



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I594986 B

(45)公告日：中華民國 106 (2017) 年 08 月 11 日

(21)申請案號：101150217

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 12 月 26 日

(51)Int. Cl. : C07D215/48 (2006.01)

A61K31/47 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/12/28 日本

2011-290125

(71)申請人：大鵬藥品工業股份有限公司(日本) TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本

(72)發明人：藤田英憲 FUJITA, HIDENORI (JP)；加藤正德 KATO, MASANORI (JP)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

EP 2287155A1

ONCOLOGY REPORTS 24: 189-194, 2010

審查人員：張子威

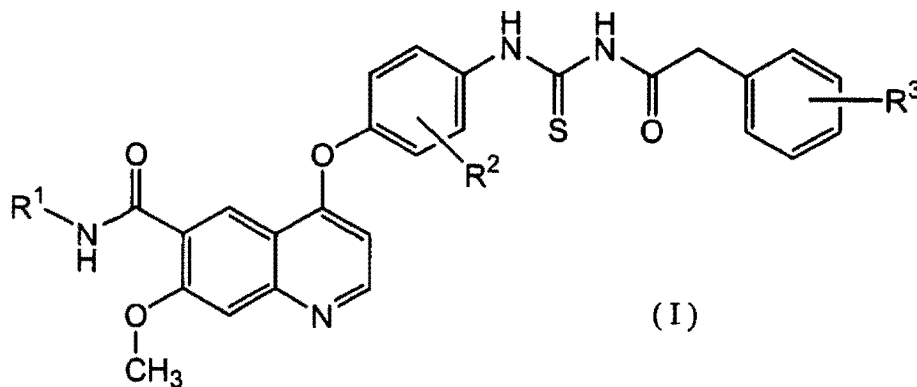
申請專利範圍項數：2 項 圖式數：9 共 35 頁

(54)名稱

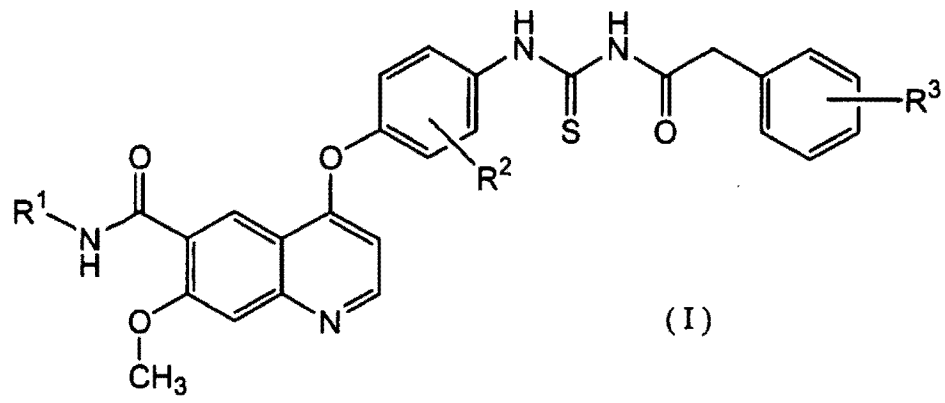
抗腫瘤劑之效果增強劑

(57)摘要

本發明提供一種抗腫瘤劑效果增強劑，其係其他抗腫瘤劑之抗腫瘤效果增強劑，且以通式(I)所表示之醯基硫脲化合物或其藥學上所容許之鹽為有效成分：(式中， R^1 表示亦可具有取代基之 C_{1-6} 烷基，作為該取代基，表示羥基、 C_{3-10} 環烷基、亦可具有取代基之 C_{1-6} 烷氧基、亦可具有取代基之 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{1-6} 烷醯基胺基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、亦可具有取代基之 C_{6-14} 芳香族烴基、亦可具有取代基之飽和或不飽和雜環基、亦可具有取代基之 C_{1-6} 烷基胺基羰基、亦可具有取代基之飽和或不飽和雜環羰基中任一種， R^2 表示氟原子或氯原子， R^3 表示氫原子、氟原子、或氯原子)，



特徵化學式：



發明專利說明書

公告本

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：101150217

C07D 215/48 (2006.01)

※申請日：101.12.26

※IPC 分類：A61K 31/47 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

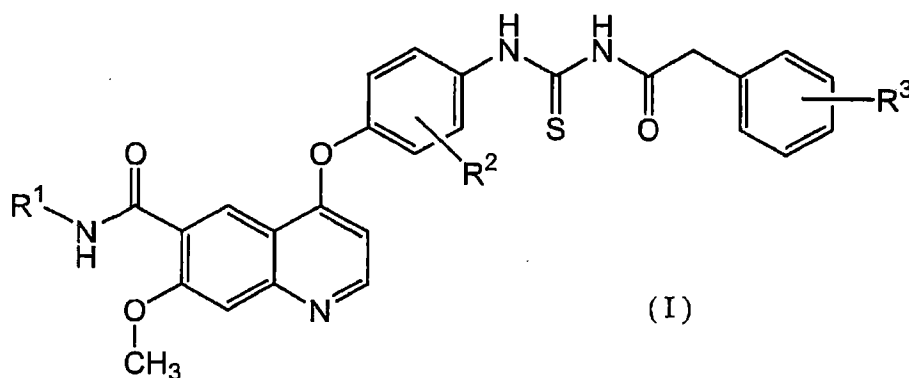
一、發明名稱：(中文/英文)

抗腫瘤劑之效果增強劑

二、中文發明摘要：

本發明提供一種抗腫瘤劑效果增強劑，其係其他抗腫瘤劑之抗腫瘤效果增強劑，且以通式(I)所表示之醯基硫脲化合物或其藥學上所容許之鹽為有效成分：

(式中， R^1 表示亦可具有取代基之 C_{1-6} 烷基，作為該取代基，表示羥基、 C_{3-10} 環烷基、亦可具有取代基之 C_{1-6} 烷氧基、亦可具有取代基之 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{1-6} 烷醯基胺基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、亦可具有取代基之 C_{6-14} 芳香族烴基、亦可具有取代基之飽和或不飽和雜環基、亦可具有取代基之 C_{1-6} 烷基胺基羰基、亦可具有取代基之飽和或不飽和雜環羰基中任一種， R^2 表示氟原子或氯原子， R^3 表示氫原子、氟原子、或氯原子)，



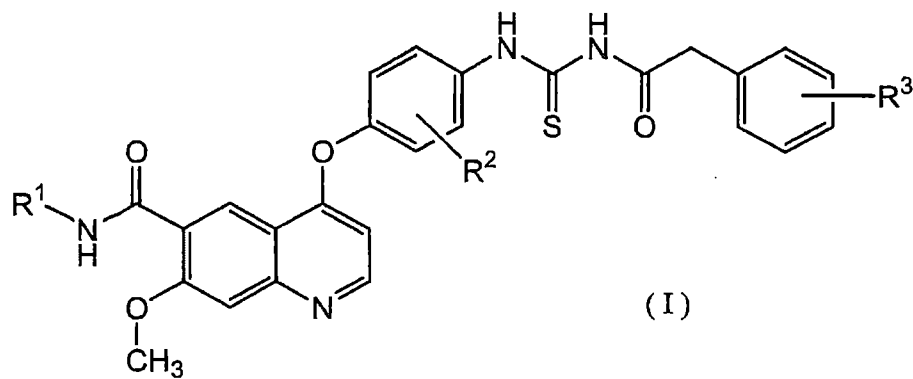
三、英文發明摘要：

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種抗腫瘤之效果增強劑與其他抗腫瘤劑組合而成之抗腫瘤藥。

【先前技術】

抗腫瘤劑之目標涉及多方面，大致分類為：烷基化藥、鉑化合物、代謝拮抗藥、拓撲異構酶抑制藥、微管抑制藥、抗腫瘤性抗生素、分子鏈藥等。並且近年來，並不單獨投予抗腫瘤劑，而廣泛進行併用療法。

例如報告有具有VEGF(vascular endothelial growth factor, 血管內皮生長因子)受體激酶抑制作用，且作為血管抑制劑之4-(3-氯-4-(環丙基胺基羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉甲醯胺與紫杉烷的併用療法(專利文獻1)。

另一方面，c-Met係以Proto-oncogene之一種而鑑定之受體型酪胺酸激酶。報告有如下情況：於多數之癌(腎細胞癌、胃癌、肺癌、結腸癌、胰腺癌、卵巢癌、肝細胞癌、頭頸部癌、黑色素瘤等)中，c-Met以高頻率過量表現，從而變異或易位，藉此活化狀態亢進，從而有助於細胞增生、浸潤·轉移、腫瘤形成、血管新生或抗細胞凋亡(例如，非專利文獻1)。因此，已知具有c-Met抑制效果之化合物用作抗腫瘤劑(專利文獻2)。亦報告有喹啉衍生物與ErbB抑制劑之併用(專利文獻3)，上述喹啉衍生物係c-Met抑制劑之一種，且係含有c-Met與AXL之多激酶抑制劑。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

[專利文獻1]國際公開第2009/096377號

[專利文獻2]國際公開第2009/125597號

[專利文獻3]國際公開第2009/137429號

[非專利文獻]

[非專利文獻1] J. Cell Biol. 111, p2097 – 2108 (1990)

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

然而，併用任何抗腫瘤劑與抗腫瘤劑之情形時，對於係增加該等之抗腫瘤效果，或抵消效果，完全不確定。

本發明之課題在於提供一種藉由併用2種抗腫瘤劑而增強該等之抗腫瘤效果之組合。

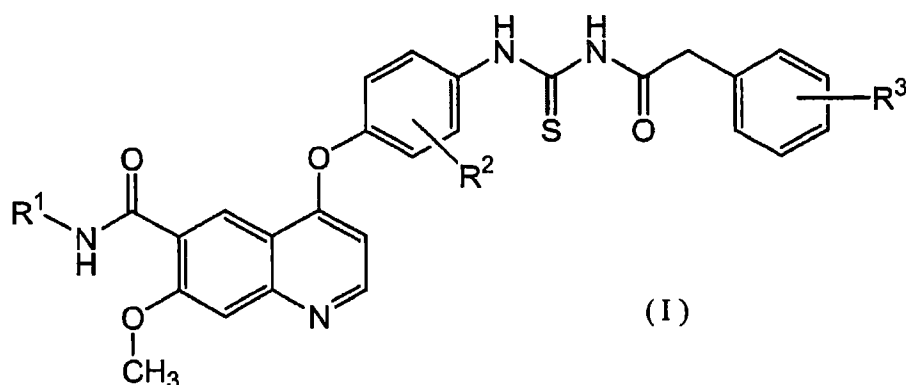
[解決問題之技術手段]

因此，本發明者著眼於c-Met抑制劑之一種，而對併用該化合物與其他抗腫瘤劑之情形時的作用進行研究，結果發現，具有胺基羰基作為下述式(I)所表示之喹啉環6位取代基，且具有烷氧基作為7位取代基之醯基硫脲化合物或其藥學上所容許的鹽作為減輕副作用之有力的c-Met抑制劑而發揮作用，且於與其他抗腫瘤劑之併用時，藉由優異之抗腫瘤效果增強作用而擴大效果範圍或抗腫瘤頻譜，從而完成本發明。

即，本發明係關於以下之[1]~[8]者。

[1] 一種其他抗腫瘤劑之抗腫瘤效果增強劑，其以下述式(I)

[化 1]



(式中， R^1 表示亦可具有取代基之 C_{1-6} 烷基，作為該取代基，表示羥基、 C_{3-10} 環烷基、亦可具有取代基之 C_{1-6} 烷氧基、亦可具有取代基之 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{1-6} 烷醯基胺基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、亦可具有取代基之 C_{6-14} 芳香族烴基、亦可具有取代基之飽和或不飽和雜環基、亦可具有取代基之 C_{1-6} 烷基胺基羰基、亦可具有取代基之飽和或不飽和雜環羰基中任一種， R^2 表示氟原子或氯原子， R^3 表示氫原子、氟原子、或氯原子)

所表示之醯基硫脲化合物或其藥學上所容許之鹽為有效成分。

[2] 一種抗腫瘤藥，其係組合上述式(I)所表示之醯基硫脲化合物或其藥學上所容許之鹽與其他抗腫瘤劑而成。

[3] 一種式(I)所表示之醯基硫脲化合物或其藥學上所容許之鹽，其係用以增強其他抗腫瘤劑之抗腫瘤效果。

[4] 一種式(I)所表示之醯基硫脲化合物或其藥學上所容許之鹽，其係用以藉由與其他抗腫瘤劑以一劑型之製劑形態或不同製劑形態進行投予而治療腫瘤。

[5] 一種式(I)所表示之醯基硫脲化合物或其藥學上所容許之鹽之用以製造其他抗腫瘤劑的抗腫瘤效果增強劑之用途。

[6] 一種式(I)所表示之醯基硫脲化合物或其藥學上所容許之鹽之用以製造與其他抗腫瘤劑組合而成的抗腫瘤藥之用途。

[7] 一種其他抗腫瘤劑之抗腫瘤效果增強方法，其特徵在於，向必需之患者投予式(I)所表示之醯基硫脲化合物或其藥學上所容許之鹽與其他抗腫瘤劑。

[8] 一種腫瘤之治療方法，其特徵在於，向必需之患者投予式(I)所表示之醯基硫脲化合物或其藥學上所容許之鹽與其他抗腫瘤劑。

[發明之效果]

醯基硫脲化合物(I)或其藥學上所容許之鹽藉由與各種抗腫瘤劑併用，而增強該等抗腫瘤劑之效果。即，1)醯基硫脲化合物(I)幾乎不增強併用之抗腫瘤劑單劑之副作用，因此不減量併用之抗腫瘤劑之效果用量而可併用各自藥劑單劑中之最大效果發揮用量彼此，2)不涉及到併用之抗腫瘤劑之藥劑敏感性，而增強該併用藥劑之抗腫瘤效果，進而3)即便於醯基硫脲化合物(I)本身未顯示抗腫瘤效果之低用量時，亦發現其抗腫瘤效果。以上之結果，本發明提供一種癌治療效果範圍之擴大，治療效果之提高等臨床上之有用性較高之治療方法。

【實施方式】

於本發明之醯基硫脲化合物(I)或其藥學上所容許之鹽中，對一種結構稱為「亦可具有取代基」之情形時，表示有於該結構上之化學上可能之位置上具有1個或2個以上「取代基」的情形。

存在於該結構中之取代基之種類、取代基之個數、取代位置並無特別限定，存在2個以上取代基之情形時，該等可相同亦可不同。作為「取代基」，可例示：鹵素原子、羥基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷醯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{1-6} 烷醯基胺基、 C_{1-6} 烷基胺基羰基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{6-14} 芳香族烴基、飽和或不飽和雜環基、飽和或不飽和雜環羰基、側氧基等，存在上述取代基之情形時，其個數典型為1~3個。

式(I)中， R^1 所示之「亦可具有取代基之 C_{1-6} 烷基」之「 C_{1-6} 烷基」表示碳數1~6之直鏈狀或支鏈狀烷基，可例示：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、正己基、異己基，更佳為 C_{1-4} 烷基，特佳為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基。

式(I)中，以 R^1 之「亦可具有取代基之 C_{1-6} 烷基」之取代基而表示之「 C_{3-10} 環烷基」表示碳數3~10之環烷基，可例示：環丙基、環丁基、環戊基、環己基，更佳為環己基。

式(I)中，以 R^1 之「亦可具有取代基之 C_{1-6} 烷基」之取代基而表示之「亦可具有取代基之 C_{1-6} 烷氧基」的「 C_{1-6} 烷氧基」表示碳數1~6之直鏈狀或支鏈狀烷氧基，可例示：甲

氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基、正己氧基，更佳為甲氧基、乙氧基、異丙氧基。

式(I)中，以 R^1 之「亦可具有取代基之 C_{1-6} 烷基」之取代基而表示之「亦可具有取代基之 C_{1-6} 烷氧基」的「取代基」較佳為羥基。

式(I)中，以 R^1 之「亦可具有取代基之 C_{1-6} 烷基」之取代基而表示之「亦可具有取代基之 C_{1-6} 烷基胺基」的「 C_{1-6} 烷基胺基」表示經上述之 C_{1-6} 烷基單取代或雙取代之胺基，可例示：甲基胺基、乙基胺基、二甲基胺基、甲基乙基胺基、正丙基胺基、異丙基胺基、正丁基胺基、第二丁基胺基、第三丁基胺基、正戊基胺基、正己基胺基，更佳為二乙基胺基。

式(I)中，以 R^1 之「亦可具有取代基之 C_{1-6} 烷基」之取代基而表示之「 C_{1-6} 烷醯基胺基」可列舉：甲醯基、乙醯基、丙醯基、丁醯基等，更佳為乙醯基胺基。

式(I)中，以 R^1 之「亦可具有取代基之 C_{1-6} 烷基」之取代基而表示之「 C_{1-6} 烷基磺醯基」表示經上述之 C_{1-6} 烷基取代之磺醯基，更佳為甲基磺醯基。

式(I)中，以 R^1 之「亦可具有取代基之 C_{1-6} 烷基」之取代基而表示之「亦可具有取代基之 C_{6-14} 芳香族烴基」的「 C_{6-14} 芳香族烴基」表示碳數6~14之芳香族烴基，可例示：苯基、萘基等，更佳為苯基。

式(I)中，以 R^1 之「亦可具有取代基之 C_{1-6} 烷基」之取代

基而表示之「亦可具有取代基之飽和或不飽和雜環基」的「飽和或不飽和雜環基」表示具有氧原子、氮原子、硫原子中任一種原子1個或2個之單環性或二環性飽和或不飽和雜環基，例如可列舉：吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、嗎啉基、硫代嗎啉基、高哌啉基、四氫噻吩基、咪唑基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、吡啶基、三唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒吡基、吡啶基、異吡啶基、吡啶基、亞甲基二氧基苯基、伸乙基二氧基苯基、苯并呋喃基、二氫苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基、喹啉基等。更佳為具有1~4個氮原子及/或氧原子之5~7員雜環基，特佳為吡咯啉基、嗎啉基、二氧戊環基、四氫吡喃基、吡啶基、四唑基。該飽和或不飽和雜環基亦可進而具有取代基，作為取代基，較佳為C₁₋₆烷基(特別是甲基)、側氧基。

式(I)中，以R¹之「亦可具有取代基之C₁₋₆烷基」之取代基而表示之「亦可具有取代基之C₁₋₆烷基胺基羰基」的「C₁₋₆烷基胺基羰基」表示具有上述之C₁₋₆烷基胺基之羰基，更佳為乙基胺基羰基、二甲基胺基、甲基丁基胺基。該C₁₋₆烷基胺基羰基亦可進而具有取代基，作為取代基，較佳為羥基、C₁₋₆烷氧基(特別是甲氧基)。

式(I)中，以R¹之「亦可具有取代基之C₁₋₆烷基」之取代基而表示之「亦可具有取代基之飽和或不飽和雜環基羰基」的「飽和或不飽和雜環基羰基」表示具有上述飽和或

不飽和雜環基之羰基，更佳為具有氮原子及/或氧原子1~2個之5~7員飽和雜環羰基，特佳為吡咯啉基羰基、嗎啉基羰基。該飽和或不飽和雜環羰基亦可進而具有取代基，作為取代基，較佳為鹵素原子(特別是氟原子)、亦可具有羥基之C₁₋₆烷基(特別是甲基)。

作為R¹所示之亦可具有取代基之C₁₋₆烷基之C₁₋₆烷基，較佳為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、或第二丁基，作為該烷基上之取代基，較佳為羥基、環己基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、二乙基胺基、乙醯基胺基、甲基磺醯基、苯基、吡咯啉基、嗎啉基、二氧戊環基、四氫吡喃基、吡啶基、三唑基、乙基胺基羰基、二甲基胺基羰基、甲基丁基胺基羰基、吡咯啉基羰基、或嗎啉基羰基，該烷氧基亦可進而具有羥基作為取代基，該雜環基亦可進而具有甲基或側氧基作為取代基，該烷基胺基羰基亦可進而具有羥基、或甲氧基作為取代基，該雜環羰基亦可進而具有氟原子、亦可具有羥基之甲基作為取代基。

作為R¹所示之亦可具有取代基之C₁₋₆烷基之C₁₋₆烷基，較佳為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、或第二丁基，作為該烷基上之取代基，較佳為羥基、甲氧基、或嗎啉基。

作為R¹，更佳為甲基、甲氧基乙基、嗎啉基乙基、嗎啉基羰基甲基、2-羥基-正丁基、2-羥基-2-甲基-正丙基、1-羥基-正丁烷-2-基，於1-羥基-正丁烷-2-基之情形時，較佳為S體。

作為 R^2 之取代位置，較佳為2位或3位，特佳為2位。又，作為 R^2 ，較佳為氟原子或氯原子，進而較佳為氟原子。

作為 R^3 之取代位置，較佳為2位或4位。又，作為 R^1 ，較佳為氫原子、氟原子或氯原子，更佳為氫原子或氟原子。

式(I)所表示之化合物中， R^1 較佳為亦可具有取代基之甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、或第二丁基，該烷基上之取代基較佳為羥基、甲氧基、或嗎啉基， R^2 較佳為氟原子， R^3 較佳為氫原子或氟原子。

進而，作為式(I)所表示之化合物之較佳具體例，可列舉以下之化合物。

(1) 4-(2-氟-4-(3-(2-苯基乙醯基)硫脲基)苯氧基)-7-甲氧基-N-甲基喹啉-6-甲醯胺(化合物(1))

(2) 4-(2-氟-4-(3-(2-苯基乙醯基)硫脲基)苯氧基)-7-甲氧基-N-(2-嗎啉基乙基)喹啉-6-甲醯胺(化合物(2))

(3) (S)-4-(2-氟-4-(3-(2-(4-氟苯基)乙醯基)硫脲基)苯氧基)-N-(1-羥基丁烷-2-基)-7-甲氧基喹啉-6-甲醯胺(化合物(3))

作為醯基硫脲化合物(I)之藥學上所容許之鹽，可列舉與鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等無機酸或甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、馬來酸、乳酸、蘋果酸、檸檬酸、酒石酸、碳酸、苦味酸、甲磺酸、對甲苯磺酸、麩胺酸等有機酸之酸加成鹽；與鈉、鉀、鎂、鈣、鋁等無機鹼或甲基胺、乙基胺、葡甲胺、乙

醇胺等有機鹼、或離胺酸、精胺酸、鳥胺酸等鹼性胺基酸之鹽或銨鹽。又，於醯基硫脲化合物(I)中，亦含有光學異構物，且亦含有水合物。

藉由本發明而顯示抗腫瘤效果增強作用之醯基硫脲化合物(I)可利用國際公開第2009/125597號說明書所記載之方法而製造。

醯基硫脲化合物(I)係具有優異之c-Met抑制作用，且減輕副作用之抗腫瘤劑，但與各種其他抗腫瘤劑(以下，稱為抗腫瘤劑A)併用之情形時，不顯示明顯之毒性惡化而具有增強該抗腫瘤劑A之抗腫瘤效果之作用。

藉由醯基硫脲化合物(I)而增強其作用之抗腫瘤劑A並無特別限定，例如可列舉：多柔比星、多喜(Doxil)、表柔比星等抗腫瘤性抗生素；環磷醯胺、尼莫司汀等烷基化劑；順鉑、卡鉑、奧沙利鉑等鉑製劑；5-氟尿嘧啶(5-FU)、替加氟·吉莫斯特·奧替拉西鉀(TS-1，非專有名「替加氟·吉莫斯特·奧替拉西鉀調配劑」(商品名：「替吉奧」))、替加氟·尿嘧啶(UFT，非專有名「替加氟·尿嘧啶調配劑」(商品名：「優福定」))、卡培他濱、去氧氟尿苷、5-氟-2'-脫氧尿苷(deoxyuridine)(FdUrd)、吉西他濱、阿糖胞苷等嘧啶系代謝拮抗劑；氟達拉濱、克拉屈濱(cladribine)、奈拉濱等嘌呤系代謝拮抗劑；培美曲塞、甲胺喋呤等葉酸代謝拮抗劑；紫杉醇(Taxol、Abraxane等)、歐洲紫杉醇、伊立替康等植物生物鹼系抗腫瘤劑；吉米沙星、埃羅替尼、拉帕替尼(Lapatinib)、依維莫司、西羅莫司(Temsirolimus)等

低分子分子鏈藥；貝伐單抗 (bevacizumab)、曲妥珠單抗 (Trastuzumab)、西妥昔單抗 (Cetuximab)、利妥昔單抗 (rituximab) 等抗體分子鏈藥等。其中，較佳為嘧啶系代謝拮抗劑、葉酸代謝拮抗劑、植物生物鹼系抗腫瘤劑、低分子分子鏈藥。

作為藉由醯基硫脲化合物 (I) 而增強其作用之抗腫瘤劑 A，較佳為紫杉醇 [泰克索 (Taxol)、凱素 (Abraxane) 等]、吉西他濱、拉帕替尼、替加氟·吉莫斯特·奧替拉西鉀調配劑、伊立替康。

作為醯基硫脲化合物 (I) 可與增強其作用之抗腫瘤劑 A 共同治療之惡性腫瘤，並無特別限制，例如可列舉：頭頸部癌、食道癌、胃癌、結腸癌、直腸癌、肝臟癌、膽囊·膽管癌、胰腺癌、肺癌、乳癌、卵巢癌、子宮頸癌、子宮體癌、腎癌、膀胱癌、前列腺癌、睪丸瘤、骨·軟部肉瘤、白血病、惡性淋巴瘤、多發性骨髓瘤、皮膚癌、腦腫瘤等。

若將醯基硫脲化合物 (I) 或其藥學上所容許之鹽與抗腫瘤劑 A 組合，則獲得增強抗腫瘤效果之抗腫瘤藥。作為此種新穎之抗腫瘤藥之形態，可為含有醯基硫脲化合物 (I) 或其藥學上所容許之鹽與抗腫瘤劑 A 之一劑型製劑形態，亦可為含有醯基硫脲化合物 (I) 或其藥學上所容許之鹽的製劑與含有抗腫瘤劑 A 之製劑為不同之製劑形態。又，含有醯基硫脲化合物 (I) 之組合物之投予方法與含有抗腫瘤劑 A 之組合物的投予方法可相同亦可不同 (例如，口服投予與注射)。

使醯基硫脲化合物(I)或其藥學上所容許之鹽含有於醫藥組合物中之情形時，可根據需要而與藥學支持體進行調配，且根據預防或治療目的而採用各種投予形態，作為該形態，例如可列舉：口服劑、注射劑、栓劑、軟膏劑、黏附劑等，但較佳為口服劑。該等投予形態可藉由各業者所公知慣用之製劑方法而製造。

藥學支持體係使用慣用之各種有機或無機載體物質作為製劑原材料，且以固形製劑中之賦形劑、結合劑、崩解劑、潤滑劑、著色劑；液狀製劑中之溶劑、溶解助劑、懸浮劑、等張劑、緩衝劑、鎮靜劑等進行調配。又，亦可根據需要而使用防腐劑、抗氧化劑、著色劑、甜味劑、穩定劑等製劑添加物。

調製口服用固形製劑之情形時，可於本發明化合物中加入賦形劑，且根據需要加入結合劑、崩解劑、潤滑劑、著色劑、矯味、矯臭劑等後，藉由常法而製造片劑、被覆片劑、顆粒劑、散劑、膠囊劑等。

作為賦形劑，可列舉：乳糖、白糖、D-甘露醇、葡萄糖、澱粉、碳酸鈣、高嶺土、微晶纖維素、矽酸酐等。

作為結合劑，可列舉：水、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、單糖漿、葡萄糖液、 α -澱粉液、明膠液、D-甘露醇、羧甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基澱粉、甲基纖維素、乙基纖維素、蟲膠、磷酸鈣、聚乙烯吡咯啉酮等。

作為崩解劑，可列舉：乾燥澱粉、海藻酸鈉、瓊脂末、碳酸氫鈉、碳酸鈣、月桂基硫酸鈉、硬脂酸單甘油酯、乳

糖等。

作為潤滑劑，可列舉：精製滑石、硬脂酸鹽鈉、硬脂酸鎂、硼砂、聚乙二醇等。

作為著色劑，可列舉：氧化鈦、氧化鐵等。

作為矯味·矯臭劑，可列舉：白糖、橙皮、檸檬酸、酒石酸等。

亦可根據需要而實施腸溶塗膜(enteric coating)，或為了持續效果，而藉由公知之方法對口服製劑實施塗膜。就此種塗佈劑而言，可列舉：羥丙基甲基纖維素、乙基纖維素、羥甲基纖維素、羥丙基纖維素、聚氧乙二醇、Tween80(註冊商標)等。

調製口服用液體製劑之情形時，可於鹽基硫脲化合物(I)中加入矯味劑、緩衝劑、穩定劑、矯臭劑等，並藉由常法而製造內服液劑、糖漿劑、酒劑等。作為該情形時之矯味·矯臭劑，可為上述所列舉者，作為緩衝劑，可列舉檸檬酸鈉等，作為穩定劑，可列舉：黃耆膠、阿拉伯膠、明膠等。

調製注射劑之情形時，可於鹽基硫脲化合物(I)中添加pH值調節劑、緩衝劑、穩定劑、等張劑、局部麻醉劑等，並藉由常法而製造皮下、肌內及靜脈內用注射劑。作為該情形時之pH值調節劑及緩衝劑，可列舉：檸檬酸鈉、乙酸鈉、磷酸鈉等。作為穩定劑，可列舉：焦亞硫酸鈉、EDTA(ethylenediamine tetraacetic acid，四乙酸乙二胺)、硫代乙醇酸、硫代乳酸等。作為局部麻醉劑，可列舉：鹽

酸普魯卡因、鹽酸利多卡因等。作為等張劑，可列舉：氯化鈉、葡萄糖、D-甘露醇、甘油等。

調製栓劑之情形時，可於本發明化合物中加入業界中公知之製劑用載體，例如聚乙二醇、羊毛脂、可可油脂、脂肪酸三酸甘油酯等，進而根據需要加入Tween80(註冊商標)之類之界面活性劑等，之後藉由常法而製造。

調製軟膏劑之情形時，根據需要而於本發明化合物中調配通常使用之基劑、穩定劑、濕潤劑、保存劑等，並藉由常法而進行混合、製劑化。作為基劑，可列舉：液態石蠟、白凡士林、白蜂蠟、辛基十二醇、石蠟等。作為保存劑，可列舉：對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸乙酯、對羥基苯甲酸丙酯等。

調製黏附劑之情形時，只要藉由常法，將上述軟膏、乳霜、凝膠、糊劑等塗佈於通常之支持體上即可。作為支持體，適當為包含綿、人造短纖維、化學纖維之織布、不織布或軟質氯乙烯、聚乙烯、聚胺基甲酸酯等膜或發泡體片材。

欲調配於上述各投予單位形態中之醯基硫脲化合物(I)之量根據欲應用其之患者的症狀，或其劑形等，並不固定，但通常平均投予單位形態，就口服劑而言，為約0.05~2,000 mg，就注射劑而言，為約0.01~100 mg，就栓劑而言，為約1~2,000 mg左右。

又，具有上述投予形態之藥劑之每天之投予量根據患者的症狀、體重、年齡、性別等而有所不同，而無法一概地

決定，但通常每人(體重 50 kg)每天為約 0.05~5,000 mg 左右，較佳為 0.1~2,000 mg，較佳為 1 天投予 1 次或分 2~3 次左右投予該藥劑。

含有醯基硫脲化合物(I)或其鹽之製劑與含有抗腫瘤劑 A 之製劑為不同之製劑的情形時，各製劑可同時投予，或於投予一種成分前或後之任意之時間投予其他成分。

醯基硫脲化合物(I)或其藥學上所容許之鹽與抗腫瘤劑 A 之投予或調配比率只要為可實現抗腫瘤效果之增強效果的範圍，則無特別限制，相對於 1 莫耳抗腫瘤劑 A，只要將醯基硫脲化合物(I)或其藥學上所容許之鹽設為 0.001~100 莫耳左右，較佳為 0.005~50 莫耳左右即可。

例如抗腫瘤劑 A 為紫杉醇(Taxol、Abraxane 等)之情形時，相對於紫杉醇(Taxol、Abraxane 等)1 莫耳，將醯基硫脲化合物(I)或其藥學上所容許之鹽設為 0.05~50 莫耳左右。抗腫瘤劑 A 為吉西他濱之情形時，相對於吉西他濱 1 莫耳，將醯基硫脲化合物(I)或其藥學上所容許之鹽設為 0.005~5 莫耳左右。抗腫瘤劑 A 為拉帕替尼之情形時，相對於拉帕替尼 1 莫耳，將醯基硫脲化合物(I)或其藥學上所容許之鹽設為 0.01~20 莫耳左右。抗腫瘤劑 A 為替加氟·吉莫斯特·奧替拉西鉀調配劑之情形時，相對於替加氟 1 莫耳，將醯基硫脲化合物(I)或其藥學上所容許之鹽設為 0.05~50 莫耳左右。抗腫瘤劑 A 為伊立替康之情形時，相對於伊立替康 1 莫耳，將醯基硫脲化合物(I)或其藥學上所容許之鹽設為 0.05~30 莫耳左右。抗腫瘤劑 A 為培美曲塞之情形時，

相對於培美曲塞1莫耳，將醯基硫脲化合物(I)或其藥學上所容許之鹽設為0.05~20莫耳左右。

[實施例]

於以下表示實施例、試驗例，而對本發明進行進而詳細說明，但本發明並不限定於該等實施例。又，關於以下之試驗例所示之藉由本發明化合物而增強抗腫瘤效果之各種抗腫瘤劑的用量設定，使用論文報告等所示之最大耐用量(Maximum tolerated dose; MTD)或物性上可投予之最大用量。

抗腫瘤劑顯示最大藥效之用量與毒性表現用量極為接近，為了利用動物樣本評價該藥劑具有之最大抗腫瘤效果，而通常於MTD附近進行評價，於以下之試驗例中，將MTD與最大效果揮發用量設為同義。

實施例1

4-(2-氟-4-(3-(2-苯基乙醯基)硫脲基)苯氧基)-7-甲氧基-N-甲基喹啉-6-甲醯胺(化合物(1))係藉由國際公開第2009/125597號說明書所記載之方法而合成。

試驗例1 對紫杉醇之抗腫瘤效果增強作用

將人類肺癌株(NCI-H460)移植於出生5~6週齡之雄性BALB/cA Jcl-nu小鼠之右側胸部中。於腫瘤移植後測定腫瘤之長徑(mm)及短徑(mm)，而算出腫瘤體積(tumor volume: TV)，之後以各群之平均TV成為均等之方式而將小鼠分配於各群中，且將實施該群分配(n=5)之日設為day 1。

紫杉醇(Taxol注射液，Bristol製藥股份有限公司)單獨群之受檢液係以紫杉醇投予用量成為60 mg/kg/day之方式進行調製。又，化合物(1)單獨群之受檢液係以化合物(1)成為200 mg/kg/day之方式進行調製。化合物(1)係自day 1開始連續14天口服投予，紫杉醇係於day 1自小鼠尾靜脈投予。於併用投予群中，以200 mg/kg/day投予化合物(1)，以60 mg/kg/day投予紫杉醇。

作為抗腫瘤效果之指標，測定各藥劑投予群中day 15中之TV，並藉由下述式，算出相對於day 1之相對腫瘤體積(relative tumor volume: RTV)及T/C(%)，而評價抗腫瘤效果。併用效果之評價判定係以如下方式判定：於併用投予群之平均RTV值於統計學上明顯(Welch's IUT, over all maximum $p < 0.05$)小於各個單獨投予群之平均RTV值的情形時，有併用效果。將結果示於圖1及表1。圖中，*記號表示相對於單獨群，發現統計學上明顯差異之情況。

$$TV(\text{mm}^3) = (\text{長徑} \times \text{短徑}^2) / 2$$

$$RTV = (\text{Day 15中之TV}) / (\text{Day 1中之TV})$$

$$T/C(\%) = (\text{受檢液投予群之平均RTV值}) / (\text{對照群之平均RTV值}) \times 100$$

又，作為毒性之指標，測定經時體重[body weight: BW]，並藉由下述式，算出(n: 以2次/週實施之體重測定日，最終測定日適用於作為最終評價日之day 15)相對於day 1之至day 15為止之平均體重變化率[body weight change: BWC(%)]。將結果示於圖2。

$$\text{BWC}(\%) = [(\text{Day } n \text{ 中之 BW}) - (\text{Day } 1 \text{ 中之 BW})] / (\text{Day } 1 \text{ 中之 BW}) \times 100$$

[表 1]

群名	用量 (mg/kg/day)	RTV (平均±標準偏差)	T/C (%)	IUT(Welch)		
				Vs 對照組	Vs 紫杉醇	Vs 試驗化合物
對照組	—	8.99±2.86	100	—	—	—
紫杉醇	60	3.67±0.42	41	0.0011	—	—
試驗化合物	200	3.02±0.63	34	0.00055	—	—
併用	200+60	0.63±0.15	7	0.000031	0.0000021	0.00020

試驗例 2 對吉西他濱鹽酸鹽之抗腫瘤效果增強作用

將人類肺癌株 (NCI-H441) 移植於出生 5~6 週齡之雄性 BALB/cA Jcl-nu 小鼠之右側胸部中，並以與試驗例 1 同樣之方式使用。

吉西他濱鹽酸鹽 (Gemzar, Eli Lilly 公司製造) 單獨群之受檢液係以投予量成為 240 mg/kg/day 之方式進行調製。又，化合物 (1) 之受檢液係以化合物 (1) 成為 200 mg/kg/day 之方式進行調製。

化合物 (1) 係自 day 1 開始連續 14 天口服投予，吉西他濱鹽酸鹽係於 day 1 及 day 8 自小鼠尾靜脈投予。於併用投予群中，以 200 mg/kg/day 投予化合物 (1)，以 240 mg/kg/day 投予吉西他濱鹽酸鹽，並以與試驗例 1 同樣之方式進行評價。將結果示於圖 3 及表 2 中。圖中，* 記號表示相對於各單獨群，發現統計學上明顯差異之情況。

[表 2]

群名	用量 (mg/kg/day)	RTV (平均±標準偏差)	T/C (%)	IUT(Welch)		
				Vs 對照組	Vs 吉西他濱	Vs 試驗化合物
對照組	—	6.92±1.05	100	—	—	—
吉西他濱鹽酸鹽	240	1.10±0.13	16	0.00020	—	—
試驗化合物	200	1.26±0.15	18	0.00020	—	—
併用	200+240	0.58±0.06	8	0.00020	0.000200	0.00020

試驗例 3 對 TS-1 之抗腫瘤效果增強作用

將人類胃癌株(NUGC-4)移植於出生5~6週齡之雄性裸大白鼠之右側胸部中，並以與試驗例1同樣之方式使用。TS-1(替吉奧，大鵬藥品工業公司製造)單獨群之受檢液係以替加氟投予量成為18 mg/kg/day之方式進行調製。又，化合物(1)之受檢液係以化合物(1)成為250及50 mg/kg/day之方式進行調製。

自 day 1 開始連續14天口服投予化合物(1)及TS-1。於併用投予群中，以250及50 mg/kg/day投予化合物(1)，以18 mg/kg/day投予TS-1，並以與試驗例1同樣之方式進行評價。將結果示於圖4及表3。

[表 3]

群名	用量 (mg/kg/day)	RTV (平均±標準偏差)	T/C (%)	IUT(Welch)			
				vs對照組	vsTS-1	vs試驗化合物1 (50 mg/kg/day)	vs試驗化合物1 (250 mg/kg/day)
對照組	—	16.77±15.01	100	—	—	—	—
TS-1	18	3.55±1.69	21	0.0028006	—	—	—
試驗化合物1	50	2.36±0.44	14	0.001204	—	—	—
併用	50+18	1.45±0.56	9	0.000630	0.0475	0.0221	—
試驗化合物1	250	1.60±0.33	10	0.000704	—	—	—
併用	250+18	0.83±0.20	5	0.000406	0.0224	—	0.0034

試驗例 4 對拉帕替尼之抗腫瘤效果增強作用

將人類胃癌株 (NCI-N87) 移植於出生 5~6 週齡之雄性 BALB/cA Jcl-nu 小鼠之右側胸部中，並以與試驗例 1 同樣之方式使用。拉帕替尼 (LC laboratories 公司製造) 單獨群之受檢液係以投予量成為 100 mg/kg/day 之方式進行調製。又，化合物 (1) 之受檢液係以化合物 (1) 成為 200 mg/kg/day 之方式進行調製。

自 day 1 開始連續 14 天口服投予化合物 (1) 及拉帕替尼。於併用投予群中，以 200 mg/kg/day 投予化合物 (1)，以 100 mg/kg/day 投予拉帕替尼，並以與試驗例 1 同樣之方式進行評價。將結果示於圖 5 及表 4 中。圖中，* 記號表示相對於各單獨群，發現統計學上明顯差異之情況。

[表 4]

群名	用量 (mg/kg/day)	RTV (平均±標準偏差)	T/C (%)	IUT(Welch)		
				vs對照組	vs拉帕替尼	vs試驗化合物
對照組	—	2.52±0.39	100	—	—	—
拉帕替尼	100	1.56±0.18	62	0.0010	—	—
試驗化合物	200	1.31±0.23	52	0.00020	—	—
併用	200+150	0.70±0.07	28	0.00010	0.000022	0.00080

試驗例 5 對鹽酸伊立替康之抗腫瘤效果增強作用

將人類結腸癌株 (HT-29) 移植於出生 5~6 週齡之雄性 BALB/cA Jcl-nu 小鼠之右側胸部中，並以與試驗例 1 同樣之方式使用。

鹽酸伊立替康 (CAMPTO 注射液，Yakult 公司製造) 單獨群之受檢液係以投予量成為 50 mg/kg/day 之方式進行調製。

化合物 (1) 單獨群之受檢液係以化合物 (1) 成為 50

mg/kg/day之方式進行調製。於併用投予群中，以50 mg/kg/day投予化合物(1)，以50 mg/kg/day投予鹽酸伊立替康。化合物(1)係自day 1開始連續14天口服投予，鹽酸伊立替康係於day 1、5、9自小鼠尾靜脈投予，並以與試驗例1同樣之方式進行評價。將結果示於圖6及表5。圖中，*記號表示相對於單獨群，發現統計學上明顯差異之情況。

又，關於作為毒性之指標之經時體重變化，亦以與試驗例1同樣之方式進行評價。將結果示於圖7。

[表5]

群名	用量 (mg/kg/day)	RTV (平均±標準偏差)	T/C (%)	IUT(Welch)		
				vs對照組	vs鹽酸伊立替康	vs試驗化合物
對照組	—	4.19±0.76	100	—	—	—
鹽酸伊立替康	50	2.47±0.40	59	0.0079	—	—
試驗化合物	50	1.83±0.29	44	0.0079	—	—
併用	50+50	1.35±0.20	32	0.0079	0.0079	0.032

試驗例6 對紫杉醇之抗腫瘤效果增強作用

將人類胃癌株(NUGC-4)移植於出生5~6週齡之雄性BALB/cA Jcl-nu小鼠之右側胸部中，並以與試驗例1同樣之方式使用。

紫杉醇(Taxol注射液，Bristol製藥股份有限公司製造)單獨群之受檢液係以紫杉醇投予量成為60 mg/kg/day之方式進行調製。

化合物(1)單獨群之受檢液係以化合物(1)成為12.5 mg/kg/day之方式進行調製。於併用投予群中，以12.5 mg/kg/day投予化合物(1)，以60 mg/kg/day投予紫杉醇。化合物(1)係自day 1開始連續14天口服投予，紫杉醇係於day

1自小鼠尾靜脈投予，並以與試驗例1同樣之方式進行評價。將結果示於圖8及表6。圖中，*記號表示相對於單獨群，發現統計學上明顯差異之情況。

又，關於作為毒性之指標之經時體重變化，亦以與試驗例1同樣之方式進行評價。將結果示於圖9。

[表 6]

群名	用量 (mg/kg/day)	RTV (平均±標準偏差)	T/C (%)	IUT(Welch)		
				vs對照組	vs紫杉醇	vs試驗化合物
對照組	—	6.99±1.60	100	—	—	—
紫杉醇	60	5.77±0.96	83	0.1463	—	—
試驗化合物	12.5	6.63±1.91	95	0.7281	—	—
併用	12.5+60	4.27±1.12	61	0.0078	0.032	0.031

根據圖1、3、4、5、6及8可明確，醯基硫脲化合物(I)或其藥學上所容許之鹽明顯地增強各種抗腫瘤劑之抗腫瘤效果。其效果係根據作為醯基硫脲化合物(I)之低用量(未顯示抗腫瘤效果之用量，圖8，表6)之12.5 mg/kg/day發現，且就作為裸小鼠中之高用量(最大效果揮發用量)之200 mg/kg/day，及作為裸大白鼠中之高用量(最大效果揮發用量)之250 mg/kg/day而言，藉由併用而誘導明顯之腫瘤之縮小(表1、2、3及4)。又，於併用投予中，未發現體重減少之惡化(圖2、7、9)。根據上述情況，從而藉由本發明化合物與各種抗腫瘤劑之併用而確保效果範圍為至少16倍以上。

又，例如由圖1與圖8之比較所示，發現就紫杉醇而言，即便使用相同投予量，其抗腫瘤效果(藥劑敏感性)亦根據腫瘤而不同，但發現藉由與醯基硫脲化合物(I)併用，而均

增強效果。即，即便於對作為併用藥劑之紫杉醇敏感性較低之腫瘤中，亦期待藉由與醯基硫脲化合物(I)併用而增強紫杉醇之腫瘤增殖抑制效果。該情況表示藉由醯基硫脲化合物(I)之併用，從而其他抗腫瘤劑之抗腫瘤頻譜擴大之情況。

進而如圖2所示，於醯基硫脲化合物(I)與各種抗腫瘤劑之併用中，即便於使用作為高用量之200 mg/kg/day之情形時，亦無與抗腫瘤劑單獨投予相比，明顯之體重減少之差，因此暗示未增強毒性。

即，於醯基硫脲化合物(I)或其藥學上所容許之鹽與各種抗腫瘤劑之併用中，發現如下情況：未顯示明顯之毒性之惡化，而顯現併用效果，且擴大其治療效果範圍或抗腫瘤頻譜。又，醯基硫脲化合物(I)或其藥學上所容許之鹽之投予量只要相對於其他抗腫瘤劑1莫耳，設為0.005~50莫耳左右即可。

【圖式簡單說明】

圖1係針對人類肺癌株NCI-H460皮下移植系(裸小鼠)之化合物(1) 200 mg/kg/day與紫杉醇之併用效果。

圖2係針對人類肺癌株NCI-H460皮下移植系(裸小鼠)之化合物(1) 200 mg/kg/day與紫杉醇併用時的體重變化。

圖3係針對人類肺癌株NCI-H441皮下移植系(裸小鼠)之化合物(1) 200 mg/kg/day與吉西他濱之併用效果。

圖4係針對人類胃癌株NUGC-4皮下移植系(裸大白鼠)之化合物(1) 50 mg/kg/day、及250 mg/kg/day與TS-1之併用

效果。

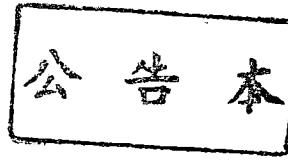
圖5係針對人類胃癌株NCI-N87皮下移植系(裸小鼠)之化合物(1) 200 mg/kg/day與拉帕替尼(lapatinib)之併用效果。

圖6係針對人類結腸癌株HT-29皮下移植系(裸小鼠)之化合物(1) 50 mg/kg/day與鹽酸伊立替康之併用效果。

圖7係針對人類結腸癌株HT-29皮下移植系(裸小鼠)之化合物(1) 50 mg/kg/day與鹽酸伊立替康併用時之體重變化。

圖8係針對人類胃癌株NUGC-4皮下移植系(裸小鼠)之化合物(1) 12.5 mg/kg/day與紫杉醇之併用效果。

圖9係針對人類胃癌株NUGC-4皮下移植系(裸小鼠)之化合物(1) 12.5 mg/kg/day與紫杉醇併用時之體重變化。



七、申請專利範圍：

1. 一種4-(2-氟-4-(3-(2-苯基乙醯基)硫脲基)苯氧基)-7-甲氧基-N-甲基喹啉-6-甲醯胺或其藥學上所容許之鹽之用途，其係用以製造抗腫瘤效果增強劑，該抗腫瘤效果增強劑係增強選自紫杉醇、吉西他濱(Gemcitabine)、拉帕替尼(Lapatinib)、及替加氟·吉莫斯特·奧替拉西鉀(Tegafur·Gimeracil·Oteracil potassium)調配劑之其他抗腫瘤劑之抗腫瘤效果。
2. 一種抗腫瘤藥，其係組合4-(2-氟-4-(3-(2-苯基乙醯基)硫脲基)苯氧基)-7-甲氧基-N-甲基喹啉-6-甲醯胺或其藥學上所容許之鹽、與選自紫杉醇、吉西他濱(Gemcitabine)、拉帕替尼(Lapatinib)、及替加氟·吉莫斯特·奧替拉西鉀(Tegafur·Gimeracil·Oteracil potassium)調配劑之其他抗腫瘤劑而成。

八、圖式：

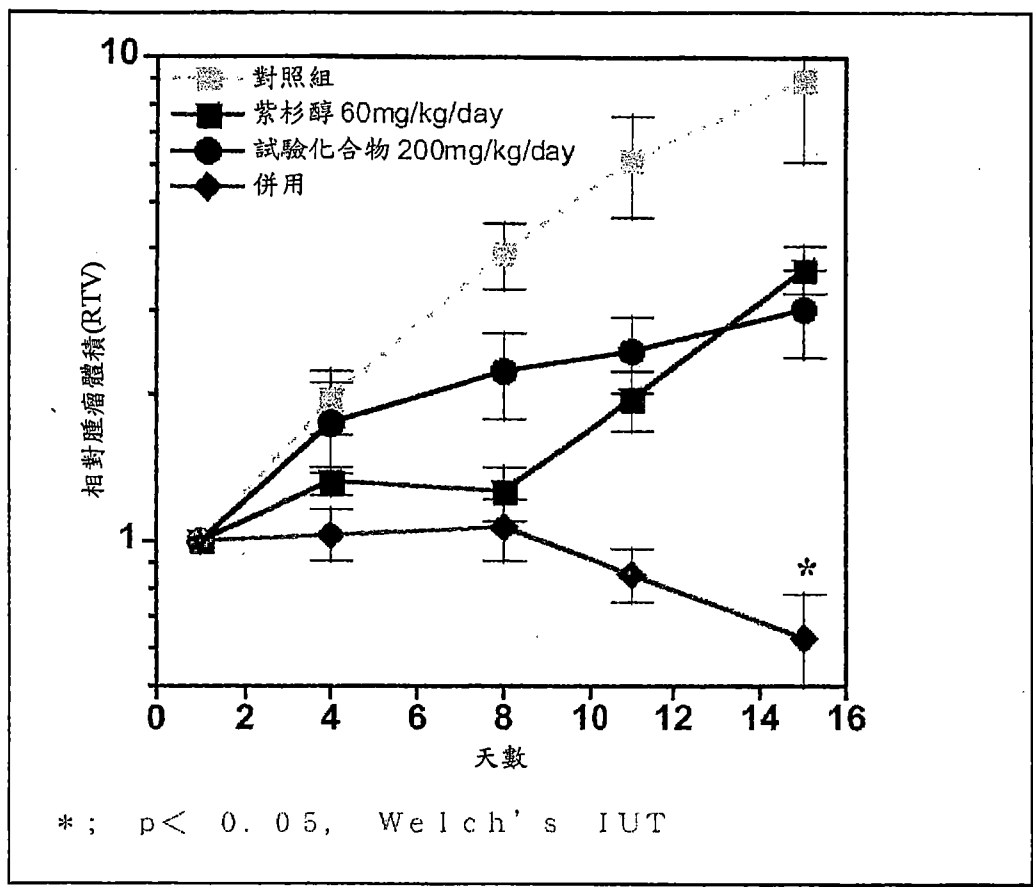


圖1

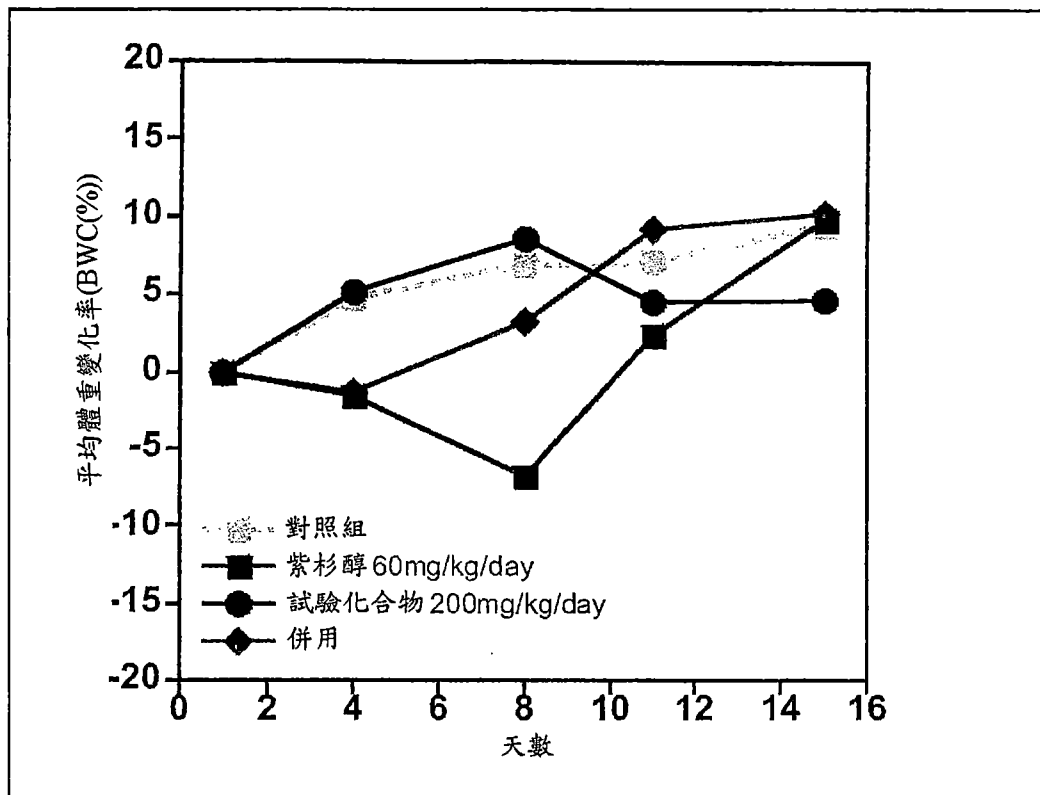


圖2

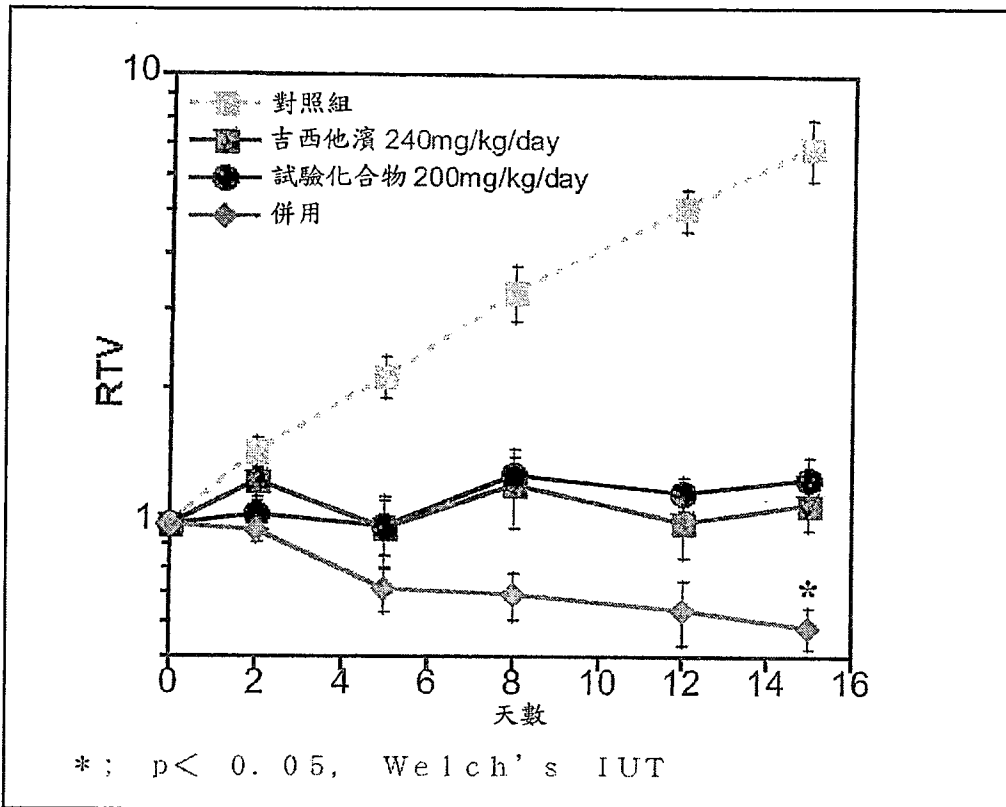


圖3

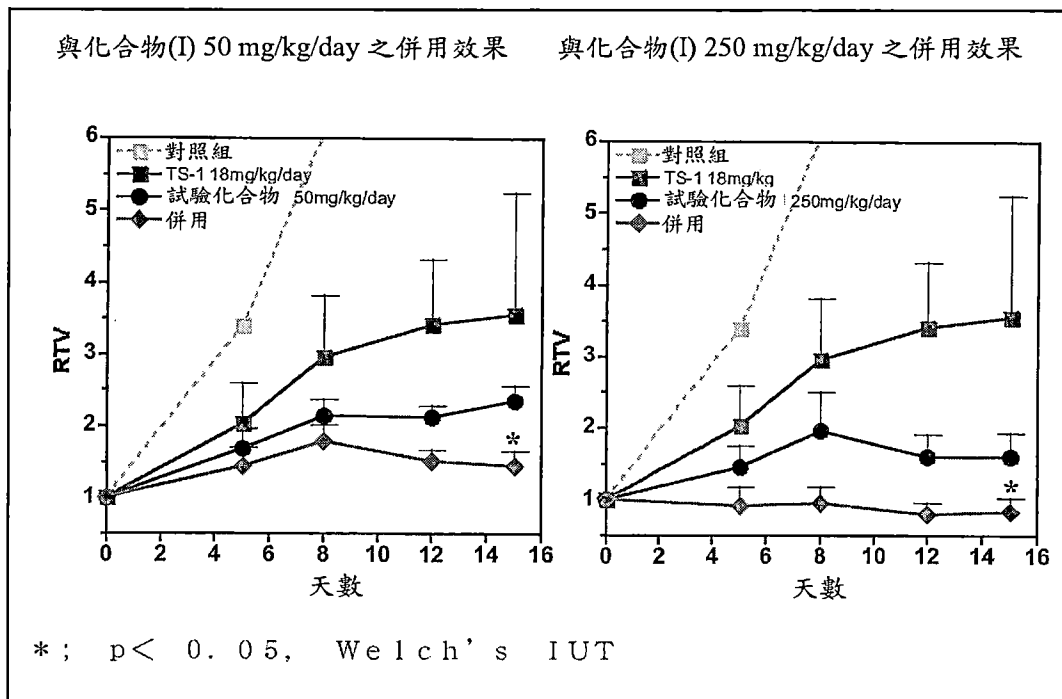


圖4

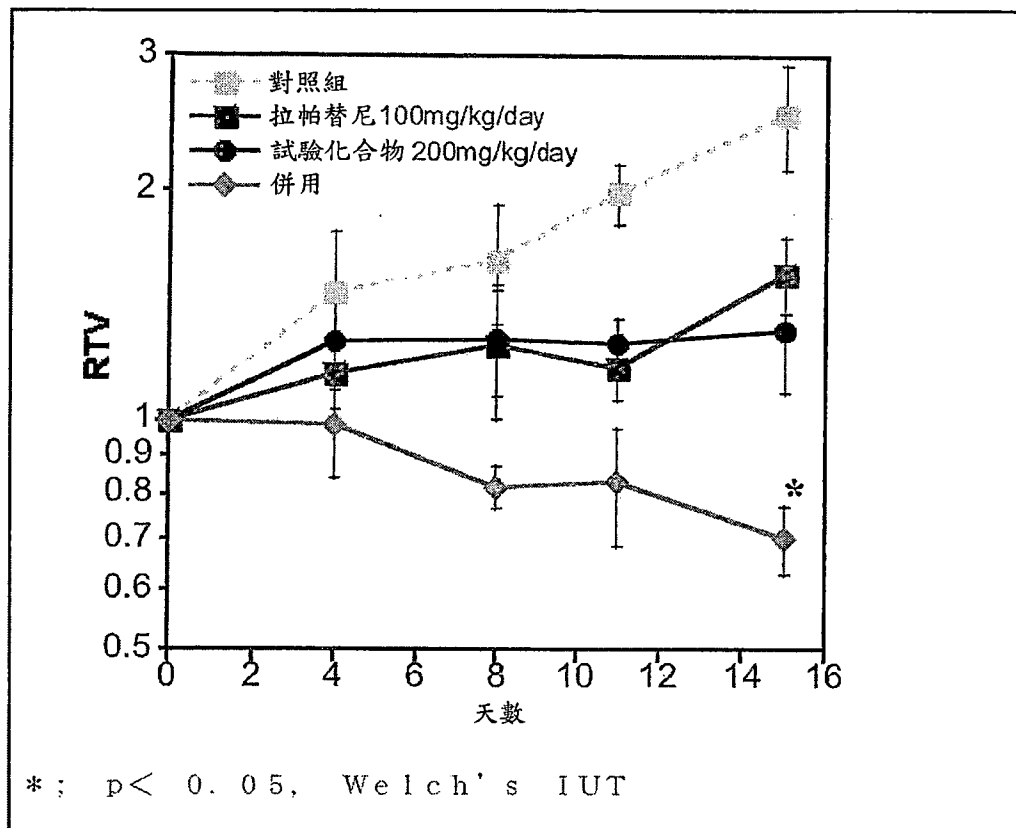


圖5

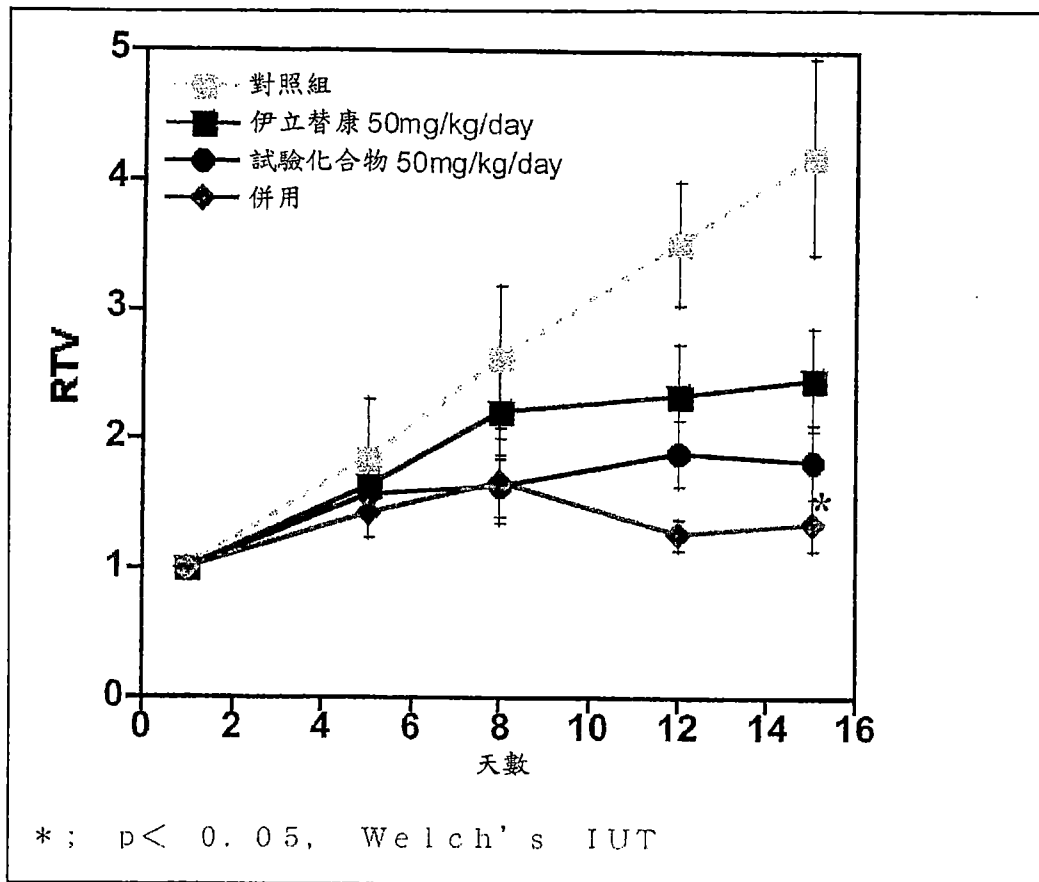


圖6

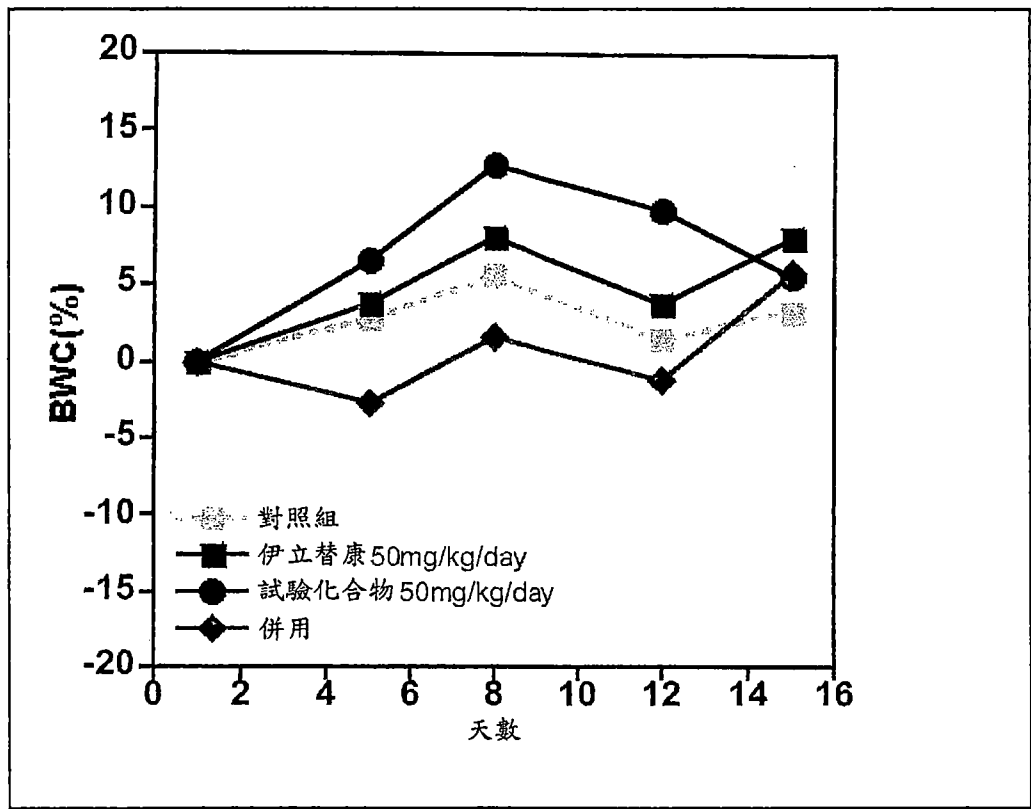


圖7

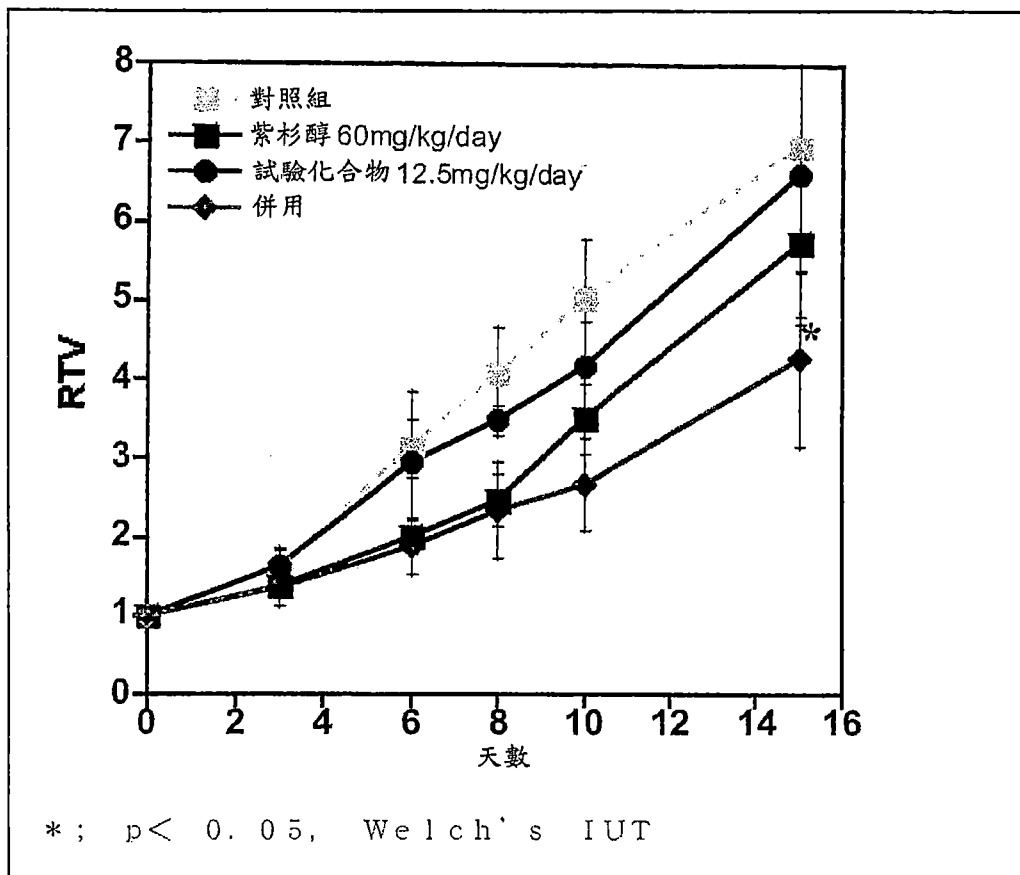


圖8

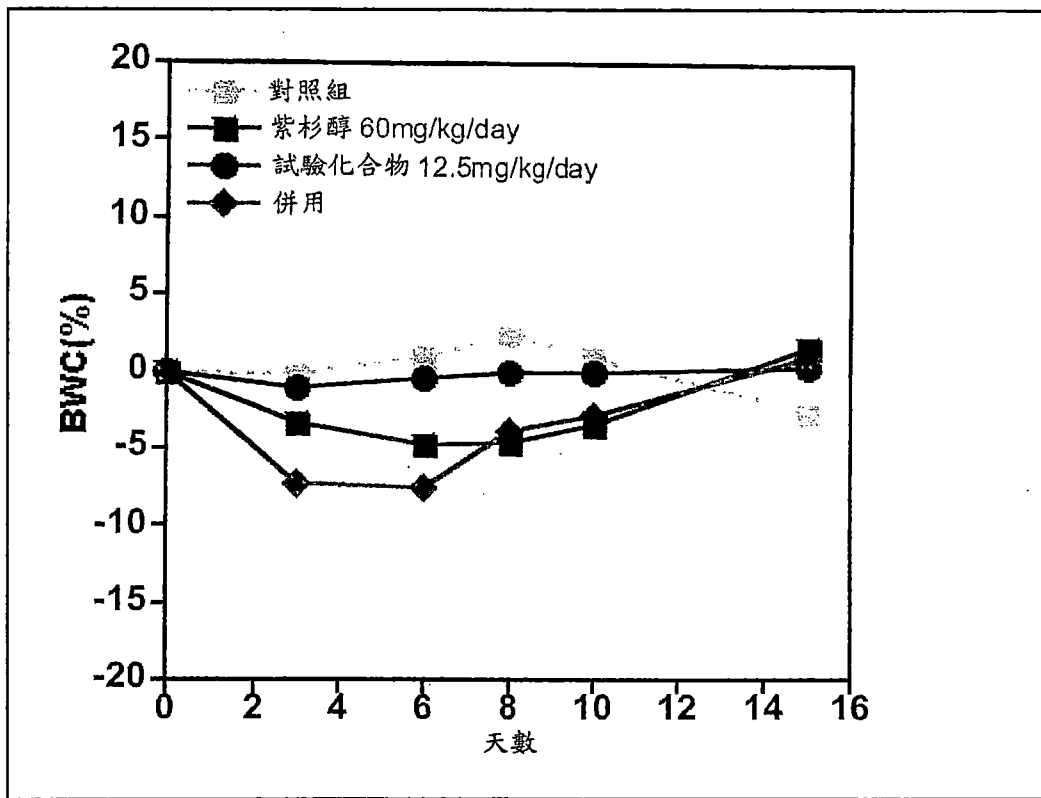


圖9