

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：97143281

A61K 31/4188 (2006.01)

※ 申請日期：97.11.7

※IPC 分類：A61K 31/429 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

C07D 513/04 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

施用N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-N'-{4-[7-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)咪唑并
[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基]苯基}脲以治療增生性疾病之方法
METHODS OF ADMINISTERING N-(5-TERT-BUTYL-ISOXAZOL-3-
YL)-N'-{4-[7-(2-MORPHOLIN-4-YL-ETHOXY)IMIDAZO[2,1-b]
[1,3]BENZOTHIAZOL-2-YL]PHENYL} UREA TO TREAT
PROLIFERATIVE DISEASE

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商安比特生物科學公司

AMBIT BIOSCIENCES CORPORATION

代表人：(中文/英文)

唐諾 R 米爾

MYLL, DONALD R.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加州聖地牙哥市所倫杜大街4215號

4215 SORRENTO VALLEY BOULEVARD, SAN DIEGO, CA 92121,
U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 1 人)

姓 名：(中文/英文)

喬伊斯 K 詹姆斯

JAMES, JOYCE K.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2007年11月08日；61/002,583
2. 美國；2007年12月07日；61/005,803
3. 美國；2008年09月19日；61/098,676
4. 美國；2008年11月06日；61/112,060

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

- 1.
- 2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本文中提供對人類患者施用N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-N'-{4-[7-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基]苯基}脲或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之方法。特定而言，本文中提供給藥劑量、給藥時程或給藥方案。此外，提供醫藥調配物。亦提供治療人類之增生性疾病或FLT-3介導疾病之方法。

本申請案主張2007年11月8日申請之美國臨時申請案第61/002,583號、2007年12月7日申請之美國臨時申請案第61/005,803號、2008年9月19日申請之美國臨時申請案第61/098,676號及2008年11月6日申請之美國臨時專利申請案第_____號"施用N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-N'-{4-[7-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基]苯基}脲以治療增生性疾病之方法" ("Methods of administering N-(5-tert-butyl-isoxazol-3-yl)-N'-{4-[7-(2-morpholin-4-ylethoxy)imidazo[2,1-b][1,3]benzothiazol-2-yl]phenyl}urea to treat proliferative disease")之優先權益，該等案全文以引用的方式併入本文中。

【先前技術】

Fms樣酪胺酸激酶3 (FLT3)(其亦稱為FLK-2(胎肝激酶2)及STK-1(幹細胞激酶1))在造血幹細胞之增生及分化中起重要作用。FLT3受體激酶受表現於正常造血細胞、胎盤、生殖腺及腦中。然而，此酶在80%以上之骨髓性患者之細

胞及一部分急性淋巴母細胞性白血病細胞上以極高含量表現。此酶亦可見於處於淋巴急性轉化期之慢性骨髓性白血病患者之細胞上。

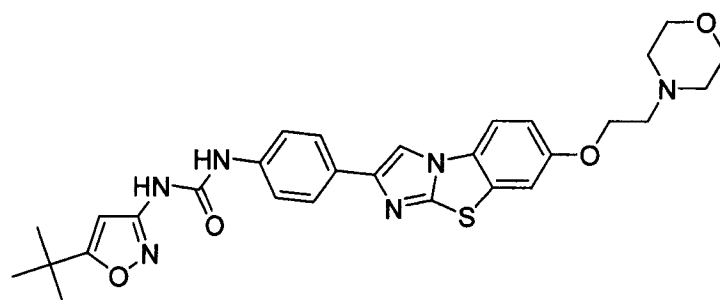
據報導，FLT3亦在30%之急性骨髓白血病(AML)中及在急性淋巴母細胞性白血病(ALL)之亞型中突變(Gilliland等人，*Blood* 2002, 100, 1532-1542；Stirewalt等人，*Nat. Rev. Cancer* 2003, 3, 650-665)。FLT3中之最常見活化突變為近膜區內的內部串聯重複。激酶域中之點突變、插入或缺失不太常見。一些該等突變型FLT3激酶具有組成性活性。FLT3突變已與不良預後相關聯(Malempati等人，*Blood* 2004, 104, 11)。

正在開發的已知FLT3抑制劑有12種以上且一些已展現對抗AML之有前景的臨床效果(Levis等人，*Int. J. Hematol.* 2005, 82, 100-107)。據報導，一些小分子FLT3抑制劑可有效誘導具有FLT3活化突變之細胞株之細胞凋亡且延長在骨髓細胞中表現突變型FLT3之小鼠之存活(Levis等人，*Blood* 2002, 99, 3885-3891；Kelly等人，*Cancer Cell* 2002, 1, 421-432；Weisberg等人，*Cancer Cell* 2002, 1, 433-443；Yee等人，*Blood* 2002, 100, 2941-2949)。

儘管成功鑑別出抑制蛋白質酪氨酸激酶之小分子，但對使用該等化合物或尤其對患有AML及ALL之人類施用該等化合物的安全且有效之方法仍持續存在需要，該等化合物包括適用於治療FLT-3介導疾病之化合物。

【發明內容】

在一實施例中，本文中提供一種藉由每日將至少 12 mg 式 I 化合物：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物施用至患有增生性疾病之哺乳動物來治療增生性疾病的方法。

在另一實施例中，本文中提供一種藉由將約 0.1 至約 10 毫克/公斤/日之式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物施用至患有增生性疾病之哺乳動物來治療增生性疾病的方法。

在另一實施例中，本文中提供一種藉由將式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物以足以提供該化合物約 0.005 至 0.10 μM 之穩態血漿濃度的量施用至患有增生性疾病之哺乳動物來治療增生性疾病的方法。

在另一實施例中，本文中提供一種藉由將式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物以足以提供該化合物約 0.005 至 0.10 μM 之峰值血漿濃度的量施用至患有增生性疾病之哺乳動物來治療增生性疾病的方法。

在另一實施例中，本文中提供一種藉由將式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物以足以提供該化合物約

0.0001至0.05 μM 之谷值血漿濃度的量(當施用兩次或兩次以上劑量之化合物時)施用至患有增生性疾病之哺乳動物來治療增生性疾病的方法。

在一實施例中，本文中所提供之方法中的增生性疾病為癌症。在另一實施例中，本文中所提供之方法中的增生性疾病為實體腫瘤。在另一實施例中，本文中所提供之方法中的增生性疾病為血液攜帶型腫瘤(blood-borne tumor)。在另一實施例中，增生性疾病為白血病。在一實施例中，白血病為急性骨髓性白血病。在另一實施例中，白血病為急性淋巴細胞性白血病。在另一實施例中，白血病為抗藥性白血病。

在一實施例中，抗藥性白血病為抗藥性急性骨髓性白血病。在一實施例中，患有抗藥性急性骨髓性白血病的哺乳動物具有活化突變型FLT3。在另一實施例中，抗藥性急性骨髓性白血病呈費城陽性(Philadelphia positive)。

在另一實施例中，抗藥性白血病為抗藥性急性淋巴細胞性白血病。在一實施例中，患有抗藥性急性骨髓性白血病的哺乳動物具有活化突變型FLT3。在另一實施例中，抗藥性急性骨髓性白血病呈費城陽性(Philadelphia positive)。

本文中所提供之各種方法可進一步包含施用第二治療劑。在一實施例中，第二治療劑為抗癌劑。在一實施例中，第二治療劑為蛋白質激酶抑制劑；在另一實施例中，為酪胺酸激酶抑制劑；且在另一實施例中，為第二FLT3激酶抑制劑。

在另一實施例中，本文中提供以連續方式將每日至少90 mg之N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-N'-{4-[7-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基]苯基}脲或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物施用至患病人類的方法。在另一實施例中，以連續方式向患病人類每日施用200 mg。此外，在另一實施例中，將每日40 mg至每日450 mg之N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-N'-{4-[7-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基]苯基}脲或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物施用至患有AML之人類以治療彼疾病。

【實施方式】

為便於理解本文中所述之揭示內容，下文定義多個術語。

術語"FLT3介導之疾病或病症"應包括與FLT3活性相關或牽涉FLT3活性(例如FLT3之過度活性)的疾病及伴隨該等疾病的病狀。術語"FLT3之過度活性"係指1)在正常情況下不表現FLT3的細胞中表現FLT3；2)由正常情況下不表現FLT3的細胞表現FLT3；3) FLT3表現增強，引起非所要之細胞增生；或4)突變，引起FLT3之組成性活化。"FLT3介導之疾病或病症"之實例包括由FLT3過度刺激或異常高量之FLT3活性(因異常高量之FLT3或FLT3突變)所引起的病症。已知FLT3之過度活性牽涉於多種疾病之發病機制中，該等疾病包括如本文中所述的發炎性及自體免疫疾病、細胞增生性病變、贅生性病變及癌症。

術語"增生性病變或疾病"係指多細胞有機體中細胞之一或多種亞型之非所要細胞增生，導致多細胞有機體受到傷害(亦即不適或壽命預期降低)。增生性病變或疾病可發生於不同類型的動物及人類中。舉例而言，如本文中所使用，"增生性病變或疾病"包括贅生性病變及其他增生性病變。

術語"贅生性病變或疾病"或"癌症"係指異常或不受控細胞生長所引起的腫瘤。贅生性病變之實例包括(但不限於)：造血病變，諸如骨髓增生性病變、血小板增多、原發性血小板增多症(ET)、血管生成性髓樣化生、骨髓纖維化(MF)、伴隨髓樣化生之骨髓纖維化(MMM)、慢性特發性骨髓纖維化(IMF)、真性紅細胞增多症(PV)、血細胞減少症及癌變前脊髓發育不良症候群；癌症，諸如膠質瘤、肺癌、乳癌、結腸直腸癌、前列腺癌、胃癌、食道癌、結腸癌、胰腺癌、卵巢癌及血液科惡性疾病。

術語"血液科惡性疾病"係指身體血液形成及免疫系統(骨髓及淋巴組織)之癌症。血液科惡性疾病之實例包括：例如，骨髓發育不良、淋巴瘤、白血病、淋巴瘤(非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma))、霍奇金氏疾病(Hodgkin's disease)(亦稱霍奇金氏淋巴瘤)，及骨髓瘤，諸如急性淋巴細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、急性前髓細胞性白血病(APL)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性嗜中性球白血病(CNL)、急性未分化性白血病(AUL)、多形性大細

胞淋巴瘤(ALCL)、前淋巴細胞性白血病(PML)、青少年髓單核細胞性白血病(JMML)、成年T細胞ALL、AML伴三系骨髓發育不良(AML/TMDS)、混合系白血病(MLL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、骨髓增生性病變(MPD)及多發性骨髓瘤(MM)。

術語"白血病"係指血液形成組織之惡性贅瘤，包括(但不限於)慢性淋巴細胞性白血病、慢性髓細胞性白血病、急性淋巴母細胞性白血病、急性骨髓性白血病及急性髓母細胞性白血病。對於習知療法，白血病可復發、難治或具抗性。

術語"前髓細胞性白血病"或"急性前髓細胞性白血病"係指骨髓之惡性疾病，其中髓系細胞中存在不足的成熟血細胞及過量的未成熟細胞(稱為前髓細胞)。其通常藉由以染色體15與17之部分交換為標誌。

術語"急性淋巴細胞性白血病"、"急性淋巴母細胞性白血病"或"ALL"係指由早期非粒狀白細胞或淋巴細胞之異常生長及發育所引起的惡性疾病。

術語"T細胞白血病"係指淋巴系統之某些細胞(稱為T淋巴細胞或T細胞)發生惡性病變的疾病。T細胞為在正常情況下可攻擊受病毒感染細胞、外來細胞及癌細胞且產生調節免疫反應之物質的白血球。

術語"復發"係指所患癌症在治療後好轉之個體或哺乳動物重現癌細胞的情形。

術語"難治或抗性"係指個體或哺乳動物即使在強化治療

後仍在其體內具有殘餘癌細胞的情形。

術語"抗癌劑"意欲包括：抗增生劑及化學治療劑，包括（但不限於）抗代謝物（例如5-氟尿嘧啶、甲胺喋呤(methotrexate)、氟達拉濱(fludarabine)、阿糖胞苷(cytarabine)(亦稱胞嘧啶阿拉伯糖苷(cytosine arabinoside)或Ara-C)及HDAC(高劑量阿糖胞苷)；抗微管劑(例如長春花生物鹼(vinca alkaloid)，諸如長春新鹼(vincristine)及長春鹼(vinblastine)；及紫杉烷，諸如太平洋紫杉醇(paclitaxel)及多西他賽(docetaxel)；烷化劑(例如氮芥(mechlorethamine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、美法倫(melphalan)、美法倫、異環磷醯胺(ifosfamide)、卡莫司汀(carmustine)、阿紫胞苷(azacitidine)、德西特濱(decitabine)、白消安(busulfan)、環磷醯胺、達卡巴嗪(dacarbazine)、異環磷醯胺及亞硝基脲(nitrosourea)，諸如卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、雙氯乙基亞硝基脲及羥基脲)；鉑劑(例如順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、撒塔鉑(satraplatin)(JM-216)及CI-973)；蒽環黴素(anthracycline)(例如小紅莓(doxorubicin)及道諾紅菌素(daunorubicin)；抗腫瘤抗生素(例如絲裂黴素(mitomycin)、博萊黴素(bleomycin)、伊達比星(idarubicin)、阿黴素(adriamycin)、道諾黴素(daunomycin)(亦稱道諾紅菌素、正定黴素(rubidomycin)或鹽酸正定黴素(cerubidine))及米托蒽醌(mitoxantrone)；拓撲異構酶抑制劑(例如依託泊苷

(etoposide)及喜樹鹼(camptothecin))；嘌呤拮抗劑或嘧啶拮抗劑(例如6-巯基嘌呤、5-氟尿嘧啶、西塔拉比(cytarabine)、氯法拉濱(clofarabine)及吉西他濱(gemcitabine))；細胞成熟劑(例如三氧化二砷及維甲酸(tretinoin))；DNA修復酶抑制劑(例如鬼臼毒素(podophyllotoxine)、依託泊苷(etoposide)、伊立替康(irinotecan)、拓朴替康(topotecan)及替尼泊苷(teniposide))；阻止細胞存活的酶(例如天冬醯胺酶(asparaginase)及培門冬酶(pegaspargase))；組蛋白去乙醯化酶抑制劑(例如伏立諾他(vorinostat))；及任何其他細胞毒性劑(例如雌莫司汀磷酸鹽(estramustine phosphate)、地塞米松(dexamethasone)、潑尼莫司汀(prednimustine)及丙卡巴肼(procarbazine))；激素(例如地塞米松、潑尼松(prednisone)、甲潑尼龍(methylprednisolone)、他莫昔芬(tamoxifen)、亮丙立德(leuprolide)、氟他胺(flutamide)及甲地孕酮(megestrol))；單株抗體(例如吉妥珠單抗奧唑米星(gemtuzumab ozogamicin)、阿來佐單抗(alemtuzumab)、利妥昔單抗(rituximab)及鈺-90-替坦異貝莫單抗(yttrium-90-ibritumomab tiuxetan))；免疫調節劑(例如沙力度胺(thalidomide)及來那度胺(lenalidomide))；Bcr-Abl激酶抑制劑(例如AP23464、AZD0530、CGP76030、PD180970、SKI-606、伊馬替尼(imatinib)、BMS354825(達沙替尼(dasatinib))、AMN107(尼羅替尼(nilotinib))及VX-680)；激素促效劑或拮抗劑；部分促效劑或部分拮抗劑；激酶抑制

劑；外科手術；放射療法(例如 γ 放射療法、中子束放射療法、電子束放射療法、質子療法、近接療法及全身性放射性同位素)；內分泌療法；生物反應調節劑(例如干擾素、介白素及腫瘤壞死因子)；高溫及低溫療法；及減弱任何不良效應的藥劑(例如止吐藥)。

術語"個體"係指動物，包括(但不限於)哺乳動物，包括靈長類動物(例如人類)、牛、綿羊、山羊、馬、犬、貓、兔、大鼠或小鼠。在提及例如哺乳動物個體(諸如人類個體)時，術語"個體"與"患者"可在本文中互換使用。

術語"治療"意欲包括減緩或消除病症、疾病或病狀，或與病症、疾病或病狀相關的一或多種症狀；或減緩或根除病症、疾病或病狀本身之病因。

術語"預防"意欲包括延遲及/或阻止病症、疾病或病狀及/或其伴隨症狀之發作的方法；阻止個體患染疾病；或將個體患染病症、疾病或病狀之風險降低。

術語"醫藥學上可接受之載劑"、"醫藥學上可接受之賦形劑"、"生理學上可接受之載劑"或"生理學上可接受之賦形劑"係指醫藥學上可接受之物質、組合物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或囊封物質。在一實施例中，各組分在與醫藥調配物中之其他成分相容且適合與人類及動物之組織或器官接觸使用而無過度毒性、刺激性、過敏反應、免疫原性或其他問題或併發症、與合理益處/風險比相稱之意義上為"醫藥學上可接受的"。參見 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，第

21版；Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005；*Handbook of Pharmaceutical Excipients*，第5版；Rowe等人編，The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005；及 *Handbook of Pharmaceutical Additives*，第3版；Ash and Ash編 Gower Publishing Company: 2007；*Pharmaceutical Preformulation and Formulation*，Gibson編，CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2004。

術語"抗藥性"係指當疾病對藥物治療或藥物無反應時的病狀。抗藥性可為固有的，此意謂該疾病對該或該等藥物從不反應；或其可為後天的，此意謂對於該疾病先前具有反應的一種或多種藥物，該疾病停止作出反應。在某些實施例中，抗藥性為固有的。在某些實施例中，抗藥性為後天的。如本文中所使用，術語"抗藥性"意欲包括伊馬替尼抗藥性、達沙替尼抗藥性及/或尼羅替尼抗藥性。

術語"水合物"意謂本文中所提供之化合物或其鹽，其進一步包括化學計量或非化學計量之量的藉由非共價分子間力所結合之水。

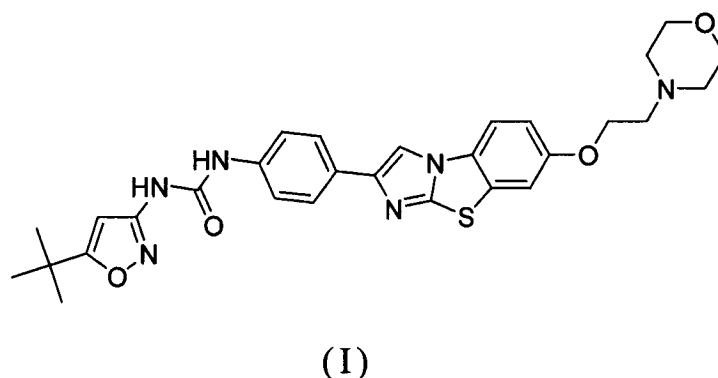
術語"溶劑合物"意謂由一或多個溶劑分子與本文中所提供之化合物締合所形成的溶劑合物。術語"溶劑合物"包括水合物(例如單水合物、二水合物、三水合物、四水合物及其類似物)。

術語"約"或"近似"意謂如一般技術者所判定之特定值之容許誤差，其部分地視量測或測定該值之方式而定。在某

些實施例中，術語"約"或"近似"意謂在1、2、3或4個標準偏差內。在某些實施例中，術語"約"或"近似"意謂在給定值或給定範圍之50%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或0.05%以內。

化合物

適用於本文中所提供之方法中的化合物為N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-N'-{4-[7-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基]苯基}脲或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其具有式I之結構：



式I化合物可根據美國專利申請案第11/724,992號(2007年3月16日申請，2007年10月4日以美國公開案第2007/0232604號公開)中所述之方法製備，該案全文以引用的方式併入本文中。該化合物亦可根據對熟習此項技術者而言明顯之其他方法、基於本文中之教示加以合成。

在一實施例中，本文中所提供之方法中所用的化合物為式I化合物之游離鹼或其醫藥學上可接受之溶劑合物。在一實施例中，該游離鹼為固體。在另一實施例中，該游離鹼為非晶型固體。在另一實施例中，該游離鹼為結晶型固

體。固體形式之式I化合物可根據美國臨時專利申請案第60/994,635號(2007年9月19日申請，該案全文以引用的方式併入本文中)中所述之方法或使用此項技術中已知的其他方法製備。

在另一實施例中，該游離鹼為醫藥學上可接受之溶劑合物。在一實施例中，該游離鹼為水合物。在另一實施例中，該醫藥學上可接受之溶劑為甲醇溶劑合物。式I化合物之甲醇溶劑合物可根據美國臨時專利申請案第60/994,635號(2007年9月19日申請)中所述之方法或使用此項技術中已知的其他方法製備。

在另一實施例中，本文中所提供之方法中所用的化合物為式I化合物之醫藥學上可接受之鹽，其包括(但不限於)乙酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽(benzenesulfonate; besylate)、硫酸氫鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、1,2-乙烷二磺酸鹽、乙二磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、羥乙酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、萘磺酸鹽、菸酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、水楊酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸

鹽或十一烷酸鹽。

在一實施例中，醫藥學上可接受之鹽為式I化合物之鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、乙二磺酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽或萘磺酸鹽。在另一實施例中，醫藥學上可接受之鹽為式I化合物之鹽酸鹽。在另一實施例中，醫藥學上可接受之鹽為式I化合物之氫溴酸鹽。在另一實施例中，醫藥學上可接受之鹽為式I化合物之硫酸鹽。在另一實施例中，醫藥學上可接受之鹽為式I化合物之甲磺酸鹽。在另一實施例中，醫藥學上可接受之鹽為式I化合物之乙磺酸鹽。在另一實施例中，醫藥學上可接受之鹽為式I化合物之乙二磺酸鹽。在另一實施例中，醫藥學上可接受之鹽為式I化合物之苯磺酸鹽。在另一實施例中，醫藥學上可接受之鹽為式I化合物之甲苯磺酸鹽。在另一實施例中，醫藥學上仍接受之鹽為式I化合物之萘磺酸鹽。式I化合物之醫藥學上可接受之鹽可根據美國臨時專利申請案第60/994,635號(2007年9月19日申請)或專利申請案第12/233,906號(2008年9月19日申請)中所述之方法製備；該等案全文各以引用的方式併入本文中。式I化合物之醫藥學上可接受之鹽亦可使用此項技術中已知的其他方法製備。

如本文中所使用，式I化合物意欲涵蓋所有可能的立體異構體，除非指定特定立體化學。在式I化合物之結構異構體可經由低能障互相轉換的情況下，式I化合物可以單一互變異構體或互變異構體之混合物形式存在。此在含有

例如脲基的化合物中可採取質子互變異構之形式；在含有芳族部分的化合物中可採取所謂價互變異構之形式。

醫藥組合物

在一實施例中，本文中提供一種醫藥組合物，其包含作為活性成分之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物以及一或多種醫藥學上可接受之載劑。在一實施例中，醫藥組合物包含至少一種非控釋型賦形劑或載劑。在另一實施例中，醫藥組合物包含至少一種控釋型及至少一種非控釋型賦形劑或載劑。

在另一實施例中，本文中提供一種醫藥組合物，其包含作為活性成分之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物以及一或多種醫藥學上可接受之載劑，載劑各選自由以下各物組成之群：羥丙基- β -環糊精、甘露醇、羥基乙酸澱粉鈉(EXPLOTAB[®])、檸檬酸、PEG400、PEG6000、聚乙烯吡咯啉酮(PVP)、月桂醯聚氧甘油酯(GELUCIRE[®] 44/14, Gattefosse Corp., Paramus, N.J.)、PLURONIC[®] F68、聚矽氧二氧化物及水。PLURONIC[®] F68(亦稱泊洛沙姆188 (Poloxamer 188))為氧化乙烯與氧化丙烯之嵌段共聚物。

在另一實施例中，本文中提供一種醫藥組合物，其包含式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及羥丙基- β -環糊精(HPBCD)。在某些實施例中，將含有HPBCD之組合物調配成水溶液，此係藉由將HPBCD水溶液以所要濃度添加至適量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑

合物中以使該化合物達成所要最終濃度而獲得，該最終濃度包括(但不限於)約1、約2、約3、約5、約10、約15、約50或約100 mg/ml之最終濃度。在一實施例中，HPBCD組合物含有約5% HPBCD。在另一實施例中，HPBCD組合物含有約22% HPBCD。在某些實施例中，該醫藥組合物於5% HPBCD中含有2、3或5 mg/ml之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在某些實施例中，該醫藥組合物於22% HPBCD中含有1、3或10 mg/ml之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。例示性醫藥組合物展示於表1中。

表 1

組分	調配物Ia (2 mg/ml製劑)	調配物Ib (5 mg/ml製劑)
小瓶中之式I化合物(mg)	50 mg	50 mg
HPBCD(新製備之5%儲備物)	25 mL	10 mL

在另一實施例中，本文中提供一種可在施用前經包含一或多種醫藥學上可接受之載劑之水溶液復水的醫藥組合物。在一實施例中，該醫藥組合物包含式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在另一實施例中，該醫藥組合物包含於小瓶中之式I化合物。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約1至約200 mg、約10至約100 mg或約10至60 mg之該化合物，或10 mg、12 mg、14 mg、16 mg、18 mg、20 mg、25 mg、27 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55 mg或60 mg之該化合物，或其醫藥學上

可接受之鹽或溶劑合物。在一實施例中，供復水用的水溶液包含HPBCD。在某些實施例中，水溶液包含5重量%之HPBCD。在某些實施例中，水溶液包含22重量%之HPBCD。

在另一實施例中，本文中提供一種醫藥組合物，其包含式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物以及PEG 400及水。在某些實施例中，PEG400與水之間的比率為3比1。

在另一實施例中，本文中提供一種醫藥組合物，其包含式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物以及甘露醇及EXPLOTAB[®]。在某些實施例中，將該醫藥組合物調配成膠囊。例示性醫藥組合物展示於表2中。

表 2

組分	調配物IIa	調配物IIb
式I化合物	75 mg	25 mg
甘露醇	282 mg	332 mg
EXPLOTAB [®]	22.8 mg	22.8 mg

在另一實施例中，本文中提供一種醫藥組合物，其包含式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物以及甘露醇、EXPLOTAB[®]及檸檬酸。在某些實施例中，將該醫藥組合物調配成膠囊。在某些實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物係使用例如噴射研磨法加以微粉化。例示性醫藥組合物展示於表3中。

表 3

組分	調配物IIIa	調配物IIIb
式I化合物	75 mg	25 mg
甘露醇	206 mg	309 mg
EXPLOTAB [®]	22.8 mg	22.8 mg
檸檬酸	76 mg	25 mg

在另一實施例中，本文中提供一種醫藥組合物，其包含式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物以及PEG6000、甘露醇及EXPLOTAB[®]。在某些實施例中，將該醫藥組合物調配成膠囊。例示性醫藥組合物展示於表4中。

表 4

組分	調配物IVa	調配物IVb
式I化合物	50 mg	30 mg
PEG6000	113 mg (31%)	70.5 mg (18.8%)
甘露醇	158 mg (43.3%)	229.5 mg (61.2%)
EXPLOTAB [®]	44 (12%)	45 mg (12%)

在另一實施例中，本文中提供一種醫藥組合物，其包含式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物以及聚乙炔吡咯啉酮(PVP)、甘露醇及EXPLOTAB[®]。在某些實施例中，將該醫藥組合物調配成膠囊。例示性醫藥組合物展示於表5中。

表 5

組分	調配物Va	調配物Vb
式I化合物	75 mg	25 mg
甘露醇	226 mg	276 mg
PVP	14 mg	14 mg
EXPLOTAB [®]	35 mg	35 mg

在另一實施例中，本文中提供一種醫藥組合物，其包含式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物以及GELUCIRE[®]。在某些實施例中，將該醫藥組合物調配成膠囊。在某些實施例中，該醫藥組合物包含N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-N'-{4-[7-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基]苯基}脲之二鹽酸鹽及GELUCIRE[®] 44/14。一例示性醫藥組合物展示於表6中。

表 6

組分	調配物VI
式I化合物	50 mg
GELUCIRE [®]	470 mg

在另一實施例中，本文中提供一種醫藥組合物，其包含式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物以及GELUCIRE[®]及PEG6000。在某些實施例中，將該醫藥組合物調配成膠囊。在某些實施例中，該醫藥組合物包含3重量份之GELUCIRE[®]及1重量份之PEG6000。

在另一實施例中，本文中提供一種醫藥組合物，其包含式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物以及甘露醇、EXPLOTAB[®]及PLURONIC[®] F68。在某些實施例中，將該醫藥組合物調配成膠囊。一例示性醫藥組合物展示於表7中。

表 7

組分	調配物VII
式I化合物	75 mg
甘露醇	275.5 mg
EXPLOTAB [®]	22.8 mg
PLURONIC [®] F68	11.4 mg

在另一實施例中，本文中提供一種醫藥組合物，其包含式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物以及GELUCIRE[®]、PEG6000、聚矽氧二氧化物、甘露醇及EXPLOTAB[®]。在某些實施例中，將該醫藥組合物調配成膠囊。一例示性醫藥組合物展示於表8中。

表 8

組分	調配物VIII
式I化合物	60 mg
GELUCIRE [®]	37.5 mg
PEG 6000	112.5 mg
聚矽氧二氧化物	10 mg
甘露醇	117.5
EXPLOTAB [®]	37.5 mg

在另一實施例中，本文中提供一種醫藥組合物，其包含式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物以及HPBCD、甘露醇及EXPLOTAB[®]。在某些實施例中，將該醫藥組合物調配成膠囊。一例示性醫藥組合物展示於表9中。

表 9

組分	調配物IX
式I化合物	70 mg
HPBCD	140 mg
甘露醇	119 mg
EXPLOTAB [®]	21 mg

在另一實施例中，本文中提供一種醫藥組合物，其包含式I化合物或其醫藥學上仍接受之鹽或溶劑合物以及

HPBCD。在某些實施例中，將該醫藥組合物調配成凍乾粉末。在某些實施例中，醫藥組合物中所用的式I化合物為式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與HPBCD之共晶體。如本文中所用，術語"共晶體"係指晶格(單位晶胞)內含有兩種或兩種以上不同分子組分的晶體。一例示性醫藥組合物展示於表10中。

表 10

組分	調配物Xa	調配物Xb	調配物Xc
式I化合物	10 mg	10 mg	75 mg
HPBCD	110 mg	50 mg	75 mg

在某些實施例中，本文中所提供之醫藥組合物係以約1至約100 mg或約1至約60 mg或約10至約60 mg、約10至約40 mg、約10至約27 mg或約10至約25 mg之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之劑量調配而成。

在某些實施例中，本文中所提供之醫藥組合物中所用的式I化合物為固體形式。適當固體形式包括(但不限於)包含式I化合物之游離鹼的固體形式及包含式I化合物之鹽(包括(但不限於)HCl鹽、HBr鹽、硫酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、乙二磺酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽及萘磺酸鹽)的固體形式。在某些實施例中，式I化合物之HCl鹽包括單-HCl鹽及雙-HCl鹽。在某些實施例中，本文中所提供的固體形式包括包含式I化合物及/或其鹽的多晶型物、溶劑合物(包括水合物)及共晶體。在某些實施例中，固體形式為式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與HPBCD

之共晶體。在某些實施例中，本文中所提供之醫藥組合物中所用的式I化合物為N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-N'-{4-[7-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基]苯基}脲之二鹽酸鹽。一些該等固體形式描述於美國臨時申請案第60/994,635號(2007年9月19日申請)、專利申請案第12/233,906號(2008年9月19日申請)中，該等各案全文以引用的方式併入本文中。

本文中所提供之醫藥組合物可調配成各種劑型供經口、非經腸及局部施用。醫藥組合物亦可調配成調節釋放型劑型，包括延緩釋放型、延續釋放型、延長釋放型、持續釋放型、脈衝釋放型、控制釋放型、加速釋放型及快速釋放型、靶向釋放型、程式化釋放型劑型，及胃滯留型劑型。該等劑型可根據熟習此項技術者已知的習知方法及技術製備(參見*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 同上；*Modified-Release Drug Deliver Technology*, Rathbone等人編，*Drugs and the Pharmaceutical Science*, Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2003；第126卷)。

在一實施例中，該醫藥組合物係以供經口施用之劑型提供。在另一實施例中，該醫藥組合物係以供非經腸施用之劑型提供。在另一實施例中，該醫藥組合物係以供局部施用之劑型提供。

本文中所提供之醫藥組合物可以單位劑型或多重劑型提供。如本文中所使用的單位劑型係指適用於施用至人類及動物個體且如此項技術中所已知經個別封裝的實體離散單

元。各單位劑量含有足以產生所要療效之預定量之活性成分與所需醫藥載劑或賦形劑。單位劑型之實例包括安瓿、注射器及經個別封裝之錠劑及膠囊。單位劑型可以多份或多重施用。多重劑型為封裝於單一容器中、欲以經分隔之單位劑型施用的複數個相同單位劑型。多重劑型之實例包括小瓶、錠劑或膠囊瓶，或品脫(pint)或加侖(gallon)瓶。

本文中所提供之醫藥組合物可一次施用或以一定時間間隔多次施用。應瞭解確切劑量及治療持續時間可隨所治療之患者之年齡、體重及狀況而變，且可利用已知的測試方案憑經驗判定或藉由活體內或活體外測試或診斷資料推測判定。應進一步瞭解，對於任何特定個體，特定給藥方案應根據個別需要及施用調配物或監督調配物施用之人士之職業判斷、隨時間加以調整。

A. 經口施用

除上述該等劑型外，本文中所提供之醫藥組合物可以供經口施用之固體、半固體或液體劑型提供。如本文中所使用，經口施用亦包括經頰、經舌及舌下施用。適當經口劑型包括(但不限於)錠劑、膠囊、丸劑、口含錠、含片、軟錠劑、藥包、小丸劑、含藥口嚼錠、顆粒劑、散劑、發泡或不發泡散劑或顆粒劑、溶液、乳液、懸浮液、溶液、糯米紙囊劑、噴灑劑、酏劑及糖漿。除活性成分外，醫藥組合物亦可含有一或多種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑，包括(但不限於)黏合劑、填充劑、稀釋劑、崩解劑、濕潤劑、潤滑劑、助流劑、著色劑、移染抑制劑、甜味劑及調

味劑。

黏合劑或成粒劑賦予錠劑內聚性以確保錠劑在壓縮後保持完整。適當黏合劑或成粒劑包括(但不限於)澱粉，諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉及預膠凝化澱粉(例如 STARCH 1500)；明膠；糖，諸如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糖蜜及乳糖；天然及合成膠，諸如阿拉伯膠、海藻酸、海藻酸鹽、愛爾蘭藻(Irish moss)之萃取物、潘沃爾膠(panwar gum)、茄替膠(ghatti gum)、車前子殼(isabgol husk)之膠漿、羧甲基纖維素、甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮(PVP)、維格膠(Veegum)、落葉松阿拉伯半乳糖酏、粉狀黃芪膠及瓜爾膠(guar gum)；纖維素，諸如乙基纖維素、乙酸纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基纖維素(HPC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)；微晶纖維素，諸如 AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105(FMC Corp., Marcus Hook, PA)；及其混合物。適當填充劑包括(但不限於)滑石、碳酸鈣、微晶纖維素、粉狀纖維素、右旋糖類、高嶺土、甘露醇、矽酸、山梨糖醇、澱粉、預膠凝化澱粉及其混合物。黏合劑或填充劑可以約50重量%至約99重量%存在於本文中所提供之醫藥組合物中。

適當稀釋劑包括(但不限於)磷酸二鈣、硫酸鈣、乳糖、山梨糖醇、蔗糖、肌醇、纖維素、高嶺土、甘露醇、氯化鈉、乾澱粉及粉狀糖。某些稀釋劑(諸如甘露醇、乳糖、

山梨糖醇、蔗糖及肌醇)當以足量存在時可使得某些壓縮錠劑具有容許藉由咀嚼在口中崩解的特性。該等壓縮錠劑可用作咀嚼錠。

適當崩解劑包括(但不限於)瓊脂；膨潤土；纖維素，諸如甲基纖維素及羧甲基纖維素；木製品；天然海綿；陽離子交換樹脂；海藻酸；樹膠，諸如瓜爾膠及維格膠HV；桔漿；交聯纖維素，諸如交聯羧甲纖維素；交聯聚合物，諸如交聯聚乙烯吡咯酮；交聯澱粉；碳酸鈣；微晶纖維素，諸如羥基乙酸澱粉鈉；泊拉可林鉀(polacrillin potassium)；澱粉，諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、木薯澱粉及預膠凝化澱粉；黏土；木質素；及其混合物。本文中所提供之醫藥組合物中崩解劑之量視調配物類型而變且易於由一般技術者所辨別。本文中所提供之醫藥組合物可含有約0.5至約15重量%或約1至約5重量%之崩解劑。

適當潤滑劑包括(但不限於)硬脂酸鈣；硬脂酸鎂；礦物油；輕質礦物油；甘油；山梨糖醇；甘露醇；二醇，諸如甘油、蒴樹酸酯及聚乙二醇(PEG)(例如PEG400及PEG6000)；硬脂酸；月桂基硫酸鈉；滑石；氫化植物油，包括花生油、棉籽油、向日葵油、芝麻油、橄欖油、玉米油及豆油；硬脂酸鋅；油酸乙酯；月桂酸乙酯；瓊脂；澱粉；石鬆粉；二氧化矽(聚矽氧二氧化物)或矽膠，諸如AEROSIL® 200 (W.R. Grace Co., Baltimore, MD)及CAB-O-SIL® (Cabot Co., Boston, MA)；及其混合物。本文中所提供之醫藥組合物可含有約0.1至約5重量%之潤滑劑。

適當助流劑包括膠體二氧化矽、CAB-O-SIL[®] (Cabot Co., Boston, MA)及無石棉滑石。著色劑包括任何經批准、經認證之水溶性FD&C染料，及以氧化鋁水合物懸浮之水不溶性FD&C染料，及色澱，及其混合物。色澱為水溶性染料吸附於重金屬水合氧化物之組合，從而產生染料之不溶形式。調味劑包括自植物(諸如果實)萃取之天然調料及產生愉快味覺之合成化合物摻合物，諸如胡椒薄荷及水楊酸甲酯。甜味劑包括蔗糖、乳糖、甘露醇、糖漿、甘油及人工甜味劑，諸如糖精及阿斯巴甜糖(aspartame)。適當乳化劑包括明膠、阿拉伯膠、黃芪膠、膨潤土及界面活性劑，諸如聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯(例如TWEEN[®] 20)、泊洛沙姆(poloxamer)(例如PLURONIC[®] F68)、聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯80(例如TWEEN[®] 80)及三乙醇胺油酸酯。懸浮劑及分散劑包括羧甲基纖維素鈉、果膠、黃芪膠、維格膠、阿拉伯膠、羧甲基纖維素鈉、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮及月桂醯聚氧甘油酯(例如GELUCIRE[®] 44/14)。防腐劑包括甘油、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯、苯甲酸、苯甲酸鈉及醇。濕潤劑包括丙二醇單硬脂酸酯、脫水山梨糖醇單油酸酯、二乙二醇單月桂酸酯及聚氧乙烯十二烷基醚。溶劑包括甘油、山梨糖醇、乙醇及糖漿。用於乳液之非水性液體之實例包括礦物油及棉籽油。有機酸包括檸檬酸及酒石酸。二氧化碳來源包括碳酸氫鈉及碳酸鈉。

適當錯合劑包括(但不限於)環糊精，包括 α -環糊精、 β -

環糊精、羥丙基- β -環糊精、磺丁基醚- β -環糊精及磺丁基醚7- β -環糊精(CAPTISOL[®], CyDex, Lenexa, KS)。

應瞭解，多種載劑及賦形劑可提供數種功能，即使在同一調配物內。

本文中所提供之醫藥組合物可以壓縮錠劑、研磨錠劑、咀嚼含片、快速溶解型錠劑、複壓錠劑，或腸衣錠劑、糖衣錠劑或膜衣錠劑形式提供。腸衣錠劑為經抵抗胃酸作用、但在腸中溶解或崩解從而保護活性成分不受胃中酸性環境影響之物質包衣的壓縮錠劑。腸衣包括(但不限於)脂肪酸、脂肪、水楊酸苯酯、蠟、蟲膠、氯化蟲膠及乙酸鄰苯二甲酸纖維素。糖衣錠劑為由糖衣所圍繞之壓縮錠劑，糖衣可有益於遮蓋不良味道或氣味及保護錠劑防止氧化。膜衣錠劑為經水溶性物質之薄層或薄膜覆蓋的壓縮錠劑。膜衣包括(但不限於)羥乙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、聚乙二醇4000及乙酸鄰苯二甲酸纖維素。膜衣賦予與糖衣相同的一般特性。複壓錠劑為藉由一次以上壓縮循環所製備的壓縮錠劑，包括層狀錠劑及壓製包衣錠劑或乾包衣錠劑。

錠劑劑型可單獨由呈粉狀、結晶或顆粒形式之活性成分製備，或經由將呈粉狀、結晶或顆粒形式之活性成分與本文中所述之一或多種載劑或賦形劑(包括黏合劑、崩解劑、控釋型聚合物、潤滑劑、稀釋劑及/或著色劑)組合來製備。調味劑及甜味劑尤其適用於形成咀嚼錠及含片。

本文中所提供之醫藥組合物可以由明膠、甲基纖維素、

澱粉或海藻酸鈣所製成的軟膠囊或硬膠囊形式提供。硬明膠膠囊(亦稱乾填膠囊(DFC))由兩部分組成，一部分滑套在另一部分上，從而將活性成分完全封閉。軟彈性膠囊(SEC)為因添加甘油、山梨糖醇或類似多元醇而可塑的軟球形外殼，諸如明膠外殼。軟明膠外殼可含有防腐劑以防止微生物生長。適當防腐劑為如本文中所述者，包括對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯及山梨酸。本文中所提供之液體、半固體及固體劑型可封裝於膠囊中。適當的液體及半固體劑型包括於碳酸丙二酯、植物油或三酸甘油酯中之溶液及懸浮液。含有該等溶液的膠囊可如美國專利第4,328,245號、第4,409,239號及第4,410,545號中所述製備。膠囊亦可如熟習此項技術者所知加以包衣以便調節或維持活性成分之溶解。

本文中所提供之醫藥組合物可以液體及半固體劑型(包括乳液、溶液、懸浮液、酏劑及糖漿)提供。乳液為一種液體以小球粒形式分散遍布於另一種液體中的兩相系統，該兩相系統可為水包油型或油包水型。乳液可包括醫藥學上可接受之非水性液體或溶劑、乳化劑及防腐劑。懸浮液可包括醫藥學上可接受之懸浮劑及防腐劑。水性醇系溶液可包括醫藥學上可接受之縮醛，諸如低碳烷基醛之二(低碳烷基)縮醛，例如二乙醇縮乙醛；及具有一或多個羥基的水混溶性溶劑，諸如丙二醇及乙醇。酏劑為透明、甜味的水醇溶液。糖漿為糖(例如蔗糖)之濃縮水溶液且亦可含有防腐劑。對於液體劑型而言，例如於聚乙二醇中之溶液

可用足量的醫藥學上可接受之液體載劑(例如水)稀釋以方便地量測以供施用。

其他適用液體及半固體劑型包括(但不限於)含有本文中所提供之活性成分及二烷基化之單烷二醇或聚烷二醇的彼等劑型，二烷基化單烷二醇或多烷二醇包括1,2-二甲氧基甲烷、二乙二醇二甲醚、三乙二醇二甲醚、四乙二醇二甲醚、聚乙二醇-350-二甲醚、聚乙二醇-550-二甲醚、聚乙二醇-750-二甲醚，其中350、550及750係指聚乙二醇之近似平均分子量。該等調配物可進一步包含一或多種抗氧化劑，諸如丁基化羥基甲苯(BHT)、丁基化羥基苯甲醚(BHA)、沒食子酸丙酯(propyl gallate)、維生素E、氫醌、羥基香豆素、乙醇胺、卵磷脂、腦磷脂、抗環血酸、蘋果酸、山梨糖醇、磷酸、亞硫酸氫鹽、偏亞硫酸氫鈉、硫代二丙酸及其酯，及二硫代胺基甲酸酯。

本文中所提供之醫藥組合物可以待復水成液體劑型之不發泡或發泡顆粒劑及散劑形式提供。不發泡顆粒劑或散劑中所用的醫藥學上可接受之載劑及賦形劑可包括稀釋劑、甜味劑及濕潤劑。發泡顆粒劑或散劑中所用的醫藥學上可接受之載劑及賦形劑可包括有機酸及二氧化碳源。

上述所有劑型中均可使用著色劑及調味劑。

本文中所提供之醫藥組合物可調配成速釋型或調節釋放型劑型，包括延緩釋放、維持釋放、脈衝釋放、控制釋放、靶向釋放及程式化釋放形式。

本文中所提供之醫藥組合物可用不損害所要治療作用之

其他活性成分或用增補所要作用之物質共調配而成。

B. 非經腸施用

本文中所提供之醫藥組合物可藉由注射、輸液或植入方式非經腸施用以供局部或全身性施用。如本文中所使用的非經腸施用包括靜脈內、動脈內、腹膜內、鞘內、心室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌肉內、滑膜內及皮下施用。

本文中所提供之醫藥組合物可調配成適用於非經腸施用的任何劑型，包括溶液、懸浮液、乳液、微胞、脂質體、微球體、奈米系統，及適於在注射之前溶解或懸浮於液體中的固體形式。該等劑型可根據熟習醫藥科學技術者已知的習知方法製備(參見*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，同上)。

欲供非經腸施用的醫藥組合物可包括一或多種醫藥學上可接受之載劑及賦形劑，包括(但不限於)水性媒劑、水混溶性媒劑、非水性媒劑、防止微生物生長之抗菌劑或防腐劑、穩定劑、溶解增強劑、等張劑、緩衝劑、抗氧化劑、局部麻醉劑、懸浮劑及分散劑、濕潤劑或乳化劑、錯合劑、錯隔劑或螯合劑、低溫保護劑、凍乾保護劑(lyoprotectant)、增稠劑、pH值調節劑及惰性氣體。

適當的水性媒劑包括(但不限於)水、鹽水、生理鹽水或磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)、氯化鈉注射液、林格氏注射液(Ringers injection)、等張性右旋糖注射液、無菌水注射液、右旋糖及乳酸林格氏注射液。非水性媒劑包括(但不

限於)植物來源之不揮發性油：蓖麻油、玉米油、棉籽油、橄欖油、花生油、薄荷油、紅花油、芝麻油、豆油、氫化植物油、氫化豆油，及椰子油之中鏈三酸甘油酯，及棕櫚籽油。水混溶性媒劑包括(但不限於)乙醇、1,3-丁二醇、液體聚乙二醇(例如聚乙二醇300及聚乙二醇400)、丙二醇、甘油、N-甲基-2-吡咯啉酮、N,N-二甲基乙醯胺及二甲亞碸。

適當抗菌劑或防腐劑包括(但不限於)苯酚、甲酚、汞劑、苄醇、氯丁醇、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯、硫柳汞、氯化苯甲烴銨(例如苄索氯銨(benzethonium chloride))、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯，及山梨酸。適當等張劑包括(但不限於)氯化鈉、甘油及右旋糖。適當緩衝劑包括(但不限於)磷酸鹽及檸檬酸鹽。適當抗氧化劑為如本文中所述者，包括亞硫酸氫鹽及偏亞硫酸氫鈉。適當的局部麻醉劑包括(但不限於)鹽酸普魯卡因(procaine hydrochloride)。適當的懸浮劑及分散劑為如本文中所述者，包括羧甲基纖維素鈉、羥丙基甲基纖維素及聚乙烯吡咯啉酮。適當乳化劑包括本文中所述者，包括聚氧乙烯脫水山梨糖醇單月桂酸酯、聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯80及三乙醇胺油酸酯。適當的錯隔劑或螯合劑包括(但不限於)EDTA。適當的pH值調節劑包括(但不限於)氫氧化鈉、鹽酸、檸檬酸及乳酸。適當錯合劑包括(但不限於)環糊精，包括 α -環糊精、 β -環糊精、羥丙基- β -環糊精、磺丁基醚- β -環糊精及磺丁基醚 7- β -環糊精。

(CAPTISOL[®], CyDex, Lenexa, KS)。

本文中所提供之醫藥組合物可經調配以供單一劑量施用或多劑量施用。單一劑量調配物係封裝於安瓿、小瓶或注射器中。多劑量非經腸調配物須含有抑菌或抑真菌濃度之抗菌劑。如此項技術中所已知及所實施，所有非經腸調配物須為無菌的。

在一實施例中，醫藥組合物係以即用型無菌溶液形式提供。在另一實施例中，醫藥組合物係以無水可溶產品形式(包括凍乾粉末及皮下錠劑)提供，以在使用前用媒劑復水。在另一實施例中，醫藥組合物係以即用型無菌懸浮液形式提供。在另一實施例中，醫藥組合物係以無菌無水不溶產品形式提供，以在使用前用媒劑復水。在另一實施例中，醫藥組合物係以即用型無菌乳液形式提供。

本文中所提供之醫藥組合物可調配成速釋型或調節釋放型劑型，包括延緩釋放、維持釋放、脈衝釋放、控制釋放、靶向釋放及程式化釋放形式。

醫藥組合物可調配成懸浮液、固體、半固體或觸變液體以供以植入式儲槽形式施用。在一實施例中，本文中所提供之醫藥組合物係分散於被外層聚合物膜所圍繞之固體內部基質中，該外層聚合物膜不溶於體液中，但容許醫藥組合物中之活性成分擴散通過。

適當的內部基質包括聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、增塑或未增塑聚氯乙烯、增塑耐綸(nylon)、增塑聚對苯二甲酸乙二醇酯、天然橡膠、聚異戊二烯、聚異丁

烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚矽氧橡膠、聚二甲基矽氧烷、聚矽氧碳酸酯共聚物、親水性聚合物(諸如丙烯酸及甲基丙烯酸之酯之水凝膠)、膠原蛋白、交聯聚乙烯醇，及部分水解之交聯聚乙酸乙烯酯。

適當的外層聚合物膜包括聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯共聚物、聚矽氧橡膠、聚二甲基矽氧烷、氯丁橡膠、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、氯乙烯與乙酸乙烯酯之共聚物、氯亞乙烯、乙烯及丙烯、聚對苯二甲酸乙二醇酯離聚物、丁基橡膠表氯醇橡膠、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三元共聚物，及乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物。

C. 局部施用

本文中所提供之醫藥組合物可以栓劑、子宮托、探條、泥罨劑或泥敷劑、膏劑、散劑、敷料、乳膏劑、硬膏劑、避孕劑、軟膏劑、溶液、乳液、懸浮液、棉塞、凝膠、發泡體、噴霧劑或灌腸劑之形式經直腸、尿道、陰道或陰道周緣施用。該等劑型可利用如以下文獻中所述的習知方法製備：*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，同上。

直腸、尿道及陰道栓劑為可插入身體孔口內的固體，其在常溫下為固體，但在體溫下熔融或軟化以使孔口內的活性成分釋放。直腸及陰道栓劑中所用的醫藥學上可接受之載劑包括當與本文中所提供之醫藥組合物一同調配時產生接近體溫之熔點的基質或媒劑，諸如硬化劑；及如本文中

所述的抗氧化劑，包括亞硫酸氫鹽及偏亞硫酸氫鈉。適當媒劑包括(但不限於)可可脂(可可油)、甘油-明膠、碳蠟(聚氧乙二醇)、鯨蠟、石蠟、白蠟及黃蠟，及脂肪酸之單酸甘油酯、二酸甘油酯及三酸甘油酯之適當混合物、水凝膠(諸如聚乙烯醇、甲基丙烯酸羥乙酯、聚丙烯酸)、甘油明膠。可使用各種媒劑之組合。直腸及陰道栓劑可藉由壓縮法或模製法製備。直腸及陰道栓劑之典型重量為約2 g至約3 g。

本文中所提供之醫藥組合物可經鼻內施用或藉由吸入呼吸道施用。醫藥組合物可以使用加壓容器、泵、噴淋器、霧化器(諸如利用電水動力學產生細霧的霧化器)或噴霧器供傳遞用之氣霧劑或溶液之形式單獨或與適當推進劑(諸如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)組合提供。醫藥組合物亦可以供吹入之乾粉形式單獨或與惰性載劑(諸如乳糖或磷脂)組合提供；且可以滴鼻劑形式提供。對於鼻內使用，散劑可包含生物黏合劑，包括聚葡萄糖胺糖或環糊精。

加壓容器、泵、噴淋器、霧化器或噴霧器中所用的溶液或懸浮液可經調配以含有乙醇、乙醇水溶液或用於將本文中所提供之活性成分分散、溶解或延續釋放的適當替代藥劑、推進劑作為溶劑；及/或界面活性劑，諸如脫水山梨糖醇三油酸酯、油酸或寡聚乳酸。

本文中所提供之醫藥組合物可經微粉化為適於藉由吸入傳遞的尺寸，諸如約50微米或小於50微米，或約10微米或

小於10微米。該等尺寸之顆粒可使用熟習此項技術者已知的粉碎方法製備，諸如螺旋噴射研磨法、流化床噴射研磨法、形成奈米粒子的超臨界流體加工法、高壓均化法或噴霧乾燥法。

吸入器或吹入器中所用的膠囊、發泡藥及藥筒可經調配以含有本文中所提供之醫藥組合物、適當粉末基質(諸如乳糖或澱粉)及效能調節劑(諸如L-白胺酸、甘露醇或硬脂酸鎂)之粉末混合物。乳糖可為無水形式或單水合物形式。其他適當賦形劑或載劑包括葡聚糖、葡萄糖、麥芽糖、山梨糖醇、木糖醇、果糖、蔗糖及海藻糖。本文中所提供用於吸入/鼻內施用的醫藥組合物可進一步包含適當調味劑(諸如薄荷腦及左薄荷腦)或甜味劑(諸如糖精或糖精鈉)。

本文中所提供用於局部施用的醫藥組合物可經調配為速釋型或調節釋放型，包括延緩釋放、維持釋放、脈衝釋放、控制釋放、靶向釋放及程式化釋放。

使用方法

在一實施例中，本文中提供一種治療哺乳動物之增生性疾病的方法，該方法包含將治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物施用至患有增生性疾病的哺乳動物。在某些實施例中，治療有效量的範圍為每日約0.1至約1,000 mg、每日約0.1至約500 mg、每日約0.1至約450 mg、每日約0.1至約300 mg、每日約0.1至約200 mg、每日約1至約100 mg、每日約5至約100 mg、每日約10至約

90 mg、每日約10至約80 mg、每日約10至約70 mg、每日約15至約65 mg，或每日約20至約60 mg。在一實施例中，治療有效量為每日約0.1至約1,000 mg。在另一實施例中，治療有效量為每日約0.1至約500 mg。在另一實施例中，治療有效量為每日約0.1至約450 mg。在另一實施例中，治療有效量為每日約0.1至約400 mg。在另一實施例中，治療有效量為每日約0.1至約200 mg。在另一實施例中，治療有效量為每日約1至約100 mg。在另一實施例中，治療有效量為每日約5至約100 mg。在另一實施例中，治療有效量為每日約10至約90 mg。在另一實施例中，治療有效量為每日約10至約80 mg。在另一實施例中，治療有效量為每日約10至約70 mg。在另一實施例中，治療有效量為每日約15至約65 mg。在另一實施例中，治療有效量為每日約20至約60 mg。

在某些實施例中，治療有效量為每日約12 mg、約18 mg、約20 mg、約25 mg、約27 mg、約30 mg、約35 mg、約40 mg、約45 mg、約50 mg、約55 mg、約60 mg、約90 mg、約135 mg、約200 mg、約300 mg，或約450 mg。在一實施例中，治療有效量為每日約12 mg。在另一實施例中，治療有效量為每日約18 mg。在另一實施例中，治療有效量為每日約20 mg。在另一實施例中，治療有效量為每日約25 mg。在另一實施例中，治療有效量為每日約27 mg。在另一實施例中，治療有效量為每日約30 mg。在另一實施例中，治療有效量為每日約35 mg。在另一實施例

中，治療有效量為每日約40 mg。在另一實施例中，治療有效量為每日約45 mg。在另一實施例中，治療有效量為每日約50 mg。在另一實施例中，治療有效量為每日約55 mg。在另一實施例中，治療有效量為每日約60 mg。在另一實施例中，治療有效量為每日約90 mg。在另一實施例中，治療有效量為每日約135 mg。在另一實施例中，治療有效量為每日約200 mg。在另一實施例中，治療有效量為每日約300 mg。在另一實施例中，治療有效量為每日約450 mg。

在另一實施例中，本文中提供一種治療哺乳動物之增生性疾病的方法，該方法包含將治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物施用至患有增生性疾病之哺乳動物。在某些實施例中，治療有效量之範圍為每日約0.01至約20 mg/kg、每日約0.01至約15 mg/kg、每日約0.01至約10 mg/kg、每日約0.01至約9 mg/kg、每日約0.01至約8 mg/kg、每日約0.01至約7 mg/kg、每日約0.01至約6 mg/kg、每日約0.01至約5 mg/kg、每日約0.01至約5 mg/kg、每日約0.05至約5 mg/kg、每日約0.05至約4 mg/kg、每日約0.1至約3 mg/kg、每日約0.1至約2 mg/kg、每日約0.1至約1 mg/kg，或每日約0.24 mg/kg至約9 mg/kg。

在一實施例中，治療有效量為每日約0.01至約20 mg/kg。在另一實施例中，治療有效量為每日約0.01至約15 mg/kg。在另一實施例中，治療有效量為每日約0.01至

約 10 mg/kg。在另一實施例中，治療有效量為每日約 0.01 至約 9 mg/kg。在另一實施例中，治療有效量為每日約 0.01 至約 8 mg/kg。在另一實施例中，治療有效量為每日約 0.01 至約 7 mg/kg。在另一實施例中，治療有效量為每日約 0.01 至約 6 mg/kg。在另一實施例中，治療有效量為每日約 0.01 至約 5 mg/kg。在另一實施例中，治療有效量為每日約 0.05 至約 5 mg/kg。在另一實施例中，治療有效量為每日約 0.05 至約 4 mg/kg。在另一實施例中，治療有效量為每日約 0.1 至約 3 mg/kg。在另一實施例中，治療有效量為每日約 0.1 至約 2 mg/kg。在另一實施例中，治療有效量為每日約 0.1 至約 1 mg/kg。在另一實施例中，治療有效量為每日約 0.24 至約 9 mg/kg。

施用劑量亦可用不同於毫克/公斤/日的單位表示。舉例而言，非經腸施用劑量可以毫克/平方公尺/日表示。在個體之身高或體重或兩者給定的情況下，一般技術者易知如何將劑量由毫克/公斤/日換算為毫克/平方公尺/日(參見 www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm)。舉例而言，65 kg 人類之 1 毫克/公斤/日之劑量約等於 38 毫克/平方公尺/日。

在另一實施例中，本文中提供一種治療哺乳動物之增生性疾病的方法，該方法包含將治療有效量之式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物施用至患有增生性疾病之哺乳動物，其中所施用化合物之量足以提供該化合物在以下範圍內之穩態血漿濃度：約 0.005 至約 100 μ M、約

0.005至約10 μM 、約0.01至約10 μM 、約0.01至約5 μM 、約0.005至約1 μM 、約0.005至約0.5 μM 、約0.005至約0.5 μM 、約0.01至約0.2 μM ，或約0.01至約0.1 μM 。在一實施例中，所施用化合物之量足以提供約0.005至約100 μM 之穩態血漿濃度。在另一實施例中，所施用化合物之量足以提供約0.005至約10 μM 之穩態血漿濃度。在另一實施例中，所施用化合物之量足以提供約0.01至約10 μM 之穩態血漿濃度。在另一實施例中，所施用化合物之量足以提供約0.01至約5 μM 之穩態血漿濃度。在另一實施例中，所施用化合物之量足以提供約0.005至約1 μM 之穩態血漿濃度。在另一實施例中，所施用化合物之量足以提供約0.005至約0.5 μM 之穩態血漿濃度。在另一實施例中，所施用化合物之量足以提供該化合物約0.01至約0.2 μM 之穩態血漿濃度。在另一實施例中，所施用化合物之量足以提供該化合物約0.01至約0.1 μM 之穩態血漿濃度。如本文中所使用，術語"穩態血漿濃度"為將化合物施用一段時期後所達到之濃度。一旦達到穩態，則該化合物之血漿濃度之時間相依性曲線圖上存在較少峰值及谷值。

在另一實施例中，本文中提供一種治療哺乳動物之增生性疾病的方法，該方法包含將治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物施用至患有增生性疾病之哺乳動物，其中所施用量足以提供該化合物在以下範圍內之最大血漿濃度(峰值濃度)：約0.005至約100 μM 、約0.005至約10 μM 、約0.01至約10 μM 、約0.01至約5 μM 、

約 0.005 至約 1 μM 、約 0.005 至約 0.5 μM 、約 0.01 至約 0.2 μM ，或約 0.01 至約 0.1 μM 。在一實施例中，所施用化合物之量足以提供該化合物約 0.005 至約 100 μM 之最大血漿濃度。在另一實施例中，所施用化合物之量足以提供該化合物約 0.005 至約 10 μM 之最大血漿濃度。在另一實施例中，所施用化合物之量足以提供該化合物約 0.01 至約 10 μM 之最大血漿濃度。在另一實施例中，所施用化合物之量足以提供該化合物約 0.01 至約 5 μM 之最大血漿濃度。在另一實施例中，所施用化合物之量足以提供該化合物約 0.005 至約 1 μM 之最大血漿濃度。在另一實施例中，所施用化合物之量足以提供該化合物約 0.005 至約 0.5 μM 之最大血漿濃度。在另一實施例中，所施用化合物之量足以提供該化合物約 0.01 至約 0.2 μM 之最大血漿濃度。在另一實施例中，所施用化合物之量足以提供該化合物約 0.01 至約 0.1 μM 之最大血漿濃度。

在另一實施例中，本文中提供一種治療哺乳動物之增生性疾病的方法，該方法包含將治療有效量之式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物施用至患有增生性疾病之哺乳動物，其中當施用一次以上的劑量時，所施用量足以提供該化合物在以下範圍內之最小血漿濃度(谷值濃度)：約 0.005 至約 100 μM 、約 0.005 至約 10 μM 、約 0.01 至約 10 μM 、約 0.01 至約 5 μM 、約 0.005 至約 1 μM 、約 0.005 至約 0.5 μM 、約 0.01 至約 0.2 μM ，或約 0.01 至約 0.1 μM 。在一實施例中，所施用化合物之量足以提供該化合物約

0.005至約100 μM 之最小血漿濃度。在另一實施例中，所施用化合物之量足以提供該化合物約0.005至約10 μM 之最小血漿濃度。在另一實施例中，所施用化合物之量足以提供該化合物約0.01至約10 μM 之最小血漿濃度。在另一實施例中，所施用化合物之量足以提供該化合物約0.01至約5 μM 之最小血漿濃度。在另一實施例中，所施用化合物之量足以提供該化合物約0.005至約1 μM 之最小血漿濃度。在另一實施例中，所施用化合物之量足以提供該化合物約0.005至約0.5 μM 之最小血漿濃度。在另一實施例中，所施用化合物之量足以提供該化合物約0.01至約0.2 μM 之最小血漿濃度。在另一實施例中，所施用化合物之量足以提供該化合物約0.01至約0.1 μM 之最小血漿濃度。

在另一實施例中，本文中提供一種治療哺乳動物之增生性疾病的方法，該方法包含將治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物施用至患有增生性疾病之哺乳動物，其中施用量足以提供該化合物在以下範圍內之曲線下面積(AUC)：約100至約50,000 $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、約100至25,000 $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ，或約10,000至25,000 $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 。

在某些實施例中，哺乳動物為人類。

在一實施例中，增生性疾病為癌症。在另一實施例中，癌症為白血病。

在一實施例中，白血病為慢性淋巴細胞性白血病、慢性髓細胞性白血病、急性淋巴母細胞性白血病、急性骨髓性白血病及急性髓母細胞性白血病。

在另一實施例中，白血病為急性白血病。在一實施例中，急性白血病為急性骨髓性白血病(AML)。在一實施例中，急性骨髓性白血病為未分化型AML(M0)、骨髓母細胞性白血病(M1)、骨髓母細胞性白血病(M2)、前髓細胞性白血病(M3或M3變型[M3V])、骨髓單核細胞性白血病(M4或M4變型伴嗜伊紅血球增多[M4E]))、單核細胞性白血病(M5)、紅白血病(M6)，或巨核母細胞性白血病(M7)。在另一實施例中，急性骨髓性白血病為未分化型AML(M0)。在另一實施例中，急性骨髓性白血病為骨髓母細胞性白血病(M1)。在另一實施例中，急性骨髓性白血病為骨髓母細胞性白血病(M2)。在另一實施例中，急性骨髓性白血病為前髓細胞性白血病(M3或M3變型[M3V])。在另一實施例中，急性骨髓性白血病為骨髓單核細胞性白血病(M4或M4變型伴嗜伊紅血球增多[M4E])。在另一實施例中，急性骨髓性白血病為單核細胞性白血病(M5)。在另一實施例中，急性骨髓性白血病為紅白血病(M6)。在另一實施例中，急性骨髓性白血病為巨核母細胞性白血病(M7)。在另一實施例中，急性骨髓性白血病為前髓細胞性白血病。在另一實施例中，白血病可歸因於FLT3內部串聯重複(ITD)突變。在另一實施例中，白血病可歸因於FLT3點突變。在另一實施例中，FLT3點突變為胺基酸D835處之點突變。

在另一實施例中，急性白血病為急性淋巴細胞性白血病(ALL)。在一實施例中，急性淋巴細胞性白血病為起源於骨髓(B細胞)、胸腺(T細胞)或淋巴結之母細胞的白血病。

根據法國 - 美國 - 英國 (FAB) 形態學分類方案 (French-American-British (FAB) Morphological Classification Scheme)，將急性淋巴細胞性白血病分類為 L1：顯現成熟之淋巴母細胞 (T 細胞或前 B 細胞)；L2：不成熟及多形態 (不同形狀) 之淋巴母細胞 (T 細胞或前 B 細胞)；及 L3：淋巴母細胞 (B 細胞；勃克氏細胞 (Burkitt's cells))。在另一實施例中，急性淋巴細胞性白血病係起源於骨髓之母細胞 (B 細胞)。在另一實施例中，急性淋巴細胞性白血病係起源於胸腺 (T 細胞)。在另一實施例中，急性淋巴細胞性白血病係起源於淋巴結。在另一實施例中，急性淋巴細胞性白血病為以顯現成熟之淋巴母細胞 (T 細胞或前 B 細胞) 為特徵的 L1 型。在另一實施例中，急性淋巴細胞性白血病為以不成熟及多形態 (不同形狀) 淋巴母細胞 (T 細胞或前 B 細胞) 為特徵的 L2 型。在另一實施例中，急性淋巴細胞性白血病為以淋巴母細胞 (B 細胞；勃克氏細胞) 為特徵的 L3 型。

在另一實施例中，白血病為 T 細胞白血病。在一實施例中，T 細胞白血病為周圍 T 細胞白血病、T 細胞淋巴母細胞性白血病、皮膚 T 細胞白血病及成人 T-細胞白血病。在另一實施例中，T 細胞白血病為周圍 T 細胞白血病。在另一實施例中，T 細胞白血病為 T 細胞淋巴母細胞性白血病。在另一實施例中，T 細胞白血病為皮膚 T 細胞白血病。在另一實施例中，T 細胞白血病為成人 T-細胞白血病。

在另一實施例中，白血病呈費城陽性。在一實施例中，費城陽性白血病為費城陽性 AML，包括 (但不限於) 未分化

型 AML(M0)、骨髓母細胞性白血病(M1)、骨髓母細胞性白血病(M2)、前髓細胞性白血病(M3或M3變型[M3V])、骨髓單核細胞性白血病(M4或M4變型伴嗜伊紅血球增多[M4E]))、單核細胞性白血病(M5)、紅白血病(M6)，或巨核母細胞性白血病(M7)。在另一實施例中，費城陽性白血病為費城陽性 ALL。

在另一實施例中，白血病具抗藥性。在一實施例中，個體已發展出針對抗癌療法的抗藥性。在另一實施例中，個體已發展出針對FLT3激酶抑制劑的抗藥性。在另一實施例中，個體已經PKC 412、MLN 578、CEP-701、CT 53518、CT-53608、CT-52923、D-64406、D-65476、AGL-2033、AG1295、AG1296、KN-1022、PKC-412、SU5416、SU5614、SU11248、L-00021649或CHIR-258治療。在另一實施例中，個體具有組成性活化FLT3突變體。

在某些實施例中，可用本文中所提供之方法治療的癌症包括(但不限於)膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌(例如結腸直腸癌)、食道癌、頭頸癌、肝癌、肺癌(例如小細胞肺癌及非小細胞肺癌)、黑色素瘤、骨髓瘤、神經母細胞瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、腎癌、肉瘤(例如骨肉瘤)、皮膚癌(例如鱗狀細胞癌)、胃癌、睪丸癌、甲狀腺癌及子宮癌。

在某些實施例中，癌症為轉移性癌症，包括(但不限於)膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌(例如結腸直腸癌)、食道癌、頭頸癌、肝癌、肺癌(例如小細胞肺癌及非小細胞

肺癌)、黑色素瘤、骨髓瘤、神經母細胞瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、腎癌、肉瘤(例如骨肉瘤)、皮膚癌(例如鱗狀細胞癌)、胃癌、睪丸癌、甲狀腺癌及子宮癌。在一實施例中，轉移性癌症為乳癌或前列腺癌。在另一實施例中，轉移性癌症為乳癌。在另一實施例中，轉移性癌症為前列腺癌。

在某些實施例中，可用本文中所提供方法中之一者治療的哺乳動物在施用式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之前尚未用抗癌療法治療。在某些實施例中，可用本文中所提供方法中之一者治療的哺乳動物在施用式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之前已經抗癌療法治療。在某些實施例中，可用本文中所提供方法中之一者治療的哺乳動物已經FLT3激酶抑制劑治療。在某些實施例中，可用本文中所提供方法中之一者治療的哺乳動物已經以下治療劑治療：PKC 412、MLN 578、CEP-701、CT 53518、CT-53608、CT - 52923、D-64406、D-65476、AGL-2033、AG1295、AG1296、KN-1022、PKC-412、SU5416、SU5614、SU11248、L-00021649、CHIR-258，或已知或已批准用於治療AML或ALL的其他治療劑。在某些實施例中，可用本文中所提供方法中之一者治療的哺乳動物已發展出針對抗癌療法的抗藥性。在某些實施例中，可用本文中所提供方法中之一者治療的哺乳動物已發展出針對FLT3激酶抑制劑的抗藥性。在某些實施例中，可用本文中所提供之方法治療的哺乳動物具有組成性活化FLT3突

變體。

本文中所提供之方法涵蓋治療個體而不論患者之年齡，儘管一些疾病或病症在某些年齡群中更常見。本文中進一步提供一種治療已經歷手術(以試圖治療尚處爭議之疾病或病狀)及尚未經歷手術之個體的方法。由於患有癌症之個體具有不一致臨床表現及不同臨床結果，因此針對特定個體給予之治療可視他/她預後而變。熟練臨床醫師在不經不當實驗之情況下能夠容易地判定特定二級藥劑、手術類型，及有效用於治療患有癌症之個別個體之基於非藥物之標準療法之類型。

視所欲治療之疾病及個體病狀而定，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物可經口、非經腸(例如肌肉內、腹膜內、靜脈內、CIV、腦池內注射或輸液、皮下注射或植入)、吸入、經鼻、陰道、直腸、舌下或局部(例如經皮或局部)施用途徑施用。式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物可以適當的劑量單位單獨或與適於各種施用途徑之醫藥學上可接受之賦形劑、載劑、佐劑及媒劑共同調配。在一實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物係經口施用。在另一實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物係非經腸施用。在另一實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物係靜脈內施用。

式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物可以單次劑量傳遞，諸如單次推注或經口錠劑或丸劑；或在一段

時間內傳遞，諸如在一段時間內連續輸液或在一段時間內分次大丸劑劑量傳遞。該化合物必要時可反覆施用，例如直至患者經歷穩定病情或好轉，或直至患者經歷疾病發展或不可接受之毒性。舉例而言，實體腫瘤之穩定病情一般意謂，經由最後量測，可測病灶之垂直直徑尚未增大25%或25%以上。Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Guidelines, *Journal of the National Cancer Institute* 92(3): 205-216 (2000)。穩定病情或其缺乏可藉由此項技術中已知的方法判定，諸如評估患者症狀、體檢、目測已使用X-射線、CAT、PET或MRI掃描成像之腫瘤，及其他通常已接受之評估形式。

式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物可每日施用一次(QD)，或分成每日多次劑量，諸如每日兩次(BID)、每日三次(TID)及每日四次(QID)。此外，施用可為連續施用(亦即連續多日每日或每天)；間歇施用，例如，週期性施用(亦即包括無藥之停藥日、停藥週或停藥月)。如本文中所使用，術語"每日"旨在意謂治療性化合物(諸如式I化合物)例如在一段時間內每天施用一次或一次以上。術語"連續"旨在意謂治療性化合物(諸如式I化合物)在至少10天至52週之不間斷期間每日施用。如本文中所使用的術語"間歇"旨在意謂以規則或不規則間隔時間停止及起始。舉例而言，式I化合物之間歇施用為每週施用一至六日、週期性施用(例如連續兩至八週每日施用，接著長達一週不施用之停藥期)，或隔日施用。如本文中所使用的術語"週

期性"旨在意謂治療性化合物(諸如式I化合物)每日或連續施用，但有停藥期。

在一些實施例中，施用頻率在約每日劑量至約每月劑量範圍內。在某些實施例中，施用為一天一次、一天兩次、一天三次、一天四次、隔日一次、一週兩次、每週一次、每兩週一次、每三週一次或每四週一次。在一實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物一天施用一次。在另一實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物一天施用兩次。在另一實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物一天施用三次。在另一實施例中，式I化合物或其醫藥學上仍接受之鹽或溶劑合物一天施用四次。

在某些實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物在一日至六個月、一週至三個月、一週至四週、一週至三週或一週至兩週期間每日施用一次。在某些實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物在一週、兩週、三週或四週期間每日施用一次。在一實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物在一週期間每日施用一次。在另一實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物在兩週期間每日施用一次。在另一實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物在三週期間每日施用一次。在另一實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物在四週期間每日施用一次。

在某些實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物在約1週、2週、3週、約4週、約6週、約9週、約12週、約15週、約18週、約21週或約26週期間每日施用一次。在某些實施例中，間歇施用式I化合物。在某些實施例中，式I化合物以每日約40至450 mg之量間歇施用。在某些實施例中，連續施用式I化合物。在某些實施例中，式I化合物以每日約12 mg至1000 mg範圍內之量連續施用。在某些實施例中，式I化合物以每日約27 mg至1000 mg範圍內之量連續施用。在某些實施例中，式I化合物以每日約200 mg至1000 mg範圍內之量連續施用。在某些實施例中，式I化合物以每日約200 mg至675 mg範圍內之量連續施用。在某些實施例中，式I化合物以每日約200 mg至450 mg範圍內之量連續施用。在某些實施例中，式I化合物連續施用28天。在某些實施例中，式I化合物以約200 mg之量連續施用。

在某些實施例中，將式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物週期性施用至患者。週期性療法包括施用活性劑一段時間、接著停藥一段時間，及反覆執行此順序施用。週期性療法可減少針對一或多種療法之抗藥性之形成，避免或降低該等療法中之一者之副作用，且/或提高治療之功效。

因此，在一實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物在一週、兩週、三週、四週、五週、六週、八週、十週、十五週或二十週期間每日以單次或分次

劑量施用，接著為約1天至約十週之停藥期。舉例而言，該等方法涵蓋使用一週、兩週、三週、四週、五週、六週、八週、十週、十五週或二十週之週期性療法。在另一實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物在一週、兩週、三週、四週、五週或六週期間每日以單次或分次劑量施用，其中停藥期為1、3、5、7、9、12、14、16、18、20、22、24、26、28、29或30天。在一些實施例中，停藥期為14天。在一些實施例中，停藥期為28天。在一實施例中，停藥期為足以供骨髓恢復的時期。給藥週期之頻率、數目及期限可增加或減少。

在某些實施例中，本文中所提供的方法包含：i)將式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物以第一每日劑量施用至哺乳動物；ii)停藥至少一天之時期，其中不將式I化合物施用至哺乳動物；iii)將第二劑量之該化合物施用至哺乳動物；及iv)重複步驟ii)至iii)複數次。在某些實施例中，第一每日劑量為約0.1 mg/kg至約10 mg/kg。在某些實施例中，第二每日劑量為約0.1 mg/kg至約10 mg/kg。在某些實施例中，第一每日劑量高於第二每日劑量。在某些實施例中，第二每日劑量高於第一每日劑量。

在某些實施例中，該停藥期為2天、3天、5天、7天、10天、12天、13天、14天、15天、17天、21天或28天。在一實施例中，停藥期為至少2天且將步驟ii)至iii)重複至少三次。在另一實施例中，停藥期為至少2天且將步驟ii)至iii)重複至少五次。在另一實施例中，停藥期為至少3天且將

步驟ii)至iii)重複至少三次。在另一實施例中，停藥期為至少3天且將步驟ii)至iii)重複至少五次。在另一實施例中，停藥期為至少7天且將步驟ii)至iii)重複至少三次。在另一實施例中，停藥期為至少7天且將步驟ii)至iii)重複至少五次。在另一實施例中，停藥期為至少14天且將步驟ii)至iii)重複至少三次。在另一實施例中，停藥期為至少14天且將步驟ii)至iii)重複至少五次。在另一實施例中，停藥期為至少21天且將步驟ii)至iii)重複至少三次。在另一實施例中，停藥期為至少21天且將步驟ii)至iii)重複至少五次。在另一實施例中，停藥期為至少28天且將步驟ii)至iii)重複至少三次。在另一實施例中，停藥期為至少28天且將步驟ii)至iii)重複至少五次。

在某些實施例中，將式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物連續施用至患者。在某些實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物係以如下範圍內之量連續施用至患者：每日約0.1至約1,000 mg、每日約1至約675 mg、每日約1至約500 mg、每日約12至約450 mg、每日約12至約300 mg、每日約12至約200 mg、每日約12至約100 mg、每日約12至約100 mg、每日約12至約90 mg、每日約12至約80 mg、每日約12至約70 mg、每日約18至約65 mg，或每日約18至約60 mg。在某些實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物係以每日約12、約18、約20、約25、約27、約30、約35、約40、約45、約50、約55、約60、約90、約135、約200、約300、

約450或約675 mg之量連續施用至患者。應瞭解治療持續時間可隨所治療之患者之年齡、體重及狀況而變，且可使用已知測試方案或根據提供治療或監督治療之人士之專業判斷憑經驗判定。在某些實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物係連續施用約1週至約52週。在某些實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物係連續施用約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12個月。在某些實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物係連續施用約14、約28、約42、約84或約112天。

在本文中所提供之各實施例中，該方法可進一步包含判定哺乳動物中組成性活化FLT3突變體之存在的診斷步驟。

式I化合物亦可與適用於治療及/或預防本文中所述之疾病之其他治療劑組合或組合使用。

如本文中所使用，術語"組合"包括使用一種以上的療法(例如一或多種預防劑及/或治療劑)。然而，使用術語"組合"不限定對患有疾病或病症之個體施用各療法(例如預防劑及/或治療劑)的次序。第一療法(例如預防劑或治療劑，諸如本文中所提供之化合物)可在將第二療法(例如預防劑或治療劑)施用至個體之前(例如，之前5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週或12週)、同時或之後(例如，之後5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6

小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週或12週)施用。本文中亦涵蓋三聯療法。

式I化合物之施用途徑獨立於第二療法之施用途徑。在一實施例中，式I化合物係經口施用。在另一實施例中，式I化合物係靜脈內施用。因此，根據該等實施例，式I化合物係經口或靜脈內施用，且第二療法可經口、非經腸、腹膜內、靜脈內、動脈內、經皮、舌下、肌肉內、經直腸、經頰、鼻內、脂質體、經由吸入、陰道、眼內、經由導管或支架之局部傳遞、皮下、脂肪內、關節內、鞘內施用，或以緩釋劑型施用。在一實施例中，式I化合物與第二療法係藉由相同施用模式(經口或藉由IV)施用。在另一實施例中，式I化合物係藉由一種施用模式(例如藉由IV)施用，而第二藥劑(抗癌劑)係藉由另一施用模式(例如經口)施用。

在某些實施例中，本文中所提供之各種方法可獨立地進一步包含施用第二治療劑之步驟。在一實施例中，第二治療劑為抗癌劑。在另一實施例中，抗癌劑為抗代謝物，包括(但不限於)5-氟尿嘧啶、甲胺喋呤、阿糖胞苷(亦稱胞嘧啶阿拉伯糖苷或Ara-C)及HDAC(高劑量阿糖胞苷)及氟達拉濱。在另一實施例中，抗癌劑為抗微管劑，包括(但不限於)長春花生物鹼(例如長春新鹼及長春鹼)及紫杉烷(例如太平洋紫杉醇及多西他賽)。在另一實施例中，抗癌劑為烷化劑，包括(但不限於)環磷醯胺、美法倫、卡莫司汀

及亞硝基脲(例如雙氯乙基亞硝基脲及羥基脲)。在另一實施例中，抗癌劑為鉑劑，包括(但不限於)順鉑、卡鉑、奧沙利鉑、撒塔鉑(JM-216)及CI-973。在另一實施例中，抗癌劑為蒽環黴素，包括(但不限於)小紅莓及道諾紅菌素。在另一實施例中，抗癌劑為抗腫瘤抗生素，包括(但不限於)絲裂黴素、伊達比星、阿黴素及道諾黴素(亦稱道諾紅菌素)。在另一實施例中，抗癌劑為拓撲異構酶抑制劑，例如依託泊苷及喜樹鹼。在另一實施例中，抗癌劑選自由以下各物組成之群：阿黴素、白消安、阿糖胞苷、環磷醯胺、地塞米松、氟達拉濱、氟尿嘧啶、羥基脲、干擾素、奧利默森(oblimersen)、鉑衍生物、紫杉酚、拓撲替康及長春新鹼。

在另一實施例中，抗癌劑為Bcr-Abl激酶抑制劑。在一實施例中，Bcr-Abl激酶抑制劑係選自由以下各物組成之群：伊馬替尼、BMS354825(達沙替尼)、AMN107(尼羅替尼)、AP23464、AZD0530、CGP76030、ON012380、INN-0406(NS-187)、SKI-606(博舒替尼)、VX-680及吡咯并[2,3-d]嘧啶，包括PD166326、PD173955及PD180970。在另一實施例中，Bcr-Abl激酶抑制劑為伊馬替尼。在另一實施例中，Bcr-Abl激酶抑制劑為達沙替尼。在另一實施例中，Bcr-Abl激酶抑制劑為尼羅替尼。在另一實施例中，Bcr-Abl激酶抑制劑為AP23464。在另一實施例中，Bcr-Abl激酶抑制劑為AZD0530。在另一實施例中，Bcr-Abl激酶抑制劑為CGP76030。在另一實施例中，Bcr-Abl激

酶抑制劑為SKI-606。在另一實施例中，Bcr-Abl激酶抑制劑為ON012380。在另一實施例中，Bcr-Abl激酶抑制劑為INN-0406 (NS-187)。在另一實施例中，Bcr-Abl激酶抑制劑為吡咯并[2,3-d]嘧啶。在另一實施例中，Bcr-Abl激酶抑制劑為VX-680。在另一實施例中，Bcr-Abl激酶抑制劑為PD166326。在另一實施例中，Bcr-Abl激酶抑制劑為PD173955。在另一實施例中，Bcr-Abl激酶抑制劑為PD180970。

在另一實施例中，抗癌劑為FLT3激酶抑制劑。在一實施例中，FLT3激酶抑制劑選自由以下各物組成之群：PKC 412、MLN 578、CEP-701、CT 53518、CT-53608、CT-52923、D-64406、D-65476、AGL-2033、AG1295、AG1296、KN-1022、PKC-412、SU5416、SU5614、SU11248、L-00021649及CHIR-258。在另一實施例中，FLT3激酶抑制劑為PKC 412。在另一實施例中，FLT3激酶抑制劑為MLN 578。在另一實施例中，FLT3激酶抑制劑為CEP-701。在另一實施例中，FLT3激酶抑制劑為CT 53518。在另一實施例中，FLT3激酶抑制劑為CT-53608。在另一實施例中，FLT3激酶抑制劑為CT-52923。在另一實施例中，FLT3激酶抑制劑為D-64406。在另一實施例中，FLT3激酶抑制劑為D-65476。在另一實施例中，FLT3激酶抑制劑為AGL-2033。在另一實施例中，FLT3激酶抑制劑為AG1295。在另一實施例中，FLT3激酶抑制劑為AG1296。在另一實施例中，FLT3激酶抑制劑為KN-1022。

在另一實施例中，FLT3激酶抑制劑為KN-1022。在另一實施例中，FLT3激酶抑制劑為SU5416。在另一實施例中，FLT3激酶抑制劑為SU5614。在另一實施例中，FLT3激酶抑制劑為SU11248。在另一實施例中，FLT3激酶抑制劑為L-00021649。在另一實施例中，FLT3激酶抑制劑為CHIR-258。

可與式I化合物組合使用的其他療法或抗癌劑包括手術、放射療法(例如 γ 射線、中子束放射療法、電子束放射療法、質子療法、近接療法及全身性放射性同位素)、內分泌療法、生物反應調節劑(例如干擾素、介白素及腫瘤壞死因子(TNF))、高溫及低溫療法、減弱任何不良效應之藥劑(例如止吐藥)，及其他獲批准之化學治療藥物，包括(但不限於)烷化藥物(氮芥、苯丁酸氮芥、環磷醯胺、美法侖及異環磷醯胺)、抗代謝物(阿糖胞苷(亦稱胞嘧啶阿拉伯糖苷或Ara-C)、HDAC(高劑量阿糖胞苷)及甲胺喋呤)、嘌呤拮抗劑及嘧啶拮抗劑(6-巰基嘌呤、5-氟尿嘧啶、阿糖胞苷及吉西他濱)、紡錘體抑制劑(长春鹼、长春新鹼、长春瑞賓及太平洋紫杉醇)、鬼臼毒素(依託泊苷、伊立替康及拓朴替康)、抗生素(道諾紅菌素、小紅莓、博萊黴素及絲裂黴素)、亞硝基脲(卡莫司汀及洛莫司汀)、無機離子(順鉑及卡鉑)、酶(天冬醯胺酶)及激素(他莫昔芬、亮丙立德、氟他胺及甲地孕酮)、伊馬替尼、阿黴素、地塞米松及環磷醯胺。有關更新癌症療法之更廣泛論述，參見<http://www.nci.nih.gov/>；FDA批准之腫瘤藥物清單見於

<http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm>，及 The Merck Manual，第十七版，1999，該等文獻之全部內容以引用的方式併入本文中。

實例

實例 1

FLT3依賴性細胞株相對於FLT3獨立性細胞株中細胞增殖

檢定之評估

癌細胞存活力及增殖可使用基於細胞之四唑鎢鹽還原檢定評估。在活細胞中，此比色檢定可對粒線體將四唑鎢組分(MTS)還原成不溶性甲臍(formazan)產物進行量測。MV4-11為經充分表徵的FLT3依賴性人類細胞株，其含有存在於急性骨髓白血病患者中的內部串聯重複(ITD)且表現組成性活性Flt3受體(Yee等人，Blood 2002, 100(8), 2941-2949)。將此細胞株用於測定本文中所提供之化合物抑制完整細胞中之Flt3的能力。表現野生型(WT)受體的RS4-11細胞株亦用作檢驗測試化合物抑制含有ITD突變之FLT3受體之能力的對照物。MV4-11細胞增殖係在用本文中所提供之化合物培養72小時之後量測，且RS4-11係在用本文中所提供之化合物培養48小時後量測，兩種情況均使用標準MTS方案(Promega目錄號#5430 "細胞效價96水性非放射性細胞增殖檢定" (Cell Titer 96 Aqueous Non-radioactive Cell Proliferation Assay))。

將MV4-11細胞以每孔10,000個細胞塗鋪於具有0.5%血清之DMEM介質中。將RS4-11細胞以每孔20,000個細胞塗鋪

於具有 0.5% 血清的 RPMI 中。如下建立化合物板：將陰性對照物 (DMSO) 等分於 96 孔 300 μ L 聚丙烯板之第 1 行孔中，將陽性對照物 (以上在 MV4-11 檢定中展示具有 64 nM 之 IC_{50} 的內部化合物) 等分於第 12 行孔中，且將連續稀釋之測試化合物滴定於第 2-11 行孔中。將化合物板每一孔之等分試樣轉移至所塗細胞中且接著在 5% CO_2 下、在 37°C 下將 MV4-11 細胞培養 3 天且將 RS4-11 細胞培養 2 天。

將 MTS 四唑鎢化合物 (歐文氏試劑 (Owen's reagent)) 於 H_2O 浴中解凍。將 MTS 四唑鎢 (20 mL) 添加至光學板之各孔中且將細胞在 5% CO_2 下、在 37°C 下培養 2 小時。使用 Molecular Devices 之 Spectramax Plus 384 吸光度微板讀取器在 490 nm 下量測吸光度。依據對細胞增殖達成 50% 抑制 (與對照相比) 之測試化合物之濃度 (IC_{50}) 量測細胞增殖值且報導於下表 11 中。

對式 I 化合物之基於細胞之磷酸化研究

藉由量測白血病細胞株中 FLT3 磷酸化之程度來測定式 I 化合物在細胞環境下抑制 FLT3 之激酶活性的能力。用 5 種不同濃度之式 I 化合物 (20 nM、4 nM、0.8 nM、0.16 nM 及 0.032 nM) 培養含有 FLT3 ITD 突變的 MV4;11 細胞。DMSO 單獨用作陰性對照。

藉由在式 I 化合物之不同濃度下對 FLT3 磷酸化程度進行西方墨點分析來測定對 FLT3 自體磷酸化之抑制 (與對照物中之磷酸化程度相比)。為控制不同樣本間之偏差及凝膠加樣差異，將各孔中之磷酸化 FLT3 含量與所存在之 FLT3

總量相比較。

使用FLT3特異性抗體對MV4;11細胞中之FLT3-ITD(內部串聯重複)自體磷酸化之結果進行評估。式I化合物經證明為MV4;11白血病細胞株中FLT3-ITD催化活性之高度有效細胞內抑制劑。以西方墨點法對式I化合物之效力進行的半定量評估清楚展示FLT3磷酸化受到明顯抑制(IC_{50} 低於1 nM)，如表11中所報導。對於表現FLT3/ITD之細胞株及初級FLT3/ITD AML患者胚細胞樣本，式I化合物具有約2 nM之 IC_{50} 。在IL-3補救檢定中，式I化合物亦對FLT3呈現高度選擇性。式I化合物亦抑制野生型FLT3， IC_{50} 為約4 nM。式I化合物之FLT3結合親和力(K_d)為約1.6 nM。

表 11

細胞株	檢定類型	IC_{50} (nM)
MV4;11	FLT3自體磷酸化	0.5-1.1
MV4;11	增殖	0.3-0356
RS 4;11	增殖	1,000

實例 2

對式I化合物在FLT3依賴性人類白血病細胞株MV4-11中進行評估

在異種移植小鼠模型中對式I化合物進行測試，以便評估在1、3及10 mg/kg下、在雌性無胸腺裸小鼠中抵禦MV4-11腫瘤的活體內活性。異種移植體來源於培養於伊卡夫改良杜貝卡培養基(Iscove's Modified Dulbecco's medium)中的MV4-11 FLT3-依賴性人類白血病細胞，該培養基補充有

10%熱滅活胎牛血清、100個單位/毫升青黴素G(penicillin G)、100 µg/mL鏈黴素硫酸鹽(streptomycin sulfate)、0.25 µg/mL兩性黴素B (amphotericin B)、2 mM麩胺醯胺、0.075%碳酸氫鈉及25 µg/mL建它黴素(gentamicin)。在37°C下將腫瘤細胞維持於95%空氣及5% CO₂之增濕氣氛中。在對數期生長期間收穫細胞並以 5×10^7 個細胞/毫升之濃度再懸浮於50% Matrigel基質(BD Biosciences)及50% PBS中。將MV4-11細胞(1×10^7)皮下植入各測試小鼠之右側腹內，且監測腫瘤生長。12天後，在研究第1日，將小鼠分置為8個群組，各組由10個具有126至221 mm³之個別腫瘤尺寸及174 mm³之組平均腫瘤尺寸的小鼠組成，腫瘤體積以MV4-11腫瘤之寬度×寬度×長度(mm)之乘積計算。調配式I化合物以供以10 mL/kg給藥且藉由經口管飼法(p.o.)每日施用一次歷時28天。以每20 g體重0.2 mL (10 mL/kg)之體積給予各劑量之藥物且針對動物體重加以調整。當各動物腫瘤達到1,000 mm³之預定終點尺寸時或在研究最後一日(第59日)(以先到者為準)將各動物處死。圖1展示由活體內實驗產生的中值腫瘤生長曲線，其證明本文中所提供之代表性化合物可產生劑量依賴性抗腫瘤活性。在此異種移植模型中，在3 mg/kg及10 mg/kg (9 mg/m², p.o., QD)下觀測到腫瘤消退，且在1 mg/kg (3 mg/m², p.o., QD)下觀測到腫瘤生長抑制。

在對10 mg/kg經口劑量之後續研究中，在停止給藥後再監測腫瘤尺寸60天。至研究結束時，在經式I化合物治療

之10隻動物中觀測到8個完全反應及2個部分反應。在白血
病腫瘤模型中，在一天一次經口給予之低至1 mg/kg之劑
量下，式I化合物亦具有活性。將式I化合物與第一代FLT3
抑制劑 CEP-701、MLN-518、PKC-412、索拉非尼
(sorafenib)及舒尼替尼(sunitinib)直接比較揭示，式I化
合物具有獨有之效力、選擇性與藥物動力學特性之組合。

實例3

比較人類曝露量與小鼠中之有效曝露量

實例2之異種移植實驗證明式I化合物在1 mg/kg (p.o.,
QD)下在小鼠中具有功效。亦發現在小鼠中式I化合物之曝
露量與0.1-300 mg/kg PO之劑量成比例(資料未展示)。小
鼠中之有效血漿含量經展示比MV4;11 IC₅₀高約800倍(約
3.2 μM*hr (AUC)之曝露量)，而在12及18 mg下，人類血漿
含量(C_p)分別比MV4;11 IC₅₀高約200倍及約400倍(圖2)。
藉由穩態血漿含量(SS C_p)所量測之式I化合物之臨床曝
露量預示人類有效劑量為約60 mg。然而，式I化合物在人類
中之穩態曝露(24小時)長於小鼠(6小時)(圖2)。如藉由濃度
時間曲線下面積(AUC)所量測之式I化合物之臨床曝露量預
示約20 mg之人類有效劑量。

式I化合物當以10 mg/kg劑量經口施用至小鼠時，在給藥
兩小時內達成3.8 μM之峰值血漿濃度(C_{max})。給藥後24小
時，血漿中之式I化合物之濃度當針對血漿蛋白質保留加
以修正時仍保持高於FLT3抑制之細胞IC₅₀。總曝露量
(AUC_{0-24h})及C_{max}隨所施用劑量自0.1至約30 mg/kg依比例

增大。在更高劑量下， C_{max} 與 AUC_{0-24h} 繼續增大，超過100 mg/kg時接近平穩階段。

表 12

物種	劑量	SS C_p (ng/mL)	SS AUC_{0-24} (ng*h/mL)	$\Delta T(h)$	功效
小鼠	1 mg/kg	143	1793	6	有
人類	12 mg	33	757	24	可能有
人類	18 mg	60	1385	24	可能有

實例 4

對式I化合物在大鼠及犬中之毒性研究

評估式I化合物在大鼠與犬中之90日毒性概況。將式I化合物調配於5%羥丙基 β -環糊精(HPBCD)中。對於大鼠以每日1、3或10 mg/kg之劑量施用該化合物。在低劑量及中劑量下未觀測到明顯的臨床病徵。高劑量產生肝功能測試(LFTS)值約2倍至3倍之升高，AUC為約30 $\mu M \cdot hr$ 或大於30 $\mu M \cdot hr$ 。在高劑量下觀測到持續性嗜中性白血球減少(極輕度貧血)。式I化合物在大鼠中之最終半衰期為5.7小時。

對於犬以每日1、5或15 mg/kg之劑量施用該化合物。在低劑量及中劑量下未觀測到明顯的臨床病徵。高劑量產生肝功能測試(LFTS)值約3倍至6倍之升高，AUC為約30 $\mu M \cdot hr$ 或大於30 $\mu M \cdot hr$ 。在高劑量下觀測到持續性嗜中性白血球減少(極輕度貧血)。在高劑量下，觀測到體重增加被抑制10%。式I化合物之最終半衰期在犬中為5.9小時。

實例 5

I期臨床試驗

此研究為式I化合物在患有復發性或難治性急性骨髓白血病之人類中的首次人類臨床試驗。此研究係經開放標記且設計成可測定遞增劑量之安全性、可耐受性、劑量限制毒性(DLT)、藥物動力學及藥效學。由單個患者組開始、初始以12 mg每日一次經口施用式I化合物歷時14天。由於第一位患者經歷不利事件(與藥物無關)，因此將該組擴大為三位患者組，且接著在具有至少三位患者之連續組中依照劑量水準使式I化合物之劑量遞增。僅當自劑量施用第一天起至少14天觀測當前劑量水準下之所有患者且至少三位患者已完成式I化合物之至少一種14日療法時，才開始增大各種新的劑量水準。當最初三位患者在劑量水準下皆未經歷第一療程劑量限制毒性(DLT)時，則讓三位新患者接受為先前劑量之至多150%之下一個更高劑量水準。當三位患者中有一者經歷第一療程DLT時，開始讓至少三位以上的患者(共計N=6)在彼相同劑量水準下經歷第一療程DLT。若擴充組中有兩位或兩位以上患者經歷第一療程DLT，則其他患者在彼劑量下不登記，且將下一個更低劑量水準宣布為最大耐受劑量(MTD)。研究之主要端點為安全性、可耐受性、劑量限制毒性(DLT)及PK。第二端點為PD。

三位患者組成第一組。第1組中之第一位患者59歲且體重為81.2 kg，2007年3月12日登記。該患者在2006年6月29日診斷患有AML且接著經4次化學療法治療。疾病於2007年3月6日復發。經基因型鑑定，未偵測到患者中之FLT3突

變。登記後，患者以每日12 mg之式I化合物成功完成一次14日給藥療法。未發生與藥物相關的不利事件或嚴重不利事件。在第14日，患者因腎衰竭而住院，經判定不大可能與研究相關。

第1組中之第二位患者75歲且體重為78 kg，2007年5月14日登記。該患者在2005年8月16日診斷患有AML且接著經3次化學療法治療。疾病在2006年8月16日復發。經基因型鑑定，未偵測到患者中之FLT3突變。登記後，患者以每日12 mg之式I化合物成功完成兩次14日給藥療法。未發生與藥物相關的不利事件或嚴重不利事件。

第1組中之第三位患者為27歲女性且體重為101 kg，其於2007年7月16日登記。該患者在2004年7月12日診斷患有AML且接著經七次化學療法治療。疾病在2007年5月31日復發。經基因型鑑定，未偵測到患者中之FLT3突變。登記後，患者以每日12 mg之式I化合物成功完成一次14日給藥療法。未發生與藥物相關的不利事件或嚴重不利事件。

第二組中登記有八位患者。第2組中所登記之第一位患者82歲且體重為55 kg，其於2007年8月7日開始治療。該患者在2007年7月31日診斷患有AML且未預先接受化學治療劑治療。該患者自願在第8日中止治療，且未發生與藥物相關的不利事件或嚴重不利事件。

第2組中之第二位患者為44歲女性，體重為55 kg，其於2007年8月15日開始式I化合物之治療。其在2007年8月2日診斷患有AML且接著經四次化學治療醫治之後，該疾病於

2007年7月7日復發。經基因型鑑定，未偵測到患者中之FLT3突變。登記後，患者以每日18 mg之式I化合物成功完成兩次14日給藥療法。未發生與藥物相關的不利事件或嚴重不利事件。

第2組中所登記的第三位患者為78歲女性，體重77 kg，其於2007年8月15日登記為研究對象。其於2007年8月3日診斷患有AML且未預先接受化學治療劑治療。經基因型鑑定，偵測到位於D835處之FLT3突變。該患者成功完成兩個療程之18 mg式I化合物治療。患者隨後於10月份死亡，已認為此可能係因AML或共存疾病所致，但DLT評估仍在進行中。然而此患者在治療期間呈現伴隨藥物、程序或輸血所不能促成的較大血液學改善。此患者之血小板數由治療之第一週期開始時之82 k/ μ L增至第19日之158 k/ μ L。

第2組中所登記之第四位患者為72歲女性，體重78 kg，其首先於2007年8月22日接受式I化合物之治療。其於2007年8月2日診斷患有AML且接受一次化學治療，之後，該疾病視為難治。經基因型鑑定，未偵測到患者中之FLT3突變。該患者接受7天之式I化合物，此時，其已經歷多次3級不利事件，包括急性充血性心臟衰竭。隨後該患者死亡。經發現，充血性心臟衰竭已預先存在，但SAE視為與藥物可能相關且因此以DLT報導。然而此患者在治療後呈現伴隨藥物、程序或輸血所不能促成的較小血液學改善。該患者之嗜中性白細胞絕對數(ANC)在第一劑之式I化合物之後第8日增加 1.3×10^9 個/公升，且此數在第一劑量之後第

17日繼續增加多達 2.6×10^9 個/公升。

由於第2組中所登記之第四位患者經歷DLT，因此將該組擴充為包括至少三位以上的患者。第2組中所登記之第五位患者為72歲男性，體重86 kg，其於2007年9月6日開始式I化合物之治療。其於2006年12月28日診斷患有AML且接受兩次化學治療之後，疾病於2007年8月6日復發。經基因型鑑定，未偵測到患者中之FLT3突變。該患者成功完成3個療程之治療且第四個療程當前正在進行。尚未發生與藥物相關的不利事件或嚴重不利事件。此患者在治療後呈現伴隨藥物、程序或輸血所不能促成的較大血液學改善。經式I化合物治療，此患者之骨髓母細胞呈現降低，由治療之第一週期第0日之63%降至第一週期第15日之15%。該患者之周圍母細胞亦呈現降低，由治療之第一週期第0日之9%降至第一週期第15日之0%。

第2組中所登記之第六位患者為72歲男性，體重72 kg，其於2007年9月24日開始式I化合物之治療。其於2002年8月2日診斷患有AML且預先接受八次化學治療。經基因型鑑定，未偵測到患者中之FLT3突變。該患者成功完成一個療程之治療且在第二療程期間自願中止治療。未發生與藥物相關的不利事件或嚴重不利事件。

第2組中之第七位患者為36歲男性，體重89 kg，其於2007年9月24日開始式I化合物之治療。其於2006年3月23日診斷患有AML且預先接受七次化學治療，之後，疾病於2007年9月10日復發。該患者僅接受10天之治療。未發生

與藥物相關的不利事件或嚴重不利事件。

第2組中之第八位患者為51歲男性，體重67 kg，其於2007年9月25日開始式I化合物之治療。該患者於2007年5月16日診斷患有AML且預先接受四次化學治療之後，疾病復發。經基因型鑑定，未偵測到患者中之FLT3突變。該患者成功完成三個療程之治療。未發生與藥物相關的不利事件或嚴重不利事件。

由於第2組中未觀測到其他DLT，因此第三組中以27 mg之劑量登記患者。第3組中之第一位患者為49歲男性，體重84 kg，其於2007年10月15日開始式I化合物之治療。該患者於2007年1月31日診斷患有AML且預先接受兩次化學治療，之後，疾病於2007年9月28日復發。經基因型鑑定，未偵測到患者中之FLT3突變。該患者成功完成三個療程之治療且在第二療程期間自願中止治療。未發生與藥物相關的不利事件或嚴重不利事件。

第3組中所登記之第二位患者為86歲女性，體重62 kg，其於2007年10月17日開始式I化合物之治療。該患者診斷患有脊髓發育不良症候群(MDS)且預先經化學療法治療，之後於2007年10月11日診斷患有AML。該患者於第7日自願中止治療。未發生與藥物相關的不利事件或嚴重不利事件。

第3中所登記之第三位患者為64歲女性，體重82 kg，其於2007年10月16日開始式I化合物之治療。患者於2007年4月診斷患有AML且預先接受兩次化學治療，之後疾病於

2007年10月8日復發。該患者當其因疾病發展而退出本研究員之研究時僅接受8天之治療。未發生與藥物相關的不利事件或嚴重不利事件。

第3組中所登記之第四位患者為68歲男性，體重66 kg，其於2007年10月25日開始式I化合物之治療。該患者於2006年9月28日診斷患有AML且預先接受兩次化學治療。該患者成功完成一個療程之治療且開始第二療程。未發生與藥物相關的不利事件或嚴重不利事件。

第3組中所登記之第五位患者為57歲女性，其於2007年11月28日開始式I化合物之治療。其成功完成一個療程之治療且開始第二療程。

第3組中所登記之第六位患者為78歲男性，其於2007年11月16日開始式I化合物之治療。其成功完成兩個療程之治療。未發生與藥物相關的不利事件或嚴重不利事件。

由於第3組未達到MTD(最大耐受劑量，或最高劑量水準，其中六位患者中不到兩者呈現第一週期DLT)，因此第4組當前登記患者。在第1組及第2組當中，存在最常見的1級(輕度)藥物相關不利事件，包括兩例噁心/嘔吐、兩例腹脹/便秘、一例咳嗽、一例食慾降低及一例味覺障礙。發生兩例死亡，一例係由於無關的真菌感染，且第二例係由於充血性心臟衰竭，此視為可能與藥物相關，隨後發現第二例患者已經歷預先存在之CHF病情。CHF患者為兩組中經歷3級藥物相關不利事件的唯一患者。然而，任一組中均未觀測到血液毒性。

使用非房室分析及線性-梯形擬合法將臨床試驗患者之人類經口PK資料建模。第1組之藥物動力學資料總結於表13中。結果展示於圖2及圖3中。該等患者之體重範圍為77.9至101.25 kg。在12 mg劑量下，平均血漿濃度在第1日為11.2 ng/mL，在第8日為37.9 ng/mL，且在第15日為穩態之42.9 ng/mL (0.06 mM)。峰值及谷值較少的穩態在第1-2週達成，其中表觀最終半衰期為約2.8天。在初始12 mg劑量下，人類血漿含量為穩態之約0.06 μ M。在三患者組內，穩態血漿濃度之患者間變化率低。式I化合物似乎在人類中具有良好的生物可用性且在第一組三位患者當中，血漿曝露變化率低。

第2組之藥物動力學資料總結於表14中。結果展示於圖4中。該等患者之體重範圍為54.9 kg至88.5 kg。在18 mg劑量下，平均血漿濃度在第1日為21.1 ng/mL (N=8)，在第8日為72.5 ng/mL (N=6)且在第15日為51.8 ng/mL (N=3)。兩組共同呈現良好的人類生物可用性，且各組內之血漿曝露呈現低的患者間變化率。兩組之資料呈現在第1-2週達成具有較少峰值及谷值的穩態，其中表觀最終半衰期為約1-2.8天。觀測式I化合物在第2組之三位不同患者中之有關血液改善之生物活性，且在一患者中，觀測到骨髓母細胞減少50%以上之部分反應。

第3組中之兩位患者之藥物動力學資料總結於表15中。第3組中之一患者(27毫克/日)在其被挑選不進行其他治療之前連續給予式I化合物歷時42天，其中具有可接受之耐

受性且無DLT。

式I化合物之臨床研究包括50%劑量增量的標準3+3劑量遞增設計。舉例而言，在開始劑量為12 mg的情況下，式I化合物以經口溶液形式每天施用一次歷時14天，接著為14天停藥期(1個週期)。同時，以200毫克/日開始以連續給藥方案對患者進行給藥歷時28天。呈現臨床益處的患者可繼續接受其他週期之治療。52位患者以至多450毫克/日給予式I化合物(10個給藥組)。中值年齡為60歲(年齡範圍為23至86歲)，預先治療之中值人數為3(人數範圍為0至8)，且2位患者預先植有造血幹細胞同種異體移植(HSCT)。不適於誘導化學治療的兩位老年患者(年齡 ≥ 78 歲)先前未經治療。15位患者具有FLT3突變(12 ITD及3 TKD)，25位患者為WT，且12位患者未確定。亦評估患者之PK、pFLT3、pSTAT5、FLT3基因型及離體血漿抑制活性。式I化合物可良好耐受且任一時程均未觀測到MTD。在18 mg組中，一位患者具有可能與藥物相關之DLT(3級CHF，儘管該患者具有預先存在之心臟病狀)而引起組擴充，但與藥物相關之CHF或其他DLT之其他情況迄今尚未見到。其他可能與藥物相關之AE(最頻繁的胃腸事件)為輕度(≤ 2 級)。基於研究者評估之反應資料可於開頭45點獲得。迄今觀測到11位患者之反應(24%)。4位患者獲得完全反應(CR)(2位患者血小板恢復不完全(CRp)且2位患者血小板及嗜中性白細胞恢復不完全(CRi))，該等患者中之一者亦具有皮膚白血病之完全消散。此外，7位患者具有部分反應(PR，定義為骨髓

中 $\geq 50\%$ 母細胞降至5%-25%之含量)。大部分反應(8/11, 73%)發生於第1週期之後且第3週期之後觀測到一者之反應。反應之中值持續時間為18週(範圍為4至26週以上)。3位反應者具有FLT3突變體(2 ITD及1 TKD), 5位為WT, 3位不確定。在式I化合物間歇給藥的情況下, 具有ITD突變之9位無反應患者中有6位初始具有周圍母細胞之快速清除, 但接著發展或出現與疾病相關之死亡。所有該等患者患有侵襲性疾病且接受中值為6(範圍為3至8)之預先治療方案。給藥間期之間維持式I化合物之血漿曝露, 且以劑量比例方式繼續由每日12 mg遞增至300 mg, 其中在300 mg下, 穩態血漿濃度可達成1,500 nM以上。當在12 mg及60 mg劑量下分別以FLT3-ITD及WT細胞株離體測試獲自研究患者之血漿時, FLT3磷酸化受到強烈抑制。

將以14日給藥開始、隨後14日停藥方案之60 mg組及200 mg組中的某些患者轉換為連續給藥方案。

亦將描述14日給藥、隨後14日停藥的方案修正以容許連續給藥方案以200毫克/日開始, 歷時28天(1個週期)。具有臨床益處的患者繼續接受其他週期治療。

表 13

群組	患者ID	劑量	劑量	C _{max}	T _{max}	AUC (0-24)	C _{max}	T _{max}	AUC (0-24)
		mg	mg/kg	ng/mL	h	(ng/mL)*h	μM	h	μM*h
第1-2天	1	12	0.14	11.2	8	205	0.02	8	0.37
第1-2天	2	12	0.16	9.71	6	184	0.02	6	0.33
第1-2天	3	12		12.7	2	238	0.02	2	0.43
第8-9天	1	12	0.14	33.9	4	744	0.06	4	1.33
第8-9天	2	12	0.16	24.5	9	525	0.04	9	0.94
第8-9天	3	12		55.2	2	1003	0.10	2	1.79
第15天	1	12	0.14	46.5	2	-	0.08	2	-
第15天	2	12	0.16	20.5	2	-	0.04	2	-
第15天	3	12		61.6	2	-	0.11	2	-

表 14

群組	患者ID	劑量	劑量	C _{max}	T _{max}	AUC (0-24)	C _{max}	T _{max}	AUC (0-24)
		mg	mg/kg	ng/mL	h	(ng/mL)*h	μM	h	μM*h
第1-2天	1	18	-	14.5	1	269	0.03	1	0.48
第1-2天	2	18	-	14.2	6	241	0.03	6	0.43
第1-2天	3	18	-	17.9	2	279	0.03	2	0.50
第1-2天	4	18	-	16.3	9	329	0.03	9	0.59
第1-2天	5	18	-	38.9	2	583	0.07	2	1.04
第1-2天	6	18	-	24.4	2	404	0.04	2	0.72
第1-2天	7	18	-	17.1	9	314	0.03	9	0.56
第1-2天	8	18	-	25.2	6	437	0.04	6	0.78
第8-9天	2	18	-	-	-	-	-	-	-
第8-9天	3	18	-	40.4	9	906	0.07	9	1.62
第8-9天	4	18	-	58.2	4	1058	0.10	4	1.89
第8-9天	5	18	-	131.8	1	2445	0.24	1	4.36
第8-9天	6	18	-	71.2	6	1496	0.13	6	2.67
第8-9天	7	18	-	41.2	2	823	0.07	2	1.47
第8-9天	8	18	-	92.3	4	1581	0.16	4	2.82
第15天	1	18	-	(2.6)	2	-	(0.00)	2	-
第15天	2	18	-	(2.2)	2	-	(0.00)	2	-
第15天	3	18	-	18.0	2	-	0.03	2	-
第15天	4	18	-	39.5	2	-	0.07	2	-
第15天	5	18	-	98.0	2	-	0.17	2	-

表 15

群組	患者ID	劑量	劑量	C _{max}	T _{max}	AUC	C _{max}	T _{max}	AUC
		mg	mg/kg	ng/mL	h	(0-24) (ng/mL)*h	μM	h	(0-24) μM*h
第1-2天	1	27	-	53.8	2	953	0.10	2	1.70
第1-2天	2	27	-	37.3	6	757	0.07	6	1.35
第8-9天	1	27	-	197.0	2	1386	0.35	2	2.47
第8-9天	2	27	-	222.0	1	3419	0.40	1	6.10

實例 6

製備式I化合物之75 mg膠囊

75 mg膠囊包含75 mg懸浮於月桂醯聚氧甘油酯之蠟基質 (GELUCIRE[®] 44/14, Gattefosse)中之式I化合物之二鹽酸鹽。為製備約4,000個75 mg膠囊，將式I化合物之二鹽酸鹽 (300 g)與GELUCIRE[®] 44/14 (1,900 g)之混合物於適當尺寸之夾套式容器中、在約70°C下攪拌直至熔融。將熔融混合物緩慢地渦旋饋入容器內且混合，直至獲得均勻懸浮液。將懸浮液在70°C之摻合溫度下維持且在真空下除氣。在輕緩混合以避免空氣併入的情況下，使懸浮液冷卻至50°C之溫度。接著將懸浮液饋入附接於CAPSUGEL[®] CSF1200或類似囊封機器的經加熱料斗內。將懸浮液填入各膠囊至550 mg之平均重量。使填充完成之膠囊冷卻後再封裝於適當容器中。

實例 7

製備350 mg瓶裝式I化合物散劑

350 mg瓶裝散劑包含350 mg式I化合物之二鹽酸鹽且無其他賦形劑。為生產2,000瓶，使用經校準之秤量取式I化

合物之二鹽酸鹽(350 mg)於100 mL瓶內。每個瓶用橡皮塞及易拉封條密封。

350 mg瓶裝散劑在使用前用羥丙基- β -環糊精之5%溶液復水為5 mg/ml之式I化合物二鹽酸鹽之濃度。經復水之式I化合物以經口溶液形式給藥。

實例8

製備75 mg瓶裝式I化合物凍乾散劑

75 mg瓶裝凍乾散劑包含75 mg式I化合物之二鹽酸鹽及75 mg羥丙基- β -環糊精。為生產4,000瓶，藉由將羥丙基- β -環糊精(3 kg)溶於適當容器中來製備羥丙基- β -環糊精之溶液(6 L)。在持續攪拌下，將式I化合物之二鹽酸鹽(300 g)添加至溶液中且混合直至溶解(必要時加熱)。填裝之前將溶液過濾。每個30 mL瓶填裝15 mL溶液。填裝之後，將各瓶內之溶液急驟冷凍且凍乾。接著將瓶緊緊密封。

給藥之前，藉由向瓶內添加15 mL水並將瓶輕緩旋轉一分鐘直至散劑溶解來使75 mg瓶裝凍乾散劑復水。經復水之式I化合物以經口溶液形式給藥。

實例9

其他調配物

可製備之其他調配物以及其製備方法總結於表16中。表16中之某些調配物係經活體內研究。

表 16

調配物	製備
3 mg/ml式I化合物於22% HPBCD溶液中	a. 製備22% HPBCD溶液。 b. 將3 mg式I化合物溶於1 mL HPBCD溶液中
1、3、10 mg/ml式I化合物於22% HPBCD溶液中	a. 製備22% HPBCD溶液。 b. 將1、3或10 mg之式I化合物溶於1 mL HPBCD溶液中
式I化合物於PEG 400及水(3:1)中	a. 向式I化合物中添加PEG400 (1 mg/ml需要總體積之75%)且渦旋或超音處理直至溶解。 b. 旋轉的同時緩慢添加水(1 mg/ml需要總體積之25%)且渦旋或超音處理直至充分混合
3 mg/ml式I化合物於5% HPBCD溶液中	a. 製備5% HPBCD溶液。 b. 將30 mg式I化合物溶於10 mL HPBCD溶液中
式I化合物(75 mg) 甘露醇(282 mg) EXPLOTAB® (22.8 mg)	a. 量取個別成分 b. 摻合並填裝膠囊。
式I化合物(25 mg) 甘露醇(332 mg) EXPLOTAB® (22.8 mg)	a. 量取個別成分 b. 摻合並填裝膠囊。
式I化合物(75 mg) 甘露醇(206 mg) EXPLOTAB® (22.8 mg) 檸檬酸(76 mg)	a. 量取個別成分 b. 摻合並填裝膠囊。
式I化合物(25 mg) 甘露醇(309 mg) EXPLOTAB® (22.8 mg) 檸檬酸(25 mg)	a. 量取個別成分 b. 摻合並填裝膠囊。
5 mg/ml式I化合物於5% HPBCD中	a. 製備5% HPBCD溶液。 b. 將5 mg式I化合物溶於1 mL HPBCD溶液中。
熱熔融造粒 PEG6000 (31%) 甘露醇(43.3%) EXPLOTAB® (12%) 式I化合物(50 mg)	1. 將PEG、甘露醇及式I化合物熔融。 2. 乾燥，過篩，且接著與殘餘甘露醇及EXPLOTAB®摻合。
熱熔融造粒 PEG6000 (18.8%) 甘露醇(61.2%) EXPLOTAB® (12%) 式I化合物(30 mg)	1. 將PEG、甘露醇及式I化合物熔融。 2. 乾燥，過篩，且接著與殘餘甘露醇及EXPLOTAB®摻合。
濕法造粒 式I化合物(75 mg) 甘露醇(226 mg) PVP (14 mg) EXPLOTAB® (35 mg)	1. 將PVP溶液、EXPLOTAB®、甘露醇及式I化合物造粒。 2. 乾燥，過篩，且接著與殘餘EXPLOTAB®及甘露醇摻合。

濕法造粒 式I化合物(25 mg) 甘露醇(276 mg) PVP (14 mg) EXPLATAB® (35 mg)	1. 將PVP溶液、EXPLATAB®、甘露醇及式I化合物造粒。 2. 乾燥，過篩，且接著與殘餘EXPLATAB®及甘露醇摻合。
將式I化合物微粉化 式I化合物(75 mg) 甘露醇(282 mg) EXPLATAB® (22.8 mg)	1. 使用噴射研磨法製備微粉化之式I化合物。 2. 量取個別成分，摻合並填裝膠囊。
將式I化合物微粉化 式I化合物(25 mg) 甘露醇(332 mg) EXPLATAB® (22.8 mg)	1. 使用噴射研磨法製備微粉化之式I化合物。 2. 量取個別成分，摻合並填裝膠囊。
液體填裝 式I化合物(50 mg) GELUCIRE® 44/14 (470 mg)	1. 將GELUCIRE®加熱直至成液態。 2. 將式I化合物分散於GELUCIRE®中。 3. 溫熱的同時，將懸浮液分裝於膠囊中。
3 mg/ml式I化合物於5% HPBCD溶液中	1. 製備5% HPBCD溶液。 2. 將30 mg式I化合物溶於10 mL HPBCD溶液中
18 mg/ml式I化合物於 GELUCIRE®中	1. 將GELUCIRE®加熱直至成液態。 2. 將式I化合物分散於GELUCIRE®中。 3. 溫熱的同時，將懸浮液分裝於膠囊中。
75% GELUCIRE® 44/14 25% PEG6000	1. 將GELUCIRE®及PEG6000分開加熱直至成液態。 2. 將此兩者組合且接著將式I化合物分散於混合物中。 3. 溫熱的同時，將懸浮液分裝於膠囊中。
式I化合物(70 mg) 甘露醇(275.5 mg) EXPLATAB® (22.8 mg) PLURONIC® F68 (11.4 mg)	1. 藉由幾何稀釋法將式I化合物與粉末組分摻合。 2. 將經摻合粉末分裝於膠囊中。
式I化合物(164 mg/ml)於 GELUCIRE®中： 式I化合物(100 mg) GELUCIRE® 44/14 (0.7 mL)	1. 將GELUCIRE®加熱直至成液體。 2. 將式I化合物分散於GELUCIRE®中。 3. 溫熱的同時，將懸浮液分裝於膠囊中。
GELUCIRE®熱熔融 式I化合物(60 mg) GELUCIRE® 44/14 (37.5 mg) PEG 6000 (112.5 mg) 聚矽氧二氧化物(10 mg) 甘露醇(117.5 mg) EXPLATAB® (37.5 mg)	1. 將GELUCIRE®與式I化合物以液體混合以形成懸浮液。 2. 將PEG 6000與甘露醇一起熔融且接著與懸浮液混合。 3. 乾燥，過篩，且接著與殘餘甘露醇及EXPLATAB®摻合。
式I化合物(150 mg/ml)於 GELUCIRE®中： 式I化合物(63 mg) GELUCIRE® 44/14 (0.5 mL)	1. 將GELUCIRE®加熱直至成液體。 2. 將式I化合物分散於GELUCIRE®中。 3. 溫熱的同時，將懸浮液分裝於膠囊中。

式I化合物(125 mg/ml)於中 GELUCIRE®中： 式I化合物(55 mg) GELUCIRE® 44/14 (0.5 mL)	1. 將GELUCIRE®加熱直至成液體。 2. 將式I化合物分散於GELUCIRE®中。 3. 溫熱的同時，將懸浮液分裝於膠囊中。
式I化合物(70 mg) HPBCD (140 mg) 甘露醇(119 mg) EXPLOTAB® (21 mg)	1. 將式I化合物與HPBCD混合。 2. 凍乾
凍乾物質(110 mg) 式I化合物(10 mg) HPBCD (100 mg) 用水將物質復水為5 mg/ml	1. 製備5% HPBCD溶液。 2. 將5 mg式I化合物溶於1 mL 5% HPBCD溶液中。 3. 將溶液冷凍並凍乾隔夜。
凍乾物質(60 mg) 式I化合物(10 mg) HPBCD (50 mg) 用水將物質復水為5 mg/ml	1. 製備5% HPBCD溶液。 2. 將10 mg式I化合物溶於1 mL 5% HPBCD溶液中。 3. 將溶液冷凍並凍乾隔夜。

提供上述實例以對一般技術者提供如何製備及使用所主張之實施例之全部揭示內容及說明，且不希望限制本文中所示之內容之範疇。對於熟習此項技術者顯而易見的修改意欲涵蓋於以下申請專利範圍之範疇內。本說明書中所引用之全部公開案、專利及專利申請案係以引用的方式併入本文中，其引用程度如同各該公開案、專利或專利申請案經具體且單獨指示以引用的方式併入本文中一般。

【圖式簡單說明】

圖1展示N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-N'-{4-[7-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基]苯基}脲對小鼠異種移植模型(在該模型中在小鼠中植入FLT3依賴性人類白血病細胞株MV4-11)中之腫瘤生長的影響。

圖2描繪1 mg/kg或0.1 mg/kg劑量之N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-N'-{4-[7-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基]苯基}脲在小鼠中及平均約0.15 mg/kg劑量

之N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-N'-{4-[7-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基]苯基}脲在人類中之血漿濃度相對於時間的關係。

圖3描繪依據多次給藥方案(第一劑量在第1日開始時給予且第二劑量在第8日給予)，N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-N'-{4-[7-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基]苯基}脲在人類中之血漿濃度相對於時間的關係。

圖4描繪12 mg群組及18 mg群組中之各患者之N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-N'-{4-[7-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基]苯基}脲之血漿濃度相對於時間的關係。

圖5描繪在第1日(圖5A)及在第8日(圖5B)，人類曝露於N-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-N'-{4-[7-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基]苯基}脲的劑量反應(AUC)。

五、中文發明摘要：

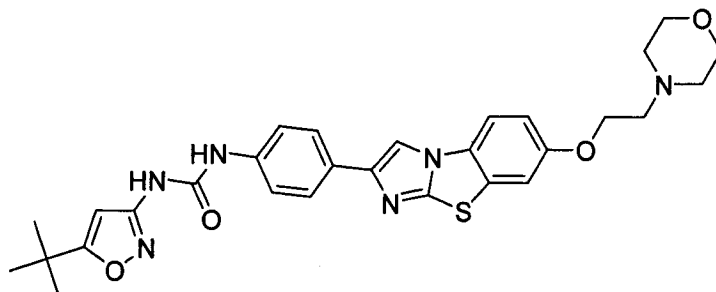
本文中提供對人類患者施用 *N*-(5-第三丁基-異噁唑-3-基)-*N'*-(4-[7-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)咪唑并[2,1-*b*][1,3]苯并噻唑-2-基]苯基}脲或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之方法。特定而言，本文中提供給藥劑量、給藥時程或給藥方案。此外，提供醫藥調配物。亦提供治療人類之增生性疾病或 FLT-3 介導疾病之方法。

六、英文發明摘要：

Provided herein are methods of administering *N*-(5-*tert*-butyl-isoxazol-3-yl)-*N'*-(4-[7-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzothiazol-2-yl]phenyl}urea, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, to human patients. Specifically, dosing, dosing schedules or dosing regimens are provided herein. Further, pharmaceutical formulations are provided. Methods of treating proliferative diseases or FLT-3 mediated diseases in humans are also provided.

十、申請專利範圍：

1. 一種治療哺乳動物之增生性疾病的方法，該方法包含將治療有效量之式I化合物：



(I)

- 或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物施用至患有或懷疑患有增生性疾病之哺乳動物，其中該治療有效量為每日至少12毫克。
2. 如請求項1之方法，其中該治療有效量為每日約40毫克至450毫克。
 3. 如請求項1或2之方法，其中該化合物係間歇施用。
 4. 如請求項1或2之方法，其中該化合物係連續施用。
 5. 如請求項4之方法，其中該治療有效量為每日約200毫克。
 6. 一種治療哺乳動物之增生性疾病的方法，該方法包含將治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物施用至患有或懷疑患有增生性疾病之哺乳動物，其中該治療有效量為約0.1至約10毫克/公斤/日。
 7. 一種治療哺乳動物之增生性疾病的方法，該方法包含將治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物施用至患有或懷疑患有增生性疾病之哺乳動物，其

中該施用量足以提供該化合物約0.005至0.10 μM 之穩態血漿濃度。

8. 一種治療哺乳動物之增生性疾病的方法，該方法包含將治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物施用至患有或懷疑患有增生性疾病之哺乳動物，其中該施用量足以提供該化合物約0.005至0.10 μM 之峰值血漿濃度。
9. 如請求項1至8中任一項之方法，其中該溶劑合物為甲醇溶劑合物。
10. 如請求項1至9中任一項之方法，其中該增生性疾病為癌症。
11. 如請求項10之方法，其中該癌症為白血病。
12. 如請求項11之方法，其中該白血病為急性白血病。
13. 如請求項12之方法，其中該白血病為急性髓母細胞性白血病。
14. 如請求項12之方法，其中該白血病為前髓細胞性白血病。
15. 如請求項12之方法，其中該白血病為急性淋巴母細胞性白血病。
16. 如請求項11至15中任一項之方法，其中該白血病呈費城陽性(Philadelphia positive)。
17. 如請求項11至16中任一項之方法，其中該白血病可復發或難治。
18. 如請求項11至17中任一項之方法，其中該白血病為抗藥

性白血病。

19. 如請求項18之方法，其中該抗藥性白血病對FLT3激酶抑制劑具抗性。
20. 如請求項18之方法，其中該抗藥性白血病對以下藥劑具抗性：PKC 412、MLN 578、CEP-701、CT 53518、CT-53608、CT-52923、D-64406、D-65476、AGL-2033、AG1295、AG1296、KN-1022、PKC-412、SU5416、SU5614、SU11248、L-00021649或CHIR-258。
21. 如請求項18至20中任一項之方法，其中該患有抗藥性白血病之哺乳動物具有組成性活化FLT3突變體。
22. 如請求項1至21中任一項之方法，其進一步包含將治療有效量之第二治療劑施用至該個體。
23. 如請求項22之方法，其中該第二治療劑為抗癌劑。
24. 如請求項23之方法，其中該抗癌劑係選自由以下各藥劑組成之群：阿黴素(adriamycin)、白消安(busulfan)、阿糖胞苷(cytarabine)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、地塞米松(dexamethasone)、氟達拉濱(fludarabine)、氟尿嘧啶(flourouracil)、羥基脲(hydroxyurea)、干擾素、奧利默森(oblimersen)、鉑衍生物、紫杉酚(taxol)、拓朴替康(topotecan)及長春新鹼(vincristine)。
25. 如請求項23之方法，其中該抗癌劑為選自由以下各藥劑組成之群之FLT3激酶抑制劑：PKC 412、MLN 578、CEP-701、CT 53518、CT-53608、CT-52923、D-64406、D-65476、AGL-2033、AG1295、AG1296、KN-1022、

PKC-412、SU5416、SU5614、SU11248、L-00021649及CHIR-258。

26. 如請求項1至25中任一項之方法，其進一步包含判定存在組成性活化FLT3突變體之診斷步驟。
27. 如請求項10之方法，其中該癌症為實體腫瘤。
28. 如請求項10之方法，其中該癌症為膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、CNS癌症、結腸癌、食道癌、頭頸癌、肝癌、肺癌、鼻咽癌、神經內分泌癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、腎癌、唾液腺癌、小細胞肺癌、皮膚癌、胃癌、睪丸癌、甲狀腺癌、子宮癌或血液科惡性疾病。
29. 如請求項1至28中任一項之方法，其中該施用為經口施用。
30. 如請求項1至28中任一項之方法，其中該施用為非經腸施用。
31. 如請求項1至28中任一項之方法，其中該施用為靜脈內施用。
32. 如請求項1之方法，其中該劑量為每日12毫克、約18毫克、約27毫克、約40毫克、約60毫克、約90毫克、約135毫克、約200毫克或約450毫克。
33. 如請求項1至32中任一項之方法，其中該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物每日施用一次歷時一週、兩週或三週。
34. 如請求項33之方法，其中該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物每日施用一次歷時十四天。

35. 如請求項33或34之方法，其中該施用之後為停藥期，在該停藥期期間不施用式I化合物。
36. 如請求項35之方法，其中該停藥期為一天、兩天、三天、四天、五天、六天或七天；兩週、三週或四週。
37. 如請求項1至36中任一項之方法，其中該哺乳動物在施用式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物之前尚未經針對該增生性疾病之抗癌療法治療。
38. 如請求項1至36中任一項之方法，其中該哺乳動物在施用式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物之前已經針對該增生性疾病之抗癌療法治療。
39. 一種醫藥組合物，其包含式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及一或多種選自由以下各藥劑組成之群之醫藥學上可接受之載劑：羥丙基- β -環糊精、甘露醇、羥基乙酸澱粉鈉、檸檬酸、PEG400、PEG6000、聚乙烯吡咯啉酮、月桂醯聚氧甘油酯、氧化乙烯與氧化丙烯之嵌段共聚物、聚矽氧二氧化物及水。
40. 如請求項39之醫藥組合物，其中該醫藥學上可接受之載劑為月桂醯聚氧甘油酯。
41. 如請求項39之醫藥組合物，其中該醫藥學上可接受之載劑為羥丙基- β -環糊精。
42. 如請求項41之醫藥組合物，其中該醫藥組合物為散劑。
43. 如請求項39至42中任一項之醫藥組合物，其中該組合物係調配為膠囊。
44. 如請求項39至43中任一項之醫藥組合物，其中該化合物

為二鹽酸鹽。

45. 如請求項39至44中任一項之醫藥組合物，其中該組合物經調配以供單一劑量施用。

46. 如請求項39至45中任一項之醫藥組合物，其中該組合物經調配以供經口施用。

十一、圖式：

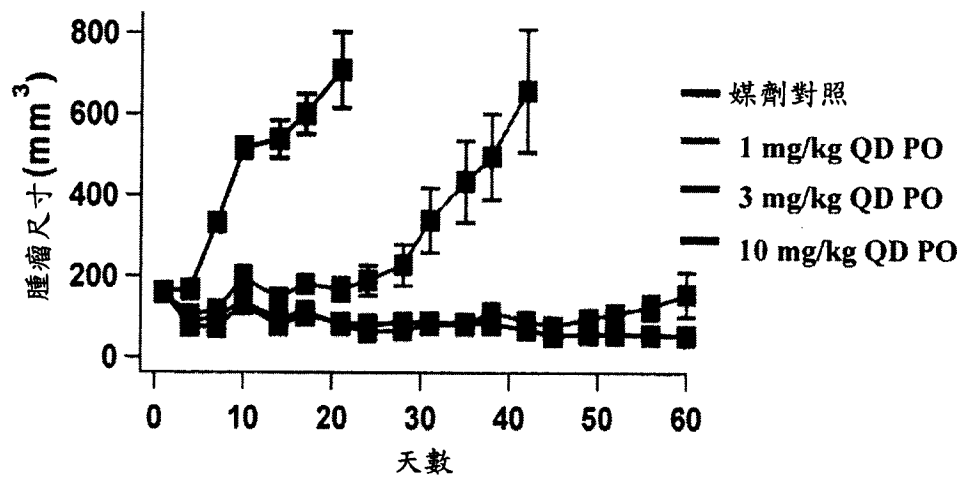


圖 1

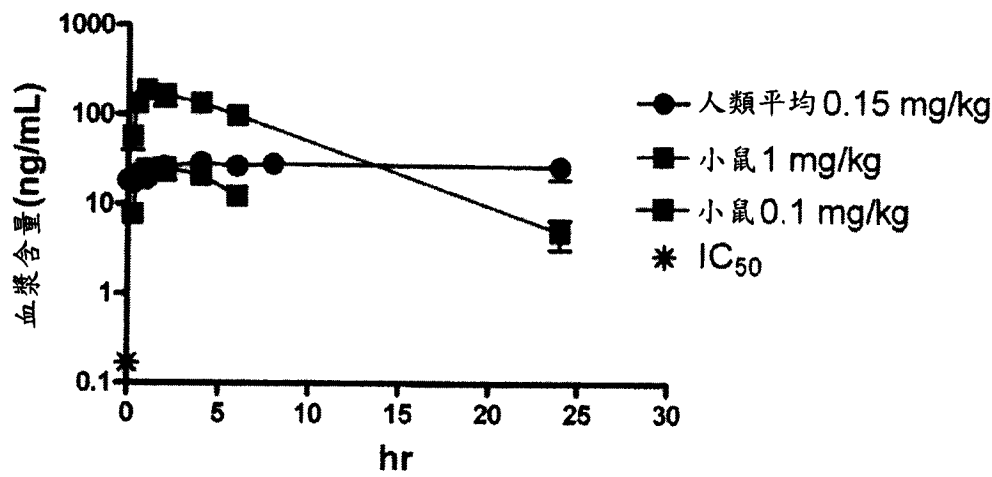


圖 2

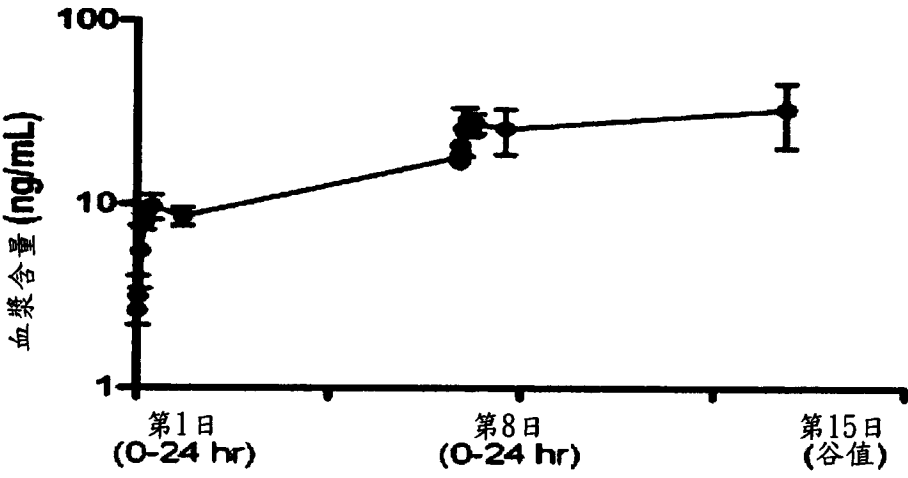


圖3

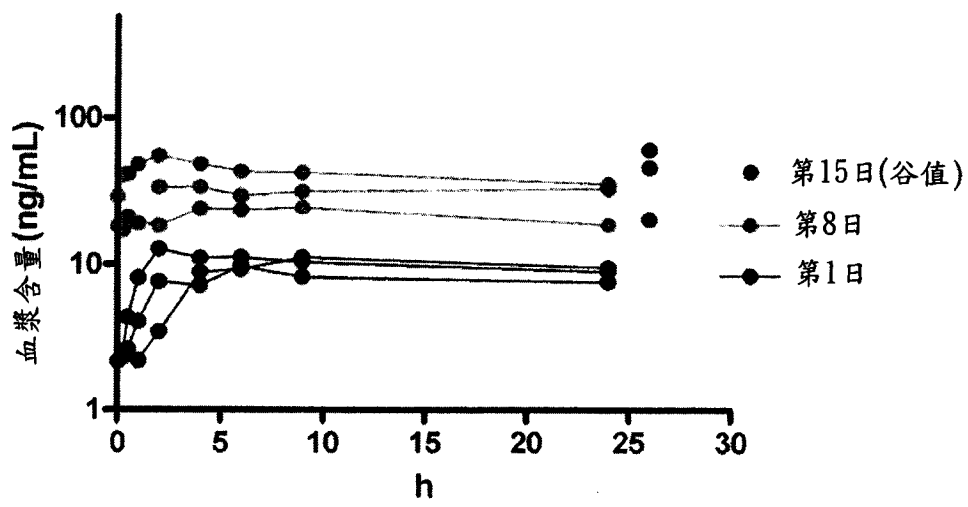


圖 4A

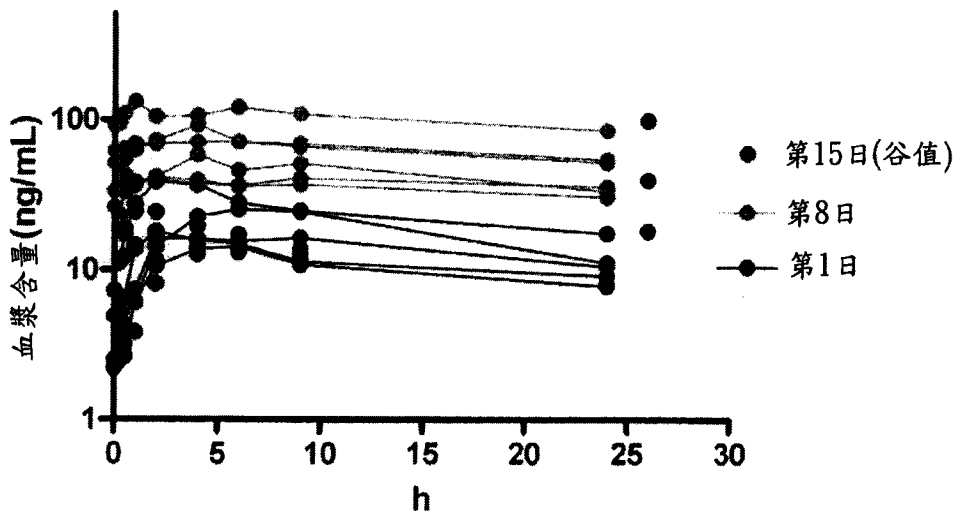


圖 4B

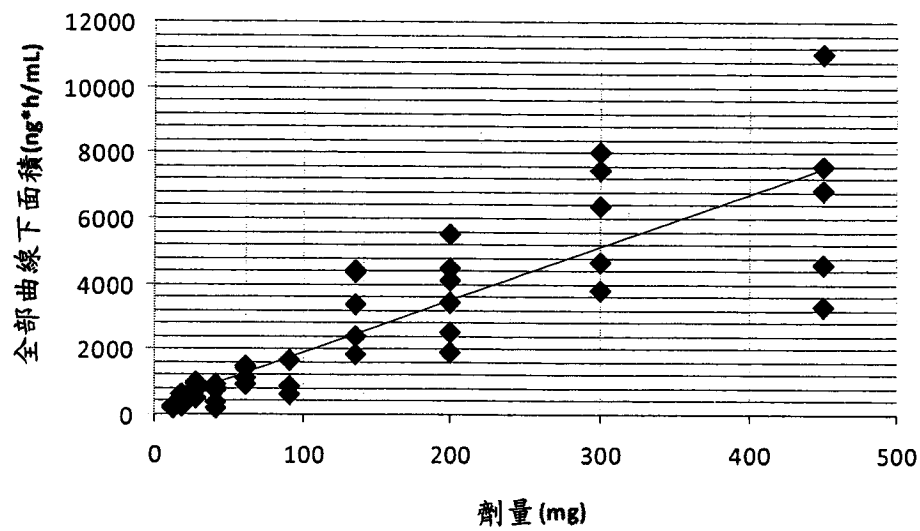


圖 5A

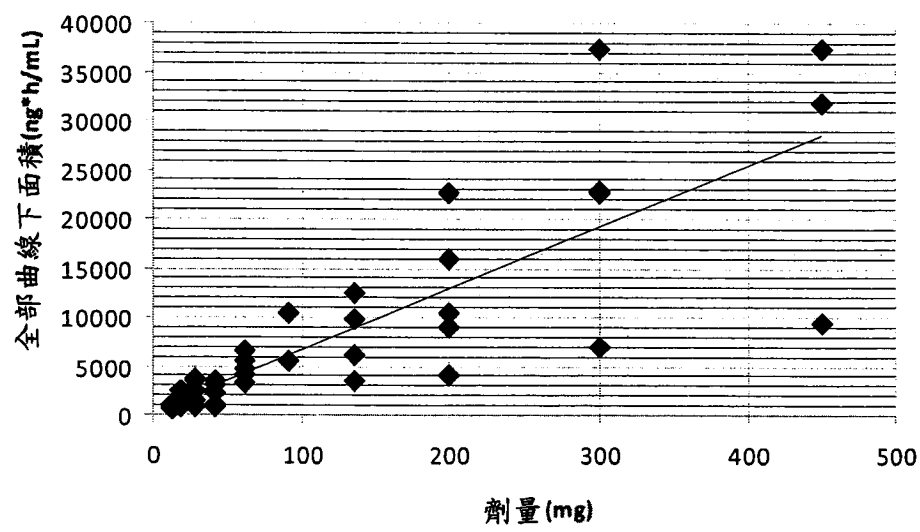


圖 5B

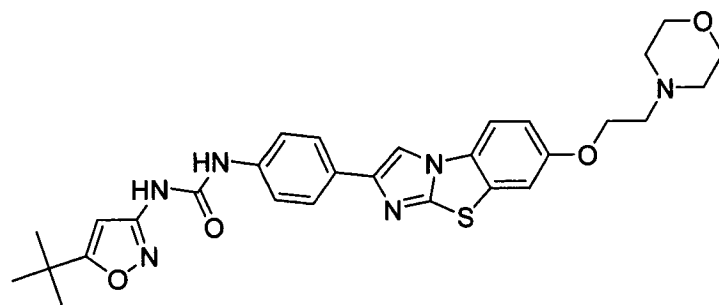
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)