基硼氧烷組成，或基本上由具有式 (3) 之烷基硼氧烷組成。

醯酸酐化合物較佳可由相應醯酸藉由曝露於脫水條件 (包括但不限於再結晶、冷凍乾燥)、曝露於熱及/或曝露於乾燥劑來製備。合適再結晶溶劑之非限制性實例包括乙酸乙酯、二氯甲烷、己烷、乙醚、乙腈、乙醇及其混合物。

在一些實施例中、Z¹ 及 Z² 一起形成衍生自醯酸錯合劑之部分。出於本發明之目的，術語「醯酸錯合劑」係指具有至少兩個官能基，且各官能基可與硼形成共價鍵之任何化合物。合適官能基之非限制性實例包括胺基、羥基及羧基。在一些實施例中，至少一個官能基為羥基。術語「衍生自醯酸錯合劑之部分」係指藉由自醯酸錯合劑之兩個官能基移除氫原子所形成的部分。

如本文所用之術語「醯酸酯 (boronate ester)」及「醯酸

酯(boronic ester)」可互換使用且係指含有 $-B(Z^1)(Z^2)$ 部分之化合物，其中 Z^1 或 Z^2 中之至少一者為烷氧基、芳烷氧基或芳氧基；或 Z^1 及 Z^2 一起形成衍生自具有至少一個羥基之硼酸錯合劑的部分。

在式(I)、(I-A)、(I-B)及(II)之化合物中， Z^1 及 Z^2 各自獨立地為羥基、烷氧基、芳氧基或芳烷氧基；或 Z^1 及 Z^2 一起形成衍生自硼酸錯合劑的部分。在一些實施例中， Z^1 及 Z^2 各自為羥基。在一些其他實施例中， Z^1 及 Z^2 一起形成衍生自鏈或環中具有至少兩個由至少兩個連接原子隔開之羥基之化合物的部分，該鏈或環包含碳原子且視情況包含一或多個可為N、S或O之雜原子，其中在各狀況下與硼連接之原子為氧原子。

如本文所用之術語「具有至少兩個羥基之化合物」係指具有兩個或兩個以上羥基之任何化合物。出於本發明之目的，兩個羥基較佳由至少兩個連接原子，較佳約2至約5個連接原子，更佳2或3個連接原子隔開。為方便起見，術語「二羥基化合物」可用於指代如上文所定義之具有至少兩個羥基的化合物。因此，如本文所用之術語「二羥基化合物」不欲限於僅具有兩個羥基的化合物。衍生自具有至少兩個羥基之化合物的部分可藉由其中任意兩個羥基之氧原子與硼連接。較佳地，硼原子、與硼連接之氧原子及連接該兩個氧原子之原子一起形成5或6員環。

出於本發明之目的，硼酸錯合劑較佳為醫藥學上可接受的，亦即合適投與人類。在一些較佳實施例中，硼酸錯合

劑為糖，如例如Plamondon等人之WO 02/059131及Gupta等人之WO 02/059130中所描述。術語「糖」包括任何多羥基碳水化合物部分，包括單醣、雙醣、多醣、糖醇及胺基糖。在一些實施例中，糖為單醣、雙醣、糖醇或胺基糖。合適糖之非限制性實例包括葡萄糖、蔗糖、果糖、海藻糖、甘露糖醇、山梨糖醇、葡糖胺及N-甲基葡糖胺。在某些實施例中，糖為甘露糖醇或山梨糖醇。因此，在糖為甘露糖醇或山梨糖醇之實施例中， Z^1 及 Z^2 一起形成式 $C_6H_{12}O_6$ 之部分，其中兩個去質子化羥基之氧原子與硼形成共價連接以形成酮酸酯化合物。在某些特定實施例中， Z^1 及 Z^2 一起形成衍生自D-甘露糖醇之部分。

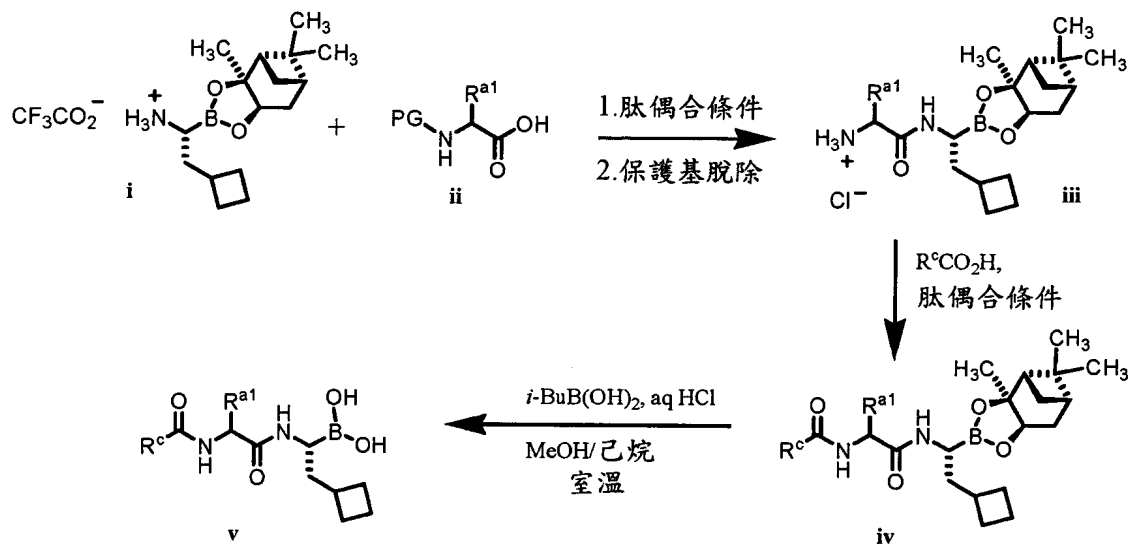
在一些其它較佳實施例中，如例如Elliott等人於2009年6月16日申請之U.S. 12/485,344中所述，酮酸錯合劑為 α -羥基羧酸或 β -羥基羧酸。在一些該等實施例中，酮酸錯合劑係選自由以下組成之群：乙醇酸、蘋果酸、六氫扁桃酸、檸檬酸、2-羥基異丁酸、3-羥基丁酸、扁桃酸、乳酸、2-羥基-3,3-二甲基丁酸、2-羥基-3-甲基丁酸、2-羥基異己酸、 β -羥基異戊酸、水楊酸、酒石酸、二苯基乙醇酸、葡糖庚酸、葡萄糖酸、乳糖酸、半乳糖二酸、亞甲基雙羥茶酸、1-羥基-2-茶甲酸及3-羥基-2-茶甲酸。在某些該等實施例中，酮酸錯合劑為檸檬酸。

通用合成方法

式(I)之化合物可藉由一般技術者已知之方法製備。參見例如Adams等人之美國專利第5,780,454號；Pickersgill等

人之國際專利公開案 WO 2005/097809。本發明 N-醯基-肽基醯酸化合物 ($P=R^c-C(O)-$) 之一例示性合成路徑闡述於下文流程 1 中。

流程 1：

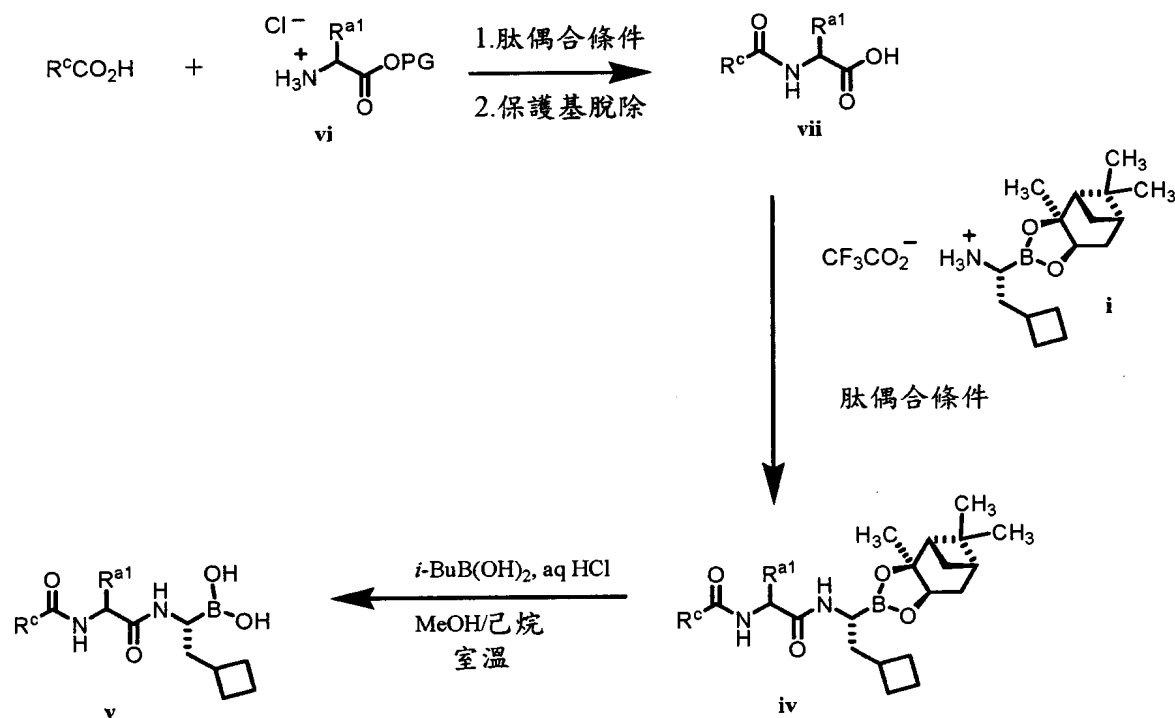


使化合物 i 與 N-經保護之胺基酸 (ii) 偶合，隨後脫除 N 末端之保護基，形成化合物 iii。合適保護基 (PG) 的實例包括 (但不限於)：醯基保護基，例如甲醯基、乙醯基 (Ac)、琥珀醯基 (Suc) 及甲氧基琥珀醯基；及胺基甲酸酯保護基，例如第三丁氧羰基 (Boc)、苯甲氧羰基 (Cbz) 及苄基甲氧羰基 (Fmoc)。肽偶合反應可藉由先將化合物 ii 之羧酸部分轉化為活化酯 (例如 O-(N-羥基琥珀醯亞胺) 酯)，隨後以化合物 i 處理來進行。或者，可藉由使羧酸與肽偶合試劑接觸來現場產生活化酯。合適肽偶合試劑的實例包括 (但不限於)：碳化二亞胺試劑，例如二環己基碳化二亞胺 (DCC) 或 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺 (EDC)；磷試劑，例如六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三(二甲胺基)磷 (BOP)；及銻試

劑，例如四氟硼酸 O-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鏽 (TBTU)。

隨後使化合物 iii 與羧酸 (R^cCO_2H) 偶合得到化合物 iv。上述用於化合物 i 與化合物 ii 之偶合之肽偶合條件亦適用於偶合化合物 iii 與 R^cCO_2H 。隨後，脫除硼酸部分之保護基得到化合物 v。較佳藉由在包含硼酸酯化合物 iv、有機硼酸受體、低碳烷醇、 C_{5-8} 烴溶劑及無機酸水溶液之兩相混合物中進行酯基轉移反應完成保護基脫除步驟。

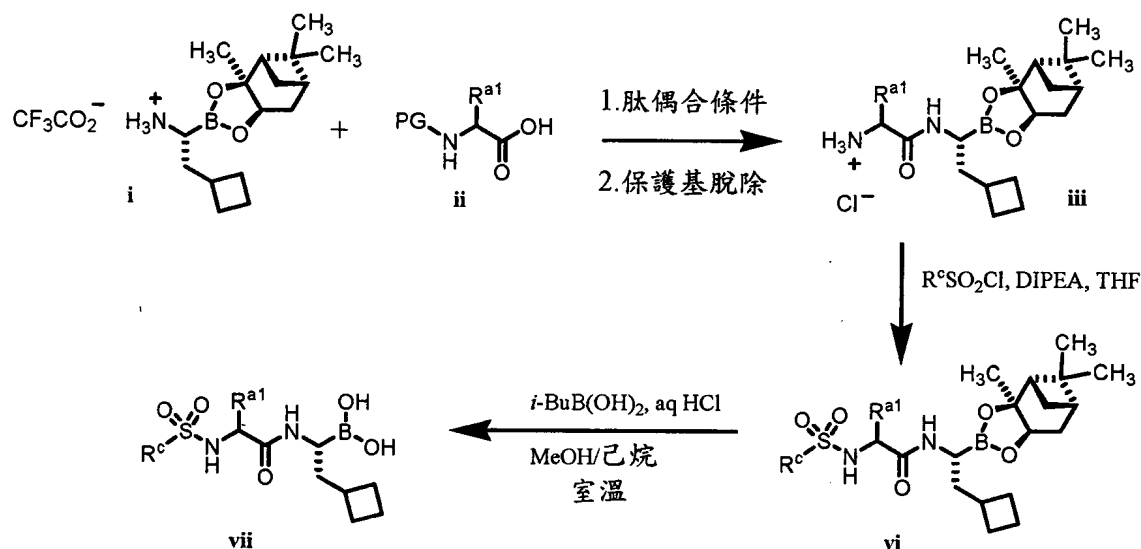
流程 2：



或者，如流程 2 所示，逆轉偶合反應之順序。因此，首先使 O-經保護之甘胺酸 (vi) 與經取代之苯甲酸 ($ArCO_2H$) 偶合，隨後進行酯水解以形成化合物 vii。隨後，如上文關於流程 1 所述完成與化合物 i 之偶合及硼酸保護基脫除以得到化合物 v。

製備本發明之N-磺醯基-肽基硼酸化合物 ($P=R^c-S(O)_2-$) 之一例示性合成路徑闡述於下文流程3中：

流程3：



在鹼(諸如二異丙基乙胺)存在下用磺醯氯處理如上文關於流程1所述製備之化合物iii以得到化合物vi。隨後，如上文關於流程1所述完成硼酸部分之保護基脫除以得到化合物vii。亦可以類似於流程2之方式逆轉製備化合物vii之反應順序。

用途、調配物及投藥

本發明提供作為蛋白酶體之有效抑制劑的化合物。可在活體外或活體內檢定該等化合物抑制蛋白酶體介導之肽水解或蛋白質降解的能力。

因此，在另一態樣中，本發明提供一種抑制細胞中蛋白酶體之一或多種肽酶活性的方法，其包含使需要蛋白酶體抑制之細胞與本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、硼酸酯或硼酸酐相接觸。

本發明亦提供一種抑制細胞增殖的方法，其包含使需要此抑制之細胞與本文所述之化合物相接觸。短語「抑制細胞增殖」用來表示與未接觸抑制劑之細胞相比，本發明化合物抑制接觸細胞之細胞數目及細胞生長的能力。可藉由使用細胞計數器計數細胞或藉由細胞生存力檢定(例如MTT或WST檢定)來評估細胞增殖。當細胞處於實體生長(例如實體腫瘤或器官)中時，可藉由例如以測徑規量測生長，並比較接觸細胞與未接觸細胞之生長尺寸來進行細胞增殖之該種評估。

較佳地，與未接觸細胞的生長相比，與抑制劑接觸之細胞的生長延緩至少約50%。在各種實施例中，與未接觸細胞相比，接觸細胞之細胞增殖受抑制達至少約75%、至少約90%或至少約95%。在一些實施例中，短語「抑制細胞增殖」包括與未接觸細胞相比，接觸細胞之數目減少。因此，抑制接觸細胞之細胞增殖的蛋白酶體抑制劑可誘導接觸細胞經歷生長延緩、經歷生長停滯、經歷漸進式細胞死亡(亦即凋亡)或經歷壞死性細胞死亡。

在另一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酰胺，及醫藥學上可接受之載劑。

若在該等組合物中使用本發明化合物之醫藥學上可接受之鹽，則該鹽較佳衍生自無機或有機酸或鹼。關於合適鹽之回顧，參見例如 Berge 等人，*J. Pharm. Sci.* 66:1-19 (1977)及 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*,

第 20 版，A. Gennaro 編，Lippincott Williams & Wilkins, 2000。

合適酸加成鹽之非限制性實例包括以下：乙酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、月桂基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡糖庚酸鹽(lucoheptanoate)、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基-丙酸鹽、苦酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽及十一烷酸鹽。

合適鹼加成鹽包括(但不限於)：銨鹽；鹼金屬鹽，諸如鋰鹽、鈉鹽及鉀鹽；鹼土金屬鹽，諸如鈣鹽及鎂鹽；其他多價金屬鹽，諸如鋅鹽；與諸如二環己胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、第三丁胺、乙二胺、乙醇胺及膽鹼之有機鹼形成之鹽；以及與諸如精胺酸、離胺酸之胺基酸形成之鹽，等等。在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹽為式(I)之酰胺化合物的鹼加成鹽，其中 Z^1 及 Z^2 均為羥基。

如本文所用之術語「醫藥學上可接受之載劑」係指與接受個體(較佳為哺乳動物，更佳為人類)相容且合適向目標部位傳遞活性劑而不終止藥劑活性的物質。與載劑相關之毒性或不良作用(若存在)較佳與合理的活性劑預定用途之

風險/效益比相稱。

術語「載劑」、「助劑」或「媒劑」在本文中可互換使用，且包括合適於特定所要劑型之任何及所有溶劑、稀釋劑及其他液體媒劑、分散劑或分散助劑、表面活性劑、pH值調節劑、等張劑、增稠劑或乳化劑、防腐劑、固體黏合劑、潤滑劑及其類似物。*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，第20版，A. Gennaro編，Lippincott Williams & Wilkins, 2000揭示了用於調配醫藥學上可接受之組合物之各種載劑及其已知製備技術。除非任何習知載劑介質均不與本發明化合物相容，諸如因產生任何不合意生物作用，或另外與醫藥學上可接受之組合物的任何其他組份以有害方式相互作用，否則預期其使用在本發明之範疇內。可充當醫藥學上可接受之載劑之物質的一些實例包括(但不限於)：離子交換劑；氧化鋁；硬脂酸鋁；卵磷脂；血清蛋白質，諸如人類血清白蛋白；緩衝物質，諸如磷酸鹽、碳酸鹽、氫氧化鎂及氫氧化鋁、甘胺酸、山梨酸或山梨酸鉀；飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物；水；無熱原質水；鹽或電解質，諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉及鋅鹽；膠態二氧化矽；三矽酸鎂；聚乙烯吡咯啶酮；聚丙烯酸酯；蠟；聚乙烯-聚氧丙烯封端聚合物；羊毛脂；糖，諸如乳糖、葡萄糖、蔗糖及甘露糖醇；澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；粉狀黃芪膠；麥芽；明膠；滑石粉；賦形劑，諸如可

可脂及栓劑蠟；油，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；二醇，諸如丙二醇及聚乙二醇；酯，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；褐藻酸；等張鹽水；任氏溶液(Ringer's solution)；醇，諸如乙醇、異丙醇、十六烷醇及甘油；環糊精，諸如羥丙基- β -環糊精及磺丁基醚- β -環糊精；潤滑劑，諸如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂；石油烴，諸如礦物油及石蠟脂。著色劑、釋放劑、塗布劑、甜味劑、調味劑及芳香劑、防腐劑及抗氧化劑亦可根據調配者之判斷存在於組合物中。

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

根據一較佳實施例，本發明組合物經調配以供醫藥投與至哺乳動物，較佳人類。本發明之該等醫藥組合物可經口、非經腸、藉由吸入噴霧、局部、直腸、經鼻、經頰、陰道或經由植入式貯器投與。如本文所用之術語「非經腸」包括皮下、靜脈內、肌肉內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、病灶內及顱內注射或輸注技術。較佳地，該等組合物係經口、靜脈內或皮下投與。本發明調配物可設計為短效、快速釋放或長效調配物。更進一步，化合物可以局部而非全身方式投與，諸如在腫瘤部位(例如

藉由注射)投與。

用於經口投藥之液體劑型包括(但不限於)醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酞劑。除活性化合物外，液體劑型還可含有此項技術中常用之惰性稀釋劑，諸如水或其他溶劑；增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、環糊精、二甲基甲醯胺；油(尤其為棉籽油、落花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)；甘油；四氫糠醇；聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯，及其混合物。除惰性稀釋劑外，經口組合物亦可包括佐劑，諸如潤濕劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑及芳香劑。

可根據已知技術使用合適分散劑或潤濕劑及懸浮劑來調配注射製劑，例如無菌注射水溶液或油性懸浮液。無菌注射製劑亦可為非經腸可接受之無毒稀釋劑或溶劑中之無菌注射溶液、懸浮液或乳液，例如為1,3-丁二醇中之溶液。可使用之可接受媒劑及溶劑為水、任氏溶液、U.S.P.及等張氯化鈉溶液。此外，通常使用無菌不揮發性油作為溶劑或懸浮介質。為此目的，可使用任何溫和不揮發性油，包括合成單酸甘油酯或二酸甘油酯。此外，在注射劑製備中使用脂肪酸，諸如油酸。可對注射調配物進行滅菌，例如藉由經由留菌過濾器過濾，或藉由併入呈無菌固體組合物形式之滅菌劑，其可在使用前溶解或分散於無菌水或其他無菌注射介質中。調配供非經腸投藥之組合物可藉由快速

注射或定時推注注射，或可藉由連續輸注投與。

供經口投藥之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、散劑及顆粒。在該等固體劑型中，活性化合物與至少一種以下混合：醫藥學上可接受之惰性賦形劑或載劑，諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣；及/或a)填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及矽酸；b)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及阿拉伯膠；c)保濕劑，諸如甘油；d)崩解劑，諸如瓊脂-瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；e)溶解延遲劑，諸如石蠟；f)吸收促進劑，諸如四級銨化合物；g)潤濕劑，諸如十六烷醇及單硬脂酸甘油酯；h)吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土；及i)潤滑劑，諸如滑石粉、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固態聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑，諸如磷酸鹽或碳酸鹽。

亦可使用相似類型之固體組合物作為使用諸如乳糖(lactose或milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑之軟質及硬質填充明膠膠囊中的填充劑。可用諸如腸溶衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣之包衣及殼來製備錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒的固體劑型。其可視情況含有遮光劑，且亦可具有僅在或優先在腸道某一部分釋放或視情況以延遲方式釋放活性成份的組成。可使用之包埋組合物的實例包括聚合物及蠟。亦可使用相似類型之固體組合物作為使用諸如乳糖(lactose或milk sugar)以及

高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑之軟質及硬質填充明膠膠囊中的填充劑。

活性化合物亦可用一或多種上述賦形劑製備為微囊封形式。可用諸如腸溶衣、釋放控制包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣之包衣及殼來製備錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒的固體劑型。在該等固體劑型中，活性化合物可與至少一種諸如蔗糖、乳糖或澱粉之情性稀釋劑混合。正常實施時，該等劑型亦可包含除情性稀釋劑之外的其他物質，例如壓片潤滑劑以及其他壓片助劑，諸如硬脂酸鎂及微晶纖維素。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，該等劑型亦可包含緩衝劑。其可視情況含有遮光劑，且亦可具有僅在或優先在腸道某一部分釋放或視情況以延遲方式釋放活性成份的組成。可使用之包埋組合物的實例包括聚合物及蠟。

供局部或經皮投與本發明化合物之劑型包括軟膏、糊劑、乳霜、洗劑、凝膠、散劑、溶液、噴霧、吸入劑或貼片。在無菌條件下將活性組份與醫藥學上可接受之載劑及任何所需防腐劑或緩衝劑按要求混合。亦預期眼用調配物、滴耳劑及滴眼劑處於本發明之範疇內。此外，本發明涵蓋使用經皮貼片，其具有提供化合物向身體之控制傳遞的額外優點。該等劑型可藉由將化合物溶解或分散於適當介質中來製備。亦可使用吸收增進劑來增加化合物穿過皮膚之流量。速率可藉由提供速率控制膜或將化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制。

在一些實施例中，式(I)化合物係經靜脈內投與。在一些該等實施例中，如全文以引用的方式併入本文中之Plamondon等人之WO 02/059131中所述， Z^1 及 Z^2 一起形成衍生自酮酸錯合劑之部分的式(I)化合物可以凍乾粉末形式製備。在一些實施例中，凍乾粉末亦包含游離酮酸錯合劑。較佳地，游離酮酸錯合劑及式(I)化合物係以約0.5:1至約100:1、更佳約5:1至約100:1範圍內之莫耳比存在於混合物中。在各種實施例中，凍乾粉末包含莫耳比在約10:1至約100:1、約20:1至約100:1或約40:1至100:1範圍內之游離酮酸錯合劑與相應酮酸酯。

在一些實施例中，凍乾粉末包含酮酸錯合劑及式(I)化合物，實質上不含其他組份。然而，組合物可進一步包含一或多種其他醫藥學上可接受之賦形劑、載劑、稀釋劑、填充劑、鹽、緩衝劑、增積劑、穩定劑、增溶劑及此項技術中熟知之其他物質。含有該等物質之醫藥學上可接受之調配物的製備描述於例如 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，第20版，A. Gennaro編，Lippincott Williams & Wilkins, 2000或最新版本中。在一些實施例中，醫藥組合物包含式(I)化合物、增積劑及緩衝劑。

包含式(I)化合物之凍乾粉末可根據描述於Plamondon等人之WO 02/059131中之程序製備。因此，在一些實施例中，製備凍乾粉末之方法包含：(a)製備包含式(I)酮酸化合物(其中 Z^1 及 Z^2 各自為羥基)及酮酸錯合劑之水性混合物；及(b)將該混合物凍乾。

凍乾粉末較佳藉由添加適於醫藥投藥之水性溶劑復原。合適復原溶劑之實例包括(但不限於)水、鹽水及磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)。較佳地，以生理(0.9%)鹽水復原凍乾粉末。復原後，在醯酸酯化合物與相應游離醯酸化合物之間建立平衡。在一些實施例中，平衡在添加水性介質後例如10-15分鐘之內快速達成。平衡時存在之醯酸酯及醯酸的相對濃度視諸如溶液pH值、溫度、醯酸錯合劑之性質及凍乾粉末中存在之醯酸錯合劑與醯酸酯化合物之比率的參數而定。

本發明之醫藥組合物較佳經調配用於向患有蛋白酶體介導之病症或有發展該病症之風險或經歷該病症之復發的患者投藥。如本文所用之術語「患者」意謂動物，較佳為哺乳動物，更佳為人類。本發明之較佳醫藥組合物為調配用於經口、靜脈內或皮下投藥之醫藥組合物。然而，含有治療有效量之本發明化合物的任何上述劑型均完全在常規試驗之範圍內，且因此亦完全在本發明之範疇內。在一些實施例中，本發明之醫藥組合物可進一步包含另一治療劑。在一些實施例中，該另一治療劑為通常投與患有所治療疾病或病狀之患者的治療劑。

「治療有效量」意謂足以引起蛋白酶體活性或蛋白酶體介導之病症之嚴重程度之可偵測降低的量。所需蛋白酶體抑制劑的量將視抑制劑對於指定細胞類型之有效性及治療該病症所需之時間長度而定。亦應瞭解，用於任何特定患者之特定劑量及治療方案將視多種因素而定，該等因素包

括所用特定化合物之活性、患者之年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食、投藥時間、排泄率、藥物組合及治療醫師之判斷，及所治療之特定疾病之嚴重程度。本發明組合物中存在之額外治療劑的量通常將不超過僅包含該治療劑作為唯一活性劑的組合物中通常投與之量。較佳地，額外治療劑之量將在通常存在於包含該藥劑作為唯一治療活性劑之組合物中之量的約50%至約100%範圍內。

在另一態樣中，本發明提供一種治療患有蛋白酶體介導之病症或有發展該病症之風險或經歷該病症復發之患者的方法。如本文所用之術語「蛋白酶體介導之病症」包括由蛋白酶體表現或活性增加所導致或以蛋白酶體表現或活性增加為特徵，或需要蛋白酶體活性的任何病症、疾病或病狀。術語「蛋白酶體介導之病症」亦包括抑制蛋白酶體活性有益之任何病症、疾病或病狀。

舉例而言，本發明之化合物及醫藥組合物適用於治療經由受蛋白酶體活性調節之蛋白質(例如 NF κ B、p27^{Kip}、p21^{WAF/CIP1}、p53)介導之病症。相關病症包括發炎性病症(例如類風濕性關節炎、發炎性腸病、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、骨關節炎、皮膚病(例如異位性皮膚炎、牛皮癬))、血管增生性病症(例如動脈粥樣硬化、再狹窄)、增生性眼病(例如糖尿病性視網膜病)、良性增生性病症(例如血管瘤)、自體免疫疾病(例如多發性硬化症、組織及器官排斥反應)以及感染相關性炎症(例如免疫反應)、神經退化性病症(例如阿爾茨海默氏病(Alzheimer's disease)、帕

金森氏病(Parkinson's disease)、運動神經元疾病、神經性疼痛、三核苷酸重複病症、星形細胞瘤及酒精性肝病導致的神經退化)、缺血性損傷(例如中風)及惡質症(例如伴隨各種生理及病理病況的肌肉蛋白質分解加速(例如神經損傷、禁食、發燒、酸中毒、HIV感染、癌症痛苦及某些內分泌病))。

本發明之化合物及醫藥組合物尤其適用於治療癌症。如本文所用之術語「癌症」係指一種細胞性病變，其特徵為細胞增殖失控或不受調節、細胞分化減少、具有侵入周圍組織之不當能力及/或能夠在異位建立新生長。術語「癌症」包括(但不限於)實體腫瘤及血液腫瘤。術語「癌症」涵蓋皮膚、組織、器官、骨、軟骨、血液及血管之疾病。術語「癌症」還涵蓋原發性及轉移性癌症。

各種蛋白酶體抑制劑之間的酶動力學(亦即解離半衰期)之差異可導致各種抑制劑之組織分布的差異，該差異可導致安全性及功效概況之差異。舉例而言，使用緩慢可逆及不可逆抑制劑之情況下，相當大比例之分子可與紅血球、血管內皮及諸如肝之充分灌注器官中之蛋白酶體(亦即最近隔室中之最「可立即利用之」蛋白酶體)結合。該等部位可有效充當該等藥劑迅速結合分子且影響實體腫瘤中之分布的「接收器(sink)」。

不希望受理論束縛，本發明者相信更迅速與蛋白酶體解離之化合物會更有效分布至腫瘤，從而產生改良之抗腫瘤活性。在一些實施例中，本發明係關於一種治療患有癌症

之患者的方法，其包含向患者投與式(I)、(I-A)、(I-B)或(II)中任一者之化合物，其中該化合物展現小於60分鐘之解離半衰期。在一些實施例中，該化合物展現小於10分鐘之解離半衰期。

可用所揭示蛋白酶體抑制劑治療之實體腫瘤的非限制性實例包括：胰腺癌；膀胱癌；結腸直腸癌；乳癌，包括轉移性乳癌；前列腺癌，包括雄激素依賴性前列腺癌及不依賴雄激素之前列腺癌；腎癌，包括例如轉移性腎細胞癌；肝細胞癌；肺癌，包括例如非小細胞肺癌(NSCLC)、細支氣管肺泡癌(BAC)及肺腺癌；卵巢癌，包括例如進行性上皮性或原發性腹膜性癌；子宮頸癌；胃癌；食道癌；頭頸癌，包括例如頭頸部之鱗狀細胞癌；黑色素瘤；神經內分泌癌，包括轉移性神經內分泌腫瘤；腦腫瘤，包括例如神經膠質瘤、退行性寡樹突神經膠細胞瘤、成人多形性膠質母細胞瘤及成人退行性星形細胞瘤；骨癌；及軟組織肉瘤。

可用所揭示蛋白酶體抑制劑治療之血液科惡性疾病的非限制性實例包括：急性骨髓白血病(AML)；慢性骨髓性白血病(CML)，包括加速CML及CML急變期(CML-BP)；急性淋巴母細胞性白血病(ALL)；慢性淋巴母細胞性白血病(CLL)；霍奇金病(Hodgkin's disease, HD)；非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)，包括濾泡性淋巴瘤及套細胞淋巴瘤；B細胞淋巴瘤；T細胞淋巴瘤；多發性骨髓瘤(MM)；瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenstrom's

macroglobulinemia)；骨髓發育不良症候群(MDS)，包括難治性貧血(RA)、難治性貧血伴有環形含鐵胚血球(RARS)、難治性貧血伴有胚細胞增多(RAEB)及轉化中之RAEB(RAEB-T)；及骨髓增生症候群。

在一些實施例中，使用本發明之化合物或組合物來治療患有選自由多發性骨髓瘤及套細胞淋巴瘤組成之群的癌症或有發展該癌症之風險或經歷該癌症之復發的患者。

在一些實施例中，本發明之蛋白酶體抑制劑可結合另一治療劑投與。另一治療劑亦可抑制蛋白酶體，或可藉由不同機制起作用。在一些實施例中，另一治療劑為通常向患有所治療疾病或病狀之患者投與的治療劑。本發明之蛋白酶體抑制劑可與另一治療劑以單一劑型或以單獨劑型投與。當以單獨劑型投與時，另一劑型可在投與本發明之蛋白酶體抑制劑之前、同時或之後投與。

在一些實施例中，式(I)之蛋白酶體抑制劑結合抗癌劑投與。如本文所用之術語「抗癌劑」係指出於治療癌症之目的投與患有癌症之個體的任何藥劑。

損傷DNA之化學療劑之非限制性實例包括：拓撲異構酶I抑制劑(例如伊立替康(irinotecan)、拓撲替康(topotecan)、喜樹鹼(camptothecin)及其類似物或代謝產物，及阿黴素(doxorubicin))；拓撲異構酶II抑制劑(例如依託泊苷(etoposide)、替尼泊甙(teniposide)及道諾黴素(daunorubicin))；烷化劑(例如美法倫(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、白消安(busulfan)、硫替派(thiotepa)、異環磷醯胺

(ifosfamide)、亞硝脲氮芥(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、司莫司汀(semustine)、鏈脲黴素(streptozocin)、達卡巴仁(decarbazine)、甲胺蝶呤(methotrexate)、絲裂黴素C(mitomycin C)及環磷醯胺(cyclophosphamide))；DNA插入劑(例如順鉑(cisplatin)、奧賽力鉑(oxaliplatin)及卡鉑(carboplatin))；DNA插入劑及自由基產生劑，諸如博萊黴素(bleomycin)；及核苷模擬劑(例如5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、截瘤達(capecitabine)、吉西他濱(gemcitabine)、氟達拉賓(fludarabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、巯基嘌呤(mercaptopurine)、硫鳥嘌呤(thioguanine)、噴司他汀(pentostatin)及羥基脲(hydroxyurea))。

中斷細胞複製之化學療劑包括：太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多烯紫杉醇(docetaxel)及相關類似物；長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastin)及相關類似物；沙立度胺(thalidomide)、來那度胺(lenalidomide)及相關類似物(例如CC-5013及CC-4047)；蛋白質酪胺酸激酶抑制劑(例如甲磺酸伊瑪替尼(imatinib mesylate)及吉非替尼(gefitinib))；蛋白酶體抑制劑(例如硼替左米(bortezomib))；NF- κ B抑制劑，包括I κ B激酶之抑制劑；與癌症中過度表現之蛋白質結合且從而向下調節細胞複製之抗體(例如曲妥珠單抗(trastuzumab)、利妥昔單抗(rituximab)、西妥昔單抗(cetuximab)及貝伐單抗(bevacizumab))；及已知在癌症中向上調節、過度表現或活化之蛋白質或酶的其他抑制劑，其中抑制該等蛋白質或酶向下調節細胞複製。

為更充分理解本發明，闡述以下製備及測試實例。該等

實例說明如何製備或測試特定化合物，而不欲以任何方式理解為限制本發明之範疇。

【實施方式】

實例

定義

ACN	乙腈
BOC	第三丁氧羰基
DCM	二氯甲烷
DIBAL	二異丁基氫化鋁
DIEA	二異丙基乙胺
DMF	二甲基甲醯胺
EDCI	<i>N</i> -(3-二甲胺基丙基)- <i>N'</i> -乙基碳化二亞胺鹽酸鹽
EtOAc	乙酸乙酯
h	小時
HOBt	1-羥基苯并三唑水合物
homophe-OH	高苯丙胺酸
HPLC	高效液相層析法
LC/MS	液相層析質譜
LiHMDS	雙(三甲基矽烷)胺基鋰
min	分鐘
NMM	4-甲基嗎啉
R _t	自二極體陣列光譜之滯留時間
TBTU	四氟醯酸O-苯并三唑-1-基- <i>N,N,N',N'</i> -四甲基鎳
THF	四氫呋喃

TLC 薄層層析法

分析型LC-MS方法

LCMS條件

以 Waters Symmetry 3.5 μm C18 6 $\times$ 100 mm ID管柱使用
以下梯度對酮酸進行分析：

溶劑A：1%乙腈，99%水，0.1%甲酸

溶劑B：95%乙腈，5%水，0.1%甲酸

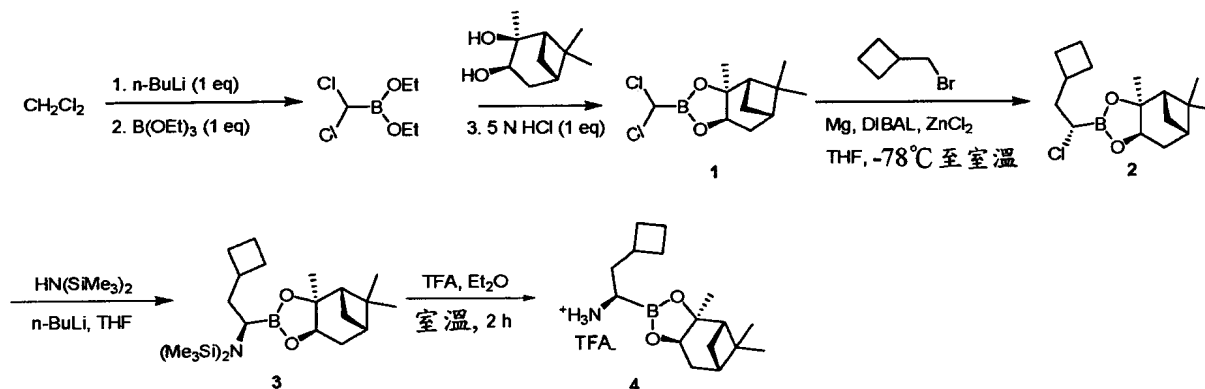
時間	A [%]	B [%]	流速[ml/min]
0.0	95.0	5.0	1.0
7.5	0.0	100.0	1.0
9.8	0.0	100.0	1.0
9.8	95.0	5.0	1.0
10.0	95.0	5.0	1.0

中間物之光譜係以 Hewlett-Packard HP1100使用以下條件進行：

甲酸：Phenominex Luna 5 μm C₁₈ 50 $\times$ 4.6 mm管柱，流速 2.5 mL/min，梯度為3分鐘內於H₂O中之含有0至100% 0.1% 甲酸之ACN。

乙酸銨：Phenominex Luna 5 μm C₁₈ 50 $\times$ 4.6 mm管柱，流速 2.6 mL/min，梯度為3分鐘內於H₂O中之含有0至100% 10 mM乙酸銨之ACN。

實例1：(1*R*)-2-環丁基-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*)-3*a*,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋-1,3,2-苯并二氧硼啉-2-基]乙胺•C₂HO₂F₃(中間物4)



步驟 1： (3a*S*,4*S*,6*S*)-2-(二氯甲基)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋-1,3,2-苯并二氧硼啉(中間物 1)

在 N_2 下，在 -80°C 至 -90°C 下向 CH_2Cl_2 (80 mL, 1.2 mol) 於 THF (800 mL) 中之溶液中添加正丁基鋰(於己烷中 2.5 M, 480 mL, 1.2 mol)，且在 -80°C 下攪拌反應混合物 1.5 h。以單份添加 $\text{B}(\text{OEt})_3$ (200 mL, 1.2 mol)，且在 -45°C 至 -30°C 下攪拌混合物 1 h。隨後在低於 -20°C 之溫度下逐滴添加 HCl 水溶液 (5 M, 240 mL, 1.2 mol)，且在 -20°C 下攪拌所得混合物 4 h。分離有機層且以 Et_2O (100 mL $\times$ 2) 萃取水層。合併之有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥且濃縮以得到中間物。將中間物再溶解於 Et_2O (800 mL) 中，且向該溶液中添加蒾烷二醇 (188 g, 1.1 mol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜且隨後在真空中濃縮。藉由管柱層析(石油醚：乙酸乙酯=10:1 至 1:1)純化殘餘物得到中間物 1 (190 g, 60% 產率)。

步驟 2： (3a*S*,4*S*,6*S*)-2-[(1*S*)-1-氯-2-環丁基乙基]-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋-1,3,2-苯并二氧硼啉(中間物 2)

在 N_2 下，向於 THF (650 mL) 中之 Mg (13.60 g, 560 mmol) 中添加 DIBAL (於甲苯中 1 M, 9.1 mL, 9.1 mmol)，且在室溫下攪拌混合物 30 分鐘。隨後在低於 40°C 下逐滴添加中間

物2(40.6 mL, 360 mmol), 且在室溫下攪拌反應混合物2.5 h。冷卻至 -78°C 後, 在 N_2 保護下在 -78°C 下將溶液轉移至中間物1(70 g, 0.267 mol)於THF(400 mL)中之溶液中, 且攪拌所得混合物45分鐘。隨後以單份添加 ZnCl_2 (於 Et_2O 中1 M, 750 mL, 750 mmol), 使混合物升溫至室溫並攪拌隔夜。向反應混合物中添加乙酸乙酯(800 mL)及飽和 NH_4Cl (350 mL), 攪拌混合物1 h且以水(300 mL)、鹽水(300 mL)洗滌有機層, 經無水 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。藉由管柱層析(石油醚: 乙酸乙酯=20:1至2:1)純化殘餘物得到呈無色油狀之中間物2(65 g, 82%產率)。

步驟3: *N*-{(1*R*)-2-環丁基-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*)-3*a*,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋-1,3,2-苯并二氧硼啉-2-基]乙基}-1,1,1-三甲基-*N*-(三甲基矽烷基)矽烷胺(中間物3)

在 N_2 保護下, 在 -78°C 下向 LiHMDS (於THF中1 M, 500 mL, 0.5 mol)於THF(500 mL)中之溶液中添加中間物2(130 g, 0.438 mol)於THF(700 mL)中之溶液。使反應混合物升溫至室溫並攪拌隔夜。藉由旋轉蒸發移除溶劑且以1.0 L $\text{Et}_2\text{O}/\text{Hex}$ (1:1)溶解殘餘物。經由矽膠(300 g)墊過濾溶液並以500 mL $\text{Et}_2\text{O}/\text{Hex}$ (1:1)洗滌。濃縮溶液得到呈無色油狀之中間物3(166 g, 90%)。

步驟4: (1*R*)-2-環丁基-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*)-3*a*,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋-1,3,2-苯并二氧硼啉-2-基]乙胺 $\cdot\text{C}_2\text{HO}_2\text{F}_3$ (中間物4)

在 -45°C 下, 向中間物3(166 g, 0.39 mol)於 Et_2O (1.5 L)

中之溶液中添加TFA(92 mL, 1.2 mol)於Et₂O(500 mL)中之溶液。使混合物升溫至室溫且攪拌1 h。藉由過濾收集沈澱物且以Et₂O(200 mL×3)洗滌得到呈白色固體狀之中間物4(103 g, 71%產率)。

實例2： {(1*R*)-1-[(*(2S)*-2-[(*(2S)*-2-(乙醯胺基)-4-苯基丁醯基]胺基)-3-苯基丙醯基)胺基]-2-環丁基乙基}醯酸(22)

步驟1： [(1*S*)-1-苯甲基-2-({(*(1R)*-2-環丁基-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-3*a*,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋-1,3,2-苯并二氧硼啉-2-基]乙基}胺基)-2-側氧基乙基]胺基甲酸第三丁酯

向單頸圓底燒瓶中添加中間物4(496 mg, 1.26 mmol)N-(第三丁氧羰基)-L-苯丙胺酸(0.362 g, 1.36 mmol)、TBTU(0.640 g, 1.99 mmol)及N,N-二甲基甲醯胺(10.0 mL, 0.129 mol)。隨後在-45℃下逐滴添加N,N-二異丙基乙胺(1.12 mL, 6.40 mmol)。20分鐘後移除冷卻槽，且在室溫下攪拌混合物隔夜。使反應混合物分配於乙酸乙酯與水之間，隨後以3×100 mL水及3×100 mL鹽水洗滌有機層。有機層經硫酸鈉乾燥且在真空中移除溶劑。藉由40% EA/hex中之管柱層析純化所得殘餘物得到0.55 g(84%產率)呈灰白色固體狀之產物。

步驟2： (*(2S)*-2-胺基-N-{{(*(1R)*-2-環丁基-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-3*a*,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋-1,3,2-苯并二氧硼啉-2-基]乙基}-3-苯基丙醯胺·HCl

向單頸圓底燒瓶中添加[(1*S*)-1-苯甲基-2-((1*R*)-2-環丁基-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-3*a*,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋-1,3,2-苯并二氧硼啉-2-基]乙基}胺基)-2-側氧基乙基]胺基甲酸第三丁酯(0.550 g, 1.05 mmol)、二氯甲烷(6.00 mL, 0.0936 mol)及於1,4-二噁烷中之4.0 M鹽酸(6.00 mL, 0.024 mol)。在室溫下攪拌混合物30分鐘。在真空中移除溶劑及HCl得到0.517 g(99%產率)呈白色固體狀之所要產物。

步驟3： [(1*S*)-1-((1*S*)-1-苯甲基-2-((1*R*)-2-環丁基-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-3*a*,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋-1,3,2-苯并二氧硼啉-2-基]乙基}胺基)-2-側氧基乙基]胺基}羧基)-3-苯基丙基]胺基甲酸第三丁酯

在室溫下向單頸圓底燒瓶中相繼逐滴添加(2*S*)-2-胺基-N-((1*R*)-2-環丁基-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-3*a*,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋-1,3,2-苯并二氧硼啉-2-基]乙基}-3-苯基丙基)胺(217 mg, 0.511 mmol)、Boc-homophe-OH(171 mg, 0.614 mmol)、TBTU(246 mg, 0.767 mmol)及N,N-二甲基甲醯胺(14.5 mL, 0.187 mol)，隨後添加N,N-二異丙基乙胺(0.187 mL, 1.07 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。在真空下自反應混合物移除DMF，且將所得殘餘物藉由製備型TLC於40% EtOAc/己烷中純化得到298 mg(85%產率)呈白色固體狀之所要產物。

步驟4： (2*S*)-2-胺基-N-[(1*S*)-1-苯甲基-2-((1*R*)-2-環丁基-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-3*a*,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋-1,3,2-苯并二氧硼啉-2-基]乙基}胺基)-2-側氧

基乙基]-4-苯基丁醯胺·HCl

向單頸圓底燒瓶中相繼添加[(1*S*)-1-({[(1*S*)-1-苯甲基-2-((1*R*)-2-環丁基-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-3*a*,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋-1,3,2-苯并二氧硼啉-2-基]乙基}胺基)-2-側氧基乙基]胺基}羰基)-3-苯基丙基]胺基甲酸第三丁酯(298 mg, 0.000434 mol)、二氯甲烷(3.0 mL, 0.047 mol)及於1,4-二噁烷中之4.0 M鹽酸(3.0 mL, 0.012 mol)。在室溫下攪拌混合物30分鐘，隨後在真空中移除溶劑得到0.243 g(90%產率)所要產物。

步驟5： (2*S*)-2-(乙醯胺基)-*N*-[(1*S*)-1-苯甲基-2-((1*R*)-2-環丁基-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-3*a*,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋-1,3,2-苯并二氧硼啉-2-基]乙基}胺基)-2-側氧基乙基]-4-苯基丁醯胺

向20 mL閃爍瓶中添加(2*S*)-2-胺基-*N*-[(1*S*)-1-苯甲基-2-((1*R*)-2-環丁基-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-3*a*,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋-1,3,2-苯并二氧硼啉-2-基]乙基}胺基)-2-側氧基乙基]-4-苯基丁醯胺·HCl(52.0 mg, 0.0836 mmol)、乙腈(5.20 mL, 0.0996 mol)、乙酸酐(8.68 μ L, 0.092 mmol)、*N,N*-二異丙基乙胺(36.4 μ L, 0.209 mmol)及*N,N*-二甲基胺基吡啶(0.0005 g, 0.004 mmol)。攪拌混合物隔夜，並過濾沈澱物且以Et₂O洗滌得到0.028 g(53%產率)呈白色固體狀之產物。

步驟6： {(1*R*)-1-(((2*S*)-2-[(2*S*)-2-(乙醯胺基)-4-苯基丁醯基]胺基}-3-苯基丙基)胺基]-2-環丁基乙基}酮酸

向單頸圓底燒瓶中添加(2*S*)-2-(乙醯胺基)-*N*-[(1*S*)-1-苯甲基-2-({(1*R*)-2-環丁基-1-[(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-3*a*,5,5-三甲基六氫-4,6-甲橋-1,3,2-苯并二氧硼啉-2-基]乙基}胺基)-2-側氧基乙基]-4-苯基丁醯胺(24.8 mg, 0.0395 mmol)、甲醇(0.237 mL, 5.86 mmol)、己烷(0.237 mL, 1.81 mmol)、鹽酸(0.0889 mmol, 0.0889 mmol)及2-甲基丙基醯酸(8.65 mg, 0.0849 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。藉由製備型TLC於10% MeOH/CH₂Cl₂中純化反應混合物得到9.90 mg(51%產率)呈白色固體狀之所要產物。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz, δ): 7.32-7.12 (m, 10H); 4.74 (t, *J*=7.94 Hz, 1H); 4.26 (dd, *J*=5.49, 8.55 Hz, 1H); 3.14-3.05 (m, 2H); 2.66-2.55 (m, 2H); 2.48-2.41 (m, 1H); 2.19-2.05 (m, 1H); 2.04-1.89 (m, 8H); 1.89-1.69 (m, 3H); 1.58-1.36 (m, 3H); 1.33-1.22 (m, 1H)。

實例3： {(1*R*)-1-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-(乙醯胺基)-4-苯基丁醯基]胺基]-3-苯基丙醯基)胺基]-2-環丁基乙基}醯酸之D-甘露糖醇酯

向上述產物{(1*R*)-1-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-(乙醯胺基)-4-苯基丁醯基]胺基]-3-苯基丙醯基)胺基]-2-環丁基乙基}醯酸(9.90 mg, 0.0201 mmol)中添加第三丁醇(1.21 mL, 0.0127 mol)、水(1.21 mL, 0.0672 mol)及D-甘露糖醇(72.0 mg, 0.395 mmol)。將溶液在-78℃下冷凍，並置於冷凍乾燥機上40 h得到80.1 mg(97%產率)白色粉末。

實例4： 其他N-醯基-肽基醯酸化合物

藉由類似於上文實例1-2中描述之程序製備下列酮酸化合物。如實例3中所述將所有化合物亦轉化為相應D-甘露糖醇酯。

化合物	^1H NMR(Varian 300 MHz)
17	^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz, δ): 9.17 (s, 1H); 8.88-8.75 (m, 1H); 8.77-8.64 (m, 1H); 7.40-7.15 (m, 6H); 5.13-4.98 (m, 1H); 3.28-3.21 (m, 2H); 2.57-2.48 (m, 1H); 2.26-2.11 (m, 1H); 2.09-1.95 (m, 4H); 1.89-1.71 (m, 2H); 1.62-1.42 (m, 3H); 1.42-1.30 (m, 1H)。
3	^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz, δ): 7.66-7.57 (m, 2H); 7.35-7.27 (m, 5H); 7.27-7.20 (m, 1H); 6.80 (d, $J=8.79\text{Hz}$, 1H); 4.98-4.91 (m, 1H); 3.77-3.68 (m, 7H); 3.24-3.15 (m, 2H); 2.62-2.52 (m, 5H); 2.51-2.45 (m, 1H); 2.19-2.07 (m, 1H); 2.07-1.93 (m, 2H); 1.88-1.71 (m, 2H); 1.61-1.38 (m, 3H); 1.35-1.23 (m, 1H)。
23	^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz, δ): 8.37-8.32 (m, 1H); 8.17-8.12 (m, 1H); 8.08-8.01 (m, 1H); 7.77-7.70 (m, 1H); 7.49-7.40 (m, 1H); 7.39-7.19 (m, 9H); 6.92-6.85 (m, 1H); 5.01-4.91 (m, 1H); 3.27-3.19 (m, 2H); 2.21-1.92 (m, 4H); 1.90-1.72 (m, 2H); 1.63-1.40 (m, 4H); 1.38-1.25 (m, 1H)。
2	^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz, δ): 8.35-8.27 (m, 1H); 8.21-8.15 (m, 1H); 7.52-7.42 (m, 2H); 7.35-7.09 (m, 10H); 5.03 (t, $J=7.32\text{Hz}$, 1H); 3.19 (d, $J=7.32\text{Hz}$, 2H); 2.60-2.49 (m, 1H); 2.29-2.15 (m, 1H); 2.11-1.94 (m, 2H); 1.91-1.71 (m, 2H); 1.65-1.45 (m, 3H); 1.45-1.27 (m, 1H)。
7	^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz, δ): 7.54-7.35 (m, 4H); 7.31-7.13 (m, 8H); 7.04-6.99 (m, 2H); 4.96-4.89 (m, 1H); 3.24-3.13 (m, 2H); 2.53-2.44 (m, 1H); 2.21-2.07 (m, 1H); 2.07-1.93 (m, 2H); 1.89-1.71 (m, 2H); 1.62-1.39 (m, 3H); 1.36-1.21 (m, 1H)。
6	^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz, δ): 7.46-7.41 (m, 2H); 7.35-7.25 (m, 6H); 4.99-4.92 (m, 1H); 3.20-3.09 (m, 2H); 2.59-2.48 (m, 1H); 2.22-1.95 (m, 3H); 1.90-1.72 (m, 2H); 1.63-1.40 (m, 3H); 1.37-1.24 (m, 1H)。
14	^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz, δ): 8.17-8.08 (m, 2H); 7.77-7.51 (m, 6H); 7.39-7.21 (m, 6H); 5.00 (t, $J=8.30\text{Hz}$, 1H); 3.29-3.21 (m, 2H); 2.57-2.48 (m, 1H); 2.24-1.94 (m, 3H); 1.90-1.72 (m, 2H); 1.64-1.41 (m, 3H); 1.40-1.25 (m, 1H)。

實例 5： $\{(1R)\text{-}2\text{-環丁基-1-}[\{(2S)\text{-}2\text{-}\{[(6\text{-苯氧基吡啶-3-基})\text{磺醯基}]\text{胺基}\}-3\text{-苯基丙醯基})\text{胺基}\}\text{乙基}\}$ 醯酸 (11)

步驟 1： $(2S)\text{-}N\text{-}\{(1R)\text{-}2\text{-環丁基-1-}[(3aS,4S,6S,7aR)\text{-}3a,5,5\text{-三甲基六氫-4,6-甲橋-1,3,2-苯并二氧硼啉-2-基}]\text{乙基}\}\text{-}2\text{-}\{[(6\text{-苯氧基吡啶-3-基})\text{磺醯基}]\text{胺基}\}\text{-}3\text{-苯基丙醯胺}$

向 20 mL 小瓶中添加 $(2S)\text{-}2\text{-胺基-}N\text{-}\{(1R)\text{-}2\text{-環丁基-1-}[(3aS,4S,6S,7aR)\text{-}3a,5,5\text{-三甲基六氫-4,6-甲橋-1,3,2-苯并二氧硼啉-2-基}]\text{乙基}\}\text{-}3\text{-苯基丙醯胺}\cdot\text{HCl}$ (46.3 mg, 0.109 mmol) (如實例中所述製備)、THF (1.47 mL)、N,N-二異丙基乙胺 (47.5 μL) 及 6-苯氧基-3-吡啶磺醯氯 (32.4 mg)。在室溫下攪拌混合物隔夜。藉由製備型 TLC 於矽石板上利用於己烷中之 50% 乙酸乙酯純化產物得到 35 mg 呈白色固體狀之所要產物。

步驟 2： $\{(1R)\text{-}2\text{-環丁基-1-}[\{(2S)\text{-}2\text{-}\{[(6\text{-苯氧基吡啶-3-基})\text{磺醯基}]\text{胺基}\}-3\text{-苯基丙醯基})\text{胺基}\}\text{乙基}\}$ 醯酸

向 20 mL 小瓶中添加 $(2S)\text{-}N\text{-}\{(1R)\text{-}2\text{-環丁基-1-}[(3aS,4S,6S,7aR)\text{-}3a,5,5\text{-三甲基六氫-4,6-甲橋-1,3,2-苯并二氧硼啉-2-基}]\text{乙基}\}\text{-}2\text{-}\{[(6\text{-苯氧基吡啶-3-基})\text{磺醯基}]\text{胺基}\}\text{-}3\text{-苯基丙醯胺}$ (31.2 mg, 0.047 mmol)、 $(2\text{-甲基丙基})\text{醯酸}$ (10.4 mg)、1 N 鹽酸 (0.107 mmol)、甲醇 (0.285 mL) 及己烷 (0.285 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜，隨後分離己烷層並丟棄。在真空中移除殘餘溶劑，並藉由製備型 TLC 於矽石板上利用於 CH_2Cl_2 中之 10% MeOH 純化產物得到 18.4 mg (74%)

產率)呈白色固體狀之所要產物。 ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz, δ): 8.36 (s, 1H); 7.95-7.84 (m, 1H); 7.52-7.39 (m, 2H); 7.33-7.06 (m, 10H); 6.95-6.83 (m, 1H); 4.25-4.13 (m, 1H); 3.09-2.94 (m, 1H); 2.93-2.78 (m, 1H); 2.46-2.32 (m, 1H); 2.26-1.93 (m, 3H); 1.92-1.71 (m, 2H); 1.64-1.37 (m, 3H); 1.37-1.22 (m, 1H)。

實例 6： $\{(1R)\text{-}2\text{-環丁基-}1\text{-}[\{(2S)\text{-}2\text{-}\{[(6\text{-苯氧基吡啶-}3\text{-基})\text{磺醯基}]\text{胺基}\}\text{-}3\text{-苯基丙醯基})\text{胺基}\}\text{乙基}\}$ 醯酸之 D-甘露糖醇酯

向上述產物 $\{(1R)\text{-}2\text{-環丁基-}1\text{-}[\{(2S)\text{-}2\text{-}\{[(6\text{-苯氧基吡啶-}3\text{-基})\text{磺醯基}]\text{胺基}\}\text{-}3\text{-苯基丙醯基})\text{胺基}\}\text{乙基}\}$ 醯酸 (18.4 mg, 0.0352 mmol) 中添加第三丁醇 (2.12 mL, 0.0222 mol)、水 (2.12 mL, 0.118 mol) 及甘露糖醇-D (127 mg, 0.697 mmol)。將溶液在 -78°C 下冷凍，並置於冷凍乾燥機上 40 h。獲得 142.6 mg (97% 產率) 呈白色粉末狀之所得 $\{(1R)\text{-}2\text{-環丁基-}1\text{-}[\{(2S)\text{-}2\text{-}\{[(6\text{-苯氧基吡啶-}3\text{-基})\text{磺醯基}]\text{胺基}\}\text{-}3\text{-苯基丙醯基})\text{胺基}\}\text{乙基}\}$ 醯酸 $\cdot 20[\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_6]$ 。

實例 7： 其他 N-磺醯基-肽基醯酸化合物

藉由類似於上文實例 5 中描述之程序製備下列化合物。
將所有化合物亦轉化為相應 D-甘露糖醇酯。

化合物	^1H NMR (Varian 300 MHz)
12	^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz, δ): 8.33-8.29 (m, 1H); 8.01-7.89 (m, 3H); 7.72-7.59 (m, 3H); 7.12-6.98 (m, 5H); 4.23 (t, $J=7.32\text{Hz}$, 1H); 3.04-2.93 (m, 1H); 2.89-2.78 (m, 1H); 2.16-1.66 (m, 6H); 1.51-1.26 (m, 3H); 1.21-1.09 (m, 1H)。

8	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz, δ): 7.29-7.19 (m, 3H); 7.15-7.07 (m, 2H); 7.07-7.01 (m, 1H); 6.97-6.94 (m, 1H); 6.79-6.74 (m, 1H); 4.43-4.32 (m, 2H); 4.21 (t, <i>J</i> =7.32Hz, 1H); 3.11-3.01 (m, 1H); 2.93 (s, 3H); 2.91-2.81 (m, 1H); 2.51-2.42 (m, 1H); 2.26-2.13 (m, 1H); 2.13-1.99 (m, 2H); 1.96-1.78 (m, 2H); 1.67-1.44 (m, 3H); 1.40-1.27 (m, 1H) °
4	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz, δ): 7.39-7.33 (m, 5H); 7.32-7.21 (m, 6H); 7.21-7.10 (m, 4H); 4.17 (s, 2H); 3.87-3.76 (m, 1H); 3.24-3.12 (m, 1H); 3.10-2.99 (m, 1H); 2.58-2.43 (m, 3H); 2.26-2.10 (m, 1H); 2.07-1.91 (m, 2H); 1.89-1.68 (m, 4H); 1.60-1.26 (m, 4H) °

化合物	¹ H NMR(Bruker 400 MHz)
31	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz, δ): 8.37 (s, 1H) 7.62 (d, 1H) 7.1-7.3 (m, 5H) 6.70 (d, 1H) 4.52 (m, 1H) 4.22 (m, 1H) 3.78 (m, 4H) 3.67 (m, 4H) 3.01 (m, 1H) 2.88 (m, 1H) 2.39 (m, 1H) 2.19 (m, 1H) 2.02 (m, 2H) 1.93, (m, 2H) 1.55 (m, 2H) 1.45 (m, 1H) 1.33 (m, 1H)
34	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz, δ): 8.49 (s, 1H) 8.16 (d, 1H) 7.78 (d, 2H) 7.21 (m, 7H) 7.07 (m, 1H) 4.61 (m, 1H) 4.21 (m, 1H) 3.03, (m, 1H) 2.88 (m, 1H) 2.40 (m, 1H) 2.15 (m, 1H) 2.0 (m, 2H) 1.81 (m, 2H) 1.55 (m, 2H) 1.42 (m, 1H) 1.37 (m, 1H)
35	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz, δ): 7.91 (d, 1H) 7.55 (d, 1H) 7.42 (d, 1H) 7.15 (m, 5H) 4.61 (m, 1H) 4.21 (m, 1H) 3.03, (m, 1H) 2.89 (m, 1H) 2.49 (m, 1H) 2.21 (m, 1H) 2.05 (m, 2H) 1.85 (m, 2H) 1.59 (m, 2H) 1.45 (m, 1H) 1.37 (m, 1H)
38	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz, δ): 7.45 (m, 1H) 7.21 (m, 1H) 7.15 (m, 6H) 4.52 (m, 1H) 4.31 (m, 1H) 3.03 (m, 1H) 2.91 (m, 1H) 2.49 (m, 1H) 2.20 (m, 1H) 2.05 (m, 2H) 1.83 (m, 2H) 1.58 (m, 2H) 1.49 (m, 1H) 1.35 (m, 1H)
40	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz, δ): 7.7 (d, 1H) 7.49 (s, 1H) 7.12 (m, 5H) 6.99 (s, 1H) 4.62 (m, 1H) 4.26 (m, 1H) 3.26 (s, 3H) 3.0 (m, 2H) 2.85 (m, 2H) 2.35 (m, 1H) 2.18 (m, 1H) 2.02 (m, 2H) 1.82 (m, 2H) 1.55 (m, 2H) 1.41 (m, 1H) 1.36 (m, 1H)
41	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz, δ): 8.20 (d, 1H) 7.92 (t, 1H) 7.74 (d, 2H) 7.15 (m, 9H) 4.60 (m, 1H) 4.20 (m, 1H) 3.03 (m, 1H) 2.90 (m, 1H) 2.48 (m, 1H) 2.17 (m, 1H) 2.01 (m, 2H) 1.85 (m, 2H) 1.52 (m, 2H) 1.40 (m, 1H) 1.30 (m, 1H)
43	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz, δ): 8.5 (d, 2H) 7.76 (d, 2H) 7.21 (m, 9H) 4.55 (m, 1H) 4.19 (m, 1H) 3.03 (m, 1H) 2.90 (m, 1H) 2.49 (m, 1H) 2.18 (m, 1H) 2.02 (m, 2H) 1.82 (m, 2H) 1.52 (m, 2H) 1.48 (m, 1H) 1.32 (m, 1H)

44	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz, δ): 7.49 (s, 1H) 7.21 (m, 5H) 6.87 (s, 1H) 4.6 (m, 3H) 4.22 (m, 1H) 3.01 (m, 1H) 2.91 (m, 1H) 2.49 (m, 1H) 2.20 (m, 1H) 2.04 (m, 2H) 1.82 (m, 2H) 1.55 (m, 2H) 1.49 (m, 1H) 1.37 (m, 1H)
45	¹ H NMR (DMSO d-6, 400 MHz, δ): 8.49 (m, 2H) 8.05 (m, 1H) 7.81 (m, 1H) 7.65 (m, 2H) 7.55 (m, 4H) 7.18 (m, 2H) 6.98 (d, 2H) 3.91 (m, 1H) 2.89 (m, 2H) 2.68 (m, 1H) 2.12 (m, 1H) 1.91 (m, 2H) 1.70 (m, 2H) 1.45 (m, 4H)
47	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz, δ): 9.28 (s, 1H) 8.50 (d, 1H) 8.31 (m, 3H) 7.72 (t, 1H) 6.80 (m, 5H) 4.52 (m, 1H); 4.15 (m, 1H); 2.97 (m, 1H) 2.70 (m, 1H) 2.49 (m, 1H) 2.25 (m, 1H) 2.05 (m, 2H) 1.85 (m, 2H) 1.62, (m, 2H) 1.50 (m, 1H) 1.39 (m, 1H)
48	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz, δ): 9.44 (s, 1H) 8.36 (s, 1H) 8.04 (d, 1H) 7.79 (d, 1H) 7.02 (m, 5H) 4.54 (m, 1H) 4.20 (m, 1H) 2.99 (m, 1H) 2.80 (m, 1H) 2.22 (m, 1H) 2.12 (m, 1H) 1.98 (m, 2H) 1.78 (m, 2H) 1.49 (m, 1H) 1.37 (m, 1H) 1.23 (m, 1H)

實例 8：20S 蛋白酶體檢定

向 384 孔黑色微孔滴定板中之 1 μ L 溶解於 DMSO 中之測試化合物中添加 25 μ L 含有人類 PA28 活化劑 (Boston Biochem, 最終 12 nM) 與 Ac-WLA-AMC (β 5 選擇性受質) (最終 15 μ M) 的 37°C 檢定緩衝液, 隨後添加 25 μ L 含有人類 20S 蛋白酶體 (Boston Biochem, 最終 0.25 nM) 的 37°C 檢定緩衝液。檢定緩衝液包含 20 mM HEPES、0.5 mM EDTA 及 0.01% BSA (pH 7.4)。隨後將反應置於 BMG Galaxy 板讀取器 (37°C, 激發 380 nm, 發射 460 nm, 增益 20) 上。相對於 0% 抑制 (DMSO) 及 100% 抑制 (10 μ M 硼替左米) 對照組計算出抑制百分比。

在此檢定中測試化合物 1-24 及 29-32 及化合物 34-48。在此檢定中, 化合物 1-9、11-14、16-32、34-41、43-45 及 48 展現小於 50 nM 之 IC₅₀ 值。在此檢定中, 化合物 10、15、

42、46及47展現大於50 nM且小於150 nM之IC₅₀值。

實例9：蛋白酶體抑制動力學

包括解離常數及半衰期之酶動力參數藉由如下對酶進展曲線之分析測定：

藉由監測位點特異性經螢光7-醯胺基-4-甲基香豆素(AMC)-標記之肽受質($\beta 5$, Suc-LLVY-AMC; $\beta 2$, Z-VLR-AMC, 及 $\beta 1$, Z-LLE-AMC)在不同抑制劑濃度下水解之個別進展曲線獲得蛋白酶體去活量測值。根據460 nm($\lambda_{ex}=360$ nm)下螢光發射之變化連續監測螢光肽之裂解並作為時間之函數繪圖。所有檢定係在 $37\pm 0.2^\circ\text{C}$ 下在具有2 mL之50 mM HEPES(pH 7.5)、0.5 mM EDTA之光析管中進行，並伴隨連續攪拌。受質濃度自10至25 μM ($<1/2 K_M$)不等。人類20S蛋白酶體之濃度為0.25 nM且以0.01% SDS活化。描述自初始速度至穩態速度之轉變的速率常數 k_{obs} 係藉由非線性最小二乘回歸法利用時間相關性或緩慢結合抑制之等式分析個別進展曲線來估算：

$$F = v_s t + \frac{v_i - v_s}{k_{obs}} [1 - \exp(-k_{obs} t)]$$

其中 F 為螢光， v_i 及 v_s 為抑制劑存在下反應之初始及穩態速度，且 t 為時間。由線性擬合數據之斜率獲得與 $[I]$ 相關之 k_{obs} 之曲線圖以獲得 k_{on} 。表觀解離常數 K^{app}_i 係藉由與 $[I]$ 相關之分數速度 v_s/v_0 之非線性最小擬合測定，其中 v_s 為由隨時間相關性或緩慢結合等式獲得之穩態值且 v_0 為不存在抑制劑情況下的初始速度：

$$\frac{v_s}{v_o} = \frac{1}{1 + \frac{[I]}{K_i^{app}}}$$

解離常數 K_i 係由表觀 K_i 利用以下表達式計算：

$$K_i = \frac{K_i^{app}}{1 + \frac{[S]}{K_m}}$$

解離速率 k_{off} 係由上述測定參數利用以下關係式以數學方法計算：

$$K_i = \frac{k_{off}}{k_{on}}$$

隨後由 k_{off} 值利用以下關係式測定半衰期：

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_{off}}$$

利用此方案，測定化合物 1、2、6、17、20、35、36、41、43 及 45 之解離半衰期。化合物 1、20、35、36、41、43 及 45 展現小於 10 分鐘之 $T_{1/2}$ 。化合物 2、6 及 17 展現大於 10 分鐘且小於 60 分鐘之 $T_{1/2}$ 。

實例 10：抗增殖檢定

將於 100 μ L 補充有 10% 胎牛血清 (Invitrogen) 之適當細胞培養基 (對於 HCT-116 為 McCoy's 5A, Invitrogen) 中之 HCT-116(1000) 或其他腫瘤細胞接種於 96 孔細胞培養板之孔中，並在 37°C 下培育過夜。添加測試化合物至孔中並將板在 37°C 下培育 96 小時。向各孔中添加 MTT 或 WST 試劑 (10 μ L, Roche)，並按製造商所述在 37°C 下培育 4 小時。對於 MTT，根據製造商說明書 (Roche) 將經代謝之染料溶解過

夜。使用分光光度計(Molecular Devices)在595 nm(主波長)及690 nm(參比波長)下(對於MTT)及在450 nm下(對於WST)讀取每孔之光學密度。對於MTT，自主波長之值中減去參比光學密度值。使用設定為100%之DMSO對照組之值來計算抑制百分比。

實例11：活體內腫瘤功效模型

使用1 mL 26 3/8號針(Becton Dickinson Ref #309625)將於100 μ L RPMI-1640培養基(Sigma-Aldrich)中之新解離的HCT-116($2-5 \times 10^6$)、WSU-DLCL2($2-5 \times 10^6$)或其他腫瘤細胞無菌注射至雌性CD-1裸小鼠(5-8週齡，Charles River)右背側的皮下間隙內。或者，一些異種移植模型(例如CWR22)需要腫瘤片段連續繼代。在此情況下，將腫瘤組織之較小片段(約1 mm³)經由13號套針(Popper & Sons 7927)植入經麻醉(3-5%異氟烷(isoflourane)/氧混合物)C.B-17/SCID小鼠(5-8週齡，Charles River)之右背側皮下。在接種腫瘤之後第7天開始利用游標測徑規一週兩次量測。利用標準程序($0.5 \times (\text{長度} \times \text{寬度}^2)$)計算腫瘤體積。當腫瘤達到約200 mm³之體積時，將小鼠隨機分成治療組並開始接受藥物治療。基於先前自藥物動力學/藥效學及最大耐受劑量研究獲得之結果確定每次實驗的劑量及時程。對照組將接受不含任何藥物的媒劑。通常，以不同劑量及時程經由靜脈內(27號針)、經口(20號管飼針)或皮下(27號針)途徑投與測試化合物(100-200 μ L)。每週兩次量測腫瘤尺寸及體重，且當對照腫瘤達到約2000 mm³時結束研究。

儘管前文已出於清晰性及理解之目以一定詳細程度描述了本發明，但認為該等特定實施例僅具說明性而非限制性。熟習此項技術者閱讀本揭示案後將瞭解，可在不脫離本發明真實範疇之情況下對形式及細節作出各種改變，該真實範疇將由附隨申請專利範圍而非特定實施例界定。

本文參考之專利及科技文獻確定熟習此項技術者可獲得之知識。除非另有定義，否則如本文所用之所有技術及科學術語具有與普通熟習本發明所屬技術者所通常瞭解相同之含義。本文引用之頒予專利、申請案及參考文獻係以引用之方式併入本文中，程度仿佛指出各自以引用之方式具體且個別地併入一般。在矛盾的情況下，將以本揭示案(包括定義)為主。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：98133005

C07F 5/22 (2006.01)

※ 申請日：98.9.29

C07F 5/4 (2006.01)

※IPC 分類：~~C07C~~; A61K 33/22 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P 35/00 (2006.01)

1-胺基-2-環丁基乙酮酸衍生物

DERIVATIVES OF 1-AMINO-2-CYCLOBUTYLETHYLBORONIC ACID

二、中文發明摘要：

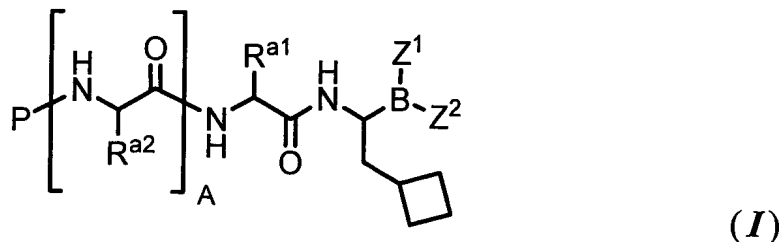
本發明提供適用作蛋白酶體抑制劑的新穎化合物。本發明亦提供包含本發明之化合物的醫藥組合物及使用該等組合物治療各種疾病的方法。

三、英文發明摘要：

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

七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽或酰胺酐，其中：

A 為 0、1 或 2；

P 為氫或胺基封端部分；

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

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

各 Y 獨立地為氫、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 或 $-S(O)_2-R^{10}$ ；

各 R^B 獨立地為經取代或未經取代之單環或雙環系統；

各 R^4 獨立地為氫或經取代或未經取代之脂族基、芳基、雜芳基或雜環基；或同一氮原子上之兩個 R^4 連同該氮原子一起形成除該氮原子外還具有 0-2 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜環原子的經取代或未經取代之 4 至 8 員雜環

基環；

各 R^5 獨立地為氫或經取代或未經取代之脂族基、芳基、雜芳基或雜環基；

各 R^6 獨立地為經取代或未經取代之脂族基、芳基或雜芳基；

各 R^{10} 獨立地為 C_{1-6} 脂族基、 C_{6-10} 芳基或 $-N(R^4)_2$ ；

m 為 0、1 或 2；

Z^1 及 Z^2 各自獨立地為羥基、烷氧基、芳氧基或芳烷氧基；或 Z^1 與 Z^2 一起形成衍生自酞酸錯合劑之部分。

2. 如請求項 1 之化合物，其中 P 為 $R^c-C(O)-$ 、 $R^c-O-C(O)-$ 、 $R^c-N(R^{4c})-C(O)-$ 、 $R^c-S(O)_2-$ 或 $R^c-N(R^{4c})-S(O)_2-$ ；

R^c 係選自由 C_{1-6} 脂族基、 C_{1-6} 氟脂族基、 $-R^D$ 、 $-T^1-R^D$ 及 $-T^1-R^{2c}$ 組成之群；

T^1 為經 0-2 個獨立選擇之 R^{3a} 或 R^{3b} 取代的 C_{1-6} 伸烷基鏈，其中該伸烷基鏈視情況雜有 $-C(R^5)=C(R^5)-$ 、 $-C\equiv C-$ 或 $-O-$ ；

R^D 為經取代或未經取代之單環或雙環系統；

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

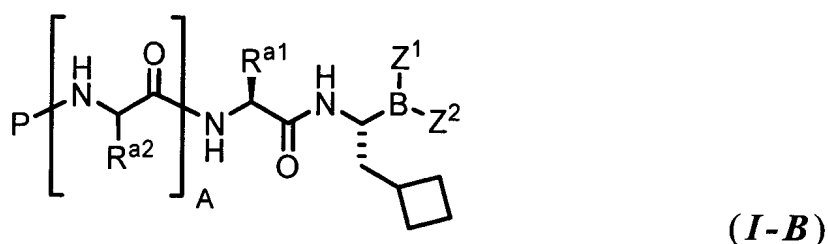
各 R^{3a} 獨立地選自由以下組成之群： $-F$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C(O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)NH_2$ 及 $-C(O)-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ ；

各 R^{3b} 獨立地為經 R^{3a} 或 R^7 取代或未經取代之 C_{1-3} 脂族基；

各 R^7 為經取代或未經取代之芳族基；且

R^{4c} 為氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氟烷基或 C_{6-10} 芳 (C_{1-4} 烷基)，其中該芳基部分經取代或未經取代。

3. 如請求項2之化合物，其特徵為式(I-B)：



或其醫藥學上可接受之鹽或酞酸酐。

4. 如請求項3之化合物，其中A為0。
5. 如請求項3之化合物，其中 R^{a1} 及 R^{a2} 各自獨立地為 C_{1-6} 脂族基、 C_{1-6} 氟脂族基或 $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$ ，且m為0或1。
6. 如請求項5之化合物，其中 R^B 為經取代或未經取代之苯基。
7. 如請求項6之化合物，其中 R^{a1} 為 $-CH_2-R^B$ ，且 R^B 為苯基。
8. 如請求項3之化合物，其中 R^{a1} 為 $-(CH_2)_m-CH(C_{1-4} \text{ 烷基})-OH$ 。
9. 如請求項3之化合物，其中 R^D 在可取代環碳原子上經0-2個 R^d 及0-2個 R^{8d} 取代；

各 R^d 係獨立地選自由以下組成之群： C_{1-6} 脂族基、 C_{1-6} 氟脂族基、鹵基、 $-R^{1d}$ 、 $-R^{2d}$ 、 $-T^2-R^{1d}$ 及 $-T^2-R^{2d}$ ，

T^2 為經0-2個獨立選擇之 R^{3a} 或 R^{3b} 取代的 C_{1-6} 伸烷基

鏈，其中該伸烷基鏈視情況雜有 $-C(R^5)=C(R^5)-$ 、 $-C\equiv C-$ 或 $-O-$ ；

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

各 R^{2d} 獨立地為 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-C(R^5)=C(R^5)_2$ 、 $-C\equiv C-R^5$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 或 $-\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$ ；

各 R^{3a} 係獨立地選自由以下組成之群： $-\text{F}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ ；

各 R^{3b} 獨立地為經 R^{3a} 或 R^7 取代或未經取代之 C_{1-3} 脂族基，或同一個碳原子上之兩個取代基 R^{3b} 連同其所連接之該碳原子一起形成 3 至 6 員環脂族環；

各 R^7 獨立地為經取代或未經取代之芳基或雜芳基環；

各 R^{8d} 係獨立地選自由以下組成之群： C_{1-4} 脂族基、 C_{1-4} 氟脂族基、鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{脂族基})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{脂族基})$ 及 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{脂族基})_2$ ；且

R^D 中之各可取代環氮原子係未經取代或經以下取代： $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$

、 C_{1-4} 脂族基、經取代或未經取代之 C_{6-10} 芳基或 C_{6-10} 芳
(C_{1-4})烷基，其中該芳基部分經取代或未經取代。

10. 如請求項3之化合物，其中：

R^D 中之各飽和環碳原子係未經取代或經 $=O$ 、 R^d 或 R^{8d}
取代；

R^D 中之各不飽和環碳原子係未經取代或經 R^d 或 R^{8d} 取
代；

各 R^d 係獨立地選自由以下組成之群： C_{1-6} 脂族基、
 C_{1-6} 氟脂族基、鹵基、 $-R^{1d}$ 、 $-R^{2d}$ 、 $-T^2-R^{1d}$ 、 $-T^2-R^{2d}$ ，

T^2 為經0-2個獨立選擇之 R^{3a} 或 R^{3b} 取代的 C_{1-6} 伸烷
基鏈，其中該伸烷基鏈視情況雜有 $-C(R^5)=C(R^5)-$
、 $-C\equiv C-$ 或 $-O-$ ；

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

各 R^{2d} 獨立地為 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-C(R^5)=C(R^5)_2$ 、 $-C\equiv C-R^5$
、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$
、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-$
 $\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}^6$
、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-$
 OR^5 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-$
 $\text{N}(\text{R}^4)-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 或 $-\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$ ；

各 R^{3a} 係獨立地選自由以下組成之群： $-\text{F}$ 、 $-\text{OH}$ 、
 $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、

$-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ ；

各 R^{3b} 獨立地為經 R^{3a} 或 R^7 取代或未經取代之 C_{1-3} 脂族基，或同一個碳原子上之兩個取代基 R^{3b} 連同其所連接之該碳原子一起形成3至6員環脂族環；

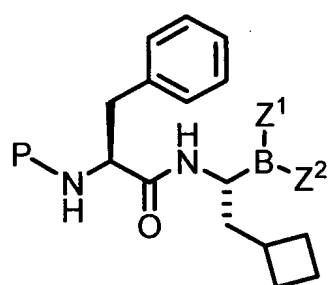
各 R^7 獨立地為經取代或未經取代之芳基或雜芳基環；

各 R^{8d} 係獨立地選自由以下組成之群： C_{1-4} 脂族基、 C_{1-4} 氟脂族基、鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{脂族基})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{脂族基})$ 及 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{脂族基})_2$ ；且

R^D 中之各可取代環氮原子係未經取代或經以下取代： $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 C_{1-4} 脂族基、經取代或未經取代之 C_{6-10} 芳基或 C_{6-10} 芳基 (C_{1-4}) 烷基，其中該芳基部分經取代或未經取代。

11. 如請求項7之化合物，其中 R^D 為選自由以下組成之群之經取代或未經取代之單環或雙環系統：苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、萘基、苯并咪唑基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、四氫喹啉基及二氫苯并噁嗪基。

12. 如請求項7之化合物d，其特徵為式(II)：



(II)

或其醫藥學上可接受之鹽或酞酸酐，其中：

P具有式 R^D -SO₂-或 R^D -C(O)-；

R^D 為選自由以下組成之群之經取代或未經取代之單環或雙環系統：苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、萘基、苯并咪唑基、喹啉基、異喹啉基、喹喏啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、四氫喹喏啉基及二氫苯并噁嗪基；

R^D 中之各飽和環碳原子係未經取代或經=O、 R^d 或 R^{8d} 取代；

R^D 中之各不飽和環碳原子係未經取代或經 R^d 或 R^{8d} 取代；

各 R^d 係獨立地選自由 $-R^{1d}$ 、 $-R^{2d}$ 、 $-T^2-R^{1d}$ 及 $-T^2-R^{2d}$ 組成之群；

T^2 為未經取代或經 R^{3a} 或 R^{3b} 取代之C₁₋₃伸烷基鏈；

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

各 R^{2d} 獨立地為 $-OR^5$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-O-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 或 $-C(O)N(R^4)_2$ ；且

各 R^{8d} 係獨立地選自由以下組成之群：C₁₋₄脂族基、C₁₋₄氟脂族基、鹵基、-OH、-O(C₁₋₄脂族基)、-NH₂、-NH(C₁₋₄脂族基)及-N(C₁₋₄脂族基)₂。

13. 如請求項12之化合物，其中 R^d 具有式 $-Q-R^E$ ；

Q為-O-、-NH-或-CH₂-；且

R^E為經取代或未經取代之芳基、雜芳基、雜環基或環脂族環。

14. 如請求項12之化合物，其中R^D為經式-O-R^E之取代基取代之苯基、吡啶基、吡嗪基或嘧啶基，且R^E為經取代或未經取代之苯基、吡啶基、吡嗪基或嘧啶基。
15. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1之化合物及醫藥學上可接受之載劑。
16. 一種如請求項1至14中任一項之化合物的用途，其係用於製造治療癌症之藥物。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

