

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 1231 75

※ 申請日期：97. 7. 24

※IPC 分類：A61K^{31/335} (2006.01)

C07D313/00 (2006.01)
A61P35/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

玉米烯酮聚環內酯衍生物及其應用

ZEARALENONE MACROLIDE DERIVATIVES AND USES OF THE
SAME

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

日商衛材R&D企管股份有限公司

EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.

代表人：(中文/英文)

吉松 賢太郎

YOSHIMATSU, KENTARO

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本國東京都文京區小石川四丁目6番10號

6-10, KOISHIKAWA 4-CHOME, BUNKYO-KU, TOKYO 112-8088,
JAPAN

國 籍：(中文/英文)

日本 JAPAN

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 杜紅

DU, HONG

2. 王 約翰 (遠)

WANG, JOHN(YUAN)

國 籍：(中文/英文)

1. 中華人民共和國 P.R.C.

2. 美國 U.S.A.

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. 美國；2007年07月25日；60/951,892

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：

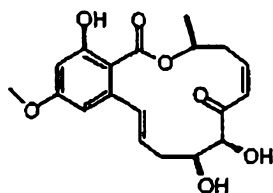
所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

本申請案主張優先於2007年7月25日申請之美國臨時專利申請案第60/951,892號之權利，該專利之全文係以引用方式併入本文中。

【先前技術】

F152(LL-Z1640-2)，即類玉米烯酮聚環內酯，係首先自搖瓶發酵中分離，其粗提取物可抑制纖毛原生動物梨形四膜蟲(*Tetrahymena pyriformis*)(參見McGahren等人，*J. Org. Chem.* 1978, 43, 2339)。



F152

儘管最初使用此天然產物進行之生物學研究未發現任何令人關注之具體活性，但人們認為存在製備其他衍生物及/或進一步發掘其生物學活性之可能性。舉例而言，F152及其某些同分異構體抑制磷酸化酶Mapk/Erk激酶(MEK)且可用於治療某些MEK相關癌症及特徵為形成新血管發生之其他疾病(參見(例如)英國專利第323 845號)。F152衍生物亦已顯示出具有作為酪胺酸激酶抑制劑之活性，其可用於(例如)治療癌症及炎症性病(參見(例如)歐洲專利第606 044 號；WO 00/38674；日本專利第8-40893號；WO 96/13259；5,728,726；5,674,892；5,795,910)。然而，

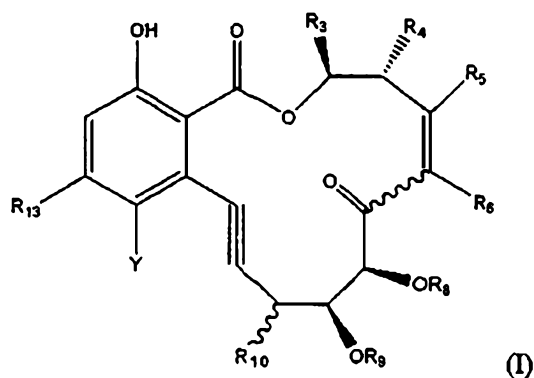
F152及其衍生物經常係藉由發酵技術及對天然產物之修飾來獲得，因此其可製備且可評估生物學活性之衍生物的數量及類型受限。此外，儘管F152及其某些衍生物已顯示具有有效體外活性，但該等化合物可能在生物學上不穩定(舉例而言，在小鼠及人類血漿中其易發生烯酮異構化)，由此限制對該等化合物作為治療人類或其他動物之治療藥物之研發。

近來，已顯示某些F152類似物係NF- κ B活化及MEK1之抑制劑(參見(例如)美國專利申請案第10/507,067號及美國專利公開案第US 2004/0224936號)。亦報導化合物可抑制AP-1活化及某些蛋白質激酶(例如MEKK、PDGFr、VEGFr)。根據該等作用機制表明，化合物可抑制各種促炎症及/或免疫細胞因子之產生，例如TNF α 、IL-1、IL-6、IL-8、IL-2等；且亦可在NF- κ B途徑調節下抑制各種促炎症分子之產生，例如自COX-2、ICAM-1及MMP-1及3產生之前列腺素等等。亦報導化合物能在AP-1途徑調節下經由抑制MEK1來抑制細胞增殖。此外，據報導化合物能抑制血管發生，此同樣係基於對VEGFr激酶之抑制活性及對PDGFr激酶之弱抑制活性。

【發明內容】

本發明係(至少部分)基於新穎玉米烯酮聚環內酯類似物之發現，其在結構內大環部分中具有三鍵。不期望受任何特定理論束縛，據信由於該等化合物可用作MEK1之抑制劑(如本文所確定)，因此其可用於治療癌症。

因此在某些態樣中，本發明提供式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽及酯



其中

R₃係選自由H及C₁₋₆烷基組成之群之部分基團；

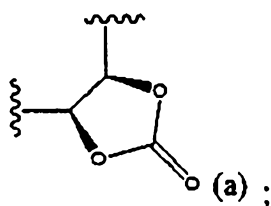
R₄係經0、1、2、或3個鹵素部分基團取代之C₁₋₆烷基；

R₅係氫；

R₆係選自由H及鹵素組成之群之部分基團；其中R₅及R₆可為順式或反式；

R₈為H；

R₉係選自由H及三氟甲基羰基組成之群之部分基團；或R₈及R₉與核心結構一起形成式(a)雜環二基：



R₁₀係選自由氫及羥基組成之群之部分基團；

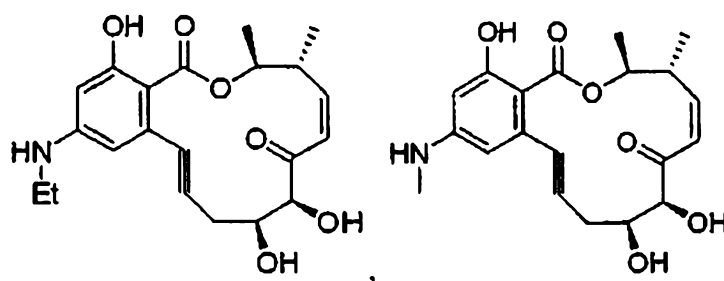
R₁₃係選自由C₁₋₆烷基胺基及C₁₋₆烷氧基組成之群之部

分基團，該等基團每個皆係經0、1、2、或3個羥基部分基團取代；

Y係選自由氫、鹵素及羥基組成之群之部分基團。

在某些實施例中， R_3 為甲基。在某些實施例中， R_4 係甲基或三氟甲基。在某些實施例中， R_6 係氫或氟。在某些實施例中， R_5 及 R_6 為反式。在某些實施例中，Y係H、F、Cl或Br。在某些實施例中， R_{13} 係未經取代 C_{1-6} 烷基胺基。在某些實施例中， R_{13} 係選自由甲基胺基及乙基胺基組成之群。

在某些實施例中，式(I)化合物包括以下化合物：



及其醫藥上可接受之鹽及酯。

在某些態樣中，本發明提供包含任一上述化合物(例如式(I)化合物)及醫藥上可接受之載劑之組合物。在某些實施例中，組合物適用於經口投與。在某些實施例中，組合物適用於靜脈內投與。

在某些態樣中，本發明提供在有需要之個體中治療癌症之方法，其包含向該個體投與有效量之組合物以治療癌症。在某些實施例中，癌症係MEK1相關癌症。在某些實施例中，癌症係B-RAF突變癌症。在某些實施例中，癌症

係NF- κ B相關癌症。在某些實施例中，本發明方法另外包括投與第二化學治療藥物。在某些實施例中，本發明方法包括以約0.10 mg/kg體重至約25 mg/kg體重之劑量投與組合物。

在某些態樣中，本發明係關於式(I)化合物或包含式(I)化合物之組合物在治療中之應用。在其他態樣中，本發明係關於式(I)化合物或包含式(I)化合物之組合物在製造治療癌症之藥物中之應用。

【實施方式】

如WO 05/023792及WO 03/076424中所論述，據報導F152之某些類似物對MEK1具有抑制活性，其顯示增強之穩定性且係NF- κ B活化、AP-1活化及蛋白質激酶(例如MEKK、MEK1、PDGFr、VEGFr)之有效抑制劑。本發明至少部分地基於新類型F152聚環內酯類似物之發現，其在化合物之大環部分中包括三鍵，如本文中之較詳細描述。不期望受任何特定理論束縛，據信化合物係MEK1及/或NF- κ B之活性之穩定抑制劑。基於該等作用機制，本發明化合物可用於治療癌症，其包括(但不限於)實體腫瘤癌症、白血病、淋巴瘤、及骨髓瘤，例如慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、急性髓樣白血病(AML)、B-細胞淋巴瘤(例如非霍奇金氏(non-Hodgkin's) B-細胞淋巴瘤)、多發性骨髓瘤、黑素瘤、卵巢癌、甲狀腺癌、胰腺癌、神經膠質瘤，例如星形細胞瘤、多形性膠質母細胞瘤及其他CNS腫瘤、結腸直腸癌及/或乳癌。

定義

為更簡潔明確地闡述申請專利範圍之標的，以下定義意欲提供關於本文所用特定術語之含義之指導。

應注意，除非另外說明，否則本文所用單數形式"一"及"該"包括"至少一"及"一或多"。因此，例如，提及"醫藥上可接受之載劑"時其包括兩種或更多種載劑之混合物以及單一載劑，及諸如此類。

本文所用特定蛋白質激酶不僅包括天然存在之激酶(例如 MEK1 及本文明確提及之其他激酶)，且亦包括經修飾激酶。因此，在某些實施例中，本發明化合物抑制與天然存在之對應物共有至少 90% 序列一致性之激酶。在其他實施例中，本發明化合物抑制與天然存在之對應物共有至少 95% 序列一致性之激酶。在其他實施例中，本發明化合物抑制與天然存在之對應物共有至少 97% 序列一致性之激酶。在其他實施例中，本發明化合物抑制與天然存在之對應物共有至少 99% 序列一致性之激酶。與天然存在之對應物共有序列一致性之激酶可為天然存在之激酶或合成激酶。術語"序列一致性"一般係指兩個聚核苷酸或多肽序列基於殘基間基礎在特定比較區域中之一致程度。術語"序列一致性百分比"係藉由以下方法來計算：在比較區域中比較兩個最佳比對序列，確定兩個序列中出現相同核酸鹼基(在核酸情況下，例如 A、T、C、G、U 或 I)之位置之數目以獲得匹配位置數，用匹配位置數除以比較區域中之總位置數(即窗口大小)，且將結果乘以 100 來獲得序列一致性

百分比。在某些實施例中，窗口大小為至少20個核苷酸位置，例如至少25-50個核苷酸。在其他實施例中，窗口大小係大於50個核苷酸。在某些實施例中，窗口大小係整個天然存在之蛋白質激酶。在其他實施例中，窗口大小為至少對應天然存在蛋白質激酶上ATP結合位點之序列。

在結合蛋白質激酶使用時，本文所用術語"抑制"係指本發明化合物至少部分降低蛋白質激酶活性之能力。不期望受任何特定理論束縛，據信蛋白質激酶抑制劑可直接與ATP競爭特定激酶之結合袋，或與激酶交互作用以使結合袋不再適用於ATP。化合物可抑制蛋白質激酶之量可藉由多種相關技藝已知分析方法來確定。舉例而言，可將化合物稀釋於可接受緩衝液(例如MOPS、EDTA、Brij-35、Glycerol、NaCl、BSA、HEPES、Triton X-100、或TRIS)中，且在特定量ATP(例如在某些情況下為 $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}]$)及受質肽存在下使其暴露於蛋白質激酶中。培養及終止後，取等份來測定與激酶活性相關之納入受質肽中之磷酸根(例如 $\gamma\text{-}^{33}\text{P}$)之量。舉例而言，可用閃爍計數器來量測電離輻射以確定所納入 $\gamma\text{-}^{33}\text{P}$ 之量。可將該值與適宜對照相比，例如在不存在抑制劑之情況下實施之相同製程。在某些實施例中，在約0.1 μM 之抑制劑濃度下，本發明抑制劑可抑制指定蛋白質激酶活性之至少約30%。在某些實施例中，在約0.1 μM 之抑制劑濃度下，本發明抑制劑可抑制指定蛋白質激酶活性之至少約45%。在某些實施例中，在約0.1 μM 之抑制劑濃度下，本發明抑制劑可抑制指定蛋白質激

酶活性之至少約50%。在某些實施例中，在約0.1 μM 之抑制劑濃度下，本發明抑制劑可抑制指定蛋白質激酶活性之至少約55%。在某些實施例中，在約1.0 μM 之抑制劑濃度下，本發明抑制劑可抑制指定蛋白質激酶活性之至少約40%。在某些實施例中，在約1.0 μM 之抑制劑濃度下，本發明抑制劑可抑制指定蛋白質激酶活性之至少約50%。在某些實施例中，在約1.0 μM 之抑制劑濃度下，本發明抑制劑可抑制指定蛋白質激酶活性之至少約75%、80%、85%、或90%。在某些實施例中，在約1.0 μM 之抑制劑濃度下，本發明抑制劑可抑制指定蛋白質激酶活性之約95%。在某些實施例中，測定抑制量之分析係在ATP存在下實施。在某些實施例中，測定抑制量之分析係在10 μM ATP存在下實施。在某些實施例中，測定抑制量之分析係在 $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}]$ 存在下實施。在某些實施例中，測定抑制量之分析係在可提供約500 cpm/pmol之特定活性之 $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}]$ 量存在下實施。在某些實施例中，測定抑制量之分析係在痕量 $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}]$ 存在下實施。

本文所用"治療"定義為將治療藥劑(例如本發明特定多激酶抑制劑)施用或投與患者或來自患者之分離組織或細胞系。患者一般具有疾病或病症、疾病或病症之症狀、或易患疾病或病症之素質。治療之目的的一般係治癒、癒合、減輕、緩解、補救、改善、或改良該疾病、病症、症狀或素質。本文所用"經治療"係指疾病或病症被治癒、癒合、減輕、緩解、補救、改善、或改良。舉例而言，本發明治療

方法提供本文所述抑制劑之投與以使特定癌症或特定種類癌症(例如 MEK1 相關癌症)之進程減慢或停止。本發明治療方法另外包括投與抑制劑以治癒特定癌症。

術語"有效用藥量"或"有效劑量"定義為足以達成期望效應之量。術語"期望效應"一般係指當將本發明化合物或組合物投與個體時熟習此項技術者預期之任何結果。在某些實施例中，期望效應係指疾病或病症完全消除。在其他實施例中，期望效應係指疾病或病症之部分治療。在其他實施例中，期望效應係指疾病或病症之症狀的完全或部分治療。舉例而言，在某些實施例中，期望效應係實體腫瘤之縮小。在另一實施例中，期望效應係實體腫瘤之消除。術語"治療有效用藥量"定義為足以在已患有疾病之個體中治癒或至少部分阻止疾病及其並發症之量。

本文所用術語"個體"係指諸如哺乳動物等動物，其包括(但不限於)人類、靈長類、牛、綿羊、山羊、馬、豬、犬、貓、兔、豚鼠、大鼠、小鼠或其他牛科物種、羊類物種、馬科物種、犬科物種、貓科物種、齧齒類物種或鼠科物種。在某些實施例中，個體為人類。

結合本發明各實施例列舉多個數值及範圍，例如組合物中本發明化合物之量。應理解，除非另外明確表明，否則本發明意欲涵蓋屬於所列舉數值及範圍之所有數值及範圍。

本文所用術語"穩定"一般係指化合物具有足以容許製造之穩定性且其可在充足時間內維持化合物之完整性以供檢

測。在某些實施例中，本發明穩定化合物係彼等可在充足時間內維持其完整性以可用於本文所詳述之目的者。舉例而言，即使前藥最終在體內被代謝，亦可將其視為"穩定"。

本文所用"烷基"包括具有一或多個碳原子之飽和烴，其包括直鏈烷基(例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基等)、環烷基(或"環烷基"或"脂環族"或"碳環"基團)(例如環丙基、環戊基、環己基等)、具支鏈烷基(異丙基、第三丁基、第二丁基、異丁基等)、及烷基取代烷基(例如烷基取代環烷基及環烷基取代烷基)。在某些實施例中，直鏈或具支鏈烷基在其骨架中可具有8個或更少碳原子(例如，對於直鏈烷基為C₁-C₈，對於具支鏈烷基為C₃-C₈)。在某些實施例中，直鏈或具支鏈烷基在其骨架中可具有6個或更少碳原子(例如，對於直鏈烷基為C₁-C₆，對於具支鏈烷基為C₃-C₆)。在其他實施例中，烷基包括約1至4個碳原子。在其他實施例中，烷基包括約1至3個碳原子。在其他實施例中，烷基包括約1或2個碳原子。術語"低碳烷基"係指鏈中具有1至6個碳原子之烷基，且係指環結構中具有3至6個碳原子之環烷基。術語"C₁-C₆"(如在"C₁-C₆烷基"中)意指含有1至6個碳原子之烷基。術語"烯基"及"炔基"係指類似於烷基之不飽和脂肪族基團，但其分別含有至少一個碳-碳雙鍵或碳-碳三鍵。

本文所用術語"胺"或"胺基"係指式-NR^aR^b之未經取代或經取代部分基團，其中R^a及R^b各自獨立地為氫、烷基、芳基、或雜環基，或R^a及R^b與其所連接之氮原子一起形成環

中具有3至8個原子之環狀部分基團。因此，除非另外說明，否則術語胺基包括諸如六氫吡啶基或吡咯啶基等環胺基部分基團。

對於連接性，舉例而言，"芳基烷基"係經芳基取代之烷基(例如苯甲基(即苄基))。"烷基芳基"係經烷基取代之芳基(例如：對甲基苯基(即對甲苯基))。因此，術語咪唑基-烷基係指經咪唑基部分基團取代之烷基。

若特定指出，則包括上述彼等基團在內之本發明化合物之化學部分基團可"經取代或未經取代"。在某些實施例中，術語"經取代"意指部分基團具有位於部分基團上之非氫取代基(即在大多數情況下替代氫)，其使分子可實施其既定功能。應瞭解，"取代"或"經...取代"包括隱含前提，即此取代應與經取代原子及取代基之容許效價一致，且該取代達成穩定化合物，例如其不會自發經歷轉化(例如經由重排、環化、消去等)。本文所用術語"經取代"意指包括有機化合物之所有可容許取代基。廣義上，可容許取代基包括有機化合物之非環狀及環狀、具支鏈及無支鏈、碳環及雜環、芳族及非芳族取代基。如本文所述，本發明化合物可具有一或多個取代。

當本文中使用的諸如"烷基芳基"、"芳氧基"及類似名稱等複合化學名稱時，其應理解為與化學結構之核心具有特定連接性。列於右側最遠處之部分基團(例如"烷基芳基"中之芳基)係與核心直接連接之部分基團。亦即，舉例而言，在結構 $V-CH_2CH_2CH_3$ 中，當變量"V"係烷基芳基時，結構

應理解為係烷基-芳基- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

本文所用術語"化合物"欲意指由分子組成之物質，且分子係由原子組成。化合物可為任何天然或非天然材料，例如肽或多肽序列、有機或無機分子或組合物、核酸分子、碳水化合物、脂質或其組合。化合物一般係指化學實體，其係呈固態、液態或氣態，且係呈粗混合物形式或已經純化及分離。化合物涵蓋化學化合物自身以及(若可用)化合物之非晶形及晶體形式，包括多晶型形式，該等形式係以混合物存在或分開存在；化合物之游離酸及游離鹼形式；化合物之同分異構體，包括幾何異構體、光學異構體、及互變異構體，該等光學異構體包括對映異構體及非對映異構體、手性異構體及非手性異構體，該等光學異構體包括經分離光學異構體或光學異構體之混合物(包括消旋及非消旋混合物)；該等幾何異構體包括反式及順式形式，其中同分異構體可係呈經分離形式或存於與一或多種其他同分異構體之摻合物中；化合物之同位素，包括含氘-及含氚-化合物，且包括含有放射性同位素之化合物，包括治療-及診斷-有效的放射性同位素；化合物之多聚體形式，包括二聚形式、三聚形式等形式；化合物之鹽，包括酸加成鹽及鹼加成鹽，包括有機抗衡離子及無機抗衡離子，且包括兩性離子形式，其中若化合物係與兩種或更多種抗衡離子相連，則該兩種或更多種抗衡離子可相同或不同；及化合物之溶合物，包括半溶合物、單溶合物、二溶合物等，包括有機溶合物及無機溶合物，該等無機溶合物包括

水合物；其中若化合物係與兩種或更多種溶劑分子相連，則該兩種或更多種溶劑分子可相同或不同。

在某些實施例中，術語"化合物"明確表示小分子。本文所用術語"小分子"係指自身不為基因轉錄或轉譯產物(例如蛋白質、RNA、或DNA)且較佳具有低分子量之化合物(例如分子量低於約2,000道爾頓(Da)之有機分子)。在某些實施例中，小分子之分子量低於約1,500 Da。在其他實施例中，小分子之分子量低於約1,000 Da。在其他實施例中，小分子之分子量低於約750 Da。在其他實施例中，小分子之分子量低於約500 Da。

本文所用詞組"醫藥上可接受之前藥"係指化合物之衍生物，其通常具有顯著降低之藥理活性，且含有在體內易於去除從而產生作為藥理活性物質之母體分子之額外部分。前藥之實例係酯，其在體內解離以產生目標化合物。各種化合物之前藥及衍生母體化合物以產生前藥之材料及方法係已知的且可經調整至適合本發明。

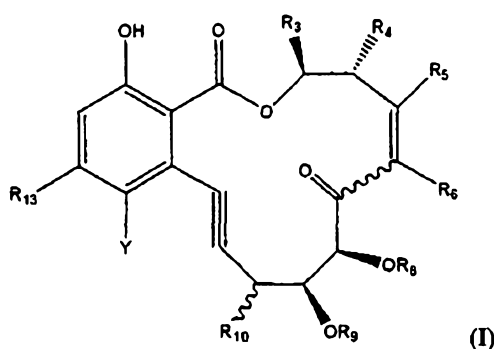
本文所用術語"酯"係指具有式 $R'-COOR$ 之基團，其中 R' 或 R 中的一個基團係(例如)烷基、鹵代烷基或芳香族基團，且 R' 或 R 中之另一基團係活性部分基團。"醫藥上可接受之酯"係指用作前藥之酯，例如在體內其核心結構經歷至少部分去除(例如藉由水解或其他解離)之酯。

本文所用術語"保護基團"係指可暫時經封阻以使反應可在多官能化合物之另一反應性位點選擇性進行之特定官能部分基團(例如，O、S或N)。在較佳實施例中，保護基團

以良好產率選擇性反應以獲得對經保護反應穩定之經保護受質；必須藉由易於獲得且較佳無毒性之不攻擊其他官能團之試劑來以良好產率選擇性去除保護基團；保護基團形成易於分離之衍生物(更佳不產生新立體中心)；且保護基團具有最小額外官能度以避免形成其他反應位點。

本發明化合物

在某些實施例中，本發明化合物包括式(I)化合物：



其中

R₃係選自由H及C₁₋₆烷基組成之群之部分基團；

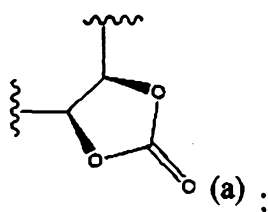
R₄係經0、1、2、或3個鹵素部分基團取代之C₁₋₆烷基；

R₅係氫；

R₆係選自由H及鹵素組成之群之部分基團；其中R₅及R₆可為順式或反式；

R₈為H；

R₉係選自由H及三氟甲基羰基組成之群之部分基團；
或R₈及R₉與核心結構一起形成式(a)雜環二基：



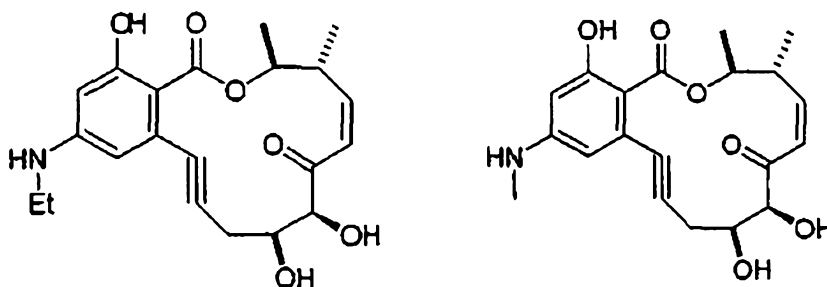
R_{10} 係選自由氫及羥基組成之群之部分基團；

R_{13} 係選自由 C_{1-6} 烷基胺基及 C_{1-6} 烷氧基組成之群之部分基團，其各自經 0、1、2、或 3 個羥基部分基團取代；

Y 係選自由氫、鹵素及羥基組成之群之部分基團。

在某些實施例中， R_3 為甲基。在某些實施例中， R_4 係甲基或三氟甲基。在某些實施例中， R_6 係 H 或氟。在某些實施例中， R_5 及 R_6 係順式。在其他實施例中， R_5 及 R_6 係反式。在某些實施例中， Y 係 H、F、Cl 或 Br。在某些實施例中， R_{13} 係未經取代 C_{1-6} 烷基胺基，例如甲基胺基或乙基胺基。

在某些實施例中，化合物係至少一種選自由以下組成之群之化合物：



及其醫藥上可接受之鹽或前藥。

本發明化合物可包括一或多個不對稱中心，且因此可以各種異構形式存在，例如立體異構體及/或非對映異構體。因此，本發明化合物及醫藥組合物可呈單一對映異構

體、非對映異構體或幾何異構體形式，或者可呈立體異構體之混合物形式。在某些實施例中，本發明化合物為對映異構純化合物。在某些其他實施例中，提供立體異構體或非對映異構體之混合物。

除非另外說明，否則本發明化合物亦可具有一或多個雙鍵，其可作為Z或E異構體存在。本發明另外涵蓋呈實質上不含其他異構體之單一異構體形式或呈各種異構體之混合物(例如立體異構體之外消旋混合物)形式之化合物。

本發明化合物另外可作為一種結晶形式或結晶形式之組合存在，例如式(I)化合物之多晶型、溶合物或水合物。使用用於重結晶之不同溶劑或不同溶劑混合物、藉由在不同溫度下進行結晶、或藉由在結晶期間使用各種冷卻模式(自極快冷卻至極慢冷卻)可鑑別及/或製備各種多晶型形式。亦可藉由加熱或熔化化合物且隨後逐漸或快速冷卻來獲得不同結晶形式。可藉由固體探針NMR光譜、IR光譜、差示掃描熱測量定法、粉末X射線繞射圖及/或其他技術來確定多晶型之存在。

合成方法

可用於實踐本發明之製備化合物之指導可參見(例如)WO 05/023792中第32-38頁及WO 03/076424中第28-36頁以及其中所述實例。該等申請案之內容皆係以引用方式全部併入本文中。該等參考文獻以及關於聚環內酯化學之本文所含資訊及其他知識體系已為熟習此項技術者提供可用於合成本發明化合物之相關合成策略、保護基團、及其

他材料及方法之指導。舉例而言，上述參考文獻提供關於製備與本文所述化合物或相關中間體類似之化合物之背景資訊，以及關於調配、使用及投與該等化合物之資訊。

本文亦提供關於各種實例性化合物及其中間體之具體指導及實例。因此，藉由本文之實例可進一步理解本發明化合物及其製備，該等實例闡釋製備或使用該等化合物之某些方法。然而，應瞭解該等實例不限制本發明。目前已知或可進一步研發之本發明改變形式被視作屬於本文所述及下文所主張之本發明範疇內。

根據本發明，可使用任何可用技術來製造或製備本發明化合物或包括其之組合物。舉例而言，可使用多種溶液相合成方法，例如下文所詳述之彼等方法。或者或另外，可使用相關技藝已知之各種組合技術、平行合成法及/或固相合成方法中之任一種來製備本發明化合物。

可用於合成本發明化合物之起始材料及試劑可自多個商業供應商購得或可藉由熟習此項技術者已知之方法來製備。可使用習用技術來分離及純化本發明起始材料、中間體及化合物，包括過濾、蒸餾、結晶、層析、及諸如此類。可使用習用方法來判別其特性，包括物理常數和光譜數據。

範例中提供本發明化合物之合成實例。應瞭解，本文所述方法可應用於本文所揭示之每種化合物及其等效物。此外，試劑及起始材料係為熟習此項技術者所熟知。儘管上文所引用參考文獻中所述方案說明某些實例性化合物，但

應瞭解，可使用替代性起始材料產生本發明之其他類似物。

除非特別說明，否則可將反應混合物冷卻至室溫或更低溫度，之後在需要時用水或飽和氯化銨水溶液驟冷。藉由在水與適宜水不混溶性溶劑(例如乙酸乙酯、二氯甲烷、二乙醚)之間分配來提取期望產物。用水隨後用飽和鹽溶液適當洗滌含提取物之期望產物。倘若認為含提取物之產物含有殘留氧化劑，則在實施上述洗滌程序之前用存於飽和碳酸氫鈉水溶液中10%亞硫酸鈉溶液洗滌提取物。倘若認為含提取物之產物含有殘留酸，則在上述洗滌程序之前用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌提取物(期望產物自身具有酸性特徵之彼等情況除外)。倘若認為含提取物之產物含有殘留鹼，則在上述洗滌程序之前以10%檸檬酸水溶液洗滌提取物(期望產物自身具有鹼性特徵之彼等情況除外)。洗滌後，經無水硫酸鎂乾燥含提取物之期望產物，隨後過濾。隨後藉由在適當溫度(一般低於45°C)及低壓下旋轉蒸發去除溶劑來分離粗產物。

倘若三苯基氧化膦係反應之主要副產物，則將反應混合物直接添加至大體積經充分攪拌之己烷中。藉由過濾去除所得三苯基氧化膦之沈澱物且以常用方式處理濾液。

除非特別提及，否則使用層析純化。層析純化係指使用單一溶劑或混合溶劑作為洗脫劑在二氧化矽上實施之快速管柱層析。合併含有洗脫物且經適宜純化之期望產物且在低壓及適宜溫度(一般低於45°C)下將其濃縮至恒重。若為

固體，則以最終產物之固體形式對其實施生物學測試。若期望或需要實施冷凍乾燥，則一般將最終化合物溶於50%水性乙腈中或其他適宜溶劑或溶劑混合物中，將其過濾且轉移至玻璃瓶中，然後在高度真空中實施冷凍乾燥，之後實施生物學測試。

醫藥組合物

在本發明另一態樣中提供醫藥組合物，其提供任一種本文所述化合物(或其醫藥上可接受之鹽或酯)，且視需要包含醫藥上可接受之載劑。在某些實施例中，該等組合物視需要另外包含一或多種額外治療藥劑。或者，可配合一或多種其他治療藥劑之投與來將本發明化合物投與有需要之患者。舉例而言，可以醫藥組合物形式與本發明化合物共同投與或輸注之額外治療藥劑可為經批准以供治療癌症之抗癌藥物，如本文中更詳細闡述者，或其可為在食品及藥物管理局(Food and Drug Administration)中正在審批且最終可獲得批准以供治療癌症之多種藥劑中之任一種。亦應瞭解，某些本發明化合物可以游離形式存在以供治療，或若需要可呈其醫藥上可接受之鹽或酯形式。

本文所用術語"醫藥上可接受之鹽"係指彼等在正確醫學判斷範圍內適用於接觸人類及低等動物組織而不會產生過度毒性、刺激、過敏反應及諸如此類且具有相應合理效益/風險比之鹽。胺、羧酸及其他類型化合物之醫藥上可接受之鹽係為相關技藝所熟知。舉例而言，S.M. Berge等人在以引用方式併入本文之*J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19

(1977)中詳細闡述醫藥上可接受之鹽。鹽可在本發明化合物之最終分離及純化器件原位製備，或者可分別藉由使游離鹼或游離酸官能團與適宜試劑反應來製備，如下文所概述。舉例而言，可使游離鹼官能團與適宜酸反應。此外，倘若本發明化合物具有酸性部分基團，則其醫藥上可接受之適宜鹽可包括諸如鹼金屬鹽(例如鈉鹽或鉀鹽)；及鹼土金屬鹽(例如鈣鹽或鎂鹽)等金屬鹽。醫藥上可接受之無毒性酸加成鹽之實例係用無機酸(例如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及高氯酸)或有機酸(例如乙酸、草酸、馬來酸、酒石酸、檸檬酸、琥珀酸或丙二酸)或藉由使用相關技藝所用其他方法(例如離子交換)形成之胺基鹽。其他醫藥上可接受之鹽包括己二酸鹽、藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡萄糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙烷磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、煙酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、新戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對-甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽及諸如此類。代表性鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽包括鈉、

鋰、鉀、鈣、鎂、及諸如此類。其他醫藥上可接受之鹽包括(若適宜)使用抗衡離子(例如鹵離子、氫氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳烷基磺酸根及芳基磺酸根)形成之無毒性銨、四級銨、及胺陽離子。

此外，本文所用術語"醫藥上可接受之酯"係指在體內水解之酯且包括在人體內易於分解而獲得母體化合物或其鹽之彼等。適宜酯基團包括(例如)衍生自醫藥上可接受之脂肪族基羧酸(尤其鏈烷酸、鏈烯酸、環烷酸及烷二酸)之彼等，其中每一烷基或烯基部分基團較佳具有不超過6個碳原子。特定酯之實例包括甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、丙烯酸酯及丁二酸乙酯。

如上所述，本發明醫藥組合物視需要可包含醫藥上可接受之載劑，其在本文中可包括適於所期望特定劑型之任一及所有溶劑、稀釋劑、或其他液體媒劑、分散或懸浮助劑、表面活性劑、等滲劑、增稠或乳化劑、防腐劑、固體黏合劑、潤滑劑及諸如此類。Remington's Pharmaceutical Sciences，第16版，E. W. Martin (Mack Publishing公司，Easton，Pa.，1980)揭示用於調配醫藥組合物之各種載劑及其已知製備技術。除非任何常規載劑介質與本發明化合物不相容(例如因產生任何不期望生物學效應或以有害方式與醫藥組合物之任何其他組份交互作用)，否則認為其使用屬於本發明範疇內。可用作醫藥上可接受之載劑之材料的某些實例包括(但不限於)：糖類，例如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，例如玉米澱粉和馬鈴薯澱粉；纖維素及其

衍生物，例如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；粉狀黃耆膠；麥芽；明膠；滑石粉；賦形劑，例如可可油及栓劑蠟；油類，例如花生油、棉子油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；二醇，諸如丙二醇；酯類，例如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，例如氫氧化鎂及氫氧化鋁；海藻酸；無熱原水；等滲鹽水；林格氏溶液(Ringer's solution)；乙醇及磷酸鹽緩衝溶液、以及其他無毒性相容性潤滑劑，例如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂，以及著色劑、釋放劑、塗佈劑、甜味劑、矯味劑及芳香劑，根據調配者的判斷，防腐劑及抗氧化劑亦可存於組合物中。

可將本發明組合物調配至具有任何期望濃度。在某些實施例中，調配組合物之方式使得其包含至少治療有效量。在某些實施例中，調配組合物之方式使得其所包含之量不導致一或多種不期望副作用。在某些實施例中，調配組合物之方式使得化合物以以下濃度存在：介於約1 mg/mL與約20 mg/mL之間；介於約1 mg/mL與約15 mg/mL之間；介於約1 mg/mL與約10 mg/mL之間；介於約2 mg/mL與約9 mg/mL之間；介於約3 mg/mL與約8 mg/mL之間；介於約4 mg/mL與約7 mg/mL之間；介於約4 mg/mL與約6 mg/mL之間。在某些實施例中，調配組合物之方式使得化合物以約5 mg/mL之濃度存在。

治療方法

在某些實施例中，本發明化合物至少部分基於其抑制

MEK1活性之能力而可用於治療及/或預防多種癌症，如本文中更詳細闡述者。實例性癌症包括實體腫瘤、白血病、淋巴瘤及骨髓瘤，例如多發性骨髓瘤、B-細胞淋巴瘤、慢性淋巴細胞性白血病、急性髓樣白血病、黑素瘤、卵巢癌、甲狀腺癌、胰腺癌、神經膠質瘤，例如星形細胞瘤、多形性膠質母細胞瘤及其他CNS腫瘤、結腸直腸癌及/或乳癌。因此，在某些態樣中，本發明係關於在個體中治療及/或預防癌症之方法。舉例而言，在某些實施例中，本發明係關於個體中癌症之治療，其中治療導致腫瘤細胞消退。在其他實施例中，本發明係關於在個體中治療MEK1相關癌症之方法。在其他實施例中，本發明係關於在個體中治療NF- κ B相關癌症之方法。本發明方法一般包括將有效量之包含本發明化合物之組合物投與個體以治療癌症。

本文所用術語"MEK1相關癌症"係指與MEK1之活性或功能相關或受其侵襲之癌症。本文更詳細地論述實例性MEK1相關癌症，且其可包括與B-RAF突變相關之癌症，例如黑素瘤、卵巢癌、甲狀腺癌、結腸直腸癌及/或乳癌。本文所用術語"NF- κ B相關癌症"係指與NF- κ B之活性或功能相關或受其侵襲之癌症。實例性NF- κ B相關癌症更詳細地闡述於本文中，且可包括多發性骨髓瘤及B-細胞淋巴瘤。

正常細胞向癌症細胞之惡性轉化通常需要達成若干致癌特性，例如不受控細胞分裂、對程序性細胞死亡(細胞凋亡)之抵抗、侵入及血管發生。據信該等惡性轉化特性係

導致信號轉導迴路失調之遺傳改變積累之結果。該等遺傳改變可為導致諸如Ras等關鍵信號轉導子組成型活化之點突變，或該等改變可涉及諸如受體酪胺酸激酶表皮生長因子受體(EGFR)及ErbB2等完整基因，其在包括乳房腫瘤及肺腫瘤在內之多種主要人類癌症中過度表現。該等遺傳改變經常導致共同下游信號轉導途徑之組成型活化，例如促分裂原活化蛋白(MAP)激酶級聯：c-Raf-1、MEK1、Erk 1/2、p38及JNK。已發現該等信號轉導途徑在多種人類癌症中組成型活化，且該等途徑之超活化可與癌症患者中之不良預後及對化學治療之抵抗相關。因此，在某些實施例中，靶向MEK1之本發明化合物抑制腫瘤細胞中之異常信號轉導途徑，其進而可藉由阻斷c-Raf-1/MEK1/Erk 1/2途徑來導致腫瘤消退。

在某些實施例中，本發明化合物包括表現MEK1抑制劑活性之彼等。因此，在某些實施例中，在約0.1 μ M之濃度下，本發明抑制劑可將MEK1活性抑制至少約50%。在某些實施例中，在約0.1 μ M之濃度下，本發明抑制劑可將MEK1活性抑制至少約51%。在某些實施例中，在約0.1 μ M之濃度下，本發明抑制劑可將MEK1活性抑制至少約52%。在某些實施例中，在約0.1 μ M之濃度下，本發明抑制劑可將MEK1活性抑制至少約53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%或甚至60%。在其他實施例中，在約1.0 μ M之濃度下，本發明抑制劑可將MEK1活性抑制至少約85%。在其他實施例中，在約1.0 μ M之濃度下，本發明抑

制劑可將MEK1活性抑制至少約86%。在其他實施例中，在約1.0 μM 之濃度下，本發明抑制劑可將MEK1活性抑制至少約87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、或甚至95%。

在某些實施例中，本發明化合物抑制MEK1。舉例而言，在某些實施例中，本發明化合物表現低於10 μM 之 IC_{50} 值。在某些其他實施例中，本發明化合物表現低於7.5 μM 之 IC_{50} 值。在某些實施例中，本發明化合物表現低於5 μM 之 IC_{50} 值。在某些其他實施例中，本發明化合物表現以下 IC_{50} 值：低於2.5 μM 、低於1 μM 、低於0.75 μM 、低於0.5 μM 、低於0.25 μM 、低於0.1 μM 、低於75 nM或低於50 nM。本發明意欲涵蓋所列數值間之所有範圍及數值。

基於RAS-MAPK信號傳導途徑在調節來自衆多種人類腫瘤之細胞生長及存活中之核心作用，其亦可視作抗癌治療之重要途徑(圖1)。MEK1係在RAS及RAF蛋白之下游，其在癌症中經常突變且具有異常活性。因此本發明組合物及方法之有吸引力之靶係基於B-RAF突變具有升高MEK信號轉導之腫瘤。

據信Ras/Raf/MEK/ERK信號轉導途徑可在不同類型細胞中調節細胞增殖。在經轉化細胞系中經常觀察到該途徑中之突變且該等突變經常與人類癌症相關。舉例而言，Davies等人(*Nature* 417, 949-954, 2002)在67%惡性黑素瘤及12%結腸直腸癌中鑒定出B-RAF(Raf之同型異構體)體細胞錯義突變。所有突變皆發生在具有單一取代之激酶結構

域內，例如 V600E(V599E)，其佔該等突變之 90%。經突變 B-RAF 蛋白具有升高激酶活性，此導致 MEK 之組成型活化，其之後觸發 ERK 磷酸化並活化下游途徑。據信包括黑素瘤在內之 B-RAF 突變癌症係 MEK 抑制劑之有吸引力的治療靶。在黑素瘤及結腸直腸癌中 B-RAF 突變之頻率及針對該等疾病晚期之有效治療的相對缺乏表明，在該等癌症類型中抑制 B-RAF 活性可為重要新策略。此外，在某些實施例中，B-RAF 突變可用作 "患者富集策略" 之分子標記 (即用於靶向可受益於本發明組合物及方法之具有 B-RAF 突變之患者)。

在某些實施例中，本發明化合物係 B-RAF 突變癌症癌症細胞生長之抑制劑，且因此可選擇性靶向 B-RAF 突變癌症。因此，在某些實施例中，本發明提供治療 B-RAF 突變癌症之組合物及方法。本發明化合物包括如下之化合物：其針對 B-RAF 突變癌症表現抗增殖活性；對在體外或在使用科學上可接受之模型之動物研究中維持之適宜細胞系表現抗增殖效應；及/或表現有利治療特性 (例如安全性、有效性、及穩定性)。

在某些實施例中，本發明化合物可用於治療及/或預防具有升高 MEK 信號轉導之腫瘤，包括 (但不限於) 具有 B-RAF 突變之彼等。多種蛋白質已作為升高 MEK 信號轉導之靶而受到關注 (參見下表 1，其為 Nature Reviews Cancer: 4:937-947, 2004 中表 1 之修改形式)。該等蛋白質中之突變可導致 MEK-ERK 途徑之活化。具體而言，卵巢癌、甲狀

腺癌、結腸直腸癌及黑素瘤顯示高B-RAF突變頻率。

表 1

腫瘤類型	患者腫瘤中之途徑突變
結腸癌	KRAS (45%)、B-RAF (12%)
胰腺癌	KRAS (90%)
卵巢癌	B-RAF (30%)
黑素瘤	NRAS(15%)、B-RAF (67%)
非小細胞肺癌	KRAS (35%)
甲狀腺乳頭狀癌	HRAS、KRAS及NRAS (60%)；B-RAF (30-70%)
ALL, AML	NRAS (30%)

因此，在某些實施例中，本發明方法包括治療及/或預防具有升高MEK信號轉導之腫瘤之方法，該等腫瘤包括(但不限於)具有B-RAF突變之彼等。在某些實施例中，本發明化合物可用於治療及/或預防黑素瘤、結腸直腸癌、卵巢癌及/或甲狀腺癌。因此，在某些實施例中，本發明方法包括治療及/或預防B-RAF突變癌症之方法。在某些實施例中，本發明化合物可用於治療及/或預防具有V600E突變之癌症。在某些實施例中，本發明方法包括治療及/或預防具有V600E突變之B-RAF突變癌症之方法。

同樣，據信在某些實施例中，本發明化合物可用於靶向血液惡性腫瘤以及實體腫瘤。在某些實施例中，本發明化合物表現可能藉由抑制MEKK1達成且顯示為非霍奇金氏B-細胞淋巴瘤之細胞凋亡之抗癌活性，MEKK1係NF- κ B活化之上游分子，其可導致對細胞凋亡之化學抵抗。因此，

在某些實施例中，本發明方法包括治療及/或預防血液惡性癌症細胞生長，例如白血病(例如慢性淋巴細胞性白血病、急性髓樣白血病)、骨髓瘤(例如多發性骨髓瘤)及淋巴瘤(例如B-細胞淋巴瘤)。

在其他實施例中，本發明化合物抑制NF- κ B之活性。舉例而言，在某些實施例中，本發明化合物表現低於10 μ M之IC₅₀值。在某些其他實施例中，本發明化合物表現低於7.5 μ M之IC₅₀值。在某些實施例中，本發明化合物表現低於5 μ M之IC₅₀值。在某些其他實施例中，本發明化合物表現以下IC₅₀值：低於2.5 μ M、低於1 μ M、低於0.75 μ M、低於0.5 μ M、低於0.25 μ M、低於0.1 μ M、低於75 nM、低於50 nM、低於25 nM、低於10 nM、低於7.5 nM或低於5 nM。本發明意欲涵蓋所列數值間之所有範圍及數值。

在其他實施例中，本發明化合物在體外抑制腫瘤細胞系生長。舉例而言，在某些實施例中，本發明化合物表現低於10 μ M之IC₅₀值。在某些其他實施例中，本發明化合物表現低於7.5 μ M之IC₅₀值。在某些實施例中，本發明化合物表現低於5 μ M之IC₅₀值。在某些其他實施例中，本發明化合物表現以下IC₅₀值：低於2.5 μ M、低於1 μ M、低於0.75 μ M、低於0.5 μ M、低於0.25 μ M、低於0.1 μ M、低於75 nM或低於50 nM。本發明意欲涵蓋所列數值間之所有範圍及數值。

在某些實施例中，本發明化合物在體內導致腫瘤消退，例如在適宜癌症細胞異種移植模型中。在某些實施例中，

在適宜癌症細胞異種移植模型中本發明化合物使腫瘤大小降低至開始投與化合物時腫瘤大小之70%以下。在某些實施例中，在適宜癌症細胞異種移植模型中本發明化合物使腫瘤大小降低至開始投與化合物時腫瘤大小之65%以下。在某些實施例中，在適宜癌症細胞異種移植模型中本發明化合物使腫瘤大小降低至開始投與化合物時腫瘤大小之60%以下、55%以下、或50%以下。本發明意欲涵蓋所列數值間之所有數值及範圍。

在某些實施例中，本發明化合物在體內引起腫瘤生長抑制，例如在適宜癌症細胞異種移植模型中。在某些實施例中，在適宜癌症細胞異種移植模型中，與對照動物相比，在經治療動物中本發明化合物導致腫瘤生長抑制 $>50\%$ (即"經治療"腫瘤大小 $<50\%$ "對照"腫瘤大小；或T/C值 $<50\%$)。在某些實施例中，本發明化合物之T/C值 $<70\%$ 。在某些實施例中，本發明化合物之T/C值 $<65\%$ 、 $<60\%$ 、或 $<55\%$ 。本發明意欲涵蓋所列數值間之所有數值及範圍。

在某些實施例中，本發明化合物表現針對NF- κ B之抑制活性。因此，其可用於治療及/或預防與NF- κ B活性相關之癌症。在某些實施例中，本發明化合物可用於治療及/或預防血液惡性腫瘤，例如多發性骨髓瘤及/或B-細胞淋巴瘤。在某些實施例中，本發明化合物有益於在常規化學治療中經由NF- κ B活化顯示抵抗之癌症患者。

根據本發明，可在相關技藝已知任一可用分析中分析本發明化合物以鑒定具有(例如)MEK1抑制活性、NF- κ B活化

抑制活性及癌症細胞生長抑制活性之化合物。舉例而言，分析可為細胞性或非細胞性、活體內或活體外、高通量或低通量模式等。

劑量及投與模式

應瞭解，根據本發明方法可使用可有效治療癌症之任何用量及任一途徑投與化合物及組合物。因此，本文所用表述"有效量"係指足以抑制腫瘤細胞生長之藥劑量，或指足以降低癌症影響之量。端視個體物種、年齡及全身狀況、疾病嚴重程度、具體抗癌藥劑、其投與模式及諸如此類，個體間所需確切量而變化。本發明化合物較佳以便於投與且均勻給藥之劑量單位形式來調配。本文中所用表述"劑量單位形式"係指適用於待治療患者之治療藥劑之物理分散單位。然而應理解，本發明化合物及組合物之總日用量將由出診醫師在正確醫學判斷範圍內決定。任一具體患者或生物體之特定治療有效劑量濃度可取決於各種因素，包括所治療病症及該病症之嚴重程度；所用特定化合物之活性；所用特定組合物；患者之年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食；所用特定化合物之投與時間、投與途徑及排泄速度；治療持續時間；與所用特定化合物組合或同時使用之藥物；及醫學界已知之類似因素(參見(例如)Goodman and Gilman's, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", 第10版, A. Gilman、J. Hardman及L. Limbird編輯, McGraw-Hill Press, 155-173, 2001, 其全文係以引用方式併入本文中)。

在某些實施例中，以全身方式投與化合物或組合物。本文所用"全身性投與"係指使本發明化合物可以全身方式施用之任一方式。舉例而言，全身性投與涵蓋經腸(例如經口及經直腸)及非經腸投與方法。在某些實施例中，全身性投與涵蓋靜脈內投與、腹腔內投與、肌內投與、冠狀動脈內投與、動脈內投與(例如投與至頸動脈中)、皮內投與、皮下投與、經皮遞送、氣管內投與、關節內投與、心室內投與、吸入(例如氣溶膠)、大腦內、經鼻、經臍帶、經口、眼內、經肺投與、導管注入、藉由栓劑及直接注射至組織中、或全身吸收性局部或黏膜投與。黏膜投與包括藉由(例如)吸入、滴鼻劑、滴眼劑等投與呼吸組織；藉由(例如)栓劑經肛門或經陰道途徑投與；及諸如此類。在某些實施例中，經靜脈內投與本發明組合物。

應瞭解本發明化合物可以含有習用非毒性醫藥上可接受之載劑及佐劑之劑型、調配物或(例如)適宜遞送裝置或植入物全身性投與以使化合物效力最優化。舉例而言，可將本發明化合物與適宜賦形劑一起調配為醫藥組合物，在將組合物投與個體後，其可以受控方式全身性釋放活性物質。或者或此外，可優化化合物劑型設計以增強投與後之化合物效力。當單獨或組合使用時，上述戰略(即藥物輸入之劑型設計及速率控制)可使化合物效力顯著增強且被視為本發明一部分。

此外，在以期望劑量用醫藥上可接受之適宜載劑調配後，本發明醫藥組合物可以以下方式投與人類及其他動

物：經口、經直腸、非經腸、腦池內、陰道內、腹膜腔內、局部(如藉由粉劑、軟膏、乳霜或滴劑)、經口腔(以經口或鼻噴霧形式)或諸如此類。在某些實施例中，可以約0.001 mg/kg至約50 mg/kg、約0.01 mg/kg至約25 mg/kg、或約0.1 mg/kg至約10 mg/kg個體體重/天之劑量濃度每天一或多次投與本發明化合物以獲得期望治療效應。亦應瞭解，可以小於0.001 mg/kg或大於50 mg/kg(例如50-100 mg/kg)之劑量投與個體。在某些實施例中，以經口或非經腸方式投與化合物。在某些實施例中，藉由每周間歇式投藥一至三次來實施投與。

在某些實施例中，可以約1-500 mg/m²；例如約5-400 mg/m²；約10-250 mg/m²之劑量濃度每周一或多次投與本發明化合物以獲得期望治療效應。本發明亦涵蓋屬於所列範圍內之特定範圍及數值。

在某些實施例中，可以靜脈內方式每周一至五次投與本發明化合物。在某些實施例中，可以靜脈內方式每周一次投與本發明化合物。在某些實施例中，可以靜脈內方式每周兩次投與本發明化合物。在某些實施例中，可以靜脈內方式每周三次投與本發明化合物。

經口投與之液體劑型包括(但不限於)醫藥上可接受之乳劑、微型乳劑、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除活性化合物外，液體劑型可含有相關技藝常用之惰性稀釋劑(例如水或其他溶劑)、增溶劑及乳化劑，例如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、

1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油(尤其棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及山梨醇酐脂肪酸酯、及其混合物。除惰性稀釋劑之外，口服組合物亦可包括佐劑，例如潤濕劑、乳化及懸浮劑、甜味劑、矯味劑及芳香劑。

可根據已知技術使用適宜分散劑或潤濕劑及懸浮劑來調配可注射製劑，例如無菌可注射水性或油性懸浮液。無菌可注射製劑亦可為存於非經腸可接受之無毒稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液、懸浮液或乳液，例如存於1,3-丁二醇中之溶液。可用可接受媒劑及溶劑尤其為水、林格氏溶液、U.S.P.及等滲氯化鈉溶液。此外，通常使用無菌固定油作為溶劑或懸浮介質。出於此目的，可使用任一溫和固定油，包括合成單-或二甘油酯。此外，在可注射製劑中可使用諸如油酸等脂肪酸。

可注射調配物可(例如)藉由經由細菌截留過濾器過濾或藉由納入呈無菌固體組合物形式之殺菌劑來滅菌，該殺菌劑可在使用前溶於或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中。

為延長藥物效應，通常期望減緩來自皮下或肌內注射之藥物的吸收。此可藉由使用液體懸浮液或具有弱水溶性之結晶或非晶形材料來達成。則藥物之吸收速率取決於其溶解速率，且此溶解速率進而取決於晶體尺寸及結晶形式。或者，非經腸投與藥物形式之延遲吸收可藉由使藥物溶解或懸浮於油性媒劑中來達成。可藉由在生物可降解聚合物

(例如，聚交酯-聚乙醇酸交酯)中形成藥物之微囊基質來製備可注射儲積形式。根據藥物與聚合物之比率及所用具體聚合物之性質可控制藥物釋放率。其他生物可降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酐)。可注射儲積調配物亦係藉由將藥物誘陷至與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備。

經直腸或陰道投與之組合物較佳為栓劑，其可藉由將本發明化合物與適宜無刺激性賦形劑或載劑(例如可可油、聚乙二醇或栓劑蠟)混合來製備，該等賦形劑或載劑在環境溫度下為固體但在體溫下為液體，因而其可在直腸或陰道腔內融化並釋放活性化合物。

經口投與之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、粉劑及顆粒。在該等固體劑型中，活性化合物係與至少一種醫藥上可接受之惰性賦形劑或載劑(例如，檸檬酸鈉或磷酸二鈣)及/或以下物質混合：a)填充劑或擴充劑，例如，澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及矽酸，b)黏合劑，例如羧甲基纖維素、藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及阿拉伯膠，c)保濕劑，例如甘油，d)崩解劑，例如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽、及碳酸鈉，e)溶液阻滯劑，例如石蠟，f)吸收促進劑，例如四級銨化合物，g)潤濕劑，例如鯨蠟醇及甘油單硬脂酸酯，h)吸收劑，例如高嶺土(kaolin)及膨潤土，及i)潤滑劑，例如滑石粉、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉，及其混合物。在膠囊、錠劑及丸劑情況下，劑型亦

可包含緩衝劑。

在使用諸如乳糖(lactose或milk sugar)及高分子量聚乙二醇等賦形劑之軟質及硬質填充明膠膠囊中，亦可使用類似類型之固體組合物作為填充劑。可用諸如腸溶包膜及醫藥調配領域熟知的其他包膜等包膜及外殼來製備錠劑、糖衣丸、膠囊、丸劑及顆粒之固體劑型。其視需要可含有遮光劑且亦可具有在某部分腸道僅釋放或優先釋放且視需要以延遲方式釋放活性成份之組成。可使用包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。在使用諸如乳糖(lactose或milk sugar)及高分子量聚乙二醇等賦形劑之軟質及硬質填充明膠膠囊中，亦可使用類似類型之固體成份作為填充劑。

活性化合物亦可呈具有一或多種上述賦形劑之微囊封化形式。可用諸如腸溶包膜、釋放控制包膜及醫藥調配界熟知的其他包膜等包膜及外殼來製備錠劑、糖衣丸、膠囊、丸劑及顆粒之固體劑型。在該等固體劑型中，活性化合物可與至少一種惰性稀釋劑(例如蔗糖、乳糖及澱粉)混合。如在正常實踐中，該等劑型亦可包含除惰性稀釋劑外之其他物質，例如製錠潤滑劑及諸如硬脂酸鎂及微晶纖維素等其他製錠助劑。在膠囊、錠劑及丸劑情況下，劑型亦可包含緩衝劑。其視需要可含有遮光劑亦可具有在某部分腸道僅釋放或優先釋放且視需要以延遲方式釋放活性成份之組成。可用包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。

本發明涵蓋本發明化合物之醫藥上可接受之局部調配物。本文中所用術語"醫藥上可接受之局部調配物"意指對

於藉由向表皮施用調配物而用於皮下投與本發明化合物之醫藥上可接受之任何調配物。在本發明某些實施例中，局部調配物包含載劑系統。醫藥上有效載劑包括(但不限於)溶劑(例如醇類、多元醇、水)、乳霜、洗劑、軟膏劑、油、硬膏、脂質體、粉劑、乳劑、微型乳劑、及緩衝溶液(例如低滲或緩衝鹽水)或相關技藝已知用於局部投與藥物之任何其他載劑。參照相關技藝標準參考文本可獲得相關技藝已知載劑之更全面列表，例如由Mack Publishing公司(Easton, Pa.)出版之Remington's Pharmaceutical Sciences，第16版(1980)及第17版(1985)，其揭示內容全部以引用方式併入本文中。在某些其他實施例中，本發明局部調配物可包含賦形劑。可使用相關技藝已知任何醫藥上可接受之賦形劑來製備本發明醫藥上可接受之局部調配物。可包括於本發明局部調配物中之賦形劑之實例包括(但不限於)防腐劑、抗氧化劑、保濕劑、軟化劑、緩衝劑、增溶劑、其他滲透劑、皮膚防護劑、表面活性劑、及推進劑、及/或與本發明化合物組合使用之其他治療藥劑。適宜防腐劑包括(但不限於)醇類、四級胺、有機酸、對羥基苯甲酸及酚類。適宜抗氧化劑包括(但不限於)抗壞血酸及其酯、亞硫酸氫鈉、丁基化羥基甲苯、丁基化羥基苯甲醚、生育酚及諸如EDTA及檸檬酸等螯合劑。適宜保濕劑包括(但不限於)甘油、山梨醇、聚乙二醇、脲及丙二醇。用於本發明之適宜緩衝劑包括(但不限於)檸檬酸、鹽酸及乳酸緩衝劑。適宜增溶劑包括(但不限於)四級銨鹽酸鹽、環糊精、

苯甲酸苄基酯、卵磷脂及聚山梨醇酯。可用於本發明局部調配物中之適宜皮膚防護劑包括(但不限於)維生素E油、尿囊素、二甲聚矽氧烷、甘油、礦脂及氧化鋅。

在某些實施例中，本發明醫藥上可接受之局部調配物至少包含本發明化合物及滲透增強劑。局部調配物之選擇將取決於若干因素，包括待治療病況、本發明化合物及所存在其他賦形劑之物理化學特徵、其在調配物中之穩定性、可用製造設備及成本限制。本文中所用術語"滲透增強劑"意指能輸送藥理活性化合物穿過角質層並進入表皮或真皮之藥劑，其中較佳發生極少或未發生全身吸收。已評估多種化合物增強藥物穿過皮膚之滲透速率之效力。參見(例如)Percutaneous Penetration Enhancers, Maibach H. I.及Smith H. E.(編輯), CRC Press公司, Boca Raton, Fla.(1995)(其研究各種皮膚滲透增強劑之使用和測試)及Buyuktimkin等人, Chemical Means of Transdermal Drug Permeation Enhancement in Transdermal and Topical Drug Delivery Systems, Gosh T. K., Pfister W. R., Yum S. I.(編輯), Interpharm Press公司, Buffalo Grove, Ill.(1997)。在某些實例性實施例中，用於本發明之滲透劑包括(但不限於)甘油三酯(例如豆油)、蘆薈組合物(例如蘆薈凝膠)、乙醇、異丙醇、辛基苯基聚乙二醇、油酸、聚乙二醇400、丙二醇、N-癸基甲基亞砷、脂肪酸酯(例如肉豆蔻酸異丙酯、月桂酸甲酯、單油酸甘油酯、及丙二醇單油酸酯)及N-甲基吡咯啉酮。

在某些實施例中，組合物可呈軟膏、糊劑、乳霜、洗劑、凝膠、粉劑、溶液、噴霧、吸入劑或貼劑形式。在某些實例性實施例中，本發明組合物之調配物為乳霜，其可另外含有飽和或不飽和脂肪酸，例如硬脂酸、棕櫚酸、油酸、棕櫚油酸、十六醇或油醇，其中硬脂酸尤佳。本發明乳霜亦可含有非離子型表面活性劑，例如，聚氧-40-硬脂酸鹽。在某些實施例中，在無菌條件下將活性組份與醫藥上可接受之載劑及可能需要的任何必需防腐劑或緩衝劑混合。眼用調配物、滴耳劑及滴眼劑以涵蓋於本發明範圍內。此外，本發明涵蓋經皮貼劑之使用，其具有將化合物受控遞送至體內之額外優點。藉由將化合物溶解或分散於適當介質中來製造該等劑型。如上所述，亦可使用滲透增強劑來增加化合物穿過皮膚之通量。速率可藉由提供速率控制膜或藉由使化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制。

在某些實例性實施例中，本發明醫藥上可接受之局部調配物包含於毗鄰待治療皮膚區域施用之貼劑中。本文所用"貼劑"至少包含局部調配物及覆蓋層，以使得可將貼劑置於皮膚區域上。可結合本發明組合物及方法使用相關技藝已知之任何貼劑。

在某些實例性實施例中，本發明化合物可用作血管內支架之塗層。以此目的使用本發明化合物之指導可參見(例如)WO 05/023792。

共投與

亦應瞭解，可調配本發明化合物及醫藥組合物且可將其用於組合治療中，亦即化合物及醫藥組合物可與一種或多種其他期望治療藥劑或醫學程序一起調配或與其同時、在其之前或在其之後投與。用於組合治療方案中之特定治療組合(治療藥物或程序)應慮及期望治療藥物及/或程序之相容性及欲達成之期望治療效應。亦應瞭解，對於同一疾病所用療法可達成期望效應(例如，本發明化合物可與另一抗癌藥劑同時投與)，或其可達成不同效應(例如，控制任何有害效應)。

舉例而言，可與本發明抗癌藥劑組合使用之其他療法或抗癌藥劑包括外科手術、輻射療法(僅在少數實例中， γ -輻射療法、中子束輻射療法、電子束輻射療法、質子療法、近距輻射療法及全身放射性同位素療法，僅舉幾個例子)、內分泌療法、生物反應調節劑(干擾素、介白素及腫瘤壞死因子(TNF)，僅舉幾個例子)、高溫療法及冷凍療法、消弱任何副作用之試劑(例如，止吐藥)及其他經批准化學治療藥物，包括(但不限於)烷基化藥物(氮芥、苯丁酸氮芥、環磷醯胺、美法倫(Melphalan)、異環磷醯胺)、抗代謝藥物(甲氨蝶呤(Methotrexate))、嘌呤拮抗劑及嘧啶拮抗劑(6-巰基嘌呤、5-氟尿嘧啶、阿糖胞苷、二氟胞嘧啶(Gemcitabine))、紡錘體毒素(長春鹼(Vinblastine)、長春新鹼(Vincristine)、長春瑞賓(Vinorelbine)、紫杉醇(Paclitaxel))、鬼臼毒素(podophyllotoxin)(表鬼臼毒素(Etoposide)、伊立替康(Irinotecan)、拓撲替康

(Topotecan))、抗生素(阿黴素(Doxorubicin)、博萊黴素(Bleomycin)、絲裂黴素(Mitomycin))、亞硝基脲(亞硝基脲氮芥(Carmustine)、羅氮芥(Lomustine))、無機離子(順鉑(Cisplatin)、卡鉑(Carboplatin))、酶(天冬醯胺酶)、及激素(他莫昔芬(Tamoxifen)、亮丙瑞林(Leuprolide)、氟利坦(Flutamide)及甲地孕酮(Megestrol))，僅舉幾個例子。可與本發明化合物或組合物組合使用之其他抗癌藥劑包括治療性抗體或抗體片段，例如人、人化、嵌合、及/或單鏈抗體或抗體片段(例如Fv、Fab、Fab'、F(ab')₂、dAb)或諸如此類(例如曲司佐單抗(Trastuzumab)、貝伐單抗(Bevacizumab)、西土西單抗(Cetuximab)、利妥昔單抗(Rituximab))。關於最新癌症療法之更綜合論述參見The Merck Manual，第17版，1999，其全部內容係以引用方式併入本文中。經FDA批准之腫瘤學藥物之列表可亦參見國家癌症研究所(National Cancer Institute)(NCI)網站(www.nci.nih.gov)及食品及藥物管理局(FDA)網站(www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe - 參見附錄A)。

在某些實施例中，本發明化合物在組合療法中與另一抗癌藥劑表現出協同性。在某些實施例中，本發明化合物在組合療法中與SN-38(CPT-11之活性代謝物)表現出協同性。在某些實施例中，當與另一抗癌藥劑(例如SN-38(CPT-11之活性代謝物))組合使用時本發明化合物具有更強腫瘤細胞殺滅效率。

在某些實施例中，本發明醫藥組合物另外包含一或多種

額外治療活性成份(例如化學治療藥物及/或姑息劑)。出於本發明目的，術語"姑息性"係指著重於減輕疾病症狀及/或治療方案副作用之治療，但非治癒性治療。舉例而言，姑息治療涵蓋止痛劑、止吐藥物及抗噁心藥物。此外，化學治療、輻射治療及外科手術皆可以姑息方式使用(亦即用於減輕症狀而非治癒；例如用於縮小腫瘤及降低壓力、出血、疼痛及其他癌症症狀)。

治療套組

在某些態樣中，本發明提供實施本發明方法之套組。一般而言，醫藥封裝或套組包含一或多種本發明醫藥組合物之成份。舉例而言，套組可包括一或多個填充(完全或部分)有本發明化合物或組合物之容器。該等套組適於(例如)遞送諸如錠劑或膠囊等固體口服形式。在某些實施例中，套組包括多個單位劑量，且亦可包括具有以其既定用途之次序定向之劑量的卡片。若需要，可以(例如)數字、字母、或其他標記之形式或用日程插入件來提供記憶幫助，指明在投與劑量之治療方案中之天數。或者，可以與醫藥組合物劑量類似或不同之形式包括安慰劑劑量或鈣膳食補充品以提供每天攝取劑量之套組。在某些實施例中，套組包括套組中其他組份之使用說明或引導。在某些實施例中，套組包含本發明組合物及第二治療藥劑，以及關於共投與兩種藥劑之說明。視需要，該(等)容器可附帶有監管醫藥產品製造、使用及銷售的政府機構所規定形式的公告，該公告反映政府機構已批准用於人類之製造、使用或

銷售。

等效內容

熟習此項技術者僅使用常規實驗即可識別或能確定本文所述本發明具體實施例的許多等效形式。以下申請專利範圍意欲涵蓋該等等效形式。

以引用方式併入

在本申請案中所引用之所有參考文獻、專利及專利申請案之內容皆係以引用方式併入本文中。

範例

藉由闡釋製備或使用該等化合物之某些方法之實例可進一步瞭解本發明化合物及其製備。然而，應瞭解該等實例不限制本發明。目前已知或可進一步研發之本發明改變形式被視作屬於本文所述及下文所主張之本發明範疇內。

本文所列方案僅闡釋合成本發明化合物之某些方法，且應理解可獲得該等方案之各種修改形式。

實例1：化合物之合成

一般反應程序：

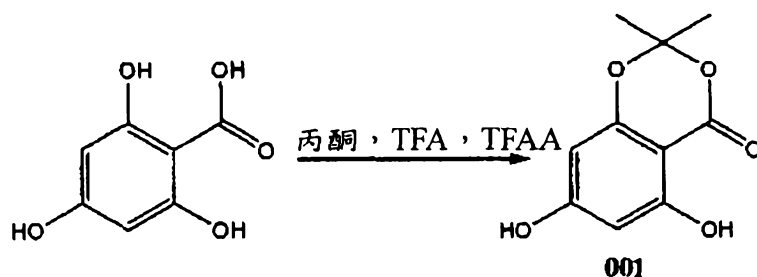
除非特別說明，否則使用磁力驅動攪拌棒攪拌反應混合物。惰性氣氛一般係指乾燥氫或乾燥氮。藉由反應混合物適宜樣品之薄層層析(TLC)、質譜(MS)、質子核磁共振(NMR)或高壓液相層析(HPLC)來監測反應。

常用縮寫包括 m-CPBA：間氯代過苯甲酸；DDQ：2,3-二氯-5,6-二氯基-1,4-苯醌；DEAD：偶氮二甲酸二乙酯；DIBAL-H：二異丙基氫化鋁；DMAP：N,N-二甲胺基吡

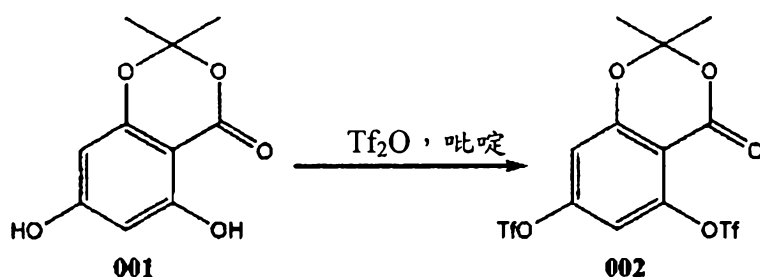
啖；DMF：N,N-二甲基甲醯胺；HMPA：六甲基磷醯胺；
LDA：二異丙基醯胺鋰；LiHMDS：雙(三甲基甲矽烷基)
醯胺鋰；PCC：氯鉻酸吡啶鎗；TBAF：四丁基氟化銨；
THF：四氫呋喃；CH₂Cl₂或DCM：二氯甲烷；MPM：對甲
氧基苄基；Boc：第三丁氧基胺基甲酸酯；TfOH：三氟甲
烷磺酸；Tf₂O：三氟甲烷磺酸酐；TFA：三氟乙酸；及
TFAA：三氟乙酸酐。

常用起始材料之合成

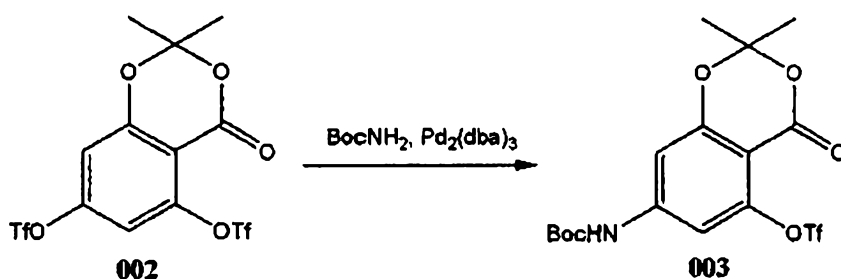
化合物 003：



在 40℃ 下向存於 350 mL 丙酮中之三羥基苯甲酸 (120 g) 溶液中攪拌添加 500 mL TFA (三氟乙酸)。1 h 後，在 40℃ 下添加 300 mL TFAA (三氟乙酸酐)。將混合物加熱 3 天。在低真空及 50℃ 下蒸餾混合物以去除溶劑。然後將粗產物與 4 L CH₂Cl₂ 一起蒸餾，用水、飽和 NaHCO₃ 洗滌，乾燥且濃縮以獲得 85 g 半純固體 001。使固體在 EtOH (1 g/ 2 mL) 中結晶以獲得 20 g 純晶體。然後藉由矽膠用 CH₂Cl₂ 至 5% MeOH/CH₂Cl₂ 純化母液以獲得 55 g 額外產物 001。



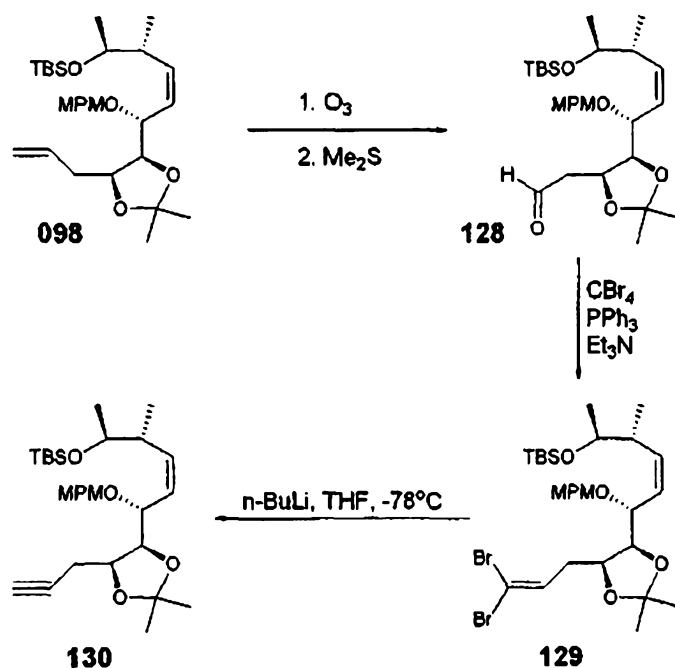
在 0°C 下於 3 h 內向存於 156 mL 吡啶中之 001 (50 g, 238 mmol) 之溶液中添加 Tf_2O (100 mL, 595 mmol, 2.5 當量)。然後使其升溫至室溫且攪拌 2 h。用水稀釋反應混合物。過濾反應混合物，且用水洗滌濾紙上之固體，在真空下乾燥以獲得 100 g 固體 002。



在 150 mL 甲苯中混合二三氟甲磺酸酯 002 (45.35 g)、 BocNH_2 (17.22 g)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4.38 g) 及 Pt-Bu_3 (4.38 g)。將三乙胺 (26.92 mL) 添加至此混合物中且在惰性氣氛及 80°C 下將反應物加熱 4 h。冷卻粗反應混合物且經由矽藻土墊過濾。濃縮濾液且將其於矽膠上用己烷/EtOAc (9:1、4:1) 純化以獲得 28.3 g 期望產物化合物 003。

本發明所選化合物之合成

化合物 137：

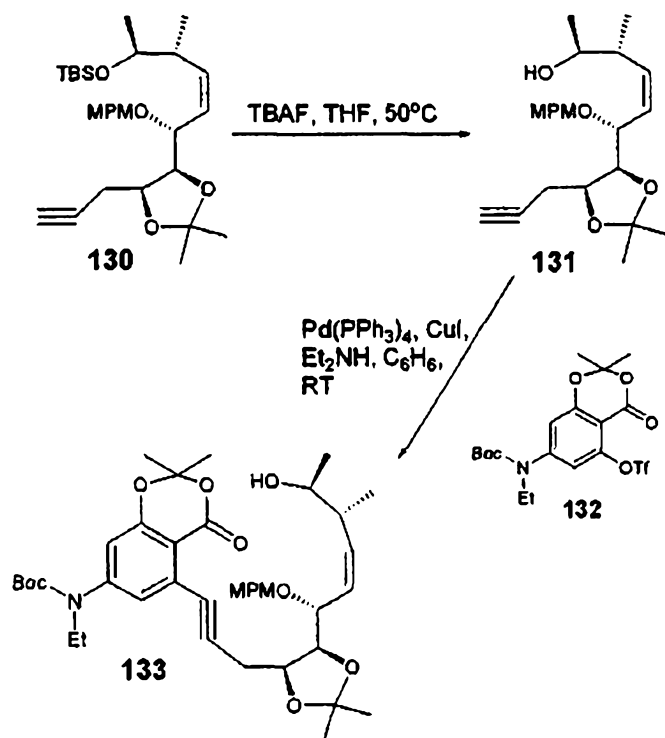


在 $-78^\circ C$ 下向存於 $MeOH/CH_2Cl_2$ (5 ml/5 ml) 中之化合物 098 (1.0 g, 1.98 mmol) 之溶液中鼓泡通入 O_3 。7 min 後，使 N_2 鼓泡通過 10 min 且添加 2 移液管之 Me_2S 。使反應混合物升溫至室溫且藉由蒸發去除溶劑。藉由矽膠層析實施純化而獲得化合物 128 (735 mg, 73%)。

在 $0^\circ C$ 下向含有存於 10 ml CH_2Cl_2 中之 CBr_4 (969 mg, 2.90 mmol) 及 PPh_3 (15.2 g, 5.80 mmol) 之反應燒瓶中添加存於 5 ml CH_2Cl_2 中之化合物 128 (734 mg, 1.45 mmol) 及 Et_3N (202 μl , 1.45 mmol) 之溶液。去除冰浴且在室溫下將反應混合物攪拌 1 小時。用己烷滴定後，藉由矽膠層析純化而獲得化合物 129 (557 g, 58%)。

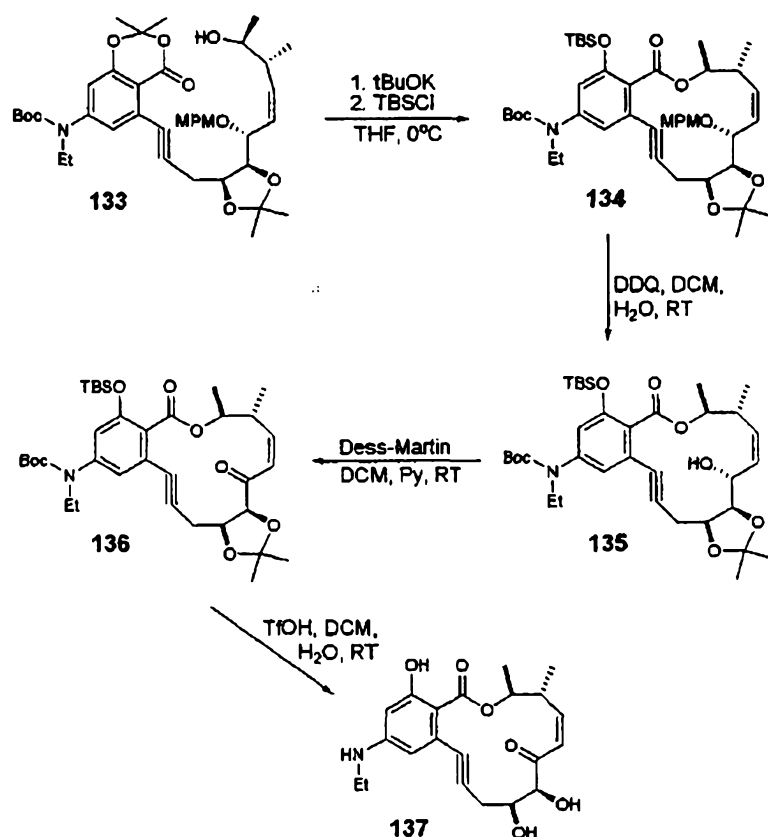
在 $-78^\circ C$ 下向存於 THF (5 ml) 中之化合物 129 (557 mg, 0.84 mmol) 之溶液中添加 $n-BuLi$ (840 μl , 2.5 M, 存於己烷中)。1 小時後用飽和 NH_4Cl 水溶液終止反應。用 MTBE 萃取水層。藉由矽膠層析純化而獲得化合物 130 (360 mg,

85%)。



在室溫下向存於THF(5 ml)中之化合物130(358 mg, 0.71 mmol)之溶液中添加TBAF(1.1 ml, 1.0 M, 存於THF中)。在50°C下將反應混合物加熱4小時。然後用MTBE稀釋混合物，用水及鹽水洗滌。藉由矽膠層析純化而獲得化合物131(277 mg, 100%)。

在室溫下向存於苯(1.8 ml)及Et₂NH(1.2 ml)中之化合物131(263.8 mg, 0.678 mmol)及化合物132(637.4 mg, 1.356 mmol)之溶液中添加Pd(PPh₃)₄(39.2 mg, 0.034 mmol)及CuI(12.9 mg, 0.068 mmol)。將反應混合物攪拌5小時。然後用MTBE稀釋混合物，用飽和NH₄Cl、飽和NaHCO₃及鹽水洗滌。藉由矽膠層析純化而獲得化合物133(251.5 mg, 52%)。



在 0°C 下以 0.1 ml/min 之速率向存於 THF (13.0 ml) 中之 t-BuOK (565 μ l, 1.0 M, 存於 THF 中) 之溶液中添加存於 THF (8.0 ml) 中之化合物 133 (200.0 mg, 0.28 mmol) 之溶液。1 小時後，添加 TBSCl (169 mg, 0.56 mmol)。5 分鐘後，用飽和 NaHCO₃ 使反應混合物驟冷，將其用水稀釋且用 MTBE 萃取。藉由矽膠層析純化而獲得化合物 134 (175.4 mg, 82%)。

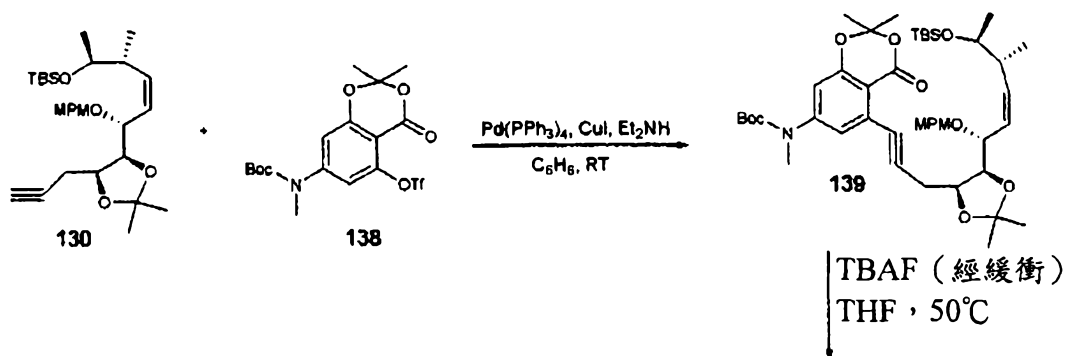
在室溫下向存於 DCM (4.0 ml) 及水 (1.0 ml) 中之化合物 134 (200.0 mg, 0.28 mmol) 之溶液中添加 DDQ (96.2 mg, 0.42 mmol)。2 小時後，用存於飽和 NaHCO₃ 水溶液中 10% Na₂S₂O₃ 終止反應且用 MTBE 萃取。藉由矽膠層析純化而獲得化合物 135 (133.1 mg, 74%)。

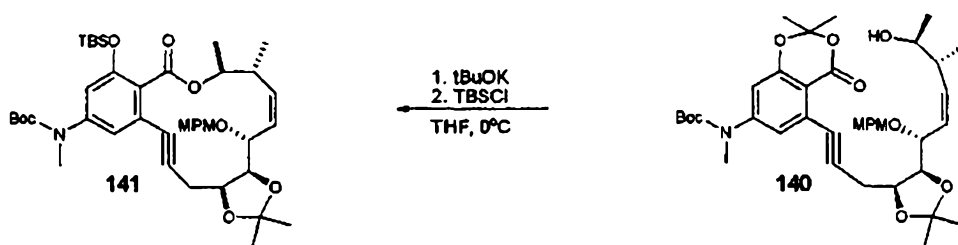
在室溫下向存於 DCM (3.0 ml) 中之化合物 135 (133.0 mg,

0.207 mmol)之溶液中添加吡啶(42.0 μ l, 0.518 mmol)及 Dess-Martin試劑(175.0 mg, 0.414 mmol)。1小時後，用存於飽和NaHCO₃水溶液中之10% Na₂S₂O₃終止反應且用DCM萃取。藉由矽膠層析純化而獲得化合物136(114.8 mg, 86%)。

在0°C下向存於DCM(2.0 ml)中之化合物136(113.0 mg, 0.176 mmol)之溶液中添加水(19.0 μ l, 1.056 mmol)及TfOH(46.0 μ l, 0.528 mmol)。將反應物升溫至室溫。30分鐘後，用飽和NaHCO₃終止反應且用DCM萃取。藉由矽膠層析純化而獲得化合物137(46.4 mg, 68%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.20 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.25 (t, J=6.8, 3H), 1.38 (d, J= 6.0, 3H), 2.47-2.48 (m, 2H), 2.85 (d, J=11.2Hz), 3.70-3.21 (m, 2H), 3.41-3.45 (m, 1H), 3.95 (d, J=5.2, 1H), 4.00-4.40 (m, 1H), 4.27-4.33 (m, 1H), 4.54-4.56 (m, 1H), 4.93-5.00 (m, 1H), 6.04 (d, J=2.4, 1H), 6.23-6.32 (m, 3H), 12.10 (s, 1H)。

化合物144：

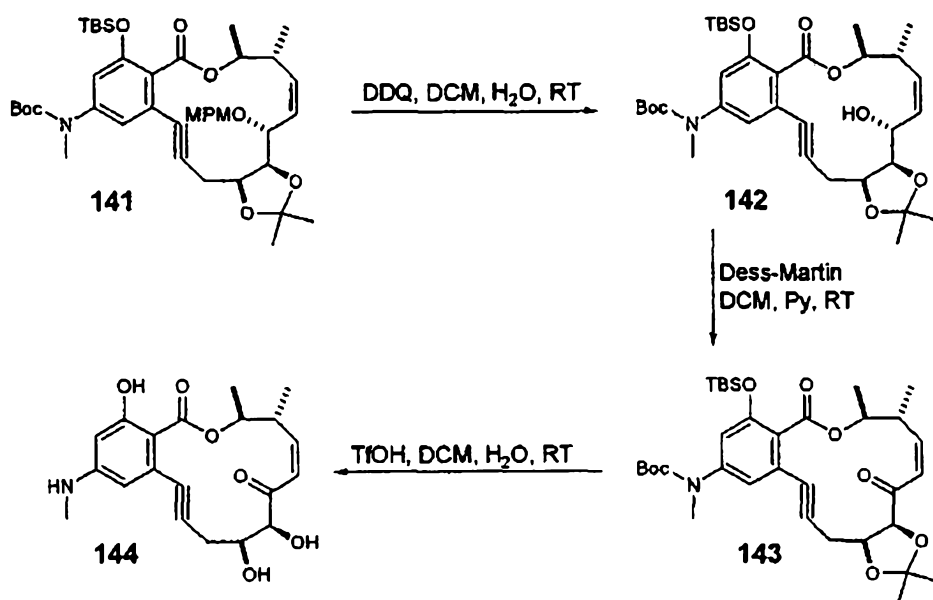




在室溫下向存於苯(2.2 ml)及 Et_2NH (1.5 ml)中之化合物 130(475 mg, 0.944 mmol)及化合物 138(558 mg, 1.227 mmol)之溶液中添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (55 mg, 0.0472 mmol)及 CuI (18 mg, 0.0944 mmol)。將反應混合物攪拌3小時。然後用MTBE稀釋反應混合物，用飽和 NH_4Cl 、飽和 NaHCO_3 及鹽水洗滌。藉由矽膠層析純化而獲得化合物 139(485 mg, 56%)。

在室溫下向存於THF(5.0 ml)中之化合物 139(485 mg, 0.60 mmol)之溶液中添加經緩衝TBAF(3.6 ml, 0.5 N, 經咪唑/ HCl 緩衝)。在 50°C 下將反應混合物加熱60小時。用MTBE稀釋反應混合物且用水及鹽水洗滌。藉由矽膠層析純化而獲得化合物 140(280.8 mg, 67%)。

在 0°C 下向存於THF(13.5 ml)中之 $t\text{-BuOK}$ (720 μl , 1.0 M, 存於THF中)之溶液中添加存於THF(13.5 ml)中之化合物 140(250 mg, 0.36 mmol)之溶液。2小時後，添加TBSCl(217 mg, 1.44 mmol)。5分鐘後，用飽和 NaHCO_3 使反應混合物驟冷，用水稀釋且用MTBE萃取。藉由矽膠層析純化而獲得化合物 141(155 mg, 52%)。



在室溫下向存於DCM(4.0 ml)及水(1.0 ml)中之化合物 141(153 mg, 0.204 mmol)之溶液中添加DDQ(69.5 mg, 0.306 mmol)。2.5小時後，用飽和 NaHCO_3 終止反應且用MTBE萃取。藉由矽膠層析純化而獲得化合物 142(124.0 mg, 96%)。

在室溫下向存於DCM(5.0 ml)中之化合物 142(124.0 mg, 0.197 mmol)之溶液中添加吡啶(40.0 μl , 0.492 mmol)及Dess-Martin試劑(167.0 mg, 0.394 mmol)。1小時後，用存於飽和 NaHCO_3 水溶液中之10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 終止反應且用DCM萃取。藉由矽膠層析純化而獲得化合物 143(122.8 mg, 99%)。

在 0°C 下向存於DCM(2.0 ml)中之化合物 143(54.5 mg, 0.087 mmol)之溶液中添加水(9.4 μl , 0.522 mmol)及TfOH(23.0 μl , 0.261 mmol)。使反應混合物升溫至室溫。30分鐘後，用飽和 NaHCO_3 終止反應且用DCM萃取。藉由矽膠層析純化而獲得化合物 144 (30.0 mg, 92%)。 ^1H NMR (400

MHz, CDCl_3) δ 1.20 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.38 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H), 2.47-2.48 (m, 2H), 2.85 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 3H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.94 (d, $J=5.2$), 4.12-4.19 (m, 1H), 4.28-4.33 (m, 1H), 4.54-4.56 (m, 1H), 4.93-5.00 (m, 1H), 6.05 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.33 (m, 2H), 12.11 (s, 1H)。

實例2

實施生化MEK1分析以研究本發明化合物是否係MEK1抑制劑。使用ELISA分析來評價化合物之生化MEK1抑制。所有分析皆係以96孔模式來實施。生化MEK1分析中使用經ERK2(MEK1之受質蛋白)塗佈之板。在不存在或存在測試化合物之情況下，MEK1(25 ng)以40 μL 之最終體積與50 mmol/L HEPES、20 mmol/L MgCl_2 、4 mmol/L MnCl_2 、及0.5 mmol/L Na_3VO_4 一起培養。藉由添加1 $\mu\text{mol/L}$ ATP來起始反應。在30°C下培養40分鐘後，排出反應混合物，之後用0.05% Tween20/PBS將板洗滌4次。在室溫下於每個孔中將100 μL 經1:4000稀釋之磷酸-ERK1/2單株抗體(Cell Signaling, MA)培養1.5小時。然後排出抗體且用0.05% Tween20/PBS將板洗滌6次。最後，添加100 μL 經1:2000稀釋之與HRP偶合之抗小鼠IgG抗體(Cell Signaling, MA)。培養90分鐘後，排出此抗體且用0.05% Tween20/PBS將板洗滌8次。然後藉由過氧化物酶反應使磷酸化ERK2顯影，且在450 nm下讀取。圖2係繪示MEK1分析結果之表。該等結果顯示，本發明化合物係具有低nM活性之有效MEK1抑制劑。

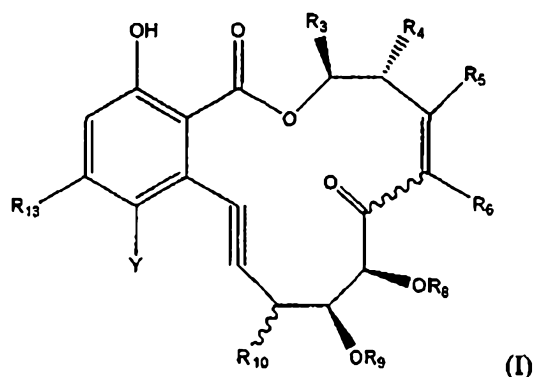
【圖式簡單說明】

圖1繪示RAS-MAPK信號傳導途徑之示意圖。

圖2闡述在生物學MEK1分析中本發明實例性化合物之結果。

五、中文發明摘要：

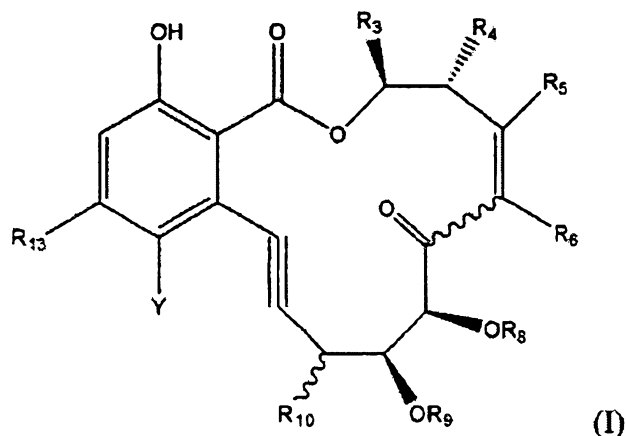
本發明提供一種化合物、醫藥組合物及治療特定癌症之方法。該等組合物一般可包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或酯及醫藥上可接受之載劑：



其中 R₃-R₆、R₈-R₁₀、R₁₃及Y係如本文所定義。

六、英文發明摘要：

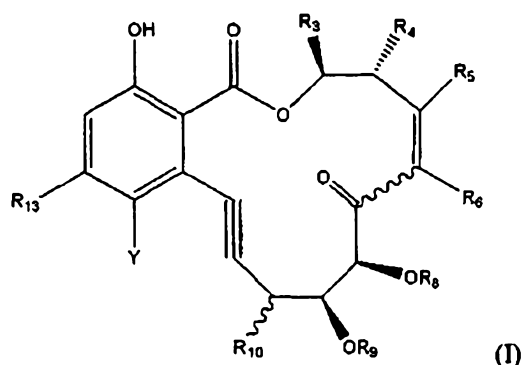
The present invention provides compounds, pharmaceutical compositions and methods for the treatment of specific cancers. Such compositions may generally comprise a compound of formula (I):



wherein R₃-R₆, R₈-R₁₀, R₁₃ and Y are as defined herein, or pharmaceutically acceptable salts or esters thereof; and a pharmaceutically acceptable carrier.

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或酯，



其中

R₃係選自由H及C₁₋₆烷基組成之群之部分基團；

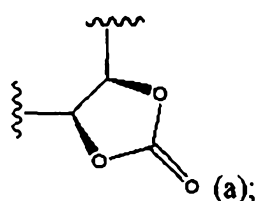
R₄係經0、1、2、或3個鹵素部分基團取代之C₁₋₆烷基；

R₅係氫；

R₆係選自由H及鹵素組成之群之部分基團；其中R₅及R₆可為順式或反式；

R₈為H；

R₉係選自由H及三氟甲基羰基組成之群之部分基團；或R₈及R₉與核心結構一起形成式(a)雜環二基：

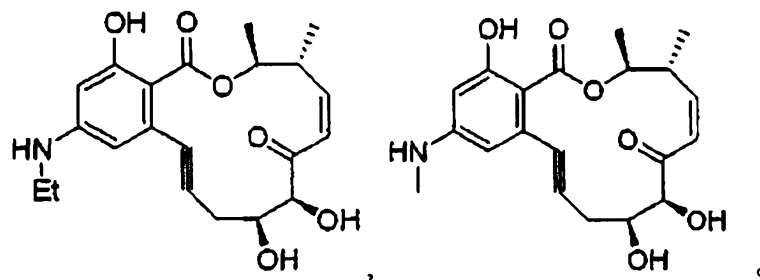


R₁₀係選自由氫及羥基組成之群之部分基團；

R₁₃係選自由C₁₋₆烷基胺基及C₁₋₆烷氧基組成之群之部分基團，其各自經0、1、2、或3個羥基部分基團取代；

Y係選自由氫、鹵素及羥基組成之群之部分基團。

2. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽或酯，其中 R_3 為甲基。
3. 如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或酯，其中 R_4 係選自由甲基及三氟甲基組成之群。
4. 如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或酯，其中 R_6 係選自由H及氟組成之群。
5. 如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或酯，其中 R_5 及 R_6 係反式。
6. 如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或酯，其中Y係選自由H、F、Cl及Br組成之群。
7. 如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或酯，其中 R_{13} 係未經取代之 C_{1-6} 烷基胺基。
8. 如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或酯，其中 R_{13} 係選自由甲基胺基及乙基胺基組成之群。
9. 如前述請求項中任一項之化合物及其醫藥上可接受之鹽或酯，其中該化合物係選自由具有以下結構之化合物組成之群：



10. 一種組合物，其包含如前述請求項中任一項之化合物及

醫藥上可接受之載劑。

11. 如請求項10之組合物，其中該組合物適用於經口投與。
12. 如請求項10之組合物，其中該組合物適用於靜脈內投與。
13. 一種在有需要之個體中治療癌症之方法，其包含以可有效治療該癌症之量將如請求項10-12中任一項之組合物投與給個體。
14. 如請求項13之方法，其中該癌症係MEK1相關癌症。
15. 如請求項13-14中任一項之方法，其中該癌症係B-RAF突變癌症。
16. 如請求項13之方法，其中該癌症係NF- κ B相關癌症。
17. 如請求項13-16中任一項之方法，其中該方法另外包含投與第二化學治療藥物。
18. 如請求項13-17中任一項之方法，其中該組合物係以介於約0.10 mg/kg至約25 mg/kg體重之劑量來投與。

十一、圖式：

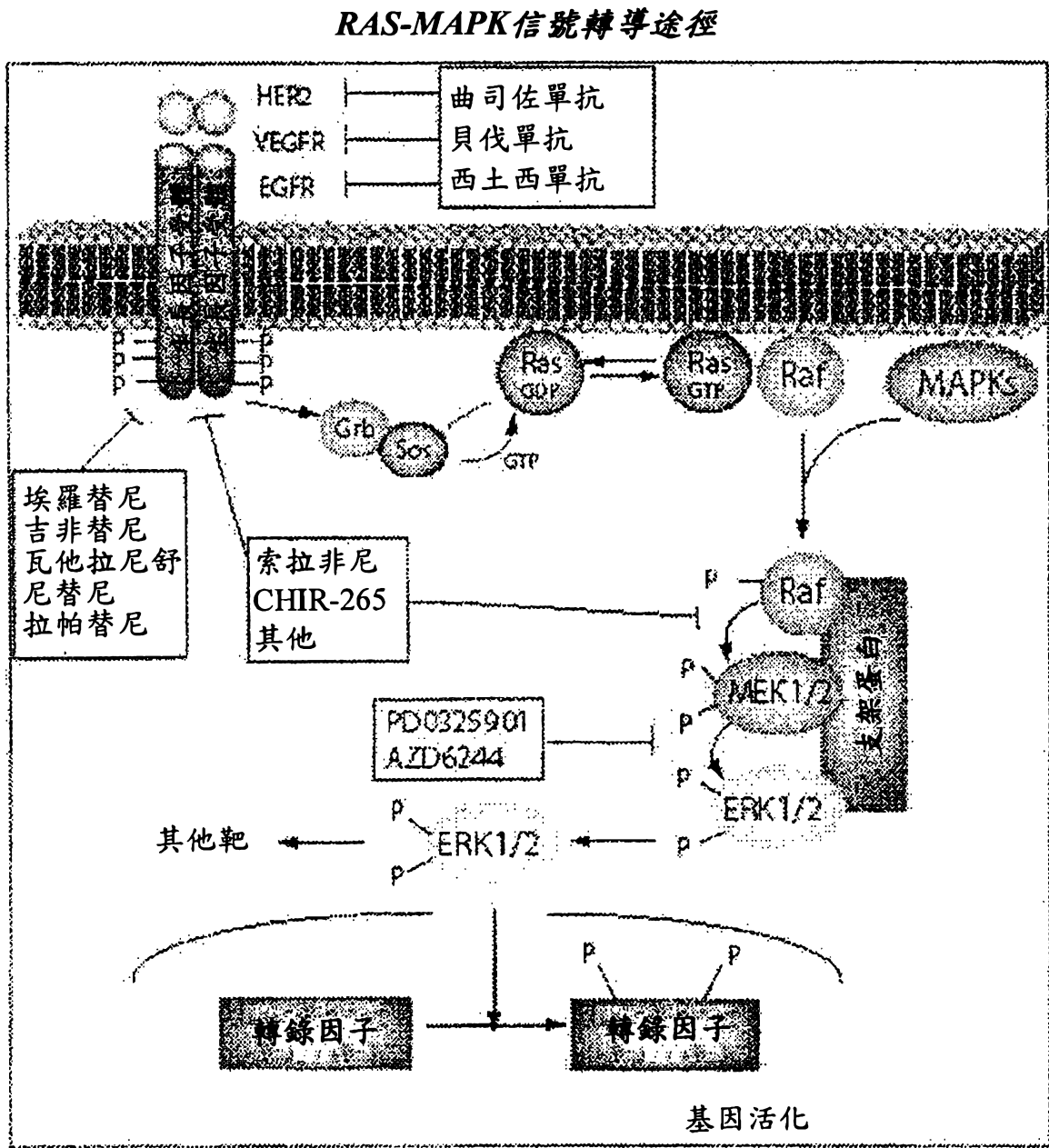


圖 1

生化MEK1 分析

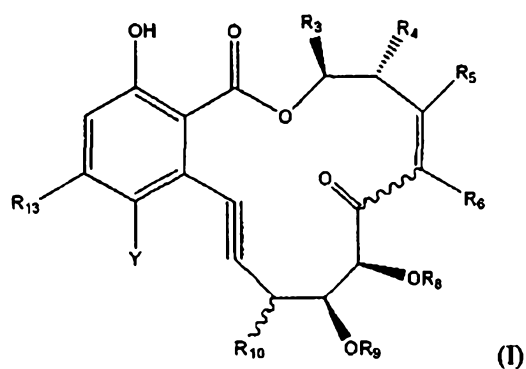
化合物	IC ₅₀ (nM)	
化合物 137	182	
化合物 144	75	104
	163	117

圖 2

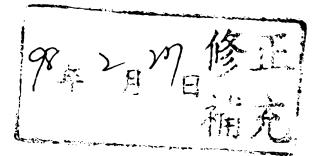
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

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： 97128175

※ 申請日期：

※IPC 分類：A61K 31/335 (2006.01)

C07B 313/60 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

玉米烯酮聚環內酯衍生物及其應用

ZEARALENONE MACROLIDE DERIVATIVES AND USES OF THE
SAME

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

日商衛材R&D企管股份有限公司

EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.

代表人：(中文/英文)

吉松 賢太郎

YOSHIMATSU, KENTARO

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本國東京都文京區小石川四丁目6番10號

6-10, KOISHIKAWA 4-CHOME, BUNKYO-KU, TOKYO 112-8088,
JAPAN

國 籍：(中文/英文)

日本 JAPAN

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 杜紅

DU, HONG

2. 王 約翰 (遠)

WANG, JOHN(YUAN)

國 籍：(中文/英文)

1. 中華人民共和國 P.R.C.

2. 美國 U.S.A.

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. 美國；2007年07月25日；60/951,892

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：

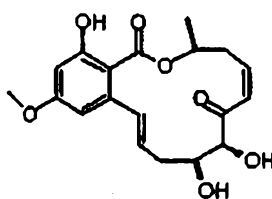
【發明所屬之技術領域】

本申請案主張優先於2007年7月25日申請之美國臨時專利申請案第60/951,892號之權利，該專利之全文係以引用方式併入本文中。

本發明係(至少部分)基於新穎玉米烯酮聚環內酯類似物之發現，其在結構內大環部分中具有三鍵。不期望受任何特定理論束縛，據信由於該等化合物可用作MEK1之抑制劑(如本文所確定)，因此其可用於治療癌症。

【先前技術】

F152(LL-Z1640-2)，即類玉米烯酮聚環內酯，係首先自搖瓶發酵中分離，其粗提取物可抑制纖毛原生動物梨形四膜蟲(*Tetrahymena pyriformis*)(參見McGahren等人，*J. Org. Chem.* 1978, 43, 2339)。



F152

儘管最初使用此天然產物進行之生物學研究未發現任何令人關注之具體活性，但人們認為存在製備其他衍生物及/或進一步發掘其生物學活性之可能性。舉例而言，F152及其某些同分異構體抑制磷酸化酶Mapk/Erk激酶(MEK)且可用於治療某些MEK相關癌症及特徵為形成新血管發生之其

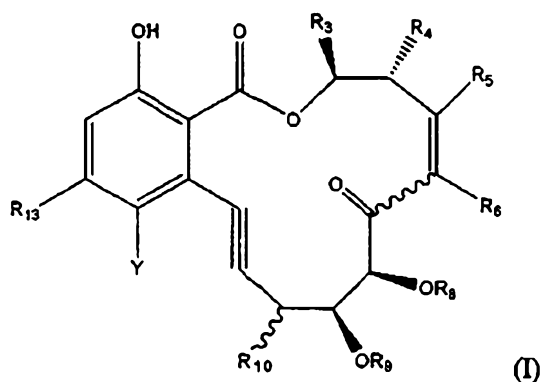
他疾病(參見(例如)英國專利第323 845號)。F152衍生物亦已顯示出具有作為酪胺酸激酶抑制劑之活性，其可用於(例如)治療癌症及炎症性病(參見(例如)歐洲專利第606 044 號；WO 00/38674；日本專利第8-40893 號；WO 96/13259；5,728,726；5,674,892；5,795,910)。然而，F152及其衍生物經常係藉由發酵技術及對天然產物之修飾來獲得，因此其可製備且可評估生物學活性之衍生物的數量及類型受限。此外，儘管F152及其某些衍生物已顯示具有有效體外活性，但該等化合物可能在生物學上不穩定(舉例而言，在小鼠及人類血漿中其易發生烯酮異構化)，由此限制對該等化合物作為治療人類或其他動物之治療藥物之研發。

近來，已顯示某些F152類似物係NF- κ B活化及MEK1之抑制劑(參見(例如)美國專利申請案第10/507,067號及美國專利公開案第US 2004/0224936號)。亦報導化合物可抑制AP-1活化及某些蛋白質激酶(例如MEKK、PDGFr、VEGFr)。根據該等作用機制表明，化合物可抑制各種促炎症及/或免疫細胞因子之產生，例如TNF α 、IL-1、IL-6、IL-8、IL-2等；且亦可在NF- κ B途徑調節下抑制各種促炎症分子之產生，例如自COX-2、ICAM-1及MMP-1及3產生之前列腺素等等。亦報導化合物能在AP-1途徑調節下經由抑制MEK1來抑制細胞增殖。此外，據報導化合物能抑制血管發生，此同樣係基於對VEGFr激酶之抑制活性及對

PDGFr激酶之弱抑制活性。

【發明內容】

在某些態樣中，本發明提供式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽及酯



其中

R_3 係選自由H及 C_{1-6} 烷基組成之群之部分基團；

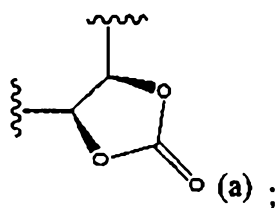
R_4 係經0、1、2、或3個鹵素部分基團取代之 C_{1-6} 烷基；

R_5 係氫；

R_6 係選自由H及鹵素組成之群之部分基團；其中 R_5 及 R_6 可為順式或反式；

R_8 為H；

R_9 係選自由H及三氟甲基羰基組成之群之部分基團；
或 R_8 及 R_9 與核心結構一起形成式(a)雜環二基：



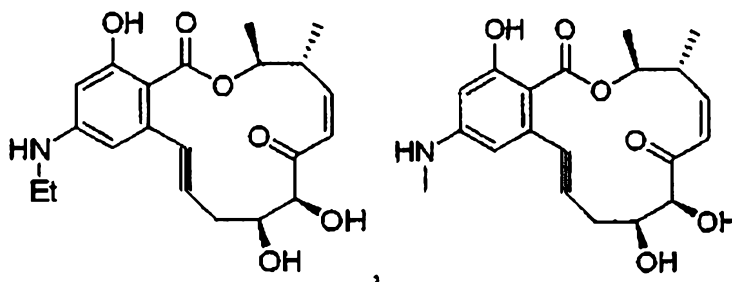
R_{10} 係選自由氫及羥基組成之群之部分基團；

R_{13} 係選自由 C_{1-6} 烷基胺基及 C_{1-6} 烷氧基組成之群之部分基團，該等基團每個皆係經 0、1、2、或 3 個羥基部分基團取代；

Y 係選自由氫、鹵素及羥基組成之群之部分基團。

在某些實施例中， R_3 為甲基。在某些實施例中， R_4 係甲基或三氟甲基。在某些實施例中， R_6 係氫或氟。在某些實施例中， R_5 及 R_6 為反式。在某些實施例中， Y 係 H、F、Cl 或 Br。在某些實施例中， R_{13} 係未經取代 C_{1-6} 烷基胺基。在某些實施例中， R_{13} 係選自由甲基胺基及乙基胺基組成之群。

在某些實施例中，式(I)化合物包括以下化合物：



及其醫藥上可接受之鹽及酯。

在某些態樣中，本發明提供包含任一上述化合物(例如式(I)化合物)及醫藥上可接受之載劑之組合物。在某些實施例中，組合物適用於經口投與。在某些實施例中，組合物適用於靜脈內投與。

在某些態樣中，本發明提供在有需要之個體中治療癌症之方法，其包含向該個體投與有效量之組合物以治療癌

症。在某些實施例中，癌症係MEK1相關癌症。在某些實施例中，癌症係B-RAF突變癌症。在某些實施例中，癌症係NF- κ B相關癌症。在某些實施例中，本發明方法另外包括投與第二化學治療藥物。在某些實施例中，本發明方法包括以約0.10 mg/kg體重至約25 mg/kg體重之劑量投與組合物。

在某些態樣中，本發明係關於式(I)化合物或包含式(I)化合物之組合物在治療中之應用。在其他態樣中，本發明係關於式(I)化合物或包含式(I)化合物之組合物在製造治療癌症之藥物中之應用。

【實施方式】

如 WO 05/023792及 WO 03/076424中所論述，據報導F152之某些類似物對MEK1具有抑制活性，其顯示增強之穩定性且係NF- κ B活化、AP-1活化及蛋白質激酶(例如MEKK、MEK1、PDGFr、VEGFr)之有效抑制劑。本發明至少部分地基於新類型F152聚環內酯類似物之發現，其在化合物之大環部分中包括三鍵，如本文中之較詳細描述。不期望受任何特定理論束縛，據信化合物係MEK1及/或NF- κ B之活性之穩定抑制劑。基於該等作用機制，本發明化合物可用於治療癌症，其包括(但不限於)實體腫瘤癌症、白血病、淋巴瘤、及骨髓瘤，例如慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、急性髓樣白血病(AML)、B-細胞淋巴瘤(例如非霍奇金氏(non-Hodgkin's) B-細胞淋巴瘤)、多發性骨髓瘤、黑素瘤、卵巢癌、甲狀腺癌、胰腺癌、神經膠質瘤，

例如星形細胞瘤、多形性膠質母細胞瘤及其他CNS腫瘤、結腸直腸癌及/或乳癌。

定義

為更簡潔明確地闡述申請專利範圍之標的，以下定義意欲提供關於本文所用特定術語之含義之指導。

應注意，除非另外說明，否則本文所用單數形式"一"及"該"包括"至少一"及"一或多"。因此，例如，提及"醫藥上可接受之載劑"時其包括兩種或更多種載劑之混合物以及單一載劑，及諸如此類。

本文所用特定蛋白質激酶不僅包括天然存在之激酶(例如MEK1及本文明確提及之其他激酶)，且亦包括經修飾激酶。因此，在某些實施例中，本發明化合物抑制與天然存在之對應物共有至少90%序列一致性之激酶。在其他實施例中，本發明化合物抑制與天然存在之對應物共有至少95%序列一致性之激酶。在其他實施例中，本發明化合物抑制與天然存在之對應物共有至少97%序列一致性之激酶。在其他實施例中，本發明化合物抑制與天然存在之對應物共有至少99%序列一致性之激酶。與天然存在之對應物共有序列一致性之激酶可為天然存在之激酶或合成激酶。術語"序列一致性"一般係指兩個聚核苷酸或多肽序列基於殘基間基礎在特定比較區域中之一致程度。術語"序列一致性百分比"係藉由以下方法來計算：在比較區域中比較兩個最佳比對序列，確定兩個序列中出現相同核酸鹼基(在核酸情況下，例如A、T、C、G、U或I)之位置之數

目以獲得匹配位置數，用匹配位置數除以比較區域中之總位置數(即窗口大小)，且將結果乘以100來獲得序列一致性百分比。在某些實施例中，窗口大小為至少20個核苷酸位置，例如至少25-50個核苷酸。在其他實施例中，窗口大小係大於50個核苷酸。在某些實施例中，窗口大小係整個天然存在之蛋白質激酶。在其他實施例中，窗口大小為至少對應天然存在蛋白質激酶上ATP結合位點之序列。

在結合蛋白質激酶使用時，本文所用術語"抑制"係指本發明化合物至少部分降低蛋白質激酶活性之能力。不期望受任何特定理論束縛，據信蛋白質激酶抑制劑可直接與ATP競爭特定激酶之結合袋，或與激酶交互作用以使結合袋不再適用於ATP。化合物可抑制蛋白質激酶之量可藉由多種相關技藝已知分析方法來確定。舉例而言，可將化合物稀釋於可接受緩衝液(例如MOPS、EDTA、Brij-35、Glycerol、NaCl、BSA、HEPES、Triton X-100、或TRIS)中，且在特定量ATP(例如在某些情況下為 $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}]$)及受質肽存在下使其暴露於蛋白質激酶中。培養及終止後，取等份來測定與激酶活性相關之納入受質肽中之磷酸根(例如 $\gamma\text{-}^{33}\text{P}$)之量。舉例而言，可用閃爍計數器來量測電離輻射以確定所納入 $\gamma\text{-}^{33}\text{P}$ 之量。可將該值與適宜對照相比，例如在不存在抑制劑之情況下實施之相同製程。在某些實施例中，在約0.1 μM 之抑制劑濃度下，本發明抑制劑可抑制指定蛋白質激酶活性之至少約30%。在某些實施例中，在約0.1 μM 之抑制劑濃度下，本發明抑制劑可抑制指定蛋

白質激酶活性之至少約45%。在某些實施例中，在約0.1 μM 之抑制劑濃度下，本發明抑制劑可抑制指定蛋白質激酶活性之至少約50%。在某些實施例中，在約0.1 μM 之抑制劑濃度下，本發明抑制劑可抑制指定蛋白質激酶活性之至少約55%。在某些實施例中，在約1.0 μM 之抑制劑濃度下，本發明抑制劑可抑制指定蛋白質激酶活性之至少約40%。在某些實施例中，在約1.0 μM 之抑制劑濃度下，本發明抑制劑可抑制指定蛋白質激酶活性之至少約50%。在某些實施例中，在約1.0 μM 之抑制劑濃度下，本發明抑制劑可抑制指定蛋白質激酶活性之至少約75%、80%、85%、或90%。在某些實施例中，在約1.0 μM 之抑制劑濃度下，本發明抑制劑可抑制指定蛋白質激酶活性之約95%。在某些實施例中，測定抑制量之分析係在ATP存在下實施。在某些實施例中，測定抑制量之分析係在10 μM ATP存在下實施。在某些實施例中，測定抑制量之分析係在 $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}]$ 存在下實施。在某些實施例中，測定抑制量之分析係在可提供約500 cpm/pmol之特定活性之 $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}]$ 量存在下實施。在某些實施例中，測定抑制量之分析係在痕量 $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}]$ 存在下實施。

本文所用"治療"定義為將治療藥劑(例如本發明特定多激酶抑制劑)施用或投與患者或來自患者之分離組織或細胞系。患者一般具有疾病或病症、疾病或病症之症狀、或易患疾病或病症之素質。治療之目的的一般係治癒、癒合、減輕、緩解、補救、改善、或改良該疾病、病症、症狀或素

質。本文所用"經治療"係指疾病或病症被治癒、癒合、減輕、緩解、補救、改善、或改良。舉例而言，本發明治療方法提供本文所述抑制劑之投與以使特定癌症或特定種類癌症(例如MEK1相關癌症)之進程減慢或停止。本發明治療方法另外包括投與抑制劑以治癒特定癌症。

術語"有效用藥量"或"有效劑量"定義為足以達成期望效應之量。術語"期望效應"一般係指當將本發明化合物或組合物投與個體時熟習此項技術者預期之任何結果。在某些實施例中，期望效應係指疾病或病症完全消除。在其他實施例中，期望效應係指疾病或病症之部分治療。在其他實施例中，期望效應係指疾病或病症之症狀的完全或部分治療。舉例而言，在某些實施例中，期望效應係實體腫瘤之縮小。在另一實施例中，期望效應係實體腫瘤之消除。術語"治療有效用藥量"定義為足以在已患有疾病之個體中治癒或至少部分阻止疾病及其並發症之量。

本文所用術語"個體"係指諸如哺乳動物等動物，其包括(但不限於)人類、靈長類、牛、綿羊、山羊、馬、豬、犬、貓、兔、豚鼠、大鼠、小鼠或其他牛科物種、羊類物種、馬科物種、犬科物種、貓科物種、齧齒類物種或鼠科物種。在某些實施例中，個體為人類。

結合本發明各實施例列舉多個數值及範圍，例如組合物中本發明化合物之量。應理解，除非另外明確表明，否則本發明意欲涵蓋屬於所列舉數值及範圍之所有數值及範圍。

本文所用術語"穩定"一般係指化合物具有足以容許製造之穩定性且其可在充足時間內維持化合物之完整性以供檢測。在某些實施例中，本發明穩定化合物係彼等可在充足時間內維持其完整性以可用於本文所詳述之目的者。舉例而言，即使前藥最終在體內被代謝，亦可將其視為"穩定"。

本文所用"烷基"包括具有一或多個碳原子之飽和烴，其包括直鏈烷基(例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基等)、環烷基(或"環烷基"或"脂環族"或"碳環"基團)(例如環丙基、環戊基、環己基等)、具支鏈烷基(異丙基、第三丁基、第二丁基、異丁基等)、及烷基取代烷基(例如烷基取代環烷基及環烷基取代烷基)。在某些實施例中，直鏈或具支鏈烷基在其骨架中可具有8個或更少碳原子(例如，對於直鏈烷基為 C_1-C_8 ，對於具支鏈烷基為 C_3-C_8)。在某些實施例中，直鏈或具支鏈烷基在其骨架中可具有6個或更少碳原子(例如，對於直鏈烷基為 C_1-C_6 ，對於具支鏈烷基為 C_3-C_6)。在其他實施例中，烷基包括約1至4個碳原子。在其他實施例中，烷基包括約1至3個碳原子。在其他實施例中，烷基包括約1或2個碳原子。術語"低碳烷基"係指鏈中具有1至6個碳原子之烷基，且係指環結構中具有3至6個碳原子之環烷基。術語" C_1-C_6 "(如在" C_1-C_6 烷基"中)意指含有1至6個碳原子之烷基。術語"烯基"及"炔基"係指類似於烷基之不飽和脂肪族基團，但其分別含有至少一個碳-碳雙鍵或碳-碳三鍵。

本文所用術語"胺"或"胺基"係指式 $-NR^aR^b$ 之未經取代或

經取代部分基團，其中 R^a 及 R^b 各自獨立地為氫、烷基、芳基、或雜環基，或 R^a 及 R^b 與其所連接之氮原子一起形成環中具有3至8個原子之環狀部分基團。因此，除非另外說明，否則術語胺基包括諸如六氫吡啶基或吡咯啶基等環胺基部分基團。

對於連接性，舉例而言，"芳基烷基"係經芳基取代之烷基(例如苯甲基(即苄基))。"烷基芳基"係經烷基取代之芳基(例如：對甲基苯基(即對甲苯基))。因此，術語咪唑基-烷基係指經咪唑基部分基團取代之烷基。

若特定指出，則包括上述彼等基團在內之本發明化合物之化學部分基團可"經取代或未經取代"。在某些實施例中，術語"經取代"意指部分基團具有位於部分基團上之非氫取代基(即在大多數情況下替代氫)，其使分子可實施其既定功能。應瞭解，"取代"或"經...取代"包括隱含前提，即此取代應與經取代原子及取代基之容許效價一致，且該取代達成穩定化合物，例如其不會自發經歷轉化(例如經由重排、環化、消去等)。本文所用術語"經取代"意指包括有機化合物之所有可容許取代基。廣義上，可容許取代基包括有機化合物之非環狀及環狀、具支鏈及無支鏈、碳環及雜環、芳族及非芳族取代基。如本文所述，本發明化合物可具有一或多個取代。

當本文中使用的諸如"烷基芳基"、"芳氧基"及類似名稱等複合化學名稱時，其應理解為與化學結構之核心具有特定連接性。列於右側最遠處之部分基團(例如"烷基芳基"中之

芳基)係與核心直接連接之部分基團。亦即，舉例而言，在結構 $V-CH_2CH_2CH_3$ 中，當變量 "V" 係烷基芳基時，結構應理解為係烷基-芳基- $CH_2CH_2CH_3$ 。

本文所用術語 "化合物" 欲意指由分子組成之物質，且分子係由原子組成。化合物可為任何天然或非天然材料，例如肽或多肽序列、有機或無機分子或組合物、核酸分子、碳水化合物、脂質或其組合。化合物一般係指化學實體，其係呈固態、液態或氣態，且係呈粗混合物形式或已經純化及分離。化合物涵蓋化學化合物自身以及(若可用)化合物之非晶形及晶體形式，包括多晶型形式，該等形式係以混合物存在或分開存在；化合物之游離酸及游離鹼形式；化合物之同分異構體，包括幾何異構體、光學異構體、及互變異構體，該等光學異構體包括對映異構體及非對映異構體、手性異構體及非手性異構體，該等光學異構體包括經分離光學異構體或光學異構體之混合物(包括消旋及非消旋混合物)；該等幾何異構體包括反式及順式形式，其中同分異構體可係呈經分離形式或存於與一或多種其他同分異構體之摻合物中；化合物之同位素，包括含氘-及含氚-化合物，且包括含有放射性同位素之化合物，包括治療-及診斷-有效的放射性同位素；化合物之多聚體形式，包括二聚形式、三聚形式等形式；化合物之鹽，包括酸加成鹽及鹼加成鹽，包括有機抗衡離子及無機抗衡離子，且包括兩性離子形式，其中若化合物係與兩種或更多種抗衡離子相連，則該兩種或更多種抗衡離子可相同或不同；及

化合物之溶合物，包括半溶合物、單溶合物、二溶合物等，包括有機溶合物及無機溶合物，該等無機溶合物包括水合物；其中若化合物係與兩種或更多種溶劑分子相連，則該兩種或更多種溶劑分子可相同或不同。

在某些實施例中，術語"化合物"明確表示小分子。本文所用術語"小分子"係指自身不為基因轉錄或轉譯產物(例如蛋白質、RNA、或DNA)且較佳具有低分子量之化合物(例如分子量低於約2,000道爾頓(Da)之有機分子)。在某些實施例中，小分子之分子量低於約1,500 Da。在其他實施例中，小分子之分子量低於約1,000 Da。在其他實施例中，小分子之分子量低於約750 Da。在其他實施例中，小分子之分子量低於約500 Da。

本文所用詞組"醫藥上可接受之前藥"係指化合物之衍生物，其通常具有顯著降低之藥理活性，且含有在體內易於去除從而產生作為藥理活性物質之母體分子之額外部分。前藥之實例係酯，其在體內解離以產生目標化合物。各種化合物之前藥及衍生母體化合物以產生前藥之材料及方法係已知的且可經調整至適合本發明。

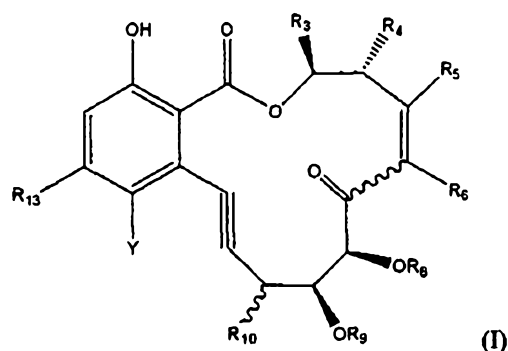
本文所用術語"酯"係指具有式 $R'-COOR$ 之基團，其中 R' 或 R 中的一個基團係(例如)烷基、鹵代烷基或芳香族基團，且 R' 或 R 中之另一基團係活性部分基團。"醫藥上可接受之酯"係指用作前藥之酯，例如在體內其核心結構經歷至少部分去除(例如藉由水解或其他解離)之酯。

本文所用術語"保護基團"係指可暫時經封阻以使反應可

在多官能化合物之另一反應性位點選擇性進行之特定官能部分基團(例如，O、S或N)。在較佳實施例中，保護基團以良好產率選擇性反應以獲得對經保護反應穩定之經保護受質；必須藉由易於獲得且較佳無毒性之不攻擊其他官能團之試劑來以良好產率選擇性去除保護基團；保護基團形成易於分離之衍生物(更佳不產生新立體中心)；且保護基團具有最小額外官能度以避免形成其他反應位點。

本發明化合物

在某些實施例中，本發明化合物包括式(I)化合物：



其中

R₃係選自由H及C₁₋₆烷基組成之群之部分基團；

R₄係經0、1、2、或3個鹵素部分基團取代之C₁₋₆烷基；

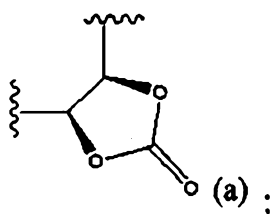
R₅係氫；

R₆係選自由H及鹵素組成之群之部分基團；其中R₅及R₆可為順式或反式；

R₈為H；

R₉係選自由H及三氟甲基羰基組成之群之部分基團；

或 R_8 及 R_9 與核心結構一起形成式 (a) 雜環二基：



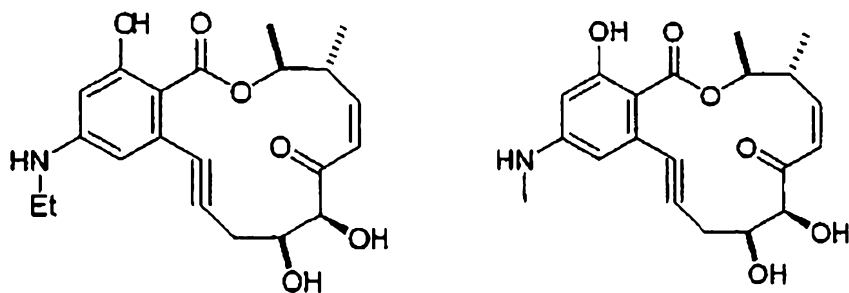
R_{10} 係選自由氫及羥基組成之群之部分基團；

R_{13} 係選自由 C_{1-6} 烷基胺基及 C_{1-6} 烷氧基組成之群之部分基團，其各自經 0、1、2、或 3 個羥基部分基團取代；

Y 係選自由氫、鹵素及羥基組成之群之部分基團。

在某些實施例中， R_3 為甲基。在某些實施例中， R_4 係甲基或三氟甲基。在某些實施例中， R_6 係 H 或氟。在某些實施例中， R_5 及 R_6 係順式。在其他實施例中， R_5 及 R_6 係反式。在某些實施例中， Y 係 H、F、Cl 或 Br。在某些實施例中， R_{13} 係未經取代 C_{1-6} 烷基胺基，例如甲基胺基或乙基胺基。

在某些實施例中，化合物係至少一種選自由以下組成之群之化合物：



及其醫藥上可接受之鹽或前藥。

本發明化合物可包括一或多個不對稱中心，且因此可以

各種異構形式存在，例如立體異構體及/或非對映異構體。因此，本發明化合物及醫藥組合物可呈單一對映異構體、非對映異構體或幾何異構體形式，或者可呈立體異構體之混合物形式。在某些實施例中，本發明化合物為對映異構純化合物。在某些其他實施例中，提供立體異構體或非對映異構體之混合物。

除非另外說明，否則本發明化合物亦可具有一或多個雙鍵，其可作為Z或E異構體存在。本發明另外涵蓋呈實質上不含其他異構體之單一異構體形式或呈各種異構體之混合物(例如立體異構體之外消旋混合物)形式之化合物。

本發明化合物另外可作為一種結晶形式或結晶形式之組合存在，例如式(I)化合物之多晶型、溶合物或水合物。使用用於重結晶之不同溶劑或不同溶劑混合物、藉由在不同溫度下進行結晶、或藉由在結晶期間使用各種冷卻模式(自極快冷卻至極慢冷卻)可鑑別及/或製備各種多晶型形式。亦可藉由加熱或熔化化合物且隨後逐漸或快速冷卻來獲得不同結晶形式。可藉由固體探針NMR光譜、IR光譜、差示掃描熱測量定法、粉末X射線繞射圖及/或其他技術來確定多晶型之存在。

合成方法

可用於實踐本發明之製備化合物之指導可參見(例如)WO 05/023792中第32-38頁及WO 03/076424中第28-36頁以及其中所述實例。該等申請案之內容皆係以引用方式全部併入本文中。該等參考文獻以及關於聚環內酯化學之

本文所含資訊及其他知識體系已為熟習此項技術者提供可用於合成本發明化合物之相關合成策略、保護基團、及其他材料及方法之指導。舉例而言，上述參考文獻提供關於製備與本文所述化合物或相關中間體類似之化合物之背景資訊，以及關於調配、使用及投與該等化合物之資訊。

本文亦提供關於各種實例性化合物及其中間體之具體指導及實例。因此，藉由本文之實例可進一步理解本發明化合物及其製備，該等實例闡釋製備或使用該等化合物之某些方法。然而，應瞭解該等實例不限制本發明。目前已知或可進一步研發之本發明改變形式被視作屬於本文所述及下文所主張之本發明範疇內。

根據本發明，可使用任何可用技術來製造或製備本發明化合物或包括其之組合物。舉例而言，可使用多種溶液相合成方法，例如下文所詳述之彼等方法。或者或另外，可使用相關技藝已知之各種組合技術、平行合成法及/或固相合成方法中之任一種來製備本發明化合物。

可用於合成本發明化合物之起始材料及試劑可自多個商業供應商購得或可藉由熟習此項技術者已知之方法來製備。可使用習用技術來分離及純化本發明起始材料、中間體及化合物，包括過濾、蒸餾、結晶、層析、及諸如此類。可使用習用方法來判別其特性，包括物理常數和光譜數據。

範例中提供本發明化合物之合成實例。應瞭解，本文所述方法可應用於本文所揭示之每種化合物及其等效物。此

外，試劑及起始材料係為熟習此項技術者所熟知。儘管上文所引用參考文獻中所述方案說明某些實例性化合物，但應瞭解，可使用替代性起始材料產生本發明之其他類似物。

除非特別說明，否則可將反應混合物冷卻至室溫或更低溫度，之後在需要時用水或飽和氯化銨水溶液驟冷。藉由在水與適宜水不混溶性溶劑(例如乙酸乙酯、二氯甲烷、二乙醚)之間分配來提取期望產物。用水隨後用飽和鹽溶液適當洗滌含提取物之期望產物。倘若認為含提取物之產物含有殘留氧化劑，則在實施上述洗滌程序之前用存於飽和碳酸氫鈉水溶液中之10%亞硫酸鈉溶液洗滌提取物。倘若認為含提取物之產物含有殘留酸，則在上述洗滌程序之前用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌提取物(期望產物自身具有酸性特徵之彼等情況除外)。倘若認為含提取物之產物含有殘留鹼，則在上述洗滌程序之前以10%檸檬酸水溶液洗滌提取物(期望產物自身具有鹼性特徵之彼等情況除外)。洗滌後，經無水硫酸鎂乾燥含提取物之期望產物，隨後過濾。隨後藉由在適當溫度(一般低於45°C)及低壓下旋轉蒸發去除溶劑來分離粗產物。

倘若三苯基氧化膦係反應之主要副產物，則將反應混合物直接添加至大體積經充分攪拌之己烷中。藉由過濾去除所得三苯基氧化膦之沈澱物且以常用方式處理濾液。

除非特別提及，否則使用層析純化。層析純化係指使用單一溶劑或混合溶劑作為洗脫劑在二氧化矽上實施之快速

管柱層析。合併含有洗脫物且經適宜純化之期望產物且在低壓及適宜溫度(一般低於45℃)下將其濃縮至恒重。若為固體，則以最終產物之固體形式對其實施生物學測試。若期望或需要實施冷凍乾燥，則一般將最終化合物溶於50%水性乙腈中或其他適宜溶劑或溶劑混合物中，將其過濾且轉移至玻璃瓶中，然後在高度真空中實施冷凍乾燥，之後實施生物學測試。

醫藥組合物

在本發明另一態樣中提供醫藥組合物，其提供任一種本文所述化合物(或其醫藥上可接受之鹽或酯)，且視需要包含醫藥上可接受之載劑。在某些實施例中，該等組合物視需要另外包含一或多種額外治療藥劑。或者，可配合一或多種其他治療藥劑之投與來將本發明化合物投與有需要之患者。舉例而言，可以醫藥組合物形式與本發明化合物共同投與或輸注之額外治療藥劑可為經批准以供治療癌症之抗癌藥物，如本文中更詳細闡述者，或其可為在食品及藥物管理局(Food and Drug Administration)中正在審批且最終可獲得批准以供治療癌症之多種藥劑中之任一種。亦應瞭解，某些本發明化合物可以游離形式存在以供治療，或若需要可呈其醫藥上可接受之鹽或酯形式。

本文所用術語"醫藥上可接受之鹽"係指彼等在正確醫學判斷範圍內適用於接觸人類及低等動物組織而不會產生過度毒性、刺激、過敏反應及諸如此類且具有相應合理效益/風險比之鹽。胺、羧酸及其他類型化合物之醫藥上可接受

之鹽係為相關技藝所熟知。舉例而言，S.M. Berge等人在以引用方式併入本文之*J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19 (1977)中詳細闡述醫藥上可接受之鹽。鹽可在本發明化合物之最終分離及純化器件原位製備，或者可分別藉由使游離鹼或游離酸官能團與適宜試劑反應來製備，如下文所概述。舉例而言，可使游離鹼官能團與適宜酸反應。此外，倘若本發明化合物具有酸性部分基團，則其醫藥上可接受之適宜鹽可包括諸如鹼金屬鹽(例如鈉鹽或鉀鹽)；及鹼土金屬鹽(例如鈣鹽或鎂鹽)等金屬鹽。醫藥上可接受之無毒性酸加成鹽之實例係用無機酸(例如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及高氯酸)或有機酸(例如乙酸、草酸、馬來酸、酒石酸、檸檬酸、琥珀酸或丙二酸)或藉由使用相關技藝所用其他方法(例如離子交換)形成之胺基鹽。其他醫藥上可接受之鹽包括己二酸鹽、藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡萄糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙烷磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、煙酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、新戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、

酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對-甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽及諸如此類。代表性鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽包括鈉、鋰、鉀、鈣、鎂、及諸如此類。其他醫藥上可接受之鹽包括(若適宜)使用抗衡離子(例如鹵離子、氫氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳烷基磺酸根及芳基磺酸根)形成之無毒性銨、四級銨、及胺陽離子。

此外，本文所用術語"醫藥上可接受之酯"係指在體內水解之酯且包括在人體內易於分解而獲得母體化合物或其鹽之彼等。適宜酯基團包括(例如)衍生自醫藥上可接受之脂肪族基羧酸(尤其鏈烷酸、鏈烯酸、環烷酸及烷二酸)之彼等，其中每一烷基或烯基部分基團較佳具有不超過6個碳原子。特定酯之實例包括甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、丙烯酸酯及丁二酸乙酯。

如上所述，本發明醫藥組合物視需要可包含醫藥上可接受之載劑，其在本文中可包括適於所期望特定劑型之任一及所有溶劑、稀釋劑、或其他液體媒劑、分散或懸浮助劑、表面活性劑、等滲劑、增稠或乳化劑、防腐劑、固體黏合劑、潤滑劑及諸如此類。Remington's Pharmaceutical Sciences，第16版，E. W. Martin (Mack Publishing公司，Easton，Pa.，1980)揭示用於調配醫藥組合物之各種載劑及其已知製備技術。除非任何常規載劑介質與本發明化合物不相容(例如因產生任何不期望生物學效應或以有害方式與醫藥組合物之任何其他組份交互作用)，否則認為其使用屬於本發明範疇內。可用作醫藥上可接受之載劑之材

料的某些實例包括(但不限於)：糖類，例如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，例如玉米澱粉和馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，例如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；粉狀黃耆膠；麥芽；明膠；滑石粉；賦形劑，例如可可油及栓劑蠟；油類，例如花生油、棉子油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；二醇，諸如丙二醇；酯類，例如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，例如氫氧化鎂及氫氧化鋁；海藻酸；無熱原水；等滲鹽水；林格氏溶液(Ringer's solution)；乙醇及磷酸鹽緩衝溶液、以及其他無毒性相容性潤滑劑，例如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂，以及著色劑、釋放劑、塗佈劑、甜味劑、矯味劑及芳香劑，根據調配者的判斷，防腐劑及抗氧化劑亦可存於組合物中。

可將本發明組合物調配至具有任何期望濃度。在某些實施例中，調配組合物之方式使得其包含至少治療有效量。在某些實施例中，調配組合物之方式使得其所包含之量不導致一或多種不期望副作用。在某些實施例中，調配組合物之方式使得化合物以以下濃度存在：介於約1 mg/mL與約20 mg/mL之間；介於約1 mg/mL與約15 mg/mL之間；介於約1 mg/mL與約10 mg/mL之間；介於約2 mg/mL與約9 mg/mL之間；介於約3 mg/mL與約8 mg/mL之間；介於約4 mg/mL與約7 mg/mL之間；介於約4 mg/mL與約6 mg/mL之間。在某些實施例中，調配組合物之方式使得化合物以約5 mg/mL之濃度存在。

治療方法

在某些實施例中，本發明化合物至少部分基於其抑制MEK1活性之能力而可用於治療及/或預防多種癌症，如本文中更詳細闡述者。實例性癌症包括實體腫瘤、白血病、淋巴瘤及骨髓瘤，例如多發性骨髓瘤、B-細胞淋巴瘤、慢性淋巴細胞性白血病、急性髓樣白血病、黑素瘤、卵巢癌、甲狀腺癌、胰腺癌、神經膠質瘤，例如星形細胞瘤、多形性膠質母細胞瘤及其他CNS腫瘤、結腸直腸癌及/或乳癌。因此，在某些態樣中，本發明係關於在個體中治療及/或預防癌症之方法。舉例而言，在某些實施例中，本發明係關於個體中癌症之治療，其中治療導致腫瘤細胞消退。在其他實施例中，本發明係關於在個體中治療MEK1相關癌症之方法。在其他實施例中，本發明係關於在個體中治療NF- κ B相關癌症之方法。本發明方法一般包括將有效量之包含本發明化合物之組合物投與個體以治療癌症。

本文所用術語"MEK1相關癌症"係指與MEK1之活性或功能相關或受其侵襲之癌症。本文更詳細地論述實例性MEK1相關癌症，且其可包括與B-RAF突變相關之癌症，例如黑素瘤、卵巢癌、甲狀腺癌、結腸直腸癌及/或乳癌。本文所用術語"NF- κ B相關癌症"係指與NF- κ B之活性或功能相關或受其侵襲之癌症。實例性NF- κ B相關癌症更詳細地闡述於本文中，且可包括多發性骨髓瘤及B-細胞淋巴瘤。

正常細胞向癌症細胞之惡性轉化通常需要達成若干致癌

特性，例如不受控細胞分裂、對程序性細胞死亡(細胞凋亡)之抵抗、侵入及血管發生。據信該等惡性轉化特性係導致信號轉導迴路失調之遺傳改變積累之結果。該等遺傳改變可為導致諸如Ras等關鍵信號轉導子組成型活化之點突變，或該等改變可涉及諸如受體酪胺酸激酶表皮生長因子受體(EGFR)及ErbB2等完整基因，其在包括乳房腫瘤及肺腫瘤在內之多種主要人類癌症中過度表現。該等遺傳改變經常導致共同下游信號轉導途徑之組成型活化，例如促分裂原活化蛋白(MAP)激酶級聯：c-Raf-1、MEK1、Erk 1/2、p38及JNK。已發現該等信號轉導途徑在多種人類癌症中組成型活化，且該等途徑之超活化可與癌症患者中之不良預後及對化學治療之抵抗相關。因此，在某些實施例中，靶向MEK1之本發明化合物抑制腫瘤細胞中之異常信號轉導途徑，其進而可藉由阻斷c-Raf-1/MEK1/Erk 1/2途徑來導致腫瘤消退。

在某些實施例中，本發明化合物包括表現MEK1抑制劑活性之彼等。因此，在某些實施例中，在約0.1 μM 之濃度下，本發明抑制劑可將MEK1活性抑制至少約50%。在某些實施例中，在約0.1 μM 之濃度下，本發明抑制劑可將MEK1活性抑制至少約51%。在某些實施例中，在約0.1 μM 之濃度下，本發明抑制劑可將MEK1活性抑制至少約52%。在某些實施例中，在約0.1 μM 之濃度下，本發明抑制劑可將MEK1活性抑制至少約53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%或甚至60%。在其他實施例中，在約1.0

μM 之濃度下，本發明抑制劑可將MEK1活性抑制至少約85%。在其他實施例中，在約1.0 μM 之濃度下，本發明抑制劑可將MEK1活性抑制至少約86%。在其他實施例中，在約1.0 μM 之濃度下，本發明抑制劑可將MEK1活性抑制至少約87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、或甚至95%。

在某些實施例中，本發明化合物抑制MEK1。舉例而言，在某些實施例中，本發明化合物表現低於10 μM 之 IC_{50} 值。在某些其他實施例中，本發明化合物表現低於7.5 μM 之 IC_{50} 值。在某些實施例中，本發明化合物表現低於5 μM 之 IC_{50} 值。在某些其他實施例中，本發明化合物表現以下 IC_{50} 值：低於2.5 μM 、低於1 μM 、低於0.75 μM 、低於0.5 μM 、低於0.25 μM 、低於0.1 μM 、低於75 nM或低於50 nM。本發明意欲涵蓋所列數值間之所有範圍及數值。

基於RAS-MAPK信號傳導途徑在調節來自衆多種人類腫瘤之細胞生長及存活中之核心作用，其亦可視作抗癌治療之重要途徑(圖1)。MEK1係在RAS及RAF蛋白之下游，其在癌症中經常突變且具有異常活性。因此本發明組合物及方法之有吸引力之靶係基於B-RAF突變具有升高MEK信號轉導之腫瘤。

據信Ras/Raf/MEK/ERK信號轉導途徑可在不同類型細胞中調節細胞增殖。在經轉化細胞系中經常觀察到該途徑中之突變且該等突變經常與人類癌症相關。舉例而言，Davies等人(*Nature* 417, 949-954, 2002)在67%惡性黑素瘤

及12%結腸直腸癌中鑒定出B-RAF(Raf之同型異構體)體細胞錯義突變。所有突變皆發生在具有單一取代之激酶結構域內，例如V600E(V599E)，其佔該等突變之90%。經突變B-RAF蛋白具有升高激酶活性，此導致MEK之組成型活化，其之後觸發ERK磷酸化並活化下游途徑。據信包括黑素瘤在內之B-RAF突變癌症係MEK抑制劑之有吸引力的治療靶。在黑素瘤及結腸直腸癌中B-RAF突變之頻率及針對該等疾病晚期之有效治療的相對缺乏表明，在該等癌症類型中抑制B-RAF活性可為重要新策略。此外，在某些實施例中，B-RAF突變可用作"患者富集策略"之分子標記(即用於靶向可受益於本發明組合物及方法之具有B-RAF突變之患者)。

在某些實施例中，本發明化合物係B-RAF突變癌症癌症細胞生長之抑制劑，且因此可選擇性靶向B-RAF突變癌症。因此，在某些實施例中，本發明提供治療B-RAF突變癌症之組合物及方法。本發明化合物包括如下之化合物：其針對B-RAF突變癌症表現抗增殖活性；對在體外或在使用科學上可接受之模型之動物研究中維持之適宜細胞系表現抗增殖效應；及/或表現有利治療特性(例如安全性、有效性、及穩定性)。

在某些實施例中，本發明化合物可用於治療及/或預防具有升高MEK信號轉導之腫瘤，包括(但不限於)具有B-RAF突變之彼等。多種蛋白質已作為升高MEK信號轉導之靶而受到關注(參見下表1，其為Nature Reviews Cancer:

4:937-947, 2004中表1之修改形式)。該等蛋白質中之突變可導致MEK-ERK途徑之活化。具體而言，卵巢癌、甲狀腺癌、結腸直腸癌及黑素瘤顯示高B-RAF突變頻率。

表 1

腫瘤類型	患者腫瘤中之途徑突變
結腸癌	KRAS (45%)、B-RAF (12%)
胰腺癌	KRAS (90%)
卵巢癌	B-RAF (30%)
黑素瘤	NRAS(15%)、B-RAF (67%)
非小細胞肺癌	KRAS (35%)
甲狀腺乳頭狀癌	HRAS、KRAS及NRAS (60%)；B-RAF (30-70%)
ALL, AML	NRAS (30%)

因此，在某些實施例中，本發明方法包括治療及/或預防具有升高MEK信號轉導之腫瘤之方法，該等腫瘤包括(但不限於)具有B-RAF突變之彼等。在某些實施例中，本發明化合物可用於治療及/或預防黑素瘤、結腸直腸癌、卵巢癌及/或甲狀腺癌。因此，在某些實施例中，本發明方法包括治療及/或預防B-RAF突變癌症之方法。在某些實施例中，本發明化合物可用於治療及/或預防具有V600E突變之癌症。在某些實施例中，本發明方法包括治療及/或預防具有V600E突變之B-RAF突變癌症之方法。

同樣，據信在某些實施例中，本發明化合物可用於靶向血液惡性腫瘤以及實體腫瘤。在某些實施例中，本發明化合物表現可能藉由抑制MEKK1達成且顯示為非霍奇金氏

B-細胞淋巴瘤之細胞凋亡之抗癌活性，MEKK1係NF- κ B活化之上游分子，其可導致對細胞凋亡之化學抵抗。因此，在某些實施例中，本發明方法包括治療及/或預防血液惡性癌症細胞生長，例如白血病(例如慢性淋巴細胞性白血病、急性髓樣白血病)、骨髓瘤(例如多發性骨髓瘤)及淋巴瘤(例如B-細胞淋巴瘤)。

在其他實施例中，本發明化合物抑制NF- κ B之活性。舉例而言，在某些實施例中，本發明化合物表現低於10 μ M之IC₅₀值。在某些其他實施例中，本發明化合物表現低於7.5 μ M之IC₅₀值。在某些實施例中，本發明化合物表現低於5 μ M之IC₅₀值。在某些其他實施例中，本發明化合物表現以下IC₅₀值：低於2.5 μ M、低於1 μ M、低於0.75 μ M、低於0.5 μ M、低於0.25 μ M、低於0.1 μ M、低於75 nM、低於50 nM、低於25 nM、低於10 nM、低於7.5 nM或低於5 nM。本發明意欲涵蓋所列數值間之所有範圍及數值。

在其他實施例中，本發明化合物在體外抑制腫瘤細胞系生長。舉例而言，在某些實施例中，本發明化合物表現低於10 μ M之IC₅₀值。在某些其他實施例中，本發明化合物表現低於7.5 μ M之IC₅₀值。在某些實施例中，本發明化合物表現低於5 μ M之IC₅₀值。在某些其他實施例中，本發明化合物表現以下IC₅₀值：低於2.5 μ M、低於1 μ M、低於0.75 μ M、低於0.5 μ M、低於0.25 μ M、低於0.1 μ M、低於75 nM或低於50 nM。本發明意欲涵蓋所列數值間之所有範圍及數值。

在某些實施例中，本發明化合物在體內導致腫瘤消退，例如在適宜癌症細胞異種移植模型中。在某些實施例中，在適宜癌症細胞異種移植模型中本發明化合物使腫瘤大小降低至開始投與化合物時腫瘤大小之70%以下。在某些實施例中，在適宜癌症細胞異種移植模型中本發明化合物使腫瘤大小降低至開始投與化合物時腫瘤大小之65%以下。在某些實施例中，在適宜癌症細胞異種移植模型中本發明化合物使腫瘤大小降低至開始投與化合物時腫瘤大小之60%以下、55%以下、或50%以下。本發明意欲涵蓋所列數值間之所有數值及範圍。

在某些實施例中，本發明化合物在體內引起腫瘤生長抑制，例如在適宜癌症細胞異種移植模型中。在某些實施例中，在適宜癌症細胞異種移植模型中，與對照動物相比，在經治療動物中本發明化合物導致腫瘤生長抑制>50%(即"經治療"腫瘤大小<50%"對照"腫瘤大小；或T/C值<50%)。在某些實施例中，本發明化合物之T/C值<70%。在某些實施例中，本發明化合物之T/C值<65%、<60%、或<55%。本發明意欲涵蓋所列數值間之所有數值及範圍。

在某些實施例中，本發明化合物表現針對NF- κ B之抑制活性。因此，其可用於治療及/或預防與NF- κ B活性相關之癌症。在某些實施例中，本發明化合物可用於治療及/或預防血液惡性腫瘤，例如多發性骨髓瘤及/或B-細胞淋巴瘤。在某些實施例中，本發明化合物有益於在常規化學治療中經由NF- κ B活化顯示抵抗之癌症患者。

根據本發明，可在相關技藝已知任一可用分析中分析本發明化合物以鑒定具有(例如)MEK1抑制活性、NF- κ B活化抑制活性及癌症細胞生長抑制活性之化合物。舉例而言，分析可為細胞性或非細胞性、活體內或活體外、高通量或低通量模式等。

劑量及投與模式

應瞭解，根據本發明方法可使用可有效治療癌症之任何用量及任一途徑投與化合物及組合物。因此，本文所用表述"有效量"係指足以抑制腫瘤細胞生長之藥劑量，或指足以降低癌症影響之量。端視個體物種、年齡及全身狀況、疾病嚴重程度、具體抗癌藥劑、其投與模式及諸如此類，個體間所需確切量而變化。本發明化合物較佳以便於投與且均勻給藥之劑量單位形式來調配。本文中所用表述"劑量單位形式"係指適用於待治療患者之治療藥劑之物理分散單位。然而應理解，本發明化合物及組合物之總日用量將由出診醫師在正確醫學判斷範圍內決定。任一具體患者或生物體之特定治療有效劑量濃度可取決於各種因素，包括所治療病症及該病症之嚴重程度；所用特定化合物之活性；所用特定組合物；患者之年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食；所用特定化合物之投與時間、投與途徑及排泄速度；治療持續時間；與所用特定化合物組合或同時使用之藥物；及醫學界已知之類似因素(參見(例如)Goodman and Gilman's, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", 第10版, A. Gilman、J. Hardman及L.

Limbird編輯，McGraw-Hill Press, 155-173, 2001，其全文係以引用方式併入本文中)。

在某些實施例中，以全身方式投與化合物或組合物。本文所用"全身性投與"係指使本發明化合物可以全身方式施用之任一方式。舉例而言，全身性投與涵蓋經腸(例如經口及經直腸)及非經腸投與方法。在某些實施例中，全身性投與涵蓋靜脈內投與、腹腔內投與、肌內投與、冠狀動脈內投與、動脈內投與(例如投與至頸動脈中)、皮內投與、皮下投與、經皮遞送、氣管內投與、關節內投與、心室內投與、吸入(例如氣溶膠)、大腦內、經鼻、經臍帶、經口、眼內、經肺投與、導管注入、藉由栓劑及直接注射至組織中、或全身吸收性局部或黏膜投與。黏膜投與包括藉由(例如)吸入、滴鼻劑、滴眼劑等投與呼吸組織；藉由(例如)栓劑經肛門或經陰道途徑投與；及諸如此類。在某些實施例中，經靜脈內投與本發明組合物。

應瞭解本發明化合物可以含有習用非毒性醫藥上可接受之載劑及佐劑之劑型、調配物或(例如)適宜遞送裝置或植入物全身性投與以使化合物效力最優化。舉例而言，可將本發明化合物與適宜賦形劑一起調配為醫藥組合物，在將組合物投與個體後，其可以受控方式全身性釋放活性物質。或者或此外，可優化化合物劑型設計以增強投與後之化合物效力。當單獨或組合使用時，上述戰略(即藥物輸入之劑型設計及速率控制)可使化合物效力顯著增強且被視為本發明一部分。

此外，在以期望劑量用醫藥上可接受之適宜載劑調配後，本發明醫藥組合物可以以下方式投與人類及其他動物：經口、經直腸、非經腸、腦池內、陰道內、腹膜腔內、局部(如藉由粉劑、軟膏、乳霜或滴劑)、經口腔(以經口或鼻噴霧形式)或諸如此類。在某些實施例中，可以約0.001 mg/kg至約50 mg/kg、約0.01 mg/kg至約25 mg/kg、或約0.1 mg/kg至約10 mg/kg個體體重/天之劑量濃度每天一或多次投與本發明化合物以獲得期望治療效應。亦應瞭解，可以小於0.001 mg/kg或大於50 mg/kg(例如50-100 mg/kg)之劑量投與個體。在某些實施例中，以經口或非經腸方式投與化合物。在某些實施例中，藉由每周間歇式投藥一至三次來實施投與。

在某些實施例中，可以約1-500 mg/m²；例如約5-400 mg/m²；約10-250 mg/m²之劑量濃度每周一或多次投與本發明化合物以獲得期望治療效應。本發明亦涵蓋屬於所列範圍內之特定範圍及數值。

在某些實施例中，可以靜脈內方式每周一至五次投與本發明化合物。在某些實施例中，可以靜脈內方式每周一次投與本發明化合物。在某些實施例中，可以靜脈內方式每周兩次投與本發明化合物。在某些實施例中，可以靜脈內方式每周三次投與本發明化合物。

經口投與之液體劑型包括(但不限於)醫藥上可接受之乳劑、微型乳劑、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除活性化合物外，液體劑型可含有相關技藝常用之情性稀釋劑(例如

水或其他溶劑)、增溶劑及乳化劑，例如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油(尤其棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及山梨醇酐脂肪酸酯、及其混合物。除惰性稀釋劑之外，口服組合物亦可包括佐劑，例如潤濕劑、乳化及懸浮劑、甜味劑、矯味劑及芳香劑。

可根據已知技術使用適宜分散劑或潤濕劑及懸浮劑來調配可注射製劑，例如無菌可注射水性或油性懸浮液。無菌可注射製劑亦可為存於非經腸可接受之無毒稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液、懸浮液或乳液，例如存於1,3-丁二醇中之溶液。可用可接受媒劑及溶劑尤其為水、林格氏溶液、U.S.P.及等滲氯化鈉溶液。此外，通常使用無菌固定油作為溶劑或懸浮介質。出於此目的，可使用任一溫和固定油，包括合成單-或二甘油酯。此外，在可注射製劑中可使用諸如油酸等脂肪酸。

可注射調配物可(例如)藉由經由細菌截留過濾器過濾或藉由納入呈無菌固體組合物形式之殺菌劑來滅菌，該殺菌劑可在使用前溶於或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中。

為延長藥物效應，通常期望減緩來自皮下或肌內注射之藥物的吸收。此可藉由使用液體懸浮液或具有弱水溶性之結晶或非晶形材料來達成。則藥物之吸收速率取決於其溶解速率，且此溶解速率進而取決於晶體尺寸及結晶形式。

或者，非經腸投與藥物形式之延遲吸收可藉由使藥物溶解或懸浮於油性媒劑中來達成。可藉由在生物可降解聚合物(例如，聚交酯-聚乙醇酸交酯)中形成藥物之微囊基質來製備可注射儲積形式。根據藥物與聚合物之比率及所用具體聚合物之性質可控制藥物釋放率。其他生物可降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酐)。可注射儲積調配物亦係藉由將藥物誘陷至與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備。

經直腸或陰道投與之組合物較佳為栓劑，其可藉由將本發明化合物與適宜無刺激性賦形劑或載劑(例如可可油、聚乙二醇或栓劑蠟)混合來製備，該等賦形劑或載劑在環境溫度下為固體但在體溫下為液體，因而其可在直腸或陰道腔內融化並釋放活性化合物。

經口投與之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、粉劑及顆粒。在該等固體劑型中，活性化合物係與至少一種醫藥上可接受之惰性賦形劑或載劑(例如，檸檬酸鈉或磷酸二鈣)及/或以下物質混合：a)填充劑或擴充劑，例如，澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及矽酸，b)黏合劑，例如羧甲基纖維素、藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及阿拉伯膠，c)保濕劑，例如甘油，d)崩解劑，例如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽、及碳酸鈉，e)溶液阻滯劑，例如石蠟，f)吸收促進劑，例如四級銨化合物，g)潤濕劑，例如鯨蠟醇及甘油單硬脂酸酯，h)吸收劑，例如高嶺土(kaolin)及膨潤土，及i)潤滑劑，例如

滑石粉、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉，及其混合物。在膠囊、錠劑及丸劑情況下，劑型亦可包含緩衝劑。

在使用諸如乳糖(lactose或milk sugar)及高分子量聚乙二醇等賦形劑之軟質及硬質填充明膠膠囊中，亦可使用類似類型之固體組合物作為填充劑。可用諸如腸溶包膜及醫藥調配領域熟知的其他包膜等包膜及外殼來製備錠劑、糖衣丸、膠囊、丸劑及顆粒之固體劑型。其視需要可含有遮光劑且亦可具有在某部分腸道僅釋放或優先釋放且視需要以延遲方式釋放活性成份之組成。可使用包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。在使用諸如乳糖(lactose或milk sugar)及高分子量聚乙二醇等賦形劑之軟質及硬質填充明膠膠囊中，亦可使用類似類型之固體成份作為填充劑。

活性化合物亦可呈具有一或多種上述賦形劑之微囊封化形式。可用諸如腸溶包膜、釋放控制包膜及醫藥調配界熟知的其他包膜等包膜及外殼來製備錠劑、糖衣丸、膠囊、丸劑及顆粒之固體劑型。在該等固體劑型中，活性化合物可與至少一種惰性稀釋劑(例如蔗糖、乳糖及澱粉)混合。如在正常實踐中，該等劑型亦可包含除惰性稀釋劑外之其他物質，例如製錠潤滑劑及諸如硬脂酸鎂及微晶纖維素等其他製錠助劑。在膠囊、錠劑及丸劑情況下，劑型亦可包含緩衝劑。其視需要可含有遮光劑亦可具有在某部分腸道僅釋放或優先釋放且視需要以延遲方式釋放活性成份之組成。可用包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。

本發明涵蓋本發明化合物之醫藥上可接受之局部調配物。本文中所用術語"醫藥上可接受之局部調配物"意指對於藉由向表皮施用調配物而用於皮下投與本發明化合物之醫藥上可接受之任何調配物。在本發明某些實施例中，局部調配物包含載劑系統。醫藥上有效載劑包括(但不限於)溶劑(例如醇類、多元醇、水)、乳霜、洗劑、軟膏劑、油、硬膏、脂質體、粉劑、乳劑、微型乳劑、及緩衝溶液(例如低滲或緩衝鹽水)或相關技藝已知用於局部投與藥物之任何其他載劑。參照相關技藝標準參考文本可獲得相關技藝已知載劑之更全面列表，例如由Mack Publishing公司(Easton, Pa.)出版之Remington's Pharmaceutical Sciences，第16版(1980)及第17版(1985)，其揭示內容全部以引用方式併入本文中。在某些其他實施例中，本發明局部調配物可包含賦形劑。可使用相關技藝已知任何醫藥上可接受之賦形劑來製備本發明醫藥上可接受之局部調配物。可包括於本發明局部調配物中之賦形劑之實例包括(但不限於)防腐劑、抗氧化劑、保濕劑、軟化劑、緩衝劑、增溶劑、其他滲透劑、皮膚防護劑、表面活性劑、及推進劑、及/或與本發明化合物組合使用之其他治療藥劑。適宜防腐劑包括(但不限於)醇類、四級胺、有機酸、對羥基苯甲酸及酚類。適宜抗氧化劑包括(但不限於)抗壞血酸及其酯、亞硫酸氫鈉、丁基化羥基甲苯、丁基化羥基苯甲醚、生育酚及諸如EDTA及檸檬酸等螯合劑。適宜保濕劑包括(但不限於)甘油、山梨醇、聚乙二醇、脲及丙二醇。用於本發明

之適宜緩衝劑包括(但不限於)檸檬酸、鹽酸及乳酸緩衝劑。適宜增溶劑包括(但不限於)四級銨鹽酸鹽、環糊精、苯甲酸苄基酯、卵磷脂及聚山梨醇酯。可用於本發明局部調配物中之適宜皮膚防護劑包括(但不限於)維生素E油、尿囊素、二甲聚矽氧烷、甘油、礦脂及氧化鋅。

在某些實施例中，本發明醫藥上可接受之局部調配物至少包含本發明化合物及滲透增強劑。局部調配物之選擇將取決於若干因素，包括待治療病況、本發明化合物及所存在其他賦形劑之物理化學特徵、其在調配物中之穩定性、可用製造設備及成本限制。本文中所用術語"滲透增強劑"意指能輸送藥理活性化合物穿過角質層並進入表皮或真皮之藥劑，其中較佳發生極少或未發生全身吸收。已評估多種化合物增強藥物穿過皮膚之滲透速率之效力。參見(例如)Percutaneous Penetration Enhancers, Maibach H. I.及Smith H. E.(編輯), CRC Press公司, Boca Raton, Fla. (1995)(其研究各種皮膚滲透增強劑之使用和測試)及Buyuktimkin等人, Chemical Means of Transdermal Drug Permeation Enhancement in Transdermal and Topical Drug Delivery Systems, Gosh T. K., Pfister W. R., Yum S. I.(編輯), Interpharm Press公司, Buffalo Grove, Ill.(1997)。在某些實例性實施例中，用於本發明之滲透劑包括(但不限於)甘油三酯(例如豆油)、蘆薈組合物(例如蘆薈凝膠)、乙醇、異丙醇、辛基苯基聚乙二醇、油酸、聚乙二醇400、丙二醇、N-癸基甲基亞砷、脂肪酸酯(例如肉豆蔻酸異丙

酯、月桂酸甲酯、單油酸甘油酯、及丙二醇單油酸酯)及N-甲基吡咯啉酮。

在某些實施例中，組合物可呈軟膏、糊劑、乳霜、洗劑、凝膠、粉劑、溶液、噴霧、吸入劑或貼劑形式。在某些實例性實施例中，本發明組合物之調配物為乳霜，其可另外含有飽和或不飽和脂肪酸，例如硬脂酸、棕櫚酸、油酸、棕櫚油酸、十六醇或油醇，其中硬脂酸尤佳。本發明乳霜亦可含有非離子型表面活性劑，例如，聚氧-40-硬脂酸鹽。在某些實施例中，在無菌條件下將活性組份與醫藥上可接受之載劑及可能需要的任何必需防腐劑或緩衝劑混合。眼用調配物、滴耳劑及滴眼劑以涵蓋於本發明範圍內。此外，本發明涵蓋經皮貼劑之使用，其具有將化合物受控遞送至體內之額外優點。藉由將化合物溶解或分散於適當介質中來製造該等劑型。如上所述，亦可使用滲透增強劑來增加化合物穿過皮膚之通量。速率可藉由提供速率控制膜或藉由使化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制。

在某些實例性實施例中，本發明醫藥上可接受之局部調配物包含於毗鄰待治療皮膚區域施用之貼劑中。本文所用"貼劑"至少包含局部調配物及覆蓋層，以使得可將貼劑置於皮膚區域上。可結合本發明組合物及方法使用相關技藝已知之任何貼劑。

在某些實例性實施例中，本發明化合物可用作血管內支架之塗層。以此目的使用本發明化合物之指導可參見(例

如)WO 05/023792。

共投與

亦應瞭解，可調配本發明化合物及醫藥組合物且可將其用於組合治療中，亦即化合物及醫藥組合物可與一種或多種其他期望治療藥劑或醫學程序一起調配或與其同時、在其之前或在其之後投與。用於組合治療方案中之特定治療組合(治療藥物或程序)應慮及期望治療藥物及/或程序之相容性及欲達成之期望治療效應。亦應瞭解，對於同一疾病所用療法可達成期望效應(例如，本發明化合物可與另一抗癌藥劑同時投與)，或其可達成不同效應(例如，控制任何有害效應)。

舉例而言，可與本發明抗癌藥劑組合使用之其他療法或抗癌藥劑包括外科手術、輻射療法(僅在少數實例中， γ -輻射療法、中子束輻射療法、電子束輻射療法、質子療法、近距輻射療法及全身放射性同位素療法，僅舉幾個例子)、內分泌療法、生物反應調節劑(干擾素、介白素及腫瘤壞死因子(TNF)，僅舉幾個例子)、高溫療法及冷凍療法、消弱任何副作用之試劑(例如，止吐藥)及其他經批准化學治療藥物，包括(但不限於)烷基化藥物(氮芥、苯丁酸氮芥、環磷醯胺、美法倫(Melphalan)、異環磷醯胺)、抗代謝藥物(甲氨蝶呤(Methotrexate))、嘌呤拮抗劑及嘧啶拮抗劑(6-巯基嘌呤、5-氟尿嘧啶、阿糖胞苷、二氟胞嘧啶(Gemcitabine))、紡錘體毒素(長春鹼(Vinblastine)、長春新鹼(Vincristine)、長春瑞賓(Vinorelbine)、紫杉醇

(Paclitaxel))、鬼臼毒素 (podophyllotoxin)(表鬼臼毒素 (Etoposide)、伊立替康 (Irinotecan)、拓撲替康 (Topotecan))、抗生素 (阿黴素 (Doxorubicin)、博萊黴素 (Bleomycin)、絲裂黴素 (Mitomycin))、亞硝基脲 (亞硝基脲氮芥 (Carmustine)、羅氮芥 (Lomustine))、無機離子 (順鉑 (Cisplatin)、卡鉑 (Carboplatin))、酶 (天冬醯胺酶)、及激素 (他莫昔芬 (Tamoxifen)、亮丙瑞林 (Leuprolide)、氟利坦 (Flutamide) 及 甲地孕酮 (Megestrol))，僅舉幾個例子。可與本發明化合物或組合物組合使用之其他抗癌藥劑包括治療性抗體或抗體片段，例如人、人化、嵌合、及/或單鏈抗體或抗體片段 (例如 Fv、Fab、Fab'、F(ab')₂、dAb) 或諸如此類 (例如 曲司佐單抗 (Trastuzumab)、貝伐單抗 (Bevacizumab)、西土西單抗 (Cetuximab)、利妥昔單抗 (Rituximab))。關於最新癌症療法之更綜合論述參見 The Merck Manual，第 17 版，1999，其全部內容係以引用方式併入本文中。經 FDA 批准之腫瘤學藥物之列表可亦參見國家癌症研究所 (National Cancer Institute)(NCI) 網站 (www.nci.nih.gov) 及 食品及藥物管理局 (FDA) 網站 (www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe - 參見附錄 A)。

在某些實施例中，本發明化合物在組合療法中與另一抗癌藥劑表現出協同性。在某些實例性實施例中，本發明化合物在組合療法中與 SN-38 (CPT-11 之活性代謝物) 表現出協同性。在某些實施例中，當與另一抗癌藥劑 (例如 SN-38 (CPT-11 之活性代謝物)) 組合使用時本發明化合物具有更

強腫瘤細胞殺滅效率。

在某些實施例中，本發明醫藥組合物另外包含一或多種額外治療活性成份(例如化學治療藥物及/或姑息劑)。出於本發明目的，術語"姑息性"係指著重於減輕疾病症狀及/或治療方案副作用之治療，但非治癒性治療。舉例而言，姑息治療涵蓋止痛劑、止吐藥物及抗噁心藥物。此外，化學治療、輻射治療及外科手術皆可以姑息方式使用(亦即用於減輕症狀而非治癒；例如用於縮小腫瘤及降低壓力、出血、疼痛及其他癌症症狀)。

治療套組

在某些態樣中，本發明提供實施本發明方法之套組。一般而言，醫藥封裝或套組包含一或多種本發明醫藥組合物之成份。舉例而言，套組可包括一或多個填充(完全或部分)有本發明化合物或組合物之容器。該等套組適於(例如)遞送諸如錠劑或膠囊等固體口服形式。在某些實施例中，套組包括多個單位劑量，且亦可包括具有以其既定用途之次序定向之劑量的卡片。若需要，可以(例如)數字、字母、或其他標記之形式或用日程插入件來提供記憶幫助，指明在投與劑量之治療方案中之天數。或者，可以與醫藥組合物劑量類似或不同之形式包括安慰劑劑量或鈣膳食補充品以提供每天攝取劑量之套組。在某些實施例中，套組包括套組中其他組份之使用說明或引導。在某些實施例中，套組包含本發明組合物及第二治療藥劑，以及關於共投與兩種藥劑之說明。視需要，該(等)容器可附帶有監管

醫藥產品製造、使用及銷售的政府機構所規定形式的公告，該公告反映政府機構已批准用於人類之製造、使用或銷售。

等效內容

熟習此項技術者僅使用常規實驗即可識別或能確定本文所述本發明具體實施例的許多等效形式。以下申請專利範圍意欲涵蓋該等等效形式。

以引用方式併入

在本申請案中所引用之所有參考文獻、專利及專利申請案之內容皆係以引用方式併入本文中。

範例

藉由闡釋製備或使用該等化合物之某些方法之實例可進一步瞭解本發明化合物及其製備。然而，應瞭解該等實例不限制本發明。目前已知或可進一步研發之本發明改變形式被視作屬於本文所述及下文所主張之本發明範疇內。

本文所列方案僅闡釋合成本發明化合物之某些方法，且應理解可獲得該等方案之各種修改形式。

實例1：化合物之合成

一般反應程序：

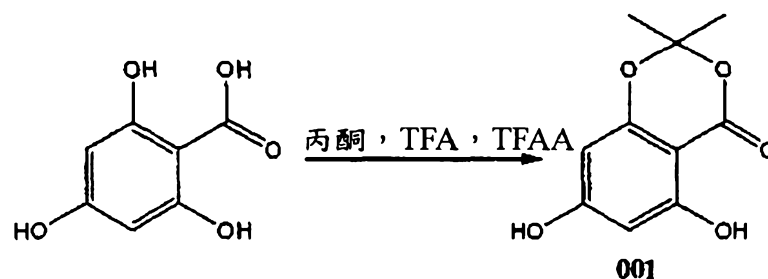
除非特別說明，否則使用磁力驅動攪拌棒攪拌反應混合物。惰性氣氛一般係指乾燥氫或乾燥氮。藉由反應混合物適宜樣品之薄層層析(TLC)、質譜(MS)、質子核磁共振(NMR)或高壓液相層析(HPLC)來監測反應。

常用縮寫包括 m-CPBA：間氯代過苯甲酸；DDQ：2,3-

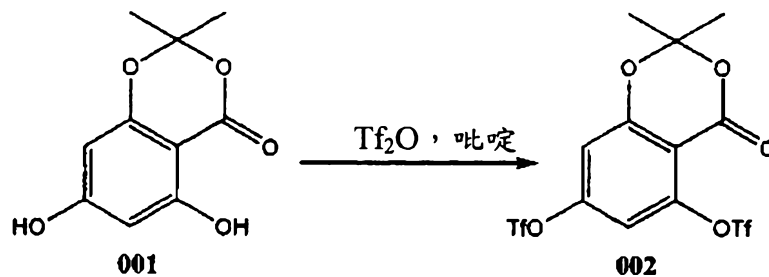
二氯-5,6-二氯基-1,4-苯醌；DEAD：偶氮二甲酸二乙酯；
 DIBAL-H：二異丙基氫化鋁；DMAP：N,N-二甲胺基吡
 啶；DMF：N,N-二甲基甲醯胺；HMPA：六甲基磷醯胺；
 LDA：二異丙基醯胺鋁；LiHMDS：雙(三甲基甲矽烷基)
 醯胺鋁；PCC：氯鉻酸吡啶鎗；TBAF：四丁基氟化銨；
 THF：四氫呋喃；CH₂Cl₂或DCM：二氯甲烷；MPM：對甲
 氧基苄基；Boc：第三丁氧基胺基甲酸酯；TfOH：三氟甲
 烷磺酸；Tf₂O：三氟甲烷磺酸酐；TFA：三氟乙酸；及
 TFAA：三氟乙酸酐。

常用起始材料之合成

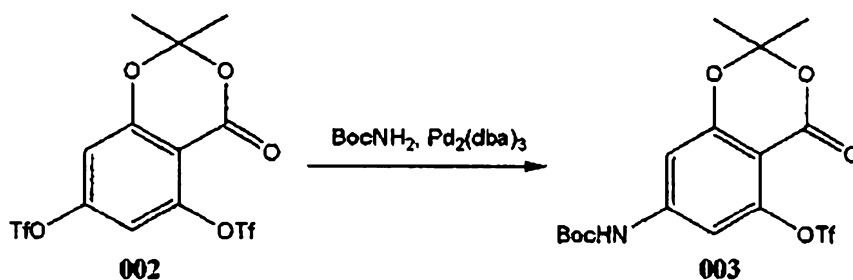
化合物 003：



在 40℃ 下向存於 350 mL 丙酮中之三羥基苯甲酸 (120 g) 溶
 液中攪拌添加 500 mL TFA (三氟乙酸)。1 h 後，在 40℃ 下
 添加 300 mL TFAA (三氟乙酸酐)。將混合物加熱 3 天。在低
 真空及 50℃ 下蒸餾混合物以去除溶劑。然後將粗產物與
 4 L CH₂Cl₂ 一起蒸餾，用水、飽和 NaHCO₃ 洗滌，乾燥且濃
 縮以獲得 85 g 半純固體 001。使固體在 EtOH (1 g/ 2 mL) 中
 結晶以獲得 20 g 純晶體。然後藉由矽膠用 CH₂Cl₂ 至 5%
 MeOH/CH₂Cl₂ 純化母液以獲得 55 g 額外產物 001。



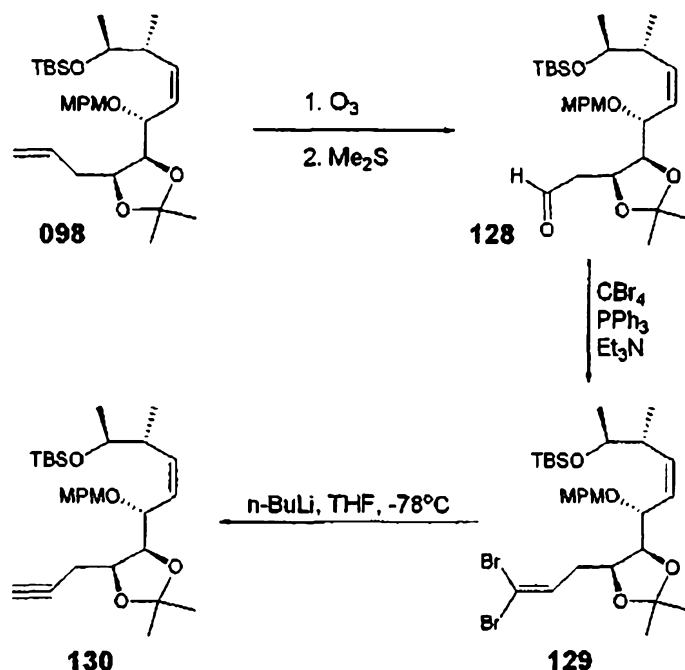
在 0℃ 下於 3 h 內向存於 156 mL 吡啶中之 001 (50 g, 238 mmol) 之溶液中添加 Tf_2O (100 mL, 595 mmol, 2.5 當量)。然後使其升溫至室溫且攪拌 2 h。用水稀釋反應混合物。過濾反應混合物，且用水洗滌濾紙上之固體，在真空下乾燥以獲得 100 g 固體 002。



在 150 mL 甲苯中混合二三氟甲磺酸酯 002 (45.35 g)、 BocNH_2 (17.22 g)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4.38 g) 及 Pt-Bu_3 (4.38 g)。將三乙胺 (26.92 mL) 添加至此混合物中且在惰性氣氛及 80℃ 下將反應物加熱 4 h。冷卻粗反應混合物且經由矽藻土墊過濾。濃縮濾液且將其於矽膠上用己烷/EtOAc (9:1、4:1) 純化以獲得 28.3 g 期望產物化合物 003。

本發明所選化合物之合成

化合物 137：

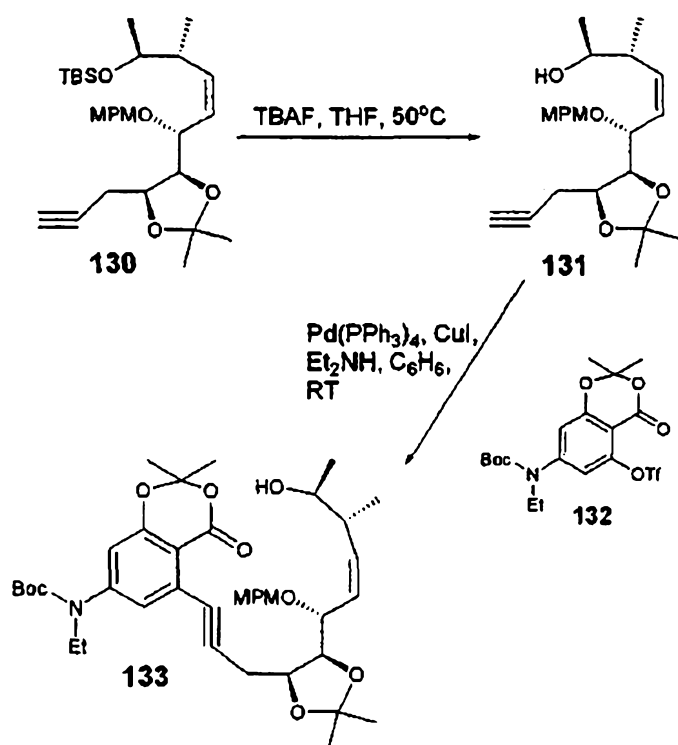


在 $-78^\circ C$ 下向存於 $MeOH/CH_2Cl_2$ (5 ml/5 ml) 中之化合物 098 (1.0 g, 1.98 mmol) 之溶液中鼓泡通入 O_3 。7 min 後，使 N_2 鼓泡通過 10 min 且添加 2 移液管之 Me_2S 。使反應混合物升溫至室溫且藉由蒸發去除溶劑。藉由矽膠層析實施純化而獲得化合物 128 (735 mg, 73%)。

在 $0^\circ C$ 下向含有存於 10 ml CH_2Cl_2 中之 CBr_4 (969 mg, 2.90 mmol) 及 PPh_3 (15.2 g, 5.80 mmol) 之反應燒瓶中添加存於 5 ml CH_2Cl_2 中之化合物 128 (734 mg, 1.45 mmol) 及 Et_3N (202 μl , 1.45 mmol) 之溶液。去除冰浴且在室溫下將反應混合物攪拌 1 小時。用己烷滴定後，藉由矽膠層析純化而獲得化合物 129 (557 g, 58%)。

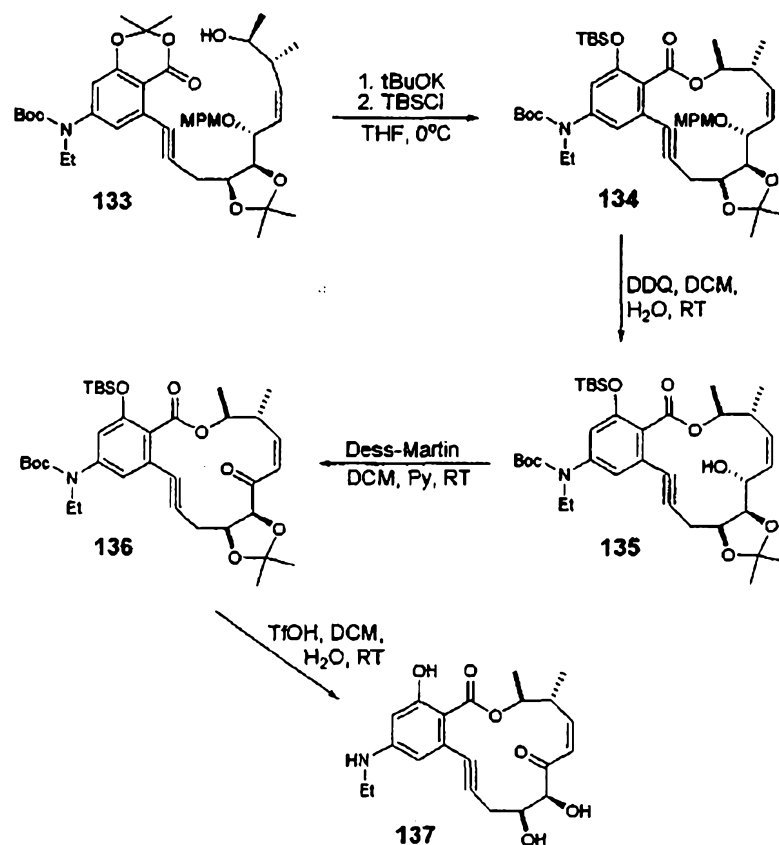
在 $-78^\circ C$ 下向存於 THF (5 ml) 中之化合物 129 (557 mg, 0.84 mmol) 之溶液中添加 $n-BuLi$ (840 μl , 2.5 M, 存於己烷中)。1 小時後用飽和 NH_4Cl 水溶液終止反應。用 MTBE 萃取水層。藉由矽膠層析純化而獲得化合物 130 (360 mg,

85%)。



在室溫下向存於THF(5 ml)中之化合物**130**(358 mg, 0.71 mmol)之溶液中添加TBAF(1.1 ml, 1.0 M, 存於THF中)。在50°C下將反應混合物加熱4小時。然後用MTBE稀釋混合物，用水及鹽水洗滌。藉由矽膠層析純化而獲得化合物**131**(277 mg, 100%)。

在室溫下向存於苯(1.8 ml)及Et₂NH(1.2 ml)中之化合物**131**(263.8 mg, 0.678 mmol)及化合物**132**(637.4 mg, 1.356 mmol)之溶液中添加Pd(PPh₃)₄(39.2 mg, 0.034 mmol)及CuI(12.9 mg, 0.068 mmol)。將反應混合物攪拌5小時。然後用MTBE稀釋混合物，用飽和NH₄Cl、飽和NaHCO₃及鹽水洗滌。藉由矽膠層析純化而獲得化合物**133**(251.5 mg, 52%)。



在 0°C 下以 0.1 ml/min 之速率向存於 THF (13.0 ml) 中之 *t*-BuOK (565 μ l, 1.0 M, 存於 THF 中) 之溶液中添加存於 THF (8.0 ml) 中之化合物 133 (200.0 mg, 0.28 mmol) 之溶液。1 小時後，添加 TBSCl (169 mg, 0.56 mmol)。5 分鐘後，用飽和 NaHCO₃ 使反應混合物驟冷，將其用水稀釋且用 MTBE 萃取。藉由矽膠層析純化而獲得化合物 134 (175.4 mg, 82%)。

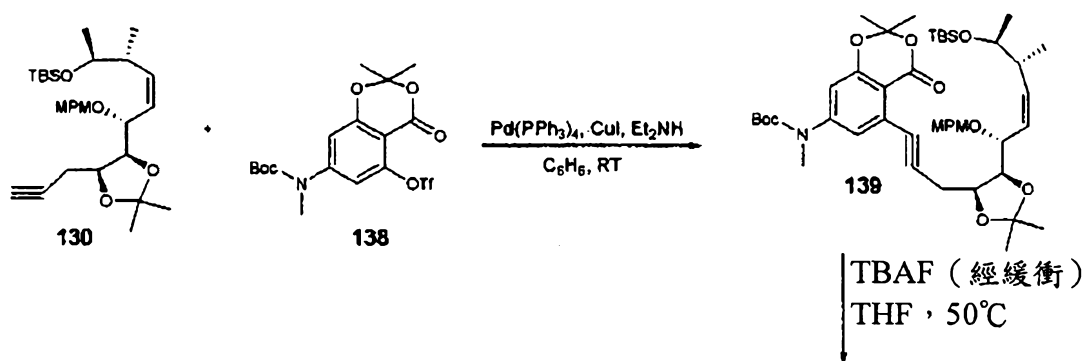
在室溫下向存於 DCM (4.0 ml) 及水 (1.0 ml) 中之化合物 134 (200.0 mg, 0.28 mmol) 之溶液中添加 DDQ (96.2 mg, 0.42 mmol)。2 小時後，用存於飽和 NaHCO₃ 水溶液中 10% Na₂S₂O₃ 終止反應且用 MTBE 萃取。藉由矽膠層析純化而獲得化合物 135 (133.1 mg, 74%)。

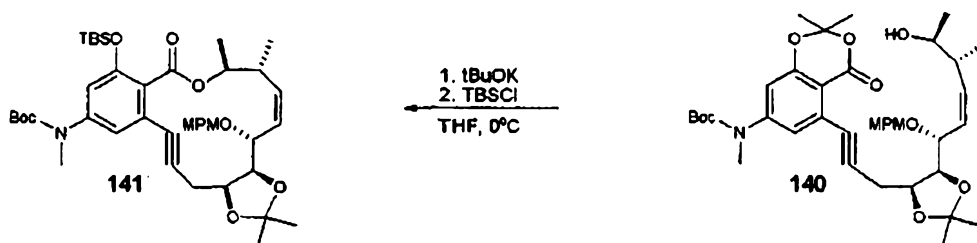
在室溫下向存於 DCM (3.0 ml) 中之化合物 135 (133.0 mg,

0.207 mmol)之溶液中添加吡啶(42.0 μ l, 0.518 mmol)及 Dess-Martin試劑(175.0 mg, 0.414 mmol)。1小時後，用存於飽和NaHCO₃水溶液中10% Na₂S₂O₃終止反應且用DCM萃取。藉由矽膠層析純化而獲得化合物136(114.8 mg, 86%)。

在0℃下向存於DCM(2.0 ml)中之化合物136(113.0 mg, 0.176 mmol)之溶液中添加水(19.0 μ l, 1.056 mmol)及TfOH(46.0 μ l, 0.528 mmol)。將反應物升溫至室溫。30分鐘後，用飽和NaHCO₃終止反應且用DCM萃取。藉由矽膠層析純化而獲得化合物137(46.4 mg, 68%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.20 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.25 (t, J=6.8, 3H), 1.38 (d, J= 6.0, 3H), 2.47-2.48 (m, 2H), 2.85 (d, J=11.2Hz), 3.70-3.21 (m, 2H), 3.41-3.45 (m, 1H), 3.95 (d, J=5.2, 1H), 4.00-4.40 (m, 1H), 4.27-4.33 (m, 1H), 4.54-4.56 (m, 1H), 4.93-5.00 (m, 1H), 6.04 (d, J=2.4, 1H), 6.23-6.32 (m, 3H), 12.10 (s, 1H)。

化合物144：

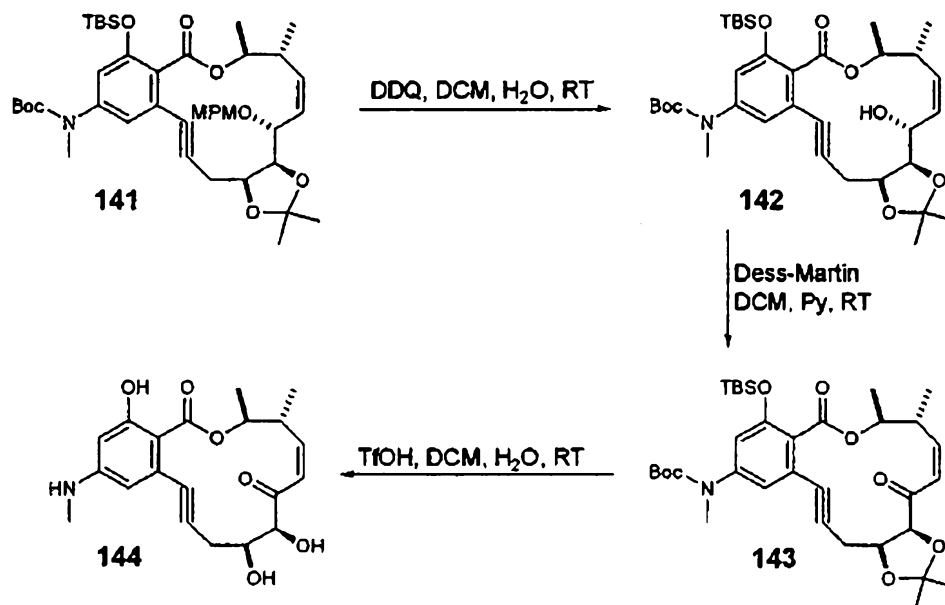




在室溫下向存於苯(2.2 ml)及 Et_2NH (1.5 ml)中之化合物 130(475 mg, 0.944 mmol)及化合物 138(558 mg, 1.227 mmol)之溶液中添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (55 mg, 0.0472 mmol)及 CuI (18 mg, 0.0944 mmol)。將反應混合物攪拌3小時。然後用MTBE稀釋反應混合物，用飽和 NH_4Cl 、飽和 NaHCO_3 及鹽水洗滌。藉由矽膠層析純化而獲得化合物 139(485 mg, 56%)。

在室溫下向存於THF(5.0 ml)中之化合物 139(485 mg, 0.60 mmol)之溶液中添加經緩衝TBAF(3.6 ml, 0.5 N, 經咪唑/ HCl 緩衝)。在 50°C 下將反應混合物加熱60小時。用MTBE稀釋反應混合物且用水及鹽水洗滌。藉由矽膠層析純化而獲得化合物 140(280.8 mg, 67%)。

在 0°C 下向存於THF(13.5 ml)中之 $t\text{-BuOK}$ (720 μl , 1.0 M, 存於THF中)之溶液中添加存於THF(13.5 ml)中之化合物 140(250 mg, 0.36 mmol)之溶液。2小時後，添加TBSCl(217 mg, 1.44 mmol)。5分鐘後，用飽和 NaHCO_3 使反應混合物驟冷，用水稀釋且用MTBE萃取。藉由矽膠層析純化而獲得化合物 141(155 mg, 52%)。



在室溫下向存於DCM(4.0 ml)及水(1.0 ml)中之化合物 141(153 mg, 0.204 mmol)之溶液中添加DDQ(69.5 mg, 0.306 mmol)。2.5小時後，用飽和 NaHCO_3 終止反應且用MTBE萃取。藉由矽膠層析純化而獲得化合物 142(124.0 mg, 96%)。

在室溫下向存於DCM(5.0 ml)中之化合物 142(124.0 mg, 0.197 mmol)之溶液中添加吡啶(40.0 μl , 0.492 mmol)及Dess-Martin試劑(167.0 mg, 0.394 mmol)。1小時後，用存於飽和 NaHCO_3 水溶液中之10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 終止反應且用DCM萃取。藉由矽膠層析純化而獲得化合物 143(122.8 mg, 99%)。

在 0°C 下向存於DCM(2.0 ml)中之化合物 143(54.5 mg, 0.087 mmol)之溶液中添加水(9.4 μl , 0.522 mmol)及TfOH(23.0 μl , 0.261 mmol)。使反應混合物升溫至室溫。30分鐘後，用飽和 NaHCO_3 終止反應且用DCM萃取。藉由矽膠層析純化而獲得化合物 144 (30.0 mg, 92%)。 ^1H NMR (400

MHz, CDCl_3) δ 1.20 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.38 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H), 2.47-2.48 (m, 2H), 2.85 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 3H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.94 (d, $J=5.2$), 4.12-4.19 (m, 1H), 4.28-4.33 (m, 1H), 4.54-4.56 (m, 1H), 4.93-5.00 (m, 1H), 6.05 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.33 (m, 2H), 12.11 (s, 1H)。

實例 2

實施生化MEK1分析以研究本發明化合物是否係MEK1抑制劑。使用ELISA分析來評價化合物之生化MEK1抑制。所有分析皆係以96孔模式來實施。生化MEK1分析中使用經ERK2(MEK1之受質蛋白)塗佈之板。在不存在或存在測試化合物之情況下，MEK1(25 ng)以40 μL 之最終體積與50 mmol/L HEPES、20 mmol/L MgCl_2 、4 mmol/L MnCl_2 、及0.5 mmol/L Na_3VO_4 一起培養。藉由添加1 $\mu\text{mol/L}$ ATP來起始反應。在30°C下培養40分鐘後，排出反應混合物，之後用0.05% Tween20/PBS將板洗滌4次。在室溫下於每個孔中將100 μL 經1:4000稀釋之磷酸-ERK1/2單株抗體(Cell Signaling, MA)培養1.5小時。然後排出抗體且用0.05% Tween20/PBS將板洗滌6次。最後，添加100 μL 經1:2000稀釋之與HRP偶合之抗小鼠IgG抗體(Cell Signaling, MA)。培養90分鐘後，排出此抗體且用0.05% Tween20/PBS將板洗滌8次。然後藉由過氧化物酶反應使磷酸化ERK2顯影，且在450 nm下讀取。圖2係繪示MEK1分析結果之表。該等結果顯示，本發明化合物係具有低nM活性之有效MEK1抑制劑。

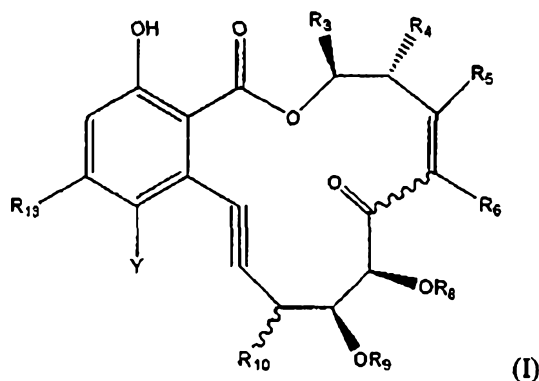
【圖式簡單說明】

圖 1 繪示 RAS-MAPK 信號傳導途徑之示意圖。

圖 2 闡述在生物學 MEK1 分析中本發明實例性化合物之結果。

五、中文發明摘要：

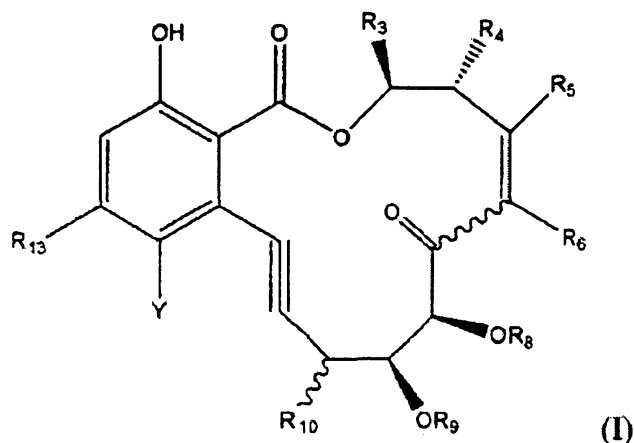
本發明提供一種化合物、醫藥組合物及治療特定癌症之方法。該等組合物一般可包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或酯及醫藥上可接受之載劑：



其中 R_3 - R_6 、 R_8 - R_{10} 、 R_{13} 及 Y 係如本文所定義。

六、英文發明摘要：

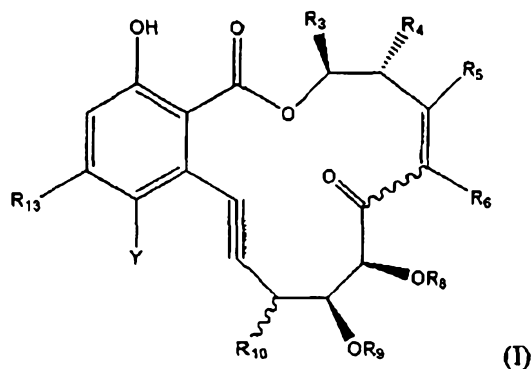
The present invention provides compounds, pharmaceutical compositions and methods for the treatment of specific cancers. Such compositions may generally comprise a compound of formula (I):



wherein R_3 - R_6 , R_8 - R_{10} , R_{13} and Y are as defined herein, or pharmaceutically acceptable salts or esters thereof; and a pharmaceutically acceptable carrier.

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或酯，



其中

R_3 係選自由H及 C_{1-6} 烷基組成之群之部分基團；

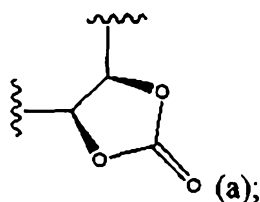
R_4 係經0、1、2、或3個鹵素部分基團取代之 C_{1-6} 烷基；

R_5 係氫；

R_6 係選自由H及鹵素組成之群之部分基團；其中 R_5 及 R_6 可為順式或反式；

R_8 為H；

R_9 係選自由H及三氟甲基羰基組成之群之部分基團；
或 R_8 及 R_9 與核心結構一起形成式(a)雜環二基：

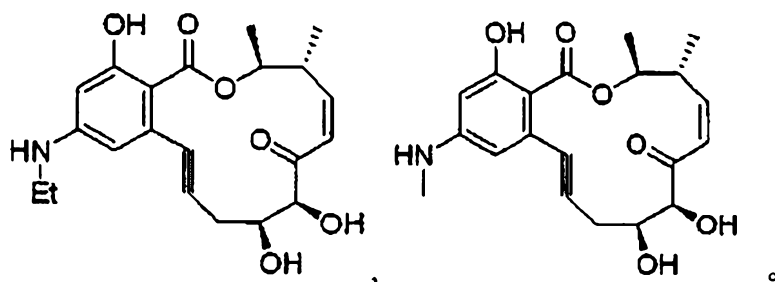


R_{10} 係選自由氫及羥基組成之群之部分基團；

R_{13} 係選自由 C_{1-6} 烷基胺基及 C_{1-6} 烷氧基組成之群之部分基團，其各自經0、1、2、或3個羥基部分基團取代；

Y係選自由氫、鹵素及羥基組成之群之部分基團。

2. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽或酯，其中 R_3 為甲基。
3. 如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或酯，其中 R_4 係選自由甲基及三氟甲基組成之群。
4. 如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或酯，其中 R_6 係選自由H及氟組成之群。
5. 如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或酯，其中 R_5 及 R_6 係反式。
6. 如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或酯，其中Y係選自由H、F、Cl及Br組成之群。
7. 如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或酯，其中 R_{13} 係未經取代之 C_{1-6} 烷基胺基。
8. 如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或酯，其中 R_{13} 係選自由甲基胺基及乙基胺基組成之群。
9. 如前述請求項中任一項之化合物及其醫藥上可接受之鹽或酯，其中該化合物係選自由具有以下結構之化合物組成之群：



10. 一種組合物，其包含如前述請求項中任一項之化合物及

醫藥上可接受之載劑。

11. 如請求項10之組合物，其中該組合物適用於經口投與。
12. 如請求項10之組合物，其中該組合物適用於靜脈內投與。
13. 一種在有需要之個體中治療癌症之方法，其包含以可有效治療該癌症之量將如請求項10-12中任一項之組合物投與給個體。
14. 如請求項13之方法，其中該癌症係MEK1相關癌症。
15. 如請求項13-14中任一項之方法，其中該癌症係B-RAF突變癌症。
16. 如請求項13之方法，其中該癌症係NF- κ B相關癌症。
17. 如請求項13-16中任一項之方法，其中該方法另外包含投與第二化學治療藥物。
18. 如請求項13-17中任一項之方法，其中該組合物係以介於約0.10 mg/kg至約25 mg/kg體重之劑量來投與。

十一、圖式：

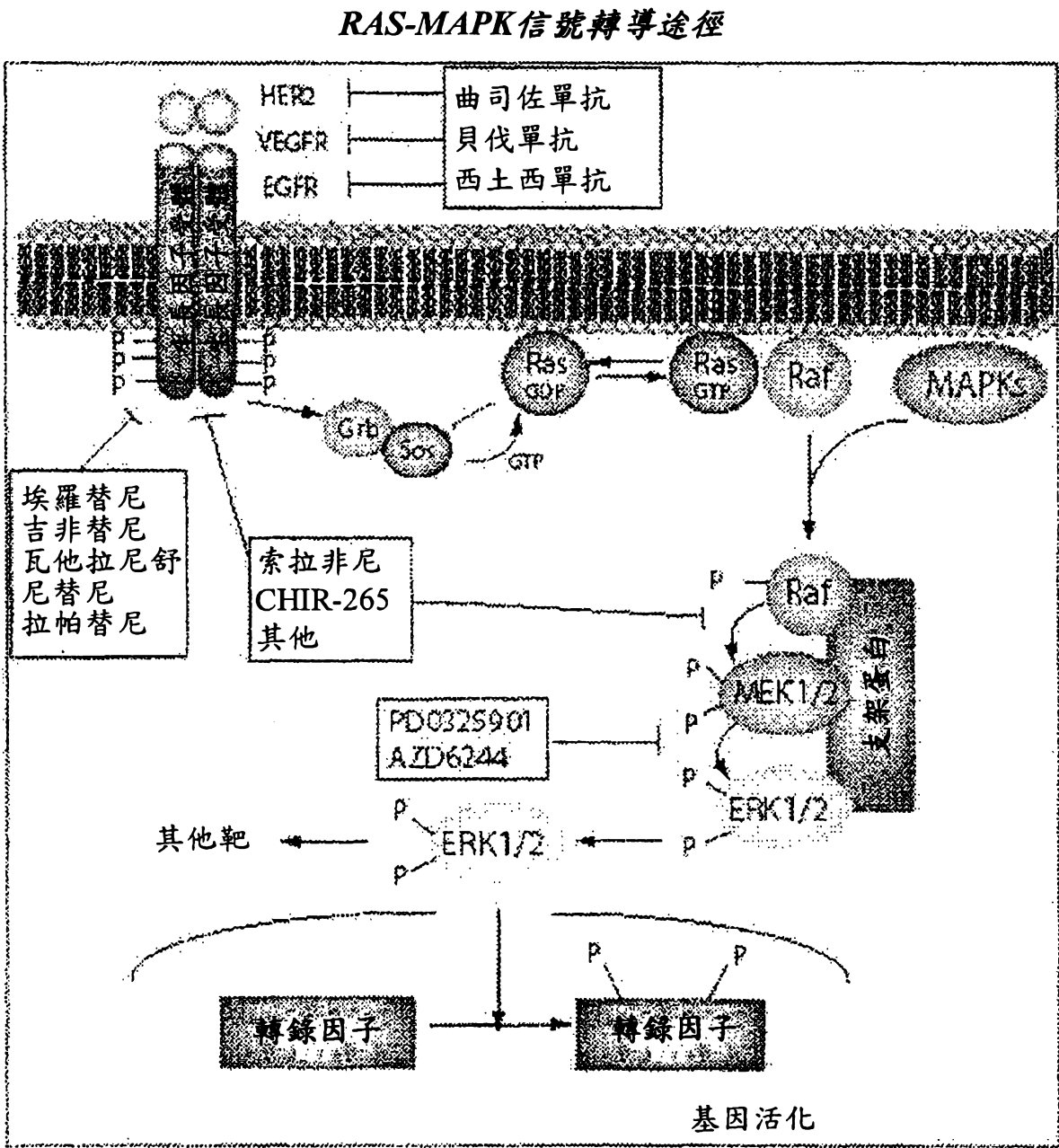


圖 1

生化MEK1 分析

化合物	$IC_{50}(nM)$	
化合物 137	182	
化合物 144	75	104
	163	117

圖 2

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：