



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I556820 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 11 月 11 日

(21)申請案號：098140714

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 11 月 27 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/436 (2006.01)**A61K31/519 (2006.01)**C07D471/04 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2008/11/28	歐洲專利局	08170279.7
2008/11/28	歐洲專利局	08170287.0
2008/11/28	歐洲專利局	08170230.0
2008/11/28	歐洲專利局	08170246.6

(71)申請人：諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)
瑞士

(72)發明人：嘉西亞 艾契佛利亞 卡洛斯 GARCIA-ECHEVERRIA, CARLOS (ES)；詹森 麥克 魯加德 JENSEN, MICHAEL RUGAARD (DK)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 200728304

CN 1771235A

WO 2004108080A2

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：7 項 圖式數：2 共 117 頁

(54)名稱

H S P 9 0 抑制劑之組合

HSP90 INHIBITOR COMBINATIONS

(57)摘要

本發明提供一種包含 Hsp90 抑制劑及 mTOR 抑制劑之醫藥組合以及使用該組合治療或預防增生性病徵之方法。

A pharmaceutical combination comprising an Hsp90 inhibitor and an mTOR inhibitor, and methods of using the combination to treat or prevent proliferative disorders.

指定代表圖：

符號簡單說明：
(無元件符號說明)

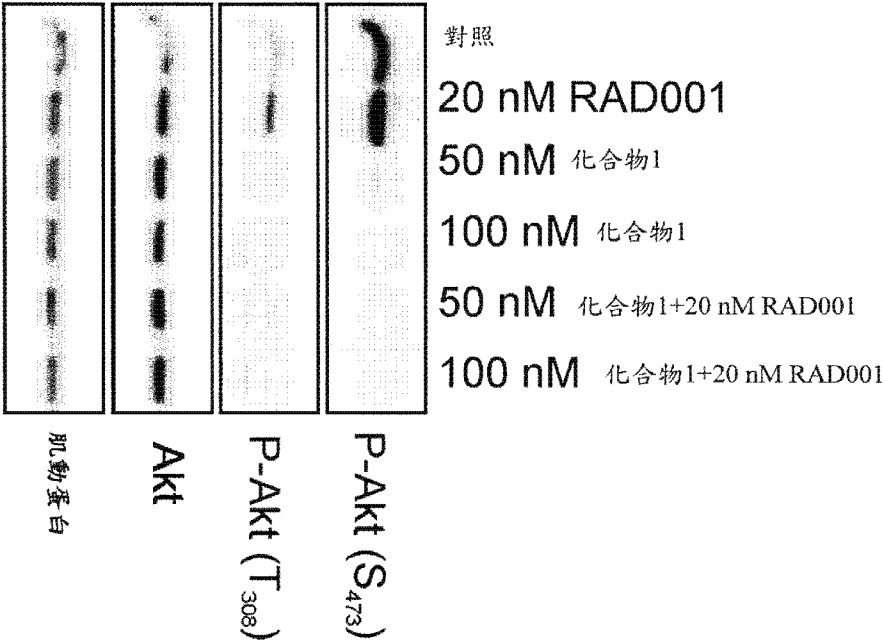


圖 1

發明專利說明書

公告本

(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：98140714

A61K 31/436 (2006.01)

※ 申請日：98.11.27

※IPC 分類：A61K 31/519 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

C07D 471/54 (2006.01)

HSP90抑制劑之組合

A61P 35/00 (2006.01)

HSP90 INHIBITOR COMBINATIONS

二、中文發明摘要：

本發明提供一種包含 Hsp90 抑制劑及 mTOR 抑制劑之醫藥組合以及使用該組合治療或預防增生性病徵之方法。

三、英文發明摘要：

A pharmaceutical combination comprising an Hsp90 inhibitor and an mTOR inhibitor, and methods of using the combination to treat or prevent proliferative disorders.

四、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)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種包含Hsp90抑制劑及mTOR抑制劑之醫藥組合物以及此組合物在治療增生性疾病（更具體而言，係哺乳動物雷帕黴素(rapamycin)靶標(mTOR)激酶及依賴性疾病)中之用途。

儘管有許多治療選擇可用於增生性疾病患者，但仍需要安全且有效的抗增生劑並需要其以組合療法使用。

現在已經發現包含至少一種Hsp90抑制劑化合物及至少一種mTOR抑制劑之如下文所述組合對增生性病徵具有有益效果，該等增生性病徵包括但不限於實體腫瘤、骨髓瘤、白血病、乾癬、再狹窄症、硬皮症及纖維化。

本申請案主張優先於在2008年11月28日提出申請之歐洲申請案第08170279.7號、在2008年11月28日提出申請之歐洲申請案第08170287.0號、在2008年11月28日提出申請之歐洲申請案第08170246.6號、在2008年11月28日提出申請之歐洲申請案第08170230.0號的權益，所有四個申請案之內容均以引用方式併入本文中。

【先前技術】

熱激蛋白90(Hsp90)被視為抗癌靶標。Hsp90係極豐富(佔總細胞蛋白之1-2%)的遍在關鍵蛋白，其可用作分子伴侶蛋白以確保客體蛋白之構象穩定性、形狀及功能。

在應力蛋白中，Hsp90因其並非為大多數多肽生物發生所需而成為獨特的(Nathan等人，1997)。其細胞靶標(亦稱

作客體蛋白)係在生長控制、細胞存活及組織形成中發揮重要作用之構象不穩定的信號轉導物(Pratt及Toft, 2003)。抑制Hsp90之固有ATP酶活性會破壞Hsp90-客體蛋白相互作用,導致其經由泛素蛋白酶體途徑而降解。Hsp90客體蛋白之亞型(例如Raf、AKT、磷酸-AKT、CDK4及EGFR家族,包括ErbB2)係在細胞生長、分裂及凋亡過程中起關鍵作用之致癌信號傳導分子,該等過程對於癌細胞十分重要。據信一種或多種癌蛋白降解可產生使用Hsp90抑制劑所觀測的抗腫瘤作用。

伴侶蛋白之Hsp90家族包含四個成員: Hsp90 α 及Hsp90 β (二者均位於胞質溶膠中)、GRP94(在內質網中)及TRAP1(在線粒體中)(Csermely等人, 1998)。Hsp90係最豐富的細胞伴侶蛋白,佔總蛋白之約1%-2%(Jakob及Buchner, 1994)。

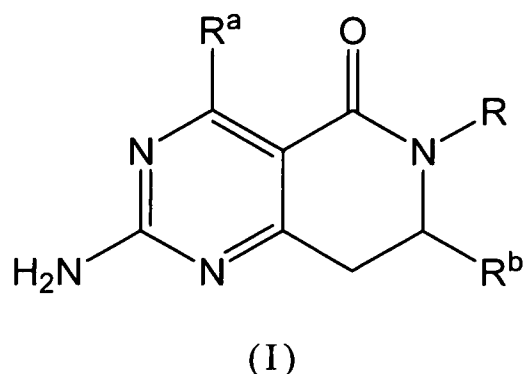
在N-末端結構域處具有保守ATP-結合位點之Hsp90伴侶蛋白(Chene, 2002)屬於小ATP酶亞族,該亞族稱為DNA回轉酶, Hsp90, 組胺酸激酶及MutL(GHKL)亞族(Dutta及Inouye, 2000)。Hsp90之伴侶蛋白(摺疊)活性取決於其對分離酶十分弱的ATP酶活性。然而,已顯示當Hsp90與稱作共-伴侶蛋白之蛋白結合時, Hsp90之ATP酶活性增強(Kamal等人, 2003)。因此,在活體內, Hsp90蛋白作為大型動態蛋白複合物之亞單位起作用。Hsp90對真核細胞存活係重要的且在許多腫瘤中受到過度表現。

用mTOR抑制劑治療癌細胞可造成促存活蛋白磷酸-AKT

上調(O'Reilly, 2006)。由於磷酸-AKT係Hsp90客體蛋白，使用Hsp90抑制劑之共治療可阻止或降低mTOR抑制劑誘導之磷酸-AKT上調，從而達成抗腫瘤效果增加。

【發明內容】

在各實施例中，本發明之醫藥組合物包含存於醫藥上可接受之載劑中之組份(a)及(b)，其中組份(a)係式(I)之化合物



或其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽、或前藥，其中

R^a 係選自由下列組成之群：

- (1) 氫，
- (2) 鹵素，
- (3) 羥基，
- (4) C_1 - C_6 烷氧基，
- (5) 硫醇，
- (6) C_1 - C_6 烷基硫醇，
- (7) 經取代或未經取代 C_1 - C_6 烷基，
- (8) 胺基或經取代胺基，
- (9) 經取代或未經取代芳基，

(10) 經取代或未經取代雜芳基，及

(11) 經取代或未經取代雜環基；

R係選自由下列組成之群：

(1) 氫，

(2) 經取代或未經取代C₁-C₆烷基，

(3) 經取代或未經取代C₂-C₆烯基，

(4) 經取代或未經取代C₂-C₆炔基，

(5) 經取代或未經取代C₃-C₇環烷基，

(6) 經取代或未經取代C₅-C₇環烯基，

(7) 經取代或未經取代芳基，

(8) 經取代或未經取代雜芳基，及

(9) 經取代或未經取代雜環基；

R^b係選自由下列組成之群：

(1) 經取代或未經取代C₃-C₇環烷基，

(2) 經取代或未經取代C₅-C₇環烯基，

(3) 經取代或未經取代芳基，

(4) 經取代或未經取代雜芳基，及

(5) 經取代或未經取代雜環基；且

限制條件為若R^a係胺基，則R^b不為苯基、4-烷基-苯基、4-烷氧基-苯基或4-鹵代苯基，且

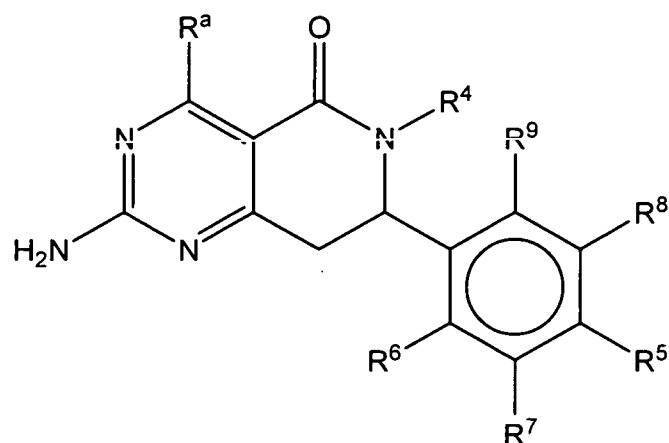
組份(b)係mTOR抑制劑。

式(I)之化合物可與mTOR抑制劑組合存於醫藥上可接受之載劑中。在治療增生性疾病之方法中，可對有需要的患者一起或分開、同時或依序投與有效量之式(I)之化合物與



mTOR抑制劑之組合。

在本發明之較佳實施例中，提供作為第一醫藥組份之式(III)化合物，其與作為第二醫藥組份之mTOR抑制劑組合：



(III)

或其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽、或前藥，其中

其中R^a係選自由下列組成之群：

- (1) 氫，
- (2) 鹵素，
- (3) 羥基，
- (4) C₁-C₆烷氧基，
- (5) 硫醇，
- (6) C₁-C₆烷基硫醇，
- (7) 經取代或未經取代C₁-C₆烷基，
- (8) 胺基或經取代胺基，
- (9) 經取代或未經取代芳基，
- (10) 經取代或未經取代雜芳基，及

(11) 經取代或未經取代雜環基；

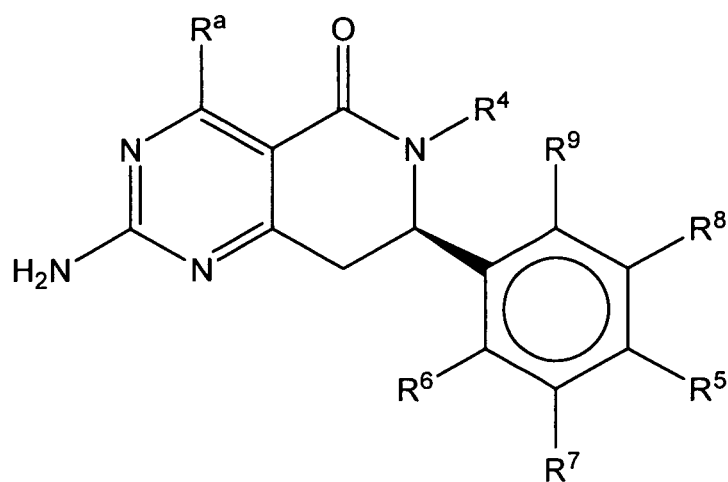
R^4 為氫或者經取代或未經取代 C_1-C_6 烷基；

R^5 為氫、烷基、烷氧基、或鹵代基；

R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 各自獨立地選自由氫、烷基、烷氧基、鹵代基、經取代或未經取代芳基、及經取代或未經取代雜芳基組成之群；或者

其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽、或前藥，且限制條件為若 R^a 為胺基且 R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 為氫，則 R^5 不可為氫、烷基、烷氧基、或鹵代基。

在某些實施例中，提供式 (IIIa) 化合物：



(IIIa)

或其互變異構體、醫藥上可接受之鹽、或前藥，其中 R^a 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 均為如先前對式 (III) 所定義且限制條件為若 R^a 為胺基且 R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 為氫，則 R^5 不為氫、烷基、烷氧基、或鹵代基。

在某些實施例中， R^a 為氫。

在某些實施例中， R^a 為經取代或未經取代 C_1-C_6 烷基。

在某些實施例中， R^a 為 C_1 - C_6 烷基或鹵代 C_1 - C_6 烷基。在某些此等實施例中， R^a 為甲基。

在本發明之某些實施例中， R^4 係選自由氫、苄基、1-(4-甲氧基苯基)乙基、甲基、3-胺基丙基及2-甲基-2-嗎啉基丙基組成之群。在其他實施例中， R 係選自由甲基、乙基、烯丙基、3-甲基-丁基及異丁基組成之群。

在某些實施例中， R^5 為氫或氟。在某些態樣中， R^5 為氟。

在某些實施例中， R^5 為甲基或甲氧基。

在某些實施例中， R^7 、 R^8 及 R^9 各自為氫。

在某些實施例中， R^6 係可經1至2個選自由鹵代基、烷氧基、烷基、胺基、烷基胺基、鹵代烷基及鹵代烷氧基組成之群之取代基取代的芳基或雜芳基。

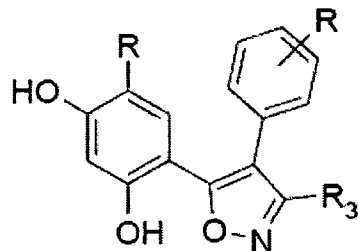
在某些實施例中， R^6 係選自由經取代芳基及經取代雜芳基組成之群，其中該芳基及雜芳基係選自由下列組成之群：呋喃基、吡咯基、苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、三唑基、吡啶基、噁二唑基、噻二唑基、喹啉基、異喹啉基、異噁唑基、噁唑基、噻唑基及噻吩基。在某些態樣中，上述基團可經1至2個選自由鹵代基、烷氧基、烷基、胺基、烷基胺基、鹵代烷基及鹵代烷氧基組成之群之取代基取代。

在其他實施例中， R^6 係選自由下列組成之群：(2-羥基-乙基胺基)-吡嗪-2-基、1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、2-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯基、

2,3-二氟-苯基、2,3-二甲氧基-苯基、2,4-二氟-苯基、2,4-二甲氧基-苯基、2,4-二甲氧基-嘧啶-5-基、2,5-二氟-苯基、2,6-二氟-苯基、2,6-二甲基-吡啶-3-基、2-乙醯胺基苯基、2-胺基羰基苯基、2-胺基-嘧啶-5-基、2-氯-4-甲氧基-嘧啶-5-基、2-氯-5-氟-吡啶-3-基、2-氯-苯基、2-氯-吡啶-3-基、2-氯-吡啶-4-基、2-二氟-3-甲氧基苯基、2-乙基-苯基、2-乙氧基-噻唑-4-基、2-氟-3-甲氧基-苯基、2-氟-3-甲基苯基、2-氟-4-甲基-苯基、2-氟-5-甲氧基-苯基、2-氟-5-甲基苯基、2-氟苯基、2-氟-吡啶-3-基、2-羥基甲基-3-甲氧基苯基、2-羥基甲基苯基、2-異喹啉-4-基、2-甲氧基-5-三氟甲基-苯基、2-甲氧基-苯基、2-甲氧基-吡啶-3-基、2-甲氧基-嘧啶-4-基、2-甲氧基-噻唑-4-基、2-甲基-苯基、2-甲基-吡啶-3-基、2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基、2-苯氧基苯基、2-吡啶-3-基、2-嘧啶-5-基、2-三氟甲氧基苯基、2-三氟甲氧基-苯基、3,4-二甲氧基-苯基、3,5-二甲基-異噁唑-4-基、3,6-二甲基-吡嗪-2-基、3-乙醯胺基苯基、3-胺基羰基苯基、3-溴-苯基、3-氯-吡嗪-2-基、3-氟基苯基、3-二甲基胺基苯基、3-乙氧基-苯基、3-乙基-4-甲基-苯基、3-乙炔基-苯基、3-氟-6-甲氧基-吡啶-2-基、3-氟苯基、3-氟-吡嗪-2-基、3-甲烷磺醯胺基苯基、3-甲氧基羰基苯基、3-甲氧基苯基、3-甲氧基-吡嗪-2-基、3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基、3-甲基苯基、3-甲基-吡啶-2-基、3-三氟甲氧基苯基、3-三氟甲基苯基、4,5-二甲氧基-嘧啶-2-基、4-胺基-5-氟-嘧啶-2-基、4-氯-2,5-二甲氧基-苯基、4-

氣-2-氟-苯基、4-氟-2-甲氧基-5-甲基-苯基、4-氟-吡啶-3-基、4-二氟-2-甲基-苯基、4-乙氧基-5-氟-嘧啶-2-基、4-乙氧基-嘧啶-2-基、4-乙氧基-嘧啶-5-基、4-乙基-1H-吡唑-3-基、4-氟-2-甲氧基-苯基、4-氟-2-甲基-苯基、4-氟苯基、4-甲氧基-5-甲基-嘧啶-2-基、4-甲氧基-吡啶-3-基、4-甲氧基-嘧啶-2-基、4-甲氧基-嘧啶-5-基、4-甲基-苯基、4-甲基-吡啶-2-基、4-甲基-吡啶-3-基、4-吡咯啶-1-基-嘧啶-2-基、5,6-二甲氧基-吡嗪-2-基、5-乙醯基-噻吩-2-基、5-胺基-6-乙氧基-吡嗪-2-基、5-胺基-6-甲氧基-3-甲基-吡嗪-2-基、5-胺基-6-甲氧基-吡啶-2-基、5-氟-4-甲氧基-嘧啶-2-基、5-氟-6-甲氧基-吡嗪-2-基、5-二甲基胺基-6-甲氧基-吡嗪-2-基、5-氟-2-甲氧基-苯基、5-氟-4-甲氧基-嘧啶-2-基、5-氟-6-甲氧基-吡嗪-2-基、5-氟-吡啶-2-基、5-甲氧基-吡啶-3-基、5-甲氧基-噻吩-2-基、5-三氟甲基-嘧啶-2-基、6-乙醯基-吡啶-2-基、6-氟-吡嗪-2-基、6-乙氧基-吡嗪-2-基、6-乙氧基-吡啶-2-基、6-氟-吡啶-2-基、6-氟-吡啶-3-基、6-羥基-吡啶-2-基、6-甲氧基-5-甲基胺基-吡嗪-2-基、6-甲氧基-5-甲基-吡嗪-2-基、6-甲氧基-吡嗪-2-基、6-甲氧基-吡啶-2-基、6-甲氧基-吡啶-3-基、6-甲基胺基-吡嗪-2-基、6-甲基-吡啶-2-基、5-胺基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡嗪-2-基及6-三氟甲基-吡啶-2-基。

本發明亦係關於諸如下列等Hsp90抑制劑之用途：式(D)之異噁唑衍生物及其區域異構體以及其鹽、溶劑合物及水合物、以及其前藥



(D)

其中每一R獨立地表示可選取代基且R₃表示羧醯胺基團。

本發明之組合包括靶向、降低或抑制絲胺酸/蘇胺酸 mTOR 激酶之活性/功能之化合物。此等化合物可稱作「mTOR 抑制劑」且包括但不限於靶向/抑制 mTOR 激酶家族成員之化合物、蛋白或抗體，例如，RAD、雷帕黴素 (西羅莫司 (sirolimus)) 及其衍生物/類似物，例如，依維莫司 (everolimus) 或 RAD001。西羅莫司亦以名稱 RAPAMUNE 為人所知且依維莫司或 RAD001 以名稱 CERTICAN 為人所知。靶向/抑制 mTOR 激酶家族成員之其他化合物、蛋白或抗體包括 CCI-779、ABT578、SAR543 及子囊黴素 (ascomycin)，其係 FK506 之乙基類似物。亦包括來自 Ariad 之 AP23573 及 AP23841。

較佳 mTOR 抑制劑係依維莫司、雷帕黴素、子囊黴素及雷帕黴素衍生物。

【實施方式】

提供下列定義以更好地理解本發明。

「烷基」或「未經取代烷基」係指不含雜原子之飽和烴基團。因此，該術語包括直鏈烷基，例如，甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十

一烷基、十二烷基及諸如此類。該術語亦包括直鏈烷基之具支鏈同分異構體，包括但不限於以實例方式提供之下列基團： $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、及其他。因此，術語「烷基」包括一級烷基、二級烷基及三級烷基。較佳烷基包括具有1至12個、1至6個、或1至3個碳原子之直鏈及具支鏈烷基。

「伸烷基」或「未經取代伸烷基」係指上文針對「烷基」所述但具有兩個連接點之相同殘基。例示性伸烷基包括伸乙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、伸丙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)及二甲基伸丙基($-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$)。

「烯基」或「未經取代烯基」係指具有一或多個碳碳雙鍵並具有2至約20個碳原子之直鏈及具支鏈烴基團。較佳烯基包括具有2至12個、或2至6個碳原子之直鏈及具支鏈烯基。

「炔基」或「未經取代炔基」係指具有一或多個碳碳三鍵並具有2至約20個碳原子之直鏈及具支鏈烴基團。較佳炔基包括具有2至12個、或2至6個碳原子之直鏈及具支鏈炔基。

「環烷基」或「未經取代環烷基」係指單環或多環烷基取代基。代表性環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。較佳環烷基具有3至7個碳原子。

「環烯基」或「未經取代環烯基」係指具有至少一個環碳碳雙鍵之單環或多環烷基取代基。較佳環烯基具有5至7個碳原子且包括環戊烯基及環己烯基。

「經取代烷基」係指其中一或多個碳鍵結或氫鍵結經由一諸如(但不限於)下列等非氫原子或非碳原子鍵結代替之如上文所定義烷基：鹵素原子，例如，F、Cl、Br及I；存於諸如羥基、烷氧基、芳氧基及酯基團等基團中之氧原子；存於諸如硫醇基團、烷基硫醚及芳基硫醚、碲、碲基及亞碲基團等基團中之硫原子；存於諸如胺基、醯胺基、烷基胺基、芳基胺基、烷基芳基胺基、二芳基胺基、N-氧化物、醯亞胺及烯胺等基團中之氮原子。經取代烷基亦包括其中一或多個碳原子或氫原子鍵結經由雜原子(例如，存於側氧基、羰基、羧基及酯基團中之氧；或存於諸如亞胺、肟、肟及腈等基團中之氮)高級鍵結(例如，雙鍵或三鍵)代替之基團。經取代烷基進一步包括其中一或多個碳原子或氫原子鍵結經由芳基、雜芳基、雜環基、環烷基或環烯基鍵結代替之烷基。較佳經取代烷基尤其包括其中一或多個碳原子或氫原子鍵結經由一或多個氟、氯或溴基團鍵結代替之烷基。另一較佳經取代烷基係三氟甲基及含有三氟甲基之其他烷基。其他較佳經取代烷基包括彼等其中一或多個碳原子或氫原子鍵結經由氧原子鍵結代替之

烷基以使得該經取代烷基含有羥基、烷氧基或芳氧基。其他較佳經取代烷基包括具有胺基，或經取代或未經取代烷基胺基、芳基胺基、雜環基胺基之烷基。其他較佳經取代烷基包括彼等其中一或多個碳原子或氫原子鍵結經由芳基、雜芳基、雜環基或環烷基鍵結代替之烷基。經取代烷基之實例係： $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{=CH}_2)\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{=O})\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{=O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 。經取代烷基之取代基的實例係： $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OC}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $\text{OC}(\text{=O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{=O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{=O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{=O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 及鹵代基。

「經取代烯基」相對於未經取代烯基如同經取代烷基相對於未經取代烷基一般具有相同含義。經取代烯基包括其中非碳原子或非氫原子鍵結至以雙鍵鍵結另一碳原子之碳的烯基及彼等其中非碳原子或非氫原子之一鍵結至未參與另一碳原子之雙鍵之碳的烯基。

「經取代炔基」相對於未經取代炔基如同經取代烷基相對於未經取代烷基一般具有相同含義。經取代炔基包括其中非碳原子或非氫原子鍵結至以三鍵鍵結另一碳原子之碳的炔基及彼等其中一非碳原子或非氫原子鍵結至未參與另一碳原子之三鍵之碳的炔基。

「經取代環烷基」相對於未經取代環烷基如同經取代烷

基相對於未經取代烷基一般具有相同含義。

「經取代環烯基」相對於未經取代環烯基如同經取代烷基相對於未經取代烷基一般具有相同含義。

「芳基」或「未經取代芳基」係指不含環雜原子之單環及多環芳香族基團。此等基團可含有6至14個碳原子但較佳含6個碳原子。用作本發明化合物之取代基的例示性芳基部分包括苯基、萘基及諸如此類。

「芳烷基」或「芳基烷基」係指經如上文所定義芳基取代之烷基。通常，本發明化合物中所用芳烷基具有1至6個併入該芳烷基之烷基部分中的碳原子。本發明化合物中所用適宜芳烷基包括(例如)苄基及諸如此類。「雜芳基烷基」或「雜芳烷基」係指經如上所定義雜芳基取代之烷基。通常，本發明化合物中所用雜芳基烷基具有1至6個併入該芳烷基之烷基部分中的碳原子。本發明化合物中所用適宜雜芳基烷基包括(例如)吡啶甲基及諸如此類。

「烷氧基」係指其中 R^{20} 為 C_1-C_7 烷基或經取代烷基之 $R^{20}O-$ 。在某些實施例中， R^{20} 為 C_1-C_6 烷基。烷氧基之代表性實例包括甲氧基、乙氧基、第三-丁氧基、三氟甲氧基及諸如此類。

「胺基」在本文中係指基團 $-NH_2$ 。

「經取代胺基」係指其中 R^{60} 及 R^{61} 獨立地選自由下列組成之群之基團 $-NR^{60}R^{61}$ ：氫、烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基、芳基、經取代芳基、環烷基、經取代環烷基、雜芳基、經取代雜芳基、雜環基、



經取代雜環基、 $-\text{SO}_2$ -烷基、 $-\text{SO}_2$ -經取代烷基；且其中 R^{60} 及 R^{61} 與其所鍵結氮原子連接在一起以形成雜環基或經取代雜環基，限制條件為 R^{60} 及 R^{61} 二者均不為氫。若 R^{60} 為氫且 R^{61} 為烷基，則經取代胺基在本文中經常稱作烷基胺基。若 R^{60} 及 R^{61} 均為烷基，則經取代胺基在本文中經常稱作二烷基胺基。當提及經單次取代之胺基時，其意指 R^{60} 或 R^{61} 為氫但二者不可同時為氫。當提及經兩次取代之胺基時，其意指 R^{60} 及 R^{61} 均不為氫。術語「烷基胺基」在本文中係指其中 R^{60} 係 C_1 - C_7 烷基且 R^{61} 係氫或 C_1 - C_7 烷基之基團 $-\text{NR}^{60}\text{R}^{61}$ 。術語「二烷基胺基」係指其中 R^{60} 及 R^{61} 均為 C_1 - C_7 烷基之基團 $-\text{NR}^{60}\text{R}^{61}$ 。術語「芳基胺基」在本文中係指其中 R^{60} 係 C_5 - C_7 芳基且 R^{61} 係氫、 C_1 - C_7 烷基或 C_5 - C_7 芳基之基團 $-\text{NR}^{60}\text{R}^{61}$ 。術語「芳烷基胺基」在本文中係指其中 R^{60} 為芳烷基且 R^{61} 為氫、 C_1 - C_7 烷基、 C_5 - C_7 芳基或 C_5 - C_7 芳烷基之基團 $-\text{NR}^{60}\text{R}^{61}$ 。

「脒基」係指 $\text{R}^{40}-\text{C}(=\text{N})-\text{NR}^{41}$ -(該基團位於「 N^1 」氮原子處)及 $\text{R}^{40}(\text{NR}^{41})\text{C}=\text{N}$ -(該基團位於「 N^2 」氮原子處)部分，其中 R^{40} 及 R^{41} 可為氫、 C_1 - C_7 烷基、芳基或 C_5 - C_7 芳烷基。

「烷氧基烷基」係指其中 alk_1 係 C_1 - C_7 烷基且 alk_2 係 C_1 - C_7 烷基之基團 $-\text{alk}_1-\text{O}-\text{alk}_2$ 。術語「芳氧基烷基」係指基團 $-(\text{C}_1-\text{C}_7\text{烷基})-\text{O}-(\text{C}_5-\text{C}_7\text{芳基})$ 。

「烷氧基烷基胺基」在本文中係指基團 $-\text{NR}^{27}$ -(烷氧基烷基)，其中 R^{27} 通常為氫、 C_5 - C_7 芳烷基或 C_1 - C_7 烷基。

「胺基羰基」在本文中係指基團 $-C(O)-NH_2$ 。「經取代胺基羰基」在本文中係指基團 $-C(O)-NR^{28}R^{29}$ ，其中 R^{28} 為 C_1-C_7 烷基且 R^{29} 為氫或 C_1-C_7 烷基。術語「芳基胺基羰基」在本文中係指其中 R^{30} 為 C_5-C_7 芳基且 R^{31} 為氫、 C_1-C_7 烷基或 C_5-C_7 芳基之基團 $-C(O)-NR^{30}R^{31}$ 。「芳烷基胺基羰基」在本文中係指基團 $-C(O)NR^{32}R^{33}$ ，其中 R^{32} 係 C_5-C_7 芳烷基且 R^{33} 係氫、 C_1-C_7 烷基、 C_5-C_7 芳基或 C_5-C_7 芳烷基。

「胺基磺醯基」在本文中係指基團 $-S(O)_2-NH_2$ 。「經取代胺基磺醯基」在本文中係指其中 R^{34} 為 C_1-C_7 烷基且 R^{35} 為氫或 C_1-C_7 烷基之基團 $-S(O)_2-NR^{34}R^{35}$ 。術語「芳烷基胺基磺醯基芳基」在本文中係指基團 $-(C_5-C_7 \text{ 芳基})-S(O)_2-NH-$ 芳烷基。

「芳氧基」係指其中 R^{50} 為芳基之 $R^{50}O-$ 。

「羰基」係指二價基團 $-C(O)-$ 。「烷基羰基」係指基團 $-C(O)$ 烷基。「芳基羰基」係指基團 $-C(O)$ 芳基。類似地，術語「雜芳基羰基」、「芳烷基羰基」及「雜芳烷基羰基」係指其中 R 分別為雜芳基、芳烷基及雜芳烷基之 $-C(O)-R$ 。

「羰基氧基」通常係指基團 $-C(O)-O-$ 。此等基團包括酯， $-C(O)-O-R^{36}$ ，其中 R^{36} 係 C_1-C_7 烷基、 C_3-C_7 環烷基、芳基或 C_5-C_7 芳烷基。術語「芳基羰基氧基」在本文中係指基團 $-C(O)-O-(\text{芳基})$ 。術語「芳烷基羰基氧基」在本文中係指基團 $-C(O)-O-(C_5-C_7 \text{ 芳烷基})$ 。

「環烷基烷基」係指經如上所定義環烷基取代之烷基。

通常，環烷基烷基具有1至6個併入該環烷基烷基之烷基部分中的碳原子。

「羰基胺基」係指其中該羰基胺基之醯胺氮之氫原子可經 C_1 - C_7 烷基、芳基或 C_5 - C_7 芳烷基代替之二價基團 $-NH-C(O)-$ 。羰基胺基包括諸如胺基甲酸酯 ($-NH-C(O)-O-R^{28}$) 及醯胺基 $-NH-C(O)R^{28}$ 等部分，其中 R^{28} 為直鏈或具支鏈 C_1 - C_7 烷基、 C_3 - C_7 環烷基、或芳基或 C_5 - C_7 芳烷基。術語「烷基羰基胺基」係指基團 $-NH-C(O)-R^{28'}$ ，其中 $R^{28'}$ 為在其主鏈結構中具有1至約7個碳原子之烷基。術語「芳基羰基胺基」係指其中 R^{29} 為 C_5 - C_7 芳基之基團 $-NH-C(O)-R^{29}$ 。類似地，術語「芳烷基羰基胺基」係指其中 R^{29} 係 C_5 - C_7 芳烷基之羰基胺基。

「胍基 (Guanidino 或 guanidyl)」係指衍生自胍， $H_2N-C(=NH)-NH_2$ 之部分。此等部分包括彼等在攜有縮甲醛雙鍵之氮原子處受到鍵結之部分(胍之「2」-位，例如，二胺基亞甲基胺基， $(H_2N)_2C=NH-$)及彼等在攜有縮甲醛單鍵之任一氮原子處受到鍵結之部分(胍之「1」-及/或「3」-位，例如， $H_2N-C(=NH)-NH-$)。任一氮原子處之氫原子可經由適宜取代基(諸如 C_1 - C_7 烷基、芳基或 C_5 - C_7 芳烷基)代替。

「鹵素」或「鹵代基」係指氯、溴、氟及碘基團。術語「鹵代烷基」係指經一或多個鹵素原子取代之烷基基團。「鹵代烷基」基團包括 $-CF_3$ 。術語「鹵代烷氧基」係指經一或多個鹵素原子取代之烷氧基基團。「鹵代烷氧基」基

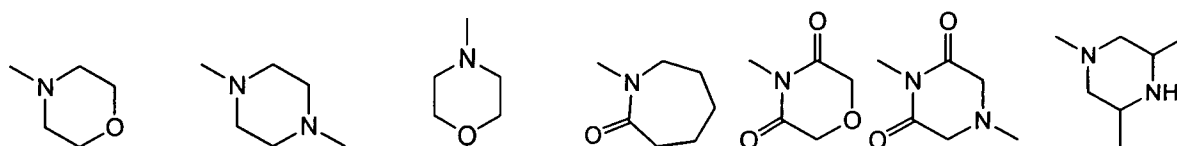
團包括 $-\text{OCF}_3$ 及 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 。

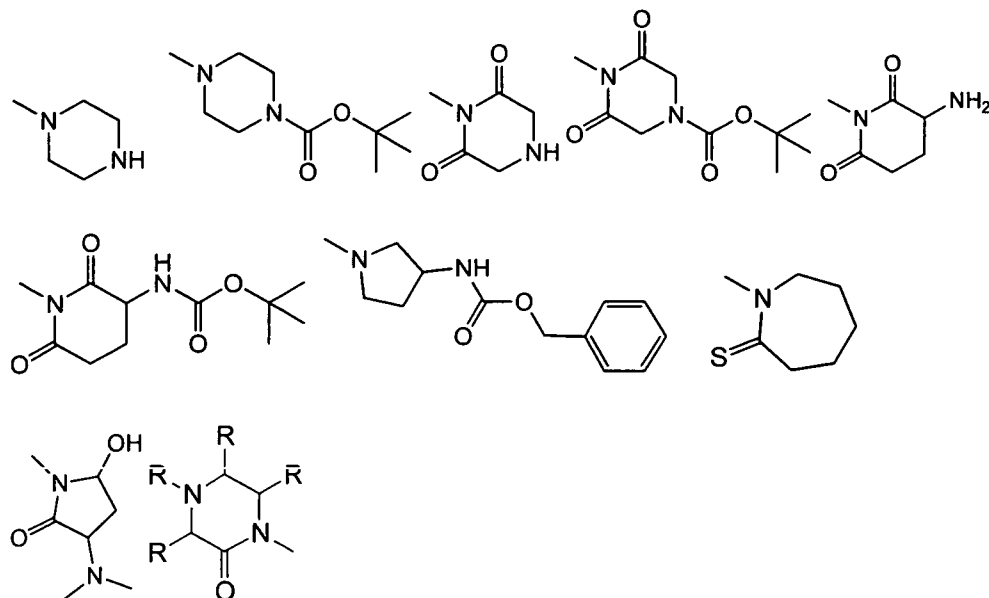
「羥基 (Hydroxyl 或 hydroxy)」係指基團 $-\text{OH}$ 。

本文所用「雜環基」或「未經取代雜環基團」、「雜環」或「未經取代雜環」以及「雜環基」或「未經取代雜環基」、「雜環烷基」或「未經取代雜環烷基」係指含有選自氮、氧或硫之雜原子的任一單環或多環狀非芳香族環化合物。實例包括含有選自氮、氧及硫之雜原子的3或4員環或含有1至3個選自由氮、氧或硫組成之群之雜原子的5或6員環；其中該5員環具有0至1個雙鍵且該6員環具有0至2個雙鍵；其中該氮原子及硫原子視情況可經氧化；其中該氮及硫雜原子視情況可經四級化；且包括其中任一上述雜環狀環稠合至苯環或另一上文獨立地定義之5或6員雜環狀環的任一雙環基團，限制條件為連接點經由雜環狀環。

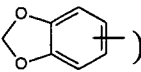
雜環狀部分可經(例如)獨立地選自但不限於下列之各取代基取代1次或2次：羥基、烷氧基、鹵代基、側氧基 ($\text{C}=\text{O}$)、烷基亞胺基 ($\text{R}^{31}\text{N}=\text{}$ ，其中 R^{31} 為烷基或烷氧基)、胺基、烷基胺基、醯基胺基烷基、烷氧基、硫代烷氧基、聚烷氧基、烷基、環烷基或鹵代烷基。

該等雜環基團可在如下所示之各位置處受到連接，如彼等熟習有機化學及醫藥化學之技術人員結合本文揭示內容可理解。

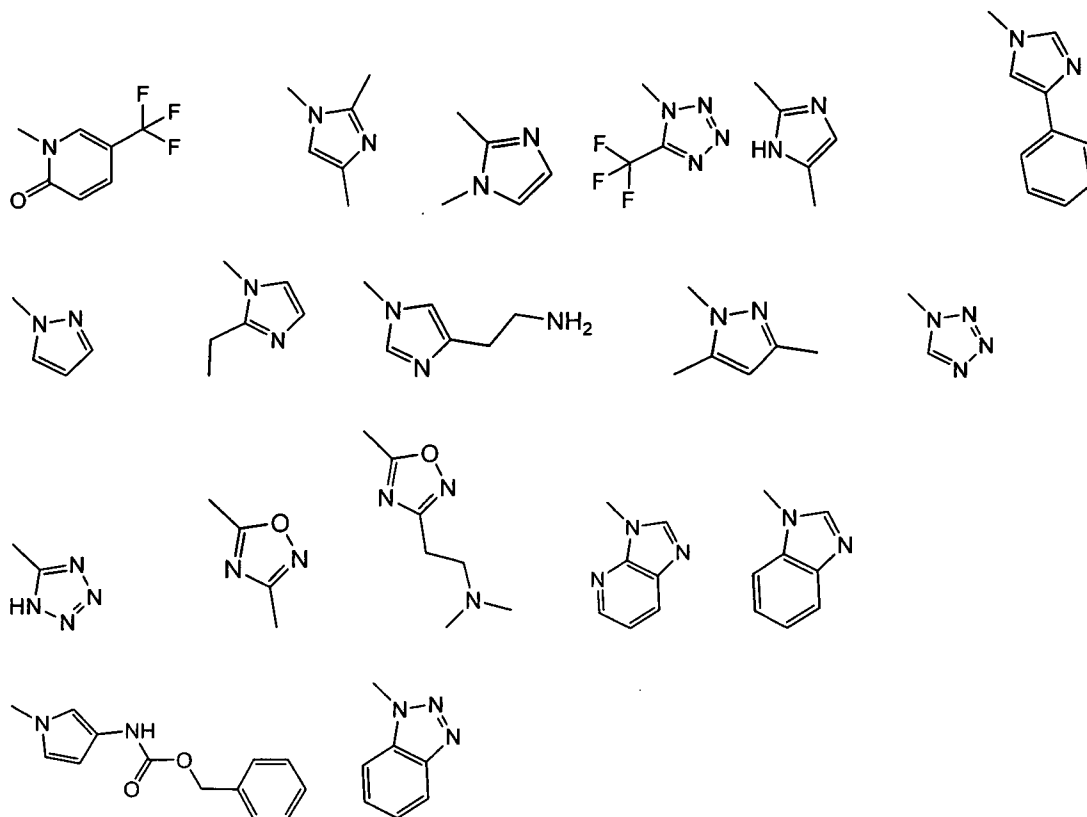




其中R為H或雜環基取代基，如本文所述。

「雜芳基」或「未經取代雜芳基」在本文中係指在芳香環中具有1至4個雜原子作為環原子之芳香族基團，其餘環原子係碳原子。術語「雜芳基」包括其中氮係雜原子之環以及其中至少一個環結構係芳香環之部分及完全飽和環，例如，苯并二噁唑基(其具有一稠合至苯基之雜環基結構，即，)，限制條件為連接點經由雜芳基環。雜芳基可進一步經取代且可在各位置處受到連接，如彼等熟習有機化學及醫藥化學之技術人員結合本文揭示內容可理解。代表性經取代及未經取代雜芳基包括(例如)彼等發現於在本申請案及下文所示實例中所揭示化合物中的雜芳基。





較佳雜環及雜芳基具有3至14個環原子且包括(例如)：
二氮呋基、吡咯基、吡咯啉基、吡唑基、吡唑啉基、咪唑
基、咪唑啉基、吡啶基、六氫吡啶基、吡嗪基、哌嗪、氮
雜環丁基、嘧啶基、嗒嗪基、噁唑基、噁唑啉基、異噁唑
基、異噁唑啉基、嗎啉基、噻唑基、噻唑啉基、異噻唑
基、異噻唑啉基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基、苯并咪唑
基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、呋喃基、噻吩基、三唑
基、喹喔啉基、吡嗪基、萘并吡啶基、吡啶基及苯并噻吩
基。

「雜芳基烷基」或「雜芳烷基」係指經如上所定義雜芳
基取代之烷基。通常，雜芳基烷基具有1至6個併入該雜芳
基烷基之烷基部分中的碳原子。

「亞胺基」係指基團=NH。

「硝基」係指基團NO₂。

「磺醯基」在本文中係指基團 $-\text{SO}_2-$ 。「烷基磺醯基」係指其中 R^{52} 係 C_1 - C_7 烷基之結構 $-\text{SO}_2\text{R}^{52}$ -經取代磺醯基。本發明化合物中所用烷基磺醯基通常為在其主鏈結構中具有 1 至 6 個碳原子之烷基磺醯基。因此，本發明化合物中所用典型烷基磺醯基包括(例如)甲基磺醯基(即，其中 R^{52} 為甲基)、乙基磺醯基(即，其中 R^{52} 為乙基)、丙基磺醯基(即，其中 R^{52} 為丙基)及諸如此類。術語「芳基磺醯基」在本文中係指基團 $-\text{SO}_2$ -芳基。術語「雜環基磺醯基」在本文中係指基團 $-\text{SO}_2$ -雜環基。術語「芳烷基磺醯基」在本文中係指基團 $-\text{SO}_2$ -芳烷基。術語「磺醯胺基」在本文中係指 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 。術語「磺醯胺基烷基」係指(烷基) SO_2NH_2- 。

「硫代基或硫醇」係指基團 $-\text{SH}$ 。「烷基硫代基或烷基硫醇」係指經烷基(例如， C_1 - C_6 烷基)取代之硫醇基團。

「硫代醯胺基」係指基團 $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$ 。

「視情況經取代」係指氫視情況可經單價或二價基團代替。「經取代」係指氫可經單價或二價基團代替。除非另有說明，否則適宜取代基團包括(例如)羥基、烷氧基、硝基、胺基、亞胺基、氰基、鹵代基、硫代基、磺醯基、硫代醯胺基、脒基、側氧基、胺肟基、甲胺肟基、胍基、磺醯胺基、羧基、甲醯基、烷基、鹵代烷基、烷基胺基、鹵代烷基胺基、烷氧基、鹵代烷氧基、烷氧基-烷基、烷基羰基、胺基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、雜芳基羰基、雜芳烷基-羰基、烷基硫、胺基烷基、氰基烷基、芳基及

諸如此類。其他適宜取代基團包括彼等對經取代烷基所指
明取代基。參照整個本申請案所揭示化合物，亦可發現各
適宜取代基團之實例。

該取代基團自身可經取代。取代基團上之取代基可為羧
基、鹵代基、硝基、胺基、氰基、羥基、烷基、烷氧基、
胺基羰基、 $-SR^{42}$ 、硫代醯胺基、 $-SO_3H$ 、 SO_2R^{42} 或環烷
基，其中 R^{42} 通常為氫、羥基或烷基。

若經取代取代基包括直鏈基團，則該取代可在該鏈中發
生(例如，2-羥基丙基、2-胺基丁基及諸如此類)或在該鏈
末端發生(例如，2-羥基乙基、3-氰基丙基及諸如此類)。
經取代取代基可為共價鍵結碳原子或雜原子之直鏈、具支
鏈或環狀排列。

除非另有說明，否則本文未明確界定之取代基的命名可
藉由依次命名官能團之端基部分以及朝向連接點之毗鄰官
能團來獲得。例如，取代基「烷氧基雜芳基」係指基團
(烷氧基)-(雜芳基)-。

在本發明中所用較佳式(I)化合物具有小於1000道爾頓，
較佳小於750道爾頓之總分子量。式(I)化合物通常具有至
少150道爾頓之最小分子量。較佳式(I)化合物具有介於150
道爾頓與750道爾頓間之分子量，且在更佳實施例中，具
有介於200道爾頓與500道爾頓間之分子量。本發明之其他
實施例包括具有介於300道爾頓與450道爾頓間之分子量之
式(I)化合物的用途。在本發明之另一態樣中，在本發明中
所用式(I)化合物具有介於350道爾頓與400道爾頓間之分子

量。

類似地，應理解上述定義不欲包括不可能出現的取代模式(例如，經5個氟基團取代之甲基)。此等不可能出現的取代模式為熟習此項技術者所熟知。

「羧基-保護基團」係指經一個常用保護羧酸之酯基團酯化之羧基，該等酯基團可用於在化合物之其他官能位點參與反應時封閉或保護該羧酸官能團。此外，羧基保護基團可連接至固相載體，從而使化合物在羧酸酯藉由水解方法解離以釋放相應游離酸之前保持與固相載體連接。代表性羧基-保護基團包括(例如)烷基酯、二級醯胺及諸如此類。

某些式(I)之化合物包含不對稱取代之碳原子。該等不對稱取代之碳原子可使得本發明化合物包含在具體不對稱取代碳原子處之立體異構體之混合物或單一立體異構體。因此，本發明包括本發明化合物之外消旋混合物、對映異構體混合物以及對映異構體。本文所用術語「S」及「R」構型係如IUPAC 1974「RECOMMENDATIONS FOR SECTION E, FUNDAMENTAL STEREOCHEMISTRY」, *Pure Appl. Chem.* 45:13-30, 1976中所定義。術語 α 及 β 用於環狀化合物之環定位。參照平面之 α 側為其上較佳取代基位於較小編號位置之側。彼等位於參照平面對側之取代基被賦予 β 描述符。應理解此用法不同於其中「 α 」意指「低於該平面」之環狀立體母體之用法且其指示絕對構型。本文所用術語 α 及 β 構型係如「Chemical Abstracts Index Guide」(附錄

IV，第 203 段，1987) 所定義。

本文所用術語「醫藥上可接受之鹽」係指本發明 2-氨基-7,8-二氫-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5 酮化合物之無毒酸或鹼土金屬鹽。此等鹽可在 2-氨基-7,8-二氫-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5 酮化合物最終分離及純化期間就地製備或藉由使鹼或酸官能團分別與適宜有機或無機酸或鹼獨立地反應來製備。代表性鹽包括但不限於下述：乙酸鹽、己二酸鹽、藻酸鹽、檸檬酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、二葡萄糖酸鹽、環戊烷丙酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、富馬酸鹽、氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、甲烷磺酸鹽、煙鹼酸鹽、2-萘磺酸鹽、草酸鹽、巴莫酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、苦味酸鹽、新戊酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽及十一烷酸鹽。而且，鹼性含氮基團亦可用諸如下列等試劑四級銨化：烷基鹵，例如，甲基、乙基、丙基及丁基之氯化物、溴化物及碘化物；硫酸二烷基酯，如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯及硫酸二戊酯；長鏈鹵化物，例如，癸基、月桂基、肉豆蔻基及硬脂基之氯化物、溴化物及碘化物；芳烷基鹵化物，例如，苄基溴及苯乙基溴；及其他。藉此得到水或油溶性或可分散性產品。

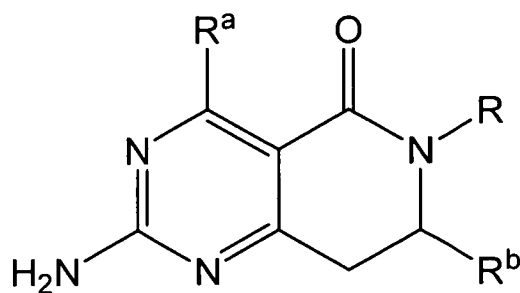
可用於形成醫藥上可接受之酸加成鹽之酸的實例包括無

機酸(例如，氫氯酸、硫酸及磷酸)及有機酸(例如，草酸、馬來酸、甲烷磺酸、琥珀酸及檸檬酸)。鹼加成鹽可在2-氨基-7,8-二氫-6H-吡啶并[4,3-d]嘓啶-5酮化合物最終分離及純化期間就地製備，或藉由使羧酸部分與適宜鹼(例如，醫藥上可接受之金屬陽離子的氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽)或與氮、或一級、二級或三級有機胺反應來製備。醫藥上可接受之鹽包括但不限於基於鹼金屬及鹼土金屬之陽離子鹽，例如，鈉鹽、鋰鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽、鋁鹽及諸如此類；以及無毒銨、四級胺及胺陽離子，包括但不限於銨、四甲基銨、四乙基銨、甲基胺、二甲基胺、三甲基胺、三乙基胺、乙基胺及諸如此類。可用於形成鹼加成鹽之其他代表性有機胺包括二乙基胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪及諸如此類。

本文所用術語「醫藥上可接受之前藥」係指本發明化合物之彼等前藥，該等前藥在可靠的醫學判斷範圍內適用於接觸人類及低等動物之組織並且不會產生過度的毒性、刺激、過敏反應及諸如此類，並與合理的利益/風險比相稱且對其預期用途而言有效，可能時亦指本發明化合物之兩性離子形式。術語「前藥」係指可(例如)藉由在血液中水解在體內迅速轉化產生上式母體化合物之化合物，例如，酯。全面的討論提供於Higuchi, T.及V. Stella之「Prodrugs as Novel Delivery Systems」(A.C.S. Symposium Series 14)及Edward B. Roche編輯之「Bioreversible Carriers in Drug Design」(American Pharmaceutical

Association, Pergamon Press, 1987)中，二者均以引用方式併入本文中。

在各實施例中，本發明之醫藥組合物包含存於醫藥上可接受之載劑中的第一醫藥組份及第二醫藥組份。該第一組份係式(I)之化合物



(I)

或其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽、或前藥，其中

R^a 係選自由下列組成之群：

- (1) 氫，
- (2) 鹵素，
- (3) 羥基，
- (4) C_1 - C_6 烷氧基，
- (5) 硫醇，
- (6) C_1 - C_6 烷基硫醇，
- (7) 經取代或未經取代 C_1 - C_6 烷基，
- (8) 胺基或經取代胺基，
- (9) 經取代或未經取代芳基，
- (10) 經取代或未經取代雜芳基，及

(11) 經取代或未經取代雜環基；

R係選自由下列組成之群：

- (1) 氫，
- (2) 經取代或未經取代C₁-C₆烷基，
- (3) 經取代或未經取代C₂-C₆烯基，
- (4) 經取代或未經取代C₂-C₆炔基，
- (5) 經取代或未經取代C₃-C₇環烷基，
- (6) 經取代或未經取代C₅-C₇環烯基，
- (7) 經取代或未經取代芳基，
- (8) 經取代或未經取代雜芳基，及
- (9) 經取代或未經取代雜環基；

R^b係選自由下列組成之群：

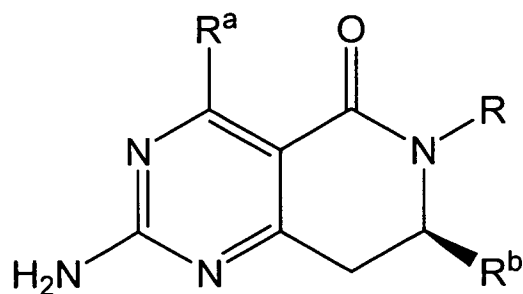
- (1) 經取代或未經取代C₃-C₇環烷基，
- (2) 經取代或未經取代C₅-C₇環烯基，
- (3) 經取代或未經取代芳基，
- (4) 經取代或未經取代雜芳基，及
- (5) 經取代或未經取代雜環基；且

限制條件為若R^a為胺基，則R^b不為苯基、4-烷基-苯基、4-烷氧基-苯基、或4-鹵代苯基。

該第二組份係mTOR抑制劑。

較佳地，該第一組份係Hsp 90抑制劑。

在特殊實施例中，該第一組份係式(Ia)之化合物



(Ia)

或其互變異構體、醫藥上可接受之鹽、或前藥，其中 R、R^a及 R^b均如先前對式(I)所定義且限制條件為若 R^a為胺基，則 R^b不為苯基、4-烷基-苯基、4-烷氧基-苯基、或 4-鹵代苯基。

在式(I)或(Ia)化合物之某些實施例中，R^a係氫。

在其他實施例中，R^a係經取代或未經取代 C₁-C₆烷基。

在某些實施例中，R^a係 C₁-C₆烷基或鹵代 C₁-C₆烷基。在某些此等實施例中，R^a為甲基。

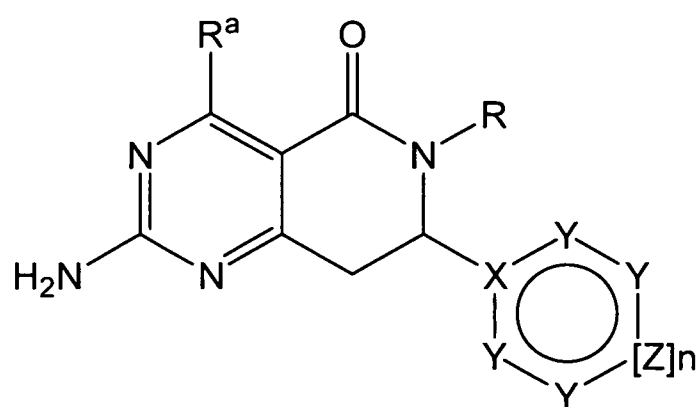
在某些實施例中，R^b係芳基或雜芳基。在某些此等實施例中，R^b係選自由苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡咯基、噻唑基及噻吩基組成之群，該等取代基各自可經取代或未經取代。在某些態樣中，本發明提供其中上述 R^b基團經經取代或未經取代芳基或者經取代或未經取代雜芳基取代之化合物。在其他態樣中，該等 R^b基團可經鹵代基取代。在另一些態樣中，該等 R^b基團可經氟取代。在又一些態樣中，該等 R^b基團可經烷基、鹵代烷基、烷氧基及鹵代烷氧基取代。在某些態樣中，該等 R^b基團可經甲基取代。在其他態樣中，該等 R^b基團可經甲氧基取代。

在其他實施例中，R^b係選自由經取代芳基、經取代雜環

基、經取代雜芳基、經取代C₃-C₇環烷基及經取代C₅-C₇環烯基組成之群，其中該芳基、雜環基、雜芳基、C₃-C₇環烷基及C₅-C₇環烯基係選自由下列組成之群：吡咯基、苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、吡唑基、咪唑基、三唑基、引哚基、噁二唑基、噻二唑基、呋喃基、喹啉基、異喹啉基、異噁唑基、噁唑基、噻唑基、嗎啉基、六氫吡啶基、吡咯啶基、噻吩基、環己基、環戊基、環己烯基及環戊烯基。在某些態樣中，上述基團可經1至2個選自由鹵代基、烷氧基、烷基、胺基、烷基胺基、鹵代烷基及鹵代烷氧基組成之群之取代基取代。

在某些實施例中，R係選自由氫、未經取代烷基及經取代烷基組成之群。在某些此等實施例中，R係選自由甲基、乙基、烯丙基、3-甲基-丁基及異丁基組成之群。在其他實施例中，R係選自由氫、苄基、1-(4-甲氧基苯基)乙基、甲基、3-胺基丙基及2-甲基-2-嗎啉基丙基組成之群。在又一實施例中，R為氫。

在另一實施例中，該2-胺基-7,8-二氫-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5酮化合物具有式(II)：



(II)

或其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽、或前藥，其中

n 為 0 或 1，

其中 R^a 係選自由下列組成之群：

- (1) 氫，
- (2) 鹵素，
- (3) 羥基，
- (4) C_1 - C_6 烷氧基，
- (5) 硫醇，
- (6) C_1 - C_6 烷基硫醇，
- (7) 經取代或未經取代 C_1 - C_6 烷基，
- (8) 胺基或經取代胺基，
- (9) 經取代或未經取代芳基，
- (10) 經取代或未經取代雜芳基，及
- (11) 經取代或未經取代雜環基；

其中 R 係選自由以下組成之群：

- (1) 氫，
- (2) 經取代或未經取代 C_1 - C_6 烷基，
- (3) 經取代或未經取代 C_2 - C_6 烯基，
- (4) 經取代或未經取代 C_2 - C_6 炔基，
- (5) 經取代或未經取代 C_3 - C_7 環烷基，
- (6) 經取代或未經取代 C_5 - C_7 環烯基，
- (7) 經取代或未經取代芳基，
- (8) 經取代或未經取代雜芳基，及

(9) 經取代或未經取代雜環基，

其中，當 n 為 1 時， X 為 C ，每一位置處之 Y 獨立地選自 CQ^1 及 N ，且 Z 選自 CR^2 及 N ，限制條件為不超過 3 個 Y 及 Z 基團為 N ，且

其中，當 n 為 0 時， X 為 C 或 N ，每一位置處之 Y 獨立地選自 CQ^1 、 N 、 NQ^2 、 O 及 S ，限制條件為不超過 4 個 X 及 Y 基團為 N 及 NQ^2 且不超過 1 個 Y 基團為 S 或 O ；

其中，每一位置處之 Q^1 獨立地選自由下列組成之群：

- (1) 氫，
- (2) 鹵素，
- (3) 經取代或未經取代 C_1 - C_6 烷基，
- (4) 經取代或未經取代 C_2 - C_6 烯基，
- (5) 經取代或未經取代 C_2 - C_6 炔基，
- (6) 經取代或未經取代 C_3 - C_7 環烷基，
- (7) 經取代或未經取代 C_5 - C_7 環烯基，
- (8) 經取代或未經取代芳基，
- (9) 經取代或未經取代雜芳基，
- (10) 經取代或未經取代雜環基，
- (11) 經取代或未經取代胺基，
- (12) $-OR^3$ 或 $-SR^3$ ，
- (13) $-C(O)R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-S(O)R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、
或 $-SO_2N(R^3)_2$ ，
- (14) $-OC(O)R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)R^3$ 、或 $-N(R^3)SO_2R^3$ ，
- (15) $-CN$ ，及

(16) $-\text{NO}_2$;

其中，每一位置處之 Q^2 獨立地選自由下列組成之群：

- (1) 氫，
- (3) 經取代或未經取代 C_1-C_6 烷基，
- (4) 經取代或未經取代 C_2-C_6 烯基，
- (5) 經取代或未經取代 C_2-C_6 炔基，
- (6) 經取代或未經取代 C_3-C_7 環烷基，
- (7) 經取代或未經取代 C_5-C_7 環烯基，
- (8) 經取代或未經取代芳基，
- (9) 經取代或未經取代雜芳基，及
- (10) 經取代或未經取代雜環基；

其中 R^2 係選自由下列組成之群：

- (1) 氫，
- (2) 鹵素，
- (3) 經取代或未經取代 C_1-C_3 烷基，及
- (4) $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{SR}^3$ 或 $-\text{NHR}^3$ ；

其中，每一位置處之 R^3 獨立地選自由下列組成之群：

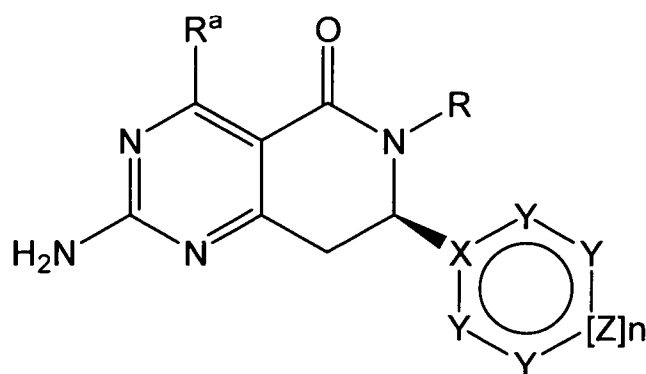
- (1) 氫，
- (2) 經取代或未經取代 C_1-C_6 烷基，
- (3) 經取代或未經取代 C_2-C_6 烯基，
- (4) 經取代或未經取代 C_2-C_6 炔基，
- (5) 經取代或未經取代 C_3-C_7 環烷基，
- (6) 經取代或未經取代 C_5-C_7 環烯基，
- (7) 經取代或未經取代芳基，

(8) 經取代或未經取代雜芳基，及

(9) 經取代或未經取代雜環基，

限制條件為若 R^a 為胺基，則 X、Y、Z 及 n 一起不可形成苯基、4-烷基-苯基、4-烷氧基-苯基或 4-鹵代苯基。

在其他實施例中，本發明之第一醫藥組份依據式 (IIa)：



(IIa)

或其互變異構體、醫藥上可接受之鹽、或前藥來闡述，其中 R^a 、R、X、Y、Z 及 n 係如先前對式 (II) 所定義且限制條件為若 R^a 為胺基，則 X、Y、Z 及 n 一起不可形成苯基、4-烷基-苯基、4-烷氧基-苯基、或 4-鹵代基苯基。

在某些實施例中，若 n 為 0，則 X 為 C 且與 X 臨近之 Y 不為 O。

在式 (II) 或 (IIa) 化合物之某些實施例中， R^a 為氫。

在其他實施例中， R^a 為經取代或未經取代 C_1 - C_6 烷基。

在某些實施例中， R^a 為 C_1 - C_6 烷基或鹵代 C_1 - C_6 烷基。在某些此等實施例中， R^a 為甲基。

對於式 (I)、(Ia)、(II) 或 (IIa) 之化合物而言，代表性經取代烷基包括芳基烷基、雜芳基烷基、環烷基烷基、雜環基

烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、二烷基胺基烷基、及磺醯胺基烷基。

代表性芳基包括苯基。

代表性雜芳基包括吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、吡唑基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基、呋喃基、噁唑基、噻唑基及噻吩基。

在一個實施例中，一個 Q^1 或 Q^2 係選自由下列組成之群：經取代及未經取代苯基、經取代及未經取代吡啶基、經取代及未經取代嘧啶基、經取代及未經取代吡嗪基、經取代及未經取代吡啶基、經取代及未經取代吡嗪基、經取代及未經取代喹啉基、經取代及未經取代噻唑基、及經取代及未經取代噻吩基。

在一個實施例中，一個 Q^1 或 Q^2 係選自由六氫吡啶基、嗎啉基、吡咯啉酮基及苄基胺基組成之群。

在一個實施例中，一個 Q^1 或 Q^2 係選自由環己基及環戊基組成之群。

在一個實施例中，一個 Q^1 或 Q^2 係選自由環己烯基及環戊烯基組成之群。

在一個實施例中，一個 Q^1 或 Q^2 係選自由經取代芳基、經取代雜環基、經取代雜芳基、經取代 C_3 - C_7 環烷基及經取代 C_5 - C_7 環烯基組成之群，其中該芳基、雜環基、雜芳基、 C_3 - C_7 環烷基及 C_5 - C_7 環烯基係選自由下列組成之群：吡咯基、苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、吡唑基、咪唑基、三唑基、吡啶基、噁二唑基、噻二唑基、呋喃基、喹啉基、異喹啉基、異噁唑基、噁唑基、噻唑基、



嗎啉基、六氫吡啶基、吡咯啶基、噻吩基、環己基、環戊基、環己烯基及環戊烯基。

在某些態樣中，上述基團可經1至2個選自由鹵代基、烷氧基、烷基、胺基、烷基胺基、鹵代烷基及鹵代烷氧基組成之群之取代基取代。

在一個實施例中，一個 Q^1 或 Q^2 係選自經取代及未經取代吡啶基、經取代及未經取代吡嗪基、經取代及未經取代苯基、經取代及未經取代異喹啉基、經取代及未經取代嘧啶基、經取代及未經取代吡唑基、及經取代及未經取代呋喃基。在某些態樣中，上述基團可經1至2個選自由鹵代基、烷氧基、烷基、胺基、烷基胺基、鹵代烷基及鹵代烷氧基組成之群之取代基取代。

在其他實施例中，一個 Q^1 或 Q^2 係選自由下列組成之群：
 (2-羥基-乙基胺基)-吡嗪-2-基、1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、2-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯基、2,3-二氟-苯基、2,3-二甲氧基-苯基、2,4-二氟-苯基、2,4-二甲氧基-苯基、2,4-二甲氧基-嘧啶-5-基、2,5-二氟-苯基、2,6-二氟-苯基、2,6-二甲基-吡啶-3-基、2-乙醯胺基苯基、2-胺基羰基苯基、2-胺基-嘧啶-5-基、2-氯-4-甲氧基-嘧啶-5-基、2-氯-5-氟-吡啶-3-基、2-氯-苯基、2-氯-吡啶-3-基、2-氯-吡啶-4-基、2-二氟-3-甲氧基苯基、2-乙基-苯基、2-乙氧基-噻唑-4-基、2-氟-3-甲氧基-苯基、2-氟-3-甲基苯基、2-氟-4-甲基-苯基、2-氟-5-甲氧基-苯基、2-氟-5-甲基苯基、2-氟苯基、2-氟-吡啶-3-基、2-羥基甲

基-3-甲氧基苯基、2-羟基甲基苯基、2-异喹啉-4-基、2-甲氧基-5-三氟甲基-苯基、2-甲氧基-苯基、2-甲氧基-吡啶-3-基、2-甲氧基-嘧啶-4-基、2-甲氧基-噻唑-4-基、2-甲基-苯基、2-甲基-吡啶-3-基、2-侧氧-1,2-二氮-吡啶-3-基、2-苯氧基苯基、2-吡啶-3-基、2-嘧啶-5-基、2-三氟甲氧基苯基、2-三氟甲氧基-苯基、3,4-二甲氧基-苯基、3,5-二甲基-异噁唑-4-基、3,6-二甲基-吡嗪-2-基、3-乙醯胺基苯基、3-胺基羰基苯基、3-溴-苯基、3-氟-吡嗪-2-基、3-氟基苯基、3-二甲基胺基苯基、3-乙氧基-苯基、3-乙基-4-甲基-苯基、3-乙炔基-苯基、3-氟-6-甲氧基-吡啶-2-基、3-氟苯基、3-氟-吡嗪-2-基、3-甲烷磺醯胺基苯基、3-甲氧基羰基苯基、3-甲氧基苯基、3-甲氧基-吡嗪-2-基、3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基、3-甲基苯基、3-甲基-吡啶-2-基、3-三氟甲氧基苯基、3-三氟甲基苯基、4,5-二甲氧基-嘧啶-2-基、4-胺基-5-氟-嘧啶-2-基、4-氟-2,5-二甲氧基-苯基、4-氟-2-氟-苯基、4-氟-2-甲氧基-5-甲基-苯基、4-氟-吡啶-3-基、4-二氟-2-甲基-苯基、4-乙氧基-5-氟-嘧啶-2-基、4-乙氧基-嘧啶-2-基、4-乙氧基-嘧啶-5-基、4-乙基-1H-吡唑-3-基、4-氟-2-甲氧基-苯基、4-氟-2-甲基-苯基、4-氟苯基、4-甲氧基-5-甲基-嘧啶-2-基、4-甲氧基-吡啶-3-基、4-甲氧基-嘧啶-2-基、4-甲氧基-嘧啶-5-基、4-甲基-苯基、4-甲基-吡啶-2-基、4-甲基-吡啶-3-基、4-吡咯啶-1-基-嘧啶-2-基、5,6-二甲氧基-吡嗪-2-基、5-乙醯基-噻吩-2-基、5-胺基-6-乙氧基-吡嗪-2-基、5-胺基-6-甲氧基-3-甲



基-吡嗪-2-基、5-胺基-6-甲氧基-吡啶-2-基、5-氟-4-甲氧基-嘧啶-2-基、5-氟-6-甲氧基-吡嗪-2-基、5-二甲基胺基-6-甲氧基-吡嗪-2-基、5-氟-2-甲氧基苯基、5-氟-4-甲氧基-嘧啶-2-基、5-氟-6-甲氧基-吡嗪-2-基、5-氟-吡啶-2-基、5-甲氧基-吡啶-3-基、5-甲氧基-噻吩-2-基、5-三氟甲基-嘧啶-2-基、6-乙醯基-吡啶-2-基、6-氟-吡嗪-2-基、6-乙氧基-吡嗪-2-基、6-乙氧基-吡啶-2-基、6-氟-吡啶-2-基、6-氟-吡啶-3-基、6-羥基-吡啶-2-基、6-甲氧基-5-甲基胺基-吡嗪-2-基、6-甲氧基-5-甲基-吡嗪-2-基、6-甲氧基-吡嗪-2-基、6-甲氧基-吡啶-2-基、6-甲氧基-吡啶-3-基、6-甲基胺基-吡嗪-2-基、6-甲基-吡啶-2-基、5-胺基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡嗪-2-基、及6-三氟甲基-吡啶-2-基。

在一個實施例中， Q^1 為鹵代基。

在一個實施例中， Q^1 為烷基。在某些態樣中， Q^1 係甲基。

在一個實施例中， R^2 係選自氫及氟。在某些態樣中， R^2 係氟。

在一個實施例中， R^2 係選自烷基。在某些態樣中， R^2 為甲基。

在一個實施例中， R^2 選自烷氧基。在某些態樣中， R^2 為甲氧基。

在一個實施例中， Q^1 為 OR^3 。

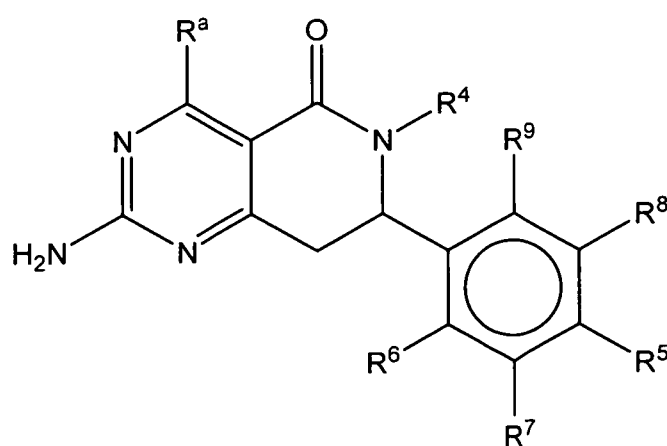
在一個實施例中， R^3 係選自由甲基、乙基、異丙基、環戊基及環己基組成之群。

在一個實施例中， R^3 係選自經取代及未經取代苯基、經取代及未經取代噻唑基、經取代及未經取代吡啶基、經取代及未經取代吡嗪基以及經取代及未經取代嘧啶基。

在一個實施例中， R^3 係選自由2-氨基乙基、2-六氫吡啶基乙基、2-哌嗪乙基、2-嗎啉基乙基、及2-(N-甲基哌嗪)乙基組成之群。

在某些實施例中， R 係選自由氫、未經取代烷基、及經取代烷基組成之群。在某些此等實施例中， R 係選自由甲基、乙基、烯丙基、3-甲基-丁基、及異丁基組成之群。在其他實施例中， R 係選自由氫、苄基、1-(4-甲氧基苯基)乙基、甲基、3-氨基丙基、及2-甲基-2-嗎啉基丙基組成之群。

在本發明之另一實施例中，提供作為第一組份且與作為第二組份之mTOR抑制劑組合之式(III)化合物：



(III)

或其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽、或前藥，其中

其中 R^a 係選自由下列組成之群：

- (1) 氫，
- (2) 鹵素，
- (3) 羥基，
- (4) C_1-C_6 烷氧基，
- (5) 硫醇，
- (6) C_1-C_6 烷基硫醇，
- (7) 經取代或未經取代 C_1-C_6 烷基，
- (8) 胺基或經取代胺基，
- (9) 經取代或未經取代芳基，
- (10) 經取代或未經取代雜芳基，及
- (11) 經取代或未經取代雜環基；

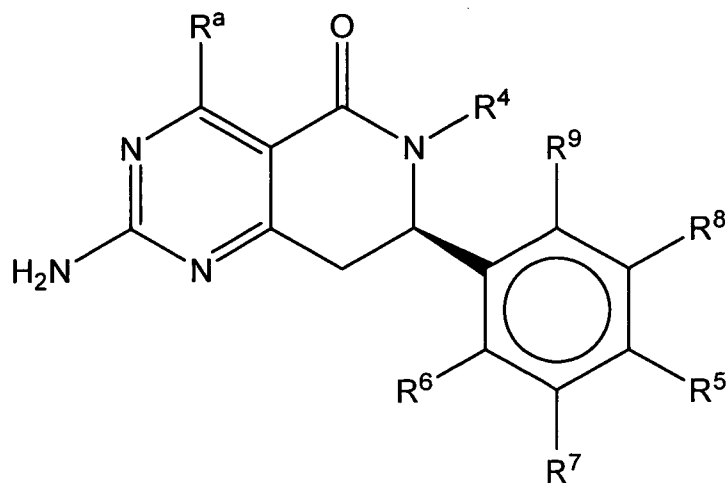
R^4 為氫或者經取代或未經取代 C_1-C_6 烷基；

R^5 為氫、烷基、烷氧基、或鹵代基；

R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 各自獨立地選自由氫、烷基、烷氧基、鹵代基、經取代或未經取代芳基、及經取代或未經取代雜芳基組成之群；或者

其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽、或前藥，且限制條件為若 R^a 為胺基且 R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 為氫，則 R^5 不可為氫、烷基、烷氧基、或鹵代基。

在某些實施例中，提供作為第一組份之式 (IIIa) 化合物：



(IIIa)

或其互變異構體、醫藥上可接受之鹽、或前藥，其中 R^a 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 均為如先前對式 (III) 所定義且限制條件為若 R^a 為胺基且 R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 為氫，則 R^5 不為氫、烷基、烷氧基、或鹵代基。

在某些實施例中， R^a 為氫。

在某些實施例中， R^a 為經取代或未經取代 C_1 - C_6 烷基。

在某些實施例中， R^a 為 C_1 - C_6 烷基或鹵代 C_1 - C_6 烷基。在某些此等實施例中， R^a 為甲基。

在本發明之某些實施例中， R^4 係選自由氫、苄基、1-(4-甲氧基苯基)乙基、甲基、3-胺基丙基及 2-甲基-2-嗎啉基丙基組成之群。在其他實施例中， R 係選自由甲基、乙基、烯丙基、3-甲基-丁基及異丁基組成之群。

在某些實施例中， R^5 為氫或氟。在某些態樣中， R^5 為氟。

在某些實施例中， R^5 為甲基或甲氧基。

在某些實施例中， R^7 、 R^8 及 R^9 各自為氫。

在某些實施例中， R^6 為可經 1 至 2 個選自由鹵代基、烷氧

基、烷基、胺基、烷基胺基、鹵代烷基及鹵代烷氧基組成之群之取代基取代的芳基或雜芳基。

在某些實施例中， R^6 係選自由經取代芳基及經取代雜芳基組成之群，其中該芳基及雜芳基係選自由下列組成之群：呋喃基、吡咯基、苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噻吩基、噁二唑基、噻二唑基、喹啉基、異喹啉基、異噁唑基、噁唑基、噻唑基、及噻吩基。在某些態樣中，上述基團可經1至2個選自由鹵代基、烷氧基、烷基、胺基、烷基胺基、鹵代烷基、及鹵代烷氧基組成之群之取代基取代。

在其他實施例中， R^6 係選自由下列組成之群：(2-羥基-乙基胺基)-吡嗪-2-基、1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、2-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯基、2,3-二氟-苯基、2,3-二甲氧基-苯基、2,4-二氟-苯基、2,4-二甲氧基-苯基、2,4-二甲氧基-嘧啶-5-基、2,5-二氟-苯基、2,6-二氟-苯基、2,6-二甲基-吡啶-3-基、2-乙醯胺基苯基、2-胺基羧基苯基、2-胺基-嘧啶-5-基、2-氟-4-甲氧基-嘧啶-5-基、2-氟-5-氟-吡啶-3-基、2-氟-苯基、2-氟-吡啶-3-基、2-氟-吡啶-4-基、2-二氟-3-甲氧基苯基、2-乙基-苯基、2-乙氧基-噻唑-4-基、2-氟-3-甲氧基-苯基、2-氟-3-甲基苯基、2-氟-4-甲基-苯基、2-氟-5-甲氧基-苯基、2-氟-5-甲基苯基、2-氟苯基、2-氟-吡啶-3-基、2-羥基甲基-3-甲氧基苯基、2-羥基甲基苯基、2-異喹啉-4-基、2-甲氧基-5-三氟甲基-苯基、2-甲氧基-苯基、2-甲氧基-吡啶-3-基、2-

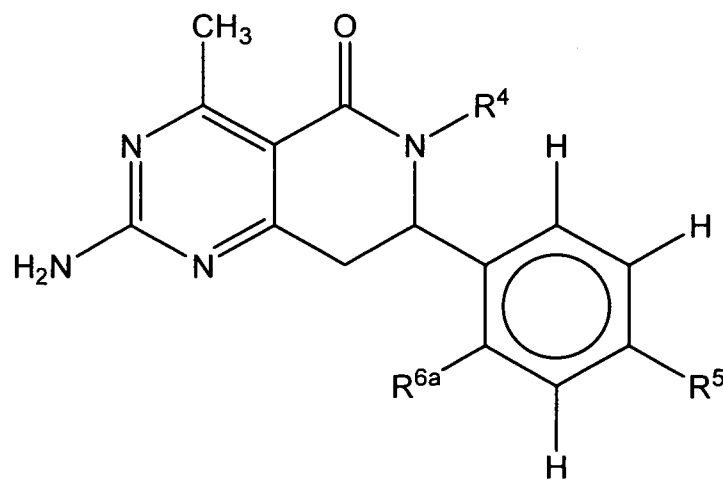
甲氧基-嘧啶-4-基、2-甲氧基-噻唑-4-基、2-甲基-苯基、2-甲基-吡啶-3-基、2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基、2-苯氧基苯基、2-吡啶-3-基、2-嘧啶-5-基、2-三氟甲氧基苯基、2-三氟甲氧基-苯基、3,4-二甲氧基-苯基、3,5-二甲基-異噁唑-4-基、3,6-二甲基-吡嗪-2-基、3-乙醯胺基苯基、3-胺基羰基苯基、3-溴-苯基、3-氯-吡嗪-2-基、3-氟基苯基、3-二甲基胺基苯基、3-乙氧基-苯基、3-乙基-4-甲基-苯基、3-乙炔基-苯基、3-氟-6-甲氧基-吡啶-2-基、3-氟苯基、3-氟-吡嗪-2-基、3-甲炔磺醯胺基苯基、3-甲氧基羰基苯基、3-甲氧基苯基、3-甲氧基-吡嗪-2-基、3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基、3-甲基苯基、3-甲基-吡啶-2-基、3-三氟甲氧基苯基、3-三氟甲基苯基、4,5-二甲氧基-嘧啶-2-基、4-胺基-5-氟-嘧啶-2-基、4-氯-2,5-二甲氧基-苯基、4-氯-2-氟-苯基、4-氯-2-甲氧基-5-甲基-苯基、4-氯-吡啶-3-基、4-二氟-2-甲基-苯基、4-乙氧基-5-氟-嘧啶-2-基、4-乙氧基-嘧啶-2-基、4-乙氧基-嘧啶-5-基、4-乙基-1H-吡唑-3-基、4-氟-2-甲氧基-苯基、4-氟-2-甲基-苯基、4-氟苯基、4-甲氧基-5-甲基-嘧啶-2-基、4-甲氧基-吡啶-3-基、4-甲氧基-嘧啶-2-基、4-甲氧基-嘧啶-5-基、4-甲基-苯基、4-甲基-吡啶-2-基、4-甲基-吡啶-3-基、4-吡咯啶-1-基-嘧啶-2-基、5,6-二甲氧基-吡嗪-2-基、5-乙醯基-噻吩-2-基、5-胺基-6-乙氧基-吡嗪-2-基、5-胺基-6-甲氧基-3-甲基-吡嗪-2-基、5-胺基-6-甲氧基-吡啶-2-基、5-氯-4-甲氧基-嘧啶-2-基、5-氯-6-甲氧基-吡嗪-2-基、5-二甲基胺基-6-甲氧基-吡



嗪-2-基、5-氟-2-甲氧基苯基、5-氟-4-甲氧基-嘧啶-2-基、5-氟-6-甲氧基-吡嗪-2-基、5-氟-吡啶-2-基、5-甲氧基-吡啶-3-基、5-甲氧基-噻吩-2-基、5-三氟甲基-嘧啶-2-基、6-乙醯基-吡啶-2-基、6-氟-吡嗪-2-基、6-乙氧基-吡嗪-2-基、6-乙氧基-吡啶-2-基、6-氟-吡啶-2-基、6-氟-吡啶-3-基、6-羥基-吡啶-2-基、6-甲氧基-5-甲基胺基-吡嗪-2-基、6-甲氧基-5-甲基-吡嗪-2-基、6-甲氧基-吡嗪-2-基、6-甲氧基-吡啶-2-基、6-甲氧基-吡啶-3-基、6-甲基胺基-吡嗪-2-基、6-甲基-吡啶-2-基、5-胺基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡嗪-2-基、及6-三氟甲基-吡啶-2-基。

可提供存於醫藥上可接受之載劑中之第一組份及第二組份以形成醫藥組合物。

在本發明之另一實施例中，提供作為第一組份之式(IV)化合物：



(IV)

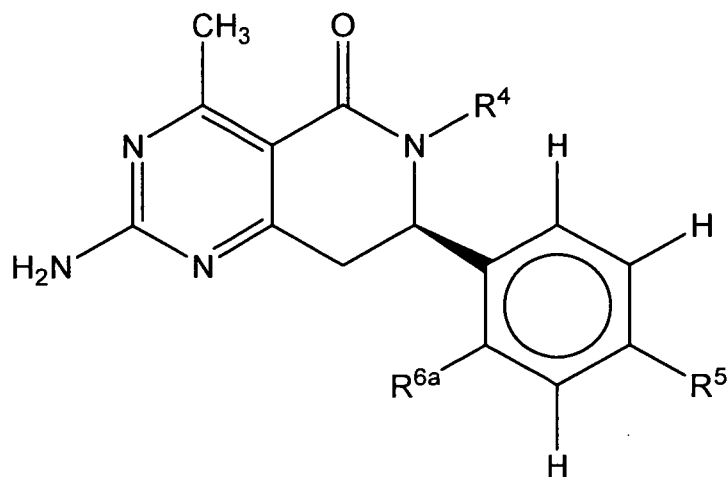
或其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽、或前藥，其中

R^4 為氫或者經取代或未經取代 C_1 - C_6 烷基，

R^5 為氫或鹵代基，

R^{6a} 係選自由鹵代基、經取代或未經取代芳基、及經取代或未經取代雜芳基組成之群。

在某些實施例中，提供作為第一組份之式 (IVa) 化合物：



(IVa)

或其互變異構體、醫藥上可接受之鹽、或前藥，其中

R^4 、 R^5 及 R^{6a} 均如先前對式 (IV) 所定義。

在式 (IV) 或 (IVa) 化合物之某些實施例中， R^4 係選自由氫、苄基、1-(4-甲氧基苄基)乙基、甲基、3-胺基丙基、及 2-甲基-2-嗎啉基丙基組成之群。在其他實施例中， R 係選自由甲基、乙基、烯丙基、3-甲基-丁基、及異丁基組成之群。

在某些實施例中， R^5 為氫或氟。在某些態樣中， R^5 為氟。

在某些態樣中， R^{6a} 為可經 1 至 2 個選自由鹵代基、烷氧基、烷基、胺基、烷基胺基、鹵代烷基及鹵代烷氧基組成之群之取代基取代的芳基或雜芳基。

在某些實施例中， R^{6a} 係選自由經取代芳基及經取代雜芳基組成之群，其中該芳基及雜芳基係選自由下列組成之群：呋喃基、吡咯基、苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、三唑基、吡啶基、噁二唑基、噻二唑基、喹啉基、異喹啉基、異噁唑基、噁唑基、噻唑基及噻吩基。在某些態樣中，上述基團可經1至2個選自由鹵代基、烷氧基、烷基、胺基、烷基胺基、鹵代烷基、及鹵代烷氧基組成之群之取代基取代。

在某些實施例中， R^{6a} 係選自由下列組成之群：(2-羥基-乙基胺基)-吡嗪-2-基、1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、2-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯基、2,3-二氟-苯基、2,3-二甲氧基-苯基、2,4-二氟-苯基、2,4-二甲氧基-苯基、2,4-二甲氧基-嘧啶-5-基、2,5-二氟-苯基、2,6-二氟-苯基、2,6-二甲基-吡啶-3-基、2-乙醯胺基苯基、2-胺基羧基苯基、2-胺基-嘧啶-5-基、2-氯-4-甲氧基-嘧啶-5-基、2-氯-5-氟-吡啶-3-基、2-氯-苯基、2-氯-吡啶-3-基、2-氯-吡啶-4-基、2-二氟-3-甲氧基苯基、2-乙基-苯基、2-乙氧基-噻唑-4-基、2-氟-3-甲氧基-苯基、2-氟-3-甲氧基苯基、2-氟-4-甲氧基-苯基、2-氟-5-甲氧基-苯基、2-氟-5-甲氧基苯基、2-氟-吡啶-3-基、2-羥基甲基-3-甲氧基苯基、2-羥基甲基苯基、2-異喹啉-4-基、2-甲氧基-5-三氟甲基-苯基、2-甲氧基-苯基、2-甲氧基-吡啶-3-基、2-甲氧基-嘧啶-4-基、2-甲氧基-噻唑-4-基、2-甲基-苯基、2-甲基-吡啶-3-基、2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基、2-苯氧基

苯基、2-吡啶-3-基、2-嘧啶-5-基、2-三氟甲氧基苯基、2-三氟甲氧基-苯基、3,4-二甲氧基-苯基、3,5-二甲基-異噁唑-4-基、3,6-二甲基-吡嗪-2-基、3-乙醯胺基苯基、3-胺基羰基苯基、3-溴-苯基、3-氯-吡嗪-2-基、3-氰基苯基、3-二甲基胺基苯基、3-乙氧基-苯基、3-乙基-4-甲基-苯基、3-乙炔基-苯基、3-氟-6-甲氧基-吡啶-2-基、3-氟苯基、3-氟-吡嗪-2-基、3-甲烷磺醯胺基苯基、3-甲氧基羰基苯基、3-甲氧基苯基、3-甲氧基-吡嗪-2-基、3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基、3-甲基苯基、3-甲基-吡啶-2-基、3-三氟甲氧基苯基、3-三氟甲基苯基、4,5-二甲氧基-嘧啶-2-基、4-胺基-5-氟-嘧啶-2-基、4-氯-2,5-二甲氧基-苯基、4-氯-2-氟-苯基、4-氯-2-甲氧基-5-甲基-苯基、4-氯-吡啶-3-基、4-二氟-2-甲基-苯基、4-乙氧基-5-氟-嘧啶-2-基、4-乙氧基-嘧啶-2-基、4-乙氧基-嘧啶-5-基、4-乙基-1H-吡唑-3-基、4-氟-2-甲氧基-苯基、4-氟-2-甲基-苯基、4-氟苯基、4-甲氧基-5-甲基-嘧啶-2-基、4-甲氧基-吡啶-3-基、4-甲氧基-嘧啶-2-基、4-甲氧基-嘧啶-5-基、4-甲基-苯基、4-甲基-吡啶-2-基、4-甲基-吡啶-3-基、4-吡咯啶-1-基-嘧啶-2-基、5,6-二甲氧基-吡嗪-2-基、5-乙醯基-噻吩-2-基、5-胺基-6-乙氧基-吡嗪-2-基、5-胺基-6-甲氧基-3-甲基-吡嗪-2-基、5-胺基-6-甲氧基-吡啶-2-基、5-氯-4-甲氧基-嘧啶-2-基、5-氯-6-甲氧基-吡嗪-2-基、5-二甲基胺基-6-甲氧基-吡嗪-2-基、5-氟-2-甲氧基苯基、5-氟-4-甲氧基-嘧啶-2-基、5-氟-6-甲氧基-吡嗪-2-基、5-氟-吡啶-2-基、5-甲氧基-吡

啉-3-基、5-甲氧基-噻吩-2-基、5-三氟甲基-嘧啶-2-基、6-乙醯基-吡啶-2-基、6-氟-吡嗪-2-基、6-乙氧基-吡嗪-2-基、6-乙氧基-吡啶-2-基、6-氟-吡啶-2-基、6-氟-吡啶-3-基、6-羥基-吡啶-2-基、6-甲氧基-5-甲基胺基-吡嗪-2-基、6-甲氧基-5-甲基-吡嗪-2-基、6-甲氧基-吡嗪-2-基、6-甲氧基-吡啶-2-基、6-甲氧基-吡啶-3-基、6-甲基胺基-吡嗪-2-基、6-甲基-吡啶-2-基、5-胺基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡嗪-2-基、及6-三氟甲基-吡啶-2-基。

作為本發明之組合之第一組份使用之較佳Hsp90抑制劑化合物包括：

(R)-2-胺基-7-[2-(2-氟-吡啶-3-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氫-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(S)-2-胺基-6-苄基-7-[4-氟-2-(2-氟-吡啶-3-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氫-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(R)-2-胺基-7-[4-氟-2-(2-氟-吡啶-3-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氫-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(R)-2-胺基-7-(2-溴-4-氟-苯基)-6-[(S)-1-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-4-甲基-7,8-二氫-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(R)-2-胺基-7-[2-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氫-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(R)-2-胺基-7-[4-氟-2-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氫-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-胺基-7-[4-氟-2-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-苯基]-4,6-二甲基-7,8-二氫-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-胺基-7-[4-氟-2-(2-氟-吡啶-3-基)-苯基]-4,6-二甲基-7,8-二氫-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-胺基-7-[4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基]-4-甲基-7,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮；

2-胺基-7-[2-(6-甲氧基-吡嗪-2-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氫-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(R)-2-胺基-7-[4-氟-2-(6-甲氧基-吡嗪-2-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氫-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-胺基-7-[4-氟-2-(6-甲氧基-吡嗪-2-基)-苯基]-4,6-二甲基-7,8-二氫-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-胺基-7-[2-(2-甲氧基-吡啶-3-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氫-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-胺基-7-(5,2'-二氟-聯苯-2-基)-4-甲基-7,8-二氫-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-胺基-7-(5-氟-2'-三氟甲氧基-聯苯-2-基)-4-甲基-7,8-二氫-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-胺基-7-[2-(2-氟-吡啶-3-基)-4-氟-苯基]-4-甲基-7,8-二氫-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-胺基-7-[4-氟-2-(6-氟-吡啶-3-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氫-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-胺基-7-(4-氟-2-異喹啉-4-基-苯基)-4-甲基-7,8-二氫-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-胺基-7-(5,3'-二氟-聯苯-2-基)-4-甲基-7,8-二氫-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；



2-胺基-7-[2-(4-氟-吡啶-3-基)-4-氟-苯基]-4-甲基-7,8-二
氫-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-胺基-7-(5,2'-二氟-3'-甲氧基-聯苯-2-基)-4-甲基-7,8-二
氫-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-胺基-7-(5,4'-二氟-2'-甲基-聯苯-2-基)-4-甲基-7,8-二
氫-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-胺基-7-(5-氟-2'-甲氧基-聯苯-2-基)-4-甲基-7,8-二氫-
6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-胺基-7-(4-氟-2-嘧啶-5-基-苯基)-4-甲基-7,8-二氫-6H-
吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-胺基-7-[4-氟-2-(2-甲氧基-吡啶-3-基)-苯基]-4-甲基-
7,8-二氫-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-胺基-7-(5-氟-3'-甲氧基-聯苯-2-基)-4-甲基-7,8-二氫-
6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

(R)-2-胺基-6-(3-胺基-丙基)-7-[4-氟-2-(6-甲氧基-吡啶-
2-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氫-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-
酮；

2-胺基-7-(4-氟-2-吡啶-3-基-苯基)-4-甲基-7,8-二氫-6H-
吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-胺基-7-(5,2'-二氟-4'-甲基-聯苯-2-基)-4-甲基-7,8-二
氫-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-胺基-7-[4-氟-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-4-甲基-
7,8-二氫-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-胺基-7-[4-氟-2-(1H-吡唑-4-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二

氮-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-胺基-4-甲基-7-(5,2',3'-三氟-聯苯-2-基)-7,8-二氮-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-胺基-7-(2-溴-4-氟-苯基)-4-甲基-6-(2-甲基-2-嗎啉-4-基-丙基)-7,8-二氮-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-胺基-7-(3'-二甲基胺基-5-氟-聯苯-2-基)-4-甲基-7,8-二氮-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-胺基-7-[2-(2,4-二甲氧基-嘧啶-5-基)-4-氟-苯基]-4-甲基-7,8-二氮-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-胺基-7-[4-氟-2-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氮-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-胺基-7-(4-氟-2-嘧啶-5-基-苯基)-4-甲基-6-(2-甲基-2-嗎啉-4-基-丙基)-7,8-二氮-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-胺基-7-[4-氟-2-(2-甲氧基-吡啶-3-基)-苯基]-4-甲基-6-(2-甲基-2-嗎啉-4-基-丙基)-7,8-二氮-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-胺基-7-(5-氟-3'-甲氧基-聯苯-2-基)-4-甲基-6-(2-甲基-2-嗎啉-4-基-丙基)-7,8-二氮-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

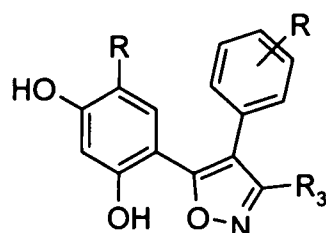
(R)-2-胺基-7-[4-氟-2-(4-甲氧基-5-甲基-嘧啶-2-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氮-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮；

2-胺基-7-(4-氟-2-呋喃-3-基-苯基)-4-甲基-7,8-二氮-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮，及

其立體異構體、互變異構體及醫藥上可接受之鹽或前藥。

上述 Hsp90 抑制劑式 (I) 化合物之實例及製造該等之方法揭示於在 2007 年 5 月 31 日公開之美國專利公開申請案第 2007-0123546 A1 號中，該案件之全文以引用方式併入本文中。

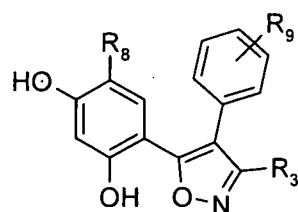
其他適宜 Hsp90 抑制劑包括式 (D) 之異噁唑衍生物及其區域異構體以及其鹽、溶劑合物及水合物、及其前藥



(D)

其中每一 R 獨立地表示可選取代基且 R₃ 表示羧醯胺基團。

較佳地，本發明係關於由式 (E) 之彼等構成之化合物及其區域異構體以及其鹽、溶劑合物及水合物、及其前藥的用途：



(E)

其中 R₃ 表示羧醯胺基團 (例如，乙基胺基羧基 CH₃CH₂NHC(=O)- 或異丙基胺基羧基 (CH₃)₂CHNHC(=O)-)；R₉ 表示 -CH₂NR¹⁰R¹¹ 或 -NR¹⁰R¹¹，其中該經取代胺基 -NR¹⁰R¹¹ 係助溶基團 (例如，嗎啉基、六氫吡啶基、哌嗪

基、吡咯啉基、乙基胺基、異丙基胺基、二乙基胺基、環己基胺基、環戊基胺基、甲氧基乙基胺基、六氫吡啶-4-基、N-乙醯基哌嗪基、N-甲基哌嗪基、甲基磺醯基胺基、硫嗎啉基、硫嗎啉基-二氧化物、4-羥基乙基六氫吡啶基、及4-羥基六氫吡啶基)；且R₈表示可選取代基，尤其是較小親脂性基團(例如，乙基、異丙基、溴或氯)。

在本發明之此等5-經取代2,4-二羥基苯基化合物中，可藉由在體內解離以釋放羥基之基團來保護羥基。可解離產生羥基之此類已知前藥型基團包括烷基羰基氧基(例如，甲基羰基氧基)及烷基胺基羰基氧基(例如，二烷基胺基-或異丙基胺基-羰基氧基)。

本發明所涉及具體化合物尤其包括下列及其鹽、N-氧化物、水合物及溶劑合物、及其前藥：

5-(2,4-二羥基-5-異丙基-苯基)-4-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-異噁唑-3-甲酸乙醯胺

5-(2,4-二羥基-5-異丙基-苯基)-4-(4-六氫吡啶-1-基甲基-苯基)-異噁唑-3-甲酸乙醯胺

4-(4-二乙基胺基甲基-苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基-苯基)-異噁唑-3-甲酸乙醯胺

5-(2,4-二羥基-5-異丙基-苯基)-4-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-異噁唑-3-甲酸乙醯胺

5-(2,4-二羥基-5-異丙基-苯基)-4-(4-乙基胺基甲基-苯基)-異噁唑-3-甲酸乙醯胺

5-(2,4-二羥基-5-異丙基-苯基)-4-[4-(異丙基胺基-甲基)-



苯基]-異噁唑-3-甲酸乙醯胺

4-(4-環己基胺基甲基-苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基-苯基)-異噁唑-3-甲酸乙醯胺

4-[4-(第三丁基胺基-甲基)-苯基]-5-(2,4-二羥基-5-異丙基-苯基)-異噁唑-3-甲酸乙醯胺

5-(2,4-二羥基-5-異丙基-苯基)-4-{4-[(2-甲氧基-乙基胺基)-甲基]-苯基}-異噁唑-3-甲酸乙醯胺

5-(2,4-二羥基-5-異丙基-苯基)-4-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-異噁唑-3-甲酸異丙基醯胺

5-(2,4-二羥基-5-異丙基-苯基)-4-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-異噁唑-3-甲酸異丙基醯胺

5-(5-第三丁基-2,4-二羥基-苯基)-4-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-異噁唑-3-甲酸乙醯胺

5-(5-第三丁基-2,4-二羥基-苯基)-4-(4-六氫吡啶-1-基甲基-苯基)-異噁唑-3-甲酸乙醯胺

5-(2,4-二羥基-5-異丁基-苯基)-4-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-異噁唑-3-甲酸乙醯胺

5-(2,4-二羥基-5-異丁基-苯基)-4-(4-六氫吡啶-1-基甲基-苯基)-異噁唑-3-甲酸乙醯胺

5-(5-第三丁基-2,4-二羥基-苯基)-4-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-異噁唑-3-甲酸乙醯胺

5-(5-第三丁基-2,4-二羥基-苯基)-4-(4-二乙基胺基甲基-苯基)-異噁唑-3-甲酸乙醯胺

3-(5-氯-2,4-二羥基-苯基)-4-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-異

噁唑-5-甲酸乙醯胺

4-(4-二乙基胺基甲基-苯基)-5-(4,6-二羥基-2'-甲基-聯苯基-3-基)-異噁唑-3-甲酸乙醯胺

4-(4-二乙基胺基甲基-苯基)-5-(4'-氟-4,6-二羥基-聯苯基-3-基)-異噁唑-3-甲酸乙醯胺

4-(4-二乙基胺基甲基-苯基)-5-(4,6-二羥基-聯苯基-3-基)-異噁唑-3-甲酸乙醯胺

5-(2'-氟-4,6-二羥基-聯苯基-3-基)-4-(4-吡咯啉-1-基甲基-苯基)-異噁唑-3-甲酸乙醯胺

5-(4,6-二羥基-聯苯基-3-基)-4-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-異噁唑-3-甲酸乙醯胺

5-(2,4-二羥基-5-苯乙基-苯基)-4-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-異噁唑-3-甲酸乙醯胺

5-(5-氟-2,4-二羥基-苯基)-4-(4-六氫吡啶-1-基甲基-苯基)-異噁唑-3-甲酸異丙基醯胺

4-(4-二乙基胺基甲基-苯基)-5-(5-乙基-2,4-二羥基-苯基)-異噁唑-3-甲酸乙醯胺

5-(5-乙基-2,4-二羥基-苯基)-4-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-異噁唑-3-甲酸乙醯胺

5-(5-乙基-2,4-二羥基-苯基)-4-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-異噁唑-3-甲酸乙醯胺

5-(5-氟-2,4-二羥基-苯基)-4-(4-二乙基胺基甲基-苯基)-異噁唑-3-甲酸乙醯胺

5-(5-氟-2,4-二羥基-苯基)-4-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-

苯基]-異噁唑-3-甲酸乙醯胺

5-(5-氯-2,4-二羥基-苯基)-4-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-異噁唑-3-甲酸乙醯胺

屬於式(D)或式(E)範圍內之化合物及其製造方法揭示於在2004年8月26日公開之WO 04/072051中，該案件在此以引用方式併入本申請案中。一種較佳化合物係5-(2,4-二羥基-5-異丙基-苯基)-4-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-異噁唑-3-甲酸乙醯胺。

適宜mTOR抑制劑包括(例如)：

I. 雷帕黴素，其係由吸水鏈黴菌 (*Streptomyces hygroscopicus*)產生之免疫抑制劑內醯胺大環內脂

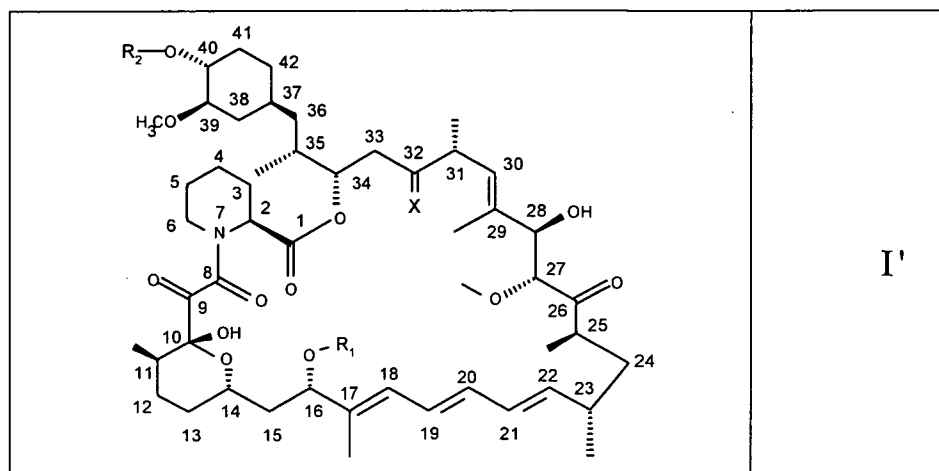
II. 雷帕黴素衍生物，例如：

a. 經取代之雷帕黴素，例如，40-O-經取代之雷帕黴素，例如，如在US 5,258,389、WO 94/09010、WO 92/05179、US 5,118,677、US 5,118,678、US 5,100,883、US 5,151,413、US 5,120,842、WO 93/11130、WO 94/02136、WO 94/02485及WO 95/14023中所述者，所有該等案件均以引用方式併入本文中；

b. 16-O-經取代之雷帕黴素，例如，在WO 94/02136、WO 95/16691及WO 96/41807中所揭示者，該等案件之內容均以引用方式併入本文中；

c. 32-氫化雷帕黴素，例如，在以引用方式併入本文中之WO 96/41807及美國專利US 5,256,790中所述者。

d. 較佳雷帕黴素衍生物係式 I' 化合物



其中

R_1 係 CH_3 或 C_{3-6} 炔基，

R_2 係 H 或 $-CH_2-CH_2-OH$ 、3-羥基-2-(羥基甲基)-2-甲基-丙醯基或四唑基且 X 係 $=O$ 、(H,H) 或 (H,OH)

限制條件為當 X 係 $=O$ 且 R_1 係 CH_3 時， R_2 不為 H，

或其前藥，當 R_2 係 $-CH_2-CH_2-OH$ 時，例如，其生理上可水解之醚。

式 I' 化合物揭示於 (例如) WO 94/09010、WO 95/16691 或 WO 96/41807 中，該等案件均以引用方式併入本文中。此等化合物可按照所揭示或以與在此等參考文獻中所述程序相似的方式製備。

較佳 mTOR 抑制劑化合物係 32-脫氧雷帕黴素、16-戊-2-炔基氧基-32-脫氧雷帕黴素、16-戊-2-炔基氧基-32(S)-二氫-雷帕黴素、16-戊-2-炔基氧基-32(S)-二氫-40-O-(2-羥基乙基)-雷帕黴素且更佳地，為 40-O-(2-羥基乙基)-雷帕黴素，如在 WO 94/09010 之實例 8 中所揭示。

尤佳式 I' 之雷帕黴素衍生物係 40-O-(2-羥基乙基)-雷帕黴素、40-[3-羥基-2-(羥基甲基)-2-甲基丙酸酯]-雷帕黴素(亦稱作 CCI779)、40-表-(四唑基)-雷帕黴素(亦稱作 ABT578)、32-脫氧雷帕黴素、16-戊-2-炔基氧基-32(S)-二氫雷帕黴素、或 TAFA-93。

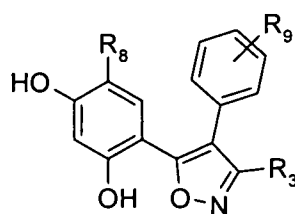
e. 雷帕黴素衍生物亦包括所謂的雷帕黴素類似物(rapalog)，例如，如在 WO 98/02441 及 WO 01/14387 中所揭示者，例如，AP23573、AP23464 或 AP23841。

基於所觀察到活性(例如，與巨菲蛋白-12 (亦稱作 FK-506 結合蛋白或 FKBP-12) 結合，例如，如在 WO 94/09010、WO 95/16691 或 WO 96/41807 中所述)，發現雷帕黴素及其衍生物可在(例如)治療急性同種異體移植排斥中用作(例如)免疫抑制劑。

本發明提供

一種醫藥組合物，其包含：

a) 式(E)化合物



(E)

其中

R_3 係選自乙基胺基羰基 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})-$ 或異丙基胺基羰基 $(\text{CH}_3)_2\text{CHNHC}(=\text{O})-$ ，

R_8 係選自乙基、異丙基、溴、或氯；且

R₉係選自嗎啉基、六氫吡啶基、哌嗪基、吡咯啶基、乙基胺基、異丙基胺基、二乙基胺基、環己基胺基、環戊基胺基、甲氧基乙基胺基、六氫吡啶-4-基、N-乙醯基哌嗪基、N-甲基哌嗪基、甲基磺醯基胺基、硫嗎啉基、硫嗎啉基-二氧化物、4-羥基乙基六氫吡啶基或4-羥基六氫吡啶基；及

b) 至少一種mTOR抑制劑

式(E)化合物可為Hsp90抑制劑。

式(E)化合物可為5-(2,4-二羥基-5-異丙基-苯基)-4-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-異噁唑-3-甲酸乙醯胺。

在另一態樣中，本發明提供式(E)化合物或5-(2,4-二羥基-5-異丙基-苯基)-4-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-異噁唑-3-甲酸乙醯胺及至少一種mTOR抑制劑之用途，其用於製造用於治療或預防增生性疾病之藥物。

在又一態樣中，本發明提供一種式(E)化合物或5-(2,4-二羥基-5-異丙基-苯基)-4-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-異噁唑-3-甲酸乙醯胺及至少一種mTOR抑制劑，其用於治療或預防增生性疾病。

在另一態樣中，本發明提供一種藉由投與式(E)化合物或5-(2,4-二羥基-5-異丙基-苯基)-4-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-異噁唑-3-甲酸乙醯胺及至少一種mTOR抑制劑來治療或預防增生性疾病之方法。

按照本發明，所用mTOR抑制劑可選自RAD雷帕黴素(西羅莫司)及其衍生物/類似物，例如，依維莫司或RAD001；

CCI-779、ABT578、SAR543、子囊黴素(FK506之乙基類似物)、AP23573、AP23841、AZD08055及OSI027。本發明之尤佳mTOR抑制劑係西羅莫司及/或依維莫司。

III. 子囊黴素，其係FK506之乙基類似物。

在其中上文給出各專利申請案之引文之每一情形中，與該等化合物有關之標的物在此以引用方式併入本申請案中。同樣包含其中所揭示其醫藥上可接受之鹽、對應外消旋異構體、非對映同分異構體、對映異構體、互變異構體以及上文所揭示化合物之對應晶體變體(當存在時)，例如，溶劑合物、水合物及多晶型物。可分別按照在所引用文件中所述來製備及投與在本發明之組合中用作活性成份之化合物。兩種以上如上文所述獨立活性成份之組合亦屬於本發明之範圍，即，在本發明範圍內之醫藥組合可包括三種或更多種活性成份。

在各實施例中，按照本發明所用mTOR抑制劑可選自RAD雷帕黴素(西羅莫司)及其衍生物/類似物，例如，依維莫司或RAD001；CCI-779、ABT578、SAR543、子囊黴素(FK506之乙基類似物)、AP23573及AP23841。

術語「mTOR激酶依賴性疾病」包括但不限於下列症狀：

- 器官或組織移植排斥，例如，用於治療具有(例如)心臟、肺、經組合之心臟-肺、肝臟、腎臟、胰臟、皮膚或角膜移植之受者；移植物抗宿主疾病，例如，下列骨髓移植；

- 再狹窄症
- 錯構瘤症候群，例如，結節性硬化症或考登病(Cowden Disease)
- 淋巴管平滑肌增多症
- 色素性視網膜炎(Retinitis pigmentosa)
- 自體免疫性疾病，包括腦脊髓炎、胰島素依賴性糖尿病、狼瘡、皮膚炎、關節炎及風濕性疾病
- 類固醇抵抗型急性淋巴母細胞白血病
- 纖維變性疾病，包括硬皮病、肺纖維化、腎纖維化、囊性纖維化
- 肺性高血壓
- 免疫調節
- 多發性硬化症
- VHL症候群
- 卡奈綜合徵(Carney complex)
- 家族性大腸息肉症
- 幼年性息肉病症候群
- Birt-Hogg-Duke症候群
- 家族性肥大性心肌病
- 伍爾夫-帕金森-懷特(Wolf-Parkinson-White)症候群
- 神經變性病，例如，由tau突變造成的帕金森氏症(Parkinson's)、亨庭頓氏症(Huntingtin's)、阿茲海默氏症(Alzheimer's)及癡呆症、3型脊髓小腦性共濟失調、由SOD1突變造成的運動神經元疾病、蠟樣脂質貯積病 /



Batten疾病(兒童神經變性)

- 濕型及乾型黃斑變性
- 肌萎縮(萎縮，惡病)及肌病，例如，達農(Danon)氏疾病
- 細菌性及病毒性感染，包括結核分枝桿菌(M. tuberculosis)、A組鏈球菌、I型HSV、HIV感染
- 神經纖維瘤病，包括1型神經纖維瘤病，
- Peutz-Jeghers症候群

進而言之，「mTOR激酶依賴性疾病」包括癌症及其他相關惡性腫瘤。與病理性mTOR信號傳導級聯相關之癌症之非限制性列表包括乳癌、腎細胞癌、胃腫瘤、神經內分泌瘤、淋巴瘤及前列腺癌。

可用Hsp90抑制劑與mTOR或另一本發明醫藥劑之組合治療的增生性疾病之實例係(例如)良心或惡性腫瘤、腦癌、腎臟癌、肝臟癌、腎上腺癌、膀胱癌、乳腺癌、腹部癌、胃腫瘤癌、卵巢癌、結腸癌、直腸癌、前列腺癌、胰腺癌、肺癌、陰道或甲狀腺癌、生殖泌尿區癌、黑色素瘤、神經膠質瘤、肉瘤、膠質母細胞瘤、多發性骨髓瘤或胃腸癌，尤其是結腸癌或結腸直腸癌或者頸部及頭部腫瘤、表皮增生過度、乾癬、前列腺增生、贅瘤形成、上皮特徵之贅瘤形成、神經細胞瘤、淋巴瘤、乳腺癌、或白血病。

具體而言，本發明組合物尤其適用於治療：

乳腺腫瘤；表皮樣腫瘤，例如，表皮樣頭部及/或頸部

腫瘤或口腔腫瘤；肺腫瘤，例如，小細胞或非小細胞肺腫瘤；胃腸腫瘤，例如，結腸直腸腫瘤；或生殖泌尿腫瘤，例如，前列腺腫瘤（尤其是激素難以治療之前列腺腫瘤）；或

(ii)用其他化學治療劑難治療之增生性疾病，或

(iii)由於多重抗藥性而難以用其他化學治療劑治療之腫瘤。

在本發明之更廣意義上，進而言之，增生性疾病可為過度增生性病況，諸如白血病，例如，急性骨髓樣白血病，例如，慢性骨髓樣白血病，例如，慢性淋巴性白血病，例如，急性淋巴性白血病，例如，多發性骨髓瘤，例如，淋巴瘤，及/或可用於治療脊髓發育不良症候群、系統性肥大細胞增多症、過度增生、纖維化（尤其是肺纖維化，但亦可為其他類別纖維化，例如，腎纖維化）、血管發生、乾癬、動脈粥樣硬化、血管中之平滑肌增生，諸如狹窄或血管成形術後再狹窄症、von Hippel-Lindau症候群、多中心Castleman疾病及/或銀屑病。

本發明之組合亦可用於預防或治療由永久性血管發生引發之疾病，諸如乾癬；卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)；再狹窄症，例如，支架誘導之再狹窄症；子宮內膜異位症；克隆氏病(Crohn's disease)；何傑金氏病(Hodgkin's disease)；白血病；關節炎，例如，類風濕性關節炎；血管瘤；血管纖維瘤；眼病，諸如糖尿病性視網膜病及新生血管性青光眼；腎臟疾病，諸如腎小球腎炎；糖尿病性神

經病變；惡性腎硬化症；血栓性微血管病症候群；移植排斥及腎小球病；纖維變性疾病，例如，肝臟硬化；腎小球膜細胞增生性疾病；動脈硬化；神經組織損傷；及作為免疫抑制劑、作為無痕傷口癒合助劑用於在氣囊導管治療後、用於人造血管或在插入保持血管暢通之機械裝置(例如，支架)後抑制血管再阻塞；及用於治療老年斑及接觸性皮炎。

本發明之組合包括用於治療、預防或抑制特徵在於細胞增生及炎症性細胞浸潤之疾病(諸如炎症、RHA、哮喘、慢性支氣管炎、動脈粥樣硬化及移植排斥)之用途。

當提及腫瘤、腫瘤疾病、癌瘤或癌症時，另一選擇為或另外亦涵蓋初始器官或組織中及/或任何其他位置中之轉移，而不管該腫瘤及/或轉移之位置如何。

在另一實施例中，本發明提供本發明第一醫藥組份與mTOR抑制劑之組合之用途，其用於製造用於治療或預防增生性疾病之藥物。

在又一實施例中，本發明提供本發明第一醫藥組份與mTOR抑制劑之組合，其用於治療或預防增生性疾病。

適宜臨床研究可為(例如)對患有增生性疾病之患者的標籤公開、劑量遞增研究。具體而言，此等研究證實本發明之組合之各活性成份具有協同作用。可藉由熟習此項技術之人員原本熟知之此等研究的結果來直接測定對增生性疾病之有益效果。具體而言，此等研究可適用於比較使用活性成份之單一療法與本發明之組合的效果。較佳地，使藥

劑(a)之劑量遞增直至達最大耐受劑量且藥劑(b)係以固定劑量投與。另一選擇為，藥劑(a)可以固定劑量投與且使藥劑(b)之劑量遞增。每一患者可每日或間歇性地接受若干劑藥劑(a)。可在此等研究中測定該治療之功效，例如，藉由每6周實施症狀評分在12周、18周或24周後測定。

與僅應用一種在本發明組合中所用醫藥活性成份之單一療法相比，投與本發明之醫藥組合不僅可達成有益效果(例如，協同治療效果，例如，在減緩、延遲症狀進展或抑制症狀方面)而且亦可達成令人感到驚奇的額外有益效果(例如，減少副作用、改良生活品質或降低發病率)。

額外益處可為可使用較低劑量之本發明組合之活性成份，例如，該等劑量不僅需要量經常較小而且亦可以較低頻率施用，此可減少副作用之發生率或嚴重性。此與接受治療之患者的期望及要求相一致。

本發明之一個目標在於提供醫藥組合，諸如如先前所述包含一定量第一組份及第二組份之組合物，其在靶向或預防增生性疾病時可為聯合治療有效的。可提供用於以固定組合(即，以單一蓋倫製劑組合物)投與之此等第一及第二組份，其可以本身已知適用於經腸(例如，經口或直腸)及非經腸投與包括人類在內之哺乳動物(溫血動物)並與一種或多種醫藥上可接受之載劑或稀釋劑組合之方式來製備，尤其適用於經腸或非經腸施用。

另一選擇為，該組合可以第一組份及第二組份作為獨立醫藥劑量之組合提供，包括存於套組中之組合物或並非作

為套組出售之醫藥劑量。

第一組份與第二組份獨立投與之醫藥組合物可以本身已知方式來製備且係彼等適用於經腸(例如，經口或直腸)及非經腸投與包括人類在內之哺乳動物(溫血動物)者。用於獨立投與之每一此種組合物包含治療有效量的至少一種藥理活性組份與一種或多種醫藥上可接受之載劑或稀釋劑之組合。

術語「醫藥組份」與術語「醫藥劑」或「活性成份」同義地使用。

適宜醫藥組合物可含有(例如)約0.1%至約99.9%，較佳約1%至約60%之活性成份。舉例而言，用於經腸或非經腸投與之組合治療之醫藥製劑係彼等呈單元劑型者，諸如糖包衣錠劑、錠劑、膠囊或栓劑或安瓿。若無另外說明，則該等劑型係由本身已知之方式製備，例如，藉助傳統混合、造粒、包糖衣、溶解或凍乾方法。應瞭解，各劑型之個別劑量中所包含醫藥組份的單位含量自身不必構成有效量，此乃因必需的有効量可藉由投與複數個劑量單位來達成。

在治療增生性疾病之方法中，該第一組份及該第二組份可一起、依序或分開投與。該第一及第二組份可以一個組合單位劑型或以多個獨立單位劑型遞送。

具體而言，可將治療有效量之本發明之各醫藥組份同時或依次且以任何順序投與，且該等組份可單獨或以固定組合投與。舉例而言，本發明之預防或治療增生性疾病之方

法可包含同時、或以任一順序依序以聯合治療有效量，較佳地，以協同有效量(例如，每日或間歇投藥量對應於上文所述量)(i)投與呈游離或醫藥上可接受之鹽形式之第一組份及(ii)投與呈游離或醫藥上可接受之鹽形式之第二組份。本發明組合之個別組合組份可在治療時程期間在不同時間分開投與或者以分開或單獨組合形式並行投與。進而言之，術語「投與」亦涵蓋使用一組合組份之前藥，該前藥於活體內轉化成相應之組合成份。因此，本發明應理解為涵蓋所有此等同時或交替治療之方案且術語「投與」應相應地理解。

在本發明組合中所採用每一組份之有效劑量可視所採用特定化合物或醫藥組合物、投與模式、正在治療之病況、正在治療病況之嚴重性而定。因此，本發明之組合之劑量方案應根據多種因素(包括投藥途徑及患者之腎臟及肝臟功能)來選擇。具有一般技能之臨床醫師或內科醫師可容易地確定減緩、對抗或阻止該病況進展所需單獨活性成份之有效量並開出處方。達成處於可產生功效且無毒性之範圍內的活性成份濃度之最佳精度需要一種基於活性成份靶位點利用率之動力學的劑量方案。

可與載劑材料組合以產生單一劑型之活性成份之量應端視所治療宿主及特定投與模式而改變。然而，應瞭解，用於任何特定患者之具體給藥量應端視多種因素而定，該等因素包括所採用具體化合物之活性、患者年齡、體重、總體健康狀況、性別、膳食、投藥時間、投藥途徑、排泄速

度、藥物組合及經受治療之特定疾病的嚴重程度。對於給定情形，治療有效量可藉由常規實驗容易地確定且其屬於普通臨床醫師之技術及判斷範圍。

為了達本發明之目的，治療有效量通常可指分單次或多次劑量投與主體之總日劑量，該等日劑量可為(例如)每日0.001至1000 mg/kg體重且更佳為每日1.0至30 mg/kg體重。因此，單位劑量組合物可含有該等數量或其多次分劑量之組合以構成每日劑量。

式(I)之化合物、mTOR抑制劑及包含此等活性成份之醫藥組合物可經口、非經腸、經舌下、藉由霧化或吸入噴霧、經直腸、或外敷以含有所需習用非毒性醫藥上可接受之載劑、佐劑及媒劑之劑量單位調配物投與。外敷投與亦可涉及經皮投藥，例如，經皮貼片或離子電泳裝置的使用。本文所用術語「非經腸」包括皮下注射、靜脈注射、肌內注射、胸骨內注射、或輸注技術。

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，無菌可注射水懸浮液或油懸浮液。無菌可注射製劑亦可為存於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如，如溶於1,3-丙二醇中之溶液。在可接受媒劑及溶劑中可採用者係水、林格氏(Ringer)溶液及等滲氯化鈉溶液。此外，通常使用無菌固定油作為溶劑或懸浮媒介。為達此目的，可採用任何溫和不揮發性油，包括合成甘油單酯或甘油二酯。此外，諸如油酸等脂肪酸可在注射劑製備中得到使用。

用於直腸投藥之栓劑可藉由使該藥物與諸如可可油及聚乙二醇等適宜非刺激性賦形劑混合來製備，該等非刺激性賦形劑在常溫下為固體但在直腸溫度下為液體且因此，其會在直腸中熔化並釋放該藥物。

用於口服投藥之固體劑型可包括膠囊、錠劑、丸劑、粉劑及顆粒劑。在該等固體劑型中，活性化合物可與至少一種諸如蔗糖、乳糖或澱粉等惰性稀釋劑混合。作為正常實踐，該等劑型亦可包含除惰性稀釋劑外之額外物質，例如，潤滑劑，諸如硬脂酸鎂。在為膠囊、錠劑及丸劑之情形中，該等劑型亦可包含緩衝劑。錠劑及丸劑可另外用腸溶包衣製備。

適於經口投與之液體劑型可包括含有此項技術中常用惰性稀釋劑(例如水)之醫藥上可接受之乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。此等組合物亦可包括佐劑，諸如潤濕劑、乳化劑及懸浮劑、環糊精、以及甜味劑、矯味劑及加香劑。

式(I)之化合物、mTOR抑制劑及上文所述醫藥組合物亦可以脂質體形式投與。如此項技術所知，脂質體通常源自磷脂或其他脂質物質。脂質體可藉由分散於水性介質中之單-或多層水合液晶來形成。任何生理上可接受且可代謝的能夠形成脂質體之無毒脂質均可用。除含有本發明化合物外，本發明呈脂質體形式之組合物亦可含有穩定劑、防腐劑、賦形劑及諸如此類。較佳脂質為天然及合成磷脂及磷脂醯膽鹼(卵磷脂)。形成脂質體之方法為此項技術所

知。參見(例如)Prescott (編輯),「Method in Cell Biology,」(第XIV卷, Academic Press, New York, 1976, 第33頁以及下述等等)。

除可與mTOR抑制劑組合外,本發明之Hsp90化合物亦可與一種或多種其他醫藥劑組合。此等藥劑可為ACE抑制劑;腺苷激酶抑制劑;佐劑;腎上腺皮質拮抗劑;AKT途徑抑制劑;烷基化劑;血管發生抑制劑;血管生成抑制性類固醇;抗雄激素;抗雌激素;抗高鈣血劑;抗白血病化合物;抗代謝物;抗增生性抗體;細胞凋亡誘導劑;AT1受體拮抗劑;極光激酶抑制劑;芳香酶抑制劑;生物反應修飾劑;雙磷酸鹽;布魯頓氏(Bruton's)酪胺酸激酶(BTK)抑制劑;鈣神經素抑制劑;CaM激酶II抑制劑;CD45酪胺酸磷酸酶抑制劑;CDC25磷酸酶抑制劑;CHK激酶抑制劑;靶向/降低蛋白或脂質激酶活性或蛋白或脂質磷酸酶活性之化合物,另一種抗血管生成化合物或可誘導細胞分裂過程之化合物;用於調節染料木黃酮、奧羅莫星(olomoucine)及/或酪胺酸磷酸化抑制劑之調控劑;環氧合酶抑制劑;cRAF激酶抑制劑;細胞週期蛋白依賴性激酶抑制劑;半胱胺酸蛋白酶抑制劑;DNA嵌入劑;DNA鏈斷裂劑;E3連接酶抑制劑;EDG黏合劑;內分泌激素;法呢醯基轉移酶抑制劑;Flk-1激酶抑制劑;靶向、降低或抑制Flt-3活性之化合物;戈那瑞林(gonadorelin)激動劑;糖原合酶激酶-3 (GSK3)抑制劑;類肝素酶抑制劑;用於治療惡性血液病之藥劑;組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)抑制劑;

含有皮質類固醇之植入物；I- κ B- α 激酶抑制劑(IKK)；胰島素受體酪胺酸激酶抑制劑；c-Jun N-終端激酶(JNK)激酶抑制劑；微管黏合劑；促分裂原活化蛋白(MAP)激酶-抑制劑；MDM2抑制劑；MEK抑制劑；甲硫胺酸胺基肽酶抑制劑；基質金屬蛋白酶(MMP)抑制劑；單株抗體；NGFR酪胺酸-激酶-抑制劑；p38 MAP激酶抑制劑，包括SAPK2/p38激酶抑制劑；p56酪胺酸激酶抑制劑；PDGFR酪胺酸激酶抑制劑；磷脂酰肌醇3-激酶抑制劑；磷酸酶抑制劑；光動力療法；鉑藥劑；蛋白磷酸酶抑制劑，包括PP1及PP2抑制劑及酪胺酸磷酸酶抑制劑；PKC抑制劑及PKC δ 激酶抑制劑；聚胺合成抑制劑；蛋白體抑制劑；PTP1B抑制劑；蛋白酪胺酸激酶抑制劑，包括SRC家族酪胺酸激酶抑制劑；Syk酪胺酸激酶抑制劑；及JAK-2及/或JAK-3酪胺酸激酶抑制劑；Ras致癌亞型抑制劑；類視色素；核糖核苷酸還原酶抑制劑；RNA聚合酶II伸長抑制劑；S-腺苷甲硫胺酸脫羧酶抑制劑；絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑；生長抑素受體拮抗劑；固醇生物合成抑制劑；端粒末端轉移酶抑制劑；拓撲異構酶抑制劑；腫瘤細胞的破壞手段；VEGF或VEGFR之單株抗體；VEGFR酪胺酸激酶抑制劑；或RANKL抑制劑。

可與本發明Hsp90抑制劑組合之化合物之具體實例係CIBACEN；貝那普利(benazepril)；依那澤普利(enazepril)；卡托普利(captopril)；依那普利(enalapril)；福辛普利(fosinopril)；賴諾普利(lisinopril)；莫昔普利

(moexipril)；喹那普利(quinapril)；雷米普利(ramipril)；培哚普利(perindopril)；群多普利(trandolapril)；5-碘代殺結核菌素；甲醯四氫葉酸(Leucovorin)；左旋咪唑(Levamisole)；米托坦(Mitotane)；魚藤素(Deguelin)；他克瑞賓(Trciribine)；苯丁酸氮芥(Chlorambucil)；環磷醯胺；達卡巴嗪(Dacarbazine)；洛莫司汀(Lomustine)；丙卡巴肼(Procarbazine)；噻替派(Thiotepa)；美法倫(Melphalan)；替莫唑胺(Temozolomide)；卡莫司汀(Carmustine)；異環磷醯胺；絲裂黴素；六甲嘧胺(Altretamine)；白消安(Busulfan)；二氯甲基二乙胺氫氯酸鹽(Machlorethamine hydrochloride)；亞硝基脲；鏈脲黴素(Streptozocin)；雌莫司汀(estramustine)；夫馬潔林(Fumagillin)；紫草素(Shikonin)；曲尼司特(Tranilast)；熊果酸(ursolic acid)；舒拉明(suramin)；沙利度胺(thalidomide)；阿奈可他(anecortave)；曲安西龍(triamcinolone)；氫化可的松(hydrocortisone)；11- α -表位氫化皮質醇；11-脫氫皮甾醇(cortexolone)；17 α -羥基孕酮；皮質酮；脫氧皮質酮；辜酮；雌酮；地塞米松(dexamethasone)；尼魯米特(nilutamide)；比卡魯胺(bicalutamide)；托瑞米芬(Toremifene)；來曲唑(Letrozole)；辜內酯(Testolactone)；阿那曲唑(Anastrozole)；比卡魯胺；氟他胺(Flutamide)；檸檬酸他莫昔芬(Tamoxifen Citrate)；依西美坦(Exemestane)；氟維司群(Fulestrant)；他莫昔芬(tamoxifen)；氟維司群

(fulvestrant)；雷洛昔芬(raloxifene)；雷洛昔芬氫氯酸鹽；
 硝酸鎂(III)水合物；帕米膦酸二鈉(pamidronate disodium)；Ara-C；次黃嘌呤(hypoxanthine)；6-巰基嘌呤(6-MP)；磷酸氟達拉濱(fludarabine phosphate)；阿糖胞苷；氟達拉濱(Fludarabine)；氟尿苷(Flexuridine)；氟尿嘧啶(Fluorouracil)；卡培他濱(Capecitabine)；雷替曲塞(Raltitrexed)；甲氧蝶呤(Methotrexate)；克拉屈濱(Cladribine)；吉西他濱(Gemcitabine)；吉西他濱氫氯酸鹽；硫鳥嘌呤(Thioguanine)；羥基脲；5-氮雜胞苷；地西他濱(decitabine)；依達曲沙(edatrexate)；培美曲塞(pemetrexed)；貝伐單抗(bevacizumab)；利妥昔單抗(rituximab)；PRO64553；乙醇，2-[[3-(2,3-二氯苯氧基)丙基]胺基]-(9Cl)；藤黃酸(gambogic acid)；恩貝靈(Embelin)；三氧化二砷；DIOVAN；雙核素2(Binucleine 2)；阿他美坦(atamestane)；依西美坦；福美司坦(formestane)；胺魯米特(aminoglutethimide)；羅穀亞胺(roglethimide)；吡魯米特(pyridoglutethimide)；曲洛司坦(trilostane)；羥內酯；酮康唑(ketoconazole)；伏氯唑(vorozole)；法屈唑(fadrozole)；阿那曲唑；來曲唑；淋巴因子(lymphokine)；干擾素 γ ；伊曲膦酸(etridonic)；氯膦酸(clodronic)；替魯膦酸(tiludronic)；帕米膦酸(pamidronic)；阿倫膦酸(alendronic)；伊班膦酸(ibandronic)；利塞膦酸(risedronic)；唑來膦酸(zoledronic acid)；土麴黴酸(terreic acid)；氯氰菊酯(Cypermethrin)；



溴氰菊酯(Deltamethrin)；氰戊菊酯(Fenvalerate)；酪胺酸
 磷酸化抑制劑8；5-異喹啉磺酸，4-[(2S)-2-[(5-異喹啉基磺
 醯基)甲基胺基]-3-側氧基-3-(4-苯基-1-哌嗪基)丙基]苯基
 酯(9CI)；苯磺醯胺，N-[2-[[[3-(4-氯苯基)-2-丙烯基]甲基]
 胺基]甲基]苯基]-N-(2-羥基乙基)-4-甲氧基-(9CI)；膦酸，
 [[2-(4-溴苯氧基)-5-硝基苯基]羥基甲基]-(9CI)；1,4-萘二
 酮，2,3-雙[(2-羥基乙基)硫基]-(9CI)；脫溴曼尼丁
 (Debromohymenialdisine)；7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物，
 包括{6-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-
 d]嘧啶-4-基]-((R)-1-苯基-乙基)-胺；BAY 43-9006；(4-第
 三丁基-苯基)-94-吡啶-4-基甲基-異喹啉-1-基)-胺；伊馬替
 尼(imatinib)；SU101；SU6668；GFB-111；4-胺基-5-苯
 基-7-環丁基-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物(AEW541)；
 PD180970；AG957；NSC 680410；PD173955；BMS354825；
 米哚妥林(midostaurin)；UCN-01；沙芬戈(safingol)；BAY
 43-9006；苔蘚抑素(Bryostatin)1；哌立福辛(Perifosine)；
 伊莫福新(Ilmofofosine)；RO 318220；RO 320432；GO
 6976；Isis 3521；LY333531/LY379196；PD184352；
 QAN697；伊馬替尼甲磺酸鹽(GLEEVEC)；酪胺酸磷酸化
 抑制劑或嘧啶基胺基苯甲醯胺及其衍生物；酪胺酸磷酸化
 抑制劑A23/RG-50810；AG 99；酪胺酸磷酸化抑制劑AG
 213；酪胺酸磷酸化抑制劑AG 1748；酪胺酸磷酸化抑制劑
 AG 490；酪胺酸磷酸化抑制劑B44；酪胺酸磷酸化抑制劑
 B44(+)對映異構體；酪胺酸磷酸化抑制劑AG 555；AG

494；酪胺酸磷酸化抑制劑 AG 556；AG957及阿達福汀 (adaphostin)(4-{[(2,5-二羥基苯基)甲基]胺基}-苯甲酸金剛烷基酯，NSC 680410，阿達福汀)；磷酸酶1；磷酸酶2A；PTEN；黑軟海綿素A(okadaic acid)；TNP-470；視黃酸、 α -、 γ -或 δ -生育酚或 α -、 γ -或 δ -生育三烯酚；黃豆苷元 (Daidzein)；異-奧羅莫星；酪胺酸磷酸化抑制劑1；1H-吡啶-3-乙醯胺，1-(4-氯苯甲醯基)-5-甲氧基-2-甲基-N-(2-苯基乙基)-(9Cl)；5-烷基取代之2-芳基胺基苯基乙酸；塞來考昔 (celecoxib)；羅非考昔 (rofecoxib)；依託考昔 (etoricoxib)；伐地考昔 (valdecoxib)；5-甲基-2-(2'-氯-6'-氯苯胺基)苯基乙酸，魯米考昔 (lumiracoxib)；3-(3,5-二溴-4-羥基亞苄基)-5-碘-1,3-二氫吡啶-2-酮；苯甲醯胺，3-(二甲基胺基)-N-[3-[(4-羥基苯甲醯基)胺基]-4-甲基苯基]-(9Cl)；N9-異丙基-奧羅莫星；奧羅莫星；普爾伐諾 (Purvalanol)B；細胞週期蛋白依賴激酶 (Roscovitine)；靛玉紅 (Indirubin)；肯寶龍 (Kenpaullone)；普爾伐諾A；靛玉紅-3'-單肟；4-嗎啉甲醯胺，N-[(1S)-3-氯-2-側氧基-1-(2-苯基乙基)丙基]胺基]-2-側氧基-1-(苯基甲基)乙基]-(9Cl)；普卡黴素 (Plicamycin)；更生黴素 (Dactinomycin)；博來黴素 (Bleomycin)；N-((3,3,3-三氯-2-三氯甲基)丙醯基)磺醯胺；FTY720；亮丙瑞林 (Leuprolide)；乙酸甲地孕酮 (megestrol acetate)；酪胺酸磷酸化抑制劑23；酪胺酸磷酸化抑制劑25；酪胺酸磷酸化抑制劑47；酪胺酸磷酸化抑制劑51；酪胺酸磷酸化抑制劑 AG 825；2-丙烯醯胺，2-氯

基-3-(3,4-二羥基苯基)-N-苯基-, (2E)-(9Cl)；酪胺酸磷酸化抑制劑 Ag 1478；薰草菌素(Lavendustin)A；3-吡啶乙腈， α -[(3,5-二氯苯基)亞甲基]-, (α Z)-(9Cl)；酪胺酸磷酸化抑制劑 46； α -羥基法呢基膦酸；丁酸，2-[[[(2S)-2-[[[(2S,3S)-2-[[[(2R)-2-胺基-3-巰基丙基]胺基]-3-甲基戊基]氧基]-1-側氧基-3-苯基丙基]胺基]-4-(甲基磺醯基)-, 1-甲基乙酯，(2S)-(9cl)；手黴素(Manumycin)A；2-丙烯醯胺，2-氰基-3-[4-羥基-3,5-雙(1-甲基乙基)苯基]-N-(3-苯基丙基)-, (2E)-(9Cl)；N-苯甲醯基-星形孢菌素(staurosporine)(PKC412)；米哌妥林；SU11248；MLN518；阿巴瑞克(abarelix)；戈舍瑞林(goserelin)；戈舍瑞林乙酸鹽；靛玉紅-3'-單肟；PI-88；1-b-D-阿糖呋喃胞嘧啶(arabinofuranosylcytosine)；必速凡(bisulfan)；N-羥基-3-[4-[[[(2-羥基乙基)[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺及N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基]-胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺及其醫藥上可接受之鹽(LBH589)；環庚醯基苯胺異羥肟酸；[4-(2-胺基-苯基胺基甲醯基)-苄基]-胺基甲酸吡啶-3-基甲基酯及其衍生物；丁酸；吡咯醯胺(pyroxamide)；曲古抑菌素(trichostatin)A；奧沙伐汀(Oxamflatin)；阿比西丁(apicidin)；縮肽(Depsipeptide)；德布德辛(depudecin)；曲譜辛(trapoxin)；德布德辛；HC毒素；苯基丁酸鈉；環庚醯基雙-異羥肟酸；曲古抑菌素A；17-烯丙基胺基，17-脫甲氧基格爾德黴素(geldanamycin)(17AAG)；格爾德黴素，17-脫甲氧基-17-(2-丙烯基胺基)-

(9Cl); 格爾德黴素; 膚輕鬆(fluocinolone); 地塞米松; 2-丙烯腈, 3-[(4-甲基苯基)磺醯基]-, (2E)-(9Cl); 羥基-2-萘基甲基膦酸; 吡唑蒽酮; 沒食子酸表沒食子兒茶素酯; 硫酸長春鹼; 硫酸長春新鹼; 長春地辛(Vindesine); 長春瑞濱(Vinorelbine); 多西他賽(Docetaxel); 紫杉醇(Paclitaxel); 長春瑞濱; 盤形德莫利得(discodermolides); 秋水仙鹼(cochicine); 埃坡黴素(epothilone)衍生物; 埃坡黴素B; 埃坡黴素(Epothilone)A; 苯磺醯胺, N-[2-[[[3-(4-氯苯基)-2-丙烯基]甲基]胺基]甲基]苯基]-N-(2-羥基乙基)-4-甲氧基-(9Cl); 反式-4-碘, 4'-硼烷基-查耳酮; 丁二腈, 雙[胺基[2-胺基苯基)硫基]亞甲基]-(9Cl); 本阿米德(bengamide)或其衍生物; 放線醯胺素(Actinonin); 沒食子酸表沒食子兒茶素酯; 馬立馬司他(marimastat); 普琳司他(prinomastat); 麥特司他(metastat); BMS-279251; BAY 12-9566; TAA211; MMI270B; AAJ996; 貝伐單抗; 替伊莫單抗(Ibritumomab tiuxetan); 托西莫單抗(tositumomab); 碘I 131; 酪胺酸磷酸化抑制劑AG 879; 苯酚, 4-[4-(4-氯苯基)-5-(4-吡啶基)-1H-咪唑-2-基]-(9Cl); 苯甲醯胺, 3-(二甲基胺基)-N-[3-[(4-羥基苯甲醯基)胺基]-4-甲基苯基]-(9Cl); 虎刺醛(damnacanthal); 酪胺酸磷酸化抑制劑46; 酪胺酸磷酸化抑制劑AG 1296; 酪胺酸磷酸化抑制劑9; 1,3-丁二烯-1,1,3-三甲腈, 2-胺基-4-(1H-吡啶-5-基)-(9Cl); 渥曼青黴素(Wortmannin); 槲皮素二水合物; 斑蝥酸(cantharidic acid); 斑蝥素(cantharidin); L-白胺酸醯胺,

N-[4-(2-羧基乙烯基)苯甲醯基]甘胺醯基-L- α -麩胺醯基-，
 (E)-(9Cl)；VISUDYNE；卟吩姆鈉 (porfimer sodium)；卡
 鉑 (Carboplatin)；順鉑 (Cisplatin)；奧沙利鉑 (Oxaliplatin)；
 順鉑 (cisplatinum)；沙鉑 (Satraplatin)，諸如 ZD0473；斑蝥
 酸；斑蝥素；L-P-溴四咪唑草酸鹽；2(5H)-呋喃酮，4-羥
 基-5-(羥基甲基)-3-(1-側氧基十六烷基)-，(5R)-(9Cl)；苜
 基麟酸；1-H-吡咯并-2,5-二酮，3-[1-[3-(二甲基胺基)丙
 基]-1H-吡啶-3-基]-4-(1H-吡啶-3-基)-(9Cl)；雙吡啶基馬來
 醯亞胺 IX；鞘氨醇 (Sphingosine)；星形孢菌素；酪胺酸磷
 酸化抑制劑 51；金絲桃素 (Hypericin)；粗糠柴毒 (Rottlerin)；
 DMFO；阿克拉黴素 (aclacinomycin) A；膠黴毒素 (gliotoxin)；
 PS-341；MLN 341；波替單抗 (bortezomib)；維卡德
 (Velcade)；L-白胺酸醯胺，N-[4-(2-羧基乙烯基)苯甲醯基]
 甘胺醯基-L- α -麩胺醯基-，(E)-(9Cl)；酪胺酸磷酸化抑制
 劑 AG 126；酪胺酸磷酸化抑制劑 Ag 1288；酪胺酸磷酸化
 抑制劑 Ag 1295；格爾德黴素；染料木黃酮；PP1；PP2；
 1,2-苯二醇，4-[(1E)-2-(3,5-二羥基苯基)乙烯基]-(9Cl)；
 酪胺酸磷酸化抑制劑 AG 490；2-萘基乙烯基酮；L-
 744832；DK8G557；R115777；異維a酸 (Isotretinoin)；維a
 酸 (Tretinoin)；氟達拉濱；ara-C；6-硫鳥嘌呤；5-FU；克
 拉屈濱；6-巰基嘌呤；噴司他丁 (pentostatin)；5,6-二氯-1-
 β -D-呋喃核糖基苯并咪唑；2-胺基嘌呤；特比萘丁
 (terbinadine)；替洛美他汀 (telomestatin)；托泊替康
 (topotecan)；吉馬替康 (gimatecan)；伊立替康

(irinotecan)；喜樹鹼(camptothecin)；9-硝基喜樹鹼；PNU-166148；10-羥基喜樹鹼乙酸鹽；依託泊苷(etoposide)；伊達比星(idarubicin)氫氯酸鹽；伊立替康氫氯酸鹽；替尼泊苷(teniposide)；托泊替康氫氯酸鹽；多柔比星(doxorubicin)；表柔比星(epirubicin)氫氯酸鹽；米托蒽醌(mitoxantrone)氫氯酸鹽；柔紅黴素(daunorubicin)氫氯酸鹽；多柔比星；表柔比星；伊達比星；奈莫柔比星(nemorubicin)；洛索蒽醌(losoxantrone)；替尼泊苷；依託泊苷；米托蒽醌；1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)吡嗪或其醫藥上可接受之鹽；ZD4190；ZD6474；SU5416；SU6668；貝伐單抗；rhuMAb；RHUFab；哌加他尼鈉(Macugen)；安吉甯姆阿伐斯坦(Angiozyme Avastan)；3-(4-二甲基胺基亞苄基)-2-吡啶酮；德奴單抗(denosumab)。

如本文所用術語「ACE抑制劑」包括但不限於CIBACEN、貝那普利、依那澤普利(LOTENSIN)、卡托普利、依那普利、福辛普利、賴諾普利、莫昔普利、喹那普利、雷米普利、培哌普利及群多普利。

如本文所用術語「腺苷激酶抑制劑」係關於靶向、降低或抑制核苷鹼基、核苷、核苷酸及核酸新陳代謝之化合物。腺苷激酶抑制劑之一個實例包括但不限於5-碘代殺結核菌素，其亦稱作7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺，5-碘-7-β-D-呋喃核糖基-(9Cl)。

如本文所用術語「佐劑」係指可增強5-FU-TS鍵結之化

合物以及可靶向、降低或抑制鹼性磷酸酶之化合物。佐劑之實例包括但不限於甲醯四氫葉酸及左旋咪唑。

如本文所用術語「腎上腺皮質拮抗劑」係關於靶向、降低或抑制腎上腺皮質之活性並改變皮質類固醇之周邊代謝，導致17-羥基皮質類固醇減少的化合物。腎上腺皮質拮抗劑之一個實例包括但不限於米托坦。

如本文所用術語「AKT途徑抑制劑」係關於靶向、降低或抑制細胞增生之化合物。Akt，亦稱作蛋白激酶B (PKB)，絲胺酸/蘇胺酸激酶，係糖尿病所涉及若干信號轉導途徑中之至關重要的酵素。Akt在細胞中之主要作用係幫助生長因子介導之細胞存活並阻滯凋亡細胞死亡。AKT途徑抑制劑之一個靶位包括但不限於Pi3K/AKT。AKT途徑抑制劑之實例包括但不限於魚藤素，其亦稱作3H-雙[1]苯并吡喃并[3,4-b:6',5'-e]吡喃-7(7aH)-酮，13, 13a-二氫-9,10-二甲氧基-3,3-二甲基-，(7aS, 13aS)-(9Cl)；及他克瑞賓，其亦稱作1,4,5,6,8-五氫雜二氫萘-3-胺，1,5-二氫-5-甲基-1-β-D-呋喃核糖基-(9Cl)。

如本文所用術語「烷基化劑」係關於可造成DNA烷基化並導致DNA分子斷裂以及雙鏈交聯，進而干擾DNA複製及RNA轉錄之化合物。烷基化劑之實例包括但不限於苯丁酸氮芥、環磷醯胺、達卡巴嗪、洛莫司汀、丙卡巴肼、噻替派、美法倫、替莫唑胺(TEMODAR)、卡莫司汀、異環磷醯胺、絲裂黴素、六甲嘧胺、白消安、二氯甲基二乙胺氫氯酸鹽、亞硝基脲(BCNU或Gliadel)、鏈脲黴素、及雌莫

司汀。環磷醯胺可(例如)以其市售形式(例如，商標為CYCLOSTIN)投與；且異環磷醯胺可以HOLOXAN投與。

如本文所用術語「血管發生抑制劑」係關於靶向、降低或抑制新血管生成之化合物。血管發生抑制劑之靶位包括但不限於甲硫胺酸胺基肽酶-2 (MetAP-2)、巨噬細胞炎性蛋白-1 (MIP-1 α)、CCL5、TGF- β 、脂氧合酶、環氧合酶、及拓撲異構酶。血管發生抑制劑之間接靶位包括但不限於p21、p53、CDK2、及膠原合成。血管發生抑制劑之實例包括但不限於夫馬潔林，其稱作2,4,6,8-十四烯二酸，單[(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-[(2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-丁烯基)環氧乙烷基]-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基]酯，(2E,4E,6E,8E)-(9CI)；紫草素，其亦稱作1,4-萘二酮，5,8-二羥基-2-[(1R)-1-羥基-4-甲基-3-戊烯基]-(9CI)；曲尼司特，其亦稱作苯甲酸，2-[[3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-側氧基-2-丙烯基]胺基]-(9CI)；熊果酸；舒拉明；及沙利度胺。

如本文所用「血管生成抑制性類固醇」包括但不限於阻滯或抑制血管生成之藥劑，諸如(例如)阿奈可他、曲安西龍、氫化可的松、11- α -表位氫化皮質醇、11-脫氫皮甯醇、17 α -羥基孕酮、皮質酮、脫氧皮質酮、甾酮、雌酮及地塞米松。

如本文所用術語「抗雄激素」係關於可阻滯源自腎上腺及睪丸之雄激素之作用的化合物，該等雄激素可刺激正常及惡性前列腺組織生長。抗雄激素之實例包括但不限於尼

魯米特；比卡魯胺(CASODEX)，其可按照(例如)在美國專利第4,636,505號中所揭示來調配。

如本文所用術語「抗雌激素藥」係關於在雌激素受體層面上拮抗雌激素作用之化合物。抗雌激素之實例包括但不限於托瑞米芬；來曲唑；萘內酯；阿那曲唑；比卡魯胺；氟他胺；檸檬酸他莫昔芬；依西美坦；氟維司群；他莫昔芬；氟維司群；雷洛昔芬及雷洛昔芬氫氯酸鹽。他莫昔芬可以其市售形式(例如，NOLVADEX)投與；且雷洛昔芬氫氯酸鹽可以EVISTA出售。氟維司群可按照在美國專利第4,659,516號中所揭示來調配且以FASLODEX出售。本發明包含抗雌激素之醫藥活性劑之組合尤其可用於治療雌激素受體陽性腫瘤(例如，乳房腫瘤)。

如本文所用術語「抗高鈣血劑」係指可用於治療高鈣血症之化合物。抗高鈣血劑之實例包括但不限於硝酸鎳(III)水合物；及帕米膦酸二鈉。

如本文所用術語「抗白血病化合物」包括但不限於Ara-C、嘧啶類似物，其係脫氧胞苷之2'- α -羥基核糖(阿糖胞苷)衍生物。亦包括次黃嘌呤、6-巰基嘌呤(6-MP)及磷酸氟達拉濱之嘌呤類似物。

如本文所用術語「抗代謝劑」係關於一種抑制或破壞DNA合成從而導致細胞死亡之化合物。抗代謝劑之實例包括但不限於6-巰基嘌呤；阿糖胞苷；氟達拉濱；氟尿苷；氟尿嘧啶；卡培他濱；雷替曲塞；胺甲蝶呤；克拉屈濱；吉西他濱；吉西他濱氫氯酸鹽；硫鳥嘌呤；羥基脲；DNA

去甲基化劑，諸如5-氮雜胞苷及地西他濱；依達曲沙；及葉酸拮抗劑，諸如(但不限於)培美曲塞。卡培他濱可以(例如)其市售形式(例如，商品名為XELODA)投與；且吉西他濱以GEMZAR投與。

如本文所用術語「抗增生性抗體」包括但不限於貝伐單抗(AVASTIN)、利妥昔單抗(RITUXAN)、PRO64553 (抗-CD40)及2C4抗體。抗體意指(例如)完整單株抗體、多株抗體、由至少2個完整抗體形成之多特异性抗體及抗體片段，只要其展示期望的生物活性。

如本文所用術語「細胞凋亡誘導劑」係關於可在細胞中誘導一系列正常事件導致細胞死亡之化合物。本發明之細胞凋亡誘導劑可選擇性地誘導凋亡蛋白XIAP之X連接哺乳動物抑制劑。本發明之細胞凋亡誘導劑可下調BCL-xL。細胞凋亡誘導劑之實例包括但不限於乙醇，2-[[3-(2,3-二氯苯氧基)丙基]胺基]-(9CI)；藤黃酸；恩貝靈，其亦稱作2,5-環己二烯-1,4-二酮，2,5-二羥基-3-十一烷基-(9CI)；及三氧化二砷。

如本文所用術語「AT1受體拮抗劑」包括但不限於諸如DIOVAN等藥劑。

如本文所用術語「極光激酶抑制劑」係關於靶向、降低或抑制從G2/M檢查點一直到有絲分裂檢查點之細胞週期的後期及有絲分裂後期的化合物。極光激酶抑制劑之一個實例包括但不限於雙核素2，其亦稱作甲醯亞胺醯胺，N'-[1-(3-氯-4-氟苯基)-4-氟基-1H-吡唑-5-基]-N,N-二甲基-

(9CI)。

本文所用術語「芳香酶抑制劑」係關於可抑制雌激素生產(亦即底物雄烯二酮及睾固酮分別轉化為雌酮及雌二醇)之化合物。該術語包括但不限於類固醇，尤其是阿他美坦、依西美坦及福美司坦，且具體而言係非類固醇，尤其是胺魯米特、羅穀亞胺(roglethimide)、吡魯米特、曲洛司坦、睾內酯、酮康唑(ketokonazole)、伏氯唑、法屈唑、阿那曲唑及來曲唑。依西美坦係以AROMASIN出售；福美司坦係以LENTARON出售；法屈唑係以AFEMA出售；阿那曲唑係以ARIMIDEX出售；來曲唑係以FEMARA或FEMAR出售；且胺魯米特係以ORIMETEN出售。本發明包含芳香酶抑制劑之醫藥活性劑的組合尤其可用於治療激素受體陽性腫瘤(例如乳房腫瘤)。

如本文所用術語「生物反應調節劑」包括但不限於淋巴因子或干擾素(例如，干擾素 γ)。

本文所用術語「雙膦酸化合物」包括但不限於伊曲膦酸、氯膦酸、替魯膦酸、帕米膦酸、阿倫膦酸、伊班膦酸、利塞膦酸及唑來膦酸。「伊曲膦酸」可(例如)以其市售形式(例如，DIDRONEL)投與；「氯膦酸」可以BONEFOS投與；「替魯膦酸」可以SKELID投與；「帕米膦酸」可以AREDIA投與；「阿倫膦酸」可以FOSAMAX投與；「伊班膦酸」可以BONDRANAT投與；「利塞膦酸」可以ACTONEL投與；且「唑來膦酸」可以ZOMETA投與。

如本文所用術語「布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑」係關於靶向、降低或抑制人類及鼠類B細胞發育之化合物。BTK抑制劑之一個實例包括但不限於土麴黴酸。

如本文所用術語「鈣神經素抑制劑」係關於靶向、降低或抑制T細胞活化途徑之化合物。鈣神經素抑制劑之一個靶位包括蛋白磷酸酶2B。鈣神經素抑制劑之實例包括但不限於氯氯菊酯，其亦稱作環丙烷甲酸，3-(2,2-二氯乙基)-2,2-二甲基-，氯基(3-苯氧基苯基)甲基酯(9CI)；溴氯菊酯，其亦稱作環丙烷甲酸，3-(2,2-二溴乙基)-2,2-二甲基-(S)-氯基(3-苯氧基苯基)甲酯，(1R,3R)-(9CI)；氯戊菊酯，其亦稱作苯乙酸，4-氯- α -(1-甲基乙基)-，氯基(3-苯氧基苯基)甲基酯(9CI)；及酪胺酸磷酸化抑制劑8。

如本文所用術語「CaM激酶II抑制劑」係關於靶向、降低或抑制CaM激酶之化合物。CaM激酶構成一結構上相關之酵素家族，其包括磷酸化酶激酶、肌球蛋白輕鏈激酶及CaM激酶I-IV。發現CaM激酶II(一種經最佳研究之多功能酵素)以高濃度存於神經元突觸中且存於腦之某些區域中，其可佔總蛋白含量之高達2%。在脊椎動物神經系統中，CaM激酶II活化與記憶及學習過程相關聯。CaM激酶II抑制劑之靶位包括CaM激酶II。CaM激酶II抑制劑之實例包括但不限於5-異喹啉磺酸，4-[(2S)-2-[(5-異喹啉基磺基)甲基胺基]-3-側氧基-3-(4-苯基-1-哌嗪基)丙基]苯基酯(9CI)；及苯磺醯胺，N-[2-[[[3-(4-氯苯基)-2-丙烯基]甲基]胺基]甲基]苯基]-N-(2-羥基乙基)-4-甲氧基-(9CI)。

如本文所用術語「CD45酪胺酸磷酸酶抑制劑」係關於一種靶向、降低或抑制Src家族蛋白-酪胺酸激酶上之去磷酸化調節性pTyr殘基的化合物，其有助於治療各種炎症及免疫病症。CD45酪胺酸磷酸酶抑制劑之一個實例包括但不限於膦酸，[[2-(4-溴苯氧基)-5-硝基苯基]羥基甲基]-(9C1)。

如本文所用術語「CDC25磷酸酶抑制劑」係關於靶向、降低或抑制腫瘤中過度表現之去磷酸化細胞週期蛋白-依賴性激酶的化合物。CDC25磷酸酶抑制劑之一個實例包括1,4-萘二酮，2,3-雙[(2-羥基乙基)硫基]-(9C1)。

如本文所用術語「CHK激酶抑制劑」係關於一種靶向、降低或抑制抗凋亡蛋白Bcl-2之過度表現之化合物。CHK激酶抑制劑之靶位係CHK1及/或CHK2。CHK激酶抑制劑之一個實例包括但不限於脫溴曼尼丁。

如本文所用術語「靶向/降低蛋白或脂質激酶活性、或蛋白或脂質磷酸酶活性之化合物；或其他抗血管生成化合物」包括但不限於蛋白酪胺酸激酶及/或絲胺酸及/或蘇胺酸激酶抑制劑或脂質激酶抑制劑，例如：

靶向、降低或抑制血管內皮生長因子受體(VEGF)活性之化合物，諸如靶向、降低或抑制VEGF活性之化合物，尤其是抑制VEGF受體之化合物，諸如但不限於7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物，包括{6-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-((R)-1-苯基-乙基)-胺；BAY 43-9006；揭示於WO 00/09495中之埃索考琳

(isolcholine)化合物，諸如(4-第三丁基-苯基)-94-吡啶-4-基甲基-異喹啉-1-基)-胺；及

靶向、降低或抑制血小板源生長因子受體(PDGFR)活性之化合物，諸如靶向、降低或抑制PDGFR活性之化合物，尤其是抑制PDGF受體之化合物，例如，N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物，例如，伊馬替尼、SU101、SU6668及GFB-111；

靶向、降低或抑制纖維母細胞生長因子受體(FGFR)活性之化合物；

靶向、降低或抑制胰島素樣生長因子受體1 (IGF-1R)活性之化合物，諸如靶向、降低或抑制IGF-1R活性之化合物，尤其是抑制IGF-1R受體之化合物。化合物包括但不限於揭示於WO 02/092599中之化合物及其衍生物，4-胺基-5-苯基-7-環丁基-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物(AEW541)；

靶向、降低或抑制Trk受體酪胺酸激酶家族活性之化合物；

靶向、降低或抑制Axl受體酪胺酸激酶家族活性之化合物；

靶向、降低或抑制c-Met受體活性之化合物；

靶向、降低或抑制Ret受體酪胺酸激酶活性之化合物；

靶向、降低或抑制Kit/SCFR受體酪胺酸激酶活性之化合物；

靶向、降低或抑制C-kit受體酪胺酸激酶-(PDGFR家族之一部分)活性之化合物，諸如靶向、降低或抑制c-Kit受體酪胺酸激酶家族活性之化合物，尤其是抑制c-Kit受體之化

合物，例如，伊馬替尼；

靶向、降低或抑制c-Abl家族成員及其基因融合產物(例如，BCR-Abl激酶)之化合物，諸如靶向、降低或抑制c-Abl家族成員及其基因融合產物活性之化合物，例如，N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物，例如，伊馬替尼、PD180970、AG957、NSC 680410或來自ParkeDavis之PD173955、BMS-354825；

靶向、降低或抑制下列物質之活性之化合物：蛋白激酶C(PKC)及絲胺酸/蘇胺酸激酶之Raf家族之成員、MEK、SRC、JAK、FAK、PDK之成員及Ras/MAPK家族成員、或PI(3)激酶家族成員、或PI(3)激酶相關激酶家族之成員、及/或細胞週期調節蛋白依賴性激酶家族(CDK)之成員且尤其是彼等揭示於美國專利第5,093,330號中之星形孢菌素衍生物，例如，米哌妥林；其他化合物之實例包括(例如)UCN-01、沙芬戈、BAY 43-9006、苔蘚抑素1、哌立福辛；伊莫福辛；RO 318220及RO 320432；GO 6976；Isis 3521；LY333531/LY379196；異喹啉化合物，諸如彼等揭示於WO 00/09495中者；FTIs；PD184352或QAN697，P13K抑制劑；

靶向、降低或抑制蛋白-酪胺酸激酶活性之化合物，諸如伊馬替尼甲磺酸鹽(GLEEVEC)；酪胺酸磷酸化抑制劑或嘧啶基胺基苯甲醯胺及其衍生物。一酪胺酸磷酸化抑制劑較佳為低分子量($M_r < 1500$)化合物或其醫藥上可接受之鹽，尤其係選自亞苄基丙二腈類之化合物或S-芳基苯丙二

脞或雙基質喹啉類化合物，更具體而言，為任一選自由下列組成之群之化合物：酪胺酸磷酸化抑制劑 A23/RG-50810、AG 99、酪胺酸磷酸化抑制劑 AG 213、酪胺酸磷酸化抑制劑 AG 1748、酪胺酸磷酸化抑制劑 AG 490、酪胺酸磷酸化抑制劑 B44、酪胺酸磷酸化抑制劑 B44(+)對映異構體、酪胺酸磷酸化抑制劑 AG 555、AG 494、酪胺酸磷酸化抑制劑 AG 556；AG957及阿達福汀(4-[(2,5-二羥基苯基)甲基]胺基}-苯甲酸金剛烷基酯、NSC 680410、阿達福汀)；

當提及抗體時，其欲包括完整單株抗體、奈米抗體、多株抗體、由至少2個完整抗體形成之多特異性抗體及抗體片段，只要其呈現期望生物活性即可。

如本文所用短語「靶向、降低或抑制蛋白或脂質磷酸酶活性之化合物」包括但不限於磷酸酶1、磷酸酶2A、PTEN或CDC25之抑制劑，例如，黑軟海綿素A或其衍生物。

短語「其他抗血管生成化合物」包括但不限於對其活性具有另一機制(例如，與蛋白或脂質激酶抑制作用無關)之化合物，例如，沙利度胺(THALOMID)及TNP-470。

如本文所用短語「誘導細胞分裂進程之化合物」包括但不限於視黃酸、 α -、 γ -或 δ -生育酚或 α -、 γ -或 δ -生育三烯酚。

「用於調節染料木黃酮之調控劑，奧羅莫星及/或酪胺酸磷酸化抑制劑」之實例包括但不限於黃豆苷元，其亦稱作4H-1-苯并吡喃-4-酮，7-羥基-3-(4-羥基苯基)-(9Cl)；異

奧羅莫星及酪胺酸磷酸化抑制劑1。

如本文所用術語「環氧合酶抑制劑」包括但不限於(例如)Cox-2抑制劑。如本文所用術語「COX-2抑制劑」係關於靶向、降低或抑制酵素cox-2 (環氧合酶-2)之化合物。COX-2抑制劑之實例包括但不限於1H-吡啶-3-乙醯胺，1-(4-氯苯甲醯基)-5-甲氧基-2-甲基-N-(2-苯基乙基)-(9Cl)；5-烷基取代之2-芳基胺基苯基乙酸及衍生物，諸如塞來考昔(CELEBREX)、羅非考昔(VIOXX)、依託考昔、伐地考昔；或5-烷基-2-芳基胺基苯基乙酸，例如，5-甲基-2-(2'-氯-6'-氯苯胺基)苯基乙酸、魯米考昔；及塞來考昔。

如本文所用術語「cRAF激酶抑制劑」係關於一種靶向、降低或抑制E-選擇蛋白及受TNF誘導之血管黏附分子-1上調之化合物。Raf激酶作為細胞外信號調節激酶在細胞分裂、增生及凋亡中起重要作用。cRAF激酶抑制劑之一個靶位包括但不限於RAF1。cRAF激酶抑制劑之實例包括但不限於3-(3,5-二溴-4-羥基亞苄基)-5-碘-1,3-二氫吡啶-2-酮；及苯甲醯胺，3-(二甲基胺基)-N-[3-[(4-羥基苯甲醯基)胺基]-4-甲基苯基]-(9Cl)。

如本文所用術語「細胞週期蛋白依賴性激酶抑制劑」係關於一種靶向、降低或抑制細胞週期蛋白依賴性激酶之化合物，其在哺乳動物細胞週期調節中起作用。細胞週期進展可藉由一系列依序事件來調節，該等事件包括細胞週期蛋白依賴性激酶(Cdks)及細胞週期蛋白之活化及後續失活。Cdk係一組可藉由結合其調節亞單位，細胞週期蛋白

來形成活性雜二體複合物之絲胺酸/蘇胺酸激酶。細胞週期蛋白依賴性激酶抑制劑之靶位之實例包括但不限於CDK、AHR、CDK1、CDK2、CDK5、CDK4/6、GSK3beta、及ERK。細胞週期蛋白依賴性激酶抑制劑之實例包括但不限於N9-異丙基-奧羅莫星；奧羅莫星；普爾伐諾B，其亦稱作苯甲酸，2-氯-4-[[2-[[[(1R)-1-(羥基甲基)-2-甲基丙基]胺基]-9-(1-甲基乙基)-9H-嘌呤-6-基]胺基]-(9CI)；細胞週期蛋白依賴激酶；靛玉紅，其亦稱作2H-吡啶-2-酮，3-(1,3-二氫-3-側氧基-2H-吡啶-2-亞基)-1,3-二氫-(9CI)；肯寶龍，其亦稱作吡啶并[3,2-d][1]苯丙氮卓-6(5H)-酮，9-溴-7,12-二氫-(9CI)；普爾伐諾A，其亦稱作1-丁醇，2-[[6-[(3-氯苯基)胺基]-9-(1-甲基乙基)-9H-嘌呤-2-基]胺基]-3-甲基-，(2R)- (9CI)；及靛玉紅-3'-單肟。

如本文所用術語「半胱胺酸蛋白酶抑制劑」係關於一種靶向、降低或抑制半胱胺酸蛋白酶之化合物，其在哺乳動物細胞更新及凋亡中起重要作用。半胱胺酸蛋白酶抑制劑之一個實例包括但不限於4-嗎啉甲醯胺，N-[(1S)-3-氯-2-側氧基-1-(2-苯基乙基)丙基]胺基]-2-側氧基-1-(苯基甲基)乙基]-(9CI)。

如本文所用術語「DNA嵌入劑」係關於一種結合DNA並抑制DNA、RNA及蛋白合成之化合物。DNA嵌入劑之實例包括但不限於普卡黴素及更生黴素。

如本文所用術語「DNA鏈斷裂劑」係關於一種造成DNA鏈分裂並抑制DNA合成、抑制RNA及蛋白合成之化合物。

DNA鏈斷裂劑之一個實例包括但不限於博來黴素。

如本文所用術語「E3連接酶抑制劑」係關於一種靶向、降低或抑制E3連接酶之化合物，其可抑制遍在蛋白至蛋白之轉移，標明其在蛋白酶體中之降解。E3連接酶抑制劑之實例包括但不限於N-((3,3,3-三氟-2-三氟甲基)丙基)磺胺。

如本文所用術語「EDG黏合劑」包括但不限於一類可調控淋巴細胞再循環之免疫抑制劑，諸如FTY720。

如本文所用術語「內分泌激素」係關於一種藉由主要作用於垂體腺來造成雄性激素受抑制(淨效應係睾酮減少至閹割位準)之化合物。在雌性中，卵巢雌激素及雄激素合成受到抑制。內分泌激素之一個實例包括但不限於亮丙瑞林及乙酸甲地孕酮。

如本文所用術語「法呢醯基轉移酶抑制劑」係關於一種靶向、降低或抑制Ras蛋白之化合物，其通常在癌症中異常活躍。法呢醯基轉移酶抑制劑之一個靶位包括但不限於RAS。法呢醯基轉移酶抑制劑之實例包括但不限於a-羥基法呢基膦酸；丁酸，2-[[[(2S)-2-[[[(2S,3S)-2-[[[(2R)-2-胺基-3-巯基丙基]胺基]-3-甲基戊基]氧基]-1-側氧基-3-苯基丙基]胺基]-4-(甲基磺醯基)-，1-甲基乙酯，(2S)-(9cl)；及手黴素A。

如本文所用術語「Flk-1激酶抑制劑」係關於一種靶向、降低或抑制Flk-1酪氨酸激酶活性之化合物。Flk-1激酶抑制劑之一個靶位包括但不限於KDR。Flk-1激酶抑制劑

之一個實例包括但不限於2-丙烯醯胺，2-氰基-3-[4-羥基-3,5-雙(1-甲基乙基)苯基]-N-(3-苯基丙基)-，(2E)-(9CI)。如本文所用短語「靶向、降低或抑制Flt-3活性之化合物」包括但不限於抑制Flt-3之化合物、蛋白或抗體，例如，N-苯甲醯基-星形孢菌素、米哌妥林、星形孢菌素衍生物、SU11248及MLN518。

如本文所用術語「戈那瑞林拮抗劑」包括但不限於阿巴瑞克、戈舍瑞林及戈舍瑞林乙酸鹽。戈舍瑞林揭示於美國專利第4,100,274號中且以ZOLADEX出售。阿巴瑞克可按照(例如)美國專利第5,843,901號中所揭示調配。

如本文所用術語「糖原合酶激酶-3 (GSK3)抑制劑」係關於一種靶向、降低或抑制糖原合酶激酶-3 (GSK3)之化合物。糖原合酶激酶-3 (GSK-3; τ 蛋白激酶I)(一種高度保守、普遍表現之絲胺酸/蘇胺酸蛋白激酶)參與多個細胞過程之信號轉導級聯，其係一種經證實參與各種各樣細胞功能調節(包括蛋白合成、細胞增生、細胞分裂、微管組裝/拆散及凋亡)之蛋白激酶。GSK3抑制劑之一個實例包括但不限於靛玉紅-3'-單肟。

如本文所用術語「類肝素酶抑制劑」係指靶向、降低或抑制硫酸肝素降解之化合物。該術語包括但不限於PI-88。

如本文所用短語「用於治療惡性血液病之化合物」包括但不限於FMS樣酪胺酸激酶抑制劑，例如，靶向、降低或抑制FMS樣酪胺酸激酶受體(Flt-3R)活性之化合物；干擾

素、1-b-D-阿糖呋喃胞嘧啶(ara-c)及必速凡；及ALK抑制劑，例如，靶向、降低或抑制退行型淋巴瘤激酶之化合物。

如本文所用術語「組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)抑制劑」係關於一種可抑制組蛋白脫乙酰基酶並擁有抗增生活性之化合物。此包括但不限於揭示於WO 02/22577中之化合物，尤其是N-羥基-3-[4-[[[(2-羥乙基)[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺、及N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基]-胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺及其醫藥上可接受之鹽(LBH589)。其進一步包括環庚醯基苯胺異羧酸(SAHA)；[4-(2-胺基-苯基胺基甲醯基)-苄基]-胺基甲酸吡啶-3-基甲基酯及其衍生物；丁酸、吡咯醯胺、曲古抑菌素A、奧沙伐汀、阿比西丁、縮肽；德布德辛及曲譜辛。其他實例包括德布德辛；HC毒素，其亦稱作環[L-丙胺醯基-D-丙胺醯基-(α S,2S)- α -胺基- η -側氧基環氧乙烷辛醯基-D-脯胺醯基] (9CI)；苯基丁酸鈉，環庚醯基雙-異羧酸；及曲古抑菌素A。

如本文所用短語「含有皮質類固醇之植入物」包括但不限於諸如(例如)膚輕鬆及地塞米松等藥劑。

如本文所用術語「I- κ B- α 激酶抑制劑(IKK)」係關於一種靶向、降低或抑制NF- κ B之化合物。IKK抑制劑之實例包括但不限於2-丙烯腈，3-[(4-甲基苯基)磺醯基]-，(2E)-(9CI)。

如本文所用術語「胰島素受體酪胺酸激酶抑制劑」係關

於一種可調節磷脂醯肌醇3-激酶、微管相關蛋白及S6激酶之活性的化合物。胰島素受體酪胺酸激酶抑制劑之實例包括但不限於羥基-2-萘基甲基膦酸。

如本文所用術語「c-Jun N-終端激酶(JNK)激酶抑制劑」係關於一種靶向、降低或抑制Jun N-終端激酶之化合物。Jun N-終端激酶(JNK)(一種絲胺酸指導之蛋白激酶)參與c-Jun及ATF2之磷酸化及活化且在新陳代謝、生長、細胞分裂及凋亡中起重要作用。JNK激酶抑制劑之靶位包括但不限於DNMT。JNK激酶抑制劑之實例包括但不限於吡唑蔥酮及/或沒食子酸表沒食子兒茶素酯。

如本文所用術語「微管黏合劑」係指可藉由破壞微管網路之化合物，其對有絲分裂及分裂期間細胞功能十分重要。微管黏合劑之實例包括但不限於硫酸長春鹼；硫酸長春新鹼；長春地辛；長春瑞濱；多西他賽；紫杉醇；長春瑞濱；盤形德莫利得；秋水仙鹼及埃坡黴素及其衍生物，例如，埃坡黴素B或其衍生物。紫杉醇係以TAXOL出售；多西他賽係以TAXOTERE出售；硫酸長春鹼係以VINBLASTIN R.P出售；且硫酸長春新鹼係以FARMISTIN出售。亦包括一般形式之紫杉醇以及各種劑型之紫杉醇。紫杉醇之一般形式包括但不限於倍他洛爾(betaxolol)氫氯酸鹽。紫杉醇之各種劑型包括但不限於以ABRAXANE出售之白蛋白奈米粒子紫杉醇、ONXOL、CYTOTAX。可按照在(例如)美國專利第5,010,099號中所揭示來獲得盤形德莫利得。亦包括埃坡黴素衍生物，其揭示於美國專利第

6,194,181 號、WO 98/10121、WO 98/25929、WO 98/08849、WO 99/43653、WO 98/22461及WO 00/31247 中。尤其佳者係埃坡黴素A及/或B。

如本文所用術語「促細胞分裂蛋白(MAP)激酶-抑制劑」係關於靶向、降低或抑制促細胞分裂蛋白之化合物。促細胞分裂蛋白(MAP)激酶係一組可響應各種細胞外刺激而激活並調介細胞表面至細胞核之信號轉導的蛋白絲胺酸/蘇胺酸激酶。該等激酶可調節若干生理及病理細胞現象，包括發炎、凋亡細胞死亡、致癌性轉化、腫瘤細胞侵襲、及轉移。MAP激酶抑制劑之一個實例包括但不限於苯磺醯胺，N-[2-[[[3-(4-氯苯基)-2-丙烯基]甲基]胺基]甲基]苯基]-N-(2-羥基乙基)-4-甲氧基-(9Cl)。

如本文所用術語「MDM2抑制劑」係關於一種靶向、降低或抑制MDM2與p53腫瘤抑制因子之相互作用的化合物。MDM2抑制劑之一個實例包括但不限於反式-4-碘，4'-硼烷基-查耳酮。

如本文所用術語「MEK抑制劑」係關於靶向、降低或抑制MAP激酶，MEK之激酶活性的化合物。MEK抑制劑之一個靶位包括但不限於ERK。MEK抑制劑之間接目標包括但不限於細胞週期蛋白D1。MEK抑制劑之一個實例包括但不限於丁二腈，雙[胺基[2-胺基苯基)硫基]亞甲基]-(9Cl)。

如本文所用術語「甲硫胺酸胺基肽酶抑制劑」包括但不限於靶向、降低或抑制甲硫胺酸胺基肽酶活性之化合物。靶向、降低或抑制甲硫胺酸胺基肽酶活性之化合物係(例

如)本阿米德或其衍生物。

如本文所用術語「MMP抑制劑」係關於一種靶向、降低或抑制一類可選擇性地催化多肽鍵結水解之蛋白酶酵素(包括參與促進腫瘤周圍組織結構丟失並促進腫瘤生長、血管發生及轉移之酵素MMP-2及MMP-9)的化合物。MMP抑制劑之一個靶位包括但不限於多肽脫甲醯基酶。MMP抑制劑之實例包括但不限於放線醯胺素，其亦稱作丁二醯胺，N4-羥基-N1-[(1S)-1-[[[(2S)-2-(羥基甲基)-1-吡咯啶基]羰基]-2-甲基丙基]-2-戊基-，(2R)-(9CI)；沒食子酸表沒食子兒茶素酯；膠原素擬肽及非素擬肽抑制劑；四細胞週期蛋白衍生物，例如，異羥肱酸素擬肽抑制劑巴馬司他(batimastat)；及其口服可生物利用性類似物馬立馬司他、普淋司他、麥特司他、新伐司他(Neovastat)、坦諾司他(Tanomastat)、TAA211、MMI270B或AAJ996。

如本文所用術語「單株抗體」包括但不限於貝伐單抗、替伊莫單抗及托西莫單抗以及碘I 131。貝伐單抗可以其市售形式(例如，AVASTIN)投與；利妥昔單抗可以MABTHERA投與；替伊莫單抗可以ZEVULIN投與；且托西莫單抗及碘I 131可以BEXXAR投與。

如本文所用術語「NGFR酪胺酸-激酶-抑制劑」係關於一種靶向、降低或抑制神經生長因子依賴性p140^{c-trk}酪胺酸磷酸化之化合物。NGFR酪胺酸-激酶-抑制劑之靶位包括但不限於FLK1、FAK、TrkA及/或TrkC。間接靶位可抑制RAF1表現。NGFR酪胺酸激酶抑制劑之一個實例包括但

不限於酪胺酸磷酸化抑制劑 AG 879。

如本文所用術語「p38 MAP激酶抑制劑」係關於一種靶向、降低或抑制 p38-MAPK 之化合物，p38-MAPK 係一 MAPK 家族成員。一 MAPK 家族成員係受酪胺酸及蘇胺酸殘基之磷酸化激活的絲胺酸/蘇胺酸激酶。此激酶可藉由許多細胞應力來磷酸化及活化，據信，其參與諸如凋亡及炎症反應等重要細胞反應調節。p38 MAP激酶抑制劑之一個實例包括但不限於苯酚，4-[4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)-1H-咪唑-2-基]-(9Cl)。SAPK2/p38激酶抑制劑之一個實例包括但不限於苯甲醯胺，3-(二甲基胺基)-N-[3-[(4-羥基苯甲醯基)胺基]-4-甲基苯基]-(9Cl)。

如本文所用術語「p56 酪胺酸激酶抑制劑」係關於靶向、降低或抑制 p56 酪胺酸激酶之化合物，p56 酪胺酸激酶係一種對 T-細胞發育及活化至關重要之淋巴細胞特異性 src 家族酪胺酸激酶酵素。p56 酪胺酸激酶抑制劑之一個靶位包括但不限於 Lck。Lck 係與 CD4、CD8 之細胞質結構域及 IL-2 受體之 β 鏈相關且據信，其參與 TCR-介導之 T-細胞活化之最早步驟。p56 酪胺酸激酶抑制劑之實例包括但不限於虎刺醛，其亦稱作 2-蔥甲醛，9,10-二氫-3-羥基-1 甲氧基-9,10-二側氧基-(9Cl)及/或酪胺酸磷酸化抑制劑 46。

如本文所用術語「PDGFR酪胺酸激酶抑制劑」係關於靶向、降低或抑制 C-kit 受體酪胺酸激酶 (PDGFR 家族之一部分) 活性之化合物，諸如靶向、降低或抑制 c-Kit 受體酪胺酸激酶家族活性之化合物，尤其是抑制 c-Kit 受體之化合

物，PDGF在細胞增生、趨化作用及正常細胞存活以及諸如癌症、動脈粥樣硬化及纖維變性疾病等各種疾病狀態中起重要作用。該PDGF家族係由二聚合亞型(PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB、PDGF-CC、及PDGF-DD)組成，該等藉由不同地結合兩受體酪胺酸激酶來發揮其細胞效應。PDGFR- α 及PDGFR- β 分別具有 ~ 170 及 180 kDa之分子質量。PDGFR酪胺酸激酶抑制劑之靶位之實例包括但不限於PDGFR、FLT3及/或c-KIT。PDGFR酪胺酸激酶抑制劑之實例包括但不限於酪胺酸磷酸化抑制劑AG 1296；酪胺酸磷酸化抑制劑9；1,3-丁二烯-1,1,3-三甲腈，2-胺基-4-(1H-吡啶-5-基)-(9CI)；伊馬替尼及IRESSA。

如本文所用術語「磷脂酰肌醇3-激酶抑制劑」係關於一種靶向、降低或抑制PI 3-激酶之化合物。已證實PI 3-激酶活性可響應許多激素及生長因子刺激而增加，該等激素及生長因子包括胰島素、血小板源生長因子、胰島素樣生長因子、表皮生長因子、集落刺激因子、及肝細胞生長因子，且在與細胞生長及轉化相關之若干過程中涉及PI 3-激酶活性。磷脂酰肌醇3-激酶抑制劑之一個靶位之一個實例包括但不限於Pi3K。磷脂酰肌醇3-激酶抑制劑之實例包括但不限於渥曼青黴素，其亦稱作3H-吡喃并[4,3,2-de]茛并[4,5-h]-2-苯并吡喃-3,6,9-三酮，11-(乙醯基氧基)-1,6b,7,8,9a,10,11,11b-八氫-1-(甲氧基甲基)-9a,11b-二甲基-(1S,6bR,9aS,11R,11bR)-(9CI)；8-苯基-2-(嗎啉-4-基)-吡啶-4-酮，4-(三氟甲基)-5-(2,6-二嗎啉并嘧啶-4-基)吡啶-2-

胺，2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-側氧基-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈及/或槲皮素二水合物。

如本文所用術語「磷酸酶抑制劑」係關於一種靶向、降低或抑制磷酸酶之化合物。磷酸酶可移除磷醯基並將蛋白恢復至其初始去磷酸化態。因此，磷酸化-去磷酸化循環可視為分子「導通」開關。磷酸酶抑制劑之實例包括但不限於斑蝥酸；斑蝥素；及L-白胺酸醯胺，N-[4-(2-羧基乙烯基)苯甲醯基]甘胺醯基-L- α -麩胺醯基-，(E)-(9CI)。

如本文所用術語「光動力療法」係指使用某些已知可作為光敏劑之化學物質來治療或預防癌症之療法。光動力療法之實例包括但不限於用諸如(例如)VISUDYNE及卟吩姆鈉等藥劑治療。

如本文所用術語「鉑藥劑」係關於一種含有鉑並藉由形成DNA分子之鏈間及鏈內交聯來抑制DNA合成之化合物。鉑藥劑包括但不限於之實例卡鉑；順鉑；奧沙利鉑；順鉑；沙鉑及諸如ZD0473等鉑藥劑。碳鉑可(例如)以其市售形式(例如，CARBOPLAT)投與；且奧沙利鉑可以ELOXATIN投與。

如本文所用術語「蛋白磷酸酶抑制劑」係關於一種靶向、降低或抑制蛋白磷酸酶之化合物。如本文所用術語「PP1或PP2抑制劑」係關於一種靶向、降低或抑制Ser/Thr蛋白磷酸酶之化合物。I型磷酸酶(包括PP1)可受到稱作抑制劑-1 (I-1)及抑制劑-2 (I-2)之兩熱穩定性蛋白的抑制。該等熱穩定性蛋白優選磷酸化酶激酶之-亞單位。II

型磷酸酶係去磷酸化酵素，將磷酸酶分成自發活性 (PP2A)、 Ca^{2+} -依賴性 (PP2B) 及 Mg^{2+} -依賴性 (PP2C) 類別。PP1 及 PP2A 抑制劑之實例包括但不限於斑蝥酸及 / 或斑蝥素。如本文所用術語「酪胺酸磷酸酶抑制劑」係關於一種靶向、降低或抑制酪胺酸磷酸酶之化合物。蛋白酪胺酸磷酸酶 (PTP) 係磷酸酶家族之較新加入成員。該等可自蛋白之磷酸化酪胺酸殘基移除磷酸基團。PTP 展現出多種多樣的結構特徵且在調節細胞增生、分裂、細胞黏附及運動以及細胞骨架功能中起重要作用。酪胺酸磷酸酶抑制劑之靶位之實例包括但不限於鹼性磷酸酶 (ALP)、類肝素酶、PTPase 及 / 或前列腺酸性磷酸酶。酪胺酸磷酸酶抑制劑之實例包括但不限於 L-P-溴四咪唑草酸鹽；2(5H)-呋喃酮，4-羥基-5-(羥基甲基)-3-(1-側氧基十六烷基)-，(5R)-(9CI)；及苺基膦酸。

如本文所用術語「PKC 抑制劑」係關於一種靶向、降低或抑制蛋白激酶 C 以及其同功酶之化合物。蛋白激酶 C (PKC) (一種遍在磷脂-依賴性酵素) 參與跟細胞增生、分裂及凋亡相關之信號轉導。PKC 抑制劑之一個靶位之實例包括但不限於 MAPK 及 / 或 NF- κ B。PKC 抑制劑之實例包括但不限於 1-H-吡咯并-2,5-二酮，3-[1-[3-(二甲基胺基)丙基]-1H-吡啶-3-基]-4-(1H-吡啶-3-基)-(9CI)；雙吡啶基馬來醯亞胺 IX；鞘氨醇，其稱作 4-十八烯-1,3-二醇，2-胺基-，(2S,3R,4E)-(9CI)；星形孢菌素，其稱作 9,13-環氧基-1H,9H-二吡啶并 [1,2,3-gh:3',2',1'-lm] 吡咯并 [3,4-j] [1,7] 苯



并二氮雜環壬四烯-1-酮，2,3,10,11,12,13-六氫-10-甲氧基-9-甲基-11-(甲基胺基)-，(9S,10R,11R,13R)-(9CI)；酪胺酸磷酸化抑制劑51；及金絲桃素，其亦稱作菲咯啉并[1,10,9,8-opqra]芘-7,14-二酮，1,3,4,6,8,13-六羥基-10,11-二甲基-，立體異構體(6CI,7CI,8CI,9CI)。

如本文所用術語「PKC δ 激酶抑制劑」係關於一種靶向、降低或抑制PKC之 δ 同功酶之化合物。 δ 同功酶係一種習見PKC同功酶並具有 Ca^{2+} -依賴性。PKC δ 激酶抑制劑之一個實例包括但不限於粗糠柴毒，其亦稱作2-丙烯-1-酮，1-[6-[(3-乙醯基-2,4,6-三羥基-5-甲基苯基)甲基]-5,7-二羥基-2,2-二甲基-2H-1-苯并吡喃-8-基]-3-苯基-，(2E)-(9CI)。

如本文所用術語「聚胺合成抑制劑」係關於一種靶向、降低或抑制聚胺精脒之化合物。聚胺精脒及精胺對於細胞增生具有至關重要的作用，但其確切的作用機制尚不清楚。腫瘤細胞內之聚胺穩態因受生物合成酵素活性增加及聚胺池升高影響而改變。聚胺合成抑制劑之實例包括但不限於DMFO，其亦稱作(-)-2-二氟甲基鳥胺酸；N1, N12-二乙基精胺4HCl。

如本文所用術語「蛋白體抑制劑」係關於一種靶向、降低或抑制蛋白體之化合物。蛋白體抑制劑之靶位之實例包括但不限於O(2)(-)-產生NADPH之氧化酶、NF- κ B及/或法呢醯基轉移酶、香葉基香葉基轉移酶I。蛋白體抑制劑之實例包括但不限於阿克拉黴素A；膠黴毒素；PS-341；

MLN 341；波替單抗；或維卡德。

如本文所用術語「PTP1B抑制劑」係關於一種靶向、降低或抑制PTP1B之化合物，蛋白酪胺酸激酶抑制劑。PTP1B抑制劑之一個實例包括但不限於L-白胺酸鹽胺，N-[4-(2-羧基乙烯基)苯甲鹽基]甘胺鹽基-L- α -麩胺鹽基-(E)-(9Cl)。

如本文所用術語「蛋白酪胺酸激酶抑制劑」係關於一種靶向、降低或抑制蛋白酪胺酸激酶之化合物。蛋白酪胺酸激酶(PTK)在調節細胞增生、分裂、新陳代謝、遷移及存活中起關鍵作用。該等可劃分為受體型PTK及非受體型PTK。受體型PTK含有具有跨膜區段之單一多肽鏈。此區段之細胞外末端含有高親和性配體結合結構域，而細胞質末端包含催化核心及調節序列。酪胺酸激酶抑制劑之靶位之實例包括但不限於ERK1、ERK2、布魯頓氏酪胺酸激酶(Btk)、JAK2、ERK $\frac{1}{2}$ 、PDGFR及/或FLT3。間接靶位之實例包括但不限於TNF α 、NO、PGE2、IRAK、iNOS、ICAM-1及/或E-選擇蛋白。酪胺酸激酶抑制劑之實例包括但不限於酪胺酸磷酸化抑制劑AG 126；酪胺酸磷酸化抑制劑Ag 1288；酪胺酸磷酸化抑制劑Ag 1295；格爾德黴素；及染料木黃酮。

非受體型酪胺酸激酶包括Src、Tec、JAK、Fes、Abl、FAK、Csk、及Syk家族之成員。該等係位於細胞質內以及細胞核內。其呈現獨特的激酶調節、底物磷酸化及功能。若干人類疾病亦與此等激酶失調有關。



如本文所用術語「SRC家族酪胺酸激酶抑制劑」係關於一種靶向、降低或抑制SRC之化合物。SRC家族酪胺酸激酶抑制劑之實例包括但不限於PP1，其亦稱作1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，1-(1,1-二甲基乙基)-3-(1-萘基)-(9CI)；及PP2，其亦稱作1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺，3-(4-氯苯基)-1-(1,1-二甲基乙基)-(9CI)。

如本文所用術語「Syk酪胺酸激酶抑制劑」係關於一種靶向、降低或抑制Syk之化合物。Syk酪胺酸激酶抑制劑之靶位之實例包括但不限於Syk、STAT3及/或STAT5。Syk酪胺酸激酶抑制劑之一個實例包括但不限於四羥反式芪(Piceatannol)，其亦稱作1,2-苯二醇，4-[(1E)-2-(3,5-二羥基苯基)乙烯基]-(9CI)。

如本文所用術語「Janus (JAK-2及/或JAK-3)酪胺酸激酶抑制劑」係關於一種靶向、降低或抑制janus酪胺酸激酶之化合物。已證實Janus酪胺酸激酶抑制劑係具有抗血栓形成、抗過敏及免疫抑制特性之抗白血病劑。JAK-2及/或JAK-3酪胺酸激酶抑制劑之靶位包括但不限於JAK2、JAK3、STAT3。JAK-2及/或JAK-3酪胺酸激酶抑制劑之間接靶位包括但不限於CDK2。JAK-2及/或JAK-3酪胺酸激酶抑制劑之實例包括但不限於酪胺酸磷酸化抑制劑AG 490；及2-萘基乙烯基酮。

如本文所用術語「Ras致癌亞型之抑制劑」包括但不限於如本文所用H-Ras、K-Ras或N-Ras，係指靶向、降低或抑制Ras致癌活性之化合物，例如，法呢基轉移酶

抑制劑 (FTI)，例如，L-744832、DK8G557 或 R115777 (ZARNESTRA)。

如本文所用術語「類視色素」係指靶向、降低或抑制類視色素依賴性受體之化合物。實例包括但不限於異維a酸及維a酸。

如本文所用術語「核糖核苷酸還原酶抑制劑」包括但不限於嘧啶或嘌呤核苷類似物，包括但不限於氟達拉濱及/或 ara-C；6-硫鳥嘌呤；5-FU；克拉屈濱；6-巰基嘌呤，尤其是與抗 ALL 之 ara-C 之組合；及/或噴司他丁。核糖核苷酸還原酶抑制劑尤其是羥基脲或 2-羥基-1H-異吡啶-1,3-二酮衍生物，諸如 PL-1、PL-2、PL-3、PL-4、PL-5、PL-6、PL-7 或 PL-8。參見 Nandy 等人，Acta Oncologica，第 33 卷，No. 8，第 953-961 頁 (1994)。

如本文所用術語「RNA 聚合酶 II 伸長抑制劑」係關於靶向、降低或抑制 CHO 細胞中受胰島素刺激之細胞核及細胞溶質 p70S6 激酶的化合物；靶向、降低或抑制 RNA 聚合酶 II 轉錄之化合物，RNA 聚合酶 II 轉錄可依賴性於酪蛋白激酶 II；及靶向、降低或抑制牛卵母細胞核泡破裂之化合物。RNA 聚合酶 II 伸長抑制劑之一個實例包括但不限於 5,6-二氯-1-β-D-呋喃核糖基苯并咪唑。

如本文所用術語「S-腺苷甲硫胺酸脫羧酶抑制劑」包括但不限於揭示於美國專利第 5,461,076 號中之化合物。

如本文所用術語「絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑」係關於可抑制絲胺酸/蘇胺酸激酶之化合物。絲胺酸/蘇胺酸激酶



抑制劑之一個靶位之一個實例包括但不限於dsRNA-依賴性蛋白激酶(PKR)。絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑之間接靶位之實例包括但不限於MCP-1、NF- κ B、eIF2 α 、COX2、RANTES、IL8、CYP2A5、IGF-1、CYP2B1、CYP2B2、CYP2H1、ALAS-1、HIF-1、紅細胞生成素及/或CYP1A1。絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑之一個實例包括但不限於2-胺基嘌呤，亦稱作1H-嘌呤-2-胺(9Cl)。

如本文所用術語「生長抑素受體拮抗劑」包括但不限於靶向、治療或抑制生長抑素受體之藥劑，諸如奧曲肽(octreotide)及SOM230。

如本文所用術語「固醇生物合成抑制劑」係關於一種可抑制諸如膽固醇等固醇生物合成的化合物。固醇生物合成抑制劑之靶位之實例包括但不限於角鯊烯環氧化酶及CYP2D6。固醇生物合成抑制劑之一個實例包括但不限於特比萘丁。

如本文所用術語「端粒酶抑制劑」包括但不限於靶向、降低或抑制端粒酶活性之化合物。靶向、降低或抑制端粒酶活性之化合物尤其是抑制端粒酶受體之化合物，例如，替洛美他汀。

術語「拓撲異構酶抑制劑」包括拓撲異構酶I抑制劑及拓撲異構酶II抑制劑。拓撲異構酶I抑制劑之實例包括但不限於托泊替康、吉馬替康、伊立替康、喜樹鹼及其類似物、9-硝基喜樹鹼及大分子喜樹鹼偶聯物PNU-166148(WO 99/17804之化合物A1)；10-羥基喜樹鹼乙酸鹽；依託

泊苷；伊達比星氫氯酸鹽；伊立替康氫氯酸鹽；替尼泊苷；托泊替康氫氯酸鹽；多柔比星；表柔比星氫氯酸鹽；米托蒽醌氫氯酸鹽；及柔紅黴素氫氯酸鹽。伊立替康可(例如)以其市售形式(例如，商標係CAMPTOSAR)投與。拓撲替康可(例如)以其市售形式(例如，商標為HYCAMTIN)投與。如本文所用術語「拓撲異構酶II抑制劑」包括但不限於蒽環類抗生素，諸如多柔比星(包括脂質體調配物，例如，CAELYX)、柔紅黴素(包括脂質體調配物，例如，DAUNOSOME)、表柔比星、伊達比星及奈莫柔比星、蒽醌類米托蒽醌及洛索蒽醌；及鬼白毒素(podophyllotoxine)類依託泊苷及替尼泊苷。依託泊苷係以ETOPOPHOS出售；替尼泊苷係以VM 26-BRISTOL出售；多柔比星係以ADRIBLASTIN或ADRIAMYCIN出售；表柔比星係以FARMORUBICIN出售；伊達比星係以ZAVEDOS出售；且米托蒽醌係以NOVANTRON出售。

短語「腫瘤細胞破壞方法」係指諸如電離輻射等方法。上文及下文所提及術語「電離輻射」意指以諸如X-射線及 γ 射線等電磁射線或諸如 α 、 β 及 γ 粒子等粒子出現之電離輻射。電離輻射提供於(但不限於)輻射治療中且為此項技術所熟知。參見Hellman, Cancer, 第4版, 第1卷, Devita等人編輯, 第248-275頁(1993)。

如本文所用短語「VEGF或VEGFR之單株抗體」包括但不限於揭示於WO 98/35958中之化合物(例如, 1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)吡嗪或其醫藥上可接受之鹽, 例如,

琥珀酸鹽)或揭示於 WO 00/09495、WO 00/27820、WO 00/59509、WO 98/11223、WO 00/27819及歐洲專利 0 769 947中之化合物；彼等由 Prewett 等人於 *Cancer Res*，第 59 卷，第 5209-5218 頁(1999)中；Yuan 等人於 *Proc Natl Acad Sci USA*，第 93 卷，第 14765-14770 頁(1996)中；Zhu 等人於 *Cancer Res*，第 58 卷，第 3209-3214 頁(1998)中；及 Mordenti 等人於 *Toxicol Pathol*，第 27 卷，No.1，第 14-21 頁(1999)中；於 WO 00/37502 及 WO 94/10202 中所闡述者；ANGIOSTATIN，O'Reilly 等人於 *Cell*，第 79 卷，第 315-328 頁(1994)中所述；ENDOSTATIN，O'Reilly 等人於 *Cell*，第 88 卷，第 277-285 頁(1997)中所述；鄰胺基苯甲醯胺；ZD4190；ZD6474；SU5416；SU6668；貝伐單抗；或抗-VEGF 抗體或抗-VEGF 受體抗體，例如，rhuMAb 及 RHUFab；VEGF 適配體(例如，哌加他尼鈉)；FLT-4 抑制劑、FLT-3 抑制劑、VEGFR-2 IgG1 抗體、安奇羅然(Angiozyme)(RPI 4610)及 Avastin。

如本文所用術語「VEGFR 酪胺酸激酶抑制劑」係關於一種靶向、降低及/或抑制在正常及病理性血管發調製中所涉及已知血管生成生長因子及細胞因子之化合物。VEGF 家族(VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D)及其對應受體酪胺酸激酶[VEGFR-1 (Flt-1)、VEGFR-2 (Flk-1、KDR)、及 VEGFR-3 (Flt-4)]在調節血管生成及淋巴管生成過程之多個方面中起著至關重要的不可或缺的作用。VEGFR 酪胺酸激酶抑制劑之一個實例包括但不限於 3-(4-二

甲基胺基亞苄基)-2-吡啶酮。

如本文所用術語「RANKL抑制劑」係關於一種靶向、降低或抑制RANK/RANKL途徑之化合物。RANK抑制劑可在許多病況中防止破骨細胞介導之骨丟失，該等病況包括骨質疏鬆症、治療誘導之骨丟失(由糖皮質激素治療及免疫抑制引起的骨丟失)、類風濕性關節炎、骨轉移及多發性骨髓瘤。RANKL抑制劑之一個實例包括但不限於德奴單抗。

下文僅以實例方式闡述。

實例 1

使用兩種癌症衍生細胞系(BT474及MDA-MB-231)。此等係人類乳房癌細胞系。該等細胞系可自美國典型培養物保藏中心(ATCC)購得。在補充有10% v/v胎牛血清及2 mM L-麩胺鹽胺之Hybri-Care培養基(ATCC)中保持BT474細胞。使MDA-MB-231細胞在補充有10% v/v胎牛血清及2 mM L-麩胺鹽胺之RPMI 1640培養基(Animed, Allschwil, Switzerland)中生長。對該等培養基補充100微克/ml青黴素/鏈黴素並將細胞維持在37°C下於5% CO₂中。

在細胞開始分裂及更換培養基後，將儲備培養物之細胞以 3.3×10^4 細胞/cm² (BT474)及 1.2×10^4 細胞/cm² (MDA-MB-231)之密度播種於細胞板上並在37°C及5% CO₂下培育48小時，然後用DMSO媒劑、20 nM依維莫司(RAD001)及/或各種濃度之AUY922 (化合物1)處理24小時。為了製備細胞裂解物，將培養板用含有1 mM苯基甲基磺醯氟(PMSF)之冰

冷磷光體緩衝鹽水(PBS)洗滌一次並用冰冷萃取緩衝液(50 mM Hepes pH 7.4, 150 mM NaCl, 25 mM β -甘油磷酸鹽, 25 mM NaF, 5 mM EGTA, 1 mM EDTA, 15 mM PPI, 2 mM 原鈳酸鈉, 10 mM鉬酸鈉, 亮抑蛋白酶肽(10微克/ml), 抑肽酶(10微克/ml), 1 mM DTT及1 mM PMSF)洗滌一次。在含有1% NP-40之相同緩衝液中萃取細胞。藉由離心、等分並在-80℃下冷凍來攪勻、澄清該等萃取物。藉助BCA蛋白檢驗(Pierce, Rockford, IL, USA)測定蛋白濃度。

藉助12%變性十二烷基硫酸鈉聚丙稀醯胺凝膠(SDS-PAGE)電泳來解析20微克細胞萃取物並藉助濕印跡將其轉移至聚二氟亞乙烯過濾器(1小時, 在250 mA下)且在4℃下用下列一級抗體探測過夜:

自DAKO (Glostrup, Denmark)獲得並在PBS, 0.5 % v/v Tween中稀釋之抗-磷酸-Akt(Ser473)(純系14-05; 1:2000)。

自Cell Signaling Technology (Beverly, MA, USA)中獲得並在PBS, 0.1 % v/v Tween中稀釋之抗-磷酸-Akt (T308)(目錄編號9275; 1:1000)。

自Epitomics (Burlingame, CA, USA)獲得並在PBS, 0.5 % v/v Tween中稀釋之抗-Akt (目錄編號1085-1; 1:5000)。

自Chemicon (Billerica, MA, USA)獲得且在PBS, 0.1% v/v Tween中稀釋之抗-肌動蛋白(目錄編號MAB1501; 1:20,000)。

在用適當一級抗體培育後(上文), 相繼使用辣根過氧化物酶-偶聯之抗-小鼠或抗-兔子免疫球蛋白以及強化化學螢

光劑(ECL Plus套組)揭露經裝飾蛋白並使用Quantity One軟體(Bio-Rad, Munich, 德國)定量之。

實例 2

圖 1 顯示於依維莫司(RAD001)及依維莫司(RAD001)與化合物 I ((R)-2-胺基-7-[2-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氫-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮)之組合存在時 BT474 乳腺腫瘤細胞中之 AKT 磷酸化程度。用 RAD001 抑制 mTOR 可激活腫瘤細胞中之 Akt (O'Reilly 等人, 2006)。西方點漬分析證明：觀測到磷酸化 AKT (P-AKT(S₄₇₃)及 P-AKT(T₃₀₈))之含量在用 20 nM RAD001 處理之 BT-474 細胞中比在未經處理對照中有所增加。當用 50-100 nM 化合物 I ((R)-2-胺基-7-[2-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氫-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮)處理該等細胞時, AKT 磷酸化((P-AKT(S₄₇₃)及 P-AKT(T₃₀₈))均減少。於 50-100 nM 化合物 I 存在時, 添加 20 nM RAD001 並不會造成 AKT 磷酸化(P-AKT(S₄₇₃)及 P-AKT(T₃₀₈))增加。AKT 含量受任何處理之影響並不顯著。使用肌動蛋白來證明在西方點漬分析之每一路徑上蛋白載量相等。

實例 3

圖 2 顯示於依維莫司(RAD001)及依維莫司(RAD001)與化合物 I ((R)-2-胺基-7-[2-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氫-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮)之組合存在時 MDA-MB-231 乳腺腫瘤細胞中之 AKT 磷酸化程度。已證明, 用 RAD001 抑制 mTOR 可激活腫瘤細胞中之 Akt



(O'Reilly 等人，2006)。西方點漬分析證明：觀測到磷酸化 AKT (P-AKT(S₄₇₃))之含量在用 20 nM RAD001 處理之 MDA-MB-231 細胞中比在未經處理對照中有所增加。當用 50-100 nM 化合物 I 處理該等細胞時，AKT 磷酸化 (P-AKT(S₄₇₃)) 減少。於 50-100 nM 化合物 I ((R)-2-胺基-7-[2-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氫-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮) 存在時，添加 20 nM RAD001 並不會造成胺基酸殘基 T₃₀₈ 處之 AKT 磷酸化增加。AKT 含量於 100 nM 化合物 I ((R)-2-胺基-7-[2-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氫-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮) 存在時稍微有所下降，此與 AKT 係 Hsp90 客體蛋白之事實相符合。使用肌動蛋白來證明在西方點漬分析之每一路徑上蛋白載量相等。

【圖式簡單說明】

圖 1 顯示於依維莫司 (RAD001) 及依維莫司 (RAD001) 與化合物 I 之組合存在時 BT474 乳腺腫瘤細胞中之 Akt 磷酸化程度；及

圖 2 顯示於依維莫司 (RAD001) 及依維莫司 (RAD001) 與化合物 I 之組合存在時 MDA-MB-231 乳腺腫瘤細胞中之 AKT 磷酸化程度。

105年6月2日 修正
補充

公告本**七、申請專利範圍：**

1. 一種醫藥組合，其包含(a) Hsp90抑制劑化合物，其為5-(2,4-二羥基-5-異丙基-苯基)-4-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-異噁唑-3-甲酸乙醯胺，
或其醫藥上可接受之鹽，
及(b) mTOR抑制劑，其為依維莫司(everolimus)
(RAD001)。
2. 一種第一醫藥組份與第二醫藥組份之組合的用途，其用於製造用於治療增生性疾病之藥物，其中該第一醫藥組份係Hsp90抑制劑，其為5-(2,4-二羥基-5-異丙基-苯基)-4-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-異噁唑-3-甲酸乙醯胺，
或其醫藥上可接受之鹽，
且其中該第二醫藥組份係mTOR抑制劑，其為依維莫司。
3. 如請求項2之用途，其中治療該增生性病症係治療腫瘤、骨髓瘤、白血病、血管發生、乾癬、再狹窄症、硬皮症或纖維化。
4. 如請求項2之用途，其中該藥物與該mTOR抑制劑作為單一醫藥組合物一起投與。
5. 如請求項2之用途，其中該藥物與該mTOR抑制劑作為獨立組合物投與。
6. 如請求項2之用途，其中該藥物與該mTOR抑制劑依序投與。
7. 一種組合，該組合包含：(a)第一醫藥組合物，其包含

Hsp90抑制劑，其為5-(2,4-二羥基-5-異丙基-苯基)-4-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-異噁唑-3-甲酸乙醯胺，

或其醫藥上可接受之鹽，

及(b) mTOR抑制劑，其為依維莫司，存於第二醫藥上可接受之載劑中。