



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I834020 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：110101660

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 02 月 03 日

(51)Int. Cl. : A61K31/498 (2006.01)

A61K47/18 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2015/02/10 歐洲專利局

15154554.8

2015/10/08 歐洲專利局

15188982.1

(71)申請人：英商阿斯迪克治療公司(英國) ASTEX THERAPEUTICS LIMITED (GB)
英國(72)發明人：伯吉尼 迪雅哥費爾南多多梅尼科 BROGGINI, DIEGO FERNANDO DOMENICO
(CH)

(74)代理人：吳冠賜；蘇建太；林志鴻

(56)參考文獻：

TW I719960B

WO 2011/135376A1

期刊 Fujita, Megumi, Tomohiko Ueda, and Tetsurou Handa. Generation of formaldehyde by pharmaceutical excipients and its absorption by meglumine 57.10 Chemical and Pharmaceutical Bulletin 2009 1096-1099

審查人員：張子威

申請專利範圍項數：19 項 圖式數：2 共 92 頁

(54)名稱

新穎組成物

(57)摘要

本發明關於一種醫藥組成物，其包含 N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺(N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]ethane-1,2-diamine)、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物；一種該醫藥組成物的製備方法；以及一種該醫藥組成物於製造用以預防或治療疾病之藥物的用途，特別是治療疾病，例如癌症。

The invention relates to pharmaceutical compositions comprising N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]ethane-1,2-diamine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate thereof; to processes for the preparation of said compositions and to the use of said compositions for the manufacture of a medicament for the prophylaxis of or the treatment, in particular the treatment, of diseases, e.g. cancer.

指定代表圖：

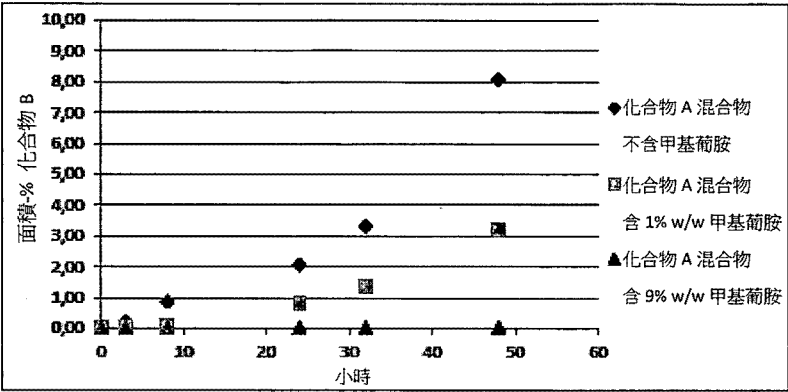
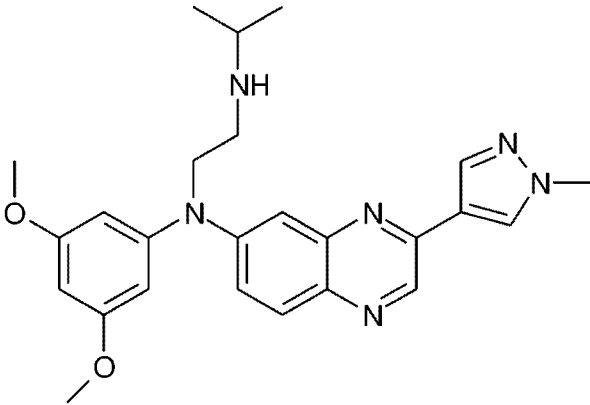


圖 2

特徵化學式：



公告本

I834020

【發明摘要】

【中文發明名稱】 新穎組成物

【英文發明名稱】 NEW COMPOSITIONS

【中文】

本發明關於一種醫藥組成物，其包含 N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺 (N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]ethane-1,2-diamine)、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物；一種該醫藥組成物的製備方法；以及一種該醫藥組成物於製造用以預防或治療疾病之藥物的用途，特別是治療疾病，例如癌症。

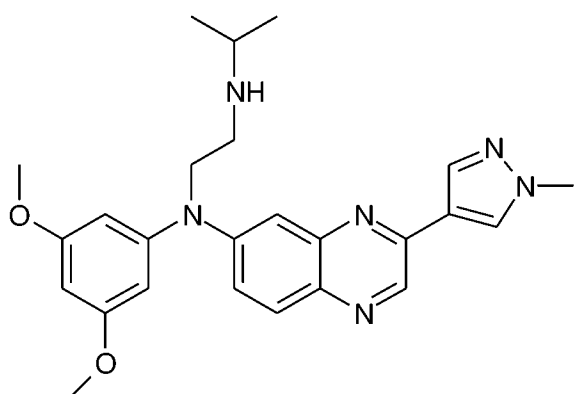
【英文】

The invention relates to pharmaceutical compositions comprising N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]ethane-1,2-diamine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate thereof; to processes for the preparation of said compositions and to the use of said compositions for the manufacture of a medicament for the prophylaxis of or the treatment, in particular the treatment, of diseases, e.g. cancer.

【指定代表圖】 圖2

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 新穎組成物

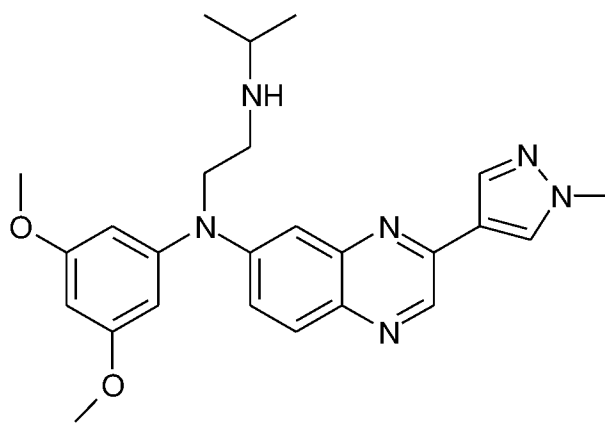
【英文發明名稱】 NEW COMPOSITIONS

【技術領域】

【0001】 本發明關於一種醫藥組成物，其包含N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺(N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]ethane-1,2-diamine)、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物；一種該醫藥組成物的製備方法；以及一種該醫藥組成物於製造用以預防或治療疾病之藥物的用途，特別是治療疾病，例如癌症。

【0002】 於WO2011/135376中記載了N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺，於此併入本文做為參考。

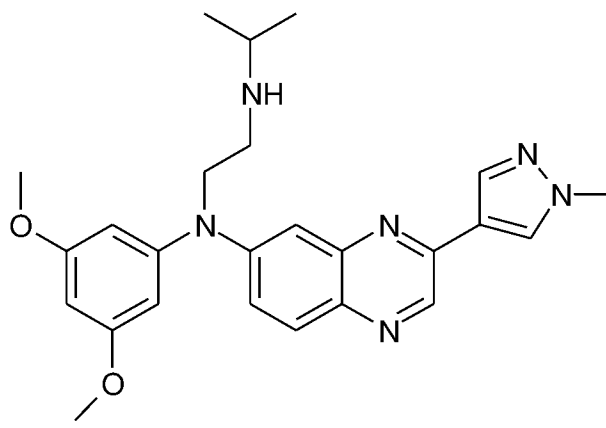
【0003】 N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺(化合物A)之化學結構為：



【先前技術】

【0004】 於WO2011/135376中記載了N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺，於此併入本文做為參考。

【0005】 N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺(化合物A) 之化學結構為：



【發明內容】

【0006】 本發明之一目的在於提供一種醫藥組成物，包括N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物；一甲醛捕捉劑；以及一藥學上可接受的載體。

【0007】 本發明之另一目的在於提供一種甲醛捕捉劑用以增加穩定性的用途，特別是增加醫藥組成物中的N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物的化學穩定性，尤其是增加N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼的化學穩定性，

其中甲醛捕捉劑尤其可為甲基葡胺(meglumine)，該醫藥組成物具體可為一固態的醫藥組成物，尤其是一片劑或一膠囊。

【圖式簡單說明】

【0008】

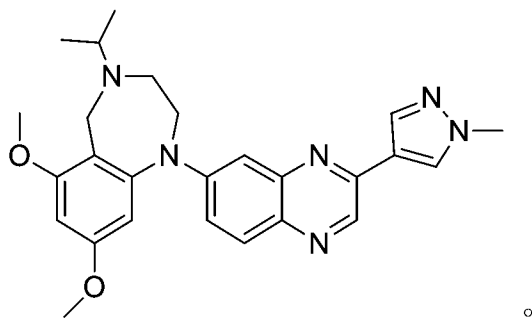
圖1為固態甲醛壓力測試(formaldehyde stress test)的實驗設置圖，其中化合物A為N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺。

圖2為包含不同濃度的甲基葡胺的N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺粉末混合物在甲醛壓力測試實驗下的降解結果圖：其中◆代表起始粉末混合物包括2 % w/w的化合物A、甘露醇(mannitol)、微晶纖維素(microcrystalline cellulose)、交聯羧甲基纖維素鈉(croscarmellose sodium)以及硬脂酸鎂(magnesium stearate)；■代表起始粉末混合物包括2 % w/w的化合物A、1 % w/w的甲基葡胺、甘露醇、微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉以及硬脂酸鎂；▲代表起始粉末混合物包括2 % w/w的化合物A、9 % w/w的甲基葡胺、甘露醇、微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉以及硬脂酸鎂；化合物B係6,8-二甲氧基-4-(1-甲基乙基)-1-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯二氮卓(6,8-dimethoxy-4-(1-methylethyl)-1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepine)。

【實施方式】

【0009】 已發現N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺非常容易降解，特別是當其被包含在固態的醫藥組成物當中。詳述之，當N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺被包含在固態的醫藥組成物中極為敏感，其會降解、轉變成一種環化物：6,8-二甲氧基-4-(1-甲基乙基)-1-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯二氮卓。

【0010】 6,8-二甲氧基-4-(1-甲基乙基)-1-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯二氮卓的化學結構如下(以下稱化合物B)：



【0011】 不受任何理論所束縛，N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺的穩定性，特別是其化學穩定性，似乎受到甲醛影響而降低，並且N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺會與甲醛反應生成6,8-二甲氧基-4-(1-甲基乙基)-1-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯二氮卓。

【0012】 與N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺接觸的甲醛的來源很多，例如來自環境、來自含N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺的醫藥組成物中的其他成分或賦形劑、來自含有該醫藥組成物

的容器或包裝，特別是含有N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺的固態醫藥組成物。

【0013】 縱使已發現6,8-二甲氧基-4-(1-甲基乙基)-1-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯二氮卓具有纖維母細胞生長因子受體(FGFR)的抑制活性，但預防、延緩、減緩或減少醫藥組成物的副產物產生也是必須的。

【0014】 當加入一種或多種甲醛捕捉劑時，N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺的穩定性，特別是其化學穩定性可以被提升，尤其是當其被包含在一固態醫藥組成物中時，例如一膠囊或一片劑。不受任何理論所束縛，當N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺被包含在一醫藥組成物中時，尤其是如膠囊或片劑之固態醫藥組成物時，賦形劑和其他活性成分緊密的互相接觸，可能影響N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺轉換成6,8-二甲氧基-4-(1-甲基乙基)-1-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯二氮卓的程度和速度。

【0015】 因此本發明提供一種具有較佳穩定度以及較長保存期限的醫藥組成物，其包含活性醫藥成分N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物。本發明的醫藥組成物其保存期限為至少12個月、至少18個月或至少24個月。

【0016】 甲醛捕捉劑是可以吸收甲醛的化合物，其包括一包含氮中心的化合物，氮中心與甲醛反應，例如於甲醛捕捉劑和甲醛間形成一個或多個可逆或不可逆的鍵結。例如，甲醛捕捉劑可由一個或多個氮原子/中心所組成，其氮原

子/中心可和甲醛反應生成希夫鹼(Schiff base)亞胺，接著該希夫鹼亞胺和甲醛鍵結。例如，具有一個或多個氮中心的甲醛捕捉劑可與甲醛反應生成一個或多個5-8員環。甲醛捕捉劑較佳包含一個或多個胺基或醯胺基。例如，甲醛捕捉劑可以是一胺基酸、一胺基糖、一 α -胺化合物、其共軛化物、其衍生物或其混合物。甲醛捕捉劑或許可包括二個或多個胺基及/或醯胺基。

【0017】 甲醛捕捉劑包括，例如，甘胺酸(glycine)、丙胺酸(alanine)、絲胺酸(serine)、蘇胺酸(threonine)、半胱氨酸(cysteine)、纈胺酸(valine)、白胺酸(leucine)、異亮胺酸(ileucine)、甲硫胺酸(methionine)、苯丙胺酸(phenylalanine)、酪胺酸(tryrosine)、天冬胺酸(aspartic acid)、谷胺酸(glutamic acid)、精胺酸(arginine)、賴胺酸(lysine)、鳥胺酸(ornithine)、瓜胺酸(citrulline)、牛磺酸吡咯賴胺酸(taurine pyrrolysine)、葡甲胺(meglumine)、組胺酸(histidine)、阿斯巴甜(aspartame)、脯胺酸(proline)、色胺酸(tryptophan)、瓜胺酸(citrulline)、吡咯賴胺酸(pyrrolysine)、天冬醯胺(asparagine)、谷胺醯胺(glutamine)、其共軛化物或其混合物；或者，可能為其在藥學上可接受的鹽類。

【0018】 在本發明之一態樣中，甲醛捕捉劑是甲基葡胺或其藥學上可接受的鹽類，特別是甲基葡胺鹼。

【0019】 本發明之一目的係關於一種甲醛捕捉劑用以增加穩定性的用途，特別是增加醫藥組成物中的N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物的化學穩定性，尤其是增加N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼的化學穩定性，其中甲醛捕捉劑尤其可為甲基葡胺(meglumine)，該醫藥組成物具體可為一固態的醫藥組成物，尤其是一片劑或一膠囊。相較於不含甲醛捕捉劑的醫藥組成物，包含甲醛捕捉劑的醫藥組成物之穩定性較高，尤其是其化學穩定性。

【0020】 本發明之一目的係關於一種穩定醫藥組成物中之N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物的方法，尤其是穩定N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼的方法，包括：添加一甲醛捕捉劑於該組成物中。其中甲醛捕捉劑尤其可為甲基葡胺(meglumine)，該醫藥組成物具體可為一固態的醫藥組成物，尤其是一片劑或一膠囊。

【0021】 本發明之一目的係關於一種甲醛捕捉劑用以預防、延緩、減緩或減少醫藥組成物中的N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物轉變為6,8-二甲氧基-4-(1-甲基乙基)-1-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯二氮卓、其藥學上可接受之鹽類、或其溶劑化物的用途，其中甲醛捕捉劑特別是指甲基葡胺，該醫藥組成物尤其指一固態醫藥組成物，如一膠囊或一片劑。

【0022】 本發明之一目的係關於一種甲醛捕捉劑用以預防、延緩、減緩或減少醫藥組成物中的N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺轉變為6,8-二甲氧基-4-(1-甲基乙基)-1-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯二氮卓的用途，其中甲醛捕捉劑特別是指甲基葡胺，該醫藥組成物尤其指一固態醫藥組成物，如一膠囊或一片劑。

【0023】 本發明之一目的係關於一種預防、延緩、減緩或減少醫藥組成物中之N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物轉變為6,8-二甲氧基-4-(1-甲基乙基)-1-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯

二氮卓、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物的方法，包括：加入甲醛捕捉劑於該組成物中；其中醫藥組成物尤指如膠囊或片劑之固態組成物，該甲醛捕捉劑特別是指甲基葡胺。

【0024】 本發明之一目的係關於一種預防、延緩、減緩或減少醫藥組成物中之N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺轉變為6,8-二甲氧基-4-(1-甲基乙基)-1-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯二氮卓的方法，包括：加入甲醛捕捉劑於該組成物中；其中醫藥組成物尤指如膠囊或片劑之固態組成物，該甲醛捕捉劑特別是指甲基葡胺。

【0025】 本發明之一目的係關於一種甲醛捕捉劑於醫藥組成物中預防、延緩、減緩或減少N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物形成6,8-二甲氧基-4-(1-甲基乙基)-1-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯二氮卓、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物的用途，其中醫藥組成物尤指如膠囊或片劑之固態組成物，該甲醛捕捉劑特別是指甲基葡胺。

【0026】 本發明之一目的係關於一種甲醛捕捉劑於醫藥組成物中預防、延緩、減緩或減少N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺形成6,8-二甲氧基-4-(1-甲基乙基)-1-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯二氮卓的用途，其中醫藥組成物尤指如膠囊或片劑之固態組成物，該甲醛捕捉劑特別是指甲基葡胺。

【0027】 本發明之一目的係關於一種醫藥組成物，包含：N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物；一甲醛捕捉劑，其特別是指甲基葡胺；以及一藥學上可接受之載體。尤其是指一醫藥組成物，包含：N-(3,5-二甲氧基

苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺；一甲醛捕捉劑，其特別是甲基葡胺；以及一藥學上可接受之載體。

【0028】 本發明之一目的係關於一種固態醫藥組成物，例如一膠囊或一片劑，該組成物包含：N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物；一甲醛捕捉劑，其特別是甲基葡胺；以及一藥學上可接受之載體。尤其是指一固態醫藥組成物，例如一膠囊或一片劑，該組成物包含：N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺；一甲醛捕捉劑，其特別是甲基葡胺；以及一藥學上可接受之載體。

【0029】 在本發明之一態樣中，如本文所描述之醫藥組成物，包含：0至4 % w/w、0至3 % w/w、0至2 % w/w、0至1.5 % w/w、0至1 % w/w、0至0.5 % w/w、0至0.1 % w/w或0至0.05 %的6,8-二甲氧基-4-(1-甲基乙基)-1-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯二氮卓、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物；特別是0至4 % w/w、0至3 % w/w、0至2 % w/w、0至1.5 % w/w、0至1 % w/w、0至0.5 % w/w、0至0.1 % w/w或0至0.05 %的6,8-二甲氧基-4-(1-甲基乙基)-1-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯二氮卓。

【0030】 在本發明之一態樣中，本文中所描述的醫藥組成物適於口服給藥，例如膠囊或片劑，片劑型式的醫藥組成物較佳適用於口服給藥。

【0031】 在本發明之一態樣中，本文中所描述的醫藥組成物適於直腸給藥 (rectal administration)。本發明的片劑可通過常規壓片技術與藥學上可接受的賦形劑（藥學上可接受的載體）以及常規的壓片機來製造。如本領域中所週知的，製片之前，片劑混合物可以是乾式造粒或濕式造粒。本領域中具有通常知識者能夠察知並了解最適合本發明組成物之製造方法。

【0032】 為了使哺乳動物(特別是指人類)利於經口服給藥吞嚥該醫藥組成物，較佳為賦予該組成物適當的形狀，特別是片劑。

【0033】 本發明的片劑或膠囊可被進一步的進行薄膜塗覆處裡，例如改善口味、提供易於吞嚥和精緻的外觀。聚合物薄膜塗覆材料在本領域中是公知的；較佳的薄膜塗覆是水基底的薄膜塗覆，而非溶劑基底的薄膜塗覆，因為後者可能包含更多微量的醛。較佳的薄膜塗覆材料是Opadry® II 水性薄膜塗覆系統，例如 Opadry® II 85F、Opadry® II 85F92209；更佳的薄膜塗覆是可阻擋環境中水氣的水基底薄膜塗覆，例如 Readilycoat® (例如 Readilycoat® D)、AquaPolish® MS、Opadry® amb、Opadry® amb II，其為水性的水氣屏障薄膜塗覆系統。較佳的薄膜塗覆是 Opadry® amb II，其為一高效能水氣屏障薄膜塗覆，以及其為一不包含聚乙二醇的聚乙烯醇類(PVA-based)立即釋放系統。

【0034】 根據本發明的片劑，薄膜塗覆較佳佔整個片劑重量的約4%(w/w)或更少的比例。

【0035】 根據本發明的膠囊，羥丙甲纖維素(hypromellose; HPMC)膠囊優於明膠(gelatin)膠囊。

【0036】 在本發明之一態樣中，如本文描述的醫藥組成物，特別是一膠囊或一錠劑，包含有效劑量的N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啶-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物。

【0037】 在本發明之一態樣中，如本文描述的醫藥組成物，特別是一膠囊或一錠劑，包含有0.5 mg 至20 mg 鹼當量、2 mg 至 20 mg 鹼當量、0.5 mg 至 12 mg 鹼當量、2 mg 至 12 mg 鹼當量、2 mg 至 10 mg 鹼當量、2 mg 至 6 mg 鹼當量、2 mg 鹼當量、3 mg 鹼當量、4 mg 鹼當量、5 mg 鹼當量、6 mg 鹼當量、7 mg 鹼當量、8 mg 鹼當量、9 mg 鹼當量、10 mg 鹼當量、11 mg 鹼當量或12 mg 鹼當量

的N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物。尤其，如本文描述的醫藥組成物包含有3 mg 鹼當量、4 mg 鹼當量或5 mg 鹼當量的N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物。

【0038】 在本發明之一態樣中，如本文描述的醫藥組成物，特別是一膠囊或一錠劑，包含有0.5 mg 至20 mg 鹼當量、2 mg 至 20 mg 鹼當量、0.5 mg 至 12 mg 鹼當量、2 mg 至 12 mg 鹼當量、2 mg 至 10 mg 鹼當量、2 mg 至 6 mg 鹼當量、2 mg 鹼當量、3 mg 鹼當量、4 mg 鹼當量、5 mg 鹼當量、6 mg 鹼當量、7 mg 鹼當量、8 mg 鹼當量、9 mg 鹼當量、10 mg 鹼當量、11 mg 鹼當量或12 mg 鹼當量的N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼。尤其，如本文描述的醫藥組成物包含有3 mg、4 mg或5 mg 的N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼。尤其，如本文描述的醫藥組成物包含有3 mg、4 mg或5 mg 的N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼，以及約0.5至約5 % w/w、0.5至約3 % w/w、0.5至約2 % w/w、約0.5至約1.5 % w/w、約0.5至約1 % w/w 的甲醛捕捉劑，其甲醛捕捉劑特別是指甲基葡胺。尤其，如本文描述的醫藥組成物包含有3 mg、4 mg或5 mg的N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼，以及約0.5至約1.5 % w/w或約0.5至約1 % w/w 的甲醛捕捉劑，其甲醛捕捉劑特別是指甲基葡胺。

【0039】 在本發明之一態樣中，為了得到所需的劑量(例如每日劑量)，可以給予一種以上(例如兩種)之本文所述之醫藥組成物。

【0040】 在本發明之一態樣中，如本文描述的醫藥組成物，其包含N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物之顆粒，其中該顆粒之 d^{50} 值為約1500 μm 、1000 μm 、500 μm 、400 μm 、250 μm 、200 μm 、150 μm 、125 μm 、100 μm 、95 μm 、90 μm 、85 μm 、80 μm 、75 μm 、70 μm 、65 μm 、60 μm 、55 μm 、50 μm 、45 μm 、40 μm 、35 μm 、30 μm 、25 μm 、20 μm 、15 μm 、10 μm 、5 μm ；該顆粒之 d^{50} 值較佳為約125 μm 、100 μm 、95 μm 、90 μm 、85 μm 、80 μm 、75 μm 、70 μm 、65 μm 、60 μm 、55 μm 、50 μm 。在本發明之一態樣中，如本文描述的醫藥組成物，其包含N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物之顆粒，其中該顆粒之 d^{50} 值落入以下所述之範圍中：5 μm 至1500 μm 、5 μm 至1000 μm 、5 μm 至500 μm 、5 μm 至400 μm 、5 μm 至250 μm 、5 μm 至200 μm 、5 μm 至150 μm 、5 μm 至125 μm 、5 μm 至100 μm 、5 μm 至80 μm 、5 μm 至75 μm 、5 μm 至70 μm 、5 μm 至65 μm 、5 μm 至60 μm 、5 μm 至55 μm 、5 μm 至50 μm 、5 μm 至45 μm 、5 μm 至40 μm 、5 μm 至35 μm 、5 μm 至30 μm 、5 μm 至25 μm 、5 μm 至20 μm 、5 μm 至15 μm 、5 μm 至10 μm ，或是該顆粒之 d^{50} 值落入以下所述之範圍中：50 μm 至125 μm 、50 μm 至100 μm 、50 μm 至75 μm 。

【0041】 如本文所用的術語 d^{50} ，其意義為本技術領域中具有通常知識者所知悉，並且其數值可以通過本技術領域已知的粒徑測量技術所測得，例如：沉降場流動分離法(sedimentation field flow fractionation)、動態光散射法(photon correlation spectroscopy)、雷射繞射法(laser diffraction)、碟式離心法(disk centrifugation)。於此本文所提及的 d^{50} 可與顆粒之體積加權分布(volume weighted distributions)相關；在此情況下，「 d^{50} 為50 μm 」代表至少50 %的顆粒的粒徑(依等效球體之體積或直徑)小於50 μm 。同樣地， d^{50} 顆粒粒徑可與顆粒之數目加權

分布(number weighted distributions)相關；在此情況下，「 d^{50} 為 $50\text{ }\mu\text{m}$ 」代表至少50 %的數目加權顆粒的粒徑(依數目)小於 $50\text{ }\mu\text{m}$ 。尤其，本文所述之 d^{50} 代表顆粒之體積加權分布，特別是利用Malvern Mastersizer 2000所量測。

【0042】 顆粒粒徑為決定壓片速度(tabletting speed)、推出力(ejection forces)、流動性(flowability)的重要因素，且因此能夠大量生產特定組成物及維持最終產品的品質。

【0043】 根據本發明之醫藥組成物，甲醛捕捉劑(特別是甲基葡胺)的含量可落於以下範圍：約0.1至約10 % w/w、約0.1至約5 % w/w、約0.1至約3 % w/w、約0.1至約2% w/w、約0.1至約1.5% w/w、約0.1至約1% w/w、約0.5至約5 % w/w、約0.5至約3 % w/w、約0.5至約2% w/w、約0.5至約1.5% w/w、約0.5至約1% w/w。

【0044】 本發明之醫藥組成物，特別是一膠囊或一片劑，其可包含一種或多種藥學上可接受的賦形劑(藥學上可接受的載體)，例如：崩解劑(disintegrants)、稀釋劑(diluents)、填充劑(fillers)、黏合劑(binders)、緩沖劑(buffering agents)、潤滑劑(lubricants)、助流劑(glidants)、增稠劑(thickening agents)、增甜劑(sweetening agents)、調味劑(flavors)、著色劑(colorants)、防腐劑(preservatives)等。部分賦形劑可具有多種功能。

【0045】 適當的崩解劑具備大膨脹係數；其例子如水溶性、不溶於水或低水溶性之交聯聚合物，例如：交聯維酮(crospovidone) (交聯聚乙炔吡咯酮(crosslinked polyvinylpyrrolidone))以及交聯羧甲基纖維素鈉(croscarmellose sodium) (交聯羧甲基纖維素鈉(crosslinked sodium carboxymethylcellulose))。根據本發明，崩解劑在片劑中的含量合適落在約2.5至約15 % w/w，且較佳為落在約2.5 至 7 % w/w，特別是落在約2.5 至 5 % w/w的範圍中。因為崩解劑本身性質，當其被應用在固體中，會持續地釋放組成，因此添加如稀釋劑或填充劑的惰性物質利於稀釋崩解劑。

【0046】許多材料都可用以當作稀釋劑或填充劑。舉例如下：乳糖單水合物(lactose monohydrate)、無水乳糖(anhydrous lactose)、蔗糖(sucrose)、葡萄糖(dextrose)、甘露醇(mannitol)、山梨醇(sorbitol)、澱粉(starch)、纖維素(cellulose) (例如微晶纖維素 (Avicel™)、矽化微晶纖維素)、二水合或無水的二鹼價磷酸鈣(dihydrated or anhydrous dibasic calcium phosphate)和其他本領域所公知的材料，以及他們的混合物(例如75 %乳糖單水合物及25 %微晶纖維素之噴霧乾燥之混合物，即為市面上可購得的Microcelac™)。較佳為微晶纖維素和甘露醇。本發明的醫藥組成物中，稀釋劑或填充劑的總量可適宜落在約20 %至約95 % w/w，而較佳為落在約55 %至約95 % w/w、約70 %至約95 % w/w、約80%至約95% w/w、或約85 %至約95%。

【0047】潤滑劑和助流劑可被用於製備特定的劑型，並且通常被用在製造片劑。一些潤滑劑和助流劑的範例如下：氫化植物油(hydrogenated vegetable oils)，例如氫化棉籽油(hydrogenated Cottonseed oil)、硬脂酸鎂(magnesium stearate)、硬脂酸(stearic acid)、月桂基硫酸鈉(sodium lauryl sulfate)、月桂基硫酸鎂(magnesium lauryl sulfate)、膠態二氧化矽(colloidal silica)、膠態無水二氧化矽滑石(colloidal anhydrous silica talc)、其混合物以及其他在本技術領域所公知的潤滑劑和助流劑。關注的潤滑劑為硬脂酸鎂、以及硬脂酸鎂和膠態二氧化矽的混合物，而較佳為硬脂酸鎂。較佳的助流劑是膠態無水二氧化矽。

【0048】若存在助流劑，其通常佔總組成物重量的0.2 至 7.0 % w/w，尤其是0.5 至 1.5% w/w，更特別是1 至 1.5% w/w。

【0049】若存在潤滑劑，其通常佔總組成物重量的0.2 至 7.0 % w/w，尤其是0.2 至 2 % w/w、0.5 至 2% w/w、0.5 至 1.75% w/w或0.5 至 1.5% w/w。

【0050】黏合劑可選擇性地應用於本發明的醫藥組成物；適當的黏合劑是水溶性聚合物，例如：烷基纖維素(alkylcelluloses)，如甲基纖維素

(methylcellulose)；羥基烷基纖維素(hydroxyalkylcelluloses)，如羥甲基纖維素(hydroxymethylcellulose)、羥乙基纖維素(hydroxyethylcellulose)、羥丙基纖維素(hydroxypropylcellulose)和羥丁基纖維素(hydroxybutylcellulose)；羥烷基烷基纖維素(hydroxyalkyl alkylcelluloses)，如羥乙基甲基纖維素(hydroxyethyl methylcellulose)和羥丙基甲基纖維素(hydroxypropyl methylcellulose)；羧基烷基纖維素(carboxyalkylcelluloses)，如羧甲基纖維素(carboxymethylcellulose)；羧基烷基纖維素的鹼金屬鹽(alkali metal salts of carboxyalkylcelluloses)，如羧甲基纖維素鈉(sodium carboxymethylcellulose)；羧烷基烷基纖維素(carboxyalkylalkylcelluloses)，如羧甲基乙基纖維素(carboxymethylethylcellulose)；羧烷基纖維素酯(carboxyalkylcellulose esters)；澱粉(starches)；果膠(pectines)，如羧甲基支鏈澱粉鈉(sodium carboxymethylamylopectine)；幾丁質衍生物(chitin)，如殼聚糖(chitosan)；雙醣、寡糖以及聚醣，如海藻糖(trehalose)、環糊精(cyclodextrins)及其衍生物、海藻酸(alginic acid)及其鹼金屬、銨鹽、角叉菜膠(carrageenans)、半乳甘露聚醣(galactomannans)、黃芪膠(tragacanth)、瓊脂(agar agar)、阿拉伯膠(gummi arabicum)、瓜耳樹膠(guar gummi)和黃原樹膠(xanthan gummi)；聚丙烯酸(polyacrylic acids)及其鹽類；聚甲基丙烯酸(polymethacrylic acids)、其鹽類和酯類，甲基丙烯酸酯共聚物(methacrylate copolymers)；聚乙烯吡咯烷酮(polyvinylpyrrolidone (PVP))、聚乙烯醇(polyvinylalcohol (PVA))和其共聚物例如PVP-VA。較佳的水溶性聚合物是羥烷基烷基纖維素，例如羥丙基甲基纖維素，如15cps羥丙基甲基纖維素。

【0051】 其它賦形劑如著色劑和染料亦可添加入本發明的組成物中；著色劑和染料包括二氧化鈦以及食用色素。著色劑或染料可選擇性使用在本發明的配方中，當使用著色劑時，其含量可高達總組成物重量的3.5 % w/w。

【0052】調味劑可選擇性地添加入組成物中，並且可選擇：合成的調味油、調味芳香劑或天然油；植物的葉子、花朵、果實萃取物等或其混合物。這些可以包括桂皮油(cinnamon oil)、冬青油(oil of wintergreen)、薄荷油(peppermint oils)、月桂油(bay oil)、茴香油(anise oil)、桉樹油(eucalyptus)、百里香油(thyme oil)；其它也可作為調味劑的有香草(vanilla)；柑桔油(citrus oil)，包括檸檬(lemon)、橙(orange)、葡萄(grape)、酸橙(lime)和葡萄柚(grapefruit)；以及水果香精(fruit essences)，包括蘋果(apple)、香蕉(banana)、梨(pear)、桃(peach)、草莓(strawberry)、覆盆子(raspberry)、櫻桃(cherry)、李子(plum)、菠蘿(pineapple)、杏(apricot)等；調味劑的添加量取決於許多因素，包括欲達到的感官效果；一般而言，調味劑的含量佔約0 %至3 % (w/w)。

【0053】本發明之另一目的在於提供一種本文所述之醫藥組成物的製備流程，尤其是其為一片劑或一膠囊，其特徵在於混合一甲醛捕捉劑(尤其是甲基葡胺)、N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物(尤其是N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼)、以及一藥學上可接受之載體，並擠壓所述混合物形成一片劑、或填充所述混合物於一膠囊中。

【0054】為了製備本發明之醫藥組成物，作為活性醫藥成分之N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物(尤其是N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼)、一甲醛捕捉劑(尤其是指甲基葡胺)、與一藥學上可接受的載體係結合於一緻密混合物中，該載體可採取如本文所述之各式形式。

【0055】較佳為將上述之醫藥組成物配置成單位劑量的形式，如此利於給藥以及劑量統一。此處使用的單位劑量形式是指適合作為單一劑量的物理分散單位，每一單位含有預定量的活性成分，經計算能產生期望的治療效果，再與所需的藥物載體結合。這種單位劑量形式的實例是片劑（包括帶刻痕片劑或塗覆片劑）、膠囊、丸劑、粉劑包、薄片、可注射溶液或懸浮液、茶匙量(teaspoonful)、湯匙量(tablespoonful)等，以及其分離的複合物(segreated multiples)。較佳的形式是片劑和膠囊。

【0056】在本發明之一態樣中，經由本發明之醫藥組成物給予或待給予N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物，尤其是N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼，且為足夠發揮抗腫瘤活性的劑量。

【0057】在本發明之一態樣中，本文中所描述的醫藥組成物包含N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼。

【0058】在本發明之一態樣中，本文中所描述的醫藥組成物包含N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺於藥學上可接受的鹽類，尤其是N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺氯化氫。

【0059】本發明亦關於一種適於商業販售的醫藥包組，該醫藥包組包含：一容器、一本文所述之醫藥組成物、以及該醫藥包組的內容物說明。

【0060】該容器包含本發明之醫藥組成物，例如瓶子，可選擇性的包含乾燥劑。在本發明之一態樣中，包含本發明之醫藥組成物之該容器，例如瓶子，不包含乾燥劑。在本發明之一態樣中，該容器是高密度聚乙烯(HDPE)瓶；包含

本發明之醫藥組成物之該容器，較佳地包含無甲醛材料(formaldehyde free)或由無甲醛材料所組成，例如無甲醛鋁箔，例如在塑膠套(blister)的例子，例如PVC和無醛鋁箔塑膠套或Aclar[®]和無醛鋁箔塑膠套。

【0061】 在本發明之一態樣中，該容器是一個兒童安全容器，例如一具有兒童安全蓋的瓶子或一具有兒童安全袋的塑膠套。

【0062】 本文中所使用的「約」與一數值相連接，表示上下文中的數值具有通常的意義；必要時「約」可以被以下數值所取代： $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 2\%$ 、或 $\pm 1\%$ 。本文引用的所有文獻將併入本文作為參考。

【0063】 藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物

【0064】 N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺的鹽類、或6,8-二甲氧基-4-(1-甲基乙基)-1-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯二氮卓的鹽類，為典型的醫藥上可接受的鹽類，醫藥上可接受的鹽類的範例於以下文獻中討論：Berge et al. (1977) "Pharmaceutically Acceptable Salts," J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19。

【0065】 本發明中的鹽類可依常規化學方法由包含基本單體的起始化合物所合成，該方法於以下文獻中討論：Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002。一般而言，該鹽類可由該化合物的自由鹼形式，與適當的酸於水中或有機溶劑中或兩者之混合物中反應；一般而言，非水溶性介質可使用例如：醚(ether)、乙酸乙酯(ethyl acetate)、乙醇(ethanol)、異丙醇(isopropanol)或乙腈(acetonitrile)；該鹽類可存在以單或雙鹽，依照形成鹽類時酸的pKa而定。

【0066】 酸加成鹽類可由各種酸來形成，包括無機酸及有機酸；酸加成鹽類的例子包括：與酸一同形成的鹽類，該酸選自由：乙酸(acetic)、2,2-二氯乙酸

(2,2-dichloroacetic)、己二酸(adipic)、海藻酸(alginic)、抗壞血酸(ascorbic) (例如 L-抗壞血酸)、L-天冬氨酸(L-aspartic)、苯磺酸(benzenesulphonic)、苯甲酸(benzoic)、4-乙酰氨基苯甲酸(4-acetamidobenzoic)、丁酸(butanoic)、(+)-樟腦酸((+) camphoric)、樟腦磺酸(camphor-sulphonic)、(+)-(1S)-樟腦-10-磺酸((+)-(1S)-camphor-10-sulphonic)、癸酸(capric)、己酸(caproic)、辛酸(caprylic)、肉桂酸(cinnamic)、檸檬酸(citric)、環拉酸(cyclamic)、十二烷基硫酸(dodecylsulphuric)、乙烷-1,2-二磺酸(ethane-1,2-disulphonic)、乙磺酸(ethanesulphonic)、2-羥基乙磺酸(2-hydroxyethanesulphonic)、甲酸(formic)、富馬酸(fumaric)、半乳糖酸(galactaric)、龍膽酸(gentisic)、葡庚糖酸(glucoheptonic)、D-葡萄糖酸(D-gluconic)、葡萄糖醛酸(glucuronic) (例如D-葡糖醛酸)、谷氨酸(glutamic) (例如L-谷氨酸)、 α 酮戊二酸(α -oxoglutaric)、乙醇酸(glycolic)、馬尿酸(hippuric)、氫溴酸(hydrobromic)、鹽酸(hydrochloric)、氫碘酸(hydriodic)、羥乙基磺酸(isethionic)、乳酸(lactic) (如 (+) -L-乳酸、(±) -DL-乳酸)、乳糖酸(lactobionic)、馬來酸(maleic)、蘋果酸(malic)、(-) -L-蘋果酸、丙二酸(malonic)、(±) -DL-扁桃酸((±)-DL-mandelic)、甲磺酸(methanesulphonic)、萘磺酸(naphthalenesulphonic) (例如萘-2-磺酸(naphthalene-2-sulphonic))、萘-1,5-二磺酸(naphthalene-1,5-disulphonic)、1-羥基-2-萘甲酸(1-hydroxy-2-naphthoic)、菸酸(nicotinic)、硝酸(nitric)、油酸(oleic)、乳清酸(orotic)、草酸(oxalic)、棕櫚酸(palmitic)、雙羥萘酸(pamoic)、磷酸(phosphoric)、丙酸(propionic)、L-焦谷氨酸(L-pyroglutamic)、丙酮酸(pyruvic)、水楊酸(salicylic)、4-氨基水楊酸(4-amino-salicylic)、癸二酸(sebacic)、硬脂酸(stearic)、琥珀酸(succinic)、硫酸(sulphuric)、鞣酸(tannic)、(+) -L-酒石酸((+)-L-tartaric)、硫氰酸(thiocyanic)、甲苯磺酸(toluenesulphonic) (例如對甲苯磺酸)、十一烯酸(undecylenic)和戊酸(valeric acids)、以及醯化胺基酸和陽離子交換樹脂所組成之群組。

【0067】一特定鹽類群組包含：由下述產生的鹽類所組成：乙酸(acetic)、鹽酸(hydrochloric)、氫碘酸(hydriodic)、磷酸(phosphoric)、硝酸(nitric)、硫酸(sulphuric)、檸檬酸(citric)、乳酸(lactic)、琥珀酸(succinic)、馬來酸(maleic)、蘋果酸(malic)、羥乙基磺酸(isethionic)、富馬酸(fumaric)、苯磺酸(benzenesulphonic)、甲苯磺酸(toluenesulphonic)、甲磺酸(甲磺酸酯)(methanesulphonic (mesylate))、乙磺酸(ethanesulphonic)、萘磺酸(naphthalenesulphonic)、戊酸(valeric)、乙酸(acetic)、丙酸(propanoic)、丁酸(butanoic)、丙二酸(malonic)、葡糖醛(glucuronic)和乳糖酸(lactobionic acids)；酸加成鹽類的另一群組包含：由下述產生的鹽類：乙酸(acetic)、己二酸(adipic)、抗壞血酸(ascorbic)、天冬氨酸(aspartic)、檸檬酸(citric)、DL-乳酸(DL-Lactic)、富馬酸(fumaric)、葡糖酸(gluconic)、葡糖醛酸(glucuronic)、馬尿酸(hippuric)、鹽酸(hydrochloric)、谷氨酸(glutamic)、DL-蘋果酸(DL-malic)、甲磺酸(methanesulphonic)、癸二酸(sebacic)、硬脂酸(stearic)、琥珀酸(succinic)和酒石酸(tartaric acids)。

【0068】N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基]乙烷-1,2-二胺或其鹽類、以及6,8-二甲氧基-4-(1-甲基乙基)-1-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基]-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯二氮卓或其鹽類，可形成溶劑化物，例如與水(即水合物)或一般有機溶劑。如本文所用，「溶劑化物」是指本發明之化合物與一或多個溶劑分子有物理性結合；該物理性結合包含不同程度的離子性及共價性鍵結，包括氫鍵。在某些情況下，溶劑化物可以被分離，例如當包含的一或多個溶劑分子為固態晶體的晶格形式。「溶劑化物」一詞共同包含溶液相以及可分離的溶劑化物。非限制性的適當溶劑化物的例子包括：本發明的化合物與水、異丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸或乙醇胺等的結合；本發明的化合物在溶液中可發揮他們的生物性作用。

【0069】醫藥化學界已知溶劑化物；溶劑化物對於製備一物質的流程(例如與物質的純度相關)、物質的儲存(例如其穩定性)、及物質的容易操作性很重要，且溶劑化物通常在化學合成的分離和純化階段的部分中生成。一個熟知本領域技術的人員可以藉由標準的或經常使用的技術，判斷是否一個水合物或其他的溶劑化物經由用以製備該化合物之分離條件或純化條件中產生；該技術的例子包括熱重分析法(TGA)、差式掃描量熱法(DSC)、X-射線晶體學(如：單晶X-射線晶體學或X-射線粉末繞射)以及固態核磁共振(SS-NMR也被稱為魔角旋轉NMR或MAS-NMR)。此類技術中多為專業化學家所使用的標準分析技術如NMR、IR、HPLC和MS。或者，熟知本領域技術的人員可利用結晶的條件(其中包含生成特定溶劑化物所需的溶劑含量)謹慎地生成溶劑化物。據此，上述標準方法可用來確認是否生成溶劑化物。同樣包含該些化合物之複合物(例如具有該化合物之內含複合物或籠狀複合物，例如環糊精，或具有金屬之複合物)。

【0070】此外，N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物；或6,8-二甲氧基-4-(1-甲基乙基)-1-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯二氮卓、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物可具有一種以上同素異形體(晶形)或非晶形的形式，此範疇亦包含於本發明之申請專利範圍中。

【0071】N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物；或6,8-二甲氧基-4-(1-甲基乙基)-1-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯二氮卓、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物包含：具有一種以上同位素組成的化合物，且相對於特定元素的參考值包含範圍內該元素的所有異構物。例如，相對於氫的參考值範圍內為： ^1H 、 $^2\text{H}(\text{D})$ 及 $^3\text{H}(\text{T})$ 。同理，相對於碳和氧的參考值範圍內分別包含： ^{12}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C 以及 ^{16}O 和 ^{18}O 。該些同位素可為放射

性或非放射性。在本發明一實施例中，該些化合物不含放射性同位素，此類化合物較佳用於醫療用途。在另一實施例中，然而，該化合物可包含一種以上的放射同位素，含放射同位素的化合物可用於診斷方面。

【0072】 蛋白質酪胺酸激酶(PTK)

【0073】 N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物可抑制或調整特定酪胺酸激酶的活性，因而本發明之醫藥組成物可用於治療或預防(尤其是治療)與酪胺酸激酶有關或具有由酪胺酸激酶調控的症狀的疾病，酪胺酸激酶尤其是指纖維母細胞生長因子受體(FGFR)。

【0074】 [纖維母細胞生長因子受體(FGFR)]

【0075】 蛋白質酪胺酸激酶(PTK)的纖維母細胞生長因子(FGF)家族受體調節多種生理功能，包含有絲分裂、傷口治療、細胞分化及血管新生以及生長發育。正常細胞和惡性細胞的生長和增生都會受到該區域FGFs濃度變化的影響，胞外訊號分子同時作為自泌和旁泌因子。自泌FGF訊號在固醇類荷爾蒙依賴性癌症發展成荷爾蒙非依賴性的階段中尤其重要，FGFs及其受體在多種組織和細胞株中的表現量增加，而過量表現時被認為有助於惡性表現型。此外，多種致癌基因因為能夠編碼出生長因子受體的同源性基因，且異常的FGF依賴型訊號活化可能會引發人類胰臟癌，可參考：Knights et al., Pharmacology and Therapeutics 2010 125:1 (105-117); Korc M. et al Current Cancer Drug Targets 2009 9:5 (639-651)。

【0076】 兩種典型的成員為酸性纖維母細胞生長因子(aFGF或FGF1)和鹼性纖維母細胞生長因子(bFGF或FGF2)，至今，已經確認有至少20種不同的FGF

家族成員。細胞反應透過編號1至4的四種高親和性的透膜蛋白質酪胺酸激酶纖維母細胞生長因子受體(FGFR)，即FGFR1至FGFR4，傳遞至FGFs。FGFR1的路徑受阻應會影響腫瘤細胞增生，其係因為此種激酶除了在增生的內皮細胞中也在多種腫瘤類型中被活化。在腫瘤相關的血管系統中，FGFR1的過量表現及活化可能對腫瘤血管新生中的分子有所影響。

【0077】 近年來的研究顯示在典型小葉癌(Classic Lobular Carcinomas, CLC)中FGFR1表現和腫瘤生成有所關聯。CLCs數量佔所有乳癌中10-15%，且一般來說，缺乏p53和Her2表現同時維持雌激素受體的表現。在約50%的CLC案例中證實8p12-p11.2的基因擴增，且此結果顯示與FGFR1表現增加有關。初步的研究為直接對抗FGFR1的siRNA、或受體的小分子抑制劑，顯示帶有此基因擴增的細胞株對於抑制此訊號路徑特別敏銳。橫紋肌肉癌(SMS)為最常見的兒童軟組織肉瘤，一般由骨骼肌肉發育時的不正常增生和分化所導致。FGFR1在初期的橫紋肌肉癌腫瘤中過量表現，且與5' CpG島(5' CpG island)的低甲基化以及AKT1、NOG、和BMP4基因的不正常表現有關。FGFR1也和以下癌症有關：鱗狀肺癌(squamous lung cancer)、結腸直腸癌(colorectal cancer)、惡性膠質瘤(glioblastoma)、星狀細胞瘤(astrocytomas)、前列腺癌(prostate cancer)、小細胞肺癌(small cell lung cancer)、黑色素瘤(melanoma)、頭頸部癌(head and neck cancer)、甲狀腺癌(thyroid cancer)、子宮癌(uterine cancer)。

【0078】 纖維母細胞生長因子受體2對於酸性及/或鹼性的纖維母細胞生長因子、及角質細胞生長因子配位子(ligands)具有高度親和性。在成骨細胞的生長及分化時，纖維母細胞生長因子受體2也傳遞重要的成骨效果。纖維母細胞生長因子受體2的變異會導致複雜的功能性變化，顯示出引起不正常顱縫骨化(顱縫早

閉(craniosynostosis))，意味著FGFR的訊號在膜內骨頭生成中扮演重要角色。例如：亞伯氏症(AP syndrome)，其特徵為過早的顱縫骨化，大多數的案例與點突變引起纖維母細胞生長因子受體2的獲得功能(gain-of-function)相關。此外，顱縫早閉綜合徵(syndromic craniosynostoses)的患者經突變掃描的結果指出：許多經常性的FGFR2變異是嚴重的菲佛綜合症(Pfeiffer syndrome)的原因。具體的FGFR2突變包含：FGFR2中的W290C、D321A、Y340C、C342R、C342S、C342W、N549H、K641R。

【0079】 在人類骨頭發展中，多種嚴重的異常疾病包含亞伯氏症、克魯松氏症(Crouzon)、傑克森－衛斯氏症(Jackson-Weiss)、Beare-Stevenson腦回狀皮膚綜合症(Beare-Stevenson cutis gyrata)、及菲佛綜合症(Pfeiffer syndrome)皆與纖維母細胞生長因子受體2的突變發生有關。大多數(非全部)的菲佛綜合症(PS)案例亦由纖維母細胞生長因子受體2基因的新生突變(De novo mutation)所引起，且最近顯示纖維母細胞生長因子受體2打破了決定配位子專一性的基本規則。換言之，纖維母細胞生長因子受體的兩種變異的接合形式(spliced form)，FGFR2c和FGFR2b，具有與典型的FGF配位子結合的能力並被FGF配位子活化。配位子專一性的喪失導致異常的訊號，且推測這些疾病症候群的嚴重表型起因於纖維母細胞生長因子受體2異常的配位子依賴型活化。

【0080】 FGFR3受體酪胺酸激酶的基因畸變，例如染色體異位或點突變，會導致FGFR3受體的本身活性的異常表現或失調。此種異常與多發性骨髓瘤的子集(subset)及膀胱癌、肝癌、口腔鱗狀細胞癌和子宮頸癌有關。據此，FGFR3抑制劑對多發性骨髓瘤、膀胱癌、子宮頸癌的治療有效。FGFR3在膀胱癌中也過量表現，尤其是侵入性膀胱癌。FGFR3通常在泌尿上皮癌(UC)中因突變而被

活化，FGFR3的表現量增加與突變有關(85%突變的腫瘤顯示高表現量)，但也有42%沒有偵測到突變的腫瘤仍顯示過量表現，包含許多肌肉侵潤性(muscle-invasive)的腫瘤。FGFR3同時與子宮內膜癌和甲狀腺癌有關。

【0081】 FGFR4的過量表現與前列腺癌和甲狀腺癌的預後差有關。此外，生殖細胞基因多態性(germline polymorphism) (Gly388Arg)與肺癌、乳癌、結腸癌、肝癌*HCC)和前列腺癌發生率增加有關。此外，FGFR4的截斷型式(truncated form) (包含激酶區域)也被發現存在於40%腦下垂體腫瘤，但不存在於正常組織。已觀察到FGFR4在肝腫瘤、結腸腫瘤和肺腫瘤中過量表現。在結腸直腸癌和肝癌中，FGFR4的配位子FGF19的表現量經常上升。FGFR4同樣與星狀細胞瘤和橫紋肌肉瘤有關。

【0082】 纖維化的狀態為主要的醫藥問題，起因於不正常或過量的纖維組織沉積。此現象發生在多種疾病中，包含肝硬化、腎小球性腎炎、肺纖維化、全身性纖維化、類風濕性關節炎、以及傷口自然癒合的過程。病理上纖維化的機制尚未完全了解，但被認為起因於多種參與纖維母細胞增生和胞外基質蛋白沉積(包含膠原蛋白和纖維連接蛋白)的細胞素的活動，包含腫瘤壞死因子(TNF)、纖維母細胞生長因子(FGF's)、血小板衍生生長因子(PDGF)及轉化生長因子 β (TGF β)，此結果導致組織結構和功能以及後續病理上的變化。

【0083】 許多臨床前的研究證實纖維母細胞生長因子在肺纖維化的膜式下呈正調節(up-regulation)。已有報導指出TGF β 1和PDGF參與纖維生成的過程，且更有發表認為FGF's提升和導致纖維母細胞增生提升可能是回應升高的TGF β 1。由抗纖維化試劑-吡非尼酮(pirfenidone)的臨床效果報告推測出：在原發性肺纖維化(IPF)的情況下，標的纖維化機制具有潛在醫藥功效。原發性肺纖維

化(也稱為隱源性致纖維性肺泡炎)是一種與肺損傷有關的漸進式病症,肺的氣囊會逐漸被纖維化組織取代,其變成較薄,引發組織的將氧氣轉移至循環血液中的能力喪失(不可逆)。此病症下的症狀包含呼吸急促、慢性乾咳、乏力、胸痛和食慾不振,造成體重快速下降;此病症極為嚴重,於5年後具有約50%死亡率。

【0084】 據此,本發明之醫藥組成物有用於提供一種預防腫瘤生長、或引發腫瘤細胞凋亡的方法,尤其能夠抑制血管新生。因此,預期本發明之醫藥組成物可證實其有用於治療或欲防增生性疾病,例如癌症。特別是含活化的受體酪胺酸激酶變異、或受體酪胺酸激酶的正調節的腫瘤可能會對抑制劑特別敏感。具有在本文中討論的特定RTKs任一異構物變異被活化的患者,例如具有FGFR3-TACC3異位的腫瘤的患者,例如膀胱癌或腦癌,使用本發明之醫藥組成物治療也會特別有效。

【0085】 生物活性和其醫藥用途

【0086】 本發明之醫藥組成物有用於預防或治療受激酶調控的疾病或病症。防止或預防或治療疾病狀態或病症(例如癌症)的含意範圍中包含:緩和或減少癌症的發生率。

【0087】 在本文中使用的、應用於激酶活性的「調整」一詞表示:定義為蛋白激酶的生物活性的程度改變。因此,調整包含會影響相關蛋白激酶活性增加或減少的病理變化。在後述的案例中,調整可以被解釋為「抑制」。調整可為直接或間接的提升,且可由任何機制調控,並且在任何病理情況下,包含例如:基因表現程度(包括轉錄、轉譯及/或後轉譯修飾)、直接或間接影響激酶活性的程度的能夠編碼出調節要素的基因表現程度。因此,調整可以應用於激酶的提升/抑制表現或過量表現或過低表現,包含基因擴增(即複數基因複製)及/或

由轉錄效果造成增加或減少表現、以及由變異造成的蛋白質激酶的高度(或低度)活性和失活。該名詞「調整」可以據此詮釋。

【0088】 在本文中使用的「調控」一詞，例如和激酶相關的敘述以及應用至舉例生理過程、疾病、狀態、病症、治療、預防或干預，「調控」一詞表示：有限制地操控，如此一來，該名詞應用至生理過程、疾病、狀態、病症、治療、預防或干預表示激酶扮演的生物性角色。當該名詞應用至疾病、狀態或病症時，激酶扮演的生物性角色可能為直接或間接的，且可為必要及/或充分的疾病、狀態或病症(或其病因或發展)的徵兆表現。因此，激酶活性(尤其是異常程度的激酶活性，例如激酶過量表現)不一定是疾病、狀態或病症的近因；當然，激酶調控的疾病、狀態或病症預期包含：具有多種因子的病因和複雜的發展、且其中探討的激酶只有部分參與的疾病、狀態或病症。當該名詞應用至治療、預防或干預時，激酶扮演的生物性角色可能為直接或間接的，且可為必要及/或充分的操控至療、預防或干預的結果。因此，由激酶調控的疾病狀態或病症包括對任何特定癌症或治療的抵抗性的發展。

【0089】 因此，例如，本發明的醫藥組成物可有用於緩合或減少癌症的發生率。

【0090】 N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物抑制或調整特定蛋白質酪氨酸激酶的活性，尤其是FGFR(纖維母細胞生長因子受體)。其為選擇性的、pan-FGFR抑制劑(FGFR1、2、3、和4的抑制劑)。

【0091】 經由N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物調整

或抑制FGFR的活性的結果，本發明的醫藥組成物可用於提供：一種防止腫瘤生長或引發細胞凋亡、尤其是抑制血管新生的方法。因此，可預期本發明之醫藥組成物可證實有用於治療或防止如癌症之增生性失調症。此外，本發明之醫藥組成物有用於治療含有增生、細胞凋亡或分化失調症之疾病。

【0092】 具有對任一FGFR異構物(例如FGFR1、FGFR2、FGFR3、或FGFR4)活化變異或正調節或過量表現的特定腫瘤，可能對本發明之醫藥組成物特別敏感，因此如同本文中討論的，亦可發現使用本發明之醫藥組成物治療具有特病腫瘤的患者特別有效。較佳為與其中一種受體酪胺酸激酶的變異形式有關的治療、或直接為其中一種受體酪胺酸激酶的變異形式的治療。具有此類變異的腫瘤較佳可利用本技術領域中具有通常知識者已知的技術來進行診斷，在本文中所述例如反轉錄聚合鏈反應(RTPCR)和螢光原位雜合技術(FISH)。

【0093】 可治療或抑制的癌症範例包括但不限於：癌症，例如膀胱癌、乳癌、結腸癌(例如結腸直腸癌，如結腸腺癌和結腸腺腫)、腎臟癌、泌尿上皮癌、子宮癌、表皮癌、肝癌、肺癌(例如肺腺癌、小細胞肺癌及非小細胞肺癌、鱗狀細胞肺癌)、食道癌、頭頸部癌、膽囊癌、卵巢癌、胰腺癌(例如外分泌胰腺癌)、胃癌、胃腸癌(例如胃腸基質瘤)、子宮頸癌、子宮內膜癌、甲狀腺癌、前列腺癌、或皮膚癌(例如鱗狀細胞癌或隆突性皮膚纖維肉瘤)、腦下垂體癌、淋巴系統的造血性腫瘤(例如白血病、急性淋巴性白血病、慢性淋巴性白血病、B細胞淋巴瘤(例如瀰漫性大型B細胞淋巴瘤)、T細胞淋巴瘤、何杰金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、非何杰金氏淋巴瘤、髮樣細胞淋巴瘤、或勃奇氏淋巴瘤(Burkett's lymphoma))、骨髓系統的造血性腫瘤(例如白血病、急性和慢性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病(CMML)、骨髓增生性疾病、骨髓增生綜合徵、骨髓增生異常

綜合徵(myelodysplastic syndrome)或前骨髓球白血病(promyelocytic leukemia)、多發性骨髓瘤、甲狀腺濾泡癌、肝細胞癌、間葉源的腫瘤(例如尤因氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、纖維肉瘤或橫紋肌肉瘤)、中樞神經或週邊神經的腫瘤(例如星狀細胞瘤、神經母細胞瘤、神經膠質瘤(例如多形性膠質母細胞瘤)或神經鞘瘤)、黑色素瘤、精原細胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、著色性乾皮症、角化棘皮瘤(keratoanthoma)、甲狀腺濾泡癌、或卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)。尤其是鱗狀細胞肺癌、乳癌、結腸直腸癌、膠質母細胞瘤、星狀細胞瘤、前列腺癌、小細胞肺癌、黑色素瘤、頭頸部癌、甲狀腺癌、子宮癌、胃癌、肝細胞癌、子宮頸癌、多發性骨髓瘤、膀胱癌、子宮內膜癌、泌泌尿上皮癌、結腸癌、橫紋肌肉瘤、腦下垂體癌。

【0094】 非小細胞肺癌(NSCLC)包括晚期和難治型NSCLC(advanced and refractory NSCLC)。

【0095】 特病的癌症對於部分藥物的治療具有抗性，其可能是因為腫瘤的類型、或可能因使用該化合物治療而惡化。就此方面而言，參考多發性骨髓瘤，包含對硼替佐米(bortezomib)敏感的多發性骨髓瘤或難治型多發性骨髓瘤。同樣地，參考骨髓性白血病，包含對伊馬替尼(imitanib)敏感的慢性骨髓性白血病和難治型骨髓性白血病。慢性骨髓性白血病同樣稱為慢性顆粒細胞性白血病或CML。相同地，急性骨髓性白血病同樣稱為急性顆粒細胞性白血病、急性非淋巴細胞白血病或AML。

【0096】 本發明之醫藥組成物亦可用於治療不正常細胞增生的造血性疾病，不論是癌前或穩定狀態皆可，例如骨髓增生性疾病。骨髓增生性疾病(“MPD”s)為骨髓疾病群組，其骨髓中有過多的細胞增生。它們與骨髓增生異常

綜合徵相關，且可能發展成骨髓增生異常綜合徵。骨髓增生性疾病包含紅血球過多症(polycythemia vera)、原發性血小板過多症(essential thrombocythemia)及原發性骨髓纖維化(primary myelofibrosis)。另外的血液系統類疾病為嗜酸性細胞增多症候群，T細胞淋巴增生類疾病包含由自然殺手細胞所衍伸而來者。

【0097】此外，本發明之醫藥組成物可用於治療胃腸癌，例如胃腸基質瘤。胃腸癌表示腸胃道的惡性病征，包含食道、胃、肝、膽系統、胰腺、大腸和肛門。

【0098】因此，在醫藥組成物中，本發明用於治療包括不正常細胞生長的疾病或病征的用途或方法，在一實施例中，包括不正常細胞生長的疾病或病征為癌症。

【0099】癌症的較佳子集包括多發性骨髓瘤、膀胱癌、子宮頸癌、前列腺癌和甲狀腺癌、肺癌、乳癌和結腸癌。

【0100】癌症的再一子集包括多發性骨髓瘤、膀胱癌、肝癌、口腔鱗狀細胞癌和子宮頸癌。

【0101】癌症的再一子集包括具有FGF19擴增或過量表現的肝細胞癌。本發明提供一種治療肝細胞癌患者的方法，包括向該患者給予根據本發明所述之醫藥組成物，其中該患者中具有FGF19擴增或過量表現。

【0102】癌症之一子集包括膽管癌，尤其是具有FGFR基因改變的膽管癌(包含基因異位、融合及/或變異)。

【0103】癌症之一子集包括晚期或難治型NSCLC、乳癌、多形性膠質母細胞瘤、泌尿上皮癌、卵巢癌、頭頸部癌、食道癌、胃癌和膽管癌，尤其是具有FGFR基因改變(包含基因異位、融合及/或變異)的晚期或難治型NSCLC、乳癌、

多形性膠質母細胞瘤、泌尿上皮癌、卵巢癌、頭頸部癌、食道癌、胃癌和膽管癌。

【0104】 癌症之一子集包括轉移性或無法經手術切除的泌尿上皮癌，尤其是具有FGFR基因改變(包含基因異位、融合及/或變異)的轉移性或無法經手術切除的泌尿上皮癌。

【0105】 癌症之一子集包括泌尿上皮癌，尤其是具有FGFR基因改變(包含基因異位、融合及/或變異)的泌尿上皮癌。

【0106】 癌症之一子集包括未侵犯肌肉層的膀胱癌，尤其是具有FGFR基因改變(包含基因異位、融合及/或變異)的未侵犯肌肉層的膀胱癌。

【0107】 癌症之一子集包括非小細胞肺癌(NSCLC)、鱗狀肺癌和非鱗狀肺癌，尤其是具有FGFR基因改變(包含基因異位、融合及/或變異)的非小細胞肺癌(NSCLC)、鱗狀肺癌和非鱗狀肺癌。

【0108】 癌症之一子集包括肉瘤，例如橫紋肌肉瘤；尤其是具有FGFR基因改變(包含基因異位、融合及/或變異)的肉瘤，例如橫紋肌肉瘤。

【0109】 本發明的醫藥組成物可特別有效於治療或預防乳癌，尤其是典型小葉癌(CLC)。

【0110】 由於本發明的醫藥組成物中的化合物具有FGFR4活性，本發明的醫藥組成物亦可有效於治療前列腺癌或腦下垂體癌，或者可有效於治療乳癌、肺癌、前列腺癌、肝癌(HCC；肝細胞癌)、或肺癌。

【0111】 尤其，本發明的醫藥組成物有用於治療多發性骨髓瘤、骨髓增生性疾病、子宮內膜癌、前列腺癌、膀胱癌、肺癌、卵巢癌、乳癌、胃癌、結腸直腸癌、和口腔鱗狀細胞癌。

【0112】 癌症之再一子集包括多發性骨髓瘤、子宮內膜癌、膀胱癌、子宮頸癌、前列腺癌、肺癌、乳癌、結腸直腸癌和甲狀腺癌。

【0113】 尤其，本發明的醫藥組成物有用於治療多發性骨髓瘤(特別是具有t(4;14)基因異位或過量表現FGFR3的多發性骨髓瘤)、前列腺癌(荷爾蒙難治型前列腺癌)、子宮內膜癌(尤其是具有活化FGFR2變異的子宮內膜癌)和乳癌(尤其是乳小葉癌)。

【0114】 尤其，本發明的醫藥組成物有用於治療乳小葉癌，例如CLC(典型小葉癌)。

【0115】 由於本發明的醫藥組成物中的化合物具有對抗FGFR3的活性，本發明的醫藥組成物可有效於治療多發性骨髓瘤和膀胱癌。

【0116】 尤其，本發明的醫藥組成物具有對抗FGFR3-TACC3異位的腫瘤的活性，尤其是具有FGFR3-TACC3異位的膀胱癌或腦癌或泌尿上皮癌。

【0117】 尤其，本發明的醫藥組成物有用於治療t(4;14)基因異位正型的多發性骨髓瘤。

【0118】 在一實施例中，本發明的醫藥組成物有用於治療肉瘤。在一實施例中，本發明的醫藥組成物有用於治療肺癌，例如鱗狀細胞癌。

【0119】 由於本發明的醫藥組成物中的化合物具有對抗FGFR2的活性，本發明的醫藥組成物可有效於治療子宮內膜癌、卵巢癌、胃癌、肝癌、子宮癌、子宮頸癌、和結腸直腸癌。FGFR2亦在上皮性卵巢癌中過量表現，因此，本發明的組成物特別有效於治療卵巢癌，例如上皮性卵巢癌。

【0120】 在一實施例中，本發明之醫藥組成物可有用於治療肺癌，尤其是NSCLC、鱗狀細胞癌、肝癌、腎癌、乳癌、結腸癌、結腸直腸癌、前列腺癌。

【0121】 在一實施例中，本發明之醫藥組成物可有用於治療轉移性或無法經手術切除的泌尿上皮癌，尤其是具有FGFR基因改變(包含基因異位、融合及/或變異)的轉移性或無法經手術切除的泌尿上皮癌。

【0122】 在一實施例中，本發明之醫藥組成物可有用於治療泌尿上皮癌，尤其是具有FGFR基因改變(包含基因異位、融合及/或變異)的泌尿上皮癌。

【0123】 在一實施例中，本發明之醫藥組成物可有用於治療未侵犯肌肉層的膀胱癌，尤其是具有FGFR基因改變(包含基因異位、融合及/或變異)的未侵犯肌肉層的膀胱癌。

【0124】 在一實施例中，本發明之醫藥組成物可有用於治療非小細胞肺癌(NSCLC)、鱗狀肺癌和非鱗狀肺癌，尤其是具有FGFR基因改變(包含基因異位、融合及/或變異)的非小細胞肺癌(NSCLC)、鱗狀肺癌和非鱗狀肺癌。

【0125】 在一實施例中，本發明之醫藥組成物可有用於治療肉瘤，例如橫紋肌肉瘤；尤其是具有FGFR基因改變(包含基因異位、融合及/或變異)的肉瘤，例如橫紋肌肉瘤。

【0126】 在一實施例中，本發明之醫藥組成物可有用於治療晚期或難治型NSCLC、乳癌、多形性膠質母細胞瘤、泌尿上皮癌、卵巢癌、頭頸部癌、食道癌、胃癌和膽管癌，尤其是具有FGFR基因改變(包含基因異位、融合及/或變異)的晚期或難治型NSCLC、乳癌、多形性膠質母細胞瘤、泌尿上皮癌、卵巢癌、頭頸部癌、食道癌、胃癌和膽管癌。

【0127】 在一實施例中，本發明之醫藥組成物可有用於治療膽管癌，尤其是具有FGFR基因改變(包含基因異位、融合及/或變異)的膽管癌。

【0128】 癌症可為容易因抑制任意一個或多個FGFRs而受到影響的癌症，FGFRs係選自由FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4，例如一個或多個FGFRs係選自由FGFR1、FGFR2、FGFR3。

【0129】 一特定癌症是否容易因抑制FGFR訊號受到影響，可由下述細胞生長試驗、或者在「診斷方法」標題段落中所述方法來判斷。

【0130】 本發明的醫藥組成物特別有用於治療或預防與FGFR含量提升有關的、或者特徵為FGFR含量提升的癌症類型。

【0131】 本發明的醫藥組成物可有用於治療成年人口。本發明的醫藥組成物可有用於治療兒童人口。本發明的醫藥組成物可有用於治療老年人口。

【0132】 在本發明之一態樣中，該醫藥組成物以連續每日給藥的基礎方式給藥，較佳為每日給藥一次。較佳地，N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物的每日劑量落在6至12mg鹼當量之範圍內，或為6 mg 鹼當量、7 mg 鹼當量、8 mg 鹼當量、9 mg 鹼當量、10 mg 鹼當量、11 mg 鹼當量、或12 mg 鹼當量。每日劑量較佳為每日給藥一次。該組成物較佳為包含N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼。在一實施例中，以連續每日給藥的基礎方式給藥，每日劑量為6mg或8mg。

【0133】 本發明之一態樣為一種預防主體(尤其是人類)得到癌症之方法、或者一種治療癌症患者(尤其是人類)的方法，包括：每日向該主體或患者給予於本文中所述的醫藥組成物，較佳為每日給予一次。較佳地，N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其

藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物的每日劑量落在6至12mg鹼當量之範圍內，或為6 mg 鹼當量、7 mg 鹼當量、8 mg 鹼當量、9 mg 鹼當量、10 mg 鹼當量、11 mg 鹼當量、或12 mg 鹼當量。每日劑量較佳為每日給藥一次。該組成物較佳為包含N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼。在一實施例中，以連續每日給藥的基礎方式給藥，每日劑量為6mg或8mg。

【0134】 本發明之一態樣為在本文中所述之醫藥組成物於製備預防或治療癌症(尤其是治療癌症)之藥物的用途，其中每日給予該藥物或每日將給予該藥物。較佳地，N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物的每日劑量落在6至12mg鹼當量之範圍內，或為6 mg 鹼當量、7 mg 鹼當量、8 mg 鹼當量、9 mg 鹼當量、10 mg 鹼當量、11 mg 鹼當量、或12 mg 鹼當量。每日劑量較佳為每日給藥一次。該組成物較佳為包含N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼。在一實施例中，以連續每日給藥的基礎方式給藥，每日劑量為6mg或8mg。

【0135】 本發明之一態樣為一種如同本文中所述之醫藥組成物，用於預防或治療癌症(尤其是治療癌症)，其中每日給予該組成物或每日將給予該組成物。較佳地，N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物的每日劑量落在6至12mg鹼當量之範圍內，或為6 mg 鹼當量、7 mg 鹼當量、8 mg 鹼當量、9 mg 鹼當量、10 mg 鹼當量、11 mg 鹼當量、或12 mg 鹼當量。每日劑量較佳為每日給藥一次。該組成物較佳為包含N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲

基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼。在一實施例中，以連續每日給藥的基礎方式給藥，每日劑量為6mg或8mg。

【0136】 在本發明之一態樣中，該醫藥組成物係以間歇性的給藥時程進行給藥，較佳為連續幾天每日給予本發明之醫藥組成物，然後接著幾天不給予該組成物(不給藥時期)。較佳地，N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物的每日劑量落在6至12mg鹼當量之範圍內，或為6 mg 鹼當量、7 mg 鹼當量、8 mg 鹼當量、9 mg 鹼當量、10 mg 鹼當量、11 mg 鹼當量、或12 mg 鹼當量。每日劑量較佳為每日給藥一次。該組成物較佳為包含N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼。

【0137】 本發明的間歇性給藥時程為：每日給予本發明的醫藥組成物持續3週（3週給予）；接著1週不給予該醫藥組成物（1週不給予；連續7天的不給藥時期）。然後重複此循環週期。該每日劑量較佳為每日給藥一次。

【0138】 本發明之一態樣為一種預防主體(尤其是人類)得到癌症之方法、或者一種治療癌症患者(尤其是人類)的方法，包括：以間歇性給藥時程向該主體或患者給予於本文中所述的醫藥組成物。

【0139】 本發明之一態樣為一種預防主體(尤其是人類)得到癌症之方法、或者一種治療癌症患者(尤其是人類)的方法，包括：每日向主體或患者給予本發明之該醫藥組成物，持續3週（3週給予）；接著1週不給予該醫藥組成物，以及重複3週給予1週不給予的循環週期。較佳地，N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物的每日劑量落在6至12mg鹼當量之範圍內，或為6 mg 鹼當

量、7 mg 鹼當量、8 mg 鹼當量、9 mg 鹼當量、10 mg 鹼當量、11 mg 鹼當量、或12 mg 鹼當量。每日劑量較佳為每日給藥一次。該組成物較佳為包含N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼。尤其，N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物的每日劑量為6 mg 鹼當量，更具體地，每日一次6 mg 鹼當量，持續3週，然後1週不給藥(不給予N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物)。

【0140】 本發明的間歇性給藥時程為：給予本發明的醫藥組成物持續1週（1週給予；連續給藥7天）；接著1週不給予該醫藥組成物（1週不給予；連續7天的不給藥時期）。然後重複此循環週期。

【0141】 本發明之一態樣為一種預防主體得到癌症之方法、或者一種治療癌症患者的方法，包括：每日向主體或患者給予本發明之該醫藥組成物，給予持續1週（1週給予）；接著1週不給予該醫藥組成物，以及重複1週給予1週不給予的循環週期。較佳地，N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物的每日劑量落在6至12mg鹼當量之範圍內，或為6 mg 鹼當量、7 mg 鹼當量、8 mg 鹼當量、9 mg 鹼當量、10 mg 鹼當量、11 mg 鹼當量、或12 mg 鹼當量。每日劑量較佳為每日給藥一次。該組成物較佳為包含N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼。尤其，N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物的每日劑量為10 mg或12 mg鹼當

量，更具體地，每日一次10 mg 鹼當量，持續1週，然後1週不給藥(不給予N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物)。

【0142】 本發明之一態樣為一種如本文中所述之醫藥組成物於製備預防或治療癌症(尤其是治療癌症)之藥物的用途，其中每日給予或將給予該藥物，持續3週(3週給予)，然後1週不給予(不給藥)，以及重複3週給予1週不給予的循環週期。較佳地，N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物的每日劑量落在6至12mg 鹼當量之範圍內，或為6 mg 鹼當量、7 mg 鹼當量、8 mg 鹼當量、9 mg 鹼當量、10 mg 鹼當量、11 mg 鹼當量、或12 mg 鹼當量。每日劑量較佳為每日給藥一次。該組成物較佳為包含N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼。尤其，N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物的每日劑量為6 mg 鹼當量，更具體地，每日一次6 mg 鹼當量，持續3週，然後1週不給藥(不給予N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物)。

【0143】 本發明之一態樣為一種如本文中所述之醫藥組成物，用於預防或治療癌症(尤其是治療癌症)，具體而言，在癌症的治療中，其中每日給予或將給予該組成物，持續3週(3週給予)，然後1週不給予(不給藥)，以及重複3週給予1週不給予的循環週期。較佳地，N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶

劑化物的每日劑量落在6至12mg鹼當量之範圍內，或為6 mg 鹼當量、7 mg 鹼當量、8 mg 鹼當量、9 mg 鹼當量、10 mg 鹼當量、11 mg 鹼當量、或12 mg 鹼當量。每日劑量較佳為每日給藥一次。該組成物較佳為包含N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼。尤其，N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物的每日劑量為6 mg 鹼當量，更具體地，每日一次6 mg 鹼當量，持續3週，然後1週不給藥(不給予N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物)。

【0144】 本發明之一態樣為一種如本文中所述之醫藥組成物於製備預防或治療癌症(尤其是治療癌症)之藥物的用途，其中每日給予或將給予該藥物，持續1週(1週給予)，然後1週不給予(不給藥)，以及重複1週給予1週不給予的循環週期。較佳地，N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物的每日劑量落在6至12mg鹼當量之範圍內，或為6 mg 鹼當量、7 mg 鹼當量、8 mg 鹼當量、9 mg 鹼當量、10 mg 鹼當量、11 mg 鹼當量、或12 mg 鹼當量。每日劑量較佳為每日給藥一次。該組成物較佳為包含N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼。尤其，N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物的每日劑量為10 mg或12 mg 鹼當量，更具體地，每日一次10 mg 鹼當量，持續1週，然後1週不給藥(不給予N-(3,5-

二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物)。

【0145】 本發明之一態樣為一種如本文中所述之醫藥組成物，用於預防或治療癌症(尤其是治療癌症)，具體而言，在癌症的治療中，其中每日給予或將給予該組成物，持續1週(1週給予)，然後1週不給予(不給藥)，以及重複1週給予1週不給予的循環週期。較佳地，N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物的每日劑量落在6至12mg鹼當量之範圍內，或為6 mg 鹼當量、7 mg 鹼當量、8 mg 鹼當量、9 mg 鹼當量、10 mg 鹼當量、11 mg 鹼當量、或12 mg 鹼當量。每日劑量較佳為每日給藥一次。該組成物較佳為包含N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼。尤其，N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物的每日劑量為10 mg 或12 mg鹼當量，更具體地，每日一次10 mg 鹼當量，持續1週，然後1週不給藥(不給予N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物)。

【0146】 N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物的每日劑量可透過一種本發明之醫藥組成物、或超過一種的本發明之醫藥組成物來給藥。該超過一種的本發明之醫藥組成物可分次、同時或依序給藥。

【0147】 本發明之一態樣為預防或治療(尤其是治療)轉移性或無法經手術切除的泌尿上皮癌，尤其是具有FGFR基因改變(包含基因異位、融合及/或變異)

的轉移性或無法經手術切除的泌尿上皮癌，其中透過一種或多種(尤其是超過一種)於本文中所述之醫藥組成物，每日(尤其是每日一次)給予6 mg的N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物(尤其是N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼)。

【0148】 本發明之一態樣為預防或治療(尤其是治療)轉移性或無法經手術切除的泌尿上皮癌，尤其是具有FGFR基因改變(包含基因異位、融合及/或變異)的轉移性或無法經手術切除的泌尿上皮癌，其中透過一種或多種(尤其是超過一種)於本文中所述之醫藥組成物，每日(尤其是每日一次)給予8 mg的N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物(尤其是N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼)。

【0149】 本發明之一態樣為預防或治療(尤其是治療)泌尿上皮癌，尤其是具有FGFR基因改變(包含基因異位、融合及/或變異)的泌尿上皮癌，其中透過一種或多種(尤其是超過一種)於本文中所述之醫藥組成物，每日(尤其是每日一次)給予6 mg的N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物(尤其是N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼)。

【0150】 本發明之一態樣為預防或治療(尤其是治療)泌尿上皮癌，尤其是具有FGFR基因改變(包含基因異位、融合及/或變異)的泌尿上皮癌，其中透過一種或多種(尤其是超過一種)於本文中所述之醫藥組成物，每日(尤其是每日一次)

給予8 mg的N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物(尤其是N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼)。

【0151】 本發明之一態樣為預防或治療(尤其是治療)非小細胞肺癌(NSCLC)、鱗狀肺癌、及非鱗狀肺癌，尤其是具有FGFR基因改變(包含基因異位、融合及/或變異)的非小細胞肺癌(NSCLC)、鱗狀肺癌、及非鱗狀肺癌，其中透過一種或多種(尤其是超過一種)於本文中所述之醫藥組成物，每日(尤其是每日一次)給予6 mg的N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物(尤其是N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼)。

【0152】 本發明之一態樣為預防或治療(尤其是治療)非小細胞肺癌(NSCLC)、鱗狀肺癌、及非鱗狀肺癌，尤其是具有FGFR基因改變(包含基因異位、融合及/或變異)的非小細胞肺癌(NSCLC)、鱗狀肺癌、及非鱗狀肺癌，其中透過一種或多種(尤其是超過一種)於本文中所述之醫藥組成物，每日(尤其是每日一次)給予8 mg的N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物(尤其是N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼)。

【0153】 本發明之一態樣為預防或治療(尤其是治療)晚期或難治型NSCLC、乳癌、多形性膠質母細胞瘤、泌尿上皮癌、卵巢癌、頭頸部癌、食道

癌、胃癌和膽管癌，尤其是具有FGFR基因改變(包含基因異位、融合及/或變異)的晚期或難治型NSCLC、乳癌、多形性膠質母細胞瘤、泌尿上皮癌、卵巢癌、頭頸部癌、食道癌、胃癌和膽管癌，其中透過一種或多種(尤其是超過一種)於本文中所述之醫藥組成物，每日(尤其是每日一次)給予9 mg的N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物(尤其是N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼)。

【0154】 本發明之一態樣為預防或治療(尤其是治療)晚期或難治型NSCLC、乳癌、多形性膠質母細胞瘤、泌尿上皮癌、卵巢癌、頭頸部癌、食道癌、胃癌和膽管癌，尤其是具有FGFR基因改變(包含基因異位、融合及/或變異)的晚期或難治型NSCLC、乳癌、多形性膠質母細胞瘤、泌尿上皮癌、卵巢癌、頭頸部癌、食道癌、胃癌和膽管癌，其中透過一種或多種(尤其是超過一種)於本文中所述之醫藥組成物，每日(尤其是每日一次)給予6 mg的N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物(尤其是N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼)。

【0155】 本發明之一態樣為預防或治療(尤其是治療)晚期或難治型NSCLC、乳癌、多形性膠質母細胞瘤、泌尿上皮癌、卵巢癌、頭頸部癌、食道癌、胃癌和膽管癌，尤其是具有FGFR基因改變(包含基因異位、融合及/或變異)的晚期或難治型NSCLC、乳癌、多形性膠質母細胞瘤、泌尿上皮癌、卵巢癌、頭頸部癌、食道癌、胃癌和膽管癌，其中透過一種或多種(尤其是超過一種)於本文中所述之醫藥組成物，每日(尤其是每日一次)給予8 mg的N-(3,5-二甲氧基苯

基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物(尤其是N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼)。

【0156】 本發明之一態樣為預防或治療(尤其是治療)膽管癌，尤其是具有FGFR基因改變(包含基因異位、融合及/或變異)的膽管癌，其中透過一種或多種(尤其是超過一種)於本文中所述之醫藥組成物，每日(尤其是每日一次)給予9 mg的N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物(尤其是N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼)。

【0157】 本發明之一態樣為預防或治療(尤其是治療)膽管癌，尤其是具有FGFR基因改變(包含基因異位、融合及/或變異)的膽管癌，其中透過一種或多種(尤其是超過一種)於本文中所述之醫藥組成物，每日(尤其是每日一次)給予6 mg的N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物(尤其是N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼)。

【0158】 本發明之一態樣為預防或治療(尤其是治療)膽管癌，尤其是具有FGFR基因改變(包含基因異位、融合及/或變異)的膽管癌，其中透過一種或多種(尤其是超過一種)於本文中所述之醫藥組成物，每日(尤其是每日一次)給予8 mg的N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物(尤其是N-(3,5-二甲氧基

苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼)。

【0159】 本發明之一態樣為預防或治療(尤其是治療)轉移性或無法經手術切除的泌尿上皮癌，尤其是具有FGFR基因改變(包含基因異位、融合及/或變異)的轉移性或無法經手術切除的泌尿上皮癌，其中透過一種或多種(尤其是超過一種)於本文中所述之醫藥組成物，每日(尤其是每日一次)給予10 mg的N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物(尤其是N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼)，持續1週（1週給予）；接著1週不給予該醫藥組成物，以及重複1週給予1週不給予的循環週期。

【0160】 本發明之一態樣為預防或治療(尤其是治療)轉移性或無法經手術切除的泌尿上皮癌，尤其是具有FGFR基因改變(包含基因異位、融合及/或變異)的轉移性或無法經手術切除的泌尿上皮癌，其中透過一種或多種(尤其是超過一種)於本文中所述之醫藥組成物，每日(尤其是每日一次)給予12 mg的N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物(尤其是N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼)，持續1週（1週給予）；接著1週不給予該醫藥組成物，以及重複1週給予1週不給予的循環週期。

【0161】 本發明之一態樣為預防或治療(尤其是治療)轉移性或無法經手術切除的泌尿上皮癌，尤其是具有FGFR基因改變(包含基因異位、融合及/或變異)

的轉移性或無法經手術切除的泌尿上皮癌，其中透過一種或多種(尤其是超過一種)於本文中所述之醫藥組成物，每日(尤其是每日一次)給予6 mg的N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物(尤其是N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼)，持續3週（3週給予）；接著1週不給予該醫藥組成物，以及重複3週給予1週不給予的循環週期。

【0162】 本發明之一態樣為預防或治療(尤其是治療)泌尿上皮癌，尤其是具有FGFR基因改變(包含基因異位、融合及/或變異)的泌尿上皮癌，其中透過一種或多種(尤其是超過一種)於本文中所述之醫藥組成物，每日(尤其是每日一次)給予10 mg的N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物(尤其是N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼)，持續1週（1週給予）；接著1週不給予該醫藥組成物，以及重複1週給予1週不給予的循環週期。

【0163】 本發明之一態樣為預防或治療(尤其是治療)泌尿上皮癌，尤其是具有FGFR基因改變(包含基因異位、融合及/或變異)的泌尿上皮癌，其中透過一種或多種(尤其是超過一種)於本文中所述之醫藥組成物，每日(尤其是每日一次)給予12 mg的N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物(尤其是N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷

-1,2-二胺鹼)，持續1週（1週給予）；接著1週不給予該醫藥組成物，以及重複1週給予1週不給予的循環週期。

【0164】 本發明之一態樣為預防或治療(尤其是治療)泌尿上皮癌，尤其是具有FGFR基因改變(包含基因異位、融合及/或變異)的泌尿上皮癌，其中透過一種或多種(尤其是超過一種)於本文中所述之醫藥組成物，每日(尤其是每日一次)給予6 mg的N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物(尤其是N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼)，持續3週（3週給予）；接著1週不給予該醫藥組成物，以及重複3週給予1週不給予的循環週期。

【0165】 本發明之一態樣為預防或治療(尤其是治療)非小細胞肺癌(NSCLC)、鱗狀肺癌和非鱗狀肺癌，尤其是具有FGFR基因改變(包含基因異位、融合及/或變異)的非小細胞肺癌(NSCLC)、鱗狀肺癌和非鱗狀肺癌，其中透過一種或多種(尤其是超過一種)於本文中所述之醫藥組成物，每日(尤其是每日一次)給予10 mg的N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物(尤其是N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼)，持續1週（1週給予）；接著1週不給予該醫藥組成物，以及重複1週給予1週不給予的循環週期。

【0166】 本發明之一態樣為預防或治療(尤其是治療)非小細胞肺癌(NSCLC)、鱗狀肺癌和非鱗狀肺癌，尤其是具有FGFR基因改變(包含基因異位、融合及/或變異)的非小細胞肺癌(NSCLC)、鱗狀肺癌和非鱗狀肺癌，其中透過一

種或多種(尤其是超過一種)於本文中所述之醫藥組成物，每日(尤其是每日一次)給予12 mg的N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物(尤其是N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼)，持續1週（1週給予）；接著1週不給予該醫藥組成物，以及重複1週給予1週不給予的循環週期。

【0167】 本發明之一態樣為預防或治療(尤其是治療)非小細胞肺癌(NSCLC)、鱗狀肺癌和非鱗狀肺癌，尤其是具有FGFR基因改變(包含基因異位、融合及/或變異)的非小細胞肺癌(NSCLC)、鱗狀肺癌和非鱗狀肺癌，其中透過一種或多種(尤其是超過一種)於本文中所述之醫藥組成物，每日(尤其是每日一次)給予6 mg的N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物(尤其是N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼)，持續3週（3週給予）；接著1週不給予該醫藥組成物，以及重複3週給予1週不給予的循環週期。

【0168】 本發明之一態樣為預防或治療(尤其是治療)晚期或難治型NSCLC、乳癌、多形性膠質母細胞瘤、泌尿上皮癌、卵巢癌、頭頸部癌、食道癌、胃癌和膽管癌，尤其是具有FGFR基因改變(包含基因異位、融合及/或變異)的晚期或難治型NSCLC、乳癌、多形性膠質母細胞瘤、泌尿上皮癌、卵巢癌、頭頸部癌、食道癌、胃癌和膽管癌，其中透過一種或多種(尤其是超過一種)於本文中所述之醫藥組成物，每日(尤其是每日一次)給予10 mg的N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其

藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物(尤其是N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼)，持續1週（1週給予）；接著1週不給予該醫藥組成物，以及重複1週給予1週不給予的循環週期。

【0169】 本發明之一態樣為預防或治療(尤其是治療)晚期或難治型NSCLC、乳癌、多形性膠質母細胞瘤、泌尿上皮癌、卵巢癌、頭頸部癌、食道癌、胃癌和膽管癌，尤其是具有FGFR基因改變(包含基因異位、融合及/或變異)的晚期或難治型NSCLC、乳癌、多形性膠質母細胞瘤、泌尿上皮癌、卵巢癌、頭頸部癌、食道癌、胃癌和膽管癌，其中透過一種或多種(尤其是超過一種)於本文中所述之醫藥組成物，每日(尤其是每日一次)給予12 mg的N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物(尤其是N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼)，持續1週（1週給予）；接著1週不給予該醫藥組成物，以及重複1週給予1週不給予的循環週期。

【0170】 本發明之一態樣為預防或治療(尤其是治療)晚期或難治型NSCLC、乳癌、多形性膠質母細胞瘤、泌尿上皮癌、卵巢癌、頭頸部癌、食道癌、胃癌和膽管癌，尤其是具有FGFR基因改變(包含基因異位、融合及/或變異)的晚期或難治型NSCLC、乳癌、多形性膠質母細胞瘤、泌尿上皮癌、卵巢癌、頭頸部癌、食道癌、胃癌和膽管癌，其中透過一種或多種(尤其是超過一種)於本文中所述之醫藥組成物，每日(尤其是每日一次)給予6 mg的N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物(尤其是N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙

基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼)，持續3週（3週給予）；接著1週不給予該醫藥組成物，以及重複3週給予1週不給予的循環週期。

【0171】 本發明之一態樣為預防或治療(尤其是治療)膽管癌，尤其是具有FGFR基因改變(包含基因異位、融合及/或變異)的膽管癌，其中透過一種或多種(尤其是超過一種)於本文中所述之醫藥組成物，每日(尤其是每日一次)給予10 mg的N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物(尤其是N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼)，持續1週（1週給予）；接著1週不給予該醫藥組成物，以及重複1週給予1週不給予的循環週期。

【0172】 本發明之一態樣為預防或治療(尤其是治療)膽管癌，尤其是具有FGFR基因改變(包含基因異位、融合及/或變異)的膽管癌，其中透過一種或多種(尤其是超過一種)於本文中所述之醫藥組成物，每日(尤其是每日一次)給予12 mg的N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物(尤其是N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼)，持續1週（1週給予）；接著1週不給予該醫藥組成物，以及重複1週給予1週不給予的循環週期。

【0173】 本發明之一態樣為預防或治療(尤其是治療)膽管癌，尤其是具有FGFR基因改變(包含基因異位、融合及/或變異)的膽管癌，其中透過一種或多種(尤其是超過一種)於本文中所述之醫藥組成物，每日(尤其是每日一次)給予6 mg的N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-

基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物(尤其是N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼)，持續3週（3週給予）；接著1週不給予該醫藥組成物，以及重複3週給予1週不給予的循環週期。

【0174】 本發明之醫藥組成物可與其他抗癌試劑合併使用。例如：將本發明之醫藥組成物與另一個透過不同機制作用而調節細胞生長的試劑合併使用，進而利於治療不同特性的癌症發展。合併的範例列舉如下。

【0175】 本發明的醫藥組成物可用於治療由增生失調引起的其他病症，例如第二型或非胰島素依賴型糖尿病、自體免疫疾病、頭部外傷、中風、癲癇、神經退化性疾病(例如阿茲海默症)、運動神經元疾病、進行性核上眼神經麻痺症(progressive supranuclear palsy)、大腦皮質基底核退化症(corticobasal degeneration)及皮克病(Pick's disease)。例如，可為自體免疫疾病和神經退化性疾病。

【0176】 本發明之醫藥組成物適用的疾病狀態和病症的一子集係由發炎類疾病、心血管疾病和傷口修復所組成。

【0177】 FGFR已知在細胞凋亡、血管新生、增生、分化和轉錄方面扮演重要的角色，因此，本發明之醫藥組成物亦可能有用於治療癌症以外的下列疾病：慢性發炎疾病，例如系統性紅斑狼瘡、自體免疫調控的腎小球性腎炎、類風濕性關節炎、牛皮癬、發炎性腸道疾病、自體免疫性糖尿病、濕疹過敏反應(Eczema hypersensitivity reactions)、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、鼻炎、和上呼吸道病；心血管疾病，例如心臟肥大、再生狹窄(restenosis)、動脈粥樣硬化；神經退化性疾病，例如阿茲海默症、AIDS相關癡呆症(AIDS-related dementia)、帕金森氏症(Parkinson's disease)、肌萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral

sclerosis)、色素性視網膜炎(retinitis pigmentosa)、脊髓性肌萎縮症(spinal muscular atrophy)和小腦退化症(cerebellar degeneration)；腎小球腎炎；骨髓增生異常綜合徵；缺血性損傷有關的心肌梗死；中風和再灌注損傷；心律失常；動脈粥樣硬化；毒素誘導或酒精相關肝病；血液類疾病，例如慢性貧血和再生不全性貧血；肌肉骨骼系統的退化性疾病，例如骨質疏鬆症和關節炎；阿司匹林敏感性鼻竇炎；囊性纖維化；多發性硬化症；腎臟疾病和癌症疼痛。

【0178】此外，FGFR2與人類骨骼發展中多種嚴重的異常症狀有關，因此本發明之醫藥組成物可用於治療人類骨骼發展中的異常疾病，包含不正常顱縫骨化(顱縫早閉)、亞伯氏症、克魯松氏症、傑克森－衛斯氏症、Beare-Stevenson 腦回狀皮膚綜合症及菲佛綜合症。

【0179】本發明之醫藥組成物特別有效於治療或預防骨骼疾病，具體的骨骼疾病為軟骨發育不全症或致死性侏儒症(thanatophoric dwarfism，也稱為致死性軟骨發育不全症(thanatophoric dysplasia))。

【0180】本發明之醫藥組成物特別有效於治療或預防病理上具有漸進性纖維化症狀的情況，本發明之醫藥組成物可用於治療纖維化的併症包含：纖維化組織發生異常或過度沉積的疾病，例如肝硬化、腎小球性腎炎、肺纖維化、全身性纖維化、類風濕性關節炎以及傷口癒合的自然過程。尤其，本發明的醫藥組成物也可用於治療肺纖維化，特別是特發性肺纖維化(idiopathic pulmonary fibrosis)。

【0181】在腫瘤相關的血管中，FGFR過表現和活化亦被認為是本發明之醫藥組成物預防和阻斷腫瘤血管新生發生的重要因素。尤其，本發明之醫藥組成物也可用於治療癌症、轉移、白血病(如CCL)、眼部疾病(例如與年齡相關的

黃斑退化疾病，尤其是溼式的與年齡相關的黃斑退化疾病)、缺血性增殖性視網膜病變(如早產兒 (ROP) 的視網膜病和糖尿病性視網膜病)、類風濕性關節炎和血管瘤。

【0182】 本發明提供一種醫藥組成物，其可用於預防或治療(尤其是治療)由FGFR激酶調控的疾病狀態或病症。

【0183】 在一實施例中，提供一種醫藥組成物，用於預防或治療(尤其是治療)由FGFR激酶調控的疾病狀態或病症。

【0184】 因此，例如，本發明的醫藥組成物可用於減緩或減少癌症的發生率。因此，在另一實施例中，提供一種如本文中所述之醫藥組成物，用於預防或治療(尤其是治療)癌症。在一實施例中，如本文中所述的醫藥組成物係用於預防或治療FGFR依賴型癌症。在一實施例中，如本文中所述的醫藥組成物係用於預防或治療由FGFR激酶調控的癌症。

【0185】 據此，本發明特別提供下列項目：

【0186】 一種用於預防或治療由FGFR激酶調控的疾病狀態或病症的方法，該方法包括：向一有需要的主體給予如本文中所述的醫藥組成物。

【0187】 一種用於預防或治療如本文中所述的疾病狀態或病症的方法，該方法包括：向一有需要的主體給予如本文中所述的醫藥組成物。

【0188】 一種用於預防或治療癌症的方法，該方法包括：向一有需要的主體給予如本文中所述的醫藥組成物。

【0189】 一種用於減緩或減少由FGFR激酶調控的疾病狀態或病症的發生率的方法，該方法包括：向一有需要的主體給予如本文中所述的醫藥組成物。

【0190】一種抑制FGFR激酶的方法，該方法包括：向一有需要的主體給予如本文中所述的醫藥組成物。

【0191】一種利用如本文中所述的醫藥組成物藉由抑制FGFR激酶的活性來調整細胞階段(例如細胞分裂)的方法。

【0192】一種如本文中所述之醫藥組成物，藉由抑制FGFR激酶的活性用以調整細胞階段(例如細胞分裂)。

【0193】一種如本文中所述之醫藥組成物，用於預防或治療癌症，尤其是治療癌症。

【0194】一種如本文中所述之醫藥組成物，用於調整(例如抑制)FGFR。

【0195】一種如本文中所述之醫藥組成物於製備用於預防或治療由FGFR激酶調控的疾病狀態或病症之藥物上之用途。

【0196】一種如本文中所述之醫藥組成物於製備用於預防或治療如本文中所述的疾病狀態或病症之藥物上之用途。

【0197】一種如本文中所述之醫藥組成物於製備用於預防或治療(尤其是治療)癌症之藥物上之用途。

【0198】一種如本文中所述之醫藥組成物於製備用於調整(例如抑制)FGFR活性之藥物上之用途。

【0199】一種如本文中所述之醫藥組成物於製備用於藉由抑制FGFR活性進而調整細胞階段(例如細胞分裂)之藥物上的用途。

【0200】一種如本文中所述之醫藥組成物於製備用於預防或治療特徵為正調節FGFR激酶(例如FGFR1或FGFR2或FGFR3或FGFR4)之疾病或病症之藥物上的用途。

【0201】一種如本文中所述之醫藥組成物於製備用於預防或治療癌症之藥物上的用途，其中癌症之一特徵為正調節FGFR激酶(例如FGFR1或FGFR2或FGFR3或FGFR4)。

【0202】一種如本文中所述之醫藥組成物於製備用於預防或治療癌症之藥物上的用途，其中癌症病患係選自由具有FGFR3激酶的基因畸變的亞群體。

【0203】一種如本文中所述之醫藥組成物於製備用於預防或治療癌症之藥物上的用途，其中癌症病患係經診斷為具有FGFR3激酶的基因畸變的亞群體。

【0204】一種用於預防或治療特徵為正調節FGFR激酶(例如FGFR1或FGFR2或FGFR3或FGFR4)之疾病或病症之方法，該方法包括給予如本文中所述之醫藥組成物。

【0205】一種減緩或降低特徵為正調節FGFR激酶(例如FGFR1或FGFR2或FGFR3或FGFR4)之疾病或病症發生率之方法，該方法包括給予如本文中所述之醫藥組成物。

【0206】一種預防或治療患有癌症或推測患有癌症之病患(或減緩或降低患有癌症或推測患有癌症之病患之癌症發生率)之方法，該方法包括：(i)診斷患者以判定其是否具有FGFR3基因畸變；以及(ii)判斷患者具有該變異的位置，之後給予如本文中所述之醫藥組成物，其能夠抑制FGFR3激酶活性。

【0207】一種預防或治療特徵為正調節FGFR激酶(例如FGFR1或FGFR2或FGFR3或FGFR4)之疾病或病症(或減緩或降低特徵為正調節FGFR激酶之疾病或病症發生率)之方法，該方法包括：(i)診斷患者以判定其是否有正調節FGFR激酶(例如FGFR1或FGFR2或FGFR3或FGFR4)之標記特徵；以及(ii)判斷患者正調節

FGFR激酶的位置，之後給予如本文中所述之醫藥組成物，其能夠抑制FGFR激酶活性。

【0208】一種預防或治療特徵為FGFR基因異位、融合及/或變異(尤其是FGFR2或FGFR3基因異位、融合及/或變異)之疾病或病症(或減緩或降低特徵為FGFR基因異位、融合及/或變異之疾病或病症發生率)之方法，該方法包括：(i)診斷患者以判定其是否有FGFR基因異位、融合及/或變異(尤其是FGFR2或FGFR3基因異位、融合及/或變異)之標記特徵；以及(ii)判斷患者FGFR基因異位、融合及/或變異(尤其是FGFR2或FGFR3基因異位、融合及/或變異)的位置，之後給予如本文中所述之醫藥組成物，其能夠抑制FGFR激酶活性。

【0209】在一實施例中，由FGFR激酶調控的疾病為與腫瘤學有關的疾病(例如癌症)。在一實施例中，由FGFR激酶調控的疾病為與腫瘤學無關的疾病(例如本文中所述的癌症以外的任何疾病)。在一實施例中，由FGFR激酶調控的疾病為如本文中所述的病症。在一實施例中，由FGFR激酶調控的疾病為如本文中所述的骨骼類病症。人類骨骼發展上的異常具體包括：不正常顱縫骨化(顱縫早閉)、亞伯氏症、克魯松氏症、傑克森-衛斯氏症、Beare-Stevenson腦回狀皮膚綜合症、菲佛綜合症、軟骨發育不全症或致死性侏儒症(也稱為致死性軟骨發育不全症)。

【0210】變異的激酶

【0211】在使用激酶抑制劑治療的病患人口中，可能引發抗藥性激酶變異，其部分發生在蛋白質與療程中使用的特定抑制劑結合或反應的區域。此種變異減少或增加與抑制劑結合的相容性，並抑制所提及的激酶。此變異可能發生在與抑制劑作用的、或利於輔助該抑制劑與標的鍵結的任何胺基酸殘基。不

需要與變異胺基酸殘基作用即可與標的激酶結核的抑制劑，可能不受變異影響，並仍然為酵素的有效抑制劑。

【0212】 在腸癌病患樣品的研究中，顯示FGFR2中有兩種變異存在：Ser167Pro於外顯子IIIa以及剪接點變異940-2A-G於外顯子IIIc。這些突變相似於引發顱縫早閉症候群的生殖系活化變異，且在研究中的13%原發性腸癌組織中觀察到此現象。此外，在5%測試的患者樣品中觀察到FGFR3的活化變異，且FGFRs的過量表現一般與病患族群的預後較差相關。

【0213】 此外，觀察到FGFR的染色體異位或點突變引發功能獲得型突變(gain-of-function)、過量表現(over-expressed)或持續活性的狀態(constitutively active biological states)。

【0214】 因此，本發明之醫藥組成物發現其特別適用於：表現出變異的分子標的(例如FGFR)的癌症。對於腫瘤變異的診斷，可利用本技術領域中具有通常知識者已知的技術以及本文中所述的方法，例如RTPCR和FISH。

【0215】 在FGFR的ATP結合位置上的保留性蘇胺酸殘基變異可能會導致抑制劑抗性。在FGFR1中，胺基酸纈胺酸561變異成甲硫胺酸，對應致先前報導中發現於Abl (T315)和EGFR (T766)的變異，顯示對選擇性抑制劑賦予抗性。FGFR1 V561M的試驗數據顯示：相較於野生型(wild type)，此變異賦予酪胺酸激酶抗性。

【0216】 診斷方法

【0217】 在給予本發明之醫藥組成物以前，病患可經由掃描判定：疾病或病症或可能得到的疾病或病症是否可接受使用對抗FGFR活性的化合物治療。

【0218】 例如，可分析由病患取得的生物樣品判斷：病患的病症或疾病(例如癌症)或可能得到的疾病或病症是否具有基因變異、或異常蛋白表現的特徵，這些特徵導致對FGFR含量或活性的正調節、或對正常FGFR活性的路徑敏感、或對這些生長因子訊號路徑的正調節(例如生長因子配位子含量、或生長因子配位子活性)、或對FGFR活化的下游生化路徑的正調節。

【0219】 此種導致FGFR訊號的活化或敏感化的異常範例，包括：細胞凋亡路徑缺失(或被抑制)、正調節受體或配位子、或存在受體或配位子的突變變型(例如PTK變型)。具有FGFR1、FGFR2或FGFR3或FGFR4變異的腫瘤，或者正調節FGFR1、FGFR2或FGFR3或FGFR4(尤其是過量表現FGFR1、或者FGFR2或FGFR3獲得功能(gain-of-function))的腫瘤，可能對FGFR抑制劑特別敏感。

【0220】 例如，產生FGFR2功能獲得型(gain-of-function)的點突變已經於不少病症中被發現，尤其活化FGFR2的突變已經於10%的子宮內膜腫瘤中被發現。

【0221】 此外，FGFR3受體酪胺酸激酶的基因變異，例如染色體異位或點突變，導致組成活性異位性的表現或失調，FGFR3受體已經被發現此現象並與多發性骨髓瘤、膀胱癌、子宮頸癌有關。在以伊馬替尼(imatinib)治療的病患中已經發現特定的PDGF受體變異T674I。此外，在約50%小葉乳癌(CLC)病例中證實8p12-p11.2的基因擴增，且其顯示與FGFR1的表現增加有關。初步的研究為直接對抗FGFR1的siRNA、或受體的小分子抑制劑，顯示帶有此基因擴增的細胞株對於抑制此訊號路徑特別敏銳。

【0222】 或者，可分析從病患取得的生物樣品是否有FGFR負調節子或抑制者的缺失。在本文中，「缺失」一詞包括：能夠編碼出調節子或抑制者的基

因刪除、基因截斷(例如變異)、基因的轉錄產物截斷、或轉錄產物失活(例如點突變)或由其他基因產物封存(sequestration)。

【0223】「正調節」一詞包含：提升表現或過量表現，包括基因擴增(即複數基因複製)以及增加轉錄效果的表現、以及高度活化和活化(包含突變的活化)。因此，病患可經過診斷測試以偵測FGFR正調控的標的特徵。「診斷」一詞包含掃描。「標的」一詞包含基因標的，例如偵測DNA組成物以判別FGFR的變異，「標的」一詞也包括正調節FGFR的特徵，包含酵素活性、酵素含量、酵素狀態(例如是否磷酸化)以及前述蛋白的mRNA含量。

【0224】診斷的試驗和掃描通常使用的生物樣品係選自由：腫瘤生物檢體樣品、血液樣品（隔離和排除腫瘤細胞的集合）、糞便生物檢體樣品、痰、染色體分析、胸膜液、腹膜液、口頰矛狀體(buccal spear)、生物檢體或尿液。

【0225】確認和分析蛋白突變和正調節的方法為本技術領域中具有通常知識者所知悉。掃描方法可包括但不限於：標準方法如反轉錄聚合鏈反應(RTPCR)、和原位雜合技術如螢光原位雜合技術(FISH)。

【0226】確認個別帶有FGFR變異的患者，表示該患者特別適合用FGFR抑制劑和本文中所述之醫藥組成物治療。在治療前，腫瘤較佳經過掃描偵測是否有FGFR變型存在。掃描的過程一般涉及直接定序、寡核苷酸微陣列分析、或變異的特定抗體。此外，具有此變異的腫瘤診斷可利用本技術領域中具有通常知識者熟知的技術以及於本文中所述的技術，例如RT-PCR和FISH。

【0227】此外，例如FGFR變異的型式，如前述可利用PCR直接定序腫瘤生物檢體、以及直接定序PCR產物的方法來判斷，本技術領域中具有通常知識者可知曉已知用於偵測前述蛋白過量表現、活化或變異的技術可應用於本發明。

【0228】 在RT-PCR的掃描中，檢測腫瘤內mRNA的含量係經由：製作mRNA的cDNA複製品(cDNA copy)，然後利用PCR擴增cDNA。PCR擴增的方法、引子的選擇、以及擴增的條件皆為本技術領域中具有通常知識者所知悉。核酸操作和PCR皆以標準方法進行，如下列文獻中實驗所述：Ausubel, F.M. *et al.*, eds. (2004) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons Inc.、或Innis, M.A. *et al.*, eds. (1990) *PCR Protocols: a guide to methods and applications*, Academic Press, San Diego。與核酸技術相關的反應和操作亦如下列文獻中實驗所述：Sambrook *et al.*, (2001), 3rd Ed, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press。或者，可使用市售的RT-PCR套組(例如Roche Molecular Biochemicals)；或者，於美國專利號4,666,828、4,683,202、4,801,531、5,192,659、5,272,057、5,882,864、及6,218,529中所列舉的方法可合併於此作為參考。檢測mRNA表現的原位雜合技術範例可為螢光原位雜合技術(FISH) (參考Angerer (1987) *Meth. Enzymol.*, **152**: 649)。

【0229】 一般而言，原位雜合技術包括下列主要步驟：(1)固定待分析的組織；(2)將樣品進行雜合前處理，以增加標的核酸的可及性(accessibility)，並且減少非專一性鍵結；(3)將核酸混合物與生物結構或組織中的核酸進行雜合；(4)雜合後清洗以移除雜合中未鍵結的核酸片段；以及(5)偵測雜合的核酸片段。在此種應用上使用的探針一般都經過標誌，例如標誌放射性同位素或螢光報導劑。較佳的探針具有足夠的長度，例如約50、100、或200個核苷酸至約1000個核苷酸以上，使能夠在嚴苛的條件下與標的核酸進行專一性雜合。進行FISH的標準方法如下列文獻中所述：Ausubel, F.M. *et al.*, eds. (2004) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons Inc以及Fluorescence In Situ Hybridization:

Technical Overview by John M. S. Bartlett in *Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols*, 2nd ed.; ISBN: 1-59259-760-2; March 2004, pps. 077-088; Series: *Methods in Molecular Medicine*。

【0230】 基因表現圖譜的方法如下列文獻中所述：DePrimo *et al.* (2003), *BMC Cancer*, 3:3。簡言之，該步驟如下：由總RNA合成雙股cDNA，其係利用(dT)₂₄寡聚物合成初始的第一股cDNA，然後用隨機的六具體引子合成第二股cDNA；該雙股的cDNA係用來作為體外cRNA轉錄的模板，cRNA轉錄係利用生物素標記的核糖核苷酸；根據Affymetrix所述方法(Santa Clara, CA, USA)將cRNA以化學方式成為碎片，然後於人類基因陣列(Human Genome Arrays)上進行雜合一晚。

【0231】 或者，檢測由mRNA表現的蛋白質產物可利用腫瘤樣品的免疫組織化學分析、使用微皿盤進行固相免疫分析、西方墨點法、二維SDS-聚丙烯醯胺電泳、ELISA、流式細胞儀及其他本技術領域中已知用於偵測特定蛋白質的方法。檢測方法中可包括使用專一性位置的抗體(site specific antibodies)。具有通常知識者能夠了解所有用於偵測FGFR正調節、或偵測FGFR變型或突變的已知技術皆可應用於本發明。

【0232】 如FGFR蛋白質的異常程度可利用標準的酵素試驗來檢測，例如本文中所述之試驗。在組織樣品(例如腫瘤樣品)中亦可偵測到活化或過表現的情況。藉由試驗(例如Chemicon International的試驗)測量酪胺酸激酶的活性。從樣品溶解產物可經由免疫沉澱出欲觀察的酪胺酸激酶，並測量其活性。

【0233】 測量FGFR(包括其異構物)的過量表現或活化的替代方法,包括測量微血管的密度。這可以作為測量的範例,測量方法如Orre和Rogers所述 (Int J Cancer (1999), **84(2)** 101-8), 試驗的方法也可以包括使用指標劑。

【0234】 因此,這些所有技術也可以用於判別特別適合用本發明醫藥組成物治療的腫瘤。

【0235】 本發明之醫藥組成物對治療具有突變FGFR的患者特別有效。在62%的口腔鱗狀細胞癌中有觀察到FGFR3的G697C突變,且引發激酶活性的組成活化。活化FGFR3突變亦可在膀胱癌病例中觀察到。這些突變為6種普遍度的不同程度: R248C、S249C、G372C、S373C、Y375C、K652Q。此外,FGFR4的Gly388Arg多態性已經發現與前列腺癌、結腸癌、肺癌、肝癌(HCC)和乳癌的發生率和侵犯性(aggressiveness)增加有關。本發明的醫藥組成物特別有用於治療具有FGFR3-TACC3異位的患者。

【0236】 因此,本發明另一方面更包含:本發明醫藥組成物於製造用於預防或治療病患之疾病狀態或病症之藥物的用途,該病患經掃描出被判定具有或可能患有易受抗FGFR活性的藥物治療影響的疾病或病症。

【0237】 經掃描後,病患中特定的突變包含FGFR3的G697C, R248C, S249C, G372C, S373C, Y375C, K652Q突變以及FGFR4的Gly388Arg多態性(polymorphism)。

【0238】 本發明另一方面更包含:本發明醫藥組成物於製造用於預防或治療癌症之藥物的用途,癌症的病患係選自由具有FGFR突變(例如FGFR3的G697C突變和FGFR4的Gly388Arg多態性)的亞群體。

【0239】 在本發明中，如本文中所述的醫藥組成物有用於治療癌症，尤其是膀胱癌、泌尿上皮癌、轉移性泌尿上皮癌、無法經手術切除的泌尿上皮癌、乳癌、膠質母細胞瘤、肺癌、非小細胞肺癌、鱗狀肺癌、肺腺癌。

【0240】 在本發明中，如本文中所述的醫藥組成物有用於治療癌症，尤其是腸癌、膽管癌、食管癌、肝細胞癌、非鱗狀肺癌，特別是具有FGFR基因改變(包含基因異位、融合及/或變異)的腸癌、膽管癌、食管癌、肝細胞癌、非鱗狀肺癌。

【0241】 本發明另一方面提出：本發明之醫藥組成物與另一抗癌試劑的組合，尤其是用來作為藥物，更具體為用於治療癌症或於本文中所述的相關疾病。

【0242】 關於治療上述病症，本發明之醫藥組成物可利於與一種或多種其他藥劑合併應用，更具體地，與其他癌症療法中的抗癌試劑或佐劑合併應用。抗癌試劑或佐劑(療程中的支持劑)的範例包括但不限於：

【0243】 鉑配位化合物，例如順鉑(cisplatin)選擇性地與氨磷汀(amifostine)、卡鉑(carboplatin)或奧沙利鉑(oxaliplatin)合併。

【0244】 紫杉烷類化合物，例如太平洋紫杉醇(paclitaxel)、太平洋紫杉醇蛋白結合粒子(paclitaxel protein bound particles (AbraxaneTM))、或多烯紫杉醇(docetaxel)。

【0245】 拓撲異構酶第一型抑制劑，如喜樹鹼化合物，例如愛萊諾迪肯(irinotecan)、SN-38、拓撲替康(topotecan)、拓撲替康鹽酸(topotecan hcl)。

【0246】 拓撲異構酶第二型抑制劑，如抗腫瘤表鬼臼毒素(epipodophyllotoxins)或鬼臼毒素衍生物(podophyllotoxin derivatives)，例如伊妥普賽(etoposide)、磷酸伊妥普賽(etoposide phosphate)或坦尼坡賽(teniposide)。

【0247】 抗腫瘤長春花生物鹼(vinca alkaloids)，例如長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、或長春瑞濱(vinorelbine)。

【0248】 抗腫瘤核苷酸衍生物，例如5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、亞葉酸鈣(leucovorin)、吉西他濱(gemcitabine)、鹽酸吉西他濱(gemcitabine hcl)、卡培他濱(capecitabine)、克拉屈濱(cladribine)、氟達拉濱(fludarabine)、奈拉濱(nelarabine)。

【0249】 烷化劑，如含氮芥子油(nitrogen mustard)、或亞硝基尿素(nitrosourea)，例如環磷醯胺(cyclophosphamide)、氮芥苯丁酸(chlorambucil)、卡雙氯乙基亞硝脲(carmustine)、沙奧特帕(thiotepa)、美法崙（美法崙）(mephalan (melphalan))、環己亞硝(lomustine)、六甲蜜胺(altretamine)、二甲磺酸丁酯(busulfan)、達卡巴嗪(dacarbazine)、雌莫司汀(estramustine)、異環磷醯胺(ifosfamide)選擇性與美司鈉(mesna)、哌泊溴烷(pipobroman)、甲基苄肼(procarbazine)、鏈尿佐菌素(streptozocin)、替莫唑胺(temozolomide)、尿嘧啶(uracil)合併。

【0250】 抗腫瘤蔥環衍生物，例如道諾黴素(daunorubicin)、小紅莓(doxorubicin)選擇性與右丙亞胺(dexrazoxane)、doxil、艾達魯比辛(idarubicin)、邁杜蔥酮(mitoxantrone)、泛愛黴素(epirubicin)、鹽酸泛愛黴素(epirubicin hcl)、戊柔比星(valrubicin)合併。

【0251】 標的IGF-1受體的分子，例如鬼臼苦素(picropodophilin)。

【0252】 替曲卡星(tetracarcin)衍生物，例如替曲卡星A(tetrocarcin A)。

【0253】 glucocorticoiden，例如培尼皮質酮(prednisone)。

【0254】 抗體，例如賀癌平(trastuzumab) (HER2抗體)、利妥昔(rituximab) (CD20抗體)、吉妥單抗(gemtuzumab)、吉妥單抗奧唑米星(gemtuzumab

ozogamicin)、西妥昔單抗(cetuximab)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、貝伐單抗(bevacizumab)、阿崙單抗(alemtuzumab)、依庫珠單抗(eculizumab)、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、nofetumomab、帕尼單抗(panitumumab)、托西莫(tositumomab)、CNTO 328。

【0255】 動情激素(estrogen)受體拮抗劑、或選擇性動情激素受體調節劑、或動情激素合成抑制劑，例如他莫昔芬(tamoxifen)、氟維司群(fulvestrant)、托瑞米芬(toremifene)、雷洛昔芬(droloxifene)、法洛德(faslodex)、雷洛昔芬(raloxifene)或來曲唑(letrozole)。

【0256】 芳香族酶抑制劑，例如依西美坦(exemestane)、阿那曲唑(anastrozole)、來曲唑(letrozole)、睪內酯(testolactone)、氯唑和(vorozole)。

【0257】 分化劑，如類視黃醇(retinoids)、維生素D或視黃酸和視黃酸代謝阻斷劑(RAMBA)，例如維甲酸(accutane)。

【0258】 DNA甲基轉移酶抑制劑，例如氮胞嘧啶核甘(azacytidine)、或地西他濱(decitabine)。

【0259】 抗葉酸，例如培美曲塞二鈉(pemetrexed disodium)。

【0260】 抗生素，例如放線菌素D(antimycin D)、博萊黴素(bleomycin)、絲裂黴素C(mitomycin C)、更生黴素(dactinomycin)、放線菌素(carminomycin)、道諾黴素(daunomycin)、左旋咪唑(levamisole)、普卡黴素(plicamycin)、光神黴素(mithramycin)。

【0261】 抗代謝物，例如氯法拉濱(clofarabine)、氨基蝶呤(aminopterin)、阿糖胞苷(cytosine arabinoside)、或氮甲喋呤(methotrexate)、阿扎胞苷

(azacitidine)、阿糖胞苷(cytarabine)、氟尿苷(floxuridine)、噴司他丁(pentostatin)、硫鳥嘌呤(thioguanine)。

【0262】 細胞凋亡誘發劑和抗血管新生劑，如Bcl-2抑制劑，例如YC 137、BH 312、ABT 737、棉籽酚(gossypol)、HA 14-1、TW 37 或癸酸。

【0263】 微管蛋白結合劑，例如康普立停 (combrestatin)、秋水仙鹼 (colchicines)、或諾考達唑(nocodazole)。

【0264】 激酶抑制劑(例如EGFR(表皮生長因子受體)抑制劑、MTKI (多標的激酶抑制劑)、mTOR抑制劑、cmet抑制劑)，例如黃酮吡多(flavoperidol)、甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate)、洛替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、達沙替尼(dasatinib)、拉帕替尼(lapatinib)、拉帕替尼二甲苯磺酸酯(lapatinib ditosylate)、索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)、舒尼替尼馬來酸(sunitinib maleate)、西羅莫司(temsirolimus)、6-{二氟[6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)[1,2,4] 三唑[4,3-b] 噻嗪-3-基]甲基}喹啉或其藥學上可接受的鹽類、6-[二氟(6-吡啶-4-基[1,2,4] 三唑[4,3-b] 噻嗪-3-基)甲基]喹啉或其藥學上可接受的鹽類。

【0265】 法尼基(farnesyl)轉移酶抑制劑，例如tipifarnib。

【0266】 組蛋白去乙酰酶(HDAC)抑制劑，例如丁基酸鈉鹽、辛二酰苯胺氧肟酸(SAHA)、酯肽(FR 901228)、NVP-LAQ824、R306465、JNJ-26481585、曲古菌素A、伏立諾他(vorinostat)。

【0267】 泛素蛋白酶體(biquitin-proteasome)路徑抑制劑，例如PS-341、MLN .41或硼替佐米(bortezomib)。

【0268】 Yondelis- 曲貝替定(trabectedin)。

【0269】 影響與抗癌活性相關的免疫系統的試劑，例如但不限於：抗-CTLA4、抗-PD-1、抗-PDL-1、OX40、抗癌疫苗。

【0270】 體外粒子束放射、或以放射同位素作為植入源或暫時應用源、或同位素與其他分子結合的形式放療法。

【0271】 端粒酶抑制劑，例如端粒酶素(telomestatin)。

【0272】 基質金屬蛋白酶抑制劑，例如巴馬司他(batimastat)、馬立馬司他(marimastat)、prinostat或metastat。

【0273】 重組介白素，例如阿地白介素(aldesleukin)、尼白介素(denileukin diftitox)、干擾素 α -2a、干擾素 α -2b、聚乙二醇干擾素 α -2b。

【0274】 MAPK抑制劑。

【0275】 視黃酸，例如異維甲酸(alitretinoin)、貝沙羅汀(bexarotene)、維甲酸(tretinoin)。

【0276】 三氧化二砷。

【0277】 天冬醯胺酶。

【0278】 類固醇，例如屈他雄酮丙酸酯(dromostanolone propionate)、醋酸美皆斯妥(megestrol acetate)、諾龍(nandrolone) (癸酸酯、苯丙酸酯)、地塞米松(dexamethasone)。

【0279】 生殖激素釋放荷爾蒙促進劑或拮抗劑，例如阿巴瑞克(abarelix)、醋酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、醋酸組氨瑞林(histreltin acetate)、醋酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)。

【0280】 沙利多邁(Thalidomide)、雷那度胺(lenalidomide)。

【0281】 硫醇嘌呤(Mercaptopurine)、米托坦(mitotane)、裴米卓耐特(pamidronate)、培加酶(pegademase)、培門冬酶(pegaspargase)、拉布立酶(rasburicase)。

【0282】 BH3類似物，例如ABT-737。

【0283】 MEK抑制劑，例如PD98059、AZD6244、CI-1040。

【0284】 菌落刺激因子相似物，例如非格司亭(filgrastim)、培非司亭(pegfilgrastim)、沙格司亭(sargramostim)；促紅細胞生成素(erythropoietin)或其類似物(例如darbepoetin α)；介白素11；奧普瑞白介素(oprelvekin)；唑來膦酸酯(zoledronate)、唑來膦酸(zoledronic acid)；吩坦尼基(fentanyl)；雙膦酸酯(bisphosphonate)；帕利夫明(palifermin)。

【0285】 固醇類細胞色素P450 17 α -氫氧化酶-17,20-裂解酶抑制劑(CYP17)，例如阿比特龍(abiraterone)、醋酸阿比特龍(abiraterone acetate)。

【0286】 阻斷PD-1 (計畫性細胞死亡 1)和PD-L1 (計畫性死亡-配位子 1)之間作用的抗體。

【0287】 在一實施例中，本發明關於一種本發明之醫藥組成物以及6-{二氟[6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)[1,2,4] 三唑[4,3-b] 噻嗪-3-基]甲基}喹啉或其藥學上可接受的鹽類的組合。

【0288】 在一實施例中，本發明關於一種本發明之醫藥組成物以及6-[二氟(6-吡啶-4-基[1,2,4] 三唑[4,3-b] 噻嗪-3-基)甲基] 喹啉或其藥學上可接受的鹽類的組合。

【0289】 在一實施例中，本發明關於一種如本文所述之醫藥組成物，其更包括6-{二氟[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)[1,2,4] 三唑[4,3-b] 噻嗪-3-基]甲基}喹啉或其藥學上可接受的鹽類。

【0290】 在一實施例中，本發明關於一種如本文所述之醫藥組成物，其更包括6-[二氟(6-吡啶-4-基[1,2,4] 三唑[4,3-b] 噻嗪-3-基)甲基] 喹啉或其藥學上可接受的鹽類。

【0291】 本發明之醫藥組成物在亦具有治療上的應用，用於放療和化療之敏化腫瘤細胞。

【0292】 因此，本發明之醫藥組成物可用作為「放射增敏劑」及/或「化學增敏劑」，或者可與其他「放射增敏劑」或「化學增敏劑」合併使用。

【0293】 本文中使用的「放射增敏劑」一詞係定義為一種以治療上有效劑量注射至動物體內可以增加細胞對游離輻射之敏感度、及/或促進以游離輻射處理的疾病治療的分子(較佳為低分子量的分子)。

【0294】 本文中使用的「化學增敏劑」一詞係定義為一種以治療上有效劑量注射至動物體內可以增加細胞對化療之敏感度、及/或促進以化療處理的疾病治療的分子(較佳為低分子量的分子)。

【0295】 在文獻中已推測放射增敏劑的多種作用模式的機制，包括：缺氧的細胞輻射增敏劑(例如2-硝基咪唑化合物、及苯並三嗪二氧化物)，其模仿氧或作用如同缺氧下的生物還原劑；非缺氧的細胞輻射增敏劑(例如鹵代嘧啶)，可為DNA鹼基的相似物，且較佳合併至癌症細胞DNA內，進而促進輻射引起的DNA分子斷裂及/或防止正常DNA修復機制；以及各種其他針對治療疾病之放射增敏劑已經提出的可能的作用機制。

【0296】 現今許多癌症治療的方法應用放射增敏劑與X射線照射合併。活化X射線的放射增敏劑範例包括但不限於：甲硝唑(metronidazole)、米索硝唑(misonidazole)、去甲基米索硝唑(desmethylnisonidazole)、哌莫硝唑(pimonidazole)、依他硝唑(etanidazole)、尼莫唑(nimorazole)、絲裂黴素C、RSU 1069、SR 4233、EO9、RB 6145、菸鹼醯胺(nicotinamide)、5-溴去氧尿核苷(5-bromodeoxyuridine (BUdR))、5-碘去氧尿核苷(5-iododeoxyuridine (IUdR))、溴去氧胞核苷(bromodeoxycytidine)、氟去氧尿核苷(fluorodeoxyuridine (FudR))、羥基尿素(hydroxyurea)、順鉑(cisplatin)、及其治療上有效的相似物及衍生物。

【0297】 癌症的光動力療法(PDT)應用可見光作為增敏劑的輻射活化子，光動力放射增敏劑的範例包含但不限於：血紫質衍生物、光螢素、苯並卟啉衍生物(benzoporphyrin derivatives)、錫初紫質(tin etioporphyrin)、脫鎂葉綠甲酯酸a(pheoborbide-a)、細菌葉綠素a(bacteriochlorophyll-a)、萘菁(naphthalocyanines)、酞花青(phthalocyanines)、鋅酞花青(zinc phthalocyanine)、及其治療上有效的相似物及衍生物。

【0298】 輻射增敏劑可和治療上有效劑量的一種或多種化合物一併注射，該化合物包括但不限於：促進放射增敏劑對標的細胞的合併的化合物；控制治療流程、營養物、及/或抵達標的細胞的氧氣的化合物；伴隨或不需額外輻射的作用於腫瘤的化療試劑；或其他用於治療癌症或其他疾病的具有療效的化合物。

【0299】 化學增敏劑可和治療上有效劑量的一種或多種化合物一併注射，該化合物包括但不限於：促進化學增敏劑對標的細胞的合併的化合物；控制治療流程、營養物、及/或抵達標的細胞的氧氣的化合物；作用於腫瘤的化療

試劑；或其他用於治療癌症或其他疾病的具有療效的化合物。鈣離子拮抗劑，例如維拉帕米(verapamil)，與抗腫瘤試劑合併有效於：在對接受的化療試劑具有抗性的腫瘤細胞中產生化學敏感度，並且使此化合物在對藥物敏感的惡性腫瘤中提升效果。

【0300】 關於它們有效的藥理學特性，本發明之組合成分(即一種或多種其他藥劑和本發明之化合物)可製成用於各種給藥目的之製藥型式。該些成分可以個別的醫藥組成物分別製藥、或以包含所有成分的單一醫藥組成物製藥。

【0301】 因此，本發明亦關於一種如本文中所述之醫藥組成物，且其更包括一種或多種藥劑以及藥學載劑。

【0302】 本發明更關於一種組合於製備抑制腫瘤細胞生長之醫藥組成物上之用途。

【0303】 本發明更關於一種包含如本文中所述之醫藥組成物之產物，且該醫藥組成物更作為一種或多種抗癌試劑的活性成分，作為同時、分別或依序用於治療癌症病患的合併治療。

【0304】 一種或多種藥劑和本發明醫藥組合物可同時給予(例如分別或單一的組成物)或依序給予。在下述的例子中，可在一段時間內給予兩種以上的成分，且劑量及方式為確認可達到有利效果或加乘效果的足夠劑量及方式。較適當的方式為依據待給予的特定的藥劑和本發明的醫藥組成物、投藥路徑、待治療的特定腫瘤和待治療的特定主體，採取較佳的方法、給藥方式、該組合中各成分的各別劑量以及療程。本技術領域中具有通常知識者可以利用習知方法和本文中列舉的資訊，快速判斷出最佳的方法和給藥順序、劑量及療程。

【0305】 當合併使用本發明醫藥組成物中包含的化合物、以及一種或多種其他抗癌試劑時，其重量比可以由本技術領域中具有通常知識者來決定。該比例、精確的劑量和給藥的頻率，如同本技術領域中具有通常知識者所知悉的學理，可根據使用的他種抗癌試劑、待治療的特定病症、待處理病症的嚴重度、給藥的特定病患年紀、重量、性別、飲食、時間和一般物理條件、以及給藥的模式和其他個別服用的藥物而決定。此外，依照治療處理的反應及/或依照醫師對本發明組成物評估開出的處方，每日的有效劑量可以減少或增加。N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑化物與另一抗癌試劑的重量比較佳可介於1/10至10/1、更佳介於1/5至5/1、再更佳介於1/3至3/1之範圍內。

【0306】 給予鉑配位化合物的適當劑量為身體表面積之每平方公尺給予1至500mg (mg/m^2)，例如50至400 mg/m^2 ，具體說明：在治療的過程中，順鉑(cisplatin)的劑量約75 mg/m^2 ，及卡鉑(carboplatin)的劑量約300 mg/m^2 。

【0307】 給予紫杉烷類化合物的適當劑量為身體表面積之每平方公尺給予50至400mg (mg/m^2)，例如75至250 mg/m^2 ，具體說明：在治療的過程中，太平洋紫杉醇(paclitaxel)的劑量約175至200 mg/m^2 ，及多烯紫杉醇(docetaxel)的劑量約75至150 mg/m^2 。

【0308】 給予喜樹鹼化合物的適當劑量為身體表面積之每平方公尺給予0.1至400mg (mg/m^2)，例如1至300 mg/m^2 ，具體說明：在治療的過程中，愛萊諾迪肯(irinotecan)的劑量約100至350 mg/m^2 ，及拓撲替康(topotecan)的劑量約1至2 mg/m^2 。

【0309】 給予抗腫瘤的鬼臼毒素衍生物(podophyllotoxin derivatives)的適當劑量為身體表面積之每平方公尺給予30至300mg (mg/m²)，例如50至250 mg/m²，具體說明：在治療的過程中，伊妥普賽(etoposide)的劑量約35至100 mg/m²，及坦尼坡賽(teniposide)的劑量約50至250 mg/m²。

【0310】 給予抗腫瘤的長春花生物鹼(vinca alkaloids)的適當劑量為身體表面積之每平方公尺給予2至30mg (mg/m²)，具體說明：在治療的過程中，長春鹼(vinblastine)的劑量約3至12 mg/m²，長春新鹼(vincristine)的劑量約1至2 mg/m²，及長春瑞濱(vinorelbine)的劑量約10至30 mg/m²。

【0311】 給予抗腫瘤的核苷酸衍生物的適當劑量為身體表面積之每平方公尺給予200至2500mg (mg/m²)，例如700至1500 mg/m²，具體說明：在治療的過程中，5-FU的劑量約200至500 mg/m²，吉西他濱(gemcitabine)的劑量約800至1200 mg/m²，及卡培他濱(capecitabine)的劑量約1000至2500 mg/m²。

【0312】 給予烷化劑的適當劑量為身體表面積之每平方公尺給予100至500mg (mg/m²)，例如120至200 mg/m²，具體說明：在治療的過程中，環磷醯胺的劑量約100至500 mg/m²，氮芥苯丁酸(chlorambucil)的劑量約0.1至0.2 mg/m²，卡雙氯乙基亞硝脲(carmustine)的劑量約150至200 mg/m²，及環己亞硝(lomustine)的劑量約100至150 mg/m²。

【0313】 給予抗腫瘤蒽環衍生物的適當劑量為身體表面積之每平方公尺給予10至75 mg (mg/m²)，例如15至60 mg/m²，具體說明：在治療的過程中，小紅莓(doxorubicin)的劑量約40至75 mg/m²，道諾黴素(daunorubicin)的劑量約25至45 mg/m²，及艾達魯比辛(idarubicin)的劑量約10至15 mg/m²。

【0314】 抗動情激素試劑的適當每日給予劑量約1至100 mg，依據特定試劑及待處理病症而決定。他莫昔芬(tamoxifen) 的劑量較佳為每日口服給予兩次5至50mg、更佳為10至20 mg，持續至足夠治療時間以達到和維持療效。托瑞米芬(toremifene) 的劑量較佳為每日一次口服給予約60 mg，持續至足夠治療時間以達到和維持療效。阿那曲唑(anastrozole) 的劑量較佳為每日一次口服給予約1 mg。雷洛昔芬(droloxifene) 的劑量較佳為每日一次口服給予約20-100 mg。雷洛昔芬(raloxifene) 的劑量較佳為每日一次口服給予約60 mg。依西美坦(exemestane) 的劑量較佳為每日一次口服給予約25 mg。

【0315】 抗體的適當每日給予劑量為身體表面積之每平方公尺給予約1至5 mg(mg/m²)，或者，若與本技術領域中已知的不同，按照習知給予。在治療的過程中，賀癌平(trastuzumab)的劑量較佳為身體表面積之每平方公尺給予約1至5 mg(mg/m²)，更佳為2至4 mg/m²。例如，這些劑量在治療的每一個過程中可以給予一次、兩次或更多次，並可於每7、14、21、或28天重複給予。

【0316】 實施例

【0317】 [實施例1]

【0318】 [片劑組成物1]

N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺	
	3 mg
甲基葡胺	1,5 mg
甘露醇	20 %至95 % w/w
微晶纖維素	20 %至95 % w/w
交聯羧甲基纖維素鈉	2.5至5 % w/w

硬脂酸鎂 0.5至1.5% w/w

片劑總重：150 mg。

【0319】 [片劑組成物2]

N-(3,5-二甲氧基苯基)-N’-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉
-6-基]乙烷-1,2-二胺 4 mg

甲基葡胺 2 mg

甘露醇 20 %至95 % w/w

微晶纖維素 20 %至95 % w/w

交聯羧甲基纖維素鈉 2.5至5 % w/w

硬脂酸鎂 0.5至1.5% w/w

片劑總重：200 mg。

【0320】 [片劑組成物3]

N-(3,5-二甲氧基苯基)-N’-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉
-6-基]乙烷-1,2-二胺 5 mg

甲基葡胺 2.5 mg

甘露醇 20 %至95 % w/w

微晶纖維素 20 %至95 % w/w

交聯羧甲基纖維素鈉 2.5至5 % w/w

硬脂酸鎂 0.5至1.5% w/w

片劑總重：250 mg。

【0321】 [片劑之製備]

【0322】 取適量N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺、甘露醇、甲基葡胺、及交聯羧甲基纖維素鈉共同過篩，另取適量微晶纖維素過篩，混合兩者，碾磨後再次混合。取適量硬脂酸鎂，過篩後加入前述混合物中。將該混合物加壓製成片劑，將產出片劑以Opadry® II 85F92209進行薄膜塗覆。

【0323】 [甲基葡胺隨時間函數的消耗量]

【0324】 為了評估在本發明片劑中甲基葡胺的穩定效果，觀察片劑中甲基葡胺隨時間函數的消耗量。

【0325】 將本發明經薄膜塗覆的片劑，在不同溫度極相對濕度的條件下儲存在罐子中，不使用乾燥劑。利用經偵測導電度的等度離子色譜法(isocratic ion chromatographic method)、NMR或NIR，隨著時間函數檢測仍存在於片劑中的甲基葡胺含量。

【0326】 [固態甲醛壓力測試]

【0327】 為了研究甲基葡胺在固態甲醛的存在下對於N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺轉換成6,8-二甲氧基-4-(1-甲基乙基)-1-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯二氮卓上的效果，發展出固態甲醛壓力測試。在測試中，固態樣品(例如片劑或粉末混合物)於30°C溫度下暴露於5%液態甲醛溶液中(請參見圖1)。在此壓力測試中，來自外部源的甲醛擴散出來，並以可控制、可靠、及可重複的方式模擬與N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺進行反應。

【0328】 測試下列粉末混合物：2% w/w化合物A、甘露醇、微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、及硬脂酸鎂的粉末混合物；2% w/w化合物A、1% w/w甲基葡胺、甘露醇、微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、及硬脂酸鎂的粉末混合物；2% w/w化合物A、9% w/w甲基葡胺、甘露醇、微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、及硬脂酸鎂的粉末混合物。

【0329】 在0小時、3小時、8小時、24小時、32小時及48小時後，取該些混合物的等份樣品(100 mg ± 5 mg)，懸浮於乙腈/水(1/1, 4 mL)中。搖晃該些懸浮液20分鐘後，靜置10分鐘。利用針頭式過濾器過濾移除仍然不溶的顆粒，將濾液利用UPLC分析(使用PDA偵測儀於256 nm進行UV偵測)。

【0330】

- 管柱：Acquity UPLC HSS T3
- 管柱長度：150 mm
- 管柱直徑：2.1 mm
- 管柱溫度：30°C
- 顆粒尺寸：1.8 μm
- 流速：0.35 mL/min
- 注射體積：2 μL
- 溶劑A：10 mM NH₄OAc + 0.05% AcOH
- 溶劑B：乙腈
- 梯度

時 間	0	12.5	20	22.5	23	27
-----	---	------	----	------	----	----

(分鐘)						
%A	85	40	0	0	85	85
%B	15	60	100	100	15	15

【0331】 檢測隨著時間函數的面積百分比，判定形成的6,8-二甲氧基-4-(1-甲基乙基)-1-[3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基) 喹啉-6-基]-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯二氮卓(化合物B)。面積百分比的計算方式為：在報導閾值0.05%以上，6,8-二甲氧基-4-(1-甲基乙基)-1-[3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基) 喹啉-6-基]-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯二氮卓的波峰面積除以所有波峰面積的總和。

【0332】 當對N-(3,5-二甲氧基苯基)-N’-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基) 喹啉-6-基]乙烷-1,2-二胺與各種含量甲基葡胺之混合物進行甲醛壓力測試時，可清楚看出甲基葡胺的保護效果(請參見圖2)。添加1 % w/w甲基葡胺顯示出顯著減緩降解，而在9 % w/w甲基葡胺存在下完全抑制降解。

【0333】 [實施例2]

【0334】 製備下列膠囊(人工填充)

【0335】 [組成物A]

N-(3,5-二甲氧基苯基)-N’-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基) 喹啉-6-基]乙烷-1,2-二胺		1 mg
甘露醇		94.36 mg
經膠化的玉米澱粉		40.44 mg
甲基葡胺		1.40 mg
膠態無水二氧化矽		1.40 mg
硬脂酸鎂		1.40 mg

總重量：140 mg；填充於4號尺寸的明膠膠囊

【0336】 [比較例組成物B]

N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉

-6-基]乙烷-1,2-二胺	1 mg
甘露醇	95.34 mg
經膠化的玉米澱粉	40.86 mg
膠態無水二氧化矽	1.40 mg
硬脂酸鎂	1.40 mg

總重量：140 mg；填充於4號尺寸的明膠膠囊

【0337】 [偵測在不同條件下隨著時間函數的6,8-二甲氧基-4-(1-甲基乙基)-1-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯二氮卓]

【0338】 直接將膠囊(開啟的；位於小瓶中的膠囊外殼)放置於玻璃瓶中(於60°C/50 %RH，同時測試一個密封的膠囊)。在各條件下測試一個膠囊。在乾燥器中放置一個小瓶(開啟)，利用飽和鹽類溶液固定溼度，然後在烘箱中固定溫度。

【0339】 在適當的時間點，將開啟的膠囊移至量瓶中。添加 7 ml N,N-二甲基甲醯胺，將該混合物搖晃 60 分鐘，添加 2 ml 水/乙腈 1/1，搖晃該混合物並使其調整至室溫。使用水/乙腈 1/1 稀釋該混合物至體積為 10 ml，均勻混合後靜置 10 分鐘。

【0340】 標準品的存量和參考的溶液係由 N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼所製備。

【0341】 利用下列條件測量 N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺鹼(化合物 A)和 6,8-二甲氧基-4-(1-甲基乙基)-1-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯二氮卓鹼(化合物 B)的含量：

UPLC 系統		Parameters							
管柱		Acquity HSS T3; 2.1 x 150 mm; 1.8 μm 或等量 *							
管柱溫度		30 °C							
自動取樣器溫度		10 °C							
流速		0.35 ml/min							
注入體積		6.5 μl 注入體積可以調整，只要不超過系統的條件限制(偵測器和注入器)，且主化合物的波峰形狀能夠維持。							
偵測		256 nm 波長下以 UV 偵測							
移動相		製備和組成							
		A	10 mM 醋酸胺 (0.771 g/l) + 0.05%, v/v 醋酸水(acetic acid in water)						
		B	乙腈						
梯度		溶劑	時間(分鐘)						
			0	12.5	20	22.5	23	27	
		%A	85	40	0	0	85	85	
		%B	15	60	100	100	15	15	
		分析運作時間為 22.5 分鐘。							

【0342】 6, 8-二甲氧基-4-(甲基乙基)-4-(1-甲基乙基)-1-[3-(1-甲基-1 氫 1H-吡唑-4-基)喹喔啉-6-基]-2,3,4,5-四氫-1 氫 1H-1,4-苯二氮卓(化合物 B)相對於 N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1 氫 1H-吡唑-4-基)喹喔啉

-6-基]乙烷-1,2-二胺(化合物 A)的相對滯留時間為 0.97。N-(3,5-二甲氧基苯基)-N’-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1 氫 1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]乙烷-1,2-二胺的滯留時間為± 7.5 分鐘。

【0343】 測試下列條件：

【0344】 對於組成物 A：T0；50⁰C/75 % 3 天；50⁰C/75 % 7 天；50⁰C/75 % 14 天*； 60⁰C/50 % 3 天；60⁰C/50 % 7 天；60⁰C/50 % 14 天*； 70⁰C/10 % 3 天；70⁰C/10 % 7 天；70⁰C/10 % 14 天*；70⁰C/75 % 1 天；70⁰C/75 % 3 天；70⁰C/75 % 7 天；70⁰C/75 % 14 天*； 80⁰C/50 % 1 天；80⁰C/50 % 3 天；80⁰C/50 % 7 天。

【0345】 對於組成物 B：T0；500C/75 % 3 天；500C/75 % 7 天；600C/50 % 3 天；600C/50 % 7 天；700C/10 % 3 天；700C/10 % 7 天；700C/75 % 1 天；700C/75 % 3 天；700C/75 % 7 天；800C/50 % 1 天；800C/50 % 3 天；800C/50 % 7 天。

【0346】 *觀察 7 天儲存條件下所得到的結果，未分析儲存 14 天的樣品。

【0347】 化合物 A 及化合物 B 的重量/重量%係根據以下方程式判定：

$$\text{Conc}_{\text{unknown}} = (\text{Area}_{\text{unknown}}/\text{Area}_{\text{known}})\text{conc}_{\text{known}}$$

其中，未知(unknown)表示化合物 A 或化合物 B，已知(known)表示化合物 A 的已知濃度的參考用標準品。

【0348】 結果：組成物 A 的 UPLC 結果

條件	化合物 B (w/w %)	化合物 A (w/w %)
初始 (T0)	0.05	103.0
50 ⁰ C/75 % 3 天	0.06	101.3
50 ⁰ C/75 % 7 天	0.08	104.0
60 ⁰ C/50 % 3 天	0.59	101.1

60 ⁰ C/50 % 7 天	1.66	99.5
60 ⁰ C/50 % 7 天-結束	0.08	100.7
70 ⁰ C/10 % 3 天	0.28	103.4
70 ⁰ C/10 % 7 天	0.35	103.5
70 ⁰ C/75 % 1 天	0.07	104.6
70 ⁰ C/75 % 3 天	0.16	87.6
70 ⁰ C/75 % 7 天	0.41	82.7
80 ⁰ C/50 % 1 天	0.08	102.3
80 ⁰ C/50 % 3 天	0.19	102.0
80 ⁰ C/50 % 7 天	0.56	97.3

【0349】 結果：組成物 B 的 UPLC 結果

條件	化合物 B (w/w %)	化合物 A (w/w %)
初始 (T0)	0.05	89.9
50 ⁰ C/75 % 3 天	0.56	94.4
50 ⁰ C/75 % 7 天	0.92	95.9
60 ⁰ C/50 % 3 天	4.76	90.7
60 ⁰ C/50 % 7 天	7.50	90.3
60 ⁰ C/50 % 7 天-結束	0.28	99.9
70 ⁰ C/10 % 3 天	0.79	94.7
70 ⁰ C/10 % 7 天	1.33	94.5
70 ⁰ C/75 % 1 天	0.44	94.7
70 ⁰ C/75 % 3 天	0.92	93.6
70 ⁰ C/75 % 7 天	2.74	92.6
80 ⁰ C/50 % 1 天	0.71	95.4
80 ⁰ C/50 % 3 天	1.63	94.1
80 ⁰ C/50 % 7 天	3.15	91.8

【0350】 相較於比較例組成物 B，在組成物 A 中 6,8-二甲氧基-4-(1-甲基乙基)-1-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-6-基]-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯二氮卓的形成減緩。

【0351】 考慮藥物降解產生的大部分產物，反應速率依照 Arrhenius 動力學，Arrhenius 動力學中反應速率 k 的自然對數值相對於絕對溫度 T 的倒數呈線

性依附關係(R 為氣體常數，且 A 為活化熵(entropy of activation)的讀數(indication))。

【0352】 溼度對於固態藥物物質或藥物產物可具有重要影響；甚至反應中不參與水。與 Arrhenius 方程式相關的溼度[1]反應出降解發生時在動力學上的溫度影響和溼度影響。

【0353】 $\ln k = \ln A - E_a/RT + B(RH)$ [1]
(k=反應速率；A=活化熵的讀數；lnA=碰撞頻率；E_a=活化能 (kcal/mol); R=氣體常數；T=溫度； B=溼度靈敏度因子；RH=%相對濕度)

【0354】 針對每一次個別降解的與溼度相關的 Arrhenius 方程式[1]判定(透過 ASAPprime[®])，可預測在不同儲存條件下的藥物產物隨時間變化的趨勢。對於每一次降解，利用加速安定性評估系統(ASAP)在極端條件下判定 ln k vs. 1/T 及 RH 的關係(溫度由 40 升高至 70°C，且 RH 介於 10 至 75%之間)。

【0355】 使用 Arrhenius 的參數如下：ln A=24.8；E_a=18.8；B=0.05。

【0356】 基於上述方式，預測比較例組成物 B 的保存期限在 25⁰C/60 %RH 條件下少於 1 個月。觀察此結果，無法計算出其他預測。

【0357】 基於上述方式，預測組成物 A 的保存期限係列舉於下表中。

【0358】 在 25⁰C/60 %RH 條件下的預測

模擬的裝載方式	
PVC 罩	2.9 年
Alu/Alu 罩	3.25 年
100cc/60 caps HDPE 瓶	5.6 年
100cc/60caps +2g 乾燥劑 HDPE 瓶	6.4 年

【0359】 在 30⁰C/75 %RH 條件下的預測

模擬的裝載方式	
PVC 罩	1.5 年

Alu/Alu 罩	1.8 年
100cc/60 caps HDPE 瓶	1.7 年
100cc/60caps +2g 乾燥劑 HDPE 瓶	2.0 年

【符號說明】

【0360】 無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種片劑，包含：

3mg的N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹啉-6-基]乙烷-1,2-二胺；

1.5mg的甲基葡胺；

20% w/w至95% w/w的甘露醇；

20% w/w至95% w/w的微晶纖維素；

2.5% w/w至5% w/w的交聯羧甲基纖維素鈉；以及

0.5% w/w至1.5% w/w的硬脂酸鎂；

其中，該片劑的總重量為150mg。

【請求項2】 一種片劑，包含：

4mg的N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹啉-6-基]乙烷-1,2-二胺；

2mg的甲基葡胺；

20% w/w至95% w/w的甘露醇；

20% w/w至95% w/w的微晶纖維素；

2.5% w/w至5% w/w的交聯羧甲基纖維素鈉；以及

0.5% w/w至1.5% w/w的硬脂酸鎂；

其中，該片劑的總重量為200mg。

【請求項3】 一種片劑，包含：

5mg的N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-(1-甲基乙基)-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 喹啉-6-基]乙烷-1,2-二胺；

2.5mg的甲基葡胺；

20% w/w至95% w/w的甘露醇；

20% w/w至95% w/w的微晶纖維素；

2.5% w/w至5% w/w的交聯羧甲基纖維素鈉；以及

0.5% w/w至1.5% w/w的硬脂酸鎂；

其中，該片劑的總重量為250mg。

【請求項4】 一種片劑於製造治療癌症之藥物的用途，該片劑如請求項1至3中任一項所述，其中每日給予該片劑持續3週(3週給予)；接著1週不給予該片劑(1週不給予)；以及重複3週給予1週不給予的循環週期。

【請求項5】 一種片劑於製造治療癌症之藥物的用途，該片劑如請求項1至3中任一項所述，其中每日給予該片劑持續1週(1週給予)；接著1週不給予該片劑(1週不給予)，以及重複1週給予1週不給予的循環週期。

【請求項6】 一種片劑於製造治療癌症之藥物的用途，該片劑如請求項1至3中任一項所述，其中每日給予該片劑。

【請求項7】 一種片劑於製造治療癌症之藥物的用途，該片劑如請求項1至3中任一項所述，其中每日給予該片劑一次。

【請求項8】 如請求項4至7中任一項所述之用途，其中，

(i) 每日劑量為6 mg鹼當量；

(ii) 每日劑量為7 mg鹼當量；

(iii) 每日劑量為8 mg鹼當量；或

(iv) 每日劑量為9 mg鹼當量。

【請求項9】 如請求項4至7中任一項所述之用途，其中，

(i) 該癌症為膀胱癌；或

(ii) 該癌症為泌尿上皮癌；或

- (iii)該癌症為轉移性泌尿上皮癌；或
- (iv) 無法經手術切除的泌尿上皮癌；或
- (v)該癌症為膽管癌；或
- (vi)該癌症為未侵犯肌肉層的膀胱癌。

【請求項10】 如請求項9所述之用途，其中，該癌症係具有FGFR基因改變的癌症。

【請求項11】 如請求項 10 所述之用途，其中，該 FGFR 基因改變係基因異位、融合及/或變異。

【請求項12】 如請求項 11 所述之用途，其中，該改變係 FGFR3-TACC3 異位。

【請求項13】 如請求項11所述之用途，其中，該改變係變異。

【請求項14】 如請求項13所述之用途，其中，該變異係R248C。

【請求項15】 如請求項13所述之用途，其中，該變異係S249C。

【請求項16】 如請求項4至7中任一項所述之用途，其中，

- (i) 該癌症係晚期或難治型非小細胞肺癌(NSCLC)、乳癌、多形性膠質母細胞瘤、泌尿上皮癌、卵巢癌、頭頸部癌、食道癌、胃癌和膽管癌；
- (ii) 該癌症係多發性骨髓瘤、骨髓增生性疾病、子宮內膜癌、前列腺癌、膀胱癌、肺癌、卵巢癌、乳癌、胃癌、結腸直腸癌和口腔鱗狀細胞癌；或
- (iii) 該癌症係子宮內膜癌、卵巢癌、胃癌、肝細胞癌、子宮癌、子宮頸癌和結腸直腸癌。

【請求項17】 如請求項1至3中任一項所述之片劑，用於治療由FGFR激酶調控的疾病狀態或病症。

【請求項18】 如請求項1至3中任一項所述之片劑，用於製造治療癌症之藥物。

【請求項19】 如請求項1至3中任一項所述之片劑，用於治療癌症。

【發明圖式】

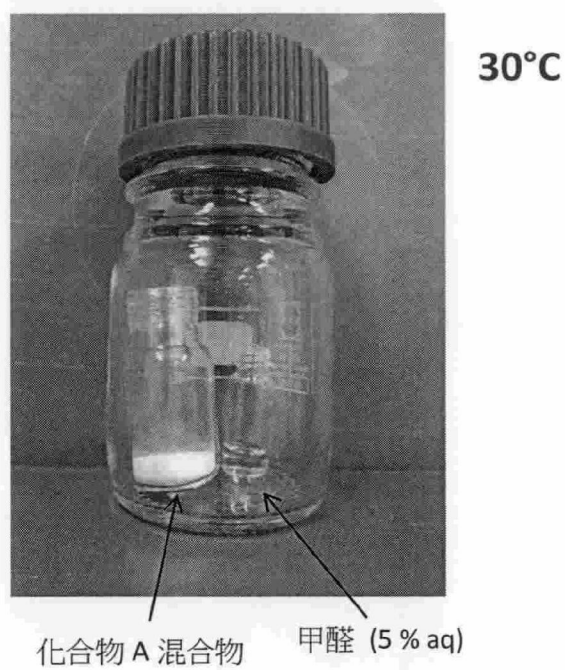


圖 1

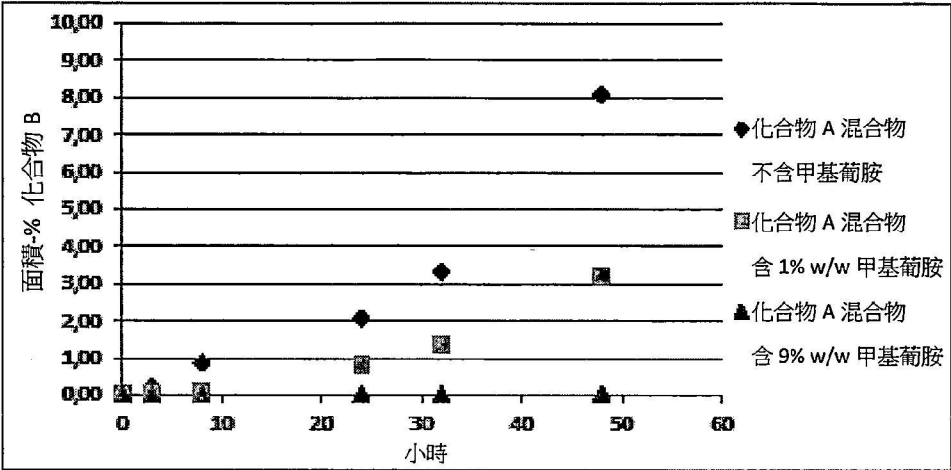


圖 2