

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：97/24463

G01N 33/53 (2006.01)

※ 申請日期：97.6.27

※IPC 分類：A61B

A61K 31/427 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

測定以埃坡黴素治療疾病之反應性的方法、套組及化合物
METHODS, KITS, AND COMPOUNDS FOR DETERMINING
RESPONSIVENESS TO TREATMENT OF A PATHOLOGICAL
DISORDER BY EPOTHILONES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德商拜耳先靈製藥公司

BAYER SCHERING PHARMA AG

代表人：(中文/英文)

1. 克羅斯
KLOSE

2. 諾艾斯克-約翰布魯特
NOESKE-JUNGBLUT

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國柏林市木勒街178號

178 MULLERSTRASSE D-13353 BERLIN GERMANY

國籍：(中文/英文)

德國 GERMANY

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 珍司 賀夫曼
HOFFMANN, JENS
2. 史弟芬尼 漢姆
HAMMER, STEFANIE
3. 安妮特 索門
SOMMER, ANNETTE

國 籍：(中文/英文)

1. 德國 GERMANY
2. 德國 GERMANY
3. 德國 GERMANY

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 歐洲專利機構；2007年06月29日；07111484.7

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☒ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☒ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明提供藉由分析自患有包括非小細胞肺癌(NSCLC)之疾病的個體獲得之樣本中之基因表現概況及/或某些分子標記來測定該個體對以埃坡黴素治療之潛在反應性的方法、套組及化合物。本發明另外係關於該等化合物視情況與其他治療劑組合用於治療患有該疾病之個體的方法、化合物及用途。亦提供表現程度已測定為在埃坡黴素反應者與埃坡黴素不反應者之間不同的基因及/或由其編碼之蛋白質。

【先前技術】

癌症被認為是嚴重且普遍之疾病。據美國國家癌症學會(National Cancer Institute)估計，單在美國，3人中就有1人將會在其有生之年遭受癌症折磨。而且，約50%至60%之癌症接觸者將最終死於該疾病。肺癌為最常見癌症之一，估計2003年會湧現172,000個新病例及157,000例死亡(Jemal等人，2003, CA Cancer J. Clin., 53, 5-26)。通常將肺癌分為小細胞肺癌(small-cell lung carcinomas, SCLC)或非小細胞肺癌(non-small cell lung carcinomas, NSCLC)。SCLC構成所有肺癌之約20%，NSCLC構成餘下約80%。進一步將NSCLC分成腺癌(adenocarcinoma, AC)(所有病例之約30-35%)、鱗狀細胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)(所有病例之約30%)及大細胞癌(large cell carcinoma, LCC)(所有病例之約10%)。未在文獻中明確定

義之其他NSCLC亞型包括腺鱗細胞癌(adenosquamous cell carcinoma, ASCC)及細支氣管肺泡癌(bronchioalveolar carcinoma, BAC)。

肺癌為全世界癌症死亡之首要原因，且更特定言之，非小細胞肺癌佔所有疾病病例之約80%(Cancer Facts and Figures, 2002, American Cancer Society, Atlanta, 第11頁)。非小細胞肺癌有四個主要類型，包括腺癌、鱗狀細胞癌、細支氣管肺泡癌及大細胞癌。基於細胞形態學，腺癌及鱗狀細胞癌為最常見之NSCLC類型(Travis等人，1996, Lung Cancer Principles and Practice, Lippincott-Raven, New York, 第361-395頁)。腺癌之特徵在於處於肺中的周邊位置且經常具有K-ras致癌基因之突變(Gazdar等人，1994, Anticancer Res. 14:261-267)。鱗狀細胞癌通常位於中心地帶且經常攜帶p53基因突變(Niklinska等人，2001, Folia Histochem. Cytobiol. 39:147-148)。一種特別普遍之癌症形式(尤其在女性中)為乳癌。作為女性死亡之首要原因，乳癌之發病率在最近三十年間在美國已逐漸增加。在1997年，據估計在美國報導了181,000新病例且44,000人將死於乳癌(Parker等人，1997, CA Cancer J. CHn. 47:5-27; Chu等人，1996, J. Nat. Cancer Inst. 88:1571-1579)。

呈基因表現特徵(gene expression signature)形式之染色體組資訊具有在疾病預後中定義臨床上相關風險因素之確定能力。最近研究已產生此等與乳癌中(參見West, M.等

人，Proc. Natl. Acad. Sci., USA 98, 11462-11467 (2001); Spang, R.等人，In Silico Biol. 2, 0033 (2002); van'T Veer, L. J.等人，Nature 415, 530-536 (2002); van de Vijver, M. J.等人，N. Engl. J. Med. 347, 1999-2009 (2002))以及其他癌症中(參見Pomeroy, S. L.等人，Nature 415, 436-442 (2002); Alizadeh, A. A.等人，Nature 403, 503-511 (2000); Bhattacharjee, A.等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98, 13790-13795 (2001); Ramaswamy, S.等人，Proc. Natl. Acad. Sci. 98, 15149-15154 (2001); Golub, T. R.等人，Science 286, 531-537 (1999); Shipp, M. A.等人，Nat. Med. 8, 68-74 (2002); Yeoh, E.-J.等人，Cancer Cell 1, 133-143 (2002))及非癌症疾病情形中淋巴結轉移及疾病復發相關之特徵(signature)。儘管對療法進行了相當多之研究，但此等及其他癌症仍難以有效診斷及治療。因此，在此項技術中存在對分類且治療此等癌症之改良方法的需要。

近幾十年來，開發出了一系列用於腫瘤治療之高效新穎化學治療劑。儘管付出所有此等努力，但治療選擇及治療窗仍受限於此等藥劑之高固有毒性。

通常僅一小部分所投與之物質到達腫瘤(Anderson等人，Clin Pharmacokinet 27, 191-201, 1994; Thorpe等人，Breast Cancer Res Treat 36, 237-251, 1995)，而大量物質由健康組織所吸收且因此造成許多不合需要之副作用。

為此，在目標位點處選擇性釋放全身性投與之化學治療劑始終為一項科學挑戰。新近開發之目的在於例如藉由轉

化為前藥形式且僅當到達腫瘤時藉由腫瘤相關酵素分解無毒性前藥來解毒細胞抑制劑(cytostatic agent)。此概念之驗證可由Bosslet(Bosslet等人, Cane Res 58, 1195-1201, 1998)在基於阿黴素(doxorubicin)之無毒性前藥之實例中達成, 該無毒性前藥與葡糖醛酸(glucuronic acid)化學連接。在此情況下, 利用在許多腫瘤之壞死區中觀察到提高之溶酶體 β -D-葡糖醛酸酶(lysosomal β -D-glucuronidase)活性之發現。

關於辨識結合區之理解之進一步發展(尤其在單株抗體領域或其來自特異性腫瘤抗原之片段中)使得可能設想藉由在目標位點處特異性釋放抗腫瘤活性成份之選擇性腫瘤治療。當到達目標位點時, 共軛物(conjugate)與細胞表面結合, 且活性成份可視情況在整個複合物首先內化之後釋放。

然而實體腫瘤的成功療法, 尤其用單株抗體進行治療時, 會因抗體在腫瘤中滲透不足以及相應腫瘤相關抗原在腫瘤組織中分布不均而受到限制。

此等限制因此可藉由以特異性方式攻擊腫瘤血管系統來加以避免。在約 2 mm^3 體積以下之腫瘤的生長係基於血管新生(neoangiogenesis)。額外的腫瘤生長係基於完整血管系統, 該系統確保營養素供應或廢物處置。因而對此系統之選擇性破壞應引起腫瘤壞死。與直接進攻腫瘤本身相比, 攻擊腫瘤之血管系統提供許多優勢。與腫瘤細胞相比, 內皮細胞較易於接近, 此係因為無須穿過腫瘤組織。

對個別腫瘤血管之損壞應引起一千個腫瘤細胞壞死。為損壞腫瘤血管，不必殺死所有內皮細胞。特異性攻擊腫瘤中或腫瘤附近之內皮細胞使全身性副作用最小化。內皮細胞在遺傳上極穩定，使得針對腫瘤治療劑發展抗性的機率較低。

埃坡黴素及其類似物之結構類別(structural class)提供避免在此項技術中所觀察到之部分缺點的可能性。埃坡黴素為一類新穎的誘導細胞凋亡之抗腫瘤化合物。關於研究結果之不同公開案及報導(例如IDrugs, 2002, 5(10):949-954)已證明其抗癌活性。與在臨床實踐中所用之化學治療劑(諸如紫杉醇(taxol)、阿黴素、順鉑(cis-platinum)或喜樹鹼(camptothecin))相比，關於此等細胞之活性強度可達10,000倍之高。劑量方案係自研究報導或自其他公開案已知，例如自WO 99/43320已知關於埃坡黴素A及B。

在此項技術中已知埃坡黴素衍生物，例如自WO 93/10102、WO 99/02514、WO 2000/066589、WO 2001/027308及WO 2002/080846已知。

埃坡黴素為一類新穎的微管穩定化細胞毒性劑(microtubule stabilizing cytotoxic agent)(參見Gerth, K.等人, J. Antibiot, 1996, 49, 560-3; 或Hoefle等人, Angew. Chem. [Applied Chem.], 1996, 108, 1671-1673)。此等細胞毒性抗有絲分裂劑藉由與紡錘體-肽微管蛋白(tubulin)結合來阻斷增殖細胞之有絲分裂紡錘體，且因此引起細胞凋亡(K.-H. Altmann, Curr. Opin. Chem. Biol., 2001, 5, 424-

431)。

近來已發現天然產物埃坡黴素A及B以及其一些合成衍生物與癌症治療有關之關注，且已對其合成(K. Nicolaou 等人，Angew. Chem., 1998, 110, 2120-2153)及修飾結構之合成做了大量工作。

WO 99/07692、WO 99/02514、WO 99/67252及WO 2004/014919揭示埃坡黴素衍生物、其合成及醫藥用途。WO 00/66589涉及具有烯基、炔基或在巨環之6(10)-位置處含有取代基之環醚的埃坡黴素衍生物之合成及醫藥用途。WO 00/49021揭示在16(3)-位置中具有鹵素取代基之埃坡黴素衍生物及其合成。WO 00/71521揭示合成烯系埃坡黴素之方法。WO 98/25929涉及製造埃坡黴素類似物之庫。

然而，對於包括埃坡黴素之任何抗癌藥物而言，通常觀察到一些患者對指定治療反應良好而另一些卻並非如此。就此而言，基因概況分析(gene profiling)已證明為區分對某化學治療治療有反應之患者(稱為反應者)與不反應者之適用工具。就特異性化學治療藥物而言反應者相對不反應者之基因表現概況可用以預測個別患者對此等藥物之反應且因此允許獲得較有效之治療方案。另外，可組合關於特異性藥物之基因表現概況，以預測多藥物方案之成功性(參見A. Potti等人，Nature Medicine, 2006, 12(11), 1294-1300)。

在不同類型癌細胞中之大量遺傳標記的表現可經由微陣

列技術及其他方法(例如參見 P.A. Clarke 等人, Eur. J. Cancer, 2004, 40, 2560-2591; G. Müller-Hagen 等人, Drug Discovery & Development, 2004, 7(3), 291-303)來加以研究。如上所述, 此等研究為適用的, 因為特異性遺傳標記在針對特異性化學治療劑之反應者與不反應者中顯示差異表現。然而, 必須個別測定患者對各藥物之反應概況(參見 A. Potti 等人, Nature Medicine, 2006, 12(11), 1294-1300)。最近, 研究了在肺癌治療中對 EGFR 酪胺酸抑制劑敏感之患者的基因表現專利(J.M. Balko 等人, BMC Genomics, 2006, 7, 289), 且在另一研究中鑑別了為對太平洋紫杉醇(paclitaxel)敏感性之決定因素的特異性基因(C. Swanton 等人, Cancer Cell, 2007, 11, 498-512)。

然而, 因為指示患者對某化學治療化合物之敏感性的遺傳標記需要對各藥物個別地鑑別, 所以在確定個別治療方案時基因表現概況的適用性僅限於遺傳標記已知之藥物。

因此, 儘管近年來在癌症治療方面存在顯著進步, 但仍對鑑別對指定抗癌藥物有反應之患者子群存在需要, 以便更合理地選擇以高機率受益於療法之患者且避免由藥物無效性引起之副作用。此情形對於埃坡黴素結構類別而言尤其適用。

因此, 本發明之一目標在於提供適用於預測個體對以埃坡黴素治療疾病之潛在反應性的新穎標記。此目標及其他目標已藉由本發明在下文所述之方法達成。

【發明內容】

本發明者已發現本文中提供之方法、套組及化合物可成功地用於鑑別預期對以埃坡黴素治療諸如非小細胞肺癌之疾病有反應之患者的子群。

因此，在第一態樣中，本發明提供測定個體對以埃坡黴素治療疾病之潛在反應性的方法，其中該方法包含分析來自該個體之樣本中之至少一種基因或由其編碼之蛋白質的表現程度，其中該蛋白質係選自由以下各物組成之群：細胞色素P(cytochrome P, CYP)同功異型物、微粒體環氧化物水解酶(microsomal epoxide hydrolase, EPHX1)、細胞質環氧化物水解酶(cytoplasmic epoxide hydrolase, EPHX2)、羧酸酯酶2(carboxyl esterase 2, CES2)、p53(TP53)、促凋亡Fas-相互作用搭配物(pro-apoptotic Fas-interacting partner, DAXX)、神經調節蛋白1(neuregulin 1, NRG1)、肝細胞生長因子(hepatocyte growth factor, HGF)、肌縮蛋白(dystrophin, DMD)、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF(VEGFA)、GLUT1(SLC2A1)、ALDOC、血紅素加氧酶(heme oxygenase, HMOX1)、NIP3(BNIP3)、BNIP3L、碳酸酐酶(Carboanhydrase)2、9及12(CA2、CA9、CA12)、PGK1、運鐵蛋白(transferrin, TF)、HIF-脯胺醯基羥化酶(HIF-prolyl hydroxylase, EGLN3)、E2F3、EIF4E及EIF4ABP1、EPHA4、ITGA6、KIFAP3、TIMP2、RPS6KB1、TIMP2、FSHPRH1或其任何組合。

在另一態樣中，本發明提供測定個體對以埃坡黴素治療

疾病之潛在反應性的方法，其中該方法包含分析來自該個體之樣本中之至少一種基因或由其編碼之蛋白質的表現程度，其中該蛋白質係選自由以下各物組成之群：細胞色素P(CYP)同功異型物、微粒體環氧化物水解酶(EPHX1)、細胞質環氧化物水解酶(EPHX2)、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白(DMD)、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF(VEGFA)、GLUT1、血紅素加氧酶(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、PGK1、運鐵蛋白及HIF-脯胺醯基羥化酶(ELGN3)。

在另一態樣中，本發明提供測定個體對以埃坡黴素治療疾病之潛在反應性的方法，其中該方法包含分析來自該個體之樣本中之至少一種基因或由其編碼之蛋白質的表現程度，其中該蛋白質係選自由以下各物組成之群：細胞色素P(CYP)同功異型物、微粒體環氧化物水解酶、細胞質環氧化物水解酶、p53、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、AKR1C2、VEGF、GLUT1、醛縮酶A(aldolaseA)、血紅素加氧酶、NIP3、PGK1、運鐵蛋白、HIF-脯胺醯基羥化酶或其任何組合。

在另一態樣中，本發明提供測定個體對以埃坡黴素治療疾病之潛在反應性的方法，其中該方法包含分析來自該個體之樣本中之至少一種基因或由其編碼之蛋白質的表現程

度，其中該蛋白質係選自由以下各物組成之群：細胞色素P(CYP)同功異型物、微粒體環氧化物水解酶、細胞質環氧化物水解酶(EPHX1)、p53(TP53)、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白(DMD)、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF(VEGFA)、GLUT1(SLC2A1)、血紅素加氧酶(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、PGK1、運鐵蛋白(TF)、HIF-脯胺醯基羥化酶(EGLN3)或其任何組合。

在另一態樣中，本發明提供測定個體對以埃坡黴素治療疾病之潛在反應性的方法，其中該方法包含分析來自該個體之樣本中之至少一種基因或由其編碼之蛋白質的表現程度，其中該蛋白質係選自由以下各物組成之群：細胞色素P(CYP)同功異型物、微粒體環氧化物水解酶、細胞質環氧化物水解酶(EPHX1)、p53(TP53)、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、AKR1C2、VEGF、GLUT1、醛縮酶A、血紅素加氧酶、NIP3、PGK1、運鐵蛋白、HIF-脯胺醯基羥化酶或其任何組合。

在另一態樣中，本發明提供測定個體對以埃坡黴素治療疾病之潛在反應性的方法，其中該方法包含分析來自該個體之樣本中之至少一種基因或由其編碼之蛋白質的表現程度，其中該蛋白質係選自由以下各物組成之群：細胞色素

P(CYP)同功異型物、微粒體環氧化物水解酶(EPHX1)、細胞質環氧化物水解酶(EPHX2)、p53(TP53)、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白(DMD)、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF、GLUT1、血紅素加氧酶(HMOX1)、NIP3、PGK1、運鐵蛋白(TF)、HIF-脯胺醯基羥化酶或其任何組合。AKR1C2。

在一態樣中，本發明提供測定個體對以埃坡黴素治療疾病之潛在反應性的方法，其中該方法包含分析來自該個體之樣本中之至少一種基因或由其編碼之蛋白質的表現程度，其中該蛋白質係選自由以下各物組成之群：細胞色素P(CYP)同功異型物、微粒體環氧化物水解酶、細胞質環氧化物水解酶、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、AKR1C2、VEGF、GLUT1、醛縮酶A、血紅素加氧酶、NIP3、PGK1、運鐵蛋白、HIF-脯胺醯基羥化酶或其任何組合。

在一態樣中，本發明提供測定個體對以埃坡黴素治療疾病之潛在反應性的方法，其中該方法包含分析來自該個體之樣本中之至少一種基因或由其編碼之蛋白質的表現程度，其中該蛋白質係選自由以下各物組成之群：細胞色素P(CYP)同功異型物、微粒體環氧化物水解酶(EPHX1)、細胞質環氧化物水解酶(EPHX2)、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子

(HGF)、肌縮蛋白(DMD)、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF、GLUT1、血紅素加氧酶、NIP3、PGK1、運鐵蛋白(TF)、HIF-脯胺醯基羥化酶(EGLN3)或其任何組合。AKR1C2。

在又一態樣中，本發明提供測定個體對以埃坡黴素治療疾病之潛在反應性的方法，其中該方法包含分析來自該個體之樣本中之至少一種基因或由其編碼之蛋白質的表現程度，其中該蛋白質係選自由以下各物組成之群：細胞色素P(CYP)同功異型物、微粒體環氧化物水解酶(EPHX1)、細胞質環氧化物水解酶(EPHX2)、羧酸酯酶2(CES2)、p53(TP53)、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白(DMD)、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF(VEGFA)、GLUT1(SLC2A1)、ALDOC、血紅素加氧酶(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、BNIP3L、碳酸酐酶2、9及12(CA2、CA9、CA12)、PGK1、運鐵蛋白(TF)、HIF-脯胺醯基羥化酶(EGLN3)、E2F3、EIF4E及EIF4ABP1、EPHA4、ITGA6、KIFAP3、TIMP2、RPS6KB1、TIMP2、FSHPRH1或其任何組合。

在又一態樣中，本發明提供測定個體對以埃坡黴素治療疾病之潛在反應性的方法，其中該方法包含分析來自該個體之樣本中之至少一種基因或由其編碼之蛋白質的表現程度，其中該蛋白質係選自由以下各物組成之群：細胞色素P(CYP)同功異型物、微粒體環氧化物水解酶(EPHX1)、細

胞質環氧化物水解酶 (EPHX2)、羧酸酯酶 2(CES2)、p53(TP53)、促凋亡 Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白 1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白(DMD)、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF(VEGFA)、GLUT1(SLC2A1)、ALDOC、血紅素加氧酶(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、BNIP3L、碳酸酐酶 2 及 9(CA2、CA9)、PGK1、運鐵蛋白(TF)、HIF-脯胺醯基羧化酶(EGLN3)、E2F3、EIF4E 及 EIF4ABP1、EPHA4、ITGA6、KIFAP3、TIMP2、RPS6KB1、TIMP2、FSHPRH1 或其任何組合。

在另一態樣中，本發明提供測定個體對以埃坡黴素治療疾病之潛在反應性的方法，其中該方法包含分析來自該個體之樣本中之至少一種基因或由其編碼之蛋白質的表現程度，其中該蛋白質係選自由以下各物組成之群：細胞色素 P(CYP)同功異型物、微粒體環氧化物水解酶、胞質環氧化物水解酶(EPHX1)、胞質環氧化物水解酶(EPHX2)、羧酸酯酶 2(CES2)、促凋亡 Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白 1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白(DMD)、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF(VEGFA)、GLUT1(SLC2A1)、ALDOC、血紅素加氧酶(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、BNIP3L、碳酸酐酶 2 及 9(CA2、CA9)、PGK1、運鐵蛋白(TF)、HIF-脯胺醯基羧化酶(EGLN3)、E2F3、EIF4E 及 EIF4ABP1、EPHA4、ITGA6、KIFAP3、TIMP2、RPS6KB1、TIMP2、FSHPRH1

或其任何組合。

在本發明之又一態樣中，上述清單之蛋白質的任何子組合可用於測定個體對以埃坡黴素(尤其沙戈匹隆(sagopilone))治療疾病之潛在反應性的方法中，其中該方法包含分析來自該個體之樣本中之至少一種基因或由其編碼之蛋白質的表現程度。

在另一態樣中，本發明提供測定個體對以埃坡黴素治療疾病之潛在反應性的方法，其中該方法包含分析來自該個體之樣本中之複基因的表現程度；及藉由比較該等基因之表現程度與指示途徑失調(pathway deregulation)之參考概況來偵測途徑失調之存在，其中途徑失調之存在指示該個體對以該埃坡黴素治療之潛在減小的反應性(埃坡黴素不反應者)。

本發明之又一態樣係關於測定患有惡性病症之個體對以埃坡黴素治療該病症之潛在反應性的標記之方法，其中該方法包含：將腫瘤細胞自個體轉移至裸小鼠中，測定生長於免疫缺陷小鼠或大鼠上之原發腫瘤或視情況繼代(passaged)異種移植腫瘤是否對以埃坡黴素治療有反應，測定複基因或由其編碼之蛋白質在該等異種移植物中或在來自此等小鼠或大鼠之血液或其他組織中的表現程度，及藉由比較該基因或由其編碼之蛋白質在至少一個異種移植物中或在來自此等對該埃坡黴素治療有反應之小鼠或大鼠之血液或其他組織中的表現程度與相同基因或蛋白質在至少一個異種移植物中或在來自此等對該埃坡黴素治療無反

應之小鼠或大鼠之血液或其他組織中的表現程度，來鑑別標記蛋白質或編碼該蛋白質之基因，或者其中將表現程度與非惡性組織中之參考標準相比，藉此標記蛋白質在反應者中與不反應者中相比，或與該參考標準表現程度相比具有改變之表現程度。

在另一態樣中，本發明係關於編碼標記蛋白質或其片段之一或多種核酸或具有其互補序列之核酸在測定個體對以埃坡黴素治療疾病之潛在反應性的方法中之用途，其中該標記蛋白質係選自由以下各物組成之群：細胞色素P(CYP)同功異型物、微粒體環氧化物水解酶(EPHX1)、細胞質環氧化物水解酶(EPHX2)、羧酸酯酶2(CES2)、p53(TP53)、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白(DMD)、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF(VEGFA)、GLUT1(SLC2A1)、ALDOC、血紅素加氧酶(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、BNIP3L、碳酸酐酶2、9及12(CA2、CA9、CA12)、PGK1、運鐵蛋白(TF)、HIF-脯胺醯基羥化酶(EGLN3)、E2F3、EIF4E及EIF4ABP1、EPHA4、ITGA6、KIFAP3、TIMP2、RPS6KB1、TIMP2、FSHPRH1。

在另一態樣中，本發明係關於編碼標記蛋白質或其片段之一或多種核酸或具有其互補序列之核酸在測定個體對以埃坡黴素治療疾病之潛在反應性的方法中之用途，其中該標記蛋白質係選自由以下各物組成之群：細胞色素P(CYP)

同功異型物、微粒體環氧化物水解酶(EPHX1)、細胞質環氧化物水解酶(EPHX2)、羧酸酯酶2(CES2)、p53(TP53)、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白(DMD)、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF(VEGFA)、GLUT1(SLC2A1)、ALDOC、血紅素加氧酶(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、BNIP3L、碳酸酐酶2、9及12(CA2、CA9、CA12)、PGK1、運鐵蛋白(TF)、HIF-脯胺醯基羥化酶(EGLN3)、E2F3、EIF4E及EIF4ABP1、EPHA4、ITGA6、KIFAP3、TIMP2、RPS6KB1、TIMP2、FSHPRH1。

在一態樣中，本發明係關於編碼標記蛋白質或其片段之一或多種核酸或具有其互補序列之核酸在測定個體對以埃坡黴素治療疾病之潛在反應性的方法中之用途，其中該標記蛋白質係選自由以下各物組成之群：細胞色素P(CYP)同功異型物、微粒體環氧化物水解酶(EPHX1)、細胞質環氧化物水解酶(EPHX2)、羧酸酯酶2(CES2)、p53(TP53)、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白(DMD)、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF(VEGFA)、GLUT1(SLC2A1)、ALDOC、血紅素加氧酶(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、BNIP3L、碳酸酐酶2及9(CA2、CA9)、PGK1、運鐵蛋白(TF)、HIF-脯胺醯基羥化酶(EGLN3)、E2F3、EIF4E及EIF4ABP1、EPHA4、ITGA6、

KIFAP3、TIMP2、RPS6KB1、TIMP2、FSHPRH1。

在一態樣中，本發明係關於編碼標記蛋白質或其片段之一或多種核酸或具有其互補序列之核酸在測定個體對以埃坡黴素治療疾病之潛在反應性的方法中之用途，其中該標記蛋白質係選自由以下各物組成之群：細胞色素P(CYP)同功異型物、微粒體環氧化物水解酶(EPHX1)、細胞質環氧化物水解酶(EPHX2)、羧酸酯酶2(CES2)、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白(DMD)、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF(VEGFA)、GLUT1(SLC2A1)、ALDOC、血紅素加氧酶(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、BNIP3L、碳酸酐酶2及9(CA2、CA9)、PGK1、運鐵蛋白(TF)、HIF-脯胺醯基羥化酶(EGLN3)、E2F3、EIF4E及EIF4ABP1、EPHA4、ITGA6、KIFAP3、TIMP2、RPS6KB1、TIMP2、FSHPRH1。

本發明之另一態樣係關於編碼標記蛋白質或其片段之一或多種核酸或具有其互補序列之核酸在測定個體對以埃坡黴素治療疾病之潛在反應性的方法中之用途，其中該標記蛋白質係選自由以下各物組成之群：細胞色素P(CYP)同功異型物、微粒體環氧化物水解酶、細胞質環氧化物水解酶、p53、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、AKR1C2、VEGF、GLUT1、醛縮酶A、血紅素加氧酶、

NIP3、PGK1、運鐵蛋白、HIF-脯胺醯基羥化酶。

本發明之另一態樣係關於編碼標記蛋白質或其片段之一或多種核酸或具有其互補序列之核酸在測定個體對以埃坡黴素治療疾病之潛在反應性的方法中之用途，其中該標記蛋白質係選自由以下各物組成之群：細胞色素P(CYP)同功異型物、微粒體環氧化物水解酶、細胞質環氧化物水解酶、p53、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、AKR1C2、VEGF、GLUT1、醛縮酶A、血紅素加氧酶、NIP3、PGK1、運鐵蛋白、HIF-脯胺醯基羥化酶。

本發明之另一態樣係關於編碼標記蛋白質或其片段之一或多種核酸或具有其互補序列之核酸在測定個體對以埃坡黴素治療疾病之潛在反應性的方法中之用途，其中該標記蛋白質係選自由以下各物組成之群：細胞色素P(CYP)同功異型物、微粒體環氧化物水解酶、細胞質環氧化物水解酶、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、AKR1C2、VEGF、GLUT1、醛縮酶A、血紅素加氧酶、NIP3、PGK1、運鐵蛋白、HIF-脯胺醯基羥化酶。

本發明之另一態樣係關於編碼標記蛋白質或其片段之一或多種核酸或具有其互補序列之核酸在測定個體對以埃坡黴素治療疾病之潛在反應性的方法中之用途，其中該標記

蛋白質係選自由以下各物組成之群：細胞色素P(CYP)同功異型物、微粒體環氧化物水解酶(EPHX1)、細胞質環氧化物水解酶(EPHX2)、p53(TP53)、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白(DMD)、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF、GLUT1、血紅素加氧酶(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、PGK1、運鐵蛋白、HIF-脯胺醯基羥化酶(EGLN3)。

本發明之另一態樣係關於編碼標記蛋白質或其片段之一或多種核酸或具有其互補序列之核酸在測定個體對以埃坡黴素治療疾病之潛在反應性的方法中之用途，其中該標記蛋白質係選自由以下各物組成之群：細胞色素P(CYP)同功異型物、微粒體環氧化物水解酶(EPHX1)、細胞質環氧化物水解酶(EPHX2)、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白(DMD)、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF、GLUT1、血紅素加氧酶(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、PGK1、運鐵蛋白、HIF-脯胺醯基羥化酶(EGLN3)。

在本發明之又一態樣中，核酸之任何子組合可用以在測定個體對以埃坡黴素(尤其沙戈匹隆)治療疾病之潛在反應性的方法中為上文清單中規定之標記蛋白質或其片段編碼。

或者，用於本發明方法中之核酸可在嚴格條件下與編碼該標記蛋白質之基因雜交，或其可具有與編碼該標記蛋白

質之基因的編碼股序列互補之序列。

本發明之另一態樣係關於針對如上定義之標記蛋白質之抗體或任何其他源自抗體之結合劑的用途。

在又一態樣中，本發明係關於測定個體對以埃坡黴素治療疾病之潛在反應性的套組，其中該等套組包含至少一個如上所述之核酸或抗體。

本發明之另一態樣係關於治療患有疾病之個體的方法，其包含分析該個體之基因表現概況，以確定個體是否將對以埃坡黴素治療有反應，及若分析表明個體將對以該埃坡黴素治療有反應，則以治療有效量之埃坡黴素治療個體。

根據本發明，該疾病係選自由以下各疾病組成之群：惡性病、腫瘤疾病、發炎性疾病、神經退化性疾病、血管生成相關疾病、多發性硬化症、阿茲海默氏症 (Alzheimer's disease)、骨質疏鬆症、骨疾病或類風濕性關節炎，且較佳為惡性病。

因此，本發明亦係關於埃坡黴素對於製造醫藥的用途，該醫藥係用於治療患有選自以下各疾病之疾病的個體：惡性病、腫瘤疾病、發炎性疾病、神經退化性疾病、血管生成相關疾病、多發性硬化症、阿茲海默氏症、骨質疏鬆症、骨疾病或類風濕性關節炎，其中待治療之個體已測定為對以埃坡黴素治療有反應。該醫藥可視情況連同已知對治療該疾病有效之另一治療劑一起投與。

該惡性病較佳係選自卵巢癌、胃癌、結腸癌、腺癌、乳癌、肺癌、前列腺癌、頭及頸癌、惡性黑色素瘤、急性

淋巴球性白血病、急性骨髓性白血病、骨轉移、腦瘤及腦轉移。在本發明之一態樣中，惡性病症係選自由以下各疾病組成之群：卵巢癌、胃癌、結腸癌、乳癌、肺癌、前列腺癌、頭及頸癌、腦瘤或惡性黑色素瘤。在本發明之另一態樣中，惡性病症係選自肺癌、卵巢癌及乳癌，而惡性病症最佳為非小細胞肺癌(NSCLC)。

本發明之另一態樣係關於埃坡黴素及至少一種其他治療劑對於製造醫藥組合物的用途，該醫藥組合物係用於治療患有選自以下各疾病之疾病的個體：惡性病症、腫瘤疾病、發炎性疾病、神經退化性疾病、血管生成相關疾病、多發性硬化症、阿茲海默氏症、骨質疏鬆症、骨疾病或類風濕性關節炎，其中待治療之個體對以該埃坡黴素治療無反應。在此情況下，該至少一種其他治療劑能夠調節指示對以埃坡黴素治療無反應之途徑的活性程度。

在本發明之情形中，此項技術中所已知之所有埃坡黴素、埃坡黴素衍生物及埃坡黴素共軛物均特定地涵蓋於本文中。舉例而言，根據本發明之埃坡黴素包括(但不限於)由以下各物組成之群：埃坡黴素A、埃坡黴素B、埃坡黴素C、13-烷基-埃坡黴素C衍生物、埃坡黴素D、反式埃坡黴素D、埃坡黴素E、埃坡黴素F、埃坡黴素之效應共軛物(effector conjugate)、沙戈匹隆、伊沙匹隆(ixabepilone)(BMS-247550)、BMS-310705、EPO-906、帕妥匹隆(patupilone)、Kos-862、Kos-1584、Kos-1803、ABJ 879，或此等化合物之醫藥學上可接受之鹽。

本發明之一態樣係關於測定患有疾病，尤其患有癌症疾病之個體對埃坡黴素，尤其對上述埃坡黴素衍生物，較佳地對沙戈匹隆的潛在反應性之方法、套組及化合物。

【實施方式】

本發明尤其係關於測定患有疾病之個體對以埃坡黴素治療之潛在反應性的方法、套組及化合物。潛在反應性一般藉由分析某些標記基因或由其編碼之蛋白質在來自患有該疾病之個體的樣本中之表現程度來測定，其中改變之表現程度或突變狀態指示對以該埃坡黴素治療之反應性或無反應性。因此，本發明允許鑑別較可能對埃坡黴素治療有反應之患者子群。另一優勢在於本發明之方法可有助於降低因投與埃坡黴素而引起之副作用的發生率及嚴重程度，且亦可有助於找到適當劑量方案。另外，發現指示某一反應性之標記亦提供產生合理治療方案之可能性，該合理治療方案包括與根據患者所測定之反應性選擇之精選治療劑的組合療法。

除非另作定義，否則本文中所有技術及科學術語均具有熟習本發明所屬領域之一般技術者通常所理解的相同含義。

除非上下文明確指出，否則術語"或"在本文中意指術語"及/或"，且與術語"及/或"互換使用。術語"諸如"在本文中意指短語"諸如(但不限於)"，且與短語"諸如(但不限於)"互換使用。

"患者"或"個體"可意指人類或非人類動物，較佳為哺乳

動物。

術語"表現"在本文中意指自DNA產生多肽之方法。該方法包括將基因轉錄為mRNA且將此mRNA轉譯為多肽。視使用情形而定，"表現"可指產生RNA、蛋白質或兩者。

術語"疾病(pathological disorder/disease)"係廣泛地使用且係指身體之任何部分、器官或系統，或其任何組合之正常結構或功能的任何失常。特定疾病藉由包括生物變化、化學變化及物理變化之特徵症狀及體征來表現，且經常與多種其他因素有關，該等因素包括(但不限於)人口因素、環境因素、職業因素、遺傳因素及醫學史因素。一些特徵體征、症狀及相關因素可經由多種方法加以定量以產生重要診斷資訊。

術語"預防性"或"治療性"治療係指向個體投與主題組合物中一或多者。若其係在不期望病況(例如，癌症或癌轉移)之臨床表現之前投與，則該治療為預防性的，亦即其保護主體以避免產生不期望之病況，而若在不期望之病況表現之後投與，則該治療為治療性的(亦即，意欲減少、改善或保持現有不期望之病況或由此引起之副作用)。

術語"治療作用"係指在動物中，尤其在哺乳動物中，且更尤其在人類中由藥理學上活性物質所引起的局部或全身作用。該術語因此表示意欲用於在動物或人類中診斷、治療、緩和、治療或預防疾病或用於提高所需身體或心理發展及狀況之任何物質。

短語"治療有效量"意謂以適用於任何治療之合理益處/風

險比產生一些所需局部或全身作用之此物質的量。在一些實施例中，治療有效量之化合物將視其治療指數、溶解性等因素而定。舉例而言，本發明之一些細胞株可以足以產生適用於此治療之合理益處/風險比之量投與。

如本文中所用之術語"抗體"意欲包括全部抗體，例如任何同型(isotype)之抗體(IgG、IgA、IgM、IgE等)，且包括其亦對脊椎動物(例如哺乳動物)體內蛋白質具有特異反應性之片段。抗體可使用習知技術斷裂(fragmented)，且針對效用及/或與所關注之特異性抗原決定基之相互作用篩檢片段。因此，該術語包括能夠選擇性地與某一蛋白質反應之抗體分子之以蛋白分解或重組製備之部分之區段。此等蛋白水解及/或重組片段之非限制性實例包括Fab、F(ab')₂、Fab'、Fv，及含有藉由肽連接子接合之V[L]及/或V[H]域的單鏈抗體(scFv)。可使scFv'共價或非共價連接以形成具有兩個或兩個以上結合位點之抗體。術語抗體亦包括多株抗體、單株抗體或抗體之其他純化製劑及重組抗體、部分或完全人化抗體或抗體片段以及抗體狀蛋白質或寡核苷酸或其組合。抗體狀蛋白質及片段中任一者在本文中將亦稱為源自抗體之結合部分。

術語"抗腫瘤劑"在本文中用以指具有以下功能特性之藥劑：抑制人類之瘤或瘤性細胞生長之發展或進展，尤其惡性(癌性)病變，諸如癌、肉瘤、淋巴瘤、白血病，或抑制/壓制腫瘤內皮及基質細胞以及幹細胞。

術語"細胞色素P(CYP)同功異型物"包括(但不限於)CYP

2E1、CYP2C9、CYP2C18及CYP1B1。

術語"埃坡黴素"意謂在此項技術中已知之所有埃坡黴素、埃坡黴素衍生物及埃坡黴素共軛物，更特定言之如下文在說明書中所述之埃坡黴素群，尤其由以下各物組成之群：埃坡黴素A、埃坡黴素B、埃坡黴素C、13-烷基-埃坡黴素C衍生物、埃坡黴素D、反式埃坡黴素D、埃坡黴素E、埃坡黴素F、沙戈匹隆、伊沙匹隆(BMS-247550)、BMS-310705、EPO-906、帕妥匹隆、Kos-862、Kos-1584、Kos-1803、ABJ 879，或此等化合物之醫藥學上可接受之鹽或任何埃坡黴素之效應共軛物，最佳為沙戈匹隆，其為(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-3-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-10-(丙-2-烯-1-基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]-十七烷-5,9-二酮。

術語"過表現(overexpressed)"或"低表現(underexpressed)"通常係關於核酸序列或蛋白質在腫瘤或其他組織中較之在非腫瘤細胞(亦即正常對照物)中通常所觀察到之程度分別更高或更低之表現，或在本發明之情形中，亦指其中相對於不反應者腫瘤或其他組織，在反應者中對以指定治療劑治療之表現程度不同。在較佳實施例中，在癌細胞中過表現之核酸或蛋白質的表現程度在癌細胞中相對於在正常對照物中至少要大10%、20%、40%、50%、60%、80%、100%、150%、200%、300%、400%、500%、750%、1,000%、2,000%、5,000%或10,000%。

或者，術語低表現及過表現亦可意謂該標記蛋白質之表

現程度增大或減小至少約1.5倍，較佳至少約2倍，或者其中該標記蛋白質之表現程度增大至少約3倍，且較佳至少約5倍。

關於諸如根據本發明之埃坡黴素的治療劑之術語"反應者"或"反應性"係指其中以該治療劑治療產生根據疾病之臨床準則(clinical criteria)測定之康復或至少停滯的樣本或個體。舉例而言，在惡性病中，反應者將在以該治療劑治療之後或期間顯示腫瘤緩解/消退(remission/regression)(亦即與治療開始時相比腫瘤體積減小)或疾病停滯(基本上無腫瘤進展，亦即腫瘤體積基本上保持恆定)。在某些較佳實施例中，腫瘤緩解將係指腫瘤體積至少減小1%、3%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%。

類似地，關於諸如根據本發明之埃坡黴素的治療劑之術語"不反應者"或"無反應性"係指其中以該治療劑治療並不產生根據疾病之臨床準則測定之康復或至少停滯的樣本或個體。舉例而言，在惡性病中，不反應者將在以該治療劑治療之後或期間經歷腫瘤進展(亦即，腫瘤體積增大)。

腫瘤消退/緩解或腫瘤生長可(例如)藉由在以治療劑或治療劑之組合物治療樣本或個體之後或期間在此項技術中熟知之曲線(TVUC)測試下之標準腫瘤體積來測定。

如本文中所用，術語"途徑"意欲意謂與產生產物或活性之兩種或兩種以上連續分子相互作用有關之一組系統組份。一種途徑可產生多種產物或活性，其可包括(例如)分

子相互作用、核酸或多肽之表現變化、在兩個或兩個以上分子之間複合物的形成或解離、代謝產物之積累或破壞、酵素或結合活性之活化或去活化。因此，術語"途徑"包括多種途徑類型，諸如生物化學途徑(biochemical pathway)、基因表現途徑(gene expression pathway)及調節途徑(regulatory pathway)。類似地，一途徑可包括此等例示性途徑類型之組合。舉例而言，生物化學途徑可包括使一種化合物轉化為另一種化合物之酶促途徑(諸如在代謝中)，及使酵素活性、多肽結構及多肽功能活性發生變化之信號轉導途徑。其他途徑亦可包括與治療劑代謝或修飾以製備用於自身體解毒/排除之化合物有關之途徑類型。

在一些實施例中，生物化學途徑可為碳水化合物代謝途徑，其在一特定實施例中係選自由以下各過程組成之群：糖酵解/葡糖新生(glycolysis/gluconeogenesis)、檸檬酸循環(citrate cycle, TCA循環)、戊糖磷酸途徑(pentose phosphate pathway)、戊糖與葡萄糖醛酸相互轉化(pentose and glucuronate interconversion)、果糖及甘露糖代謝(fructose and mannose metabolism)、半乳糖代謝(galactose metabolism)、抗壞血酸及醛糖二酸代謝(ascorbate and aldarate metabolism)、澱粉及蔗糖代謝(starch and sucrose metabolism)、胺基糖代謝(amino sugars metabolism)、核苷酸糖代謝(nucleotide sugars metabolism)、丙酮酸代謝(pyruvate metabolism)、乙醛酸及二羧酸代謝(glyoxylate and dicarboxylate metabolism)、丙酸代謝(propionate

metabolism)、丁酸代謝(butanoate metabolism)、C5支鏈二元酸代謝(C5-branched dibasic acid metabolism)、肌醇代謝(inositol metabolism)及肌醇磷酸代謝(inositol phosphate metabolism)。其他途徑包括能量代謝途徑，其在一特定實施例中係選自由以下各過程組成之群：氧化磷酸化(oxidative phosphorylation)、ATP合成、光合作用、碳固定、還原性羧酸循環(reductive carboxylate cycle)(CO₂固定)、甲烷代謝、氮代謝及硫代謝。

在一些實施例中，生物化學途徑為脂質代謝途徑，其在一特定實施例中係選自由以下各過程組成之群：脂肪酸生物合成(路徑1)、脂肪酸生物合成(路徑2)、脂肪酸代謝、酮體合成及降解(synthesis and degradation of ketone bodies)、類固醇之生物合成、膽酸生物合成、C21類固醇激素代謝、雄激素及雌激素代謝、甘油脂代謝、磷脂降解、前列腺素及白三烯代謝(prostaglandin and leukotriene metabolism)。

在一些實施例中，生物化學途徑為核苷酸代謝途徑，其在一特定實施例中係選自由嘌呤代謝及嘧啶代謝組成之群。

在一些實施例中，生物化學途徑為胺基酸代謝途徑，其在一特定實施例中係選自由以下各過程組成之群：麩胺酸代謝、丙胺酸及天冬胺酸代謝、甘胺酸、絲胺酸及蘇胺酸代謝、甲硫胺酸代謝、半胱胺酸代謝、纈胺酸、白胺酸及異白胺酸降解、纈胺酸、白胺酸及異白胺酸生物合成、離

胺酸生物合成、離胺酸降解、精胺酸及脯胺酸代謝、組胺酸代謝、酪胺酸代謝、苯丙胺酸代謝、色胺酸代謝、苯丙胺酸、酪胺酸及色胺酸生物合成、尿素循環、 β -丙胺酸代謝、牛磺酸及亞牛磺酸代謝 (taurine and hypotaurine metabolism)、胺基膦酸代謝 (aminophosphonate metabolism)、硒基胺基酸代謝 (selenoamino acid metabolism)、氰基胺基酸代謝 (cyanoamino acid metabolism)、D-麩胺醯胺及D-麩胺酸代謝 (D-glutamine and D-glutamate metabolism)、D-精胺酸及D-鳥胺酸代謝 (D-arginine and D-ornithine metabolism)、D-丙胺酸代謝及麩胱甘肽代謝。

在一些實施例中，生物化學途徑為聚糖生物合成及代謝途徑 (glycan biosynthesis and metabolism pathway)，其在一特定實施例中係選自由以下各過程組成之群：N-聚糖生物合成、N-聚糖降解、O-聚糖生物合成、硫酸軟骨素/硫酸乙醯肝素生物合成 (chondroitin/heparan sulfate biosynthesis)、硫酸角質素生物合成 (keratan sulfate biosynthesis)、葡糖胺聚糖降解 (glycosaminoglycan degradation)、脂多醣生物合成 (lipopolysaccharide biosynthesis)、糖基磷脂醯肌醇 (GPI) 錨生物合成 (glycosylphosphatidylinositol (GPI)-anchor biosynthesis)、肽聚糖生物合成 (peptidoglycan biosynthesis)、鞘醣脂代謝 (glycosphingolipid metabolism)、血型糖脂生物合成-乳糖系列 (blood group glycolipid biosynthesis-lactoseries)、血

型糖脂生物合成-新-乳糖系列(blood group glycolipid biosynthesis-neo-lactoseries)、紅血球糖苷脂代謝(globoside metabolism)及神經節苷脂生物合成(ganglioside biosynthesis)。

舉例而言，基因表現途徑可包括誘導、增強或壓制特定基因表現之分子。因此，基因表現途徑可包括起與該一或多種調節基因之啟動子或其他調節區域中之特異性DNA序列結合的壓制基因(repressor)及轉錄因子作用之多肽。基因表現途徑之實例為響應於生長刺激而誘導細胞週期基因表現。

如本文中所用，術語"失調途徑(deregulated pathway)"意欲意謂與"正常"調節途徑相比具有改變之活性的途徑。例如，活性變化包括在特定條件下誘導途徑組份之表現、活性或物理相互作用之變化。術語"失調途徑"在本文中意指過度活化(hyperactivated)或活化不足(hypoactivated)之途徑。若一途徑具有比正常途徑大至少10%、20%、50%、75%、100%、200%、500%、1000%之活性/信號傳導，則其為過度活化。若一途徑具有比正常途徑小至少10%、20%、50%、75%、100%、200%、500%、1000%之活性/信號傳導，則其為活化不足。活化狀態之變化可歸因於基因突變(諸如點突變、缺失或擴增)、轉錄調節之變化(諸如甲基化、磷酸化或乙醯化變化)或蛋白質調節之變化(諸如轉譯或後轉譯控制機制)。在一些實施例中，失調係由在該失調途徑中上調(亦即過表現)或下調(亦即低表現)之一或

多種基因或由其編碼之蛋白質所引起。

在一實施例中，失調途徑為調節途徑。例如，調節途徑可包括在特定條件下控制細胞功能之途徑。調節途徑藉由(例如)改變系統組份之活性或生物化學途徑、基因表現途徑或其他類型途徑之活性來控制細胞功能。調節途徑之特定實例包括響應於生物化學系統之環境刺激來活化細胞功能之途徑，諸如響應於細胞生長信號之存在來抑制細胞分化，及響應於半乳糖之存在及壓制糖(repressing sugar)之缺乏來活化半乳糖輸入及催化(galactose import and catalysis)。術語"組份"當關於網路或途徑使用時意欲意謂生物化學系統、網路或途徑之分子成份，諸如多肽、核酸、其他巨分子或其他生物分子。

在另一實施例中，失調途徑為信號傳導途徑。信號傳導途徑包括MAPK信號傳導途徑、Wnt信號傳導途徑、TGF- β 信號傳導途徑、toll樣受體信號傳導途徑、Jak-STAT信號傳導途徑、第二訊息信號傳導途徑及磷脂醯肌醇信號傳導途徑。

在一些實施例中，途徑或失調途徑含有腫瘤抑制因子(suppressor)或致癌基因或兩者。指定致癌基因或腫瘤抑制基因的途徑在此項技術中為人所熟知，且可藉由參考描述基因之功能及其途徑分類的若干資料庫中任一者及/或藉由參考文獻來指定(亦參見Biochemical Pathways: An Atlas of Biochemistry and Molecular Biology. Gerhard Michal (編者) Wiley, John & Sons, Incorporated, (1998); Biochemistry

of Signal Transduction and Regulation, Gerhard Krauss, Wiley, John & Sons, Incorporated, (2003); Signal Transduction. Bastien D. Gomperts, Academic Press, Incorporated (2003)). 可使用之資料庫包括(但不限於)<http://www.genome.jp/kegg/kegg4.html>; 在<http://www.ncbi.nih.gov>之 Pubmed、OMIM及 Entrez; 在<http://www.expasy.org/>之 Swiss-Prot資料庫, 及在此項技術中已知之許多其他資料庫。

術語"致癌途徑"在本文中意指當過度活化或活化不足時促使癌症起始或進展之途徑。在一實施例中, 致癌途徑為含有致癌基因或腫瘤抑制基因之途徑。

在進一步詳細描述本發明及其較佳實施例之前, 應瞭解本發明並不限於下述本發明之特定實施例, 因為可產生特定實施例之變化型式且仍屬於隨附申請專利範圍之範疇。亦應瞭解所採用之命名法僅為描述特定實施例之目的, 而並不意欲以任何方式加以限制。

較佳實施例之詳細描述

如本文中前述, 本發明之一態樣係關於測定個體對以埃坡黴素治療疾病之潛在反應性的方法, 其中該方法包含分析來自該個體之樣本中的至少一種由本發明者鑑別之標記基因(或由其編碼之蛋白質)的表現程度。測定患者對埃坡黴素治療之反應狀態(response status)的潛在標記基因係選自由以下各物組成之群: 細胞色素P(CYP)同功異型物、微粒體環氧化物水解酶(EPHX1)、細胞質環氧化物水解酶

(EPHX2)、羧酸酯酶 2(CES2)、p53(TP53)、促凋亡 Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白 1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白(DMD)、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF(VEGFA)、GLUT1(SLC2A1)、ALDOC、血紅素加氧酶(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、BNIP3L、碳酸酐酶 2、9 及 12(CA2、CA9、CA12)、PGK1、運鐵蛋白(TF)、HIF-脯胺醯基羥化酶(EGLN3)、E2F3、EIF4E 及 EIF4ABP1、EPHA4、ITGA6、KIFAP3、TIMP2、RPS6KB1、TIMP2、FSHPRH1 或其任何組合。

在本發明之另一態樣中，測定患者對埃坡黴素治療之反應狀態的潛在標記基因係選自由以下各物組成之群：細胞色素 P(CYP)同功異型物、微粒體環氧化物水解酶(EPHX1)、細胞質環氧化物水解酶(EPHX2)、羧酸酯酶 2(CES2)、p53(TP53)、促凋亡 Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白 1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白(DMD)、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF(VEGFA)、GLUT1(SLC2A1)、ALDOC、血紅素加氧酶(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、BNIP3L、碳酸酐酶 2、9 及 12(CA2、CA9、CA12)、PGK1、運鐵蛋白(TF)、HIF-脯胺醯基羥化酶(EGLN3)、E2F3、EIF4E 及 EIF4ABP1、EPHA4、ITGA6、KIFAP3、TIMP2、RPS6KB1、TIMP2、FSHPRH1 或其任何組合。

在本發明之另一態樣中，測定患者對埃坡黴素治療之反

應狀態的潛在標記基因係選自由以下各物組成之群：細胞色素 P(CYP) 同功異型物、微粒體環氧化物水解酶 (EPHX1)、細胞質環氧化物水解酶 (EPHX2)、羧酸酯酶 2(CES2)、p53(TP53)、促凋亡 Fas-相互作用搭配物 (DAXX)、神經調節蛋白 1(NRG1)、肝細胞生長因子 (HGF)、肌縮蛋白 (DMD)、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF(VEGFA)、GLUT1(SLC2A1)、ALDOC、血紅素加氧酶 (HMOX1)、NIP3(BNIP3)、BNIP3L、碳酸酐酶 2 及 9(CA2、CA9)、PGK1、運鐵蛋白 (TF)、HIF-脯胺醯基羥化酶 (EGLN3)、E2F3、EIF4E 及 EIF4ABP1、EPA4、ITGA6、KIFAP3、TIMP2、RPS6KB1、TIMP2、FSHPRH1 或其任何組合。

在本發明之又一態樣中，測定患者對埃坡黴素治療之反應狀態的潛在標記基因係選自由以下各物組成之群：細胞色素 P(CYP) 同功異型物、微粒體環氧化物水解酶 (EPHX1)、細胞質環氧化物水解酶 (EPHX2)、羧酸酯酶 2(CES2)、促凋亡 Fas-相互作用搭配物 (DAXX)、神經調節蛋白 1(NRG1)、肝細胞生長因子 (HGF)、肌縮蛋白 (DMD)、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF(VEGFA)、GLUT1(SLC2A1)、ALDOC、血紅素加氧酶 (HMOX1)、NIP3(BNIP3)、BNIP3L、碳酸酐酶 2 及 9(CA2、CA9)、PGK1、運鐵蛋白 (TF)、HIF-脯胺醯基羥化酶 (EGLN3)、E2F3、EIF4E 及 EIF4ABP1、EPA4、ITGA6、KIFAP3、TIMP2、RPS6KB1、TIMP2、FSHPRH1

或其任何組合。

在本發明之另一態樣中，潛在標記基因可選自由以下各物組成之群：細胞色素 P(CYP) 同功異型物，尤其 CYP2E1、CYP2C9、CYP2C18 及 CYP1B1、微粒體環氧化物水解酶、細胞質環氧化物水解酶、p53、促凋亡 Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白 1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、AKR1C2、VEGF、GLUT1、醛縮酶 A、血紅素加氧酶、NIP3、PGK1、運鐵蛋白及 HIF-脯胺醯基羥化酶。

在本發明之另一態樣中，潛在標記基因可選自由以下各物組成之群：細胞色素 P(CYP) 同功異型物，尤其 CYP2E1、CYP2C9、CYP2C18 及 CYP1B1、微粒體環氧化物水解酶(EPHX1)、細胞質環氧化物水解酶(EPHX2)、p53(TP53)、促凋亡 Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白 1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白(DMD)、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、AKR1C2、VEGF、GLUT1、醛縮酶 A、血紅素加氧酶(HMOX1)、NIP3、PGK1、運鐵蛋白及 HIF-脯胺醯基羥化酶(EGLN3)。

在本發明之另一態樣中，潛在標記基因可選自由以下各物組成之群：細胞色素 P(CYP) 同功異型物，尤其 CYP2E1、CYP2C9、CYP2C18 及 CYP1B1、微粒體環氧化物水解酶(EPHX1)、細胞質環氧化物水解酶(EPHX2)、

p53(TP53)、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白(DMD)、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF、GLUT1、血紅素加氧酶(HMOX1)、NIP3、PGK1、運鐵蛋白(TF)及HIF-脯胺醯基羥化酶(EGLN3)。

在本發明之又一態樣中，測定患者對埃坡黴素治療之反應狀態的潛在標記基因係選自由以下各物組成之群：細胞色素P(CYP)同功異型物，尤其CYP 2E1、CYP2C9、CYP2C18及CYP26A1、微粒體環氧化物水解酶、細胞質環氧化物水解酶、p53、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、AKR1C2、VEGF、GLUT1、醛縮酶A、血紅素加氧酶、NIP3、PGK1、運鐵蛋白及HIF-脯胺醯基羥化酶。

在本發明之又一態樣中，測定患者對埃坡黴素治療之反應狀態的潛在標記基因係選自由以下各物組成之群：細胞色素P(CYP)同功異型物，尤其CYP 2E1、CYP2C9、CYP2C18及CYP26A1、微粒體環氧化物水解酶、細胞質環氧化物水解酶、p53、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、AKR1C2、VEGF、GLUT1、醛縮酶A、血紅素加氧酶、NIP3、PGK1、運鐵蛋白及HIF-脯胺醯基羥化

酶。

本發明之又一態樣在於測定患者對埃坡黴素治療之反應狀態的潛在標記基因係選自由以下各物組成之群：細胞色素 P(CYP) 同功異型物，尤其 CYP 2E1、CYP2C9、CYP2C18及CYP26A1、微粒體環氧化物水解酶、細胞質環氧化物水解酶、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、AKR1C2、VEGF、GLUT1、醛縮酶A、血紅素加氧酶、NIP3、PGK1、運鐵蛋白及HIF-脯胺醯基羥化酶。

在本發明之又一態樣中，測定患者對埃坡黴素治療之反應狀態的潛在標記基因係選自由以下各物組成之群：細胞色素 P(CYP) 同功異型物，尤其 CYP 2E1、CYP2C9、CYP2C18及CYP26A1、微粒體環氧化物水解酶、細胞質環氧化物水解酶、p53、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF、GLUT1、血紅素加氧酶、NIP3、PGK1、運鐵蛋白及HIF-脯胺醯基羥化酶。醛縮酶A、AKR1C2。

本發明之又一態樣在於測定患者對埃坡黴素治療之反應狀態的潛在標記基因係選自由以下各物組成之群：細胞色素 P(CYP) 同功異型物，尤其 CYP 2E1、CYP2C9、CYP2C18及CYP26A1、微粒體環氧化物水解酶、細胞質環

氧化物水解酶、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF、GLUT1、血紅素加氧酶、NIP3、PGK1、運鐵蛋白及HIF-脯胺醯基羥化酶。醛縮酶A、AKR1C2。

在本發明之又一態樣中，上文清單中所示之潛在標記基因的任何子組合可用於測定患者對於埃坡黴素，尤其沙戈匹隆治療之反應狀態。

在本文中，應瞭解若未明確規定，本文涵蓋前述標記基因之所有同功異型物。本發明者已發現以下關於上述基因之表現程度或突變狀態的觀察中之任一者指示對於埃坡黴素治療疾病之潛在反應性或減小反應性(亦即在本文中定義為無反應性)。

舉例而言，已觀察到埃坡黴素之所有反應者具有p53之突變，導致喪失該基因之功能表型。p53功能喪失突變通常與惡性病症之特別不良預後相關。然而，令人驚訝地發現，具有突變p53基因之腫瘤對於埃坡黴素治療反應尤其好(進一步之細節請參見實例部分)。因此，導致功能喪失之突變p53基因的存在指示患者對於埃坡黴素治療之潛在反應性。因此，基於此等事實之方法、用途及套組為本發明之態樣。

指示患者對於埃坡黴素治療之潛在反應性的標記基因之其他實例為DAXX基因及肌縮蛋白基因。本發明者已發現DAXX及/或肌縮蛋白之增大基因表現指示患者對於埃坡黴

素治療之潛在反應性。

在本發明方法中，以下基因中至少一者之增大表現指示患者對於埃坡黴素治療之潛在減小反應性：CYP同功異型物(諸如CYP 2E1、CYP2C9、CYP2C18及CYP26A1)、微粒體環氧化物水解酶、細胞質環氧化物水解酶、NRG1及/或HGF。若發現上述基因中至少一者具有增大表現程度，則已可預期潛在減小反應性。然而，通常將觀察到多於一種，較佳多於兩種、三種、四種或五種基因將在無反應性患者中顯示增大表現程度。

在本文中有時將經鑑別對以埃坡黴素治療有反應之患者稱為埃坡黴素反應者，而在本文中有時將顯示如本文中所定義減小之反應性或無反應性的患者稱為埃坡黴素不反應者。

本文亦涵蓋測定潛在反應性之方法，其中該方法包含分析複基因在來自該個體之樣本中的表現程度；及藉由比較該等基因之表現程度與指示途徑失調之參考概況來偵測途徑失調之存在。或者，可比較表現概況與"正常"患者/樣本(亦即未受該疾病影響)之參考概況。根據本發明之方法，途徑失調之存在指示該個體對以該埃坡黴素治療之潛在減小之反應性。換言之，可隨後將此患者歸類為埃坡黴素不反應者。

經發現在埃坡黴素不反應者個體中失調之途徑包括尿苷二磷酸葡萄糖醛酸轉移酶途徑(UDP glucuronosyl-transferases pathway)及低氧(HIF1A)反應途徑(Response to

Hypoxia (HIF1A) pathway)。因此，測定失調尿苷二磷酸葡萄糖醛酸轉移酶途徑及/或失調低氧(HIF1A)反應途徑之存在的本發明之方法亦涵蓋於本文中且適用於預測患者極可能對以埃坡黴素治療無反應。

在本發明之情形中，若觀察到為選自由 UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10及 AKR1C2 組成之群的蛋白質編碼之基因中至少一者之表現程度增大，則將存在失調的尿苷二磷酸葡萄糖醛酸轉移酶途徑。類似地，當觀察到為選自由 VEGF、GLUT1、醛縮酶 A、血紅素加氧酶、NIP3、BNIP3L、PGK1、運鐵蛋白及 HIF-脯胺醯基羥化酶、CA9、CA12 組成之群的蛋白質編碼之基因中至少一者之表現程度增大時，將存在失調的低氧反應(HIF1A)途徑。因此，本發明根據此等基因群或其任何子群或各自蛋白質或其任何子群所述之用途、方法或套組為本發明之特定態樣。

本發明之另一態樣為本發明根據由 UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10及 AKR1C2 組成之群或由 VEGF、GLUT1、醛縮酶 A、血紅素加氧酶、NIP3、BNIP3L、PGK1、運鐵蛋白及 HIF-脯胺醯基羥化酶、CA9 組成之群所述之用途、方法或套組。

本發明之另一態樣為本發明根據由 UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8及 UGT1A10 組成之群或由 VEGF、GLUT1、血紅素加氧酶(HMOX1)、NIP3、BNIP3L、PGK1、運鐵蛋白及 HIF-脯胺醯基羥化酶(EGLN3)、CA9之

群所述之用途、方法或套組。

根據測定對以埃坡黴素治療之潛在反應性的方法測定基因或由其編碼之蛋白質的表現程度較佳地離體(*ex vivo*)或甚至活體外(*in vitro*)進行。在此項技術中熟知表現程度之測定且一些實例提供於實例部分及圖式中。根據在此項技術中熟知之程序，較佳自基線狀態(baseline status)，亦即自未(尚未)以埃坡黴素治療之樣本測定表現程度。然而，亦可能在源自己以埃坡黴素或另一治療劑治療之個體的樣本中測定一種或一種以上標記基因之表現程度。但，為獲得最佳結果，應在未經治療樣本中測定表現程度。

多種測定一種基因或複基因之表現程度的方法在此項技術中為已知且可根據本發明之方法使用。用於便利地獲得基因表現概況之一種較佳技術包括使用所謂之微陣列(microarray)。許多不同微陣列在此項技術中為可得，其包括(但不限於)基於蛋白質、RNA或cDNA之微陣列、SNP陣列或微RNA陣列。舉例而言，如在實例部分中進一步詳細描述藉助於例如可得自Affymetrix公司的所謂基因晶片可便利地測定基因表現概況。諸如得自Affymetrix公司之彼等的基因晶片微陣列係由在經塗覆之石英表面上特定位置處化學合成之小DNA片段(在本文稱為探針)組成。將合成各探針之精確位置稱作部件(feature)，且在一個陣列上可含有數百萬個部件。藉由自實驗樣本萃取且標記核酸，且接著將彼等製備樣本雜交至陣列，可在各部件處監測標記之量，從而能夠實現對全基因組規模(whole-genome scale)

之廣泛應用—包括基因程度及外顯子(exon)程度表現分析、新穎轉錄物發現、基因定型(genotyping)及再定序(resequencing)。

或者可藉由基於PCR之技術，諸如定量RT-PCR，或藉由螢光原位雜交(fluorescence in situ hybridization, FISH)技術(例如，細胞凋亡之TUNEL)來定量測定表現程度。

當然，指定蛋白質之表現程度測定並不限於基於核酸之偵測方法。因此，測定指定蛋白質之表現程度的其他可能方式包括使用西方墨點(western blot)技術、酵素結合免疫吸附法(ELISA)、放射免疫法(RIA)、免疫組織化學方法、質概況分析技術，諸如LC-MS/MS、ESI或MALDI-ToF。

測定標記蛋白質之表現程度的又一替代性方式係由使用基於抗體之技術組成，其包括在此項技術中一般已知之蛋白質微陣列及組織陣列。應以其如本文中所定義之最寬含義理解如本文中所用之抗體，且熟習此項技術者將瞭解許多抗體或源自抗體之結合部分可用於指定蛋白質之表現程度的定量。合適抗體之實例包括(但不限於)多株抗體、單株抗體或抗體之其他純化製劑及重組抗體。其亦包括能夠選擇性地與某一蛋白質反應之抗體分子之以蛋白分解或重組製備之部分之區段。此等蛋白水解及/或重組片段之非限制性實例包括Fab、F(ab')₂、Fab'、Fv，及含有藉由肽連接子接合之V[L]及/或V[H]域的單鏈抗體(scFv)。可使scFv'共價或非共價連接以形成具有兩個或兩個以上結合位點之抗體。

在本發明之情形中，用於偵測表現程度之抗體、衍生物或片段可另外包含允許其便利偵測及/或定量之可偵測標記。在此項技術中已知可與抗體及其類似物連接之許多合適標記。舉例而言，用於此情形中之較佳可偵測標記為含有一或多種放射性原子之標記，或螢光生成基質或螢光標記。然而，許多其他合適的可偵測標記為已知且可同樣用於本發明之方法中。

在另一態樣中，本發明亦係關於測定或鑑別關於患有惡性病症之個體對以埃坡黴素治療該病症之潛在反應性的標記(基因或由其編碼之蛋白質)之方法。根據本發明之此態樣鑑別指示以埃坡黴素治療之個體的潛在反應性之(新穎)標記基因包含以下步驟：將腫瘤細胞自患有惡性病症之個體轉移至(免疫激發(immunologically challenged))裸小鼠中，測定原發腫瘤或視情況生長於小鼠或大鼠上之繼代異種移植腫瘤是否對以埃坡黴素治療有反應，及測定一種基因或較佳複基因或由其編碼之蛋白質在該生長於小鼠或大鼠上之繼代異種移植腫瘤中或來自動物之血液或組織中之表現程度。一旦已獲得表現數據，該方法即另外包括以下步驟：藉由將該基因或由其編碼之蛋白質在至少一個生長於小鼠或大鼠上之繼代異種移植腫瘤中或來自對該埃坡黴素治療有反應之動物的血液或組織中的表現程度與相同基因或蛋白質在至少一個生長於小鼠或大鼠上之繼代異種移植腫瘤中或來自對該埃坡黴素治療無反應之動物的血液或組織中的表現程度作比較，來鑑別標記蛋白質或編碼該蛋

白質之基因，其中該標記蛋白質在反應者中與不反應者中相比具有改變之表現程度。在此情形中，改變之表現程度可意謂表現程度增大或減小。或者，標記亦可在反應者樣本中與不反應者樣本中相比具有改變之突變狀態。本文已描述之後者的一個實例為腫瘤抑制因子轉錄因子p53，其通常如圖5中所示在反應者中相對於在不反應者中具有不同突變狀態。

或者其可藉由以下比較來鑑別：將自至少一個反應者(生長於小鼠或大鼠上之繼代異種移植腫瘤或來自動物之血液或組織)獲得之腫瘤樣本中之表現程度與自己已知為埃坡黴素治療之不反應者的個體獲得之參考標準(非惡性組織，或反之亦然)作比較，其中該標記蛋白質在反應者中與不反應者中相比具有改變之表現程度，或反之亦然。

根據後一方法之表現程度亦可藉由在此項技術中一般已知之方法測定，且可與本文中先前所述之方法相同或不同。在尤其較佳之實施例中，藉由使用如本文所述之微陣列來測定一種基因或複基因之表現程度。

圖1中顯示用於鑑別埃坡黴素反應標記之以上方法的一種合適例示性配置，但圖1中所示之配置的許多修改可對熟習此項技術者顯而易見。惡性病症最佳係選自由肺癌(尤其NSCLC、SCLC)、卵巢癌、前列腺癌、神經膠質瘤、黑色素瘤或乳癌組成之群。惡性病症較佳係選自由肺癌、卵巢癌或乳癌組成之群。在本發明之情形中，尤其較佳之惡性病症為非小細胞肺癌(NSCLC)。

對熟習此項技術者將顯而易見，本發明之診斷方法將採用核酸或蛋白質來偵測一種基因或複基因或由其編碼之蛋白質的表現程度。

因此，本發明另外係關於編碼標記蛋白質或其片段之核酸在測定個體對以埃坡黴素治療疾病之潛在反應性之方法中的用途，其中該標記蛋白質係選自由以下各物組成之群：細胞色素P(CYP)同功異型物、微粒體環氧化物水解酶(EPHX1)、細胞質環氧化物水解酶(EPHX2)、羧酸酯酶2(CES2)、p53(TP53)、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白(DMD)、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF(VEGFA)、GLUT1(SLC2A1)、ALDOC、血紅素加氧酶(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、BNIP3L、碳酸酐酶2、9及12(CA2、CA9、CA12)、PGK1、運鐵蛋白(TF)、HIF-脯胺醯基羥化酶(EGLN3)、E2F3、EIF4E及EIF4ABP1、EPHA4、ITGA6、KIFAP3、TIMP2、RPS6KB1、TIMP2、FSHPRH1，或用於選擇如上所定義之標記基因的子群中任一者。

在另一態樣中，本發明係關於編碼標記蛋白質或其片段之核酸在測定個體對以埃坡黴素治療疾病之潛在反應性之方法中的用途，其中該標記蛋白質係選自由以下各物組成之群：細胞色素P(CYP)同功異型物、微粒體環氧化物水解酶(EPHX1)、細胞質環氧化物水解酶(EPHX2)、羧酸酯酶2(CES2)、p53(TP53)、促凋亡Fas-相互作用搭配物

(DAXX)、神經調節蛋白 1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白(DMD)、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF(VEGFA)、GLUT1(SLC2A1)、ALDOC、血紅素加氧酶(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、BNIP3L、碳酸酐酶 2、9 及 12(CA2、CA9、CA12)、PGK1、運鐵蛋白(TF)、HIF-脯胺醯基羥化酶(EGLN3)、E2F3、EIF4E 及 EIF4ABP1、EPHA4、ITGA6、KIFAP3、TIMP2、RPS6KB1、TIMP2、FSHPRH1。

在另一態樣中，本發明係關於編碼標記蛋白質或其片段之核酸在測定個體對以埃坡黴素治療疾病之潛在反應性之方法中的用途，其中該標記蛋白質係選自由以下各物組成之群：細胞色素 P(CYP)同功異型物、微粒體環氧化物水解酶(EPHX1)、細胞質環氧化物水解酶(EPHX2)、羧酸酯酶 2(CES2)、p53(TP53)、促凋亡 Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白 1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白(DMD)、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF(VEGFA)、GLUT1(SLC2A1)、ALDOC、血紅素加氧酶(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、BNIP3L、碳酸酐酶 2 及 9(CA2、CA9)、PGK1、運鐵蛋白(TF)、HIF-脯胺醯基羥化酶(EGLN3)、E2F3、EIF4E 及 EIF4ABP1、EPHA4、ITGA6、KIFAP3、TIMP2、RPS6KB1、TIMP2、FSHPRH1。

在另一態樣中，本發明係關於編碼標記蛋白質或其片段之核酸在測定個體對以埃坡黴素治療疾病之潛在反應性之

方法中的用途，其中該標記蛋白質係選自由以下各物組成之群：細胞色素P(CYP)同功異型物、微粒體環氧化物水解酶(EPHX1)、細胞質環氧化物水解酶(EPHX2)、羧酸酯酶2(CES2)、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白(DMD)、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF(VEGFA)、GLUT1(SLC2A1)、ALDOC、血紅素加氧酶(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、BNIP3L、碳酸酐酶2及9(CA2、CA9)、PGK1、運鐵蛋白(TF)、HIF-脯胺醯基羥化酶(EGLN3)、E2F3、EIF4E及EIF4ABP1、EPHA4、ITGA6、KIFAP3、TIMP2、RPS6KB1、TIMP2、FSHPRH1。

在另一態樣中，本發明係關於編碼標記蛋白質或其片段之核酸在測定個體對以埃坡黴素治療疾病之潛在反應性之方法中的用途，其中該標記蛋白質係選自由以下各物組成之群：細胞色素P(CYP)同功異型物(諸如，CYP2E1、CYP2C9、CYP2C18及CYP26A1)、微粒體環氧化物水解酶、細胞質環氧化物水解酶、p53、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白、尿苷二磷酸葡萄糖醛酸轉移酶同功異型物UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10；AKR1C2、VEGF、GLUT1、醛縮酶A、血紅素加氧酶、NIP3、PGK1、運鐵蛋白及HIF-脯胺醯基羥化酶。

在另一態樣中，本發明係關於編碼標記蛋白質或其片段之核酸在測定個體對以埃坡黴素治療疾病之潛在反應性之方法中的用途，其中該標記蛋白質係選自由以下各物組成之群：細胞色素P(CYP)同功異型物(諸如，CYP2E1、CYP2C9、CYP2C18及CYP26A1)、微粒體環氧化物水解酶、細胞質環氧化物水解酶、p53、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白、尿苷二磷酸葡萄糖醛酸轉移酶同功異型物UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10；AKR1C2、VEGF、GLUT1、醛縮酶A、血紅素加氧酶、NIP3、PGK1、運鐵蛋白及HIF-脯胺醯基羥化酶。

在另一態樣中，本發明係關於編碼標記蛋白質或其片段之核酸在測定個體對以埃坡黴素治療疾病之潛在反應性之方法中的用途，其中該標記蛋白質係選自由以下各物組成之群：細胞色素P(CYP)同功異型物(諸如，CYP2E1、CYP2C9、CYP2C18及CYP26A1)、微粒體環氧化物水解酶、細胞質環氧化物水解酶、p53、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白、尿苷二磷酸葡萄糖醛酸轉移酶同功異型物UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10；VEGF、GLUT1、血紅素加氧酶、NIP3、PGK1、運鐵蛋白及HIF-脯胺醯基羥化酶。

在另一態樣中，本發明係關於編碼標記蛋白質或其片段之核酸在測定個體對以埃坡黴素治療疾病之潛在反應性之

方法中的用途，其中該標記蛋白質係選自由以下各物組成之群：細胞色素P(CYP)同功異型物(諸如，CYP2E1、CYP2C9、CYP2C18及CYP26A1)、微粒體環氧化物水解酶、細胞質環氧化物水解酶、p53、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白、尿苷二磷酸葡萄糖醛酸轉移酶同功異型物UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10；VEGF、GLUT1、血紅素加氧酶、NIP3、PGK1、運鐵蛋白及HIF-脯胺醯基羥化酶。

在另一態樣中，本發明係關於編碼標記蛋白質或其片段之核酸在測定個體對以埃坡黴素治療疾病之潛在反應性之方法中的用途，其中該標記蛋白質係選自由以下各物組成之群：細胞色素P(CYP)同功異型物(諸如，CYP2E1、CYP2C9、CYP2C18及CYP26A1)、微粒體環氧化物水解酶、細胞質環氧化物水解酶、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白、尿苷二磷酸葡萄糖醛酸轉移酶同功異型物UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10；AKR1C2、VEGF、GLUT1、醛縮酶A、血紅素加氧酶、NIP3、PGK1、運鐵蛋白及HIF-脯胺醯基羥化酶。

在另一態樣中，本發明係關於編碼標記蛋白質或其片段之核酸在測定個體對以埃坡黴素治療疾病之潛在反應性之方法中的用途，其中該標記蛋白質係選自由以下各物組成之群：細胞色素P(CYP)同功異型物(諸如，CYP2E1、

CYP2C9、CYP2C18及CYP26A1)、微粒體環氧化物水解酶(EPHX1)、細胞質環氧化物水解酶(EPHX2)、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白(DMD)、尿苷二磷酸葡萄糖醛酸轉移酶同功異型物UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10；VEGF(VEGFA)、GLUT1、血紅素加氧酶(HMOX1)、NIP3、PGK1、運鐵蛋白及HIF-脯胺醯基羥化酶(EGLN3)。

在本發明之又一態樣中，為如上述清單中規定之標記蛋白質或其片段編碼的核酸之任何子組合可用於測定個體對以埃坡黴素(尤其沙戈匹隆)治療疾病之潛在反應性的方法中。

本文當然亦涵蓋具有與該標記蛋白質之互補序列的核酸。編碼該標記蛋白質之片段的核酸必須具有足夠長度以特異性鑑別所關注之基因表現產物，且通常包含至少10個，較佳至少15、20、25、30個，且在一些情況下甚至更多的鹼基。

可用於測定個體對以埃坡黴素治療疾病之潛在反應性的方法中之其他核酸為彼等在嚴格條件下與編碼如上文定義之標記蛋白質的基因雜交之核酸，或具有與其互補或同源序列之核酸。

如本文中所用，術語"互補"係指在核酸分子之核苷酸單元之間的Watson-Crick或Hoogsteen鹼基配對，且術語"結合"意謂在兩種多肽或化合物或相關多肽或化合物或其組

合之間的物理或化學相互作用。

"同源核酸序列"或"同源胺基酸序列"或其變體係指分別在核苷酸層面或胺基酸層面上具有同源性之序列。同功異型物可由於(例如)RNA之替代性拼接而在同一生物體之不同組織中表現。或者同功異型物可由不同基因編碼。

在本發明之此態樣的較佳實施例中，核酸將與編碼標記蛋白質之基因(較佳人類)的序列具有多於60%、多於70%、多於80%、多於90%、多於93%、95%、96%、97%、98%、99%或甚至100%之同源性。核酸序列最佳將精確對應於編碼標記蛋白質之基因的編碼股或非編碼股之序列。

如本文中所用，短語"嚴格雜交條件"係指探針、引子或寡核苷酸或在本文中所提及之任何其他核酸序列將與其目標序列雜交但不與其他序列雜交之條件。嚴格條件為序列依賴性且將隨情況而變。較長序列之特異性雜交溫度高於較短序列。一般而言，將嚴格條件選為在規定離子強度及pH值下比特異序列之熱熔點(T_m)低約 5°C 。 T_m 為與目標序列互補之探針的50%在平衡狀態下與目標序列雜交的溫度(在規定離子強度、pH值及核酸濃度下)。因為目標序列一般過量存在，所以在 T_m 時，在平衡狀態下佔用50%之探針。嚴格條件通常將為其中在pH 7.0至8.3下鹽濃度小於約1.0 M鈉離子，通常為約0.01 M至1.0 M鈉離子(或其他鹽)，且溫度對於短探針、引子或寡核苷酸(例如，10 nt至50 nt)而言至少為約 30°C 且對於較長探針、引子及寡核苷

酸而言至少為約60°C的彼等條件。嚴格條件亦可藉由添加諸如甲醯胺之去穩定劑來達成。嚴格條件為熟習此項技術者已知且可見於Ausubel等人(編), CURRENT PROTOCOLS IN MOLECULAR BIOLOGY, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6中。

根據本發明之核酸的較佳嚴格雜交條件為在65°C下在包含6×SSC、50 mM Tris-HCl(pH 7.5)、1 mM EDTA、0.02% PVP、0.02% Ficoll、0.02% BSA及500 mg/mL變性鮭魚精子DNA之高鹽緩衝液中雜交，接著在50°C下在0.2×SSC、0.01% BSA中洗滌一或多次。

在此態樣之其他較佳實施例中，將用於測定埃坡黴素反應性之核酸固定在諸如如本文所述基於RNA或cDNA之微陣列的裝置上。因此，用於此等方法中之核酸可為RNA或DNA，且可以單股或雙股形式使用。

儘管核酸之使用並不限於本文所述之測定埃坡黴素反應性之方法，然而較佳根據本發明之方法來測定反應性。

在另一相關態樣中，本發明係關於抗體或源自抗體之結合部分在測定個體對以埃坡黴素治療疾病之潛在反應性之方法中的用途。如本文中所說明，可能以蛋白質程度偵測表現程度，亦即藉由採用如在上文進一步詳細定義之抗體或源自抗體之結合部分。用於本發明之此態樣中的抗體及源自抗體之結合部分必須能夠特異性結合或偵測選自由以下各物組成之群的標記基因之表現產物中至少一者：細胞色素 P(CYP) 同功異型物、微粒體環氧化物水解酶

(EPHX1)、細胞質環氧化酶水解酶(EPHX2)、羧酸酯酶2(CES2)、p53(TP53)、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白(DMD)、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF(VEGFA)、GLUT1(SLC2A1)、ALDOC、血紅素加氧酶(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、BNIP3L、碳酸酐酶2、9及12(CA2、CA9、CA12)、PGK1、運鐵蛋白(TF)、HIF-脯胺醯基羥化酶(EGLN3)、E2F3、EIF4E及EIF4ABP1、EPHA4、ITGA6、KIFAP3、TIMP2、RPS6KB1、TIMP2、FSHPRH1。如本文已討論，抗體將較佳地與允許其便利偵測及定量之諸如放射性標記之可偵測標記或螢光標記連接。

在本發明之另一態樣中，抗體及源自抗體之結合部分能夠特異性結合或偵測選自由以下各物組成之群的標記基因之表現產物中至少一者：細胞色素P(CYP)同功異型物、微粒體環氧化酶水解酶(EPHX1)、細胞質環氧化酶水解酶(EPHX2)、羧酸酯酶2(CES2)、p53(TP53)、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白(DMD)、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF(VEGFA)、GLUT1(SLC2A1)、ALDOC、血紅素加氧酶(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、BNIP3L、碳酸酐酶2、9及12(CA2、CA9、CA12)、PGK1、運鐵蛋白(TF)、HIF-脯胺醯基羥化酶(EGLN3)、E2F3、EIF4E及EIF4ABP1、EPHA4、ITGA6、KIFAP3、

TIMP2、RPS6KB1、TIMP2、FSHPRH1。

在本發明之另一態樣中，抗體及源自抗體之結合部分能夠特異性結合或偵測選自由以下各物組成之群的標記基因之表現產物中至少一者：細胞色素P(CYP)同功異型物、微粒體環氧化物水解酶(EPHX1)、細胞質環氧化物水解酶(EPHX2)、羧酸酯酶2(CES2)、p53(TP53)、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白(DMD)、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF(VEGFA)、GLUT1(SLC2A1)、ALDOC、血紅素加氧酶(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、BNIP3L、碳酸酐酶2及9(CA2、CA9)、PGK1、運鐵蛋白(TF)、HIF-脯胺醯基羥化酶(EGLN3)、E2F3、EIF4E及EIF4ABP1、EPHA4、ITGA6、KIFAP3、TIMP2、RPS6KB1、TIMP2、FSHPRH1。

在本發明之又一態樣中，抗體及源自抗體之結合部分能夠特異性結合或偵測選自由以下各物組成之群的標記基因之表現產物中至少一者：細胞色素P(CYP)同功異型物、微粒體環氧化物水解酶(EPHX1)、細胞質環氧化物水解酶(EPHX2)、羧酸酯酶2(CES2)、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白(DMD)、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF(VEGFA)、GLUT1(SLC2A1)、ALDOC、血紅素加氧酶(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、BNIP3L、碳酸酐酶2及9(CA2、CA9)、PGK1、運鐵蛋白

(TF)、HIF-脯胺醯基羥化酶(EGLN3)、E2F3、EIF4E及EIF4ABP1、EPHA4、ITGA6、KIFAP3、TIMP2、RPS6KB1、TIMP2、FSHPRH1。

在本發明之另一態樣中，抗體及源自抗體之結合部分係選自由以下各物組成之群：細胞色素P(CYP)同功異型物(諸如，CYP2E1、CYP2C9、CYP2C18及CYP26A1)、微粒體環氧化物水解酶、細胞質環氧化物水解酶、p53、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白、尿苷二磷酸葡萄糖醛酸轉移酶同功異型物UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10；AKR1C2、VEGF、GLUT1、醛縮酶A、血紅素加氧酶、NIP3、PGK1、運鐵蛋白及HIF-脯胺醯基羥化酶。

在本發明之另一態樣中，抗體及源自抗體之結合部分係選自由以下各物組成之群：細胞色素P(CYP)同功異型物(諸如，CYP2E1、CYP2C9、CYP2C18及CYP26A1)、微粒體環氧化物水解酶、細胞質環氧化物水解酶、p53、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白、尿苷二磷酸葡萄糖醛酸轉移酶同功異型物UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10；VEGF、GLUT1、血紅素加氧酶、NIP3、PGK1、運鐵蛋白及HIF-脯胺醯基羥化酶。

在本發明之另一態樣中，抗體及源自抗體之結合部分能夠特異性結合或偵測選自由以下各物組成之群的標記基因

之表現產物中至少一者：細胞色素P(CYP)同功異型物(諸如，CYP2E1、CYP2C9、CYP2C18及CYP26A1)、微粒體環氧化物水解酶、細胞質環氧化物水解酶、p53、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白、尿苷二磷酸葡萄糖醛酸轉移酶同功異型物UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10；AKR1C2、VEGF、GLUT1、醛縮酶A、血紅素加氧酶、NIP3、PGK1、運鐵蛋白及HIF-脯胺醯基羥化酶。

在本發明之另一態樣中，抗體及源自抗體之結合部分能夠特異性結合或偵測選自由以下各物組成之群的標記基因之表現產物中至少一者：細胞色素P(CYP)同功異型物(諸如，CYP 2E1、CYP2C9、CYP2C18及CYP26A1)、微粒體環氧化物水解酶、細胞質環氧化物水解酶、p53、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白、尿苷二磷酸葡萄糖醛酸轉移酶同功異型物UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10；VEGF、GLUT1、血紅素加氧酶、NIP3、PGK1、運鐵蛋白及HIF-脯胺醯基羥化酶。醛縮酶A、AKR1C2。

在本發明之另一態樣中，抗體及源自抗體之結合部分能夠特異性結合或偵測選自由以下各物組成之群的標記基因之表現產物中至少一者：細胞色素P(CYP)同功異型物(諸如，CYP2E1、CYP2C9、CYP2C18及CYP26A1)、微粒體

環氧化物水解酶、細胞質環氧化物水解酶、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白、尿苷二磷酸葡萄糖醛酸轉移酶同功異型物UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10；AKR1C2、VEGF、GLUT1、醛縮酶A、血紅素加氧酶、NIP3、PGK1、運鐵蛋白及HIF-脯胺醯基羥化酶。

在本發明之另一態樣中，抗體及源自抗體之結合部分能夠特異性結合或偵測選自由以下各物組成之群的標記基因之表現產物中至少一者：細胞色素P(CYP)同功異型物(諸如，CYP2E1、CYP2C9、CYP2C18及CYP26A1)、微粒體環氧化物水解酶、細胞質環氧化物水解酶、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白、尿苷二磷酸葡萄糖醛酸轉移酶同功異型物UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10；VEGF、GLUT1、血紅素加氧酶、NIP3、PGK1、運鐵蛋白及HIF-脯胺醯基羥化酶。醛縮酶A、AKR1C2。

在本發明之又一態樣中，可將能夠特異性結合或偵測上文規定清單之標記基因的表現產物中至少一者之抗體及/或源自抗體之結合部分的任何子組合用於測定個體對以埃坡黴素(尤其沙戈匹隆)治療疾病之潛在反應性的方法中。

類似於核酸之使用，抗體或源自抗體之結合部分的使用亦不限於本文所述之測定埃坡黴素反應性之方法。然而，較佳根據本發明之方法測定反應性。

本發明之又一態樣係關於測定個體對以埃坡黴素治療疾

病之潛在反應性的套組，其中該套組包含至少一種如上文所定義之核酸。然而，套組較佳地包含一種以上核酸，亦即多種不同核酸，其中各核酸編碼單一蛋白質或與單一蛋白質雜交且因此適用於測定編碼標記蛋白質之複基因的表現程度。在較佳實施例中，套組中不同核酸之數目將為2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25(亦即，本文中經描述為埃坡黴素反應性之標記的蛋白質/同功異型物之子集或所有蛋白質/同功異型物)。

本文中涵蓋的測定個體對以埃坡黴素治療疾病之潛在反應性的其他套組包含至少一種如上文所定義之抗體或源自抗體之結合部分。套組較佳地包含一種以上抗體或源自抗體之結合部分。換言之，套組將包含多種不同抗體或源自抗體之結合部分，其中各抗體或源自抗體之結合部分能夠偵測規定標記蛋白質。此套組因此適用於測定多個標記蛋白質之表現程度。在較佳實施例中，套組中不同抗體之數目將為2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25(亦即，本文中經描述為埃坡黴素反應性之標記的蛋白質/同功異型物之子集或所有蛋白質/同功異型物)。當然，該等套組亦可在單一套組中包含某些標記之核酸及抗體或源自抗體之結合部分。

在某些實施例中，本發明之套組將包含固定在如上文所述之微陣列上的核酸或抗體或源自抗體之結合部分。套組

可視情況包含其他諸如緩衝劑、添加劑之化合物，且可另外包含使用說明，其例如用以向套組使用者說明在測定個體對以埃坡黴素治療疾病之潛在反應性的方法中，或在鑑別埃坡黴素反應性之(其他)標記的方法中如何利用套組之組份。套組中之化合物可存在於單一容器中或存在於多個容器中，且可存在於溶液(例如，水溶液或醇)中，或以乾燥或凍乾形式存在，或附著/固定於固體晶片上，等等。

由本發明提供之診斷方法允許鑑別預期對以埃坡黴素治療有反應之患有疾病的個體。類似地，該等方法可用以測定個體是否預期對埃坡黴素治療為無反應性或至少較小反應性。

基於自本文所述之診斷方法獲得的有價值資訊，本發明因此在另一態樣中提供治療患有疾病之個體的方法，其中該方法包含以下步驟：分析至少一種編碼該個體之標記蛋白質的基因之表現程度以測定個體是否將對以埃坡黴素治療有反應，及若分析表明該個體將對以該埃坡黴素治療有反應，則以埃坡黴素治療個體。該方法較佳包括分析患有疾病之個體的基因表現概況，其中為選自由以下各物組成之群的標記基因之子集或全部測定基因表現概況：細胞色素 P(CYP) 同功異型物(諸如，CYP2E1、CYP2C9、CYP2C18及CYP26A1)、微粒體環氧化物水解酶、細胞質環氧化物水解酶、p53、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白、尿苷二磷酸葡萄糖醛酸轉移酶同功異

型物 UGT1A1 、 UGT1A3 、 UGT1A4 、 UGT1A8 、 UGT1A10 ; AKR1C2、VEGF、GLUT1、醛縮酶A、血紅素加氧酶、NIP3、PGK1、運鐵蛋白及HIF-脯胺醯基羥化酶。

可為選自由以下各物組成之群的標記基因之子集或全部測定基因表現概況：細胞色素P(CYP)同功異型物(諸如，CYP 2E1、CYP2C9、CYP2C18及CYP26A1)、微粒體環氧化物水解酶(EPHX1)、細胞質環氧化物水解酶(EPHX2)、p53(TP53)、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白(DMD)、尿苷二磷酸葡萄糖醛酸轉移酶同功異型物UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10；VEGF、GLUT1、血紅素加氧酶、NIP3、PGK1、運鐵蛋白及HIF-脯胺醯基羥化酶。

亦可為選自由以下各物組成之群的標記基因之子集或全部測定基因表現概況：細胞色素P(CYP)同功異型物(諸如，CYP 2E1、CYP2C9、CYP2C18及CYP26A1)、微粒體環氧化物水解酶(EPHX1)、細胞質環氧化物水解酶(EPHX2)、p53(TP53)、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白(DMD)、尿苷二磷酸葡萄糖醛酸轉移酶同功異型物UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10；VEGF(VEGFA)、GLUT1、血紅素加氧酶、NIP3、PGK1、運鐵蛋白及HIF-脯胺醯基羥化酶。

在本發明之另一態樣中，亦可為選自由以下各物組成之群的標記基因之子集或全部測定基因表現概況：細胞色素P(CYP)同功異型物(諸如，CYP 2E1、CYP2C9、CYP2C18及CYP26A1)、微粒體環氧化物水解酶(EPHX1)、細胞質環氧化物水解酶(EPHX2)、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白(DMD)、尿苷二磷酸葡萄糖醛酸轉移酶同功異型物UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10；VEGF(VEGFA)、GLUT1、血紅素加氧酶、NIP3、PGK1、運鐵蛋白及HIF-脯胺醯基羥化酶。

在本發明之此實施例的較佳實施例中，根據本文所述之診斷方法進行分析。

在一不同但相關之態樣中，本發明亦係關於埃坡黴素對於製造治療患有選自以下各疾病之疾病的個體之醫藥的用途：惡性病、腫瘤疾病、發炎性疾病、神經退化性疾病、血管生成相關疾病、多發性硬化症、阿茲海默氏症、骨質疏鬆症、骨疾病或類風濕性關節炎，其中待治療之個體已測定為對以該埃坡黴素治療有反應。較佳、但非必需地，藉由本文所述之診斷方法中任一者測定埃坡黴素反應性。

本發明之又一態樣係關於埃坡黴素對於製造治療腫瘤的醫藥之用途，該腫瘤特徵在於選自由以下各物組成之群的至少一種基因的改變之表現：細胞色素P(CYP)同功異型物、微粒體環氧化物水解酶、細胞質環氧化物水解酶、

p53、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、AKR1C2、VEGF、GLUT1、醛縮酶A、血紅素加氧酶、NIP3、PGK1、運鐵蛋白及HIF-脯胺醯基羥化酶。

在較佳實施例中，待以埃坡黴素治療之腫瘤特徵在於以下狀況中任一者或一者以上：p53功能喪失(較低表現及突變)，與埃坡黴素不反應者或參考非腫瘤組織中之表現程度相比，DAXX及/或肌縮蛋白增大之表現，以下各物之減小或至少非增大之表現：細胞色素P(CYP)同功異型物、微粒體環氧化物水解酶、細胞質環氧化物水解酶、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、AKR1C2、VEGF、GLUT1、醛縮酶A、血紅素加氧酶、NIP3、PGK1、運鐵蛋白或HIF-脯胺醯基羥化酶。

在另一較佳實施例中，待以埃坡黴素治療之腫瘤特徵在於以下狀況中任一者或一者以上：p53功能喪失(較低表現及突變)，與埃坡黴素不反應者或參考非腫瘤組織中之表現程度相比，DAXX及/或肌縮蛋白增大之表現，以下各物之減小或至少非增大之表現：細胞色素P(CYP)同功異型物、微粒體環氧化物水解酶、細胞質環氧化物水解酶、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF、GLUT1、血紅素加氧酶、NIP3、PGK1、運鐵蛋白或HIF-脯胺醯基羥化

酶。

如本發明者所證實，特徵在於上述病況中任一者之腫瘤將至少較可能對埃坡黴素治療作出反應(亦即，腫瘤緩解)。

在本發明之較佳實施例中，腫瘤疾病係選自由肺癌、卵巢癌及乳癌組成之群。腫瘤疾病最佳為非小細胞肺癌(NSCLC)。

對於本發明之某些實施例而言，根據本發明包含埃坡黴素之醫藥可另外包含至少一種已知在治療疾病中有效之其他治療劑。較佳已知該至少一種其他治療劑調節與該病症有關之途徑的活性程度。此等其他治療劑之實例可較佳地選自由以下各物組成之群：抗腫瘤劑、消炎劑、神經保護劑、在治療血管生成相關疾病、多發性硬化症、阿茲海默氏症、骨質疏鬆症、骨疾病或類風濕性關節炎中有效之藥劑。該至少一種其他治療劑較佳引發增強之細胞死亡(細胞凋亡)及壞死。

抗腫瘤劑之合適實例包括(但不限於)依託泊苷(etoposide)、順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、吉西他濱(gemcitabine)、卡西他濱(capecitabine)、氟尿嘧啶(flourouracil)、紫杉醇、多西他賽(docetaxel)、溫諾平(navelbine)、西妥昔單抗(cetuximab)、埃羅替尼(erlotinib)、長春瑞賓(vinorelbine)及絲裂黴素(mitomycin)、激酶靶向藥物，諸如EGFR抑制劑拉帕替尼(lapatinib)，或生長因子抗體賀癌平(herceptin)、西妥昔單

抗、VEGFR激酶，諸如索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sutent)、IGFR激酶、mTOR抑制劑、HDAC抑制劑(諸如SAHA)、蛋白酶體抑制劑(諸如萬科(velcade))、類固醇受體拮抗劑(諸如抗雌激素)、芳香酶抑制劑、抗雄激素、DNA甲基轉移酶抑制劑，諸如氮胞苷(azacytidine)，及其類似物。

本發明之又一態樣係關於埃坡黴素及至少一種其他治療劑對於製造治療患有選自以下各疾病之疾病的個體之醫藥組合物的用途：惡性病、腫瘤疾病、發炎性疾病、神經退化性疾病、血管生成相關疾病、多發性硬化症、阿茲海默氏症、骨質疏鬆症、骨疾病或類風濕性關節炎，其中待治療之個體係已知或已根據本發明之診斷方法測定為對以該埃坡黴素治療無反應。在此態樣中，選擇該至少一種其他治療劑以便能夠調節指示該個體對以埃坡黴素治療無反應性之途徑的活性程度。換言之，該其他治療劑將能夠影響負責所觀察之埃坡黴素無反應性之途徑。原則上，細胞防止或至少減小埃坡黴素之影響有若干種可能方式。一種方式為上調代謝埃坡黴素之途徑(亦即，埃坡黴素之代謝失活)，且另一可能選擇為改變細胞對埃坡黴素之反應方式，例如改變某些基因之表現程度從而引起較低細胞凋亡誘導。因此，藉由謹慎選擇影響且理想地防止細胞之此等代謝適應的另一治療劑，成功之組合療法成為可能。根據本文所提供之發現，因此尤其較佳的為至少一種且較佳至少2、3、4、5或6種其他治療劑係選自能夠降低編碼選自

由以下各物組成之群的蛋白質之至少一種基因的表現程度之治療劑：CYP同功異型物、微粒體環氧化物水解酶、細胞質環氧化物水解酶、NRG1、HGF、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、AKR1C2、VEGF、GLUT1、醛縮酶A、血紅素加氧酶、NIP3、PGK1、運鐵蛋白及HIF-脯胺醯基羥化酶，或者該群係由以下各物組成：CYP同功異型物、微粒體環氧化物水解酶、細胞質環氧化物水解酶、NRG1、HGF、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、AKR1C2、VEGF、GLUT1、醛縮酶A、血紅素加氧酶、NIP3、PGK1、運鐵蛋白及HIF-脯胺醯基羥化酶，或者該群係由以下各物組成：CYP同功異型物、微粒體環氧化物水解酶、細胞質環氧化物水解酶、NRG1、HGF、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF、GLUT1、血紅素加氧酶、NIP3、PGK1、運鐵蛋白及HIF-脯胺醯基羥化酶，或者該群係由以下各物組成：CYP同功異型物、微粒體環氧化物水解酶、細胞質環氧化物水解酶、NRG1、HGF、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF、GLUT1、血紅素加氧酶、NIP3、PGK1、運鐵蛋白及HIF-脯胺醯基羥化酶。

或者，至少一種且較佳至少2、3、4、5或6種其他治療劑係選自能夠增大編碼DAXX及/或肌縮蛋白之基因的表現程度之治療劑。

所有本文中提供之醫藥及醫藥組合物均可視情況包含其

他組份，諸如醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑及/或賦形劑及其類似物。

對於本發明之任何態樣而言，亦即對於所有診斷性以及治療性方法、套組、組合物及用途而言，本文提及之疾病包括已知受投與埃坡黴素影響之任何病症。在本發明情形中之較佳疾病因此為惡性病症、腫瘤疾病、發炎性疾病、神經退化性疾病、血管生成相關疾病、多發性硬化症、阿茲海默氏症、骨質疏鬆症、骨疾病或類風濕性關節炎。

尤其較佳為將本發明之埃坡黴素用於治療不可有效接近之原發腫瘤及/或轉移，其係作為單一療法或與愈加引發細胞死亡(細胞凋亡)及壞死之物質組合的形式，以使當細胞分解時，其引起通常細胞內、溶酶體酵素(諸如葡糖醛酸酶)提高之釋放，從而引起根據本發明之共軛物更強烈之反應。

關於投與具有本發明之埃坡黴素的組合，舉例而言，涵蓋用於所謂"血管靶向"的治療劑。此等物質引起破壞，尤其破壞腫瘤內皮，隨後由於營養素供應缺乏而導致腫瘤壞死增強。

在此情況下與上述物質組合之治療或投與包含同時(以混合物及獨立劑量形式)及分別獨立投與組合之個別組份，例如交替投與，以及其中一種組份作為長期藥物提供而此外另一組份定期或不定期投與較短時期之投與方案。在此情況下，可經由相同或經由不同投與路徑來送入組合之組份。在上述組合形式之投與中，較佳為組合之組份達

成相加作用之彼等投與方案；尤其較佳為達成協同作用之彼等投與方案。

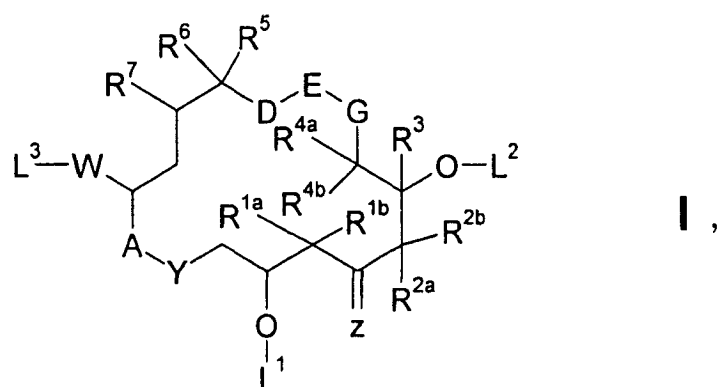
待以埃坡黴素治療之較佳惡性病症包括(但不限於)癌、黑色素瘤、淋巴瘤、肉瘤及白血病。尤其較佳之疾病係選自肺癌、卵巢癌及乳癌。如已於實例部分中所示，一種一般經受埃坡黴素治療之尤其較佳癌症類型為非小細胞肺癌(NSCLC)。換言之，每當本發明提及疾病時，應理解為包括前述病症或疾病中任一者。

同樣地，每當本發明提及埃坡黴素時，應包括屬於埃坡黴素、埃坡黴素衍生物、埃坡黴素共軛物及其類似物之結構類別的任何化合物。為達成本發明之目的，本文中將埃坡黴素定義為具有16員環及可變取代基以及作為與微管蛋白結合之細胞抑制劑之醫藥活性的環狀分子(Asnes等人，Anal. Biochem. 1979, 98, 64-73; Job等人，Cellular Pharmacol. 1993, I (增補I), S7-S10; Lichtner等人，PNAS 2001, 98, 11743-11748)。

在本發明情形中之埃坡黴素亦包括埃坡黴素共軛物，諸如在WO 2004/050089及WO 2004/012735中所述之彼等，該等專利之揭示內容以全文形式併入本文中。在WO 93/10102、WO 98/25929、WO 99/02514、WO 99/07692、WO 99/02514、WO 99/67252、WO 00/49021、WO 00/66589、WO 00/71521、WO 01/027308、WO 02/080846、WO 03/074053、WO 2004/014919及WO 2005/074901中描述有其他埃坡黴素，該等文獻之揭示內

容同樣以全文形式併入本文中。換言之，應將如本文中所用之"埃坡黴素"理解為至少包括在前述國際申請案或其家族成員之任一者中所述之埃坡黴素化合物。

因此，本發明亦包括通式I之埃坡黴素共軛物：



其中

R^{1a} 、 R^{1b} 彼此獨立地為氫、 C_1 - C_{10} 烷基、芳基、芳烷基，或一起為 $-(CH_2)_m$ -基團，其中 m 為2至5，

R^{2a} 、 R^{2b} 彼此獨立地為氫、 C_1 - C_{10} 烷基、芳基、芳烷基，或一起為 $-(CH_2)_n$ -基團，其中 n 為2至5，或 C_2 - C_{10} 烯基，或 C_2 - C_{10} 炔基，

R^3 為氫、 C_1 - C_{10} 烷基、芳基或芳烷基，且

R^{4a} 、 R^{4b} 彼此獨立地為氫、 C_1 - C_{10} 烷基、芳基、芳烷基，或一起為 $-(CH_2)_p$ 基團，其中 p 為2至5，

R^5 為氫、 C_1 - C_{10} 烷基、芳基、芳烷基、 CO_2H 、 CO_2 烷基、 CH_2OH 、 CH_2O 烷基、 CH_2O 鹽基、 CN 、 CH_2NH_2 、 CH_2N (烷基、鹽基) $_{1,2}$ ，或 CH_2Hal ，

Hal 為鹵素原子，

R^6 、 R^7 在各情況下均為氫，或一起為一額外鍵或一起為

氧原子，或一起為NH基團，或一起為N-烷基，或一起為CH₂基團，且

G 為氧原子或CH₂，

D-E 為基團 H₂C-CH₂、HC=CH、C≡C、CH(OH)-CH(OH)、CH(OH)-CH₂、CH₂-CH(OH)、 $\text{HC} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \diagup \end{smallmatrix} \text{CH}$ 、O-CH₂，或若G表示CH₂基團則為CH₂-O，

W 為基團 C(=X)R⁸，或雙環或三環芳族或雜芳族基團，

L³ 為氫，或若W中之基團含有羥基，則與後者形成基團O-L⁴，或若W中之基團含有胺基，則與後者形成基團NR²⁵-L⁴，

R²⁵ 為氫或C₁-C₁₀烷基，

X 為氧原子或兩個OR²⁰基團，或應為直鏈或支鏈之C₂-C₁₀伸烷基二氧基，或H/OR⁹，或CR¹⁰R¹¹基團，

R⁸ 為氫、C₁-C₁₀烷基、芳基、芳烷基、鹵素或CN，且

R⁹ 為氫或保護基PG^x，

R¹⁰、R¹¹在各情況下彼此獨立地為氫、C₁-C₂₀烷基、芳基或芳烷基，或連同亞甲基碳原子一起形成5員至7員碳環，

Z 可表示氧或H/OR¹²，

R¹² 可表示氫或保護基PG^z，

A-Y 可表示基團 O-C(=O)、O-CH₂、CH₂-C(=O)、NR²¹-C(=O)或NR²¹-SO₂，

R^{20} 可表示 C_1-C_{20} 烷基，

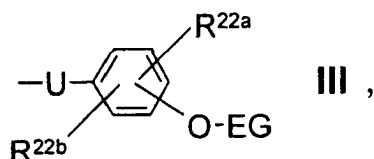
R^{21} 可表示氫原子或 C_1-C_{10} 烷基，

PG^X 、 PG^Y 及 PG^Z 可表示保護基 PG，且

L^1 、 L^2 、 L^4 可彼此獨立地表示氫、基團 $C(=O)Cl$ 、基團 $C(=S)Cl$ 、基團 PG^Y 或通式 III 之連接子-辨識單元 (linker-recognition unit)；

條件在於至少一個取代基 L^1 、 L^2 或 L^4 表示通式 (III) 之連接子-辨識單元或通式 V 之連接子；條件在於至少一個取代基 L^1 、 L^2 或 L^4 表示通式 (III) 之連接子-辨識單元或通式 (V) 之連接子，

通式 (III) 之連接子-辨識單元具有以下結構：



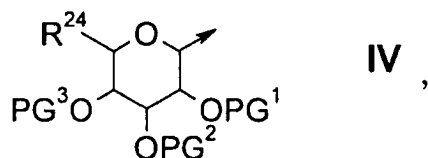
其中

R^{22a} 、 R^{22b} 可彼此獨立地表示氫、 C_1-C_{20} 烷基、 C_1-C_{20} 酯基、 C_1-C_{20} 酯氧基、芳基、芳烷基、羥基、烷氧基、 CO_2H 、 CO_2 烷基、鹵素、CN、 NO_2 、 NH_2 或 N_3 ，

U 可表示 $-C(=O)NR^{23}-$ 、 $-C(=S)NR^{23}-$ 、 $-C(=O)NR^{23}-CH_2-$ 、 $-C(=S)NR^{23}-CH_2-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=S)O-$ 、 $-C(=O)O-CH_2-$ 、 $-C(=S)O-CH_2-$ ，

R^{23} 可表示氫或 C_1-C_{10} 烷基，且

EG 為通式 IV 之辨識單元，



其中

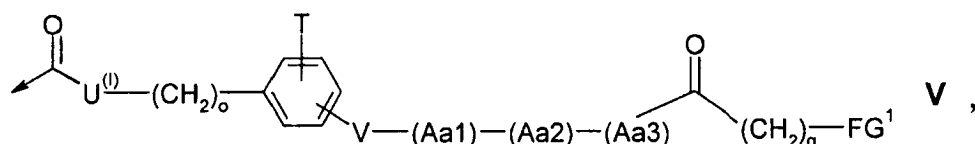
R^{24} 可表示基團 CH_2OPG^4 或基團 CO_2R^{26} ,

PG^1 、 PG^2 、 PG^3 及 PG^4 可彼此獨立地表示氫或保護基 PG ,

R^{26} 可表示氫、 C_1 - C_{20} 烷基、 C_1 - C_{20} 烯基、 C_4 - C_7 環烷基 (其可含有氧原子)、芳基、芳烷基、參(C_1 - C_{20} 烷基)矽烷基、雙(C_1 - C_{20} 烷基)芳基矽烷基、(C_1 - C_{20} 烷基)二芳基矽烷基或參(芳烷基)矽烷基 ,

PG^X 、 PG^Y 及 PG^Z 可表示保護基 PG ,

通式(V)之連接子單元具有以下結構 :



其中

T 表示鹵素、OH、O-烷基、 CO_2H 、 CO_2 -烷基、 $-NHR^{23a}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、 C_1 - C_{20} 烷基、 C_1 - C_{20} 醯基或 C_1 - C_{20} 醯氧基 ,

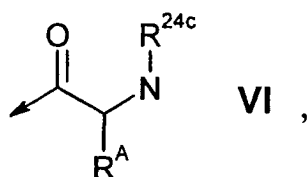
$U^{(I)}$ 表示一鍵、氧或 NR^{24a} ,

o 表示 0 至 5 ,

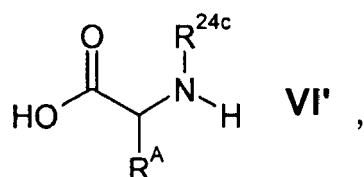
V 表示氧或 NR^{24b} ,

Aa1 表示一鍵或通式 VI 之基團 , 且 Aa2、Aa3 彼此獨立

地表示通式VI之基團：



該通式VI之基團係衍生自通式VI'之天然或非天然胺基酸 HO-Aa1-H、HO-Aa2-H或HO-Aa3-H，



其中

R^A 可在HO-Aa1-H、HO-Aa2-H或HO-Aa3-H中相同或不

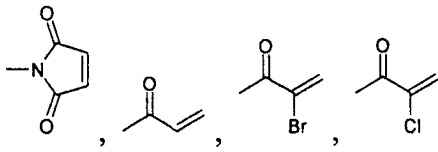
同，且a-取代基表示天然或非天然胺基酸，

R^{22} 可表示氫、 C_1 - C_{10} 烷基、芳基或芳烷基，

R^{23a} 可表示氫、 C_1 - C_{10} 烷基或 C_1 - C_{10} 鹼基，

R^{24a} 、 R^{24b} 、 R^{24c} 可彼此獨立地表示氫或 C_1 - C_{10} 烷基，

q可表示1至20，

FG¹可表示 C_1 - C_{10} 烷基-S₃、、或CO₂H；

該通式I之埃坡黴素共軛物呈均一異構體或不同異構體之混合物形式及/或呈其醫藥學上可接受之鹽形式。

如下所述之以下化合物尤其較佳作為本發明之埃坡黴素中的效應元件(effector element)：

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-二羥基-5,5,7,9,13-五甲基-16-[1-甲基-2-(2-甲基-噻唑-4-基)-乙烯基]-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-二羥基-16-[2-(2-羥甲基-噻唑-4-基)-1-甲基-乙烯基]-5,5,7,9,13-五甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-胺基甲基-噻唑-4-基)-1-甲基-乙烯基]-4,8-二羥基-5,5,7,9,13-五甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-8,8,10,12,16-五甲基-3-[1-甲基-2-(2-甲基-噻唑-4-基)-乙烯基]-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-3-[2-(2-羥甲基-噻唑-4-基)-1-甲基-乙烯基]-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；

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-胺基甲基-噻唑-4-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；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-二羥基-7-乙基-5,5,9,13-四甲基-16-[1-甲基-2-(2-甲基-噻唑-4-基)-乙烯基]-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-二羥基-16-[2-(2-羥甲基-噻唑-4-基)-1-甲基-乙烯基]-7-乙基-5,5,9,13-四甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-氨基甲基-噻唑-4-基)-1-甲基-乙烯基]-4,8-二羥基-7-乙基-5,5,9,13-四甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-10-乙基-8,8,12,16-四甲基-3-[1-甲基-2-(2-甲基-噻唑-4-基)-乙烯基]-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]-十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-3-[2-(2-羥甲基-噻唑-4-基)-1-甲基-乙烯基]-10-乙基-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-氨基甲基-噻唑-4-基)-1-甲基-乙烯基]-7,11-二羥基-10-乙基-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]-十七烷-5,9-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-二羥基-5,5,7,9,13-五甲基-16-[1-氟-2-(2-甲基-噻唑-4-基)-乙烯基]-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-二羥基-16-[2-(2-羥甲基-噻唑-4-基)-1-氟-乙烯基]-5,5,7,9,13-五甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-氨基甲基-噻唑-4-基)-1-氟-乙烯基]-4,8-二羥基-5,5,7,9,13-五甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-8,8,10,12,16-五甲基-3-[1-氟-2-(2-甲基-噻唑-4-基)-乙烯基]-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-3-[2-(2-羥甲基-噻唑-4-基)-1-氯-乙基]-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；

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-胺基甲基-噻唑-4-基)-1-氯-乙基]-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；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-二羥基-5,5,7,9,13-五甲基-16-[1-氯-2-(2-甲基-噻唑-4-基)-乙基]-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-二羥基-16-[2-(2-羥甲基-噻唑-4-基)-1-氯-乙基]-5,5,7,9,13-五甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-胺基甲基-噻唑-4-基)-1-氯-乙基]-4,8-二羥基-5,5,7,9,13-五甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-8,8,10,12,16-五甲基-3-[1-氯-2-(2-甲基-噻唑-4-基)-乙基]-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-3-[2-(2-羥甲基-噻唑-4-基)-1-氯-乙基]-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；

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-胺基甲基-噻唑-4-基)-1-氯-乙基]-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；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-二羥基-7-乙基-5,5,9,13-四甲基-16-[1-氟-2-(2-甲基-噻唑-4-基)-乙烯基]-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-二羥基-16-[2-(2-羥甲基-噻唑-4-基)-1-氟-乙烯基]-7-乙基-5,5,9,13-四甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-胺基甲基-噻唑-4-基)-1-氟-乙烯基]-4,8-二羥基-7-乙基-5,5,9,13-四甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-10-乙基-8,8,12,16-四甲基-3-[1-氟-2-(2-甲基-噻唑-4-基)-乙烯基]-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]-十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-3-[2-(2-羥甲基-噻唑-4-基)-1-氟-乙烯基]-10-乙基-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]-十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-胺基甲基-噻唑-4-基)-1-氟-乙烯基]-7,11-二羥基-10-乙基-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]-十七烷-5,9-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-二羥基-7-乙基-5,5,9,13-四甲基-16-[1-氟-2-(2-甲基-噻唑-4-基)-乙烯基]-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-二羥基-16-[2-(2-羥甲基-噻唑-4-基)-1-氟-乙烯基]-7-乙基-5,5,9,13-四甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-胺基甲基-噻唑-4-基)-1-氯-乙烯基]-4,8-二羥基-7-乙基-5,5,9,13-四甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-10-乙基-8,8,12,16-四甲基-3-[1-氯-2-(2-甲基-噻唑-4-基)-乙烯基]-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]-十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-3-[2-(2-羥甲基-噻唑-4-基)-1-氯-乙烯基]-10-乙基-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-胺基甲基-噻唑-4-基)-1-氯-乙烯基]-7,11-二羥基-10-乙基-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]-十七烷-5,9-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-二羥基-5,5,7,9,13-五甲基-16-[1-甲基-2-(2-吡啶基)-乙烯基]-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-8,8,10,12,16-五甲基-3-[1-甲基-2-(2-吡啶基)-乙烯基]-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-二羥基-7-乙基-5,5,9,13-四甲基-16-[1-甲基-2-(2-吡啶基)-乙烯基]-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-10-乙基-8,8,12,16-四甲基-3-[1-甲基-2-(2-吡啶基)-乙烯基]-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-二羥基-5,5,7,9,13-五甲基-16-[1-氟-2-(2-吡啶基)-乙烯基]-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-8,8,10,12,16-五甲基-3-[1-氟-2-(2-吡啶基)-乙烯基]-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-二羥基-5,5,7,9,13-五甲基-16-[1-氟-2-(2-吡啶基)-乙烯基]-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-8,8,10,12,16-五甲基-3-[1-氟-2-(2-吡啶基)-乙烯基]-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-二羥基-7-乙基-5,5,9,13-四甲基-16-[1-氟-2-(2-吡啶基)-乙烯基]-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-10-乙基-8,8,12,16-四甲基-3-[1-氟-2-(2-吡啶基)-乙烯基]-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-二羥基-7-乙基-5,5,9,13-四甲基-16-[1-氟-2-(2-吡啶基)-乙烯基]-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-10-乙基-8,8,12,16-四甲基-3-[1-氟-2-(2-吡啶基)-乙烯基]-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-二羥基-5,5,7,9,13-五甲基-16-[1-甲基-2-(2-甲基-噁唑-4-基)-乙烯基]-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-二羥基-16-[2-(2-羥甲基-噁唑-4-基)-1-甲基-乙烯基]-5,5,7,9,13-五甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-胺基甲基-噁唑-4-基)-1-甲基-乙烯基]-4,8-二羥基-5,5,7,9,13-五甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-8,8,10,12,16-五甲基-3-[1-甲基-2-(2-甲基-噁唑-4-基)-乙烯基]-4,17-二氧雜-雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-3-[2-(2-羥甲基-噁唑-4-基)-1-甲基-乙烯基]-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；

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-胺基甲基-噁唑-4-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；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-二羥基-7-乙基-5,5,9,13-四甲基-16-[1-甲基-2-(2-甲基-噁唑-4-基)-乙烯基]-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-二羥基-16-[2-(2-羥甲基-噁唑-4-基)-1-甲基-乙烯基]-7-乙基-5,5,9,13-四甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-氨基甲基-噁唑-4-基)-1-甲基-乙烯基]-4,8-二羥基-7-乙基-5,5,9,13-四甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-10-乙基-8,8,12,16-四甲基-3-[1-甲基-2-(2-甲基-噁唑-4-基)-乙烯基]-4,17-二氧雜-雙環[14.1.0]-十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-3-[2-(2-羥甲基-噁唑-4-基)-1-甲基-乙烯基]-10-乙基-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜-雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-氨基甲基-噁唑-4-基)-1-甲基-乙烯基]-7,11-二羥基-10-乙基-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜-雙環[14.1.0]-十七烷-5,9-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-二羥基-5,5,7,9,13-五甲基-16-[1-氟-2-(2-甲基-噁唑-4-基)-乙烯基]-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-二羥基-16-[2-(2-羥甲基-噁唑-4-基)-1-氟-乙烯基]-5,5,7,9,13-五甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-氨基甲基-噁唑-4-基)-1-氟-乙烯基]-4,8-二羥基-5,5,7,9,13-五甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-8,8,10,12,16-五甲基-3-[1-氟-2-(2-甲基-噁唑-4-基)-乙烯基]-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-3-[2-(2-羥甲基-噁唑-4-基)-1-氯-乙基]-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；

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-胺基甲基-噁唑-4-基)-1-氯-乙基]-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；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-二羥基-5,5,7,9,13-五甲基-16-[1-氯-2-(2-甲基-噁唑-4-基)-乙基]-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-二羥基-16-[2-(2-羥甲基-噁唑-4-基)-1-氯-乙基]-5,5,7,9,13-五甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-胺基甲基-噁唑-4-基)-1-氯-乙基]-4,8-二羥基-5,5,7,9,13-五甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-8,8,10,12,16-五甲基-3-[1-氯-2-(2-甲基-噁唑-4-基)-乙基]-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-3-[2-(2-羥甲基-噁唑-4-基)-1-氯-乙基]-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；

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-胺基甲基-噁唑-4-基)-1-氯-乙基]-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；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-二羥基-7-乙基-5,5,9,13-四甲基-16-[1-氟-2-(2-甲基-噁唑-4-基)-乙烯基]-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-二羥基-16-[2-(2-羥甲基-噁唑-4-基)-1-氟-乙烯基]-7-乙基-5,5,9,13-四甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-胺基甲基-噁唑-4-基)-1-氟-乙烯基]-4,8-二羥基-7-乙基-5,5,9,13-四甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-10-乙基-8,8,12,16-四甲基-3-[1-氟-2-(2-甲基-噁唑-4-基)-乙烯基]-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]-十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-3-[2-(2-羥甲基-噁唑-4-基)-1-氟-乙烯基]-10-乙基-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-胺基甲基-噁唑-4-基)-1-氟-乙烯基]-7,11-二羥基-10-乙基-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]-十七烷-5,9-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-二羥基-7-乙基-5,5,9,13-四甲基-16-[1-氟-2-(2-甲基-噁唑-4-基)-乙烯基]-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-二羥基-16-[2-(2-羥甲基-噁唑-4-基)-1-氟-乙烯基]-7-乙基-5,5,9,13-四甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-氨基甲基-噁唑-4-基)-1-氯-乙烯基]-4,8-二羥基-7-乙基-5,5,9,13-四甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-10-乙基-8,8,12,16-四甲基-3-[1-氯-2-(2-甲基-噁唑-4-基)-乙烯基]-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]-十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-3-[2-(2-羥甲基-噁唑-4-基)-1-氯-乙烯基]-10-乙基-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]-十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-氨基甲基-噁唑-4-基)-1-氯-乙烯基]-7,11-二羥基-10-乙基-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]-十七烷-5,9-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-二羥基-5,5,7,9,13-五甲基-16-[2-(2-甲基-噁唑-4-基)-乙烯基]-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-二羥基-16-[2-(2-羥甲基-噁唑-4-基)-乙烯基]-5,5,7,9,13-五甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-氨基甲基-噁唑-4-基)-乙烯基]-4,8-二羥基-5,5,7,9,13-五甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-8,8,10,12,16-五甲基-3-[2-(2-甲基-噁唑-4-基)-乙烯基]-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-3-[2-(2-羥甲基-噻唑-4-基)-乙烯基]-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；

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-胺基甲基-噻唑-4-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；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-二羥基-7-乙基-5,5,9,13-四甲基-16-[2-(2-甲基-噻唑-4-基)-乙烯基]-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-二羥基-16-[2-(2-羥甲基-噻唑-4-基)-乙烯基]-7-乙基-5,5,9,13-四甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-胺基甲基-噻唑-4-基)-乙烯基]-4,8-二羥基-7-乙基-5,5,9,13-四甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-10-乙基-8,8,12,16-四甲基-3-[2-(2-甲基-噻唑-4-基)-乙烯基]-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-3-[2-(2-羥甲基-噻唑-4-基)-乙烯基]-10-乙基-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]-十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-胺基甲基-噻唑-4-基)-乙烯基]-7,11-二羥基-10-乙基-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-二羥基-5,5,7,9,13-五甲基-16-[2-(2-吡啶基)-乙烯基]-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-8,8,10,12,16-五甲基-3-[2-(2-吡啶基)-乙烯基]-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-二羥基-7-乙基-5,5,9,13-四甲基-16-[2-(2-吡啶基)-乙烯基]-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-10-乙基-8,8,12,16-四甲基-3-[2-(2-吡啶基)-乙烯基]-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-二羥基-5,5,7,9,13-五甲基-16-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-二羥基-16-(2-羥甲基-苯并噻唑-5-基)-5,5,7,9,13-五甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-胺基甲基-苯并噻唑-5-基)-4,8-二羥基-5,5,7,9,13-五甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-8,8,10,12,16-五甲基-3-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-3-(2-羥甲基-苯并噻唑-5-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；

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-氨基甲基-苯并噻唑-5-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；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-二羥基-7-乙基-5,5,9,13-四甲基-16-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-二羥基-16-(2-羥甲基-苯并噻唑-5-基)-7-乙基-5,5,9,13-四甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-氨基甲基-苯并噻唑-5-基)-4,8-二羥基-7-乙基-5,5,9,13-四甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-10-乙基-8,8,12,16-四甲基-3-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-3-(2-羥甲基-苯并噻唑-5-基)-10-乙基-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]-十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-氨基甲基-苯并噻唑-5-基)-7,11-二羥基-10-乙基-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-二羥基-7-丙基-5,5,9,13-四甲基-16-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-二羥基-16-(2-羥甲基-苯并噻唑-5-基)-7-丙基-5,5,9,13-四甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-氨基甲基-苯并噻唑-5-基)-4,8-二羥基-7-丙基-5,5,9,13-四甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-10-丙基-8,8,12,16-四甲基-3-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-3-(2-羥甲基-苯并噻唑-5-基)-10-丙基-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]-十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-氨基甲基-苯并噻唑-5-基)-7,11-二羥基-10-丙基-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-二羥基-7-丁基-5,5,9,13-四甲基-16-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-二羥基-16-(2-羥甲基-苯并噻唑-5-基)-7-丁基-5,5,9,13-四甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-氨基甲基-苯并噻唑-5-基)-4,8-二羥基-7-丁基-5,5,9,13-四甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-10-丁基-8,8,12,16-四甲基-3-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-3-(2-羥甲基-苯并噻唑-5-基)-10-丁基-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]-十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-胺基甲基-苯并噻唑-5-基)-7,11-二羥基-10-丁基-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-二羥基-7-烯丙基-5,5,9,13-四甲基-16-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-二羥基-16-(2-羥甲基-苯并噻唑-5-基)-7-烯丙基-5,5,9,13-四甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-胺基甲基-苯并噻唑-5-基)-4,8-二羥基-7-烯丙基-5,5,9,13-四甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-10-烯丙基-8,8,12,16-四甲基-3-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-3-(2-羥甲基-苯并噻唑-5-基)-10-烯丙基-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]-十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-氨基甲基-苯并噻唑-5-基)-7,11-二羥基-10-烯丙基-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-二羥基-7-丙-2-炔基-5,5,9,13-四甲基-16-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-二羥基-16-(2-羥甲基-苯并噻唑-5-基)-7-丙-2-炔基-5,5,9,13-四甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-氨基甲基-苯并噻唑-5-基)-4,8-二羥基-7-丙-2-炔基-5,5,9,13-四甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-10-丙-2-炔基-8,8,12,16-四甲基-3-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-3-(2-羥甲基-苯并噻唑-5-基)-10-丙-2-炔基-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]-十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-氨基甲基-苯并噻唑-5-基)-7,11-二羥基-10-丙-2-炔基-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]-十七烷-5,9-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-二羥基-7-丁-3-烯基-5,5,9,13-四甲基-16-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-二羥基-16-(2-羥甲基-苯并噻唑-5-基)-7-丁-3-烯基-5,5,9,13-四甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-胺基甲基-苯并噻唑-5-基)-4,8-二羥基-7-丁-3-烯基-5,5,9,13-四甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-10-丁-3-烯基-8,8,12,16-四甲基-3-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-3-(2-羥甲基-苯并噻唑-5-基)-10-丁-3-烯基-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]-十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-胺基甲基-苯并噻唑-5-基)-7,11-二羥基-10-丁-3-烯基-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-二羥基-7-丁-3-炔基-5,5,9,13-四甲基-16-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-二羥基-16-(2-羥甲基-苯并噻唑-5-基)-7-丁-3-炔基-5,5,9,13-四甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-胺基甲基-苯并噻唑-5-基)-4,8-二羥基-7-丁-3-炔基-5,5,9,13-四甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-10-丁-3-炔基-8,8,12,16-四甲基-3-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-3-(2-羥甲基-苯并噻唑-5-基)-10-丁-3-炔基-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]-十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-胺基甲基-苯并噻唑-5-基)-7,11-二羥基-10-丁-3-炔基-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-二羥基-5,5,7,9,13-五甲基-16-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-二羥基-16-(2-羥甲基-苯并噻唑-5-基)-5,5,7,9,13-五甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-胺基甲基-苯并噻唑-5-基)-4,8-二羥基-5,5,7,9,13-五甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-8,8,10,12,16-五甲基-3-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-3-(2-羥甲基-苯并噻唑-5-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；

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-胺基甲基-苯并噻唑-5-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；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-二羥基-7-乙基-5,5,9,13-四甲基-16-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-二羥基-16-(2-羥甲基-苯并噁唑-5-基)-7-乙基-5,5,9,13-四甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-胺基甲基-苯并噁唑-5-基)-4,8-二羥基-7-乙基-5,5,9,13-四甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-10-乙基-8,8,12,16-四甲基-3-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-3-(2-羥甲基-苯并噁唑-5-基)-10-乙基-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-胺基甲基-苯并噁唑-5-基)-7,11-二羥基-10-乙基-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-二羥基-7-丙基-5,5,9,13-四甲基-16-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-二羥基-16-(2-羥甲基-苯并噁唑-5-基)-7-丙基-5,5,9,13-四甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二

酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-氨基甲基-苯并噁唑-5-基)-4,8-二羥基-7-丙基-5,5,9,13-四甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-10-丙基-8,8,12,16-四甲基-3-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-3-(2-羥甲基-苯并噁唑-5-基)-10-丙基-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-氨基甲基-苯并噁唑-5-基)-7,11-二羥基-10-丙基-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-二羥基-7-丁基-5,5,9,13-四甲基-16-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-二羥基-16-(2-羥甲基-苯并噁唑-5-基)-7-丁基-5,5,9,13-四甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-氨基甲基-苯并噁唑-5-基)-4,8-二羥基-7-丁基-5,5,9,13-四甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-10-丁基-8,8,12,16-四甲基-3-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-4,17-二氧雜雙

環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-3-(2-羥甲基-苯并噁唑-5-基)-10-丁基-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-胺基甲基-苯并噁唑-5-基)-7,11-二羥基-10-丁基-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-二羥基-7-烯丙基-5,5,9,13-四甲基-16-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-二羥基-16-(2-羥甲基-苯并噁唑-5-基)-7-烯丙基-5,5,9,13-四甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-胺基甲基-苯并噁唑-5-基)-4,8-二羥基-7-烯丙基-5,5,9,13-四甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-10-烯丙基-8,8,12,16-四甲基-3-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-3-(2-羥甲基-苯并噁唑-5-基)-10-烯丙基-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-胺基甲基-苯并噁唑-5-基)-7,11-二羥基-10-烯丙基-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜

雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-二羥基-7-丙-2-炔基-5,5,9,13-四甲基-16-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-二羥基-16-(2-羥甲基-苯并噁唑-5-基)-7-丙-2-炔基-5,5,9,13-四甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-胺基甲基-苯并噁唑-5-基)-4,8-二羥基-7-丙-2-炔基-5,5,9,13-四甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-10-丙-2-炔基-8,8,12,16-四甲基-3-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-3-(2-羥甲基-苯并噁唑-5-基)-10-丙-2-炔基-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-胺基甲基-苯并噁唑-5-基)-7,11-二羥基-10-丙-2-炔基-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]-十七烷-5,9-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-二羥基-7-丁-3-烯基-5,5,9,13-四甲基-16-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-二羥基-16-(2-羥甲基-苯并噁唑-5-基)-7-丁-3-烯基-5,5,9,13-四甲基-氧雜環十六-13-烯-

2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-氨基甲基-苯并噁唑-5-基)-4,8-二羥基-7-丁-3-烯基-5,5,9,13-四甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-10-丁-3-烯基-8,8,12,16-四甲基-3-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-3-(2-羥甲基-苯并噁唑-5-基)-10-丁-3-烯基-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-氨基甲基-苯并噁唑-5-基)-7,11-二羥基-10-丁-3-烯基-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-二羥基-7-丁-3-炔基-5,5,9,13-四甲基-16-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-二羥基-16-(2-羥甲基-苯并噁唑-5-基)-7-丁-3-炔基-5,5,9,13-四甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-氨基甲基-苯并噁唑-5-基)-4,8-二羥基-7-丁-3-炔基-5,5,9,13-四甲基-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮；

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-10-丁-3-炔基-8,8,12,16-四甲基-3-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-4,17-二氧雜雙

環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-3-(2-羥甲基-苯并噁唑-5-基)-10-丁-3-炔基-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-胺基甲基-苯并噁唑-5-基)-7,11-二羥基-10-丁-3-炔基-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮。

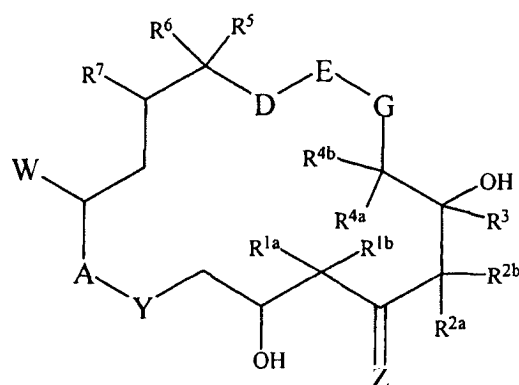
在含有上述元件之一的通式(I)之化合物中，上述元件中之氫原子經式(I)中指出之位置中的基團 L^1 - L^3 置換，藉此基團 L^1 - L^3 具有上文指出之含義。

上述共軛物可包含一或多個辨識單元；在此情況下，與共軛物相關之辨識單元可相同或不同。共軛物之辨識單元較佳為相同。

通式I之化合物可以其 α 環糊精籠形物(clathrate)、 β 環糊精籠形物或 γ 環糊精籠形物，或其經取代 α 環糊精籠形物、 β 環糊精籠形物或 γ 環糊精籠形物之形式，或以脂質或聚乙二醇化組合物之形式使用。

在其他較佳實施例中，埃坡黴素分子含有內酯或內鹽胺部分。

用於本發明之埃坡黴素的另一較佳群為以下通式之化合物：



其中：

R^{1a}、R^{1b}各自獨立地為氫、C₁-C₁₀烷基、芳基、芳烷基，
或一起形成-(CH₂)_m-基團，其中m為2至5；

R^{2a}、R^{2b}各自獨立地為氫、C₁-C₁₀烷基、芳基、芳烷基，
或一起形成-(CH₂)_n-基團，其中n為2至5，或為C₂-
C₁₀烯基或C₂-C₁₀炔基；

R³ 為氫、C₁-C₁₀烷基、芳基、芳烷基；

R^{4a}、R^{4b}各自獨立地為氫、C₁-C₁₀烷基、芳基、芳烷基，
或一起形成-(CH₂)_p基團，其中p為2至5；

R⁵ 為氫、C₁-C₁₀烷基、芳基、芳烷基、CO₂H、CO₂烷
基、CH₂OH、CH₂O烷基、CH₂O鹽基、CN、
CH₂NH₂、CH₂N(烷基、鹽基)_{1,2}或CH₂Hal；

R⁶、R⁷各自為氫，或一起形成一額外鍵，或一起形成環氧
官能基；

G 為O或CH₂；

D-E 一起為基團 -H₂C-CH₂-、-HC=CH-、-C≡C-、
-CH(OH)-CH(OH)-、-CH(OH)-CH₂-、-CH₂-
CH(OH)-、-CH₂-O-、-O-CH₂-或 $\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})$ ，藉此若G為
O，則D-E不能為CH₂-O；或

D-E-G 一起為基團 $\text{H}_2\text{C}-\text{CH}=\text{CH}$ ；

W 為基團 $\text{C}(=\text{X})\text{R}^8$ ，或為雙環或三環芳族或雜芳族基團；

X 為 O 或兩個基團 OR^{20} ，或 C_2-C_{10} 伸烷基二氧基(其可為直鏈或支鏈)，或 H 及基團 OR^9 ，或基團 $\text{CR}^{10}\text{R}^{11}$ ；

R^8 為氫、 C_1-C_{10} 烷基、芳基、芳烷基、鹵素、CN；

R^9 為氫或保護基 PG^X ；

R^{10} 、 R^{11} 各自獨立地為氫、 C_1-C_{20} 烷基、芳基、芳烷基，或連同亞甲基碳一起形成 5 員至 7 員碳環；

Z 為 O 或 H 及基團 OR^{12} ；

R^{12} 為氫或保護基 PG^Z ；

A-Y 為基團 $\text{O}-\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{O}-\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{NR}^{21}-\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{NR}^{21}-\text{SO}_2$ ；

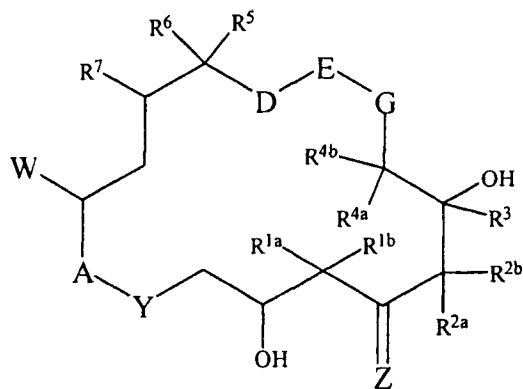
R^{20} 為 C_1-C_{20} 烷基；

R^{21} 為氫或 C_1-C_{10} 烷基；

PG^X 、 PG^Z 為 C_1-C_{20} 烷基、 C_4-C_7 環烷基(其可在環中含有一或多個氧原子)、芳基、芳烷基、 C_1-C_{20} 醯基、芳醯基、 C_1-C_{20} 烷基磺醯基、芳基磺醯基、三(C_1-C_{20} 烷基)矽烷基、二(C_1-C_{20} 烷基)芳基矽烷基、(C_1-C_{20} 烷基)二芳基矽烷基或三(芳烷基)矽烷基；

該通式化合物係呈單一立體異構體或不同立體異構體之混合物形式，及/或呈其醫藥學上可接受之鹽形式。

用於本發明之埃坡黴素的另一較佳群為以下通式之化合物：



其中：

R^{1a} 、 R^{1b} 各自獨立地為氫、 C_1 - C_{10} 烷基、芳基、芳烷基，或一起形成 $-(CH_2)_m$ -基團，其中 m 為2至5；

R^{2a} 、 R^{2b} 各自獨立地為氫、 C_1 - C_{10} 烷基、芳基、芳烷基，或一起形成 $-(CH_2)_n$ -基團，其中 n 為2至5，或為 C_2 - C_{10} 烯基或 C_2 - C_{10} 炔基；

R^3 為氫、 C_1 - C_{10} 烷基、芳基、芳烷基；

R^{4a} 、 R^{4b} 各自獨立地為氫、 C_1 - C_{10} 烷基、芳基、芳烷基，或一起形成 $-(CH_2)_p$ 基團，其中 p 為2至5；

R^5 為氫、 C_1 - C_{10} 烷基、芳基、芳烷基、 CO_2H 、 CO_2 烷基、 CH_2OH 、 CH_2O 烷基、 CH_2O 鹽基、 CN 、 CH_2NH_2 、 CH_2N (烷基、鹽基)_{1,2}或 CH_2Hal 、 $CHal_3$ ；

R^6 、 R^7 各自為氫，或一起形成一額外鍵，或一起形成環氧官能基；

G 為 O 或 CH_2 ；

$D-E$ 一起為基團 $-H_2C-CH_2-$ 、 $-HC=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH(OH)-CH(OH)-$ 、 $-CH(OH)-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH(OH)-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 或 $CH-\overset{O}{\underset{||}{C}}-CH$ ，

藉此若 G 為 O，則 D-E 不能為 $\text{CH}_2\text{-O}$ ；或

D-E-G 一起為基團 $\text{H}_2\text{C-CH=CH}$ ；

W 為基團 C(=X)R^8 ，或為芳族或雜芳族基團；

X 為 O 或基團 CR^9R^{10} ；

R^8 為氫、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基、芳基、芳烷基、鹵素、CN；

R^9 、 R^{10} 各自獨立地為氫、 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 烷基、芳基、芳烷基，或連同亞甲基碳一起形成 5 員至 7 員碳環；

Z 為 O 或 H 及基團 OR^{11} ；

R^{11} 為氫或保護基 PG^Z ；

A-Y 為基團 O-C(=O) 、 O-CH_2 、 $\text{CH}_2\text{-C(=O)}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{-C(=O)}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{-SO}_2$ ；

R^{12} 為氫或 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基；

PG^Z 為 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 烷基、 $\text{C}_4\text{-C}_7$ 環烷基 (其可在環中含有一或多個氧原子)、芳基、芳烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 酯基、芳酯基、 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 烷基磺基、芳基磺基、三($\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 烷基)矽烷基、二($\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 烷基)芳基矽烷基、($\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 烷基)二芳基矽烷基或三(芳烷基)矽烷基；

該通式化合物係呈單一立體異構體或不同立體異構體之混合物形式，及/或呈其醫藥學上可接受之鹽形式。

埃坡黴素之又一群為式 I 之埃坡黴素，其中：

R^{1a} 、 R^{1b} 各自獨立地為氫、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基或一起形成 $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-}$ 基團，其中 m 為 2 至 5；

R^{2a} 、 R^{2b} 各自獨立地為氫、 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基或一起形成 $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$ 基團，其中 n 為 2 至 5，或 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基，或 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔

基；

R^3 為氫，

R^{4a} 、 R^{4b} 各自獨立地為氫、 C_1 - C_4 烷基，

R^5 為氫、 C_1 - C_4 烷基、 $C(Hal)_3$ ；

R^6 、 R^7 各自為氫，或一起形成一額外鍵，或一起形成環氧官能基；

G 為 CH_2 ；

D-E 為基團 H_2C-CH_2 ，或

D-E-G 一起為基團 $H_2C-CH=CH$ ；

W 為基團 $C(=X)R^8$ 或為雙環或三環芳族或雜芳族基團；

X 為基團 CR^9R^{10} ；

R^8 為氫、 C_1 - C_4 烷基、鹵素，

R^9 、 R^{10} 各自獨立地為氫、 C_1 - C_4 烷基、芳基、芳烷基，

Z 為 O；

A-Y 為基團 $O-C(=O)$ 、 $NR^{12}-C(=O)$ ；

R^{12} 為氫或 C_1 - C_4 烷基；

該式 I 埃坡黴素係呈單一立體異構體或不同立體異構體之混合物形式，及/或呈其醫藥學上可接受之鹽形式。

在本發明意義上適用之埃坡黴素的另一較佳群為式 (I) 之埃坡黴素，

其中

R^{1a} 、 R^{1b} 各自獨立地為氫、 C_1 - C_2 烷基，或一起形成 $-(CH_2)_m-$ 基團，其中 m 為 2 至 5，

R^{2a} 、 R^{2b} 各自獨立地為氫、 C_1 - C_5 烷基，或一起形成 $-(CH_2)_n$ -基團，其中 n 為 2 至 5，或 C_2 - C_6 烯基，或 C_2 - C_6 炔基；

R^3 為氫，

R^{4a} 、 R^{4b} 各自獨立地為氫、 C_1 - C_2 烷基，

R^5 為氫或甲基或三氟甲基，

R^6 、 R^7 一起形成一額外鍵，或一起形成環氧官能基；

G 為 CH_2 ；

$D-E$ 為基團 H_2C-CH_2 ，或

$D-E-G$ 一起為基團 $H_2C-CH=CH$ ，

W 為基團 $C(=X)R^8$ ，或為噻唑基、噁唑基、吡啶基、 N -側氧基-吡啶基；苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基，其視情況經 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 羥烷基、 C_1 - C_3 胺基烷基、 C_1 - C_3 烷基磺醯基取代，

X 為基團 CR^9R^{10} ；

R^8 為氫、甲基、氯、氟，

R^9 、 R^{10} 各自獨立地為氫、 C_1 - C_4 烷基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、 N -側氧基-吡啶基，其視情況經 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 羥烷基、芳烷基取代，

Z 為 O ，

$A-Y$ 為基團 $O-C(=O)$ 、 $NR^{12}-C(=O)$ ，

R^{12} 為氫或 C_1 - C_4 烷基；

該式(I)埃坡黴素係呈單一立體異構體或不同立體異構體之混合物形式，及/或呈其醫藥學上可接受之鹽形式。

在本發明情形中尤其較佳之埃坡黴素或埃坡黴素類似物或衍生物包括埃坡黴素A、埃坡黴素B、埃坡黴素C、13-烷基-埃坡黴素C衍生物、埃坡黴素D、反式埃坡黴素D、埃坡黴素E、埃坡黴素F、埃坡黴素之效應共軛物、沙戈匹隆，或在文獻中稱為以下各物之埃坡黴素中任一者：伊沙匹隆(BMS-247550)、BMS-310705、EPO-906、帕妥匹隆、Kos-862、Kos-1584、Kos-1803、ABJ 879。當然，上述埃坡黴素之任何醫藥學上可接受之鹽亦均應包括於本文中。

對於所有前述埃坡黴素及埃坡黴素共軛物而言，均應將基團理解為具有以下含義：

作為烷基 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^5 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22a} 、 R^{22b} 、 R^{23} 、 R^{25} 、 R^{26} 及 R^{27} ，可考慮具有1-20個碳原子之直鏈或支鏈烷基，諸如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、庚基、己基及癸基。

烷基 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^5 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22a} 、 R^{22b} 、 R^{25} 、 R^{26} 及 R^{27} 亦可經全氟化或經1-5個鹵素原子、羥基、 C_1 - C_4 烷氧基或 C_6 - C_{12} 芳基(其可經1-3個鹵素原子取代)取代。

作為芳基 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^5 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{22a} 、 R^{22b} 、 R^{26} 及 R^{27} ，具有一或多個雜原子之經取代及未經取代之碳環或雜環基，諸如苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡唑基、嘧啶基、噁唑基、噻嗪基、吡嗪基、喹啉基、噻唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基

(其可在一或多個位置處經鹵素、OH、O-烷基、CO₂H、CO₂-烷基、-NH₂、-NO₂、-N₃、-CN、C₁-C₂₀烷基、C₁-C₂₀醯基、C₁-C₂₀醯氧基取代)為合適的。若將雜原子氧化時芳族特徵不喪失，則可氧化雜原子，諸如將吡啶基氧化為吡啶基-N-氧化物。

作為雙環及三環芳基W，具有一或多個雜原子之經取代及未經取代之碳環或雜環基，諸如萘基、蒽基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、喹啉基、異喹啉基、苯并噁嗪基、苯并呋喃基、吲哚基、吲唑基、喹啉基、四氫異喹啉基、四氫喹啉基、噻吩并吡啶基(thienopyridinyl)、吡哆吡啶基(pyridopyridinyl)、苯并吡唑基、苯并三唑基或二氫吲哚基(其可在一或多個位置處經鹵素、OH、O-烷基、CO₂H、CO₂-烷基、-NH₂、-NO₂、-N₃、-CN、C₁-C₂₀烷基、C₁-C₂₀醯基或C₁-C₂₀醯氧基取代)為合適的。若將雜原子氧化時芳族特徵不喪失，則可氧化雜原子，諸如將喹啉基氧化為喹啉基-N-氧化物。較佳之基團W為苯并噻唑基及苯并噁唑基。

在R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R³、R^{4a}、R^{4b}、R⁵、R⁸、R¹⁰、R¹¹、R^{22a}、R^{22b}、R²⁶及R²⁷中之芳烷基可在環中含有至多14個C原子，較佳6至10個C原子，且在烷基鏈中含有1至8個，較佳1至4個原子。作為芳烷基，例如考慮苄基、苯基乙基、萘基甲基、萘基乙基、呋喃基甲基、噻吩基乙基及吡啶基丙基。環可在一或多個位置處經鹵素、OH、O-烷基、CO₂H、CO₂-烷基、-NO₂、-N₃、-CN、C₁-C₂₀烷基、

C_1 - C_{20} 醯基或 C_1 - C_{20} 醯氧基取代。

作為保護基 PG 之代表，可提及參(C_1 - C_{20} 烷基)矽烷基、雙(C_1 - C_{20} 烷基)芳基矽烷基、(C_1 - C_{20} 烷基)-二芳基矽烷基、參(芳烷基)矽烷基、 C_1 - C_{20} 烷基、 C_2 - C_{20} 烯基、 C_4 - C_7 環烷基(其可另外在環中含有氧原子)、芳基、 C_7 - C_{20} 芳烷基、 C_1 - C_{20} 醯基、芳醯基、 C_1 - C_{20} 烷氧羰基、 C_1 - C_{20} 烷基磺醯基以及芳基磺醯基。

作為保護基 PG 之烷基、矽烷基及醯基，尤其考慮熟習此項技術者已知之基團。較佳為可易於自相應烷基醚及矽烷基醚分裂之烷基或矽烷基，諸如甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基乙基、四氫吡喃基、四氫呋喃基、三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基、第三丁基二苯基矽烷基、三苄基矽烷基、三異丙基矽烷基、苄基、對硝基苄基或對甲氧基苄基以及烷基磺醯基及芳基磺醯基。作為烷氧羰基，例如三氯乙氧羰基(Troc)為合適的。作為醯基，例如甲醯基、乙醯基、丙醯基、異丙醯基、三氯甲基羰基、三甲基乙醯基、丁醯基或苄醯基(其可經胺基及/或羥基取代)為合適的。

作為胺基保護基 PG，考慮熟習此項技術者已知之基團。舉例而言，可提及 Alloc、Boc、Z、苄基、f-Moc、Troc、Stabase 或 benzostabase 基團。

作為鹵素原子，考慮氟、氯、溴或碘。

醯基可含有 1 至 20 個碳原子，藉此甲醯基、乙醯基、丙醯基、異丙醯基及三甲基乙醯基為較佳。

術語 N(烷基、鹼基)_{1,2} 包括 N(烷基)₂、N(烷基)(鹼基)、N(鹼基)₂，藉此烷基為如上所定義之 C₁-C₅ 烷基，且鹼基係如上所定義但亦包括苺鹼基。

對於 X 可能之 C₂-C₁₀ 伸烷基- α , ω -二氧基較佳為伸乙基縮酮基或新戊基縮酮基。

在本發明之一態樣中，係關於包含以下各物之群的埃坡黴素之方法、用途及套組：(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-二羥基-16-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-1-氧雜-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-環十六-13-烯-2,6-二酮；

(1S/R,3S,7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羥基-10-(丙-2-烯-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-甲基-苯并噁唑-5-基))-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-二羥基-16-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-1-氧雜-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-環十六-13-烯-2,6-二酮；

(1S/R,3S,7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-二羥基-10-(丙-2-烯-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-甲基-苯并噁唑-5-基))-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(1S/R,3S,7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羥基-10-(丙-2-烯-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-甲基-苯并噁唑-5-基))-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-二羥基-16-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-1-氧雜-9,13-二甲基-5,5-(1,3-三亞甲基)-7-(丙-2-烯-1-基)-環十六-13-烯-2,6-二酮；

(1S/R,3S,7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羥基-10-(丙-2-烯-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-甲基-苯并噻唑-5-基))-12,16-二甲基-8,8-(1,3-三亞甲基)-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-二羥基-16-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-1-氧雜-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-環十六-13-烯-2,6-二酮；

(1S/R,3S,7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羥基-10-(丙-2-炔-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-甲基-苯并噻唑-5-基))-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-二羥基-16-(喹啉-7-基)-1-氧雜-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-環十六-13-烯-2,6-二酮；

(1S/R,3S,7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羥基-10-(丙-2-烯-1-基)-3-(喹啉-7-基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-二羥基-16-(1,2-二甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-氧雜-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-環十六-13-烯-2,6-二酮；

(1S/R,3S,7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羥基-10-(丙-2-烯-1-基)-3-(1,2-二甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-二羥基-16-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-1-氮雜-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-環十六-

13-烯-2,6-二酮；

(1S/R,3S,7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-二羥基-10-(丙-2-烯-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-甲基-苯并噻唑-5-基))-8,8,12,16-四甲基-4-氮雜-17-氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮，及

(1S/R,3S,7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羥基-10-(丙-2-烯-1-基)-3-(1-甲基-2-(2-甲基-苯并噻唑-5-基))-8,8,12,16-四甲基-4-氮雜-17-氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮，

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-8,8,10,12,16-五甲基-3-[1-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)丙-1-烯-2-基]-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮，

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-8,8,10,12,16-五甲基-3-[1-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)丙-1-烯-2-基]-17-氧雜-4-氮雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮，

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-二羥基-5,5,7,9,13-五甲基-16-[1-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)丙-1-烯-2-基]-氧雜環十六-13-烯-2,6-二酮，

(4S,7R,8S,9S,10E,13Z,16S(E))-4,8-二羥基-5,5,7,9,13-五甲基-16-[1-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)丙-1-烯-2-基]-氧雜環十六-10,13-二烯-2,6-二酮，

(4S,7R,8S,9S,10E,13Z,16S(E))-4,8-二羥基-5,5,7,9-四甲基-13-三氟甲基-16-[1-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)丙-1-烯-2-基]-氧雜環十六-10,13-二烯-2,6-二酮，

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-8,8,10,12,16-五甲基-3-[1-(2-甲基硫基-1,3-噻唑-4-基)丙-1-烯-2-基]-

4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮，

其係呈單一立體異構體或不同立體異構體之混合物形式，及/或呈其醫藥學上可接受之鹽形式。

在本發明之另一態樣中，可使用以下埃坡黴素：

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-二羥基-16-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-1-氧雜-5,5,9,13-四甲基-7-(丙-2-烯-1-基)-環十六-13-烯-2,6-二酮；

(1S/R,3S,7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-二羥基-10-(丙-2-烯-1-基)-3-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮；

(1S/R,3S,7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-二羥基-10-(丙-2-烯-1-基)-3-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮，

或其任何立體異構體，其係呈單一立體異構體或不同立體異構體之混合物形式，及/或呈其醫藥學上可接受之鹽形式。

在本發明意義上最佳之埃坡黴素為(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-10-(丙-2-烯-1-基)-3-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-8,8,12,16-四甲基-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮(沙戈匹隆)。

作為較佳辨識單元EG，例如考慮藉由合適酵素在增生組織中過表現而可自後者分裂之彼等者。舉例而言，就此可提及葡糖醛酸酶。

通式I之較佳化合物為其中滿足以下各項之彼等者：A-Y

表示 $\text{O}-\text{C}(=\text{O})$ 或 $\text{NR}^{21}-\text{C}(=\text{O})$; D-E 表示 $\text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2$ 基團或 $\text{HC}=\text{CH}$ 基團 ; G 表示 CH_2 基團 ; Z 表示氧原子 ; R^{1a} 、 R^{1b} 在各情況下均表示 C_1-C_{10} 烷基或一起為 $-(\text{CH}_2)_p$ 基團 , 其中 p 等於 2 或 3 或 4 ; R^{2a} 、 R^{2b} 彼此獨立地表示氫、 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基 , 或 C_2-C_{10} 炔基 ; R^3 表示氫 ; R^{4a} 、 R^{4b} 彼此獨立地表示氫或 C_1-C_{10} 烷基 ; R^5 表示氫或 C_1-C_4 烷基或 CH_2OH 或 CH_2NH_2 或 $\text{CH}_2\text{N}(\text{烷基、鹽基})_{1,2}$ 或 CH_2Hal ; R^6 及 R^7 一起表示一額外鍵或一起為氧原子或一起為 NH 基團或一起為 N -烷基或一起為 CH_2 基團 ; W 表示基團 $\text{C}(=\text{X})\text{R}^8$ 或 2-甲基苯并噻唑-5-基或 2-甲基苯并噁唑-5-基或喹啉-7-基或 2-胺基甲基苯并噻唑-5-基或 2-羥甲基苯并噻唑-5-基或 2-胺基甲基苯并噁唑-5-基或 2-羥甲基-苯并噁唑-5-基 ; X 表示 $\text{CR}^{10}\text{R}^{11}$ 基團 ; R^8 表示氫或 C_1-C_4 烷基或氟原子或氯原子或溴原子 ; $\text{R}^{10}/\text{R}^{11}$ 表示氫/2-甲基噻唑-4-基或氫/2-吡啶基或氫/2-甲基噁唑-4-基或氫/2-胺基甲基噻唑-4-基或氫/2-胺基甲基噁唑-4-基或氫/2-羥甲基噻唑-4-基或氫/2-羥甲基噁唑-4-基。

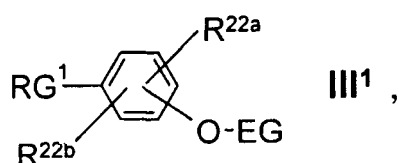
在一較佳實施例中 , 基團 R^{22a} 及 R^{22b} 係選自由以下各物組成之群 : C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 烷氧基、鹵素、硝基、 CN 、 N_3 、 NH_2 及 $\text{CO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ 烷基})$ 。就此而論 , 尤其較佳為基團甲基、乙基、丙基、異丙基、第三丁基、 CF_3 、 C_2F_5 、 F 、 Cl 、硝基、 CN 、 N_3 、 NH_2 、 CO_2 -甲基、 CO_2 -乙基、 CO_2 -丙基及 CO_2 -異丙基。

在另一較佳實施例中 , 基團 R^{26} 係選自由 C_1-C_8 烷基及 C_2-C_8 烯基組成之群。就此而論 , 尤其較佳為基團甲基、乙

基、丙基、異丙基、第三丁基、 CF_3 、丙烯基及丁烯基。

在另一較佳實施例中，選擇基團 R^{2a} 及 R^{2b} 使得基團 R^{2a} 或 R^{2b} 之一表示氫，而另一基團在各情況下選自由 C_1 - C_7 烷基、 C_2 - C_7 烯基及 C_2 - C_7 炔基組成之群。就此而論，尤其較佳為基團甲基、乙基、丙基、異丙基、丙烯基、丁烯基、丙炔基及丁炔基。

較佳之連接子-辨識單元具有通式 III^1 ：

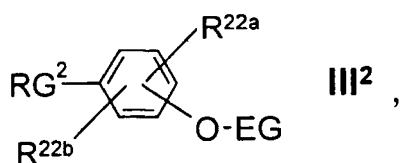


其中

RG^1 表示 $\text{O}=\text{C}=\text{N}$ 基團 或 $\text{S}=\text{C}=\text{N}$ 基團 或 $\text{O}=\text{C}=\text{N}-\text{CH}_2$ 基團 或 $\text{S}=\text{C}=\text{N}-\text{CH}_2$ 基團；且

R^{22a} 、 R^{22b} 及 EG 具有上文指出之含義；

以及通式 III^2 之連接子-辨識單元：



其中

RG^2 表示 $\text{HO}-\text{CH}_2$ 基團 或 $\text{HNR}^{23}-\text{CH}_2$ 基團，且

R^{22a} 、 R^{22b} 及 EG 具有上文指出之含義；

但條件在於不包括以下化合物：

(4-羥甲基)苯基-2,3,4,6-四-O-乙醯基- α -D-呋喃半乳糖苷；

(2-羥甲基)苯基-2,3,4,6-四-O-乙醯基- α -D-呋喃半乳糖苷；

(4-羥甲基)苯基-2,3,4-三-O-乙醯基- β -D-葡萄糖苷酸-6-甲酯；

(2-羥甲基)苯基-2,3,4-三-O-乙醯基- β -D-葡萄糖苷酸-6-甲酯；

(4-羥甲基)苯基-2,3,4,6-四-O-乙醯基- β -D-葡萄糖哌喃糖苷；

(2-羥甲基-4-硝基)苯基-2,3,4,6-四-O-乙醯基- α -D-哌喃半乳糖苷；

(4-羥甲基-2-硝基)苯基-2,3,4,6-四-O-乙醯基- α -D-哌喃半乳糖苷；

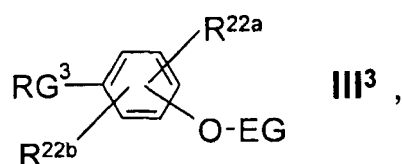
(2-羥甲基-4-硝基)苯基-2,3,4-三-O-乙醯基- β -D-葡萄糖苷酸-6-甲酯；

(4-羥甲基-2-硝基)苯基-2,3,4-三-O-乙醯基- β -D-葡萄糖苷酸-6-甲酯；

(2-氯-4-羥甲基)苯基-2,3,4,6-四-O-乙醯基- α -D-哌喃半乳糖苷；

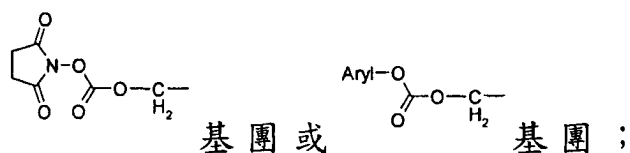
(2-氯-4-羥甲基)苯基-2,3,4-三-O-乙醯基- β -D-葡萄糖苷酸-6-甲酯；

以及通式 III³ 之連接子-辨識單元：



其中

RG³ 表示 Hal-C(=O)-CH₂ 基團 或 Hal-C(=S)-CH₂ 基團 或 R²⁷-C(=O)-O-C(=O)-CH₂ 基團 或 R²⁷-C(=O)-O-C(=S)-CH₂ 基團 或



R^{27} 為 C_1 - C_{10} 烷基、芳基或芳烷基；且

R^{22a} 、 R^{22b} 及 EG 具有上述含義；

但條件在於不包括以下化合物：

2,5-二側氧基吡咯啉-1-基-[4-(2,3,4,6-四-O-乙醯基- α -D-哌喃半乳糖苷基)-苄基]碳酸酯；

2,5-二側氧基吡咯啉-1-基-[2-(2,3,4,6-四-O-乙醯基- α -D-哌喃半乳糖苷基)-苄基]碳酸酯；

2,5-二側氧基吡咯啉-1-基-[4-((2,3,4-三-O-乙醯基- β -D-葡萄糖哌喃糖苷基)-甲基糖醛酸)苄基]碳酸酯；

4-硝基苄基-[2-((2,3,4-三-O-乙醯基- β -D-葡萄糖哌喃糖苷基)-甲基糖醛酸)-苄基]碳酸酯；

2,5-二側氧基吡咯啉-1-基-[4-(2,3,4,6-四-O-乙醯基- β -D-葡萄糖哌喃糖苷基)苄基]-碳酸酯；

4-硝基苄基-[2-(2,3,4,6-四-O-乙醯基- α -D-哌喃半乳糖苷基)-5-硝基苄基]-碳酸酯；

4-硝基苄基-[2-((2,3,4-三-O-乙醯基- β -D-葡萄糖哌喃糖苷基)-甲基糖醛酸)-5-硝基苄基]碳酸酯；

4-硝基苄基-[4-甲氧基-5-硝基-2-((2,3,4-三-O-乙醯基- β -D-葡萄糖哌喃糖苷基)甲基糖醛酸)苄基]碳酸酯；

4-硝基苄基-[4-((2,3,4-三-O-乙醯基- β -D-葡萄糖哌喃糖苷基)-甲基糖醛酸)-5-硝基苄基]碳酸酯；

4-氯苄基-[2-((2,3,4-三-O-乙醯基- β -D-葡萄糖哌喃糖苷基)甲

基糖醛酸)-5-硝基苄基]碳酸酯。

在某些較佳實施例中，埃坡黴素共軛物可含有一個以上辨識單元，視情況其中辨識單元為相同。辨識單元可(例如)選自抗體或其抗原結合片段，其對選自由以下各物組成之群的抗原具有特異性：CD19、CD20、CD40、CD22、CD25、CD5、CD52、CD10、CD2、CD7、CD33、CD38、CD40、CD72、CD4、CD21、CD37、CD30、VCAM、CD31、ELAM、內皮因子(endoglin)、VEGFRI/II、VEGFRvIII、scFv(14E1)、 $\alpha v \beta 3$ 、Tie1/2、TES23(CD44ex6)、磷脂醯絲胺酸、PSMA、VEGFR/VEGF複合物及ED-B-纖維結合蛋白。

已以名為沙戈匹隆之較佳埃坡黴素衍生物進行以下實例，該沙戈匹隆為：(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-二羥基-10-烯丙基-8,8,12,16-四甲基-3-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-4,17-二氧雜雙環[14.1.0]十七烷-5,9-二酮。

一般根據熟習此項技術者已知之方法進行埃坡黴素、其前驅體及衍生物之製造。例如在以下各案中描述合適方法：DE 19907588、WO 98/25929、WO 99/58534、WO 99/2514、WO 99/67252、WO 99/67253、WO 99/7692、EP 99/4915、WO 00/485、WO 00/1333、WO 00/66589、WO 00/49019、WO 00/49020、WO 00/49021、WO 00/71521、WO 00/37473、WO 00/57874、WO 01/92255、WO 01/81342、WO 01/73103、WO 01/64650、WO 01/70716、US 6204388、US 6387927、US 6380394、US 02/52028、

US 02/58286 、 US 02/62030 、 WO 02/32844 、 WO 02/30356 、 WO 02/32844 、 WO 02/14323及WO 02/8440 。

熟習此項技術者將顯而易見，本文所述之實施例的許多修改及變體在不脫離本發明之精神及範疇的情況下為可能的。在以下非限制性實例中進一步說明本發明及其優勢。如在實例中所述之基因或蛋白質的所有子群及結合該等子群之根據本發明之方法、用途及套組為本發明之特定態樣。

實例

實例1：肺癌異種移植模型

藉由將新鮮腫瘤物質自NSCLC患者皮下移植於裸小鼠中來建立肺癌異種移植模型。腫瘤類型包括多形癌(pleomorphic carcinoma)(7187、7336)、鱗狀細胞癌(7126、7177、7298、7343、7462、7433、7530)、去分化癌(dedifferentiated carcinoma)(7668)、腺癌(7064、7198、7406、7387、7466、7612)及小細胞肺癌(7530)。研究設計之示意性概述呈現於圖1中。

應瞭解活體內(in vivo)模型並不限於分析上述癌，而亦可用以分析具有另一類型癌症或疾病之患者對化合物或化合物之混合物的反應。

使用相對於對照小鼠之被治療者之腫瘤面積減小(T/C比)，或與基線處(第一次治療之日)體積相比之絕對腫瘤體積的平均變化來測定抗腫瘤活性。

1°將自具有確定癌症之患者獲得之肺癌活組織檢查物移

植於裸小鼠中。產生用依託泊苷、卡鉑、吉西他濱、紫杉醇、溫諾平、西妥昔單抗、埃羅替尼及沙戈匹隆治療之腫瘤生長曲線。根據此項技術中已知之方法在模型中分析p53之突變狀態。在長期實驗中表徵十四個沙戈匹隆反應者及八個沙戈匹隆不反應者。以PBS治療PBS對照組或以沙戈匹隆治療歷時24 hr，隨後殺死(sacrifice)。根據此項技術中已知之方法分離沙戈匹隆反應者及不反應者模型之RNA且根據製造商說明使其雜交於陣列上。

如本文所證實，沙戈匹隆在整個NSCLC異種移植物之範圍顯示優良腫瘤生長抑制活性。與通常用於NSCLC中的細胞毒性劑(諸如卡鉑、太平洋紫杉醇、吉西他濱、依託泊苷及長春瑞賓)相比，沙戈匹隆顯示優良活性及耐受性(圖2a及2b)。

當分析22個不同肺癌異種移植物對沙戈匹隆及其他抗腫瘤治療之敏感性時(圖2a及2b)，沙戈匹隆為在所有22個肺腫瘤中抑制腫瘤生長之唯一藥劑且在12個NSCLC(76.5%)中尤為顯著，具有<20%之T/C比，其意謂生長減小大於80%。將沙戈匹隆之活性與用於NSCLC控制中之標準化學療法(卡鉑、太平洋紫杉醇、吉西他濱、依託泊苷及長春瑞賓)相比較。

在所評估之其他化學治療藥物中，吉西他濱亦產生高反應百分比(總體80.0%及47.0%具有<20%之T/C比)但與顯著毒性有關，此不同於沙戈匹隆。太平洋紫杉醇在81.2%腫瘤中引發反應，而56.2%具有<20%之T/C比，且卡鉑在

68.8%腫瘤中產生反應，但僅在25.0%樣本中具有<20%之T/C比(圖2a及2b)。

儘管以吉西他濱之反應亦較高(61.5%)，但應注意，與沙戈匹隆對比，由於毒性，使得在該等模型的7個模型中，每組(n=6)至少2隻動物不能加以評估，且毒性妨礙該等模型的2個模型中任一小鼠的評估(圖2a及2b)。

總而言之，與通常用於NSCLC治療中之其他藥劑(包括卡鉑、太平洋紫杉醇、吉西他濱、依託泊苷及長春瑞賓)相比，沙戈匹隆顯示腫瘤體積相對於對照物(媒劑)之優良減小(圖2及3)。沙戈匹隆針對一系列新穎NSCLC異種移植模型為高活性。肺異種移植模型之反應以沙戈匹隆為最高。圖4顯示22個NSCLC異種移植模型對沙戈匹隆之反應。在以沙戈匹隆治療之後，十一個樣本顯示腫瘤消退且三個樣本顯示穩定疾病(一共14個反應者)及八個顯示腫瘤進展(不反應者)。

實例2：表現基因之分析

自殺死之動物取出 $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ 腫瘤組織樣本。將樣本速凍(snap frozen)且儲存於液氮中直至使用。使用Trizol試劑(Invitrogen, Karlsruhe, Germany)製備腫瘤樣本之總RNA，接著根據製造商建議以RNeasy[®] Mini套組(Qiagen, Hilden, Germany)淨化。包括脫氧核糖核酸酶I(Dnase I)(Qiagen)消化步驟以消除染色體組DNA。就完整性而言使用RNA LabChip於Agilent Bioanalyzer 2100(Agilent Technologies Inc., USA)上且就濃度而言在Pepqlab NanoDrop上檢查總

RNA之品質。

根據製造商說明在原發腫瘤及繼代異種移植物上進行 Affymetrix 基因表現概況分析 (Affymetrix Inc., California, USA)。

根據製造商說明使用來自 Affymetrix (PN 900493) 之單循環真核目標標記檢定 (One-Cycle eukaryotic target labeling assay)。簡言之，在第一股 cDNA 合成反應中使用 T7 標籤之寡 dT 引子將 2 µg 高品質總 RNA 反轉錄。在核糖核酸酶 H 介導之第二股 cDNA 合成之後，純化雙股 cDNA 且使其充當產生生物素標記互補 RNA (cRNA) 的後續活體外轉錄反應之模板。接著將生物素標記 cRNA 淨化、斷裂且雜交至含有約 54675 個探針組之基因晶片 HGU133Plus2.0 表現陣列 (Affymetrix, Inc., Santa Clara, CA, U.S.A.)。洗滌基因晶片，且在基因晶片 Fluidics Station 450 (Affymetrix, Inc., Santa Clara, CA, U.S.A.) 上以抗生蛋白鏈菌素-藻紅素 (streptavidin-phycoerythrin) 染色。在基因晶片 Fluidics Station 450 上洗滌之後，在具有自裝卸機及條碼讀取器之 Affymetrix 基因晶片 3000 掃描儀 (Affymetrix, Inc., Santa Clara, CA, U.S.A.) 上掃描陣列。根據製造商說明使用 HGU133Plus2.0 陣列。

實例 3：差異表現基因之鑑別

Affymetrix HGU133Plus2.0 研究之目標在於鑑別在沙戈匹隆反應者與不反應者模型之間差異表現之基因 (潛在地指示預測性生物標記 (predictive biomarker))。

以 Expressionist Pro 4.0 Refiner(GeneData, Basel, CH)軟體分析雜交陣列之品質。此處，基於個別寡核苷酸部件(探針)之原始強度，進行以下分析：根據相似性將實驗分組且可移除潛在的離群實驗(或經選擇以進行再雜交、再斷裂)，將特定實驗之品質與實際參考實驗(經計算為該組中所有陣列之所有部件強度的平均值)作比較。另外，遮蔽陣列上之缺陷。此處，對於各陣列而言，將空間信號分布與其所屬之實驗組的參考實驗相比較。將與參考實驗相比具有一貫較高或較低部件強度之具有尖銳邊界的區域標示為缺陷且自進一步分析中排除。另外，進行信號校正(失真及梯度)，計算對照基因統計數據，且提供實驗品質之總體分類。

以 MAS5.0 概括演算法概括各陣列上之探針強度，且將精確(refined)及概括之數據載入 CoBi 資料庫中(Genedata, Basel, CH)。以 Expressionist Pro 4.0 Analyst(GeneData, Basel, CH)軟體進行探針組特定信號強度之分析。使用 Expressionist Analyst 之分析包含盒形圖(Box plot)、中值歸一化後之盒形圖(Box plot after median normalization)、整體分析(Global Analyses)、主組份分析(Principal component analysis)、階層式叢集(Hierarchical clustering)、標記基因分析(Marker gene analysis)、有效值比例(Valid value proportion)及統計學檢驗(Statistical tests)：以 Welch 校正之 t 檢驗。將數據組中值歸一化。

實例 4：埃坡黴素反應性之潛在生物標記之分析

使用實例2及3中揭示之方法進行潛在生物標記之分析以比較沙戈匹隆反應者相對於不反應者之基因表現模式。如圖5中所示，進行p53、EGFR及Ras-Mutationstatus之相近分析(Closer analysis)。此外，如p53、HGF、CES2、CYP2C18、CYP2C19、CA9、CA12、ITGA4、EPHA4之個別基因的詳細基因表現分析係顯示於圖6-8中。圖9及圖10中顯示建議作為生物標記之所有差異表現基因之概述。引起p53蛋白質功能喪失的突變p53基因或降低之p53 mRNA表現程度之存在令人驚訝地指示該個體對諸如沙戈匹隆之埃坡黴素的潛在反應性(圖5及圖6)。DAXX及肌縮蛋白增大之基因表現指示該個體對諸如沙戈匹隆之埃坡黴素的潛在反應性。CYP同功異型物、微粒體環氧化物水解酶、細胞質環氧化物水解酶、羧酸酯酶、CA9、CA12、ITGA4、EPHA4、NRG1及/或HGF增大之基因表現指示該個體對以沙戈匹隆治療潛在降低之反應性(圖6-8)。

因此，已鑑別一組區分埃坡黴素反應者與不反應者之候選基因/途徑。為低氧/HIF1A途徑之部分的若干基因表現或蛋白質程度(例如，VEGF、GLUT1、醛縮酶A、血紅素加氧酶、NIP3、PGK1、運鐵蛋白、碳酸酐酶)之上調或下調經發現在埃坡黴素不反應者中上調(圖9)。另外，埃坡黴素與碳酸酐酶抑制劑乙醯偶氮胺(acetazolamide)之組合引起對埃坡黴素之敏化(如圖11所示)。

實例5：異種移植模型與原發腫瘤之比較

對於組織學，加工原發腫瘤與繼代異種移植物之代表性

樣本，且將切片染色以評估組織之組織學(tissue histology)(H及E染色)且測定若干蛋白質之表現程度。

發現NSCLC腫瘤異種移植實際上與原發腫瘤相當。在裸小鼠中之第一次繼代之後，異種移植之組織學及細胞表面蛋白質表現與原發腫瘤之彼者相當類似，表明異種移植保留其原發腫瘤特徵。基因表現概況分析說明異種移植腫瘤在各種繼代之後與相應原發腫瘤叢集在一起。另外，藉由比較表明在各種樣本之間存在良好相關性。此概況分析說明在裸小鼠中異種移植後，生長腫瘤與其相應患者腫瘤相比並未顯著改變其特徵。在本發明中所述之模型係預期抗癌化合物之概況分析的有價值工具。

【圖式簡單說明】

圖1顯示臨床前肺癌研究設計：22個非小細胞肺癌(NSCLC)異種移植模型係源自直接在外科手術後之患者原發腫瘤；評估在低鼠繼代下對沙戈匹隆及標準化學療法之反應且將樣本分為反應者及不反應者組。使來自未經治療之對照腫瘤的RNA經受Affymetrix基因表現分析用於以腫瘤反應辨別在基線處基因表現程度。

圖2A顯示藉由臨床準則分析之非小細胞肺癌(NSCLC)模型對以沙戈匹隆及標準化學療法治療之反應；將腫瘤大小縮減(tumor shrinkage)及穩定疾病歸類為反應者(R)，將腫瘤進展歸類為不反應者(NR)。沙戈匹隆顯示最高功效，22個模型中14個為反應者，N.D.：未測試/不可估，tox：>= 50%毒性死亡。

圖2B顯示藉由被治療者之腫瘤體積相對於對照樣本之關係(T/C值)所分析之非小細胞肺癌(NSCLC)模型對以沙戈匹隆及標準化學療法治療之反應。在22個模型的所有22者中，沙戈匹隆均顯示反應；++++：T/C比0-5%，+++：T/C比6-20%，++：T/C比21-35%，+：T/C比35-50%，-：T/C比>50%，n.t.：未測試/不可估，tox：>=50%毒性死亡，PLC：多形癌，SCC：鱗狀細胞癌，ADC：腺癌，LCC：大細胞癌，DDC：去分化癌。

圖3顯示源自患者之非小細胞肺癌(NSCLC)異種移植模型之反應表徵實驗的實例；沙戈匹隆治療之天數由紅色箭頭表示；A：Lu7298：在沙戈匹隆治療後之腫瘤大小縮減(反應者)，B：Lu7198：在沙戈匹隆治療後之腫瘤進展(不反應者)。

圖4為顯示藉由臨床準則分析之在開始以沙戈匹隆治療22個源自患者之非小細胞肺癌(NSCLC)異種移植模型後第21天每組6隻動物之中值腫瘤體積變化之瀑布圖；腫瘤體積之中值變化>30%=TP：以紅色表示之腫瘤進展，腫瘤體積變化>-30% u<30%=SD：以紫色表示之穩定疾病，腫瘤體積變化<-30%=TS：以藍色表示之腫瘤大小縮減。

圖5顯示EGFR、K-Ras及TP53之22個源自患者之非小細胞肺癌(NSCLC)異種移植模型的突變分析及異種移植模型對沙戈匹隆的反應，其係根據臨床參數，每組6隻動物之腫瘤體積中值變化，>30%=TP：以紅色表示之腫瘤進展，腫瘤體積變化>-30% u<30%=SD：以紫色表示之穩定疾

病，腫瘤體積變化 $<-30\%$ =TS：以藍色表示之腫瘤大小縮減，fs=框架移位(frame shift)。以黃色表示蛋白質序列中發生變化之突變。TP53突變狀態顯示與沙戈匹隆反應顯著相關($p<0.05$)。

圖6顯示藉由Affymetrix分析對22個源自患者之非小細胞肺癌(NSCLC)異種移植模型中之TP53(A)及HGF(B)轉錄物所進行之基因表現分析，其係與沙戈匹隆反應及TP53突變狀態(TP53 Mut)相關。TP：以紅色表示之腫瘤進展，SD：以紫色表示之穩定疾病，TS：以藍色表示之腫瘤大小縮減，wt：野生型，m：突變型。突變TP53或低TP53預示良好沙戈匹隆，而高HGF程度預示TP53突變樣本中之沙戈匹隆抗性。

圖7顯示藉由Affymetrix分析對22個源自患者之非小細胞肺癌(NSCLC)異種移植模型中之CES2(A)、CYP2C18(B)、CYP2C9(C)轉錄物所進行之基因表現分析，其係與沙戈匹隆反應相關。TP：以紅色表示之腫瘤進展，SD：以紫色表示之穩定疾病，TS：以藍色表示之腫瘤大小縮減，wt：野生型，m：突變型。基因之較高表現潛在地與在沙戈匹隆療法後具有腫瘤進展之異種移植模型中之沙戈匹隆代謝有關。

圖8顯示藉由Affymetrix分析對22個源自患者之非小細胞肺癌(NSCLC)異種移植模型中之CA9(A)、CA12(B)、ITGA4(C)、EPHA4(D)轉錄物所進行之基因表現分析，其係與沙戈匹隆反應相關；TP：以紅色表示之腫瘤進展，

SD：以紫色表示之穩定疾病，TS：以藍色表示之腫瘤大小縮減。基因之較高表現與在沙戈匹隆療法後具有腫瘤進展之異種移植模型中之腫瘤低氧及細胞黏著有關。

圖9顯示在沙戈匹隆反應者模型(腫瘤大小縮減及穩定疾病：14個模型，54個樣本)與不反應者模型(腫瘤進展：6個模型，37個樣本)(各自2-5次重複實驗，藉由Affymetrix基因表現概況分析)之間Welsh檢驗之平均值基因表現比及P值；顯示在沙戈匹隆不反應者模型中具有較高表現之差異表現沙戈匹隆生物標記候選物。

圖10顯示在沙戈匹隆反應者模型(腫瘤大小縮減及穩定疾病：14個模型，54個樣本)與不反應者模型(腫瘤進展：6個模型，37個樣本)(各自2-5次重複實驗，藉由Affymetrix基因表現概況分析)之間Welsh檢驗之平均值基因表現比及P值；顯示在沙戈匹隆反應者模型中具有較高表現之差異表現沙戈匹隆生物標記候選物。

圖11顯示將A549 NSCLC細胞異種移植於裸小鼠中。如所示在腫瘤移植後第7天開始治療小鼠：如箭頭所示在移植後第17、32及45天給予沙戈匹隆6 mg/kg或8 mg/kg，在投與沙戈匹隆之日起(在施用沙戈匹隆之前2 h及之後2 h)一天一次或一天兩次口服乙醯偶氮胺，40毫克/天，歷時五天。

因此，本發明之另一態樣係關於如上文指出之圖中每一者之揭示內容以及此揭示內容與根據申請專利範圍之方法、用途及套組之態樣的組合。

五、中文發明摘要：

本發明提供藉由分析患有包括非小細胞肺癌(NSCLC)之疾病的個體所獲得之樣本中基因表現概況及/或某些分子標記來測定該個體對於埃坡黴素治療之潛在反應性的方法、套組及化合物。本發明另外關於該等化合物視情況與其他治療劑組合用於治療患有該疾病之個體的方法、化合物及用途。亦提供已測定表現程度在埃坡黴素反應者與埃坡黴素不反應者之間不同的基因及/或其編碼之蛋白質。

六、英文發明摘要：

The invention provides methods, kits and compounds for determining the potential responsiveness of a subject suffering from a pathological disorder, including non-small cell lung cancer (NSCLC), to treatment with an epothilone by analyzing the gene expression profile and/or certain molecular markers in a sample obtained from said subject. The invention further relates to methods, compounds and uses of said compounds for treating subjects suffering from said pathologic disorder, optionally in combination with other therapeutic agents. Also provided are genes and/or proteins encoded by them whose expression level have been determined to differ between epothilone responders and epothilone non-responders.

十、申請專利範圍：

1. 一種測定個體對於埃坡黴素治療疾病之潛在反應性的活體外(*in vitro*)方法，其中該方法包含分析該個體之樣本中之至少一種基因或其編碼之蛋白質的表現程度，其中該蛋白質係選自由以下組成之群：細胞色素P(cytochrome P, CYP)同功異型物(isoform)、微粒體環氧化物水解酶(microsomal epoxide hydrolase, EPHX1)、細胞質環氧化物水解酶(cytoplasmic epoxide hydrolase, EPHX2)、羧酸酯酶2(carboxyl esterase 2, CES2)、p53(TP53)、促凋亡Fas-相互作用搭配物(pro-apoptotic Fas-interacting partner, DAXX)、神經調節蛋白1(neuregulin 1, NRG1)、肝細胞生長因子(hepatocyte growth factor, HGF)、肌縮蛋白(dystrophin, DMD)、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF(VEGFA)、GLUT1(SLC2A1)、ALDOC、血紅素加氧酶(heme oxygenase, HMOX1)、NIP3(BNIP3)、BNIP3L、碳酸酐酶(Carboanhydrase)2、9及12(CA2、CA9、CA12)、PGK1、運鐵蛋白(transferrin, TF)、HIF-脯胺醯基羥化酶(HIF-prolyl hydroxylase, EGLN3)、E2F3、EIF4E及EIF4ABP1、EPHA4、ITGA6、KIFAP3、TIMP2、RPS6KB1、TIMP2、FSHPRH1或其任何組合。
2. 如請求項1之方法，其中該蛋白質係選自由以下組成之群：細胞色素P(CYP)同功異型物、微粒體環氧化物水解酶(EPHX1)、細胞質環氧化物水解酶(EPHX2)、促凋亡

Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白(DMD)、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF(VEGFA)、GLUT1、血紅素加氧酶(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、PGK1、運鐵蛋白及HIF-脯胺醯基羥化酶(ELGN3)。

3. 如請求項1之方法，其中該蛋白質係選自由以下組成之群：細胞色素P(CYP)同功異型物、微粒體環氧化物水解酶(EPHX1)、細胞質環氧化物水解酶(EPHX2)、羧酸酯酶2(CES2)、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白(DMD)、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF(VEGFA)、GLUT1(SLC2A1)、ALDOC、血紅素加氧酶(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、BNIP3L、碳酸酐酶2及9(CA2、CA9)、PGK1、運鐵蛋白(TF)、HIF-脯胺醯基羥化酶(EGLN3)、E2F3、EIF4E及EIF4ABP1、EPHA4、ITGA6、KIFAP3、TIMP2、RPS6KB1、TIMP2、FSHPRH1或其任何組合。
4. 一種測定個體對於埃坡黴素治療疾病之潛在反應性的活體外方法，其中該方法包含分析該個體之樣本中多個基因的表現程度；及藉由比較該等基因之表現程度與指示途徑失調之參考概況來偵測途徑失調之存在(作為低氧(hypoxia)/HIF1 α 途徑)，其中途徑失調之存在指示該個體對於該埃坡黴素治療之潛在減小反應性(埃坡黴素不反應者)。

5. 如請求項1之方法，其中該標記蛋白質之表現程度增大至少約1.5倍。
6. 一種編碼標記蛋白質或其片段之核酸的用途，其係用於製造測定個體對於埃坡黴素治療疾病之潛在反應性的藥物，其中該標記蛋白質係選自由以下組成之群：細胞色素P(CYP)同功異型物、微粒體環氧化物水解酶(EPHX1)、細胞質環氧化物水解酶(EPHX2)、羧酸酯酶2、p53(TP53)、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白(DMD)、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、AKR1C2、VEGF、GLUT1、醛縮酶A(aldehyde A)、血紅素加氧酶(HMOX1)、BNIP3(BNIP3)、BNIP3L、碳酸酐酶2、9及12(CA2、CA9、CA12)、PGK1、運鐵蛋白、HIF-脯胺醯基羥化酶(EGLN3)、E2F3、EIF4E及EIF4ABP1、EPHA4、ITGA6、KIFAP3、TIMP2、RPS6KB1、TIMP2、FSHPRH1。
7. 如請求項6之編碼標記蛋白質或其片段之核酸或具有其互補序列之核酸的用途，其中該標記蛋白質係選自由以下組成之群：細胞色素P(CYP)同功異型物、微粒體環氧化物水解酶(EPHX1)、細胞質環氧化物水解酶(EPHX2)、p53(TP53)、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白(DMD)、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、AKR1C2、VEGF

(VEGFa)、GLUT1、醛縮酶A、血紅素加氧酶(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、PGK1、運鐵蛋白及HIF-脯胺醯基羥化酶(EGLN3)。

8. 一種在嚴格條件下與編碼標記蛋白質之基因雜交的核酸之用途，該標記蛋白質係選自由以下組成之群：細胞色素P(CYP)同功異型物、微粒體環氧化物水解酶(EPHX1)、細胞質環氧化物水解酶(EPHX2)、羧酸酯酶2、p53(TP53)、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白(DMD)、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、AKR1C2、VEGF(VEGFA)、GLUT1、醛縮酶A、血紅素加氧酶(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、BNIP3L、碳酸酐酶2、9及12(CA2、CA9、CA12)、PGK1、運鐵蛋白、HIF-脯胺醯基羥化酶(EGLN3)、E2F3、EIF4E及EIF4ABP1、EPHA4、ITGA6、KIFAP3、TIMP2、RPS6KB1、TIMP2、FSHPRH1。
9. 如請求項8之在嚴格條件下與編碼標記蛋白質之基因雜交的核酸或具有其互補或同源序列之核酸之用途，其係用於如請求項1至5中任一項之方法中，該標記蛋白質係選自由以下組成之群：細胞色素P(CYP)同功異型物、微粒體環氧化物水解酶(EPHX1)、細胞質環氧化物水解酶(EPHX2)、p53(TP53)、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白(DMD)、UGT1A1、UGT1A3、

UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、AKR1C2、VEGF、GLUT1、醛縮酶A、血紅素加氧酶(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、PGK1、運鐵蛋白及HIF-脯胺醯基羥化酶(EGLN3)。

10. 如請求項9之用途，其中該核酸具有與編碼該標記蛋白質之基因的編碼股序列互補之序列。

11. 如請求項9或10之用途，其中該核酸固定於微陣列上，較佳其中該微陣列為基於蛋白質、RNA或cDNA之微陣列，或SNP陣列。

12. 一種針對標記蛋白質之抗體的用途，該標記蛋白質係選自由以下組成之群：細胞色素P(CYP)同功異型物、微粒體環氧化物水解酶(EPHX1)、細胞質環氧化物水解酶(EPHX2)、羧酸酯酶2、p53(TP53)、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白(DMD)、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、AKR1C2、VEGF(VEGFA)、GLUT1、醛縮酶A、血紅素加氧酶(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、BNIP3L、碳酸酐酶2、9及12(CA2、CA9、CA12)、PGK1、運鐵蛋白、HIF-脯胺醯基羥化酶(EGLN3)、E2F3、EIF4E及EIF4ABP1、EPHA4、ITGA6、KIFAP3、TIMP2、RPS6KB1、TIMP2、FSHPRH1。

13. 如請求項12之用途，其係用於測定個體對於埃坡黴素治療疾病之潛在反應性的方法中，其中該標記蛋白質係選

自由以下組成之群：細胞色素P(CYP)同功異型物、微粒體環氧化物水解酶(EPHX1)、細胞質環氧化物水解酶(EPHX2)、p53(TP53)、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白(DMD)、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、AKR1C2、VEGF、GLUT1、醛縮酶A、血紅素加氧酶(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、PGK1、運鐵蛋白及HIF-脯胺醯基羥化酶(EGLN3)。

14. 一種抗體或源自抗體之結合部分之用途，其係用於製造測定個體對於埃坡黴素治療疾病之潛在反應性的藥物，該抗體或源自抗體之結合部分能夠特異性結合或偵測選自由以下組成之群的標記基因之表現產物中之至少一者：細胞色素P(CYP)同功異型物、微粒體環氧化物水解酶(EPHX1)、細胞質環氧化物水解酶(EPHX2)、羧酸酯酶2、p53(TP53)、促凋亡Fas-相互作用搭配物(DAXX)、神經調節蛋白1(NRG1)、肝細胞生長因子(HGF)、肌縮蛋白(DMD)、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、AKR1C2、VEGF(VEGFA)、GLUT1、醛縮酶A、血紅素加氧酶(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、BNIP3L、碳酸酐酶2、9及12(CA2、CA9、CA12)、PGK1、運鐵蛋白、HIF-脯胺醯基羥化酶(EGLN3)、E2F3、EIF4E及EIF4ABP1、EPHA4、ITGA6、KIFAP3、TIMP2、RPS6KB1、TIMP2、FSHPRH1。

15. 一種埃坡黴素之用途，其係用於製造治療患有疾病之個體的藥物，其中該欲治療之個體根據如請求項1至5中任一項之方法測定對於該埃坡黴素治療有反應。
16. 一種埃坡黴素及至少一種其他治療劑之用途，其係用於製造治療患有選自以下疾病之個體的醫藥組合物：惡性病、腫瘤疾病、發炎性疾病、神經退化性疾病、血管生成相關疾病、多發性硬化症、阿茲海默氏症 (Alzheimer's disease)、骨質疏鬆症、骨疾病或類風濕性關節炎，其中該欲治療之個體根據如請求項1至5中任一項之方法測定對於該埃坡黴素治療無反應，且另外其中該至少一種其他治療劑能夠調節指示該個體對於埃坡黴素治療無反應性之途徑的活性程度。

十一、圖式：

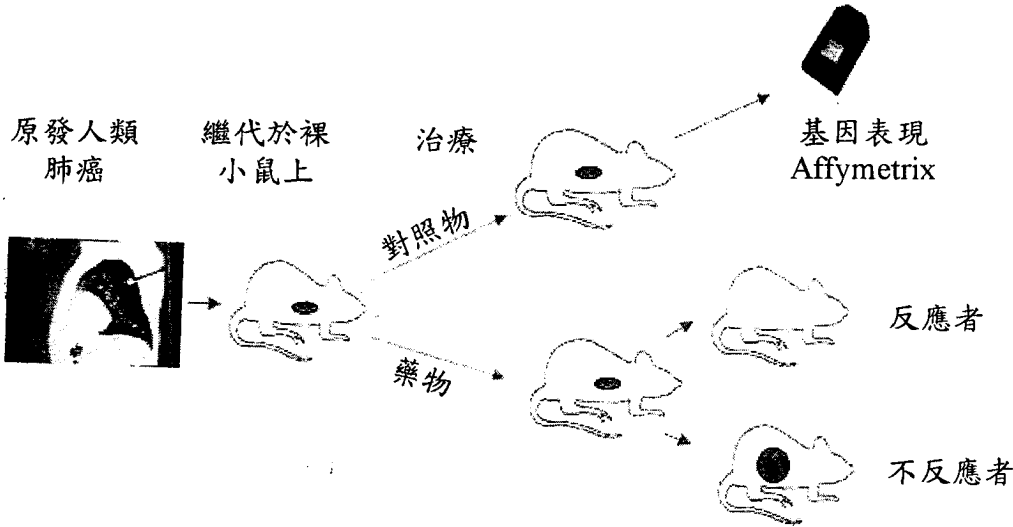


圖1

A

模型 #	沙戈匹隆	卡鉑	太平洋紫杉醇	吉西他濱
Lu7298	R	NR	NR	NR
Lu7700	R	NR	NR	R
Lu7860	R	NR	R	NR
Lu7387	R	NR	R	NR
Lu7668	R	R	R	tox
Lu7462	R	NR	NR	R
Lu7336	R	NR	R	R tox
Lu7466	R	NR	R	R
Lu7506	R	R	R	NR
Lu7177	R	NR	NR	R
Lu7433	R	R	R	NR
Lu7064	R	NR	R	NR
Lu7343	R	NR	NR	R
Lu7414	R	NR	NR	NR
Lu7747	NR	NR	NR	NR
Lu7558	NR	R	NR	R
Lu7166	NR	NR	NR	NR
Lu7198	NR	NR	NR	NR tox
Lu7126	NR	NR	N.D.	R
Lu7612	NR	R	R	NR tox
Lu7406	NR	NR	NR	NR
Lu7187	NR	NR	NR	R
反應	14/22	5/22	9/21	9/21
反應%	64%	23%	43%	43%

圖2A

B

模型 #	組織學	沙戈匹隆	依託泊苷	卡鉑	吉西他濱	太平洋紫杉醇	溫諾平	反應
Lu7064	PLC	+	++	-	-	++	-	3/6
Lu7126	SCC	+	-	-	+++	n.t.	-	2/6
Lu7166	LCC	+++	++	++	+	-	-	4/6
Lu7177	SCC	+++	-	++	+++	-	-	3/6
Lu7187	PLC	+++	-	++	+++	-	++	4/6
Lu7198	ADC	+	-	+	+	+	+	5/6
Lu7298	SCC	++++	+	+	++	++	+	6/6
Lu7336	PLC	+++	-	+	++	+++	n.t.	4/5
Lu7343	SCC	+++	-	+++	+++	++	-	4/6
Lu7387	ADC	++++	-	-	+++	++++	+	4/6
Lu7406	ADC	+	+	+	+++	+++	-	5/6
Lu7414	SCC	+++	-	++	+++	+++	n.t.	4/5
Lu7433	SCC	+++	-	+++	-	++++	n.t.	3/5
Lu7462	ADC	++++	-	+	++++	+++	n.t.	4/5
Lu7466	ADC	++++	-	-	++++	++++	-	3/6
Lu7506	SCC	+++	-	++++	+	+++	n.t.	4/5
Lu7558	PLC	++	-	++++	+++	-	n.t.	3/5
Lu7612	SCC	+++	-	++++	-	+++	n.t.	3/5
Lu7668	DDC	++++	-	+++	tox	++++	n.t.	3/5
Lu7700	ADC	++++	-	-	++++	++	n.t.	3/5
Lu7747	SCC	+++	-	++	-	++	n.t.	3/5
Lu7860	SCC	+++	+	-	++	+++	n.t.	4/5
反應		22/22	5/22	16/22	17/21	17/21	4/11	

圖 2B

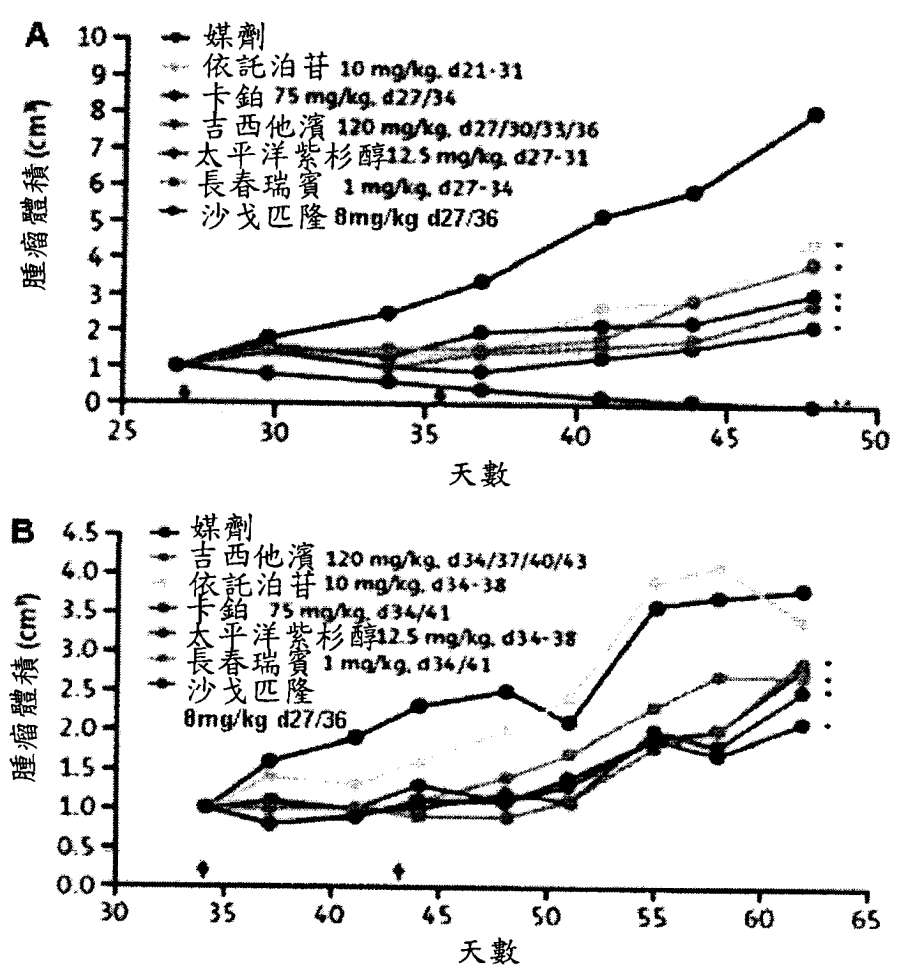


圖3

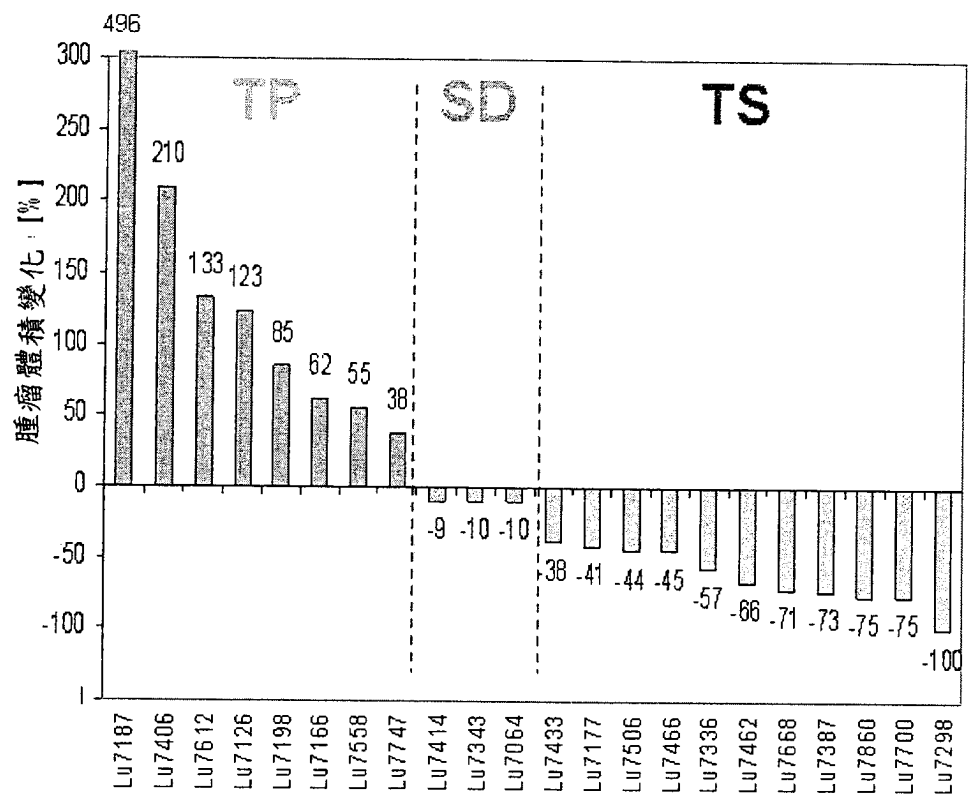


圖4

模型 #	沙戈匹隆 反應	EGFR	K-RAS	TP53
Lu7298	TS	wt	wt	Y234C
Lu7700	TS	wt	wt	H193Y
Lu7860	TS	Q787Q	wt	V153F
Lu7387	TS	wt	wt	wt
Lu7668	TS	wt	wt	wt
Lu7462	TS	wt	G12C	G245V
Lu7336	TS	Q787Q	G12D	P190L
Lu7466	TS	wt	wt	R196P
Lu7506	TS	wt	wt	A190fs
Lu7177	TS	wt	wt	M246V
Lu7433	TS	R836R	wt	E258X
Lu7064		wt	wt	A162fs
Lu7343		wt	wt	wt
Lu7414		wt	wt	wt
Lu7747	TP	wt	wt	wt
Lu7558	TP	wt	wt	I232F
Lu7166	TP	wt	wt	wt
Lu7198	TP	IVS18+19; IVS18+73	G12C	wt
Lu7126	TP	wt	wt	wt
Lu7612	TP	wt	wt	wt
Lu7406	TP	wt	wt	P278T
Lu7187	TP	wt	G12C	wt

圖5

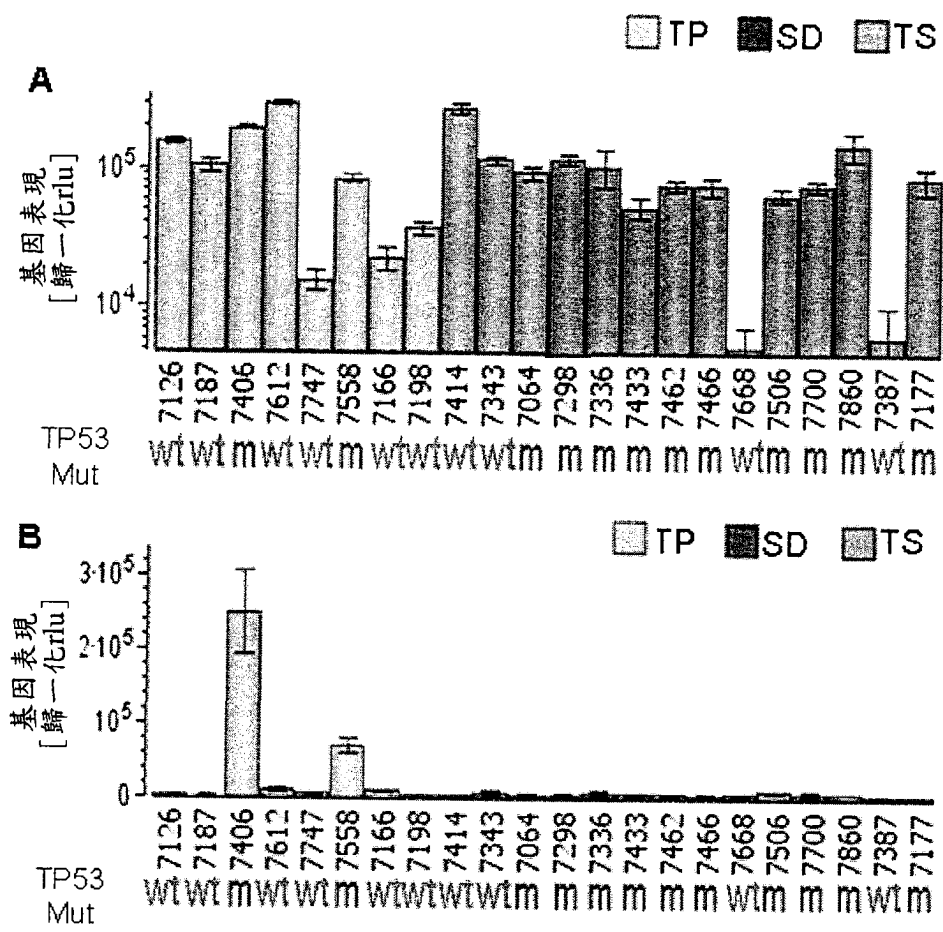


圖 6

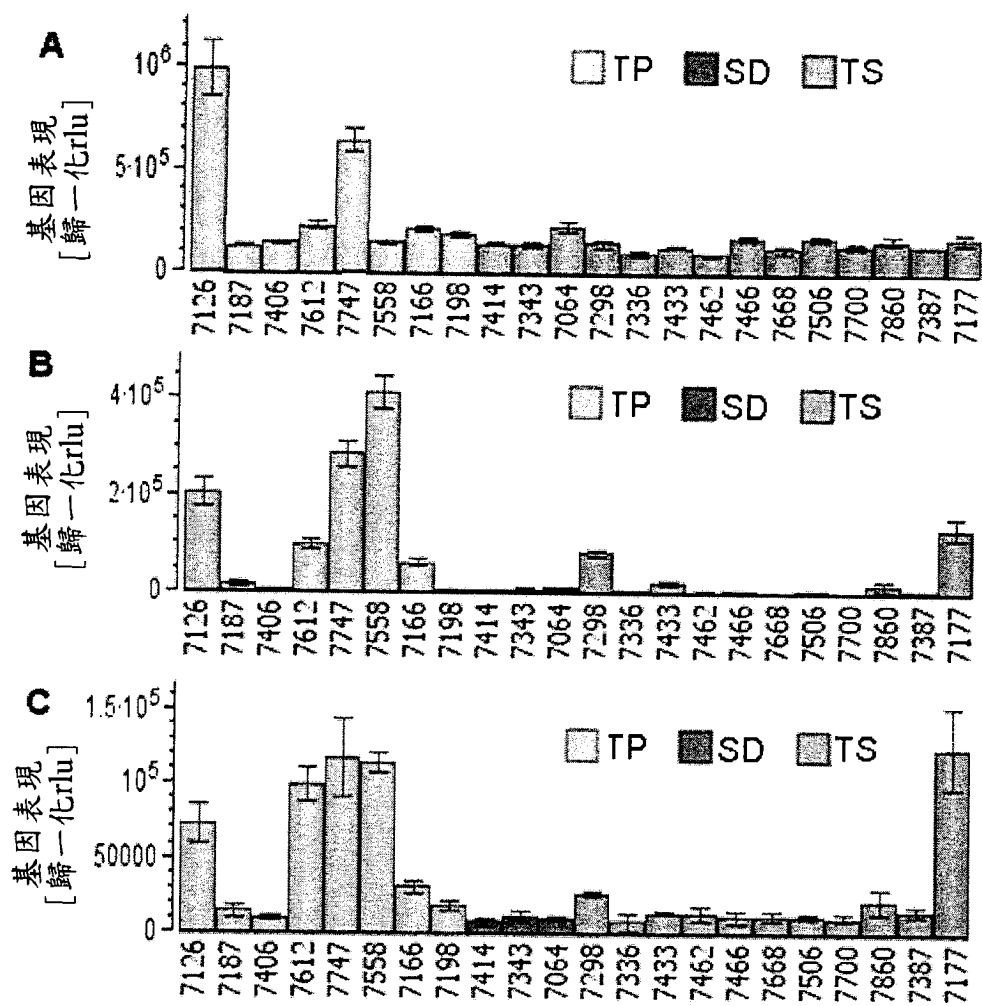


圖 7

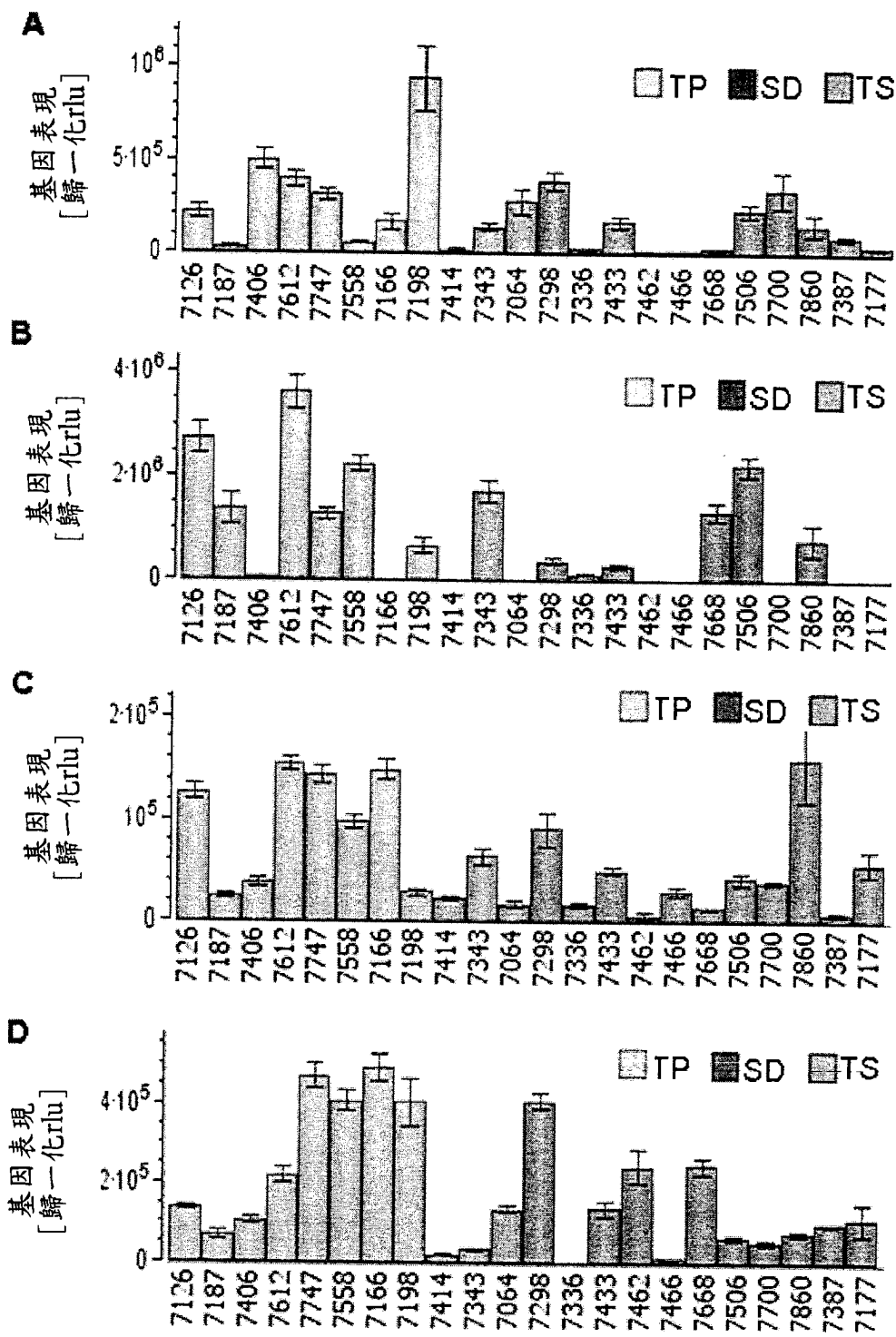


圖8

基因符號	基因描述	基因ID	平均值之比	P值
ALDOC	果糖二磷酸醛縮酶C	230	1.5	1.6E-02
BNIP3	BCL2/腺病毒E1B 19 kDa相互作用蛋白質3	664	1.7	5.1E-04
BNIP3L	BCL2/腺病毒E1B 19 kDa相互作用蛋白質3樣蛋白質	665	1.8	2.5E-07
CA12	碳酸酐酶 XII	771	6.3	3.4E-06
CA2	碳酸酐酶 II	760	4.8	2.3E-03
CA9	碳酸酐酶 IX	768	3.1	1.0E-05
CES2	羧酸酯酶2 (腸、肝)	8824	1.8	2.9E-05
CYP2C18	細胞色素P450, 家族2, 亞家族C, 多肽18	1562	7.9	3.4E-07
CYP2C9	細胞色素P450, 家族2, 亞家族C, 多肽9	1559	3.6	9.1E-08
CYP2E1	細胞色素P450, 家族2, 亞家族E, 多肽1	1571	1.8	5.2E-02
EGLN3	egl九同源物3 (線蟲(C. elegan))	112399	1.9	5.0E-02
EIF4E	真核轉譯起始因子4E	1977	1.6	1.3E-05
EIF4EBP1	真核轉譯起始因子4E結合蛋白質1	1978	1.4	3.7E-04
EPHA4	EPH 受體 A4	2043	4.0	1.3E-09
EPHX1	微粒體 (異生物) 環氧化物水解酶1	2052	1.2	3.1E-01
EPHX2	細胞質環氧化物水解酶2	2053	2.0	6.2E-03
HGF	肝細胞生長因子 (肝細胞生成素A (hepapoietin A); 離散因子)	3082	4.1	1.5E-03
HMOX1	血紅素加氧酶 (開環) 1	3162	1.8	1.3E-02
ITGA6	整合素, $\alpha 6$	3655	3.1	2.8E-08
NRG1	神經調節蛋白1	3084	2.4	5.8E-05
PGK1	磷酸甘油酸激酶1	5230	1.6	4.2E-04
SLC2A1	溶質運載蛋白家族2 (促進性葡萄糖轉運體), 成員1	6513	2.4	9.9E-05
TF	運鐵蛋白	7018	4.3	1.0E-03
TP53	腫瘤蛋白質p53 (李-法美尼 (Li-Fraumeni)症候群)	7157	1.3	2.5E-01
UGT1A1, UGT3-A10	尿苷二磷酸葡萄糖醛酸轉移酶1家族, 多肽A1、A3-A10	54575-600, 54657-9	1.8	2.6E-01
VEGFA	血管內皮生長因子A	7422	1.4	5.3E-03

圖9

基因符號	基因描述	基因ID	平均值之比	P值
CYP1B1	細胞色素P450, 家族1, 亞家族B, 多肽1	1545	0.1	2.4E-11
DAXX	死亡相關蛋白質6	1616	0.7	4.5E-05
DMD	肌縮蛋白 (肌肉萎縮症, 裘馨型 (Duchenne)及貝克(Becker)型)	1756	0.4	3.7E-03
E2F3	E2F轉錄因子3	1871	0.6	2.1E-10
FSHPRH1	著絲點蛋白質1	2491	0.6	3.0E-07
KIFAP3	驅動蛋白相關蛋白質3	22920	0.7	3.8E-02
RPS6KB1	核糖體蛋白S6激酶, 70kDa, 多肽1	6198	0.6	6.7E-10
TIMP2	TIMP金屬肽酶抑制劑	7077	0.4	1.7E-05

圖10

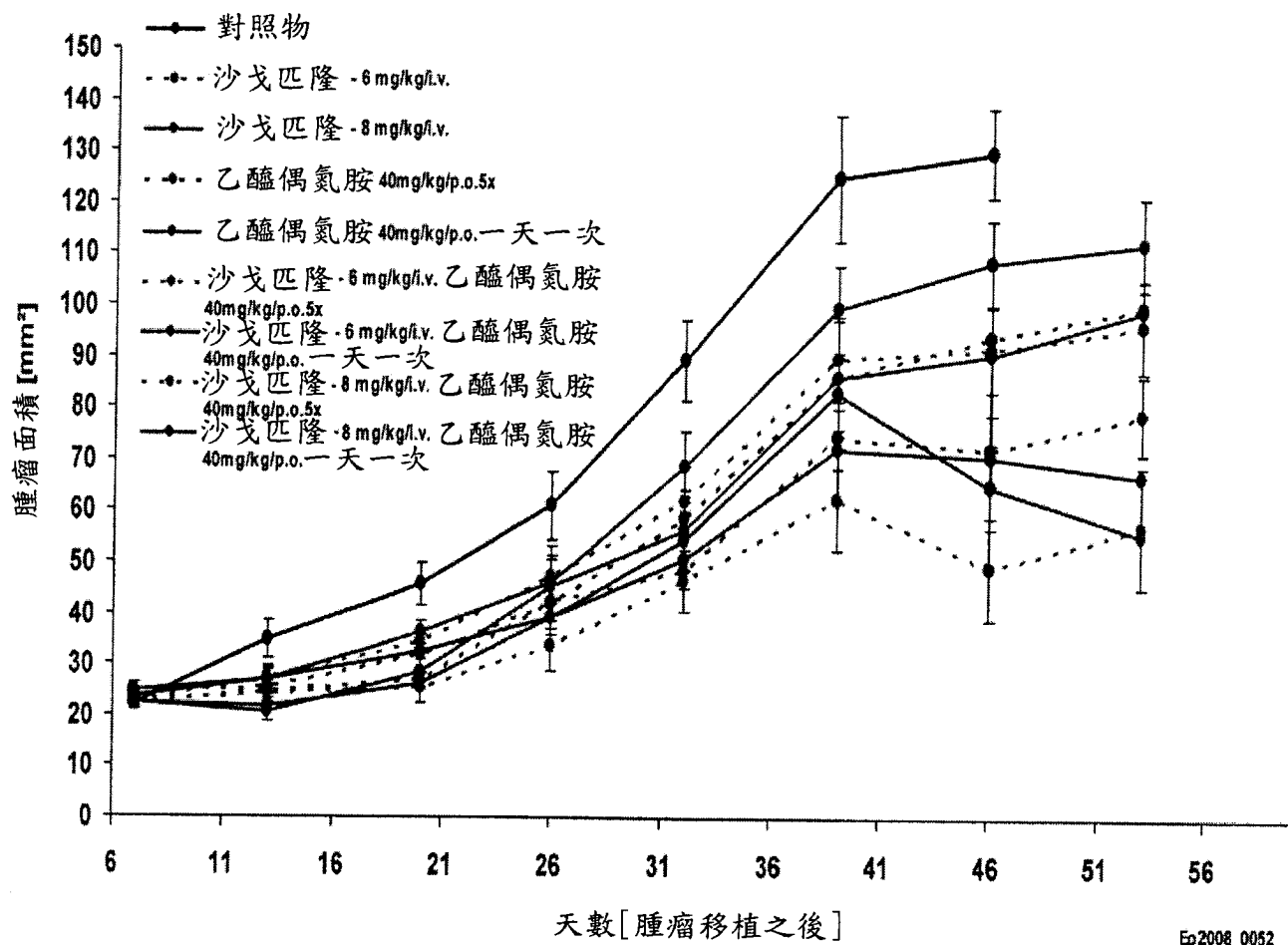


圖11

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)