



(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 I376363B1

(45)公告日：中華民國 101 (2012) 年 11 月 11 日

(21)申請案號：099128298

(22)申請日：中華民國 92 (2003) 年 09 月 23 日

(51)Int. Cl. : C07C225/16 (2006.01)

C07C215/10 (2006.01)

C07F9/09 (2006.01)

A61K31/66 (2006.01)

A61P37/02 (2006.01)

(30)優先權：2002/09/24 美國

60/413,172

2003/07/07 美國

60/485,132

(71)申請人：諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：佛斯特 卡洛琳 安 FOSTER, CAROLYN ANN (US)；海思坦 彼德 C HIESTAND, PETER C. (AT)；古魯 保羅 威廉 GLUE, PAUL WILLIAM (NZ)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

EP 1002792A1

WO 218395

審查人員：張榮興

申請專利範圍項數：7 項 圖式數：0 共 0 頁

(54)名稱

治療脫髓鞘疾病之醫藥組合

PHARMACEUTICAL COMBINATION FOR TREATING DEMYELINATING DISEASE

(57)摘要

本發明揭示了包含至少一種 S1P 受體促效劑之醫藥組合，以及一種用於治療脫髓鞘疾病(例如與其相關聯之多發性硬化症或病症或格-巴二氏徵候群)之方法，其包含共同投予(例如同時或依次)有效治療量之 a) S1P 受體促效劑，及 b) 對至少一種脫髓鞘疾病症狀顯示臨床活性之至少一種活性助劑(co-agent)。

Disclosed are pharmaceutical combinations comprising at least one S1P receptor agonist, as well as a method for treating demyelinating diseases, e.g. multiple sclerosis or disorders associated therewith or Guillain-Barré syndrome, comprising co-administration, e.g. concomitantly or in sequence, of a therapeutically effective amount of a) an S1P receptor agonist, and b) at least one co-agent shown to have clinical activity against at least one symptom of a demyelinating disease.

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於包含至少一種S1P受體促效劑之醫藥組合及其在治療脫髓鞘疾病(例如與脫髓鞘疾病相關聯之多發性硬化症及病症)之應用。

### 【先前技術】

多發性硬化症為具有慢性炎性脫髓鞘之中樞神經系統白質的免疫調節疾病，導致運動及感覺功能之逐步減退及永久無能力(disability)。臨床疾病表現通常開始於早期成年期，女性發病率超過男性，其比率為2:1。多發性硬化症之治療療法僅部分有效，且儘管提供消炎及免疫抑制治療，但在大多數狀況下僅延遲疾病發展。臨床醫師通常將病人分為四種疾病類型：

- 發-緩解(RR-MS)：不連續的運動、感覺、小腦或視覺發病，在1-2週發病並通常在1-2月消除(不論治療與否)。一些病人每次發病時均出現無能力，但在復發之間保持臨床安定。約85%之病人起初經歷MS之RR形態，但在10年內，約有半數之病人將發展為次級進展形態。

- 級進展(SP-MS)：最初RR後接逐步增強之無能力，有或無復發。在SP期間通常出現重大不可逆轉之傷殘。

- 要進展(PP-MS)：自發作起無任何恢復或緩解之進展性疾病病程，其感染約15%之MS病人。

- 展復發(PR-MS)：自發作起具有明顯急性復發之進展性疾病；復發週期之特徵為持續進展。

{ S }

因此，需要有效治療脫髓鞘疾病(例如多發性硬化症或格－巴二氏徵候群)之藥劑，例如，包括對感染有機體之症狀或疾病的減少、減輕、安定化或緩解。

現已發現包含至少一種S1P受體促效劑及活性助劑之組合(例如如下文所界定)，其對脫髓鞘疾病(例如與脫髓鞘疾病相關聯之多發性硬化症及病症)具有有益之效果。

### 【發明內容】

根據本發明之特定發現，提供：

#### 1. 一種醫藥組合，其包含：

a) 1P受體促效劑，及

b) 至少一種脫髓鞘疾病症狀(例如，多發性硬化症症狀或格－巴二氏徵候群)顯示臨床活性之至少一種活性助劑。

2.1 一種治療脫髓鞘疾病(例如與其相關聯之多發性硬化症或病症或格－巴二氏徵候群)之方法，其包含共同投予(例如同時或依次)有效治療量之S1P受體促效劑(例如如下文界定之式I至VII之化合物)及至少一種活性助劑(例如如下文所示)。

2.2 一種用於緩解或延遲脫髓鞘疾病(例如多發性硬化症或格－巴二氏徵候群)症狀進展之方法，其包含共同投予(例如同時或依次)有效治療量之S1P受體促效劑(例如如下文界定之式I至VII之化合物)及至少一種活性助劑(例如如下文所示)。

多發性硬化症的一個早期症狀為視神經炎。因此，本發

明還提供：

2.3 一種對有需要之患者治療、緩解或延遲視神經炎進展之方法，其包括對該患者投予有效治療量之S1P受體促效劑，例如如下文界定之式I至VII之化合物，例如化合物A或B或其醫藥上可接受之鹽。

3. 如本文所揭示之用於方法2.1至2.3中任一項之醫藥組合物。

4.1 一種用於治療、緩解或延遲視神經炎進展之醫藥組合物，其包含S1P受體促效劑，例如如下文界定之式I至VII之化合物，例如化合物A或B，以及其醫藥上可接受之稀釋劑或載劑。

4.2 一種用於治療、緩解或延遲視神經炎進展之如下文界定之式I至VII之化合物，例如化合物A或B。

4.3 一種用於製備在治療、緩解或延遲視神經炎進展中所用藥物之S1P受體促效劑，例如如下文界定之式I至VII之化合物，例如化合物A或B。

5.1 一種S1P受體促效劑(例如如下文界定之式I至VII之化合物，例如化合物A或B)在製備用於治療、緩解或進展視神經炎延遲之藥物之用途。

5.2 用a)鞘胺醇-1-磷酸鹽(S1P)受體促效劑及b)對至少一種脫髓鞘疾病症狀顯示臨床活性之至少一種活性助劑的用途，係用以製備用於治療、緩解或延遲脫髓鞘疾病症狀之醫藥組合物，例如用以製備該方法中獨立、同時或連續使用之醫藥組合物。

[S]

5.3 如本文所揭示之在藥物中獨立、同時或連續使用之醫藥組合物(例如其用於2.1至2.3中所揭示之方法中)。

本文所使用的術語"醫藥組合物"意為自一種以上活性成份之混合或組合形成之產物，且包括該等活性成份之固定或非固定組合。

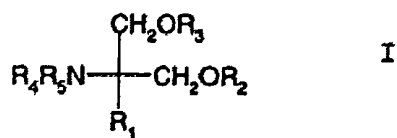
本文所使用的術語"固定組合"意為該等活性成份(例如S1P受體促效劑及活性助劑)均被以單一實體或劑量之形態同時施用於病人。舉例而言，固定組合可為包含兩種活性成份之膠囊。

本文所使用的術語"非固定組合"意為該等活性成份(例如S1P受體促效劑及活性助劑)均被作為獨立實體無時間限制地同時、並行或持續施用於病人，其中該施用較佳同時在身體中提供有效治療含量之兩種化合物。舉例而言，非固定組合物可為各自包含一活性成份之兩種膠囊，其目的為使病人在身體中均獲得兩種活性成份之治療。

S1P受體促效劑為免疫調結化合物，其引出由淋巴細胞自循環至次級淋巴組織之再分配(較佳為可逆轉的)導致之淋巴球減少症，而不會引起普遍化免疫抑制。自然細胞(naïve cells)被隔絕；來自血液之CD4及CD8 T-細胞及B-細胞受到刺激而轉移至淋巴結(LN)及派伊爾氏淋巴集結(peyer's patches)(PP)，因此(例如)抑制了細胞向移植器官之滲透。

適宜之S1P受體促效劑之實例為，例如：

- EP627406A1中揭示之化合物，例如式I之化合物，



其中  $\text{R}_1$  為 ( $\text{C}_{12-22}$ ) 碳直鏈或支鏈；

- 其在化學鏈中可具有選自雙鍵、三鍵、O、S、 $\text{NR}_6$  之化學鍵或雜原子，其中  $\text{R}_6$  為 H、烷基、芳烷基、鹽基或烷氧羰基及羰基，及/或
- 其可具有取代基烷氧基、烯氧基、炔氧基、芳烷氧基、鹽基、烷基胺基、烷硫基、鹽胺基、烷氧羰基、烷氧羰胺基、鹽氧基、烷基胺甲鹽基、硝基、鹵素、胺基、肟基、羥基或羧基，或

$\text{R}_1$  為：

- 苯基烷基，其中烷基為 ( $\text{C}_{6-20}$ ) 碳直鏈或支鏈；或
- 苯基烷基，其中烷基為 ( $\text{C}_{1-30}$ ) 碳直鏈或支鏈，其中該苯基烷基經下列取代：
  - 視情況以鹵素取代之 ( $\text{C}_{6-20}$ ) 碳直鏈或支鏈，
  - 視情況以鹵素取代之 ( $\text{C}_{6-20}$ ) 烷氧基直鏈或支鏈，
  - ( $\text{C}_{6-20}$ ) 烯氧基直鏈或支鏈，
  - 苯基烷氧基、鹵基苯基烷氧基、苯基烷氧基烷基、苯氧基烷氧基或苯氧基烷基，
  - 以  $\text{C}_{6-20}$  烷基取代之環烷基烷基，
  - 以  $\text{C}_{6-20}$  烷基取代之雜芳基烷基，
  - 雜環  $\text{C}_{6-20}$  烷基或
  - 以  $\text{C}_{2-20}$  烷基取代之雜環烷基，

且其中

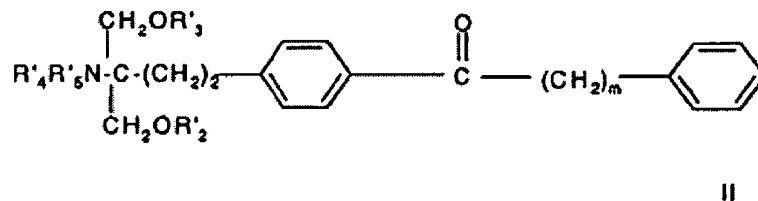
[ S ]

烷基部分可具有：

- 位於碳鏈中的選自雙鍵、三鍵、O、S、亞硫醯基、磺醯基或NR<sub>6</sub>(其中R<sub>6</sub>如上文所界定)之化學鍵或雜原子，及
- 作為取代基之烷氧基、烯氧基、炔氧基、芳烷氧基、醯基、烷胺基、烷硫基、醯胺基、烷氧基羰基、烷氧基羰胺基、醯氧基、烷基胺甲醯基、硝基、鹵素、胺基、羥基或羧基，且

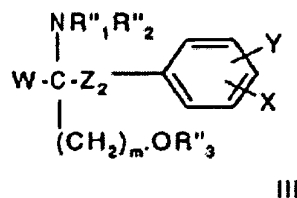
R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>及R<sub>5</sub>各自獨立地為H、C<sub>1-4</sub>烷基或醯基；或其醫藥上可接受之鹽；

- 如EP 1002792A1中揭示之化合物，例如，式II之化合物



其中，m為1至9，且R'<sub>2</sub>、R'<sub>3</sub>、R'<sub>4</sub>及R'<sub>5</sub>各自獨立地為H、烷基或醯基；或其醫藥上可接受之鹽；

- 在EP0778263 A1中揭示之化合物，例如，式III之化合物



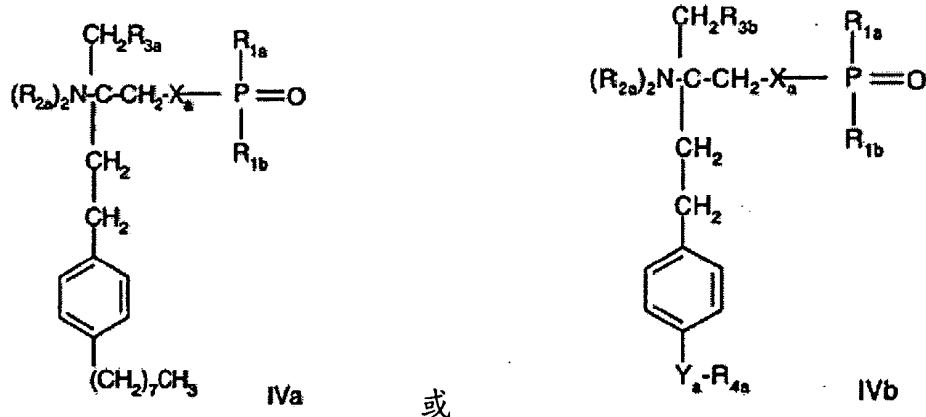
其中，W為H；C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基或C<sub>2-6</sub>炔基；未經取代或經OH取代之苯基；R''<sub>4</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>；或以選自由鹵素、C<sub>3-8</sub>環烷基、苯基及經OH取代之苯基組成之群中的1至3個取代基取代之C<sub>1-6</sub>烷基；

X為H或未經取代或經取代之具有p個碳原子之直鏈烷基，或未經取代或經取代之具有(p-1)個碳原子之直鏈烷氧基，例如以選自由C<sub>1-6</sub>烷基、OH、C<sub>1-6</sub>烷氧基、鹼氧基、胺基、C<sub>1-6</sub>烷胺基、鹼胺基、氧代或鹵代C<sub>1-6</sub>烷基、鹵素、未經取代之苯基及經取代苯基組成之群之1至3個取代基取代，其中該經取代苯基係以選自由C<sub>1-6</sub>烷基、OH、C<sub>1-6</sub>烷氧基、鹼基、鹼氧基、胺基、C<sub>1-6</sub>烷胺基、鹼胺基、鹵代C<sub>1-6</sub>烷基及鹵素組成之群之1至3個取代基取代；Y為H、C<sub>1-6</sub>烷基、OH、C<sub>1-6</sub>烷氧基、鹼基、鹼氧基、胺基、C<sub>1-6</sub>烷胺基、鹼胺基、鹵代C<sub>1-6</sub>烷基或鹵素；Z<sub>2</sub>為單鍵或具有q個碳原子之直鏈伸烷基，

p及q各自獨立地為1至20之整數，其附帶條件為6≤p+q≤23；m'為1、2或3；n為2或3；

R<sup>"</sup>I、R<sup>"</sup><sub>2</sub>、R<sup>"</sup><sub>3</sub>及R<sup>"</sup><sub>4</sub>各自獨立地為H、C<sub>1-4</sub>烷基或鹼基，或其醫藥上可接受之鹽；

- 如WO 02/18395中所揭示之化合物，例如式IVa或IVb之化合物

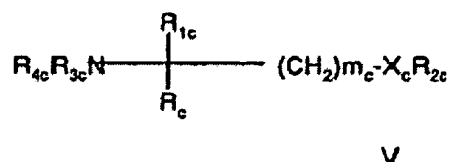


其中X<sub>a</sub>為O、S、NR<sub>1s</sub>或-(CH<sub>2</sub>)<sub>na</sub>-基團，該基團為未經取代[ S ]

或經1至4個鹵素取代； $n_a$ 為1或2， $R_{1s}$ 為H或 $(C_{1-4})$ 烷基，該烷基為未經取代或經鹵素取代； $R_{1a}$ 為H、OH、 $(C_{1-4})$ 烷基或 $O(C_{1-4})$ 烷基，其中烷基為未經取代或以1至3個鹵素取代； $R_{1b}$ 為H、OH或 $(C_{1-4})$ 烷基，其中烷基為未經取代或經鹵素取代； $R_{2a}$ 各自獨立地選自H或 $(C_{1-4})$ 烷基，該烷基為未經取代或以鹵素取代； $R_{3a}$ 為H、OH、鹵素或 $O(C_{1-4})$ 烷基，其中烷基為未經取代或以鹵素取代；且 $R_{3b}$ 為H、OH、鹵素、 $(C_{1-4})$ 烷基(其中烷基為未經取代或以羥基取代)，或 $O(C_{1-4})$ 烷基(其中烷基為未經取代或以鹵素取代)； $Y_a$ 為 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-C(=NOH)-$ 、O或S，且 $R_{4a}$ 為 $(C_{4-14})$ 烷基或 $(C_{4-14})$ 烯基；

或其醫藥上可接受之鹽或水合物；

- 如WO 02/076995中所揭示之化合物，例如式V之化合物



其中：

$m_c$ 為1、2或3；

$X_c$ 為O或化學鍵；

$R_{1c}$ 為H；視情況以OH、鹼基、鹵素、 $C_{3-10}$ 環烷基、苯基或羥基-伸苯基取代之 $C_{2-6}$ 烷基； $C_{2-6}$ 烯基； $C_{2-6}$ 炔基；或視情況以OH取代之苯基；

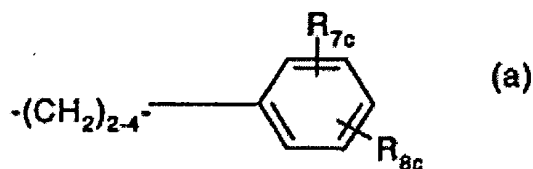


其中  $R_{5c}$  為 H 或視情況以 1、2 或 3 個鹵素原子取代之  $C_{1-4}$  烷基；

且  $R_{6c}$  為 H 或視情況以鹵素取代之  $C_{1-4}$  烷基；

$R_{3c}$  及  $R_{4c}$  各自獨立地為 H 或視情況以鹵素取代之  $C_{1-4}$  烷基，或鹽基，且

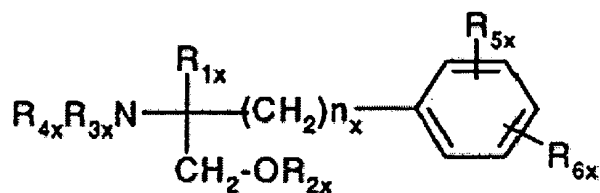
$R_c$  為  $C_{13-20}$  烷基，其視情況在化學鍵中具有一氧原子，且其視情況可經硝基、鹵素、胺基、羥基或羧基取代；或式 (a) 之殘基：



其中  $R_{7c}$  為 H、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基，且  $R_{8c}$  為經取代之  $C_{1-20}$  烷鹽基；苯基  $C_{1-14}$  烷基，其中  $C_{1-14}$  烷基視情況可經鹵素或 OH 取代；環烷基  $C_{1-4}$  烷氧基或苯基  $C_{1-4}$  烷氧基，其中環烷基或苯基環視情況可經鹵素、 $C_{1-14}$  烷基及/或  $C_{1-4}$  烷氧基取代；苯基  $C_{1-14}$  烷氧基- $C_{1-14}$  烷基；苯氧基  $C_{1-14}$  烷氧基或苯氧基  $C_{1-14}$  烷基；

$R_c$  亦為式 (a) 之殘基，其中當  $R_{1c}$  為  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基或  $C_{2-6}$  炔基時， $R_{8c}$  為  $C_{1-14}$  烷氧基，

或式 VI 之化合物



VI

其中：

[ 8 ]

$n_x$  為 2、3 或 4，

$R_{1x}$  為 H；視情況以 OH、鹼基、鹵素、環烷基、苯基或經基-伸苯基取代之  $C_{2-6}$  烷基； $C_{2-6}$  烯基； $C_{2-6}$  炔基；或視情況以 OH 取代之苯基；

$R_{2x}$  為 H、 $C_{1-4}$  烷基或鹼基，

$R_{3x}$  及  $R_{4x}$  各自獨立地為 H、視情況以鹵素或鹼基取代之  $C_{1-4}$  烷基，

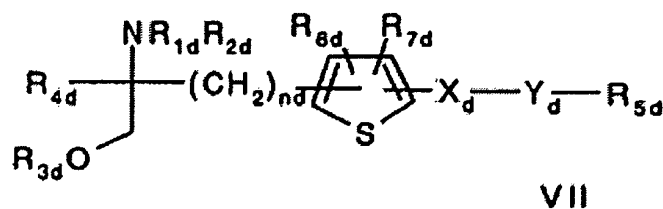
$R_{5x}$  為 H、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基，且

$R_{6x}$  為以環烷基取代之  $C_{1-20}$  烷鹼基；環烷基  $C_{1-14}$  烷基，其中該環烷基視情況經鹵素、 $C_{1-4}$  烷基及/或  $C_{1-4}$  烷氧基取代；苯基  $C_{1-4}$  烷氧基，其中苯基視情況經鹵素、 $C_{1-4}$  烷基及/或  $C_{1-4}$  烷氧基取代，

當  $R_{1x}$  為經 OH 取代之  $C_{2-4}$  烷基時， $R_{6x}$  亦可為  $C_{4-14}$  烷氧基，或當  $R_{1x}$  為  $C_{1-4}$  烷基時亦可為戊氧基或己氧基，

但當  $R_{5x}$  為 H 或  $R_{1x}$  為甲基時， $R_{6x}$  不為苯基-丁烯氧基，或其醫藥上可接受之鹽；

- 如 WO 02/06268A1 中所揭示之化合物，例如式 VII 之化合物：



其中， $R_{1d}$  及  $R_{2d}$  各自獨立地為 H 或胺基保護基；

$R_{3d}$  為氫或經基保護基；

$R_{4d}$  為低碳烷基；

$n_d$  為 1 至 6 之整數；

$X_d$  為伸乙基、伸乙烯基、伸乙炔基，具有式  $-D-CH_2-$  (其中  $D$  為羰基、 $-CH(OH)-$ 、 $O$ 、 $S$  或  $N$ ) 之基，芳基或以選自所界定之群之多達 3 個取代基取代的芳基；

$Y_d$  為單鍵、 $C_{1-10}$  伸烷基、以選自群  $a$  及  $b$  之多達 3 個取代基取代的  $C_{1-10}$  伸烷基、在碳鏈中間或末端具有  $O$  或  $S$  之  $C_{1-10}$  伸烷基、或以選自群  $a$  及  $b$  之多達 3 個取代基取代的在碳鏈中間或末端具有  $O$  或  $S$  之  $C_{1-10}$  伸烷基；

$R_{5d}$  為氫、環烷基、芳基、雜環、以多達 3 個選自群  $a$  及  $b$  之取代基取代之環烷基、以選自群  $a$  及  $b$  之多達 3 個取代基取代之芳基、或以選自群  $a$  及  $b$  之多達 3 個取代基取代之雜環；且

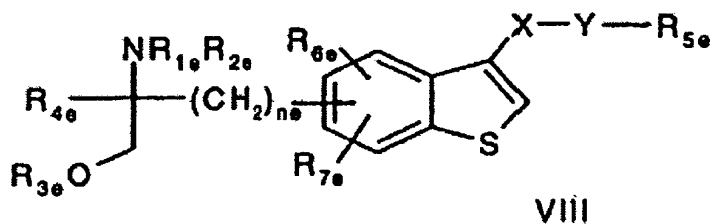
$R_{6d}$  及  $R_{7d}$  各自獨立地為  $H$  或選自群  $a$  之取代基；

<群  $a$ > 為鹵素、低碳烷基、鹵代低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷硫基、羧基、低碳烷氧羰基、羥基、低碳脂肪族鹽基、胺基、單-低碳烷胺基、二-低碳烷胺基、低碳脂肪族鹽胺基、氰基或硝基；

<群  $b$ > 為環烷基、芳基、雜環，各自視情況可被選自群  $a$  之多達 3 個取代基取代；

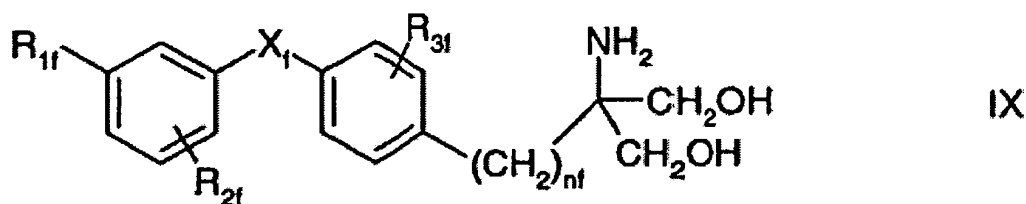
其附加條件為當  $R_{5d}$  為氫時， $Y_d$  為單鍵或直鏈  $C_{1-10}$  伸烷基；或其藥理上可接受之鹽或酯；

如 JP-14316985 (JP2002316985) 中揭示的化合物，例如式 VIII 之化合物：



其中  $R_{1e}$ 、 $R_{2e}$ 、 $R_{3e}$ 、 $R_{4e}$ 、 $R_{5e}$ 、 $R_{6e}$ 、 $R_{7e}$ 、 $n_e$ ， $X_e$ 及 $Y_e$ 如 JP-14316985中所揭示，或其藥理上可接受之鹽或酯；

- 如 WO 03/29184及WO 03/29205中所揭示之化合物，  
例如式IX之化合物：



其中  $X_f$ 為O或S，且 $R_{1f}$ 、 $R_{2f}$ 、 $R_{3f}$ 及 $n_f$ 如 WO 03/29184及03/29205中所揭示，例如2-胺基-2-[4-(3-苄氧基苯氧基)-2-氯苯基]丙基-1,3-丙烷-二醇，或2-胺基-2-[4-(苄氧基苯硫基)-2-氯苯基]丙基-1,3-丙烷-二醇。

在各引述專利申請案引證之狀況下，與化合物相關之部份均以引用方式併入供參考。

### 【實施方式】

鹽基可為殘基  $R_y\text{-CO-}$ ，其中  $R_y$ 為  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基、苯基或苯基  $C_{1-4}$ 烷基。除非特別申明，否則烷基、烷氧基、烯基或炔基可為直鏈或支鏈。

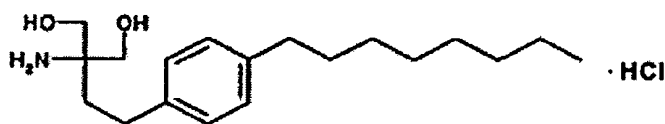
當式I之化合物中的碳鏈  $R_1$ 經取代時，較佳以鹵素、硝基、胺基、羥基或羧基取代。當碳鏈經視情況取代之伸苯基所插入時，該碳鏈較佳未取代。當伸苯基部分經取代

時，較佳經鹵素、硝基、胺基、甲氧基、羥基或羧基取代。

式I之化合物較佳為其中 $R_1$ 為 $C_{13-20}$ 烷基之化合物(視情況可經硝基、鹵素、胺基、羥基或羧基所取代)，且更佳為其中 $R_1$ 為經 $C_{6-14}$ 烷基鏈(視情況經鹵素取代)取代之苯基烷基，且烷基部分為視情況以羥基取代之 $C_{1-6}$ 烷基。 $R_1$ 更佳為苯基- $C_{1-6}$ 烷基(苯基上經 $C_{6-14}$ 烷基直鏈或支鏈(較佳為直鏈)所取代)。該 $C_{6-14}$ 烷基鏈可為鄰位、間位或對位，較佳為對位。

$R_2$ 至 $R_5$ 各自較佳為H，

式I之化合物較佳為2-胺基-2-十四烷基-1,3-丙烷二醇。特佳的式I之S1P受體促效劑為FTY720，亦即，游離態或醫藥上可接受之鹽形態之2-胺基-2-[2-(4-辛基苯基)乙基]丙烷-1,3-二醇(下文稱為化合物A)，例如所示之鹽酸鹽：



式II之化合物較佳為其中 $R'_2$ 至 $R'_5$ 各自為H且m為4之化合物，亦即，游離態或醫藥上可接受之鹽形態之2-胺基-2-{2-[4-(1-氧代-5-苯基戊基)苯基]乙基}丙烷-1,3-二醇(下文稱為化合物B)，例如鹽酸鹽。

式III之化合物較佳為其中W為 $CH_3$ 、 $R''_1$ 至 $R''_3$ 各自為H、 $Z_2$ 為伸乙基、X為庚氧基，且Y為H之化合物，亦即，游離態或醫藥上可接受之鹽形態之2-胺基-4-(4-庚氧基苯基)-2-

[S]

甲基-丁醇(下文稱為化合物C)，例如鹽酸鹽。特佳為R-對映異構物。

式IVa之化合物較佳為FTY720-磷酸鹽( $R_{2a}$ 為H， $R_{3a}$ 為OH， $X_a$ 為O， $R_{1a}$ 及 $R_{1b}$ 為OH)。式IVb之化合物較佳為化合物C-磷酸鹽( $R_{2a}$ 為H， $R_{3b}$ 為OH， $X_a$ 為O， $R_{1a}$ 及 $R_{1b}$ 為OH， $Y_a$ 為O且 $R_{4a}$ 為庚基)。式V之化合物較佳為化合物B-磷酸鹽。

式V之化合物較佳為磷酸單-[(R)-2-胺基-2-甲基-4-(4-戊氧基-苯基)-丁基]酯。

式VIII之化合物較佳為(2R)-2-胺基-4-[3-(4-環己氧基丁基)苯并[b]噻吩-6-基]-2-甲基丁烷-1-醇。

當式I至IX化合物在分子中具有一或多個不對稱中心時，本發明將被理解為包含各種光學異構體，並且包含消旋體、非對映異構體及其混合物。當帶有胺基之碳原子為非對稱時，式III或IVb之化合物較佳在該碳原子處為R組態。

式I至IX化合物之醫藥上可接受的鹽之實例包括與無機酸之鹽(例如，鹽酸鹽、氫溴酸鹽及硫酸鹽)，及與有機酸之鹽(例如，醋酸鹽、延胡索酸鹽、馬來酸鹽、苯甲酸鹽、檸檬酸鹽、蘋果酸鹽、甲烷磺酸鹽及苯磺酸鹽)，或適當時為與金屬(例如，鈉、鉀、鈣及鋁)之鹽，與胺(例如，三乙胺)之鹽及與二鹼式胺基酸(例如，賴胺酸)之鹽。本發明之方法之化合物及鹽包含水合物及溶劑化物形態。

活性助劑b)可選自下列基團或化合物：

i) 干擾素，例如，藉由皮下、肌肉內或口服施藥之聚乙二醇化或非聚乙二醇化之 $\alpha$ -干擾素、或 $\beta$ -干擾素、或 $\tau$ -干擾素，較佳為 $\beta$ -干擾素；

ii) 改變之肽配位體，諸如為(例如)醋酸鹽形態之葛拉提雷莫(Glatiramer)；

iii) 具有視情況的抗增生性/抗腫瘤活性之免疫抑制劑，例如，米托蒽醌、胺甲喋呤(methotrexate)、咪唑硫嘌呤、環磷醯胺，或類固醇(例如甲基強的松龍、強的松或地塞米松)，或類固醇-分泌劑(例如ACTH(促腎上腺皮質激素))。

iv) 腺苷脫胺基酶抑制劑，例如克拉屈濱(cladribine)；

v) IV抑制球蛋白G(例如「神經學」1998，5月，50(5):1273-81中所揭示)；

vi) 各種T-細胞表面標誌(marker)之單細胞系抗體，例如那特利舒美(natalizumab)(ANTEGREN®)或阿萊圖舒美(alemtuzumab)；

vii) TH2促進細胞分裂素，例如IL-4、IL-10或抑制TH1促進細胞分裂素的表現之化合物，例如磷酸二脂酶抑制劑(例如己酮可可鹼)；

viii) 抗痙攣劑，包括氯苯胺丁酸、苯甲二氮、吡乙醯胺、丹曲洛林、拉莫三嗪(lamotrigine)、利氟唑(rifluzole)、替紫尼定、氯壓定、 $\beta$ 阻斷劑、賽庚啶、鄰甲苯海明或大麻之化學成份；

ix) AMPA穀胺酸酯受體拮抗劑，例如2,3-二羥基-6-硝[8]

基-7-胺磺鹽苯并(f)喹喔啉、[1,2,3,4,-四氫-7-嗎啉-基-2,3-二氧代-6-(三氟甲基)喹喔啉-1基-]膦酸甲酯、1-(4-胺基苯基)-4-甲基-7,8-亞甲基-二氧基-5H-2,3-苯并二氮雜卓或(-)1-(4-胺基苯基)-4-甲基-7,8-亞甲基-二氧基-4,5-二氫-3-甲基胺甲鹽基-2,3-苯并二氮雜卓；

x) VCAM-1表現之抑制劑或其配位體之拮抗劑，例如， $\alpha 4\beta 1$ 整合素(integrin) VLA-4及/或 $\alpha 4\beta 7$ 整合素之拮抗劑，例如那特利舒美(natalizumab)(ANTEGREN®)；

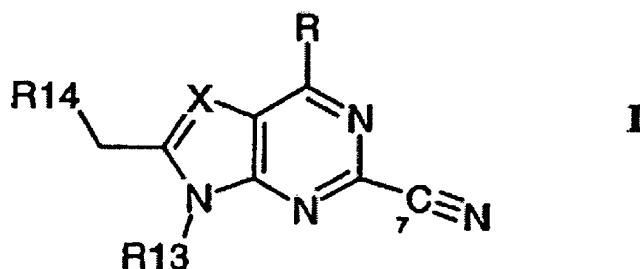
xi) 抗巨噬細胞遷移抑制性因子(Anti-MIF)；

xii) 組織蛋白酶S抑制劑；

xiii) mTor抑制劑。

組織蛋白酶S抑制劑包括(例如)：

a) 如 WO 03/20721中所揭示的化合物，例如下式之化合物：



其中：

R為H、-R<sub>2</sub>、-OR<sub>2</sub>或NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>，

其中R<sub>1</sub>為H、低碳烷基或C<sub>3</sub>至C<sub>10</sub>環烷基，且

R<sub>2</sub>為低碳烷基或C<sub>3</sub>至C<sub>10</sub>環烷基，且

其中R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>各視情況經鹵素、羥基、低碳烷氧基、CN、NO<sub>2</sub>、或視情況單-或二-低碳烷基取代之胺基取代；

X 為 =N- 或 =C(Z)- ,

其中 Z 為 H 、 -C(O)-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> 、 -NH-C(O)-R<sub>3</sub> 、 -CH<sub>2</sub>-NH-C(O)-R<sub>3</sub> 、 -C(O)-R<sub>3</sub> 、 -S(O)-R<sub>3</sub> 、 -S(O)<sub>2</sub>-R<sub>3</sub> 、 -CH<sub>2</sub>-C(O)-R<sub>3</sub> 、 -CH<sub>2</sub>-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> 、 -R<sub>4</sub> , -C=C-CH<sub>2</sub>-R<sub>5</sub> 、 N-雜環基 、 N-雜環基-羰基 , 或 -C(P)=C(Q)-R<sub>4</sub> ,

其中

P 及 Q 各自獨立地為 H 、 低碳烷基或芳基 ;

R<sub>3</sub> 為芳基 、 芳基-低碳烷基 、 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基 、 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基-低碳烷基 、 雜環基或雜環基-低碳烷基 ;

R<sub>4</sub> 為 H 、 芳基 、 芳基-低碳烷基 、 芳基-低碳烯基 、 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基 、 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基-低碳烷基 、 雜環基或雜環基-低碳烷基 , 或

其中 R<sub>3</sub> 及 R<sub>4</sub> 與其所鍵結之氮原子形成一 N-雜環基 ,

其中 N-雜環基表示藉經由其氮原子連接之飽和、部分不飽和或芳香族含氮雜環部分, 其具有 3 至 8 個環原子, 視情況又包含 1、2 或 3 個選自 N、NR<sub>6</sub>、O、S、S(O) 或 S(O)<sub>2</sub> 之雜原子, 其中 R<sub>6</sub> 為 H 或視情況經取代(低碳烷基、羰基、醯基(包括低碳烷基醯基(例如甲醯基, 乙醯基或丙醯基)或芳基醯基(例如苯甲醯基))、醯胺基、芳基、S(O) 或 S(O)<sub>2</sub>), 且其中 N-雜環基視情況稠合成二環結構, 例如與苯環或吡啶環稠合, 且其中 N-雜環基視情況以螺環結構與 3 至 8 員環烷基或雜環鍵結, 其中該雜環具有 3 至 10 個環元素且包含 1 至 3 個選自 N、NR<sub>6</sub>、O、S、S(O) 或 S(O)<sub>2</sub> 之雜原子(其中 R<sub>6</sub> 如上定義), 且

其中雜環表示具有 3 至 10 個環元素, 且包含 1 至 3 個選自 [ S ]

N、NR<sub>6</sub>、O、S、S(O)或S(O)<sub>2</sub>之雜原子(其中R<sub>6</sub>如上定義)之環，且

其中R<sub>3</sub>及R<sub>4</sub>各自視情況可以一或多個(例如，1-3個)選自鹵素、羥基、氧代、低碳烷氧基、CN或NO<sub>2</sub>取代，或視情況經取代(視情況單-或二-低碳烷基取代之胺基、芳基、芳基-低碳烷基、N-雜環基或N-雜環基-低碳烷基(其中視情況之取代基可包含選自鹵素、羥基、低碳烷氧基、CN、NO<sub>2</sub>或視情況單-或二-低碳烷基取代之胺基的1至3個取代基))，且

其中R<sub>5</sub>為上述定義之芳基、芳基-低碳烷基、芳氧基、芳醯基或N-雜環基，且其中R<sub>5</sub>視情況可經R<sub>7</sub>(其代表選自鹵素、羥基、CN、NO<sub>2</sub>或氧代基之1至5個取代基)取代，或視情況經取代(低碳烷氧基、低碳烷基、芳基、芳氧基、芳醯基、低碳烷基磺醯基、芳基磺醯基、視情況單-或二-低碳烷基取代之胺基，或N-雜環基，或N-雜環基-低碳烷基(其中N-雜環基如上定義))，且

其中R<sub>7</sub>視情況經選自鹵素、羥基，視情況單-或二-低碳烷基取代之胺基、低碳烷基羰基、低碳烷氧基或低碳烷基醯胺基之1至3個取代基所取代；

R<sub>13</sub>為低碳烷基、C<sub>3</sub>至C<sub>10</sub>環烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基-低碳烷基，視情況可將其全部獨立經鹵素、羥基、CN、NO<sub>2</sub>或視情況單-或二-低碳烷基取代之胺基取代；且

R<sub>14</sub>為H或視情況經取代(芳基、芳基-W-、芳基-低碳烷基-W-、C<sub>3</sub>至C<sub>10</sub>環烷基、C<sub>3</sub>至C<sub>10</sub>環烷基-W-、N-雜環基或N-雜環基-W-(其中N-雜環基如上定義)、酞醯亞胺、乙內醯



脲、噁唑烷酮(oxazolidinone)或2,6-二氧代-派嗪)，

其中 -W- 為 -O-、-C(O)-、-NH(R6)-、-NH(R6)-C(O)-、-NH(R6)-C(O)-O-(其中 R6 如上定義)、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>- 或 -S-；

其中 R14 視情況經 R18(其表示選自鹵素、羥基、CN、NO<sub>2</sub>、氧代、醯胺基、羰基、磺醯胺基、低碳烷基二氧亞甲基之 1 至 10 個取代基)取代，或視情況經取代(低碳烷氧基、低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、低碳烷氧基羰基、視情況單-或二-低碳烷基取代之胺基、芳基、芳基-低碳烷基、芳基-低碳烯基、芳氧基、芳醯基、低碳烷基磺醯基、芳基磺醯基、N-雜環基、N-雜環基-低碳烷基(其中 N-雜環基如上定義)、雜環基，或包含芳基之 R14 具有與含雜原子之環的芳基稠合，且

其中 R18 視情況可經 R19(其表示選自鹵素、羥基、CN、NO<sub>2</sub> 或氧代之 1 至 4 個取代基)取代，或視情況經下列取代基所取代：低碳烷氧基；低碳烷基；低碳烷氧基-低碳烷基；C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基；低碳烷氧基羰基；鹵素-低碳烷基；視情況單-或二-低碳烷基取代之胺基、芳基、芳基氧、芳醯基(例如苯甲醯基)、醯基(例如，低碳烷基羰基)、低碳烷基磺醯基、芳基磺醯基或 N-雜環基；或 N-雜環基-低碳烷基(其中 N-雜環基如上定義))，

其中 R19 視情況可被選自鹵素、羥基、CN、NO<sub>2</sub> 或氧代、視情況單-或二-低碳烷基取代之胺基、低碳-烷基、或低碳-烷氧基之 1 至 4 個取代基所取代；

b) 如 WO 00/69855 中所揭示之化合物，例如 N2-(3-呋喃基[ S ]

羰基)-L-正亮胺酸-2(S)-甲基-4-氧代四氫呋喃-3(R)-基醯胺；

c) 如 WO 01/19796、WO 01/19808、WO 02/51983、WO03/24923、WO 03/24924、WO 03/41649或WO 03/42197中所揭示之化合物，例如N-(2-(1-氟基環丙基胺基)-1(R)-(2-苯甲基磺醯基甲基)-2-氧代乙基)嗎啉-4-甲醯胺、N-(2-(氟基甲基胺基)-1-(2-(二氟甲氧基)苯甲基磺醯基甲基)-2-氧代乙基)吡啶-4-甲醯胺、N-(2-(氟基甲基胺基)-1(R)-(2-(二氟甲氧基)苯甲基磺醯基甲基)-2-氧代乙基)-3,4-二氟苯甲醯胺、N-(2-(氟基甲基胺基)-1(R)-(2-(二氟甲氧基)苯甲基磺醯基甲基)-2-氧代乙基)-3-甲基苯甲醯胺、N-(2-(氟基甲基胺基)-1(R)-(2-(二氟甲氧基)苯甲基磺醯基甲基)-2-氧代乙基)-1H-吡啶-5-甲醯胺、N-(2-(氟基甲胺基)-1(R)-(2-(二氟甲氧基)苯甲基磺醯基甲基)-2-氧代乙基)-5-甲基噻吩-2-甲醯胺、N-(2-(4-氟基-1-甲基哌啶-4-基胺基)-1(R)-(2-(二氟甲氧基)苯甲基磺醯基甲基)-2-氧代乙基)嗎啉-4-甲醯胺、N-(2-(氟基甲胺基)-1(R)-(2-(二氟甲氧基)苯甲基磺醯基甲基)-2-氧代乙基)-4-氟代苯甲醯胺、N-(2-(氟基甲基胺基)-1(R)-(2-(二氟甲氧基)苯甲基磺醯基甲基)-2-氧代乙基)噻吩-3-甲醯胺，N-(2-(氟基甲基胺基)-1(R)-(2-(二氟甲氧基)苯甲基磺醯基甲基)-2-氧代乙基)噻吩-2-甲醯胺或N-(2-(氟基甲基胺基)-1(R)-(2-(二氟甲氧基)苯甲基磺醯基甲基)-2-氧代乙基)嗎啉-4-甲醯胺；

d) 如 WO 00/51998、WO 03/29200或WO 03/37892中所揭示之化合物，例如N-(1(S)-(N-(2-(苄氧基)-1(R)-氟基乙基)胺甲醯基)-2-環己基乙基)嗎啉-4-甲醯胺；



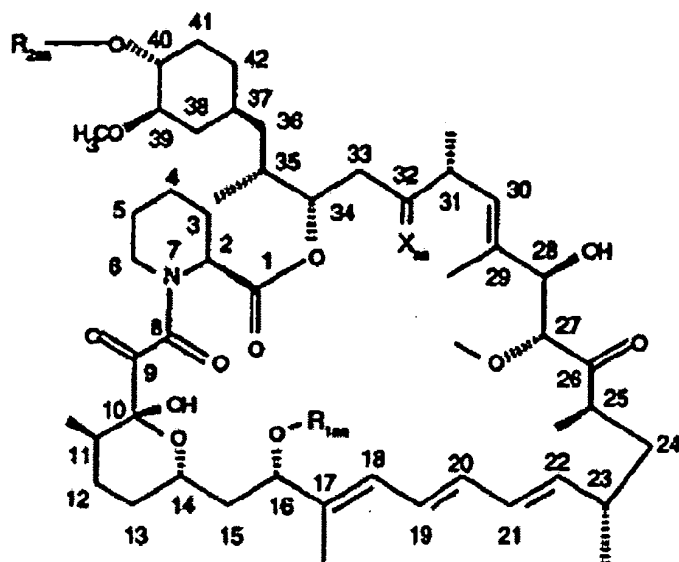
e) 如 WO 02/14314、WO 02/14315 或 WO 02/14317 中揭示之化合物，例如 N1-(3-氯-2-(4-(2-羥基-3-(5-(甲基磺醯基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫化-1H-吡唑并(4,3-吡啶-1-基)丙基)派嗪-1-基)苯基)-N3-甲基脲、1-(1-(3-(3-(4-溴苯基)-5-(甲基磺醯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑并(4,3-c)吡啶-1-基)-2-羥基丙基)派啶-4-基)-6-環-1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮，或 1-(5-(甲基磺醯基)-3-(4-(三氟甲基)苯基-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑并(4,3-c)吡啶-1-基)-3-(4-(6-(4-嗎啉基)-1H-吡咯并(3,2-c)吡啶-3-基)派啶-1-基)丙-2-醇；

f) 如 WO 01/89451 中揭示的化合物，例如 5-(2-嗎啉-4-基)苯并呋喃-2-羧基酸((S)-3-甲基-1-((S)-3-氧代-1-(2-(3-吡啶-2-基苯基)-乙醯基)全氫氮雜卓-4-基胺甲醯基)丁基醯胺；

g) 如 WO 02/32879、WO 01/09169 或 WO 00/59881A1 中揭示的化合物，例如 N-(1-苯并噁吩基-2-基羰基)-N-(2-(2-氟苯基)-4-氧代-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基)-L-亮胺基酸醯胺；

h) 如 WO 00/48992、WO 00/49007 或 WO 00/49008 中揭示的化合物。

本文使用的術語"mTOR 抑制劑"包括(但非局限於)斥消靈(silolimus)或其衍生物。斥消靈為由吸水鏈黴菌製造之已知大環內酯抗生素。適宜之斥消靈衍生物包括如式 A 之化合物：



其中：

$R_{1aa}$  為  $CH_3$  或  $C_{3-6}$  炔基；

$R_{2aa}$  為 H 或  $-CH_2-CH_2-OH$ 、3-羥基-2-(羥甲基)-2-甲基-丙醯基或四唑基，且

$X_{aa}$  為  $=O$ 、(H,H) 或 (H,OH)；

但當  $X_{aa}$  為  $=O$  且  $R_{1aa}$  為  $CH_3$  時， $R_{2aa}$  不為 H，或當  $R_{2aa}$  為  $-CH_2-CH_2-OH$  時，為其前藥；例如，其病理生理上可水解之醚。

例如，WO 94/09010、WO 95/16691、WO 96/41807、USP 5,362,718 或 WO 99/15530 中揭示式 A 之化合物，以引用的方式將該等專利之內容併入本文。可以所揭示的方法或該等參考中揭示的製程之類似方法製造該等化合物。

較佳之斥消靈衍生物為 32-脫氧斥消靈，16-戊-2-炔基氧基-32-脫氧斥消靈、16-戊-2-炔基氧基-32(S)-二氫-斥消靈、16-戊-2-炔基氧基-32(S)-二氫-40-O-(2-羥基乙基)-斥消靈，且更佳為 40-O-(2-羥基乙基)-斥消靈。斥消靈衍生物之其他

實例包括，例如，CCI779或如USP 5,362,718中所揭示的40-[3-羥基-2-(羥基甲基)-2-丙酸甲酯]-斥消靈或其醫藥上可接受之鹽，或ABT578，或如WO 99/15530中所揭示的40-(四唑基)-斥消靈、尤其為40-表-(四唑基)-斥消靈，或WO 98/02441及WO01/14387中所揭示的雷帕類(rapalogs)，例如AP23573或TAF A-93。

在引述各專利申請案或科技出版物狀況下，以引用方式將與該化合物相關聯之標的物併入該申請案。包含其醫藥上可接受之鹽、相應的消旋體、非對映異構體、對映異構體、互變異構體，以及上述化合物相應的結晶變體，例如，其中揭示的溶劑化物、水合物及多晶型物。可根據所引用文件中所描述，分別製備並施用本發明組合中用作活性成份的化合物。具有兩種以上的上述獨立活性成份之組合亦在本發明之範圍內，亦即，本發明範圍內的醫藥組合可包括三種或三種以上的活性成份。此外，該第一藥劑及活性助劑均不為相同成份。

例如，根據下文將描述之方法，式I化合物在治療脫髓鞘疾病(例如上文詳細說明之多發性硬化症或格—巴二氏徵候群)中的功效可在動物試驗或臨床上得以證明。最廣泛的用於多發性硬化症之動物模型為基於人體疾病共通組織病理學及臨床表現之試驗性自體免疫腦脊髓炎(EAE)。

#### A.1 活體試驗：慢性進展EAE之SJL/J小鼠模型

該動物模型中的病程與SP-MS及PR-MS具有某些共同特點。免疫：在第0天，以200 µl之包含500 µg在完全費羅因德[S]

氏佐劑(CFA)中乳化的牛髓磷脂鹼性蛋白(MBP)之接種體(皮下側面注射)來使雌性SJL/J小鼠免疫。在第9天以MBP注射及額外之由200 ng B.百日咳(Pertussis)毒素構成之靜脈內佐劑刺激(boost)小鼠。在第11天進行最終百日咳(Pertussis)注射。

至第21天，大多數MBP-免疫小鼠呈現嚴重的EAE發作。隨後在第25天左右開始進入恢復期，在此期間小鼠保持無症狀約20天。隨後，至第45-47天，該等動物中約50%進入疾病進展期。因此，以試驗化合物之治療開始於第21天(此時該疾病完全形成)且持續至第70天，除非特定申明。將重組體小鼠干擾素 $\beta$  (INF $\beta$  Calbiochem/Biosciences)溶解於鹽水中，且以每週3x腹膜內注射給藥。將化合物(a)，例如化合物A或B，以水稀釋並藉由管飼法每週p.o. 5x給藥。在載劑對照群中的小鼠為MBP-免疫，且以水進行治療。

每一試驗群由10隻小鼠構成，每日對該等小鼠進行臨床EAE症狀檢查。記錄病情及EAE發作之日期。使用尺度0-3評定臨床等級。將任何在藥物治療開始後與疾病相關聯之死亡率記錄為最高分數3。

與載劑治療對照相比，在與INF $\beta$  (10 000 IU)之組合中，0.6 mg/kg p.o.之化合物(a)(例如化合物A或B)可在一個月(第45-第75天)內防止疾病之進展。相比之下，單獨施用INF $\beta$  (10 000 IU 3x/週)僅大約在1週內阻止疾病之進展，此後小鼠繼續發展為完全EAE反應，該反應在載劑-治療對照病程中第68天之前很難察覺。

## A.2 活體試驗：慢性-拖延EAE之DA大鼠模型之視神經炎

視覺病理性表現，諸如視神經炎(德維克氏病)，在多發性硬化症極為頻繁，且通常在腦白質形成斑塊之前發生或伴隨其發生。視覺區域，尤其為視神經交叉，在EAE之脫髓鞘形態之重要目標。在該等EAE模型中，由視神經之脫髓鞘引起的功能性障礙可藉由電生理學方法(例如視覺誘發之皮層電勢或網膜電圖)結合對視覺組織之形態分析來進行分析。

免疫：在第0天，藉由在尾基以包含重組體致腦炎縮胺酸之100-200  $\mu$ l接種體(例如，髓磷脂少突細胞糖蛋白，或乳化於一部分CFA中的同系基因中樞神經系組織之均漿)(體積：體積)之單一皮內注射，使雌性DA大鼠具有免疫能力。免疫後的10天出現神經徵候群，且使用尺度0至4評定EAE之臨床等級。當疾病完全形成時(通常在第12天)開始試驗化合物之治療，並持續2週。與載劑-治療對照相比，每天一次持續2週的0.3 mg/kg p.o.之化合物(a)(例如化合物A及B)可在至少2個月內阻止疾病之進展。使用組合治療，化合物A或B(<0.1 mg/kg p.o.)與mTOR抑制劑(<1 mg/kg p.o.)之次最佳的劑量(dose)在DA大鼠模型中施用治療劑量之後，亦可削減EAE症狀之進展並阻止因疾病的體重減輕。在預防性治療方案中，化合物A或B與mTOR抑制劑之相似組合可阻止由豚鼠神經性關節病之皮內注射所引起的疾病在EAE劉易斯(Lewis)大鼠模型中的發作。

## B. 臨床試驗

舉例而言，適宜的臨床研究為對多發性硬化症病人之開放[8]

標示(open label)、劑量逐步增加之研究。該等研究尤其證明本發明組合之活性成份之協同作用。對多發性硬化症之有益效應可直接經由該等研究之結果而確定，該等研究為熟悉此項技術者所熟知。該等研究尤其適用於比較使用該等活性成份與本發明組合物之單一療法之效應。藥劑(a)之劑量較佳逐步增加直至達到最大容許劑量，且以固定劑量施用活性助劑(b)。或者，以固定劑量施用藥劑(a)而逐步增加活性助劑(b)之劑量。每個病人每天或間歇地接受藥劑(a)之劑量。可在該等研究，例如在12、18或24週後藉由每6週評定症狀等級，來確定該治療之功效。

或者，為證明本文提及之本發明組合物之優勢，可使用安慰劑-對照的"雙盲"研究。

與僅施用本發明之組合物所使用的醫藥活性成份中的一種而進行的單一療法相比，就(例如)症狀之消除、延遲進展或抑制而言，本發明之醫藥組合物之施用不僅產生有益效應，例如協同性治療效應，並且可產生進一步另人驚奇之有益效應，例如更少的副效應、改良之生活品質或降低之發病率。

另一優勢為可使用低劑量的本發明組合之活性成份，例如，所需之劑量不僅通常較小並且以較低的次數施用，其可減小副效應之發生率或嚴重性。此係根據待治療的病人之願望及要求。

本文所用的術語"共同施用"或"結合施用"或其類似物意為包含將該等所選之治療藥劑施用於單一病人，並意欲包括以下治療方案：其中並未必需藉由同一給藥程序或在同一時刻

施用。

本發明的一個目的為提供一種醫藥組合物，其包含對多發性硬化症或與其相關聯的病症在聯合治療上有效之量之本發明組合物。在該組合物中，第一藥劑(a)及活性助劑(b)可一起施用、以結合單位劑量形態連續或獨立施用，或以兩個獨立單位劑量形態施用。該單位劑量形態亦可為固定組合。

根據本發明可以本身已知的方式來製備用於獨立施用第一藥劑a)及活性助劑b)或用於在一固定組合(意即，一包含至少兩種組合組份a)及b)之草藥組合物)中施用之醫藥組合物，且該等醫藥組合物為適用於腸內(例如口或直腸)及腸道外施用於哺乳動物((溫血動物)，包括人類)，其單獨包含有效治療量的至少一種藥理活性組合組份(如上文所述)，或與尤其適用於腸內或腸道外應用的醫藥上可接受之一種或多種載劑或稀釋劑結合。

舉例而言，適宜之醫藥組合物包含自約0.1%至約99.9%、較佳為自約1%至約60%之活性成份。

舉例而言，用於腸內或腸道外施用之組合治療之醫藥製劑為單位劑量形態(例如糖衣片劑、片劑、膠囊或栓劑或安瓿劑)之製劑。若非特定指出，均以本身已知的方式製備，例如藉由習知的混合、粒化、覆糖、熔化或冷凍乾燥程序。應理解，由於必要有效治療量可藉由施用複數個劑量單位來實現，因此每一劑量形態之單一劑量中包含的組合組份的單位含量本身不必構成有效量。

特定言之，本發明組合物之每一組合組份之有效治療量可[ S ]

被同時施用或以任意順序連續施用，且可將該等成份獨立施用或作為固定組合而施用。例如，根據本發明對多發性硬化症或與其相關聯之病症之延遲進展或治療方法可包含：(i)以游離態或醫藥上可接受之鹽之形態施用該第一藥劑a)及(ii)以游離態或醫藥上可接受之鹽之形態，以(例如)對應本文所述量的每日或間斷的劑量，同時或以任意順序連續施用聯合有效治療量(較佳為有效協同量)之活性助劑b)。可在治療期間的不同時期獨立施用本發明組合之個別組合組份，或同時以分離或單一組合形態施用。此外，術語"施用"亦包含使用組合組份之前驅藥物(pro-drug)，其可在活體內轉化為與該組合組份相同的組合組份。本發明被理解為包含所有該等同時或交替治療方案，且將相應地理解術語"施用"。

本發明之組合中採用的每一組合組份之有效劑量可依據所採用的特定化合物或醫藥組合物、施用模式及所治療的病情、所治療的病情的嚴重性而變化。因此，根據諸多因素而選擇本發明組合之劑量方案，該等因素包括施藥方法及病人的腎臟功能及肝功能。普通的內科醫師、臨床醫師或獸醫即可易於確定並開出緩解、抑制或阻止病情所需的單一活性成份之有效量。尤其當活性助劑b)為小分子時，在達成在產生功效而無毒性之範圍內的活性成份濃度時，最佳精確度要求一基於活性成份對目標部位有效性之動力學之方案。

當然，該第一藥劑a)之每日劑量將依據諸多因素而變化，例如所選擇的化合物、待治療的特定病情及所要的效果。然而，通常藉由以每日約0.03至2.5 mg/kg，特別是0.1至2.5



mg/kg，之每日劑量率(例如每日0.5至2.5 mg/kg)，以單一劑量或分劑量施用藥劑a)，而獲得滿意的結果。可以習知的方式，尤其為腸內(例如以(例如)片劑、膠囊、口服液形態進行的口服)或腸道外(例如以可注射溶液或懸浮液之形態)施用該S1P受體促效劑，例如式I至VII之化合物(例如化合物A或B)。用於口服的適宜之單位劑量包括自約0.02至50 mg之活性成份，例如，通常為0.1至30 mg之化合物A或B，連同用於該等化合物的一種或多種醫藥上可接受的稀釋劑或載劑。當在視神經炎之治療中單獨使用該S1P受體促效劑時，亦顯示該等劑量。

可以下列劑量範圍將干擾素施用人體：干擾素 $\beta$ -1b：高達0.25 mg sc；干擾素 $\beta$ -1a：高達30  $\mu$ g im；干擾素 $\alpha$ -2a：高達10百萬I.U.(MIU) sc或口服高達1 MIU；干擾素 $\alpha$ -2b：高達10 MIU sc或口服高達1 MIU；長效型干擾素(聚乙二醇化) $\alpha$ -2a：高達270  $\mu$ g sc；長效型干擾素(聚乙二醇化)干擾素 $\alpha$ -2b：高達2.0  $\mu$ g/kg sc。

可以高達20 mg sc，或高達50 mg po之劑量範圍將葛拉提雷莫(Glatiramer)施用於人體。

可以下列劑量範圍將抗腫瘤/抗增生性免疫抑制劑施用於人體：環磷醯胺500-1500 mg/m<sup>2</sup> IV；胺甲喋呤高達20 mg po；米托蒽醌12 mg/m<sup>2</sup> IV；或咪唑硫嘌呤2 mg/kg po。

可以下列劑量範圍將類固醇施用於人體：甲基強的松龍1-2-mg IV或24-48 mg po；強的松1 mg/kg po，或ACTH高達100 MIU。

[ 8 ]

可以高達0.07 mg/kg/日之劑量範圍將ADA抑制劑(諸如克拉屈濱(cladribine))，施用於人體。

可以高達400 mg/kg IV之劑量範圍將IV抑制球蛋白G施用於人體。

可以下列劑量範圍將對各種T-細胞表面標誌之單細胞系抗體施用於人體：那特利舒美(natalizumab)高達3 mg/kg IV；阿萊圖舒美(alemtuzumab)高達30 mg sc or IV。

可以下列劑量範圍將TH2促進細胞分裂素施用於人體：IL-4高達3 µg/kg sc，或IL-10高達20 µg/kg sc。可以高達4mg po之劑量範圍將抑制TH1促進細胞分裂素之表現的化合物(例如磷酸二酯酶抑制劑己酮可可減)施用於人體。

可以下列劑量範圍將抗痙攣劑施用於人體：氯苯胺丁酸高達100 mg po；苯甲二氮高達20 mg po；吡乙醯胺高達24 mg po、丹曲洛林高達100 mg po；拉莫三嗪(lamotrigine)高達100 mg/日；利鹵唑(riluzole)高達100 mg po；替紫尼定高達12 mg po；氣壓定高達0.1 mg po；β阻斷劑(例如普萘洛爾(Propanolol))高達160 mg po；賽庚啉高達8 mg po；鄰甲苯海明高達100 mg po及大麻之化學成分(例如屈大麻酚(Dronabinol))高達5 mg po。

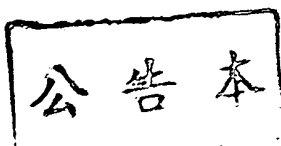
可以0.1至100 mg/kg/日之劑量範圍將組織蛋白酶S抑制劑(例如WO 03/20721中揭示的化合物)施用於人體。

可以約0.1 to 25 mg/kg/日之劑量範圍將mTor抑制劑(例如斥消靈或其衍生物，例如40-O-(2-羥乙基)-斥消靈)施用於人體。



當用於視神經炎之治療、緩解或延遲進展時，可以任意習知的方式，尤其為腸內(例如以片劑或膠囊之形態口服)或局部地(例如以包含(例如)眼藥載劑之局部眼藥組合物之形態)以全身性或局部地施用S1P受體促效劑(例如式I至VII之化合物，例如化合物A或B)。可以習知的方式，例如將該等成份混合，來製造包含與至少一種醫藥上可接受的載劑或稀釋劑結合的S1P受體促效劑之醫藥組合物。

根據本發明所要求的劑量下，式I至VII之化合物具有良好的耐藥性。例如，對於化合物A，在大鼠及猴子體內急性LD<sub>50</sub>為>10 mg/kg p.o。



# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：99128598

※申請日期：92.9.23

原申請案號：092126216

※IPC 分類：C07C 225/16 (2006.01)

C07C 215/10 (2006.01)

C07F 9/09 (2006.01)

A61K 31/66 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

治療脫髓鞘疾病之醫藥組合

PHARMACEUTICAL COMBINATION FOR TREATING  
DEMYELINATING DISEASE

## 二、中文發明摘要：

本發明揭示了包含至少一種S1P受體促效劑之醫藥組合，以及一種用於治療脫髓鞘疾病(例如與其相關聯之多發性硬化症或病症或格－巴二氏徵候群)之方法，其包含共同投予(例如同時或依次)有效治療量之a) S1P受體促效劑，及b)對至少一種脫髓鞘疾病症狀顯示臨床活性之至少一種活性助劑(co-agent)。

## 三、英文發明摘要：

Disclosed are pharmaceutical combinations comprising at least one S1P receptor agonist, as well as a method for treating demyelinating diseases, e.g. multiple sclerosis or disorders associated therewith or Guillain-Barré syndrome, comprising co-administration, e.g. concomitantly or in sequence, of a therapeutically effective amount of a) an S1P receptor agonist, and b) at least one co-agent shown to have clinical activity against at least one symptom of a demyelinating disease.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 ( ) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

101 年 8 月 30 日 完

## 七、申請專利範圍：

1. 一種用以製備脫髓鞘疾病之治療、緩解或延遲進展之藥物之醫藥組合，其包含：

- a) 選自呈游離態、醫藥上可接受的鹽形態之 2-胺基-2-[2-(4-辛基苯基)乙基]丙烷-1,3-二醇及 FTY720-磷酸鹽之第一藥劑，及

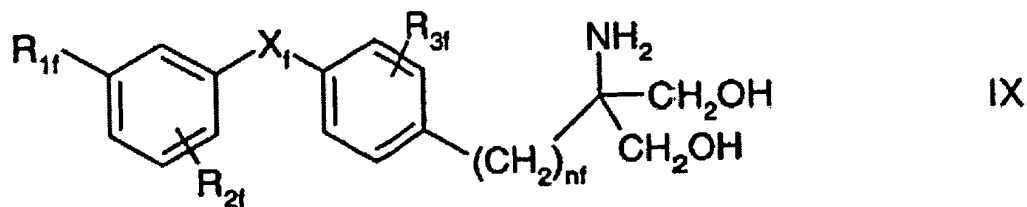
- b) 用以製備脫髓鞘疾病之治療、緩解或延遲進展之藥劑之活性助劑，

其中該活性助劑係選自由下列組成之群：改變(altered)之肽配位體、免疫抑制劑、腺苷脫胺基酶抑制劑、IV 免疫球蛋白 G、對 T-細胞表面標誌之單株抗體、TH2 促進細胞素、抑制 TH1 促進細胞素表現之化合物、抗痙攣劑、AMPA 穀胺酸酯受體拮抗劑、組織蛋白酶 S 抑制劑、VCAM-1 表現之抑制劑或其配位體之拮抗劑及抗巨噬細胞遷移抑制性因素。

2. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組合，其中該活性助劑選自由下列組成之群：組織蛋白酶 S 抑制劑、腺苷脫胺基酶抑制劑、免疫抑制劑及對 T-細胞表面標誌之單株抗體。

3. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組合，其中該活性助劑選自由下列組成之群：葛拉提雷莫(Glatiramer)醋酸鹽、米托蒽醌(mitoxantrone)、那特利舒美(natalizumab)、克拉屈濱(cladribine)、雷帕黴素(rapamycin)、40-O-(2-羥基乙基)-雷帕黴素及雷帕黴素衍生物。

4. 如申請專利範圍第1至3中任一項之醫藥組合，其中該第一藥劑係2-胺基-2-[2-(4-辛基苯基)乙基]丙烷-1,3-二醇鹽酸鹽。
5. 如申請專利範圍第1至3中任一項之醫藥組合，其係用以製備多發性硬化症、格-巴二氏徵候群(Guillain-Barré syndrome)或視神經炎之治療、緩解或延遲進展之藥物。
6. 一種S1P受體促效劑之用途，其係用以製備視神經炎或格-巴二氏徵候群之治療、緩解或延遲進展之藥物，其中該S1P受體促效劑為式IX之化合物



其中  $R_{1f}$  為芳烷基氧基；

$R_{2f}$  為氫；

$R_{3f}$  為鹵素；

$X_f$  為 S；且

$n_f$  為 1 至 4 之整數，

或其醫藥上可接受的鹽。

7. 如申請專利範圍第6項之用途，其中該S1P受體促效劑係與至少一種活性助劑併用，其對至少一種脫髓鞘疾病症狀顯示臨床活性，其中該活性助劑係選自下列所組成之群：干擾素、改變之肽配位體、免疫抑制劑、腺苷脫胺基酶抑制劑、IV抑制球蛋白G、T-細胞表面標誌(marker)

之單株抗體、TH2促進細胞分裂素、抑制TH1促進細胞分裂素的表現之化合物、抗痙攣劑、AMPA穀胺酸酯受體拮抗劑、VCAM-1表現之抑制劑或其配位體之拮抗劑、抗巨噬細胞遷移抑制性因子、組織蛋白酶S抑制劑及mTor抑制劑。