

申請日期	P1. 3. 18
案 號	P 1105086
類 別	A61K <sup>31/445, 33/427, 33/06, 38/31</sup> . A61P <sup>1/2, 35/00</sup>

A4

C4

(以上各欄由本局填註)

## 發 明 專 利 說 明 書

~~新 型~~

一、發明名稱	中 文	包含抗腹瀉藥劑及衣波塞酮(EPOTHILONE)或衣波塞酮衍生物之組合
	英 文	COMBINATIONS COMPRISING AN ANTIDIARRHEAL AGENT AND AN EPOTHILONE OR AN EPOTHILONE DERIVATIVE
二、發明人	姓 名	1. 約翰 大衛 洛索米爾 JOHN DAVID ROTHERMEL 2. 郝斯特 F. 史瑞 HORST F. SCHRAN 3. 戴安 格瑞里 DIANE GREELEY 4. 泰林 陳 TIANLING CHEN
	國 籍	均美國 U.S.A.
住、居所	住、居所	1. 美國紐澤西州瑞多夫市學校大樓路46號 46 SCHOOL HOUSE ROAD, RANDOLPH, NJ 07869, U.S.A. 2. 美國紐澤西州莫里斯頓市求那德路17號 17 JUNARD DRIVE, MORRISTOWN, NJ 07960, U.S.A. 3. 美國紐澤西州瓦中市賴克維特瑞斯路46號 46 LAKEVIEW TERRACE, WATCHUNG, NJ 07069, U.S.A. 4. 美國紐澤西州福洛翰公園市公園街38號 38 PARK STREET, #18C, FLORHAM PARK, NJ 07932, U.S.A.
	代 表 人 姓 名	
三、申請人	姓 名 (名稱)	瑞士商諾華公司 NOVARTIS AG
	國 籍	瑞士 SWITZERLAND
住、居所 (事務所)	住、居所 (事務所)	瑞士巴塞爾市利曲街35號 LICHTSTRASSE 35, 4056 BASEL, SWITZERLAND
	代 表 人 姓 名	1. 漢斯 魯道夫 豪斯 HANS-RUDOLF HAUS 2. 亨里特 布魯諾 HENRIETTE BRUNNER

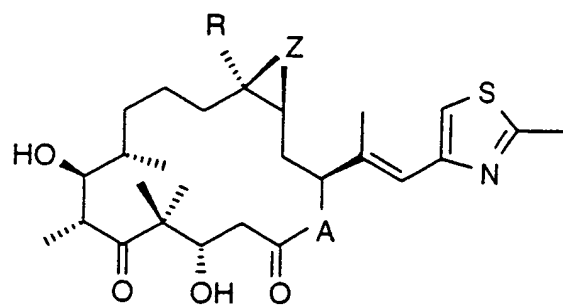


## 五、發明說明 ( 1 )

本發明是關於用於治療細胞增殖疾病(尤其是固態腫瘤疾病)的醫藥組合，其係包含(a)抗腹瀉藥劑(尤其是雙胜肽基胜肽酶-IV (DPP-IV)抑制劑)，(b)結構式I的衣波塞酮衍生物，及視情況可含有至少一種醫藥可接受之載劑，其係同時、分離或接續使用；包含此組合的醫藥組合物；此組合於配製治療細胞增殖疾病用藥劑之用途；包含此組合當作組合製備物用於同時、分離或接續使用的商業包裝或產品；以及關於施用於溫血動物(尤其是人類)的方法。

首先是由波磊(Bollag)等人提出衣波塞酮具有穩定微小管的作用(Bollag et al., *Cancer Research* 55, 1995, 2325-33)。針對不同形式的腫瘤，尤其是以其他化學療法(特別是紫杉醇(TAXOL™))難以治療的腫瘤，所適合的治療進程敘述於世界專利WO 99/43320。

本發明是關於一種組合(如組合製備物或醫藥組合物)，此組合包括(a)抗腹瀉藥劑及(b)具結構式I的衣波塞酮衍生物，



(I)

其中化合物A表示O或NR<sub>N</sub>，其中R<sub>N</sub>是氫或低分子烷、R是氫或低分子烷、而Z是O或一個鍵；其中有效成分(a)及(b)

## 五、發明說明( 2 )

在個別狀況下可為游離態或為醫藥可接受的鹽類及視情況可以含有至少一種醫藥可接受之載劑的形式存在，其係共同、分離或接續使用。

結構式I的化合物，其中A表示O、R是氫而Z是O，稱為衣波塞酮A；結構式I的化合物，其中A表示O、R是甲基而Z是O，稱為衣波塞酮B；結構式I的化合物，其中A表示O、R是氫而Z是一個鍵，稱為衣波塞酮C；結構式I的化合物，其中A表示O、R是甲基而Z是一個鍵，稱為衣波塞酮D。

在本說明書中所謂"組合製備物"一詞特別定義為"套組的成分"，意即前文定義之組合成分(a)及(b)可以分別以不同份量之獨立劑量給藥或使用不同之固定組合給藥，該固定組合具有既有量之組合成分(a)及(b)(即同時或在不同的時間點)。然後此套組成分的各部分可以同時或穿插交錯著給藥，意即在不同的時間、以相等或不相等的時間間隔給予此套組成分的任一部分。根據病患所表現的腹瀉嚴重程度，組合成分(a)與組合成分(b)在組合製備物中所給予的總量比例是可以變動，例如為了因應一小群待治療病患族群的需要或單一病患的需要。

本發明特別是關於一種組合製備物，其包含(a)一個或多個單位劑量形式的抗腹瀉藥劑及(b)一個或多個單位劑量形式的具結構式I之衣波塞酮衍生物(尤其是衣波塞酮B)。

給予抗腹瀉藥劑是用來防止、控制、或減少因給予衣波塞酮(尤其是衣波塞酮B)有時所伴隨的腹瀉。因此，本發明

## 五、發明說明(3)

也是關於一種防止或控制因給予具結構式I之衣波塞酮衍生物所伴隨的腹瀉的方法，其包含給正在接受衣波塞酮衍生物治療的病患施予有效劑量的抗腹瀉藥劑。

所謂"固形腫瘤"一詞特別指乳癌、卵巢癌、大腸直腸及一般腸胃道的癌症、子宮頸癌、肺癌(尤其是小細胞肺癌，和非小細胞肺癌)、頭頸癌、膀胱癌、前列腺癌或卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)。本發明之組合能抑制固形腫瘤的生長，但同樣能抑制液形腫瘤。此外，根據腫瘤的種類而使用特別的組合能觀察到腫瘤體積的減少。本發明之組合亦適於用來防止腫瘤的轉移擴散及微轉移的生成或發展。

以編碼、總稱或商業名稱所認定之有效成分的結構可能由標準綱要"默克索引"的實際版本或由像是國際專例資料庫(如IMS世界發表)取得。因此其相對應的成分亦以引用方式併入本申請書中。

成了解此組合成分(a)及(b)之引用文獻同樣包含其醫藥可接受的鹽類。舉例說明，假設此組合成分(a)及(b)有至少一個鹼性中心，則其可以形成酸加成鹽類。必要時，此對應的酸加成鹽類亦可以再多加一個其鹼性中心。具有酸性基團(如COOH)的組合成分(a)及(b)也能形成鹼性鹽類。因此此組合成分(a)或(b)或一個醫藥可接受的鹽類也可能以水合的形式或包含其他用於結晶之溶劑的形式使用。

具結構式I的衣波塞酮衍生物其中複合物A表示O或NR<sub>N</sub>，(其中R<sub>N</sub>是氫或低分子烷)、R是氫或低分子烷及Z是O或一

五、發明說明( )  
4

個鍵，及配製此類衣波塞酮衍生物的方法特別被廣泛且詳細地揭示於專利與專利申請案：世界專利WO 93/10121、美國專利US 6,194,181、世界專利WO 98/25929、世界專利WO 98/08849、世界專利WO 99/43653、世界專利WO 98/22461及世界專利WO 00/31247各個案件中，尤其是其化合物的申請專利範圍以及操作實例的最終產物；因此最終產物、醫藥製備和申請專利範圍內的項目內容以引用文獻方式併入本申請書中。其包含的部分像是相對應的立體空間異構物，如同相對應的結晶修飾(如在此揭示的溶劑化物及多形物)。

如何將衣波塞酮B轉變成相對應的內醯胺說明於流程21(第31, 32頁)及世界專利WO 99/02514的實例3(第48-50頁)。同樣可以用類似的方法達到將一個非衣波塞酮B的結構式I化合物轉變成其相對應的內醯胺。其 $R_N$ 是低分子烷結構式I之相對應的衣波塞酮衍生物可以由此技術中已知的方法製備，像是以 $R_N$ 是氫的衣波塞酮衍生物開始的還原烷化反應。

具結構式I的衣波塞酮衍生物(尤其是衣波塞酮B)可用作醫藥組合物之部分來給藥已揭示於世界專利WO 99/39694。

在特別的具體實施例中，衣波塞酮衍生物是結構式I的化合物，於該化合物中，A表示O或 $NR_N$ ，其 $R_N$ 是氫或低分子烷、R是氫或低分子烷且Z是O或一個鍵。

在結構式I的衣波塞酮衍生物中，A較佳是表示O、R是低分子烷(例如乙基，或最常見是甲基)、而Z較佳是O。

## 五、發明說明 ( 5 )

抗腹瀉藥劑的施用及給藥步驟已是熟諳此技者所知的。適合使用於本發明之方法與組合的抗腹瀉藥劑包括(但不僅限於)：天然類鴉片(如鴉片酞、鴉片樟腦酞和可待因(codeine))，合成類鴉片(如苯乙哌啶(止瀉寧)、狄芬諾新(difenoxin)和婁普醯胺(loperamide))，次水楊酸鉍，蘭瑞太(lanreotide)，費必太(vapreotide)及阿瑞太(octreotide)，蠕動素(胃動素)拮抗劑，COX2抑制劑(像是希樂葆(celecoxib)、穀胺醯胺、殺利竇邁(thalidomide))，以及傳統的抗腹瀉藥物(如高嶺土、果膠、黃連素及毒蕈鹼藥物)。在本發明的具體實施例中，所用的抗腹瀉藥劑是選自於可待因、鴉片酞、鴉片樟腦酞、止瀉寧、狄芬諾新和婁普醯胺。在另一種本發明的另一具體實施例中，所用的抗腹瀉藥劑是選自於蘭瑞太、費必太及阿瑞太。這三種化合物中，以阿瑞太尤佳。此阿瑞太化合物或其醋酸鹽可以如美國專利US 4,395,403中所述，或以如美國專利US 5,538,739中所述之其醋酸鹽或雙煙茶酸鹽形式來取得及利用。尤其是，可以以商標為SANDOSTATIN™及SANDOSTATIN LAR™的市售商品來給予病患阿瑞太。

在本發明中所參與的抗腹瀉藥劑也可以是DPP-IV抑制劑。DPP-IV抑制劑已是於治療糖尿病的技術中所知的。其施用於治療糖尿病的給藥步驟已是熟諳此技者所知的。然而，在此發明中，此DPP-IV抑制劑的功用是防止及/或控制給予衣波塞酮衍生物有時所伴隨的腹瀉。

## 五、發明說明( 6 )

DPP-IV是負責GLP-1的去活化。更特別的是DPP-IV會產生一種GLP-1受體拮抗劑，因此而縮短對GLP-1的生理反應。GLP-1是胰臟分泌胰島素的主要刺激物，並且對醣類的分配利用有直接的益處。

DPP-IV抑制劑可為胜肽性或非胜肽性。較佳地，DPP-IV抑制劑為非胜肽性。

較佳地，本發明中使用之DPP-IV抑制劑係被廣泛且詳細地揭示於世界專利WO 98/19998、德國專利DE 196 16 486 A1、世界專利WO 00/34241及世界專利WO 95/15309中，於各個發明案件中，尤其是其化合物的申請專利範圍以及操作實例的最終產物；最終產物的項目內容、醫藥製備物和申請專利範圍以引用文獻方式併入本申請書中。DPP728及LAF237則分別被特定揭示於世界專利WO 98/19998的實例3及世界專利WO 00/34241的實例1。一種具結構式VI(見下文)之更適合的DPP-IV抑制劑則是特別敘述於糖尿病期刊(Diabetes 1998, 47, 1253-1258)。DPP728可以如世界專利WO 98/19998第20頁所述之方法合成。

N-胜肽基-O-芳香基氫氧化胺類(N-peptidyl-O-aroysl hydroxylamine)，如具結構式VII或結構式VIIa之胺類(見下文)，以及其製備是由H.U.德瑪(Demuth)等人發表於1988年之酵素抑制期刊(J. Enzyme Inhibition)第2卷，第129-142頁，尤其是第130-132頁。

除非有其他特別聲明，在本公告中標示為"低分子"之有

## 五、發明說明(7)

機基團表示含有不超過7個(較佳為不超過4個)碳原子以及如下所述之定義：

鹵素表示氟、氯、或溴較佳。

如果沒有其他特別聲明，低分子烷基是乙基較佳，或是甲基更佳。(C<sub>1-8</sub>)烷基是支鏈烷或非支煉烷尤佳，最佳是低分子烷基如甲基或乙基。

低分子烯以甲烯、乙烯、或丙烯較佳。其可以不被取代或被如羥基取代。

低分子烷氧以甲氧或乙氧較佳。(C<sub>2-4</sub>)烷氧是例如乙氧或丙氧。

環烷基是例如C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>環烷基，以環丙烷基、環丁烷基、環戊烷基、環己烷基、環庚烷基或環辛烷基較佳；或雙環烷基像是雙環庚烷基。環烯基以1-環己烯基、2-環己烯基、3-環己烯基、1-環戊烯基或1-環戊烯基較佳。

(C<sub>1-3</sub>)羥烷基是例如3-羥丙基、1-羥乙基或羥甲基。

未經或經一或二個低分子烷基取代之C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-烯基亞胺基是例如吡咯啉基、甲基吡咯啉基、1-哌啉基、2-哌啉基、3-哌啉基、2-甲基-1-哌啉基或六亞甲基亞胺基。C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-烯基亞胺基以1-哌啉基較佳。

被上述所定義之取代基選擇性取代的[3.1.1.]雙環碳環部分，以具甲基選擇性雙取代於第6位之雙環[3.1.1.]-2-辛基或具一個甲基取代於第2位及二個甲基取代於第6位選擇性三取代之雙環[3.1.1.]-3-辛基較佳。被上述所定義之取代基選擇性取代的[2.2.1.]雙環碳環部分以雙環[2.2.1.]-2-辛

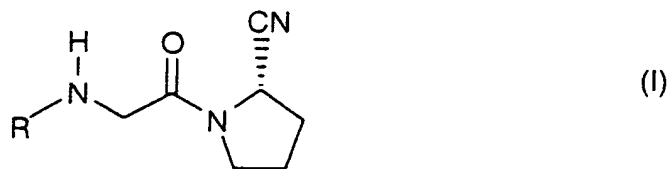
## 五、發明說明(8)

基較佳。

芳基較佳為包含6到12個碳原子，即例如苯、甲苯或萘，且皆可以被如低分子烷或鹵素取代。

"雜芳基"一詞係指芳香雜環基，其係選自例如下列基團所組成之群：吡咯啉基、吡咯啉基、吡唑基、三亞甲基氧基、吡唑啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑啉基、氧噁基、氧噁啉基、異氧噁啉基、異氧噁基、噻唑基、噻雙唑基、噻唑啉基、異噻唑基、異噻唑啉基、呋喃基、四氫呋喃基、噻吩基、氧雙噁基、哌啉基、哌啉基、氮呋基、4-哌啉基、吡啉基、吡啉基、嘧啉基、嘧啉基、四氫嘧啉基、嗎啡啉基、噻嗎啡啉基、噻嗎啡啉亞砷、噻嗎啡啉砷、1,3-五氧五環、吡啶基、苯并噻唑基、苯并氧噁基、苯并噻吩基、吡啶基、噻唑啉基、四氫異噻唑啉基、異噻唑啉基、苯并咪唑基、苯并哌喃基、吡啶基、苯并呋喃基、吡啶基、香豆基、苯并哌喃基、噻吩基、噻吩基、吡啶基、吡咯啉基、呋喃吡啉基、二氫苯并異噻唑基、二氫異吡啶基、二氫噻唑啉基及四氫噻唑啉基。

較佳之DPP-IV抑制劑為游離態或酸加成鹽類狀態的N-(N'-取代甘胺醯基)-2-氰基吡咯啉，以結構式(I)表示：



其中R代表：

## 五、發明說明 ( 9 )

a)  $R_1R_{1a}N(CH_2)_m-$ ，其中

$R_1$  是吡啶基或嘧啶基部分，其視情況被低分子烷基、低分子烷氧、鹵素、三氟甲基、氰基或氨基單一取代或獨立雙取代；或苯基，其視情況被低分子烷基、低分子烷氧或鹵素單一取代或獨立雙取代；

$R_{1a}$  是鹵素或  $(C_{1-8})$  烷基；且

$m$  是 2 或 3；

b)  $(C_{3-12})$  環烷基，其視情況在第 1 位被  $(C_{1-3})$  羥烷基有單一取代；

c)  $R_2(CH_2)_n-$ ，其分別為

$R_2$  是苯基，其視情況低分子烷基、低分子烷氧、鹵素單一取代或獨立雙取代或獨立三取代，或苯硫基，其視情況在苯環部分被羥甲基單一取代；或是  $(C_{1-8})$  烷基；或是 [3.1.1.] 雙環碳環部分，其視情況被  $(C_{1-8})$  烷基單一取代或多取代；或是吡啶基或萘基部分，其視情況被低分子烷基、低分子烷氧或鹵素單一取代或獨立雙取代；或是環己烯；或金剛烷基；且

$n$  是 1 到 3；或

$R_2$  是苯氧基，其視情況被低分子烷基、低分子烷氧或鹵素單一取代或獨立雙取代；且

$n$  是 2 或 3；

d)  $(R_3)_2CH(CH_2)_2-$ ，其中個別  $R_3$  係獨立地表苯基，其視情況被低分子烷基、低分子烷氧或鹵素單一取代或獨立雙取代；

## 五、發明說明 ( 10 )

- e)  $R_4(CH_2)_p-$ ，其中  $R_4$  是 2-氧基吡咯啉基或  $(C_{2-4})$  烷氧，且  $p$  是 2 到 4；
- f) 異丙基，其視情況在第 1 位被  $(C_{1-3})$  烴烷基單一取代；
- g)  $R_5$ ，其中  $R_5$  是：氫苄基；吡咯啉基或哌啉基部分，其選擇性被苯基取代；[2.2.1.] 或 [3.1.1.] 雙環碳環部分，其視情況被  $(C_{1-8})$  烷基單一取代或多取代；金剛烷基；或  $(C_{1-8})$  烷基，其視情況被羥基、羥甲基或苯基單一取代或多取代，該苯基視情況被低分子烷基、低分子烷氧或鹵素單一取代或獨立雙取代；
- h) 經取代之金剛烷。

在一個本發明的較佳具體實施例中，此 N-(N'-取代甘胺鹽基)-2-氧基吡咯啉以游離態或酸加成鹽類狀態的結構式(I)表示，其中

$R$  是  $R_1R_{1a}N(CH_2)_m-$ ，其中

$R_1$  是吡啉基或嘓啉基部分，其視情況被低分子烷基、低分子烷氧、鹵素、三氟甲基、氧基或氨基單一取代或獨立雙取代；或苯基，其視情況被低分子烷基、低分子烷氧或鹵素單一取代或獨立雙取代；

$R_{1a}$  是鹵素或  $(C_{1-8})$  烷基；且

$m$  是 2 或 3。

更佳地，此 N-(N'-取代甘胺鹽基)-2-氧基吡咯啉以游離態或酸加成鹽類狀態的結構式(I)表示，其中

$R$  是  $R_1R_{1a}N(CH_2)_m-$ ，其中

$R_1$  是吡啉基部分，其視情況被低分子烷基、低分子烷氧、



## 五、發明說明 ( 12 )

f是1或2；

g是0、1或2；

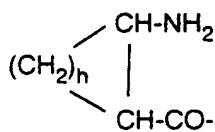
X是CH<sub>2</sub>、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、NH或NR<sub>α<sub>1</sub></sub>，其R<sub>α<sub>1</sub></sub>是低分子烷基(C<sub>1</sub>到C<sub>6</sub>)；

-Y是-N、-CH或-C= (當A的-CO基團被-CH=或-CF=取代時)；

R<sub>α</sub>是H、CN、CHO、B(OH)<sub>2</sub>、PO<sub>3</sub>H或其酯類、CC-R<sub>α<sub>7</sub></sub>或CH=N-R<sub>α<sub>8</sub></sub>，其中R<sub>α<sub>7</sub></sub>是H、F、低分子烷基(C<sub>1</sub>到C<sub>6</sub>)、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sub>α<sub>9</sub></sub>、CO<sub>2</sub>R<sub>α<sub>9</sub></sub>或COR<sub>α<sub>9</sub></sub>；R<sub>α<sub>9</sub></sub>是低分子烷基(C<sub>1</sub>到C<sub>6</sub>)；R<sub>α<sub>8</sub></sub>是Ph、OH、OR<sub>α<sub>9</sub></sub>、OCOR<sub>α<sub>9</sub></sub>或OBn；A與Y連結；

且其中以基團G1化合物而言：

(a)當R<sub>α</sub>是H時，則A是α-胺基-醯基之基團，其係衍生自帶有環脂肪側鏈的α-胺基酸或具下通式之β-胺基-醯基基團



其中h是1到6，且該環在任何情況下視情況具有不飽和及/或雜原子取代基；

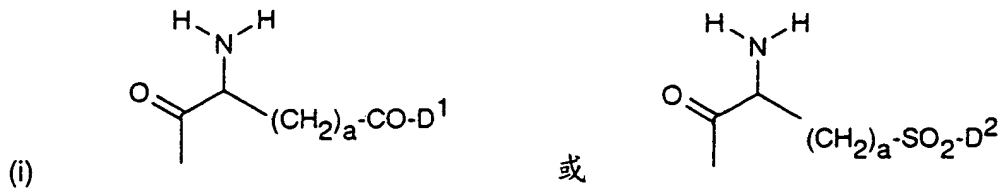
(b)當R<sub>α</sub>是CN、CC-R<sub>α<sub>7</sub></sub>、或CH=N-R<sub>α<sub>8</sub></sub>時，則A是如(a)中所定義者，此外還可能衍生自任一帶有親脂性側鏈的L-α-胺基酸；

(c)以及當R<sub>α</sub>是CHO或B(OH)<sub>2</sub>時，則A是如(a)中所定義的

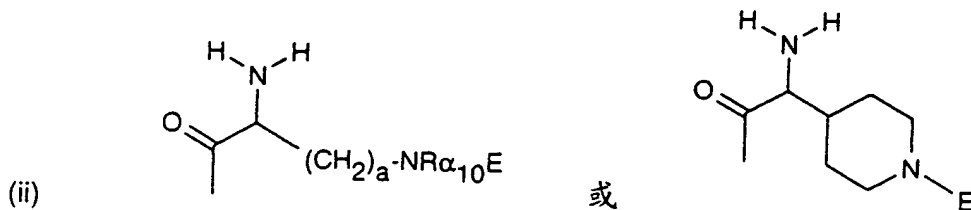
五、發明說明 ( 13 )

β-胺基-醯基基團；

以基團 G2 化合物而言，Rα 是 H、CN、C=C-Rα<sub>7</sub>、或 CH=N-Rα<sub>8</sub> 而且 A 是：

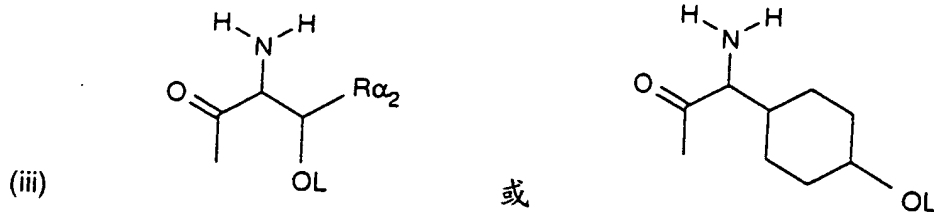


其中 a 是 1-5；D<sup>1</sup> 是 -G-(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-(Rα<sub>4</sub>)<sub>q</sub>-Rα<sub>3</sub>；G 是 O、NH 或 NMe；b 是 0-12；q 是 0-5；D<sup>2</sup> 是 G ≠ O 之 D<sup>1</sup>；Rα<sub>4</sub> 是 Z-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>- 或 NH-Z-(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>- (其 c 是 1-12 且 Z 是 CO、CH<sub>2</sub> 或 SO<sub>2</sub>)；Rα<sub>3</sub> 是 CO<sub>2</sub>H 或其酯類，CONH<sub>2</sub>、CONHNH<sub>2</sub>、CONRα<sub>5</sub>Rα<sub>6</sub>、CONHNRα<sub>5</sub>Rα<sub>6</sub>、PO<sub>3</sub>H 或其酯類，SO<sub>3</sub>H、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NRα<sub>5</sub>Rα<sub>6</sub>、OH、ORα<sub>5</sub>，或是經或未經取代之芳基或雜芳基、NH<sub>2</sub>、NRα<sub>5</sub>-Rα<sub>6</sub>、NHCO<sub>2</sub>Rα<sub>5</sub>、NHSO<sub>2</sub>NRα<sub>5</sub>Rα<sub>6</sub>、NHCORα<sub>5</sub>、NH-SO<sub>2</sub>Rα<sub>5</sub>、NH-CH(:NRα<sub>5</sub>)NRα<sub>5</sub>Rα<sub>6</sub>、NHCONHRα<sub>5</sub>Rα<sub>6</sub>、糖類、CO-胺基糖類、NHCO-胺基糖類或-NHCS-胺基糖類；及 Rα<sub>5</sub> 與 Rα<sub>6</sub> 是係獨立地選自 H 與低分子烷基、至多 8 原子之氟烷基及環烷基基團，至多 11 原子之芳基、雜芳基及烷基雜芳基團，或 Rα<sub>5</sub> 與 Rα<sub>6</sub>，其可共同包含一個鏈(C<sub>3</sub>到C<sub>8</sub>)；或者是：



## 五、發明說明 ( 14 )

其中  $R\alpha_{10}$  是 H 或 Me，該環可包含多個雜原子，E 是  $J-(CH_2)_b-(R\alpha_4)_q-R\alpha_3$ ， $J = CO$ 、 $CH_2$  或  $SO_2$ ，且 a、b、q、 $R\alpha_3$  及  $R\alpha_4$  如 (i) 中所定義者；或是：



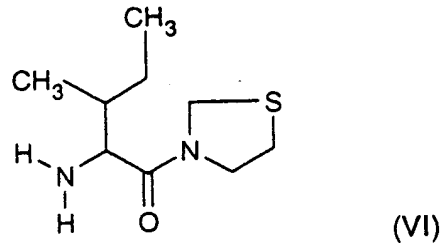
其中  $R\alpha_2$  是 H 或 Me，該環可包含一或多個雜原子，且 L 是  $(CH_2)_d-(CO)_r-(CH_2)_b-(R\alpha_4)_q-R\alpha_3$  或  $(CH_2)_e-NR\alpha_{10}-(CH_2)_b-(R\alpha_4)_q-R\alpha_3$  (其 r 是 0 或 1，d 是 0 到 4，e 是 2 到 4，且 b、q、 $R\alpha_3$  及  $R\alpha_4$  如 (i) 中所定義者)；

且以基團 G3 化合物而言，每一個 B 可具有任何前文所定義的特性，而每一個 A 可選自於任何上述定義之基團 G2 結構 (i)、(ii) 或 (iii)，且其位於 A 殘基之末端基群  $R\alpha_3$  以共用基群  $-\epsilon-\omega-\epsilon-$  或  $-\epsilon-\epsilon-$  或  $-\omega-$  所取代，而  $\epsilon$  及  $\omega$  是分別選自於  $CH_2$ 、O、NH、CO、S、 $SO_2$ 、Ph 及 NHMe；

其在基團 G2 和基團 G3 中至少有一個鏈上的  $CH_2$  基可被其生物異構物替代，或任何在基團 G1、G2 或 G3 化合物中連結 A 和 B、或在基團 G2 或 G3 化合物中 A 的側鏈中之醯胺基可被醯胺生物異構物替代，其係為游離態或酸加成鹽類形式。

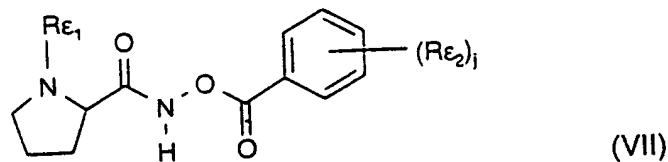
在另一較佳具體實施例中，DPP-IV 抑制劑是一個游離態或酸加成鹽類形式之具結構式 VI 的化合物。

## 五、發明說明 ( 15 )



在另一更佳具體實施例中，DPP-IV抑制劑是一個N-胜肽基-O-芳基羥基胺類或其醫藥可接受之鹽類。芳基是例如萘基羥基；或未經取代或經例如低分子烷氧、低分子烷基、鹵素或最好是氨基單一取代或雙取代基之苯基。該胜肽基部分最好是包含二個 $\alpha$ -胺基酸，如甘胺酸、丙胺酸、亮胺酸、苯丙胺酸、賴胺酸或麩胺酸，其中直接連結到羥基胺氮原子上的胺基酸以麩胺酸較佳。

較佳地，此N-胜肽基-O-芳基羥基胺類是一個具結構式VII的化合物



或其醫藥可接受之鹽類，其中：

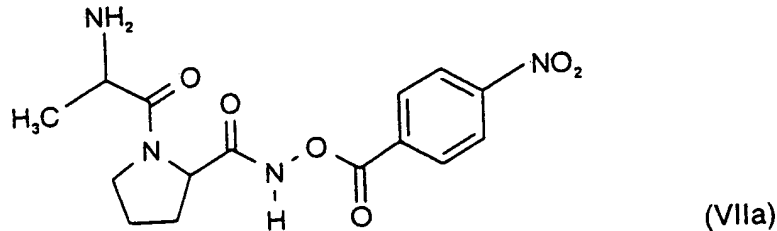
$j$ 是0、1或2；

$RE_1$ 表示天然胺基酸的側鏈；且

$RE_2$ 表示低分子烷氧基、低分子烷基、鹵素或氨基。

在一個本發明的更佳具體實施例中，此N-胜肽基-O-芳基羥基胺類是具結構式VIIa的化合物

## 五、發明說明 ( 16 )



或是其醫藥可接受之鹽類。

在一個最佳具體實施例中，成分(a)DPP-IV抑制劑是(S)-1-{2-[(5-氟基吡啶基-2-烷基)胺基]乙基-胺基乙醯基}-2-氟基-吡咯啉(DPP728)，且成分(b)衣波塞酮衍生物是衣波塞酮B。

在另一個最佳具體實施例中，成分(a) DPP-IV抑制劑是(S)-1-[(3-羥基-1-金剛烷基)胺基]乙醯基-2-氟基-吡咯啉(LAF237)，且成分(b)衣波塞酮衍生物是衣波塞酮B。

本發明是特別關於一種組合製備物，其包含(a)一或多個單位劑量形式的DPP-IV抑制劑及(b)一或多個單位劑量形式的具結構式I之衣波塞酮衍生物(尤其是衣波塞酮B)。

一種組合，其包含(a)抗腹瀉藥劑及(b)具結構式I之衣波塞酮衍生物(其中化合物A表示O或NR<sub>N</sub>(其中R<sub>N</sub>是氫或低分子烷)、R是氫或低分子烷、且Z是O或一個鍵)，其中有效成分(a)及(b)皆可以游離態、或以醫藥可接受的鹽類形式存在，以及視需要可含有至少一種醫藥可接受之載劑，而在之後提到則以本發明組合表示。

當參與本發明組合之組成分是以市售之單一藥劑的形式提供時，則其劑量及投藥模式可以依照其所用市售藥物

## 五、發明說明 ( 17 )

之包裝說明書所提供的資訊進行以獲得其中所述的最佳效用(假使在此沒有額外註明)。

給予抗腹瀉藥劑是為了整個治療週期的預防性考量或當發生腹瀉時所需要。

在本發明的較佳具體實施例中，個體先接受具結構式I之衣波塞酮衍生物一週一次，並延續數週(例如三週)，接著停藥一或數週，並且抗腹瀉藥劑的給予是基於預防性考量，藉由在衣波塞酮衍生物給藥開始之前先給予個體抗腹瀉藥劑，並在整個治療週期中持續給予抗腹瀉藥劑，或是不預先給抗腹瀉藥劑而是在整個治療週期中給予、或在治療週期中發生腹瀉時需要才給予抗腹瀉藥劑(無論有或沒有預先給抗腹瀉藥劑)。舉例來說，當衣波塞酮衍生物的給藥是以一週一次，給藥三週再停藥一週，則每四週間隔視為一個治療週期。

一個抗腹瀉藥劑的有效份量是足夠防止、控制、或減少衣波塞酮衍生物給藥所伴隨之腹瀉的份量，尤其是當腹瀉是衣波塞酮衍生物(尤其是衣波塞酮B)的最小劑量毒性而必須增加衣波塞酮衍生物之可投藥量時的份量。

本發明組合可以是一種組合製備物或是一種醫藥組合物。

此發明的一個目的是為了提供一種包含一定量在治療上能有效對抗細胞增殖疾病之含有本發明組合的醫藥組合物，即在此類醫藥組合物中，組合成分(a)及(b)共同投藥於一個固定組合物中。

## 五、發明說明 ( 18 )

根據本發明之醫藥組合物，其可以由本身已知的方法製備，並且適合以腸道(例如以口腔或直腸)及非腸道給藥方式施用於哺乳動物(溫血動物)，包括人類。

此新穎醫藥組合物包含例如從約10%到約100%(最佳是從約20%到約60%)之有效成分。例如以經由腸道及非腸道給藥之組合治療用的醫藥製備物來說，是指這些醫藥製備物是單位劑量形式，像是糖衣錠、錠劑、膠囊或栓劑，再進一步是安瓶。假使沒有額外註明，這些製備物是以本身已知的方法來製備，例如以習知使用的混合、顆粒化、糖衣塗佈、溶解或真空乾燥的處理方法。最好為組合成分的單位容量是以含有分次給藥之劑量包裝，而不需要是以其持續之有效份量包裝，因為只要大部分之藥劑單位投藥便能達到所需要的有效份量。

在製備口服藥劑形式的組合物時，任何可使用之醫藥介質皆可使用，如：水、乙二醇、油、酒精、香料、防腐劑、色素；或是載劑，像是澱粉、糖、微結晶顆粒纖維素、稀釋劑、顆粒劑、潤滑劑、結合劑、崩解劑以及用於口服固體製備物中(例如像是散劑、膠囊和錠劑)的類似物，而固體的口服製備物遠優於液體製備物。基於給藥的方便性，錠劑與膠囊是具有最多優點的口服藥劑單位形式，而在這種形式中顯而易見的需要固體的醫藥介質參與。

特別的是，本發明組合之每一種組合成分的治療有效份量是可以分開給藥，即其組成分可以同時或接續以任何順序給藥。舉例來說，根據本發明之治療細胞增殖疾病的方

## 五、發明說明 ( 19 )

法包括：(i)給予游離態或醫藥可接受之鹽類形式的第一個組合成分，和(ii)(同時或接續以任何順序)給予游離態或醫藥可接受之鹽類形式的第二個組合成分，以組合治療之有效份量給藥，最好是以協同有效份量給藥(例如每日給予符合本說明書所述份量之藥劑)。本發明組合之個別組合成分可以在治療期間或同時在分別或單一組合形式中，分別以不同次數給藥。例如一種藥劑可以是腸道吸收結構，而另一種可以用非腸道方式給藥。此外，給藥一詞也包括使用會在體內轉變成這些組合成分的前藥。所以本發明當然包含了這些同時或交互治療的所有療法，而所謂"給藥"一詞便按照所述的情形加以說明。

本發明組合所使用之個別組合成分的有效劑量可能會取決於所選用的特殊化合物或醫藥組合物、給藥的模式、被治療的情況、被治療情況的嚴重程度。所以，本發明組合所選用的治療劑量取決於許多不同的因素，包括給藥的途徑以及病患的腎臟功能與肝臟功能。具一般技術的內科醫生、臨床醫生或獸醫便能容易地決定及指示要達到預防、對抗或阻止此情況產生所需之單一有效成分之有效份量。若要達到能獲得效果但不具有毒性的範圍下之衣波塞酮衍生物濃度，其最理想的準確度，需要一個根據有效成分對標的位效用之動力學所建立之療法。這牽涉到要考慮其有效成分的擴散、平衡、及消退。

若此溫血動物是人類，則在成年病患的案例中，具結構式I之化合物的劑量最好是在大約0.25到75(較佳是在0.5到

## 五、發明說明 ( 20 )

50，如2.5)毫克/ $m^2$ 的範圍內，一週一次，持續二到四週(如三週)，接著停藥6到8天。

抗腹瀉藥劑最好是依據此抗腹瀉藥劑之既定的步驟，一天給藥一次到四次。

DPP-IV抑制劑(若有使用)最好是依據已知用來治療糖尿病的步驟來給藥。最好是，其劑量是大約在一天25毫克到1000毫克的範圍內。

而且，本發明是關於治療患有細胞增殖疾病之溫血動物的方法，其包含給予此動物對抗細胞增殖疾病醫療有效量之本發明組合，並且本發明組合降低了任何因給予衣波塞酮衍生物而伴隨的腹瀉。

此外，本發明是關於使用本發明組合於治療細胞增殖疾病，以及使用本發明組合於製備用於治療細胞增殖疾病的藥物。

而且，本發明提供了商業包裝，其包含本發明組合之有效成分，同時還有指導如何將其同時、分別、或接續使用以治療細胞增殖疾病之說明書。

以下列實例來說明之前所述之發明；然而，這並非意欲在任何方面限制本發明之範圍。本發明組合之有利效果同樣能以其他諸如熟諳此相關技術者所知的試驗模組加以決定。

範例1：一個患有細胞增殖疾病之人類病患接受6個週期的衣波塞酮B治療，其中每一週期是包括一週一次服用2.5毫克之衣波塞酮B，持續三週以一個5分藥丸或一個15分藥

## 五、發明說明 ( 21 )

丸給藥，接著休息14天。在整個治療過程中，病患每天接受2毫克到16毫克的婁普醯胺鹽酸鹽以控制腹瀉。

範例2：一個患有細胞增殖疾病之人類病患接受6個週期的衣波塞酮B治療，其中每一週期是包括一週一次服用一個5分藥丸之2.5毫克衣波塞酮B，持續三週，接著休息14天。當腹瀉發生時，病患每天接受高達16毫克的婁普醯胺鹽酸鹽。

範例3：一個患有細胞增殖疾病之人類病患接受6個週期的衣波塞酮B治療，其中每一週期是包括一週一次服用一個5分藥丸之2.5毫克衣波塞酮B，持續三週，接著休息14天。在整個治療過程中，病患每天接受一到六個50毫克劑量的DPP728以控制腹瀉。

範例4：一個患有細胞增殖疾病之人類病患接受6個週期的衣波塞酮B治療，其中每一週期是包括一週一次服用一個5分藥丸之2.5毫克衣波塞酮B，持續三週，接著休息14天。當腹瀉發生時，病患每天接受高達300毫克的DPP728。

範例5：一個患有細胞增殖疾病之人類病患接受6個週期的衣波塞酮B治療，其中每一週期是包括一週一次服用一個15分藥丸之2.5毫克衣波塞酮B，持續三週，接著休息14天。在整個治療過程中，病患每天接受一到六個50毫克劑量的LAF 237以控制腹瀉。

範例6：一個患有細胞增殖疾病之人類病患接受6個週期的衣波塞酮B治療，其中每一週期是包括一週一次服用一個5分藥丸之2.5毫克衣波塞酮B，持續三週，接著休息14天。當腹瀉發生時，病患每天接受高達300毫克的LAF 237。

四、中文發明摘要(發明之名稱： 包含抗腹瀉藥劑及衣波塞酮 )  
(EPOTHILONE)或衣波塞酮衍生物之  
組合

本發明係提供將衣波塞酮衍生物和抗腹瀉劑(如DPP-IV  
抑制劑)併同給藥來治療細胞增殖疾病。

英文發明摘要(發明之名稱：

COMBINATIONS COMPRISING AN  
ANTIDIARRHEAL AGENT AND AN )  
EPOTHILONE OR AN EPOTHILONE  
DERIVATIVE

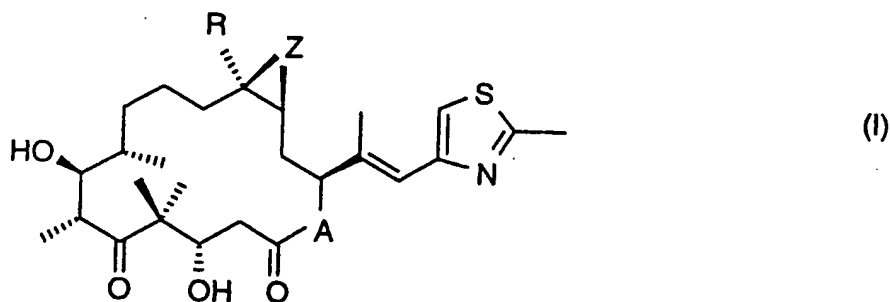
Epothilone derivatives are co-administered with an antidiarrheal agent, e.g., a DPP-IV  
inhibitor, in the treatment of a proliferative disease.

裝  
訂  
線

## 六、申請專利範圍

99 4. 28

1. 一種用於治療細胞增殖疾病之組合，其包含(a)抗腹瀉藥劑及(b)具結構式I的衣波塞酮衍生物，



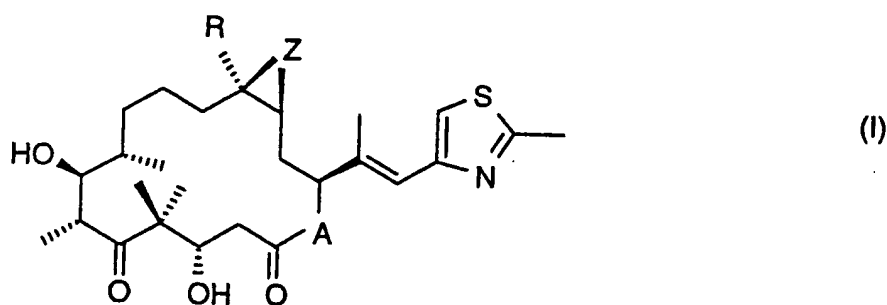
其中A表示O或NR<sub>N</sub> (其中R<sub>N</sub>是氫或C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>烷基)、R是氫或C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>烷基、而Z是O或一個鍵，

其中有效成分(a)及(b)皆可以游離態或醫藥可接受的鹽類的形式存在，及視情況至少一種醫藥可接受之載劑，其可為同時、分離或接續使用。

2. 根據申請專利範圍第1項之組合，其包含有具結構式I之衣波塞酮衍生物，其中A表示O、R是C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>烷基或氫、而Z是O或一個鍵。
3. 根據申請專利範圍第1項或第2項之組合，其中該抗腹瀉藥劑是DPP-IV抑制劑。
4. 根據申請專利範圍第1項或第2項之組合，其中該抗腹瀉藥劑是天然類鴉片、合成類鴉片、次水楊酸鉍、蘭瑞太(lanreotide)、費必太(vapreotide)、阿瑞太(octreotide)、COX2抑制劑、蠕動素(胃動素)拮抗劑、高嶺土、穀胺醯胺、殺利寶邁、果膠、或黃連素，或其醫藥可接受之鹽類。

## 六、申請專利範圍

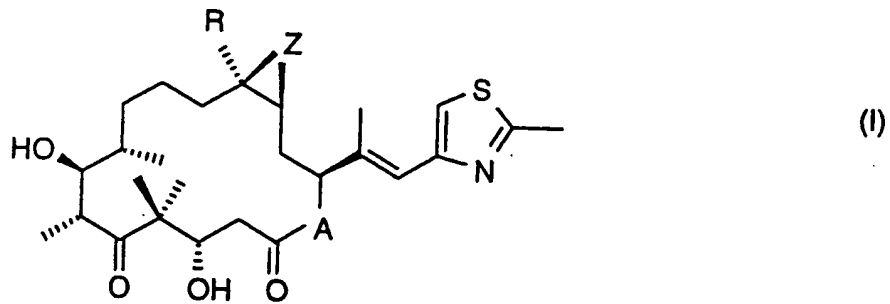
5. 一種用於治療細胞增殖疾病之醫藥組合物，其包含一定量在組合治療上能有效對抗細胞增殖疾病之為根據申請專利範圍第1至3中任一項之組合，及至少一種醫藥可接受之載劑。
6. 一種根據申請專利範圍第1至4項中任一項之組合之用途，其係用於製備治療細胞增殖疾病用的藥物。
7. 一種將抗腹瀉藥劑與具結構式I之衣波塞酮衍生物組合之用途，



(其中化合物A表示O或NR<sub>N</sub> (其R<sub>N</sub>是氫或C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>烷基)、R是氫或C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>烷基、而Z是O或一個鍵，其係用於製備治療細胞增殖疾病用的藥物。

8. 一種包裝，其中包含申請專利範圍第1項之組合與指導如何同時、分別、或接續使用抗腹瀉藥劑及結構式I之衣波塞酮衍生物以治療細胞增殖疾病之說明書。
9. 一種用於治療細胞增殖疾病之組合製備物，其包含(a)一個或多個單位劑量形式的抗腹瀉藥劑及(b)一個或多個單位劑量形式的具結構式I之衣波塞酮衍生物，

## 六、申請專利範圍



其中化合物 A 表示 O 或  $\text{NR}_N$  (其  $\text{R}_N$  是氫或  $\text{C}_1\text{-C}_7$  烷基)、R 是氫或  $\text{C}_1\text{-C}_7$  烷基、而 Z 是 O 或一個鍵其係為游離態或醫藥可接受的鹽類。