



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201338774 A

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：102101025

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 01 月 11 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/4025 (2006.01)

C07D405/10 (2006.01)

A61P1/02 (2006.01)

(30)優先權：2012/01/13

美國

61/586,428

(71)申請人：皮拉馬爾企業有限公司 (印度) PIRAMAL ENTERPRISES LIMITED (IN)

印度

(72)發明人：夏爾瑪 蘇梅栩 SHARMA, SOMESH (US)；哈特菲爾德 艾倫 HATFIELD, ALAN (US)；阿查里雅 夏瓦尼 ACHARYA, SHIVANI (IN)

(74)代理人：蔡清福；蔡駁理

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：0 共 48 頁

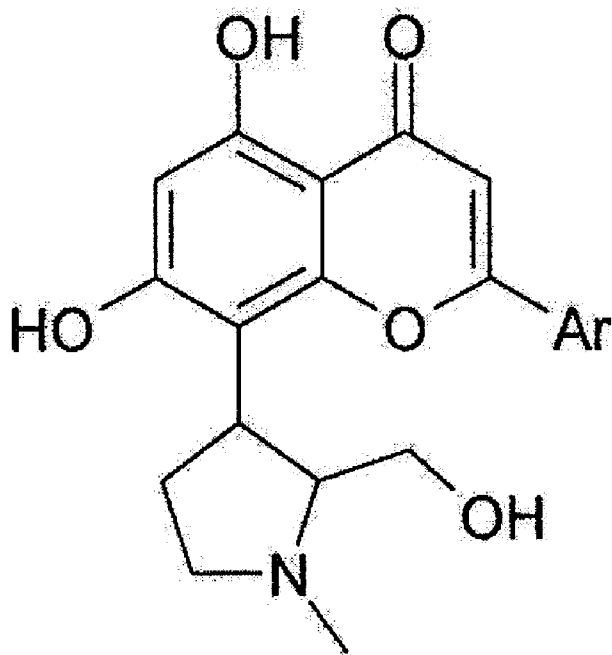
(54)名稱

口腔黏膜炎預防或治療化合物

COMPOUNDS FOR THE PREVENTION OR TREATMENT OF ORAL MUCOSITIS

(57)摘要

本發明係相關於以結構式(I)之化合物表示（如同本文所描述的）、被黃酮類衍生物取代的吡咯啉啉或其藥學上可接受之鹽類、溶劑化物、立體異構物或非鏡像異構物，或包含結構式(I)之化合物的藥學組成物，將其用於例如放射線療法的癌症治療所造成的口腔黏膜炎之預防及/或治療。



結構式(I)



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201338774 A

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：102101025

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 01 月 11 日

(51)Int. Cl. : A61K31/4025 (2006.01)

C07D405/10 (2006.01)

A61P1/02 (2006.01)

(30)優先權：2012/01/13 美國

61/586,428

(71)申請人：皮拉馬爾企業有限公司 (印度) PIRAMAL ENTERPRISES LIMITED (IN)
印度

(72)發明人：夏爾瑪 蘇梅栩 SHARMA, SOMESH (US)；哈特菲爾德 艾倫 HATFIELD, ALAN (US)；阿查里雅 夏瓦尼 ACHARYA, SHIVANI (IN)

(74)代理人：蔡清福；蔡馭理

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：0 共 48 頁

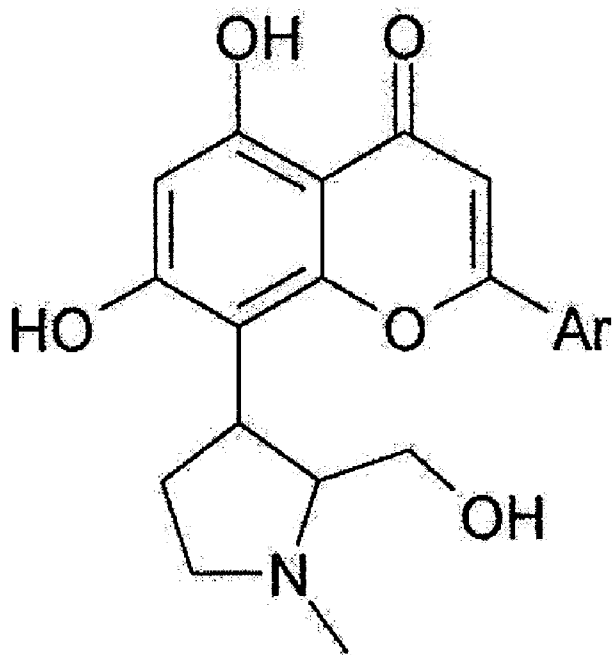
(54)名稱

口腔黏膜炎預防或治療化合物

COMPOUNDS FOR THE PREVENTION OR TREATMENT OF ORAL MUCOSITIS

(57)摘要

本發明係相關於以結構式(I)之化合物表示（如同本文所描述的）、被黃酮類衍生物取代的吡咯啉啉或其藥學上可接受之鹽類、溶劑化物、立體異構物或非鏡像異構物，或包含結構式(I)之化合物的藥學組成物，將其用於例如放射線療法的癌症治療所造成的口腔黏膜炎之預防及/或治療。



結構式(I)

【發明摘要】

【中文發明名稱】 口腔黏膜炎預防或治療化合物

【英文發明名稱】 Compounds For The Prevention Or Treatment Of Oral

Mucositis

【中文】

本發明係相關於以結構式(I)之化合物表示（如同本文所描述的）、被黃酮類衍生物取代的吡咯啉啉或其藥學上可接受之鹽類、溶劑化物、立體異構物或非鏡像異構物，或包含結構式(I)之化合物的藥學組成物，將其用於例如放射線療法的癌症治療所造成的口腔黏膜炎之預防及/或治療。

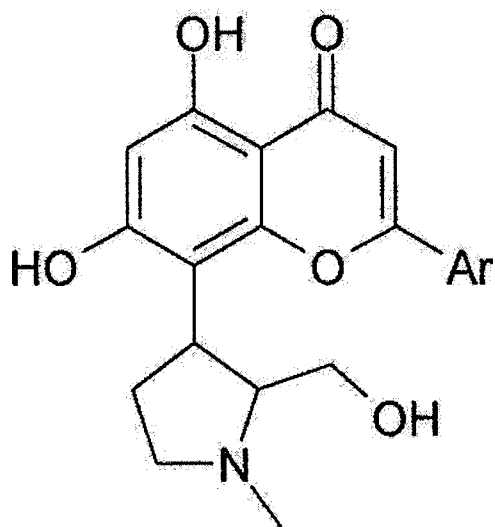
【英文】

The present invention relates to the pyrrolidine substituted with flavone derivatives, represented by the compounds of Formula (I) (as described herein) or pharmaceutically acceptable salts, solvates, stereoisomers or diastereoisomers thereof or pharmaceutical compositions containing the compounds of Formula (I) for use in the prevention and/or treatment of oral mucositis caused by cancer therapy such as radiation therapy.

【指定代表圖】

【代表圖之符號簡單說明】

【特徵化學式】



結構式(I)

發明專利說明書

【發明說明書】**【中文發明名稱】** 口腔黏膜炎預防或治療化合物**【英文發明名稱】** Compounds For The Prevention Or Treatment Of Oral
Mucositis**【技術領域】**

【0001】 本發明相關於以結構式(I)之化合物表示（如同本文所描述的）、被黃酮類衍生物取代的吡咯啉啟或其藥學上可接受之鹽類、溶劑化物、立體異構物或非鏡像異構物，或包含結構式(I)之化合物、用於口腔黏膜炎的預防或治療的藥學組成物。

【先前技術】

【0002】 口腔黏膜炎是癌症治療（例如化療、放射線療法或其結合），包括骨髓移植或幹細胞移植，最普遍的衰弱併發症。口腔黏膜炎造成相當程度的痛苦與發病率，並且時常是癌症治療的劑量限制性毒性（dose-limiting toxicity）。口腔黏膜炎亦可限制病患容忍無論是化療或放射線療法或兩者的能力。口腔黏膜炎與嚥痛（odynophagia，痛苦地吞嚥）、包括餵食管依賴的嚥物困難（dysphagia，吞嚥困難）以及味覺障礙（dysgeusia，味覺的失真及/或減少）相關聯。這將抑制胃口並且進一步地增加足夠營養與卡路里攝取的減少。卡路里攝取的降低可導致體重減輕、營養不良、肌肉質量強度喪失以及包括免疫力下降的其他併發症。口腔黏膜炎亦與脫水（dehydration）以及潛在威脅生命的吸入（aspiration）相關。帶有高度黏膜炎（第3或4級）以及降低免疫力的病患容易有口腔感染的機會。受損的口腔黏膜作為內生性口腔微生物的進入門戶，因而也是威脅生命的全身性感染（systemic infection）的一個重要風險因子。

口腔黏膜炎經常發生於針對口腔與咽腔區域以放射線療法來治療的頭頸部鱗狀細胞癌（SCCHN）病患。根據Trotti 等人（Radiother. Oncol., 2003; 66, 253 – 262），在帶有SCCHN的6,000病患中此病患族群中黏膜炎的總生病率為80%，其中39%的個案為限制或防止食物供給的3/4級。所述病患族群接受放射線療法伴隨或不伴隨化療。在僅接受化療的病患中，黏膜炎的發生率為22%。在經歷幹細胞移植（SCT）的病患中的50%至100%經歷黏膜炎作為高劑量化療或全身照射（TBI）的結果。Sonis 等人（J Clin Oncol 2001;19:2201 – 2205）報導較高的口腔黏膜炎等級對應增加風險的顯著感染、住院天數的增加、更大量使用類鴉片藥物（opioid）以及全腸胃營養（TPN）、更高的健康照護花費以及升高的100日死亡率。

口腔黏膜炎不僅是放射線療法或化療與放射線療法合併的常見結果，亦發生在經歷骨髓移植（BMT）的病患。已發現BMT在白血病、淋巴瘤與一些固態腫瘤的治療是成功的。在BMT之前，對病人實施密集的化療與全身照射（對異體BMT病患）以努力消滅所有癌細胞。在這個階段引起BMT病患的口腔黏膜炎。

由於相關於口腔黏膜炎與其治療的健康照護費用可能是巨大的，口腔黏膜炎及時與準確的診斷以及預防與治療的開始是必需的。

現今口腔黏膜炎的處理重點在於維持口腔衛生與疼痛控制。良好的口腔衛生促進病人舒適且協助防止重複感染。足夠的止痛作用對於疼痛控制與確保最大可能的口腔營養攝取是必要的。撲熱息痛（paracetamol）結合較強的鎮痛劑例如可待因（codeine）、二氫可待因（dihydrocodiene）或強力的類鴉片藥物例如嗎啡（morphine）可用於疼痛緩解。MASCC（多國癌症支持療法協會，Multinational Association of Supportive Care in Cancer）方針建議接受中等劑量放射線療法或化療或其結合之頭頸部癌病患中，用於口腔黏膜炎預防的苧達明（Benzzydamine）鹽酸鹽漱口水

的使用。在癌症療法後，抗生素與抗真菌藥物可用於口腔感染的治療。

現今已評估數個口腔黏膜炎的預防及/或治療的標靶療法，包括帕利非明（palifermin）、氨磷汀（amifostine）、麩醯胺、細胞激素生長因子以及其他抗氧化劑。

帕利非明（palifermin），以E.coli生產的人類重組角質細胞生長因子，被批准用於嚴重口腔黏膜炎的治療。已知它是經由結合至上皮細胞表面受體並刺激上皮細胞增生、分化與向上調控細胞保護機制以減少嚴重口腔黏膜炎的發生率與持續期間。然而，帕利非明相關於皮膚毒性例如皮疹、紅斑、水腫與搔癢；口腔毒性例如感覺遲鈍（dysesthesia）；舌頭變色；舌苔增厚與味覺改變，以及關節痛（www.accessdata.fda.gov: “

Kepivance®（palifermin）-用於注射的、用於靜脈內使用 - 由USFDA許可的標記 - 補充編號 0018）。

氨磷汀（amifostine），對於其在放射線療法或化療誘發的口腔黏膜炎之預防的角色已被廣泛研究的細胞保護前藥。它在口腔黏膜炎嚴重性減輕方面顯示統計上顯著的角色。然而，氨磷汀療法與數個缺點相關，例如低鈣血症、腹瀉、噁心、嘔吐、嗜睡、打噴嚏、打嗝，更嚴重的副作用例如低血壓（發現於62%的病患）、多形紅斑（erythema multiforme）、史蒂文斯強生症候群（Stevens-Johnson syndrome）以及毒性表皮壞死鬆解症（toxic epidermal necrolysis）、免疫過敏症候群、紅皮病（erythroderma）、過敏反應（anaphylaxis）以及意識喪失（少見）。此外，氨磷汀需要每日靜脈注射。由於不一致的結果，US FDA未批准氨磷汀用於口腔黏膜炎。

麩醯胺（glutamine），為經由減少促發炎細胞激素（pro-inflammatory cytokine）的產生與細胞激素相關的細胞凋亡而減少黏膜損傷的非必需胺基酸。許多惡性腫瘤以降低的麩醯胺為特徵，其可由癌症療法造成的細胞

損傷而進一步加劇。麩醯胺補充可逆轉此效果並且可幫助保護黏膜組織免於放射線療法或化療的損傷，從而加速復原。但使用麩醯胺作為口服或全身性的補充以及漱口水的許多試驗已顯示不一致的結果。由於這樣MASCC與ISOO（國際口腔腫瘤協會，International Society of Oral Oncology）不建議其常規使用。

顆粒性白血球群落刺激因子（granulocyte colony-stimulating factor，G-CSF）以及顆粒性白血球-巨噬細胞群落刺激因子（granulocyte-macrophage colony stimulating factor，GM-CSF）已顯示對放射線誘發黏膜炎的保護效果。已在口腔黏膜炎預防與治療的不同試驗中評估G-CSF與GM-CSF分別地以全身性的以及局部使用作為外用漱口水。但這些試驗的結果偏向全身干預組，然而對於局部實施組則沒有發現預防效果。鑑於不一致的結果，MASCC/ISOO方針不建議將GM-CSF與G-CSF以任何形式常規使用於口腔黏膜炎的預防與治療。

儘管對於癌症治療的衰弱併發症的口腔黏膜炎的治療的某些治療選擇的可得性，癌症治療的此嚴重副作用有效的預防或治療仍然對醫療參與者構成挑戰的任務。因此，需要對於口腔黏膜炎更新的治療選擇。

有大量的癌症病患，特別是那些經歷頭頸部癌的放射線療法、時常接受多週期的放射線者，遭受放射線相關毒性。黏膜炎可以說是最顯著的頭頸部癌療法關聯性放射線引起之毒性。儘管對於黏膜炎的治療之某些治療選擇的可得性，此嚴重副作用有效的預防或治療仍然對醫療參與者構成挑戰的任務。因此，需要更新的治療選擇。

本發明的發明者現在已令人驚訝地發現可將以黃酮類衍生物取代之吡咯啉啟用於口腔黏膜炎的預防與治療。

本文所描述的發明提供以黃酮類衍生物取代的吡咯啉啟，將其以結構式(I)表示（如同本文所描述的），用於由癌症療法引起的口腔黏膜炎之預防與

治療。

【發明內容】

【0003】 根據本發明的一方面，提供了結構式(I)（如同本文所描述）之化合物、其藥學上可接受之鹽類、溶劑化物或立體異構物或非鏡像異構物，將其用於經歷癌症療法之受試者的口腔黏膜炎嚴重性的預防、治療或減輕。

根據本發明的另一方面，提供了經歷癌症療法之受試者的口腔黏膜炎嚴重性的預防、治療或減輕的方法，其包含投予該受試者一治療有效量之結構式(I)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、溶劑化物、立體異構物或非鏡像異構物。

根據本發明的另一方面，提供了經歷癌症療法之病患的口腔黏膜炎嚴重性的預防、治療或減輕的方法，其包含在癌症療法之前、同時或之後將結構式(I)之化合物投予該受試者。

根據本發明的另一方面，提供了結構式(I)之化合物、其藥學上可接受之鹽類、溶劑化物或立體異構物或非鏡像異構物的用途，其用於在經歷癌症療法之受試者的口腔黏膜炎嚴重性的預防、治療或減輕。

根據本發明的另一方面，提供了結構式(I)之化合物、其藥學上可接受之鹽類、溶劑化物、立體異構物或非鏡像異構物在藥劑製造的用途，其用於在經歷癌症療法之受試者的口腔黏膜炎之治療。

根據本發明的另一方面，提供了一藥學組成物，其包含治療有效量之結構式(I)之化合物、其藥學上可接受之鹽類、溶劑化物、立體異構物或非鏡像異構物以及藥學上可接受之載體，用於經歷癌症療法之受試者的口腔黏膜炎之治療。

本發明的適用性之進一步的範圍與其他方面從以下詳述中將變得明顯。

【圖式簡單說明】

【0004】

【實施方式】

【0005】 除非另外指出，上文與下文中所使用的一般用語較佳地具有在本揭露內容中的下列含義。因此，於下文提供如同在本發明中之上下文使用的一般用語之定義：

除非上下文清楚地指出，否則單數形式「一 (a)」、「一 (an)」以及「該 (the)」包括複數指稱。

將了解「取代 (substitution)」或「以…取代 (substituted with)」包括此類取代係根據被取代原子與取代基之容許的價性，以及代表不容易經歷例如重組、環化、脫去作用等等的轉化之穩定化合物的隱含條件。該用語「 C_1-C_4 - 烷基」意指飽和脂肪族基團自由基，包括含有1至4碳原子的直鏈或分支鏈。烷基基團的範例包括但不限於甲基、乙基、丙基、丁基、異丙基、異丁基、二級丁基、叔丁基以及諸如此類。

該用語「 C_1-C_4 - 烷氧基」意指如同上述定義的烷基基團經由氧鍵結連結至分子的剩餘部分。烷氧基的範例包括但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、叔丁氧基以及諸如此類。

該用語「鹵素」意指氟、氯、溴以及碘。

如同本文所使用的該用語「羥基 (hydroxy)」或「羥基 (hydroxyl)」意指-OH基團。

如同本文所使用的該用語「治療有效量」意指以結構式(I)表示之化合物、其藥學上可接受之鹽類、溶劑化物、立體異構物或非鏡像異構物的量，當將其投予需要此類治療的受試者時，是足以提供治療的益處，其包括口腔黏膜炎的預防、治療或緩解；使得結構式(I)之化合物的組成物任何有毒的或有害的效果被其治療上有益的影響抵消。精確的期望的治療效果將根據疾病狀態、被投予的配方、年齡、性別與個體的體重以及該領域具有一般技藝之技術人員所理解的各種其他因素而變化。

如同本文中所使用的該用語「受試者 (subject)」意指受治療的動物，較佳地為哺乳動物，最佳地為人類。更特別地，遭受固狀及/或血液性癌症的人類。如同本文中所使用的該用語「哺乳動物」意圖包含容易罹患口腔黏膜炎的人類，以及非人類的哺乳動物。非人類的哺乳動物包括但不限於家畜，例如牛、豬、馬、狗、貓、兔、大鼠以及小鼠，以及非家畜。

如同本文中所使用的該用語「預防 (prevention)」意指預防效果。該用語意味預防口腔黏膜炎的完全或部分的發生。

如同本文中所使用的該用語「治療 (treat)」或「治療 (treatment)」或「治療 (treating)」包括治療、緩和或預防效果。該用語包括(i) 減少口腔黏膜炎的進展，或(ii) 減輕口腔黏膜炎的嚴重性，或(iii)降低口腔黏膜炎的發展頻率；或(iv) 減少口腔黏膜炎的持續時間，或(v) 改善及/或緩解與口腔黏膜炎相關的一或更多徵兆或症狀。

如同本文中所使用的該用語「口腔黏膜炎」意指口腔的黏膜細胞發炎作用。口腔黏膜炎以疼痛、紅腫、發炎作用、潰瘍或其結合為特徵，其起因於癌症療法例如放射線療法、化療或兩者。

如同本文中所使用的該用語「頭頸部癌 (head and neck cancer)」意指起源於頭與頸部區域的癌症，包含鼻腔、鼻竇、唇、口、唾液腺、喉與喉頭。

如同本文中所使用的該用語「口腔黏膜炎嚴重性減輕」意指相較於控制組，第3級及以上的口腔黏膜炎之減輕。第3級及以上係如同國家癌症機構擬定的不良事件常用術語標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) (第3版) 中所定義的。

如同本文中所使用的該用語「癌症療法」在其範圍內包含放射線療法、化療、造血幹細胞移植、骨髓移植或其結合。

如同本文中所使用的該用語「經歷癌症療法的受試者」意指正遭受固狀或

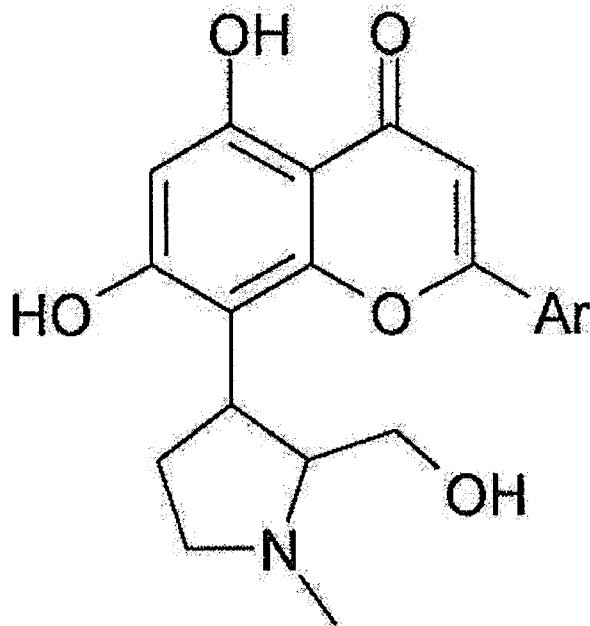
血液性癌的動物，較佳地為哺乳動物，最佳地為人類，暴露於或將暴露於用於治療固狀或血液性癌之癌症療法。

如同本文中所使用的該用語「大約 (about)」意指數值 $\pm$ 10%的偏差。

如同本文中所使用的，該用語「藥學上可接受的」指的是必須相容於該配方的其他成分之載體、稀釋劑、賦形劑及/或鹽類，並且對其接受者是沒有害的。「藥學上可接受的」亦指在健全的醫療判斷之範圍內的組成物或劑量形式，適用於動物或人類而無過量的毒性、刺激性、過敏反應或其他問題或併發症，這相符於合理的利益/風險比率。

此外本發明還包括結構式(I)之化合物的所有溶劑化物，舉例來說水合物，以及與其他結晶溶劑例如乙醇、醚類、乙酸乙酯、二噁烷、二甲基甲醯胺或較低烷酮類例如丙酮或其混合物形成之溶劑化物。本發明的某些化合物可以未溶劑化的以及溶劑化形式存在，其包括水合形式。本發明的某些化合物可以多個結晶或非晶質的形式存在。一般而言，所有物理形式為本發明設想的用途之等同物並且意圖在本發明的範圍內。

根據本發明的一方面，提供了結構式(I)之化合物



結構式(I)

其中Ar為苯基基團，其為未被取代的或被1、2或3相同或不同的取代基所取代，該取代基選自：鹵素、硝基、氰基、 C_1-C_4 -烷基、三氟甲基、羥基或 C_1-C_4 -烷氧基；或其藥學上可接受之鹽類、溶劑化物、立體異構物或非鏡像異構物，將其用於經歷癌症療法之受試者的口腔黏膜炎嚴重性的預防、治療或減輕。

根據本發明的一具體實施例，提供了結構式(I)之化合物、其藥學上可接受之鹽類、溶劑化物、立體異構物或非鏡像異構物，其中Ar為被1、2或3相同或不同的取代基所取代之苯基基團，該取代基選自氯、溴、氟、碘、 C_1-C_4 -烷基或三氟甲基，將其用於經歷癌症療法之受試者的口腔黏膜炎嚴重性的預防、治療或減輕。

根據本發明的另一具體實施例，提供了結構式(I)之化合物、其藥學上可接受之鹽類、溶劑化物、立體異構物或非鏡像異構物，其中Ar為被1、2或3相同或不同的鹵素所取代之苯基基團，該鹵素係選自氯、溴、氟或碘，將其

用於經歷癌症療法之受試者的口腔黏膜炎嚴重性的預防、治療或減輕。

根據本發明的另一具體實施例，提供了結構式(I)之化合物、其藥學上可接受之鹽類、溶劑化物、立體異構物或非鏡像異構物，其中Ar為被氫取代的苯基基團，將其用於經歷癌症療法之受試者的口腔黏膜炎嚴重性的預防、治療或減輕。

根據本發明的另一具體實施例提供了結構式(I)之化合物、其藥學上可接受之鹽類、溶劑化物、立體異構物或非鏡像異構物，其中Ar為以兩個不同的取代基即氫與三氟甲基所取代的苯基基團，將其用於經歷癌症療法之受試者的口腔黏膜炎嚴重性的預防、治療或減輕。

本領域的技術人員將理解到結構式(I)之化合物包含至少兩個掌性中心，因而存在兩個不同的光學異構物形式（即，(+)或(-) 鏡像異構物）、兩個不同的幾何異構物（順式與反式）以及4不同的非鏡像異構物。所有此類鏡像異構物、幾何異構物、非鏡像異構物以及其混合物包括消旋混合物係包含於本發明的範圍內。可經由在以引用的方式併入本文之PCT申請公開號W02004004632、W02007148158與W02008007169中揭露的方法獲得結構式(I)之化合物的鏡像異構物，或以本領域熟知的方法獲得結構式(I)之化合物的鏡像異構物，例如掌性HPLC與酵素解析法（enzymatic resolution）。替代地，可經由使用具光學活性的起始材料合成結構式(I)之化合物的鏡像異構物。

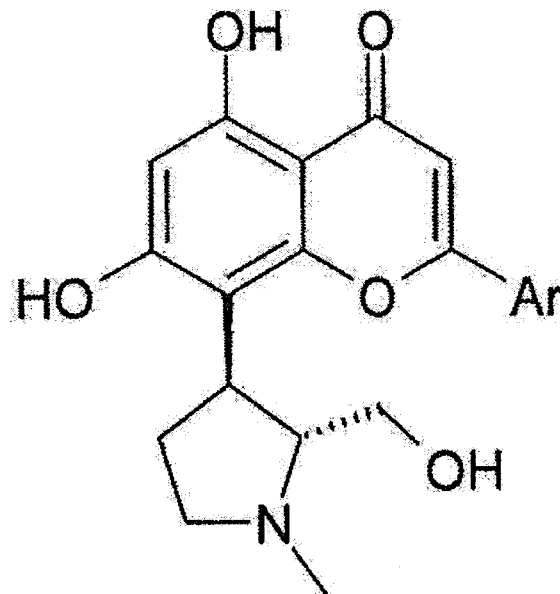
結構式(I)之化合物的製造，其可以藥學上可接受之鹽類的形式，並且包含上述化合物、適於口服、局部及/或腸外給藥之藥學組成物的製造係一般地揭露於以引用的方式併入本文的美國申請公開號US20070015802。

如同本文以上所指出地，可將結構式(I)之化合物以其鹽類形式使用。結構式(I)之化合物的較佳鹽類包括醋酸鹽、藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天門冬氨酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、桂皮酸鹽、檸檬酸鹽、乙

基磺酸鹽、富馬酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、麩氨酸鹽、甘醇酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫氟酸鹽、酮戊二酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、帕莫酸鹽 (palmoate)、過氯酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、水楊酸鹽、琥珀酸鹽、胺基磺酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、對甲苯磺酸鹽、三氟醋酸鹽以及本領域之技術人員所知的其他酸加成鹽類。

根據本發明的另一方面提供了結構式(I)之化合物的 (+)-反式異構物，如同在以下結構式(IA)所表示的，

【0007】



結構式(IA)

其中Ar為苯基基團，其為未被取代的或被1、2或3相同或不同的取代基所取代，該取代基係選自：鹵素、硝基、氰基、 C_1-C_4 -烷基、三氟甲基、羥基或 C_1-C_4 -烷氧基；或其藥學上可接受之鹽類或溶劑化物，將其用於經歷癌症療法之受試者的口腔黏膜炎嚴重性的預防、治療或減輕。

於是，在本發明的另一方面，用於經歷癌症療法之受試者的口腔黏膜炎嚴重性的預防、治療或減輕的結構式(IA)之化合物係選自(+)-反式-2-(2-氯

- 苯基)-5,7-二羥基-8-(2-羥基-甲基-1-甲基-吡咯啉-3-基)-苯并哌喃
 -4-酮鹽酸鹽（在本文中稱為化合物A）或 (+)-反式-3-[2[(2-氯-4-三氟
 甲基-苯基)-5,7-二羥基-8-(2-羥甲基-1-甲基-吡咯啉-3-基)-苯并哌喃
 -4-酮鹽酸鹽（在本文中稱為化合物B）。

化合物A與B係揭露於PCT申請公開號W02007148158並且分別具體地作為範
 例10與範例44。

在一具體實施例中，用於經歷癌症療法之受試者的口腔黏膜炎嚴重性的預
 防、治療或減輕的結構式(IA)之化合物為(+)-反式-2-(2-氯-苯基)-5,7-
 二羥基-8-(2-羥基-甲基-1-甲基-吡咯啉-3-基)-苯并哌喃-4-酮鹽酸鹽（
 化合物A）。

在另一具體實施例中，用於經歷癌症療法之受試者的口腔黏膜炎嚴重性的
 預防、治療或減輕的結構式(IA)之化合物為(+)-反式-3-[2[(2-氯-4-三
 氟甲基-苯基)-5,7-二羥基-8-(2-羥甲基-1-甲基-吡咯啉-3-基)-苯并哌
 喃-4-酮鹽酸鹽（化合物B）。

一種用於在經歷癌症療法之受試者的口腔黏膜炎嚴重性的預防、治療或減
 輕的方法，包含投予該受試者一治療有效量之結構式(I)之化合物、其藥學
 上可接受之鹽類、溶劑化物、立體異構物或非鏡像異構物。

一種用於在經歷癌症療法之受試者的口腔黏膜炎嚴重性的預防、治療或減
 輕的方法，包含投予該受試者一治療有效量之結構式(I)之化合物、其藥學
 上可接受之鹽類、溶劑化物、立體異構物或非鏡像異構物，其中該癌症療
 法係選自放射線療法、化療、造血幹細胞移植、骨髓移植或其結合。

根據本發明的一具體實施例，該癌症療法為放射線療法、化療或其結合。

根據本發明的一具體實施例，提供了在經歷癌症療法之受試者的口腔黏膜
 炎嚴重性的預防、治療或減輕的方法，包含在癌症療法之前、與癌症療法
 同時、在癌症療法之後或在兩癌症療法之間投予該受試者一治療有效量之

結構式(I)之化合物、其藥學上可接受之鹽類、溶劑化物、立體異構物或非鏡像異構物。

根據本發明的一具體實施例，提供了在經歷癌症療法之受試者的口腔黏膜炎嚴重性的預防、治療或減輕的方法，包含在癌症療法之前投予該受試者一治療有效量之結構式(I)之化合物、其藥學上可接受之鹽類、溶劑化物、立體異構物或非鏡像異構物。

根據本發明的一具體實施例，提供了在經歷癌症療法之受試者的口腔黏膜炎嚴重性的預防、治療或減輕的方法，包含與癌症療法同時投予該受試者一治療有效量之結構式(I)之化合物。

根據本發明的一具體實施例，提供了在經歷癌症療法之受試者的口腔黏膜炎嚴重性的預防、治療或減輕的方法，包含在癌症療法之後投予該受試者一治療有效量之結構式(I)之化合物。

根據本發明的一具體實施例，提供了在經歷癌症療法之受試者的口腔黏膜炎嚴重性的預防、治療或減輕的方法，包含在兩癌症療法之間投予該受試者一治療有效量之結構式(I)之化合物。

根據本發明的一具體實施例，在化療實施之後以及放射線療法實施之前將結構式(I)之化合物投予受試者。

結構式(I)之化合物的劑量視給藥模式、體重、病患年齡以及熟練的醫療從業人員一般考量的其他因素而定。

根據本發明的一具體實施例，需要口腔黏膜炎嚴重性的預防、治療或減輕的受試者為接受包括固狀癌與血液性癌的癌症治療療法的病患。

根據本發明的一具體實施例，需要口腔黏膜炎嚴重性的預防、治療或減輕的受試者為接受癌症治療療法的病患，其中該癌症係選自急性骨髓性白血病、急性淋巴性白血病、慢性骨髓性白血病、何杰金氏症(Hodgkin's disease)、多發性骨髓瘤、非何杰金氏症或頭頸部癌。

根據本發明的一具體實施例，需要口腔黏膜炎嚴重性的預防、治療或減輕的受試者為接受癌症治療法的病患，其中該癌症為頭頸部癌。

根據本發明的一具體實施例，提供了在經歷頭頸部癌的癌症療法之受試者的口腔黏膜炎嚴重性的預防、治療或減輕的方法，包含投予該受試者一治療有效量之結構式(I)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、溶劑化物、立體異構物或非鏡像異構物。

根據本發明的另一具體實施例，提供了在經歷頭頸部癌的癌症療法之受試者的口腔黏膜炎嚴重性的預防、治療或減輕的方法，包含投予該受試者一治療有效量之結構式(I)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、溶劑化物、立體異構物或非鏡像異構物，其中該癌症療法包括放射線療法、化療或其結合。

根據本發明的一具體實施例，提供了在經歷頭頸部癌的癌症療法之受試者的口腔黏膜炎嚴重性的預防、治療或減輕的方法，包含投予結構式(I)之化合物，其中口腔黏膜炎包括口腔的黏膜細胞發炎作用。與口腔黏膜炎相關的其他症狀包括口腔疼痛、口腔與喉嚨生瘡、包括餵食管依賴的嚥物困難（吞嚥困難）、嚥痛（痛苦地吞嚥）、味覺的喪失或改變（味覺障礙）、潰瘍、噁心、嘔吐、食慾不振、疲勞、脫水、體重下降、營養不良以及潛在威脅生命的吸入（aspiration）。

根據本發明的一具體實施例，投予需要的受試者之放射線累積劑量為從大約30 Gy至約82 Gy。

根據本發明的一具體實施例，投予需要的受試者之放射線累積劑量為從大約50 Gy至約82 Gy。

根據本發明的一具體實施例，投予需要的受試者之放射線累積劑量為從大約66 Gy至約82 Gy。

根據本發明的一具體實施例，投予需要的受試者之放射線累積劑量為從大

約66 Gy至約75 Gy。

根據本發明的一具體實施例，投予需要的受試者之放射線累積劑量為從大約60 Gy至約75 Gy。

根據本發明的一具體實施例，投予需要的受試者之放射線累積劑量為從大約60 Gy至約70 Gy。

根據本發明的一具體實施例，投予需要的受試者之放射線累積劑量為66 Gy。

根據本發明的一具體實施例，投予需要的受試者之放射線累積劑量為60 Gy。

根據本發明的一具體實施例，提供了在經歷頭頸部癌的癌症療法之受試者的口腔黏膜炎嚴重性的預防、治療或減輕的方法，包含將結構式(I)之化合物投予需要的病患，其中該化療藥物為包含鉑的抗腫瘤藥劑。

根據本發明的一具體實施例，該包含鉑的抗腫瘤藥劑為順鉑。

根據本發明的一具體實施例，投予需要的受試者之順鉑的劑量為由大約30 mg/m²至約40 mg/m²。

一種在經歷頭頸部癌的癌症療法之受試者的口腔黏膜炎嚴重性的預防、治療或減輕的方法，其包含投予需要的該受試者大約9 mg/m²/日至約259 mg/m²/日的化合物A。

一種在經歷頭頸部癌的癌症療法之受試者的口腔黏膜炎嚴重性的預防、治療或減輕的方法，其包含投予需要的該受試者大約9 mg/m²/日至約185 mg/m²/日的化合物A。

一種在經歷頭頸部癌的癌症療法之受試者的口腔黏膜炎嚴重性的預防、治療或減輕的方法，其包含投予需要的該受試者大約50 mg/m²/日至約100 mg/m²/日的化合物A。

一種在經歷頭頸部癌的癌症療法之受試者的口腔黏膜炎嚴重性的預防、治

療或減輕的方法，其包含投予需要的該受試者大約 $100 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ 的化合物A。

一種在經歷頭頸部癌的癌症療法之受試者的口腔黏膜炎嚴重性的預防、治療或減輕的方法包含步驟：(a)以靜脈滴注投予該受試者化合物A；以及(b)在化合物A注入後1.5至2小時內實施放射線療法。

一種在經歷頭頸部癌的放射線療法之病患的口腔黏膜炎嚴重性的預防、治療或減輕的方法包含步驟：(a)以靜脈滴注投予該受試者大約 $9 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ 至約 $259 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ 的化合物A；以及(b)在化合物A注入後1.5至2小時內實施約60至約70 Grays的累積放射線療法。

一種在經歷頭頸部癌的放射線療法之受試者的口腔黏膜炎嚴重性的預防、治療或減輕的方法包含步驟：(a)以靜脈滴注投予該受試者大約 $9 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ 至約 $185 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ 的化合物A；以及(b)在化合物A注入後1.5至2小時內實施約60至約70 Grays的累積放射線療法。

一種在經歷頭頸部癌的放射線療法之受試者的口腔黏膜炎嚴重性的預防、治療或減輕的方法包含步驟：(a)以靜脈滴注投予該受試者大約 $100 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ 的化合物A；以及(b)在化合物A注入後立即實施約1.8 Grays至約2 Grays/日的放射線療法。

一種在經歷頭頸部癌的放射線療法之受試者的口腔黏膜炎嚴重性的預防、治療或減輕的方法包含步驟：(a)以靜脈滴注投予該受試者順鉑予該病患(b)以靜脈滴注給藥化合物A；以及(c)在化合物A注入結束後2小時內實施放射線療法。

一種在經歷頭頸部癌的放射線療法之受試者的口腔黏膜炎嚴重性的預防、治療或減輕的方法包含步驟：(a)以靜脈滴注投予大約 30 mg/m^2 至約 40 mg/m^2 的順鉑 (b)以靜脈滴注投予該受試者大約 $100 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ 的化合物A；以及(c)在化合物A注入結束後2小時內實施由約66 Grays至約82 Grays的

累積放射線療法。

一種在經歷頭頸部癌的化療與放射線療法的結合之受試者口腔黏膜炎嚴重性的預防、治療或減輕的方法包含步驟：(a) 以靜脈滴注投予大約30 mg/m²至約40 mg/m²的順鉑 (b)於第1、4與7週的第1至5日以靜脈滴注投予該受試者大約100 mg/m²/日的化合物A以及(c)在化合物A注入後2小時內實施大約1.8 Grays至約2 Grays/日的放射線療法。

根據本發明的另一方面，提供了結構式(I)之化合物、其藥學上可接受之鹽類、溶劑化物、立體異構物或非鏡像異構物在經歷癌症療法之受試者的口腔黏膜炎嚴重性的預防、治療或減輕的藥劑製造之用途。

根據本發明的一具體實施例，提供了結構式(I)之化合物、其藥學上可接受之鹽類、溶劑化物、立體異構物或非鏡像異構物在經歷頭頸部癌的癌症療法之受試者的口腔黏膜炎嚴重性的預防、治療或減輕的藥劑製造之用途。

根據本發明的一具體實施例，頭頸部癌治療的癌症療法為化療、放射線療法或其結合。

根據本發明，需要頭頸部癌的治療之受試者可實施放射線療法的類型：內部放射線療法、外部光束放射線療法(EBRT)、三維順形放射線療法(3D-CRT)或強度調節放射線療法(IMRT)。EBRT涉及經由能夠產生高能外部光束放射的機器之放射線的實施。放射線可以是電磁的(X光或 γ 放射線)或顆粒性的(α 或 β 粒子)。內部放射線療法(近程放射線療法)涉及放射性同位素的植入作為放射線來源。3D-CRT為外照放射線療法技術的先進類型，其對腫瘤標定前述的放射線劑量，對腫瘤的精確3D結構繪製劑量的空間分布之輪廓。IMRT為高精密外部光束放射線療法的先進類型。它經由創造一成形放射線光束並且傳送高劑量放射線至腫瘤且顯著較小劑量的放射線至周圍的正常組織而改良符合對凹面腫瘤形狀治療體積的能力。

根據本發明的一具體實施例，可將需要頭頸部癌治療的受試者實施體外放

射線療法 (external beam radiation therapy)。

提供了包含治療有效量之結構式(I)之化合物、其藥學上可接受之鹽類、溶劑化物、立體異構物或非鏡像異構物；以及藥學上可接受之載體的藥學組成物以用於口腔黏膜炎嚴重性的預防、治療或減輕。

提供了包含治療有效量之結構式(IA)之化合物、其藥學上可接受之鹽類、溶劑化物、立體異構物或非鏡像異構物以及藥學上可接受之載體的藥學組成物以用於口腔黏膜炎嚴重性的預防、治療或減輕。

藥學製劑/組成物可包含約1%至99%，舉例來說，約5%至70%或由約5%至約30%的結構式(I)之化合物或其藥學上可接受之鹽類的重量為具活性成分。在藥學製劑中結構式(I)之化合物或其藥學上可接受之鹽類的量正常地為由約1 mg至1000 mg。

本文中所揭露的包含結構式(I)之化合物之藥學組成物的投予可經由熟練的醫生已知為有效的各種途徑。可將結構式(I)之化合物以口服地、局部地或腸外地（包括靜脈內、皮下、肌肉內、血管內或輸注）給藥。

可根據本領域所知的藥學組成物製造的任何方法製備意圖作為藥學用途的組成物，例如Remington - The Science and Practice of Pharmacy (21st Edition) (2005)、Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (11th Edition) (2006) 以及Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (9th Edition)，由Allen et al.編輯，Lippincott Williams & Wilkins, (2011)、Solid-State Chemistry of Drugs (2nd Edition) (1999)，將其每個以引用的方式併入本文。

本文所描述的組成物可以適用於口服投予的形式，舉例來說，固狀劑量形式例如片劑、膠囊、錠劑或顆粒；液體劑量形式例如乳劑、溶液、懸浮液；用於腸外注射（包括靜脈內、皮下、肌肉內、血管內或輸注）舉例來說

為無菌溶液、懸浮液或乳劑；用於局部給藥舉例來說為軟膏、乳霜、凝膠、乳液或火棉膠。

口服給藥的組成物可以片劑、錠劑、水性或油性懸浮液、顆粒、粉末、膠囊 (cachet)、乳劑、膠囊 (capsule)、糖漿或酏劑的形式。口服投予的組成物可包含一或更多可選的劑，舉例來說，例如果糖、阿斯巴甜 (aspartame) 或糖精的甜味劑；例如薄荷、冬青油或櫻桃的調味劑；著色劑；及防腐劑，以提供藥學上適口性良好的製劑。圍繞具滲透壓活性驅動的化合物之選擇性滲透膜對本發明之化合物的口服投予亦是適合的。口服組成物可包括標準載體，例如甘露糖醇、乳糖、澱粉、玉米澱粉、硬脂酸鎂、滑石、糖精鈉、纖維素、碳酸鎂等等。此類載體較佳地為醫藥等級。

對於軟膏、乳霜，以水包油或油包水的基礎配製結構式(I)之化合物。

對於肌肉內、腹膜內、皮下以及靜脈注射使用，經常採用結構式(I)之化合物的無菌溶液，並且應適當地調整並且緩衝溶液的pH。

進一步地，包含在藥學組成物之結構式(I)之化合物的效果可被正確的配方推遲或延長。舉例來說，可製備化合物之緩慢溶解的顆粒並且包括至片劑或膠囊中。可經由製造數種不同溶解速率的顆粒並且以顆粒混合物填充至膠囊以改良此技術。可以在一段可預測的時間抗溶解之膜包覆片劑或膠囊。甚至腸外製劑可經由溶解或懸浮化合物於油性或乳化載體而製造為長效的，其容許藥物在血清中僅緩慢地分散。

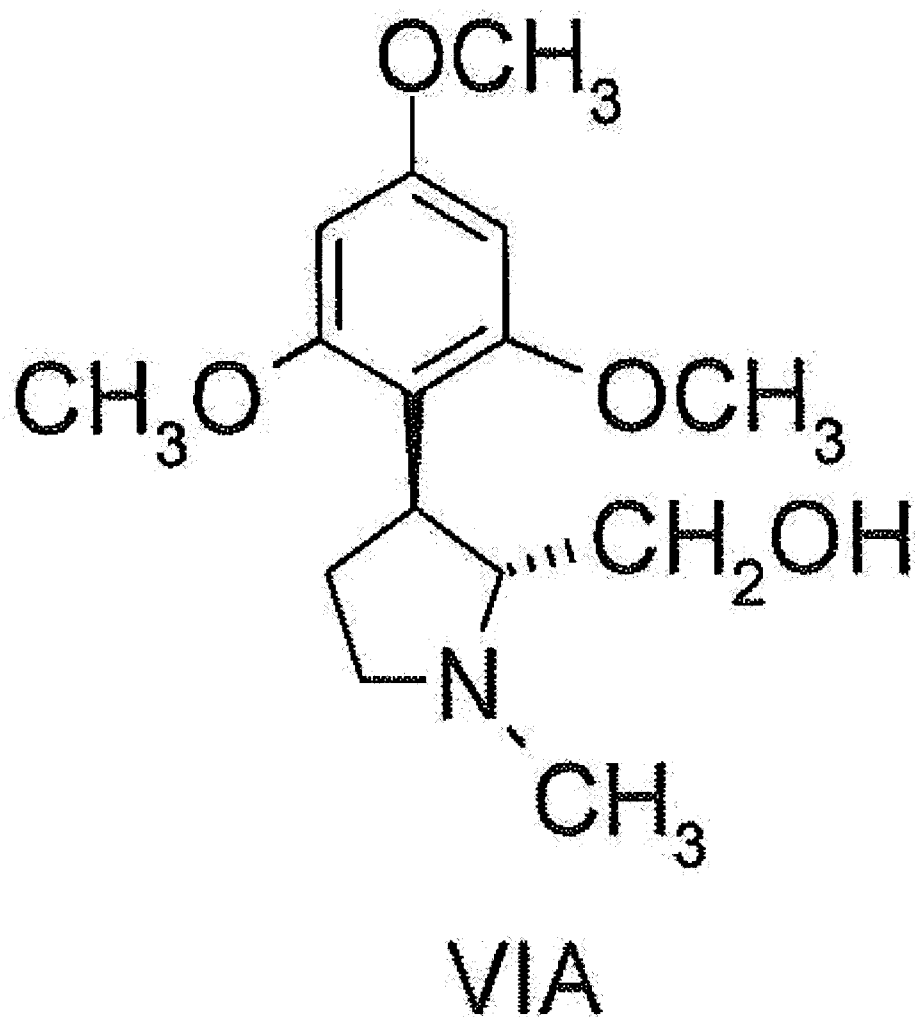
結構式(I)之化合物的有效劑量至少視治療的症狀性質、傳遞模式以及藥學配方而定，並且將由熟練的醫師或臨床醫師使用傳統劑量升級 (dose escalation) 研究而決定。其可以從每日大約 9 mg/m^2 至約 259 mg/m^2 ；特別地，從每日大約 9 mg/m^2 至約 185 mg/m^2 ；更特別地，由每日大約 50 mg/m^2 至約 100 mg/m^2 。

結構式(I)之化合物可根據揭露於PCT專利公開號W02004004632以及PCT專

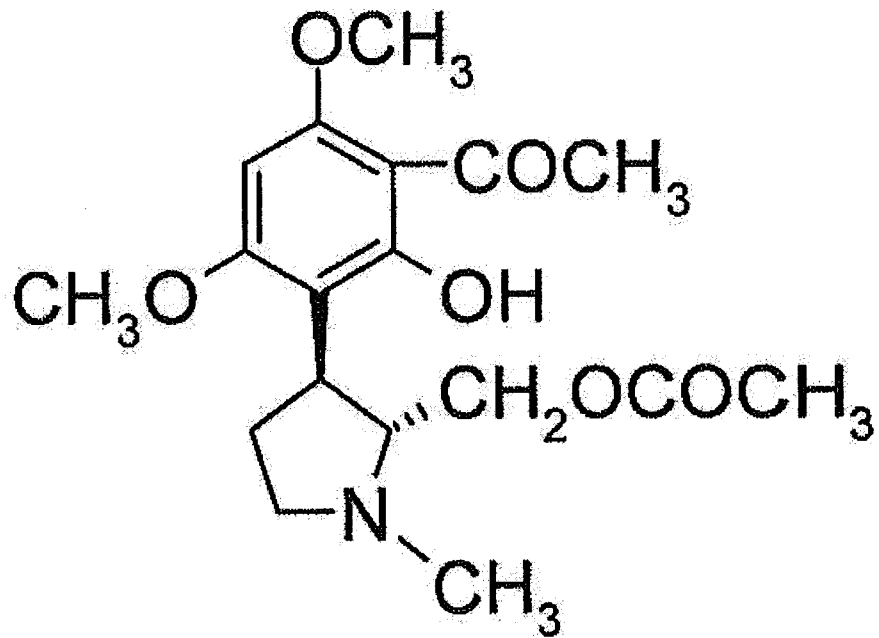
利公開號W02007148158中的方法製備，將其以引用的方式併入本文。

結構式(I)之化合物或其藥學上可接受之鹽類製備的一般程序，包含下列步驟：

(a) 在路易斯酸催化劑的存在下，用乙酸酐處理分解的鏡像異構上純的結構式VIA之中間產物化合物的(-)-反式鏡像異構物，

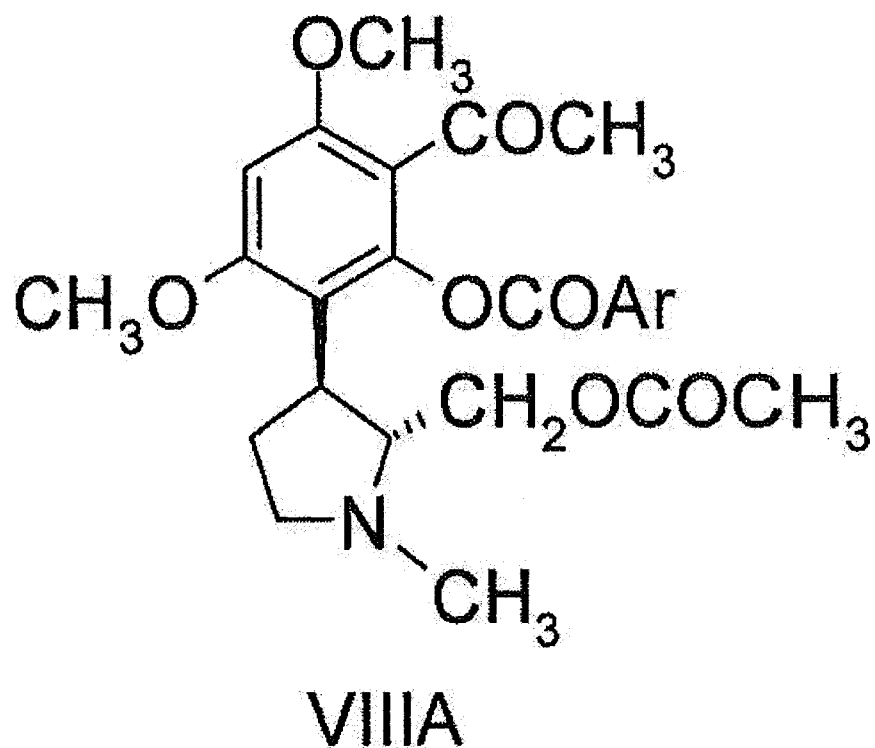


以獲得分解的結構式VIIA之乙醯化化合物，

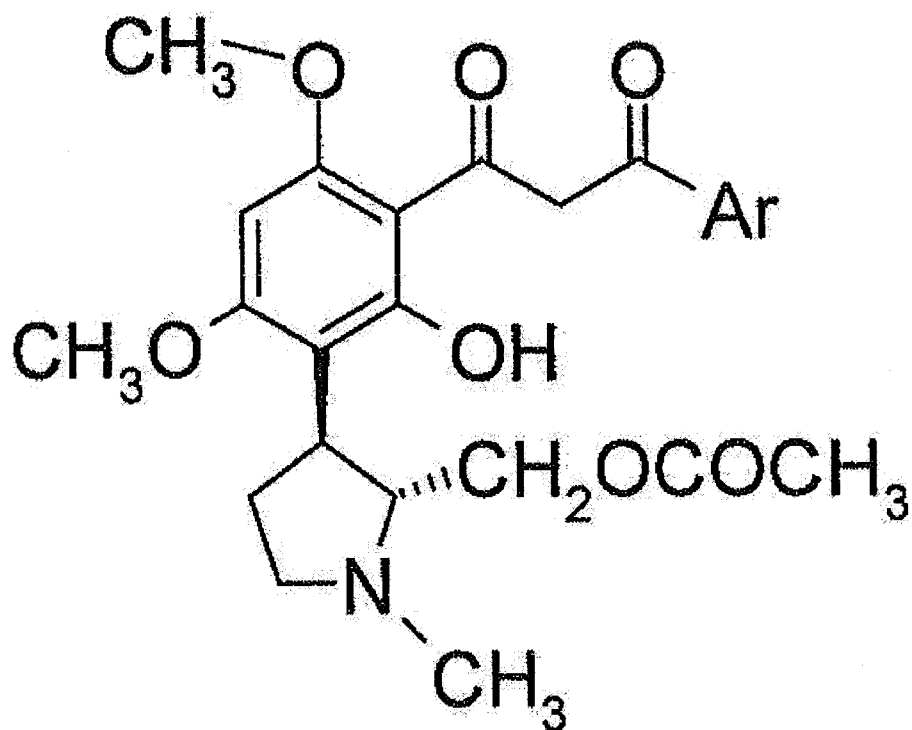


VIIA

(b) 在鹼類與溶劑的存在下，將分解的乙醯化化合物伴隨結構式 ArCOOH 的酸類或結構式 ArCOCl 之醯氯化物或結構式 $(\text{ArCO})_2\text{O}$ 之酸酐或結構式 ArCOOCH_3 之酯類反應，其中Ar為如同上文對照結構式(I)之化合物所定義的，以獲得分解的結構式VIIIA之化合物；



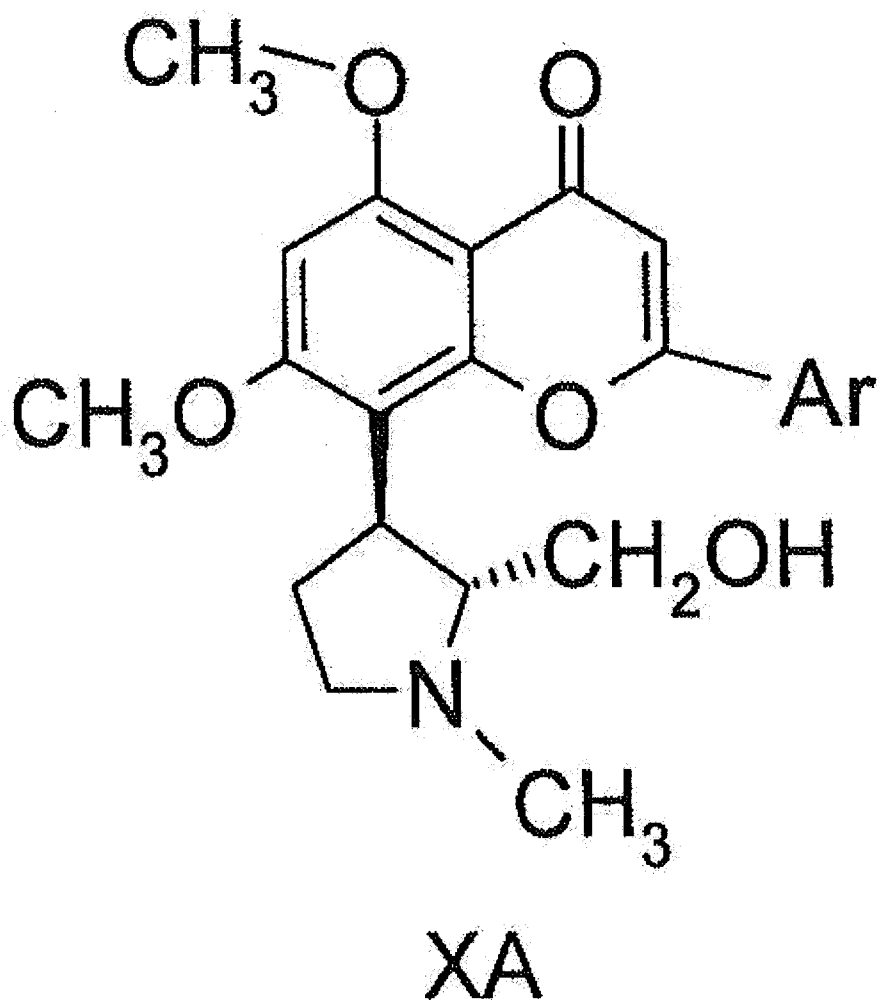
(c) 在適合的溶劑中，以鹼類處理結構式VIIIA之分解化合物，以獲得相對應的結構式IXA之分解的 β -二酮化合物；



IXA

其中Ar為如同上述所定義的；

(d) 以酸類例如鹽酸處理結構式IXA之分解的 β -二酮化合物，以獲得相對應的結構式XA之環化化合物，



(e) 使結構式XA之化合物經由將其伴隨去烷基化劑於120-180 °C的範圍之溫度加熱而經歷去烷基作用，以獲得結構式(I)之化合物的(+)-反式鏡像異構物，並且隨選地，將標題化合物轉變成其藥學上可接受之鹽類。

在上述步驟(a)中所使用的路易斯酸催化劑可選自： BF_3 、 Et_2O 、氯化鋅、氯化鋁和氯化鈦。

在上述步驟(b)中所使用的鹼類可選自三乙基胺、吡啶以及DCC-DMAP結合物(N, N' -二環己基碳二亞胺與 4-二甲基胺吡啶的結合物)。

結構式VIIIA之化合物到相對應的結構式IXA之二酮化合物的重組被稱作Baker-Venkataraman重組(J. Chem. Soc., 1933, 1381 and Curr.

Sci., 1933, 4, 214) 對本領域的技術人員而言將是明顯的。

在步驟(c)中使用的鹼類可選自：六甲基二矽烷胺化鋰、六甲基二矽烷胺化鈉、六甲基二矽烷胺化鉀、氫化鈉以及氫化鉀。較佳的鹼類為六甲基二矽烷胺化鋰。

在結構式IXA之化合物的去烷基作用之步驟(e)中使用的去烷基劑可選自：吡啶鹽酸鹽、三溴化硼、三氟化硼合乙醚以及三氯化鋁。較佳的去烷基劑為吡啶鹽酸鹽。

結構式VIA之起始化合物的製備涉及將1-甲基-4-哌啶酮以1,3,5-三甲氧基苯之溶液在冰醋酸中反應，以生成1-甲基-4-(2,4,6-三甲氧基苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶，其以三氟化硼合二乙基醚、硼氫化鈉以及四氫呋喃而反應，以生成1-甲基-4-(2,4,6-三甲氧基苯基)哌啶-3-醇。1-甲基-4-(2,4,6-三甲氧基苯基)哌啶-3-醇至結構式VIA之化合物的轉變涉及將存在於1-甲基-4-(2,4,6-三甲氧基苯基)哌啶-3-醇的化合物之哌啶環上的經基基團經由在氧親核試劑例如三乙胺、吡啶、碳酸鉀或碳酸鈉的存在下，藉由以適合的試劑例如對甲苯磺醯氯、甲磺醯氯、三氟甲磺酸酐或五氯化磷之處理，接著於酒精溶劑例如異丙醇、乙醇或丙醇中經由在氧親核試劑例如醋酸鈉或醋酸鉀的存在下之環縮合作用而轉變為脫離基，例如對甲苯磺醯基、甲磺醯基、三氟甲磺酸鹽或鹵化物。

除了另外明確指定的情況之外，可以理解本發明可假設各種替代的變化與步驟順序。此外，不同於任何操作範例，或以其他方式指明之表示，舉例來說在說明書與申請專利範圍中使用表示成分之數量的所有數字可理解為在所有範例中經由該用語「大約 (about)」而被修改。

因此，除了另外地指明之外，在下列說明書與附加的申請專利範圍中闡述的數字參數是可能視由本發明獲得的所需特性而改變之約略值。每個數字參數起碼並且非作為限制申請專利範圍的等同原則應用之意圖而應至少按

照所報導之有效數字的數目以及經由應用普通的四捨五入技術而建構。

本領域之技術人員將認知在本發明的範圍與精神內數個變化是有可能的。

現將以參考下列非限制性的範例以更加詳細描述本發明。下列範例進一步地說明本發明，但當然地，不應被解釋為以任何方式限制其範圍。

範例

在下列範例與其他地方，縮寫具有下列意義：

縮寫列表			
BF ₃	三氟化硼	Mm	毫米
cm	公分	MeOH	甲醇
e.e	鏡像異構物超越值	Mg	毫克
Et ₂ O	乙醚	mL	毫升
°F	華氏度數	Mm	毫米
g	克	mmol 或 mM	毫莫耳
h	小時	m ²	平方公尺
HCl	鹽酸	nm	奈米
HPLC	高效液相層析法	Na ₂ CO ₃	碳酸鈉
IPA	異丙醇	TFA	三氟乙酸

參考範例 1

A) (+)-反式-2-(2-氯苯基)-5, 7-二羥基-8-(2-羥甲基-1-甲基-吡咯啉-3-基)-苯并哌喃-4-酮鹽酸鹽 (化合物 A) 之製備

將熔化的吡啶鹽酸鹽 (4.1 g, 35.6 mmol) 加至 (+)-反式-2-(2-氯-苯基)-8-(2-羥甲基-1-甲基-吡咯啉-3-基)-5,7-二甲氧基-苯并哌喃-4-酮 (0.4 g, 0.9 mmol) 並且於180 °C加熱1.5 h。將反應混合物冷卻至25 °C，以MeOH (10 mL) 稀釋，並且使用Na₂CO₃鹼化至pH 10。過濾混合物並且濃縮有機層。將殘餘物懸浮於水 (5 mL)，攪拌30分鐘，過濾並乾燥，以獲得化合物(+)-反式-2-(2-氯-苯基)-5,7-二羥基-8-(2-羥甲基-1-甲基-吡咯啉-3-基)-苯并哌喃-4-酮。

產率：0.25 g (70 %)；IR (KBr)：3422, 3135, 1664, 1623, 1559 cm⁻¹；

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz)：δ 7.56 (d, 1H), 7.36 (m, 3H), 6.36

(s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 1.88 (m, 1H); MS (ES⁺): m/z 402 (M+1);

分析: C₂₁H₂₀ClNO₅; C, 62.24 (62.71); H, 5.07 (4.97); N, 3.60 (3.48); Cl, 9.01 (8.83)。

將上述獲得的化合物 (0.2 g, 0.48 mmol) 懸浮於IPA (5 mL) 並且加入 3.5 % HCl (25 mL)。將懸浮液加熱以得到一澄清溶液。冷卻溶液並過濾固體，以獲得化合物 (+)-反式-2-(2-氯苯基)-5,7-二羥基-8-(2-羥甲基-1-甲基-吡咯啉-3-基)-苯并哌喃-4-酮鹽酸鹽。

產率: 0.21 g (97 %); mp: 188 - 192 °C; [α]_{D25} = +21.3° (c = 0.2, 甲醇); ¹H NMR (CD₃OD, 300MHz): δ 7.80 (d, 1H), 7.60 (m, 3H), 6.53 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.59 (dd, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.35 (m, 1H); MS (ES⁺): m/z 402 (M + 1) (游離鹼)。

將此化合物進行掌性HPLC。使用Chiralcel OD-H管柱 (250× 4.6 mm) 以及伴隨TFA (0.4%) 之己烷: 乙醇 (92:08) 溶劑系統完成掌性HPLC。於 264nm以1mL/分溶劑流速記錄結果。掌性HPLC顯示化合物(+)-反式-2-(2-氯-苯基)-5,7-二羥基-8-(2-羥基-甲基-1-甲基-吡咯啉-3-基)-苯并哌喃-4-酮鹽酸鹽的100% e.e。

B)(+)-反式-2-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)-5,7-二羥基-8-(2-羥甲基-1-甲基-吡咯啉-3-基)-苯并哌喃-4-酮鹽酸鹽 (化合物B) 之製備

將化合物 (+)-反式-2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-8-(2-羥甲基-1-甲基吡咯啉-3-基)-5,7-二甲氧基-苯并哌喃-4-酮 (0.25 g, 0.5 mmol)、吡咯鹽酸鹽 (0.25 g, 2.16 mmol) 以及催化量之喹啉的混合物於180 °C下加

熱2.5 h的時間。將反應混合物以甲醇（25 mL）稀釋並且以固體 Na_2CO_3 鹼化至pH 10。過濾反應混合物，並且以甲醇清洗。濃縮有機層並且將殘餘物以管柱層析法使用在氯仿中的0.1 %氨水以及4.5 % MeOH作為沖提液而純化，生成為黃色固體之化合物 (+)-反式-2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-5,7-二羥基-8-(2-羥基-甲基-1-甲基吡咯啉-3-基)-苯并呋喃-4-酮。

產率：0.15 g (63.7 %)； ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz)： δ 7.99 (m, 2H), 7.83 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.54 (m, 1H), 2.28 (m, 1H)；MS (ES+)：m/z 470 (M+1)。

將上述獲得的化合物（0.1 g, 0.2 mmol）懸浮於甲醇（2 mL）並且以酯HCl處理，並且將有機溶劑蒸發，以生成化合物(+)-反式-2-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)-5,7-二羥基-8-(2-羥甲基-1-甲基-吡咯啉-3-基)-苯并呋喃-4-酮鹽酸鹽。

產率：0.1g (92.8 %)； ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz)： δ 8.02 (d, 2H), 7.83 (d, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.54 (m, 1H), 2.31 (m, 1H)。

藥理學

範例 1：評估化合物A在放射線誘發的倉鼠口腔黏膜炎之預防及/或治療效果

實驗係於美國麻薩諸塞州水城的Biomodel's設施中進行。由Biomodel's IACUC（實驗動物照護及使用委員，Institutional Animal Care and Use Committee）獲得此研究（10-0614-06）的IACUC許可。

材料與方法：

動物：

使用雄性LVG Syrian Golden倉鼠，5至6週大，於研究開始時體重87.7至97.1 g (Charles River Laboratories, US)。使用耳號 (ear punch) 將各個動物編號。每籠大約住有8-10隻動物。於實驗3日前使動物適應環境。在此期間，每日觀察牠們，以確保動物是在良好條件下。拒絕表現不佳狀況的動物。

供上述動物居住之動物房被提供具有溫度65至75 °F與濕度30至70%的過濾空氣。動物房接受每小時最少12至15空氣變化，並且於自動計時器維持各12小時且無黃昏的光/暗週期。以普瑞納Labdiet® 5053無菌嚙齒動物飼料與軟質食物餵養動物。提供自由採食的無菌水。

化合物的儲存與劑量準備的條件

化合物A：5 mg/mL 與 10 mg/mL；載體：在水中製備的葡萄糖（5%）。

將所有化合物包括標準品儲存於2 °C至8 °C。

動物的隨機化與分配：

將動物隨機且預期地分為5群組：

- i) 群組1：從第0日至第4日或由第0日至第9日將動物（n=8）以5% w/v單水合葡萄糖由腹腔內給藥。
- ii) 群組2：從第0日至第4日將動物（n=10）以10 mg/kg化合物A由腹腔內給藥。
- iii) 群組3：從第0日至第4日將動物（n=10）以20 mg/kg化合物A由腹腔內給藥。
- iv) 群組4：從第0日至第9日將動物（n=10）以10 mg/kg化合物A由腹腔內給藥。
- v) 群組5：從第0日至第9日將動物（n=10）以20 mg/kg化合物A由腹腔內給藥。

治療：

黏膜炎誘發：將動物麻醉並且將左頰囊外翻，使用鉛板固定並隔離。將動物的左頰囊曝露於2.0 Gy/每分鐘的速率的放射線。於第0日對所有動物實施單劑量的放射線（40 Gy/劑量）。放射線係以160 千伏特電壓源頭在21 cm焦距上產生，以0.35 mm AI過濾系統強化。在照射前一小時按照上述時程以化合物A治療第2至5群組的動物。投予上述所有群組的體積為0.2 mL/100g。

黏膜炎：

對於黏膜炎的評估，以吸入性麻醉劑麻醉動物，並且將左頰囊外翻。使用下列評估標準以視覺外觀評分黏膜炎：

計分	描述
0	頰囊完全地健康。無紅斑或血管舒張。
1	輕微至嚴重紅斑與血管舒張。無黏膜糜爛。
2	嚴重紅斑與血管舒張。黏膜外表面糜爛而呈裸露區域。減少黏膜彩斑。
3	在一處或一處以上形成灰白色潰瘍。由於偽膜，潰瘍可能具有黃/灰色外觀。潰瘍累積大小應相當於約 1/4 的頰囊。嚴重紅斑與血管舒張。
4	潰瘍累積大小應相當於約 1/2 的頰囊。柔軟度喪失。嚴重紅斑與血管舒張。
5	視覺上所有頰囊為潰瘍。柔軟度喪失（僅可將頰囊部分地從口中取出）。

於整個研究中亦測量體重變化與存活狀況。

觀察與結果：

存活狀況：

在研究期間發生三個死亡。兩個死亡歸因於放射線期間麻醉的使用。由於在注射部位的潰瘍後於腹部形成之瘻管的發展，於第19日犧牲一動物。

體重變化：

單因子變異數分析（one-way ANOVA）測試顯示在群組間的百分比體重變化沒有顯著差異。

黏膜炎：

評估每個群組的平均每日黏膜炎計分。在載體控制組中觀察到的最大平均

黏膜炎計分爲3.0，其發生於第16日。治療組2與治療組3分別於第18日與第16日具有最大平均黏膜炎計分3.0以及3.0。治療組4與治療組5於第16日具有最大平均黏膜炎計分分別爲平均計分3.0與3.1。

潰瘍性黏膜炎持續時間：

經由使用chi-平方分析比較各組間黏膜炎計分 ≥ 3 以及 ≤ 3 的日數，以評估在不同治療組間觀察的差異顯著性。

結果：在整個研究期間，在載體控制組具有 ≥ 3 的計分日數的動物百分比爲63.0%。在第4組中具有 ≥ 3 的計分日數百分比爲顯著地降低至43.5%。在另外3個治療組中具有 ≥ 3 的計分日數的動物百分比相較於載體控制組無顯著地差異。

黏膜炎嚴重性：

使用曼-惠特尼秩和分析 (Mann-Whitney rank sumanalysis) 進行黏膜炎嚴重性的分析，以於每日的分析與載體控制組比較每個治療組視覺上的黏膜炎計分。

結果：相較於載體控制組即第1組，治療組4於第24日 ($p=0.002$) 以及第26日 ($p=0.024$) 顯示了顯著的黏膜炎減輕，並且於第18日 ($p=0.073$) 與第28日 ($p=0.064$) 亦顯示較低計分的強烈趨勢。

每日帶有潰瘍性黏膜炎的動物百分比

評估在研究的每一日每組動物中帶有潰瘍性黏膜炎的百分比。

結果：治療組4顯示了明顯低的黏膜炎計分 ≥ 3 的日數之潰瘍百分比。在本研究的第24日至28日，帶有潰瘍性黏膜炎的動物百分比相較於第1組分別地顯著降低72.7%、83.8與77.8%。

結論：

1. 與載體控制組相較，從第0日至第9日以10 mg/kg 化合物A的治療顯著的降低潰瘍性黏膜炎的日數百分比與日數 (計分 ≥ 3)。

2. 與載體控制組相較，從第0日至第9日以10 mg/kg 化合物A的治療於本研究的第24日與第26日造成黏膜炎計分的顯著改善。

範例 2：評估化合物A在放射線誘發的口腔黏膜炎的預防及/或治療的效果
臨床研究

以下述的方法進行臨床研究：

病人篩選：

帶有口腔、口咽以及咽下鱗狀細胞癌的共23名病患參加化合物A的臨床研究。在23個病人當中，19個病人經歷完整的治療時程，因而評估19個病人的效果。

治療時程：

實施化合物A與外部光束放射線療法（EBRT）六週，即，2週期的化合物A以及60分次的放射線。一、三週（21天）的結合療法週期係由第1至5日的化合物A投予以及在第1至5日、第8至12日以及第15日至19日的EBRT組成。於下列表格中描述結合治療時程：

週期 1						
	第 1-5 日	第 6-7 日	第 8-12 日	第 13-14 日	第 15-19 日	第 20-21 日
化合物 A	✓	×	×	×	×	×
放射線	✓	×	✓	×	✓	×
週期 2						
	第 1-5 日	第 6-7 日	第 8-12 日	第 13-14 日	第 15-19 日	第 20-21 日
化合物 A	✓	×	×	×	×	×
放射線	✓	×	✓	×	✓	×

勾選標記符號（ ✓ ）表示化合物A或放射線（如適用）被投予病患。

交叉符號（ × ）表示化合物A或放射線（如適用）未被投予病患。

治療程序：

A] 化合物A之劑量：在臨床試驗的第一期，11位病患加入並且當在140

mg/m²/日之較高劑量下發生兩劑量限制性毒性下，決定100 mg/m²/日的化合物A為最大容忍劑量（MTD）。額外的12個病患於MTD劑量確認安全性與劑量容忍度時加入。

B] 程序：於21天週期的第1至5日將在5%葡萄糖（200 mL）中之化合物A（100 mg/m²/日）以靜脈滴注於30分鐘內投予19名病患）。在化合物A的滴注後約1.5小時，將病患經由直線加速器對影響的身體部分（腫瘤原發部位以及相關的頸部淋巴結）接受EBRT（每日2 Grays，共5日）。於第8-12日與第15-19日病患繼續接受EBRT（每日2 Grays）。於第6、7、13與14日，病患不注入化合物A，亦不曝露於放射線療法於週期2重複該程序。

在研究人員的自由裁量下，將一些病患在前述的60 Grays放射線劑量完成之後立即開始給予達10額外Grays的額外放射線（每日2 Grays，共5日）。脊髓的總放射線劑量為小於48 Grays。

經由在週末施給錯過的劑量，或在隔日以兩次放射線劑量間最少6小時的間隔或緊接著在週期2結束之後的額外劑量來補償放射線的中斷。

放射線療法之口腔黏膜炎毒性標準的評估：

對於放射線療法的口腔黏膜炎，按照由美國國家癌症研究所（National Cancer Institute）擬定之不良事件常用術語標準（Common Terminology Criteria for Adverse Events，第3版）（第3版，出版日期：August 09, 2006）。評估標準如下：

等級	不良事件
1 (溫和)	黏膜的紅斑
2 (中度)	不均勻的潰瘍或偽膜
3 (嚴重)	融合性潰瘍或偽膜；輕微外傷出血
4 (嚴重)	組織壞疽；顯著不由自主的流血；威脅生命的結果
5	死亡

觀察及結果：在試驗完成之後，發現在19個可評估病患中只有報導五個黏膜炎事件：

- a) 一個嚴重黏膜炎（等級3），
- b) 二個中度口腔炎（等級2），
- c) 一個中度黏膜炎（等級2），
- d) 一個溫和黏膜炎（等級1）。

結果顯示化合物A具有放射保護性效果，並且媲美由Trotti et al., in Radiotherapy and Oncology, 2003, 66, 253 - 262報導的嚴重RIM（等級3及以上）的歷史性速率。

範例 3：評估化合物A在化療-放射線療法誘發的口腔黏膜炎之預防及/或治療的效果

計畫書 1

病患篩選：

帶有局部晚期的頭頸部鱗狀細胞癌（SCCHN）之病患共60名將加入化合物A的臨床研究。

治療時程：

將化合物A與外部光束放射線療法（EBRT）實施予病患七星期。將於每星期的第1或第2日以靜脈注射投予順鉑。將於第1、4與7週的第1至5日在30分鐘內投予化合物A。病患將於化合物A的滴注結束後的2小時內被照射。

將以順鉑與化合物A治療的病患按時程接受至少66 Gy的累積放射線。

在下列表格描述一個典型的七週結合治療時程其由調劑順鉑作為化療藥劑、化合物A與EBRT而組成：

表格 1：

表格 1：

週 治療	第 1 週	第 2 週	第 3 週	第 4 週	第 5 週	第 6 週	第 7 週
順鉑	第 1 日或 第 2 日	第 1 日或 第 2 日	第 1 日或 第 2 日	第 1 日或 第 2 日	第 1 日或 第 2 日	第 1 日或 第 2 日	第 1 日或 第 2 日
化合物 A	第 1-5 日	×	×	第 1-5 日	×	×	第 1-5 日
放射線	第 1-5 日	第 1-5 日	第 1-5 日	第 1-5 日	第 1-5 日	第 1-5 日	第 1-5 日

交叉符號（×）表示化合物A將不被投予病患。

治療程序：

A] 化合物A之劑量：決定100 mg/m²/日的化合物A為最大容忍劑量（MTD）。

B] 程序：於治療第1週的第一或第二日將以30至40 mg/m²的劑量投予順鉑（劑量的選擇開放給研究者與機構標準），然後在後續的星期（第2至7週）將於以週為基礎的該週相同日給藥。於第1、4與7週的第1至5日將以靜脈滴注於30分鐘內投予5%葡萄糖中的化合物A（100 mg/m²/日）。在化合物A滴注的2小時內，經由使用每日2 Grays、每週5日的標準傳統分次，於7週內至少66 Gy的總放射線劑量使病患暴露相關的身體部分（腫瘤原發部位以及大略相關的頸淋巴結與亞臨床淋巴結）於EBRT。

經由在週末施給錯過的劑量，或在隔日以兩次放射線劑量間最少6小時的間隔或緊接著在第7週治療結束之後的額外劑量來補償放射線的中斷。

放射線療法之口腔黏膜炎毒性標準的評估：

按照WHO毒性標準（WHO報告癌症治療結果手冊）。

評估的標準如下：

等級	規模
0	無
1	疼痛以及紅斑；無潰瘍
2	潰瘍；能進食固狀飲食
3	潰瘍；需要液狀飲食
4	潰瘍；無法忍受固狀或液狀飲食；需要 IV 或餵食管。

將評估下列參數：

- 1. 在累積放射線劑量66 Gy下發生嚴重的放射線誘發黏膜炎（WHO等級≥3）之發生率。
- 2. 從研究治療開始到嚴重的放射線誘發黏膜炎（WHO等級≥3）開始的時間，即，研究治療的開始與第一次觀察到WHO等級3或4的黏膜炎之間的天數。
- 3. 嚴重的放射線誘發黏膜炎（WHO等級≥3）持續期間，即，從嚴重的放射線誘發黏膜炎開始至嚴重的放射線誘發黏膜炎解決之日（WHO等級≤3）的天數。
- 4. 局部控制。
- 5. 無進展存活率（progression-free survival）。
- 6. 整體存活。
- 7. 化合物A伴隨放射線與順鉑的結合療法之安全性與容忍度。

計畫書 2：

此臨床研究的計畫書如下所述：

病患篩選：

適當數目的帶有局部晚期頭頸部鱗狀細胞癌（SCCHN）之病患將加入化合物A的臨床研究。

治療時程：

此研究將以兩個不同的治療組進行，其中病患將按時程接受：

治療組1：順鉑、化合物A與放射線療法或

治療組2：順鉑與放射線療法。

化合物A（給治療組1）與外部光束放射線療法（EBRT）將投予病患七星期。將於每星期的第1或第2日以靜脈注射投予順鉑。將於第1、4與7週的第1至5日在30分鐘內投予化合物A（給治療組1）。病患將於化合物A的滴注結束後的2小時內被照射。

一個典型的七週結合治療時程包含調劑順鉑作為化療藥劑、化合物A與EBRT在下列表格中描述：

表格2：治療組1

週 治療	第 1 週	第 2 週	第 3 週	第 4 週	第 5 週	第 6 週	第 7 週
順鉑	第 1 日或 第 2 日	第 1 日或 第 2 日	第 1 日或 第 2 日	第 1 日或 第 2 日	第 1 日或 第 2 日	第 1 日或 第 2 日	第 1 日或 第 2 日
化合物 A	第 1-5 日	×	×	第 1-5 日	×	×	第 1-5 日
放射線	第 1-5 日	第 1-5 日	第 1-5 日	第 1-5 日	第 1-5 日	第 1-5 日	第 1-5 日

交叉符號（x）表示化合物A將不被投予病患。

表格 3：治療組2

週 治療	第 1 週	第 2 週	第 3 週	第 4 週	第 5 週	第 6 週	第 7 週
順鉑	第 1 日或 第 2 日	第 1 日或 第 2 日	第 1 日或 第 2 日	第 1 日或 第 2 日	第 1 日或 第 2 日	第 1 日或 第 2 日	第 1 日或 第 2 日
放射線	第 1-5 日	第 1-5 日	第 1-5 日	第 1-5 日	第 1-5 日	第 1-5 日	第 1-5 日

治療程序：

- A] 化合物A之劑量：決定100 mg/m²/日的化合物A為最大容忍劑量（MTD）。
- B] 程序：於治療第1週的第一或第二日將以30至40 mg/m²的劑量投予順鉑（劑量的選擇係開放給研究者與機構標準），然後在後續的星期（第2至

7週）將於以週為基礎的該週相同日給藥。於第1、4與7週的第1至5日將以靜脈滴注於30分鐘內將在5%葡萄糖中的化合物A（100 mg/m²/日）投予治療組1的病患。加入治療組2的病患將不接受化合物A。在化合物A滴注的2小時內（治療組1）或在順鉑給藥的2小時內（治療組2），經由使用標準傳統每日2 Grays分次、每週5日，於7週內至少66 Gy的總放射線劑量使病患曝露相關的身體部分（腫瘤原發部位以及大略相關的頸淋巴結與亞臨床淋巴結）於EBRT。

經由在週末施給錯過的劑量，或在隔日以兩次放射線劑量間最少6小時的間隔或緊接著在第7週治療結束之後的額外劑量來補償放射線的中斷。

放射線療法之口腔黏膜炎毒性標準的評估：

按照WHO毒性標準（WHO報告癌症治療結果手冊）。

評估的標準如下：

等級	規模
0	無
1	疼痛以及紅斑；無潰瘍
2	潰瘍；能進食固狀飲食
3	潰瘍；需要液狀飲食
4	潰瘍；無法忍受固狀或液狀飲食；需要 IV 或管餵食。

將評估下列參數：

1. 在累積放射線劑量54 Gy下發生嚴重的放射線誘發黏膜炎（WHO等級≥3）之發生率。
2. 在累積放射線劑量66 Gy下發生嚴重的放射線誘發黏膜炎（WHO等級≥3）之發生率。
3. 從研究治療開始到嚴重的放射線誘發黏膜炎（WHO等級≥3）開始的時間，即，研究治療的開始與第一次觀察到WHO等級3或4的黏膜炎之間的天數。

4.嚴重的放射線誘發黏膜炎（WHO等級 ≥ 3 ）持續期間，即，從嚴重的放射線誘發黏膜炎開始至嚴重的放射線誘發黏膜炎解決之日（WHO等級 ≤ 3 ）的天數。

5.局部控制

6. 無進展存活率（progression-free survival）

7.整體存活（overall survival）

8. 兩治療組的安全性與容忍度。

上述的範例不限制發明的範圍。本發明包含對本領域之技術人員而言很明顯的修改與變化。

【符號說明】

【0008】

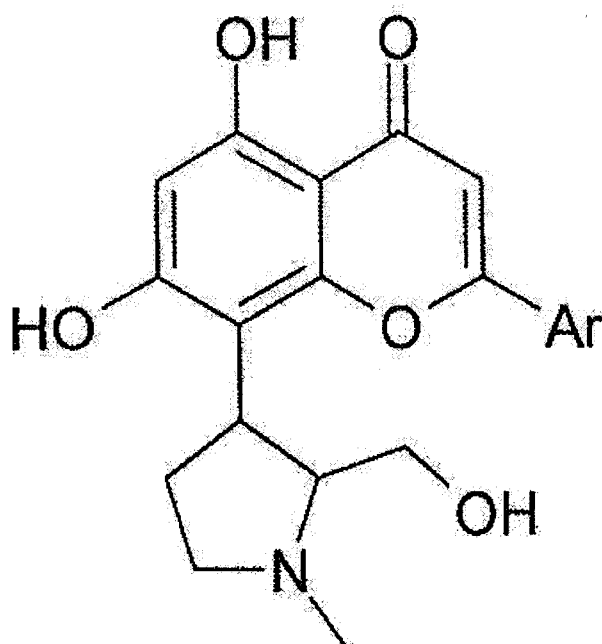
【主張利用生物材料】

【0009】

申請專利範圍

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種結構式(I)之化合物，

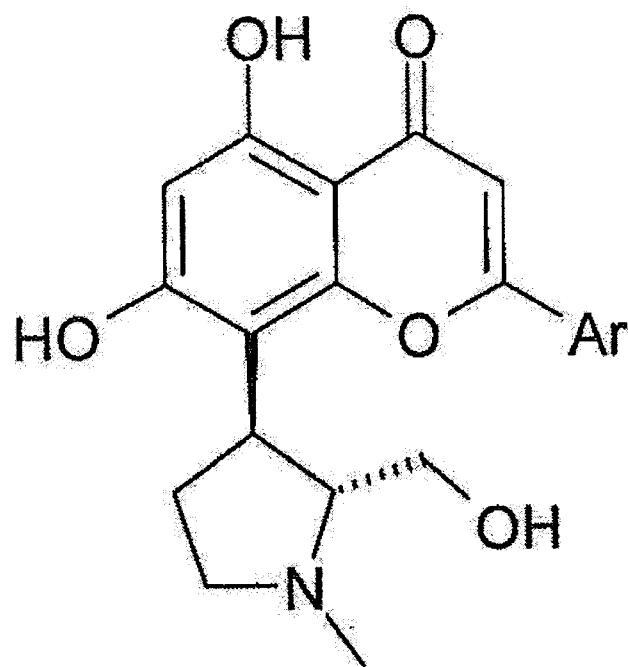


結構式(I)

其中Ar為一苯基基團，其為未被取代的或被1、2或3相同或不同的取代基所取代，該取代基係選自：鹵素、硝基、氰基、 C_1-C_4 -烷基、三氟甲基、羥基以及 C_1-C_4 -烷氧基；或其一藥學上可接受之鹽類、一溶劑化物、一立體異構物或一非鏡像異構物，將其用於經歷癌症療法之一受試者的口腔黏膜炎嚴重性的預防、治療或減輕。

【第2項】 如申請專利範圍第1項中所述之用途的化合物，其中Ar為被1、2或3相同或不同的取代基所取代之一苯基基團，該取代基係選自氯、溴、氟、碘、 C_1-C_4 -烷基或三氟甲基。

【第3項】 如申請專利範圍第1項中所述之用途的化合物，其中結構式(I)之該化合物為由結構式(IA)表示之一(+)-反式異構物，



結構式(IA)

其中Ar為一苯基基團，其為未被取代的或被1、2或3相同或不同的取代基所取代，該取代基係選自：鹵素、硝基、氰基、 C_1 - C_4 -烷基、三氟甲基、羥基或 C_1 - C_4 -烷氧基；或其一藥學上可接受之鹽類或一溶劑化物。

- 【第4項】 如前述申請專利範圍第1項至第3項中之任一項所述之用途的化合物，其中在該癌症療法之前、與該癌症療法同時、在該癌症療法之後或在兩癌症療法之間將該化合物投予該受試者。
- 【第5項】 如申請專利範圍第4項中所述之用途的化合物，其中在該癌症療法之前將該化合物投予該受試者。
- 【第6項】 如申請專利範圍第4項中所述之用途的化合物，其中與該癌症療法同時將該化合物投予該受試者。
- 【第7項】 如申請專利範圍第4項中所述之用途的化合物，其中在該癌症療法之後將

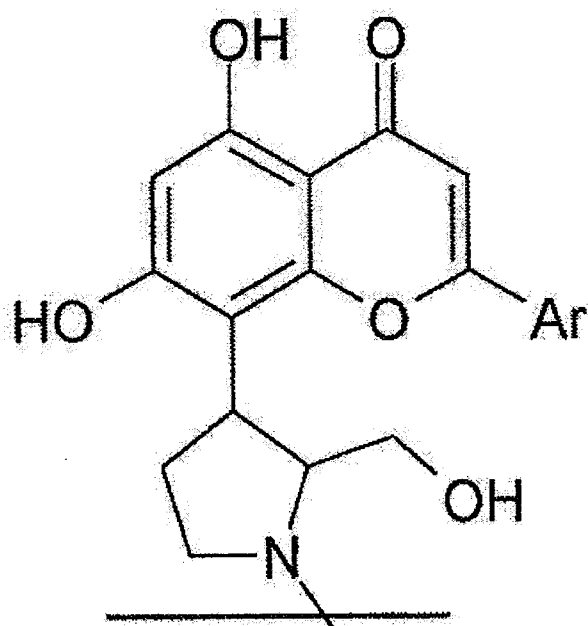
該化合物投予該受試者。

- 【第8項】 如申請專利範圍第4項中所述之用途的化合物，其中在化療實施之後以及放射線療法實施之前將該化合物投予該受試者。
- 【第9項】 如前述申請專利範圍第1項至第8項中之任一項所述之用途的化合物，其中經歷癌症療法的該受試者為遭受急性骨髓性白血病、急性淋巴性白血病、慢性骨髓性白血病、何杰金氏症（Hodgkin's disease）、多發性骨髓瘤、非何杰金氏症或頭頸部癌的一病患。
- 【第10項】 如申請專利範圍第9項中所述之用途的結構式(I)之化合物，其中經歷癌症療法的該受試者為遭受頭頸部癌的一病患。
- 【第11項】 如前述申請專利範圍第1項至第10項中之任一項所述之用途的化合物，其中該化合物為(+)-反式-2-(2-氯-苯基)-5,7-二羥基-8-(2-羥基-甲基-1-甲基-吡咯啉-3-基)-苯并哌喃-4-酮鹽酸鹽（化合物A）。
- 【第12項】 如申請專利範圍第11項中所述之用途的化合物，其中該化合物A係以由9 mg/m²/日至259 mg/m²/日的一劑量投予。
- 【第13項】 如前述申請專利範圍第1項至第10項中之任一項所述之用途的化合物，其中該化合物為(+)-反式-3-[2[(2-氯-4-三氟甲基-苯基)-5,7-二羥基-8-(2-羥基-甲基-1-甲基-吡咯啉-3-基)-苯并哌喃-4-酮鹽酸鹽（化合物B）。
- 【第14項】 如前述申請專利範圍第1項至第13項中之任一項所述之用途的化合物，其中該癌症療法係選自放射線療法、化療、造血幹細胞移植、骨髓移植或其結合。
- 【第15項】 如申請專利範圍第14項中所述之用途的化合物，其中該癌症療法為放射線療法、化療或其結合。
- 【第16項】 如申請專利範圍第15項中所述之用途的化合物，其中投予需要的一受試者之該放射的累積劑量係選自30 Grays至82 Grays。

【第17項】 如申請專利範圍第15項中所述之用途的化合物，其中化療涉及順鉑的使用。

【第18項】 如申請專利範圍第17項中所述之用途的化合物，其中投予需要的一受試者之順鉑的該劑量為從30 mg/m²至40 mg/m²。

【第19項】 一種藥學組成物，其用於在經歷癌症療法之一受試者的口腔黏膜炎嚴重性的預防、治療或減輕，其包含一治療有效量之結構式(I)之化合物，



結構式(I)

或其一藥學上可接受之鹽類、一溶劑化物、一立體異構物或一非鏡像異構物以及一藥學上可接受之載體。

圖式

【發明圖式】