

(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2005-506366

(P2005-506366A)

(43) 公表日 平成17年3月3日(2005.3.3)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/06	A 6 1 K 45/06	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/165	A 6 1 K 31/165	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/196	A 6 1 K 31/196	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/337	A 6 1 K 31/337	
A 6 1 K 31/365	A 6 1 K 31/365	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 65 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-537614 (P2003-537614)	(71) 出願人	597011463
(86) (22) 出願日	平成14年10月24日 (2002.10.24)		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4月23日 (2004.4.23)		スイス国、4056 バーゼル、リヒトシ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2002/011924		ユトラーセ 35
(87) 国際公開番号	W02003/035047	(74) 代理人	100062144
(87) 国際公開日	平成15年5月1日 (2003.5.1)		弁理士 青山 稜
(31) 優先権主張番号	60/344, 734	(74) 代理人	100067035
(32) 優先日	平成13年10月25日 (2001.10.25)		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	60/344, 735		弁理士 中嶋 正二
(32) 優先日	平成13年10月25日 (2001.10.25)	(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	60/336, 033		
(32) 優先日	平成13年11月15日 (2001.11.15)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 選択的シクロオキシゲナーゼ-2阻害剤を含む組合せ剤

(57) 【要約】

前悪性結腸病変（例えばポリープ）および結腸癌、ならびに他の悪性腫瘍を患っている患者を処置するための組合せ治療が開示される。患者は、シクロオキシゲナーゼ-2阻害剤と、微小管作用薬、上皮増殖因子レセプターチロシンプロテインキナーゼ阻害剤および血管内皮増殖因子レセプターチロシンキナーゼ阻害剤からなる群より選択される少なくとも1つの化合物を同時に用いて処置される。

【特許請求の範囲】

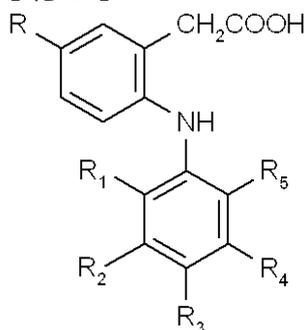
【請求項 1】

(a) 選択的シクロオキシゲナーゼ - 2 阻害剤および (b) 血管内皮増殖因子レセプターチロシンキナーゼ阻害剤を含む組合せ剤であって、同時的、個別的、または連続的使用のために、有効成分 (a) および (b) は、それぞれの場合において、遊離形態または薬学的に許容される塩の形態で存在し、および所望により少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体が存在する、組合せ剤。

【請求項 2】

(a) 式 (I)

【化 1】



(I)

10

〔式中、 R はメチルまたはエチルであり、

R_1 は、塩素またはフッ素であり、

R_2 は、水素またはフッ素であり、

R_3 は、水素、フッ素、塩素、メチル、エチル、メトキシ、エトキシまたはヒドロキシであり、

R_4 は、水素またはフッ素であり、そして

R_5 は、塩素、フッ素、トリフルオロメチルまたはメチルである。〕

の選択的シクロオキシゲナーゼ - 2 阻害剤、その薬学的に許容される塩または溶媒和物、およびその薬学的に許容されるプロドラッグエステル、および

(b) 微小管作用薬、非共役上皮増殖因子レセプターチロシンプロテインキナーゼ阻害剤および血管内皮増殖因子レセプターチロシンキナーゼ阻害剤からなる群より選択される少なくとも 1 つの化合物

を含む組合せ剤であって、同時的、個別的、または連続的使用のために、有効成分 (a) および (b) は、それぞれの場合において、遊離形態または薬学的に許容される塩の形態で存在し、および所望により少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体が存在する、組合せ剤。

【請求項 3】

式 (I) の選択的シクロオキシゲナーゼ - 2 阻害剤が、5 - メチル - 2 - (2' - クロロ - 6' - フルオロ - アニリノ) - フェニル酢酸またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 または 2 に記載の組合せ剤。

【請求項 4】

組合せパートナー (b) が、コルヒチン、ポドフィロトキシン、タキサン、ディスコデルモリド化合物、ピンカアルカロイドまたはエポチロンから選択される微小管作用薬である、請求項 2 または 3 に記載の組合せ剤。

【請求項 5】

微小管作用薬が、パクリタキセル、ドセタキセル、エポチロン B または (+) - ディスコデルモリドである、請求項 4 に記載の組合せ剤。

【請求項 6】

(a) COX - 2 阻害剤が、5 - メチル - 2 - (2' - クロロ - 6' - フルオロ - アニリノ) - フェニル酢酸、またはその薬学的に許容される塩からなる群より選択され、(b) VEGF 阻害剤は、1 - (4 - クロロアニリノ) - 4 - (4 - ピリジルメチル) フタラジ

20

30

40

50

ン、またはその薬学的に許容される塩からなる群より選択される、請求項 1 または 2 に記載の組合せ剤。

【請求項 7】

増殖性疾患の処置における使用のための、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の組合せ剤。

【請求項 8】

前悪性結腸病変または結腸癌の予防または処置における使用のための、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の組合せ剤。

【請求項 9】

増殖性疾患の処置用医薬の製造のための、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の組合せ剤の使用。 10

【請求項 10】

前悪性結腸病変または結腸癌の予防または処置用医薬の製造のための、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の組合せの使用。

【請求項 11】

前立腺癌の処置用医薬の製造のための、請求項 6 に記載の組合せの使用。

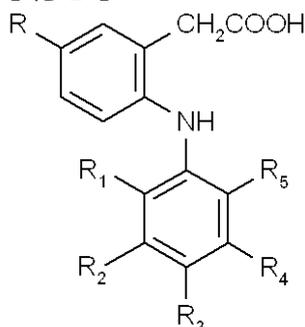
【請求項 12】

増殖性疾患の処置用医薬の製造のための、

(b) 微小管作用薬、非共役上皮増殖因子レセプターチロシンプロテインキナーゼ阻害剤および血管内皮増殖因子レセプターチロシンキナーゼ阻害剤からなる群より選択される少なくとも 1 つの化合物と組み合わせた、 20

式 (I)

【化 2】



(I)

30

[式中、 R がメチルまたはエチルであり、

R_1 は、塩素またはフッ素であり、

R_2 は、水素またはフッ素であり、

R_3 は、水素、フッ素、塩素、メチル、エチル、メトキシ、エトキシまたはヒドロキシであり、

R_4 は、水素またはフッ素であり、そして

R_5 は、塩素、フッ素、トリフルオロメチルまたはメチルである。]

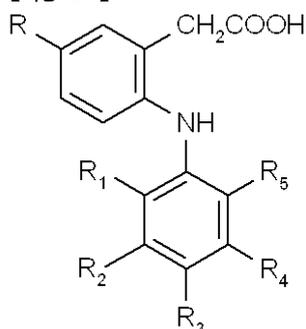
の選択的シクロオキシゲナーゼ - 2 阻害剤、その薬学的に許容される塩または溶媒和物、およびその薬学的に許容されるプロドラッグエステルの使用。 40

【請求項 13】

増殖性疾患の処置で同時的、個別的、または連続的に使用するための、取り扱い説明書とともに、

(a) 式 (I)

【化 3】



(I)

10

〔式中、Rがメチルまたはエチルであり、

R₁は、塩素またはフッ素であり、

R₂は、水素またはフッ素であり、

R₃は、水素、フッ素、塩素、メチル、エチル、メトキシ、エトキシまたはヒドロキシであり、

R₄は、水素またはフッ素であり、そして

R₅は、塩素、フッ素、トリフルオロメチルまたはメチルである。〕

の選択的シクロオキシゲナーゼ - 2 阻害剤、その薬学的に許容される塩または溶媒和物、およびその薬学的に許容されるプロドラッグエステル、

ならびに (b) 微小管作用薬、非共役上皮増殖因子レセプターチロシンプロテインキナーゼ阻害剤、および血管内皮増殖因子レセプターチロシンキナーゼ阻害剤からなる群より選択される少なくとも1つの化合物を含む、商業的パッケージ。

20

【請求項 14】

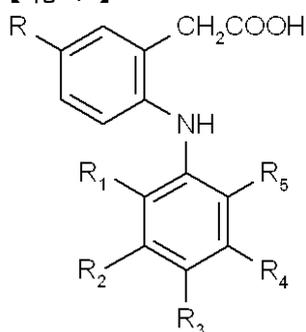
哺乳動物における前悪性結腸病変もしくは結腸癌または他の悪性腫瘍の予防または処置方法であって、前記哺乳動物を、(a) 選択的シクロオキシゲナーゼ - 2 阻害剤と (b) 血管内皮増殖因子レセプターチロシンキナーゼ阻害剤の組合せを同時に用いて処置することを含む、方法。

【請求項 15】

哺乳動物における前悪性結腸病変もしくは結腸癌または他の悪性腫瘍の予防または処置方法であって、(a) 式 (I)

30

【化 4】



(I)

40

〔式中、Rがメチルまたはエチルであり、

R₁は、塩素またはフッ素であり、

R₂は、水素またはフッ素であり、

R₃は、水素、フッ素、塩素、メチル、エチル、メトキシ、エトキシまたはヒドロキシであり、

R₄は、水素またはフッ素であり、そして

R₅は、塩素、フッ素、トリフルオロメチルまたはメチルである。〕

の選択的シクロオキシゲナーゼ - 2 阻害剤、その薬学的に許容される塩または溶媒和物、およびその薬学的に許容されるプロドラッグエステルと、(b) 微小管作用薬、非共役上

皮増殖因子レセプターチロシンプロテインキナーゼ阻害剤および血管内皮増殖因子レセブ

50

ターチロシンキナーゼ阻害剤からなる群より選択される少なくとも1つの化合物を同時に用いて前記哺乳動物を処置することを含む、方法。

【請求項16】

他の悪性腫瘍が、乳癌、肺癌、子宮癌、リンパ腫、頭頸部癌、食道癌、胃癌、膀胱癌、前立腺癌、子宮癌、および子宮頸癌からなる群より選択される、請求項14または15に記載の方法。

【請求項17】

哺乳動物がヒトである、請求項14～16のいずれか1項に記載の方法。

【請求項18】

哺乳動物の前悪性結腸病変もしくは結腸癌または他の悪性腫瘍の予防または処置方法であって、前記哺乳動物を、(a)5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロ-アニリノ)-フェニル酢酸、またはその薬学的に許容される塩からなる群より選択されるCOX-2阻害剤と(b)微小管作用薬の組合せを同時に用いて該哺乳動物を処置することを含む、方法。 10

【請求項19】

微小管作用薬が、コルヒチン、ポドフィロトキシン、タキサン、ディスコデルモリド化合物、ビンカルカロイドまたはエポチロンである、請求項18に記載の方法。

【請求項20】

微小管作用薬が、パクリタキセル、ドセタキセル、エポチロンBまたは(+)-ディスコデルモリドである、請求項19に記載の方法。 20

【請求項21】

微小管干渉剤が、(+)-ディスコデルモリドである、請求項20に記載の方法。

【請求項22】

(a)5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロ-アニリノ)-フェニル酢酸、またはその薬学的に許容される塩からなる群より選択されるCOX-2阻害剤と(b)EGFR阻害剤の組合せを同時に用いて哺乳動物を処置することを含む、請求項15～17のいずれか1項に記載の方法。

【請求項23】

COX-2阻害剤およびEGFR阻害剤を経口で投与する、請求項22に記載の方法。

【請求項24】

哺乳動物を、(a)5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロ-アニリノ)-フェニル酢酸、またはその薬学的に許容される塩からなる群より選択されるCOX-2阻害剤と(b)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薬学的に許容される塩からなる群より選択されるVEGF阻害剤の組合せを同時に用いて処置することを含む、請求項14～17のいずれか1項に記載の方法。 30

【請求項25】

(a)5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロ-アニリノ)-フェニル酢酸、またはその薬学的に許容される塩からなる群より選択されるCOX-2阻害剤の1またはそれ以上の単位投与量形態、および(b)1またはそれ以上の単位投与量形態の微小管阻害剤を含む、組合せ調製物。 40

【請求項26】

微小管干渉剤は、パクリタキセル、ドセタキセル、エポチロンBまたは(+)-ディスコデルモリドである、請求項25に記載の組合せ調製物。

【請求項27】

(a)5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロ-アニリノ)-フェニル酢酸、またはその薬学的に許容される塩からなる群より選択されるCOX-2阻害剤の1またはそれ以上の単位投与量形態、および(b)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薬学的に許容される塩からなる群より選択されるVEGF阻害剤の1またはそれ以上の単位投与量形態を含む、組合せ調製物。

【請求項28】

単位投与量形態が経口投与のための形態である、請求項 25 ~ 27 に記載の組合せ調製物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、温血動物、特に、哺乳動物、具体的にはヒトの前悪性結腸病変 (pre-malignant colon lesion) (例えばポリープ) および結腸癌、ならびに他の悪性腫瘍を、(a) 選択的シクロオキシゲナーゼ - 2 阻害剤 (「COX - 2 阻害剤」、ならびに (b) 微小管作用薬 (「MIA」)、非共役上皮増殖因子レセプターチロシンプロテインキナーゼ阻害剤 (non-covalent epithelial growth factor reseptor tyrosine kinase inhibitor) (「EGFR 阻害剤」) および血管内非増殖因子レセプターチロシンプロテインキナーゼ阻害剤 (VEGF 阻害剤) からなる群より選択される少なくとも 1 つの化合物を含む薬剤の組合せを用いて予防または処置する方法に関する。本発明はさらに、(a) COX - 2 阻害剤および (b) MIA、EGFR 阻害剤および VEGF 阻害剤からなる群より選択される少なくとも 1 つの化合物、および (c) 薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に関する。本発明はさらに、(a) COX - 2 阻害剤の医薬製剤、および (b) MIA、EGFR 阻害剤および VEGF 阻害剤からなる群より選択される化合物の少なくとも 1 つの医薬製剤を含む、同時的 (simultaneous)、並行的 (concurrent)、個別的 (separate)、または連続的 (sequential) 使用のための、商業的パッケージまたは製品に関する。

10

【0002】

非ステロイド性抗炎症剤は、酵素シクロオキシゲナーゼの阻害によってプロスタグランジン合成を阻害することが知られている。シクロオキシゲナーゼは、構成型アイソフォームであるシクロオキシゲナーゼ - 1 (「COX - 1」)、および誘導型アイソフォームであるシクロオキシゲナーゼ - 2 (「COX - 2」) を含むことが現在知られている。

20

【0003】

COX - 2 阻害剤は、シクロオキシゲナーゼ - 2 を選択的に阻害し、シクロオキシゲナーゼ - 1 を測定可能なほどには阻害しない化合物として当該分野で知られている。シクロオキシゲナーゼ - 1 および - 2 の阻害を測定する方法は当該分野で公知である。

【0004】

特定の仮説に固執することなしに、COX - 2 阻害剤および VEGF 阻害剤を含む組合せ剤によってみられる有効性の改善は、以下の知見に基づいていると仮定される。シクロオキシゲナーゼ - 2 は、腫瘍新血管形成の間の内皮細胞、ならびにヒト結腸、乳房、前立腺および肺組織中に存在する上皮癌細胞中で発現されている。COX - 2 によって産出されるプロスタグランジン E₂ または I₂ は、内皮細胞中で VEGF レセプターを誘導し、血管新生を加速することが知られている。栄養を与えるための新規の血管の形成は、充実性腫瘍 (solid tumor) の増殖のための重要な要件である。VEGF 阻害剤もまた、血管内皮増殖因子レセプターの阻害によって新血管形成を阻害する。したがって、複数の薬剤の組合せによって、血管内皮増殖因子レセプターの数を減少させること、および存在するこれらのレセプターを阻害することの両方によって新血管形成および腫瘍活性化を相乗的に阻害する。

30

【0005】

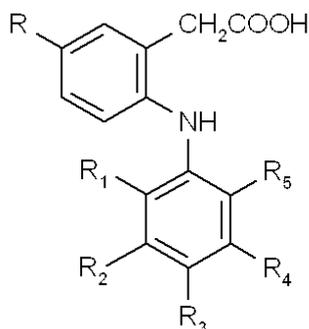
既知の COX - 2 阻害剤のうち、5 - アルキル置換 2 - アリールアミノフェニル酢酸および誘導体が本発明において特に有用である。そのような化合物、その使用、製造、およびそのような化合物を含むガレヌス製剤は、参照により本明細書中に組み込まれている米国特許第 6,291,523 号で開示されている。

40

【0006】

米国特許第 6,291,523 号で開示されている有用な COX - 2 阻害剤は、式 I :

【化 1】



(I)

〔式中、

10

 R_1 は、塩素またはフッ素であり、 R_2 は、水素またはフッ素であり、 R_3 は、水素、フッ素、塩素、メチル、エチル、メトキシ、エトキシまたはヒドロキシであり、 R_4 は、水素またはフッ素であり、そして R_5 は、クロロ、フルオロ、トリフルオロメチルまたはメチルである。〕

の化合物、その薬学的に許容される塩または溶媒和物、およびその薬学的に許容されるプロドラッグエステルによって記載される。

【0007】

本発明の特定の実施様態は、 R がメチルまたはエチルであり、 R_1 は塩素またはフッ素であり、 R_2 は水素であり、 R_3 は水素、フッ素、塩素、メチル、またはヒドロキシであり、 R_4 は水素であり、そして R_5 は塩素、フッ素、またはメチルである式 I の化合物、およびその薬学的に許容される塩、およびその薬学的に許容されるプロドラッグエステルに関する。

20

【0008】

好ましい実施様態は、 R がメチルまたはエチルであり、 R_1 がフッ素であり、 R_2 は水素であり、 R_3 は水素、フッ素、またはヒドロキシであり、 R_4 は水素であり、そして R_5 は塩素である式 I の化合物、およびその薬学的に許容される塩、その薬学的に許容されるプロドラッグエステルに関する。

【0009】

30

本発明の別の好ましい実施様態は、 R がエチルまたはメチルであり、 R_1 はフッ素であり、 R_2 は水素またはフッ素であり、 R_3 は水素、フッ素、エトキシ、またはヒドロキシであり、 R_4 は水素またはフッ素であり、そして R_5 は塩素、フッ素、およびメチルである式 I の化合物、およびその薬学的に許容される塩、およびその薬学的に許容されるプロドラッグエステルに関する。

【0010】

さらに好ましいのは、 R がメチルまたはエチルであり、 R_1 はフッ素であり、 $\text{R}_2 \sim \text{R}_4$ は水素またはフッ素であり、そして R_5 は塩素またはフッ素である上記式 I の化合物、およびその薬学的に許容される塩、およびその薬学的に許容されるプロドラッグエステルである。

40

【0011】

本発明のさらなる実施様態は、 R はメチルまたはエチルであり、 R_1 はフッ素であり、 R_2 はフッ素であり、 R_3 は水素、エトキシ、またはヒドロキシであり、 R_4 はフッ素であり、そして R_5 はフッ素である式 I の化合物、およびその薬学的に許容される塩、およびその薬学的に許容されるプロドラッグエステルに関する。

【0012】

本発明の別の好ましい実施様態は、 R がメチルであり、 R_1 はフッ素であり、 R_2 は水素であり、 R_3 は水素またはフッ素であり、 R_4 は水素であり、そして R_5 は塩素である式 I の化合物、およびその薬学的に許容される塩、およびその薬学的に許容されるプロドラッグエステルに関する。

50

【0013】

本発明の特定の実施形態は、

(a) Rがメチルであり、R₁はフッ素であり、R₂は水素であり、R₃は水素であり、R₄は水素であり、そしてR₅は塩素である式Iの化合物、およびその薬学的に許容される塩、およびその薬学的に許容されるプロドラッグエステル、

(b) Rがメチルであり、R₁はフッ素であり、R₂は水素であり、R₃はフッ素であり、R₄は水素であり、そしてR₅は塩素である式Iの化合物、およびその薬学的に許容される塩、およびその薬学的に許容されるプロドラッグエステル、

(c) Rがエチルであり、R₁はフッ素であり、R₂はフッ素であり、R₃は水素であり、R₄はフッ素であり、そしてR₅はフッ素である式Iの化合物、およびその薬学的に許容される塩、およびその薬学的に許容されるプロドラッグエステル、

(d) Rがエチルであり、R₁はクロロであり、R₂は水素であり、R₃はクロロであり、R₄は水素であり、そしてR₅はメチルである式Iの化合物、およびその薬学的に許容される塩、およびその薬学的に許容されるプロドラッグエステル

に関する。

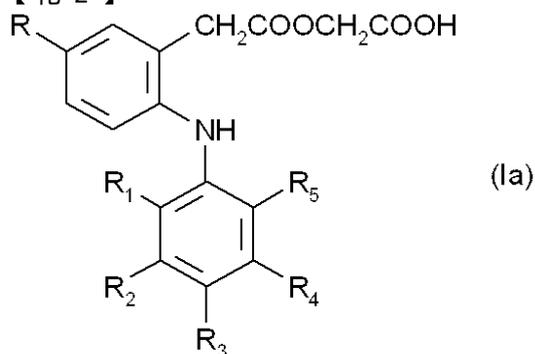
【0014】

本明細書中で使用される一般的な定義は、本発明の範囲内では以下の意味を有する。

【0015】

薬学的に許容されるプロドラッグエステルは、加溶媒分解によって、または生理学的条件下で、式Iの遊離カルボン酸に変換可能なエステル誘導体である。そのようなエステルは、例えば、(メチルまたはエチルエステルのような)低級アルキルエステル、カルボキシメチルエステルのようなカルボキシ低級アルキルエステル、(4-ニトロ-オキシブチルエステルのような)ニトロキシ-低級アルキルエステルなどである。式I a

【化2】



(式中、RおよびR₁ ~ R₅は、式Iの化合物に関して上記で定義したものと同一意味を有する)

の5-アルキル置換2-アリールアミノフェニルアセトキシ酢酸、およびその薬学的に許容される塩が好ましい。

【0016】

薬学的に許容される塩は、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウム、カリウム、マグネシウムまたはカルシウム塩のような金属塩、ならびに、例えばジエチルアンモニウム塩のような、アンモニアおよびモノ-またはジ-アルキルアミンとともに形成されているもの、およびアルギニンおよびヒスチジン塩のようなアミノ酸とともに形成されているアンモニウム塩を意味する。

【0017】

化合物5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロ-アニリノ)-フェニル酢酸、ならびにその薬学的に許容される塩は、本発明での使用に特に有用なCOX-2阻害剤である。

【0018】

したがって、本発明は、哺乳動物における前悪性結腸病変もしくは結腸癌または他の悪性

10

20

30

40

50

腫瘍を予防または処置する方法に関する。この方法には、哺乳動物を、(a) 選択的 COX - 2 阻害剤および (b) VEGF 阻害剤の組合せを同時に用いて処置することが含まれる。

【0019】

さらに、本発明は、哺乳動物の前悪性結腸病変もしくは結腸癌または他の悪性腫瘍の予防または処置のための方法に関する。この方法には、(a) R がメチルまたはエチルであり、R₁ は塩素またはフッ素であり、R₂ は水素またはフッ素であり、R₃ は水素、フッ素、塩素、メチル、エチル、メトキシ、エトキシまたはヒドロキシであり、R₄ は水素またはフッ素であり、そして R₅ は塩素、フッ素、トリフルオロメチルまたはメチルである式 I の選択的 COX - 2 阻害剤、その薬学的に許容される塩または溶媒和物、およびその薬理的に許容なプロドラッグエステルと、(b) MIA、EGFR 阻害剤および VEGF 阻害剤からなる群より選択される少なくとも 1 つの化合物の組合せを同時に用いて哺乳動物を処置することが含まれる。

10

【0020】

特に、本発明は、(a) 選択的 COX - 2 阻害剤および (b) VEGF 阻害剤を含む組合せ剤に関する。ここでは、同時的、個別的、または連続的使用のために、有効成分 (a) および (b) は、それぞれの場合において、遊離形態または薬学的に許容される塩の形態で存在し、および所望により少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体が存在する。

【0021】

さらに、本発明は、(a) R がメチルまたはエチルであり、R₁ は塩素またはフッ素であり、R₂ は水素またはフッ素であり、R₃ は水素、フッ素、塩素、メチル、エチル、メトキシ、エトキシまたはヒドロキシであり、R₄ は水素またはフッ素であり、そして R₅ は塩素、フッ素、トリフルオロメチルまたはメチルである式 I の化合物、その薬学的に許容される塩または溶媒和物、およびその薬理的に許容なプロドラッグエステル、および (b) MIA、EGF 阻害剤および VEGF 阻害剤からなる群より選択される少なくとも 1 つの化合物を含む組合せ剤に関する。ここでは、同時的、個別的、または連続的使用のために、有効成分 (a) および (b) は、それぞれの場合において、遊離形態または薬学的に許容される塩の形態で存在し、および所望により少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体が存在する。

20

【0022】

好ましい組合せ剤は、特に以下の組合せ剤である：

- ・式 (I) の選択的 COX - 2 阻害剤は、5 - メチル - 2 - (2' - クロロ - 6' - フルオロ - アニリノ) - フェニル酢酸またはその薬学的に許容される塩である、

- ・組合せパートナー (b) は、コルヒチン、ポドフィロトキシン、タキサン、ディスコデルモリド化合物、ピンカルカロイドまたはエポチロンから、特に、パクリタキセル、ドセタキセル、エポチロン B、および (+) - ディスコデルモリドから選択される微小管作用薬である、

- ・(a) COX - 2 阻害剤は、5 - メチル - 2 - (2' - クロロ - 6' - フルオロ - アニリノ) - フェニル酢酸またはその薬学的に許容される塩からなる群より選択され、(b) は、1 - (4 - クロロアニリノ) - 4 - (4 - ピリジルメチル) フタラジンからなる群より選択される VEGF 阻害剤、またはその薬学的に許容される塩である。

30

40

【0023】

本明細書中に開示される組合せ剤は、増殖性疾患の処置での使用、および前悪性結腸病変または結腸癌の予防または処置での使用に特に適切である。

【0024】

本発明にしたがって、患者は、ポリープのような前悪性結腸病変もしくは結腸癌または他の悪性腫瘍を予防または処置するために、例えば COX - 2 阻害剤と、MIA、EGFR 阻害剤および VEGF 阻害剤からなる群より選択される少なくとも 1 つの化合物とを同時に用いて、個々の薬剤に関して適切である投与スケジュールにそれぞれしたがって処置される。例えば、COX - 2 阻害剤は 1 日 1 回またはそれ以上投与され得、MIA は 1 日

50

1回投与され得、COX-2阻害剤なしで使用する場合、MIA薬剤について適切であるように、1日おきまたは他のスケジュールで投与され得る。

【0025】

MIA化合物は公知であり、癌の処置のために臨床的に使用される。そのような化合物として、コルヒチン、エトポシドおよびテニポシドのようなポドフィロトキシン、パクリタキセルおよびドセタキセルのようなタキサン類、(+)-ディスコデルモリドおよび(+)-ディスコデルモリドの類似体および誘導体を含むディスコデルモリド化合物、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)、およびビノレルピンのようなピンカルカロイド、ならびにエポチロンA、B、CおよびDのようなエポチロン類、ならびにそれらの類似体および誘導体、例えば、国際特許WO 99/02514号にて開示された化合物、特に、{1S-[1R,3S(E),7R,10S,11R,12R,16S]}-7,11-ジヒドロキシ-8,8,10,12,16-ペンタメチル-3-[1-メチル-2-(2-メチル-4-チアゾリル)エテニル]-4-アザ-17-ビシクロ[14,1,0]-ヘプタデカン-5,9-ジオン(実施例3)が挙げられる。硫酸ピンブラスチンは、例えば、VINBLASTIN R.P.(登録商標)の商標名で市販されているような形態で投与することができる。硫酸ピンクリスチンは、例えば、FARMISTIN(登録商標)の商標名で市販されているような形態で、投与可能である。ディスコデルモリドは、例えばHarbor Branch Oceanographic Instituteの米国特許第4,939,168号および第5,618,487号に開示されているように、または例えば、参照により本明細書中に組み込まれている独国特許第GB 2280677号、国際特許WO 98/24429号および米国特許第5,789,605号および同第6,031,133号に記載されているような化学合成によって得ることができる。エトポシドは、例えば、ETOPHOS(登録商標)の商標名で市販されているような形態で投与することができる。テニポシドは、例えば、VM 26-BRISTOL(登録商標)の商標名で市販されているような形態で投与することができる。

10

20

【0026】

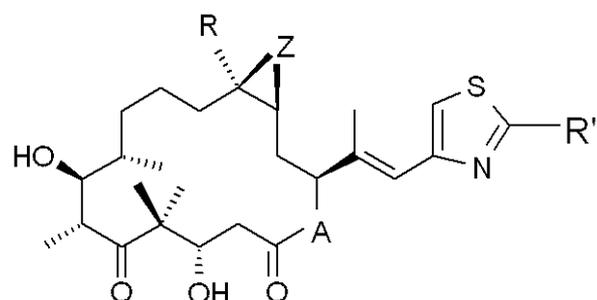
ディスコデルモリドならびにその類似体および誘導体は、特に有用なMIA化合物である。ディスコデルモリドおよびその製造は当該分野で公知である。類似体および誘導体の製造もまた、文献にて報告されてきた。

【0027】

本発明で使用することができるエポチロンは、式(II)

30

【化3】



(II)

40

〔式中、AはOまたはNR_Nを表し、R_Nは水素または低級アルキルであり、Rは水素または低級アルキルであり、R'はメチル、メトキシ、エトキシ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノまたはメチルチオであり、そしてZはOまたは結合である〕により記載される。

【0028】

他に言及しない限り、本開示においては、「低級(lower)」と指定された有機基および化合物は、7以下、好ましくは4以下の炭素原子を有する。

【0029】

AがOを表し、Rが水素であり、R'はメチルであり、ZはOである式IIの化合物はエ

50

ポチロン A として知られている。A が O を表し、R はメチルであり、R' はメチルであり、Z は O である式 I I の化合物はエポチロン B として知られている。A が O を表し、R は水素であり、R' はメチルであり、Z は結合である式 I I の化合物はエポチロン C として知られている。A が O であり、R はメチルであり、R' はメチルであり、Z は結合である式 I I の化合物はエポチロン D として知られている。

【0030】

A が O または NR_N を表し、 R_N は水素または低級アルキルであり、R は水素または低級アルキルであり、R' はメチルであり、Z は O または結合である、式 I I のエポチロン誘導体、およびそのようなエポチロン誘導体の製造のための方法は、特に、一般的かつ具体的に、複数の特許および特許出願 WO 93 / 10121 号、米国特許第 6,194,181 号、WO 98 / 25929 号、WO 98 / 08848 号、WO 99 / 43653 号、WO 98 / 22461 号および WO 00 / 31247 号で、それぞれの場合において、特に化合物の請求項および実施例の最終産物、これらの刊行物を参照することにより本明細書中に取り込まれている材料について記載されている。その中で開示されている対応する立体異性体ならびに対応する結晶改変物 (crystal modification)、例えば溶媒和物および多型も同様に含まれる。式 I I のエポチロン誘導体、特に、エポチロン B は、WO 99 / 39694 号において開示されている医薬組成物の一部として投与することができる。

10

【0031】

A が O または NR_N を表し、 R_N は水素または低級アルキルであり、R は水素または低級アルキルであり、R' はメトキシ、エトキシ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノまたはメチルチオであり、Z は O または結合である、式 I I のエポチロン誘導体、およびそのようなエポチロン誘導体の製造および投与のための方法は、特に、一般的かつ具体的に、本明細書内に参考することにより組み込まれている特許明細書 WO 99 / 67252 号にて開示されている。その中で開示されている対応する立体異性体ならびに対応する結晶改変物、例えば溶媒和物および多型も同様に含まれる。

20

【0032】

対応するラクタムへのエポチロン B の変換は、WO 99 / 02514 号のスキーム 21 (ページ 31、32) および実施例 3 (ページ 48 ~ 50) に開示されている。エポチロン B とは異なる式 I I の化合物の、対応するラクタムへの変換を同様に行うことができる。 R_N が低級アルキルである対応する式 I I のエポチロン誘導体は、 R_N が水素であるエポチロン誘導体から開始して、還元的アルキル化反応のような当該分野で公知の方法によって製造することができる。

30

【0033】

パクリタキセル、ディスコデルモリド、コルヒチンおよびピンブラスチンのような M I A 化合物は、COX-2 のアップレギュレーションによってプロスタグランジン E₂ のレベルを増加させることが知られている。特定の仮説に固執することなしに、この作用は、部分的に、M I A 化合物の抗増殖効果を無効にする可能性が仮定される。したがって、COX-2 の阻害による M I A の抗腫瘍活性の増強は、本発明にしたがって、COX-2 阻害剤を、M I A とともに癌処置の投薬計画に加えた場合に観察される効果の改善についての根拠であり得る。さらなる利点として、COX-2 阻害剤は、癌に関係している疼痛および炎症の管理ケアを助ける可能性がある。

40

【0034】

1 つの観点において、本発明は、哺乳動物、好ましくは、ヒト患者の前悪性結腸病変 (例えばポリープ) および結腸癌および他の悪性腫瘍の予防または処置のための方法に関する。この方法は、(a) 米国特許第 6,291,523 号の COX-2 阻害剤と (b) M I A の組合せを同時的に用いて患者を処置することを含む。

【0035】

前悪性結腸病変 (例えばポリープ) および結腸癌の予防および処置に加えて、本発明の組合せ治療は、「他の悪性腫瘍 (other malignancies)」の処置にも有用である。「他の悪性腫瘍」は、M I A 化合物での処置に敏感に反応する悪性腫瘍、例えば、乳癌、肺癌、卵

50

巣癌、リンパ腫、頭頸部癌、および食道癌、胃癌、膀胱癌、前立腺癌、子宮癌、および子宮頸癌として定義される。

【0036】

最も好ましくは、本発明は、ヒト患者の前悪性結腸病変、結腸癌または他の悪性腫瘍を予防または処置するための方法に関する。この方法には、(a) 5 - メチル - 2 - (2 ' - クロロ - 6 ' - フルオロ - アニリノ) - フェニル酢酸、またはその薬学的に許容される塩からなる群より選択されるCOX - 2阻害剤と、(b) コルヒチン、ポドフィロトキシン、タキサン、ディスコデルモリド化合物、ピンカアルカロイドおよびエポチロンからなる群より選択されるMIAの組合せを同時に用いて患者を処置することが含まれる。詳細には、MIAは、タキサン、エポチロンまたはディスコデルモリド化合物であり、好ましくは、MIAはパクリタキセル、ドセタキセル、エポチロンBまたは(+) - ディスコデルモリド、特に、(+) - ディスコデルモリドである。特定の実施形態においては、本発明の方法は、結腸癌の予防または処置のための方法である。別の実施形態においては、本発明の方法は、上記に記載されているような他の悪性腫瘍の処置のための方法である。

10

【0037】

好ましくは、米国特許第6,291,523号に開示されている好ましい種類の1つに入るCOX - 2阻害剤を使用する処置は、コルヒチン、ポドフィロトキシン、タキサン、ディスコデルモリド化合物、ピンカアルカロイド、またはエポチロンから選択されるMIAを使用する処置と組み合わせられる。好ましくは、MIAは、パクリタキセル、ドセタキセル、エポチロンBまたはディスコデルモリドである。

20

【0038】

EGFR阻害剤および癌の処置のための薬剤としてのその使用もまた、当該分野で公知である。本発明に有用な非共役EGFR阻害剤として、特に、参照することにより本明細書中に組み込まれている米国特許第6,140,332号にて記述されているような、7H - ピロロ{2,3-d}ピリミジン誘導体が挙げられる。7H - ピロロ{2,3-d}ピリミジン誘導体の塩および溶媒和物は、本発明に有用なEGFR阻害剤に含まれる。

【0039】

化合物(R) - 4 - (4 - ((1 - フェニルエチル) アミノ) - 7H - ピロロ(2,3-d)ピリミジン - 6 - イル) - フェノールまたはその薬学的に許容される塩は、本発明での使用に好ましい7H - ピロロ{2,3-d}ピリミジン誘導体である。

30

【0040】

したがって、別の観点においては、本発明は、ヒト患者の前悪性結腸病変(例えばポリープ)および結腸癌の予防または処置のための方法に関する。この方法には、(a) 米国特許第6,291,523号のCOX - 2阻害剤と(b) 米国特許第6,140,332号の非共役EGFR阻害剤の組合せを同時に用いて患者を処置することが含まれる。

【0041】

1つの観点においては、米国特許第6,291,523号に開示されている好ましい種類の1つに入るCOX - 2阻害剤を使用する処置は、米国特許第6,140,332号に開示されている好ましい種類の1つに入るEGFR阻害剤を用いる処置と組み合わせられる。

【0042】

別の観点においては、米国特許第6,291,523号で開示されている好ましい種類の1つに入るCOX - 2阻害剤を使用する処置は、(R) - 4 - (4 - ((1 - フェニルエチル) アミノ) - 7H - ピロロ(2,3-d)ピリミジン - 6 - イル) - フェノールからなる群より選択されるEGFR阻害剤またはその薬学的に許容される塩を用いる処置と組み合わせられる。

40

【0043】

異なる観点においては、5 - メチル - 2 - (2 ' - クロロ - 6 ' - フルオロ - アニリノ) - フェニル酢酸からなる群より選択されるCOX - 2阻害剤、またはその薬学的に許容される塩を使用する処置は、米国特許第6,140,332号に開示されている好ましい種類の1つに入るEGFR阻害剤を用いる処置と組み合わせられる。

50

【0044】

前悪性結腸病変（例えばポリープ）および結腸癌の予防および処置に加えて、本発明の組合せ治療は、EGFR阻害剤での処置に敏感に反応する悪性腫瘍として本明細書中で定義される「他の悪性腫瘍」、例えば、乳癌、肺癌、卵巣癌、リンパ腫、頭頸部癌、ならびに食道癌、胃癌、膀胱癌、前立腺癌、子宮癌、および子宮頸癌の処置に有用である。

【0045】

本発明にしたがって、ポリープのような前悪性結腸病変もしくは結腸癌または他の悪性腫瘍を予防または処置するために、患者は、個々の薬剤について適切な投与スケジュールにしたがって、COX-2阻害剤およびEGFR阻害剤を同時に用いて処置される。例えば、COX-2阻害剤は1日1回またはそれ以上投与され得、EGFR阻害剤は、1日1回、1日おき、または他のスケジュールで投与され得る。

10

【0046】

VEGF阻害剤および癌の処置のためのその使用は、当該分野で公知である。重要なVEGF阻害剤は、参照することにより本明細書中に組み込まれている米国特許第6,258,812号に記載されている4-ピリジルメチル-フタラジン誘導体である。特定の実施形態においては、4-ピリジルメチル-フタラジン誘導体は、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薬学的に許容される塩である。ヒトにおける研究によって、1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンが十分に寛容化され、腫瘍血管浸透性を減少させることが示された。

【0047】

したがって、1つの観点においては、本発明は、哺乳動物、好ましくは、ヒト患者の充実性腫瘍の予防または処置のための方法に関する。この方法には、(a)米国特許第6,291,523号のCOX-2阻害剤と、(b)米国特許第6,258,812号の4-ピリジルメチル-フタラジンVEGF阻害剤の組合せを同時に用いて哺乳動物を処置することが含まれる。

20

【0048】

本発明のより広い意味において、VEGF阻害剤なる用語は全ての種類の有効成分を含み、これはVEGFの活性を減少させ、そして特に、VEGFレセプターチロシンキナーゼを阻害する化合物、VEGFレセプターを阻害する化合物、およびVEGFに結合する化合物からなる群より選択される。VEGFの活性を減少させるそのような有効成分は、参照することにより本明細書中に組み込まれている、WO98/35958号、WO00/09495号、WO00/27820号、WO00/59509号、WO98/11223号、WO00/27819号、WO01/55114号、WO01/58899号および欧州特許EP0769947号において一般的かつ具体的に開示されているそのような化合物、タンパク質、およびモノクローナル抗体、ならびにCancer Research 59(1999)5209-5218にてM. Prewettらによって、Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., vol. 93, pp. 14765-14770, December 1996にてYuanらによって、Cancer Res. 58, 1998, 3209-3214にてZ. Zhuらによって、およびToxicologic Pathology, Vol. 27, no. 1, pp14-21, 1999にてJ. Mordentiらによって記述されているもの、WO/37502号および同WO/94/10202号において一般的かつ具体的に記載されているもの、ならびにM. S. O'Reillyら、Cell 79, 1994, 315-328 (Angiostatin(登録商標))によって、およびM. S. O'Reillyら、Cell 88, 1997, 277-285 (Endostatin(登録商標))によって記載されているもののうちの1つであり、それぞれの場合において、特に、医薬調製物および実施例の最終産物である。その中で開示されている対応する立体異性体ならびに対応する結晶改変物、例えば溶媒和物および多型も同様に含まれる。本明細書中に開示されている組合せ剤において有効成分として使用される化合物は、それぞれ、引用される文献に記述されているように製造および投与することができる。

30

40

【0049】

1つの観点においては、米国特許第6,291,523号に開示されている好ましい種類の

50

1つに入るCOX-2阻害剤を使用する処置は、米国特許第6,258,812号に開示されている好ましい種類の1つに入るVEGF阻害剤を用いる処置と組み合わせられる。

【0050】

別の観点においては、米国特許第6,291,523号に開示されている好ましい種類の1つに入るCOX-2阻害剤を使用する処置は、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薬学的に許容される塩からなる群より選択されるVEGF阻害剤を用いる処置と組み合わせられる。

【0051】

異なる観点においては、5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロ-アニリノ)-フェニル酢酸またはその薬学的に許容される塩からなる群より選択されるCOX-2阻害剤を用いる処置は、米国特許第6,258,812号に開示されている好ましい種類の1つに入るVEGF阻害剤を用いる処置と組み合わせられる。

10

【0052】

1つの観点においては、本発明は、哺乳動物患者、特に、ヒト患者の前悪性結腸病変または結腸癌および他の悪性腫瘍の予防または処置のために方法に関する。この方法には、(a)5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロ-アニリノ)-フェニル酢酸からなる群より選択されるCOX-2阻害剤またはその薬学的に許容される塩と、(b)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薬学的に許容される塩からなる群より選択されるVEGF阻害剤の組合せを同時に用いて患者を処置することが含まれる。特定の実施様態においては、本発明の方法は、結腸癌を予防または処置するための方法である。別の実施様態においては、本発明の方法は、前悪性結腸病変の予防または処置のための方法である。

20

【0053】

前悪性結腸病変(例えばポリープ)および結腸癌の予防および処置に加えて、本発明の組合せ治療は、「他の悪性腫瘍」の処置に有用である。本明細書中では、「他の悪性腫瘍」は、VEGF阻害剤による処置に敏感に反応する悪性腫瘍、例えば、乳癌、肺癌、卵巣癌、リンパ腫、頭頸部癌、ならびに食道、胃、膀胱、前立腺、子宮癌、および子宮頸癌として定義される。

【0054】

本発明にしたがって、患者は、個々の薬剤に適切である投与スケジュールにしたがって、ポリープのような前悪性結腸病変もしくは結腸癌または他の悪性腫瘍を予防または処置するためのCOX-2阻害剤およびVEGF阻害剤を同時に用いて処置される。例えば、COX-2阻害剤は1日1回またはそれ以上投与され得、VEGF阻害剤は1日1回、1日おきまたは他のスケジュールで投与され得る。

30

【0055】

コード番号、一般名または商標名によって同定される活性な薬剤の構造は、標準の要約書「The Merck Index」の現行版から、または例えばPatents International(例えばIMS World Publications)のようなデータベースから得ることができる。その対応する内容は、参照することにより本明細書中に組み込まれる。

【0056】

本発明はさらに、「組合せ調製物(combined preparation)」に関する。「組合せ調製物」は、具体的には、本明細書で使用される場合には、上記で定義されているような組合せパートナー(a)および(b)を、別々にまたは識別可能な量の組合せパートナー(a)および(b)との種々の固定した組合せの使用によって、すなわち同時的または異なる時点で投薬することができるという意味で、特に、「パーツのキット(kit of parts)」を定義する。次いで、パーツのキットのパーツは、例えば、同時に、または順を追って交互に投与することができ、すなわち、異なる時点で、あるいはパーツのキットのいずれのパーツについても等しいまたは異なる時間の間隔で投与することができる。組合せ調製物にて投与される組合せパートナー(a)の組合せパートナー(b)に対する総量比は、例えば、処置される患者亜集団の必要性、または患者が経験する下痢の重症度に依存した単

40

50

一の患者の必要性に対処するように、変えることができる。

【0057】

本発明は特に、(a) COX-2 阻害剤の1またはそれ以上の単位投与量形態および (b) MIA の1またはそれ以上の単位投与量形態を含む組合せ調製物に関し、ここでは、単位投与量形態は経口投与のための形態である。本発明は特に、(a) 5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロ-アニリノ)-フェニル酢酸またはその薬学的に許容される塩からなる群より選択される COX-2 阻害剤の1またはそれ以上の単位投与量形態、および (b) 特に、コルヒチン、ポドフィロトキシン、タキサン、ディスコデルモリド化合物、ピンカルカロイドおよびエポチロンから選択される1またはそれ以上の MIA の単位投与量形態を含む組合せ調製物に関する。好ましくは、MIA は、タキサン、エポチロンまたはディスコデルモリド化合物であり、より好ましくは、MIA は、パクリタキセル、ドセタキセル、エポチロン B または (+)-ディスコデルモリドであり、最も好ましくは MIA は (+)-ディスコデルモリドである。

10

【0058】

さらに、本発明は、特に、(a) COX-2 阻害剤の1またはそれ以上の単位投与量形態および (b) EGFR 阻害剤の1またはそれ以上の単位投与量形態を含む組合せ調製物に関する。本発明は、特に、(a) 5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロ-アニリノ)-フェニル酢酸またはその薬学的に許容される塩からなる群より選択される COX-2 阻害剤の1またはそれ以上の単位投与量形態と、(b) (R)-4-(4-(1-フェニルエチル)アミノ)-7H-ピロロ(2,3-d)ピリミジン-6-イル)-フェノールまたはその薬学的に許容される塩からなる群より選択される EGFR 阻害剤の1またはそれ以上の単位投与量形態を含む組合せ調製物に関する。

20

【0059】

さらに、本発明は、(a) 5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロ-アニリノ)-フェニル酢酸、またはその薬学的に許容される塩からなる群より選択される COX-2 阻害剤の1またはそれ以上の単位投与量形態と、(b) 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薬学的に許容される塩からなる群より選択される VEGF 阻害剤の1またはそれ以上の単位投与量形態を含む組合せ調製物、特に、単位投与量形態が経口投与のための形態である、組合せ調製物に関する。

30

【0060】

組合せパートナー (a) もしくは (b) またはその薬学的に許容される塩もまた、水和物または他の溶媒和物の形態で使用することができる。

【0061】

(a) R がメチルまたはエチルであり、R₁ は塩素またはフッ素であり、R₂ は水素またはフッ素であり、R₃ は水素、フッ素、塩素、メチル、エチル、メトキシ、エトキシまたはヒドロキシであり、R₄ は水素またはフッ素であり、そして R₅ は塩素、フッ素、トリフルオロメチルまたはメチルである式 (I) の選択的シクロオキシゲナーゼ-2 阻害剤、その薬学的に許容される塩または溶媒和物、およびその薬学的に許容されるプロドラッグエステル、ならびに (b) MIA、EGFR 阻害剤および VEGF 阻害剤からなる群より選択される少なくとも1つの化合物を含む組合せが含まれる組合せ剤であって、有効成分 (a) および (b) は、遊離形態または薬学的に許容される塩の形態で存在し、および所望により少なくとも1つの薬理学的担体が存在するものを、本明細書以下で、「本発明の組合せ剤」と呼ぶ。

40

【0062】

好適な臨床試験は、特に、疾患 (例えば結腸癌) の後期にある癌患者の、無作為化、二重盲検、プラセボコントロール、並行試験である。そのような試験は、特に、有効成分を用いる単一治療と「本発明の組合せ剤」を用いる治療の効果とを比較するため、および特に、「本発明の組合せ剤」の有効成分の相乗効果を証明するために適切である。そのような本来の目的は、痛みスコア、鎮痛剤使用、成績状況、クオリティーオブライフ (Quality of Life) スコアまたは疾患の進行までの時間に対する作用であり得る。通常の時間間隔

50

、例えば4、6、8または10週間ごとの腫瘍の放射線による評価は、「本発明の組合せ剤」の作用を決定するための適切なアプローチである。適切な試験設計において、患者は、例えば、式IIの化合物、例えばエポチロンBを使用する処置サイクルに加えて、一定量のCOX-2阻害剤又は対応するプラセボが与えられる、二重盲検様式にて無作為化される。ここでは、各サイクルでは、0.5、1.0、1.5、2.0または2.5 mg/m²のエポチロンBを、3週間にわたって1週間に1回5分間ボラス注射として投与され、1週間の休息期間がこれに続く。あるいは、式IIの化合物を3週間ごとに1回投与することができる。そのような試験の最短期間は、約8週間であるべきである。

【0063】

前悪性結腸病変もしくは結腸癌または他の悪性腫瘍の治療に有効である、一定量の「本発明の組合せ剤」を含む医薬組成物を提供することは、本発明の1つの目的である。この組成物中で、組合せパートナー(a)および(b)を、1つの混合単位投与量形態または2つの別の単位投与量形態で、一緒に、順に、または別々に投与することができる。単位投与量形態はまた、固定された組合せ剤でもあり得る。

10

【0064】

「本発明の組合せ剤」で使用される組合せパートナーは、単一薬剤として市販されているような形態で適用される場合は、その用量および投与形式は、本明細書で他に言及しない場合は、本明細書中に記載されている有用な効果を生じるように、それぞれ市販されている薬物の添付文書(package insert)にて与えられる情報にしたがって行うことができる。

20

【0065】

「本発明の組合せ剤」で使用されるそれぞれの組合せパートナーの有効投与量は、使用される特定の化合物または医薬組成物、投与形式、処置される症状、処置される症状の重症度に依存して変動し得る。したがって、「本発明の組合せ剤」の投薬計画は、投与経路および患者の腎機能および肝臓機能を含む種々の要因に従って選択される。内科医、臨床医または獣医は、症状の進行を防止、阻止する、または停止させるために必要な単一の有効成分の有効量を容易に決定および処方することができる。毒性を生じることなく効果が得られる範囲内の有効成分の濃度を達成することにおける最適な精度には、標的部位に対する有効成分の有効性の速度論に基づいた投薬計画が必要である。

30

【0066】

特に、本発明は、(a)式(I)の選択的シクロオキシゲナーゼ-2阻害剤[基および記号は上記に提供されているような意味を有する]および(b)MIA、非共役EGFR阻害剤およびVEGFR阻害剤からなる群より選択される少なくとも1つの化合物を含む市販パッケージを、増殖性疾患の処置におけるその同時的、個別的、または連続的使用のための説明書とともに、提供する。

【0067】

COX-2阻害剤は、5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロ-アニリノ)-フェニル酢酸またはその薬学的に許容される塩である例においては、適切な用量は、1日あたり100~1500 mgの範囲の5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロ-アニリノ)-フェニル酢酸であり、例えば、200、400、500、600、800、900または1000 mg/日などが1日1回または2回投与されるような、200~1000 mg/日である。好ましくは、5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロ-アニリノ)-フェニル酢酸またはその薬学的に許容される塩は、錠剤、カプセル剤またはシロップ剤の形態で、経口医薬製剤として投与される。

40

【0068】

EGFR阻害剤は、(R)-4-(4-(1-フェニルエチル)アミノ)-7H-ピロロ(2,3-d)ピリミジン-6-イル)-フェノールまたはその薬学的に許容される塩である場合の例においては、50~2000 mgの範囲、例えば、1000 mg、1200 mg、1500 mgおよび2000 mgの(R)-4-(4-(1-フェニルエチル)アミノ)-7H-ピロロ(2,3-d)ピリミジン-6-イル)-フェノールの1日用

50

量が適切である。肝毒性のような、副作用を減少させるためには、毎日の基準未満の上記の1日用量を効果的に投与することも可能である。例えば、(R)-4-(4-(1-フェニルエチル)アミノ)-7H-ピロロ(2,3-d)ピリミジン-6-イル)-フェノールまたはその薬学的に許容される塩は、少なくとも3週間の期間にわたり、EGFR阻害剤がわずかに約40%~約71%の日のみに投与される処置投薬計画にしたがって投与されることが好ましい。例えば、(R)-4-(4-(1-フェニルエチル)アミノ)-7H-ピロロ(2,3-d)ピリミジン-6-イル)-フェノールまたはその薬学的に許容される塩は、3週間以上の期間の間、各7日間の間、3回から5回、例えば、3週間以上の期間の間、1日おきに1週間に3もしくは4回、または少なくとも3週間の間、1日おきに1週間に3回(例えば、毎週月曜日、水曜日および金曜日に)で、患者に投与される。投薬計画は、少なくとも3週間またはそれ以上、例えば、3、4、5、6、7または8週間の間行われる。

10

【0069】

VEGF阻害剤は、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薬学的に許容される塩である場合の例においては、50~2000mgの範囲、例えば、1000mg、1200mg、1500mgおよび2000mg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日用量が適切である。肝毒性のような、副作用を減少させるために、毎日の基準未満で上記の1日用量を効果的に投与することも可能である。例えば、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薬学的に許容される塩は、少なくとも3週間の期間にわたり、EGFR阻害剤がわずかに約40%~約71%の日のみに投与される、処置投薬計画にしたがって投与されることが適切である。例えば、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薬学的に許容される塩は、3週間以上の期間にわたって各7日間の間、3回から5回、例えば、3週間以上の期間にわたって1日おきに1週間に3回もしくは4回、または少なくとも3週間の間1日おきに毎週3回(例えば、毎週月曜日、水曜日、金曜日に)患者に投与される。投薬計画は、少なくとも3週間またはそれ以上、例えば、3、4、5、6、7または8週間の間行われる。

20

【0070】

本明細書中で使用される場合は、「週(week)」なる表現は、7連続日を意味する。したがって、三週間の期間は、カレンダー週の任意の日で開始して21連続日である。最初の用量が与えられた日は、週の第1日目とみなされる。カレンダー週を使用する全ての議論は、ただ単に例示の目的を意味している。

30

【0071】

好ましくは、(R)-4-(4-(1-フェニルエチル)アミノ)-7H-ピロロ(2,3-d)ピリミジン-6-イル)-フェノール、またはその薬学的に許容される塩、またはその薬理的許容可能な塩は、錠剤、カプセル剤、またはシロップ剤の形態で、経口医薬製剤として投与される。

【0072】

好ましくは、1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジン、またはその薬学的に許容される塩、またはその薬理的許容可能な塩は、錠剤、カプセル剤、またはシロップ剤の形態で、経口医薬製剤として投与される。

40

【0073】

エポチロンBは、好ましくは、式(III)、

$$\text{単一用量 (mg/m}^2\text{)} = (0.1 \sim y) \times N \quad (\text{III})$$
 にしたがって計算される用量で投与される。Nは、処置の間の週数であり、yは6である。エポチロンBは、前処理の後、1週~6週の間隔の後に、1回以上の処置サイクルにて投与される。

【0074】

本発明の1つの実施形態においては、エポチロンBは、前処理の後、1~6週の間隔、好ましくは1週間の間隔の後、3週間の間、約0.1~6mg/m²の間、好ましくは0.1

50

～ 3 mg / m²、例えば、2.5または3.0 mg / m²の用量で毎週投与される。本発明の別の実施形態においては、上記エポチロンBは、好ましくは、約0.3～1.2 mg / m²の用量で18～24日ごとにヒトに投与される。

【0075】

リン酸エトポシドは、約25～115 mg / m²日までで変化する投与量範囲内で、例えば、56.8または113.6 mg / m²日でヒトに投与され得る。

【0076】

テニポシドは、約2週間ごとに75～150 mgまでで変化する投与量範囲内で、ヒトに投与され得る。

【0077】

パクリタキセルは、約50～300 mg / m²日までで変化する投与量範囲内で、ヒトに投与され得る。

【0078】

ビンブラスチンは、約1.5～10 mg / m²日までで変化する投与量範囲内で、ヒトに投与され得る。

【0079】

硫酸ビンクリスチンは、約0.025～0.05 mg / kg体重/週までで変化する投与量範囲内で、ヒトに非経口で投与され得る。

【0080】

ビノレルピンは、約10～50 mg / m²日までで変化する投与量範囲内で、ヒトに投与され得る。

【0081】

さらに、本発明は、(a)選択的シクロオキシゲナーゼ-2阻害剤、特に、式(I)の選択的シクロオキシゲナーゼ-2阻害剤[基および記号は上記に提供されているような意味を有する]、またはその薬理的に許容なプロドラッグ、および(b)血管内皮増殖因子レセプターチロシンキナーゼ阻害剤を含む組合せの使用に関する。ここでは、有効成分(a)および(b)は、増殖性疾患の処置のため、特に、前立腺癌の処置のための薬剤の製造のために、それぞれの場合において、遊離形態または薬学的に許容される塩の形態で存在し、および所望により少なくとも1つの薬学的に許容される担体が存在する。

【0082】

さらに、本発明は、(a)選択的シクロオキシゲナーゼ-2阻害剤、特に、式(I)の選択的シクロオキシゲナーゼ-2阻害剤[基および記号は上記で提供されているような意味を有する]、またはその薬理的に許容なプロドラッグ、および(b)微小管作用薬、非共役上皮増殖因子レセプターチロシンプロテインキナーゼ阻害剤および内皮細胞増殖因子チロシンキナーゼ阻害剤からなる群より選択される少なくとも1つの化合物を含む組合せ剤の使用に関する。ここでは、有効成分(a)および(b)は、増殖性疾患の処置のため、特に、前悪性結腸病変または結腸癌の予防または処置のための薬剤の製造のために、それぞれの場合において、遊離形態または薬学的に許容される塩の形態で存在し、および所望により少なくとも1つの薬学的に許容される担体が存在する。

【0083】

以下の実施例は、上記に記載した本発明を例示する。しかし、これらには全く本発明の目的を制限する意図はない。「本発明の組合せ剤」の有用な効果はまた、関連分野の当業者に公知の他の試験モデルによって測定することもできる。

【実施例1】

【0084】

5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロ-ニトロ)-フェニル酢酸(「COX」)および(+)-ディスコデルモリド(「disco」)を、腸ポリープの予防および処置のために、腺腫様ポリープのマウスモデルにおいて、単剤として、および組合せ治療としていっしょに試験する。(+) - ディスコデルモリドを、16.7%クレモフォアE I、8.3%エタノールおよび75%D5W中の溶液として、15 mg / kgにてマウスに1

10

20

30

40

50

回静脈内で投与する。COXを、125 ppmの濃度で、餌混合物にて投与する。以下のように2回の実験の結果が観察される。

【表1】

薬剤				ポリープ		動物	
化合物	経路	投薬計画	用量 (mg/kg)	平均の腸 ポリープ数 (#±SEM)	% T/C	%体重変化	死亡/ 総数
対照	餌	無制限	-	28±1.6	-	+8.2±0.7	0/3
COX	餌	無制限	125 ppm	15±0.4	56	+3.4±0.1	0/7
disco	i. v.	一回	15mg/kg	15±0.2	56	+0.9±0.1	0/7
COX+disco	餌+i. v.	無制限+一回	125 ppm+15mg/kg	8±0.3	29	-5.0±0.1	0/7

10

【表2】

薬剤				ポリープ		動物	
化合物	経路	投薬計画	用量 (mg/kg)	平均の腸 ポリープ数 (#±SEM)	% T/C	%体重変化	死亡/ 総数
対照	餌	無制限	-	23±0.69	-	+18.5±0.21	0/4
COX	餌	無制限	125 ppm	13±0.2	57	+14.9±0.14	0/7
disco	i. v.	一回	15mg/kg	15±0.22	64	+4.0±0.12	0/7
COX+disco	餌+i. v.	無制限+一回	125 ppm+15mg/kg	8±0.17	34	-3.4±0.11	0/7

【0085】

いずれの薬剤も単独で、新たに形成される腸ポリープの数を統計学的に有意に減少させる。組み合わせるとさらに、新しいポリープの数は、いずれかの薬剤のみよりも低く、そして統計学的に有意に減少する。統計学的評価は、片側スチューデントt検定を使用して実施し、全てのp値は0.01より小さい。

20

【実施例2】

【0086】

5 - メチル - 2 - (2 ' - クロロ - 6 ' - フルオロ - アニリノ) - フェニル酢酸 (「 COX 」) および (R) - 4 - (4 - ((1 - フェニルエチル) アミノ) - 7 H - ピロロ (2 , 3 - d) ピリミジン - 6 - イル) - フェノール (「 EGFR 」) を、腸ポリープの予防および処置のために、腺腫様ポリープのマウスモデルにおいて、単剤として、および組合せ治療としていっしょに試験する。EGFRを、0.5%カルボキシメチルセルロース中の懸濁液として、3週間の間、1週間のうち5日、1日2回 (b.i.d.) 、50 mg / kgにて経口でマウスに投与する。COXを、125 ppmの濃度で、餌混合物にて投与する。以下のように2回の実験の結果が観察される。

30

【表3】

薬剤				ポリープ		動物	
化合物	経路	投薬計画	用量 (mg/kg)	平均の腸 ポリープ数 (#±SEM)	% T/C	%体重変化	死亡/ 総数
対照	餌	無制限	-	22±0.4	-	8.2±0.1	0/4
COX	餌	無制限	125 ppm	9±0.4	43	3.5±0.1	0/7
EGFR	p. o. , b. i. d.	5x/週間	50mg/kg	8±0.2	37	-2.8±0.1	0/7
COX+EGFR	餌+p. o. , b. i. d.	無制限+5x/週間	125 ppm+50mg/kg	5±0.3	25	-0.4±0.1	0/7

40

【表4】

薬剤				ポリープ		動物	
化合物	経路	投薬計画	用量 (mg/kg)	平均の腸 ポリープ数 (#±SEM)	% T/C	%体重変化	死亡/ 総数
対照	餌	無制限	-	32±2.5	-	5.2±0.3	0/4
COX	餌	無制限	125 ppm	12±0.9	36	5.5±1.2	0/7
EGFR	p. o. , b. i. d.	5x/週間	50mg/kg	9±0.3	27	2.5±0.1	0/7
COX+EGFR	餌+p. o. , b. i. d.	無制限+5x/週間	125 ppm+50mg/kg	6±0.2	18	-0.7±0.2	0/7

【0087】

50

いずれの薬剤も単独で、新しく形成される腸ポリープの数を統計学的に有意に減少させる。組み合わせるとさらに、新しいポリープの数は、いずれかの薬剤のみよりも低く、そして統計学的に有意に減少する。統計学的評価は、片側スチューデント t 検定を使用して実施し、全ての p 値は 0.001 より小さい。

【実施例 3】

【0088】

5 - メチル - 2 - (2 ' - クロロ - 6 ' - フルオロ - アニリノ) - フェニル酢酸 (「 C O X 」) および 1 - (4 - クロロアニリノ) - 4 - (4 - ピリジルメチル) フタラジン (「 V E G F R 」) を、腸ポリープの予防および処置のために、腺腫様ポリープのマウスモデルにおいて、単剤として、および組合せ治療としていっしょに試験する。V E G F R を、3 週間の間、1 週間に 5 回、1 0 0 m g / k g にて経口でマウスに投与する。C O X を、1 2 5 p p m の濃度で、餌混合物中で投与する。以下のように 2 回の実験の結果が観察される。

10

【表 5】

薬剤				ポリープ		動物	
化合物	経路	投薬計画	用量 (mg/kg)	平均の腸ポリープ数 (#±SEM)	% T/C	%体重変化	死亡/総数
対照	餌	無制限	-	27±3.41	-	9.17±0.19	0/4
COX	餌	無制限	125 ppm	12±0.22	44	8.12±0.13	0/7
VEGF	p. o.	5x/週間	100mg/kg	15±0.48	57	5.46±0.24	0/6
COX+VEGF	餌+	無制限+5x/週間	125 ppm+100mg/kg	9±0.24	33	5.31±0.11	0/7

20

【表 6】

薬剤				ポリープ		動物	
化合物	経路	投薬計画	用量 (mg/kg)	平均の腸ポリープ数 (#±SEM)	% T/C	%体重変化	死亡/総数
対照	餌	無制限	-	29±1.78	-	2.3±0.27	0/4
COX	餌	無制限	125 ppm	13±0.18	44	0.9±0.09	0/7
VEGF	p. o.	5x/週間	100mg/kg	17±0.19	60	1.7±0.13	0/7
COX+VEGF	餌+	無制限+5x/週間	125 ppm+100mg/kg	8±0.19	29	1.0±0.13	0/7

【0089】

いずれの薬剤も単独で、新しく形成される腸ポリープの数を統計学的に有意に減少させる。組み合わせるとさらに、新しいポリープの数は、いずれかの薬剤のみよりも低く、そして統計学的に有意に減少する。統計学的評価は、片側スチューデント t 検定を使用して実施し、全ての p 値は 0.001 より小さい。

30

【実施例 4】

【0090】

5 - メチル - 2 - (2 ' - クロロ - 6 ' - フルオロ - アニリノ) - フェニル酢酸 (「 C O X 」) および 1 - (4 - クロロアニリノ) - 4 - (4 - ピリジルメチル) フタラジン (「 V E G F R 」) を、確立された腫瘍に対する効果に関して、前立腺癌のマウスモデル (オルソスコピックに、D U 1 4 8 結腸腫瘍細胞株を埋め込んだ) において、単剤として、または組合せ治療として、一緒に試験する。V E G F R を、水中、0.5% 微晶性セルロース、0.1% T w e e n 8 0 中の懸濁液として、3 週間の間、1 週間に 5 回、1 0 0 m g / k g にて経口でマウスに投与する。C O X を、1 2 5 p p m の濃度で、餌混合物にて投与する。以下のように実験の結果が観察される。

40

【表 7】

薬剤				腫瘍		動物	
化合物	経路	投薬計画	用量 (mg/kg)	平均の腫瘍の 重さ (mg±SEM)	% T/C	% 体重変化	死亡/ 総数
対照 (CMC/ Tween/ H ₂ O)	p. o.	q. d. 5x/週間	-	428±69	-	3.6±0.72	0/12
COX	餌	散剤、毎日	125 ppm	343±52	80	4.9±1.28	1/12
VEGF	p. o.	q. d. 5x/週間	100mg/kg	243±37	57	9.9±3.39	1/12
COX+ VEGF	餌+ p. o.	無制限+5x /週間	125 ppm+ 10 0mg/kg	134±27	31	3.5±2.96	0/12

【国際公開パンフレット】

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
1 May 2003 (01.05.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/035047 A2

- (51) International Patent Classification: **A61K 31/00** **Wallace** [US/US]; 35 Gilbert Road, Ho Ho Kus, NJ 07423 (US).
- (21) International Application Number: PCT/EP02/11924
- (22) International Filing Date: 24 October 2002 (24.10.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/344,734 25 October 2001 (25.10.2001) US
60/344,735 25 October 2001 (25.10.2001) US
60/336,033 15 November 2001 (15.11.2001) US
- (71) Applicant (for all designated States except AT, US): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basle (CH).
- (71) Applicant (for AT only): **NOVARTIS PHARMA GMBH** [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1235 Viena (AT).
- (72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): **CHEN, Ying-Nan, Pan** [US/US]; 14 Gordon Circle, Parsippany, NJ 07054 (US). **LASSOTA, Peter** [US/US]; 99 South Hillside Avenue, Succasunna, NJ 07876 (US). **WOOD, Alexander,**
- (74) Agent: **GROS, Florent**; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, Patent and Trademark Department, CII-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, EG, ES, FI, GB, GD, GI, GR, 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.
- (84) Designated States (regional): Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM); European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR).
- Published:**
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- 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 03/035047 A2

(54) Title: COMBINATIONS COMPRISING A SELECTIVE CYCLOOXYGENASE-2 INHIBITOR

(57) Abstract: A combination therapy for treating patients suffering from pre-malignant colon lesions (e.g. polyps) and colon cancer, as well as other malignancies, is disclosed. The patient is treated concurrently with a cyclooxygenase-2 inhibitor and at least one compound selected from the group consisting of a microtubule interfering agent, an epithelial growth factor receptor tyrosine protein kinase inhibitor and a vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor.

WO 03/035047

PCT/EP02/11924

- 1 -

Combinations comprising a selective Cyclooxygenase-2 Inhibitor

The invention relates to a method of preventing or treating pre-malignant colon lesions (e.g. polyps) and colon cancer, as well as other malignancies in a warm-blooded animal, especially a mammal, particularly a human, with a combination of pharmaceutical agents which comprises (a) a selective cyclooxygenase-2 inhibitor ("COX-2 inhibitor") and (b) at least one compound selected from the group consisting of a microtubule interfering agent ("MIA"), a non-covalent epithelial growth factor receptor tyrosine protein kinase inhibitor ("EGFR inhibitor") and a vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ("VEGF inhibitor"). The invention further relates to pharmaceutical compositions comprising (a) COX-2 inhibitor and (b) at least one compound selected from the group consisting of an MIA, an EGFR inhibitor and a VEGF inhibitor and (c) a pharmaceutically acceptable carrier. The present invention further relates to a commercial package or product comprising (a) a pharmaceutical formulation of a COX-2 inhibitor and (b) at least one pharmaceutical formulation of a compound selected from the group consisting of an MIA, an EGFR inhibitor and a VEGF inhibitor for simultaneous, concurrent, separate or sequential use.

Non-steroidal antiinflammatory agents are known to block prostaglandin synthesis by inhibition of the enzyme cyclooxygenase. Cyclooxygenase is now known to comprise a constitutive isoform, cyclooxygenase-1 ("COX-1"), and an inducible isoform, cyclooxygenase-2 ("COX-2").

COX-2 inhibitors are known in the art as compounds that selectively inhibit cyclooxygenase-2 without appreciable inhibition of cyclooxygenase-1. Methods of measuring the inhibition of cyclooxygenase-1 and -2 are known in the art.

Without being bound to any particular theory, it is postulated that the improved efficacy seen with a combination comprising a COX-2 inhibitor and a VEGF inhibitor is based on the following findings. Cyclooxygenase-2 is expressed in endothelial cells during tumor neovascularization as well as in epithelial cancer cells present in human colon, breast, prostate and lung tissues. It is known that prostaglandin E2 or I2 generated by COX-2 induces VEGF receptors in the endothelial cells and accelerates angiogenesis. The formation of new blood vessels to provide nutrients is a major requirement for the growth of solid tumors. VEGF inhibitors also inhibit neovascularization by inhibition of vascular

WO 03/035047

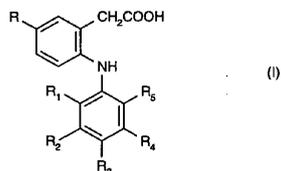
PCT/EP02/11924

- 2 -

endothelial growth factor receptors. Thus, the combination of agents synergistically inhibit neovascularization and tumor activity by both reducing the number of vascular endothelial growth factor receptors and by inhibiting those receptors that are present.

Of the known COX-2 inhibitors, the 5-alkyl substituted 2-arylaminoacetic acids and derivatives are especially useful in the present invention. Such compounds, their use, preparation and galenical formulations comprising such compounds are disclosed in U.S. Patent No. 6,291,523, which is here incorporated by reference.

Useful COX-2 inhibitors disclosed in U.S. Patent No. 6,291,523 are described by formula I



wherein R is methyl or ethyl;

R₁ is chloro or fluoro;

R₂ is hydrogen or fluoro;

R₃ is hydrogen, fluoro, chloro, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy or hydroxy;

R₄ is hydrogen or fluoro; and

R₅ is chloro, fluoro, trifluoromethyl or methyl;

pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof; and

pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof.

A particular embodiment of the invention relates to the compounds of formula I wherein R is methyl or ethyl; R₁ is chloro or fluoro; R₂ is hydrogen; R₃ is hydrogen, fluoro, chloro, methyl or hydroxy; R₄ is hydrogen; and R₅ is chloro, fluoro or methyl; pharmaceutically acceptable salts thereof; and pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof.

WO 03/035047

PCT/EP02/11924

- 3 -

A preferred embodiment relates to the compounds of formula I wherein R is methyl or ethyl; R₁ is fluoro; R₂ is hydrogen; R₃ is hydrogen, fluoro or hydroxy; R₄ is hydrogen; and R₅ is chloro; pharmaceutically acceptable salts thereof; and pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof.

Another preferred embodiment of the invention relates to compound of formula I wherein R is ethyl or methyl; R₁ is fluoro; R₂ is hydrogen or fluoro; R₃ is hydrogen, fluoro, ethoxy or hydroxy; R₄ is hydrogen or fluoro; and R₅ is chloro, fluoro or methyl; pharmaceutically acceptable salts thereof; and pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof.

Further preferred are said compounds wherein R is methyl or ethyl; R₁ is fluoro; R₂-R₄ are hydrogen or fluoro; and R₅ is chloro or fluoro; pharmaceutically acceptable salts thereof; and pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof.

A further embodiment of the invention relates to the compounds of formula I wherein R is methyl or ethyl; R₁ is fluoro; R₂ is fluoro; R₃ is hydrogen, ethoxy or hydroxy; R₄ is fluoro; and R₅ is fluoro; pharmaceutically acceptable salts thereof; and pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof.

Another preferred embodiment of the invention relates to the compounds of formula I wherein R is methyl; R₁ is fluoro; R₂ is hydrogen; R₃ is hydrogen or fluoro; R₄ is hydrogen; and R₅ is chloro; pharmaceutically acceptable salts thereof; and pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof.

Particular embodiments of the invention relate to compounds of formula I

(a) wherein R is methyl; R₁ is fluoro; R₂ is hydrogen; R₃ is hydrogen; R₄ is hydrogen; and R₅ is chloro; pharmaceutically acceptable salts thereof; and pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof;

(b) wherein R is methyl; R₁ is fluoro; R₂ is hydrogen; R₃ is fluoro; R₄ is hydrogen; and R₅ is chloro; pharmaceutically acceptable salts thereof; and pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof;

WO 03/035047

PCT/EP02/11924

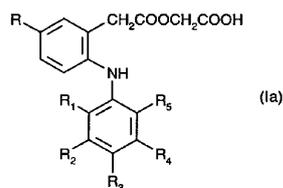
- 4 -

(c) wherein R is ethyl; R₁ is fluoro; R₂ is fluoro; R₃ is hydrogen; R₄ is fluoro; and R₅ is fluoro; pharmaceutically acceptable salts thereof; and pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof; and

(d) wherein R is ethyl; R₁ is chloro; R₂ is hydrogen; R₃ is chloro; R₄ is hydrogen; and R₅ is methyl; pharmaceutically acceptable salts thereof; and pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof.

The general definitions used herein have the following meaning within the scope of the present invention.

Pharmaceutically acceptable prodrug esters are ester derivatives which are convertible by solvolysis or under physiological conditions to the free carboxylic acids of formula I. Such esters are e.g. lower alkyl esters (such as the methyl or ethyl ester), carboxy-lower alkyl esters such as the carboxymethyl ester, nitroxy-lower alkyl esters (such as the 4-nitro-oxybutyl ester), and the like. Preferred are the 5-alkyl substituted 2-arylamino-phenyl-acetoxyacetic acids of formula Ia



wherein R and R₁-R₅ have meaning as defined hereinabove for compounds of formula I; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Pharmaceutically acceptable salts represent metal salts, such as alkaline metal salts, e.g. sodium, potassium, magnesium or calcium salts, as well as ammonium salts, which are formed e.g. with ammonia and mono- or di-alkylamines, such as diethylammonium salts, and with amino acids, such as arginine and histidine salts.

WO 03/035047

PCT/EP02/11924

- 5 -

The compound 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoro-anilino)-phenyl acetic acid, as well as its pharmaceutically acceptable salts, is an especially useful COX-2 inhibitor for use in the present invention.

Therefore, the present invention relates to a method for the prevention or treatment of pre-malignant colon lesions or a colon cancer, or other malignancy, in a mammal, which comprises treating the mammal concurrently with a combination of (a) a selective COX-2 inhibitor and (b) a VEGF inhibitor.

Furthermore, the present invention relates to a method for the prevention or treatment of pre-malignant colon lesions or a colon cancer or other malignancy in a mammal, which comprises treating the mammal concurrently with a combination of (a) a selective COX-2 inhibitor of the formula (I) wherein R is methyl or ethyl; R₁ is chloro or fluoro; R₂ is hydrogen or fluoro; R₃ is hydrogen, fluoro, chloro, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy or hydroxy; R₄ is hydrogen or fluoro; and R₅ is chloro, fluoro, trifluoromethyl or methyl; pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof; and pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof; and (b) at least one compound selected from the group consisting of an MIA, an EGFR inhibitor and a VEGF inhibitor.

In particular, the present invention relates to a combination which comprises (a) a selective COX-2 inhibitor and (b) a VEGF inhibitor, in which the active ingredients (a) and (b) 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.

Moreover, the present invention relates to a combination which comprises (a) a selective COX-2 inhibitor of the formula (I) wherein R is methyl or ethyl; R₁ is chloro or fluoro; R₂ is hydrogen or fluoro; R₃ is hydrogen, fluoro, chloro, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy or hydroxy; R₄ is hydrogen or fluoro; and R₅ is chloro, fluoro, trifluoromethyl or methyl; pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof; and pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof; and (b) at least one compound selected from the group consisting of an MIA, a non-covalent EGF inhibitor and a VEGF inhibitor, in which the active ingredients (a) and (b) are present in each case in free form or in the form of a pharmaceutically acceptable salt and

WO 03/035047

PCT/EP02/11924

- 6 -

optionally at least one pharmaceutically acceptable carrier; for simultaneous, separate or sequential use.

Preferred combinations are in particular those wherein

- the selective COX-2 inhibitor of the formula (I) is 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoro-anilino)-phenyl acetic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
- the combination partner (b) is an microtubule interfering agent selected from colchicine, a podophyllotoxin, a taxane, a discodermolide compound, a vinca alkaloid or an epothilone, in particular from paclitaxel, docetaxel, epothilone B and (+)-discodermolide,
- (a) the COX-2 inhibitor is selected from the group consisting of 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoro-anilino)-phenyl acetic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and (b) is an VEGF inhibitor selected from the group consisting of 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

The combinations disclosed herein are suitable in particular for the use in the treatment of a proliferative disease and for use in the prevention or treatment of pre-malignant colon lesions or colon cancer.

According to the present invention, a patient is treated, e.g., concurrently with a COX-2 inhibitor and at least one compound selected from the group consisting of an MIA, an EGFR inhibitor and a VEGF inhibitor in order to prevent or treat pre-malignant colon lesions, such as polyps, or colon cancer, or another malignancy each according to a dosage schedule that is appropriate for the individual agent. For example, the COX-2 inhibitor may be administered once or more daily and an MIA may be administered once daily, on alternate days or on some other schedule – as is appropriate for the MIA agent when used without the COX-2 inhibitor.

MIA compounds are known and clinically used for the treatment of cancer. Such compounds include colchicine, podophyllotoxins, such as etoposide and teniposide, taxanes, such as paclitaxel and docetaxel, discodermolide compounds, which includes (+)-discodermolide and

WO 03/035047

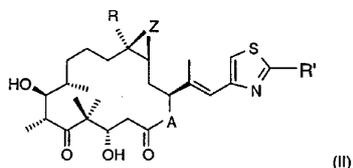
PCT/EP02/11924

- 7 -

analogues and derivatives of (+)-discodermolide, vinca alkaloids, such as vinblastin, especially vinblastine sulfate, vincristine, especially vincristine sulfate, and vinorelbine, and epothilones, such as epothilones A, B, C and D, as well as analogues and derivatives thereof, for example the compounds disclosed in WO 99/02514, particularly [1S-[1R, 3R(E), 7R, 10S, 11R, 12R, 16S]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl]-4-aza-17-bicyclo[14.1.0]-heptadecane-5,9-dione (example 3). Vinblastine sulfate can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark VINBLASTIN R.P.TM. Vincristine sulfate can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark FARMISTINTM. 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. Etoposide can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark ETOPOPHOSTM. Teniposide can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark VM 26-BRISTOLTM.

Discodermolide, as well as its analogues and derivatives, are especially useful MIA compounds. Discodermolide and its preparation are known in the art. The preparation of analogues and derivatives has also been reported in the literature.

Epothilones that can be used in the present invention are described by formula (II),



wherein A represents O or NR_N, wherein R_N is hydrogen or lower alkyl, R is hydrogen or lower alkyl, R' is methyl, methoxy, ethoxy, amino, methylamino, dimethylamino or methylthio, and Z is O or a bond.

WO 03/035047

PCT/EP02/11924

- 8 -

Unless stated otherwise, in the present disclosure organic radicals and compounds designated "lower" contain not more than 7, preferably not more than 4, carbon atoms.

A compound of formula II wherein A represents O, R is hydrogen, R' is methyl and Z is O is known as epothilone A; a compound of formula II wherein A represents O, R is methyl, R' is methyl and Z is O is known as epothilone B; a compound of formula II wherein A represents O, R is hydrogen, R' is methyl and Z is a bond is known as epothilone C; a compound of formula II wherein A represents O, R is methyl, R' is methyl and Z is a bond is known as epothilone D.

Epothilone derivatives of formula II wherein A represents O or NR_N, wherein R_N is hydrogen or lower alkyl, R is hydrogen or lower alkyl, R' is methyl and Z is O or a bond, and methods for the preparation of such epothilone derivatives are in particular generically and specifically disclosed in the patents and patent applications WO 93/10121, US 6,194,181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 and WO 00/31247 in each case in particular in the compound claims and the final products of the working examples, the subject-matter of which is hereby incorporated into the present application by reference to this publications. Comprised are likewise the corresponding stereoisomers as well as the corresponding crystal modifications, e.g. solvates and polymorphs, which are disclosed therein. Epothilone derivatives of formula II, especially epothilone B, can be administered as part of pharmaceutical compositions which are disclosed in WO 99/39694.

Epothilone derivatives of formula II wherein A represents O or NR_N, wherein R_N is hydrogen or lower alkyl, R is hydrogen or lower alkyl, R' is methoxy, ethoxy, amino, methylamino, dimethylamino or methylthio, and Z is O or a bond, and methods for the preparation and administration of such epothilone derivatives are in particular generically and specifically disclosed in the patent application WO99/67252, which is hereby incorporated by reference into the present application. Comprised are likewise the corresponding stereoisomers as well as the corresponding crystal modifications, e.g. solvates and polymorphs, which are disclosed therein.

The transformation of epothilone B to the corresponding lactam is disclosed in Scheme 21 (page 31, 32) and Example 3 of WO 99/02514 (pages 48 - 50). The transformation of a compound of formula II which is different from epothilone B into the corresponding lactam

WO 03/035047

PCT/EP02/11924

- 9 -

can be accomplished analogously. Corresponding epothilone derivatives of formula II wherein R_N is lower alkyl can be prepared by methods known in the art such as a reductive alkylation reaction starting from the epothilone derivative wherein R_N is hydrogen.

It is known that MIA compounds such as paclitaxel, discodermolide, colchicine and vinblastine increase levels of prostaglandin E2 through upregulation of COX-2. Without being bound to any particular hypothesis, it is postulated that this effect may partially counteract the antiproliferative effects of MIA compounds. Thus, enhancement of the anti-tumor activity of the MIA by inhibition of COX-2 may be basis for the improved effect observed when, according to the present invention, a COX-2 inhibitor is added to a cancer treatment regimen with a MIA. As an added benefit, the COX-2 inhibitor may help manage cancer-related pain and inflammation.

In one aspect, the present invention relates to a method for the prevention or treatment of pre-malignant colon lesions (e.g. polyps), and colon cancers and other malignancies in a mammal, preferably a human patient, which comprises treating the patient concurrently with a combination of (a) a COX-2 inhibitor of U.S. Patent No. 6,291,523 and (b) a MIA.

In addition to the prevention and treatment of pre-malignant colon lesions (e.g. polyps) and colon cancer, the inventive combination therapy has utility for the treatment of "other malignancies", which is hereby defined as a malignancy that is susceptible to treatment with an MIA compound, for example, breast cancer, lung cancer, ovarian cancer, lymphoma, head and neck cancer and cancer of the esophagus, stomach, bladder, prostate, uterus and cervix.

Most preferably, the present invention relates to a method for the prevention or treatment of pre-malignant colon lesions, colon cancer or another malignancy in a human patient, which comprises treating the patient concurrently with a combination of (a) a COX-2 inhibitor selected from the group consisting of 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoro-anilino)-phenyl acetic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and (b) an MIA selected from the group consisting of colchicine, a podophyllotoxin, a taxane, a discodermolide compound, a vinca alkaloid and an epothilone. Especially, the MIA is a taxane, an epothilone or a discodermolide compound, preferably the MIA is paclitaxel, docetaxel, epothilone B or (+)-discodermolide, especially (+)-discodermolide. In a specific embodiment, the inventive

WO 03/035047

PCT/EP02/11924

- 10 -

method is a method for the prevention or treatment of colon cancer. In another embodiment, the inventive method is a method for the treatment of other malignancies as described above.

Preferably, treatment using a COX-2 inhibitor within one of the preferred classes disclosed in U.S. Patent No. 6,291,523 is combined with treatment using an MIA selected from colchicine, a podophyllotoxin, a taxane, a discodermolide compound, a vinca alkaloid or an epothilone. Preferably, the MIA is paclitaxel, docetaxel, epothilone B or discodermolide.

EGFR inhibitors and their use as agents for the treatment of cancer are also known in the art. Non-covalent EGFR inhibitors useful in the present invention especially include 7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidine derivatives, such as those described in U.S. Patent No. 6,140,332, which is here incorporated by reference. Salts and solvates of the 7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidine derivatives are included in the EGFR inhibitors useful in the present invention.

The compound (R)-4-(4-((1-phenylethyl)amino)-7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-6-yl)-phenol, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is the preferred 7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidine derivative for use in the present invention.

Hence, in another aspect, the present invention relates to a method for the prevention of treatment of pre-malignant colon lesions (e.g. polyps) and colon cancers in a human patient, which comprises treating the patient concurrently with a combination of (a) a COX-2 inhibitor of U.S. Patent No. 6,291,523 and (b) a non-covalent EGFR inhibitor of U.S. Patent No. 6,140,332.

In one aspect, treatment using a COX-2 inhibitor within one of the preferred classes disclosed in U.S. Patent No. 6,291,523 is combined with treatment using an EGFR inhibitor within one of the preferred classes disclosed in U.S. Patent No. 6,140,332.

In another aspect, treatment using a COX-2 inhibitor within one of the preferred classes disclosed in U.S. Patent No. 6,291,523 is combined with treatment using an EGFR inhibitor selected from the group consisting of (R)-4-(4-((1-phenylethyl)amino)-7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-6-yl)-phenol, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

WO 03/035047

PCT/EP02/11924

- 11 -

In a different aspect, treatment using a COX-2 inhibitor selected from the group consisting of 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoro-anilino)-phenyl acetic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is combined with treatment using an EGFR inhibitor within one of the preferred classes disclosed in U.S. Patent No. 6,140,332.

In addition to the prevention and treatment of pre-malignant colon lesions (e.g. polyps) and colon cancer, the inventive combination therapy has utility for the treatment of "other malignancies", which is hereby defined as a malignancy that is susceptible to treatment with an EGFR inhibitor, for example, breast cancer, lung cancer, ovarian cancer, lymphoma, head and neck cancer and cancer of the esophagus, stomach, bladder, prostate, uterus and cervix.

According to the present invention, a patient is treated concurrently with a COX-2 inhibitor and an EGFR inhibitor in order to prevent or treat pre-malignant colon lesions, such as polyps, or colon cancer, or another malignancy, each according to a dosage schedule that is appropriate for the individual agent. For example, the COX-2 inhibitor may be administered once or more daily and the EGFR inhibitor may be administered once daily, on alternate days or on some other schedule.

VEGF inhibitors and their use for the treatment of cancer are known in the art. Important VEGF inhibitors are the 4-pyridylmethyl-phthalazine derivatives that are described in U.S. Patent No. 6,258,812, which is here incorporated by reference. In a particular embodiment, the 4-pyridylmethyl-phthalazine derivative is 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.

Thus, in one aspect, the present invention relates to a method for the prevention of treatment of solid tumors in a mammal, preferably a human patient, which comprises treating the mammal concurrently with a combination of (a) a COX-2 inhibitor of U.S. Patent No. 6,291,523 and (b) 4-pyridylmethyl-phthalazine VEGF inhibitor of U.S. Patent No. 6,258,812

In a broader sense of the invention, the term VEGF inhibitor comprises all types of active ingredients, which decrease the activity of the VEGF, and which are especially selected from

WO 03/035047

PCT/EP02/11924

- 12 -

the group consisting of compounds which inhibit the VEGF receptor tyrosine kinase, compounds which inhibit a VEGF receptor and compounds binding to VEGF. Such an active ingredient, which decreases the activity of the VEGF, is in particular one of those compounds, proteins and monoclonal antibodies, which are generically and specifically disclosed in WO 98/35958, WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819, WO 01/55114, WO 01/58899 and EP 0 769 947, which are described by M. Prewett et al in Cancer Research 59 (1999) 5209-5218, by F. Yuan et al in Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 93, pp. 14765-14770, December 1996, by Z. Zhu et al in Cancer Res. 58, 1998, 3209-3214, and by J. Mordenti et al in Toxicologic Pathology, Vol. 27, no. 1, pp 14-21, 1999, those which are generically and specifically disclosed in WO 00/37502 and WO 94/10202; and those which are described by M. S. O'Reilly et al, Cell 79, 1994, 315-328 (AngiostatinTM) and by M. S. O'Reilly et al, Cell 88, 1997, 277-285 (EndostatinTM), in each case in particular in the pharmaceutical preparations and the final products of the working examples, which are hereby incorporated into the present application by reference to this publications. Comprised are likewise the corresponding stereoisomers as well as the corresponding crystal modifications, e.g. solvates and polymorphs, which are disclosed therein. The compounds used as active ingredients in the combinations disclosed herein can be prepared and administered as described in the cited documents, respectively.

In one aspect, treatment using a COX-2 inhibitor within one of the preferred classes disclosed in U.S. Patent No. 6,291,523 is combined with treatment using an VEGF inhibitor within one of the preferred classes disclosed in U.S. Patent No. 6,258,812.

In another aspect, treatment using a COX-2 inhibitor within one of the preferred classes disclosed in U.S. Patent No. 6,291,523 is combined with treatment using an VEGF inhibitor selected from the group consisting of 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a different aspect, treatment using a COX-2 inhibitor selected from the group consisting of 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoro-anilino)-phenyl acetic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is combined with treatment using an VEGF inhibitor within one of the preferred classes disclosed in U.S. Patent No. 6,258,812.

WO 03/035047

PCT/EP02/11924

- 13 -

In one aspect, the present invention relates to a method for the prevention or treatment of pre-malignant colon lesions or a colon cancer, as well as other malignancies, in a mammalian patient, especially a human patient, which comprises treating the patient concurrently with a combination of (a) a COX-2 inhibitor selected from the group consisting of 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoro-anilino)-phenyl acetic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and (b) an VEGF inhibitor selected from the group consisting of 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In a specific embodiment, the inventive method is a method for the prevention or treatment of colon cancer. In another embodiment, the inventive method is a method for the prevention or treatment of pre-malignant colon lesions.

In addition to the prevention and treatment of pre-malignant colon lesions (e.g. polyps) and colon cancer, the inventive combination therapy has utility for the treatment of "other malignancies", which is hereby defined as a malignancy that is susceptible to treatment with an VEGF inhibitor, for example, breast cancer, lung cancer, ovarian cancer, lymphoma, head and neck cancer and cancer of the esophagus, stomach, bladder, prostate, uterus and cervix, especially prostate cancer.

According to the present invention, a patient is treated concurrently with a COX-2 inhibitor and an VEGF inhibitor in order to prevent or treat pre-malignant colon lesions, such as polyps, or colon cancer, or another malignancy, each according to a dosage schedule that is appropriate for the individual agent. For example, the COX-2 inhibitor may be administered once or more daily and the VEGF inhibitor may be administered once daily, on alternate days or on some other schedule.

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", which, 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

WO 03/035047

PCT/EP02/11924

- 14 -

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. The ratio of the total amounts of the combination partner (a) to the combination partner (b) to be administered in the combined preparation can be varied, e.g. in order to cope with the needs of a patient sub-population to be treated or the needs of the single patient based on the severity of the diarrhea that the patient experiences.

The present invention especially relates to a combined preparation, in particular wherein the unit dosage forms are for oral administration, which comprises (a) one or more unit dosage forms of a COX-2 inhibitor and (b) one or more unit dosage forms of an MIA. The present invention especially relates to a combined preparation, which comprises (a) one or more unit dosage forms of a COX-2 inhibitor selected from the group consisting of 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoro-anilino)-phenyl acetic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and (b) one or more unit dosage forms of an MIA, especially selected from the group consisting of colchicine, a podophyllotoxin, a taxane, a discodermolide compound, a vinca alkaloid and an epothilone. Preferably, the MIA is a taxane, an epothilone or a discodermolide compound, more preferably the MIA is paclitaxel, docetaxel, epothilone B or (+)-discodermolide, most preferably the MIA is (+)-discodermolide.

Furthermore, the present invention especially relates to a combined preparation, which comprises (a) one or more unit dosage forms of a COX-2 inhibitor and (b) one or more unit dosage forms of an EGFR inhibitor. The present invention especially relates to a combined preparation, which comprises (a) one or more unit dosage forms of a COX-2 inhibitor selected from the group consisting of 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoro-anilino)-phenyl acetic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and (b) one or more unit dosage forms of an EGFR inhibitor selected from the group consisting of (R)-4-(4-((1-phenylethyl)amino)-7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-6-yl)-phenol, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Additionally, the present invention relates to a combined preparation which comprises (a) one or more unit dosage forms of a COX-2 inhibitor selected from the group consisting of 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoro-anilino)-phenyl acetic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and (b) one or more unit dosage forms of a VEGF inhibitor selected from the group consisting of 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine, or a pharmaceutically

WO 03/035047

PCT/EP02/11924

- 15 -

acceptable salt thereof, especially, a combined preparation wherein the unit dosage forms are for oral administration.

The combination partner (a) or (b) or a pharmaceutically acceptable salt thereof may also be used in form of a hydrate or other solvate.

A combination which comprises a combination which comprises (a) a selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor of the formula (I) wherein R is methyl or ethyl; R₁ is chloro or fluoro; R₂ is hydrogen or fluoro; R₃ is hydrogen, fluoro, chloro, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy or hydroxy; R₄ is hydrogen or fluoro; and R₅ is chloro, fluoro, trifluoromethyl or methyl; pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof; and pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof; and (b) at least one compound selected from the group consisting of an MIA, an EGFR inhibitor and a VEGF inhibitor, in which the active ingredients (a) and (b) 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.

Suitable clinical studies are in particular randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel studies in cancer patients with late stage disease, e.g. colon cancer. Such studies are, in particular, suitable to compare the effects of a monotherapy using the active ingredients and a therapy using a COMBINATION OF THE INVENTION, and to prove in particular the synergism of the active ingredients of the COMBINATIONS OF THE INVENTION. The primary endpoints in such studies can be the effect on pain scores, analgesic use, performance status, Quality of Life scores or time to progression of the disease. The radiologic evaluation of tumors in regular time periods, e.g. every 4, 6, 8 or 10 weeks, is a suitable approach to determine the effect of the COMBINATION OF THE INVENTION. In a suitable study design, patients are, for example, randomized in a double-blind fashion receiving a fixed dosage of a COX-2 inhibitor or a corresponding placebo in addition to treatment cycles employing a compound of formula II, e.g. epothilone B, wherein each cycle consists of 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 or 2.5 mg/m² epothilone B administered as a 5 minute bolus injection once a week for three weeks followed by one week of rest. Alternatively, the compound of formula II can be administered once every three weeks. The minimum duration of such a study should be about 8 weeks.

WO 03/035047

PCT/EP02/11924

- 16 -

It is one objective of this invention to provide a pharmaceutical composition comprising a quantity, which is therapeutically effective pre-malignant colon lesions or colon cancer or other malignancy 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.

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

In particular, the present invention provides a commercial package comprising (a) a selective cyclooxygenase-2 inhibitor of the formula (I) wherein the radicals and symbols have the meaning as provided above and (b) at least one compound selected from the group consisting of a MIA, a non-covalent EGFR inhibitor and a VEGF inhibitor, together with instructions for simultaneous, separate or sequential use thereof in the treatment of a proliferative disease.

In the instance where the COX-2 inhibitor is 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoro-anilino)-phenyl acetic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, an appropriate dose is in the

WO 03/035047

PCT/EP02/11924

- 17 -

range from 100 to 1500 mg of 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoro-anilino)-phenyl acetic acid daily, for example, 200-1000 mg/day, such as 200, 400, 500, 600, 800, 900 or 1000 mg/day, administered in one or two doses daily. Preferably, 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoro-anilino)-phenyl acetic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof is administered as an oral pharmaceutical formulation in the form of a tablet, capsule or syrup.

In the instance where the EGFR inhibitor is (R)-4-(4-((1-phenylethyl)amino)-7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-6-yl)-phenol, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a daily dose of (R)-4-(4-((1-phenylethyl)amino)-7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-6-yl)-phenol in the range from 50 to 2000 mg, for example 1000 mg, 1200 mg, 1500 mg and 2000 mg, is appropriate. It is also possible to administer the above described daily dose efficaciously on a less than daily basis in order to reduce side effects, such as liver toxicity. For example, it is appropriate to administer (R)-4-(4-((1-phenylethyl)amino)-7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-6-yl)-phenol, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to a treatment regimen whereby over at least a three week period, the EGFR inhibitor is administered on only about 40% to about 71% of the days. For example, (R)-4-(4-((1-phenylethyl)amino)-7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-6-yl)-phenol, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is administered to the patient from three to five times in each seven day period for a period of three weeks or longer, such as three or four times a week on alternate days for a period of three weeks or longer or three times each week on alternate days, for example, on Monday, Wednesday and Friday of each week, for at least three weeks. The dosage regimen is carried out through at least three or more weeks, for example for 3, 4, 5, 6, 7 or 8 weeks.

In the instance where the VEGF inhibitor is 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)-phthalazine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a daily dose of 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine in the range from 50 to 2000 mg, for example 1000 mg, 1200 mg, 1500 mg and 2000 mg, is appropriate. It is also possible to administer the above described daily dose efficaciously on a less than daily basis in order to reduce side effects, such as liver toxicity. For example, it is appropriate to administer 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to a treatment regimen whereby over at least a three week period, the VEGF inhibitor is administered on only about 40% to about 71% of the days. For example, 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is administered to the patient from three to five times in each seven day period for a period of three weeks or

WO 03/035047

PCT/EP02/11924

- 18 -

longer, such as three or four times a week on alternate days for a period of three weeks or longer or three times each week on alternate days, for example, on Monday, Wednesday and Friday of each week, for at least three weeks. The dosage regimen is carried out through at least three or more weeks, for example for 3, 4, 5, 6, 7 or 8 weeks.

As used herein, the expression "week" means seven consecutive days. Thus, a three week period is twenty-one consecutive days starting on any day of the calendar week. The day that the first dose is given is considered to be the first day of the week. Any discussion using calendar weeks is intended to be for illustrative purposes only.

Preferably, (R)-4-(4-((1-phenylethyl)amino)-7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-6-yl)-phenol, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is administered as an oral pharmaceutical formulation in the form of a tablet, capsule or syrup.

Preferably, 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is administered as an oral pharmaceutical formulation in the form of a tablet, capsule or syrup.

Epothilone B is preferably administered in a dose which is calculated according to the formula (III)

$$\text{single dose (mg/m}^2\text{)} = (0.1 \text{ to } y) \times N \quad (\text{III})$$

wherein N is the number of weeks between treatments and y is 6, wherein epothilone B is administered in more than one treatment cycle after an interval of one week to six weeks after the preceding treatment.

In one preferred embodiment of the invention, epothilone B is administered weekly in a dose that is between about 0.1 to 6 mg/m², preferably between 0.1 and 3 mg/m², e.g. 2.5 or 3.0 mg/m², for three weeks after an interval of one to six weeks, especially an interval of one week, after the preceding treatment. In another embodiment of the invention said epothilone B is preferably administered to a human every 18 to 24 days in a dose that is between about 0.3 and 12 mg/m².

WO 03/035047

PCT/EP02/11924

- 19 -

Etoposide phosphate may be administered to a human in a dosage range varying from about 25 to 115 mg/m²day, e.g. 56.8 or 113.6 mg/m²day.

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

Paclitaxel may be administered to a human in a dosage range varying from about 50 to 300 mg/m²day.

Vinblastine may be administered to a human in a dosage range varying from about 1.5 to 10 mg/m²day.

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/m²day.

Furthermore, the present invention pertains to the use of a combination which comprises (a) a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, in particular a selective cyclooxygenase-2 inhibitor of the formula (I) wherein the radicals and symbols have the meanings as provided above or a pharmaceutically acceptable prodrug ester thereof, and (b) a vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in which the active ingredients (a) and (b) 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 the preparation of a medicament for the treatment of a proliferative disease, especially for the treatment of cancer of the prostate.

Moreover, the present invention pertains to the use of a combination which comprises (a) a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, in particular a selective cyclooxygenase-2 inhibitor of the formula (I) wherein the radicals and symbols have the meanings as provided above or a pharmaceutically acceptable prodrug ester thereof, and (b) at least one compound selected from the group consisting of a microtubule interfering agent, a non-covalent epithelial growth factor receptor tyrosine protein kinase inhibitor and a vascular endothelial growth factor

WO 03/035047

PCT/EP02/11924

- 20 -

receptor tyrosine kinase inhibitor, in which the active ingredients (a) and (b) 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 the preparation of a medicament for the treatment of a proliferative disease, in particular for the prevention or treatment of pre-malignant colon lesions or colon cancer.

The following Examples illustrate the invention described above; they are not, however, intended to limit the scope of the invention in any way. The beneficial effects of the COMBINATION OF THE INVENTION can also be determined by other test models known as such to the person skilled in the pertinent art.

Example 1:

5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoro-anilino)-phenyl acetic acid ("COX") and (+)-discodermolide ("disco") are tested as single agents and together as combination therapy in a mouse model of adenomatous polyposis for the prevention and treatment of intestinal polyps. (+)-Discodermolide is administered once intravenously to the mice at 15 mg/kg as a solution in 16.7% Chremophor El, 8.3% ethanol, and 75% D5W. COX is administered in the feed mix at a concentration of 125 ppm. The following results of duplicate experiments are observed:

DRUGS				POLYPS		ANIMALS	
Compound	Route	Regimen	Dose (mg/kg)	Mean Intestinal Polyp Count (# ± SEM)	% T/C	% Body Wt. Change	Dead / Total
Control	feed	ad libitum	-	28 ± 1.6	-	+8.2 ± 0.7	0/3
COX	feed	ad libitum	125 ppm	15 ± 0.4	56	+3.4 ± 0.1	0/7
disco	i.v.	Once	15 mg/kg	15 ± 0.2	56	+0.9 ± 0.1	0/7
COX + disco	feed + i.v.	ad libitum + Once	125 ppm+15 mg/kg	8 ± 0.3	29	-5.0 ± 0.1	0/7

WO 03/035047

PCT/EP02/11924

- 21 -

DRUGS				POLYPS		ANIMALS	
Compound	Route	Regimen	Dose (mg/kg)	Mean Intestinal Polyp Count (# ± SEM)	% T/C	% Body Wt. Change	Dead / Total
Control	feed	ad libitum	-	23 ± 0.69	-	+18.5 ± 0.21	0/4
COX	feed	ad libitum	125 ppm	13 ± 0.2	57	+14.9 ± 0.14	0/7
disco	i.v.	Once	15 mg/kg	15 ± 0.22	64	+4.0 ± 0.12	0/7
COX + disco	feed + i.v.	ad libitum + Once	125 ppm+15 mg/kg	8 ± 0.17	34	-3.4 ± 0.11	0/7

Both agents alone cause a statistically significant reduction in the number of newly formed intestinal polyps. The combination further reduces the number of new polyps to a level that is lower than either agent alone and that is statistically significant. Statistical evaluations are performed using a one tailed Student t-test and all p values are less than 0.01.

Example 2:

5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoro-anilino)-phenyl acetic acid ("COX") and (R)-4-((1-phenylethyl)amino)-7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-6-yl)-phenol ("EGFR") are tested as single agents and together as combination therapy in a mouse model of adenomatous polyposis for the prevention and treatment of intestinal polyps. EGFR is administered to the mice orally at 50 mg/kg, as a suspension in 0.5% carboxymethylcellulose, b.i.d., 5 days a week for three weeks. COX is administered in the feed mix at a concentration of 125 ppm. The following results are observed in duplicate experiments:

WO 03/035047

PCT/EP02/11924

- 22 -

Com- pound	DRUGS			POLYPS		ANIMALS	
	Route	Regimen	Dose (mg/kg)	Mean Intestinal Polyp Count (# ± SEM)	% T/C	% Body Wt. Change	Dead / Total
Control	feed	ad libitum	-	22 ± 0.4	-	8.2 ± 0.1	0 / 4
COX	feed	ad libitum	125 ppm	9 ± 0.4	43	3.5 ± 0.1	0 / 7
EGFR	p.o., b.i.d.	5x/week	50 mg/kg	8 ± 0.2	37	-2.8 ± 0.1	0 / 7
COX + EGFR	feed + p.o., b.i.d.	ad libitum + 5x/week	125 ppm + 50 mg/kg	5 ± 0.3	25	-0.4 ± 0.1	0 / 7

Com- pound	DRUGS			POLYPS		ANIMALS	
	Route	Regimen	Dose (mg/kg)	Mean Intestinal Polyp Count (# ± SEM)	% T/C	% Body Wt. Change	Dead / Total
Control	feed	ad libitum	-	32 ± 2.5	-	5.2 ± 0.3	0 / 4
COX	feed	ad libitum	125 ppm	12 ± 0.9	36	5.5 ± 1.2	0 / 7
EGFR	p.o., b.i.d.	5x/week	50 mg/kg	9 ± 0.3	27	2.5 ± 0.1	0 / 7
COX + EGFR	feed + p.o., b.i.d.	ad libitum + 5x/week	125 ppm + 50 mg/kg	6 ± 0.2	18	-0.7 ± 0.2	0 / 7

WO 03/035047

PCT/EP02/11924

- 23 -

Both agents alone cause a statistically significant reduction in the number of newly formed intestinal polyps. The combination further reduces the number of new polyps to a level that is lower than either agent alone and that is statistically significant. Statistical evaluations are performed using a one tailed Student t-test and all p values are less than 0.001.

Example 3:

5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoro-anilino)-phenyl acetic acid ("COX") and 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine ("VEGFR") are tested as single agents and together as combination therapy in a mouse model of adenomatous polyposis for the prevention and treatment of intestinal polyps. VEGFR is administered to the mice orally at 100 mg/kg, 5 times a week for three weeks. COX is administered in the feed mix at a concentration of 125 ppm. The following results are observed in duplicate experiments:

Com- pound	DRUGS			POLYPS		ANIMALS	
	Route	Regimen	Dose (mg/kg)	Mean Intestinal Polyp Count (# ± SEM)	% T/C	% Body Wt. Change	Dead / Total
Control	feed	ad libitum	-	27 ± 3.41	-	9.17 ± 0.19	0 / 4
COX	feed	ad libitum	125 ppm	12 ± 0.22	44	8.12 ± 0.13	0 / 7
VEGF	p.o.	5x/week	100 mg/kg	15 ± 0.48	57	5.46 ± 0.24	0 / 6
COX + VEGF	feed + p.o.	ad libitum + 5x/week	125 ppm + 100 mg/kg	9 ± 0.24	33	5.31 ± 0.11	0 / 7

WO 03/035047

PCT/EP02/11924

- 24 -

Com- pound	DRUGS			POLYPS		ANIMALS	
	Route	Regimen	Dose (mg/kg)	Mean Intestinal Polyp Count (# ± SEM)	% T/C	% Body Wt. Change	Dead / Total
Control	feed	ad libitum	-	29 ± 1.78	-	2.3 ± 0.27	0 / 4
COX	feed	ad libitum	125 ppm	13 ± 0.18	44	0.9 ± 0.09	0 / 7
VEGF	p.o.	5x/week	100 mg/kg	17 ± 0.19	60	1.7 ± 0.13	0 / 7
COX + VEGF	feed + p.o.	ad libitum + 5x/week	125 ppm + 100 mg/kg	8 ± 0.19	29	1.0 ± 0.13	0 / 7

Both agents alone cause a statistically significant reduction in the number of newly formed intestinal polyps. The combination further reduces the number of new polyps to a level that is lower than either agent alone and that is statistically significant. Statistical evaluations are performed using a one tailed Student t-test and all p values are less than 0.001.

Example 4

5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoro-anilino)-phenyl acetic acid ("COX") and 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine ("VEGFR") are tested as single agents and together as combination therapy in a mouse model of prostate cancer (orthoscopically implanted DU 145 prostate tumor cell line) for efficacy against established tumors. VEGFR is administered to the mice orally at 100 mg/kg, 5 times a week for three weeks, as a suspension in 0.5% microcrystalline cellulose, 0.1% Tween 80 in water. COX is administered in the feed mix at a concentration of 125 ppm. The following results are observed:

WO 03/035047

PCT/EP02/11924

- 25 -

DRUGS				TUMORS		ANIMALS	
<u>Com- pound</u>	Route	Regimen	Dose (mg/kg)	Mean Tumor Weight (mg \pm SEM)	% T/C	% Body Wt. Change	Dead / Total
Control (CMC/ Tween/ H ₂ O)	p.o.	q.d. 5x/week	-	428 \pm 69	-	3.6 \pm 0.72	0 / 12
COX	feed	powder, daily	125 ppm	343 \pm 52	80	4.9 \pm 1.28	1 / 12
VEGF	p.o.	q.d. 5x/week	100 mg/kg	243 \pm 37	57	9.9 \pm 3.39	1 / 12
COX + VEGF	feed + p.o.	ad libitum + 5x/week	125 ppm + 100 mg/kg	134 \pm 27	31	3.5 \pm 2.96	0 / 12

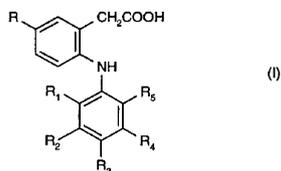
WO 03/035047

PCT/EP02/11924

- 26 -

What is claimed is:

1. A combination which comprises (a) a selective cyclooxygenase-2 inhibitor and (b) a vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in which the active ingredients (a) and (b) 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. A combination which comprises (a) a selective cyclooxygenase-2 inhibitor of the formula (I)



wherein R is methyl or ethyl;

R₁ is chloro or fluoro;

R₂ is hydrogen or fluoro;

R₃ is hydrogen, fluoro, chloro, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy or hydroxy;

R₄ is hydrogen or fluoro; and

R₅ is chloro, fluoro, trifluoromethyl or methyl;

pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof; and

pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof; and

- (b) at least one compound selected from the group consisting of a microtubule interfering agent, a non-covalent epithelial growth factor receptor tyrosine protein kinase inhibitor and a vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in which the active ingredients (a) and (b) 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.

WO 03/035047

PCT/EP02/11924

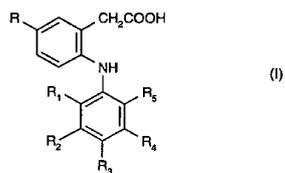
- 27 -

3. Combination according to claim 1 or 2 wherein the selective cyclooxygenase-2 inhibitor of the formula (I) is 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoro-anilino)-phenyl acetic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
4. Combination according to claim 2 or 3 wherein the combination partner (b) is an microtubule interfering agent selected from colchicine, a podophyllotoxin, a taxane, a discodermolide compound, a vinca alkaloid or an epothilone.
5. Combination according to claim 4 wherein the microtubule interfering agent is paclitaxel, docetaxel, epothilone B or (+)-discodermolide.
6. Combination according to claim 1 or 2 wherein (a) the COX-2 inhibitor is selected from the group consisting of 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoro-anilino)-phenyl acetic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and (b) an VEGF inhibitor is selected from the group consisting of 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
7. Combination according to any one of claims 1 to 6 for use in the treatment of a proliferative disease.
8. Combination according to any one of claims 1 to 6 for use in the prevention or treatment of pre-malignant colon lesions or colon cancer.
9. Use of a combination according to any one of claims 1 to 6 for the preparation of a medicament for the treatment of a proliferative disease.
10. Use of a combination according to any one of claims 1 to 6 for the preparation of a medicament for the prevention or treatment of pre-malignant colon lesions or colon cancer.
11. Use of a combination according to claim 6 for the preparation of a medicament for the treatment of cancer of the prostate.
12. Use of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor of the formula (I)

WO 03/035047

PCT/EP02/11924

- 28 -



wherein R is methyl or ethyl;

R₁ is chloro or fluoro;

R₂ is hydrogen or fluoro;

R₃ is hydrogen, fluoro, chloro, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy or hydroxy;

R₄ is hydrogen or fluoro; and

R₅ is chloro, fluoro, trifluoromethyl or methyl;

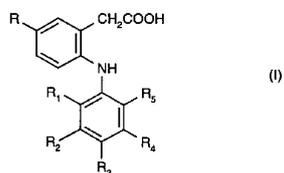
pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof; and

pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof; and

in combination with (b) at least one compound selected from the group consisting of a microtubule interfering agent, a non-covalent epithelial growth factor receptor tyrosine protein kinase inhibitor and a vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor,

for the preparation of a medicament for the treatment of a proliferative disease.

13. A commercial package comprising (a) a selective cyclooxygenase-2 inhibitor of the formula (I)



wherein R is methyl or ethyl;

R₁ is chloro or fluoro;

R₂ is hydrogen or fluoro;

WO 03/035047

PCT/EP02/11924

- 29 -

R₃ is hydrogen, fluoro, chloro, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy or hydroxy;

R₄ is hydrogen or fluoro; and

R₅ is chloro, fluoro, trifluoromethyl or methyl;

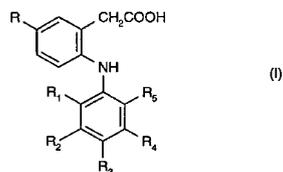
pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof; and

pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof

and (b) at least one compound selected from the group consisting of a microtubule interfering agent, a non-covalent epithelial growth factor receptor tyrosine protein kinase inhibitor, a non-covalent epithelial growth factor receptor tyrosine protein kinase inhibitor, a vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, together with instructions for simultaneous, separate or sequential use thereof in the treatment of a proliferative disease.

14. A method for the prevention or treatment of pre-malignant colon lesions or a colon cancer, or other malignancy, in a mammal, which comprises treating the mammal concurrently with a combination of (a) a selective cyclooxygenase-2 inhibitor and (b) a vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor.

15. A method for the prevention or treatment of pre-malignant colon lesions or a colon cancer or other malignancy in a mammal, which comprises treating the mammal concurrently with a combination of (a) a selective cyclooxygenase-2 inhibitor of the formula (I)



wherein R is methyl or ethyl;

R₁ is chloro or fluoro;

R₂ is hydrogen or fluoro;

R₃ is hydrogen, fluoro, chloro, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy or hydroxy;

R₄ is hydrogen or fluoro; and

R₅ is chloro, fluoro, trifluoromethyl or methyl;

WO 03/035047

PCT/EP02/11924

- 30 -

- pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof; and
pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof; and
(b) at least one compound selected from the group consisting of a microtubule interfering agent, a non-covalent epithelial growth factor receptor tyrosine protein kinase inhibitor and a vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor.
16. The method according to claim 14 or 15 wherein the other malignancy is selected from the group consisting of breast cancer, lung cancer, ovarian cancer, lymphoma, head and neck cancer and cancer of the esophagus, stomach, bladder, prostate, uterus and cervix.
17. The method according to any one of claims 14 to 16 wherein the mammal is a human.
18. The method according to any one of claims 15 to 17 for the prevention or treatment of pre-malignant colon lesions or a colon cancer or other malignancy in a mammal, which comprises treating the mammal concurrently with a combination of (a) a COX-2 inhibitor selected from the group consisting of 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoro-anilino)-phenyl acetic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and (b) a microtubule interfering agent.
19. The method according to claim 18 wherein the microtubule interfering agent is colchicine, a podophyllotoxin, a taxane, a discodermolide compound, a vinca alkaloid or an epothilone.
20. The method according to claim 19 wherein the microtubule interfering agent is paclitaxel, docetaxel, epothilone B or (+)-discodermolide.
21. The method according to claim 20 wherein the microtubule interfering agent is (+)-discodermolide.
22. The method according to any one of claims 15 to 17, which comprises treating the mammal concurrently with a combination of (a) a COX-2 inhibitor selected from the group consisting of 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoro-anilino)-phenyl acetic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and (b) an EGFR inhibitor.

WO 03/035047

PCT/EP02/11924

- 31 -

23. The method according to claim 22 wherein the COX-2 inhibitor and the EGFR inhibitor are administered orally.
24. A method according to any one of claims 14 to 17, which comprises treating the mammal concurrently with a combination of (a) a COX-2 inhibitor selected from the group consisting of 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoro-anilino)-phenyl acetic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and (b) an VEGF inhibitor selected from the group consisting of 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
25. A combined preparation which comprises (a) one or more unit dosage forms of a COX-2 inhibitor selected from the group consisting of 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoro-anilino)-phenyl acetic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and (b) one or more unit dosage forms of a microtubule inhibiting agent.
26. The combined preparation according to claim 25 wherein the microtubule interfering agent is paclitaxel, docetaxel, epothilone B or (+)-discodermolide.
27. A combined preparation which comprises (a) one or more unit dosage forms of a COX-2 inhibitor selected from the group consisting of 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoro-anilino)-phenyl acetic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and (b) one or more unit dosage forms of an VEGF inhibitor selected from the group consisting of 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
28. A combined preparation according to claim 25 to 27 wherein the unit dosage forms are for oral administration.

【国際公開パンフレット(コレクション)】

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
1 May 2003 (01.05.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/035047 A3

- (51) International Patent Classification: A61K 31/196, A61P 35/00, A61K 31/502, 31/195, 45/06, 31/50 // (A61K 31/50, 31:195) Wallace [US/US]: 35 Gilbert Road, Ho Ho Kus, NJ 07423 (US).
- (21) International Application Number: PCT/EP02/11924 (74) Agent: GROS, Florent; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, Patent and Trademark Department, CH-4002 Basel (CH).
- (22) International Filing Date: 24 October 2002 (24.10.2002)
- (25) Filing Language: English (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, 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.
- (26) Publication Language: English (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).
- (30) Priority Data:
60/344,734 25 October 2001 (25.10.2001) US
60/344,735 25 October 2001 (25.10.2001) US
60/336,033 15 November 2001 (15.11.2001) US
- (71) Applicant (for all designated States except AT, US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basle (CH).
Published: with international search report
- (71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1235 Vienna (AT). (88) Date of publication of the international search report: 23 October 2003
- (72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): CHEN, Ying-Nan, Pan [US/US]; 14 Gordon Circle, Parsippany, NJ 07054 (US). LASSOTA, Peter [US/US]; 99 South Hillside Avenue, Succasunna, NJ 07876 (US). WOOD, Alexander,
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 03/035047 A3

(54) Title: COMBINATIONS COMPRISING A SELECTIVE CYCLOOXYGENASE-2 INHIBITOR

(57) Abstract: A combination therapy for treating patients suffering from pre-malignant colon lesions (e.g. polyps) and colon cancer, as well as other malignancies, is disclosed. The patient is treated concurrently with a cyclooxygenase-2 inhibitor and at least one compound selected from the group consisting of a microtubule interfering agent, an epithelial growth factor receptor tyrosine protein kinase inhibitor and a vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor.

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 02/11924
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/196 A61P35/00 A61K31/502 A61K31/195 A61K45/06 A61K31/50 //(A61K31/50,31:195)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, SCISEARCH, CANCERLIT		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 64669 A (DUTRA JASON KENNETH ;CHENG HENGMIAO (US); PFIZER PROD INC (US); SA) 7 September 2001 (2001-09-07) page 33, line 32 -page 34, line 4 page 34, line 29 -page 35, line 5 page 35, line 30 - line 34 page 40, line 33 - line 36	1,9-11, 14,16,17
X	WO 01 40216 A (UCHIDA CHIKARA ;LUNDY KRISTIN MARIE (US); MINICH MARTHA LOU (US);) 7 June 2001 (2001-06-07) page 32, line 19 - line 32 page 38, line 26 - line 29 --- -/--	1,9-11, 14,16,17
<input checked="" 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 doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles 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 7 May 2003		Date of mailing of the international search report 30. 06. 2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 2818 Patenklaan 2 N. - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 940-2000, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 940-2010		Authorized officer Strack, E

Form PCT/ISA210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/EP 02/11924
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)	
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.:	because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
	Although claims 14-24 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 combination.
2. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.:	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).
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)	
This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:	
see additional sheet	
1. <input checked="" 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.:
Remark on Protest	<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
	<input checked="" type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/EP 02 11924

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. Claims: 1, 6, 11, 14, 24, 27 (completely); 2, 3, 7-10, 12, 13, 15-17, 28 (partially)

Combinations of a cox 2 inhibitor and a "VEGF (vascular endothelial growth factor) receptor tyrosin kinase inhibitor" and their use for the "treatment of a proliferative disease".

2. Claims: 4, 5, 18-21, 25, 26 (completely); 2,3,7-10, 12, 13, 15-17, 28 (partially)

Combinations of a cox 2 inhibitor of formula I and a "MIA" (microtubule interfering agent) and their use for the "treatment of a proliferative disease".

3. Claims: 22, 23 (completely); 2, 3, 7-10, 12, 13, 15-17 (partially)

Combinations of a cox 2 inhibitor of formula I and a "EGFR inhibitor" (non-covalent epithelial growth factor receptor tyrosine protein kinase inhibitor) and their use for the "treatment of a proliferative disease".

International Application No. PCT/EP 02 11924

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Present claims 1-3, 7-10, 12-17 relate to a compound defined (inter alia) by reference to a desirable characteristic or property, namely

"VEGF receptor tyrosin kinase inhibitor"

Claims 1-3, 7-10, 12-17 cover all compounds having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a limited number of such compounds.

Furthermore, present claims 1, 7-10, 14, 16, 17 relate to a compound defined (inter alia) by reference to a desirable characteristic or property, namely

"cyclooxygenase 2 (cox 2) inhibitor"

Claims 1, 7-10, 14, 16, 17 cover all compounds having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a limited number of such compounds.

In both cases, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole scope of the claims is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the compound by reference to its pharmacological profile. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole scope of the claims impossible.

Present claims 2, 12, 13 and 15 relate to an extremely large number of possible compounds ("prodrug esters"). 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 application which do appear to be clear, supported and disclosed, namely the combinations of compounds falling under formula I with 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine with due regard to the general idea underlying the invention.

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

International Application No. PCT/EP 02/11924

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/11924

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 62252 A (HUNGATE RANDALL W ;FRALEY MARK E (US); MERCK & CO INC (US); HARTMA) 30 August 2001 (2001-08-30) page 56, line 1 -page 62, line 3 page 17, line 19 -page 18, line 2 page 20, line 16 - line 18 page 41, paragraph 2 - paragraph 3 claim 32	1,9,14, 16,17
Y	WO 98 35958 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ;CIBA GEIGY AG (CH); TRAXLER PETER (C) 20 August 1998 (1998-08-20) cited in the application example 38 page 15, line 19 - line 26	1-3, 6-17,24, 27,28
Y	WO 99 11605 A (NOVARTIS AG) 11 March 1999 (1999-03-11) cited in the application example 6 page 5, line 4 - line 12 page 20, paragraph 4	1-28
Y	WO 01 60365 A (MORRISON BRIGGS W ;MERCK & CO INC (US); WALDSTREICHER JOANNE (US)) 23 August 2001 (2001-08-23) page 1, line 5 - line 11 page 4, line 18 - line 25	2-5, 7-10,12, 13, 15-21, 25,26,28
Y	EP 0 927 555 A (SANKYO CO) 7 July 1999 (1999-07-07) paragraph '0001! paragraph '0062! paragraph '0063! paragraph '0103! example 11	2-5, 7-10,12, 13, 15-21, 25,26,28
Y	US 6 034 256 A (DEVADAS BALEKUDRU ET AL) 7 March 2000 (2000-03-07) column 6, line 6 - line 21 column 7, line 50 - line 55	2-5, 7-10,12, 13, 15-21, 25,26,28
	-/-	

Form PCT/ISA210 (continuation of second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/11924

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01 12227 A (AMERICAN CYANAMID CO) 22 February 2001 (2001-02-22) claims 1,2 page 5, line 21 - line 24 ---	2,3, 7-10,12, 13, 15-17, 22,23
Y	WO 01 47507 A (NOVARTIS ERFINDUNGEN ;NOVARTIS AG (CH); LECOUTRE PHILIPP (DE); GAM) 5 July 2001 (2001-07-05) Formula VI page 32, paragraph 3 -----	2,3, 7-10,12, 13, 15-17, 22,23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No.					
Information on patent family members		PCT/EP 02/11924					
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date				
WO 0164669	A	07-09-2001	AU 3217501 A	12-09-2001			
			BR 0108908 A	24-12-2002			
			CA 2401697 A1	07-09-2001			
			EP 1259504 A1	27-11-2002			
			WO 0164669 A1	07-09-2001			
			US 2002058681 A1	16-05-2002			
WO 0140216	A	07-06-2001	AU 1295301 A	12-06-2001			
			BG 106694 A	31-03-2003			
			BR 0016031 A	23-07-2002			
			CA 2392931 A1	07-06-2001			
			EP 1233959 A1	28-08-2002			
			WO 0140216 A1	07-06-2001			
			NO 20022624 A	30-07-2002			
			US 6531492 B1	11-03-2003			
WO 0162252	A	30-08-2001	AU 3981401 A	03-09-2001			
			CA 2400923 A1	30-08-2001			
			EP 1259236 A1	27-11-2002			
			WO 0162252 A1	30-08-2001			
			US 6313138 B1	06-11-2001			
			US 2001047007 A1	29-11-2001			
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			
			WO 9911605	A	11-03-1999	AU 743371 B2	24-01-2002
						AU 9534098 A	22-03-1999
						BR 9812010 A	12-12-2000
CN 1268112 T	27-09-2000						
WO 9911605 A1	11-03-1999						
EP 1007505 A1	14-06-2000						
JP 2001514244 T	11-09-2001						
NO 20000943 A	25-02-2000						
NZ 502669 A	01-02-2002						
PL 338357 A1	23-10-2000						
RU 2186762 C2	10-08-2002						
SK 2472000 A3	12-09-2000						
TR 200000447 T2	21-07-2000						
US 6291523 B1	18-09-2001						
US 2002183391 A1	05-12-2002						
US 6310099 B1	30-10-2001						
US 2002013369 A1	31-01-2002						

Form PCT/ISA210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 02/11924

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date				
WO 9911605	A	ZA 9807785 A	01-03-1999				
		HU 0002514 A2	28-12-2000				
WO 0160365	A	23-08-2001	AU 3822701 A	27-08-2001			
			CA 2400197 A1	23-08-2001			
			EP 1259237 A1	27-11-2002			
			WO 0160365 A1	23-08-2001			
			US 2001041713 A1	15-11-2001			
EP 0927555	A	07-07-1999	AU 745865 B2	11-04-2002			
			AU 9822598 A	15-07-1999			
			BR 9805544 A	28-03-2000			
			CN 1230407 A	06-10-1999			
			CZ 9804258 A3	14-07-1999			
			EP 0927555 A1	07-07-1999			
			HU 9803018 A2	28-10-1999			
			JP 11246403 A	14-09-1999			
			NO 986089 A	25-06-1999			
			NZ 333399 A	26-05-2000			
			PL 330496 A1	05-07-1999			
			TR 9802676 A2	22-11-1999			
			ZA 9811840 A	23-06-1999			
			JP 11279078 A	12-10-1999			
			JP 3214695 B2	02-10-2001			
			JP 2000095685 A	04-04-2000			
			RU 2190399 C2	10-10-2002			
			JP 2000159690 A	13-06-2000			
			US 6034256	A	07-03-2000	US 6077850 A	20-06-2000
						US 6271253 B1	07-08-2001
US 2002010206 A1	24-01-2002						
AT 235481 T	15-04-2003						
AU 742033 B2	13-12-2001						
AU 7125698 A	13-11-1998						
BG 63820 B1	28-02-2003						
BG 103870 A	31-07-2000						
BR 9808953 A	01-08-2000						
CN 1257489 T	21-06-2000						
DE 69812603 D1	30-04-2003						
EE 9900506 A	15-06-2000						
EP 0977748 A1	09-02-2000						
HU 0001352 A2	28-01-2002						
JP 2002511062 T	09-04-2002						
NO 995113 A	21-12-1999						
NZ 500387 A	23-02-2001						
PL 326414 A1	19-06-2000						
SK 138699 A3	09-10-2000						
TR 9902626 T2	21-06-2000						
WO 9847890 A1	29-10-1998						
ZA 9803287 A	20-04-1999						
WO 0112227	A	22-02-2001	AU 6395900 A	13-03-2001			
			BR 0013219 A	23-04-2002			
			CA 2380904 A1	22-02-2001			
			CN 1370080 T	18-09-2002			
			EP 1202746 A1	08-05-2002			
			HU 0203162 A2	28-01-2003			
			JP 2003507342 T	25-02-2003			

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 02/11924

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0112227	A	NO 20020663 A WO 0112227 A1	09-04-2002 22-02-2001
WO 0147507	A	05-07-2001	IT MI992711 A1 27-06-2001 AU 2171901 A 09-07-2001 BR 0016817 A 01-10-2002 CA 2394944 A1 05-07-2001 WO 0147507 A2 05-07-2001 EP 1250140 A2 23-10-2002

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/366	A 6 1 K 31/366	
A 6 1 K 31/426	A 6 1 K 31/426	
A 6 1 K 31/475	A 6 1 K 31/475	
A 6 1 K 31/5025	A 6 1 K 31/5025	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(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 イン・ナン・パン・チェン

アメリカ合衆国07054ニュージャージー州パーシパニー、ゴードン・サークル14番

(72)発明者 ピーター・ラッソタ

アメリカ合衆国07876ニュージャージー州スカスナ、サウス・ヒルサイド・アベニュー99番

(72)発明者 アレキサンダー・ウォレス・ウッド

アメリカ合衆国07423ニュージャージー州ホー・ホー・カス、ギルバート・ロード35番

Fターム(参考) 4C084 AA18 BA44 CA59 MA02 MA52 NA05 ZB26 ZC20
4C086 AA01 AA02 BA02 BA17 BC41 BC82 CB21 GA07 GA08 MA02
MA52 ZB26 ZC20
4C206 AA01 AA02 FA31 GA02 GA30 MA02 MA72 NA05 ZB26 ZC20