



(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 201316986 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：101133961

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 09 月 17 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/4184(2006.01)

C07D235/16 (2006.01)

A61K47/40 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/09/18 美國

61/536,038

2012/02/23 美國

61/602,408

(71)申請人：歐陸斯迪公司 (盧森堡) EURO-CELTIQUE S.A. (LU)

盧森堡

(72)發明人：陳愉 CHEN, YU (CN)；陳怡 CHEN, YI (CN)；楊嵐 YANG, LAN (CN)；馮飛玉

FENG, FEIYU (CN)；葛求富 GE, QIUFU (CN)；郭殿武 GUO, DIANWU (CN)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：32 項 圖式數：0 共 63 頁

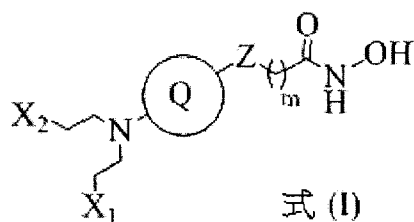
(54)名稱

醫藥組成物

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

(57)摘要

本發明係關於醫藥組合物，其包含：(a)環多醣及(b)式(I)化合物或其醫藥可接受之鹽：



其中 X_1 、 X_2 、 Q 、 Z 及 m 係如本文中所定義。亦揭示一種用此等組合物治療贅生性疾病或免疫性疾病之方法。



(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 201316986 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：101133961

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 09 月 17 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/4184(2006.01)

C07D235/16 (2006.01)

A61K47/40 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/09/18 美國

61/536,038

2012/02/23 美國

61/602,408

(71)申請人：歐陸斯迪公司 (盧森堡) EURO-CELTIQUE S.A. (LU)

盧森堡

(72)發明人：陳愉 CHEN, YU (CN)；陳怡 CHEN, YI (CN)；楊嵐 YANG, LAN (CN)；馮飛玉

FENG, FEIYU (CN)；葛求富 GE, QIUFU (CN)；郭殿武 GUO, DIANWU (CN)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：32 項 圖式數：0 共 63 頁

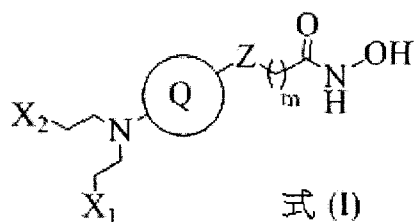
(54)名稱

醫藥組成物

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

(57)摘要

本發明係關於醫藥組合物，其包含：(a)環多醣及(b)式(I)化合物或其醫藥可接受之鹽：



其中 X_1 、 X_2 、 Q 、 Z 及 m 係如本文中所定義。亦揭示一種用此等組合物治療贅生性疾病或免疫性疾病之方法。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：101133961

A61K31/4184 (2006.01)

※申請日：101.9.17

※IPC 分類：

C07D235/16 (2006.01)

A61K47/40 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

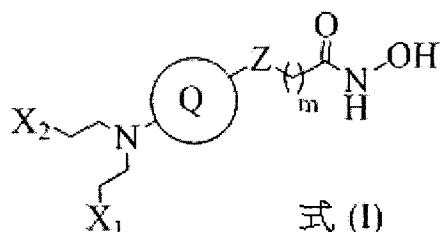
A61P35/00 (2006.01)

醫藥組合物

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

二、中文發明摘要：

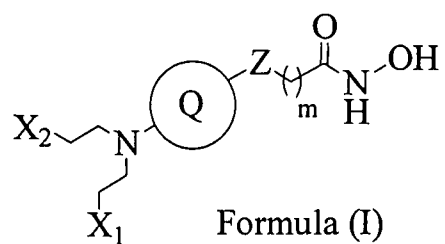
本發明係關於醫藥組合物，其包含：(a)環多醣及(b)式(I)化合物或其醫藥可接受之鹽：



其中 X_1 、 X_2 、 Q 、 Z 及 m 係如本文中所定義。亦揭示一種用此等組合物治療贅生性疾病或免疫性疾病之方法。

三、英文發明摘要：

The present invention is directed to pharmaceutical compositions comprising: (a) a cyclopolysaccharide and (b) a compound of Formula (I) or its pharmaceutical acceptable salt:



Formula (I)

wherein X_1 , X_2 , Q , Z , and m are defined herein. Also disclosed is a method for treating a neoplastic disease or an immune disease with these compositions.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無

六、發明說明：

相關申請案

本申請案為國際申請案，其主張 2011 年 9 月 18 日申請之美國臨時申請案第 61/536,038 號及 2012 年 2 月 23 日申請之美國臨時申請案第 61/602,408 號的優先權及權益。上述申請案之全部教示係以引用的方式併入本文中。

【背景】

癌症為最威脅生命的疾病之一，其中身體一部分中之細胞經歷失控生長。根據美國癌症協會(American Cancer Society)之最新資料，估計美國在 2011 年有 160 萬新的癌症病例。在美國，癌症為第二大死亡原因(僅次於心臟病)且在 2011 年奪去大於 570,000 條生命。實務上，據估計 50%居住於美國之所有男性及 33%居住於美國之所有女性將在其一生中患上一些類型之癌症。因此，在美國癌症構成主要公共健康負擔且造成顯著費用。數十年來，手術、化學療法及輻射為用於各種癌症之公認治療。患者通常視其疾病

類型及程度而接受此等治療之組合。但當不可能進行手術治療時，化學療法為癌症患者之最重要選擇。

在 1963 年首次合成之熟知化學療法苯達莫司汀 (Bendamustine) 係由烷基化氮芥部分及具有所表明之嘌呤類似物作用的嘌呤樣苯并咪唑部分組成 (Barman Balfour JA 等人, *Drugs* 2001; 61: 631-640)。已顯示苯達莫司汀具有針對以下之實質活性：低級淋巴瘤 (Herold M 等人, *Blood*, 1999; 94, 增刊 1: 262a)、多發性骨髓瘤 (Poenisch W 等人, *Blood* 2000; 96, 增刊 1: 759a) 及若干實體腫瘤 (Kollmannsberger C 等人, *Anticancer Drugs* 2000; 11: 535-539)。亦報導苯達莫司汀有效地誘導淋巴瘤細胞中之細胞凋亡 (Chow KU 等人, *Haematologica*, 2001; 86: 485-493)。在 2008 年 3 月，FDA 授予苯達莫司汀銷售批准以便治療慢性淋巴細胞白血病 (CLL)。在 2008 年 10 月，FDA 授予進一步之苯達莫司汀銷售批准以便治療在用利妥昔單抗 (rituximab) 或含利妥昔單抗之方案治療六個月期間或之內已進展的惰性 B 細胞非霍奇金氏淋巴瘤 (indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma; NHL)。

苯達莫司汀作為單一藥劑及與其他化學療法藥物及免疫療法藥物組合之臨床活性，以及其可能缺乏與許多其他化學療劑之交叉抗性使得苯達莫司汀對於患有新診斷及難治癒之血液學惡性疾病的患者成為誘人療法。[Leoni LM, *Semin Hematol.* 2011 年 4 月; 48 增刊 1:S4-11]。目前針對多種癌症適應症 (諸如白血病、淋巴瘤、小細胞肺癌、多發

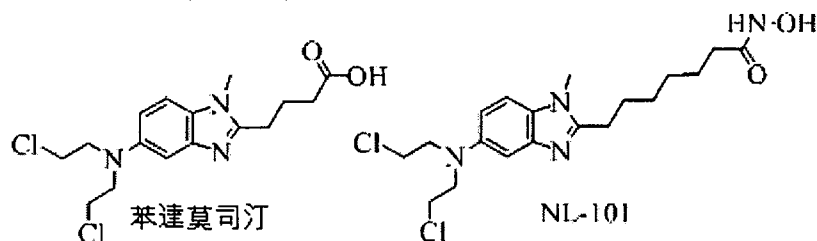
性骨髓瘤、MDS、卵巢癌、乳癌及腦腫瘤)對苯達莫司汀進行約 75 種活躍的臨床試驗。Cephalon (TREANDA™)所銷售之苯達莫司汀於 2010 年在美國具有 \$3.93 億之年銷售額，且於 2011 年在美國具有大於 \$5 億之銷售額。2015 年之峰值銷售額可達 10 億 \$。美國苯達莫司汀市場獨家授權將於 2015 年期滿。

儘管苯達莫司汀已對癌症治療作出了重要貢獻，但劑量限制性毒性及抗藥性仍為其臨床使用中之顯著障礙。

近年來，組蛋白去乙酰酶(HDAC)已作為癌症治療之重要疾病目標而出現[Minucci, S.等人, *Nat Rev Cancer* 2006, 6, 38-51]。人類 HDAC 酶具有 18 種同功異型物，其根據其序列同源性分組為 I-IV 類。通常稱作典型經典 HDAC 之 I、II 及 IV 類包含 11 個家族成員。III 類 HDAC 由 7 種酶組成且其不同於其他 HDAC 家族成員，因此得到獨特術語去乙酰化酶(sirtuin)。抑制 HDAC 酶使得組蛋白乙酰化，其係與染色質重構相關且在基因表現之後成調節中起到關鍵作用。另外，已顯示 HDAC 抑制劑引起許多重要非組蛋白蛋白質(諸如 HSP90、 α -微管蛋白、Ku-70、Bcl-6、輸入蛋白(importin)、皮質肌動蛋白(cortactin)、p53、STAT1、E2F1、GATA-1 及 NF-kB)乙酰化，其可改變許多與癌症治療有關之重要信號傳導網路。HDAC 抑制劑之基本作用機制包括分化、細胞週期停滯、抑制 DNA 修復、誘導細胞凋亡、上調腫瘤抑制因子、下調生長因子、氧化應力及自體吞噬。在最近十年，已識別出大量結構上不同之 HDAC 抑制劑且至

少 12 種 HDAC 抑制劑目前在人類臨床試驗中用於癌症治療，包括短鏈脂肪酸(丙戊酸)、羧酸鹽(SAHA、LBH589、PXD101、JNJ-26481585、ITF2357、CUDC-101)、環狀四肽(FK-228)、苯甲醯胺(MS-275)及若干其他化合物(CHR-3996、4SC-201、SB939)。其中，美國 FDA 已批准 SAHA 及 FK-228 用於治療晚期皮膚 T-細胞淋巴瘤。

在 WO/2010/085377 中，吾人報導了 NL-101，即強力抑制 HDAC 路徑之第一類雙功能性苯達莫司汀衍生物。下文展示親本藥物苯達莫司汀及 NL-101 之結構：



生物分析顯示 NL-101 強力抑制 HDAC 酶(HDAC1 IC_{50} 為 9 nM)。NL-101 送至 NCI (NSC# 751447)以便 NCI-60 細胞株面板篩選。資料顯示 NL-101 在代表多種人類癌症類型之 NCI-60 細胞株中比苯達莫司汀更強力約 $\times 25-100$ 倍。六十個 GI_{50} 值(各細胞株一個)構成 NL-101 之指紋且基於此指紋，藉由在 NCI DTP 網站使用 COMPARE 演算法來進行 COMPARE 分析。皮爾遜相關係數(Pearson correlation coefficient; PCC) >0.8 表明兩種化合物之敏感性模式之 $>65\%$ 一致及常見作用機制之高可能性。COMPARE 結果顯示 NL-101 之指紋並不與任一 NSC 合成化合物強相關($>140,000$)。實務上，第一個匹配化合物為 PCC 為 0.676 之愛匹德福(epidoxoform) (一種阿黴素(doxorubicin)衍生

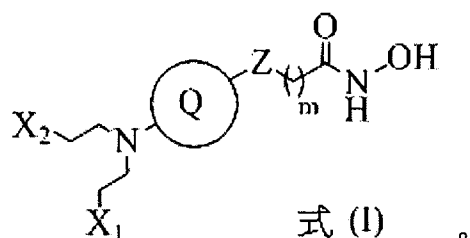
物)。在 NL-101 與習知氮芥(例如苯達莫司汀、美法倫(melphalan)及氮芥苯丁酸(Chlorambucil))之間的直接比較顯示弱相關係數($PCC < 0.483$)。此等 COMPARE 結果表明 NL-101 不僅為另一習知氮芥，而且具有將其與習知 DNA 烷化劑區分開之獨特機械特徵。換言之，預期 NL-101 對習知 DNA 烷化劑無交叉抗性。因此，對於對習知 DNA 烷化劑(諸如苯達莫司汀、美法倫、順鉑(cisplatin)及替莫唑胺(temozolomide))具有抗性、復發或難治癒之癌症患者，NL-101 可具有廣泛可能應用。

吾人已開發出第一代 NL-101 調配物以便活體內研究，其含有 6 mg/ml NL-101 於 pH 值為約 4 之緩衝系統(1.5% 乙酸/0.2% NaOH)中。使用第一代 NL-101 調配物的動物研究在動物模型(諸如伊馬替尼抗性費城染色體(imatinib-resistant Philadelphia chromosome)陽性急性淋巴母細胞白血病(Ph+ ALL)模型)及肺癌中顯示優良活體內功效。Ph+ ALL 為成人中常見之白血病(約 35% 成人 ALL)且具有不良預後。長春新鹼(Vincristine; VCR)、阿黴素(Dox)、阿糖胞苷(cytarabine; AraC)及環磷醯胺(cyclophosphamide; CTX)為習用於 Ph+ ALL 治療之化學療法。吾人之資料顯示在伊馬替尼抗性 Ph+ ALL 模型中，單次劑量之 NL-101 (60mpk)的活體內功效比苯達莫司汀、SAHA、VCR、Dox、AraC 及 CTX (各自在 MTD 下給藥)顯著更佳。以 60 mg/kg 每週給予 NL-101 具有類似於 Sprycel (其為 FDA 批准之用於 Ph+ ALL 治療之第 2 種細胞株靶向藥物)之功效。然而，

不幸的是，第一代 NL-101 調配物具有諸如低 pH 值、注射後可能沈澱及系列副作用(例如在靜脈內注射之後損傷小鼠尾巴及有時在快速靜脈內注射之後小鼠因心臟毒性而猝死)之顯著缺點。因此，強烈需要開發可克服第一代調配物之缺點(特定言之為心臟毒性)且可用於未來人類臨床試驗的新一代 NL-101 調配物。

【發明概述】

本發明係關於一種組合物，其包含(a)環多醣及(b)式(I)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽：

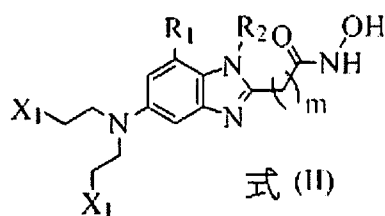


在式 I 中， m 為 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15 或 16； Z 缺失、為 $C(R_aR_b)$ 、 O 、 S 、 $C(O)$ 、 $N(R_a)$ 、 SO_2 、 $OC(O)$ 、 $C(O)O$ 、 OSO_2 、 $S(O_2)O$ 、 $C(O)S$ 、 $SC(O)$ 、 $C(O)C(O)$ 、 $C(O)N(R_a)$ 、 $N(R_a)C(O)$ 、 $S(O_2)N(R_a)$ 、 $N(R_a)S(O_2)$ 、 $OC(O)N(R_a)$ 、 $N(R_a)C(O)O$ 、 $N(R_a)C(O)S$ 或 $N(R_a)C(O)N(R_b)$ ，其中 R_a 及 R_b 各自獨立地為 H、烷基、烯基或炔基； X_1 及 X_2 獨立地為鹵基或 OSO_2R_c ，其中 R_c 為烷基、烯基或炔基；且 Q 為環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、芳基或雜芳基，其各自獨立地視情況經以下取代：烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、芳基、雜芳基、鹵基、硝基、側氧基、 $-C=NH$ 、氰基、烷基- R_d 、 OR_d 、 $OC(O)R_d$ 、 $OC(O)OR_d$ 、 $OC(O)SR_d$ 、 SR_d 、 $C(O)R_d$ 、 $C(O)OR_d$ 、

$C(O)SR_d$ 、 $C(O)NR_eR_f$ 、 SOR_d 、 SO_2R_d 、 NR_eR_f 或 $N(R_e)C(O)R_f$ ，其中 R_d 、 R_e 及 R_f 各自獨立地為 H、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、鹵基、氰基、胺、硝基、羥基或烷氧基。

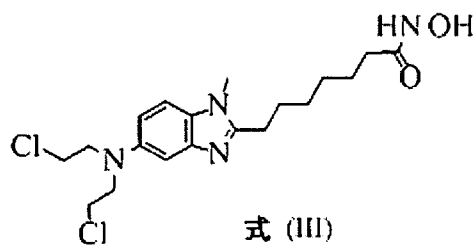
上述化合物之一個子集包括以下化合物：其中 X_1 及 X_2 獨立地為鹵基；Z 缺失、為 CH_2 、O、CO、NH、 SO_2 、 $OC(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)S$ 、 $NHC(O)$ 、 $C(O)NH$ 、 $OC(O)NH$ 、 $NHC(O)O$ 或 $NHC(O)S$ ；m 為 5、6、7 或 8；且 Q 為 9-10 員芳基或雜芳基。

上述化合物之一較佳子集由式 (II) 表示



，其中 R_1 及 R_2 獨立地為 H、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、鹵基、 $-C=NH$ 、胺、氰基、羥基或烷氧基。

上述化合物之最佳化合物係由式 (III) 表示 (亦即 NL-101)：



在另一態樣中，較佳之醫藥學上可接受之鹽為氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、甲烷磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、乙酸鹽、反丁烯二酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、丁二酸鹽、檸檬酸鹽、磷酸鹽、順丁烯二酸鹽、硝酸鹽、酒石酸鹽、苯甲酸鹽、碳

酸氫鹽、碳酸鹽、氫氧化鈉鹽、氫氧化鈣鹽、氫氧化鉀鹽、緩血酸胺鹽或其混合物。更佳之醫藥學上可接受之鹽為氫氯酸鹽、甲烷磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、乙酸鹽、丁二酸鹽、檸檬酸鹽、順丁烯二酸鹽、酒石酸鹽或其混合物。最佳之醫藥學上可接受之鹽為乙酸鹽。

在另一態樣中，較佳環多醣為 α -環糊精或其衍生物、 β -環糊精或其衍生物，及 γ -環糊精或其衍生物。更佳環多醣為 β -環糊精或其衍生物。最佳環多醣為羥丙基 β -環糊精或磺基丁醚 β -環糊精。

如下文實例 6 中所示，吾人驚訝地發現包含 NL-101 及羥丙基 β -環糊精之組合物可顯著降低活體內心臟毒性。此外，如下文實例 10 中所示，在 NSCLC 異種移植物 A549 模型中，與用親本藥物苯達莫司汀治療之動物及媒劑組相比，用包含 NL-101 及羥丙基 β -環糊精之組合物治療的動物顯示腫瘤尺寸顯著減小。

本發明之組合物適用於治療具有腫瘤之患者。本發明之化合物亦可適用於預防及治療免疫性疾病。

本發明亦關於一種藉由向有需要之受試者投予有效量之上述其組合物來治療贅生性病徵(例如癌症、骨髓發育不良症候群或骨髓增生性疾病)的方法。

此外，本發明係關於一種藉由向有需要之受試者投予有效量之上述其組合物來治療免疫性疾病(例如類風濕性關節炎及多發性硬化)的方法。

下文說明書中闡述本發明之一或多個實施例的細節。

本發明之其他特徵、目的及優勢將由說明書及由申請專利範圍顯而易知。

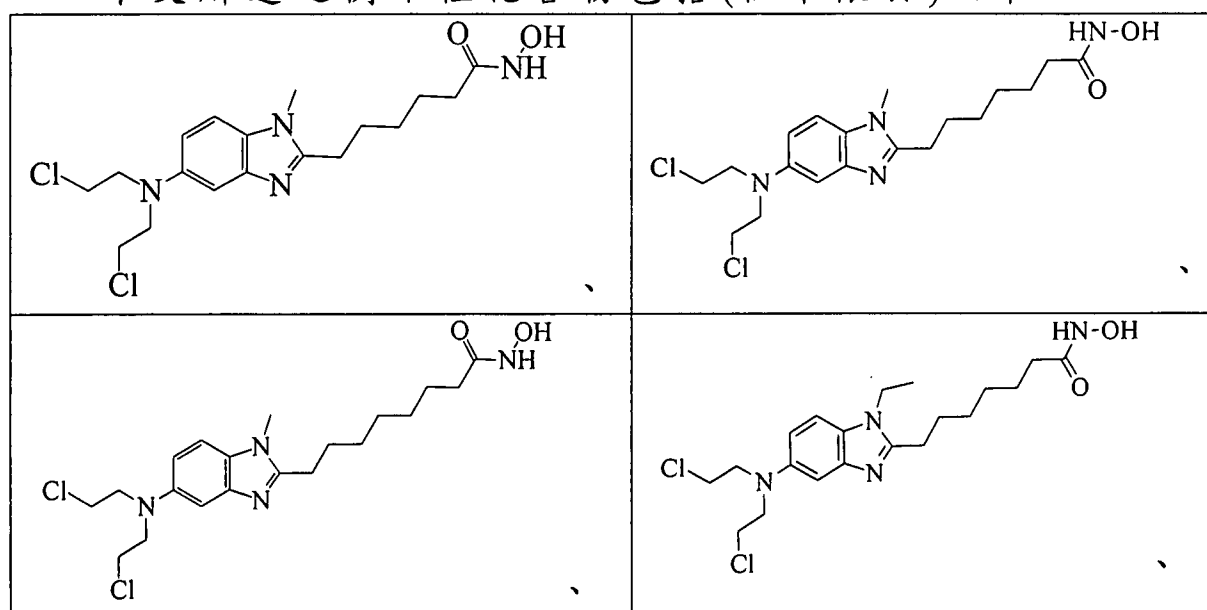
【詳述】

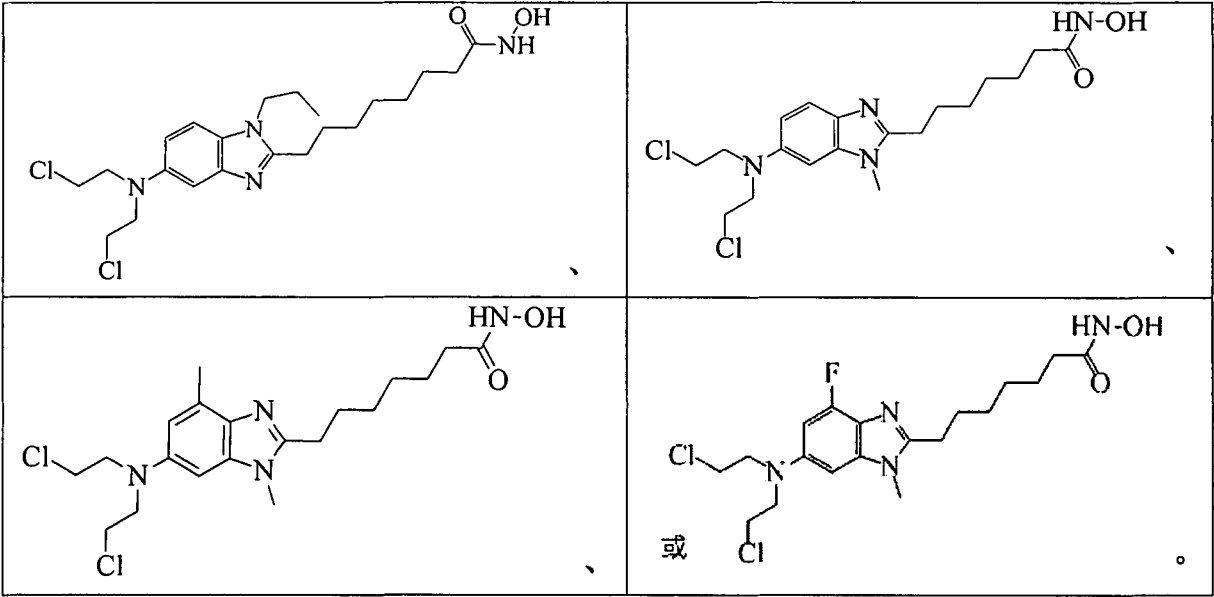
在第一實施例中，本發明為一種包含以下之組合物：(a)環多醣，及(b)上述式(I)化合物或其幾何異構物、對映異構物、非對映異構物、外消旋物、醫藥學上可接受之鹽、前藥及溶劑合物

在一較佳實施例中，本發明為一種包含以下之組合物：(a)環多醣，及(b)上述式(II)化合物或其幾何異構物、對映異構物、非對映異構物、外消旋物、醫藥學上可接受之鹽、前藥及溶劑合物。

在一最佳實施例中，本發明為一種包含以下之組合物：(a)環多醣，及(b)上述式(III)化合物或其幾何異構物、對映異構物、非對映異構物、外消旋物、醫藥學上可接受之鹽、前藥及溶劑合物。

本文所述之例示性化合物包括(但不限於)以下：





本發明之化合物可含有一或多個不對稱碳原子。因此，化合物可以非對映異構物、對映異構物或其混合物之形式存在。合成該等化合物可採用外消旋物、非對映異構物或對映異構物作為起始物質或作為中間物。非對映異構化合物可藉由層析或結晶方法分離。類似地，對映異構混合物可使用相同技術或此項技術中已知之其他技術來分離。各不對稱碳原子可呈 R 或 S 組態且此等組態均在本發明之範疇內。

應認識到，本發明之化合物可以活體內轉化為本發明化合物之鹽、溶劑合物及前藥的形式存在及視情況投予。舉例而言，在本發明之範疇內的是根據此項技術熟知之程序將本發明化合物轉化為其衍生自各種有機及無機酸及鹼之醫藥學上可接受之鹽且以該等鹽形式使用本發明化合物。

當本發明之化合物具有游離鹼形式時，可藉由使游離鹼形式化合物與以下反應將化合物製備為醫藥學上可接受之酸加成鹽：醫藥學上可接受之無機酸或有機酸，例如氫

鹵化物，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽；其他無機酸，諸如硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽等；及烷基及單芳基磺酸鹽，諸如乙烷磺酸鹽、甲苯磺酸鹽及苯磺酸鹽；及其他有機酸及其相應鹽，諸如乙酸鹽、酒石酸鹽、順丁烯二酸鹽、丁二酸鹽、檸檬酸鹽、苯甲酸鹽、水楊酸鹽及抗壞血酸鹽。其他本發明之酸加成鹽包括(但不限於)：己二酸鹽、海藻酸鹽、精胺酸鹽、天冬胺酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸氫鹽、溴化物、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、辛酸鹽、氯化物、氯苯甲酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、磷酸二氫鹽、二硝基苯甲酸鹽、十二烷基硫酸鹽、反丁烯二酸鹽、半乳糖二酸鹽(來自黏酸)、半乳糖醛酸鹽(galacturonate)、葡萄糖庚酸鹽(glucuheptaate)、葡萄糖酸鹽、麩胺酸鹽、甘油磷酸鹽、半丁二酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、馬尿酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、碘化物、羥乙磺酸鹽、異丁酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、蘋果酸鹽、丙二酸鹽、苦杏仁酸鹽、偏磷酸鹽、甲烷磺酸鹽、甲基苯甲酸鹽、磷酸單氫鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、乙二酸鹽、油酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、苯乙酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、膦酸鹽及酞酸鹽。應認識到，游離鹼形式通常將不同於其各別鹽形式之處多少在於物理性質，諸如極性溶劑中之溶解度，但另外對於本發明之目的而言該等鹽等效於其各別游離鹼形式。

當本發明之化合物具有游離酸形式時，醫藥學上可接受之鹼加成鹽可藉由使游離酸形式化合物與醫藥學上可接

受之無機鹼或有機鹼反應來製備。此等鹼之實例為鹼金屬氫氧化物，包括氫氧化鉀、氫氧化鈉及氫氧化鋰；鹼土金屬氫氧化物，諸如氫氧化鋇及氫氧化鈣；鹼金屬醇鹽，例如乙醇化鉀及丙醇化鈉；及各種有機鹼，諸如氫氧化銨、吡啶、二乙醇胺及 N-甲基麩醯胺酸。亦包括本發明化合物之鋁鹽。本發明之其他鹼鹽包括(但不限於)：銅鹽、正鐵鹽、亞鐵鹽、鋰鹽、鎂鹽、正錳鹽、亞錳鹽、鉀鹽、鈉鹽及鋅鹽。有機鹼鹽包括(但不限於)以下鹽：一級胺、二級胺及三級胺、經取代之胺(包括天然存在之經取代胺、環胺)及鹼離子交換樹脂，例如精胺酸、甜菜鹼、咖啡鹼、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、N,N'-二苯甲基乙二胺(本乍生(benzathine))、二環己基胺、二乙醇胺、2-二乙胺基乙醇、2-二甲胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基嗎啉、N-乙基吡啶、還原葡糖胺、葡萄糖胺、組胺酸、海卓胺(hydrabamine)、異丙胺、利多卡因(lidocaine)、離胺酸、葡甲胺(meglumine)、N-甲基-D-還原葡糖胺、嗎啉、吡嗪、吡啶、多元胺樹脂、普魯卡因、嘌呤、可可豆鹼、三乙醇胺、三乙胺、三甲胺、三丙胺及參-(羥甲基)-甲胺(緩血酸胺)。應認識到，游離酸形式通常將不同於其各別鹽形式之處多少在於物理性質，諸如極性溶劑中之溶解度，但另外對於本發明之目的而言該等鹽等效於其各別游離酸形式。

包含含鹼性氮之基團的本發明化合物可用諸如以下之試劑四級銨化： (C_{1-4}) 烷基鹵化物，例如甲基、乙基、異丙基及第三丁基之鹵化物、溴化物及碘化物；二 (C_{1-4}) 烷基硫

酸鹽，例如二甲基、二乙基及二戊基硫酸鹽；烷基鹵化物，例如癸基、十二烷基、月桂基、十四烷基及十八烷基之氯化物、溴化物及碘化物；及芳基(C₁₋₄)烷基鹵化物，例如氯化苯甲基及溴化苯乙基。此等鹽允許製備水溶性與油溶性之本發明化合物。

包含三級氮原子之本發明化合物可藉由諸如以下之試劑氧化：過氧化氫(H₂O₂)、卡羅酸(Caro's acid)或過酸樣間氯過氧基苯甲酸(mCPBA)以形成氧化胺。抗癌劑之氧化胺已以前藥形式開發且可為水溶性的。

本發明化合物之前藥衍生物可如下製備：修飾本發明化合物之取代基，其接著活體內轉化為不同取代基。應注意在許多情況下，前藥本身亦屬於本發明化合物之範圍的範疇。舉例而言，前藥可藉由使化合物與胺甲醯化劑(例如 1,1-醯氧基烷基氯甲酸酯、碳酸對硝基苯酯)或醯化劑反應來製備。製造前藥之方法的其他實例描述於 Saulnier 等人, (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 第 4 卷, p. 1985 中。

環多醣：可用於實踐本發明之環多醣包括環糊精、環曼寧(cyclomannin)、環阿特林(cycloaltrin)、環福林(cyclofructin)及其類似物。一般而言，包含 6 個與 8 個之間糖單元的環多醣為較佳。可採用之較佳環多醣包含環糊精。

環糊精為具有由親水性外部及疏水性內部凹穴組成之截錐結構的右旋糖之環狀寡聚物。環糊精可如下與客體分子形成包容複合物：與其凹穴內之疏水性客體分子之全部

或一部分複合。凹穴尺寸係由環糊精中葡萄糖呋喃糖單元之數目來確定。 α -環糊精、 β -環糊精及 γ -環糊精為最常見之環糊精且分別具有六、七及八個葡萄糖呋喃糖單元。因為天然環糊精具有相對較低之水溶性且與毒性相關，所以已開發出經化學修飾之環糊精衍生物以克服此等限制。此等環糊精衍生物通常在 2、3 或 6 位置羥基中一或多處具有化學修飾。環糊精衍生物已例如描述於美國專利第 5,134,127 號；第 5,376,645 號；第 5,571,534 號；第 5,874,418 號；第 6,046,177 號及第 6,133,248 號中，該等專利之內容係以引用的方式併入本文中且構成其一部分。如本文所用，術語「環糊精」、「 α -環糊精」、「 β -環糊精」及「 γ -環糊精」意欲涵蓋未經修飾之環糊精以及其經化學修飾之衍生物。本發明之組合物包含環糊精與式(I)、(II)或(III)化合物之包容複合物。

在又一實施例中，組合物包含治療有效濃度之式(I)、(II)或(III)化合物。

在本發明之一個實施例中，組合物包含選自由 α -環糊精、 β -環糊精及 γ -環糊精組成之群的環糊精。

在又一實施例中，環糊精為 β -環糊精及 γ -環糊精。

在另一實施例中，環糊精為 β -環糊精。

在另一實施例中，環糊精係選自由以下組成之群：羥丙基- β -環糊精(Pitha 等人, J Pharm Sci, 84 (8), 927-32 (1995))及磺基丁基衍生之 β -環糊精(描述於例如美國專利第 5,134,127 號；第 5,376, 645 號；第 5,874,418 號；第

6,046,177 號及第 6,133,248 號中)。

在另一實施例中，環糊精為羥丙基 β -環糊精。

在本發明之又一實施例中，環糊精為磺基丁醚- β -環糊精。

其他較佳環多醣包括(但不限於)經 2-羥基-N,N,N-三甲基丙銨取代之 β -環糊精、羧基甲基化- β -環糊精、O-磷酸化- β -環糊精、丁二醯基-(2-羥基)丙基- β 環糊精、磺丙基化- β -環糊精、七(6 胺基-6-去氧)- β -環糊精、O-硫酸化- β -環糊精及 6-單去氧-6-單(3-羥基)丙基胺基- β -環糊精；

可包括提高活性化合物在組合物中溶解度之量的環糊精。在一個實施例中，組合物內包括之環糊精的量為在組合物中溶解藥物所需之最小量。在另一實施例中，組合物為非經腸調配物且調配物內包括之環糊精的量為溶解藥物所需之最小環糊精量。

為確定溶解式 I-III 涵蓋之化合物所需之最小環糊精量，可作化合物溶解度相對於環糊精濃度之圖。藉由自圖內插或外推，可製備含有溶解所需濃度之活性化合物所需的最小環糊精量之組合物。

在一個實施例中，組合物包含至少 2.5% (重量/體積) 環糊精。在另一實施例中，組合物包含至少 5% 環糊精。在又一實施例中，組合物包含至少 10% 環糊精。在另一實施例中，組合物包含 2.5% 至 40% 環糊精。在又一實施例中，組合物包含 5% 至 20% 環糊精。在另一實施例中，組合物包含 7.5% 至 15% 環糊精。在又一實施例中，組合物包含約 10%

環糊精。

在一個實施例中，組合物包含至少 2.5% (重量/體積) β -環糊精。在另一實施例中，組合物包含至少 5% β -環糊精。在又一實施例中，組合物包含至少 10% β -環糊精。在另一實施例中，組合物包含 2.5%至 40% β -環糊精。在又一實施例中，組合物包含 5%至 20% β -環糊精。在另一實施例中，組合物包含 7.5%至 15% β -環糊精。在又一實施例中，組合物包含 10% β -環糊精。

在一個實施例中，組合物包含至少 2.5% (重量/體積) 羥丙基 β -環糊精或磺基丁醚 β -環糊精。在另一實施例中，組合物包含至少 5%羥丙基 β -環糊精或磺基丁醚 β -環糊精。在又一實施例中，組合物包含至少 10%羥丙基 β -環糊精或磺基丁醚 β -環糊精。在另一實施例中，組合物包含 2.5%至 40%羥丙基 β -環糊精或磺基丁醚 β -環糊精。在又一實施例中，組合物包含 5%至 20%羥丙基 β -環糊精或磺基丁醚 β -環糊精。在另一實施例中，組合物包含 7.5%至 15%羥丙基 β -環糊精或磺基丁醚 β -環糊精。在又一實施例中，組合物包含 10%羥丙基 β -環糊精或磺基丁醚 β -環糊精。

在一個實施例中，組合物進一步包含 pH 值調節劑。在另一實施例中，pH 值調節劑為一或多種酸、鹼或鹽。可包括於組合物中之酸的實例包括無機酸，諸如鹽酸、硫酸、磷酸或其混合物，及有機酸，諸如檸檬酸、L(-)-蘋果酸及 L(+)酒石酸或其混合物。可包括於組合物中之鹼的實例包括氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣、緩血酸胺或其混合物。

可包括於組合物中之鹽的實例包括碳酸氫鈉、碳酸鈉、檸檬酸鈉或其混合物。在另一實施例中，包含一或多種 pH 值調節劑之組合物的 pH 值範圍為 6.0-9.0，較佳為 7.0-8.0。

本發明之另一實施例為一種醫藥劑型，其包括一種含有 5 mg 至約 500 mg 式(I-III)化合物之醫藥組合物。更佳式為式(II)，且最佳式為式(III)。

在另一實施例中，組合物包含聚葡萄糖。在又一實施例中，組合物包含介於約 1 重量/體積%至約 5 重量/體積%聚葡萄糖之範圍內之量的聚葡萄糖。在另一實施例中，組合物包含約 2 重量/體積%至約 4 重量/體積%聚葡萄糖。

常用作載劑或稀釋劑之任何惰性賦形劑均可用於本發明之組合物中，諸如糖、多元醇、可溶性聚合物、鹽及脂質。可採用之糖及多元醇包括(不限於)乳糖、蔗糖、甘露糖醇及山梨糖醇。可採用之可溶性聚合物的說明為聚氧化乙烯、泊洛沙姆(poloxamer)、聚乙烯吡咯啶酮及聚葡萄糖。適用鹽包括(不限於)氯化鈉、氯化鎂及氯化鈣。可採用之脂質包括(不限於)脂肪酸、甘油脂肪酸酯、糖酯及磷脂。

另外，組合物可進一步包含黏合劑(例如阿拉伯膠(acacia)、玉米澱粉、明膠、卡波姆(carbomer)、乙基纖維素、瓜爾膠(guar gum)、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、普維酮(povidone))、崩解劑(例如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、海藻酸、二氧化矽、交聯羧甲纖維素鈉、交聯普維酮、瓜爾膠、羥基乙酸澱粉鈉、澱粉羥基乙酸鈉(Primogel))、各種 pH 值及離子強度之緩衝液(例如 tris-HCL、乙酸鹽、磷酸

鹽)、防止吸收於表面之諸如白蛋白或明膠之添加劑、清潔劑(例如吐溫 20 (Tween 20)、吐溫 80、普洛尼克 F68 (Pluronic F68)、膽酸鹽)、蛋白酶抑制劑、界面活性劑(例如月桂基硫酸鈉)、滲透增強劑、增溶劑(例如甘油、聚乙烯甘油、環糊精)、滑動劑(例如膠體二氧化矽)、抗氧化劑(例如抗壞血酸、偏亞硫酸氫鈉、丁基化羥基甲氧苯)、穩定劑(例如羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素)、增稠劑(例如卡波姆、膠體二氧化矽、乙基纖維素、瓜爾膠)、甜味劑(例如蔗糖、阿斯巴甜(aspartame)、檸檬酸)、調味劑(例如薄荷、柳酸甲酯或橙子調味劑)、防腐劑(例如乙汞硫柳酸鈉、苯甲醇、對羥基苯甲酸酯)、潤滑劑(例如硬脂酸、硬脂酸鎂、聚乙二醇、月桂基硫酸鈉)、流動助劑(例如膠體二氧化矽)、增塑劑(例如鄰苯二甲酸二乙酯、檸檬酸三乙酯)、乳化劑(例如卡波姆、羥丙基纖維素、月桂基硫酸鈉)、聚合物塗料(例如泊洛沙姆或泊洛沙胺(poloxamine))、塗佈劑及成膜劑(例如乙基纖維素、丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯)及/或佐劑。

在一個實施例中，用載劑製備組合物，該等載劑將保護化合物避免自身體快速消除，諸如控制釋放調配物，其包括植入物及微封裝傳遞系統。可使用生物可降解之生物相容性聚合物，諸如乙烯-乙酸乙烯共聚物、聚酸酐、聚乙醇酸、膠原蛋白、聚原酸酯及聚乳酸。製備此等調配物之方法將對熟習此項技術者顯而易知。該等物質亦可自 Alza 公司及 Nova Pharmaceuticals 公司市售。脂質體懸浮液(包括用病毒抗原之單株抗體靶向受感染細胞之脂質體)亦可可

用作醫藥學上接受之載劑。其可根據熟習此項技術者已知，例如美國專利第 4,522,811 號中所述之方法製備。

本發明之組合物可藉由混合環多醣溶液與式(I)化合物之儲備溶液來製備。劇烈混合此所得混合物且視情況使其經受超音波作用以獲得均相且平衡之水溶液。較佳地，最終組合物在用於注射之前經過濾。組合物可視情況經冷凍乾燥以產生適用於在其使用之前溶解於注射介質中之固體物質。

定義：

「醯基」意謂由式 $-C(O)-R$ 表示之含有取代基之羰基，其中 R 為 H、烷基、碳環、雜環、碳環取代之烷基或雜環取代之烷基，其中烷基、烷氧基、碳環及雜環如本文所定義。醯基包括烷醯基(例如乙醯基)、芳醯基(例如苯甲醯基)及雜芳基(heteroaroyl)。

「脂族」意謂特徵在於組成性碳原子之直鏈或支鏈排列之部分且可為飽和或部分不飽和(含一或多個雙鍵或參鍵)。

術語「烷基」係指含有 1-20 個碳原子(例如 C_1-C_{10})之直鏈或支鏈烴。烷基實例包括(但不限於)甲基、亞甲基、乙基、伸乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基及第三丁基。術語「烯基」係指含有 2-20 個碳原子(例如 C_2-C_{10})及一或多個雙鍵之直鏈或支鏈烴。烯基實例包括(但不限於)乙烯基、丙烯基及烯丙基。術語「炔基」係指含有 2-20 個碳原子(例如 C_2-C_{10})及一或多個參鍵之直鏈或支鏈烴。炔基

實例包括(但不限於)乙炔基、1-丙炔基、1-丁炔基及 2-丁炔基，及 1-甲基-2-丁炔基。術語「烷基胺基」係指 $-N(R)$ -烷基，其中 R 可為 H、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基或雜芳基。「烷氧基」意謂具有另一烷基取代基之氧部分。「烷氧羰基」意謂烷氧基連接於羰基。「側氧基烷基」意謂進一步經羰基取代之烷基。羰基可為醛、酮、酯、醯胺、酸或酸氯化物。

術語「環烷基」係指具有 3 至 30 個碳原子(例如 C_3-C_{12})之飽和烴環系統。環烷基實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。術語「環烯基」係指具有 3 至 30 個碳(例如 C_3-C_{12})及一或多個雙鍵之非芳族烴環系統。實例包括環戊烯基、環己烯基及環庚烯基。術語「雜環烷基」係指具有一或多個雜原子(諸如 O、N、S、P 或 Se)之非芳族 5-8 員單環系統、8-12 員雙環系統或 11-14 員三環系統。雜環烷基實例包括(但不限於)哌嗪基、吡咯烷基、二氧雜環己烷基、嗎啉基及四氫呋喃基。術語「雜環烯基」係指具有一或多個雜原子(諸如 O、N、S、P 或 Se)及一或多個雙鍵之非芳族 5-8 員單環系統、8-12 員雙環系統或 11-14 員三環系統。

術語「芳基」係指 6 碳單環、10 碳雙環、14 碳三環芳環系統。芳基實例包括(但不限於)苯基、萘基及蒽基。術語「雜芳基」係指具有一或多個雜原子(諸如 O、N、S、P 或 Se)之芳族 5-8 員單環系統、8-12 員雙環系統或 11-14 員三環系統。雜芳基實例包括吡啶基、呋喃基、咪唑基、苯并

咪唑基、嘧啶基、噻吩基、喹啉基、吡啶基及噻唑基。

上述烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、烷基胺基、芳基及雜芳基包括經取代與未經取代之部分。烷基胺基、環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、芳基及雜芳基上之可能取代基包括(但不限於) C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_{20} 環烷基、 C_3 - C_{20} 環烯基、 C_1 - C_{20} 雜環烷基、 C_1 - C_{20} 雜環烯基、 C_1 - C_{10} 烷氧基、芳基、芳氧基、雜芳基、雜芳氧基、胺基、 C_1 - C_{10} 烷基胺基、芳基胺基、羥基、鹵基、側氧基($O=$)、硫酮基($S=$)、硫基、矽烷基、 C_1 - C_{10} 烷硫基、芳硫基、 C_1 - C_{10} 烷基磺醯基、芳基磺醯基、醯胺基、胺基醯基、胺基硫醯基、甲脒基、肼基、醯胺基、硫脲基、硫氰基、磺醯胺基、胍、脲基、氰基、硝基、醯基、硫醯基、醯氧基、脲基、胺甲醯基、羧基及羧酸酯。另一方面，烷基、烯基或炔基上之可能取代基包括所有上述取代基，除 C_1 - C_{10} 烷基外。環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基及雜芳基亦可相互稠合。

「胺基」意謂具有兩個其他取代基之氮部分，其中各取代基具有氮或碳原子 α 鍵結於氮。除非另有指示，否則含有胺基部分之本發明化合物可包括其經保護之衍生物。適用於胺基部分之保護基包括乙醯基、第三丁氧羰基、苯甲氧羰基及其類似物。

「芳族」意謂組成性原子構成不飽和環系統、環系統中之所有原子均經 sp^2 雜化且 π 電子總數等於 $4n+2$ 之部分。芳環可為如此：環原子僅為碳原子或可包括碳及非碳

原子(參見雜芳基)。

「胺甲醯基」意謂基團 $-\text{OC}(\text{O})\text{NRaRb}$ ，其中 Ra 及 Rb 各自獨立地為兩個其他取代基，其中氮或碳原子相對於氮為 α 。應注意，胺甲醯基部分可包括其經保護之衍生物。適用於胺甲醯基部分之保護基的實例包括乙醯基、第三丁氧羰基、苯甲氧羰基及其類似物。應注意，未經保護與經保護之衍生物均屬於本發明之範疇。

「羰基」意謂基團 $-\text{C}(\text{O})-$ 。應注意，羰基可進一步經多種取代基取代以形成不同羰基，包括酸、酸鹵化物、醯胺、酯及酮。

「羧基」意謂基團 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 。應注意，含有羧基部分之本發明化合物可包括其經保護之衍生物，亦即其中氧經保護基取代。適用於羧基部分之保護基包括苯甲基、第三丁基及其類似物。

「氰基」意謂基團 $-\text{CN}$ 。

「鹵基」意謂氟基、氯基、溴基或碘基。

作為分離之基團或較大基團之部分，「鹵基取代之烷基」意謂經一或多個「鹵基」原子取代之「烷基」，如此等術語在本申請案中所定義。鹵基取代之烷基包括鹵烷基、二鹵烷基、三鹵烷基、全鹵烷基及其類似物。

「羥基」意謂基團 $-\text{OH}$ 。

「亞胺衍生物」意謂包含 $-\text{C}(\text{NR})-$ 部分之衍生物，其中 R 包含相對於氮為 α 之氮或碳原子。

「異構物」意謂具有相同分子式但其性質或其原子鍵

結順序或其原子空間排列不同之任何化合物。原子空間排列不同之異構物稱為「立體異構物」。彼此非鏡像之立體異構物稱為「非對映異構物」且非重疊鏡像之立體異構物稱為「對映異構物」或有時稱為「光學異構物」。鍵結於四個不同取代基之碳原子稱為「對掌性中心」。含一個對掌性中心之化合物具有相對對掌性之兩種對映異構形式。兩種對映異構形式之混合物稱為「外消旋混合物」。

「硝基」意謂基團 -NO_2 。

「經保護之衍生物」意謂反應性位點用保護基阻斷之抑制劑衍生物。經保護之衍生物適用於製備抑制劑或本身作為抑制劑可為活性的。適合保護基之綜合清單可見於 T. W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版, John Wiley & Sons, 1999。

「經取代或未經取代」意謂既定部分可經由可用原子價(未經取代)僅由氫取代基組成或可經由未由既定部分之名稱另外指定之可用原子價(經取代)來進一步包含一或多個非氫取代基。

「硫化物」意謂 -S-R ，其中 R 為 H、烷基、碳環、雜環、碳烷基或雜環烷基。特定硫化物基團為巰基、硫化烷基，例如二甲硫 (-S-Me)；芳基硫，例如苯硫；芳烷基硫，例如苯甲硫。

「亞磺醯基」意謂基團 -S(O)- 。應注意，亞磺醯基可進一步經多種取代基取代以形成不同亞磺醯基，包括亞磺酸、亞磺醯胺、亞磺醯酯及亞磺。

「磺醯基」意謂基團 $-S(O)(O)-$ 。應注意，磺醯基可進一步經多種取代基取代以形成不同磺醯基，包括磺酸、磺醯胺、磺酸酯及磺。

「硫羰基」意謂基團 $-C(S)-$ 。應注意，硫羰基可進一步經多種取代基取代以形成不同硫羰基，包括硫代酸、硫醯胺、硫酯及硫酮。

「動物」包括人類、非人類哺乳動物(例如狗、貓、兔、牛、馬、綿羊、山羊、豬、鹿及其類似物)及非哺乳動物(例如鳥及其類似物)。

如本文所用，「生物可用率」為達成體循環完整之藥物或醫藥組合物之投予劑量的分數或百分比。一般而言，當靜脈內投予醫藥時，其生物可用率為 100%。然而，當經由其他途徑(例如經口)投予醫藥時，其生物可用率降低(例如因不完全吸收及首次通過代謝)。改良生物可用率之方法包括前藥方法、鹽合成、粒度減小、複合、實體形式變化、固體分散、噴霧乾燥及熱熔擠出。

「疾病」特定言之包括動物或其部分之任何不健康狀況且包括可由施用於該動物之醫學或獸醫學療法所引起或該療法易發生之不健康狀況，亦即此療法之「副作用」。

「醫藥學上可接受」意謂適用於製備一般為安全無毒且在生物學上及其他方面均無不合需要之醫藥組合物，且包括可為獸醫之用以及人類醫藥之用所接受。

「醫藥學上可接受之鹽」意謂如上所定義為醫藥學上可接受且具有所需藥理學活性之本發明化合物之鹽。此等

鹽包括用無機酸或用有機酸形成之酸加成鹽。醫藥學上可接受之鹽亦包括可在所存在之酸性質子能夠與無機鹼或有機鹼反應時形成之鹼加成鹽。

「前藥」意謂可在活體內代謝式轉化成本發明之抑制劑的化合物。舉例而言，包含羥基之抑制劑可以酯形式投予，該酯藉由水解活體內轉化為羥基化合物。

如國際純化學暨應用化學聯合會(The International Union of Pure and Applied Chemistry)所定義，「藥效團」為確保與特定生物目標之最佳超分子相互作用及引發(或阻斷)其生物反應所必需的空間特徵及電子特徵之集合。舉例而言，喜樹鹼(Camptothecin)為熟知藥物拓朴替康(topotecan)及伊立替康(irinotecan)之藥效團。舉另一實例而言，氮芥藥效團具有 $-N(CH_2CH_2X)_2$ 之典型式子或其N-氧化物類似物，其中X為離去基團，諸如鹵基。含有氮芥藥效團之抗癌藥物包括(但不限於)美法倫、苯達莫司汀、環磷醯胺、PX-478、TH-302、PR-104、異環磷醯胺(ifofamide)等。

「醫藥學上可接受之載劑」意謂無毒溶劑、分散劑、賦形劑、佐劑或與本發明化合物混合以允許形成醫藥組合物之其他物質，亦即能夠向患者投予之劑型。醫藥學上可接受之載劑的實例包括適合之聚乙二醇(例如 PEG400)、界面活性劑(例如十六醇聚氧乙烯醚(Cremophor))或環多醣(例如羥丙基- β -環糊精或磺基丁醚 β -環糊精)、聚合物、脂質體、微膠粒、奈米球等。

「穩定性」一般係指藥物保持其性質而未損失效能之

時間長度。有時其稱為保存期限。影響藥物穩定性之因素尤其包括藥物之化學結構、調配物中之雜質、pH 值、水分含量，以及環境因素，諸如溫度、氧化作用、光及相對濕度。穩定性可藉由提供適合之化學修飾及/或晶體修飾(例如可改變水合作用動力學之表面修飾；可具有不同性質之不同晶體)、賦形劑(例如劑型中除活性物質外之任何物質)、包裝條件、儲存條件等來改良。

本文所述之組合物的「治療有效量」意謂在適用於任何醫療之合理益處/風險比率下對所治療之受試者賦予治療效果的組合物之量。治療效果可為客觀的(亦即可藉由一些測試或標記量測)或主觀的(亦即受試者出現效果暗示或感覺到效果)。上述組合物之有效量可介於約 0.1 mg/kg 至約 500 mg/kg，較佳約 0.2 mg/kg 至約 50 mg/kg 之範圍。有效劑量亦將視投藥途徑以及與其他藥劑共用之可能性而變化。然而應瞭解，本發明組合物之總的日用量將由主治醫師在合理醫學判斷之範疇內決定。任何特定患者之特定治療有效劑量均將視多種因素而定，多種因素包括所治療之病症及病症嚴重度；所用特定化合物之活性；所用特定組合物；患者年齡、體重、一般健康情況、性別及膳食；投藥時間、投藥途徑及所用特定化合物之排泄速率；治療持續時間；與所用特定化合物組合或同時使用之藥物；及醫學技術中熟知之類似因素。

如本文所用，術語「治療」係指向患有贅生性病症或免疫性病症或具有其症狀或其傾向性之受試者投予化合

物，旨在治癒(cure)、治癒(heal)、緩和、減輕、改變、補救、改善、改良或影響病症、病症之症狀或病症傾向性。術語「有效量」係指在受試者中賦予預定治療效果所需之活性劑之量。如熟習此項技術者所認識到，有效量可視投藥途徑、賦形劑使用及與其他藥劑共用之可能性而變化。

「受試者」係指人類和非人類動物。非人類動物之實例包括所有脊椎動物，例如哺乳動物，諸如非人類靈長類動物(特定言之為較高級靈長類動物)、狗、齧齒動物(例如小鼠或大鼠)、天竺鼠、貓，及非哺乳動物，諸如鳥、兩棲動物、爬蟲等。在一較佳實施例中，受試者為人類。在另一實施例中，受試者為實驗動物或適用作疾病模型之動物。

總則

「組合療法」包括與其他生物活性成分(諸如(但不限於)第二及不同抗腫瘤劑)及非藥物療法(諸如(但不限於)手術或輻射治療)進一步組合投予本發明之主題組合物。舉例而言，本發明之組合物可與其他醫藥學上活性化合物或非藥物療法，較佳與能增強本發明組合物之效果的化合物組合使用。本發明組合物可與其他療法同時投予(以單一製劑或個別製劑形式)或繼其他療法後投予。一般而言，組合療法設想在單個療法週期或療程期間投予兩種或兩種以上藥物/治療。

在一個實施例中，與一或多種傳統化學治療劑組合投予本發明之組合物。傳統化學治療劑涵蓋大範圍之在腫瘤學領域中之治療性治療。此等藥劑係在各種疾病階段投予

以達成縮小腫瘤、破壞手術後留下之剩餘癌細胞、誘導緩解、維持緩解及/或緩和與癌症或其治療有關之症狀的目的。此等藥劑之實例包括(但不限於)烷化劑，諸如硝基脲(例如卡莫司汀(Carmustine)、洛莫司汀(Lomustine)及鏈佐星(Streptozocin))、伸乙基亞胺(例如塞替派(thiotepa)、六甲基黑色素)、烷基磺酸鹽(例如硫酸布他卡因(Busulfan))、胍及三嗪(例如六甲密胺(Altretamine)、丙卡巴胍(Procarbazine)、達卡巴嗪(Dacarbazine)及替莫唑胺)，及基於鉑之藥劑(例如卡波鉑(Carboplatin)、順鉑及奧沙利鉑(Oxaliplatin))；植物鹼，諸如鬼臼毒素(Podophyllotoxin)(例如依託泊苷(Etoposide)及替尼泊苷(Tenisopide))、紫杉烷(Taxane)(例如太平洋紫杉醇(Paclitaxel)及多西他賽(Docetaxel))、長春花鹼(Vinca alkaloid)(例如長春新鹼、長春鹼(Vinblastine)及長春瑞賓(Vinorelbine))；抗腫瘤抗生素，諸如色黴素(Chromomycin)(例如放線菌素D(Dactinomycin)及普卡黴素(Plicamycin))、蒽環黴素(Anthracycline)(例如阿黴素、道諾黴素(Daunorubicin)、表柔比星(Epirubicin)、米托蒽醌(Mitoxantrone)及艾達黴素(Idarubicin))，及雜項抗生素，諸如絲裂黴素(Mitomycin)及平陽黴素(Bleomycin)；抗代謝物，諸如葉酸拮抗劑(例如甲胺喋呤(Methotrexate))、嘧啶拮抗劑(例如5-氟尿嘧啶、氟尿苷(Floxuridine)、阿糖胞苷、卡西他賓(Capecitabine)及吉西他濱(Gemcitabine))、嘌呤拮抗劑(例如6-巰基嘌呤及6-硫鳥嘌呤)及腺苷去胺酶抑制劑(例如克拉屈濱

(Cladribine)、氟達拉濱(Fludarabine)、奈拉濱(Nelarabine)及噴司他丁(Pentostatin))；拓撲異構酶抑制劑，諸如拓撲異構酶 I 抑制劑(拓朴替康、伊立替康)、拓撲異構酶 II 抑制劑(例如安吡啶(Amsacrine)、依託泊苷、磷酸依託泊苷、替尼泊甙(Teniposide))，及雜項抗贅生劑，諸如核糖核苷酸還原酶抑制劑(羥基脲)、腎上腺皮質類固醇(米托坦(Mitotane))、抗微管劑(雌莫司汀(Estramustine))及類視色素(貝瑟羅汀(Bexarotene)、異維甲酸(Isotretinoin)、維甲酸(ATRA)。

在本發明之一個態樣中，組合物可與一或多種調節各種疾病病況中所涉及之蛋白激酶的目標抗癌劑組合投予。此等激酶之實例可包括(但不限於)ABL1、ABL2/ARG、ACK1、AKT1、AKT2、AKT3、ALK、ALK1/ACVRL1、ALK2/ACVR1、ALK4/ACVR1B、ALK5/TGFBR1、ALK6/BMPRII、AMPK(A1/B1/G1)、AMPK(A1/B1/G2)、AMPK(A1/B1/G3)、AMPK(A1/B2/G1)、AMPK(A2/B1/G1)、AMPK(A2/B2/G1)、AMPK(A2/B2/G2)、ARAF、ARK5/NUAK1、ASK1/MAP3K5、ATM、Aurora A、Aurora B、Aurora C、AXL、BLK、BMPRII、BMX/ETK、BRAF、BRK、BRSK1、BRSK2、BTK、CAMK1a、CAMK1b、CAMK1d、CAMK1g、CAMKIIa、CAMKIIb、CAMKIIc、CAMKIIg、CAMK4、CAMKK1、CAMKK2、CDC7-DBF4、CDK1-週期素 A (CDK1-cyclin A)、CDK1-週期素 B、CDK1-週期素 E、CDK2-週期素 A、CDK2-週期素 A1、CDK2-週期素 E、CDK3-週期素 E、CDK4-週期素 D1、CDK4-週期素 D3、CDK5-p25、

CDK5-p35、CDK6-週期素 D1、CDK6-週期素 D3、CDK7-
 週期素 H、CDK9-週期素 K、CDK9-週期素 T1、CHK1、CHK2、
 CK1a1、CK1d、CK1 ϵ 、CK1g1、CK1g2、CK1g3、CK2a、
 CK2a2、c-KIT、CLK1、CLK2、CLK3、CLK4、c-MER、c-MET、
 COT1/MAP3K8、CSK、c-SRC、CTK/MATK、DAPK1、
 DAPK2、DCAMKL1、DCAMKL2、DDR1、DDR2、
 DLK/MAP3K12、DMPK、DMPK2/CDC42BPG、DNA-PK、
 DRAK1/STK17A、DYRK1/DYRK1A、DYRK1B、DYRK2、
 DYRK3、DYRK4、EEF2K、EGFR、EIF2AK1、EIF2AK2、
 EIF2AK3、EIF2AK4/GCN2、EPHA1、EPHA2、EPHA3、
 EPHA4、EPHA5、EPHA6、EPHA7、EPHA8、EPHB1、EPHB2、
 EPHB3、EPHB4、ERBB2/HER2、ERBB4/HER4、
 ERK1/MAPK3、ERK2/MAPK1、ERK5/MAPK7、FAK/PTK2、
 FER、FES/FPS、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FGR、
 FLT1/VEGFR1、FLT3、FLT4/VEGFR3、FMS、FRK/PTK5、
 FYN、GCK/MAP4K2、GRK1、GRK2、GRK3、GRK4、GRK5、
 GRK6、GRK7、GSK3a、GSK3b、Haspin、HCK、
 HGK/MAP4K4、HIPK1、HIPK2、HIPK3、HIPK4、
 HPK1/MAP4K1、IGF1R、IKKa/CHUK、IKKb/IKBKB、
 IKKe/IKBKE、IR、IRAK1、IRAK4、IRR/INSRR、ITK、JAK1、
 JAK2、JAK3、JNK1、JNK2、JNK3、KDR/VEGFR2、
 KHS/MAP4K5、LATS1、LATS2、LCK、LCK2/ICK、LKB1、
 LIMK1、LOK/STK10、LRRK2、LYN、LYNB、MAPKAPK2、
 MAPKAPK3、MAPKAPK5/PRAK、MARK1、

MARK2/PAR-1Ba、MARK3、MARK4、MEK1、MEK2、
 MEKK1、MEKK2、MEKK3、MELK、MINK/MINK1、MKK4、
 MKK6、MLCK/MYLK、MLCK2/MYLK2、MLK1/MAP3K9、
 MLK2/MAP3K10、MLK3/MAP3K11、MNK1、MNK2、
 MRCKa/、CDC42BPA、MRCKb/、CDC42BPB、
 MSK1/RPS6KA5、MSK2/RPS6KA4、MSSK1/STK23、
 MST1/STK4、MST2/STK3、MST3/STK24、MST4、
 mTOR/FRAP1、MUSK、MYLK3、MYO3b、NEK1、NEK2、
 NEK3、NEK4、NEK6、NEK7、NEK9、NEK11、NIK/MAP3K14、
 NLK、OSR1/OXSR1、P38a/MAPK14、P38b/MAPK11、
 P38d/MAPK13、P38g/MAPK12、P70S6K/RPS6KB1、
 p70S6Kb/、RPS6KB2、PAK1、PAK2、PAK3、PAK4、PAK5、
 PAK6、PAK6、PASK、PBK/TOPK、PDGFRa、PDGFRb、
 PDK1/PDPK1、PDK1/PDHK1、PDK2/PDHK2、
 PDK3/PDHK3、PDK4/PDHK4、PHKg1、PHKg2、PI3Ka、
 (p110a/p85a)、PI3Kb、(p110b/p85a)、PI3Kd、(p110d/p85a)、
 PI3Kg(p120g)、PIM1、PIM2、PIM3、PKA、PKAcb、PKAcg、
 PKCa、PKCb1、PKCb2、PKCd、PKC ϵ 、PKC η 、PKCg、
 PKC ι 、PKC μ /PRKD1、PKC ν /PRKD3、PKC θ 、PKC ξ 、
 PKD2/PRKD2、PKG1a、PKG1b、PKG2/PRKG2、PKN1/PRK1、
 PKN2/PRK2、PKN3/PRK3、PLK1、PLK2、PLK3、PLK4/SAK、
 PRKX、PYK2、RAF1、RET、RIPK2、RIPK3、RIPK5、ROCK1、
 ROCK2、RON/MST1R、ROS/ROS1、RSK1、RSK2、RSK3、
 RSK4、SGK1、SGK2、SGK3/SGKL、SIK1、SIK2、SLK/STK2、

SNARK/NUAK2 、 SRMS 、 SSTK/TSSK6 、 STK16 、
 STK22D/TSSK1 、 STK25/YSK1 、 STK32b/YANK2 、
 STK32c/YANK3 、 STK33 、 STK38/NDR1 、 STK38L/NDR2 、
 STK39/STLK3 、 SRPK1 、 SRPK2 、 SYK 、 TAK1 、 TAOK1 、
 TAOK2/TAO1 、 TAOK3/JIK 、 TBK1 、 TEC 、 TESK1 、 TGFBR2 、
 TIE2/TEK 、 TLK1 、 TLK2 、 TNIK 、 TNK1 、 TRKA 、 TRKB 、
 TRKC 、 TRPM7/CHAK1 、 TSSK2 、 TSSK3/STK22C 、 TTBK1 、
 TTBK2 、 TTK 、 TXK 、 TYK1/LTK 、 TYK2 、 TYRO3/SKY 、
 ULK1 、 ULK2 、 ULK3 、 VRK1 、 VRK2 、 WEE1 、 WNK1 、 WNK2 、
 WNK3 、 YES/YES1 、 ZAK/MLTK 、 ZAP70 、 ZIPK/DAPK3 、
 激酶、突變體、ABL1(E255K)、ABL1(F317I)、ABL1(G250E)、
 ABL1(H396P) 、 ABL1(M351T) 、 ABL1(Q252H) 、
 ABL1(T315I) 、 ABL1(Y253F) 、 ALK (C1156Y) 、
 ALK(L1196M) 、 ALK (F1174L) 、 ALK (R1275Q) 、
 BRAF(V599E)、BTK(E41K)、CHK2(I157T)、c-Kit(A829P)、
 c-KIT(D816H) 、 c-KIT(D816V) 、 c-Kit(D820E) 、
 c-Kit(N822K) 、 C-Kit (T670I) 、 c-Kit(V559D) 、
 c-Kit(V559D/V654A) 、 c-Kit(V559D/T670I) 、 C-Kit
 (V560G) 、 c-KIT(V654A) 、 C-MET(D1228H) 、
 C-MET(D1228N) 、 C-MET(F1200I) 、 c-MET(M1250T) 、
 C-MET(Y1230A) 、 C-MET(Y1230C) 、 C-MET(Y1230D) 、
 C-MET(Y1230H) 、 c-Src(T341M) 、 EGFR(G719C) 、
 EGFR(G719S) 、 EGFR(L858R) 、 EGFR(L861Q) 、
 EGFR(T790M) 、 EGFR 、 (L858R,T790M) 、

EGFR(d746-750/T790M) 、 EGFR(d746-750) 、
 EGFR(d747-749/A750P) 、 EGFR(d747-752/P753S) 、
 EGFR(d752-759) 、 FGFR1(V561M) 、 FGFR2(N549H) 、
 FGFR3(G697C) 、 FGFR3(K650E) 、 FGFR3(K650M) 、
 FGFR4(N535K) 、 FGFR4(V550E) 、 FGFR4(V550L) 、
 FLT3(D835Y) 、 FLT3(ITD) 、 JAK2 (V617F) 、 LRRK2
 (G2019S) 、 LRRK2 (I2020T) 、 LRRK2 (R1441C) 、
 p38a(T106M) 、 PDGFRa(D842V) 、 PDGFRa(T674I) 、
 PDGFRa(V561D) 、 RET(E762Q) 、 RET(G691S) 、
 RET(M918T) 、 RET(R749T) 、 RET(R813Q) 、 RET(V804L) 、
 RET(V804M) 、 RET(Y791F) 、 TIF2(R849W) 、 TIF2(Y897S)
 及 TIF2(Y1108F)。

在本發明之另一態樣中，主題組合物可與一或多種調節非激酶生物目標、路徑或過程之目標抗癌劑組合投予。此等目標路徑或過程包括(但不限於)熱休克蛋白(例如HSP90)、聚ADP(二磷酸腺苷)-核糖聚合酶(PARP)、低氧誘導性因子(HIF)、蛋白酶體、Wnt/Hedgehog/Notch信號傳導蛋白、TNF- α 、基質金屬蛋白酶、法呢基轉移酶(farnesyl transferase)、細胞凋亡路徑(例如Bcl-xL、Bcl-2、Bcl-w)、組蛋白去乙酰酶(HDAC)、組蛋白乙酰基轉移酶(HAT)及甲基轉移酶(例如組蛋白離胺酸甲基轉移酶、組蛋白精胺酸甲基轉移酶、DNA甲基轉移酶等)。

在本發明之另一態樣中，本發明之組合物係與一或多種包括(但不限於)以下之其他抗癌劑組合投予：激素療劑

(例如他莫昔芬(Tamoxifen)、氟維司群(Fulvestrant)、氯米芬(Clomifene)、阿那曲唑(Anastrozole)、依西美坦(Exemestane)、福美司坦(Formestane)、來曲唑(Letrozole)等)、血管破壞劑、基因療法、RNAi 癌症療法、化學保護劑(例如阿米福汀(amfostine)、美司鈉(mesna)及右雷佐生(dexrazoxane))、抗體接合物(例如本圖希單抗維度汀(brentuximab vedotin)、異貝莫單抗替坦(ibritumomab tioxelan))、癌症免疫療法，諸如介白素-2、癌症疫苗(例如 sipuleucel-T)或單株抗體(例如貝伐單抗(Bevacizumab)、阿來組單抗(Alemtuzumab)、利妥昔單抗、曲妥珠單抗(Trastuzumab)等)。

在本發明之另一態樣中，主題組合物係與放射療法或手術組合投予。輻射通常經內部傳遞(在癌症部位附近植入放射性物質)或自採用光子(x 射線或 γ 射線)或粒子輻射之機器外部傳遞。當組合療法進一步包括輻射治療時，輻射治療可進行任何適合時間，只要自治療劑與輻射治療之組合的共同作用達成有利效果。舉例而言，在適當情況下，當自治療劑投予中臨時移除輻射治療或許數日或甚至數週時仍達成有利效果。

在某些較佳實施例中，本發明之組合物係與以下一或多者組合投予：輻射療法、手術，或抗癌劑，其包括(但不限於)DNA 損傷劑、抗代謝物、拓撲異構酶抑制劑、抗微管劑、EGFR 抑制劑、HER2 抑制劑、VEGFR2 抑制劑、BRAF 抑制劑、Bcr-Abl 抑制劑、PDGFR 抑制劑、ALK 抑制劑、

PLK 抑制劑、MET 抑制劑、後成劑、HSP90 抑制劑、PARP 抑制劑、CHK 抑制劑、芳香酶抑制劑、雌激素受體拮抗劑，及靶向 VEGF、HER2、EGFR、CD50、CD20、CD30、CD33 之抗體，等。

在某些較佳實施例中，本發明之組合物係與以下一或多者組合投予：阿巴瑞克(abarelix)、乙酸阿比特龍(abiraterone acetate)、阿地白介素(aldesleukin)、阿來組單抗、六甲密胺、阿那曲唑、天門冬醯胺酶(asparaginase)、貝伐單抗、貝瑟羅汀、比卡魯胺(bicalutamide)、平陽黴素、硼替佐米(bortezomib)、本圖希單抗維度汀、硫酸布他卡因、卡西他賓、卡波鉑、卡莫司汀、西妥昔單抗(cetuximab)、氯芥苯丁酸、順鉑、克拉屈濱、氯法拉濱(clofarabine)、氯米芬、克唑替尼(crizotinib)、環磷醯胺、達沙替尼(dasatinib)、道諾黴素脂質體、地西他濱(decitabine)、地格瑞克(degarelix)、地尼白介素(denileukin diftitox)、地尼白介素、地諾單抗(denosumab)、多西他賽、阿黴素、阿黴素脂質體、表柔比星、甲磺酸艾日布林(eribulin mesylate)、埃羅替尼(erlotinib)、雌莫司汀、磷酸依託泊苷、依維莫司(everolimus)、依西美坦、氟達拉濱、氟尿嘧啶、福莫司汀(fotemustine)、氟維司群(fulvestrant)、吉非替尼(gefitinib)、吉西他濱、吉妥珠單抗奧唑米星(gemtuzumab ozogamicin)、乙酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、乙酸組胺瑞林(histreltin acetate)、羥基脲、異貝莫單抗替坦(ibritumomab tiuxetan)、艾達黴素、異環磷醯胺(ifosfamide)、甲磺酸伊馬替尼、干

擾素 α 2a、伊匹單抗(ipilimumab)、伊沙匹隆(ixabepilone)、二甲苯磺拉帕替尼(lapatinib ditosylate)、來那度胺(lenalidomide)、來曲唑、甲醯四氫葉酸(leucovorin)、乙酸亮丙立德(leuprolide acetate)、左旋咪唑(levamisole)、洛莫司汀、二氯甲基二乙胺(mechlorethamine)、美法倫、甲胺喋呤、絲裂黴素 C、米托蒽醌、奈拉濱(nelarabine)、尼羅替尼(nilotinib)、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、太平洋紫杉醇蛋白結合粒子、帕米膦酸鹽(pamidronate)、盤尼圖單抗(panitumumab)、培門冬酶(pegaspargase)、聚乙二醇化干擾素 α -2b (peginterferon alfa-2b)、培美曲塞二鈉(pemetrexed disodium)、噴司他丁、雷諾昔酚(raloxifene)、利妥昔單抗、索拉非尼(sorafenib)、鏈佐星、順丁烯二酸舒尼替尼(sunitinib maleate)、他莫昔芬、西羅莫司(temsirolimus)、替尼泊甌、沙力度胺(thalidomide)、托瑞米芬(toremifene)、托西莫單抗(tositumomab)、曲妥珠單抗、維甲酸、烏拉莫司汀(uramustine)、範得它尼(vandetanib)、威羅菲尼(vemurafenib)、長春瑞賓、唑來膦酸鹽(zoledronate)、輻射療法或手術。

多種投藥方法可與本發明之組合物組合使用。本發明之組合物可用以下方式投予或共投予：經口、非經腸、腹膜內、靜脈內、動脈內、經皮、舌下、肌肉內、經直腸、經頰、鼻內、經脂質體、經由吸入、經陰道、眼內、經由局部傳遞(例如藉由導管或血管內支架)、皮下、脂肪內、關節內或鞘內。本發明之組合物亦可以緩慢釋放劑型投予或

共投予。組合物可呈氣體、液體、半液體或固體形式，以適用於待使用之投藥途徑的方式調配。對於經口投予，適合之固體經口調配物包括錠劑、膠囊、丸劑、顆粒、丸粒、藥囊及起泡劑、散劑及其類似物。適合之液體經口調配物包括溶液、懸浮液、分散液、乳液、油及其類似物。對於非經腸投予，通常使用凍乾散劑復原。

本發明進一步提供預防或治療贅生性疾病或免疫性疾病之方法。在一個實施例中，本發明係關於一種在需要治療之受試者中治療贅生性疾病或免疫性疾病之方法，其包括向該受試者投予治療有效量之本發明組合物。在一個實施例中，本發明進一步提供本發明之組合物的用途，其用於製造阻止或減少贅生性疾病或免疫性疾病之藥劑。

贅生性疾病包括(但不限於)肺癌、頭頸癌、中樞神經系統癌、前列腺癌、睪丸癌、結腸直腸癌、胰腺癌、肝癌、胃癌、膽道癌、食道癌、胃腸基質腫瘤、乳癌、子宮頸癌、卵巢癌、子宮癌、白血病、淋巴瘤、多發性骨髓瘤、黑色素瘤、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、膀胱癌、腎癌、肉瘤、間皮瘤、胸腺瘤、骨髓發育不良症候群及骨髓增生性疾病。

熟知免疫抑制為許多習知化學療法之主要副作用之一。舉例而言，在低劑量下，環磷醯胺可用以治療免疫性疾病，諸如多發性硬化、類風濕性關節炎及抑制移植物排斥反應。(Emadi A 等人, Nat Rev Clin Oncol. 2009 年 11 月; 6(11):638-47; Perini P 等人, Neurol Sci. 2008 年 9 月; 29 增刊 2:S233-4。)且亦廣泛用於骨髓移植「調節」及「動員」

方案中，且用於治療難治癒之嚴重自體免疫性病狀，諸如全身性紅斑狼瘡(SLE)、最小病變性疾病(minimal change disease)、嚴重類風濕性關節炎、韋格納肉牙腫病(Wegener's granulomatosis) (商標名為 Cytosan)、硬皮病及多發性硬化(商標名為 Revimmune)。另外，HDAC 最近已作為治療免疫性疾病之有希望目標而出現 [Szyf M.Clin Rev Allergy Immunol. 2010 年 8 月; 39(1):62-77]。因此，不難想像本發明之組合物可用於治療免疫性疾病。

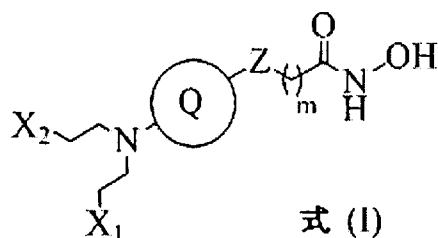
在一較佳實施例中，免疫性疾病係選自由以下組成之群：移植器官及組織之排斥反應、移植物抗宿主疾病、非自體免疫性發炎性疾病及自體免疫性疾病，其中該自體免疫性疾病係選自由以下組成之群：急性播散性腦脊髓炎、阿狄森氏病(addison's disease)、僵直性脊椎炎、抗磷脂抗體症候群、自身免疫性溶血性貧血、自體免疫性肝炎、自體免疫性內耳疾病、大皰性類天皰瘡、腹腔病、乳糜瀉、卻格司氏病(chagas disease)、慢性阻塞性肺臟疾病、謝格-司托司症候群(churg-strauss syndrome)、皮膚炎、克隆氏病(Crohn's disease)、1 型糖尿病、子宮內膜異位、古巴士德氏症候群(goodpasture's syndrome)、格雷夫斯氏病(graves' disease)、吉蘭-巴雷症候群(guillain-barré syndrome)、橋本氏病(hashimoto's disease)、化膿性汗腺炎、特發性血小板減少性紫癜、間質性膀胱炎、紅斑狼瘡、硬斑病、多發性硬化、重症肌無力、發作性睡病、神經性肌強直、尋常型天皰瘡、惡性貧血、多發性肌炎、原發性膽汁性肝硬化、牛

皮癬、牛皮癬性關節炎、類風濕性關節炎、精神分裂症、硬皮病、顳動脈炎、血管炎、白斑病及韋格納肉牙腫病。

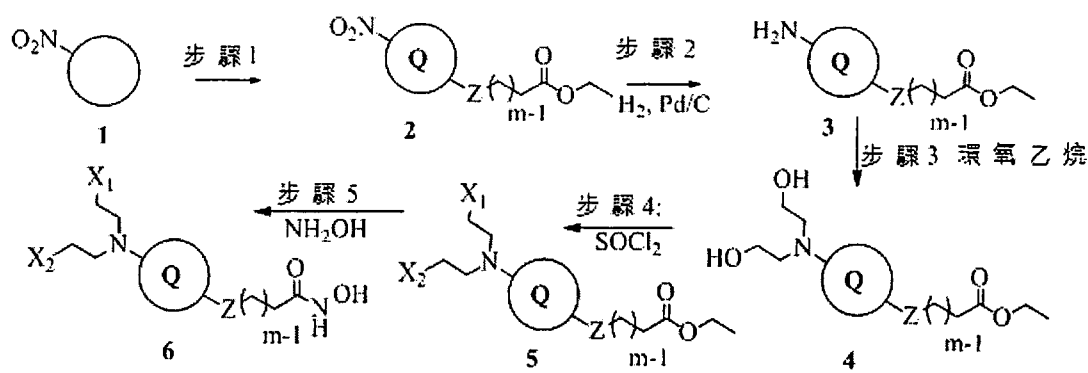
應瞭解，本發明不限於本文所展示及描述之特定實施例，而可在不脫離如由申請專利範圍所界定之本發明之精神及範疇的情況下進行各種改變及修改。

合成方法

本發明之化合物可藉由此領域中已知之任何方法來製備。必需之起始物質可藉由標準有機化學程序來獲得。本發明之化合物及方法將關聯以下代表性合成流程來得到較佳理解，該等合成流程意欲僅作為說明且不限制性本發明之範疇。所揭示之實施例的各種變化及修改將對熟習此項技術者顯而易知且此等變化及修改(包括(不限於)與本發明之化學結構、取代基、衍生物、調配物及/或方法有關之變化及修改)可在不脫離本發明之精神及隨附申請專利範圍之範疇的情況下進行。

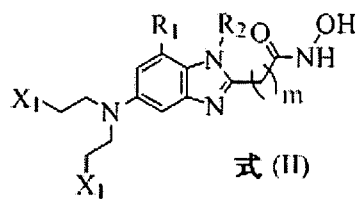


一般而言，化合物可根據下文通用流程 1 來製備。通用流程 1 中之 X_1 、 X_2 、 Q 、 Z 及 m 係與上述概述章節中所述者相同。



流程 1

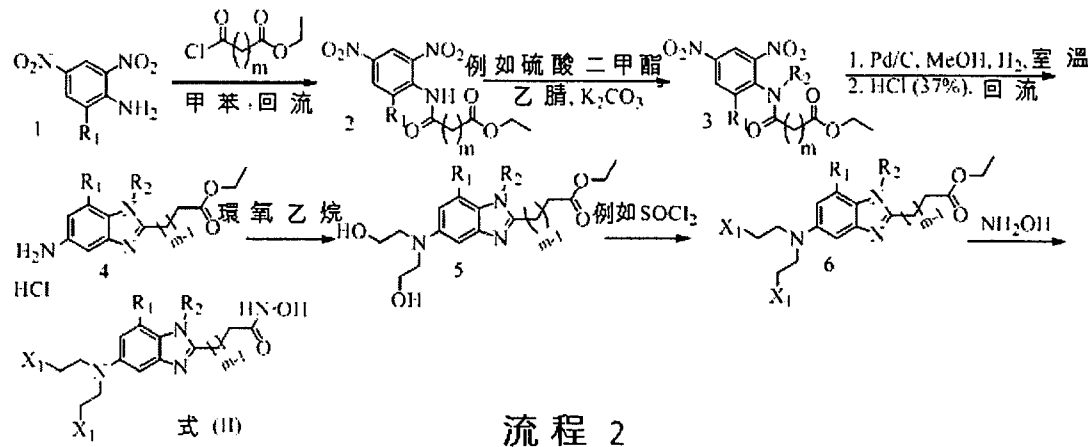
起始物質(1)，即硝基取代之 5-10 員環可與適當羧酸酯偶合得到中間物(2)，其可隨後例如用 H₂、Pd/C 還原為胺基取代之中間物(3)。可使所得中間物(3)與環氧乙烷反應以輕易得到中間物(4)，其可藉由與氯化試劑(諸如亞硫醯氯或五氯化磷)反應以高產率轉化為中間物(5)。最終，中間物(5)在 NH₂OH 中脛胺化可得到目標化合物(6)。



化合物

可根據下文通用流程 2 來製

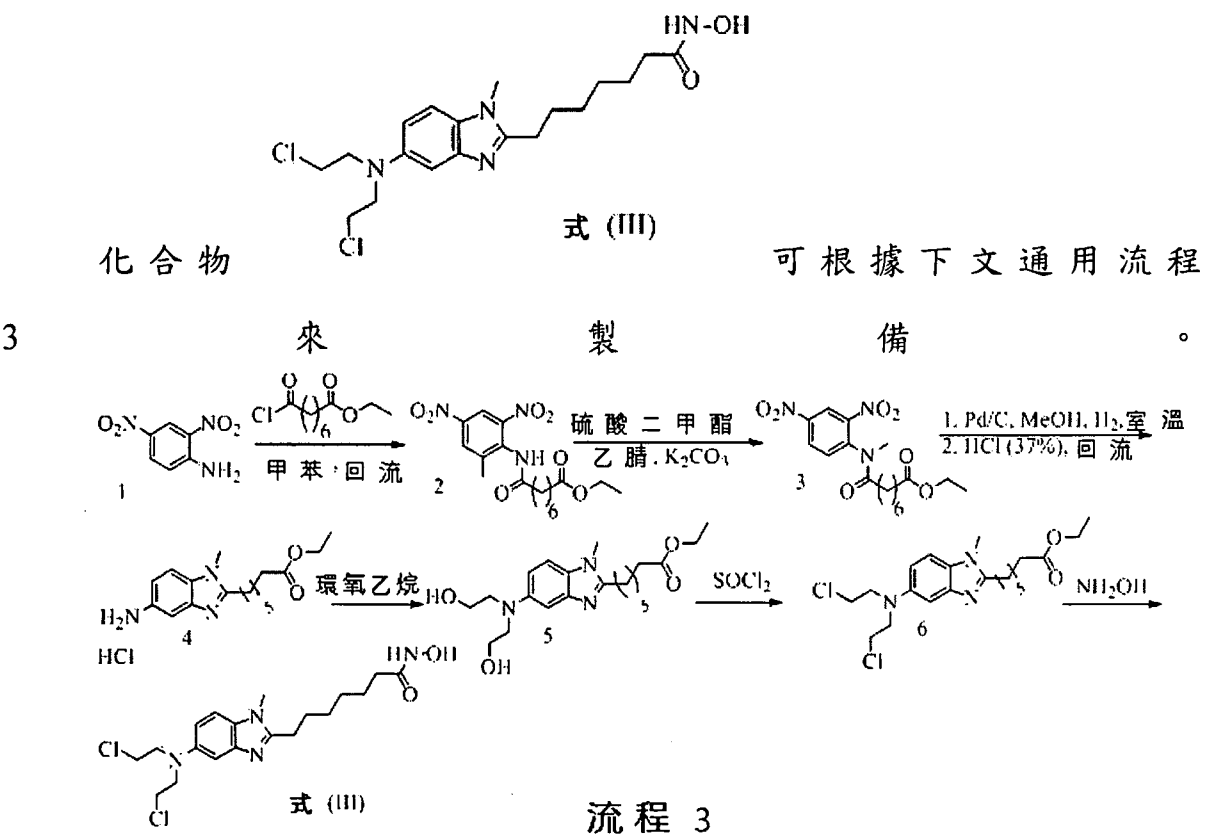
備。通用流程 2 中之 X₁、R₁、R₂、Z 及 m 係與上述概述章節中所述者相同。



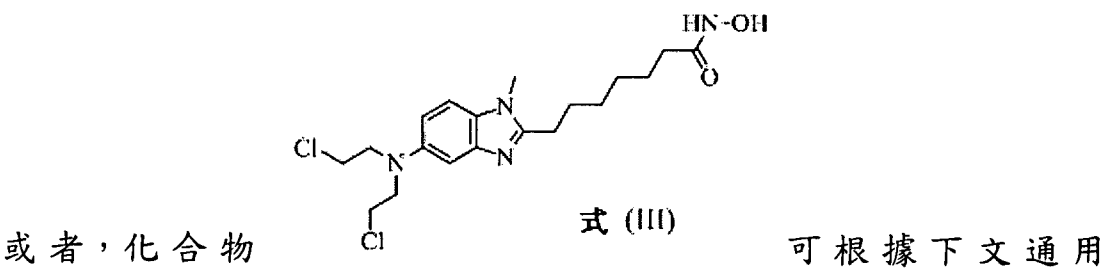
流程 2

起始物質(1)，即取代之 2,4-二硝基苯胺可與適當醯基

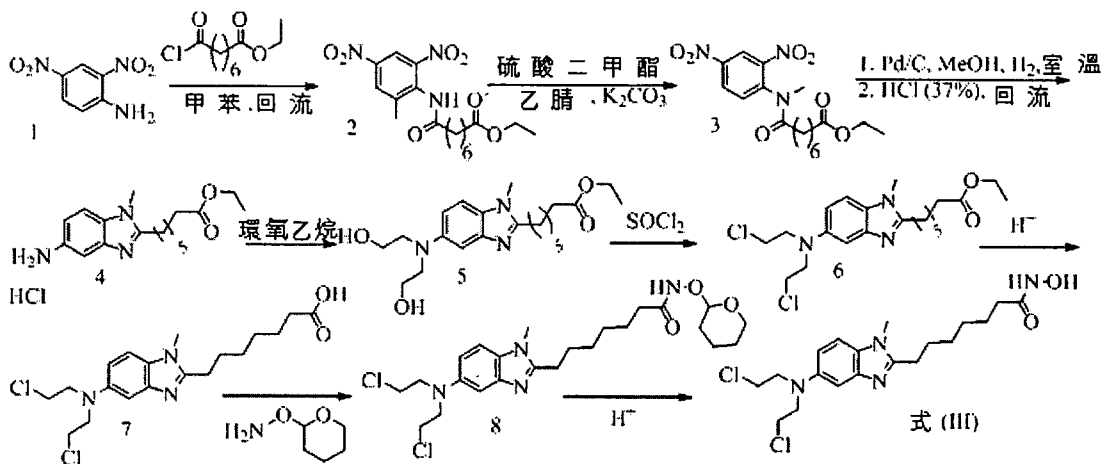
氯偶合得到 N-醯化中間物(2)。用烷化劑(諸如碘甲烷、甲苯磺酸甲酯、硫酸二甲酯)使 N-醯化中間物(2)烷基化將產生二硝基芳族中間物(3)。例如用 H_2 、Pd/C 還原中間物(3)，接著用酸去水將形成苯并咪唑中間物(4)。可使中間物(4)與環氧乙烷反應以輕易得到中間物(5)，其可藉由與氯化試劑(諸如亞硫醯氯或五氯化磷)反應以高產率轉化為中間物(6)。最終，中間物(6)在 NH_2OH 中羥胺化可得到由式(II)表示之目標化合物。



得到中間物(5)，其可藉由與氯化試劑(諸如亞硫醯氯)反應以高產率轉化為中間物(6)。最終，中間物(6)在 NH_2OH 中羥胺化可得到由式(III)之目標化合物。

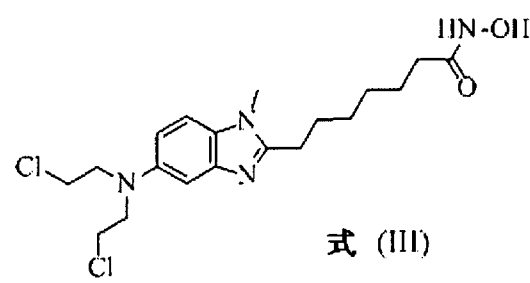


流程 4 來製備。

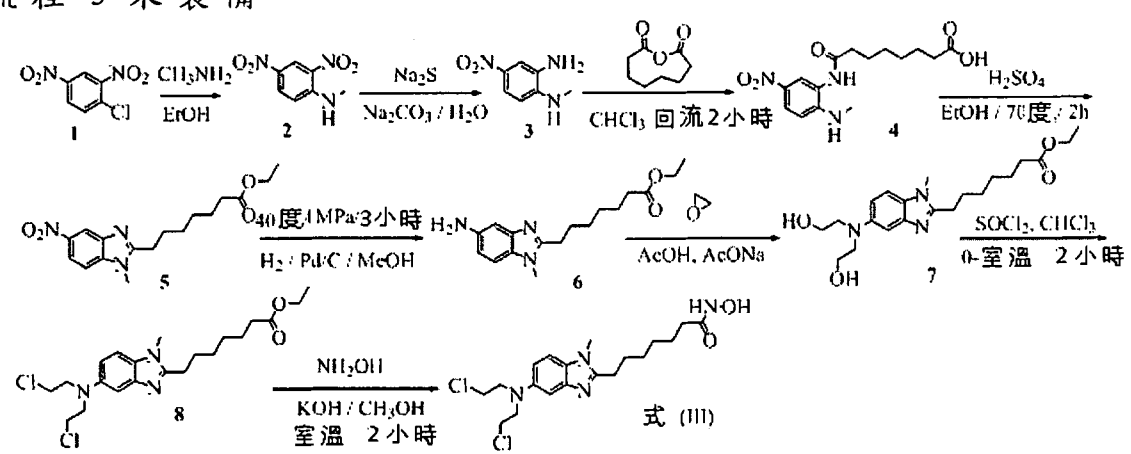


流程 4

起始物質(1)，即 2,4-二硝基苯胺可與適當醯基氯偶合得到 N-醯化中間物(2)。用烷化劑(諸如硫酸二甲酯)使 N-醯化中間物(2)烷基化將產生二硝基芳族中間物(3)。例如用 H_2 、Pd/C 還原二硝基芳族中間物(3)，接著用酸去水將形成苯并咪唑中間物(4)。可使中間物(4)與環氧乙烷反應以輕易得到中間物(5)，其可藉由與氯化試劑(諸如亞硫醯氯)反應以高產率轉化為中間物(6)。在濃鹽酸中水解中間物(6)將產生羧酸中間物(7)，其可與 O-(四氫-2H-嘓喃-2-基)羥胺偶合得到中間物(8)。最終，在酸中水解中間物(8)將得到式(III)之目標化合物。

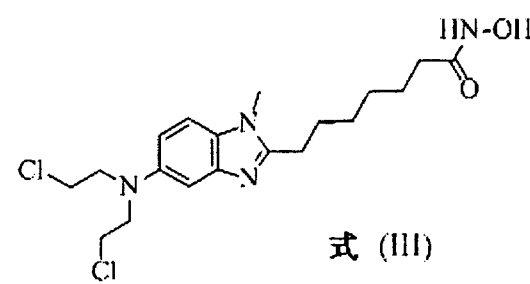


或者，化合物 可根據下文通用流程 5 來製備。



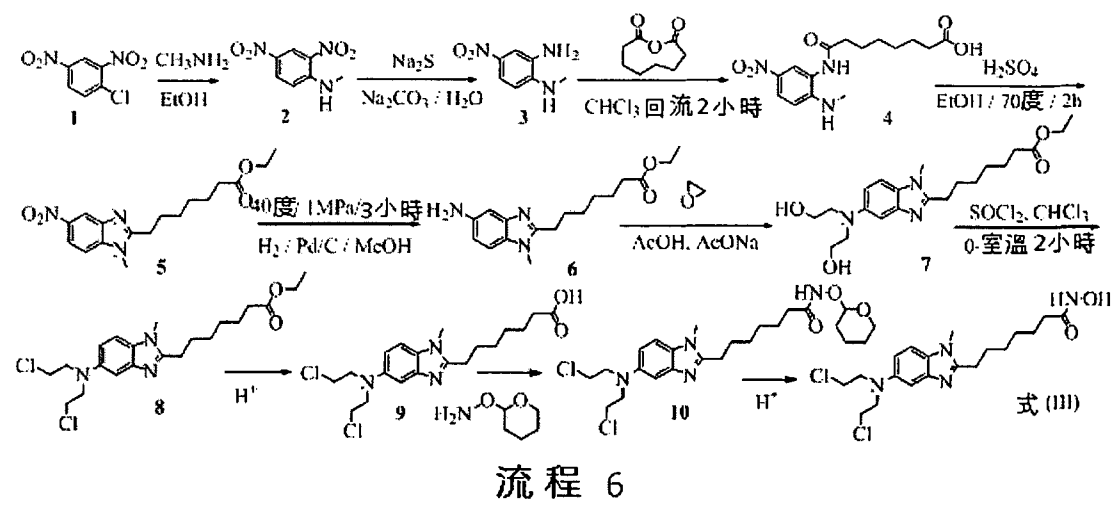
流程 5

起始物質(1)，即 1-氯基-2,4-二硝基苯可與烷基胺偶合得到中間物(2)，其可以一定產率還原為中間物(3)。中間物(3)可經醯化以形成中間物(4)，其將用酸經歷去水反應以得到苯并咪唑中間物(5)。中間物(5)可隨後例如用 H₂、Pd/C 還原為胺基取代之中間物(6)。可使所得中間物(6)與環氧乙烷反應以輕易得到中間物(7)，其可藉由與氯化試劑(諸如亞硫醯氯或五氯化磷)反應以高產率轉化為中間物(8)。最終，中間物(8)在 NH₂OH 中經胺化可得到由式(III)之目標化合物。



或者，化合物 可根據下文通用

用 流 程 6 來 製 備 。



起 始 物 質 (1)， 即 1- 氯 基 -2,4- 二 硝 基 苯 可 與 烷 基 胺 偶 合 得 到 中 間 物 (2)， 其 可 以 一 定 產 率 還 原 為 中 間 物 (3)。 中 間 物 (3) 可 經 還 原 以 形 成 中 間 物 (4)， 其 將 用 酸 經 歷 去 水 反 應 以 得 到 苯 并 咪 唑 中 間 物 (5)。 中 間 物 (5) 可 隨 後 例 如 用 H_2 、 Pd/C 還 原 為 胺 基 取 代 之 中 間 物 (6)。 可 使 所 得 中 間 物 (6) 與 環 氧 乙 烷 反 應 以 輕 易 得 到 中 間 物 (7)， 其 可 藉 由 與 氯 化 試 劑 (諸 如 亞 硫 酰 氯 或 五 氯 化 磷) 反 應 以 高 產 率 轉 化 為 中 間 物 (8)。 在 濃 鹽 酸 中 水 解 中 間 物 (8) 將 產 生 羧 酸 中 間 物 (9)， 其 可 與 $\text{O}-(4\text{-氯}-2\text{H-咪唑}-2\text{-基})\text{乙醇}$ 偶 合 得 到 中 間 物 (10)。 最 終， 在 酸 中 水 解 中 間 物 (10) 將 得 到 式 (III) 之 目 標 化 合 物。

實 例

實 例 1： 製 備 式 (III) 化 合 物 之 調 配 物 (亦 稱 為 NL-101 第 一 代 調 配 物)：

(1) 溶 液 1： 在 DI 水 中 製 備 50% (v/v) 乙 酸 溶 液， 儲 存 於 室 溫 下；

(2) 溶 液 2： 在 DI 水 中 製 備 0.20% (w/v) NaOH 溶 液， 儲 存 於 室 溫 下；

(3)溶液 3：在溶液 1 (亦即 50%乙酸)中製備 200 mg/ml 式(III)化合物：音波處理 10-30 秒將極有助於溶解化合物；

(4)最終，將 970 μ L 溶液 2 添加至 30 μ L 溶液 3 中，得到 6 mg/ml 式(III)化合物溶液。

實例 2：製備式(III)化合物與羥丙基 β -環糊精之組合物 (亦稱為基於 HP β CD 之 NL-101 調配物)：

(1)溶液 1：在 DI 水中製備 50% (v/v)乙酸溶液，儲存於室溫下；

(2)溶液 2：藉由將各自 80 mL DI 水添加至各自 20 公克羥丙基 β -環糊精中來製備 20% (w/v)羥丙基 β -環糊精、渦動 5 分鐘、儲存於室溫下；

(3)溶液 3：在 DI 水中製備 5% (w/v) NaHCO_3 溶液、儲存於室溫下；將 NaHCO_3 用作 pH 值調節劑；

(4)溶液 4：在溶液 1 (亦即 50%乙酸)中製備 200 mg/ml 式(III)化合物：音波處理 10-30 秒將極有助於溶解化合物；

(5)溶液 5：1:1 混合溶液 2 與溶液 3；

(6)將 30 μ L 溶液 4 添加至 970 μ L 溶液 5 中且充分混合，得到 6 mg/ml 式(III)化合物與 10%羥丙基 β -環糊精、1.5%乙酸、2.5% NaHCO_3 且 pH 值為 6-7 之溶液；

(7)過濾溶液：經由 0.2 μ m 預滅菌過濾器來過濾步驟(6)之式(III)化合物之調配物，回收率>98%；

(8)製備凍乾物：凍乾步驟(7)之調配物以形成粉末形式之凍乾物。使所得凍乾物調配物在以下溫度下化學穩定至少 2 週：-20°C、4°C 及室溫。其可儲存在 4°C 下大於 2 週而

未分解。

(9)稀釋研究：以 DI 水稀釋步驟(7)之調配物($\times 10$ 倍)且化學穩定且保持在溶液中而未沈澱(>12 小時)。

實例 3：製備式(III)化合物與磺基丁醚 β -環糊精之組合物(亦稱為基於 Captisol™之 NL-101 調配物)：

(1)溶液 1：在 DI 水中製備 50% (v/v)乙酸溶液，儲存於室溫下；

(2)溶液 2：藉由將各自 80 mL DI 水添加至各自 20 公克磺基丁醚 β -環糊精中來製備 20% (w/v)磺基丁醚 β -環糊精、渦動 5 分鐘、儲存於室溫下；

(3)溶液 3：在 DI 水中製備 5% (w/v) NaHCO_3 溶液、儲存於室溫下；此處將 NaHCO_3 用作 pH 值調節劑；

(4)溶液 4：在溶液 1 (亦即 50%乙酸)中製備 200 mg/ml 式(III)化合物：音波處理 10-30 秒將極有助於溶解化合物；

(5)溶液 5：1:1 混合溶液 2 與溶液 3；

(6)將 30 μl 溶液 4 添加至 970 μl 溶液 5 中且充分混合，得到 6 mg/ml 式(III)化合物與 10%磺基丁醚 β -環糊精、1.5%乙酸、2.5% NaHCO_3 且 pH 值為 6-7 之溶液；

(7)過濾溶液：經由 0.2 μm 預滅菌過濾器來過濾步驟(6)之式(III)化合物之調配物，回收率 $>98\%$ ；

(8)製備凍乾物：凍乾步驟(7)之調配物以形成粉末形式之凍乾物。使所得凍乾物調配物在以下溫度下化學穩定至少 2 週： -20°C 、 4°C 及室溫。其可儲存在 4°C 下大於 2 週而未分解。

(9)稀釋研究：以 DI 水稀釋步驟(7)之調配物($\times 10$ 倍)且化學穩定且保持在溶液中而未沈澱(>12 小時)。

實例 4：以 Tris 作為替代性 pH 值調節劑：

Tris(目錄號：77-86-1)廣泛用作 pH 值緩衝溶液之組分。Tris 在一些 FDA 批准藥物中用作賦形劑。其 pK_a 為 8.30。Tris-乙酸緩衝系統之 pH 值範圍為 7-8，因此 Tris 可為 NL-101 調配物之理想調節劑。

吾人用 6 mg/ml NL-101、15% HPBCD、250 mM 乙酸、333 mM Tris 成功開發出含有 Tris 之基於 HPBCD 之調配物 ($pH=7.4\pm 0.2$)。如下製備調配物：

溶液 1：在 50%乙酸中製備 200 mg/ml NL-101；

溶液 2：製備 1 M Tris，接著稀釋至 0.6666 M：(Tris 基劑，F.W.121.14 g/mol)。

溶液 3：在 100 mM 乙酸鈉緩衝液 ($pH=5.4$) 中製備 30% (w/v) HPBCD；

溶液 4：1:1 混合溶液 2 與溶液 3。

最終溶液：將 970 μ L 溶液 4 添加至 30 μ L 溶液 1 中，充分混合，得到 6 mg/ml NL-101、15% HPBCD、250 mM 乙酸、333 mM Tris ($pH=7.4\pm 0.2$)。

如與作為 pH 值調節劑之 $NaHCO_3$ 相比，較易將含 Tris 之基於 HPBCD 之 NL-101 調配物的 pH 值精確控制在 7-8 之 pH 值範圍內，此係因為含 Tris 之調配物為理論緩衝範圍為 7-8 之必需 Tris-乙酸緩衝系統。對於未來臨床發展，含 Tris 之基於 HPBCD 之 NL-101 調配物的中性 pH 值為明顯優勢。

實例 5：用 NL-101 第一代調配物在小鼠中進行靜脈內單次劑量毒性研究：

向小鼠緩慢投予(靜脈內，注射時間>30 秒) NL-101 第 1 代調配物之單次劑量(20、40、60、80 或 100 mg/kg)且歷經 14 日量測體重變化以評估各種劑量之 NL-101 的毒性。吾人發現多至 60 mg/kg NL-101 並不引起顯著體重變化。

然而，吾人發現此第一代調配物具有許多缺點，諸如低 pH 值、靜脈內注射之後可能沈澱及系列副作用，諸如靜脈內注射之後損傷小鼠尾巴。更嚴重的是，有時吾人觀察到快速靜脈內注射(例如注射時間<5 秒) NL-101 可導致小鼠猝死。

實例 6：用基於 HP β CD 之 NL-101 調配物在小鼠中進行靜脈內單次劑量毒性研究：

向小鼠投予(靜脈內)在 10% HP β CD 中之基於 HP β CD 之 NL-101 調配物的單次劑量(20、40、60、80、100 或 150 mg/kg)且歷經 14 日量測體重變化以評估各種劑量之 NL-101 的毒性。吾人發現多至 60 mg/kg NL-101 並不引起顯著體重變化。

吾人驚訝地發現基於 HP β CD 之 NL-101 調配物可顯著降低活體內心臟毒性。小鼠甚至可在快速注射($t < 5$ 秒)高達 150 mg/kg NL-101 下存活。更重要的是，在 60 mg/kg 之治療有效劑量下，吾人未在小鼠中觀察到心肺應力。另外，此調配物亦具有許多其他優勢，諸如中性 pH 值、透明及穩定注射液、無靜脈內注射後之沈澱問題，且在靜脈內注射

之後不損傷小鼠尾巴。因此，基於 HP β CD 之 NL-101 調配物將為用於 NL-101 MTD、PK、活體內功效研究及 IND 實現研究中之理想調配物。吾人正積極地開發基於 HP β CD 之 NL-101 調配物以用於未來人類臨床試驗。

實例 7：用基於 Captisol™之 NL-101 調配物在小鼠中進行靜脈內(IV)單次劑量毒性研究：

向小鼠投予(靜脈內(iv))在 10% Captisol™中之基於 Captisol™之 NL-101 調配物的單次劑量(20、40、60、80、100 或 150 或 150 mg/kg)且歷經 14 日量測體重變化以評估各種劑量之 NL-101 的毒性。吾人發現多至 60 mg/kg NL-101 並不引起顯著體重變化。

吾人高興地發現基於 Captisol™之 NL-101 調配物亦可顯著降低活體內心臟毒性。小鼠甚至可在快速注射($t < 5$ 秒)高達 150 mg/kg NL-101 下存活。更重要的是，在 60 mg/kg 之治療有效劑量下，吾人未在小鼠中觀察到心肺應力。另外，此調配物亦具有許多其他優勢，諸如中性 pH 值、透明及穩定注射液、無靜脈內注射後之沈澱問題，且在靜脈內注射之後不損傷小鼠尾巴。因此，基於 Captisol™之 NL-101 調配物將亦為用於 NL-101 MTD、PK、活體內功效研究及 IND 實現研究，以及未來人類臨床試驗中之理想調配物。

實例 8：用基於 HP β CD 之 NL-101 調配物在小鼠中進行靜脈內多次劑量毒性研究：

向小鼠投予(靜脈內)在 10% HP β CD 中之基於 HP β CD 之 NL-101 調配物的多次劑量(60 mg/kg)且量測體重變化以

評估各種劑量之 NL-101 的毒性。吾人發現小鼠可充分耐受 60 mg/kg NL-101 之多次劑量而無顯著體重變化。舉例而言，可在第 1、4、8、11、18、25 日以 60 mg/kg 向小鼠給藥。另一可行給藥方案為 60 mg/kg，在第 1、2、8、15、22、29 日進行。

實例 9：用基於 Captisol™之 NL-101 調配物在小鼠中進行靜脈內多次劑量毒性研究：

向小鼠投予(靜脈內)在 10% Captisol™中之基於 Captisol™之 NL-101 調配物的多次劑量(60 mg/kg)且量測體重變化以評估各種劑量之 NL-101 的毒性。吾人發現小鼠可充分耐受 60 mg/kg NL-101 之多次劑量而無顯著體重變化。舉例而言，可在第 1、4、8、11、18、25 日以 60 mg/kg 向小鼠給藥。另一可行給藥方案為 60 mg/kg，在第 1、2、8、15、22、29 日進行。

實例 10：基於 HP β CD 之 NL-101 調配物對人類非小細胞肺癌 A549 異種移植模型之功效

動物：用空氣過濾器蓋在光(12 個明/暗週期，在 6H00 下照明)及溫度 $22 \pm 1^\circ\text{C}$ -受控環境下以每籠 5 只之方式飼養 5 至 6 週齡之 balb/c 小鼠。對動物之所有操作均在經滅菌之層流罩下進行。動物可隨意獲取 Purina 小鼠食物(Pro Lab PMH 4018, Agway 之商標, Syracuse, N.Y.)及水。根據「實驗動物管理與使用指南(Guidelines for Care and Use of Experimental Animals)」進行此等動物研究。

腫瘤細胞培養：在適當培養基中培養人類 NSCLC A549

細胞。收集處於對數生長期之細胞以便準備腫瘤植入。

腫瘤植入：經由 1 cm 至 2 cm 長之 20 號針將人類腫瘤細胞 (2.5 至 5.0×10^6 個細胞) 於 0.2 mL 含有 30% Matrigel 之培養基中皮下植於 balb/c nu/nu 小鼠之兩脅上。

治療：在腫瘤細胞植入之後 2 至 3 週，選擇皮下產生實體腫瘤之動物且關於腫瘤尺寸 (100 - 200 mm^3) 分為若干均一組 ($n = 6$ 個動物/組或劑量)。在第 1、4、8、11、18、25 日，靜脈內給予動物 60 mg/kg 以下調配物。

1. 媒劑組：10% HP β CD、1.5% 乙酸、2.5% NaHCO_3 ；

2. NL-101 組：6 mg/ml、10% HP β CD、1.5% 乙酸、2.5% NaHCO_3 ；

3. 苯達莫司汀組：6 mg/ml、10% HP β CD、1.5% 乙酸、2.5% NaHCO_3 ；

功效評估：在第一次注射之日且其後以 4 日之間隔進行皮下實體腫瘤量測。用測徑規量測各腫瘤之兩個最大垂直直徑，且使用下式評估腫瘤尺寸：

$TV = L \times W / 2$ ，其中 TV：腫瘤體積；L：長度；W：寬度。

亦記錄動物體重。下表呈現結果。

組	動物 (開始)	動物 (結束)	體重 (g)	腫瘤重量 (g)	腫瘤體積 (mm ³)	T/C (%)
對照組	10	10	28.8 $\pm$ 1.7	1.94 $\pm$ 0.3	2080.8 $\pm$ 552.8	/
NL-101	6	6	27.6 $\pm$ 2.9	0.88 $\pm$ 0.2*	772.7 $\pm$ 235.6*	37.7
苯達莫 司汀	6	6	28.6 $\pm$ 1.9	1.97 $\pm$ 0.5	1716.5 $\pm$ 550.6	71.9

* $p < 0.01$ 相對於對照組

上述資料顯示基於 HP β CD 之 NL-101 組合物在 A549 異種移植模型中具有優良活體內功效而無顯著之一般細胞

， 毒性及心臟毒性的跡象。

， 在廣泛評估之後，已選擇基於 HP β CD 之 NL-101 調配物用於 IND 實現研究。

【圖式簡單說明】

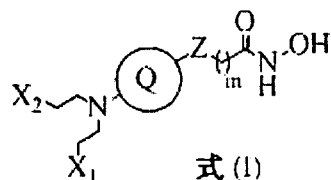
無

【主要元件符號說明】

無

七、申請專利範圍：

1. 一種醫藥組合物，其包含(a)環多醣及(b)式(I)化合物



，或其醫藥學上可接受之鹽：

其中

m 為 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15 或 16；

Z 缺失、為 $C(R_aR_b)$ 、O、S、 $C(O)$ 、 $N(R_a)$ 、 SO_2 、 $OC(O)$ 、 $C(O)O$ 、 OSO_2 、 $S(O_2)O$ 、 $C(O)S$ 、 $SC(O)$ 、 $C(O)C(O)$ 、 $C(O)N(R_a)$ 、 $N(R_a)C(O)$ 、 $S(O_2)N(R_a)$ 、 $N(R_a)S(O_2)$ 、 $OC(O)N(R_a)$ 、 $N(R_a)C(O)O$ 、 $N(R_a)C(O)S$ 或 $N(R_a)C(O)N(R_b)$ ，其中 R_a 及 R_b 各自獨立地為 H、烷基、烯基或炔基；

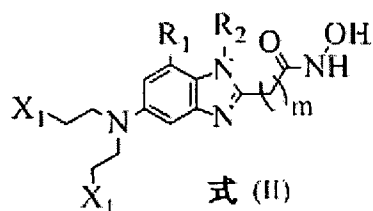
X_1 及 X_2 獨立地為鹵基或 OSO_2R_c ，其中 R_c 為烷基、烯基或炔基；且

Q 為環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、芳基或雜芳基，其各自獨立地視情況經以下取代：烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、芳基、雜芳基、鹵基、硝基、側氧基、 $-C=NH$ 、氰基、烷基- R_d 、 OR_d 、 $OC(O)R_d$ 、 $OC(O)OR_d$ 、 $OC(O)SR_d$ 、 SR_d 、 $C(O)R_d$ 、 $C(O)OR_d$ 、 $C(O)SR_d$ 、 $C(O)NR_eR_f$ 、 SOR_d 、 SO_2R_d 、 NR_eR_f 或 $N(R_e)C(O)R_f$ ，其中 R_d 、 R_e 及 R_f 各自獨立地為 H、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、鹵基、氰基、胺、硝基、羥基或烷氧基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中 X_1 及 X_2 獨立地為鹵基；Z 缺失、為 CH_2 、O、CO、NH、 SO_2 、 $OC(O)$ 、

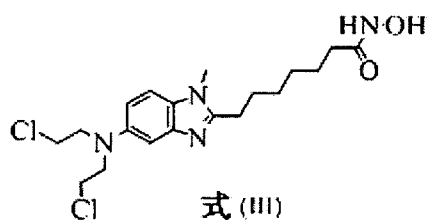
C(O)O、C(O)S、NHC(O)、C(O)NH、OC(O)NH、NHC(O)O
或 NHC(O)S；m 為 5、6、7 或 8；且 Q 為 9-10 員芳基或雜芳基。

3.如申請專利範圍第 2 項之組合物，其中該化合物係由式 (II) 表示



，其中 R_1 及 R_2 獨立地為 H、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、鹵基、 $-C=NH$ 、胺、氰基、羥基或烷氧基。

4.如申請專利範圍第 3 項之組合物，其中該化合物係由式 (III) 表示



5.如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中該醫藥學上可接受之鹽為氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、甲烷磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、乙酸鹽、反丁烯二酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、丁二酸鹽、檸檬酸鹽、磷酸鹽、順丁烯二酸鹽、硝酸鹽、酒石酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、碳酸鹽、氫氧化鈉鹽、氫氧化鈣鹽、氫氧化鉀鹽、緩血酸胺(Tris)鹽，或其混合物。

6.如申請專利範圍第 5 項之組合物，其中該醫藥學上可接受之鹽為氫氯酸鹽、甲烷磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、乙酸鹽、

丁二酸鹽、檸檬酸鹽、順丁烯二酸鹽、酒石酸鹽或其混合物。

7.如申請專利範圍第 6 項之組合物，其中該醫藥學上可接受之鹽為乙酸鹽。

8.如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中該環多醣為環糊精。

9.如申請專利範圍第 8 項之組合物，其中該環糊精係選自由以下組成之群： α -環糊精或其衍生物、 β -環糊精或其衍生物，及 γ -環糊精或其衍生物。

10.如申請專利範圍第 9 項之組合物，其中該環糊精為 β -環糊精或其衍生物。

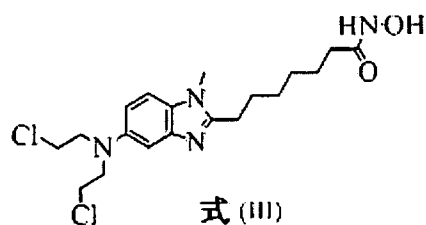
11.如申請專利範圍第 10 項之組合物，其中該 β -環糊精為羥丙基 β -環糊精或磺基丁醚 β -環糊精。

12.如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中該組合物進一步含有 pH 值調節劑。

13.如申請專利範圍第 12 項之組合物，其中該 pH 值調節劑為碳酸氫鈉、碳酸鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣、緩血酸胺(Tris)或其混合物。

14.如申請專利範圍第 13 項之組合物，其中該 pH 值調節劑為碳酸氫鈉、緩血酸胺(Tris)或其混合物。

15.一種組合物，其包含(a)環糊精、(b)式(III)化合物



，或其醫藥學上可接受之鹽，及(c) pH

值調節劑。

16.如申請專利範圍第 15 項之組合物，其中該環糊精為 β -環糊精或其衍生物。

17.如申請專利範圍第 15 項之組合物，其中該 β -環糊精為羥丙基 β -環糊精或磺基丁醚 β -環糊精。

18.如申請專利範圍第 15 項之組合物，其中該醫藥學上可接受之鹽為氫氯酸鹽、甲烷磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、乙酸鹽、丁二酸鹽、檸檬酸鹽、順丁烯二酸鹽、酒石酸鹽或其混合物。

19.如申請專利範圍第 15 項之組合物，其中該醫藥學上可接受之鹽為乙酸鹽。

20.如申請專利範圍第 15 項之組合物，其中該 pH 值調節劑為碳酸氫鹽、碳酸鹽、氫氧化鈉、氫氧化鈣、氫氧化鉀、緩血酸胺或其混合物。

21.如申請專利範圍第 15 項之組合物，其中該 pH 值調節劑為碳酸氫鈉。

22.如申請專利範圍第 15 項之組合物，其中該 β -環糊精為羥丙基 β -環糊精或磺基丁醚 β -環糊精，該醫藥學上可接受之鹽為乙酸鹽，且該 pH 值調節劑為碳酸氫鈉。

23.如申請專利範圍第 15 項之組合物，其中該組合物之 pH 值範圍為約 6.0 至 9.0。

24.如申請專利範圍第 15 項之組合物，其中該組合物之該 pH 值介於 7.0 至 8.0 之範圍內。

25.如申請專利範圍第 15 項之組合物，其中該環糊精之

存在濃度為 0.5 重量/體積%至 40 重量/體積%。

26.如申請專利範圍第 15 項之組合物，其中該環糊精之存在濃度為 2.5 重量/體積%至 20 重量/體積%。

27.一種醫藥劑型，其包含如申請專利範圍第 15 項之醫藥組合物，其中該醫藥劑型包含 5 mg 至 500 mg 由式(III)表示之化合物。

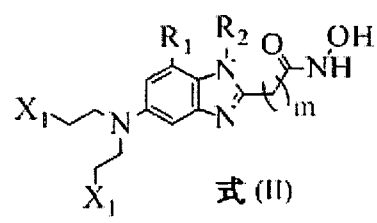
28.一種如申請專利範圍第 15 項之組合物的凍乾製劑，其中該製劑包裝於小瓶或其他醫藥學上可接受之容器中。

29.一種治療贅生性疾病或免疫性疾病之方法，其包括單獨或與其他療法組合向有需要之受試者投予有效量之如申請專利範圍第 15 項之組合物。

30.如申請專利範圍第 29 項之治療方法，其中該贅生性疾病為肺癌、頭頸癌、中樞神經系統癌、前列腺癌、睪丸癌、結腸直腸癌、胰腺癌、肝癌、胃癌、膽道癌、食道癌、胃腸基質腫瘤、乳癌、子宮頸癌、卵巢癌、子宮癌、白血病、淋巴瘤、多發性骨髓瘤、黑色素瘤、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、膀胱癌、腎癌、肉瘤、間皮瘤、胸腺瘤、骨髓發育不良症候群或骨髓增生性疾病。

31.如申請專利範圍第 29 項之治療方法，其中該贅生性疾病為白血病、淋巴瘤、多發性骨髓瘤、肺癌、乳癌、骨髓發育不良症候群、骨髓增生性疾病、胰腺癌、肝癌、胃癌、食道癌、胃腸基質腫瘤、子宮頸癌、卵巢癌、子宮癌或黑色素瘤。

32.一種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



其中

R₁ 及 R₂ 各自獨立地為 H、除甲基外之烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、鹵基、-C=NH、胺、氰基、羥基或烷氧基。

八、圖式：

(無)

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無

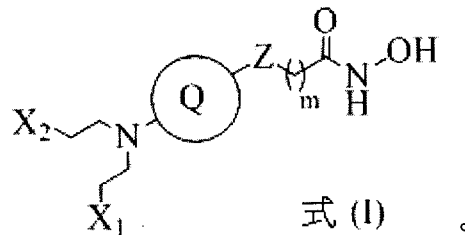
六、發明說明：

相關申請案

本申請案為國際申請案，其主張 2011 年 9 月 18 日申請之美國臨時申請案第 61/536,038 號及 2012 年 2 月 23 日申請之美國臨時申請案第 61/602,408 號的優先權及權益。上述申請案之全部教示係以引用的方式併入本文中。

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於醫藥組合物，其包含：(a)環多醣及(b)式(I)化合物或其醫藥可接受之鹽：



本發明亦關於一種用此等組合物治療贅生性疾病或免疫性疾病之方法。

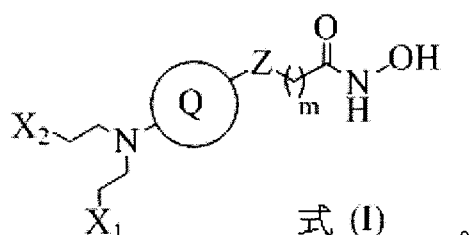
【先前技術】

癌症為最威脅生命的疾病之一，其中身體一部分中之細胞經歷失控生長。根據美國癌症協會(American Cancer Society)之最新資料，估計美國在 2011 年有 160 萬新的癌症病例。在美國，癌症為第二大死亡原因(僅次於心臟病)且在 2011 年奪去大於 570,000 條生命。實務上，據估計 50%居住於美國之所有男性及 33%居住於美國之所有女性將在其一生中患上一些類型之癌症。因此，在美國癌症構成主要公共健康負擔且造成顯著費用。數十年來，手術、化學療法及輻射為用於各種癌症之公認治療。患者通常視其疾病

不幸的是，第一代 NL-101 調配物具有諸如低 pH 值、注射後可能沈澱及系列副作用(例如在靜脈內注射之後損傷小鼠尾巴及有時在快速靜脈內注射之後小鼠因心臟毒性而猝死)之顯著缺點。因此，強烈需要開發可克服第一代調配物之缺點(特定言之為心臟毒性)且可用於未來人類臨床試驗的新一代 NL-101 調配物。

【發明內容】

本發明係關於一種組合物，其包含(a)環多醣及(b)式(I)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽：

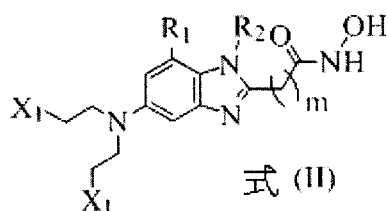


在式 I 中，m 為 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15 或 16；Z 缺失、為 $C(R_aR_b)$ 、O、S、 $C(O)$ 、 $N(R_a)$ 、 SO_2 、 $OC(O)$ 、 $C(O)O$ 、 OSO_2 、 $S(O_2)O$ 、 $C(O)S$ 、 $SC(O)$ 、 $C(O)C(O)$ 、 $C(O)N(R_a)$ 、 $N(R_a)C(O)$ 、 $S(O_2)N(R_a)$ 、 $N(R_a)S(O_2)$ 、 $OC(O)N(R_a)$ 、 $N(R_a)C(O)O$ 、 $N(R_a)C(O)S$ 或 $N(R_a)C(O)N(R_b)$ ，其中 R_a 及 R_b 各自獨立地為 H、烷基、烯基或炔基； X_1 及 X_2 獨立地為鹵基或 OSO_2R_c ，其中 R_c 為烷基、烯基或炔基；且 Q 為環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、芳基或雜芳基，其各自獨立地視情況經以下取代：烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、芳基、雜芳基、鹵基、硝基、側氧基、 $-C=NH$ 、氰基、烷基- R_d 、 OR_d 、 $OC(O)R_d$ 、 $OC(O)OR_d$ 、 $OC(O)SR_d$ 、 SR_d 、 $C(O)R_d$ 、 $C(O)OR_d$ 、

$C(O)SR_d$ 、 $C(O)NR_eR_f$ 、 SOR_d 、 SO_2R_d 、 NR_eR_f 或 $N(R_e)C(O)R_f$ ，其中 R_d 、 R_e 及 R_f 各自獨立地為 H、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、鹵基、氰基、胺、硝基、羥基或烷氧基。

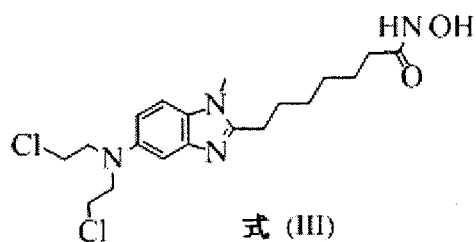
上述化合物之一個子集包括以下化合物：其中 X_1 及 X_2 獨立地為鹵基；Z 缺失、為 CH_2 、O、CO、NH、 SO_2 、 $OC(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)S$ 、 $NHC(O)$ 、 $C(O)NH$ 、 $OC(O)NH$ 、 $NHC(O)O$ 或 $NHC(O)S$ ；m 為 5、6、7 或 8；且 Q 為 9-10 員芳基或雜芳基。

上述化合物之一較佳子集由式 (II) 表示



，其中 R_1 及 R_2 獨立地為 H、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、鹵基、 $-C=NH$ 、胺、氰基、羥基或烷氧基。

上述化合物之最佳化合物係由式 (III) 表示 (亦即 NL-101)：



在另一態樣中，較佳之醫藥學上可接受之鹽為氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、甲烷磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、乙酸鹽、反丁烯二酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、丁二酸鹽、檸檬酸鹽、磷酸鹽、順丁烯二酸鹽、硝酸鹽、酒石酸鹽、苯甲酸鹽、碳

酸氫鹽、碳酸鹽、氫氧化鈉鹽、氫氧化鈣鹽、氫氧化鉀鹽、緩血酸胺鹽或其混合物。更佳之醫藥學上可接受之鹽為氫氯酸鹽、甲烷磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、乙酸鹽、丁二酸鹽、檸檬酸鹽、順丁烯二酸鹽、酒石酸鹽或其混合物。最佳之醫藥學上可接受之鹽為乙酸鹽。

在另一態樣中，較佳環多醣為 α -環糊精或其衍生物、 β -環糊精或其衍生物，及 γ -環糊精或其衍生物。更佳環多醣為 β -環糊精或其衍生物。最佳環多醣為羥丙基 β -環糊精或磺基丁醚 β -環糊精。

如下文實例 6 中所示，吾人驚訝地發現包含 NL-101 及羥丙基 β -環糊精之組合物可顯著降低活體內心臟毒性。此外，如下文實例 10 中所示，在 NSCLC 異種移植物 A549 模型中，與用親本藥物苯達莫司汀治療之動物及媒劑組相比，用包含 NL-101 及羥丙基 β -環糊精之組合物治療的動物顯示腫瘤尺寸顯著減小。

本發明之組合物適用於治療具有腫瘤之患者。本發明之化合物亦可適用於預防及治療免疫性疾病。

本發明亦關於一種藉由向有需要之受試者投予有效量之上述其組合物來治療贅生性病徵(例如癌症、骨髓發育不良症候群或骨髓增生性疾病)的方法。

此外，本發明係關於一種藉由向有需要之受試者投予有效量之上述其組合物來治療免疫性疾病(例如類風濕性關節炎及多發性硬化)的方法。

下文說明書中闡述本發明之一或多個實施例的細節。

本發明之其他特徵、目的及優勢將由說明書及由申請專利範圍顯而易知。

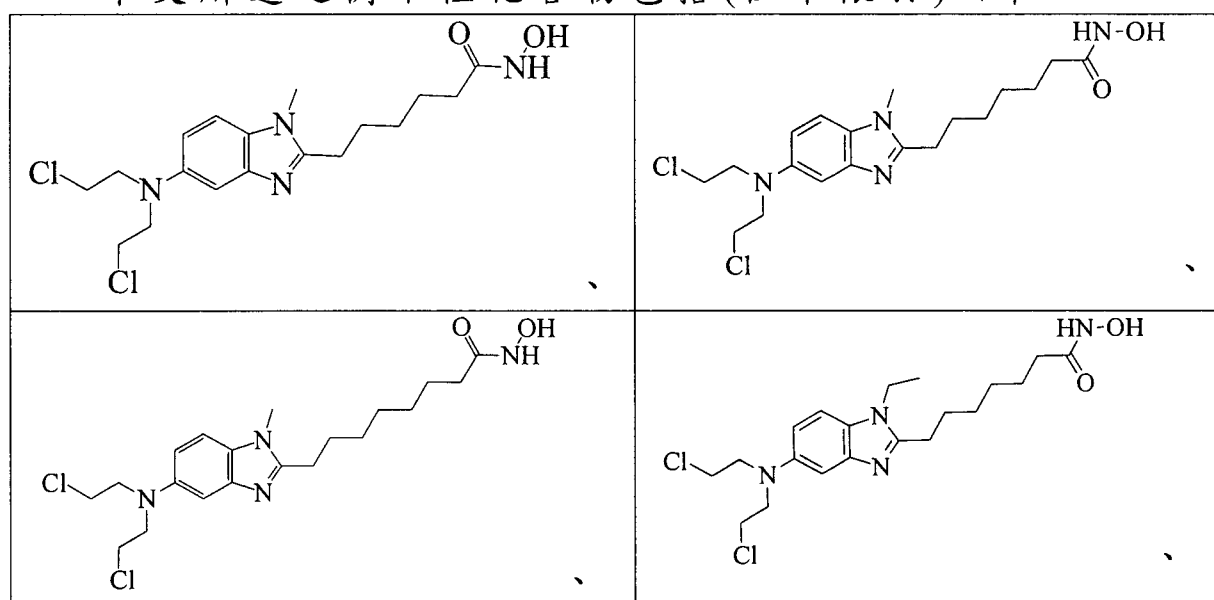
【實施方式】

在第一實施例中，本發明為一種包含以下之組合物：(a)環多醣，及(b)上述式(I)化合物或其幾何異構物、對映異構物、非對映異構物、外消旋物、醫藥學上可接受之鹽、前藥及溶劑合物

在一較佳實施例中，本發明為一種包含以下之組合物：(a)環多醣，及(b)上述式(II)化合物或其幾何異構物、對映異構物、非對映異構物、外消旋物、醫藥學上可接受之鹽、前藥及溶劑合物。

在一最佳實施例中，本發明為一種包含以下之組合物：(a)環多醣，及(b)上述式(III)化合物或其幾何異構物、對映異構物、非對映異構物、外消旋物、醫藥學上可接受之鹽、前藥及溶劑合物。

本文所述之例示性化合物包括(但不限於)以下：



毒性及心臟毒性的跡象。

在廣泛評估之後，已選擇基於 HP β CD 之 NL-101 調配物用於 IND 實現研究。

【圖式簡單說明】

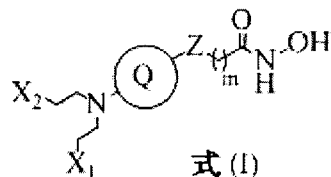
無

【主要元件符號說明】

無

七、申請專利範圍：

1. 一種醫藥組合物，其包含(a)環多醣及(b)式(I)化合物



，或其醫藥學上可接受之鹽：

其中

m 為 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15 或 16；

Z 缺失、為 $C(R_a R_b)$ 、O、S、 $C(O)$ 、 $N(R_a)$ 、 SO_2 、 $OC(O)$ 、 $C(O)O$ 、 OSO_2 、 $S(O_2)O$ 、 $C(O)S$ 、 $SC(O)$ 、 $C(O)C(O)$ 、 $C(O)N(R_a)$ 、 $N(R_a)C(O)$ 、 $S(O_2)N(R_a)$ 、 $N(R_a)S(O_2)$ 、 $OC(O)N(R_a)$ 、 $N(R_a)C(O)O$ 、 $N(R_a)C(O)S$ 或 $N(R_a)C(O)N(R_b)$ ，其中 R_a 及 R_b 各自獨立地為 H、烷基、烯基或炔基；

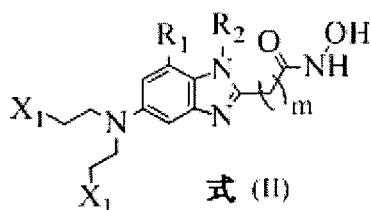
X_1 及 X_2 獨立地為鹵基或 $OSO_2 R_c$ ，其中 R_c 為烷基、烯基或炔基；且

Q 為環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、芳基或雜芳基，其各自獨立地視情況經以下取代：烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、芳基、雜芳基、鹵基、硝基、側氧基、 $-C=NH$ 、氰基、烷基- R_d 、 OR_d 、 $OC(O)R_d$ 、 $OC(O)OR_d$ 、 $OC(O)SR_d$ 、 SR_d 、 $C(O)R_d$ 、 $C(O)OR_d$ 、 $C(O)SR_d$ 、 $C(O)NR_e R_f$ 、 SOR_d 、 $SO_2 R_d$ 、 $NR_e R_f$ 或 $N(R_e)C(O)R_f$ ，其中 R_d 、 R_e 及 R_f 各自獨立地為 H、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、鹵基、氰基、胺、硝基、羥基或烷氧基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中 X_1 及 X_2 獨立地為鹵基；Z 缺失、為 CH_2 、O、CO、NH、 SO_2 、 $OC(O)$ 、

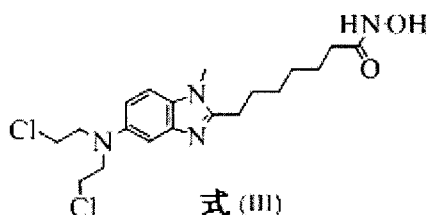
C(O)O、C(O)S、NHC(O)、C(O)NH、OC(O)NH、NHC(O)O 或 NHC(O)S；m 為 5、6、7 或 8；且 Q 為 9-10 員芳基或雜芳基。

3. 如申請專利範圍第 2 項之組合物，其中該化合物係由式 (II) 表示



，其中 R_1 及 R_2 獨立地為 H、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、鹵基、 $-C=NH$ 、胺、氰基、羥基或烷氧基。

4. 如申請專利範圍第 3 項之組合物，其中該化合物係由式 (III) 表示



5. 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中該醫藥學上可接受之鹽為氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、甲烷磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、乙酸鹽、反丁烯二酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、丁二酸鹽、檸檬酸鹽、磷酸鹽、順丁烯二酸鹽、硝酸鹽、酒石酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、碳酸鹽、氫氧化鈉鹽、氫氧化鈣鹽、氫氧化鉀鹽、緩血酸胺(Tris)鹽，或其混合物。

6. 如申請專利範圍第 5 項之組合物，其中該醫藥學上可接受之鹽為氫氯酸鹽、甲烷磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、乙酸鹽、

丁二酸鹽、檸檬酸鹽、順丁烯二酸鹽、酒石酸鹽或其混合物。

7.如申請專利範圍第 6 項之組合物，其中該醫藥學上可接受之鹽為乙酸鹽。

8.如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中該環多醣為環糊精。

9.如申請專利範圍第 8 項之組合物，其中該環糊精係選自由以下組成之群： α -環糊精或其衍生物、 β -環糊精或其衍生物，及 γ -環糊精或其衍生物。

10.如申請專利範圍第 9 項之組合物，其中該環糊精為 β -環糊精或其衍生物。

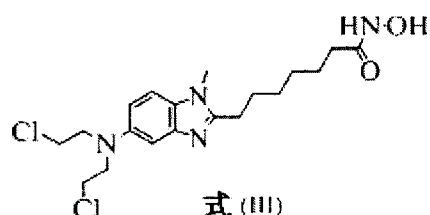
11.如申請專利範圍第 10 項之組合物，其中該 β -環糊精為羥丙基 β -環糊精或磺基丁醚 β -環糊精。

12.如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中該組合物進一步含有 pH 值調節劑。

13.如申請專利範圍第 12 項之組合物，其中該 pH 值調節劑為碳酸氫鈉、碳酸鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣、緩血酸胺(Tris)或其混合物。

14.如申請專利範圍第 13 項之組合物，其中該 pH 值調節劑為碳酸氫鈉、緩血酸胺(Tris)或其混合物。

15.一種組合物，其包含(a)環糊精、(b)式(III)化合物



，或其醫藥學上可接受之鹽，及(c) pH

值調節劑。

16.如申請專利範圍第 15 項之組合物，其中該環糊精為 β -環糊精或其衍生物。

17.如申請專利範圍第 15 項之組合物，其中該 β -環糊精為羥丙基 β -環糊精或磺基丁醚 β -環糊精。

18.如申請專利範圍第 15 項之組合物，其中該醫藥學上可接受之鹽為氫氯酸鹽、甲烷磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、乙酸鹽、丁二酸鹽、檸檬酸鹽、順丁烯二酸鹽、酒石酸鹽或其混合物。

19.如申請專利範圍第 15 項之組合物，其中該醫藥學上可接受之鹽為乙酸鹽。

20.如申請專利範圍第 15 項之組合物，其中該 pH 值調節劑為碳酸氫鹽、碳酸鹽、氫氧化鈉、氫氧化鈣、氫氧化鉀、緩血酸胺或其混合物。

21.如申請專利範圍第 15 項之組合物，其中該 pH 值調節劑為碳酸氫鈉。

22.如申請專利範圍第 15 項之組合物，其中該 β -環糊精為羥丙基 β -環糊精或磺基丁醚 β -環糊精，該醫藥學上可接受之鹽為乙酸鹽，且該 pH 值調節劑為碳酸氫鈉。

23.如申請專利範圍第 15 項之組合物，其中該組合物之 pH 值範圍為約 6.0 至 9.0。

24.如申請專利範圍第 15 項之組合物，其中該組合物之該 pH 值介於 7.0 至 8.0 之範圍內。

25.如申請專利範圍第 15 項之組合物，其中該環糊精之

存在濃度為 0.5 重量/體積%至 40 重量/體積%。

26.如申請專利範圍第 15 項之組合物，其中該環糊精之存在濃度為 2.5 重量/體積%至 20 重量/體積%。

27.一種醫藥劑型，其包含如申請專利範圍第 15 項之醫藥組合物，其中該醫藥劑型包含 5 mg 至 500 mg 由式(III)表示之化合物。

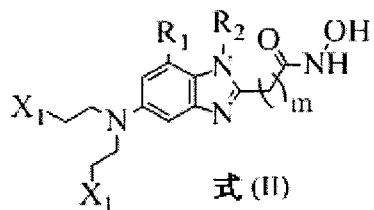
28.一種如申請專利範圍第 15 項之組合物的凍乾製劑，其中該製劑包裝於小瓶或其他醫藥學上可接受之容器中。

29.一種如申請專利範圍第 15 項之組合物之用途，其係用於治備治療贅生性疾病或免疫性疾病之醫藥品，其中該醫藥品係單獨或與其他療法組合投予。

30.如申請專利範圍第 29 項之用途，其中該贅生性疾病為肺癌、頭頸癌、中樞神經系統癌、前列腺癌、睪丸癌、結腸直腸癌、胰腺癌、肝癌、胃癌、膽道癌、食道癌、胃腸基質腫瘤、乳癌、子宮頸癌、卵巢癌、子宮癌、白血病、淋巴瘤、多發性骨髓瘤、黑色素瘤、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、膀胱癌、腎癌、肉瘤、間皮瘤、胸腺瘤、骨髓發育不良症候群或骨髓增生性疾病。

31.如申請專利範圍第 29 項之用途，其中該贅生性疾病為白血病、淋巴瘤、多發性骨髓瘤、肺癌、乳癌、骨髓發育不良症候群、骨髓增生性疾病、胰腺癌、肝癌、胃癌、食道癌、胃腸基質腫瘤、子宮頸癌、卵巢癌、子宮癌或黑色素瘤。

32. 一種式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



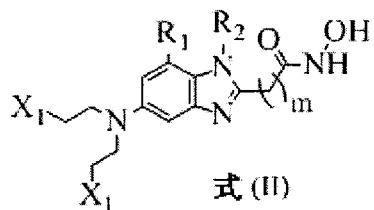
其中

R_1 及 R_2 各自獨立地為 H、除甲基外之烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、鹵基、 $-C=NH$ 、胺、氰基、羥基或烷氧基。

八、圖式：

(無)

32. 一種式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



其中

R_1 及 R_2 各自獨立地為 H、除甲基外之烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、鹵基、 $-C=NH$ 、胺、氰基、羥基或烷氧基。

八、圖式：

(無)