



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201713326 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：105114527

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 05 月 11 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/336 (2006.01)

A61K31/282 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2015/05/12

美國

14/710,240

(71)申請人：德瑪製藥公司(加拿大) DEL MAR PHARMACEUTICALS (CA)

加拿大

(72)發明人：巴察 傑夫 A BACHA, JEFFREY A. (US)；布朗 丹尼斯 M BROWN, DENNIS M.

(US)；史丹努 安 (CA)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：44 項 圖式數：19 共 311 頁

(54)名稱

二脫水半乳糖醇及其類似物或衍生物與含鉑抗腫瘤劑的組合治療肺及腦轉移之非小細胞惡性腫瘤的用途

USE OF DIANHYDROGALACTITOL AND ANALOGS OR DERIVATIVES THEREOF IN COMBINATION WITH PLATINUM-CONTAINING ANTINEOPLASTIC AGENTS TO TREAT NON-SMALL-CELL CARCINOMA OF THE LUNG AND BRAIN METASTASES

(57)摘要

一種二脫水半乳糖醇之用途，其為非小細胞肺惡性腫瘤(NSCLC)及卵巢癌，及包括 NSCLC 腦轉移之其他惡性病型態，提供新穎之醫療模式。二脫水半乳糖醇之作用為 DNA 之烷化劑，造成 N⁷ 甲基化。二脫水半乳糖醇可以有效壓制癌幹細胞生長，且具有活性對抗已對替莫唑多 (temozolomide)、順鉑(cisplatin)、與酪胺酸激酶抑制劑產生頑抗性之腫瘤；該藥物之作用與 MGMT 修補機轉無關。二脫水半乳糖醇可與其他抗腫瘤劑共同使用，且可具有加成效應或超加成效應。

The use of dianhydrogalactitol provides a novel therapeutic modality for the treatment of non-small-cell lung carcinoma (NSCLC) and ovarian cancer, as well as other types of malignancy, including brain metastases of NSCLC. Dianhydrogalactitol acts as an alkylating agent on DNA that creates N⁷ methylation. Dianhydrogalactitol is effective in suppressing the growth of cancer stem cells and is active against tumors that are refractory to temozolomide, cisplatin, and tyrosine kinase inhibitors; the drug acts independently of the MGMT repair mechanism. Dianhydrogalactitol can be used together with other anti-neoplastic agents and can possess additive or super-additive effects.

發明摘要

※申請案號：105114529

※申請日：105.5.11

※IPC分類：

A61K^{31/336} (2006.01)A61K^{31/82} (2006.01)A61P^{35/00} (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

二脫水半乳糖醇及其類似物或衍生物與含鉑抗腫瘤劑的組合治療肺及腦轉移之非小細胞惡性腫瘤的用途

USE OF DIANHYDROGALACTITOL AND ANALOGS OR DERIVATIVES THEREOF IN COMBINATION WITH PLATINUM-CONTAINING ANTINEOPLASTIC AGENTS TO TREAT NON-SMALL-CELL CARCINOMA OF THE LUNG AND BRAIN METASTASES

【中文】

一種二脫水半乳糖醇之用途，其為非小細胞肺惡性腫瘤(NSCLC)及卵巢癌，及包括 NSCLC 腦轉移之其他惡性病型態，提供新穎之醫療模式。二脫水半乳糖醇之作用為 DNA 之烷化劑，造成 N⁷ 甲基化。二脫水半乳糖醇可以有效壓制癌幹細胞生長，且具有活性對抗已對帝盟多 (temozolomide)、順鉑(cisplatin)、與酪胺酸激酶抑制劑產生頑抗性之腫瘤；該藥物之作用與 MGMT 修補機轉無關。二脫水半乳糖醇可與其他抗腫瘤劑共同使用，且可具有加成效應或超加成效應。

【英文】

The use of dianhydrogalactitol provides a novel therapeutic modality for the treatment of non-small-cell lung carcinoma (NSCLC) and ovarian cancer, as well as other types of malignancy, including brain metastases of NSCLC. Dianhydrogalactitol acts as an alkylating agent on DNA that creates N⁷ methylation. Dianhydrogalactitol is effective in suppressing the growth of cancer stem cells and is active against tumors that are refractory to temozolomide, cisplatin, and tyrosine kinase inhibitors; the drug acts independently of the MGMT repair mechanism. Dianhydrogalactitol can be used together with other anti-neoplastic agents and can possess additive or super-additive effects.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：無。

本案的圖為實驗數據，並非本案的代表圖。故本案無指定代表圖。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

二脫水半乳糖醇及其類似物或衍生物與含鉑抗腫瘤劑的組合治療肺及腦轉移之非小細胞惡性腫瘤的用途

USE OF DIANHYDROGALACTITOL AND ANALOGS OR DERIVATIVES THEREOF IN COMBINATION WITH PLATINUM-CONTAINING ANTINEOPLASTIC AGENTS TO TREAT NON-SMALL-CELL CARCINOMA OF THE LUNG AND BRAIN METASTASES

相關申請案之交叉文獻

【0001】本申請案主張 J.A. Bacha 等人之 PCT 專利申請案序號 PCT/US2015/0244562(申請日 2015 年 4 月 6 日)，標題為「Use of Dianhydrogalactitol and Analogs and Derivatives Thereof to Treat Non-Small-Cell Carcinoma of the Lung and Ovarian Cancer」之權益，其進一步主張 J.A. Bacha 等人之美國臨時專利申請案序號 61/975,587(申請日 2014 年 4 月 4 日)，標題為「Use of Dianhydrogalactitol and Analogs and Derivatives Thereof to Treat Non-Small-Cell Carcinoma of the Lung」之權益，及主張 J. Bacha 等人之美國臨時專利申請案序號 62/062,246(申請日 2014 年 10 月 10 日)，標題為「Use of Dianhydrogalactitol and Analogs and Derivatives Thereof to Treat Non-Small-Cell Carcinoma of the Lung」之

權益。上述 PCT 申請案及此兩件美國臨時專利申請案之揭示內容已以引用之方式完整併入本文中。

【技術領域】

【0002】本發明係有關過度增生性疾病(包括腫瘤學)之一般領域，其著重於針對過去受限於次佳之人類醫療功效之化學藥劑、化合物、與劑型(包括經取代之己糖醇，如：二脫水半乳糖醇及二乙醯基二脫水半乳糖醇)，及其他類化學藥劑改善用途之新穎方法與組成物。特定言之，本發明係有關使用二脫水半乳糖醇、二乙醯基二脫水半乳糖醇、或其衍生物或類似物治療肺之非小細胞惡性腫瘤。其他經常使用含鉑抗腫瘤劑治療，但亦可使用二脫水半乳糖醇治療之惡性病包括：經常使用順鉑(cisplatin)治療之子宮頸癌；經常使用奧沙利鉑(oxaliplatin)治療之結腸直腸癌；經常使用卡鉑(carboplatin)治療之輸卵管癌，常稱為 tube cancer；及經常使用順鉑治療之膀胱癌。

【先前技術】

【0003】為許多折磨人類、威脅生命之疾病所尋求及識別的治療法仍然在實驗的過程中，且有時有意外收穫。雖然已經從基本科技研究中，在改善實際患者處理上達到許多進展，但特別針對威脅生命的疾病，如：癌症、炎症、感染、與其他病症，在發現合理且成功的適用療法上仍然有很大挫折。

【0004】自從國家衛生研究院(National Institutes of Health (NIH))美國國家癌症研究所(United States National

Cancer Institute)(NCI)在 1970 年代早期開始「對癌症宣戰」以來，已產生許多種預防、診斷、治療及治癒癌症之策略及計畫並執行。其中一項最久遠且有爭議但最成功的計畫為針對對抗癌症之生物活性來合成及篩選小型化學實體 (<1500 MW)。此計畫組織在於改善從化學合成及生物篩選到臨床前研究的過程推展，並流暢化，以便合理地發展至人類臨床試驗，希望能發現許多種威脅生命之惡性腫瘤之治癒法。除了篩選天然產物及從原核生物、非脊椎動物、植物族群、與其他來自全世界來源之抽出物以外，由數千種學界與業界來源之化學化合物中合成及篩選出數百種化合物已成為且造成判別新穎之前導結構物作為有潛力之新穎且適用之醫藥之重大成就。除了其他計畫外，尚包括生物醫療法，其設計係利用疫苗、醫療性抗體、細胞素、淋巴激素、腫瘤血管發展(血管新生)之抑制劑或基因來刺激人類免疫系統，及利用改變癌細胞之基因組成之反義療法、與其他生物反應修飾劑。

【0005】由 NCI、其他政府機構(包括國內與國外學術或工業研究與發展實驗室)支持的工作已產生大量生物、化學與臨床資訊。此外，已建立大型化學資料庫，及已成功應用之高度特徵化之活體外與活體內生物篩選系統。然而，過去 30 年來花費數百億美元所支持之彼等臨床前期及臨床計畫中，僅判別或發現少數幾種化合物成功用於發展適用之醫療產品。儘管如此，仍需採用活體外與活體內生物系統及「決策樹(decision tree)」進一步確認動物試驗，

以達到臨床試驗之認證。彼等計畫、生物模式、臨床試驗方法、與此作業所發展出來之其他資訊仍然對任何新穎醫療劑之發現與發展很重要。

【0006】不過，許多已成功符合臨床前試驗及聯邦政府對臨床評估之法規要求之化合物在人類臨床試驗上仍未成功或令人失望。在用於測定最大耐受劑量(MTD)及副作用型態之人類臨床第 I 期劑量遞升試驗中，已發現許多化合物具有不利的或特殊的副作用。有些例子中，在臨床前毒性試驗中未判別或預測到彼等毒性或其毒性強度。在其他例子中，在活體外與活體內試驗中認為對特定腫瘤型態、分子標靶或生物途徑具有潛在獨特活性之化療劑仍無法成功用於人類第 II 期臨床試驗，其中特別檢視之特別癌症適應症/型態接受政府批准(例如美國 FDA)，IRB 核准之臨床試驗評估。此外，有些例子中，於隨機化第 III 期臨床試驗中評估之有潛力之新穎藥劑無法證實顯著之臨床效益；彼等例子在在都造成極大挫敗與失望。最後，許多化合物已達到商業化，但其最終臨床應用仍受到單方療法之不良藥效(反應率<25%)及不利的劑量限制副作用(第 III 與 IV 級)的限制(例如：骨髓抑制性、神經毒性、心臟毒性、胃腸毒性、或其他顯著副作用)。

【0007】許多例子中，經過大量時間與金錢花費在發展及轉移研究化合物至人類臨床試驗且發生臨床失敗時，必需回到實驗室重新創造更佳的類似物、尋找不同結構但可能有相關作用機轉之藥劑、或嘗試其他修飾藥物之方

法。有些例子中，已努力嘗試額外之第 I 或 II 期臨床試驗，試圖在選定之患者或癌症適應症上之副作用型態或醫療效應達到一些改善。其中許多例子中，其結果並無法達到足以顯著改善以供進一步臨床發展到產品註冊。即便已商業化之產品，其最終用途仍受限於次佳之功效。

【0008】 由於僅有極少數醫療核准用於癌症患者，且由於認知到癌症為許多病原學之疾病集成，接受醫療干預之患者反應與存活受到許多因素影響其治療成功或失敗而變得很複雜，彼等因素包括疾病適應症、侵襲與轉移擴散之階段、患者性別、年齡、健康狀況、過去療法或其他疾病、可促進或延遲醫療效力之遺傳標記、與其他因素，在短期內治癒的機會很難捉摸。此外，2003 年美國癌症學會估計美國的癌症發生率持續上升約 4%，因此估計會出現超過 130 萬個新的癌症病例。此外，由於診斷技術進步，如：乳癌的乳房攝影及攝護腺癌的 PSA 檢驗，更多患者得以早期診斷。對於難治的癌症，患者的治療選項經常很快就達到無技可施的地步，以致急迫需要其他治療法。即使針對最有限的患者族群，任何其他治療機會都會很有價值。本發明著重於具進步性之組成物與方法，用於改善所施予之次佳化學化合物之醫療效益，其包括經取代之己糖醇(如：二脫水半乳糖醇)。

【0009】 非小細胞肺惡性腫瘤(NSCLC)包括數種肺癌型態，包括鱗狀細胞癌、大細胞癌、與腺癌，及其他肺癌型態。雖然抽菸顯然為鱗狀細胞癌最常見的肇因，但當肺

癌發生在過去沒有任何吸菸經歷的患者時，經常就是腺癌。許多病例中，NSCLC 對化療具有頑抗性，因此典型地，以手術切除腫瘤體為治療選項，尤其當早期診斷出惡性病時。然而，經常試圖採用化療與放射療法，尤其當未在惡性病早期階段診斷出時。其他治療包括射頻腫瘤燒灼及化療栓塞。曾試圖針對晚期或轉移性 NSCLC 採用許多種化療處理法。有些在 *EGFR* 基因中發生特定突變的患者對 EGFR 酪胺酸激酶抑制劑(如吉非替尼(gefitinib)有反應(M.G. Kris 之” How Today’ s Developments in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer Will Change Tomorrow’ s Standards of Care” ，Oncologist 10 (Suppl. 2): 23-29 (2005)，其以引用之方式併入本文中)。順鉑經常用為手術之輔助療法。厄洛替尼(Erlotinib)、培美曲唑(pemetrexed)。約 7% NSCLC 出現 EML4-ALK 轉移，彼等患者可能受益於 ALK 抑制劑，如：克里唑蒂尼(crizotinib)。其他療法包括疫苗 TG4010、二磷酸莫替沙尼(motesanib diphosphate)、特凡尼(tivantinib)、貝洛替康(belotecan)、甲磺酸艾日布林(eribulin mesylate)、雷莫蘆單抗(ramucirumab)、尼特單抗(necitumumab)、疫苗 GSK1572932A、克斯汀鈉(custirsen sodium)、基於脂質體之疫苗 BLP25、尼魯單抗(nivolumab)、EMD531444、達克米提(dacomitinib)、與甘尼特寶(genetespib)正在接受評估，尤其用於晚期或轉移性 NSCLC。

【0010】 然而，仍然需要對抗 NSCLC 的有效療法，尤其對抗晚期或轉移性 NSCLC。較佳係此等療法應有良好

耐受性，且若有任何副作用時，應可以容易控制。亦較佳係此等療法應可與其他化療法及與手術或放射相容。此外且較佳係此等療法應可以對其他治療方式產生增效效應。

【發明內容】

【0011】使用經取代之己糖醇衍生物治療非小細胞肺惡性腫瘤(NSCLC)可為 NSCLC 及卵巢癌提供改善之療法，可提高存活性，且實質上沒有副作用。一般而言，適用於根據本發明之方法與組成物之經取代之己糖醇包括半乳糖醇類、經取代之半乳糖醇類、衛矛醇類(dulcitol)、與經取代之衛矛醇類。典型地，該經取代之己糖醇衍生物係選自下列所組成群：二脫水半乳糖醇、二脫水半乳糖醇之衍生物、二乙醯基二脫水半乳糖醇、二乙醯基二脫水半乳糖醇之衍生物、二溴衛矛醇、與二溴衛矛醇之衍生物。特別佳之經取代之己糖醇衍生物為二脫水半乳糖醇(DAG)。該經取代之己糖醇衍生物可與用於彼等惡性病之其他醫療方式共同使用。二脫水半乳糖醇特別適合用於治療彼等惡性病，因為其可壓制癌幹細胞(CSC)生長，且其可阻抗藥物經 O⁶-甲基鳥嘌呤-DNA 甲基轉移酶(MGMT)去活性。該經取代之己糖醇衍生物為罹患 NSCLC 與卵巢癌之患者提高反應率及改善生活品質。

【0012】二脫水半乳糖醇為造成 DNA 之 N⁷-甲基化之新穎烷化劑。明確言之，二脫水半乳糖醇之主要作用機轉歸因於經由實際或衍化之環氧基團進行雙官能性 N⁷ DNA 烷基化，造成 DNA 股之間交聯。

【0013】 因此，本發明一項態樣為一種用於治療 NSCLC 或卵巢癌之經取代之己糖醇衍生物改善投藥效力及/或降低副作用之方法，其包括下列步驟：

(1) 判別與該用於治療 NSCLC 或卵巢癌之經取代之己糖醇衍生物之投藥效力及/或發生副作用有關之至少一種因素或參數；及

(2) 調節該因素或參數，以為用於治療 NSCLC 或卵巢癌之經取代之己糖醇衍生物改善投藥效力及/或降低副作用。

【0014】 典型地，該因素或參數係選自下列所組成群：

- (1) 劑量調節；
- (2) 投藥途徑；
- (3) 投藥療程；
- (4) 適用之適應症；
- (5) 疾病階段之選擇；
- (6) 其他適應症；
- (7) 患者選擇；
- (8) 患者/疾病表型；
- (9) 患者/疾病基因型；
- (10) 治療前/後之準備；
- (11) 毒性處理；
- (12) 藥物動力學/藥效學追蹤；
- (13) 藥物組合；
- (14) 化療增敏劑；

- (15) 化療增益劑；
- (16) 治療後患者處理；
- (17) 替代性醫學/醫療性支持；
- (18) 原料藥產品之改良；
- (19) 稀釋劑系統；
- (20) 溶劑系統；
- (21) 賦形劑；
- (22) 劑型；
- (23) 劑量套組及包裝；
- (24) 藥物傳送系統；
- (25) 藥物接合型；
- (26) 化合物類似物；
- (27) 前藥；
- (28) 多重藥物系統；
- (29) 加強生物醫療性；
- (30) 調控生物醫療性抗性；
- (31) 加強放射療法；
- (32) 新穎作用機轉；
- (33) 選擇性標靶細胞群體醫療法；
- (34) 使用離子化輻射；
- (35) 併用抵消骨髓抑制性作用之藥劑；及
- (36) 使用提高該經取代之己糖醇通過血腦障壁之能力之製劑，用於治療 NSCLC 或卵巢癌之腦轉移。

【0015】 如上文所詳述，典型地，該經取代之己糖醇

衍生物係選自下列所組成群：二脫水半乳糖醇、二脫水半乳糖醇之衍生物、二乙醯基二脫水半乳糖醇、二乙醯基二脫水半乳糖醇之衍生物、二溴衛矛醇、與二溴衛矛醇之衍生物。較佳係該經取代之己糖醇衍生物為二脫水半乳糖醇。

【0016】 本發明另一態樣為一種組成物，其改善使用經取代之己糖醇衍生物治療 NSCLC 或卵巢癌時，在低於最佳劑量下投藥藥物之療法中之效力與/或降低副作用，其包含選自下列所組成群之替代物：

(i) 醫療有效量之經修飾之經取代之己糖醇衍生物、或該經取代之己糖醇衍生物或經修飾之經取代之己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥，其中該經修飾之經取代之己糖醇衍生物、或該經取代之己糖醇衍生物或經修飾之經取代之己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥於治療 NSCLC 時，相較於未經修飾之經取代之己糖醇衍生物具有提高之醫療效力或降低之副作用；

(ii) 一種組成物，其包含：

(a) 醫療有效量之經取代之己糖醇衍生物、經修飾之經取代之己糖醇衍生物、或該經取代之己糖醇衍生物或經修飾之經取代之己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥；及

(b) 至少一種其他醫療劑、接受化療增敏化之醫療劑、接受化療增效化之醫療劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑系統、藥物傳送系統、或抵消骨髓抑制性作用之藥劑，其中該組成物於治療 NSCLC 時，相較於未經修飾之經取代之己

糖醇衍生物具有提高之醫療效力或降低之副作用；

(iii) 已納入劑型中之醫療有效量之經取代之己糖醇衍生物、經修飾之經取代之己糖醇衍生物、或該經取代之己糖醇衍生物或經修飾之經取代之己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥，其中該納入劑型中之經取代之己糖醇衍生物、經修飾之經取代之己糖醇衍生物、或該經取代之己糖醇衍生物或經修飾之經取代之己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥於治療 NSCLC 時，相較於未經修飾之經取代之己糖醇衍生物具有提高之醫療效力或降低之副作用；

(iv) 已納入劑量套組中並包裝之醫療有效量之經取代之己糖醇衍生物、經修飾之經取代之己糖醇衍生物、或該經取代之己糖醇衍生物或經修飾之經取代之己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥，其中該納入劑量套組中並包裝之經取代之己糖醇衍生物、經修飾之經取代之己糖醇衍生物、或該經取代之己糖醇衍生物或經修飾之經取代之己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥於治療 NSCLC 時，相較於未經修飾之經取代之己糖醇衍生物具有提高之醫療效力或降低之副作用；及

(v) 已經過原料藥產品改良之醫療有效量之經取代之己糖醇衍生物、經修飾之經取代之己糖醇衍生物、或該經取代之己糖醇衍生物或經修飾之經取代之己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥，其中該已經過原料藥產品改良之經取代之己糖醇衍生物、經修飾之經取代之己糖醇衍生物、或該經取代之己糖醇衍生物或經修飾之經取代之己糖

醇衍生物之衍生物、類似物或前藥於治療 NSCLC 時，相較於未經修飾之經取代之己糖醇衍生物具有提高之醫療效力或降低之副作用。

【0017】 如上文所詳述，典型地，該未經修飾之經取代之己糖醇衍生物係選自下列所組成群：二脫水半乳糖醇、二脫水半乳糖醇之衍生物、二乙醯基二脫水半乳糖醇、二乙醯基二脫水半乳糖醇之衍生物、二溴衛矛醇、與二溴衛矛醇之衍生物。較佳係該未經修飾之經取代之己糖醇衍生物為二脫水半乳糖醇。

【0018】 本發明另一態樣為一種治療 NSCLC 之方法，其包括對罹患惡性病之患者投藥醫療有效量之經取代之己糖醇衍生物之步驟。如上文所詳述，該經取代之己糖醇衍生物係選自下列所組成群：二脫水半乳糖醇、二脫水半乳糖醇之衍生物、二乙醯基二脫水半乳糖醇、二乙醯基二脫水半乳糖醇之衍生物、二溴衛矛醇、與二溴衛矛醇之衍生物。較佳係該經取代之己糖醇衍生物係二脫水半乳糖醇。該方法可用於治療已對酪胺酸激酶抑制劑(TKI)或鉑系之化療劑(如：順鉑)發展出抗性之患者。該方法亦可與 TKI 或鉑系化療劑組合使用。合適之鉑系醫療性化療劑包括(但不限於)：順鉑及奧沙利鉑(oxaliplatin)。

【0019】 本發明再另一態樣為一種治療卵巢癌之方法，其包括對罹患卵巢癌之患者投藥醫療有效量之經取代之己糖醇衍生物。合適之經取代之己糖醇衍生物係如上述說明；特別佳為經取代之己糖醇衍生物係二脫水半乳糖

醇。另一選項中，卵巢癌為順鉑-抗性野生型 *p53* 癌症。

【0020】本發明再另一態樣為一種治療治療罹患選自第 II 期非小細胞肺癌(NSCLC)、第 III 期 NSCLC、與第 IV 期 NSCLC 所組成群之惡性病之患者之方法，其包括下列步驟：

(a) 投藥醫療有效量之二脫水半乳糖醇給患者，用於治療惡性病；及

(b) 投藥醫療有效量之鉑系抗腫瘤劑給患者，用於治療惡性病。

【0021】本方法之一選項中，二脫水半乳糖醇及鉑系抗腫瘤劑係繼 NSCLC 之手術切除後投藥。本方法之另一選項中，該二脫水半乳糖醇及鉑系抗腫瘤劑係在 NSCLC 之手術切除之前投藥，以在手術之前縮減腫瘤。

【0022】患者可能出現腦轉移。該方法特別適用於其中已確認或疑似腦轉移之罹患 NSCLC 患者。

【0023】於一選項中，該二脫水半乳糖醇及鉑系抗腫瘤劑係呈單一醫藥組成物投藥，其中該醫藥組成物包含：
(i)二脫水半乳糖醇；(ii)鉑系抗腫瘤劑；及(iii)至少一種醫藥上可接受之載劑。再另一選項中，該二脫水半乳糖醇及鉑系抗腫瘤劑係分成兩種醫藥組成物投藥：(i)包含二脫水半乳糖醇及至少一種醫藥上可接受之載劑之第一醫藥組成物；及(ii)包含鉑系抗腫瘤劑及至少一種醫藥上可接受之載劑之第二醫藥組成物。

【0024】該患者可具有野生型 *p53* 基因型。另一選項

中，該患者可具有突變之 *p53* 基因型；如實例中所示，*p53* 中之突變致使對二脫水半乳糖醇之抗性低於對帝盟多 (temozolomide) 或含鉑抗腫瘤藥物之抗性，因此二脫水半乳糖醇特別適用於彼等患者。*p53* 之角色進一步說明於下文。

【0025】 另一選項中，患者可具有野生型 *EGFR* 基因型。

【0026】 再另一選項中，患者在編碼作為至少一種酪胺酸激酶抑制劑 (TKI) 標靶之蛋白質之基因中具有至少一種突變。又再另一選項中，該患者特性在於存在有編碼賦予對至少一種 TKI 之醫療效應產生抗性之產物之至少另一種野生型或突變型基因。該編碼賦予對至少一種 TKI 之醫療效應產生抗性之產物之另一種野生型或突變型基因可為 *AHI-1*。該 *AHI-1* 可為前病毒嵌入所造成之突變。

【0027】 再另一選項中，患者特徵在於 ABL1 蛋白質 (其係作為 TKI 標靶之 BCR-ABL 融合蛋白質之一部份) 之激酶功能域之突變。

【0028】 又再另一選項中，患者特性在於賦予對酪胺酸激酶抑制劑 (TKI) 產生抗性之生殖細胞系缺失多形性。典型地，該生殖細胞系 DNA 缺失多形性為位於 *BIM* 基因之 2903 bp 之生殖細胞系 DNA 缺失多形性，該生殖細胞系 DNA 缺失多形性造成剪接變異，導致缺少 BH3 功能域之 BIM 蛋白質同功型之表現且因此抑制細胞凋亡之誘發。

【0029】 典型地，該含鉑抗腫瘤劑係選自下列所組成

群：順鉑、卡鉑、奧沙利鉑、賽特鉑(satraplatin)、吡鉑(picoplatin)、奈達鉑(nedaplatin)、三核鉑(triplatin)、洛鉑(lobaplatin)、庚鉑(heptaplatin)、及脂鉑(lipoplatin)。較佳係該含鉑抗腫瘤劑選自下列所組成群：順鉑、卡鉑、及奧沙利鉑。特別佳係該含鉑抗腫瘤劑為順鉑。

【0030】 另一選項中，二脫水半乳糖醇與含鉑抗腫瘤劑之劑量係使二脫水半乳糖醇得以與含鉑抗腫瘤劑產生增效性作用。

【0031】 本發明另一態樣為一種醫藥組成物，其包含：

- (1) 醫療有效量之二脫水半乳糖醇；
- (2) 醫療有效量之含鉑抗腫瘤劑；及
- (3) 可視需要選用之至少一種醫藥上可接受之載劑。

【0032】 醫藥組成物可調配用於治療選自：第 II 期非小細胞肺癌(NSCLC)、第 III 期 NSCLC、及第 IV 期 NSCLC 所組成群之惡性病。該醫藥組成物亦可調配用於治療其中已轉移至腦部之選自：第 II 期非小細胞肺癌(NSCLC)、第 III 期 NSCLC、及第 IV 期 NSCLC 所組成群之惡性病。

【0033】 醫藥組成物之另一選項中，二脫水半乳糖醇與含鉑抗腫瘤劑之劑量係使二脫水半乳糖醇得以與含鉑抗腫瘤劑產生增效性作用。

【0034】 當醫藥組成物包含至少一種醫藥上可接受之載劑時，典型地，該醫藥上可接受之載劑係選自下列所組成群：水性與非水性溶劑、勻散介質、包衣劑、抗細菌與/或抗真菌劑、及等滲與/或延遲吸收劑。

【0035】醫藥組成物可調配用於非經腸式投藥；可能採用其他投藥途徑。

【0036】再另一選項中，該組成物可包含至少一種 *p53* 擬似物。具有 *p53* 擬似物作用之化合物說明於下文中。

【0037】再另一項本發明態樣係一種治療罹患選自：第 II 期非小細胞肺癌(NSCLC)、第 III 期 NSCLC、及第 IV 期 NSCLC 所組成群之惡性病之患者之方法，其中該患者具有突變之 *p53* 基因，其包括下列步驟：

(1) 測定患者中突變之 *p53* 基因之存在，其中該突變之 *p53* 基因影響惡性病之增生及/或惡性病對至少一種抗腫瘤劑之抗性；

(2) 投藥醫療有效量之二脫水半乳糖醇給患者，用於治療惡性病，其中二脫水半乳糖醇之醫療有效量係決定於具有突變之 *p53* 基因細胞株之結果；

(3) 投藥醫療有效量之鉑系抗腫瘤劑給患者，用於治療惡性病，其中鉑系抗腫瘤劑之醫療有效量係決定於具有突變之 *p53* 基因細胞株之結果；及

(4) 視需要投藥醫療有效量之 *p53* 擬似物給患者，用於治療惡性病。

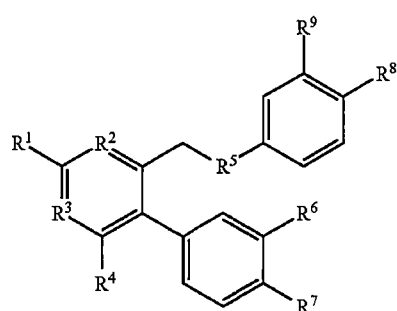
【0038】典型地，該患者中突變之 *p53* 基因之存在係由選自下列所組成群之方法測定：基因定序法、限制酶切割片段長度多形性、及測定來自患者之細胞樣本中之 *p53* 是否結合 pGL3 載體。

【0039】於所屬技術領域中所已知許多種 *p53* 擬似

物，其包括(但不限於)下列所述：

(i) N'-[2-[2-(4-甲氧基苯基)乙烯基]-4-喹啉基]-N,N-二甲基-1,3-丙二胺二鹽酸鹽水合物)(CP-31398)；

(ii) 式(P-1)之化合物：



(P-1)

其中：

(A) R¹ 及 R⁴ 分別獨立選自下列所組成群：胺基、氰基、硝基、羧基、鹵基、羥基、SO₂、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 鹵烷基、C₁-C₈ 烷氧基、C₁-C₁₁ 烷氧基烷基、C₁-C₆ 烷基胺基、與 C₁-C₆ 胺基烷基；

(B) R² 及 R³ 分別獨立選自下列所組成群：CH 及 N；

(C) R⁵ 為 CH 或 O；

(D) R⁶ 係選自下列所組成群：鹵素、氰基、硝基、C₁-C₁₀ 分支或不分支、飽和或不飽和之烷基、C₁-C₁₀ 分支或不分支之烷氧基、C₁-C₁₀ 分支或不分支之醯基、C₁-C₁₀ 分支或不分支之醯基氧基、C₁-C₁₀ 分支或不分支之烷基硫基、胺基磺醯基、芳基、芳醯基、芳基氧基、芳基磺醯基、雜芳基、與雜芳基氧基；

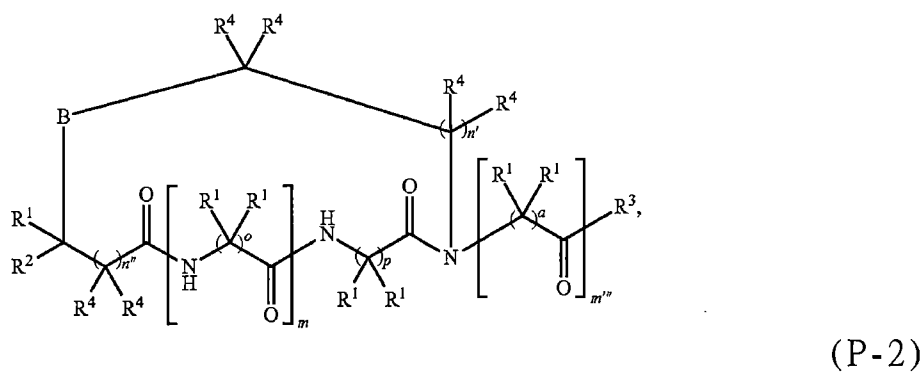
(E) R⁷ 係選自下列所組成群：氫、鹵素、氰基、硝基、C₁-C₁₀ 分支或不分支、飽和或不飽和之烷基、C₁-C₁₀

分支或不分支之烷氧基、C₁-C₁₀分支或不分支之醯基、C₁-C₁₀分支或不分支之醯基氧基、C₁-C₁₀分支或不分支之烷基硫基、胺基磺醯基、芳基、芳醯基、芳基氧基、芳基磺醯基、雜芳基、與雜芳基氧基；

(F) R⁸係選自下列所組成群：硝基、羥基、與羧基；及

(G) R⁹為甲基；或其醫藥上可接受之酯或鹽；及

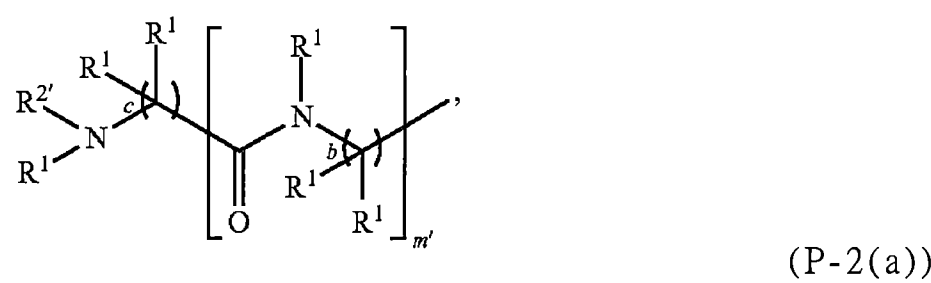
(iii) 具有安定之內部經限制蛋白質二級結構之化合物，其中該化合物係式(P-2)：



其中：

- (A) B 為 C(R¹)₂、O、S、或 NR¹；
- (B) 各 R¹ 分別獨立為氫、胺基酸側鏈、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、或芳基烷基；
- (C) R² 為氫；烷基；烯基；炔基；環烷基；雜環基；芳基；雜芳基；芳基烷基；α 胺基酸；β 胺基酸；肽；靶向部份基團；標記物；--OR⁵，其中 R⁵ 為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基、醯基、肽、靶向部份基團、或標記物；--(CH₂)₀₋₁N(R⁵)₂，其

中各 R^5 分別獨立為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基、醯基、肽、靶向部份基團、或標記物；或式 (P-2(a)) 之部份基團：



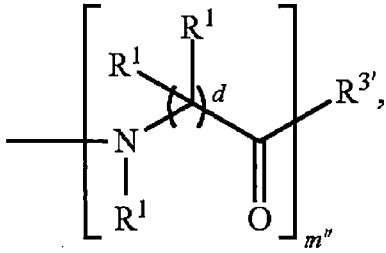
其中：

(1) $R^{2'}$ 為氫；烷基；烯基；炔基；環烷基；雜環基；芳基；雜芳基；芳基烷基； α 胺基酸； β 胺基酸；肽；靶向部份基團；標記物； $--OR^5$ ，其中 R^5 為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基、靶向部份基團、或標記物；或 $--(CH_2)_{0-1}N(R^5)_2$ ，其中各 R^5 分別獨立為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基、醯基、肽、靶向部份基團、或標記物；

- (2) m' 為零或任何數字；
- (3) 各 b 分別獨立為 1 或 2；及
- (4) c 為 1 或 2；

(D) R^3 為氫；烷基；烯基；環烷基；雜環基；芳基；雜芳基；芳基烷基； α 胺基酸； β 胺基酸；肽；靶向部份基團；標記物； $--OR^5$ ，其中 R^5 為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基、醯基、肽、靶向部份基團、或標記物； $--N(R^5)_2$ ，其中各 R^5 分別

獨立為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基、醯基、肽、靶向部份基團、或標記物；或式(P-2(b))部份基團：



(P-2(b))

其中：

(1) $R^{3'}$ 為氫；烷基；烯基；炔基；環烷基；雜環基；芳基；雜芳基；芳基烷基； α 胺基酸； β 胺基酸；肽；靶向部份基團；標記物； $--OR^5$ ，其中 R^5 為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、靶向部份基團、或標記物；或 $-N(R^5)_2$ ，其中各 R^5 分別獨立為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基、醯基、肽、靶向部份基團、或標記物；

(2) m'' 為零或任何數字；及

(3) 各 d 為 1 或 2

(E) 各 R^4 分別獨立為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、或芳基烷基；

(F) m 、 n' 、與 n'' 分別獨立為 0、1、2、3、或 4，其中該 m 、 n' 、與 n'' 之總和為 2 至 6；

(G) m''' 為 0 或 1；

(H) a 為 1 或 2；

(I) 各 o 分別獨立為 1 或 2；及

(J) p 為 1 或 2；

其中符合下列至少一項條件：(i) m 為 1、2、3、或 4 及至少一個 o 為 2；(ii) p 為 2；(iii) m''' 為 1 及 a 為 2；(iv) R^2 為 β 胺基酸；(v) R^2 為如式(P-2(a))之部份基團，其中 m' 為至少 1 及至少一個 b 為 2；(vi) R^2 為如式(P-2(a))部份基團，其中 c 為 2；(vii) R^2 為如式(P-2(a))部份基團，其中 $R^{2'}$ 為 β 胺基酸；(viii) R^3 為 β 胺基酸；(ix) R^3 為如式(P-2(b))部份基團，其中 m'' 為至少 1 及至少一個 d 為 2；及(x) R^3 為如式(P-2(b))部份基團，其中 $R^{3'}$ 為 β 胺基酸。

【0040】合適之含鉑抗腫瘤劑係如上所述。另一選項中，二脫水半乳糖醇與含鉑抗腫瘤劑之劑量係使二脫水半乳糖醇得以與含鉑抗腫瘤劑產生增效性作用。

【圖式簡單說明】

【0041】參考說明書、附錄之申請專利範圍、與圖將可更佳了解本發明如下，其中：

【0042】第 1 圖為顯示經皮下接種 5 百萬個 A549 NSCLC 細胞後之雌性 Rag2 小鼠體重圖。以體重為 y -軸相對於接種後天數為 x -軸之實例結果。實例之第 1-2 圖中，●為未處理對照組；■為 5 mg/kg 之順鉑對照組；▲為 1.5 mg/kg 之二脫水半乳糖醇；▲為 3.0 mg/kg 之二脫水半乳糖醇；及◆為 6.0 mg/kg 之二脫水半乳糖醇。

【0043】第 2 圖為顯示帶有 A549 NSCLC 腫瘤之雌性 Rag2 小鼠之腫瘤體積(平均值 $\pm$ S.E.M.)圖，以腫瘤體積為 y 軸相對於接種後天數為 x -軸之實例結果。第 2 圖之上圖代

表完成試驗期之所有小鼠。第 2 圖之下圖代表直到第 70 天(未處理對照組之最後一天)之所有小鼠。

【0044】第 3 圖為 A549 (TKI-敏感性)細胞於雌性 Rag2 小鼠中活體內模式之卡普蘭-邁爾存活圖(Kaplan-Meier survival plot)，比較 5 mg/kg 順鉑及 1.5 mg/kg 與 3.0 mg/kg 二脫水半乳糖醇對 A549 (TKI-敏感性)NSCLC 細胞之效應。

【0045】第 4 圖為 H1975 (TKI-抗性)NSCLC 細胞於雌性 Rag2 小鼠中活體內模式之卡普蘭-邁爾存活圖，與 5 mg/kg 順鉑及 2 mg/kg、3 mg/kg、與 4 mg/kg 二脫水半乳糖醇對 H1975(TKI-抗性)細胞之效應比較。

【0046】第 5A 圖為顯示二脫水半乳糖醇(DAG)單獨或併用順鉑(CDDP)對 A549 (TKI-敏感性)NSCLC 細胞之活體外效應圖。數據係以平均值 $\pm$ SE，N=7 表示。第 5B 圖為顯示二脫水半乳糖醇(DAG)單獨或併用奧沙利鉑對 A549 (TKI-敏感性)NSCLC 細胞之活體外效應圖。數據係以平均值 $\pm$ SE，N=7 表示。

【0047】第 6 圖為顯示二脫水半乳糖醇單獨或併用順鉑對 H1975 (TKI-抗性)NSCLC 細胞之活體外效應圖。數據係以平均值 $\pm$ SE，N=4 表示。

【0048】第 7 圖為顯示接受二脫水半乳糖醇(DAG)活體外處理組之卵巢腫瘤細胞株之劑量-反應曲線圖，其中以細胞存活率為 y-軸及 DAG 濃度為 x-軸。卵巢腫瘤組細胞株如下：●為 2780；■為 2780-CP16；▲為 OVCAR-10；▼為 HEY；及◆為 OVCA-433。劑量-反應曲線係採用 5 天之

MTT 分析法來測定細胞活力。A2780 代表順鉑-敏感性模式，而其他四種細胞株則為順鉑-抗性模式。

【0049】第 8 圖為顯示二脫水半乳糖醇（「DAG」）、順鉑（「cis-Pt」）及奧沙利鉑（「Oxali-Pt」）於野生型 p53 人類卵巢腫瘤組之活體外細胞毒性圖。顯示出二脫水半乳糖醇、順鉑、與奧沙利鉑對抗野生型 p53 卵巢腫瘤細胞之相對活性(IC50)。

【0050】第 9 圖為顯示二脫水半乳糖醇及鉑藥物順鉑與奧沙利鉑於活體外野生型 p53 人類卵巢腫瘤組之抗性係數圖；所示抗性係數係相對於 A2780 (順鉑-敏感性)。二脫水半乳糖醇與鉑藥物之活性經相對於敏感性 A2780 模式標準化。該圖顯示抗性腫瘤模式對順鉑之抗性為 10 至 30 倍，對奧沙利鉑之抗性為 2 至 5 倍，及對二脫水半乳糖醇之抗性為 4 至 7 倍。因此，順鉑-抗性野生型 p53 卵巢腫瘤模式證實對奧沙利鉑與二脫水半乳糖醇僅有部份交叉抗性。

【0051】第 10 圖為顯示順鉑於人類 NSCLC 腫瘤組中之活體外細胞毒性及相對抗性圖。所採用之細胞株為 H460、A549、H838、與 H226，其具有野生型 p53；H1975、SkLU1、H2122、與 H157，其具有突變之 p53；及 H1229，其具有無效(null)p53。

【0052】第 11 圖為顯示奧沙利鉑於人類 NSCLC 腫瘤組中之活體外細胞毒性及相對抗性圖。所採用之細胞株為 H460、A549、H838、與 H226，其具有野生型 p53；H1975、SkLU1、H2122、與 H157，其具有突變之 p53；及 H1229，

其具有無效(null) p53。

【0053】 第 12 圖為顯示 DAG 於人類 NSCLC 腫瘤組中之活體外細胞毒性及相對抗性圖。所採用之細胞株為 H460、A549、H838、與 H226，其具有野生型 p53；H1975、SkLU1、H2122、與 H157，其具有突變之 p53；及 H1229，其具有無效(null) p53。

【0054】 第 13 圖為顯示二脫水半乳糖醇(「DAG」)及鉑藥物順鉑(「cis-Pt」)與奧沙利鉑(「Oxali-Pt」)於活體外對抗經工程改造之 HCT-116 腫瘤模式細胞毒性圖。為了進一步探討 p53 狀態之活性關係，採用經分子工程改造之結腸直腸 HCT-116 模式。彼等同基因型模式係經分子工程改造剔除 p53 ($p53^{-/-}$)或 p21 ($p21^{-/-}$)。 $p53^{+/+}$ 或 $p21^{+/+}$ 代表相應之對照組。採用彼等 IC_{50} 值來決定剔除模式相對於相應對照組之抗性。

【0055】 第 14 圖為顯示二脫水半乳糖醇(「DAG」)與鉑藥物順鉑(「cis-Pt」)與奧沙利鉑(「Oxali-Pt」)於活體外之經工程改造 HCT-116 腫瘤模式抗性係數圖。經工程改造之結腸直腸 HCT-116 模式中之抗性係數證實喪失(loss) p53 及 p21 之結果導致針對順鉑及奧沙利鉑之抗性提高約 2 倍或更高，但對 DAG 之抗性則降低($p53^{-/-}$)或沒有抗性($p21^{-/-}$)。

【0056】 第 15 圖顯示二脫水半乳糖醇(「DAG」)與順鉑(CDDP)或奧沙利鉑於人類 A549 NSCLC 模式之活體外模式中之組合指數。

【0057】第 16 圖為顯示二脫水半乳糖醇(DAG)與順鉑(CDDP)或奧沙利鉑(OXT)之組合於活體外 A549 NSCLC 細胞之細胞毒性效應圖。左圖顯示 DAG 與順鉑組合之結果；右圖顯示 DAG 與奧沙利鉑組合之結果。數據係以平均值 $\pm$ SE，N=7 表示。

【0058】第 17 圖為顯示二脫水半乳糖醇(DAG)與順鉑或奧沙利鉑之組合於活體外 H460 NSCLC 細胞之細胞毒性效應圖。左圖顯示 DAG 與順鉑組合之結果；右圖顯示 DAG 與奧沙利鉑組合之結果。在使用 H460 細胞之 N=3 之獨立試驗中，順鉑+ DAG 之組合達到超加成之顯著，而奧沙利鉑+ DAG 之組合則為超加成。數據係以平均值 $\pm$ SE，N=4 表示。

【0059】第 18 圖為顯示二脫水半乳糖醇(DAG)與順鉑(CDDP)或奧沙利鉑(OXT)之組合於活體外 H1975 NSCLC 細胞之細胞毒性效應圖。左圖顯示 DAG 與順鉑組合之結果；右圖顯示 DAG 與奧沙利鉑組合之結果。在使用 H1975 細胞之 N=4 之獨立試驗中，順鉑+ DAG 之組合為加成，而奧沙利鉑+DAG 之組合則幾乎達到超加成之顯著。數據係以平均值 $\pm$ SE 表示。

【0060】第 19 圖為顯示二脫水半乳糖醇(DAG)與順鉑(CDDP)或奧沙利鉑(OXT)之組合於活體外 H157 NSCLC 細胞之細胞毒性效應圖。上圖顯示 DAG 與順鉑組合之結果；下圖顯示 DAG 與奧沙利鉑組合之結果。數據係以平均值 $\pm$ SE，N=3 表示。顯示出 ED75、ED90、與 ED95 之數據。H157

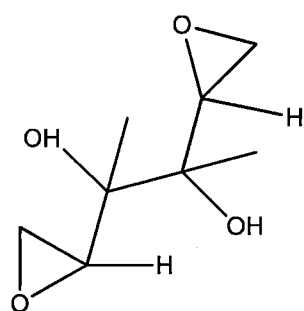
細胞株表現高於其他細胞株之抗性。

【實施方式】

【0061】 二脫水半乳糖醇(DAG)化合物在抑制非小細胞肺惡性腫瘤(NSCLC)細胞生長上已顯示具有實質效力。以 GBM 為例， DAG 已在小鼠模式中，在壓制 NSCLC 細胞生長上已證實比目前選擇用於治療 NSCLC 之化療劑順鉑更有效。如下文所詳述，DAG 可以有效壓制癌幹細胞(CSC)生長。DAG 之作用與 MGMT 修補機轉各自獨立。

【0062】 如下文所詳述，DAG 亦顯示對抗卵巢腫瘤細胞之效力。適用於對抗卵巢癌之方法與組成物說明於下文。其他經常使用含鉑抗腫瘤劑治療而可使用二脫水半乳糖醇治療之惡性病包括：經常使用順鉑治療之子宮頸癌；經常使用奧沙利鉑治療之結腸直腸癌；經常使用卡鉑治療之輸卵管癌，常稱 tube cancer；及經常使用順鉑治療之膀胱癌。因此，可根據本發明方法與組成物治療彼等惡性病，包括二脫水半乳糖醇與含鉑抗腫瘤劑之組合，及調配用於治療彼等惡性病之醫藥組成物。

【0063】 二脫水半乳糖醇(DAG)之結構如下式(I)所示。



(I)

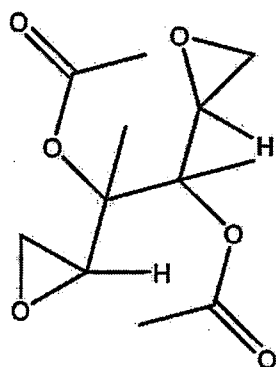
【0064】 如下文所詳述，其他經取代之己糖醇亦可用於根據本發明之方法與組成物中。一般而言，該可用於根據本發明之方法與組成物之經取代己糖醇，包括半乳糖醇類、經取代之半乳糖醇類、衛矛醇類、與經取代之衛矛醇類，包括二脫水半乳糖醇、二乙醯基二脫水半乳糖醇、二溴衛矛醇、與其衍生物及類似物。典型地，該經取代之己糖醇衍生物係選自下列所組成群：二脫水半乳糖醇、二脫水半乳糖醇之衍生物、二乙醯基二脫水半乳糖醇、二乙醯基二脫水半乳糖醇之衍生物、二溴衛矛醇、與二溴衛矛醇之衍生物。較佳係該經取代己糖醇衍生物為二脫水半乳糖醇。

【0065】 彼等半乳糖醇類、經取代之半乳糖醇類、衛矛醇類、與經取代之衛矛醇類係烷化劑或烷化劑之前藥，如下文進一步討論。

【0066】 本發明範圍內亦為二脫水半乳糖醇之衍生物，其係例如：二脫水半乳糖醇中之兩個羥基中一個或兩個氫經低碳數烷基置換、附接兩個環氧環之一個或多個氫經低碳數烷基置換、或存在於二脫水半乳糖醇中且附接在帶有羥基之相同碳上之甲基經 C_2-C_6 低碳數烷基置換或經例如鹵基取代，藉由例如鹵基置換甲基上之氫原子。本文所採用術語「鹵基」在沒有進一步限制下係指氟、氯、溴或碘中之一。本文所採用術語「低碳數烷基」在沒有進一步限制下係指 C_1-C_6 基團且包括甲基。術語「低碳數烷基」可進一步限制為如「 C_2-C_6 低碳數烷基」，其係不包括甲基。

術語「低碳數烷基」除非另有進一步限制，否則係指直鏈與分支之烷基。彼等基團可視需要經進一步取代，如下文所說明。

【0067】 二乙醯基二脫水半乳糖醇之結構示於下式(II)。

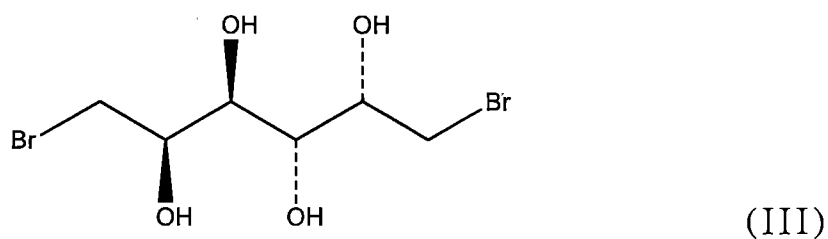


(II)

【0068】 本發明範圍內亦為二乙醯基二脫水半乳糖醇之衍生物，其係例如其中作為乙醯基部份基團中一部份之一個或兩個甲基經 C₂-C₆ 低碳數烷基置換、附接環氧環之一個或兩個氫經低碳數烷基置換、或附接在帶有乙醯基之相同碳上之甲基經低碳數烷基置換或經例如鹵基取代，藉由例如鹵基置換例如氫。

【0069】 二溴衛矛醇之結構如下式(III)所示。二溴衛矛醇製法可由衛矛醇與氫溴酸在加溫下反應，然後該二溴衛矛醇結晶。有些二溴衛矛醇之性質說明於 N.E. Mischler 等人 “Dibromoducitol,” *Cancer Treat. Rev.* 6: 191-204 (1979)，其以引用之方式併入本文中。特別是，二溴衛矛醇作為 α,ω -二溴化己糖醇，二溴衛矛醇與類似藥物，如二溴甘露糖醇及甘露糖醇白消安(mannitol myleran)有許多共

通生化與生物性質。二溴衛矛醇於活體內活化形成二環氧二脫水半乳糖醇，且二脫水半乳糖醇可代表藥物之主要活性型；此意指二溴半乳糖醇具有許多前藥性質。經口途徑之二溴衛矛醇之吸收快速且相當完全。已知二溴衛矛醇對黑色素瘤、乳房淋巴瘤(包括霍奇金氏(Hodgkins)與非霍奇金氏)、結腸直腸癌、急性淋巴母細胞性白血病具有活性，且已顯示可降低中樞神經系統白血病、非小細胞肺癌症、子宮頸癌、膀胱癌、與轉移性血管周細胞瘤之發生。



【0070】 本發明範圍內亦包括二溴衛矛醇之衍生物，其係例如羥基之一個或多個氫經低碳數烷基置換、或一個或兩個溴基團經另一個鹵基(如：氯、氟、或碘)置換。

【0071】 一般而言，於二脫水半乳糖醇、二脫水半乳糖醇之衍生物、二乙醯基二脫水半乳糖醇、二乙醯基二脫水半乳糖醇之衍生物、二溴衛矛醇、與二溴衛矛醇之衍生物之部份結構之飽和碳原子上，視需要選用之取代基可使用下列取代基：C₆-C₁₀芳基、包含 1-4 個選自 N、O、與 S 之雜原子之雜芳基、C₁-C₁₀烷基、C₁-C₁₀烷氧基、環烷基、F、胺基(NR¹R²)、硝基、-SR、-S(O)R、-S(O₂)R、-S(O₂)NR¹R²、與-CONR¹R²，其可交互視需要取代。可能之視需要之取代基將進一步說明於下文中。

【0072】上文所述屬於本發明範圍內之視需要之取代基不會實質影響衍生物之活性或衍生物之安定性，尤其指衍生物於水溶液中之安定性。作為視需要之取代基之許多常用基團，其定義提供如下；然而，只要能符合該視需要之取代基之化學與藥理學要求，彼等定義下所漏失之任何基團即不應視為不可作為視需要之取代基之基團。

【0073】 本文所採用術語「烷基」係指具有 1 至 12 個碳原子之可視需要經取代之不分支、分支、或環狀飽和烴基殘基、或其組合；烷基殘基當未經取代時，僅包含 C 及 H。典型地，該不分支或分支之飽和烴基殘基為 1 至 6 個碳原子，本文中稱為「低碳數烷基」。當烷基殘基為環狀且包括環時，咸知該烴基殘基包括至少三個碳原子，其係形成環時之最少數量。本文所採用術語「烯基」係指具有一個或多個碳-碳雙鍵之不分支、分支或環狀烴基殘基。本文所採用術語「炔基」係指具有一個或多個碳-碳參鍵之不分支、分支、或環狀烴基殘基；該殘基亦可包括一個或多個雙鍵。當採用「烯基」或「炔基」時，所出現之多重雙鍵不可產生芳香環。本文所採用術語「羧基烷基」、「羧基烯基」、與「羧基炔基」分別指包括一個或多個羧基作為取代基之烷基、烯基、或炔基；如下文所詳述，可視需要包括其他取代基。本文所採用術語「芳基」係指具有習知芳香性特徵之單環或稠合雙環部分；實例包括苯基及萘基，其可視需要取代。本文所採用術語「羧基芳基」係指包括一個或多個羧基作為取代基之芳基；如下文進一步詳述，

可視需要包括其他取代基。本文所採用術語「雜芳基」係指具有習知芳香性特徵且包括一個或多個選自 O、S、與 N 之雜原子之單環或稠合雙環系統。包含雜原子使 5 員環及 6 員環具有芳香性。典型雜芳族包括單環 C₅-C₆ 雜芳族基團，如：吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、三唑基、三吡基、四唑基、四吡基、與咪唑基，及稠合雙環部份，其係由彼等單環雜芳族基團之一與苯基環或與任何雜芳族單環基團稠合形成 C₈-C₁₀ 雙環基團，如：吲哚基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并三唑基、異喹啉基、喹啉基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、吡唑并吡啶基、喹唑啉基、喹噁啉基、噌啉基、與於所屬技術領域中所已知之其他環系統。任何非定域電子分佈整個環系統而具有芳香性特徵之單環或稠合環雙環系統均包括在本定義中。此定義亦包括雙環基團，其中至少該直接附接其餘分子之環具有芳香性特徵，包括為芳香性特徵之非定域電子分佈。典型地，該環系統包含 5 至 12 個環組成原子及至多 4 個雜原子，其中該雜原子係選自 N、O、與 S 所組成群。經常，該單環雜芳基包含 5 至 6 環員及至多 3 個選自 N、O、與 S 所組成群組之雜原子；經常，雙環雜芳基包含 8 至 10 環員及至多 4 個選自 N、O、與 S 所組成群之雜原子。雜芳基環結構中之雜原子數量與位置係依據習知之芳香性及安定性之限制條件，其中安定性之要求為該雜芳族基團之安定性應以暴露在生理溫度下，足夠安定而沒有快速降解。本文所採用術語「經基雜芳基」係

指包括一個或多個羥基作為取代基之雜芳基；如下文進一步詳述，可視需要包括其他取代基。本文所採用術語「鹵芳基」及「鹵雜芳基」係分別指經至少一個鹵基取代之芳基及雜芳基，其中「鹵」係指選自氟、氯、溴、與碘所組成群之鹵素，典型地，該鹵素係選自氯、溴、與碘所組成群；如下文所詳述，可視需要包括其他取代基。本文所採用術語「鹵烷基」、「鹵烯基」、及「鹵炔基」係分別指經至少一個鹵基取代之烷基、烯基、與炔基，其中「鹵」係指選自氟、氯、溴、與碘所組成群之鹵素，典型地，該鹵素係選自氯、溴、與碘所組成群；如下文所詳述，可視需要包括其他取代基。

【0074】 本文所採用術語「視需要經取代」係指所提及視需要經取代之特定基團或基團群可能沒有非氫取代基，或該基團或基團群可能具有一個或多個與所得分子之化學及藥理活性一致之非氫取代基。除非另有明確說明，否則可能存在之彼等取代基之總數係等於所述基團之未取代型上存在之氫原子總數；可能出現低於彼等取代基之最高數量。其中視需要之取代基利用雙鍵附接時，如羰基氧(C=O)，該基團佔用該視需要之取代基所附接之碳原子上兩個可用的價數，因此可包括在內之取代基總數會依據可用的價數而減少。本文所採用術語「經取代」不論是否用為「視需要經取代」之一部份或另有說明，當用於修飾特定基團、部份基團、或自由基時，意指一個或多個氫原子分別獨立經相同或相異取代基或取代基群所取代。

【0075】 適用於取代所指定基團、部份基團、或自由基中飽和碳原子之取代基包括(但不限於)： $-Z^a$ 、 $=O$ 、 $-OZ^b$ 、 $-SZ^b$ 、 $=S$ 、 $-NZ^cZ^c$ 、 $=NZ^b$ 、 $=N-OZ^b$ 、三鹵甲基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)_2Z^b$ 、 $-S(O)_2NZ^b$ 、 $-S(O_2)O^-$ 、 $-S(O_2)OZ^b$ 、 $-OS(O_2)OZ^b$ 、 $-OS(O_2)O^-$ 、 $-OS(O_2)OZ^b$ 、 $-P(O)(O^-)_2$ 、 $-P(O)(OZ^b)(O^-)$ 、 $-P(O)(OZ^b)(OZ^b)$ 、 $-C(O)Z^b$ 、 $-C(S)Z^b$ 、 $-C(NZ^b)Z^b$ 、 $-C(O)O^-$ 、 $-C(O)OZ^b$ 、 $-C(S)OZ^b$ 、 $-C(O)NZ^cZ^c$ 、 $-C(NZ^b)NZ^cZ^c$ 、 $-OC(O)Z^b$ 、 $-OC(S)Z^b$ 、 $-OC(O)O^-$ 、 $-OC(O)OZ^b$ 、 $-OC(S)OZ^b$ 、 $-NZ^bC(O)Z^b$ 、 $-NZ^bC(S)Z^b$ 、 $-NZ^bC(O)O^-$ 、 $-NZ^bC(O)OZ^b$ 、 $-NZ^bC(S)OZ^b$ 、 $-NZ^bC(O)NZ^cZ^c$ 、 $-NZ^bC(NZ^b)Z^b$ 、 $-NZ^bC(NZ^b)NZ^cZ^c$ ，其中 Z^a 係選自下列所組成群：烷基、環烷基、雜烷基、環雜烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基及雜芳基烷基；各 Z^b 分別獨立為氫或 Z^a ；及各 Z^c 分別獨立為 Z^b ，或者，可以兩個 Z^c 與其所鍵結之氮原子共同形成 4-、5-、6-、或 7-員環雜烷基環結構，其可視需要包括 1 至 4 個選自 N、O、與 S 所組成群組之相同或相異雜原子。作為特定實例， $-NZ^cZ^c$ 係意指包括 $-NH_2$ 、 $-NH$ -烷基、 $-N$ -吡咯啉基、與 $-N$ -嗎啉基，但不限於彼等特定替代物，且包括於所屬技術領域中所已知之其他替代物。同樣地，作為另一特定實例中，經取代烷基意指包括一伸烷基-O-烷基、-伸烷基-雜芳基、-伸烷基-環雜芳基、-伸烷基-C(O)OZ^b、-伸烷基-C(O)NZ^bZ^b、及 $-CH_2-CH_2-C(O)-CH_3$ ，但不限於彼等特定之替代物，且包括於所屬技術領域中所已知之其他替代物。該一個或多個取代基可與其所鍵結之

原子共同形成環，包括(但不限於)：環烷基及環雜烷基。

【0076】 同樣地，適用於取代所指定基團、部份基團、或自由基中不飽和碳原子之取代基包括(但不限於)： $-Z^a$ 、鹵基、 $-O^-$ 、 $-OZ^b$ 、 $-SZ^b$ 、 $-S^-$ 、 $-NZ^cZ^c$ 、三鹵甲基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)_2Z^b$ 、 $-S(O_2)O^-$ 、 $-S(O_2)OZ^b$ 、 $-OS(O_2)OZ^b$ 、 $-OS(O_2)O^-$ 、 $-P(O)(O^-)_2$ 、 $-P(O)(OZ^b)(O^-)$ 、 $-P(O)(OZ^b)(OZ^b)$ 、 $-C(O)Z^b$ 、 $-C(S)Z^b$ 、 $-C(NZ^b)Z^b$ 、 $-C(O)O^-$ 、 $-C(O)OZ^b$ 、 $-C(S)OZ^b$ 、 $-C(O)NZ^cZ^c$ 、 $-C(NZ^b)NZ^cZ^c$ 、 $-OC(O)Z^b$ 、 $-OC(S)Z^b$ 、 $-OC(O)O^-$ 、 $-OC(O)OZ^b$ 、 $-OC(S)OZ^b$ 、 $-NZ^bC(O)OZ^b$ 、 $-NZ^bC(S)OZ^b$ 、 $-NZ^bC(O)NZ^cZ^c$ 、 $-NZ^bC(NZ^b)Z^b$ 、與 $-NZ^bC(NZ^b)NZ^cZ^c$ ，其中 Z^a 、 Z^b 、與 Z^c 係如上述定義。

【0077】 同樣地，適用於取代雜烷基及環雜烷基中氮原子之取代基包括(但不限於)： $-Z^a$ 、鹵基、 $-O^-$ 、 $-OZ^b$ 、 $-SZ^b$ 、 $-S^-$ 、 $-NZ^cZ^c$ 、三鹵甲基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2Z^b$ 、 $-S(O_2)O^-$ 、 $-S(O_2)OZ^b$ 、 $-OS(O_2)OZ^b$ 、 $-OS(O_2)O^-$ 、 $-P(O)(O^-)_2$ 、 $-P(O)(OZ^b)(O^-)$ 、 $-P(O)(OZ^b)(OZ^b)$ 、 $-C(O)Z^b$ 、 $-C(S)Z^b$ 、 $-C(NZ^b)Z^b$ 、 $-C(O)OZ^b$ 、 $-C(S)OZ^b$ 、 $-C(O)NZ^cZ^c$ 、 $-C(NZ^b)NZ^cZ^c$ 、 $-OC(O)Z^b$ 、 $-OC(S)Z^b$ 、 $-OC(O)OZ^b$ 、 $-OC(S)OZ^b$ 、 $-NZ^bC(O)Z^b$ 、 $-NZ^bC(S)Z^b$ 、 $-NZ^bC(O)OZ^b$ 、 $-NZ^bC(S)OZ^b$ 、 $-NZ^bC(O)NZ^cZ^c$ 、 $-NZ^bC(NZ^b)Z^b$ 、與 $-NZ^bC(NZ^b)NZ^cZ^c$ ，其中 Z^a 、 Z^b 、與 Z^c 係如上述定義。

【0078】 本文所說明化合物可包含一個或多個對掌性中心與/或雙鍵，因此可能呈現立體異構物，如：雙鍵異構物(亦即幾何異構物，如 E 及 Z)、對映異構物或非對映異

構物。本發明包括各單離之立體異構型(如：純對映異構性異構物、E及Z異構物、與其他替代之立體異構物)，及各種不同對掌性純度或E及Z百分比之立體異構物混合物，包括消旋混合物、非對映異構物混合物、及E與Z異構物之混合物，除非另有說明特定立體異構物。因此，本文所示化學結構包括所例示化合物之所有可能對映異構物及立體異構物，包括純立體異構型(例如純幾何性、純對映異構性或純非對映異構性)及對映異構性與立體異構性混合物。對映異構性與立體異構性混合物可採用熟悉此相關技術者習知之單離技術或對掌性合成技術解析成其對映異構物或立體異構物組成份。本發明包括各單離之立體異構型及各種不同對掌性純度之立體異構物混合物，包括消旋混合物。亦包括各種不同非對映異構物。可能出現其他指示特定異構物之結構，但其僅供方便，並無意將本發明限制在所出示之異構物。當沒有指明化合物之異構型之化學名稱時，其意指化合物之任何可能異構型之一或化合物之彼等異構型之混合物。

【0079】 化合物亦可呈數種互變異構型，且本文為了方便僅出示一種互變異構物，咸了解其亦包括所示型式之其他互變異構物。因此，本文所示之化學結構包括所例示化合物之所有可能互變異構型。本文所採用術語「互變異構物」係指很容易彼此改變之異構物，因此其可呈平衡；依穩定性條件而定，可能強力有利於其中一種互變異構物。例如：酮與烯醇為一種化合物之兩種互變異構型。

【0080】 本文所採用術語「溶劑合物」意指進行溶劑化所形成之化合物(由溶劑分子與溶質之分子或離子組合)，或由溶質離子或分子(亦即本發明化合物)與一個或多個溶劑分子組成之凝集物。當以水為溶劑時，該相應之溶劑合物為「水合物」。水合物實例包括(但不限於)：半水合物、單水合物、二水合物、三水合物、六水合物、與其他含水物質。熟悉此相關技術者應咸了解，本化合物之醫藥上可接受之鹽、與/或前藥亦可呈溶劑合物型。該溶劑合物典型地，經由水合作用形成(其係本發明化合物製法之一部份)，或透過本發明無水化合物自然吸水後形成。

【0081】 本文所採用術語「酯」意指本化合物之任何酯，其中該分子之任何—COOH 官能基經—COOR 官能基置換，其中該酯之 R 部份基團為任何可形成安定酯部份之含碳基團，包括(但不限於)：烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、雜環基烷基及其經取代之衍生物。本化合物之可水解酯為彼等其中羧基呈可水解酯基團型式之化合物。亦即，彼等酯係醫藥上可接受且可於活體內水解成相應羧酸。

【0082】 除了上述取代基以外，烷基、烯基及炔基可改經或再經 C₁-C₈ 醯基、C₂-C₈ 雜醯基、C₆-C₁₀ 芳基、C₃-C₈ 環烷基、C₃-C₈ 雜環基、或 C₅-C₁₀ 雜芳基取代，其分別可視需要經取代。此外，當可以形成具有 5 至 8 環員之環之兩個基團出現在同一個或相鄰之原子上時，該兩個基團可視需要與其所附接之取代基上之原子或原子群共同形成彼等

環。

【0083】 「雜烷基」、「雜烯基」、及「雜炔基」及類似物之定義係類似相應烴基(烷基、烯基及炔基)基團，但「雜」一詞係指在其主幹殘基中包含 1 至 3 個 O、S 或 N 雜原子或其組合之基團；因此相應烷基、烯基、或炔基中至少一個碳原子經其中一個指定雜原子置換，分別形成雜烷基、雜烯基、或雜炔基。基於化學安定性之理由，亦咸了解，除非另有說明，否則此等基團不可包括超過兩個相鄰雜原子，除非 N 或 S 上有側氧基，如硝基或磺基。

【0084】 當本文採用「烷基」時，其包括環烷基及環烷基烷基，術語「環烷基」可用於說明利用環碳原子連接之碳環系非芳族基團，及「環烷基烷基」可用於說明利用烷基連接基連接分子之碳環狀非芳族基團。

【0085】 同樣地，「雜環基」可用於說明包含至少一個雜原子(典型地，選自 N、O 及 S)作為環員且利用環原子連接分子(其可為 C(碳連接)或 N(氮連接))之非芳族環基團、及「雜環基烷基」可用於說明利用連接基連接另一個分子之基團。雜環基可完全飽和或部份飽和，但不為芳族。適合環烷基、環烷基烷基、雜環基、與雜環基烷基之大小與取代基係與彼等上述烷基之說明相同。雜環基典型地，包含 1、2 或 3 個選自 N、O 及 S 之雜原子作為環員、及 N 或 S 可經雜環系統中彼等原子上常見之基團取代。本文所採用彼等術語亦包括包含一或兩個雙鍵之環，只要所附接之環不為芳族即可。該經取代之環烷基及雜環基亦包括與

芳香環或雜芳香環稠合之環烷基或雜環，但該基團之附接點係附接環烷基或雜環，而非芳族/雜芳族環。

【0086】 本文所採用「醯基」包括含烷基、烯基、炔基、芳基或芳基烷基附接羰基碳原子上兩個可利用之價數中一個位置之基團，且雜醯基係指相應基團，其中至少一個羰基碳以外之碳原子經選自 N、O 與 S 之雜原子置換。

【0087】 醯基及雜醯基係利用羰基碳原子上之任何開放價數鍵結在其所附接之任何基團或分子上。典型地，其係 C₁-C₈ 醯基，包括甲醯基、乙醯基、特戊醯基、與苯甲醯基、與 C₂-C₈ 雜醯基，包括甲氧基乙醯基、乙氧基羰基、與 4-吡啶醯基。

【0088】 同樣地，「芳基烷基」及「雜芳基烷基」係指利用如：伸烷基之連接基(包括經取代或未經取代、飽和或不飽和、環狀或無環之連接基)鍵結其附接點之芳族及雜芳香系環系統。典型地，該連接基為 C₁-C₈ 烷基。彼等連接基亦可包括羰基，因此其得以提供取代基作為醯基或雜醯基部份基團。芳基烷基或雜芳基烷基中之芳基或雜芳基環可經上述芳基說明之相同取代基取代。較佳係芳基烷基包括可視需要經如上述芳基所定義之基團取代之苯基環與未經取代或經一個或兩個 C₁-C₄ 烷基或雜烷基取代之 C₁-C₄ 伸烷基，其中該烷基或雜烷基可視需要環化形成一個環，如：環丙烷、二氧雜環戊烷、或氧雜環戊烷。同樣地，雜芳基烷基較佳包括可視需要經上述典型地，出現在芳基上之取代基之基團取代之 C₅-C₆ 單環系雜芳基與未經取代或

經一個或兩個 C₁-C₄ 烷基或雜烷基取代之 C₁-C₄ 伸烷基，或其包括可視需要經取代之苯基環或 C₅-C₆ 單環系雜芳基與未經取代或經一個或兩個 C₁-C₄ 烷基或雜烷基取代之 C₁-C₄ 雜伸烷基，其中該烷基或雜烷基可視需要下環化形成一個環，如：環丙烷、二氧雜環戊烷、或氧雜環戊烷。

【0089】若芳基烷基或雜芳基烷基說明視需要經取代時，則該取代基可能在烷基或雜烷基部份上，或在基團之芳基或雜芳基部份上。視需要存在於烷基或雜烷基部份上之取代基係與上述烷基一般說明之取代基相同；該可視需要存在於芳基或雜芳基部份上之取代基係與上述芳基一般說明之取代基相同。

【0090】本文所採用「芳基烷基」基團若未經取代時，則為烴基，且以環及伸烷基或類似連接基中之碳原子總數說明。因此苯甲基為 C₇-芳基烷基，及苯基乙基為 C₈-芳基烷基。

【0091】上文所說明「雜芳基烷基」係指包含利用連接基附接之芳基之部份基團，其不同於「芳基烷基」之處在於芳基部份基團中至少一個環原子或連接基中一個原子為選自 N、O 及 S 之雜原子。該雜芳基烷基係依據環與所組合連接基中之總原子數說明，其包括利用雜烷基連接基連接之芳基；利用烴基連接基連接之雜芳基，如：伸烷基；及利用雜烷基連接基連接之雜芳基。因此例如：C₇-雜芳基烷基將包括吡啶基甲基、苯氧基、與 N-吡咯基甲氧基。

【0092】本文所採用「伸烷基」係指二價烴基；因為

其係二價，因此其可共同連接另兩個基團。典型地，係指 $-(CH_2)_n-$ ，其中 n 為 1 至 8，較佳係 n 為 1 至 4，但若有明確說明時，伸烷基亦可經其他基團取代，且可為其他長度，且開放之價數不一定要在鏈之相反端。

【0093】 一般而言，包含在取代基中之任何烷基、烯基、炔基、醯基、或芳基或芳基烷基本身可視需要經其他取代基取代。若取代基沒有另外說明，則彼等取代基之性質類似彼等原始取代基本身之性質。

【0094】 本文所採用「胺基」係指 $-NH_2$ ，但若所說明之胺基為「經取代」或「視需要經取代」時，該術語包括 $NR'R''$ ，其中各 R' 及 R'' 分別獨立為 H、或為烷基、烯基、炔基、醯基、芳基、或芳基烷基，且各烷基、烯基、炔基、醯基、芳基、或芳基烷基可視需要經本文所說明適合該相應基團之取代基取代； R' 及 R'' 基團及其所附接之氮原子可視需要形成 3-至 8-員環，其可為飽和、不飽和或芳族，且其包含 1-3 個分別獨立選自 N、O 及 S 之雜原子作為環員，且其可視需要經本文所說明適合烷基之取代基取代，或若 $NR'R''$ 為芳香基時，其可視需要經雜芳基所說明之典型取代基取代。

【0095】 本文所採用術語「碳環」、「碳環基」、或「碳環系」係指環中僅含碳原子之環，而術語「雜環」或「雜環系」係指包含雜原子之環。碳環基可為完全飽和或部份飽和，但非芳族。例如：碳環基包括環烷基。碳環及雜環結構包括具有單環、雙環或多重環系統之化合物；且彼等

系統可混合芳族環、雜環、與碳環。混合環系可依據附接所說明化合物其餘部份之環說明。

【0096】 本文所採用術語「雜原子」係指任何不為碳或氫之原子，如：氮、氧或硫。當其為鏈或環之主幹或架構之一部份時，該雜原子必需至少為二價，且典型地，選自 N、O、P、與 S。

【0097】 本文所採用術語「烷醯基」係指共價連接羰基(C=O)之烷基。術語「低碳數烷醯基」係指烷醯基中烷基部份為 C₁-C₆之烷醯基。該烷醯基之烷基部份可如上述視需要經取代。可改用術語「烷基羰基」替代。同樣地，術語「烯基羰基」及「炔基羰基」係分別指連接羰基之烯基或炔基。

【0098】 本文所採用術語「烷氧基」係指與氧原子共價連接之烷基；可視為該烷基置換羥基之氫原子。術語「低碳數烷氧基」係指烷氧基中烷基部份為 C₁-C₆之烷氧基。烷氧基中烷基部份可如上述視需要經取代。本文所採用術語「鹵烷氧基」係指烷氧基中之烷基部份經一個或多個鹵基取代。

【0099】 本文所採用術語「磺基」係指磺酸(—SO₃H)取代基。

【0100】 本文所採用術語「胺磺醯基」係指結構式—S(O₂)NH₂之取代基，其中該基團之 NH₂ 部份之氮可如上述視需要經取代。

【0101】 本文所採用術語「羧基」係指結構式—C(O₂)H

之基團。

【0102】 本文所採用術語「胺甲醯基」係指結構式 $\text{C}(\text{O}_2)\text{NH}_2$ 之基團，其中該基團之 NH_2 部份之氮可如上述視需要經取代。

【0103】 本文所採用術語「單烷基胺基烷基」及「二烷基胺基烷基」係指結構式 $\text{-Alk}_1\text{-NH-Alk}_2$ 及 $\text{-Alk}_1\text{-N}(\text{Alk}_2)(\text{Alk}_3)$ 之基團，其中 Alk_1 、 Alk_2 、與 Alk_3 係指如上述烷基。

【0104】 本文所採用術語「烷基磺醯基」係指結構式 $\text{-S}(\text{O})_2\text{-Alk}$ 之基團，其中 Alk 係指如上述烷基。術語「烯基磺醯基」及「炔基磺醯基」係分別指共價鍵結烯基及炔基之類似磺醯基。術語「芳基磺醯基」係指結構式 $\text{-S}(\text{O})_2\text{-Ar}$ 之基團，其中 Ar 係指如上述芳基。術語「芳基氧基烷基磺醯基」係指結構式 $\text{-S}(\text{O})_2\text{-Alk-O-Ar}$ 之基團，其中 Alk 為如上述烷基，及 Ar 為如上述芳基。術語「芳基烷基磺醯基」係指結構式 $\text{-S}(\text{O})_2\text{-AlkAr}$ 之基團，其中 Alk 為如上述烷基，及 Ar 為如上述芳基。

【0105】 本文所採用術語「烷基氧基羰基」係指包括烷基之酯取代基，其中該羰基碳為與分子之附接點。其中一項實例為乙氧羰基，其係 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{-}$ 。同樣地，術語「烯基氧基羰基」、「炔基氧基羰基」、及「環烷基羰基」同樣係指分別包括烯基、炔基、或環烷基之酯取代基。同樣地，術語「芳基氧基羰基」係指包括芳基之酯取代基，其中該羰基碳為與分子之附接點。同樣地，術語「芳基氧

基烷基羰基」係指包括烷基之酯取代基，其中該烷基本身經芳基氧基基取代。

【0106】其他取代基組合係於所屬技術領域中所已知且說明於例如：頒與 Jung 等人之美國專利案案號 8,344,162，其以引用之方式併入本文中。例如：術語「硫羰基」及包括「硫羰基」之取代基組合包括其中雙鍵結之硫置換基團中正常雙鍵結之氧之羰基。術語「亞烷基」及類似術語係指明確指明之烷基、烯基、炔基、或環烷基中，從單一碳原子移除兩個氫原子，因此該基團以雙鍵鍵結其餘結構。

【0107】針對下文所說明有關改善經取代之己糖醇衍生物之醫療用法中，典型地，該經取代之己糖醇衍生物係選自下列所組成群：二脫水半乳糖醇、二脫水半乳糖醇之衍生物、二乙醯基二脫水半乳糖醇、二乙醯基二脫水半乳糖醇之衍生物、二溴衛矛醇、與二溴衛矛醇之衍生物，除非另有說明。較佳係該經取代之己糖醇衍生物為二脫水半乳糖醇，除非另有說明。有些例子中，以下文說明之二脫水半乳糖醇之衍生物，如：化合物類似物或前藥較佳。

【0108】本發明一項態樣為一種改善經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)於治療 NSCLC 或卵巢癌上之醫療用法，其係藉由改變化合物之投藥時間、使用控制化合物代謝速率之劑量調節劑、正常組織保護劑、與其他改變。一般實例包括：改變輸液療程(例如：快速靜脈注射相對於連續輸注)、使用淋巴激素(例如：G-CSF、GM-CSF、

EPO)來增加白血球數以改善免疫反應或供預防由骨髓抑制劑引起之貧血、或使用急救藥劑，如：針對 5-FU 之亞葉酸(leucovorin)或針對順鉑治療法之硫代硫酸鹽。針對用於治療 NSCLC 或卵巢癌之經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)之本發明特定實例包括：連續靜脈內輸液歷時數小時至數天；每兩週投藥；劑量超過 $5 \text{ mg/m}^2/\text{天}$ ；依據患者耐受性從 $1 \text{ mg/m}^2/\text{天}$ 之劑量逐漸遞增；低於 1 mg/m^2 之劑量連續超過 14 天；使用咖啡因調控代謝；使用異煙肼(isoniazid)調控代謝；經由快速注射投與單劑及由 $5 \text{ mg/m}^2/\text{天}$ 起遞增之多重劑量；低於 30 或高於 130 mg/m^2 之口服劑量；至高 40 mg/m^2 之口服劑量連續 3 天，然後為最底點/恢復期 18 至 21 天；長期投與較低劑量(例如：21 天)；投藥較高劑量；在最底點/恢復期投藥超過 21 天；使用經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)作為單一細胞毒性劑，典型地，為 $30 \text{ mg/m}^2/\text{天} \times 5 \text{ 天}$ ，一個月重複一次；投藥 3 mg/kg ；於組合療法中使用經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)，典型地，為 $30 \text{ mg/m}^2/\text{天} \times 5 \text{ 天}$ ；或為成人患者投藥 $40 \text{ mg}/\text{天} \times 5 \text{ 天}$ ，每兩週重複一次。

【0109】本發明另一態樣為一種改善經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)於治療 NSCLC 或卵巢癌上之醫療用法，其係藉由改變化合物之投藥途徑。一般實例包括：從經口投藥改為經靜脈內投藥，且反之亦然；或使用特定途徑，如：皮下、肌內、動脈內、腹膜內、病灶內、淋巴系統內、腫瘤內、脊椎內、膀胱內、顱內。針對用於

治療 NSCLC 或卵巢癌之經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)之本發明特定實例包括：局部投藥；口服投藥；緩釋性經口傳送；經脊椎內投藥；經動脈內投藥；連續輸注；間歇輸注；經靜脈內投藥；或經由較長時間輸注投藥；或經由 IV 推注投藥。

【0110】本發明再另一態樣為一種改善經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)於治療 NSCLC 或卵巢癌上之醫療用法，其係藉由改變投藥療程。一般實例包括：每日投藥、每兩週投藥、或每週投藥。針對用於治療 NSCLC 或卵巢癌之經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)之本發明特定實例包括：每日投藥；每週投藥；每週投藥連續 3 週；每兩週投藥；每兩週投藥連續 3 週，間隔 1-2 週停藥期；間歇追加投藥；或連續一週每日投藥，持續數週。

【0111】本發明再另一態樣為一種改善經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)於治療 NSCLC 或卵巢癌上之醫療用法，其係藉由改變在疾病之診斷/演進階段投藥化合物。一般實例包括：使用化療用於不可切除之局部疾病、用於預防轉移性擴散或抑制疾病演進或轉化成更惡性階段預防性用法。針對用於治療 NSCLC 或卵巢癌之經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)之本發明特定實例包括：用於 NSCLC 或卵巢癌之適當疾病階段；使用該經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)併用血管新生抑制劑，如：安維汀(Avastin)(一種 VEGF 抑制劑)來預防或限制

轉移性擴散；使用經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)，用於新診斷之疾病；使用經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)，用於復發之疾病；或使用經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)，用於抗性或頑抗性之疾病。

【0112】本發明再另一態樣為一種改善經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)於治療 NSCLC 或卵巢癌上之醫療用法，其係藉由改變可能因使用該化合物而具有最佳耐受性或效益之患者型態。一般實例包括：由老年患者使用小兒科劑量、改變肥胖患者之劑量；開發用於共病疾病病症，如：糖尿病、硬化、或其他可能獨特利用化合物特色之其他病症。針對用於治療 NSCLC 或卵巢癌之經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)之本發明特定實例包括：罹患疾病之特徵在於高濃度之選自：組蛋白脫乙酰酶及鳥胺酸脫羧基酶所組成群之代謝酵素之患者、對選自：血小板過低及嗜中性白血球過低所組成群之病症具有低或高感受度之患者；無法耐受 GI 毒性之患者；患者特徵在於選自：c-Jun、GPCR、訊號轉導蛋白質、VEGF、攝護腺特異性基因、與蛋白質激酶所組成群之基因之表現過高或過低之患者；攝護腺特異性基因、與蛋白質激酶；特徵在於 EGFR 中之突變，包括(但不限於)：EGFR 變體 III 之患者；接受投藥鉑系藥物作為組合療法之患者；沒有 EGFR 突變，因此比較不容易對酪胺酸激酶抑制劑(TKI)產生反應之患者；已轉變成阻抗 TKI 治療法之患者；具有 *BIM* 共

同缺失突變而因此比較不容易對 TKI 產生反應之患者；已對鉑系藥物治療法產生抗性之患者；或出現腦轉移之患者。

【0113】本發明再另一態樣為一種改善經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)於治療 NSCLC 或卵巢癌上之醫療用法，其係藉由更準確判別與患者特定表型相關之患者耐受、代謝及開發利用化合物之能力。一般實例包括：使用診斷工具及套組更能判別患者處理/代謝化療劑之能力或患者對潛在特異化細胞、代謝、或器官系統表型所引起毒性之感受性之特徵。針對用於治療 NSCLC 或卵巢癌之經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)之本發明特定實例包括：使用診斷工具、診斷技術、診斷套組、或診斷分析法來確認患者之特定表型；使用測定選自：組蛋白脫乙酰酶、鳥胺酸脫羧基酶、VEGF、成為 jun 基因產物之蛋白質、與蛋白質激酶所組成群之標記物之方法；代用化合物試驗；或酶解狀態之低劑量預備試驗。

【0114】本發明再另一態樣為一種改善經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)於治療 NSCLC 或卵巢癌上之醫療用法，其係藉由更準確判別與患者特定基因型相關之患者耐受、代謝及開發利用化合物之能力。一般實例包括：亦可取得腫瘤或正常組織(例如：膠質細胞或中樞系統之其他細胞)之活組織檢體，並分析專一性訂制或追蹤特定藥物對抗基因標靶之用法；研究獨特腫瘤基因表現型態；或分析 SNP(單一核苷酸多形性)，以加強效力或避免對特定藥物敏感之正常組織產生毒性。針對用於治療 NSCLC 或

卵巢癌之經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)之本發明特定實例包括：供確認患者之特定基因型之診斷工具、技術、套組及分析法；基因/蛋白質表現晶片與分析法；單一核苷酸多形性(SNP)評估；針對組蛋白脫乙酰酶、鳥氨酸脫羧基酶、GPCR、蛋白質激酶、端粒酶、或 jun 之 SNP；判別及測定代謝酵素與代謝物；測定 PDGFRA 基因之突變；測定 IDH1 基因之突變；測定 NF1 基因之突變；測定 EGFR 基因之複本數；測定 MGMT 基因之啟動子之甲基化狀態；用於特徵在於 MGMT 基因之未甲基化啟動子區之疾病；用於特徵在於 MGMT 基因之甲基化啟動子區之疾病；用於特徵在於 MGMT 之高度表現之疾病；用於特徵在於 MGMT 之低度表現之疾病；或用於特徵在於 EML4-ALK 易位之疾病。

【0115】本發明再另一態樣為一種改善經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)於治療 NSCLC 或卵巢癌上之醫療用法，其係藉由在使用化療劑之前與之後特別準備患者。一般實例包括：誘發或抑制代謝性酵素、特異性保護敏感性正常組織或器官系統。針對用於治療 NSCLC 或卵巢癌之經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)之本發明特定實例包括：使用秋水仙素或類似物；使用利尿劑，如：丙磺舒(probenecid)；使用排尿酸藥；使用尿酸氧化酶；使用非口服菸鹼醯胺；持續釋放型菸鹼醯胺；使用聚(ADP核糖)聚合酶之抑制劑；使用咖啡因；葉酸救援(leucovorin rescue)；感染控制；抗高血壓劑。

【0116】本發明再另一態樣為一種改善經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)於治療 NSCLC 或卵巢癌上之醫療用法，其係藉由使用額外藥物或過程來預防或降低可能之副作用或毒性。一般實例包括：使用止吐劑、抗噁心劑、用於限制或預防嗜中性白血球過低、貧血、血小板過低之血液支持劑、維生素、抗抑鬱劑、性功能障礙治療劑、與其他支持技術。針對用於治療 NSCLC 或卵巢癌之經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)之本發明特定實例包括：使用秋水仙素或類似物；使用利尿劑，如：丙磺舒(probenecid)；使用尿酸藥；使用尿酸氧化酶；使用非口服菸鹼醯胺；使用持續釋放型菸鹼醯胺；使用聚 ADP-核糖聚合酶之抑制劑；使用咖啡因；葉酸救援(leucovorin rescue)；使用持續釋放型別嘌呤醇(allopurinol)；使用非口服別嘌呤醇；使用骨髓移植；使用血球刺激劑；使用血液或血小板輸注；使用非爾司亭(filgrastim)、G-CSF、或 GM-CSF；使用疼痛處理技術；使用消炎劑；使用流體；使用皮質類固醇；使用控制胰島素之醫藥；使用解熱劑；使用抗噁心治療劑；使用抗下痢治療劑；使用 N-乙醯基半胱胺酸；或使用抗組織胺。

【0117】本發明再另一態樣為一種改善經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)於治療 NSCLC 或卵巢癌上之醫療用法，其係藉由使用投藥後追蹤藥物濃度，以使患者達到最高藥物血漿濃度、追蹤毒性代謝物之產生、追蹤可能因藥物-藥物交互作用而受益或受害之輔助醫藥。一般

實例包括：追蹤藥物血漿蛋白質結合性、及追蹤其他藥物動力學或藥效學變量。針對用於治療 NSCLC 或卵巢癌之經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)之本發明特定實例包括：多次測定藥物血漿濃度；或多次測定血液或尿液中之代謝物。

【0118】本發明再另一態樣為一種改善經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)於治療 NSCLC 或卵巢癌上之醫療用法，其係藉由對效力或副作用處理上，可能提供超過加成或增效之改善之獨特藥物組合。針對用於治療 NSCLC 或卵巢癌之經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)之本發明特定實例包括：併用拓撲異構酶抑制劑；併用偽核苷；併用偽核苷酸；併用胸苷酸合成酶抑制劑；併用訊號轉導抑制劑；併用順鉑、奧沙利鉑、或其他鉑類似物；併用烷化劑，如：亞硝基脲類(BCNU、格立得植入劑(Gliadel wafers)、CCNU、尼莫司汀(nimustine)(ACNU)、苯達莫司汀(bendamustine)(Treanda))；併用損傷 DNA 之烷化劑，其傷害處不同於 DAG(TMZ、BCNU、CCNU、與其他所有在鳥嘌呤 O⁶ 處損傷 DNA 之其他烷化劑，而 DAG 則在 N⁷ 處交聯)；併用單官能烷化劑；併用雙官能烷化劑；併用抗微管蛋白劑；併用抗代謝物；併用小檗鹼(berberine)；併用芹菜素(apigenin)；併用氨茶非特(amonafide)；併用秋水仙素或類似物；併用金雀異黃酮(genistein)；併用依託泊苷(etoposide)；併用阿糖胞苷(cytarabine)；併用喜樹鹼(camptothecins)；併用長春花生物鹼；併用拓撲異構酶抑制

劑；併用 5-氟尿嘧啶；併用薑黃素；併用 NF- κ B 抑制劑；併用迷迭香酸(rosmarinic acid)；併用丙米腓(mitoguazone)；併用漢防己甲素(tetrandrine)；併用帝盟多(temozolomide)(TMZ)；併用生物療法，如：抗體，如：安維汀(Avastin)(一種 VEGF 抑制劑)、利妥昔(Rituxan)、賀癌平(Herceptin)、爾必得舒(Erbitux)；併用表皮生長因子受體(EGFR)抑制劑；併用酪胺酸激酶抑制劑；併用聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制劑；或併用癌症疫苗療法。這種超過加成或增效之能力在經取代之己糖醇衍生物(如二脫水半乳糖醇)與順鉑、奧沙利鉑、或其他含鉑化療劑之組合中特別顯著。

【0119】 當根據本發明方法計畫用於治療卵巢癌時，該藥物組合可包括使用如上述經取代之己糖醇衍生物併用具有抗腫瘤活性來對抗卵巢腫瘤之額外藥劑。彼等額外藥劑包括(但不限於)：太平洋紫杉醇(paclitaxel)、歐洲紫杉醇(docetaxel)、順鉑、卡鉑、托泊替康(topotecan)、吉西他濱(gemcitabine)、博來黴素(bleomycin)、依託泊苷(etoposide)、阿黴素(doxorubicin)(其可呈聚乙二醇化脂質體型使用)、泰莫西芬(tamoxifen)、立妥柔(letrozole)、奧拉帕尼(olaparib)、斯美替尼(selumetinib)、mTOR 抑制劑、PI3 激酶抑制劑、與曲古菌素(trichostatin)A。

【0120】 具有對抗 NSCLC 之抗腫瘤活性之額外藥劑係於所屬技術領域中所已知。彼等額外藥劑可依醫療有效量併用醫療有效量之如上述經取代之己糖醇衍生物一起包

括在根據本發明藥物組合中。可使用一種或超過一種之彼等額外藥劑。彼等額外藥劑可併用一或多種如上述用於活性對抗 NSCLC 之藥劑一起用於包括經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇或二乙醯基二脫水半乳糖醇)之藥物組合中。總言之，彼等藥劑在本文中稱為「具有對抗 NSCLC 活性之額外第二藥劑」。彼等藥劑包括下列：美國專利案案號 8,841,277(頒與 Nguyen 等人)揭示使用之 5-氮雜胞苷。美國專利案案號 8,741,889(頒與 Boylan 等人)揭示使用之 γ -分泌酶抑制劑。美國專利案案號 8,575,191(頒與 Chen 等人)揭示使用之吡咯并喹啉基-吡咯-2,5-二酮化合物組合使用 EGFR 抑制劑。美國專利案案號 8,529,900(頒與 Alifano 等人)揭示使用之神經降壓肽受體 1(NTSR1)之神經降壓肽活化作用之抑制劑。美國專利案案號 5,795,870(頒與 Narita 等人)揭示使用之 14-或 15-員環大環化合物，如：克拉黴素(clarithromycin)或紅黴素(erythromycin)B。美國專利案案號 5,756,512(頒與 Johnson)揭示使用之水溶性喜樹鹼(camptothecin)類似物。美國專利案案號 4,853,221(頒與 Elslager 等人)揭示使用之 5-甲基-6-[[[(3,4,5-三甲氧基苯基)胺基]-甲基]-2,4-喹唑啉二胺(三甲曲沙(trimetrexate))。美國專利案案號 8,987,461(頒與 Nie 等人)揭示使用之經取代之吡唑基吡啶、吡唑基嗒吡、與吡唑基嘧啶衍生物。美國專利案案號 8,987,412(頒與 Arora 等人)揭示使用之氫鍵替代物大環肽。美國專利案案號 8,987,281(頒與 Reddy 等人)揭示使用之葉酸鹽-長春花接合物。美國專利案案號

8,987,280(頒與 Dotson 等人)揭示使用之吡啶并嘧啶 PIK3 抑制劑，包括 4-(3,4-二甲氧基苯氧基)-6-(1H-吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶；6-(1H-吡啶-4-基)-1-甲基-4-(4-(甲基磺醯基)苯氧基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶；N-(3-(6-(1H-吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)苯基)甲磺醯胺；6-(1H-吡啶-4-基)-4-(3-(甲氧基甲基)苯基)-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶；3-(6-(1H-吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)苯甲腈；3-(6-(1H-吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-甲基苯甲醯胺；6-(1H-吡啶-4-基)-4-(3-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶；N-(3-(6-(1H-吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)苯基)乙醯胺；6-(1H-吡啶-4-基)-1-甲基-4-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶；6-(1H-吡啶-4-基)-4-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶；4-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(1H-吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶；6-(1H-吡啶-4-基)-1-甲基-4-(吡啶-3-基氧基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶；6-(1H-吡啶-4-基)-4-(3-甲氧基苯氧基)-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶；及 6-(1H-吡啶-4-基)-N-(3-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺)。8,987,267(頒與 Reddy 等人)揭示使用之 2-經取代-8-烷基-7-側氧基-7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈，包括 8-環戊基-2-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-7-側氧基-7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈；8-環己基-2-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-7-側氧基-7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶

-6-甲腈；8-環戊基-2-((3,5-二甲氧基苯基)胺基)-7-側氧基
 -7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈；8-環戊基-7-側氧基
 -2-((3,4,5-三甲氧基苯基)胺基)-7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶
 -6-甲腈；及8-環戊基-2-((4-嗎啉基苯基)胺基)-7-側氧基
 -7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈。美國專利案案號
 8,987,260(頒與 Chuckowree 等人)揭示使用之2-(1H-吡啶-4-
 基)-6-(4-甲磺醯基-哌啶-1-基甲基)-4-嗎啉-4-基-噻吩并
 [3,2-d]嘧啶雙甲磺酸鹽。美國專利案案號8,987,257(頒與
 Radetich 等人)揭示使用之嗎啉基嘌呤衍生物，包括
 3-[2-((2S,6R)-2,6-二甲基-嗎啉-4-基)-6-嗎啉-4-基-9H-嘌呤
 -8-基]-苯酚；2,6-雙-((S)-3-甲基-嗎啉-4-基)-8-(1H-吡咯并
 [2,3-b]吡啶-4-基)-9H-嘌呤；{2-氟-5-[6-((S)-3-甲基-嗎啉-4-
 基)-2-嗎啉-4-基-9H-嘌呤-8-基]-苯基}-甲醇；2-(4,4-二氟-
 哌啶-1-基)-8-(1H-吡啶-4-基)-6-((S)-3-甲基-嗎啉-4-基)-9H-
 嘌呤；5-[2,6-雙-((S)-3-甲基-嗎啉-4-基)-9H-嘌呤-8-基]-1,3-
 二氫-苯并咪唑-2-酮；{5-[2,6-雙-((S)-3-甲基-嗎啉-4-
 基)-9H-嘌呤-8-基]-2-甲氧基-苯基}-甲醇；8-(1H-吡啶-4-
 基)-2-嗎啉-4-基-6-(8-氧雜-3-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-9H-
 嘌呤；2-甲氧基-5-[6-((S)-3-甲基-嗎啉-4-基)-2-嗎啉-4-基
 -9H-嘌呤-8-基]-苯甲酸；{4-氯-3-[6-((S)-3-甲基-嗎啉-4-
 基)-2-嗎啉-4-基-9H-嘌呤-8-基]-苯基}-甲醇；3-(2,6-二-嗎啉
 -4-基-9H-嘌呤-8-基)-苯甲基胺；1-{3-[6-((S)-3-甲基-嗎啉
 -4-基)-2-嗎啉-4-基-9H-嘌呤-8-基]-苯基}-乙醇；2,6-二-嗎啉
 -4-基-8-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-9H-嘌呤；8-(1H-吡啶

-6-基)-2,6-雙-((S)-3-甲基-嗎啉-4-基)-9H-嘌呤；8-(1H-吡啶-4-基)-2,6-雙-((R)-3-甲基-嗎啉-4-基)-9H-嘌呤；1-[8-(1H-吡啶-4-基)-6-((S)-3-甲基-嗎啉-4-基)-9H-嘌呤-2-基]-哌啶-4-醇；{3-[2,6-雙-((S)-3-甲基-嗎啉-4-基)-9H-嘌呤-8-基]-5-甲氧基-苯基}-甲醇；及8-(1H-吡啶-4-基)-2-((R)-3-甲基-嗎啉-4-基)-6-((S)-3-甲基-嗎啉-4-基)-9H-嘌呤。美國專利案案號8,980,955(頒與Turchi等人)揭示使用複製蛋白質A之小分子抑制劑，包括經取代鹵酯異冰片(isoborneol)。美國專利案案號8,980,824(頒與Cong等人)揭示使用微管溶素(tubulysins)作為抗有絲分裂劑。美國專利案案號8,975,401(頒與Qian等人)揭示使用包含鋅結合性部份基團之基於喹啉之EGFR抑制劑。美國專利案案號8,975,265(頒與Ince等人)揭示使用經取代之咪唑并[1,2-a]嘧啶及經取代之咪唑并[1,2-a]吡啶。美國專利案案號8,975,260(頒與Currie等人)揭示使用嗒吡酮作為Btk激酶抑制劑。美國專利案案號8,975,248(頒與Zaknoen等人)揭示使用7-第三丁氧亞胺基甲基喜樹鹼組合使用太平洋紫杉醇(paclitaxel)、埃博黴素B(epothilone B)、順鉑、卡鉑、{6-[4-(4-乙基-哌啶-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-((R)-1-苯基-乙基)-胺、依維莫司(everolimus)、伊馬替尼(imatinib)、或硼替佐米(bortezomib)。美國專利案案號8,969,401(頒與Maier等人)揭示使用磺醯基吡咯類作為HDAC抑制劑，包括(E)-N-羥基-3-[1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯基醯胺；N-羥基-3-(1-苯基甲磺醯基-1H-吡

咯-3-基)-丙烯基醯胺；(E)-3-[1-(4-二甲基胺基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯基醯胺；(E)-N-(2-胺基-苯基)-3-[1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯基醯胺；(E)-N-(2-胺基-苯基)-3-(1-苯基甲磺醯基-1H-吡咯-3-基)-丙烯基醯胺；(E)-N-(2-胺基-苯基)-3-[1-(4-二甲基胺基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯基醯胺；(E)-N-羥基-3-(1-[4-((2-(1H-吡啶-2-基)-乙基)-甲基-胺基)-甲基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基)-丙烯基醯胺；(E)-3-[1-(4-二甲基胺基-甲基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯基醯胺；及(E)-N-羥基-3-[1-(4-[(吡啶-3-基甲基)-胺基]-甲基)-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯基醯胺。美國專利案案號 8,969,379(頒與 Furitsu 等人)揭示使用 4-(3-氯-4-(環丙基胺基羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺。美國專利案案號 8,969,372(頒與 Huesca 等人)揭示使用 2,4,5-三取代之芳基咪唑類。美國專利案案號 8,962,637(頒與 McAllister 等人)揭示使用具有嘧啶及吡啶部份基團之芳族雙環化合物，其係雙重 c-SRC/JAK 抑制劑，包括 N-(4-甲基-3-{2-[4-(4-甲基-哌啶-1-羰基)-苯基胺基]-7,8-二氫-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基}-苯基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺；N-(4-甲基-3-{2-[4-(4-甲基-哌啶-1-基)-苯基胺基]-5-側氧基-7,8-二氫-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基}-苯基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺；5-{6-[2-甲基-5-(3-三氟甲基-苯甲醯基胺基)-苯基]-5,6,7,8-四氫-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基胺基}-吡啶-2-羧酸環丙基醯胺；N-{3-[2-(4-環丙基胺磺醯基-苯基胺基)-7,8-

二氫-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基]-4-甲基-苯基}-3-三氟甲基-苯甲醯胺；N-(4-氯-3-{2-[4-(4-甲基-哌啶-1-基)-苯基胺基]-5-側氧基-7,8-二氫-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基}-苯基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺；4-三氟甲基-吡啶-2-羧酸 {4-氯-3-[2-(4-甲基胺甲醯基-苯基胺基)-7,8-二氫-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基]-苯基}-醯胺；4,4,4-三氟-3-甲基-N-[4-甲基-3-(2-{4-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基胺基}-7,8-二氫-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基)-苯基]-丁醯胺；及 1-環戊基-3-(4-甲基-3-{2-[4-(2-吡咯啶-1-基-乙氧基)-苯基胺基]-7,8-二氫-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基}-苯基)-脲。美國專利案案號 8,962,620(頒與 Kuntz 等人)揭示使用經取代之 6,5-稠合雙環狀雜芳基化合物用於預防異常 H3-K27 組蛋白甲基化，包括 N-((4,6-二甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)甲基)-6-(2,5-二甲基噻吩-3-基)-1-異丙基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-羧醯胺；6-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-6-基)-N-[(1,2-二氫-4,6-二甲基-2-側氧基-3-吡啶基)甲基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-羧醯胺；6-環丙基-N-((4,6-二甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)甲基)-1,3-二甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-羧醯胺；N-[(1,2-二氫-4,6-二甲基-2-側氧基-3-吡啶基)甲基]-1,3,6-三甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-羧醯胺；N-[(1,2-二氫-4,6-二甲基-2-側氧基-3-吡啶基)甲基]-6-甲基-1-(1-甲基乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-羧醯胺；及 6-環丙基-N-((4,6-二甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)甲基)-1-異丙基-1H-吡啶并[3,4-b]

吡啶-4-羧醯胺。美國專利案案號 8,962,619(頒與 Ashwell 等人)揭示使用經取代之咪唑并吡啶基-胺基吡啶化合物。美國專利案案號 8,962,609(頒與 Perrior 等人)揭示使用嘧啶化合物作為蛋白質激酶 IKK ϵ 與/或 TBK-1 之抑制劑，包括 5-(2-苯基胺基-嘧啶-4-基)-2-吡咯啶-1-基-苯甲腈；5-[2-(吡啶-4-基胺基)-嘧啶-4-基]-2-吡咯啶-1-基-苯甲腈；5-[2-(吡啶-2-基胺基)-嘧啶-4-基]-2-吡咯啶-1-基-苯甲腈；2-吡咯啶-1-基-5-[2-(3-三氟甲基-苯基胺基)-嘧啶-4-基]-苯甲腈；2-[4-(3-氟基-4-吡咯啶-1-基-苯基)-嘧啶-2-基胺基]-噁唑-5-羧酸醯胺；5-[2-(5-甲基-異噁唑-3-基胺基)-嘧啶-4-基]-2-吡咯啶-1-基-苯甲腈；2-[4-(3-氟基-4-吡咯啶-1-基-苯基)-嘧啶-2-基胺基]-噁唑-4-羧酸醯胺；5-[4-(3-氟基-4-吡咯啶-1-基-苯基)-嘧啶-2-基胺基]-2-甲基-2H-吡啶-3-羧酸醯胺；5-[2-(5-甲基-噁唑-2-基胺基)-嘧啶-4-基]-2-吡咯啶-1-基-苯甲腈；5-[2-(噁唑-2-基胺基)-嘧啶-4-基]-2-吡咯啶-1-基-苯甲腈；5-[2-(4-甲基-噁唑-2-基胺基)-嘧啶-4-基]-2-吡咯啶-1-基-苯甲腈；4-[4-(3-氟基-4-吡咯啶-1-基-苯基)-嘧啶-2-基胺基]-3-甲基-苯甲醯胺；5-[2-(3-氟-苯基胺基)-嘧啶-4-基]-2-吡咯啶-1-基-苯甲腈；5-[2-(4-氟-苯基胺基)-嘧啶-4-基]-2-吡咯啶-1-基-苯甲腈；5-[2-(3-甲氧基-苯基胺基)-嘧啶-4-基]-2-吡咯啶-1-基-苯甲腈；5-[2-(吡啶-3-基胺基)-嘧啶-4-基]-2-吡咯啶-1-基-苯甲腈；5-[2-(3-甲基-異噁唑-5-基胺基)-嘧啶-4-基]-2-吡咯啶-1-基-苯甲腈；5-[2-(2-甲基-2H-吡啶-3-基胺基)-嘧啶-4-基]-2-吡咯啶-1-基-苯甲腈；及

5-[2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基胺基)-嘧啶-4-基]-2-吡咯啉-1-基-苯甲腈。美國專利案案號 8,962,602(頒與 Fernandez Rodriguez 等人)揭示使用與蟾蜍二烯內酯(bufadienolides)相關之不飽和類固醇內酯衍生物。美國專利案案號 8,961,970(頒與 Huang 等人)揭示與 MEK 抑制劑 6-(4-溴-2-氟苯基胺基)-7-氟-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-羧酸(2-羥基乙氧基)-醯胺及作為 IGFR1 抑制劑之抗體組合使用。美國專利案案號 8,952,151(頒與 Chen 等人)揭示使用經取代之醯胺基吡啶或醯胺基噻吡啶衍生物，其係組蛋白脫甲基酶抑制劑。美國專利案案號 8,951,993(頒與 Hu 等人)揭示使用經磷取代之芳基化合物作為 ALK 或 c-Met 激酶抑制劑，包括 3-[1-(2,6-二氯-3-氟-苯基)乙氧基]-5-(4-二甲基磷醯基苯基)吡啶-2-胺；3-[1-(2,6-二氯-3-氟-苯基)乙氧基]-5-[1-[1-(二甲基磷醯基甲基)-4-哌啶基]吡啶-4-基]吡啶-2-胺；3-[1-(2,6-二氯-3-氟-苯基)乙氧基]-5-[1-(二甲基磷醯基甲基)吡啶-4-基]吡啶-2-胺；5-[4-[(雙(二甲基磷醯基甲基)胺基)甲基]苯基]-3-[1-(2,6-二氯-3-氟-苯基)乙氧基]吡啶-2-胺；3-[1-(2,6-二氯-3-氟-苯基)乙氧基]-5-[4-[(二甲基磷醯基甲基胺基)甲基]苯基]吡啶-2-胺；3-[1-(2,6-二氯-3-氟-苯基)乙氧基]-5-(5-二甲基磷醯基-3-吡啶基)吡啶-2-胺；3-[1-(2,6-二氯-3-氟-苯基)乙氧基]-5-[4-(二甲基磷醯基氧基甲基)苯基]吡啶-2-胺；3-[1-(2,6-二氯-3-氟-苯基)乙氧基]-5-(4-二甲基磷醯基-2-甲氧基-苯基)吡啶-2-胺；3-[1-(2,6-二氯-3-氟-苯基)乙氧基]-5-(4-二甲基磷醯基-1-萘基)吡啶-2-胺；3-[1-(2,6-

二氯-3-氟-苯基)乙氧基]-5-(4-二甲基磷醯基-2-氟-5-甲氧基-苯基)吡啶-2-胺；3-[1-(2,6-二氯-3-氟-苯基)乙氧基]-5-(4-二甲基磷醯基-3-甲氧基-苯基)吡啶-2-胺；3-[1-(2,6-二氯-3-氟-苯基)乙氧基]-5-(4-二甲基磷醯基-3-甲氧基-苯基)吡啶-2-胺；3-[1-(2,6-二氯-3-氟-苯基)乙氧基]-5-(4-二甲基磷醯基-3-甲氧基-苯基)吡啶-2-胺；及3-[1-(2,6-二氯-3-氟-苯基)乙氧基]-5-[4-二甲基磷醯基-2-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-胺。美國專利案案號 8,946,444(頒與 Lennox 等人)揭示使用四氫吡啶作為 VEGF 合成抑制劑。美國專利案案號 8,946,296(頒與 Ortega Munoz 等人)揭示使用經取代之雜芳基-及芳基-環丙基胺乙醯胺作為離胺酸特異性脫甲基酶-1 抑制劑，包括 2-((*t*)-2-(4-(4-氟基苯甲基氧基)苯基)環丙基胺基)乙醯胺；2-((*t*)-2-(4-(3-氟基苯甲基氧基)苯基)環丙基胺基)乙醯胺；2-((*t*)-2-(4-(苯甲基氧基)苯基)環丙基胺基)乙醯胺；2-((*t*)-2-(4-(4-苯甲基氧基)苯基)環丙基胺基)乙醯胺；2-((*t*)-2-(4-(3-氟基苯甲基氧基)苯基)環丙基胺基)乙醯胺；2-((*t*)-2-(4-(3-氯基苯甲基氧基)苯基)環丙基胺基)乙醯胺；2-((*t*)-2-(4-(4-氯基苯甲基氧基)苯基)環丙基胺基)乙醯胺；2-((*t*)-2-(4-(3-溴基苯甲基氧基)苯基)環丙基胺基)乙醯胺；2-((*t*)-2-(4-(3,5-二氟基苯甲基氧基)苯基)環丙基胺基)乙醯胺；2-((*t*)-2-(4-苯乙氧基苯基)環丙基胺基)乙醯胺；2-((*t*)-2-(3'-(三氟甲基)聯苯-4-基)環丙基胺基)乙醯胺；2-((*t*)-2-(3'-氯聯苯-4-基)環丙基胺基)乙醯胺；

2-((*t*)-2-(6-(4-氯苯基)吡啶-3-基)環丙基胺基)乙醯胺；
 (R)-2-((*t*)-2-(4-(3-氟苯甲基氧基)苯基)環丙基胺基)丙醯
 胺；(S)-2-((*t*)-2-(4-(4-氟苯甲基氧基)苯基)環丙基胺基)丙醯
 胺；(R)-2-((*t*)-2-(4-(4-氟苯甲基氧基)苯基)環丙基胺基)丙
 醯胺；(S)-2-((*t*)-2-(4-(4-氟苯甲基氧基)苯基)環丙基胺基)
 丙醯胺；及(R)-2-((*t*)-2-(4-(苯甲基氧基)苯基)環丙基胺基)
 丙醯胺。美國專利案案號 8,946,246(頒與 Magedov 等人)揭
 示使用海洋生物鹼(rigidin)類似物。美國專利案案號
 8,946,235(頒與 Butterworth 等人)揭示使用 2-(2,4,5-經取代-
 苯胺基)嘧啶化合物作為突變 EGFR 之抑制劑。美國專利案
 案號 8,946,213(頒與 Crawford 等人)揭示使用烷基化哌啶作
 為 Btk 抑制劑，包括(S)-2-(5-氟-2-(羥基甲基)-3-(1-甲基
 -5-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-1-基)吡啶-2-基胺
 基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡
 啶并[3,4-*b*]吡啶-1(2H)-酮；(S)-5-[5-氟-2-(羥基甲基)-3(1-
 甲基-5-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-1-基)吡啶-2-
 基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基]-8-硫雜-4,5-重
 氮三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-[(9),2(7),3-三烯-6-酮；(2S)-10-[5-
 氟-2-(羥基甲基)-3-[1-甲基-5-({5-[2-甲基-4-(氧雜環丁烷
 -3-基)哌啶-1-基]吡啶-2-基}胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶
 -3-基]苯基]-4,4-二甲基-1,10-重氮三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳
 -2(6),7-二烯-9-酮；2-(3-(5-(5-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(氧雜
 環丁烷-3-基)哌啶-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基-6-側氧基
 -1,6-二氫吡啶-3-基)-5-氟-2-(羥基甲基)苯基)-3,4,6,7,8,9-

六氫吡啶并[1,2-a]吡啶-1(2H)-酮；(S)-2-(3-(5-(5-(2-乙基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基-5-氟-2-(羥基甲基)苯基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[1,2-a]吡啶-1(2H)-酮；(S)-2-(5-氟-2-(羥基甲基)-3-(1-甲基-5-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[1,2-a]吡啶-1(2H)-酮；(S)-2-(3-(5-(5-(3,4-二甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-5-氟-2-(羥基甲基)苯基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[1,2-a]吡啶-1(2H)-酮；(R)-2-(3-(5-(5-(3,4-二甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-5-氟-2-(羥基甲基)苯基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[1,2-c]吡啶-1(2H)-酮；及(R)-2-(3-(5-(5-(2,4-二甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-5-氟-2-(羥基甲基)苯基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[1,2-a]吡啶-1(2H)-酮。美國專利案案號 8,937,095(頒與 Zahn 等人)揭示使用雙重 Aurora 激酶/MEK 抑制劑，包括 3-[3-[[4-(二甲基氧基離子基胺基甲基)苯胺基]-苯基亞甲基]-2-側氧基-1H-吡啶-6-基]-N-乙基丙-2-炔醯胺。Blake 等人之美國專利申請案公開案號 2015/0087664 揭示使用喹啉作為絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑，包括 N-((4-氯-3-氟苯基)(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-2-((S)-1-羥基丙-2-基胺基)喹啉-7-羧醯胺；2-(四氫哌喃-4-基胺基)-喹啉-7-羧酸 [(4-氯-3-氟-苯基)-(1-甲基

-1H-吡啶-4-基]-甲基]-醯胺；2-(四氫吡喃-4-基胺基)-喹啉-7-羧酸 [(S)-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-(S)-吡咯啉-2-基-甲基]-醯胺；2-(四氫吡喃-4-基胺基)-喹啉-7-羧酸 [(4-氯-3-氟-苯基)-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-甲基]-醯胺；2-異丙基胺基-喹啉-7-羧酸 [(S)-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-(R)-吡咯啉-2-基-甲基]-醯胺；N-((4-氯-3-氟-苯基)(1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基)-2-((S)-1-羥基丙-2-基胺基)喹啉-7-羧醯胺；2-(四氫吡喃-4-基胺基)-喹啉-7-羧酸 [(S)-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-(R)-吡咯啉-2-基-甲基]-醯胺；2-(四氫吡喃-4-基胺基)-喹啉-7-羧酸 [(R)-(3-氯-4-氟-苯基)-(R)-吡咯啉-3-基-甲基]-醯胺；2-(四氫吡喃-4-基胺基)-喹啉-7-羧酸 [(R)-(3-氯-4-氟-苯基)-(S)-吡咯啉-3-基-甲基]-醯胺；2-(四氫吡喃-4-基胺基)-喹啉-7-羧酸 [(S)-(3-氯-4-氟-苯基)-(S)-吡咯啉-3-基-甲基]-醯胺；2-(四氫吡喃-4-基胺基)-喹啉-7-羧酸 [(S)-(3-氯-4-氟-苯基)-(R)-吡咯啉-3-基-甲基]-醯胺；2-(四氫吡喃-4-基胺基)-喹啉-7-羧酸 [(S)-(4-氯-3-氟-苯基)-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-甲基]-醯胺；2-(四氫吡喃-4-基胺基)-喹啉-7-羧酸 [(R)-(4-氯-3-氟-苯基)-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-甲基]-醯胺；及 2-((S)-2-羥基-1-甲基-乙基胺基)-喹啉-7-羧酸。Chen 等人之美國專利申請案公開案號 2015/0087630 揭示使用重氮吡啶類。Ostrem 等人之美國專利申請案公開案號 2015/0087628 揭示使用 K-Ras 活性之調控劑，包括轉換-2 結合口袋(Switch-2 binding pocket)部份基團及可與 K-Ras 半胱胺酸殘基或 K-Ras 天冬胺酸殘基形

成共價鍵之親電子化學部份基團。Popovici-Muller 等人之美國專利申請案公開案號 2015/0087600 揭示使用異檸檬酸鹽脫氫酶 1 或異檸檬酸鹽脫氫酶 2 之突變物之抑制劑。Chen 等人之美國專利申請案公開案號 2015/0086551 揭示使用抑制 HDAC 途徑之羥基肪酸衍生物。Wang 等人之美國專利申請案公開案號 2015/0080392 揭示使用喹唑啉衍生物作為激酶抑制劑，包括一或多種 EGFR、VEGFR-2、c-erbB-2、c-erbB-4、c-met、tie-2、PDGFR、c-src、lck、Zap70 及 fyn 激酶，如：N-(3-氯-4-((3-氟苯甲基)氧基)苯基)-6-(5-((4-羥基丁基)胺基)甲基)-2-呋喃基)-4-喹唑啉胺；N-(3-氯-4-((3-氟苯甲基)氧基)苯基)-6-(5-((3-苯基丙基)胺基)甲基)-2-呋喃基)-4-喹唑啉胺；N-(3-氯-4-((3-氟苯甲基)氧基)苯基)-6-(5-((正己基胺基)甲基)-2-呋喃基)-4-喹唑啉胺；N-(3-氯-4-((3-氟苯甲基)氧基)苯基)-6-(5-((乙基胺基)甲基)-2-呋喃基)-4-喹唑啉胺；N-(3-氯-4-((3-氟苯甲基)氧基)苯基)-6-(5-((N,N-二乙基)胺基)甲基)-2-呋喃基)-4-喹唑啉胺；N-(3-氯-4-((3-氟苯甲基)氧基)苯基)-6-(5-(((2-丁烯基)胺基)甲基)-2-呋喃基)-4-喹唑啉胺；N-(3-氯-4-((3-氟苯甲基)氧基)苯基)-6-(5-((2-(1,3-二羥基丙基)胺基)甲基)-2-呋喃基)-4-喹唑啉胺；N-(3-氯-4-((3-氟苯甲基)氧基)苯基)-6-((5-((環己基甲基)胺基)甲基)-2-呋喃基)-4-喹唑啉胺；N-(3-氯-4-((3-氟苯甲基)氧基)苯基)-6-(5-(((2-(3-環己烯基)乙基)胺基)甲基)-2-呋喃基)-4-喹唑啉胺；N-(3-氯-4-((3-氟苯甲基)氧基)苯基)-6-(5-((((3-氯環己基)甲基)胺基)甲基)-2-呋喃基)-4-

喹啉胺；N-(3-氯-4-((3-氟苯基)氧基)苯基)-6-(5-(((4-甲氧基丁基)胺基)甲基)-2-呋喃基)-4-喹啉胺；N-(3-氯-4-((3-氟苯基)氧基)苯基)-6-(5-(((3-氯苯基)胺基)甲基)-2-呋喃基)-4-喹啉胺；N-(3-氯-4-((3-氟苯基)氧基)苯基)-6-(5-(((2-(4-硝基苯基)乙基)胺基)甲基)-2-呋喃基)-4-喹啉胺；N-(3-氯-4-((3-氟苯基)氧基)苯基)-6-(5-(((2-(4-羥基苯基)乙基)胺基)甲基)-2-呋喃基)-4-喹啉胺；N-(3-氯-4-((3-氟苯基)氧基)苯基)-6-(5-(((2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基)胺基)甲基)-2-呋喃基)-4-喹啉胺；N-(3-氯-4-((3-氟苯基)氧基)苯基)-6-(5-(((2-(3-羥基-5-氟苯基)乙基)胺基)甲基)-2-呋喃基)-4-喹啉胺；N-(3-氯-4-((3-氟苯基)氧基)苯基)-6-(5-(((2-(3-氯-5-氟苯基)乙基)胺基)甲基)-2-呋喃基)-4-喹啉胺；N-(3-氯-4-((3-氟苯基)氧基)苯基)-6-(5-(((2-,6-二羥基己基)胺基)甲基)-2-呋喃基)-4-喹啉胺；及 N-(3-氯-4-((3-氟苯基)氧基)苯基)-6-(5-((雙(2-羥基乙基)胺基)甲基)-2-呋喃基)-4-喹啉胺。Dotson 等人之美國專利申請案公開案號 2015/0079081 揭示使用三環狀 PI3K 抑制劑，如：1-[4-(3a,8-二甲基-7-嗎啉-4-基-3,3a,8,8a-四氫-2H-1-氧雜-4,6,8-三氮雜-環戊[a]茛-5-基)-苯基]-3-乙基-脲；5-(6,6-二甲基-4-嗎啉基-8,9-二氫-6H-[1,4]嘔啡并[3,4-e]噻吩-2-基)-4-甲基嘧啶-2-胺；5-(6,6-二甲基-4-嗎啉基-8,9-二氫-6H-[1,4]嘔啡并[3,4-e]噻吩-2-基)嘧啶-2-胺；5-(6,6-二甲基-4-嗎啉基-8,9-二氫-6H-[1,4]嘔啡并[3,4-e]噻吩-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶基-2-胺；5-(4-嗎啉基-8,9-二氫

-7H-[1,3]嘔咩并[2,3-e]噤呤-2-基)噤啖-2-胺；5-(4-嗎啉基-6,7,8,9-四氫吡啖并[2,1-e]噤呤-2-基)噤啖-2-胺；5-(4-嗎啉基-6,7,8,9-四氫吡啖并[2,1-e]噤呤-2-基)吡啖-2-胺；5-(4-嗎啉基-8,9-二氫-6H-[1,4]嘔咩并[3,4-e]噤呤-2-基)-4-(三氟甲基)吡啖基-2-胺；5-(4-嗎啉基-7,8-二氫-6H-吡咯并[2,1-e]噤呤-2-基)噤啖-2-胺；6,6-二甲基-4-嗎啉基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啖-5-基)-8,9-二氫-6H-[1,4]嘔咩并[3,4-e]噤呤；5-(6,6-二甲基-4-嗎啉基-8,9-二氫-6H-[1,4]嘔咩并[3,4-e]噤呤-2-基)吡啖-2-胺；5-(4-嗎啉基-8,9-二氫螺[[1,3]嘔咩并[2,3-e]噤呤-7,1'-環丙烷]-2-基)噤啖-2-胺；5-(4-嗎啉基-8,9-二氫-6H-[1,4]嘔咩并[3,4-e]噤呤-2-基)噤啖-2-胺；5-(4-嗎啉基-8,9-二氫螺[[1,4]嘔咩并[3,4-e]噤呤-6,3'-氧雜環丁烷]-2-基)噤啖-2-胺；5-(7,7-二甲基-4-嗎啉基-8,9-二氫-7H-[1,3]嘔咩并[2,3-e]噤呤-2-基)噤啖-2-胺；5-(4-嗎啉基-6-(三氟甲基)-8,9-二氫-6H-[1,4]嘔咩并[3,4-e]噤呤-2-基)吡啖-2-胺；及5-(6,6-(六氬)二甲基-4-嗎啉基-8,9-二氫-6H-[1,4]嘔咩并[3,4-e]噤呤-2-基)噤啖-2-胺。Strongin 等人之美國專利申請案公開案號 2015/0073054 揭示使用弗林蛋白酶(furin)抑制劑及其他前蛋白質轉化酶抑制劑。Dagan 等人之美國專利申請案公開案號 2015/0073003 揭示使用神經鞘磷脂類似物。Deng 等人之美國專利申請案公開案號 2015/065526 揭示使用 Stat3 抑制劑，包括耐克螺醯胺(niclosamide)。Vakkalanka 等人之美國專利申請案公開案號 2015/0057309 揭示使用 3,5-二取代-3h-咪唑并[4,5-b]吡啖及

3,5-二取代-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶化合物作為 c-Met 調控劑，包括 N-(2-胺基-2-側氧基乙基)-4-(3-(喹啉-7-基甲基)-3H-[1,2,3]-三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲醯胺；N-(2-(甲基胺基)-2-側氧基乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]-三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲醯胺；N-(3-胺基-3-側氧基丙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]-三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲醯胺；N-(3-(甲基胺基)-3-側氧基丙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]-三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲醯胺；2-氯-N-(2-(吡咯啉-1-基)乙基)-4-(3-(喹啉-7-基甲基)-3H-[1,2,3]-三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲醯胺；2-氯-N-(2-羥基乙氧基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]-三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲醯胺；2-氯-N-(2-羥基乙氧基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]-三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲醯胺鹽酸鹽；2-氯-N-(2-羥基乙氧基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]-三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲醯胺 4-甲基苯磺酸鹽；2-氯-N-(2-羥基乙氧基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]-三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲醯胺氫溴酸鹽；及(2-氯-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]-三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲醯基)(2-羥基乙氧基)胺化鈉。Reiser 等人之美國專利申請案公開案號 2015/0057295 揭示使用 6-炔基吡啶衍生物作為 SMAC 擬似物。Angibaud 等人之美國專利申請案公開案號 2015/0057293 揭示使用蔡啶衍生物。Reiser 等人之美國專利申請案公開案號 2015/0057286 揭示使用雙-醯胺基吡啶作為 SMAC 擬似物。Bock 等人之美國專利申

請案公開案號 2015/0051209 揭示使用咪唑并喹諾酮或咪唑并喹啉部份基團之 MEK 抑制劑，包括 1-((3S,4S)-4-(8-(2-氯-4-(嘧啶-2-基氧基)苯基)-7-氟-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-3-氟哌啶-1-基)-2-羥基乙酮；1-((3R,4R)-4-(8-(2-氯-4-(嘧啶-2-基氧基)苯基)-7-氟-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-3-氟哌啶-1-基)-2-羥基乙酮；8-(2-氯-4-(嘧啶-2-基氧基)苯基)-7-氟-1-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹諾酮；2-(4-(8-(2-氯-4-(嘧啶-2-基氧基)苯基)-7-氟-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)哌啶-1-基)乙醇；8-(2-氯-4-(嘧啶-2-基氧基)苯基)-7-氟-2-甲基-1-(1-((3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹諾酮；8-(2-氯-4-(嘧啶-2-基氧基)苯基)-7-氟-2-甲基-1-(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹諾酮；1-(4-(8-(2-氯-4-(嘧啶-2-基氧基)苯基)-7-氟-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)哌啶-1-基)-2-羥基丙-1-酮；1-(4-(8-(2-氯-4-(嘧啶-2-基氧基)苯基)-7-氟-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)哌啶-1-基)丙-2-醇；8-(2-氯-4-(嘧啶-2-基氧基)苯基)-1-(1-(環丙基磺醯基)哌啶-4-基)-7-氟-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹諾酮；8-(2-氯-4-(嘧啶-2-基氧基)苯基)-7-氟-1-(1-(異丙基磺醯基)哌啶-4-基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹諾酮；4-(8-(2-氯-4-(嘧啶-2-基氧基)苯基)-7-氟-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-N,N-二甲基哌啶-1-磺醯胺；4-(8-(2-氯-4-(嘧啶-2-基氧基)苯基)-7-氟-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-N,N-二甲基哌啶-1-羧醯胺；及

1-(4-(8-(2-氯-4-(嘧啶-2-基氧基)苯基)-7-氟-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)哌啶-1-基)乙酮。Bencherif 等人之美國專利申請案公開案號 2015/0045386 揭示使用 (2S,3R)-N-(2-((3-吡啶基)甲基)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基)苯并呋喃-2-羧醯胺。Cha 等人之美國專利申請案公開案號 2015/0045324 揭示使用稠合嘧啶衍生物，包括 N-(3-((2-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯基醯胺；N-(3-((2-((4-(4-異丙基哌啶-1-基)苯基)胺基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯基醯胺；N-(3-((2-((4-嗎啉基)苯基)胺基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯基醯胺；N-(3-((2-((4-((二甲基胺基)甲基)苯基)胺基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯基醯胺；N-(3-((2-((4-((4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)胺基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯基醯胺；N-(3-((2-((3-氟-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)胺基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯基醯胺；N-(3-((2-((4-(2-二甲基胺基)乙基)胺基)-3-氟苯基)胺基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯基醯胺；N-(3-((2-((3-氟-4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)苯基)胺基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯基醯胺；N-(3-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-哌啶-1-基)-苯基胺基)-呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯基醯胺；及 N-(3-((2-((4-胺磺醯基)苯基)胺基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯基醯胺。Nacro 等人之美國專利申請案公開案號 2015/0038506 揭示使用咪唑并吡啶、咪唑并吡

啖、咪唑并嗒咩及咪唑并嘧啖化合物作為 MNK1 或 MNK2 抑制劑。Nash 等人之美國專利申請案公開案號 2015/0038430 揭示使用與 MCL-1 結合之肽擬似物大環化合物。Woodhead 等人之美國專利申請案公開案號 2015/0031669 揭示使用苯并吡咩作為 FGFR 激酶之抑制劑。Allwein 等人之美國專利申請案公開案號 2015/0011561 揭示使用稠合雙環狀 2,4-二胺基吡啖衍生物作為雙重 ALK 及 FAK 抑制劑。Olhava 等人之美國專利申請案公開案號 2015/0011506 揭示使用含硼蛋白酶體抑制劑，如：

[(1R)-1-({[(2,3-二氟苯甲醯基)胺基]乙醯基}胺基)-3-甲基丁基]硼酸；[(1R)-1-({[(5-氯-2-氟苯甲醯基)胺基]乙醯基}胺基)-3-甲基丁基]硼酸；[(1R)-1-({[(3,5-二氟苯甲醯基)胺基]乙醯基}胺基)-3-甲基丁基]硼酸；[(1R)-1-({[(2,5-二氟苯甲醯基)胺基]乙醯基}胺基)-3-甲基丁基]硼酸；

[(1R)-1-({[(2-溴苯甲醯基)胺基]乙醯基}胺基)-3-甲基丁基]硼酸；[(1R)-1-({[(2-氟苯甲醯基)胺基]乙醯基}胺基)-3-甲基丁基]硼酸；[(1R)-1-({[(2-氯-5-氟苯甲醯基)胺基]乙醯基}胺基)-3-甲基丁基]硼酸；[(1R)-1-({[(4-氟苯甲醯基)胺基]乙醯基}胺基)-3-甲基丁基]硼酸；[(1R)-1-({[(3,4-二氟苯甲醯基)胺基]乙醯基}胺基)-3-甲基丁基]硼酸；[(1R)-1-({[(3-氯苯甲醯基)胺基]乙醯基}胺基)-3-甲基丁基]硼酸；

[(1R)-1-({[(2,5-二氯苯甲醯基)胺基]乙醯基}胺基)-3-甲基丁基]硼酸；[(1R)-1-({[(3,4-二氯苯甲醯基)胺基]乙醯基}胺基)-3-甲基丁基]硼酸；[(1R)-1-({[(3-氟苯甲醯基)胺基]乙醯

基}胺基)-3-甲基丁基]硼酸；[(1R)-1-({[(2-氯-4-氟苯甲醯基)胺基]乙醯基}胺基)-3-甲基丁基]硼酸；[(1R)-1-({[(2,3-二氯苯甲醯基)胺基]乙醯基}胺基)-3-甲基丁基]硼酸；[(1R)-1-({[(2-氯苯甲醯基)胺基]乙醯基}胺基)-3-甲基丁基]硼酸；[(1R)-1-({[(2,4-二氟苯甲醯基)胺基]乙醯基}胺基)-3-甲基丁基]硼酸；[(1R)-1-({[(4-氯-2-氟苯甲醯基)胺基]乙醯基}胺基)-3-甲基丁基]硼酸；[(1R)-1-({[(4-氯苯甲醯基)胺基]乙醯基}胺基)-3-甲基丁基]硼酸；[(1R)-1-({[(2,4-二氯苯甲醯基)胺基]乙醯基}胺基)-3-甲基丁基]硼酸；及[(1R)-1-({[(3,5-二氯苯甲醯基)胺基]乙醯基}胺基)-3-甲基丁基]硼酸。Crawford 等人之美國專利申請案公開案號 2015/0011461 揭示使用雜芳基吡啶酮及氮雜-吡啶酮醯胺化合物作為 Btk 抑制劑，包括 N-[5-[2-(7,7-二甲基-4-側氧基-1,2,6,8-四氫環戊[3,4]吡咯并[3,5-b]吡啶-3-基)-3-(羥基甲基)-4-吡啶基]-1-甲基-2-側氧基-3-吡啶基]環丁烷羧醯胺；N-[5-[2-(7,7-二甲基-4-側氧基-1,2,6,8-四氫環戊[3,4]吡咯并[3,5-b]吡啶-3-基)-3-(羥基甲基)-4-吡啶基]-1-甲基-2-側氧基-3-吡啶基]環丙烷羧醯胺；2-環丙基-N-[5-[2-(7,7-二甲基-4-側氧基-1,2,6,8-四氫環戊[3,4]吡咯并[3,5-b]吡啶-3-基)-3-(羥基甲基)-4-吡啶基]-1-甲基-2-側氧基-3-吡啶基]乙醯胺；N-[5-[2-(7,7-二甲基-4-側氧基-1,2,6,8-四氫環戊[3,4]吡咯并[3,5-b]吡啶-3-基)-3-(羥基甲基)-4-吡啶基]-1-甲基-2-側氧基-3-吡啶基]氧雜環丁烷-3-羧醯胺；N-[5-[2-(7,7-二甲基-4-側氧基-1,2,6,8-四氫環戊[3,4]吡咯并[3,5-b]吡

吡-3-基)-3-(羥基甲基)-4-吡啶基]-1-甲基-2-側氧基-3-吡啶
 基]-2-嗎啉基-乙醯胺；N-[5-[2-(7,7-二甲基-4-側氧基
 -1,2,6,8-四氫環戊[3,4]吡咯并[3,5-b]吡啶-3-基)-3-(羥基甲
 基)-4-吡啶基]-1-甲基-2-側氧基-3-吡啶基]-2-甲基-環丙烷
 羧醯胺；及 N-[5-[2-(7,7-二甲基-4-側氧基-1,2,6,8-四氫環戊
 [3,4]吡咯并[3,5-b]吡啶-3-基)-3-(羥基甲基)-4-吡啶基]-1-甲
 基-2-側氧基-3-吡啶基]丙醯胺。Barfacker 等人之美國專利
 申請案公開案號 2015/0005309 揭示使用經取代之咪唑并吡
 啶作為 PI3K/Akt 抑制劑，包括 2-[4-(1-胺基環丁基)苯基]-3-
 苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-醇；1-[4-(6,8-二甲基-3-苯基咪唑
 并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]-環丁胺；1-[4-(6-溴-8-甲氧基-3-
 苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]-環丁胺；1-[4-(6-乙基-8-
 甲氧基-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]-環丁胺；
 2-[4-(1-胺基環丁基)苯基]-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧
 酸乙酯；2-[4-(1-胺基環丁基)苯基]-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡
 啶-6-羧醯胺；2-[4-(1-胺基環丁基)苯基]-8-甲氧基-3-苯基咪
 唑并[1,2-a]-吡啶-6-羧酸甲酯；及 2-[4-(1-胺基環丁基)苯
 基]-8-甲氧基-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺。Maderna
 等人之美國專利申請案公開案號 2014/0378466 揭示使用
 N-(芳基胺基)磺醯胺衍生物作為 MEK 抑制劑。Leung 等人
 之美國專利申請案公開案號 2014/0371254 揭示使用異喹啉
 生物鹼，包括血根鹼(sanguinarine)。Chadli 等人之美國專
 利申請案公開案號 2014/0371158 揭示使用白僵菌毒素
 (beauvericin)及類似物與衍生物作為 Hsp90 伴護分子途徑

抑制劑。Gavai 等人之美國專利申請案公開案號 2014/0357605 揭示使用雙-(氟烷基)-1,4-苯并二氮呋酮化合物作為 Notch 受體抑制劑，包括(2R,3S)--N-((3S)-1-甲基-2-側氧基-5-苯基-2,3-二氫-1H-1,4-苯并二氮呋-3-基)-2,3-雙(3,3,3-三氟丙基)琥珀醯胺；(2R,3S)-N-((3S)-2-側氧基-5-苯基-2,3-二氫-1H-1,4-苯并二氮呋-3-基)-2,3-雙(3,3,3-三氟丙基)琥珀醯胺；(2R,3S)-N-((3S)-1-甲基-2-側氧基-5-苯基-2,3-二氫-1H-1,4-苯并二氮呋-3-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-3-(3,3,3-三氟丙基)琥珀醯胺；(2R,3S)-N-((3S)-1-甲基-2-側氧基-5-苯基-2,3-二氫-1H-1,4-苯并二氮呋-3-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-2-(3,3,3-三氟丙基)琥珀醯胺；(2R,3S)-N-((3S)-1-(2H₃)甲基-2-側氧基-5-苯基-2,3-二氫-1H-1,4-苯并二氮呋-3-基)-2,3-雙(3,3,3-三氟丙基)琥珀醯胺；(2R,3S)-N-((3S)-7-氯-1-甲基-2-側氧基-5-苯基-2,3-二氫-1H-1,4-苯并二氮呋-3-基)-2,3-雙(3,3,3-三氟丙基)琥珀醯胺；(2R,3S)-N-((3S)-8-甲氧基-1-甲基-2-側氧基-5-苯基-2,3-二氫-1H-1,4-苯并二氮呋-3-基)-2,3-雙(3,3,3-三氟丙基)琥珀醯胺；(2R,3S)-N-((3S)-8-氟-1-甲基-2-側氧基-5-苯基-2,3-二氫-1H-1,4-苯并二氮呋-3-基)-2,3-雙(3,3,3-三氟丙基)琥珀醯胺；及(2R,3S)-N-((3S)-7-甲氧基-1-甲基-2-側氧基-5-苯基-2,3-二氫-1H-1,4-苯并二氮呋-3-基)-2,3-雙(3,3,3-三氟丙基)琥珀醯胺。Hendrickson 等人之美國專利申請案公開案號 2014/0357594 揭示使用抑制 DNA 甲基轉移酶之含嘌呤基之雜芳基化合物。Yang 等人之美國專利申請案公開案號

2014/0350096 揭示使用安卓幸(antrocin)。

【0121】具有對抗卵巢癌之抗腫瘤活性之額外藥劑係於所屬技術領域中所已知。彼等額外藥劑可依醫療有效量併用醫療有效量之如上述經取代之己糖醇衍生物一起包括在根據本發明藥物組合中。可使用一種或超過一種之彼等額外藥劑。彼等額外藥劑可併用一或多種如上述用於活性對抗卵巢癌之藥劑一起用於包括經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇或二乙醯基二脫水半乳糖醇)之藥物組合中。總言之，彼等藥劑在本文中稱為「具有對抗卵巢癌活性之額外第二藥劑」。彼等藥劑包括下列：美國專利案案號 8,981,131(頒與 Bhedi 等人)揭示使用之三環狀化合物，如：(5aR,9bS)-3a-羥基-5a,9-二甲基-3-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)-3,3a,4,5,5a,6,7,8-八氫萘并[1,2-b]呋喃-2(9bH)-酮鹽酸鹽； 4-(((5aR,9bS)-3a-羥基-5a,9-二甲基-2-側氧基-2,3,3a,4,5,5a,6,7,8,9b-十氫萘并[1,2-b]呋喃-3-基)甲基)哌啶-1-羧酸乙酯鹽酸鹽；(5aR,9bS)-3a-羥基-5a,9-二甲基-3-((4-鄰甲苯基哌啶-1-基)甲基)-3,3a,4,5,5a,6,7,8-八氫萘并[1,2-b]呋喃-2(9bH)-酮鹽酸鹽；或(5aR,9bR)-3a-羥基-3-((((5aR,9bS)-3a-羥基-5a,9-二甲基-2-側氧基-2,3,3a,4,5,5a,6,7,8,9b-十氫萘并[1,2-b]呋喃-3-基)甲基胺基)甲基)-5a,9-二甲基-3,3a,4,5,5a,6,7,8-八氫萘并[1,2-b]呋喃-2(9bH)-酮鹽酸鹽)。美國專利案案號 8,981,094(頒與 Bongartz 等人)揭示使用哌啶/哌啶衍生物，其係 DGAT 抑制劑，特定言之 DGAT1 抑制劑。美國專利案案號 8,981,085(頒

與 Le Huerou 等人)揭示使用吡咯并嘧啶 CHK1 或 CHK2 抑制劑。美國專利案案號 8,981,084(頒與 Balogu 等人)揭示使用嘔二唑 HDAC 抑制劑。美國專利案案號 8,980,955(頒與 Turchi 等人)揭示使用複製蛋白質 A 之抑制劑，其係鹵酯異冰片衍生物。美國專利案案號 8,980,934(頒與 Pauls 等人)揭示使用 TTK 蛋白質激酶之吡啶抑制劑。美國專利案案號 8,980,933(頒與 Schobert 等人)揭示使用康貝抑制素 (combretastatin)類似物。美國專利案案號 8,980,909(頒與 Chen 等人)揭示使用喜樹鹼之 HDAC 抑制性衍生物。美國專利案案號 8,980,902(頒與 Brown 等人)揭示使用哌啶基苯甲醯胺 PARP 抑制劑。美國專利案案號 8,980,879(頒與 Liu 等人)揭示使用 BET 溴區功能域(bromodomain)抑制劑，包括 5-(環丙基甲基)-11-甲基-8-((甲基磺醯基)甲基)-2,4,5,11-四氫-1H-2,5,11-三氮雜二苯并[cd,h]萘-1-酮；5-(4-氟苯基)-11-甲基-8-((甲基磺醯基)甲基)-2,4,5,11-四氫-1H-2,5,11-三氮雜二苯并[cd,h]萘-1-酮；5-(2,4-二氟苯基)-11-甲基-8-((甲基磺醯基)甲基)-2,4,5,11-四氫-1H-2,5,11-三氮雜二苯并[cd,h]萘-1-酮；5-(環丙烷羰基)-11-甲基-8-((甲基磺醯基)甲基)-2,4,5,11-四氫-1H-2,5,11-三氮雜二苯并[cd,h]萘-1-酮；5-(4-氟苯基)-4-(2-甲氧基乙基)-11-甲基-8-((甲基磺醯基)甲基)-2,4,5,11-四氫-1H-2,5,11-三氮雜二苯并[cd,h]萘-1-酮；3-(5-(4-氟苯基)-11-甲基-8-((甲基磺醯基)甲基)-1-側氧基-2,4,5,11-四氫-1H-2,5,11-三氮雜二苯并[cd,h]萘-4-基)丙酸甲酯；N-(5-(4-氟苯基)-11-甲基-1-

側氧基-2,4,5,11-四氫-1H-2,5,11-三氮雜二苯并[cd,h]萹-8-基)乙磺醯胺；8-氟-5-(4-氟苯基)-11-甲基-2,4,5,11-四氫-1H-2,5,6,11-四氮雜二苯并[cd,h]萹-1-酮；N-(5-(4-氟苯基)-11-甲基-1-側氧基-2,4,5,11-四氫-1H-2,5,6,11-四氮雜二苯并[cd,h]萹-8-基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)乙磺醯胺；8-胺基-5-(4-氟苯基)-11-甲基-2,4,5,11-四氫-1H-2,5,11-三氮雜二苯并[cd,h]萹-1-酮；N-(5-(4-氟苯基)-11-甲基-1-側氧基-2,4,5,11-四氫-1H-2,5,11-三氮雜二苯并[cd,h]萹-8-基)苯磺醯胺；N-(4-(N-(5-(4-氟苯基)-11-甲基-1-側氧基-2,4,5,11-四氫-1H-2,5,11-三氮雜二苯并[cd,h]萹-8-基)胺磺醯基)苯基)乙磺醯胺。美國專利案案號 8,980,875(頒與 Mailliet 等人)揭示使用鉑 N-雜環碳烯衍生物。美國專利案案號 8,980,850(頒與 Smith)揭示使用 NEDD8-活化酵素抑制劑，如：胺基磺酸((1S,2S,4R)-4-(4-((1S)-2,3-二氫-1H-茛-1-基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2-羥基環戊基)甲基酯或胺基磺酸{(1S,2S,4R)-4-[(6-{[(1R,2S)-5-氯-2-甲氧基-2,3-二氫-1H-茛-1-基]胺基}嘧啶-4-基)氧]-2-羥基環戊基}甲基酯。美國專利案案號 8,980,838(頒與 Wang 等人)揭示使用 WDR5/MLL1 交互作用之環狀肽擬似物抑制劑。美國專利案案號 8,980,268(頒與 Lowy 等人)揭示使用抗 Ang-2 抗體。美國專利案案號 8,980,257(頒與 Kaneda 等人)揭示使用抗 TGF α 抗體。美國專利案案號 8,975,398(頒與 Hansen 等人)揭示使用 NAMPT 抑制劑，如：N-{4-[1-(2-甲基丙磺基)哌啶-4-基]苯基))-1-(嗒吡-3-基)吡丁啶-3-羧磺醯胺；

N-(4-{[1-(2-氯苯甲酰基)哌啶-4-基]氧基}苯基)-1-(嗒吡-3-基)吡啶-3-羧酰胺；N-[4-({1-[(2S)-2-甲基丁酰基]哌啶-4-基}氧基)苯基]-1-(嗒吡-3-基)吡啶-3-羧酰胺；1-(嗒吡-3-基)-N-(4-{[1-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啶-4-基]氧基}苯基)吡啶-3-羧酰胺；1-(嗒吡-3-基)-N-(4-{[1-(四氢-2H-哌喃-4-基羰基)哌啶-4-基]氧基}苯基)吡啶-3-羧酰胺；

N-[4-({1-[二氟(苯基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)苯基]-1-(嗒吡-3-基)吡啶-3-羧酰胺；N-[4-({1-[(4,4-二氟环己基)羰基]哌啶-4-基}氧基)苯基]-1-(嗒吡-3-基)吡啶-3-羧酰胺；

N-(4-{[1-(2-甲基-2-苯基丙酰基)哌啶-4-基]氧基}苯基)-1-(嗒吡-3-基)吡啶-3-羧酰胺；1-(嗒吡-3-基)-N-(4-{[1-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啶-4-基]氧基}苯基)吡啶-3-羧酰胺；N-[4-({1-[(5-甲基噻吩-2-基)羰基]哌啶-4-基}氧基)苯基]-1-(嗒吡-3-基)吡啶-3-羧酰胺；1-(嗒吡-3-基)-N-{4-[(1-{[4-(三氟甲基)苯基]乙酰基}哌啶-4-基)氧基]苯基}吡啶-3-羧酰胺；1-(嗒吡-3-基)-N-(4-{[1-(四氢呋喃-2-基羰基)哌啶-4-基]氧基}苯基)吡啶-3-羧酰胺；1-(嗒吡-3-基)-N-[4-({1-[3-(三氟甲基)苯甲酰基]哌啶-4-基}氧基)苯基]吡啶-3-羧酰胺；1-(嗒吡-3-基)-N-(4-{[1-(噻吩-3-基羰基)哌啶-4-基]氧基}苯基)吡啶-3-羧酰胺；1-(嗒吡-3-基)-N-[4-({1-[3-(三氟甲氧基)苯甲酰基]哌啶-4-基}氧基)苯基]吡啶-3-羧酰胺；N-(4-{[1-(3-甲基丁酰基)哌啶-4-基]氧基}苯基)-1-(嗒吡-3-基)吡啶-3-羧酰胺；1-(嗒吡-3-基)-N-(4-{[1-(四氢呋喃-3-基羰基)哌啶-4-基]氧基}苯基)吡

丁啉-3-羧醯胺；N-[4-({1-[(3-氟苯基)乙醯基]哌啶-4-基}氧基)苯基]-1-(嗒吡-3-基)吲丁啉-3-羧醯胺；N-(4-{[1-(2-氟苯甲醯基)哌啶-4-基]氧基}苯基)-1-(嗒吡-3-基)吲丁啉-3-羧醯胺；N-(4-{[1-(2,4-二氟苯甲醯基)哌啶-4-基]氧基}苯基)-1-(嗒吡-3-基)吲丁啉-3-羧醯胺；N-(4-{[1-(4-氟苯甲醯基)哌啶-4-基]氧基}苯基)-1-(嗒吡-3-基)吲丁啉-3-羧醯胺；及 N-(4-{[1-(3-氟苯甲醯基)哌啶-4-基]氧基}苯基)-1-(嗒吡-3-基)吲丁啉-3-羧醯胺。美國專利案案號 8,975,376(頒與 Blein 等人)揭示使用抗 α_2 -整合素抗體。美國專利案案號 8,975,287(頒與 Karp 等人)揭示使用 1,2,4-嘔二唑苯甲酸化合物。美國專利案案號 8,975,267(頒與 Caldarelli 等人)揭示使用三環吡咯衍生物，如：N-(2,6-二乙基苯基)-9-(甲氧基甲基)-2-{{2-甲氧基-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基}胺基}-8-甲基-6,9-二氫-5H-吡咯并[3,2-h]喹啉-7-羧醯胺、2-[(4-溴-2-甲氧基苯基)胺基]-N-(2,6-二乙基苯基)-8,9-二甲基-6,9-二氫-5H-吡咯并[3,2-h]喹啉-7-羧醯胺、N-(2,6-二乙基苯基)-2-({4-[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]-2-間乙氧基苯基}胺基)-8,9-二甲基-6,9-二氫-5H-吡咯并[3,2-h]喹啉-7-羧醯胺、N-(2,6-二乙基苯基)-2-{{2-甲氧基-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基}胺基}-8,9-二甲基-6,9-二氫-5H-吡咯并[3,2-h]喹啉-7-羧醯胺、N-(2,6-二乙基苯基)-2-({4-[4-(2-羥基乙基)哌啶-1-基]-2-甲氧基苯基}胺基)-8,9-二甲基-6,9-二氫-5H-吡咯并[3,2-h]喹啉-7-羧醯胺。

基)-8,9-二甲基-6,9-二氫-5H-吡咯并[3,2-h]喹啉-7-羧醯胺、2-{[2-甲氧基-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基]胺基}-8,9-二甲基-6,9-二氫-5H-吡咯并[3,2-h]喹啉-7-羧醯胺、與 2-[(4-溴-2-甲氧基苯基)胺基]-N-(2,6-二乙基苯基)-9-甲基-6,9-二氫-5H-吡咯并[3,2-h]喹啉-7-羧醯胺。美國專利案案號 8,974,781(頒與 Bauer 等人)揭示使用抗 P-鈣黏蛋白(cadherin)抗體。美國專利案案號 8,969,587(頒與 Abraham 等人)揭示使用 BRAF 激酶抑制劑，如：1-(3-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基)-3-(5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)異噁唑-3-基)脲。美國專利案案號 8,969,401(頒與 Maier 等人)揭示使用磺醯基吡咯作為 HDAC 抑制劑。美國專利案案號 8,969,396(頒與 Du 等人)揭示使用 BRAF 抑制劑，包括 Hsp90 抑制劑，如：3-(2,4-二羥基-5-異丙基-苯基)-4-(1-甲基-吡啶-5-基)-5-羥基-[1,2,4]三唑。美國專利案案號 8,969,395(頒與 Ribeiro Salvador 等人)揭示使用三萜類衍生物。美國專利案案號 8,969,381(頒與 Wilson 等人)揭示使用化學激素 CXCR4 調控劑，如：N¹-(((S)-1,2,3,4-四氫異喹啉-3-基)甲基)-N¹-((S)-5,6,7,8-四氫喹啉-8-基)丁烷-1,4-二胺；N¹-(((R)-1,2,3,4-四氫異喹啉-3-基)甲基)-N¹-((S)-5,6,7,8-四氫喹啉-8-基)丁烷-1,4-二胺；N¹-(((S)-4-苯甲基哌啶-2-基)甲基)-N¹-((S)-5,6,7,8-四氫喹啉-8-基)丁烷-1,4-二胺；及 N¹-(((R)-4-苯甲基哌啶-2-基)甲基)-N¹-((S)-5,6,7,8-四氫喹啉-8-基)丁烷-1,4-二胺。美國專利案案號 8,969,379(頒與 Furitsu 等人)揭示使用 4-(3-氯-4-(環丙基胺基羰基)胺基苯

氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺。美國專利案案號 8,969,375(頒與 Lai 等人)揭示使用 CDK9 激酶抑制劑，如：
 4-[1-(3-氟苯甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基]-2-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；1-(3-氟苯甲基)-6-[2-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑；1-苯甲基-6-[2-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡啶-3-甲腈；1-(3-氟苯甲基)-6-{2-[1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-苯并咪唑；6-[2-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑；6-{2-[1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑；5-[2-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-3-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶；1-(3-氟苯甲基)-6-[2-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡啶-3-甲腈；4-[5-氟-1-(3-氟苯甲基)-1H-吡啶-6-基]-2-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；6-{2-[1-(2,3-二羥基丙基)哌啶-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1-(3-氟苯甲基)-1H-吡啶-3-甲腈；1-(3-氟苯甲基)-6-{2-[1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡啶-3-甲腈；及 1-[(5-氟吡啶-3-基)甲基]-6-[2-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑。美國專利案案號 8,969,366(頒與 Marchionni 等人)揭示使用經取代之嘧啶基吡咯并吡啶酮衍生物。美國專利案案號 8,969,360(頒與 Charrier 等人)揭示使用 ATR 激酶之抑制劑。美國專利案案

號 8,969,335(頒與 Hoelzemann 等人)揭示使用 IKK ϵ 及 TBK1 之抑制劑，包括苯甲腈衍生物。美國專利案案號 8,969,313(頒與 Yu)揭示使用 DACT 蛋白質活化劑。美國專利案案號 8,962,855(頒與 Chen 等人)揭示使用氮芥衍生物。美國專利案案號 8,962,679(頒與 Wang 等人)揭示使用木質素黃酮(daidzein)衍生物，包括烷氧基色烯酮-4-酮。美國專利案案號 8,962,663(頒與 Mahadevan 等人)揭示使用普列克受質蛋白(pleckstrin)同源功能域抑制劑。美國專利案案號 8,962,642(頒與 Mortimore 等人)揭示使用 5-氰基-4-(吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶衍生物。美國專利案案號 8,962,637(頒與 McAllister 等人)揭示使用經取代之芳族雙環狀化合物作為 c-SRC/JAK 抑制劑。美國專利案案號 8,962,630(頒與 Brain 等人)揭示使用吡咯并嘧啶化合物，包括 7-環戊基-2-(5-哌咩-1-基-吡啶-2-基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸二甲基醯胺作為 CDK 蛋白質激酶抑制劑。美國專利案案號 8,962,620(頒與 Kuntz 等人)揭示使用經取代之 6,5-稠合雙環狀芳基化合物。美國專利案案號 8,962,619(頒與 Ashwell 等人)揭示使用經取代之咪唑并吡啶基-胺基吡啶化合物。美國專利案案號 8,962,611(頒與 Christopher 等人)揭示使用經取代之咪唑并吡啶作為 HDM2 抑制劑。美國專利案案號 8,962,608(頒與 Brubaker 等人)揭示使用環烷基腈吡啶羧醯胺作為 janus 激酶抑制劑。美國專利案案號 8,961,966(頒與 Schoeberl 等人)揭示使用抗 ERBB3 抗體。美國專利案案號 8,957,109(頒與 Heaton 等人)

揭示使用吡啶(chroman)衍生物。美國專利案案號 8,957,103(頒與 Dannhardt 等人)揭示使用接合之 3-(吡啶基)-及 3-(氮雜吡啶基)-4-芳基馬來醯亞胺化合物。美國專利案案號 8,957,102(頒與 Kim 等人)揭示使用 c-Met 抑制劑，包括：1,5-二甲基-3-側氧基-2-苯基-2,3-二氫-1H-吡啶-4-羧酸 [3-氟-4-(2-苯基-1H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基氧基)-苯基]-醯胺；2-(4-氟-苯基)-1,5-二甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-4-羧酸 [3-氟-4-(2-苯基-1H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基氧基)-苯基]-醯胺；2-(4-氟-苯基)-1,5-二甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-4-羧酸 [3-氟-4-(3-苯基-1H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基氧基)-苯基]-醯胺；N-(3-氟-4-(2-(噻吩-2-基)-1H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-1,5-二甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-4-羧醯胺；及 N-(3-氟-4-(2-(噻吩-3-基)-1H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-1,5-二甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-4-羧醯胺。美國專利案案號 8,957,078(頒與 Brenchley 等人)揭示使用吡啶并嘧啶作為 ATR 激酶抑制劑。美國專利案案號 8,957,068(頒與 Caferro 等人)揭示使用 3-嘧啶-4-基-嘧啶-2-酮作為突變 IDH 之抑制劑。美國專利案案號 8,957,056(頒與 Danishefsky 等人)揭示使用美格抑制素(migrastatin)類似物。美國專利案案號 8,956,613(頒與 Wu 等人)揭示使用吉西他濱(gemcitabine)前藥。美國專利案案號 8,952,163(頒與 Blackburn)揭示使用經取代之羧酸作為 HDAC6 抑制劑。美國專利案案號 8,952,161(頒與 Beaton 等人)揭示使用促性

腺激素釋放激素受體拮抗劑。美國專利案案號 8,952,157(頒與 Ding 等人)揭示使用抗細胞凋亡 Bcl-2 蛋白質抑制劑，如：4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌啶-1-基)-2-(2,3-二氟苯氧基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；2-(4-胺基-3-氯苯氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌啶-1-基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌啶-1-基)-2-(2,5-二氯苯氧基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；N-(4-((4-胺基四氫-2H-哌喃-4-基)甲基胺基)-3-硝基苯基磺醯基)-2-(3-氯苯氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌啶-1-基)苯甲醯胺；4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌啶-1-基)-2-(3-氟苯氧基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；2-(2-氯苯氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌啶-1-基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；2-(2-氯-4-氟苯氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌啶-1-基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌啶-1-基)-2-(2-氟苯氧基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌啶-1-基)-2-(2-

氟苯氧基)-N-({4-[(2-嗎啉-4-基乙基)胺基]-3-硝基苯基}磺
 醯基)苯甲醯胺；及 2-(3-氯苯氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-
 二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌啶-1-基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-
 基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺。美國專利案
 案號 8,952,054(頒與 Kufe 等人)揭示使用 MUC1 寡聚合之小
 分子抑制劑，如：黃酮衍生物。美國專利案案號 8,952,043(頒
 與 Blaquiere 等人)揭示使用苯并氧呋 PI3K 抑制劑。美國專
 利案案號 8,951,987(頒與 Hamilton 等人)揭示使用四氫脲苷
 衍生物。美國專利案案號 8,951,536(頒與 Combs 等人)揭示
 使用 N-羥基脒基雜環作為吲哚胺 2,3-二氧合酶之調控劑。
 美國專利案案號 8,946,445(頒與 Wang)揭示使用雜環系細
 胞凋亡抑制劑，如：(Z)-5-(2-((3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)
 亞甲基)-3-甲氧基-2H-吡咯-5-基)-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯；
 (Z)-2-氯-5-(2-((3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)亞甲基)-3-甲氧
 基-2H-吡咯-5-基)-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯；(Z)-5-(2-((3,5-二
 甲基-1H-吡咯-2-基)亞甲基)-3-甲氧基-2H-吡咯-5-基)-2-甲
 基-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯；(Z)-2-溴-5-(2-((3,5-二甲基-1H-
 吡咯-2-基)亞甲基)-3-甲氧基-2H-吡咯-5-基)-4H-噻吩并
 [3,2-b]吡咯；(Z)-5-(2-((3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)亞甲
 基)-3-甲氧基-2H-吡咯-5-基)-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯；及
 (Z)-5-(2-((3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)亞甲基)-3-甲氧基-2H-
 吡咯-5-基)-2-甲基-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯。美國專利案案號
 8,946,413(頒與 Hughes 等人)揭示使用 3-胺基環戊烷羧醯胺
 作為化學激素受體拮抗劑。美國專利案案號 8,946,409(頒

與 Becker 等人)揭示使用多環狀 β -內醯胺衍生物。美國專利案案號 8,946,289(頒與 Hong 等人)揭示使用曼納抑制素(manassatin)化合物，其阻斷 HIF 途徑。美國專利案案號 8,946,278(頒與 Seefeld 等人)揭示使用雜環狀羧醯胺作為 AKT 抑制劑，如：N-((1S)-2-胺基-1-{{2-(三氟甲基)苯基}甲基}乙基)-5-氯-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噁吩羧醯胺；N-((1S)-2-胺基-1-{{2-(三氟甲基)苯基}甲基}乙基)-4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-甲基-2-噁吩羧醯胺；N-((1S)-2-胺基-1-{{2-(三氟甲基)苯基}甲基}乙基)-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-甲基-2-噁吩羧醯胺；N-((1S)-2-胺基-1-{{2-(三氟甲基)苯基}甲基}乙基)-5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噁吩羧醯胺；N-((1S)-2-胺基-1-{{2-(三氟甲基)苯基}甲基}乙基)-4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氯-2-噁吩羧醯胺；N-((1S)-2-胺基-1-{{2-(三氟甲基)苯基}甲基}乙基)-5-氯-4-(1-乙基-1H-吡唑-5-基)-2-噁吩羧醯胺；N-((1S)-2-胺基-1-{{2-(三氟甲基)苯基}甲基}乙基)-5-氯-4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噁吩羧醯胺；N-((1S)-2-胺基-1-((3-氟苯基)甲基}乙基)-5-氯-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噁吩羧醯胺；N-((1S)-2-胺基-1-{{2-(三氟甲基)苯基}甲基}乙基)-5-乙基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噁吩羧醯胺；及 N-((1S)-2-胺基-1-{{2-(三氟甲基)苯基}甲基}乙基)-4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-甲基-2-噁吩羧醯胺。美國專利案案號 8,946,205(頒

與 Curd 等人)揭示使用受低氧活化之前藥，包括 N,N'-雙(2-溴乙基)胺基磷酸(1-甲基-2-硝基-1H-咪唑-5-基)甲基酯。美國專利案案號 8,946,239(頒與 Gangjee)揭示使用經取代之吡咯并-、呋喃并-、與環戊基嘧啶雙環狀化合物。美國專利案案號 8,946,235(頒與 Butterworth 等人)揭示使用 2-(2,4,5-經取代之苯胺基)嘧啶化合物。美國專利案案號 8,946,224(頒與 Craighead 等人)揭示使用經取代之[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶。美國專利案案號 8,946,216(頒與 Deng 等人)揭示使用吲唑衍生物作為 ERK 抑制劑，包括 N-[3-[6-(1-甲基乙氧基)-3-吡啶基]-1H-吲唑-5-基]-4-(苯基甲基)-2-嗎啉羧醯胺；N-[3-[6-(1-甲基乙氧基)-3-吡啶基]-1H-吲唑-5-基]-2-嗎啉羧醯胺；N-[3-(4-吡啶基)-1H-吲唑-5-基]-4-(4-噻唑基甲基)-2-嗎啉羧醯胺；N-[3-(4-吡啶基)-1H-吲唑-5-基]-4-(3-噻吩基甲基)-2-嗎啉羧醯胺；4-[(2-氟苯基)甲基]-N-[3-(4-吡啶基)-1h-吲唑-5-基]-2-嗎啉羧醯胺；N-[3-(4-吡啶基)-1H-吲唑-5-基]-4-(2-吡啶基甲基)-2-嗎啉羧醯胺；N-[3-(4-吡啶基)-1H-吲唑-5-基]-4-(2-吡啶基甲基)-2-嗎啉羧醯胺；及 4-[(2-溴苯基)甲基]-N-[3-(4-吡啶基)-1H-吲唑-5-基]-2-嗎啉羧醯胺。美國專利案案號 8,940,936(頒與 Lee 等人)揭示使用芳基氧基苯氧基丙烯系化合物。美國專利案案號 8,940,760(頒與 Page 等人)揭示使用吡唑并吡啶衍生物作為 NADPH 氧化酶抑制劑。美國專利案案號 8,940,756(頒與 Flynn 等人)揭示使用二氫蔡啶作為 c-KIT 抑制劑。美國專利案案號 8,940,737(頒與 Wang 等人)揭示使用細胞凋亡誘

發劑，如：6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-(4-羥基苯甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3--[1-(1-苯基乙基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯甲基}-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-羧酸；

3-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-6-{8-[(5,6-二氟-1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[2-(4-氟苯基)乙基]-1H-吡唑-4-基}吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-(3-氯苯甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-羧酸；

及 3-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-6-{8-[(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基}吡啶-2-羧酸。

美國專利案案號 8,940,733(頒與 Howard 等人)揭示使用非對稱性吡咯并苯并二氮呋二聚物。美國專利案案號 8,940,726(頒與 Duncan 等人)揭示使用 PRMT5 抑制劑。美國專利案案號 8,937,193(頒與 Pellicchia 等人)揭示使用棉酚

酮(apogossypolone)衍生物。美國專利案案號 8,937,094(頒與 Burlison 等人)揭示使用 Hsp90 調控劑，包括 5-(4-乙氧基-2-羥基苯基)-4-(4-(嗎啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧醯胺；5-(2-羥基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(嗎啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧醯胺；5-(2-羥基-4-丙氧基苯基)-4-(4-(嗎啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧醯胺；5-(2-羥基-4-異丙氧基苯基)-4-(4-(嗎啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧醯胺；5-(2,4-二甲氧基苯基)-4-(4-(嗎啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧醯胺；5-(2-羥基-4-異丙基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧醯胺；5-(2-羥基-4-甲基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧醯胺；5-(4-羥基-3-異丙基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧醯胺；5-(3-第三丁基-4-羥基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧醯胺；及 5-(4-羥基-3-丙基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧醯胺。美國專利案案號 8,937,068(頒與 Seipelt 等人)揭示使用吡啶并吡啶化合物。美國專利案案號 8,933,212(頒與 Fayard 等人)揭示使用蛋白酶連結素(protease nexin)1 抑制劑來降低轉移。美國專利案案號 8,933,116(頒與 Wu 等人)揭示使用 γ -分泌酶抑制劑。美國專利案案號 8,933,103(頒與 Ohki 等人)揭示使用 Ax1 抑制劑，其係吡啶酮衍生物，包括 N-{4-[2-胺基-5-(3,4-二甲氧基苯基)吡啶-3-基]苯基}-5-(4-氟苯基)-4-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,4-二氫吡啶-3-羧醯胺鹽酸鹽。美國專利案案號 8,933,084(頒與 Andrews 等人)揭示使用大環化合

物作為 Trk 抑制劑，如：(6R)-9-氟-2,11,15,19,20,23-六氮雜五環[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]二十五碳-1(23),7,9,17(24),18,21-六烯-16,25-二酮。美國專利案案號 8,933,080(頒與 Singh 等人)揭示使用橋鏈雙環狀雜芳基取代之三唑作為 Axl 抑制劑。美國專利案案號 8,933,053(頒與 McGuigan 等人)揭示使用 5-氟-2'-去氧尿苷之胺基磷酸酯衍生物。美國專利案案號 8,927,718(頒與 Sasaki 等人)揭示使用稠合雜環衍生物作為 Smo 抑制劑，包括 3,6-二乙基-N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-1-甲基-4-側氧基-5-(2-側氧基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧醯胺；3-乙烯基-6-乙基-N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-1-甲基-4-側氧基-5-(2-側氧基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧醯胺；及 6-乙基-3-(乙基胺基)-N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-1-甲基-4-側氧基-5-(2-側氧基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧醯胺。美國專利案案號 8,927,717(頒與 Huang 等人)揭示使用硫代色烯并[2,3-c]喹啉-12-酮衍生物，包括 3-((4-氯苯基)硫)-2-羥基喹啉-4-羧酸、6,9-二氯-12H-硫代色烯并[2,3-c]喹啉-12-酮、10-氯-6-羥基-12H-硫代色烯并[2,3-c]喹啉-12-酮、10-氯-6-甲氧基-12H-硫代色烯并[2,3-c]喹啉-12-酮、10-氯-6-二甲基胺基-12H-硫代色烯并[2,3-c]喹啉-12-酮、10-氯-6-(哌啶-1-基)-12H-硫代色烯并[2,3-c]喹啉-12-酮、10-氯-6-(4-甲基哌啶-1-基)-12H-硫代色烯并[2,3-c]喹啉-12-酮、10-氯-6-(4-乙基哌啶-1-基)-12H-硫代色烯并[2,3-c]喹啉-12-酮、10-氯

-6-(4-(2-羥基乙基)哌咻-1-基)-12H-硫代色烯并[2,3-c]喹啉-12-酮、與 6-(4-苯甲基哌咻-1-基)-10-氯-12H-硫代色烯并[2,3-c]喹啉-12-酮。美國專利案案號 8,927,711(頒與 Abraham 等人)揭示使用喹啉 JAK 抑制劑，包括(3-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡啶-3-基胺基)喹啉-2-基)甲酮；(4-(1H-吡啶-3-基胺基)喹啉-2-基)(3-氟苯基)甲酮；(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡啶-3-基胺基)喹啉-2-基)甲酮；(4-(1H-吡啶-3-基胺基)喹啉-2-基)(4-氟苯基)甲酮；(4-(1H-吡啶-3-基胺基)喹啉-2-基)(2-甲氧基苯基)甲酮；(4-(1H-吡啶-3-基胺基)喹啉-2-基)(4-氟苯基)甲醇；2-(氟(4-氟苯基)甲基)-N-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4-胺；2-(二氟(4-氟苯基)甲基)-N-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)喹啉-4-胺；2-(二氟(4-氟苯基)甲基)-N-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4-胺；N-(5-環丙基-1H-吡啶-3-基)-2-(二氟(4-氟苯基)甲基)喹啉-4-胺；3-(2-(4-氟苯甲醯基)喹啉-4-基胺基)-1H-吡啶-5-甲腈；(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡啶-3-基胺基)喹啉-2-基)甲醇；2-((4-氟苯基)(甲氧基)甲基)-N-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)喹啉-4-胺；2-(胺基(4-氟苯基)甲基)-N-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)喹啉-4-胺；3-(2-((4-氟苯基)(羥基)甲基)喹啉-4-基胺基)-1H-吡啶-5-甲腈；(5-氟-4-(5-甲基-1H-吡啶-3-基胺基)喹啉-2-基)(4-氟苯基)甲醇；(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡啶-3-基胺基)-7-(三氟甲基)喹啉-2-基)甲酮；及(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡啶-3-基胺基)-7-(三氟甲基)喹啉-2-基)甲醇。美國專利案案號 8,927,580(頒與 Richardson 等人)揭示使用二

吡啶基硫代縮胺基脲，如：二-2-吡啶基酮 4-乙基-4-甲基-3-硫代縮胺基脲。美國專利案案號 8,927,562(頒與 Meng 等人)揭示使用 mTOR 之稠合三環系抑制劑。美國專利案案號 8,927,560(頒與 Ahmed 等人)揭示使用 4-氮雜-2,3-二去氫鬼臼毒素化合物。美國專利案案號 8,927,548(頒與 Ying 等人)揭示使用三唑化合物，其係 Hsp90 抑制劑。美國專利案案號 8,927,538(頒與 Kamal 等人)揭示使用呋唑連結之吡咯并 [2, 1-c][1,4] 苯并二氮呋雜合物作為與 DNA 反應之製劑，以形成 N2-鳥嘌呤加合物，其利用對酸敏感之胺縮醛鍵結位在 N10-C11 位置之親電子性亞胺而落在雙螺旋 DNA 之小溝中。美國專利案案號 8,927,533(頒與 Giannini 等人)揭示使用內醯胺取代之硫代衍生物。美國專利案案號 8,921,565(頒與 Flynn 等人)揭示使用吡啶酮醯胺作為 c-Met 激酶抑制劑，如：N-(4-((2-乙醯胺基吡啶-4-基)氧基)-2,5-二氟苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-羧醯胺、N-(2,5-二氟-4-((2-丙醯胺基吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-羧醯胺、N-(4-(2-(環丙烷羧醯胺基)吡啶-4-基)氧基)-2,5-二氟苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-羧醯胺、N-(2,5-二氟-4-((2-特戊醯胺基吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-羧醯胺、N-(2,5-二氟-4-((2-異丁醯胺基吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-羧醯胺。美國專利案案號 8,921,522(頒與 Kamal 等人)揭示使用苯并噻唑

衍生物，包括烯烴類、查耳酮類、吡啶啉類、吡啶、異噁啉類、及與 2-苯基苯并噻啉類連接之異噁啉類。美國專利案案號 8,921,546(頒與 Chao)揭示使用咪啶并噻啉類，如：7-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-2-(4-硝基-苯基)咪啶并[2,1-b][1,3]苯并噻啉及 4-(7-(2-嗎啉基乙氧基)苯并[d]咪啶并[2,1-b]噻啉-2-基)苯胺。美國專利案案號 8,921,414(頒與 Reddell 等人)揭示使用螺縮酮類。美國專利案案號 8,921,407(頒與 Ying 等人)揭示使用吡啶化合物作為 Hsp90 調控劑。美國專利案案號 8,921,367(頒與 Friberg 等人)揭示使用 AMG 900 (N-(4-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)-4-(4-甲基噻吩-2-基)酞吡-1-胺)作為 Aurora 激酶抑制劑。美國專利案案號 8,920,799(頒與 Graham 等人)揭示使用 Ax1 酪胺酸激酶受體之 Ax1 配體結合部份。美國專利案案號 8,778,340(頒與 Dupont 等人)揭示使用抗血管新生劑，包括抗體。美國專利案案號 8,748,470(頒與 Lengyel 等人)揭示使用脂肪酸結合蛋白質抑制劑，包括吡啶丁酸、芳基磺醯胺、磺醯基噻吩、4-羥基嘧啶、2,3-二甲基吡啶、苯甲醯基苯、聯苯-烷酸、2-噁啶-烷酸、四氫嘧啶酮、吡啶酮、吡啶酮、芳基羧酸、四唑、三唑并嘧啶酮、吡啶、BMS480404 ((2S)-2-[2,3-雙[(2-氯苯基)甲氧基]苯基]-2-羥基乙酸)、或 BMS309403 (2-[[2'-(5-乙基-3,4-二苯基-1*H*-吡啶-1-基)][1,1'-聯苯]-3-基]氧]-乙酸。美國專利案案號 8,541,433(頒與 Clozel 等人)揭示使用邁希坦(macitentan)。美國專利案案號 8,362,072(頒與 Jensen 等人)揭示使用 BRCA1 生產促進劑。

美國專利案案號 8,268,889(頒與 Kloog 等人)揭示使用法呢基硫代水楊酸(farnesylthiosalicylic acid)及類似物。美國專利案案號 7,968,514(頒與 Coelingh Bennink 等人)揭示使用免疫原肽。美國專利案案號 7,323,164(頒與 Chandrasekher 等人)揭示使用間白素 24。美國專利案案號 7,074,575(頒與 Chandrasekher 等人)揭示使用間白素 19。美國專利案案號 6,237,307(頒與 Miller 等人)揭示使用 2-苯基-1-[4-(2-胺基乙氧基)-苯甲基]-吡啶衍生物。美國專利案案號 5,597,798(頒與 Howell 等人)揭示使用與紫杉醇及表皮生長因子之組合。Frederick 之美國專利申請案公開案號 2014/0336150 揭示使用卡瑞汀(karenitecin)(7-[(2'-三甲基矽烷基)乙基]-20(S)喜樹鹼))。Moore 等人之美國專利申請案公開案號 2014/0315959 揭示使用亞苯甲基苯醯肼(benzylidenebenzohydrazides)。Rocconi 等人之美國專利申請案公開案號 2014/0309184 揭示使用與其他藥物(包括含鉑之藥劑)組合使用之 Smo 抑制劑。Chan 等人之美國專利申請案公開案號 2014/0302174 揭示與吉西他濱(gemcitabine)、順鉑或卡鉑、及 5-[2-第三丁基-5-(4-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基-丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺之組合療法。Moore 等人之美國專利申請案公開案號 2014/0275174 揭示使用 2-胺基-4H-萘并[1,2-b]吡喃-3-甲腈。Kuhnert 等人之美國專利申請案公開案號 2014/0134169 揭示使用 Dll4 拮抗劑。Chen 之美國專利申請案公開案號 2013/0231286 揭示使用泌乳素受體拮抗劑。Liu

等人之美國專利申請案公開案號 2013/0203861 揭示使用環己烯酮化合物。Whiteman 等人之美國專利申請案公告案號 2012/0269827 揭示使用與 CD56 之接合物。Darnowski 之美國專利申請案公開案號 2012/0237502 揭示使用 17,20-分解酶抑制劑，如：3 β -乙醯氧基-17-(3-吡啶基)雄-5,16-二烯、6-[(7S)-7-羥基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基]-N-甲基-2-萘羧醯胺、3 β -羥基-17-(1H-苯并咪唑-1-基)雄-5,16-二烯、或 6-[(7S)-7-羥基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基]-N-甲基-2-萘羧醯胺。Weinreich 之美國專利申請案公開案號 2012/0183546 揭示使用血管生成素-2 抑制劑。Sherman 等人之美國專利申請案公開案號 2010/0009330 揭示使用 PARP 抑制劑，包括 4-碘-3-硝基苯甲醯胺。Umeda 等人之美國專利申請案公開案號 2009/0118271 揭示使用水溶性前藥，如：(9S)-1-丁基-9-乙基-9-羥基-1H,12H-哌喃并[3',4'':6',7']吡啶并[1',2':6,5]吡啶并[4,3,2-de]喹啉-2,10,13(3H,9H,15H)-三酮；(9S)-9-乙基-9-羥基-1-[2-(4-嗎啉基)乙基]-1H,12H-哌喃并[3'',4'':6',7']吡啶并[1',2':6,5]吡啶并[4,3,2-de]喹啉-2,10,13(3H,9H,15H)-三酮；(9S)-1-[3-(二甲基胺基)丙基]-9-乙基-9-羥基-1H,12H-哌喃并[3'',4'':6',7']吡啶并[1',2':6,5]吡啶并[4,3,2-de]喹啉-2,10,13(3H,9H,15H)-三酮；(9S)-9-乙基-9-羥基-1-苯乙基-1H,12H-哌喃并[3'',4'':6',7']吡啶并[1',2':6,5]吡啶并[4,3,2-de]喹啉-2,10,13(3H,9H,15H)-三酮；(9S)-9-乙基-9-羥基-1-[2-(吡啶-2-基)乙基]-1H,12H-哌喃并[3'',4'':6',7']吡

啉并[1',2':6,5]吡啶并[4,3,2-de]喹啉
 -2,10,13(3H,9H,15H)-三酮；(9S)-9-乙基-1-庚基-9-羥基
 -1H,12H-哌喃并[3'',4'':6',7']吲啉并[1',2':6,5]吡啶并
 [4,3,2-de]喹啉-2,10,13(3H,9H,15H)-三酮；及(9S)-9-乙基
 -9-羥基-1-丙基-1H,12H-哌喃并[3'',4'':6',7']吲啉并
 [1',2':6,5]吡啶并[4,3,2-de]喹啉-2,10,13(3H,9H,15H)-三
 酮。Ye 等人之美國專利申請案公開案號 2009/0099102 揭示
 使用銀杏內酯，包括銀杏內酯 A 及 B。Zeldis 之美國專利
 申請案公開案號 2007/0299020 揭示使用 4-(胺基)-2(2,6-二
 側氧基(3-哌啶基)-異吲啉-1,3-二酮。White 等人之美國專
 利申請案公開案號 2006/0058217 揭示使用抗拉胺
 (antialamin)。Koya 等人之美國專利申請案案號
 2005/0272766 揭示使用 1-乙醛醯基醯胺吲啉類。

【0122】 本發明再另一態樣為一種改善經取代之己糖
 醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)於治療 NSCLC 或卵巢癌上
 之醫療用法，其係藉由開發該經取代之己糖醇衍生物(如：
 二脫水半乳糖醇)作為化療增敏劑，其在單獨使用時沒有可
 測到之活性，但當與其他醫療劑組合使用時則出現超過加
 成或增效之改善效力。針對用於治療 NSCLC 或卵巢癌之經
 取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)之本發明特定
 實例包括：作為與拓撲異構酶抑制劑組合使用之化療增敏
 劑；作為與偽核苷組合使用之化療增敏劑；作為與偽核苷
 酸組合使用之化療增敏劑；作為與胸苷酸合成酶抑制劑組
 合使用之化療增敏劑；作為與訊號轉導抑制劑組合使用之

化療增敏劑；作為與順鉑、奧沙利鉑、或其他鉑類似物組合使用之化療增敏劑；作為與烷化劑，如：BCNU、BCNU 植入劑(BCNU wafer)、格立得植入劑(Gliadel)、CCNU、苯達莫司汀(bendamustine) (Treanda)、或帝盟多(temozolomide)(Temodar)組合使用之化療增敏劑；作為與抗微管蛋白劑組合使用之化療增敏劑；作為與抗代謝物組合使用之化療增敏劑；作為與小檗鹼(berberine)組合使用之化療增敏劑；作為與芹菜素(apigenin)組合使用之化療增敏劑；作為與氨茶非特(amonafide)組合使用之化療增敏劑；作為與秋水仙素或類似物組合使用之化療增敏劑；作為與金雀異黃酮(genistein)組合使用之化療增敏劑；作為與依託泊苷(etoposide)組合使用之化療增敏劑；作為與阿糖胞苷(cytarabine)組合使用之化療增敏劑；作為與喜樹鹼(camptothecins)組合使用之化療增敏劑；作為與長春花生物鹼組合使用之化療增敏劑；作為與拓撲異構酶抑制劑組合使用之化療增敏劑；作為與 5-氟尿嘧啶組合使用之化療增敏劑；作為與薑黃素組合使用之化療增敏劑；作為與 NF- κ B 抑制劑組合使用之化療增敏劑；作為與迷迭香酸(rosmarinic acid)組合使用之化療增敏劑；作為與丙米腓(mitoguazone)組合使用之化療增敏劑；作為與漢防己甲素(tetrandrine)組合使用之化療增敏劑；作為與酪胺酸激酶抑制劑組合使用之化療增敏劑；作為與 EGFR 抑制劑組合使用之化療增敏劑；或作為與聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)之抑制劑組合使用之化療增敏劑。

【0123】本發明再另一態樣為一種改善經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)於治療 NSCLC 或卵巢癌上之醫療用法，其係藉由開發該經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)作為化療增效劑，其在單獨使用時可測到最低醫療活性，但當與其他醫療劑組合使用時則出現加成或增效之改善效力。針對用於治療 NSCLC 或卵巢癌之經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)之本發明特定實例包括：作為與拓撲異構酶抑制劑組合使用之化療增益劑；作為與偽核苷組合使用之化療增益劑；作為與胸苷酸合成酶抑制劑組合使用之化療增益劑；作為與訊號轉導抑制劑組合使用之化療增益劑；作為與順鉑、奧沙利鉑、或其他鉑類似物組合使用之化療增益劑；作為與烷化劑，如：BCNU、BCNU 植入劑(BCNU wafer)、格立得植入劑(Gliadel)、或苯達莫司汀(bendamustine) (Treanda)組合使用之化療增益劑；作為與抗微管蛋白劑組合使用之化療增益劑；作為與抗代謝物組合使用之化療增益劑；作為與小檗鹼(berberine)組合使用之化療增益劑；作為與芹菜素(apigenin)組合使用之化療增益劑；作為與氨茶非特(amonafide)組合使用之化療增益劑；作為與秋水仙素或類似物組合使用之化療增益劑；作為與金雀異黃酮(genistein)組合使用之化療增益劑；作為與依託泊苷(etoposide)組合使用之化療增益劑；作為與阿糖胞苷(cytarabine)組合使用之化療增益劑；作為與喜樹鹼(camptothecins)組合使用之化療增益劑；作為與長春花生物鹼組合使用之化療增益劑；

作為與拓撲異構酶抑制劑組合使用之化療增益劑；作為與5-氟尿嘧啶組合使用之化療增益劑；作為與薑黃素組合使用之化療增益劑；作為與NF- κ B抑制劑組合使用之化療增益劑；作為與迷迭香酸(rosmarinic acid)組合使用之化療增益劑；作為與丙米腓(mitoguazone)組合使用之化療增益劑；作為與漢防己甲素(tetrandrine)組合使用之化療增益劑；作為與酪胺酸激酶抑制劑組合使用之化療增益劑；作為與EGFR抑制劑組合使用之化療增益劑；或作為與聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)之抑制劑組合使用之化療增益劑。

【0124】本發明再另一態樣為一種改善經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)於治療NSCLC或卵巢癌上之醫療用法，其係藉由藥物、治療法及診斷法，使接受化合物治療之患者得到最大效益。一般實例包括：疼痛處理、營養支持、止吐劑、抗噁心療法、抗貧血療法、消炎劑。針對用於治療NSCLC或卵巢癌之經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)之本發明特定實例包括：與疼痛處理有關之併用療法；營養支持；止吐劑；抗噁心療法；抗貧血療法；消炎劑；解熱劑；免疫刺激劑。

【0125】本發明再另一態樣為一種改善經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)於治療NSCLC或卵巢癌上之醫療用法，其係藉由使用可加強效力或降低副作用之補充醫療劑或方法。針對用於治療NSCLC或卵巢癌之經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)之本發明特定實例

包括：催眠；針灸；冥想；由合成或萃取得到之草藥，包括 NF- κ B 抑制劑(如：歐甘菊(parthenolide)、薑黃素、迷迭香酸(rosmarinic acid))；天然消炎劑(包括大黃酸(rhein)、歐甘菊(parthenolide))；免疫刺激劑(如：彼等出現在紫錐花(Echinacea)者)；抗微生物劑(如：小檗鹼(berberine))；類黃酮、異黃酮、與黃酮(如：芹菜酮(apigenin)、金雀異黃酮(genistein)、大豆異黃酮(genistin)、6''-O-丙二醯基大豆異黃酮、6''-O-乙醯基大豆異黃酮、木質素黃酮(daidzein)、大豆苷(daidzin)、6''-O-丙二醯基大豆苷、6''-O-乙醯基大豆異黃酮、黃豆素黃酮(glycitein)、黃豆黃苷(glycitin)、6''-O-丙二醯基黃豆黃苷)、與 6-O-乙醯基黃豆黃苷)；應用肌肉動力學。

【0126】本發明再另一態樣為一種改善經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)於治療 NSCLC 或卵巢癌上之醫療用法，其係藉由改變原料藥物質。一般實例包括：形成鹽、均質性結晶結構、純異構物。針對用於治療 NSCLC 或卵巢癌之經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)之本發明特定實例包括：形成鹽；均質性結晶結構；純異構物；提高純度；降低殘留溶劑含量；或降低重金屬含量。

【0127】本發明再另一態樣為一種改善經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)於治療 NSCLC 或卵巢癌上之醫療用法，其係藉由改變用於溶解與傳送/呈現所投藥化合物之稀釋劑。一般實例包括：蓖麻油聚氧乙烯醚(Cremophor)-EL、用於難溶於水之化合物之環糊精。針對

用於治療 NSCLC 或卵巢癌之經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)之本發明特定實例包括：使用乳液；二甲亞砜(DMSO)；N-甲基甲醯胺 (NMF)；二甲基甲醯胺(DMF)；二甲基乙醯胺 (DMA)；乙醇；苯甲基醇；含右旋糖之注射用水；蓖麻油聚氧乙烯醚(Cremophor)；環糊精；PEG。

【0128】 本發明再另一態樣為一種為改善用於治療 NSCLC 之經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)之醫療用法，其係藉由改變用於溶解化合物以供投藥或進一步稀釋時所使用或所需要之溶劑。一般實例包括：乙醇、二甲基乙醯胺(DMA)。針對用於治療 NSCLC 或卵巢癌之經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)之本發明特定實例包括：使用乳液；DMSO；NMF；DMF；DMA；乙醇；苯甲基醇；含右旋糖之注射用水；蓖麻油聚氧乙烯醚(Cremophor)；環糊精；或 PEG。

【0129】 本發明再另一態樣為一種改善經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)於治療 NSCLC 或卵巢癌上之醫療用法，其係藉由改變材料/賦形劑、緩衝劑、或用於安定及呈現適合投藥之化學化合物時所需之防腐劑。一般實例包括：甘露糖醇、白蛋白、EDTA、亞硫酸氫鈉、苯甲基醇。針對用於治療 NSCLC 或卵巢癌之經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)之本發明特定實例包括：使用甘露糖醇；白蛋白；EDTA；亞硫酸氫鈉；苯甲基醇；碳酸鹽緩衝劑；磷酸鹽緩衝劑。

【0130】本發明再另一態樣為一種改善經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)於治療 NSCLC 或卵巢癌上之醫療用法，其係依據投藥途徑、效應持續時間、所需血漿濃度、正常組織暴露到之副作用及代謝性酵素改變化合物之可能劑型。一般實例包括：錠劑、膠囊、局部用凝膠、乳霜、貼布、栓劑。針對用於治療 NSCLC 或卵巢癌之經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)之本發明特定實例包括：使用錠劑；膠囊；局部用凝膠；局部用乳霜；貼布；栓劑；凍乾劑量填充劑。

【0131】本發明再另一態樣為一種改善經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)於治療 NSCLC 或卵巢癌上之醫療用法，其係藉由改變劑型、容器/密封系統、混合精確性、及劑量製備與呈現。一般實例包括：可遮光之茶色樣本瓶，使用特別塗層之瓶蓋。針對用於治療 NSCLC 或卵巢癌之經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)之本發明特定實例包括：使用可遮光之茶色樣本瓶；使用特別塗層之瓶蓋，以改善儲存穩定性。

【0132】本發明再另一態樣為一種改善經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)於治療 NSCLC 或卵巢癌上之醫療用法，其係藉由使用傳送系統改善醫學產品之潛在貢獻，如：方便性、效力持續性、降低毒性。一般實例包括：奈米晶體、生物消解性聚合物、脂質體、緩慢釋放型注射用凝膠、微小球。針對用於治療 NSCLC 或卵巢癌之經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)之本發明特定

實例包括：使用奈米晶體；生物消解性聚合物；脂質體；緩慢釋放型注射用凝膠；微小球。

【0133】本發明再另一態樣為一種改善經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)於治療 NSCLC 或卵巢癌上之醫療用法，其係藉由共價鍵、離子鍵、或氫鍵部份基團改變母分子，以改變效力、毒性、藥物動力學、代謝、或投藥途徑。一般實例包括：聚合物系統，如：聚乙二醇、聚丙交酯、聚乙交酯、胺基酸、肽、或多價連接基。用於治療 NSCLC 之經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)或卵巢癌之本發明特定實例包括：使用聚合物系統，如：聚乙二醇；聚丙交酯；聚乙交酯；胺基酸；肽；多價連接基。

【0134】本發明再另一態樣為一種改善經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)於治療 NSCLC 或卵巢癌上之醫療用法，其係藉由改變分子，使活性分子之變體在進入身體內後，讓一部份分子裂解釋出較佳之活性分子，來改善醫藥效能。一般實例包括：酵素敏感性酯、二聚物、席夫鹼(Schiff base)。針對用於治療 NSCLC 或卵巢癌之經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)之本發明特定實例包括：使用酵素敏感性酯；二聚物；席夫鹼；吡哆醛複合物；咖啡因複合物。

【0135】本發明再另一態樣為一種改善經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)於治療 NSCLC 或卵巢癌上之醫療用法，其係藉由使用額外之化合物、生物製劑，當

依適當方式投藥時，可達成獨特且有利之效應。一般實例包括：多重抗藥性之抑制劑、專一性抗藥性抑制劑、選擇性酵素之專一性抑制劑、訊號轉導抑制劑、修補抑制作用。針對用於治療 NSCLC 或卵巢癌之經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)之本發明特定實例包括：使用多重抗藥性之抑制劑；專一性抗藥性抑制劑；選擇性酵素之專一性抑制劑；訊號轉導抑制劑；修補抑制作用；沒有重疊副作用之拓樸異構酶抑制劑。

【0136】本發明再另一態樣為一種改善經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)於治療 NSCLC 或卵巢癌上之醫療用法，其係藉由使用該經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)作為增敏劑/增效劑，與生物反應調節劑組合使用。一般實例包括：作為增敏劑/增效劑，與生物反應調節劑、細胞素、淋巴激素、醫療性抗體、反義療法、基因療法組合使用。針對用於治療 NSCLC 或卵巢癌之經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)之本發明特定實例包括：作為增敏劑/增效劑，與生物反應調節劑；細胞素；淋巴激素；醫療性抗體，如：安維汀(Avastin)、賀癌平(Herceptin)、利妥昔(Rituxan)、與爾必得舒(Erbitux)；反義療法；基因療法；核酶；RNA 干擾；或疫苗組合使用。

【0137】本發明再另一態樣為一種改善經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)於治療 NSCLC 或卵巢癌上之醫療用法，其係藉由開發選擇性使用該經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)來克服對有效使用生物醫療

劑發展出之抗性或完全抗性。一般實例包括：阻抗生物反應調節劑、細胞素、淋巴激素、醫療性抗體、反義療法、基因療法之效應之腫瘤。針對用於治療 NSCLC 或卵巢癌之經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)之本發明特定實例包括：用於對抗阻抗生物反應調節劑；細胞素；淋巴激素；醫療性抗體；反義療法；療法，如：安維汀(Avastin)、利妥昔(Rituxan)、賀癌平(Herceptin)、爾必得舒(Erbitux)；基因療法；核酶；RNA 干擾；及疫苗之腫瘤。

【0138】本發明再另一態樣為一種改善經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)於治療 NSCLC 或卵巢癌上之醫療用法，其係藉由開發其與游離輻射、光療法、熱療法、或高頻熱凝(radio-frequency)療法之組合用法。一般實例包括：缺氧細胞增敏劑、放射增敏劑/保護劑、光增敏劑、放射修補抑制劑。針對用於治療 NSCLC 或卵巢癌之經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)之本發明特定實例包括：組合使用游離輻射；組合使用缺氧細胞增敏劑；組合使用放射增敏劑/保護劑；組合使用光增敏劑；組合使用放射修補抑制劑；組合使用硫醇消耗劑；組合使用血管靶向劑；組合使用併用放射性粒子；組合使用放射性核種；組合使用放射性標記抗體；組合使用體內放射治療(brachytherapy)。其適用之原因在於放射療法經常用於治療 NSCLC 或卵巢癌，尤其是晚期疾病，藉由組合放射療法與經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)之投藥來改善彼等放射療法之效力或產生增效效應之能力具有重要

性。

【0139】本發明再另一態樣為一種改善經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)於治療 NSCLC 或卵巢癌上之醫療用法，其係藉由測定各種不同作用機轉、化合物之生物標靶，以便更了解及精準地開發分子之利用性，來優化其利用性。針對用於治療 NSCLC 或卵巢癌之經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)之本發明特定實例包括：併用聚-ADP 核糖聚合酶之抑制劑；影響脈管結構或血管舒張之藥劑；靶向致癌性之藥劑；訊號轉導抑制劑；EGFR 抑制作用；蛋白質激酶 C 抑制作用；磷脂酶 C 調降(downregulation)；Jun 調降；組蛋白基因；VEGF；鳥胺酸脫羧基酶；泛素 C；jun D；v-jun；GPCR；蛋白質激酶 A；端粒酶，攝護腺特異性基因；蛋白質激酶 A 以外之蛋白質激酶；組蛋白脫乙酰酶；及酪胺酸激酶抑制劑。

【0140】本發明再另一態樣為一種改善經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)於治療 NSCLC 或卵巢癌上之醫療用法，其係藉由更精確判別特別對 NSCLC 腫瘤細胞或卵巢腫瘤細胞，開發最大化合物效應之化合物及讓化合物接觸該等選定細胞族群。針對用於治療 NSCLC 或卵巢癌之經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)之本發明特定實例包括：用於對抗放射敏感性細胞；用於對抗放射抗性細胞；或用於對抗能量消耗細胞。

【0141】本發明再另一態樣為一種改善經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)於治療 NSCLC 或卵巢癌上

之醫療用法，其係藉由使用抵消骨髓抑制性作用之製劑。針對用於治療 NSCLC 或卵巢癌之經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)之本發明特定實例，包括使用二硫代胺甲酸酯來抵消骨髓抑制性作用。

【0142】本發明再另一態樣為一種為改善該經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)用於治療 NSCLC 或卵巢癌之腦轉移之醫療用法，其係藉由使用可提高該經取代之己糖醇通過血腦障壁之能力之藥劑。用於治療 NSCLC 或卵巢癌腦轉移之經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)之明確實例包括嵌合性肽；包含抗生物素蛋白或抗生物素蛋白融合蛋白質鍵結生物素基化之經取代之己糖醇衍生物之組成物；已聚乙二醇化且已併入該經取代之己糖醇衍生物(其中聚乙二醇股接合至少一種可轉運之肽或靶向劑)之中性脂質體；人源化之鼠類抗體，其會與透過抗生物素蛋白-生物素連接基連接該經取代之己糖醇衍生物之人類胰島素受體結合；及透過抗生物素蛋白-生物素連接基連接己糖醇之融合蛋白質。

【0143】因此，本發明一項態樣為改善經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)用於治療 NSCLC 或卵巢癌時之投藥效力與/或降低投藥副作用之方法，其包括下列步驟：

(1) 判別與該經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)用於治療 NSCLC 或卵巢癌時之投藥之效力與/或副作用之發生有關之至少一種因素或參數；及

(2) 修飾該因素或參數，以改善該經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)用於治療 NSCLC 或卵巢癌時之投藥之效力與/或降低副作用。

【0144】 另一選項中，該方法改善經取代之己糖醇衍生物用於治療 NSCLC 之投藥之效力與/或降低副作用。再另一選項中，該方法改善該經取代之己糖醇衍生物用於治療卵巢癌之投藥效力與/或降低副作用。

【0145】 典型地，該因素或參數係選自下列所組成群：

- (1) 劑量調節；
- (2) 投藥途徑；
- (3) 投藥療程；
- (4) 適用之適應症；
- (5) 疾病階段之選擇；
- (6) 其他適應症；
- (7) 患者選擇；
- (8) 患者/疾病表型；
- (9) 患者/疾病基因型；
- (10) 治療前/後之準備；
- (11) 毒性處理；
- (12) 藥物動力學/藥效學追蹤；
- (13) 藥物組合；
- (14) 化療增敏劑；
- (15) 化療增益劑；
- (16) 治療後患者處理；

- (17) 替代性醫學/醫療性支持；
- (18) 原料藥產品之改良；
- (19) 稀釋劑系統；
- (20) 溶劑系統；
- (21) 賦形劑；
- (22) 劑型；
- (23) 劑量套組及包裝；
- (24) 藥物傳送系統；
- (25) 藥物接合型；
- (26) 化合物類似物；
- (27) 前藥；
- (28) 多重藥物系統；
- (29) 加強生物醫療性；
- (30) 調控生物醫療性抗性；
- (31) 加強放射療法；
- (32) 新穎作用機轉；
- (33) 選擇性標靶細胞群體醫療法；
- (34) 使用離子化輻射；
- (35) 使用抵消骨髓抑制性作用之製劑；及
- (36) 使用提高該經取代之己糖醇通過血腦障壁之能力用於治療 NSCLC 或卵巢癌之腦轉移之製劑。

【0146】 如上文所詳述，一般而言，適用於根據本發明之方法與組成物之經取代之己糖醇衍生物包括半乳糖醇類、經取代之半乳糖醇類、衛矛醇類、與經取代之衛矛醇

類，包括二脫水半乳糖醇、二乙醯基二脫水半乳糖醇、二溴衛矛醇、與其衍生物及類似物。典型地，該經取代之己糖醇衍生物係選自下列所組成群：二脫水半乳糖醇、二脫水半乳糖醇之衍生物、二乙醯基二脫水半乳糖醇、二乙醯基二脫水半乳糖醇之衍生物、二溴衛矛醇、與二溴衛矛醇之衍生物。較佳係該經取代之己糖醇衍生物為二脫水半乳糖醇。

【0147】 當藉由劑量調節進行改善時，該劑量調節可為(但不限於)：至少一種選自下列所組成群之劑量調節：

- (a) 連續 i.v.輸液歷時數小時至數天；
- (b) 每兩週投藥；
- (c) 劑量超過 $5 \text{ mg/m}^2/\text{天}$ ；
- (d) 依據患者耐受性，從 $1 \text{ mg/m}^2/\text{天}$ 之劑量逐漸遞增；
- (e) 使用咖啡因調控代謝；
- (f) 使用異煙肼(isoniazid)調控代謝；
- (g) 選擇性及間歇性追加投藥劑量；
- (h) 經由快速注射投藥單劑及由 $5 \text{ mg/m}^2/\text{天}$ 起遞增之多重劑量；
- (i) 口服劑量低於 30 mg/m^2 ；
- (j) 口服劑量高於 130 mg/m^2 ；
- (k) 口服劑量至高 40 mg/m^2 持續 3 天後，最底點/恢復期為 18-21 天；
- (l) 長期投藥較低劑量(例如：21 天)；

(m)投藥較高劑量；

(n)投藥之最底點/恢復期超過 21 天；

(o)使用經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)作為單一細胞毒性劑，典型地，為 $30 \text{ mg/m}^2/\text{天} \times 5 \text{ 天}$ ，一個月重複一次；

(p)投與 3 mg/kg ；

(q)於組合療法中使用經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)，典型地， $30 \text{ mg/m}^2/\text{天} \times 5 \text{ 天}$ ；及

(r)投藥成年患者 $40 \text{ mg/天} \times 5 \text{ 天}$ ，每兩週重覆一次。

【0148】 當藉由投藥途徑進行改善時，該投藥途徑可為(但不限於)：至少一種選自下列所組成群之投藥途徑；

(a)局部投藥；

(b)經口投藥；

(c)緩慢釋放經口傳送；

(d)經脊椎內投藥；

(e)經動脈內投藥；

(f)連續輸注；

(g)間歇輸注；

(h)經靜脈內投藥，如：經靜脈內投藥歷時 30 分鐘；

(i)經由較長時間輸注投藥；及

(j)經由 IV 推注投藥。

【0149】 當藉由投藥療程進行改善時，該投藥療程可

為(但不限於)：至少一種選自下列所組成群之投藥療程：

- (a) 每日投藥；
- (b) 每週投藥；
- (c) 每週投藥連續 3 週；
- (d) 每兩週投藥；
- (e) 每兩週投藥連續 3 週，間隔 1-2 週停藥期；
- (f) 間歇追加投藥；及
- (g) 連續一週每日投藥，持續數週。

【0150】 當藉由疾病階段之選擇進行改善時，疾病階段之選擇可為(但不限於)：至少一種選自下列所組成群之疾病階段之選擇：

- (a) 用於 NSCLC 或卵巢癌之適當疾病階段；
- (b) 併用血管新生抑制劑來預防或限制轉移性擴散；
- (c) 用於新診斷之疾病；
- (d) 用於復發之疾病；及
- (e) 用於抗性或頑抗性疾病。

【0151】 當藉由選擇患者進行改善時，所選擇之患者可為(但不限於)：採用選自下列所組成群之標準所選擇之患者：

- (a) 選擇患有特性在於高濃度之選自：組蛋白脫乙酰酶及鳥胺酸脫羧基酶所組成群之代謝酵素之疾病病症患者；
- (b) 選擇對選自：血小板過低及嗜中性白血球過低

所組成群之病症具有低或高感受性之患者；

(c) 選擇無法耐受 GI 毒性之患者；

(d) 選擇特性在於選自：c-Jun、GPCR、訊號轉導蛋白質、VEGF、攝護腺特異性基因、與蛋白質激酶所組成群之基因表現過高或過低之患者；

(e) 選擇特性在於帶有 NSCLC 之額外多套 EGFR 基因複本之患者；

(f) 選擇特性在於甲基化或缺少甲基化之 MGMT 基因之啟動子之患者；

(g) 選擇特性在於 MGMT(O⁶-甲基鳥嘌呤甲基轉移酶)之未甲基化啟動子區之患者；

(h) 選擇特性在於 MGMT 之甲基化啟動子區之患者；

(i) 選擇特性在於 MGMT 之高度表現之患者；

(j) 選擇特性在於 MGMT 之低度表現之患者；

(k) 選擇特性在於 EGFR 中突變之患者，包括(但不限於)：EGFR 變體 III；

(l) 選擇接受投藥鉑系藥物作為組合療法之患者；

(m) 選擇沒有 EGFR 突變而因此比較不容易對酪氨酸激酶抑制劑(TKI)產生反應之患者；

(n) 選擇已對 TKI 治療法產生抗性之患者；

(o) 選擇具有 *BIM* 共同缺失突變而因此比較不容易對 TKI 產生反應之患者之患者；

(p) 選擇已對鉑系藥物治療法產生抗性之患者；及

(q) 選擇出現腦轉移之患者。

【0152】細胞原致癌基因 c-Jun 編碼之蛋白質與 c-Fos 組合時，形成 AP-1 早期反應轉錄因子。此原致癌基因在轉錄作用中扮演關鍵角色並會與許多種影響轉錄及基因表現之蛋白質交互反應。其亦涉及形成許多種組織中一部份之細胞之增生與凋亡，包括內皮細胞及腺狀上皮細胞。G-蛋白質偶聯受體(GPCR)為重要之訊號轉導受體。G 蛋白質偶聯受體之超級家族包括許多種受體。彼等受體為整合膜蛋白質，特徵在於包含七個疏水性功能域之胺基酸序列，預測其代表蛋白質之跨膜區。其出現在許多種生物體中，並涉及與雜三聚合 G 蛋白質交互作用之結果而傳遞訊號至細胞內部。其對許多種不同製劑有反應，包括脂質類似物、胺基酸衍生物、如：腎上腺素及多巴胺之小分子、與各種不同感官刺激。許多已知 GPCR 之性質概述於 S. Watson & S. Arkinstall 之 “The G-Protein Linked Receptor Facts Book” (Academic Press, London, 1994)，其以引用之方式併入本文中。GPCR 受體包括(但不限於)：乙醯基膽鹼受體、 β -腎上腺素激導性受體、 β_3 -腎上腺素激導性受體、血清素(5-羥基色胺)受體、多巴胺受體、腺苷受體、第 II 型血管收縮素受體、舒緩肽受體、抑鈣激素受體、抑鈣激素基因-相關受體、大麻素受體、膽囊收縮素受體、化學激素受體、細胞激素受體、胃泌素受體、內皮素受體、 γ -胺基丁酸(GABA)受體、甘丙肽受體、升糖素受體、麩胺酸受體、黃體激素受體、絨毛膜促性腺激素受體、濾泡刺激素受體、

甲狀腺刺激素受體、性腺激素釋放素受體、白三烯受體、神經肽 Y 受體、類鴉片受體、副甲狀腺激素受體、血小板活化因子受體、前列腺素類(前列腺素)受體、體抑素受體、促甲狀腺激素釋放激素受體、血管增壓素及催產素受體。

【0153】 EGFR 突變可能與對如：吉非替尼(gefitinib)之醫療劑之敏感性有關，其說明於 J.G. Paez 等人之“EGFR Mutations in Lung Cancer: Correlation with Clinical Response to Gefitinib,” *Science* 304: 1497-1500 (2004)，其以引用之方式併入本文中。與對酪胺酸激酶抑制劑之抗性有關之 EGFR 之專一性突變之一已知為 EGFR 變體 III，其已說明於 C.A. Learn 等人之“Resistance to Tyrosine Kinase Inhibition by Mutant Epidermal Growth Factor Variant III Contributes to the Neoplastic Phenotype of Glioblastoma Multiforme,” *Clin. Cancer Res.* 10: 3216-3224 (2004)，其以引用之方式併入本文中。EGFR 變體 III 之特徵在於從細胞外功能域之一致且腫瘤專一性之讀碼框內缺失 801 bp，其分裂字碼子並在融合接合處產生新穎甘胺酸。這種突變編碼之蛋白質具有組成性活性酪胺酸激酶，會加強帶有此突變之細胞之致腫瘤性。此突變之蛋白質序列不會出現在正常組織中。

【0154】 近來之研究已確立對 TKI(酪胺酸激酶抑制劑)化療法之抗性至少部份歸因於會影響對 TKI 之細胞凋亡反應之遺傳多形性。

【0155】 明確言之，彼等多形性包括(但不一定限

於): 基因 *BCL2L11*(亦稱為 *BIM*)之多形性,其編碼單一 BH3 區段蛋白質(BH3-only protein),係 BCL-2 家族成員。單一 BH3 區段蛋白質藉由與 BCL2 家族(BCL2、BCL2-樣 1 (BCL-XL, 亦稱為 BCL2L1)促生存組員、骨髓細胞白血病序列 1 (MCL1)及 BCL2-相關蛋白質 A1 (BCL2A1))對立或與促進細胞凋亡 BCL2 家族成員 (BCL2-相關之 X 蛋白質 (BAX)及 BCL2-拮抗劑/殺手細胞 1 (BAK1))結合來活化細胞死亡並直接活化其促進細胞凋亡功能、活化促進細胞凋亡功能將會造成細胞死亡(R.J. Youle & A. Strasser, “The BCL-2 Protein Family: Opposing Activities that Mediate Cell Death,” Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 9: 47-59 (2008), 其以引用之方式併入本文中)。

【0156】 亦已發現有數種受激酶驅動之癌症,如: CML 及 EGFR NSCLC,可藉由壓制 *BIM* 轉錄且亦藉由靶向 BIM 蛋白質,透過依賴有絲分裂原活化蛋白質激酶 1(MAPK-1)之磷酸化作用進行蛋白酶體降解,維持存活優勢。所有彼等惡性病中,TKI 需要上調 BIM 來誘發癌症細胞之細胞凋亡,且抑制 BIM 表現將足以造成對 TKI 之活體外抗性(J. Kuroda 等人之 “Bim and Bad Mediate Imatinib-Induced Killing of Bcr/Abl⁺ Leukemic Cells, and Resistance Due to Their Loss is Overcome by a BH3 Mimetic,” Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103: 14907-14912 (2006); K.J. Aichberger 等人之 “Low-Level Expression of Proapoptotic Bcl-2-Interacting Mediator in Leukemic Cells in

Patients with Chronic Myeloid Leukemia: Role of BCR/ABL, Characterization of Underlying Signaling Pathways, and Reexpression by Novel Pharmacologic Compounds,” *Cancer Res.* 65: 9436-9444 (2005); R. Kuribara 等人之 “Roles of Bim in Apoptosis of Normal and Bcl-Abr-Expressing Hematopoietic Progenitors,” *Mol. Cell. Biol.* 24: 6172-6183 (2004); M.S. Cragg 等人之 “Gefitinib-Induced Killing of NSCLC Cell Lines Expressing Mutant EGFR Requires BIM and Can Be Enhanced by BH3 Mimetics,” *PLoS Med.* 4: 1681-1689 (2007); Y. Gong 等人之 “Induction of BIM Is Essential for Apoptosis Triggered by EGFR Kinase Inhibitors in Mutant EGFR-Dependent Lung Adenocarcinomas,” *PLoS Med.* 4: e294 (2007); D.B. Costa 等人之 “BIM Mediates EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor-Induced Apoptosis in Lung Cancers with Oncogenic EGFR Mutations,” *PLoS Med.* 4: 1669-1679 (2007)，其均已以引用之方式併入本文中。

【0157】一項最近研究已發現，*BIM* 基因中缺失多形性會造成產生 BIM 交替剪切同型，缺少涉及促進細胞凋亡之關鍵 BH3 功能域。此多形性對 CML 及 EGFR NSCLC 細胞之 TKI 敏感性有重大影響，因此缺失一套對偶基因即足以讓細胞內在產生 TKI 抗性。因此此多形性之功能在於以主導方式造成彼等細胞阻抗 TKI 化療。此結果亦包括造成具有多形性之個體對 TKI 之反應低於沒有多形性之個體。特定言之，在 CML 中，多形性之存在係與對伊馬替尼

(imatinib)(一種 TKI)之反應下降呈相關性，而且在 EGFR NSCLC 中，使用 EGFR TKI 療法時之無惡化存活期(PFS)較短((K.P. Ng 等人之 “A Common *BIM* Deletion Polymorphism Mediates Intrinsic Resistance and Inferior Responses to Tyrosine Kinase Inhibitors in Cancer,” *Nature Med.* doi 10.138/nm.2713 (March 18, 2012)，其以引用之方式併入本文中)。

【0158】 當該方法計畫用於治療 NSCLC 時，可使用其他已知可專一性用於預後或 NSCLC 之分級之生物標記。預測 NSCLC 之生物標記揭示於 F.R. Hirsch 等人之 “Molecular Predictors of Outcome With Gefitinib in a Phase III Placebo-Controlled Study in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer,” *J. Clin. Oncol.* 24: 5034-5042 (2006)，其以引用之方式併入本文中。彼等生物標記包括：(i)EGFR 基因複本數；(ii)存在 EGFR 突變，包括 Exon 18 G719A；Exon 19 缺失；Exon 19 A743S；及 Exon 21 L858R/L861Q；(iii)EGFR 蛋白質表現；(iv)p-Akt 蛋白質表現；(v)存在 *KRAS* 突變；及(vi)存在 *BRAF* 突變。其他生物標記已說明於 M. Cobo 等人之 “Customizing Cisplatin Based on Quantitative Excision Repair Cross-Complementing 1 mRNA Expression: A Phase III Trial in Non-Small-Cell Lung Cancer,” *J. Clin. Oncol.* 25: 2747-2754 (2006)，其以引用之方式併入本文中，包括針對 ERCC1 之 mRNA 含量。

【0159】 NSCLC 之再其他生物標記係於所屬技術領

域中所習知。美國專利案案號 8,969,001(頒與 Buckingham)揭示 DNA 甲基化作為 NSCLC 之生物標記。美國專利案案號 8,940,302(頒與 Amler 等人)揭示以低 HER3 之存在性作為 NSCLC 之生物標記。美國專利案案號 8,911,940(頒與 Weiss 等人)揭示以 miRNA 表現作為 NSCLC 之生物標記。美國專利案案號 8,828,657(頒與 Rafnar 等人)揭示以遺傳變異作為 NSCLC 之生物標記，包括 rs1051730 對偶基因 T、rs16969968 對偶基因 A、ss107794645 對偶基因 C、與 rs8034191 對偶基因 C 等對偶基因。美國專利案案號 8,768,629(頒與 Von Hoff 等人)揭示 TOP1、TYMS、MGMT、+PTEN、ERBB2、與 SPARC 作為 NSCLC 之生物標記。美國專利案案號 8,741,587(頒與 Roessler 等人)揭示已知之早期腫瘤中轉移的富含精胺酸的蛋白質(ARMET)之蛋白質作為 NSCLC 之生物標記。美國專利案案號 8,728,823(頒與 Lam 等人)揭示 CTAP-III 相關生物標記作為 NSCLC 之生物標記。美國專利案案號 8,700,335(頒與 Von Hoff 等人)揭示 ERBB2、ESR1、PGR、KIT、EGFR、PTGS2 及 AR 作為 NSCLC 之生物標記。美國專利案案號 8,632,592(頒與 Schoeberl)揭示 pErbB3 作為 NSCLC 之生物標記；pErbB3 係由間接測定法測定，包括：測定檢體中蛋白質總量，及(i)至少一種選自：ErbB1、ErbB2、與 ErbB3 之受體與(ii)外源性生長因子(heregulin)及 β 細胞素(betacellulin)中至少一種之含量。美國專利案案號 8,476,420(頒與 Showe 等人)揭示基因表現型態作為 NSCLC 之生物標記。美國專利案案號 8,377,888(頒

與 Costa 等人)揭示以編碼 14-3-3 δ 之核酸之甲基化狀態作為 NSCLC 之生物標記。美國專利案案號 8,211,643(頒與 Tsao 等人)揭示多重基因註記作為 NSCLC 之生物標記。美國專利案案號 8,133,692(頒與 Jove 等人)揭示生存素 (survivin)之磷酸化狀態與表現作為 NSCLC 之生物標記。美國專利案案號 7,655,414(頒與 Brennscheidt 等人)揭示磷酸化 AKT 蛋白質與/或磷酸化 MAPK 蛋白質之過度表現作為 NSCLC 之生物標記。彼等生物標記與於所屬技術領域中所已知之其他生物標記可用於選擇患者。

【0160】 當該方法計畫用於治療卵巢癌，可使用其他已知可專一性用於預後或卵巢癌之分級之生物標記。卵巢癌之生物標記揭示於 B. Zhang 等人之 “An Overview of Biomarkers for the Ovarian Cancer Diagnosis,” Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2: 119-123 (2011)，其以引用之方式併入本文中。彼等生物標記包括 *BRCA1* 或 *BRCA2* 之突變；*BRCA1*、*RASSF1A*、*APC*、*p14ARF*、*p16INK4a*、或 *DAP* 激酶之高度甲基化；卵巢癌之專一性基因表現型態；由 *CLDN3*、*HE4*、*FOLR1*、*COL18A1*、*CCND1*、或 *FLJ12988* 之基因表現分析系列(SAGE)推衍之型態；內源性- α -胰蛋白酶抑制劑重鏈 H4 之裂解片段；運鐵蛋白； α 白蛋白 (afamin)；載脂蛋白 (apolipoprotein) A-IV；及 miRNA 表現型態。另一種常用於卵巢癌之生物標記為蛋白質 CA125。CA125 為 1890 個胺基酸之高度糖基化蛋白質，常在血清中分析此蛋白質。用於卵巢癌之再另一種生物標記為蛋白質 DF3；亦

常在血清中分析此蛋白質。

【0161】 卵巢癌之再其他生物標記係於所屬技術領域中所習知。美國專利案案號 8,741,641(頒與 Inazawa 等人)揭示以染色體區 2q14.2、3p24.1、3q26.2、3q29、4q34.2、6q23、9p21 3、11q13.3、13q22.1、13q33.1、13q33.3、15q12、15q15.1、17p12、17p13.1、17p13.3、18q21.1、18q21.2、18q21.31、18q21.32、18q21.33、18q23、20q13.13、20q13.2、20q13.31、20q13.33、Xp11.23、Xp13.1、Xp13.3、Xp26.2、Xp26.3、或 Xq28 上之基因之變化作為卵巢癌之生物標記。美國專利案案號 8,682,591(頒與 Chan 等人)揭示卵巢癌之生物標記，包括經修飾之 ApoA1 及選自下列所組成群之一或多種經修飾之轉甲狀腺蛋白(transthyretin)：半胱胺基化轉甲狀腺蛋白、磺酸化轉甲狀腺蛋白、經 CysGly 修飾之轉甲狀腺蛋白、與穀胱甘肽基化之轉甲狀腺蛋白。美國專利案案號 8,664,358(頒與 Mansfield 等人)揭示許多卵巢癌之生物標記，包括 CA-125、CRP、EGF-R、CA-19-9、Apo-AI、Apo-CIII、IL-6、IL-18、MIP-1a、肌腱蛋白(tenascin)C 及肌球蛋白(myoglobin)、與其片段。美國專利案案號 8,652,777(頒與 Kamalakaran 等人)揭示甲基化狀態之 CpG 二核苷酸作為卵巢癌之生物標記。美國專利案案號 8,642,347(頒與 Ye 等人)揭示由尿中所含 CA125 降解衍生之肽作為卵巢癌之生物標記。美國專利案案號 8,476,026(頒與 Alex 等人)揭示許多抗原之抗體為卵巢癌之生物標記；該等抗原包括酪蛋白激酶 1。美國專利案案號 8,465,929(頒

與 Fung 等人)揭示許多種卵巢癌之生物標記，包括鈣周邊蛋白(calcyclin)、鈣粒蛋白(calgranulin)C、鐵調節素(hepcidin)、ApoC1、ApoAII、ApoCII、鈣粒蛋白 A、與轉甲狀腺蛋白。美國專利案案號 8,404,829(頒與 Gray 等人)揭示提高表現之 *PVT1* 作為卵巢癌之生物標記。美國專利案案號 8,323,906(頒與 Veiby 等人)揭示使用 LIV-1 作為卵巢癌之生物標記。美國專利案案號 8,192,935(頒與 Al-Murrani)揭示以 *MetAP2* 之表現程度作為卵巢癌中順鉑抗性之生物標記。美國專利案案號 8,030,060(頒與 Guo)揭示用於預測卵巢癌復發及轉移之生物標記之基因註記，包括 15-基因註記、23-基因註記、與 28-基因註記。美國專利案案號 7,910,314(頒與 Frackelton, Jr.等人)揭示 p66-Shc 及磷酸化 Shc 作為卵巢癌之生物標記。美國專利案案號 7,700,280(頒與 Al-Murrani)揭示以 *S100A10* 及 *S100A11* 之表現程度作為卵巢癌中順鉑抗性之生物標記。美國專利案案號 7,507,800(頒與 van Ommen 等人)揭示以 *BRCA1* 之生殖細胞系缺失作為卵巢癌之生物標記。美國專利案案號 7,507,536(頒與 Van Kriekinge 等人)揭示許多種基因之表觀遺傳靜默作為卵巢癌之生物標記，包括編碼漿膜蛋白脂(plasmolipin)、TNFRSF10B 腫瘤壞死因子受體超級家族(成員 10b)、RUNX3 runt-相關轉錄因子 3、ACTN1 輔肌動蛋白(actinin)(α 1)、與 FANCG Fanconi 貧血(互補群 G)之基因。Lancaster 等人之美國專利申請案公告案號 2015/0080249 揭示使用涉及 O-聚糖途徑之許多種基因之表現提高作為卵

巢癌之生物標記；彼等基因包括 *B3GALT1*、*B3GALT2*、*B3GALT4*、*B3GALT5*、*B3GNT6*、*B4GALT1*、*B4GALT2*、*B4GALT3*、*C1GALT1*、*GALNT1*、*GALNT10*、*GALNT11*、*GALNT12*、*GALNT13*、*GALNT14*、*GALNT2*、*GALNT3*、*GALNT4*、*GALNT5*、*GALNT6*、*GALNT7*、*GALNT8*、*GALNT9*、*GALNTL1*、*GALNTL2*、*GALNTL4*、*GALNTL5*、*GCNT1*、*GCNT2*、*GCNT3*、*ST3GAL1*、*ST3GAL2*、*ST6GALN*、與 *WBSCR17*。Bertenshaw 等人之美國專利申請案公開案號 2015/0031561 揭示許多種卵巢癌之生物標記，包括 CA125、HE4、IL-2R α 、 α -1-抗胰蛋白酶、C-反應性蛋白質、YKL-40、細胞纖維連蛋白、攝護腺蛋白酶(prostasin)、TIMP-1、IL-8、IL-6、VEGF-B、MMP-7、鈣衛蛋白(calprotectin)、IGFBP-2、LOX-1、神經纖毛蛋白(neuropilin)-1、TNFR2、MPIF-1、與 CA-72-4。Bertenshaw 等人之美國專利申請案公開案號 2014/0364341 揭示許多種卵巢癌之生物標記，包括 CA 15-3 (MUC-1)、Her2/Neu (erbB-2)、激肽釋放酶(kallikrein)-5、巨噬細胞抑制因子(MIF)、骨橋蛋白(osteopontin)、TAG-72、IGF-II、HE4、IL6-R、IL18-R、IL-18BP、VCAM-1、IP-10 (干擾素- γ 誘導性 10 kD 蛋白質)、SMRP、Tgll(組織轉麩醯胺酸酶)、外趨化蛋白(exotaxin)-1、Cyfra 21-1(細胞角蛋白(cytokeratin)19 片段)、IGF2BP3、TIMP-1、 α -1 抗胰蛋白酶、MMP7、IL-8、IL-6、神經降壓素受體(sortillin)、CD40、 α 1-抗胰凝乳蛋白酶、VEGF、與血紅素結合蛋白質(haptoglobin)。Lancaster 等人之美國專利申請案公開案號

2014/0017703 揭示細胞死亡途徑蛋白質之 BCL2 拮抗劑之磷酸化程度可用為預測鉑系癌症治療、紫杉烷癌症治療、或環磷醯胺治療之臨床結果之生物標記，其中該細胞死亡途徑蛋白質之 BCL2 拮抗劑為 BAD、Bax、Bcl-XL、PP2C/PPM1A、AKT、EGFR、IRS-1、Shc、H-Ras、CDK1、G-蛋白質 α -s、G-蛋白質 β/γ 、PI3K cat class 1A、c-Raf-1、p90Rsk、MEK2 (MAP2K2)、PKA-cat、或 PKA-reg。

【0162】 當藉由患者或疾病表型之分析法進行改善時，該患者或疾病表型之分析法可為(但不限於)採用選自下列所組成群之方法進行之患者或疾病表型分析法：

(a) 使用診斷工具、診斷技術、診斷套組、或診斷分析法確認患者之特定表型、

(b) 使用測定選自下列所組成群之標記物之方法：組蛋白脫乙酰酶、鳥胺酸脫羧基酶、VEGF、成為 jun 之基因產物之蛋白質、與蛋白質激酶；

(c) 投藥代用化合物；及

(d) 針對酶解狀態進行低劑量預備試驗。

【0163】 當藉由患者或疾病基因型之分析法進行改善時，該患者或疾病基因型之分析法可為(但不限於)：採用選自下列所組成群之方法進行之患者或疾病基因型分析法：

(a) 使用診斷工具、診斷技術、診斷套組、或診斷分析法來確認患者之特定基因型；

(b) 使用基因晶片；

- (c) 使用基因表現分析法；
- (d) 使用單一核苷酸多形性(SNP)分析法；
- (e) 測定代謝物或代謝酵素含量；
- (f) 測定 EGFR 基因之複本數；
- (g) 測定 MGMT 基因之啟動子之甲基化狀態；
- (h) 測定 MGMT 基因之未甲基化啟動子區之存在；
- (i) 測定 MGMT 基因之甲基化啟動子區之存在；
- (j) 測定高度表現 MGMT 之存在；
- (k) 測定低度表現 MGMT 之存在；及
- (l) 針對卵巢癌測定 p53 之基因型狀態。

【0164】 基因晶片之用法已說明於 A.J. Lee & S. Ramaswamy 之 “DNA Microarrays in Biological Discovery and Patient Care” ， Essentials of Genomic and Personalized Medicine (G.S. Ginsburg & H.F. Willard, eds., Academic Press, Amsterdam, 2010), ch. 7, pp. 73-88，其以引用之方式併入本文中。

【0165】 當該方法為使用單一核苷酸多形性(SNP)分析法時，該 SNP 分析法可於選自下列所組成群之基因上進行：組蛋白脫乙酰酶、鳥胺酸脫羧基酶、VEGF、攝護腺特異性基因、c-Jun、與蛋白質激酶。SNP 分析法之用法已說明於 S. Levy and Y.-H. Rogers 之 “DNA Sequencing for the Detection of Human Genome Variation” ， Essentials of Genomic and Personalized Medicine (G.S. Ginsburg & H.F. Willard, eds., Academic Press, Amsterdam, 2010), ch. 3, pp.

27-37，其以引用之方式併入本文中。

【0166】 亦可使用其他基因組技術，如：複本數變異分析法及 DNA 甲基化分析法。複本數變異分析法已說明於 C. Lee 等人之 “Copy Number Variation and Human Health” ， Essentials of Genomic and Personalized Medicine (G.S. Ginsburg & H.F. Willard, eds., Academic Press, Amsterdam, 2010), ch. 5, pp. 46-59，其以引用之方式併入本文中。DNA 甲基化分析法已說明於 S. Cottrell 等人之 “DNA Methylation Analysis: Providing New Insight into Human Disease” ， Essentials of Genomic and Personalized Medicine (G.S. Ginsburg & H.F. Willard, eds., Academic Press, Amsterdam, 2010), ch. 6, pp. 60-72，其以引用之方式併入本文中。基於 NSCLC 之預後會隨 MGMT 基因之啟動子之甲基化程度變化，此作法對 NSCLC 特別重要，因為 MGMT 基因之角色在於促進抗藥性。

【0167】 當藉由治療前/後之準備進行改善時，該治療前/後之準備可為(但不限於)選自下列所組成群治療前/後之準備方法：

- (a) 使用秋水仙素或類似物；
- (b) 使用利尿劑；
- (c) 使用尿酸藥；
- (d) 使用尿酸氧化酶；
- (e) 使用非口服菸鹼醯胺；
- (f) 使用持續釋放型菸鹼醯胺；

- (g) 使用聚-ADP 核糖聚合酶之抑制劑；
- (h) 使用咖啡因；
- (i) 使用葉酸救援(leucovorin rescue)；
- (j) 控制感染；及
- (k) 使用抗高血壓劑。

【0168】 排尿酸藥包括(但不限於)：丙磺舒(probenecid)、苯溴香豆酮(benzbromarone)、與苯磺唑酮(sulfinpyrazone)。特別佳排尿酸藥為丙磺舒。排尿酸藥(包括丙磺舒)亦可具有利尿劑活性。其他利尿劑係於所屬技術領域中所習知，且包括(但不限於)：氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、碳酸酐酶抑制劑、呋塞米(furosemide)、依他尼酸(ethacrynic acid)、阿米洛利(amiloride)、與螺內酯固醇。

【0169】 聚-ADP 核糖聚合酶抑制劑說明於 G.J. Southan & C. Szabó 之 “Poly(ADP-Ribose) Inhibitors,” Curr. Med. Chem. 10: 321-240 (2003)，其以引用之方式併入本文中，且包括菸鹼醯胺、3-胺基苯甲醯胺、經取代之 3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮及異喹啉-1(2H)-酮、苯并咪唑類、吲哚類、酞吡-1(2H)-酮、喹啉酮、異吲哚啉酮類、菲啶二酮類、與其他化合物。

【0170】 葉酸救援(leucovorin rescue)包含投藥亞葉酸(leucovorin)給已接受投藥胺甲蝶呤之患者。亞葉酸(Leucovorin)為葉酸之還原型，其繞過二氫葉酸還原酶並恢復造血功能。亞葉酸(Leucovorin)可經靜脈內或經口投藥。

【0171】 一替代選項中，其中在治療前/後使用尿酸藥，該尿酸藥為丙磺舒(probenecid)或其類似物。

【0172】 當藉由毒性處理進行改善時，該毒性處理可為(但不限於)：選自下列所組成群之毒性處理方法：

- (a) 使用秋水仙素或類似物；
- (b) 使用利尿劑；
- (c) 使用尿酸藥；
- (d) 使用尿酸氧化酶；
- (e) 使用非口服菸鹼鹽胺；
- (f) 使用持續釋放型菸鹼鹽胺；
- (g) 使用聚-ADP 核糖聚合酶之抑制劑；
- (h) 使用咖啡因；
- (i) 使用葉酸救援(leucovorin rescue)；
- (j) 使用持續釋放型別嘌呤醇；
- (k) 使用非口服別嘌呤醇；
- (l) 使用骨髓移植；
- (m) 使用血球刺激劑；
- (n) 使用血液或血小板輸注；
- (o) 投藥選自下列所組成群之藥劑：非爾司亭(filgrastim)、G-CSF、與 GM-CSF；
- (p) 採行疼痛處理技術；
- (q) 投藥消炎劑；
- (r) 投藥流體；
- (s) 投藥皮質類固醇；

- (t) 投藥控制胰島素之醫藥；
- (u) 投藥解熱劑；
- (v) 投藥抗噁心治療劑；
- (w) 投藥抗下痢治療劑；
- (x) 投藥 N-乙醯基半胱胺酸；及
- (y) 投藥抗組織胺。

【0173】非爾司亭(filgrastim)為採用重組 DNA 技術製造之顆粒性白血球聚落刺激因子(G-CSF)類似物，用於刺激顆粒性白血球增生與分化，並用於治療嗜中性白血球過低；G-CSF 可依類似方式使用。GM-CSF 為顆粒性白血球巨噬細胞聚落刺激因子，並刺激幹細胞產生顆粒性白血球(嗜伊紅白血球、嗜中性白血球、與嗜鹼性白血球)及單核白血球；其投藥適用於預防或治療感染。

【0174】消炎劑係於所屬技術領域中所習知，且包括皮質類固醇與非類固醇消炎劑(NSAID)。具有消炎活性之皮質類固醇包括(但不限於)：氫化可的松(hydrocortisone)、可的松(cortisone)、丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)、貝他美松(betamethasone)、地塞米松(dexamethasone)、潑尼松(prednisone)、甲基培尼皮質醇(methylprednisolone)、去炎松(triamcinolone)、丙酮化氟新龍(flucinolone acetonide)、與氟氫可的松(fludrocortisone)。非類固醇消炎劑包括(但不限於)：乙醯基水楊酸(阿斯匹靈)、水楊酸鈉、膽鹼三水楊酸鎂、雙水楊酸酯(salsalate)、二氟苯水楊酸(diflunisal)、柳氮磺吡啶

(sulfasalazine)、奧沙拉秦(olsalazine)、乙醯胺吩
 (acetaminophen)、吲哚美辛(indomethacin)、舒林達
 (sulindac)、妥美汀(tolmetin)、雙氯芬酸(diclofenac)、克多
 炎(ketorolac)、布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、氟比
 洛芬(flurbiprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、非諾洛芬
 (fenoprofin)、奧沙普秦(oxaprozin)、甲芬那酸(mefenamic
 acid)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、吡羅昔康
 (piroxicam)、美洛昔康(meloxicam)、納沒痛(nabumetone)、
 羅非昔布(rofecoxib)、希樂葆(celecoxib)、依托度酸
 (etodolac)、尼美舒利(nimesulide)、醋氯芬酸(aceclofenac)、
 阿氯芬酸(alclofenac)、阿米洛芬(alminoprofen)、氨芬酸
 (amfenac)、安吡羅昔康(ampiroxicam)、阿伯松(apazone)、
 阿拉洛芬(araprofen)、阿扎丙宗(azapropazone)、苧達酸
 (bendazac)、苯噁洛芬(benoxaprofen)、苧達明
 (benzydamine)、柏莫洛芬(bermoprofen)、苧哌吡酮
 (benzpiperylon)、溴芬酸(bromfenac)、布氯酸(bucloxic
 acid)、布馬地宗(bumadizone)、布替布芬(butibufen)、卡洛
 芬(carprofen)、西米考昔(cimicoxib)、桂美辛(cinmetacin)、
 辛諾昔康(cinnoxycam)、環氯萆酸(clidanac)、氯吩松
 (clofezone)、氯胺菸酸(clonixin)、氯吡酸(clopirac)、達布
 非龍(darbufelone)、地拉考昔(deracoxib)、卓喜康
 (droxicam)、依爾替酸(eltenac)、因法來酸(enfenamic acid)、
 依匹唑(epirizole)、艾氟洛芬(esflurbiprofen)、乙柳醯胺
 (ethenzamide)、伊妥芬邁(etofenamate)、依托考昔

(etoricoxib)、聯苯乙酸(felbinac)、芬布芬(fenbufen)、芬氯酸(fenclofenac)、氯苯噻唑乙酸(fenclozic acid)、芬克洛辛(fenclozine)、芬度柳(fendosal)、芬替酸(fentiazac)、菲普拉宗(feprazone)、非來那朵(filenadol)、氟羅布芬(flobufen)、氟非寧(florigenine)、氟舒胺(flosulide)、甲磺酸氟比星(flubichin methanesulfonate)、氟芬那酸(flufenamic acid)、氟苯柳(flufenisal)、氟胺菸酸(flunixin)、氟諾洛芬(flunoxaprofen)、氟比洛芬(fluprofen)、氟丙喹宗(fluproquazone)、呋羅芬酸(furofenac)、異丁苯乙酸(ibufenac)、艾瑞昔布(imrecoxib)、吲哚洛芬(indoprofen)、三苯唑酸(isofezolac)、伊索克酸(isoxepac)、伊素昔康(isoxicam)、利克飛龍(licofelone)、氯布洛芬(lobuprofen)、氯諾昔康(lomoxicam)、氯那唑酸(lonazolac)、洛索洛芬(loxaprofen)、羅美昔布(lumiracoxib)、馬布洛芬(mabuprofen)、咪洛芬(mioprofen)、布他酮(mofebutazone)、莫苯唑酸(mofezolac)、嗎拉宗(morazone)、奈帕酚胺(nepafanac)、尼氟滅酸(niflumic acid)、硝基芬酸(nitrofenac)、硝基氟比洛芬(nitroflurbiprofen)、硝基萘普生(nitronaproxen)、奧帕諾辛(orpanoxin)、奧沙西羅(oxaceprol)、羥吲達酸(oxindanac)、奧平內克(oxpinac)、羥保松(oxyphenbutazone)、帕米格雷(pamicogrel)、撲熱息痛(paracetamol)、帕瑞昔布(parecoxib)、帕沙米特(parsalmide)、培比洛芬(pelubiprofen)、培美酸(pemedolac)、保泰松(phenylbutazone)、吡拉唑酸(pirazolac)、吡洛芬(pirprofen)、

普拉洛芬(pranoprofen)、水楊苷(salicin)、水楊醯胺(salicylamide)、水楊基水楊酸、沙替格雷(satigrel)、舒多昔康(sudoxicam)、舒洛芬(suprofen)、他美辛(talmetacin)、他尼氟酯(talniflumate)、他唑非隆(tazofelone)、特丁非隆(tebufelone)、替尼達普(tenidap)、替諾昔康(tenoxicam)、替泊沙林(tepoxalin)、泰普菲酸(tiaprofenic acid)、泰拉邁得(tiaramide)、替馬考昔(tilmacoxib)、替諾立定(tinoridine)、硫平酸(tiopinac)、硫惡洛芬(tioxaprofen)、托芬那酸(tolfenamic acid)、三氟醋鉀酸(triflusal)、肌鈣蛋白(tropesin)、熊果酸(ursolic acid)、伐地昔布(valdecoxib)、希莫洛芬(ximoprofen)、扎托洛芬(zaltoprofen)、齊多美辛(zidometacin)、與佐美酸(zomepirac)、與其鹽類、溶劑合物、類似物、同類物、生物電子等排體、水解產物、代謝物、前體、與前藥。

【0175】 皮質類固醇之臨床用法已說明於 B.P. Schimmer & K.L. Parker 之 “Adrenocorticotropic Hormone; Adrenocortical Steroids and Their Synthetic Analogs; Inhibitors of the Synthesis and Actions of Adrenocortical Hormones” ，述於 Goodman & Gilman’ s The Pharmacological Basis of Therapeutics (L.L. Brunton, ed., 11th ed., McGraw-Hill, New York, 2006), ch. 59, pp. 1587-1612 ，其以引用之方式併入本文中。

【0176】 抗噁心治療劑包括(但不限於)：昂丹司瓊(ondansetron)、二甲氧基苯醯胺(metoclopramide)、異丙嗪

(promethazine)、賽克利嗪(cyclizine)、丁基東莨菪鹼(hyoscine)、四氫大麻酚(dronabinol)、氯茶鹼苯(dimenhydrinate)、苯海拉明(diphenhydramine)、羥嗪(hydroxyzine)、美嗪(medizine)、多拉司瓊(dolasetron)、克拉司瓊(granisetron)、帕拉司瓊(palonosetron)、拉莫司瓊(ramosetron)、多潘立酮(domperidone)、哈泊度(haloperidol)、氯丙嗪(chlorpromazine)、氟奮乃靜(fluphenazine)、奮乃靜(perphenazine)、普樂明(prochlorperazine)、貝他美松(betamethasone)、地塞米松(dexamethasone)、樂耐平(lorazepam)、與硫乙拉嗪(thiethylperazine)。

【0177】抗下痢治療劑包括(但不限於)：地芬諾酯(diphenoxylate)、地芬諾新(difenoxin)、樂必寧(loperamide)、可待因(codeine)、消旋卡多曲(racecadotril)、歐克瀉(octreoside)、與小檗鹼(berberine)。

【0178】N-乙醯基半胱胺酸為亦提供生物可利用之硫之抗氧化劑及化痰劑。

【0179】聚-ADP核糖聚合酶(PARP)抑制劑包括(但不限於)：(1)四環素衍生物，如美國專利案案號 8,338,477(頒與 Duncan 等人)所說明；(2)3,4-二氫-5-甲基-1(2*H*)-異喹啉、3-胺基苯甲醯胺、6-胺基菸鹼醯胺、與 8-羥基-2-甲基-4(3*H*)-喹啉酮，如 Gerson 等人之美國專利案案號 8,324,282 所說明；(3)6-(5*H*)-菲啶二酮及 1,5-異喹啉二醇，如 Yuan 等人之美國專利案案號 8,324,262 所說明；

(4)(R)-3-[2-(2-羥基甲基吡咯啉-1-基)乙基]-5-甲基-2H-異喹啉-1-酮，如美國專利案案號 8,309,573(頒與 Fujio 等人)所說明；(5)6-烯基-取代之 2-喹啉酮、6-苯基烷基-取代之喹啉酮、6-烯基-取代之 2-喹啉酮、6-苯基烷基取代之 2-喹啉酮、經取代之 6-環己基烷基經取代之 2-喹啉酮、6-環己基烷基經取代之 2-喹啉酮、經取代之吡啶酮、喹啉酮衍生物、酞啉衍生物、喹啉二酮衍生物、與經取代之 2-烷基喹啉酮衍生物，如美國專利案案號 8,299,256(頒與 Vialard 等人)所說明；(6)5-溴異喹啉，如美國專利案案號 8,299,088(頒與 Mateucci 等人)所說明；(7)5-雙-(2-氯乙基)胺基]-1-甲基-2-苯并咪唑丁酸、4-碘-3-硝基苯甲醯胺、8-氟-5-(4-((甲基胺基)甲基)苯基)-3,4-二氫-2H-氮呋并[5,4,3-cd]吡啶-1(6H)-酮磷酸、與 N-[3-(3,4-二氫-4-側氧基-1-酞啉基)苯基]-4-嗎啉丁醯胺甲磺酸鹽，如美國專利案案號 8,227,807(頒與 Gallagher 等人)所說明；(8)嗒啉酮衍生物，如美國專利案案號 8,268,827(頒與 Branca 等人)所說明；(9)4-[3-(4-環丙烷羰基-哌啶-1-羰基)-4-氟苯甲基]-2H-酞啉-1-酮，如美國專利案案號 8,247,416(頒與 Menear 等人)所說明；(10)四氫雜萸-3-酮化合物，如美國專利案案號 8,236,802(頒與 Xu 等人)所說明；(11)2-經取代-1H-苯并咪唑-4-羧醯胺，如美國專利案案號 8,217,070(頒與 Zhu 等人)所說明；(12)經取代之 2-烷基喹啉酮，如美國專利案案號 8,188,103(頒與 Van der Aa 等人)所說明；(13)1H-苯并咪唑-4-羧醯胺，如美國專利案案號 8,183,250(頒與 Penning

等人)所說明；(14)茛并異喹啉酮類似物，如美國專利案案號 8,119,654(頒與 Jagtap 等人)所說明；(15)苯并噁唑羧醯胺，如美國專利案案號 8,088,760(頒與 Chu 等人)所說明；(16)二氫雜苯并[de]蒽-3-酮化合物，如美國專利案案號 8,058,075(頒與 Xu 等人)所說明；(17)二氫吡啶并酞吡酮，如美國專利案案號 8,012,976(頒與 Wang 等人)所說明；(18)經取代之氮雜吡啶，如美國專利案案號 8,008,491(頒與 Jiang 等人)所說明；(19)稠合三環化合物，如美國專利案案號 7,956,064(頒與 Chua 等人)所說明；(20)經取代之 6a,7,8,9-四氫吡啶并[3,2-e]吡咯并[1,2-a]吡啶-6(5*H*)-酮，如美國專利案案號 7,928,105(頒與 Gangloff 等人)所說明；及(21)噻吩并[2,3-c]異喹啉，如美國專利案案號 7,825,129 所說明，所有該等專利案已以引用之方式併入本文中。其他 PARP 抑制劑係於所屬技術領域中所已知。

【0180】 當藉由追蹤藥物動力學/藥效學進行改善時，該藥物動力學/藥效學之追蹤可為(但不限於)選自下列所組成群之方法：

(a) 多次測定血漿濃度；及

(b) 多次測定血液或尿液中至少一種代謝物。

【0181】 典型地，採用免疫分析法測定血漿濃度或測定血液或尿液中至少一種代謝物。進行免疫分析之方法係於所屬技術領域中所習知，且包括放射免疫分析法、ELISA(酶聯免疫吸附分析法)、競爭性免疫分析法、使用側流式試紙之免疫分析法、與其他分析法。

【0182】 當藉由藥物組合進行改善時，該藥物組合可為(但不限於)：選自下列所組成群之藥物組合：

- (a) 併用拓樸異構酶抑制劑；
- (b) 併用偽核苷；
- (c) 併用偽核苷酸；
- (d) 併用胸苷酸合成酶抑制劑；
- (e) 併用訊號轉導抑制劑；
- (f) 併用順鉑、奧沙利鉑、或其他鉑其類似物；
- (g) 併用單官能烷化劑；
- (h) 併用雙官能烷化劑；
- (i) 併用損傷 DNA 之位點不同於二脫水半乳糖醇之烷化劑；
- (j) 併用抗微管蛋白劑；
- (k) 併用抗代謝物；
- (l) 併用小檗鹼；
- (m) 併用芹菜素；
- (n) 併用氨茶非特；
- (o) 併用秋水仙素或類似物；
- (p) 併用金雀異黃酮；
- (q) 併用依託泊苷；
- (r) 併用阿糖胞苷；
- (s) 併用喜樹鹼；
- (t) 併用長春花生物鹼；
- (u) 併用 5-氟尿嘧啶；

(v) 併用薑黃素；

(w) 併用 NF- κ B 抑制劑；

(x) 併用迷迭香酸；

(y) 併用丙米腓；

(z) 併用漢防己甲素；

(aa) 併用帝盟多；

(ab) 併用 VEGF 抑制劑；

(ac) 併用癌症疫苗；

(ad) 併用 EGFR 抑制劑；

(ae) 併用酪胺酸激酶抑制劑；

(af) 併用聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制

劑；及

(ag) 併用 ALK 抑制劑。

【0183】 拓撲異構酶抑制劑包括(但不限於)：萊諾迪肯(irinotecan)、托泊替康(topotecan)、喜樹鹼(camptothecin)、片螺素 D(lamellarin D)、安吡啶(amsacrine)、依託泊苷(etoposide)、磷酸依託泊苷(etoposide phosphate)、替尼泊苷(teniposide)、阿黴素(doxorubicin)、與 ICRF-193。

【0184】 偽核苷包括(但不限於)：阿糖胞苷、吉西他濱(gemcitabine)、與氟達拉濱(fludarabine)；於所屬技術領域中所習知之其他偽核苷。

【0185】 偽核苷酸包括(但不限於)：替諾福韋(tenofovir disoproxil fumarate)及阿德福韋酯(adefovir

dipivoxil)；於所屬技術領域中所習知之其他偽核苷酸。

【0186】 胸苷酸合成酶抑制劑包括(但不限於)：雷替曲塞(raltitrexed)、培美曲唑(pemetrexed)、諾拉曲塞(nolatrexed)、ZD9331、GS7094L、氟尿嘧啶、與 BGC 945.

【0187】 訊號轉導抑制劑說明於 A.V. Lee 等人之“New Mechanisms of Signal Transduction Inhibitor Action: Receptor Tyrosine Kinase Down-Regulation and Blockade of Signal Transactivation,” Clin. Cancer Res. 9: 516s (2003)，此文獻已以引用之方式完整併入本文中。

【0188】 烷化劑包括(但不限於)：Shionogi 254-S、醛-磷醯胺類似物、六甲蜜胺(altretamine)、阿那昔酮(anaxirone)、Boehringer Mannheim BBR-2207、苯達莫司汀(bendamustine)、貝他布昔(bestrabucil)、布度欽(budotitane)、Wakunaga CA-102、卡鉑、卡莫司汀(carmustine)(BCNU)、Chinoïn-139、Chinoïn-153、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、順鉑、環磷醯胺、American Cyanamid CL-286558、Sanofi CY-233、賽普樂(cyplatate)、Degussa D-19-384、Sumimoto DACHP(My₂)、二苯基螺莫司汀(diphenylspiromustine)、二鉑細胞生長抑制劑(diplatinum cytostatic)、Erba 偏端黴素(Erba distamycin)衍生物、Chugai DWA-2114R、ITI E09、依莫司汀(elmustine)、Erbamont FCE-24517、雌莫司汀磷酸鈉(estramustine phosphate sodium)、福莫司汀(fotemustine)、Unimed G-6-M、Chinoïn GYKI-17230、赫舒凡(hepsulfam)、異環磷醯胺(ifosfamide)、

異丙鉑(iproplatin)、洛莫司汀(lomustine)(CCNU)、馬磷醯胺(mafosfamide)、威克瘤(melphalan)、二溴衛矛醇(mitolactol)、尼莫司汀(nimustine)(ACNU)、Nippon Kayaku NK-121、NCI NSC-264395、NCI NSC-342215、奧沙利鉑、Upjohn PCNU、松龍苯芥(prednimustine)、Proter PTT-119、雷莫司汀(ranimustine)、希慕司汀(semustine)、SmithKline SK&F-101772、Yakult Honsha SN-22、螺莫司汀(spiromustine)、Tanabe Seiyaku TA-077、牛磺莫司汀(tauromustine)、帝盟多(temozolomide)、替羅昔隆(teroxirone)、四鉑(tetraplatin)及三甲蜜醇(trimelamol)，如Chao 等人之美國專利案案號 7,446,122 所說明，其以引用之方式併入本文中。帝盟多、BCNU、CCNU、與 ACNU 均會損傷 DNA 之鳥嘌呤之 O⁶，而 DAG 則在 N⁷ 上交聯)；因此另一種替代選項為由 DAG 組合使用另一種在不同於 DAG 之位點損傷 DNA 之烷化劑。該烷化劑可為單官能烷化劑或雙官能烷化劑。單官能烷化劑包括(但不限於)：卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、帝盟多(temozolomide)、與達卡巴仁(dacarbazine)，如說明於 N. Kondo 等人之 “DNA Damage Induced by Alkylating Agents and Repair Pathways,” J. Nucl. Acids doi:10.4061/2010/543531 (2010)，其以引用之方式併入本文中；單官能烷化劑亦包括如：甲磺酸甲酯、甲磺酸乙酯、與 N-甲基-N-亞硝基胍等藥劑，如說明於 J.M. Walling & I.J. Stratford 之 J.M. Walling & I.J. Stratford,

“Chemosensitization by Monofunctional Alkylating Agents,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 12: 1397-1400 (1986), 其以引用之方式併入本文中。雙官能烷化劑包括(但不限於)：雙氯乙基甲胺(mechlorethamine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、環磷醯胺、白消安(busulfan)、尼莫司汀(nimustine)、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、福莫司汀(fotemustine)、與雙-(2-氯乙基)硫化物(如上述 N. Kondo 等人(2010))。其中一種重要之雙官能烷化劑類包括靶向 DNA 中鳥嘌呤之 O⁶之烷化劑。另一種重要烷化劑類包含順鉑與其他含鉑劑，包括(但不限於)：順鉑、卡鉑、異丙鉑、奧沙利鉑、四鉑、賽特鉑、吡鉑、奈達鉑、與三核鉑。彼等藥劑造成 DNA 交聯，然後誘發細胞凋亡。與順鉑、奧沙利鉑、或其他含鉑劑之組合為標準鉑雙效療法之有潛力成份。此外，超過加成或增效之能力對經取代之己糖醇衍生物(如二脫水半乳糖醇)與順鉑、奧沙利鉑、或其他含鉑化療劑，及本文所述其他化療劑之組合特別顯著。

【0189】 抗微管蛋白劑包括(但不限於)：長春花生物鹼、紫杉烷、鬼臼毒素(podophyllotoxin)、大田軟海綿素(halichondrin B)、與高大田軟海綿素(homohalichondrin B)。

【0190】 抗代謝物包括(但不限於)：甲氨蝶呤、培美曲唑(pemetrexed)、5-氟尿嘧啶、卡西他濱(capecitabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、吉西他濱(gemcitabine)、6-氫硫基嘌呤、與噴司他汀(pentostatin)、丙氨酸素(alanosine)、AG2037 (Pfizer)、5-FU-纖維蛋白原、棘皮海綿酸(acanthifolic acid)、

胺基噻二唑、布喹那鈉鹽(brequinar sodium)、卡莫氟(carmofur)、Ciba-Geigy CGP-30694、環戊基胞嘧啶、磷酸阿糖胞苷硬脂酸鹽、阿糖胞苷接合物、Lilly DATHF、Merrill-Dow DDFC、去氮雜鳥嘌呤、二去氧胞苷、二去氧鳥苷、地多(didox)、Yoshitomi DMDC、去氧氟尿苷(doxifluridine)、Wellcome EHNA、Merck & Co. EX-015、法紮拉濱(fazarabine)、氟脫氧尿苷(floxuridine)、磷酸氟達拉濱(fludarabine phosphate)、N-(2'-呋喃基)-5-氟尿嘧啶、Daiichi Seiyaku FO-152、異丙基吡咯嘧啶、Lilly LY-188011、Lilly LY-264618、甲氧苯靈(methobenzaprim)、甲氨蝶呤、威康 MZPES (Wellcome MZPES)、傳感蛋白(norspermidine)、NCI NSC-127716、NCI NSC-264880、NCI NSC-39661、NCI NSC-612567、Warner-Lambert PALA、吡曲克辛(piritrexim)、普卡黴素(plicamycin)、Asahi Chemical PL-AC、Takeda TAC-788、硫代鳥嘌呤、噻唑羧胺核苷(tiazofurin)、Erbamont TIF、三甲曲沙(trimetrexate)、酪胺酸激酶抑制劑、酪胺酸蛋白質激酶抑制劑、Taiho UFT 及優你生(uricytin)。

【0191】小檗鹼具有抗生物活性，及預防與壓抑促炎細胞素與 E-選擇素(selectin)之表現，並提高脂聯素(adiponectin)表現。

【0192】芹菜素為可以逆轉環孢素不良效應且具有化學保護活性之黃酮，其可單獨使用或經糖衍化。

【0193】氨茶非特為具有抗腫瘤活性之拓樸異構酶抑制劑及 DNA 嵌入劑。

【0194】 威信薑黃素具有抗腫瘤、消炎、抗氧化劑、抗絕血、抗關節炎、與抗澱粉樣蛋白性質，且亦具有保護肝臟活性。

【0195】 NF- κ B 抑制劑包括(但不限於)：硼替佐米(bortezomib)。

【0196】 迷迭香酸為天然苯酚抗氧化劑，其亦具有消炎活性。

【0197】 丙米腓為透過競爭性抑制 *S*-腺苷甲硫胺酸脫羧基酶之多元胺生合成抑制劑。

【0198】 漢防己甲素之化學結構為 6,6',7,12-四甲氧基-2,2'-二甲基-1 β -倒地拱素(berbaman)，且係具有消炎、免疫、與抗過敏效力之鈣通道阻斷劑，且其具有類似奎尼丁(quinidine)之抗心律不整效果。其係自石蟾蜍(*Stephania tetrandia*)及其他亞洲藥草中單離出。

【0199】 VEGF 抑制劑包括貝伐珠單抗(bevacizumab)(安維汀(Avastin)，其係對抗 VEGF 之單株抗體)、伊曲康唑(itraconazole)、與蘇拉明(suramin)，及巴馬司他(batimastat)及馬立馬司他(marimastat)(其係基質金屬蛋白酶抑制劑)、與大麻素及其衍生物。

【0200】 已發展出癌症疫苗。典型地，癌症疫苗係基於對出現在癌症細胞但未出現在正常細胞之蛋白質或蛋白質群之免疫反應。癌症疫苗包括用於轉移性激素頑抗性攝護腺癌症之 Provenge，用於腎臟癌之 Oncophage，用於肺癌之 CimaVax-EGF，用於表現 Her2/neu 之癌症(如：乳癌、結

腸癌、膀胱癌、與卵巢癌)之 MOBILAN、Neuvence，用於乳癌之 Stimuvax，等等。癌症疫苗已說明於 S. Pejawar-Gaddy & O. Finn 之 “Cancer Vaccines: Accomplishments and Challenges,” *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 67: 93-102 (2008)，其以引用之方式併入本文中。

【0201】表皮生長因子受體(EGFR)出現在哺乳動物細胞表面上，在受體與其專一性配體(包括(但不限於)：表皮生長因子與轉形生長因子 α)結合時即活化。當與其生長因子配體結合而活化時，EGFR 從無活性單體型轉變成活性均二聚體，但可能在與配體結合之前即預先形成活性二聚物。除了在與配體結合後形成活性均二聚體外，EGFR 可能與 ErbB 受體家族中另一個成員配對(如：ErbB2/Her2/neu)，產生活化之雜二聚體。亦有證據顯示簇集之活化之 EGFR 型，但仍不確定彼等簇集是否對活化作用本身具有重要性或係在個別之二聚物活化之後才出現。EGFR 二聚化作用刺激其細胞內內因性蛋白質-酪胺酸激酶活性。結果，在 EGFR 之羧基末端功能域數個酪胺酸殘基上發生自體磷酸化作用。彼等殘基包括 Y992、Y1045、Y1068、Y1148、與 Y1171。彼等自體磷酸化作用藉由與磷酸化酪胺酸殘基聯合之數個其他蛋白質，透過其本身磷酸酪胺酸結合性 SH2 功能域，誘發下游活性與訊號轉導。與磷酸化酪胺酸殘基聯合之彼等蛋白質透過其本身磷酸酪胺酸結合性 SH2 功能域之訊號轉導會接著啟動數個訊號轉導級聯，造成 DNA 合成及細胞增生。EGFR 之激酶功能域亦

可與其他凝聚在一起之受體之酪胺酸殘基進行交叉磷酸化反應，其本身可依此方式活化。EGFR 係由 *c-erbB1* 原致癌基因編碼，分子量為 170 kDa。其為具有富含半胱胺酸之細胞外區、包含未干擾之酪胺酸激酶位點之功能域、與如上述簇集在羧基末端尾部之多重自體磷酸化位點之穿膜醣蛋白。細胞外部份已細分為四個功能域：功能域 I 與 III，其具有 37% 序列同一性，係半胱胺酸含量少，且在構形上包含配體 (EGF 及轉形生長因子 α (TGF α)) 結合位點。富含半胱胺酸之功能域 II 與 IV 包含 *N*-連接之糖基化位點及二硫鍵，其決定蛋白質分子之外部功能域之三級構形。在許多人類細胞株中，TGF α 之表現與 EGFR 過度表現有強力相關性，因此 TGF α 被視為係以自體分泌方式產生作用，在刺激細胞增生時經由 EGFR 活化而產生。刺激性配體與 EGFR 細胞外功能域之結合造成受體二聚合，及啟動細胞內訊號轉導，其第一個步驟活化酪胺酸激酶。激酶活化後之第一個結果為其本身之酪胺酸殘基之磷酸化 (自體磷酸化)，如上述所說明。隨後再與訊號轉導子之活化聯合，造成有絲分裂。造成 EGFR 表現或過度活性之突變已與許多種惡性病 (包括多形性膠質母細胞瘤) 相關。已知為 EGFR 變體 III 之 EGFR 專一性突變經常在膠質母細胞瘤中觀察到 (C.T. Kuan 等人之 “EGF Mutant Receptor VIII as a Molecular Target in Cancer Therapy,” *Endocr. Relat. Cancer* 8: 83-96 (2001)，其以引用之方式併入本文中)。EGFR 被視為一種致癌基因。EGFR 之抑制劑包括 (但不限於)：厄洛替

尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、拉帕替尼(lapatinib)、拉帕替尼二甲苯磺酸鹽(lapatinib ditosylate)、妥復克(afatinib)、卡奈替尼(canertinib)、尼奈替尼(neratinib)、CP-724714、WHI-P154、TAK-285、AST-1306、ARRY-334543、ARRY-380、AG-1478、酪胺酸磷酸化抑制劑(tyrphostin 9)、達克單抗(dacomitinib)、去甲基厄洛替尼(desmethylerlotinib)、OSI-420、AZD8931、AEE788、培利替尼(pelitinib)、CUDC-101、WZ8040、WZ4002、WZ3146、AG-490、XL647、PD153035 HCl、BMS-599626、BIBW 2992、CI 1033、CP 724714、OSI 420、與凡德他尼(vandetinib)。特別佳 EGFR 抑制劑包括厄洛替尼(erlotinib)、阿法替尼(afatinib)、與拉帕替尼(lapatinib)。

【0202】 酪胺酸激酶抑制劑包括(但不限於)：伊馬替尼(imatinib)、吉非替尼(gefitinib)、厄洛替尼(erlotinib)、舒尼替尼(sunitinib)、索拉非尼(sorafenib)、弗瑞替尼(foretinib)、希得利尼(cederinib)、阿希替尼(axitinib)、卡布替尼(carbozantinib)、BIBF1120、葛拉替尼(golvatinib)、得非替尼(dovitinib)、ZM 306416、ZM 323881 HCl、SAR 131675、散馬替尼(semaxinib)、替拉替尼(telatinib)、普索替尼(pazopanib)、普納替尼(ponatinib)、克尼替尼(crenolanib)、特瓦替尼(tivanitib)、慕貝里替尼(mubritinib)、丹努替尼(danuserib)、布瓦替尼(brivanib)、吩葛利莫(fingolimod)、薩卡替尼(saracatinib)、利巴替尼(rebastinib)、卡索替尼(quizartinib)、丹得替尼(tandutinib)、安瓦替尼

(amuvatinib)、抑貝替尼(ibrutinib)、弗塔替尼(fostamatinib)、克里唑替尼(crizotinib)、奧利辛替尼(linsitinib)。彼等酪胺酸激酶抑制劑可抑制與下列一或多種受體相關之酪胺酸激酶：VEGFR、EGFR、PDGFR、c-KIT、c-Met、Her-2、FGFR、FLT-3、IGF-1R、ALK、c-RET、與Tie-2。由於表皮生長因子受體(EGFR)之活性涉及酪胺酸激酶之活性，因此酪胺酸激酶抑制劑之類別與EGFR抑制劑類別重疊。許多種酪胺酸激酶抑制劑同時抑制EGFR與至少一種其他酪胺酸激酶之活性。一般而言，酪胺酸激酶抑制劑藉由四種不同機轉操作：與腺苷三磷酸(ATP)競爭、利用酪胺酸激酶進行磷酸化反應；與受質競爭；與ATP及受質二者競爭；或異位抑制作用。彼等抑制劑揭示於P. Yaish等人之“Blocking of EGF-Dependent Cell Proliferation by EGF Receptor Kinase Inhibitors,” Science 242: 933-935 (1988)；A. Gazit等人之“Tyrphostins. 2. Heterocyclic and α -Substituted Benzylidenemalononitrile Tyrphostins as Potent Inhibitors of EGF Receptor and ErbB2/neu Tyrosine Kinases,” J. Med. Chem. 34: 1896-1907 (1991)；N. Osherov等人之“Selective Inhibition of the Epidermal Growth Factor and HER2/neu Receptors by Tyrphostins,” J. Biol. Chem. 268: 11134-11142 (1993)；及A. Levitzki & E. Mishani之“Tyrphostins and Other Tyrosine Kinase Inhibitors,” Annu. Rev. Biochem. 75: 93-109 (2006)，其之揭示內容均已以引用之方式併入本文中。

【0203】 ALK 抑制劑係作用在出現間變性淋巴瘤激酶 (ALK)變異，如：EML4-ALK 轉位之腫瘤。ALK 抑制劑包括 (但不限於)：克里唑蒂尼(crizotinib)(3-[(1*R*)-1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基]-5-(1-哌啶-4-基吡啶-4-基)吡啶-2-胺)；AP26113 ((2-((5-氯-2-((4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)苯基)二甲基膦氧化物)；ASP-3026 (N2-[2-甲氧基-4-[4-(4-甲基-1-哌啶基)-1-哌啶基]苯基]-N4-[2-[(1-甲基乙基)磺醯基]苯基]-1,3,5-三吡-2,4-二胺)；艾樂替尼(alectinib) (9-乙基-6,6-二甲基-8-(4-嗎啉-4-基哌啶-1-基)-11-側氧基-5*H*-苯并[b]呋啶-3-甲脞)；NMS-E628 (*N*-(5-(3,5-二氟苯基)-1*H*-吡啶-3-基)-4-(4-甲基哌啶-1-基)-2-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)胺基)苯甲醯胺)；色瑞替尼(ceritinib)；PF-06363922；TSR-011；CEP-37440 (2-[[5-氯-2-[[[(6*S*)-6-[4-(2-羥基乙基)哌啶-1-基]-1-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5*H*-苯并[7]輪烯-2-基]胺基]嘧啶-4-基]胺基]-*N*-甲基-苯甲醯胺)；及 X-396 (*R*)-6-胺基-5-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)-*N*-(4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)噻吩-3-羧醯胺)。

【0204】 上述彼等額外藥劑可於藥物組合中併用該經取代之己糖醇衍生物，用於治療 NSCLC 或卵巢癌。所包括之該額外藥劑係已知具有對抗所治療癌症型態(NSCLC 或卵巢癌)之活性、在結構上與已知具有對抗所治療癌症型態之活性之化合物或化合物種類相關、或已知可調控已顯示可有效對抗所治療癌症型態之調控作用之途徑。本文所採用術語「調控」可包括活化或抑制所涉及之途徑，但典型

地，係指抑制該途徑。

【0205】 當根據本發明方法計畫用於治療卵巢癌時，該藥物組合可包括使用如上述經取代之己糖醇衍生物併用具有對抗卵巢腫瘤之抗腫瘤活性之額外藥劑。彼等額外藥劑包括(但不限於)：太平洋紫杉醇(paclitaxel)、歐洲紫杉醇(docetaxel)、順鉑、卡鉑、托泊替康(topotecan)、吉西他濱(gemcitabine)、博來黴素(bleomycin)、依託泊苷(etoposide)、阿黴素(doxorubicin)(其可呈聚乙二醇化脂質體型使用)、泰莫西芬(tamoxifen)、立妥柔(letrozole)、奧拉帕尼(olaparib)、斯美替尼(selumetinib)、mTOR 抑制劑、PI3 激酶抑制劑、與曲古菌素(trichostatin A)。

【0206】 具有對抗 NSCLC 之抗腫瘤活性之額外藥劑係於所屬技術領域中所習知。彼等額外藥劑可依醫療有效量併用醫療有效量之如上述經取代之己糖醇衍生物包括在根據本發明之藥物組合中。可使用一種或超過一種彼等額外藥劑。彼等額外藥劑可併用一或多種上述用於活性對抗 NSCLC 之藥劑一起用於包括經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇或二乙醯基二脫水半乳糖醇)之藥物組合中。彼等藥劑在本文中統稱為「具有對抗 NSCLC 活性之額外第二藥劑」。

【0207】 具有對抗卵巢癌之抗腫瘤活性之額外藥劑係於所屬技術領域中所習知。彼等額外藥劑可依醫療有效量併用醫療有效量之如上述經取代之己糖醇衍生物包括在根據本發明之藥物組合中。可使用一種或超過一種彼等額外

藥劑。彼等額外藥劑可併用一或多種上述用於活性對抗卵巢癌之藥劑一起用於包括經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇或二乙醯基二脫水半乳糖醇)之藥物組合中。彼等藥劑在本文中統稱為「具有對抗卵巢癌活性之額外第二藥劑」。

【0208】 當藉由化療增敏劑進行改善時，該化療增敏劑可包含(但不限於)：使用經取代之己糖醇衍生物作為化療增敏劑，組合使用選自下列所組成群之藥劑：

- (a) 拓撲異構酶抑制劑；
- (b) 偽核苷；
- (c) 偽核苷酸；
- (d) 胸苷酸合成酶抑制劑；
- (e) 訊號轉導抑制劑；
- (f) 順鉑、奧沙利鉑、或另一種鉑類似物；
- (g) 烷化劑；
- (h) 抗微管蛋白劑；
- (i) 抗代謝物；
- (j) 小檗鹼；
- (k) 芹菜素；
- (l) 氨茶非特；
- (m) 秋水仙素或類似物；
- (n) 金雀異黃酮；
- (o) 依託泊苷；
- (p) 阿糖胞苷；

- (q) 喜樹鹼；
- (r) 長春花生物鹼；
- (s) 拓撲異構酶抑制劑；
- (t) 5-氟尿嘧啶；
- (u) 薑黃素；
- (v) NF- κ B 抑制劑；
- (w) 迷迭香酸；
- (x) 丙米腓；
- (y) 漢防己甲素；
- (z) 酪胺酸激酶抑制劑；
 - (aa) EGFR 之抑制劑；及
 - (ab) PARP 之抑制劑。

【0209】 當藉由化療增效劑進行改善時，該化療增效劑可包含(但不限於)：使用經取代之己糖醇衍生物作為化療增敏劑，組合使用選自下列所組成群之藥劑：

- (a) 拓撲異構酶抑制劑；
- (b) 偽核苷；
- (c) 偽核苷酸；
- (d) 胸苷酸合成酶抑制劑；
- (e) 訊號轉導抑制劑；
- (f) 順鉑、奧沙利鉑、或另一種鉑類似物；
- (g) 烷化劑；
- (h) 抗微管蛋白劑；
- (i) 抗代謝物；

- (j) 小檗鹼；
- (k) 芹菜素；
- (l) 氨茶非特；
- (m) 秋水仙素或類似物；
- (n) 金雀異黃酮；
- (o) 依託泊苷；
- (p) 阿糖胞苷；
- (q) 喜樹鹼；
- (r) 長春花生物鹼；
- (s) 5-氟尿嘧啶；
- (t) 薑黃素；
- (u) NF- κ B 抑制劑；
- (v) 迷迭香酸；
- (w) 丙米腓；
- (x) 漢防己甲素；
- (y) 酪胺酸激酶抑制劑；
- (z) EGFR 之抑制劑；及
- (aa) PARP 之抑制劑。

【0210】 當藉由治療後處理進行改善時，該治療後處理可為(但不限於)：選自下列所組成群之方法：

- (a) 與疼痛處理相關之療法；
- (b) 投藥止吐藥；
- (c) 抗噁心療法；
- (d) 投藥消炎劑；

- (e) 投藥解熱劑；及
- (f) 投藥免疫刺激劑。

【0211】 當藉由替代性醫學/治療後支持法進行改善時，該替代性醫學/治療後支持法為(但不限於)選自下列所組成群之方法：

- (a) 催眠；
- (b) 針灸；
- (c) 冥想；
- (d) 藉由合成或萃取產生之草藥；及
- (e) 應用肌肉動力學。

【0212】 另一選項中，當該方法為藉由合成或萃取產生之草藥時，該藉由合成或萃取產生之草藥可選自下列所組成群：

- (a) NF- κ B 抑制劑；
- (b) 天然消炎劑；
- (c) 免疫刺激劑；
- (d) 抗微生物劑；及
- (e) 類黃酮、異黃酮、或黃酮。

【0213】 當藉由合成或萃取產生之草藥為 NF- κ B 抑制劑時，該 NF- κ B 抑制劑可選自下列所組成群：歐昔菊(parthenolide)、薑黃素、與迷迭香酸。當藉由合成或萃取產生之草藥為天然消炎劑時，該天然消炎劑可選自下列所組成群：大黃酸(rhein)及歐昔菊(parthenolide)。當藉由合成或萃取產生之草藥為免疫刺激劑時，該免疫刺激劑可為存

在於或單離自紫錐花(Echinacea)之產物。當藉由合成或萃取產生之草藥為抗微生物劑時，該抗微生物劑可為小檗鹼。當藉由合成或萃取產生之草藥為類黃酮或黃酮時，該類黃酮、異黃酮、或黃酮可選自下列所組成群：芹菜素、金雀異黃酮(genistein)、芹菜酮(apigenenin)、金雀異黃酮(genistein)、大豆異黃酮(genistin)、6''-O-丙二醯基大豆異黃酮(genistin)、6''-O-乙醯基大豆異黃酮(genistin)、木質素黃酮(daidzein)、大豆苷(daidzin)、6''-O-丙二醯基大豆苷(daidzin)、6''-O-乙醯基大豆異黃酮(genistin)、黃豆素黃酮(glycitein)、黃豆黃苷(glycitin)、6''-O-丙二醯基黃豆黃苷(glycitin)、與 6-O-乙醯基黃豆黃苷。

【0214】 當藉由改良原料藥產品進行改善時，該原料藥產品之改良可為(但不限於)選自下列所組成群之原料藥產品改良：

- (a) 形成鹽；
- (b) 製成均質性結晶結構；
- (c) 製成純異構物；
- (d) 提高純度；
- (e) 使用降低殘留溶劑含量製法；及
- (f) 使用降低重金屬含量製法。

【0215】 當藉由使用稀釋劑進行改善時，該稀釋劑可為(但不限於)選自下列所組成群之稀釋劑：

- (a) 乳液；
- (b) 二甲亞砜(DMSO)；

- (c) N-甲基甲醯胺 (NMF)
- (d) DMF；
- (e) 乙醇；
- (f) 苯甲基醇；
- (g) 含右旋糖之注射用水；
- (h) 蓖麻油聚氧乙烯醚(Cremophor)；
- (i) 環糊精；及
- (j) PEG。

【0216】 當藉由使用溶劑系統進行改善時，該溶劑系統可為(但不限於)選自下列所組成群之溶劑系統：

- (a) 乳液；
- (b) 二甲亞砷(DMSO)；
- (c) N-甲基甲醯胺 (NMF)
- (d) DMF；
- (e) 乙醇；
- (f) 苯甲基醇；
- (g) 含右旋糖之注射用水；
- (h) 蓖麻油聚氧乙烯醚(Cremophor)；
- (i) 環糊精；及
- (j) PEG。

【0217】 當藉由使用賦形劑進行改善時，該賦形劑可為(但不限於)選自下列所組成群之賦形劑：

- (a) 甘露糖醇；
- (b) 白蛋白；

- (c) EDTA ；
- (d) 亞硫酸氫鈉 ；
- (e) 苯甲基醇 ；
- (f) 碳酸鹽緩衝劑 ； 及
- (g) 磷酸鹽緩衝劑 。

【0218】 當藉由使用劑型進行改善時，該劑型可為(但不限於)選自下列所組成之劑型：

- (a) 錠劑 ；
- (b) 膠囊 ；
- (c) 局部用凝膠 ；
- (d) 局部用乳霜 ；
- (e) 貼布 ；
- (f) 栓劑 ； 及
- (g) 凍乾劑量填充劑 。

【0219】 呈錠劑、膠囊、與局部用凝膠、局部用乳霜或栓劑之醫藥組成物之調配物係於所屬技術領域中所習知且已揭示於例如：Griffin 等人之美國專利申請案公告案號 2004/0023290，其以引用之方式併入本文中。

【0220】 呈貼布之醫藥組成物調配物，如穿皮式貼布，係於所屬技術領域中所習知且已揭示於例如：Eros 等人之美國專利案案號 7,728,042，其以引用之方式併入本文中。

【0221】 凍乾劑量填充劑亦係於所屬技術領域中所習知。適用於二-脫水半乳糖醇與其衍生物及二乙醯基二脫水

半乳糖醇與其衍生物之一種常用於製備彼等凍乾劑量填充劑之方法包括下列步驟：

(1) 由藥物溶解於預冷至 10°C 以下之注射用水中。使用冷的注射用水稀釋至終體積，產生 40 mg/mL 溶液。

(2) 該大批溶液通過 0.2- μ m 濾紙過濾至無菌條件下之接收容器中。該配方物與過濾應在 1 小時內完成。

(3) 填充標稱 1.0 mL 過濾溶液至無菌條件下之控制目標範圍之無菌玻璃瓶中。

(4) 填充後，所有小瓶加上橡皮蓋，插至「冷凍乾燥位置」，並送至預冷之冷凍乾燥機中。冷凍乾燥機之棚板溫度設定在 +5°C，保持 1 小時；然後調整棚板溫度至 -5°C，保持 1 小時，打開冷凝器，設定在 -60°C。

(5) 然後冷凍瓶子至 30°C 或以下，並保持至少 3 小時，典型地，4 小時。

(6) 然後打開真空，調整棚板溫度至 -5°C，初次乾燥進行 8 小時；再度調整棚板溫度至 -5°C，進行乾燥至少 5 小時。

(7) 在打開冷凝器(設定 -60°C)及真空後開始二次乾燥。在二次乾燥時，棚板溫度控制在 +5°C 持續 1 至 3 小時，典型地，1.5 小時，然後於 25°C 下 1 至 3 小時，典型地，1.5 小時，最後於 35-40°C，至少 5 小時，典型地，9 小時，或直到產物完全乾燥為止。

(8) 使用過濾之惰性氣體(例如：氮氣)打破真空。於真空乾燥器中加上瓶塞。

(9) 從冷凍乾燥器中取出瓶子，使用鋁密封蓋密封。目視檢查所有瓶子，並標上核准之標籤。

【0222】 當藉由使用劑量套組及包裝進行改善時，該劑量套組及包裝可為(但不限於)：選自下列所組成群之劑量套組及包裝：使用茶色樣本瓶遮光，及使用具有特定塗層之瓶塞改善貨架安定性。

【0223】 當藉由使用藥物傳送系統進行改善時，該藥物傳送系統可為(但不限於)選自下列所組成群之藥物傳送系統：

- (a) 奈米晶體；
- (b) 生物消解性聚合物；
- (c) 脂質體；
- (d) 緩慢釋放型注射用凝膠；及
- (e) 微小球。

【0224】 奈米晶體已說明於 Hovey 等人之美國專利案案號 7,101,576，其以引用之方式併入本文中。

【0225】 生物消解性聚合物已說明於頒與 Okumu 等人之美國專利案案號 7,318,931，其以引用之方式併入本文中。當生物消解性聚合物置入生物體時即會分解，可測得聚合物分子量隨時間下降。可採用各種不同方法測定聚合物分子量，包括分子大小篩析層析法(SEC)，一般係以重量平均或數量平均分子量表示。當聚合物在 pH 7.4 與溫度 37°C 之磷酸鹽緩衝生理食鹽水(PBS)中時，由 SEC 測得其重量平均分子量在 6 個月內降低至少 25%時，即係具生物消

解性。適用之生物消解性聚合物包括聚酯類，如：聚(己內酯)、聚(乙醇酸)、聚(乳酸)、與聚(羥基丁酸酯)；聚酸酐，如：聚(己二酸酐)及聚(馬來酸酐)；聚二噁烷酮；聚胺；聚醯胺；聚胺基甲酸酯；聚酯醯胺；聚原酸酯；聚縮醛；聚縮酮；聚碳酸酯；聚原碳酸酯；聚偶磷氮(polyphosphazene)；聚(蘋果酸)；聚(胺基酸)；聚乙烷基吡咯烷酮；聚(甲基乙烷基醚)；聚(伸烷基草酸酯)；聚(伸烷基琥珀酸酯)；聚羥基纖維素；幾丁質；殼聚糖；及其共聚物與混合物。

【0226】 脂質體為習知之藥物傳送媒劑(vehicle)。脂質體製法已說明於 Weng 等人之歐洲專利申請案公告案號 EP 1332755，其以引用之方式併入本文中。

【0227】 緩慢釋放型注射用凝膠係於所屬技術領域中所習知且說明於例如：B. Jeong 等人之“Drug Release from Biodegradable Injectable Thermosensitive Hydrogel of PEG-PLGA-PEG Triblock Copolymers,” J. Controlled Release 63: 155-163 (2000)，其以引用之方式併入本文中。

【0228】 使用微小球傳送藥物係於所屬技術領域中所已知且已揭示於例如：H. Okada & H. Taguchi 之“Biodegradable Microspheres in Drug Delivery,” Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Sys. 12: 1-99 (1995)，其以引用之方式併入本文中。

【0229】 當藉由使用藥物接合型式進行改善時，該藥物接合型式可為(但不限於)選自下列所組成群之藥物接合型式：

- (a) 聚合物系統；
- (b) 聚丙交酯；
- (c) 聚乙交酯；
- (d) 胺基酸；
- (e) 肽；及
- (f) 多價連接基。

【0230】聚丙交酯接合物係於所屬技術領域中所習知且說明於例如：R. Tong & C. Cheng 之 “Controlled Synthesis of Camptothecin-Polylactide Conjugates and Nanoconjugates,” *Bioconjugate Chem.* 21: 111-121 (2010)，其以引用之方式併入本文中。

【0231】聚乙交酯接合物亦係於所屬技術領域中所已知且說明於例如：Elmaleh 等人之 PCT 專利申請案公開案號 WO 2003/070823，其以引用之方式併入本文中。

【0232】多價連接基係於所屬技術領域中所習知且說明於例如：Silva 等人之美國專利申請案公開案號 2007/0207952，其以引用之方式併入本文中。例如：多價連接基可包含可與反應性半胱胺酸反應之親硫基，及可以讓複數個生物活性部份基團附接在連接基上之多重親核性基團(如：NH 或 OH)或親電子性基團(如：活化酯)。

【0233】適合交聯許多官能基組合之試劑係於所屬技術領域中所習知。例如：親電子性基團可與許多官能基反應，包括彼等存在於蛋白質或多肽中者。各種不同反應性胺基酸與親電子物之組合係於所屬技術領域中所習知，並

且可以使用。例如：包含硫醇基之 N 末端半胱胺酸可與鹵素或馬來醯亞胺反應。已知硫醇基團對許多偶合劑(如：烷基鹵化物、鹵乙醯基衍生物、馬來醯亞胺、氮雜環丙烷、丙烯醯基衍生物)、芳化劑(如：芳基鹵化物)，等等具有反應性。彼等說明於 G. T. Hermanson 之 “Bioconjugate Techniques” (Academic Press, San Diego, 1996), pp.

146-150，其以引用之方式併入本文中。半胱胺酸殘基之反應性可藉由適當選擇相鄰胺基酸殘基來優化。例如：與半胱胺酸殘基相鄰之組胺酸殘基會提高半胱胺酸殘基之反應性。反應性胺基酸與親電子性試劑之其他組合係於所屬技術領域中所習知。例如：馬來醯亞胺可與胺基(如：離胺酸側鏈之 ϵ -胺基)反應，特別在較高 pH 範圍下。芳基鹵化物亦會與彼等胺基反應。鹵乙醯基衍生物會與組胺酸之咪唑基側鏈氮、甲硫胺酸之側鏈硫醚基、及離胺酸側鏈之 ϵ -胺基反應。許多會與離胺酸側鏈之 ϵ -胺基反應之其他親電子性試劑係於所屬技術領域中所已知，包括(但不限於)：異硫氰酸酯、異氰酸酯、醯基疊氮化物、N-羥基琥珀醯亞胺酯、磺醯基氯化物、環氧化物、環氧乙烷、碳酸酯類，亞胺基酯類、碳化二亞胺類、與酸酐。彼等說明於 G.T.

Hermanson 之 “Bioconjugate Techniques” (Academic Press, San Diego, 1996), pp. 137-146，其以引用之方式併入本文中。此外，已知會與羧酸酯(如：天冬胺酸酯及麩胺酸酯)側鏈反應之親電子性試劑為如：二偶氮烷類及二偶氮乙醯基化合物、羰基二咪唑、與碳化二亞胺類。彼等說明於 G.

T. Hermanson 之 "Bioconjugate Techniques" (Academic Press, San Diego, 1996), pp. 152-154, 其以引用之方式併入本文中。此外, 已知會與羥基(如: 彼等絲胺酸與蘇胺酸之側鏈上之羥基)反應之親電子性試劑包括反應性鹵烷衍生物。彼等說明於 G. T. Hermanson 之 "Bioconjugate Techniques" (Academic Press, San Diego, 1996), pp. 154-158, 其以引用之方式併入本文中。另一項替代具體實施例中, 親電子物與親核物(亦即會與親電子物反應之分子)之相對位置反轉, 因此蛋白質之胺基酸殘基具有會與親核物反應之親電子性基團, 並可靶向其中包括親核性基團之分子。其包括如上述醛(親電子物)與羥基胺(親核物)之反應, 但不受彼等反應限制、可使用其他基團作為親電子物及親核物。合適之基團係有機化學上習知, 不需要進一步詳細說明。

【0234】用於交聯之其他反應性基團組合係於所屬技術領域中所習知。例如: 胺基可與異硫氰酸酯、異氰酸酯、醯基疊氮化物、N-羥基琥珀醯亞胺(NHS)酯、磺醯基氯化物、醛類、乙二醛、環氧化物、環氧乙烷、碳酸酯類、烷化劑、亞胺基酯類、碳化二亞胺類、及酸酐反應。硫醇基團可與鹵乙醯基或烷基鹵化物衍生物、馬來醯亞胺、氮雜環丙烷、丙烯醯基衍生物、醯化劑反應, 或其他藉由氧化反應及形成混合二硫化物之硫醇基團。羧基可與二偶氮烷類、二偶氮乙醯基化合物、羧基二咪唑、碳化二亞胺類反應。羥基可與環氧化物、環氧乙烷、羧基二咪唑、N,N'-二琥珀醯亞胺碳酸酯、N-羥基琥珀醯亞胺基氯甲酸酯、過

碘酸鹽(用於氧化反應)、烷基鹵素、或異氰酸酯反應。醛與酮基團可與肼類、形成席夫鹼之試劑、及其他用於還原性胺化反應或曼尼希(Mannich)縮合反應之基團反應。又其他適合交聯反應之基團係於所屬技術領域中所習知者。彼等交聯試劑及反應已說明於 G.T. Hermanson 之

“Bioconjugate Techniques” (Academic Press, San Diego, 1996), 其以引用之方式併入本文中。

【0235】 當藉由使用化合物類似物進行改善時，該化合物類似物可為(但不限於)選自下列所組成群之化合物類似物：

(a) 改變側鏈以提高或降低親脂性；

(b) 添加額外化學官能基，以改變選自下列所組成群之性質：反應性、電子親和性、與結合能力；及

(c) 改變鹽型

【0236】 當藉由使用前藥系統進行改善時，該前藥系統可為(但不限於)選自下列所組成群之前藥系統：

(a) 使用酵素敏感性酯；

(b) 使用二聚物；

(c) 使用席夫鹼(Schiff base)；

(d) 使用吡哆醛複合物；及

(e) 使用咖啡因複合物。

【0237】 前藥系統之用法已說明於 T. Järvinen 等人之 “Design and Pharmaceutical Applications of Prodrugs” , Drug Discovery Handbook (S.C. Gad, ed., Wiley-Interscience,

Hoboken, NJ, 2005), ch. 17, pp. 733-796，其以引用之方式併入本文中。此公開文獻使用酵素敏感性酯作為前藥。以二聚物作為前藥之用法已說明於 Allegretti 等人之美國專利案案號 7,879,896，其以引用之方式併入本文中。肽類於前藥中之用法已說明於 S. Prasad 等人之 “Delivering Multiple Anticancer Peptides as a Single Prodrug Using Lysyl-Lysine as a Facile Linker,” J. Peptide Sci. 13: 458-467 (2007)，其以引用之方式併入本文中。以席夫鹼作為前藥之用法已說明於美國專利案案號 7,619,005(頒與 Epstein 等人)，其以引用之方式併入本文中。以咖啡因複合物作為前藥之用法已說明於 Unger 等人之美國專利案案號 6,443,898，其以引用之方式併入本文中。

【0238】 當藉由使用多重藥物系統進行改善時，該多重藥物系統可為(但不限於)選自下列所組成群之多重藥物系統：

- (a) 使用多重抗藥性抑制劑；
- (b) 使用專一性抗藥性抑制劑；
- (c) 使用選擇性酵素之專一性抑制劑；
- (d) 使用訊號轉導抑制劑；
- (e) 使用修補抑制作用；及
- (f) 使用沒有重疊副作用之拓撲異構酶抑制劑。

【0239】 多重抗藥性抑制劑說明於美國專利案案號 6,011,069(頒與 Inomata 等人)，其以引用之方式併入本文中。

【0240】 專一性抗藥性抑制劑說明於 T. Hideshima 等人之 “The Proteasome Inhibitor PS-341 Inhibits Growth, Induces Apoptosis, and Overcomes Drug Resistance in Human Multiple Myeloma Cells,” *Cancer Res.* 61: 3071-3076 (2001)，其以引用之方式併入本文中。

【0241】 修補抑制作用已說明於 N.M. Martin 之 “DNA Repair Inhibition and Cancer Therapy,” *J. Photochem. Photobiol. B* 63: 162-170 (2001)，其以引用之方式併入本文中。

【0242】 當藉由加強生物醫療性進行改善時，可作為增敏劑/增益劑，組合使用醫療劑或技術來加強生物醫療性，其可為選自下列所組成群之醫療劑或技術：

- (a) 細胞素；
- (b) 淋巴激素；
- (c) 醫療性抗體；
- (d) 反義療法；
- (e) 基因療法；
- (f) 核酶；
- (g) RNA 干擾；及
- (h) 疫苗。

【0243】 反義療法說明於例如：B. Weiss 等人之 “Antisense RNA Gene Therapy for Studying and Modulating Biological Processes,” *Cell. Mol. Life Sci.* 55: 334-358 (1999)，其以引用之方式併入本文中。

【0244】核酶說明於例如：S. Pascolo 之 “RNA-Based Therapies” ，述於 Drug Discovery Handbook (S.C. Gad, ed., Wiley-Interscience, Hoboken, NJ, 2005), ch.27, pp. 1273-1278，其以引用之方式併入本文中。

【0245】RNA 干擾說明於例如：S. Pascolo 之 “RNA-Based Therapies” ，述於 Drug Discovery Handbook (S.C. Gad, ed., Wiley-Interscience, Hoboken, NJ, 2005), ch.27, pp. 1278-1283，其以引用之方式併入本文中。

【0246】如上述，典型地，癌症疫苗係基於對出現在癌症細胞但未出現在正常細胞之蛋白質或蛋白質群之免疫反應。癌症疫苗包括用於轉移性激素頑抗性攝護腺癌症之 Provenge，用於腎臟癌之 Oncophage，用於肺癌之 CimaVax-EGF，用於表現 Her2/neu 之癌症(如：乳癌、結腸癌、膀胱癌、與卵巢癌)之 MOBILAN、Neuvence，用於乳癌之 Stimuvax，等等。癌症疫苗已說明於如上述文獻 S. Pejawar-Gaddy & O. Finn (2008)。

【0247】當作為增敏劑/增益劑，組合使用醫療性抗體來加強生物醫療性時，該醫療性抗體可為(但不限於)選自下列所組成群之醫療性抗體：貝伐珠單抗 (bevacizumab)(安維汀(Avastin))、利妥昔單抗(rituximab)(利妥昔(Rituxan))、曲妥珠單抗(trastuzumab) (賀癌平(Herceptin))、與西妥昔單抗(cetuximab)(爾必得舒(Erbitux))。

【0248】當藉由調控生物醫療性抗性進行改善時，該

生物醫療性抗性調控法可針對(但不限於)對抗 NSCLC 對選自下列所組成群之醫療劑或技術之抗性：

- (a) 生物反應調節劑；
- (b) 細胞素；
- (c) 淋巴激素；
- (d) 醫療性抗體；
- (e) 反義療法；
- (f) 基因療法；
- (g) 核酶；
- (h) RNA 干擾；及
- (i) 疫苗。

【0249】 當利用生物醫療性抗性之調控對抗腫瘤對醫療性抗體之抗性時，該醫療性抗體可為(但不限於)選自下列所組成群之醫療性抗體：貝伐珠單抗(bevacizumab)(安維汀(Avastin))、利妥昔單抗(rituximab)(利妥昔(Rituxan))、曲妥珠單抗(trastuzumab)(賀癌平(Herceptin))、與西妥昔單抗(cetuximab)(爾必得舒(Erbitux))。

【0250】 當藉由加強放射療法進行改善時，該加強放射療法可為(但不限於)選自下列所組成群之放射療法加強劑或技術：

- (a) 缺氧細胞增敏劑；
- (b) 放射增敏劑/保護劑；
- (c) 光增敏劑；
- (d) 放射修補抑制劑；

- (e) 硫醇消耗劑；
- (f) 血管靶向劑；
- (g) DNA 修補抑制劑；
- (h) 放射性粒子；
- (i) 放射性核種；
- (j) 放射性標記抗體；及
- (k) 體內放射治療(brachytherapy)。

【0251】經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)可以組合使用放射法，用於治療 NSCLC 或用於治療卵巢癌。

【0252】 缺氧細胞增敏劑已說明於 C.C. Ling 等人之 “The Effect of Hypoxic Cell Sensitizers at Different Irradiation Dose Rates,” Radiation Res. 109: 396-406 (1987)，其以引用之方式併入本文中。放射增敏劑已說明於 T.S. Lawrence 之 “Radiation Sensitizers and Targeted Therapies,” Oncology 17 (Suppl. 13) 23-28 (2003)，其以引用之方式併入本文中。放射保護劑已說明於 S.B. Vuyyuri 等人之 “Evaluation of D-Methionine as a Novel Oral Radiation Protector for Prevention of Mucositis,” Clin. Cancer Res. 14: 2161-2170 (2008)，其以引用之方式併入本文中。光增敏劑已說明於 R.R. Allison & C.H. Sibata 之 “Oncologic Photodynamic Therapy Photosensitizers: A Clinical Review,” Photodiagnosis Photodynamic Ther. 7: 61-75 (2010)，其以引用之方式併入本文中。放射修補抑制

劑與 DNA 修補抑制劑已說明於 M. Hingorani 等人之

“Evaluation of Repair of Radiation-Induced DNA Damage Enhances Expression from Replication-Defective Adenoviral Vectors,” *Cancer Res.* 68: 9771-9778 (2008)，其以引用之方式併入本文中。硫醇消耗劑已說明於 K.D. Held 等人之

“Postirradiation Sensitization of Mammalian Cells by the Thiol-Depleting Agent Dimethyl Fumarate,” *Radiation Res.* 127: 75-80 (1991)，其以引用之方式併入本文中。血管靶向劑已說明於 A.L. Seynhaeve 等人之 “Tumor Necrosis Factor α Mediates Homogeneous Distribution of Liposomes in Murine Melanoma that Contributes to a Better Tumor Response,” *Cancer Res.* 67: 9455-9462 (2007)。如上述，採用放射療法來治療 NSCLC，因此加強放射療法對此惡性病具有重要性。

【0253】 當採用新穎作用機轉進行改善時，該新穎作用機轉可為(但不限於)與選自下列所組成群之標靶或機轉進行醫療性交互作用之新穎作用機轉：

- (a) 聚-ADP 核糖聚合酶之抑制劑；
- (b) 影響脈管結構或血管舒張之藥劑；
- (c) 靶向致癌性之藥劑；
- (d) 訊號轉導抑制劑；
- (e) EGFR 抑制作用；
- (f) 蛋白質激酶 C 抑制作用；
- (g) 磷脂酶 C 調降；

- (h) Jun 調降；
- (i) 組蛋白基因；
- (j) VEGF；
- (k) 鳥胺酸脫羧基酶；
- (l) 泛素 C；
- (m) Jun D；
- (n) v-Jun；
- (o) GPCR；
- (p) 蛋白質激酶 A；
- (q) 除了蛋白質激酶 A 以外之蛋白質激酶；
- (r) 攝護腺特異性基因；
- (s) 端粒酶；
- (t) 組蛋白脫乙酰酶；及
- (u) 酪胺酸激酶抑制劑。

【0254】 EGFR 抑制作用已說明於 G. Giaccone & J.A. Rodriguez 之 “EGFR Inhibitors: What Have We Learned from the Treatment of Lung Cancer,” Nat. Clin. Pract. Oncol. 11: 554-561 (2005)，其以引用之方式併入本文中。蛋白質激酶 C 抑制作用已說明於 H.C. Swannie & S.B. Kaye 之 “Protein Kinase C Inhibitors,” Curr. Oncol. Rep. 4: 37-46 (2002)，其以引用之方式併入本文中。磷脂酶 C 調降作用已說明於 A.M. Martelli 等人之 “Phosphoinositide Signaling in Nuclei of Friend Cells: Phospholipase C β Downregulation Is Related to Cell Differentiation,” Cancer Res. 54: 2536-2540

(1994)，其以引用之方式併入本文中。Jun(明確言之 c-Jun)之調降作用已說明於 A. A. P. Zada 等人之 “Downregulation of c-Jun Expression and Cell Cycle Regulatory Molecules in Acute Myeloid Leukemia Cells Upon CD44 Ligation,” *Oncogene* 22: 2296-2308 (2003)，其以引用之方式併入本文中。組蛋白基因作為醫療性干預法之角色已說明於 B. Calabretta 等人之 “Altered Expression of G1-Specific Genes in Human Malignant Myeloid Cells,” *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83: 1495-1498 (1986)。VEGF 作為醫療性干預標靶之角色已說明於 A. Zielke 等人之 “VEGF-Mediated Angiogenesis of Human Pheochromocytomas Is Associated to Malignancy and Inhibited by anti-VEGF Antibodies in Experimental Tumors,” *Surgery* 132: 1056-1063 (2002)，其以引用之方式併入本文中。鳥胺酸脫羧基酶作為醫療性干預標靶之角色已說明於 J.A. Nilsson 等人之 “Targeting Ornithine Decarboxylase in Myc-Induced Lymphomagenesis Prevents Tumor Formation,” *Cancer Cell* 7: 433-444 (2005)，其以引用之方式併入本文中。泛素 C 作為醫療性干預標靶之角色已說明於 C. Aghajanian 等人之 “A Phase I Trial of the Novel Proteasome Inhibitor PS341 in Advanced Solid Tumor Malignancies,” *Clin. Cancer Res.* 8: 2505-2511 (2002)，其以引用之方式併入本文中。Jun D 作為醫療性干預標靶之角色已說明於 M.M. Caffarel 等人之 “JunD Is Involved in the Antiproliferative Effect of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol on

Human Breast Cancer Cells,” *Oncogene* 27: 5033-5044 (2008)，其以引用之方式併入本文中。v-Jun 作為醫療性干預標靶之角色已說明於 M. Gao 等人之 “Differential and Antagonistic Effects of v-Jun and c-Jun,” *Cancer Res.* 56: 4229-4235 (1996)，其以引用之方式併入本文中。蛋白質激酶 A 作為醫療性干預標靶之角色已說明於 P.C. Gorge 等人之 “Elevation of Protein Kinase A and Protein Kinase C in Malignant as Compared With Normal Breast Tissue,” *Eur. J. Cancer* 12: 2120-2126 (1996)，其以引用之方式併入本文中。端粒酶作為醫療性干預標靶之角色已說明於 E.K. Parkinson 等人之 “Telomerase as a Novel and Potentially Selective Target for Cancer Chemotherapy,” *Ann. Med.* 35: 466-475 (2003)，其以引用之方式併入本文中。組蛋白脫乙酰酶作為醫療性干預標靶之角色已說明於 A. Melnick & J.D. Licht 之 “Histone Deacetylases as Therapeutic Targets in Hematologic Malignancies,” *Curr. Opin. Hematol.* 9: 322-332 (2002)，其以引用之方式併入本文中。

【0255】當藉由使用選擇性標靶細胞群體醫療法進行改善時，選擇性標靶細胞群體醫療法之用法可為(但不限於)選自下列所組成群組之用法：

- (a) 使用對抗放射敏感性細胞；
- (b) 使用對抗放射抗性細胞；及
- (c) 使用對抗能量消耗細胞。

【0256】亦可藉由使用經取代之己糖醇衍生物，組合

使用游離輻射進行改善。

【0257】當藉由使用抵消骨髓抑制性作用之藥劑進行改善時，該抵消骨髓抑制性作用之藥劑可為(但不限於)：二硫代胺甲酸酯。

【0258】美國專利案案號 5,035,878(頒與 Borch 等人，其以引用之方式併入本文中)揭示二硫代胺甲酸酯用於治療骨髓抑制性；該二硫代胺甲酸酯為如式 $R^1R^2NCS(S)M$ 或 $R^1R^2NCSS-SC(S)NR^3R^4$ 之化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、與 R^4 相同或相異，及 R^1 、 R^2 、 R^3 、與 R^4 為脂系、環脂系、或雜環脂系基團，其係未經取代或經經基取代；或其中 R^1 及 R^2 中之一及 R^3 及 R^4 中之一可為氫；或其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、與 R^4 與經一對 R 基團取代之氮原子共同為 5-員或 6-員 N-雜環，其為脂系或穿插一個環氧或第二個環氮之脂系，及 M 為氫或一當量之醫藥上可接受之陽離子，此時其餘分子為帶負電荷。

【0259】美國專利案案號 5,294,430(頒與 Borch 等人，其以引用之方式併入本文中)揭示用於治療骨髓抑制性之其他二硫代胺甲酸酯。一般而言，彼等為式(D-I)化合物：



其中：

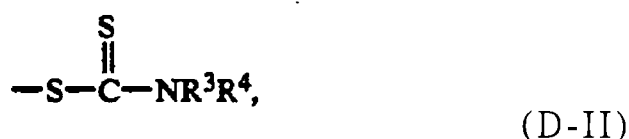
(i) R^1 及 R^2 為相同或相異之 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、或 C_5 - C_6 雜環烷基；或

(ii) R^1 及 R^2 中之一(但不可同時)可為 H；或

(iii) R^1 及 R^2 可與氮原子共同形成 5-員或 6-員 N-雜環，其為脂系或穿插一個環氧或第二個環氮之脂系；及

(iv) M 為氫或一當量之醫藥上可接受之陽離子，此時其餘分子則帶負電荷；或

(v) M 為如式 (D-II) 之部份基團：

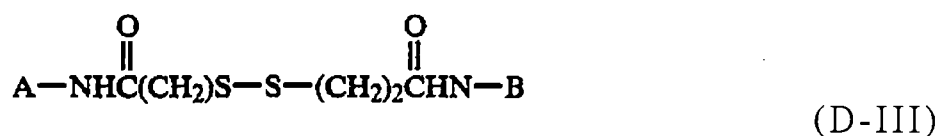


其中 R^3 及 R^4 係如 R^1 及 R^2 之相同定義。其中該如式 (D-I) 定義之基團為陰離子，陽離子可為銨陽離子或可衍生自單價或二價金屬，如：鹼金屬或鹼土金屬，如： Na^+ 、 K^+ 、或 Zn^{+2} 。以二硫代胺甲酸為例，如式 (D-I) 定義之基團係連接可離子化之氫原子；典型地，該氫原子會在高於約 5.0 之 pH 下解離。可使用之二硫代胺甲酸酯為：N-甲基, N-乙基二硫代胺甲酸酯、六亞甲基二硫代胺甲酸、二 (β -羥基乙基) 二硫代胺甲酸鈉、各種不同二丙基、二丁基及二戊基二硫代胺甲酸酯、N-甲基, N-環丁基甲基二硫代胺甲酸鈉、N-烯丙基-N-環丙基甲基二硫代胺甲酸鈉、環己基戊基二硫代胺甲酸酯、二苯甲基-二硫代胺甲酸酯、二亞甲基-二硫代胺甲酸鈉、各種不同五亞甲基二硫代胺甲酸鹽、吡咯啉-N-二硫代胺甲酸鈉、哌啶-N-二硫代胺甲酸鈉、嗎啉-N-二硫代胺甲酸鈉、 α -糠基二硫代胺甲酸酯及咪唑啉二硫代胺甲酸酯。另一種替代物為其中式 (D-I) 之 R^1 經經基取代，或較佳為經

(雙至五)聚羥基取代之至多 6 個碳原子之低碳數烷基。例如： R^1 可為 $HO-CH_2-CHOH-CHOH-CHOH-CHOH-CH_2-$ 。彼等化合物中， R^2 可為 H 或低碳數烷基(未經取代或經一個或多個羥基取代)。當 R^2 為 H、甲基、或乙基時，可使立體性問題降至最低。因此，此類特別佳化合物為 N-甲基-葡萄糖胺二硫代胺甲酸鹽，彼等鹽類之最佳陽離子為鈉或鉀。其他較佳二硫代胺甲酸鹽包括鹼金屬或鹼土金屬鹽類，其中該陰離子為二-正丁基二硫代胺甲酸根、二-正丙基二硫代胺甲酸根、五亞甲基二硫代胺甲酸根、或四亞甲基二硫代胺甲酸根。

【0260】當藉由使用提高該經取代之己糖醇通過血腦障壁之能力以治療 NSCLC 或卵巢癌之腦轉移之製劑進行改善時，該提高經取代之己糖醇通過血腦障壁之能力之製劑可為選自下列所組成群之製劑：

(a) 如式 (D-III) 結構之嵌合性肽：



其中：(A)A 為體抑素(somatostatin)、促甲狀腺激素釋放激素(TRH)、血管增壓素、 α 干擾素、腦內啡、胞壁醯二肽或 ACTH 4-9 類似物；及(B)B 為胰島素、IGF-I、IGF-II、運鐵蛋白、陽離子化(鹼性)白蛋白或泌乳素；或如式 (D-III) 結構之嵌合性肽，其中該 A 與 B 之間之二硫接合橋鏈經如小分子式 (D-III(a)) 橋鏈置換：

A-NH(CH₂)₂S-S-B (可裂解之連接基)

(D-III(a)) ,

其中該橋鏈係使用半胱胺及 EDAC 作為橋鏈劑形成橋鏈；或如式(D-III)結構之嵌合性肽，其中該 A 與 B 之間之二硫接合橋鏈經如小分子式(D-III(b)) 橋鏈置換：

A-NH=CH(CH₂)₃CH=NH-B (不可裂解之連接基)

(D-III(b)) ,

其中該橋鏈係使用戊二醛作為橋鏈劑形成；

(b) 包含抗生物素蛋白或抗生物素蛋白融合蛋白質鍵結生物素基化之經取代之己糖醇衍生物形成抗生物素蛋白-生物素製劑複合物之組成物，其中包括選自下列所組成群之蛋白質：胰島素、運鐵蛋白、抗受體單株抗體、陽離子化蛋白質、與凝集素；

(c) 中性脂質體，其係經聚乙二醇基化，且併入該經取代之己糖醇衍生物，其中該聚乙二醇股與至少一種可轉運之肽或靶向劑接合；

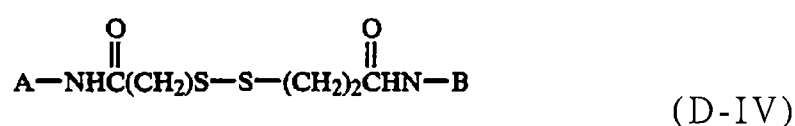
(d) 擬人化鼠類抗體，其會與透過抗生物素蛋白-生物素連接基連接該經取代之己糖醇衍生物之人類胰島素受體結合；及

(e) 融合蛋白質，其包含第一節段與第二節段：第一節段包含抗體之可變區，其可辨識細胞表面上之抗原，在與抗體之可變區結合後進行抗體-受體-調節之內噬作用，並視需要進一步包含抗體恆定區之至少一個功能域；及第二節段包含選自下列所組成群之蛋白質功能域：抗生

物素蛋白、抗生物素蛋白突變蛋白、經化學修飾之抗生物素蛋白衍生物、鏈黴抗生物素蛋白、鏈黴抗生物素蛋白突變蛋白、與經化學修飾之鏈黴抗生物素蛋白衍生物，其中該融合蛋白質利用共價鏈結連接該經取代之己糖醇與生物素。

【0261】 改善滲透血腦障壁能力之製劑揭示於 W.M. Pardridge 之 “The Blood-Brain Barrier: Bottleneck in Brain Drug Development,” NeuroRx 2: 3-14 (2005)，其以引用之方式併入本文中。

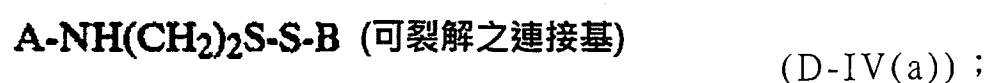
【0262】 其中一種此類製劑揭示於美國專利案案號 4,801,575 (頒與 Pardridge，其以引用之方式併入本文中)，其揭示用於傳送藥劑通過血腦障壁之嵌合性肽。彼等嵌合性肽包括如通式 (D-IV) 結構之肽：



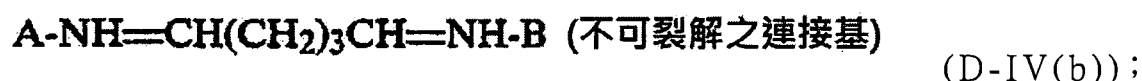
其中：

(i) A 為體抑素、促甲狀腺激素釋放激素 (TRH)、血管增壓素、 α 干擾素、腦內啡、胞壁醯二肽或 ACTH 4-9 類似物；及

(ii) B 為胰島素、IGF-I、IGF-II、運鐵蛋白、陽離子化(鹼性)白蛋白或泌乳素。再另一選項中，該 A 與 B 之間之二硫接合橋鏈經如小分子式 (D-IV(a)) 橋鏈置換：



如小分子式(D-III(a))之橋鏈係在使用半胱胺及 EDAC 作為橋鏈劑時形成。再另一選項中，A 與 B 之間之二硫接合橋鏈經如小分子式(D-IV(b))之橋鏈置換：



該如小分子式(D-III(b))之橋鏈係在使用戊二醛作為橋鏈劑時形成。

【0263】 美國專利案案號 6,287,792(頒與 Pardridge 等人，其以引用之方式併入本文中)揭示用於傳送藥劑通過血腦障壁之方法及組成物，其包含抗生物素蛋白或抗生物素蛋白融合蛋白質鍵結經生物素基化之製劑，形成抗生物素蛋白-生物素製劑複合物。該抗生物素蛋白融合蛋白質可包括蛋白質(如：胰島素或運鐵蛋白、抗受體單株抗體、陽離子化蛋白質、或凝集素)之胺基酸序列。

【0264】 美國專利案案號 6,372,250(頒與 Pardridge，其以引用之方式併入本文中)揭示使用脂質體傳送藥劑通過血腦障壁之方法及組成物。該脂質體為中性脂質體。中性脂質體之表面係經聚乙二醇基化。該聚乙二醇股與可轉運之肽或其他靶向劑接合。合適之靶向劑包括胰島素、運鐵蛋白，胰島素樣生長因子、或凝集素。或者，脂質體之表面可與 2 種不同可轉運肽接合，其中一種肽靶向內因性 BBB 受體，另一種靶向內因性 BCM(腦細胞血漿膜)肽。後者對腦內特定細胞(如：神經元、膠質細胞、周細胞、平滑肌細胞、或微膠細胞)具有專一性。靶向之肽可能為受體之

內因性肽配體、該內因性配體之類似物、或會與內因性配體之相同受體結合之擬似肽 MAb。可使用運鐵蛋白受體-專一性擬似肽之單株抗體作為可轉運肽。可使用針對人類胰島素受體之單株抗體作為可轉運肽。可用於接合血液障壁靶向劑與脂質體表面之接合劑可為任何習知之聚合性接合劑，如：鞘磷脂、聚乙二醇(PEG)或其他有機聚合物，以 PEG 較佳。脂質體較佳具有小於 200 奈米之直徑。以直徑在 50 與 150 奈米之間之脂質體較佳。尤其佳之脂質體或其他納米容器之外直徑為約 80 奈米。合適類型之脂質體係由中性磷脂製成，如：1-棕櫚醯基-2-油醯基-*sn*-甘油-3-磷酸膽鹼(POPC)、二磷脂醯基磷酸膽鹼、二硬脂醯基磷脂醯基乙醇胺(DSPE)、或膽固醇。該可轉運肽係依下列方式連接脂質體：由可轉運肽(如：胰島素或 HIRMAb)進行硫醇基化，並接合至一小部份 PEG 股頂端之馬來醯亞胺基團上；或由可轉運肽(如：運鐵蛋白或 TfRMAb)之表面羧基接合至具有羧基活化基團(如：N-甲基-N'-3(二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(EDAC))之 PEG 股之頂端上之醯肼(Hz)部份基團；由可轉運肽經硫醇基化，並利用二硫連接基接合至已與 N-琥珀醯亞胺 3-(2-吡啶基硫)丙酸酯(SPDP)反應之脂質體；或由可轉運肽利用抗生物素蛋白-生物素技術接合至脂質體表面，例如：由可轉運肽經過單生物素基化，並與附接在 PEG 股表面上之抗生物素蛋白或鏈黴抗生物素蛋白(SA)結合。

【0265】 美國專利案案號 7,388,079(頒與 Pardridge 等

人，其以引用之方式併入本文中)揭示使用與人類胰島素受體結合之擬人化鼠類抗體；該擬人化鼠類抗體可以透過抗生物素蛋白-生物素連接基連接要傳送之藥劑。

【0266】 美國專利案案號 8,124,095(頒與 Pardridge 等人，其以引用之方式併入本文中)揭示可以與內因性血腦障壁受體所介導之轉運系統結合之單株抗體，因此可以作為轉運醫療劑通過 BBB 之載體。單株抗體可為例如：專一性結合人類 BBB 上人類胰島素受體之抗體。

【0267】 Morrison 等人之美國專利申請案公開案號 2005/0085419(此文獻已以引用之方式併入本文中)揭示利用抗體-受體介導之內噬作用傳送各種不同藥劑至細胞之融合蛋白質，其包含第一節段與第二節段：第一節段包含抗體之可變區，其可辨識細胞表面上之抗原，在與抗體之可變區結合後進行抗體-受體-調節之內噬作用，並視需要進一步包含抗體恆定區之至少一個功能域；及第二節段包含選自下列所組成群之蛋白質功能域：抗生物素蛋白、抗生物素蛋白突變蛋白、經化學修飾之抗生物素蛋白衍生物、鏈黴抗生物素蛋白、鏈黴抗生物素蛋白突變蛋白、與經化學修飾之鏈黴抗生物素蛋白衍生物。典型地，該抗原為蛋白質。典型地，該細胞表面上之蛋白質抗原為受體，如：運鐵蛋白受體或胰島素受體。本發明亦包括納入融合蛋白質之抗體構築體，其係重鏈或輕鏈與互補之輕鏈或重鏈一起形成完整抗體分子。該醫療劑可為非蛋白質分子且可以共價連接生物素。

【0268】本發明另一態樣為使用經取代之己糖醇衍生物治療 NSCLC 或卵巢癌時，在低於最佳劑量下投藥藥物之療法中改善效力與/或降低副作用之組成物，其包含選自下列所組成群之替代選項：

(i) 醫療有效量之經修飾之經取代之己糖醇衍生物、或該經取代之己糖醇衍生物或經修飾之經取代之己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥，其中該經修飾之經取代之己糖醇衍生物、或該經取代之己糖醇衍生物或經修飾之經取代之己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥用於治療 NSCLC 或卵巢癌時，相較於未經修飾之經取代之己糖醇衍生物，具有提高之醫療性效力或降低之副作用；

(ii) 一種組成物，其包含：

(a) 醫療有效量之經取代之己糖醇衍生物、經修飾之經取代之己糖醇衍生物、或該經取代之己糖醇衍生物或經修飾之經取代之己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥；及

(b) 至少一種額外之醫療劑、接受化療增敏化之醫療劑、接受化療增效化之醫療劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑系統、藥物傳送系統、抵消骨髓抑制性作用之藥劑、或提高該經取代之己糖醇通過血腦障壁之能力之藥劑，其中該組成物用於治療 NSCLC 或卵巢癌時，相較於未經修飾之經取代之己糖醇衍生物，具有提高之醫療性效力或降低之副作用；

(iii) 納入劑型中之醫療有效量之經取代之己糖

醇衍生物、經修飾之經取代之己糖醇衍生物、或該經取代之己糖醇衍生物或經修飾之經取代之己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥，其中該納入劑型中之經取代之己糖醇衍生物、經修飾之經取代之己糖醇衍生物、或該經取代之己糖醇衍生物或經修飾之經取代之己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥用於治療 NSCLC 或卵巢癌時，相較於未經修飾之經取代之己糖醇衍生物，具有提高之醫療性效力或降低之副作用；

(iv) 納入劑量套組中並包裝之醫療有效量之經取代之己糖醇衍生物、經修飾之經取代之己糖醇衍生物、或該經取代之己糖醇衍生物或經修飾之經取代之己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥，其中該納入劑量套組中並包裝之經取代之己糖醇衍生物、經修飾之經取代之己糖醇衍生物、或該經取代之己糖醇衍生物或經修飾之經取代之己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥用於治療 NSCLC 或卵巢癌時，相較於未經修飾之經取代之己糖醇衍生物，具有提高之醫療性效力或降低之副作用；及

(v) 醫療有效量之經取代之己糖醇衍生物、經修飾之經取代之己糖醇衍生物、或該經取代之己糖醇衍生物或經修飾之經取代之己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥係經過原料藥產品改良，其中該經過原料藥產品改良之經取代之己糖醇衍生物、經修飾之經取代之己糖醇衍生物、或該經取代之己糖醇衍生物或經修飾之經取代之己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥用於治療 NSCLC 或卵巢

癌時，相較於未經修飾之經取代之己糖醇衍生物，具有提高之醫療性效力或降低之副作用。

【0269】 如上文所詳述，典型地，該未經修飾之經取代之己糖醇衍生物係選自下列所組成群：二脫水半乳糖醇、二脫水半乳糖醇之衍生物、二乙醯基二脫水半乳糖醇、二乙醯基二脫水半乳糖醇之衍生物、二溴衛矛醇、與二溴衛矛醇之衍生物。較佳係該未經修飾之經取代之己糖醇衍生物係二脫水半乳糖醇。

【0270】 另一選項中，根據本發明組成物用於治療 NSCLC 及卵巢癌二者時，具有提高之醫療性效力或降低之副作用。另一選項中，根據本發明組成物用於治療 NSCLC 時，具有提高之醫療性效力或降低之副作用。再另一選項中，根據本發明組成物用於治療卵巢癌時，具有提高之醫療性效力或降低之副作用。

【0271】 另一選項中，該組成物包含藥物組合，其包含：

- (i) 經取代之己糖醇衍生物；及
- (ii) 選自下列所組成群之額外醫療劑：
 - (a) 拓撲異構酶抑制劑；
 - (b) 偽核苷；
 - (c) 偽核苷酸；
 - (d) 胸苷酸合成酶抑制劑；
 - (e) 訊號轉導抑制劑；
 - (f) 順鉑、奧沙利鉑、或另一種鉑類似物；

- (g) 單官能烷化劑；
- (h) 雙官能烷化劑；
- (i) 損傷 DNA 之位點不同於二脫水半乳糖醇之烷化劑；
- (j) 抗微管蛋白劑；
- (k) 抗代謝物；
- (l) 小檗鹼；
- (m) 芹菜素；
- (n) 氨茶非特；
- (o) 秋水仙素或類似物；
- (p) 金雀異黃酮；
- (q) 依託泊苷；
- (r) 阿糖胞苷；
- (s) 喜樹鹼；
- (t) 長春花生物鹼；
- (u) 5-氟尿嘧啶；
- (v) 薑黃素；
- (w) NF- κ B 抑制劑；
- (x) 迷迭香酸；
- (y) 丙米腓；
- (z) 漢防己甲素；
 - (aa) 帝盟多；
 - (ab) VEGF 抑制劑；
 - (ac) 癌症疫苗；

- (ad) EGFR 抑制劑；
- (ae) 酪胺酸激酶抑制劑；
- (af) 聚(ADP-核糖)聚合酶 (PARP)抑制劑；及
- (ag) ALK 抑制劑。

【0272】上述說明之彼等額外藥劑可用於包括藥物組合併用該用於治療 NSCLC 或卵巢癌之經取代之己糖醇衍生物之組成物中。可包括在內之一種額外藥劑為已知具有對抗所治療癌症(NSCLC 或卵巢癌)之活性、在結構上與已知具有對抗所治療癌症型態之活性之化合物或化合物種類相關、或已知可調控已顯示可有效對抗所治療癌症型態之調控作用之途徑。本文所採用術語「調控」可包括活化或抑制所涉及之途徑，但典型地，係指抑制途徑。

【0273】當根據本發明組成物計畫用於治療卵巢癌時，包括在組成物中之藥物組合可包括如上述經取代之己糖醇衍生物併用具有對抗卵巢腫瘤之抗腫瘤活性之額外藥劑。彼等額外藥劑包括(但不限於)：太平洋紫杉醇、歐洲紫杉醇、順鉑、卡鉑、托泊替康、吉西他濱、博來黴素、依託泊苷、阿黴素(其可呈聚乙二醇化脂質體型使用)、泰莫西芬、立妥柔、奧拉帕尼、斯美替尼、mTOR 抑制劑、PI3 激酶抑制劑、與曲古菌素 A。

【0274】具有對抗 NSCLC 之抗腫瘤活性之額外藥劑係於所屬技術領域中所習知者。彼等額外藥劑可包括在包括醫療有效量之根據本發明藥物組合併用醫療有效量之如上述經取代之己糖醇衍生物之組成物中。該組成物之藥物

組合中可包括一種或超過一種彼等額外藥劑。彼等額外藥劑可包括在該組成物中，併用一或多種上述用於包括經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇或二乙醯基二脫水半乳糖醇)之藥物組合中活性對抗 NSCLC 之藥劑。彼等藥劑在本文中統稱為「具有對抗 NSCLC 活性之額外第二藥劑」。

【0275】具有對抗卵巢癌之抗腫瘤活性之額外藥劑係於所屬技術領域中所習知者。彼等額外藥劑可包括在包括醫療有效量之根據本發明藥物組合併用醫療有效量之如上述經取代之己糖醇衍生物之組成物中。該組成物之藥物組合中可包括一種或超過一種彼等額外藥劑。彼等額外藥劑可包括在該組成物中，併用一或多種上述用於包括經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇或二乙醯基二脫水半乳糖醇)之藥物組合中活性對抗卵巢癌之藥劑。彼等藥劑在本文中統稱為「具有對抗卵巢癌活性之額外第二藥劑」。

【0276】另一選項中，該組成物包含：

- (i) 經取代之己糖醇衍生物；及
- (ii) 選自下列所組成群之接受化療增敏化之醫療劑：
 - (a) 拓撲異構酶抑制劑；
 - (b) 偽核苷；
 - (c) 偽核苷酸；
 - (d) 胸苷酸合成酶抑制劑；
 - (e) 訊號轉導抑制劑；

- (f) 順鉑、奧沙利鉑、或另一種鉑類似物；
- (g) 烷化劑；
- (h) 抗微管蛋白劑；
- (i) 抗代謝物；
- (j) 小檗鹼；
- (k) 芹菜素；
- (l) 氨茶非特；
- (m) 秋水仙素或類似物；
- (n) 金雀異黃酮；
- (o) 依託泊苷；
- (p) 阿糖胞苷；
- (q) 喜樹鹼；
- (r) 長春花生物鹼；
- (s) 拓撲異構酶抑制劑；
- (t) 5-氟尿嘧啶；
- (u) 薑黃素；
- (v) NF- κ B 抑制劑；
- (w) 迷迭香酸；
- (x) 丙米腓；
- (y) 漢防己甲素；
- (z) 酪胺酸激酶抑制劑；
- (aa) EGFR 之抑制劑；及
- (ab) PARP 之抑制劑；

其中該經取代之己糖醇衍生物係作為化療增敏劑。

【0277】 再另一選項中，該組成物包含：

- (i) 經取代之己糖醇衍生物；及
- (ii) 選自下列所組成群之接受化療增效化之醫療劑：
 - (a) 拓樸異構酶抑制劑；
 - (b) 偽核苷；
 - (c) 偽核苷酸；
 - (d) 胸苷酸合成酶抑制劑；
 - (e) 訊號轉導抑制劑；
 - (f) 順鉑、奧沙利鉑、或一種鉑類似物；
 - (g) 烷化劑；
 - (h) 抗微管蛋白劑；
 - (i) 抗代謝物；
 - (j) 小檗鹼；
 - (k) 芹菜素；
 - (l) 氮芥非特；
 - (m) 秋水仙素或類似物；
 - (n) 金雀異黃酮；
 - (o) 依託泊苷；
 - (p) 阿糖胞苷；
 - (q) 喜樹鹼；
 - (r) 長春花生物鹼；
 - (s) 5-氟尿嘧啶；
 - (t) 薑黃素；
 - (u) NF- κ B 抑制劑；

- (v) 迷迭香酸；
- (w) 丙米腓；
- (x) 漢防己甲素；
- (y) 酪胺酸激酶抑制劑；
- (z) EGFR 之抑制劑；及
- (aa) PARP 之抑制劑；

其中該經取代之己糖醇衍生物係作用化療增效劑。

【0278】再另一選項中，該經取代之己糖醇衍生物係經過原料藥產品改良，其中該原料藥產品之改良係選自下列所組成群：

- (a) 形成鹽；
- (b) 製成均質性結晶結構；
- (c) 製成純異構物；
- (d) 提高純度；
- (e) 使用降低殘留溶劑含量製法；及
- (f) 使用降低殘留重金屬含量製法。

【0279】再另一選項中，該組成物包含經取代之己糖醇衍生物與稀釋劑，其中該稀釋劑係選自下列所組成群：

- (a) 乳液；
- (b) 二甲亞砜(DMSO)；
- (c) N-甲基甲醯胺 (NMF)
- (d) DMF；
- (e) 乙醇；
- (f) 苯甲基醇；

- (g) 含右旋糖之注射用水；
- (h) 蓖麻油聚氧乙烯醚(Cremophor) ；
- (i) 環糊精；及
- (j) PEG。

【0280】 再另一選項中，該組成物包含經取代之己糖醇衍生物與溶劑系統，其中該溶劑系統係選自下列所組成群：

- (a) 乳液；
- (b) 二甲亞砜(DMSO)；
- (c) N-甲基甲醯胺 (NMF)
- (d) DMF；
- (e) 乙醇；
- (f) 苯甲基醇；
- (g) 含右旋糖之注射用水；
- (h) 蓖麻油聚氧乙烯醚(Cremophor) ；
- (i) 環糊精；及
- (j) PEG。

【0281】 再另一選項中，該組成物包含經取代之己糖醇衍生物與賦形劑，其中該賦形劑係選自下列所組成群：

- (a) 甘露糖醇；
- (b) 白蛋白；
- (c) EDTA；
- (d) 亞硫酸氫鈉；
- (e) 苯甲基醇；

(f) 碳酸鹽緩衝劑；及

(g) 磷酸鹽緩衝劑。

【0282】 再另一選項中，該經取代之己糖醇衍生物係納入選自下列所組成群之劑型中：

(a) 錠劑；

(b) 膠囊；

(c) 局部用凝膠；

(d) 局部用乳霜；

(e) 貼布；

(f) 栓劑；及

(g) 凍乾劑量填充劑。

【0283】 再另一選項中，該經取代之己糖醇衍生物係納入選自：遮光之茶色樣本瓶及使用特別塗層之瓶蓋所組成群之劑量套組及包裝中，以改善貨架安定性。

【0284】 再另一選項中，該組成物包含經取代之己糖醇衍生物及選自下列所組成群之藥物傳送系統：

(a) 奈米晶體；

(b) 生物消解性聚合物；

(c) 脂質體；

(d) 緩慢釋放型注射用凝膠；及

(e) 微小球。

【0285】 再另一選項中，該經取代之己糖醇衍生物係呈選自下列所組成群之藥物接合型含在該組成物中：

(a) 聚合物系統；

- (b) 聚丙交酯；
- (c) 聚乙交酯；
- (d) 胺基酸；
- (e) 肽；及
- (f) 多價連接基。

【0286】 再另一選項中，醫療劑為經修飾之經取代之己糖醇衍生物，且該修飾法係選自下列所組成群：

- (a) 改變側鏈以提高或降低親脂性；
- (b) 添加額外化學官能基，以改變選自下列所組成群組之性質：反應性、電子親和性、與結合能力；及
- (c) 改變鹽型。

【0287】 再另一選項中，該經取代之己糖醇衍生物呈前藥系統型式，其中該前藥系統係選自下列所組成群：

- (a) 使用酵素敏感性酯；
- (b) 使用二聚物；
- (c) 使用席夫鹼(Schiff base)；
- (d) 使用吡哆醛複合物；及
- (e) 使用咖啡因複合物。

【0288】 再另一選項中，該組成物包含經取代之己糖醇衍生物及至少一種額外之醫療劑，以形成多重藥物系統，其中該至少一種額外之醫療劑係選自下列所組成群：

- (a) 多重抗藥性之抑制劑；
- (b) 專一性抗藥性之抑制劑；
- (c) 選擇性酵素之專一性抑制劑；

(d) 訊號轉導抑制劑；

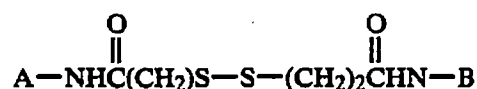
(e) 修補酵素之抑制劑；及

(f) 沒有重疊副作用之拓撲異構酶抑制劑。

【0289】再另一選項中，該組成物包含經取代之己糖醇衍生物與如上述抵消骨髓抑制性作用之藥劑。典型地，該抵消骨髓抑制性作用之藥劑為二硫代胺甲酸酯。

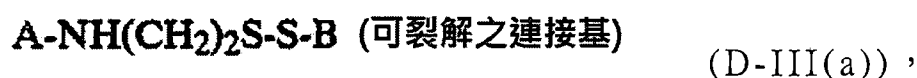
【0290】再另一選項中，該組成物包含經取代之己糖醇衍生物與如上述提高該經取代之己糖醇通過血腦障壁之能力之藥劑。典型地，該提高經取代之己糖醇通過血腦障壁能力之藥劑係選自下列所組成群之藥劑：

(a) 如式(D-III)結構式之嵌合性肽：



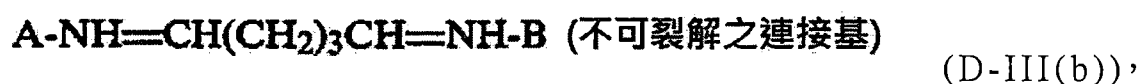
(D-III)

其中：(A)A 為體抑素、促甲狀腺激素釋放激素 (TRH)、血管增壓素、 α 干擾素、腦內啡、胞壁醯二肽或 ACTH 4-9 類似物；及(B)B 為胰島素、IGF-I、IGF-II、運鐵蛋白、陽離子化(鹼性)白蛋白或泌乳素；或如式(D-III)結構之嵌合性肽，其中該 A 與 B 之間之二硫接合橋鏈經如小分子式(D-III(a))之橋鏈置換：



其中該橋鏈係使用半胱胺與 EDAC 作為橋鏈劑而形成；

或如式(D-III)結構式之嵌合性肽，其中該 A 與 B 之間之二硫接合橋鏈經如小分子式(D-III(b))之橋鏈置換：



其中該橋鏈係使用戊二醛作為橋鏈劑而形成；

(b) 包含抗生物素蛋白或抗生物素蛋白融合蛋白質鍵結生物素基化之經取代之己糖醇衍生物形成抗生物素蛋白-生物素製劑複合物之組成物，其中包括選自下列所組成群之蛋白質：胰島素、運鐵蛋白、抗受體單株抗體、陽離子化蛋白質、與凝集素；

(c) 中性脂質體，其係經聚乙二醇基化，且併入該經取代之己糖醇衍生物，其中該聚乙二醇股與至少一種可轉運之肽或靶向劑接合；

(d) 擬人化鼠類抗體，其會與透過抗生物素蛋白-生物素連接基連接該經取代之己糖醇衍生物之人類胰島素受體結合；及

(e) 融合蛋白質，其包含第一節段與第二節段：第一節段包含抗體之可變區，其可辨識細胞表面上之抗原，在與抗體之可變區結合後進行抗體-受體-調節之內噬作用，並視需要進一步包含抗體恆定區之至少一個功能域；及第二節段包含選自下列所組成群之蛋白質功能域：抗生物素蛋白、抗生物素蛋白突變蛋白、經化學修飾之抗生物素蛋白衍生物、鏈黴抗生物素蛋白、鏈黴抗生物素蛋白突變蛋白、與經化學修飾之鏈黴抗生物素蛋白衍生物，其中

該融合蛋白質利用共價鏈結連接該經取代之己糖醇與生物素。

【0291】 當根據本發明醫藥組成物包括前藥時，可採用於所屬技術領域中所已知之例行技術判別化合物之前藥及活性代謝物。參見例如：Bertolini 等人 J. Med. Chem., 40, 2011-2016 (1997)；Shan 等人 J. Pharm. Sci., 86 (7), 765-767；Bagshawe 之 Drug Dev. Res., 34, 220-230 (1995)；Bodor 之 Advances in Drug Res., 13, 224-331 (1984)；Bundgaard 之 Design of Prodrugs (Elsevier Press 1985)；Larsen 之 Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen 等人編輯之 Harwood Academic Publishers, 1991)；Dear 等人之 J. Chromatogr. B, 748, 281-293 (2000)；Spraul 等人之 J. Pharmaceutical & Biomedical Analysis, 10, 601-605 (1992)；及 Prox 等人之 Xenobiol., 3, 103-112 (1992)。

【0292】 當根據本發明之醫藥組成物中之醫藥活性化合物具有充份酸性、充份鹼性官能基、或同時具有充份酸性與充份鹼性之官能基時，彼等基團或基團群可因此與許多種無機或有機鹼類、及無機與有機酸類中任一者反應形成醫藥上可接受之鹽。醫藥上可接受之鹽之實例包括彼等由藥理活性化合物與礦物酸或有機酸或無機鹼反應形成之鹽類，如：包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、磷酸鹽、單氫磷酸鹽、二氫磷酸鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、丙酸

鹽、癸烷酸鹽、辛酸鹽、丙烯酸鹽、甲酸鹽、異丁酸鹽、己酸鹽、庚酸鹽、丙炔酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、丁炔-1,4-二酸鹽、己炔-1,6-二酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、酞酸鹽、磺酸鹽、二甲苯磺酸鹽、苯基乙酸鹽、苯基丙酸鹽、苯基丁酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、 β -羥基丁酸鹽、乙醇酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、丙烷磺酸鹽、萘-1-磺酸鹽、萘-2-磺酸鹽、與扁桃酸鹽等鹽類。若藥理活性化合物具有一個或多個鹼性官能基時，可採用於所屬技術領域中所可利用之任何合適方法製備所需之醫藥上可接受之鹽，例如：使用無機酸處理游離鹼，如：鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及類似物，或使用有機酸處理游離鹼，如：乙酸、馬來酸、琥珀酸、扁桃酸、富馬酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水楊酸、哌喃糖苷酸(如：葡糖醛酸或半乳糖醛酸)、 α -羥基酸(如：檸檬酸或酒石酸)、胺基酸(如：天冬胺酸或麩胺酸)、芳族酸(如：苯甲酸或肉桂酸)、磺酸(如：對甲苯磺酸或乙磺酸)，或類似物。若藥理活性化合物具有一個或多個酸性官能基時，可採用於所屬技術領域中所可利用之任何合適方法製備所需之醫藥上可接受之鹽，例如：使用無機或有機鹼處理游離酸，如：胺(一級、二級或三級)、鹼金屬氫氧化物或鹼土金屬氫氧化物，或類似物。合適鹽類之例示實例包括衍生自胺基酸，如：甘胺酸與精胺酸、氨、一級、二級、與三級胺類、與環狀胺(如：

哌啶、嗎啉與哌吡)之有機鹽類，與衍生自鈉、鈣、鉀、鎂、錳、鐵、銅、鋅、鋁與鋰之無機鹽類。

【0293】 若藥劑為固體時，熟悉此相關技術者咸了解，本發明化合物及鹽類可能呈不同結晶或多晶型，其均包括在本發明及所指明化學式之範圍內。

【0294】 指定藥理活性劑，如：經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇或如上述二脫水半乳糖醇之類似物或衍生物)在根據本發明單位劑量醫藥組成物中之含量會隨下列因素變化，如：特定化合物、疾病條件及其嚴重性、需要治療個體之特徵(例如體重)，但仍由熟悉此相關技術者依慣例決定。典型地，此等醫藥組成物包括醫療有效量之藥理活性劑與惰性之醫藥上可接受之載劑或稀釋劑。典型地，彼等組成物係製成適合所選擇投藥途徑，如：經口投藥或非經腸式投藥之單位劑型。如上述藥理活性劑可呈傳統劑型投藥，其製法為根據傳統製程，組合作為活性成份之醫療有效量之彼等藥理活性劑與適當醫藥載劑或稀釋劑。彼等製程可能涉及混合、造粒及壓製或適當時溶解成份形成所需製劑。所使用之醫藥載劑可能為固體或液體。固體載劑為乳糖、蔗糖，滑石、明膠、洋菜、果膠、金合歡膠、硬脂酸鎂、硬脂酸及類似物。液體載劑實例為糖漿、花生油、橄欖油、水及類似物。同樣地，載劑或稀釋劑可能包括於所屬技術領域中所已知之延遲釋放或定時釋放材料，如：單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯，可單獨使用或併用蠟、乙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、甲基丙烯

酸甲酯及類似物。

【0295】 可採用各種不同醫藥型式。因此，若使用固體載劑時，該製劑可壓成錠、呈粉末或丸粒型置入硬明膠囊中、或呈藥片或含片型。固體載劑用量可能有變化，但一般為約 25 mg 至約 1 g。若使用液體載劑時，製劑可呈糖漿、乳液、軟明膠囊、含於安瓿或小瓶中之無菌注射用溶液或懸浮液、或非水性液體懸浮液。

【0296】 為了得到安定之水溶性劑型，由上述藥理活性劑之醫藥上可接受之鹽溶於有機或無機酸之水溶液中，如：0.3 M 琥珀酸或檸檬酸溶液。若無法取得可溶性鹽型時，則該製劑可溶於合適之共溶劑或共溶劑之組合中。合適之共溶劑實例包括(但不限於)：醇類、丙二醇、聚乙二醇 300、聚山梨酸酯 80、甘油及類似物，濃度為佔總體積之 0-60%範圍。一項具體實施例中，由式 I 化合物溶於 DMSO 中，加水稀釋。該組成物亦可由活性成份之鹽型於適當水性媒劑(如：水或等滲生理食鹽水或右旋糖溶液)中形成溶液形式。

【0297】 咸了解，用於本發明組成物中之實際藥劑劑量將依所使用之特定複合物、所調配之特定組成物、投藥模式及所治療之特定部位、宿主及所治療疾病與/或病症而定。本發明醫藥組成物中之活性成份實際劑量可以變化，只要所得到之活性成份用量可以針對特定個體、組成物、與投藥模式達到所需醫療反應性，且不會對該個體造成毒性即可。所選擇之劑量程度會隨各種不同藥物動力學因素

變化，包括特定醫療劑之活性、投藥途徑，投藥時間、所使用特定化合物之排泄速率、病症之嚴重性、影響該個體之其他健康考量、與該個體之肝臟與腎臟功能之狀況。其亦依據治療時間期、其他藥物、與所使用特定醫療劑組合使用之化合物與/或材料、及接受治療之個體之年齡、體重、條件、一般健康及過去病史、與類似因素而定。用於測定最佳劑量之方法已於相關技藝中說明，例如：

Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, Mack Publishing Co., 第 20 版., 2000。彼等熟悉此相關技術者可針對特定一組病症，依據藥劑之實驗數據，使用常用之決定劑量試驗來決定最佳劑量。經口投藥時，常用之每日劑量實例為約 0.001 至約 3000 mg/kg 體重，可在整個治療療程中依適當間隔重複投藥。有些具體實施例中，每日劑量為約 1 至 3000 mg/kg 體重。其他劑量係如上述說明。

【0298】 患者之典型每日劑量可為約 500 mg 至約 3000 mg 之間之任何劑量，每天投藥一次或兩次，例如：可以每天 2 次投藥 3000 mg，總劑量為 6000 mg。一項具體實施例中，劑量為約 1000 至約 3000 mg 之間。另一項具體實施例中，劑量為約 1500 至約 2800 mg 之間。其他具體實施例中，劑量為約 2000 至約 3000 mg 之間。典型地，劑量為約 1 mg/m² 至約 40 mg/m²。較佳劑量係約 5 mg/m² 至約 25 mg/m²。其他替代劑量選項係如上述與投藥療程及劑量調節有關之說明。劑量可以依據醫療反應變化。如下文進一步說明，當二脫水半乳糖醇與含鉑抗腫瘤劑同時投藥或依相

近時間投藥時，可以選擇二脫水半乳糖醇與含鉑抗腫瘤劑之劑量提供增效或超加成效應。

【0299】個體之血漿濃度可為約 100 μM 至約 1000 μM 之間。有些具體實施例中，血漿濃度可為約 200 μM 至約 800 μM 。其他具體實施例中，濃度為約 300 μM 至約 600 μM 。再其他具體實施例中，血漿濃度可為約 400 至約 800 μM 。再另一選項中，該血漿濃度可為約 0.5 μM 至約 20 μM 之間，典型地，1 μM 至約 10 μM 。典型地，依據體重投藥前藥劑量，其係完全活性型重量位準之化學當量。

【0300】本發明組成物可採用已知用於製備醫藥組成物之一般技術製備，例如：傳統技術，如：混合、溶解、造粒、製成糖衣錠、懸浮、乳化、囊封、包埋或凍乾。醫藥組成物可依傳統方式使用一或多種生理上可接受之載劑調配，其可選自可促進活性化合物加工製成製劑且可用於醫藥上之賦形劑及輔劑。

【0301】適當之調配物依所選擇之投藥途徑而定。注射時，本發明藥劑可在水溶液中，較佳在生理上相容之緩衝液(如：漢克氏(Hanks's)溶液、林格氏(Ringer's)溶液、或生理食鹽水緩衝液)中調配。穿黏膜投藥時，可在調配物中使用適合穿透障壁之滲透劑。彼等滲透劑係於所屬技術領域中所習知。

【0302】經口投藥時，化合物很容易藉由組合活性化合物與於所屬技術領域中所已知之醫藥上可接受之載劑來調配。彼等載劑可以讓本發明化合物調配成錠劑、丸劑、

糖衣錠、膠囊、液體、凝膠、糖漿、漿液、溶液、懸浮液，及類似物，由接受治療之患者口服。可使用固體賦形劑與活性成份(劑)混合，視需要研磨所得混合物，及在添加合適輔劑後加工粒狀混合物，若需要時，得到錠劑或糖衣錠核心，製得經口服用之醫藥製劑。合適之賦形劑包括填料，如：糖類，包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇、或山梨糖醇；及纖維素製劑，例如：玉米澱粉、小麥澱粉、米澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、膠質、甲基纖維素、羥基丙基甲基-纖維素、羧甲基纖維素鈉、或聚乙炔吡咯烷酮(PVP)。若需要時，可添加崩解劑，如：交聯聚乙炔吡咯烷酮、洋菜、或藻酸或其鹽，如：藻酸鈉。

【0303】 糖衣錠核心可具有合適之包衣。針對此目的，可使用濃縮糖溶液，其可視需要包含阿拉伯膠、聚乙炔吡咯烷酮、卡波膠(Carbopol gel)、聚乙二醇、與/或二氧化鈦、清漆溶液、與合適之有機溶劑或溶劑混合物。可以添加染劑或色素至錠劑或糖衣錠包衣中，以判別或分辨不同活性劑組合。

【0304】 可口服使用之醫藥製劑包括由明膠製成之推合式膠囊，及由明膠與增塑劑(如：甘油或山梨糖醇)製成之軟式密封膠囊。該推合式膠囊可包含活性成份與填料(如：乳糖)、結合劑(如：澱粉)、與/或潤滑劑(如：滑石或硬脂酸鎂)、及視需要選用之安定劑之混合物。軟膠囊中，活性劑可以溶解或懸浮於合適液體中，如：脂肪油、液體石蠟、或液態聚乙二醇。此外，可添加安定劑。所有經口

投藥之調配物均應呈適合彼等投藥法之劑量。經頰內投藥時，組成物可依習知方式形成錠劑或含片型式。

【0305】非經腸式投藥之醫藥調配物可包括水性溶液或懸浮液。合適之親脂性溶劑或媒劑包括脂肪油類，如：芝麻油，或合成性脂肪酸酯類，如：油酸乙酯或三酸甘油酯。水性注射懸浮液可包含提高懸浮液黏度之物質，如：羧甲基纖維素鈉、山梨糖醇、或葡聚糖。該懸浮液亦可視需要包含合適之安定劑或提高組成物溶解度或勻散度之調控劑，以便製成高濃縮溶液，或可包含懸浮劑或勻散劑。可組合藥理活性劑與固體賦形劑，視需要研磨所得混合物，及在添加合適輔劑後加工粒狀混合物，若需要時，得到錠劑或糖衣錠核心，製得經口服用之醫藥製劑。合適之賦形劑特定言之為填料，如：糖類，包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇、或山梨糖醇；及纖維素製劑，如，例如：玉米澱粉、小麥澱粉、米澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃耆膠、甲基纖維素、羥基丙基甲基-纖維素、羧甲基纖維素鈉、與/或聚乙炔吡咯烷酮(PVP)。若需要時，可添加崩解調控劑，如：交聯聚乙炔吡咯烷酮、洋菜、或藻酸或其鹽，如：藻酸鈉。

【0306】可使用其他成份，如：安定劑，例如：抗氧化劑，如：檸檬酸鈉、棕櫚酸抗壞血酸酯、沒食子酸丙酯、還原劑、抗壞血酸、維生素 E、亞硫酸氫鈉、丁基化羥基甲苯、BHA、乙醯基半胱胺酸、單硫代甘油、苯基- α -萘基胺、或卵磷脂。亦可使用螯合劑，如：EDTA。可使用醫藥

組成物與調配物領域常用之其他成份，如：用於錠劑或丸劑之潤滑劑、著色劑、或調味劑。此外，可使用常見之醫藥賦形劑或載劑。醫藥賦形劑可包括(但不限於)：碳酸鈣、磷酸鈣、各種不同糖類或澱粉種類、纖維素衍生物、明膠、植物油、聚乙二醇及生理上可相容之溶劑。其他醫藥賦形劑係於所屬技術領域中所習知。醫藥上可接受之載劑實例包括(但不限於)：任何與/或所有溶劑，包括水性與非水性溶劑、勻散介質、包衣劑、抗細菌與/或抗真菌劑、等參與/或延遲吸收劑、與/或類似物。彼等介質與/或製劑於醫藥活性物質上之用法係於所屬技術領域中所習知。除非任何常用介質、載劑、或製劑無法與活性成份或成份群相容，否則其用法均包括在根據本發明組成物內。補充性活性成份亦可納入組成物中，特定言之如上述說明。投藥本發明所使用任何化合物時，製劑應符合 FDA 生物標準局(Office of Biologics Standards)或其他管理藥物之管理機構所要求之無菌性、熱原性、一般安全性、與純化標準。

【0307】 用於經鼻內或吸入投藥時，根據本發明使用之化合物宜呈氣霧噴液形式，從使用合適推進劑，例如：二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合適氣體之加壓罐或噴霧器傳送。以加壓氣霧劑為例，可採用傳送定計量之閥門決定劑量單位。可使用化合物與合適粉末基質(如：乳糖或澱粉)之粉末混合物調配成用於吸藥器或吹藥器及類似物之明膠膠囊及卡管。

【0308】 化合物可調配供藉由注射之非經腸式投藥，

例如：快速注射或連續輸注。注射用調配物可呈添加防腐劑之單位劑型，例如：安瓿或多重劑量容器。組成物可呈如：含於油性或水性媒劑之懸浮液、溶液或乳液形式，且可能包含調配劑，如：懸浮劑、安定劑、與/或勻散劑。

【0309】非經腸式投藥之醫藥調配物包括呈水溶性型之活性化合物之水溶液。此外，活性劑之懸浮液可製成適當油性注射懸浮液。合適之親脂性溶劑或媒劑包括脂肪油類，如：芝麻油，或合成脂肪酸酯類，如：油酸乙酯或三酸甘油酯，或脂質體。水性注射懸浮液可包含提高懸浮液黏度之物質，如：羧甲基纖維素鈉、山梨糖醇、或葡聚糖。懸浮液亦可視需要包含合適之安定劑或提高化合物溶解度之製劑，以便製備高濃縮溶液。

【0310】或者，活性成份可呈粉末型式，於使用前利用合適媒劑(例如：無菌無熱原水)復原。化合物亦可調配成直腸用組成物，如：栓劑或灌腸劑，例如：包含常用之栓劑基質，如：可可脂或其他甘油酯。

【0311】除了上述調配物外，化合物亦可調配成儲積式製劑。彼等長效性調配物可採用植入法投藥(例如：皮下或肌內)或採用肌內注射。因此，例如：化合物可使用合適之聚合性或疏水性材料調配(例如：於可接受之油中製成乳液)或使用離子交換樹脂調配，或形成難溶衍生物，例如：難溶性鹽。

【0312】用於疏水性化合物之醫藥載劑實例為包含苯甲基醇、非極性表面活性劑、水混溶性有機聚合物、與水

相之共溶劑系統。共溶劑系統可為 VPD 共溶劑系統。VPD 為 3% w/v 苯甲基醇、8% w/v 非極性表面活性劑聚山梨酸酯 80、與 65% w/v 聚乙二醇 300，以無水乙醇補足體積之溶液。VPD 共溶劑系統 (VPD:5W) 包含使用 5% 右旋糖水溶液稀釋 1:1 之 VPD。此共溶劑系統亦可溶解疏水性化合物，當全身投藥時，其本身產生之毒性低。共溶劑系統之比例當然亦可以在不會破壞其溶解度與毒性特徵下有很大變化。此外，共溶劑之組成份可能有變化：例如可改用低毒性非質子性表面活性劑替代聚山梨酸酯 80；聚乙二醇之比例可能變化；可改用其他生物相容性聚合物替代聚乙二醇，例如聚乙炔吡咯烷酮；及可改用其他糖類或多醣類替代右旋糖。

【0313】或者，可改用其他傳送系統用於疏水性醫藥化合物。脂質體與乳液為已知用於疏水性藥物之傳送媒劑或載劑之實例。亦可使用某些有機溶劑，如：二甲亞砜，但典型地，要付出較高毒性的代價。此外，化合物可使用持續釋放型系統傳送，如：包含醫療劑之固體疏水性聚合物之半通透性基質。已確立各種不同持續釋放型材料，並係熟悉此相關技術者所已知者。持續釋放型膠囊可能隨其化學性質而定，連續釋放化合物數週至長達 100 天；其他替代選項中，依所使用之醫療劑與調配物而定，可能連續釋放數小時、數天、數週、或數個月。依醫療試劑之化學性質與生物安定性而定，可能採用其他安定蛋白質之策略。

【0314】醫藥組成物亦可包含合適之固相或凝膠相載

劑或賦形劑。彼等載劑或賦形劑實例包括碳酸鈣、磷酸鈣、糖類、澱粉、纖維素衍生物、明膠、與聚合物，如：聚乙二醇。

【0315】醫藥組成物可採用於所屬技術領域中所已知之各種不同方法投藥。投藥途徑與/或模式可依所需結果變化。依據投藥途徑而定，藥理活性劑可塗覆材料，以保護該靶向組成物或其他醫療劑隔離酸類及其他可能使藥劑失活之化合物。可採用常用之醫藥操作法來提供適合投藥彼等醫藥組成物給個體之調配物或組成物。任何適當投藥途徑均可採用，例如(但不限於)：經靜脈內、非經腸式、腹膜內、靜脈內、穿皮式、皮下、肌內，尿道內、或經口投藥。依所治療惡性病或其他疾病、疾患、或病症之嚴重性，及影響所治療個體之其他條件而定，可在治療過程中採用全身性或局部傳送醫藥組成物。如上述醫藥組成物可併用其他計畫用於治療特定疾病或病症之醫療劑投藥，其可能為該醫藥組成物計畫治療之相同疾病或病症、其可能為相關疾病或病症、或其甚至可能為不相關之疾病或病症。

【0316】根據本發明醫藥組成物可依據於所屬技術領域中所習知且例行操作之方法製備。參見例如：Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, Mack Publishing Co., 20th ed., 2000、及 *Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*, J.R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978。醫藥組成物較佳係於 GMP 條件下製造。非經腸式投藥用調配物可包含例如賦形劑、無菌水、或生

理食鹽水、聚伸烷基二醇類(如聚乙二醇)、植物來源油類、或氫化萘類。可使用生物相容性、生物降解性丙交酯聚合物、丙交酯/乙交酯共聚物、或聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物來控制化合物之釋放。其他可能適於本發明分子之非經腸式傳送系統包括伸乙基-乙酸乙烯酯共聚物粒子、滲透幫浦、與植入式輸液系統。用於吸入之調配物可包含賦形劑，例如：乳糖，或可能為包含例如聚氧乙烯-9-月桂基醚、甘膽酸鹽及去氧膽酸鹽之水溶液，或可為投藥用之油性溶液、或凝膠。

【0317】根據本發明醫藥組成物典型地，係多次投藥個體。單一劑量之間間隔可為一週、一個月或一年。亦可依醫療反應或於所屬技術領域中所習知之其他參數而為不規則間隔。或者，醫藥組成物可呈持續釋放型調配物投藥，此時需要較低投藥頻率。劑量與頻率會隨包括在醫藥組成物中之藥理活性劑在個體中之半衰期而變化。投藥之劑量及頻率可隨該治療為預防性或醫療性而變化。在預防性應用中，在相對較不頻繁之間隔下長期投藥相對低劑量。有些個體可能在其有生之年持續接受治療。在醫療性應用中，有時候需要在相對短間隔下投藥相對高劑量，直到疾病之演進降低或終止，較佳係直到個體之疾病症狀顯示部份或完全緩解。之後，可對個體投藥預防療程。

【0318】針對本申請案之目的，可藉由觀察與所治療疾病、疾患、或病症相關之一或多種改善症狀，或觀察與所治療疾病、疾患、或病症相關之一或多種改善臨床參數

進行追蹤。以 NSCLC 為例，臨床參數可包括(但不限於)：腫瘤負載縮小、疼痛減輕、改善肺功能、改善科氏體能指數(Karnofsky Performance Score)、及降低腫瘤擴散或轉移之發生。以卵巢癌為例，可採用類似臨床參數，如：腫瘤負載縮小、疼痛減輕、腹部症狀減輕、尿道症狀減輕、改善科氏體能指數、及降低腫瘤擴散或轉移之發生。本文所採用術語「治療」、「處理」、或同等用語並無意暗示永久治癒所治療之疾病、疾患、或病症。根據本發明組成物及方法並不限於治療人類，而且可用於治療具社會或經濟重要性之動物，如：狗、貓、馬、牛、綿羊、山羊、豬、與其他具社會或經濟重要性之動物。除非另有明確說明，否則根據本發明組成物與方法不限於治療人類。

【0319】持續釋放型調配物或控制釋放型調配物係於所屬技術領域中所習知者。例如：持續釋放型或控制釋放型調配物可為(1)口服用基質持續釋放型或控制釋放型調配物；(2)口服用多層式持續釋放型或控制釋放型錠劑調配物；(3)口服用多粒式持續釋放型或控制釋放型調配物；(4)口服用滲透式持續釋放型或控制釋放型調配物；(5)口服用可嚼式持續釋放型或控制釋放型調配物；或(6)皮膚持續釋放型或控制釋放型貼布調配物。

【0320】控制藥物傳送之藥物動力學原理說明於例如：B.M. Silber 等人之“Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Basis of Controlled Drug Delivery”，述於 Controlled Drug Delivery: Fundamentals and Applications (J.R. Robinson &

V.H.L. Lee, eds, 2d ed., Marcel Dekker, New York, 1987), ch. 5, pp. 213-251，其以引用之方式併入本文中。

【0321】熟悉此相關技術者很容易藉由修飾上述調配物來製備用於控制釋放或持續釋放包含根據本發明藥理活性劑之調配物，如：根據 V.H.K. Li 等人於 “Influence of Drug Properties and Routes of Drug Administration on the Design of Sustained and Controlled Release Systems”，Controlled Drug Delivery: Fundamentals and Applications (J.R. Robinson & V.H.L. Lee, eds, 2d ed., Marcel Dekker, New York, 1987), ch. 1, pp. 3-94(此文獻已以引用之方式併入本文中) 揭示之原理。此製程典型地，考慮到藥理活性劑之生理化學性質，如：水溶解性、分配系數、分子大小、安定性、其對蛋白質與其他生物大分子之非專一結合性。此製程亦考慮藥理活性劑之生物因素，如：吸收、分佈、代謝、作用期效、可能存在之副作用、與安全限度。因此，熟悉此相關技術者可針對特定用途將調配物修飾成為具有上述所需性質之調配物。

【0322】Nardell 之美國專利案案號 6,573,292、Nardella 之美國專利案案號 6,921,722、Chao 等人美國專利案案號 7,314,886、與 Chao 等人之美國專利案案號 7,446,122 揭示使用各種不同藥理活性劑及醫藥組成物治療許多種疾病及病症(包括癌症)之方法，及測定彼等藥理活性劑及醫藥組成物之醫療有效性之方法，其均以引用之方式併入本文中。

【0323】基於下文實例中報告之結果，本發明另一態

樣為治療 NSCLC 之方法，其包括對罹患惡性病之患者投藥醫療有效量之經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)之步驟。

【0324】 典型地，當經取代之己糖醇衍生物為二脫水半乳糖醇時，二脫水半乳糖醇之醫療有效量為約 1 mg/m^2 至約 40 mg/m^2 。較佳係二脫水半乳糖醇之醫療有效量為約 5 mg/m^2 至約 25 mg/m^2 。二脫水半乳糖醇以外之其他經取代之己糖醇衍生物之醫療活性量可由熟悉此相關技術者採用該特定經取代之己糖醇衍生物之分子量及該特定經取代之己糖醇衍生物之活性，如：該經取代之己糖醇衍生物對抗標準細胞株之活體外活性來決定。其他合適之劑量說明於上文有關劑量調節及投藥療程之內容中，且亦說明於實例中。

【0325】 典型地，該經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)係採用選自經靜脈內與經口所組成群之途徑投藥。較佳係該經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)為經靜脈內投藥。

【0326】 該方法可進一步包括投藥醫療有效劑量之游離輻射之步驟。該方法可進一步包括投藥醫療有效劑量之選自下列所組成群之額外化療劑之步驟：順鉑、卡鉑、奧沙利鉑、貝伐珠單抗(bevacizumab)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、Abraxane((與作為傳送媒劑之白蛋白結合之太平洋紫杉醇)、歐洲紫杉醇(docetaxel)、依託泊苷(etoposide)、吉西他濱(gemcitabine)、酒石酸長春瑞濱

(vinorelbine tartrate)、與愛寧達(pemetrexed)。適合投藥彼等藥劑之方法及合適之劑量係於所屬技術領域中所習知。

【0327】 典型地，該經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)可實質壓抑癌幹細胞(CSC)生長。典型地，壓抑癌幹細胞生長至少 50%。較佳係壓抑癌幹細胞生長至少 99%。

【0328】 典型地，該經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)可有效壓抑具有 O⁶-甲基鳥嘌呤-DNA 甲基轉移酶(MGMT)所驅動抗藥性之癌幹細胞生長。典型地，該經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)亦可有效壓抑對帝盟多產生抗性之癌幹細胞生長。

【0329】 該方法可進一步包括投藥醫療有效量之如上述酪胺酸激酶抑制劑。

【0330】 該方法可進一步包括投藥醫療有效量之如上述表皮生長因子受體(EGFR)抑制劑。EGFR 抑制劑可影響野生型結合位點或突變之結合位點，包括如上述 EGFR 變體 III。

【0331】 此外，NSCLC 之腦轉移治療中，該方法可進一步包括對患者投藥醫療有效量之提高該經取代之己糖醇通過血腦障壁之能力之藥劑。或者，該方法可進一步包括對患者投藥醫療有效量之抵消骨髓抑制性作用之藥劑。

【0332】 依據下文實例所提出之報告，本發明另一態樣為治療卵巢癌之方法，其包括對罹患惡性病之患者投藥醫療有效量之經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)

之步驟。

【0333】 典型地，當經取代之己糖醇衍生物為二脫水半乳糖醇時，該二脫水半乳糖醇之醫療有效量為約 1 mg/m^2 至約 40 mg/m^2 。較佳係二脫水半乳糖醇之醫療有效量為約 5 mg/m^2 至約 25 mg/m^2 。二脫水半乳糖醇以外之經取代之己糖醇衍生物之醫療活性量可由熟悉此相關技術者採用特定之經取代之己糖醇衍生物之分子量及該特定經取代之己糖醇衍生物之活性決定，如：該經取代之己糖醇衍生物對抗標準細胞株之活體外活性。其他合適劑量說明於上文劑量調節及投藥療程之相關說明中，亦說明於實例中。

【0334】 典型地，該經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)係採用選自：經靜脈內及經口所組成群之途徑投藥。較佳係該經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)為經靜脈內投藥。

【0335】 該方法可進一步包括投藥醫療有效劑量之游離輻射之步驟

。該方法可進一步包括投藥醫療有效劑量之選自下列所組成群之額外化療劑之步驟：順鉑、卡鉑、奧沙利鉑、貝伐珠單抗、太平洋紫杉醇、Abraxane (與作為傳送媒劑之白蛋白結合之太平洋紫杉醇)、歐洲紫杉醇、依託泊苷、吉西他濱、酒石酸長春瑞濱、與愛寧達。彼等藥劑之合適投藥方法及合適劑量係於所屬技術領域中所習知。當治療卵巢癌時，亦可投藥該等可有效或可能有效對抗卵巢癌之額外醫療劑；彼等藥劑已進一步詳細說明於下文。

【0336】 典型地，該經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)實質上壓抑癌幹細胞(CSC)之生長。典型地，壓抑癌幹細胞生長至少 50%。較佳係壓抑癌幹細胞生長至少 99%。

【0337】 典型地，該經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)可有效壓抑具有 O⁶-甲基鳥嘌呤-DNA 甲基轉移酶(MGMT)-驅動之抗藥性之癌症細胞生長。典型地，該經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)亦可有效壓抑阻抗帝盟多之癌症細胞之生長。

【0338】 該方法進一步包括投藥醫療有效量之如上述酪胺酸激酶抑制劑。

【0339】 典型地，該二脫水半乳糖醇與選自順鉑及奧沙利鉑所組成群之含鉑藥劑之效力至少為加成。有些例子中，此兩種藥劑之投藥效力為超加成。

【0340】 如上述及如下文實例所示，經取代之己糖醇衍生物(如：二脫水半乳糖醇)亦可用於治療卵巢癌。

【0341】 卵巢癌的風險隨著排卵的頻率與持續時間提高。其他風險因素包括停經後激素療法、生育藥物、與肥胖。約 10%病例與遺傳風險提高相關；具有遺傳突變 *BRCA1* 或 *BRCA2* 的女性發展出卵巢癌之風險高達 50%。彼等突變更常發生在具有某些種族背景之個體，如：阿肯納西猶太人(Ashkenazi Jews)(其祖先可追溯到如：德國、奧地利、波蘭、匈牙利、羅馬尼亞、捷克共和國、斯洛伐克、烏克蘭、白俄羅斯、立陶宛、拉脫維亞、或俄羅斯的猶太人)，但亦

可發生在任何種族背景之個體。

【0342】 最常見卵巢癌型態(包括超過 95%病例)為卵巢癌瘤。卵巢癌瘤有 5 種主要亞型，其中以高分化漿液性腫瘤最常見。咸信彼等腫瘤始於覆蓋卵巢之細胞，但有些可能於輸卵管上形成。較不常見的型態包括生殖細胞腫瘤及性索間質腫瘤。由於早期疾病階段經常不會出現卵巢癌症狀，且若出現時，典型地，沒有特殊性且無法清楚歸因於卵巢癌，需要活組織切片才可確診。

【0343】 目前治療方式包括手術、放射療法、與化療法之一些組合。然而，在美國之整體 5 年存活率僅約 45%。目前用於卵巢癌之化療法包括太平洋紫杉醇、歐洲紫杉醇、順鉑、卡鉑、吉西他濱、托泊替康、依託泊苷、與阿黴素。亦可使用其他含鉑藥物，如：奧沙利鉑、賽特鉑、吡鉑、奈達鉑、三核鉑、與脂鉑。近來已發展奧拉帕尼(olaparib)(一種 PARP 抑制劑)用於卵巢癌化療法。然而，有顯著比例之病例之腫瘤對含鉑藥物發展出抗性。在復發之惡性病病例中，卡鉑亦可組合使用吉西他濱或太平洋紫杉醇。可使用泰莫西芬或立妥柔，但典型地為無效。亦已提出其他藥物，如：斯美替尼、mTOR 抑制劑、與 PI3 激酶抑制劑。此外，亦已提出組蛋白脫乙酰酶 (HDAC)抑制劑，如：曲古菌素 A 作為抗卵巢癌劑。

【0344】 對大多數卵巢癌，藉由分析已知為 CA-125 之抗原(亦稱為黏蛋白 16，由 *MUC16* 編碼)之含量來進行追蹤。該抗原為包含單一穿膜功能域之膜結合黏蛋白之蛋白

質抗原。

【0345】 因此，本發明一項態樣為為治療卵巢癌之方法，其包括對罹患卵巢癌之患者投藥醫療有效量之經取代之己糖醇衍生物之步驟。合適之經取代之己糖醇衍生物係如上述說明、特別佳之經取代之己糖醇衍生物係二脫水半乳糖醇。典型地，二脫水半乳糖醇之醫療有效量為使劑量達到約 1 mg/m^2 至約 40 mg/m^2 時之二脫水半乳糖醇用量。較佳係二脫水半乳糖醇之醫療有效量為使劑量達到約 5 mg/m^2 至約 25 mg/m^2 時之二脫水半乳糖醇用量。典型地，該二脫水半乳糖醇係經由選自：經靜脈內與經口所組成群之途徑投藥。

【0346】 另一選項中，該卵巢癌為順鉑-抗性野生型 p53 癌症。

【0347】 根據本發明方法中，可使用醫療有效量如上述經取代之己糖醇併用醫療有效量之一或多種用於治療卵巢癌之抗腫瘤劑。典型地，如上述，該經取代之己糖醇係二脫水半乳糖醇。具有對抗卵巢腫瘤之抗腫瘤活性之合適藥劑包括(但不限於)：太平洋紫杉醇、歐洲紫杉醇、順鉑、卡鉑、托泊替康、吉西他濱、博來黴素、依託泊苷、阿黴素(其可呈聚乙二醇化脂質體型使用)、泰莫西芬、立妥柔、奧拉帕尼、斯美替尼、mTOR 抑制劑、PI3 激酶抑制劑、與曲古菌素 A。

【0348】 典型地，該經取代之己糖醇衍生物會壓抑癌幹細胞生長。典型地，該經取代之己糖醇衍生物會壓抑具

有 O⁶-甲基鳥嘌呤-DNA 甲基轉移酶(MGMT)所驅動抗藥性之癌幹細胞生長。

【0349】另一選項中，該方法進一步包含投藥醫療有效量之含鉑化療劑之步驟，且其中該含鉑化療劑係選自下列所組成群：順鉑、卡鉑、異丙鉑、奧沙利鉑、四鉑、賽特鉑、吡鉑、奈達鉑、與三核鉑。

【0350】具有對抗卵巢腫瘤之抗腫瘤活性之額外藥劑係於所屬技術領域中所習知。彼等藥劑包括下列：美國專利案案號 8,981,131(頒與 Bhedi 等人)揭示使用之三環狀化合物，如：(5aR,9bS)-3a-羥基-5a,9-二甲基-3-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)-3,3a,4,5,5a,6,7,8-八氫萘并[1,2-b]呋喃-2(9bH)-酮鹽酸鹽；4-(((5aR,9bS)-3a-羥基-5a,9-二甲基-2-側氧基-2,3,3a,4,5,5a,6,7,8,9b-十氫萘并[1,2-b]呋喃-3-基)甲基)哌啶-1-羧酸乙酯鹽酸鹽；(5aR,9bS)-3a-羥基-5a,9-二甲基-3-((4-鄰甲苯基哌啶-1-基)甲基)-3,3a,4,5,5a,6,7,8-八氫萘并[1,2-b]呋喃-2(9bH)-酮鹽酸鹽；或(5aR,9bR)-3a-羥基-3-((((5aR,9bS)-3a-羥基-5a,9-二甲基-2-側氧基-2,3,3a,4,5,5a,6,7,8,9b-十氫萘并[1,2-b]呋喃-3-基)甲基)氨基)甲基)-5a,9-二甲基-3,3a,4,5,5a,6,7,8-八氫萘并[1,2-b]呋喃-2(9bH)-酮鹽酸鹽)。美國專利案案號 8,981,094(頒與 Bongartz 等人)揭示使用哌啶/哌啶衍生物，其係 DGAT 抑制劑，特定言之 DGAT1 抑制劑。美國專利案案號 8,981,085(頒與 Le Huerou 等人)揭示使用吡咯并嘧啶 CHK1 或 CHK2 抑制劑。美國專利案案號 8,981,084(頒與 Balogu 等人)揭示使

用嘮二唑 HDAC 抑制劑。美國專利案案號 8,980,955(頒與 Turchi 等人)揭示使用複製蛋白質 A 之抑制劑，其係鹵酯異冰片衍生物。美國專利案案號 8,980,934(頒與 Pauls 等人)揭示使用 TTK 蛋白質激酶之嘮唑抑制劑。美國專利案案號 8,980,933(頒與 Schobert 等人)揭示使用康貝抑制素 (combretastatin)類似物。美國專利案案號 8,980,909(頒與 Chen 等人)揭示使用喜樹鹼之 HDAC 抑制性衍生物。美國專利案案號 8,980,902(頒與 Brown 等人)揭示使用哌咭基苯甲醯胺 PARP 抑制劑。美國專利案案號 8,980,879(頒與 Liu 等人)揭示使用 BET 溴區功能域(bromodomain)抑制劑，包括 5-(環丙基甲基)-11-甲基-8-((甲基磺醯基)甲基)-2,4,5,11-四氫-1H-2,5,11-三氮雜二苯并[cd,h]萹-1-酮；5-(4-氟苯基)-11-甲基-8-((甲基磺醯基)甲基)-2,4,5,11-四氫-1H-2,5,11-三氮雜二苯并[cd,h]萹-1-酮；5-(2,4-二氟苯基)-11-甲基-8-((甲基磺醯基)甲基)-2,4,5,11-四氫-1H-2,5,11-三氮雜二苯并[cd,h]萹-1-酮；5-(環丙烷羰基)-11-甲基-8-((甲基磺醯基)甲基)-2,4,5,11-四氫-1H-2,5,11-三氮雜二苯并[cd,h]萹-1-酮；5-(4-氟苯基)-4-(2-甲氧基乙基)-11-甲基-8-((甲基磺醯基)甲基)-2,4,5,11-四氫-1H-2,5,11-三氮雜二苯并[cd,h]萹-1-酮；3-(5-(4-氟苯基)-11-甲基-8-((甲基磺醯基)甲基)-1-側氧基-2,4,5,11-四氫-1H-2,5,11-三氮雜二苯并[cd,h]萹-4-基)丙酸甲酯；N-(5-(4-氟苯基)-11-甲基-1-側氧基-2,4,5,11-四氫-1H-2,5,11-三氮雜二苯并[cd,h]萹-8-基)乙磺醯胺；8-氟-5-(4-氟苯基)-11-甲基-2,4,5,11-四氫

-1H-2,5,6,11-四氮雜二苯并[cd,h]萹-1-酮；N-(5-(4-氟苯基)-11-甲基-1-側氧基-2,4,5,11-四氫-1H-2,5,6,11-四氮雜二苯并[cd,h]萹-8-基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)乙醯胺；8-胺基-5-(4-氟苯基)-11-甲基-2,4,5,11-四氫-1H-2,5,11-三氮雜二苯并[cd,h]萹-1-酮；N-(5-(4-氟苯基)-11-甲基-1-側氧基-2,4,5,11-四氫-1H-2,5,11-三氮雜二苯并[cd,h]萹-8-基)苯磺醯胺；N-(4-(N-(5-(4-氟苯基)-11-甲基-1-側氧基-2,4,5,11-四氫-1H-2,5,11-三氮雜二苯并[cd,h]萹-8-基)胺磺醯基)苯基)乙醯胺。美國專利案案號 8,980,875(頒與 Mailliet 等人)揭示使用鉑 N-雜環碳烯衍生物。美國專利案案號 8,980,850(頒與 Smith)揭示使用 NEDD8-活化酵素抑制劑，如：胺基磺酸((1S,2S,4R)-4-(4-((1S)-2,3-二氫-1H-茛-1-基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2-羥基環戊基)甲基酯或胺基磺酸{(1S,2S,4R)-4-[(6-{[(1R,2S)-5-氯-2-甲氧基-2,3-二氫-1H-茛-1-基]胺基}嘧啶-4-基)氧]-2-羥基環戊基}甲基酯。美國專利案案號 8,980,838(頒與 Wang 等人)揭示使用 WDR5/MLL1 交互作用之環狀肽擬似物抑制劑。美國專利案案號 8,980,268(頒與 Lowy 等人)揭示使用抗 Ang-2 抗體。美國專利案案號 8,980,257(頒與 Kaneda 等人)揭示使用抗 TGF α 抗體。美國專利案案號 8,975,398(頒與 Hansen 等人)揭示使用 NAMPT 抑制劑，如：N-{4-[1-(2-甲基丙醯基)哌啶-4-基]苯基))-1-(嗒吡-3-基)吡丁啶-3-羧醯胺；N-(4-{[1-(2-氯苯甲醯基)哌啶-4-基]氧基}苯基)-1-(嗒吡-3-基)吡丁啶-3-羧醯胺；N-[4-({1-[(2S)-2-甲基丁醯基]哌啶-4-

基}氧基)苯基]-1-(嗒吡-3-基)吡啶-3-羧酰胺；1-(嗒吡-3-基)-N-(4-{[1-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啶-4-基]氧基}苯基)吡啶-3-羧酰胺；1-(嗒吡-3-基)-N-(4-{[1-(四氢-2H-哌喃-4-基羰基)哌啶-4-基]氧基}苯基)吡啶-3-羧酰胺；

N-[4-({1-[二氟(苯基)乙酯基]哌啶-4-基}氧基)苯基]-1-(嗒吡-3-基)吡啶-3-羧酰胺；N-[4-({1-[(4,4-二氟环己基)羰基]哌啶-4-基}氧基)苯基]-1-(嗒吡-3-基)吡啶-3-羧酰胺；

N-(4-{[1-(2-甲基-2-苯基丙酯基)哌啶-4-基]氧基}苯基)-1-(嗒吡-3-基)吡啶-3-羧酰胺；1-(嗒吡-3-基)-N-(4-{[1-(1,3-噻唑-4-基羰基)哌啶-4-基]氧基}苯基)吡啶-3-羧酰胺；N-[4-({1-[(5-甲基噻吩-2-基)羰基]哌啶-4-基}氧基)苯基]-1-(嗒吡-3-基)吡啶-3-羧酰胺；1-(嗒吡-3-基)-N-{4-[(1-{[4-(三氟甲基)苯基]乙酯基}哌啶-4-基)氧基]苯基}吡啶-3-羧酰胺；1-(嗒吡-3-基)-N-(4-{[1-(四氢呋喃-2-基羰基)哌啶-4-基]氧基}苯基)吡啶-3-羧酰胺；1-(嗒吡-3-基)-N-[4-({1-[3-(三氟甲基)苯甲酯基]哌啶-4-基}氧基)苯基]吡啶-3-羧酰胺；1-(嗒吡-3-基)-N-(4-{[1-(噻吩-3-基羰基)哌啶-4-基]氧基}苯基)吡啶-3-羧酰胺；1-(嗒吡-3-基)-N-[4-({1-[3-(三氟甲氧基)苯甲酯基]哌啶-4-基}氧基)苯基]吡啶-3-羧酰胺；N-(4-{[1-(3-甲基丁酯基)哌啶-4-基]氧基}苯基)-1-(嗒吡-3-基)吡啶-3-羧酰胺；1-(嗒吡-3-基)-N-(4-{[1-(四氢呋喃-3-基羰基)哌啶-4-基]氧基}苯基)吡啶-3-羧酰胺；N-[4-({1-[(3-氟苯基)乙酯基]哌啶-4-基}氧基)苯基]-1-(嗒吡-3-基)吡啶-3-羧酰胺；N-(4-{[1-(2-氟苯

甲醯基)哌啶-4-基]氧基}苯基)-1-(嗒吡-3-基)吡啶-3-羧醯
 胺；N-(4-([1-(2,4-二氟苯甲醯基)哌啶-4-基]氧基}苯
 基)-1-(嗒吡-3-基)吡啶-3-羧醯胺；N-(4-([1-(4-氟苯甲醯
 基)哌啶-4-基]氧基}苯基)-1-(嗒吡-3-基)吡啶-3-羧醯胺；
 及 N-(4-([1-(3-氟苯甲醯基)哌啶-4-基]氧基}苯基)-1-(嗒
 吡-3-基)吡啶-3-羧醯胺。美國專利案案號 8,975,376(頒與
 Blein 等人)揭示使用抗 α_2 -整合素抗體。美國專利案案號
 8,975,287(頒與 Karp 等人)揭示使用 1,2,4-嘔二唑苯甲酸化
 合物。美國專利案案號 8,975,267(頒與 Caldarelli 等人)揭示
 使用三環吡咯衍生物，如：N-(2,6-二乙基苯基)-9-(甲氧基
 甲基)-2-([2-甲氧基-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基]胺基)-8-甲
 基-6,9-二氫-5H-吡咯并[3,2-h]喹啉-7-羧醯胺、2-[(4-溴-2-
 甲氧基苯基)胺基]-N-(2,6-二乙基苯基)-8,9-二甲基-6,9-二
 氫-5H-吡咯并[3,2-h]喹啉-7-羧醯胺、N-(2,6-二乙基苯
 基)-2-([2-甲氧基-4-[4-(吡咯啶-1-基)哌啶-1-基]苯基]胺
 基)-8,9-二甲基-6,9-二氫-5H-吡咯并[3,2-h]喹啉-7-羧醯
 胺、N-(2,6-二乙基苯基)-2-([4-[4-(二甲基胺基)哌啶-1-
 基]-2-間乙氧基苯基]胺基)-8,9-二甲基-6,9-二氫-5H-吡咯
 并[3,2-h]喹啉-7-羧醯胺、N-(2,6-二乙基苯基)-2-([2-甲氧
 基-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基]胺基)-8,9-二甲基-6,9-二氫
 -5H-吡咯并[3,2-h]喹啉-7-羧醯胺、N-(2,6-二乙基苯
 基)-2-([4-[4-(2-羥基乙基)哌啶-1-基]-2-甲氧基苯基]胺
 基)-8,9-二甲基-6,9-二氫-5H-吡咯并[3,2-h]喹啉-7-羧醯
 胺、2-([2-甲氧基-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基]胺基)-8,9-二甲

基-6,9-二氫-5H-吡咯并[3,2-h]喹啉-7-羧醯胺、與 2-[(4-溴-2-甲氧基苯基)胺基]-N-(2,6-二乙基苯基)-9-甲基-6,9-二氫-5H-吡咯并[3,2-h]喹啉-7-羧醯胺。美國專利案案號 8,974,781(頒與 Bauer 等人)揭示使用抗 P-鈣黏蛋白(cadherin)抗體。美國專利案案號 8,969,587(頒與 Abraham 等人)揭示使用 BRAF 激酶抑制劑，如：1-(3-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基)-3-(5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)異噁唑-3-基)脲。美國專利案案號 8,969,401(頒與 Maier 等人)揭示使用磺醯基吡咯作為 HDAC 抑制劑。美國專利案案號 8,969,396(頒與 Du 等人)揭示使用 BRAF 抑制劑，包括 Hsp90 抑制劑，如：3-(2,4-二羥基-5-異丙基-苯基)-4-(1-甲基-吡啶-5-基)-5-羥基-[1,2,4]三唑。美國專利案案號 8,969,395(頒與 Ribeiro Salvador 等人)揭示使用三萜類衍生物。美國專利案案號 8,969,381(頒與 Wilson 等人)揭示使用化學激素 CXCR4 調控劑，如：N¹-(((S)-1,2,3,4-四氫異喹啉-3-基)甲基)-N¹-((S)-5,6,7,8-四氫喹啉-8-基)丁烷-1,4-二胺；N¹-(((R)-1,2,3,4-四氫異喹啉-3-基)甲基)-N¹-((S)-5,6,7,8-四氫喹啉-8-基)丁烷-1,4-二胺；N¹-(((S)-4-苯甲基哌啶-2-基)甲基)-N¹-((S)-5,6,7,8-四氫喹啉-8-基)丁烷-1,4-二胺；及 N¹-(((R)-4-苯甲基哌啶-2-基)甲基)-N¹-((S)-5,6,7,8-四氫喹啉-8-基)丁烷-1,4-二胺。美國專利案案號 8,969,379(頒與 Furitsu 等人)揭示使用 4-(3-氯-4-(環丙基胺基羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺。美國專利案案號 8,969,375(頒與 Lai 等人)揭示使用 CDK9 激酶抑制劑，如：

4-[1-(3-氟苯甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基]-2-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；1-(3-氟苯甲基)-6-[2-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑；1-苯甲基-6-[2-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡啶-3-甲脒；1-(3-氟苯甲基)-6-{2-[1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-苯并咪唑；6-[2-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑；6-{2-[1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑；5-[2-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-3-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶；1-(3-氟苯甲基)-6-[2-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡啶-3-甲脒；4-[5-氟-1-(3-氟苯甲基)-1H-吡啶-6-基]-2-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；6-{2-[1-(2,3-二羥基丙基)哌啶-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1-(3-氟苯甲基)-1H-吡啶-3-甲脒；1-(3-氟苯甲基)-6-{2-[1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡啶-3-甲脒；及 1-[(5-氟吡啶-3-基)甲基]-6-[2-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑。美國專利案案號 8,969,366(頒與 Marchionni 等人)揭示使用經取代之嘧啶基吡咯并吡啶酮衍生物。美國專利案案號 8,969,360(頒與 Charrier 等人)揭示使用 ATR 激酶之抑制劑。美國專利案案號 8,969,335(頒與 Hoelzemann 等人)揭示使用 IKK ϵ 及 TBK1 之抑制劑，包括苯甲脒衍生物。美國專利案案號

8,969,313(頒與 Yu)揭示使用 DACT 蛋白質活化劑。美國專利案案號 8,962,855(頒與 Chen 等人)揭示使用氫芥衍生物。美國專利案案號 8,962,679(頒與 Wang 等人)揭示使用木質素黃酮(daidzein)衍生物，包括烷氧基色烯酮 4-酮。美國專利案案號 8,962,663(頒與 Mahadevan 等人)揭示使用普列克受質蛋白(pleckstrin)同源功能域抑制劑。美國專利案案號 8,962,642(頒與 Mortimore 等人)揭示使用 5-氰基-4-(吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶衍生物。美國專利案案號 8,962,637(頒與 McAllister 等人)揭示使用經取代之芳香系雙環狀化合物作為 c-SRC/JAK 抑制劑。美國專利案案號 8,962,630(頒與 Brain 等人)揭示使用吡咯并嘧啶化合物，包括 7-環戊基-2-(5-哌啶-1-基-吡啶-2-基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸二甲基醯胺作為 CDK 蛋白質激酶抑制劑。美國專利案案號 8,962,620(頒與 Kuntz 等人)揭示使用經取代之 6,5-稠合雙環狀芳基化合物。美國專利案案號 8,962,619(頒與 Ashwell 等人)揭示使用經取代之咪唑并吡啶基-胺基吡啶化合物。美國專利案案號 8,962,611(頒與 Christopher 等人)揭示使用經取代之咪唑并吡啶作為 HDM2 抑制劑。美國專利案案號 8,962,608(頒與 Brubaker 等人)揭示使用環烷基脒吡啶羧醯胺作為 janus 激酶抑制劑。美國專利案案號 8,961,966(頒與 Schoeberl 等人)揭示使用抗 ERBB3 抗體。美國專利案案號 8,957,109(頒與 Heaton 等人)揭示使用吡啶衍生物。美國專利案案號 8,957,103(頒與 Dannhardt 等人)揭示使用接合之 3-(吡啶基)-及 3-(氮雜吡啶

基)-4-芳基馬來醯亞胺化合物。美國專利案案號 8,957,102(頒與 Kim 等人)揭示使用 c-Met 抑制劑，包括 1,5-二甲基-3-側氧基-2-苯基-2,3-二氫-1H-吡啶-4-羧酸 [3-氟-4-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氧基)-苯基]-醯胺；2-(4-氟-苯基)-1,5-二甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-4-羧酸 [3-氟-4-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氧基)-苯基]-醯胺；2-(4-氟-苯基)-1,5-二甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-4-羧酸 [3-氟-4-(3-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氧基)-苯基]-醯胺；N-(3-氟-4-(2-(噻吩-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-1,5-二甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-4-羧醯胺；及 N-(3-氟-4-(2-(噻吩-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-1,5-二甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-4-羧醯胺。美國專利案案號 8,957,078(頒與 Brenchley 等人)揭示使用吡啶并嘧啶作為 ATR 激酶抑制劑。美國專利案案號 8,957,068(頒與 Caferro 等人)揭示使用 3-嘧啶-4-基-嘔啶-2-酮作為突變 IDH 之抑制劑。美國專利案案號 8,957,056(頒與 Danishefsky 等人)揭示使用美格抑制素(migrastatin)類似物。美國專利案案號 8,956,613(頒與 Wu 等人)揭示使用吉西他濱(gemcitabine)前藥。美國專利案案號 8,952,163(頒與 Blackburn)揭示使用經取代之羧酸作為 HDAC6 抑制劑。美國專利案案號 8,952,161(頒與 Beaton 等人)揭示使用促性腺激素釋放激素受體拮抗劑。美國專利案案號 8,952,157(頒與 Ding 等人)揭示使用抗細胞凋亡 Bcl-2 蛋白質抑制劑，

如：4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌啶-1-基)-2-(2,3-二氟苯氧基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；2-(4-胺基-3-氯苯氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌啶-1-基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌啶-1-基)-2-(2,5-二氯苯氧基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；N-(4-((4-胺基四氫-2H-哌喃-4-基)甲基胺基)-3-硝基苯基磺醯基)-2-(3-氯苯氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌啶-1-基)苯甲醯胺；4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌啶-1-基)-2-(3-氟苯氧基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；2-(2-氯苯氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌啶-1-基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；2-(2-氯-4-氟苯氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌啶-1-基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌啶-1-基)-2-(2-氟苯氧基)-N-({4-[(2-嗎啉-4-基乙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；及 2-(3-氯苯氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-

二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌啶-1-基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺。美國專利案案號 8,952,054(頒與 Kufe 等人)揭示使用 MUC1 寡聚合之小分子抑制劑,如:黃酮衍生物。美國專利案案號 8,952,043(頒與 Blaquiere 等人)揭示使用苯并氧呋 PI3K 抑制劑。美國專利案案號 8,951,987(頒與 Hamilton 等人)揭示使用四氫脲衍生物。美國專利案案號 8,951,536(頒與 Combs 等人)揭示使用 N-羥基脒基雜環作為吲哚胺 2,3-二氧合酶之調控劑。美國專利案案號 8,946,445(頒與 Wang)揭示使用雜環系細胞凋亡抑制劑,如:(Z)-5-(2-((3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)亞甲基)-3-甲氧基-2H-吡咯-5-基)-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯;(Z)-2-氯-5-(2-((3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)亞甲基)-3-甲氧基-2H-吡咯-5-基)-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯;(Z)-5-(2-((3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)亞甲基)-3-甲氧基-2H-吡咯-5-基)-2-甲基-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯;(Z)-2-溴-5-(2-((3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)亞甲基)-3-甲氧基-2H-吡咯-5-基)-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯;(Z)-5-(2-((3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)亞甲基)-3-甲氧基-2H-吡咯-5-基)-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯;及(Z)-5-(2-((3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)亞甲基)-3-甲氧基-2H-吡咯-5-基)-2-甲基-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯。美國專利案案號 8,946,413(頒與 Hughes 等人)揭示使用 3-胺基環戊烷羧醯胺作為化學激素受體拮抗劑。美國專利案案號 8,946,409(頒與 Becker 等人)揭示使用多環狀β-內醯胺衍生物。美國專利案案號 8,946,289(頒與 Hong 等人)揭示使用曼納抑制素

(manassatin)化合物，其阻斷 HIF 途徑。美國專利案案號 8,946,278(頒與 Seefeld 等人)揭示使用雜環狀羧醯胺作為 AKT 抑制劑，如：N-((1S)-2-胺基-1-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}乙基)-5-氯-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩羧醯胺；N-((1S)-2-胺基-1-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}乙基)-4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-甲基-2-噻吩羧醯胺；N-((1S)-2-胺基-1-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}乙基)-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-甲基-2-噻吩羧醯胺；N-((1S)-2-胺基-1-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}乙基)-5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩羧醯胺；N-((1S)-2-胺基-1-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}乙基)-4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氯-2-噻吩羧醯胺；N-((1S)-2-胺基-1-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}乙基)-5-氯-4-(1-乙基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩羧醯胺；N-((1S)-2-胺基-1-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}乙基)-5-氯-4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩羧醯胺；N-((1S)-2-胺基-1-[(3-氟苯基)甲基]乙基)-5-氯-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩羧醯胺；N-((1S)-2-胺基-1-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}乙基)-5-乙基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩羧醯胺；及 N-((1S)-2-胺基-1-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}乙基)-4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-甲基-2-噻吩羧醯胺。美國專利案案號 8,946,205(頒與 Curd 等人)揭示使用受低氧活化之前藥，包括 N,N'-雙(2-溴乙基)胺基磷酸(1-甲基-2-硝基-1H-咪唑-5-基)甲基酯。美

國專利案案號 8,946,239(頒與 Gangjee)揭示使用經取代之吡咯并-、呋喃并-、與環戊基嘧啶雙環狀化合物。美國專利案案號 8,946,235(頒與 Butterworth 等人)揭示使用 2-(2,4,5-經取代之苯胺基)嘧啶化合物。美國專利案案號 8,946,224(頒與 Craighead 等人)揭示使用經取代之[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶。美國專利案案號 8,946,216(頒與 Deng 等人)揭示使用吲唑衍生物作為 ERK 抑制劑，包括 N-[3-[6-(1-甲基乙氧基)-3-吡啶基]-1H-吲唑-5-基]-4-(苯基甲基)-2-嗎啉羧醯胺；N-[3-[6-(1-甲基乙氧基)-3-吡啶基]-1H-吲唑-5-基]-2-嗎啉羧醯胺；N-[3-(4-吡啶基)-1H-吲唑-5-基]-4-(4-噻唑基甲基)-2-嗎啉羧醯胺；N-[3-(4-吡啶基)-1H-吲唑-5-基]-4-(3-噻吩基甲基)-2-嗎啉羧醯胺；4-[(2-氟苯基)甲基]-N-[3-(4-吡啶基)-1H-吲唑-5-基]-2-嗎啉羧醯胺；N-[3-(4-吡啶基)-1H-吲唑-5-基]-4-(2-吡啶基甲基)-2-嗎啉羧醯胺；N-[3-(4-吡啶基)-1H-吲唑-5-基]-4-(2-吡啶基甲基)-2-嗎啉羧醯胺；及 4-[(2-溴苯基)甲基]-N-[3-(4-吡啶基)-1H-吲唑-5-基]-2-嗎啉羧醯胺。美國專利案案號 8,940,936(頒與 Lee 等人)揭示使用芳基氧苯氧基丙烯系化合物。美國專利案案號 8,940,760(頒與 Page 等人)揭示使用吡唑并吡啶衍生物作為 NADPH 氧化酶抑制劑。美國專利案案號 8,940,756(頒與 Flynn 等人)揭示使用二氫蔡啶作為 c-KIT 抑制劑。美國專利案案號 8,940,737(頒與 Wang 等人)揭示使用細胞凋亡誘發劑，如：6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-(4-羥基苯甲基)-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-- [1-(1-苯基乙基)-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-羧酸；

6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-(1-{4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯甲基}-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-羧酸；3-(1-苯甲基-1H-吡啶-4-基)-6-{8-[(5,6-二氟-1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基}吡啶-2-羧酸；6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-{1-[2-(4-氟苯基)乙基]-1H-吡啶-4-基}吡啶-2-羧酸；6-[8-(1,3-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-3-[1-(3-氯苯甲基)-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-羧酸；及3-(1-苯甲基-1H-吡啶-4-基)-6-{8-[(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基}吡啶-2-羧酸。美國專利案案號 8,940,733(頒與 Howard 等人)揭示使用非對稱性吡咯并苯并二氫呋二聚物。美國專利案案號 8,940,726(頒與 Duncan 等人)揭示使用 PRMT5 抑制劑。美國專利案案號 8,937,193(頒與 Pellecchia 等人)揭示使用棉酚酮(apogossypolone)衍生物。美國專利案案號 8,937,094(頒與 Burlison 等人)揭示使用 Hsp90 調控劑，包括 5-(4-乙氧

基-2-羥基苯基)-4-(4-(嗎啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧醯胺；5-(2-羥基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(嗎啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧醯胺；5-(2-羥基-4-丙氧基苯基)-4-(4-(嗎啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧醯胺；5-(2-羥基-4-異丙氧基苯基)-4-(4-(嗎啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧醯胺；5-(2,4-二甲氧基苯基)-4-(4-(嗎啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧醯胺；5-(2-羥基-4-異丙基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧醯胺；5-(2-羥基-4-甲基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧醯胺；5-(4-羥基-3-異丙基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧醯胺；5-(3-第三丁基-4-羥基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧醯胺；及 5-(4-羥基-3-丙基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧醯胺。美國專利案案號 8,937,068(頒與 Seipelt 等人)揭示使用吡啶并吡啶化合物。美國專利案案號 8,933,212(頒與 Fayard 等人)揭示使用蛋白酶連結素(protease nexin)1 抑制劑來降低轉移。美國專利案案號 8,933,116(頒與 Wu 等人)揭示使用 γ -分泌酶抑制劑。美國專利案案號 8,933,103(頒與 Ohki 等人)揭示使用 Ax1 抑制劑，其係吡啶酮衍生物，包括 N-{4-[2-胺基-5-(3,4-二甲氧基苯基)吡啶-3-基]苯基}-5-(4-氟苯基)-4-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,4-二氫吡啶-3-羧醯胺鹽酸鹽。美國專利案案號 8,933,084(頒與 Andrews 等人)揭示使用大環化合物作為 Trk 抑制劑，如：(6R)-9-氟-2,11,15,19,20,23-六氮雜五環[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]二十五碳-1(23),7,9,17(24),18,21-

六烯-16,25-二酮。美國專利案案號 8,933,080(頒與 Singh 等人)揭示使用橋鏈雙環狀雜芳基取代之三唑作為 Axl 抑制劑。美國專利案案號 8,933,053(頒與 McGuigan 等人)揭示使用 5-氟-2'-去氧尿苷之胺基磷酸酯衍生物。美國專利案案號 8,927,718(頒與 Sasaki 等人)揭示使用稠合雜環衍生物作為 Smo 抑制劑，包括 3,6-二乙基-N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-1-甲基-4-側氧基-5-(2-側氧基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧醯胺；3-乙烯基-6-乙基-N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-1-甲基-4-側氧基-5-(2-側氧基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧醯胺；及 6-乙基-3-(乙基胺基)-N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-1-甲基-4-側氧基-5-(2-側氧基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧醯胺。美國專利案案號 8,927,717(頒與 Huang 等人)揭示使用硫代色烯并[2,3-c]喹啉-12-酮衍生物，包括 3-((4-氯苯基)硫)-2-羥基喹啉-4-羧酸、6,9-二氯-12H-硫代色烯并[2,3-c]喹啉-12-酮、10-氯-6-羥基-12H-硫代色烯并[2,3-c]喹啉-12-酮、10-氯-6-甲氧基-12H-硫代色烯并[2,3-c]喹啉-12-酮、10-氯-6-二甲基胺基-12H-硫代色烯并[2,3-c]喹啉-12-酮、10-氯-6-(哌啶-1-基)-12H-硫代色烯并[2,3-c]喹啉-12-酮、10-氯-6-(4-甲基哌啶-1-基)-12H-硫代色烯并[2,3-c]喹啉-12-酮、10-氯-6-(4-乙基哌啶-1-基)-12H-硫代色烯并[2,3-c]喹啉-12-酮、10-氯-6-(4-(2-羥基乙基)哌啶-1-基)-12H-硫代色烯并[2,3-c]喹啉-12-酮、與 6-(4-苯甲基哌啶-1-基)-10-氯-12H-硫代色烯并

[2,3-c]喹啉-12-酮。美國專利案案號 8,927,711(頒與 Abraham 等人)揭示使用喹啉 JAK 抑制劑，包括(3-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡啶-3-基胺基)喹啉-2-基)甲酮；(4-(1H-吡啶-3-基胺基)喹啉-2-基)(3-氟苯基)甲酮；(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡啶-3-基胺基)喹啉-2-基)甲酮；(4-(1H-吡啶-3-基胺基)喹啉-2-基)(4-氟苯基)甲酮；(4-(1H-吡啶-3-基胺基)喹啉-2-基)(2-甲氧基苯基)甲酮；(4-(1H-吡啶-3-基胺基)喹啉-2-基)(4-氟苯基)甲醇；2-(氟(4-氟苯基)甲基)-N-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4-胺；2-(二氟(4-氟苯基)甲基)-N-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)喹啉-4-胺；2-(二氟(4-氟苯基)甲基)-N-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4-胺；N-(5-環丙基-1H-吡啶-3-基)-2-(二氟(4-氟苯基)甲基)喹啉-4-胺；3-(2-(4-氟苯甲酰基)喹啉-4-基胺基)-1H-吡啶-5-甲腈；(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡啶-3-基胺基)喹啉-2-基)甲醇；2-((4-氟苯基)(甲氧基)甲基)-N-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)喹啉-4-胺；2-(胺基(4-氟苯基)甲基)-N-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)喹啉-4-胺；3-(2-((4-氟苯基)(羥基)甲基)喹啉-4-基胺基)-1H-吡啶-5-甲腈；(5-氟-4-(5-甲基-1H-吡啶-3-基胺基)喹啉-2-基)(4-氟苯基)甲醇；(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡啶-3-基胺基)-7-(三氟甲基)喹啉-2-基)甲酮；及(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡啶-3-基胺基)-7-(三氟甲基)喹啉-2-基)甲醇。美國專利案案號 8,927,580(頒與 Richardson 等人)揭示使用二吡啶基硫代縮胺基脲，如：二-2-吡啶基酮 4-乙基-4-甲基-3-硫代縮胺基脲。美國專利案案號 8,927,562(頒與 Meng 等人)

揭示使用 mTOR 之稠合三環系抑制劑。美國專利案案號 8,927,560(頒與 Ahmed 等人)揭示使用 4-氮雜-2,3-二去氫鬼臼毒素化合物。美國專利案案號 8,927,548(頒與 Ying 等人)揭示使用三唑化合物，其係 Hsp90 抑制劑。美國專利案案號 8,927,538(頒與 Kamal 等人)揭示使用呋唑連結之吡咯并 [2, 1-c][1,4] 苯并二氮呋雜合物作為與 DNA 反應之製劑，以形成 N2-鳥嘌呤加合物，其利用對酸敏感之胺縮醛鍵結位在 N10-C11 位置之親電子性亞胺而落在雙螺旋 DNA 之小溝中。美國專利案案號 8,927,533(頒與 Giannini 等人)揭示使用內醯胺取代之硫代衍生物。美國專利案案號 8,921,565(頒與 Flynn 等人)揭示使用吡啶酮醯胺作為 c-Met 激酶抑制劑，如：N-(4-((2-乙醯胺基吡啶-4-基)氧基)-2,5-二氟苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-羧醯胺、N-(2,5-二氟-4-((2-丙醯胺基吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-羧醯胺、N-(4-(2-(環丙烷羧醯胺基)吡啶-4-基)氧基)-2,5-二氟苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-羧醯胺、N-(2,5-二氟-4-((2-特戊醯胺基吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-羧醯胺、N-(2,5-二氟-4-((2-異丁醯胺基吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-羧醯胺。美國專利案案號 8,921,522(頒與 Kamal 等人)揭示使用苯并噁唑衍生物，包括烯烴類、查耳酮類、吡唑啉類、吡唑、異噁唑啉類、及與 2-苯基苯并噁唑類連接之異噁唑類。美國專

利案案號 8,921,546(頒與 Chao)揭示使用咪唑并噻唑類，
如：7-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-2-(4-硝基-苯基)咪唑并
[2,1-b][1,3]苯并噻唑及 4-(7-(2-嗎啉基乙氧基)苯并[d]咪唑
并[2,1-b]噻唑-2-基)苯胺。美國專利案案號 8,921,414(頒與
Reddell 等人)揭示使用螺縮酮類。美國專利案案號
8,921,407(頒與 Ying 等人)揭示使用吡唑化合物作為 Hsp90
調控劑。美國專利案案號 8,921,367(頒與 Friberg 等人)揭示
使用 AMG 900 (N-(4-(3-(2-氨基嘧啶-4-基)吡啶-2-基氧基)
苯基)-4-(4-甲基噻吩-2-基)酞吡-1-胺)作為 Aurora 激酶抑制
劑。美國專利案案號 8,920,799(頒與 Graham 等人)揭示使用
Axl 酪氨酸激酶受體之 Axl 配體結合部份。美國專利案案
號 8,778,340(頒與 Dupont 等人)揭示使用抗血管新生劑，包
括抗體。美國專利案案號 8,748,470(頒與 Lengyel 等人)揭
示使用脂肪酸結合蛋白質抑制劑，包括吡啶丁酸、芳基磺
醯胺、磺醯基噻吩、4-羥基嘧啶、2,3-二甲基吡啶、苯甲醯
基苯、聯苯-烷酸、2-噁唑-烷酸、四氫嘧啶酮、吡啶酮、
吡啶酮、芳基羧酸、四唑、三唑并嘧啶酮、吡啶、BMS480404
((2S)-2-[2,3-雙[(2-氯苯基)甲氧基]苯基]-2-羥基乙酸)、或
BMS309403 (2-[[2'-(5-乙基-3,4-二苯基-1*H*-吡唑-1-基)[1,1'-
聯苯]-3-基]氧]-乙酸。美國專利案案號 8,541,433(頒與
Clozel 等人)揭示使用邁希坦(macitentan)。美國專利案案號
8,362,072(頒與 Jensen 等人)揭示使用 BRCA1 生產促進劑。
美國專利案案號 8,268,889(頒與 Kloog 等人)揭示使用法呢
基硫代水楊酸及其類似物。美國專利案案號 7,968,514(頒

與 Coelingh Bennink 等人)揭示使用免疫原肽。美國專利案案號 7,323,164(頒與 Chandrasekher 等人)揭示使用間白素 24。美國專利案案號 7,074,575(頒與 Chandrasekher 等人)揭示使用間白素 19。美國專利案案號 6,237,307(頒與 Miller 等人)揭示使用 2-苯基-1-[4-(2-胺基乙氧基)-苯甲基]-吡啶衍生物。美國專利案案號 5,597,798(頒與 Howell 等人)揭示使用與紫杉醇及表皮生長因子之組合。

【0351】Frederick 之美國專利申請案公開案號 2014/0336150 揭示使用卡瑞汀(karenitecin)(7-[(2'-三甲基矽烷基)乙基]-20(S)喜樹鹼))。Moore 等人之美國專利申請案公開案號 2014/0315959 揭示使用亞苯甲基苯醯肼(benzylidenebenzohydrazides)。Rocconi 等人之美國專利申請案公開案號 2014/0309184 揭示使用與其他藥物(包括含鉑之藥劑)組合使用之 Smo 抑制劑。Chan 等人之美國專利申請案公開案號 2014/0302174 揭示與吉西他濱、順鉑或卡鉑、及 5-[2-第三丁基-5-(4-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基-丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺之組合療法。Moore 等人之美國專利申請案公開案號 2014/0275174 揭示使用 2-胺基-4H-萘并[1,2-b]吡喃-3-甲腈。Kuhnert 等人之美國專利申請案公開案號 2014/0134169 揭示使用 D114 拮抗劑。Chen 之美國專利申請案公開案號 2013/0231286 揭示使用泌乳素受體拮抗劑。Liu 等人之美國專利申請案公開案號 2013/0203861 揭示使用環己烯酮化合物。Whiteman 等人之美國專利申請案公開案號 2012/0269827 揭示使用與

CD56 之接合物。Darnowski 之美國專利申請案公開案號 2012/0237502 揭示使用 17,20-分解酶抑制劑，如：3 β -乙醯氧基-17-(3-吡啶基)雄-5,16-二烯、6-[(7S)-7-羥基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基]-N-甲基-2-萘羧醯胺、3 β -羥基-17-(1H-苯并咪唑-1-基)雄-5,16-二烯、或 6-[(7S)-7-羥基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基]-N-甲基-2-萘羧醯胺。Weinreich 之美國專利申請案公開案號 2012/0183546 揭示使用血管生成素-2 抑制劑。Sherman 等人之美國專利申請案公開案號 2010/0009330 揭示使用 PARP 抑制劑，包括 4-碘-3-硝基苯甲醯胺。Umeda 等人之美國專利申請案公開案號 2009/0118271 揭示使用水溶性前藥，如：(9S)-1-丁基-9-乙基-9-羥基-1H,12H-哌喃并[3',4'':6',7']吲哚并[1',2':6,5]吡啶并[4,3,2-de]喹啉-2,10,13(3H,9H,15H)-三酮、(9S)-9-乙基-9-羥基-1-[2-(4-嗎啉基)乙基]-1H,12H-哌喃并[3'',4'':6',7']吲哚并[1',2':6,5]吡啶并[4,3,2-de]喹啉-2,10,13(3H,9H,15H)-三酮；(9S)-1-[3-(二甲基胺基)丙基]-9-乙基-9-羥基-1H,12H-哌喃并[3'',4'':6',7']吲哚并[1',2':6,5]吡啶并[4,3,2-de]喹啉-2,10,13(3H,9H,15H)-三酮；(9S)-9-乙基-9-羥基-1-苯乙基-1H,12H-哌喃并[3'',4'':6',7']吲哚并[1',2':6,5]吡啶并[4,3,2-de]喹啉-2,10,13(3H,9H,15H)-三酮；(9S)-9-乙基-9-羥基-1-[2-(吡啶-2-基)乙基]-1H,12H-哌喃并[3'',4'':6',7']吲哚并[1',2':6,5]吡啶并[4,3,2-de]喹啉-2,10,13(3H,9H,15H)-三酮；(9S)-9-乙基-1-庚基-9-羥基-1H,12H-哌喃并[3'',4'':6',7']吲哚并

[1',2':6,5]吡啶并[4,3,2-de]喹啉-2,10,13(3H,9H,15H)-三酮；及(9S)-9-乙基-9-羥基-1-丙基-1H,12H-哌喃并[3'',4'':6',7']吡啶并[1',2':6,5]吡啶并[4,3,2-de]喹啉-2,10,13(3H,9H,15H)-三酮。Ye 等人之美國專利申請案公開案號 2009/0099102 揭示使用銀杏內酯，包括銀杏內酯 A 及 B。Zeldis 之美國專利申請案公開案號 2007/0299020 揭示使用 4-(胺基)-2(2,6-二側氧基(3-哌啶基))-異吡啶-1,3-二酮。White 等人之美國專利申請案公開案號 2006/0058217 揭示使用抗拉胺(antialamin)。Koya 等人之美國專利申請案案號 2005/0272766 揭示使用 1-乙醛醯基醯胺吡啶類。彼等專利案與專利申請公開案已以引用之方式完整併入本文中。

【0352】 本發明另一態樣為一種治療罹患選自：第 II 期非小細胞肺癌(NSCLC)、第 III 期 NSCLC、與第 IV 期 NSCLC 所組成群之惡性病之患者之方法，其包括下列步驟：

(1)投藥醫療有效量之二脫水半乳糖醇給患者用於治療惡性病；及

(2)投藥醫療有效量之鉑系抗腫瘤劑給患者，用於治療惡性病。

【0353】 此方法中，另一選項中，二脫水半乳糖醇及鉑系抗腫瘤劑係繼 NSCLC 之手術切除後投藥。再另一選項中，該二脫水半乳糖醇及鉑系抗腫瘤劑係在 NSCLC 之手術切除之前投藥，以在手術之前縮減腫瘤。

【0354】 患者會出現腦轉移。該方法特別適用於其中已確診或疑似腦轉移之 NSCLC 患者。

【0355】 另一選項中，二脫水半乳糖醇及鉑系抗腫瘤劑係呈單一醫藥組成物投藥，其中該醫藥組成物包含：(i) 二脫水半乳糖醇；(ii) 鉑系抗腫瘤劑；及(iii)至少一種醫藥上可接受之載劑。再另一選項中，該二脫水半乳糖醇及鉑系抗腫瘤劑係分成兩個醫藥組成物投藥：(i)第一醫藥組成物，其包含二脫水半乳糖醇及至少一種醫藥上可接受之載劑、及(ii)第二醫藥組成物，其包含鉑系抗腫瘤劑及至少一種醫藥上可接受之載劑。

【0356】 患者可具有野生型 *p53* 基因型。另一選項中，該患者可具有突變之 *p53* 基因型、如實例中所示，*p53* 中突變造成對二脫水半乳糖醇之抗性低於對帝盟多或含鉑抗腫瘤藥物之抗性，因此二脫水半乳糖醇特別適用於彼等患者。*p53* 之角色說明於下文。

【0357】 另一選項中，該患者可具有野生型 *EGFR* 基因型。

【0358】 再另一選項中，患者在編碼作為至少一種酪胺酸激酶抑制劑(TKI)之標靶之蛋白質之基因中具有至少一種突變。又再另一選項中，該患者之特徵在於存在至少另一種編碼可對至少一種 TKI 之醫療效應產生抗性之產物之野生型或突變型基因。該編碼對至少一種 TKI 之醫療效應產生抗性之產物之另一種野生型或突變型基因可為 *AHI-1*。*AHI-1* 可因前病毒嵌入結果造成突變。

【0359】 再另一選項中，患者之特徵在於 ABL1 蛋白質之激酶功能域中之突變，ABL1 蛋白質係成為 TKI 之標靶之 BCR-ABL 融合蛋白質之一部份。

【0360】 又再另一選項中，該患者之特徵在於造成對酪胺酸激酶抑制劑(TKI)產生抗性之生殖細胞系缺失多形性。典型地，該生殖細胞系 DNA 缺失多形性為位於 *BIM* 基因中 2903 bp 之生殖細胞系 DNA 缺失多形性，且生殖細胞系 DNA 缺失多形性造成之剪接變異結果為表現 BIM 蛋白質之同型，其缺少 BH3 功能域，因此抑制誘發細胞凋亡。

【0361】 典型地，該含鉑抗腫瘤劑係選自下列所組成群：順鉑、卡鉑、奧沙利鉑、賽特鉑、吡鉑、奈達鉑、三核鉑、洛鉑、庚鉑、與脂鉑。較佳係該含鉑抗腫瘤劑係選自下列所組成群：順鉑、卡鉑、與奧沙利鉑。特別佳之含鉑抗腫瘤劑為順鉑。

【0362】 另一選項中，二脫水半乳糖醇與含鉑抗腫瘤劑之劑量係使二脫水半乳糖醇得以與含鉑抗腫瘤劑產生增效性作用。

【0363】 本發明再另一態樣為一種為醫藥組成物，其包含：

- (1) 醫療有效量之二脫水半乳糖醇；
- (2) 醫療有效量之含鉑抗腫瘤劑；及
- (3) 視需要選用之至少一種醫藥上可接受之載劑。

【0364】 該醫藥組成物可調配用於治療選自：第 II 期非小細胞肺癌(NSCLC)、第 III 期 NSCLC、與第 IV 期

NSCLC 所組成群之惡性病。該醫藥組成物亦可調配用於治療其中已轉移至腦部之選自：第 II 期非小細胞肺癌 (NSCLC)、第 III 期 NSCLC、與第 IV 期 NSCLC 所組成群之惡性病。

【0365】醫藥組成物之另一選項中，二脫水半乳糖醇與含鉑抗腫瘤劑之劑量係使二脫水半乳糖醇得以與含鉑抗腫瘤劑產生增效性作用。

【0366】當醫藥組成物包含至少一種醫藥上可接受之載劑時，典型地，該醫藥上可接受之載劑係選自下列所組成群：水性與非水性溶劑、勻散介質、包衣劑、抗細菌與/或抗真菌劑、與等滲與/或延遲吸收劑。

【0367】該醫藥組成物可調配用於非經腸式投藥，如：經靜脈內投藥；亦可能採用如上述其他投藥途徑。

【0368】再另一選項中，該組成物可包含至少一種 p53 擬似物。具有 p53 擬似物作用之化合物說明於下文中。

【0369】本發明再另一態樣為一種為治療患有選自：第 II 期非小細胞肺癌 (NSCLC)、第 III 期 NSCLC、與第 IV 期 NSCLC 所組成群之惡性病之患者之方法，其中該患者具有突變之 *p53* 基因，其包括下列步驟：

(1) 測定患者中突變之 *p53* 基因之存在，其中該突變之 *p53* 基因影響惡性病之增生及/或惡性病對至少一種抗腫瘤劑之抗性；

(2) 投藥醫療有效量之二脫水半乳糖醇給患者，用於治療惡性病，其中二脫水半乳糖醇之醫療有效量係由其

對具有突變之 p53 基因之細胞株之結果來決定；

(3)投藥醫療有效量之鉑系抗腫瘤劑給患者，用於治療惡性病，其中鉑系抗腫瘤劑之醫療有效量係由其對具有突變之 p53 基因之細胞株之結果來決定；及

(4)視需要投藥醫療有效量之 a p53 擬似物給患者，用於治療惡性病。

【0370】 *p53* 基因，在人類中亦稱為 *TP53*，可預防基因組突變，及具有作為腫瘤壓抑劑之作用。在人類中，*p53* 中突變一般與癌症發展風險提高相關。該基因之作用為轉錄因子活化劑。*p53* 蛋白質之結構包括：(1)酸性胺基末端轉錄-活化功能域，亦稱為活化功能域 1(AD1)，其活化轉錄因子(殘基 1-42)；N-末端包含兩個互補轉錄活化功能域，主要者在殘基 1 - 42，次要者在殘基 55 - 75，專一性涉及調節數種促細胞凋亡基因；(2)活化功能域 2(AD2)對細胞凋亡活性具有重要性(殘基 43-63)；(3)富含脯胺酸之功能域利用 MAPK 進行核輸出而對 *p53* 之細胞凋亡活性具有重要性(殘基 64-92)；(4)中心 DNA-結合核功能域(DBD)，其包含一個鋅原子與數個精胺酸殘基(殘基 102-292)；此功能域負責結合 *p53* 共壓抑子 LMO3；(5)核定位訊號轉導功能域(殘基 316-325)；(6)均寡聚合功能域(OD)(殘基 307-355)；四聚合係活體內 *p53* 活性所必需；及(7)涉及調降中心功能域之 DNA 結合性之 C 末端區(殘基 356-393)。已在轉錄因子 *p53* 之 AD1 及 AD2 區中判別出串聯之 9 個胺基酸轉活化功能域(9aaTAD)。已知 *p53* 之許多剔除突變。*p53* 蛋白質

之結構與活性已說明於 Y. Cho 等人之 “Crystal Structure of a p53 Tumor Suppressor-DNA Complex: Understanding Tumorigenic Mutations,” *Science* 265: 346-355 (1994)，其以引用之方式併入本文中。亦已知有剪切變異(S. Surget 等人之 “Uncovering the Role of p53 Splice Variants in Human Malignancy: A Clinical Perspective,” *OncoTargets Ther.* 7: 57-68 (2013)，其以引用之方式併入本文中)。已知 p53 之許多種交互作用；該蛋白質為多重功能性。其中一種特別交互作用係與檢查點激酶之交互作用(D.M. Goudelock 等人之 “Regulatory Interactions Between the Checkpoint Kinase Chk1 and the Proteins of the DNA-Dependent Protein Kinase Complex,” *J. Biol. Chem.* 278: 29940-29947 (2003)，其以引用之方式併入本文中)。

【0371】典型地，患者中該突變之 *p53* 基因之存在係採用選自下列所組成群之方法測定：基因定序法、限制酶切割片段長度多形性、及測定來自患者之細胞樣本中之 p53 是否結合 pGL3 載體。pGL3 載體之用法已說明於 Yang 等人之 PCT 專利申請案公開案號 WO 01/96602，其以引用之方式併入本文中。其他測定 p53 狀態之方法揭示於 A.L. Gartel 等人之 “A New Method for Determining the Status of p53 in Tumor Cell Lines of Different Origin,” *Oncol. Res.* 13: 405-408 (2003)，其以引用之方式併入本文中。p53 功能之分析法亦揭示於美國專利案案號 6,740,523(頒與 Hermeking 等人)及 6,335,156(頒與 Hermeking 等人)，此二者均已以引

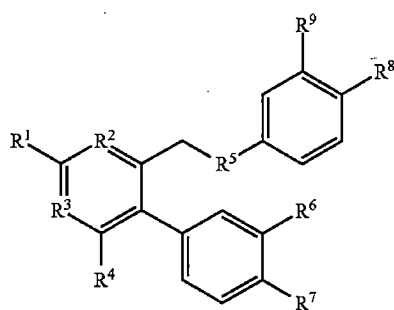
用之方式併入本文中。

【0372】許多種 p53 擬似物係於所屬技術領域中所習知及說明於美國專利案案號 7,994,184(頒與 Rabizadeh 等人)及 Arora 等人之美國專利申請案公開案號 2013/0210144。

【0373】彼等 p53 擬似物包括(但不限於)下列：

(i) N'-[2-[2-(4-甲氧基苯基)乙烯基]-4-噻唑啉基]-N,N-二甲基-1,3-丙二胺二鹽酸鹽水合物)(CP-31398)；

(ii) 式(P-1)化合物：



(P-1)

其中：

(A) R¹ 及 R⁴ 分別獨立選自下列所組成群：胺基、氰基、硝基、羧基、鹵基、羥基、SO₂、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 鹵烷基、C₁-C₈ 烷氧基、C₁-C₁₁ 烷氧基烷基、C₁-C₆ 烷基胺基、與 C₁-C₆ 胺基烷基；

(B) R² 及 R³ 分別獨立選自下列所組成群：CH 及 N；

(C) R⁵ 為 CH 或 O；

(D) R⁶ 係選自下列所組成群：鹵素、氰基、硝基、C₁-C₁₀ 分支或不分支、飽和或不飽和之烷基、C₁-C₁₀ 分支或不分支之烷氧基、C₁-C₁₀ 分支或不分支之醯基、C₁-C₁₀ 分支或不分支之醯基氧基、C₁-C₁₀ 分支或不分支之烷基硫基、

胺基磺醯基、芳基、芳醯基、芳基氧基、芳基磺醯基、雜芳基、與雜芳基氧基；

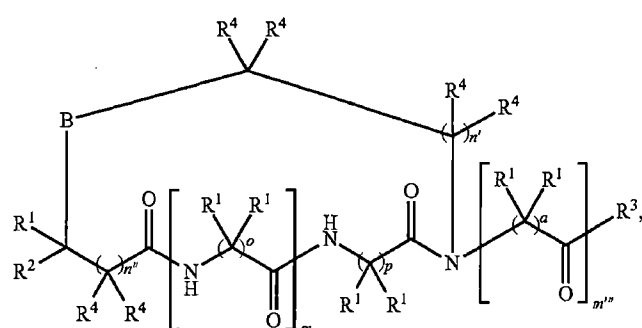
(E) R^7 係選自下列所組成群：氫、鹵素、氰基、硝基、 C_1 - C_{10} 分支或不分支、飽和或不飽和之烷基、 C_1 - C_{10} 分支或不分支之烷氧基、 C_1 - C_{10} 分支或不分支之醯基、 C_1 - C_{10} 分支或不分支之醯基氧基、 C_1 - C_{10} 分支或不分支之烷基硫基、胺基磺醯基、芳基、芳醯基、芳基氧基、芳基磺醯基、雜芳基、與雜芳基氧基；

(F) R^8 係選自下列所組成群：硝基、羥基、與羧基；及

(G) R^9 為甲基；或

其醫藥上可接受之酯或鹽；及

(iii) 具有安定之內部經限制蛋白質二級結構之化合物，其中該化合物係式 (P-2)：



(P-2)

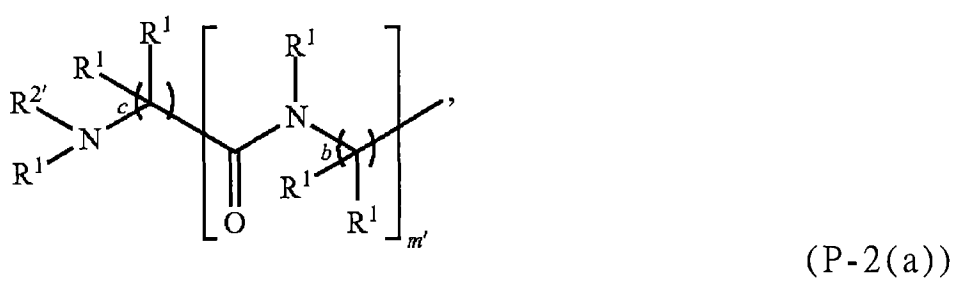
其中：

(A) B 為 $C(R^1)_2$ 、O、S、或 NR^1 ；

(B) 各 R^1 分別獨立為氫、胺基酸側鏈、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、或芳基烷基、

(C) R^2 為氫；烷基；烯基；炔基；環烷基；雜環

基；芳基；雜芳基；芳基烷基； α 胺基酸； β 胺基酸；肽；
靶向部份基團；標記物； $--OR^5$ ，其中 R^5 為氫、烷基、烯
基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基、
醯基、肽、靶向部份基團、或標記物； $--(CH_2)_{0-1}N(R^5)_2$ ，其
中各 R^5 分別獨立為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環
基、芳基、雜芳基、芳基烷基、醯基、肽、靶向部份基團、
或標記物；或式 (P-2(a)) 部份基團：



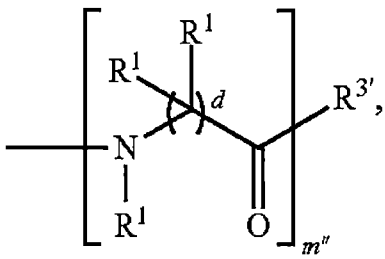
其中：

(1) $R^{2'}$ 為氫；烷基；烯基；炔基；環烷基；雜
環基；芳基；雜芳基；芳基烷基； α 胺基酸； β 胺基酸；
肽；靶向部份基團；標記物； $--OR^5$ ，其中 R^5 為氫、烷基、
烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基、
靶向部份基團、或標記物；或 $--(CH_2)_{0-1}N(R^5)_2$ ，其中各 R^5
分別獨立為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳
基、雜芳基、芳基烷基、醯基、肽、靶向部份基團、或標
記物；

- (2) m' 為零或任何數字；
- (3) 各 b 分別獨立為 1 或 2；及
- (4) c 為 1 或 2；

(D) R^3 為氫；烷基；烯基；環烷基；雜環基；芳

基；雜芳基；芳基烷基； α 胺基酸； β 胺基酸；肽；靶向部份基團；標記物； $--OR^5$ ，其中 R^5 為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基、醯基、肽、靶向部份基團、或標記物； $--N(R^5)_2$ ，其中各 R^5 分別獨立為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基、醯基、肽、靶向部份基團、或標記物；或式(P-2(b))之部份基團：



(P-2(b))

其中：

(1) $R^{3'}$ 為氫；烷基；烯基；炔基；環烷基；雜環基；芳基；雜芳基；芳基烷基； α 胺基酸； β 胺基酸；肽；靶向部份基團；標記物； $--OR^5$ ，其中 R^5 為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、靶向部份基團、或標記物；或 $-N(R^5)_2$ ，其中各 R^5 分別獨立為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基、醯基、肽、靶向部份基團、或標記物；

(2) m'' 為零或任何數字；及

(3) 各 d 為 1 或 2；

(E) 各 R^4 分別獨立為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、或芳基烷基；

(F) m 、 n' 、與 n'' 分別獨立為 0、1、2、3、或 4，

其中 m 、 n' 、與 n'' 之總和為 2 至 6；

(G) m''' 為 0 或 1；

(H) a 為 1 或 2；

(I)各 o 分別獨立為 1 或 2；及

(J) p 為 1 或 2；

其中符合下列至少一項條件：(i) m 為 1、2、3、或 4 及至少一個 o 為 2；(ii) p 為 2；(iii) m''' 為 1 及 a 為 2；(iv) R^2 為 β 胺基酸；(v) R^2 為式(P-2(a))之部份基團，其中 m' 為至少 1 及至少一個 b 為 2；(vi) R^2 為式(P-2(a))之部份基團，其中 c 為 2；(vii) R^2 為式(P-2(a))之部份基團，其中 $R^{2'}$ 為 β 胺基酸；(viii) R^3 為 β 胺基酸；(ix) R^3 為式(P-2(b))之部份基團，其中 m'' 為至少 1 及至少一個 d 為 2；及(x) R^3 為式(P-2(b))之部份基團，其中 $R^{3'}$ 為 β 胺基酸。

【0374】 合適之含鉑抗腫瘤劑係如上述說明。另一選項中，二脫水半乳糖醇與含鉑抗腫瘤劑之劑量係使二脫水半乳糖醇得以與含鉑抗腫瘤劑產生增效性作用。

【0375】 本發明藉由下列實例說明。所包括彼等實例僅供例示目的，無意限制本發明。

實例 1

二脫水半乳糖醇在採用小鼠異種移植模式中治療非小細胞肺癌之活體內效力

【0376】 背景

【0377】 患有第 IV 期非小細胞肺癌(NSCLC)之患者之總體存活時間中值為 4 個月，及 1 年與 5 年存活率分別

低於 16% 及 2%。典型地，NSCLC 採用手術治療，然後使用酪胺酸激酶抑制劑(TKI)(例如：厄洛替尼(Erlotinib)、吉非替尼(gefitinib))或鉑系療程(例如：順鉑)治療。TKI 已在具有 EGFR 突變之患者中達成大幅改善之結果；然而，卻出現顯然不符合醫學期待之 TKI 抗性，且使用鉑系療法之長期預後不佳。此外，預後不佳之 NSCLC 患者之腦轉移發生率高。

【0378】二脫水半乳糖醇為具有獨特結構之雙官能烷化劑，其在靶向鳥嘌呤之 N⁷ 時介導股內 DNA 交聯，因此作用機轉不同於 TKI 與順鉑。二脫水半乳糖醇進一步通過血腦障壁，並累積在腫瘤組織。二脫水半乳糖醇已在預臨床與臨床試驗中證實可活性對抗 NSCLC，在這兩種試驗中均以單一藥劑及組合使用其他治療療程進行，顯示二脫水半乳糖醇可能成為患有腦轉移之抗藥性 NSCLC 及 NSCLC 患者之醫療選項。

【0379】本實例所提出試驗之目的在於分析二脫水半乳糖醇於抗藥性 NSCLC 之活體內模式中之活性，並與包括順鉑之其他藥物比較。由帶有 TKI-抗性(H1975)或 TKI-敏感性(A549)來源之皮下人類肺腺惡性腫瘤異種移植腫瘤之 Rag2 小鼠接受治療。

【0380】細胞株及動物

【0381】於雌性 Rag2 小鼠之異種移植腫瘤模式中採用兩種人類 NSCLC 細胞株：A549 (TKI-敏感性)及 H1975 (TKI-抗性)。小鼠年齡為 6 至 8 週，體重 18-23 克。每組使

用 10 隻小鼠。以下提出之結果係來自 A549 NSCLC 細胞株之結果。

【0382】 藥物

【0383】 使用含於生理食鹽水中之順鉑，劑量為 5 mg/kg。經靜脈內投藥。

【0384】 所使用之二脫水半乳糖醇係含於注射用之 0.9%氯化鈉中，1.5 mg/kg 至 6 mg/kg。經腹膜內投藥。

【0385】 試驗組示於下表 1(「VAL-083」為二脫水半乳糖醇)。

表 1

試驗分組

組別	組別名稱	小鼠數量	TA/CA*劑量(mg/kg)	投藥途徑	體積(μ L/20g)	時間點/療程
1	未處理對照組	10	-	.		
2	順鉑對照組	10	5	i.v	200	Q7D X 3
3	VAL-083 劑量 1	10	1.5	i.p.	200	M, W, F X3
4	VAL-083 劑量 1	10	3	i.p.	200	M, W, F X3
5	VAL-083 劑量 1	10	6	i.p.	200	M, W, F X3

*TA：試驗物；CA：對照物

【0386】 在腫瘤體積為 100 mm³ 至 150 mm³時開始治療。

【0387】 實驗設計

【0388】 *細胞製備及組織培養*。從美國菌種培養收集處(American Type Culture Collection)取得 A549 人類肺惡性腫瘤細胞株(目錄# CCL-185)。從來源於 ATCC 原裝瓶且保存在液態氮中冷凍之實驗室母株冷凍瓶中之細胞開始培養。細胞培養物經過傳代 3 至 10 次，匯合度達 80%-90% 時才使用。細胞於補充 10%胎牛血清及 2 mL L-麩醯胺之 RPMI 1640 中，於 37℃ 與 5% CO₂ 環境下生長。細胞每週一次依 1:3 至 1:8 之分割比例進行次培養及擴增。

【0389】 準備細胞並收集以供皮下(s.c.)接種，細胞經過不含鈣或鎂之漢氏平衡鹽溶液(Hanks Balanced Salt solution)快速洗滌一次。添加新鮮胰蛋白酶/EDTA 溶液(含有 EDTA 三鈉之 0.25%胰蛋白酶)，燒瓶呈水平放置，以確保細胞經胰蛋白酶/EDTA 覆蓋，並吸出多餘之胰蛋白酶/EDTA。細胞靜置於 37℃ 下數分鐘。在倒置顯微鏡下觀察細胞直到細胞層分散為止，添加新鮮培養基，取出 50 μ L 細胞懸浮液，與錐蟲藍(1:1)混合，採用 Cellometer Auto T4 計算細胞數及分析細胞活力。細胞於 200 $\times$ g 下離心 7 分鐘，吸出上清液。細胞再懸浮於生長培養基中，得到濃度 100 $\times$ 10⁶ 個細胞/mL。接種時，每隻小鼠使用含在注射體積 50 μ L 之 1:1 Matrigel 中之 5 $\times$ 10⁶ 個細胞。

【0390】 *腫瘤細胞植入* 第 0 天時，使用 28-號針頭，將含於體積 50 μ L 之 Matrigel 中之腫瘤細胞經皮下植入小鼠中；腫瘤細胞係注射到小鼠背部。依據腫瘤體積將小鼠隨機分組。隨機分組時，第 1 至 5 組之平均腫瘤體積分別

為 89.15 mm^3 、 86.08 mm^3 、 95.49 mm^3 、 87.15 mm^3 、與 81.76 mm^3 。

【0391】 投藥法 二脫水半乳糖醇(DAG)係呈凍乾產物，以每瓶 40 mg DAG 提供。投藥時，添加 5 mL 注射用 0.9%氯化鈉，USP(生理食鹽水)，形成濃度 8 mg/mL 之 DAG 溶液。此儲液可於室溫下保持安定 4 小時或在 4°C 下保持安定 24 小時。進一步稀釋製成 0.9 mg/mL 之注射液(用於投藥 0.2 mL，0.18 mg/小鼠；從 8 mg/mL 復水溶液開始稀釋)；0.45 mg/mL(用於投藥 0.2 mL，0.09 mg/小鼠；由 0.9 mg/mL 溶液稀釋 1 至 2 次)；及 0.225 mg/mL(用於投藥 0.2 mL，0.045 mg/小鼠；由 0.45 mg/mL 溶液稀釋 1 至 2 次)。

【0392】 靜脈注射 依據各小鼠體重，使用 28 號針頭，對小鼠注射所需要之體積，以便對動物投藥預定劑量 (mg/kg)。20-g 小鼠之注射體積為 $200 \mu\text{L}$ 。在靜脈注射期間，小鼠經短暫(30 秒內)限制活動。讓動物固定在加熱鉗下持續 1 至 2 分鐘，使靜脈舒張以便經靜脈注射。

【0393】 腹膜內注射 小鼠分別稱重，經腹膜內注射依據體重指定之注射濃度(見表 1)。依據每隻 20-g 小鼠，注射體積為 $200 \mu\text{L}$ 。使用 70%異丙醇擦拭腹部表面，以清潔注射部位。

【0394】 數據收集

【0395】 腫瘤追蹤 從治療第一天開始，使用量徑器測量腫瘤尺寸，追蹤腫瘤生長。每一個週一、週三、與週五測量腫瘤長度與寬度。依據公式 $L \times W^2/2$ (長度(mm)之定義

為腫瘤之較長軸)計算腫瘤體積。在測量腫瘤時稱取動物體重。讓腫瘤生長至最大 800 mm³ 才終止。

【0396】 在終止時，所有動物經由心臟抽血收集血液進行 CBC(全血球數)分類分析。CBC 分析法在未處理對照組與第 4 或 5 組(二脫水半乳糖醇處理組)之血紅素(g/L)之間發現統計顯著性($p < 0.05$)。進行差示分析法；然而，已發現甚至對照組小鼠，白血球(WBC)數量亦低(因其係免疫不全品系，會影響 WBC 產生)。在 WBC 方面，在淋巴球與嗜伊紅白血球上出現統計顯著性($p < 0.05$)。對照組無腫瘤動物(小鼠 ID # 對照組 1 及對照組 2)與未處理對照組帶腫瘤動物(第 1 組；小鼠 ID # 1-10)之間之 CBC/差示分析沒有差異。

【0397】 動物觀察

【0398】 *臨床觀察* 在治療之前及治療期間，在投藥後、及每天至少一次，更經常在必要時，觀察所有動物之罹病率與死亡率。特定言之，依據體重下降、食慾改變、與行為特徵(如：步態改變、昏睡、與壓力之表觀特徵)為罹病-健康特徵。若發現嚴重中毒或腫瘤相關病情，則以過量異氟烷(isoflurane)繼之使用 CO₂ 窒息殺死動物，進行驗屍，以分析其他中毒癥候。檢視下列器官：肝臟、膽囊、脾臟、肺、腎、心臟、腸、淋巴結、與膀胱。注意任何不尋常之發現。

【0399】 該方法係由英屬哥倫比亞大學(University of British Columbia)的研究動物照料學會(Institutional Animal Care Committee (IACC))審查及核准。動物的安置與使用係

依據加拿大動物照料協會守則(Canadian Council on Animal Care Guidelines)進行。

【0400】 二脫水半乳糖醇(「VAL-083」)與順鉑之投藥法示於下表 2 至 3：

表 2

二脫水半乳糖醇投藥法

組別 #	處理法	劑量 mg/kg	小鼠 /組	平均 體重 g	濃度 mg/mL	注射 ml/20 g	總 mL	總 mg	儲液 mL	生理 食鹽 水 mL
VAL-083 儲液濃度 0.80* mg/ml										
3	VAL-083	1.5	10	20.0	0.150	0.200	3.00	0.450	0.563	2.438
4	VAL-083	3.0	10	20.0	0.300	0.200	3.00	0.900	1.125	1.875
5	VAL-083	6.0	10	20.0	0.600	0.200	3.00	1.800	2.250	0.750
總計							9.00	3.150	3.938	

表 3

順鉑投藥法

組別 #	處理法	劑量 mg/kg	小鼠 /組	平均 體重 g	濃度 mg/mL	注射 ml/20 g	總 mL	總 mg	儲液 mL	生理 食鹽 水 mL
順鉑對 照組	順鉑	5.0	10	20.0	0.500	0.200	3.00	1.500	1.500	1.500

【0401】 結果與結論

【0402】 其結果示於第 1 圖-2。

【0403】 第 1 圖為出示雌性 Rag2 小鼠接受皮下接種 5 百萬個 A549 細胞後之體重之圖。實例結果係以體重為 y-軸，相對於以接種後天數為 x-軸表示。實例之第 1 圖-2 中●為未處理對照組；■為順鉑對照組；▲ 為 1.5 mg/kg 之二脫水半乳糖醇；▲ 為 3.0 mg/kg 之二脫水半乳糖醇；及◆為 6.0 mg/kg 之二脫水半乳糖醇。

【0404】 依據第 1 圖之結果，在 5 mg/kg 順鉑處理組(第 2 組)及 6 mg/kg 二脫水半乳糖醇處理組(第 5 組)小鼠中觀察到體重下降。第 5 組在 3 次劑量後因為體重顯著下降而停止處理。體重係以平均值 $\pm$ S.D.表示。

【0405】 第 2 圖為出示帶有 A549 腫瘤之雌性 Rag2 小鼠之腫瘤體積(平均值 $\pm$ S.E.M.)之圖，其實例結果以腫瘤體積為 y 軸，相對於接種後天數為 x-軸表示。第 2 圖之上圖代表整個試驗期間之所有小鼠。第 2 圖下圖代表直到第 70 天(未處理對照組之最後一天)之所有小鼠。

【0406】 總結結果時，持續 3 週於週一、週三、週五，對小鼠投藥未處理對照物(第 1 組)、5 mg/k 順鉑 Q7D $\times$ 3 i.v.(第 2 組)、或二脫水半乳糖醇：1.5 mg/kg i.p.(第 3 組)、3 mg/kg (第 4 組)、與 6 mg/kg (第 5 組)，並每週 3 次測量腫瘤體積，綜合示於第 2 圖。上圖指示所有動物之腫瘤體積，及下圖顯示直到第 70 天之動物結果。應注意，直到試驗第 70 天時留下之動物數量為 2/10(第 1 組)、6/10 (第 2

組)、7/10 (第 3 組)、6/10 (第 4 組)及 8/10 (第 5 組)。第 1-5 組中，分別於第 43、49、45、42 及 54 天觀察到平均腫瘤體積 200 mm³。第 1-4 組中，則分別在第 56、66、67 及 81 天達到平均腫瘤體積 400 mm³。第 1-4 組中腫瘤加倍的時間分別為 13、17、22 及 39。接受 3 mg/kg 二脫水半乳糖醇投藥之動物之腫瘤生長比未處理對照組延遲 26 天。5 mg/kg 順鉑之陽性對照組之腫瘤生長則相對地僅延遲 4 天。

【0407】 以劑量之耐受性而言，6 mg/kg 之二脫水半乳糖醇即造成小鼠顯著體重下降及病態，且 9 次計畫劑量中僅投藥 3 次。5 mg/kg 劑量之順鉑亦接近 MTD，因為有一隻小鼠無法接受最後一劑。

【0408】 總結論為投藥 3 mg/kg 劑量之二脫水半乳糖醇使腫瘤生長比 5 mg/kg 順鉑組顯著延遲。

實例 2

使用二脫水半乳糖醇作為化療抗性非小細胞肺癌之新治療選項

【0409】 WHO 預計到 2025 年，每年肺癌病例可能超過 1 百萬名，其中以非小細胞肺癌(NSCLC)佔新診斷病例高達 90%。患有第 IV 期 NSCLC 之患者之總存活中值時間為 4 個月，而 1 年與 5 年存活率分別低於 16%及 2%。典型地，轉移性 NSCLC 使用酪胺酸激酶抑制劑(TKI)(例如：吉非替尼(gefitinib))或鉑系療程(例如：順鉑)治療。TKI 已在具有 EGFR 突變之患者中達成大幅改善之結果；然而，卻出現顯然不符合醫學期待之 TKI 抗性，且使用鉑系療法之

長期預後不佳。此外，預後不佳之 NSCLC 患者之腦轉移發生率高。特定言之，在中國確診之肺癌病例中，NSCLC 佔約 90%。

【0410】二脫水半乳糖醇為具有獨特結構之雙官能烷化劑，其在靶向鳥嘌呤之 N^7 時介導股內 DNA 交聯，因此作用機轉不同於 TKI 與順鉑。中國已核准二脫水半乳糖醇用於治療肺癌，且已在美國過去由 NCI-贊助之臨床試驗中證實可以活性對抗 NSCLC；然而，在吾等的認知，有關二脫水半乳糖醇相較於順鉑之效力及於 TKI-抗性 NSCLC 中之明確問題過去仍未解決。此外，二脫水半乳糖醇會通過血腦障壁，並累積在腫瘤組織。二脫水半乳糖醇已在預臨床與臨床試驗中證實可活性對抗 NSCLC，顯示二脫水半乳糖醇可能成為患有抗藥性 NSCLC 及腦轉移之 NSCLC 患者之醫療選項。當同時以標準同源基因小鼠纖維肉瘤模式 (C3H 小鼠之 RIF-1 細胞株) 測試時，二脫水半乳糖醇已在延遲腫瘤生長上證實優於順鉑。接受單一 IP 注射二脫水半乳糖醇 (10 mg/kg) 處理之小鼠之腫瘤生長比對照組延遲 5.6 天，比接受單劑順鉑 (4 mg/kg) 處理之小鼠延遲 1.5 天。二脫水半乳糖醇與順鉑之組合處理則產生超過加成之效應，使生長延遲 8.7 天。

【0411】過去的臨床研究顯示，二脫水半乳糖醇於 NSCLC 中之活性與加上順鉑後之增效性之新數據之組合，使得二脫水半乳糖醇成為出現腦轉移之 NSCLC 及抗化療性 NSCLC 之可靠的替代選項。

【0412】 於活體外，在 NSCLC 細胞株 A549 與 H1975 中測試二脫水半乳糖醇組合使用順鉑或奧沙利鉑之細胞毒性。結果顯示二脫水半乳糖醇與順鉑或奧沙利鉑之組合在這兩種細胞株中均顯示加成及超過加成之效應。

【0413】 於活體內，在兩個分開試驗中，於 EGFR-TKI-抗性 NSCLC 之活體內模式中，評估二脫水半乳糖醇相較於順鉑之活性。由帶有 TKI-敏感性(A549)或 TKI-抗性(H1975)來源之皮下人類肺腺惡性腫瘤異種移植腫瘤之 Rag2 小鼠接受處理。二脫水半乳糖醇係 i.p.投藥 3 次/週，持續 3 週，與順鉑組(5 mg/kg)比較二脫水半乳糖醇於控制腫瘤生長上之活體內效力。使用生理食鹽水作為對照組處理。由腫瘤體積、臨床觀察與體重測量來分析疾病演進。分析血液樣本之 CBC/分類分析，以評估骨髓抑制性或血液化學之其他變化。

【0414】 針對 A549 細胞，在 3 mg/kg 二脫水半乳糖醇處理組動物中觀察到腫瘤生長比對照組延遲 26 天，比順鉑處理組小鼠延遲 4 天。3 mg/kg 二脫水半乳糖醇處理組動物於第 68 天時之平均腫瘤體積比對照組顯著縮小 ($p=0.001$)。

【0415】 針對 H1975 細胞，4 mg/kg 組中接受 6 劑二脫水半乳糖醇後，因為體重顯著下降而停止治療，且小鼠迅速恢復。4 mg/kg 二脫水半乳糖醇處理組小鼠之存活時間中值為 41 天，相較於所有其他處理組與對照組為 31 天。4 mg/kg 二脫水半乳糖醇處理組動物於第 31 天時之平均腫瘤

體積比對照組顯著縮小($p=0.004$)。

【0416】 方法

【0417】 活體內模式

【0418】 A549 細胞之接種細胞數為 5×10^6 個細胞，每隻動物注射體積為 50 μL 。H1975 細胞之接種細胞數為 2×10^6 個細胞，每隻動物注射體積為 50 μL 。

【0419】在平均腫瘤體積為 100-150 mm^3 時開始治療。

表 4

測試二脫水半乳糖醇效力之處理法

組別名稱	劑量 (mg/kg) A549	劑量 (mg/kg) H1975	小鼠數 量	投藥途 徑	體積 ($\mu\text{L}/20\text{ g}$)	時間點療程
1.未處理組			10	n/a	n/a	n/a
2. 順鉑	5.0	5.0	10	i.v.	200	Q7D $\times$ 3
3. 二脫水 半乳糖醇	1.5	2.0	10	i.p.	200	M, W, F $\times$ 3
4. 二脫水 半乳糖醇	3.0	3.0	10	i.p.	200	M, W, F $\times$ 3
5. 二脫水 半乳糖醇	6.0	4.0	10	i.p.	200	M, W, F $\times$ 3

【0420】 在 5 mg/kg 順鉑處理組(第 2 組)及 4 mg/kg 二脫水半乳糖醇處理組(第 5 組)小鼠中觀察到體重下降。4

mg/kg 二脫水半乳糖醇處理組中在 6 次劑量後，因為體重顯著下降而停止處理，且小鼠隨後迅速恢復。

【0421】 活體外模式

【0422】 於 NSCLC 細胞株 A549 與 H1975 中測試二脫水半乳糖醇組合使用順鉑之活體外活性。使用二脫水半乳糖醇及順鉑或奧沙利鉑，同時使用 IC10-30 濃度之個別藥劑處理細胞，於第 5 天採用比色 MTT 分析法追蹤細胞毒性。以史都登氏 (Student' s) t-試驗分析法計算處理組合之實驗值相對於預測加成值之 P-值。

【0423】 依據公式(1)計算腫瘤生長抑制性(TGI)：

$$TGI = \frac{(TV(\text{對照組})(\text{第 68 天}) - TV(\text{對照組}), \text{int}) - (TV_{txD}(\text{第 68 天}) - TV_{tx, \text{int}}) \times 100\%}{(TV(\text{對照組})(\text{第 68 天}) - TV(\text{對照組}), \text{int.})} \quad (1)。$$

【0424】 依據公式(2)計算腫瘤生長延遲性(TGD)：

$$TGD = DT_{tx} - DT(\text{對照組}) \quad (2)。$$

【0425】 彼等計算中，TV 為腫瘤體積，tx 為處理組，int 為初始，DT 為 A549 組之平均腫瘤體積從 200 mm³ 加倍到 400 mm³ 之時間或 H1975 組之平均腫瘤體積從 300 mm³ 加倍到 600 mm³ 之時間。MTV 為平均腫瘤體積，以 mm³ 表示，及 TCR 為腫瘤控制比值。

【0426】 結果

【0427】 A549(其係 TKI-敏感性細胞)之結果示於表 5 及第 3 圖。在 3mg/kg 二脫水半乳糖醇組中觀察到之顯著存

活效益示於第 3 圖及表 5。第 3 圖為 A549 (TKI-敏感性)細胞在雌性 Rag2 小鼠之活體內模式中之卡普蘭-邁爾存活圖 (Kaplan-Meier survival plot)，與 5 mg/kg 順鉑及 1.5 mg/kg 與 3.0 mg/kg 二脫水半乳糖醇對 A549 (TKI-敏感性)細胞之效應之比較。進行對數等級試驗法 (Mantel-Cox)，顯示 p 值為 0.0446，表示存活曲線之間有顯著差異。在 3mg/kg 二脫水半乳糖醇處理組中觀察到其腫瘤生長比未處理對照組延遲 26 天，相對於陽性對照組 5 mg/kg 順鉑，其造成腫瘤生長比未處理對照組延遲 4 天。3mg/kg 二脫水半乳糖醇處理組動物於第 68 天之平均腫瘤體積比未處理對照組顯著縮小 (p=0.001)。彼等觀察顯示，二脫水半乳糖醇維持活性，而順鉑則無法達到統計上顯著效益。

表 5

A549 模式中第 1 至 4 組之分析參數

處理	第 68 天 MTV*	第 68 天 TCR*	TGD (天數)	TGI (%)	P 值**	存活中值 (天數)
對照組	638	1	0	0	n/a	69
順鉑， 5 mg/kg	460	0.72	4	29%	0.059	72
二脫水半乳 糖醇， 1.5 mg/kg	440	0.69	9	32%	0.069	73.5
二脫水半乳 糖醇， 3 mg/kg	303	0.47	26	55%	0.001	82

【0428】 ** 顯示第 68 天之腫瘤體積之未配對 t-試驗，處理組相較於未處理對照組之結果。

【0429】 H1975(其係 TKI-抗性細胞)之結果示於表 6 及第 4 圖。如第 4 圖及表 6 所示，在 4 mg/kg 二脫水半乳糖醇處理組中觀察到顯著存活效益。第 4 圖為 H1975 (TKI-抗性)細胞於雌性 Rag2 小鼠中之活體內模式中之卡普蘭-邁爾存活圖(Kaplan-Meier survival plot)，與 5 mg/kg 順鉑及 2 mg/kg、3 mg/kg、與 4 mg/kg 二脫水半乳糖醇對 H1975(TKI-抗性)細胞之效應比較。4 mg/kg 二脫水半乳糖醇處理組小鼠之存活中值時間為 41 天，相較於所有其他處理與對照組則為 31 天。進行對數等級試驗法(Mantel-Cox)，顯示 p 值為 0.0009，表示存活曲線之間有顯著差異。4 mg/kg 二脫水半乳糖醇處理組動物於第 31 天之平均腫瘤體積比對照組顯著縮小(p=0.004)。彼等觀察顯示二脫水半乳糖醇維持活性，而順鉑則無法達到統計上顯著效益，甚至在 TKI-抗性條件下。

表 6

H1975 模式中第 1 至 5 組之分析參數

處理	第 31 天 MTV*	第 31 天 TCR*	P 值**	存活中值 (天數)
對照組	459	1	n/a	31
順鉑，5 mg/kg	381	0.83	0.102	31
二脫水半乳糖醇，2 mg/kg	396	0.87	0.490	31
二脫水半乳糖醇，3 mg/kg	383	0.84	0.769	31
二脫水半乳糖醇，4 mg/kg	262	0.57	0.404	41

【0430】 ** 顯示第 31 天之腫瘤體積之未配對 *t*-試驗，與未處理對照組比較之結果。

【0431】 在另一個抗癌活性標準活體內模式中，VAL-083 在延遲腫瘤生長上優於順鉑。使用順鉑、二脫水半乳糖醇、或二脫水半乳糖醇後立即使用順鉑單一 IP 注射處理小鼠。值得注意的是，當同時於標準同源基因小鼠纖維肉瘤模式(C3H 小鼠之 RIF-1 細胞株)中測試時，二脫水半乳糖醇與順鉑之組合處理產生超過加成之效應，使生長延遲 8.65 天。結果示於表 7。

表 7

處理	劑量 (mg/kg)	達 4 × 腫瘤 大小中值 時之天數	腫瘤遲 滯(天數)
未處理組	n/a	6.29	0.00
順鉑	4	7.75	1.45
二脫水半乳 糖醇	10	11.45	5.16
二脫水半乳 糖醇 + 順 鉑	10 + 4	14.94	8.65

【0432】 進行額外之活體外試驗來探討二脫水半乳糖醇單獨或組合使用順鉑(A)或奧沙利鉑(B)之細胞毒性效應。第 5A 圖為出示二脫水半乳糖醇(DAG)單獨或併用順鉑

(CDDP)對 A549 (TKI-敏感性)NSCLC 細胞之活體外效應之圖。數據係以平均值 $\pm$ SE, N=7 表示。第 5B 圖為出示二脫水半乳糖醇(DAG)單獨或併用奧沙利鉑對 A549 (TKI-敏感性)NSCLC 細胞之活體外效應之圖。數據係以平均值 $\pm$ SE, N=7 表示。第 6 圖 顯示二脫水半乳糖醇單獨或組合使用順鉑對 H1975 NSCLC 細胞之活體外細胞毒性效應之圖。數據係以平均值 $\pm$ SE 表示。

【0433】 二脫水半乳糖醇組合使用順鉑或奧沙利鉑時，對 TKI-抗性(H1975)與 TKI-敏感性(A549)NSCLC 細胞二者均具有超過加成之細胞毒性效應。彼等結果支持二脫水半乳糖醇與鉑系療法之組合之潛在增效性效益，其類似活體內觀察到之結果。

【0434】 總言之，結果顯示二脫水半乳糖醇在 TKI-敏感性及 TKI-抗性腫瘤模式中均優於順鉑，在組合使用順鉑時具有增效性效應，表示其在 TKI-抗性 NSCLC 中具有臨床潛力。特定言之，二脫水半乳糖醇在鉑系療法具有很低效應的條件下仍維持活性。此外，二脫水半乳糖醇當與順鉑或奧沙利鉑組合時，於活體外之 TKI-敏感性(A549)與 TKI-抗性(H1975)NSCLC 細胞株中，均具有超加成之效應。此外，於活體內，二脫水半乳糖醇併用順鉑時為優於加成。

【0435】 總言之，彼等結果支持二脫水半乳糖醇成為無法成功採用鉑系及 TKI 系療法之 NSCLC 患者可採行的治療選項，並支持作為鉑系組合療法在新確診患者中之一部份潛在效益。

實例 3

對細胞株之進一步結果

【0436】 背景

【0437】 患有第 IV 期非小細胞肺癌(NSCLC)之患者之總體存活時間中值為 4 個月，及 1 年與 5 年存活率分別低於 16%及 2%。典型地，NSCLC 採用手術治療，然後使用酪胺酸激酶抑制劑(TKI)或鉑系療程(例如：順鉑)治療。TKI 已在具有 EGFR 突變之患者中達成大幅改善之結果；然而，卻出現顯然不符合醫學期待之 TKI 抗性，且使用鉑系療法之長期預後不佳。二脫水半乳糖醇為具有獨特結構之雙官能烷化劑，其在靶向鳥嘌呤之 N⁷時介導股內 DNA 交聯，因此作用機轉不同於 TKI 與順鉑。二脫水半乳糖醇已在預臨床試驗及臨床試驗中證實可活性對抗 NSCLC，表示二脫水半乳糖醇可成為抗藥性 NSCLC 之醫療選項。中國已核准二脫水半乳糖醇用於治療肺癌；然而，在吾等的認知，有關二脫水半乳糖醇相較於順鉑及與順鉑組合時之效力及於 TKI-抗性 NSCLC 中之明確問題過去仍未研究。本研究之目的在於探討二脫水半乳糖醇活性相較於順鉑及與順鉑組合使用時，對 TKI-抗性及 TKI-敏感性 NSCLC 之活性。

【0438】 方法

【0439】 於 NSCLC 細胞株 H460 中測試二脫水半乳糖醇組合使用順鉑之活體外活性。細胞使用二脫水半乳糖醇及順鉑同時處理，其濃度範圍係依據 Compusyn 常數比方

法(Compusyn constant-ratio protocol)決定，並於第 5 天採用比色 MTT 分析法追蹤細胞毒性。於帶有 TKI-敏感性(A549)或 TKI-抗性(H1975)來源之異種移植腫瘤之 Rag2 小鼠中測試，比較二脫水半乳糖醇與順鉑之活體內活性。

【0440】採用兩種人類 NSCLC 細胞株：A549 及 H1975 用於皮下人類肺腺惡性腫瘤，每週 3 次經 *i.p.*投藥二脫水半乳糖醇連續 3 週。藉由腫瘤體積、臨床觀察及體重測量評估疾病演進。

【0441】 結果

【0442】 針對 H460 組，預備試驗顯示，二脫水半乳糖醇+順鉑組合之細胞毒性活性為超過加成(組合指數 <0.7)。

【0443】 針對 A549，3mg/kg 二脫水半乳糖醇處理組動物於第 68 天之平均腫瘤體積比未處理對照組顯著縮小($p=0.001$)。3 mg/kg 二脫水半乳糖醇處理組動物觀察到之腫瘤生長比未處理對照組延遲 26 天。陽性對照組 5 mg/kg 順鉑造成之腫瘤生長比未處理對照組延遲 4 天。

【0444】 針對 H1975，4 mg/kg 二脫水半乳糖醇處理組之動物於第 31 天之平均腫瘤體積比未處理對照組顯著縮小($p=0.004$)。4 mg/kg 二脫水半乳糖醇處理組小鼠之存活中值時間為 41 天，相較於 5 mg/kg 順鉑組及未處理對照組二者則為 31 天。

【0445】 結論

【0446】 總結論為二脫水半乳糖醇在 NSCLC 異種移

植模式中具有高度效力，且在活體外預備試驗中顯示二脫水半乳糖醇組合使用順鉑時，具有增效活性。

實例 4

二脫水半乳糖醇具有對抗卵巢癌細胞株之細胞毒性活性

【0447】二脫水半乳糖醇具有對抗卵巢癌細胞株之實質細胞毒性活性。

【0448】第 7 圖為出示經過二脫水半乳糖醇活體外處理之卵巢腫瘤細胞株組之劑量-效應曲線之圖。卵巢腫瘤組細胞株如下：●為 2780；■為 2780-CP16；▲為 OVCAR-10；▼為 HEY；及◆為 OVCA-433。採用 5-天 MTT 分析法取得劑量-效應曲線，決定細胞活力。A2780 代表順鉑-敏感性模式，而其他四株細胞株為順鉑抗性。細胞株 2780-CP16 係針對順鉑抗性而衍生自 A2780。其中有些彼等細胞株之性質揭示於 G.S. Hagopian 等人之 “Expression of *p53* in Cisplatin-Resistant Ovarian Cell Lines: Modulation with the Novel

Platinum Analog(*1R,2R*-Diaminocyclohexane)(*trans*-diacetato)(dichloro)-platinum(IV),” Clin. Cancer Res. 5: 655-663 (1999)，及 Z.H. Siddik 等人之 “Independent Pathways of *p53* Induction by Cisplatin and X-Rays in a Cisplatin-Resistant Cell Line,” Cancer Res. 58: 698-703 (1998)，此二者已以引用之方式併入本文中。

【0449】第 7 圖之數據示於表 8 中，以二脫水半乳糖醇於野生型 *p53* 人類卵巢腫瘤組中之 IC₅₀ 表示。

表 8

二脫水半乳糖醇於野生型 p53 人類卵巢腫瘤組中之 IC₅₀

卵巢腫瘤模式

Wt-p53	DAG IC50(μ M)	
細胞株	中 值	SE
A2780	0.54	0.046
2780-CP	2.2	0.289
Ovcar-10	3.6	0.173
Hey	2.1	0.289
OVCA-433	2.3	0.058

N=3

【0450】 第 8 圖為出示二脫水半乳糖醇(「DAG」)、順鉑(「cis-Pt」)及奧沙利鉑(「Oxali-Pt」)在野生型 p53 人類卵巢腫瘤組中之活體外細胞毒性之圖。其中出示二脫水半乳糖醇、順鉑、與奧沙利鉑對抗野生型 p53 卵巢腫瘤細胞之相對活性(IC₅₀)。

【0451】 第 9 圖為出示二脫水半乳糖醇及鉑藥物順鉑與奧沙利鉑於野生型 p53 人類卵巢腫瘤組中之活體外抗性係數之圖；抗性係數係以相對於 A2780 表示。二脫水半乳糖醇及鉑藥物之活性係相對於敏感性 A2780 模式校正。該圖顯示抗性腫瘤模式對順鉑之抗性為 10-至 30-倍，對奧沙利鉑之抗性為 2-至 5-倍，及對二脫水半乳糖醇之抗性為 4-

至 7-倍。因此，順鉑-抗性野生型 p53 卵巢腫瘤模式證實對奧沙利鉑及二脫水半乳糖醇僅有部份交叉抗性。

【0452】 因此，此實例之結論為即使已證實卵巢腫瘤對順鉑具有實質抗性，二脫水半乳糖醇仍具有顯著細胞毒性效應。

實例 5

NSCLC 腫瘤模式之細胞毒性試驗

【0453】 表 9 顯示二脫水半乳糖醇(DAG)與鉑藥物順鉑及奧沙利鉑於人類 NSCLC 之許多細胞株中之細胞毒性。該等細胞株包括具有野生型 p53 之細胞株、具有突變 p53 之細胞株、及其中 p53 已剔除之細胞株(「null」)。彼等細胞株已說明於 F. Bunz 等人之 “Requirement for p53 and p21 to Sustain G₂ Arrest After DNA Damage,” Science 282: 1497-1501 (1998)，其以引用之方式併入本文中。

表 9

NSCLC腫瘤模式							
細胞株	p53狀態	IC50 (μM)					
		順鉑		奧沙利鉑		DAG	
		平均值	SE	平均值	SE	平均值	SE
H460	wt	0.45	0.052	0.36	0.014	0.49	0.050
A549	wt	0.74	0.106	0.57	0.059	1.76	0.314
H838	wt	1.18	0.092	2.63	0.041	4.62	0.421
H226	wt	1.82	0.156	0.82	0.023	6.11	0.984
H1975	mu	0.45	0.049	0.51	0.031	0.90	0.152
SkLU1	mu	0.89	0.019	2.02	0.473	2.72	0.022
H2122	mu	1.07	0.123	1.42	0.066	2.84	0.304
H157	mu	2.16	0.136	2.04	0.128	4.48	0.415
H1299	null	1.20	0.073	0.64	0.037	2.37	0.120
N = 3							

【0454】 第 10 圖為出示順鉑之細胞毒性及於人類 NSCLC 腫瘤組中之活體外相對抗性之圖。所使用之細胞株為 H460、A549、H838、與 H226，其具有野生型 p53；H1975、SkLU1、H2122、與 H157，其具有突變之 p53；及 H1229，其具有無效(null) p53。H460 被視為對順鉑具有敏感性；除了 H1975 以外之其他細胞株被視為對順鉑產生抗性。有些對奧沙利鉑更具敏感性。

【0455】 第 11 圖為出示奧沙利鉑之細胞毒性及於人類 NSCLC 腫瘤組中之活體外相對抗性之圖。所使用之細胞株為 H460、A549、H838、與 H226，其具有野生型 p53；H1975、SkLU1、H2122、與 H157，其具有突變之 p53；及 H1229，其具有無效(null) p53。

【0456】 第 12 圖為出示 DAG 之細胞毒性及於人類 NSCLC 腫瘤組中之活體外相對抗性之圖。所使用之細胞株為 H460、A549、H838、與 H226，其具有野生型 p53；H1975、SkLU1、H2122、與 H157，其具有突變之 p53；及 H1229，其具有無效 p53。

【0457】 第 13 圖為出示二脫水半乳糖醇(「DAG」)及鉑藥物順鉑(「cis-Pt」)與奧沙利鉑(「Oxali-Pt」)對抗經工程改造之 HCT-116 腫瘤模式之活體外細胞毒性之圖。使用經分子工程改造之結腸直腸 HCT-116 模式進一步探討活性與 p53 狀態之相關性。彼等同基因模式係經分子工程改造，以剔除 p53 (p53^{-/-})或 p21 (p21^{-/-})。p53^{+/+}或 p21^{+/+}代表相應對照組。p53^{-/-}細胞株已說明於 J. Boyer 等人之

“Characterization of p53 Wild-Type and Null Isogenic Colorectal Cell Lines Resistant to 5-Fluorouracil, Oxaliplatin, and Irinotecan,” Clin. Cancer Res. 10: 2158-2167 (2004)，其以引用之方式併入本文中。p21^{-/-}細胞株已說明於 Z. Han 等人之 “Role of p21 in Apoptosis and Senescence of Human Colon Cancer Cells Treated with Camptothecin,” J. Biol. Chem. 277: 17154-17160 (2002)，其以引用之方式併入本文中。採用彼等 IC₅₀ 值來決定剔除模式相對於相應對照組之抗性。

【0458】第 14 圖為出示二脫水半乳糖醇(「DAG」)及鉑藥物順鉑(「cis-Pt」)與奧沙利鉑(「Oxali-Pt」)於經工程改造之 HCT-116 腫瘤模式之活體外抗性係數之圖。於經工程改造之結腸直腸 HCT-116 模式中之抗性係數證實，沒有 p53 及 p21 時，造成對順鉑及奧沙利鉑之抗性提高約 2-倍或更多倍，但對 DAG 之抗性則較低(p53^{-/-})或沒有抗性(p21^{-/-})。

【0459】第 15 圖顯示二脫水半乳糖醇(「DAG」)與順鉑或奧沙利鉑於人類 A549 NSCLC 模式中之活體外組合指數。

【0460】第 16 圖為出示二脫水半乳糖醇(DAG)組合使用順鉑或奧沙利鉑於 A549 細胞中之活體外細胞毒性效應圖。左圖顯示 DAG 組合使用順鉑之結果；右圖顯示 DAG 組合使用奧沙利鉑之結果。

【0461】第 17 圖為出示二脫水半乳糖醇(DAG)組合使

用順鉑或奧沙利鉑於 H460 細胞中之活體外細胞毒性效應圖。左圖顯示 DAG 組合使用順鉑之結果；右圖顯示 DAG 組合使用奧沙利鉑之結果。使用 H460 細胞之 N=3 獨立試驗中，順鉑 + DAG 之組合幾乎達到超加成之顯著，而奧沙利鉑 + DAG 之組合則為超加成。數據係以平均值 $\pm$ SE 表示。

【0462】第 18 圖為出示二脫水半乳糖醇(DAG)組合使用順鉑或奧沙利鉑於 H1975 細胞中之活體外細胞毒性效應圖。左圖顯示 DAG 組合使用順鉑之結果；右圖顯示 DAG 組合使用奧沙利鉑之結果。使用 H1975 細胞之 N=3 獨立試驗中，順鉑 + DAG 之組合為加成，而奧沙利鉑 + DAG 之組合則幾乎達到超加成之顯著。數據係以平均值 $\pm$ SE 表示。

【0463】第 19 圖為出示二脫水半乳糖醇(DAG)組合使用順鉑或奧沙利鉑於 H157 細胞中之活體外細胞毒性效應圖。上圖顯示 DAG 組合使用順鉑之結果；下圖顯示 DAG 組合使用奧沙利鉑之結果。數據係以平均值 $\pm$ SE 表示。數據以 ED75、ED90、與 ED95 表示。H157 細胞株呈現高於其他細胞株之更高抗性。

【0464】HCT-116 模式之試驗證實，流失 p53 會使對順鉑及奧沙利鉑之抗性分別提高 3 倍及 6 倍，而對 VAL-083 之抗性則 <2 倍。作為單一藥劑之二脫水半乳糖醇、順鉑及奧沙利鉑均在所有 NSCLC 細胞株中顯示不同程度之良好細胞毒性，以 H460 為最高敏感性($IC_{50} < 0.5 \mu M$)。在其他細胞株中之 IC_{50} 分別為二脫水半乳糖醇、順鉑及奧沙利鉑

之 0.9-6.1 μ M、0.5-2.2 μ M 及 0.6-2.6 μ M 範圍內，而 wt 與突變/無效 p53 組之間之藥物敏感性則沒有顯著差異。此表示 wt p53 未經活化及/或其他遺傳變化降低了細胞毒性活性。二脫水半乳糖醇與順鉑或奧沙利鉑之組合於 A549 NSCLC 模式中證實這兩種組合均有顯著超加成($p < 0.05$)及增效($CI < 1$)。此點強力地支持鉑藥物與二脫水半乳糖醇之間為非重疊性之作用模式。

【0465】此實例結果不僅顯示二脫水半乳糖醇在一系列 NSCLC 腫瘤模式細胞株(包括具有突變或缺失 p53 基因之細胞株)中為有效之細胞毒性劑，而且亦對缺失 p21 基因之腫瘤模式細胞株有效。此外，二脫水半乳糖醇在細胞毒性上，與順鉑及奧沙利鉑具有顯著之加成效應，而與奧沙利鉑則觀察到超加成之效應。

本發明之優點

【0466】本發明提供使用二脫水半乳糖醇用於治療非小細胞肺惡性腫瘤(NSCLC)(一種已證明會阻抗傳統化療法之肺癌)，及用於治療卵巢癌之改良方法與組成物。

【0467】使用二脫水半乳糖醇用於治療 NSCLC 或卵巢癌時，期望具有良好耐受性且不會產生其他副作用。二脫水半乳糖醇可併用放射或其他化療劑。此外，二脫水半乳糖醇可用於治療 NSCLC 或卵巢癌之腦轉移，且可用於治療已對鉑系醫療劑(如：順鉑)、酪胺酸激酶抑制劑(TKI)、或帝盟多產生抗性之患者之 NSCLC 或卵巢癌。

【0468】根據本發明方法具有用於製備供治療 NSCLC 或卵巢癌之醫藥之工業用途。根據本發明組成物具有作為醫藥組成物之工業用途。

【0469】本發明主張之方法提供特定方法步驟，其已超越自然法則之一般應用且彼等操作方法步驟中除了申請專利範圍所陳述或暗示之自然法則之特定用途外，尚需要使用超過於所屬技術領域中所習知之其他步驟，因此將申請專利範圍界定在本文所陳述之特定用途。有些內容中，彼等申請專利範圍係有關使用現存藥物之新穎方式。

【0470】本文說明之本發明可在缺少本文未明確揭示之任何元素或元素群、限制或多重限制下操作。因此例如：術語「包含」、「包括」、「含有」，等等應廣義解讀且沒有限制。此外，除非另有說明，否則本文所採用術語「包括」計畫涵括替代性陳述「基本上由.....組成」及「組成為」。此外，本文所採用術語及表示法係供說明且沒有限制，並無意使用彼等術語及表示法來排除隨後所顯示及說明之任何同等物或其任何部份，咸了解，各種不同修飾可在本發明申請專利範圍進行。因此應了解，雖然本發明已利用較佳具體實施例及選用之特徵明確說明，但熟悉此相關技術者仍可在本文所揭示本發明範圍內進行修飾與變化，且彼等修飾與變化均視為本文所揭示本發明範圍內。本發明已於本文中廣義且一般說明。在一般揭示範圍內之各較狹義物種及亞屬性分類亦形成彼等本發明之一部份。其包括各發明之一般說明，但其限制條件或負面限制條件為排除任

何屬類之標的物，不論所刪除之材料是否專一性存在其中。

【0471】此外，若本發明之特色或態樣已採用馬庫西群組(Markush group)說明，但熟悉此相關技術者咸了解，本發明亦可利用馬庫西群組之任何個別組員或組員之小組說明，亦咸了解，上述說明係計畫例示說明，並無限制性。許多具體實施例係熟悉此相關技術者從上述說明即可了解者。因此本發明範圍不應由上述說明決定，而應由附錄之申請專利範圍連同彼等申請專利範圍所主張之同等物之完全範圍來決定。所有文件與參考文獻(包括專利公開案)均已以引用之方式併入本文中。

【符號說明】

無。

申請專利範圍

1. 一種治療患者罹患選自第 II 期非小細胞肺癌 (NSCLC)、第 III 期 NSCLC、與第 IV 期 NSCLC 所組成群中之惡性病之方法，其係包括下列步驟：
 - (a) 對患者投藥醫療有效量之二脫水半乳糖醇，以治療惡性病；及
 - (b) 對患者投與醫療有效量之鉑鉑系抗腫瘤劑，以治療惡性病。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該二脫水半乳糖醇及鉑鉑系抗腫瘤劑係繼 NSCLC 之手術切除後投藥。
3. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該二脫水半乳糖醇及鉑鉑系抗腫瘤劑係在 NSCLC 之手術切除之前投藥，以在手術之前縮減腫瘤。
4. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該患者具有腦轉移。
5. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該二脫水半乳糖醇及鉑鉑系抗腫瘤劑係呈單一醫藥組成物投藥，其中該醫藥組成物係包含：(i)二脫水半乳糖醇；(ii)鉑鉑系抗腫瘤劑；及 (iii)至少一種醫藥上可接受之載劑。
6. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該二脫水半乳糖醇及鉑鉑系抗腫瘤劑係呈兩種醫藥組成物投藥：(i)第一醫藥組成物，其係包含二脫水半乳糖醇與至少一種醫藥上可接受之載劑；及(ii)第二醫藥組成物，其係包

含鉑鉑系抗腫瘤劑與至少一種醫藥上可接受之載劑。

7. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該患者具有野生型 *p53* 基因型。
8. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該患者具有突變之 *p53* 基因型。
9. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該患者具有野生型 *EGFR* 基因型。
10. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該患者在編碼作為至少一種酪胺酸激酶抑制劑(TKI)之標靶之蛋白質之基因中，具有至少一種突變。
11. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該患者之特性在於存在編碼對至少一種 TKI 之醫療效應賦予抗性之產物之至少另一種於野生型或突變狀態的基因。
12. 如申請專利範圍第 11 項所述之方法，其中該編碼對至少一種 TKI 之醫療效應賦予抗性之產物之另一種於野生型或突變狀態的基因係 *AHI-1*。
13. 如申請專利範圍第 12 項所述之方法，其中該 *AHI-1* 基因係因前病毒嵌入造成突變。
14. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該患者之特性在於 ABL1 蛋白質之激酶功能域中之突變，該 ABL1 蛋白質係 TKI 標靶之 BCR-ABL 融合蛋白質之一部份。
15. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該患者之特性在於對胸苷激酶抑制劑(TKI)賦予抗性之生殖細胞系缺失多形性。

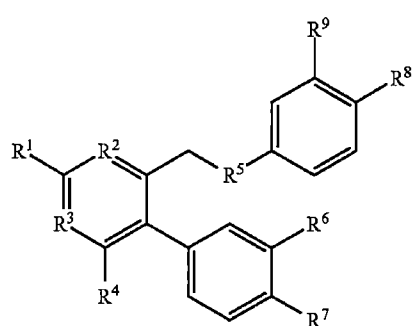
16. 如申請專利範圍第 15 項所述之方法，其中該生殖細胞系 DNA 缺失多形性係位於 *BIM* 基因中 2903 bp 之生殖細胞系 DNA 缺失多形性。
17. 如申請專利範圍第 16 項所述之方法，其中該生殖細胞系 DNA 缺失多形性造成剪接變異，該剪接變異導致缺少 BH3 功能域之 BIM 蛋白質之同功型的表現且因此抑制細胞凋亡之誘發。
18. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該含鉑抗腫瘤劑係選自下列所組成群：順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、賽特鉑(satraplatin)、吡鉑(picoplatin)、奈達鉑(nedaplatin)、三核鉑(triplatin)、洛鉑(lobaplatin)、庚鉑(heptaplatin)、與脂鉑(lipoplatin)。
19. 如申請專利範圍第 18 項所述之方法，其中該含鉑抗腫瘤劑係選自下列所組成群：順鉑、卡鉑、與奧沙利鉑。
20. 如申請專利範圍第 19 項所述之方法，其中該含鉑抗腫瘤劑為順鉑。
21. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該二脫水半乳糖醇與含鉑抗腫瘤劑之劑量係使二脫水半乳糖醇得以與含鉑抗腫瘤劑產生增效性作用。
22. 如申請專利範圍第 21 項所述之方法，其中該含鉑抗腫瘤劑係選自下列所組成群：順鉑、卡鉑、與奧沙利鉑。
23. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中該含鉑抗腫瘤劑為順鉑。

24. 一種醫藥組成物，其係包含：
 - (a) 醫療有效量之二脫水半乳糖醇；
 - (b) 醫療有效量之含鉑抗腫瘤劑；及
 - (c) 視需要之至少一種醫藥上可接受之載劑。
25. 如申請專利範圍第 24 項所述之醫藥組成物，其中該醫藥組成物係調配用於治療選自第 II 期非小細胞肺癌 (NSCLC)、第 III 期 NSCLC、與第 IV 期 NSCLC 所組成群之惡性病。
26. 如申請專利範圍第 24 項所述之醫藥組成物，其中該醫藥組成物係調配用於治療其中已轉移至腦部之選自第 II 期非小細胞肺癌 (NSCLC)、第 III 期 NSCLC、與第 IV 期 NSCLC 所組成群之惡性病。
27. 如申請專利範圍第 24 項所述之醫藥組成物，其中該二脫水半乳糖醇與含鉑抗腫瘤劑之劑量係使二脫水半乳糖醇得以與含鉑抗腫瘤劑產生增效性作用。
28. 如申請專利範圍第 24 項所述之醫藥組成物，其中該含鉑抗腫瘤劑係選自下列所組成群：順鉑、卡鉑、奧沙利鉑、賽特鉑、吡鉑、奈達鉑、三核鉑、洛鉑、庚鉑、與脂鉑。
29. 如申請專利範圍第 28 項所述之醫藥組成物，其中該含鉑抗腫瘤劑係選自下列所組成之群組：順鉑、卡鉑、與奧沙利鉑。
30. 如申請專利範圍第 29 項所述之醫藥組成物，其中該含鉑抗腫瘤劑為順鉑。

31. 如申請專利範圍第 24 項所述之醫藥組成物，其中該組成物包含至少一種醫藥上可接受之載劑，且其中該醫藥上可接受之載劑係選自下列所組成群：水性溶劑與非水性溶劑、勻散介質、包衣劑、抗細菌與/或抗真菌劑、與等參與/或延遲吸收劑。
32. 如申請專利範圍第 24 項所述之醫藥組成物，其中該醫藥組成物係調配用於非經腸式投藥。
33. 如申請專利範圍第 24 項所述之醫藥組成物，其中該醫藥組成物進一步包含至少一種 p53 擬似物。
34. 如申請專利範圍第 33 項之醫藥組成物，其中該 p53 擬似物係選自下列所組成群：

(i) N'-[2-[2-(4-甲氧基苯基)乙烯基]-4-噻唑啉基]-N,N-二甲基-1,3-丙二胺二鹽酸鹽水合物)(CP-31398)；

(ii) 式(P-1)化合物或其醫藥上可接受之酯或鹽：



(P-1)

其中：

(A) R¹與 R⁴分別獨立選自下列所組成群：胺基、氰基、硝基、羧基、鹵基、羥基、SO₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₈烷氧基、C₁-C₁₁烷氧基烷基、C₁-C₆

烷基胺基、與 C_1-C_6 胺基烷基；

(B) R^2 與 R^3 分別獨立選自下列所組成群：CH
與 N；

(C) R^5 為 CH 或 O；

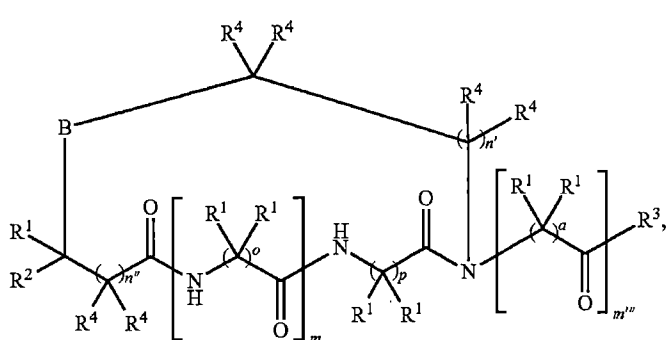
(D) R^6 係選自下列所組成群：鹵素、氰基、硝基、 C_1-C_{10} 分支或不分支、飽和或不飽和之烷基、 C_1-C_{10} 分支或不分支之烷氧基、 C_1-C_{10} 分支或不分支之醯基、 C_1-C_{10} 分支或不分支之醯基氧基、 C_1-C_{10} 分支或不分支之烷基硫基、胺基磺醯基、芳基、芳醯基、芳基氧基、芳基磺醯基、雜芳基、與雜芳基氧基；

(E) R^7 係選自下列所組成群：氫、鹵素、氰基、硝基、 C_1-C_{10} 分支或不分支、飽和或不飽和之烷基、 C_1-C_{10} 分支或不分支之烷氧基、 C_1-C_{10} 分支或不分支之醯基、 C_1-C_{10} 分支或不分支之醯基氧基、 C_1-C_{10} 分支或不分支之烷基硫基、胺基磺醯基、芳基、芳醯基、芳基氧基、芳基磺醯基、雜芳基、與雜芳基氧基；

(F) R^8 係選自下列所組成群：硝基、羥基、與羧基；及

(G) R^9 為甲基；及

(iii) 具有安定之內部經限制蛋白質二級結構之化合物，其中該化合物係式(P-2):



(P-2)

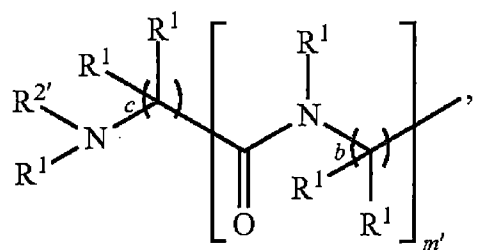
其中：

(A)B 為 $C(R^1)_2$ 、O、S、或 NR^1 ；

(B)各 R^1 分別獨立為氫、胺基酸側鏈、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、或芳基烷基；

(C) R^2 為氫；烷基；烯基；炔基；環烷基；雜環基；芳基；雜芳基；芳基烷基； α 胺基酸； β 胺基酸；肽；靶向部份基團；標記物； $--OR^5$ ，其中 R^5 為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基、醯基、肽、靶向部份基團、或標記物；

$--(CH_2)_{0-1}N(R^5)_2$ ，其中各 R^5 分別獨立為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基、醯基、肽、靶向部份基團、或標記物；或式(P-2(a))之部份基團：



(P-2(a))

其中：

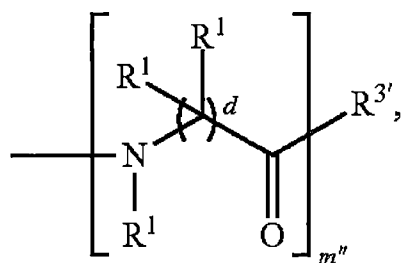
(1) $R^{2'}$ 為氫；烷基；烯基；炔基；環烷基；雜環基；芳基；雜芳基；芳基烷基； α 胺基酸； β 胺基酸；肽；靶向部份基團；標記物； $--OR^5$ ，其中 R^5 為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基、靶向部份基團、或標記物；或 $--(CH_2)_{0-1}N(R^5)_2$ ，其中各 R^5 分別獨立為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基、醯基、肽、靶向部份基團、或標記物；

(2) m' 為零或任何數字；

(3) 各 b 分別獨立為 1 或 2；及

(4) c 為 1 或 2；

(D) R^3 為氫；烷基；烯基；環烷基；雜環基；芳基；雜芳基；芳基烷基； α 胺基酸； β 胺基酸；肽；靶向部份基團；標記物； $--OR^5$ ，其中 R^5 為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基、醯基、肽、靶向部份基團、或標記物； $--N(R^5)_2$ ，其中各 R^5 分別獨立為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基、醯基、肽、靶向部份基團、或標記物；或式(P-2(b))之部份基團：



(P-2(b))

其中：

(1) $R^{3'}$ 為 氫；烷基；烯基；炔基；環烷基；雜環基；芳基；雜芳基；芳基烷基； α 胺基酸； β 胺基酸；肽；靶向部份基團；標記物； $--OR^5$ ，其中 R^5 為 氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、靶向部份基團、或標記物；或 $-N(R^5)_2$ ，其中各 R^5 分別獨立為 氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基、醯基、肽、靶向部份基團、或標記物；

(2) m'' 為 零或任何數字；及

(3) 各 d 為 1 或 2；

(E) 各 R^4 分別獨立為 氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、或芳基烷基；

(F) m 、 n' 、與 n'' 分別獨立為 0、1、2、3、或 4，其中 m 、 n' 、與 n'' 之總和為 2 至 6；

(G) m''' 為 0 或 1；

(H) a 為 1 或 2；

(I) 各 o 分別獨立為 1 或 2；及

(J) p 為 1 或 2；

其中符合至少一項下列之條件：(i) m 為 1、2、3、或 4，及至少一個 o 為 2；(ii) p 為 2；(iii) m''' 為 1，及 a 為 2；(iv) R^2 為 β 胺基酸；(v) R^2 為式 (P-2(a)) 之部份基團，其中 m' 為至少 1，及至少一個 b 為 2；(vi) R^2 為式 (P-2(a)) 之部份基團，其中 c 為 2；(vii) R^2 為式 (P-2(a)) 之部份基團，其中 $R^{2'}$ 為 β 胺基酸；(viii) R^3 為 β 胺基酸；(ix) R^3 為式 (P-2(b)) 之部份基團，其中 m'' 為至少 1，及至少一

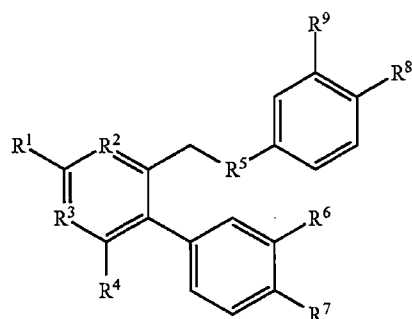
個 d 為 2；及 (x)R³ 為式(P-2(b))之部份基團，其中 R³ 為 β 胺基酸。

35. 一種治療患者罹患選自第 II 期非小細胞肺癌 (NSCLC)、第 III 期 NSCLC、與第 IV 期 NSCLC 所組成群之惡性病之方法，其中該患者具有經突變之 *p53* 基因，其係包括下列步驟：
 - (a) 測定患者經突變之 *p53* 基因之存在，其中該經突變之 *p53* 基因係影響該惡性病之增生及/或該惡性病對至少一種抗腫瘤劑之抗性；
 - (b) 對患者投藥醫療有效量之二脫水半乳糖醇，以治療該惡性病，其中二脫水半乳糖醇之醫療有效量係由具有經突變之 *p53* 基因之細胞株之結果來決定；
 - (c) 對患者投藥醫療有效量之鉑系之抗腫瘤劑，以治療該惡性病，其中該鉑系抗腫瘤劑之醫療有效量係由具有經突變之 *p53* 基因之細胞株之結果決定；及
 - (d) 視需要對患者投藥醫療有效量之 *p53* 擬似物，以治療該惡性病。
36. 如申請專利範圍第 35 項所述之方法，其中患者中經突變之 *p53* 基因之存在係採用選自下列所組成群之方法測定：基因定序法、限制酶片段長度多形性、及測定來自患者細胞樣本中之 *p53* 是否結合至 pGL3 載體。
37. 如申請專利範圍第 35 項所述之方法，其中該方法係包括對患者投藥醫療有效量之 *p53* 擬似物，以治療惡性病。

38. 如申請專利範圍第 37 項所述之方法，其中該 p53 擬似物係選自下列所組成群：

(i) N'-[2-[2-(4-甲氧基苯基)乙烯基]-4-噻唑啉基]-N,N-二甲基-1,3-丙二胺二鹽酸鹽水合物)(CP-31398)；

(ii) 式(P-1)之化合物或其醫藥上可接受之酯或鹽：



(P-1)

其中：

(A) R¹ 與 R⁴ 分別獨立選自下列所組成群：胺基、氰基、硝基、羧基、鹵基、羥基、SO₂、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 鹵烷基、C₁-C₈ 烷氧基、C₁-C₁₁ 烷氧基烷基、C₁-C₆ 烷基胺基、與 C₁-C₆ 胺基烷基；

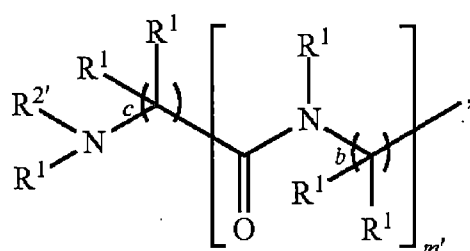
(B) R² 與 R³ 分別獨立選自下列所組成群：CH 與 N；

(C) R⁵ 為 CH 或 O；

(D) R⁶ 係選自下列所組成群：鹵素、氰基、硝基、C₁-C₁₀ 分支或不分支、飽和或不飽和之烷基、C₁-C₁₀ 分支或不分支之烷氧基、C₁-C₁₀ 分支或不分支之醯基、C₁-C₁₀ 分支或不分支之醯基氧基、C₁-C₁₀ 分支或不分支之烷基硫基、胺基磺醯基、芳基、芳醯基、芳基氧基、

酸；肽；靶向部份基團；標記物； $--OR^5$ ，其中 R^5 為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基、醯基、肽、靶向部份基團、或標記物；

$--(CH_2)_{0-1}N(R^5)_2$ ，其中各 R^5 分別獨立為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基、醯基、肽、靶向部份基團、或標記物；或式(P-2(a))之部份基團：



(P-2(a))

其中：

(1) $R^{2'}$ 為氫；烷基；烯基；炔基；環烷基；雜環基；芳基；雜芳基；芳基烷基； α 胺基酸； β 胺基酸；肽；靶向部份基團；標記物； $--OR^5$ ，其中 R^5 為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基、靶向部份基團、或標記物；或

$--(CH_2)_{0-1}N(R^5)_2$ ，其中各 R^5 分別獨立為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基、醯基、肽、靶向部份基團、或標記物；

(2) m' 為零或任何數字；

(3) 各 b 分別獨立為 1 或 2；及

(4) c 為 1 或 2；

(D) R^3 為氫；烷基；烯基；環烷基；雜環基；

(F) m 、 n' 、與 n'' 分別獨立為 0、1、2、3、或 4，其中該 m 、 n' 、與 n'' 之總和為 2 至 6；

(G) m''' 為 0 或 1；

(H) a 為 1 或 2；

(I) 各 o 分別獨立為 1 或 2；及

(J) p 為 1 或 2；

其中符合至少一項下列之條件：(i) m 為 1、2、3、或 4，及至少一個 o 為 2；(ii) p 為 2；(iii) m''' 為 1，及 a 為 2；(iv) R^2 為 β 胺基酸；(v) R^2 為式 (P-2(a)) 之部份基團，其中 m' 為至少 1，及至少一個 b 為 2；(vi) R^2 為式 (P-2(a)) 之部份基團，其中 c 為 2；(vii) R^2 為式 (P-2(a)) 之部份基團，其中 $R^{2'}$ 為 β 胺基酸；(viii) R^3 為 β 胺基酸；(ix) R^3 為式 (P-2(b)) 之部份基團，其中 m'' 為至少 1，及至少一個 d 為 2；及 (x) R^3 為式 (P-2(b)) 之部份基團，其中 $R^{3'}$ 為 β 胺基酸。

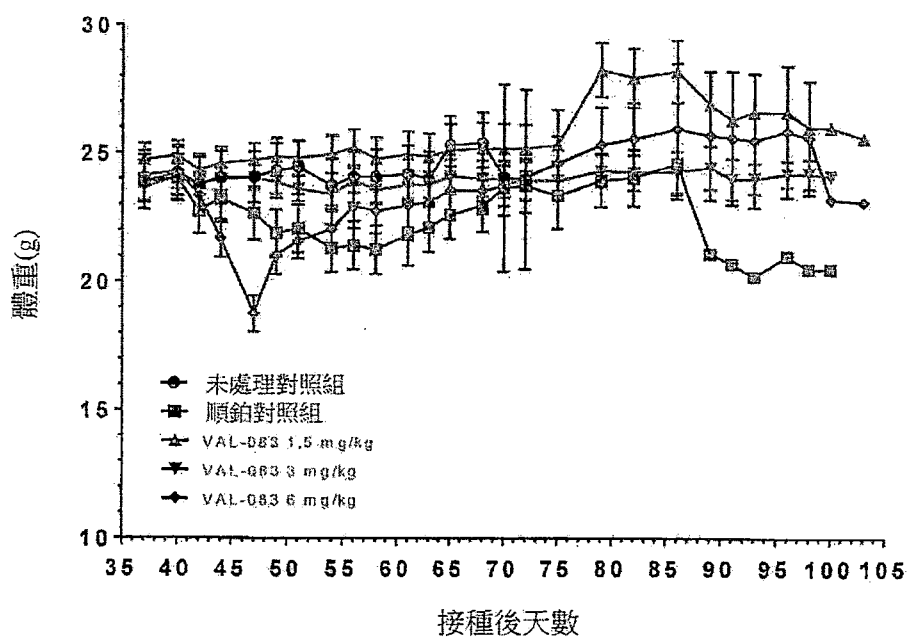
39. 如申請專利範圍第 35 項所述之方法，其中該含鉑抗腫瘤劑係選自下列所組成群：順鉑、卡鉑、奧沙利鉑、賽特鉑、吡鉑、奈達鉑、三核鉑、洛鉑、庚鉑、與脂鉑。
40. 如申請專利範圍第 39 項所述之方法，其中該含鉑抗腫瘤劑係選自下列所組成群：順鉑、卡鉑、與奧沙利鉑。
41. 如申請專利範圍第 40 項所述之方法，其中該含鉑抗腫瘤劑為順鉑。
42. 如申請專利範圍第 35 項所述之方法，其中該二脫水半乳糖醇及含鉑抗腫瘤劑之劑量係使二脫水半乳糖醇與

含鉑抗腫瘤劑產生增效性作用。

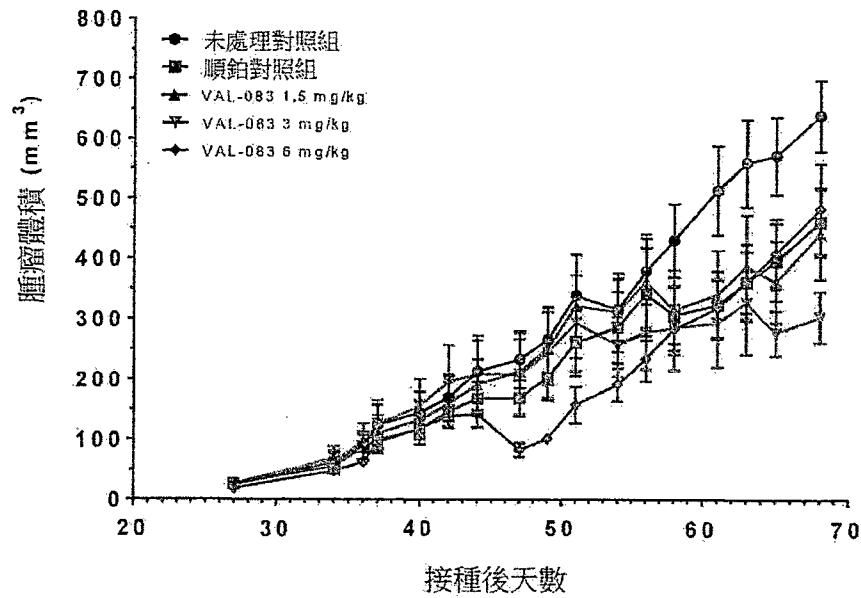
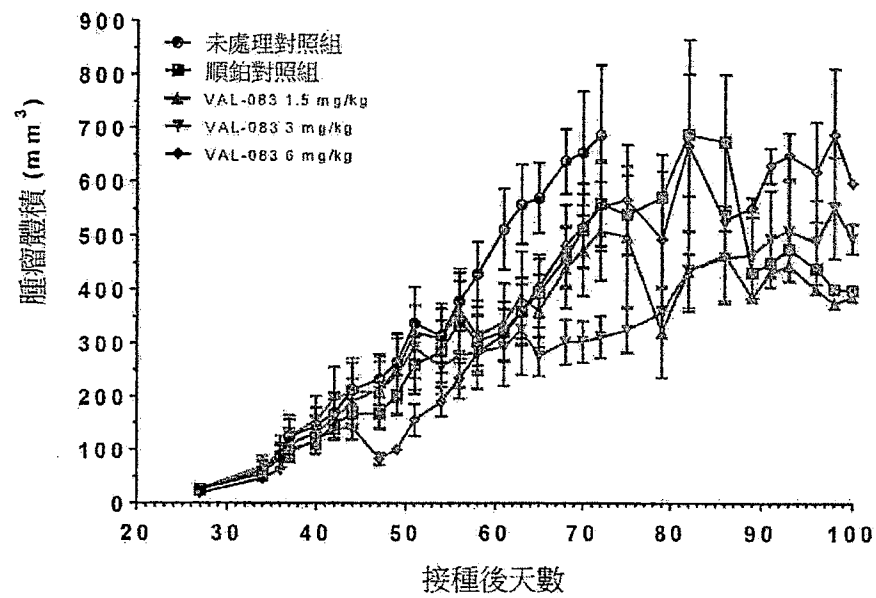
43. 如申請專利範圍第 42 項所述之方法，其中該含鉑抗腫瘤劑係選自下列所組成群：順鉑、卡鉑、與奧沙利鉑。

44. 如申請專利範圍第 43 項之方法，其中該含鉑抗腫瘤劑為順鉑。

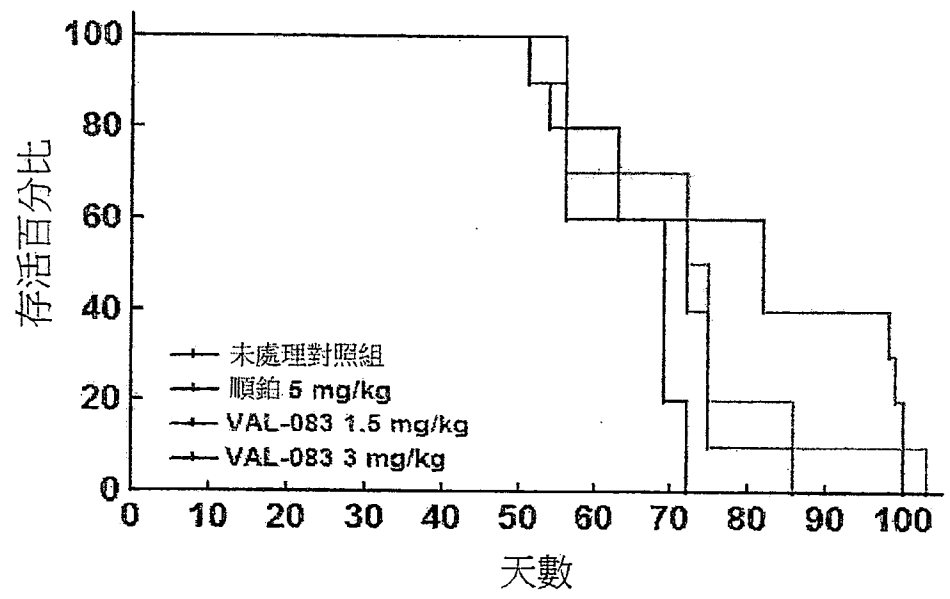
圖式



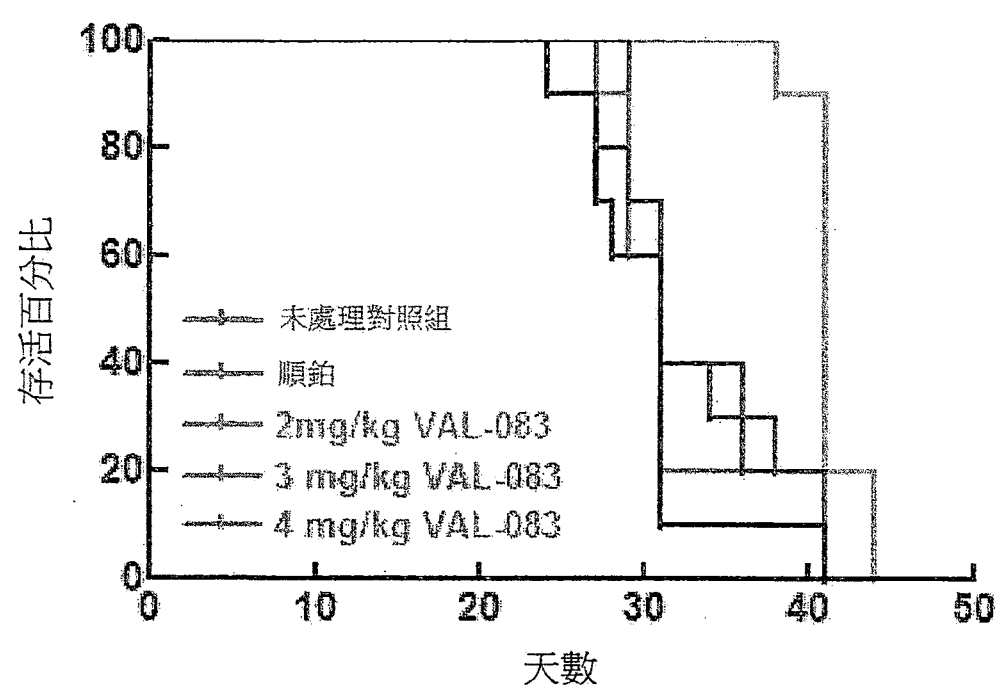
第1圖



第2圖

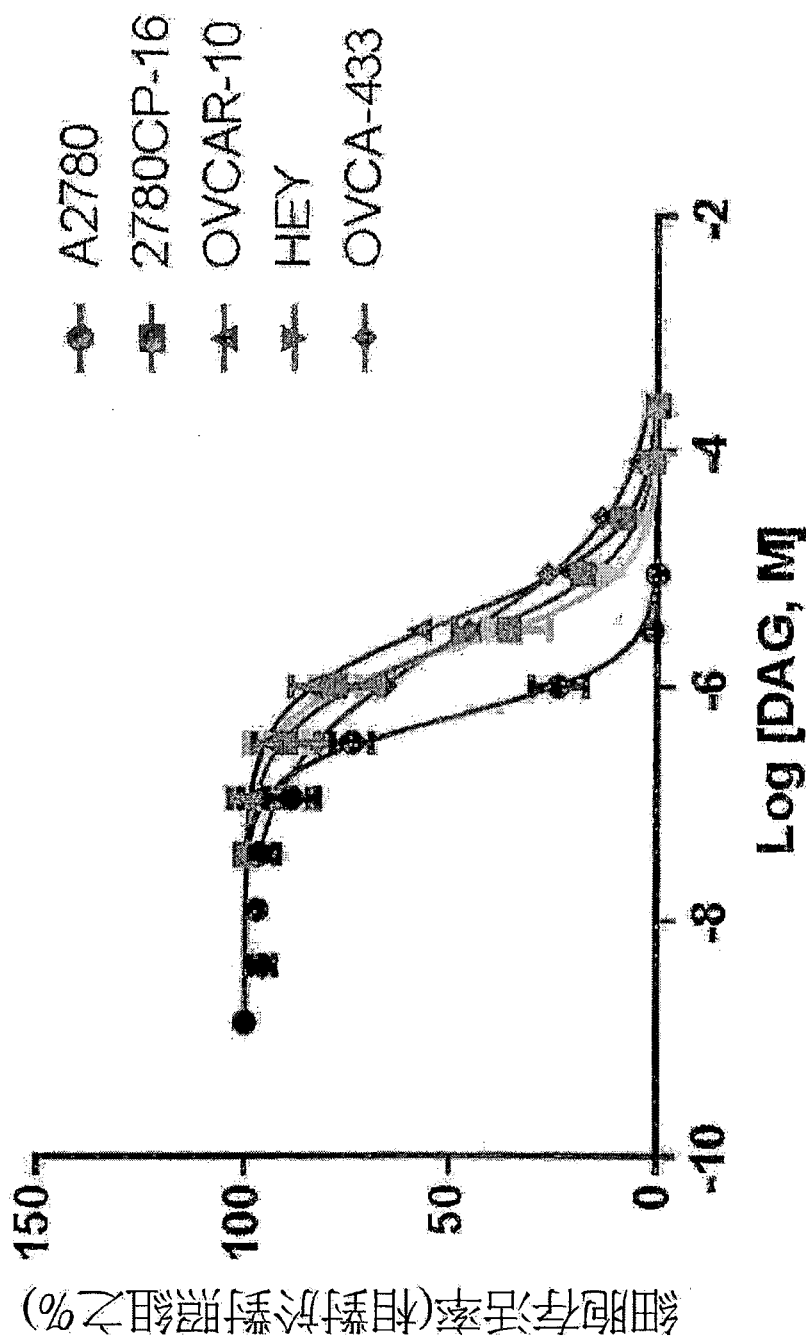


第3圖



第4圖

接受DAG治療之卵巢腫瘤組之劑量-反應曲線



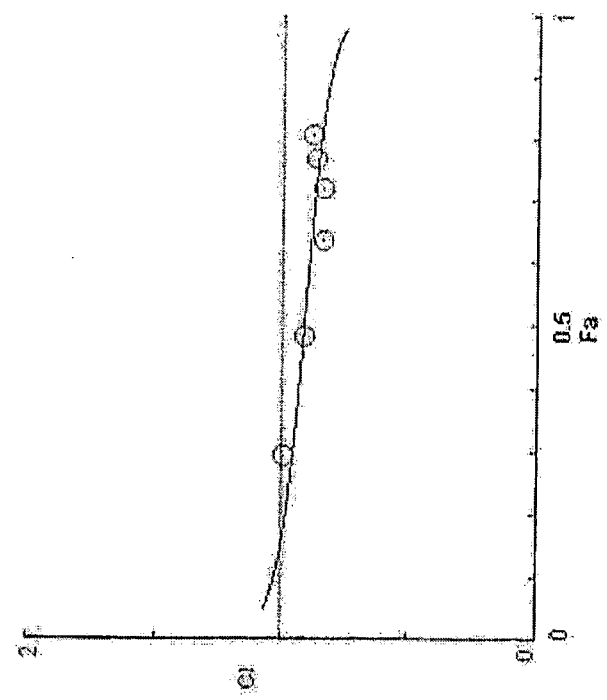
第7圖

DAG與順鉑或奧沙利鉑於人類 A549 NSCLC模式中之組合指數

註：每個數據點為4次
獨立測定之平均

CDDP與DAG之組合

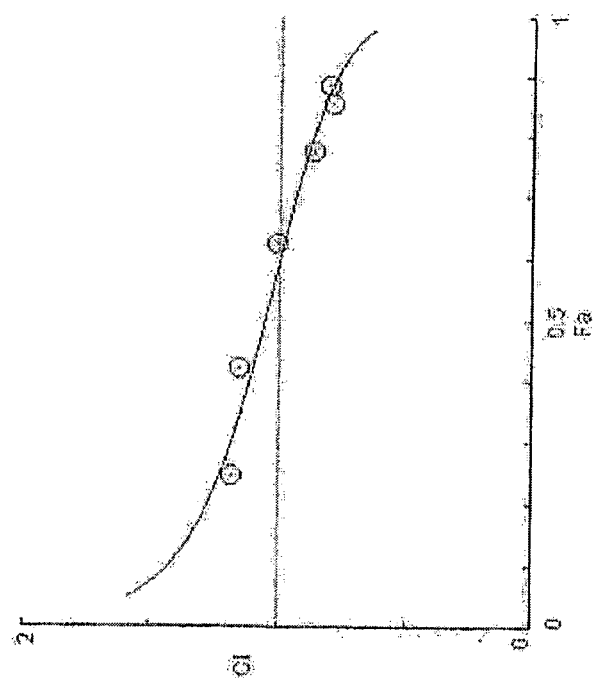
○ CDDP



CI: DAG + CisPt		CI: DAG + OxPt	
ED50	0.91697	ED50	1.05625
ED75	0.85543	ED75	0.90884
ED90	0.81882	ED90	0.78388
ED95	0.78802	ED95	0.70840

奧沙利鉑與DAG之組合

○ OXTPDAG



第15圖