公告本

申請日期	88.1.22
案號	88101002
類別	C07K5/03, C07K5/07, A61K38/04

（以上各欄由本局填註）

A4
C4

593339

發明 ~~新型~~ 專利說明書

一、發明 ~~新型~~ 名稱	中文	20S蛋白酶體之α-酮胺抑制劑
	英文	"α-KETOAMIDE INHIBITORS OF 20S PROTEASOME"
二、發明 ~~創作~~ 人	姓名	1.麗沙 王　2.羅伯 T. 朗 3.史帝芬 R. 史邱　4.艾麗森 喬麗 5.蘇如許 柯渥　6.麥克 M. 韋克
	國籍	12.3.及5.6.均美國　4.英國
	住、居所	1.美國加州柏靈根市佛朗如邦達大道1545號 2.美國加州派拉亞托市百榮大道781號 3.美國加州紅木市曼多西諾路204號 4.美國加州珊曼堤歐市蒙特羅街3205號 5.美國紐約州韋切斯特市艾巨吾路90號 6.美國麻州確那波市波斯佛路16號
三、申請人	姓名（名稱）	美商CV治療公司
	國籍	美國
	住、居所（事務所）	美國加州派拉亞托市波特路3172號
	代表人姓名	路易斯 G. 南吉 三世

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

（由本局填寫）

承辦人代碼：	A6 B6
大　　類：	
ＩＰＣ分類：	

本案已向：

國（地區）	申請專利，申請日期：	案號：	，□有　□無主張優先權
美國	1998年01月26日	09/013,365	☑有□無主張優先權

有關微生物已寄存於：　　，寄存日期：　　，寄存號碼：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝　訂　線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（1）

發明背景

多催化性蛋白酶或蛋白酶體爲負責大部份細胞蛋白質ATP-依存性蛋白分解作用之高度保存細胞結構(Coux. O., Tanaka, K. and Goldberg, A. 1996, Ann. Rev. Biochem. 65, 801-847)。20S蛋白酶體含有複合物之機能性核芯且已自古細菌熱胞漿嗜酸菌中結晶(Lowe, J., Stock, D., Jap, B., Zwicki, P., Bauminster, W. 及Huber, R. 1995 Science 268, 533-539)及自酵母啤酒釀母菌(Saccharomyces cerevisiae)中結晶(Groll, M., Ditzel, L., Lowe, J., Stock, D., Bochtler, M., Bartunik, HD及Huber, R. 1997 Nature 386, 463-471)。不若主要呈現似胰凝乳蛋白酶蛋白水解活性之古細菌蛋白酶(Dahlmann, B., Kopp, F., Kuehn, L., Niedel, B., Pfeifer, G. 1989, FEBSLett. 251, 125-131; Seemuller, E., Lupas, A., Zuw, F., Zwickl, P及Baumeister, W. FEBS Lett. 359, 173, (1995)，該眞核狀態之蛋白酶體至少含有5種可相同之蛋白水解活性。該等活性中三種對胰凝乳蛋白酶、胰蛋白酶及胜肽基穀氨醯基胜肽酶之特異性類似。所述之其他兩種活性呈現偏好切斷分支鏈胺基酸(BrAAP)羧基側上之胜肽鍵並在短鏈中性胺基酸(SnAAP)間形成胜肽鍵(Orlowski, M. 1990 Biochemistry 29, 10289-10297)。

雖然20S蛋白酶體含有蛋白水解核芯，但無法在活體內降解蛋白質，除非在其結構任一端與19S帽冠(cap)複合，該帽冠本身含有複數個ATP酶活性。此較大結構稱爲26S蛋白酶體，且將藉添加複數個8.5 kDa聚胜肽，泛激素之分子而決

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 2 ）

速降解標的蛋白質(回顧於Coux, O., Tanaka, K.及Goldberg, A. 1996 Ann. Rev. Biochem. 65, 801-847)。

大量之基質衍生之官能度已使用作爲有效之絲氨酸及硫醇蛋白酶抑制劑。該等主題中有數種已描述爲蛋白酶體之抑制劑。其包含胜肽醛類(Vinitsky, A., Michaud, C,, Powers, J.及Orlowski, M. 1992 Biochemistry 31, 9421-9428; Tsubuki, S., Hiroshi, K., Saito, Y., Miyashita, N., Inomata, M.,及Kawashima, S. 1993 Biochem. Biophys. Res. Commun. 196,1195-1201; Rock, K, I., Gramm, C., Rothstein, L., Clark, K., Stein, R., Dick, L., Hwang, D. 及 Goldberg, A.L. (1994) Cell 78, 761-771)，N-乙醯基-L-白氨醯基-L-白氨醯基-L-原白氨醛(ALLN)及N-乙醯基-L-白氨醯基-1-白氨醯基-蛋氨醛(LLM)，惟此類最強力之抑制劑爲N-碳苄氧基-1-L-白氨醯基-L-白氨醯基-L-原纈氨醛(MG115)。其他報導已描述一系列在10至100 nM範圍內具IC_{50}值之二胜肽抑制劑(Iqbal, M., Chatterjee S., Kauer, J.C., Das, M., Messina, P., Freed, B., Biazzo, W及Siman, R. 1995, I-Med. Chem. 38, 2276-2277)。一系列α-酮羰基及硼酸酯衍生之二胜肽(Iqbai, M., Chatterjee, S., Kauer, J.C., Mallamo, J.P., Messina, P.A., Reiboldt, A.及Siman, R. 1996 Bioorg. Med-Chem. Lett 6, 287-290)及環氧酮(Spattenstein, A., Leban, JJ., Huang, J.J., Reinhardt, K.R., Viveros, O.H., Sigafoos, J.及Grouch, R. 1996 Tet. Lett. 37, 1434-1346)已描述爲蛋白酶體之強力抑制劑。

在抑制蛋白酶體活性中呈現特異性之不同化合物爲乳胱氨

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（3）

酸 (Lectacystin)(Fenteany, G., Standaert, R.F., Lane, W.S., Choi, S., Corey, E.J.及Schreiber, S.L. 1995 Science 268, 726-731)，其爲鏈黴菌代謝物。此分子最初發現其在神經母細胞瘤細胞系中有誘發軸突外生長之能力(Omura, S., Matsuzaki, K., Fujimoto, T., Kosuge, K., Furuya, T., Fujita, S.及 Nakagawa, A. 1991 J. Antibiot. 44, 117-118)及隨後顯示可抑制數種細胞類型 (Fenteany, G., Standaert, R.F., Reichard, G.A., Corey, E.J.及Schreiber, S.L. 1994 Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 91, 3358-3362)。

現已完全建立蛋白酶體爲多樣細胞功能如細胞門、抗原加工必要之蛋白水解路徑及短效性調節蛋白質如致癌基因產物、胞轉蛋白及轉錄因子之降解作用中之主要溶菌酶體外之蛋白水解系統(Ciechanover, A. (1994) Cell 79, 13-21; Palombell, V.J., Rando, O.J., Goldberg, A.L.及Maniatis, T. 1994 Cell 78, 773-785)。例如活性型之NF-κB係由p65及p50次單元所構成之異二聚物。後者係以非活性前驅物(p105)存在於細胞溶質中。p105蛋白水解加工產生p50係經由泛激素-蛋白酶體路徑發生。此外，加工之p50及p65以結合至抑制性蛋白質IκB之非活化複合物維持在細胞溶質中。發炎性刺激素如LPS藉起始會引起IκB降解之訊號路徑而活化NF-κB。該等訊號亦刺激p105加工成p50。因此由泛激素-蛋白酶體路徑負責之兩種蛋白水解結果對NF-κB之訊號誘發活化作用爲必需者。

泛激素調節之蛋白酶體蛋白水解在NF-κB活化中扮演重要

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 4 ）

角色之觀察可藉使用導向蛋白酶體之抑制劑而臨床開發。NF-κB之異常活化接著刺激細胞素合成已見於各種發炎及感染性疾病。NF-κB之活化對血管形成及對黏附分子(CAMs及選擇素)之表現爲必要，因此蛋白酶體抑制劑在治療因血管系統引起之疾病亦具利用性。

文獻中悉知泛激素-蛋白酶體路徑對負責自有絲分裂流出並使細胞進展成次一細胞循環相之胞轉蛋白之調節破壞具重要性(Glotzer, M., Murray. A.W.及Kirschner, M.W. (1991) Nature 349, 132-138)。因此使用蛋白酶體抑制劑抑制胞轉蛋白降解可遏止生長。因此蛋白酶體抑制劑之另一種有效利用爲用於治療因abberrant細胞門引起之疾病。

最近文獻中已報導20S蛋白酶體之數類胜肽抑制劑。該α-酮胺已用於數種指標之蛋白酶抑制劑。詳言之，已報導一系列α-酮羰基及硼酸酯衍生之二胜肽(Iqbal, M., Chatterjee, S., Kauer, J.C., Mallamo, J.P., Messina, P.A., Reiboldt, A.及Siman, R. 1996 Bioorg. Med. Chem. Lett 6, 287-290)。爲20S蛋白酶體功能之強力抑制劑。3-吲哚丙酮酸之衍生物已宣稱爲治療中樞神經系統干擾之醫藥活性化合物(De Luca, 等人 WO 88/09789)，係經由腦中調節犬尿氨酸量之機制而作用。

即使已發現各種組合物可抑制細胞增殖至某種程度，但仍需要可經由20S蛋白酶體抑制細胞增殖之更有效化合物。

發明概述

本發明一目的係提供一種於哺乳類中抑制細胞增殖之方

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 5 ）

法，使用治療有效量之迄今未知具有細胞增殖抑制性質之組合物。

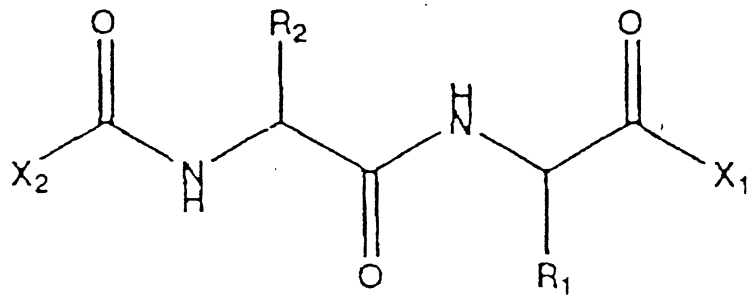
本發明又一目的係提供一種治療可受抑制蛋白酶體功能影響之疾病之方法。

再者，本發明一目的係提供一種治療可藉抑制蛋白酶體功能所操控之增殖性疾病之方法。

本發明又一目的係使用治療有效量之本文組合物抑制人類中細胞增殖障礙之用途。

本發明另一目的係使用治療有效量之本文組合物抑制蛋白酶體功能之用途。

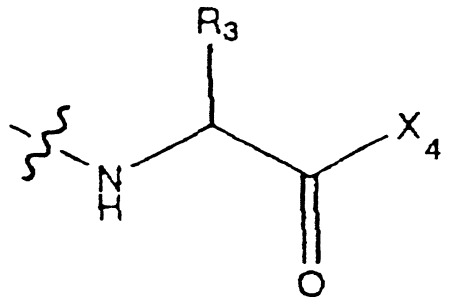
一具體例中，本發明爲下式物質之組合物：



其中X_2爲Ar或Ar-X_3，其中X_3爲-C=O，或-CH_2CO-，及其中Ar爲苯基、經取代苯基、吲哚、經取代吲哚及任何其他雜芳基；R_1及R_2各獨立選自已知天然α-胺基酸及非天然胺基酸之側鏈、1-10個碳直鏈及分支烷基、1-10碳直鏈及分支經取代烷基、芳基、經取代芳基、1-10個碳直鏈、分支經取代芳基、烷氧基芳基、3-8個碳環烷基、雜環、經取代雜環、雜芳基及經取代雜芳基；X_1係選自氫氧基、單烷胺基、二烷胺基、烷氧基、芳氧基及

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 6 ）



其中X_4爲氫氧基、芳胺基、單烷胺基、二烷胺基、烷氧基或芳烷氧基；及

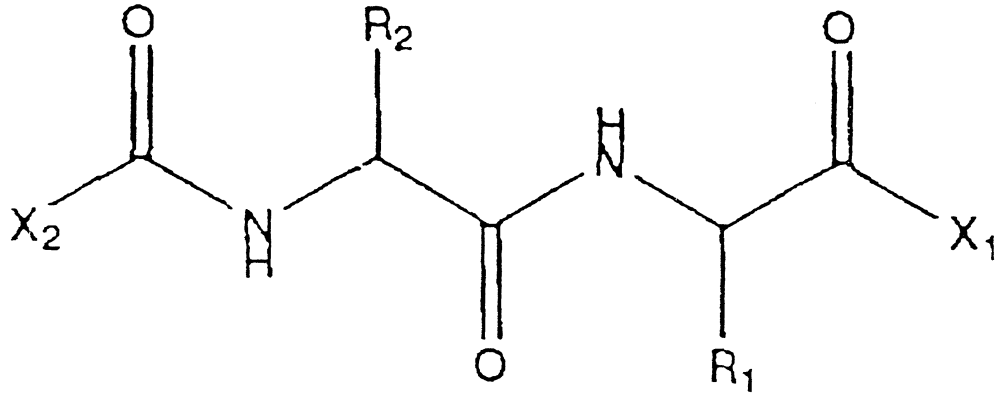
R_3係選自已知天然α-胺基酸、非天然胺基酸、氫、1-10個碳直鏈及分支烷基、1-10個碳直鏈及分支經取代烷基、芳基、經取代芳基、1-10個碳直鏈及分支經取代芳基、烷氧基芳基、3-8個碳環烷基、雜環、經取代雜環、雜芳基及經取代雜芳基。

另一具體例中，本發明係有關一種抑制哺乳類中蛋白酶體蛋白酶因子之方法，包括對哺乳類投與醫藥有效量之上述組合物。

又另一具體例中，本發明係有關一種包括申請專利範圍第1項之組合物及一或多種醫藥賦形劑之醫藥組合物。

現行具體例描述

本發明有關一種用以抑制哺乳類尤其是人類中細胞增殖障礙、感染性疾病及免疫學疾病之方法，係使用下列通式之組合物：



本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

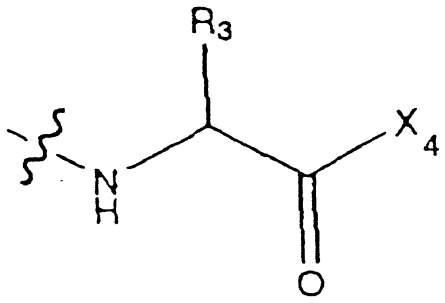
裝

訂

五、發明說明（ 7 ）

其中：

X_2爲Ar或Ar-X_3，其中X_3爲-C=O、-CH_2CO-，或$(CH_2)_n$，其中n=0-2及其中Ar爲苯基、經取代苯基、吲哚、經取代吲哚及任何其他雜芳基；R_1及R_2各獨立選自已知天然α-胺基酸及非天然胺基酸之側鏈、氫、1-10個碳直鏈及分支烷基、1-10碳直鏈及分支經取代烷基、芳基、經取代芳基、1-10個碳直鏈、分支經取代芳基、烷氧基芳基、3-8個碳環烷基、雜環、經取代雜環、雜芳基及經取代雜芳基。R_2較好爲聯芳基或聯苯基。R_1較好爲異丁基。X_1係選自氫氧基、單烷胺基、二烷胺基、烷氧基、芳氧基及



其中：

X_4 爲氫氧基、芳胺基、單烷胺基、二烷胺基、烷氧基或芳烷氧基；及較好爲-OH；

R_3 係選自已知天然α-胺基酸、非天然胺基酸、氫、1-10個碳直鏈及分支烷基、1-10個碳直鏈及分支經取代烷基、芳基、經取代芳基、1-10個碳直鏈及分支經取代芳基、烷氧基芳基、3-8個碳環烷基、雜環、經取代雜環、雜芳基及經取代雜芳基。R_3較好爲CO_2H、CH_2CO_2H、$(CH_2)_2CO_2H$、Arg、Lys、Asn、Gln、Asp、

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 8 ）

Gln、Phe及Nle。

下列對本文所用某些名詞作定義。

"鹵素"表示氟、溴、氯及碘原子。

"羥基"表示-OH基。

"巯基"表示-SH基。

"烷基"表示1至10個碳原子之環狀、分支或直鏈烷基。此名詞又舉例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、異丁基(或3-甲基丙基)、環丙基甲基、異戊基、正戊基、正己基等。

"經取代烷基"表示前述低碳數烷基包含有一或多個下列基如羥基、巯基、烷巯基、鹵素、烷氧基、胺基、醯胺基、羧基、環烷基、經取代環烷基、雜環，環雜烷基、經取代環雜烷基、醯基、羧基、芳基、經取代芳基、芳氧基、雜芳基、經取代雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、烷基烯基、烷基炔基、烷基環烷基、烷基環雜烷基、氰基。該等基可附接至低碳數烷基部份之任何碳原子上。

"芳氧基"表示-OAr基，其中Ar爲芳基、經取代芳基、雜芳基或經取代雜芳基，如下文定義。

"胺基"表示NRR'基，其中R及R'可獨立爲氫、低碳數烷基、經取代低碳數烷基、芳基、經取代芳基、雜芳基、或經取代雜芳基(如下文定義)或醯基。

"醯胺基"表示-C(O)NRR'基，其中R及R'可獨立爲氫、低碳數烷基、經取代低碳數烷基、芳基、經取代芳基、雜芳基、經取代雜芳基，如下文定義。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 9 ）

"羧基"表示-C(O)OR基，其中R可獨立爲氫、低碳數烷基、經取代低碳數烷基、芳基、經取代芳基、雜芳基、經取代雜芳基等。

"芳基"或"Ar"表示含至少一個芳族環(如苯基或聯苯基)或其中至少一個環爲芳族之複數個縮合環(如1,2,3,4-四氫萘基、萘基、蒽基或菲基)之芳族碳環基。

"經取代芳基"表示視情況經一或多個官能基取代之芳基，如經鹵素、低碳數烷基、低碳數烷氧基、烷硫基、乙炔、胺基、醯胺基、羧基、羥基、芳基、芳氧基、雜環、雜芳基、經取雜芳基、硝基、氰基、巯基、磺醯胺基等取代。

"雜環"表示含單環(如嗎啉基吡啶基或呋喃基)或複數個縮合環(如萘吡啶基、喹噁基、喹啉基、吲哚吡基或苯幷[b]噻吩基)且在環中含有至少一個雜原子如N-O或S之飽和、不飽和或芳族碳環基，其可視情況爲未取代或經例如鹵素、低碳數烷基、低碳數烷氧基、烷硫基、乙炔、胺基、醯胺基、羧基、羥基、芳基、芳氧基、雜環、雜芳基、經取代雜芳基、硝基、氰基、巯基、磺醯胺基等取代。

"雜芳基"表示其中至少一個雜環爲芳族之雜環。較佳雜芳基爲苯基、經取代苯基、吲哚及經取代吲哚。

"經取代雜芳基"表示視情況以一或多個官能基單或多取代之雜環，官能基如鹵素、低碳數烷基、低碳數烷氧基、烷硫基、乙炔、胺基、醯胺基、羧基、羥基、芳基、芳氧基、雜環、雜芳基、經取代雜芳基、硝基、氰基、巯基、

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 10 ）

磺醯胺基等。

"環烷基"表示含3至15個碳原子之二價環狀或多環烷基。

"經取代環烷基"表示含一或多個取代基之環烷基，如含鹵素、低碳數烷基、經取取代低碳數烷基、烷氧基、烷硫基、乙炔、芳基、芳氧基、雜環、雜芳基、經取代雜芳基、硝基、氰基、巯基、磺醯胺基等。

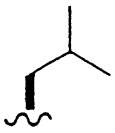
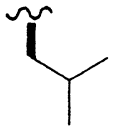
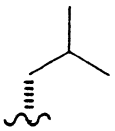
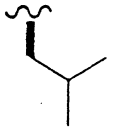
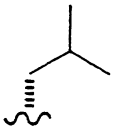
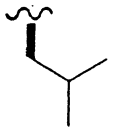
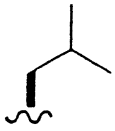
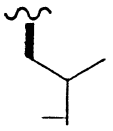
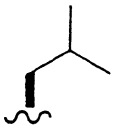
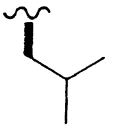
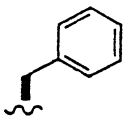
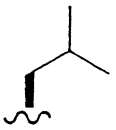
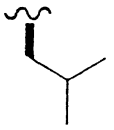
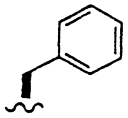
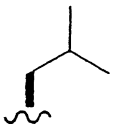
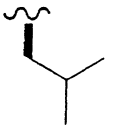
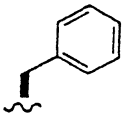
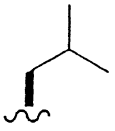
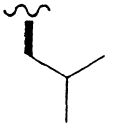
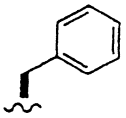
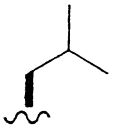
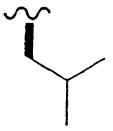
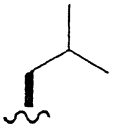
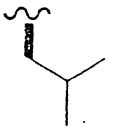
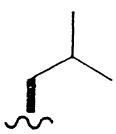
可用於本發明治療方法，尤其是可作爲蛋白酶功能之抑制劑之化合物實例列於下表1：

—

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 12 ）

9	吲哚	CH_2CO				 $PhCH_2N$
10	吲哚	CO			OH	
11	苯基	CO			OH	
12	苯基	CO				 OH
13	苯基	CH_2CO				 OH
14	吲哚	CO				 OH
15	吲哚	CH_2CO				 OH
16	苯基	CO				 OH
17	吲哚	CH_2CO				 OH
18	吲哚	CH_2CO				 OH

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

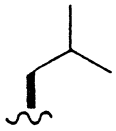
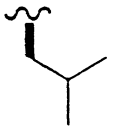
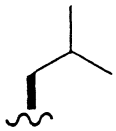
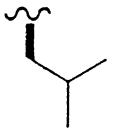
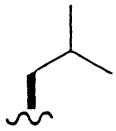
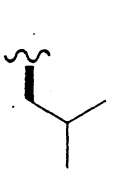
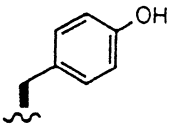
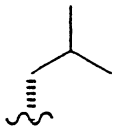
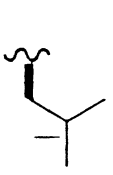
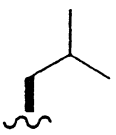
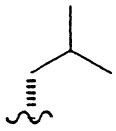
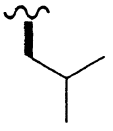
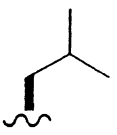
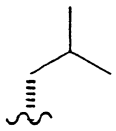
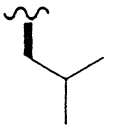
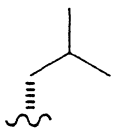
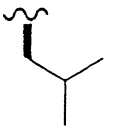
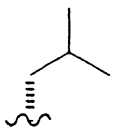
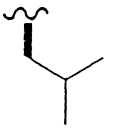
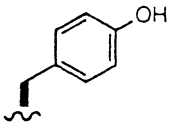
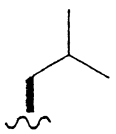
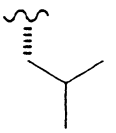
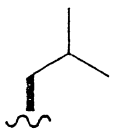
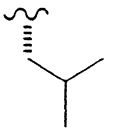
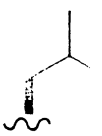
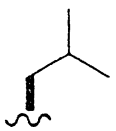
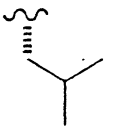
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明（ 13 ）

19	吲哚	CH_2CO				OH
20	吲哚	CH_2CO				OH
21	吲哚	CH_2CO				OH
22	吲哚	CH_2CO				OH
23	吲哚	CH_2CO				OH
24	吲哚	CH_2CO				OH
25	吲哚	CH_2CO				OH
26	吲哚	CH_2CO				OH
27	吲哚	CH_2CO				OH
28	吲哚	CH_2CO				OH
29	吲哚	CH_2CO				OH

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

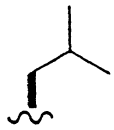
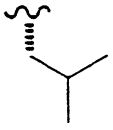
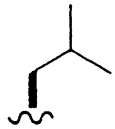
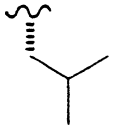
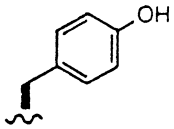
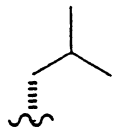
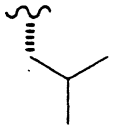
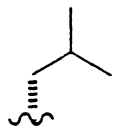
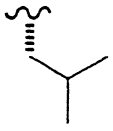
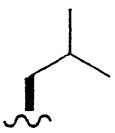
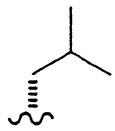
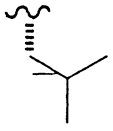
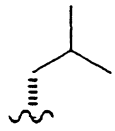
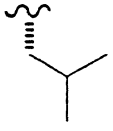
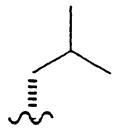
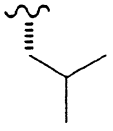
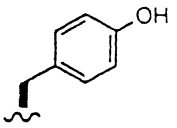
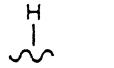
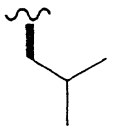
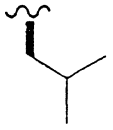
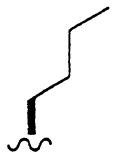
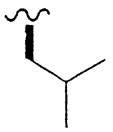
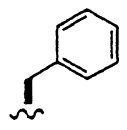
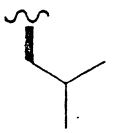
裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 14 ）

30	吲哚	CH_2CO				OH
31	吲哚	CH_2CO				OH
32	吲哚	CH_2CO				OH
33	吲哚	CH_2CO				OH
34	吲哚	CH_2CO				OH
35	吲哚	CH_2CO				OH
36	吲哚	CH_2CO				OH
37	吲哚	CH_2CO				OH
38	吲哚	CH_2CO	β-Ala			OH
39	吲哚	CH_2CO				OH
40	吲哚	CH_2CO				OH

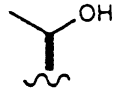
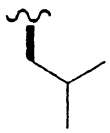
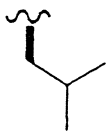
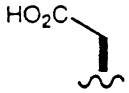
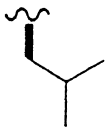
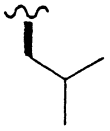
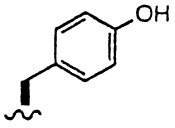
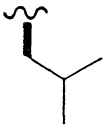
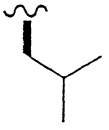
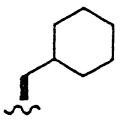
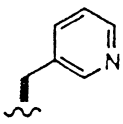
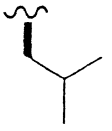
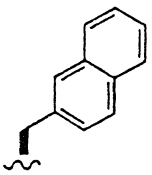
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 15 ）

41	吲哚	CH_2CO				OH
42	吲哚	CH_2CO				OH
43	吲哚	CH_2CO				OH
44	吲哚	CH_2CO				OH
45	吲哚	CH_2CO				OH
46	吲哚	CH_2CO				OH
47	吲哚	CH_2CO				OH
48	吲哚	CH_2CO				OH
49	吲哚	CH_2CO				OH
50	吲哚	CH_2CO				OH

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

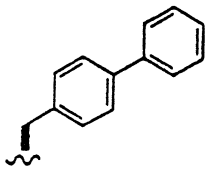
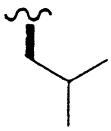
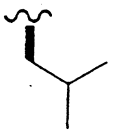
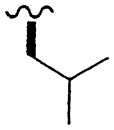
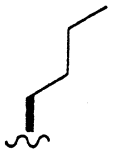
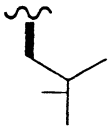
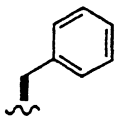
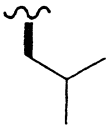
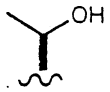
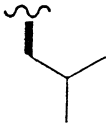
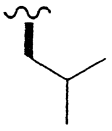
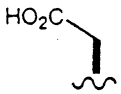
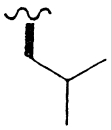
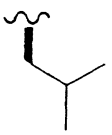
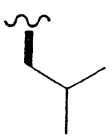
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

A7
B7

五、發明說明（ 16 ）

51	吲哚	CH_2CO				OH
52	吲哚	CH_2CO				OH
53	吲哚	CH_2CO	β-Ala			OH
54	吲哚	CH_2CO				OH
55	吲哚	CH_2CO				OH
56	吲哚	CH_2CO				OH
57	吲哚	CH_2CO				OH
58	吲哚	CH_2CO				OH
59	吲哚	CH_2CO				OH
60	吲哚	CH_2CO				OH

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

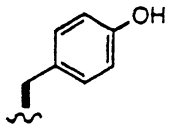
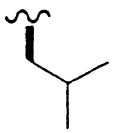
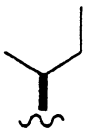
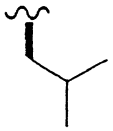
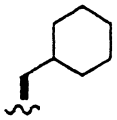
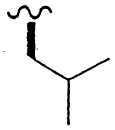
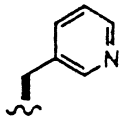
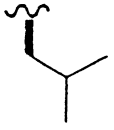
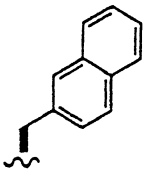
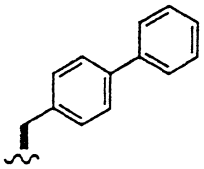
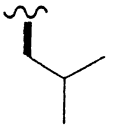
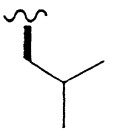
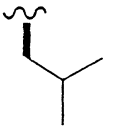
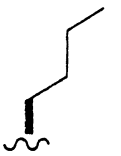
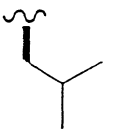
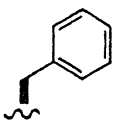
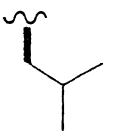
裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 17 ）

61	吲哚	CH_2CO				OH
62	吲哚	CH_2CO				OH
63	吲哚	CH_2CO				OH
64	吲哚	CH_2CO				OH
65	吲哚	CH_2CO				OH
66	吲哚	CH_2CO				OH
67	吲哚	CH_2CO				OH
68	吲哚	CH_2CO	β-Ala			OH
69	吲哚	CH_2CO				OH
70	吲哚	CH_2CO				OH

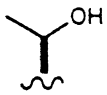
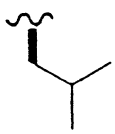
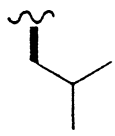
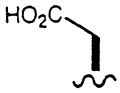
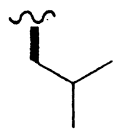
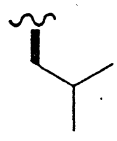
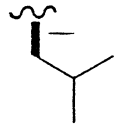
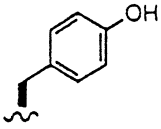
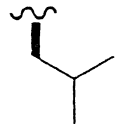
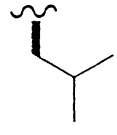
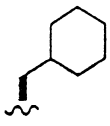
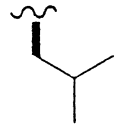
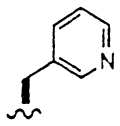
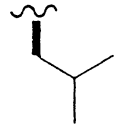
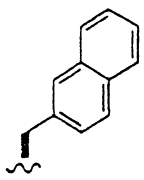
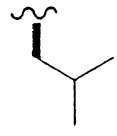
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 18 ）

71	吲哚	CH_2CO				OH
72	吲哚	CH_2CO				OH
73	吲哚	CH_2CO				OH
74	吲哚	CH_2CO				OH
75	吲哚	CH_2CO				OH
76	吲哚	CH_2CO				OH
77	吲哚	CH_2CO				OH
78	吲哚	CH_2CO				OH
79	吲哚	CH_2CO				OH
80	吲哚	CH_2CO				OH

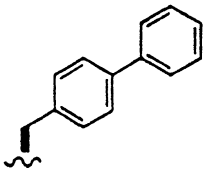
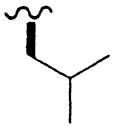
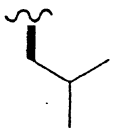
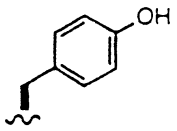
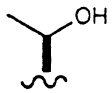
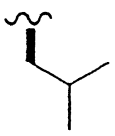
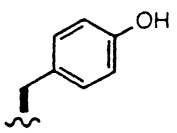
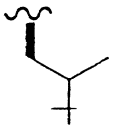
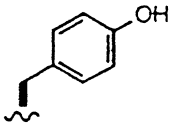
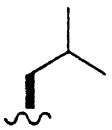
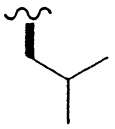
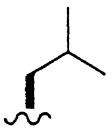
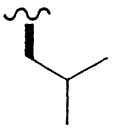
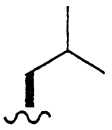
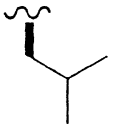
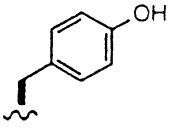
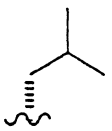
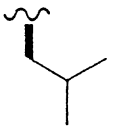
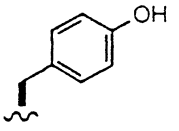
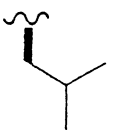
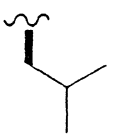
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 19 ）

81	吲哚	CH_2CO				OH
82	吲哚	CH_2CO				OH
83	吲哚	CH_2CO				OH
84	吲哚	CH_2CO	β-Ala			OH
85	吲哚	CO				OH
86	吲哚	CH_2CO				OH
87	吲哚	CH_2CO				OH
88	吲哚	CH_2CO				OH
89	吲哚	CH_2CO				OH
90	吲哚	CH_2CO	β-Ala			OH

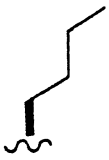
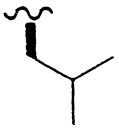
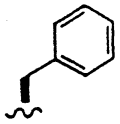
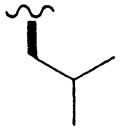
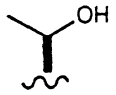
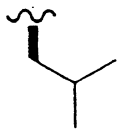
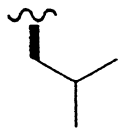
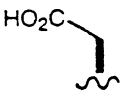
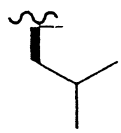
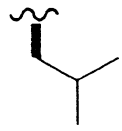
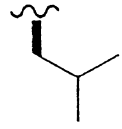
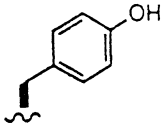
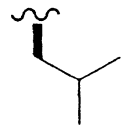
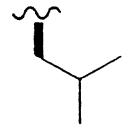
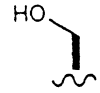
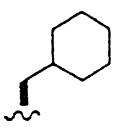
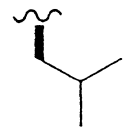
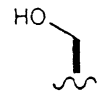
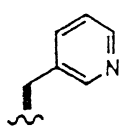
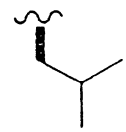
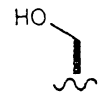
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 20 ）

91	吲哚	CH_2CO				OH
92	吲哚	CH_2CO				OH
93	吲哚	CH_2CO				OH
94	吲哚	CH_2CO				OH
95	吲哚	CH_2CO				OH
96	吲哚	CH_2CO				OH
97	吲哚	CH_2CO				OH
98	吲哚	CH_2CO				OH
99	吲哚	CH_2CO				OH
100	吲哚	CH_2CO				OH
101	吲哚	CH_2CO				OH

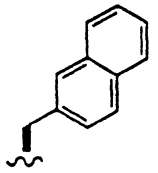
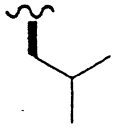
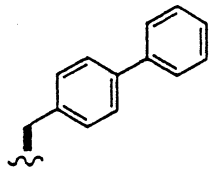
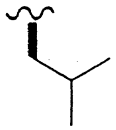
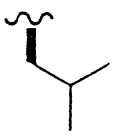
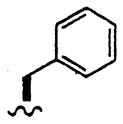
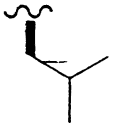
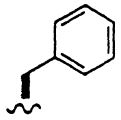
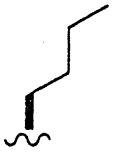
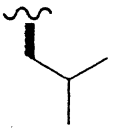
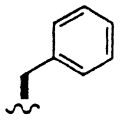
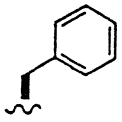
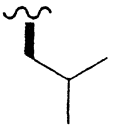
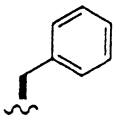
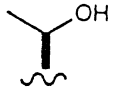
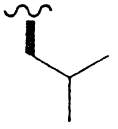
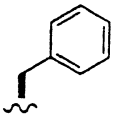
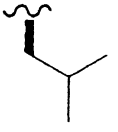
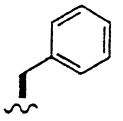
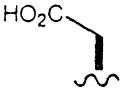
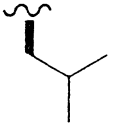
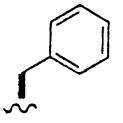
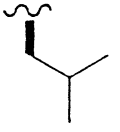
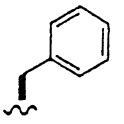
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 21 ）

102	吲哚	CH_2CO				OH
103	吲哚	CH_2CO				OH
104	吲哚	CH_2CO				OH
105	吲哚	CH_2CO	β-Ala			OH
106	吲哚	CH_2CO				OH
107	吲哚	CH_2CO				OH
108	吲哚	CH_2CO				OH
109	吲哚	CH_2CO				OH
110	吲哚	CH_2CO				OH
111	吲哚	CH_2CO	Val			OH

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

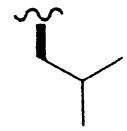
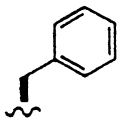
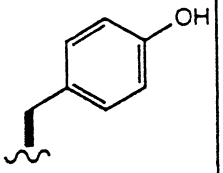
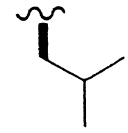
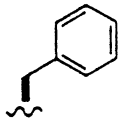
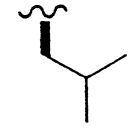
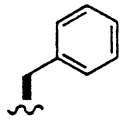
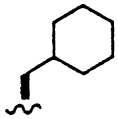
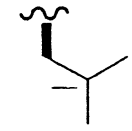
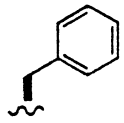
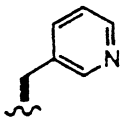
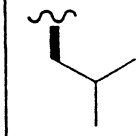
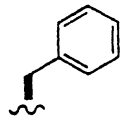
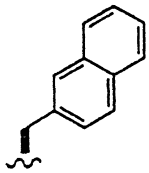
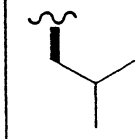
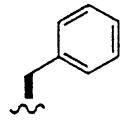
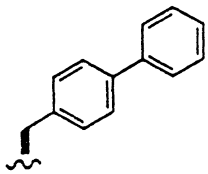
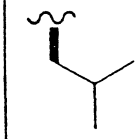
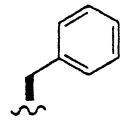
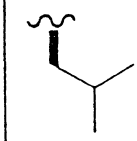
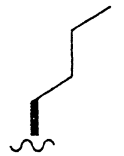
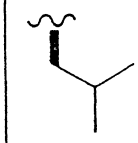
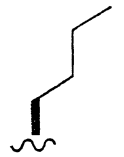
訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 22 ）

112	吲哚	CH_2CO	Nva			OH
113	吲哚	CH_2CO				OH
114	吲哚	CH_2CO				OH
115	吲哚	CH_2CO				OH
116	吲哚	CH_2CO				OH
117	吲哚	CH_2CO				OH
118	吲哚	CH_2CO				OH
119	吲哚	CH_2CO				OH
120	吲哚	CH_2CO	β-Ala			OH

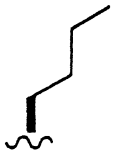
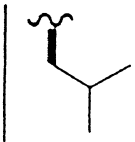
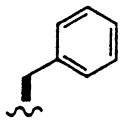
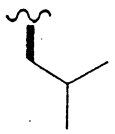
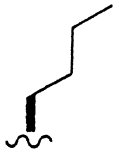
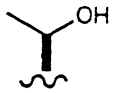
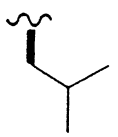
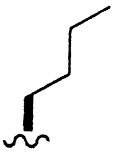
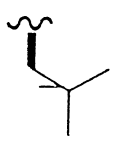
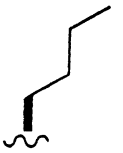
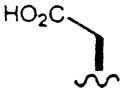
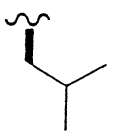
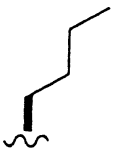
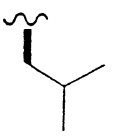
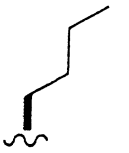
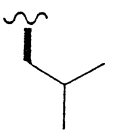
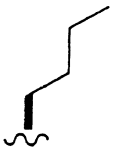
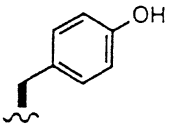
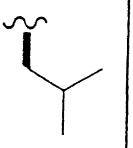
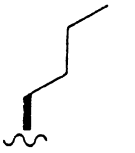
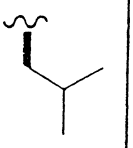
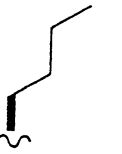
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 23 ）

121	吲哚	CH_2CO				OH
122	吲哚	CH_2CO				OH
123	吲哚	CH_2CO				OH
124	吲哚	CH_2CO				OH
125	吲哚	CH_2CO				OH
126	吲哚	CH_2CO				OH
127	吲哚	CH_2CO				OH
128	吲哚	CH_2CO				OH
129	吲哚	CH_2CO				OH

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

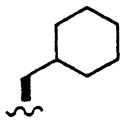
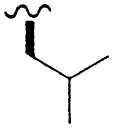
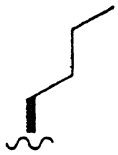
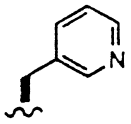
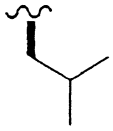
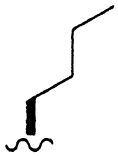
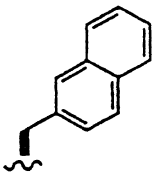
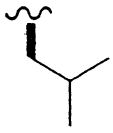
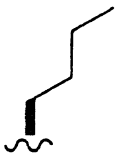
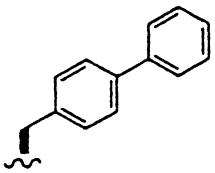
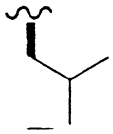
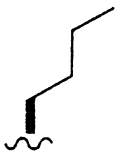
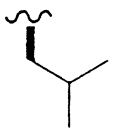
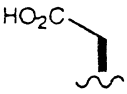
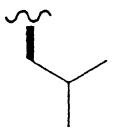
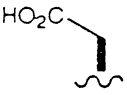
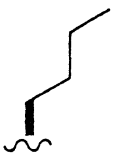
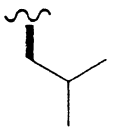
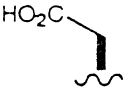
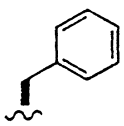
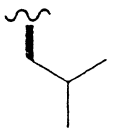
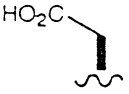
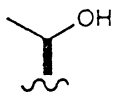
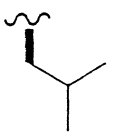
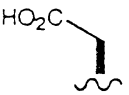
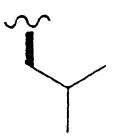
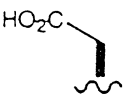
訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 24 ）

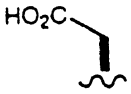
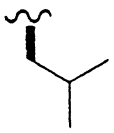
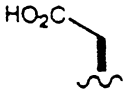
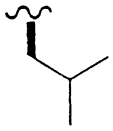
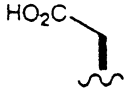
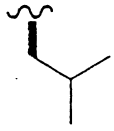
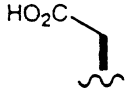
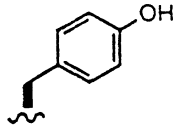
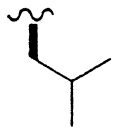
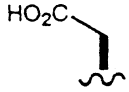
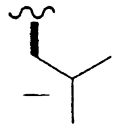
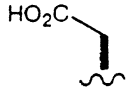
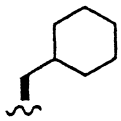
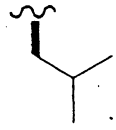
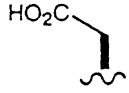
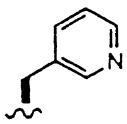
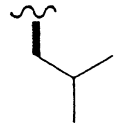
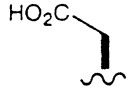
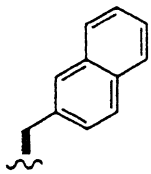
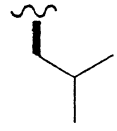
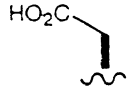
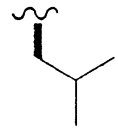
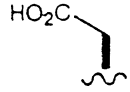
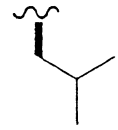
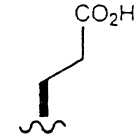
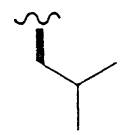
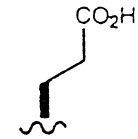
130	吲哚	CH_2CO				OH
131	吲哚	CH_2CO				OH
132	吲哚	CH_2CO				OH
133	吲哚	CH_2CO				OH
134	吲哚	CH_2CO				OH
135	吲哚	CH_2CO	β-Ala			OH
136	吲哚	CH_2CO				OH
137	吲哚	CH_2CO				OH
138	吲哚	CH_2CO				OH
139	吲哚	CH_2CO				OH

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 25 ）

140	吲哚	CH_2CO				OH
141	吲哚	CH_2CO				OH
142	吲哚	CH_2CO				OH
143	吲哚	CH_2CO				OH
144	吲哚	CH_2CO				OH
145	吲哚	CH_2CO				OH
146	吲哚	CH_2CO				OH
147	吲哚	CH_2CO				OH
148	吲哚	CH_2CO	4,4'-BPA			OH
149	吲哚	CH_2CO				OH
150	吲哚	CH_2CO	β-Ala			OH

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

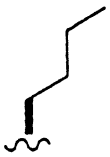
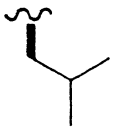
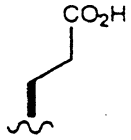
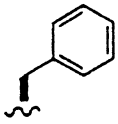
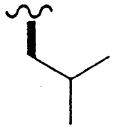
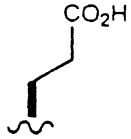
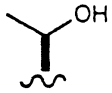
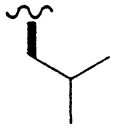
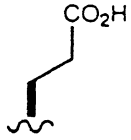
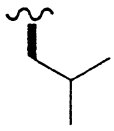
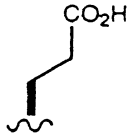
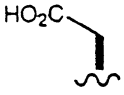
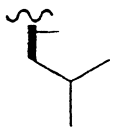
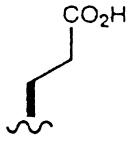
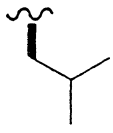
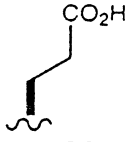
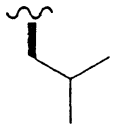
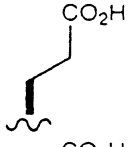
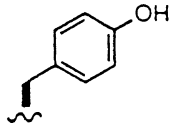
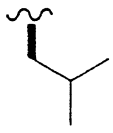
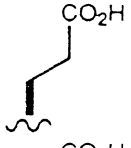
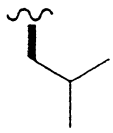
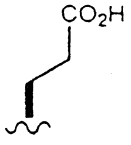
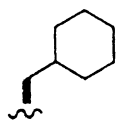
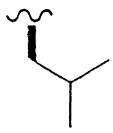
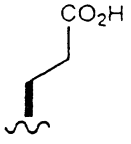
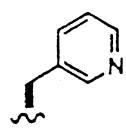
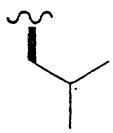
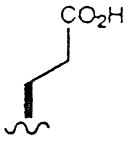
訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 26 ）

151	吲哚	CH_2CO				OH
152	吲哚	CH_2CO				OH
153	吲哚	CH_2CO				OH
154	吲哚	CH_2CO				OH
155	吲哚	CH_2CO				OH
156	吲哚	CH_2CO				OH
157	吲哚	CH_2CO				OH
158	吲哚	CH_2CO				OH
159	吲哚	CH_2CO				OH
160	吲哚	CH_2CO				OH
161	吲哚	CH_2CO				OH

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

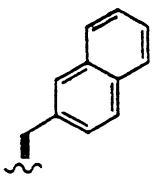
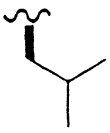
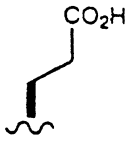
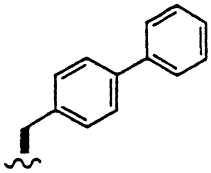
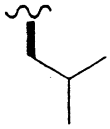
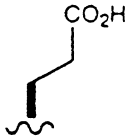
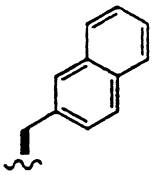
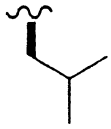
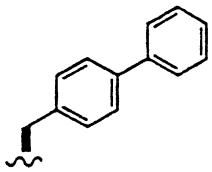
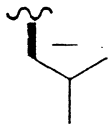
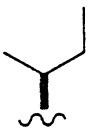
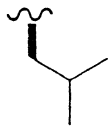
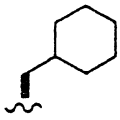
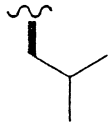
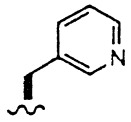
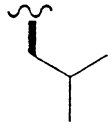
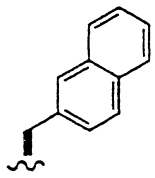
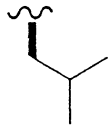
訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 27 ）

162	吲哚	CH_2CO				OH
163	吲哚	CH_2CO				OH
164	吲哚	CH_2CO				OH
165	吲哚	CH_2CO				OH
167	吲哚	CH_2CO				OH
168	吲哚	CH_2CO				OH
169	吲哚	CH_2CO				OH
170	吲哚	CH_2CO				OH

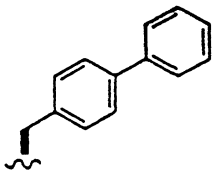
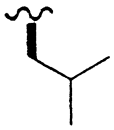
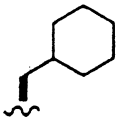
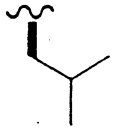
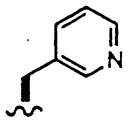
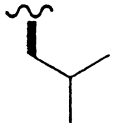
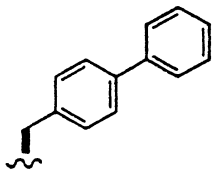
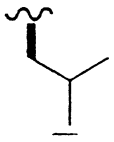
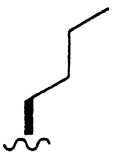
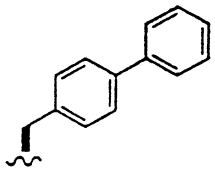
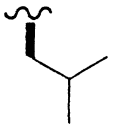
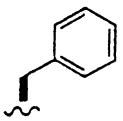
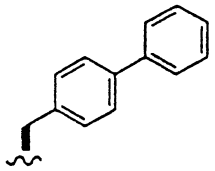
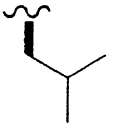
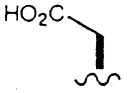
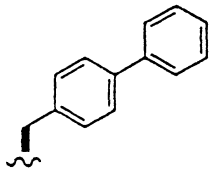
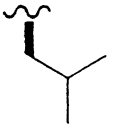
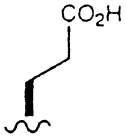
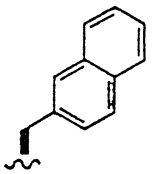
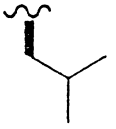
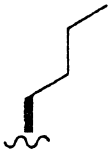
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 28 ）

171	吲哚	CH_2CO				OH
172	吲哚	CH_2CO				OH
173	吲哚	CH_2CO				OH
174	吲哚	CH_2CO				OH
175	吲哚	CH_2CO				OH
176	吲哚	CH_2CO				OH
177	吲哚	CH_2CO				OH
178	吲哚	CH_2CO				OH

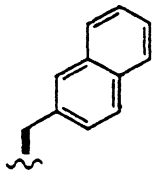
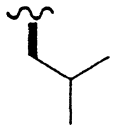
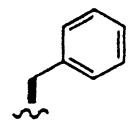
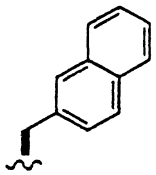
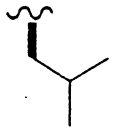
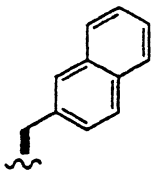
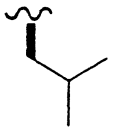
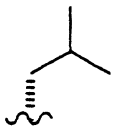
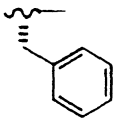
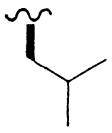
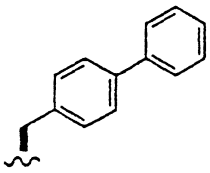
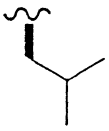
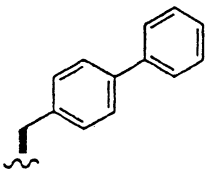
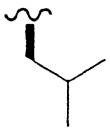
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 29 ）

179	吲哚	CH_2CO				OH
180	吲哚	CH_2CO			HO_2C	OH
181	吲哚	CH_2CO			CO_2H	OH
182	吲哚	CH_2CO			OH	
183	吲哚	CH_2CO	H	H	H	OH
184	吲哚	CH_2CO	H		H	OH
185	吲哚	CH_2CO			H_2NOC	OH
186	吲哚	CH_2CO			$CONH_2$	OH

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

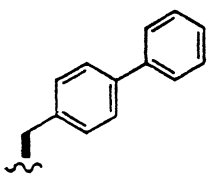
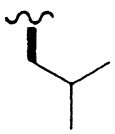
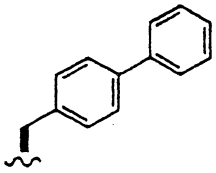
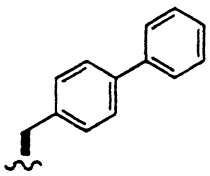
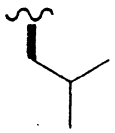
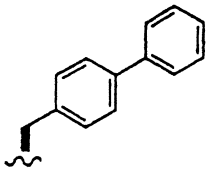
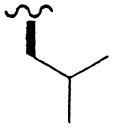
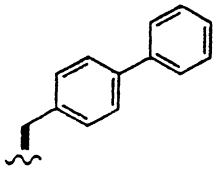
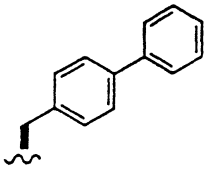
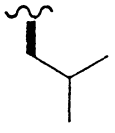
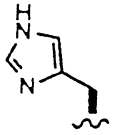
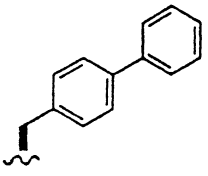
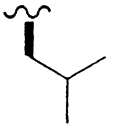
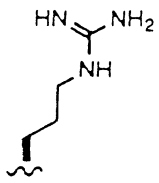
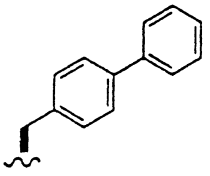
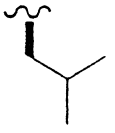
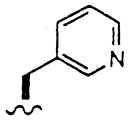
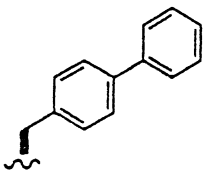
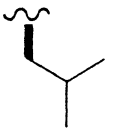
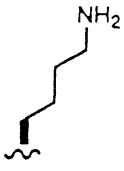
訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 30 ）

187	吲哚	CH_2CO				OH
188	吲哚	CH_2CO			β-Alanine	OH
189	吲哚	CH_2CO				OH
190	吲哚	CH_2CO				OH
191	吲哚	CH_2CO				OH
192	吲哚	CH_2CO				OH
193	吲哚	CH_2CO				OH

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

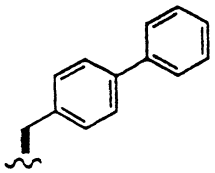
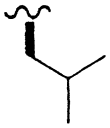
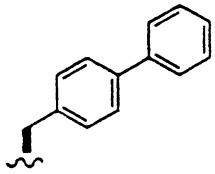
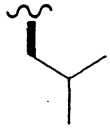
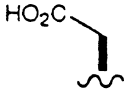
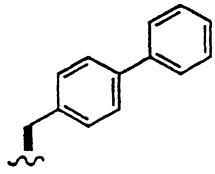
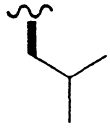
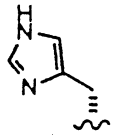
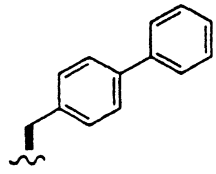
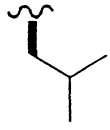
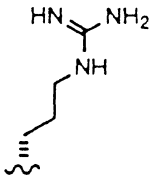
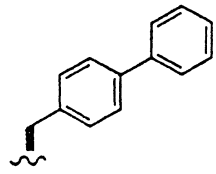
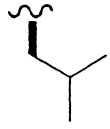
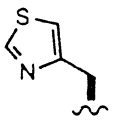
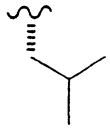
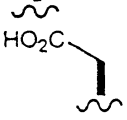
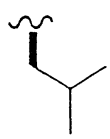
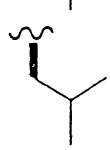
訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 31 ）

194	吲哚	CH_2CO				OH
195	吲哚	CH_2CO				OH
196	吲哚	CH_2CO				OH
197	吲哚	CH_2CO				OH
198	吲哚	CH_2CO				OH
199	吲哚	CH_2CO				OH
200	吲哚	CH_2CO				OH
201	吲哚	CH_2CO				OH

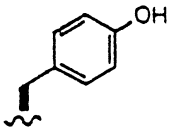
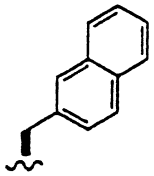
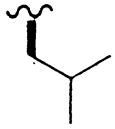
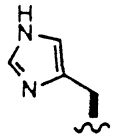
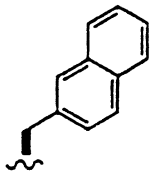
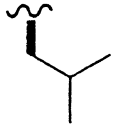
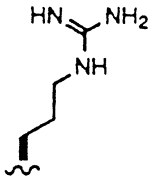
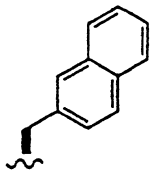
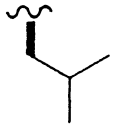
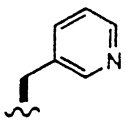
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

五、發明說明（ 32 ）

202	吲哚	CH_2CO					OH
203	吲哚	CH_2CO					OH
204	吲哚	CH_2CO					OH
205	吲哚	CH_2CO					OH
206	吲哚	CH_2CO					OH
207	吲哚	CH_2CO	β- 丙氨酸	β-丙氨酸		OH	

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 33 ）

上述化合物可用以治療受20S蛋白酶體調節之疾病及障礙，如抗增殖性疾病、癌症、發炎。較好本發明組合物用以治療抗增殖性障礙及發炎。最好本發明化合物用以治療發炎疾病。

本發明化合可用以治療哺乳類中受20S蛋白酶體調節之障礙。

本發明化合物可藉可對20S蛋白酶體供應至少一種本發明化合物之任何投藥方式對哺乳類預防性及治療性投藥。可用之投藥方式非限制性實例包含口服、非經腸道、皮膚、經皮、直腸鼻內或任何其他本技藝悉知之適宜醫藥組合物投藥方式。

本發明組合物可以適宜醫藥劑型投藥。醫藥劑型將大受所用投藥方式決定。醫藥劑型表示如僅含本發明20S蛋白酶體抑制劑或又含一或多種醫藥賦形劑之錠劑、膠囊、液體及粉末等項。添加劑如賦形劑及佐劑之選擇亦大受所選用之投藥方式決定。熟悉醫藥領域者將了解有多種配方及載劑供投與本發明組合物。

對本發明化合物所選用之投藥方式最終將指定醫藥劑型之最終劑型及組合物（包含本發明之20S蛋白酶體抑制劑）。例如本發明化合物以粉末、錠劑、膠囊、膏劑、飲料、顆粒或可口服投藥之溶液、懸浮液及乳液或丸劑、劑型，於調節食物中或於飲水中口服進行內部投藥。內部投藥亦可使用包含添加劑如界面活性劑或澱粉包衣膠囊之經釋出配方或使用快速釋出配方如冷凍乾燥之速溶錠劑而完

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 34 ）

成。皮膚投藥係以例如呈經皮貼敷片、噴霧或澆灌(pouring-on)及點塗(spotting-on)方式投藥。非經皮投藥係以例如呈注射劑(肌肉內、皮下、靜脈內、腹膜內)或藉植入投藥。

併有本發明20S蛋白酶體抑制劑適宜醫藥劑型包含(但不限於)溶液如注射溶液、口服溶液、稀釋後口服之濃縮液、用於皮膚上或人體穴腔中之溶液，澆灌及點塗配方、凝膠；口服或皮膚投藥及注射用之乳液及懸浮液；半固體製劑；活性成分併於乳霜基劑或水包油或油包水乳液基劑之配方；固體製劑如粉末、預混合物或濃縮物、顆粒、粒片、錠劑、丸粒、膠囊；氣溶膠及吸入劑，及含活性化合物之成型物件。

溶液之醫藥劑型可藉靜脈內、肌肉內及皮下注射。注射溶液之製備係使活性化合物溶於適宜溶劑中，及若需要，添加佐劑如溶解劑、酸、鹼、緩衝鹽、抗氧化劑及保存劑。溶液經殺菌過濾並排水。

或者，包含本發明組合物之溶液可口服投藥。本發明組合物之濃縮物較好僅在使濃縮物稀釋至投藥濃度後口服投藥。口服溶液及濃縮液如上述製備注射溶液般製備。用於皮膚上之溶液係逐滴塗佈、刷塗、擦塗、濺塗或噴霧施用。該等溶液如上述製備注射溶液般製備。

凝膠係塗佈至皮膚上，或導入人體腔穴中。凝膠之製備係使以上述製備注射溶射溶液所述般製備之溶液以可形成乳霜狀濃度之透明物質量之增稠劑處理，或以本技藝悉知之

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（35）

任何其他方式製備。

澆灌及點塗配方係倒於或濺噴於皮膚有限面積上，使活性化合物穿透皮膚並全身性作用。澆灌及點塗配方之製備係將活性化合物溶解、懸浮或乳化劑皮膚可忍受之適宜溶劑或溶劑混合物中。若適宜，可添加其他佐劑如著色劑、再吸收促進劑、抗氧化劑、光安定劑及膠黏劑。

乳液可以口服、皮膚或呈注射態投藥。乳液爲油包水型或水包油型。其製備係將20S蛋白酶體抑制劑溶解於疏水相或親水相中，並藉適宜佐劑乳化劑、著色劑、再吸收促進劑、保存劑、抗氧化劑、光安定劑及增進黏度之物質之助，使該相與另一相之溶劑均質化。

懸浮液可口服、皮膚或呈注射態投藥。其可藉由將活性化合物懸浮於液體中，若需要則進一步添加佐劑如溼潤劑、著色劑、再吸收促進劑、保存劑、抗氧化劑及光安定劑。

本發明醫藥組合物可包含一或多種呈醫藥可接受添加劑態之添加劑。可用之添加劑包含溶劑、溶解劑、保存劑、增稠劑、溼潤劑、著色劑、再吸收促進劑、抗氧化劑、光安定劑、膠黏劑、增進黏度物質、填充劑、矯味劑、潤滑劑及本技藝悉知之任何其他醫藥組合物添加劑。

添加劑可爲溶劑如水、醇類如乙醇、丁醇、苄醇、甘油、丙二醇、聚乙二醇、N-甲基-吡咯烷酮、烷醇類、甘油、芳族醇類如苄醇、苯基乙醇、苯氧乙醇、酯類如乙酸乙酯、乙酸丁酯、苯甲酸苄酯、醚類如烷二醇烷醚如二丙

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 36 ）

二醇單甲醚、二乙二醇單丁醚，酮類如丙酮、甲基乙基酮、芳族及/或脂族烴、植物或合成油、DMF、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯烷酮、2,2-二甲基-4-氧基伸甲基-1,3-二氧雜環己烷。

下列添加劑可使用作爲本發明組合物之溶解劑：增強活性化合物於主要溶劑中之溶液或可避免沈澱之溶劑。實例爲聚乙烯基吡咯烷酮、聚氧乙基化蓖麻油、聚氧乙基化山梨糖醇酐酯。

可用之保存劑爲例如苄醇、三氯丁醇、對-羥基苯甲酸酯及正丁醇。

可用之增稠劑包含無機增稠劑如膨潤土、膠體氧化矽、單硬脂酸鋁，有機增稠劑如纖維素衍生物、聚乙烯醇及其共聚物、丙烯酸酯及甲基丙烯酸酯。

可用於本發明醫藥劑型之其他液體爲例如均質溶劑、溶劑混合物及通常爲面活性劑之溼潤劑。

可用之著色劑爲非毒性且可溶解或懸浮之所有著色劑。

可用之再吸收促進劑爲DMSO、塗展油如肉豆蔻酸異丙酯、壬酸二丙二醇酯、矽油、脂肪酸酯、三甘油酯、脂肪醇。

可用之抗氧化劑爲亞硫酸鹽或偏亞硫酸氫鹽如偏亞硫酸氫鉀、抗壞血酸、丁基羥基甲苯、丁基羥基苯甲醚、生育酚。

可用之光安定劑爲novantisolic acid。

可用之膠黏劑包含纖維素衍生物、澱粉衍生物、聚丙烯酸酯、天然聚合物如藻朊酸鹽、明膠。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 37 ）

可用之乳化劑包含非離子性界面活性劑如聚氧乙基化蓖麻油、聚氧乙烯化山梨糖醇酐單油酸酯、山梨糖醇酐單硬脂酸酯、甘油單硬脂酸酯、聚氧乙基硬脂酸酯、烷基酚聚二醇醚；兩性界面活性劑如N-月桂基-β-亞胺基二丙酸二鈉或卵磷脂；陰離子性界面活性劑如月桂基硫酸鈉、脂肪醇醚硫酸酯、單/二烷基聚二醇醚正磷酸酯之單乙醇胺鹽；陽離子界面活性劑如氯化鯨蠟基三甲基銨。

可安定治療性乳液之可用之增加黏度物質包含羧甲基纖維素、甲基纖維素及其他纖維素及澱粉衍生物、聚丙烯酸酯、藻朊酸鹽、明膠、阿拉伯膠、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯醇、甲基乙烯基醚及馬來酸酐之共聚物，聚乙二醇蠟、膠體氧化矽或前述物質之混合物。

爲了製備固體醫藥劑型，活性化合物與適宜添加劑混合，若需要，添加佐劑，且視需要調配該混合物。生理可接受性固體惰性添加劑實例包含氯化鈉、碳酸鹽如碳酸鈣、磷酸氫鹽、氧化鋁、氧化矽、黏土、沈澱或膠體二氧化矽及磷酸鹽。固體有機添加劑實例包含糖類、纖維素、食品如奶粉、動物粉、穀粉及粗穀粉及澱粉。其他適宜添加劑包含潤滑劑及滑動劑如硬脂酸鎂、硬脂酸、滑石、膨潤土；崩解劑如澱粉或交聯聚乙烯吡咯烷酮；黏合劑如澱粉、明膠或直鏈聚乙烯吡咯烷酮；及乾黏合劑如微晶纖維素。

本文所述醫藥劑型中，活性化合物可呈與至少一種其他20S蛋白酶體抑制劑之混合物態存在。或者或此外，本發明醫藥劑型除了至少一種20S蛋白酶體抑制劑以外，包含任何

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 38 ）

可治療任何已知須同時投藥但不產生無法接受不利效果之疾病或障礙之醫藥化合物。

治療20S蛋白酶體調節之疾病及障礙之方法包括投與有效量之選用化合物或其組合物，較好分散於醫藥劑型中。本發明可立即使用之醫藥劑型含有活性化合物濃度自10 ppm至20重量%，較好自0.1至10重量%。投藥前予以稀釋之本發明醫藥劑型較好含有活性化合物自0.5至90重量%，且較好自5至50重量%。通常，證明對投藥者每天每公斤體重投與約0.01毫克至約100毫克活性化合物之量可有利地達有效結果。

包含本發明20S蛋白酶體抑制劑之醫藥劑型之投藥量及次數將可由熟悉本技藝者視投藥途徑、病患年齡及病況等因素易於決定者。該等劑量單位對急性或慢性病每日可投藥1至10次。依據本發明投與本發明化合物時，預期不具有無法接受之藥理效果。

含本發明20S蛋白酶體抑制劑之醫藥劑型係依製藥之習知技術製得，包含研磨、混合、造粒及視需要壓縮成錠劑；或研磨、混合及填充成硬明膠膠囊態。使用液體添加劑時，製劑可呈糖漿、甘酏劑、乳液或水性或非水性懸浮液。此種液體配方可直接以p.o.投藥或填入軟明膠膠囊中。

雖然本文組合物可如上述投藥，但較好以口服投與本文化合物達成本發明方法。當選擇口服投藥途徑時，須要較大量活性劑以產生與以較小劑量非經腸道所得相同之效果。依據良好臨床實務，較好在可產生有效治療結果但不引起

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 39 ）

任何有害副作用之濃度投與本發明方法之化合物。

本發明組合物亦具非治療利用性。本發明組合物可作爲20S蛋白酶體抑制劑分析之分析標準。

實例1

可用於本發明治療方法之化合物係藉習知有機化學方法製備。描述該等化合物合成技藝之參考文獻包含Bodansky's之"胜肽合成實務"，Springer-Verlag，第一版，1984；"有機合成保護基"，第2版，John Wiley and Sons，紐約，1991。所有胜肽偶合係在室溫溫和及恆定攪拌動下完成。胜肽偶合及脫保護係使用對胺之凱瑟(Kaiser)測試追蹤。Xaa表示可購得且預先附著至MBHA樹脂之任何市售胺基酸。Yaa及Zaa表示任何市售胺基酸。

本發明化合物可以在下列一般程序中以固相胜肽合成(SPPS)製備：稱取Xaa-MBHA-樹脂並移入配置多孔濾器上之針筒中。樹脂於DMF中預膨潤，接著藉30%哌啶於DMF中處理30分鐘移除N-端保護基。脫保護之樹脂以DMF洗5次，以MeOH洗5次再以DMF洗5次。接著使用Yaa於含3當量各Yaa、碳二醯亞胺偶合劑及HOBT(羥基苯幷三唑)之DMF溶液使胺基酸Yaa偶合至該脫保護樹脂上。須依序以Yaa溶液進行偶合以達到通過凱瑟測試之偶合效率。重複N-端基脫保護及Yaa偶合步驟以偶合第3個胺基酸Zaa。最終偶合步驟在DMF中使用酮酸、碳二醯亞胺及HOBT，並重複此步驟直至通過凱瑟測試。在抽眞空下使樹脂上完成之胜肽序列乾燥至少6小時，接著以95/5三氟乙酸/水或新配製之90%三

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 40 ）

氟乙酸、3%乙二硫醇、5%硫代苯甲醚及2%苯甲醚之溶液處理而斷裂。斷裂產物藉自水中凍乾或分散於乙醚中而回收。以TLC評估產物純度。選擇之胜肽樣品以^{1}H NMR檢查以確認產物相同性。

實例2

此實例中，依據實例1之方法製備(3'-吲哚丙酮酸)-N-聯苯基苯胺-D-Leu-Asp-OH。

稱取Fmoc-N-Asp(Ot-Bu)-MBHA-樹脂(20毫克)並移至配置有多孔濾器之針筒中。樹脂於1毫升DMF中預膨潤30分鐘。，在DMF中以20%哌啶處理30分鐘移移Fmoc(芴基甲氧羰基)保護基。移除脫保護溶液。脫保護之樹脂以DMF洗5次，以MeOH洗5次再以DMF洗5次。使用Fmoc-D-Leu-OH(3當量)於含碳二醯亞胺(3當量)及HOBT(羥基苯幷三唑)(3當量)之1毫升DMF溶液，將Fmoc-D-Leu-OH偶合至脫保護樹脂(1當量)上。須以Fmoc-D-Leu-OH溶液進行第2次或第3次偶合以達成通過凱瑟測試之偶合效率。重複Fmoc脫保護及胺基酸偶合步驟以偶合Fmoc-N-(4,4-聯苯基)苯胺。最終偶合步驟使用於DMF中之吲哚丙酮酸(5當量)、二異丙基碳二醯亞胺(5當量)及HOBT(5當量)，並重複此步驟直至偶合通過凱瑟測試。在抽眞空下使樹脂上完成之胜肽序列乾燥至少6小時，再以1毫升95/5三氟乙酸/水或新配製之90%三氟乙酸、5%硫代苯甲醚、3%乙二硫醇及2%苯甲醚之溶液處理2.5小時而斷裂。藉由自水中凍乾或自乙醚粉碎而回收斷裂產物。以TLC評估產物純度。

^{1}H NMR(400 MHz, d_6-DMSO)：δ 6.5-7.7(m, 14H), 4.5(m,

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明（ 41 ）

1H), 4.1(m, 2H), 3.4(m, 2H), 3(m, H), 2.7(m, 1H), 1.1-1.5(m, 3H), 0.5-0.9(m, 6H)。

實例3

此實例中，使用Chiron Mimotopes Pin技術製備(3'-吲哚丙酮酸)-N-聯苯基丙氨酸-D-Leu-Asp-OH。

於800微升偶合溶液(100 mM胺基酸、100 mM DIC、10 mM DMAP、1/4 DMF/CH_2Cl_2)中偶合各針(pin) 2小時，使第一個胺基酸殘基Xaa接至4-(羥甲基)苯氧乙醯胺處理樹脂針(5.7微莫耳/針)上。針接著以DNF洗5分鐘，以MeOH洗5分鐘2次再以空氣乾燥15分鐘。以800微升20%哌啶之DMF使Fmoc基脫保護30分鐘。重複對洗滌(DMF 1次，MeOH 2次，空氣乾燥15分鐘)。偶合第2個胺基酸殘基Yaa(100 mM Yaa，100 mM DIC，100 mM HOBT及溴酚藍指示劑，於DMF中)直至針表面上不再附著藍色。若需要則重複偶合。再重複清洗循環及Fmoc脫保護洗滌。藉重複用以偶合Yaa之偶合及洗滌程序，若需要則重複偶合而偶合次一個胺基酸Zaa。在DMF中以15當量100 mM，15當量DIC、15當量HOBT及溴酚藍指示劑偶合最後一個殘基吲哚丙酮酸。若需要則重複偶合。最後洗滌後，自擔體移除橙色針並以1.5毫升新配製之90%三氟乙酸、5%硫代苯甲醚、3%乙二硫醇及2%苯甲醚溶液於個別2毫升塑膠離心管中斷裂2.5小時。自離心管移除針並使混合物在氮氣中吹至幾乎乾燥。以Et_2O弄碎並滴於各管中。每管重複此步驟3次。收集沈澱之胜肽、凍乾、稱重並使用。以TLC評估產物純度。同時點上初產物及實例1所得之明確樣品並檢查。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 42 ）

實例4

如下測試依實例1方法製備之本發明化合物。蛋白酶體20S機能生次單元(亦稱爲多機能性蛋白酶複合物)依據已公佈之方法(Wilk S.及Orlowski, M 1983, 40 482 J. Neurochem)自牛腦純化至均質。藉使基質胜肽琥珀醯基-白氨酸-白氨酸-纈氨酸-酪氨酸-7-胺基-4-甲基香豆素斷裂後增加螢光性而測量複合物之胰凝乳肽酶活性。標準體外分析由2微克20S蛋白酶體、0.1至100微克/毫升蛋白酶體抑制劑於200微升含0.1%十二烷基硫酸鈉之50 mM HEPES(pH 7.5)所構成。藉添加50μM氟胜肽基質起始蛋白分解反應並在37℃進行15分鐘。藉添加100微升100 mM乙酸鹽緩衝液(pH 4.0)終止反應。蛋白分解速率與螢光分光計(EX 370 nm，EM 430 nm)測得之釋出之胺甲基香豆素成正比。

20S蛋白酶體抑制劑分析結果列於表II。

表II

對20S蛋白酶體抑制似胰凝乳肽酶活性之IC_{50}

化合物#	IC_{50} μg/mL	化合物#	IC_{50} μg/mL
1	10	105	>10
2	10	106	>10
3	>10	107	>10
4	10	108	>10
5	>10	109	>10
6	>10	110	>10
7	>10	111	>10
8	>10	113	>10
9	>10	114	10
10	>10	115	10
11	>10	116	10

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 43 ）

化合物#	IC_{50} μg/mL	化合物#	IC_{50} μg/mL
12	>10	117	10
13	>10	118	10
14	>10	119	>10
15	10	120	>10
16	10	121	>10
17	>10	122	>10
18	>10	123	>10
19	>10	124	>10
20	>10	125	>10
21	>10	126	>10
22	>10	127	>10
23	>10	128	>10
24	>10	129	10
25	>10	130	10
26	>10	131	10
27	>10	132	10
28	>10	133	10
29	>10	134	>10
30	>10	135	>10
31	>10	136	>10
32	>10	137	>10
33	>10	138	>10
34	>10	139	>10
35	>10	140	>10
36	>10	141	>10
37	>10	142	>10
38	>10	143	>10
39	>10	144	10
40	>10	145	10
41	>10	146	10
42	>10	147	10
43	>10	148	10
44	>10	149	10
45	>10	150	>10
46	>10	151	>10
47	>10	152	>10
48	>10	153	>10
49	>10	154	>10
50	>10	155	>10
51	>10	156	>10
52	>10	157	>10
53	>10	158	>10
54	>10	159	>10
55	>10	160	>10

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 44 ）

化合物#	IC_{50} μg/mL	化合物#	IC_{50} μg/mL
56	>10	161	>10
57	>10	162	>10
58	>10	163	>10
59	>10	164	>10
60	>10	165	>10
61	>10	166	>10
62	>10	167	>10
63	>10	168	>10
64	>10	169	>10
65	>10	170	>10
66	>10	171	>10
67	>10	172	>10
68	>10	173	>10
69	>10	174	5
70	>10	175	>10
71	>10	176	1
72	>10	177	10
73	>10	178	>10
74	>10	179	>10
75	>10	180	5
76	>10	181	10
77	>10	182	>10
78	>10	183	10
79	>10	184	>10
80	>10	185	5
81	>10	186	>10
82	>10	187	>10
83	>10	188	5
84	>10	189	>10
85	>10	190	3
86	>10	191	3
87	>10	192	3
88	>10	193	>10
89	>10	194	>10
90	>10	195	>10
91	>10	196	>10
92	>10	197	10
93	>10	198	>10
94	>10	199	>10
95	>10	200	>10
96	>10	201	>10
97	>10	202	>10
98	>10	203	>10
99	>10	204	>10

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 45 ）

化合物#	IC_{50} μg/mL	化合物#	IC_{50} μg/mL
100	>10	205	>10
101	>10	206	>10
103	>10	207	10
104	>10		

亦如下測試依實例1方法製備之本發明化合物。蛋白酶體20S機能性次單元(亦稱爲多機能性蛋白酶複合物)依據已公佈之方法(Wilk S.及Orlowski, M 1983, 40 842 J. Neurochem)自牛腦純化至均質。藉使基質胜肽CBZ-D-Ala-Leu-Arg-(7-胺基-4-甲基香豆素斷裂後增加螢光性而測量複合物胰蛋白酶活性。標準體外分析由2微克20S蛋白酶體、0.1至100微克/毫升蛋白酶體抑制劑於200微升含0.1%十二烷基硫酸鈉之50 mM HEPES(pH 7.5)所構成。藉添加50 mM氟胜肽基質起始蛋白分解反應並在37℃進行15分鐘。藉添加100微升100 mM乙酸鹽緩衝液(pH 4.0)終止反應。蛋白分解速率與螢光分光計(EX 370 nm，EM 430 nm)測得之釋出之胺甲基香豆素成正比。測試化合物1-207之胰蛋白酶活性抑制作用並在>10微克/毫升具有作爲抑制劑活性。

實例5

亦如下測試依實例1方法製備之本發明化合物。蛋白酶體20S機能性次單元(亦稱爲多機能性蛋白酶複合物)依據已公佈之方法(Wilk S.及Orlowski, M 1983, 40 842 J. Neurochem)自牛腦純化至均質。藉使基質胜肽CBZ D-Ala-Leu-Arg-(7-胺基-4-甲基香豆素斷裂後增加螢光性而測量複合物胰蛋白酶活性。標準體外分析由20微克20S蛋白酶體、0.1至100微克/毫升蛋白酶體抑制劑於200微升含0.1%十二烷基硫酸鈉之50

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 46 ）

mM HEPES(pH 7.5)所構成。藉添加50 mM氟胜肽基質起始蛋白分解反應並在37℃進行15分鐘。藉添加100微升100 mM乙酸鹽緩衝液(pH 4.0)終止反應。蛋白分解速率與螢光分光計(EX 370 nm，EM 430 nm)測得之釋出之胺甲基香豆素成正比。測定化合物1-207之胰蛋白酶活性抑制作用並在>10微克/毫升具有作爲抑制劑活性。

實例6

亦如下測試依實例1方法製備之本發明化合物。蛋白酶體20S機能性次單元(亦稱爲多機能性蛋白酶複合物)依據已公佈之方法(Wilk S.及Orlowski, M 1983, 40 842 J. Neurochem)自牛腦純化至均質。藉使基質胜肽CBZ-D-Ala-Leu-Glu-(7-胺基-4-甲基香豆素)斷裂後增加螢光性而測量複合物胰蛋白酶活性。標準體外分析由2微克20S蛋白酶體、0.1至100微克/毫升蛋白酶體抑制劑於200微升含0.1%十二烷基硫酸鈉之50 mM HEPES(pH 7.5)所構成。藉添加50 mM氟胜肽基質起始蛋白分解反應並在37℃進行15分鐘。藉添加1毫升100 mM乙酸鹽緩衝液(pH 4.0)終止反應。蛋白分解速率與螢光分光計(EX 370 nm，EM 430 nm)測得之釋出之胺甲基香豆素成正比。測試化合物1-207在>10微克/毫升具有胜肽穀氨基活性抑制作用。化合物190在5微克/毫升具活性。

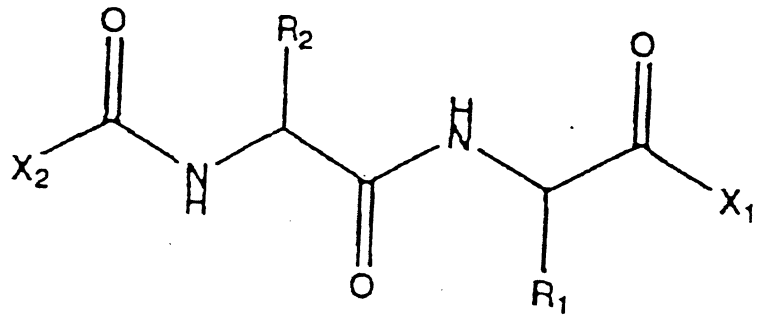
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

A5
B5

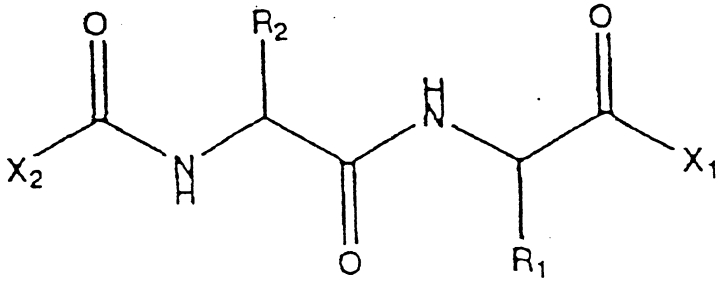
四、中文發明摘要（發明之名稱：20S蛋白酶體之α-酮胺抑制劑）

一種下式之可用以治療受20S蛋白酶體調節之疾病之α-酮胺化合物：



英文發明摘要（發明之名稱："α-KETOAMIDE INHIBITORS OF 20S PROTEASOME"）

α-ketoamide compounds useful for treating disorders mediated by 20S proteasome in mammals having the following structure:

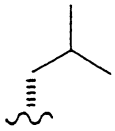
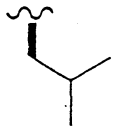
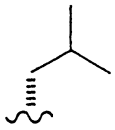
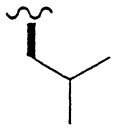
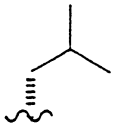
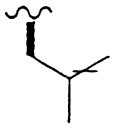
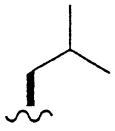
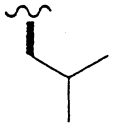
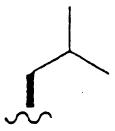
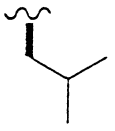
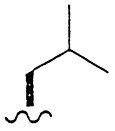
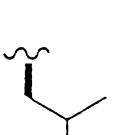
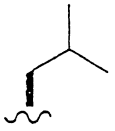
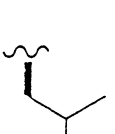
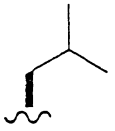
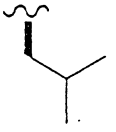


經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）
裝
訂
線

五、發明說明（ 11 ）

表I.用以抑制20S蛋白酶體之組合物

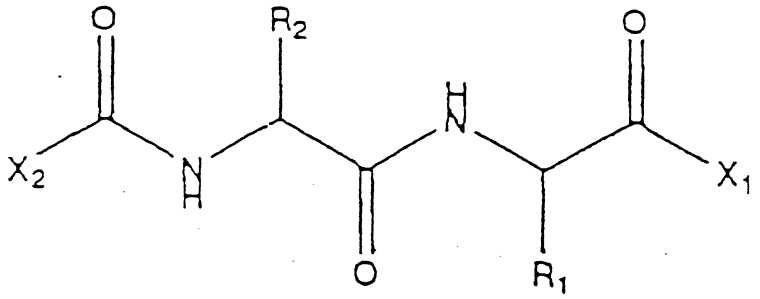
#	Ar	X_3	R_2	R_1	X_1	R_3	X_4
1	苯基	CH_2CO			OH		
2	吲哚	CH_2CO			OH		
3	吲哚	CH_2CO			$PhCH_2N$		
4	吲哚	CO					OH
5	吲哚	CH_2CO					OH
6	苯基	CH_2CO					OH
7	苯基	CH_2CO					$PhCH_2N$
8	吲哚	CO					$PhCH_2N$

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

六、申請專利範圍

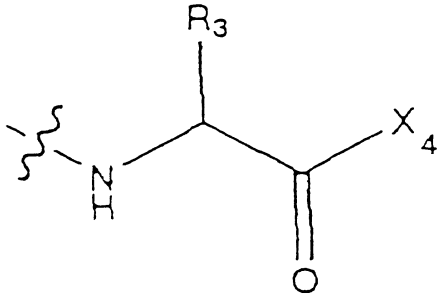
1. 一種下式之化合物：



其中：

X_2為Ar-X_3，其中X_3為-C=O或-CH_2CO-，及其中Ar為苯基或吲哚基；R_1及R_2各獨立選自β-Ala，Val，氫、1-4個碳直鏈及分支烷基、1-4個碳直鏈及分支經取代烷基，其中烷基選擇性經羥基、羧基、環己基、吡啶-3-基、萘-2-基、苯基或經取代苯基所取代，其中苯基選擇性經羥基或苯基取代；

X_1係選自羥基及



其中：

X_4為羥基；及

R_3係β-Ala，氫、1-4個碳直鏈及分支烷基、1-4個碳

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

六、申請專利範圍

直鏈及分支經取代烷基或苯基，其中烷基選擇性經羥基、胺基、醯胺基、羧基、1-H-咪唑-4-基、吡啶-3-基、呱尼定基(quanidinyl)、噻唑-4-基、苯基或經取代苯基所取代，其中苯基選擇性經羥基或苯基取代。

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中R_1係選自1-4個碳之分支烷基及1-4個碳之直鏈經取代烷基。

3. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中X_3係$-CH_2C(O)-$及R_1為異丁基。

4. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中Ar為吲哚基，R_1為異丁基，及R_3為經羧基取代之烷基。

5. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中Ar為苯基、R_2為經苯基取代之苯基，R_1為異丁基，R_3為經羧基取代之烷基。

6. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中Ar為吲哚基，X_3為$-CH_2C(O)-$，R_1為異丁烷及R_3為經羧基取代之烷基。

7. 一種用於抑制20S蛋白酶體活性之醫藥組合物，其包括一治療有效量之根據申請專利範圍第1項之化合物。

8. 根據申請專利範圍第7項之醫藥組合物，其中治療有效量自約0.001至約100毫克/哺乳類公斤體重。

9. 一種用於抑制20S蛋白酶體活性之醫藥組合物，其包括根據申請專利範圍第1項之化合物及一或多種醫藥賦形劑。

10. 根據申請專利範圍第9項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係呈溶液態。

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

11. 根據申請專利範圍第9項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係呈錠劑態。

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線