



(21)申請案號：098118817

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 06 月 05 日

(51)Int. Cl. : C07D403/12 (2006.01)

C07D487/04 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/06/06 歐洲專利局

08157749.6

2008/07/08 美國

61/078,882

(71)申請人：百靈佳般格翰國際股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH (DE)

德國

(72)發明人：史帝芬尼克 馬汀 佛瑞德里奇 STEFANIC, MARTIN FRIEDRICH (DE)；希爾伯
格 法蘭克 HILBERG, FRANK (DE)；凱瑟 羅夫 KAISER, ROLF (DE)；夏比羅
大衛 SHAPIRO, DAVID (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

EP 0432677A1

WO 2004/017948A2

WO 2006/067165A2

WO 2007/057397A1

審查人員：蔡榮哲

申請專利範圍項數：19 項 圖式數：2 共 0 頁

(54)名稱

醫藥組合

PHARMACEUTICAL COMBINATION

(57)摘要

本發明係關於可用於治療涉及細胞增殖、涉及骨髓瘤細胞之遷移或凋亡、涉及血管生成或涉及纖維化之疾病的醫藥組合。本發明亦係關於治療該等疾病之方法，其包括以可提供加成性及協同效應之比率同時、分開或依序投與有效量之特定活性化合物及/或與放射療法一起實施共治療，且係關於該等特定化合物及/或放射療法在製造相應醫藥組合製劑中的組合用途。

The present invention relates to a pharmaceutical combination which may be useful for the treatment of diseases which involve cell proliferation, which involve migration or apoptosis of myeloma cells, which involve angiogenesis or which involve fibrosis. The invention also relates to a method for the treatment of said diseases, comprising simultaneous, separate or sequential administration of effective amounts of specific active compounds and/or co-treatment with radiation therapy, in a ratio which provides an additive and synergistic effect, and to the combined use of these specific compounds and/or radiotherapy for the manufacture of corresponding pharmaceutical combination preparations.

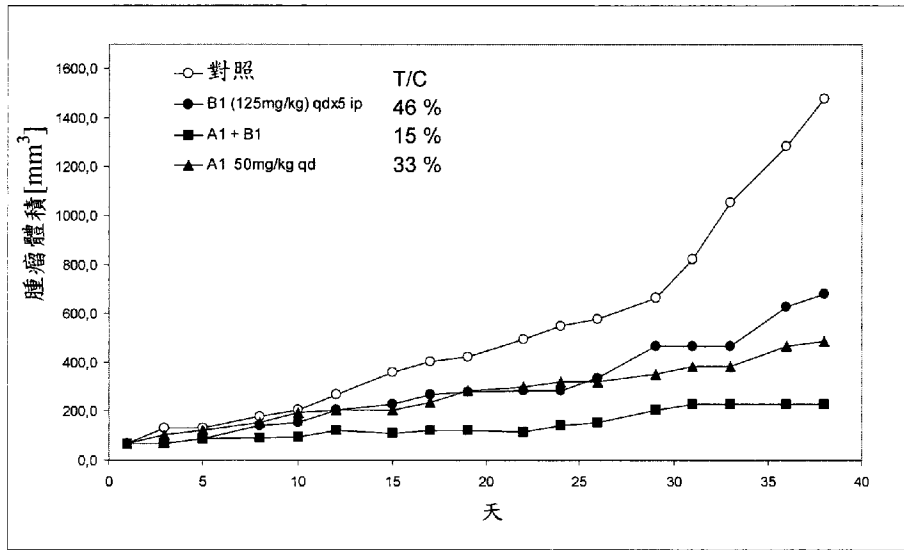
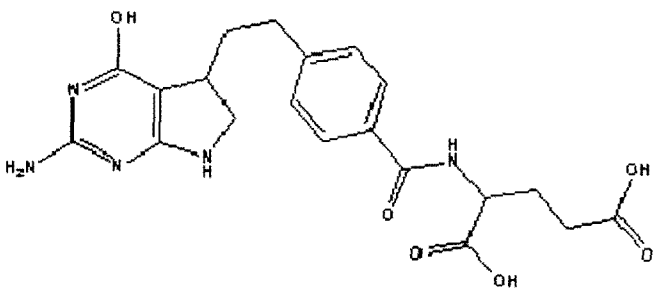
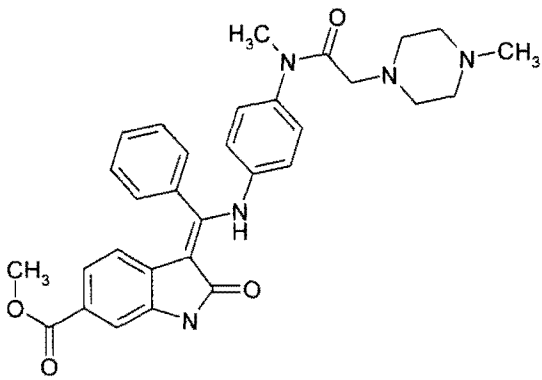
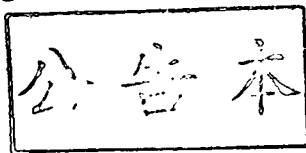


圖 1





發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 98118817

※ 申請日： 98.6.5

※IPC 分類：~~A61K~~

一、發明名稱：(中文/英文)

醫藥組合

PHARMACEUTICAL COMBINATION

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

二、中文發明摘要：

本發明係關於可用於治療涉及細胞增殖、涉及骨髓瘤細胞之遷移或凋亡、涉及血管生成或涉及纖維化之疾病的醫藥組合。本發明亦係關於治療該等疾病之方法，其包括可提供加成性及協同效應之比率同時、分開或依序投與有效量之特定活性化合物及/或與放射療法一起實施共治療，且係關於該等特定化合物及/或放射療法在製造相應醫藥組合製劑中的組合用途。

三、英文發明摘要：

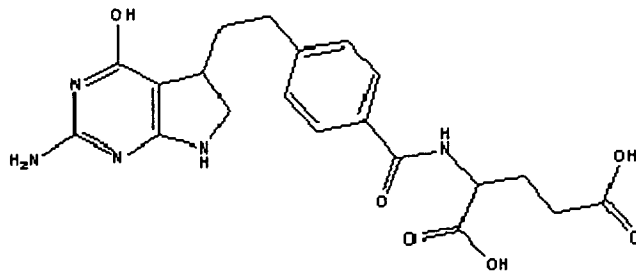
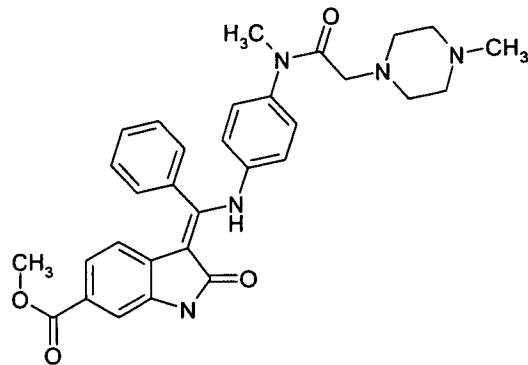
The present invention relates to a pharmaceutical combination which may be useful for the treatment of diseases which involve cell proliferation, which involve migration or apoptosis of myeloma cells, which involve angiogenesis or which involve fibrosis. The invention also relates to a method for the treatment of said diseases, comprising simultaneous, separate or sequential administration of effective amounts of specific active compounds and/or co-treatment with radiation therapy, in a ratio which provides an additive and synergistic effect, and to the combined use of these specific compounds and/or radiotherapy for the manufacture of corresponding pharmaceutical combination preparations.

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：

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於可用於治療涉及細胞增殖、涉及骨髓瘤細胞之遷移或凋亡、涉及血管生成或涉及纖維化之疾病的醫藥組合。本發明亦係關於治療該等疾病之方法，其包括可提供加成性及協同效應之比率同時、分開或依序投與有效量之特定活性化合物及/或與放射療法一起實施共治療，且係關於該等特定化合物及/或放射療法在製造相應醫藥組合製劑中的組合用途。

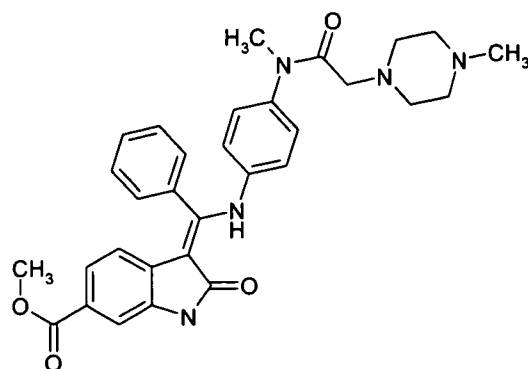
更具體而言，本發明係關於包括化合物 3-Z-[1-(4-(N-((4-甲基-六氫吡嗪-1-基)-甲基羰基)-N-甲基-胺基)-苯胺基)-1-苯基-亞甲基]-6-甲氧羰基-2-吡啶酮(化合物A)或其醫藥上可接受之鹽及化合物 N-[4-[2-(2-胺基-4,7-二氫-4-側氧基-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲醯基]-L-麩胺酸(化合物B)或其醫藥上可接受之鹽、視需要與放射療法組合之醫藥組合。

【先前技術】

化合物 3-Z-[1-(4-(N-((4-甲基-六氫吡嗪-1-基)-甲基羰基)-N-甲基-胺基)-苯胺基)-1-苯基-亞甲基]-6-甲氧羰基-2-吡啶酮(化合物A)係具有有價值藥理性質之創新性化合物，其尤其用於治療腫瘤疾病、涉及免疫性組份之免疫性疾病或病理學病狀、或纖維化疾病。

該化合物之化學結構如下式A所示。

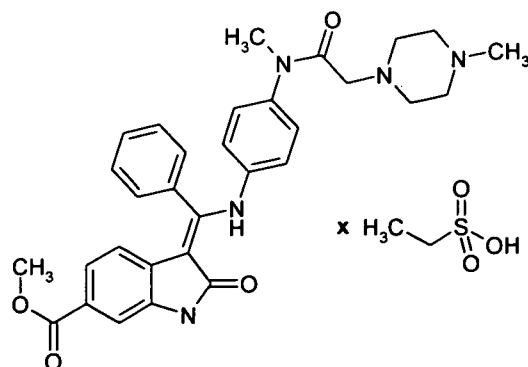
式 A



該化合物之鹼形式闡述於 WO 01/27081 中，單乙烷磺酸鹽形式闡述於 WO 2004/013099 中，且許多其他鹽形式提供於 WO 2007/141283 中。此分子在治療涉及免疫性組份之免疫性疾病或病理學病狀中的用途闡述於 WO 2004/017948 中，治療腫瘤疾病之用途闡述於 WO 2004/096224 中，且治療纖維化疾病之用途闡述於 WO 2006/067165 中。

該化合物之單乙烷磺酸鹽形式展示使該鹽形式尤其適用於研發成藥劑的性質。3-Z-[1-(4-(N-((4-甲基-六氫吡嗪-1-基)-甲基羰基)-N-甲基-胺基)-苯胺基)-1-苯基-亞甲基]-6-甲氧羰基-2-吲哚啉酮單乙烷磺酸鹽之化學結構如下式 A1 所示。

式 A1



臨床前研究顯示該化合物係血管內皮生長因子受體

(VEGFR)、血小板源生長因子受體(PDGFR)及成纖維細胞生長因子受體(FGFR)之高效能、口服生物可利用抑制劑，其可經由抑制腫瘤新血管形成機制來阻抑腫瘤生長。另外亦顯示，該化合物可抑制內皮及平滑肌細胞及周細胞中之信號傳遞，並可降低腫瘤血管密度。

另外，截至目前為止，在所有測試模型中，該化合物均可在良好耐受劑量下展示活體內抗腫瘤功效。下表展示異種移植物模型及同系大鼠腫瘤模型中的活體內抗腫瘤功效測試結果。

癌症	模型	功效
結腸直腸癌	HT-29 HT-29大腫瘤	T/C 16% @ 100 mg/kg/d 腫瘤體積減小
膠質母細胞瘤	GS-9L同系大鼠	T/C 32% @ 50 mg/kg/d
頭頸癌	FaDu	T/C 11% @ 100 mg/kg/d
肺癌(非小細胞)	NCI-H460 Calu-6	T/C 54% @ 25 mg/kg/d T/C 24% @ 50 mg/kg/d
卵巢癌	SKOV3	T/C 19% @ 50 mg/kg/d
前列腺癌(荷爾蒙依賴性)	PAC-120	T/C 34% @ 100 mg/kg/d
腎癌	Caki-1	T/C 13% @ 100 mg/kg/d
胰腺癌(鼠類轉基因)	Rip-Tag	干擾腫瘤形成

T/C代表腫瘤尺寸之減小，以相對於對照之百分比(%)表示。

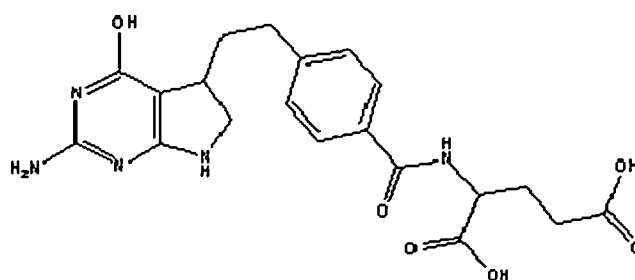
該化合物因此適用於治療涉及血管生成或細胞增殖之疾病。

化合物 *N*-[4-[2-(2-氨基-4,7-二氫-4-側氧基-1*H*-吡咯并

[2,3-*d*]噻啉-5-基)乙基]苯甲醯基]-L-麩胺酸(化合物B)係抗葉酸藥，其可抑制從頭DNA合成路徑，且顯示對疾病不能切除或者不適於根治性治療之晚期惡性胸膜間皮瘤患者具有臨床益處(與順鉑組合使用)。該化合物亦對患有晚期或轉移性非小細胞肺癌(NSCLC)且先前經歷一次一線化學療法失敗之患者展示與多西紫杉醇相比類似之功效。基於吡咯并噻啉之化合物核藉由破壞對於細胞複製而言十分重要之葉酸依賴性代謝過程來產生抗腫瘤活性。活體外數據顯示該分子可抑制胸苷酸合酶(TS)、二氫葉酸還原酶(DHFR)、及甘胺醯胺核苷酸甲醯基轉移酶(GARFT)。所有該等酶皆係與胸苷及嘌呤核苷酸之從頭生物合成有關之葉酸依賴性酶。

化合物 N-[4-[2-(2-胺基-4,7-二氫-4-側氧基-1H-吡咯并[2,3-*d*]噻啉-5-基)乙基]苯甲醯基]-L-麩胺酸之結構如下式B所示。該化合物闡述於(例如)歐洲專利第00432677號中，且亦稱作培美曲塞(pemetrexed)。

式B

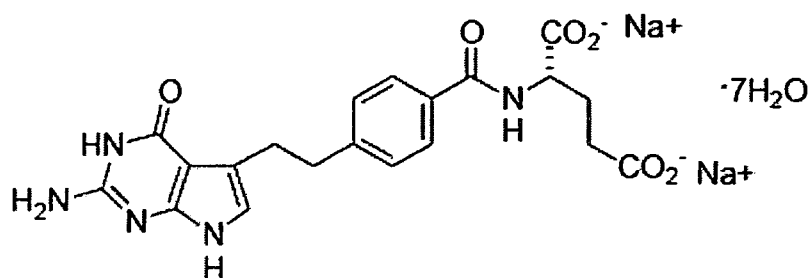


在美國，自2004年以來已批准二鈉鹽形式之培美曲塞與順鉑組合用於治療惡性胸膜間皮瘤患者，且自2005年以來已用於治療二線NSCLC患者。其係以商品名稱Alimta®購

得。

所批准之活性成份培美曲塞二鈉七水合物具有化學名稱 *N*-[4-[2-(2-氨基-4,7-二氫-4-側氧基-1*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)乙基]苯甲醯基]-*L*-麩胺酸二鈉鹽七水合物且如下式 B1 所示。其為白色至類白色固體，分子式為 $C_{20}H_{19}N_5Na_2O_6 \cdot 7H_2O$ 且分子量為 597.49。

式 B1



Alimta®係以存於單劑小瓶中之供靜脈輸注之無菌凍乾粉末形式供應。產品為白色至淺黃色或綠黃色凍乾固體。每一 500 mg 小瓶 Alimta®含有等效於 500 mg 培美曲塞及 500 mg 甘露醇之培美曲塞二鈉。可添加鹽酸及/或氫氧化鈉來調節 pH。

本發明之目的係提供基於上述化合物之用於治療涉及細胞增殖、或涉及骨髓瘤細胞之遷移或凋亡、或涉及血管生成之疾病的醫藥組合。該特定醫藥組合並不為先前技術所知。其優點在於可向使用該醫藥組合治療之癌症患者提供藉由一或多個下列機制促進之改善的臨床益處：

- 經由兩種不同抗癌成份及目標結構之組合來獲得加成性或協同抗腫瘤效應；
- 藉由使用化合物 A1 降低瘤內壓力來增加癌病變中化

合物B1之可用性以獲得加成性或協同抗腫瘤效應；

- 使用化合物B1實施化學療法介入後，在使用或不使用放射療法之情況下預防前血管生成回彈；
- 維持使用化合物A1與B1之組合、或在使用化合物A1與B1之組合後僅使用化合物A1、或僅使用化合物B1然後使用化合物A1達成之腫瘤響應或腫瘤穩定。在單一患者中，化合物A1之治療效應即使在受毒性影響之劑量自最大耐受劑量減少後仍可起主導作用。

【發明內容】

本發明之第一目標係醫藥組合，其包括有效量之化合物3-Z-[1-(4-(N-((4-甲基-六氫吡嗪-1-基)-甲基羰基)-N-甲基-胺基)-苯胺基)-1-苯基-亞甲基]-6-甲氧羰基-2-吡啶酮或其醫藥上可接受之鹽(較佳為單乙烷磺酸鹽形式)及有效量之化合物N-[4-[2-(2-胺基-4,7-二氫-4-側氧基-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲醯基]-L-麩胺酸或其醫藥上可接受之鹽(較佳為二鈉鹽形式)。

本發明之另一目標係上述醫藥組合，其另外呈供同時、分開或依序使用之組合製劑形式。

本發明之又一目標係治療涉及細胞增殖、涉及骨髓瘤細胞之遷移或凋亡、涉及血管生成或涉及纖維化之疾病的方法，其包括在投與有效量之化合物N-[4-[2-(2-胺基-4,7-二氫-4-側氧基-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲醯基]-L-麩胺酸或其醫藥上可接受之鹽(較佳為二鈉鹽形式)之前、之後或同時向有需要之患者投與有效量之化合物3-Z-

[1-(4-(N-((4-甲基-六氫吡嗪-1-基)-甲基羰基)-N-甲基-胺基)-苯胺基)-1-苯基-亞甲基]-6-甲氧羰基-2-吡啶酮或其醫藥上可接受之鹽(較佳為單乙烷磺酸鹽形式)。

本發明之再一目標係上述醫藥組合或上述方法，其另外適用於與放射療法一起實施共治療。

本發明之再一目標係上述醫藥組合或上述方法，其係用於治療涉及細胞增殖、涉及骨髓瘤細胞之遷移或凋亡、涉及血管生成或涉及纖維化的疾病。

本發明之再一目標係上述醫藥組合或上述方法，其係用於治療所有類型癌症(包含卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、白血病、多發性骨髓瘤、及淋巴瘤)、糖尿病、牛皮癬、類風濕性關節炎、血管瘤、急性及慢性腎病、粉瘤、動脈再狹窄症、自身免疫疾病、急性炎症、哮喘、淋巴水腫、子宮內膜異位症、功能障礙性子宮出血、纖維化、肝硬化及包含年齡相關性黃斑變性在內之具有視網膜血管增殖的眼病。

本發明之再一目標係上述醫藥組合或上述方法，其係用於治療非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌(SCLC)、惡性胸膜或腹膜間皮瘤、頭頸癌、食道癌、胃癌、結直腸癌、胃腸道間質瘤(GIST)、胰腺癌、肝細胞癌、乳癌、腎細胞癌、尿道癌、前列腺癌、卵巢癌、腦瘤、肉瘤、皮膚癌、及血液細胞增生(白血病、脊髓發育不良、骨髓瘤、淋巴瘤)。

本發明之再一目標係醫藥套組，其包括含有化合物3-Z-

[1-(4-(N-((4-甲基-六氫吡嗪-1-基)-甲基羰基)-N-甲基-胺基)-苯胺基)-1-苯基-亞甲基]-6-甲氧羰基-2-吡啶酮或其醫藥上可接受之鹽(較佳為單乙烷磺酸鹽形式)之第一隔室及含有化合物N-[4-[2-(2-胺基-4,7-二氫-4-側氧基-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲醯基]-L-麩胺酸或其醫藥上可接受之鹽(較佳為二鈉鹽形式)之第二隔室，以便可同時、分開或依序投與給有需要之患者。

本發明之再一目標係化合物3-Z-[1-(4-(N-((4-甲基-六氫吡嗪-1-基)-甲基羰基)-N-甲基-胺基)-苯胺基)-1-苯基-亞甲基]-6-甲氧羰基-2-吡啶酮或其醫藥上可接受之鹽(較佳為單乙烷磺酸鹽形式)，其係用於與化合物N-[4-[2-(2-胺基-4,7-二氫-4-側氧基-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲醯基]-L-麩胺酸或其醫藥上可接受之鹽(較佳為二鈉鹽形式)組合且另外視需要與放射療法組合同時、分開或依序用於治療人類或非人類哺乳動物體涉及細胞增殖、骨髓瘤細胞之遷移或凋亡、或血管生成之疾病。

本發明之再一目標係化合物3-Z-[1-(4-(N-((4-甲基-六氫吡嗪-1-基)-甲基羰基)-N-甲基-胺基)-苯胺基)-1-苯基-亞甲基]-6-甲氧羰基-2-吡啶酮或其醫藥上可接受之鹽(較佳為單乙烷磺酸鹽形式)與化合物N-[4-[2-(2-胺基-4,7-二氫-4-側氧基-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲醯基]-L-麩胺酸或其醫藥上可接受之鹽(較佳為二鈉鹽形式)之組合的用途，其係用於製造醫藥組合製劑(視需要適用於與放射療法一起實施共治療)來同時、分開或依序用於治療人類

或非人類哺乳動物體涉及細胞增殖、骨髓瘤細胞之遷移或凋亡或血管生成的疾病。

本發明之再一目標係化合物3-Z-[1-(4-(N-((4-甲基-六氫吡嗪-1-基)-甲基羰基)-N-甲基-胺基)-苯胺基)-1-苯基-亞甲基]-6-甲氧羰基-2-吡啶酮或其醫藥上可接受之鹽(較佳為單乙烷磺酸鹽形式)與化合物N-[4-[2-(2-胺基-4,7-二氫-4-側氧基-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲醯基]-L-麩胺酸或其醫藥上可接受之鹽(較佳為二鈉鹽形式)之組合的用途，其係用於製造醫藥組合製劑，可視需要適用於特徵在於對上述化合物之目標結構具有遺傳多態性或特徵在於對上述化合物各自的目標結構具有特定表現形態的患者亞群。

【實施方式】

如上文所述，本發明係關於醫藥組合，其包括有效量之化合物3-Z-[1-(4-(N-((4-甲基-六氫吡嗪-1-基)-甲基羰基)-N-甲基-胺基)-苯胺基)-1-苯基-亞甲基]-6-甲氧羰基-2-吡啶酮或其醫藥上可接受之鹽及有效量之化合物N-[4-[2-(2-胺基-4,7-二氫-4-側氧基-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲醯基]-L-麩胺酸或其醫藥上可接受之鹽。

本文所定義之本發明組合治療可藉助同時、依序或分開投與該治療之各種組份來達成。本文所定義之組合治療可作為單一療法應用，或除本發明之組合治療外亦涉及外科或放射療法或其他化學治療劑或靶向藥劑。外科可包括在投與本文所述之組合治療之前、期間或之後實施部分或完

全腫瘤切除術的步驟。

根據本發明另一態樣，本發明治療方法之效應預計至少等同於單獨使用該治療之每一組份(亦即，單獨使用每一化合物及電離輻射)之效應的加成總和。

根據本發明另一態樣，本發明治療方法之效應預計大於單獨使用該治療之每一組份(亦即，單獨使用每一化合物及電離輻射)之效應的加成總和。

根據本發明另一態樣，本發明治療方法之效應預計為協同效應。若組合治療效应在治療上優於以習用劑量投與一種或另一種組合治療組份時可達成之效應，則組合治療定義為可提供協同效應，如藉由(例如)反應程度、反應持續時間、反應比例、穩定率、穩定持續時間、疾病進展時間、無進展之生存期或總生存期所量測。舉例而言，若組合治療效应在治療上優於單獨使用一種組份可達成之效應，則其具有協同性。另外，若單獨使用一種組份且沒有反應(或反應性較差)之患者群中因組合治療而獲得有益效應時，則該組合治療效應具有協同性。此外，若一種組份係以其習用劑量投與且另一或多種組份係以降低劑量投與，且治療效應等同於投與習用量組合治療組份可達成之效應，則組合治療效應定義為可提供協同效應，該治療效應係藉由(例如)反應程度、反應持續時間、反應比例、穩定率、穩定持續時間、疾病進展時間、無進展生存期或總生存期所量測。

具體而言，若減少一種組份之習用劑量不會破壞反應程

度、反應持續時間、反應比例、穩定率、穩定持續時間、疾病進展時間、無進展生存期或總生存期中之一或多項，尤其不會破壞反應持續時間，但較使用習用劑量之每一組份時產生較少及/或較低程度之棘手副作用，則認為存在協同作用。

如上所述，本文所定義之本發明之組合治療因其抗血管生成及/或血管通透性效應而備受關注。血管生成及/或血管通透性增強存在於多種疾病狀態中，包含癌症(包含卡波西氏肉瘤、白血病、多發性骨髓瘤及淋巴瘤)、糖尿病、牛皮癬、類風濕性關節炎、血管瘤、急性及慢性腎病、粉瘤、動脈再狹窄症、自身免疫疾病、急性炎症、哮喘、淋巴水腫、子宮內膜異位症、功能障礙性子宮出血、纖維化、肝硬化及包含年齡相關性黃斑變性在內之具有視網膜血管增殖的眼病。本發明之組合治療預計尤其可用於預防及治療諸如癌症及卡波西氏肉瘤等疾病。具體而言，本發明之該等組合治療預計可有利地減緩(例如)結腸、胰腺、腦、膀胱、卵巢、乳房、前列腺、肺及皮膚等原發性及復發性實體腫瘤的生長。本發明之組合治療預計可有利地減緩以下疾病中的腫瘤生長：肺癌(包含惡性胸膜間皮瘤、小細胞肺癌(SCLC)及非小細胞肺癌(NSCLC))、頭頸癌、食道癌、胃癌、結直腸癌、胃腸道間質瘤(GIST)、胰腺癌、肝細胞癌、乳癌、腎細胞癌及尿道癌、前列腺癌、卵巢癌、腦瘤、肉瘤、皮膚癌、及血液細胞增生(白血病、脊髓發育不良、骨髓瘤、淋巴瘤)。

更具體而言，本發明之該等組合治療預計可抑制與VEGF相關之任一形式的癌症(包含白血病、多發性骨髓瘤及淋巴瘤)，且亦可(例如)抑制與VEGF相關之彼等原發性及復發性實體腫瘤、尤其生長及擴散顯著依賴於VEGF之彼等腫瘤的生長，該等腫瘤包含(例如)結腸(包含直腸)、胰腺、腦、腎、肝細胞癌、膀胱、卵巢、乳房、前列腺、肺、外陰、皮膚及(尤其)惡性胸膜間皮瘤及NSCLC之某些腫瘤。更具體而言，本發明之組合治療預計可有利地減緩惡性胸膜間皮瘤中腫瘤之生長。更具體而言，本發明之組合治療預計可有利地減緩非小細胞肺癌(NSCLC)中腫瘤之生長。

在本發明另一態樣中，該組合預計可抑制與VEGF相關之彼等原發性及復發性實體腫瘤、尤其生長及擴散顯著依賴於VEGF之彼等腫瘤的生長。

本發明之優點在於其可能向使用該醫藥組合治療之癌症患者提供涉及一或多種下列機制之改善的臨床益處：

- 藉由兩種不同抗癌成份及目標結構之組合調劑之加成性或協同抗腫瘤效應：化合物A1係可阻抑腫瘤(再)生長及轉移擴散之針對腫瘤脈管系統(內皮細胞、周細胞、及平滑肌細胞)的抗血管生成化合物；化合物B1係與從頭DNA合成路徑相互作用之細胞毒性劑。與正常細胞不同，癌細胞在遺傳上不穩定，從而導致其不準確地複製。隨腫瘤進展，此遺傳不穩定性可產生具有不同生物特徵之腫瘤細胞亞群。

雖然諸如化合物B1等抗腫瘤治療可終止大多數腫瘤組織，然而，一些細胞純系最終會變得難以控制。在殺死治療敏感性細胞後，抗性細胞可迅速地再次分裂以恢復本質上對治療具有抵抗性之腫瘤。因此，使用所述化合物A1與化合物B1之組合同時靶向促進癌生長及擴散之不同成份可降低原發性及復發性腫瘤抵抗以及腫瘤逃避治療的風險。上述方法之組合及多模式治療對人類各種實體及血液型惡性腫瘤之有效性已得到證實，但其並非本發明之組合目標，亦即化合物A1與化合物B1之組合。在本發明之上下文中，重要的是以下事實：化合物A1主要作用於腫瘤脈管系統中之與惡性細胞相比不易於發生自發突變及抵抗性的遺傳穩定細胞。

- 藉由使用化合物A1降低瘤內壓力以增加癌病變中化合物B1之可用性來獲得加成性或協同抗腫瘤效應。使用化合物A1進行治療可顯著降低血管密度及通透性，由此促使淨腫瘤灌注增加及瘤內壓力降低。此過程可使得腫瘤病變內諸如化合物B1等分子之可用性增加。
- 使用化合物B1進行化學療法介入後，在使用或不使用放射療法之情況下藉由化合物A1來預防前血管生成回彈。使用化合物B1或使用放射療法實施習用化學療法後，可能產生所謂的可溶前血管生成因子及衍生自骨髓之循環系統內皮細胞之前血管生成回

彈，其可減小治療效應且幫助腫瘤補償由化合物B1或放射療法所引起的損害。在無化合物B1或無放射療法之中斷期間，藉由使用化合物A1實施連續治療來消除此效應可破壞此穩健的修復過程且產生增強且更持久的抗腫瘤效應。

- 維持使用化合物A1與B1之組合、或在使用化合物A1與B1之組合後僅使用化合物A1、或僅使用化合物B1然後使用化合物A1達成之腫瘤響應或腫瘤穩定。
- 儘管其優點已得以證實，但使用習用化學療法(例如使用化合物B1)進行治療主要受限於其在分裂健康組織方面之不可避免的毒性及通常相對迅速地出現腫瘤抵抗性及後續腫瘤復發或進展。因此，可維持使用化學療法(此處係使用化合物B1)所達成之益處的方式對於癌症患者而言極其重要且很有價值。作為使用化合物B1進行治療之附加措施以及在使用化合物B1進行治療完成後使用化合物A1進行治療可能達成該目標，此可藉由腫瘤響應持續時間或腫瘤穩定持續時間、無進展生存期及總生存期之延長來評價。自化學療法完成後復發性卵巢癌患者收集之單獨使用化合物A1進行維持治療之以下臨床階段II數據進一步支持維持治療之觀念。

臨床前研究結果

為分析藉由VEGFR信號級聯干擾來抑制腫瘤血管生成與確立之使用化合物B1之NSCLC抗增殖治療形式的組合抗腫

瘤效應，實施下列活體內實驗。隨機選擇攜帶確立之皮下 Calu-6 異種移植物(人類 NSCLC 腫瘤細胞系)之裸小鼠且僅使用化合物 B1 或化合物 A1 或使用該兩種藥物之組合進行治療。在治療 38 天後，對照治療小鼠之腫瘤達到終點且平均體積為約 1400 mm³。圖 1 之結果顯示，與單獨藥劑治療(T/C 值分別為 33% 及 46%) 相比，次優劑量之化合物 A1 與化合物 B1 之組合可提高抗腫瘤功效，其中 T/C 值為 15%。

圖 2 之結果顯示在該腫瘤實驗期間施加之劑量不會導致所治療小鼠重量減輕。治療組中之小鼠重量增加較對照小鼠之重量為低，但仍耐受良好。

階段 I 研究結果

實施另一研究(即階段 I、開放標籤劑量遞增研究)以在先前經治療之復發性晚期 NSCLC 患者中研究化合物 A1 及標準劑量之化合物 B1 之組合。新穎治療方案之潛在加成性或協同效應可使得該等藥劑之組合與僅使用單一藥劑相比尤其適用於治療晚期 NSCLC 患者。

該試驗之主要目標在於測定化合物 A1 與標準劑量之化合物 B1 之組合的安全性、耐受性、最大耐受劑量(MTD)及藥物動力學。

方法

先前使用一種一線鉑基化學療法方案治療之晚期 NSCLC 患者(PS 0-1)適用於該試驗。該試驗係開放標籤、劑量遞增設計，其中化合物 A1 之起始劑量為 100 mg bid 且在第 2-21 天服用，其與在 21 天週期之第 1 天以 10 分鐘靜脈輸注形

式給與之標準劑量化合物B1 (500 mg/m²)組合使用。可對患者實施最少4個週期及最多6個週期組合治療之治療，且視需要在組合階段完成後實施化合物A1單一療法。以50 mg/群之劑量遞增化合物A1直至確定MTD劑量。MTD定義為化合物A1之劑量，其為低於第一治療週期中6名患者中有2名或更多名經受劑量限制性毒性(DLT)之劑量的一劑量群。在篩選時及在每隔一個治療週期後，根據RECIST(實體腫瘤之響應評價標準(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors))來實施腫瘤評價。

結果

在該研究中，總共有26名患者(13名男性，13名女性，中值年齡61.5歲)且12名接受MTD。經測定，與標準劑量化合物B1組合之化合物A1的MTD劑量為200 mg *bid* (一天兩次)。通常，化合物A1與化合物B1之組合耐受良好。在第一治療過程期間，7名患者產生劑量限制性毒性(DLT)：6名接受100 mg化合物A1 *bid*之患者中有1名，6名接受150 mg化合物A1 *bid*之患者中有1名，12名接受200 mg化合物A1 *bid*之患者中有3名，且2名接受250 mg化合物A1 *bid*之患者中有2名。該等DLT包含高肝酶、胃腸道事件(包含嘔吐及噁心)、疲勞及意識錯亂且皆係3級CTC(Common Toxicity Criteria of the National Institute of Health)。該等事件在中斷研究給藥後消除。在研究中未出現4級CTC事件。根據RECIST評價之最佳響應包含(評價20名患者之響應)1名完全響應(CR)及13名患者具有穩定疾病(SD)。使CR

患者維持化合物A1單一療法達63週以上。根據研究者之評價，26名所治療患者中有一半具有穩定疾病(SD)作為最佳總體響應，而最大耐受劑量(MTD)群具有58.3% SD作為最佳總體響應。所有患者之中值無進展生存期(PFS)為5.4個月。

結論

在該研究中，化合物A1與化合物B1之組合在先前經治療之NSCLC患者中顯示具有安全性且耐受良好。當與劑量為500 mg/m²(用於NSCLC治療之培美曲塞的推薦劑量)之化合物B1一起給與時，化合物A1的最大耐受劑量(MTD)為200 mg *bid*(一天兩次)。在該試驗中，在少數所治療患者中觀察到臨床功效信號。3年來，一名患者一直具有完全響應。

階段II研究結果

晚期非小細胞肺癌患者之階段II試驗

該研究係在經歷至少一次先前化學療法方案失敗之晚期非小細胞肺癌患者中以兩種不同劑量口服投與化合物A1之階段II雙盲隨機研究來實施。所評價之主要功效終點為響應率及至進展時間。重要的二級終點係生存期及化合物A1之耐受性。

方法

隨機指定患者接受每日兩次250 mg或每日兩次150 mg劑量的化合物A1。在阻止長期治療之異常毒性的情況下，化合物A1之劑量可逐步降至不低於每日兩次100 mg。對患者

進行治療直至診斷出潛在肺癌疾病之進展。為分析主要終點，根據RECIST標準，進展性疾病定義為腫瘤進展之放射性證據。

結果

該隨機研究總共招入73名患者，其中36名患者以250 mg劑量每日服用兩次且37名患者以150 mg劑量每日服用兩次。

ECOG體能狀態評分為0-5之範圍，醫生及研究者使用該標準來評價患者之疾病進展情況、評價疾病對患者日常生活能力之影響情況、及確定適宜之治療及預後(Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5:649-655, 1982)。無進展生存期(PFS)定義為在治療期間及之後截至患者所患有之疾病惡化時其存活之時間長度。總生存期(OS)定義為患者診斷為患有疾病或對疾病進行治療後其存活的時間長度。

就中值無進展生存期(PFS)(48天對53天)而言，每日兩次150 mg及每日兩次250 mg之化合物A1係等效的。對於接受150 mg劑量之患者而言，相應總生存期(OS)為144天，且對於接受250 mg劑量之患者而言，相應總生存期為208天。對於基線ECOG為0或1之患者而言，中值PFS大於所有患者；對於所有患者而言，中值PFS與劑量無關(每日兩次150 mg：81天；每日兩次250 mg：85天)。在ECOG為0或1

之亞群中，接近60%之患者達成臨床益處；基線ECOG為2之17名患者中有1名具有穩定疾病。一名每日兩次使用250 mg化合物A1進行治療之患者的腫瘤尺寸在9個月內持續降低74%(部分響應)。所有患者(ECOG 0-2)之中值總生存期(OS)為153天，且ECOG值為0-1之患者的中值OS為264天。

結論

化合物A1在ECOG體能評分為0-1之非小細胞肺癌患者中之功效展示令人鼓舞現象。沒有證據表明化合物A1之兩種劑量之間存在功效差異。

晚期卵巢癌患者之階段II維持試驗

實施雙盲、隨機階段II試驗來評價化合物A1作為經歷卵巢癌早期(在先前化學療法後12個月內，對鉑基標準療法顯示相對不應性)復發之患者群之維持治療的功效及安全性。在復發之細胞毒性誘導治療達成臨床益處後，開始使用化合物A1進行治療來維持此益處。該試驗之目的在於研究化合物A1與安慰劑相比之治療潛力，亦即，化合物A1是否展示由緊接之先前細胞毒性方案誘導之復發療法的臨床益處持續現象(目標響應或腫瘤穩定)。該試驗之主要功效終點為在開始使用化合物A1治療後9個月時之無進展生存率(PFSR)。評價分別在3個月及6個月時之PFS率及至下一抗腫瘤治療之時間等二級終點。

方法

隨機指定患者接受每日兩次250 mg劑量之化合物A1或匹配安慰劑。在阻止長期治療之異常毒性之情況下，化合物

A1或匹配安慰劑之劑量可逐步降至不低於每日兩次100 mg。對患者進行治療直至診斷出潛在卵巢癌疾病之進展。為分析主要終點，進展性疾病定義為放射性遞增、或腫瘤標記(CA-125)遞增。

結果

總共84名患者參與試驗。44名患者隨機接受每日兩次250 mg劑量之化合物A1，且40名患者接受匹配安慰劑。化合物A1組中之一名患者被排除在外而不實施分析。總之，患者特性在各治療組之間平衡良好，只是在化合物A1組中之患者預後較差(較多患者具有轉移、尤其具有肝轉移，平均基線CA-125較高，較高百分比之患者隨後需進行一系列治療[2種或更多種先前療法])。

根據2008年11月19日輸出之初步數據，在9個月(36週)時PFS率在化合物A1組中為16.5%，且在安慰劑組中為6.4%。在6個月(24週)時PFS率在化合物A1組中為28.3%，且在安慰劑組中為19.2%。在3個月(12週；常規成像之第一時間點)時各組間之PFS率並無差別。總之，使用化合物A1進行治療之患者保持無進展之可能性較高。在化合物A1組中，對所有5名維持治療直至9個月之研究時間結束的患者進行治療。

進展性疾病可僅根據腫瘤標記之增加(「腫瘤標記遞增」)而診斷出來。基於放射性數據，忽視腫瘤標記遞增，使用化合物A1治療之患者的中值至進展時間為143天(95% CI, 82-175天)，且使用安慰劑者為85天(95% CI,

78-89天)。化合物A1組中之腫瘤標記遞增與放射性遞增之間的時間亦較長。

結論

試驗分析表明，作為長期治療給與之化合物A1可藉由延遲所治療腫瘤疾病之進一步進展而在維持使用化學療法所達成之臨床益處方面起作用。受毒性影響之劑量降至不低於100 mg(每日兩次)係適宜的。

其他實施例

除上文已闡述之彼等物質外，本發明組合之化合物之其他醫藥上可接受之鹽可(例如)包含酸加成鹽。該等酸加成鹽包含(例如)可提供醫藥上可接受之陰離子之無機或有機酸(例如，鹵化氫或硫酸或磷酸、或三氟乙酸、檸檬酸或馬來酸)的鹽。此外，醫藥上可接受之鹽可使用可提供醫藥上可接受之陽離子之無機或有機鹼來形成。該等無機或有機鹼之鹽包含(例如)鹼金屬鹽(例如鈉鹽或鉀鹽)及鹼土金屬鹽(例如鈣鹽或鎂鹽)。

根據本發明，若適宜，可使用一或多種醫藥上可接受之賦形劑或載劑來調配該組合之化合物。可用於本發明範圍內之化合物A1與B1之適宜調配物已闡述於與該等化合物相關之文獻及專利申請案中。該等調配物係以引用方式併入本文中。

在本發明另一較佳實施例中，式A1化合物之調配物為活性物質之脂質懸浮液，其較佳包括脂質載劑、增稠劑及助流劑/增溶劑，最佳地，其中脂質載劑係選自玉米油甘油

酯、二乙二醇單乙醚、乙醇、甘油、四氫呋喃聚乙二醇醚、聚乙二醇甘油辛醯基癸酸酯、聚乙二醇甘油亞油酸酯、中鏈偏甘油酯、中鏈三酸甘油酯、聚乙二醇300、聚乙二醇400、聚乙二醇600、聚煙氧基蓖麻油、聚煙氧基氫化蓖麻油、丙二醇單辛酸酯、丙二醇單月桂酸酯、精製大豆油、三醋精、檸檬酸三乙酯、或其混合物，增稠劑係選自形成油凝膠之賦形劑(例如膠體二氧化矽或膨潤土)、或高黏度親脂性或兩性賦形劑(例如聚煙氧基氫化蓖麻油、氫化植物油、聚乙二醇甘油-羥基硬脂酸酯、聚乙二醇甘油-蓖麻油酸酯或硬質脂肪)，且助流劑/增溶劑係選自卵磷脂、視需要另外包括一或多種聚乙二醇甘油，較佳選自聚乙二醇甘油-羥基硬脂酸酯或聚乙二醇甘油-蓖麻油酸酯。脂質懸浮液調配物可藉由文獻中已知之製備調配物之習用方法來製得，亦即，在預定溫度下，以預定順序混合各成份，以獲得均質懸浮液。

上述調配物較佳可納入醫藥膠囊中，該醫藥膠囊較佳為特徵在於膠囊殼包括(例如)甘油作為增塑劑之軟質明膠膠囊，或為視需要具有封口或封箍之硬質明膠膠囊或羥丙基甲基纖維素(HPMC)膠囊。膠囊醫藥劑型可藉由文獻中已知之製備膠囊的習用方法製得。軟質明膠膠囊可藉由文獻中已知之製備軟質明膠膠囊的習用方法製得，例如 Swarbrick, Boylann, Encyclopedia of pharmaceutical technology, Marcel Dekker, 1990, 第2卷, 第269頁及其後或 Lachmann 等人, 「The Theory and Practice of Industrial

Pharmacy」，第二版，第404-419頁，1976中所闡述之「旋轉模程序(rotary die procedure)」，或使用其他程序，例如彼等(例如)Jimerson R. F.等人，「Soft gelatin capsule update」，Drug Dev. Ind. Pharm.,第12卷，第8-9期，第1133-44頁，1986中所闡述者。

上述調配物或上述膠囊之使用劑量可介於0.1 mg活性物質/kg體重至20 mg活性物質/kg體重、較佳0.5 mg活性物質/kg體重至4 mg活性物質/kg體重之間。

可將上述膠囊封裝入適宜玻璃容器或撓性塑膠容器中、或鋁袋或雙層塑膠袋中。

下列載劑系統(調配物)、軟質明膠膠囊、主體封裝材料、及製造方法之實例係用於闡釋本發明且無論如何不應理解為限制其範圍。

載劑系統(調配物)、軟質明膠膠囊、主體封裝材料、及製備化合物A1之脂質懸浮液調配物之製造方法的實例

所有實例1-10中之活性物質皆係3-Z-[1-(4-(N-((4-甲基-六氫吡嗪-1-基)-甲基羰基)-N-甲基-胺基)-苯胺基)-1-苯基-亞甲基]-6-甲氧羰基-2-吡啶酮-單乙烷磺酸鹽(化合物A1)。

實例1

基於脂質之載劑系統

調配物	A	B	C
成份	[%]	[%]	[%]
活性物質	43.48	43.48	43.48

甘油三酯，中鏈	28.70	37.83	38.045
硬質脂肪	27.39	18.26	18.26
卵磷脂	0.43	0.43	0.215
總計(填充混合物)	100.00	100.00	100.00

實例 2

具有額外表面活性劑之基於脂質之載劑系統

成份	[%]
活性物質	42.19
甘油三酯，中鏈	41.77
硬質脂肪	12.66
Cremophor RH40	2.95
卵磷脂	0.42
總計(填充混合物)	100.00

實例 3

親水性載劑系統

成份	[%]
活性物質	31.75
甘油85%	3.17
純水	4.76
聚乙二醇600	58.10
聚乙二醇4000	2.22
總計(填充混合物)	100.00

實例 4

含有 50 mg 活性物質之軟質明膠膠囊

		調配物A	調配物B	調配物C
成份	功能	mg/膠囊	mg/膠囊	mg/膠囊
活性物質	活性成份	60.20	60.20	60.20
甘油三酯，中鏈	載劑	40.95	53.70	54.00
硬質脂肪	增稠劑	38.25	25.50	25.50
卵磷脂	潤濕劑/助流劑	0.60	0.60	0.30
明膠	成膜劑	72.25	72.25	72.25
甘油85%	增塑劑	32.24	32.24	32.24
二氧化鈦	著色劑	0.20	0.20	0.20
氧化鐵A	著色劑	0.32	0.32	0.32
氧化鐵B	著色劑	0.32	0.32	0.32
總膠囊重量		245.33	245.33	245.33

實例 5

含有 100 mg 活性物質之軟質明膠膠囊

		調配物A	調配物B	調配物C
成份	功能	mg/膠囊	mg/膠囊	mg/膠囊
活性物質	活性成份	120.40	120.40	120.40
甘油三酯，中鏈	載劑	81.90	107.40	106.8
硬質脂肪	增稠劑	76.50	51.00	51.00
卵磷脂	潤濕劑/助流劑	1.20	1.20	1.80
明膠	成膜劑	111.58	111.58	111.58
甘油85%	增塑劑	48.79	48.79	48.79
二氧化鈦	著色劑	0.36	0.36	0.36
氧化鐵A	著色劑	0.06	0.06	0.06
氧化鐵B	著色劑	0.17	0.17	0.17
總膠囊重量		440.96	440.96	440.96

實例 6

含有 125 mg 活性物質之軟質明膠膠囊

		調配物A	調配物B	調配物C
成份	功能	mg/膠囊	mg/膠囊	mg/膠囊
活性物質	活性成份	150.50	150.50	150.50
甘油三酯，中鏈	載劑	102.375	134.25	133.5
硬質脂肪	增稠劑	95.625	63.75	63.75
卵磷脂	潤濕劑/助流劑	1.50	1.50	2.25
明膠	成膜劑	142.82	142.82	142.82
甘油85%	增塑劑	62.45	62.45	62.45
二氧化鈦	著色劑	0.47	0.47	0.47
氧化鐵A	著色劑	0.08	0.08	0.08
氧化鐵B	著色劑	0.22	0.22	0.22
總膠囊重量		556.04	556.04	556.04

實例 7

含有 150 mg 活性物質之軟質明膠膠囊

		調配物A	調配物B	調配物C
成份	功能	mg/膠囊	mg/膠囊	mg/膠囊
活性物質	活性成份	180.60	180.60	180.60
甘油三酯，中鏈	載劑	122.85	161.10	160.20
硬質脂肪	增稠劑	114.75	76.50	76.50
卵磷脂	潤濕劑/助流劑	1.80	1.80	2.70
明膠	成膜劑	142.82	142.82	142.82
甘油85%	增塑劑	62.45	62.45	62.45
二氧化鈦	著色劑	0.47	0.47	0.47
氧化鐵A	著色劑	0.08	0.08	0.08
氧化鐵B	著色劑	0.22	0.22	0.22
總膠囊重量		626.04	626.04	626.04

實例 8

含有 200 mg 活性物質之軟質明膠膠囊

		調配物A	調配物B	調配物C
成份	功能	mg/膠囊	mg/膠囊	mg/膠囊
活性物質	活性成份	240.80	240.80	240.80
甘油三酯，中鏈	載劑	163.30	214.80	216.00
硬質脂肪	增稠劑	153.50	102.00	102.00
卵磷脂	潤濕劑/助流劑	2.40	2.40	1.20
明膠	成膜劑	203.19	203.19	203.19
甘油85%	增塑劑	102.61	102.61	102.61
二氧化鈦	著色劑	0.57	0.57	0.57
氧化鐵A	著色劑	0.90	0.90	0.90
氧化鐵B	著色劑	0.90	0.90	0.90
總膠囊重量		868.17	868.17	868.17

實例 9

用於封裝上述實例 1-4 之軟質明膠膠囊之主體封裝材料可為鋁袋或雙層塑膠袋。

實例 10

下文將闡述製備活性物質脂質懸浮液調配物之製造方法及包裝方法。

- a. 在處理單元中預混合硬質脂肪及部分中鏈甘油三酯。隨後添加卵磷脂、剩餘中鏈甘油三酯及活性物質。將懸浮液混合、均質化、除氣且最後篩分以製備調配物(填充混合物)。
- b. 在高溫下混合並溶解明膠基本物質組份。然後，添加相應著色劑及額外水並混合，製得著色明膠物質。

- c. 在調節包裝機器後，使用旋轉模製程將填充混合物及著色明膠物質處理成軟質明膠膠囊。該製程係(例如)闡述於 Swarbrick, Boylann, Encyclopedia of pharmaceutical technology, Marcel Dekker, 1990, 第2卷, 第269頁及其後中。
- d. 包裝後，使用經丙酮變性之乙醇(含有少量 Phosal® 53 MCT, 此處用作抗黏劑)去除膠囊表面上之潤滑劑中鏈甘油三酯的痕跡。
- e. 使用旋轉乾燥器實施初次乾燥。對於最終乾燥步驟而言，將膠囊置於託盤中。乾燥係在 15°C -26°C 及低相對濕度下實施。
- f. 在對膠囊進行 100% 外觀檢查以分離變形或滲漏之膠囊後，按尺寸對膠囊進行分類且進一步使用經丙酮變性之乙醇進行洗滌。
- g. 最後，使用膠版印刷技術或噴墨印刷技術來壓印膠囊。或者，使用帶狀印刷技術來製得膠囊壓印，在該技術中，在包裝步驟c之前壓印明膠帶。

可根據已知臨床實踐來投與化合物 B1(培美曲塞)。例如在 NSCLC 中，推薦之培美曲塞劑量為藉由 10 分鐘靜脈輸注給與 500 mg/m²，其係在每一 21 天週期之第一天投與。

劑量及方案可根據具體疾病狀態及患者之總體狀況而有所變化。若除本發明之組合治療外還使用一或多種其他化學治療劑，則劑量及方案亦可有所變化。方案可由治療任一具體患者之執業醫師確定。

可根據臨床放射療法中之已知實踐來實施放射療法。電離輻射之劑量係臨床放射療法中使用之彼等已知劑量。所用放射療法包含(例如)使用 γ 射線、X射線、及/或自放射性同位素直接遞送輻射。DNA損傷因素之其他形式亦包含於本發明中，例如微波及UV輻照。舉例而言，X射線可以日劑量1.8-2.0 Gy投與，每週投與5天並持續5-6週。通常，總分次劑量介於45-60 Gy之間。可投與例如5-10 Gy之單次較大劑量作為放射療程之一部分。單次劑量可在手術中投與。可使用超分割放射療法，藉此在一定時間段內有規律地投與小劑量之X射線，例如在數天內投與0.1 Gy/小時。對於放射性同位素而言，劑量範圍差異較大，且端視同位素之半衰期、所發射輻射之強度及類型、及細胞吸收而定。

特定疾病狀態之治療性或預防性治療所需每一療法之劑量大小必須端視所治療主體、投與途徑及所治療病症之嚴重程度而有所變化。因此，最佳劑量可由治療任一具體患者之執業醫師確定。舉例而言，可能需要或期望降低組合治療組份之上述劑量以降低毒性。

【圖式簡單說明】

圖1：在不實施治療(對照治療組之T/C值在實驗結束時等於100%)、使用化合物A1治療後(T/C值為33%)、使用化合物B1治療後(T/C值為46%)及使用化合物A1與化合物B1之組合治療後(T/C值為15%)Calu-6 NSCLC異種移植物之腫瘤體積隨時間的變化；及

圖2：在如圖1中所示之治療期間動物的體重變化%。

第098118817號專利申請案
中文申請專利範圍替換本(103年4月)

P1~4

七、申請專利範圍

1. 一種醫藥組合，其包括化合物3-Z-[1-(4-(N-((4-甲基-六氫吡嗪-1-基)-甲基羰基)-N-甲基-胺基)-苯胺基)-1-苯基-亞甲基]-6-甲氧羰基-2-吡啶酮或其醫藥上可接受之鹽及化合物N-[4-[2-(2-胺基-4,7-二氫-4-側氧基-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲醯基]-L-麩胺酸或其醫藥上可接受之鹽。
2. 如請求項1之醫藥組合，其中該化合物3-Z-[1-(4-(N-((4-甲基-六氫吡嗪-1-基)-甲基羰基)-N-甲基-胺基)-苯胺基)-1-苯基-亞甲基]-6-甲氧羰基-2-吡啶酮之該醫藥上可接受之鹽係其單乙烷磺酸鹽形式。
3. 如請求項1之醫藥組合，其中該化合物N-[4-[2-(2-胺基-4,7-二氫-4-側氧基-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲醯基]-L-麩胺酸之該醫藥上可接受之鹽係其二鈉鹽形式。
4. 如請求項1之醫藥組合，其包括該化合物3-Z-[1-(4-(N-((4-甲基-六氫吡嗪-1-基)-甲基羰基)-N-甲基-胺基)-苯胺基)-1-苯基-亞甲基]-6-甲氧羰基-2-吡啶酮之單乙烷磺酸鹽形式及該化合物N-[4-[2-(2-胺基-4,7-二氫-4-側氧基-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲醯基]-L-麩胺酸之二鈉鹽形式。
5. 如請求項1至4中任一項之醫藥組合，其呈供同時、分開或依序使用之組合製劑形式。
6. 如請求項1至4中任一項之醫藥組合，其另外適用於與放

射療法一起進行共治療。

7. 如請求項1至4中任一項之醫藥組合，其用於治療涉及細胞增殖、涉及骨髓瘤細胞之遷移或凋亡、涉及血管生成、或涉及纖維化之疾病。
8. 如請求項1至4中任一項之醫藥組合，其用於治療選自以下之疾病：癌症、糖尿病、牛皮癬、類風濕性關節炎、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、血管瘤、急性及慢性腎病、粉瘤、動脈再狹窄症、自身免疫疾病、急性炎症、哮喘、淋巴水腫、子宮內膜異位症、功能障礙性子宮出血、纖維化、肝硬化及具有視網膜血管增殖之眼病。
9. 如請求項1至4中任一項之醫藥組合，其用於治療選自以下之疾病：非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌(SCLC)、惡性胸膜或腹膜間皮瘤、頭頸癌、食道癌、胃癌、結直腸癌、胃腸道間質瘤(GIST)、胰腺癌、肝細胞癌、乳癌、腎細胞癌、尿道癌、前列腺癌、卵巢癌、腦瘤、肉瘤、皮膚癌及血液細胞增生。
10. 一種化合物3-Z-[1-(4-(N-((4-甲基-六氫吡嗪-1-基)-甲基羰基)-N-甲基-胺基)-苯胺基)-1-苯基-亞甲基]-6-甲氧羰基-2-吡啶酮或其醫藥上可接受之鹽與化合物N-[4-[2-(2-胺基-4,7-二氫-4-側氧基-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲醯基]-L-麩胺酸或其醫藥上可接受之鹽之組合的用途，其係用於製造醫藥組合製劑，供同時、分開或依序用於治療人類或非人類哺乳動物體涉及細胞增殖、骨

髓瘤細胞之遷移或凋亡、或血管生成的疾病。

11. 如請求項10之用途，其中該醫藥組合製劑適用於與放射療法一起進行共治療。
12. 如請求項10或11之用途，其中該醫藥組合製劑適用於特徵在於對該組合化合物之目標物具有遺傳多態性或特徵在於對該組合化合物各自的目標物具有特定表現形態的患者亞群。
13. 如請求項10之用途，其中該化合物3-Z-[1-(4-(N-((4-甲基-六氫吡嗪-1-基)-甲基羰基)-N-甲基-胺基)-苯胺基)-1-苯基-亞甲基]-6-甲氧羰基-2-吡啶酮之該醫藥上可接受之鹽係其單乙烷磺酸鹽。
14. 如請求項10之用途，其中該化合物N-[4-[2-(2-胺基-4,7-二氫-4-側氧基-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲醯基]-L-麩胺酸之該醫藥上可接受之鹽係其二鈉鹽。
15. 如請求項10、11、13及14中任一項之用途，其中該疾病係選自癌症、糖尿病、牛皮癬、類風濕性關節炎、卡波西氏肉瘤、血管瘤、急性及慢性腎病、粉瘤、動脈再狹窄症、自身免疫疾病、急性炎症、哮喘、淋巴水腫、子宮內膜異位症、功能障礙性子宮出血、纖維化、肝硬化及具有視網膜血管增殖的眼病。
16. 如請求項10、11、13及14中任一項之用途，其中該疾病係選自非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌(SCLC)、惡性胸膜或腹膜間皮瘤、頭頸癌、食道癌、胃癌、結直腸癌、胃腸道間質瘤(GIST)、胰腺癌、肝細胞癌、乳癌、

腎細胞癌、尿道癌、前列腺癌、卵巢癌、腦瘤、肉瘤、皮膚癌及血液細胞增生。

17. 一種醫藥套組，其包括含有化合物3-Z-[1-(4-(N-((4-甲基-六氫吡嗪-1-基)-甲基羰基)-N-甲基-胺基)-苯胺基)-1-苯基-亞甲基]-6-甲氧羰基-2-吡啶酮或其醫藥上可接受之鹽之第一隔室及含有化合物N-[4-[2-(2-胺基-4,7-二氫-4-側氧基-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲醯基]-L-麩胺酸或其醫藥上可接受之鹽之第二隔室，以便可同時、分開或依序投與給有需要之患者。
18. 如請求項17之醫藥套組，其中該第一隔室包括該化合物3-Z-[1-(4-(N-((4-甲基-六氫吡嗪-1-基)-甲基羰基)-N-甲基-胺基)-苯胺基)-1-苯基-亞甲基]-6-甲氧羰基-2-吡啶酮之單乙烷磺酸鹽形式。
19. 如請求項17之醫藥套組，其中該第二隔室包括該化合物N-[4-[2-(2-胺基-4,7-二氫-4-側氧基-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲醯基]-L-麩胺酸之二鈉鹽形式。

八、圖式：

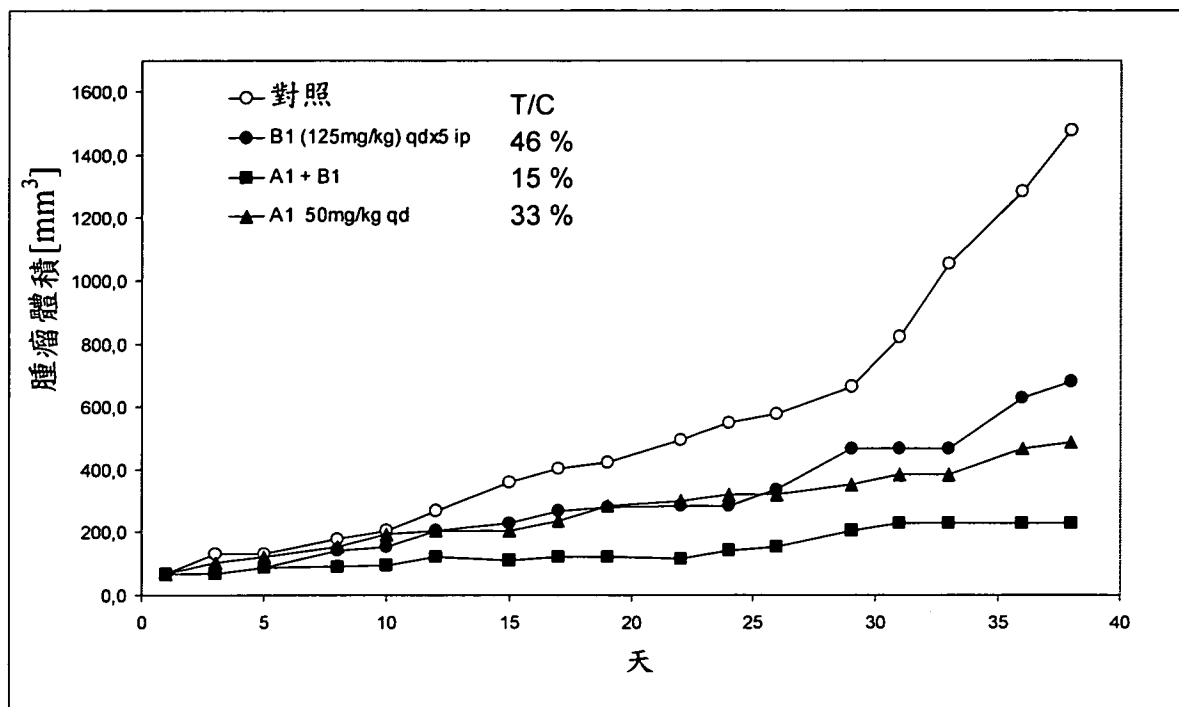


圖 1

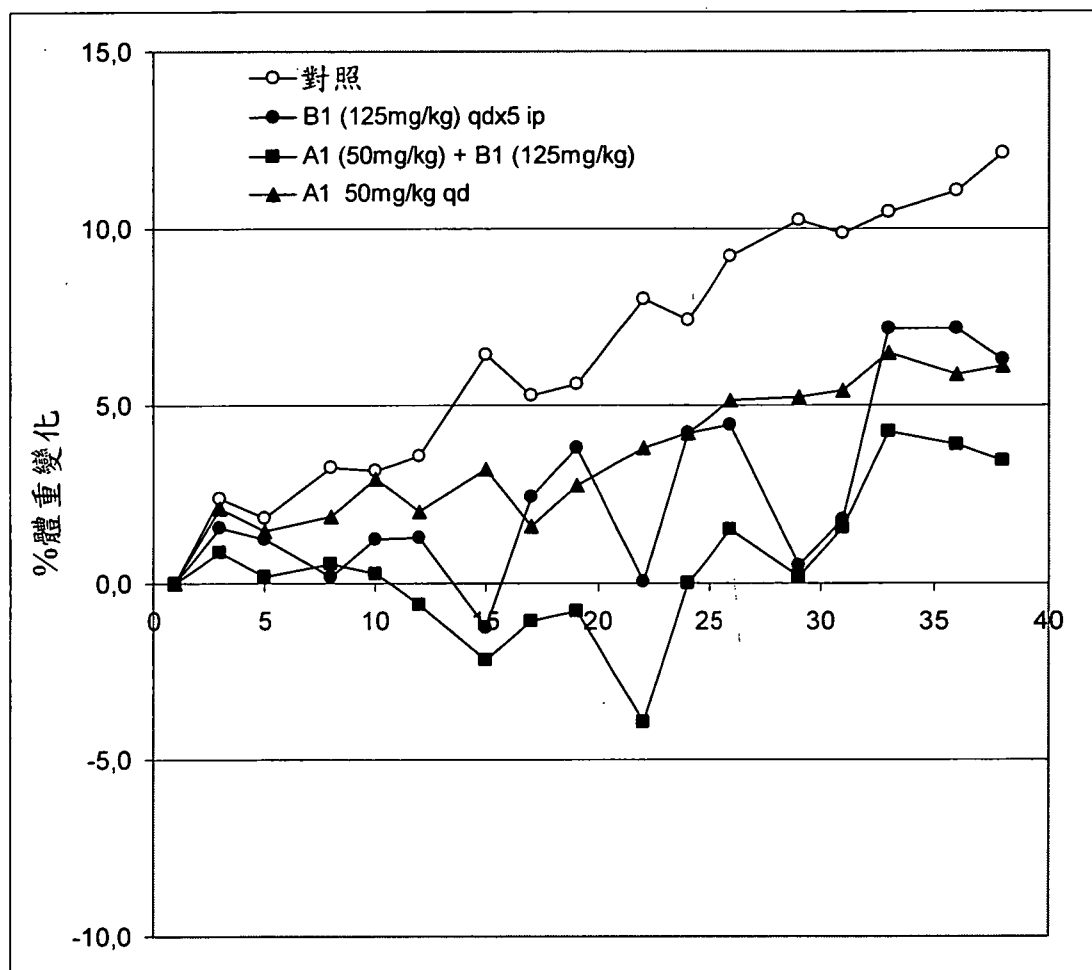


圖 2