

發明專利說明書 200526198

(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：93135477

※申請日期：93.11.18

※IPC 分類：

A61K 31/16,
A61P 19/12

一、發明名稱：(中文/英文)

組織胺酶K抑制劑於嚴重骨質流失疾病之用途

USE OF CATHEPSIN K INHIBITORS IN SEVERE BONE LOSS
DISEASES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商諾華公司

NOVARTIS AG

代表人：(中文/英文)

亞瑟 科隆尼卡

CANONICA, ARTHUR

華納 帝提克

DIETIKER, WERNER

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士巴塞爾市利曲街35號

LICHTSTRASSE 35, 4056 BASEL, SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 馬汀 密西巴哈

MISSBACH, MARTIN

2. 雷米奈 蓋茲

GAMSE, RAINER

3. 爾瑞奇 崔屈塞爾

TRECHSEL, ULRICH

國 籍：(中文/英文)

1.3. 均瑞士 SWITZERLAND

2. 奧地利 AUSTRIA

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；2003年11月19日；03026430.3

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】

本發明大體上係關於組織胺酶K抑制劑及彼等在骨質生長中之用途。具體而言，本發明係關於使用組織胺酶K抑制劑以刺激需要彼等之患者中新骨質形成。

【先前技術】

組織胺酶K經選殖並發現特定表達於破骨細胞 (osteoclast) 中 (Tezuka, K. 等人, 1994, J Biol Chem 269: 1106-1109; Shi, G. P. 等人, 1995, FEBS Lett 357: 129-134; Bromme, D. 及 Okamoto, K., 1995, Biol Chem Hoppe Seyler 376: 379-384-, Bromme, D. 等人, 1996, J Biol Chem 271: 2126-2132; Drake, F. H. 等人, 1996, J Biol Chem 271: 12511-12516)。在選殖同時，將重度骨發育障礙 (pseudohypoparathyroidism) 定位 (map) 至組織胺酶K基因中所出現之突變，重度骨發育障礙係嚴重隱性基因病症 (autosomal recessive disorder)，其特徵為由於骨質吸收減少而引起骨石化表型。迄今為止，已知在組織胺酶K基因中已驗明之所有突變均可引起無活性蛋白質 (Gelb, B. D. 等人, 1996, Science 273: 1236-1213)8；Johnson, M. R. 等人, 1996, Genome Res 6: 1050-1055)。組織胺酶K經合成為'37 kDa預酶原 (pre-pro enzyme)，其位於溶小體隔室 (lysosomal compartment) 中且估計其於此在低pH值下自動活化為成熟 27 kDa酶 (McQueney, M. S. 等人, 1997, J Biol Chem 272: 13955-13960; Littlewood-Evans, A. 等人, 1997, Bone 20:

81-86)。組織胰酶K與在胺基酸級別(level)上具有56%序列一致性的組織胰酶S聯繫最緊密。組織胰酶K之S2P2受質特異性與組織胰酶S之受質特異性相似，組織胰酶S分別在P1及P2位置偏好諸如精胺酸之正電荷殘基及諸如苯基丙胺酸或白胺酸(leucine)之疏水殘基(Bromme, D.等人, 1996, *J Biol Chem* 271: 2126-2132; Bossard, M. J.等人, 1996, *J Biol Chem* 271: 12517-12524)。組織胰酶K在廣泛pH值範圍內具活性，在pH值4-8之間具有顯著活性，因而允許在pH值為大約4-5之破骨細胞吸收腔隙中保持良好催化活性。人類I型膠原質(骨質中之主要膠原質)係用於組織胰酶K之良好受質(Kafienah, W., 等人, 1998, *Biochem J* 331: 727-732)。使用相對於組織胰酶K之反義低聚核苷酸的活體外試驗，已展示活體外骨質吸收減少，其可能歸因於組織胰酶K mRNA之轉譯降低(Inui, T.等人, 1997, *J Biol Chem* 272: 8109-8112)。組織胰酶K之晶體結構已經得到解析(McGrath, M. E.等人, 1997, *Nat Struct Biol* 4: 105-109; Zhao, B.等人, 1997, *Nat Struct Biol* 4: 109-11)且已開發出選擇性肽為主之組織胰酶K抑制劑(Bromme, D.等人, 1996, *Biochem J* 315: 85-89-; Thompson, S. K.等人, 1997, *Proc Natl Acad Sci U S A* 94: 14249-14254)及非肽為主之組織胰酶K抑制劑(WO 03/020721)。

骨質吸收主要由多核巨細胞(破骨細胞)進行。破骨細胞籍以吸收骨質之機理係藉由初始細胞附著於骨質組織上，繼之以形成細胞外隔室或腔隙(lacunae)。腔隙藉由質子-ATP

泵浦(pump)維持在低pH值下。酸化環境允許骨質之初始脫礦質作用，繼之以由蛋白酶(諸如半胱胺酸蛋白酶)降解骨蛋白質或膠原質(Delaisse, J. M.等人，1980, Biochem J 192:365-368; Delaisse, J.等人，1984, Blochem Biophys Res Commun: 441-447; Delaisse, J. M.等人，1987, Bone 8: 305-313)。膠原質構成骨質有機基質(matrix)之95%。因而，在膠原質降解中所涉及之諸如組織胺酶K之蛋白酶為骨質代謝(turnover)之基本組份。

骨骼藉由敷設新骨質之造骨細胞(osteoblast)與破壞、或吸收骨質之破骨細胞之間之平衡而得以持續重新塑造。在某些疾病狀況及年老者中，骨質形成與吸收之間之平衡受到干擾；骨質以較快之速率移除。在長持續時間內吸收之該長期不平衡導致較弱骨質結構及較高骨折風險。

【發明內容】

根據本發明，現已令人驚訝地發現組織胺酶K抑制劑在活體內動物模型中發揮骨質形成效應(參見實例1)。例如，當經口投予卵巢切除(OVX)之獼猴組織胺酶K抑制劑每日兩次歷經十八個月時，觀察到對於某些骨質之骨質形成效應，例如，骨質礦物質密度(BMD)增加及骨質強度增加。

因而，組織胺酶K抑制劑尤其適用於治療各種骨質流失病症之嚴重形式，包括(例如)骨質疏鬆症、骨質缺少症、腫瘤(尤其係腫瘤侵入及骨質轉移(BM))、腫瘤誘導高鈣血(TIH)及多發性骨髓瘤(MM)。

因此，本發明提供一種用以治療需要該治療之患者中骨

質流失疾病之嚴重形式的方法，其包含投予患者有效劑量之組織胺酶K抑制劑。

本發明進一步提供組織胺酶K抑制劑在製備供治療哺乳動物(例如，人類)中骨質流失疾病之嚴重形式的藥物中之用途。

本發明亦進一步提供適用於治療骨質流失疾病之組織胺酶K抑制劑及其它藥劑用以治療哺乳動物(例如，人類)中骨質流失疾病之嚴重形式的用途。

本發明較佳用於治療其中可使用組織胺酶K抑制劑來刺激骨質生長之疾病及醫學病症。例如，本發明可用於治療涉及由(例如)不當之骨質代謝所引起之過量或不當骨質流失的疾病及病症。該等疾病及病症之實例包括良性疾病及病症(諸如各種起因之骨質疏鬆症、牙周病)之嚴重形式；及尤其惡性疾病，諸如與各種癌症(例如，乳癌、前列腺癌、肺癌、腎癌、卵巢癌或骨肉瘤)相關之MM及TIH及BM。一般而言，本發明亦可在組織胺酶K抑制劑可使用之其它情況中用於治療嚴重骨質流失疾病，例如，當組織胺酶K抑制劑用於骨折癒合、骨壞死或人工關節鬆動(prosthesis loosening)之治療時本發明即適用。組織胺酶K抑制劑尤其適用於治療包括骨質疏鬆症、骨關節炎及其它炎性關節炎皮疹(arthritide)之骨質代謝疾病、及一般骨質流失(包括與年齡相關之骨質流失、且尤其牙周病)之嚴重形式。

此外，組織胺酶K抑制劑令人驚訝地改良了骨質強度，

此不僅歸因於通過彼等抗吸收效應(此可自文獻中預期及瞭解)，而且歸因於通過彼等令人驚訝之骨質形成效應。組織胺酶K抑制劑較佳增加了脊椎骨及股骨礦物質密度(BMD)及骨質強度。

因而，本發明係關於組織胺酶K抑制劑之用途，其係用於製造供降低有患骨質疏鬆症(例如嚴重骨質疏鬆症)之虞或罹患該病症之哺乳動物(較佳為例如人類之哺乳動物、更佳為絕經後之婦女)中骨折(較佳為脊椎骨及股骨骨折)之風險的藥物。該藥物可用以增加潛在創傷部位或實際創傷部位之硬度及/或韌性。外傷一般包括骨折、外科手術創傷、關節置換、矯形程序、及其類似物。增加骨質韌性及/或硬度一般包括增加特定骨質(例如，椎骨及長骨之骨膜下部位)之礦物質密度，增加骨質強度，及其類似物。降低骨折之發病率一般包括降低受治者與未受治療對照人群相比之骨折可能性或實際發病率。此外，股骨礦物質密度一般可預示骨折之長期風險(Melton等人，J. of Bone and Miner Res, 2003; 18(2): 312-318)。

本發明之用途及方法代表對骨質流失疾病之現有療法(其中例如使用雙膦酸鹽(bisphosphonate)以防止或抑制骨質轉移之發展或過量骨質吸收)亦及諸如類風濕性關節炎及骨關節炎之炎性疾病以及所有形式之骨質疏鬆症及骨質缺少症之療法的改良。

因此在本說明書中，術語"治療(treatment或treat)"係指嚴重骨質流失疾病之預防性或防止性治療，以及治癒性或

治療，尤其係指嚴重骨質疏鬆症之治療。

因此在特定實施例中，本發明提供：一種治療需要該治療之患者中骨質流失疾病之嚴重形式的方法，其包含投予患者有效劑量之組織胺酶K抑制劑；組織胺酶K抑制劑在製備供治療骨質流失疾病之一嚴重形式或若干嚴重形式之藥物中之用途；或組織胺酶K抑制劑作為治療骨質流失疾病之一嚴重形式或若干嚴重形式之藥劑之用途。

對於該等適應症，當然，合適之劑量將視(例如)待使用之特定組織胺酶K抑制劑、宿主、投用方式及所治療病症之性質及嚴重性而定。然而，一般而言，哺乳動物中之滿意結果經指示可在每公斤動物體重大約1至300 mg的每日劑量下獲得。對較大哺乳動物(例如人類)而言，所指示每日劑量根據本發明介於大約0.01至大約2 g化合物之範圍內，其以(例如)高達一日四次之劃分劑量而便利地投用。可以任意常用方式投用組織胺酶K抑制劑，例如，經口(例如以錠劑或膠囊之形式)、或非以腸(例如以注射溶液或溶液之形式)。

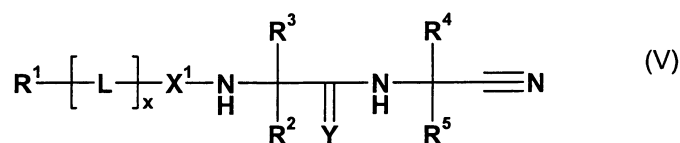
本發明亦提供包含與至少一醫藥載劑或稀釋劑相結合之組織胺酶K抑制劑之醫藥組合物以用於治療骨質流失疾病之嚴重形式。可以習知方式製造該等組合物。單位劑型可含有(例如)大約2.5 mg至大約1000 mg組織胺酶K抑制劑。

在另一態樣中，本發明提供特異性組織胺酶K抑制劑(即N-[1-(氰甲基-胺甲醯基)-環己基]-4-(4-丙基-哌嗪-1-基)-苯甲醯胺)(化合物A)之特定劑量範圍，其係有效且可較好地

耐受，即患者服用較安全。化合物A或其醫藥上可接受之鹽較佳介於1與50 mg之範圍內，其中鹼形式之化合物A之劑量為成人(即年齡超過20歲之人)每日介於1與50 mg之間。化合物A或其醫藥上可接受之鹽的更佳劑量低於50.1 mg，其中鹼形式之化合物A之劑量小於50.1 mg，例如1 mg、5 mg、10 mg、25 mg、50 mg；甚至更佳介於1與50 mg之間，例如1 mg、5 mg、10 mg、25 mg、50 mg；甚至更佳介於5與50 mg之間，例如5 mg、10 mg、25 mg、50 mg；甚至更佳介於5與25 mg之間，例如5 mg、10 mg、25 mg；或其它較佳劑量為1、5、10、25、50 mg之化合物A或其醫藥上可接受之鹽，其中鹼形式之化合物A之劑量為1、5、10、25、50 mg。對於化合物A之較佳鹽為順丁烯二酸鹽。例如，較佳範圍為介於1與64.1 mg之間之化合物A之順丁烯二酸鹽，例如，小於64.2 mg。

本發明中所使用之組織胺酶K抑制劑一般為形成骨質、尤其係刺激在骨膜下部位(即椎骨及長骨)之皮質骨形成之彼等。較佳地，用於本發明之醫藥組合物及治療方法中之組織胺酶K抑制劑通常包含一種組織胺酶K抑制劑，例如，在WO 9523222、WO 9630353、WO 9640737、WO 9716433、WO 9801133、WO 9805336、WO 9808802、WO 9846582、WO 9848799、WO 9849152、WO 9850342、WO 9850533、WO 9850534、WO 9911637、WO 9924460、WO 9948911、WO 9959526、WO 9959570、WO 9964399、WO 9966925、WO 0029408、WO 0038687、WO 0039115、WO

0048993、WO 0049011、WO 0054769、WO 0055124、WO 0055125、WO 0055126、WO 0055144、WO 0058296、WO 0059881、WO 0109110、WO 0109169、WO 0119808、WO 0119816、WO 0134153、WO 0134154、WO 0134155、WO 0134156、WO 0134157、WO 0134158、WO 0320721、WO 0320278、WO 0313518、WO 02100849、WO 0298406、WO 0296892、WO 0292563、WO 0288106、WO 0280920、WO 0270519、WO 0270517、WO 0269992、WO 0269901、WO 0257270、WO 0257249、WO 0257248、WO 0257246、WO 0158886、WO 0155123中所揭示、或式V之化合物、或其生理上可接受且可分裂之酯或鹽



其中R¹係視情況經取代之(芳基、芳基-低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、雜環基或雜環基-低碳烷基)；

R²及R³一起代表低碳伸烷基，視情況藉由O、S或NR⁶插入，因而形成具有彼等所連接之碳原子之環，且R⁶為氫、低碳烷基或芳基-低碳烷基；

R⁴及R⁵獨立地為氫、或視情況經取代之(低碳烷基或芳基-低碳烷基)、-C(O)OR⁷、或-C(O)NR⁷R⁸，其中R⁷視情況經取代(低碳烷基、芳基、芳基-低碳烷基、環烷基、雙環烷基、雙環烷基或雜環基)，且R⁸為H、或視情況經取代(低碳烷基、芳基或芳基-低碳烷基、環烷基、雙環烷基、雙

環烷基或雜環基)；或 R^4 及 R^5 一起代表低碳伸烷基，視情況藉由 O、S 或 NR^6 插入，因而形成具有彼等所連接之碳原子之環，且 R^6 為氫、低碳烷基或芳基-低碳烷基；或

R^4 為 H 或視情況經取代之低碳烷基且 R^5 為式 $-X^2-(Y^1)_n-(Ar)_p-Q-Z$ 之取代基，其中：

Y^1 為 O、S、SO、 SO_2 、 $N(R^6)SO_2$ 、 $N-R^6$ 、 SO_2NR^6 、 $CONR^6$ 或 NR^6CO ；

n 為 0 或 1；

p 為 0 或 1；

X^2 為低碳伸烷基：或當 n 為 0 時， X^2 亦為藉由 O、S、SO、 SO_2 、 NR^6 、 SO_2NR^6 、 $CONR^6$ 或 NR^6CO 所插入之 C_2-C_7 -伸烷基，且 R^6 為氫、低碳烷基或芳基-低碳烷基；

Ar 為伸芳基；

Z 為羥基、醯氧基、羧基、酯化羧基、醯胺化羧基、胺磺醯基、(低碳烷基或芳基-低碳烷基)胺磺醯基、(低碳烷基或芳基-低碳烷基)磺醯基胺羧基；或 Z 為四唑基、三唑基或咪唑基；

Q 為直接鍵、低碳伸烷基、 Y^1 -低碳伸烷基或藉由 Y^1 插入之 C_2-C_7 -伸烷基；

X^1 為 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、或 $-P(O)(OR^6)-$ ，且 R^6 如上所定義；

Y 為氧或硫；

L 為視情況經取代之 $-Het-$ 、 $-Het-CH_2-$ 或 $-CH_2-Het-$ ，且 Het 為自 O、N 或 S 中所選出之雜原子；且

X為0或1；且

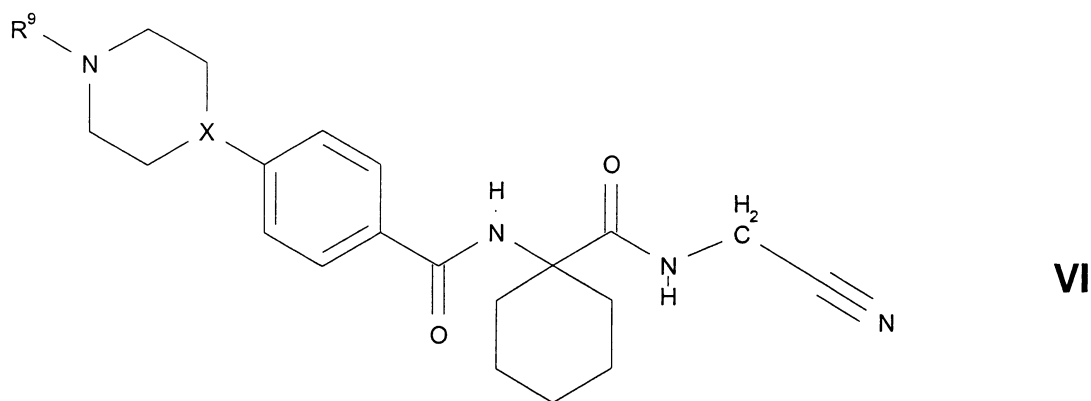
上述定義中之芳基代表碳環或雜環芳基。

式V之特定化合物係其中R¹為經取代苯基之彼等，例如，其中取代基為視情況經取代之含氮雜環取代基(=Het^{IV})。該取代基可在苯環之2-或3-位置，但較佳在4-位置。Het^{IV}表示含有至少一個氮原子、2至10、較佳3至7、最佳4或5個碳原子及視情況一或多個自O、S或較佳為N中選出之額外雜原子之雜環系統。

Het^{IV}可包含不飽和(例如，芳族)含氮雜環；但較佳包含飽和含氮雜環。尤其較佳飽和含氮雜環為哌嗪基，較佳為哌嗪-1-基、或哌啶基，較佳為哌啶-4-基。

Het^{IV}可由一或多個取代基取代，例如，由高達5個獨立地選自鹵素、羥基、胺基、硝基、視情況經取代之C₁₋₄烷基(例如，由羥基、烷氧基、胺基、視情況經取代烷胺基、視情況經取代二烷胺基、芳基或雜環基所取代之烷基)、C₁₋₄烷氧基之取代基。較佳Het^{IV}於氮原子處經取代、最佳Het^{IV}於氮原子處經單取代。對於Het^{IV}之較佳取代基為C₁-C₇低碳烷基、C₁-C₇低碳烷氧基-C₁-C₇低碳烷基、C₅-C₁₀芳基-C₁-C₇低碳烷基、或C₃-C₈環烷基。

本發明之尤其較佳實施例提供式VI之化合物、或其醫藥上可接受之鹽或酯：



其中 X 為 CH 或 N，且

R^9 為 H、 C_1 - C_7 低碳烷基、 C_1 - C_7 低碳烷氧基- C_1 - C_7 低碳烷基、 C_5 - C_{10} 芳基- C_1 - C_7 低碳烷基、或 C_3 - C_8 環烷基。

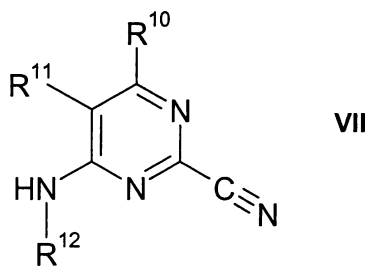
因而 R^9 為 C_1 - C_7 低碳烷基之特定實例較佳係甲基、乙基、*n*-丙基，或 *i*-丙基。R 為 C_1 - C_7 低碳烷氧基- C_1 - C_7 低碳烷基之特定實例為甲氧基乙基。R 為 C_5 - C_{10} 芳基- C_1 - C_7 低碳烷基之特定實例為苯甲基。R 為 C_3 - C_8 環烷基之特定實例為環戊基。式 VI 之特定化合物之實例為 N-[1-(氰基甲基-胺甲醯基)-環己基]-4-(哌嗪-1-基)-苯甲醯胺；N-[1-(氰基甲基-胺甲醯基)-環己基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲醯胺；N-[1-(氰基甲基-胺甲醯基)-環己基]-4-(4-乙基-哌嗪-1-基)-苯甲醯胺；N-[1-(氰基甲基-胺甲醯基)-環己基]-4-[4-(1-丙基)-哌嗪-1-基]-苯甲醯胺；N-[1-(氰基甲基-胺甲醯基)-環己基]-4-(4-異丙基-哌嗪-1-基)-苯甲醯胺；N-[1-(氰基甲基-胺甲醯基)-環己基]-4-(4-苯甲基-哌嗪-1-基)-苯甲醯胺；N-[1-(氰基甲基-胺甲醯基)-環己基]-4-[4-(2-甲氧基-乙基)-哌嗪-1-基]-苯甲醯胺；N-[1-(氰基甲基-胺甲醯基)-環己基]-4-(1-丙基-哌啶-4-基)-苯甲醯胺；N-[1-(氰基甲基-胺甲醯基)-環

己基]-4-[1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基]-苯甲醯胺；N-[1-(氰基甲基-胺甲醯基)-環己基]-4-(1-異丙基-哌啶-4-基)-苯甲醯胺；N-[1-(氰基甲基-胺甲醯基)-環己基]-4-(1-環戊基-哌啶-4-基)-苯甲醯胺；N-[1-(氰基甲基-胺甲醯基)-環己基]-4-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲醯胺，及N-[1-(氰基甲基-胺甲醯基)-環己基]-4-(哌啶-4-基)-苯甲醯胺。

用於本發明之最佳組織胰酶K抑制劑為N-[1-(氰基甲基-胺甲醯基)-環己基]-4-[4-(1-丙基)-哌嗪-1-基]-苯甲醯胺或其藥理學上可接受之鹽。

以上提及所有組織胰酶K抑制劑可自文獻中瞭解。此包括其製法(例如參見US 6,353,017B1,第15-17頁)。

用於本發明之替代類之組織胰酶K抑制劑化合物包含式VII之化合物、或其生理學上可接受且可分裂之酯或鹽：



其中

R^{10} 為 H、 $-R^{14}$ 、 $-OR^{14}$ 或 $NR^{13}R^{14}$ ，

其中 R^{13} 為 H、低碳烷基或 C_3 至 C_{10} 環烷基，且

R^{14} 為低碳烷基或 C_3 至 C_{10} 環烷基，且

其中 R^{13} 及 R^{14} 獨立地視情況經鹵基、羥基、低碳烷氧基、CN、 NO_2 、或視情況經單-或二-低碳烷基取代之胺基所取

代；

R^{11} 為 $-\text{CO}-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}^{15}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{15}$ 、 $-\text{CO}-\text{R}^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{15}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{R}^{15}$ 或 $-\text{CH}_2-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ，

其中

R^{15} 為芳基、芳基-低碳烷基、 C_3 - C_{10} 環烷基、 C_3 - C_{10} 環烷基-低碳烷基、雜環基或雜環基-低碳烷基，

R^{16} 為 H、芳基、芳基-低碳烷基、芳基-低碳烯基、 C_3 - C_{10} 環烷基、 C_3 - C_{10} 環烷基-低碳烷基、雜環基或雜環基-低碳烷基，或

其中 R^{15} 及 R^{16} 與彼等所連接之氮原子結合在一起以形成 N-雜環基，

其中 N-雜環基表示經由其氮原子所連接之飽和、部分未飽和或芳族含氮雜環部分，其具有視情況進一步含有 1、2 或 3 個選自 N、 NR^{17} 、O、S、 $\text{S}(\text{O})$ 或 $\text{S}(\text{O})_2$ 之雜原子之 3 至 8 個環原子，其中 R^{17} 為 H 或視情況經取代之（低碳烷基、羧基、醯基（包括例如甲醯基、乙醯基或丙醯基之低碳烷基醯基或例如苯甲醯基之芳基醯基）、醯胺基、芳基、 $\text{S}(\text{O})$ 或 $\text{S}(\text{O})_2$ ），且其中 N-雜環基視情況與諸如苯或吡啶環稠合成雙環結構，且其中 N-雜環基視情況與 3 至 8 員環烷基或雜環連接成螺結構，其中雜環具有 3 至 10 環員且含有 1 至 3 個選自 N、 NR^{16} 、O、S、 $\text{S}(\text{O})$ 或 $\text{S}(\text{O})_2$ 之雜原子（其中 R^{16} 如上所定義），且

其中雜環表示具有 3 至 10 環員且含有 1 至 3 個選自 N、 NR^{17} 、O、S、 $\text{S}(\text{O})$ 或 $\text{S}(\text{O})_2$ 之雜原子之環（其中 R^{17} 如上定義），且

其中 R^{15} 及 R^{16} 獨立地視情況經一或多個基，例如1-3個選自鹵基、羥基、氧代基、低碳烷氧基、CN或 NO_2 、或視情況經取代之(視情況經單-或二-低碳烷基取代之胺基、低碳烷氧基、芳基、芳基-低碳烷基、N-雜環基或N-雜環基-低碳烷基)之基所取代，其中視情況之取代包含1至3個選自鹵基、羥基、低碳烷氧基、低碳烷氧基-低碳烷基、低碳烷氧基-羰基、CN、 NO_2 、N-雜環基或N-雜環基-低碳烷基、或視情況經單-或二-低碳烷基取代之胺基的取代基；

R^{12} 獨立地為H或視情況經取代之(低碳烷基、芳基、芳基-低碳烷基、 C_3 - C_{10} 環烷基、 C_3 - C_{10} 環烷基-低碳烷基、雜環基或雜環基-低碳烷基)，且其中 R^2 視情況經鹵基、羥基、氧代基、低碳烷氧基、CN、 NO_2 、或視情況經單-或二-低碳烷基取代之胺基而取代。

鹵基或鹵素表示I、Br、Cl或F。

上文及下文所指分別與有機基或化合物相關之術語"低碳"定義了諸如具有高達且包括7、較佳高達且包括5且最好為1、2或3個碳原子之支鏈或無支鏈。低碳烷基為支鏈或無支鏈且含有1至7個碳原子、較佳1-5個碳原子。低碳烷基代表；例如，甲基、乙基、丙基、丁基、異丙基、第三丁基或新戊基(2,2-二甲基丙基)。

經鹵基取代之低碳烷基為由高至6個鹵原子所取代之 C_1 - C_7 低碳烷基。

低碳烷氧基為支鏈或無支鏈且含有1至7個碳原子，較佳1-4個碳原子。低碳烷氧基代表例如甲氧基、乙氧基、丙

氧基、丁氧基、異丙氧基、異丁氧基或第三丁氧基。

低碳烯、烯基或烯氧基基團為支鏈或無支鏈且含有2至7個碳原子、較佳2-4個碳原子且含有至少一個碳-碳雙鍵。低碳烯、低碳烯基或低碳烯氧基代表例如乙烯基、丙-1-烯基、烯丙基、丁烯基、異丙烯基或異丁烯基及其含氧等價物。

低碳炔、炔基或炔氧基為支鏈或無支鏈且含有2至7個碳原子、較佳2-4個碳原子且含有至少一個碳-碳三鍵。低碳炔或炔基代表例如乙炔基、丙-1-炔基、炔丙基、丁炔基、異丙炔基或異丁炔基及其含氧等價物。

在本說明書中，含氧取代基，例如：烷氧基、烯氧基、炔氧基、羰基等，涵蓋彼等含硫同系物，例如：硫代烷氧基、硫代烯氧基、硫代炔氧基、硫代羰基、碲、亞碲等。

芳基代表碳環或雜環芳基。

碳環芳基代表單環、雙環或三環芳基，例如苯基或由1、2或3個選自低碳烷基、低碳烷氧基、芳基、羥基、鹵素、氰基、三氟甲基、低碳伸烷二氧基及氧基-C₂-C₃-伸烷基及其它取代基(例如如實例中所述之其它取代基)之基團單-、二-或三取代的苯基；或1-或2-萘基；或1-或2-菲基。低碳伸烷二氧基為與苯基上之兩個相鄰碳原子連接之二價取代基，例如：亞甲二氧基或伸乙二氧基。氧基-C₂-C₃-伸烷基為與苯基上之兩個相鄰碳原子連接之二價取代基，例如：環氧乙烷或環氧丙烷。對於氧基-C₂-C₃-伸烷基-苯基之一實例為2,3-二氫苯并呋喃-5-基。

較佳碳環芳基為萘基、苯基或(例如)如實例中所述的視情況經取代之苯基，例如：由低碳烷氧基、苯基、鹵素、低碳烷基或三氟甲基所單或二取代。

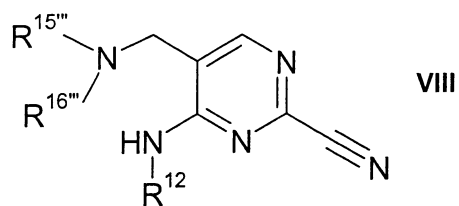
雜環芳基代表單環或雙環雜芳基，例如吡啶基、吡咯基、喹啉基、喹啶基、異喹啉基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并吡喃基、苯并硫代吡喃基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、咪唑基、噻吩基、或經取代之任意該基、尤其如上所定義之經單或二取代之基。

較佳地，雜環芳基為吡啶基、吡咯基、喹啉基、吡咯基、噻唑基、異噁唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、咪唑基、噻吩基、或經取代之任意該基，尤其如上所定義之單或二取代基所取代。

環烷基代表視情況由含有3至10個環碳之低碳烷基所取代之飽和環烴且最好為視情況經低碳烷基取代之環丙基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基。

N-雜環基為如上所定義。較佳之N-雜環取代基為視情況經取代之吡咯啉、吡咯、二唑、三唑、四唑、咪唑、噁唑、噻唑、吡啶、嘧啶、三嗪、哌啶、哌嗪、嗎啉、酞醯亞胺、乙內醯脲、噁唑烷酮或2,6-二酮基-哌嗪及(例如)如下文實例中所述。

在進一步實施例中，本發明提供式VIII之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或酯：



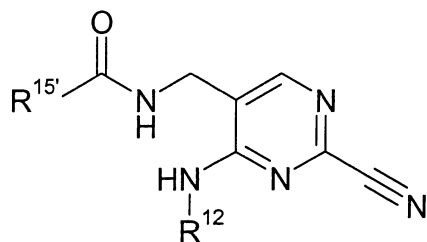
其中 R^{12} 如上所定義且 $R^{15'''}$ 及 $R^{16'''}$ 分別為如上對 R^{15} 及 R^{16} 所定義。

R^{12} 為如下 R^{12} ，其較佳為低碳烷基，例如直鏈或更佳支鏈 C_1 - C_6 烷基，例如尤其係 2-乙基丁基、異丁基、或 2,2-二甲基丙基；或 C_3 - C_6 環烷基，尤其環丙基、環戊基或環己基。

$R^{15'''}$ 及 $R^{16'''}$ 可為如此基團以使 $R^{15'''}$ 及 $R^{16'''}$ 與彼等所連接之氮原子一起形成 N-雜環基。 $R^{15'''}$ 較佳視情況經取代(芳基-低碳-烷基、雜環基-芳基、N-雜環基-芳基或芳基-N-雜環基，其中 N-雜環基如上所定義)。 $R^{15'''}$ 較佳視情況由 1-4 個選自鹵基、羥基、硝基、氰基、低碳-烷基、低碳-烷氧基或低碳-烷氧基-低碳-烷基的取代基所取代。例如： $R^{15'''}$ 為 4-甲氧基-苯甲基、3-甲氧基-苯甲基、4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲基、4-[4-(2-乙氧基-乙基)-哌嗪-1-基]-苯甲基、1-甲基-1-苯基-乙基、2-(4-甲氧基-苯基)-1,1-二甲基-乙基、2-(4-氟-苯基)-1,1-二甲基-乙基、4-[(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-乙基、2-[4-(4-異丙基-哌嗪-1-基)-苯基]-1,1-二甲基-乙基、2-{4-[4-(2-甲氧基-乙基)-哌嗪-1-基]-苯基}-1,1-二甲基-乙基、2-{3-[4-(2-乙氧基-乙基)-哌嗪-1-基]-苯基}-1,1-二甲基-乙基、2-[3-(4-乙基-哌嗪-1-基)-苯基]-1,1-二甲基-乙基、2-[3-(4-異丙基-哌嗪-1-基)-苯基]-1,1-二甲基-乙基。

基、1,1-二甲基-2-(3-吡咯啉-1-基-苯基)-乙基、2-{3-[4-(2-甲氧基-乙基)-哌嗪-1-基]-苯基}-1,1-二甲基-乙基、2-(4-甲氧基-苯基)-乙基、2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-乙基、2-[4-(4-異丙基-哌嗪-1-基)-苯基]-乙基、2-{4-[4-(2-甲氧基-乙基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙基、2-(3-甲氧基-苯基)-乙基、2-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-乙基、2-[4-(4-異丙基-哌嗪-1-基)-苯基]-乙基、2-吡咯-1-基-乙基、3-哌啶-1-基-丙基、2-(4-甲氧基-苯基)-2-甲基-丙基、2-甲基-2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-丙基、2-[4-(4-異丙基-哌嗪-1-基)-苯基]-2-甲基-丙基、2-{4-[4-(2-乙氧基-乙基)-哌嗪-1-基]-苯基}-2-甲基-丙基、2-{4-[嘧啶-1-基]-苯基}-2-甲基-丙基、4-(3-甲氧基-苯基)-哌嗪-1-基-甲基、4-(4-甲氧基-苯基)-哌嗪-1-基-甲基、1-甲基-1-(1-苯基-環丙基)-乙基。例如， $R^{15''}$ 及 $R^{16''}$ 與彼等所連接之氮原子一起以形成N-雜環基為4-(2-吡啶-4-基-乙基)-哌嗪-1-基、4-(2-吡啶-2-基-乙基)-哌嗪-1-基、4-吡啶-4-基-甲基-哌嗪-1-基、4-(2-哌啶-2-基-乙基)-哌嗪-1-基、4-(2-吡咯啉-2-基-乙基)-哌嗪-1-基、4-(2-二乙胺基-乙基)-哌嗪-1-基、4-(3-二乙胺基-丙基)-哌嗪-1-基、4-(1-甲基-哌啶-4-基)-哌嗪-1-基、4-吡咯啉-1-基-哌啶-1-基、4-(2-甲氧基-乙基)-哌嗪-1-基。

在一較佳實施例中，本發明提供根據本發明式IX之化合物、及其醫藥學上可接受之鹽或酯之用途：



其中 R^{12} 為如上所定義且 $R^{15'}$ 為如上用於 R^{15} 之定義。

R^{12} 為如下 R^{12} ，其較佳為低碳烷基，例如直鏈或更佳支鏈 C_1 - C_6 烷基，例如尤其係 2-乙基丁基、異丁基、或 2,2-二甲基丙基；或 C_3 - C_6 環烷基，尤其環丙基、環戊基或環己基。

$R^{15'}$ 較佳視情況經取代(芳基-低碳-烷基、雜環基-芳基、N-雜環基-芳基或芳基-N-雜環基，其中 N-雜環基為如上所定義)。 $R^{15'}$ 較佳視情況由 1-4 個選自鹵基、羥基、硝基、氰基、低碳-烷基、低碳-烷氧基、低碳-烷氧基-羰基或低碳-烷氧基-低碳-烷基的取代基所取代。例如： $R^{15'}$ 為 4-甲氧基-苯基、4-(1-丙基-哌啶-4-基)-苯基、4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基、4-[1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基]-苯基、4-(4-丙基-哌嗪-1-基)-苯基、3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-丙醯基、3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-丙醯基、4-(4-乙基-哌嗪-1-基)-苯基、4-(4-異丙基-哌嗪-1-基)-苯基、4-[4-(2-乙氧基-乙基)-哌嗪-1-基]-苯基、4-[4-(2-甲氧基-乙基)-哌嗪-1-基]-苯基、4-哌嗪-1-基-苯基、4-[4-(羧酸第三丁基酯)哌嗪子-1-基]-苯基、3-[4-(羧酸第三丁基酯)哌嗪子-1-基]-苯基、3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基、3-(4-乙基-哌嗪-1-基)-苯基、3-(4-異丙基-哌嗪-1-基)-苯基、3-[4-(2-甲氧基-

乙基)-哌嗪-1-基]-苯基、3-[4-(2-乙氧基-乙基)-哌嗪-1-基]-
 苯基、3-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-苯基、3-(2-二甲胺基-乙
 氧基)-4-甲氧基-苯基、4-二甲胺基甲基-苯基、4-(4-甲基-
 哌嗪-1-基甲基)-苯基、4-[1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基甲
 基]-苯基、4-甲氧基-3-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基、3-[4-
 (4-乙基-哌嗪-1-基)-苯基]-2,2-二甲基-丙醯基、3-[4-(4-丙
 基-哌嗪-1-基)-苯基]-丙醯基、3-(4-吡咯啉-1-基-苯基)-丙
 醯基、3-[3-(4-乙基-哌嗪-1-基)-苯基]-2,2-二甲基-丙醯
 基、3-{3-[4-(2-甲氧基-乙基)-哌嗪-1-基]-苯基}-2,2-二甲
 基-丙醯基、3-{3-[4-(2-乙氧基-乙基)-哌嗪-1-基]-苯基}-
 2,2-二甲基-丙醯基、3-(3-吡咯啉-1-基-苯基)-丙醯基、2-
 [4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-異丁基、2-(4-甲氧基-苯基)-
 乙醯基、2-(3-甲氧基-苯基)-乙醯基、2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-
 基)-苯基]-乙醯基、2-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基)-苯基]-乙醯
 基、2-[4-(4-異丙基-哌嗪-1-基)-苯基]-乙醯基、2-(4-吡咯
 啉-1-基)-乙醯基、2-[4-(2-二乙胺基-乙胺基)-苯基]-異丁
 基、2-(4-吡咯啉-1-基)-異丁基。

尤其較佳之化合物為如在 WO 03/020278A1，第 17-52 頁
 中所揭示之實例。

上述所有組織胰酶 K 抑制劑作為用於本發明中之替代類
 之組織胰酶 K 化合物可自文獻中瞭解。此包括彼等產製(例
 如參見 WO 03/020278A1，第 9-12 頁)。

組織胰酶 K 抑制劑作為唯一活性成份或(例如)作為佐劑
 與另一種治療藥劑(其它藥劑)結合來投用。其它藥劑之實

例包括(但不限於)適用於治療或預防骨質吸收疾病、腫瘤疾病、關節炎、由存在高組織胺酶K活性所加重之疾病或由存在組織胺酶K抑制劑所改善之疾病；活化組織胺酶K在骨細胞中之功能；抑制組織胺酶K在癌細胞中之功能；抑制組織胺酶K在細胞中之表達；及抑制腫瘤細胞之生長的藥劑。可在組織胺酶K抑制劑前、後或同時投用其它藥劑。在該等實施例中，組織胺酶K抑制劑對患者發揮治療效應之時間与其它藥劑對患者發揮治療效應之時間重迭。

在一實施例中，其它藥劑適用於治療或預防骨質流失疾病(例如骨質疏鬆症)。適用於治療或預防骨質流失疾病之其它藥劑包括(但不限於)不同於第一種組織胺酶K抑制劑之組織胺酶K抑制劑(參見以下實例)，雙膦酸鹽(例如，依替膦酸鹽(eitodronate)、帕米膦酸鹽(pamidronate)、艾倫膦酸鹽(alendronate)、利塞膦酸鹽(risedronate)、唑來膦酸(zoledronic acid)、伊班膦酸鹽(ibandronate)、氣屈膦酸鹽(clodronate)或替魯膦酸鹽(tiludronate))、諸如它莫西芬(tamoxifen)、拉若西芬(raloxifene)、甲羥孕酮(medroxyprogesterone)、丹尼唑(danizol)及孕三烯酮(gestrinone)之選擇性雌激素受體調節劑(SERM)、甲狀旁腺激素("PTH")或其片段或類似物、釋放內源性PTH之化合物(例如PTH釋放化合物)、及降血鈣素或其片段或類似物。

在另一實施例中，其它藥劑適用於治療或預防腫瘤疾病。在一實施例中，其它治療藥劑適用於治療或預防癌症

(例如乳癌、卵巢癌、子宮癌、前列腺癌或下丘腦癌)。適用於治療或預防癌症或腫瘤疾病之其它治療藥劑包括(但不限於)烷基化藥劑(例如，亞硝基脲)、抗代謝劑(例如，甲胺蝶呤或羥基脲)、依託泊苷(etoposides)、卡普熱新(camptothecins)、博來黴素(bleomycin)、多柔比星(doxorubicin)、柔紅黴素(daunorubicin)、秋水仙鹼(colchicine)、伊立替康(irinotecan)、喜樹鹼(camptothecin)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、甲胺蝶呤(methotrexate)、三甲曲沙(trimetrexate)、艾比特思(erbitux)、沙利竇邁(thalidomide)、紅豆杉醇(taxol)、長春蔓生物鹼(例如長春花鹼或長春新鹼)或微管穩定劑(例如艾普塞隆(epothilone))。

適用於治療或預防癌症之其它治療藥劑之進一步說明性實例包括(但不限於)：阿西維辛(acivicin)；阿柔比星(aclarubicin)；鹽酸阿考達唑(acodazole hydrochloride)；阿克羅林(acronine)；阿多來新(adozelesin)；阿地白介素(aldesleukin)；六甲蜜胺(altretamine)；安波黴素(ambomycin)；醋酸阿美蔥醌(ametantone acetate)、安魯米特(aminoglutethimide)；安吡啶(amsacrine)；安美達錠(anastrozole)；安麩黴素(anthracycline)；天冬醯胺酶(asparaginase)；曲林菌素(asperlin)；阿紫胞苷(azacitidine)；阿紫替派(azetepa)；阿佐黴素(azotomycin)；巴馬司他(batimastat)；苯佐替派(benzodepa)；比卡魯胺(bicalutamide)；鹽酸比生

群 (bisantrene hydrochloride) ; 二甲磺酸雙奈法德 (bisnafide dimesylate) ; 比折來斯 (bizelesin) ; 博來黴素硫酸鹽 (bleomycin sulfate) ; 布喹那鈉 (brequinar sodium) ; 溴匹立明 (bropirimine) ; 白消安 (busulfan) ; 放線菌素 C (cactinomycin) ; 卡普峯酮 (calusterone) ; 卡醋胺 (caracemide) ; 卡貝替姆 (carbetimer) ; 卡鉑 (carboplatin) ; 卡氣芥 (carmustine) ; 鹽酸卡柔比星 (carubicin hydrochloride) ; 卡折來斯 (carzelesin) ; 西地芬戈 (cedefingol) ; 苯丁酸氮芥 (chlorambucil) ; 西羅黴素 (cirolemycin) ; 順鉑 (cisplatin) ; 克拉屈濱 (cladribine) ; 甲磺酸克裏斯奈托 (crisnatol mesylate) ; 環磷醯胺 (cyclophosphamide) ; 阿糖胞苷 (cytarabine) ; 達卡巴嗪 (dacarbazine) ; 放線菌素 D (dactinomycin) ; 鹽酸柔紅黴素 (daunorubicin hydrochloride) ; 地西他濱 (decitabine) ; 右奧馬鉑 (dexormaplatin) ; 地紮胍寧 (dezaguanine) ; 甲磺酸地紮胍寧 (dezaguanine mesylate) ; 地吡醌 (diaziquone) ; 多烯紫杉醇 (docetaxel) ; 多柔比星 (doxorubicin) ; 鹽酸多柔比星 ; 屈洛昔芬 (droloxifene) ; 檸檬酸屈洛昔芬 ; 丙酸屈他雄酮 (dromostanolone) ; 達佐黴素 (duazomycin) ; 依達曲沙 (edatrexate) ; 鹽酸依氟鳥胺酸 (eflornithine hydrochloride) ; 依沙蘆星 (elsamitrucin) ; 恩洛鉑 (enloplatin) ; 恩普胺酯 (enpromate) ; 依匹哌啉 (epipropidine) ; 鹽酸表柔比星 (epirubicin hydrochloride) ; 厄布洛唑 (erbulozole) ; 鹽酸依索比星 (esorubicin hydrochloride) ; 雌莫司汀 (estramustine)

；雌莫司汀磷酸鈉；依他硝唑(etanidazole)；依託泊苷(etoposide)；磷酸依託泊苷；埃托寧(etoprine)；鹽酸法屈唑(fadrozole hydrochloride)；法紮拉濱(fazarabine)；芬維A胺(fenretinide)；5-氟脫氧尿苷(floxuridine)；磷酸氟達拉濱(fludarabine phosphate)；氟尿嘧啶(flourouracil)；氟西他濱(flurocitabine)；磷喹酮(fosquidone)；福司曲星鈉(fostriecin sodium)；吉西他濱(gemcitabine)；鹽酸吉西他濱；羥基脲(hydroxyurea)；鹽酸依達比星(idarubicin hydrochloride)；異環磷醯胺(ifosfamide)；伊莫福星(ilmofosine)；伊米德(ImiDs)；介白素II(包括重組介白素II，或rIL2)；干擾素-2a；干擾素 α -2b；干擾素 α -n1；干擾素 α -n3；干擾素 β -I a；干擾素 γ -I b；異丙鉑(iproplatin)；鹽酸伊立替康(irinotecan hydrochloride)；醋酸蘭瑞肽(lanreotide acetate)；來曲唑(letrozole)；醋酸亮丙立德(leuprolide)；鹽酸利阿唑(liarozole hydrochloride)；洛美曲素鈉(lometrexol sodium)；洛莫司汀(lomustine)；鹽酸洛索蔥醌(losoxantrone hydrochloride)；馬索羅酚(masoprocol)；美登素(maytansine)；鹽酸氯芥(mechlorethamine hydrochloride)；醋酸甲地孕酮；醋酸甲烯雌醇；美法侖(melphalan)；美洛立爾(menogaril)；巯基嘌呤(mercaptopurine)；甲胺蝶呤(methotrexate)；甲胺蝶呤鈉；蔓托寧(metoprine)；美妥替哌(meturedopa)；米丁度胺(mitindomide)；米托卡西(mitocarcin)；米托羅米(mitocromin)；米托潔林(mitogillin)；米托馬星(mitomalcin)；絲裂黴素(mitomycin)

；美托司培(mitosper)；美托坦(mitotane)；鹽酸美托蔥醌(mitoxantrone hydrochloride)；麥考酚酸(mycophenolic acid)；諾考達唑(nocodazole)；諾拉黴素(nogalamycin)；奧馬鉑(ormaplatin)；奧昔舒倫(oxisuran)；紫杉醇(paclitaxel)；培門冬酶(pegaspargase)；培洛黴素(peliomycin)；奈莫司汀(pentamustine)；硫酸培洛黴素(peplomycin sulfate)；派磷醯胺(perfosfamide)；派泊溴烷(pipobroman)；派泊舒凡(piposulfan)；鹽酸匹羅蔥醌(piroxantrone hydrochloride)；普卡黴素(plicamycin)；普洛美坦(plomestane)；卟吩姆鈉(porfimer sodium)；泊非黴素(porfiromycin)；潑尼莫司汀(prednimustine)；鹽酸丙卡巴肼(procarbazine hydrochloride)；嘌呤黴素(puromycin)；鹽酸嘌呤黴素；吡唑呋喃菌素(pyrazofurin)；利波腺苷(riboprine)；羅穀亞胺(rogletimide)；沙芬戈(safingol)；鹽酸沙芬戈；塞西德(SelCid)；司莫司汀(semustine)；辛曲秦(simtrazene)；司泊索非鈉(sparfosate sodium)；司帕黴素(sparsomycin)；鹽酸鍺螺胺(spirogermanium hydrochloride)；螺莫司汀(spiromustine)；螺鉑(spiroplatin)；鏈黑菌素(streptonigrin)；鏈佐星(streptozocin)；磺氯苯脲(sulofenur)；他利黴素(talisomycin)；替康蘭鈉(tecogalan sodium)；替加氟(tegafur)；鹽酸替洛蔥醌(teloxantrone hydrochloride)；替莫帕芬(temoporfin)；替尼泊苷(teniposide)；替羅昔隆(teroxirone)；睾內醜(testolactone)；硫咪嘌呤(thiamiprine)；硫鳥嘌呤(thioguanine)；替莫唑胺(temozolomide)；替莫

達 (temodar)；塞替派 (thiotepa)；噻唑呋啉 (tiazofurin)；替拉派明 (tirapazamin)；檸檬酸托瑞米芬 (toremifene citrate)；醋酸曲托隆 (trestolone acetate)；磷酸曲西立濱 (tricitabine phosphate)；三甲曲沙 (trimetrexate)；葡萄糖醛酸三甲曲沙；曲普瑞林 (triptorelin)；鹽酸妥布氣唑 (tubulozole hydrochloride)；烏拉莫司汀 (uracil mustard)；烏瑞替派 (uredepa)；伐普肽 (vapreotide)；維替泊芬 (verteporfin)；硫酸長春鹼；硫酸長春新鹼；長春地辛 (vindesine)；硫酸長春地辛；硫酸長春匹定 (vinepidine sulfate)；硫酸長春甘酯 (vinglycinate sulfate)；硫酸長春羅新 (vinleurosine sulfate)；酒石酸長春瑞濱 (vinorelbine tartrate)；硫酸長春羅定 (vinrosidine sulfate)；硫酸長春利定 (vinzolidine sulfate)；伏氣唑 (vorozole)；折尼鉍 (zeniplatine)；淨司他丁 (zinostatin)；鹽酸佐柔比星 (zorubicin hydrochloride)。

適用於治療或預防癌症之其它藥劑包括(但不限於)：20-表-1,25二羥基維他命 D3；5-乙炔基尿嘧啶；阿比特龍 (abiraterone)；阿柔比星 (aclarubicin)；醯基富烯 (acylfulvene)；阿的培諾 (adecyphenol)；阿多來新 (adozelesin)；阿地白介素 (aldesleukin)；ALL-TK拮抗劑；六甲蜜胺 (altretamine)；胺莫司汀 (ambamustine)；艾美多 (amidox)；阿米福汀 (amifostine)；胺基乙醯丙酸 (aminolevulinic acid)；胺柔比星 (amrubicin)；安吡啶 (amsacrine)；阿那格雷 (anagrelide)；安美達錠

(anastrozole)；穿心連內酯(andrographolide)；血管生成抑制劑(angiogenesis)；拮抗劑D；拮抗劑G；安他利(antarelix)；抗背化形態發生蛋白-1；抗雄激素；前列腺癌(prostatic carcinoma)；抗雌激素；抗腫瘤物質；甘胺酸阿非迪黴素(aphidicolin)；細胞凋亡基因調控劑；細胞凋亡調節劑；脫嘌呤核酸；ara-CDP-DL-PTBA；精胺酸脫胺酶；奧沙那寧(asulacrine)；奧他米坦(atamestane)；阿莫司汀(atrimustine)；阿新司坦汀1(axinastatin)；阿新司坦汀2；阿新司坦汀3；阿紫司瓊(azasetron)；阿紫托新(azatoxin)；重氮酪胺酸(azatyrosine)；漿果赤黴素(baccatin)III衍生物；班蘭諾(balanol)；巴馬司他(batimastat)；BCR/ABL拮抗劑；苯并氯(benzochlorins)；苯并哌喃酮；苯甲醯基星形孢菌素(benzoylstaurosporine)； β 內醯胺衍生物(beta lactam derivatives)； β -阿立辛(beta-alethine)； β 可來黴素B(betaclamycin B)；樺木酸(betulinic acid)；bFGF抑制劑；比卡魯胺(bicalutamide)；比生群(bisantrene)；雙伸乙亞胺基精胺(bisaziridinylspermine)；雙奈法德(bisnafide)；比生群A；比折來新(bizelesin)；比銳來特(breflate)；溴匹立明(bropirimine)；布多鈦(budotitane)；丁基硫堇亞砒胺(buthionine sulfoximine)；卡泊三醇(calcipotriol)；鈣磷酸蛋白C(calphostin)；喜樹鹼(camptothecin)衍生物；金絲雀疹(canarypox)IL-2；卡西他賓(capecitabine)；羧醯胺-胺基-三唑；羧醯胺並三唑；CaRest M3；CARN 700；軟骨衍生抑制劑；卡折來斯

(carzelesin)；酪蛋白激酶抑制劑(ICOS)；細胞週期抑制劑(例如，黃皮利多(flavopiridol)A、胰蛋白抑素(tryprostatin)B、p19ink4D)；週期素(cyclin)依賴型激酶抑制劑(例如，羅斯維汀(roscovitine)、奧羅莫新(olomucine)及嘌呤類似物)；MAP激酶抑制劑(CNI-1493)；栗樹精胺(castanospermine)；殺菌肽(cecropin)B；西曲瑞克(cetrorelix)；克洛恩(chlorlins)；磺醯胺氣喹啉；西卡前列素(cicaprost)；順卟啉(cis-porphyrin)；克拉屈濱(cladribine)；氯米芬(clomifene)類似物；克黴唑(clotrimazole)；克立黴素(collismycin)A；克立黴素B；康柏斯達汀(combretastatin)A4；康柏斯達汀類似物；康納京尼(conagenin)；卡那貝西汀(crambescidin)816；克裏斯奈托(crisnatol)；自念珠藻環肽(cryptophycin)8；自念珠藻環肽A衍生物；卡拉新(curacin)A；環戊蔥醌(cyclopentantraquinone)；環普蘭姆(cycloplata)；西匹黴素(cypemycin)；阿糖胞苷奧卡磷化物(cytarabine ocfosphate)；細胞溶解因子(cytolytic factor)；細胞抑素(cytostatin)；達昔單抗(dacliximab)；地西他濱(decitabine)；去氫膜海鞘素(dehydrodidemnin)B；地洛瑞林(deslorelin)；地塞米松(dexamethasone)；右旋體異環磷醯胺(dexifosfamide)；右雷左生(dexrazoxane)；右維拉帕米(dexverapamil)；地吡醌(diaziquone)；膜海鞘素(didemnin)B；地多西(didox)；二乙基降精胺(diethylnorspermine)；二氫-5-氮胞苷(dihydro-5-azacytidine)；二氫紫杉醇，9-(dihydrotaxol, 9-)；二噁黴素(dioxamycin)；聯苯螺莫司

汀 (spiromustine) ; 多烯紫杉醇 (docetaxel) ; 多可沙諾 (docosanol) ; 多拉司瓊 (dolasetron) ; 去氧氟尿苷 (doxifluridine) ; 屈洛昔芬 (droloxifene) ; 屈大麻酚 (dronabinol) ; 多卡黴素 (duocarmycin)SA ; 依布硒啉 (ebselen) ; 依考莫司汀 (ecomustine) ; 依他福新 (edelfosine) ; 依決洛單抗 (edrecolomab) ; 依氟鳥胺酸 (eflornithine) ; 欖香烯 (elemene) ; 乙嘧替氟 (emitefur) ; 表阿比星 (epirubicin) ; 愛普列特 (epristeride) ; 雌莫司汀 (estramustine)類似物 ; 雌激素促效劑 ; 雌激素拮抗劑 ; 依他硝唑 (etanidazole) ; 磷酸依託泊苷 (etoposide phosphate) ; 依西美坦 (exemestane) ; 法屈唑 (fadrozole) ; 法紮拉濱 (fazarabine) ; 芬維A胺 (fenretinide) ; 非格司亭 (filgrastim) ; 非那雄胺 (finasteride) ; 黃皮利多 (flavopiridol) ; 夫來折司汀 (flezelastine) ; 夫斯特隆 (fluasterone) ; 氟達拉濱 (fludarabine) ; 鹽酸氟道諾黴素 (fluorodaunorunicin hydrochloride) ; 福芬美斯 (forfenimex) ; 福美斯坦 (formestane) ; 福司曲星 (fostriecin) ; 福莫司汀 (fotemustine) ; 德卜啉釷 (gadolinium texaphyrin) ; 硝酸鎂 ; 加洛他濱 (galocitabine) ; 加尼瑞克 (ganirelix) ; 明膠酶抑制劑 ; 吉西他濱 (gemcitabine) ; 谷光甘肽抑制劑 ; 和普蘇姆 (hepsulfam) ; 和瑞古林 (heregulin) ; 六亞甲基雙乙醯胺 ; 金絲桃素 (hypericin) ; 伊班膦酸 (ibandronic acid) ; 伊達比星 (idarubicin) ; 艾多昔芬 (idoxifene) ; 伊決孟酮 (idramantone) ; 伊莫福新 (ilmofosine) ; 伊洛馬司他 (ilomastat) ; 咪唑吡

啉酮(imidazoacridones)；咪喹莫特(imiquimod)；免疫刺激性肽；類胰島素生長因子-1受體抑制劑；干擾素促效劑；干擾素；介白素；碘苜瓜(iobenguane)；碘多柔比星(iododoxorubicin)；蕃薯寧，4-(ipomeanol，4-)；伊羅普拉(iroplact)；伊索拉定(irsogladine)；異苜瓜唑(isobengazole)；異質哈立康定(isohomohalicondrin)B；伊他司瓊(itasetron)；傑斯普拉克立德(jasplakinolide)；卡哈拉立得(kahalalide)F；層狀素-N三醋酸(lamellarin-N triacetate)；蘭瑞肽(lanreotide)；雷那黴素(leinamycin)；來格司亭(lenograstim)；硫酸蘑菇多糖；立托斯坦汀(leptolstatin)；來曲唑(letrozole)；白血病抑制因子；白細胞 α 干擾素；亮丙立德(leuprolide)+雌激素+黃體酮；亮丙瑞林(leuprorelin)；左旋咪唑(levamisole)；利阿唑(liarozole)；直鏈聚胺類似物；親脂性二糖肽；親脂性鉑化合物；立索克林醯胺(lissoclinamide)⁷；洛鉑(lobaplatin)；蚯蚓磷脂(lombricine)；洛美曲索(lometrexol)；氯尼達明(lonidamine)；洛索蔥醌(losoxantrone)；洛伐他汀(lovastatin)；洛索立濱(loxoribine)；勒托替康(lurtotecan)；德卞啉林鑷(lutetium texaphyrin)；立索茶鹼(lysofylline)；細胞溶解肽；麥坦新(maitansine)；麥洛坦汀(mannostatin)A；馬立馬司他(marimastat)；馬索羅酚(masoprocol)；馬司非(maspin)；基質溶素抑制劑(matrilysin)；受質金屬蛋白酶抑制劑；美諾立爾(menogaril)；麥爾巴隆(merbarone)；美替瑞林(meterelin)

；蛋胺酶(methioninase)；甲氧氯普胺(metoclopramide)；MIF 抑制劑；米非司酮(mifepristone)；米替福新(miltefosine)；米立司亭(mirimostim)；錯配雙股RNA；米托胍脒(mitoguazone)；二溴衛矛醇(mitolactol)；絲裂黴素(mitomycin)類似物；米托萘胺(mitonafide)；絲裂毒性纖維原細胞生長因子-肥皂草毒素(saporin)；米妥蔥醌(mitoxantrone)；莫法羅汀(mofarotene)；莫雷司替(molgramostim)；單株抗體，人絨毛膜促性腺激素；單磷醯基脂質A+分支桿菌細胞壁sk；莫哌達醇(mopidamol)；多重抗藥基因抑制劑；以多種腫瘤抑制劑1為主之治療；芥子抗癌劑；美卡普羅(mycaperoxide)B；分支桿菌細胞壁提取物；美瑞泡仁(myriaporone)；N-乙醯基第那啉(N-acetyldinaline;)；N-取代苯甲醯胺；納法瑞林(nafarelin)；納格瑞替(nagrestip)；納洛酮(naloxone)+戊唑辛(pentazocine)；納普維(napavin)；萘特非(naphterpin)；那托司亭(nartograstim)；奈達鉑(nedaplatin)；奈莫柔比星(nemorubicin)；奈立磷酸(neridronic acid)；中性肽鏈內切酶；尼魯胺(nilutamide)；麗沙黴素(nisamycin)；一氧化氮調節劑；硝基氧抗氧化劑；裏挫林(nitrullyn)；O6-苜基鳥嘌呤；奧曲肽(octreotide)；奧克恩(okicenone)；寡核苷酸；奧那瑞酮(onapristone)；昂丹司瓊(ondansetron)；奧拉新(oracin)；口服細胞激素誘導劑；奧馬鉑(ormaplatin)；奧沙特隆(osaterone)；奧立鉑(oxaliplatin)；厄諾黴素(oxaunomycin)；紫杉醇；紫杉醇類似物；紫杉醇

衍生物；帕諾明 (palauamine)；棕櫚醯基根瘤菌素 (palmitoylrhizoxin)；帕米磷酸 (pamidronic acid)；人參三醇 (panaxytriol)；帕諾米芬 (panomifene)；帕拉貝新 (parabactin)；帕折普汀 (pazelliptine)；培門冬酶 (pegaspargase)；皮地新 (peldesine)；戊聚糖聚硫酸鈉 (pentosan polysulfate sodium)；噴司他汀 (pentostatin)；噴唑 (pentozole)；全氟溴烷 (perflubron)；培磷醯胺 (perfosfamide)；紫蘇子醇 (perillyl alcohol)；吩嗪黴素 (phenazinomycin)；乙酸苯酯；磷酸酶抑制劑；皮西板尼 (picibanil)；鹽酸毛果芸香鹼 (pilocarpine hydrochloride)；比柔比星 (pirarubicin)；吡曲克辛 (piritrexim)；普來司汀 A (placetin A)；普來司汀 B；纖溶酶原活化體 (plasminogen activator) 抑制劑；鉑錯合物；鉑化合物；鉑-三胺錯合物；卟吩姆鈉 (porfimer)；泊非黴素 (porfiromycin)；波尼松 (prednisone)；丙基雙吡啶酮；前列腺素 J2；蛋白解體 (proteasome) 抑制劑；以蛋白質 A 為主之免疫調控劑；蛋白激酶 C 抑制劑；微藻類 (microalgal)；蛋白酪胺酸磷酸酶抑制劑；嘌呤核苷磷酸化酶抑制劑；紅紫素；吡唑並吡啶 (pyrazoloacridine)；吡哆醛化 (pyridoxylated) 血色素環氧乙烷共軛體；拉呋拮抗劑 (raf antagonists)；雷替曲塞 (raltitrexed)；雷莫司瓊 (ramosetron)；視黃酸 (retinoic acid) (例如，9-順 RA)；組蛋白去乙醯基酶抑制劑 (例如，丁酸鈉，癸二醯基苯胺異羥肟酸 (suberoylanilide hydroxamic acid))；TRAIL；RAS 法尼基蛋白轉移酶抑制

劑；拉斯(ras)抑制劑；拉斯-GAP抑制劑；去甲基化瑞替立汀(retelliptine demethylated)；依替膦酸銻 Re 186(rhenium Re 186 etidronate)；根瘤菌素(rhizoxin)；核糖酶(ribozyme)；RII視黃醯胺(RII retinamide)；羅穀亞胺(rogletimide)；羅黑吐金(rohitukine)；羅莫肽(romurtide)；羅喹美克(roquinimex)；魯濱吉隆B1(rubiginone B1)；魯泊塞(ruboxyl)；沙芬戈(safingol)；聖特平(saintopin)；SarCNU；沙卡弗托A(sarcophytol A)；沙格司亭(sargramostim)；Sdi 1模擬劑(Sdi 1 mimetics)；司莫司汀(semustine)；衰老衍生抑制劑(senescence derived inhibitor 1)；正義寡核酸(sense oligonucleotides)；訊號轉導抑制劑(signal transduction inhibitors)；訊號轉換調控劑；單鏈抗原結合蛋白；西佐喃(sizofiran)；索布佐生(sobuzoxane)；硼卡鈉(borocaptate)；苯乙酸鈉；索佛羅(solverol)；生長調節素結合蛋白；索納明(sonermin)；斯帕福斯酸(sparfosic acid)；斯皮卡黴素D(spicamycin D)；螺莫司汀(spiromustine)；斯蘭羅皮汀(splenopentin)；海綿抑素(spongistatin 1)；角鯊胺(squalamine)；幹細胞抑制劑；幹細胞分裂抑制劑；斯替皮米德(stipiamide)；基質裂解素(stromelysin)抑制劑；索非羅新(sulfinosine)；超活性血管活性腸肽拮抗劑；蘇拉迪塔(suradista)；蘇拉明(suramin)；苦馬豆素(swainsonine)；合成葡糖胺聚糖；他莫司汀(tallimustine)；甲碘化他莫西芬(tamoxifen methiodide)；牛磺莫司汀(tauromustine)；他紮羅汀(tazarotene)

；替加康蘭鈉 (tecogalan sodium)；替加氟 (tegafur)；碲吡喃鎗 (tellurapyrylium)；端粒酶 (telomerase) 抑制劑；替莫泊芬 (temoporfin)；替莫唑胺 (temozolomide)；替尼泊苷 (teniposide)；四氯十氧化物 (tetrachlorodecaoxide)；替唑明 (tetrazomine)；噻立拉斯汀 (thaliblastine)；噻考瑞林 (thiocoraline)；血小板生成素 (thrombopoietin)；血小板生成素模擬劑 (thrombopoietin mimetic)；胸腺法新 (thymalfasin)；胸腺生成素受體促效劑 (thymopoietin receptor agonist)；胸腺曲南 (thymotrinan)；甲狀腺刺激激素；初吡啉乙基錫 (tin ethyl etiopurpurin)；替拉紫明 (tirapazamine)；雙環戊二烯二氯化鈦 (titanocene bichloride)；托普升替 (topsentin)；托瑞米芬 (toremifene)；全能幹細胞因子 (totipotent stem cell factor)；轉譯抑制劑；維生素A酸 (tretinoin)；三乙酰基尿苷 (triacetyluridine)；曲西立濱 (triciribine)；三甲曲沙 (trimetrexate)；曲普瑞林 (triptorelin)；托烷司瓊 (tropisetron)；妥羅雄脲 (turosteride)；酪胺酸激酶抑制劑；替伏汀 (tyrphostins)；UBC 抑制劑；烏苯美司 (ubenimex)；尿生殖竇 (urogenital sinus) 衍生生長抑制因子；脲激酶受體拮抗劑；伐普肽 (vapreotide)；凡瑞林 B (variolin B)；載體系統；紅血球基因治療；維拉雷索 (velaresol)；凡拉明 (veramine)；凡啞 (verdins)；維替泊芬 (verteporfin)；長春瑞賓 (vinorelbine)；維薩汀 (vinoxaltine)；維他欣 (vitaxin)；伏氟唑 (vorozole)；紫諾特

隆 (zanoterone) ; 折尼鉑 (zeniplatin) ; 亞苳維 C(zilasorb) ; 及淨司他丁司他美(zinostatin stimalamer) 。
較佳額外抗癌藥劑為5-氟尿嘧啶及亞葉酸(leucovorin) 。

根據上述，本發明提供更進一步之態樣：

如上所定義之方法包含共同投用(例如，相伴地或依序地共同投用)治療有效劑量之組織胺酶K抑制劑及至少一種第二藥物，該第二藥物為抗骨質流失疾病之治療劑，例如如上所指示。

或者，治療組合(例如，套組(=封裝))包含治療有效劑量之a)組織胺酶K抑制劑，及b)至少一種選自抗骨質流失疾病之治療劑(例如，如上所指示)之第二物質。該套組可包含其投用之說明書。

當組織胺酶K抑制劑與抗骨質流失疾病之其它治療劑結合投用時，共同投用組合化合物之劑量當然將視所使用之輔藥(co-drug)之類型(例如，其是否為雙膦酸鹽、SERM、降血鈣素、PTH、PTH片段或PTH類似物或其它)而定、視所使用之特定藥物而定、視所治療之病症而定等等。以可習知方式製造包含組織胺酶K抑制劑及第二藥物之醫藥組合物。根據本發明之組合物可藉由任意習知途徑投用，例如，諸如以注射溶液(例如唑來膦酸)或懸浮液之形式之非經腸，或諸如以錠劑或膠囊之形式經腸，較佳經口(例如，對於化合物A，參見實例1)。

"組織胺酶K抑制劑"係與一或多種細胞或組織中之組織胺酶K結合並抑制其功能的化合物。組織胺酶K揭示於(例

如)Tetzuka等人, 1994, J Biol Chem 269:1106-1109中且包括其異構體(isoform)或突變及與組織胰酶K具有至少95%同源性之蛋白質。

與組織胰酶K抑制劑相關之術語"有效劑量"意謂能夠實現如下目標之劑量, 治療骨質流失疾病(尤其嚴重骨質流失疾病、較佳嚴重骨質疏鬆症、較佳絕經後婦女之嚴重骨質疏鬆症)、腫瘤疾病、關節炎、由組織胰酶K活性之存在所加重之疾病或由組織胰酶K抑制劑之存在所改善之疾病; 活化組織胰酶K在骨細胞中之功能; 抑制組織胰酶K在癌細胞中之功能; 抑制組織胰酶K在細胞中之表達; 或抑制腫瘤細胞之生長。

與另一治療劑相關之術語"有效劑量"意謂能夠實現如下目標之劑量, 治療或預防骨質流失疾病(尤其嚴重骨質流失疾病、較佳嚴重骨質疏鬆症、較佳絕經後婦女之嚴重骨質疏鬆症)、腫瘤疾病、關節炎、由雌激素之存在所加重之疾病或由組織胰酶K抑制劑之存在所改善之疾病; 活化組織胰酶K在骨細胞中之功能; 抑制組織胰酶K在癌細胞中之功能; 抑制組織胰酶K在細胞中之表達; 或抑制腫瘤細胞之生長, 同時組織胰酶K抑制劑發揮其治療或預防效應。

術語"骨質流失疾病之嚴重形式"意謂如上所定義之骨質流失疾病之一嚴重形式或可意謂骨質流失疾病之若干嚴重形式。

術語"嚴重骨質疏鬆症"應根據WHO來理解, 即當骨礦物

質含量之值低於年輕成人之平均值超過2.5 SD且存在至少一次所謂脆性骨折(據信, 因為骨折係由於輕微外傷而發生, 所以其與骨質疏鬆症有關)時, 則認為存在嚴重骨質疏鬆症。

術語"骨-礦物質密度"或BMD意謂量測骨質比面積(specific area)之礦物質的量。礦物質越多, 骨密度越大。礦物質以克為量測單位; 面積以平方公分為量測單位-且BMD描述為克/平方公分。

術語"T-分值(T-score)"將骨密度與年齡在35歲之健康年輕成人婦女之骨密度比較。T-分值係以反映與平均分值之差異的稱作標準偏差(SD)之統計度量為基礎。

"患者"為動物(包括但不限於諸如母牛、猴子、馬、羊、豬、小雞、火雞、鵪鶉、貓、狗、小鼠、大鼠、兔子、及天竺鼠), 在一實施例中為哺乳動物, 在另一實施例中為人類。

本發明藉由以下實例來進一步描述。

【實施方式】

實例

實例1:N-[1-(氟甲基-胺甲醯基)-環己基]4-(4-丙基-哌嗪-1-基)-苯甲醯胺(化合物A)每日經口治療18個月後對卵巢切除(OVX)彌猴之骨礦物質密度(BMD)及生物力學的正效應:

為了評定化合物A對骨質疏鬆症之非人類靈長類動物模型中骨質之效應, 目前進行了18個月之長期研究。因為已展示OVX彌猴在若干研究中呈現出骨質缺少症及降低之骨

質強度，所以選擇它(Jermoe CP, Peterson PE (2001) Bone; 29(1): 1-6)。

方法

100隻12-13歲具有封閉生長板(closed growth plate)之專業繁殖飼養(purpose-bred)之雌彌猴(食蟹猴(Macaca fascicularis))用於根據GLP所進行之本研究。八十隻動物經受雙側卵巢切除手術及分配至虛擬組(sham group)(S)之猴子經受虛擬手術。藉由以媒劑(蒸餾水)或化合物A之順丁烯二酸鹽(化合物A-AF)強制口服(oral gavage)對彼等投藥每日兩次歷經18個月(表1)。

表1：治療組

組別	OVX狀況	測試項目	劑量 (mg/kg/day) 第一個月	劑量 (mg/kg/day) 第2-18月	動物數目
S	虛擬組	媒劑	0	0	20
O	OVX	媒劑	0	0	20
L	OVX	化合物A-AF	2×3	2×3	20
M	OVX	化合物A-AF	2×10	2×10	20
H	OVX	化合物A-AF	2×50	2×30	20

腰脊柱(lumbar spine)及股骨之DXA(雙能X射線吸光測定法)在治療前進行兩次且在治療期間以3個月間隔進行。根據標準程序進行第三腰椎骨(lumbar vertebra)之壓縮測試及股骨中段(midshaft femur)之三點彎曲測試。簡而言之，將每一椎體之顛端及尾端切除以獲得具有兩個平行表面及

大約7 mm高度之椎體樣本。將每一樣本置於兩板之間且在Instron Mechanical Testing Machine上以恆定位移速率6 mm/min施加载荷直至骨折。在Instron Mechanical Testing Machine上將股骨以前側(anterior side)向下方式置放於三點彎曲夾具(fixture)之下方支承(lower support)上。以恆定位移速率12 mm/min施加载荷直至骨折。

首先校核全部群組資料以保證彼等滿足參數分析(變異數之正規性、均一性)之假定。若需要, 將資料轉換以滿足盡可能接近之假設。將使用轉換資料之結果用於判讀(interpretation)。一般而言, 對於研究之治療階段期間僅評定一次之變數, 藉由單因子變異數分析法(1-因子ANOVA)來分析資料。對於治療階段期間重複評定之變數, 採用具有隨時間之重複量測的兩因子(組、時間)共變異數分析(ANCOVA)。對於每次ANCOVA評估, 將個體動物之平均基線資料作為共變異數。結果表示為平均值 \pm SEM(平均值之標準誤差)。

結果

化合物A大體上可較好地耐受。

腰椎骨(LV)1-4之基線骨礦物質密度(BMD)在各組之間無顯著區別。S組中LV BMD增加直至第6-9月且此後保持穩定(圖1)。相比而言, O組中LV BMD無變化且自第3月直至研究結束顯著低於S組之LV BMD。

化合物A之全部三種劑量抑制了OVX對腰脊柱LV1-4 BMD之影響。H組效力傾向於較小, 此現象可由其對食物

消耗及體重增益之影響來解釋。

參見圖 1：腰脊柱 BMD(百分比變化)，腰椎骨 1-4 BMD 基線變化百分比；平均值 \pm SEM, n=19-20；藉由重複量測分析得出所有組相對於 OVX 之 $p < 0.05$ 。

與椎骨對比，S 組動物中股骨之 BMD 不隨時間而增加(圖 2)且 OVX 引起顯著下降。相比於 O 組，在整個 18 個月期間，化合物 A 之所有三種劑量水平引起整個股骨 BMD 顯著增加(圖 2)。此對近端及遠端股骨效應最顯著(未圖示)，但對中段股骨亦顯著。

經化合物 A 治療之組的整個股骨 BMD 值在許多時間點同等地高於虛擬組，且於第 9 月對於 L 及 H 組及於第 18 月對於 M 組而言絕對值之差別係顯著的。在 L 及 H 組中股骨中段之前後直徑傾向於大於 S 及 O 組中之前後直徑(表 3)。

參見圖 2，整個股骨 BMD(百分比變化)，整個股骨 BMD 基線變化百分比；平均值 \pm SEM, n=19-20；在所有時間點上，對所有組而言相對於 OVX 之 $p < 0.05$ 且除虛擬組於第 12 月之時間點外。

腰椎骨 3(LV3)之生物力學測試表明，相比於 O 組，S 組之最大載荷值較高，但無統計學上顯著差別(圖 3)。所有化合物 A 治療組增加了最大載荷且對 H 組效果顯著。該組最大載荷甚至增加至高於 S 組水平。自所有組可獲得 BMD 與最大載荷之間非常顯著之關聯(圖 4)。

對於左股骨中段之三點彎曲測試，自 S 組及 O 組獲得相似結果，此指示卵巢切除對力學特性無顯著影響(表 2)。儘

管對於L及H組僅對能量及韌性存在統計顯著性，但L、M、及H組之值均高於O組。對於所有組，最大載荷與BMD存在非常顯著之關聯(圖5)。

參見圖3：腰椎骨最大載荷-LV3壓縮測試中之最大載荷；平均值±SEM, n=19-20；**相對於OVX之p<0.01、#相對於虛擬組之p<0.05。

參見圖4：腰椎骨BMD相對於最大載荷變化-18個月內LV3最大載荷與LV3 BMD之關聯；對於所有組p<0.01。

表2中段股骨生物力學

	虛擬組	OVX	低	中	高
最大載荷(N)	897±28	850±44	972±38	894±39	973±45
能量(mJ)	1075±71	974±75	1305±91*	1126±88	1276±87*
極限強度(N/mm ²)	195±3	186±5	195±5	193±3	196±4
韌性(MJ/mm ³)	3.2±0.2	2.9±0.2	3.7±0.2*	3.3±0.2	3.6±0.2*
慣性矩(mm ⁴)	286±11	282±15	322±20	290±16	322±20

中段股骨之三點彎曲測試；平均值±SEM, n=19-20；*及粗體=相對於OVX之p<0.05。

參見圖5：中段股骨BMD相對於最大載荷變化-中段股骨最大載荷與中段股骨BMD之關聯，其如18個月中藉由活體內DXA所量測；對於所有組p<0.01。

參見圖6：礦物質外積(Apposition)速度(MAR)

股骨頸之松質骨(cancellous bone)之礦物質外積速率(MAR)(其為骨質形成之指標)藉由與骨質代謝之抑制劑作

用一致之中等及高劑量(圖6)而降低。然而出乎意料地，在股骨頸之骨膜側MAR非常顯著地增加且甚至低劑量在該部位亦具有活性(對於MAR之量測：參見Parfitt AM等人，J. Bone Miner Res 1987; 2: 595-610)。

總結：

以每日兩次3、10、或50/30 mg/kg化合物A順丁烯二酸鹽(每天二次)口服治療卵巢切除(OVX)之彌猴18個月。以每日兩次3及10 mg/kg進行之化合物A治療係可較好地耐受的。每日兩次50 mg/kg之劑量導致食物攝入及體重之減少，因此一個月後降至每日兩次投用30 mg/kg。體重增益有所恢復，但直至研究結束仍明顯偏低，此可能已影響了骨質參數。

18個月後藉由DXA量測，OVX動物比虛擬手術動物具有顯著降低之腰椎骨LV1-4之BMD(-7%)及整個股骨之BMD(-7.7%)。雖然OVX引起股骨BMD自基線值減少，但其防止了如在虛擬組動物中所見之椎骨BMD增加。儘管既未在腰椎骨(壓縮測試)又未在股骨中段(三點彎曲測試)中觀察到顯著差異，但骨質強度與BMD一起並行降低。

化合物A之所有三種劑量組對抑制OVX對LV1-4 BMD之影響而言係有效的。相比於OVX組在整個18個月期間，彼等亦引起整個股骨BMD之顯著增加。此對近端及遠端股骨影響最顯著，但對股骨中段亦顯著。出乎意料地，對於許多時間點，化合物A治療之組的整個股骨BMD值同等地高於虛擬組。骨礦物質含量之變化相應於BMD之變化。儘管

並非生物力學參數之所有差異都達到統計顯著性，但相比於OVX對照組，化合物A治療增加腰椎骨及股骨中段之骨質強度。然而，在對照組之各個動物以及經三種劑量水平化合物A治療之組中，椎骨及股骨之BMD與強度(最大載荷)非常顯著地相關。

總而言之，化合物A防止OVX對脊柱及股骨BMD以及骨質強度之負面影響。在後一部位，其甚至引起BMD增加高於虛擬手術動物。BMD與指示經化合物A治療之動物骨品質正常的骨質強度具有顯著之相關性。骨質形成在骨膜部位增加了，同時其形成在松質骨中減少了。

實例2：化合物A對骨質吸收標識(sCTXI)具有有效及快速作用

a) 安慰劑及包含化合物A之硬明膠膠囊之組成(mg)

	安慰劑	5 mg	25 mg	50 mg
化合物A	-	⁽¹⁾ 6.41	⁽²⁾ 32.05	⁽³⁾ 64.1
乳糖	210.6	276.2	250.55	218.5
澱粉	144.0	-	-	-
預膠化澱粉	-	72.0	72.0	72.0
膠狀無水二氧化矽	1.8	1.8	1.8	1.8
硬脂酸鎂	3.6	3.6	3.6	3.6
膠囊填充物總重量	360.0	360.0	360.0	360.0

⁽¹⁾相應於5 mg游離鹼

⁽²⁾相應於25 mg游離鹼

⁽³⁾相應於50 mg游離鹼

在12週治療、多中心、雙盲(double-blind)、隨機化、安慰劑作對照、並行的群組中，對絕經後婦女使用化合物A進行劑量範圍、安全性、耐受性及功效試驗，再進行3週追蹤調查(follow-up)。

本研究之主要目的係評定化合物A對骨質吸收及骨質形成生化標識之影響，且以評估其安全性及耐受性概況。次要目的係評定治療結束後生化標識之變化，以及研究化合物A之藥物代謝動力學及其在治療12週期間及之後的代謝物。受治療之人群為正常健康絕經後婦女。未調查骨質缺少症婦女之原因如下：本研究之功效終點(efficacy endpoint)為骨質代謝之生化標識。該等變數不直接與人體之BMD相關。因此，吾人不必評定BMD且可包括正常絕經後婦女。彼等至少絕經5年，此主要歸因於期望生物標識在該等婦女中比近停經期(perimenopause)婦女波動較小。由於無論如何測試中所包括之受治者將無任何益處，且由於測試更需要大量評估，包括大便中之潛隱血(occult blood)，及PK。測試了四種劑量5、10、25、及50 mg od。研究時續時間為12週，且進行3週追蹤調查。12週治療允許評定骨質吸收及骨質形成之生物標識之時程且允許確定可達成生物標識之穩定態。

結果：

參見圖7：化合物A對骨質吸收標識(sCTX1)具有有效及快速作用，對骨質形成標識無太多影響

➤ 140個絕經後婦女(所有組中有28個受治者)

- 雙盲法、安慰劑對照相 IIA 研究
- 所有劑量(除 5 mg 外)在所有時間點展示相對於安慰劑之顯著差別 ($p < 0.001$)(未圖示出 5 mg 及 25 mg 之資料)
- 在所有時間點相對於安慰劑之劑量-響應關係
- 自其它吸收生物標識(血清 NTX、尿 NTX)之結果支持血清 CTX 所示結果
- 對於骨質形成標識(血清骨鈣素、BSAP)隨時間之變化，抑制減少小於骨質吸收標識中所示
- 總結：結果表明預防骨質吸收而不影響骨質生長

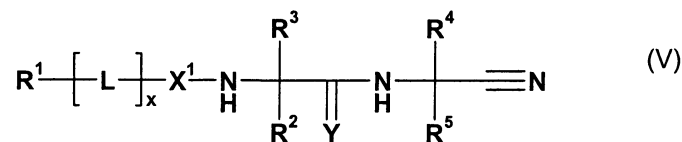
五、中文發明摘要：

本發明大體上係關於組織胺酶K抑制劑及彼等在骨質生長中之用途。具體而言，本發明係關於使用組織胺酶K抑制劑以刺激需要彼等之患者中新骨質形成。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種組織阮酶K抑制劑在製備供治療嚴重形式之骨質流失疾病之藥物之用途。
2. 如請求項1之用途，其中該等組織阮酶K抑制劑係用以刺激需要該治療之患者的骨質生長。
3. 如請求項1或2之用途，其中該等疾病係嚴重形式之骨質疏鬆症(osteoporosis)、骨關節炎(osteoarthritis)或骨轉移(bone metastasis)。
4. 如請求項1或2之用途，其中該疾病係嚴重骨質疏鬆症。
5. 如請求項1或2之用途，其中該疾病係絕經後婦女之嚴重骨質疏鬆症。
6. 如請求項1或2之用途，其中該組織阮酶K抑制劑係選自下式V之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或其任何水合物：



其中：

R¹係視情況經取代之(芳基、芳基-低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、雜環基或雜環基-低碳烷基)；

R²及R³一起代表低碳伸烷基，其視情況由O、S或NR⁶插入，因而形成具有彼等所連接之碳原子之環，且R⁶為氫、低碳烷基或芳基-低碳烷基；

R⁴及R⁵獨立地為氫、或視情況經取代之(低碳烷基或芳

基-低碳烷基)、 $-C(O)OR^7$ 、或 $-C(O)NR^7R^8$ ，其中 R^7 係視情況經取代之(低碳烷基、芳基、芳基-低碳烷基、環烷基、雙環烷基、雙環烷基或雜環基)，且 R^8 為H、或視情況經取代之(低碳烷基、芳基、芳基-低碳烷基、環烷基、雙環烷基、雙環烷基或雜環基)；或

R^4 及 R^5 一起代表低碳伸烷基，其視情況由O、S或 NR^6 插入，因而形成具有彼等所連接之碳原子之環，且 R^6 為氫、低碳烷基或芳基-低碳烷基；或

R^4 為H、或視情況經取代之低碳烷基且 R^5 為式 $-X^2-(Y^1)_n-(Ar)_p-Q-Z$ 之取代基，其中：

Y^1 為O、S、SO、 SO_2 、 $N(R^6)SO_2$ 、 $N-R^6$ 、 SO_2NR^6 、 $CONR^6$ 或 NR^6CO ；

n為0或1；

p為0或1；

X^2 為低碳伸烷基；或當n為0時， X^2 亦為由O、S、SO、 SO_2 、 NR^6 、 SO_2NR^6 、 $CONR^6$ 或 NR^6CO 所插入之 C_2-C_7 -伸烷基，且 R^6 為氫、低碳烷基或芳基-低碳烷基；

Ar為伸芳基；

Z為羥基、醯氧基、羧基、酯化羧基、醯胺化羧基、胺基磺醯基、(低碳烷基或芳基-低碳烷基)胺基磺醯基、或(低碳烷基或芳基-低碳烷基)磺醯基胺基羰基；或Z為四唑基、三唑基或咪唑基；

Q為直接鍵、低碳伸烷基、 Y^1 -低碳伸烷基或由 Y^1 插入之 C_2-C_7 -伸烷基；

X^1 為 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、或 $-P(O)(OR^6)-$ ，
且 R^6 如上所定義；

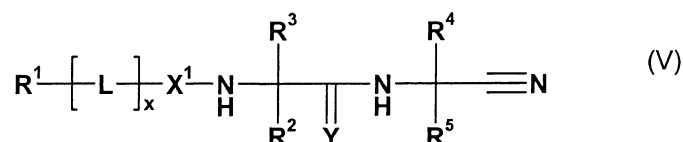
Y 為 氧 或 硫；

L 為 視 情 況 經 取 代 之 $-Het-$ 、 $-Het-CH_2-$ 或 $-CH_2-Het-$ ，且
Het 為 選 自 O、N 或 S 之 雜 原 子；且

x 為 0 或 1；且

上述定義中之芳基代表碳環芳基或雜環芳基。

7. 如請求項 1 或 2 之用途，其中該組織胰酶 K 抑制劑為 N-[1-(氰基甲基-胺甲醯基)-環己基]-4-(4-丙基-哌嗪-1-基)-苯甲醯胺，或其醫藥上可接受之鹽，例如順丁烯二酸鹽形式，或其任何水合物。
8. 一種醫藥組合物，其係併入組織胰酶 K 抑制劑作為活性劑而用於治療嚴重形式之骨質流失疾病。
9. 如請求項 8 之醫藥組合物，其中該等組織胰酶 K 抑制劑係用以刺激需要該治療之患者的骨質生長。
10. 如請求項 8 或 9 之醫藥組合物，其中該等疾病為嚴重形式之骨質疏鬆症、骨關節炎或骨質轉移。
11. 如請求項 8 或 9 之醫藥組合物，其中該疾病為嚴重骨質疏鬆症。
12. 如請求項 8 或 9 之醫藥組合物，其中該疾病為絕經後婦女之嚴重骨質疏鬆症。
13. 如請求項 8 或 9 之醫藥組合物，其中該組織胰酶 K 抑制劑係選自下式 V 之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或其任何水合物：



其中：

R^1 係視情況經取代之(芳基、芳基-低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、雜環基或雜環基-低碳烷基)；

R^2 及 R^3 一起代表低碳伸烷基，其視情況由 O、S 或 NR^6 插入，因而形成具有彼等所連接之碳原子之環，且 R^6 為氫、低碳烷基或芳基-低碳烷基；

R^4 及 R^5 獨立地為氫、或視情況經取代之(低碳烷基或芳基-低碳烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ ，其中 R^7 係視情況經取代之(低碳烷基、芳基、芳基-低碳烷基、環烷基、雙環烷基、雙環烷基或雜環基)，且 R^8 為 H、或視情況經取代之(低碳烷基、芳基、芳基-低碳烷基、環烷基、雙環烷基、雙環烷基或雜環基)；或

R^4 及 R^5 一起代表低碳伸烷基，其視情況由 O、S 或 NR^6 插入，因而形成具有彼等所連接之碳原子之環，且 R^6 為氫、低碳烷基或芳基-低碳烷基；或

R^4 為 H 或視情況經取代之低碳烷基且 R^5 為式 $-\text{X}^2-(\text{Y}^1)_n-$ (Ar)_p-Q-Z 之取代基，其中：

Y^1 為 O、S、SO、 SO_2 、 $\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2$ 、 $\text{N}-\text{R}^6$ 、 SO_2NR^6 、 CONR^6 或 NR^6CO ；

n 為 0 或 1；

p 為 0 或 1；

X^2 為低碳伸烷基；或當 n 為0時， X^2 亦為由O、S、SO、 SO_2 、 NR^6 、 SO_2NR^6 、 $CONR^6$ 或 NR^6CO 所插入之 C_2 - C_7 -伸烷基，且 R^6 為氫、低碳烷基或芳基-低碳烷基；

Ar為伸芳基；

Z為羥基、醯氧基、羧基、酯化羧基、醯胺化羧基、胺基磺醯基、(低碳烷基或芳基-低碳烷基)胺基磺醯基、或(低碳烷基或芳基-低碳烷基)磺醯基胺基羧基；或Z為四唑基、三唑基或咪唑基；

Q為直接鍵、低碳伸烷基、 Y^1 -低碳伸烷基或由 Y^1 插入之 C_2 - C_7 -伸烷基；

X^1 為 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、或 $-P(O)(OR^6)-$ ，且 R^6 如上所定義；

Y為氧或硫；

L為視情況經取代之 $-Het-$ 、 $-Het-CH_2-$ 或 $-CH_2-Het-$ ，且Het為選自O、N或S之雜原子；且

x為0或1；且

上述定義中之芳基代表碳環芳基或雜環芳基。

14. 如請求項8或9之醫藥組合物，其中該組織胰酶K抑制劑為N-[1-(氰基甲基-胺甲醯基)-環己基]-4-(4-丙基-哌嗪-1-基)-苯甲醯胺，或其醫藥上可接受之鹽，例如順丁烯二酸鹽形式，或其任何水合物。
15. 一種醫藥組合物，其包含小於50.1 mg之N-[1-(氰基甲基-胺甲醯基)-環己基]-4-(4-丙基-哌嗪-1-基)-苯甲醯胺或其醫藥上可接受之鹽，其中該鹼形式之劑量小於50.1 mg。

16. 如請求項15之醫藥組合物，其包含小於64.2 mg之N-[1-(氰基甲基-胺甲醯基)-環己基]-4-(4-丙基-哌嗪-1-基)-苯甲醯胺順丁烯二酸鹽。

十一、圖式：

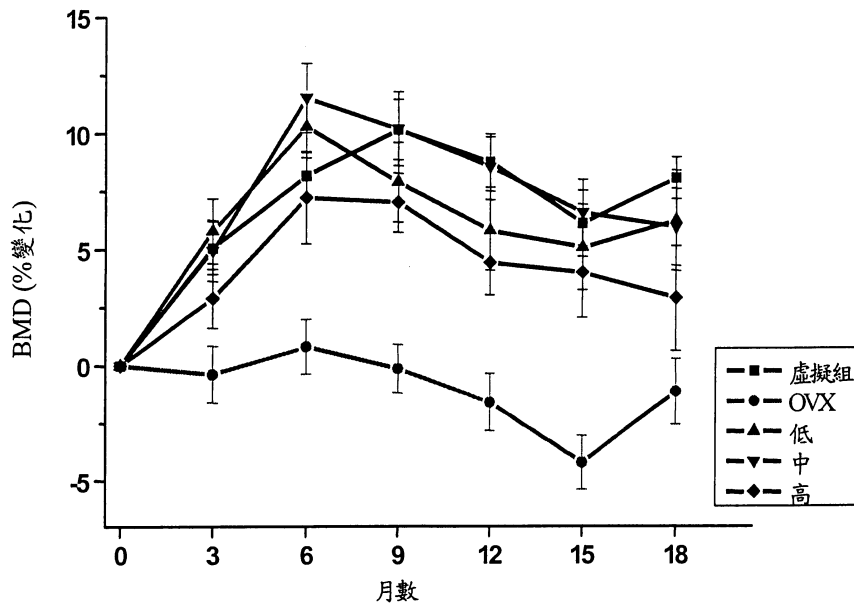


圖 1

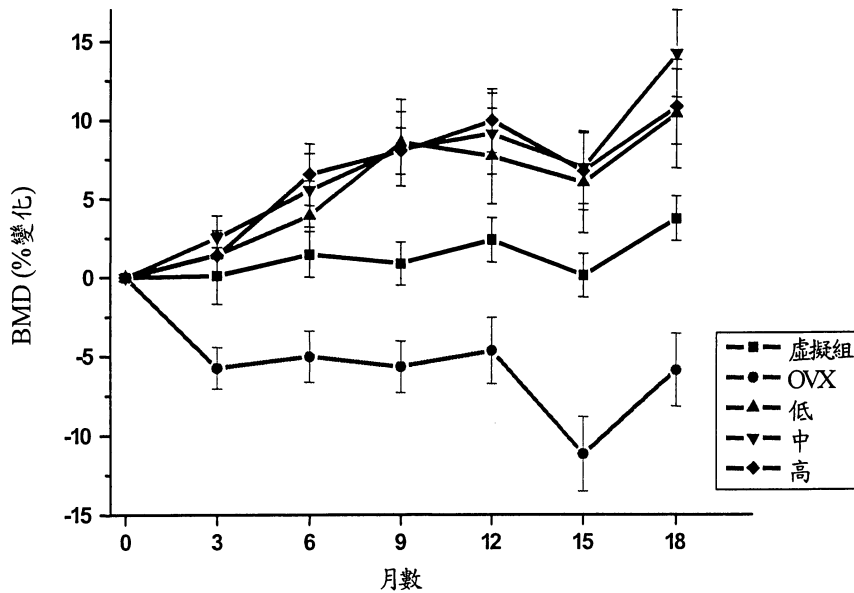


圖 2

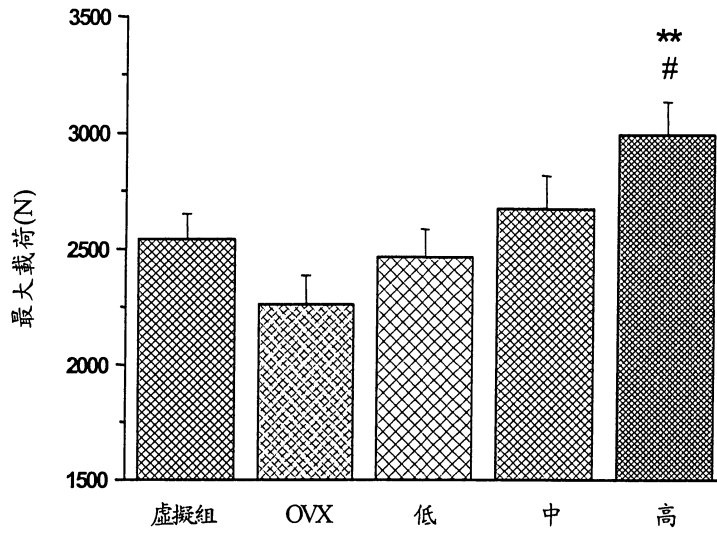


圖 3

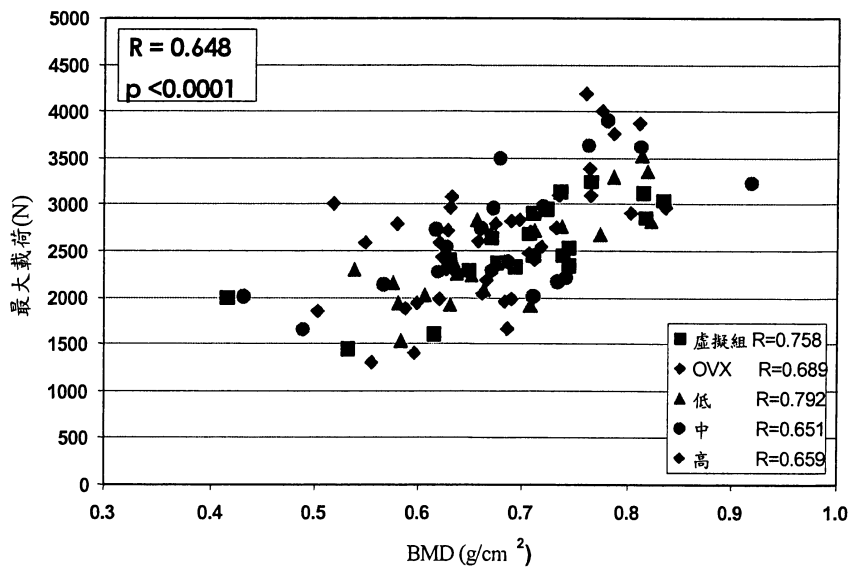


圖 4

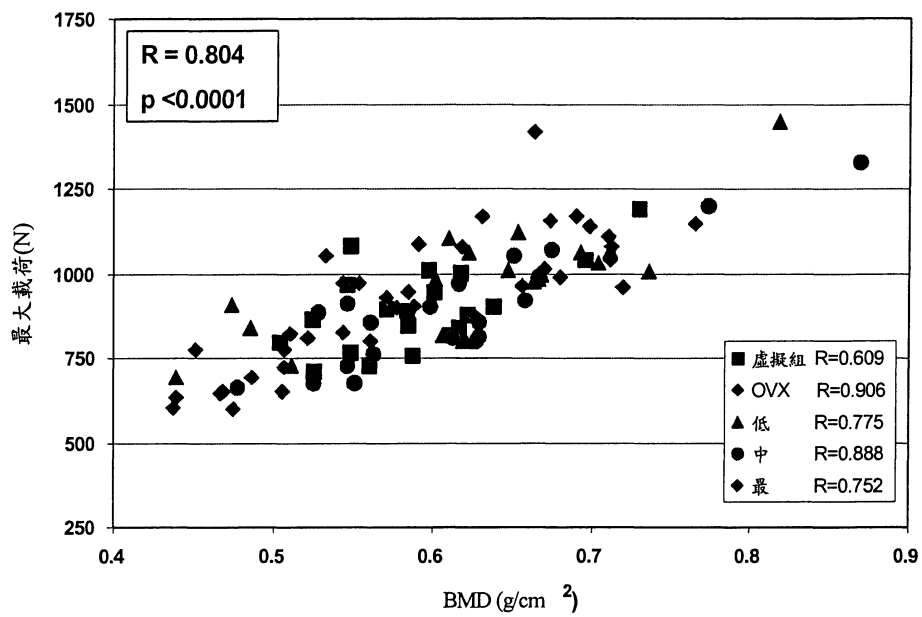
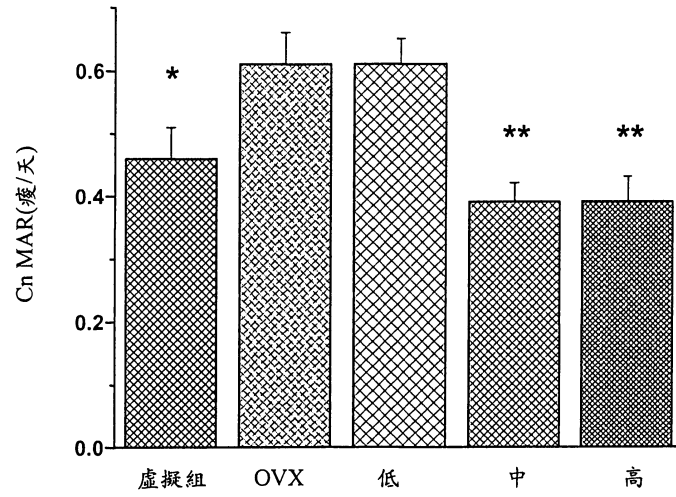


圖 5

股骨頸鬆質骨之 MAR



股骨頸骨膜之 MAR

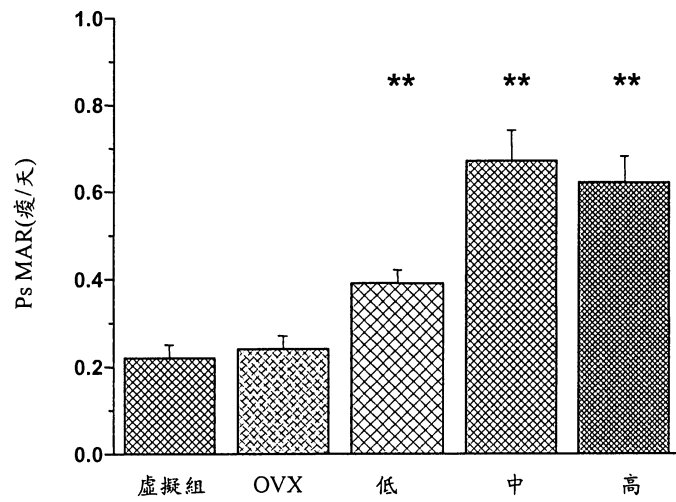
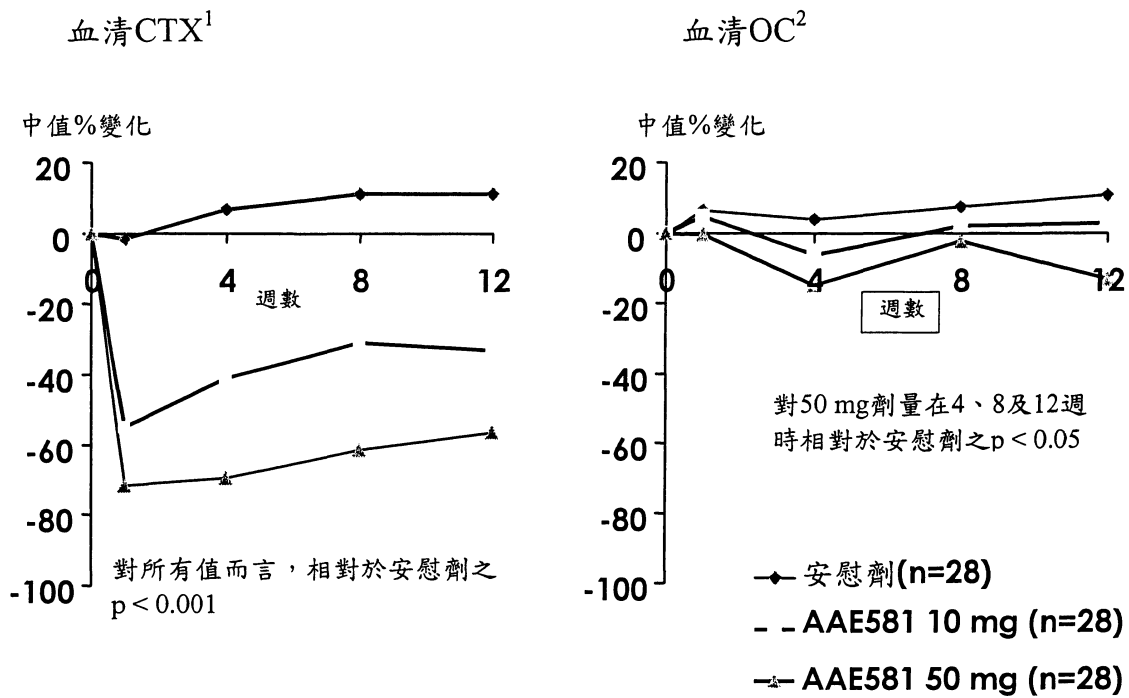


圖 6



¹ I型膠原C-末端肽(用於骨質吸收之標識)

² 骨鈣素(用於骨質形成之標識)

圖 7

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)