

(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2005-511658
(P2005-511658A)

(43) 公表日 平成17年4月28日(2005.4.28)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00 1 0 1	4 C 0 5 5
A 6 1 K 31/4409	A 6 1 K 31/4409	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/4745	A 6 1 K 31/4745	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/475	A 6 1 K 31/475	
A 6 1 K 31/5377	A 6 1 K 31/5377	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 33 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2003-548834 (P2003-548834)
 (86) (22) 出願日 平成14年12月3日 (2002.12.3)
 (85) 翻訳文提出日 平成16年6月1日 (2004.6.1)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/038439
 (87) 国際公開番号 W02003/047579
 (87) 国際公開日 平成15年6月12日 (2003.6.12)
 (31) 優先権主張番号 60/334, 609
 (32) 優先日 平成13年12月3日 (2001.12.3)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 504210617
 バイエル、ファーマシューティカルズ、コーポレーション
 アメリカ合衆国06516、コネチカット、ウエストヘブン、モルガンレーン400
 (74) 代理人 100060368
 弁理士 赤岡 迪夫
 (74) 代理人 100124648
 弁理士 赤岡 和夫
 (72) 発明者 カーター、クリストファー エイ
 アメリカ合衆国06437、コネチカット、ギルフォード、ブルーヒルズドライブ48

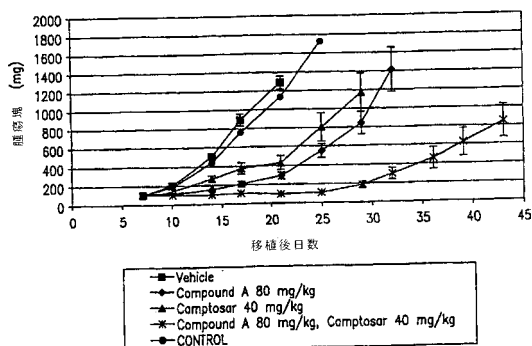
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒトがんを処置するための他の細胞毒剤又は細胞増殖抑制剤と組合わせたアリール尿素化合物

(57) 【要約】

本発明は、がんのような r a f キナーゼ仲介病の処置に使用するための細胞毒剤または細胞増殖抑制剤と組合わせたアリール尿素化合物に関する。

確立された s.c. DLD-1 ヒト結腸腫瘍キセノグラフトに対する化合物 A と Comptosar による併用療法の効果



【特許請求の範囲】

【請求項1】

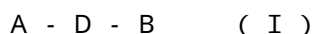
アリール尿素化合物、および (a) 細胞毒剤又は細胞増殖抑制剤、又は (a) もしくは (b) の薬学的に許容し得る塩を含む組成物。

【請求項2】

前記アリール尿素化合物は r a f キナーゼ阻害剤である請求項1の組成物。

【請求項3】

前記アリール尿素化合物は、置換橋かけアリール尿素化合物、又は遠方リング上に置換基を有する少なくとも1つのアリール尿素構造を有する置換橋かけアリール尿素化合物、又は式Iの化合物



であり：

式Iにおいて、Dは - NH - C (O) - NH - であり；

Aは式： - L - (M - L¹)_q の40炭素原子までの置換分であり、ここでLはDへ直結した5員もしくは6員の環構造であり、L¹は少なくとも5員を有する置換環状基であり、Mは少なくとも1原子を有する橋かけ基であり、qは1ないし3の整数であり、そしてL及びL¹の各環構造は窒素、酸素及びイオウよりなる群から選ばれた0～4員を含み；そして

Bは窒素、酸素及びイオウよりなる群から選ばれた、0～4員を含むDへ直結した少なくとも1の6員環構造を有する置換もしくは未置換の30炭素原子までの3環までのアリール又はヘテロアリール部分であり；

ここでL¹は - SO₂ R_x , - C (O) R_x 及び - C (N R_y) R_z よりなる群から選ばれた少なくとも1の置換基によって置換されており；

R_yは水素、又はN, S及びOよりなる群から選ばれたヘテロ原子を任意に含み、そしてペルハロまで任意にハロ置換された24炭素原子までの炭素系置換分であり；

R_zは水素、又はN, S及びOよりなる群から選ばれたヘテロ原子を任意に含み、そしてハロゲン、ヒドロキシ、及びN, S及びOよりなる群から選ばれたヘテロ原子を任意に含みそしてハロゲンによって任意に置換された24炭素原子までの炭素系置換基によって任意に置換された30炭素原子までの炭素系置換分であり；

R_xはR_z又はN R_a R_bであり、ここでR_a及びR_bは

a) 独立して水素、

N, S, Oよりなる群から選ばれたヘテロ原子を任意に含みそしてハロゲン、ヒドロキシ、及びN, S及びOよりなる群から選ばれたヘテロ原子を任意に含みそしてハロゲンによって任意に置換された24炭素原子までの炭素系置換基によって任意に置換された30炭素原子までの炭素系置換分が、又は

- O S i (R_f)₃であり、ここでR_fはN, S及びOよりなる群から選ばれたヘテロ原子を任意に含みそしてハロゲン、ヒドロキシ及びN, S及びOよりなる群から選ばれたヘテロ原子を任意に含みそしてN, S及びOよりなる群から選ばれたヘテロ原子を任意に含みそしてハロゲンによって任意に置換された24炭素原子までの炭素性置換基によって任意に置換された30炭素原子までの炭素系置換分であり；又は

b) R_a及びR_bは、合体してN, S及びOよりなる群から選ばれた1 - 3ヘテロ原子の5 - 7員複素環構造か、又はハロゲン、ヒドロキシ、又はN, S及びOよりなる群から選ばれたヘテロ原子を任意に含みそしてハロゲンによって任意に置換された24炭素原子までの炭素系置換基によって置換された、N, S及びOよりなる群から選ばれた1 - 3ヘテロ原子の置換5 - 7員複素環構造を形成し；又は

c) R_a及びR_bの1つは、置換分Lへ少なくとも5員の環状構造を形成するように結合したC₁ - C₅ 2価アルキレン基かもしくは置換C₁ - C₅ 2価アルキレン基であり、ここで置換C₁ - C₅ アルキレン基の置換基はハロゲン、ヒドロキシ、及びN, S及びOよりなる群から選ばれたヘテロ原子を任意に含みそしてハロゲンによって任意に置換された24炭素原子までの炭素系置換基よりなる群から選ばれ；

10

20

30

40

50

Bが置換されている場合、Lが置換されているか又はL'が追加的に置換されており、この場合の置換基はベル八口までのハロゲン、及びW_n (nは0-3)よりなる群から選ばれ;

ここで各Wは -CN, -CO₂R⁷, -C(O)NR⁷R⁷, -C(O)-R⁷, -NO₂, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁷R⁷, -NR⁷C(O)OR⁷, -NR⁷C(O)R⁷, -Q-Ar, 及びN, S及びOよりなる群から選ばれたヘテロ原子を任意に含みそして -CN, -CO₂R⁷, -C(O)R⁷, -C(O)NR⁷R⁷, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁷R⁷, -NO₂, -NR⁷C(O)R⁷, -NR⁷C(O)OR⁷ 及びベル八口までのハロゲンよりなる群から独立に選ばれた1以上の置換基によって任意に置換された24炭素原子までの炭素系置換分よりなる群から独立に選ばれ、ここでR⁷は水素、又はN, S及びOよりなる群から選ばれたヘテロ原子を任意に含みそしてハロゲンによって任意に置換された24炭素原子までの炭素系置換分から独立に選ばれ;

10

ここでQは -O-, -S-, -N(R⁷)-, -(CH₂)_m-, -C(O)-, -CH(OH)-, -(CH₂)_mO-, -(CH₂)_mS-, -(CH₂)_mN(R⁷)-, -O(CH₂)_m-CHX^a-, -CX^a₂-, -S(CH₂)_m-, 及び -N(R⁷)(CH₂)_m-であり、ここでm=1-3及びX^aはハロゲンであり;そして

ArはN, S及びOよりなる群から選ばれた0-2員を含みそしてベル八口までのハロゲンによって任意に置換され、Z_{n1}によって任意に置換された5もしくは6員芳香族構造であり、ここでn1は0ないし3、そして各Zは -CN, -CO₂R⁷, -C(O)R⁷, -C(O)NR⁷R⁷, -NO₂, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁷C(O)OR⁷, -NR⁷C(O)R⁷, 及びN, S及びOよりなる群から選ばれたヘテロ原子を任意に含みそして -CN, -CO₂R⁷, -COR⁷, -C(O)NR⁷R⁷, -OR⁷, -SR⁷, -NO₂, -NR⁷R⁷, -NR⁷C(O)R⁷ 及び -NR⁷C(O)OR⁷ よりなる群から選ばれた置換基により任意に置換された24炭素原子までの炭素系置換分によって独立に置換されており、R⁷は上に定義したとおりである、請求項1の組成物。

20

【請求項4】

Bは、2-もしくは3-フリル、2-もしくは3-チエニル、2-もしくは4-トリアジニル、1-, 2-もしくは3-ピロリル、1-, 2-, 3-もしくは5-イミダゾリル、1-, 3-, 4-もしくは5-ピラゾリル、2-, 4-, 3-もしくは5-オキサゾリル、3-, 4-もしくは5-イソオキサゾリル、2-, 4-もしくは5-チアゾリル、3-, 4-もしくは5-イソチアゾリル、2-, 3-もしくは4-ピリジル、2-, 4-, 5-もしくは6-ピリミジル、1, 2, 3-トリアゾール-1-, 4-もしくは5-イル、1, 2, 4-トリアゾール-1-, 3-もしくは5-イル、1-もしくは5-テトラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾール-3-, 4-もしくは5-イル、1, 2, 4-オキサジアゾール-3-もしくは5-イル、1, 3, 4-チアジアゾール-2-もしくは5-イル、1, 2, 4-オキサジアゾール-3-もしくは5-イル、1, 2, 3-チアジアゾール-4-もしくは5-イル、2-, 3-, 4-, 5-もしくは6-2H-チオピラニル、2-, 3-もしくは4-4H-チオピラニル、3-もしくは4-ピリダジニル、ピラジニル、2-, 3-, 4-, 5-, 6-もしくは7-ベンゾフリル、2-, 3-, 4-, 5-, 6-もしくは7-ベンゾチエニル、1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-もしくは7-インドリル、1-, 2-, 3-, 4-もしくは5-ベンズイミダゾリル、1-, 3-, 4-, 5-, 6-もしくは7-ベンゾピラゾリル、2-, 4-, 5-, 6-もしくは7-ベンゾイソオキサゾリル、1-, 3-, 4-, 5-, 6-もしくは7-ベンゾチアゾリル、2-, 4-, 5-, 6-もしくは7-ベンゾイソチアゾリル、2-, 4-, 5-, 6-もしくは7-ベンズ-1, 3-オキサジアゾリル、2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-もしくは8-キノリニル、1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-もしくは8-イソキノリニル、1-, 2-, 3-, 4-もしくは9-カルバゾリル、1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-もしくは9-アクリジニル、又は2-, 4-, 5-, 6-, 7-もしくは8-キナゾリニル、又は追加的に置換されたフェニル、2-もしくは3-チエニル、1, 3, 4-チアジアゾリル

30

40

50

、 3 - ピリル、 3 - ピラゾリル、 2 - チアゾリルもしくは 5 - チアゾリル、 4 - メチルフェニル、 5 - メチル - 2 - チエニル、 4 - メチル - 2 - チエニル、 1 - メチル - 3 - ピリル、 1 - メチル - 3 - ピラゾリル、 5 - メチル - 2 - チアゾリル、 又は 5 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 2 - イルで置換されている基である請求項 1 の組成物。

【請求項 5】

1 以上の薬学的に許容し得る担体分子と組合わせた請求項 1 の組成物。

【請求項 6】

前記細胞毒剤又は細胞増殖抑制剤は、DNAトポイソメラーゼ I、DNAトポイソメラーゼ II、DNA インターカレーター、アルキル化剤、微小管ディスラプター、ホルモン因子受容体アンタゴニスト/アゴニスト、又は成長因子受容体アンタゴニスト/アゴニスト

10

【請求項 7】

前記細胞毒剤又は細胞増殖抑制剤は、イリノテカン、ピノレルピン、ゲムシタピン、ゲフィニチブ、パクリタクセル、タクソテレ、ドキシソルピシン、シスプラチン、カルボプラチン、BCNN、CCNU、DTIC、メルファラン、シクロフォスファミド、araA、araC、エトポシド、ビンクリスチン、ビンブラスチン、アクチノマイシン D、5 - フロウラシル、メトトレキセート、ヘルセプチン、及びマイトマイシン C である請求項 1 の組成物。

【請求項 8】

前記細胞毒剤はイリノテカンである請求項 1 の組成物。

20

【請求項 9】

前記細胞毒剤はパクリタクセルである請求項 1 の組成物。

【請求項 10】

前記細胞毒剤はピノレルピンである請求項 1 の組成物。

【請求項 11】

前記細胞毒剤はゲムシタピンである請求項 1 の組成物。

【請求項 12】

前記細胞毒剤はドキシソルピシンである請求項 1 の組成物。

【請求項 13】

前記細胞毒剤はゲフィニチブである請求項 1 の組成物。

30

【請求項 14】

前記組成物は、約 0 . 1 ないし約 300 mg / kg 全体重の範囲の経口、筋肉内、静脈内、皮下、又は非経口投与量においてそれを必要とする患者へ投与される請求項 1 の組成物。

【請求項 15】

前記アリール尿素化合物は、N - (4 - クロロ - 3 - (トリフロロメチル)フェニル - N' - (4 - (2 - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ)フェニル)尿素のトシレート塩である請求項 1 の組成物。

【請求項 16】

アリール尿素化合物の治療的に有効量および (a) 細胞毒剤又は (b) 細胞増殖抑制剤

40

【請求項 17】

前記がんは raf キナーゼによって仲介される請求項 16 の方法。

【請求項 18】

前記アリール尿素化合物は、置換橋かけアリール尿素化合物、又は遠方リング上に置換基を有する少なくとも 1 つのアリール尿素構造を有する置換橋かけアリール尿素化合物、又は式 I の化合物

A - D - B (I)

であり：

50

式 I において、D は $-NH-C(O)-NH-$ であり；

A は式： $-L-(M-L^1)_q$ の 40 炭素原子までの置換分であり、ここで L は D へ直結した 5 員もしくは 6 員の環構造であり、 L^1 は少なくとも 5 員を有する置換環状基であり、M は少なくとも 1 原子を有する橋かけ基であり、q は 1 ないし 3 の整数であり、そして L 及び L^1 の各環構造は窒素、酸素及びイオウよりなる群から選ばれた 0 ~ 4 員を含み；そして

B は窒素、酸素及びイオウよりなる群から選ばれた、0 ~ 4 員を有する D へ直結した少なくとも 1 の 6 員環構造を有する置換もしくは未置換の 30 炭素原子までの 3 環までのアリアル又はヘテロアリアル部分であり；

ここで L^1 は $-SO_2R_x$ 、 $-C(O)R_x$ 及び $-C(NR_y)R_z$ よりなる群から選ばれた少なくとも 1 の置換基によって置換されており； 10

R_y は水素、又は N、S 及び O よりなる群から選ばれたヘテロ原子を任意に含み、そしてペルハロまで任意にハロ置換された 24 炭素原子までの炭素系置換分であり；

R_z は水素、又は N、S 及び O よりなる群から選ばれたヘテロ原子を任意に含み、そしてハロゲン、ヒドロキシ、及び N、S 及び O よりなる群から選ばれたヘテロ原子を任意に含みそしてハロゲンによって任意に置換された 24 炭素原子までの炭素系置換基によって任意に置換された 30 炭素原子までの炭素系置換分であり；

R_x は R_z 又は NR_aR_b であり、ここで R_a 及び R_b は

a) 独立して水素、

N、S、O よりなる群から選ばれたヘテロ原子を任意に含みそしてハロゲン、ヒドロキシ、及び N、S 及び O よりなる群から選ばれたヘテロ原子を任意に含みそしてハロゲンによって任意に置換された 24 炭素原子までの炭素系置換基によって任意に置換された 30 炭素原子までの炭素系置換分が、又は 20

$-OSi(R_f)_3$ であり、ここで R_f は N、S 及び O よりなる群から選ばれたヘテロ原子を任意に含みそしてハロゲン、ヒドロキシ及び N、S 及び O よりなる群から選ばれたヘテロ原子を任意に含みそして N、S 及び O よりなる群から選ばれたヘテロ原子を任意に含みそしてハロゲンによって任意に置換された 24 炭素原子までの炭素系置換基によって任意に置換された 30 炭素原子までの炭素系置換分であり；又は

b) R_a 及び R_b は、合体して N、S 及び O よりなる群から選ばれた 1 - 3 ヘテロ原子の 5 - 7 員複素環構造か、又はハロゲン、ヒドロキシ、又は N、S 及び O よりなる群から選ばれたヘテロ原子を任意に含みそしてハロゲンによって任意に置換された 24 炭素原子までの炭素系置換基によって置換された、N、S 及び O よりなる群から選ばれた 1 - 3 ヘテロ原子の置換 5 - 7 員複素環構造を形成し；又は 30

c) R_a 及び R_b の 1 つは、置換分 L へ少なくとも 5 員の環状構造を形成するように結合した $C_1 - C_5$ 2 価アルキレン基もしくは置換 $C_1 - C_5$ 2 価アルキレン基であり、ここで置換 $C_1 - C_5$ アルキレン基の置換基はハロゲン、ヒドロキシ、及び N、S 及び O よりなる群から選ばれたヘテロ原子を任意に含みそしてハロゲンによって任意に置換された 24 炭素原子までの炭素系置換基よりなる群から選ばれ；

B が置換されている場合、L が置換されているか又は L' が追加的に置換されており、この場合の置換基はペルハロまでのハロゲン、及び W_n (n は 0 - 3) よりなる群から選ばれ； 40

ここで各 W は $-CN$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-C(O)NR^7R^7$ 、 $-C(O)-R^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-NR^7R^7$ 、 $-NR^7C(O)OR^7$ 、 $-NR^7C(O)R^7$ 、 $-Q-Ar$ 、及び N、S 及び O よりなる群から選ばれたヘテロ原子を任意に含みそして $-CN$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)NR^7R^7$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-NR^7R^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7C(O)R^7$ 、 $-NR^7C(O)OR^7$ 及びペルハロまでのハロゲンよりなる群から独立に選ばれた 1 以上の置換基によって任意に置換された 24 炭素原子までの炭素系置換分よりなる群から独立に選ばれ、ここで R^7 は水素、又は N、S 及び O よりなる群から選ばれたヘテロ原子を任意に含みそしてハロゲンによって任意に置換された 24 炭素原子までの炭素系置換分から独立に選ばれ； 50

ここでQは - O - , - S - , - N (R⁷) - , - (C H₂)_m - , - C (O) - , - C H (O H) - , - (C H₂)_m O - , - (C H₂)_m S - , - (C H₂)_m N (R⁷) - , - O (C H₂)_m - C H X^a - , - C X^a₂ - , - S (C H₂)_m - , 及び - N (R⁷) (C H₂)_m - であり、ここで m = 1 - 3 及び X^a はハロゲンであり;そして

A r は N , S 及び O よりなる群から選ばれた 0 - 2 員を含みそしてペルハロまでのハロゲンによって任意に置換され、Z_{n1}によって任意に置換された 5 もしくは 6 員芳香族構造であり、ここで n 1 は 0 ないし 3、そして各 Z は - C N , - C O₂ R⁷ , - C (O) R⁷ , - C (O) N R⁷ R⁷ , - N O₂ , - O R⁷ , - S R⁷ , - N R⁷ C (O) O R⁷ , - N R⁷ C (O) R⁷ , 及び N , S 及び O よりなる群から選ばれたヘテロ原子を任意に含みそして - C N , - C O₂ R⁷ , - C O R⁷ , - C (O) N R⁷ R⁷ , - O R⁷ , - S R⁷ , - N O₂ , - N R⁷ R⁷ , - N R⁷ C (O) R⁷ 及び - N R⁷ C (O) O R⁷ よりなる群から選ばれた置換基により任意に置換された 2 4 炭素原子までの炭素系置換分によって独立に置換されており、R⁷ は上に定義したとおりである、請求項 1 6 の方法。

10

【請求項 1 9】

B は、2 - もしくは 3 - フリル、2 - もしくは 3 - チエニル、2 - もしくは 4 - トリアジニル、1 - , 2 - もしくは 3 - ピロリル、1 - , 2 - , もしくは 5 - イミダゾリル、1 - , 3 - , 4 - もしくは 5 - ピラゾリル、2 - , 4 - , もしくは 5 - オキサゾリル、3 - , 4 - もしくは 5 - イソオキサゾリル、2 - , 4 - もしくは 5 - チアゾリル、3 - , 4 - もしくは 5 - イソチアゾリル、2 - , 3 - もしくは 4 - ピリジル、2 - , 4 - , 5 - もしくは 6 - ピリミジル、1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - , - 4 - もしくは - 5 - イル、1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - , - 3 - もしくは - 5 - イル、1 - もしくは 5 - テトラゾリル、1 , 2 , 3 - オキサジアゾール - 3 - , もしくは - 5 - イル、1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - もしくは - 5 - イル、1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - もしくは - 5 - イル、1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - もしくは - 5 - イル、1 , 2 , 3 - チアジアゾール - 4 - もしくは - 5 - イル、1 , 2 , 3 - チアジアゾール - 4 - もしくは - 5 - イル、2 - , 3 - , 4 - , 5 - もしくは 6 - 2 H - チオピラニル、2 - , 3 - もしくは 4 - 4 H - チオピラニル、3 - もしくは 4 - ピリダジニル、ピラジニル、2 - , 3 - , 4 - , 5 - , 6 - もしくは 7 - ベンゾフリル、2 - , 3 - , 4 - , 5 - , 6 - もしくは 7 - ベンゾチエニル、1 - , 2 - , 3 - , 4 - , 5 - , 6 - もしくは 7 - インドリル、1 - , 2 - , 4 - もしくは 5 - ベンズイミダゾリル、1 - , 3 - , 4 - , 5 - , 6 - もしくは 7 - ベンゾピラゾリル、2 - , 4 - , 5 - , 6 - もしくは 7 - ベンゾイソオキサゾリル、1 - , 3 - , 4 - , 5 - , 6 - もしくは 7 - ベンゾチアゾリル、2 - , 4 - , 5 - , 6 - もしくは 7 - ベンゾイソチアゾリル、2 - , 4 - , 5 - , 6 - もしくは 7 - ベンズ - 1 , 3 - オキサジアゾリル、2 - , 3 - , 4 - , 5 - , 6 - , 7 - もしくは 8 - キノリニル、1 - , 3 - , 4 - , 5 - , 6 - , 7 - もしくは 8 - イソキノリニル、1 - , 2 - , 3 - , 4 - もしくは 9 - カルバゾリル、1 - , 2 - , 3 - , 4 - , 5 - , 6 - , 7 - , 8 - もしくは 9 - アクリジニル、又は 2 - , 4 - , 5 - , 6 - , 7 - もしくは 8 - キナゾリニル、又は追加的に置換されたフェニル、2 - もしくは 3 - チエニル、1 , 3 , 4 - チアジアゾリル、3 - ピリル、3 - ピラゾリル、2 - チアゾリルもしくは 5 - チアゾリル、4 - メチルフェニル、5 - メチル - 2 - チエニル、4 - メチル - 2 - チエニル、1 - メチル - 3 - ピリル、1 - メチル - 3 - ピラゾリル、5 - メチル - 2 - チアゾリル、又は 5 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 2 - イルで置換された基である請求項 1 8 の組成物。

20

30

40

【請求項 2 0】

前記がんは、結腸、胃、肺、膵臓、卵巣、前立腺、白血病、メラノーマ、肝細胞、腎臓、神経膠腫、又は頭部及び頸部がんである請求項 1 6 の方法。

【請求項 2 1】

前記細胞毒剤又は細胞増殖抑制剤は、DNAトポイソメラーゼ I、DNAトポイソメラーゼ II、DNAインターカレーター、アルキル化剤、微小管ディスラプター、ホルモン因子受容体アンタゴニスト/アゴニスト、又は成長因子受容体アンタゴニスト/アゴニストである請求項 1 6 の方法。

50

【請求項 2 2】

前記細胞毒剤又は細胞増殖抑制剤は、イリノテカン、ビノレルピン、ゲムシタピン、ゲフィニチブ、パクリタクセル、タクソテレ、ドキシソルビシン、シスプラチン、カルボプラチン、BCNN、CCNU、DTIC、メルファラン、シクロフォスファミド、araA、araC、エトポシド、ビンクリスチン、ビンブラスチン、アクチノマイシンD、5-フロロウラシル、メトトレキセート、ヘルセプチン、及びマイトマイシンCである請求項16の方法。

【請求項 2 3】

前記細胞毒剤はイリノテカンである請求項16の方法。

【請求項 2 4】

前記細胞毒剤はパクリタクセルである請求項16の方法。

【請求項 2 5】

前記細胞毒剤はビノレルピンである請求項16の方法。

【請求項 2 6】

前記細胞毒剤はゲムシタピンである請求項16の方法。

【請求項 2 7】

前記細胞毒剤はドキシソルビシンである請求項16の方法。

【請求項 2 8】

前記細胞毒剤はゲフィニチブである請求項16の方法。

【請求項 2 9】

前記組成物は、経口放出により又は静脈内注射もしくは注入によりそれを必要とする患者へ治療上有効な量において投与される請求項16の方法。

【請求項 3 0】

前記組成物は、錠剤、液剤、局所ゲル、吸入剤の形、又は持続性組成物の形でそれを必要とする患者へ治療上有効な量において投与される請求項16の方法。

【請求項 3 1】

前記組成物は、約0.1ないし約300mg/kg全体重の範囲の経口、筋肉内、静脈内、皮下又は非経口投与量においてそれを必要とする患者へ投与される請求項16の方法。

【請求項 3 2】

前記アリアル尿素化合物は、N-(4-クロロ-3-(トリフロロメチル)フェニル-N'-(4-(2-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)フェニル尿素のトシレート塩である請求項16の方法。

【請求項 3 3】

患者内のがん細胞の増殖を阻止する方法であって、前記がん細胞を請求項1の組成物からなる製剤と接触させることよりなる方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、細胞毒剤又は細胞増殖抑制剤と組合わせたアリアル尿素化合物及びがんのようなrafキナーゼ仲介病の処理におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

p21がん遺伝子rasは、ヒト固形がんの発達及び進行に対する主要な貢献者であり、すべてのヒトがんの30%において変異される(Bolton et al. Ann. Re. Med. Chem. 1994, 29, 165-174; Bos. Cancer Res. 1980, 49, 4682-9)。その正常な未変異形においては、rasタンパクは殆んどすべての組織において成長因子レセプターによって指令されるシグナル形質導入カスケードのキ要素である(Avruch et al. Trends Biochem. Sci. 1994, 19, 279-83)。生化学的には、rasはGTP結合活

10

20

30

40

50

性化及びGTP結合不活性形の間を循環するグアニジンヌクレオチド結合GTPアーゼタンパクである。その内因性GTPアーゼ活性は厳密に自己制御され、そしてまた他の制御タンパクによって制御される。変異の内因性GTPアーゼ活性は減らされる。それ故このタンパクは酵素rafキナーゼのような下流エフェクターへ構成成長信号を伝達する。このことはこれらの変異体を担持する細胞のがん性成長へ導く(Magnuson et al. Semin. Cancer Biol. 1994, 5, 247-53)。rafキナーゼに対する不活性化抗体の投与によるrafキナーゼ信号経路を阻止することによる、又は優性ネガティブrafキナーゼもしくはrafキナーゼの基質である優性ネガティブMEKの同時発現による活性rasの効果の阻害は、形質転換された細胞の正常成長遺伝表現型への逆転へ導く(Daum et al. Trends Biochem. Sci. 1994, 19, 478-80; Friedman et al. J. Biol. Chem. 1994, 269, 30105-8; Kocj et al. Nature 1991, 349, 426-28)。これらの文献は、アンチセンスRNAによるraf発現の阻止は膜関連がん遺伝子における細胞増殖をブロックすることをさらに指示した。同様に、rafキナーゼの阻害(アンチセンスオリゴデオキシヌクレオチドによる)はヒトがんタイプの多種類の成長とインビトロ及びインビボにおいて相関づけられた(Monia et al., Nat. Med. 1996, 2, 668-75)。

10

20

30

40

50

【0003】

それ故、rafキナーゼ阻害剤として作用することができる化合物は種々の異なるがんタイプの処置に使用するための化学療法剤の重要なグループを代表する。

【発明の概要】

【0004】

一般的に、本発明の全体的目的はアリール尿素化合物rafキナーゼ阻害剤と組合わせた細胞毒剤及び/又は細胞増殖抑制剤を提供することであって、このものは(1)どちらかの剤単独の投与に比較して腫瘍成長の減少又は腫瘍の除去においてさえもより良い有効性を得ること、(2)投与される化学療法剤のより少ない量の投与を提供すること、(3)単独剤化学療法および或種の他の併用療法で観察されるよりもより少ない有害な薬理的合併症をもって患者が良く耐えられる化学療法処置を提供すること、(4)哺乳類、特にヒトにおいて異なるがんタイプのより広いスペクトルの処置を提供すること、(5)処置した患者の中でより高い応答率を提供すること、(6)標準的な化学療法処置に比較して処置した患者の中でより長い生存時間を提供すること、(7)腫瘍進行に対してより長い時間を提供すること、及び/又は(8)他の抗がん剤併用が拮抗効果を生ずる既知の場合に比較して、単独で使用される抗がん剤と少なくとも同程度の有効性および耐薬性結果を得ることに役立つであろう。

【発明の開示】

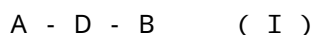
【0005】

本発明は、少なくとも1つの他の化学療法用(a)細胞毒剤又は(b)細胞増殖抑制剤又はどれかの成分の薬学的に許容し得る塩と、アリール尿素化合物を含む合剤に関する。

【0006】

他の一面において、本発明は細胞毒剤又は細胞増殖抑制剤と、そして(1)置換橋かけアリール尿素化合物、又は(2)遠方リングに置換基を有する少なくとも1つのアリール尿素構造を有する置換橋かけアリール尿素化合物、又は(3) -カルボキサマイド置換橋かけアリール尿素化合物、又は(4)下記式Iの化合物もしくはその薬学的に許容し得る塩との合剤に関する。

【0007】



であり：

式Iにおいて、Dは -NH - C(O) - NH - であり；

Aは式： -L - (M - L¹)_q の40炭素原子までの置換分であり、ここでLはDへ直結した5員もしくは6員の環構造であり、L¹は少なくとも5員を有する置換環状基であ

り、Mは少なくとも1原子を有する橋かけ基であり、qは1ないし3の整数であり、そしてL及びL¹の各環構造は窒素、酸素及びイオウよりなる群から選ばれた0~4員を含み；そして

Bは窒素、酸素及びイオウよりなる群から選ばれた、0~4員を含むDへ直結した少なくとも1の6員環構造を有する置換もしくは未置換の30炭素原子までの3環までのアリアル又はヘテロアリアル部分であり；

ここでL¹は-SO₂R_x、-C(O)R_x及び-C(NR_y)R_zよりなる群から選ばれた少なくとも1の置換基によって置換されており；

R_yは水素、又はN、S及びOよりなる群から選ばれたヘテロ原子を任意に含み、そしてペルハロまで任意にハロ置換された24炭素原子までの炭素系置換分であり；

R_zは水素、又はN、S及びOよりなる群から選ばれたヘテロ原子を任意に含み、そしてハロゲン、ヒドロキシ、及びN、S及びOよりなる群から選ばれたヘテロ原子を任意に含みそしてハロゲンによって任意に置換された24炭素原子までの炭素系置換基によって任意に置換された30炭素原子までの炭素系置換分であり；

R_xはR_z又はNR_aR_bであり、ここでR_a及びR_bは

a) 独立して水素、

N、S、Oよりなる群から選ばれたヘテロ原子を任意に含みそしてハロゲン、ヒドロキシ、及びN、S及びOよりなる群から選ばれたヘテロ原子を任意に含みそしてハロゲンによって任意に置換された24炭素原子までの炭素系置換基によって任意に置換された30炭素原子までの炭素系置換分が、又は

-OSi(R_f)₃であり、ここでR_fはN、S及びOよりなる群から選ばれたヘテロ原子を任意に含みそしてハロゲン、ヒドロキシ及びN、S及びOよりなる群から選ばれたヘテロ原子を任意に含みそしてN、S及びOよりなる群から選ばれたヘテロ原子を任意に含みそしてハロゲンによって任意に置換された24炭素原子までの炭素系置換基によって任意に置換された30炭素原子までの炭素系置換分であり；又は

b) R_a及びR_bは、合体してN、S及びOよりなる群から選ばれた1-3ヘテロ原子の5-7員複素環構造か、又はハロゲン、ヒドロキシ、又はN、S及びOよりなる群から選ばれたヘテロ原子を任意に含みそしてハロゲンによって任意に置換された24炭素原子までの炭素系置換基によって置換された、N、S及びOよりなる群から選ばれた1-3ヘテロ原子の置換5-7員複素環構造を形成し；又は

c) R_a及びR_bの1つは、置換分Lへ少なくとも5員の環状構造を形成するように結合したC₁-C₅2価アルキレン基かもしくは置換C₁-C₅2価アルキレン基であり、ここで置換C₁-C₅アルキレン基の置換基はハロゲン、ヒドロキシ、及びN、S及びOよりなる群から選ばれたヘテロ原子を任意に含みそしてハロゲンによって任意に置換された24炭素原子までの炭素系置換基よりなる群から選ばれ；

Bが置換されている場合、Lが置換されているか又はL'が追加的に置換されており、この場合の置換基はペルハロまでのハロゲン、及びW_n(nは0-3)よりなる群から選ばれ；

ここで各Wは-CN、-CO₂R⁷、-C(O)NR⁷R⁷、-C(O)-R⁷、-NO₂、-OR⁷、-SR⁷、-NR⁷R⁷、-NR⁷C(O)OR⁷、-NR⁷C(O)R⁷、-Q-Ar、及びN、S及びOよりなる群から選ばれたヘテロ原子を任意に含みそして-CN、-CO₂R⁷、-C(O)R⁷、-C(O)NR⁷R⁷、-OR⁷、-SR⁷、-NR⁷R⁷、-NO₂、-NR⁷C(O)R⁷、-NR⁷C(O)OR⁷及びペルハロまでのハロゲンよりなる群から独立に選ばれた1以上の置換基によって任意に置換された24炭素原子までの炭素系置換分よりなる群から独立に選ばれ、ここでR⁷は水素、又はN、S及びOよりなる群から選ばれたヘテロ原子を任意に含みそしてハロゲンによって任意に置換された24炭素原子までの炭素系置換分から独立に選ばれ；

ここでQは-O-、-S-、-N(R⁷)-、-(CH₂)_m-、-C(O)-、-CH(OH)-、-(CH₂)_mO-、-(CH₂)_mS-、-(CH₂)_mN(R⁷)-、-O(CH₂)_m-CHX^a-、-CX^a₂-、-S(CH₂)_m-、及び-N(R⁷

10

20

30

40

50

) (CH₂)_m - であり、ここで m = 1 - 3 及び X^a はハロゲンであり ; そして

Ar は N, S 及び O よりなる群から選ばれた 0 - 2 員を含みそしてペルハロまでのハロゲンによって任意に置換され、Z_{n1} によって任意に置換された 5 もしくは 6 員芳香族構造であり、ここで n1 は 0 ないし 3、そして各 Z は - CN, - CO₂R⁷, - C(O)R⁷, - C(O)NR⁷R⁷, - NO₂, - OR⁷, - SR⁷, - NR⁷C(O)OR⁷, - NR⁷C(O)R⁷, 及び N, S 及び O よりなる群から選ばれたヘテロ原子を任意に含みそして - CN, - CO₂R⁷, - COR⁷, - C(O)NR⁷R⁷, - OR⁷, - SR⁷, - NO₂, - NR⁷R⁷, - NR⁷C(O)R⁷ 及び - NR⁷C(O)OR⁷ よりなる群から選ばれた置換基により任意に置換された 2 4 炭素原子までの炭素系置換分によって独立に置換されており、R⁷ は上に定義したとおりである。

10

【0008】

式 I において、好適なヘテロアリアル基は限定でなく 5 ~ 12 炭素芳香環又は 1 ~ 3 環を含む環系であって、そのうちの少なくとも 1 つは芳香環であり、該環の 1 以上例えば 1 ~ 4 炭素原子は酸素、窒素またはイオウ原子で置換されることができる。各環は典型的には 3 ~ 7 原子を有する。

【0009】

例えば、B は、2 - もしくは 3 - フリル、2 - もしくは 3 - チエニル、2 - もしくは 4 - トリアジニル、1 - , 2 - もしくは 3 - ピロリル、1 - , 2 - , もしくは 5 - イミダゾリル、1 - , 3 - , 4 - もしくは 5 - ピラゾリル、2 - , 4 - , もしくは 5 - オキサゾリル、3 - , 4 - もしくは 5 - イソオキサゾリル、2 - , 4 - もしくは 5 - チアゾリル、3 - , 4 - もしくは 5 - イソチアゾリル、2 - , 3 - もしくは 4 - ピリジル、2 - , 4 - , 5 - もしくは 6 - ピリミジル、1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - , - 4 - もしくは - 5 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - , - 3 - もしくは - 5 - イル、1 - もしくは 5 - テトラゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾール - 3 - , もしくは - 5 - イル、1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - もしくは - 5 - イル、1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - もしくは - 5 - イル、1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - もしくは - 5 - イル、1, 2, 3 - チアジアゾール - 4 - もしくは - 5 - イル、2 - , 3 - , 4 - , 5 - もしくは 6 - 2 H - チオピラニル、2 - , 3 - もしくは 4 - 4 H - チオピラニル、3 - もしくは 4 - ピリダジニル、ピラジニル、2 - , 3 - , 4 - , 5 - , 6 - もしくは 7 - ベンゾフリル、2 - , 3 - , 4 - , 5 - , 6 - もしくは 7 - ベンゾチエニル、1 - , 2 - , 3 - , 4 - , 5 - , 6 - もしくは 7 - インドリル、1 - , 2 - , 4 - もしくは 5 - ベンズイミダゾリル、1 - , 3 - , 4 - , 5 - , 6 - もしくは 7 - ベンゾピラゾリル、2 - , 4 - , 5 - , 6 - もしくは 7 - ベンゾイソオキサゾリル、1 - , 3 - , 4 - , 5 - , 6 - もしくは 7 - ベンゾチアゾリル、2 - , 4 - , 5 - , 6 - もしくは 7 - ベンゾイソチアゾリル、2 - , 4 - , 5 - , 6 - もしくは 7 - ベンズ - 1, 3 - オキサジアゾリル、2 - , 3 - , 4 - , 5 - , 6 - , 7 - もしくは 8 - キノリニル、1 - , 3 - , 4 - , 5 - , 6 - , 7 - もしくは 8 - イソキノリニル、1 - , 2 - , 3 - , 4 - もしくは 9 - カルバゾリル、1 - , 2 - , 3 - , 4 - , 5 - , 6 - , 7 - , 8 - もしくは 9 - アクリジニル、又は 2 - , 4 - , 5 - , 6 - , 7 - もしくは 8 - キナゾリニル、又は追加的に置換されたフェニル、2 - もしくは 3 - チエニル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、3 - ピリル、3 - ピラゾリル、2 - チアゾリルもしくは 5 - チアゾリル、4 - メチルフェニル、5 - メチル - 2 - チエニル、4 - メチル - 2 - チエニル、1 - メチル - 3 - ピリル、1 - メチル - 3 - ピラゾリル、5 - メチル - 2 - チアゾリル、又は 5 - メチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 2 - イルで置換されている基である。

20

30

40

【0010】

好適なアルキル基及び例えばアルコキシのアルキル部分は、全体を通じすべての直鎖およびイソプロピル、イソブチル、sec - ブチル、t - ブチル等のような分枝異性体を含んでいるメチル、エチル、プロピル、ブチル等を含む。

【0011】

ヘテロ原子を含まない好適なアリアル基は、例えばフェニル及び 1 - 及び 2 - ナフチル

50

を含む。

【0012】

ここで使用する“シクロアルキル”なる用語は、例えばC₄シクロアルキルがメチル置換シクロプロピル基及びシクロブチル基を含むように、アルキル置換基有り無しの環構造をいう。ここで使用する“シクロアルキル”なる用語は、飽和複素環基をも含む。

【0013】

好適なハロゲン基はF, Cl, Br及びIを含み、アルキル基がハロゲンによって置換されている場合は1からペル置換まで(すなわち基上のすべてのH原子がハロゲン原子によって置換された)が可能であり、ハロゲンタイプの混合も与えられた基に対して可能である。

10

【0014】

本発明はまた式Iの化合物自体にも関する。

【0015】

本発明はまた、(1)(a)アリール尿素化合物、例えば化合物A(後で規定)と、(b)がんの処置に共同して有効な量の少なくとも1つの細胞毒剤又は細胞増殖抑制剤の量と、(2)1以上の薬学的に許容し得る担体を含む医薬製剤に関する。成分(a)または(b)のどれも、もし少なくとも1つの塩形成基が存在したならば薬学的に許容し得る塩の形で存在することもできる。

【0016】

本発明はまた、rafキナーゼを標的とするアリール尿素化合物と、そして細胞毒剤もしくは細胞増殖抑制剤である少なくとも1つの他の化学療法剤の投与によって処置することができるがんを処置するための方法に関する。アリール尿素化合物及び細胞毒剤もしくは細胞増殖抑制剤は、限定ではなく結腸、胃、膵臓、卵巣、前立腺、白血病、メラノーマ、肝細胞、腎臓、神経膠腫、頭部又は頸部がんを含む増殖病に対して共同して治療的な有効な量において哺乳類へ投与される。このようにしてアリール尿素化合物はrafキナーゼ仲介がんに対して有効である。しかしながらこれらの化合物はrafキナーゼによって仲介されないがんに対しても有効である。

20

【0017】

好ましい具体例においては、本発明の細胞毒剤又は細胞増殖抑制剤は、限定なしでイリノテカン、ビノレルピン、ゲムシタピン、ゲフィニチブ、パクリタクセル、タクソテレ、ドキシソルピシン、シスプラチン、カルボプラチン、BCNU、CCNU、DTIC、メルファラン、シクロフォスファミド、araU、araC、エトポシド、ビンクリスチン、ビンブラスチン、アクチノアイシンD、5-フロロウラシル、メトトレキセート、ヘルセプチン、及びマイトマイシンCを含む。

30

【0018】

好ましい具体例において、本発明は限定なしでDNAトポイソメラーゼII、DNAインターカレーター、アルキル化剤、微小管ディスラプター、ホルモン及び成長因子レセプターアンタゴニスト/アゴニスト、他のキナーゼ阻害剤及び代謝拮抗物質を含む細胞毒剤又は細胞増殖抑制剤と組合わせたアリール尿素化合物を投与することを含む、哺乳類、特にヒト患者のがんを処置するための方法を提供する。

40

【0019】

もっと好ましい具体例において、本発明はイリノテカンと組合わせたアリール尿素化合物を投与することを含む、哺乳類、特にヒト患者のがんを処置するための方法を提供する。

【0020】

他の好ましい具体例において、本発明はパクリタクセルと組合わせた尿素化合物を投与することを含む、哺乳類、特にヒト患者のがんを処置するための方法を提供する。

【0021】

他の好ましい具体例において、本発明はビノレルピンと組合わせたアリール尿素化合物を哺乳類、特にヒト患者のがんを処置するための方法を提供する。

50

【0022】

他の好ましい具体例において、本発明はゲフィニチプト組合わせたアリール尿素化合物を投与することを含む、哺乳類、特にヒト患者のがんを処置するための方法を提供する。

【0023】

他の好ましい具体例において、本発明はドキシソルピシンと組合わせたアリール尿素化合物を投与することを含む、哺乳類、特にヒト患者のがんを処置するための方法を提供する。

【0024】

他の好ましい具体例において、本発明はゲムシタピンと組合わせたアリール尿素化合物を投与することを含む、哺乳類、特にヒト患者のがんを処置するための方法を提供する。

10

【0025】

他の好ましい具体例において、本発明の方法は、限定でなく膵臓、肺、結腸、卵巣、前立腺、白血病、メラノーマ、肝細胞、腎、頭及び頸部、神経膠腫、及び乳房カルチノーマを含む種々のヒトがんを処置するために用いられる。

【0026】

他の好ましい具体例において、経口投与又は静脈内注射もしくは注入により患者へアリール尿素化合物及び細胞毒剤及び細胞増殖抑制剤を含む化学療法剤を投与するための方法が開示される。

【0027】

他の好ましい具体例において、アリール尿素化合物又は細胞毒剤もしくは細胞増殖抑制剤を含む組成物は、錠剤、液剤、局所ゲルもしくは吸入剤の形で、又は持続性放出組成物の形で患者へ投与することができる。

20

【0028】

他の好ましい具体例において、アリール尿素化合物は細胞毒剤もしくは細胞増殖抑制剤と共に、同じ製剤、又はもっと典型的には別々の製剤において、そしてしばしば異なる投与ルートを使用して、がんを有する患者へ同時に投与することができる。

【0029】

好ましい具体例において、アリール尿素化合物は細胞毒剤もしくは細胞増殖抑制剤と2本立てで投与ことができ、この場合アリール尿素化合物は1日1回以上28連続日まで、同じ合計時間にわたる細胞毒剤もしくは細胞増殖抑制剤の同時又は間歇投与と共に患者へ投与することができる。

30

【0030】

本発明の他の好ましい具体例において、アリール尿素化合物は全体重kg当り約0.1ないし約300mgに変化し得る経口、静脈内、筋肉内、皮下又は非経口投与量において患者へ投与することができる。

【0031】

他の好ましい具体例において、細胞毒剤又は細胞増殖抑制剤は全体重kg当り約0.1ないし約300mgに変化し得る経口、静脈内、筋肉内、皮下又は非経口投与量において患者へ投与することができる。

40

【0032】

好ましい具体例において、アリール尿素化合物はN-(4-クロロ-3-(トリフロロメチル)フェニル)-N'-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)フェニル尿素のトシレート塩である。アリール尿素化合物の拡大できる合成は、Organic Process Research and Development(2002), Vol. 6, # 6, 777-781に、そして2001年9月10日出願の米国特許出願No. 09/948, 915に開示されており、これらを参照としてここに取り入れる。

【0033】

さらに本発明は、がん細胞を本発明の医薬製剤もしくは生産物と接触させることを含む

50

がん細胞の増殖を抑止する方法、特にがんを持っている疑いのある対象、対象の細胞、組織又は体液を本発明の医薬製剤もしくは生産物と接触させることを含む増殖病の処置方法に関する。

【0034】

本発明はまた、本発明の量においてアリアル尿素化合物と細胞毒剤もしくは細胞増殖抑制剤の両方を含んでいる組成物に関する。さらに本発明は別々の容器に2つの述べた化学療法剤の別々の投与量を含んでいるキットに関する。本発明の組合わせはインビボ、例えば患者の体内において生成させることができる。

【0035】

術語“細胞毒剤”は、がん細胞を殺滅もしくはなくすために投与することができる剤をいう。術語“細胞増殖抑制剤”は、患者の生きている全細胞集団からがん細胞の排除を得る細胞毒細胞減少を誘発するのではなく、腫瘍増殖を抑制するために投与することができる剤をいう。ここに記載した化学療法剤、例えばイリノテカン、ピノレルピン、ゲムシタピン、ドキシソルピシン及びパクリタクセルは細胞毒剤と考えられる。ゲフィニチブは細胞増殖抑制剤と考えられる。これら細胞毒剤及び細胞増殖抑制剤は種々のがんタイプの処置における化学療法剤として広くひろがった使用を獲得しており、良く知られている。

【0036】

イリノテカン(CPT-11)は、Pharmacia & Upjohn Co., Kalamazoo, MIによりCamptosarTMの商品名で販売されている。イリノテカンは1種のカムプトセシン又はトポイソメラーゼI阻害剤である。理論に制約されるものではないが、細胞内のこの酵素をブロックすることにより、細胞が複製される時損傷が発生し、このためがん成長が制御されるものと信じられる。細胞毒効果は、トポイソメラーゼI、DNA及びイリノテカン又はSN-38(その活性代謝物)によって形成された三元複合体とDNA複製酵素が相互反応するときDNA合成の間生成した2本鎖DNA損傷によるものと信じられる。イリノテカンのSN-38への転換は肝臓で起こる。イリノテカンは典型的には注射又は静脈内注入によって投与される。

【0037】

ピノレルピン(酒石酸ピノレルピン)は、 $C_{45}H_{54}N_2 \cdot 2C_4H_6O_6$ の分子式と、1079.12の分子量を有し、Glaxo SmithKline, Research Triangle ParkによりNavelvinaTMの商品名で販売されている。ピノレルピンは抗腫瘍活性を有する半合成ピンカアルカロイドである。化学名は、3'-4'-ジヒドロ-4'-デオキシ-C-ノルピンカリューコプラスチン〔R-(R,R)-2,3-ジヒドロキシブタンジオネート(1:2)(塩)〕である。理論に制約されるものではないが、ピノレルピンの抗腫瘍活性は主にそのツブリンとの相互作用によって中期において有糸分裂の阻害によるものと信じられる。ピノレルピンはまた、1)アミノ酸、サイクリックAMP、及びグルタチオン代謝、2)カルモジュリン依存性Ca⁺⁺輸送ATPアーゼ活性、3)細胞呼吸および4)核酸およびリピッド合成を妨害し得る。ピノレルピンは典型的には静脈内注射により、又は他の適切な注入技術によって投与される。ピノレルピンは典型的には生理食塩水、D5W又は適合性溶液中に調製される。

【0038】

ゲムシタピンはGemzarTMの商品名(Eli Lilly & Co. Indianapolis, IN)で販売されている。Gemzarはシタラピンに關係する代謝拮抗物質である。Gemzarは5-フロロウラシルで以前処理された患者に指示される。Gemzarは限定でなく乳房、卵巣、膵臓および肺がんを含む固形腫瘍に対して広い範囲に活性を持っているピリミジン類縁体である。速く成長するがん細胞のDNAへ取り込まれ、複製に影響するものと信じられる。GemzarはS-フェーズ細胞中のDNA合成を中断し、そしてG1/Sフェーズ境界を通して細胞の進化をブロックするピリミジン類縁体である。ゲムシタピンHClは、それぞれヌクレオシドキナーゼによってリボヌクレオチドレダクターゼを阻害し、そしてDNAへの取込みに競合する活性ジホスフェートおよびトリホスフェート形へ代謝されるものと信じられる。Gemzarは静脈内注射に

10

20

30

40

50

より、又は他の適当な注入技術によって投与される。

【0039】

ゲフィニチブは *Iressa*TM の商品名で販売されている (*ZD 1839*, *Astra-Zenica*)。 *Iressa* は 4 - アニリノキナゾリンであり、そして表皮成長因子レギュレーター (EGFR) のキナーゼ活性を阻害するものと信じられる。作用メカニズムの研究は、 *Iressa* は EGFR の ATP - 競合阻害剤であり、そしてレセプターの自家ホスフォリル化をレセプターが EGF 又は TGF と結合することによって刺激される時レセプターの自家ホスフォリル化をブロックすることを指示するように見える。 *Iressa* は経口的にバイオアベイラブルであり、そして EGFR 及びそのリガンドの一つを同時発現する腫瘍モデルに対して前臨床有効性を示した。 *Iressa* は EGFR 又は Her2 を過剰発現する細胞ラインのインビトロ増殖を阻害することを示した。臨床試験において、 *Iressa* は 800 mg / 日までの連続日スケジュールで経口的に維持された。

10

【0040】

ドキソルピシン (*DOX*) は アドリアマイシンTM の商品名で販売されている。 *DOX* は DNA 中にインターカレートされ、そして 2 本鎖 DNA 断裂を誘発するように DNA トポイソメラーゼ II と相互作用するものと信じられるアンスラサイクリンである。 *DOX* は抗腫瘍有効性の広いスペクトルを示す。 *DOX* は間歇的スケジュールで臨床的に静脈内投与される。 *DOX* の排除の主要ルートは腸肝循環なしで胆汁を経由する。 *DOX* の投与制限急性毒性は骨髄抑制である。他の普通のしかし通常は投与を制御する毒性は、薬物の血管外遊出による注射部位における胃腸、脱毛、及び局所組織損傷 / 潰瘍化である。

20

【0041】

パクリタクセルは、 *Taxol*TM の商品名で *Bristol-Myers Squibb Company* によって販売されている。パクリタクセル (*5, 20 - エポキシ - 1, 2, 4, 7, 10, 13 - ヘキサヒドロタクス - 11 - エン - 9 - オン - 4, 10 - ジアセテート 2 - ベンゾエートの (2R, 3S) - N - ベンゾイル - 3 - フェニルイソセリンとの 13 - エステル*) は実験式 $C_{47}H_{51}NO_{14}$ と、 853.9 の分子量を有する。それは水中において高度に親油性である。パクリタクセルはチューブリンダイマーからの微小管のアセンブリーを促進し、そして解重合を防止することによって微小管を安定化する抗微小管剤である。理論に制約されるものではないが、この安定性は生命のフェーズ間及び有糸分裂細胞機能にとって必須の微小管ネットワークの正常な動的再組織の阻害をもたらすものと信じられる。またパクリタクセルは、細胞サイクルを通じて微小管の不正常なアレイもしくは束と、そして有糸分裂の間微小管の多数星状体を誘発するものと信じられる。パクリタクセルは静脈内注射又は他の適当な注入技術によって投与される。

30

【0042】

これら及び他の細胞毒剤 / 細胞増殖抑制剤は単独で使用するために既知の慣用の製剤及び療法において投与することができる。

【0043】

アリアル尿素化合物は酵素 raf キナーゼを阻害することができる。さらにこれらの化合物は成長因子レセプターの信号を阻害することができる。これらの化合物は 1999 年 10 月 26 日に出願された米国特許出願 No. 09 / 425, 228 に以前記載されており、これを参照としてここに取り入れる。

40

【0044】

アリアル尿素化合物は、投与単位製剤において、経口的、皮膚的、非経口的に、注射により、吸入又はスプレーにより、舌下的に、経直腸的に、又は経膈的に投与することができる。注射による投与の用語は、静脈内、動脈内、筋肉内、皮下、及び非経口注射と、そして注入技術の使用を含む。皮膚投与は局所適用又は経皮投与を含み得る。1 以上の化合物が 1 種以上の非毒性の薬学的に許容し得る担体及びもし望むならば他の活性成分と共に存在し得る。

【0045】

50

経口使用を意図する組成物は、薬剤組成物の製造のための任意の適切な既知方法に従って製造することができる。そのような組成物は服用し得る製剤を提供するため、希釈剤、甘味剤、矯味剤、着色剤および保存剤からなる群から選ばれた1以上の剤を含有することができる。錠剤は錠剤の製造に適した非毒性の薬学的に許容し得る補助剤と混合された活性成分を含む。これら補助剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、乳糖、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウムのような不活性希釈剤、造粒剤および崩壊剤、例えばコーンスターチまたはアルギン酸、および結合剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクである。錠剤は未被覆か、または消化管内において崩壊および吸収を遅らせ、それによって長時間に亘って徐放を提供することができる。例えば、グリセリルモノステアレートまたはグリセリルジステアレートのような時間遅延材料を使用することができる。これら化合物は固形の速放性形にも調製することができる。

10

【0046】

経口使用のための製剤は硬ゼラチンカプセルとしても提供することができ、その場合は活性成分は不活性の固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合され、または活性成分が水または油性媒体、例えばピーナッツ油、液状パラフィンもしくはオリーブ油と混合される軟ゼラチンカプセルとして提供することもできる。

【0047】

水性懸濁液の製造のために適した補助剤との混合物に活性成分を含んでいる水性懸濁液も使用することができる。そのような補助剤は懸濁剤、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガントガムおよびアラビアガムであり、分散剤もしくは湿潤剤は天然フォスファチド例えばレシチン、または脂肪酸のアルキレンオキサイド縮合物例えばポリオキシエチレンステアレート、または長鎖脂肪族アルコールとのアルキレンオキサイド縮合物例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、またはポリオキシエチレンソルビトールモノオレエートのような脂肪酸とヘキシトールから誘導された部分エステル縮合物、または脂肪酸とヘキシトール無水物から誘導された部分エステル縮合物例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートであることができる。水性懸濁液はまたは1種以上の保存剤例えばp-ヒドロキシ安息香酸エチルもしくはn-プロプルエステル、1種以上の着色剤、1種以上の矯味剤、およびショ糖もしくはサッカリンのような1種以上の甘味剤を含むことができる。

20

30

【0048】

水の添加によって水性懸濁液の調製に適した分散性粉末もしくは顆粒は、分散剤もしくは湿潤剤、懸濁剤および1種以上の保存剤との混合物中に活性成分を提供する。好適な分散剤もしくは湿潤剤および懸濁剤は上で述べたものによって例示されている。追加の補助剤例えば甘味剤、矯味剤および着色剤も存在してよい。

【0049】

化合物は非水性液状製剤の形、例えば活性成分を植物油例えばアラキス油、オリーブ油、ゴマ油もしくはピーナッツ油中に、または液状パラフィンのような鉱物油中に懸濁することにより製剤化することができる油性懸濁液でもよい。油性懸濁液は増粘剤例えば蜜ロウ、硬パラフィンまたはセチルアルコールを含むことができる。上で述べたような甘味剤および矯味剤を服用容易な経口製剤を提供するために添加することができる。これらの組成物はアスコルビン酸のような抗酸化剤の添加によって保存することができる。

40

【0050】

本発明の薬剤組成物はO/Wエマルジョンの形でもよい。油相は例えばアラキス油もしくはオリーブ油のような植物油、または鉱油例えば液状パラフィン、またはこれらの混合物でよい。好適な乳化剤は天然ガム例えばアラビアガムもしくはトラガントガム、天然フォスファチド例えば大豆レシチン、脂肪酸とヘキシトール無水物から誘導されたエステルもしくは部分エステル例えばソルビタンモノオレエート、および前記部分エステルとエチレンオキサイドとの縮合物例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートであることができる。エマルジョンは甘味剤および矯味剤を含むことができる。

50

【0051】

シロップおよびエリキサーは甘味剤例えばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールもしくはショ糖と共に処方することができる。そのような処方方は刺激緩和剤、保存剤、矯味剤および着色剤を含むことができる。

【0052】

化合物は薬物投与のため経直腸もしくは経膣坐剤の形で投与することもできる。これら組成物は常温では固体であるが、しかし直腸内温度もしくは膣内温度では液体であり、そして薬物を放出するように直腸もしくは膣内で溶解する適当な非刺激性補助剤と薬物を混合することによって調製することができる。そのような材料はココアバターおよびポリエチレングリコールを含む。

10

【0053】

本発明の化合物は当業者に既知の方法（例えば、Chien; "Transdermal Controlled Systemic Medications"; Marcel Dekker, Inc.; 1987. Lipp et al. WO94/04157, 1994年3月3日を見よ。）を使用して経皮的に投与することもできる。例えば、任意に浸透促進剤を含有する適当な揮発性溶媒中のアリアル尿素化合物の溶液もしくは懸濁液をマトリックス材料および殺菌剤のような当業者に既知の追加の添加剤と組み合わせることができる。滅菌後、生成した混合物は既知の操作に従って投与形に製剤化することができる。加えて、乳化剤および水との処理において、アリアル尿素化合物の溶液もしくは懸濁液をローションもしくはザルベに処方することができる。

20

【0054】

経皮デリバリシステムへ加工するために適した溶媒は当業者に既知であり、そしてエタノールもしくはプロピルアルコールのような低級アルコール、アセトンのような低級ケトン、酢酸エチルのような低級カルボン酸エステル、テトラヒドロフランのような極性エーテル、ヘキサン、シクロヘキサンもしくはベンゼンのような低級炭化水素、またはジクロロメタン、クロロホルム、トリクロロトリフロロエタンもしくはトリクロロフロロエタンのようなハロゲン化炭化水素を含む。好適な溶媒は低級アルコール、低級ケトン、低級カルボン酸エステル、極性エーテル、低級炭化水素およびハロゲン化炭化水素から選ばれた1種以上の材料の混合物を含むことができる。

【0055】

経皮デリバリシステムのために適した浸透促進剤は当業者に既知であり、そして例えばエタノール、プロピレングリコールもしくはベンジルアルコールのようなモノヒドロキシまたはポリヒドロキシアアルコール、ラウリルアルコールもしくはセチルアルコールのような飽和もしくは不飽和 $C_8 - C_{18}$ 脂肪アルコール、ステアリン酸のような飽和もしくは不飽和 $C_8 - C_{18}$ 脂肪酸、酢酸、カプロン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、ステアリン酸もしくはパルミチン酸、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチルもしくはモノグリセリンエステルのような24までの炭素原子を有する飽和もしくは不飽和脂肪酸エステル、またはジイソプロピルアジペート、ジイソブチルアジペート、ジイソプロピルセバケート、ジイソプロピルマレエートまたはジイソプロピルフマレートのような24までの炭素原子を有する飽和もしくは不飽和脂肪酸のジエステルを含む。追加の浸透促進剤はレシチンもしくはセファリンのようなフォスファチジル誘導體、テルペン、アミド、ケトン、尿素およびその誘導體、およびジメチルイソソルビッドおよびジエチレングリコールモノエチルエーテルのようなエーテルを含む。好適な浸透促進剤はモノヒドロキシもしくはポリヒドロキシアアルコール、飽和もしくは不飽和 $C_8 - C_{18}$ 脂肪アルコール、飽和もしくは不飽和 $C_8 - C_{18}$ 脂肪酸、24までの炭素原子を有する飽和もしくは不飽和脂肪酸エステル、合計24までの炭素を有する飽和もしくは不飽和ジカルボン酸のジエステル、フォスファチジル誘導體、テルペン、アミド、ケトン、尿素およびその誘導體およびエーテルから選ばれた1種以上の材料の混合物を含むことができる。

30

40

【0056】

50

経皮デリバリシステムのための好適な結合材料は当業者に既知であり、そしてポリアクリレート、シリコン、ポリウレタン、ブロックコポリマー、スチレンブタジエンコポリマー、天然および合成ゴムを含む。セルロースエーテル、誘導体化ポリエチレンおよびシリケートもマトリックス成分として使用することができる。粘性樹脂もしくはオイルのような追加の添加剤をマトリックスの粘度を上げるために添加することができる。

【0057】

本発明はまた、ヒトがんを処置するためのキットを包含する。そのようなキットは r a f キナーゼ刺激がん及び r a f キナーゼにより刺激されないがんを有する患者の処置に使用することができる。キットはアリアル尿素化合物と細胞毒剤又は細胞増殖抑制剤を含んでいる単一の製剤からなる。代ってキットは別々の製剤中のアリアル尿素化合物と細胞毒剤又は細胞増殖抑制剤からなることができる。キットはまた処置を必要とするがん患者へ化合物をどのようにして投与するべきかの指示書を含むことができる。キットは限定でなしに結腸、前立腺、白血病、メラノーマ、肝細胞、腎臓、頭部及び頸部、神経膠腫、肺、膵臓、卵巣、及び乳房を含む異なるがんタイプを処置するために使用することができる。

10

【0058】

当業者には、特定の投与方法は、治療剤の投与する時日常的に考慮される種々の要因に依存するであろうことが認識されるであろう。しかしながら、任意の与えられた患者に対する特定の投与量レベルは、採用する特定化合物の活性、患者の年令、患者の体重、患者の一般的健康状態、患者の性別、患者の食事、投与時間、投与ルート、排泄速度、薬物組み合わせ、及び治療を受けている病状の重篤度を含む種々の要因に依存するであろうことも理解されるであろう。当業者にはさらに、処置の最適なコース、すなわち処置のモード、及び規定された日数の間に与えられるアリアル尿素化合物又はその薬学的に許容し得る塩の1日の投与回数は慣用の処置テストを使って確かめることができることが認められるであろう。

20

【0059】

アリアル尿素化合物と細胞毒剤又は細胞増殖抑制剤の組み合わせの有用性は、どちらかの抗がん剤単独を使用する効果の慣用の知識から期待することができたよりも良好である。例えば、アリアル尿素化合物と細胞毒剤、イリノテカン、ゲムシタピン、ピノレルピンもしくはバクリタクセルとの併用療法は、単独で投与されたアリアル尿素化合物又は細胞毒剤の投与によって得られた効果に比較して少なくとも付加的な抗腫瘍効果を生じた。アリアル尿素 r a f キナーゼ阻害剤と組合わせた細胞毒剤および細胞増殖抑制剤は、一般に(1)単独の化学療法剤の投与に比較して腫瘍成長の減少又は腫瘍の除去により良い効果が得られること、(2)投与された化学療法剤のより少ない量の投与を提供すること、(3)単独剤化学療法および或種の他の併用療法のより多い投与量で生ずるよりも少ない有害な薬理学的合併症で患者が良く耐えられる化学療法処置を提供すること、(4)哺乳類、特にヒトにおいてことなるがんタイプのより広いスペクトルの処置を提供すること、(6)標準的な化学療法処置に比較して処理した患者により長い生存時間を提供すること、(7)がん増殖のためのより長い時間を提供すること、及び/又は(8)他の抗がん剤併用が拮抗効果を生ずる既知の場合に比較して、単独で使用される抗がん剤と少なくとも同程度の有効性および耐薬性が得られることに役立つ。

30

40

【0060】

アリアル尿素化合物は約0.1ないし約300mg/kg総体重の範囲の投与量において患者へ投与することができる。経口投与のための1日投与量は好ましくは約0.1ないし約300mg/kg総重量であろう。静脈内、筋肉内、皮下および非経口注射を含む注射、そして注入技術による投与のための1日投与量は好ましくは約0.1ないし約300mg/kg総体重であろう。1日の経膈投与療法は好ましくは約0.1ないし約300mg/kg総体重であろう。1日の局所投与療法は好ましくは1日1回ないし4回の間で投与される約0.1ないし約300mg/kg総体重であろう。経皮投与濃度は好ましくは1ないし300mg/kgの1日当りの投与量の維持するのに要するものであろう。上に述べたすべての投与ルートに対し、好ましい投与量は0.1ないし300mg/kgであ

50

る。1日の吸入投与療法は0.1ないし300mg/kg総体重であろう。

【0061】

細胞毒剤又は細胞増殖抑制剤は約0.1ないし300mg/kg総体重の投与量において患者へ投与することができる。剤はまたがん化学療法に使用される慣用的な量で投与することができる。

【0062】

アリール尿素および細胞毒剤もしくは細胞増殖抑制剤の両方について、化合物の投与される量は本発明について日常的に決定される時に得ることができるすぐれた又は予期されない結果に従って修正することができる。

【0063】

アリール尿素化合物は経口的、局所的、非経口的、経直腸的に、吸入により、および注射により、そして注入技術によって投与することができる。アリール尿素化合物は1以上の非毒性の薬学的に許容し得る担体、およびもし望むらば他の活性成分と共に存在することができる。アリール尿素化合物のための好ましい投与ルートは経口投与である。

【0064】

細胞毒剤又は細胞増殖抑制剤は経口的、局所的、経直腸的、吸入により、および注射により患者へ投与することができる。注射による投与は静脈内、筋肉内、皮下および非経口と、そして注入技術によることを含む。剤はこれらの化合物のための任意の慣用の投与ルートによって投与することができる。細胞毒剤及び細胞増殖抑制剤のための本発明を使用する好ましい投与ルートは、典型的には剤単独のために使用される投与ルートと同じで注射による。どの細胞毒剤又は細胞増殖抑制剤もいずれのアリール尿素化合物と組合わせて何れの投与ルートによって投与することができる。

【0065】

アリール尿素化合物と細胞毒剤/細胞増殖抑制剤をここに論じたいずれかの投与ルートによって投与するため、アリール尿素化合物は細胞毒剤又は細胞増殖抑制剤と同時に投与することができる。これはアリール尿素化合物と細胞毒剤/細胞増殖抑制剤の両方を含む単一製剤を投与するか、又はアリール尿素化合物と細胞毒剤/細胞増殖抑制剤を独立の製剤において患者へ同時に投与することによって実行することができる。

【0066】

代ってアリール尿素化合物は細胞毒剤/細胞増殖抑制剤と2頭立てで投与することができる。アリール尿素化合物は細胞毒剤/細胞増殖抑制剤の前に投与することができる。例えば、アリール尿素化合物は28連続日まで1日1回以上投与することができ、その後細胞毒剤又は細胞増殖抑制剤の投与が続く。細胞毒剤又は細胞増殖抑制剤を先に投与し、その後アリール尿素化合物の投与が続くことができる。細胞毒剤/細胞増殖抑制剤に対するアリール尿素化合物の投与の順番の選択は異なる剤について変化し得る。細胞毒剤又は細胞増殖抑制剤はこれらの剤のために慣用的ないずれかの療法を使用して投与することもできる。

【0067】

他の投与法において、アリール尿素化合物及び細胞毒剤/細胞増殖抑制剤は投与日に1日1回またはそれ以上の回数で投与することができる。

【0068】

いずれの投与ルートおよび療法も本発明によって日常的に決定される時得ることができるすぐれた又は予期し得ないどんな結果によっても修正することができる。

【0069】

さらに考究することなく、当業者は以上の記載を用いて本発明をその全範囲において利用することができるものと信じられる。それ故以下の好ましい具体例は単に例示であり、開示の残部の限定ではないと考えるべきである。

【0070】

以上及び以下の例において、すべての温度は未補正の摂氏で述べられ、そしてすべてのパーセント及び部は特記しない限り重量による。

10

20

30

40

50

【0071】

実施例に記載した実験の目的のため、アリアル尿素化合物はN-(4-クロロ-3-(トリフロロメチル)フェニル)-N'-(4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素(化合物A)である。

【0072】

実施例動物

Ner nu / nu 雌マウス (Taconic Farms, German Town, NY) を DLD-1 および NCI-H460 腫瘍モデルを含むすべてのインビボ研究に使用した。雌 CB-17 SCID マウス (Taconic Farms, German Town, NY) を Mia-Paca-2 腫瘍モデルを含む研究のために使用した。マウスは、バイエル IACUC, およびヒト処置および研究室動物のケアのための州および連邦ガイドラインに従って Comparative Medicine Department, at Bayer Corporation, West Haven, CT 内に収容され、維持された。マウスは随意に食物および水を与えられた。

10

【0073】

化合物

すべての研究に化合物A(ロット9910071)を用いた。化合物Aは白色ないしアイボリーもしくは淡黄の範囲の色を有する乾燥粉末である。

CamptosarTM(ロット番号09FDYおよび27FMR)はファルマシア-アプジョンによって製造され、20mg/ml 溶液として供給された。それは包装添付文書に指示されたように室温で貯蔵された。

20

GemzarTM(ゲムシタピンHCl)はEli Lilly & Companyによって製造され、乾燥粉末として供給された。それは包装添付文書に指示されたように室温で貯蔵された。

NavelbineTM(酒石酸ビノレルピン)はGlaxo Wellcomeによって製造され、10mg/ml 溶液として供給された。それは包装添付文書に指示されたように4で貯蔵された。

DOX(ドキシソルピシンHCl)はBedford Laboratories(ロット110033)によって製造され、凍結乾燥した赤/オレンジ粉末として供給された。それは4において貯蔵され、そして光から保護された。

30

ゲフィニチブ(ZD1839)、化学名(4-(3-クロロ-4-フロロアニリノ)-7-メトキシ-6-(3-ホルキノプロボキシ)キナゾリン)はAlbany Medical Research(Syracuse, NY)によって合成された。ZD1839は使用まで室温で暗所に貯蔵された。

【0074】

ビヒクル

Cremophor EL/エタノール(50:50)(Sigma Cremophor EL カタログNo. C-5135; 500g, 95%エチルアルコール)がストック溶液として調製され、アルミ箔で包まれ、そして室温で貯蔵された。化合物AはこのCremophor EL/エタノール(50:50)溶液中に最大投与量の4倍(4x)において処方された。この4xストック溶液は3日毎に新しく調製された。最終投与溶液は、使用日にエンドトキシンスクリーニングした蒸留水(GIBCO, カタログNo. 15230-147)で1xへ希釈し、そして投与直前渦混合された。低い投与量は1x溶液をCremophor EL/エタノール/H₂O(12.5:12.5:75)で希釈することによって調製された。CamptosarTMのためのビヒクルは0.9%食塩水であり、NavelbineTMのためのビヒクルはD5Wであった。すべてのビヒクルおよび化合物は室温で貯蔵され、そして箔で包まれた。

40

【0075】

腫瘍ライン

50

D L D - 1 ヒト結腸カルチノーマおよび M i a P a - 2 ヒト膵臓カルチノーマは A m e r i c a n T y p e T i s s u e C u l t u r e R e p o s i t o r y から得た。M X - 1 ヒト乳腫瘍は N C I t u m o r R e p o s i t o r y から得た。腫瘍は 1 2 ゲージ套管針を用いてわき腹に移植した S . C . 断片 (3 × 3 m m) の段階インビボ通過として維持された。

N C I - H 4 6 0 および A 5 4 9 ヒト非小細胞肺カルチノーマラインは A m e r i c a n T y p e T i s s u e C u l t u r e R e p o s i t o r y から得た。N C I - H 4 6 0 細胞は、1 % 熱不活性化ウシ胎児血清 (J R H B i o s c i e n c e カタログ No . 1 1 9 5 - 0 6 5 ; 5 0 0 m l)、L - グルタミン 2 m M (G I B C O カタログ No . 2 5 0 3 0 - 8)、1 0 m M H E P E S ドッファー (G I B C O カタログ No . 1 5 6 3 0 - 0 8 0) およびペニシリン - ストレプトマイシン (G I B C O カタログ No . 1 5 1 4 0 - 1 2 2 ; 5 m l / 5 0 m l D M E M) を補給した D M E M (G I B C O カタログ No . 1 1 9 9 5 - 6 5 ; 5 0 0 m l) を用いてインビトロで維持され、通過させられた。A 5 4 9 細胞は、1 0 % 熱不活性化ウシ胎児血清 (J R H B i o s c i e n c e カタログ No . 1 2 1 0 6 - 5 0 0 M) を補給した R P M I 1 6 4 0 媒地 (G I B C O カタログ No . 1 1 8 7 5 ; 1 0 0 0 m l) を用いてインビトロで維持され、通過させられた。すべての細胞は 3 7 °C で、そして F i s h e r S c i e n t i f i c 6 1 0 C O₂ インキュベーター中 5 % C O₂ において維持された。

【 0 0 7 6 】

腫瘍キセノグラフト実験

雌マウスにインビボ通過からの M X - 1 又は M i a - P a C a - 2 腫瘍断片を移植した。N C I - 4 6 0 および A 5 4 9 についての研究は、トリプシン - E D T A (G I B C O カタログ No . 2 5 2 0 0 - 0 5 6) を 2 分間加え、次に細胞をペレットに遠心し、そして H B S S (G I B C O カタログ No . 1 4 0 2 5 - 0 9 2) 中最終細胞カウント 3 ~ 5 × 1 0⁷ 生存細胞 / m l へ再懸濁することによってインビトロ培養物から細胞を収穫することによって開始された。細胞懸濁液の 0 . 1 m l を各マウスの右脇腹に S . C . 注射した。すべての処置は実験のすべてのマウスが 1 0 0 ないし 1 5 0 m g の範囲のサイズの腫瘍を確立した時に開始された。マウスの一般的健康状態をモニターし、死亡率を毎日記録した。腫瘍寸法および体重を処置 1 日目からスタートして週 2 回記録した。動物はバイエル I A C U C ガイドラインに従って安楽死させた。2 0 % 以上の死亡率および / または 2 0 % 正味体重ロスが有毒と考えられた。

腫瘍重量は式 $(1 \times W^2) / 2$ を用いて計算された。ここで 1 および W 各測定において集められた大きいおよび小さい寸法を意味する。各実験において、評価の終点は対照グループにおける腫瘍のための中間時間が処置の期間中よりも少し大きいサイズに達するように選定された。抗腫瘍有効度は、腫瘍が長さおよび幅において測定限界 (3 m m) 以下に縮小したと定義される完全退行 (C R)、腫瘍がそれらの初期サイズの 5 0 % 以上であるがしかし 1 0 0 % 未満縮小したと定義される部分的退行 (P R)、および腫瘍成長抑制 % (% T G S) として測定された。T G S は式 $\{ (T - C) / C \} \times 1 0 0$ によって計算される。ここで T および C は、その評価のための評価サイズに達する処置 (T) および無処置 (C) グループのそれぞれの中間腫瘍のための時間を表わす。

【 0 0 7 7 】

結果

がんの処置のための化合物 A の臨床開発において予想された最も強力な組み合わせ化学療法は、各自が現行の臨床実験を構成する例えば C a m p t o s a r , G e m z a r , N a v e l b i n e または D O X のような細胞毒剤 / 細胞増殖抑制剤の間歇投与を含んだ全期間を通じて投与される化合物の毎日投与を含むであろう。これらの剤の潜在的相互作用を探求するため、同じ日に出発する各実験における両方の治療について、我々の前臨床モデルにおいてこの予想された臨床スケジュールに個々の剤のスケジュールを (化合物 A について 1 日 4 回 × 9 および C a m p t o s a r , G e m z a r , N a v e l b i n e または D O X について 4 日 4 回 × 3) を重ねることによりモデルとした。組み合わせ処置の代替ス

ケジュールは、I r e s s aのような細胞増殖抑制剤の連続投与を含んだ全期間を通じ化合物Aの毎日投与であろう。これらの剤の潜在的相互作用を探求するため、前臨床モデルは個々の剤のスケジュール（化合物AおよびI r e s s aの両方について1日4回×9または10）を重ねることによって確立された。これらのスケジュールは“併用療法”と名付けられた。各研究は10～20動物の未処置対照グループと、1群10マウスの処理グループよりなっていた。

【0078】

〔実施例1〕

第1の研究において、C a m p t o s a rは40mg/kg/投与でi.p.投与された。化合物Aは80mg/kg/投与で1日4回×9スケジュールでp.o.投与された。すべての処置は、すべての動物が小さいがしかし108mgサイズ平均のDLD-1ヒト結腸腫瘍キセノグラフトを持った時の移植後7日目に開始された。対照腫瘍は平均増殖時間4.4日ですべての動物において次第に成長した。成長遅延パラメータを計算するために使用された評価終点は塊増3例への時間であった。このサイズへ達する未処置対照グループにおける腫瘍のための中間時間は10.4日であった。

C a m p t o s a rは単剤として最小体重ロスと死亡なしでよく耐えた。40mg/kg投与レベルは完全または部分的腫瘍退行なしで71%のTGSを生成した。

化合物Aは単剤として80mg/kg/投与において有意な体重ロスおよび死亡なしを生成した。化合物Aは100%のTGSを示した。

C a m p t o s a rと化合物Aの組合わせに関連した体重ロスおよび死亡の増加はなかった。併用療法の抗腫瘍有効度は少なくともTGS229%を生ずる付加であった。これはPR3例に関連していた。

【0079】

〔実施例2〕

第2の研究は4日4回×3スケジュールにおいて120mg/kg/投与におけるi.p.投与したG e m z a rと、1日4回×9スケジュールにおいて40mg/kg/投与におけるp.o.投与された化合物を評価した。すべての処置は、すべての動物が小さいがしかし108mgサイズ平均のM i a P a C aヒト膵臓腫瘍キセノグラフトを確立する時の移植後7日目に開始された。対照腫瘍は平均増殖時間4.1日ですべての動物において次第に成長した。成長遅延パラメータを計算するために使用された評価終点は塊増2例までの時間であった。このサイズへ達する未処置対照グループのための中間時間は5.8日であった。

G e m z a rは単剤として最小体重ロスと死亡なしでよく耐えた。この投与レベルは完全または部分的腫瘍退行なしで154%のTGSを生じた。化合物Aも80mg/kg投与レベルにおいて有意な体重ロスおよび死亡なしで良く耐えた。化合物Aは112%のTGSを生じた。G e m z a rと化合物Aの組合わせに関連した体重ロスおよび死亡の増加はなかった。G e m z a r 120mg/kgと化合物A 40mg/kgの併用療法は少なくとも222%のTGSを生ずる付加であった。これはPR2例に関連していた。

【0080】

〔実施例3〕

第3の例は40mg/kg/投与において1日4回×9のスケジュールでのp.o.投与された化合物Aと、6.7mg/kg/投与において4日×3スケジュールでi.v.投与されたN a v e l b i n eの組合わせの効果を証明する。すべての処置は、すべての動物が小さいがしかし100mgサイズ平均のN C I - H 4 6 0ヒト非小細胞肺腫瘍キセノグラフトを確立する時の移植後6日目に開始された。対照腫瘍は平均増殖時間3.1日ですべての動物において次第に成長した。成長遅延パラメータを計算するために使用された評価終点は塊増3例までの時間であった。このサイズへ達する未処置対照グループのための中間時間は7.4日であった。

N a v e l b i n eの6.7mg/kg投与レベルは単剤として処置期間の間の平均19%の体重ロスを生ずる大よその最大耐薬投与であった。これは32%のTGSと関連

していた。化合物 A は有意な体重ロスおよび死亡例なしで良く耐え、そして 104% の TGS を生じた。これらの処置の組み合わせは死亡例なしでそして 14% の平均体重ロス (Navelbine 単独によって生じたよりも小さい) で良く耐えた。この組み合わせの抗腫瘍有効度は 133% の TGS の大よその付加であった。

【0081】

〔実施例 4〕

第 4 の例は 40 mg / kg / 投与の 1 日 4 回 × 9 スケジュールにおいて p . o . 投与された化合物 A と、4 mg / kg / 投与の 4 日 4 回 × 3 スケジュールにおいて i . v . 投与された DOX の効果を証明する。すべての処置は、すべての動物が小さいがしかし 66 mg サイズの平均腫瘍に達した時の移植後 7 日目から開始された。対照腫瘍は平均倍增時間 3 . 7 日ですべての動物において次第に成長した。成長遅延パラメータを計算するために使用された評価終点は塊倍增 4 例までの時間であった。このサイズへ達する未処置対照グループのための中間時間は 14 . 5 日であった。DOX の 4 mg / kg 投与レベルは良く耐え、単独剤として処置期間の間の平均 5% の体重ロスを生じた。これは 43% の TGS に関連していた。化合物 A は有意な体重ロスなしで良く耐え、そして 46% の TGS を生じた。これら処置の組み合わせは死亡なしで 12% の平均体重ロスをもって良く耐えた。この組み合わせの抗腫瘍有効度はやはり 133% の TGS の大よその付加であった。

10

【0082】

〔実施例 5〕

第 5 の例は 80 mg / kg / 投与の 1 日 4 回 × 9 スケジュールにおいて p . o . 投与された化合物 A と、80 mg / kg / 投与の 1 日 4 回 × 9 スケジュールにおいて p . o . 投与されたゲフィニチブ (Iressa) の効果を証明する。すべての処置は、すべての動物が小さいがしかし 110 mg サイズの平均腫瘍を持った時の移植後 15 日目に開始された。対照腫瘍は平均倍增時間 10 . 5 日ですべての動物において次第に成長した。成長遅延パラメータを計算するために用いた評価終点は塊倍增 1 例への時間であった。Iressa の 150 mg / kg 投与レベルは単独剤として処置期間の間体重ロスおよび死亡なしで良く耐えた。この処置は 101% TS と PR 例に関連していた。化合物 A も単独剤として体重ロスまたは死亡なしで良く耐え、CR 1 例および PR 2 例をもって 218% の TGS を生じた。これらの剤の組み合わせはマウス 10 匹中 1 例の非特異的死亡と、平均 10% の体重ロスをもって良く耐えた。この組み合わせの抗腫瘍有効度は 314% の TGS の大よその付加であった。この処置は CR 6 例および PR 3 例を生じた。

20

30

【0083】

以上の実施例は、本発明の一般的または特定の記載された反応剤および / または作業条件で以上の実施例に使用したものを置き換えることによって同様の成功度をもって繰り返すことができる。

【0084】

以上の説明から、当業者は本発明の必須の特徴を容易に確かめることができ、そしてその精神および範囲を逸脱することなく、本発明を種々の用途および条件に適応させるため種々の変更および修飾をなすことができる。

【図面の簡単な説明】

40

【0085】

【図 1】化合物 A および Camptosar 単独および組み合わせに対する、確立された s . c . DLD - 1 ヒト結腸腫瘍キセノグラフトの応答を示す。

【図 2】化合物 A および Gemzar 単独および組み合わせによる、確立された s . c . MiPaCa - 2 ヒト膵臓腫瘍キセノグラフトの応答を示す。

【図 3】化合物 A および Navelbine 単独および組み合わせに対する確立された s . c . NCI - H460 ヒト NSCLC 腫瘍の応答を示す。

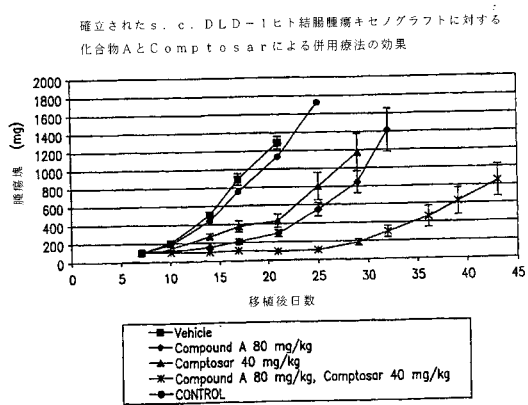
【図 4】化合物 A および DOX 単独および組み合わせに対する、確立された MX - 1 乳腫瘍キセノグラフトの応答を示す。

【図 5】化合物およびゲフィニチブ単独および組み合わせに対する確立された A549 非小

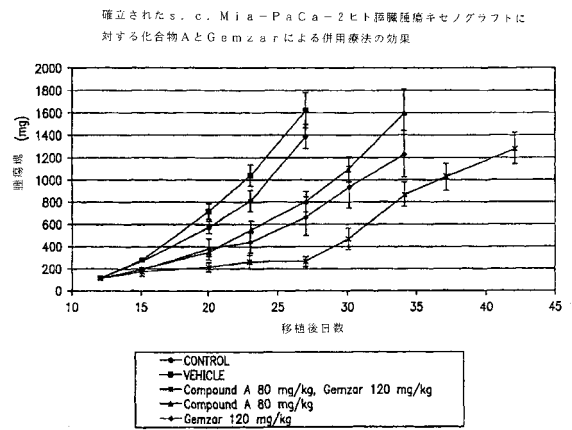
50

細胞肺腫瘍キセノグラフトの応答を示す。

【図 1】

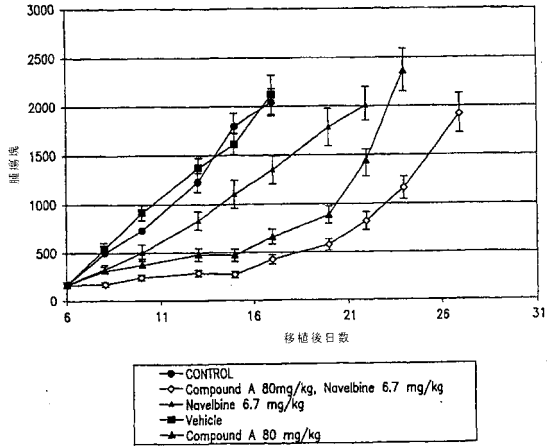


【図 2】



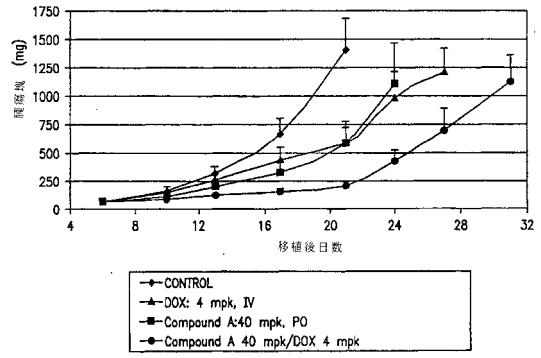
【 図 3 】

確立された s.c. NCI-H460 NSCLS キセノグラフトに対する化合物 A と Navelbine による併用療法の効果



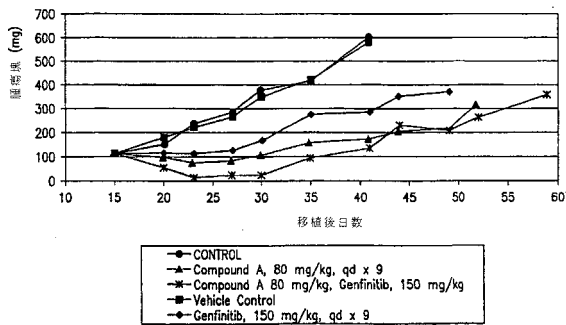
【 図 4 】

確立された MX-1 乳腺癌キセノグラフトの化合物 A と DOX 単独および組合せに対する応答



【 図 5 】

確立された A549 非小細胞肺癌キセノグラフトのゲフィニチブおよび化合物 A 単独および組合せに対する応答



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/US 02/38439
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/44 A61K31/535 A61K31/65 A61K31/435 A61K31/505 A61K31/47		
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 A61P		
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) EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 56331 A (BADIA MICHAEL ;BETHIEL SCOTT (US); STAMOS DEAN (US); VERTEX PHARMA) 28 September 2000 (2000-09-28) page 50, line 16 - line 32; claims 1,12,13,23-25 --- -/--	1,5-14, 20-31,33
<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 principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 18 March 2003		Date of mailing of the international search report 03/04/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Loher, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int	nal Application No
PCT/US 02/38439	

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE MEDLINE 'Online! June 1993 (1993-06) IWADATE Y ET AL: "Intra-arterial ACNU, CDDP chemotherapy for brain metastases from lung cancer: comparison of cases with and without intra-arterial mannitol infusion!" Database accession no. NLM8336809 XP002233466 abstract & NO SHINKEI GEKA. NEUROLOGICAL SURGERY. JAPAN JUN 1993, vol. 21, no. 6, June 1993 (1993-06), pages 513-518, ISSN: 0301-2603</p>	1,5-7, 14,16, 20-22, 29-31,33
Y	<p>GEIGER T ET AL: "Antitumor activity of a C-raf antisense oligonucleotide in combination with standard chemotherapeutic agents against various human tumors transplanted subcutaneously into nude mice." CLINICAL CANCER RESEARCH: AN OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH. UNITED STATES JUL 1997, vol. 3, no. 7, July 1997 (1997-07), pages 1179-1185, XP001145779 ISSN: 1078-0432 page 1179, right-hand column, last paragraph page 1180, left-hand column, paragraph 2 page 1181, right-hand column, paragraph 2 -page 1183, left-hand column, line 2 page 1185, line 1 - line 3</p>	1-33
Y	<p>CUNNINGHAM C CASEY ET AL: "A phase I trial of H-ras antisense oligonucleotide ISIS 2503 administered as a continuous intravenous infusion in patients with advanced carcinoma." CANCER, vol. 92, no. 5, 1 September 2001 (2001-09-01), pages 1265-1271, XP002232130 ISSN: 0008-543X page 1271, left-hand column, last paragraph</p>	1-33
Y	<p>WO 00 42012 A (RIEDL BERND ;LOWINGER TIMOTHY B (JP); DUMAS JACQUES (US); RENICK J) 20 July 2000 (2000-07-20) page 2, line 22 -page 6, line 31 page 41, line 23 -page 42, line 11</p>	1-33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/US 02/38439

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 99 32455 A (BAYER AG) 1 July 1999 (1999-07-01) page 2, line 6, paragraph 6 -page 10, line 8 ---	1-33
Y	WO 99 32106 A (BAYER AG) 1 July 1999 (1999-07-01) claims 1-77 ---	1-33
Y	WO 98 52559 A (WILD HANNO ;LEE WENDY (US); SMITH ROGER A (US); WOOD JILL E (US);) 26 November 1998 (1998-11-26) claims 1-17 ---	1-33
Y	RIEDL B ET AL: "Potent Raf kinase inhibitors from the diphenylurea class: Structure activity relationships." PROCEEDINGS OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH ANNUAL, vol. 42, March 2001 (2001-03), page 923 XP001145518 92nd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research;New Orleans, LA, USA; March 24-28, 2001, March, 2001 ISSN: 0197-016X the whole document ---	1-33
Y	STRUMBERG DIRK ET AL: "Phase I and pharmacokinetic study of the Raf kinase inhibitor bay 43-9006 in patients with locally advanced or metastatic cancer." PROCEEDINGS OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH ANNUAL, vol. 42, March 2001 (2001-03), page 543 XP001145481 92nd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research;New Orleans, LA, USA; March 24-28, 2001, March, 2001 ISSN: 0197-016X the whole document -----	1-33

International Application No. PCT/US 02 38439

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 16-33 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the composition.

Continuation of Box I.1

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

Continuation of Box I.2

Present claims 1-14, 16-31 and 33 relate to an extremely large number of possible compounds. In the present case a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible, since "raf kinase inhibitor" and "cytotoxic or cytostatic agents" are functional definitions lacking a structural definition. Both the term "aryl urea compound" and the markush formula disclosed in the claims relate to an extremely large number of possible compounds. In fact, the claims contain so many options and variables that a meaningful search of the claims impossible.

Consequently, the search has been carried out for those parts of the application which do appear to be concise and disclosed, namely those compounds recited in the examples (i.e. the combination of N-(4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-N'-(4-(2-(N-methylcarbamoyl)-4-pyridyloxy)phenyl)urea with irinotecan, gemcitabine, vinorelbin, doxorubicin and gefinitib).

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 02/38439

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. Claims Nos.: —
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. 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. 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:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Intl. Patent Application No
 PCT/US 02/38439

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0056331	A	28-09-2000	AU 3757700 A	09-10-2000
			BG 106020 A	28-06-2002
			BR 0009167 A	26-12-2001
			CN 1347318 T	01-05-2002
			CZ 20013349 A3	13-03-2002
			EE 200100492 A	16-12-2002
			EP 1178797 A1	13-02-2002
			HU 0201214 A2	28-08-2002
			JP 2002539258 T	19-11-2002
			NO 20014535 A	19-11-2001
			SK 13332001 A3	05-02-2002
			TR 200103428 T2	22-04-2002
			WO 0056331 A1	28-09-2000
			US 2002111378 A1	15-08-2002
WO 0042012	A	20-07-2000	AU 2501600 A	01-08-2000
			BG 105763 A	29-03-2002
			CA 2359510 A1	20-07-2000
			CN 1341098 T	20-03-2002
			CZ 20012489 A3	16-01-2002
			EP 1140840 A1	10-10-2001
			HR 20010580 A1	31-08-2002
			NO 20013463 A	12-09-2001
			SK 9882001 A3	04-04-2002
			TR 200102020 T2	21-01-2003
			WO 0042012 A1	20-07-2000
			US 2001034447 A1	25-10-2001
			US 2001027202 A1	04-10-2001
			US 2001011135 A1	02-08-2001
			US 2001016659 A1	23-08-2001
			US 2001011136 A1	02-08-2001
US 2002165394 A1	07-11-2002			
US 2002137774 A1	26-09-2002			
US 2002042517 A1	11-04-2002			
WO 9932455	A	01-07-1999	AU 1905599 A	12-07-1999
			BG 104598 A	28-02-2001
			BR 9814361 A	27-11-2001
			CA 2315713 A1	01-07-1999
			CN 1283192 T	07-02-2001
			DE 1056725 T1	07-06-2001
			EP 1056725 A1	06-12-2000
			ES 2155045 T1	01-05-2001
			GR 2001300010 T1	30-03-2001
			HU 0004426 A2	28-05-2001
			JP 2001526269 T	18-12-2001
			NO 20003231 A	22-08-2000
			PL 341356 A1	09-04-2001
			SK 9622000 A3	18-01-2001
			TR 200002617 T2	21-11-2000
			TR 200100917 T2	23-07-2001
			TR 200100918 T2	21-06-2001
WO 9932455 A1	01-07-1999			
WO 9932106	A	01-07-1999	AU 2198999 A	12-07-1999
			BG 104597 A	28-02-2001
			BR 9814374 A	14-05-2002
			CA 2315717 A1	01-07-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/US 02/38439

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 9932106	A	CN 1290164 T	04-04-2001	
		CZ 20002350 A3	15-08-2001	
		DE 1047418 T1	03-05-2001	
		EP 1047418 A1	02-11-2000	
		ES 2153340 T1	01-03-2001	
		GR 2001300007 T1	28-02-2001	
		HU 0101704 A2	28-12-2001	
		JP 2001526220 T	18-12-2001	
		NO 20003232 A	21-08-2000	
		PL 343083 A1	30-07-2001	
		SK 9632000 A3	12-03-2001	
		TR 200002618 T2	20-04-2001	
		WO 9932106 A1	01-07-1999	
WO 9852559	A	26-11-1998	AU 7585598 A	11-12-1998
			DE 986382 T1	25-01-2001
			EP 0986382 A1	22-03-2000
			ES 2153337 T1	01-03-2001
			GR 2001300033 T1	29-06-2001
			JP 2002500650 T	08-01-2002
			WO 9852559 A1	26-11-1998
			US 6187799 B1	13-02-2001

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 31/704	A 6 1 K 31/704	
A 6 1 K 31/7068	A 6 1 K 31/7068	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 0 5
// C 0 7 D 213/81	A 6 1 P 43/00	1 1 1
	A 6 1 P 43/00	1 2 1
	C 0 7 D 213/81	

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), 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, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

- (72) 発明者 デュマ, ジャック
アメリカ合衆国 0 6 4 7 7、コネチカット、オレンジ、ビーチウッド 8 2 1
- (72) 発明者 ギブソン, ネール
アメリカ合衆国 1 1 7 3 1、ニューヨーク、イーストノースポート、アップランドドライブ 7 3
- (72) 発明者 ヒブナー, パーバラ
アメリカ合衆国 0 6 4 4 3、コネチカット、マディソン、ナーサリレーン 4 8
- (72) 発明者 ハンフリー, レイシェル ダブリュー
アメリカ合衆国 0 6 5 2 5、コネチカット、ウッドブリッジ、ペニーレーン 5 0
- (72) 発明者 トレイル, パメラ
アメリカ合衆国 0 6 4 4 3、コネチカット、マディソン、サイロヒルロード 2 6
- (72) 発明者 ビンセント, パトリック ダブリュー
アメリカ合衆国 0 6 4 1 0、コネチカット、チェシャー、ランズダウンレーン 8 2
- (72) 発明者 イイファン, ツアイ
アメリカ合衆国 0 6 4 3 7、コネチカット、ギルフォード、ブライアーウッドドライブ 5 1 1
- (72) 発明者 リードル, バート
ドイツ連邦共和国 4 2 3 2 9、ブッパータール、フォンデルゴルツシュトラッセ 7
- (72) 発明者 キール, ウデイ
アメリカ合衆国 0 6 5 1 8、コネチカット、ハムデン、タングルウッドドライブ 1 0 1
- (72) 発明者 ロウインガー, チモシー ピー
兵庫県西宮市千歳町 5 - 7 No. 2 0 3
- (72) 発明者 スコット, ウイリアム ジェイ
アメリカ合衆国 0 6 4 3 7、コネチカット、ギルフォード、サドルヒルドライブ 2 1 0
- (72) 発明者 スミス, ロジャー エイ
アメリカ合衆国 0 6 4 4 3、コネチカット、マディソン、ウインターヒルロード 6 5
- (72) 発明者 ウッド, ジル イー
アメリカ合衆国 0 6 5 1 7、コネチカット、ハムデン、ピックウィックロード 7 2
- (72) 発明者 モナハン, メアリー・キャサリン
アメリカ合衆国 0 6 5 1 7、コネチカット、ハムデン、パークアベニュー 1 3 4
- (72) 発明者 ナテロ, レイナ
アメリカ合衆国 0 6 5 1 8、コネチカット、ハムデン、エッジカムストリート 1 1 3
- (72) 発明者 レニック, ジョエル
アメリカ合衆国 0 6 4 6 0、ミルフォード、ウォールストリート 1 1、ナンバー 4

(72)発明者 シルブリー, ロバート エヌ

アメリカ合衆国 0 6 4 7 3、コネチカット、ノースヘブン、マウントカーメルアベニュー 1 1 8 7

F ターム(参考) 4C055 AA01 BA02 BA58 BB01 BB02 CA01 DA42 DB04 DB10
4C084 AA19 AA20 AA22 AA23 AA24 MA02 MA16 MA27 MA35 MA52
MA56 MA66 NA05 NA06 NA12 ZB211 ZB212 ZB261 ZB262 ZB271
ZC202 ZC412 ZC751
4C086 AA01 AA02 BA02 BC17 BC73 CB21 CB22 EA10 EA17 GA07
GA12 MA02 MA03 MA04 MA16 MA27 MA35 MA52 MA56 MA66
NA05 NA06 NA12 ZB21 ZB26 ZB27 ZC20 ZC41 ZC75