

(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2005-502690

(P2005-502690A)

(43) 公表日 平成17年1月27日(2005.1.27)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/502	A 6 1 K 31/502	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/282	A 6 1 K 31/282	4 C 0 8 5
A 6 1 K 31/513	A 6 1 K 31/513	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/525	A 6 1 K 31/525	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/663	A 6 1 K 31/663	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 48 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-526411 (P2003-526411)	(71) 出願人	597011463
(86) (22) 出願日	平成14年9月11日 (2002. 9. 11)		ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト
(85) 翻訳文提出日	平成16年3月10日 (2004. 3. 10)		スイス国、4 0 5 6 バーゼル、リヒトシ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2002/010194		ュトラーセ 3 5
(87) 国際公開番号	W02003/022282	(74) 代理人	100062144
(87) 国際公開日	平成15年3月20日 (2003. 3. 20)		弁理士 青山 稔
(31) 優先権主張番号	60/331, 025	(74) 代理人	100067035
(32) 優先日	平成13年9月12日 (2001. 9. 12)		弁理士 岩崎 光隆
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100064610
(31) 優先権主張番号	60/318, 694		弁理士 中嶋 正二
(32) 優先日	平成13年9月12日 (2001. 9. 12)	(74) 代理人	100072730
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 小島 一晃
(31) 優先権主張番号	60/322, 044		
(32) 優先日	平成13年9月14日 (2001. 9. 14)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 癌治療についての4-ピリジルメチルフタラジンの使用

## (57) 【要約】

腎臓癌患者を、4-ピリジルメチル-フタラジン抗血管形成剤で処置する。異なる腫瘍型、例えば腎臓癌患者に対し、化学療法を行いながら4-ピリジルメチル-フタラジン抗血管形成剤で処置する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

(a) 4 - ピリジルメチル - フタラジン抗血管形成剤および (b) 白金化合物および / または抗腫瘍性代謝拮抗物質を含み、そして所望によりフォリン酸を含んでいてもよく、ただしそれぞれの場合において有効成分は遊離形態または医薬上許容される塩形態で存在するものとし、さらに所望により少なくとも 1 種の医薬上許容される担体を含んでいてもよい、同時、個別または連続使用される組合せ剤。

## 【請求項 2】

(a) 4 - ピリジルメチル - フタラジン抗血管形成剤および (b) 白金化合物 5 - フルオロウラシルおよびフォリン酸を含む、請求項 1 記載の組合せ剤。

10

## 【請求項 3】

(a) 4 - ピリジルメチル - フタラジン抗血管形成剤および (b) 白金化合物、カペシタビンおよびフォリン酸を含む、請求項 1 記載の組合せ剤。

## 【請求項 4】

(a) 4 - ピリジルメチル - フタラジン抗血管形成剤および (b) トポイソメラーゼ I 阻害剤および / または抗腫瘍性代謝拮抗物質を含み、そして所望によりフォリン酸を含んでいてもよく、ただしそれぞれの場合において有効成分は遊離形態または医薬上許容される塩形態で存在するものとし、さらに所望により少なくとも 1 種の医薬上許容される担体を含んでいてもよく、同時、個別または連続使用される組合せ剤。

## 【請求項 5】

20

(a) 4 - ピリジルメチル - フタラジン抗血管形成剤および (b) トポイソメラーゼ I 阻害剤、5 - フルオロウラシルまたはカペシタビン、およびフォリン酸を含む、請求項 4 記載の組合せ剤。

## 【請求項 6】

(a) 4 - ピリジルメチル - フタラジン抗血管形成剤および (b) アロマターゼ阻害剤、抗エストロゲン、トポイソメラーゼ II 阻害剤、微小管活性剤、プロテインキナーゼ C 阻害剤、ゴナドレリンアゴニスト、抗アンドロゲン、ビスホスホネートおよびトラスツズマブから成る群から選択される抗腫瘍薬を含む組合せ剤。

## 【請求項 7】

抗腫瘍性薬剤がディスコデルモリドである、請求項 6 記載の組合せ剤。

30

## 【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載の組合せ剤の増殖性疾患に対し合わせて治療上有効である量および少なくとも 1 種の医薬上許容される担体を含む医薬組成物。

## 【請求項 9】

増殖性疾患の処置についての請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載の組合せ剤の使用。

## 【請求項 10】

増殖性疾患処置用医薬の製造に関する、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載の組合せ剤の使用。

## 【請求項 11】

患者における増殖性疾患の処置方法であって、患者に対し、化学療法と組合わせて 4 - ピリジルメチル - フタラジン抗血管形成剤の有効抗血管形成量を投与することを含む方法。

40

## 【請求項 12】

4 - ピリジルメチル - フタラジン抗血管形成剤が、1 - (4 - クロロアニリノ) - 4 - (4 - ピリジルメチル)フタラジンまたはその医薬上許容される塩である、請求項 11 記載の方法。

## 【請求項 13】

500 mg / 日 ~ 4000 mg / 日の範囲における用量の 1 - (4 - クロロアニリノ) - 4 - (4 - ピリジルメチル)フタラジンまたはその塩の均等内容量が 1 日当たりに投与される、請求項 12 記載の方法。

## 【請求項 14】

50

範囲が 500 mg / 日 ~ 2000 mg / 日である、請求項 13 記載の方法。

【請求項 15】

500、1000、1500 または 2000 mg / 日の 1 - (4 - クロロアニリノ) - 4 - (4 - ピリジルメチル)フタラジン、またはその塩の均等内容量が投与される、請求項 14 記載の方法。

【請求項 16】

化学療法が、確立された投与プログラムに従ったオキサリプラチン、フォリン酸および 5 - フルオロウラシルの投与を含む、請求項 11 記載の方法。

【請求項 17】

4 - ピリジルメチル - フタラジン抗血管形成剤が、1 - (4 - クロロアニリノ) - 4 - (4 - ピリジルメチル)フタラジンまたはその医薬上許容される塩である、請求項 16 記載の方法。 10

【請求項 18】

500 mg / 日 ~ 4000 mg / 日の範囲における用量の 1 - (4 - クロロアニリノ) - 4 - (4 - ピリジルメチル)フタラジンまたはその塩の均等内容量が 1 日当たりに投与される、請求項 17 記載の方法。

【請求項 19】

増殖性疾患が固形腫瘍疾患である、請求項 11 ~ 18 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 20】

固形腫瘍疾患が結腸直腸癌である、請求項 19 記載の方法。 20

【請求項 21】

1 - (4 - クロロアニリノ) - 4 - (4 - ピリジルメチル)フタラジンまたはその医薬上許容される塩を経口投与に適切な形態で含み、患者に固形腫瘍疾患についての化学療法を行いながら 1 - (4 - クロロアニリノ) - 4 - (4 - ピリジルメチル)フタラジンまたはその医薬上許容される塩を投与するための使用説明書を含む市販用パッケージ。

【請求項 22】

腎臓癌処置用医薬調製物の製造についての 4 - ピリジルメチル - フタラジン誘導体の使用。

【請求項 23】

腎臓癌患者における転移性増殖を阻害するための医薬調製物の製造に関する 4 - ピリジルメチル - フタラジン誘導体の使用。 30

【請求項 24】

患者における腎臓癌の処置方法であって、医薬有効量の 4 - ピリジルメチル - フタラジン誘導体を患者に投与することを含む方法。

【請求項 25】

4 - ピリジルメチル - フタラジン誘導体が、1 - (4 - クロロアニリノ) - 4 - (4 - ピリジルメチル)フタラジンまたはその医薬上許容される塩である、請求項 22 または 23 記載の使用または請求項 24 記載の方法。

【請求項 26】

医薬有効量が 300 mg ~ 2000 mg の 1 日投与量である、請求項 22 または 23 記載の使用または請求項 24 記載の方法。 40

【請求項 27】

腎臓癌が転移性腎臓癌である、請求項 22 または 23 記載の使用または請求項 24 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、腎臓癌を処置するための 4 - ピリジルメチル - フタラジン誘導体の使用に関するものである。さらに、本発明は、特に増殖性疾患、特に固形腫瘍疾患、例えば腎臓癌を処置するために、薬剤を同時、個別または連続投与することによる化学療法と組合わせた 4 - ピリジルメチル - フタラジン抗血管形成剤の使用に関するものである。さらに本発明 50

は、増殖性疾患処置用医薬の製造に関する上記組合せ剤の使用、同時、個別または連続使用のための組合わせ調製物として上記組合せ剤を、上記組合せ剤の使用説明書と一緒に含む市販用パッケージまたは製品、1 - (4 - クロロアニリノ) - 4 - (4 - ピリジルメチル) フタラジンの投与に関する温血動物、特にヒトの処置方法、およびその改善された投与プログラムに関するものである。

【0002】

VEGF受容体チロシンキナーゼの選択的阻害剤である4 - ピリジルメチル - フタラジン誘導体およびそれらの製法、その医薬処方物および上記化合物の製造方法は、国際公開第WO00/59509号、欧州特許出願公開第EP02/04892号、国際公開第WO01/10859号および特に米国特許第6258812号に記載されており、出典明示で援用する。上記化合物は、動物モデルにおいて微小血管系を縮小し、一次腫瘍の増大および転移を阻害し、血管形成調節異常を伴う疾患、特に腫瘍性疾患(固形腫瘍)、例えば乳癌、結腸癌、肺癌、特に小細胞肺癌、および前立腺癌の処置に有用である。

10

【0003】

驚くべきことに、4 - ピリジルメチル - フタラジン誘導体は、腎臓癌の処置、特に腎臓癌の転移性増殖の阻害に有用であることが見出された。このため、本発明は、患者における腎臓癌の処置方法であって、医薬有効量の4 - ピリジルメチル - フタラジン誘導体を患者に投与することを含む方法に関するものである。特に、本発明は、腎臓癌患者における転移性増殖の阻害方法であって、医薬有効量の4 - ピリジルメチル - フタラジン誘導体を患者に投与することを含む方法に関するものである。

20

【0004】

本発明全体を通じて、4 - ピリジルメチル - フタラジン誘導体は、特に1 - (4 - クロロアニリノ) - 4 - (4 - ピリジルメチル)フタラジンまたはその医薬上許容される塩である。ヒトにおける試験は、1 - (4 - クロロアニリノ) - 4 - (4 - ピリジルメチル)フタラジンが耐容性良好であり、腫瘍血管透過性を低減化させることを示している。さらに、1 - (4 - クロロアニリノ) - 4 - (4 - ピリジルメチル)フタラジンといえ、その医薬上許容される塩類を包含するものと理解すべきである。

【0005】

本発明はまた、腎臓癌、特に転移性腎臓癌処置用医薬調製物、および腎臓癌患者における転移性増殖阻害用医薬調製物の製造に関する4 - ピリジルメチル - フタラジン誘導体の使用に関するものである。

30

増殖性疾患の処置についての化学療法は当業界では公知である。

【0006】

驚くべきことに、特に増殖性疾患、特に固形腫瘍疾患、例えば腎臓癌および、特に、抗腫瘍剤として知られる他の化学療法剤に抗腫瘍性がある転移性腎臓癌の処置における本明細書記載の組合せ剤の抗腫瘍性効果は、化学療法または4 - ピリジルメチル - フタラジン誘導体単独を用いた治療の効果より大きいことが見出された。

【0007】

本発明の好ましい実施態様において、化学療法は、白金化合物および/または抗腫瘍性代謝拮抗物質を含み、所望によりフォリン酸を含んでいてもよい。本発明の一実施態様では、化学療法は、白金化合物、5 - フルオロウラシルおよびフォリン酸を含む。本発明のさらに別の実施態様では、化学療法は、白金化合物、カペシタピンおよびフォリン酸を含む。

40

【0008】

本発明の好ましい実施態様において、化学療法は、トポイソメラーゼI阻害剤および/または抗腫瘍性代謝拮抗物質を含み、所望によりフォリン酸を含んでいてもよい。本発明の一実施態様において、化学療法は、トポイソメラーゼI阻害剤、5 - フルオロウラシルまたはカペシタピンおよびフォリン酸を含む。

【0009】

「抗腫瘍性代謝拮抗物質」の語は、5 - フルオロウラシル、テガフル、カペシタピン、

50

クラドリピン、シタラピン、リン酸フルダラピン、フルオロウリジン、ゲムシタピン、6 -メルカプトプリン、ヒドロキシウレア、メトトレキサート、エダトレキサートおよび上記化合物の塩類、およびさらにはZD1694(ラルチトレキセド(登録商標))、LY231514(アリムタ(登録商標))、LY264618(ロモトレキソール(登録商標))およびOGT719を包含するが、これらに限定はされない。

【0010】

5 -フルオロウラシルは、例えば米国特許第2802005号記載の方法で製造され得る。この薬剤は、本発明では、例えばエフデックス、フルラシルまたはフルロプラスチンの登録商標名で市販されているものが使用され得る。テガフルは、米国特許第5116600号および米国特許第5525603号に開示されている通り特に組成物形態で使用され得る。さらに、テガフルは、例えば登録商標名フトラフル、ラマールまたはネベレックで市販されている形態で投与され得る。カペシタピンは、例えば米国特許第5472949号に開示された形態または例えば登録商標名キセロダで市販されている形態で投与され得る。クラドリピンは、例えば米国特許第4760135号に開示された方法で製造され得る。これは、例えば登録商標名ロイスタチンまたはロイスタットで市販されている形態で投与され得る。シタラピンは、例えば米国特許第3116282号またはHesslerによるJ.Org.Chem. 41(1970)1828に開示された方法で製造され得る。これは、例えば登録商標名ARA-C、サイトサルまたはウジシルで市販されている形態で投与され得る。上記化合物の適切な塩は、米国特許第4812560号記載の方法で製造され得るシタラピンオクフォスフェート(スタラシド(登録商標))である。リン酸フルダラピンは、米国特許第4357324号記載の方法で製造され得る。これは、登録商標名フルダラで市販されている形態で適用され得る。ゲムシタピンは、例えば米国特許第5464826号の開示にしたがって、または例えば登録商標名ゲムザールで市販されている形態で投与され得る。6 -メルカプトプリン(6 -プリンチオール)は、例えば米国特許第2933498号に開示された方法で製造され得る。これは、例えば登録商標名ロイケリンまたはプリネトールで市販されている形態で使用され得る。ヒドロキシウレアは、例えば米国特許第2705727号に開示された方法で製造され得る。メトトレキサートは、例えば登録商標名フォレックスまたはMTXで市販されている形態で使用され得る。エダトレキサートは、例えば米国特許第4369319号に開示された方法で製造され得る。

【0011】

「フォリン酸」の語は、N - [4 - [(2 - アミノ - 5 - ホルミル - 1,4,5,6,7,8 - ヘキサヒドロ - 4 - オキソ - 6 - プテリジニル)メチル]アミノ]ベンゾイル - L - グルタミン酸に関するものであり、例えば登録商標名ロイコボリンで市販されている。

【0012】

本明細書で使用されている「白金化合物」の語は、カルボプラチン、シスプラチンまたはオキサリプラチンを意味する。好ましくは、白金化合物はオキサリプラチンである。

【0013】

本明細書で使用されている「カルボプラチン」の語は、抗腫瘍薬シス - ジアミン(1,1 - シクロブタンジカルボキシラト)白金(II)に関するものであり、例えば米国特許第4140707号またはR.C.Harrison et al.によるInorg.Chim.Acta46、L15(1980)に開示されている。この薬剤は、例えば登録商標名カルボプラットまたはパラプラチンで市販されている形態で投与され得る。

【0014】

本明細書で使用されている「オキサリプラチン」の語は、米国特許第5716988号に開示されている、オキサラトプラチナムとしても知られている抗腫瘍薬に関するものである。この薬剤は、例えば引用された米国特許記載の形態または登録商標名エロキサンチンまたは1 - OHPで市販されている形態で投与され得る。

【0015】

本明細書で使用されている「シスプラチン」の語は、シス - ジアミンジクロロ白金としても知られている抗腫瘍薬に関するものであり、この化合物およびその抗腫瘍薬としての使

10

20

30

40

50

用は例えばドイツ国特許 2 3 1 8 0 2 0 号に開示されている。

【 0 0 1 6 】

本明細書で使用されている「トポイソメラーゼⅠ阻害剤」の語は、トポテカン、イリノテカン、9 - ニトロカンプトテシンおよび巨大分子カムプトテシンコンジュゲート P N U - 1 6 6 1 4 8 (国際公開第 W O 9 9 / 1 7 8 0 4 号における化合物 A 1 ) を包含するが、限定はされない。イリノテカンは、例えば登録商標名カムプトサルで例えば市販されている形態で投与され得る。トポテカンは、例えば登録商標名ハイカムチンで例えば市販されている形態で投与され得る。

【 0 0 1 7 】

本発明のより広い意味において、「化学療法」の語は、限定されるわけではないが、アロ  
マターゼ阻害剤、抗エストロゲン類、トポイソメラーゼⅡ阻害剤、微小管活性剤、プロテ  
インキナーゼ C 阻害剤、ゴナドレリンアゴニスト、抗アンドロゲン類、ビスホスホネート  
、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、S - アデノシルメチオニンデカルボキシラーゼ阻害剤  
およびトラスツズマブを含む群から選択された抗腫瘍薬の投与をいう。

10

【 0 0 1 8 】

本発明の好ましい一実施態様において、抗腫瘍薬は、アロマターゼ阻害剤、抗エストロゲ  
ン類、トポイソメラーゼⅡ阻害剤、微小管活性剤、特にディスコデルモリド、プロテイン  
キナーゼ C 阻害剤、特にスタウロsporin 誘導体、ゴナドレリンアゴニスト、抗アンドロ  
ゲン類、ビスホスホネート、特にパミドロン酸またはゾレドロン酸、およびトラスツズマ  
ブから成る群から選択される。本発明のさらに別の好ましい実施態様は、4 - ピリジルメ  
チル - フタラジン抗血管形成剤、特に 1 - ( 4 - クロロアニリノ ) - 4 - ( 4 - ピリジルメ  
チル ) フタラジン、およびディスコデルモリドの組合せ剤に関するものである。

20

【 0 0 1 9 】

本明細書で使用されている「アロマターゼ阻害剤」の語は、エストロゲン生産、すなわち  
基質アンドロステジオンおよびテストステロンからそれぞれエストロンおよびエストラ  
ジオールへの変換を阻害する化合物に関するものである。この語は、限定するわけではな  
いが、ステロイド類、特にエキセメスタンおよびホルメスタンおよび、特に非ステロイド  
類、特にアミノグルテチミド、ボロゾール、ファドロゾール、アナストロゾールおよび特  
にレトロゾールを包含する。エキセメスタンは、例えば登録商標名アロマシンとして例え  
ば市販されている形態で投与され得る。ホルメスタンは、例えば登録商標名レントロンと  
して例えば市販されている形態で投与され得る。ファドロゾールは、例えばアフェマの登  
録商標名として例えば市販されている形態で投与され得る。アナストロゾールは、例え  
ば登録商標名アリミデックスとして例えば市販されている形態で投与され得る。レトロゾ  
ールは、例えば登録商標名フェマーラまたはフェマールで例えば市販されている形態で投  
与され得る。アミノグルテチミドは、例えば登録商標名オリメテンとして例えば市販され  
ている形態で投与され得る。アロマターゼ阻害剤である抗腫瘍薬を含む本発明の組合せ剤は  
、ホルモン受容体陽性乳癌の処置に特に有用である。

30

【 0 0 2 0 】

本明細書で使用されている「抗エストロゲン(類)」の語は、エストロゲン受容体レベルで  
エストロゲンの効果に拮抗する化合物に関するものである。この語は、限定はされないが  
、タモキシフェン、フルベストラント、ラロキシフェンおよびラロキシフェン塩酸塩を包  
含する。タモキシフェンは、例えばノルバデックスという登録商標名で、例えば市販され  
ている形態で投与され得る。ラロキシフェン塩酸塩は、例えばエビスタという登録商標名  
で例えば市販されている形態で投与され得る。フルベストラントは米国特許第 4 6 5 9 5  
1 6 号に開示された方法で処方され得るかまたは、それは例えばファスロデックスという  
登録商標名で例えば市販されている形態で投与され得る。

40

【 0 0 2 1 】

本明細書で使用されている「トポイソメラーゼⅡ阻害剤」の語は、限定はされないが、ア  
ントラサイクリン類ドキソルピシン(リポソーム処方物、例、カエリクス(登録商標)を含  
む)、エビルピシン、イダルピシンおよびネモルピシン、アントラキノン類ミトキサント

50

ロンおよびヨーソキサントロン、およびポドフィロトキシン類エトポシドおよびテニポシドを包含する。エトポシドは、例えば登録商標名エトポホスとして例えば市販されている形態で投与され得る。テニポシドは、例えばV M 2 6 - ブリストールの登録商標名で例えば市販されている形態で投与され得る。ドキソルピシンは、例えば登録商標名アドリブラスチンとして例えば市販されている形態で投与され得る。エピルピシンは、例えば登録商標名ファーマルピシンで例えば市販されている形態で投与され得る。イダルピシンは、例えば登録商標名ザベドスとして例えば市販されている形態で投与され得る。ミトキサントロンは、例えば登録商標名ノバントロンとして例えば市販されている形態で投与され得る。

#### 【 0 0 2 2 】

「微小管活性剤」の語は、パクリタキセル、ドセタキセル、エレウテロピン、ピンカアルカロイド類、例えばピンブラスチン、特に硫酸ピンブラスチン、ピンクリスチン、特に硫酸ピンクリスチン、およびピノレルピンおよびディスコデルモリドから成る群から選択される微小管安定剤および微小管脱安定剤に関するものである。硫酸ピンブラスチンは、例えば登録商標名ピンブラスチン R . P . で例えば市販されている形態で投与され得る。硫酸ピンクリスチンは、例えば登録商標名ファーマスチンで例えば市販されている形態で投与され得る。ディスコデルモリドは、例えば米国特許第 4 9 3 9 1 6 8 および 5 6 1 8 4 8 7 号 (ハーバー・ブランチ・オセアノグラフィック・インスティテュート) に開示された方法または例えば英国特許第 2 2 8 0 6 7 7 号、国際公開第 W O 9 8 / 2 4 4 2 9 号および米国特許第 5 7 8 9 6 0 5 および 6 0 3 1 1 3 3 号に記載された要領での化学合成により得られる(これらの特許(公開)は出典明示で援用する)。

#### 【 0 0 2 3 】

「プロテインキナーゼ C 阻害剤」の語は、特にスタウロスポリン誘導体、および好ましくは米国特許第 5 0 9 3 3 3 0 号に開示されたものをいう。上記化合物は、国際公開第 W O 9 9 / 4 8 8 9 6 号に開示された形態で投与され得る。

#### 【 0 0 2 4 】

本明細書で使用されている「抗血管形成性化合物」の語は、サリドマイド(サロミド(登録商標))および S U 5 4 1 6 に関するものである。

#### 【 0 0 2 5 】

本明細書で使用されている「ゴナドレリンアゴニスト」の語は、限定はされないが、アバレリックス、ゴセレリンおよび酢酸ゴセレリンを包含する。ゴセレリンは、米国特許第 4 1 0 0 2 7 4 号に開示されており、例えば登録商標名ゾラデックスとして例えば市販されている形態で投与され得る。アバレリックスは、例えば米国特許第 5 8 4 3 9 0 1 号に開示された方法で処方され得る。

#### 【 0 0 2 6 】

本明細書で使用されている「抗アンドロゲン(類)」の語は、限定はされないが、例えば米国特許第 4 6 3 6 5 0 5 号に開示された方法で処方され得るピカルタミド(カソデックス(登録商標))を含む。

#### 【 0 0 2 7 】

本明細書で使用されている「ビスホスホネート」の語は、限定はされないが、エトリドン酸、クロドロロン酸、チルドロン酸、パミドロロン酸、アレンドロン酸、イバンドロン酸、リセドロロン酸およびゾレドロロン酸を包含する。「エトリドン酸」は、例えば登録商標名ダイドロネルとして例えば市販されている形態で投与され得る。「クロドロロン酸」は、例えば登録商標名ボネフォスとして例えば市販されている形態で投与され得る。「チルドロン酸」は、例えば登録商標名スケリドとして例えば市販されている形態で投与され得る。「パミドロロン酸」は、例えば登録商標名アレジアとして例えば市販されている形態で投与され得る。「アレンドロン酸」は、例えば登録商標名フォサマックスとして例えば市販されている形態で投与され得る。「イバンドロン酸」は、例えば登録商標名ボンドラナットとして例えば市販されている形態で投与され得る。「リセドロロン酸」は、例えば登録商標名アクトネルとして例えば市販されている形態で投与され得る。「ゾレドロロン酸」は、例えば

10

20

30

40

50

登録商標名ゾメタとして例えば市販されている形態で投与され得る。

【0028】

本明細書で使用されている「ヒストンデアセチラーゼ阻害剤」の語は、限定はされないが、MS-275、SAHA、FK228(前のFR901228)、トリコスタチンAおよび国際公開第WO02/22577号に開示された化合物、特にNVP-LAQ824またはその乳酸塩を包含する。

【0029】

本明細書で使用されている「S-アデノシルメチオニンデカルボキシラーゼ阻害剤」の語は、限定はされないが、米国特許第5461076号に開示された化合物を含む。

【0030】

「トラスツズマブ」は、例えば登録商標名ハーセプチンとして例えば市販されている形態で投与され得る。

【0031】

コード番号、属名または商標名で識別される活性剤の構造は、標準大要“The Merck Index”の現行版またはデータベース、例えばPatents International(例、IMSワールド・パブリケーションズ)から引き出され得る。その対応する内容を出典明示で援用する。

【0032】

さらに本発明は、(a)4-ピリジルメチル-フタラジン抗血管形成剤、特に1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジン、および(b)1種またはそれ以上の化学療法剤、特にオキサリプラチン、フォリン酸および5-フルオロウラシルを含む「組合わせ調製物」に関するものである。本明細書で使用されている「組合わせ調製物」の語は、上記の併用物質(a)および(b)が、独立してまたは区別される量の併用物質(a)および(b)による異なる固定した組合せ剤の使用により、すなわち同時または異なる時点で投与され得るという意味で特に「パーツのキット」を意味する。そして、パーツのキットの一部は、例えば同時または時差的に、すなわちパーツのキットのどの部分についても異なる時点および均等または異なる時間間隔で投与され得る。すなわち、本発明はさらに、1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンまたはその医薬上許容される塩の経口投与に適切な形態および患者に固形腫瘍疾患に関する化学療法を行いながら1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンまたはその医薬上許容される塩を投与するための使用説明書を含む市販パッケージを含む。

【0033】

本発明はまた、増殖性疾患を処置するためおよび増殖性疾患処置用医薬を製造するための本発明の組合せ剤の使用に関するものである。

【0034】

本発明多剤併用療法は、特に固形腫瘍疾患の処置に有用である。「固形腫瘍疾患」の語は、特に腎臓癌、乳癌、卵巣癌、結腸癌、例えば進行性結腸直腸癌、および一般的に胃腸管様、例えば胃癌、子宮頸癌、肺癌、特に小細胞肺癌および非小細胞肺癌、頭部および頸部癌、膀胱癌、前立腺癌、カポジ肉腫、カルチノイドおよびカルチノイド症候群を意味する。本発明の組合せ剤は、固形腫瘍および液体腫瘍の増大を阻止し、またこれらの腫瘍の転移性増殖の阻止に適切である。

【0035】

本明細書で使用されている「カルチノイド」の語は、主に腸および主気管支全体に分散している細胞である、腸クロム親和性細胞から生じる神経内分泌腫瘍に関するものである。カルチノイドにより合成されるペプチドには、5-ヒドロキシトリプトタミンおよび5-ヒドロキシトリプトファンがある。

【0036】

本明細書で使用されている「カルチノイド症候群」の語は、皮膚潮紅、下痢および触知可能な腹部しこりまたは肝腫大を含む徴候を示す疾患、特に進行疾患の症状発現に関するものである。上記疾患において、5-ヒドロキシインドール酢酸(5-HIAA)の尿中濃度は、典型的には腫瘍体積と直接関連しており、生存可能性と対応している。5-HIAA

10

20

30

40

50



の 8 m g / 2 4 時間より大きいレベルは、カルチノイド症候群の全症例の 7 5 % における感受性基準である。この症候群に関する別の指標は、高い血漿セロトニンレベル、特に約 2 5 0、特に 3 5 0 n g / m l より高い血漿セロトニンレベルである。

【 0 0 3 7 】

本明細書で使用されている「転移性増殖」の語は、癌患者の他臓器における腫瘍の転移性拡散および微小転移の増大および発生を含む。

【 0 0 3 8 】

併用物質 ( a ) および ( b ) といえば、化合物の医薬上許容される塩類をも包含するものであることは当然である。

【 0 0 3 9 】

( a ) 化学療法で知られている少なくとも 1 種の抗血管形成剤および ( b ) 4 - ピリジルメチル - フタラジン誘導体を含み、有効成分がそれぞれの場合において遊離形態または医薬上許容される塩形態で存在し、さらに所望により少なくとも 1 種の医薬上許容される担体を含んでいてもよい組合せ剤を、以後「本発明の組合せ剤」と称す。

【 0 0 4 0 】

増殖性疾患の性質は多因性である。ある種の環境下では、作用機序が異なる薬剤が組合せられ得る。しかしながら、作用メカニズムが異なる薬剤の組合せを考慮するだけでは、必ずしも有利な効果をもつ組合せには至らない。

【 0 0 4 1 】

さらに驚くべきことは、本発明の組合せ剤のインビボ投与は、本発明の組合せ剤で使用される医薬有効成分を 1 種のみ適用する単剤療法と比べて、有益な効果、特に例えば腫瘍形成の減速、阻止または除去、または腫瘍応答の長い持続時間に関する相乗的治療効果をもたらすだけでなく、さらに驚くべき有益な効果、例えば副作用の低減、生活の質の改善および死亡率および病的状態の減少をもたらすという実験的知見である。

【 0 0 4 2 】

本発明の組合せ剤で使用される併用物質の各々の有効量は、使用されている特定化合物または医薬組成物、投与方式、処置されている状態、処置されている病状の重さにより異なり得る。すなわち、本発明の組合せ剤の摂取プログラムは、投与経路および患者の腎機能および肝機能を含む様々な因子にしたがって選択される。通常の技能がある医師、臨床医または獣医であれば、病状の進行の予防、妨害または阻止に要求される単一有効成分の有効量を容易に決定および処方できるはずである。毒性を伴わずに効力をもたらす範囲内における有効成分の濃度達成に最適な精度は、標的部位に対する有効成分の利用能の速度論に基いた摂取法を必要とする。

【 0 0 4 3 】

単剤療法または多剤併用療法で患者らに適用すべき、特に個々の患者に適用すべき 4 - ピリジルメチル - フタラジン抗血管形成剤の活性用量の決定については、2 種の生物マーカー、D C E - M R I および血漿 V E G F レベルが、暴露、安全性および腫瘍応答データと一緒に使用され得る。この目的の場合、患者は、例えば、5 0、1 5 0、3 0 0、5 0 0、7 5 0、1 0 0 0、1 5 0 0 または 2 0 0 0 m g の 1 - ( 4 - クロロアニリノ ) - 4 - ( 4 - ピリジルメチル ) フタラジンの連続一日用量を投与される。薬物動態 ( P K ) 試料を、服用前、および 1、1 5 および 2 8 日目に採取する。腫瘍灌流および血管分布の変化を反映する D C E - M R I を、基準線、2 日目および 2 8 日目に実施する。全ての評価可能な M R I スキャンについては、双方向転移定数 ( K i ) を計算することにより全腫瘍に関する造影結果が評価され、2 日目および 2 8 日目での評価についての基準線 K i のパーセントとして表され得る。血漿 V E G F、すなわち腫瘍細胞により生産される血管形成促進 ( pro angiogenic ) 因子は、腫瘍の低酸素状態を反映するもので、基準線、および 1、8、1 5、2 2 および 2 8 日目に試料採取する。スピアマンの順位相関により測定されたところによると、基準線 K i のパーセントと 4 - ピリジルメチル - フタラジン抗血管形成剤の用量、その暴露およびその血漿濃度の増加の間には有意な関係が存在する。さらに、K i におけるパーセントの減少と測定可能な全肝臓病変の合計 ( 二次元の積 ) の変化により測定され

10

20

30

40

50

たサイクル2の最後における肝臓病変サイズの変化の間には有意な関係が存在する。非進行性疾患の患者では、平均Kiが著しく大きく減少している。Kiの50～60%減少は、非進行性疾患に随伴する。

【0044】

一般に、腎臓癌の処置については、4-ピリジルメチル-フタラジン誘導体が、連続ベースで、例えば毎日投与され得る。1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンの場合、300mg～4000mgの範囲、例えば300mg/日～2000mg/日または300mg/日～1000mg/日の範囲、特に300、500、750、1000、1500または2000mg/日の一日経口用量が、医薬上有効な用量として推測される。しかしながら、他の投与スケジュールもまた、有効であると思われ、本発明の範囲内に包含される。1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンを医薬上許容される塩として投与するとき、均等内容量の遊離塩基(すなわち、上記の量に相当する量)を投与する。

10

【0045】

本発明の組合せ剤において、4-ピリジルメチル-フタラジン誘導体、特に1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンまたはその医薬上許容される塩は、化学療法中およびそれに続いて連続ベースで例えば毎日投与され得る。500mg～4000mgの範囲、例えば500mg/日～2000mg/日の範囲、特に1000、1500または2000mg/日の一日経口用量が考えられる。しかしながら、他の投与スケジュールもまた本発明の範囲内に包含される。4-ピリジルメチル-フタラジン誘導体、特に1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンを塩形態で投与するとき、遊離塩基の均等内容量が投与されるように上記一日経口用量範囲を調節する。

20

【0046】

本発明の組合せ剤で使用される併用物質を単一薬剤として市販されている形態で適用するとき、本明細書で特記していない場合、それらの用量および投与方法を各市販薬剤のパッケージに提供された情報に従って行うことにより、本明細書に記載された有益な効果がもたらされ得る。

【0047】

化学療法は、一般的に確立された投与プログラムに従って投与される。上記投与プログラム、例えば結腸直腸癌についてのデグラumont(deGramont)プログラムは当業界では公知である。一実施態様において、化学療法は、確立された投与プログラム、例えば当業界で公知のものに従ったオキサリプラチン、フォリン酸および5-フルオロウラシルの投与を含む。1日目に85mg/m<sup>2</sup>のオキサリプラチンを投与し、1および2日目に2時間注入として200mg/m<sup>2</sup>のフォリン酸を投与し、5-フルオロウラシルを1および2日目に22時間にわたって400mg/m<sup>2</sup>、次いで600mg/m<sup>2</sup>の用量でのボラスとして投与し、そしてこれを14日ごとに与える特定化学療法プログラムが特に有用である。

30

【0048】

5-フルオロウラシルは、約50～1000mg/m<sup>2</sup>(日)、例えば500mg/m<sup>2</sup>(日)の範囲で変化する用量でヒトに投与され得る。

40

【0049】

カペシタピンは、約10～1000mg/m<sup>2</sup>(日)の範囲で変化する用量でヒトに投与され得る。

【0050】

ゲムシタピン塩酸塩は、10～約1000mg/週の範囲で変化する用量でヒトに投与され得る。

【0051】

メトトレキサートは、約5～500mg/m<sup>2</sup>(日)の範囲で変化する用量でヒトに投与され得る。

【0052】

50

ZD1694 (ラルチトレキセド(登録商標))は、約  $2.0 \sim 4.0 \text{ mg/m}^2$ 、例えば  $3.5 \text{ mg/m}^2$  の範囲で変化する用量で、15分注入として3週間毎にヒトに投与され得る。

【0053】

カルボプラチンは、約  $100 \sim 400$ 、例えば  $200 \text{ mg/m}^2$  (体表面)の範囲で変化する用量で約4～6週間ごとにヒトに静脈内投与され得る。

【0054】

オキサリプラチンは、約  $25 \sim 135$ 、例えば  $45$  または  $85 \text{ mg/m}^2$  (体表面)の範囲で変化する用量で約2～3週間ごとにヒトに静脈内投与され得る。

【0055】

シスプラチンは、約  $25 \sim 100 \text{ mg/m}^2$  の範囲で変化する用量で約3週間ごとにヒトに投与され得る。

【0056】

トポテカンは、約  $1 \sim 5 \text{ mg/m}^2$  (日)の範囲で変化する用量でヒトに投与され得る。

【0057】

イリノテカンは、約  $50 \sim 350 \text{ mg/m}^2$  (日)の範囲で変化する用量でヒトに投与され得る。

【0058】

ファドロゾールは、約  $0.5 \sim 10 \text{ mg/日}$ 、好ましくは約  $1 \sim 2.5 \text{ mg/日}$  の範囲で変化する用量でヒトに経口投与され得る。

【0059】

エキセメスタンは、約  $5 \sim 200 \text{ mg/日}$ 、好ましくは約  $10 \sim 25 \text{ mg/日}$  の範囲で変化する用量でヒトに経口投与、または約  $50 \sim 500 \text{ mg/日}$ 、好ましくは約  $100 \sim 250 \text{ mg/日}$  の用量範囲で非経口投与され得る。薬剤を別々の医薬組成物で投与すべき場合、それは英国特許第2177700号に開示された形態で投与され得る。

【0060】

ホルメスタンは、約  $100 \sim 500 \text{ mg/日}$ 、好ましくは約  $250 \sim 300 \text{ mg/日}$  の範囲で変化する用量でヒトに非経口投与され得る。

【0061】

アナストロゾールは、約  $0.25 \sim 20 \text{ mg/日}$ 、好ましくは約  $0.5 \sim 2.5 \text{ mg/日}$  の範囲で変化する用量でヒトに経口投与され得る。

【0062】

アミノグルテミドは、約  $200 \sim 500 \text{ mg/日}$  の範囲で変化する用量でヒトに投与され得る。

【0063】

クエン酸タモキシフェンは、約  $10 \sim 40 \text{ mg/日}$  の範囲で変化する用量でヒトに投与され得る。

【0064】

ビンブラスチンは、約  $1.5 \sim 10 \text{ mg/m}^2$  (日)の範囲で変化する用量でヒトに投与され得る。

【0065】

硫酸ビンクリスチンは、1週間当たり約  $0.025 \sim 0.05 \text{ mg/kg}$  (体重)の範囲で変化する用量でヒトに非経口投与され得る。

【0066】

ビノレルピンは、約  $10 \sim 50 \text{ mg/m}^2$  (日)の範囲で変化する用量でヒトに投与され得る。

【0067】

リン酸エトポシドは、約  $25 \sim 115 \text{ mg/m}^2$  (日)、例えば  $56.8$  または  $113.6 \text{ mg/m}^2$  (日)の範囲で変化する用量でヒトに投与され得る。

【0068】

10

20

30

40

50

テニボシドは、約 2 週間ごとに約 75 ~ 150 mg の範囲で変化する用量でヒトに投与され得る。

【0069】

ドキシルピシンは、約 10 ~ 100 mg / m<sup>2</sup> (日)、例えば 25 または 50 mg / m<sup>2</sup> (日)の範囲で変化する用量でヒトに投与され得る。

【0070】

エビルピシンは、約 10 ~ 200 mg / m<sup>2</sup> (日)の範囲で変化する用量でヒトに投与され得る。

【0071】

イダルピシンは、約 0.5 ~ 50 mg / m<sup>2</sup> (日)の範囲で変化する用量でヒトに投与され得る。 10

【0072】

ミトキサントロンは、約 2.5 ~ 25 mg / m<sup>2</sup> (日)の範囲で変化する用量でヒトに投与され得る。

【0073】

パクリタキセルは、約 50 ~ 300 mg / m<sup>2</sup> (日)の範囲で変化する用量でヒトに投与され得る。

【0074】

アレンドロン酸は、約 5 ~ 10 mg / 日の範囲で変化する用量でヒトに投与され得る。

【0075】

クロドロン酸は、例えば約 750 ~ 1500 mg / 日の範囲で変化する用量でヒトに投与され得る。 20

【0076】

エトリドン酸は、約 200 ~ 400 mg / 日の範囲で変化する用量でヒトに投与され得る。

【0077】

イバンドロン酸は、約 1 ~ 4 mg / 日の範囲で変化する用量で 3 ~ 4 週間ごとにヒトに投与され得る。

【0078】

リセドロン酸は、約 20 ~ 30 mg / 日の範囲で変化する用量でヒトに投与され得る。 30

【0079】

パミドロン酸は、約 15 ~ 90 mg / 日の範囲で変化する用量で 3 ~ 4 週間ごとにヒトに投与され得る。

【0080】

チルドロン酸は、約 200 ~ 400 mg / 日の範囲で変化する用量でヒトに投与され得る。

【0081】

トラスツズマブは、約 1 ~ 4 mg / m<sup>2</sup> (週)の範囲で変化する用量でヒトに投与され得る。

【0082】

ピカルタミドは、約 25 ~ 50 mg / m<sup>2</sup> (日)の範囲で変化する用量でヒトに投与され得る。 40

【0083】

本発明の組合せ剤を含む、合わせて増殖性疾患に対し治療上有効である量を含む医薬組成物を提供することは、この発明の一目的である。この組成物において、併用物質(a)および(b)は、一緒に、次々とまたは一組合せ単位用量形態または二個別単位用量形態で別々に投与され得る。単位用量形態はまた、一定の組合せ剤であり得る。

【0084】

本発明による、併用物質(a)および(b)の個別投与用および固定した組合せ剤での投与用医薬組成物、すなわち少なくとも2種の併用物質(a)および(b)を含む単一製剤組成物は 50

、自体公知の方法で製造され得、ヒトを含む哺乳類(温血動物)への腸溶、例えば経口または直腸、および非経口投与に適切なものであり、治療有効量の少なくとも1種の薬理学的活性併用物質を単独で、または特に腸溶または非経口適用に適切な、1種またはそれ以上の医薬上許容される担体と組合わせて含む。

【0085】

新規医薬組成物は、例えば、約10%~約100%、好ましくは約20%~約60%の割合で有効成分を含む。腸溶または非経口投与用の多剤併用療法用医薬調製物は、例えば単位用量形態を呈するもの、例えば糖衣錠、錠剤、カプセル剤または坐剤、さらにはアンプルである。特に示さない場合、これらは自体公知の方法で、例えば慣用的混合、造粒、糖衣錠化、溶解または凍結乾燥処理手段により製造される。必要有効量は、複数の単位用量の投与により達成され得るため、各用量形態の個々の用量に含まれる併用物質の単位含有量が本質的に有効量を構成する必要はないものとする。

10

【0086】

本発明のさらに別の態様は、固形腫瘍疾患、例えば腎臓癌に罹った患者を処置するための、1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジン、またはその医薬上許容される塩の投与について改良されたプログラムの使用に関するものである。本発明のプログラムによると、1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジン、またはその医薬上許容される塩は、1日2回またはそれ以上、例えば1日2または3回、公知1日1回投与プログラムと比べて少ない量で投与される。別法として、本発明は、1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンが、1000mg/日~1400mg/日の範囲の用量、特に1200mg/日~1300mg/日、特に1250mg/日の用量で1日1回投与される処置プログラムを包含する。本発明服用プログラムは、1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンの毒性作用を低減化し、例えば約1マイクロモルを越える薬剤の有効レベルを長期間維持させ得ることにより処置の効力を改善する。

20

【0087】

すなわち、本発明は、患者に1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンを投与する方法であって、1日2回スケジュールで患者に医薬有効量の1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジン、またはその医薬上許容される塩を投与することを含む方法に関するものである。

30

【0088】

別法として、本発明は、患者に1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンを投与する方法であって、1日1回スケジュールで患者に1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジン、またはその医薬上許容される塩を1000mg/日~1400mg/日の範囲の用量、特に1200mg/日~1300mg/日、例えば1250mg/日の用量で投与することを含む方法に関するものである。

【0089】

さらに本発明は、患者における固形腫瘍疾患の処置方法であって、1日2回スケジュールまたは別法として1日1回スケジュールで患者に医薬有効量の1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジン、またはその医薬上許容される塩を投与することを含む方法に関するものである。

40

【0090】

1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンは、癌の転移性増殖の阻害に特に有用である。すなわち、本発明は、さらに癌、特に固形腫瘍癌患者における転移性増殖の阻害方法であって、医薬有効量の1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジン、またはその医薬上許容される塩を1日2回スケジュールで患者に投与することを含む方法に関するものである。別法として、本発明は、さらに癌、特に固形腫瘍癌患者における転移性増殖の阻害方法であって、医薬有効量の1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジン、またはその医薬上許容される塩を1日1回スケジュールで患者に1000mg/日~1400mg/日の範囲の用量、特に1

50

200mg/日～1300mg/日、例えば1250mg/日の用量で投与することを含む方法に関するものである。

【0091】

本発明の一態様によると、1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンは、連続ベースで1日2回、単独または他の治療、例えば化学療法の間またはそれに続いて投与される。300mg～4000mgの範囲、例えば300mg/日～2000mg/日または300mg/日～1000mg/日の範囲、特に300、500、750、1000、1500または2000mg/日の量を2服用量に分割した1日経口投与は、1日2回プログラムにおける医薬有効量として考えられる。1000mg/日用量は、6～12時間あけて、例えば約8時間あけて500mg用量2回として投与され、2000mg/日用量は、6～8時間あけて、例えば約12時間あけて1000mg用量2回として投与される。

10

【0092】

代替的1日1回用量プログラムでは、1000mg/日～1400mg/日の範囲の用量、特に1200mg/日～1300mg/日、例えば1250mg/日の用量が、24時間につき約1回投与される。

【0093】

1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンが医薬上許容される塩として投与されるとき、均等内容量の遊離塩基(すなわち、上記の量に相当する量)が投与される。この出願において、1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンとは、その医薬上許容される塩類も包含されるものとする。

20

【0094】

本発明の種々の態様を互いに自由に組み合わせることができる。例えば、腎臓癌患者または別の腫瘍型を有する患者は、1日1回または1日2回ベースで1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンを投与することにより処置され得る。1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンの改良摂取プログラムは、単剤療法または多剤併用療法で適用され得、言い換えれば、1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンは、単独または他の治療剤と併用して投与される。多剤併用療法として、これは、本明細書記載の1日1回または2回ベースで投与され、他の治療剤(複数も可)があれば、それもその確立された投与プログラムにしたがって投与される。

30

【0095】

実施例1

組織学的に確認された転移性結腸直腸癌患者15名(そのうち7名は予めアジュバント化学療法を受けていた)を、1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンおよび化学療法プログラムで処置する。化学療法プログラムは、1日目に85mg/m<sup>2</sup>のオキサプラチン、1および2日目に2時間注入として200mg/m<sup>2</sup>のフォリン酸、および1および2日目に22時間にわたって400mg/m<sup>2</sup>、次いで600mg/m<sup>2</sup>の用量でのボーラスとして投与される5-フルオロウラシルである。化学療法プログラムは14日ごとに実施する。1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンを、500mg/日、1000mg/日または2000mg/日の単一1日用量として連続投与する。この処置は耐容性良好である。オキサプラチンの薬物動態は、1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンの併用投与により改変されることはない。安定した病状は2患者で観察され、3患者では微小応答および8患者では部分応答が観察される。

40

【0096】

実施例2

転移性腎細胞癌患者10名(うち6名は前に生物製剤治療を受けていた)を、300、750または1000mg/日の1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンの1日1回経口投与により処置する。10患者のうち7名は3ヶ月の中間まで安定

50

した病状を維持する。

【0097】

#### 実施例 3

組織学的に確認された進行固形腫瘍および測定可能な病状の患者に、病状の進行または許容できない毒性が見られるまで1日2回1 - (4 - クロロアニリノ) - 4 - (4 - ピリジルメチル)フタラジンを経口投与する。患者の一連のコホート(各用量で3回評価可能)を、8時間あけて2分割用量で投与される、300mg、500mg、1000mgおよび2000mgの総1日用量で処置する。腫瘍のダイナミック造影磁気共鳴画像法(DCE-MRI)により患者をモニターすると、処置前、2日目および28日サイクル後ごとに二次元転移定数( $K_i$ )の尺度が提供される。さらに、腫瘍体積を28日毎に磁気共鳴画像法により測定し、1および28日目に十分な薬物動態プロファイルを得る。処置は、薬剤関連SAEを全く伴わず耐容性良好である。試験に参加している300mg、500mgおよび1000mg1日用量を投与された患者からは、以下の毒性が見出される：一時的3段階肝臓トランスアミナーゼの上昇(2患者)、1段階嗜眠(1患者)、2段階立ち眩み(4患者)。DCE-MRIは、基準線と比べて以下の減少を示す(中間減少%、2.28日目それぞれ300mg - 68.3、500mg - 72.98)。薬物動態試験は、それぞれ300mg - 7.7、82；500mg - 4.3、46；1000mg - 27、370の平均 $C_{min}$ (ng/ml)および曲線下領域(AUC)(時.ng.ml)を示す。試験からのデータは、腫瘍灌流/血管透過性の低減化および腫瘍増殖の減速における生物学的効果を示している。

10

20

【0098】

#### 実施例 4

組織学的に確認された進行固形腫瘍および測定可能な病状の患者に、病状の進行または許容できない毒性が見られるまで1日1回1 - (4 - クロロアニリノ) - 4 - (4 - ピリジルメチル)フタラジンを経口投与する。患者の一連のコホート(各用量で3回評価可能)を、単一1日用量として投与される、50mg、150mg、300mg、500mg、750mg、1000mg、1200mg、1500mgおよび2000mgの総1日用量で処置する。十分な薬物動態(PK)サンプリングを服用前、および1、15および28日目に実施する。腫瘍灌流および血管浸透性の変化を反映するDCE-MRIを、基準線、および2および28日目に実施する。全ての評価可能なMRIスキャンについては、二方向転移定数( $K_i$ )を計算することにより全腫瘍に関する造影結果を評価する。血漿VEGF、すなわち腫瘍細胞により生産される血管形成促進因子は、腫瘍の低酸素状態を反映するもので、これを基準線、および1、8、15、22および28日目に測定する。2つのI段階試験からの合計76患者のうち、結腸直腸癌および肝臓転移をもつ22患者はDCE-MRI分析について評価可能であり、進行癌の63患者は血漿VEGFおよびPK分析について評価可能であった。SWOG応答基準を用いて、非進行性疾患を安定した病状が2ヶ月以上として定義した。

30

【0099】

1 - (4 - クロロアニリノ) - 4 - (4 - ピリジルメチル)フタラジンは、急速に吸収される( $T_{max}$  1 ~ 2.5時間)。15日目までに達成される定常状態で、全身的暴露(AUC)は、1日目と比べて約30%減少である。暴露における用量比例増加は、1000mg/日以下で観察される。最終半減期は3 ~ 6時間である。用量限定毒性は、2000mg/日以下では全く観察されない。

40

【0100】

スピアマンの順位相関により測定されたところによると、2および28日目での基準線 $K_i$ のパーセントと用量(2日目： $p = 0.01$ 、28日目： $p = 0.0003$ )、暴露(AUC；2日目： $p < 0.0001$ ；28日目： $p = 0.003$ )、および血漿濃度( $C_{min}$ 、2日目： $p = 0.0003$ 、28日目： $p < 0.0001$ )の増加の間にはある関係が存在する。さらに、2および28日目での $K_i$ におけるパーセントの減少と測定可能な全肝臓病変の合計(二次元の積)の変化により測定された56日目の最後における肝臓転移サイズ

50

の変化(2日目:  $p = 0.004$ 、28日目:  $p = 0.0001$ )の間にはある関係が存在する。非進行性疾患の患者では、平均  $K_i$  が著しく大きく減少している(2日目:  $p = 0.004$ 、28日目:  $p = 0.006$ )。 $K_i$  の50~60%減少は、非進行性疾患に随伴する。暴露は、暴露応答モデリングに基き約114時・ $\mu M$ である。PK変動性について説明すると、114時・ $\mu M$ での暴露の下限(95%CI)をもつ用量が当然最適用量であるべきであり、すなわち1250mgの1日用量が生物活性用量として推奨される。選択された生物活性用量を証拠立てるのは、非進行疾患の患者における血漿VEGFレベルの用量依存的急上昇である。1000mg/日より多い用量を投与された応答者は、処置の最初の28日以内に血漿VEGFレベルの5倍までの上昇を達成した。



## 【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  
20 March 2003 (20.03.2003)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 03/022282 A1

- (51) International Patent Classification: **A61K 31/50** (US). **WOOD, Jeanette, Marjorie** [NZ/CH]; In den Kleematten 18, CH-4105 Biel-Benken (CH).
- (21) International Application Number: PCT/EP02/10194
- (22) International Filing Date: 11 September 2002 (11.09.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:  
60/331,025 12 September 2001 (12.09.2001) US  
60/318,694 12 September 2001 (12.09.2001) US  
60/322,044 14 September 2001 (14.09.2001) US  
60/388,163 12 June 2002 (12.06.2002) 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-1230 Vienna (AT).
- (72) Inventors; and  
(75) Inventors/Applicants (for US only): **DUGAN, Margaret, Han** [US/US]; 44-42 64th Street, Woodside, NY 11377
- (74) Agent: **GROS, Florent**; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, Patent and 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, GF, 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, 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, LI, MC, NL, PT, SI, 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 03/022282 A1

(54) Title: USE OF 4-PYRIDYLMETHYLPHTHALAZINES FOR CANCER TREATMENT

(57) Abstract: Patients suffering from renal carcinoma are treated with a 4-pyridylmethyl-phthalazine anti-angiogenesis agents. Patients having different tumor types, e.g. renal cancer, are treated with a 4-pyridylmethyl-phthalazine anti-angiogenesis agent while undergoing chemotherapy.

WO 03/022282

PCT/EP02/10194

- 1 -

Use of 4-Pyridylmethylphthalazines for Cancer Treatment

The present invention relates to the use of 4-pyridylmethyl-phthalazine derivatives to treat renal cancer. Furthermore, the invention relates to the use of a 4-pyridylmethyl-phthalazine antiangiogenic agent in combination with chemotherapy by administering agents contemporaneously, separately or sequentially, in particular for the treatment of a proliferative disease, especially a solid tumor disease, e.g. renal cancer. The present invention further relates to the use of such a combination for the preparation of a medicament for the treatment of a proliferative disease; a commercial package or product comprising such a combination as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use together with instructions to use such combination, to a method of treatment of a warm-blooded animal, especially a human, and improved regimens for the administration of 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine.

4-Pyridylmethyl-phthalazine derivatives that are selective inhibitors of VEGF receptor tyrosine kinase and their preparation, pharmaceutical formulations thereof and methods of making such compounds are described in WO00/59509, EP02/04892, WO01/10859 and, in particular, in U.S. Patent No. 6,258,812, which are here incorporated by reference. Such compounds reduce the microvasculature and inhibit growth of primary tumors and metastases in animal models and are useful for treating diseases associated with deregulated angiogenesis, especially neoplastic diseases (solid tumors), such as breast cancer, cancer of the colon, lung cancer, especially small cell lung cancer, and cancer of the prostate.

Surprisingly, it was found that 4-pyridylmethyl-phthalazine derivatives are useful for the treatment of renal carcinoma, especially for inhibiting the metastatic growth of a renal carcinoma. Hence, the present invention relates to a method of treating renal carcinoma in a patient, which comprises administering a pharmaceutically effective amount of a 4-pyridylmethyl-phthalazine derivative to the patient. In particular, the present invention pertains to a method of inhibiting metastatic growth in a patient with a renal carcinoma, which comprises administering a pharmaceutically effective amount of a 4-pyridylmethyl-phthalazine derivative to the patient.

WO 03/022282

PCT/EP02/10194

- 2 -

Throughout the present invention, the 4-pyridylmethyl-phthalazine derivative is in particular 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Studies in humans have shown 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine to be well tolerated and to reduce tumor vascular permeability. It is understood that further references to 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine are intended to include pharmaceutically acceptable salts thereof.

The present invention pertains also to the use of a 4-pyridylmethyl-phthalazine derivative for the manufacture of a pharmaceutical preparation for the treatment of renal carcinoma, in particular metastatic renal carcinoma, and of a pharmaceutical preparation for the inhibition of metastatic growth in a patient with a renal carcinoma.

Chemotherapy for the treatment of proliferative diseases is known in the art.

Surprisingly, it has been found that the antineoplastic effect, in particular in the treatment of a proliferative disease, especially a solid tumor disease, e.g. renal cancer and, in particular, metastatic renal cancer, which is refractory to other chemotherapeutics known as antineoplastic agents, of a combination as defined herein is greater than the effect of a therapy using chemotherapy or a 4-pyridylmethyl-phthalazine derivative alone.

In a preferred embodiment of the present invention, the chemotherapy comprises a platinum compound and/or an antineoplastic antimetabolite and, optionally, folic acid. In a specific embodiment of the present invention, the chemotherapy comprises a platinum compound, 5-fluorouracil and folic acid. In a further specific embodiment of the present invention, the chemotherapy comprises a platinum compound, capecitabine and folic acid.

In a preferred embodiment of the present invention, the chemotherapy comprises a topoisomerase I inhibitor and/or an antineoplastic antimetabolite and, optionally, folic acid. In a specific embodiment of the invention, the chemotherapy comprises a topoisomerase I inhibitor, 5-fluorouracil or capecitabine, and folic acid.

The term "antineoplastic antimetabolite" includes, but is not limited to, 5-fluorouracil, tegafur, capecitabine, cladribine, cytarabine, fludarabine phosphate, fluorouridine, gemcitabine, 6-mercaptopurine, hydroxyurea, methotrexate, edatrexate and salts of such compounds, and

WO 03/022282

PCT/EP02/10194

- 3 -

furthermore ZD 1694 (RALTITREXED<sup>TM</sup>), LY231514 (ALIMTA<sup>TM</sup>), LY264618 (LOMOTREXOL<sup>TM</sup>) and OGT719.

5-Fluorouracil can be prepared, e.g., as described in US 2,802,005. It can be employed in the present invention as marketed, e.g., under the trademark EFUDEX<sup>TM</sup>, FLURACIL<sup>TM</sup> or FLUROBLASTIN<sup>TM</sup>. Tegafur can be employed especially in the form of a composition as disclosed in US 5,116,600 and US 5,525,603. Furthermore, tegafur can be administered, e.g., in the form as it is marketed under the trademarks FTORAFUR<sup>TM</sup>, LAMAR<sup>TM</sup> or NEBEREK<sup>TM</sup>. Capecitabine can be administered, e.g., in the form as disclosed in US 5,472,949 or in the form as it is marketed, e.g., under the trademark XELODA<sup>TM</sup>. Cladribine can be prepared, e.g., as disclosed in US 4,760,135. It can be administered, e.g., in the form as it is marketed under the trademarks LEUSTATIN<sup>TM</sup> or LEUSTAT<sup>TM</sup>. Cytarabine can, e.g., be prepared as disclosed in US 3,116,282 or by Hessler in J. Org. Chem. 41 (1976) 1828. It can be administered, e.g., in the form as it is marketed under the trademarks ARA-C<sup>TM</sup>, CYTOSAR<sup>TM</sup> or UDICIL<sup>TM</sup>. A suitable salt of such compound is cytarabine octosfate (STARASID<sup>TM</sup>) which can be prepared as described in US 4,812,560. Fludarabine phosphate can be prepared as described in US 4,357,324. It can be applied as marketed under the trademark FLUDARA<sup>TM</sup>. Gemcitabine can be administered, e.g., in accordance with the disclosure of US 5,464,826 or in the form as it is marketed, e.g., under the trademark GEMZAR<sup>TM</sup>. 6-Mercaptopurine (6-purinethiol) can, e.g., be prepared as disclosed in US 2,933,498. It can be employed as marketed, e.g., under the trademark LEUKERIN<sup>TM</sup> or PURINETHOL<sup>TM</sup>. Hydroxyurea can, e.g., be prepared as disclosed in US 2,705,727. Methotrexate can be employed as marketed, e.g., under the trademark FOLEX<sup>TM</sup> or MTX<sup>TM</sup>. Edatrexate can, e.g., be prepared as disclosed in US 4,369,319.

The term "folinic acid" relates to "N-[4-[(2-amino-5-formyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-4-oxo-6-pteridinyl)methyl]amino]benzoyl-L-glutamic acid, which is marketed, e.g., under the trademark LEUCOVORIN<sup>TM</sup>.

The term "platinum compound" as used herein means carboplatin, cisplatin or oxaliplatin. Preferably, the platinum compound is oxaliplatin.

The term "carboplatin" as used herein relates to the antineoplastic agent *cis*-diamine (1,1-cyclobutane dicarboxylato) platinum(II), which is disclosed, e.g., in US 4,140,707 or by R.C.

WO 03/022282

PCT/EP02/10194

- 4 -

Harrison et al. in *Inorg. Chim. Acta* **46**, L15 (1980). This drug can be administered e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark CARBOPLAT™ or PARAPLATIN™.

The term "oxaliplatin" as used herein relates to the antineoplastic agent also known as oxalatoplatinum, which is disclosed, e.g., in US 5,716,988. This drug can be administered e.g., in the form as described in the cited US patent or in the form it is marketed, e.g. under the trademark ELOXANTINE™ or 1-OHP™.

The term "cisplatin" as used herein relates to the antineoplastic agent also known as *cis*-diaminedichloroplatinum, which compound and its use as antineoplastic agent is disclosed, e.g., in DE 2,318,020.

The term "topoisomerase I inhibitors" as used herein includes, but is not limited to topotecan, irinotecan, 9-nitrocamptothecin and the macromolecular camptothecin conjugate PNU-166148 (compound A1 in WO99/17804). Irinotecan can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark CAMPTOSAR™. Topotecan can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark HYCAMTIN™.

In a broader sense of the invention, the term "chemotherapy" refers to the administration of an antineoplastic agent selected from the group that includes, but is not limited to aromatase inhibitors, antiestrogens, topoisomerase II inhibitors, microtubule active agents, protein kinase C inhibitors, gonadorelin agonists, anti-androgens, bisphosphonates, histone deacetylase inhibitors, S-adenosylmethionine decarboxylase inhibitors, and trastuzumab.

In one preferred embodiment of the invention, the antineoplastic agent is selected from the group consisting of aromatase inhibitors, antiestrogens, topoisomerase II inhibitors, microtubule active agents, in particular discodermolide, protein kinase C inhibitors, in particular staurosporine derivatives, gonadorelin agonists, anti-androgens, bisphosphonates, in particular pamidronic acid or zoledronic acid, and trastuzumab. A further preferred embodiment of the present invention pertains to the combination of 4-pyridylmethyl-phthalazine antiangiogenic agent, in particular 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)-phthalazine, and discodermolide.

WO 03/022282

PCT/EP02/10194

- 5 -

The term "aromatase inhibitors" as used herein relates to compounds which inhibit the estrogen production, i.e. the conversion of the substrates androstenedione and testosterone to estrone and estradiol, respectively. The term includes, but is not limited to steroids, especially exemestane and formestane and, in particular, non-steroids, especially aminoglutethimide, vorozole, fadrozole, anastrozole and, very especially, letrozole. Exemestane can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark AROMASIN™. Formestane can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark LENTARON™. Fadrozole can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark AFEMA™. Anastrozole can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark ARIMIDEX™. Letrozole can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark FEMARA™ or FEMAR™. Aminoglutethimide can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark ORIMETEN™.

A combination of the invention comprising an antineoplastic agent which is an aromatase inhibitor is particularly useful for the treatment of hormone receptor positive breast tumors.

The term "antiestrogens" as used herein relates to compounds which antagonize the effect of estrogens at the estrogen receptor level. The term includes, but is not limited to tamoxifen, fulvestrant, raloxifene and raloxifene hydrochloride. Tamoxifen can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark NOLVADEX™. Raloxifene hydrochloride can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark EVISTA™. Fulvestrant can be formulated as disclosed in US 4,659,516 or it can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark FASLODEX™.

The term "topoisomerase II inhibitors" as used herein includes, but is not limited to the anthracyclines doxorubicin (including liposomal formulation, e.g. CAELYX™), epirubicin, idarubicin and nemorubicin, the anthraquinones mitoxantrone and losoxantrone, and the podophyllotoxines etoposide and teniposide. Etoposide can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark ETOPOPHOS™. Teniposide can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark VM 26-BRISTOL™. Doxorubicin can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark ADRIBLASTIN™. Epirubicin can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark FARMORUBICIN™. Idarubicin can be administered, e.g., in

WO 03/022282

PCT/EP02/10194

- 6 -

the form as it is marketed, e.g. under the trademark ZAVEDOS™. Mitoxantrone can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark NOVANTRON™.

The term "microtubule active agents" relates to microtubule stabilizing and microtubule destabilizing agents selected from the group consisting of paclitaxel, docetaxel, eleutherobin, the vinca alkaloids, e.g., vinblastine, especially vinblastine sulfate, vincristine especially vincristine sulfate, and vinorelbine and discodermolide. Vinblastine sulfate can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark VINBLASTIN R.P.™. Vincristine sulfate can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark FARMISTIN™. Discodermolide can be obtained, e.g., as disclosed in U.S. patent nos. 4,939,168 and 5,618,487 to Harbor Branch Oceanographic Institute or by chemical synthesis as described, for example, in GB 2280677, WO 98/24429 and U.S. patent nos. 5,789,605 and 6,031,133, which are here incorporated by reference.

The term "protein kinase C inhibitors", refers in particular to staurosporine derivatives, and preferably to those disclosed in US 5,093,330. Such compounds can be administered in the form as disclosed in WO99/48896.

The term "anti-angiogenic compounds" as used herein relates to thalidomide (THALOMID™) and SU5416.

The term "gonadorelin agonist" as used herein includes, but is not limited to abarelix, goserelin and goserelin acetate. Goserelin is disclosed in US 4,100,274 and can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark ZOLADEX™. Abarelix can be formulated, eg. as disclosed in US 5,843,901.

The term "anti-androgens" as used herein includes, but is not limited to bicalutamide (CASODEX™), which can be formulated, e.g. as disclosed in US 4,636,505.

The term "bisphosphonates" as used herein includes, but is not limited to etridronic acid, clodronic acid, tiludronic acid, pamidronic acid, alendronic acid, ibandronic acid, risedronic acid and zoledronic acid. "Etridronic acid" can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark DIDRONEL™. "Clodronic acid" can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark BONEFOS™. "Tiludronic acid"

WO 03/022282

PCT/EP02/10194

- 7 -

can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark SKELID™. "Pamidronic acid" can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark AREDIA™. "Alendronic acid" can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark FOSAMAX™. "Ibandronic acid" can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark BONDRANAT™. "Risedronic acid" can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark ACTONEL™. "Zoledronic acid" can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark ZOMETA™.

The term "histone deacetylase inhibitors" as used herein includes, but is not limited to MS-275, SAHA, FK228 (formerly FR901228), Trichostatin A and the compounds disclosed in WO 02/22577, in particular NVP-LAQ824 or its lactate salt.

The term "S-adenosylmethionine decarboxylase inhibitors" as used herein includes, but is not limited to the compounds disclosed in US 5,461,076.

"Trastuzumab" can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark HERCEPTIN™.

The structure of the active agents identified by code nos., generic or trade names may be taken from the actual edition of the standard compendium "The Merck Index" or from databases, e.g. Patents International (e.g. IMS World Publications). The corresponding content thereof is hereby incorporated by reference.

The present invention further relates to a "combined preparation" comprising (a) a 4-pyridylmethyl-phthalazine antiangiogenic agent, in particular 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine, and (b) one or more chemotherapy agents, in particular oxaliplatin, folinic acid and 5-fluoruracil. The term "a combined preparation", as used herein defines especially a "kit of parts" in the sense that the combination partners (a) and (b) as defined above can be dosed independently or by use of different fixed combinations with distinguished amounts of the combination partners (a) and (b), i.e., simultaneously or at different time points. The parts of the kit of parts can then, e.g., be administered simultaneously or chronologically staggered, that is at different time points and with equal or different time intervals for any part of the kit of parts. Thus, the present invention further



WO 03/022282

PCT/EP02/10194

- 8 -

includes a commercial package comprising 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine or a pharmaceutically acceptable salt thereof in a form suitable for oral administration and instructions to administer the 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine or a pharmaceutically acceptable salt thereof while a patient is undergoing chemotherapy for a solid tumor disease.

The present invention also relates to the use of a COMBINATION OF THE INVENTION for the treatment of a proliferative disease and for the preparation of a medicament for the treatment of a proliferative disease.

The inventive combination therapy is especially useful for the treatment of solid tumor diseases. The term "solid tumor diseases" especially means renal cancer, breast cancer, ovarian cancer, cancer of the colon, for example advances colorectal cancer, and generally the GI tract like, e.g., gastric cancer, cervix cancer, lung cancer, in particular small-cell lung cancer, and non-small-cell lung cancer, head and neck cancer, bladder cancer, cancer of the prostate, Kaposi's sarcoma, carcinoid tumors and carcinoid syndrome. The present combination inhibits the growth of solid tumors and liquid tumors and is also suited to prevent the the metastatic growth of these tumors.

The term "carcinoid tumor" as used herein relates to a neuroendocrine tumor arising from the enterochromaffin cells which cells are scattered mainly throughout the intestine and main bronchi. Peptides synthesized by carcinoid tumors include 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxytryptophan.

The term "carcinoid syndrome" as used herein relates to a disease, in particular the manifestation of an advanced disease, the symptoms of which include cutaneous flushing, diarrhea and palpable abdominal mass or hepatomegaly. In said disease the urinary concentration of 5-hydroxyindolacetic acid (5-HIAA) typically relates directly to the tumor volume and correlates with the chance of survival. A level of > 8 mg/24 hours of 5-HIAA is a sensitive measurement in 75 % of all cases of carcinoid syndrome. Another indicator for the syndrome is an increased plasma serotonin level, in particular a plasma serotonin level higher than about 250, especially 350 ng/ml.

WO 03/022282

PCT/EP02/10194

- 9 -

The term "metastatic growth" as used herein comprises the metastatic spread of tumors and the growth and development of micrometastases in other organs of the cancer patients.

It will be understood that references to the combination partners (a) and (b) are meant to also include the pharmaceutically acceptable salts of the compounds.

A combination which comprises (a) at least one antineoplastic agent known in chemotherapy and (b) a 4-pyridylmethyl-phthalazine derivative, in which the active ingredients are present in each case in free form or in the form of a pharmaceutically acceptable salt and optionally at least one pharmaceutically acceptable carrier, will be referred to hereinafter as a COMBINATION OF THE INVENTION.

The nature of proliferative diseases is multifactorial. Under certain circumstances, drugs with different mechanisms of action may be combined. However, just considering any combination of drugs having different mode of action does not necessarily lead to combinations with advantageous effects.

All the more surprising is the experimental finding that *in vivo* the administration of a COMBINATION OF THE INVENTION, results not only in a beneficial effect, especially a synergistic therapeutic effect, e.g. with regard to slowing down, arresting or reversing the neoplasm formation or a longer duration of tumor response, but also in further surprising beneficial effects, e.g. less side-effects, an improved quality of life and a decreased mortality and morbidity, compared to a monotherapy applying only one of the pharmaceutically active ingredients used in the COMBINATION OF THE INVENTION.

The effective dosage of each of the combination partners employed in the COMBINATION OF THE INVENTION may vary depending on the particular compound or pharmaceutical composition employed, the mode of administration, the condition being treated, the severity of the condition being treated. Thus, the dosage regimen the COMBINATION OF THE INVENTION is selected in accordance with a variety of factors including the route of administration and the renal and hepatic function of the patient. A physician, clinician or veterinarian of ordinary skill can readily determine and prescribe the effective amount of the single active ingredients required to prevent, counter or arrest the progress of the condition. Optimal precision in achieving concentration of the active ingredients within the range that

WO 03/022282

PCT/EP02/10194

- 10 -

yields efficacy without toxicity requires a regimen based on the kinetics of the active ingredients' availability to target sites.

For the determination of the active dosage of a 4-pyridylmethyl-phthalazine antiangiogenic agent to be applied to patients and, in particular, to be applied to an individual patient, in monotherapy or combination therapy, two biomarkers, DCE-MRI and plasma VEGF level, along with exposure, safety, and tumor response data can be employed. For this purpose, patients, e.g., receive a continuous daily dose of, e.g., 50, 150, 300, 500, 750, 1000, 1500 or 2000 mg of 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine. Pharmacokinetic (PK) samples are taken at predose, and days 1, 15, and 28. DCE-MRI, which reflects the change in tumor perfusion and vascularity, are performed at baseline, day 2, and day 28. For all evaluable MRI scans, contrast enhancement for the whole tumour can be assessed by calculating the bi-directional transfer constant (Ki) and expressed as a percentage of baseline Ki for evaluation on day 2 and 28. Plasma VEGF, a proangiogenic factor produced by the tumor cells, reflects the hypoxic status of the tumor and are sampled at baseline, and on days 1, 8, 15, 22, and 28. A significant relationship exists between the percentage of baseline Ki and an increase in the dose of the 4-pyridylmethyl-phthalazine antiangiogenic agent, its exposure, and its plasma concentration as determined by the Spearman Rank Correlation. Furthermore, a significant relationship exists between the percentage reduction in Ki and the change in liver disease size at the end of cycle 2 as measured by the change in the sum of all measurable liver lesions (bi-dimensional product). Patients with non-progressive disease have a significantly greater reduction in mean ki. A 50 - 60% reduction in Ki is associated with non-progressive disease.

In general, for the treatment of renal carcinoma, the 4-pyridylmethyl-phthalazine derivative can be given on a continuous basis, for example daily. For 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine, a daily oral dose in the range from 300 mg to 4000 mg, for example in the range from 300 mg/day to 2000 mg/day or 300 mg/day to 1000 mg/day, in particular 300, 500, 750, 1000, 1500 or 2000 mg/day, are contemplated as a pharmaceutically effective dose. However, other administration schedules are also likely to be effective and are included within the scope of the present invention. When 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine is administered as a pharmaceutically acceptable salt, an equivalent amount of the free base (i.e. one equivalent to the amounts described above) is administered.

WO 03/022282

PCT/EP02/10194

- 11 -

In a COMBINATION OF THE INVENTION, the 4-pyridylmethyl-phthalazine derivative, in particular 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, can be given on a continuous basis, for example daily, during and subsequent to the chemotherapy. A daily oral dose in the range from 500 mg to 4000 mg, for example in the range from 500 mg/day to 2000 mg/day, in particular 1000, 1500 or 2000 mg/day, are contemplated. However, other administration schedules are also included within the scope of the present invention. When the 4-pyridylmethyl-phthalazine derivative, in particular 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine, is administered as a salt form, the above daily oral dosage ranges are adjusted so that an equivalent amount of free base administered.

When the combination partners employed in the COMBINATION OF THE INVENTION are applied in the form as marketed as single drugs, their dosage and mode of administration can take place in accordance with the information provided on the package insert of the respective marketed drug in order to result in the beneficial effect described herein, if not mentioned herein otherwise.

The chemotherapy is generally administered according to established administration regimen. Such administration regimens, for example the deGramont regimen for colorectal cancer, are known in the art. In a specific embodiment, the chemotherapy comprises the administration of oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil according to an established administration regimen, such as those known in the art. A particular chemotherapy regimen whereby 85 mg/m<sup>2</sup> of oxaliplatin is administered on day 1, 200 mg/m<sup>2</sup> of folinic acid is given as a 2 hour infusion on days 1 and 2, and 5-fluorouracil is administered as a bolus at a dose of 400 mg/m<sup>2</sup> followed by 600 mg/m<sup>2</sup> over 22 hours on days 1 and 2 and is given every 14 days is particularly useful.

5-Fluorouracil may be administered to a human in a dosage range varying from about 50 to 1000 mg/m<sup>2</sup>day, e.g. 500 mg/m<sup>2</sup>day.

Capecitabine may be administered to a human in a dosage range varying from about 10 to 1000 mg/m<sup>2</sup>day.

WO 03/022282

PCT/EP02/10194

- 12 -

Gemcitabine hydrochloride may be administered to a human in a dosage range varying from 10 to about 1000 mg/week.

Methotrexate may be administered to a human in a dosage range varying from about 5 to 500 mg/m<sup>2</sup>/day.

ZD 1694 (RALTITREXED<sup>TM</sup>) can be administered to a human in a dosage range varying from about 2.0 to 4.0 mg/m<sup>2</sup>, e.g., 3.5 mg/m<sup>2</sup>, every 3 weeks as a 15 minute infusion.

Carboplatin may be administered intravenously to a human in a dosage range varying from about 100 to 400, e.g. 200, mg/m<sup>2</sup> body surface about every four to six weeks.

Oxaliplatin may be administered intravenously to a human in a dosage range varying from about 25 to 135, e.g. 45 or 85, mg/m<sup>2</sup> body surface about every two to three weeks.

Cisplatin may be administered to a human in a dosage range varying from about 25 to 100 mg/m<sup>2</sup> about every three weeks.

Topotecan may be administered to a human in a dosage range varying from about 1 to 5 mg/m<sup>2</sup>/day.

Irinotecan may be administered to a human in a dosage range varying from about 50 to 350 mg/m<sup>2</sup>/day.

Fadrozole may be administered orally to a human in a dosage range varying from about 0.5 to about 10 mg/day, preferably from about 1 to about 2.5 mg/day

Exemestane may be administered orally to a human in a dosage range varying from about 5 to about 200 mg/day, preferably from about 10 to about 25 mg/day, or parenterally from about 50 to 500 mg/day, preferably from about 100 to about 250 mg/day. If the drug shall be administered in a separate pharmaceutical composition, it can be administered in the form disclosed in GB 2,177,700.

WO 03/022282

PCT/EP02/10194

- 13 -

Formestane may be administered parenterally to a human in a dosage range varying from about 100 to 500 mg/day, preferably from about 250 to about 300 mg/day.

Anastrozole may be administered orally to a human in a dosage range varying from about 0.25 to 20 mg/day, preferably from about 0.5 to about 2.5 mg/day.

Aminoglutethimide may be administered to a human in a dosage range varying from about 200 to 500 mg/day.

Tamoxifen citrate may be administered to a human in a dosage range varying from about 10 to 40 mg/day.

Vinblastine may be administered to a human in a dosage range varying from about 1.5 to 10 mg/m<sup>2</sup>day.

Vincristine sulfate may be administered parenterally to a human in a dosage range varying from about 0.025 to 0.05 mg/kg body weight • week.

Vinorelbine may be administered to a human in a dosage range varying from about 10 to 50 mg/m<sup>2</sup>day.

Etoposide phosphate may be administered to a human in a dosage range varying from about 25 to 115 mg/m<sup>2</sup>day, e.g. 56.8 or 113.6 mg/m<sup>2</sup>day.

Teniposide may be administered to a human in a dosage range varying from about 75 to 150 mg about every two weeks.

Doxorubicin may be administered to a human in a dosage range varying from about 10 to 100 mg/m<sup>2</sup>day, e.g. 25 or 50 mg/m<sup>2</sup>day.

Epirubicin may be administered to a human in a dosage range varying from about 10 to 200 mg/m<sup>2</sup>day.

WO 03/022282

PCT/EP02/10194

- 14 -

Idarubicin may be administered to a human in a dosage range varying from about 0.5 to 50 mg/m<sup>2</sup>/day.

Mitoxantrone may be administered to a human in a dosage range varying from about 2.5 to 25 mg/m<sup>2</sup>/day.

Paclitaxel may be administered to a human in a dosage range varying from about 50 to 300 mg/m<sup>2</sup>/day.

Alendronic acid may be administered to a human in a dosage range varying from about 5 to 10 mg/day.

Clodronic acid may be administered to a human e.g. in a dosage range varying from about 750 to 1500 mg/day.

Etidronic acid may be administered to a human in a dosage range varying from about 200 to 400 mg/day.

Ibandronic acid may be administered to a human in a dosage range varying from about 1 to 4 mg every three to four weeks.

Risedronic acid may be administered to a human in a dosage range varying from about 20 to 30 mg/day.

Pamidronic acid may be administered to a human in a dosage range varying from about 15 to 90 mg every three to four weeks.

Tiludronic acid may be administered to a human in a dosage range varying from about 200 to 400 mg/day.

Trastuzumab may be administered to a human in a dosage range varying from about 1 to 4 mg/m<sup>2</sup>/week.

WO 03/022282

PCT/EP02/10194

- 15 -

Bicalutamide may be administered to a human in a dosage range varying from about 25 to 50 mg/m<sup>2</sup>/day.

It is one objective of this invention to provide a pharmaceutical composition comprising a quantity, which is jointly therapeutically effective against a proliferative disease comprising the COMBINATION OF THE INVENTION. In this composition, the combination partners (a) and (b) can be administered together, one after the other or separately in one combined unit dosage form or in two separate unit dosage forms. The unit dosage form may also be a fixed combination.

The pharmaceutical compositions for separate administration of the combination partners (a) and (b) and for the administration in a fixed combination, i.e. a single galenical compositions comprising at least two combination partners (a) and (b), according to the invention can be prepared in a manner known per se and are those suitable for enteral, such as oral or rectal, and parenteral administration to mammals (warm-blooded animals), including man, comprising a therapeutically effective amount of at least one pharmacologically active combination partner alone or in combination with one or more pharmaceutically acceptable carries, especially suitable for enteral or parenteral application.

Novel pharmaceutical composition contain, for example, from about 10 % to about 100 %, preferably from about 20 % to about 60 %, of the active ingredients. Pharmaceutical preparations for the combination therapy for enteral or parenteral administration are, for example, those in unit dosage forms, such as sugar-coated tablets, tablets, capsules or suppositories, and furthermore ampoules. If not indicated otherwise, these are prepared in a manner known per se, for example by means of conventional mixing, granulating, sugar-coating, dissolving or lyophilizing processes. It will be appreciated that the unit content of a combination partner contained in an individual dose of each dosage form need not in itself constitute an effective amount since the necessary effective amount can be reached by administration of a plurality of dosage units.

A further aspect of the present invention relates to the use of improved regimens for the administration of 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment of patients suffering from solid tumor diseases, including, e.g., renal cancer. According to one inventive regimen 1-(4-chloroanilino)-4-(4-



WO 03/022282

PCT/EP02/10194

- 16 -

pyridylmethyl)phthalazine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is administered twice or more daily, for example two or three times daily, in reduced amounts compared with the known once daily administration regimens. Alternatively, the present invention embraces a treatment regimen wherein 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine is administered once daily at a dose in the range from 1000 mg/day to 1400 mg/day, particularly a dose of 1200 mg/day to 1300 mg/day, especially 1250 mg/day. The inventive dosing regimens reduce the toxic effects of 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine and improve the efficacy of the treatment by permitting an effective level of the drug, for example above about 1 micromolar, to be maintained for a longer period.

Thus, the present invention relates to a method of administering 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine to a patient, which comprises administering a pharmaceutically effective amount of 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to the patient on a twice daily schedule.

Alternatively, the present invention relates to a method of administering 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine to a patient, which comprises administering 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to the patient on a once daily schedule at a dose in the range from 1000 mg/day to 1400 mg/day, particularly a dose of 1200 mg/day to 1300 mg/day, such as 1250 mg/day.

The invention further relates to a method of treating a solid tumor disease in a patient, which comprises administering a pharmaceutically effective amount of 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to the patient on a twice daily schedule, or alternatively on a once daily schedule.

1-(4-Chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine is especially useful for inhibiting metastatic growth of a cancer. Thus, the present invention further relates to method of inhibiting metastatic growth in a patient with a cancer, particularly a solid tumor cancer, which comprises administering a pharmaceutically effective amount of 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to the patient on a twice daily schedule. Alternatively, the present invention further relates to method of inhibiting metastatic growth in a patient with a cancer, particularly a solid tumor cancer, which comprises administering a pharmaceutically effective amount of 1-(4-chloroanilino)-4-

WO 03/022282

PCT/EP02/10194

- 17 -

(4-pyridylmethyl)phthalazine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to the patient on a once daily schedule at a dose in the range from 1000 mg/day to 1400 mg/day, particularly a dose of 1200 mg/day to 1300 mg/day, such as 1250 mg/day.

According to one aspect of the present invention, 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)-phthalazine is given twice daily on a continuous basis, alone, or during and subsequent to other therapies, for example chemotherapy. A daily oral administration of an amount in the range from 300 mg to 4000 mg, for example in the range from 300 mg/day to 2000 mg/day or 300 mg/day to 1000 mg/day, in particular 300, 500, 750, 1000, 1500 or 2000 mg/day, split into two doses, is contemplated as a pharmaceutically effective amount in the twice daily regimen. A 1000 mg/day dose is given as two 500 mg doses 6 to 12 hours apart, for example about 8 hours apart, and a 2000 mg/day dose is administered as two 1000 mg doses 6 to 8 hours apart, for example about 12 hours apart.

In the alternative once daily dosage regimen, a dose in the range from 1000 mg/day to 1400 mg/day, particularly a dose of 1200 mg/day to 1300 mg/day, such as 1250 mg/day is administered about once per 24 hour period.

When 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine is administered as a pharmaceutically acceptable salt, an equivalent amount of the free base (i.e. one equivalent to the amounts described above) is administered. In this application, reference to 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine is intended to include pharmaceutically acceptable salts thereof.

The different aspects of the present invention can be combined freely with each other. For example, a renal cancer patient or a patient having another tumor type can be treated by administering 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine on a daily basis or twice daily. The improved regimens of administering 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)-phthalazine can be applied in monotherapy or in combination therapy, with other words, 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine is administered alone, or in combination with other therapeutic agents. As a combination therapy, it is administered on a once or twice daily basis as described herein and any other therapeutic agent or agents are administered according to its established administration regimen.

WO 03/022282

PCT/EP02/10194

- 18 -

Example 1

15 Patients with histologically confirmed metastatic colorectal cancer seven of which had previously received adjuvant chemotherapy are treated with a combination of 1-(4-chloro-anilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine and a chemotherapy regimen. The chemotherapy regimen is 85 mg/m<sup>2</sup> of oxaplatin on day 1, 200 mg/m<sup>2</sup> of folinic acid given as a 2 hour infusion on days 1 and 2, and 5-fluorouracil administered as a bolus at a dose of 400 mg/m<sup>2</sup> followed by 600 mg/m<sup>2</sup> over 22 hours on days 1 and 2. The chemotherapy regimen is given every 14 days. 1-(4-Chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine is administered continuously as a single daily dose of 500 mg/day, 1000 mg/day or 2000 mg/day. The treatment is well-tolerated. The pharmacokinetics of oxaplatin are not altered by co-administration of 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine. Stable diseases are observed in 2 patients, minor responses in 3 patients and partial responses in 8 patients.

Example 2

Ten patients having metastatic renal cell carcinoma, six of which had previous biologic therapy, are treated with 300, 750 or 1000 mg/day of 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine administered once a day orally. Seven of the ten patients maintain stable disease for a median of 3 months.

Example 3

Patients with histologically confirmed advanced solid tumors and measurable disease are orally administered 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine twice daily until disease progression or unacceptable toxicity. Sequential cohorts of patients (3 evaluable at each dose) are treated at total daily doses of 300 mg, 500 mg, 1000 mg and 2000 mg, which was split into two separate doses administered 8 hours apart. The patients are monitored by dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) of tumors to provide a measure of the bi-dimensional transfer constant (K<sub>i</sub>) prior to treatment, on day 2 and after every 28 day cycle. In addition, tumor volume is measured by magnetic resonance imaging every 28 days, and full pharmacokinetic profiles are obtained on days 1 and 28. Treatment is well tolerated with no drug-related SAEs. The following toxicities are found among the

WO 03/022282

PCT/EP02/10194

- 19 -

patients administered the 300 mg, 500 mg and 1000 mg daily doses that are entered: transient grade 3 elevations of liver transaminases (2 patients), grade 1 lethargy (one patient), grade 2 lightheadedness (4 patients). DCE-MRI reveals the following reductions compared with baseline (median % reduction days 2.28 respectively 300 mg – 68.3, 500 mg – 72.98). The pharmacokinetic study shows a mean  $C_{min}$  (ng/ml) and area under the curve (AUC)(h.ng/ml) respectively of 300 mg – 7.7, 82; 500 mg – 4.3, 46; 1000 mg – 27, 370. The data from the study indicates a biological effect in reducing tumor perfusion/vascular permeability and slowing tumor growth.

#### Example 4

Patients with histologically confirmed advanced solid tumors and measurable disease are orally administered 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine once daily until disease progression or unacceptable toxicity. Sequential cohorts of patients (3 evaluable at each dose) are treated at total daily doses of 50 mg, 150mg, 300 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg, 1200 mg, 1500 mg and 2000 mg administered as a single daily dose. Full Pharmacokinetic (PK) sampling is performed at predose, and days 1, 15 and 28. DCE-MRI, which reflects the change in tumor perfusion and vascular permeability, are performed at baseline, and days 2 and 28. For all evaluable MRI scans, contrast enhancement for the whole tumour are assessed by calculating the bi-directional transfer constant ( $K_i$ ). Plasma VEGF, a pro-angiogenic factor produced by the tumor cells, reflects the hypoxic status of the tumor and is determined at baseline, and on days 1, 8, 15, 22 and 28. Of a total of 76 patients from two Phase I studies, 22 patients with colorectal cancer and liver metastasis were evaluable for DCE-MRI analysis and 63 patients with advanced cancers for plasma VEGF and PK analysis. Using SWOG response criteria, non-progressive disease was defined as  $\geq 2$  months stable disease.

1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine is rapidly absorbed ( $T_{max}$  1 to 2.5 hours). At steady-state, which was achieved by day 15, the systemic exposure (AUC) is approximately 30% decreased compared to day 1. Dose proportional increase in exposure is observed up to 1000 mg/day. The terminal half-life is 3 to 6 hours. No dose-limiting toxicity is observed up to 2000 mg/day.

WO 03/022282

PCT/EP02/10194

- 20 -

A relationship exists between the percentage of baseline Ki at days 2 and 28 and the increase in dose (day 2:  $p=0.01$ ; day 28:  $p=0.0003$ ), exposure (AUC; day 2:  $p<0.0001$ ; day 28:  $p=0.003$ ), and plasma concentration ( $C_{min}$ ; day 2:  $p=0.0003$ ; day 28:  $p<0.0001$ ) as determined by the Spearman Rank Correlation. Furthermore, a relationship exists between the percent reduction in Ki at days 2 and 28 and the change in size of liver metastases (day 2:  $p=0.004$ ; day 28:  $p=0.0001$ ) at the end of day 56 as measured by the change in the sum of all measurable liver lesions (bi-dimensional product). Patients with non-progressive disease have a significantly greater reduction in mean Ki (day 2:  $p=0.004$ ; day 28:  $p=0.006$ ). A 50 - 60% reduction in Ki is associated with non-progressive disease. Exposure is approximately 114 hr· $\mu$ M based on exposure-response modelling. Accounting for a PK variability, a dose with the lower limit (95% CI) of exposure at 114 hr· $\mu$ M should be the optimal dose, and thus a daily dose of 1250 mg is recommended as the biologically active dose. Supporting the selected biologically active dose is the dose-dependent acute rise in plasma VEGF level in patients with non-progressive disease. Responders who received doses of >1000 mg/day achieved up to 5 fold rise in plasma VEGF levels within the first 28 days of treatment.

WO 03/022282

PCT/EP02/10194

- 21 -

What is claimed is:

1. A combination which comprises (a) a 4-pyridylmethyl-phthalazine antiangiogenic agent and (b) a platinum compound and/or an antineoplastic antimetabolite and, optionally, folic acid, wherein the active ingredients are present in each case in free form or in the form of a pharmaceutically acceptable salt, and optionally at least one pharmaceutically acceptable carrier; for simultaneous, separate or sequential use.
2. Combination according to claim 1 comprising (a) a 4-pyridylmethyl-phthalazine antiangiogenic agent and (b) a platinum compound 5-fluorouracil and folic acid.
3. Combination according to claim 1 comprising (a) a 4-pyridylmethyl-phthalazine antiangiogenic agent and (b) a platinum compound, capecitabine and folic acid.
4. A combination which comprises (a) a 4-pyridylmethyl-phthalazine antiangiogenic agent and (b) a topoisomerase I inhibitor and/or an antineoplastic antimetabolite and, optionally, folic acid, wherein the active ingredients are present in each case in free form or in the form of a pharmaceutically acceptable salt, and optionally at least one pharmaceutically acceptable carrier; for simultaneous, separate or sequential use.
5. Combination according to claim 4 comprising (a) a 4-pyridylmethyl-phthalazine antiangiogenic agent and (b) a topoisomerase I inhibitor, 5-fluorouracil or capecitabine, and folic acid.
6. A combination which comprises (a) a 4-pyridylmethyl-phthalazine antiangiogenic agent and (b) an antineoplastic agent selected from the group consisting of aromatase inhibitors, antiestrogens, topoisomerase II inhibitors, microtubule active agents, protein kinase C inhibitors, gonadorelin agonists, anti-androgens, bisphosphonates and trastuzumab.
7. Combination according to claim 6 wherein the an antineoplastic agent is discodermolide.

WO 03/022282

PCT/EP02/10194

- 22 -

8. A pharmaceutical composition comprising a quantity which is jointly therapeutically effective against a proliferative disease of a combination according to any one of claims 1 to 7 and at least one pharmaceutically acceptable carrier.
9. Use of a combination according to any one of claims 1 to 7 for the treatment of a proliferative disease.
10. Use of a combination according to any one of claims 1 to 7 for the preparation of a medicament for the treatment of a proliferative disease.
11. A method of treating a proliferative disease in a patient, which comprises administering an effective antiangiogenic amount of a 4-pyridylmethyl-phthalazine antiangiogenic agent in combination with chemotherapy to the patient.
12. A method of claim 11 wherein the 4-pyridylmethyl-phthalazine antiangiogenic agent is 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
13. A method of claim 12 wherein a dose in the range from 500 mg/day to 4000 mg/day of the 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine, or an equivalent amount of a salt thereof, is administered daily.
14. A method of claim 13 wherein the range is from 500 mg/day to 2000 mg/day.
15. A method of claim 14 wherein 500, 1000, 1500 or 2000 mg/day of 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine, or an equivalent amount of a salt thereof, are administered.
16. A method of claim 11 wherein the chemotherapy comprises the administration of oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil according to an established administration regimen.
17. A method of claim 16 wherein the 4-pyridylmethyl-phthalazine antiangiogenic agent is 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

WO 03/022282

PCT/EP02/10194

- 23 -

18. A method of claim 17 wherein a dose in the range from 500 mg/day to 4000 mg/day of the 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine, or an equivalent amount of a salt thereof, is administered daily.
19. A method according to any one of claims 11 to 18 wherein the proliferative disease is a solid tumor disease.
20. A method of claim 19 wherein the solid tumor disease is colorectal cancer.
21. A commercial package comprising 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine or a pharmaceutically acceptable salt thereof in a form suitable for oral administration and instructions to administer the 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine or a pharmaceutically acceptable salt thereof while a patient is undergoing chemotherapy for a solid tumor disease.
22. Use of a 4-pyridylmethyl-phthalazine derivative for the manufacture of a pharmaceutical preparation for the treatment of renal carcinoma.
23. Use of a 4-pyridylmethyl-phthalazine derivative for the manufacture of a pharmaceutical preparation for the inhibition of metastatic growth in a patient with a renal carcinoma.
24. A method of treating renal carcinoma in a patient, which comprises administering a pharmaceutically effective amount of a 4-pyridylmethyl-phthalazine derivative to the patient.
25. The use of claim 22 or 23 or the method of claim 24 wherein the 4-pyridylmethyl-phthalazine derivative is 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
26. The use of claim 22 or 23 or the method of claim 24 wherein the pharmaceutically effective amount is from 300 mg to 2000 mg administered daily.



WO 03/022282

PCT/EP02/10194

- 24 -

27. The use of claim 22 or 23 or the method of claim 24 wherein the renal carcinoma is metastatic renal carcinoma.

## 【手続補正書】

【提出日】平成15年9月18日(2003.9.18)

## 【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】

(a)4-ピリジルメチル-フタラジン抗血管形成剤および(b)白金化合物および/または抗腫瘍性代謝拮抗物質を含み、そして所望によりフォリン酸を含んでいてもよく、ただしそれぞれの場合において有効成分は遊離形態または医薬上許容される塩形態で存在するものとし、さらに所望により少なくとも1種の医薬上許容される担体を含んでいてもよい、同時、個別または連続使用される組合せ剤。

【請求項2】

(a)4-ピリジルメチル-フタラジン抗血管形成剤および(b)白金化合物5-フルオロウラシルおよびフォリン酸を含む、請求項1記載の組合せ剤。

【請求項3】

(a)4-ピリジルメチル-フタラジン抗血管形成剤および(b)白金化合物、カペシタピンおよびフォリン酸を含む、請求項1記載の組合せ剤。

【請求項4】

(a)4-ピリジルメチル-フタラジン抗血管形成剤および(b)トポイソメラーゼI阻害剤および/または抗腫瘍性代謝拮抗物質を含み、そして所望によりフォリン酸を含んでいてもよく、ただしそれぞれの場合において有効成分は遊離形態または医薬上許容される塩形態で存在するものとし、さらに所望により少なくとも1種の医薬上許容される担体を含んでいてもよく、同時、個別または連続使用される組合せ剤。

【請求項5】

(a)4-ピリジルメチル-フタラジン抗血管形成剤および(b)トポイソメラーゼI阻害剤、5-フルオロウラシルまたはカペシタピン、およびフォリン酸を含む、請求項4記載の組合せ剤。

【請求項6】

(a)4-ピリジルメチル-フタラジン抗血管形成剤および(b)抗エストロゲン、トポイソメラーゼII阻害剤、微小管活性剤、ゴナドレリンアゴニスト、抗アンドロゲン、ビスホスホネートおよびトラスツズマブから成る群から選択される抗腫瘍薬を含む組合せ剤。

【請求項7】

抗腫瘍性薬剤がディスコデルモリドである、請求項6記載の組合せ剤。

【請求項8】

請求項1～7のいずれか1項記載の組合せ剤の増殖性疾患に対し合わせて治療上有効である量および少なくとも1種の医薬上許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項9】

増殖性疾患の処置についての請求項1～7のいずれか1項記載の組合せ剤の使用。

【請求項10】

増殖性疾患処置用医薬の製造に関する、請求項1～7のいずれか1項記載の組合せ剤の使用。

【請求項11】

患者における増殖性疾患の処置方法であって、患者に対し、化学療法と組合わせて4-ピリジルメチル-フタラジン抗血管形成剤の有効抗血管形成量を投与することを含む方法。

【請求項12】

4-ピリジルメチル-フタラジン抗血管形成剤が、1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンまたはその医薬上許容される塩である、請求項11記載の

方法。

【請求項 13】

500mg/日～4000mg/日の範囲における用量の1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンまたはその塩の均等内容量が1日あたりに投与される、請求項12記載の方法。

【請求項 14】

範囲が500mg/日～2000mg/日である、請求項13記載の方法。

【請求項 15】

500、1000、1500または2000mg/日の1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジン、またはその塩の均等内容量が投与される、請求項14記載の方法。

【請求項 16】

化学療法が、確立された投与プログラムに従ったオキサリプラチン、フォリン酸および5-フルオロウラシルの投与を含む、請求項11記載の方法。

【請求項 17】

4-ピリジルメチル-フタラジン抗血管形成剤が、1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンまたはその医薬上許容される塩である、請求項16記載の方法。

【請求項 18】

500mg/日～4000mg/日の範囲における用量の1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンまたはその塩の均等内容量が1日あたりに投与される、請求項17記載の方法。

【請求項 19】

増殖性疾患が固形腫瘍疾患である、請求項11～18のいずれか1項記載の方法。

【請求項 20】

固形腫瘍疾患が結腸直腸癌である、請求項19記載の方法。

【請求項 21】

1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンまたはその医薬上許容される塩を経口投与に適切な形態で含み、患者に固形腫瘍疾患についての化学療法を行いながら1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンまたはその医薬上許容される塩を投与するための使用説明書を含む市販用パッケージ。

【請求項 22】

腎臓癌処置用医薬調製物の製造についての4-ピリジルメチル-フタラジン誘導体の使用。

【請求項 23】

腎臓癌患者における転移性増殖を阻害するための医薬調製物の製造に関する4-ピリジルメチル-フタラジン誘導体の使用。

【請求項 24】

患者における腎臓癌の処置方法であって、医薬有効量の4-ピリジルメチル-フタラジン誘導体を患者に投与することを含む方法。

【請求項 25】

4-ピリジルメチル-フタラジン誘導体が、1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンまたはその医薬上許容される塩である、請求項22または23記載の使用または請求項24記載の方法。

【請求項 26】

医薬有効量が300mg～2000mgの1日投与量である、請求項22または23記載の使用または請求項24記載の方法。

【請求項 27】

腎臓癌が転移性腎臓癌である、請求項22または23記載の使用または請求項24記載の方法。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Interr. Application No PCT/EP 02/10194
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K31/50  According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> 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) EPO-Internal		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 35958 A (NOVARTIS ERFINDE VERWALT GMBH ; CIBA GEIGY AG (CH); TRAXLER PETER (C) 20 August 1998 (1998-08-20) claims 7,11 page 16, paragraphs 1,2 page 15, paragraph 5	1,4,6, 8-15,19, 20,22-27
A	EP 0 722 936 A (EISAI CO LTD) 24 July 1996 (1996-07-24) cited in the application claim 5 page 14, line 16 - line 25	1-27
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 doubt 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 *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
13 January 2003		12/02/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5516 Patentamt 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 840-2040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 840-3016		Authorized officer  Beranová, P

Form PCT/ISA/610 (second sheet) (July 1992)

International Application No. PCT/EP 02 /0194

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1, 4 - 6, 8 - 10

Present claims 1, 4 - 6 and 8 - 10 relate to an extremely large number of possible compounds ("antineoplastic antimetabolite", "topoisomerase I/II inhibitor", "aromatase inhibitor", "microtubule active agent" and "PKC inhibitor"). Support within the meaning of Article 6 PCT and disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds mentioned in the description (page 2, last paragraph to page 7, 4th paragraph).

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 SEARCH REPORT		International application No. PCT/EP 02/10194
<b>Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)</b>		
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(e) for the following reasons:		
1.	<input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  Although claims 11 - 20 and 24 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.	<input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 1, 4 - 6, 8 - 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.	<input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
<b>Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)</b>		
This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:		
1.	<input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.	
2.	<input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3.	<input type="checkbox"/> 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.	<input type="checkbox"/> 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.:	
<b>Remark on Protest</b>		
<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.		
<input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.		

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern Application No  
PCT/EP 02/10194

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9835958	A	20-08-1998	AU 731852 B2	05-04-2001
			AU 6621898 A	08-09-1998
			BR 9807685 A	21-03-2000
			CN 1251097 T	19-04-2000
			CZ 9902853 A3	17-11-1999
			WO 9835958 A1	20-08-1998
			EP 0970070 A1	12-01-2000
			HU 0001046 A2	28-04-2001
			JP 2001508800 T	03-07-2001
			NO 993888 A	11-10-1999
			NZ 337064 A	27-04-2001
			PL 335113 A1	10-04-2000
			SK 109699 A3	13-03-2000
			TR 9901953 T2	21-10-1999
			US 6258812 B1	10-07-2001
			US 2002091261 A1	11-07-2002
			ZA 9801155 A	13-08-1998
EP 0722936	A	24-07-1996	AU 705229 B2	20-05-1999
			AU 3191995 A	07-03-1996
			EP 0722936 A1	24-07-1996
			FI 961510 A	29-05-1996
			HU 76067 A2	30-06-1997
			KR 189865 B1	01-06-1999
			NO 961397 A	06-06-1996
			NZ 290952 A	27-05-1998
			RU 2128175 C1	27-03-1999
			US 5849741 A	15-12-1998
			CA 2173493 A1	22-02-1996
			CN 1135210 A	06-11-1996
			WO 9605176 A1	22-02-1996
			JP 8225541 A	03-09-1996
			US 6218392 B1	17-04-2001

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/683	A 6 1 K 31/683	
A 6 1 K 31/7068	A 6 1 K 31/7068	
A 6 1 K 33/24	A 6 1 K 33/24	
A 6 1 K 39/395	A 6 1 K 39/395	N
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/04	A 6 1 P 35/04	

(31)優先権主張番号 60/388,163

(32)優先日 平成14年6月12日(2002.6.12)

(33)優先権主張国 米国(US)

(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,I  
T,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,E  
E,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

(72)発明者 マーガレット・ハン・ドゥーガン

アメリカ合衆国 1 1 3 7 7 ニューヨーク州ウッドサイド、6 4 ストリート 4 4 - 4 2 番

(72)発明者 ジャネット・マージョリー・ウッド

スイス、ツェーハー - 4 1 0 5 ビール - ベンケン、イン・デン・クレマッテン 1 8 番

F ターム(参考) 4C084 AA19 AA22 AA23 ZA362 ZB261 ZB262 ZC102 ZC112 ZC202 ZC212

4C085 AA14 BB11 DD62 DD63

4C086 AA01 AA02 BC41 BC43 CB09 DA32 DA34 EA17 GA07 GA08

HA12 HA28 MA02 MA03 MA04 NA14 ZB26

4C206 AA01 AA02 JB16 MA02 MA03 MA04 MA14 MA17 ZB26