

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6

B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權美國 2000 年 3 月 27 日 60/192,278 ☒有主張優先權

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

五、發明說明 (1)

發明範圍

本發明係關於治療癌症之治療法，尤其係關於具有抗增殖性胞毒及細胞抑制活性之二或多種抗癌劑之加乘用途。

發明背景

多年以來已廣泛使用化療法（經由身體循環系統行經身體之抗贅瘤劑之系統投藥）與常結合外科及／或照射治療一起治療各種癌症。不幸的是有效的化療法藥物常會使病患轉弱，因為其會殺死許多健康的細胞及因此招致嚴重的副效應，其會限制醫師可以投藥的劑量。

特別是癌性腫瘤很難治療，因為其同時包括增殖及非增殖癌細胞。在癌性腫瘤成長時，血管的生成常常不可能與快速增殖的惡性細胞群數匹敵。因此，固體癌性腫瘤塊典型係展現不正常的血管網絡，不像正常組織的血管，其無法提供適當營養支援給適宜生長的癌性腫瘤細胞。在大部份的癌性固體腫瘤中，以非增殖腫瘤細胞構成主要的總腫瘤細胞群數。而且，當腫瘤尺寸長大時，則非增殖腫瘤細胞的比例也會增加。當大部份目前的抗癌劑在以腫瘤細胞為標的時，則使得非增殖腫瘤細胞群數涉及成為或單獨或一起使用照射或化療法治癒贅瘤疾病失敗的主要助長因素。

根據以上的說明，當腫瘤尺寸長大時，典型上會使其變成對大部份的化療法更有抵抗力。因此，許多腫瘤根絕

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

紮

五、發明說明 (2)

步驟包括在投予抗贅瘤劑之前先減小腫瘤塊之去膨脹步驟。但是，去膨脹不總是會造成腫瘤根絕，甚至在與有力的化療劑組合時。因此，本技藝仍有需要以增殖及非增殖癌細胞兩者為標的的新治療法，用於治療惡性細胞。

W O 9 8 / 5 4 9 6 6 揭示利用抗贅瘤劑或照射治療法結合治療癌症可能有用的異戊烯－蛋白質轉移酶之抑制劑之組合治療法。但是，W O 9 8 / 5 4 9 6 6 未揭示使用本發明的式 I 化合物。

U.S. 6, 011, 029 揭示本發明的式 I 化合物及提供以其作為抗癌劑之使用方法。此外，該專利以概括揭示可以適用於與其它癌症治療法組合的式 I 化合物。但是，U.S. 6, 011, 029 未揭示任何特殊的組合治療，既未揭示，也未建議以具有作為抗癌治療之加乘作用的組合治療。

因此，本發明的目的係提供用於治療癌症的加乘法。

本發明的目的也提供用於以加乘治療癌症之藥學組成物。

由以下陳列的說明將會使本發明的那些或其它目的變得更清楚。

本發明的概述

本發明係提供治療癌症之加乘法，其包含以加乘治療有效劑量之：(1) 至少一種選自由抗增殖胞毒劑及抗增殖細胞抑制劑所構成的群組之試劑及 (2) 式 I 化合物

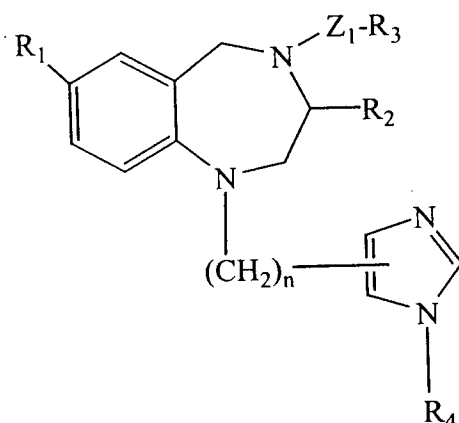
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

紉

五、發明說明 (3)



(I)

或其在藥學上可接受之鹽投予需要其之哺乳類，其中
 R_1 是 C 1、B r、C N、視需要經取代之苯基或視需要經
 取代之 2 -、3 - 或 4 - 吡啶基；

R_2 是視需要經取代之低碳烷基或視需要經取代之芳烷基；

R_3 及 R_5 係各自獨立是視需要經取代之低碳烷基、視需要
 經取代之芳基或視需要經取代之雜環基；

R_4 是氫或低碳烷基；

Z_1 是 C O、S O₂、C O₂ 或 S O₂ N (R_5) - ；及

n 是 1 或 2 ；

其限制條件係將胞毒劑及 / 或細胞抑制劑與式 I 化合物同
 時或在其之前投藥。

本發明尚提供一種以加乘治療癌症之藥學組成物，其
 包含至少一種選自由抗增殖胞毒劑及抗增殖細胞抑制劑所
 構成的試劑及式 I 化合物與在藥學上可接受之載體。

在本發明較佳的具體實施例中，在投予式 I 化合物之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

紉

五、發明說明(4)

前，先投予胞毒劑或細胞抑制劑。在本發明的另一個具體實施例中，將胞毒劑或細胞抑制劑與式 I 化合物同時投藥。

圖形的扼要說明

圖 1 係例證在無毛鼯鼠中生長的 H C T 1 1 6 固體人類結直腸癌模式中的絕大部份腫瘤細胞是在非增殖性 (G₀) 生長階段。以連續灌輸延長的 B r d U r d 標記 (2 4 小時) 檢定在皮下生長的 H C T - 1 1 6 人類結腸癌固體腫瘤中出現的非增殖性細胞。僅 2 0 % 的總腫瘤細胞群數會自以選擇性標記增殖細胞之 B r d U r d 正染色的固體腫瘤分散。

圖 2 係例證以化合物 2 選擇性標記活體外的非增殖 H C T - 1 1 6 腫瘤細胞。以指數生長的腫瘤細胞 (第 2 天的非融合性及高增殖性細胞) 具有 > 4 4 倍低於在靜態生長相中的腫瘤細胞 (第 8 天的高融合性及非增殖性細胞) 對化合物 2 (I C₅₀ = 0 . 3 μ M) 的選擇性。

圖 3 係例證以化合物 6 選擇性標記活體外的非增殖 H C T - 1 1 6 腫瘤細胞。以指數生長的腫瘤細胞 (第 2 天的非融合性及高增殖性細胞) 具有 ~ 6 7 倍低於在靜態生長相中的腫瘤細胞 (第 8 天的高融合性及非增殖性細胞) 對化合物 6 (I C₅₀ = 1 . 0 4 μ M) 的選擇性。

圖 4 係例證以化合物 4 選擇性標記活體外的非增殖 H C T - 1 1 6 腫瘤細胞。以指數生長的腫瘤細胞 (第 2

五、發明說明 (5)

天的非融合性及高增殖性細胞)具有 ~ 91.2 倍低於在靜態生長相中的腫瘤細胞(第8天的高融合性及非增殖性細胞)對化合物4($IC_{90} = 1.05 \mu M$)的選擇性。

圖5係例證以不類似於化合物2及其同類物的抗增殖劑(如帕西里紫杉(*paclitaxel*))以選擇性標記活體外的增殖HCT-116腫瘤細胞。以指數生長的癌細胞(第2天的非融合性及高增殖性細胞)具有 $>>10$ 倍高於在靜態生長相中的腫瘤細胞(第8天的高融合性及非增殖性細胞)對帕西里紫杉($IC_{90} = 17.8 \mu M$)的選擇性。

圖6係例證另一種抗贅瘤之抗增殖劑分類之艾波塞隆(*epothilones*)以選擇性標記增殖性細胞。在該實例中,以指數生長的HCT116癌細胞(第2天的非融合性及高增殖性細胞)具有 $>>83$ 倍高於在靜態生長相中的HCT116細胞(第8天的高融合性及非增殖性細胞)對艾波塞隆B($IC_{90} = 1.3 \mu M$)的選擇性。

圖7係展示在人類結腸癌細胞株HCT116中以化合物2與帕西里紫杉之組合化療法的結果。這些數據證明使用化合物2與帕西里紫杉之組合治療治療HCT116癌細胞會在活體外得到明確加乘的抗癌活性。以提供兩種試劑的順序顯示其在測定是否有可能得到加乘作用方面具有重要性。先以20小時投予帕西里紫杉及接著以第二個20小時期限投予化合物2($0.33 \mu M$)會具有與以

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

編

五、發明說明 (6)

指定濃度的兩種試劑以 20 小時同時治療一樣明確的加乘性。相對之下，發現以化合物 2 ($0.33 \mu\text{M}$) 與接著以帕西里紫杉之組合具有拮抗性。

圖 8 係展示在人類結腸癌細胞株 HCT 116 中以化合物 2 與化合物 1 之組合化療法。這些數據證明使用化合物 2 與化合物 1 之組合治療治療活體外的 HCT 116 癌細胞會得到明確加乘的抗癌活性。先以 20 小時提供化合物 1 及接著以第二個 20 小時的治療期限提供化合物 2 ($1 \mu\text{M}$)。

圖 9 及 10 係進一步例證利用化合物 2 與化合物 1 之組合化療法之加乘作用。在化合物 1 與化合物 2 的濃度範圍內獲得加乘作用，並顯示其與在組合中所使用的每一種試劑特定的濃度無關。在化合物 2 的情況中，以 $1 \mu\text{M}$ (圖 8)、 $0.33 \mu\text{M}$ (圖 9) 及 $0.11 \mu\text{M}$ (圖 10) 的濃度全部會與各種濃度之化合物 1 產生加乘的交互作用。在這些實驗中，先以 20 小時提供化合物 1 及接著以第二個 20 小時的治療期限提供化合物 2。

圖 11 係證明在利用化合物 2 與帕西里紫杉之組合化療法之後，在無毛鼯鼠中生長的人類腫瘤異種移植 (HCT 116 人類結腸癌) 中獲得活體內加乘作用。在該實驗中，以延長的 iv 灌輸方式 (24 小時) 提供 125 毫克 / 公斤劑量之化合物 2。在化合物 2 的灌輸期結束時，以 ip 投予 24 毫克 / 公斤劑量之帕西里紫杉 (視為同時投藥)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (7)

圖 1 2 係證明在利用化合物 2 與帕西里紫杉之組合化療之後，在無毛鼯鼠中生長的抗帕西里紫杉之人類腫瘤異種移植中 (P a t - 7 人類卵巢癌) 的活體內加乘作用。同時投予化合物 2 及帕西里紫杉；帕西里紫杉係經由 i v 投藥路徑及化合物 2 係經由 i p 投藥路徑。所顯示的數據是最大的耐藥攝取量：帕西里紫杉 (3 6 毫克 / 公斤，i v，q 3 d x 3)；化合物 2 (3 5 0 毫克 / 公斤，i p，q 3 d x 3)。

圖 1 3 係證明在利用化合物 2 與化合物 1 之組合化療法之後，在無毛鼯鼠中生長的抗多重藥物之人類腫瘤異種移植中 (H C T V M 4 6 人類結腸癌) 的活體內治療加乘作用。先以 i v 經 2 4 小時投予化合物 1，再以 i p 投予化合物 2。所顯示的數據是最大的耐藥攝取量：單獨的化合物 1 (1 5 毫克 / 公斤，q 4 d x 3)，單獨的化合物 2 (4 0 0 毫克 / 公斤，q 4 d x 3)，組合 (以 6 毫克 / 公斤之化合物 1 及接著以 4 0 0 毫克 / 公斤之化合物 2)。

圖 1 4 係證明在活體內以組合化合物 1 與化合物 2 對抗在無毛鼯鼠中生長的抗多重藥物之人類腫瘤異種移植 (H C T V M 4 6 人類結腸癌) 之時間表依存關係。相對於上述其它報告的時間表，在投予化合物 1 之前 1 天投予化合物 2 不會得到治療加乘作用。所顯示的數據是最大的耐藥攝取量：單獨的化合物 1 (1 0 毫克 / 公斤，i v，q 4 d x 3)，單獨的化合物 2 (4 0 0 毫克 / 公斤，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

紉

五、發明說明(8)

i p , q 4 d x 3) , 組合 (以 3 0 0 毫克 / 公斤之化合物 2 及接著以 1 0 毫克 / 公斤之化合物 1) 。

圖 1 5 係證明以化合物 2 與 C P T - 1 1 之組合化療法會在無毛鼯鼠中生長惡化 (3 0 0 - 5 0 0 毫克) 的人類結腸癌 H C T 1 1 6 中產生加乘的抗腫瘤活性。在投予化合物 2 之前 1 小時投予 C P T - 1 1 。將 C P T - 1 1 以或接近 3 0 毫克 / 公斤 / 注射之 M T D 經 I V 投藥。提供兩種不同劑量的化合物 2 : 6 0 及 8 0 毫克 / 公斤 / 注射 , I V 。

圖 1 6 (A) 係證明以吉姆西它并 (gemcitabine) (G e m) 加上化合物 2 之組合化療法引出加強對人類結腸癌 H T - 2 9 之腫瘤生長的抑制作用。

圖 1 6 (B) 係證明以吉姆西它并與化合物 2 之組合治療法所得到的加乘的抗腫瘤活性也適用於在將腫瘤退化當成腫瘤反應的終點使用時。在投予化合物 2 之前 1 小時投予 G e m 。以 I V 投予兩種劑量之 G e m , 2 4 及 3 6 毫克 / 公斤 / 注射 , Q 2 D x 4 (M T D = 3 6 毫克 / 公斤 / 注射) 。提供兩種不同劑量的化合物 2 : 6 0 及 8 0 毫克 / 公斤 / 注射 , I V 。

圖 1 7 (A) 係證明以帕西里紫杉 (Ptx1) 加上化合物 2 之組合化療法引出對抗人類結腸癌 H C T 1 1 6 之以腫瘤生長為名義之加乘的抗腫瘤活性。圖 1 7 (B) 係證明以帕西里紫杉與化合物 2 之組合治療法所得到的加乘的抗腫瘤活性也適用於在將腫瘤退化及治癒速度當成腫瘤反應

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

封

五、發明說明(9)

的終點使用時。在投予化合物 2 之前 3 小時投予帕西里紫杉。以 I V 投予 20 毫克／公斤／注射，Q 7 D x 4 之帕西里紫杉。提供兩種不同劑量的化合物 2：40 及 80 毫克／公斤／注射，I V。圖 17 (C) 表示化合物 2 與帕西里紫杉之組合化學治療法對惡化的 HCT 116 人類結腸癌之抗腫瘤性。

圖 18 A - 18 G 係展示以單獨或組合使用的各種贅瘤劑之抗癌效應。結果顯示在使用組合的化合物 2 與 H e r - 1 抑制劑 (化合物 8) 時會運用在活體內加乘的胞毒效應對抗以 H e r - 1 活化之 S A L - 2 癌細胞株 (比較圖 18 B 與圖 18 D)。圖 18 A：在以 20 小時曝露於指定濃度的帕西里紫杉之後，以無性繁殖生成存活的 S A L - 2 細胞株。圖 18 B：在以 20 小時曝露於指定濃度的化合物 2 之後，以無性繁殖生成存活的 S A L - 2 細胞株。圖 18 C：在帕西里紫杉與 H e r - 1 抑制劑 (化合物 8) 之間的拮抗交互作用。先將 S A L - 2 細胞以 20 小時曝露於化合物 8，接著以另 20 小時再曝露於帕西里紫杉。圖 18 D：在化合物 2 與 H e r - 1 抑制劑 (化合物 8) 之間加乘的交互作用。先將 S A L - 2 細胞以 20 小時曝露於化合物 9，接著以另外 20 小時再曝露於化合物 2。化合物 2 會加強 H e r - 1 (E G F R) 抑制劑 Iressa®在無毛鼯鼠中以 H e r - 1 過度表現 A 4 3 1 人類鱗狀細胞癌異種移植模式中的抗腫瘤活性。圖 18 E：Iressa® (200 毫克／公斤／投藥，P O，Q 1 D x 11) 與化合物 2 (60 毫克／公斤／注射，I V，Q 2 D x 5) 之組合效應。在開始以化合物 2 治療之前 3 天開始

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (10)

Iressa®治療法。圖 1 8 F : Iressa® (2 0 0 毫克 / 公斤 / 投藥 , P O , Q 1 D x 1 1) 與化合物 2 (8 0 毫克 / 公斤 / 注射 , I V , Q 2 D x 5) 之組合效應。圖 1 8 G : I r e s s a ® (2 0 0 毫克 / 公斤 / 投藥 , P O , Q 1 D x 1 1) 與帕西里紫杉 (2 4 毫克 / 公斤 / 注射 , I V , Q 2 D x 5) 之組合效應。

圖 1 9 係證明以化合物 2 與荷賽普停 (Herceptin) 之組合治療會產生對抗 B T 4 7 4 人類乳癌細胞株之加乘的抗增殖活性。在化合物 2 之前 2 天開始以 Herceptin®治療 , 如圖中的例證。

圖 2 0 係以化合物 2 加強三苯氧胺在無毛鼯鼠中的 M C F - 7 雌激素依賴型人類乳癌異種移植模式中的抗腫瘤活性。將三苯氧胺以 P O , Q 2 D x 1 4 投藥。將化合物 2 以 P Q 經 2 期 Q 1 D x 1 0 投藥 , 如圖中的例證。

圖 2 1 係以化合物 2 加強以手術割除在無毛鼯鼠中的雄激素依賴型人類攝護腺癌異種移植模式 M D A - P C a - 2 b 中的抗腫瘤活性。在腫瘤植入之後的第 2 1 天進行手術割除。在以手術割除之後 3 天開始化合物 2 與帕西里紫杉之治療法。將化合物 2 以 P Q , Q 1 D x 1 0 投藥。以 I V , Q 2 D x 5 提供帕西里紫杉。

圖 2 2 係以化合物 2 加強以雄激素受體抑制劑 Casodex®對抗在無毛鼯鼠中的非雄激素依賴型 (Casodex®反應型) 人類攝護腺癌異種移植模式 M D A - P C a - 2 b - A 1 之抗腫瘤活性。將 Casodex®以 P Q , Q 1 D

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (11)

x 1 0 投藥。在 Casodex®之後 3 天開始化合物 2 治療法。將化合物 2 以 P Q , Q 1 D x 1 0 投藥。

圖 2 3 係證明以 C D K 抑制劑 (C D K I) (化合物 9) 與化合物之組合會在活體外的 A 2 7 8 0 人類卵巢癌細胞上產生順序依賴型之加乘的胞毒效應。其係以 1 . 5 μ M 化合物 9 (無效劑量) 治療 4 小時與以濃度增加的化合物 2 治療 2 0 小時的組合。在第 1 0 天時記錄菌落形成作用。表格 A , 先以 C D K I , 再以化合物 2 治療。表格 B , 先以化合物 2 , 再以 C D K I 治療。

本發明的詳細說明

本發明有利於提供癌症之加乘治療法，其包含以加乘治療有效劑量之：(1) 至少一種選自由抗增殖性胞毒劑及抗增殖性細胞抑制劑所構成的群組之試劑及 (2) 式 I 化合物投予需要其之哺乳類 (以人類較佳) 。

本發明已驚訝地發現：(1) 至少一種抗增殖性胞毒劑及 / 或抗增殖性細胞抑制劑及 (2) 式 I 化合物之用途，在將其以組合使用時會提供治療癌症之加乘法。根據本文使用的“加乘”術語代表以本發明的方法及組成物達到的效應大於以包含單獨的胞毒或細胞抑制劑 (或試劑等) 及本發明的式 I 化合物之方法與組成物及以在其組成物與方法中所使用的量所得到的效應總和。在活性成份之間的這種加乘性有利於允許一或兩種活性成份使用較少的劑量，允許抗贅瘤劑等或試劑或照射治療法使用較低的劑量，以相

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (12)

同劑量提供更大的效能及／或避免或延遲抗多重藥物的積聚。

超越先前所揭示的方法更多的優勢包括以依據欲治療之癌細胞本性而個別改變式 I 化合物與至少一種選自由胞毒劑及細胞抑制劑（等）所構成的群組之試劑的本發明組合之能力。本文也強調可以比如果以單獨投予這些抗贅瘤劑及式 I 化合物時可能需要的胞毒劑或細胞抑制劑（等）及式 I 化合物更少的量達到本發明組成物的治療效應。以該方法避免任何以單獨投予充份達到相同的治療效應的抗贅瘤劑（或試劑等）量或式 I 化合物量或照射治療法可能得到的非機制為基準之毒性反效應。以本發明組成物達到加乘的治療效應及展現意外的治療法優勢，超越任何在單獨投予組份化合物或方法時的效應。

構成本發明方法的二或多種抗癌劑之選擇性範圍會提供在治療上的優勢，超越先前所揭示利用單一抗贅瘤劑治療癌症之方法。以使用具有輔助性及基本上無重疊活性之二或多種單獨的藥學活性組份會特別允許利用本發明治療法的人可獨立或精確地改變組合的活性，不必合成具有特殊的藥學活性分布的單一藥物。此外，這些組合應該有效地以增殖及非增殖細胞兩者為標的。

可將包括照射治療法的抗增殖性胞毒劑（等）與式 I 化合物同時或在其之前投藥。在本發明較佳的具體實施例中，將抗增殖性胞毒劑（等）及／或照射治療法在式 I 化合物之前投藥。根據本文所使用的“同時的”或“同時地”術語

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(13)

代表將抗增殖性胞毒劑(等)或照射治療法與式 I 化合物彼此在 2 4 小時之內投藥,以 1 2 小時較佳,以 6 小時更佳及以 3 小時或更短最佳。

除了上述的抗增殖性胞毒劑(等)及照射治療法之外,可視需要將造成使細胞變成“非增殖性”或“靜止”之試劑(在本文稱為“抗增殖性細胞抑制劑”或“靜止劑”)投予需要其之病患。可將抗增殖性細胞抑制劑與式 I 化合物或照射治療法或胞毒劑(等)同時或連續投藥。

本發明係提供包括(但不限於此)以下的各種癌症之加乘治療法:

癌,包括膀胱(包括加速及轉移型膀胱癌)、乳房、結腸(包括結直腸癌)、腎臟、肝臟、肺(包括小及非小細胞肺癌與肺腺癌)、卵巢、攝護腺、睪丸、泌尿生殖道、淋巴系統、直腸、喉、胰臟(包括外分泌胰臟癌)、食道、胃、膽囊、頸、甲狀腺及皮膚(包括鱗狀細胞癌);

淋巴系統之促紅細胞生成腫瘤,包括白血病、淋巴細胞白血病、急性淋巴母細胞白血病、B-細胞淋巴瘤、T-細胞淋巴瘤、何傑金氏淋巴瘤、非何傑金氏淋巴瘤、毛細胞淋巴瘤、組織細胞淋巴瘤及伯爾基特氏淋巴瘤;

骨髓系統之促紅細胞生成腫瘤,包括急性及慢性骨髓性白血病、骨髓母細胞徵候群、骨髓性白血病及前骨髓性白血病;

中樞及末梢神經系統之腫瘤,包括星細胞瘤、神經母細胞瘤、神經膠質瘤及神經鞘細胞瘤;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (14)

間葉起端之腫瘤，包括纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤及骨肉瘤；及

其它腫瘤，包括黑素瘤、著色性表皮瘤、角質棘皮瘤、精原細胞瘤、甲狀腺毛囊癌及畸形瘤。

利用本發明治療膀胱的加速或轉移型癌症、胰臟癌、攝護腺癌、非小細胞肺癌、結直腸癌及乳癌最佳。

在本發明較佳的具體實施例中，其係提供加乘治療癌性腫瘤之方法。本發明的加乘法有利於減低在哺乳類宿主中的腫瘤發展、減低腫瘤負擔或造成腫瘤退化。

根據本文所使用的“照射治療法”片語包括（但不限於此）自或外供應來源（如光束）或以植入小的放射來源輸送之 X - 射線或 γ 射線。也可將照射治療法視為抗增殖性胞毒劑。

根據本文所使用的“抗贅瘤劑”片語與“化療劑”同義，並表示預防細胞增加的化合物（即抗增殖劑）。通常將本發明的試劑（等）歸屬於兩種分類，抗增殖性胞毒劑及抗增殖性細胞抑制劑。以胞毒劑預防癌細胞增加，其係藉由：（1）干擾細胞複製 DNA 的能力及（2）誘發在癌細胞中的細胞死亡及／或細胞凋零。抗增殖性細胞抑制劑或靜止劑係經由調節、干擾或抑制細胞信號轉導過程起作用，以調整細胞增殖作用。主要的化療劑是胞毒劑及以增殖細胞為標的。

可作為抗增殖性胞毒劑使用的化合物分類包括以下：

烷基化試劑（包括（但不限於此）氮芥、乙撐亞胺衍

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

裝

五、發明說明 (15)

生物、磺酸烷基酯、亞硝基脲及三氮烯)：尿嘧啶芥、氮芥、環磷醯胺 (Cytosan®)、依佛斯福阿邁德 (Ifosfamide)、梅爾法蘭、苯丁酸氮芥、雙溴丙基哌嗪、三乙撐蜜胺、三乙撐硫代磷胺、馬利蘭、卡氮芥、環己亞硝脲、鏈脲菌素、氮烯咪胺及貼摩柔隆邁德 (temozolomide)。

抗代謝物 (包括 (但不限於此) 葉酸拮抗物、嘧啶同類物、嘌呤同類物及腺苷脫胺酶抑制劑)：氮甲蝶呤、5-氟尿嘧啶、5-氟去氧尿苷、阿糖胞苷、6-巰基嘌呤、6-硫代鳥嘌呤、氟達拉并 (fludarabine) 磷酸鹽、潘托史丹汀 (pentostatine) 及吉姆西它并。

天然產物及其衍生物 (包括長春花生物鹼、抗腫瘤抗體、酵素、淋巴細胞活素及表鬼臼脂素)：長春花鹼、長春新鹼、溫迪辛 (vindesine)、博萊霉素、放線菌素 D、道諾紅菌素、道索魯并素 (doxorubicin)、艾平魯并素 (epirubicin)、英達魯并素 (idarubicin)、Ara-C、帕西里紫杉 (帕西里紫杉是以 Taxol® 為商品名稱)、光神霉素、脫氧共間型霉素、絲裂霉素-C、L-天冬醯胺酶、干擾素 (尤其是 IFN-α)、艾托波塞德 (etoposide) 及泰尼波塞德 (teniposide)。

其它的抗增殖性胞毒劑是那維爾貝尼 (navelbene)、CPT-11、安那斯退柔 (anastrozole)、雷退柔 (letrozole)、卡平西它并 (capecitabine)、瑞隆希分 (reloxafine)、環磷醯胺、依佛斯阿邁德 (Ifosamide) 及多隆希分 (droloxafine)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

紮

五、發明說明 (16)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

微管感染劑會干擾細胞的有絲分裂，並在本技藝中熟知其抗增殖性胞毒活性。本發明有用的微管感染劑包括（但不限於此）別秋水仙鹼（N S C 4 0 6 0 4 2）、半軟骨素 B（N S C 6 0 9 3 9 5）、秋水仙鹼（N S C 7 5 7）、秋水仙鹼衍生物（例如，N S C 3 3 4 1 0）、朵拉史它汀（dolastatin）10（N S C 3 7 6 1 2 8）、美坦生（N S C 1 5 3 8 5 8）、根素（N S C 3 3 2 5 9 8）、帕西里紫杉（Taxol®，N S C 1 2 5 9 7 3）、Taxol®衍生物（例如，衍生物（例如，N S C 6 0 8 8 3 2））、硫代秋水仙鹼（N S C 3 6 1 7 9 2）、三苯甲基半胱胺酸（N S C 8 3 2 6 5）、長春花鹼硫酸鹽（N S C 4 9 8 4 2）、長春新鹼硫酸鹽（N S C 6 7 5 7 4）、天然及合成的艾波塞隆（包括（但不限於此）艾波塞隆 A、艾波塞隆 B 及迪司可德摩利德（discodermolide）（參考 Service，（1996）Science，274：2009））、雌氮芥、諾可達柔（nocodazole）、M A P 4 及類似物。在科學及專利文獻中也說明過這些試劑的實例，參考例如 Bulinski（1997）J. Cell Sci. 110：3055-3064；Panda（1997）Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94：10560-10564；Muhlradt（1997）Cancer Res. 57：3344-3346；Nicolaou（1997）Nature 387：268-272；Vasquez（1997）Mol. Biol. Cell. 8：973-985；Panda（

五、發明說明 (17)

1 9 9 6) J . Biol . Chem 2 7 1 : 2 9 8 0 7 -
2 9 8 1 2 。

根據本文所使用的“帕西里紫杉”術語係指以 Taxol®
為商品名稱之藥物 (N S C 編號 : 1 2 5 9 7 3) 。以
Taxol®抑制真核生物細胞複製，其係藉由加強微管蛋白部
份聚合成經穩定之微管束，不能夠將其重組成用於有絲分
裂的適當結構。在許多有效的化療法藥物中，已對帕西里
紫杉產生興趣，因為其在對抗有藥物抵抗力的腫瘤的臨床
試驗中的效能，包括卵巢及乳腺腫瘤 (Hawkins (1 9 9 2
) Oncology , 6 : 1 7 - 2 3 , Horwitz (1 9 9 2)
Trends Pharmacol. Sci. 1 3 : 1 3 4 - 1 4 6 ,
Rowinsky (1 9 9 0) J. Natl. Canc. Inst. 8 2 :
1 2 4 7 - 1 2 5 9) 。

特別佳的抗增殖性胞毒劑是具有似帕西里紫杉活性的
化合物。這些包括 (但不限於此) 帕西里紫杉及帕西里紫
杉衍生物 (似帕西里紫杉的化合物) 與同類物。帕西里紫
杉及帕西里紫杉衍生物是可自商業上購得。此外，那些熟
諳此項技藝者已熟知帕西里紫杉及帕西里紫杉衍生物與同
類物之製備方法 (參考例如 U.S. Patent Nos :

5 , 5 6 9 , 7 2 9 、 5 , 5 6 5 , 4 7 8 、
5 , 5 3 0 , 0 2 0 、 5 , 5 2 7 , 9 2 4 、
5 , 5 0 8 , 4 4 7 、 5 , 4 8 9 , 5 8 9 、
5 , 4 8 8 , 1 1 6 、 5 , 4 8 4 , 8 0 9 、
5 , 4 7 8 , 8 5 4 、 5 , 4 7 8 , 7 3 6 、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

紉

五、發明說明 (20)

) - 6 , 7 - 雙 (2 - 甲氧基乙氧基) 喹啉) 。

在本發明的一個具體實施例中，在以本發明的細胞抑制劑治療的本發明治療之前或期間，使增殖性癌細胞成為非增殖性。根據本文所使用的“細胞抑制劑”是與“靜止劑”同義，並表示任何使細胞分化或腫瘤生長速度降低的裝置，所以使得細胞變成非增殖性或所以使得其行為接近於非增殖性細胞。本發明的抗增殖性細胞抑制劑或“靜止”劑實例包括（但不限於此）激素及類固醇（包括合成的同類物）：17 α -乙炔基雌二醇、二乙基己烯雌酚、睪酮、脫氫可的松、氟脛甲基睪丸素、奪摩史丹農隆（dromostanolone）丙酸酯、睪丸內酯、甲地孕酮、甲基脫氫皮質甾醇、甲基睪酮、脫氫皮質甾醇、氟脛脫氫皮質甾醇、三對甲氧苯氯乙烯、黃體酮、胺基導眠能、雌氮芥、甲孕酮、流波利德、氟它邁德、投瑞明分（toremifene）、柔拉狄士（Zoladex）。

抗血管生成劑（如基質金屬蛋白酶抑制劑）及其它 V E G F 抑制劑（如抗 - V E G F 抗體）也適合作為細胞抑制劑使用，並也包括小分子，如 Z D 6 4 7 4 及 S U 6 6 6 8 。也可以利用來自基因工程（Genetech）之抗 - H e r 2 抗體。適合的 E G F R 抑制劑是 E K B - 5 6 9 （不可逆式抑制劑）。也包括對 E G F R 免疫特異之 Imclone 抗體 C 2 2 5 及 s r c 抑制劑。

也適合以 Casodex®（比卡陸它邁德，Astra Zeneca）作為抗增殖性細胞抑制劑使用，以其使得雄激素依賴型癌

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

裝

五、發明說明 (21)

成爲非增殖性。還有另一個細胞抑制劑實例是抗雌激素三苯氧胺，以其抑制雌激素依賴型乳癌的增殖或生長。細胞增殖信號轉導的抑制劑是細胞抑制劑。實例是表皮生長因子抑制劑、H e r - 2 抑制劑、M E K - 1 激酶抑制劑、M A P K 激酶抑制劑、P I 3 抑制劑、S r c 激酶抑制劑及 P D G F 抑制劑。

如已提及的細胞抑制劑也包含抗血管生成及抗血管劑，以其干擾血液流至固體腫瘤，以剝奪其營養使得癌細胞靜止。也可以利用會使得雄激素依賴型癌成爲非增殖性之割除作用。除了以手術破壞血流之外，饑餓作用是另一種細胞抑制劑的實例。特別佳的抗血管細胞抑制劑分類是康博瑞它史丹汀 (combretastatins)。其它以實例說明的細胞抑制劑實例包括 M E T 激酶抑制劑、M A P 激酶抑制劑、非受體及受體酪胺酸激酶之抑制劑、integrin 信號之抑制劑及似胰島素生長因子受體之抑制劑。

在本發明較佳的具體實施例中，本發明包含以二或多種抗贅瘤劑之組合投藥。例如，以本文提出的日期顯示在以式 I 化合物治療之前，先以手術割除宿主動物的方式使得人類攝護腺癌 M D A - P C a - 2 b 異種移植成爲靜止。

那些熟諳此項技藝者已知使得大部份這些化療劑安全及有效投藥的方法。此外，在標準文獻中已說明其投藥。例如，在例如，1996年出版的“Physicians' Desk Reference”(P D R)(Medical Economics Company,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

裝

五、發明說明(30)

抗壞血酸鹽、水楊酸鹽及類似物。可將如四級銨離子之類的陽離子歸屬成陰離子部份在藥學上可接受之抗衡離子。

式 I 化合物較佳的鹽類包括氫氯酸鹽、甲烷磺酸鹽及三氟醋酸鹽，以甲烷磺酸鹽更佳。此外，可以鹼金屬（如鈉、鉀及鋰）、鹼土金屬（如鈣及鎂）、有機鹼（如二環己胺、三丁胺及吡啶）及胺基酸（如經胺酸、賴胺酸及類似物）形成式 I 化合物在藥學上可接受之鹽。

可以熟知的化學方法合成本發明在藥學上可接受之鹽。通常這些鹽之製備係藉由自由鹼或酸與化學計量或與過量的預期形成鹽之無機或有機酸或鹼在適合的溶劑或溶劑組合中反應。

本發明也包含在癌症治療中有用的藥學組成物，其包含將具有或不具有在藥學上可接受之載體或稀釋劑之本發明組合以在治療上有效劑量投藥。本發明的加乘藥學組成物包含視需要之抗增殖性胞毒劑（或試劑等）、視需要之靜止劑、式 I 化合物及在藥學上可接受之載體。本方法伴隨使用胞毒劑及／或細胞抑制劑與式 I 化合物之組合。本發明的組成物可以進一步包含一或多種在藥學上可接受的另外成份（等），如明礬、穩定劑、抗微生物劑、緩衝劑、著色劑、香味劑、佐劑及類似物。可將抗贅瘤劑、視需要之細胞抑制劑（如果是化學品）、本發明的式 I 化合物及組成物以口服或非經腸方式投藥，包括以經靜脈、肌肉內、腹膜內、皮下、直腸及局部的投藥路徑。

關於口服用藥，可將抗贅瘤劑、細胞抑制劑、本發明

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

裝

五、發明說明 (31)

的式 I 化合物及組成物以例如片錠或膠囊、藥粉、可分散顆粒、或扁囊劑、或成為水溶液或懸浮液形式投藥。在以片錠之口服用藥的情況中，常使用的載體包括乳糖、玉米澱粉、碳酸鎂、滑石及糖，並也常加入潤滑劑，如硬脂酸鎂。關於以膠囊形式的口服投藥，有用的載體包括乳糖、玉米澱粉、碳酸鎂、滑石及糖。在以水懸浮液作為口服投藥使用時，則常加入乳化劑及／或懸浮液。此外，可將甜味劑及／或香味劑加入口服投藥中。關於經肌肉內、腹膜內、皮下及靜脈內用藥，經常使用活性成份（等）的無菌溶液，並應該調整及緩衝溶液的 pH。關於經靜脈內用藥，應該以控制溶質（等）的總濃度得以製成等滲液。在本發明較佳的具體實施例中，因此可將式 I 化合物或其在藥學上可接受之鹽以磺丁基醚-7-β-環糊精或 2-羥丙基-β-環糊精調配成經靜脈內投藥。

關於製備根據本發明的栓劑，先將低熔融蠟，如脂肪酸甘油或椰子奶油之混合物熔融，並將活性成份以例如攪拌均勻分散在蠟中。接著將熔融之均勻混合物倒入尺寸合宜之模型中，並允許其冷卻及藉以固化。

液體製品包括溶液、懸浮液及乳液。將這些用於非經腸注射之製品以水或水／丙二醇溶液之實例說明。液體製品也可以包括用於鼻內投藥之溶液。適合於吸入的氣溶膠製品可以包括溶液及以藥粉形式之固體，可將其與在藥學上可接受之載體組合，如惰性壓縮氣體。

也包括企圖在使用之前方便及快速轉變成用於或口服

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

終

五、發明說明 (32)

或非經腸投藥之液體製品之固體製品。這些液體形式包括溶液、懸浮液及乳液。

也可將本文說明的式 I 化合物與細胞抑制劑及胞毒劑經皮膚輸送。經皮膚之組成物可以具有乳膏、藥水、氣溶膠及／或乳液形式，並可以容納在本技藝中方便於該目的之基質或貯存型式之經皮膚貼片中。

也可將本發明的組合與其它特別適用於抵抗欲治療的症狀所選擇熟知的治療法結合使用。

如果調配成固定劑量，則可以使用在下述劑量範圍內的本發明組合組成物的活性成份。另一選擇係將胞毒劑、細胞抑制劑及式 I 化合物以下述的劑量範圍單獨投藥。在本發明較佳的具體實施例中，在將式 I 化合物以下述的劑量範圍投藥之前，先將抗贅瘤劑以下述的劑量範圍投藥。

以表 1 陳列用於本發明的方法較佳的化療法組成及以實例說明的劑量。在此以“式 I 化合物”表示在化療法組合用途中所涵蓋的任何式 I 的變化。以使用化合物 2 較佳。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (33)

化療法組合	劑量
毫克/平方公尺(每份劑量)	
式 I 化合物	2.5-750 毫克/平方公尺
+順氯鉍鉑	5-150 毫克/平方公尺
式 I 化合物	2.5-750 毫克/平方公尺
+碳氯鉍鉑	5-1000 毫克/平方公尺
式 I 化合物	2.5-750 毫克/平方公尺
+照射	200-8000cGy
式 I 化合物	2.5-750 毫克/平方公尺
+CPT-11	5-400 毫克/平方公尺
式 I 化合物	2.5-750 毫克/平方公尺
+帕西里紫杉	40-250 毫克/平方公尺
式 I 化合物	2.5-750 毫克/平方公尺
+帕西里紫杉	40-250 毫克/平方公尺
+碳氯鉍鉑	5-1000 毫克/平方公尺
式 I 化合物	2.5-750 毫克/平方公尺
+5-FU 及視需要之	5-5000 毫克/平方公尺
+甲醯四氫葉酸	5-1000 毫克/平方公尺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (34)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

式 I 化合物	2.5-750 毫克/平方公尺
+艾波塞隆	1-500 毫克/平方公尺
式 I 化合物	2.5-750 毫克/平方公尺
+吉姆西它并	100-3000 毫克/平方公尺
式 I 化合物	2.5-750 毫克/平方公尺
+UFT 及視需要之	50-800 毫克/平方公尺
+甲醯四氫葉酸	5-1000 毫克/平方公尺
式 I 化合物	2.5-750 毫克/平方公尺
+吉姆西它并	100-3000 毫克/平方公尺
+順氯鉍鉑	5-150 毫克/平方公尺
式 I 化合物	2.5-750 毫克/平方公尺
+UFT	50-800 毫克/平方公尺
+甲醯四氫葉酸	5-1000 毫克/平方公尺
式 I 化合物	2.5-750 毫克/平方公尺
+順氯鉍鉑	5-150 毫克/平方公尺
+帕西里紫杉	40-250 毫克/平方公尺

裝

訂

線

五、發明說明 (35)

式 I 化合物	2.5-750 毫克 / 平方公尺
+順氯鉍鉑	5-150 毫克 / 平方公尺
+5FU	5-5000 毫克 / 平方公尺

式 I 化合物	2.5-750 毫克 / 平方公尺
+草氯鉍鉑	5-200 毫克 / 平方公尺
+CPT-11	4-400 毫克 / 平方公尺

式 I 化合物	2.5-750 毫克 / 平方公尺
+5FU	5-5000 毫克 / 平方公尺
+CPT-11 及視需要之	4-400 毫克 / 平方公尺
+甲醯四氫葉酸	5-1000 毫克 / 平方公尺

式 I 化合物	2.5-750 毫克 / 平方公尺
+5FU	5-5000 毫克 / 平方公尺
+照射	200-8000cGy

式 I 化合物	2.5-750 毫克 / 平方公尺
+照射	200-8000cGy
+5FU	5-5000 毫克 / 平方公尺
+順氯鉍鉑	5-150 毫克 / 平方公尺

式 I 化合物	2.5-750 毫克 / 平方公尺
---------	-------------------

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (36)

+草氯鉍鉑	5-200 毫克 / 平方公尺
+5FU 及視需要之	5-5000 毫克 / 平方公尺
+甲醯四氫葉酸	5-1000 毫克 / 平方公尺
式 I 化合物	2.5-750 毫克 / 平方公尺
+帕西里紫杉	40-250 毫克 / 平方公尺
+CPT-11	4-400 毫克 / 平方公尺
式 I 化合物	2.5-750 毫克 / 平方公尺
+帕西里紫杉	40-250 毫克 / 平方公尺
+5-FU	5-5000 毫克 / 平方公尺
式 I 化合物	2.5-750 毫克 / 平方公尺
+UFT	50-800 毫克 / 平方公尺
+CPT-11 及視需要之	4-400 毫克 / 平方公尺
+甲醯四氫葉酸	5-1000 毫克 / 平方公尺

在以上的表 1 中，"5FU" 代表 5-氟尿嘧啶，"甲醯四氫葉酸" 可以使用甲醯四氫葉酸鈣，"UFT" 是 1:4 莫耳比之塔加氟:尿嘧啶，及"艾波塞隆" 係以 WO 99/02514 或 WO 00/50423 所說明的化合物較佳，將兩者全文併入本文以供參考。

雖然表 1 提供以實例說明在調配本發明的藥學組成物時之式 I 化合物及本發明特定的抗癌劑劑量範圍，但是臨

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (37)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

床醫師可以利用保證對欲治療病患的症狀較佳的劑量。例如，可將化合物 2（式 I 化合物）在只要有必要治療的期限內以每三週從約 25 - 500 毫克／平方公尺之劑量範圍投藥較佳。較佳的順氯鉍鉑劑量是以每三週投予約 75 - 120 毫克／平方公尺。較佳的碳氯鉍鉑劑量係在約 200 - 600 毫克／平方公尺或約 0.5 - 8 毫克／毫升 x 分鐘之 AUC 的範圍內；以約 4 - 6 毫克／毫升 x 分鐘之 AUC 最佳。在所使用的方法係利用照射時，則較佳的劑量是在約 200 - 6000 cGy 的範圍內。較佳的 CPT - 11 劑量是在一週一次約 100 - 125 毫克／平方公尺的範圍內。較佳的帕西里紫杉劑量係在每 21 天約 130 - 225 毫克／平方公尺。較佳的吉姆西它并劑量是在每週投予約 80 - 1500 毫克／平方公尺的範圍內。在以 UFT 與甲醯四氫葉酸組合投藥時，則以使用每天約 300 - 400 毫克／平方公尺範圍內之 UFT 較佳。較佳的甲醯四氫葉酸劑量係以每週投予約 10 - 600 毫克／平方公尺。

可依據預治療的病患及症狀嚴重性的需要而改變所使用的實際劑量。測定特殊情況的適當劑量係屬於本技藝的技巧範圍內。通常以小劑量開始治療，其比最適宜的化合物劑量更少。然後將劑量以少量增加，直到達到在該環境下最適宜的效應為止。就方便性而言，如果必要，可將總日劑量在一天之內分次投藥。也可以使用間歇性治療法（例如，每三週以一週或每四週以三週）。

五、發明說明 (38)

以式 I 化合物及許多抗癌劑可以有效治療特定的癌症。這些三及四重組合可以提供更大的效能。在使用這些三及四重組合時，則可以利用以上陳述的劑量。在以上表 1 中的其它這些組合可以因此包括以“組合物 2”與 (1) 米托杉陀恩 + 脫氫可的松；(2) 道索魯并素 + 紫杉烷；或 (3) 荷賽普停 + 紫杉烷之組合。可以 U F T 取代在任何以上組合中的 5 - F U。

在使用本發明的方法或組成物時，則也可以在必要時投予在臨床設定時調節腫瘤生長或轉移所使用的其它試劑。

也進行利用本發明的組合化療法之臨床研究。這些研究係以灌輸約 3 小時的 Taxol® (1 3 5 毫克 / 平方公尺) 及接著以 3 週的間隔灌輸約 1 小時的化合物 2 (5 0 毫克 / 平方公尺) 之方式投藥特別佳。在另一個樣本中，灌輸約 1 小時的 Taxol® (8 0 毫克 / 平方公尺) 及接著灌輸化合物 2 (8 0 毫克 / 平方公尺)。該樣本需要以一週投藥。另一個樣本需要以三重組合投藥，其包含灌輸約 3 小時的 Taxol® (1 3 5 毫克 / 平方公尺) 及接著以約 2 0 分鐘灌輸碳氮氫鉑 (A U C = 6)，以每 3 週以該方式投予 Taxol® 及碳氮鉑。在該樣本中，將化合物 2 以 8 0 毫克 / 平方公尺經每週灌輸約 1 小時的方式投予病患。

本發明包含加乘的癌症治療方法，其中將胞毒劑及 / 或細胞抑制劑與式 I 化合物同時或連續投藥。因此，雖然可能有利於以含有抗贅瘤劑 (等) 及式 I 化合物之藥學調

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (39)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

配物以組合投予特殊的治療，但是在另一種治療中可能有利於先投予胞毒劑或細胞抑制劑（等）。當然也可以將本發明以抗贅瘤劑與式 I 化合物之組合與其它治療癌症（以癌性腫瘤較佳）的方法結合使用，包括（但不限於此）照射治療法及外科方法。當然更可將假設任何的細胞抑制劑與任何或全部其它的加乘治療法連續或同時投藥。

也可將本發明的組合與其它特別適用於抵抗欲治療的症狀所選擇熟知的治療劑共同投藥。在多重組合調配物不適合時，則或者可以連續使用本發明的組合與已知在藥學上可接受之試劑（等）。

可根據本技藝熟知的治療法樣本投予化療劑（等）及／或照射治療法。那些熟諳此項技藝者應該了解可以依據欲治療之疾病及以化療劑（等）及／或照射治療法對該疾病已知的效應而改變化療劑（等）及／或照射治療法的投藥。也根據熟練的臨診醫師的知識，可以有鑑於以觀察對投予治療劑（即抗贅瘤劑（等）或照射）之病患的效應及有鑑於以觀察疾病對投予之治療劑的反應而改變治療法樣本（例如，投藥劑量及時間）。

在本發明的方法中，將式 I 化合物與胞毒劑（等）及／或照射及／或細胞抑制劑同時或連續投藥。因此，沒有必要將化療劑（等）與式 I 化合物，或照射與式 I 化合物同時或絕對同時投藥。同時或絕對同時投藥的優點完全是在熟練的臨診醫師的判定範圍內。

通常也沒有必要將式 I 化合物、視需要之細胞抑制劑

五、發明說明 (40)

及視需要之胞毒劑（等）在相同的藥學組成物中投藥，並可能必須以不同的路徑投藥，因為不同的物理及化學特徵。例如，可將式 I 化合物以口服投藥，以產生及維持其好的血液值，但是可將化療劑（等）經靜脈內投藥。在有可能之處，在相同的藥學組成物中，投藥模式的決定及投藥的適當性完全是在熟練的臨診醫師的知識範圍內。可根據本技藝已知建立的樣本進行初期投藥，並接著以熟練的臨診醫師以所觀察的效應為基準可以改良劑量、投藥模式及投藥時間。

式 I 化合物及胞毒劑（等）及／或照射及／或細胞抑制劑之特殊選擇將依據參與醫師的診斷及其對病患症狀的判斷與適當的治療樣本而定。可將式 I 化合物及／或胞毒劑（等）及／或照射及／或細胞抑制劑同時（例如，同時、絕對同時或在相同的治療樣本範圍內）或連續投藥，其係依據增殖性疾病的本性、病患症狀及與式 I 化合物結合投藥的化療劑（等）及／或細胞抑制劑及／或照射（即在單一治療樣本範圍內）之實際選擇而定。

如果將式 I 化合物及胞毒劑（等）及／或照射及／或細胞抑制劑不以同時或不絕對以同時投藥時，則可以改變式 I 化合物及化療劑（等）及／或細胞抑制劑及／或照射之最初投藥次序。因此，例如，可先投予式 I 化合物，接著投予胞毒劑（等）及／或照射；或可以先投予胞毒劑（等）及／或照射，接著投予式 I 化合物。可在單一治療樣本期間重複該替換投藥方式。在評估欲治療的疾病及病患

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (41)

的症狀之後，則投藥次序的決定及在治療期間的每一種治療劑投藥的重複性次數完全是在熟練的醫師知識範圍內。例如，可先投予細胞抑制劑（等）及／或照射，尤其是如果使用胞毒劑時。接著以投予式 I 化合物及視需要接著以投予細胞抑制劑持續治療，直到完成治療樣本為止。

因此，在進行治療時，根據經驗及知識，開業醫師可以根據各個病患的需要改良每一種用於治療組份（治療劑，即式 I 化合物、細胞抑制劑、胞毒性（等）或照射）投藥的樣本。

在參與判斷所投予的劑量是否有效的臨診醫師將考慮病患的一般福利與更多明確的信號，如減輕與疾病有關的徵候群、抑制腫瘤的生長、實際縮小的腫瘤或抑制轉移。可以標準法測量腫瘤的尺寸，例如，以 C A T 或 M R I 掃描，並可以利用連續測量的方式判斷腫瘤的生長是否已延緩或甚至逆轉。也可以利用減輕與疾病相關的徵候群（如疼痛）及改進整個症狀的方式協助判斷治療的有效性。

爲了有助於進一步瞭解本發明，故提出主要以例證其更特殊的細節爲目的的以下實例。不應該將實例視爲對本發明範圍的限制，並且本發明的範圍包含所有以申請專利範圍所定義的整個主體事件。

實驗樣本

化合物：

利用以下的名稱確定在整個實例中的試驗化合物：

五、發明說明 (43)

酸鹽

化合物 7 : (R) - 7 - 氟基 - 2 , 3 , 4 , 5 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 4 - [(4 - 甲氧基苯基) 磺醯基] - 3 - (苯甲基) - 1 H - 1 , 4 - 苯并二氮呋 , 氫氨酸鹽

化合物 8 : 4 - (3 - 溴苯胺基) - 6 , 7 - 雙 (甲氧基) 喹啉

化合物 9 : N - [5 - [[[5 - (1 , 1 - 二甲乙基) - 2 - 噁唑基] 甲基] 硫代] - 2 - 噻唑基] - 4 - 哌啶羧醯胺

藥物投藥

關於以化合物 1 (一種艾波塞隆) 投予齧齒動物 , 其係使用兩種不同的賦形劑 : (1) 乙醇 / 水 (1 : 9 , 體積 / 體積) 及 (2) Cremophor® / 乙醇 / 水 (1 : 1 : 8 , 體積 / 體積) 。將化合物 1 先溶解在乙醇或 Cremophor® / 乙醇 (50 : 50) 之混合物中。在投予藥物之前 , 以不到 1 小時製成最終必要的劑量強度之稀釋液。關於非經腸投藥 (I V) , 以水製成稀釋液 , 所以劑量溶液包括上述指定的賦形劑組成物。關於口服投藥 (P O) , 以 30 / 70 (體積 / 體積) 比例之 0 . 25 M 磷酸鈉緩衝液 (p H = 8 . 0) 製成稀釋液。將帕西里紫杉溶解在乙醇與 Cremophor® 以 50 / 50 之混合物中 , 並儲存在 4 °C 下 ; 在投予藥物之前 , 先立即以 0 . 9 % N a C l 獲得最終的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

終

五、發明說明 (44)

帕西里紫杉稀釋液。所有注入的化合物體積是以每公克鼯鼠計 0 . 0 1 毫升及以每公克老鼠計 0 . 0 0 5 毫升。

無性繁殖生成的細胞菌落形成分析：

以無性繁殖生成分析評估以化合物殺死在活體外無性繁殖生成的腫瘤細胞（能夠無限期分化的細胞，以形成菌落）之效能。在以 1 6 小時的藥物曝露結束時，將細胞在 3 7 °C 下曝露於 0 . 0 5 % 胰蛋白酶 5 分鐘，使單層細胞培養物解離。將細胞再懸浮在完全介質中（包括 1 0 % F B S ），以 Coulter 管道分析儀（Channelyzer）計數，稀釋及將每份稀釋液以 5 次反複製成塑性組織培養物細菌培養皿。將細胞在 3 7 °C 之保濕大氣中保溫 1 0 天。將細胞菌落以水晶紫染色，並記錄那些每組菌落具有 > 5 0 個細胞之菌落。測定殺死 9 0 % 的無性繁殖生成之 H C T - 1 1 6 人類結腸癌細胞所需要的濃度（即 I C 9 0 ）。

以非同時生長之腫瘤的 B r d U r d 標記：

將 B r d U r d 溶解在以無菌磷酸鹽緩衝之食鹽水（P B S ）中，p H 7 . 4 ，並以 1 0 0 m p k 的劑量經由尾靜脈以延長灌輸（2 4 小時）方式投予鼯鼠。在灌輸期結束時，將攜有腫瘤之鼯鼠犧牲，並接腫瘤割除，用於 B r d U r d / D N A 分析。

腫瘤分散及細胞染色：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

裝

五、發明說明（ 45）

將腫瘤割除及以剪刀剪碎，並利用由 0.025% 膠原酶（Sigma Chemical Co., St Louis, MO）、0.05% 鏈霉蛋白酶（Calbiochem, LaJolla, CA）及 0.04% DNase（Sigma）所組成的酵素雞尾酒在 37℃ 下以 1 小時解離。在將細胞懸浮液通過 70 微米耐隆篩除去碎屑之後，將細胞以 P B S 清洗，計數及再懸浮在 75% 甲醇中。將固定的細胞在 4℃ 下維持冷藏，直到分析。

在分析的那一天，將固定在 75% 甲醇中的細胞在 P B S 中清洗一次，再懸浮在 2 N H C l 中的胃蛋白酶（0.2 毫克／毫升）中及以 37℃ 保溫 20 分鐘。接著將細胞以包括 0.5% 胎牛血清（F B S）及 0.5% Tween 80 之 1 毫升 P B S 清洗兩次。在清洗兩次之後，將細胞再懸浮在包括 2% F B S 之 1 毫升 P B S 中及以室溫保溫 20 分鐘。接著將細胞旋轉向下，並將片狀物再懸浮在 100 微升抗 BrdUrd - F I T C（10 微克／毫升）（Boeeringer Mannheim）中。在 45 分鐘的保溫期之後，將細胞以包括 0.5% F B S 及 0.5% Tween 80 之 1 毫升 P B S 清洗。將清洗的細胞再懸浮在 1 毫升 RNase（1 毫克／毫升）中及以室溫保溫 30 分鐘。最後，加入在 P B S 中濃度 10 微克／毫升之 propidium iodide(Sigma)。

在活體內的抗腫瘤試驗

將人類腫瘤異種移植維持在 Balb/c nu/nu 無毛鼯鼠中。

五、發明說明 (46)

利用獲自捐贈鼯鼠之腫瘤片段將腫瘤在適當的鼯鼠種族中繁衍成皮下移植植物。

在實驗開始時，將偵測有意義的反應所需要的必要動物數量 (6 - 10) 聚集，並以 13 - 尺度的套針提供每一隻動物以皮下植入之腫瘤片段 (~ 50 毫克)。關於初期階段的腫瘤治療，在將動物分配成各種治療及控制樣本之前，先將動物再聚集。關於具有惡化階段疾病之動物的治療，允許腫瘤成長至預測定的尺寸窗口 (排除在尺寸之外的腫瘤)，並將動物平均分配成各種治療及控制組。每一隻動物的治療係以各個動物的重量為基準。以每天檢查經治療之動物與治療相關的毒性 / 死亡率。在開始治療之前 (W_{t1}) 及接著再在最後的治療劑量之後 (W_{t2})，稱取每一組動物的重量。以體重的差異 ($W_{t2} - W_{t1}$) 提供與治療有關的毒性測量。

每週以測徑器測量腫瘤兩次，以測定腫瘤反應，直到腫瘤達到 0.5 或 1.0 公克之預定"標的"尺寸為止。由以下的公式估計腫瘤重量 (毫克)：

$$\text{腫瘤重量} = (\text{長度} \times \text{寬度}^2) \div 2$$

將最大的耐藥劑量 (MTD) 定義成一經超過發生過量毒性 (即超過 1 隻以上死亡) 之劑量值。 MTD 時常等於最適宜的劑量 (OD)。以 OD 值說明活性。將在具有其腫瘤達到標的尺寸之前死亡的經治療之鼯鼠視為以藥物毒性

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (47)

致死。沒有任何攜有腫瘤小於標的尺寸之控制鼯鼠死亡。將具有超過一隻以上由藥物毒性致死的治療組視為具有過量毒性治療，並且將其數據排除在化合物的抗腫瘤效能的評估之外。

將腫瘤反應終端以腫瘤生長延緩 (T - C 值) 的方式表現，將其定義成使經治療之腫瘤達到預定的標的尺寸所需要的時間 (天) 與那些控制組 (C) 比較的差異。

為了估計死亡的腫瘤細胞，故先由以下的公式計算腫瘤體積加倍時間 (T V D T)：

$T V D T = \text{使控制腫瘤達到標的尺寸之中間時間 (天)} - \text{使控制腫瘤達到一半的標的尺寸之中間時間 (天)}$

及 $\text{死亡細胞對數值 (LCK)} = T - C \div (3.32 \times TVDT)$

在研究終止時 (天數 > 腫瘤植入之後的 75 天) 未偵測出任何疾病時，則將腫瘤定義成“治癒”；在研究終止與藥物治療結束之間的間隔總是超過 10 倍於任何特殊腫瘤型式的體積加倍時間。

組群的大小典型係由全部在治療及控制組中的 8 隻鼯鼠所組成的。利用由 Gehan's 歸納的 Wilcoxon 試驗進行反應數據的統計分析。

實例 1

包含增殖性及非增殖性兩種細胞群數之腫瘤

在腫瘤成長時，血管的生成常常不可能與快速增殖的惡性細胞群數匹敵。因此，固體腫瘤塊典型係展現不正常

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (48)

的血管網絡，不像正常組織的血管，其無法提供適當營養支援給適宜生長的癌性腫瘤細胞。在大部份的固體腫瘤中，以非增殖腫瘤細胞構成主要的總腫瘤細胞群數。目前的抗癌劑係以增殖細胞的生物化學處理為標的。這些試劑對非增殖腫瘤細胞群數及／或靜態細胞只有極低的影響。因此，以照射或化療法治癒贅瘤疾病失敗的主要助長因素是這些化合物不能夠以靜止的腫瘤細胞群數為標的。在 H C T 1 1 6 人類結腸癌異種移植中，利用延長灌輸（24 小時）B r d U r d 攝取法評估在各種腫瘤中的增殖細胞部份在活體內只構成總細胞群數的小部份而已。在 200 - 300 毫克 H C T - 1 1 6 腫瘤中，只約 20 % 細胞群數包括增殖細胞，而剩餘的 80 % 包括非增殖細胞（圖 1）。也已檢查許多其它腫瘤，並在每一種情況中係以非增殖細胞構成腫瘤中存在的大部份細胞（表 2）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

續

表 2

腫瘤	組織學	腫瘤尺寸(毫克)	增殖的%	非增殖的%
HCT116	直腸癌	200-300	20	80
San1	鱗狀細胞癌	200-300	41	59
MDA-Pca-2b	攝護腺癌	200-300	35	65
Pat-21	乳癌	200-300	31	69
San1	鱗狀細胞癌	200-300	44	56

五、發明說明 (49)

以控制培養介質的生長條件可以在活體外細胞培養物中再現以營養限制的固體腫瘤微環境。因此，以耗盡營養供應（第8天的培養物）也會將腫瘤細胞誘發成非增殖性或靜止狀態（靜態相，約90%非增殖性），反之，在適宜的營養條件下（第3天的培養物），特別是所有的細胞會以指數增殖（對數相，約90%增殖性）。

實施例 2

本發明的組成物以選擇性殺死非增殖性腫瘤細胞

以無性繁殖生成分析評估以化合物2殺死在活體外無性繁殖生成的腫瘤細胞（能夠無限期分化的細胞，以形成菌落）之效能。在以16小時的藥物曝露結束時，將細胞在37℃下曝露於0.05%胰蛋白酶5分鐘，使單層細胞培養物解離。將細胞再懸浮在完全介質中（包括10%FBS），以Coulter管道分析儀（Channelyzer）計數，稀釋及將每份稀釋液以5次反複製成塑性組織培養物細菌培養皿。將細胞在37℃之保濕大氣中保溫10天。將細胞菌落以水晶紫染色，並記錄那些每組菌落具有>50個細胞之菌落。測定殺死90%的無性繁殖生成之HCT-116人類結腸癌細胞所需要的濃度（即IC90）。

與增殖（對數）細胞比較，以化合物2及同類物會以選擇性殺死非增殖（靜態）HCT116人類結腸癌細胞（圖2-4及表3）。在增殖及非增殖群數之間的選擇性差異度（倍數）係以從2.7-181為範圍。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

裝

五、發明說明 (50)

表 3

化 合 物	IC ₉₀ (μ M)		非 增 殖 性 細 胞 選 擇 性 比 率 (倍 數)
	靜 態	對 數	
化 合 物 3	0.36	65	181.0
化 合 物 4	1.05	91.2	86.9
化 合 物 5	1.08	84.7	78.4
化 合 物 6	1.04	66.8	64.2
化 合 物 2	0.96	36.7	44.2
化 合 物 7	9.6	26	2.7

大部份的抗癌藥物係以影響DNA合成或其機能的方式作用，並因此以增殖細胞為標的，同時留下完整的靜止細胞，除非這些細胞在曝露於藥物之後會快速分化。於是抗癌藥物的有效性常受到腫瘤細胞難以治療的該部份所限制。例如，在與化合物2直接比較時，常使用的癌症劑（如帕西里紫杉、艾波塞隆B及5-氟尿嘧啶）具有偏向於增殖腫瘤細胞的胞毒性及基本上對非增殖細胞無效（圖5及6與表4）。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (51)

表 4

化 合 物	IC ₉₀		非 增 殖 性 細 胞 選 擇 性 比 率 (倍 數)
	靜 態	對 數	
帕 西 里 紫 杉	>162nM	17.8Nm	<0.1
艾 波 塞 隆 B	>108nM	1.3nM	<0.01
5-氟 嘧 啶	4.6 微 克 / 毫 升	>162 微 克 / 毫 升	<0.03

實 例 3

與本發明化合物組合的抗增殖劑具有以加乘殺死活體外腫瘤細胞的作用

根據以上的討論，以機械學的研究強力暗示化合物對非增殖腫瘤細胞具有選擇性胞毒。該獨特的性質提升與主要以增殖腫瘤細胞為標的的現有抗癌劑之加乘組合療法的展望。例如，帕西里紫杉對活體外對數相 H C T - 1 1 6 細胞具有高胞毒性，得到 1 7 . 8 n M (圖 5) 之 I C 9 0 值。但是，其在高至 1 6 2 n M (圖 5) 之濃度下對非增殖靜態相細胞群數完全無毒性。以艾波塞隆 B 觀察到類似的戲劇性差異 (圖 6) ，增殖及非增殖細胞各自具有 1 . 3 及 > 1 0 8 n M 之 I C 9 0 (表 3) 。在活體外，以帕西里紫杉與化合物的組合得到加乘的胞毒性，使

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (52)

得組合造成殺死更多額外的細胞（圖 7）。而且，爲了觀察該加乘組合，故發現應該將兩種試劑以特殊的順序投藥。在以兩種試劑同時或以帕西里紫杉先於化合物 2 治療細胞時，則會觀察到加乘作用。在帕西里紫杉之前 24 小時投予化合物 2 時，則會觀察到拮抗作用。以化合物 2 與化合物 1 的組合會觀察到類似的加乘作用及順序依存關係（圖 8 - 10）。

實例 4

與本發明化合物組合的抗增殖劑具有以加乘殺死在人類腫瘤異種移植中的腫瘤細胞的作用

利用 s c H C T - 1 1 6 腫瘤模式進行以灌輸化合物 2 加上以 i v 大藥丸帕西里紫杉之組合治療法（圖 11）。雖然以單獨提供的各個試劑不具活性（化合物 2 及帕西里紫杉各自是 0.4 及 0.6 L C K），但是以組合會得到 1.8 L C K 之加乘效應。

也在衍生自發展出抵抗 T A X O L ® 之癌症病患的 P a t - 7 人類卵巢癌細胞中證明以化合物 2 與以大藥丸投藥所提供的帕西里紫杉之組合治療法之加乘作用。在作爲單一試劑治療之以其各自最大的耐藥劑量提供的帕西里紫杉及化合物 2 會在該抗腫瘤模式中得小於 1 之死亡細胞對數值（L C K）之腫瘤反應。但是，以最大的耐藥劑量之帕西里紫杉與化合物 2 之組合會產生治療法加乘作用及 1.7 L C K 明顯的抗腫瘤活性（圖 12）。在 H

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (53)

C T 1 1 6 人類結腸癌異種移植中也觀察到加乘的抗腫瘤活性 (圖 1 3) 。在得到類似於在人類病患中觀察到的系統曝露之劑量值的化合物 2 (2 0 - 8 0 μ M . 小時) 會表現出加乘帕西里紫杉的抗腫瘤作用。

也在抗多重藥物之人類結腸癌異種移植 H C T / V M 4 6 中清楚的證明以化合物 1 與化合物 2 之組合在活體內的治療法加乘作用。作為單一試劑治療之化合物 1 與化合物 2 兩者在該模式中具有適度的抗腫瘤活性 (圖 1 3) 。兩者試劑會引起大於 1 L C K 之腫瘤反應 (各自是 1 . 6 及 1 . 1 L C K) , 但是不會誘發腫瘤治癒。然而在將兩種試劑以組合投藥時 (以化合物 1 在化合物 2 之後 2 4 小時投藥) , 則觀察到以戲劇性改進的抗腫瘤活性。顯然在 7 隻鼯鼠中有 3 隻觀察到非常明顯增加的腫瘤生長延緩 (3 . 7 L C K) , 包括加強的治癒效應 (圖 1 3) 。

證明組合的順序依存關係。在以化合物 1 之前 2 4 小時投予化合物 2 時, 則未觀察到任何治療法加乘作用 (圖 1 4) , 與只單獨提供化合物 1 進行組合一樣。

實例 5

以本發明化合物加強局部異構酶 I 抑制劑 C P T - 1 1 對人類固體癌在活體內的抗腫瘤活性

C P T - 1 1 是一種尤其會與酵素局部異構酶 I 交互作用的抗增殖性胞毒抗癌劑, 其係以誘發可逆式單鏈斷裂的方式消除 D N A 中扭轉的菌株。在複製酵素以局部異構

五、發明說明 (54)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

酶 I - D N A 與或 C P T - 1 1 或其活性代謝物 S N - 3 8 所形成的三元複合物交互作用時，則 C P T - 1 1 之胞毒性會因為在 D N A 合成期間產生雙鏈 D N A 損壞。因此，C P T - 1 1 係以選擇性對抗進行活性 D N A 合成之增殖性細胞為標的。吾等已在本實例中證明以在化合物 2 之前 1 小時以 C P T - 1 1 之組合治療攜有惡化的 H C T 1 1 6 人類結腸癌異種移植 (3 0 0 - 5 0 0 毫克) 之小鼠會產生加乘的抗腫瘤活性，其更遠勝於以單一投藥的每一種試劑 (圖 1 5 A 及 1 5 B) 。在該研究中，將 C P T - 1 1 以或接近 3 0 毫克 / 公克 / 注入之其 M T D 經 I V 投藥。提供兩種不同劑量值之化合物 2 : 6 0 及 8 0 毫克 / 公克 / 注入，I V 。選擇這些劑量的化合物 2 是因為其會產生藥物曝露，其接近於以臨床可達到的曝露。如圖 1 5 A 及 1 5 B 的展示，在以化合物 2 的兩種劑量值與 C P T - 1 1 組合時，則其會產生以單一提供的每一種試劑顯然更大的抗腫瘤活性。而且，以組合會產生比單獨的單一試劑顯然更多的部份及全部腫瘤退化。

五、發明說明 (55)

表 5 以化合物 2 與 C P T - 1 1 之組合治療法對抗惡化的
H C T 1 1 6 人類結腸癌之抗腫瘤活性

藥物治療 ¹	劑量 (毫克/公斤/注入)	腫瘤反應 ²		
		LCK ³	PR(%) ⁴	CR(%) ⁵
CPT-11	30	1.5	50	0
化合物 2	80	1.0	25	0
	60	0.6	0	0
CPT-11+化合物 2	30+80	>3.0	100	88
CPT-11+化合物 2	30+60	>3.0	100	62

¹ 藥物治療攝取法是 I V , Q 2 D X 5 。在化合物 2 之前 1 小時提供 C P T - 2 2 。

² 在治療開始時的腫瘤範圍是 3 0 0 - 5 0 0 (中間值 ~ 2 0 0 毫克) 。

³ L C K = 死亡細胞對數值

⁴ P R = 部份反應，腫瘤尺寸縮小 5 0 % 或更多。

⁵ C R = 完全反應，將其定義成以治療根絕所有可輕易測量之腫瘤。將小於 3 5 毫克之腫瘤定義成不可測量。完全的反應與在於可能會造成後續的腫瘤進展之視微或掩蔽腫瘤維持不變之治癒不同。

實例 6

以本發明化合物加強吉姆西它并 (G E M Z A R) 對固體
人類腫瘤在活體內的抗腫瘤活性

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (56)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

吉姆西它并是一種會表現細胞相特異性之抗增殖性胞毒化療劑之抗代謝物型式。以該試劑主要殺死正進行 D N A 合成之細胞 (S - 相) 及也阻斷細胞經由 G 1 / S - 相範圍進展。因此，吉姆西它并具有對抗以活性分化或增殖之細胞的選擇毒性。吾等已展示以吉姆西它并與化合物 2 之組合 (在化合物 2 之前 1 小時投予吉姆西它并) 會產生加強對抗在無毛鼯鼠中惡化的 H T - 2 9 人類結腸癌異種移植之抗腫瘤活性 (圖 1 6 A 及 1 6 B) 。經觀察顯著加強的抗腫瘤活性不僅表示生長延緩 (L C K) ，但是更重要的是也會造成顯著改進的反應速度 (腫瘤退化) 。因此化合物 2 與吉姆西它并之組合會在所有治療的鼯鼠中產生 1 0 0 % P R ，但是以單一試劑化合物 2 會產生 1 2 . 5 % P R ，並且各自以 2 4 及 6 毫克 / 公斤 / 注入劑量之單一試劑吉姆西它并會產生 0 及 2 5 % 反應速度 (圖 1 6 B) 。

實例 7

與本發明化合物組合的帕西里紫杉具有以加乘殺死人類結腸癌異種移植之作用

帕西里紫杉會殺死進入細胞分化循環之有絲分裂相之腫瘤細胞。因此，帕西里紫杉具有對抗增殖細胞的選擇毒性 (圖 5) 。吾等已證明以化合物 2 與帕西里紫杉之組合會產生對抗在無毛鼯鼠中的人類結腸癌模式 H C T 1 1 6 之加乘的抗腫瘤活性。圖 1 7 A 及 1 7 B 展示在以 i v 投

五、發明說明 (57)

予帕西里紫杉 (20 m p k , 每週 x 4) 之後以 i v 投予 40 或 80 m p k 之化合物 2 會產生以戲劇性加強任何一種單獨試劑之抗腫瘤效應 ; 以治療法增進的程度清楚地超過假設只以兩種試劑盡力加上的抗腫瘤活性可能造成的程度。可以發現該加乘的交互作用不僅在於使生長延緩 , 但是也在於更多以臨床相關測量為名義的腫瘤反應 , 即部份及完全的腫瘤退化 (或各自的反應 , P R 及 C R) 及腫瘤治癒。將其例證在表 6 及圖 17 C 中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (58)

表 6 以化合物 2 與帕西里紫杉之組合治療法對惡化的 H C
T 1 1 6 人類結腸癌之抗腫瘤性

藥物治療 ¹	劑量 (毫克/公斤/注入)	腫瘤反應 ²			
		LCK ³	PR(%) ⁴	CR(%) ⁵	治癒(%) ⁶
帕西里紫杉	20	2.5	20	0	0
化合物 2	80	1.1	0	0	0
化合物 2	40	0.3	0	0	0
帕西里紫杉+化合物 2	20+80	>3.3	0	100	60
帕西里紫杉+化合物 2	20+40	>3.3	40	30	30

¹ 藥物治療攝取法是 I V , Q 7 D x 4 。在化合物 2 之前 3 小時提供帕西里紫杉。

² 在治療開始時的腫瘤範圍是 1 3 0 - 3 0 0 (中間值 ~ 2 0 0 毫克) 。

³ L C K = 死亡細胞之對數值

⁴ P R = 部份反應，腫瘤尺寸縮小 5 0 % 或更多。

⁵ C R = 完全反應，將其定義成以治療根絕所有可輕易測量之腫瘤。將小於 3 5 毫克之腫瘤定義成不可測量。完全反應與在於可能會造成後續的腫瘤進展之視微或掩蔽腫瘤維持不變之治癒不同。

⁶ 治癒 - 根據以現場驗證測量在腫瘤植入後的第 7 7 天時，沒有任何存活的疾病證據。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (59)

實例 8

與本發明化合物組合之 H e r - 1 抑制劑 (化合物 8) 具有以加乘殺死

活體外 S A L - 2 癌細胞及活體內 A 4 3 1 鱗狀細胞癌之作用

表皮生長因子 (E G F 或 H e r - 1) 已涉及許多人類表皮及鱗狀細胞癌。以 E G F 與在腫瘤細胞中的其受體結合會導致蛋白質酪胺酸酶活性的活化作用及酪胺酸酶自動磷酸化作用。這些事件依次會導致分段式生化反應的活化作用，其與癌細胞之有絲分裂 (增殖性) 信號轉導有關。已在敏感的細胞中展現以 E G F 受體結合之抑制作用導致細胞增殖、細胞循環遏止及細胞凋零之抑制作用。因此，E G F 或 H e r - 1 抑制劑係以選擇性標的增殖細胞，並以有絲分裂信號轉導干擾，使得癌細胞成為非增殖性。吾等提出以本發明化合物標的非增殖性細胞提供的選擇性可使吾等以利用 H e r - 1 抑制劑該特殊的作用模式，以驅動癌細胞成為非增殖性狀態可使其對化合物 2 及本發明類似的化合物之原細胞凋零活性“敏感”。以在活體外及活體內的兩種實驗條件證實該假設是真的。關於“在活體外”，為了評定以組合 H e r - 1 抑制劑與化合物 2 之治療法效能，則利用在構造上過度表現 H e r - 1 受體的活化形式之 S A L - 2 腫瘤細胞進行實驗。就該目的而言，則使用 H e r - 1 抑制劑 (化合物 8)。將帕西里紫杉當成只以增殖細胞為標的之試劑的實例使用，將其當作參考

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (60)

，並根據吾等的假設，其在本發明的實驗條件下可能沒有好的作用，即藥物曝露順序：先以 H e r - 1 抑制劑誘發細胞停滯，接著以化合物 2 或帕西里紫杉。數據顯示在各自以單一試劑投藥時，則以指數生長的 S A L - 2 癌細胞比較會抵抗化合物 2 及帕西里紫杉，如圖 1 8 A - 1 8 G 的展示。根據以吾等的假設預測，以 H e r - 1 抑制劑 8 3 2 及接著以帕西里紫杉之組合順序具有拮抗性（圖 1 8 C）。相對之下，以 H e r - 1 抑制劑（化合物 8）及接著以化合物 2 之組合順序具有加乘性（圖 1 8 D）。

爲了證明組合 H e r - 1 抑制劑與本發明化合物在活體內的效應，吾等係利用與化合物 2 組合的 H e r - 1 抑制劑 Iressa®對抗已知過度表現 H e r - 1 受體之人類鱗狀細胞癌 A 4 3 1。如圖 1 8 E 及 F 的展示，在使用兩種單獨劑量之化合物與 Iressa®組合時，則在與單獨提供的每一種試劑比較時，其會產生加強的抗腫瘤活性。應該值得注意的是在以化合物 2 開始治療之前 3 天開始將 Iressa®以日治療攝取法 Q 1 D x 1 1 投藥治療。化合物 2 係以 Q 2 D x 5 之時間表投藥。重要的是以該順序的藥物治療（即最先以 Iressa®）攝取法會使帕西里紫杉的作用很差（圖 1 8 G）。Iressa®與帕西里紫杉的組合會產生比單獨使用任何一種單一試劑之抗腫瘤效應更差。

實例 9

以化合物 2 與以 H e r - 2 指引的抗體荷賽普停之組合會

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (61)

對以 H e r - 2 過度表現之人類乳癌細胞

生長產生加乘的抑制效應

以 H E R - 2 (或 c - e r b B 2) 原致癌基因編碼 1 8 5 k D a 之轉薄膜受體蛋白質，其在結構上與表皮生長因子受體或 H e r - 1 有關。在 2 5 % - 3 0 % 之初期乳癌中觀察到 H E R 2 蛋白質過度表現。 Herceptin® 是以重組體 D N A 衍生之人型化單株抗體，其以選擇性結合 H e r - 2 蛋白質之外細胞宿主。 Herceptin® 已在活體外分析及動物兩者之中展示出抑制過度表現 H e r - 2 之人類腫瘤細胞的增殖作用。因此，根據本發明提出的概念，Herceptin® 是一種使癌細胞成為非增殖性之試劑分類的實例，藉以使腫瘤細胞對以選擇性標的非增殖細胞的本發明化合物之抗癌作用敏感。因此，在本實例中，在以化合物 2 治療之前，先以 2 先預治療過度表現 H e r - 2 之人類乳癌細胞株 B T - 4 7 4，則其會產生對癌細胞生長具有加乘的抗增殖效應 (圖 1 9)。

實例 1 0

與本發明化合物組合之三苯氧胺具有以加乘殺死在雌激素依賴型人類乳癌異種移植中的癌細胞之作用

大部份的人類乳癌需要使腫瘤生長及進展之雌激素 (雌激素依賴型)。以抗雌激素，如三苯氧胺治療雌激素依賴型乳癌已展示出抑制在活體外及活體內兩者之中的腫瘤細胞增殖作用。為了評定本發明組合的抗癌劑在人類乳癌

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (62)

模氏中的效能，故將 M C F - 7 異種移植在無毛鼯鼠中生長及以本文的說明治療。利用化合物 2 與三苯氧胺之組合化療法會造成加強的抗腫瘤活性。事實上，在 8 隻在 M C F - 7 人類乳癌異種移植模氏中的鼯鼠有 3 隻觀察到腫瘤的減緩。圖 20 展示以化合物 2 當成單一試劑投藥只會對腫瘤生長產生非常適度的效應。單獨的三苯氧胺在該模式中更具有顯著的活性，與除去雌二醛片狀物約一樣有效，但是在以三苯氧胺治療，或除去片狀物之後，則觀察到所有腫瘤會再生長及沒有任何的治癒。相對之下，除了上述的治癒之外，與化合物 2 組合的 40 m p k 三苯氧胺 (p o , 100 m p k , q d x 10 , 兩期) 會造成以戲劇性降低中等腫瘤的重量。

實例 11

以誘發在腫瘤細胞中的非增殖性狀態 (靜止) 之雄激素—
切除治療法 (以外科或化學方式)

加強雄激素依賴型人類攝護腺癌對化合物 2 的敏感性

根據以上的說明，將細胞成為在各種生物條件下的非增殖性或“靜止”細胞。一種治療人類攝護腺癌熟知的方法係以化學割除。雖然本發明不依賴任何特殊的理論或機制，但是咸信以除去對腫瘤增殖重要的生長刺激物會使在雄激素依賴型攝護腺癌中的激素切除作用具有原靜止劑之作用。因此評定本發明的抗癌劑在人類攝護腺癌異種移植模式中的效能。

五、發明說明 (63)

在雄激素依賴型 s c M D A - P c a - 2 b 人類攝護腺癌異種移植模式中，以單獨的化合物治療 (4 0 0 m p k , p o , q 1 d x 1 0) 會對腫瘤生長具有適度的效應，如圖 2 1 的展示。雄激素切除治療法 (以外科割除) 也會降低腫瘤生長速度，但是未造成退化。根據數據的顯示 (圖 2 1) ，在割除之後 3 天投予化合物會造成快速的腫瘤退化。

另一種使得雄激素依賴型攝護腺癌細胞成為非增殖性細胞之方法是使用化學抗雄激素劑，如 Casodex®。事實上，目前已知部份攝護腺癌仍維持對 Casodex®治療法的敏感性，甚至其在逐漸成為非雄激素依賴型之後，並且反之亦然。已假設該現象係由雄激素受體中特殊的突變所造成的，其對雄激素及抗雄激素受體結合有不同的影響。為了測試以結合 Casodex®與化合物 2 的抗腫瘤效能，故吾等係利用 Casodex®- 反應，但是以約 P c a - 2 b - A 1 模式之非雄激素依賴型人類攝護腺癌。如圖 2 2 的展示，以 Casodex®與化合物 2 的組合效應在該腫瘤模式中具有顯然大於以單獨使用兩者以最大的耐藥劑量及攝取法 (化合物 2 及 Casodex®分別以 6 0 0 m p k , p o , q 1 D x 1 0 及 1 5 0 m p k , p o , q 1 D x 4) 投藥的任何一種試劑之效應。因此，以 Casodex®與化合物 2 之組合會產生以定義加乘的抗腫瘤活性，勝過以單一提供的每一種試劑。

實例 1 2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

結

五、發明說明 (64)

與 c d k 抑制劑 (化合物 9) 組合之化合物 2 會以嚴格的順序依賴方式產生加乘的殺細胞效應 (圖 2 3)

哺乳類細胞的絲裂分化需要絲胺酸／蘇胺酸蛋白質激酶 (已知的環－依賴型激酶 (C D K s)) 族系之綜合活性。C D K s (尤其是 C D K 2) 之抑制劑已展現出會抑制細胞增殖及遏止在細胞循環之 G 1 / S 範圍內的細胞。爲了測定以 C D K s 抑制劑 (C D K I) 與本發明化合物的組合化療法效應，故進行以 1 . 5 μ M 之選擇性

C D K 2 抑制劑經 4 小時期限治療以指數增殖之

A 2 7 8 0 s 人類卵巢癌細胞之研究。將化合物 9 (無效劑量) 與增加濃度的化合物 2 以組合治療 2 0 小時。使用兩種治療順序：(1) 以 4 小時的化合物 9 及接著以 2 0 小時的化合物 2，或 (2) 以 2 0 小時的化合物 2 及接著以 4 小時的化合物 9。如圖 2 3 的展示，在先投予

C D K 1 時，則會觀察到加乘的殺細胞作用，但是在先提供化合物 2 時，則未觀察到任何效應。以其支持先投予

C D K 1 會使得細胞成爲非增殖性，依次會使其對化合物 2 的胞毒作用敏感的假設。

實例 1 3

以艾波塞隆 B 轉化成艾波塞隆 F

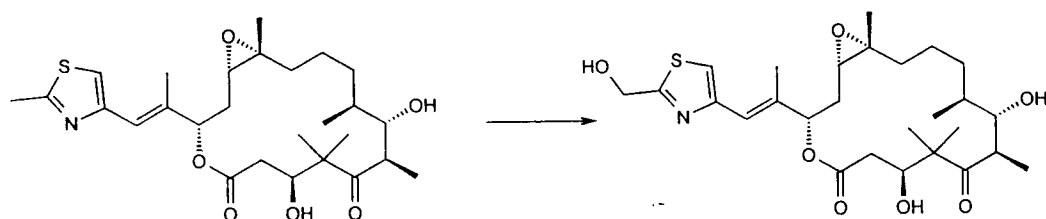
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (65)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

(i) 將 1 . 9 8 公克 (3 . 9 0 毫莫耳) 艾波塞隆 B 放在氬氣下及溶解在 6 0 毫升無水 CH_2Cl_2 中。將 0 . 7 2 0 公克 m C P B A (4 . 1 7 毫莫耳 , 1 . 0 7 當量) 加入該溶液中。允許混合物以 25°C 攪拌 5 . 5 小時。將反應混合物以 6 0 毫升 NaHCO_3 中止, 並以 3×75 毫升 CHCl_3 萃取。將有機相以 1 0 0 毫升水, 接著以 7 0 毫升 5 % Na_2SO_3 (水性) 及接著以 7 0 毫升食鹽水清洗。然後將有機相在 Na_2SO_4 上乾燥。將粗反應產物利用以 CHCl_3 中的 2 % MeOH 溶離之矽膠經色層法純化, 以產生成為白色鬆散固體之 0 . 9 7 6 公克 N - 氧化物 (4 8 %) 。

訂

終

(i i) 將溶解在 3 5 毫升無水 CH_2Cl_2 、2 , 6 - 盧剔啉 (1 . 7 3 毫升 , 1 4 . 8 8 毫莫耳 , 8 當量) 及 $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ (1 . 8 4 毫升 , 1 3 . 0 2 毫莫耳 , 7 當量) 中的 0 . 9 7 6 公克 N - 氧化物 (1 . 8 6 毫莫耳) 在氬氣下加入可再密封的管子中。將管子密封及以 70°C 加熱 2 5 分鐘。允許混合物冷卻, 並在氬氣流下除去溶劑, 接著在真空下濃縮成幾毫升的暗黃色溶液。將溶液以 2 5 毫升 MeOH 稀釋, 並加入 2 . 9 毫升 2 8 %

五、發明說明 (70)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

劑，並將結晶的殘餘物溶解在無水二氯甲烷 (7 5 0 毫升) 中及放置在氮氣下。加入三乙胺 (4 8 . 0 毫升， 2 . 3 當量)，並將反應冷卻至 -78°C 。以逐滴加入苄氧乙醯氯 (2 7 . 2 毫升， 1 . 1 5 當量)，並接著允許反應溫熱至室溫。在 2 4 小時之後，將其以 0 . 5 M HCl (兩次)、 NaHCO_3 飽和水溶液及食鹽水清洗，並乾燥 (Na_2SO_4)。除去溶劑，並將殘餘物在矽膠管柱上經色層法純化 (以包括 0 至 2 0 % EtOAc 之己烷中的 2 0 % 二氯甲烷之梯度溶離劑)，以得到成為結晶固體之 (+) 順式 - 4 - 特丁基 - 3 - 苄氧基 - 1 - 對 - 甲氧苄基吡啶酮 (4 6 . 9 公克， 9 2 %)： $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1 . 0 9 (s， 9 H)， 3 . 8 1 (s， 3 H)， 4 . 1 5 (d， 1 H， $J = 5 . 5 \text{ Hz}$)， 4 . 7 7 (d， 1 H， $J = 1 1 . 9 \text{ Hz}$)， 4 . 8 1 (d， 1 H， $J = 5 . 5 \text{ Hz}$)， 5 . 0 3 (d， 1 H， $J = 1 1 . 9 \text{ Hz}$)， 6 . 8 7 - 7 . 4 3 (m， 9 H)； LRMS (ESI) 3 4 0 ($[\text{M} + \text{H}]^+$)。將在 9 0 0 毫升水中的硝酸銨高鈾 (6 0 . 4 公克， 3 . 6 當量) 之溶液以 1 小時加入在冰浴中的乙腈 (6 0 0 毫升) 中的吡啶酮 (1 0 . 3 8 公克， 3 0 . 6 毫莫耳) 之徹底攪拌的溶液中。接著將反應以 EtOAc (兩次) 萃取，並將合併的有機萃取液以 NaHCO_3 飽和水溶液 (兩次)、2 0 % NaHSO_3 水溶液、 NaHCO_3 飽和水溶液及食鹽水清洗。在乾燥 (Na_2SO_4) 之後，除去溶劑，

裝

訂

線

五、發明說明 (7)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

並將殘餘物在矽膠管柱上經色層法純化（以包括 10 至 40 % E t O A c 之部份己烷之梯度溶離劑），以得到 5.64 公克少量雜質之（+）順式-3-苄氧基-4-特丁基-吡啶-2-酮：¹H-NMR (C D C l₃) δ 1.04 (s, 9 H), 3.51 (d, 1 H, J = 5.2 Hz), 4.71 (m, 2 H), 4.96 (d, 1 H, J = 11.9 Hz), 6.10 (br s, 1 H), 7.35 (m, 5 H)。將該物質（5.54 公克，23.8 毫莫耳）與在絕對 E t O H（100 毫升）中的木炭上的 2.5 公克 10 % P d 之懸浮液以 23 小時氫化（34 p s i H₂, P a r r 裝置）。再加入 2 公克 P d 觸媒，並在 50 p s i H₂ 下再持續氫化 17 小時。以過濾除去觸媒，並除去過濾物之溶劑，以留下粗（+）順式-3-羥基-4-（特丁基）-吡啶-2-酮：¹H NMR (C D C l₃ + 1 滴 D₂O) δ 1.05 (s, 9 H), 3.48 (d, 1 H, J = 5.0 Hz), 4.98 (d, 1 H, J = 5.0 Hz)。將該物質溶解在無水 N, N-二甲基甲醯胺（40 毫升）中，並加入咪唑（3.24 公克，2 當量）及三乙基甲矽烷氯（4.0 毫升，1 當量）。在 10 分鐘之後，將反應分溶在水與 E t O A c 與己烷（1:1）之混合物之間。將有機相以水（兩次）及食鹽水清洗，並接著乾燥（N a₂S O₄）。除去溶劑，並將殘餘物在矽膠管柱上經色層法純化（以己烷中的 20 至 25 % E t O A c 之梯度溶離劑），以得到

訂

線

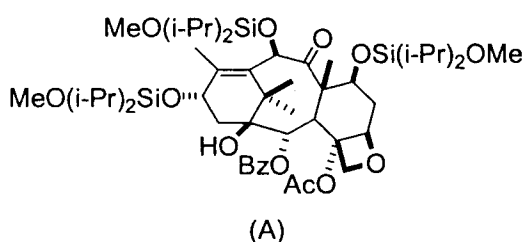
五、發明說明 (72)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

(+)-順式-4-特丁基-3-三乙基甲矽烷氧基吡啶-2-酮 (3.86 公克) : ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.70 (m, 6H), 0.98 (m, 18H), 3.39 (d, 1H, $J = 5.0 \text{ Hz}$), 4.88 (dd, 1H, $J = 2.1, 5.0 \text{ Hz}$), 6.08 (br s, 1H)。將在無水二氯甲烷 (24 毫升) 中的該吡啶酮 (2.04 公克, 7.92 毫莫耳)、二異丙乙胺 (1.66 毫升, 1.2 當量)、二碳酸二特丁酯 (1.90 公克, 1.1 當量) 及對-二甲胺吡啶 (194 毫克, 0.2 當量) 之溶液以室溫攪拌 3 小時。將反應混合物以二氯甲烷稀釋, 以食鹽水清洗及乾燥 (Na_2SO_4)。除去溶劑, 接著以矽膠管柱色層法 (以己烷中的 0 至 20% EtOAc 之梯度溶離劑) 得到成為油的 2.71 公克 (96%) 標題化合物: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.70 (m, 6H), 1.00 (m, 9H), 1.09 (s, 9H), 1.53 (s, 9H), 3.90 (d, 1H, $J = 6.5 \text{ Hz}$), 4.93 (d, 1H, $J = 6.5 \text{ Hz}$)。

實例 18

漿果赤霉素衍生物 A 之製備作用



五、發明說明 (73)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

將咪唑 (47 公克 , 691 毫莫耳) 在室溫下加入在無水 N , N - 二甲基甲醯胺 (DMF) (500 毫升) 中的 10 - 脫乙酰漿果赤霉素 (47.4 公克 , 87 毫莫耳) 之溶液中。將溶液攪拌 10 - 15 分鐘 , 直到觀察到澄清的溶液為止。將二異丙基二氯矽烷 (58 毫升 , 322 毫莫耳) 以逐滴加入反應混合物中。將反應混合物以室溫攪拌 16 小時。將另外的二異丙基二氯矽烷量 (6 毫升) 加入溶液中 , 並將反應混合物攪拌 60 分鐘。在該點的 HPLC 顯示反應完成。將甲醇 (36 毫升) 加入混合物中及將溶液攪拌 60 分鐘。將反應結束 , 並以特丁基甲酮 (TBME) (500 毫升) 與水 (200 毫升) 之混合物稀釋。將層分離 , 並將有機相以食鹽水 (250 毫升) 清洗 , 乾燥 (硫酸鈉) 及蒸發 , 以得到成為白色非晶形化合物之三甲矽烷基化漿果赤霉素衍生物 A (91 公克 , > 100 % 產量) , 並在以下的步驟中使用未進一步純化的該化合物。

LRMS (ESI) $M + C_{50}H_{84}O_{13}Si_3$ 之計算值 : 977。實驗值 977。

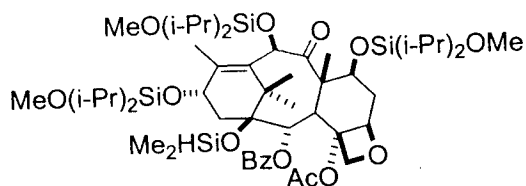
實例 19漿果赤霉素衍生物 B 之製備作用

裝

訂

線

五、發明說明 (74)

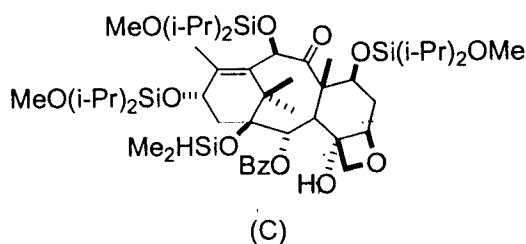


(B) 將咪唑 (22 公克 , 320 毫莫耳) 在 0°C 下加入在 DMF (500 毫升) 中的漿果赤霉素衍生物 A (90 公克 , 92 毫莫耳) 之溶液中。在 0°C 下以逐滴加入二甲基氯矽烷 (35 毫升 , 320 毫莫耳) 。在該點觀察到化合物的沉澱作用。將反應混合物 (泥漿狀) 以 0°C 攪拌 0.5 小時。將固體過濾及以冷 DMF (3×150 毫升) 清洗。在以空氣乾燥之後, 將固體再溶解在 TBME (700 毫升) 中, 並將溶液以水 (3×200 毫升) 及食鹽水 (250 毫升) 清洗, 並乾燥 (硫酸鈉) 。將溶液經由短的二氧化矽墊過濾。在真空下除去溶劑, 以得到 77% 產量 (70 公克) 之 B。

LRMS (ESI) $\text{M} + \text{C}_{50}\text{H}_{90}\text{O}_{13}\text{Si}_4$ 之計算值 : 1035。實驗值 1035。

實例 20

漿果赤霉素衍生物 C 之製備作用



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

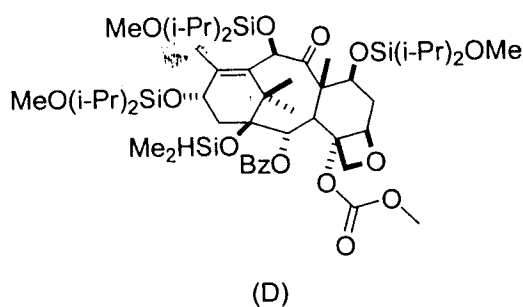
五、發明說明 (75)

將 R e d - A 1 ® (5 0 毫 升 , 1 6 0 毫 莫 耳 , 在 甲 苯 中的 6 5 重 量 % 之 雙 (2 - 甲 氧 基 乙 氧 基) 氫 化 鋁 鈉 溶 液) 在 -34°C 下 以 1 0 分 鐘 逐 滴 加 入 在 甲 苯 (6 8 0 毫 升) 中 的 B (6 6 . 3 公 克 , 6 4 毫 莫 耳) 之 攪 拌 溶 液 中 。 將 反 應 混 合 物 溫 熱 至 -25°C 及 攪 拌 1 . 5 小 時 。 將 甲 醇 (6 2 毫 升) 以 逐 滴 加 入 內 溫 維 持 在 -20 至 -25°C 之 間 的 反 應 混 合 物 中 。 將 溶 液 以 T B M E (5 0 0 毫 升) 稀 釋 , 接 著 加 入 1 N 氫 氧 化 鈉 溶 液 (6 0 毫 升) 及 食 鹽 水 (6 0 毫 升) 。 將 溶 液 攪 拌 3 0 分 鐘 。 將 矽 藻 土 (1 2 公 克) 加 入 混 合 物 中 , 攪 拌 1 0 分 鐘 , 並 經 由 矽 藻 土 墊 過 濾 。 將 層 分 離 。 將 有 機 層 以 水 及 食 鹽 水 清 洗 , 並 乾 燥 (硫 酸 鈉) 。 接 著 在 除 去 溶 劑 之 前 , 先 將 溶 液 通 過 短 的 二 氧 化 矽 墊 。 獲 得 成 為 白 色 固 體 之 9 7 % 產 量 (6 2 公 克) 之 化 合 物 。

L R M S (E S I) M + C₅₀H₈₈O₁₂Si₄ 之 計 算 值 :
9 9 3 。 實 驗 值 9 9 3 。

實 例 2 1

漿 果 赤 霉 素 衍 生 物 D 之 製 備 作 用



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

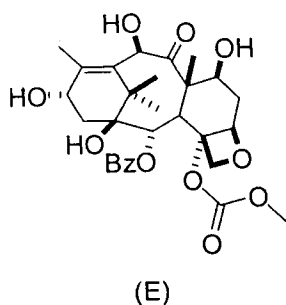
五、發明說明 (76)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

在氬氣下，將雙（三甲基甲矽烷基）醯胺鋰（125 毫升，125 毫莫耳，在 THF 中的 1 M 溶液）在 -60°C 下以逐滴加入在無水四氫呋喃（THF）（600 毫升）中的漿果赤霉素衍生物 C（62 公克，62 毫莫耳）之溶液中。將溶液攪拌 15 分鐘，接著加入氯基甲酸甲酯（9 毫升，116 毫莫耳），將溶液的內溫維持在 -60°C 。將反應緩慢溫熱至 0°C ，並將混合物攪拌 3 小時。在反應完成之後，加入飽和氯化銨（300 毫升）。將反應混合物以 TBME（100 毫升）萃取。將有機層以飽和氯化銨（200 毫升）、水（200 毫升）及食鹽水（200 毫升）清洗，乾燥（硫酸鈉）及蒸發，以提供成為油的 D（67 公克， $>100\%$ ）。在以下的步驟中使用未進一步純化之粗物質。

LRMS (ESI) $\text{M} + \text{C}_{52}\text{H}_{90}\text{O}_{14}\text{Si}_4$ 之計算值：1051。實驗值 1051。

實例 2 2

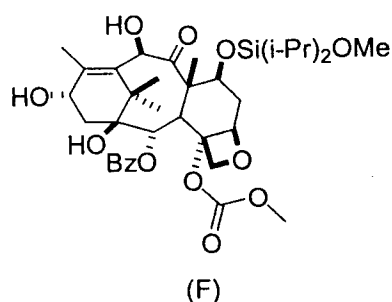
漿果赤霉素衍生物 E 之製備作用

五、發明說明 (77)

將三乙胺・氫氟酸複合物 (5 6 毫升, 3 4 4 毫莫耳) 在室溫下加入在無水 T H F (2 6 0 毫升) 中的漿果赤霉素衍生物 D (6 2 公克, 5 9 毫莫耳) 之溶液中。將反應攪拌 3 小時。將反應混合物以醋酸乙酯 (3 5 0 毫升) 稀釋, 並以水 (2 0 0 毫升) 及食鹽水 (2 0 0 毫升) 清洗, 乾燥 (硫酸鈉) 及蒸發, 以得到 E (4 3 公克, > 1 0 0 % 粗產量)。將粗化合物在熱醋酸乙酯 (3 5 0 毫升) 與己烷 (5 0 毫升) 之混合物中再製成泥狀, 以得到 9 0 % 產量之純 E。

L R M S (E S I) M + C₂₉H₃₆O₁₁ 之計算值 :
5 6 0。實驗值 5 6 0。

實例 2 3

漿果赤霉素衍生物 F 之製備作用

將二異丙基二氯矽烷 (2 6 . 8 毫升) 在 - 6 5 °C 的氫氣下加入漿果赤霉素衍生物 E (3 2 公克, 5 7 毫莫耳) 及咪唑 (1 1 . 7 公克, 1 7 2 毫莫耳, 在 D M F (2 2 0 毫升) 中) 之攪拌溶液中。將反應混合物之溫度維

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

終

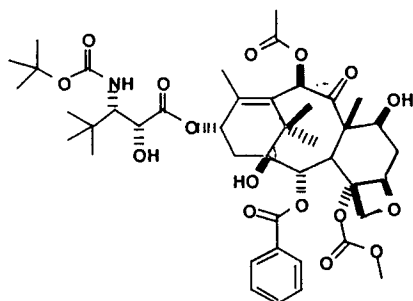
五、發明說明 (79)

合物攪拌 15 分鐘，接著加入醋酸酐（5.8 毫升，63 毫莫耳）。將反應混合物以 -40°C 攪拌 30 分鐘。加入醋酸（3.6 毫升）及除去冷卻浴。將反應混合物以 T B M E（300 毫升）萃取。將有機層分離，並以水（3 x 150 毫升）及食鹽水（150 毫升）清洗，乾燥（硫酸鈉）及蒸發，以得到粗產物。以自 T H F：庚烷（1：6）之混合物的結晶作用達到該化合物的純化作用。以 40 公克的輸入量提供 21 公克結晶之標題產物（60% 產量）。

L R M S (E S I) M + C₃₈H₅₄O₁₃Si 之計算值：746。實驗值 746。

實例 25

3'-特丁基-3'-N-特丁氧羰基-4-脫乙酰基-
3'-脫苯基-3'-N-脫苯醯基-4-O-甲氧羰基
帕西里紫杉之製備作用



將在無水 T H F（100 毫升）中的（±）-順式-4-特丁基-1-（特丁氧羰基）-3-三乙基甲矽烷氧基

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

續

五、發明說明 (80)

吡丁啉 - 2 - 酮 (2 . 7 1 公克 , 5 當量) 及 4 - 脫乙醯基 - 7 - [雙異丙基 (甲氧基)] 甲矽烷氧基 - 4 - 甲氧羰基漿果赤霉素 (1 . 1 3 公克 , 1 . 5 2 毫莫耳) 之溶液在 N_2 下冷卻至 $-50^{\circ}C$, 並加入雙 (三甲基甲矽烷基) 醯胺鋰之溶液 (1 . 9 7 毫升 , 1 . 3 當量 , 在 T H F 中的 1 . 0 M) 。在 5 分鐘之後 , 將其轉移至維持在 -35 至 $-30^{\circ}C$ 之浴中經 2 0 小時 , 並接著以 $-25^{\circ}C$ 經 2 4 小時。接著將反應以 NH_4Cl 飽和水溶液中止 , 並以 E t O A c 與己烷 (1 : 1) 之混合物萃取。將有機萃取液以食鹽水清洗及乾燥 (Na_2SO_4) 。除去溶劑 , 並將殘餘物以色層法純化 (在 6 毫米矽膠層板上的輻射色層法 , 以己烷中的 5 至 2 0 % E t O A c 之梯度溶離劑) , 以得到成爲 2 ' , 3 ' - 非對映異構混合物的 1 . 5 5 公克 3 ' - 特丁基 - 3 ' - N - 特丁氧羰基 - 7 - [雙異丙基 (甲氧基)] 甲矽烷氧基 - 4 - 脫乙醯基 - 3 ' - 脫苯基 - 3 ' - 脫苯醯基 - 4 - O - 甲氧羰基 - 2 ' - 三乙基甲矽烷氧基帕西里紫杉。將該混合物溶解在無水 T H F (6 0 毫升) 中 , 並加入三乙胺三氟化氫 (0 . 9 2 毫升 , 4 當量) 。在室溫下 2 2 小時之後 , 將反應混合物以 $NaHCO_3$ 飽和水溶液中中和 , 並接著以 E t O A c 萃取。將有機萃取液以食鹽水清洗 , 乾燥 (Na_2SO_4) , 並除去溶劑。將殘餘物以色層法純化 (輻射色層法 , 2 毫米矽膠層板 , 以己烷中的 1 0 至 5 0 % E t O A c 之梯度溶離劑) , 以得到 (溶離順序) : 2 1 0 毫克 (1 8 %)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (81)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

裝

2' S, 3' R - 3' - 特丁基 - 3' - N - 特丁氧羰基
 - 4 - 脫乙醯基 - 3' - 脫苯基 - 3' - N - 脫苯醯基 -
 4 - O - 甲氧羰基帕西里紫杉 { ^1H NMR (CDCl₃) δ 1.04 (s, 9H), 1.13 (s, 3H),
 1.20 (s, 3H), 1.37 (s, 9H),
 1.65 (s, 1H), 1.66 (s, 3H),
 1.84 - 1.93 (m, 2H), 2.17 (s, 3H)
), 2.25 (s, 3H), 2.55 (m, 3H),
 3.00 (d, 1H, J = 6.5 Hz), 3.74 (d,
 1H, J = 10.8 Hz), 3.79 (d, 1H, J
 = 6.9 Hz), 3.92 (s, 3H), 4.16 (d,
 1H, J = 8.5 Hz), 4.33 (d, 1H, J =
 8.5 Hz), 4.42 (m, 1H), 4.54 (d,
 1H, J = 6.5 Hz), 4.87 (d, 1H, J =
 10.6 Hz), 5.01 (d, 1H, J = 7.7 Hz
), 5.68 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 5.76
 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 7.44 -
 8.05 (m, 5H); LRMS (ESI) 846 [(
 M + H)⁺] } 及 668 毫克 (56%) 標題化合物 { ^1H
 NMR (CDCl₃) δ 1.07 (s, 9H),
 1.14 (s, 3H), 1.24 (s, 3H),
 1.33 (s, 9H), 1.66 (s, 4H),
 2.23 (s, 3H), 2.38 - 2.59 (m, 4H
), 3.11 (d, 1H, J = 5.8 Hz), 3.77

五、發明說明 (82)

(d , 1 H , J = 1 1 . 1 H z) , 3 . 8 2 (d , 1 H , J = 7 . 0 H z) , 3 . 9 6 (s , 3 H) , 4 . 2 0 (d , 1 H , J = 8 . 6 H z) , 4 . 3 3 (d , 1 H , J = 8 . 6 H z) , 4 . 3 9 (m , 1 H) , 4 . 5 3 (d , 1 H , J = 5 . 4 H z) , 4 . 8 8 (d , 1 H , J = 1 0 . 6 H z) , 4 . 9 8 (d , 1 H , J = 7 . 9 H z) , 5 . 6 9 (d , 1 H , J = 7 . 1 H z) , 6 . 0 3 (m , 1 H) , 6 . 2 8 (s , 1 H) , 7 . 4 0 - 8 . 1 1 (m , 5 H) ; L R M S (E S I) 8 4 6 [(M + H) ⁺] } 。

不是將本發明限制成以上特別說明的具體實施例，但是能夠以不違背附加的申請專利範圍做變化及修正。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

公 告 本

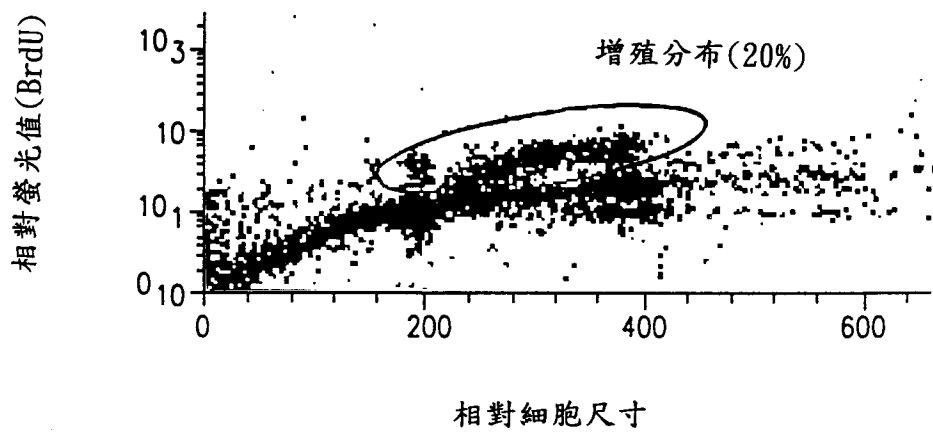


圖 1

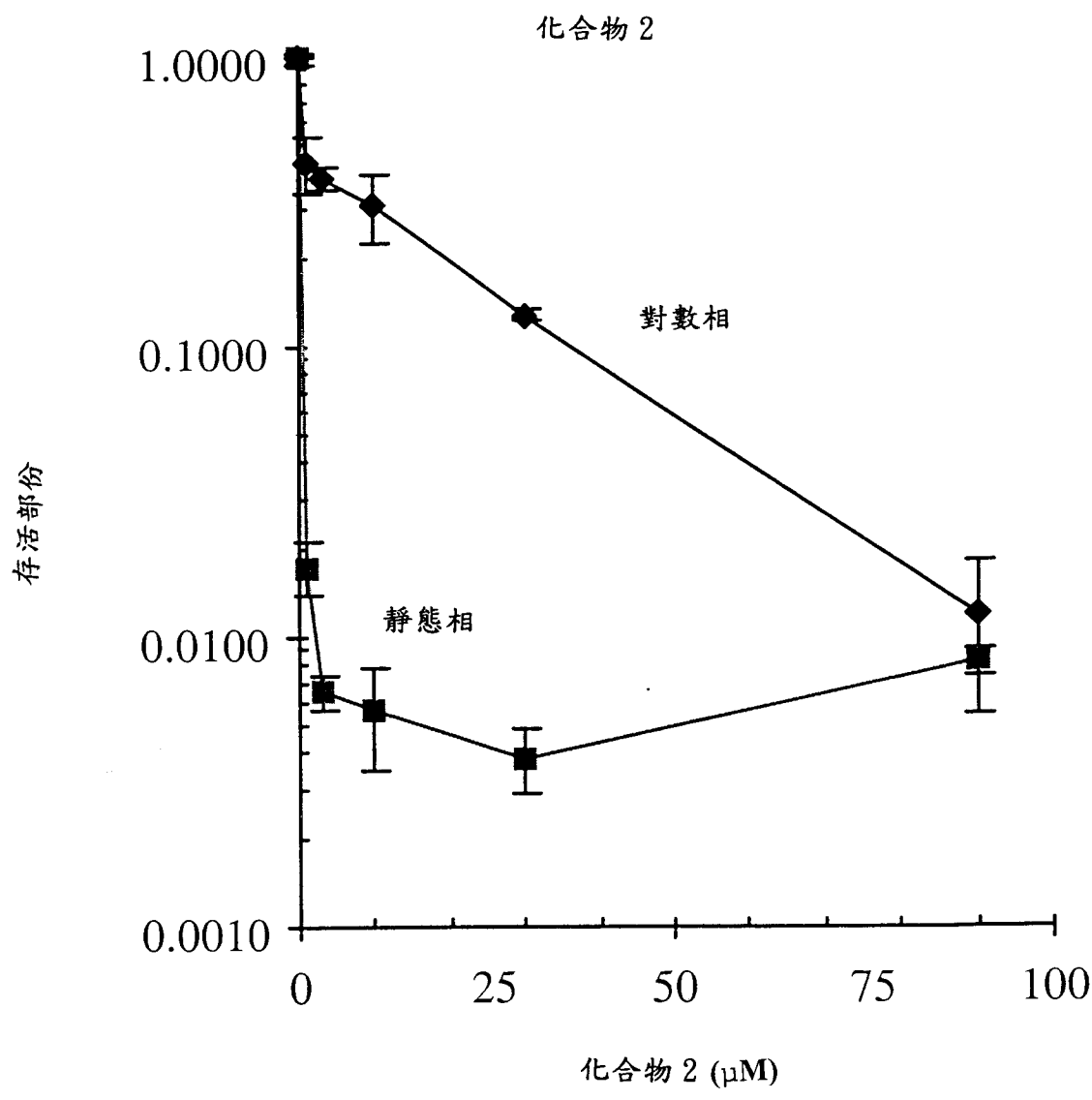


圖 2

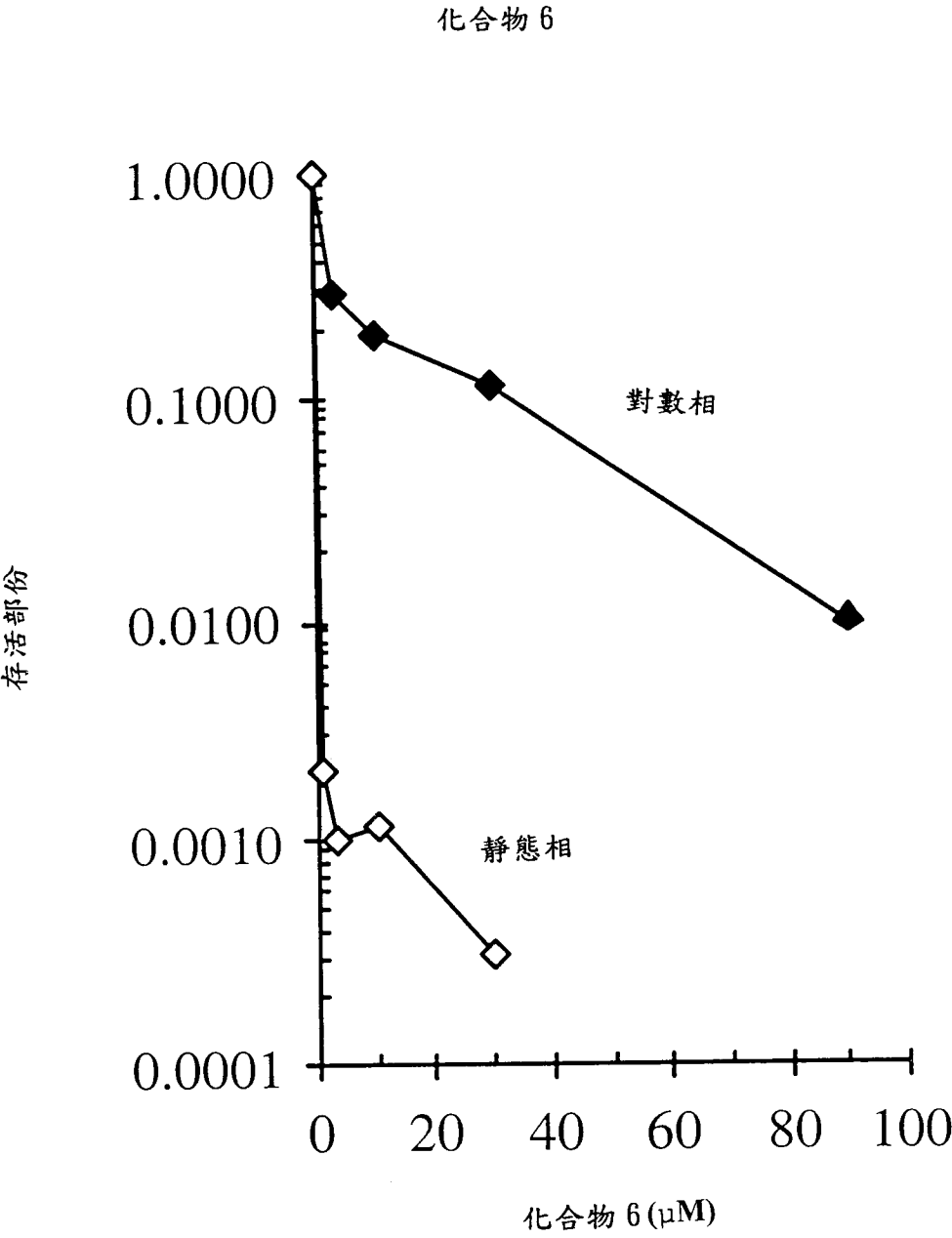


圖 3

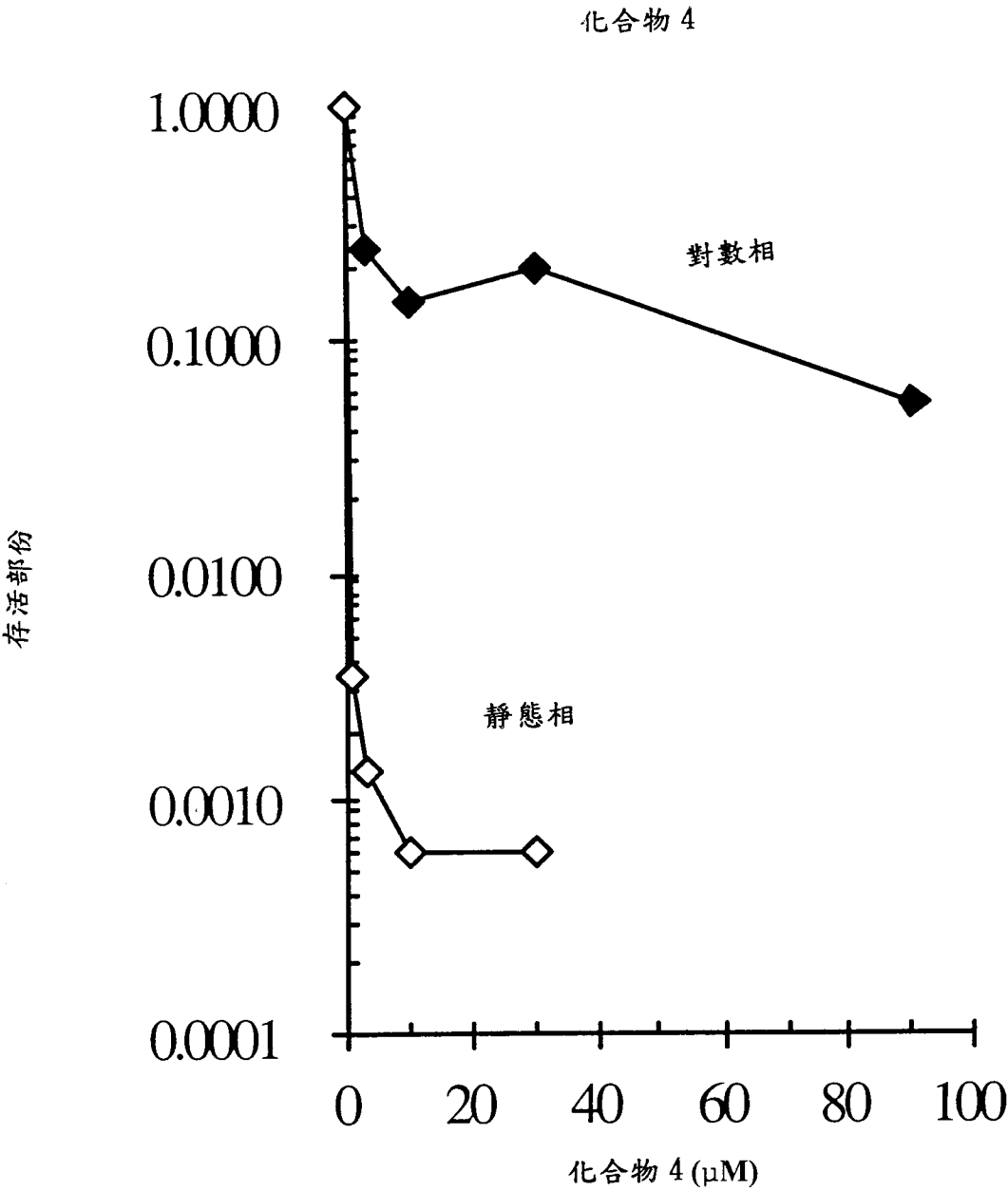


圖 4

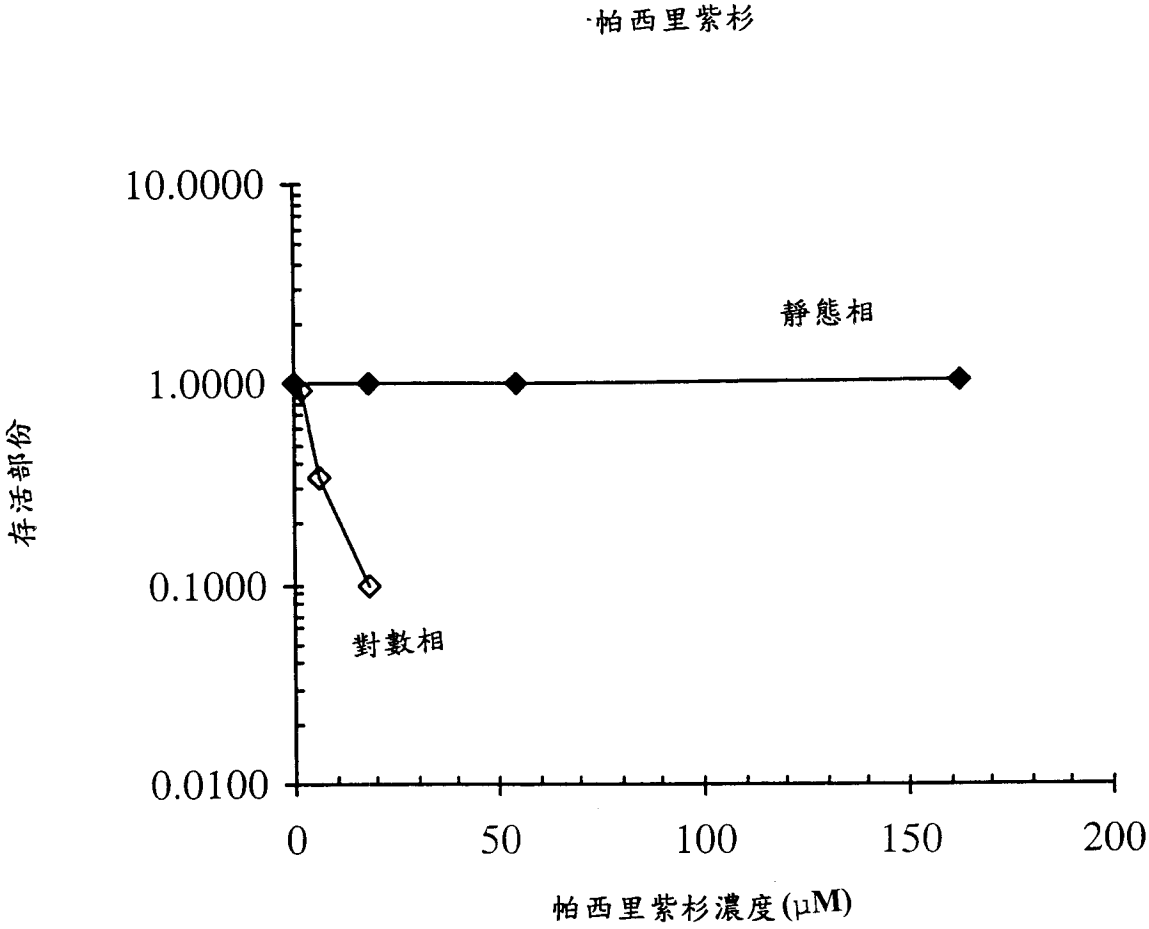


圖 5

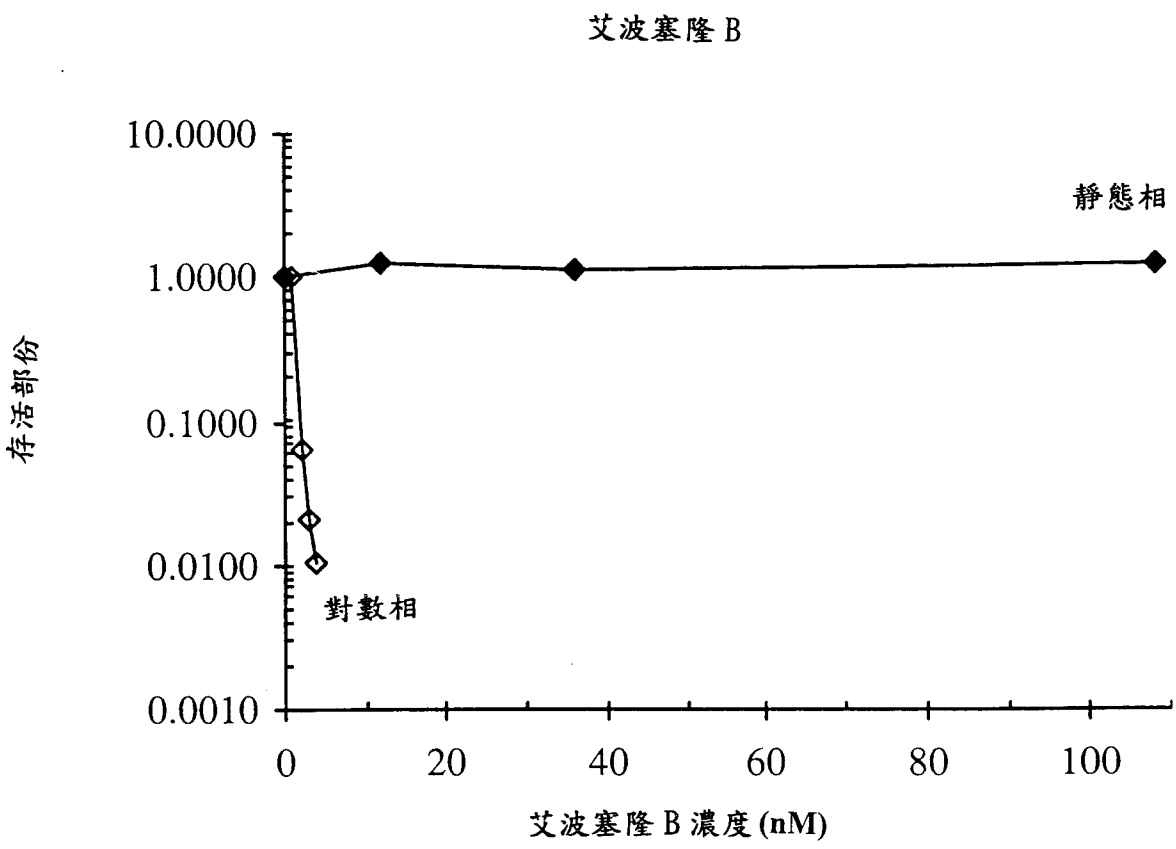


圖 6

以帕西里紫杉+化合物 2 之組合化療法

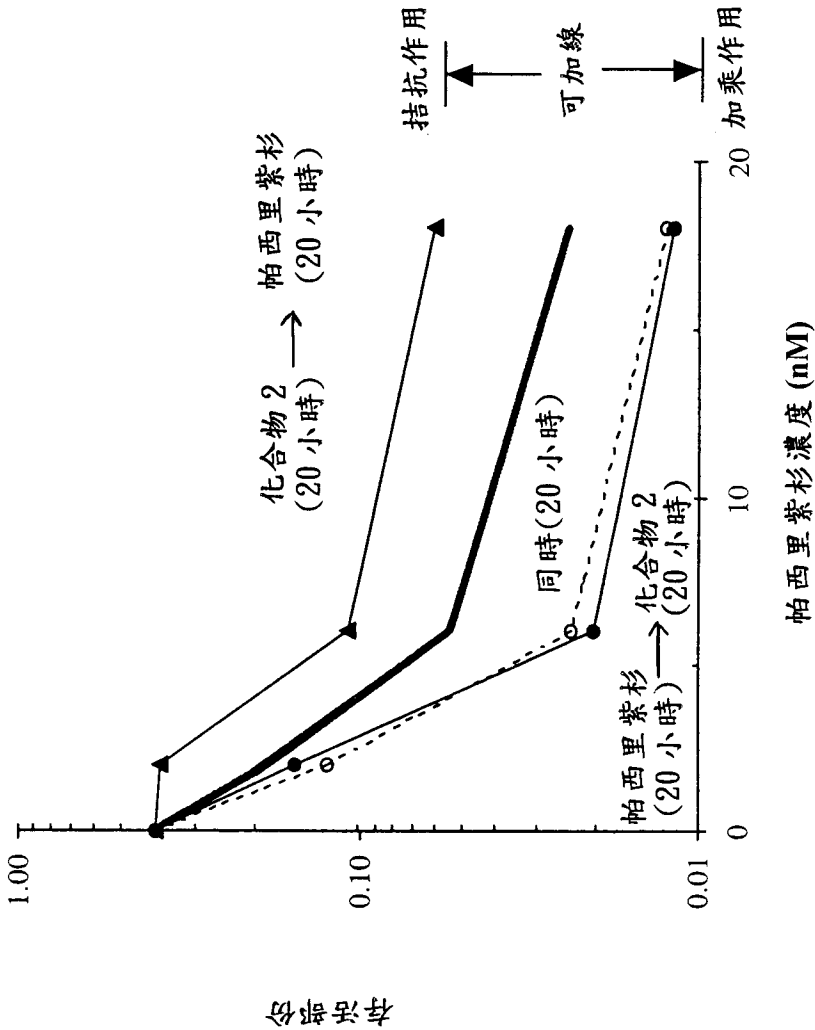


圖 7

以化合物 1+化合物 2 之組合化療法

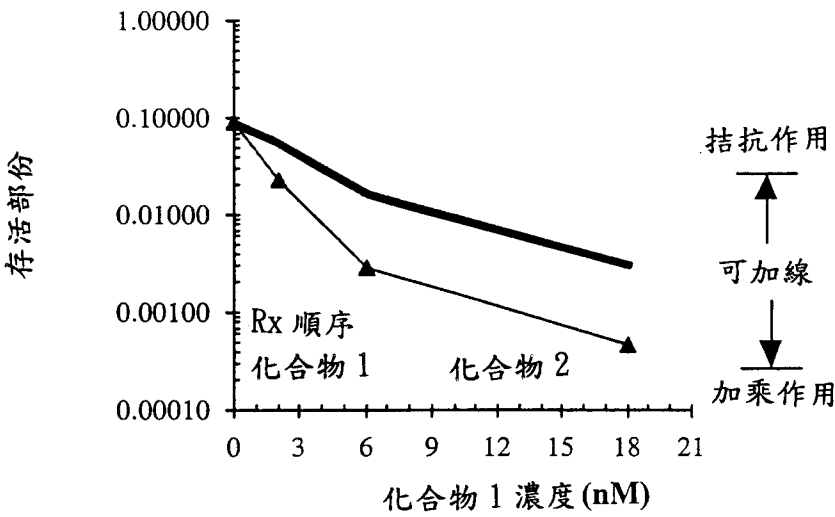


圖 8

以化合物 1+化合物 2 之組合化療法

—— 可加線
—▲— Rx 順序: 化合物 1 → 化合物 2

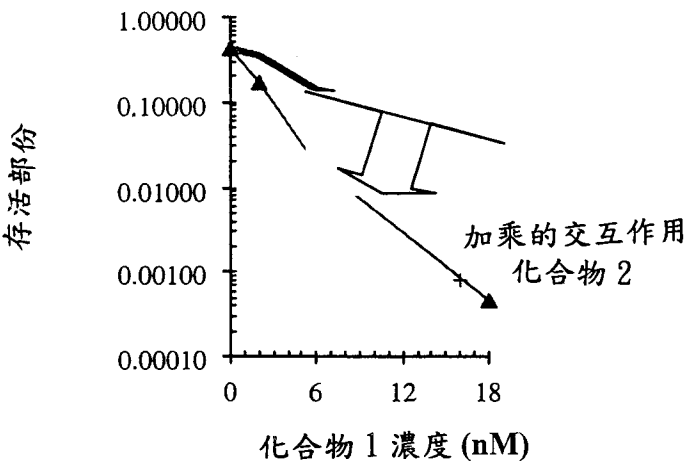


圖 9

以化合物 1+化合物 2 之組合化療法

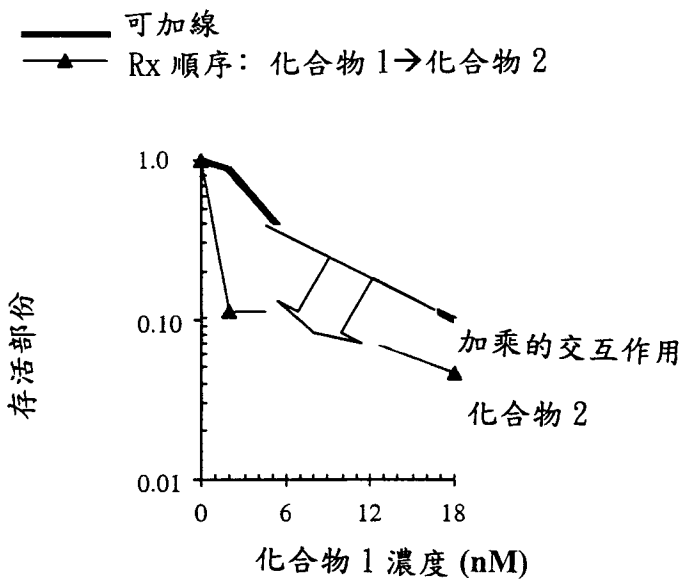


圖 10

以帕西里紫杉+化合物 2 之組合化療法

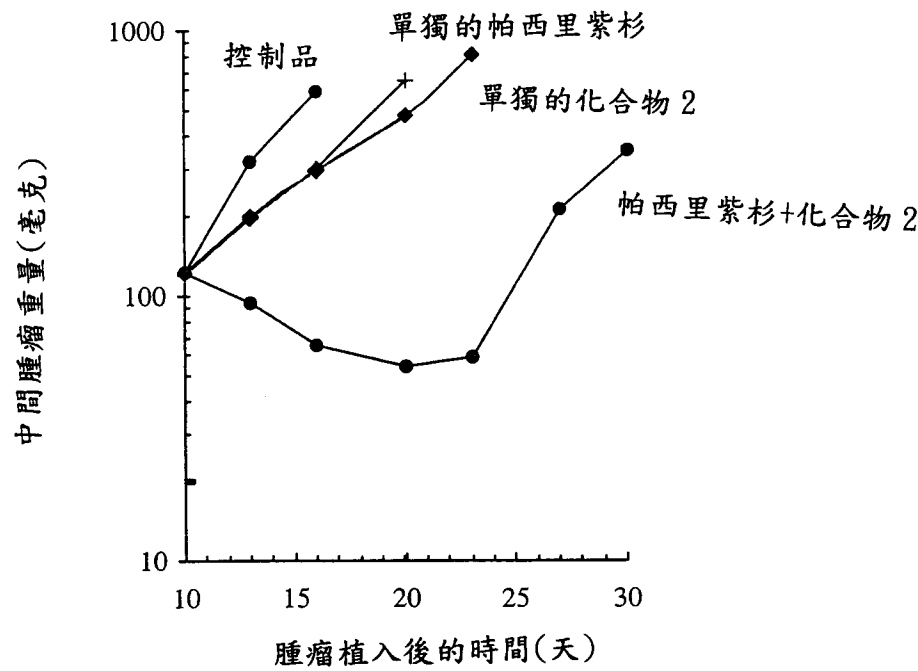


圖 11

以帕西里紫杉+化合物 2 之組合治療法

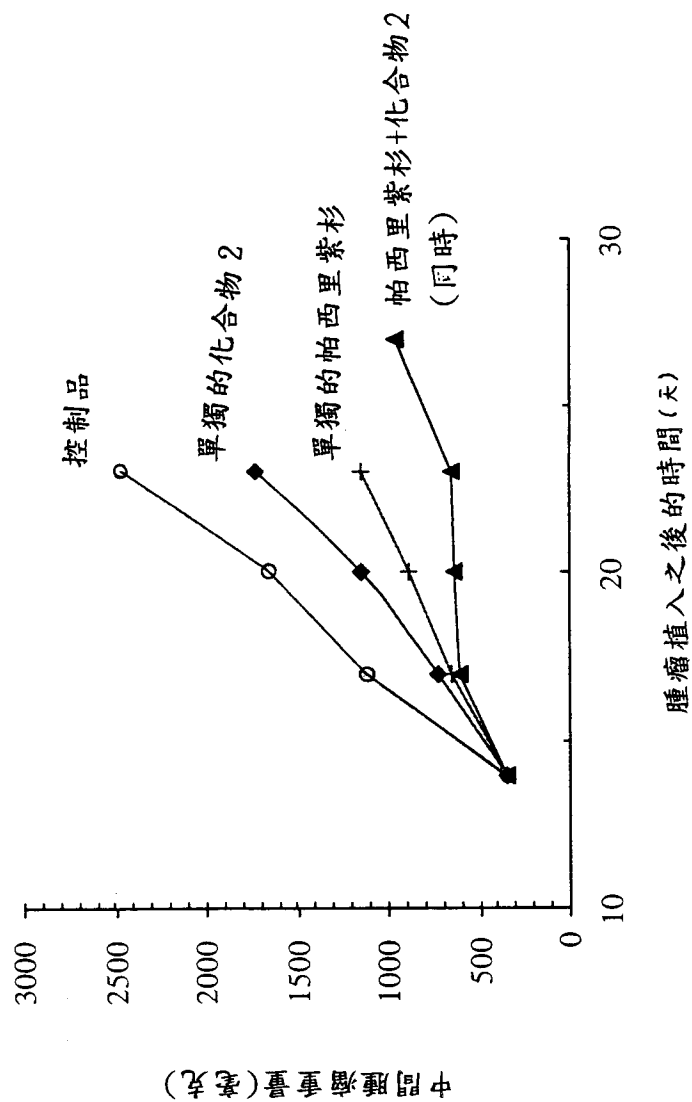


圖 12

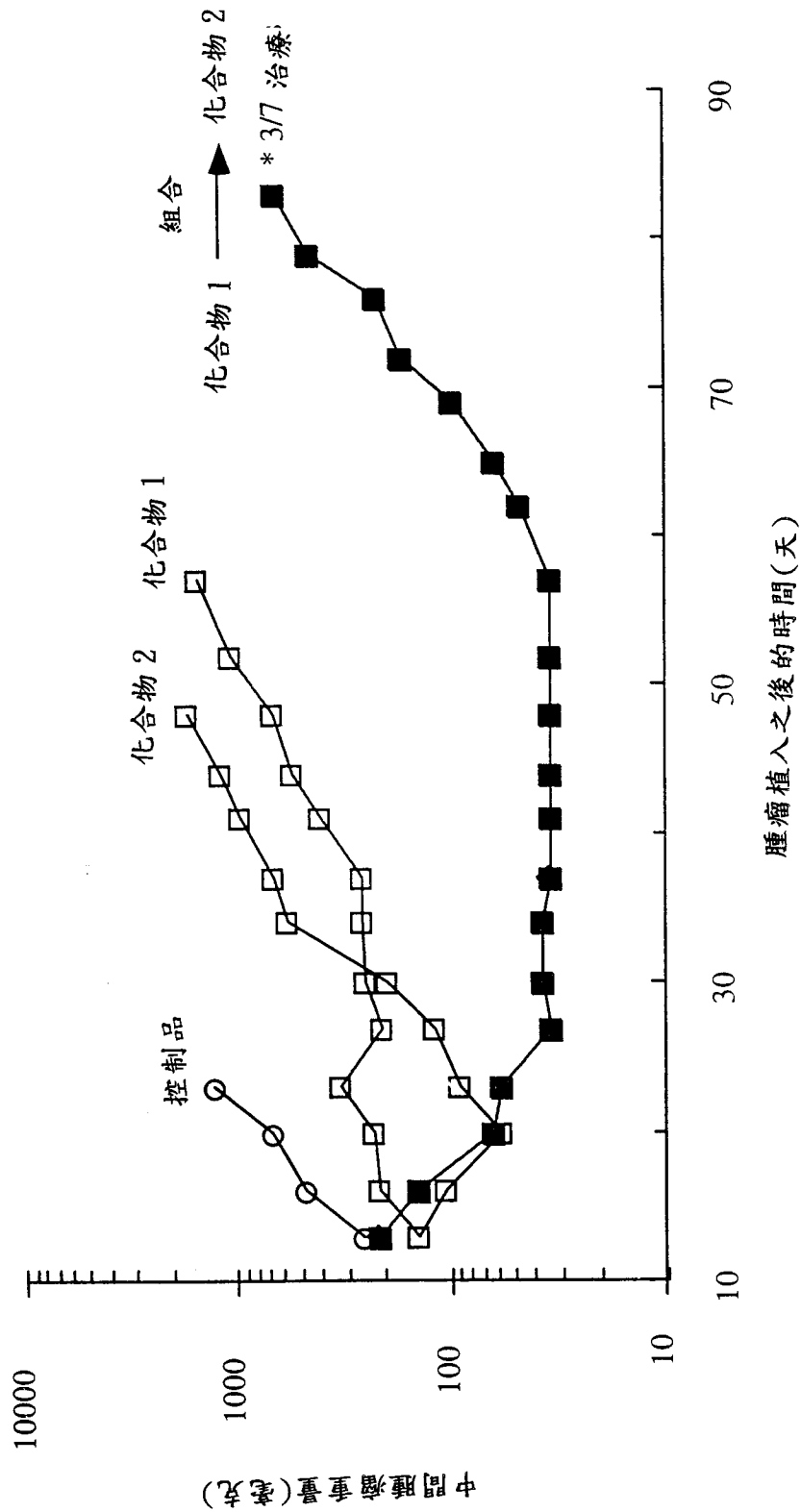


圖 13

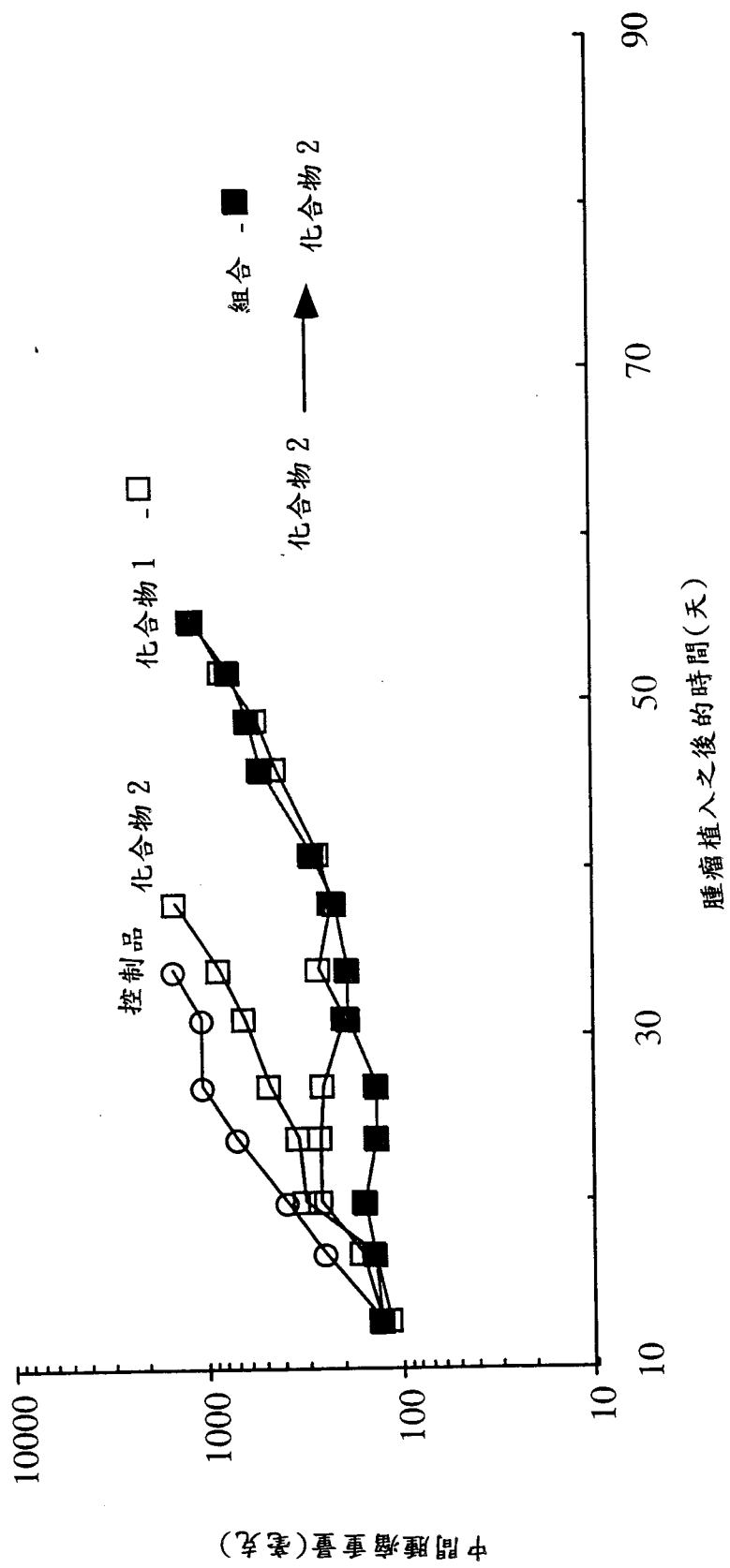


圖 14

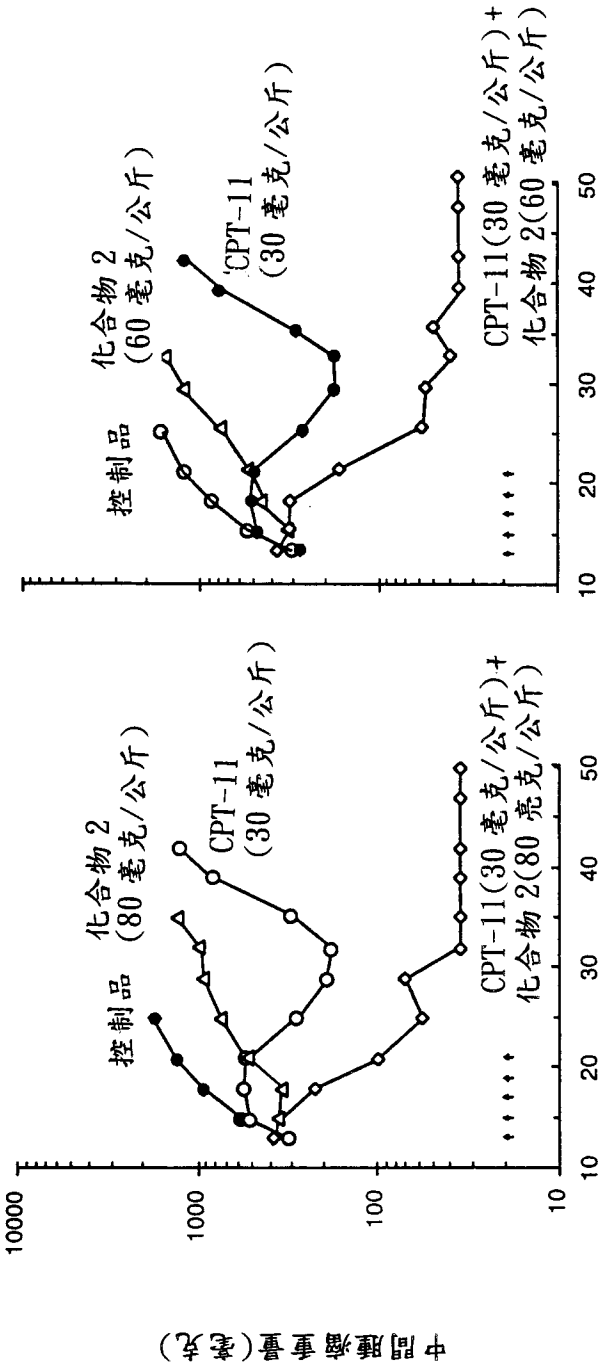


圖 15A

圖 15B

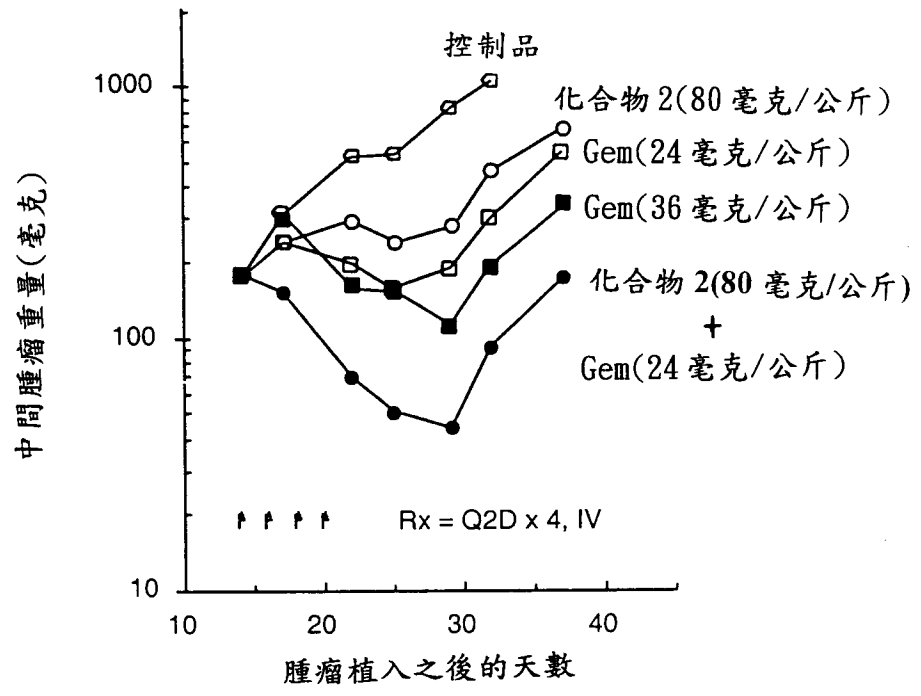


圖 16A

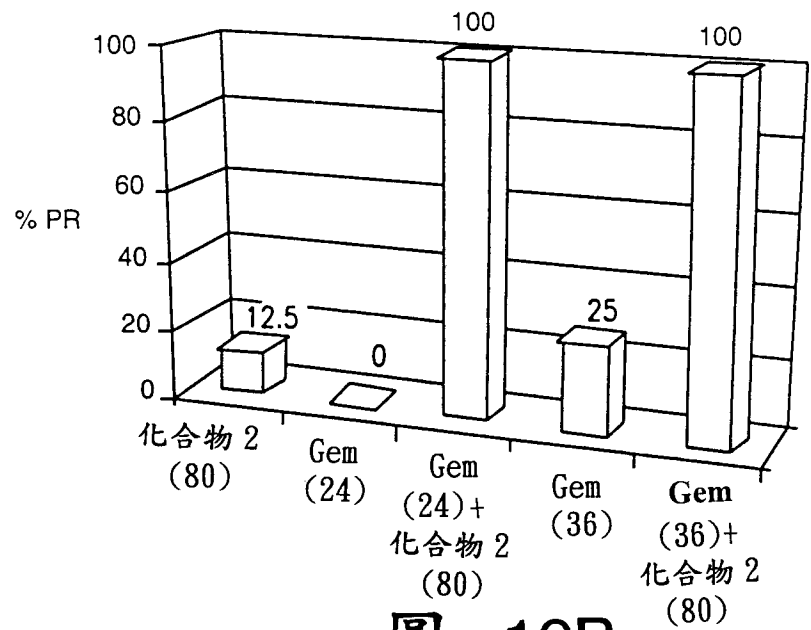


圖 16B

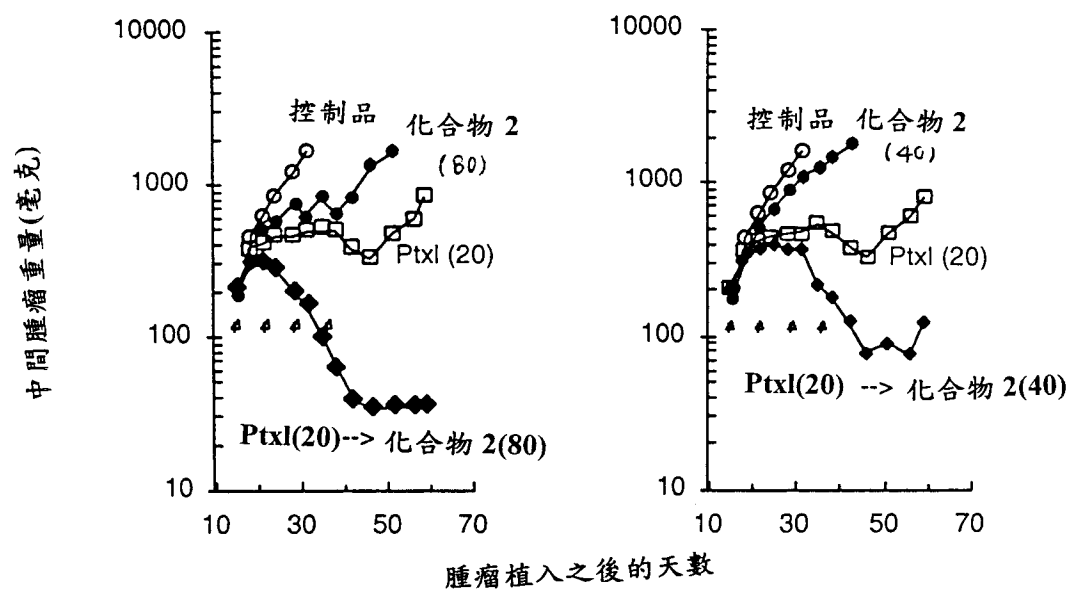


圖 17A

圖 17B

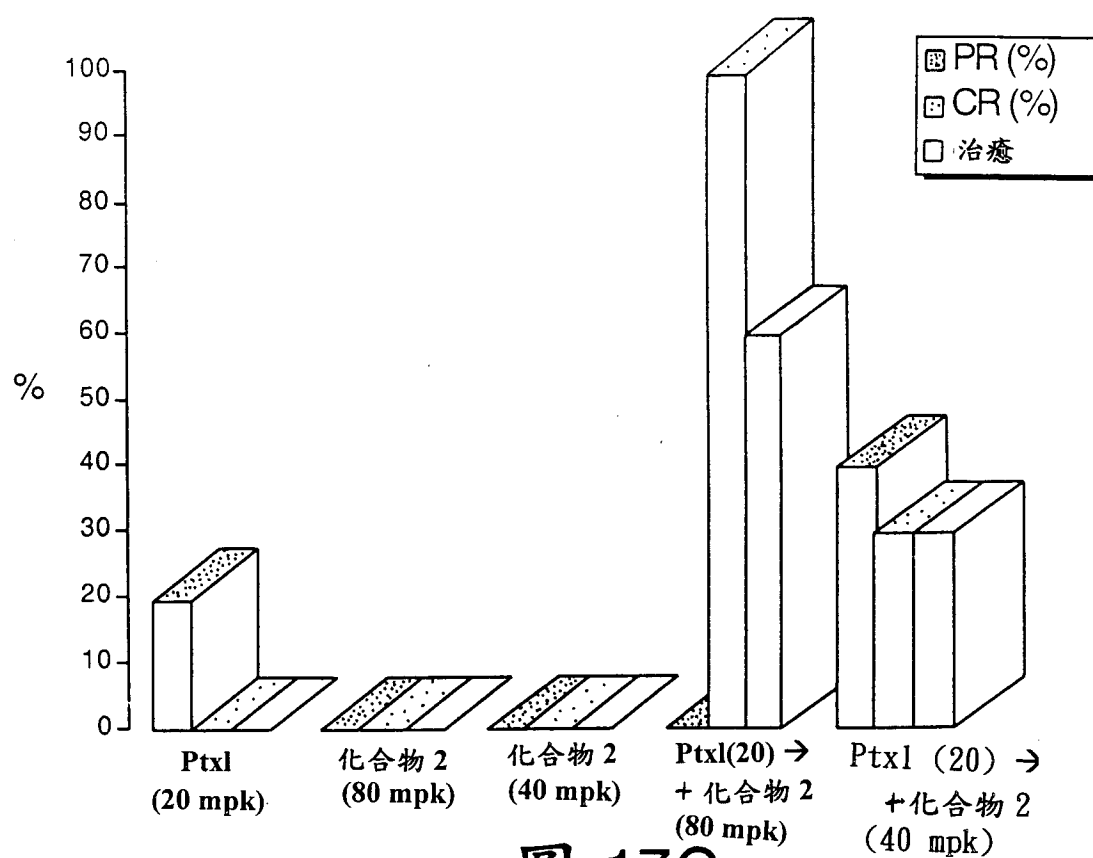


圖 17C

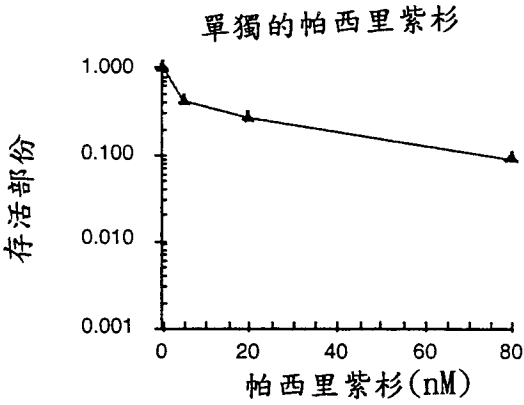


圖 18A

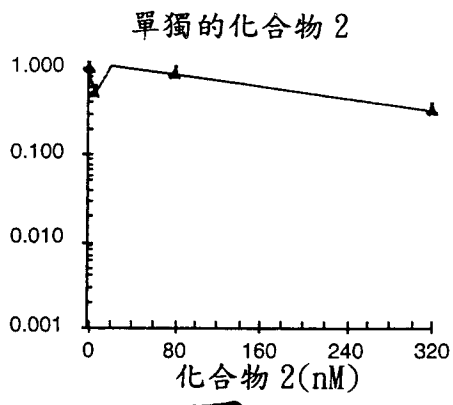


圖 18B

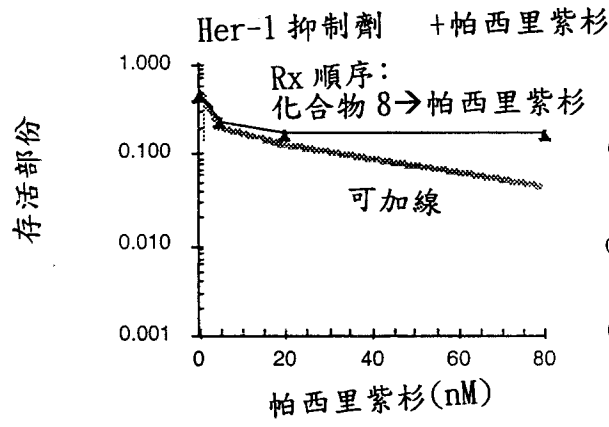


圖 18C

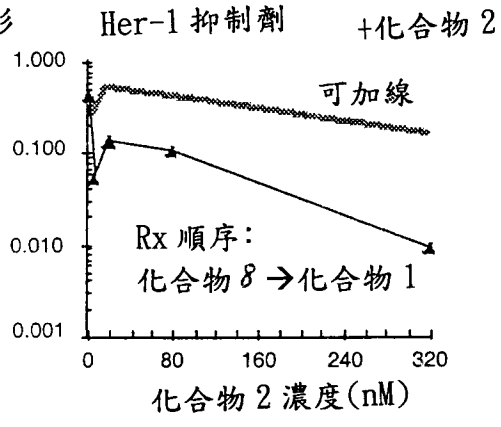


圖 18D

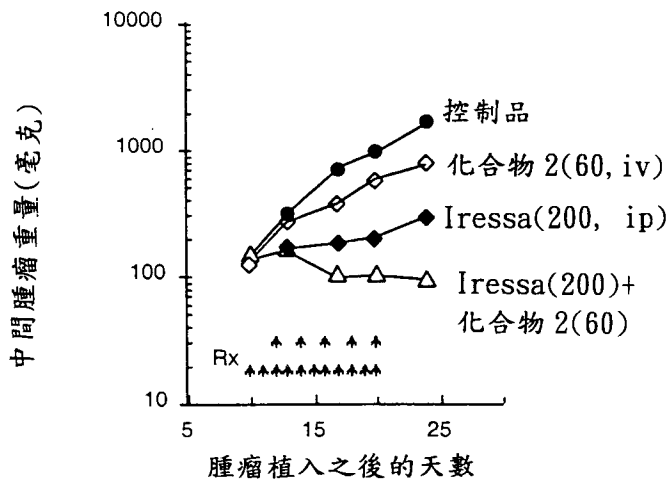


圖 18E

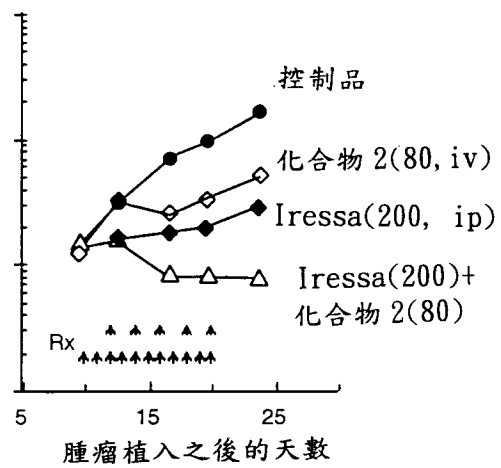


圖 18F

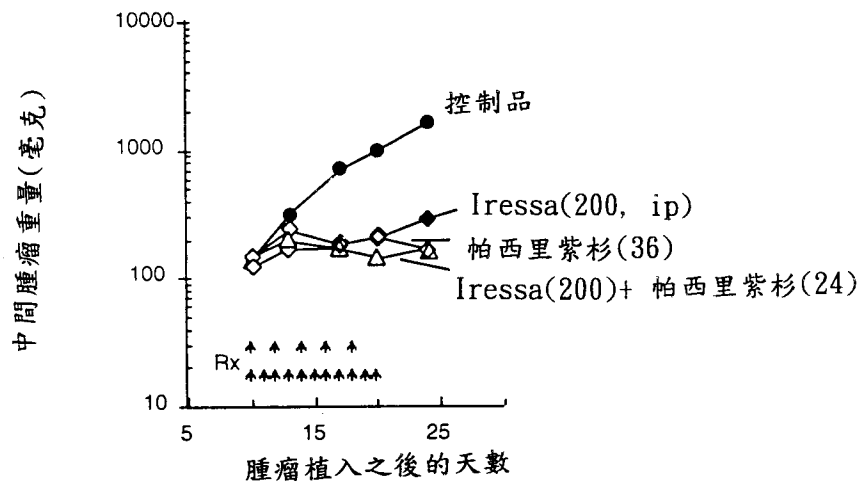


圖 18G

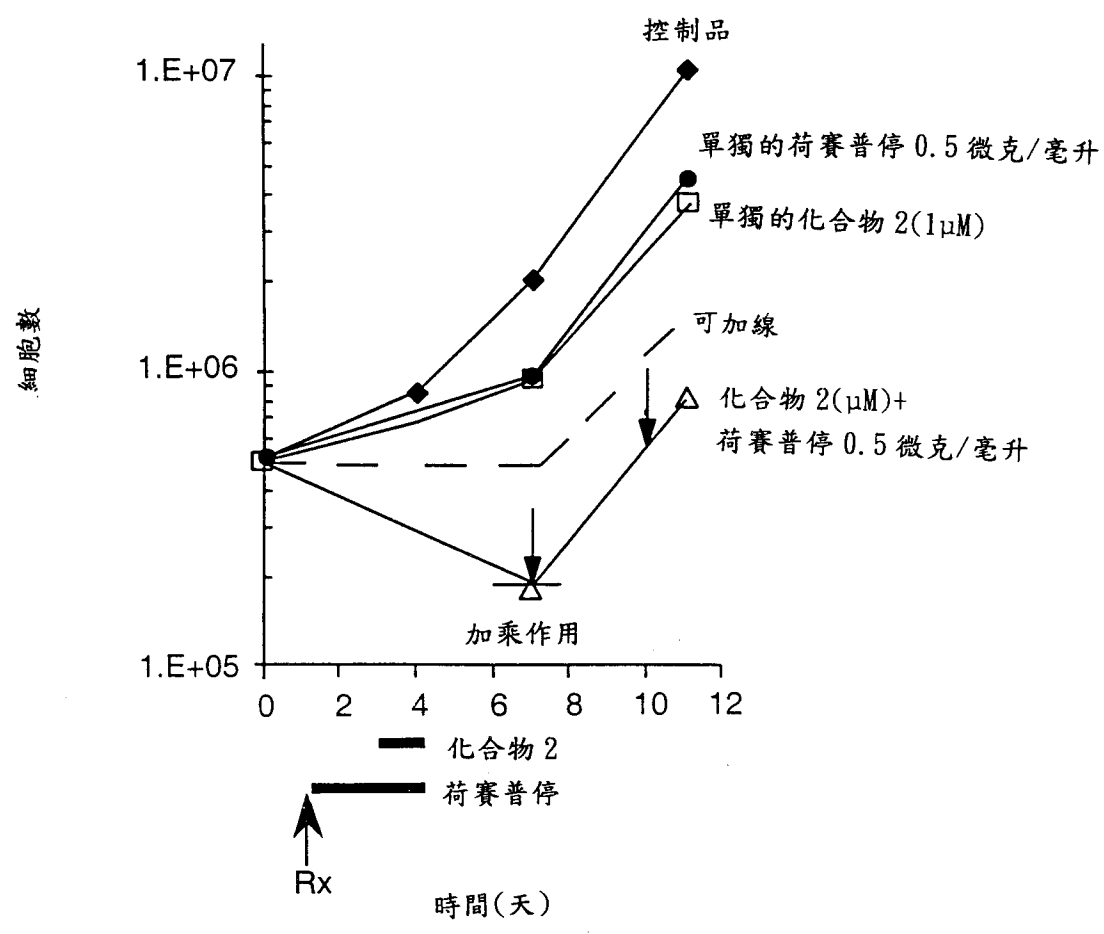


圖 19

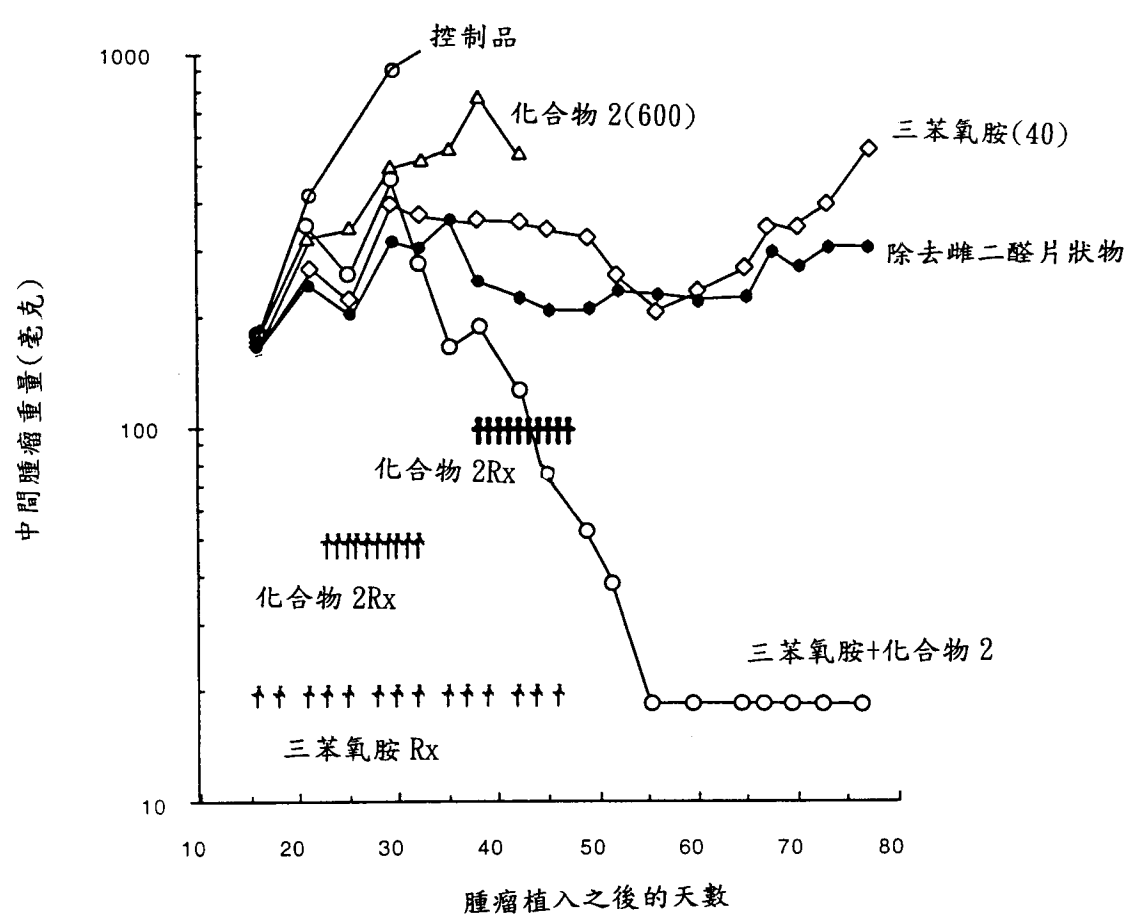
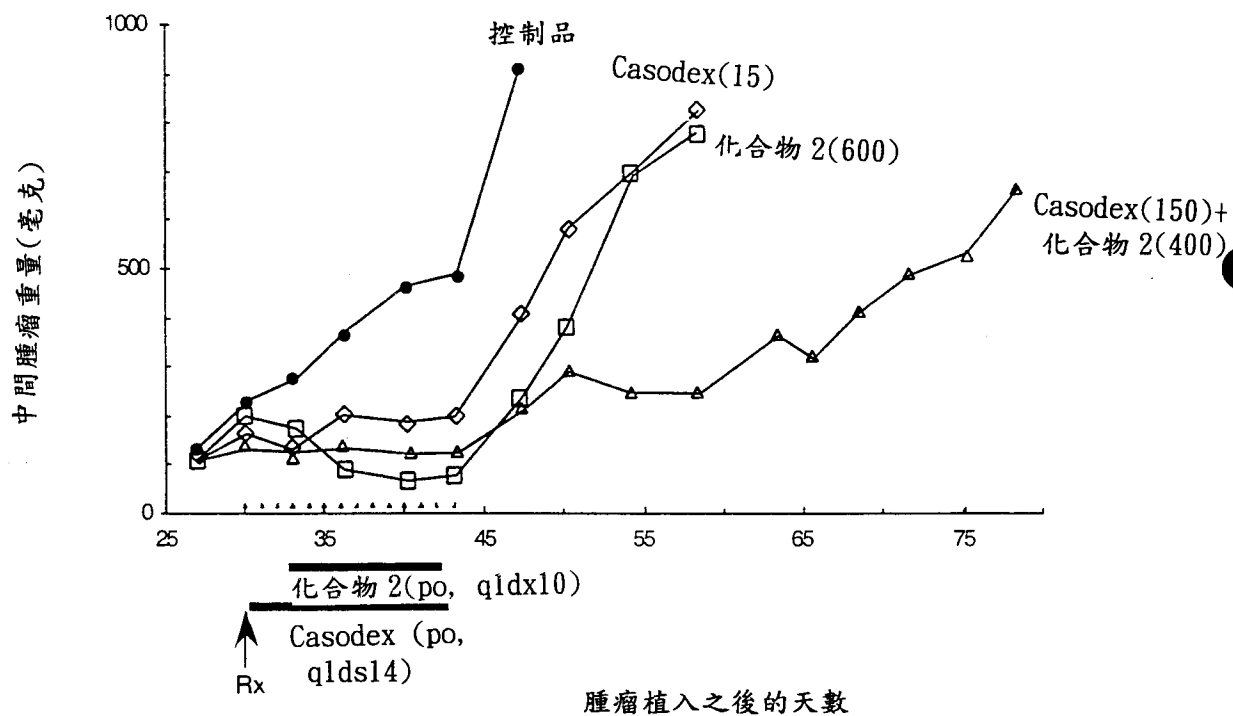
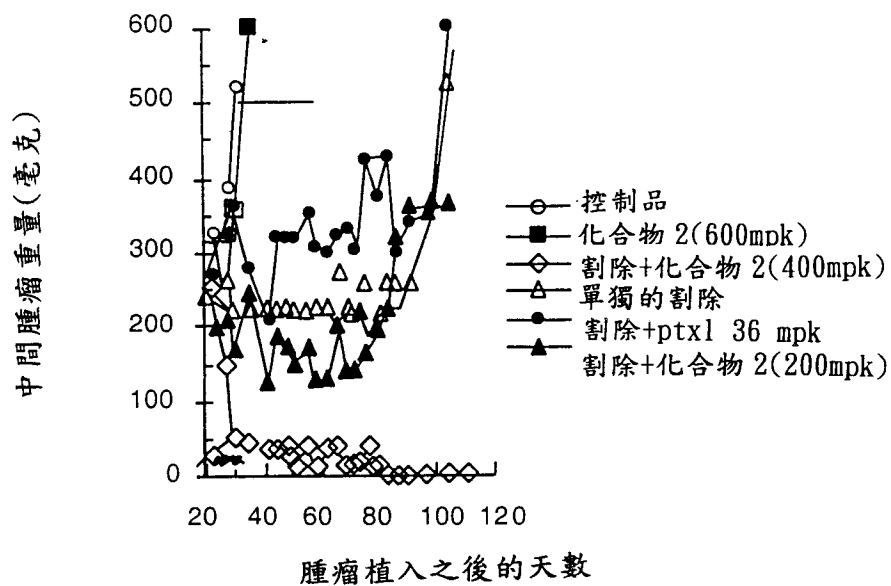
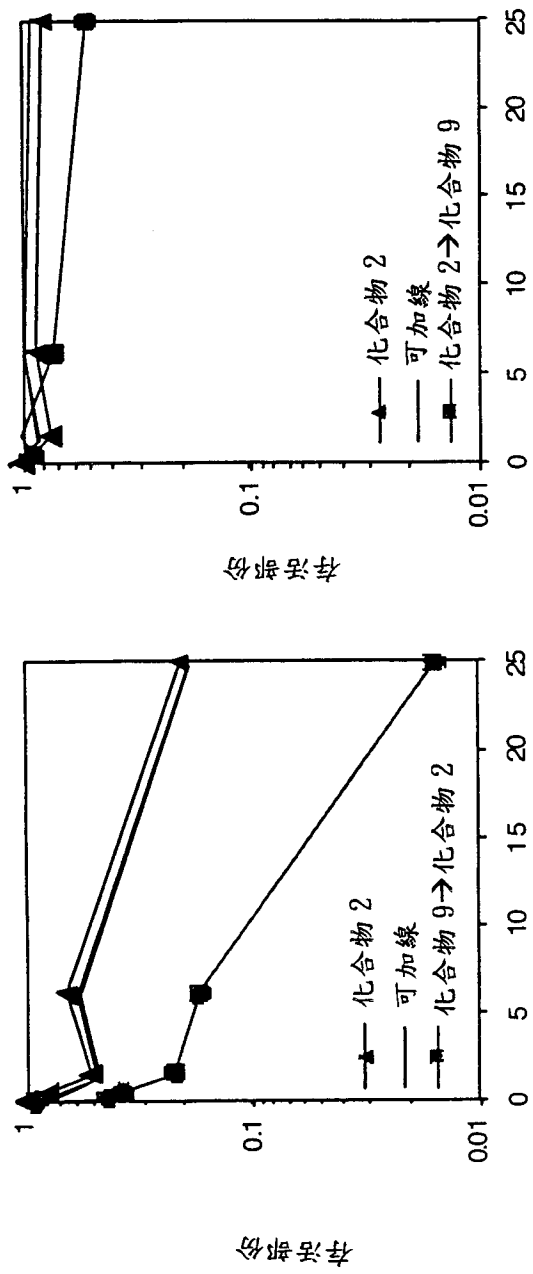


圖 20

化合物 2+割除之組合





化合物之濃度(μM)

圖 23A

圖 23B

申請日期	90 年 3 月 21 日
案 號	90106552
類 別	A61K 31/55

A4
C4

公告本

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	具有加乘作用之治療癌症的藥學套組
	英 文	Synergistic pharmaceutical kits for treating cancer
二、發明 創作人	姓 名	(1) 李煜輝 Lee, Francis Y.
	國 籍	(1) 香港
	住、居所	(1) 美國賓州亞得利蘭格廣場三六三號 363 Lang Court, Yardley, PA 19067, USA
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 必治妥施貴寶公司 Bristol-Myers Squibb Company
	國 籍	(1) 美國
	住、居所 (事務所)	(1) 美國新澤西州・普林斯頓・勞倫斯維勒／普林斯頓路 Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, NJ, U.S.A.
	代 表 人 姓 名	(1) 史蒂芬 戴維斯 Davis, Stephen B.

五、發明說明 (18)

5, 4 7 5, 1 2 0, 5, 4 6 8, 7 6 9, 5, 4 6 1, 1 6 9, 5, 4 4 0, 0 5 7, 5, 4 2 2, 3 6 4, 5, 4 1 1, 9 8 4, 5, 4 0 5, 9 7 2 及 5, 2 9 6, 5 0 6)。

適用於本發明的方法及組成物之抗增殖性胞毒劑包括 (但不限於此) 微管穩定劑, 如帕西里紫杉 (也是已知的 Taxol®)、竇西紫杉 (docetaxel) (也是已知的 Taxotere®)、7-O-甲基甲硫基帕西里紫杉 (揭示在 U.S. 5, 6 4 6, 1 7 6 中)、4-脫乙醯基-4-甲基碳酸酯帕西里紫杉、3'-特丁基-3'-N-特丁氧羰基-4-脫乙醯基-3'-脫苯基-3'-N-脫苯醯基-4-O-甲氧羰基帕西里紫杉 (揭示在 2 0 0 0 年 2 月 3 日提出申請的 U S S N 6 0 / 1 7 9, 9 6 5 及本文的實例 1 7 中)、C-4 碳酸甲酯帕西里紫杉 (揭示在 W O 9 4 / 1 4 7 8 7)、艾波塞隆 A、艾波塞隆 B、艾波塞隆 C、艾波塞隆 D、脫氧艾波塞隆 A、脫氧艾波塞隆 B、[1 S - [1 R*, 3 R* (E), 7 R*, 1 0 S*, 1 1 R*, 1 2 R*, 1 6 S*]] - 7 - 1 1 - 二羥基 - 8, 8, 1 0, 1 2, 1 6 - 五甲基 - 3 - [1 - 甲基 - 2 - (2 - 甲基 - 4 - 噻唑基) 乙烯基] - 4 - 吡 - 1 7 - 氧雜雙環 [1 4 . 1 . 0] - 十七烷 - 5, 9 - 二酮 (揭示在 W O 9 9 / 0 2 5 1 4)、[1 S - [1 R*, 3 R* (E), 7 R*, 1 0 S*, 1 1 R*, 1 2 R*, 1 6 S*]] - 3 - [2 - [2 - (胺甲基) - 4 - 噻唑基

五、發明說明 (19)

] - 1 - 甲基乙烯基] - 7, 11 - 二羥基 - 8, 8, 10, 12, 16 - 五甲基 - 4 - 17 - 二氧雜雙環 [14.1.0] - 十七烷 - 5, 9 - 二酮 (揭示在 2000 年 2 月 3 日提出申請的 U S S N 09 / 506, 481 及本文的實例 7 與 8 中) 及其衍生物與微管破壞劑。

胞毒劑 (如表鬼臼脂素)、抗贅瘤酵素、局部異構酶抑制劑、甲苯苄脒、米托杉陀恩 (mitoxantrone)、鉑配位錯合物 (如順氯氨鉑及碳氯鉍鉑)、生物反應改良劑、生長抑制劑、抗激素治療劑、甲醯四氫葉酸、塔加氟 (tegafur) 及造血生長因子也適合。

另外的抗增殖性胞毒劑包括梅爾法蘭、六甲基蜜胺、噻替哌、阿糖胞苷、艾達退希特 (idatrexate)、三咪退希特 (trimetrexate)、氮烯咪胺、L - 天冬醯胺酶、喜樹鹼、托波泰肯 (topotecan)、比卡陸它邁德 (bicalutamide)、氟它邁德 (flutamide)、流波利德 (leuprolide)、吡啶苯并吡啶衍生物、干擾素及間白細胞素。較佳的抗增殖性胞毒劑分類是 E G F R 抑制劑、H e r - 2 抑制劑、

C D K 抑制劑及 Herceptin® (蔡斯土如馬博 (trastuzumab))。部份尤其佳的抗增殖性胞毒劑是帕西里紫杉、順氯氨鉑、碳氯鉍鉑、艾波塞隆、吉姆西它并、C P T - 11、5 - 氟尿嘧啶、塔加氟、甲醯四氫葉酸及 E G F R 抑制劑，如 Iressa® (Z D 1 8 3 9, 4 - (3 - 氯基 - 4 - 氟苯胺基) - 7 - 甲氧基 - 6 - (3 - (4 - 嗎啉基) 丙氧基) 喹啉及 O S I - 7 7 4 (4 - (3 - 乙炔基苯胺基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (22)

Montvale, N J 0 7 6 4 5 - 1 7 4 2 , U S A) 中說明許多化療劑的投藥；將該揭示併入本文以供參考。

較佳的式 I 化合物是那些其中：

R₁ 是 B r 或 C N ；

R₂ 是視需要經取代之苺基；

R₃ 是視需要經取代之低碳烷基、視需要經取代之苯基、視需要經取代之 2 - 噻吩基或視需要經取代之 1 - 哌啶基；

R₄ 是氫或甲基；

Z₁ 是 C O 、 S O₂ 或 S O₂ N (R₅) - ；

R₅ 是視需要將取代之低碳烷基或視需要將取代之苯基；及
n 是 1 。

供本發明的方法及組成物中使用更佳的式 I 化合物是那些其中：

R₁ 是 C N ；

R₂ 是視需要經取代之苺基；

R₃ 是視需要經取代之低碳烷基、視需要經取代之苯基、視需要經取代之 2 - 噻吩基或視需要經取代之 1 - 哌啶基；

R₄ 是氫或甲基；

Z₁ 是 C O 或 S O₂ ； 及

n 是 1 。

供本發明使用最佳的式 I 化合物是那些其中：

R₁ 是 C N ；

R₂ 是苺基；

R₃ 是正丙基、正丁基、3 - 甲氧基丙基、2 - 噻吩基、5

五、發明說明 (23)

— 溴基 — 2 — 噻吩基、苯基、4 — 甲氧基苯基或 1 — 哌啶基；

R₄ 是氫；

Z 是 S O₂；及

n 是 1。

在本發明的方法及組成物中尤其有用的式 I 化合物包括：

(R) — 2, 3, 4, 5 — 四氫 — 1 — (1 H — 咪唑 — 4 — 基甲基) — 3 — (苯甲基) — 4 — (2 — 噻吩基磺醯基) — 1 H — 1, 4 — 苯并二氮呋 — 7 — 腈；

(R) — 7 — 氰基 — 2, 3, 4, 5 — 四氫 — 1 — (1 H — 咪唑 — 4 — 基甲基) — 4 — (1 — 酮丁基) — 3 — (苯甲基) — 1 H — 1, 4 — 苯并二氮呋；

(R) — 4 — [(5 — 溴基 — 2 — 噻吩基) 磺醯基] — 7 — 氰基 — 2, 3, 4, 5 — 四氫 — 1 — (1 H — 咪唑 — 4 — 基甲基) — 3 — (苯甲基) — 1 H — 1, 4 — 苯并二氮呋；

(R) — 7 — 氰基 — 2, 3, 4, 5 — 四氫 — 1 — (1 H — 咪唑 — 4 — 基甲基) — 4 — [(4 — 甲氧基苯基) 磺醯基] — 3 — (苯甲基) — 1 H — 1, 4 — 苯并二氮呋；

(R) — 7 — 氰基 — 2, 3, 4, 5 — 四氫 — 1 — (1 H — 咪唑 — 4 — 基甲基) — 3 — (苯甲基) — 4 — (苯基磺醯基) — 1 H — 1, 4 — 苯并二氮呋；

(R) — 7 — 氰基 — 2, 3, 4, 5 — 四氫 — 1 — (1 H

訂

線

五、發明說明 (24)

— 咪唑 — 4 — 基甲基) — 3 — (苯甲基) — 4 — (丙基磺醯基) — 1 H — 1 , 4 — 苯并二氮呋 ;

(R) — 4 — (丁基磺醯基) — 7 — 氟基 — 2 , 3 , 4 , 5 — 四氫 — 1 — (1 H — 咪唑 — 4 — 基甲基) — 3 — (苯甲基) — 1 H — 1 , 4 — 苯并二氮呋 ;

(R) — 7 — 氟基 — 2 , 3 , 4 , 5 — 四氫 — 1 — (1 H — 咪唑 — 4 — 基甲基) — 3 — (苯甲基) — 4 — (1 — 哌啶基磺醯基) — 1 H — 1 , 4 — 苯并二氮呋 ;

(R) — 4 — (3 — 甲氧基丙基磺醯基) — 7 — 氟基 — 2 , 3 , 4 , 5 — 四氫 — 1 — (1 H — 咪唑 — 4 — 基甲基) — 3 — (苯甲基) — 1 H — 1 , 4 — 苯并二氮呋 ; 及其在藥學上可接受之鹽。

在本發明的方法及組成物中，以使用 (R) — 2 , 3 , 4 , 5 — 四氫 — 1 — (1 H — 咪唑 — 4 — 基甲基) — 3 — (苯甲基) — 4 — (2 — 噻吩基磺醯基) — 1 H — 1 , 4 — 苯并二氮呋 — 7 — 腈的甲烷磺酸鹽特別佳。

在本發明較佳的具體實施例中，抗增殖性胞毒劑係選自由帕西里紫杉、寶西紫杉、7 — O — 甲基甲硫基帕西里紫杉、4 — 脫乙酰基 — 4 — 甲基碳酸酯帕西里紫杉、3' — 特丁基 — 3' — N — 特丁氧羰基 — 4 — 脫乙酰基 — 3' — 脫苯基 — 3' — N — 脫苯基 — 4 — O — 甲氧羰基帕西里紫杉、C — 4 碳酸甲酯帕西里紫杉、艾波塞隆 A、艾波塞隆 B、艾波塞隆 C、艾波塞隆 D、脫氧艾波塞隆 A、脫氧艾波塞隆 B、[1 S — [1 R* , 3 R* (E) , 7 R*

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (25)

， 1 0 S * ， 1 1 R * ， 1 2 R * ， 1 6 S * } } - 7 ， 1 1 - 二 羥 基 - 8 ， 8 ， 1 0 ， 1 2 ， 1 6 - 五 甲 基 - 3 - [1 - 甲 基 - 2 - (2 - 甲 基 - 4 - 噻 唑 基) 乙 烯 基] - 4 - 氮 雜 - 1 7 - 氧 雜 雙 環 [1 4 . 1 . 0] - 十 七 烷 - 5 ， 9 - 二 酮 及 [1 S - [1 R * ， 3 R * (E) ， 7 R * ， 1 0 S * ， 1 1 R * ， 1 2 R * ， 1 6 S * } } - 3 - [2 - [2 - (胺 甲 基) - 4 - 噻 唑 基] - 1 - 甲 基 乙 烯 基] - 7 ， 1 1 - 二 羥 基 - 8 ， 8 ， 1 0 ， 1 2 ， 1 6 - 五 甲 基 - 4 ， 1 7 - 二 氧 雜 雙 環 [1 4 . 1 . 0] - 十 七 烷 - 5 ， 9 - 二 酮 所 構 成 的 群 組 ， 及 式 I 化 合 物 是 (R) - 2 ， 3 ， 4 ， 5 - 四 氫 - 1 - (1 H - 咪 唑 - 4 - 基 甲 基) - 3 - (苯 甲 基) - 4 - (2 - 噻 吩 基 磺 醯 基) - 1 H - 1 ， 4 - 苯 并 二 氮 呋 - 7 - 腈 或 其 在 藥 學 上 可 接 受 之 鹽 。

在另一個較佳的具體實施例中，胞毒劑是帕西里紫杉及式 I 化合物是 (R) - 2 ， 3 ， 4 ， 5 - 四 氫 - 1 - (1 H - 咪 唑 - 4 - 基 甲 基) - 3 - (苯 甲 基) - 4 - (2 - 噻 吩 基 磺 醯 基) - 1 H - 1 ， 4 - 苯 并 二 氮 呋 - 7 - 腈 或 其 在 藥 學 上 可 接 受 之 鹽 。

在本發明另一個較佳的具體實施例中，胞毒劑是 [1 S - [1 R * ， 3 R * (E) ， 7 R * ， 1 0 S * ， 1 1 R * ， 1 2 R * ， 1 6 S * } } - 7 ， 1 1 - 二 羥 基 - 8 ， 8 ， 1 0 ， 1 2 ， 1 6 - 五 甲 基 - 3 - [1 - 甲 基 - 2 - (2 - 甲 基 - 4 - 噻 唑 基) 乙 烯 基] - 4 - 吡 - 1 7 - 氧 雜 雙 環 [1 4 . 1 . 0] - 十 七 烷 - 5 ， 9 - 二 酮 及 式 I 化 合 物 是 (R

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 ()
26

) - 2 , 3 , 4 , 5 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基
甲基) - 3 - (苯甲基) - 4 - (2 - 噻吩基磺醯基) -
1 H - 1 , 4 - 苯并二氮呋 - 7 - 腈或其在藥學上可接受
之鹽。

以利用選自由 Iressa®、Herceptin®、三苯氧胺及外科
或化學割除所構成的群組之細胞抑制劑的方法用於本發明
的組合方法中特別佳。

在說明本發明的化合物時，以“低碳烷基”或“低碳
烷基”（成為另一個基的一部份）片語係指 1 至 6 個碳原
子的未經取代之烷基，以 1 至 4 個碳原子較佳。

以“芳烷基”術語係指直接經由低碳烷基鍵結之芳基
。較佳的芳烷基是苄基。

以“芳基”術語係指在環部位上具有 6 至 12 個碳原
子之單環或二環芳族烴基。本文的芳基實例是苯基、苄基
及二苯基。

以“雜環基”術語係指完全飽和或不飽和、芳族或非
芳族環系基，其是在至少一個含碳原子之環中具有至少一
個雜原子之 4 至 7 員單環系、7 至 11 員二環系或 10 至
15 員三環系環系統。含雜原子之雜環基的每一個環具有
1、2、3 或 4 個選自氮、氧及硫之雜原子，在此也可視
需要將氮及硫雜原子氧化，並也可視需要將氮雜原子四級
化。可將雜環基附著在任何雜原子或碳原子上。

以實例說明的單環系雜環基包括吡咯烷基、吡咯基、
吡啶基、吡啶基、噁環丁烷基、吡啶基、咪唑基、咪唑

五、發明說明 ()
27

啉基、咪唑烷基、噁唑基、噁唑烷基、異噁唑啉基、異噁唑基、噻唑基、噻二唑基、噻唑烷基、異噻唑基、異噻唑烷基、呋喃基、四氫呋喃基、噻吩基、噁二唑基、哌啶基、哌啶基、2-氧哌啶基、2-氧哌啶基、2-氧吡咯烷基、2-氧氮呋基、氮呋基、4-哌啶酮基、哌啶基、N-1-氧-1-吡啶基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、四氫硫代吡喃基、四氫吡喃基、嗎啉基、噻嗎啉基、噻嗎啉亞磺、四氫硫代吡喃磺、噻嗎啉磺、1,3-二噁茂烷、四氫-1,1,1-二酮噻吩基、二噁茂基、異噻唑烷基、噻環丁烷基、硫雜丙環基、三呋基、三唑基及類似物。

以實例說明的二環系雜環基包括苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、喹啉基、喹啉基-N-氧化物、四氫異喹啉基、異喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、吲哚滿基、苯并呋喃基、色滿基、香豆素基、噻吩基、噻唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基（如呋喃并〔2,3-c〕吡啶基、呋喃并〔3,1-b〕吡啶基或呋喃并〔2,3-b〕吡啶基）、二氫異吲哚基、二氫噻唑基（如3,4-二氫-4-氧噻唑基）、苯并異噻唑基、苯并異噁唑基、苯并二呋基、苯并呋喃基、苯并硫代吡喃基、苯并三唑基、苯并吡唑基、二氫苯并呋喃基、二氫苯并噻吩基、吡唑基、二氫苯并硫代呋喃基、二氫苯并硫代呋喃磺、二氫苯并吡喃基、吲哚滿基、異色滿基、異吲哚滿基、萘吡啶、酞呋基、胡椒基、嘌呤基、吡啶并吡啶基、噻唑基、四氫噻唑基、噻吩并呋喃基、噻吩并吡

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明 (28)

啖基、噻吩并噻吩基及類似物。

在將基表示成視需要經取代時，則可將其以 1 至 5 個（以 1 至 3 個較佳）取代基取代，如 F、Cl、Br、I、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、低碳烷氧基、環烷氧基、雜環烷氧基、氧基、低碳烷醯基、芳氧基、低碳烷醯氧基、胺基、低碳烷胺基、芳胺基、芳烷胺基、環烷胺基、雜環胺基、其中兩個胺基取代基係獨立選自低碳烷基、芳基或芳烷基之經二取代之胺基、低碳烷醯基胺基、芳醯基胺基、芳烷醯基胺基、芳烷醯基胺基、經取代之低碳烷醯基胺基、經取代之芳胺基、經取代之芳烷醯基胺基、趕基、低碳烷硫基、芳硫基、芳烷硫基、環烷硫基、雜環硫基、低碳烷硫逐基、芳硫逐基、芳烷硫逐基、低碳烷磺醯基、芳磺醯基、芳烷磺醯基、磺醯胺（例如， SO_2NH_2 ）、經取代之磺醯胺、硝基、氰基、羧基、胺甲醯基（例如， CONH_2 ）、經取代之胺甲醯基（例如， $\text{CONH}-$ 低碳烷基、 $\text{CONH}-$ 芳基、 $\text{CONH}-$ 芳烷基或在氮上有兩個獨立選自低碳烷基、芳基或芳烷基之取代基的實例）、低碳烷氧羰基、芳基、經取代之芳基、胍基及雜環基（例如，吡啶基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯烷基、吡啶基、嘧啶基及類似物）。在將以上說明的取代基進一步取代時，則可將其以 F、Cl、Br、I、視需要經取代之低碳烷基、羥基、視需要經取代之低碳烷氧基、視需要經取代之芳基或視需要經取代之芳烷基取代。

本發明涵蓋式 I 化合物的所有或以摻合物或以純或實

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明 (29)

質上純形式的立體異構物。式 I 化合物的定義包含所有可能的立體異構物及其混合物。式 I 的定義尤其特別包含具有特定活性的外消旋形式及經分離之旋光異構物。

可以 U.S. 6,011,029 所說明的步驟製備式 I 化合物。將本文提及的所有申請案及專利併入本文以供參考。

式 I 化合物適合具有各種在藥學上可接受之鹽形式。以“在藥學上可接受之鹽”術語係指製藥化學家可能知道的那些鹽形式，即那些實質上無毒性及提供預期的藥物動力學特性、可口性、吸收性、分布性、代謝作用或分泌作用之鹽形式。其它在本質上更實際的因素（其也具有在選擇上的重要性）是原料的成本、結晶容易性、產量、穩定性、所得整體藥物的收濕性及可流動性。以活性成份或其在藥學上可接受之鹽與在藥學上可接受之載體的組合可以方便製得藥學組成物。

適用於本發明的方法及組成物的式 I 化合物、胞毒劑及細胞抑制劑在藥學上可接受之鹽包括（但不限於此）以各種有機及無機酸所形成的鹽，如氯化氫、羥基甲烷磺酸、溴化氫、甲烷磺酸、硫酸、醋酸、三氟醋酸、馬來酸、苯磺酸、甲苯磺酸、胺基磺酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、蘋果酸、雙羥萘酸、磺胺酸、2-乙醯氧基苯甲酸、富馬酸、甲苯磺酸、甲烷磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羥乙磺酸及包括各種其它在藥學上可接受之鹽，如硝酸鹽、磷酸鹽、硼酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、丁二酸鹽、苯甲酸鹽、

五、發明說明 ()
42

化合物 1 : [1 S - [1 R * , 3 R * (E) , 7 R * ,
1 0 S * , 1 1 R * , 1 2 R * , 1 6 S *]] - 7 , 1 1 -
二羥基 - 8 , 8 , 1 0 , 1 2 , 1 6 - 五甲基 - 3 - [1
- 甲基 - 2 - (2 - 甲基 - 4 - 噻唑基) 乙烯基] - 4 -
吡 - 1 7 - 氧雜雙環 [1 4 . 1 . 0] - 十七烷 - 5 , 9
- 二酮

化合物 2 : (R) - 2 , 3 , 4 , 5 - 四氫 - 1 - (1 H
- 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - (苯甲基) - 4 - (2 - 噻
吩基磺醯基) - 1 H - 1 , 4 - 苯并二氮呋 - 7 - 腈 , 氫
氯酸鹽

化合物 3 : (R) - 4 - (丁磺醯基) - 7 - 氰基 - 2 ,
3 , 4 , 5 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) -
3 - (苯甲基) - 1 H - 1 , 4 - 苯并二氮呋 , 氫氯酸鹽

化合物 4 : (R) - 4 - (3 - 甲氧基丙磺醯基) - 7 -
氰基 - 2 , 3 , 4 , 5 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 -
基甲基) - 3 - (苯甲基) - 1 H - 1 , 4 - 苯并二氮呋
 , 氫氯酸鹽

化合物 5 : (R) - 4 - [(5 - 溴基 - 2 - 噻吩基) 磺
醯基] - 7 - 氰基 - 2 , 3 , 4 , 5 - 四氫 - 1 - (1 H
- 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - (苯甲基) - 1 H - 1 , 4
- 苯并二氮呋 , 氫氯酸鹽

化合物 6 : (R) - 7 - 氰基 - 2 , 3 , 4 , 5 - 四氫 -
1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - (苯甲基) - 4
- (哌啶基磺醯基) - 1 H - 1 , 4 - 苯并二氮呋 , 氫氯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

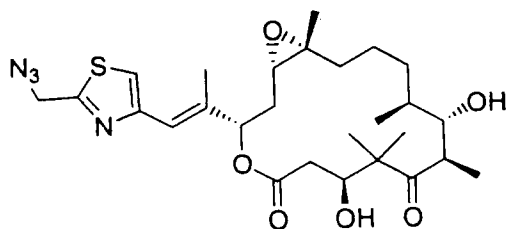
線

五、發明說明 (66)

NH₄OH (水性)。將混合物加熱至 45℃ 經 20 分鐘，接著冷卻至室溫。將粗產物在旋轉蒸發器上濃縮，並利用以 CHCl₃ 中的 4% MeOH 溶離之矽膠經色層法純化，以產生 0.815 公克艾波塞隆 F (84%)。

實例 14

[1S - [1R*, 3R* (E), 7R*, 10S*, 11R*, 12R*, 16S*]] - 3 - [2 - [2 - (疊氮甲基) - 4 - 噻唑基] - 1 - 甲基乙烯基] - 7, 11 - 二羥基 - 8, 8, 10, 12, 16 - 五甲基 - 4, 17 - 二氧雜雙環 [14.1.0] - 十七烷 - 5, 9 - 二酮之製備作用



將 0.47 毫升二苯基磷醯疊氮化物 (604 毫克，2.19 毫莫耳，1.2 當量) 在 0℃ 之氬氣下加入在 20.0 毫升四氫呋喃中來自以上實例 13 的艾波塞隆 F (957 毫克，1.83 毫莫耳) 之攪拌溶液中。將混合物攪拌約 3 分鐘。接著加入 1,8 - 二吡雙環 [5.4.0] 十一碳 - 7 - 烯 (0.27 毫升，278 毫克，1.83 毫莫耳，1 當量)，並將混合物以 0℃ 攪拌。在

五、發明說明 ()
67

2 小時之後，將混合物溫熱至 25 °C 及攪拌 20 小時。將反應混合物以 150 毫升醋酸乙酯稀釋及以 50 毫升 H₂O 清洗。將水層以 35 毫升醋酸乙酯萃取。將合併之有機層在 Na₂SO₄ 上乾燥及在真空下濃縮。將粗物質利用以己烷中的 50 % 醋酸乙酯溶離之矽膠經色層法純化，以得到成為透明無色油之 913 毫克 (91 %) 21-疊氮艾波塞隆 B。MS (ESI⁺) : 549.3 (M+H)⁺ ;
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) ; δ =
 6.59 (bs, 17-H), 7.04 (s, 19-H), 4.63 (s, 21-H) ; HRMS (DCI) ;
 C₂₇H₄₀N₄O₆S : [M⁺] 計算值 549.2747, 實驗值 549.2768。

實例 15

[1S - [1R*, 3R* (E), 7R*, 10S*,
 11R*, 12R*, 16S*]] - 3 - [2 - [2 - (胺甲基) - 4 - 噻唑基] - 1 - 甲基乙烯基] - 7, 11 - 二羥基 - 8, 8, 10, 12, 16 - 五甲基 - 4,
 17 - 二氧雜雙環 [1.4.1.0] - 十七烷 - 5, 9 - 二酮之製備作用

將 18.0 毫克林達拉 (Lindlar) 觸媒懸浮在 H₂ 氣體中的 500 微升乙醇中及飽和。接著加入溶解在乙醇 - 甲醇混合物中來自實例 14 的 15.9 毫克 (29.0 微莫耳) 21-疊氮艾波塞隆 B。在以室溫攪拌 30 分鐘之後

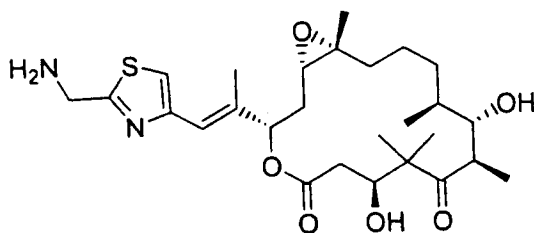
五、發明說明 ()
68

，將懸浮液經矽藻土過濾，並以醋酸乙酯清洗。除去有機相的溶劑及在高真空中乾燥。經由 P S C (溶劑：9 0：1 0 之 C H₂ C l₂ / 甲醇) 進行粗產物之純化作用，藉以獲得 1 2 . 3 毫克 (8 1 %) 2 1 - 胺基艾波塞隆 B 及 1 毫克 (6 %) 離析物。

¹ H - N M R (3 0 0 M H z , C D C l₃) ; δ =
6 . 5 8 (b s , 1 7 - H) , 7 . 0 5 (s , 1 9 - H) , 4 . 1 5 (s , 2 1 - H) ; H R M S (D C I) ;
C₂₇ H₄₂ N₂ O₆ S : [M + H⁺] 計算值
5 2 2 . 2 7 6 4 , 實驗值 5 2 2 . 2 7 7 2 。

實例 1 6

[1 S - [1 R^{*} , 3 R^{*} (E) , 7 R^{*} , 1 0 S^{*} ,
1 1 R^{*} , 1 2 R^{*} , 1 6 S^{*}]] - 3 - [2 - [2 - (胺甲基) - 4 - 噻唑基] - 1 - 甲基乙烯基] - 7 , 1 1
- 二羥基 - 8 , 8 , 1 0 , 1 2 , 1 6 - 五甲基 - 4 ,
1 7 - 二氧雜雙環 [1 4 . 1 . 0] - 十七烷 - 5 , 9 -
二酮之製備作用 (替換法)



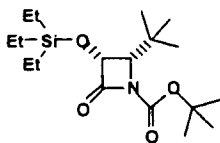
將 0 . 2 2 毫升三苯膦 (0 . 1 6 3 公克 ,

五、發明說明 (69)

2 . 1 4 5 毫莫耳， 1 . 1 當量) 在氬氣下加入在 3 0 . 0 毫升四氫呋喃中的 2 1 - 疊氮艾波塞隆 B (實例 1 4) (1 . 0 7 0 公克， 1 . 9 5 0 毫莫耳) 之攪拌溶液中。接著加入 H_2O (5 . 5 毫升)，並允許混合物以 2 5 $^{\circ}C$ 攪拌。在 3 小時之後，疊氮化物完全消耗，並加入 3 毫升 2 8 % 水性 NH_4OH ，以完成磷醯亞胺成為胺之轉化作用。在以 2 5 $^{\circ}C$ 攪拌 1 小時之後，在真空下除去溶劑。將粗物質利用以 $CHCl_3$ 中的 1 % Et_3N ， 2 . 5 % $MeOH$ 溶離之矽膠經色層法純化，以產生成為白色固體之 9 2 4 毫克 (9 1 %) 2 1 - 胺基艾波塞隆 B。MS (ESI^+) : 5 2 3 . 3 ($M + H$) $^+$ 。

實例 1 7

(+) 順式 - 4 - 特丁基 - 1 - 特丁氧羰基 - 3 - 三乙基甲矽烷氧基吡啶 - 2 - 酮之製備作用



將三甲基乙醛 (2 0 . 3 毫升， 1 . 2 5 當量) 在室溫下加入在無水二氯甲烷 (2 5 0 毫升) 中的對 - 茴香胺 (1 8 . 4 公克， 0 . 1 5 0 莫耳) 及無水 Na_2SO_4 (1 5 0 公克) 之攪拌懸浮液中。在 2 小時之後，將其過濾，並將固體以另外的無水二氯甲烷清洗。除去過濾物的溶

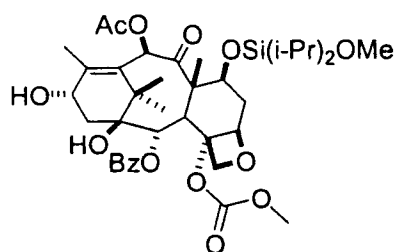
五、發明說明 (78)

持在 -60°C 下，並將混合物攪拌 2 小時。在反應完成 (HPLC) 之後，加入在甲醇中的咪唑溶液 (將 11.7 公克咪唑溶解在 35 毫升甲醇中)，並將溶液以 0°C 攪拌 30 分鐘。將混合物以 TBME (500 毫升) 萃取。將有機相以水 (4 x 150 毫升) 清洗，乾燥 (硫酸鈉) 及蒸發，以得到粗 F (45 公克)。將粗物質進一步溶解在乙腈 (150 毫升) 中，並將溶液以己烷 (3 x 100 毫升) 清洗。以除去乙腈得到成為白色固體之純 F (34 公克，84% 產量)。

LRMS (ESI) $M + C_{36}H_{52}O_{12}Si$ 之計算值：
704。實驗值 704。

實例 24

4-脫乙酰基-7-〔雙異丙基(甲氧基)〕甲矽烷氧基-4-甲氧羰基漿果赤霉素之製備作用



將雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鋰 (61.2 毫升，61.2 毫莫耳，在 THF 中的 1 M 溶液) 在 -43°C 下以逐滴加入在 DMF (200 毫升) 中的漿果赤霉素衍生物 F (33.2 公克，47 毫莫耳) 之溶液中。將反應混

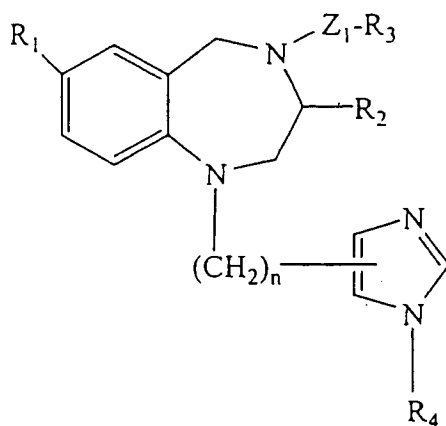
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱: 具有加乘作用之治療癌症的藥學套組)

本發明係提供一種加乘治療癌症之方法，其包含以加乘治療有效劑量之：(1) 至少一種選自由胞毒劑及細胞抑制劑所構成的群組之試劑及 (2) 式 I 化合物

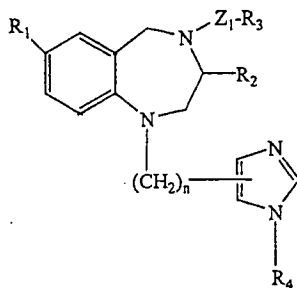


(I)

英文發明摘要 (發明之名稱:)

SYNERGISTIC PHARMACEUTICAL KITS FOR TREATING CANCER

The present invention provides a synergistic method for the treatment of cancer which comprises administering to a mammalian specie in need thereof a synergistically, therapeutically effective amount of: (1) at least agent selected from the group consisting of cytotoxic agents and cytostatic agents, and (2) a compound of formula I



(I)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱：)

或其在藥學上可接受之鹽投予需要其之哺乳類。

本發明尚提供一種以加乘治療癌症之藥學組成物，其包含至少一種選自由抗增殖胞毒劑及抗增殖細胞抑制劑所構成的試劑、式 I 化合物及在藥學上可接受之載體。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

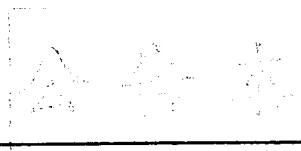
訂

線

英文發明摘要 (發明之名稱：)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The present invention further provides a pharmaceutical composition for the synergistic treatment of cancer which comprises at least one agent selected from the group consisting of antiproliferative cytotoxic agents and antiproliferative cytostatic agents, a compound of formula I, and a pharmaceutically acceptable carrier.



六、申請專利範圍

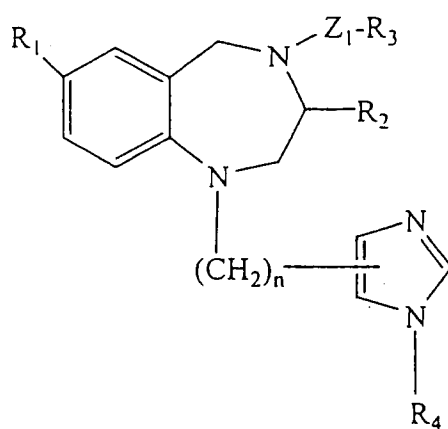
附件 5A：第 90106552 號專利申請案

中文申請專利範圍替換本

民國 98 年 3 月 5 日修正

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

1. 一種用於治療需要治療之哺乳類的癌症之藥學套組，其包含加乘治療有效劑量之 (1) 式 I 化合物



(I)

或其藥學上可接受之鹽，其中

R_1 是 C N；

R_2 是苄基；

R_3 是 $C_1 - C_4$ 烷基、3-甲氧基丙基、2-噻吩基、5-溴基-2-噻吩基、苯基、4-甲氧基苯基、或 1-哌啶基；

R_4 是氫或甲基；

Z_1 是 C O 或 S O₂；及

n 是 1；

及 (2) 至少一種胞毒劑，而其係選自帕西里紫杉 (

六、申請專利範圍

paclitaxel)、CPT-11、4-(3-溴苯胺基)-6,7-二(甲氧基)喹啉、N-[5-[[[5-(1,1-二甲基乙基)-2-噁唑基]甲基]硫基]-2-噁唑基]-4-哌啶甲醯胺、[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-二羥基-8,8,10,12,16-五甲基-3-[1-甲基-2-(2-甲基-4-噁唑基)乙烯基]-4-氮雜-1,7-氧雜雙環[1.4.1.0]-十七烷-5,9-二酮,或至少一種細胞抑制劑,而其係選自吉姆西它并(gemcitabine)、吉非替尼(gefitinib)、Herceptin®、三苯氧胺(tamoxifen)、和Casodex®,而該套組係用於製造供治療卵巢癌、前列腺癌、乳腺癌、結腸癌、或鱗狀細胞癌的藥物,其中胞毒劑及/或細胞抑制劑係在式I化合物之前投服或與之同時投服,

其中式I化合物的量是2.5至750毫克/平方公尺。

2. 根據申請專利範圍第1項之藥學套組,其中在式I化合物之前投予胞毒劑。

3. 根據申請專利範圍第1項之藥學套組,其中在式I化合物之前投予細胞抑制劑。

4. 根據申請專利範圍第1項之藥學套組,其係用於加乘治療癌性實體腫瘤。

5. 根據申請專利範圍第1項之藥學套組,其中
R₁是CN;

六、申請專利範圍

R₂ 是苣基；

R₃ 是正丙基、正丁基、3-甲氧基丙基、2-噻吩基、5-溴基-2-噻吩基、苯基、4-甲氧基苯基、或1-吡啶基；

R₄ 是氫；

Z 是 S O₂；及

n 是 1。

6. 根據申請專利範圍第1項之藥學套組，其中式 I 化合物係選自下列：

(R) - 2, 3, 4, 5 - 四氫 - 1 - (1H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - (苯甲基) - 4 - (2 - 噻吩基磺醯基) - 1H - 1, 4 - 苯并二氮呋 - 7 - 腈；

(R) - 7 - 氰基 - 2, 3, 4, 5 - 四氫 - 1 - (1H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 4 - (1 - 酮丁基) - 3 - (苯甲基) - 1H - 1, 4 - 苯并二氮呋；

(R) - 4 - [(5 - 溴基 - 2 - 噻吩基) 磺醯基] - 7 - 氰基 - 2, 3, 4, 5 - 四氫 - 1 - (1H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - (苯甲基) - 1H - 1, 4 - 苯并二氮呋；

(R) - 7 - 氰基 - 2, 3, 4, 5 - 四氫 - 1 - (1H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 4 - [(4 - 甲氧基苯基) 磺醯基] - 3 - (苯甲基) - 1H - 1, 4 - 苯并二氮呋；

(R) - 7 - 氰基 - 2, 3, 4, 5 - 四氫 - 1 - (

六、申請專利範圍

1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - (苯甲基) - 4 - (苯基磺醯基) - 1 H - 1, 4 - 苯并二氮呋;

(R) - 7 - 氟基 - 2, 3, 4, 5 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - (苯甲基) - 4 - (丙基磺醯基) - 1 H - 1, 4 - 苯并二氮呋;

(R) - 4 - (丁基磺醯基) - 7 - 氟基 - 2, 3, 4, 5 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - (苯甲基) - 1 H - 1, 4 - 苯并二氮呋;

(R) - 7 - 氟基 - 2, 3, 4, 5 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - (苯甲基) - 4 - (1 - 哌啶基磺醯基) - 1 H - 1, 4 - 苯并二氮呋;

(R) - 4 - (3 - 甲氧基丙基磺醯基) - 7 - 氟基 - 2, 3, 4, 5 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - (苯甲基) - 1 H - 1, 4 - 苯并二氮呋; 及

其藥學上可接受之鹽。

7. 根據申請專利範圍第 6 項之藥學套組, 其中該藥學上可接受之鹽係選自由氫氯酸鹽、甲烷磺酸鹽及三氟醋酸鹽所構成的群組。

8. 根據申請專利範圍第 1 項之藥學套組, 其中式 I 化合物是 (R) - 2, 3, 4, 5 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - (苯甲基) - 4 - (2 - 噻吩基磺醯基) - 1 H - 1, 4 - 苯并二氮呋 - 7 - 腈或其藥學上可接受之鹽。

9. 根據申請專利範圍第 1 項之藥學套組, 其中該胞

六、申請專利範圍

毒劑是帕西里紫杉 (paclitaxel)，及式 I 化合物是 (R) - 2, 3, 4, 5 - 四氫 - 1 - (1H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - (苯甲基) - 4 - (2 - 噻吩基磺醯基) - 1H - 1, 4 - 苯并二氮呋 - 7 - 腈或其藥學上可接受之鹽。

10. 根據申請專利範圍第 1 項之藥學套組，其中該胞毒劑是 [1S - [1R*, 3R* (E), 7R*, 10S*, 11R*, 12R*, 16S*]] - 7, 11 - 二羥基 - 8, 8, 10, 12, 16 - 五甲基 - 3 - [1 - 甲基 - 2 - (2 - 甲基 - 4 - 噻唑基) 乙烯基] - 4 - 氮雜 - 17 - 氧雜雙環 [14.1.0] - 十七烷 - 5, 9 - 二酮，及式 I 化合物是 (R) - 2, 3, 4, 5 - 四氫 - 1 - (1H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - (苯甲基) - 4 - (2 - 噻吩基磺醯基) - 1H - 1, 4 - 苯并二氮呋 - 7 - 腈或其藥學上可接受之鹽。

11. 根據申請專利範圍第 1 項之藥學套組，其中癌症係攝護腺癌、乳癌、非小細胞肺癌、轉移型膀胱癌、結直腸癌、或胰臟癌。

12. 根據申請專利範圍第 1 項之藥學套組，其中該至少一種胞毒劑是帕西里紫杉 (paclitaxel)，而其係在投予 (R) - 2, 3, 4, 5 - 四氫 - 1 - (1H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - (苯甲基) - 4 - (2 - 噻吩基磺醯基) - 1H - 1, 4 - 苯并二氮呋 - 7 - 腈或其藥學上可接受之鹽之前先投藥。

六、申請專利範圍

1 3 . 根據申請專利範圍第 1 項之藥學套組，其中該至少一種胞毒劑是〔1 S -〔1 R^{*}，3 R^{*} (E)，7 R^{*}，1 0 S^{*}，1 1 R^{*}，1 2 R^{*}，1 6 S^{*}〕〕- 7，1 1 - 二羥基 - 8，8，1 0，1 2，1 6 - 五甲基 - 3 -〔1 - 甲基 - 2 - (2 - 甲基 - 4 - 噻唑基) 乙烯基〕- 4 - 氮雜 - 1 7 - 氧雜雙環〔1 4 . 1 . 0〕- 十七烷 - 5，9 - 二酮，而其係在投予 (R) - 2，3，4，5 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - (苯甲基) - 4 - (2 - 噻吩基磺醯基) - 1 H - 1，4 - 苯并二氮呋 - 7 - 腈或其藥學上可接受之鹽之前先投藥。

1 4 . 根據申請專利範圍第 1 項之藥學套組，其中該至少一種胞毒劑是 C P T - 1 1，其係在投予 (R) - 2，3，4，5 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - (苯甲基) - 4 - (2 - 噻吩基磺醯基) - 1 H - 1，4 - 苯并二氮呋 - 7 - 腈或其藥學上可接受之鹽之前先投藥。

1 5 . 根據申請專利範圍第 1 項之藥學套組，其中該至少一種胞毒劑是吉姆西它并 (gemcitabine) 或其藥學上可接受之鹽，而其係在投予 (R) - 2，3，4，5 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - (苯甲基) - 4 - (2 - 噻吩基磺醯基) - 1 H - 1，4 - 苯并二氮呋 - 7 - 腈或其藥學上可接受之鹽之前先投藥。

1 6 . 根據申請專利範圍第 1 項之藥學套組，其中該至少一種細胞抑制劑是 4 - (3 - 溴苯胺基) - 6，7 -

六、申請專利範圍

二（甲氧基）喹啉，其係在投予（R）-2，3，4，5-四氫-1-（1H-咪唑-4-基甲基）-3-（苯甲基）-4-（2-噻吩基磺醯基）-1H-1，4-苯并二氮呋-7-腈或其藥學上可接受之鹽之前先投藥。

17．根據申請專利範圍第1項之藥學套組，其中該至少一種細胞抑制劑是蔡斯土如馬博（trastuzumab），其係在投予（R）-2，3，4，5-四氫-1-（1H-咪唑-4-基甲基）-3-（苯甲基）-4-（2-噻吩基磺醯基）-1H-1，4-苯并二氮呋-7-腈或其藥學上可接受之鹽之前先投藥。

18．根據申請專利範圍第1項之藥學套組，其中該至少一種細胞抑制劑是4-（3-氯基-4-氟苯胺基）-7-甲氧基-6-（3-（4-嗎啉基）丙氧基）喹啉，而其係在投予（R）-2，3，4，5-四氫-1-（1H-咪唑-4-基甲基）-3-（苯甲基）-4-（2-噻吩基磺醯基）-1H-1，4-苯并二氮呋-7-腈或其藥學上可接受之鹽之前先投藥。

19．根據申請專利範圍第1項之藥學套組，其中該至少一種細胞抑制劑是三苯氧胺（tamoxifen），其係在投予（R）-2，3，4，5-四氫-1-（1H-咪唑-4-基甲基）-3-（苯甲基）-4-（2-噻吩基磺醯基）-1H-1，4-苯并二氮呋-7-腈或其藥學上可接受之鹽之前先投藥。

20．根據申請專利範圍第1項之藥學套組，其中該

六、申請專利範圍

至少一種胞毒劑是 N - [5 - [[[5 - (1 , 1 - 二甲乙基) - 2 - 噁唑基] 甲基] 硫基] - 2 - 噁唑基] - 4 - 哌啶甲醯胺或其藥學上可接受之鹽，而其係在投予 (R) - 2 , 3 , 4 , 5 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - (苯甲基) - 4 - (2 - 噁吩基磺醯基) - 1 H - 1 , 4 - 苯并二氮呋 - 7 - 腈或其藥學上可接受之鹽之前先投藥。

2 1 . 根據申請專利範圍第 1 項之藥學套組，其中該至少一種胞毒劑是帕西里紫杉 (paclitaxel)，而其係在約 3 小時的期間內以約 1 3 5 毫克 / 平方公尺的灌輸方式投藥，接著以 1 小時的期間以約 5 0 毫克 / 平方公尺的灌輸方式投予 (R) - 2 , 3 , 4 , 5 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - (苯甲基) - 4 - (2 - 噁吩基磺醯基) - 1 H - 1 , 4 - 苯并二氮呋 - 7 - 腈或其藥學上可接受之鹽；如果必要，以約 3 週的間隔投予帕西里紫杉 (paclitaxel) 及 (R) - 2 , 3 , 4 , 5 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪唑 - 4 - 基甲基) - 3 - (苯甲基) - 4 - (2 - 噁吩基磺醯基) - 1 H - 1 , 4 - 苯并二氮呋 - 7 - 腈或其藥學上可接受之鹽兩者。

2 2 . 根據申請專利範圍第 1 項之藥學套組，其中該至少一種胞毒劑是帕西里紫杉 (paclitaxel)，而其係在約 1 小時的期間內以約 8 0 毫克 / 平方公尺的灌輸方式投藥，接著以 1 小時的期間以約 8 0 毫克 / 平方公尺的灌輸方式投予 (R) - 2 , 3 , 4 , 5 - 四氫 - 1 - (1 H - 咪

六、申請專利範圍

唑－4－基甲基）－3－（苯甲基）－4－（2－噻吩基磺醯基）－1H－1，4－苯并二氮呋－7－腈或其藥學上可接受之鹽；如果必要，以約每週的間隔投予帕西里紫杉（paclitaxel）及（R）－2，3，4，5－四氫－1－（1H－咪唑－4－基甲基）－3－（苯甲基）－4－（2－噻吩基磺醯基）－1H－1，4－苯并二氮呋－7－腈或其藥學上可接受之鹽兩者。

23．根據申請專利範圍第1項之藥學套組，其中投予兩種胞毒劑，該胞毒劑是帕西里紫杉（paclitaxel），而其係以約135毫克／平方公尺灌輸約3小時，接著將碳氯鉍鉑（carboplatin）以等於約6之AUC灌輸約20分鐘，將帕西里紫杉及碳氯鉍鉑以約3週間隔投藥，該方法進一步包含約每週以約80毫克／平方公尺投予（R）－2，3，4，5－四氫－1－（1H－咪唑－4－基甲基）－3－（苯甲基）－4－（2－噻吩基磺醯基）－1H－1，4－苯并二氮呋－7－腈或其藥學上可接受之鹽。