



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201625256 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：104135008

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 10 月 23 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/519 (2006.01)**A61K31/337 (2006.01)**A61K45/06 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2014/10/29

美國

62/072,311

(71)申請人：千禧製藥公司 (美國) MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：班斯 尼爾 BENCE, NEIL (US)；賀克 潔西卡 HUCK, JESSICA (US)；海爾 馬克 HYER, MARC (US)；米爾荷蘭 麥可 MILHOLLEN, MICHAEL (US)；史 秋菊 SHI, JUDY QIUJU (US)；翠羅 泰瑞 TRAORE, TARY (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：23 項 圖式數：9 共 95 頁

(54)名稱

泛素活化酶抑制劑及化療劑之投藥

ADMINISTRATION OF UBIQUITIN-ACTIVATING ENZYME INHIBITOR AND
CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS

(57)摘要

本文揭示治療需要癌症治療之患者中癌症之方法。該等方法包含向此一患者投與泛素活化酶 (UAE) 抑制劑 (諸如胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(化合物 1))或醫藥上可接受之鹽與一或多種化學治療劑之組合。本文亦揭示用於治療癌症之醫藥。

Disclosed are methods for the treatment of cancer in patients in need of such treatment. The methods comprise administering to such a patient an ubiquitin-activating enzyme (UAE) inhibitor such as ((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihydroxy-4-(2-(3-(trifluoromethylthio)phenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-ylamino)cyclopentyl)methyl sulfamate (Compound 1) or a pharmaceutically acceptable salt in combination with one or more chemotherapeutic agents. Also disclosed are medicaments for use in the treatment of cancer.

指定代表圖：

在 PHTX-132Lu 異種移植模型中化合物 I 及卡鉑之抗腫瘤活性

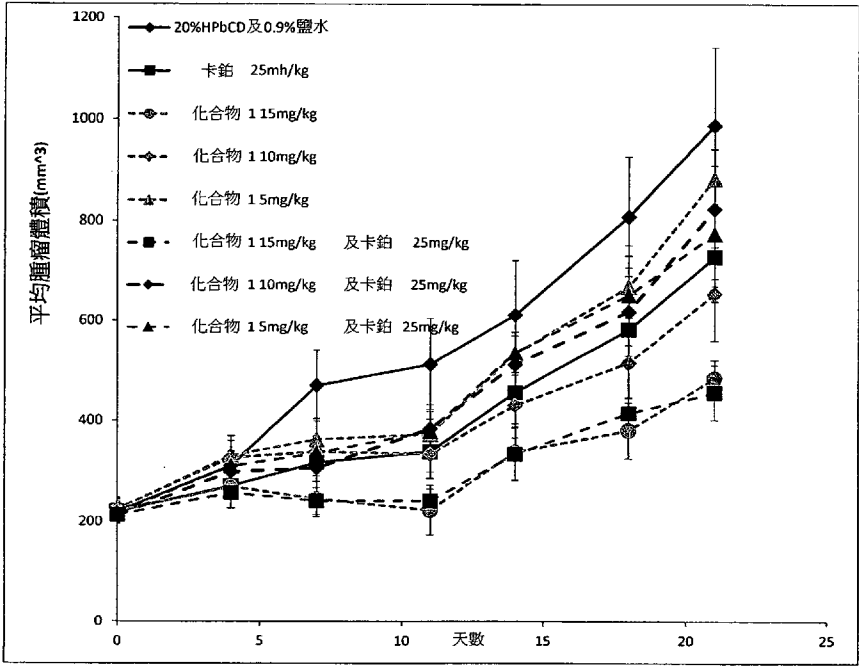
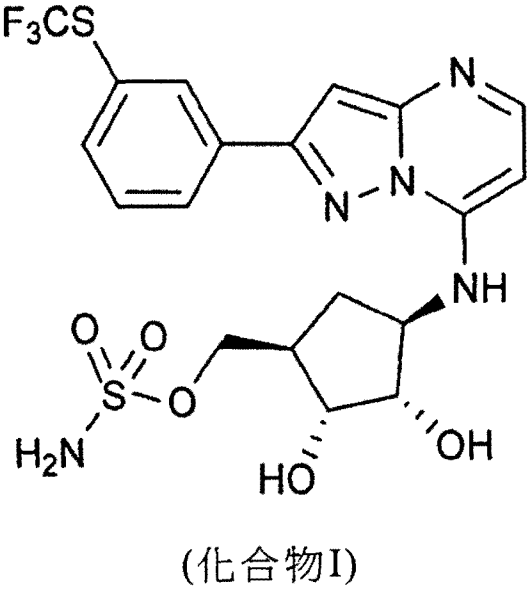


圖 1

特徵化學式：



發明摘要

※ 申請案號：104/35008

※ 申請日：104.10.23

※IPC 分類：A61K ³¹/₅₁₉, ³¹/₃₃₇, ⁴⁵/₀₆ (2006.01)A61P ³⁵/₀₀ (2006.01)

【發明名稱】

泛素活化酶抑制劑及化療劑之投藥

ADMINISTRATION OF UBIQUITIN-ACTIVATING ENZYME
INHIBITOR AND CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS

【中文】

本文揭示治療需要癌症治療之患者中癌症之方法。該等方法包含向此一患者投與泛素活化酶(UAE)抑制劑(諸如胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(化合物1))或醫藥上可接受之鹽與一或多種化學治療劑之組合。本文亦揭示用於治療癌症之醫藥。

【英文】

Disclosed are methods for the treatment of cancer in patients in need of such treatment. The methods comprise administering to such a patient an ubiquitin-activating enzyme (UAE) inhibitor such as ((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihydroxy-4-(2-(3-(trifluoromethylthio)phenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-ylamino)cyclopentyl)methyl sulfamate (Compound 1) or a pharmaceutically acceptable salt in combination with one or more chemotherapeutic agents. Also disclosed are medicaments for use in the treatment of cancer.

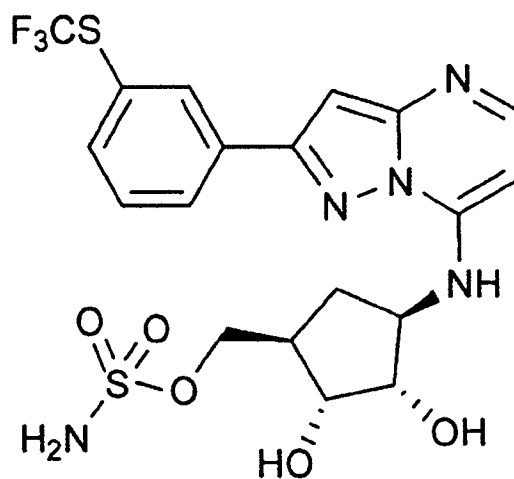
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(化合物I)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

泛素活化酶抑制劑及化療劑之投藥

ADMINISTRATION OF UBIQUITIN-ACTIVATING ENZYME
INHIBITOR AND CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS

【技術領域】

本發明係關於腫瘤學及治療癌症之方法。具體而言，本發明提供藉由投與泛素活化酶(UAE)抑制劑以及一或多種化學治療劑來治療各種癌症之方法。

【先前技術】

癌症係美國第二最常見的死因且佔全球死亡人數之八分之一(American Cancer Society, Cancer Facts and Figures, 2014)。美國癌症協會(American Cancer Society)預計2014年美國將診斷出至少1,665,540例新的癌症病例且預計585,720名美國人死於癌症，每天大約1,600人。目前可獲得的用於治療實體腫瘤之範例可包括系統治療，例如化學療法、激素療法、靶向藥劑及生物藥劑作為單一藥劑或組合之使用。該等治療可與局部治療(例如外科手術或放射療法)組合來遞送。該等抗癌範例可作為輔助性或新輔助性治療用於治癒性環境中或作為姑息性情形用於轉移性環境中以延長存活並幫助管控症狀及副效應。在血液癌症中，幹細胞移植亦可為某些癌症以及化學療法及/或輻射之選項。儘管醫學的進步已改良癌症存活率，但業內持續需要新的且更有效的治療。

泛素為76個胺基酸的小蛋白質，其為稱為泛素樣蛋白(Ubl)的轉譯後修飾劑家族的基礎成員。Ubl在控制許多生物過程(包括細胞分

裂、細胞信號傳導和免疫反應)中起關鍵作用。存在8種已知的人類Ubl活化酶(稱為E1) (Schulman, B.A.及J.W. Harper, 2009, Ubiquitin-like protein activation by E1 enzymes: the apex for downstream signalling pathways, *Nat Rev Mol Cell Biol* 10:319-331)。泛素及其他ub1係由特定E1酶活化，該特定E1酶催化具有ub1之C末端甘胺酸的醯基-腺苷酸中間體的形成。然後藉助形成硫酯鍵中間體將經活化ub1分子轉移至E1酶內的催化性半胱胺酸殘基。E1-ub1中間物及E2相互作用，從而導致硫酯交換，其中將ub1轉移至E2之活性位點半胱胺酸。然後直接地或結合E3連接酶將ub1偶聯至靶蛋白，此係經由與靶蛋白中之離胺酸側鏈之胺基形成異肽鍵來達成。真核細胞擁有約35種泛素E2酶及>500種泛素E3酶。E3酶為泛素路徑的介導特定細胞受質蛋白的選擇性靶向的特異性因子(Deshaies, R.J.及C.A. Joazeiro, 2009, RING domain E3 ubiquitin ligases, *Annu Rev Biochem* 78:399-434 ; Lipkowitz, S.及A.M. Weissman, 2011, RINGs of good and evil: RING finger ubiquitin ligases at the crossroads of tumour suppression and oncogenesis, *Nat Rev Cancer* 11:629-643 ; Rotin, D.及S. Kumar, 2009, Physiological functions of the HECT family of ubiquitin ligases, *Nat Rev Mol Cell Biol* 10:398-409)。

已鑑別出泛素的兩種E1酶，即UAE (泛素活化酶)及UBA6 (Jin, J.等人，2007，Dual E1 activation systems for ubiquitin differentially regulate E2 enzyme charging, *Nature* 447:1135-1138)。UAE係負責細胞內的大部分泛素通量之E1。UAE能夠負載大約35種E2酶中的每一者，但Use1除外，其為已知排他性地與UBA6一起發揮作用之唯一E2 (Jin等人，2007)。UAE之抑制足以顯著破壞大部分泛素依賴性細胞過程(Ciechanover, A.等人，1984, Ubiquitin dependence of selective protein degradation demonstrated in the mammalian cell cycle mutant

ts85, *Cell* 37:57-66 ; Finley, D., A.等人, 1984, Thermolability of ubiquitin-activating enzyme from the mammalian cell cycle mutant ts85, *Cell* 37:43-55)。

由泛素生成之細胞信號係多種多樣的。泛素可以單一實體或聚泛素聚合物形式附接至受質，聚泛素聚合物係藉助一個泛素之C末端與另一泛素上的許多離胺酸中的一者間之異肽鏈接生成的。該等不同修飾經轉譯成各種細胞信號。例如，與離胺酸48連接之聚泛素鏈與受質蛋白之偶聯主要與靶向該蛋白質以用於藉由26S蛋白酶體去除相關。單一泛素修飾或單泛素化通常影響蛋白質的定位及/或功能。例如，單泛素化調節組蛋白2a及2b之功能(Chandrasekharan, M.B.等人, 2010, Histone H2B ubiquitination and beyond: Regulation of nucleosome stability, chromatin dynamics and the trans-histone H3 methylation, *Epigenetics* 5:460-468)，控制PTEN的核質穿梭(Trotman, L.C.等人, 2007, Ubiquitination regulates PTEN nuclear import and tumor suppression, *Cell* 128:141-156)，驅動FANCD2蛋白定位至DNA損害之位點(Gregory, R.C.等人, 2003, Regulation of the Fanconi anemia pathway by monoubiquitination, *Semin Cancer Biol* 13:77-82)，且促進諸如EGFR等一些細胞表面受體之內在化及內體/溶酶體周轉(Mosesson, Y.及Y. Yarden, 2006, Monoubiquitylation: a recurrent theme in membrane protein transport. *Isr Med Assoc J* 8:233-237)。其他聚泛素化形式包括離胺酸11、29及63鏈，其在細胞中起各種作用，包括細胞循環、DNA修復及自體吞噬(Behrends, C.及J.W. Harper, 2011, Constructing and decoding unconventional ubiquitin chains, *Nat Struct Mol Biol* 18:520-528 ; Bennett, E.J.及J.W. Harper, 2008, DNA damage: ubiquitin marks the spot, *Nat Struct Mol Biol* 15:20-22 ; Komander, D., 2009, The emerging complexity of protein ubiquitination, *Biochem Soc*

Trans 37:937-953)。

UAE引發之泛素偶聯在蛋白質穩態、細胞表面受體運輸、轉錄因子周轉及細胞循環進展中起重要作用。許多該等過程對於癌細胞存活而言至關重要，且相信腫瘤細胞可因其快速生長速率、增加之代謝需求及致癌基因推動的蛋白質應激而對於UAE抑制具有增加之敏感性。利用PYZD-4409 (UAE抑制劑)之臨床前研究顯示其在白血病及骨髓瘤細胞系中誘導細胞死亡且在小鼠急性骨髓樣白血病(AML模型)中證實具有抗腫瘤活性。(Xu, W.G.等人，2010, The ubiquitin-activating enzyme E1 as a therapeutic target for the treatment of leukemia and multiple myeloma, *Blood*, 115:2251-59)。因此，UAE代表治療癌症之新穎蛋白穩態靶標機會。

期望提供癌症之治療之有益效應之新治療劑組合以便在延長患者之生命同時維持高的生活品質。另外，與每一單獨藥劑相比，新組合可提供增加之益處。此在癌症可能對目前可利用之治療方案具有耐受性或利用該等方案難以治癒之情形下尤其真實。

【發明內容】

在一個態樣中，本發明係關於治療癌症之方法，其包含向需要該治療之個體投與UAE抑制劑及一或多種化學治療劑之組合。

在一個態樣中，本發明係關於治療癌症之方法，其包含向需要該治療之患者投與胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(化合物1)或其醫藥上可接受之鹽及以下各項中之一或多者：i)普拉廷(platin)；或ii)紫杉烷(taxane)。

在一些實施例中，癌症係乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌、肺癌、前列腺癌或頭頸癌。

在一些實施例中，癌症係急性骨髓樣白血病、骨髓增生異常症

候群、多發性骨髓瘤或非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)。

在一些實施例中，普拉廷係順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、沙鉑(satraplatin)、吡鉑(picoplatin)、奈達鉑(nedaplatin)或三鉑(triplatin)。

在一些實施例中，紫杉烷係紫杉醇(paclitaxel)、多西他賽(docetaxel)或奈米白蛋白結合型紫杉醇(nab-paclitaxel)。

在一些實施例中，在21天時間表之第1天、第4天、第8天及第11天中之每一天投與胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(化合物1)或其醫藥上可接受之鹽。

在一些實施例中，在21天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(化合物1)或其醫藥上可接受之鹽。

在一些實施例中，在28天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(化合物1)或其醫藥上可接受之鹽。

在一些實施例中，該等方法包含投與胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(化合物1)或其醫藥上可接受之鹽及紫杉烷之組合。

在一些實施例中，該等方法包含投與胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(化合物1)或其醫藥上可接受之鹽及多西他賽或紫杉醇之組合。

在一些實施例中，該等方法包含投與胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(化合物1)或其醫藥上可接受之鹽及紫杉醇之組合。

在一些實施例中，該等方法包含投與胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(化合物1)或其醫藥上可接受之鹽及多西他賽之組合。

在一些實施例中，在21天時間表之第1天投與紫杉烷。

在一些實施例中，在21天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與紫杉烷。

在一些實施例中，在28天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與紫杉烷。

在一些實施例中，該等方法包含投與胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(化合物1)或其醫藥上可接受之鹽及普拉廷之組合。

在一些實施例中，該等方法包含投與胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(化合物1)或其醫藥上可接受之鹽及順鉑或卡鉑之組合。

在一些實施例中，該等方法包含投與胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(化合物1)或其醫藥上可接受之鹽及卡鉑之組合。

在一些實施例中，在21天時間表之第1天投與普拉廷。

在一些實施例中，在21天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與普拉廷。

在一些實施例中，在28天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與普拉廷。

在一些實施例中，該等方法包含投與胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-

2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(化合物1)或其醫藥上可接受之鹽及卡鉑及紫杉醇之組合。

在一些實施例中，該等方法包含投與胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(化合物1)或其醫藥上可接受之鹽及卡鉑及多西他賽之組合。

在一個態樣中，本發明係關於包含用於治療需要該治療之個體之癌症之醫藥之套組。該套組包含包含UAE抑制劑之醫藥，及投與UAE抑制劑及一或多種化學治療劑之說明書；或該套組包含包含一或多種化學治療劑之醫藥，及投與一或多種化學治療劑及UAE抑制劑之說明書。套組可含有包含UAE抑制劑之醫藥及包含一或多種化學治療劑之醫藥，及投與UAE抑制劑及一或多種化學治療劑之說明書。

在一個態樣中，本發明係關於用於治療需要該治療之個體之癌症之醫藥。該醫藥包含UAE抑制劑及一或多種化學治療劑。

【圖式簡單說明】

圖1顯示在PHTX-132Lu異種移植物模型中將化合物1及卡鉑投與給小鼠後之腫瘤體積隨時間變化之圖形。

圖2a及2b各自顯示在SKOV-3異種移植物模型中將化合物1及卡鉑投與給小鼠後之腫瘤體積隨時間變化之圖形。

圖3顯示在CTG-0486異種移植物模型中將化合物1及卡鉑投與給小鼠後之腫瘤體積隨時間變化之圖形。

圖4顯示在PHTX-24C異種移植物模型中將化合物1及奧沙利鉑投與給小鼠後之腫瘤體積隨時間變化之圖形。

圖5顯示在PHTX-02B異種移植物模型中將化合物1及多西他賽投與給小鼠後之腫瘤體積隨時間變化之圖形。

圖6a及6b各自顯示在Calu-6異種移植物模型中將化合物1及多西

他賽投與給小鼠後之腫瘤體積隨時間變化之圖形。

圖7顯示在PHTX-14B異種移植物模型中將化合物1及多西他賽投與給小鼠後之腫瘤體積隨時間變化之圖形。

圖8顯示在CTG-0159異種移植物模型中將化合物1及多西他賽投與給小鼠後之腫瘤體積隨時間變化之圖形。

圖9顯示在PHTX-14B異種移植物模型中將化合物1及紫杉醇投與給小鼠後之腫瘤體積隨時間變化之圖形。

【實施方式】

定義及縮寫.

AUC	血漿濃度下面積對時間之曲線
BSA	體表面積
CR	完全反應
MTD	最大耐受劑量
UAE	泛素活化酶
PR	部分反應
BIW	每週兩次
QD	每天一次
NSCLC	非小細胞肺癌
SCLC	小細胞肺癌

如本文所用，術語「癌症」係指以下列為特徵之細胞病症：細胞增殖不受控或失調、細胞分化減少、能夠不適當地侵入周圍組織及/或能夠在異位位點建立新的生長。術語「癌症」包括實體腫瘤及血液腫瘤。術語「癌症」涵蓋皮膚、組織、器官、骨、軟骨、血液及血管之疾病。術語「癌症」進一步涵蓋原發性及轉移性癌症。

如本文所使用，「臨床有效量」意指在適當投與給患者後足以達成以下各項之治療性物質之量：(a)使得所治療病症或疾病狀態之嚴重性可檢測到的降低；(b)改善或減輕患者之疾病或病症之症狀；

或(c)減緩或預防所治療病症或疾病狀態之推進或換言之使該病症或疾病狀態穩定或延長該病症或疾病狀態之穩定(例如預防癌症之額外腫瘤生長)。

當投與一種以上治療性物質時，「臨床有效之總量」意味著即使任一數量之個別治療性物質之個別量無法滿足，每一治療性物質之個別量之總和可滿足「臨床有效量」之定義。例如，若10 mg A不為臨床有效量，且20 mg B不為臨床有效量，但投與10 mg A + 20 mg B可產生針對「臨床有效量」之定義所列舉結果中之至少一者，則10 mg A + 20 mg B之總和可視為「臨床有效之總量」。

呈任一形式或組合物，所投與劑量或臨床有效之(總)量可表示為每名患者之治療性物質基於(i)以(例如)mg/m²表示之BSA或(ii)以(例如)mg表示之量的量。

如本文所使用，「患者」意指經診斷具有疾病、病症或病況、展現該疾病、病症或病況之症狀或換言之據信患有該疾病、病症或病況之人類。

如本文所使用，使用標準列線圖計算「體表面積」(BSA)，例如，

$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{Ht (cm) \times Wt (kg)}{3600}} \quad \text{或} \quad BSA = \sqrt{\frac{Ht (in) \times Wt (lb)}{3131}} \quad .$$

如本文所使用，卡鉑之給藥係基於GFR (腎小球濾過率)之估計及期望之藥物暴露水準，根據濃度×時間之曲線下面積(AUC, mg/mL × min)，而非基於體表面積之更常用給藥計算(mg/m²)。對於期望之目標AUC (其通常在5mg/mL × min與7 mg/mL × min之間變化)及所估計GFR，則藉由使用卡爾弗特公式(Calvert formula)計算卡鉑之劑量：

$$\text{總卡鉑劑量(mg)} = \text{目標AUC} \times (\text{所估計肌酸酐清除率} + 25) .$$

由於重量或腎功能可能發生變化，故應在每一卡鉑投與過程之

前重複此計算。

GFR之估計係基於根據科克羅夫特-高爾特等式(Cockcroft-Gault Equation)之肌酸酐清除率計算(Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976; 16(1):31-41)：

對於男性：

肌酸酐清除率 = $(140 - \text{年齡}[\text{歲數}] \times \text{重量}[\text{kg}])) / 72 \times (\text{血清肌酸酐}[\text{mg/dL}])$

對於女性：

肌酸酐清除率 = $0.85 (140 - \text{年齡}[\text{歲數}] \times \text{重量}[\text{kg}]) / 72 \times (\text{血清肌酸酐}[\text{mg/dL}])$ 。

如本文所使用，除非另有說明，否則闡釋性術語「包括(include)」、「例如(such as、for example)」及諸如此類(及其變化形式，例如「包括(includes及including)」、「實例(examples)」)意欲具有非限制性。亦即，除非另有明確闡述，否則該等術語意欲暗指「但不限於」，例如「包括」意指包括(但不限於)。

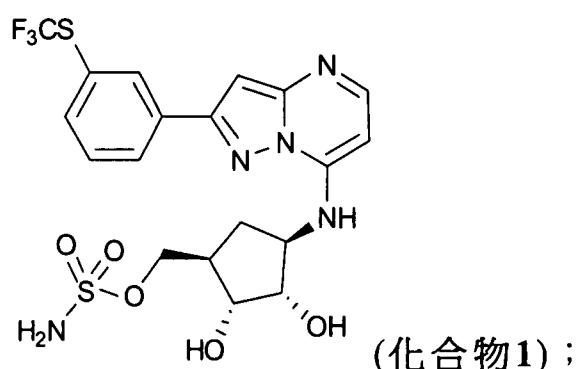
除非另有闡述，否則本文所繪示之結構意欲包括僅在一或多種同位素富集原子存在下有所不同的化學實體。例如，具有本發明結構但氫原子由氘或氚代替或碳原子由¹³C-或¹⁴C富集碳代替之化學實體屬本發明之範圍內。

除非表示立體化學組態，否則本文所繪示之結構意欲包括該結構之所有立體化學形式，即每一不對稱中心之*R*及*S*組態。因此，除非另有指示，否則本發明化學實體之單一立體化學異構物以及鏡像異構物、外消旋及非鏡像異構物混合物均屬本發明之範圍內。當化合物表示立體化學組態時，化合物之非鏡像異構物或鏡像異構物過量為至少99.0%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%或99.9%。

詳細說明

在一些實施例中，本發明係關於治療患者之癌症之方法，其係藉由向患者投與UAE抑制劑或其醫藥上可接受之鹽及一或多種化學治療劑之組合來達成，其中該一或多種化學治療劑為：(i)紫杉烷；(ii)普拉廷；或其醫藥上可接受之鹽。

UAE抑制劑揭示於專利申請公開案 WO2013/123169 及 US 2014/0088096中。在一個實施例中，UAE抑制劑係具有以下結構之化合物(化合物1)：



或其醫藥上可接受之鹽。化合物1稱為胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯。

在一些實施例中，UAE抑制劑為胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)-苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(化合物1)或其結晶型。

在一些實施例中，本發明係關於治療患者之癌症之方法，其係藉由向患者投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽及一或多種化學治療劑之組合來達成，其中該一或多種化學治療劑為：(i)紫杉烷；(ii)普拉廷；或其醫藥上可接受之鹽。

在一些實施例中，本發明係關於治療患者之癌症之方法，其係藉由向患者投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽及一或多種化學治療劑之組合來達成，其中該一或多種化學治療劑為紫杉烷或其醫藥上可

接受之鹽。

在一些實施例中，本發明係關於治療患者之癌症之方法，其係藉由向患者投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽及一或多種化學治療劑之組合，其中該一或多種化學治療劑為普拉廷或其醫藥上可接受之鹽。

在一些實施例中，本發明係關於治療患者之癌症之方法，其係藉由向患者投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽及一或多種化學治療劑之組合，其中該一或多種化學治療劑為紫杉烷或其醫藥上可接受之鹽及普拉廷或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明係關於化合物1或醫藥上可接受之鹽以及一或多種化學治療劑之用途，其中該一或多種化學治療劑為：(i)紫杉烷；(ii)普拉廷；或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療癌症。

在另一態樣中，本發明係關於化合物1或醫藥上可接受之鹽以及一或多種化學治療劑之用途，其中該一或多種化學治療劑為：(i)紫杉烷；(ii)普拉廷；或其醫藥上可接受之鹽，其用於製造用以治療癌症之醫藥。

在另一態樣中，本發明係關於化合物1或醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用以治療癌症之醫藥，其中化合物1或其醫藥上可接受之鹽係與一或多種化學治療劑一起投與，其中該一或多種化學治療劑為：(i)紫杉烷；或(ii)普拉廷；或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明係關於用於治療癌症之套組，其包含至少一種包含至少一個劑量之化合物1或其醫藥上可接受之鹽之醫藥，及至少一種包含至少一個劑量之以下各項中之一或多者之醫藥：(i)紫杉烷；或(ii)普拉廷；或其醫藥上可接受之鹽，用於治療癌症之該套組進一步包含投與該等醫藥用於治療經驗證需要該治療之個體之給藥說明書。

化合物1或其醫藥上可接受之鹽可與一或多種化學治療劑組合作為單一劑型或作為單獨劑型來投與。在一個實施例中，當作為單獨劑型投與時，可在投與化合物1之前、與其同時或在其之後投與一或多種化學治療劑。在一些實施例中，當作為單獨劑型投與時，可在一或多種化學治療劑之前投與一或多個劑量之化合物1或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，在投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽之前投與該一或多種化學治療劑。如本文所使用，以化合物1及化學治療劑之「組合」投與不僅係指同時或依序投與該兩種藥劑，且亦係指在單一治療循環期間投與兩種化合物，如熟習此項技術者所瞭解。當與一或多種化學治療劑組合投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽時，投與臨床有效之總量。

在一些實施例中，靜脈內(IV)投與化合物1或醫藥上可接受之鹽。適於IV投與化合物1或醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物闡述於專利申請公開案WO2013/123169及US 2013/0217682中。在一些實施例中，靜脈內(IV)投與該一或多種化學治療劑。

在一些實施例中，該一或多種化學治療劑為一種化學治療劑。在一些實施例中，該一或多種化學治療劑為兩種化學治療劑。在一些實施例中，該一或多種化學治療劑為三種化學治療劑。

在一些實施例中，化學治療劑為含鉑化合物(「普拉廷」)。含鉑化合物包括諸如順鉑、卡鉑、奧沙利鉑、沙鉑、吡鉑、奈達鉑及三鉑等藥劑。含鉑化學治療劑引起DNA作為單加合物之交聯、鏈間交聯、鏈內交聯或DNA蛋白質交聯。所得交聯抑制癌細胞中之DNA修復及/或DNA合成。該等藥劑有時經闡述為烷基化樣藥劑，儘管事實上其沒有烷基。順鉑係首個發現之含鉑化合物且在1978年首次經美國食品及藥物監督管理局(U.S. Food and Drug Administration)批准。卡鉑係在1980年代引入的且已經證實在卵巢癌及肺癌中具有低於順鉑之副效應

(Hartmann及Lipp, *Exper. Opin. Pharmacother.* **2003**, 4(6) 889-901)。

在一些實施例中，普拉廷係順鉑、卡鉑、奧沙利鉑、沙鉑、吡鉑、奈達鉑或三鉑。在一些實施例中，普拉廷係奈達鉑、順鉑、卡鉑或奧沙利鉑。在一些實施例中，普拉廷係順鉑、卡鉑或奧沙利鉑。在一些實施例中，普拉廷係順鉑或卡鉑。在一些實施例中，普拉廷係順鉑。在一些實施例中，普拉廷係卡鉑。在一些實施例中，普拉廷係奧沙利鉑。

在一些實施例中，化學治療劑係紫杉烷。紫杉烷係由紫杉屬 (genus *Taxus*) 之植物(紫杉樹)產生之二萜。紫杉烷首次被發現且係自此天然來源分離的，但現在大多係藉由合成或半合成方法產生的。紫杉烷發揮其效應之原理機制為在細胞分裂期間破壞微管功能，藉此預防癌細胞之有效生長及分裂。

紫杉烷藥劑包括紫杉醇、多西他賽及奈米白蛋白結合型紫杉醇。紫杉醇最初係自太平洋紫杉樹(Pacific yew tree)之樹皮分離且隨後係以半合成方式產生。紫杉醇在1992年首次經美國食品及藥物監督管理局批准。多西他賽亦半合成地源自紫杉樹之針葉。多西他賽經美國食品及藥物監督管理局批准用於治療晚期乳癌、肺癌及卵巢癌。其中紫杉醇結合至白蛋白奈米粒子之紫杉醇之替代調配物(稱為奈米白蛋白結合型紫杉醇[作為Abraxane出售(Celgene公司)])亦經美國食品及藥物監督管理局批准用於某些類型之轉移性乳癌。在一些實施例中，紫杉烷為紫杉醇、多西他賽或奈米白蛋白結合型紫杉醇。在一些實施例中，紫杉烷為紫杉醇或多西他賽。在一些實施例中，紫杉烷為紫杉醇。在一些實施例中，紫杉烷為多西他賽。在一些實施例中，紫杉烷為奈米白蛋白結合型紫杉醇。

在一些實施例中，該一或多種化學治療劑為紫杉烷及普拉廷。在一些實施例中，該一或多種化學治療劑為卡鉑及紫杉醇。在一些實

施例中，該一或多種化學治療劑為卡鉑及多西他賽。

在一些實施例中，癌症為實體腫瘤。實體腫瘤之非限制性實例包括胰臟癌；膀胱癌，包括侵襲性膀胱癌；結腸直腸癌；甲狀腺癌；胃癌；乳癌，包括轉移性乳癌；前列腺癌，包括雄激素依賴性及雄激素非依賴性前列腺癌；腎癌，包括(例如)轉移性腎細胞癌；肝癌，包括(例如)肝細胞癌及肝內膽管；肺癌及支氣管癌，包括非小細胞肺癌(NSCLC)、肺鱗癌、細支氣管肺泡癌(BAC)、肺之腺癌及小細胞肺癌(SCLC)；卵巢癌，包括(例如)進展性上皮癌及原發性腹膜癌；宮頸癌；子宮癌，包括(例如)子宮體癌及子宮頸癌；子宮內膜癌；食道癌；胃食道(GE)接合處癌；頭頸癌，包括(例如)頭頸鱗狀細胞癌、鼻咽癌、口腔癌及咽癌；皮膚癌，包括鱗狀細胞皮膚癌、基底細胞皮膚癌、梅克爾細胞癌(Merkel cell carcinoma)及黑色素瘤；神經內分泌癌，包括轉移性神經內分泌腫瘤；腦癌，包括(例如)神經膠質瘤/神經膠質母細胞瘤、間變性少突神經膠質瘤、成人多形性神經膠質母細胞瘤及成人間變性星形細胞瘤；神經內分泌癌，包括轉移性神經內分泌瘤；骨癌；陰莖癌；肛門癌；及軟組織肉瘤。

在一些實施例中，癌症為乳癌、卵巢癌、子宮內膜癌、結腸直腸癌、宮頸癌、肺癌、胃癌、前列腺癌、睪丸癌、膀胱癌、食道癌、黑色素瘤、軟組織肉瘤或頭頸癌。在一些實施例中，癌症為乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌、肺癌、前列腺癌、頭頸癌、胃癌、食道癌或胃食道接合處癌。在一些實施例中，癌症為乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌、肺癌、前列腺癌或頭頸癌。在一些實施例中，癌症為乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌或非小細胞肺癌。在一些實施例中，癌症為胃癌、食道癌或胃食道接合處癌。

在一些實施例中，癌症為肺癌。肺癌包括不同亞型，例如小細

胞肺癌(SCLC)；非小細胞肺癌(NSCLC) (包括鱗狀NSCLC)；細支氣管肺泡癌(BAC)；及腺癌。在一些實施例中，癌症為小細胞肺癌。在一些實施例中，癌症為非小細胞肺癌。

在一些實施例中，癌症為乳癌。乳癌包括不同亞型，例如管腔A型乳癌、管腔B型乳癌、三陰性型(基底細胞樣)乳癌及HER-2型乳癌。在一些實施例中，癌症為三陰性型乳癌。

在一些實施例中，癌症為卵巢癌。卵巢癌包括不同亞型，例如上皮卵巢癌、生殖細胞卵巢癌及性索基質卵巢癌。原發性腹膜癌係始於骨盆及腹部之內層之相關癌症。在一些實施例中，癌症為上皮卵巢癌。

在一些實施例中，癌症為前列腺癌。前列腺癌包括雄激素依賴性及雄激素非依賴性前列腺癌及腺癌。

在一些實施例中，癌症為結腸直腸癌。腺癌係最常見之結腸直腸癌類型。其他結腸直腸癌可包括胃腸類癌瘤、胃腸基質瘤及鱗狀細胞癌。

在一些實施例中，癌症為胃癌。腺癌係最常見之胃癌類型。其他胃癌可包括胃腸類癌瘤、胃腸基質腫瘤及淋巴瘤。

在一些實施例中，癌症為食道癌。最常見之食道癌類型為鱗狀細胞癌及腺癌。胃食道癌係在食道與胃接合的點處發生之相關癌症。

在一些實施例中，癌症為頭頸癌。頭頸癌係彼等在頭頸部位中出現者且該癌症可見於諸如鼻腔、鼻竇、嘴唇、口腔、唾液腺、咽或喉頭等區中。90%之頭頸癌係鱗狀細胞癌(SCCHN)，其源於該等部位之黏膜內層(上皮)。

在一些實施例中，癌症為血液癌。血液惡性腫瘤之非限制性實例包括急性骨髓樣白血病(AML)；慢性骨髓性白血病(CML)，包括加速期CML和CML急變期(CML-BP)；急性淋巴胚細胞性白血病(ALL)；

慢性淋巴球性白血病(CLL)；何傑金氏病(Hodgkin's disease, HD)；非何傑金氏病(NHL)，包括濾泡性淋巴瘤及套膜細胞淋巴瘤；B細胞淋巴瘤，包括彌漫性大B細胞淋巴瘤；T細胞淋巴瘤；多發性骨髓瘤(MM)；類澱粉變性病；沃爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)；骨髓增生異常症候群(MDS)，包括難治性貧血(RA)、難治性貧血伴環鐵粒幼細胞增多(RARS)、難治性貧血伴原始細胞過多(RAEB)及RAEB轉化型(RAEB in transformation, RAEB-T)；及骨髓增生症候群。

在一些實施例中，癌症為急性骨髓樣白血病、骨髓增生異常症候群、多發性骨髓瘤或非霍奇金氏淋巴瘤。

在一些實施例中，基於每週兩次的時間表投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，在21天時間表之第1天、第4天、第8天及第11天中之每一天投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，基於每週時間表投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，在21天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，在28天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽。

在一些實施例中，在給藥之每一天投與之化合物1或其醫藥上可接受之鹽之量為約4 mg至約65 mg。在一些實施例中，在給藥之每一天投與之化合物1或其醫藥上可接受之鹽之量為約5 mg至約65 mg。在一些實施例中，在給藥之每一天投與之化合物1或其醫藥上可接受之鹽之量為約15 mg至約55 mg。在一些實施例中，在給藥之每一天投與之化合物1或其醫藥上可接受之鹽之量介於約18 mg至約43 mg之間。在一些實施例中，在給藥之每一天投與之化合物1或其醫藥上可接受之鹽之量為約18 mg、約24 mg、約30 mg、約36 mg、約43 mg、約51

mg或約61 mg。所有給藥量皆係指所投與化合物1之量且不包括任一醫藥上可接受之鹽之重量。

在一些實施例中，在21天時間表之第1天投與一或多種化學治療劑。在一些實施例中，基於每週時間表投與一或多種化學治療劑。在一些實施例中，在21天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與一或多種化學治療劑。在一些實施例中，在28天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與一或多種化學治療劑。

在一些實施例中，在21天時間表之第1天投與紫杉烷。在一些實施例中，在21天時間表之第1天投與普拉廷。在一些實施例中，在21天時間表之第1天投與普拉廷及紫杉烷。

在一些實施例中，在21天時間表之第1天、第8天及第15天投與紫杉烷。在一些實施例中，在21天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與普拉廷。在一些實施例中，在21天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與普拉廷及紫杉烷。

在一些實施例中，在28天時間表之第1天、第8天及第15天投與紫杉烷。在一些實施例中，在28天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與普拉廷。在一些實施例中，在28天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與普拉廷及紫杉烷。

在一些實施例中，在21天時間表之第1天投與多西他賽。在一些實施例中，在21天時間表之第1天投與之多西他賽之量為約60 mg/m²。在一些實施例中，在21天時間表之第1天投與之多西他賽之量為約75 mg/m²。在一些實施例中，在21天時間表之第1天投與之多西他賽之量為約100 mg/m²。

在一些實施例中，在21天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與多西他賽。在一些實施例中，在21天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與之多西他賽之量為約25 mg/m²至約36

mg/m²。在一些實施例中，在28天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與多西他賽。在一些實施例中，在28天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與之西他賽之量為約25 mg/m²至約36 mg/m²。

在一些實施例中，在21天時間表之第1天投與紫杉醇。在一些實施例中，在21天時間表之第1天投與之紫杉醇之量為約135 mg/m²至約200 mg/m²。在一些實施例中，在21天時間表之第1天投與之紫杉醇之量為約135 mg/m²。在一些實施例中，在21天時間表之第1天投與之紫杉醇之量為約175 mg/m²。在一些實施例中，在21天時間表之第1天投與之紫杉醇之量為約200 mg/m²。

在一些實施例中，在21天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與紫杉醇。在一些實施例中，在21天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與之紫杉醇之量為約60 mg/m²至約100 mg/m²。在一些實施例中，在21天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與之紫杉醇之量為約60 mg/m²、約70 mg/m²、約80 mg/m²、約90 mg/m²或約100 mg/m²。在一些實施例中，在28天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與紫杉醇。在一些實施例中，在28天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與之紫杉醇之量為約60 mg/m²至約100 mg/m²。在一些實施例中，在28天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與之紫杉醇之量為約60 mg/m²、約70 mg/m²、約80 mg/m²、約90 mg/m²或約100 mg/m²。

在一些實施例中，在21天時間表之第1天投與卡鉑。在一些實施例中，在21天時間表之第1天投與之卡鉑之量為AUC 6 (根據上述卡爾弗特計算算得)。在一些實施例中，在21天時間表之第1天投與之卡鉑之量為AUC 5。

在一些實施例中，在21天時間表之第1天、第8天及第15天中之

每一天投與卡鉑。在一些實施例中，在21天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與之卡鉑之量為AUC 2。在一些實施例中，在28天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與卡鉑。在一些實施例中，在28天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與之卡鉑之量為AUC 2。

在一些實施例中，在21天時間表之第1天投與順鉑。在一些實施例中，在21天時間表之第1天投與之順鉑之量為約75 mg/m²至約100 mg/m²。在一些實施例中，在21天時間表之第1天投與之順鉑之量為約50 mg/m²至約70 mg/m²。

在一些實施例中，在21天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與順鉑。在一些實施例中，在21天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與之順鉑之量為約25 mg/m²至約50 mg/m²。在一些實施例中，在28天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與順鉑。在一些實施例中，在28天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與之順鉑之量為約25 mg/m²至約50 mg/m²。

在一些實施例中，在21天時間表之第1天、第4天、第8天及第11天中之每一天投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽，且在21天時間表之第1天投與紫杉烷。在一些實施例中，在21天時間表之第1天、第4天、第8天及第11天中之每一天投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽，且在21天時間表之第1天投與普拉廷。在一些實施例中，在21天時間表之第1天、第4天、第8天及第11天中之每一天投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽，且在21天時間表之第1天各自投與紫杉烷及普拉廷。

在一些實施例中，在21天時間表之第1天、第4天、第8天及第11天中之每一天投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽，且在21天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與紫杉烷。在一些實施例中，在21天時間表之第1天、第4天、第8天及第11天中之每一天投與化合

物1或其醫藥上可接受之鹽，且在21天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與普拉廷。

在一些實施例中，在21天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽，且在21天時間表之第1天投與紫杉烷。在一些實施例中，在21天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽，且在21天時間表之第1天投與普拉廷。在一些實施例中，在21天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽，且在21天時間表之第1天各自投與紫杉烷及普拉廷。

在一些實施例中，在21天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽，且在21天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與紫杉烷。在一些實施例中，在21天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽，且在21天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與普拉廷。

在一些實施例中，在28天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽，且在28天時間表之第1天投與紫杉烷。在一些實施例中，在28天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽，且在28天時間表之第1天投與普拉廷。在一些實施例中，在28天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽，且在28天時間表之第1天各自投與紫杉烷及普拉廷。

在一些實施例中，在28天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽，且在28天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與紫杉烷。在一些實施例中，在28天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與化合物1或其醫藥

上可接受之鹽，且在28天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與普拉廷。

在一些實施例中，在21天時間表之第1天、第4天、第8天及第11天中之每一天投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽，且在21天時間表之第1天投與紫杉醇。在一些實施例中，在28天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽，且在28天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與紫杉醇。

在一些實施例中，在21天時間表之第1天、第4天、第8天及第11天中之每一天投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽，且在21天時間表之第1天投與卡鉑。在一些實施例中，在28天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽，且在28天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與卡鉑。

在一些實施例中，在21天時間表之第1天、第4天、第8天及第11天中之每一天投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽，且在21天時間表之第1天投與卡鉑及紫杉醇。在一些實施例中，在28天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽，且在21天時間表之第1天投與卡鉑及紫杉醇。

在一些實施例中，其中癌症為乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌或肺癌，該方法包含向需要該治療之患者投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽及紫杉醇之組合。

在一些實施例中，其中癌症為乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌或肺癌，該方法包含向需要該治療之患者投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽及卡鉑之組合。

在一些實施例中，其中癌症為乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌或肺癌，該方法包含向需要該治療之患者投與化合物1或其醫藥上可接受之鹽、卡鉑及紫杉醇之組合。

治療性物質；醫藥組合物。

本文所闡述治療劑中之任一者均可呈醫藥上可接受之鹽之形式。在一些實施例中，該等鹽係衍生自無機或有機酸或鹼。關於適宜鹽之綜述，例如參見Berge等人，*J. Pharm. Sci.*, **1977**, *66*, 1-19及*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第20版, A. Gennaro (編輯), Lippincott Williams & Wilkins (2000)。

適宜酸加成鹽之實例包括以下鹽：乙酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、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、乙磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽、果凍酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基-丙酸鹽、苦味酸鹽、新戊酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽及十一烷酸鹽。

適宜鹼加成鹽之實例包括銨鹽；鹼金屬鹽，例如鈉鹽及鉀鹽；鹼土金屬鹽，例如鈣鹽及鎂鹽；與有機鹼形成之鹽，例如二環己基胺鹽、*N*-甲基-*D*-葡萄糖胺；及與胺基酸(例如精胺酸、離胺酸及諸如此類)形成之鹽。

例如，Berge列示以下經FDA批准之市售鹽：陰離子乙酸根、苯磺酸根(besylate, benzenesulfonate)、苯甲酸根、碳酸氫根、酒石酸氫根、溴離子、依地酸鈣(calcium edentate) (乙二胺四乙酸根)、右旋樟腦磺酸根(樟腦磺酸根)、碳酸根、氯離子、檸檬酸根、二氫氯酸根、依地酸根(乙二胺四乙酸根)、乙二磺酸根(1,2-乙二磺酸根)、依託酸根(estolate) (月桂基硫酸根)、乙磺酸根(esylate, ethanesulfonate)、富馬酸根、葡庚糖酸根(glucaptate, glucoheptonate)、葡萄糖酸根、

麩胺酸根、對羥乙醯胺基苯肅酸根(glycollylarsanilate, glycollamidophenylarsonate)、己基間苯二酚根、哈胺(hydrabamine) (*N,N'*-二(去氫橿酸基)乙二胺)、氫溴酸根、氫氯酸根、羥基萘甲酸根、碘根、羥乙基磺酸根(2-羥基乙磺酸根)、乳酸根、乳糖酸根、蘋果酸根、馬來酸根、扁桃酸根、甲磺酸根(mesylate, methanesulfonate)、甲基溴、甲基硝酸根、甲基硫酸根、黏酸根、萘磺酸根(2-萘磺酸根)、硝酸根、雙羥萘酸根(pamoate, embonate)、泛酸根、磷酸根/二磷酸根、聚半乳糖醛酸根、水楊酸根、硬脂酸根、鹼式乙酸根、琥珀酸根、硫酸根、鞣酸根、酒石酸根、茶氯酸根(8-氯茶鹼)及三乙基碘；有機陽離子苳星青黴素(benzathine) (*N,N'*-二苳基乙二胺)、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(*N*-甲基葡萄糖胺)及普魯卡因；及金屬陽離子鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉及鋅。

Berge另外列示以下非FDA批准之市售(在美國之外)鹽：陰離子己二酸根、海藻酸根、胺基水楊酸根、脫水亞甲基檸檬酸根、檳榔鹼、天冬胺酸根、硫酸氫根、丁基溴、樟腦酸根、二葡萄糖酸根、二氫溴酸根、二琥珀酸根、甘油磷酸根、半硫酸根、氫氟酸根、氫碘酸根、亞甲基雙(水楊酸根)、萘二磺酸根(1,5-萘二磺酸根)、草酸根、果凍酸根、過硫酸根、苯乙基巴比妥酸根(phenylethylbarbiturate)、苦味酸根、丙酸根、硫氰酸根、甲苯磺酸根及十一烷酸根；有機陽離子苳明青黴素(benethamine) (*N*-苳基苳乙基胺)、克立咪唑(clemizole) (1-對氯苳基-2-吡咯啉-1'-基甲基苳并咪唑)、二乙胺、六氫吡嗪及胺丁三醇(叁(羥基甲基)胺基甲烷)；及金屬陽離子鋇及銻。

如本文所使用，術語「醫藥上可接受之載劑」係指與接受個體(人類)相容且適於在不終止活性藥劑之活性下將該藥劑遞送至靶位點之材料。與載劑相關之毒性或不利效應(若存在)較佳地與活性藥劑之

既定應用之合理風險/益處比相稱。

用於本發明方法中之醫藥組合物可藉由業內熟知之方法來製造，尤其例如習用製粒、混合、溶解、囊封、冷凍或乳化過程。組合物可以各種形式來製造，包括顆粒、沈澱物或微粒、粉末(包括冷凍乾燥、旋轉乾燥或噴霧乾燥的粉末、非晶形粉末)、錠劑、膠囊、糖漿、栓劑、注射液、乳液、酏劑、懸浮液或溶液。調配物可含有穩定劑、pH調整劑、表面活性劑、增容劑、生物可用度調整劑及該等之組合。

該等組合物中可使用之醫藥上可接受之載劑包括離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白(例如人類血清白蛋白)、緩衝物質(例如磷酸鹽或碳酸鹽)、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物、水、鹽或電解質(例如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、膠體二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯基吡咯啶酮、基於纖維素之物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段共聚物、聚乙二醇及羊毛脂。

該等醫藥組合物經調配以作為醫藥投與給人類。該等組合物可經口、非經腸、藉由吸入噴霧、經局部、經直腸、經鼻、經頰、經陰道或經由植入型藥盒投與。本文所用術語「非經腸」包括皮下、靜脈內、腹膜腔內、肌內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、病灶內和顱內注射或輸注技術。在一些實施例中，經口、經靜脈內或經皮下投與組合物。在一些實施例中，經口投與組合物。在一些實施例中，經靜脈內投與組合物。該等調配物可經設計為短效、速釋或長效。另外，可以局部而非全身方式投與(例如在腫瘤位點處投與(例如，藉由注射))化合物。

醫藥調配物可使用液體(例如油、水、醇及其組合)製成液體懸浮

液或溶液。諸如環糊精等增溶劑可包括在內。可添加醫藥上適宜之表面活性劑、懸浮劑或乳化劑用於經口或非經腸投與。懸浮液可包括油，例如花生油、芝麻油、棉籽油、玉米油及橄欖油。懸浮液製劑亦可含有脂肪酸之酯，例如油酸乙酯、肉豆蔻酸異丙酯、脂肪酸甘油酯及乙醯化脂肪酸甘油酯。懸浮液調配物可包括醇，例如乙醇、異丙醇、鯨蠟醇、多元醇及丙二醇；醚，例如聚(乙二醇)；石油烴，例如礦物油及石蠟脂；及水。

該等醫藥組合物之無菌可注射形式可為水性或油性懸浮液。該等懸浮液可根據業內已知之技術使用適宜的分散劑或濕潤劑及懸浮劑進行調配。無菌可注射製劑亦可為於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如，呈於1,3-丁二醇中之溶液。可採用之可接受媒劑及溶劑尤其係水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等滲氯化鈉溶液。另外，照慣例採用無菌不揮發性油作為溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任一溫和的不揮發性油，包括合成單甘油酯或二甘油酯。脂肪酸(例如油酸及其甘油酯衍生物)可用於製備可注射物，例如天然之醫藥上可接受之油類，例如橄欖油或蓖麻油，其尤其呈其聚氧乙烯化形式。該等油溶液或懸浮液亦可含有長鏈醇稀釋劑或分散劑，例如羧甲基纖維素或通常用於調配包括乳液及懸浮液之醫藥上可接受之劑型之類似分散劑。亦可將其他常用表面活性劑(例如去水山梨醇烷基酯，例如吐溫(Tween)或司盤(Span))及其他通常用於製造醫藥上可接受之固體、液體或其他劑型之乳化劑或生物利用度增強劑)用於調配目的。化合物可經調配以供藉由注射(例如，濃注或連續輸注)進行非經腸投與。用於注射之單位劑型可在安瓿瓶(ampoule)或多劑量容器中。

該等醫藥組合物可以任何經口可接受之劑型經口投與，該等劑型包括膠囊、錠劑、水性懸浮液或溶液。在口服使用需要水性懸浮液

時，可將活性成份與乳化劑及懸浮劑組合。若期望，亦可添加某些甜味劑、矯味劑或著色劑。對於以膠囊形式經口投與而言，有用稀釋劑包括乳糖及乾玉米澱粉。在供口服使用之錠劑之情形下，通常使用之載劑包括乳糖及玉米澱粉。通常亦添加潤滑劑，例如硬脂酸鎂。為了各種目的可使用塗層，例如遮蓋味道、影響溶解或吸收之位點或延長藥物作用。塗層可施加至錠劑或至製粒粒子以用於膠囊中。

另一選擇為，該等醫藥組合物可以用於經直腸投與之栓劑形式投與。可藉由將藥劑與適宜非刺激性賦形劑混合來製備該等組合物，該賦形劑在室溫下為固體但在直腸溫度下為液體，且因此可在直腸中融化而釋放藥物。該等材料包括可可脂、蜂蠟及聚乙二醇。

該等醫藥組合物亦可經局部投與，尤其在治療靶包括可藉由局部施加易於達到的部位或器官(包括眼睛、皮膚或下腸道之疾病)時。易於製備針對該等部位或器官中之每一者之適宜局部調配物。

可以直腸栓劑調配物(參見上文)或適宜灌腸調配物實現下腸道之局部施加。亦可使用局部經皮貼片。以局部施用而言，可將醫藥組合物調配於含有懸浮或溶解於一或多種載劑中之活性組份之適宜軟膏中。用於本發明化合物之局部投與之載劑包括礦物油、液體石蠟脂、白石蠟脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蠟及水。另一選擇為，可將醫藥組合物調配於含有懸浮或溶解於一或多種醫藥上可接受之載劑中之活性組份之適宜洗劑或乳霜中。適宜載劑包括礦物油、去水山梨醇單硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、鯨蠟基酯蠟、鯨蠟硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇及水。

以眼部用途而言，該醫藥組合物可調配成存於等滲、pH調節無菌鹽水中之微粉化懸浮液，或較佳調配成存於等滲、pH調節無菌鹽水中之溶液，可含有或不含有防腐劑，例如苯紫氯銨(benzylalkonium chloride)。另一選擇為，以眼部用途而言，該醫藥組合物可調配於軟

膏(例如石蠟脂)中。

該醫藥組合物亦可藉由鼻氣溶膠或吸入方式投與。根據醫藥調配領域中熟知之技術來製備該等組合物並可將其製備成鹽水溶液，其採用苯甲醇或其他適宜防腐劑、吸收促進劑(增強生物利用度)、氟碳化合物及/或其他習用增溶劑或分散劑。

本發明方法係關於治療如下疾病、病症及病況：其中UAE酶活性之抑制對病變細胞或組織之存活及/或擴增有害(例如，細胞對UAE抑制敏感；抑制UAE活性擾亂疾病機制；降低UAE活性使得作為疾病機制之抑制劑之蛋白質穩定；降低UAE活性使得可抑制作為疾病機制之活化劑之蛋白質)。該等疾病、病症及病況亦意欲包括彼等需要有效卡林(cullin)及/或泛素化活性者，該活性可藉由降低NAE酶活性來調控。

在一些實施例中，本發明方法進一步包含投與抗癌藥劑。如本文所使用，術語「抗癌藥劑」係指投與給患有癌症之個體用於治療癌症之目的之任一藥劑。其他抗癌藥劑之投與包括與本發明之組合同時或依序投與。另一選擇為，可將其他抗癌藥劑與本發明之組合組併成一種組合物以投與給患者。

抗癌劑之非限制性實例包括DNA損壞性化學治療劑，例如拓撲異構酶I抑制劑(例如，伊立替康(irinotecan)、托泊替康(topotecan)、喜樹鹼(camptothecin)及其類似物或代謝物)；拓撲異構酶II抑制劑(例如，依託泊苷(etoposide)及替尼泊苷(teniposide))；蒽環(例如多柔比星(doxorubicin)、道諾黴素(daunorubicin)及伊達比星(idarubicin))、烷基化劑(例如，美法侖(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、白消安(busulfan)、噻替派(thiotepa)、異環磷醯胺(ifosfamide)、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、司莫司汀(semustine)、鏈脲菌素(streptozocin)、達卡巴嗪(decarbazine)、甲胺蝶呤(methotrexate)、培

美曲塞(pemetrexed)、絲裂黴素C(mitomycin C)及環磷醯胺)；DNA嵌入劑；DNA嵌入劑及自由基生成劑(例如博來黴素(bleomycin))；及核苷模擬物(例如，5-氟尿嘧啶、卡培他濱(capecitabine)、氟達拉濱(fludarabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、巯嘌呤、硫鳥嘌呤、噴司他汀(pentostatin)及羥基脲)。干擾細胞複製之化學治療劑包括：長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastin)及相關類似物；沙立度胺(thalidomide)、來那度胺(lenalidomide)及相關類似物(例如，CC-5013及CC-4047)；蛋白酪胺酸激酶抑制劑(例如，甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate)、埃羅替尼(erlotinib)、克唑替尼(croztinib)及吉非替尼(gefitinib))；蛋白酶體抑制劑(例如，硼替佐米(bortezomib))；NF- κ B抑制劑，包括I κ B激酶抑制劑；與在癌症中過表現之蛋白結合並藉此下調節細胞複製之抗體(例如，曲妥珠單抗(trastuzumab)、帕尼單抗(panitumumab)、利妥昔單抗(rituximab)、西妥昔單抗(cetuximab)及貝伐珠單抗(bevacizumab))；及抑制已知在癌症中經上調、過表現或活化之蛋白或酶可下調細胞複製之其他抑制劑。

套組

在一些實施例中，本文所闡述治療劑中之一或多者可經製造以納入套組中。「套組」係包含至少一種試劑或化學治療劑之任一製品(例如包裝或容器)。用於本文方法中之套組可包含UAE抑制劑，例如化合物1或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，套組可進一步包括光紫杉烷。在一些實施例中，套組可進一步包括普拉廷。在一些實施例中，套組可進一步包括紫杉烷及普拉廷。在一些實施例中，套組可包括化合物1或其醫藥上可接受之鹽及紫杉醇。在一些實施例中，套組可包括化合物1或其醫藥上可接受之鹽及卡鉑。在一些實施例中，套組可包括化合物1或其醫藥上可接受之鹽、卡鉑及紫杉醇。

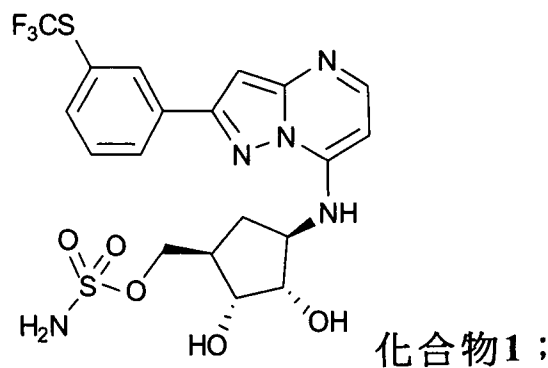
在一些實施例中，包含化合物1或其醫藥上可接受之鹽及另一化

學治療劑之套組可進一步包括另一組份或試劑。在一些實施例中，套組中之試劑可為用於製備供投與之化合物1或其醫藥上可接受之鹽之稀釋劑。在一些實施例中，套組中之試劑可為用於製備供投與之化學治療劑之稀釋劑。在一些實施例中，套組中之組份可為用於混合化合物1及化學治療劑之組合之器皿。在一些實施例中，套組可包括用於計算套組之每一治療組份之劑量之說明書。在一些實施例中，說明書可包括卡爾弗特公式。

合成方法

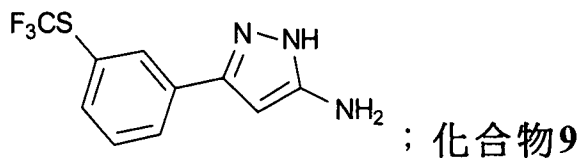
在另一態樣中，本發明提供製備化合物1或其醫藥上可接受之鹽之製程。本文揭示適於大規模產生化合物1或醫藥上可接受之鹽之製程。

在一些實施例中，本發明提供製備化合物1：

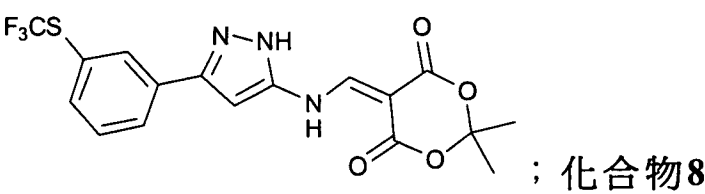


或其醫藥上可接受之鹽之製程，其包含以下步驟：

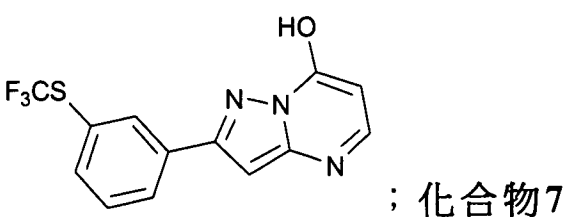
a)在偶合條件下使化合物9或其鹽、溶劑合物或水合物與2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(米氏酸(Meldrum's acid))接觸：



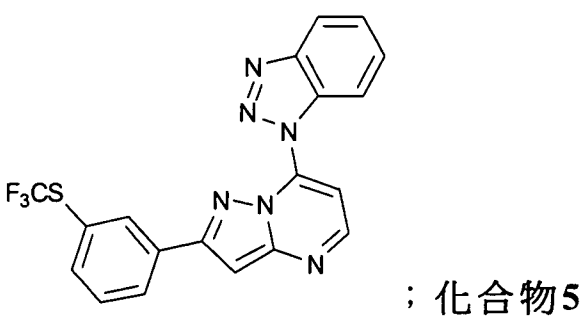
從而得到化合物8或其鹽、溶劑合物或水合物：



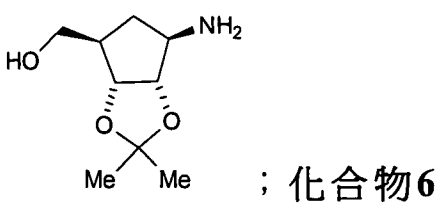
b) 使化合物8或其鹽、溶劑合物或水合物經受環化條件，從而得到化合物7或其鹽、溶劑合物或水合物



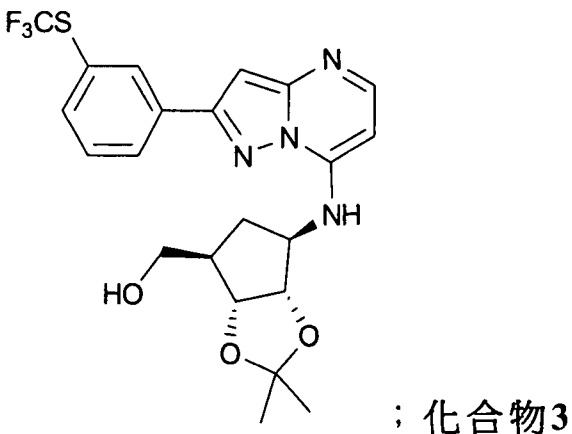
c)在氯化/置換條件下使化合物7或其鹽、溶劑合物或水合物與苯并三唑接觸，從而得到化合物5或其鹽、錯合物溶劑合物或水合物：



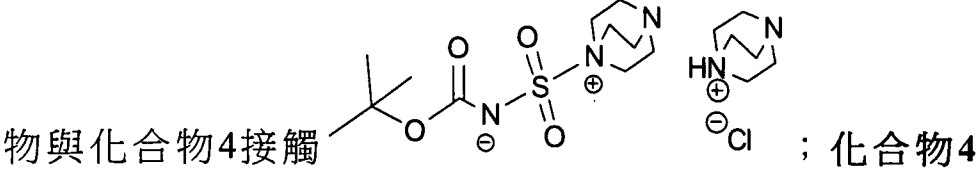
d)在置換反應條件下使化合物5或其鹽、錯合物溶劑合物或水合物與化合物6或其鹽、溶劑合物或水合物接觸：



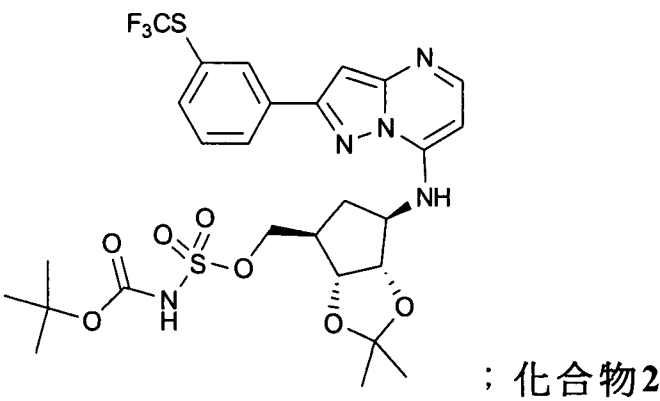
從而得到化合物3或其鹽、溶劑合物或水合物



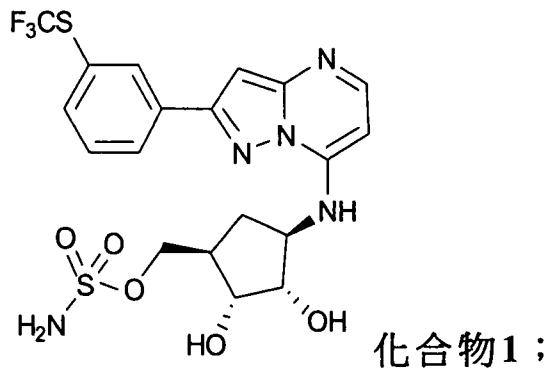
e)在胺磺醯基化反應條件下使化合物3或其鹽、溶劑合物或水合



從而得到化合物2或其鹽、溶劑合物或水合物



f)使化合物2或其鹽、溶劑合物或水合物與酸在胺磺醯基化條件下接觸，從而得到化合物1或其醫藥上可接受之鹽



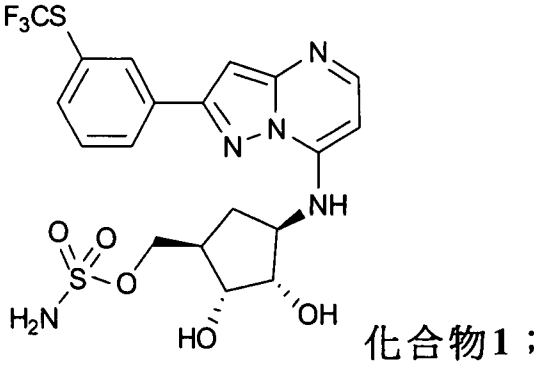
g)及視情況在重結晶條件下使化合物1或醫藥上可接受之鹽重結晶。

在一些實施例中，本發明提供使用重結晶條件使化合物1或其醫藥上可接受之鹽重結晶從而得到化合物1或醫藥上可接受之鹽之製程。可進行重結晶以去除雜質。

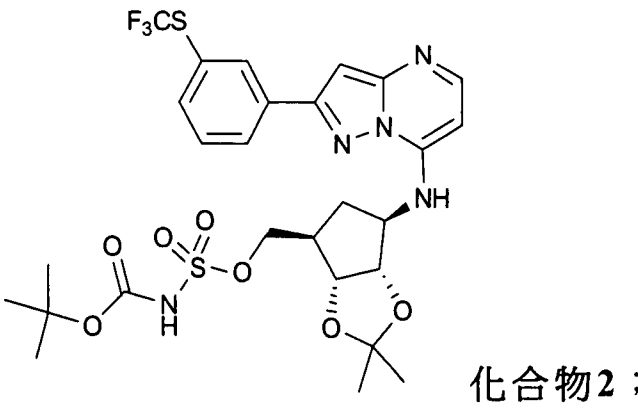
在一些實施例中，化合物1或其醫藥鹽係化合物1形式1；闡述於專利申請案WO2013/123169及US 2013/0217682中之無水結晶型。在一些實施例中，化合物1或其醫藥鹽係化合物1形式2；闡述於專利申請案WO2013/123169及US 2013/0217682中之單水合結晶型。

在一個實施例中，本發明之重結晶條件包含水性溶劑混合物。在一些實施例中，溶劑為乙腈、乙酸乙酯、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啶酮或二甲基亞砷。在一些實施例中，溶劑為乙腈。在一些實施例中，水性溶劑混合物中之水之量為約5%至約70%。在一些實施例中，水性溶劑混合物中之水之量為約45%至約65%。

在一些實施例中，本發明提供製備化合物1：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或水合物之製程，其包含在去保護反應條件下使化合物2或其醫藥上可接受之鹽與酸接觸：



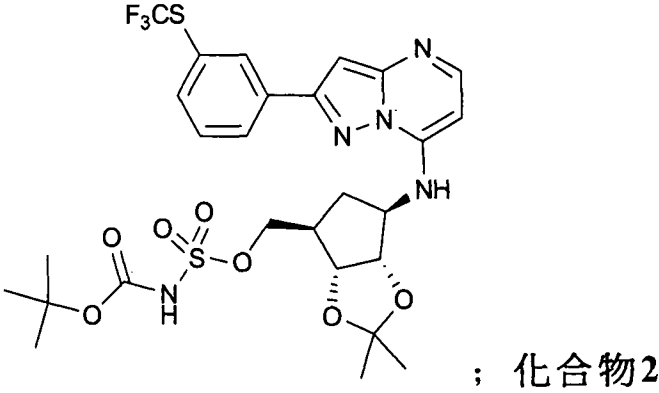
從而得到化合物1或其醫藥上可接受之鹽。

在一個實施例中，本發明之去保護反應條件包含水性酸。各種酸均可適於對化合物2中之保護基團實施去保護。適宜酸之非限制性實例包括磷酸、硫酸、三氟乙酸、乙酸及鹽酸。在一些實施例中，酸係磷酸。在一些實施例中，酸係硫酸。

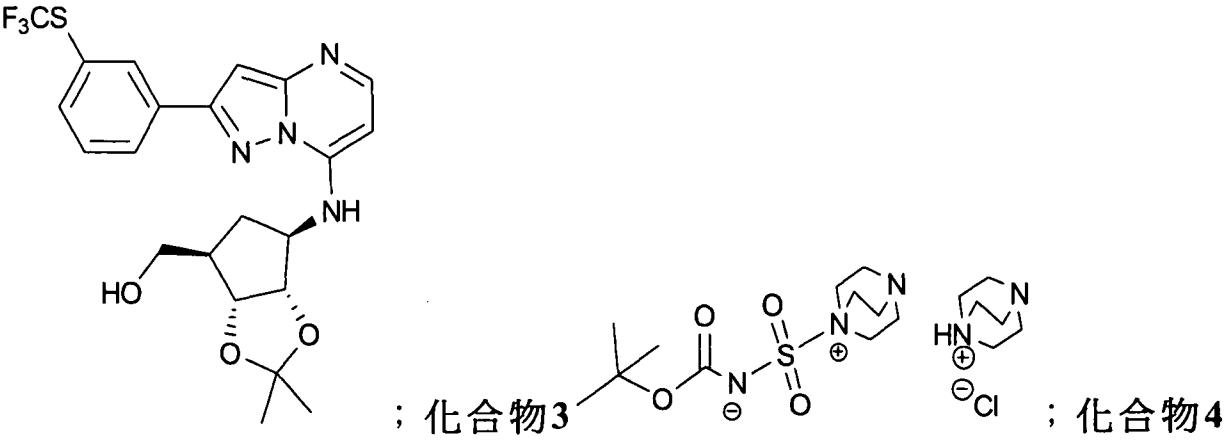
在一個實施例中，去保護溫度為約0℃至約25℃。在其他實施例中，去保護溫度為約0℃至室溫。

在一個實施例中，去保護反應條件包含溶劑。適宜溶劑之非限制性實例包括二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮、乙腈、異丙醇、乙醇、甲醇、二甲基亞砷、水、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、二氯甲烷或其混合物。在一些實施例中，溶劑係乙腈。

在一些實施例中，本發明提供製備化合物2：



或其鹽、溶劑合物或水合物之製程，其包含使化合物3或其鹽、溶劑合物或水合物與化合物4在胺磺醯基化反應條件下接觸：



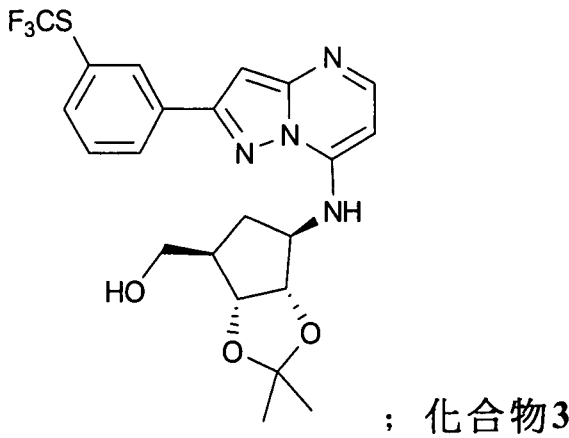
從而得到化合物2或其醫藥上可接受之鹽。

在一個實施例中，本發明之胺磺醯基化反應條件包含弱酸或弱鹼。在一些實施例中，弱酸係吡啶鎨對甲苯磺酸鹽、4-甲基苯磺酸、檸檬酸、苯甲酸、樟腦磺酸、4-硝基苯磺酸(nosic acid)或甲基磺酸。在一些實施例中，弱酸係吡啶鎨對甲苯磺酸鹽。在一些實施例中，弱鹼係吡啶、二甲基胺基吡啶、四甲基吡啶或2,6-二甲基吡啶。

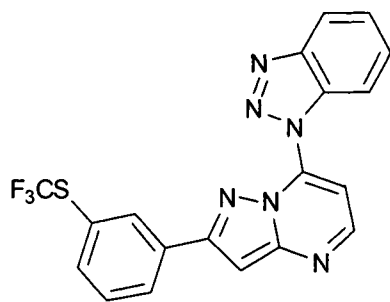
可藉由例如闡述於Armitage, I.等人，*Org.Lett.*；**2012**, *14*, 2626-2629及Armitage, I.等人，美國專利申請公開案2009/0036678中之方法製備化合物4。在一些實施例中，使用約1莫耳當量至約5莫耳當量之化合物4（相對於化合物3）。在一些實施例中，使用約2.5莫耳當量至約3莫耳當量之化合物4（相對於化合物3）。

在一個實施例中，本發明之胺磺醯基化反應條件包含溶劑。適宜溶劑之非限制性實例包括二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啶酮、乙腈、四氫呋喃、二甲基亞砷、甲苯、2-甲基四氫呋喃或其混合物。在一些實施例中，溶劑係乙腈。

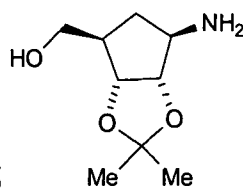
在一些實施例中，本發明提供製備化合物3：



或其鹽、溶劑合物或水合物之製程，其包含使化合物5或其鹽、錯合物溶劑合物或水合物與化合物6或其鹽、溶劑合物或水合物：



；化合物5



；化合物6

在置換反應條件下接觸。

在一個實施例中，本發明之置換反應條件包含純淨鹼。可純淨地用於置換反應之鹼之非限制性實例包括三乙胺、二異丙基乙胺、三異丙胺、三丁胺、吡啶及吡咯啶。在一些實施例中，純淨鹼為三乙胺。

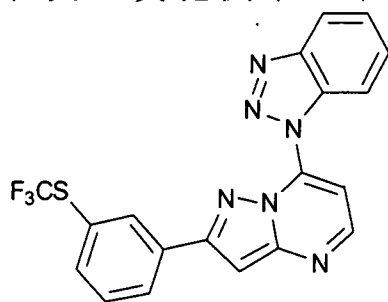
在一個實施例中，本發明之置換反應條件包含鹼及溶劑。在一些實施例中，鹼係三乙胺、二異丙基乙胺、三異丙胺、三丁胺、吡啶、吡咯啶、三乙二胺(DABCO)及二氮雜二環十一烯(DBU)。在一些實施例中，溶劑係異丙醇、乙醇、乙腈、二甲基亞砜、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、二甲基甲醯胺、N-甲基吡咯啶及甲苯。在一些實施例中，鹼及溶劑係三乙胺及異丙醇。

在一個實施例中，本發明之置換反應條件包含升高之溫度。在一些實施例中，升高之溫度為約50℃至約110℃。在一些實施例中，升高之溫度為約70℃至約90℃。

在一個實施例中，化合物6為鹽酸鹽。可藉由科學文獻中已知之方法製備化合物6 [例如參見：A) Saksena, A. K. *Tetrahedron Lett*, **1980**, 21, 133-136。B) Hutchinson, E. J.; Taylor, B. F.; Blackburn, G. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 1859-1860。C) Tokoro, Y. *Chem. Commun*, **1999**, 807-809。D) Dominguez, B. M.; Cullis, P. M. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 5783-5786]。可以與Armitage, I.等人之美國專利申請公開案2009/0036678中所闡述類似之方式製備化合物6鹽

酸鹽。

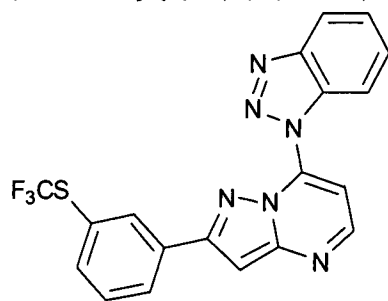
在另一實施例中，本發明提供化合物5：



； 化合物5

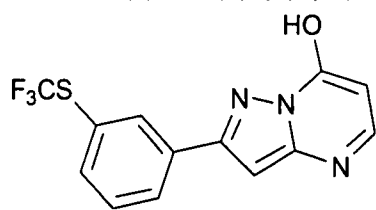
或其鹽、溶劑合物或水合物。在一個實施例中，化合物5係化合物5-鹽酸鹽-三級胺錯合物。在一些實施例中，三級胺化合物係三乙胺。在一些實施例中，基於存在於錯合物中之化合物5之量，存在於錯合物中之鹽酸鹽-三乙胺之量為約0%至約200%。在一些實施例中，基於存在於錯合物中之化合物5之量，存在於錯合物中之鹽酸鹽-三乙胺之量為約0%至約130%。

在一些實施例中，本發明提供製備化合物5：



； 化合物5

或其鹽、錯合物、溶劑合物或水合物之製程，其包含使化合物7或其鹽、溶劑合物或水合物與苯并三唑：



； 化合物7

在氯化/置換條件下接觸。

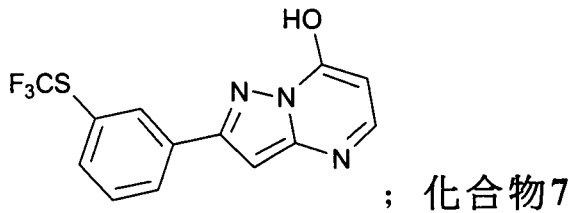
在一個實施例中，本發明之氯化/置換反應條件包含氯化試劑。在一些實施例中，氯化試劑為亞硫醯氯或磷醯氯。在一些實施例中，氯化試劑為磷醯氯。

在一個實施例中，本發明之氯化/置換反應條件包含溶劑。在一些實施例中，溶劑為乙腈、四氫呋喃、甲苯或二氯乙烷。在一些實施例中，溶劑為乙腈。

在一個實施例中，本發明之氯化/置換反應條件包含鹼。在一些實施例中，鹼係三乙胺、二異丙基乙胺、三異丙胺、三丁胺或三丙胺。在一些實施例中，鹼係三乙胺。

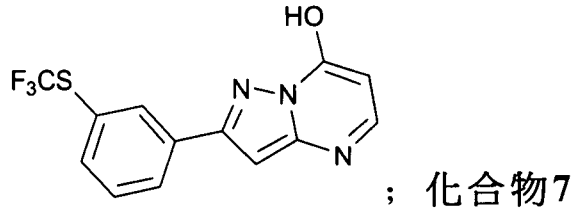
在一個實施例中，本發明之氯化/置換反應條件包含升高之溫度。在一些實施例中，升高之溫度為約50℃至約110℃。在一些實施例中，升高之溫度為約70℃至約90℃。

在另一實施例中，本發明提供化合物7：

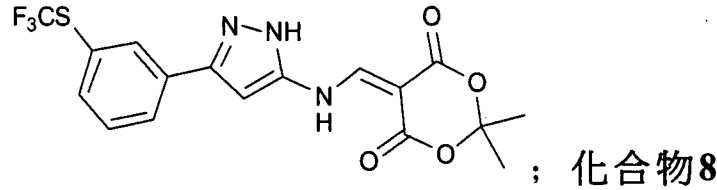


或其鹽、溶劑合物或水合物。

在一些實施例中，本發明提供製備化合物7：



或其鹽、溶劑合物或水合物之製程，其包含使化合物8或其鹽、溶劑合物或水合物：



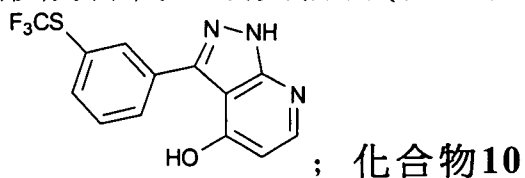
經受環化條件。

在一個實施例中，本發明之環化反應條件包含溶劑。適宜溶劑包括1,2-二氯苯、氯苯、硝基苯、吡啶及N-甲基吡咯啉酮。在一些實

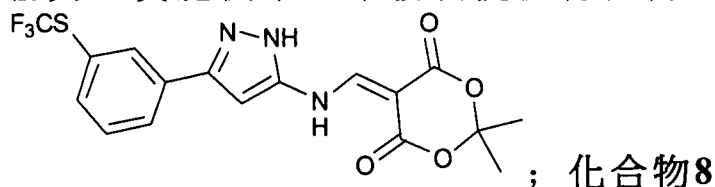
施例中，溶劑為熱轉移流體，其係氧化聯苯及氧化二苯基之共晶混合物(DOWTHERM A)。在一些實施例中，溶劑為1,2-二氯苯。

在一個實施例中，本發明之環化反應條件包含升高之溫度。在一些實施例中，升高之溫度為約140°C至約180°C。在一些實施例中，升高之溫度為約145°C至約165°C。

在一個實施例中，本發明之環化反應條件提供選擇性環化，此預防形成替代區域異構物(化合物10)：

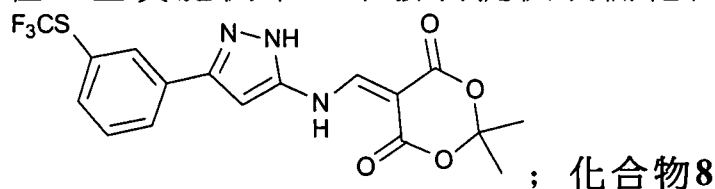


在另一實施例中，本發明提供化合物8：

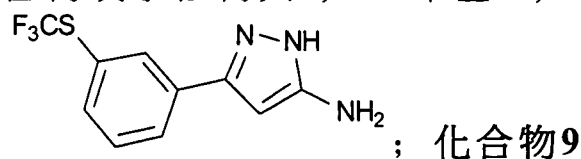


或其鹽、溶劑合物或水合物。

在一些實施例中，本發明提供製備化合物8：



或其鹽、溶劑合物或水合物之製程，其包含使化合物9或其鹽、溶劑合物或水合物與2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(米氏酸)：



在偶合反應條件下接觸。

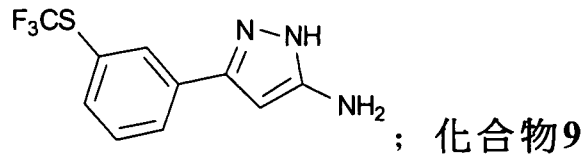
在一個實施例中，本發明之偶合反應條件包含溶劑。適宜溶劑包括異丙醇、乙腈、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃及二氯甲烷。

在一個實施例中，本發明之偶合反應條件包含原酸酯。在一些

實施例中，原酸酯係原甲酸三甲酯或原甲酸三乙酯。在一些實施例中，原酸酯係原甲酸三甲酯。在一個實施例中，本發明之偶合反應條件包含二甲基甲醯胺二甲基縮醛。

在一個實施例中，偶合溫度為約室溫至約25℃。在其他實施例中，偶合溫度為約70℃至約90℃。

在另一實施例中，本發明提供化合物9：



或其鹽、溶劑合物或水合物。

為更全面地瞭解本發明，闡述以下實例。該等實例僅具有闡釋性且並非意欲以任一方式限制本發明之範圍。

實例

縮寫

h	小時
min	分鐘
HPLC	高效液相層析
UPLC	超高效液相層析
NMR	核磁共振
THF	四氫呋喃
TGI	腫瘤生長抑制

一般分析方法

除非另有闡述，否則使用Varian 300 MHz獲得¹H NMR光譜。除非另有闡述，否則在Agilent 1100系列上獲得HPLC且藉由Water Acuity Systems獲得UPLC。

實例1：3-{3-[(三氟甲基)硫基]苯基}-1H-吡唑-5-胺之合成

步驟A：3-((三氟甲基)硫基)苯甲酸酯

向碳酸二甲酯(68 mL)中添加3-((三氟甲基)硫基)苯甲酸(100 g,

Beta Pharma Scientific)及催化量之硫酸(2.4 mL)。然後，將混合物加熱至90℃並保持5h。然後，使反應物冷卻至室溫且用碳酸氫鈉(1.0 L)淬滅。向水層中添加乙酸乙酯(1.0 L)。分離各相且利用乙酸乙酯(1.0 L)重複此過程。合併有機層且利用旋轉蒸發器濃縮，從而得到淺橙色油狀物。將3-((三氟甲基)硫基)苯甲酸甲酯(105g, 99%)以粗製物形式用於下一反應中。¹H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 3.99 (s, 3 H) 7.49 - 7.58 (m, 1 H) 7.85 (d, *J*=7.62 Hz, 1 H) 8.17 (dt, *J*=7.69, 1.43 Hz, 1 H) 8.32 - 8.44 (m, 1 H)。

步驟B：3-側氧基-3-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)丙腈

向於四氫呋喃(1.0 L)中之3-((三氟甲基)硫基)苯甲酸甲酯(100.0 g)中添加乙腈(44.2 mL, 847 mmol)及1M (於THF中)第三丁醇鉀(95.01 g)。藉由HPLC分析在10分鐘內完成反應。用1M HCl (1.0 L)淬滅反應，且然後用(1.0 L)乙酸乙酯萃取三次。然後，將具有3-側氧基-3-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)丙腈之有機層濃縮至乾燥。此物質(100.0g, 96.3%)呈粗製物形式且經未進一步純化。¹H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 4.12 (s, 2 H) 7.51 - 7.75 (m, 1 H) 7.89 - 8.01 (m, 1 H) 8.01 - 8.10 (m, 1 H) 8.20 (s, 1 H)

步驟C：3-{3-[(三氟甲基)硫基]苯基}-1H-吡啶-5-胺

向於乙醇(1000.0 mL)中之3-側氧基-3-{3-[(三氟甲基)硫基]苯基}丙腈(100.0 g)中添加胼水合物(59.52 mL)。將反應物加熱至100℃並保持1小時，此時HPLC分析顯示完成反應。將反應物在旋轉蒸發器上濃縮至乾燥，從而得到褐色油狀物。將該油狀物吸收於乙酸乙酯(1.0 L)中且用水(1.0 L)萃取。分離各相，並濃縮有機相。在濃縮後，獲得3-{3-[(三氟甲基)硫基]苯基}-1H-吡啶-5-胺(80.8 g；產率= 76.4%)。¹H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 5.95 (s, 1 H) 6.73 (br s, 1 H) 7.13 - 7.34 (m, 2 H) 7.42 - 7.74 (m, 3 H) 7.85 (s, 1 H)。

實例2：胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-((2-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)環戊基)甲酯

步驟1：(2,2-二甲基-5-(((3-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)-1H-吡唑-5-基)胺基)亞甲基)-1,3-二噁烷-4,6-二酮)

在20℃下及在氮氣層下向三甲氧基原甲酸酯(2.0 L)中添加2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(361.35 g)。所得白色懸浮液在幾分鐘內變澄清且經15分鐘將其加熱至85℃。將反應物於85℃下保持120分鐘。在加熱及攪拌反應物時，製備3-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)-1H-吡唑-5-胺(500.0 g)之另一溶液。向4L RBF中添加3-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)-1H-吡唑-5-胺(500.0 g)，且然後將三甲氧基原甲酸酯(1.4 L)添加至此固體中。混合此溶液以溶解固體且產生深褐色溶液。經30分鐘將3-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)-1H-吡唑-5-胺之溶液(約1.8L，於三甲氧基原甲酸酯中)添加至反應器中，同時將反應溫度維持在85℃下。然後，將反應物攪拌20分鐘，且在溶液中形成白色固體。20分鐘後，對反應進行取樣且UPLC顯示3-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)-1H-吡唑-5-胺完全轉化為2,2-二甲基-5-(((3-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)-1H-吡唑-5-基)胺基)亞甲基)-1,3-二噁烷-4,6-二酮。經20分鐘使反應物冷卻至20℃且在該溫度下再維持20分鐘。此時，形成濃稠白色漿液且經15分鐘使用Nutsche過濾器過濾反應物。用1L乙酸乙酯洗滌反應器，且然後將此溶液與濾餅混合並藉由過濾進行去除。在過濾器上將濾餅乾燥約40分鐘，且然後將其轉移至真空烘箱中並在40℃下在完全真空下加熱過夜(16小時)。然後，藉由HPLC及NMR分析反應物，從而得到2,2-二甲基-5-(((3-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)-1H-吡唑-5-基)胺基)亞甲基)-1,3-二噁烷-4,6-二酮(635.3 g, 79%) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.68 (s, 6 H) 7.05 (d, *J*=2.05 Hz, 1 H) 7.64 - 7.77 (m, 2 H) 7.77 - 8.03 (m, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 8.72 (d, *J*=14.36 Hz, 1 H) 11.35 (d, *J*=14.66 Hz, 1 H)

13.47 (s, 1 H)。

步驟2：2-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-醇

將2,2-二甲基-5-(((3-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)-1H-吡啶-5-基)胺基)亞甲基)-1,3-二噁烷-4,6-二酮(615.00 g)於1,2-二氯苯(6.3 L)中之溶液在環境溫度下攪拌10分鐘。然後，經75分鐘將溶液加熱至150℃。將反應物在此溫度下維持16小時。在16小時後取出試樣，且UPLC分析顯示2,2-二甲基-5-(((3-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)-1H-吡啶-5-基)胺基)亞甲基)-1,3-二噁烷-4,6-二酮完全轉化為2-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-醇。經130分鐘使反應物冷卻至20℃。此時，形成濃稠白色漿液且經15分鐘使用Nutsche過濾器過濾反應物。用1.8 L 乙腈洗滌反應器，且然後將此溶液與濾餅混合，且然後藉由過濾去除溶劑。將濾餅在過濾器上乾燥約40分鐘，且然後將其轉移至真空烘箱中並在40℃下在完全真空下加熱過夜(16小時)。然後，藉由HPLC及NMR分析反應物，從而得到2-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-醇(331.2 g, 72%) ¹H NMR (300 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 6.55 (d, *J*=7.33 Hz, 1 H) 7.59 (s, 1 H) 8.40 - 8.52 (m, 1 H) 8.53 - 8.64 (m, 1 H) 8.69 (d, *J*=7.62 Hz, 1 H) 9.01 (dt, *J*=7.77, 1.39 Hz, 1 H) 9.12 (s, 1 H) 13.34 (s, 1 H)

步驟3：1-(2-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑:三乙胺:鹽酸鹽錯合物(1:1.25:1.25莫耳:莫耳:莫耳)

在氮氣層下在0℃下向2-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-醇(30.00 g)、苯并三唑(287.02 g)於乙腈(3000 mL)及三乙胺(403.00 mL)中之溶液中緩慢添加磷醯氯(108 mL)，維持< 10℃。然後，經45分鐘使反應物升溫至80℃並攪拌240分鐘。HPLC指示起始材料消耗完全。向反應混合物中添加乙腈(3000 mL)，同時將溫度維持在80℃下。然後，經80分鐘使反應物冷卻至20℃。然後將反應物在環

境溫度下攪拌14小時。此時，形成濃稠漿液，且經15分鐘使用Nutsche過濾器過濾反應物。用900 mL乙腈將反應器洗滌兩次，且然後將此溶液與濾餅混合，且然後藉由過濾去除溶劑。將濾餅在過濾器上乾燥約40分鐘，且然後將其轉移至真空烘箱中且在40℃下在完全真空下加熱過夜(16h)。然後，藉由HPLC及NMR分析反應物，從而得到1-(2-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑:三乙胺:鹽酸鹽錯合物(1:1.25:1.25莫耳:莫耳:莫耳) (438.1 g, 83%)。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.19 (t, *J*=7.33 Hz, 12 H) 3.07 (qd, *J*=7.28, 4.84 Hz, 8 H) 7.60 - 7.78 (m, 6 H) 7.80 - 7.87 (m, 1 H) 8.15 (dt, *J*=7.99, 1.28 Hz, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.33 (dt, *J*=8.14, 0.92 Hz, 1 H) 8.85 (d, *J*=4.69 Hz, 1 H)。

步驟4：((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-二甲基-6-((2-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)四氫-3aH-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲醇

向反應器中添加1-(2-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑:三乙胺:鹽酸鹽錯合物(1:1.25:1.25莫耳:莫耳:莫耳) (430.0 g)及((3aR,4R,6R,6aS)-6-胺基-2,2-二甲基四氫-3aH-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲醇鹽酸鹽(209.0 g)，且然後添加三乙胺(2103 mL)。然後，在氮氣層下將反應物加熱至80℃。360分鐘後，HPLC分析指示反應混合物含有<1%起始物質且經60分鐘使反應物冷卻至20℃。向反應物中添加乙酸乙酯(3.5 L)及水(3.5 L)。在攪拌10分鐘之後，分離各相且使用乙酸乙酯(3.5 L)反萃取水層。合併有機層且濃縮以形成深褐色油狀物。添加乙腈(4.5 L)且將溶液濃縮至乾燥，從而得到橙色固體。利用水(4.3 L)將固體返回轉移至反應物中，將其加熱至50℃，並攪拌20分鐘。在此熱溶液中形成白色固體且經15分鐘使用Nutsche過濾器藉由過濾進行分離。將固體在真空下在過濾器

上乾燥15分鐘，且然後在50℃下溶解於乙腈(4.0 L)中。將溶液攪拌15分鐘。然後，藉助燒結漏斗過濾溶液以去除水解固體副產物並將溶液濃縮至乾燥。將固體在真空烘箱中於完全真空下乾燥過夜(40℃，16小時)。然後，藉由HPLC及NMR分析反應物，從而得到((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-二甲基-6-((2-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)四氫-3aH-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲醇(349.2 g, 88%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.25 (s, 3 H) 1.47 (s, 3 H) 1.76 - 1.90 (m, 1 H) 2.25 (br d, *J*=3.22 Hz, 1 H) 2.33 - 2.47 (m, 1 H) 3.46 - 3.67 (m, 2 H) 4.08 (br d, *J*=5.57 Hz, 1 H) 4.48 - 4.64 (m, 2 H) 5.19 (t, *J*=4.40 Hz, 1 H) 6.28 (d, *J*=5.28 Hz, 1 H) 7.06 (s, 1 H) 7.58 - 7.71 (m, 1 H) 7.72 - 7.80 (m, 1 H) 8.12 - 8.24 (m, 2 H) 8.31 (d, *J*=7.62 Hz, 1 H) 8.42 (s, 1 H)。

步驟5：第三丁氧基羰基胺基磺酸((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-二甲基-6-((2-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)四氫-3aH-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲酯

將((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-二甲基-6-((2-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)四氫-3aH-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲醇(6.0 g)溶解於2-甲基四氫呋喃(60.0 mL)中，並向此溶液添加吡啶鎢對甲苯磺酸鹽(5.9 g)。此形成沈澱物，且向此白色漿液中添加(4-氮雜-1-氮陽離子二環[2.2.2]辛-1-基磺醯基)(第三丁氧基羰基)氮烷化物-1,4-二氮雜二環[2.2.2]辛烷(1:1)鹽酸鹽(17.0 g)。在環境溫度下攪拌混合物直至HPLC顯示剩餘<1% ((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-二甲基-6-((2-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)四氫-3aH-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲醇起始物質(約300分鐘)。用水(60 mL)淬滅反應物並分離各層。向有機層中添加乙腈(60 mL)，且在50℃下使用旋轉蒸發器將混合物濃縮至約60 mL。使混合物冷卻至室溫並攪

拌過夜。在此時期，形成白色漿液。使用中等燒結之過濾器過濾白色固體。將固體在真空烘箱中於完全真空下乾燥過夜(40℃)。然後，藉由HPLC及NMR分析反應物，從而得到第三丁氧基羰基胺基磺酸((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-二甲基-6-((2-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)四氫-3aH-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲酯(5.03 g, 68%)。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.26 (s, 3 H) 1.42 (s, 9 H) 1.51 (s, 3 H) 2.33 - 2.48 (m, 2 H) 3.30 (br s, 1 H) 4.06 - 4.21 (m, 1 H) 4.29 (d, *J*=5.28 Hz, 2 H) 4.52 (dd, *J*=7.18, 5.13 Hz, 1 H) 4.76 (dd, *J*=7.18, 4.54 Hz, 1 H) 6.35 (d, *J*=5.57 Hz, 1 H) 7.08 (s, 1 H) 7.63 - 7.72 (m, 1 H) 7.74 - 7.82 (m, 1 H) 8.01 (d, *J*=7.92 Hz, 1 H) 8.21 (d, *J*=5.28 Hz, 1 H) 8.31 (dt, *J*=7.84, 1.36 Hz, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 11.92 (br s, 1 H)

步驟 6：胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-((2-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)環戊基)甲酯

在0℃下向第三丁氧基羰基胺基磺酸((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-二甲基-6-((2-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)四氫-3aH-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲酯(2.0 g)於乙腈(11 mL)中之溶液中添加磷酸(11 mL)，同時將溫度維持在10℃以下。使此混合物升溫至環境溫度並攪拌4小時。此時，HPLC分析顯示剩餘<1%第三丁氧基羰基胺基磺酸((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-二甲基-6-((2-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)四氫-3aH-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲酯起始物質或反應中間體。向反應中逐滴添加乙酸乙酯(11 mL)及水(11 mL)及飽和Na₂CO₃ (10 mL)。在完成此添加後，添加飽和Na₂CO₃直至pH在6至7期間。分離各相並向有機層中添加乙腈(30 mL)，且將混合物在旋轉蒸發器上濃縮至約16 mL。將混合攪拌過夜。在此期間，形成白色漿液。使用中等燒結之過濾器過濾白色固

體。將固體在真空烘箱中於完全真空下乾燥過夜(40℃)。然後，藉由HPLC及NMR分析反應物，從而得到胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-((2-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)環戊基)甲酯(1.5g ,84%)。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.44 - 1.61 (m, 1 H) 2.20 - 2.42 (m, 2 H) 3.78 (q, *J*=4.50 Hz, 1 H) 3.90 - 4.09 (m, 3 H) 4.09 - 4.22 (m, 1 H) 4.80 (d, *J*=5.28 Hz, 1 H) 5.03 (d, *J*=5.28 Hz, 1 H) 6.31 (d, *J*=5.57 Hz, 1 H) 7.05 (s, 1 H) 7.48 (s, 2 H) 7.62 - 7.72 (m, 1 H) 7.77 (d, *J*=7.92 Hz, 2 H) 8.17 (d, *J*=5.28 Hz, 1 H) 8.31 (dt, *J*=7.70, 1.43 Hz, 1 H) 8.47 (s, 1 H)。

實例3：胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-((2-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)環戊基)甲酯

步驟1：(2,2-二甲基-5-(((3-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)-1H-吡唑-5-基)胺基)亞甲基)-1,3-二噁烷-4,6-二酮)

在氮氣層下在20℃下，將米氏酸(18.6 Kg)及異丙醇(33 L)置於100 L玻璃內襯型反應器中。添加原甲酸三甲酯(15.5 Kg (16.0L))及異丙醇(11 L)，且將混合物加熱至80℃並保持40分鐘，藉此蒸餾出少量甲醇(<0.5 L)。將混合物在80℃下攪拌2小時。在單獨160 L玻璃內襯型反應器中在氮下在20℃下將3-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)-1H-吡唑-5-胺(以上述方式製備)與異丙醇(10.9 kg, 42.0 mmol)混合，並在60分鐘內加熱至80℃。在80℃下將100 L反應器之內容物轉移至160 L反應器中之反應混合物中，此係在3分鐘後完成。將反應混合物在78℃下攪拌30分鐘，然後，使反應物冷卻至60℃。HPLC分析顯示反應完成99.56% (產物%/(產物%+起始物質%)。在100分鐘內使反應混合物冷卻至20℃，然後將混合物在20℃下再攪拌100分鐘。然後，將懸浮液轉移至壓力式過濾器上。在1.2巴(bar)氮下，在過濾器上收集固體。用乙酸乙酯(每次18 L)將濾餅洗滌4次。在20℃下使用輕微氮流/真空

(200-100毫巴)將濕濾餅在過濾器上乾燥17小時。在40-50°C下將濕產物(14.7 kg)在旋轉蒸發器處進一步乾燥約24小時。獲得11.75 kg粗製標題化合物(68%產率)。NMR光譜與上文在實例2中所闡述者一致。

步驟2：2-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-醇

在氮下在20°C下，將(2,2-二甲基-5-(((3-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)-1H-吡啶-5-基)胺基)亞甲基)-1,3-二噁烷-4,6-二酮)置於反應器中。添加1,2-二氯苯(117 L)。將懸浮液加熱至147°C並保持90分鐘，從而得到溶液，然後，將其在147°C下攪拌18小時。在取樣前，使反應物冷卻至60°C。HPLC分析顯示反應92.28%完成(產物%/(產物%+起始物質%)。將混合物再加熱至147°C並在此溫度下再攪拌5小時。HPLC分析顯示反應96.51%完成(產物%/(產物%+起始物質%)。然後，將混合物在20°C下攪拌48小時，然後，將其再加熱至147°C且在此溫度下攪拌5小時。在取樣前，使反應物冷卻至60°C。HPLC分析顯示反應98.47%完成(產物%/(產物%+起始物質%)。將混合物再加熱至146°C且在此溫度下再攪拌5小時。在取樣前，使反應物冷卻至60°C。HPLC分析顯示反應99.35%完成(產物%/(產物%+起始物質%)。使反應物冷卻至20°C且將懸浮液轉移至壓力式過濾器中。經大於10小時時段在過濾器上在1.8-3巴N₂收集固體。用乙腈(17 L)將濾餅洗滌4次，然後，在20°C/200-100毫巴下使用輕微N₂流將其在過濾器上乾燥18小時。將物質轉移至50 L燒瓶中且在旋轉蒸發器上在50-60°C / 24-14毫巴下乾燥2 d。獲得6.118 kg粗製物標題化合物(70%產率)。NMR光譜與上文在實例2中所闡述者一致。

步驟3：1-(2-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑:三乙胺:鹽酸鹽錯合物(1:0.21:0.21莫耳:莫耳:莫耳)

在N₂下在20°C下，將乙腈(30 L)置於反應器中，添加2-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-醇(6.00 kg)及1H-苯并三唑(5.83

kg)。添加另一部分乙腈(30 L)，然後在20℃下攪拌混合物。攪拌繼續進行過夜。在20℃下經6分鐘添加三乙胺(8.16 L)。將黃色懸浮液加熱至45℃並保持40分鐘。在以150 rpm攪拌之同時，緩慢添加磷醯氯(4.562 kg)並保持45分鐘。藉由控制添加，將試劑直接滴加至混合物中以避免團塊之形成。添加為放熱的，觀察到53℃之最大溫度。經1小時將褐色懸浮液加熱至80℃，然後，將反應混合物在此溫度下攪拌5小時。經20分鐘添加乙腈(30 L)，使內部溫度保持在75℃至80℃之間。HPLC分析顯示反應98.31%完成(產物%/(產物%+起始物質%)。將混合物(褐色懸浮液)在80℃下再攪拌70分鐘。HPLC分析顯示反應99.48%完成(產物%/(產物%+起始物質%)。經30分鐘添加乙腈(61 L)，使溫度維持在75℃至80℃之間。將淺褐色懸浮液在80℃下攪拌90分鐘，然後，經2.5小時使其冷卻至20℃。將混合物在20℃下攪拌12小時。將混合物轉移至壓力式過濾器中。用乙腈(18 L)將濾餅洗滌兩次。兩個洗滌步驟均在3.5巴至4巴N₂下進行。使該等濾液中之每一者過夜以達成完成。將濾餅在過濾器上乾燥7.5小時。將物質轉移至50 L燒瓶中並在旋轉蒸發器處在Ta 40-50℃ / 50-11毫巴下乾燥3 d以得到99.88%之乾質量。1-(2-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑:三乙胺:鹽酸鹽錯合物(1:0.21:0.21莫耳:莫耳:莫耳)之產量為7.948 kg (75%)。NMR光譜與上文在實例2中所闡述者一致。

步驟4：((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-二甲基-6-((2-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)四氫-3aH-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲醇

在N₂下在160 L玻璃內襯型反應器中，在20℃下將三乙胺(21%)化合物與1-(2-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(21%)鹽酸鹽(7.86 kg)溶解於三乙胺(23.3 L)中。添加

((3aR,4R,6R,6aS)-6-胺基-2,2-二甲基四氫-3aH-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲醇鹽酸鹽(4.49 kg)，隨後三乙胺(23 L)。經1小時將反應混合物加熱至80℃，且然後將混合物在80℃下攪拌8小時。然後使混合物冷卻至20℃。HPLC分析顯示反應99.97%完成(產物%/(產物%+起始物質%)。然後，在20-25℃下經30分鐘添加水(66 L) (放熱)，藉此獲得褐色懸浮液。在60℃、150-95毫巴下濃縮混合物，直至蒸餾出42 L溶劑。將懸浮液加熱至50℃，且在90 L壓力式過濾器(1.2巴N₂)上收集固體，此消耗40分鐘。在此製程期間，且非劇烈地加熱過濾器上之物質。用15 L母液沖洗反應器中之剩餘固體。將濕濾餅返回轉移至反應器中。添加水(64 L)。經30分鐘將混合物加熱至50℃。在90 L壓力式過濾器上收集經洗滌固體。將濾餅中之剩餘母液在1.2巴N₂下擠壓出50分鐘 (使用50 L母液來沖洗反應器)。將濾餅在壓力式過濾器上乾燥13.5小時，在20℃下施加N₂之輕微流/真空輕微，從而得到10.247 kg粗製物((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-二甲基-6-((2-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)四氫-3aH-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲醇。分離濕濾餅。將濕濾餅裝載至反應器上。添加乙腈(65 L)，隨後活性炭(6.59 kg)。將混合物加熱至50℃並保持30分鐘且在50℃下攪拌2小時。同時，在90 L壓力式過濾器中製備矽藻土床(4.25 kg)，使用乙腈(20 L)調節。在50℃下加熱該床。將黑色懸浮液轉移至過濾器上並在2巴下推動穿過矽藻土塞。經由耐熱管及0.45 μm串聯過濾器將濾液轉移至200 L攪拌罐中。該操作需要18分鐘完成。為進行洗滌，使乙腈(50 L)在反應器中升溫至50℃並將其轉移至經加熱濾餅上且在2巴下推動穿過。而且，經由耐熱管及0.45 μm串聯過濾器將濾液轉移至200 L攪拌罐中。該操作需要10分鐘完成。清潔反應器以去除經附接炭(研磨清潔，使用NaCl /丙酮)。將攪拌罐中之濾液轉移至反應器中並在50℃ / 120毫巴下濃縮直至蒸餾出63 L。在充分攪拌(300

rpm)及50℃之同時，經2小時緩慢添加水(110 L)。形成淺黃色懸浮液。使濃縮物冷卻至20℃並保持3小時，然後，在此溫度下攪拌13小時。在50 L過濾器上收集固體，使用1.2巴N₂將濾液推出。用水(18 L)將濾餅洗滌兩次，然後，在200-100毫巴下使用輕微N₂流在過濾器上乾燥24小時。獲得4.563 kg標題化合物，產率為55%。NMR光譜與上文在實例2中所闡述者一致。

步驟5：第三丁氧基羰基胺基磺酸((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-二甲基-6-((2-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)四氫-3aH-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲酯

在N₂及20℃下，將((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-二甲基-6-((2-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)四氫-3aH-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲醇(4.019 kg)置於160 L玻璃內襯型反應器中，然後添加2-甲基-四氫呋喃(40 L)。在20℃下以150 rpm將混合物攪拌30分鐘，藉此形成澄清溶液。實施KF量測且顯示水含量為0.036% H₂O。在20℃下將溶液攪拌過夜。第二天早上，將PPTS (2.2 kg)裝載至反應器中。在20℃下，添加(4-氮雜-1-氮陽離子二環[2.2.2]辛-1-基磺醯基)(第三丁氧基羰基)氮烷化物-1,4-二氮雜二環[2.2.2]辛烷(1:1)鹽酸鹽(10.2 kg)。開始以130 rpm攪拌異質混合物。在20℃下以200 rpm將反應物攪拌1小時，然後，以250 rpm之提高之速度再攪拌1小時。HPLC分析顯示轉化率為87.3%。在20℃下用300 rpm將反應物質攪拌2小時。HPLC分析顯示轉化率為95.6%。在20℃下用300 rpm將反應物質攪拌2小時。HPLC分析顯示轉化率為97.7%。在20℃下將NaHCO₃ 3.7% (40 L)添加至混合物中且以300 rpm將反應物攪拌10分鐘。反應混合物之大多數固體進入溶液中。為溶解附接於反應器之頂部之剩餘物質，藉由底部之N₂流將雙層混合物突然攪起。分離各層，此在13分鐘後完成。棄去水層，反應器中剩下有機層。有機層為褐色溶液，水

層為無色且渾濁的。水層之pH為約8 (pH試紙)。在20℃下將NaHCO₃ 3.7% (40 L)添加至混合物中且以300 rpm將其攪拌10分鐘。分離各層，此在27分鐘後完成。棄去水層，反應器中剩下有機層。有機層為褐色溶液，水層為無色且渾濁的。水層之pH為約8-9 (pH試紙)且有機層之pH為約8 (pH試紙，濕的)。將有機層中之產物轉移至進料罐中並在20℃下暫時儲存(約30分鐘)。使用2-甲基四氫呋喃(30 L)及H₂O (20 L)之混合物光學地清潔反應器。將有機層置於反應器中並在-20℃下儲存14.5小時。在以150 rpm攪拌之同時，用乙腈(16 L)及水(15 L)稀釋有機層(懸浮液)且使其升溫至5℃。在5℃下，經5分鐘添加乙酸(0.172 kg)至6之pH；所得混合物為淺褐色溶液。添加第三丁氧基羰基胺基磺酸((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-二甲基-6-((2-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)四氫-3aH-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲酯(2.0 g；以上述實例2步驟5中所闡述者類似之方式製備)作為晶種。在5℃下，經15分鐘添加乙酸(0.515 kg)至pH 4-5；形成懸浮液。用水(1.6 L)沖洗進料罐。在5℃下用90 rpm將混合物攪拌1.5小時，然後將其轉移至50 L過濾器中並在僅4分鐘內在1.2巴N₂下過濾。用冷乙腈(8 L, 0-5℃)將濾餅洗滌4次，然後使用輕微N₂流在200毫巴下在20℃下將其在過濾器上乾燥8小時。標題化合物之產量為3.594 kg (62%)。NMR光譜與上文在實例2中所闡述者一致。

步驟6：胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-((2-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)環戊基)甲酯化合物1

將3.538 kg第三丁氧基羰基胺基磺酸((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-二甲基-6-((2-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)四氫-3aH-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲酯懸浮於13.5 kg乙腈中並冷卻至5℃。經1小時50分鐘向此混合物添加27.3 kg H₃PO₄。經50分鐘使反應物升溫至20℃，且然後在22℃下攪拌8小時。HPLC分析顯示反應

99.69%完成。向第一部分(反應混合物之50%)中添加8.9 kg水及7.95 kg乙酸乙酯。然後用48 L飽和碳酸鈉將pH調節至6.5。添加7.7 kg乙酸乙酯並分離各相。向第二部分(反應混合物之50%)中添加8.9 kg水及7.95 kg乙酸乙酯。然後用48 L飽和碳酸鈉將pH調節至6.15。添加7.7 kg乙酸乙酯並分離各相。在器皿(用1.8 kg乙酸乙酯沖洗)中合併有機相並用17.8 kg水洗滌。分離各相並添加17.8 kg水及0.237 kg NaCl並分離各相。重複添加具有17.8 kg水及0.237 kg NaCl之洗滌劑並分離各相。然後合併有機層，並使混合物之溫度升高至40°C，且使壓力降低至300-142毫巴。經4h蒸餾出27 L液體。然後將31.7 kg乙腈添加至溶液中，且使混合物之溫度升高至38°C，且使壓力降低至320-153毫巴。經3h蒸餾出26 L液體。然後將31.7 kg乙腈添加至溶液中，且使混合物之溫度升高至37°C，且使壓力降低至320-153毫巴。經2h蒸餾出34 L液體。將懸浮液在50°C下攪拌1h，且然後經3h使其冷卻至20-25°C。將反應物攪拌過夜並過濾產物，且用8.9 kg乙腈洗滌兩次。將濾餅在20°C (33毫巴)下然後在40-45°C (1毫巴)下乾燥2h，從而得到2.08 kg (75.8%)標題化合物。將2.066 kg胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-((2-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)環戊基)甲酯裝載至具有9.76 kg乙腈及4.12 kg水之反應器中，並在56°C之溫度下加熱1小時10分鐘直至溶解為止。拋光過濾溶液並用3.16 kg乙腈及1.37 kg水沖洗過濾器。經45分鐘向所得溶液中添加11.0 kg水，同時將反應溫度維持在52°C至55°C之間。添加0.009 kg胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-((2-(3-((三氟甲基)硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)環戊基)甲酯作為晶種(以與上述實例2步驟5中所闡述者類似之方式製備)。在10分鐘攪拌後可見懸浮液。經3h向溶液中添加9.62 kg水，同時將反應溫度維持在50°C至55°C之間。然後經3h使懸浮液冷卻至20°C並在22-23°C下攪拌12h。然後，過濾懸浮液並用

13.7 kg水洗滌兩次。在40℃下乾燥產物。獲得1.605 kg標題化合物，產率為78%。NMR光譜與上文在實例2中所闡述者一致。

實例4：活體內腫瘤功效模型

異種移植模型

自在外科手術期間自患有肺癌(低分化腺癌)之56歲女性收集之患者源性腫瘤建立PHTX-132Lu非小細胞肺異種移植模型。使用13-規套管針將PHTX-132Lu腫瘤片段(約 $2 \times 2 \times 3 \text{ mm}^3$)植入雌性CB-17 SCID小鼠(10週齡, Charles River Laboratory, Wilmington, MA)之右背側中之皮下空間中。當平均腫瘤體積達到約 220 mm^3 時，將動物隨機分配至12個治療組中(n=5/組)。

SKOV-3係卵巢細胞系源性異種移植模型。利用懸浮於無血清之DMEM +基質膠中之 4.0×10^6 個SKOV-3細胞在側腹中(細胞懸浮液)對10週齡雌性裸小鼠(Taconic Farms公司)實施皮下接種。當平均腫瘤體積達到約 200 mm^3 時，將動物隨機分配至12個治療組中(n=5/組)。

自在外科手術期間自患有藉由IHC歸類為三陰性乳癌(ER-/PR-/Her2-)之侵襲性導管癌之51歲女性收集之患者源性腫瘤建立PHTX-02B乳房異種移植模型。使用13-規套管針將PHTX-02B腫瘤片段(約 $2 \times 2 \times 3 \text{ mm}^3$)植入雌性SCID-NOD小鼠(10週齡, Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME)之右背側中之皮下空間中。在研究化合物1及多西他賽中，當平均腫瘤體積達到約 220 mm^3 時，將動物隨機分配至11個治療組中(n=5/組)。在研究化合物1及紫杉醇中，當平均腫瘤體積達到約 250 mm^3 時，將動物隨機分配至6個治療組(n=5/組)。

Calu-6係非小細胞肺癌細胞系源性異種移植模型。在側腹中(細胞懸浮液)利用懸浮於無血清之MEM中之 4.0×10^6 個Calu-6細胞對9週齡雌性裸小鼠(Taconic Farms公司)實施皮下接種。當平均腫瘤體積達到約 150 mm^3 時，將動物隨機分配至12個治療組中(n=6/組)。

自在外科手術期間自患有低分化腺癌之89歲女性收集之患者源性腫瘤建立PHTX-24C結腸異種移植物模型。使用13-規套管針將PHTX-24C腫瘤片段(約 $2 \times 2 \times 3 \text{ mm}^3$)植入雌性CB-17 SCID (9週齡, Charles River Lab, Wilmington, MA)之右背側中之皮下空間中。當平均腫瘤體積達到約 200 mm^3 時, 將動物隨機分配至7個治療組中($n=5/\text{組}$)。

自在外科手術期間在患有卵巢癌(具有對卡鉑或紫杉醇之耐性反應之漿液性腺癌)之77歲女性之原發位點處收集之患者源性腫瘤建立人類卵巢異種移植物模型之CTG-0256模型。使用13-規套管針將CTG-0256腫瘤片段(約 $2 \times 2 \times 3 \text{ mm}^3$)植入雌性家鼯鼠/nu/nu (*Mus musculus*/nu/nu)小鼠(6週至9週齡, Harlan Laboratories, Madison, WI)之右背側中之皮下空間中。當平均腫瘤體積達到約 150 mm^3 時, 將動物隨機分配至7個治療組中($n=7/\text{組}$)。

自在外科手術期間自患有卵巢癌(漿液性腺癌, 轉移至小腸)之77歲女性收集之患者源性腫瘤建立人類卵巢異種移植物模型之CTG-0486模型。使用13-規套管針將CTG-0486腫瘤片段(約 $2 \times 2 \times 3 \text{ mm}^3$)植入雌性家鼯鼠/nu/nu小鼠(6週至9週齡, Harlan Laboratories, Madison, WI, USA)之右背側中之皮下空間中。當平均腫瘤體積達到約 260 mm^3 時, 將動物隨機分配至8個治療組中($n=5/\text{組}$)。

自在外科手術期間自患有中等分化腺癌之71歲女性收集之患者源性腫瘤建立PHTX-17C結腸直腸癌異種移植物模型。使用13-規套管針將PHTX-17C腫瘤片段(約 $2 \times 2 \times 3 \text{ mm}^3$)植入雌性裸小鼠(5週至7週齡, Balb/c裸小鼠, Shanghai SINO-British SIPPR/BK Lab Animal有限公司, Shanghai, China)之右背側中之皮下空間中。當平均腫瘤體積達到約 185 mm^3 時, 將動物隨機分配至12個治療組中($n=5/\text{組}$)。

自在淋巴結生檢期間自患有NSCLC癌(對卡鉑+ 泰素帝(taxotere)

之反應差之低分化腺癌)之71歲女性收集之患者源性腫瘤建立CTG-0165人類肺NSCLC異種移植模型。使用13-規套管針將CTG-0165腫瘤片段(約 $2 \times 2 \times 3 \text{ mm}^3$)植入雌性家鼯鼠/nu/nu小鼠(6週至9週齡, Harlan Laboratories, Madison, WI, USA)之右背側中之皮下空間中。當平均腫瘤體積達到約 260 mm^3 時, 將動物隨機分配至8個治療組中($n=5/\text{組}$)。

自在外科手術期間自患有藉由IHC歸類為三陰性乳癌(ER-/PR-/Her2-)之侵襲性導管腺癌之43歲女性收集之患者源性腫瘤建立PHTX-14B乳房異種移植模型。在研究化合物1及多西他賽中, 使用13-規套管針將PHTX-14B腫瘤片段(約 $2 \times 2 \times 3 \text{ mm}^3$)植入雌性裸小鼠(9週齡, Taconic Farms公司, 273 Hover Ave Germantown NY)之右背側中之皮下空間中。當平均腫瘤體積達到約 180 mm^3 時, 將動物隨機分配至9個治療組中($n=5/\text{組}$)。在研究化合物1及紫杉醇中, 使用13-規套管針將PHTX-14B腫瘤片段(約 $2 \times 2 \times 3 \text{ mm}^3$)植入雌性裸小鼠(5週至7週齡, Balb/c裸小鼠, Shanghai SINO-British SIPPR/BK Lab Animal有限公司, Shanghai, China)之右背側中之皮下空間中。當平均腫瘤體積達到約 150 mm^3 時, 將動物隨機分配至10個治療組中($n=5/\text{組}$)。

自在外科手術期間自患有NSCLC癌症之65歲女性收集之患者源性腫瘤建立CTG-0159人類肺NSCLC異種移植模型。使用13-規套管針將CTG-0159腫瘤片段(約 $2 \times 2 \times 3 \text{ mm}^3$)植入雌性家鼯鼠/nu/nu小鼠(6週至9週齡, Harlan Laboratories, Madison, WI, USA)之左側腹中之皮下空間中。當平均腫瘤體積達到約 195 mm^3 時, 將動物隨機分配至7個治療組中($n=7/\text{組}$)。

自在外科手術期間自患有三陰性乳癌(ER-/PR-/Her2-) (藉由IHC)之36歲女性收集之患者源性腫瘤建立人類原發性三陰性乳癌模型之CTG-0012模型。使用13-規套管針將CTG-0012腫瘤片段(約 $2 \times 2 \times 3 \text{ mm}^3$)植入雌性家鼯鼠/nu/nu小鼠(6週至9週齡, Harlan Laboratories,

Madison, WI, USA)之右背側中之皮下空間中。當平均腫瘤體積達到約180 mm³時，將動物隨機分配至7個治療組中(n=7/組)。

測試藥劑：

多西他賽、紫杉醇、奧沙利鉑、順鉑及卡鉑係購自商業來源之臨床級且如下文所概述進行投與。

多西他賽(Henry Schein公司, Pittsburgh PA)係在0.9%鹽水中進行調配且藉由以5 mg/kg或10 mg/kg每週一次(QW)靜脈內注射(IV)進行投與。每週一次的時間表亦闡述為每7天(Q7D)。

紫杉醇(Bristol-Myers Squibb公司)係在0.9%鹽水中進行調配且藉由以10及20 mg/kg每4天(Q4D)或每週一次(QW)靜脈內注射(IV)進行投與。每週一次的時間表亦闡述為每7天(Q7D)。

奧沙利鉑(Jiang Su Geng Rui Pharmaceuticals公司)係在0.9%鹽水中進行調配且藉由以7.5或12.5 mg/kg每週一次(QW)IP注射進行投與。每週一次的時間表亦闡述為每7天(Q7D)。

順鉑(Teva Pharmaceuticals)係在0.9%鹽水中進行調配且藉由以7.5 mg/kg每週一次(QW)IV注射進行投與。每週一次的時間表亦闡述為每7天(Q7D)。

卡鉑(Teva Pharmaceuticals)係在0.9%鹽水中進行調配且藉由以25mg/kg、50mg/kg、60mg/kg及75 mg/kg每週一次(QW)IP注射進行投與。每週一次的時間表亦闡述為每7天(Q7D)。

化合物1 [胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯]係調配溶於無菌水中之10-20% HPβCD中，且以BIW (兩次/週時間表；星期一及星期四或星期二及星期五)為基礎，經靜脈內(IV)或經皮下(SC)投與2週至4週。

腫瘤量測：

使用游標卡尺每週兩次量測腫瘤。使用標準公式 $V = W^2 \times L / 2$ 計算腫瘤體積。當平均腫瘤體積達到約200 mm³(對於PHTX-24C)、220 mm³(對於PHTX-Lu132)、150 mm³(對於CTG-0256)、260 mm³(對於CTG-0486)、185 mm³(對於PHTX-17C)、260 mm³(對於CTG-0165)、150 mm³(對於PHTX-14B)時(在化合物1及紫杉醇之研究中)、180 mm³(對於PHTX-14B)時(在化合物1及多西他賽之研究中)、200 mm³(對於SKOV-3)、220 mm³(對於PHTX-02B)時(在化合物1及多西他賽之研究中)、250 mm³(對於PHTX-02B)時(在化合物1及紫杉醇之研究中)、195 mm³(對於CTG-0159)、180 mm³(對於CTG-0012)或150 mm³時(對於Calu-6)時，如下表中所闡述將小鼠隨機分配至n=5至7/統計臂組之群組中，且如下表中所闡述在各種劑量及時間表下利用媒劑、化合物1或藥劑(多西他賽、紫杉醇、奧沙利鉑、順鉑或卡鉑)或化合物1加該等藥劑中之一者之組合進行注射。約一週兩次量測腫瘤大小及體重達該研究之持續時間。當小鼠之腫瘤體積達到其體重之10%時或當治療或對照組之平均腫瘤體積達到約2000 mm³時，將該等小鼠實施安樂死。在一些研究中在給藥時段後繼續監測腫瘤生長。研究日14至28期間之腫瘤體積顯示於下表中。在各圖中針對所選研究之所選統計臂組報告隨時間變化之平均腫瘤體積。

皮下異種移植模型中腫瘤生長之組合效應之統計分析

如下表中所指定分析第0天至第14天、第19天、第21天或第28天之量測。所有腫瘤體積值在log₁₀轉化之前皆增加1。對於每一動物，自後續天數之log腫瘤體積扣除第0天之log腫瘤體積。使用梯形規則利用此對時間之差異來計算每一動物之曲線下面積(AUC)。在治療組中的動物提早自研究去除之情形中，最後觀察到的腫瘤值延續至所有後續時間點。藥劑A及B之組合之協同得分定義為

$$100 * (\text{平均}(AUC_{AB}) - \text{平均}(AUC_A) - \text{平均}(AUC_B) + \text{平均}$$

$(AUC_{ctl}) / \text{平均}(AUC_{ctl})$:

其中 AUC_{AB} 、 AUC_A 、 AUC_B 和 AUC_{ctl} 分別為組合組、A組、B組及對照組中之動物之AUC值。協同得分之標準誤差係基於動物之間之AUC值變化來計算。使用雙側t-測試來確定協同得分與零是否顯著不同。若P值高於0.05，則該組合視為具有加性。若P值低於0.05，且協同得分小於零，則該組合視為具有協同性。若P值低於0.05且協同得分大於零，但該組合之平均AUC低於兩種單一藥劑治療中之最低平均AUC，則該組合具有次加性。若P值低於0.05且若協同得分大於零，且該組合之平均AUC大於單一藥劑治療中之至少一者之平均AUC，則該組合具有拮抗性。

結果

使用如上述一般方法中所闡述實施之小鼠異種移植物模型來評價化合物1及多西他賽、化合物1及紫杉醇、化合物1及奧沙利鉑、化合物1及順鉑及化合物1及卡鉑之活體內組合效應。每一研究之細節係如下表中所顯示。使用上述統計分析來分析結果且該組合之分類顯示於下表中。

化合物1及卡鉑

PHTX-132Lu異種移植物模型

在 PHTX-132Lu 模型中，單一藥劑化合物1 (IV，在 5mg/kg、10mg/kg 及 15 mg/kg 下，BIW) 及卡鉑 (25 mg/kg IP Q7D) 之給藥產生與媒劑對照相比中等之抗腫瘤活性。組合化合物1與 25 mg/kg 卡鉑產生加性及拮抗性組合效應。作為單一藥劑投與或與化合物1 (IV，在 5mg/kg、10mg/kg 及 15 mg/kg 下，BIW) 組合投與之 75 mg/kg 卡鉑 (Q7D×3) 無耐受性 (研究組 2、7、8 及 9；該等群組未顯示於表 1a 中)。該研究之所有耐受研究組皆顯示於表 1a 中。此組合之組合效應顯示於表 1b 中。平均腫瘤生長曲線顯示於圖 1 中。顯示於圖 1 中之誤差槓指示

平均值標準誤差(SEM)。

表 1a： PHTX-132Lu異種移植物模型中之卡鉑及化合物1之組合

研究組	治療	給藥方案	途徑	第 21 天之腫瘤體積	第 21 天之 SEM 腫瘤體積	群組中之小鼠數量 (第 21 天之數量)
1	20% HPbCD, 0.9%鹽水	BIW×3, Q7D×3	IV, IP	988	153.4	5
3	25 mg/kg卡鉑	Q7D×3	IP	727	42.8	5
4	15 mg/kg化合物1	BIW×3	IV	483.7	80.4	5
5	10 mg/kg化合物1	BIW×3	IV	653.5	210	5
6	5 mg/kg化合物1	BIW×3	IV	882.7	131	5
10	15 mg/kg化合物1, 25 mg/kg卡鉑	BIW×3, Q7D×3	IV, IP	455.1	109	4
11	10 mg/kg化合物1, 25 mg/kg卡鉑	BIW×3, Q7D×3	IV, IP	823.3	345.9	5
12	5 mg/kg化合物1, 25 mg/kg卡鉑	BIW×3, Q7D×3	IV, IP	773.5	302.8	5

表 1b： PHTX-132Lu異種移植物模型中之卡鉑及化合物1之活體內組合之分類

治療	協同得分	SEM	P值	分類
5 mg/kg化合物1 + 25 mg/kg卡鉑	29.6	14.9	0.082	加性
10 mg/kg 化合物1+ 25 mg/kg卡鉑	46.9	13.7	0.007	拮抗性
15 mg/kg化合物1 + 25 mg/kg卡鉑	29.8	17.5	0.118	加性

SKOV-3異種移植物模型

在SKOV-3模型中，單一藥劑化合物1 (IV，在5mk/kg、10mk/kg

及15 mk/kg下，BIW)及卡鉑(25及75 mg/kg IP Q7D)之給藥產生與媒劑對照相比中等之抗腫瘤活性。化合物1與卡鉑之組合統計臂組會產生加性至協同抗腫瘤效應。該研究之所有治療組皆顯示於表**2a**中。第14天為該研究之最後一天。此組合之組合益處顯示於表**2b**中。統計臂組1、2、4及7之平均腫瘤生長曲線顯示於圖**2a**中。所有統計臂組之平均腫瘤生長曲線皆顯示於圖**2b**中。顯示於圖1上之誤差槓指示標準誤差量測值(SEM)。

表2a：SKOV-3異種移植物模型中之卡鉑及化合物1之組合

研究組	治療	給藥方案	途徑	第14天之腫瘤體積	第14天之SEM腫瘤體積	群組中之小鼠數量(第14天之數量)
1	20% HPβCD, 0.9%鹽水	BIW×3, Q7D×2	IV, IP	974.4	461.9	5
2	75 mg/kg卡鉑	Q7D×2	IP	798.5	441.2	5
3	25 mg/kg卡鉑	Q7D×2	IP	932.8	435.2	5
4	15 mg/kg化合物1	BIW×2	IV	919.2	521	5
5	10 mg/kg化合物1	BIW×2	IV	883	529	5
6	5 mg/kg化合物1	BIW×2	IV	857.2	297.6	5
7	15 mg/kg化合物1, 75 mg/kg卡鉑	BIW×2, Q7D×2	IV, IP	219.8	63.9	5
8	10 mg/kg化合物1, 75 mg/kg卡鉑	BIW×2, Q7D×2	IV, IP	361.9	242.4	5
9	5 mg/kg化合物1, 75 mg/kg卡鉑	BIW×2, Q7D×2	IV, IP	457.8	127.7	5
10	15 mg/kg化合物1, 25 mg/kg卡鉑	BIW×2, Q7D×2	IV, IP	518.2	204.1	5
11	10 mg/kg化合物1, 25 mg/kg卡鉑	BIW×2, Q7D×2	IV, IP	732	318.6	5

12	5 mg/kg化合物1, 25 mg/kg卡鉑	BIW×2, Q7D×2	IV, IP	731.3	323.8	5
----	----------------------------	-----------------	--------	-------	-------	---

表 2b：SKOV-3異種移植模型中之卡鉑及化合物1之活體內組合之分類

治療	協同得分	SEM	P值	分類
5 mg/kg化合物1 + 25 mg/kg卡鉑	-17	16	0.307	加性
10 mg/kg化合物1 + 25 mg/kg卡鉑	-20	18	0.0279	加性
15 mg/kg化合物1 + 25 mg/kg卡鉑	-37	19	0.079	加性
5 mg/kg化合物1 + 75 mg/kg卡鉑	-30	14	0.044	協同
10 mg/kg化合物1 + 75 mg/kg卡鉑	-69	24	0.02	協同
15 mg/kg化合物1 + 75 mg/kg卡鉑	-78	19	0.001	協同

CTG-0256異種移植模型

在 CTG-0256 模型中，單一藥劑化合物 1（IV，在 20mg/kg、15mg/kg、6.25 mg/kg下，BIW)及卡鉑(IP，在 50 mg/kg下，Q7D)之給藥產生與媒劑對照相比中等至弱的抗腫瘤活性。組合 15mg/kg及 6.25 mg/kg下之化合物 1與卡鉑產生加性組合效應。該研究之所有治療組皆顯示於表 3a 中。此組合之組合效應顯示於表 3b 中。

表 3a：CTG-0256異種移植模型中之卡鉑及化合物1之組合

研究組	治療	給藥方案	途徑	第 14 天之腫瘤體積	第 14 天之 SEM 腫瘤體積	群組中之小鼠數量 (第 14 天之數量)
-----	----	------	----	-------------	------------------	----------------------

1	10% HPbCD, 0.9%鹽水	BIW×2	IV	1858.2	328.6	7
2	20mg/kg化合物1	BIW×2	IV	1406.7	164.6	6
3	15mg/kg化合物1	BIW×2	IV	1638.6	272.9	7
4	6.25mg/kg化合物1	BIW×2	IV	1291.5	288.4	7
5	50mg/kg卡鉑	Q7D×2	IP	1898.1	348.4	7
6	15mg/kg化合物1	BIW×2	IV	1396.8	275.4	7
	50mg/kg卡鉑	Q7D×2	IP			
7	6.25mg/kg化合物1	BIW×2	IV	1902.8	386.9	7
	50mg/kg卡鉑	Q7D×2	IP			

表 3b：CTG-0256異種移植物模型中之卡鉑及化合物1之活體內組合之分類

治療	協同得分	SEM	P值	分類
化合物1 (15 mg/kg) 及卡鉑(50 mg/kg)	-28.7	21.1	0.204	加性
化合物1 (6.25 mg/kg) 及卡鉑(50 mg/kg)	2.5	26.0	0.926	加性

CTG-0486異種移植物模型

在CTG-0486模型中，單一藥劑化合物1 (SC，在6.25mg/kg、15mg/kg、20mg/kg及25 mg/kg下，基於BIW時間表達3週)及卡鉑(IP，在60 mg/kg下，基於Q7D保持3週)之給藥產生與媒劑對照相比中等至強的抗腫瘤活性(圖3)。化合物1之20mg/kg及25 mg/kg劑量無耐受性。組合6.25mg/kg及15 mg/kg下之化合物1與卡鉑產生加性組合效應。該研究之所有治療組皆顯示於表4a中。此組合之組合效應顯示於表4b中。所有統計臂組之平均腫瘤生長曲線皆顯示於圖3中。顯示於圖3上之誤差槓指示標準誤差量測值(SEM)。

表 4a：CTG-0486異種移植物模型中之卡鉑及化合物1之組合

研究組	治療	給藥方案	途徑	第21天之腫瘤體積	第21天之SEM腫瘤體積	群組中之小鼠數量 (第21天之數量)
1	10% HPbCD, 0.9%鹽水	BIW×3, Q7D×3	SC, IV	491.4	63.1	5
2	25mg/kg化合物1	BIW×3	SC	151.7	34	2
3	20mg/kg化合物1	BIW×3	SC	92.7	25.7	2
4	15mg/kg化合物1	BIW×3	SC	131.9	32.5	5
5	6.25mg/kg化合物1	BIW×3	SC	476.9	88.4	5
6	60mg/kg卡鉑	Q7D×3	IV	400.6	43.8	5
7	15 mg/kg化合物1, 60mg/kg卡鉑	BIW×3, Q7D×3	SC, IV	101	10	4
8	6.25 mg/kg化合物1, 60mg/kg卡鉑	BIW×3, Q7D×3	SC, IV	378.5	37.4	5

表 4b：CTG-0486異種移植物模型中之卡鉑及化合物1之活體內組合之分類

治療	協同得分	SEM	P值	分類
化合物1 (6.25 mg/kg) +卡鉑(60 mg/kg)	42.9	40.5	0.313	加性
化合物1 (15 mg/kg) +卡鉑(60 mg/kg)	56.4	49.6	0.277	加性

化合物1及奧沙利鉑

PHTX-24C異種移植物模型

在PHTX-24C模型中，單一藥劑化合物1 (IV，在10 mk/kg下，BIW)及奧沙利鉑(7.5 mg/kg IP Q7D)之給藥產生與媒劑對照相比中等之抗腫瘤活性。在此實驗中，探究若干種不同的給藥策略。評估藥劑

(化合物1及奧沙利鉑)之同時及依序策略。對於同時治療，兩種藥劑係彼此在5分鐘內給藥(指示為時間=0)。對於依序治療，評估以下3個不同的給藥時間表：1)在時間=0時給予化合物1且在時間=8小時時給予奧沙利鉑，2)在時間=0時給予奧沙利鉑且在時間=8小時時給予化合物1，及3)在時間=0時給予奧沙利鉑且在時間=24小時時給予化合物1。化合物1與奧沙利鉑之組合統計臂組會產生協同抗腫瘤效應。該研究之所有治療組皆顯示於表5a中。第21天為該研究之最後一天。此組合之組合益處顯示於表5b中。平均腫瘤生長曲線顯示於圖4中。顯示於該圖上之誤差槓指示標準誤差量測值(SEM)。

表5a：PHTX-24C異種移植模型中之奧沙利鉑及化合物1之組合

研究組	治療	給藥方案	途徑	第 21 天之 腫 瘤 體積	第 21 天之 SEM 腫 瘤 體積	群組中之小鼠數量 (第21天之數量)
1	10% HPbCD, 0.9%鹽水	BIW×3, Q7D×3	IV, IP	1,009.5	160.4	5
2	10 mg/kg 化合物1	BIW×3	IV	609.3	95.7	5
3	7.5 mg/kg 奧沙利鉑	Q7D×2	IP	720.6	76.5	5
4	在時間=0時 10 mg/kg 化合物1，在時間=0時 7.5 mg/kg 奧沙利鉑	BIW×3 Q7D×3	IV, IP	305.8	54.8	5
5	在時間=0時 10 mg/kg 化合物1，在時間=8小	BIW×3, Q7D×3	IV, IP	287.5	59.6	5

	時時7.5 mg/kg 奧沙利鉑					
6	在時間=8小時 時10 mg/kg 化 合物1，在時間 =0時7.5 mg/kg 奧沙利鉑	BIW×3, Q7D×3	IV, IP	200.4	41.6	5
7	在時間=24小時 時10 mg/kg 化 合物1，在時間 =0時7.5 mg/kg 奧沙利鉑	BIW×3, Q7D×3	IV, IP	311	25.4	5

表5b：PHTX-24C異種移植物模型中之奧沙利鉑及化合物1之活體內組合之分類

治療	協同得分	SEM	P值	分類
在時間=0時10mg/kg化合物1 + 在時間=0時7.5 mg/kg奧沙利鉑	-39.8	13.1	0.014	協同
在時間=0時10 mg/kg化合物1 + 在時間=8時7.5 mg/kg奧沙利鉑	-45.2	14	0.011	協同
在時間=8小時時10 mg/kg化合物1 + 在時間=0時7.5 mg/kg奧沙利鉑	-63.9	11.2	<0.001	協同
在時間=24小時時10 mg/kg化合物1 + 在時間=0時7.5 mg/kg奧沙利鉑	-35	9.2	0.008	協同

PHTX-17c異種移植物模型

在 PHTX-17c 模型中，單一藥劑化合物 1（IV，在 20mg/kg、25mg/kg、30 mg/kg BIW)及奧沙利鉑(IP，在 7.5mg/kg或12.5 mg/kg 下，Q7D)之給藥產生與媒劑對照相比中等之抗腫瘤活性。組合 20mg/kg、25mg/kg及30 mg/kg下之化合物1與7.5mg/kg或12.5 mg/kg下之奧沙利鉑產生加性組合效應。30 mg/kg化合物1及12.5 mg/kg奧沙利

鉑之組合無耐受性。該研究之所有治療組皆顯示於表6a中。此組合之組合效應顯示於表6b中。

表6a： PHTX-17c異種移植模型中之奧沙利鉑及化合物1之組合

研 究 組	治療	給藥方 案	途徑	第21天 之腫瘤 體積	第21天 之SEM 腫瘤體 積	群 組 中 之 小 鼠 數 量 (第 21 天 之 數 量)
1	20% HPbCD, 0.9%鹽水	BIW×3 Q7D×3	IV, IP	2826.8	331.6	5
2	20mg/kg化合物1	BIW×3	IV	1875.6	393.1	5
3	25mg/kg化合物1	BIW×3	IV	2159.3	211.9	5
4	30mg/kg化合物1	BIW×3	IV	1612.7	356	5
5	7.5mg/kg奧沙利鉑	Q7D×3	IP	2017.5	303.9	5
6	12.5mg/kg奧沙利鉑	Q7D×3	IP	1758.9	184.7	5
7	20mg/kg化合物1, 7.5mg/kg奧沙利鉑	BIW×3 Q7D×3	IV, IP	2210.6	182.1	5
8	20mg/kg化合物1, 12.5mg/kg奧沙利鉑	BIW×3 Q7D×3	IV, IP	1687.6	207.6	5
9	25mg/kg化合物1, 7.5mg/kg奧沙利鉑	BIW×3 Q7D×3	IV, IP	1800	238.4	5
10	25mg/kg化合物1, 12.5mg/kg奧沙利鉑	BIW×3 Q7D×3	IV, IP	1505.9	335.8	5
11	30mg/kg化合物1, 7.5mg/kg奧沙利鉑	BIW×3 Q7D×3	IV, IP	1382.2	163	5
12	30mg/kg化合物1, 12.5mg/kg奧沙利鉑	BIW×3 Q7D×3	IV, IP	1560.8	411.1	3

表6b： PHTX-17c異種移植模型中之奧沙利鉑及化合物1之活體內組合之分類

治療	協同得分	SEM	P值	分類
化合物1 (20 mg/kg, BIW×3) +奧沙利鉑(7.5 mg/kg, Q7D×3)	11.7	12.8	0.382	加性
化合物1 (20 mg/kg, BIW×3) +奧沙利鉑 (12.5 mg/kg, Q7D×3)	8.7	8.0	0.322	加性
化合物1 (25 mg/kg, BIW×3) +奧沙利鉑(7.5 mg/kg, Q7D×3)	-5.1	14.2	0.725	加性
化合物1 (25 mg/kg, BIW×3) +奧沙利鉑 (12.5 mg/kg, Q7D×3)	-13.0	10.8	0.265	加性
化合物1 (30 mg/kg, BIW×3) +奧沙利鉑(7.5 mg/kg, Q7D×3)	-2.4	11.0	0.830	加性
化合物1 (30 mg/kg, BIW×3) +奧沙利鉑 (12.5 mg/kg, Q7D×3)	-2.3	6.9	0.749	加性

化合物1及順鉑

CTG-0165異種移植模型

在 CTG-0165 模型中，單一藥劑化合物 1(IV，在 20mg/kg、15mg/kg、6.25 mg/kg BIW)及順鉑(7.5 mg/kg Q7D)之給藥產生與媒劑對照相比中等至弱的抗腫瘤活性。組合 15mg/kg 及 6.25 mg/kg 下之化合物 1 與順鉑產生加性組合效應。該研究之所有治療組皆顯示於表 7a 中。此組合之組合效應顯示於表 7b 中。

表 7a：CTG-0165異種移植模型中順鉑及化合物1之組合

研究組	治療	給藥方案	途徑	第21天之腫瘤體積	第 21 天之 SEM 腫瘤體積	群組中之小鼠數量 (第21天之數量)
1	10% HPbCD	BIW×3	IV	1332	262.7	5
2	20 mg/kg化合物1	BIW×3	IV	1476.3	441.6	5
3	15mg/kg化合物1	BIW×3	IV	1624.9	388.8	5

4	6.25mg/kg化合物1	BIW×3	IV	988.8	224.9	5
5	7.5mg/kg順鉑	QW×3	IV	489.3	152.4	4
6	15mg/kg 化合物 1 + 7.5mg/kg順鉑	BIW×3, QW×3	IV, IV	607	186.5	4
7	6.25mg/kg化合物1 + 7.5mg/kg順鉑	BIW×3, QW×3	IV, IV	506.7	262.6	5

表 7b：CTG-0165異種移植植物模型中順鉑及化合物1之活體內組合之分類

治療	協同得分	SEM	P值	分類
化合物1(15 mg/kg) 及順鉑(7.5 mg/kg)	-8.2	26.3	0.759	加性
化合物1(15 mg/kg) 及順鉑(7.5 mg/kg)	9.7	22.1	0.667	加性

化合物1及多西他賽

PHTX-02B異種移植植物模型

在PHTX-02B乳房異種移植植物模型中，單一藥劑化合物1 (SC，在7.5mg/kg、15mg/kg及20 mg/kg下，BIW；IV亦20 mg/kg BIW)及多西他賽(5及10 mg/kg IV QW)之給藥與媒劑對照組相比抑制腫瘤生長。使用該等劑量及時間表之組合治療引起加性組合效應。該研究之所有治療組皆顯示於表8a中。對此研究中之此組合之組合益處進行評分且顯示於表8b中。平均腫瘤生長曲線顯示於圖5中。顯示於該圖上之誤差槓指示標準誤差量測值(SEM)。

表 8a：PHTX-02B異種移植植物模型中之多西他賽及化合物1之組合

研究組	治療	給藥方案	途徑	第21天之腫瘤體積	第21天之SEM腫瘤體積	群組中之小鼠數量(第21天之數量)

1	20% HPbCD, 0.9% 鹽水	BIW×3, Q7D×3	SC, IV	1061	464.4	5
2	20 mg/kg化合物1	BIW×3	IV	178.8	44.1	5
3	20 mg/kg化合物1	BIW×3	SC	185	81.4	5
4	15 mg/kg化合物1	BIW×3	SC	324.8	158.9	5
5	7.5 mg/kg化合物1	BIW×3	SC	596.5	241.4	5
6	5 mg/kg多西他賽	Q7D×3	IV	492.3	200.4	5
7	10 mg/kg多西他賽	Q7D×3	IV	232.2	122.6	5
8	15 mg/kg 化合物1, 10 mg/kg多西他賽	BIW×3, Q7D×3	SC, IV	48.1	32.9	5
9	7.5 mg/kg 化合物1, 10 mg/kg多西他賽	BIW×3, Q7D×3	SC, IV	97.8	49.2	5
10	15 mg/kg化合物1, 5 mg/kg多西他賽	BIW×3, Q7D×3	SC, IV	145.3	57	5
11	7.5 mg/kg化合物1, 5 mg/kg多西他賽	BIW×3, Q7D×3	SC, IV	209.4	166.7	5

表8b：PHTX-02B異種移植植物模型中之多西他賽及化合物1之活體內組合之分類

治療	協同得分	SEM	P值	分類
15 mg/kg化合物1 + 10 mg/kg多西他賽	29	22	0.208	加性
7.5 mg/kg 化合物1 + 10 mg/kg多西他賽	22	21	0.303	加性
15 mg/kg化合物1 + 5 mg/kg多西他賽	10	18	0.582	加性
7.5 mg/kg 化合物1 + 5 mg/kg多西他賽	17	19	0.372	加性

Calu-6異種移植模型

在 Calu-6 NSCLC異種移植模型中，單一藥劑化合物1 (IV在 5mg/kg、10mg/kg及20 mg/kg下，IV BIW)及多西他賽(5mg/kg及10 mg/kg IV QW)之給藥產生與媒劑對照相比中等之抗腫瘤反應。使用該等劑量及時間表之組合治療統計臂組會產生加性至協同抗腫瘤組合效應。該研究之所有治療組皆顯示於表9a中。對此研究之組合益處進行評分且顯示於表9b中。統計臂組1、3、6及9作為展現協同效應之組合之實例顯示於圖6a中。所有統計臂組之平均腫瘤生長曲線皆顯示於圖6b中。顯示於該圖上之誤差槓指示標準誤差量測值(SEM)。

表9a：Calu-6異種移植模型中之多西他賽及化合物1之組合

研究組	治療	給藥方案	途徑	第21天之腫瘤體積	第 21 天之 SEM 腫瘤體積	群組中之小鼠數量 (第 21 天之數量)
1	20% HPbCD, 0.9%鹽水	BIW×3, Q7D×3	IV, IP	1258.3	259.3	6
2	15 mg/kg化合物1	BIW×3	IV	1072.4	216.9	6
3	10 mg/kg化合物1	BIW×3	IV	1346.4	216.9	6
4	5 mg/kg化合物1	BIW×3	IV	1302.2	272.1	6
5	5 mg/kg多西他賽	Q7D×3	IV	743.7	158.3	6
6	10 mg/kg多西他賽	Q7D×3	IV	882.6	265.4	6
7	15 mg/kg化合物1, 10 mg/kg多西他賽	BIW×3, Q7D×3	IV, IV	88.5	17	6
8	15 mg/kg化合物1, 5 mg/kg多西他賽	BIW×3, Q7D×3	IV, IV	333.2	109.6	5
9	10 mg/kg化合物1, 10 mg/kg多西他賽	BIW×3, Q7D×3	IV	246.5	58.6	6

10	10 mg/kg化合物1, 5 mg/kg多西他賽	BIW×3, IV Q7D×3	505.8	108.8	6
11	5 mg/kg化合物1, 10 mg/kg多西他賽	BIW×3, IV Q7D×3	236	53.8	6
12	5 mg/kg化合物1, 5 mg/kg多西他賽	BIW×3, IV Q7D×3	791.2	200.5	6

表9b：Calu-6異種移植物模型中之多西他賽及化合物1之活體內組合之分類

治療	協同得分	SEM	P值	分類
15 mg/kg化合物1, 10 mg/kg多西他賽	-58.2	13.8	0.001	協同
15 mg/kg化合物1, 5 mg/kg多西他賽	-15.9	19	0.417	加性
10 mg/kg化合物1, 10 mg/kg多西他賽	-47.5	11.2	0.001	協同
10 mg/kg化合物1, 5 mg/kg多西他賽	-19.9	15.6	0.225	加性
5 mg/kg化合物1, 10 mg/kg多西他賽	-48.8	15.8	0.012	協同
5 mg/kg化合物1, 5 mg/kg多西他賽	-1.5	18.3	0.937	加性

PHTX-14B異種移植物模型

在PHTX-14B乳房異種移植物模型中，單一藥劑化合物1 (SC 以20及10 mg/kg BIW)及多西他賽(5及10 mg/kg IV QW)之給藥與媒劑對照組相比抑制腫瘤生長。使用該等劑量及時間表之組合治療引起加性組合效應。該研究之所有治療組皆顯示於表10a中。對此研究中之此組合之組合益處進行評分且顯示於表10b中。平均腫瘤生長曲線顯示於圖7中。顯示於該圖上之誤差槓指示標準誤差量測值(SEM)。

表10a：PHTX-14B異種移植物模型中之多西他賽及化合物1之組合

研究組	治療	給藥方案	途徑	第28天之腫瘤體積	第28天之SEM腫瘤體積	群組中之小鼠數量(第28天之數量)
1	10% HPbCD, 0.9%鹽水	BIW×3, Q7D×3	SC, IV	607.1	127.3	5
2	20 mg/kg化合物1	BIW×3	SC	399.4	114.9	5
3	10 mg/kg化合物1	BIW×3	SC	499.4	115.5	5
4	10 mg/kg多西他賽	Q7D×3	IV	195.5	45.7	5
5	5 mg/kg多西他賽	Q7D×3	IV	590.4	132.5	5
6	20mg/kg化合物1, + 10 mg/kg多西他賽	BIW×3, Q7D×3	SC, IV	63.6	19.7	5
7	20 mg/kg化合物1, + 5mg/kg多西他賽	BIW×3, Q7D×3	SC, IV	199.1	58.7	5
8	10mg/kg化合物1, + 10 mg/kg多西他賽	BIW×3, Q7D×3	SC, IV	130.7	60.6	5
9	10 mg/kg化合物1, + 5 mg/kg多西他賽	BIW×3, Q7D×3	SC, IV	287.4	90.5	5

表10b：PHTX-14B異種移植物模型中之多西他賽及化合物1之活體內組合之分類

治療	協同得分	SEM	P值	分類
20 mg/kg化合物1 + 10 mg/kg多西他賽	-70.0	46.6	0.160	加性
20 mg/kg化合物1 + 5 mg/kg多西他賽	-139.2	75.9	0.111	加性
10 mg/kg化合物1 + 10 mg/kg多西他賽	-34.5	52.4	0.526	加性
10 mg/kg化合物1 + 5 mg/kg多西他賽	-62.5	47.9	0.218	加性

CTG-0159異種移植物模型

在CTG-0159 NSCLC異種移植物模型中，基於BIW時間表之在20mg/kg、15mg/kg及6.25 mg/kg IV下之單獨化合物1治療未抑制腫瘤生長。組合化合物1 (15mg/kg及6.25 mg/kg, IV, BIW×3)與多西他賽 (10 mg/kg IV, QW×3)產生加性組合效應。該研究之所有治療組皆顯示於表11a中。對此研究之組合益處進行評分且顯示於表11b中。平均腫瘤生長曲線顯示於圖8中。

表11a：CTG-0159異種移植物模型中之多西他賽及化合物1之組合

研究組	治療	給藥方案	途徑	第21天之腫瘤體積	第21天之SEM腫瘤體積	群組中之小鼠數量 (第21天之數量)
1	10% HPbCD	BIW×3,	IV,	1323.8	295.9	7
2	20 mg/kg化合物1	BIW×3	IV	1376.2	554.7	7

3	15 mg/kg化合物1	BIW×3	IV	2373.2	327.7	7
4	6.25 mg/kg化合物1	BIW×3	IV	1618.9	465.6	7
5	10 mg/kg多西他賽	QW×3	IV	103.2	42.3	7
6	15mg/kg化合物1, 10 mg/kg多西他賽	BIW×3, QW×3	IV, IV	186.3	95.5	7
7	6.25 mg/kg化合物1, 10mg/kg多西他賽	BIW×3, QW×3	IV, IV	47.6	16.8	7

表11b： CTG-0159異種移植物模型中之多西他賽及化合物1之活體內組合之分類

治療	協同得分	SEM	P值	分類
15 mg/kg化合物1 + 10 mg/kg多西他賽	-13.3	36.2	0.719	加性
6.25 mg/kg化合物1 + 10 mg/kg多西他賽	-45.2	33.5	0.195	加性

化合物1及紫杉醇

PHTX-02B異種移植物模型

在PHTX-02B模型中，單一藥劑化合物1 (IV，在6.25mg/kg及12.5 mg/kg下，基於BIW時間表達達3週)及紫杉醇(IV，在10 mg/kg下，基於Q4D達3週)之給藥產生與媒劑對照相比最小至中等之抗腫瘤活性。給予20 mg/kg紫杉醇(IV，在20 mg/kg下，Q4D，達3週)產生強抗腫瘤活性。組合12.5 mg/kg下之化合物1與紫杉醇產生加性組合效應。該研究之所有治療組皆顯示於表12a中。此組合之組合效應顯示於表12b中。

表12a： PHTX-02B異種移植物模型中紫杉醇及化合物1之組合

研究組	治療	給藥方案	途徑	第 19 天之腫瘤體積	第19天之SEM腫瘤體積	群組中之小鼠數量 (第 19 天之數量)
1	20% HPbCD, 0.9%鹽水	BIW×3, Q4D×3	IV, IV	1864	486.5	5
2	6.25 mg/kg化合物1	BIW×3	IV	1850.4	516.8	5
3	12.5 mg/kg化合物1	BIW×3	IV	1613.2 3	401.3	5
4	10 mg/kg紫杉醇	Q4D×3	IV	1093.5	216.9	5
5	20mg/kg紫杉醇	Q4D×3	IV	245.2	36.5	5
6	12.5mg/kg化合物1, 10 mg/kg紫杉醇	BIW×3, Q4D×3	IV, IV	667.1	145.7	5

表12b：PHTX-02B異種移植模型中紫杉醇及化合物1之活體內組合之分類

治療	協同得分	SEM	P值	分類
12.5 mg/kg 化合物1 + 10 mg/kg 紫杉醇	-12.8	13.2	0.351	加性

PHTX-14B異種移植模型

在PHTX-14B模型中，單一藥劑化合物1（SC，在10mg/kg及20 mg/kg下，基於BIW時間表達4週）及紫杉醇（10 mg/kg IV，基於Q7D時間表達4週）之給藥產生與媒劑對照相比中等之抗腫瘤活性。給予紫杉醇（20 mg/kg IV，基於Q7D時間表達4週）及單一藥劑化合物1（SC，在30 mg/kg下，基於BIW達4週）產生強抗腫瘤活性（圖9）。組合化合物1與紫杉醇產生加性組合效應。該研究之所有治療組皆顯示於表13a中。此組合之組合效應顯示於表13b中。平均腫瘤生長曲線顯示於圖9中。顯示於該圖上之誤差槓指示標準誤差量測值（SEM）。

表13a：PHTX-14B異種移植模型中紫杉醇及化合物1之組合

研究組	治療	給藥方案	途徑	腫瘤體積第28天之	SEM腫瘤體積第28天之	群組中之小鼠數量(第28天之數量)
1	20% HPbCD, 0.9%鹽水	BIW×4, Q7D×4	SC, IV	834.2	105.2	5
2	10mg/kg化合物1	BIW×4	SC	690.0	155.7	5
3	20mg/kg化合物1	BIW×4	SC	480.6	100.0	5
4	10mg/kg紫杉醇	Q7D×4	IV	584.4	208.8	5
5	20mg/kg紫杉醇	Q7D×4	IV	283.6	88.1	5
6	10mg/kg化合物, 110mg/kg紫杉醇	BIW×4, Q7D×4	SC, IV	428.5	98.1	5
7	10mg/kg化合物1, 20mg/kg紫杉醇	BIW×4, Q7D×4	SC, IV	281.9	41.8	5
8	20mg/kg化合物1, 10mg/kg紫杉醇	BIW×4, Q7D×4	SC, IV	435.6	95.2	5
9	20mg/kg化合物1, 20mg/kg紫杉醇	BIW×4, Q7D×4	SC, IV	74.0	17.6	4
10	30mg/kg化合物1	BIW×4	SC	165.1	64.5	5

表13b：PHTX-14B異種移植模型中紫杉醇及化合物1之活體內組合之分類

治療	協同得分	SEM	P值	分類
化合物1 (10 mg/kg, BIW × 4) +紫杉醇(10 mg/kg, Q7D × 4)	1.4	20.5	0.946	加性
化合物1 (10 mg/kg, BIW × 4) +紫杉醇(20 mg/kg, Q7D × 4)	18.4	14.9	0.255	加性
化合物1 (20 mg/kg, BIW × 4) +紫杉醇(10 mg/kg, Q7D × 4)	20.4	16.3	0.242	加性

化合物1 (20 mg/kg, BIW × 4) +紫杉醇(20 mg/kg, Q7D × 4)	-32.7	25.1	0.239	加性
---	-------	------	-------	----

CTG-0012異種移植植物模型

在 CTG-0012 模型中，單一藥劑化合物 1 (IV，在 6.25mg/kg、15mg/kg 及 20 mg/kg 下，基於 BIW 時間表達 3 週) 及 紫杉醇 (IV，在 10 mg/kg 下，基於 Q4D 保持 3 週) 之給藥產生與媒劑對照相比中等至強的抗腫瘤活性。組合 6.25mg/kg 及 15 mg/kg 下之化合物 1 與紫杉醇產生加性組合效應。該研究之所有治療組皆顯示於表 14a 中。此組合之組合效應顯示於表 14b 中。

表 14a：CTG-0012異種移植植物模型中紫杉醇及化合物1之組合

研究組	治療	給藥方案	途徑	第21天之腫瘤體積	第 21 天之 SEM 腫瘤體積	群組中之小鼠數量(第 21 天之數量)
1	10% HPbCD, 0.9%鹽水	BIW×3, Q4D×3	IV, IV	1092.8	338.8	7
2	20mg/kg化合物1	BIW×3	IV	47.4	56.1	7
3	15mg/kg化合物1	BIW×3	IV	185	161	7
4	6.25mg/kg化合物1	BIW×3	IV	815	266.5	7
5	10mg/kg紫杉醇	Q4D×3	IV	731.1	340.8	7
6	15 mg/kg 化合物 1 + 10mg/kg紫杉醇	BIW×3, Q4D×3	IV, IV	178.8	205.6	7
7	6.25 mg/kg 化合物 1 + 10mg/kg紫杉醇	BIW×3, Q4D×3	IV, IV	559.7	320.8	7

表 14b：CTG-0012異種移植植物模型中紫杉醇及化合物1之活體內組合之分類

治療	協同得分	SEM	P值	分類
6.25 mg/kg化合物1+ 10mg/kg紫杉醇	2.1	15.1	0.891	加性

15 mg/kg化合物1+ 10mg/kg紫杉醇	-3.0	31.7	0.925	加性
-----------------------------	------	------	-------	----

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種治療癌症之方法，其包含向需要該治療之患者投與胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(化合物1)或其醫藥上可接受之鹽及以下各項中之一或多者之組合：
 - i) 普拉廷(platin)；或
 - ii) 紫杉烷(taxane)。
2. 如請求項1之方法，其中該癌症係乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌、肺癌、前列腺癌或頭頸癌。
3. 如請求項1之方法，其中該癌症係急性骨髓樣白血病、骨髓增生異常症候群、多發性骨髓瘤或非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)。
4. 如請求項1至3中任一項之方法，其中該普拉廷係順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、沙鉑(satraplatin)、吡鉑(picoplatin)、奈達鉑(nedaplatin)或三鉑(triplatin)。
5. 如請求項1至3中任一項之方法，其中該紫杉烷係紫杉醇(paclitaxel)、多西他賽(docetaxel)或奈米白蛋白結合型紫杉醇(nab-paclitaxel)。
6. 如請求項1至5中任一項之方法，其中在21天時間表之第1天、第4天、第8天及第11天中之每一天投與胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(化合物1)或其醫藥上可接受之鹽。
7. 如請求項1至5中任一項之方法，其中在21天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基

-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(化合物1)或其醫藥上可接受之鹽。

8. 如請求項1至5中任一項之方法，其中在28天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(化合物1)或其醫藥上可接受之鹽。
9. 如請求項1至3及5至8中任一項之方法，其包含向需要該治療之患者投與胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(化合物1)或其醫藥上可接受之鹽及紫杉烷之組合。
10. 如請求項9之方法，其中該紫杉烷係多西他賽或紫杉醇。
11. 如請求項9之方法，其中該紫杉烷係紫杉醇。
12. 如請求項9之方法，其中該紫杉烷係多西他賽。
13. 如請求項9至12中任一項之方法，其中在21天時間表之第1天投與該紫杉烷。
14. 如請求項9至12中任一項之方法，其中在21天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與該紫杉烷。
15. 如請求項9至12中任一項之方法，其中在28天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與該紫杉烷。
16. 如請求項1至4及6至8之方法，其包含向需要該治療之患者投與胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(化合物1)或其醫藥上可接受之鹽及普拉廷之組合。
17. 如請求項16之方法，其中該普拉廷係順鉑或卡鉑。
18. 如請求項16之方法，其中該普拉廷係卡鉑。
19. 如請求項16至18中任一項之方法，其中在21天時間表之第1天投

與該普拉廷。

20. 如請求項16至18中任一項之方法，其中在21天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與該普拉廷。
21. 如請求項16至18中任一項之方法，其中在28天時間表之第1天、第8天及第15天中之每一天投與該普拉廷。
22. 如請求項18至21中任一項之方法，其進一步包含紫杉醇。
23. 如請求項18至21中任一項之方法，其進一步包含多西他賽。

圖式

在 PHTX-132L α 異種移植模型中化合物 1 及卡铂之抗腫瘤活性

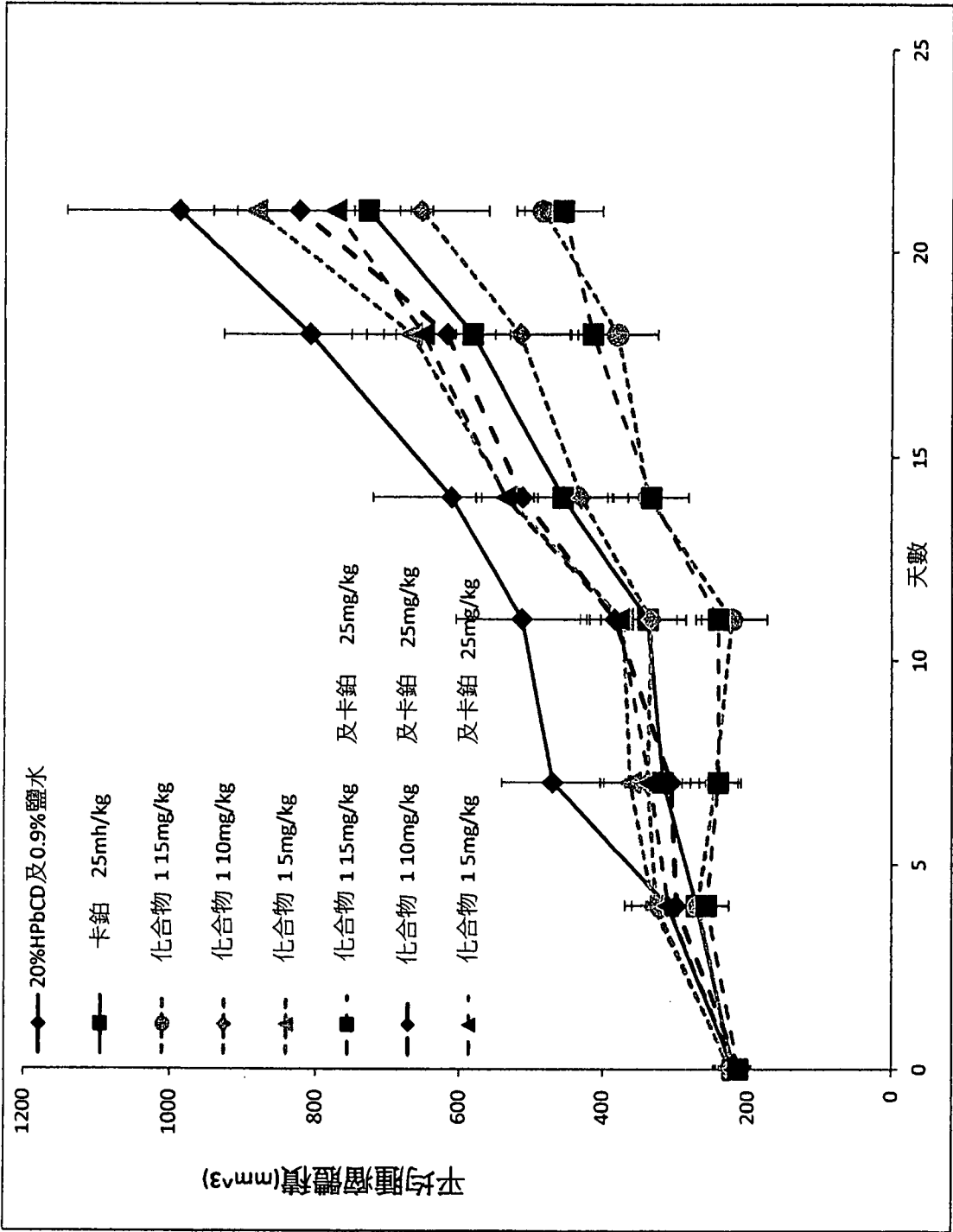


圖 1

在 SKOV-3 異種移植動物模型中 15 mg/kg 下之化合物 1 及卡鉑之抗腫瘤活性

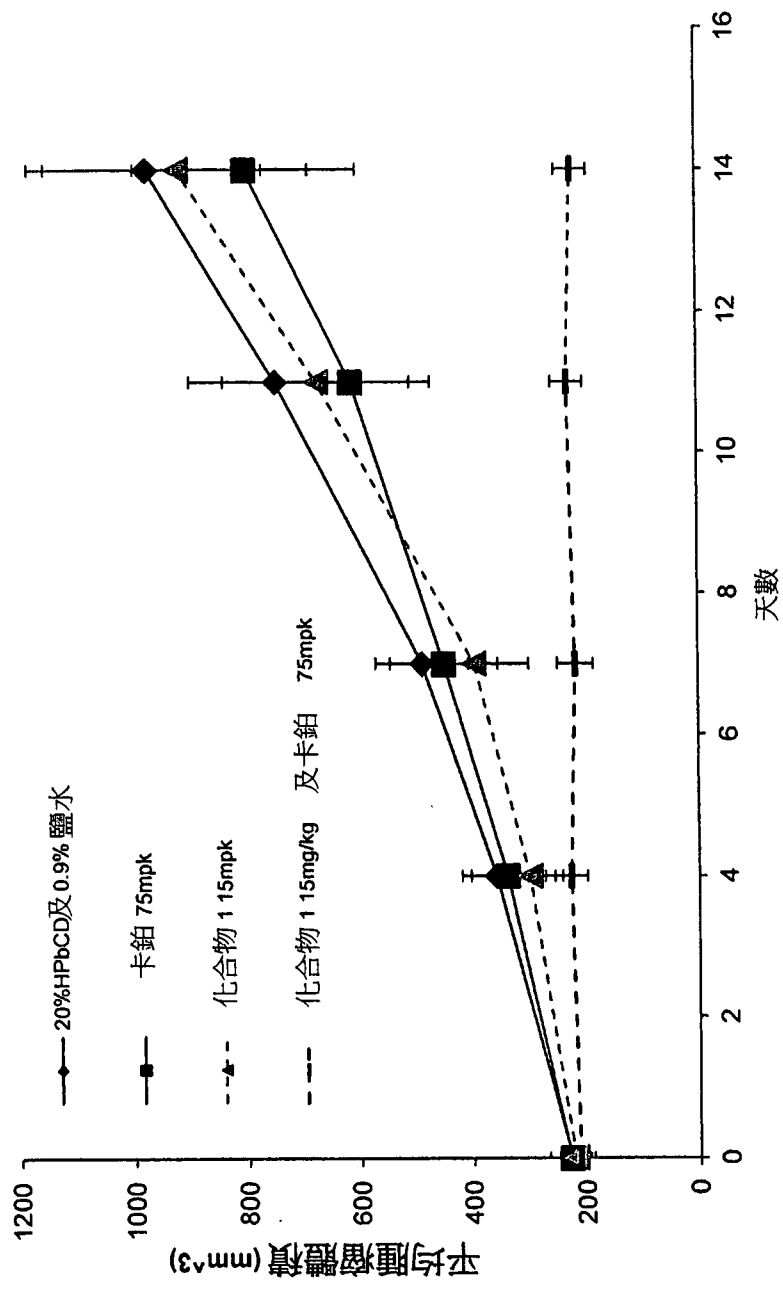


圖 2a

在 SKOV-3 異種移植瘤模型中化合物 1 及卡鉑之抗腫瘤活性

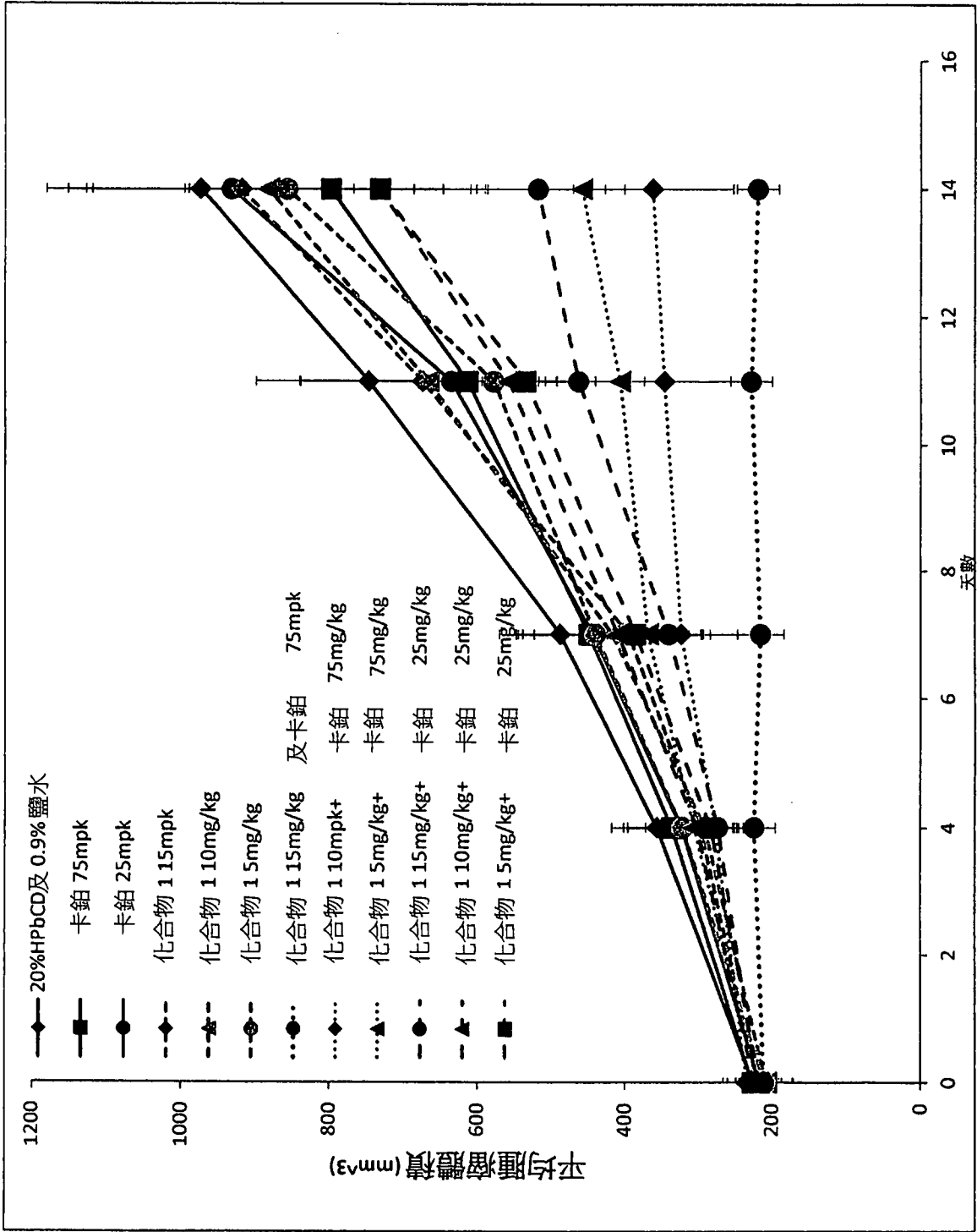


圖 2b

在 CTG-0486 異種移植模型中化合物 1 及卡鉑之抗腫瘤活性

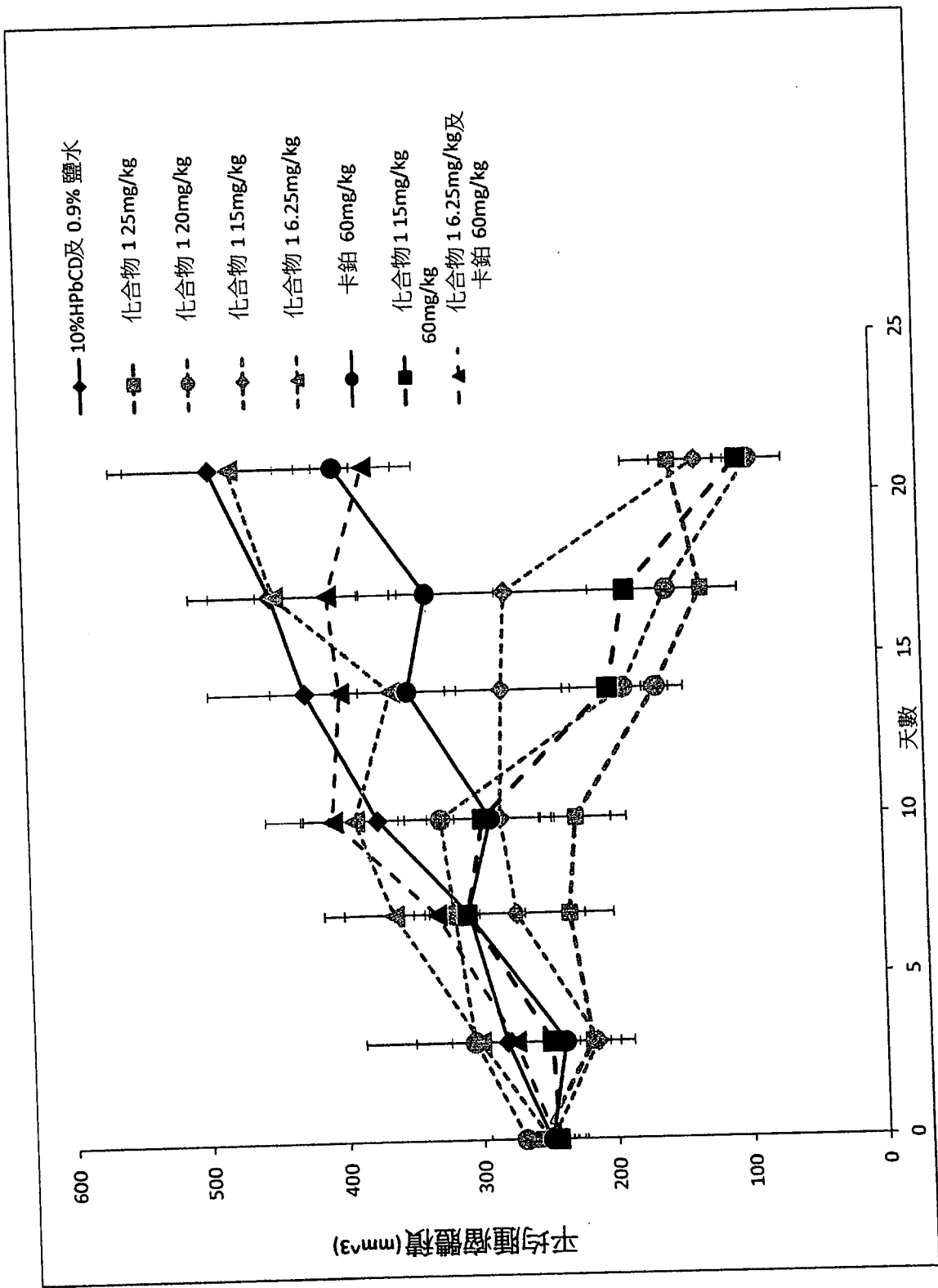


圖 3

在 PHTX-24C 異種移植瘤模型中化合物 1 及奧沙利鉑之抗腫瘤活性。

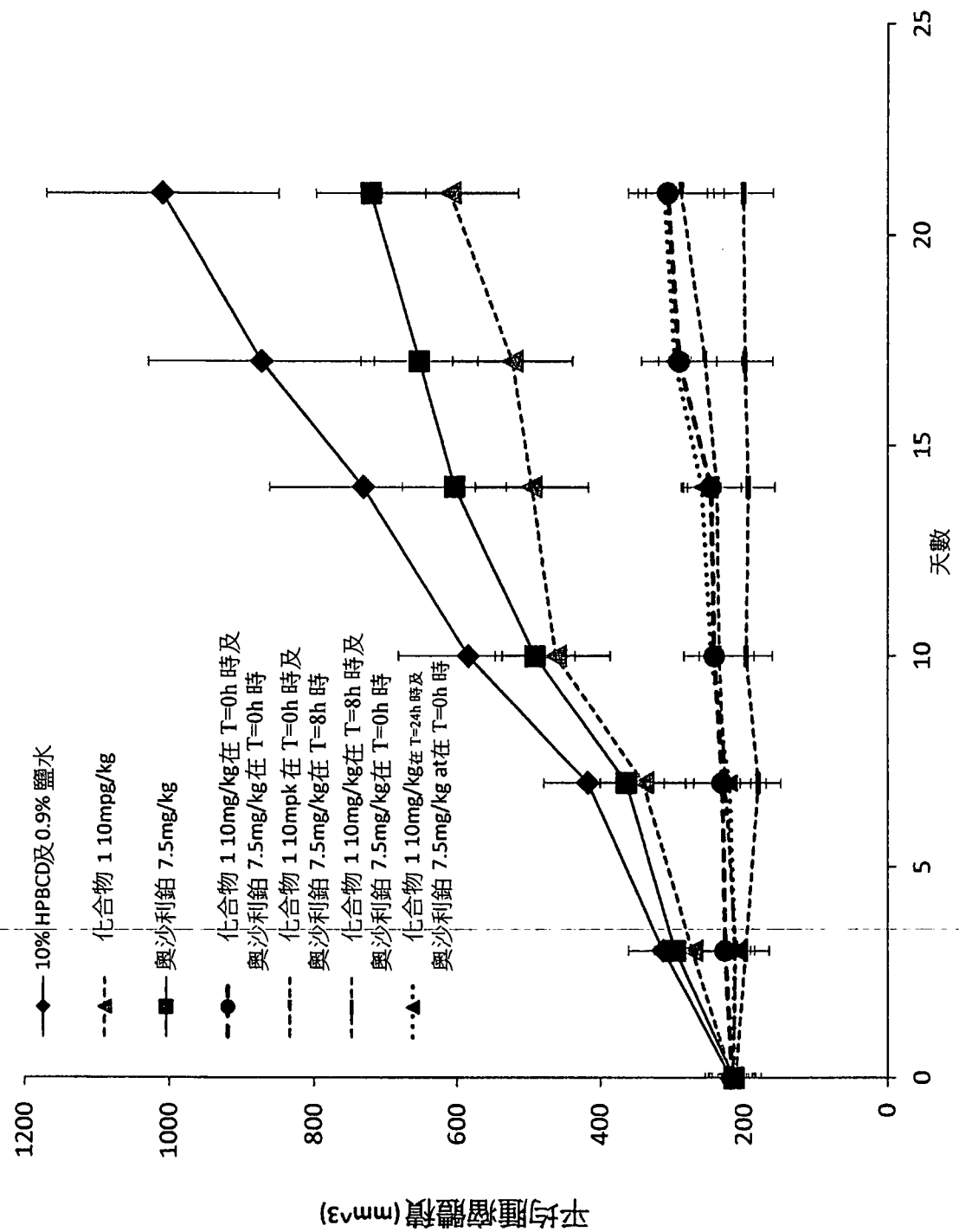


圖 4

在 PHTX-02B 異種移植瘤模型中化合物 1 及多西他賽之抗腫瘤活性

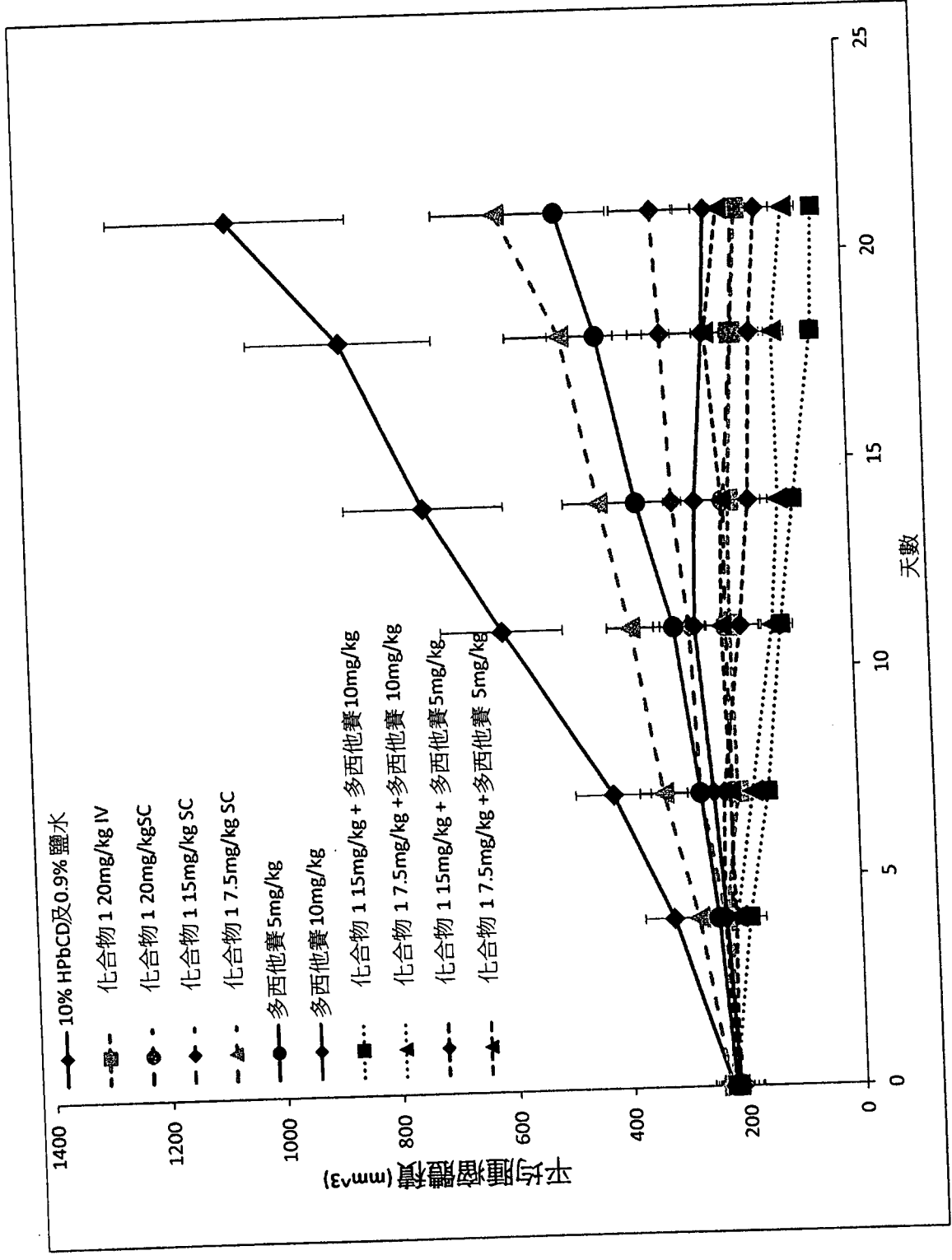


圖 5

在 Calu-6 異種移植模型中 10 mg/kg 下之化合物 1 及多西他賽之抗腫瘤活性

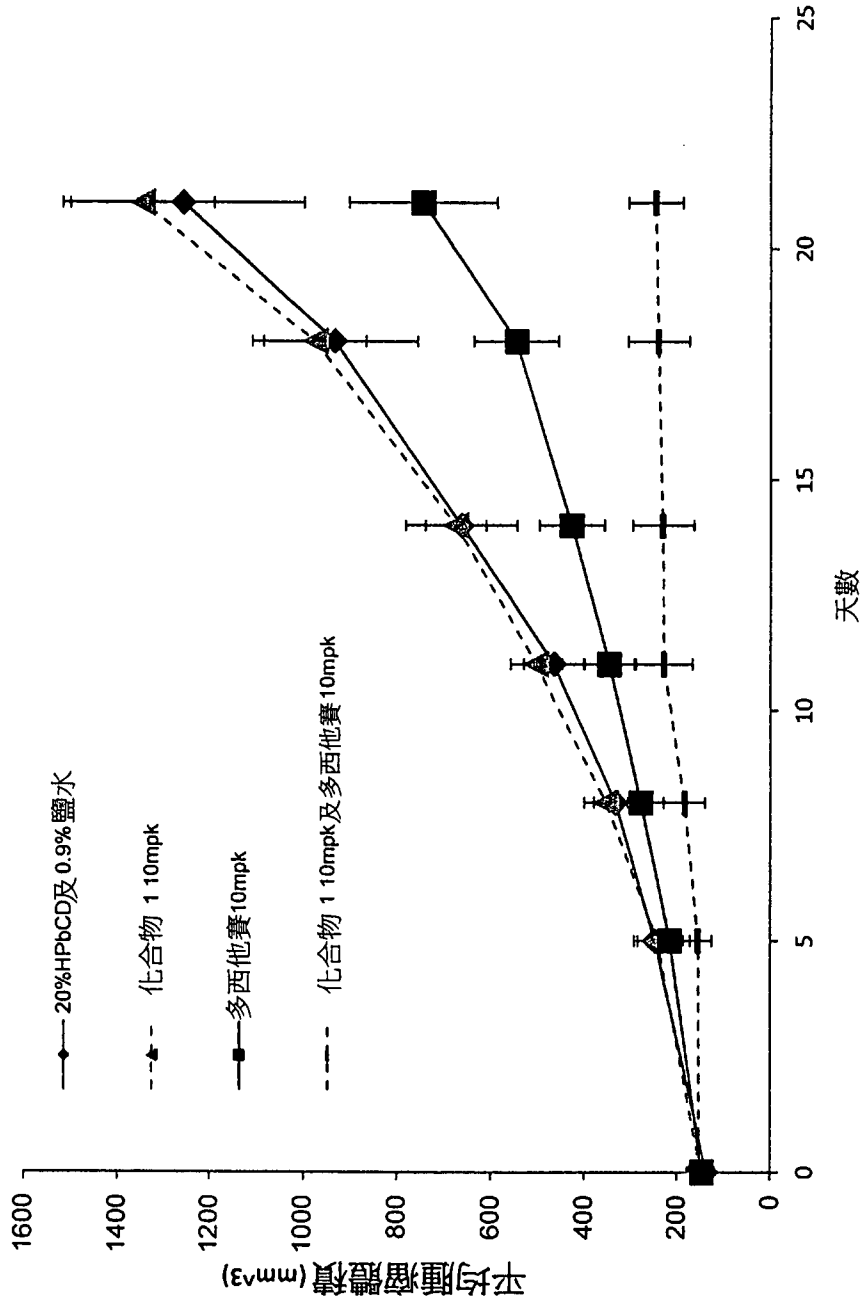


圖 6a

在 Calu-6 異種移植模型中化合物 1 及多西他賽之抗腫瘤活性

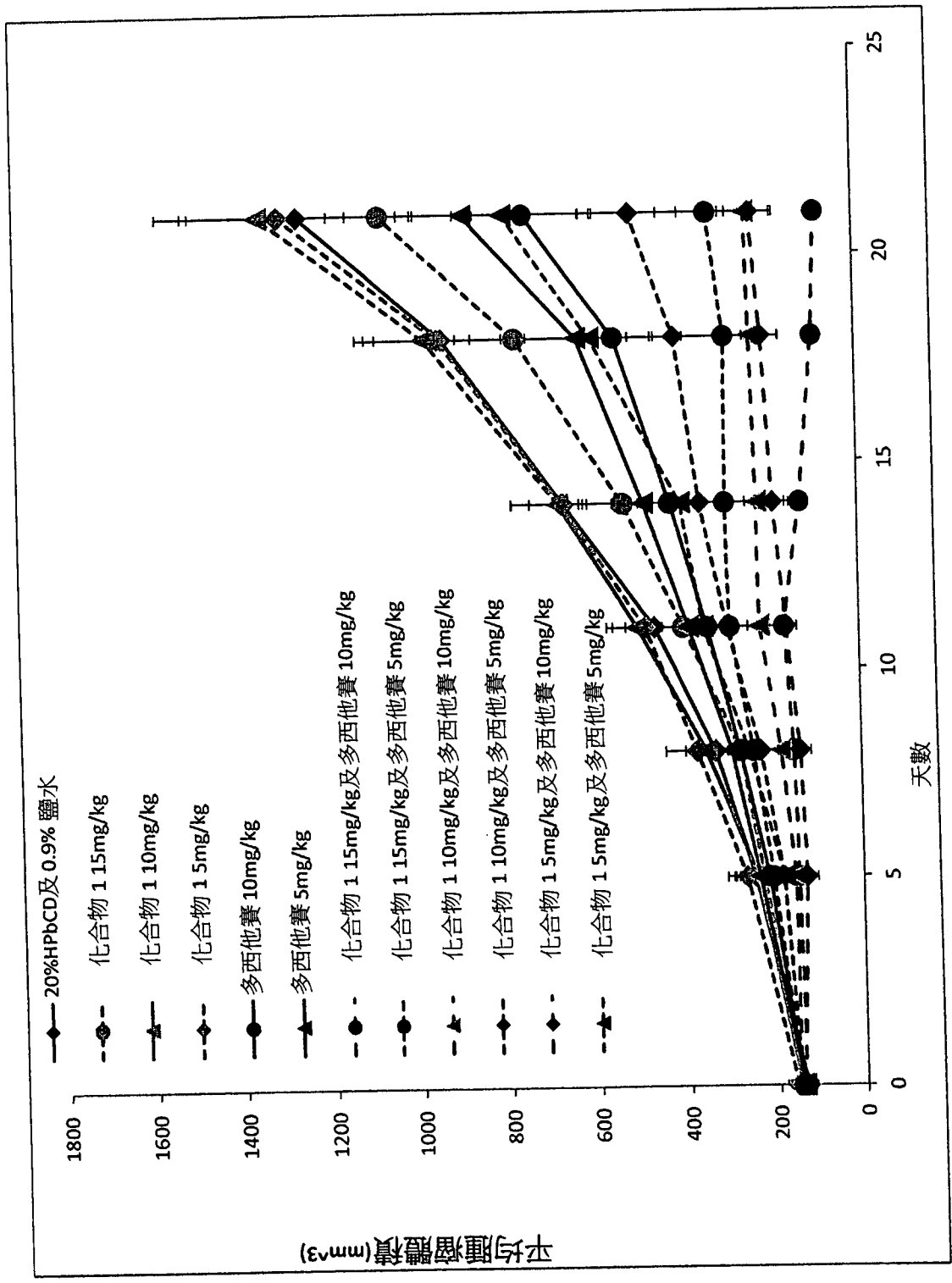


圖 6b

在 PHTX-14B 異種移植模型中化合物 1 及多西他賽之抗腫瘤活性

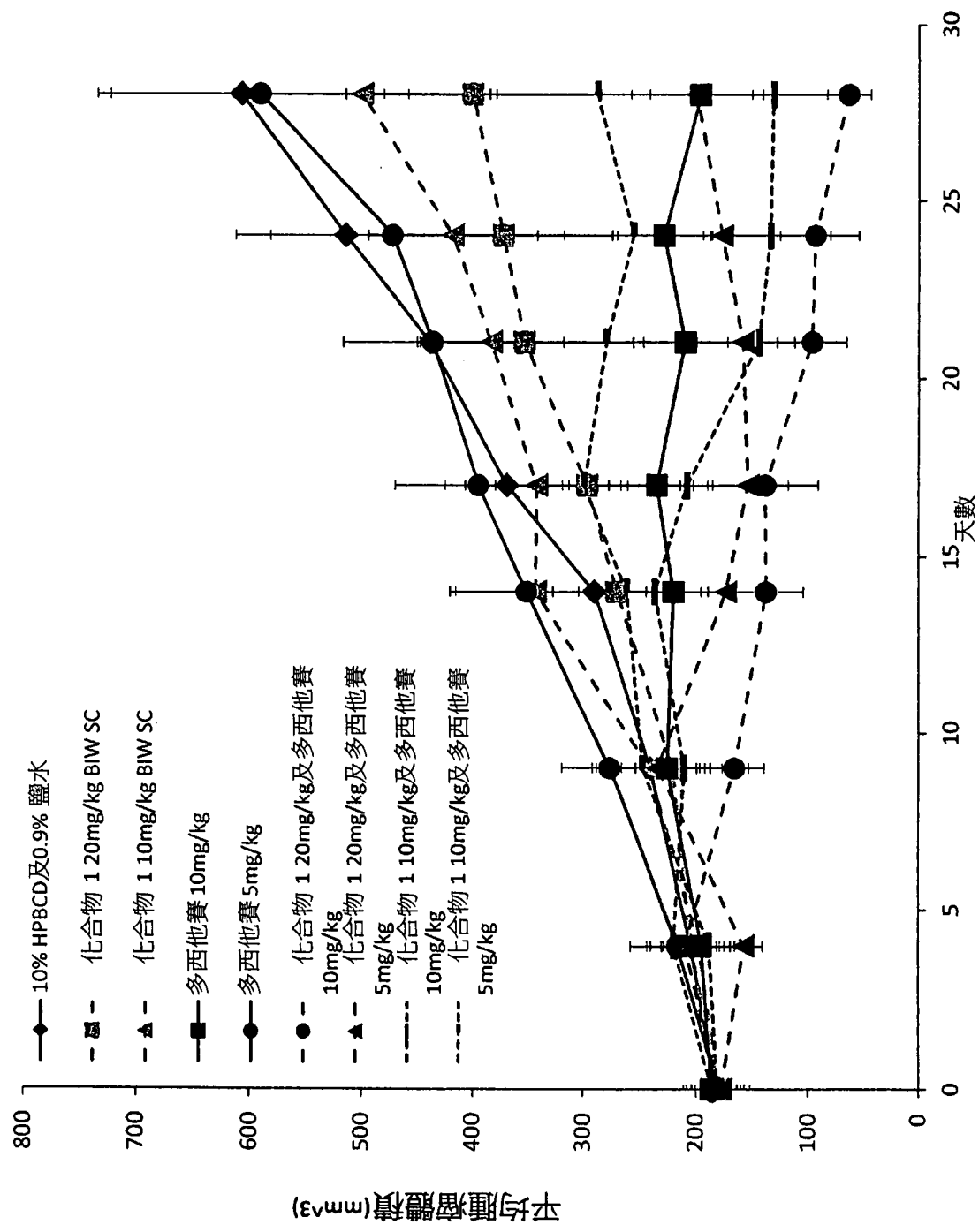


圖 7

在 CTG-0159 異種移植動物模型中化合物 1 及多西他賽之抗腫瘤活性

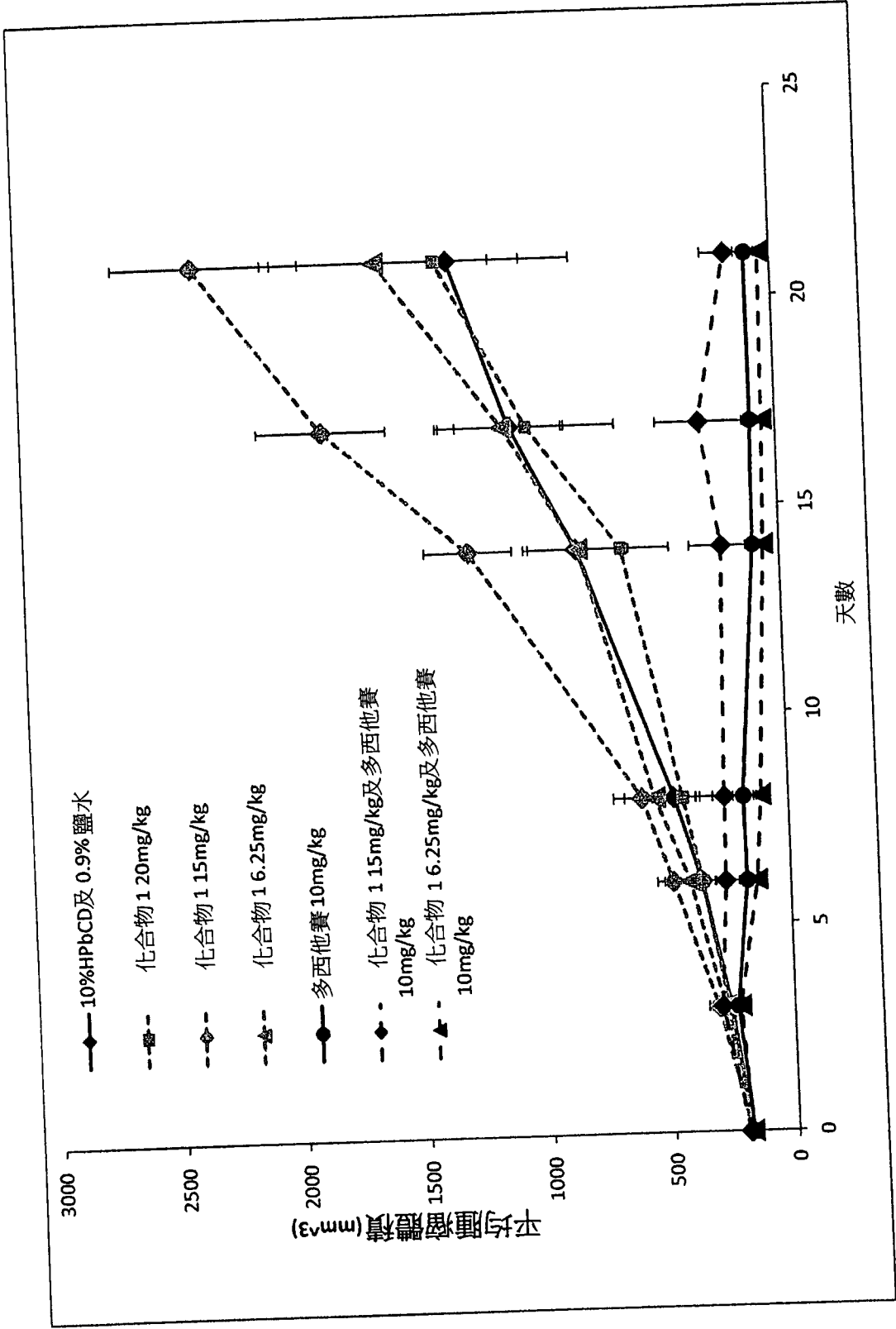


圖 8

在 PHTX-14B 異種移植模型中化合物 1 及紫杉醇之抗腫瘤活性

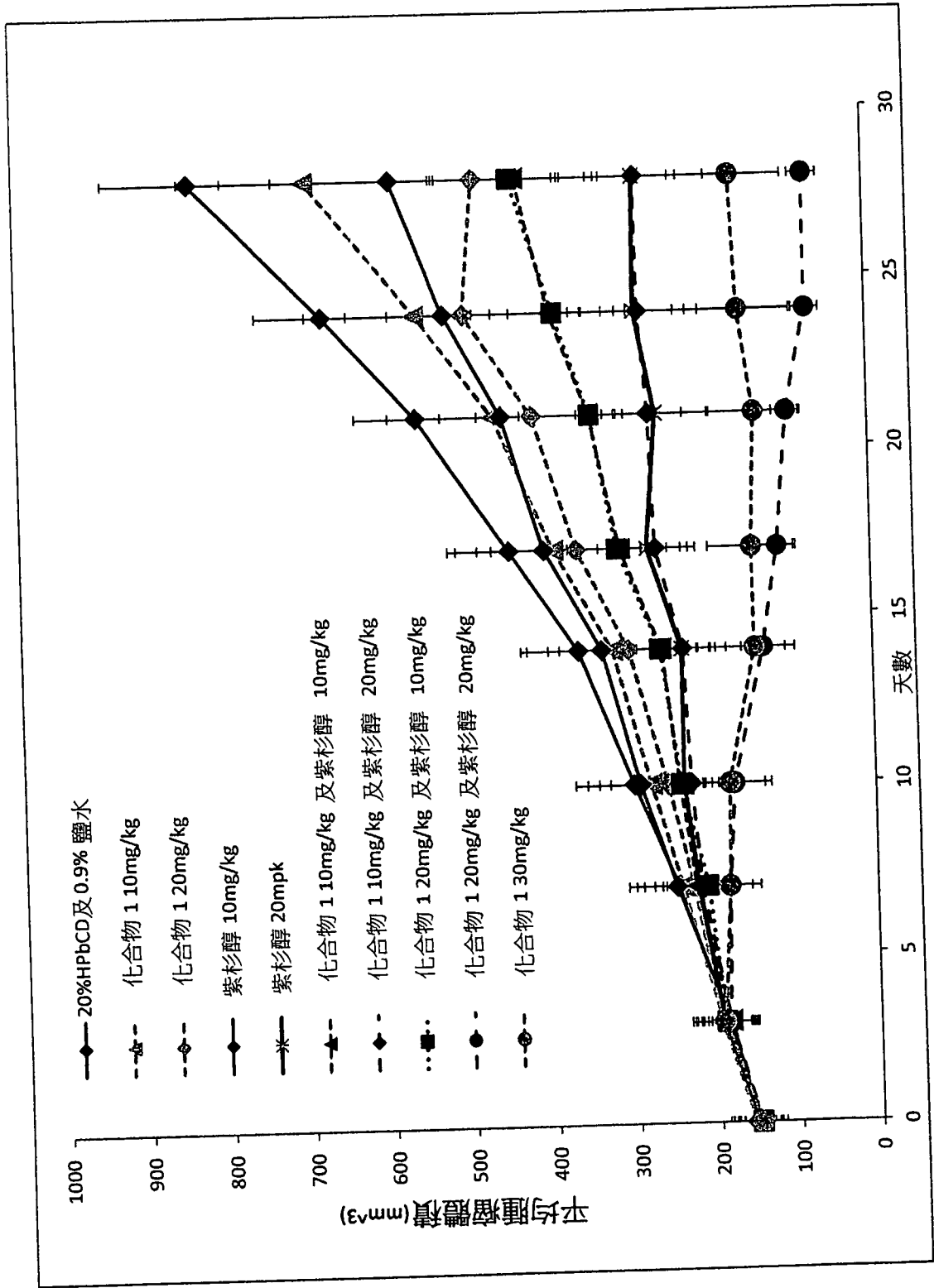


圖 9