

發明專利說明書 公告本

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：97115955

※申請日期：97 年 04 月 30 日

※IPC 分類：

A61K^{31/352} (2006.01,C07D^{311/92} (2006.01,A61P^{35/00} (2006.01,

一、發明名稱：

(中) 苯醌化合物的羥基磺酸鹽及其用途

(英) Hydroxy sulfonate of quinone compounds and their uses

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 亞闊股份有限公司

(英) ARQULE, INC.

代表人：(中) 1. 傑 傑柯柏斯

(英) 1. JACOBS, J. DAVID

地 址：(中) 美國麻州窩本統轄路 19 號

(英) 19 Presidential Way, Woburn, MA 01801, U.S.A.

國籍：(中英) 美國 U.S.A.

三、發明人：(共 5 人)

1. 姓 名：(中) 裘迪特 巴堤斯

(英) BARTIS, JUDIT

國 籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

2. 姓 名：(中) 艾瑞卡 沃科瓦

(英) VOLCKOVA, ERIKA

國 籍：(中) 斯洛伐克共和國

(英) SLOVAK REPUBLIC

3. 姓 名：(中) 馬尼西 坦登

(英) TANDON, MANISH

國 籍：(中) 印度

(英) INDIA

4. 姓 名：(中) 戴德魯 羅伊

(英) LOWE, DIERDRE

國 籍：(中) 美國

九、發明說明

相關申請案之交互參照

本申請案主張 2007 年 4 月 30 日申請的美國臨時專利申請案 60/914,971 之利益，該專利申請案之內容以全文引用方式納入本文中。

【發明所屬之技術領域】

本發明提供 6-羥基-2,2-二甲基-5-酮基-3,4,5,6-四氫-2H-苯並(h)吡啶-6-磺酸鈉，及其合成和在癌治療之用途。

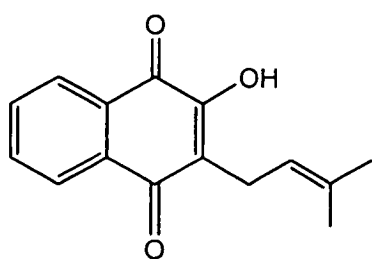
【先前技術】

苯醌類為衍生自苯或多環烴類例如萘、蒽、等等之芳族二酮基化合物的族群。它們根據環系統被分類為苯醌類、萘醌類、蒽醌類、等等。苯醌類以大量及不同族群之天然產物發現於所有主要族群之生物中。苯醌類具有各種醫藥及工業用途。

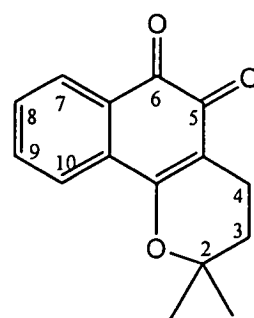
多數抗癌藥為苯醌類（蒽環類（anthracycline）衍生物、米托蒽醌（mitoxantrone）、放線菌素（actinomycin））、類醌衍生物（喹諾酮類、染料木黃素（genistein）、貝釐環素（bactracyclin）、或可藉由活體內氧化作用容易地轉化成苯醌類之藥物例如依托泊苷（etoposide）（Gantchev 等人（1997）Biochem. Biophys. Res. Comm. 237：24-27）。苯醌類現廣泛地用作抗癌、抗菌及抗瘡藥、

以及殺真菌劑。當國際癌學會公告一項其中篩選 1500 種合成及天然苯酮類之抗癌活性的報告時，超過在二十年以前揭示苯酮類之抗腫瘤活性（Driscoll 等人（1974）*Cancer Chemot. Reports* 4：1-362）。

例如， β -拉杷醌（lapachone）（3,4-二氫-2,2-二甲基-2H-萘並〔1,2-b〕吡喃-5,6-二酮）為一種衍生自拉帕酚（lapachol）（萘醌）之苯醌。拉帕酚可從紫檀（lapacho）樹（褐色鐘花樹（*Tabebuia avellanedae*）），梓科成員（紫葳科）單離。拉帕酚（lapachol）及 β -拉杷醌（lapachone）（具有編號）具有下列化學結構：



拉帕酚(lapachol)



β -拉杷醌(lapachone)

β -拉杷醌（lapachone）以及其中間物、衍生物及其類似物係描述於 Li, C.J.等人，（1993）*J. Biol. Chem.*，268（30）：22463-22468 中。作為單一藥劑， β -拉杷醌（lapachone）已證明在典型 1-10 μ M 範圍之濃度（ IC_{50} ）的抵抗人類癌細胞株之顯著抗癌活性。在得自患有骨髓性白血病（Planchon 等人，（1996）*Cancer Res.*，55：3706-3711）、前列腺（Li, C.J., 等人，（1995）*Cancer Res.*，55：3712-3715）、惡性神經膠瘤（Weller, M.等人

， (1997) *Int. J. Cancer* , 73 : 707-714) 、 肝 癌 (Lai, C.C. , 等 人 , (1998) *Histol Histopathol* , 13 : 89-97) 、 結 腸 (Huang, L. , 等 人 , (1999) *Mol Med* , 5 , : 711-720) 、 乳 房 (Wuertzberger, S.M. , 等 人 , (1998) *Cancer Res.* , 58 : 1876) 、 卵 巢 (Li, C.J.等 人 , (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* , 96 (23) : 13369- 13374) , 胰 臟 (Li, Y. , 等 人 , (2000) *Mol Med* , 6 : 1008-1015 ; Li, Y. , (1999) *Mol Med* , 5 : 232-239) 、 及 多 種 性 骨 髓 瘤 細 胞 株 , 包 括 抗 藥 株 (Li, Y. , (2000) *Mol Med* , 6 : 1008-1015) 之 病 人 的 轉 化 細 胞 株 已 證 明 細 胞 毒 素 。 在 正 常 或 增 生 人 類 PBMC 上 沒 有 觀 察 到 胞 毒 素 效 果 (Li, Y. , (2000) *Mol Med*, 6 : 1008-1015) 。

β -拉 杷 醌 (lapachone) 藉 由 活 化 DNA 損 害 反 應 / 檢 查 點 路 徑 而 顯 現 作 用 (work) , 其 可 包 括 檢 查 點 分 子 (例 如 E2F1) 的 不 受 DNA 的 損 害 及 細 胞 周 期 階 段 的 支 配 之 非 預 定 (unscheduled) 表 現 。 幾 種 研 究 已 顯 示 β -拉 杷 醌 在 得 自 各 種 組 織 的 癌 細 胞 中 活 化 檢 查 點 路 徑 及 誘 發 細 胞 死 亡 而 不 引 起 得 自 這 些 組 織 的 正 常 細 胞 之 死 亡 (美 國 專 利 申 請 案 公 開 號 2002/0169135 , 以 引 用 方 式 納 入 本 文 中) 。 在 具 有 其 原 調 節 機 制 之 正 常 細 胞 中 , 該 類 檢 查 點 分 子 的 表 現 導 致 瞬 間 表 現 圖 案 及 造 成 小 的 結 果 。 對 照 之 下 , 癌 及 癌 前 細 胞 具 有 缺 陷 機 制 。 藥 物 誘 發 之 檢 查 點 分 子 (例 如 E2F1) 的 提 高 在 這 些 不 調 節 的 細 胞 中 可 導 致 選 擇 性 細 胞 死 亡 。

除 了 β -拉 杷 醌 (lapachone) , 許 多 具 有 抗 增 生 性 質

的 β -拉杷醌類似物已揭示於該技藝中，例如該等 PCT 國際申請案 PCT/US93/07878 (WO94/04145) (其以引用方式納入本文中) 及美國專利號 6,245,807 (以引用方式納入本文中) 中所揭述者，其中各種取代基可連接在 β -拉杷醌化合物之 3-及 4-位置。PCT 國際申請案 PCT/US00/10169 (WO 00/61142) (以引用方式納入本文中) 揭示 β -拉杷醌，其在 3-位置可具有各種取代基且代替連接在 2-位置之甲基團。美國專利號 5,763,625、5,824,700、及 5,969,163，其各以引用方式納入本文中，揭示在 2-、3-及 4-位置具有各種取代基之類似物及衍生物。此外，許多的期刊報告在一或更多個下列位置具有取代基之 β -拉杷醌類似物及衍生物：2-、3-、8-及/或 9-位置，(參見，Sabba 等人，(1984) J Med Chem 27: 990-994 (在 2-、8-及 9-位置之取代基)；(Portela 及 Stoppani，(1996) Biochem Pharm 51: 275-283 (在 2-及 9-位置之取代基)；Goncalves 等人，(1998) 分子和生化寄生蟲學 (Molecular and Biochemical Parasitology) 1: 167-176 (在 2-及 3-位置之取代基))。

美國專利申請案公開號 2004/0266857 及 PCT 國際申請案 PCT/US2003/037219 (WO 04/045557) (以引用方式納入本文中) 揭示及幾種期刊報告描述在拉杷醌 (lapachone) 之“ α ”及“ β ”位置中具有含硫雜環之結構 (Kurokawa S，(1970) 日本化學協會學報 (Bulletin of The Chemical Society of Japan) 43: 1454-1459; Tapia，

RA 等人，(2000) 雜環 (Heterocycles) 53 (3) : 585-598; Tapia, RA 等人，(1997) 四面體快報 (Tetrahedron Letters) 38 (1) : 153-154; Chuang, CP 等人，(1996) 雜環 (Heterocycles) 40 (10) : 2215-2221; Suginome H 等人，(1993) 化學會誌，化學通訊 (Journal of the Chemical Society, Chemical Communications) 9 : 807-809; Tonholo J 等人，(1988) Journal of the Brazilian Chemical Society 9 (2) : 163-169; 及 Krapcho AP 等人，(1990) 藥物化學雜誌 (Journal of Medicinal Chemistry) 33 (9) : 2651-2655)。

而且，PCT 申請案 PCT/US06/20780 (以引用方式納入本文中) 揭示三環螺-氧硫雜環己二烯 (oxathiine) 萘醌衍生物、製造該衍生物之合成方法，及衍生物誘發癌或癌前細胞的細胞死亡及/或抑制增生之用途。本發明之萘醌衍生物係有關 β -拉杷醌 (lapachone)。WO 2006/128120 (以引用方式納入本文中) 揭示 β -拉杷醌之硫類似物和衍生物以及其使用方法。這些化合物可使用於治療或預防細胞增生性疾病之醫藥組成物中。

除了它們的抗癌用途，苯酮類也具有許多的其他醫學用途。類萜 (terpenoid)-型苯酮類也有效作為糖尿病之治療。美國專利號 5,674,900。另外的苯酮類可用於治療硬化及其他肝臟疾病。美國專利號 5,210,239 及 5,385,942。

氫苯醌胺類及苯醌胺類也有效用於治療許多的狀態，

包括脊髓損傷及頭部受傷。美國專利號 5,120,843。中樞神經系統退化性疾病，以及血管病可使用苯醌類例如艾地苯醌 (Idebenone) [2,3-二甲氧基-5-甲基-6-(10-羥癸基)-1,4-苯醌] 及利福黴素 (Rifamycin) 治療 (S. Mordente 等人 (1998) Chem. Res. Toxicol. 11: 54-63; Rao 等人 (1997) Free Radic. Biol. Med 22: 439-46; Cortelli 等人 (1997) J. Neurol. Sci. 148: 25-31; 及 Mahadik 等人 (1996) Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids 55: 45-54)。維生素 K 類似物，6-環-辛胺基-5,8-喹啉苯醌，顯示治療麻瘋及結核病之效力。(美國專利號 4,963,565)。氫苯醌也使用於治療膚色素沉著疾病。Clarys 等人 (1998) J. Dermatol. 25: 412-4。絲裂黴素 C-相關之藥物吡啶並苯醌 EO9 已經證明抵抗 HL-60 人類白血病細胞、H661 人類肺癌細胞、大鼠 Walker 腫瘤細胞及人類 HT29 結腸癌細胞之細胞殺死 (Begleiter 等人 (1997) Oncol. Res. 9: 371-82; 及 Bailey 等人 (1997) Br. J. Cancer 76: 1596-603)。

苯醌類例如蘆薈素 (蔥醌之 C-糖苷衍生物) 加速乙醇氧化及可使用於治療急性酒精中毒。(Chung 等人 (1996) Biochem. Pharmacol. 52: 1461-8 和 Nanji 等人 (1996) Toxicol. Appl. Pharmacol. 140: 101-7)。苯醌類辣椒素及樹膠脂毒素 (resiniferatoxin) 阻斷病毒複製、免疫調節及誘發各種發炎及生長調節基因所需要之核轉錄因子 NF- κ B 之活化 (Singh 等人 (1996) J. Immunol. 157:

4412-20)。抗逆轉錄病毒及抗原蟲萘醌類係描述於美國專利號 5,780,514 及 5,783,598 中。蔥醌類也有效作為輕瀉劑 (Ashraf 等人 (1994) Aliment. Pharmacol. Ther. 8 : 329-36 ; 及 Muller-Lissner (1993) Pharmacol. 47 (Suppl. 1) : 138-45)。

因為廣泛各種的其中苯醌類扮演重要角色的生物方法，所以發展各種包括疾病治療之用途的新穎苯醌類是有利。

然而，一個發展醫藥用途之包含苯醌類 (例如 β -拉杷醌 (lapachone) 或 β -拉杷醌類似物) 的醫藥調配物之障礙為許多苯醌化合物 (包括 β -拉杷醌化合物) 在醫藥上可接受的溶劑中之低溶解度。也有關於包含苯醌類之傳統調配物的藥物動力輪廓之缺點。

美國專利號 6,962,944 及 7,074,824 揭示醫藥組成物，其包含治療有效量的 β -拉杷醌 (lapachone)、或其衍生物或類似物及用於提高 β -拉杷醌在水溶液中的溶解度之醫藥上可接受的助溶載體分子，其可為水-助溶載體分子例如羥丙基- β -環糊精、或油基助溶載體分子。治療有效量的 β -拉杷醌、或其衍生物或類似物可在水溶液中與醫藥上可接受的助溶載體分子複合。

WO 2006/020719 揭示苯醌前藥組成物及使用該等前藥組成物之治療方法。本發明之苯醌化合物較佳地為萘醌化合物例如 β -拉杷醌 (lapachone) 或 β -拉杷醌類似物。苯醌前藥組成物顯示改良之溶解度、安定性、生物利用率

、及藥物動力性質，以及改良之活體內血漿半衰期。

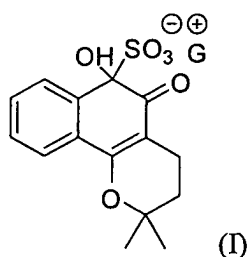
仍需要用於醫藥投予之苯醌化合物的改良調配物，其投予至個體是安全且容易生物利用的。

本文中所引用之參考文獻不被承認為是所主張的發明之先前技藝。

【發明內容】

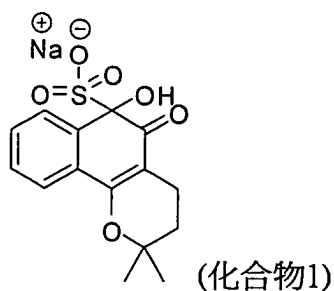
發明概述

本發明提供一種式 I 之化合物



或其醫藥上可接受的鹽及/或個別鏡像異構物/非鏡像異構物；其中 G 為陽離子。G 可為可為金屬陽離子，例如 H⁺、Na⁺、K⁺、Li⁺、和 Ca²⁺。或者，申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該 G 為 N⁺(R₁)₄，其中 R₁ 各自獨立地選自由 H、C₂-C₆ 直鏈烷基、C₃-C₆ 支鏈烷基、C₃-C₈ 環烷基、C₅-C₈ 環烯基、苯基、C₅-C₈ 芳基和苯甲基組成之群組。

在一體系中，式 I 之化合物為



或其醫藥上可接受的鹽及/或個別鏡像異構物/非鏡像異構物。

本發明也提供一種包含式 I 化合物之醫藥組成物。在一體系中，醫藥組成物進一步包含一種醫藥上可接受的助溶載體分子，例如環糊精、經取代之環糊精、 β -環糊精、或羟丙基- β -環糊精（HP β CD）。

本發明也提供一種治療細胞增生性疾病之方法。該方法包含將治療有效量的式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽、或其前藥或代謝物，與醫藥上可接受的載體組合投予至需要其之個體，其中治療該細胞增生性疾病。

該細胞增生性疾病為癌前狀態或癌，例如腺癌、鱗狀癌、肉瘤、淋巴瘤、多種性骨髓瘤、白血病、肺癌、結腸癌、乳癌、胰腺癌、攝護腺癌、急性白血病、慢性白血病、多發性黑色素瘤、卵巢癌、惡性神經膠瘤、平滑肌肉瘤、肝癌、或頭頸部癌。

式 I 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、或其前藥或代謝物可與第二種化學治療劑組合投予。

本發明也提供一種合成方法。該方法包含混合一種苯醌化合物、或其衍生物或類似物、及亞硫酸氫鹽試劑。該苯醌化合物可為鄰-苯醌化合物、四取代之鄰-苯醌化合物、或 β -拉杷醌（lapachone）、或其衍生物或類似物。如使用在本文中，亞硫酸氫鹽試劑為一種亞硫酸氫鹽在水溶液中之來源，其在水溶液中能夠產生 HSO_3^- 。亞硫酸氫鹽試劑可為偏亞硫酸氫鹽、亞硫酸氫鹽、或二硫亞磺酸鹽。

本發明另外提供一種藉由該方法製備之化合物。

本發明另外提供一種醫藥組成物，其包含治療有效量的 β -拉杷醌 (lapachone)、或其衍生物或類似物，及一種選自由偏亞硫酸氫鹽、亞硫酸氫鹽、及二硫亞磺酸鹽組成之群組的化學劑。醫藥組成物可進一步包含一種醫藥上可接受的助溶載體分子，例如 α 、 β 及 γ 環糊精、經取代之環糊精如磺酸丁基醚 (SBE)、 β -環糊精、或 HP β CD。

本發明也提供一種改良苯醌化合物的溶解度之方法，其包含混合一種苯醌化合物、或其衍生物或類似物、及一種亞硫酸氫鹽在水溶液中之來源的化學劑。該苯醌化合物可為鄰-苯醌化合物、四取代之鄰-苯醌化合物、 β -拉杷醌 (lapachone)、或其衍生物或類似物。

本發明提供一種醫藥組成物，其包含結晶粒子之形式的 β -拉杷醌 (lapachone)，其中 90% 的粒子具有 100 微米或更低，30 微米或更低，或 10 微米或更低的直徑。醫藥組成物可進一步包含一種粒子載體例如乳糖或甘露醇。醫藥組成物可進一步包含一種亞硫酸氫鹽試劑。該 β -拉杷醌組成物可用裝置例如 γ 輻射滅菌。

本發明提供一種治療哺乳動物腫瘤之套組。該套組包括包含 β -拉杷醌 (lapachone) 組成物之第一個容器、及包含亞硫酸氫鹽試劑之第二個容器。在一體系中， β -拉杷醌組成物包含結晶粒子之形式的 β -拉杷醌，其中 90% 的粒子具有 30 微米或更低，或 10 微米或更低的直徑。該 β -拉杷醌組成物可進一步包含一種粒子載體，例如乳糖或甘露

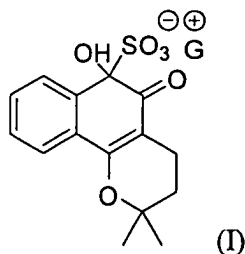
醇。在一體系中，亞硫酸氫鹽試劑係選自由偏亞硫酸氫鹽例如偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸氫鹽例如亞硫酸氫鈉、及二硫亞磺酸鹽組成之群組。

從包括不同實例的本文所提供之額外說明顯而易知本發明之其他特徵及優點。所提供之實例說明可使用於實施本發明之成分及方法。該等實例不限制所主張之發明。熟習該項技藝者根據本發明揭示可鑑定及使用其他可使用於實施本發明之成分和方法。

發明之詳細說明

I. 化合物

本發明提供一種式 I 之化合物

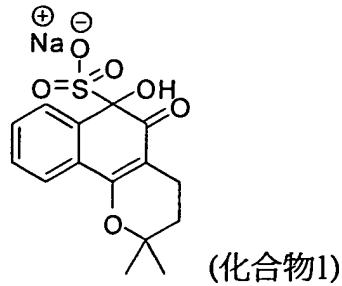


或其醫藥上可接受的鹽及/或個別鏡像異構物/非鏡像異構物；其中 G 為陽離子。

在一體系中，G 可為金屬陽離子。在另一體系中，G 可選自由 H⁺、Na⁺、K⁺、Li⁺、和 Ca²⁺組成之群組。

或者，G 可為 N⁺(R₁)₄，其中 R₁ 各自獨立地選自由 H、C₂-C₆ 直鏈烷基、C₃-C₆ 支鏈烷基、C₃-C₈ 環烷基、C₅-C₈ 環烯基、苯基、C₅-C₈ 芳基、及苯甲基組成之群組。

在一體系中，本發明之化合物為化合物 1：



或其醫藥上可接受的鹽及/或個別鏡像異構物/非鏡像異構物。

式 I 化合物或化合物 1 之純度可為 10%或更多，20%或更多，30%或更多，40%或更多，50%或更多，60%或更多，70%或更多，80%或更多，90%或更多，95%或更多，或 99%或更多。如使用在本文中，式 I 化合物或化合物 1 之純度係指 β -拉杷醌 (lapachone) 的羥基磺酸鹽在總 β -拉杷醌 (也就是， β -拉杷醌的羥基磺酸鹽及 β -拉杷醌) 之百分比。

式 I 之化合物或化合物 1 可單離成晶形、冷凍乾燥形式、或含水形式之固體。式 I 化合物或化合物 1 之晶形或冷凍乾燥形式可被重建 (reconstituted)。

式 I 之化合物或化合物 1 在某些條件 (包括稀釋在生理的 pH 中、或在人或其他哺乳動物的血漿中) 下可回復到 β -拉杷醌 (lapachone)。

II. 羥基磺酸鹽拉杷醌 (lapachone) 化合物的合成

本發明也提供一種合成方法。該方法包含混合苯醌化合物、或其衍生物或類似物，和亞硫酸氫鹽試劑。

該苯醌化合物可為一種鄰-苯醌化合物或四取代之鄰-

苯醌化合物。在一體系中，該苯醌化合物為 β -拉杷醌（lapachone）、或其衍生物或類似物。在另一體系中，該苯醌化合物為 β -拉杷醌。

亞硫酸氫鹽試劑為一種亞硫酸氫鹽在水溶液中之來源的化學劑，其在水溶液中能夠產生 HSO_3^- 。亞硫酸氫鹽試劑能夠將苯醌類轉化成如化合物 1 中之羥基磺酸鹽。該類亞硫酸氫鹽試劑可選自偏亞硫酸氫鹽、亞硫酸氫鹽、及二硫亞磺酸鹽組成之群組。特別地，該化學劑可為偏亞硫酸氫鈉、或亞硫酸氫鈉。偏亞硫酸氫鈉（ $\text{Na}_2\text{O}_5\text{S}_2$ ，CAS #7681-57-4）、亞硫酸氫鈉（ HNaO_3S ，CAS 7631-90-5）、及二硫亞磺酸鈉（ $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ，CAS # 7775-14-6）已使用於幾種 FDA 核准之 IV 可注射醫藥中。

在一體系中，亞硫酸氫鹽試劑能夠將苯醌化合物轉化成苯醌化合物之羥基磺酸鹽。所得苯醌化合物之羥基磺酸鹽比苯醌化合物更可溶。在某些條件下，該苯醌化合物之羥基磺酸鹽可回復到苯醌化合物。

在一體系中，製備本發明化合物之水溶液的 pH 為 7 或更低，6 或更低，5 或更低，4 或更低，或 3 或更低。

在一體系中， HSO_3^- 對 β -拉杷醌（lapachone）的莫耳比為 4 或更少，3 或更少，2 或更少，或 1 或更少。

在說明書整篇中，其中組成物被述為具有、包括、或包含特定成分，意欲組成物基本上也由所列成分組成或由所列成分組成。同樣地，其中方法或製法係如上所述具有、包括、或包含特定方法步驟，該等方法基本上也由所列

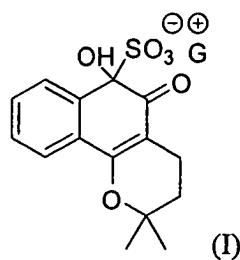
處理步驟組成或由所列處理步驟組成。進一步地，應了解步驟之順序或實施某些作用之順序是無關緊要的，只要本發明保持可操作。而且，可同時地進行二或更多步驟或作用。

本發明之合成方法可容忍廣泛的官能基，因此可使用各種經取代之起始原料。該等方法通常在或靠近整體方法的結束可提供所要最終化合物，雖然在某些例子中可能想要將化合物另外轉化至其醫藥上可接受的鹽、酯、或前藥。

本發明之化合物可以各種方法（其一些在該藝中為已知的）製備。通常，本發明之化合物可藉由使用熟習該項技術者已知或該技藝專家借助本文中之教示顯而易知的標準合成方法及步驟而從商業上可得之起始原料、文獻中已知的化合物，或從容易製備之中間物製備。製備有機分子及官能基轉變及處理之標準合成方法及步驟可得自相關科學文獻或得自該領域之標準教科書。雖然不限制於任何一種或幾種來源、經典例如 Smith, M. B.; March, J. March 高等有機化學 (March's Advanced Organic Chemistry)：反應、機制及結構，第 5 版；John Wiley & Sons：紐約，2001；及 Greene, T.W.; Wuts, P.G. M. 有機合成中的保護基 (Protective Groups in Organic Synthesis)，第 3 版；John Wiley & Sons：紐約，1999（以引用方式納入本文中）為熟習該項技術者已知的有機合成之有用且認可的參考教科書。下列合成方法之說明設計成說明而不是限制之

製備本發明化合物的一般步驟。

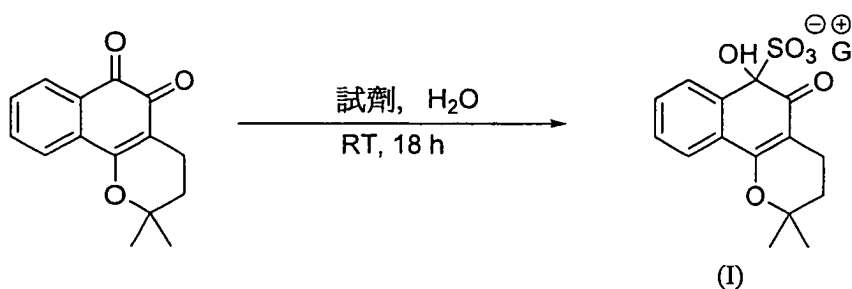
具有通式 (I) 之本發明化合物可根據下列流程從商業上可使用之起始原料或可使用文獻步驟製備之起始原料製備。這些流程顯示本發明代表性化合物之製備。



本發明也提供合成式 I 化合物之方法。在一體系中，本發明提供一種根據下列流程且顯示實例中之方案合成化合物之方法。

在一體系中，式 I 化合物可從 2,2-二甲基-2,3-二氫-2H-苯並(h)吡喃-5,6-二酮 (β-拉杷醌 (lapachone)) 及適當的中間物/商業試劑之反應製備。(流程 1)

(流程 1)



β-拉杷醌 (lapachone) 可藉由各類似於熟習該項技術者熟習的方法方便地製備。(參見，例如 美國專利號 6,458,974，β-拉杷醌之合成)。羥基磺酸鹽 (I) 可用親核亞硫酸氫鹽例如偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸氫鈉、二硫亞磺

酸鈉、偏亞硫酸氫鉀之來源（包括具有不同金屬及經取代之亞硫酸氫鹽）和未經取代之銨陽離子的試劑處理苯醌類特別是鄰-苯醌類方便地製備。

β -拉杷醌（lapachone）之粒徑在反應大鼠中對於化合物 1 的形成扮演重要角色。較小粒徑之 β -拉杷醌由於溶解 β -拉杷醌所需時間減少而造成與亞硫酸氫鹽反應較快速地發生。例如當包含大粒子（例如 90% 少於 400-500 微米）之 β -拉杷醌時，反應至完成花掉最少 18 小時。然而，當 β -拉杷醌被微粉化（例如 90% 的粒子低於 10 微米）時，轉化快速地發生（例如在約 1 分鐘內）。

本發明提供一種 β -拉杷醌（lapachone）組成物，其包含於具有小粒徑的結晶粒子之形式的 β -拉杷醌。在一體系中，90% 的粒子具有 200 微米或更低，100 微米或更低，30 微米或更低、或 10 微米或更低的直徑。 β -拉杷醌組成物可進一步包含一種粒子載體例如乳糖或甘露醇。 β -拉杷醌組成物可用方法例如 γ 輻射滅菌。

結晶 β -拉杷醌（lapachone）可使用該領域已知的各種方法，例如噴氣磨及球磨微粉化。結晶 β -拉杷醌的粒徑可使用該領域已知的裝置例如雷射繞射檢測器，例如 Mastersizer 2000（Malven Instruments）測量，（參見，例如 Kippax & Park，使用現代雷射繞射技術測量粒徑，<http://www.analytica-world.com/articles/print.php3?cmid=61205&language=e>）。

轉化率也視用於混合之能量的量而定。當使用高能量

（例如超音波能）時，不論粒徑，轉化在數分鐘內完全。

羥基磺酸鹽（I）可單離成結晶固體、冷凍乾燥之固體、或為溶液。以冷凍乾燥粉末獲得之羥基磺酸鹽（I）可溶解在水、DMSO、乙腈/水混合物（1：1至1：3）、等等中。

III. 醫藥組成物及調配物

本發明提供一種醫藥組成物，其包含本發明之化合物例如式 I 之化合物或化合物 1。在一體系中，本發明化合物的濃度在 0.0001 M 至 0.2 M、0.001 M 至 0.1 M、0.01 M 至 0.1 M、0.02 M 至 0.09 M、0.03 M 至 0.08 M、0.04 M 至 0.07 M、或 0.05 M 至 0.06 M 之範圍。

醫藥組成物可以許多形式提供給使用者。

在一體系中，醫藥組成物為一種滅菌溶液，其用一種靜脈內投予用可接受的液體進一步稀釋。醫藥組成物可包含一種抗氧化劑及共溶劑的組合物。醫藥組成物為了靜脈內投予可進一步包含一種葡萄糖溶液或葡萄糖和緩衝劑例如醋酸鈉緩衝劑的組合。醫藥組成物的 pH 可為從 3 至 6。在一體系中，pH 為 5。

抗氧化劑可為例如硫代硫酸鈉、四醋酸乙二胺（EDTA）、或丁基化羥基甲苯（BHT）。

本發明之醫藥組成物可進一步包含一種醫藥上可接受的助溶載體分子。助溶載體分子可為環糊精或經取代之環糊精。助溶載體分子也可為 β -環糊精、 γ -環糊精或 α -環糊

精。在一體系中，助溶載體分子為 HP β CD。在另一體系中，HP β CD 的濃度係在 0.1%至 20%、0.5%至 10%、1%至 6%、或 2%至 5%之範圍。

醫藥組成物也可包含聚乙二醇（PEG）或乙醇或二者。

在另一體系中，醫藥組成物於固體形式，其可用水或緩衝劑稀釋。醫藥組成物包含於結晶粒子之形式的 β -拉杷醌（lapachone），其中 90%的粒子具有 30 微米或更低，或 10 微米或更低的直徑，和亞硫酸氫鹽試劑。亞硫酸氫鹽試劑可選自由偏亞硫酸氫鹽例如偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸氫鹽例如亞硫酸氫鈉、及二硫亞磺酸鹽組成之群組。醫藥組成物可進一步包含一種粒子載體例如乳糖或甘露醇。或者，粒子載體可為亞硫酸氫鹽試劑。醫藥組成物可用方法例如 γ 輻射滅菌。

在一替代體系中，產物可為一種套組，其包含二個獨立的主要容器例如小瓶。在此例中二個各個小瓶將包含：

（1）和適當的賦形劑混合的微粉化或磨細固體之 β -拉杷醌（lapachone）及（2）一種包含試劑（其為亞硫酸氫鹽之來源）在緩衝劑中之溶液。 β -拉杷醌可藉由 γ 輻射或其他滅菌方法最後滅菌。亞硫酸氫鹽溶液可藉由過濾滅菌或蒸汽滅菌最後滅菌。化合物 1 係在投予之前藉由將亞硫酸氫鹽溶液加至包含 β -拉杷醌之小瓶中及混合數分鐘直到 β -拉杷醌完全地溶解且藉由亞硫酸氫鹽之來源轉化成化合物 1 而製備。

本發明提供一種用於治療哺乳動物腫瘤之套組。該套組包含：包含 β -拉杷醌 (lapachone) 組成物之第一個容器、及包含亞硫酸氫鹽試劑之第二個容器。

在一體系中， β -拉杷醌組成物包含於結晶粒子之形式的 β -拉杷醌 (lapachone)，其中 90% 的粒子具有 30 微米或更低、或 10 微米或更低的直徑。 β -拉杷醌組成物可進一步包含一種粒子載體，例如乳糖粒子或甘露醇粒子。

在一體系中，亞硫酸氫鹽試劑係選自由偏亞硫酸氫鹽例如偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸氫鹽例如亞硫酸氫鈉、及二硫亞磺酸鹽組成之群組。在一體系中，亞硫酸氫鹽試劑係在一種包含緩衝劑之溶液中。溶液可進一步包含一種抗氧化劑。

β -拉杷醌 (lapachone) 組成物及亞硫酸氫鹽試劑二者可被滅菌。 β -拉杷醌組成物可用 γ 輻射滅菌。在溶液中之亞硫酸氫鹽可用過濾滅菌或蒸汽滅菌滅菌。

在一體系中，套組進一步包含連接第一個容器及第二個容器之導管。導管可包含一閥。

套組可包含如何藉由混合 β -拉杷醌組成物及亞硫酸氫鹽試劑製造化合物 1、如何投予化合物 1 之指令。

所揭示化合物之“醫藥上可接受的鹽”或“鹽”為一種適合投予至個體之所揭示化合物的產物，其包含離子鍵，且典型地藉由反應所揭示化合物與一種酸或一種鹼製得。醫藥上可接受的鹽可包括（但不限制於）酸加成鹽類，包括鹽酸鹽類、氫溴酸鹽類、磷酸鹽類、硫酸鹽類、硫酸氫鹽

、烷基磺酸鹽類、芳基磺酸鹽類、醋酸鹽類、苯甲酸鹽類、檸檬酸鹽類、順丁烯二酸鹽類、反丁烯二酸鹽類、琥珀酸鹽類、乳酸鹽類、及酒石酸鹽類；鹼金屬陽離子例如 Na、K、Li、鹼土金屬鹽例如 Mg 或 Ca、或有機胺鹽。

“醫藥組成物”為一種於適合投予至個體之形式的包含所揭示化合物之調配物。

在一體系中，醫藥組成物於散裝或於單位劑型。單位劑型為任何各種形式，包括（例如）膠囊、IV 袋、錠劑、在氣霧吸入器（aerosol inhaler）上之單泵、或小瓶。活性成分（例如所揭示化合物或其鹽之調配物）於組成物的單位劑量中之量為有效量且根據所涉及治療而改變。熟習該項技術者應了解有時需要視病人的年齡及情況進行劑量之例行變化。劑量將也視投予之路徑而定。意欲各種路徑包括口服、肺、直腸、非腸道、經皮、皮下、靜脈內、肌內、腹膜內、鼻內、等等。用於本發明化合物之局部或經皮投予的劑型包括散劑、噴霧、軟膏、糊劑、乳霜、洗劑、凝膠、溶液、貼片及吸入劑。在一體系中，活性化合物係在滅菌條件下與醫藥上可接受的載體，及與任何需要的防腐劑、緩衝劑、或推進劑混合。

本發明也提供醫藥調配物，其包含一種與至少一種醫藥上可接受的賦形劑或載體合併之式 I 化合物。如使用在本文中，“醫藥上可接受的賦形劑”或“醫藥上可接受的載體”意欲包括任何及所有與醫藥投予相容的溶劑、分散介質、塗料、抗細菌及抗真菌劑、等滲及吸收延遲試劑、等

、硬脂酸等等。典型液體載體包括糖漿、花生油、橄欖油、水等等。同樣地，載體或稀釋劑可包括該技藝中已知的時間－延遲材料，例如甘油單硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯、單獨或與蠟、乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基丙烯酸甲酯或類似物一起。其他填充劑、賦形劑、香料、及其他添加劑例如該技藝中已知的也可包括在根據本發明之醫藥組成物中。

包含本發明活性化合物之醫藥組成物可以一般已知的方式，例如用習知混合、溶解、製粒、糖衣錠製造、磨細、乳化、包膠、截留、或冷凍乾燥方法製造。醫藥組成物可以習知方式使用一或更多種可醫藥上使用之有助於活性化合物加工成製劑的生理上可接受載體（包含賦形劑及/或輔助劑）調配。當然，適當調配物與所選擇之投予路徑有關。

本發明之化合物或醫藥組成物可以許多目前使用於化學療法治療的已知方法投予至個體。例如，爲了癌之治療，本發明之化合物可直接注入腫瘤內、注入血流或體腔內或口服攝取或用貼片透過皮膚施用。對於牛皮癬狀態之治療，全身性投予（例如口服投予），或局部投予至受影響皮膚的區域爲較佳投予路徑。所選擇之劑量應足以構成有效的治療但不高至引起不可接受之副作用。應在治療期間及在之後一段合理時間嚴密地監測疾病狀態（例如癌、牛皮癬、等等）之情形及病人之健康。

IV. 治療方法

如上所述，在某些條件下，例如與人血漿混合，式 I 之化合物可轉化回至 β -拉杷醌（lapachone），其具有抵抗各種人類癌細胞之顯著抗癌活性。

本發明也提供一種治療哺乳動物中細胞增生性疾病之方法，其包含將治療有效量的本發明之化合物例如式 I 之化合物投予至需要該治療之哺乳動物。本發明另外提供一種式 I 之化合物於製備有效治療細胞增生性疾病的藥物之用途。在一體系中，本發明提供哺乳動物中之癌或癌前狀態的治療，其包含將治療有效量的式 I 化合物投予至需要該治療之哺乳動物。該哺乳動物可為例如任何哺乳動物，例如人類、靈長類、小鼠、大鼠、狗、貓、母牛、馬、豬。例如，哺乳動物為人類。

治療有效量的式 I 化合物係使用於治療哺乳動物中細胞增生性疾病之方法中而不影響哺乳動物中的正常細胞。例如，治療有效量的式 I 化合物藉由在癌細胞中誘發細胞死亡而使用於治療哺乳動物中的癌而不影響哺乳動物中的正常細胞。細胞死亡可藉由細胞凋亡或壞死機制發生。在另一例子中，治療有效量的式 I 化合物之投予在異常增生細胞中誘發檢查點分子之持續（非暫時性）活性（例如含量之提高）而在正常細胞中不影響檢查點分子活性。例如，治療有效量的式 I 化合物之投予在異常增生細胞中誘發 E2F1 檢查點路徑之活化作用而不顯著影響正常細胞。在另一例子中，投予在癌細胞中誘發持續 E2F 路徑活性（例

如 E2F 含量之提高)而在正常細胞中不影響 E2F 路徑活性 (例如 E2F 含量)。測量 E2F 活性之誘發及 E2F 含量之提高的方法如 Li 等人, (2003) Proc Natl Acad Sci USA. 100 (5): 2674-8 中所顯示。在另一例子中,治療有效量的式 I 化合物之投予在異常增生細胞中誘發細胞死亡而在正常細胞中不誘發細胞死亡。

本發明也提供一種藉由將治療有效量的式 I 化合物投予至哺乳動物來防止哺乳動物細胞增生性疾病之方法。本發明也提供一種式 I 之化合物製備可使用於預防細胞增生性疾病之藥物的用途。在一體系中,本發明提供哺乳動物之癌的預防,包括將治療有效量的式 I 化合物投予至需要該治療之哺乳動物。

本發明化合物係以醫藥組成物之形式投予,例如如本文中所述。

如使用在本文中,“個體”可為任何的哺乳動物,例如人、靈長類、小鼠、大鼠、狗、貓、母牛、馬、豬、羊、山羊、駱駝。在一較佳觀點中,個體為人。

如使用在本文中,“需要其之個體”為具有細胞增生性疾病之個體、或相對於人口具有大量增加之發展細胞增生性疾病的風險之個體。在一觀點中,需要其之個體具有癌前狀態。在一較佳觀點中,需要其之個體患有癌。

如使用在本文中,術語“細胞增生性疾病”係指其中細胞之非調節及/或異常生長可導致不想要的狀態或疾病之發展的狀態,其可為癌或非癌,例如牛皮癬狀態)。如使

用在本文中，術語“牛皮癬狀態”係指包括角質形成細胞過度增生、發炎細胞浸潤、及細胞介素變化（alteration）之疾病。

在一體系中，該細胞增生性疾病為癌。如使用在本文中，術語“癌”包括固體腫瘤，例如肺、乳房、結腸、卵巢、攝護腺、惡性黑色素瘤、非黑色素皮膚癌、以及血液腫瘤及/或惡性腫瘤，例如兒童白血病及淋巴瘤、多種性骨髓瘤、Hodgkin's 疾病、淋巴球及皮膚起源之淋巴瘤、急性及慢性白血病例如急性淋巴細胞性、急性髓性或慢性粒細胞白血病、漿細胞瘤（plasma cell neoplasm）、淋巴樣腫瘤及 AIDS 相關之癌。

除了牛皮癬狀態，可使用本發明組成物治療之增生性疾病的類型為表皮及皮樣囊瘤（dermoid cyst）、脂肪瘤、腺瘤、微血管及血管瘤、淋巴管瘤、痣病灶、畸胎瘤、腎瘤、肌纖維瘤病、骨成形腫瘤、及其他發育不良腫塊（dysplastic mass）等等。在一體系中，增生性疾病包括發育不良（dysplasias）及類似之障礙。

如使用在本文中，“單一藥物治療（monotherapy）”係指單一活性或治療化合物投予至需要其之個體。較佳地，單一藥物治療將包括治療有效量的活性化合物之投予。例如，用本發明化合物、或其醫藥上可接受的鹽、前藥、代謝物、類似物或衍生物之一的癌單一藥物治療需要治療癌之個體。單一藥物治療可對照於合併用藥治療（combination therapy），其中投予多種活性化合物的組合

，較佳地與以治療有效量存在之組合物的各成分。在一觀點中，用本發明化合物之單一藥物治療在誘發所要生物作用上比合併用藥治療更有效。

如使用在本文中，“治療”描述爲了戰鬥疾病、狀態或障礙之管理及照料且包括投予本發明之化合物以減輕症狀或併發症、或除去疾病、狀態或障礙。如使用在本文中，“預防”描述爲了預防疾病、狀態、或障礙之症狀或併發症的開始而投予本發明化合物。

在一觀點中，治療癌導致腫瘤大小的減少。在另一觀點中，治療癌導致腫瘤體積的減少。在另一觀點中，治療癌導致腫瘤數目減少。在另一觀點中，治療癌導致在其他組織或器官中距離原發腫瘤位置之轉移性病灶的數目之減少。在另一觀點中，與單獨接受載體之人口比較，治療癌導致治療個體之人口的平均存活時間之增加。在另一觀點中，與未治療個體的人口比較，治療癌導致治療個體之人口的平均存活時間之增加。在另一觀點中，與接受用不是本發明化合物、或其醫藥上可接受的鹽、前藥、代謝物、類似物或衍生物之藥的單一藥物治療（*monotherapy*）之人口比較，治療癌導致治療個體之人口的平均存活時間之增加。在另一觀點中，與單獨接受載體之人口比較，治療癌導致治療個體之人口的死亡率之減少。在另一觀點中，與未治療人口比較，治療癌導致治療個體之人口的死亡率之減少。在另一觀點中，與接受用不是本發明化合物、或其醫藥上可接受的鹽、前藥、代謝物、類似物或衍生物之

藥的單一藥物治療（monotherapy）之人口比較，治療癌導致治療個體之人口的死亡率之減少。在另一觀點中，治療癌導致腫瘤生長率的減少。在另一觀點中，治療癌導致腫瘤再生的減少。

在另一觀點中，治療或預防細胞增生性疾病導致細胞增生之速率的減少。在另一觀點中，治療或預防細胞增生性疾病導致增生細胞之比例的減少。在另一觀點中，治療或預防細胞增生性疾病導致細胞增生的面積或區域之大小的減少。在另一觀點中，治療或預防細胞增生性疾病導致具有異常外觀或形態的細胞之數目或比例的減少。

在額外的觀點中，本發明之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、代謝物、類似物或衍生物，可與化學治療劑組合投予。具有抗細胞增生性疾病活性之典型化學療法為熟習該項技術者已知的，且可發現於參考書目例如醫師桌上手冊（Physician's Desk Reference），第 59 版，Thomson PDR（2005）。例如，化學治療劑可為紫杉烷、芳香酶抑制劑、蒽環類（anthracycline）、微管標靶藥物、拓撲異構酶毒藥物、標靶單株或多株抗體、分子標靶或酵素之抑制劑（例如，激酶抑制劑）、或胞苷類似物藥物。在較佳觀點中，化學治療劑可為（但不限制於）他莫昔芬（tamoxifen）、雷洛昔芬（raloxifene）、阿那曲唑（anastrozole）、依西美坦（exemestane）、來曲唑（letrozole）、順鉑（cisplatin）、卡鉑（carboplatin）、TAXOL®（紫杉醇（paclitaxel））、環磷醯胺（

cyclophosphamide) 、洛伐他汀 (lovastatin) 、含羞草素 (minosine) 、GEMZAR[®] (吉西他濱 (gemcitabine) HCl) 、阿糖胞苷 (cytarabine (araC) 、5-氟尿嘧啶 (5-FU) 、甲氨蝶呤 (methotrexate) (MTX) 、TAXOTERE[®] (多西他賽 (docetaxel)) 、ZOLADEx[®] (戈舍瑞林 (goserelin)) 、長春新鹼、長春鹼、諾考達唑 (nocodazole) 、替尼泊苷 (teniposide) 、依托泊苷 (etoposide) 、埃博黴素 (epothilone) 、溫諾平 (navelbine) 、喜樹鹼 (camptothecin) 、柔紅黴素 (daunorubicin) 、更生黴素 (dactinomycin) 、米托蒽醌 (mitoxantrone) 、安吖啶 (amsacrine) 、阿黴素 (doxorubicin) (阿德力黴素 (adriamycin)) 、表阿黴素 (epirubicin) 、去甲氧基柔紅黴素 (idarubicin) 、或 GLEEVEC[®] (伊馬他尼 (imatinib)) 、IRESSA[®] (吉非替尼 (gefitinib)) 、TARCEVA[®] (埃羅替尼 (erlotinib)) 、NEXAVAR[®] (索拉非尼 (sorafenib)) 、SUTENT[®] (蘋果酸舒尼替尼 (sunitinib malate)) 、HERCEPTIN[®] (曲妥珠單抗 (trastuzumab)) 、RITUXAN[®] (利妥昔單抗 (rituximab)) 、ERBITUX[®] (西妥昔單抗 (cetuximab)) 、AVASTIN[®] (貝伐單抗 (bevacizumab)) 、或 http://www.cancer.org/docroot/cdg/cdg_0.asp 中所列之藥劑。在另一觀點中，化學治療劑可為細胞介素例如 G-CSF (粒細胞集落刺激因子) 。在另一觀點中， β -拉杷醌 (lapachone) 、或其醫藥上可接受的鹽、代謝物、類似物或

衍生物可與輻射治療組合投予。在另一觀點中， β -拉杷醌、或其醫藥上可接受的鹽、代謝物、類似物或衍生物可與標準化學療法組合例如（但不限制於）、CMF（環磷醯胺（cyclophosphamide）、甲氨蝶呤（methotrexate）及5-氟尿嘧啶）、CAF（環磷醯胺、阿德力黴素（adriamycin）及5-氟尿嘧啶）、AC（阿德力黴素（adriamycin）及環磷醯胺）、FEC（5-氟尿嘧啶、表阿黴素（epirubicin）、及環磷醯胺）、ACT或ATC（阿德力黴素（adriamycin）、環磷醯胺、及紫杉醇（paclitaxel））、或CMFP（環磷醯胺、甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶及莫潑尼松（prednisone））組合投予。化學治療劑之更多例子可發現於WO/2004/006849中。

【實施方式】

實例

實例提供於下以進一步說明本發明之不同特徵。實例也說明實施本發明之有效方法。這些實例不限制所主張之發明。

實例 1：亞硫酸氫鹽改良 β -拉杷醌（lapachone）在水溶液中的溶解度

製備於不同濃度之在水或 2.5% HP β CD 中的亞硫酸氫鹽之溶液及加入過量之 β -拉杷醌（lapachone）以獲得一種飽和溶液。這些溶液振盪 24 小時，透過 0.45 微米過濾

器過濾，及藉由 HPLC 分析 β -拉杷醌濃度。

平衡溶解度結果，有或沒有 HP β CD 存在下，說明於圖 1A 至 1C 中。亞硫酸氫鹽可提高 β -拉杷醌 (lapachone) 之平衡溶解度，視亞硫酸氫鹽的濃度而定。在水或在 2.5-5% 羥丙基環糊精中製備具有 3、6、9、12 及 15 毫克 / 毫升偏亞硫酸氫鈉或亞硫酸氫鈉之 β -拉杷醌的飽和溶液。 β -拉杷醌的溶解度與所加入之亞硫酸氫鹽的量成正比，直到它們到達分別的飽和濃度（參見圖 1C）。數據顯示亞硫酸氫鹽戲劇地改良 β -拉杷醌在水溶液中的溶解度。

實例 2：偏亞硫酸氫鈉將 β -拉杷醌 (lapachone) 轉化成 6-羥基-2,2-二甲基-5-酮基-3,4,5,6-四氫-2H-苯並 (h) 吡啶-6-磺酸鈉

NMR、FT-IR、及 UV-vis 光譜測定法指示新種類之形成，及 LC-MS 分析確定 β -拉杷醌 (lapachone) 的羥基磺酸鹽之存在。

新化合物之晶形已被單離且藉由單一結晶 XRD 分析，其確定呈鈉鹽的 6-羥基-2,2-二甲基-5-酮基-3,4,5,6-四氫-2H-苯並 (h) 吡啶-6-磺酸鹽之存在。（參見圖 2A 及 2B）。

實例 3：化合物 1 至 β -拉杷醌 (lapachone) 之轉化

在某些條件下，化合物 1，6-羥基-2,2-二甲基-5-酮基-3,4,5,6-四氫-2H-苯並 (h) 吡啶-6-磺酸鈉，回復到 β -

拉杷醌 (lapachone)。

不管 NMR、FT-IR、及 UV-vis 光譜測定法之結果，及調配物之 LC-MS、HPLC 分析顯示唯一存在之種類為 β -拉杷醌，即使調配物的顏色變淡，視所加入之亞硫酸氫鹽的量而定。該等結果指示化合物 1 在 HPLC 分析之樣品製備的條件下回復到 β -拉杷醌。

這些使用 UV-vis 光譜測定法的調配物之研究顯示稀釋至 20-100 μ M 濃度或更少，或增加至 6-7 或更高的 pH，併用稀釋將化合物 1 轉化回到 β -拉杷醌 (lapachone)。且在稀釋人血漿於 pH 7，唯一存在之種類為 β -拉杷醌。因此，化合物 1 在高 pH 之條件下或當與血漿混合時也回復到 β -拉杷醌。

實例 4：用偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸氫鈉、及二硫亞磺酸鈉製備 6-羥基-2,2-二甲基-5-酮基-3,4,5,6-四氫-2H-苯並()吡啶-6-磺酸鈉

視所加入之偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸氫鈉或二硫亞磺酸鈉的量而定可製備於不同濃度 (0.01-0.1 M) 之化合物。(參見圖 1C)

亞硫酸氫鹽類 (偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸氫鈉及二硫亞磺酸鈉) 於不同濃度之溶液係在水、醋酸鹽緩衝劑或乳酸鹽緩衝劑或 2.5% HP β CD 或該等的組合中製備和加入適當量的 β -拉杷醌 (lapachone) 以獲得 10-20 毫克/毫升濃度。將這些溶液搖動 18-24 小時及透過 0.45 微米過濾器過濾

。製備呈冷凍乾燥之固體且加入 2.5-5%甘露醇作為增積劑之相同調配物。

1. 具有在醋酸鹽緩衝劑中之 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 或 NaHSO_3 的 β -拉杷醌 (lapachone)

將 600 毫克的 β -拉杷醌 (lapachone) 加至 40 毫升之於 pH 5 包含 15 毫克/毫升 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 或 NaHSO_3 的 40 mM 醋酸鈉緩衝劑。在室溫下混合溶液 22.5 小時，及透過 0.45 微米 PVDF 過濾器過濾。

2. 具有在 5%HP β -CD 中之 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 或 NaHSO_3 的 β -拉杷醌 (lapachone)

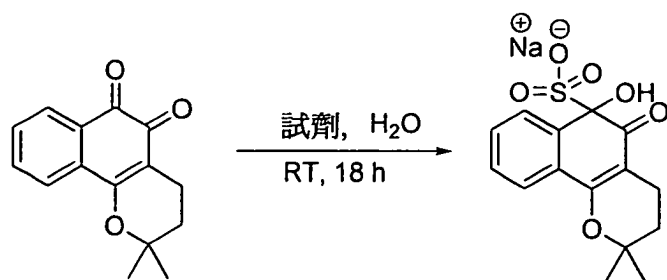
將 600 毫克的 β -拉杷醌 (lapachone) 加至 40 毫升之包含 15 毫克/毫升 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 或 NaHSO_3 的 5% (重量/體積) HP β -CD (羥丙基 β -環糊精)。在室溫下混合溶液 22.5 小時及透過 0.45 微米 PVDF 過濾器過濾。

3. 冷凍乾燥之具有 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 的 β -拉杷醌 (lapachone)

將 750 毫克的 β -拉杷醌 (lapachone) 加至 50 毫升的包含 20 毫克/毫升 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 及 5%甘露醇之水溶液。在室溫下混合溶液 18 小時，及透過 0.45 微米 PVDF 過濾器過濾及冷凍乾燥。冷凍乾燥之固體可用水或 5%葡萄糖重建。

實例 5：6-羥基-2,2-二甲基-5-酮基-3,4,5,6-四氫-2H-苯並

(h) 吡烯-6-磺酸鈉 (化合物 1) 的合成



試劑： $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 、或 NaHSO_3

步驟 A：

將 2,2-二甲基-2,3-二氫-2H-苯並(h)吡烯-5,6-二酮 (1.503 克, 6.2 毫莫耳) 加至偏亞硫酸氫鈉 (2.01 克, 10.5 毫莫耳) 的水溶液 (100 毫升) 中。在室溫下攪拌反應混合物 18 小時及然後在 4℃ 下儲存 72 小時。所要產物之黃色結晶分離出來。過濾上澄液, 及乾燥單離之結晶。使結晶進行單晶 X-射線繞射。該等結果顯示於圖 2A 中。在晶格中, 化合物以具有二個鈉分子及 8 分子之水的二聚物存在。

或者, 將 0.15M 氯化鈉及 0.04M 氯化鉀加至偏亞硫酸氫鈉或偏亞硫酸氫鉀的 124-310 mM 溶液 (20 毫升)。在室溫下攪拌反應混合物 1-10 小時, 在此時所要產物結晶出來。結晶在反應混合物中可維持懸浮液。也可藉由過濾單離該等結晶。

步驟 B：

將偏亞硫酸氫鈉 (0.34 克, 1.8 毫莫耳) 的水溶液 (5

毫升) 加至 2,2-二 甲 基 -2,3-二 氫 -2H-苯 並 (h) 吡 烯 -5,6-二 酮 (0.217 克 , 0.9 毫 莫 耳) 在 乙 腈 (5 毫 升) 中 的 溶 液 。 混 合 及 冷 凍 乾 燥 反 應 混 合 物 。 獲 得 呈 黃 橙 色 固 體 之 所 要 產 物 。 LCMS : m/z=323 (ESI-) 。 1D 及 2D NMR [300 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆) , 75 MHz ¹³C NMR (DMSO-d₆)] 參 見 表 A 及 B , 圖 2B 。

表 A : 6-羥基-2,2-二 甲 基 -5-酮基-3,4,5,6-四 氫 -2H-苯 並 (h) 吡 烯 -6-磺 酸 鈉 (I) 在 DMSO-d₆ 溶 劑 之 ¹H 化 學 位 移

位置	步驟 B		
	ppm	多重性 (J)	質子的#
1	-	-	-
2	-	-	-
3	-	-	-
4	-	-	-
5	-	-	-
6	7.6	m	1H
7	7.34	m	1H
8	7.34	m	1H
9	7.65	m	1H
10			
A	2.36, 2.48	m	1H, 1H
B	1.66, 1.81	m	1H, 1H
C			
D,D'	1.34, 1.39	s	3H, 3H
E	5.87	s 可交換	1H

表 B：6-羥基-2,2-二甲基-5-酮基-3,4,5,6-四氫-2H-苯並（h）吡啶
-6-磺酸鈉（I）之 ¹³C 化學位移及在 DMSO-d₆ 溶劑中之
¹H-¹³C HMBC 連通度

位置	步驟 B		HMBC 連通度		
	ppm	碳之類型	ppm(H 位置)		
1	90.70	Q	5.87(E)	7.65(9)	
2	196.18	Q	5.87(E)	2.36, 2.48(A)	
3	108.47	Q	2.36, 2.48(A)	1.66, 1.81(B)	
4	161.53	Q	2.36, 2.48(A)	7.6(6)	
5	129.14	Q	7.34(7)		
6	122.36	CH	7.34(8)		
7	127.8	CH	7.65(9)		
8	128.91	CH	7.6(6)		
9	128.54	CH	7.34(7)		
10	137.97	Q	7.6(6)	7.34(8)	
A	16.76	CH ₂	1.66, 1.81(B)		
B	31.89	CH ₂	2.36, 2.48(A)	1.34, 1.39(D,D')	
C	78.01	Q	2.36, 2.48(A)	1.66, 1.81(B)	1.34,1.39(D,D')
D,D'	25.99, 27.89	CH ₃	1.34, 1.39(D,D')		
E	-	OH			

步驟 C：

將 2,2-二甲基-2,3-二氫-2H-苯並（h）吡啶-5,6-二酮
（0.045 克，0.19 毫莫耳）加至偏亞硫酸氫鈉（0.045 克，
0.21 毫莫耳）的水溶液（3 毫升）。在室溫下攪拌反應混
合物 18 小時及過濾。形成所要產物且以水溶液儲存。爲
了 NMR 研究，反應係在 D₂O 中進行。LCMS：m/z=323（
ESI-）。1D NMR：[300 MHz ¹H NMR（D₂O）；75 MHz
¹³C NMR（D₂O）] 參見表 C 及 D；圖 2B。

步驟 D：

將 2,2-二甲基-2,3-二氫-2H-苯並(h)吡啶-5,6-二酮 (0.1031 克, 0.43 毫莫耳) 加至亞硫酸氫鈉 (0.1012 克, 0.97 毫莫耳) 的水溶液 (5 毫升)。在室溫下攪拌反應混合物直到全部的 2,2-二甲基-2,3-二氫-2H-苯並(h)吡啶-5,6-二酮已經溶解。冷凍乾燥反應混合物及獲得所要產物的黃橙色固體。LCMS: $m/z=323$ (ESI-)。

步驟 E：

將 2,2-二甲基-2,3-二氫-2H-苯並(h)吡啶-5,6-二酮 (0.0424 克, 0.18 毫莫耳) 加至亞硫酸氫鈉 (0.019 克, 0.018 毫莫耳) 的水溶液 (5 毫升)。在室溫下攪拌反應混合物 18 小時及過濾。形成所要產物且以水溶液儲存。爲了 NMR 研究, 反應係在 D_2O 中進行。LCMS: $m/z=323$ (ESI-)。1D NMR: [300 MHz 1H NMR (D_2O) ; 75 MHz ^{13}C NMR (D_2O)] 參見表 C 及 D; 圖 2B。

步驟 F：

將 2,2-二甲基-2,3-二氫-2H-苯並(h)吡啶-5,6-二酮 (0.0349 克, 0.14 毫莫耳) 加至二硫亞磺酸鈉 (0.116 克, 0.67 毫莫耳) 的水溶液 (3 毫升)。在室溫下攪拌反應混合物 18 小時及過濾。形成所要產物且以水溶液儲存。爲了 NMR 研究, 反應係在 D_2O 中進行。LCMS: $m/z=323$

(ESI-) 。 1D NMR : [300 MHz ¹H NMR (D₂O) ; 75 MHz ¹³C NMR (D₂O)] 參見表 C 及 D ; 圖 2B 。

表 C : 6-羥基 -2,2-二 甲 基 -5-酮 基 -3,4,5,6-四 氫 -2H- 苯 並 (h) 吡 烯 -6-磺 酸 鈉 (I) 在 100% D₂O 溶 劑 中 的 ¹H 化 學 位 移

位置	步驟 C	步驟 E	步驟 F	多重性 (J)	質子的#
	ppm	ppm	ppm		
1	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-
6	7.71	7.64	7.7	m	1H
7	7.37	7.33	7.36	m	1H
8	7.37	7.33	7.36	m	1H
9	7.59	7.57	7.59	m	1H
10	-	-	-		
A	2.21, 2.38	2.19, 2.35	2.20, 2.38	m	1H, 1H
B	1.63, 1.79	1.57, 1.76	1.62, 1.79	m	1H, 1H
C	-	-	-		
D,D'	1.27, 1.33	1.24, 1.31	1.27, 1.33	s	3H, 3H

表 D：6-羥基-2,2-二甲基-5-酮基-3,4,5,6-四氫-2H-苯並（h）吡啶-6-磺酸鈉（I）在 100%D₂O 溶劑中之 ¹³C 化學位移

位置	碳的類型	步驟 C	步驟 E	步驟 F
		ppm	ppm	ppm
1	Q	91.72	91.75	91.70
2	Q	195.62	195.57	195.68
3	Q	109.31	109.28	109.34
4	Q	165.96	165.97	165.96
5	Q	129.58	129.55	129.60
6	CH	124.49	124.48	124.51
7	CH	130.24	130.24	130.25
8	CH	131.11	131.11	131.11
9	CH	127.66	127.64	127.66
10	Q	135.02	135.00	135.05
A	CH ₂	16.90	16.90	16.90
B	CH ₂	31.87	31.88	31.85
C	Q	80.78	80.77	80.80
D,D'	CH ₃	25.64, 27.73	25.59, 27.82	25.66, 27.67

實例 6：β-拉杷醌（lapachone）的羥基磺酸鹽至 β-拉杷醌之轉化

β-拉杷醌的羥基磺酸鹽在亞硫酸氫鹽及其他試劑的稀溶液中容易地回復到 β-拉杷醌。例如當化合物 1 的溶液用一種包含乙腈和於 pH 6.8 的磷酸鹽緩衝劑之移動相稀釋及以 HPLC 分析時，只有 β-拉杷醌可被檢測到。然而，使用 LC 方法可獲得化合物 1 藉由 LC/MS 之質量，其中乙腈/水移動相用 0.1% 甲酸酸化。即使在這些條件下，觀察到二峰，一峰對應於化合物 1，及一峰對應於從複合物釋

放之 β-拉杷醌。

β-拉杷醌溶液在水及 HPβCD 中之 UV-vis 光譜顯示於 256 奈米之吸光度最大值及一於 213 奈米之較小吸光度帶。化合物 1 之 UV 吸光度最大值位移至 233 奈米及 327 奈米。（參見圖 3）。

當化合物 1 的溶液稀釋在於 pH 7 之磷酸鹽緩衝的鹽水或人血漿中時，UV-vis 光譜變得與 β-拉杷醌的溶液相同。

化合物 1 至 β-拉杷醌的轉化之 pH 相關性係如表 E 中所呈現的藉由可轉化成化合物 1 之 β-拉杷醌的最大濃度隨 pH 增加而減少之事實證明。

表 E：在不同 pH 下轉化之 β-拉杷醌（lapachone）的最大濃度

亞硫酸鹽試劑	亞硫酸鹽濃度 (毫克/毫升)	轉化之 β-拉杷醌濃度 (毫克/毫升)	調配物之 pH
Na ₂ S ₂ O ₅	5	5.90	3.01
Na ₂ S ₂ O ₅	5	5.76	4.46
Na ₂ S ₂ O ₅	5	1.88	7.04
NaHSO ₃	5	5.76	3.29
NaHSO ₃	5	5.97	4.52
NaHSO ₃	5	2.23	7.04

*加入適當量的 NaCl 以維持恆離子強度

實例 7：亞硫酸氫鈉及偏亞硫酸氫鈉對 β-拉杷醌（lapachone）之衍生物或類似物的溶解度之影響

在 PCT/US06/20780 中所揭示的八種 β-拉杷醌之衍生物或類似物的溶解度係在偏亞硫酸氫鈉或亞硫酸氫鈉存在

下且有及沒有 HP β CD 下評估。所有的化合物顯示在偏亞硫酸氫鈉存在下溶解度隨著彩色變化而增加。對於具有偏亞硫酸氫鈉（10 毫克/毫升）之各個化合物與沒有偏亞硫酸氫鈉之溶液比較，溶解度有增加 5 至 348 倍，及具有偏亞硫酸氫鈉及 HP β CD（5%），溶解度有增加 6 至 1448 倍。

實例 8：Me β CD 對 β -拉杷醌（lapachone）的溶解度之影響

甲基 β -環糊精（Me β CD）為一種在第二個 O-2 位置上具有 1-7 個甲基取代基之 β -環糊精的衍生物。 β -拉杷醌的溶解度在 Me β CD 存在下顯著提高。如圖 4 中所說明，平衡溶解度與 Me β CD 之量成正比。

平均取代度（DS）對環糊精衍生物之複合能力具有影響。具有低 DS 之環糊精衍生物為比具有高 DS 之環糊精好的助溶試劑。依據 β -拉杷醌（lapachone）溶解度比較具有二種不同取代度 6.9 及 4.3 之 HP β CD。頃發現較低取代度具有高於具有 6.9 DS 之 HP β CD 約 16-17% 的助溶作用。

實例 9：化合物 1 之溶液調配物

在下列條件下製造化合物 1：

成分	濃度
β-拉杷醌 (lapachone)	16.0 毫克/毫升
偏亞硫酸氫鈉	16.0 毫克/毫升
羥丙基 β-環糊精	5% 重量/體積或 50 毫克/毫升
聚乙二醇 300	10% 體積/體積或 0.1 毫升/毫升
硫代硫酸鈉	0.1%或 1 毫克/毫升
醋酸鈉緩衝劑，pH 5	100 mM

具有醋酸鈉緩衝劑之調配產物的 pH 為 5。β-拉杷醌 (lapachone) 及偏亞硫酸氫鈉或亞硫酸氫鈉之混合物的 pH 為 3。

研磨 β-拉杷醌之粒徑係藉由使用 Mastersizer 2000 (馬爾文儀器 (Malvern Instruments)) 之雷射繞射技術測量。研磨材料之 Dv (0.9) 係在 140-150 微米之範圍。

其他體系在下列申請專利範圍內。而已顯示及描述幾個體系，可進行各種修正而沒有離開本發明之精神及範圍。

【圖式簡單說明】

圖 1A 至 1C 顯示亞硫酸氫鹽對 β-拉杷醌 (lapachone) 的溶解度之影響。

圖 1A 顯示偏亞硫酸氫鈉之影響。

圖 1B 顯示亞硫酸氫鈉之影響。

圖 1C 顯示偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸氫鈉、及二硫亞磺酸鈉之影響。

圖 2A 顯示一種得自 6-羥基-2,2-二甲基-5-酮基-3,4,5,6-四氫-2H-苯並(h)吡啶-6-磺酸鹽之 X-射線結構的單位晶胞。

圖 2B 顯示具有原子標記之 6-羥基-2,2-二甲基-5-酮基-3,4,5,6-四氫-2H-苯並(h)吡啶-6-磺酸鈉(I)的結構。

圖 3 顯示 β -拉杷醌及 β -拉杷醌的羥基磺酸鹽之 UV-vis 光譜的重疊。

圖 4 顯示甲基 β 環糊精 (Me β CD) 對 β -拉杷醌的溶解度之影響。

五、中文發明摘要

發明之名稱：苯醌化合物的羥基磺酸鹽及其用途

本發明提供 6-羥基-2,2-二甲基-5-酮基-3,4,5,6-四氫-2H-苯並(h)吡啶-6-磺酸鈉，及其合成和治療癌之用途。

六、英文發明摘要

發明之名稱：

HYDROXY SULFONATE OF QUINONE COMPOUNDS AND THEIR USES

The present invention provides sodium 6-hydroxy-2,2-dimethyl-5-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-benzo(h)chromene-6-sulfonate, and its synthesis and uses in the treatment of cancer.

圖 1A

β -拉杷醌在偏亞硫酸氫鈉存在下之溶解度

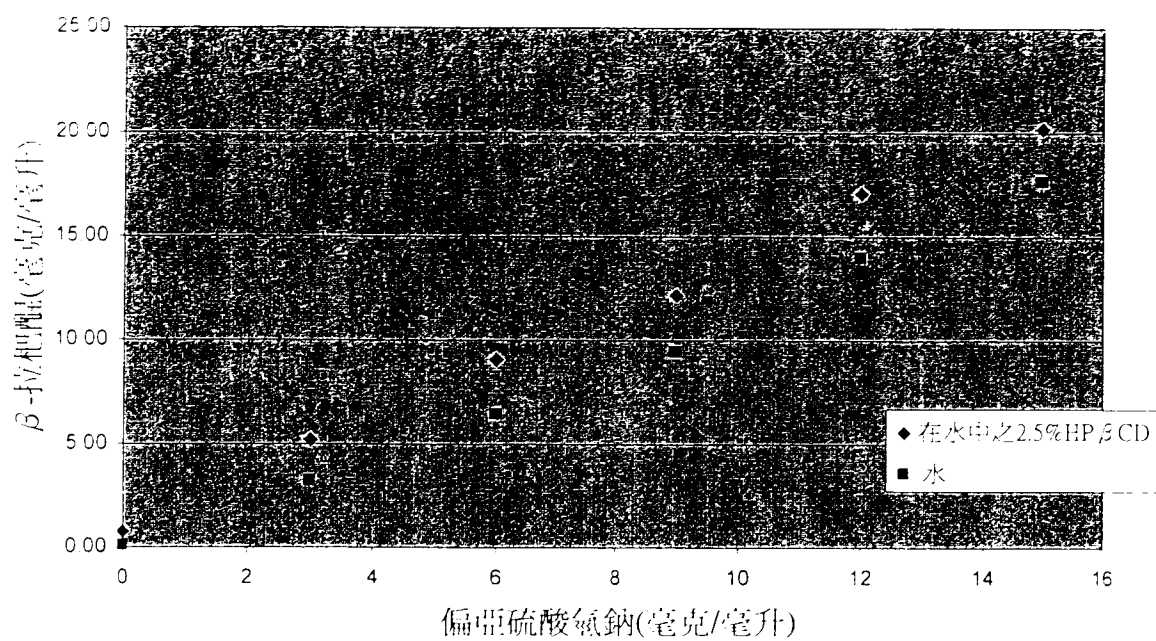


圖 1B

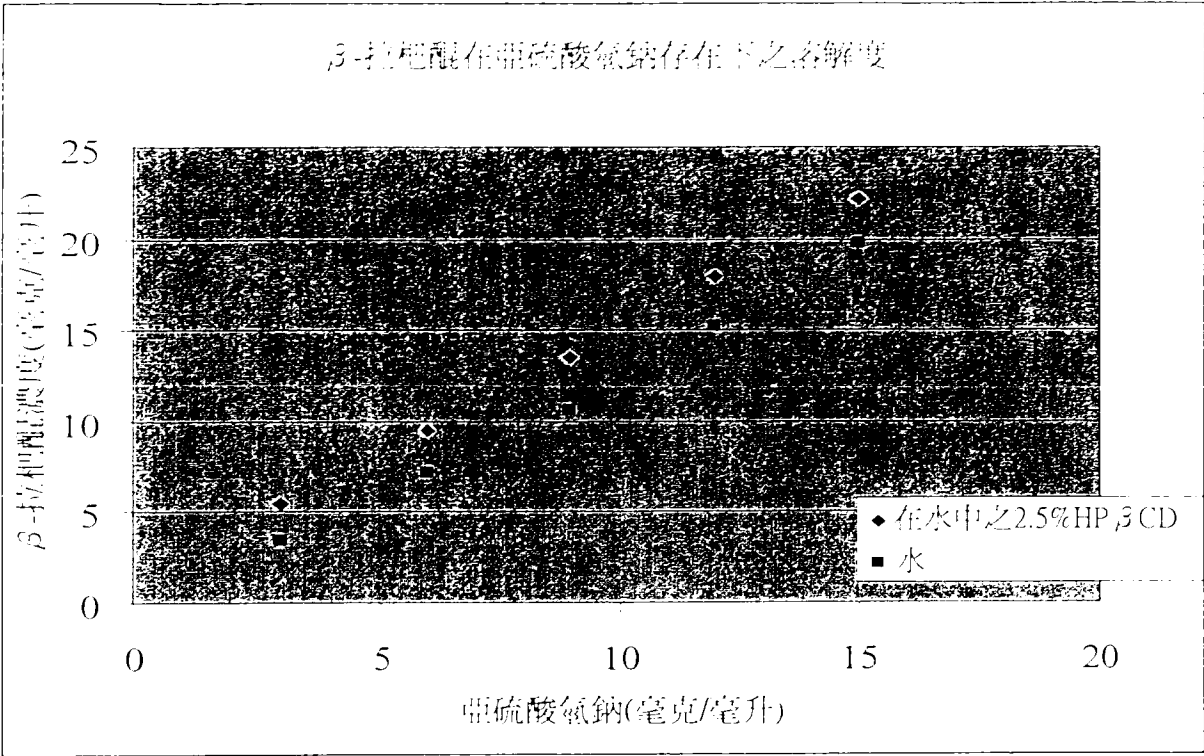


圖 1C

在亞硫酸鹽存在下之 β -拉杷靨濃度

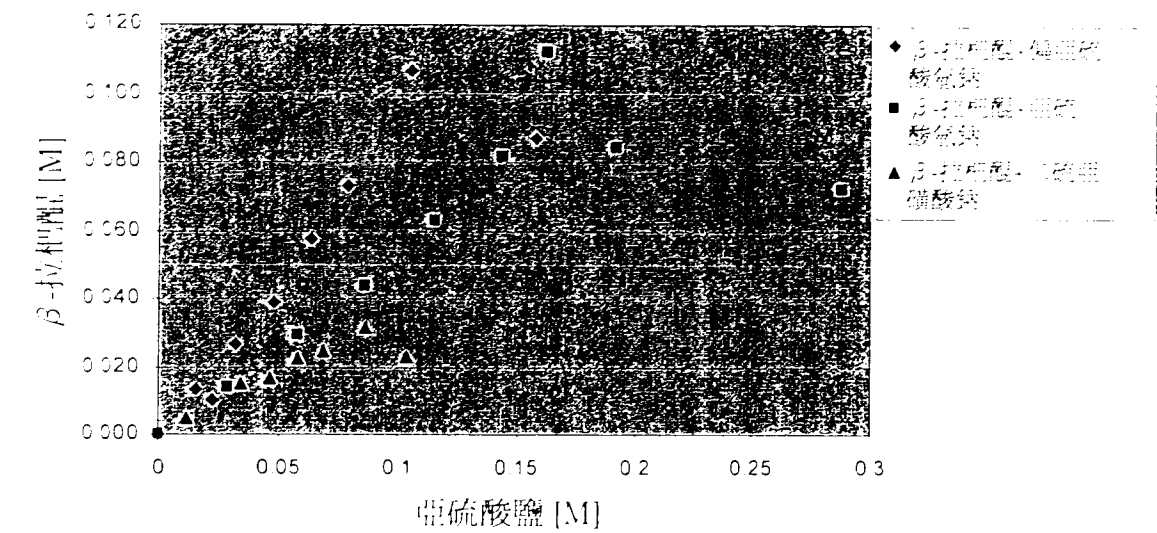


圖 2A

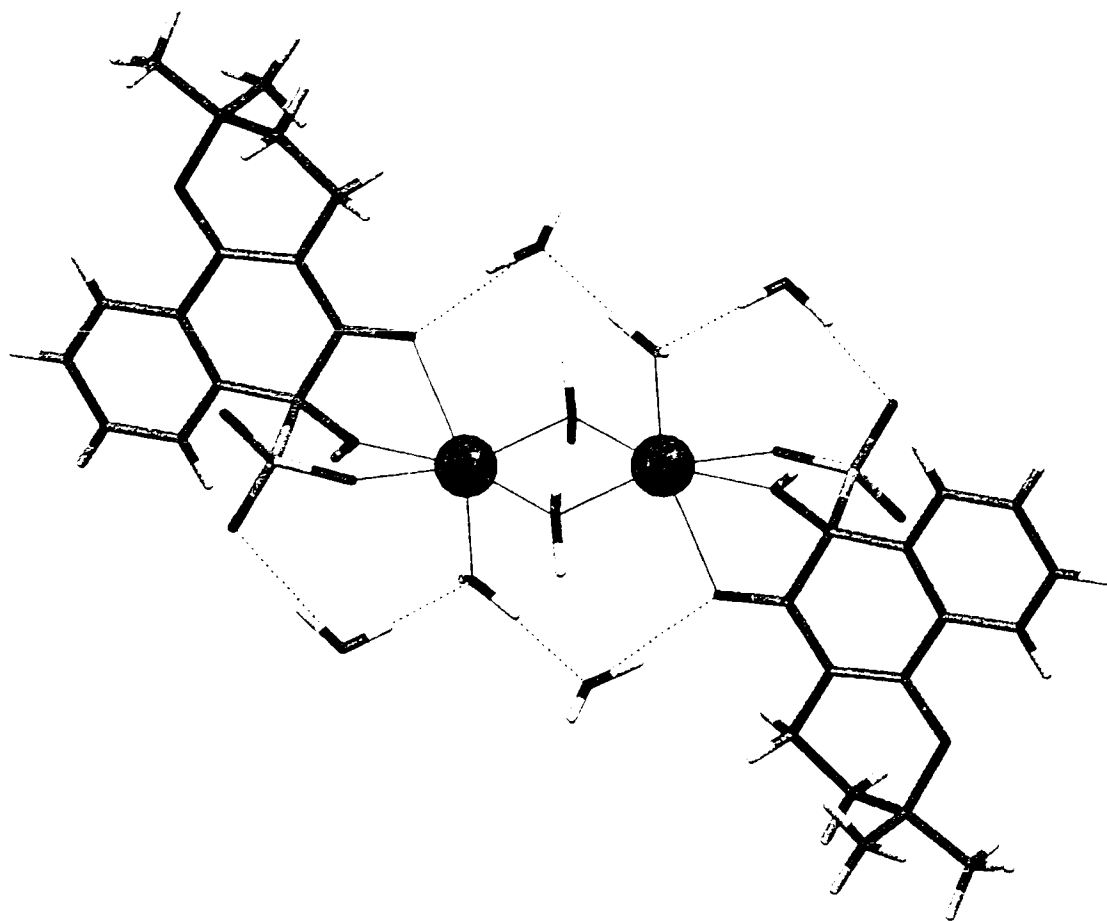


圖 2B

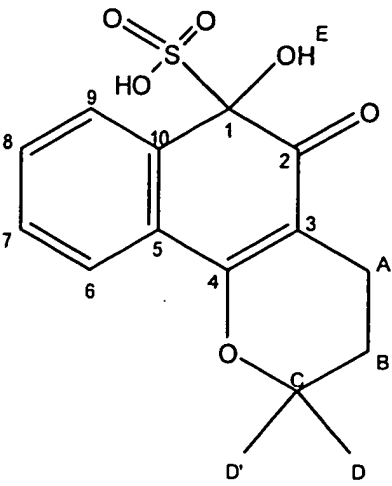


圖 3

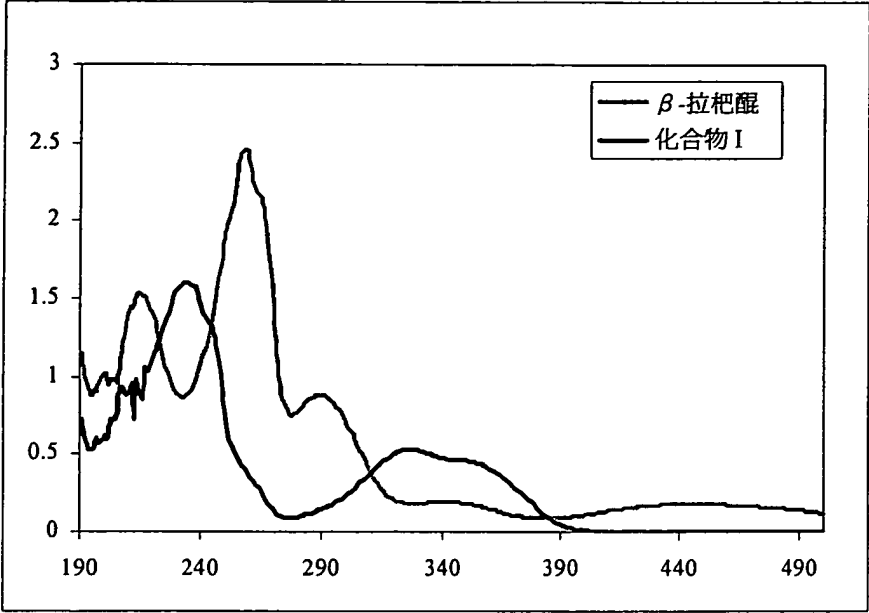
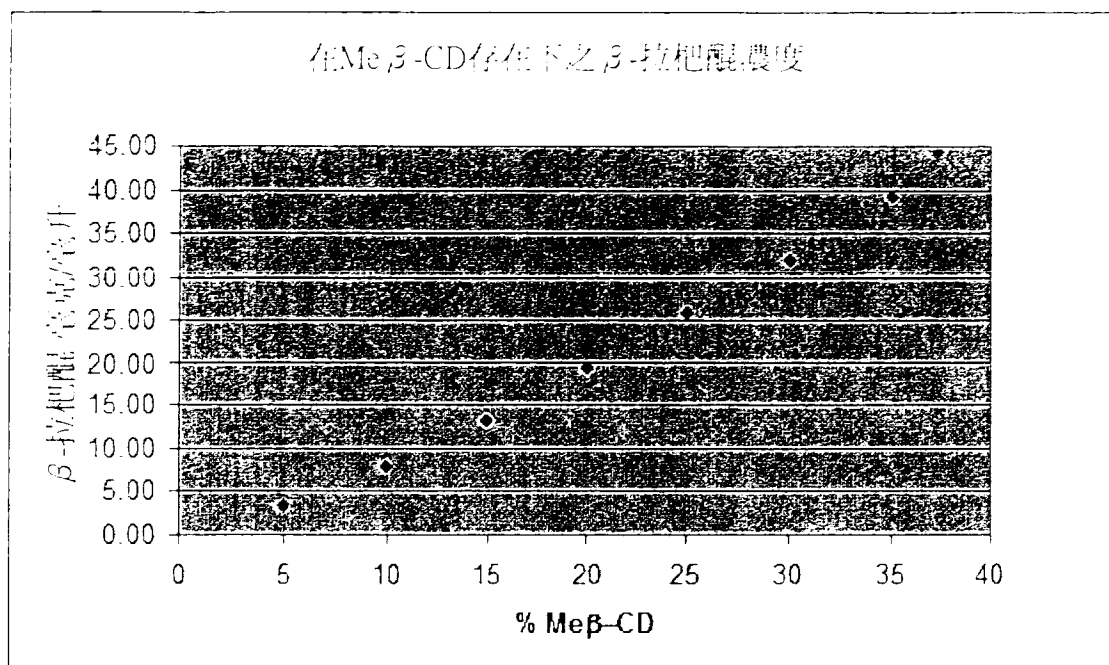


圖 4

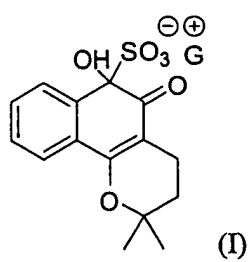


七、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：第(2A)圖

(二)、本代表圖之元件符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



102年3月6日修正
對線頁(本)

民國 102 年 3 月 6 日修正

855217

(英) U.S.A.

5. 姓 名：(中) 馬丁 瑞德蒙
(英) REDMON, MARTIN P.
國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 ; 2007/04/30 ; 60/914,971 ☒ 有主張優先權

102年3月6日修正
對線頁(本)

民國 102 年 3 月 6 日修正

855217

(英) U.S.A.

5. 姓 名：(中) 馬丁 瑞德蒙
(英) REDMON, MARTIN P.
國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 ; 2007/04/30 ; 60/914,971 ☒ 有主張優先權

等。適當的載體被描述在 “Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第二十版”, Lippincott Williams & Wilkins, 費城, PA., 其以引用方式納入本文中。該等載體或稀劑之例子包括 (但不限制於) 水、鹽水、林格氏 (Ringer's) 溶液、葡萄糖溶液、及 5% 人血清白蛋白。也可使用脂質體及非水性媒液例如不揮發油。該等介質及試劑用於醫藥活性物質為此項技藝中所熟知的。但如任何與活性化合物不相容之習知介質及試劑則屬例外, 意欲將其使用於組成物中。補助活性化合物也可併入組成物中。

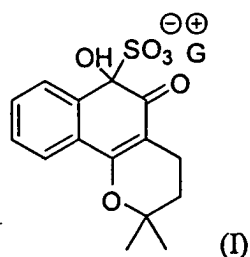
調配之方法揭示於 PCT 國際申請案 PCT/US02/24262 (WO03/011224)、美國專利申請案公開號 2003/0091639 及美國專利申請案公開號 2004/0071775 中, 其各以引用方式納入本文中。

一種式 I 之化合物係以一種藉由根據習知步驟 (也就是, 藉由製備本發明的醫藥組成物) 組合治療有效量 (例如足以透過抑制腫瘤生長、殺死腫瘤細胞、治療或預防細胞增生性疾病、等等達成所要治療效果之有效含量) 之式 I 化合物 (作為活生成分) 與標準醫藥載體或稀釋劑製得之適當劑型投予。如達到所需要的製劑是適當的, 這些步驟可包括混合、製粒、及壓縮或溶解該等組分。在另一體系中, 治療有效量的式 I 化合物係以沒有標準醫藥載體或稀釋劑之適當劑型投予。

醫藥上可接受的載體包括固體載體例如乳糖、白土、蔗糖、滑石、白明膠、瓊脂、果膠、阿拉伯膠、硬脂酸鎂

十、申請專利範圍

1. 一種式 I 之化合物



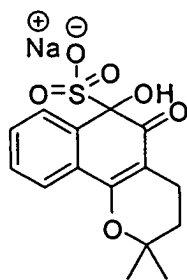
或其醫藥上可接受的鹽及 / 或個別鏡像異構物 / 非鏡像異構物，其中 G 為陽離子。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該 G 為金屬陽離子。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該 G 係選自由 H^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Li^+ 、和 Ca^{2+} 組成之群組。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該 G 為 $N^+(R_1)_4$ ，其中 R_1 各自獨立地選自由 H、 C_2-C_6 直鏈烷基、 C_3-C_6 支鏈烷基、 C_3-C_8 環烷基、 C_5-C_8 環烯基、苯基、 C_5-C_8 芳基和苯甲基組成之群組。

5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物為



或其醫藥上可接受的鹽及 / 或個別鏡像異構物 / 非鏡像異構物。

6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物呈晶形、冷凍乾燥形式、或水溶液。

7. 一種醫藥組成物，其包含申請專利範圍第 1 項之化合物。

8. 如申請專利範圍第 7 項之醫藥組成物，其中該化合物的濃度係在從 0.01 M 至 0.1 M 之範圍。

9. 如申請專利範圍第 7 項之醫藥組成物，進一步包含醫藥上可接受的助溶載體分子。

10. 如申請專利範圍第 9 項之醫藥組成物，其中該助溶載體分子為環糊精或經取代之環糊精。

11. 如申請專利範圍第 9 項之醫藥組成物，其中該助溶載體分子為 β -環糊精或 γ -環糊精。

12. 如申請專利範圍第 9 項之醫藥組成物，其中該助溶載體分子為羟丙基- β -環糊精 (HP β CD)。

13. 如申請專利範圍第 12 項之醫藥組成物，其中 HP β CD 的濃度在 1% 至 20% 之範圍。

14. 如申請專利範圍第 7 項之醫藥組成物，進一步包含一種抗氧化劑。

15. 如申請專利範圍第 14 項之醫藥組成物，其中抗氧化劑係選自由硫代硫酸鈉、四醋酸乙二胺 (EDTA)、及二丁基羟基甲苯 (BHT) 組成之群組。

16. 如申請專利範圍第 7 項之醫藥組成物，進一步包含聚乙二醇 (PEG) 或乙醇。

17. 如申請專利範圍第 7 項之醫藥組成物，進一步包

含一種緩衝劑。

18. 如申請專利範圍第 17 項之醫藥組成物，其中緩衝劑為醋酸鈉緩衝劑。

19. 如申請專利範圍第 7 項之醫藥組成物，其中醫藥組成物的 pH 為從 3 至 6。

20. 一種治療細胞增生性疾病之醫藥組成物，其包含治療有效量的根據申請專利範圍第 1 項之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、與醫藥上可接受的載體組合。

21. 如申請專利範圍第 20 項之醫藥組成物，其中該細胞增生性疾病為一種癌前狀態。

22. 如申請專利範圍第 20 項之醫藥組成物，其中該細胞增生性疾病為一種癌。

23. 如申請專利範圍第 22 項之醫藥組成物，其中該癌為腺癌、鱗狀癌、肉瘤、淋巴瘤、多種性骨髓瘤、或白血病。

24. 如申請專利範圍第 22 項之醫藥組成物，其中該癌為肺癌、結腸癌、乳癌、胰腺癌、攝護腺癌、急性白血病、慢性白血病、多發性黑色素瘤、卵巢癌、惡性神經膠瘤、平滑肌肉瘤、肝癌、或頭頸部癌。

25. 如申請專利範圍第 20 項之醫藥組成物，另外包含第二種化學治療劑。

26. 如申請專利範圍第 25 項之醫藥組成物，其中該第二種化學治療劑係選自由他莫昔芬 (tamoxifen)、雷洛昔芬 (raloxifene)、阿那曲唑 (anastrozole)、依西美坦

(exemestane) 、 來 曲 唑 (letrozole) 、 順 鉑 (cisplatin) 、 卡 鉑 (carboplatin) 、 紫 杉 醇 (paclitaxel) 、 環 磷 醯 胺 (cyclophosphamide) 、 洛 伐 他 汀 (lovastatin) 、 含 羞 草 素 (minosine) 、 吉 西 他 濱 (gemcitabine) 、 阿 糖 胞 苷 (Cytarabine (araC)) 、 5- 氟 尿 嘧 啶 、 甲 氨 蝶 呤 (methotrexate) 、 多 西 他 賽 (docetaxel) 、 戈 舍 瑞 林 (goserelin) 、 長 春 新 鹼 、 長 春 鹼 、 諾 考 達 唑 (nocodazole) 、 替 尼 泊 苷 (teniposide) 、 依 托 泊 苷 (etoposide) 、 埃 博 黴 素 (epothilone) 、 溫 諾 平 (navelbine) 、 喜 樹 鹼 (camptothecin) 、 柔 紅 黴 素 (daunorubicin) 、 更 生 黴 素 (dactinomycin) 、 米 托 蒽 醌 (mitoxantrone) 、 安 吡 啶 (amsacrine) 、 阿 黴 素 (doxorubicin) 、 表 阿 黴 素 (epirubicin) 、 去 甲 氧 基 柔 紅 黴 素 (idarubicin) 伊 馬 他 尼 (imatinib) 、 吉 非 替 尼 (gefitinib) 、 埃 羅 替 尼 (erlotinib) 、 索 拉 非 尼 (sorafenib) 、 蘋 果 酸 舒 尼 替 尼 (sunitinib malate) 、 曲 妥 珠 單 抗 (trastuzumab) 、 利 妥 昔 單 抗 (rituximab) 、 西 妥 昔 單 抗 (cetuximab) 、 及 貝 伐 單 抗 (bevacizumab) 組 成 之 群 組 。

27. 如 申 請 專 利 範 圍 第 20 項 之 醫 藥 組 成 物 ， 其 中 該 治 療 包 含 腫 瘤 大 小 之 減 少 、 腫 瘤 生 長 之 延 遲 、 改 善 病 人 存 活 期 、 或 改 善 病 人 生 活 品 質 。

28. 如 申 請 專 利 範 圍 第 20 項 之 醫 藥 組 成 物 ， 其 中 癌 為 原 發 癌 或 轉 移 性 癌 。

29. 一 種 合 成 方 法 ， 其 包 含 在 水 溶 液 中 混 合 β -拉 杷 醌

(lapachone) 及亞硫酸氫鹽試劑。

30. 如申請專利範圍第 29 項之方法，其中該亞硫酸氫鹽試劑係選自由偏亞硫酸氫鹽、亞硫酸氫鹽、及二硫亞磺酸鹽組成之群組。

31. 如申請專利範圍第 29 項之方法，其中該亞硫酸氫鹽試劑為偏亞硫酸氫鈉、或亞硫酸氫鈉。

32. 如申請專利範圍第 29 項之方法，其中水溶液的 pH 為 7 或更低。

33. 如申請專利範圍第 32 項之方法，其中水溶液的 pH 為 6 或更低。

34. 如申請專利範圍第 33 項之方法，其中水溶液的 pH 為 5 或更低。

35. 如申請專利範圍第 34 項之方法，其中水溶液的 pH 為 4 或更低。

36. 如申請專利範圍第 29 項之方法，其中亞硫酸氫鹽對 β -拉杷醌 (lapachone) 的莫耳比為 4 或更少。

37. 如申請專利範圍第 36 項之方法，其中亞硫酸氫鹽對 β -拉杷醌 (lapachone) 的莫耳比為 3 或更少。

38. 如申請專利範圍第 37 項之方法，其中亞硫酸氫鹽對 β -拉杷醌 (lapachone) 的莫耳比為 2 或更少。

39. 如申請專利範圍第 38 項之方法，其中亞硫酸氫鹽對 β -拉杷醌 (lapachone) 的莫耳比為 1 或更少。

40. 如申請專利範圍第 29 項之方法，其中 β -拉杷醌 (lapachone) 係呈晶形。

41. 如申請專利範圍第 29 項之方法，進一步包含在混合步驟之前微粉化 β -拉杷醌 (lapachone)。

42. 如申請專利範圍第 29 項之方法，其中 β -拉杷醌 (lapachone) 係呈結晶粒子之形式，其中 90% 的粒子具有 200 微米或更低的直徑。

43. 如申請專利範圍第 42 項之方法，其中 β -拉杷醌 (lapachone) 係呈結晶粒子之形式，其中 90% 的粒子具有 100 微米或更低的直徑。

44. 如申請專利範圍第 43 項之方法，其中 β -拉杷醌 (lapachone) 係呈結晶粒子之形式，其中 90% 的粒子具有 30 微米或更低的直徑。

45. 如申請專利範圍第 44 項之方法，其中 β -拉杷醌 (lapachone) 係呈結晶粒子之形式，其中 90% 的粒子具有 10 微米或更低的直徑。

46. 如申請專利範圍第 41 項之方法，進一步包含在混合步驟之前將粒子載體加至微粉化 β -拉杷醌 (lapachone)。

47. 如申請專利範圍第 46 項之方法，其中粒子載體為乳糖或甘露醇。

48. 一種醫藥組成物，其包含呈結晶粒子之形式的 β -拉杷醌 (lapachone)，其中 90% 的粒子具有 100 微米或更低的直徑，以及亞硫酸氫鹽試劑。

49. 如申請專利範圍第 48 項之醫藥組成物，其中呈結晶粒子之形式的 β -拉杷醌 (lapachone) 之 90% 的粒子

具有 30 微米或更低的直徑。

50. 如申請專利範圍第 49 項之醫藥組成物，其中呈結晶粒子之形式的 β -拉杷醌（lapachone）之 90% 的粒子具有 10 微米或更低的直徑。

51. 如申請專利範圍第 48 項之醫藥組成物，進一步包含一種粒子載體。

52. 如申請專利範圍第 51 項之醫藥組成物，其中粒子載體為乳糖或甘露醇。

53. 如申請專利範圍第 48 項之醫藥組成物，其中亞硫酸氫鹽試劑係選自由偏亞硫酸氫鹽、亞硫酸氫鹽、及二硫亞磺酸鹽組成之群組。

54. 如申請專利範圍第 48 項之醫藥組成物，其中亞硫酸氫鹽試劑為偏亞硫酸氫鈉、或亞硫酸氫鈉。

55. 如申請專利範圍第 48 項之醫藥組成物，其中粒子被滅菌。

56. 如申請專利範圍第 48 項之醫藥組成物，其中粒子係用 γ 輻射滅菌。

57. 一種用於治療哺乳動物腫瘤之套組，其包含：包含 β -拉杷醌（lapachone）組成物之第一個容器、及包含亞硫酸氫鹽試劑之第二個容器。

58. 如申請專利範圍第 57 項之套組，其中 β -拉杷醌（lapachone）組成物包含呈結晶粒子之形式的 β -拉杷醌（lapachone），其中 90% 的粒子具有 30 微米或更低的直徑。

59. 如申請專利範圍第 58 項之套組，其中 β -拉杷醌 (lapachone) 組成物包含呈結晶粒子之形式的 β -拉杷醌 (lapachone)，其中 90% 的粒子具有 10 微米或更低的直徑。

60. 如申請專利範圍第 57 項之套組，其中 β -拉杷醌 (lapachone) 組成物進一步包含一種粒子載體。

61. 如申請專利範圍第 60 項之套組，其中粒子載體為乳糖或甘露醇。

62. 如申請專利範圍第 57 項之套組，其中亞硫酸氫鹽試劑係選自由偏亞硫酸氫鹽、亞硫酸氫鹽、及二硫亞磺酸鹽組成之群組。

63. 如申請專利範圍第 57 項之套組，其中亞硫酸氫鹽試劑為偏亞硫酸氫鈉，或亞硫酸氫鈉。

64. 如申請專利範圍第 57 項之套組，其中 β -拉杷醌 (lapachone) 組成物及亞硫酸氫鹽試劑皆被滅菌。

65. 如申請專利範圍第 57 項之套組，其中該亞硫酸氫鹽試劑係在一種包含緩衝劑之溶液中。

66. 如申請專利範圍第 65 項之套組，其中溶液進一步包含一種抗氧化劑。

67. 如申請專利範圍第 57 項之套組，其中 β -拉杷醌 (lapachone) 組成物係用 γ 輻射滅菌。

68. 如申請專利範圍第 57 項之套組，其中亞硫酸氫鹽係用過濾滅菌或蒸汽滅菌來滅菌。

69. 如申請專利範圍第 57 項之套組，進一步包含一

種連接第一個容器及第二個容器之導管。

70. 如申請專利範圍第 69 項之套組，其中導管包含一閥。