(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2005-506371
(P2005-506371A)
(43)公表日　平成17年3月3日(2005.3.3)

(51)Int.Cl.⁷	F I	テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ　45/06	Ａ６１Ｋ　45/06	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ　31/337	Ａ６１Ｋ　31/337	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ　31/365	Ａ６１Ｋ　31/365	
Ａ６１Ｋ　31/415	Ａ６１Ｋ　31/415	
Ａ６１Ｋ　31/42	Ａ６１Ｋ　31/42	

審査請求 未請求　予備審査請求 有　（全 92 頁）　最終頁に続く

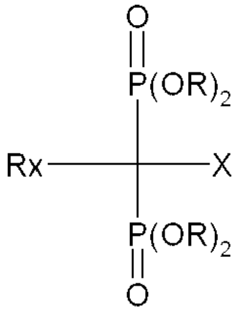
(21)出願番号　特願2003-537648(P2003-537648)
(86)(22)出願日　平成14年10月18日(2002.10.18)
(85)翻訳文提出日　平成16年3月29日(2004.3.29)
(86)国際出願番号　PCT/EP2002/011696
(87)国際公開番号　WO2003/035081
(87)国際公開日　平成15年5月1日(2003.5.1)
(31)優先権主張番号　60/345,921
(32)優先日　平成13年10月19日(2001.10.19)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　597011463
ノバルティス　アクチエンゲゼルシャフト
スイス国、４０５６　バーゼル、リヒトシュトラーセ　３５
(71)出願人　504122354
アラン・リプトン
Ａｌｌａｎ　ＬＩＰＴＯＮ
アメリカ合衆国１７０３３ペンシルベニア州ハーシー、ハーシー・メディカル・センター、ルーム・シー６８３０、ディビジョン・オブ・オンコロジー

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ビスホスホネート、ＣＯＸ－２阻害剤およびタキソールを組合せて含んでなる、悪性腫瘍の処置に使用するための医薬組成物

(57)【要約】
ビスホスホネート、ＣＯＸ－２阻害剤、および／またはタキソールまたはその誘導体、の組合せを、同時的、逐次的または個別的な使用のために含有する、悪性腫瘍、特に骨転移または骨再吸収過多の進行に関連する悪性疾患を処置するための医薬組成物。また、有効量のビスホスホネート、有効量のＣＯＸ－２阻害剤、および／または有効量のタキソールまたはその誘導体、を投与することを含んでなる、悪性疾患に罹患した患者を処置する方法を提供する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
同時的、逐次的または個別的使用のために、ビスホスホネートおよびＣＯＸ－２阻害剤を組合せて含んでなる悪性腫瘍処置用の医薬組成物。
【請求項２】
悪性疾患を処置するための、ビスホスホネートと組合せて使用する薬剤製造のためのＣＯＸ－２阻害剤の使用。
【請求項３】
ビスホスホネートの有効量およびＣＯＸ－２阻害剤の有効量を投与することを含んでなる、悪性疾患に罹患した患者を処置する方法。
【請求項４】
癌細胞増殖の阻害または癌細胞へのアポトーシス誘導のための、請求項１に記載の医薬組成物、請求項２に記載の使用、または請求項３に記載の方法。
【請求項５】
有効量のビスホスホネート、有効量のＣＯＸ－２阻害剤、および有効量のタキソールまたはその誘導体、を投与することを含んでなる、悪性疾患に罹患した患者を処置する方法。
【請求項６】
ビスホスホネートがＮ－ビスホスホネートである請求項３または５に記載の方法。
【請求項７】
タキソールまたはその誘導体の有効量を、ビスホスホネートの有効量またはＣＯＸ－２阻害剤の有効量と組合せて投与することを含んでなる、悪性疾患に罹患した患者を処置する方法。
【請求項８】
ビスホスホネートが式Ｉ：
【化１】

I

［式中、
Ｘは水素、ヒドロキシル、アミノ、アルカノイル、またはC_1～C_4－アルキルもしくはアルカノイルで置換されたアミノ基であり；
Ｒは水素またはC_1～C_4－アルキルであり；そして
R_xは所望により置換されていてもよいアミノ基、または窒素含有ヘテロ環（芳香族窒素含有ヘテロ環を包含する）を含有する側鎖である。］
で示される化合物またはその医薬的に許容される塩またはその任意の水和物である請求項６または７に記載の方法。
【請求項９】
ビスホスホネートが２－（イミダゾール－１－イル）－１－ヒドロキシエタン－１，１－ジホスホン酸（ゾレドロン酸）またはその薬理学的に許容される塩である請求項８に記載の方法。
【請求項１０】
ＣＯＸ－２阻害作用に関してIC_{50}が約２μＭ未満であって、ＣＯＸ－１阻害作用に関してIC_{50}が約５μＭより大きい、ＣＯＸ－２阻害剤である請求項３に記載の方法。
【請求項１１】

ＣＯＸ－２阻害剤がロフェコキシブ、エトリコキシブ、セレコキシブ、バルデコキシブ、パレコキシブまたは５－アルキル－２－アリールアミノフェニル酢酸誘導体ＣＯＸ－２阻害剤またはその医薬的に許容される塩または水和物からなる群から選択される請求項１０に記載の方法。

【請求項１２】

有効量のタキソール、パクリタキセル、タキソテル、ドセタキセル、タキサン、タキシンまたは他の適当なタキソール誘導体のいずれかを含んでなる請求項１に記載の組成物。

【請求項１３】

タキソールまたはその誘導体がタキソール、パクリタキセル、タキソテル、ドセタキセル、タキサン、タキシンまたは他の適当なタキソール誘導体である請求項７に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

この発明はビスホスホネート、特にビスホスホネートの新規な医薬的使用、およびビスホスホネートを含有する組成物に関する。

【０００２】

ビスホスホネートは過剰なまたは不適正な骨再吸収を伴う様々な良性および悪性の両疾患において破骨作用を阻害するために広く用いられている。これらのピロ燐酸類似体は骨格に関連する事象の発生を減弱するのみならず、患者に臨床的利益およびその後の生活改善をも提供する。ビスホスホネートはインビボで骨再吸収を予防できる；ビスホスホネートの治療効果は骨粗しょう症、骨減少症、骨のページェット病、腫瘍誘発過カルシウム血症（ＴＩＨ）および最近には骨転移（ＢＭ）および多発性骨髄腫（ＭＭ）の処置で証明されている（総説としてFleisch H 1997 Bisphosphonates clinical. In Bisphosphonates in Bone Disease. From the Laboratory to the Patient. Eds： The Parthenon Publishing Group, New York/London pp 68163を参照）。ビスホスホネートが骨再吸収を阻害する機序はまだ完全な理解はされておらず、研究対象のビスホスホネートによって変化するように思われる。ビスホスホネートは、骨のヒドロキシアパタイト結晶に強力に結合すること；骨の回転率および再吸収を減弱すること；血中のヒドロキシプロリンまたはアルカリホスファターゼのレベルを低下させること；およびそれに加えて破骨細胞の形成、漸増、活性化、および活性を阻害すること；が証明されている。

【０００３】

最近の研究で、ある種のビスホスホネートは腫瘍細胞に直接的効果を有するかもしれないことも判明した。そこで、例えば比較的高濃度のビスホスホネート（ゾレドロネートを含む）はインビトロで乳癌および前立腺癌および骨髄腫細胞のアポトーシスを誘導することが見出された（Senaratne et al. Br. J. Cancer, 82： 1459-1468, 2000； Lee et al., Cancer Res., 61： 2602-2608, 2001, Shipman et al. Br. J. Cancer, 98： 665-672（1997））。

【０００４】

今ではインビトロで癌細胞を処置するためにある種のビスホスホネートをある種のシクロオキシゲナーゼ－２（ＣＯＸ－２）阻害剤と組合せて使用すれば、そのビスホスホネートまたはＣＯＸ－２阻害剤のいずれか単独と比較して強化され、場合によっては相乗的な、細胞増殖阻害が達成されることが見出されている。

【０００５】

従って、本発明は同時的、逐次的または個別的な使用のためのビスホスホネートおよびＣＯＸ－２阻害剤の組合せて含んでなる、悪性腫瘍を処置するための医薬組成物を提供する。

【０００６】

さらに本発明は悪性疾患を処置するためにビスホスホネートと組合せて使用する目的の薬剤を製造するためのＣＯＸ－２阻害剤の使用を提供する。

【０００７】

これとは別に本発明は悪性疾患を処置するためにＣＯＸ－２阻害剤と組合せて使用する目

的の薬剤を製造するためのビスホスホネートの使用を提供する。
【０００８】
さらに別な側面では、本発明は患者に有効量のビスホスホネートおよび有効量のＣＯＸ－２阻害剤を投与することを含んでなる、悪性疾患に罹患している患者を処置する方法を提供する。
【０００９】
さらに、本発明は、癌細胞の増殖阻害または癌細胞アポトーシス誘発のためのビスホスホネートと組合せた、ＣＯＸ－２阻害剤の使用を提供する。
【００１０】
従ってまた本発明はさらに、癌細胞の増殖阻害または癌細胞アポトーシス誘発のための医薬組成物であって、同時的、逐次的または個別的に使用するための、ビスホスホネートおよびＣＯＸ－２阻害剤を組合せて含んでなる医薬組成物を提供する。
【００１１】
さらに本発明は癌細胞の増殖阻害または癌細胞アポトーシス誘発を目的とする薬剤を製造するための、ＣＯＸ－２阻害剤との組合せにおける、ビスホスホネートの使用を提供する。
【００１２】
好適な態様では、ビスホスホネートおよびＣＯＸ－２阻害剤はタキソールまたはその誘導体と組合せて使用される。
【００１３】
従ってさらに別な側面では、本発明は同時的、逐次的または個別的な使用により、悪性腫瘍を処置するために、ビスホスホネート、タキソールまたはその誘導体、およびＣＯＸ－２阻害剤を組合せて含んでなる、医薬組成物も提供する。
【００１４】
さらに本発明は悪性疾患を処置するために、ビスホスホネートおよびＣＯＸ－２阻害剤と組合せて使用する目的の薬剤を製造するためのタキソール（taxol）またはその誘導体の使用を提供する。
【００１５】
さらにその上、本発明は、ビスホスホネートの有効量、ＣＯＸ－２阻害剤の有効量、およびタキソールまたはその誘導体の有効量を投与することを含んでなる、悪性疾患に罹患した患者を処置する方法を提供する。
【００１６】
本発明に従って、試験されたように、ａ）ビスホスホネート；ｂ）ＣＯＸ－２阻害剤；およびｃ）タキソールまたはその誘導体；の可能な二つの組合せでは全て各薬剤を個別的に使用した時と比較して癌細胞の増殖阻害が強化されていることが見出された。
【００１７】
そこでさらに別な態様では本発明は：
ビスホスホネートの有効量またはＣＯＸ－２阻害剤の有効量と組合せたタキソールまたはその誘導体の有効量を投与することを含んでなる悪性疾患に罹患した患者の処置方法；
同時的、逐次的または個別的に使用するための対応する医薬組成物；および
抗癌剤を製造するための対応する二つの組合せ剤、すなわちタキソールまたはその誘導体＋ビスホスホネート、またはタキソールまたはその誘導体＋ＣＯＸ－２阻害剤の使用；
を提供する。
【００１８】
本明細書では用語「処置」は予防的または防止的処置ならびに治療的または疾患緩和的処置の双方を含み、その疾患に罹患する危険があるかまたはその疾患への罹患が疑われる患者ならびに罹患患者の処置も包含する。
【００１９】
本発明は一般にビスホスホネートによる処置が処方される悪性疾患の処置に適用できる。そこで、典型的にはこの疾患は骨転移または骨再吸収過多の進行に関連する悪性疾患であ

る。そのような疾患の例にはたとえば乳癌および前立腺癌、多発性骨髄腫（ＭＭ）、癌誘発高血圧（ＴＩＨ）のような癌および同様な疾患および病状を包含する。特に本発明はたとえば乳癌、肺癌、結腸癌または前立腺癌のような癌に関連する骨転移（ＢＭ）の処置に適用できる。

【００２０】

本発明の組成物、使用および方法は、ビスホスホネートが骨転移または骨再吸収過多の予防または進行阻止に使用される悪性疾患、および（本発明で発見されたように）ビスホスホネートが癌細胞の増殖を阻止しまたは癌細胞にアポトーシスを誘導する悪性疾患、の現存する治療に対する改善を代表する。ビスホスホネートとＣＯＸ－２阻害剤、特にタキソールまたはその誘導体との組合せは強化された、相乗的でさえあるレベルの癌細胞増殖の阻害または癌細胞のアポトーシスを起こす。

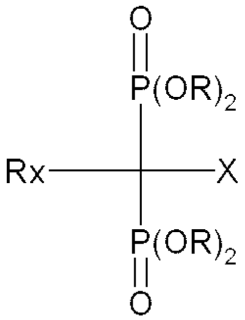
【００２１】

本発明で使用するビスホスホネートは好ましくはＮ－ビスホスホネートである。

【００２２】

本明細書の目的では、Ｎ－ビスホスホネートは特徴的なジェミナルビスホスフェート部分に加えて窒素含有側鎖を有する化合物であって、たとえば式Ｉ：

【化１】



I

［式中、

Ｘは水素、ヒドロキシル、アミノ、アルカノイル、またはＣ$_1$～Ｃ$_4$－アルキルもしくはアルカノイルで置換されたアミノ基であり；

Ｒは水素またはＣ$_1$～Ｃ$_4$－アルキルであり；そして

Ｒ$_X$は所望により置換されていてもよいアミノ基または含窒素ヘテロ環（芳香族含窒素ヘテロ環を含む）を有する側鎖である。］

で示される化合物およびその医薬的に許容される塩またはその任意の水和物である。

【００２３】

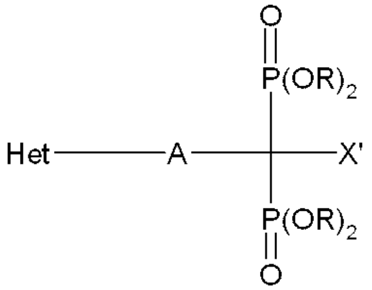
ここで例えば、本発明で使用する適当なＮ－ビスホスホネートは次の化合物またはその医薬的に許容される塩またはその水和物を含みうる：３－アミノ－１－ヒドロキシプロパン－１,１－ジホスホン酸（パミドロン酸、pamidronic acid）、たとえばパミドロネート（pamidronate）（APD）；３－（Ｎ,Ｎ－ジメチルアミノ）－１－ヒドロキシプロパン－１,１－ジホスホン酸、たとえばジメチルAPD；４－アミノ－１－ヒドロキシブタン－１,１－ジホスホン酸（アレンドロン酸、alendronic acid）、たとえばアレンドロネート（alendronate）；１－ヒドロキシ－３－（メチル－ペンチルアミノ）－プロピリデンビスホスホン酸（イバンドロン酸、ibandronic acid）、たとえばイバンドロネート（ibandronate）；６－アミノ－１－ヒドロキシヘキサン－１,１－ジホスホン酸、たとえばアミノヘキシル-BP；３－（Ｎ－メチル－Ｎ－ｎ－ペンチルアミノ）－１－ヒドロキシプロパン－１,１－ジホスホン酸、たとえばメチルペンチル-APD（=BM 21.0955）；１－ヒドロキシ－２－（イミダゾール－１－イル）エタン－１,１－ジホスホン酸、たとえばゾレドロン酸（zoledronic acid）；１－ヒドロキシ－２－（３－ピリジル）エタン－１,１－ジホスホン酸（リセドロン酸、risedronic acid）、たとえばリセドロネート（risedronate）これにはそのＮ－メチルピリジニウム塩（例えばNE-10244またはNE-10446のようなヨウ化Ｎ－メチルピリジニウムなど）を含む；３－［Ｎ－（２－フェニルチオエチル）－Ｎ－メチルアミ

ノ］－１－ヒドロキシプロパン－１,１－ジホスホン酸；１－ヒドロキシ－３－（ピロリジン－１－イル）プロパン－１,１－ジホスホン酸、たとえばEB 1053（Leo）；１－（Ｎ－フェニルアミノチオカルボニル）メタン－１,１－ジホスホン酸、たとえばFR 78844（Fujisawa）；５－ベンゾイル－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラゾール－３,３－ジホスホン酸テトラエチルエステル、たとえばU-81581（Upjohn）；および１－ヒドロキシ－２－（イミダゾ［１,２－ａ］ピリジン－３－イル）エタン－１,１－ジホスホン酸、たとえばYM 529。

【００２４】

態様の一つでは、本発明で使用する特に好適なＮ－ビスホスホネートには式ＩＩ：

【化２】



II

［式中、

Ｈｅｔはイミダゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、チアゾール、チアジアゾール、ピリジン、１,２,３－トリアゾール、１,２,４－トリアゾールまたはベンズイミダゾール残基であって、これらの残基は、所望によりアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、所望によりアルキルもしくはアルカノイル残基で置換されていてもよいアミノ基、または所望によりアルキル、ニトロ、アミノもしくはアミノアルキルで置換されていてもよいベンジル残基により置換されていてもよく；

Ａは直鎖状または分枝状の飽和または不飽和の炭素原子１～８個を含有する炭化水素部分であり；

Ｘ'は水素原子、所望によりアルカノイルで置換されていてもよく、またはアルキルもしくはアルカノイル残基で置換されていてもよいアミノ基であり；そして

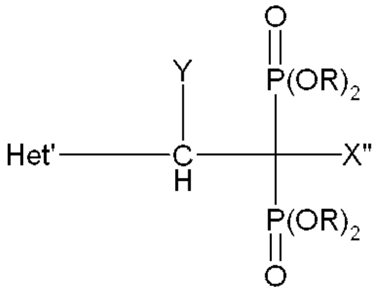
Ｒは水素原子またはアルキル残基である。］

で示される化合物およびそれらの薬理学的に許容される塩が含まれる。

【００２５】

さらなる態様では、本発明に使用する特に好適なビスホスホネートには式ＩＩＩ：

【化３】

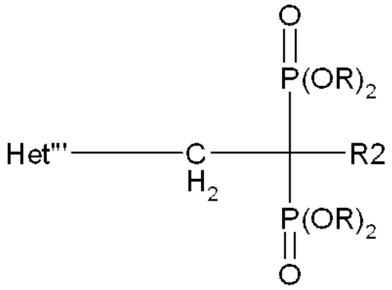


III

［式中、

Ｈｅｔ'はイミダゾリル、イミダゾリニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサゾリニル、チアゾリル、チアゾリニル、トリアゾリル、オキサジアゾリルおよびチアジアゾリルからなる群から選択される置換または非置換のヘテロ芳香族５員環であって、この環は部分的に水素化されることができ、その置換基はC_1～C_4－アルキル、C_1～C_4－アルコキシ、フェニル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、ハロゲンおよびアミノからなる群の少なくとも一つから選択され、およびＨｅｔ上にある隣接するアルキル置換基２個が一緒になって第二の環を形成できるものとする；

Ｙは水素またはC_1～C_4－アルキルであり；
Ｘ''は水素、ヒドロキシ、アミノまたはC_1～C_4－アルキルで置換されたアミノ基であり；そして
Ｒは水素またはC_1～C_4－アルキルである。］
で示される化合物ならびにそれらの薬理学的に許容される塩およびそれらの異性体が含まれる。
【００２６】
さらに別の態様では、本発明で使用する殊に好適なビスホスホネートには式ＩＶ：
【化４】



IV

［式中、
Ｈｅｔ'''はイミダゾリル、２Ｈ－１,２,３－、１Ｈ－１,２,４－または４Ｈ－１,２,４－トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリルまたはチアジアゾリル残基であって、この残基は非置換であるか、または低級アルキル、低級アルコキシまたはフェニル（低級アルキル、低級アルコキシおよび／またはハロゲンでモノ置換またはジ置換されていてもよい）、ヒドロキシ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルキルチオおよび／またはハロゲンによってＣ－モノ置換またはジ置換されている；および置換可能なＮ－原子が低級アルキルまたはフェニル低級アルキルによりＮ－置換されているが、この置換基はフェニル部分が低級アルキル、低級アルコキシおよび／またはハロゲンでモノ置換またはジ置換されていてもよく；そして
R_2は水素、ヒドロキシ、アミノ、低級アルキルチオまたはハロゲンであり；
ここに低級残基は７個まで（７個を含む）のＣ原子を有する。］
で示される化合物またはその薬理学的に許容される塩が含まれる。
【００２７】
本発明に使用する殊に好適なＮ－ビスホスホネートの例には：
２－（１－メチルイミダゾール－２－イル）－１－ヒドロキシエタン－１,１－ジホスホン酸；
２－（１－ベンジルイミダゾール－２－イル）－１－ヒドロキシエタン－１,１－ジホスホン酸；
２－（１－メチルイミダゾール－４－イル）－１－ヒドロキシエタン－１,１－ジホスホン酸；
１－アミノ－２－（１－メチルイミダゾール－４－イル）エタン－１,１－ジホスホン酸；
１－アミノ－２－（１－ベンジルイミダゾール－４－イル）エタン－１,１－ジホスホン酸；
２－（１－メチルイミダゾール－２－イル）エタン－１,１－ジホスホン酸；
２－（１－ベンジルイミダゾール－２－イル）エタン－１,１－ジホスホン酸；
２－（イミダゾール－１－イル）－１－ヒドロキシエタン－１,１－ジホスホン酸；
２－（イミダゾール－１－イル）エタン－１,１－ジホスホン酸；
２－（４Ｈ－１,２,４－トリアゾール－４－イル）－１－ヒドロキシエタン－１,１－ジホスホン酸；
２－（チアゾール－２－イル）エタン－１,１－ジホスホン酸；
２－（イミダゾール－２－イル）エタン－１,１－ジホスホン酸；

２－（２－メチルイミダゾール－４（５）－イル）エタン－１,１－ジホスホン酸；
２－（２－フェニルイミダゾール－４（５）－イル）エタン－１,１－ジホスホン酸；
２－（４,５－ジメチルイミダゾール－１－イル）－１－ヒドロキシエタン－１,１－ジホスホン酸；および
２－（２－メチルイミダゾール－４（５）－イル）－１－ヒドロキシエタン－１,１－ジホスホン酸；
およびそれらの薬理学的に許容される塩が含まれる。

【００２８】

本発明で使用するために最も好適なＮ－ビスホスホネートは２－（イミダゾール－１－イル）－１－ヒドロキシエタン－１,１－ジホスホン酸（ゾレドロン酸）またはその薬理学的に許容される塩である。

【００２９】

前記のＮ－ビスホスホン酸誘導体は全て文献既知である。これにはその製法（たとえばEP-A-513760, pp. 13-48参照）も記載がある。例えば、３－アミノ－１－ヒドロキシプロパン－１,１－ジホスホン酸はたとえばU.S. Pat. No. 3,962,432などに記載のようにして製造され、ならびにそのジナトリウム塩はU.S. Pat. No. 4,639,338；No. 4,711,880に記載のようにして製造され、また１－ヒドロキシ－２－（イミダゾール－１－イル）エタン－１,１－ジホスホン酸はたとえばU.S. Pat. No. 4,939,130などに記載のようにして製造される。U.S. Pat. No. 4,777,163；No. 4,687,767も参照。

【００３０】

Ｎ－ビスホスホネートは異性体の形でまたは適当であれば異性体混合物の形で典型的にはたとえばエナンチオマーまたはジアステレオマー異性体のような光学異性体または幾何異性体、典型的にはシス－トランス異性体として使用してもよい。光学異性体は純粋な鏡像体の形でおよび／またはラセミ体の形で得られる。

【００３１】

Ｎ－ビスホスホネートはまたその水和物の形で使用でき、またはその結晶化に使用した溶媒を含む形態でも使用できる。

【００３２】

本発明の医薬組成物および処置法において使用するＣＯＸ－２阻害剤は典型的には、たとえばBrideau et al. in Inflamm. Res. 45: 68-74 (1996) に記載された検定法で測定した時、ＣＯＸ－２阻害作用に関してIC_{50}が約２μＭ未満であり、ＣＯＸ－１阻害作用に関してIC_{50}が約５μＭより大きいＣＯＸ－２阻害剤である。好ましくはＣＯＸ－２阻害剤がＣＯＸ－１阻害と比べてＣＯＸ－２阻害の選択性比が少なくとも１０、より好ましくは少なくとも４０を有する。

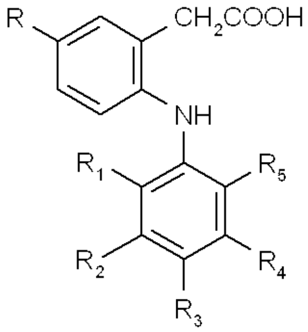
【００３３】

そこで例えば、本発明に使用するために適するＣＯＸ－２阻害剤は次の化合物：ロフェコキシブ（rofecoxib）、エトリコキシブ（etoricoxib）、セレコキシブ（celecoxib）、バルデコキシブ（valdecoxib）、パレコキシブ（parecoxib）、または５－アルキル－２－アリールアミノフェニル酢酸誘導体ＣＯＸ－２阻害剤、たとえば前記式Ｖで示される化合物またはその誘導体またはその医薬的に許容される塩またはその水和物を含みうる。

【００３４】

一態様では、本発明で使用するＣＯＸ－２阻害剤は式Ｖ：

【化５】



(V)

［式中、
Ｒはメチルまたはエチルであり；
Ｒ$_1$はクロロまたはフルオロであり；
Ｒ$_2$は水素またはフルオロであり；
Ｒ$_3$は水素、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、メトキシ、エトキシまたはヒドロキシであり；
Ｒ$_4$は水素またはフルオロであり；そして
Ｒ$_5$はクロロ、フルオロ、トリフルオロメチルまたはメチルである。］
で示される化合物またはそれらの医薬的に許容される塩およびそれらの医薬的に許容されるプロドラッグエステルである。

【００３５】
式Ｖで示される特定な化合物は、Ｒがメチルまたはエチルであり；Ｒ$_1$がクロロまたはフルオロであり；Ｒ$_2$が水素であり；Ｒ$_3$が水素、フルオロ、クロロ、メチルまたはヒドロキシであり；Ｒ$_4$が水素であり；そしてＲ$_5$がクロロ、フルオロまたはメチルである；ものまたはそれらの医薬的に許容される塩およびそれらの医薬的に許容されるエステルである。

【００３６】
特異的な態様は、Ｒがメチルまたはエチルであり；Ｒ$_1$がフルオロであり；Ｒ$_2$が水素であり；Ｒ$_3$が水素、フルオロまたはヒドロキシであり；Ｒ$_4$が水素であり；そしてＲ$_5$はクロロである、式Vの化合物、またはそれらの医薬的に許容される塩および医薬的に許容されるそれらのプロドラッグエステルに関する。

【００３７】
本発明の別の特異的態様は、Ｒがエチルまたはメチルであり；Ｒ$_1$がフルオロであり；Ｒ$_2$が水素またはフルオロであり；Ｒ$_3$が水素、フルオロ、エトキシまたはヒドロキシであり；Ｒ$_4$が水素またはフルオロであり；そしてＲ$_5$がクロロ、フルオロまたはメチルである式Vの化合物またはそれらの医薬的に許容される塩およびそれらの医薬的に許容されるプロドラッグエステルに関する。

【００３８】
さらに本化合物では、Ｒがメチルまたはエチルであり；Ｒ$_1$がフルオロであり；Ｒ$_2$～Ｒ$_4$が水素またはフルオロであり；そしてＲ$_5$がクロロまたはフルオロである化合物またはそれらの医薬的に許容される塩およびそれらの医薬的に許容されるプロドラッグエステルがある。

【００３９】
本発明のさらなる態様は、Ｒがメチルまたはエチルであり；Ｒ$_1$がフルオロであり；Ｒ$_2$がフルオロであり；Ｒ$_3$が水素、エトキシまたはヒドロキシであり；Ｒ$_4$がフルオロであり；そしてＲ$_5$がフルオロである式Vの化合物またはそれらの医薬的に許容される塩およびそれらの医薬的に許容されるプロドラッグエステルに関する。

【００４０】
本発明の別の態様は、Ｒがメチルであり；Ｒ$_1$がフルオロであり；Ｒ$_2$が水素であり；Ｒ$_3$が水素またはフルオロであり；Ｒ$_4$が水素であり；そしてＲ$_5$がクロロである式Ｖの化合物またはその医薬的に許容される塩およびそれらの医薬的に許容されるプロドラッグエ

ステルに関する。

【００４１】

本発明の特異的な態様は、式Ｖで示される化合物に関するが、ここに：

（ａ）Ｒがメチルであり；Ｒ$_1$がフルオロであり；Ｒ$_2$が水素であり；Ｒ$_3$が水素であり；Ｒ$_4$が水素であり；そしてＲ$_5$がクロロである化合物またはその医薬的に許容される塩およびそれらの医薬的に許容されるプロドラッグエステル；

（ｂ）Ｒがメチルであり；Ｒ$_1$がフルオロであり；Ｒ$_2$が水素であり；Ｒ$_3$がフルオロであり；Ｒ$_4$が水素であり；そしてＲ$_5$がクロロである化合物またはその医薬的に許容される塩およびそれらの医薬的に許容されるプロドラッグエステル；

（ｃ）Ｒがエチルであり；Ｒ$_1$がフルオロであり；Ｒ$_2$がフルオロであり；Ｒ$_3$が水素であり；Ｒ$_4$がフルオロであり；そしてＲ$_5$がフルオロである化合物またはその医薬的に許容される塩およびそれらの医薬的に許容されるプロドラッグエステル；および

（ｄ）Ｒがエチルであり；Ｒ$_1$がクロロであり；Ｒ$_2$が水素であり；Ｒ$_3$がクロロであり；Ｒ$_4$が水素であり；そしてＲ$_6$がメチルである化合物またはその医薬的に許容される塩およびそれらの医薬的に許容されるプロドラッグエステル。

【００４２】

ビスホスホネートおよびＣＯＸ－２阻害剤の薬理学的に許容される塩は、好ましくは塩基との塩、簡便には元素の周期律表のＩａ、Ｉｂ、ＩＩａおよびＩＩｂ族に由来する金属塩、たとえばアルカリ金属塩、たとえばカリウムおよび特にナトリウム塩、またはアルカリ土類金属塩、好ましくはカルシウムもしくはマグネシウム塩、およびまたアンモニアまたは有機アミンとのアンモニウム塩である。

【００４３】

Ｎ－ビスホスホネートの殊に好適な医薬的に許容される塩はビスホスホン酸の酸性水素１個、２個、３個または４個、殊に１個または２個が医薬的に許容されるカチオン、殊にナトリウム、カリウムまたはアンモニウム、第一にナトリウムで置換された塩である。

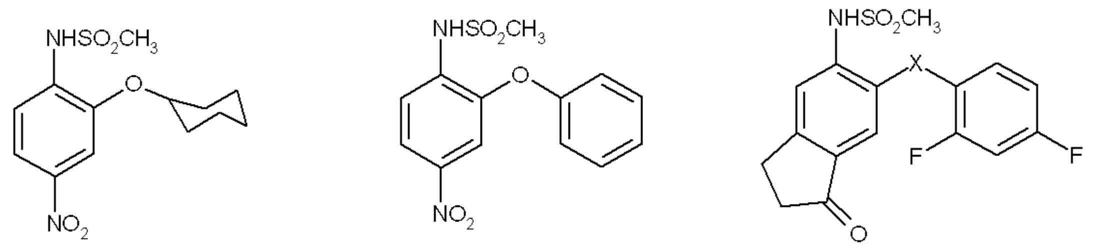
【００４４】

Ｎ－ビスホスホネートの医薬的に許容される塩の非常に好適な基は燐酸基の各々で酸性水素１個と医薬的に許容されるカチオン、特にナトリウムイオン１個とを有することによって特徴付けられる。

【００４５】

本発明で使用するＣＯＸ－２阻害剤化合物の別な群は、メタンスルホンアミド類の阻害剤であり、例としてNS-398、フロスリド（flosulide）、ニメスリド（nimesulide）および（ｉ）がある。

【化６】

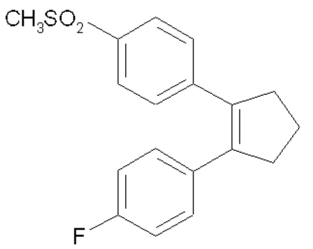


NS-398　　　ニメスリド　　　(i). X＝S
フロスリド、X＝O

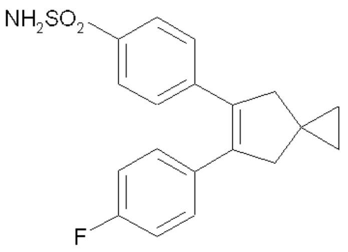
【００４６】

ＣＯＸ－２阻害剤の別な類には三環性阻害剤があり、これはさらに中心に炭素環を持つもの（例えば、SC-57666、化合物１および２がある）；中心に単環ヘテロ環を持つもの（例えば、DuP 697、SC-58125、SC-58635、SC 236および化合物３、４および５がある）；および中心に二環性ヘテロ環を持つもの（例には化合物６、７、８、９、１０がある）に副分類される。化合物３、４および５はU.S. Pat. No. 5,474,995に記載されている。

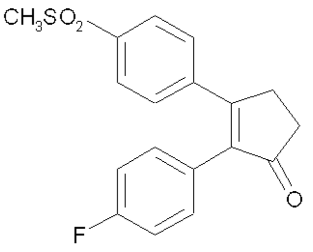
【化７】



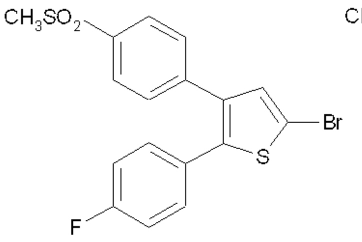
SC-57666



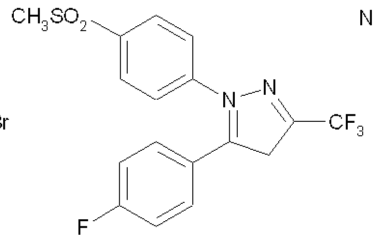
1



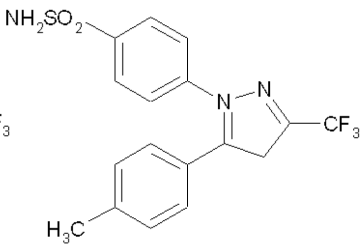
2



DuP697

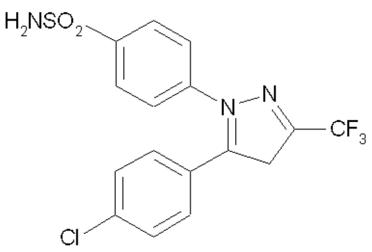


SC-58125

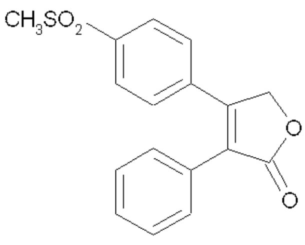


SC-58635, celeoxib

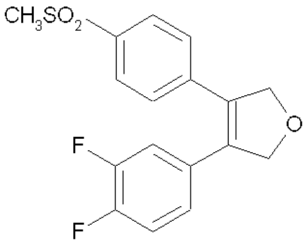
【化８】



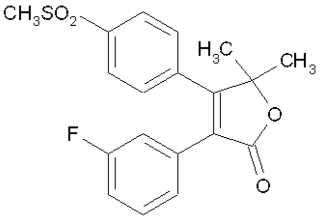
SC-236



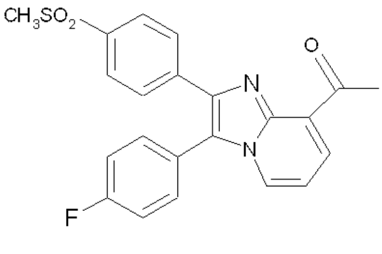
3



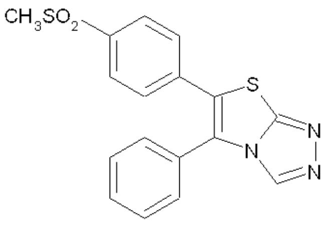
4



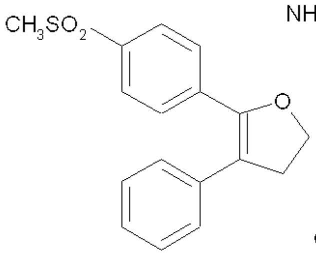
5



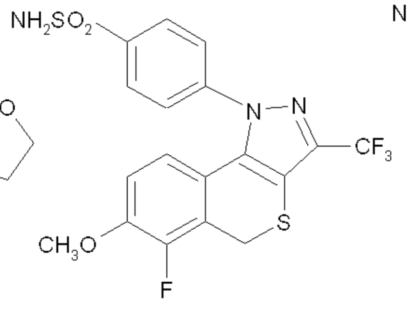
6



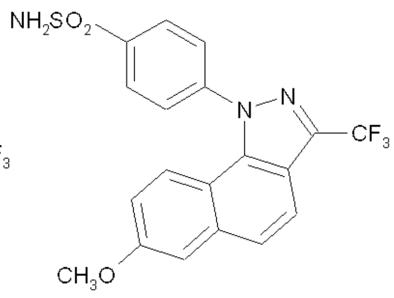
7



8



9

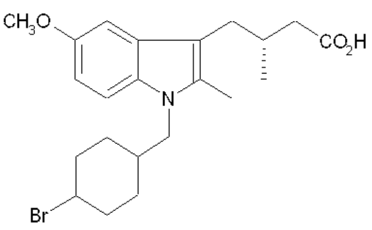


10

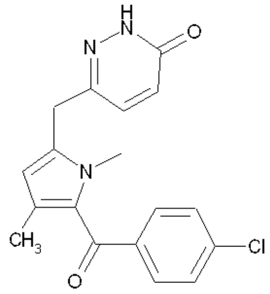
【００４７】

ＣＯＸ－２阻害剤のさらに別な群には構造的には修飾されたＮＳＡＩＤＳと言えるものがあり、その例には化合物１１ａおよび構造１１がある。

【化９】



11a



11b

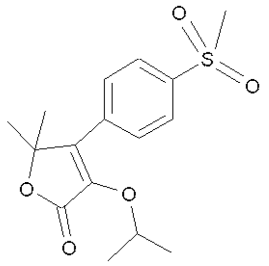
【００４８】

構造の分類、副分類、特定ＣＯＸ－２阻害剤化合物の例に加え、シクロオキシゲナーゼー２を選択的に阻害する化合物の例は全て参考のために本明細書に引用する次の特許文献に記載されている：U.S. Pat. Nos. 5,344,991, 5,380,738, 5,393,790, 5,409,944, 5,434,178, 5,436,265, 5,466,823, 5,474,995, 5,510,368, 5,536,752, 5,550,142, 5,552,422, 5,604,253, 5,604,260, 5,639,780；International Patent Specification Nos. 94/13635, 94/15932, 94/20480, 94/26731, 94/27980, 95/00501, 95/15316, 96/03387, 96/03388, 96/06840；International Publication Nos. WO 94/20480, WO 96/21667, WO 96/31509, WO 96/36623, WO 97/14691, WO 97/16435。

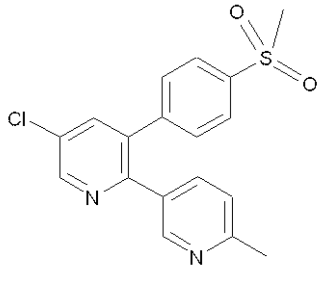
【００４９】

この発明の範囲に包含される別なＣＯＸ－２阻害剤化合物には次の化合物が含まれる：

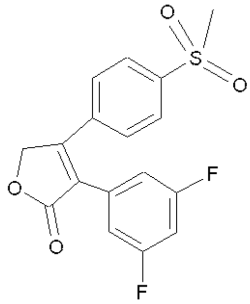
【化１０】



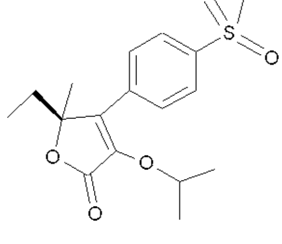
12



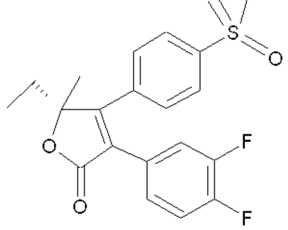
13



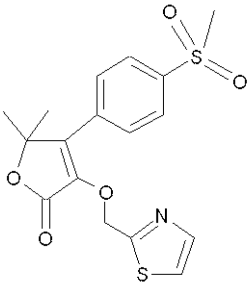
14



15

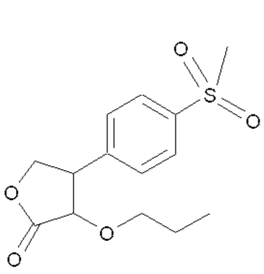


16

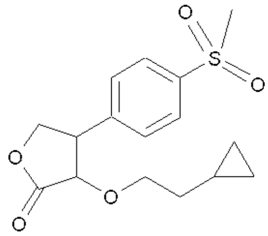


17

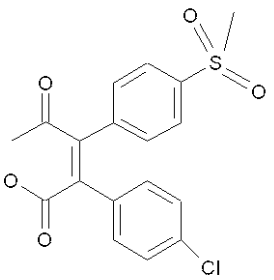
【化１１】



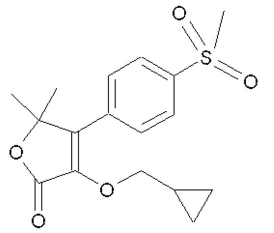
18



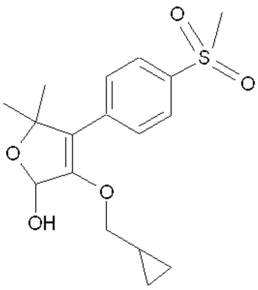
19



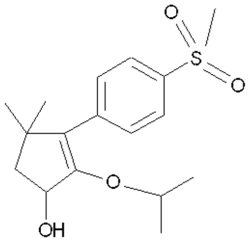
20



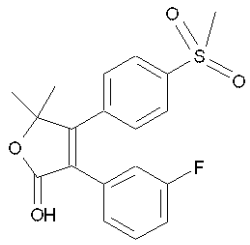
21



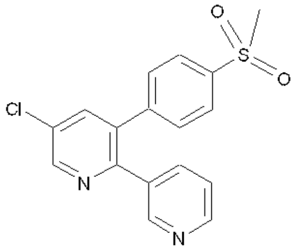
22



23



24



25

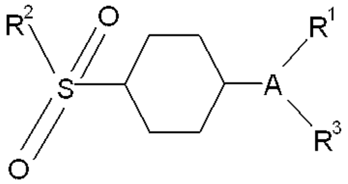
【００５０】
前記化合物のいくつかは以下の名称によっても確認できる：
３：３－フェニル－４－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－２－（５Ｈ）－フラノン；
４：３－（３,４－ジフルオロフェニル）－４－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－２－（５Ｈ）－フラノン；
５：５,５－ジメチル－４－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－３－（３－フルオロフェニル）－Ｈ－フラン－２－オン；
１２：５,５－ジメチル－４－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－３－（２－プロポキシ）－５Ｈ－フラン－２－オン；
１３：５－クロロ－３－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－２－（２－メチル－５－ピリジニル）ピリジン；
１４：２－（３,５－ジフルオロフェニル）－３－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－２－シクロペンテン－１－オン；
１５：５（Ｓ）－５－エチル－５－メチル－４－（４－メチルスルホニル）フェニル）－３－（２－プロポキシ）－５Ｈ－フラン－２－オン；
１６：５－エチル－５－メチル－４－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－３－（３,４－ジフルオロフェニル）－５Ｈ－フラン－２－オン；

１７：３－（（２－チアゾリル）メトキシ）－４－（４－メチルスルホニル）フェニル）－５,５－ジメチル－５Ｈ－フラン－２－オン；
１８：３－プロピルオキシ－４－（４－メチルスルホニル）フェニル）－５,５－ジメチル－５Ｈ－フラン－２－オン；
１９：３－（１－シクロプロピルエトキシ）－５,５－ジメチル－４－（４－メチルスルホニル）フェニル）－５Ｈ－フラン－２－オン；
２０：２－（４－クロロフェニル）－３－（４－メチルスルホニル）フェニル）－４－オキソ－２－ペンテン酸ナトリウム；
２１：３－（シクロプロピルメトキシ）－５,５－ジメチル－４－（４－メチルスルホニル）フェニル）－５Ｈ－フラン－２－オン；
２２：３－（シクロプロピルメトキシ）－５,５－ジメチル－４－（４－メチルスルホニル）フェニル）－２,５－ジヒドロフラン－２－オール；
２３：３－イソプロポキシ－５,５－ジメチル－４－（４－メチルスルホニル）フェニル）－２,５－ジヒドロフラン－２－オール；
２４：５,５－ジメチル－３－（３－フルオロフェニル）－２－ヒドロキシ－４－（４－メチルスルホニル）フェニル）－２,５－ジヒドロフラン；
２５：５－クロロ－３－（４－メチルスルホニル）フェニル）－２－（３－ピリジニル）ピリジン。

【００５１】
下記の文献は前記化合物を製造する方法を記載および／または提供する：化合物１２，１５，１７，１８，１９および２１、WO 97/14691；化合物２２、２３および２４、WO 97/16435；化合物２０、WO 96/36623；化合物１４、U.S. Pat. No. 5,536,752； 化合物１６， U.S. Pat. No. 5,474, 995。化合物１３および２５の実施例も参照。

【００５２】
また、参考としてWO 96/41645 に記載されている下記構造式ＶＩ、各定義、好適な定義および分子種を持つ化合物を本明細書に引用する。：

【化１２】



VI

式（ＶＩ）で示される、殊に好適な化合物には以下の化合物を含む：
５－（４－フルオロフェニル）－１－［４－（メチルスルホニル）フェニル］－３－（トリフルオロメチル）ピラゾール；
４－（４－フルオロフェニル）－５－［４－（メチルスルホニル）フェニル］－１－フェニル－３－（トリフルオロメチル）ピラゾール；
４－（５－（４－クロロフェニル）－３－（４－メトドキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ベンゼンスルホンアミド；
４－（３,５－ビス（４－メチルフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ベンゼンスルホンアミド；
４－（５－（４－クロロフェニル）－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ベンゼンスルホンアミド；
４－（３,５－ビス（４－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ベンゼンスルホンアミド；
４－（５－（４－クロロフェニル）－３－（４－メチルフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ベンゼンスルホンアミド；
４－（５－（４－クロロフェニル）－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ベンゼンスルホンアミド；

４－（５－（４－クロロフェニル）－３－（５－クロロ－２－チエニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ベンゼンスルホンアミド；
４－（４－クロロ－３,５－ジフェニル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ベンゼンスルホンアミド；
４－（５－（４－クロロフェニル）－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ベンゼンスルホンアミド；
４－（５－フェニル）－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ベンゼンスルホンアミド；
４－（５－（４－フルオロフェニル）－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ベンゼンスルホンアミド；
４－（５－（４－メトキシフェニル）－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ベンゼンスルホンアミド；
４－（５－（４－クロロフェニル）－３－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ベンゼンスルホンアミド；
４－（５－（４－メチルフェニル）－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ベンゼンスルホンアミド；
４－（４－クロロ－５－（４－クロロフェニル）－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ベンゼンスルホンアミド；
４－（３－（ジフルオロメチル）－５－（４－メチルフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ベンゼンスルホンアミド；
４－（３－（ジフルオロメチル）－５－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ベンゼンスルホンアミド；
４－（３－（ジフルオロメチル）－５－（４－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ベンゼンスルホンアミド；
４－（３－シアノ－５－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ベンゼンスルホンアミド；
【００５３】
４－（３－（ジフルオロメチル）－５－（３－フルオロ－４－メトドキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ベンゼンスルホンアミド；
４－（５－（３－フルオロ－４－メトキシフェニル）－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ベンゼンスルホンアミド；
４－（４－クロロ－５－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ベンゼンスルホンアミド；
４－（５－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ベンゼンスルホンアミド；
４－（５－（Ｎ,Ｎ－ジメチルアミノ）フェニル）－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ベンゼンスルホンアミド；
５－（４－フルオロフェニル）－６－（４－（メチルスルホニル）フェニル）スピロ［２.４］ヘプタン－５－エン；
４－（６－（４－フルオロフェニル）スピロ［２.４］ヘプタン－５－エン－５－イル）ベンゼンスルホンアミド；
６－（４－フルオロフェニル）－７－（４－（メチルスルホニル）フェニル）スピロ［３.４］オクタン－６－エン；
５－（３－クロロ－４－メトキシフェニル）－６－（４－（メチルスルホニル）フェニル）スピロ［２.４］ヘプタン－５－エン；
４－（６－（３－クロロ－４－メトキシフェニル）スピロ［２.４］ヘプタン－５－エン－５－イル）ベンゼンスルホンアミド；
５－（３,５－ジクロロ－４－メトドキシフェニル）－６－（４－（メチルスルホニル）フェニル）スピロ［２.４］ヘプタン－５－エン；
５－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－６－（４－（メチルスルホニル）フェニル

）スピロ［２．４］ヘプタン－５－エン；
４－（６－（３,４－ジクロロフェニル）スピロ［２．４］ヘプタン－５－エン－５－イル）ベンゼンスルホンアミド；
２－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－４－（４－フルオロフェニル）－５－（４－メチルスルホニルフェニル）チアゾール；
２－（２－クロロフェニル）－４－（４－フルオロフェニル）－５－（４－メチルスルホニルフェニル）チアゾール；
５－（４－フルオロフェニル）－４－（４－メチルスルホニルフェニル）－２－メチルチアゾール；
４－（４－フルオロフェニル）－５－（４－メチルスルホニルフェニル）－２－トリフルオロメチルチアゾール；
４－（４－フルオロフェニル）－５－（４－メチルスルホニルフェニル）－２－（２－チエニル）チアゾール；
４－（４－フルオロフェニル）－５－（４－メチルスルホニルフェニル）－２－ベンゼンスルホンアミド；
４－（４－フルオロフェニル）－５－（４－メチルスルホニルフェニル）－２－（１－プロピルアミノ）チアゾール；
２－（（３,５－ジクロロフェノキシ）メチル）－４－（４－フルオロフェニル）－５－（４－（メチルスルホニル）フェニル）チアゾール；
５－（４－フルオロフェニル）－４－（４－メチルスルホニルフェニル）－２－トリフルオロメチルチアゾール；

【００５４】
１－メチルスルホニル－４－（１,１－ジメチル－４－（４－フルオロフェニル）シクロペンタ－２,４－ジエン－３－イル）ベンゼン；
４－（４－（４－フルオロフェニル－１,１－ジメチルシクロペンタ－２,４－ジエン－３－イル）ベンゼンスルホンアミド；
５－（４－フルオロフェニル）－６－（４－（メチルスルホニル）フェニル）スピロ［２．４］ヘプタ－４,６－ジエン；
４－（６－（４－フルオロフェニル）スピロ［２．４］ヘプタ－４,６－ジエン－５－イル）ベンゼンスルホンアミド；
６－（４－フルオロフェニル）－２－メトキシ－５－（４－（メチルスルホニル）フェニル）ピリジン－３－カルボニトリル；
２－ブロモ－６－（４－フルオロフェニル）－５－（４－（メチルスルホニル）フェニル）ピリジン－３－カルボニトリル；
６－（４－フルオロフェニル）－５－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－２－フェニル－ピリジン－３－カルボニトリル；
４－（２－（４－メチルピリジン－２－イル）－４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゼンスルホンアミド；
４－（２－（５－メチルピリジン－３－イル）－４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゼンスルホンアミド；
４－（２－（２－メチルピリジン－３－イル）－４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゼンスルホンアミド；
３－（１－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）ベンゼンスルホンアミド；
２－（１－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）ピリジン；
２－メチル－４－（１－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）ピリジン；
２－メチル－６－（１－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）ピリジン；

４－（２－（６－メチルピリジン－３－イル）－４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゼンスルホンアミド；
２－（３,４－ジフルオロフェニル）－１－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール；
４－（２－（４－メチルフェニル）－４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゼンスルホンアミド；
２－（４－クロロフェニル）－１－（４－メチルスルホニル）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－イミダゾール；
２－（４－クロロフェニル）－１－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－４－フェニル－１Ｈ－イミダゾール；
２－（４－クロロフェニル）－４－（４－フルオロフェニル）－１－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール；
２－（３－フルオロ－４－メトキシフェニル）－１－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール；
１－（４－メチルスルホニル）フェニル）－２－フェニル－４－トリフルオロメチル－１Ｈ－イミダゾール；
２－（４－メチルフェニル）－１－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－４－トリフルオロメチル－１Ｈ－イミダゾール；
【００５５】
４－（２－（３－クロロ－４－メチルフェニル）－４－（トリフルオロメチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゼンスルホンアミド；
２－（３－フルオロ－５－メチルフェニル）－１－（４－メチルスルホニル）フェニル）－４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール；
４－（２－（３－フルオロ－５－メチルフェニル）－４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゼンスルホンアミド；
２－（３－メチルフェニル）－１－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール；
４－（２－（３－メチルフェニル）－４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゼンスルホンアミド；
１－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－２－（３－クロロフェニル）－４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール；
４－（２－（３－クロロフェニル）－４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゼンスルホンアミド；
４－（２－フェニル－４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゼンスルホンアミド；
４－（２－（４－メトドキシ－３－クロロフェニル）－４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゼンスルホンアミド；
１－アリル－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール；
４－（１－エチル－４－（４－フルオロフェニル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド；
Ｎ－フェニル－（４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセトアミド；
（４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）酢酸エチル；
４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－メチルスルホニル）フェニル）－１－（２－フェニルエチル）－１Ｈ－ピラゾール；
４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－１－（２－フェニルエチル）－５－（トリフルオロメチル）ピラゾール；
１－エチル－４－（４－フルオロフェニル）－３－（４－メチルスルホニル）フェニル）

－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール；
５－（４－フルオロフェニル）－４－（４－メチルスルホニル）フェニル）－２－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール；
４－（４－メチルスルホニル）フェニル）－５－（２－チオフェニル）－２－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール；
５－（４－フルオロフェニル）－２－メトドキシ－４－（メチルスルホニル）フェニル）－６－（トリフルオロメチル）ピリジン；
２－エトキシ－５－（４－フルオロフェニル）－４－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－６－（トリフルオロメチル）ピリジン；
５－（４－フルオロフェニル）－４－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－２－（２－プロピニルオキシ）－６－（トリフルオロメチル）ピリジン；
２－ブロモ－５－（４－フルオロフェニル）－４－（４－メチルスルホニル）フェニル）－６－（トリフルオロメチル）ピリジン；

【００５６】
４－（２－（３－クロロ－４－メトキシフェニル）－４，５－ジフルオロフェニル）ベンゼンスルホンアミド；
１－（４－フルオロフェニル）－２－（４－メチルスルホニル）フェニル）ベンゼン；
５－ジフルオロメチル－４－（４－メチルスルホニル）フェニル）－３－フェニルイソオキサゾール；
４－（３－エチル－５－フェニルイソオキサゾール－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；
４－（５－ジフルオロメチル－３－フェニルイソオキサゾール－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；
４－（５－ヒドロキシメチル－３－フェニルイソオキサゾール－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；
４－（５－メチル－３－フェニルイソオキサゾール－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；
１－（２－（４－フルオロフェニル）シクロペンテン－１－イル）－４－（メチルスルホニル）ベンゼン；
１－（２－（４－フルオロ－２－メチルフェニル）シクロペンテン－１－イル）－４－（メチルスルホニル）ベンゼン；
１－（２－（４－クロロフェニル）シクロペンテン－１－イル）－４－（メチルスルホニル）ベンゼン；
１－（２－（２，４－ジクロロフェニル）シクロペンテン－１－イル）－４－（メチルスルホニル）ベンゼン；
１－（２－（４－トリフルオロメチルフェニル）シクロペンテン－１－イル）－４－（メチルスルホニル）ベンゼン；
１－（２－（４－メチルチオフェニル）シクロペンテン－１－イル）－４－（メチルスルホニル）ベンゼン；
１－（２－（４－フルオロフェニル）－４，４－ジメチルシクロペンテン－１－イル）－４－（メチルスルホニル）ベンゼン；
４－（２－（４－フルオロフェニル）－４，４－ジメチルシクロペンテン－１－イル） ベンゼンスルホンアミド；
１－（２－（４－クロロフェニル）－４，４－ジメチルシクロペンテン－１－イル）－４－（メチルスルホニル）ベンゼン；
４－（２－（４－クロロロフェニル）－４，４－ジメチルシクロペンテン－１－イル）ベンゼンスルホンアミド；
４－（２－（４－フルオロフェニル）シクロペンテン－１－イル）ベンゼンスルホンアミド；
４－（２－（４－クロロフェニル）シクロペンテン－１－イル）ベンゼンスルホンアミド

；
１－（２－（４－メトキシフェニル）シクロペンテン－１－イル）－４－（メチルスルホニル）ベンゼン；
１－（２－（２,３－ジフルオロフェニル）シクロペンテン－１－イル）－４－（メチルスルホニル）ベンゼン；
【００５７】
４－（２－（３－フルオロ－４－メトドキシフェニル）シクロペンテン－１－イル）ベンゼンスルホンアミド；
１－（２－（３－クロロ－４－メトキシフェニル）シクロペンテン－１－イル）－４－（メチルスルホニル）ベンゼン；
４－（２－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）シクロペンテン－１－イルベンゼンスルホンアミド；
４－（２－（２－メチルピリジン－５－イル）シクロペンテン－１－イル）ベンゼンスルホンアミド；
２－（４－（４－フルオロフェニル）－５－（４－メチルスルホニル）フェニル）オキサゾール－２－イル）－２－ベンジル酢酸エチル；
２－（４－（４－フルオロフェニル）－５－（４－（メチルスルホニル）フェニル）オキサゾール－２－イル）酢酸；
２－（３級ブチル）－４－（４－フルオロフェニル）－５－（４－メチルスルホニル）フェニル）オキサゾール；
４－（４－フルオロフェニル）－５－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－２－フェニルオキサゾール；
４－（４－フルオロフェニル）－２－メチル－５－（４－メチルスルホニル）フェニル）オキサゾール；および
４－（５－（３－フルオロ－４－メトキシフェニル）－２－トリフルオロメチル－４－オキサゾリル）ベンゼンスルホンアミド；
またはそれらの医薬的に許容される塩。
【００５８】
Ｎ－ビスホスホネートは、好ましくは、所望により無機または有機の固体または液体の投与に適する医薬的に許容される担体とともにまたは混合されていてもよい、治療的有効量の活性成分を含有する医薬組成物の形で使用される。
【００５９】
Ｎ－ビスホスホネート医薬組成物は、例えば経腸投与（たとえば経口的、経直腸的、エアロゾル吸入的または経鼻的投与）用組成物、非経口（たとえば静脈内または皮下）投与用組成物または経皮投与（たとえば受動的または電離療法）用組成物などであることができる。
【００６０】
好ましくは、Ｎ－ビスホスホネート医薬組成物は経口または非経口（特に静脈内、動脈内または経皮）投与に適合させる。静脈内および経口投与、第一次および初期には静脈内投与が特に重要であると考えられる。好ましくはこのＮ－ビスホスホネート活性成分は非経口投与型であり、最も好ましくは静脈投与型である。
【００６１】
個々の投与形態および投薬は特に患者の年齢、体重、ライフスタイル、活動レベルおよび病状など適当な特性を考慮して担当医が選択してもよい。しかしながら、最も好ましくは、Ｎ－ビスホスホネートを静脈内投与する。
【００６２】
本発明に使用するＮ－ビスホスホネートの投薬は、たとえば活性成分の有効性および作用持続時間、投与形態、温血動物および／または性、年齢、体重およびその動物個々の病状のような様々な因子に依存しうる。
【００６３】

タキソールは［２ａＲ－［２ａα,４β,４αβ,６β,９α（αＲ＊,βＳ＊）－１１α,１２α,１２ａα,１２ｂα］］－β－（ベンゾイルアミノ）－α－ヒドロキシベンゼンプロパン酸　６,１２ｂ－ビス（アセチルオキシ）－１２－（ベンゾイルオキシ）－２α,３,４,４ａ,５,６,９,１０,１１,１２,１２ａ,１２ｂ－ドデカヒドロ－４,１１－ジヒドロキシ－４ａ,８,１３,１３－テトラメチル－５－オキソ－７,１１－メタノ－１Ｈ－シクロドデカ［３,４］ベンズ［１,２－ｂ］オキセタン－９－イルエステル化合物あるいは別名パクリタキセル（paclitaxel）であって、これは抗白血病剤および抗癌剤であり、最初にイチイ科のパシフィックユーツリー（イチイ）Taxus brevifoliaの樹皮からＬ－形で分離された。本発明での使用に適当なタキソールの誘導体にはタキソテル（taxotere:すなわち［２ａＲ－［２ａα,４β,４αβ,６β,９α（αＲ＊,βＳ＊）－１１α,１２α,１２ａα,１２ｂα］］－β－［［（１,１－ジメチルエトキシ）カルボニル］－アミノ］－α－ヒドロキシベンゼンプロパン酸１２ｂ－（アセチルオキシ）－１２－（ベンゾイルオキシ）－２α,３,４,４ａ,５,６,９,１０,１１,１２,１２ａ,１２ｂ－ドデカヒドロ－４,６,１１－トリヒドロキシ--４ａ,８,１３,１３－テトラメチル－５－オキソ－７,１１－メタノ－１Ｈ－シクロデカ［３,　４］ベンズ［１,２－ｂ］オキセタン－９－イルエステル化合物（別名ドセタキセル（docetaxel））、タキサン（taxane）類、タキシン（taxine）類（たとえばタキシンＩ、タキシンＩＩ、タキシンＡまたはタキシンＢ）またはその他の適当なタキソール誘導体を含む。タキソールおよびその適当な誘導体は本発明のビスホスホネートおよびＣＯＸ－２阻害剤と組合せて使用してもよい。タキソテルは本発明で使用するために好適なタキソール誘導体である。タキソールまたはタキソール誘導体の医薬組成物は例えば経腸投与（たとえば経口投与、経直腸、エアロゾル吸入または経鼻投与）用組成物、非経口投与（たとえば静脈内投与または皮下投与）用組成物、または経皮投与（たとえば受動的または電離療法）用組成物などであってもよい。

【００６４】

本発明の薬剤（ＣＯＸ－２阻害剤およびビスホスホネートまたはｂ）。このＣＯＸ－２阻害剤、ビスホスホネートおよびタキソールまたはその誘導体は、好ましくは、所望により無機または有機の、固体または液体の、医薬的に許容される、投与に適する担体とともにまたはその担体と混合されていてもよい、関連する治療的有効量の各活性成分（個別的にまたは組合せのどちらかで）を含有する医薬的製剤の形で使用される。このＣＯＸ－２阻害剤およびビスホスホネートの両活性成分は同じ医薬組成物の中に存在してもよいが、好ましくは個別的な医薬組成物として存在する。そこで両活性成分は同時（たとえば同時的）にまたは別の時点（たとえば逐次的に）でおよび相互に別々にまたは重複可能な、異なる期間にわたって投与してもよい。

【００６５】

ＣＯＸ－２医薬組成物は、例えば経腸投与用組成物（たとえば経口投与、経直腸投与、エアロゾル吸入投与または経鼻投与）、非経腸投与用組成物（たとえば静脈内投与または皮下投与）または経皮投与用組成物（たとえば受動的投与または電離療法など）であってもよい。

【００６６】

好ましくは、ＣＯＸ－２医薬組成物は経口または非経口（特に経口）投与に適合させる。静脈内および経口投与（第一次および初期には経口投与）が特に重要であると考えられる。好ましくは、ＣＯＸ－２阻害剤活性成分は経口投与型である。

【００６７】

特定の投与および投薬様式は、特に年令、体重、ライフスタイル、活動レベルなど、患者の特性を考慮して担当医師が選択してもよい。

【００６８】

本発明薬剤の用量は様々な因子（たとえば活性成分の有効性および作用期間、投与様式、温血動物種および／またはその温血動物の性、年齢、体重および個々の病状）に依存しうる。

【００６９】

さらに特定的には、本医薬組成物はシクロオキシゲナーゼ－２阻害に有効であるが、実質的にシクロオキシゲナーゼ－１阻害活性およびそれに伴う副作用がない用量のＣＯＸ－２阻害剤または式Ｉで示される化合物を含んでなる。

【００７０】

本発明の薬理学的に活性な化合物は、その有効量を経口投与または非経口投与のいずれかに適する賦形剤または担体とともにまたは組合せて含んでなる医薬組成物の製造に有用である。次に列挙するものと活性成分とを含んでなる錠剤およびゼラチンカプセルは好適である：ａ）希釈剤（たとえば乳糖、デキストロース、ショ糖、マンニトール、ソルビトール、セルロースおよび／またはグリシン）；ｂ）滑沢剤（たとえばシリカ、タルク、ステアリン酸、そのマグネシウムまたはカルシウム塩および／またはポリエチレングリコールなど）；また錠剤にｃ）結合剤（たとえばケイ酸マグネシウムアルミニウム、澱粉ペースト、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび／またはポリビニルピロリドンなど）；所望ならｄ）崩壊剤（たとえば澱粉、寒天、アルギン酸またはそのナトリウム塩または発泡性混合物など）；および／またはｅ）吸着剤、着色剤、矯味剤および甘味剤。注射可能な組成物は好ましくは水性の等張液剤または懸濁剤であり、また坐剤は脂肪性の乳濁剤または懸濁剤から有利に調製される。この組成物を滅菌し、および／またはアジュバント（たとえば保存剤、安定化剤、湿潤化剤または乳化剤、溶解促進剤、浸透圧調整用塩および／または緩衝液）と混合してもよい。これに加え、組成物には治療に有効な他の物質を加えてもよい。この組成物は各々常用の混合法、顆粒化法またはコーティング法に従って調製され、活性成分を約０．１～７５％、好ましくは約１～５０％含有する。

【００７１】

錠剤は当業者に知られている方法でフィルムコーティングまたは腸溶コーティングしてもよい。

【００７２】

経皮投与に適する製剤には有効量の本発明化合物と担体とを含む。有利な担体には宿主の皮膚を経る通過を補助する、吸収可能で薬理学的に許容される溶媒が含まれる。例えば経皮投与用品は、裏打部材（backing member）、化合物を含有するリザーバー（reservoir）、要すれば担体、要すれば速度制御バリアー（宿主の皮膚に制御された、計画された速度で、長期間にわたって、化合物を送達する）および皮膚に用品を保持する手段からなる、バンデージ（bandage）の形態である。

【００７３】

局所投与用（たとえば皮膚および眼など）に適する剤型には水溶液剤、懸濁剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤または例えばエアロゾルその他による送達のためのスプレー剤が含まれる。このような局所送達システムは経皮投与用（たとえば皮膚癌の処置用に、例えばクリーム剤、ローション剤、スプレー剤、その他の形で、予防的使用のために）には特に適当であろう。

【００７４】

投与するＣＯＸ－２阻害剤の用量は温血動物（哺乳類）の種、体重、年齢および個々の病状および投与形態に依存する。経口投与用単位用量は、約５０～７０ｋｇの哺乳類では活性成分約５～１０００ｍｇ、たとえば１００～８００ｍｇ、好ましくは２００～４００ｍｇの間である。

【００７５】

１回用量単位剤型のＣＯＸ－２阻害剤製剤は好ましくは活性成分約１％～約９０％を含み、および１回用量でない単位剤型製剤は好ましくは活性成分約０.１％～約２０％を含有する。１回用量単位剤型（たとえばカプセル、錠剤または糖衣錠）は活性成分をたとえば約１ｍｇ～約１０００ｍｇ含有する。

【００７６】

ＣＯＸ－２阻害剤の経口投与および非経口投与用医薬的製剤は例えば用量単位剤型（たとえば糖衣錠、錠剤またはカプセル剤およびアンプル剤）のものである。これらは例えば常

用の混合法、顆粒化法、糖剤化法、溶解法または凍結乾燥法など、それ自体知られている様式で製造される。例えば経口投与用医薬的製剤は活性成分と固体担体を混合し、適当ならば得られる混合物を顆粒化し、所望または必要であれば錠剤または糖衣錠のコアに適当な添加剤を加えた後に混合物または顆粒を処理して、製造することができる。

【００７７】

その他の経口投与用医薬製剤はゼラチン製の乾燥充填カプセル剤、およびゼラチンおよび可塑剤（たとえばグリセリンまたはソルビトール）製の密封軟カプセル剤である。乾燥充填カプセル剤は活性成分を例えば、たとえば乳糖のような増量剤、たとえば澱粉のような結合剤および／またはたとえばタルクまたはステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤および適当であれば安定化剤などとともに顆粒の形で含有しうる。軟カプセル剤では活性成分を好ましくは適当な液体（たとえば油脂、パラフィン油または液体ポリエチレングリコール）に溶解または懸濁させるが、安定化剤を含ませてもよい。

【００７８】

非経口製剤は特に様々な投与様式（たとえば静脈内、筋肉内、腹腔内、鼻内、皮内または皮下）で有効な注射可能な液体である。このような液体は、好ましくは例えば活性成分を単独でまたは医薬的に許容される担体とともに含有する凍結乾燥製剤から使用前に調製できる等張性の水溶液または懸濁液である。医薬調製物は滅菌してもよくおよび／または添加物（例えば保存剤、安定化剤、湿潤化剤および／または乳化剤、溶解剤、浸透圧制御用塩類および／または緩衝剤など）を含ませてもよい。

【００７９】

経皮投与用に適当な製剤には有効量の活性成分を担体とともに含む。有益な担体には宿主の皮膚を経る通過を援助する吸収可能で薬理学的に許容される溶媒が含まれる。特質的には、経皮投与用品は裏打部材、化合物を含有するリザーバー、要すれば担体、要すれば速度制御バリアー（宿主の皮膚に制御された計画された速度で、長期間にわたって、化合物を送達する）および皮膚に該デバイスを固定する手段からなるバンデージの形態である。

【００８０】

以下の実施例は本発明の例示を意図して提供するものであって、本発明を限定するものと解釈すべきではない。

【実施例】

【００８１】

Ａ．製剤例

実施例１

湿式顆粒化錠剤組成物

【表１】

１錠当りの量	成分
25 mg	ＣＯＸ－２ 阻害剤
79.7 mg	微結晶セルロース
79.7 mg	乳糖一水和物
6 mg	ヒドロキシプロピルセルロース
8 mg	クロスカルメロースナトリウム
0.6 mg	酸化鉄
1 mg	ステアリン酸マグネシウム

【００８２】

５ｍｇと１２５ｍｇとの間の用量強度を持つ錠剤は全重量および最初の３成分の比率を変えれば調整できる。一般に微結晶セルロース：乳糖一水和物の比率１：１を維持するのが好ましい。

【００８３】
実施例２
湿式顆粒化錠剤組成物
【表２】

１錠当りの量	成分
12.5 mg	ＣＯＸ－２阻害剤
86 mg	微結晶セルロース
86 mg	乳糖一水和物
6 mg	ヒドロキシプロピルセルロース
8 mg	クロスカルメロースナトリウム
0.6 mg	酸化鉄
1 mg	ステアリン酸マグネシウム

【００８４】
実施例３
湿式顆粒化錠剤組成物
【表３】

１錠当りの量	成分
10 mg	ＣＯＸ－２阻害剤
87.2 mg	微結晶セルロース
87.2 mg	乳糖一水和物
6 mg	ヒドロキシプロピルセルロース
8 mg	クロスカルメロースナトリウム
0.6 mg	酸化鉄
1 mg	ステアリン酸マグネシウム

【００８５】
実施例４
湿式顆粒化錠剤組成物
【表４】

１錠当りの量	成分
5 mg	ＣＯＸ－２阻害剤
89.7 mg	微結晶セルロース
89.7 mg	乳糖一水和物
6 mg	ヒドロキシプロピルセルロース
8 mg	クロスカルメロースナトリウム
0.6 mg	酸化鉄
1 mg	ステアリン酸マグネシウム

【００８６】
実施例５

直接打錠錠剤組成物

【表５】

１錠当りの量	成分
25 mg	ＣＯＸ－２阻害剤
106.9 mg	微結晶セルロース
106.9 mg	無水乳糖
7.5 mg	クロスカルメロースナトリウム
3.7 mg	ステアリン酸マグネシウム

【００８７】

５ｍｇと１２５ｍｇとの間の用量強度を持つ錠剤は全錠剤重量および最初の３成分の比率を変えれば調整できる。一般に微結晶セルロース：乳糖一水和物の比率１：１を維持するのが好ましい。

【００８８】

実施例６

直接打錠錠剤組成物

【表６】

１錠当りの量	成分
12.5 mg	ＣＯＸ－２阻害剤
113.2 mg	微結晶セルロース
113.2 mg	無水乳糖
7.5 mg	クロスカルメロースナトリウム
3.7 mg	ステアリン酸マグネシウム

【００８９】

実施例７

直接打錠錠剤組成物

【表７】

１錠当りの量	成分
10 mg	ＣＯＸ－２阻害剤
42.5 mg	微結晶セルロース
42.5 mg	無水乳糖
4 mg	クロスカルメロースナトリウム
1 mg	ステアリン酸マグネシウム

【００９０】

実施例８

直接打錠錠剤組成物

【表８】

１錠当りの量	成分
5 mg	ＣＯＸ－２阻害剤
45 mg	微結晶セルロース
45 mg	無水乳糖
4 mg	クロスカルメロースナトリウム
1 mg	ステアリン酸マグネシウム

【００９１】
実施例９
硬ゼラチンカプセル組成物
【表９】

１カプセル当り量	成分
25 mg	ＣＯＸ－２阻害剤
37 mg	微結晶セルロース
37 mg	無水乳糖
1 mg	ステアリン酸マグネシウム
カプセル１個	硬ゼラチンカプセル

【００９２】
５ｍｇと５０ｍｇとの間の用量強度を持つカプセル剤は全充填量および最初の３成分の比率を変えれば調整できる。一般に微結晶セルロース：乳糖一水和物の比率１：１を維持するのが好ましい。
【００９３】
実施例１０
経口溶液
【表１０】

5 mL 当り量	成分
50 mg	ＣＯＸ－２阻害剤
ポリエチレンオキシド４００を加えて5 mLとする	

【００９４】
実施例１１
経口懸濁液
【表１１】

5 mL 当り量	成分
101 mg	ＣＯＸ－２阻害剤
150 mg	ポリビニルピロリドン

経口懸濁液
【表１２】

５ mL 当り量	成分
2.5 mg	ポリオキシエチレンソルヒタンモノラウレート
10 mg	安息香酸
ソルヒトール溶液（７０％）を加えて5 mLとする	

１ｍｇと５０ｍｇ／５ｍＬとの間の用量強度を持つ懸濁液は最初の二成分の比率を変えれば調製できる。

【００９５】

実施例１２　静脈内点滴用液

【表１３】

200 mL当り量	成分
1 mg	ＣＯＸ－２阻害剤
0.2 mg	ポリエチレンオキシド４００
1.8 mg	塩化ナトリウム
200 mLまで	精製水を加える。

【００９６】

実施例１３　配合錠製剤

タキソール各々２５．０、５０．０および１００．０ｍｇとＣＯＸ－２阻害剤２５ｍｇとを含有する錠剤は以下に例示するようにして製造する：

タキソール２５～２００ｍｇおよびＣＯＸ－２ 阻害剤２５ｍｇを含有する錠剤：

【表１４】

	量 ｍｇ		
タキソール	25.0	80.0	200.0
ＣＯＸ－２阻害剤	25.0	25.0	25.0
微結晶セルロース	37.25	100.0	157.0
修正食用コーンスターチ	37.25	4.25	8.5
ステアリン酸マグネシウム	0.50	0.75	1.5

活性化合物、セルロースおよび一部のコーンスターチを混合し、顆粒化して１０％コーンスターチペーストとする。得られる顆粒を篩過し、乾燥し、残りのコーンスターチおよびステアリン酸マグネシウムと混合する。得られる顆粒を次に打錠して１錠当りタキソール各２５．０、５０．０および１００．０ｍｇおよび１錠当りＣＯＸ－２阻害剤２５ｍｇを含有する錠剤とする。

【００９７】

実施例１４

表１

【表１５】

成分	200 mg 錠バッチ当り量kg
コア	
顆粒化	
５－メチル－２－（２`－クロロ－６`－フルオロアニリノ）フェニル酢酸薬剤物質	50**
微結晶セルロースＮＦ（pH101）	12.85
乳糖１水和物ＮＦ	11.65
クロスカルメロースナトリウムＮＦ	1
ポビドンＵＳＰ	4
二酸化チタンＵＳＰ	2
精製水***ＵＳＰ	20.375
顆粒外の相	
微結晶セルロースＮＦ（PH102）	13
クロスカルメロース ナトリウムＮＦ	3
二酸化チタンＵＳＰ	2
ステアリン酸マグネシウムＮＦ	0.5
コーティング	
オパドライ白（Opadry white）	2.801 ****
オパドライ黄（Opadry yellow）	2.0 ****
オパドライ赤（Opadry red）	0.4 ****
オパドライ黒（Opadry black）	0.0504 ****
精製水***ＵＳＰ	29.758 ****

** 薬剤物質の重量は検定値（ファクター）に基づいて乾燥物質（１００％）重量に換算したものである。重量の差は使用する微結晶セルロースの量で調整する。
***操作中に除去される。
****コーティング中の損失に備えて５０％過剰とする。

【００９８】
前記表１は５－メチル－２－（２'－クロロ－６'－フルオロアニリノ）フェニル酢酸の即時放出型フィルムコーテイング錠約２５００００個バッチの処方を示す。錠剤製造のために，二酸化チタンを水に分散し、続いてポビドンを加え、２０分間混合してポビドン／二酸化チタン懸濁液とする。薬剤物質、乳糖、微結晶セルロースおよびクロスカルメロースを高せん断ミキサー（たとえばCollette Gral）で５分間混合して薬剤混合物とする。薬剤混合物を高せん断ミキサー中、ポビドン／二酸化チタン懸濁液とともに顆粒化する。懸濁液は薬剤混合物中に３ｋｇ／分の速度でポンプを用いて圧入する。全懸濁液を加えた後、得られる混合物をさらに９０秒間混合する。湿った顆粒は温度５０℃の入口空気を用いて流動床乾燥機で乾燥する。残留水の目標は３.５％（許容範囲２.５～４.５％）である。乾燥した顆粒はミル（振動器）と３０メッシュの篩を用いて篩過する。前記工程を反復して第二の顆粒を製造する。

【００９９】
顆粒外の二酸化チタンは６０メッシュ手動篩を通しておく。乾燥顆粒を顆粒外微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウムおよび二酸化チタンと混合する。二シェルミキサー中で３００回転して混合物とする。ステアリン酸マグネシウムは６０メッシュ手動篩を通し、前記の混合物とツインシェルミキサー中で５０回転混合して打錠混合物とする。錠剤製造用混合物を錠剤プレスと長円形パンチで圧縮して錠剤とする。

【０１００】
コーティング粉末（Opadry）を精製水と混合して１５重量％コーティング懸濁液とする。

入口空気温度６０℃～７５℃のコーティングパン中、コーティング懸濁液で錠剤をフィルムコーティングする。
【０１０１】
表２は５－メチル－２－（２'－クロロ－６'－フルオロアニリノ）フェニル酢酸のフィルムコーティング２００ｍｇ錠剤の内容を示す。
表２
【表１６】

成分	理論量[mg]	機能
コア		
５－メチル－２－（２`－クロロ－６`－フルオロアニリノ）フェニル酢酸薬剤物質	200	活性物質
微結晶セルロース（ＰＨ１０１）	51.4	増量剤
乳糖	46.6	増量剤
ポビドン	16	結合剤
二酸化チタン	8	着色料
クロスカルメロース ナトリウム	4	崩壊剤
精製水*	適量	顆粒化液
顆粒外相		
微結晶セルロース（ＰＨ１２）	52	充填剤
クロスカルメロースナトリウム	12	崩壊剤
二酸化チタン	8	着色料
ステアリン酸マグネシウム	2	滑沢剤
コア重量計	400	
コーティング		
オパドライ白 (00F18296)	7.4676	着色料
オパドライ黄 (00F12951)	5.3312	着色料
オパドライ赤 (00F15613)	1.0668	着色料
オパドライ黒 (00F17713)	0.1344	着色料
精製水*	適量	被覆溶媒
全重量	414	

* 製造工程の間に除去される。
加えて、錠剤は５－メチル－２－（２'－クロロ－６'－フルオロアニリノ）ベンジルアルコールおよび／または５－メチル－２－（２'－クロロ－６'－フルオロアニリノ）安息香酸を約０．０１～２重量％、特に約０．１～１重量単位の間の量で含んでもよい。
【０１０２】
実施例１５　例えば活性成分としてパミドロネート二ナトリウム塩五水和物を含んでなる、活性成分のコーティングしたペレットを含んでなるカプセル：
【表１７】

コアペレット：	
活性成分（粉砕）	197.3 mg
微結晶セルロース(Avicel(登録商標) PH105)	52.7 mg
小　計	250.0 mg
＋内部コーティング：	
セルロースHP-M603	10.0 mg
ポリエチレングリコール	2.0 mg
タルク	8.0 mg
合　計	270.0 mg
＋胃液抵抗性外部コーティング：	
Eudragit(登録商標) L30D（固体）	90.0 mg
クエン酸トリエチル	21.0 mg
Antifoam(登録商標)　AF	2.0 mg
水	
タルク	7.0 mg
累　計	390.0 mg

Avicel（登録商標）PH105とパミドロネートジナトリウムとの混合物を水で湿らせ、捏ね、成型し、球形にする。乾燥ペレットをセルロース HP-M603、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）8000およびタルクからなる内部コーティングならびに Eudragit(登録商標)L30D、クエン酸トリエチル およびAntifoam(登録商標)AFからなる水性胃液抵抗性コーティングとともに流動床乾燥機で逐次コーティングする。コーティングしたペレットをタルクとともに粉砕し、（カプセルサイズ０）市販のカプセル充填機（例えば Hofliger and Karg）でカプセルに充填する。

【０１０３】

実施例１６　例えば１－ヒドロキシ－２－（イミダゾール－１－イル）－エタン－１,１－ジホスホン酸を活性成分として含んでなるMonolith 接着経皮システム：

組成物：

【表１８】

ポリイソブチレン（ＰＩＢ）３００(Oppanol B1, BASF)	5.0 g
ＰＩＢ３５０００（Oppanol B10, BASF)	3.0 g
ＰＩＢ１２０００００（Oppanol B100, BASF)	9.0 g
水素化炭化水素樹脂（Escorez 5320, Exxon)	43.0 g
１－ドデシルアザシクロヘプタン－２－オン（Azone, Nelson Res., Irvine/CA)	20.0 g
活性成分	20.0 g
合　計	100.0 g

製造：前記成分をローラーギアベッド上に回転させて特定沸点１００～１２５の石油画分１５０ｇに混合溶解する。延展器３００ｍｍドクターブレードを用いて溶液をポリエステルフィルム（Hostaphan, Kalle）につけて、約７５ｇ／m^2 のコーティングとする。乾燥後（６０℃で１５分間）、シリコン処理ポリエステル膜（厚さ７５ｍｍ、Laufenberg）を剥離フィルムとして適用する。完成したシステムは打抜器を用いて所望の形とサイズに打ち抜いて５～３０cm^2 とする。完成したシステムをそれぞれアルミニウム紙製の分包包装に封入する。

【０１０４】

実施例１７　凍結乾燥１－ヒドロキシ－２－（イミダゾール－１－イル）エタン－１,１－ジホスホン酸（混合ナトリウム塩）１.０ｍｇ入りバイアル製剤

水１ｍＬで希釈（濃度１ｍｇ／ｍＬ）して、静脈内点滴用溶液とする。
組成物：
【表１９】

活性成分（遊離ジホスホン酸）	1.0 mg
マンニトール	46.0 mg
クエン酸トリナトリウム×２H_2O	ca. 3.0 mg
水	1　mL
注射用水	1　mL

水１ｍＬ中、活性成分をクエン酸三ナトリウム×２H_2Oで滴定し、ｐＨ６.０とする。次にマンニトールを加え、溶液を凍結乾燥し、凍結乾燥物をバイアルに充填する。
【０１０５】
実施例１８　活性成分、例えばパミドロネートジナトリウム五水和物水溶液（濃度３ｍｇ／ｍＬ）入りアンプル製剤
希釈後静脈内点滴用溶液とする。
組成物：
【表２０】

活性成分　（無水活性成分5.0 mg）	19.73 mg
マンニトール	250　mg
注射用水	5　mL

【０１０６】
実施例１９　ゾレドロン酸とＣＯＸ－２阻害剤の配合によるヒト乳癌細胞系統の増殖阻害
目的：シクロオキシゲナーゼ（ＣＯＸ）はプロスタノイド（プロスタサイクリン、プロスタグランジンおよびトロンボキサンの総称）の形成を媒介する重要な酵素、プロスタグランジンＨシンターゼである。ＣＯＸ－２は通常ヒト癌中で高率に上方に制御され、腫瘍の侵襲的および転移的行動に関連している。ＣＯＸ－２阻害剤は試験管内ではアポトーシス誘導によって結腸癌の増殖を抑制する。乳癌誘導骨疾患の処置に用いられている新世代ビスホスホネートであるゾレドロン酸はヒト乳癌細胞では細胞数をかなり減少させ、アポトーシスを誘導する。この研究の目的は乳癌細胞増殖に対するＣＯＸ－２阻害剤とゾレドロン酸との組合せ効果を評価することにあった。
【０１０７】
方法：ＣＯＸ－２阻害剤（ＳＣ２３６）とゾレドロン酸との配合効果を各薬剤単独と比較してＨＥＲ－２／ｎｅｕをトランスフェクトしたヒト乳癌細胞系統（ＭＣＦ／１８）と対照ベクターをトランスフェクトした細胞系統（ＭＣＦ／ｎｅｏ）とで試験した。細胞数は３日間インキュベーション後、ＭＴＴテトラゾリウム色素検定法で測定した。
【０１０８】
結果：ＣＯＸ－２阻害剤（Ｃ２３６：１～１０μＭ）で処置するとＨＥＲ－２／ｎｅｕをトランスフェクトしたＭＣＦ／１８および対照ＭＣＦ／ｎｅｏ細胞系統では用量依存性の増殖阻害（おのおの１５～４１％阻害および１８～５３％阻害）が観測された。ゾレドロン酸（１～１０μＭ）による処理も用量依存性増殖阻害を示した。しかしながら、ＨＥＲ－２／ｎｅｕを過剰発現するＭＣＦ／１８細胞はＭＣＦ／ｎｅｏ細胞（８～６７％阻害）よりもゾレドロン酸に対する感受性が少ない（９～５３％阻害）。ゾレドロン酸（５μＭ）とＳＣ２３６（５μＭ）との組合せはＭＣＦ／ｎｅｏ細胞には強化された阻害効果（相加効果以下）を、ＭＣＦ／１８細胞には相加的効果を有すると思われる。
【０１０９】
結論：ＣＯＸ－２阻害剤（ＳＣ２３６）単独またはゾレドロン酸単独による処理はＨＥＲ－２／ｎｅｕトランスフェクトヒト乳癌細胞系統（ＭＣＦ／１８）と対照ベクターをトランスフェクトした細胞系統（ＭＣＦ／ｎｅｏ）との両方で用量依存性の増殖阻害を示した。しかしながら、ＭＣＦ／１８細胞系統はゾレドロン酸に対しては感受性が弱かった。ゾ

レドロン酸とＣＯＸ－２阻害剤（ＳＣ２３６）との配合はいずれの薬剤単独と比べても対照ＭＣＦ／ｎｅｏ乳癌細胞には強化された阻害効果を、ＨＥＲ－２／ｎｅｕをトランスフェクトしたＭＣＦ／１８細胞には相加的効果を、示した。

【０１１０】

実施例２０　ＣＯＸ－２阻害剤、ゾレドロン酸およびドセタキセルの配合によるヒト乳癌細胞系統の増殖阻害

ドセタキセルはタキサン族に属する抗新生物剤である。ドセタキセルはｂｃｌ－２燐酸化、続いてアポトーシスを誘導し、乳癌患者の処置に有効である。この研究の目的は乳癌細胞増殖に対するＣＯＸ－２阻害剤とゾレドロン酸および／またはタキソテル配合の効果を評価することにある。

【０１１１】

方法：ＣＯＸ－２阻害剤（ＳＣ２３６）、ゾレドロン酸および／またはタキソテルの配合効果はＨＥＲ－２／ｎｅｕをトランスフェクトしたヒト乳癌細胞系統（ＭＣＦ／１８）と対照ベクターをトランスフェクトした系統（ＭＣＦ／ｎｅｏ）で試験した。インキュベーションの３日後にＭＴＴテトラゾリウム色素検定を用いて細胞数を測定した。

【０１１２】

結果：ＨＥＲ－２／ｎｅｕをトランスフェクトしたＭＣＦ／１８および対照をトランスフェクトしたＭＣＦ／ｎｅｏ細胞系統の処理は各薬剤による処置は用量依存性増殖阻害を起した。しかしながら、ＨＥＲ－２／ｎｅｕをトランスフェクトしたＭＣＦ／１８細胞はゾレドロン酸に対して対照ＭＣＦ／ｎｅｏ細胞よりも感度が低く、おのおの９％～５３％阻害と１８％～６７％であった。ＳＣ２３６（５μＭ）とタキソテル　（２ｎＭ）との配合による処理は、ＭＣＦ／１８系統のもＭＣＦ／ｎｅｏ系統にも強化された増殖阻害を示した。ゾレドロン酸（５μＭ）とタキソテル（２ｎＭ）とによる処置も、両細胞系統に強化された増殖阻害を示した。ＳＣ２３６（５μＭ）とゾレドロン酸（５μＭ）との配合はＭＣＦ／ｎｅｏ細胞に強化された増殖阻害効果を示し、ＭＣＦ／１８細胞に相加的効果を示した。この三薬剤の三重配合の増殖阻害は二重配合のどれよりも増加が見られたがその増加は小さかった。

【０１１３】

結論：ＣＯＸ－２阻害剤、ゾレドロン酸および／またはタキソテルの可能な全ての二重配合は各薬剤単独と比べてＨＥＲ－２／ｎｅｕをトランスフェクトした乳癌細胞系統ＭＣＦ／１８および対照ベクターをトランスフェクトした乳癌細胞系統ＭＣＦ／ｎｅｏに強化された増殖阻害を示した。ＣＯＸ－２阻害剤（ＳＣ２３６）とゾレドロン酸との配合はＨＥＲ－２／ｎｅｕをトランスフェクトした細胞系統では相加的であった。三重配合の増殖阻害は二重配合のどれよりも増加が見られたがその増加は小さかった。

【０１１４】

実施例２１　ＣＯＸ－２阻害剤とゾレドロン酸との配合によるヒト前立腺癌細胞系統の増殖阻害

目的：この研究の目的は前立腺癌細胞増殖に対するＣＯＸ－２阻害剤とゾレドロン酸との配合効果の評価にある。

方法：ＣＯＸ－２阻害剤（ＳＣ２３６）とゾレドロン酸との配合の効果を両剤単独と比較してＤＵ－１４５前立腺癌細胞系統で試験した。３日間処理後、ＭＴＴテトラゾリウム色素検定を用いて細胞数を測定した。

【０１１５】

結果：ＣＯＸ－２阻害剤（ＳＣ２３６：１～２５μＭ）による処理は用量依存性の増殖阻害（０～７７％）を示した。ゾレドロン酸（１～１０μＭ）による処理も用量依存性の増殖阻害（８～７０％）を示した。３μＭ－ゾレドロン酸（２３％阻害）と５μＭ－ＳＣ２３６（４０％阻害）との配合はＤＵ－１４５前立腺細胞系統に相加的阻害効果（６０％阻害）を示した。

【０１１６】

結論：ビスホスホネート、ゾレドロン酸およびＣＯＸ－２阻害剤（ＳＣ２３６）は薬剤単

独よりも用量依存性増殖阻害を示した。ＤＵ－１４５前立腺癌細胞系統に対するこの二薬剤を用いる処理は、いずれかの薬剤単独の効果と比べて相加的阻害効果を示した。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
1 May 2003 (01.05.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/035081 A1

(51) International Patent Classification[7]: A61K 31/663, 31/635, 31/444, 31/42, 31/365, 31/337, 31/196, 45/06, A61P 29/00, 35/00 // (A61K 31/663, 31:635) (A61K 31/663, 31:635, 31:337) (A61K 31/663, 31:337) (A61K 31/635, 31:337)

(21) International Application Number: PCT/EP02/11696

(22) International Filing Date: 18 October 2002 (18.10.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/345,921 19 October 2001 (19.10.2001) US

(71) Applicant (*for all designated States except AT, US*): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(71) Applicant (*for AT only*): **NOVARTIS PHARMA GMBH** [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1235 Vienna (AT).

(71) Applicants and
(72) Inventors: **LIPTON, Allan** [US/US]; Penn State College of Medicine, 500 University Drive, Hershey, PA 17033 (US). **WITTERS, Lois, Mary** [US/US]; 25 Fisher Road, York Haven, PA 17370 (US).

(72) Inventor; and
(75) Inventor/Applicant (*for US only*): **GREEN, Jonathan** [GB/CH]; Waldstrasse 12, CH-4144 Arlesheim (CH).

(74) Agent: **GROS, Florent**; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Department, CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (*regional*): Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR).

Published:
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/035081 A1

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR USE FOR THE TREATMENT OF MALIGNANCIES COMPRISING IN COMBINATION A BISPHOSPHONATES, A COX-2 INHIBITOR AND A TAXOL

(57) Abstract: A pharmaceutical composition for treatment of malignancies, in particular a malignant disease which is associated with the development of bone metastases or excessive bone resorption, comprises in combination a bisphosphonates, COX-2 inhibitor and/or a taxol or derivative thereof for simultaneous, sequential or separate use. Also provided is a method of treating a patient suffering from a malignant disease comprising administering to the patient an effective amount of a bisphosphonates, an effective amount of a COX-2 inhibitor and/or and effective amount of a taxol or derivative thereof.

PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR USE FOR THE TREATMENT OF MALIGNANCIES COMPRISING IN COMBINATION A BISPHOSPHONATES, A COX-2 INHIBITOR AND A TAXOL

This invention relates to bisphosphonates, in particular to new pharmaceuticals uses of, and compositions containing, bisphosphonates.

Bisphosphonates are widely used to inhibit osteoclast activity in a variety of both benign and malignant diseases, which involve excessive or inappropriate bone resorption. These pyrophosphate analogs not only reduce the occurrence of skeletal related events but they also provide patients with clinical benefit and improve survival. Bisphosphonates are able to prevent bone resorption *in vivo*; the therapeutic efficacy of bisphosphonates has been demonstrated in the treatment of osteoporosis, osteopenia, Paget's disease of bone, tumour-induced hypercalcemia (TIH) and, more recently, bone metastases (BM) and multiple myeloma (MM) (for review see Fleisch H 1997 Bisphosphonates clinical. In Bisphosphonates in Bone Disease. From the Laboratory to the Patient. Eds: The Parthenon Publishing Group, New York/London pp 68-163). The mechanisms by which bisphosphonates inhibit bone resorption are still not completely understood and seem to vary according to the bisphosphonates studied. Bisphosphonates have been shown to bind strongly to the hydroxyapatite crystals of bone, to reduce bone turn-over and resorption, to decrease the levels of hydroxyproline or alkaline phosphatase in the blood, and in addition to inhibit the formation, recruitment, activation and the activity of osteoclasts.

Recent studies have also shown that some bisphosphonates may have a direct effect on tumour cells. Thus for example it has been found that relatively high concentrations of bisphosphonates, including zoledronate, induce apoptosis of breast and prostate carcinoma and myeloma cells in vitro (Senaratne et al. Br. J. Cancer, 82: 1459-1468, 2000; Lee et al., Cancer Res., 61: 2602-2608, 2001, Shipman et al. Br. J. Cancer, 98: 665-672 (1997).

It has now been found that if certain types of bisphosphonates are used in combination with certain types of cyclooxgenase-2 (COX-2) inhibitors to treat cancer cells in vitro, that

enhanced, and in some cases synergistic, cell growth inhibition is achieved compared with use of either the bisphosphonate or COX-2 inhibitor alone.

Accordingly the present invention provides a pharmaceutical composition for treatment of malignancies, which comprises in combination a bisphosphonate and a COX-2 inhibitor for simultaneous, sequential or separate use.

Further the invention provides the use of a COX-2 inhibitor for the preparation of a medicament, for use in combination with a bisphosphonate for treatment of a malignant disease.

In the alternative the invention provides use of a bisphosphonate for the preparation of a medicament for use in combination with a COX-2 inhibitor for treatment of a malignant disease.

In a further aspect the invention provides a method of treating a patient suffering from a malignant disease comprising administering to the patient an effective amount of a bisphosphonate and an effective amount of a COX-2 inhibitor.

Yet further the invention provides use of a COX-2 inhibitor in combination with a bisphosphonate to inhibit cancer cell growth or induce cancer cell apoptosis.

Accordingly also the present invention further provides a pharmaceutical composition for inhibiting cancer cell growth or inducing cancer cell apoptosis which comprises in combination a bisphosphonate and COX-2 inhibitor for simultaneous, sequential or separate use.

Further the invention provides the use of a bisphosphonate for the preparation of a medicament, for use in combination with a COX-2 inhibitor for inhibiting cancer cell growth or inducing cancer cell apoptosis.

In preferred embodiments the bisphosphonate and COX-2 inhibitor are used in combination with Taxol or a derivative thereof.

Accordingly in a yet further aspect the present invention also provides a pharmaceutical composition for treatment of malignancies, which comprises in combination a bisphosphonate, Taxol or a derivative thereof and a COX-2 inhibitor for simultaneous, sequential or separate use.

Further the invention provides the use of a Taxol or a derivative thereof for the preparation of a medicament, for use in combination with a bisphosphonate and a COX-2 inhibitor for treatment of a malignant disease.

Further still the invention provides a method of treating a patient suffering from a malignant disease comprising administering to the patient an effective amount of a bisphosphonate, an effective amount of a COX-2 inhibitor and an effect amount of a Taxol or a derivative thereof.

In accordance with the present invention it has been found that all possible double combinations of a) bisphosphonates, b) COX-2 inhibitor and c) Taxol or derivative thereof, as tested, gave enhanced growth inhibition of cancer cells when compared with use of each agent separately.

Thus in yet further embodiments the invention provides:
a method of treating a patient suffering from a malignant disease comprising administering to the patient an effective amount of a Taxol or a derivative thereof in combination with an effect amount of a bisphosphonate or an effective amount of a COX-2 inhibitor;
a corresponding pharmaceutical composition for simultaneous, sequential or separate use; and uses of the corresponding dual combinations, i.e. taxol or derivative thereof + bisphosphonate, or taxol or derivative thereof + COX-2 inhibitor, for the preparation of anti-cancer medicaments.

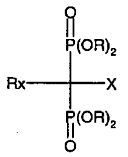
In the present description the term "treatment" includes both prophylactic or preventative treatment as well as curative or disease modifying treatment, including treatment of patients at risk of contracting the disease or suspected to have contracted the disease as well as ill patients.

The invention is generally applicable to the treatment of malignant diseases for which bisphosphonate treatment is indicated. Thus typically the disease is a malignant disease which is associated with the development of bone metastases or excessive bone resorption. Examples of such diseases include cancers, such as breast and prostate cancers, multiple myeloma (MM), tumour induced hypertension (TIH) and similar diseases and conditions. In particular the invention is applicable to the treatment of bone metastases (BM) associated with cancers such as breast cancer, lung cancer, colon cancer or prostate cancer.

The compositions, uses and methods of the present invention represent an improvement to existing therapy of malignant diseases in which bisphosphonates are used to prevent or inhibit development of bone metastases or excessive bone resorption, and in which (as has been discovered in accordance with the present invention) bisphosphonate treatment also inhibits cancer cell growth or induces cancer cell apoptosis. The combination of a bisphosphonate with a COX-2 inhibitor, especially also with Taxol or a derivative thereof, advantageously gives rise to enhanced, or even synergistic, levels of cancer cell growth inhibition or cancer cell apoptosis.

The bisphosphonates for use in the present invention are preferably N-bisphosphonates.

For the purposes of the present description an N-bisphosphonate is a compound which in addition to the characteristic geminal bisphosphate moiety comprises a nitrogen containing side chain, e.g. a compound of formula I



I

wherein

X is hydrogen, hydroxyl, amino, alkanoyl,or an amino group substituted by C_1-C_4 alkyl, or alkanoyl;

R is hydrogen or C_1-C_4 alkyl and

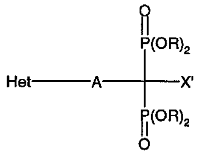
Rx is a side chain which contains an optionally substituted amino group, or a nitrogen containing heterocycle (including aromatic nitrogen-containing heterocycles),

and pharmaceutically acceptable salts thereof or any hydrate thereof.

Thus, for example, suitable N-bisphosphonates for use in the invention may include the following compounds or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or any hydrate thereof: 3-amino-1-hydroxypropane-1,1-diphosphonic acid (pamidronic acid), e.g. pamidronate (APD); 3-(N,N-dimethylamino)-1-hydroxypropane-1,1-diphosphonic acid, e.g. dimethyl-APD; 4-amino-1-hydroxybutane-1,1-diphosphonic acid (alendronic acid), e.g. alendronate; 1-hydroxy-3-(methylpentylamino)-propylidene-bisphosphonic acid, ibandronic acid, e.g. ibandronate; 6-amino-1-hydroxyhexane-1,1-diphosphonic acid, e.g. amino-hexyl-BP; 3-(N-methyl-N-n-pentylamino)-1-hydroxypropane-1,1-diphosphonic acid, e.g. methyl-pentyl-APD (= BM 21.0955); 1-hydroxy-2-(imidazol-1-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid, e.g. zoledronic acid; 1-hydroxy-2-(3-pyridyl)ethane-1,1-diphosphonic acid (risedronic acid), e.g. risedronate, including N-methyl pyridinium salts thereof, for example N-methyl pyridinium iodides such as NE-10244 or NE-10446; 3-[N-(2-phenylthioethyl)-N-methylamino]-1-hydroxypropane-1,1-diphosphonic acid; 1-hydroxy-3-(pyrrolidin-1-yl)propane-1,1-diphosphonic acid, e.g. EB 1053 (Leo); 1-(N-phenylaminothiocarbonyl)methane-1,1-diphosphonic acid, e.g. FR 78844 (Fujisawa); 5-benzoyl-3,4-dihydro-2H-pyrazole-3,3-diphosphonic acid tetraethyl ester, e.g. U-

81581 (Upjohn); and 1-hydroxy-2-(imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid, e.g. YM 529.

In one embodiment a particularly preferred N-bisphosphonate for use in the invention comprises a compound of Formula II



II

wherein

Het is an imidazole, oxazole, isoxazole, oxadiazole, thiazole, thiadiazole, pyridine, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole or benzimidazole radical, which is optionally substituted by alkyl, alkoxy, halogen, hydroxyl, carboxyl, an amino group optionally substituted by alkyl or alkanoyl radicals or a benzyl radical optionally substituted by alkyl, nitro, amino or aminoalkyl;

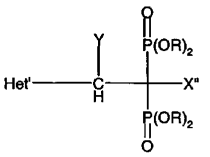
A is a straight-chained or branched, saturated or unsaturated hydrocarbon moiety containing from 1 to 8 carbon atoms;

X' is a hydrogen atom, optionally substituted by alkanoyl, or an amino group optionally substituted by alkyl or alkanoyl radicals, and

R is a hydrogen atom or an alkyl radical,

and the pharmacologically acceptable salts thereof.

In a further embodiment a particularly preferred bisphosphonate for use in the invention comprises a compound of Formula III



III

wherein

Het' is a substituted or unsubstituted heteroaromatic five-membered ring selected from the group consisting of imidazolyl, imidazolinyl, isoxazolyl, oxazolyl, oxazolinyl, thiazolyl, thiazolinyl, triazolyl, oxadiazolyl and thiadiazolyl wherein said ring can be partly hydrogenated and wherein said substituents are selected from at least one of the group consisting of C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, phenyl, cyclohexyl, cyclohexylmethyl, halogen and amino and wherein two adjacent alkyl substituents of Het can together form a second ring;

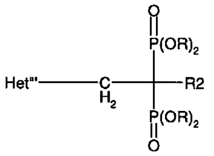
Y is hydrogen or C_1-C_4 alkyl;

X" is hydrogen, hydroxyl, amino, or an amino group substituted by C_1-C_4 alkyl, and

R is hydrogen or C_1-C_4 alkyl;

as well as the pharmacologically acceptable salts and isomers thereof.

In a yet further embodiment a particularly preferred bisphosphonate for use in the invention comprises a compound of Formula IV



IV

wherein

Het''' is an imidazolyl, 2H-1,2,3-, 1H-1,2,4- or 4H-1,2,4-triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl or thiadiazolyl radical which is unsubstituted or C-

mono-or di-substituted by lower alkyl, by lower alkoxy, bx phenyl which may in turn be mnon- or disubstituted by lower alkyl, lower alkoxy and/or halogen, by hydroxy, by di-lower alkylamino, by lower alkylthio and/or by halogen and is N-substituted at a substitutable N-atom by lower alkyl or by phenyl-lower alkyl which may in turn be mono- or di-substituted in the phenyl moiety by lower alkyl, lower alkoxy and/or halogen, and

R2 is hydrogen, hydroxy, amino, lower alkylthio or halogen,

lower radicals having up to and including 7 C-atoms,

or a pharmacologically acceptable salt thereof.

Examples of particularly preferred N-bisphosphonates for use in the invention are:

2-(1-Methylimidazol-2-yl)-1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid;
2-(1-Benzylimidazol-2-yl)-1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid;
2-(1-Methylimidazol-4-yl)-1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid;
1- Amino-2-(1-methylimidazol-4-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid;
1- Amino-2-(1-benzylimidazol-4-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid;
2-(1-Methylimidazol-2-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid;
2-(1-Benzylimidazol-2-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid;
2-(Imidazol-1-yl)-1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid;
2-(Imidazol-1-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid;
2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)-1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid;
2-(Thiazol-2-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid;
2-(Imidazol-2-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid;
2-(2-Methylimidazol-4(5)-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid;
2-(2-Phenylimidazol-4(5)-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid;
2-(4,5-Dimethylimidazol-1-yl)-1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid, and
2-(2-Methylimidazol-4(5)-yl)-1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid,

and pharmacologically acceptable salts thereof.

The most preferred N-bisphosphonate for use in the invention is 2-(imidazol-1yl)-1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid (zoledronic acid) or a pharmacologically acceptable salt thereof.

All the N-bisphosphonic acid derivatives mentioned above are well known from the literature. This includes their manufacture (see e.g. EP-A-513760, pp. 13-48). For example, 3-amino-1-hydroxypropane-1,1-diphosphonic acid is prepared as described e.g. in US patent 3,962,432 as well as the disodium salt as in US patents 4,639,338 and 4,711,880, and 1-hydroxy-2-(imidazol-1-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid is prepared as described e.g. in US patent 4,939,130. See also US patents 4,777,163 and 4,687,767.

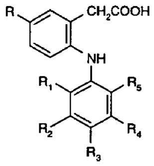
The N-bisphosphonates may be used in the form of an isomer or of a mixture of isomers where appropriate, typically as optical isomers such as enantiomers or diastereoisomers or geometric isomers, typically cis-trans isomers. The optical isomers are obtained in the form of the pure antipodes and/or as racemates.

The N-bisphosphonates can also be used in the form of their hydrates or include other solvents used for their crystallisation.

The COX-2 inhibitors used in the pharmaceutical compositions and treatment methods of the present invention are typically those which have an IC_{50} for COX-2 inhibition less than about 2μM and an IC_{50} for COX-1 inhibition greater than about 5μM, e.g. when measured in the assays described by Brideau et al.in Inflamm. Res. **45**:68-74 (1996). Preferably the COX-2 inhibitor has a selectivity ratio of at least 10, more preferably at least 40, for COX-2 inhibition over COX-1 inhibition.

Thus, for example, suitable COX-2 inhibitors for use in the invention may include the following compounds or derivatives thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or any hydrate thereof: rofecoxib, etoricoxib, celecoxib, valdecoxib, parecoxib, or a 5-alkyl-2-arylaminophenylacetic acid derivative COX-2 inhibitor, e.g. of formula V as defined below.

In an embodiment a COX-2 inhibitor for use in the present invention comprises a compound of formula V



(V)

wherein R is methyl or ethyl;

R_1 is chloro or fluoro;

R_2 is hydrogen or fluoro;

R_3 is hydrogen, fluoro, chloro, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy or hydroxy;

R_4 is hydrogen or fluoro; and

R_5 is chloro, fluoro, trifluoromethyl or methyl;

pharmaceutically acceptable salts thereof; and

pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof.

Particular compounds of formula V are those wherein R is methyl or ethyl; R_1 is chloro or fluoro; R_2 is hydrogen; R_3 is hydrogen, fluoro, chloro, methyl or hydroxy; R_4 is hydrogen; and R_5 is chloro, fluoro or methyl; pharmaceutically acceptable salts thereof; and pharmaceutically acceptable esters thereof.

A particular embodiment relates to the compounds of formula V wherein R is methyl or ethyl; R_1 is fluoro; R_2 is hydrogen; R_3 is hydrogen, fluoro or hydroxy; R_4 is hydrogen; and R_5 is chloro; pharmaceutically acceptable salts thereof; and pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof.

Another particular embodiment of the invention relates to compounds of formula V wherein R is ethyl or methyl; R_1 is fluoro; R_2 is hydrogen or fluoro; R_3 is hydrogen, fluoro, ethoxy or hydroxy; R_4 is hydrogen or fluoro; and R_5 is chloro, fluoro or methyl; pharmaceutically acceptable salts thereof; and pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof.

Further are said compounds wherein R is methyl or ethyl; R_1 is fluoro; R_2-R_4 are hydrogen or fluoro; and R_5 is chloro or fluoro; pharmaceutically acceptable salts thereof; and pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof.

A further embodiment of the invention relates to the compounds of formula V wherein R is methyl or ethyl; R_1 is fluoro; R_2 is fluoro; R_3 is hydrogen, ethoxy or hydroxy; R_4 is fluoro; and R_5 is fluoro; pharmaceutically acceptable salts thereof; and pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof.

Another embodiment of the invention relates to the compounds of formula V wherein R is methyl; R_1 is fluoro; R_2 is hydrogen; R_3 is hydrogen or fluoro; R_4 is hydrogen; and R_5 is chloro; pharmaceutically acceptable salts thereof; and pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof.

Particular embodiments of the invention relate to compounds of formula V

(a) wherein R is methyl; R_1 is fluoro; R_2 is hydrogen; R_3 is hydrogen; R_4 is hydrogen; and R_5 is chloro; pharmaceutically acceptable salts thereof; and pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof;

(b) wherein R is methyl; R_1 is fluoro; R_2 is hydrogen; R_3 is fluoro; R_4 is hydrogen; and R_5 is chloro; pharmaceutically acceptable salts thereof; and pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof;

(c) wherein R is ethyl; R_1 is fluoro; R_2 is fluoro; R_3 is hydrogen; R_4 is fluoro; and R_5 is fluoro; pharmaceutically acceptable salts thereof; and pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof; and

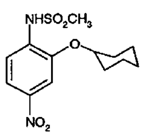
(d) wherein R is ethyl; R_1 is chloro; R_2 is hydrogen; R_3 is chloro; R_4 is hydrogen; and R_5 is methyl; pharmaceutically acceptable salts thereof; and pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof.

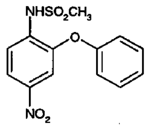
Pharmacologically acceptable salts of bisphosphonates and COX-2 inhibitors are preferably salts with bases, conveniently metal salts derived from groups Ia, Ib, IIa and IIb of the Periodic Table of the Elements, including alkali metal salts, e.g. potassium and especially sodium salts, or alkaline earth metal salts, preferably calcium or magnesium salts, and also ammonium salts with ammonia or organic amines.

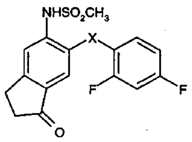
Especially preferred pharmaceutically acceptable salts of the N-bisphosphonates are those where one, two, three or four, in particular one or two, of the acidic hydrogens of the bisphosphonic acid are replaced by a pharmaceutically acceptable cation, in particular sodium, potassium or ammonium, in first instance sodium.

A very preferred group of pharmaceutically acceptable salts of the N-bisphosphonates is characterized by having one acidic hydrogen and one pharmaceutically acceptable cation, especially sodium, in each of the phosphonic acid groups.

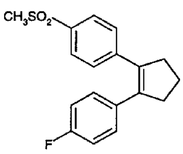
An alternative class of cox-2 inhibitors compounds for use in the invention is the methane sulfonanilide class of inhibitors, of which NS-398, flosulide, nimesulide and (i) are example members.

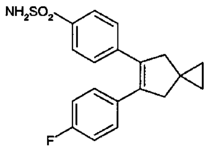

NS-398

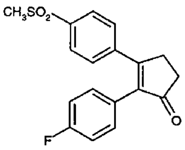

Nimesulide

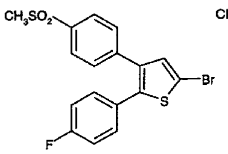

(i), X = S
Flosulide, X = O

A further class of COX-2 inhibitors is the tricyclic inhibitor class, which can be further divided into the sub-classes of tricyclic inhibitors with a central carbocyclic ring (examples include SC-57666, 1 and 2; those with a central monocyclic heterocyclic ring (examples include DuP 697, SC-58125, SC-58635, SC 236 and 3,4 and 5); and those with a central bicyclic heterocyclic ring (examples include 6, 7, 8, 9 and 10). Compounds 3, 4, and 5 are described in U.S. Pat. No. 5,474,995.

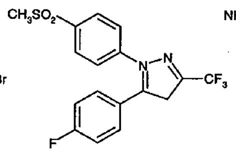

SC-57666


1

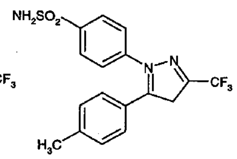

2



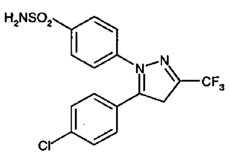
DuP697



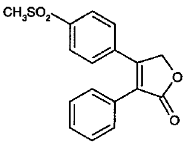
SC-58125



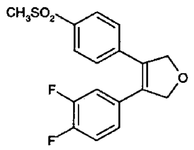
SC-58635, celeoxib



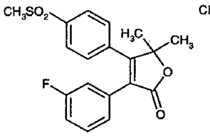
SC-236



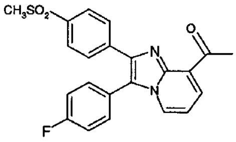
3



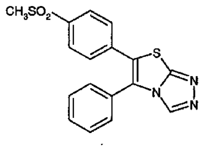
4



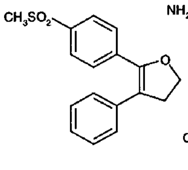
5



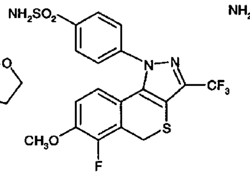
6



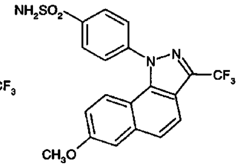
7



8

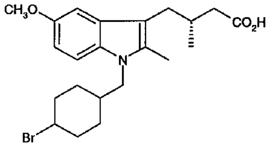


9

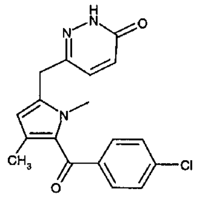


10

A yet further class of COX-2 inhibitors can be referred to as those which are structurally modified NSAIDS, and includes 11a and structur 11 as example members.



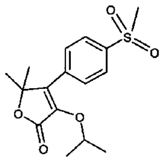
11a



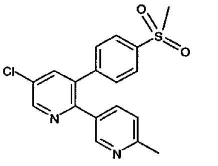
11b

In addition to the structural classes, sub-classes, specific COX-2 inhibitors compound examples, examples of compounds which selectively inhibit cyclooxygenase-2 have also been described in the following patent publications, all of which are herein incorporated by reference: U.S. Pat. Nos. 5,344,991, 5,380,738, 5,393,790, 5,409,944, 5,434,178, 5,436,265, 5,466,823, 5,474,995, 5,510,368, 5,536,752, 5,550,142, 5,552,422, 5,604,253, 5,604,260, 5,639,780; and International Patent Specification Nos. 94/13635, 94/15932, 94/20480, 94/26731, 94/27980, 95/00501, 95/15316, 96/03387, 96/03388, 96/06840; and International Publication No.'s WO 94/20480, WO 96/21667, WO 96/31509, WO 96/36623, WO 97/14691, WO 97/16435.

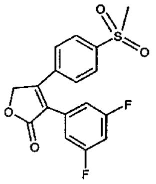
Additional COX-2 inhibitor compounds which are included in the scope of this invention include.



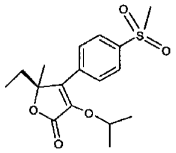
12



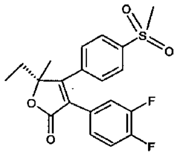
13



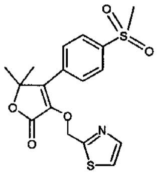
14



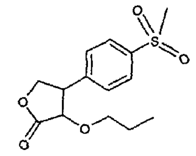
15



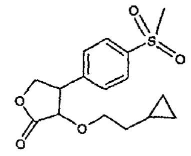
16



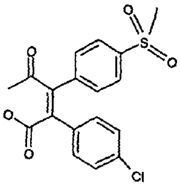
17



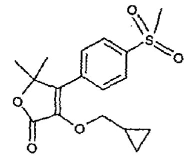
18



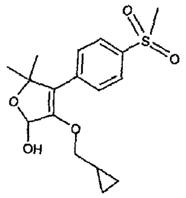
19



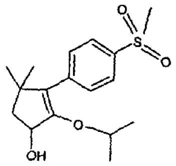
20



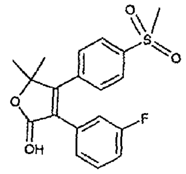
21



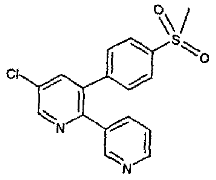
22



23



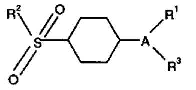
24



25

Some of the compounds above can also be identified by the following chemical names:
3: 3-phenyl-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(5H)-furanone;
4: 3-(3,4-difluorophenyl)-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(5H)-faranone;
5: 5,5-dimethyl-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-3-(3-fluorophenyl)-H-furan-2-one;
12: 5,5- dimethyl-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-3-(2-propoxy)-5H-furan-2-one;
13: 5-chloro-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(2-methyl-5-pyridinyl)pyridine;
14:2-(3,5-difluorophenyl)-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-cyclopenten-1-one;
15: 5(S)-5-ethyl-5-methyl-4-(4-methylsulfonyl)phenyl)-3-(2-propoxy)-5H-furan-2-one;
16: 5-ethyl-5-methyl-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-3-(3,4-difluorophenyl)-5H-furan-2-one;
17: 3-((2-thiazolyl)methoxy)-4-(4-methylsulfonyl)phenyl)-5,5-dymethyl-5H-furan-2-one;
18: 3-propyloxy-4-(4-methylsulfonyl)phenyl)-5,5-dimethyl-5H-furan-2-one;
19: 3-(1-cyclopropylethoxy)- 5,5-dimethyl-4-(4-methylsulfonyl)phenyl)-5H-furan-2-one;
20: sodium 2-(4-chlorophenyl)-3-(4-methylsulfonyl)phenyl)-4-oxo-2-pentenoate;
21: 3-(cyclopropylmethoxy)-5,5-dimethyl-4-(4-methylsulfonyl)phenyl)- 5H-furan-2-one;
22: 3-(cyclopropylmethoxy)-5,5-dimethyl-4-(4-methylsulfonyl)phenyl)-2,5-dihydrofuran-2-ol;
23:3-isopropoxy-5,5-dimethyl-4-(4-methylsulfonyl)phenyl)-2,5-dihydrofuran-2-ol;
24: 5,5-dimethyl-3-(3-fluorophenyl)-2-hydroxy-4-(4-methylsulfonyl)phenyl)-2,5-dihydrofuran;
25: 5-Chloro-3-(4-methylsulfonyl)phenyl)-2-(3-pyridinyl)pyridine.

The following publications describe and/or provide methods for making the compounds as indicated: compounds 12, 15, 17, 18, 19 and 21, WO 97/14691; compounds 22,23 and 24, WO 97/16435; compound 20, WO 96/36623; compound 14, U.S. Pat. No. 5,536,752; compound 16, U.S. Pat. No. 5,474, 995. See Examples herein for compounds 13 and 25. Also incorporated herein by reference are those compounds described in WO 96/41645 as having structural Formula VI, shown below, and the definition and preferred definitions and species described therein:



VI

Particulary preferred compounds of formula (VI) include:

5-(4-fluorophenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-(trifluoromethyl)pyrazole;

4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)pyrazole;

4-(5-(4-chlorophenyl)-3-(4-methodoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;

4-(3,5-bis(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;

4-(5-(4-chlorophenyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;

4-(3,5-bis(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;

4-(5-(4-chlorophenyl)-3-(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl) benzenesulfonamide;

4-(5-(4-chlorophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;

4-(5-(4-chlorophenyl)-3-(5-chloro-2-thienyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;

4-(4-chloro-3,5-diphenyl-1H-pyrazol-1-yl) benzenesulfonamide;

4-(5-(4-chlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;

4-(5-phenyl)-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;

4-(5-(4-fluorphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;

4-(5-(4-methoxyphenyl)-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;

4-(5-(4-chlorophenyl)-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;

4-(5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethy)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;

4-(4-chloro-5-(4-chlorohenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;

4-(3-(difluoromethyl)-5-(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;

4-(3-(difluoromethyl)-5-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;

4-(3-(difluoromethyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;

4-(3-cyano-5-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;

4-(3-(difluoromethyl)-5-(3-fluoro-4-methodoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;

4-(5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;

4-(4-chloro-5-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;

4-(5-(4-chlorophenyl)-3-hydroxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
4-(5-(N,N-dimethylamino)phenyl)-3-(trifuoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide;
5-(4-fluorophenyl)-6-(4-(methylsulfonyl)phenyl)spiro[2.4]hept-5-ene;
4-(6-(4-fluorophenyl)spiro[2.4]hept-5-en-5yl)benzenesulfonamide;
6-(4-fluorophenyl)-7-(4-(methylsulfonyl)phenyl)spiro[3.4]oct-6-ene;
5-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-6-(4-(methylsulfonyl)phenyl)spiro[2.4]hept-5-ene;
4-(6-(3-chloro-4methoxyphenyl)spiro[2.4]hept-5-en-5-yl)benzenesulfonamide;
5-(3,5-dichloro-4-methodoxyphenyl)-6-(4-(methylsulfonyl)phenyl)spiro[2.4]hept-5-ene;
5-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-(4-(methylsulfonyl)phenyl)spiro[2.4]hept-5-ene;
4-(6-(3,4-dichlorophenyl)spiro[2.4]hept-5-en-5-yl)benzenesulfonamide;
2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-4-(4-fluorophenyl)-5-(4-methylsulfonylphenyl)thiazole;
2-(2-chlorophenyl)-4-(4-fluorophenyl)-5-(4-methylsulfonylphenyl)thiazole;
5-(4-fluorophenyl)-4-(4-methylsulfonylphenyl)-2-methylthiazole;
4-(4-fluorophenyl)-5-(4-methylsulfonylphenyl)-2-trifluormethylthiazole;
4-(4-fluorophenyl)-5-(4-methylsulfonylphenyl)-2-(2-thienyl)thiazole;
4-(4-fluorophenyl)-5-(4-methylsulfonylphenyl)-2-benzenesulfonamide;
4-(4-fluorophenyl)-5-(4-methylsulfonylphenyl)-2-(1-propylamino)thiazole;
2-((3,5-dichlorophenoxy)methyl)-4-(4-fluorophenyl)-5-(4-(methylsulfonyl)phenyl)thiazole;
5-(4-fluorophenyl)-4-(4-methylsulfonylphenyl)-2-trifluoromethylthiazole;
1-methylsulfonyl-4-(1,1-dimethyl-4-(4-fluorophenyl)cyclopenta-2,4-dien-3-yl)benzene;
4-(4-(4-fluorophenyl-1,1-dimethylcyclopenta-2,4-dien-3-yl)benzenesulfonamide;
5-(4-fluorophenyl)-6-(4-(methylsulfonyl)phenyl)spiro[2.4]hepta-4,6-diene;
4-(6-(4- fluorophenyl)spiro[2.4]hepta-4,6-dien-5-yl)benzenesulfonamide;
6-(4-fluorophenyl)-2-methoxy-5-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-pyridine-3-carbonitrile;
2-bromo-6-(4-fluorophenyl)-5-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-pyridine-3-carbonitrile;
6-(4-fluorophenyl)-5-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-phenyl-pyridine-3-carbonitrile;
4-(2-(4-methylpyridin-2-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl)benzenesulfonamide;
4-(2-(5-methylpyridin-3-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl)benzenesulfonamide;
4-(2-(2-methylpyridin-3-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl)benzenesulfonamide;
3-(1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)benzenesulfonamide;

2-(1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridine;
2-methyl-4-(1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-4-(trifluormethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridine;
2-methyl-6-(1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-4-(trifluormethyl)-1H-imidazole-2-yl)pyridine;
4-(2-(6-methylpyridin-3-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl)benzenesulfonamide;
2-(3,4-difluorophenyl)-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazole;
4-(2-(4-methylphenyl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl)benzesulfonamide;
2-(4-chlorophenyl)-1-(4-methylsulfonyl)phenyl)-4-methyl-1H-imidazole;
2-(4-chlorophenyl)-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-4-phenyl-1H-imidazole;
2-(4-chlorophenyl)-4-(4-fluorophenyl)- 1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-1H-imidazole;
2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazole;
1-(4-methylsulfonyl)phenyl)-2-phenyl-4-trifluoromethyl-1H-imidazole;
2-(4-methylphenyl)-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-4-trifluoromethyl-1H-imidazole;
4-(2-(3-chloro-4-methylphenyl)-4-(trifluoromethyl-1H-imidazol-1-yl)benzenesulfonamide;
2-(3-fluoro-5-methylphenyl)-1-(4-methylsulfonyl)phenyl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazole;
4-(2-(3-fluoro-5-methylphenyl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl)benzenesulfonamide;
2-(3-methylphenyl)-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazole;
4-(2-(3-methylphenyl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl)benzenesulfonamide;
1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(3-chlorophenyl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazole;
4-(2-(3-chlorophenyl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl)benzenesulfonamide;
4-(2-phenyl-4-(trifuoromethyl)-1H-imidazol-1-yl)benzenesulfonamide;
4-(2-(4-methodxy-3-chlorophenyl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl) benzenesulfonamide;
1-allyl-4-(4-fluorophenyl)-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole;
4-(1-ethyl-4-(4-fluorophenyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-3-yl)benzenesulfonamide;
N-phenyl-(4-(4-fluorophenyl)-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)acetamide;
ethyl (4-(4-fluorophenyl)-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)acetate;
4-(4-fluorophenyl)-3-(4-methylsulfonyl)phenyl)-1-(2-phenylethyl)-1H-pyrazole;
4-(4-fluorophenyl)-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-1-(2-phenylethyl)-5-(trifluoromethyl)pyrazole;

1-ethyl-4-(4-fluorophenyl)-3-(4-methylsulfonyl)phenyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole;
5-(4-fluorophenyl)-4-(4-methylsulfonyl)phenyl)-2-(trifluoromethyl)-1H-imidazole;
4-(4-methylsulfonyl)phenyl)-5-(2-thiophenyl)-2-(trifluoromethyl)-1H-imidazole;
5-(4-fluorophenyl)-2-methodoxy-4-(methylsulfonyl)phenyl)-6-(trifluoromethyl)pyridine;
2-ethoxy-5-(4-fluorophenyl)-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-6-(trifluoromethyl)pyridine;
5-(4-fluorophenyl)-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(2-propynyloxy)-6-(trifluoromethyl)pyridine;
2-bromo-5-(4-fluorophenyl)-4-(4-methylsulfonyl)phenyl)-6-(trifluoromethyl)pyridine;
4-(2-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-4,5-difluorophenyl)benzensulfonamide;
1-(4-fluorophenyl)-2-(4-methylsulfonyl)phenyl)benzene;
5-difluoromethyl-4-(4-methylsulfonyl)phenyl)-3-phenylisoxazole;
4-(3-ethyl-5-phenylisoxazol-4-yl)benzensulfonamid;
4-(5-difluoromethyl-3-phenylisoxazol-4-yl)benzenesulfonamide;
4-(5-hydroxymethyl-3-phenylisoxazol-4-yl)benzenesulfonamide;
4-(5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl)benzenesulfonamide;
1-(2-(4-fluorophenyl)cyclopenten-1-yl)-4-(methylsulfonyl)benzene;
1-(2-(4-fluoro-2-methylphenyl)cyclopenten-1-yl)-4-(methylsulfonyl)benzene;
1-(2-(4-chlorophenyl)cyclopenten-1-yl)-4-(methylsulfonyl)benzene;
1-(2-(2,4-dichlorophenyl)cyclopenten-1-yl)-4-(methylsulfonyl)benzene;
1-(2-(4-trifluoromethylphenyl)cyclopenten-1-yl)-4-(methylsulfonyl)benzene;
1-(2-(4-methylthiophenyl)cyclopenten-1-yl)-4-(methylsulfonyl)benzene;
1-(2-(4-fluorophenyl)-4,4-dimethylcyclopenten-1-yl)-4-(methylsulfonyl)benzene;
4-(2-(4-fluorophenyl)-4,4-dimethylcyclopenten-1-yl)benzesulfonamide;
1-(2-(4-chlorophenyl)-4,4- dimethylcyclopenten-1-yl)-4-(methylsulfonyl)benzene;
4-(2-(4-chlororophenyl)-4,4-dimethylcyclopenten-1-yl)benzenesulfonamide;
4-(2-(4-fluorophenyl)cyclopenten-1-yl)benzenesulfonamide;
4-(2-(4-chlorophenyl)cyclopenten-1-yl)benzenesulfonamide;
1-(2-(4-methoxyphenyl)cyclopenten-1-yl)-4-(methylsulfonyl)benzene;
1-(2-(2,3-difluorophenyl)cyclopenten-1-yl)-4-(methylsulfonyl)benzene;
4-(2-(3-fluoro-4methodyphenyl)cyclopenten-1-yl)benzenesulfonamide;

1-(2-(3-chloro-4-methoxyphenyl)cyclopenten-1-yl)-4-(methylsulfonyl)benzene;
4-(2-(3-chloro-4-fluorophenyl)cyclopenten-1-yl-benzenesulfonamide;
4-(2-(2-methylpyridin-5-yl)cyclopenten-1-yl)benzenesulfonamide;
ethyl 2-(4-(4-fluorophenyl)-5-(4-methylsulfonyl)phenyl)oxazol-2-yl)-2-benzyl-acetate;
2-(4-(4-fluorophenyl)-5-(4-(methylsulfonyl)phenyl)oxazol-2-yl)acetic acid;
2-(tert-butyl)-4-(4-fluorophenyl)-5-(4-methylsulfonyl)phenyl)oxazole;
4-(4-fluorophenyl)-5-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-phenyloxazole;
4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-5-(4-methylsulfonyl)phenyl)oxazole; and
4-(5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-trifluoromethyl-4-oxazolyl)benzenesulfonamide;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The N-bisphosphonates are preferably used in the form of pharmaceutical compositions that contain a therapeutically effective amount of active ingredient optionally together with or in admixture with inorganic or organic, solid or liquid, pharmaceutically acceptable carriers which are suitable for administration.

The N-bisphosphonate pharmaceutical compositions may be, for example, compositions for enteral, such as oral, rectal, aerosol inhalation or nasal administration, compositions for parenteral, such as intravenous or subcutaneous administration, or compositions for transdermal administration (e.g. passive or iontophoretic).

Preferably, the N- bisphosphonate pharmaceutical compositions are adapted to oral or parenteral (especially intravenous, intra-arterial or transdermal) administration. Intravenous and oral, first and foremost intravenous, administration is considered to be of particular importance. Preferably the N-bisphosphonate active ingredient is in a parenteral form, most preferably an intravenous form.

The particular mode of administration and the dosage may be selected by the attending physician taking into account the particulars of the patient, especially age, weight, life style,

activity level, and disease state as appropriate. Most preferably, however, the N-bisphosphonate is administered intravenously.

The dosage of the N-bisphosphonate for use in the invention may depend on various factors, such as effectiveness and duration of action of the active ingredient, mode of administration, warm-blooded species, and/or sex, age, weight and individual condition of the warm-blooded animal.

Taxol is the compound [2aR-[2aα, 4β, 4αβ, 6β, 9α(αR*, βS*),-11α,12α, 12aα, 12bα]]-β-(benzoylamino)-α-hydroxybenzenepropanoic acid 6,12b-bis(acetyloxy)-12-(benzoyloxy)-2α,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodecahydro-4,11-dihydroxy-4a,8,13,13-tetramethyl-5-oxo-7,11-methano-1H-cyclodeca[3,4]benz[1,2-b]oxet-9-yl ester, alternatively known as Paclitaxel, which is an antileukemic and antitumour agent, first isolated as the l-form from the bark of the Pacific yew tree, *Taxus brevifolia, Taxaceae*. Suitable derivatives of taxol for use in the present invention include taxotere (i.e. the compound [2aR-[2aα, 4β, 4αβ, 6β, 9α(αR*, βS*),-11α,12α, 12aα, 12bα]]-β-[[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]-amino]-α-hydroxybenzenepropanoic acid 12b-(acetyloxy)-12-(benzoyloxy) - 2α,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodecahydro-4,6,11-trihydroxy--4a,8,13,13-tetramethyl-5-oxo-7,11-methano-1H-cyclodeca[3,4]benz[1,2-b]oxet-9-yl ester, alternatively known as docetaxel), taxanes, taxines (e.g. taxine I, taxine II, taxine A or taxine B) or any other suitable taxol derivative. Taxol and suitable derivatives thereof may be used in combination with a bisphosphonate and a COX-2 inhibitor in the present invention. Taxotere is a preferred taxol derivative for us in the present invention. The taxol or taxol derivative pharmaceutical compositions may be, for example, compositions for enteral, such as oral, rectal, aerosol inhalation or nasal administration, compositions for parenteral, such as intravenous or subcutaneous administration, or compositions for transdermal administration (e.g. passive or iontophoretic).

The Agents of the Invention (a. the COX-2 inhibitor and the bisphosphonate or b. The COX-2 inhibitor, the bisphosphonate and Taxol or derivative thereof are preferably used in the

form of pharmaceutical preparations that contain the relevant therapeutically effective amount of of each active ingredient (either separately or in combination) optionally together with or in admixture with inorganic or organic, solid or liquid, pharmaceutically acceptable carriers which are suitable for administration. The COX-2 inhibitor and bisphosphonate active ingredients may be present in the same pharmaceutical compositions, though are preferably in separate pharmaceutical compositions. Thus the active ingredients may be administered at the same time (e.g. simultaneously) or at different times (e.g. sequentially) and over different periods of time, which may be separate from one another or overlapping.

The COX-2 pharmaceutical compositions may be, for example, compositions for enteral, such as oral, rectal, aerosol inhalation or nasal administration, compositions for parenteral, such as intravenous or subcutaneous administration, or compositions for transdermal administration (e.g. passive or iontophoretic).

Preferably, the COX-2 pharmaceutical compositions are adapted to oral or parenteral (especially oral) administration. Intravenous and oral, first and foremost oral, adminstration is considered to be of particular importance. Preferably the COX-2 inhibitor active ingredient is in oral form.

The particular mode of administration and the dosage may be selected by the attending physician taking into account the particulars of the patient, especially age, weight, life style, activity level, etc .

The dosage of the Agents of the Invention may depend on various factors, such as effectiveness and duration of action of the active ingredient, mode of administration, warm-blooded species, and/or sex, age, weight and individual condition of the warm-blooded animal.

More particularly, the pharmaceutical compositions comprise an effective cyclooxygenase-2 inhibiting amount of COX-2 inhibitor or compound of formula I which is substantially free of cyclooxygenase-1 inhibiting activity and of side effects attributed thereto.

The pharmacologically active compounds of the invention are useful in the manufacture of pharmaceutical compositions comprising an effective amount thereof in conjunction or admixture with excipients or carriers suitable for either enteral or parenteral application. Preferred are tablets and gelatin capsules comprising the active ingredient together with a) diluents, e.g. lactose, dextrose, sucrose, mannitol, sorbitol, cellulose and/or glycine; b) lubricants, e.g. silica, talcum, stearic acid, its magnesium or calcium salt and/or polyethyleneglycol; for tablets also c) binders e.g. magnesium aluminum silicate, starch paste, gelatin, tragacanth, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose and or polyvinylpyrrolidone; if desired d) disintegrants, e.g. starches, agar, alginic acid or its sodium salt, or effervescent mixtures; and/or e) absorbents, colorants, flavors and sweeteners. Injectable compositions are preferably aqueous isotonic solutions or suspensions, and suppositories are advantageously prepared from fatty emulsions or suspensions. Said compositions may be sterilized and/or contain adjuvants, such as preserving, stabilizing, wetting or emulsifying agents, solution promoters, salts for regulating the osmotic pressure and/or buffers. In addition, they may also contain other therapeutically valuable substances. Said compositions are prepared according to conventional mixing, granulating or coating methods, respectively, and contain about 0.1 to 75%, preferably about 1 to 50%, of the active ingredient.

Tablets may be either film coated or enteric coated according to methods known in the art.

Suitable formulations for transdermal application include an effective amount of a compound of the invention with carrier. Advantageous carriers include absorbable pharmacologically acceptable solvents to assist passage through the skin of the host. For example, transdermal devices are in the form of a bandage comprising a backing member, a reservoir containing the compound optionally with carriers, optionally a rate controlling barrier

to deliver the compound of the skin of the host at a controlled and predetermined rate over a prolonged period of time, and means to secure the device to the skin.

Suitable formulations for topical application, e.g. to the skin and eyes, include aqueous solutions, suspensions, ointments, creams, gels or sprayable formulations, for example, for delivery by aerosol or the like. Such topical delivery systems will in particular be appropriate for dermal application, e.g. for the treatment of skin cancer, for example, for prophylactic use in creams, lotions sprays and the like

The dosage of COX-2 inhibitor administered is dependent on the species of warm-blooded animal (mammal), the body weight, age and individual condition, and on the form of administration. A unit dosage for oral administration to a mammal of about 50 to 70 kg may contain between about 5 and 1000 mg, e.g. from 100-800 mg, preferably 200-400 mg of the active ingredient.

COX-2 inhibitor formulations in single dose unit form contain preferably from about 1% to about 90%, and formulations not in single dose unit form contain preferably from about 0.1% to about 20%, of the active ingredient. Single dose unit forms such as capsules, tablets or dragées contain e.g. from about 1mg to about 1000mg of the active ingredient.

COX-2 inhibitor pharmaceutical preparations for enteral and parenteral administration are, for example, those in dosage unit forms, such as dragées, tablets or capsules and also ampoules. They are prepared in a manner known *per se*, for example by means of conventional mixing, granulating, confectioning, dissolving or lyophilising processes. For example, pharmaceutical preparations for oral administration can be obtained by combining the active ingredient with solid carriers, where appropriate granulating a resulting mixture, and processing the mixture or granulate, if desired or necessary after the addition of suitable adjuncts, into tablets or dragée cores.

Other orally administrable pharmaceutical preparations are dry-filled capsules made of gelatin, and also soft, sealed capsules made of gelatin and a plasticiser, such as glycerol or

sorbitol. The dry-filled capsules may contain the active ingredient in the form of a granulate, for example in admixture with fillers, such as lactose, binders, such as starches, and/or glidants, such as talc or magnesium stearate, and, where appropriate, stabilisers. In soft capsules the active ingredient is preferably dissolved or suspended in suitable liquids, such as fatty oils, paraffin oil or liquid polyethylene glycols, it being possible also for stabilisers to be added.

Parenteral formulations are especially injectable fluids that are effective in various manners, such as intravenously, intramuscularly, intraperitoneally, intranasally, intradermally or subcutaneously. Such fluids are preferably isotonic aqueous solutions or suspensions which can be prepared before use, for example from lyophilised preparations which contain the active ingredient alone or together with a pharmaceutically acceptable carrier. The pharmaceutical preparations may be sterilised and/or contain adjuncts, for example preservatives, stabilisers, wetting agents and/or emulsifiers, solubilisers, salts for regulating the osmotic pressure and/or buffers.

Suitable formulations for transdermal application include an effective amount of the active ingredient with carrier. Advantageous carriers include absorbable pharmacologically acceptable solvents to assist passage through the skin of the host. Characteristically, transdermal devices are in the form of a bandage comprising a backing member, a reservoir containing the compound optionally with carriers, optionally a rate controlling barrier to deliver the active ingredient of the skin of the host at a controlled and predetermined rate over a prolonged period of time, and means to secure the device to the skin.

The following examples are intended to illustrate the invention and are not to be construed as being limitations thereon.

EXAMPLES

A. Formulation Examples

Example 1

Wet granulated tablet composition

Amount per tablet		Ingredient
25	mg	COX-2 inhibitor
79.7	mg	Microcrystalline cellulose
79.7	mg	Lactose monohydrate
6	mg	Hydroxypropyl cellulose
8	mg	Croscarmellose sodium
0.6	mg	Iron oxide
1	mg	Magnesium stearate

Tablet dose strengths of between 5 and 125 mg can be accomodated by varying total weight, and the ratio of the first three ingredients. Generally it is preferable to maintain a 1:1 ratio for microcrystalline cellulose: lactose monohydrate.

Example 2

Wet granulated tablet composition

Amount per tablet		Ingredient
12.5	mg	COX-2 inhibitor
86	mg	Microcrystalline cellulose
86	mg	Lactose monohydrate
6	mg	Hydroxypropyl cellulose
8	mg	Croscarmellose sodium
0.6	mg	Iron oxide

1	mg	Magnesium stearate

Example 3

Wet granulated tablet composition

Amount per tablet		Ingredient
10	mg	COX-2 inhibitor
87.2	mg	Microcrystalline cellulose
87.2	mg	Lactose monohydrate
6	mg	Hydroxypropyl cellulose
8	mg	Croscarmellose sodium
0.6	mg	Iron oxide
1	mg	Magnesium stearate

Example 4

Wet granulated tablet composition

Amount per tablet		Ingredient
5	mg	COX-2 inhibitor
89.7	mg	Microcrystalline cellulose
89.7	mg	Lactose monohydrate
6	mg	Hydroxypropyl cellulose
8	mg	Croscarmellose sodium
0.6	mg	Iron oxide
1	mg	Magnesium stearate

Example 5

Directly compressed tablet composition

Amount per tablet Ingredient

25	mg	COX-2 inhibitor
106.9	mg	Microcrystalline cellulose
106.9	mg	Lactose anhydrate
7.5	mg	Croscarmellose sodium
3.7	mg	Magnesium stearate

Tablet dose strengths of between 5 and 125 mg can be accomodated by varying total tablet weight, and the ratio of the first three ingredients. Generally it is preferable to maintain a 1:1 ratio for microcrystalline cellulose:lactose monohydrate.

Example 6

Directly compressed tablet composition

Amount per tablet		Ingredient
12.5	mg	COX-2 inhibitor
113.2	mg	Microcrystalline cellulose
113.2	mg	Lactose anhydrate
7.5	mg	Croscarmellose sodium
3.7	mg	Magnesium stearate

Example 7

Directly compressed tablet composition

Amount per tablet		Ingredient
10	mg	COX-2 inhibitor
42.5	mg	Microcrystalline cellulose
42.5	mg	Lactose anhydrate
4	mg	Croscarmellose sodium
1	mg	Magnesium stearate

Example 8

Directly compressed tablet composition

Amount per tablet		Ingredient
5	mg	COX-2 inhibitor
45	mg	Microcrystalline cellulose
45	mg	Lactose anhydrate
4	mg	Croscarmellose sodium
1	mg	Magnesium stearate

Example 9

Hard gelatine capsule composition

Amount per capsule		Ingredient
25	mg	COX-2 inhibitor
37	mg	Microcrystalline cellulose
37	mg	Lactose anhydrate
1	mg	Magnesium stearate
1 capsule		Hard gelatin capsule

Capsule dose strengths of between 1 and 50 mg can be accomodated by varying total fill weight, and the ratio of the first three ingredients. Generally it is preferable to maintain a 1:1 ratio for microcrystalline cellulose:lactose monohydrate.

Example 10

Oral solution

Amount per 5mL Ingredient

50	mg	COX-2 inhibitor

to 5 mL with Polyethylene oxide 400

Example 11

Oral suspension

Amount per 5mL dose		Ingredient
101	mg	COX-2 inhibitor
150	mg	Polyvinylpyrrolidone

Oral suspension

Amount per 5mL dose		Ingredient
2.5	mg	Poly oxyethylene sorbitan monolaurate
10	mg	Benzoic acid

to 5 mL with sorbitol solution (70%)

Suspension dose strengths of between 1 and 50 mg/5 ml can be accomodated by varying the ratio of the first two ingredients.

Example 12

Intravenous infusion

Amount per 200 mL dose		Ingredient
1	mg	COX-2 inhibitor
0.2	mg	Polyethylene oxide 400
1.8	mg	Sodium chloride
to 200 mL		Purified water

Example 13

Combination Tablet Preparation

Tablets containing 25.0, 50.0 and 100.0 mg, respectively, of a Taxol and 25 mg COX-2 Inhibitor are prepared as illustrated below:

Table for doses containing from 25-200 mg of Taxol and 25 mg COX-2 inhibitor

	Amount mg		
Taxol	25.0	80.0	200.0
COX-2 inhibitor	25.0	25.0	25.0
Microcrystalline cellulose	37.25	100.0	175.0
Modified food corn starch	37.25	4.25	8.5
Magnesium stearate	0.50	0.75	1.5

Both active compounds, cellulose, and a portion of the corn starch are mixed and granulated to 10% corn starch paste. The resulting granulation is sieved, dried and blended with the remainder of the corn starch and the magnesium stearate. The resulting granulation is then compressed into tablets containing 25.0, 50.0, and 100.0 mg, respectively, of Taxol per tablet, and 25 mg COX-2 inhibitor, per tablet.

Example 14:

Table 1

Ingredient	Amount per 200 mg tablet batch (kg)
Core	
Granulation	
5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoroanilino)phenylacetic acid drug substance	50**
Microcrystalline cellulose, NF (PH 101)	12.85
Lactose monohydrate, NF	11.65
Croscarmellose sodium, NF	1
Povidone, USP	4
Titanium dioxide, USP	2
Water, purified ***, USP	20.375
Extra-granular Phase	
Microcrystalline cellulose, NF (PH 102)	13
Croscarmellose sodium, NF	3
Titanium dioxide, USP	2
Magnesium stearate, NF	0.5
Coating	
Opadry white	2.801 ****
Opadry yellow	2.0 ****
Opadry red	0.4 ****
Opadry black	0.0504 ****
Water, purified ***, USP	29.758 ****

** The weight of drug substance is taken with reference to the dried substance (100 per cent) on the basis of the assay value (factorization). The difference in weight is adjusted by the amount of microcrystalline cellulose used.

*** Removed during processing.

**** Includes a 50 % excess for loss during the coating process.

Table 1, above, sets out the formula for a batch of approximately 250,000 immediate release film-coated tablets of 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoroanilino)-phenylacetic acid. To make the tablets, titanium dioxide is dispersed in water, followed by the addition of povidone and mixing for 20 minutes to make a povidone/titanium dioxide suspension. The drug substance, lactose, microcrystalline cellulose, and croscarmellose are mixed in a high shear mixer (e.g., a Collette Gral) for 5 minutes to form a drug mixture. The drug mixture is granulated in the high shear mixer with the povidone/titanium dioxide suspension. The suspension is pumped at a rate of 3 kg/min into the drug mixture. The resulting mixture is mixed an additional 90 seconds after all the suspension is added. The wet granulation is dried in a fluid bed dryer, using an inlet air temperature of 50 °C. The residual water target is 3.5 % (with a permissible range of 2.5 – 4.5 %). The dried granulation is passed through a screen using a mill (oscillator) and a 30 mesh screen. The previous steps are repeated to make a second granulation.

The extra-granular phase titanium dioxide is passed through a 60 mesh hand screen. The dry granulations are mixed with the extra-granular phase microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium and titanium dioxide in a twin shell mixer for 300 revolutions to form a penultimate mixture. Magnesium stearate is passed through a 60 mesh hand screen and is mixed with the penultimate mixture in a twin shell mixer for 50 revolutions to form a tableting mixture. The tableting mixture is pressed into tablets using a tablet press and oval punches.

The coating powders (Opadry) are mixed with purified water to make a 15 % w/w coating suspension. The tablets are film coated with the coating suspension in a coating pan using 60 °C to 75 °C inlet air temperature.

Table 2 sets out the contents of a 200 mg 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoroanilino)phenylacetic acid film-coated tablet.

Table 2

Ingredient	Theoretical amount [mg]	Function
Core		
5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoroanilino)phenylacetic acid drug substance	200	Active substance
Microcrystalline cellulose (PH 101)	51.4	Filler
Lactose	46.6	Filler
Povidone	16	Binder
Titanium dioxide	8	Color
Croscarmellose sodium	4	Disintegrant
Water, purified *	Q.S.	Granulating liquid
Extragranular phase		
Microcrystalline cellulose (PH 102)	52	Filler
Croscarmellose sodium	12	Disintegrant
Titanium dioxide	8	Color
Magnesium stearate	2	Lubricant
Core weight	**400**	
Coating		
Opadry white (00F18296)	7.4676	Color
Opadry yellow (00F12951)	5.3312	Color
Opadry red (00F15613)	1.0668	Color
Opadry black (00F17713)	0.1344	Color

Ingredient	Theoretical amount [mg]	Function
Water, purified *	Q.S.	Coating solvent
Total weight	**414**	

* removed during processing

In addition, the tablet formulations may contain 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoroanilino)benzyl alcohol and/or 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoroanilino)benzoic acid in an amount between about 0.01 and 2% by weight, more specifically between about 0.1 and 1.

Example 15:

Capsules containing coated pellets of active ingredient, for example, disodium pamidronate pentahydrate, as active ingredient:

Core pellet:	
active ingredient (ground)	197.3 mg
Microcrystalline cellulose	52.7 mg
(Avicel® PH 105)	250.0 mg
+ Inner coating:	
Cellulose HP-M 603	10.0 mg
Polyethylene glycol	2.0 mg
Talc	8.0 mg
	270.0 mg
+ Gastric juice-resistant outer coating:	
Eudragit® L 30 D (solid)	90.0 mg
Triethyl citrate	21.0 mg
Antifoam® AF	2.0 mg

Water	
Talc	7.0 mg
	390.0 mg

A mixture of disodium pamidronate with Avicel® PH 105 is moistened with water and kneaded, extruded and formed into spheres. The dried pellets are then successively coated in the fluidized bed with an inner coating, consisting of cellulose HP-M 603, polyethylene glycol (PEG) 8000 and talc, and the aqueous gastric juice-resistant coat, consisting of Eudragit® L 30 D, triethyl citrate and Antifoam® AF. The coated pellets are powdered with talc and filled into capsules (capsule size 0) by means of a commercial capsule filling machine, for example Höfliger and Karg.

Example 16:

Monolith adhesive transdermal system, containing as active ingredient, for example, 1-hydroxy-2-(imidazol-1-yl)-ethane-1,1-diphosphonic acid:

Composition:

polyisobutylene (PIB) 300	5.0 g
(Oppanol B1, BASF)	
PIB 35000	3.0 g
(Oppanol B10, BASF)	
PIB 1200000	9.0 g
(Oppanol B100, BASF)	
hydrogenated hydrocarbon resin	43.0 g
(Escorez 5320, Exxon)	
1-dodecylazacycloheptan-2-one	20.0 g
(Azone, Nelson Res., Irvine/CA)	
active ingredient	20.0 g
Total	100.0 g

Preparation:

The above components are together dissolved in 150 g of special boiling point petroleum fraction 100-125 by rolling on a roller gear bed. The solution is applied to a polyester film (Hostaphan, Kalle) by means of a spreading device using a 300mm doctor blade, giving a coating of about 75 g/m^2. After drying (15 minutes at 60°C), a silicone-treated polyester film (thickness 75 mm, Laufenberg) is applied as the peel-off film. The finished systems are punched out in sizes in the wanted form of from 5 to 30cm^2 using a punching tool. The complete systems are sealed individually in sachets of aluminised paper.

Example 17:

Vial containing 1.0 mg dry, lyophilized 1-hydroxy-2-(imidazol-1-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid (mixed sodium salts thereof). After dilution with 1 ml of water, a solution (concentration 1 mg/ml) for i.v. infusion is obtained.

Composition:

active ingredient (free diphosphonic acid)		1.0 mg
mannitol		46.0 mg
Trisodium citrate x 2 H_2O	ca.	3.0 mg
water		1 ml
water for injection		1 ml.

In 1 ml of water, the active ingredient is titrated with trisodium citrate x 2 H_2O to pH 6.0. Then, the mannitol is added and the solution is lyophilized and the lyophilisate filled into a vial.

Example 18:

Ampoule containing active ingredient, for instance disodium pamidronate pentahydrate dissolved in water. The solution (concentration 3 mg/ml) is for i.v. infusion after dilution.

Composition:

active ingredient	19.73 mg
(≙ 5.0 mg of anhydrous active ingredient)	
mannitol	250 mg
water for injection	5 ml .

Example 19:

Inhibition of growth of human breast cancer cell lines with the combination of zoledronic acid and a COX-2 inhibitor.

Purpose: Cyclo-oxygenase (COX) is prostaglandin H synthase which is the principal enzyme mediating the formation of prostanoids (a collective term for prostacyclins, prostaglandins and thromboxanes). COX-2 is up-regulated in a high percentage of common human cancers and is associated with invasive and metastatic tumor behaviour. COX-2 inhibitors suppress colon cancer growth in vitro by inducing apoptosis. Zoledronic acid, a new generation bisphosphonate used in the treatment of breast cancer-induced bone disease, significantly reduces cell number and induces apoptosis in human breast cancer cells. The purpose of this study was to assess the effect of combining a COX-2 inhibitor with zoledronic acid on breast cancer cell growth.

Methods: The effect of combining the COX-2 inhibitor (SC 236) and zoledronic acid compared to either agent alone was tested in a HER-2/neu transfected human breast cancer cell line (MCF/18) and the control vector transfected line (MCF/neo). Cell number was determined after a 3-day incubation using the MTT tetrazolium dye assay.

Results: Treatment of the HER-2/neu transfected MCF/18 and control MCF/neo cell lines with the SC236 COX-2 inhibitor (1-10μM) resulted in dose-dependent growth inhibition (15-41% inhibition and 18-53% inhibition, respectively). Treatment with zoledronic acid (1-10 μm) also gave dose-dependent growth inhibition. The HER-2/neu overexpressing MCF/18 cells, however, were less sensitive to zoledronic acid (9-53% inhibition) than the MCF/neo cells (8-67% inhibition). The combination of zoledronic acid (5 μM) and SC 236 (5 μM) appeared to have an enhanced (less than additive) inhibitory effect on the MCF/neo cells and an additive effect on the MCF/18 cells.

Conclusion: Treatment with the COX-2 inhibitor SC236 alone or zoledronic acid alone gave dose-dependent growth inhibition in both a HER-2/neu transfected human breast cancer cell line (MCF/18) and a control vector transfected line (MCF/neo). The MCF/18 line, however, was less sensitive to zoledronic acid. The combination of zoledronic acid with the SC236 COX-2 inhibitor gave an enhanced inhibitory effect on the control MCF/neo breast cancer cells and an additive effect on the HER-2/neu transfected MCF/18 cells compared either agent alone.

Example 20:

Inhibition of Growth of Human Breast Cancer Cell Lines with the Combination of a COX-2 Inhibitor, Zoledronic Acid and Docetaxel

Docetaxel is an antineoplastic agent belonging to the taxane family. Docetaxel induces bcl-2 phosphorylation and subsequent apoptosis and is effective in the treatment of patients with breast cancer. The purpose of this study was to assess the effect of combining a COX-2 inhibitor with zoledronic acid and/or taxotere on breast cancer cell growth.

Methods: The effect of combining the COX-2 inhibitor (SC236) with zoledronic acid and/or taxotere was tested in a HER-2/neu transfected human breast cancer cell line (MCF/18) and

the control vector transfected line (MCF/neo). Cell number was determined after a 3-day incubation using the MTT tetrazolium dye assay.

Results: Treatment of the HER-2/neu transfected MCF/18 and control transfected MCF/neo cell lines with each of the agents resulted in dose-dependent growth inhibition. The HER-2/neu transfected MCF/18 cells, however, were less sensitive to zoledronic acid than the control MCF/neo cells, 9%-53% inhibition and 18%-67% respectively. Treatment with the combination of SC236 (5μM) and taxotere (2nM) gave enhanced growth inhibition in the MCF/18 and MCF/neo lines. Treatment with zoledronic acid (5μM) and taxotere (2nM) also resulted in enhanced growth inhibition in both cell lines. The combination of SC236 (5μM) and zoledronic acid (5μM) had an enhanced inhibitory effect on the MCF/neo cells and an additive effect on the MCF/18 cells. The triple combination of the three agents resulted in a small increase in growth inhibition over and above that seen with any of the double combinations.

Conclusion: All possible double combinations of a COX-2 inhibitor, zoledronic acid and/or a taxotere gave enhanced growth inhibition compared to each agent alone in the MCF/18 HER-2/neu tranfected and MCF/neo control vector transfected breast cancer cell lines. The combination of the SC236 COX-2 inhibitor with zoledronic acid was additive in the HER-2/neu transfected cell line. The triple combination resulted in a small increase in growth inhibition over and above that seen with any of the double combinations.

Example 21:

Inhibition of Growth of a Human Prostate Cancer Cell Line with the Combination of a COX-2 Inhibitor and Zoledronic Acid

Purpose: The purpose of this study was to assess the effect of combining a COX-2 inhibitor with zoledronic acid on prostate cancer cell growth.

Methods: The effect of combining the COX-2 inhibitor (SC236) and zoledronic acid compared to either agent alone was tested in the DU-145 human prostate carcinoma cell line. Cell number was determined after a 3 day treatment using the MTT tetrazolium dye assay.

Results: Treatment with the SC236 COX-2 inhibitor (1-25μM) resulted in dose-dependent growth inhibition (0-77%). Treatment with zoledronic acid (1-10μM) also gave dose-dependent growth inhibition (8-70%). The combination of 3μM zoledronic acid (23% inhibition) and 5μM SC236 (40% inhibition) resulted in an additive inhibitory effect (60% inhibition) on the DU-145 prostate cell line.

Conclusion: The bisphosphonate, zoledronic acid, and the SC236 COX-2 inhibitor both gave dose-dependent growth inhibition as single agents. Treatment of the DU-145 human prostate carcinoma cell line with the combination of these two agents resulted in an additive inhibitory effect compared to that seen with either agent alone.

CLAIMS

1. A pharmaceutical composition for treatment of malignancies which comprises in combination a bisphosphonate and a COX-2 inhibitor for simultaneous, sequential or separate use.

2. The use of a COX-2 inhibitor for the preparation of a medicament, for use in combination with a bisphosphonate for treatment of a malignant disease.

3. A method of treating a patient suffering from a malignant disease comprising administering to the patient an effective amount of a bisphosphonate and an effective amount of a COX-2 inhibitor.

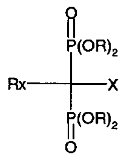
4. A pharmaceutical composition according to claim 1, a use accoding to claim 2, or a method according to claim 3 for the inhibition of cancer cell growth or induction of cancer cell apoptosis.

5. A method of treating a patient suffering from a malignant disease comprising administering to the patient an effective amount of a bisphosphonate, an effective amount of a COX-2 inhibitor and an effect amount of a Taxol or a derivative thereof.

6. A method according to claim 3, or 5 in which the bisphosphonate is an N-bisphosphonate.

7. A method of treating a patient suffering from a malignant disease comprising administering to the patient an effective amount of a Taxol or a derivative thereof in combination with an effect amount of a bisphosphonate or an effective amount of a COX-2 inhibitor.

8. A method according to claim 6 or 7, in which the bisphosphonate is a compound of formula I



I

wherein

X is hydrogen, hydroxyl, amino, alkanoyl,or an amino group substituted by C_1-C_4 alkyl, or alkanoyl;

R is hydrogen or C_1-C_4 alkyl and

Rx is a side chain which contains an optionally substituted amino group, or a nitrogen containing heterocycle (including aromatic nitrogen-containing heterocycles), or a pharmaceutically acceptable salt thereof or any hydrate thereof.

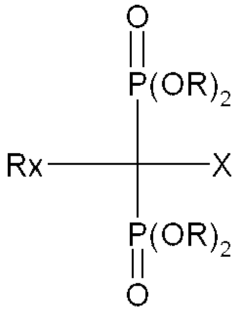
9. A method according to claim 8, in which the bisphosphonate is 2-(imidazol-1yl)-1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid (zoledronic acid) or a pharmacologically acceptable salt thereof.

10. A method according to claim 3, in which the COX-2 inhibitor is a COX-2 inhibitor which has an IC_{50} for COX-2 inhibition less than about 2μM and an IC_{50} for COX-1 inhibition greater than about 5μM.

11. A method according to claim 10, in which the COX-2 inhibitor is selected from the group consisting of rofecoxib, etoricoxib, celecoxib, valdecoxib, parecoxib, or a 5-alkyl-2-arylaminophenylacetic acid derivative COX-2 inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or any hydrate thereof.

12. A composition according to claim 1 comprising an effective amount of a taxol, Paclitaxel, taxotere, docetaxel, a taxane, a taxine or any other suitable taxol derivative.

13. A method according to claim 7 in which the Taxol or derivative thereof is a taxol, Paclitaxel, taxotere, docetaxel, a taxane, a taxine or any other suitable taxol derivative.

【手続補正書】
【提出日】平成15年6月20日(2003.6.20)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
同時的、逐次的または個別的使用のために、ビスホスホネートおよびＣＯＸ－２阻害剤を組合せて含んでなる悪性腫瘍処置用の医薬組成物。
【請求項２】
悪性疾患を処置するための、ビスホスホネートと組合せて使用する薬剤製造のためのＣＯＸ－２阻害剤の使用。
【請求項３】
ビスホスホネートの有効量およびＣＯＸ－２阻害剤の有効量を投与することを含んでなる、悪性疾患に罹患した患者を処置する方法。
【請求項４】
癌細胞増殖の阻害または癌細胞へのアポトーシス誘導のための、請求項１に記載の医薬組成物、請求項２に記載の使用、または請求項３に記載の方法。
【請求項５】
有効量のビスホスホネート、有効量のＣＯＸ－２阻害剤、および有効量のタキソールまたはその誘導体、を投与することを含んでなる、悪性疾患に罹患した患者を処置する方法。
【請求項６】
ビスホスホネートがＮ－ビスホスホネートである請求項３または５に記載の方法。
【請求項７】
ビスホスホネートが式Ｉ：
【化１】

I

［式中、
Ｘは水素、ヒドロキシル、アミノ、アルカノイル、またはＣ$_1$～Ｃ$_4$－アルキルもしくはアルカノイルで置換されたアミノ基であり；
Ｒは水素またはＣ$_1$～Ｃ$_4$－アルキルであり；そして
Ｒ$_x$は所望により置換されていてもよいアミノ基、または窒素含有ヘテロ環（芳香族窒素含有ヘテロ環を包含する）を含有する側鎖である。］
で示される化合物またはその医薬的に許容される塩またはその任意の水和物である請求項６に記載の方法。
【請求項８】
ビスホスホネートが２－（イミダゾール－１－イル）－１－ヒドロキシエタン－１,１－ジホスホン酸（ゾレドロン酸）またはその薬理学的に許容される塩である請求項７に記載の方法。
【請求項９】

ＣＯＸ－２阻害作用に関してＩＣ$_{50}$が約２μＭ未満であって、ＣＯＸ－１阻害作用に関してＩＣ$_{50}$が約５μＭより大きい、ＣＯＸ－２阻害剤である請求項３に記載の方法。

【請求項１０】

ＣＯＸ－２阻害剤がロフェコキシブ、エトリコキシブ、セレコキシブ、バルデコキシブ、パレコキシブまたは５－アルキル－２－アリールアミノフェニル酢酸誘導体ＣＯＸ－２阻害剤またはその医薬的に許容される塩または水和物からなる群から選択される請求項９に記載の方法。

【請求項１１】

有効量のタキソール、パクリタキセル、タキソテル、ドセタキセル、タキサン、タキシンまたは他の適当なタキソール誘導体のいずれかを含んでなる請求項１に記載の組成物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/11696

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/663 A61K31/635 A61K31/444 A61K31/42 A61K31/365
A61K31/337 A61K31/196 A61K45/06 A61P29/00 A61P35/00
//(A61K31/663,31:635),(A61K31/663,31:635,31:337),(A61K31/663,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, EPO-Internal, PAJ, EMBASE, BIOSIS, PASCAL, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 38730 A (MASFERRER JAIME L ;GORDON GARY (US); SEARLE & CO (US); KOKI ALANE) 6 July 2000 (2000-07-06) page 38, line 25 -page 62, line 11 page 68, line 12,15 page 79, line 23 page 97, line 27 page 103, line 24 page 104, line 10,11 page 107, line 17 -page 108, line 21 page 142, line 25 - line 31 page 166 -page 170; table 19 ---	1-9, 11-13

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.
[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
27 February 2003	13/03/2003

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Hornich, E

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interna Application No
PCT/EP 02/11696

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 31:337),(A61K31/635,31:337)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WITTERS, L. ET AL.: "Inhibition of growth of human breast cancer cell lines with the combination of zoledronic acid and a COX-2 Inhibitor" EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, vol. 37, no. Suppl. 6, 22 October 2001 (2001-10-22), page 78 XP002232825 the whole document --- -/--	1-4,6,8, 9,11

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
27 February 2003	

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Hornich, E

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat Application No
PCT/EP 02/11696

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	URBAN L ET AL: "Antinociceptive effects of the bisphosphonate, zoledronate, in a novel rat model of bone cancer pain." SOCIETY FOR NEUROSCIENCE ABSTRACTS, vol. 27, no. 1, 2001, page 1326 XP001145713 31st Annual Meeting of the Society for Neuroscience;San Diego, California, USA; November 10-15, 2001 ISSN: 0190-5295 the whole document	1-4,6,8, 9,11
A	MCDONNELL F J ET AL: "Advances in cancer pain management." CURRENT ONCOLOGY REPORTS. UNITED STATES JUL 2000, vol. 2, no. 4, July 2000 (2000-07), pages 351-357, XP001097289 ISSN: 1523-3790 abstract p. 351: 'Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs'; p. 353: 'Biphosphonates'	1-13
A	GLOTH, F. M. : "Pain Management in Older Adults: Prevention and Treatment" JOURNAL OF THE AMERICAN GERIATRICS SOCIETY, vol. 49, no. 3, February 2001 (2001-02), pages 188-199, XP002232826 page 190, right-hand column, paragraph 3 -page 191, left-hand column, paragraph 3	1-13
X	WO 01 54688 A (MORRISON BRIGGS W ;MERCK & CO INC (US); WALDSTREICHER JOANNE (US)) 2 August 2001 (2001-08-02)	7,13
A	page 2, line 6 - line 15 page 4, line 15	5,12
X	SORIANO A F ET AL: "SYNERGISTIC EFFECTS OF NEW CHEMOPREVENTIVE AGENTS AND CONVENTIONAL CYTOTOXIC AGENTS AGAINST HUMAN LUNG CANCER CELL LINES" CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, BALTIMORE, MD, US, vol. 59, 15 December 1999 (1999-12-15), pages 6178-6184, XP002923259 ISSN: 0008-5472	7,13
A	abstract	5,12

-/--

2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/11696

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CANCERLIT 'Online! OURA S ET AL: "Effective alendronate therapy against a bone metastasis occurring during docetaxel therapy for breast cancer--a case report." retrieved from STN Database accession no. 1999430323 XP002232827	7-9,13
A	abstract & GAN TO KAGAKU RYOHO 'JAPANESE JOURNAL OF CANCER AND CHEMOTHERAPY!, (1999 SEP) 26 (10) 1469-73. JOURNAL CODE: 7810034. ISSN: 0385-0684., 1st Dept. of Surgery, Wakayama Medical College. ---	5,6,12
X	JAGDEV S P ET AL: "THE BISPHOSPHONATE, ZOLEDRONIC ACID, INDUCES APOPTOSIS OF BREAST CANCER CELLS: EVIDENCE FOR SYNERGY WITH PACLITAXEL" BRITISH JOURNAL OF CANCER, LONDON, GB, vol. 8, no. 84, 2001, pages 1126-1134, XP008001603 ISSN: 0007-0920	7-9,13
A	abstract ---	5,6,12
X	TORTORIELLO A (REPRINT) ET AL: "Docetaxel plus letrozole _ pamidronate plus radiotherapy +/- goserelin in the treatment bone metastases by breast cancer. Preliminary data of phase II study." ANNALS OF ONCOLOGY, (OCT 2000) VOL. 11, SUPP. '2!, PP. E64-E64. PUBLISHER: KLUWER ACADEMIC PUBL, SPUIBOULEVARD 50, PO BOX 17, 3300 AA DORDRECHT, NETHERLANDS. ISSN: 0923-7534., XP009006217 MED ONCOL CLIN VILIALBA, NAPLES, ITALY;ASL BA 1, MILAN, ITALY; SENOL UNIV NAPLES 2, NAPLES, ITALY; ASTONTERIA UNIV FED NAPOLI 2, NAPLES, ITALY; ASL NA 1, NAPLES, ITALY; UNIV CANTAZARO, CLIN CHIR, CATANZARO, ITALY; UNIV CAGLIARI, I-09124 CAGLIARI, ITALY	7-9,13
A	abstract --- -/--	5,6,12

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internati Application No
PCT/EP 02/11696

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MAGNETTO, S. ET AL.: "Additive antitumor activities of taxoids in combination with the bisphosphonate ibandronate against invasion and adhesion of human breast carcinoma cells to bone" INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER, vol. 83, 1999, pages 263-269, XP001146008	7-9,13
A	abstract page 263	5,6,12

2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 02/11696

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 3-6, 8-11 and 13 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the composition.

2. [X] Claims Nos.: 10
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [X] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/EP 02 /11696

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 10

1) Present claim 10 relates to a compound defined by reference to the parameter 'IC 50 for COX-inhibition'.
The use of these parameters in the present context is considered to lead to a lack of clarity within the meaning of Article 6 PCT. It is impossible to compare the parameters the applicant has chosen to employ with what is set out in the prior art.

2) The subject-matter of claims 1-6, 10, 11 and 12 - as far as relating to the definitions of the compounds mentioned below - relates to

* bisphosphonates
* COX-2 inhibitors
* taxols.

The definitions of the compounds relate to an extremely large number of possible drugs.
Support within the meaning of Article 6 PCT is to be found, however, for only a small proportion of the compounds claimed. In the present case, the claims so lack support, and the claimed scope is so broad that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible.
Furthermore, as 'COX-2 inhibitors' represents a definition by means of a functional feature, it cannot be guaranteed that the performed search is complete. It cannot be excluded that compounds fulfilling the requirements of the functional feature have not been identified as doing so in the prior art.

The search has been carried out for those parts relating to the compounds as defined in the following:
- bisphosphonates: in particular with respect to the compounds identified by name on p. 5/6 and to the examples;
- COX-2 inhibitors: in particular with respect to the examples, the compounds identified by name in the description and the claims;
- taxols: in particular with respect to the examples, the compounds identified by name in the description and the claims.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

International Application No. PCT/EP 02 /11696

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-6, 8 (part), 9 (part), 10-12

a composition comprising a bisphosphonate and a COX-inhibitor in combination (and a taxol) for the treatment of malignancies

2. Claims: claims 7, 13 (all part)

a composition comprising a taxol and a COX-inhibitor in combination for the treatment of malignancies

3. Claims: claims 7-9, 13 (all part)

a composition comprising a taxol and a bisphosphonate in combination for the treatment of malignancies

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat application No
PCT/EP 02/11696

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)			Publication date
WO 0038730	A	06-07-2000	AU	2207000	A	31-07-2000
			AU	2209800	A	31-07-2000
			AU	2210400	A	31-07-2000
			AU	2380500	A	31-07-2000
			AU	2592600	A	31-07-2000
			AU	2593600	A	12-07-2000
			AU	2713400	A	31-07-2000
			AU	2713500	A	31-07-2000
			AU	2713600	A	31-07-2000
			BR	9916518	A	29-01-2002
			BR	9916536	A	02-01-2002
			BR	9916544	A	08-01-2002
			CA	2356302	A1	06-07-2000
			CA	2356402	A1	06-07-2000
			CA	2356426	A1	29-06-2000
			CA	2356459	A1	06-07-2000
			CA	2356462	A1	06-07-2000
			CA	2356547	A1	06-07-2000
			CA	2356606	A1	06-07-2000
			CA	2356748	A1	06-07-2000
			CA	2356929	A1	06-07-2000
			CN	1346282	T	24-04-2002
			CN	1371286	T	25-09-2002
			CZ	20012320	A3	16-10-2002
			CZ	20012321	A3	16-10-2002
			EP	1140177	A2	10-10-2001
			EP	1140178	A2	10-10-2001
			EP	1140179	A2	10-10-2001
			EP	1140192	A2	10-10-2001
			EP	1140193	A2	10-10-2001
			EP	1140194	A2	10-10-2001
			EP	1140181	A1	10-10-2001
			EP	1140182	A2	10-10-2001
			EP	1140183	A1	10-10-2001
			HU	0104669	A2	29-05-2002
			HU	0104747	A2	29-04-2002
			HU	0104814	A2	29-04-2002
			JP	2002532563	T	02-10-2002
			JP	2002533387	T	08-10-2002
			JP	2002533404	T	08-10-2002
			JP	2002535249	T	22-10-2002
			JP	2002533405	T	08-10-2002
			JP	2002533406	T	08-10-2002
			JP	2002533407	T	08-10-2002
			JP	2002533416	T	08-10-2002
			JP	2002533422	T	08-10-2002
			NO	20013064	A	23-08-2001
WO 0154688	A	02-08-2001	AU	3653301	A	07-08-2001
			EP	1253921	A1	06-11-2002
			WO	0154688	A1	02-08-2001
			US	2001047022	A1	29-11-2001

フロントページの続き

(51)Int.Cl.7		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	31/444	Ａ６１Ｋ	31/444		
Ａ６１Ｋ	31/663	Ａ６１Ｋ	31/663		
Ａ６１Ｐ	35/00	Ａ６１Ｐ	35/00		
Ａ６１Ｐ	43/00	Ａ６１Ｐ	43/00	１０５	
		Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	

(81)指定国　EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LT,LU,LV,MA,MD,MK,MN,MX,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SE,SG,SI,SK,TJ,TM,TN,TR,TT,UA,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZW

(71)出願人　504122365
ロイス・メアリー・ウィッターズ
Ｌｏｉｓ　Ｍａｒｙ　ＷＩＴＴＥＲＳ
アメリカ合衆国１７３７０ペンシルベニア州ヨーク・ヘイブン、フィッシャー・ロード２５番
(74)代理人　100062144
弁理士　青山　葆
(74)代理人　100067035
弁理士　岩崎　光隆
(74)代理人　100064610
弁理士　中嶋　正二
(74)代理人　100072730
弁理士　小島　一晃
(72)発明者　アラン・リプトン
アメリカ合衆国１７０３３ペンシルベニア州ハーシー、ハーシー・メディカル・センター、ルーム・シー６８３０、ディビジョン・オブ・オンコロジー
(72)発明者　ロイス・メアリー・ウィッターズ
アメリカ合衆国１７３７０ペンシルベニア州ヨーク・ヘイブン、フィッシャー・ロード２５番
(72)発明者　ジョナサン・グリーン
スイス、ツェーハーー４１４４アルレスハイム、ヴァルトシュトラーセ１２番

Ｆターム(参考)　4C084 AA20　MA02　NA05　ZB21　ZB26　ZC75
　　4C086 AA01　AA02　BA02　BA17　BC17　BC36　BC67　DA34　GA08　MA02
　　　　MA03　MA04　NA05　ZB21　ZB26　ZC75