

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680013761.4

[51] Int. Cl.

A61K 31/18 (2006.01)
A61K 31/64 (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)

[43] 公开日 2008年4月16日

[11] 公开号 CN 101163468A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/517 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

[22] 申请日 2006.2.28

[21] 申请号 200680013761.4

[30] 优先权

[32] 2005.2.28 [33] JP [31] 054111/2005

[86] 国际申请 PCT/JP2006/304218 2006.2.28

[87] 国际公布 WO2006/090930 日 2006.8.31

[85] 进入国家阶段日期 2007.10.23

[71] 申请人 卫材 R&D 管理有限公司

地址 日本东京都

[72] 发明人 大和隆志 小泽阳一 仙波太郎
若林利明

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 刘冬 李平英

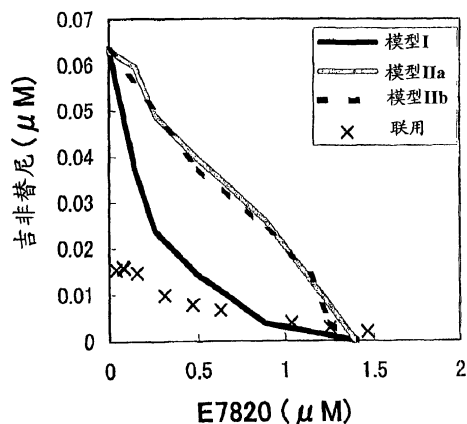
权利要求书 25 页 说明书 57 页 附图 14 页

[54] 发明名称

磺酰胺化合物的新联合用途

[57] 摘要

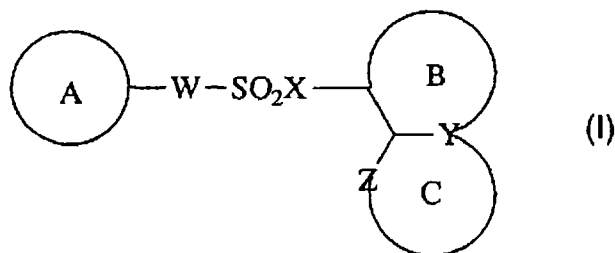
本发明涉及药物组合物和药盒以及癌症治疗方法，其特征在于磺酰胺化合物与具有 EGF 抑制活性的物质组合。



1. 药物组合物，其包含磺酰胺化合物与具有EGF抑制活性的物质的组合，

其中所述磺酰胺化合物是至少一种选自以下的化合物：

通式(I)所示的化合物



式中，

环A代表可以有取代基的单环或二环芳环，

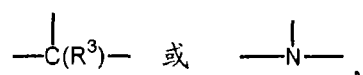
环B代表可以有取代基的6元环不饱和烃或含有1个氮原子作为杂原子的不饱和6元杂环，

环C代表可以有取代基的含1个或2个氮原子的5元杂环，

W代表单键或-CH=CH-，

X代表-N(R¹)-或氧原子，

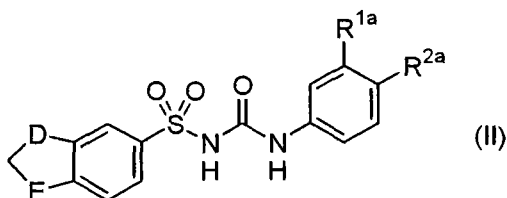
Y代表



Z代表-N(R²)-，

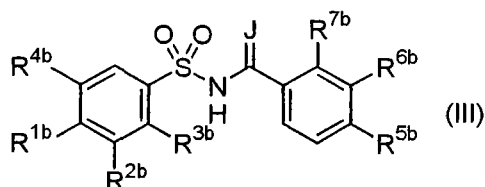
其中，R¹、R²和R³相同或不同，分别独立代表氢原子或低级烷基；

通式(II)所示的化合物



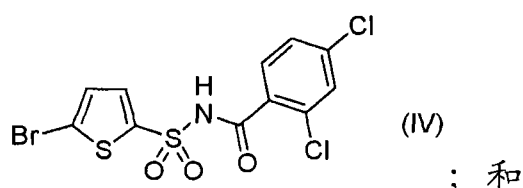
式中, E代表-O-、-N(CH₃)-、-CH₂-、-CH₂CH₂-或-CH₂O-, D代表-CH₂-或-O-, R^{1a}代表氢原子或卤素原子, 而R^{2a}代表卤素原子或三氟甲基;

通式(III)所示的化合物

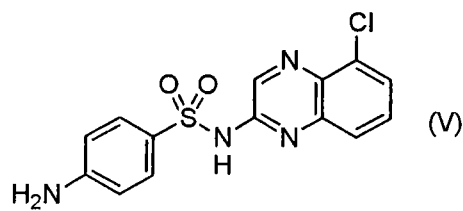


式中, J代表-O-或-NH-, R^{1b}代表氢原子、卤素原子、可以有取代基的C₁-C₆烷基、可以有取代基的C₁-C₄烷氧基, 可以有取代基的C₁-C₄烷硫基、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、可以有取代基的C₁-C₄烷氧羰基、硝基、叠氮基、-O(SO₂)CH₃、-N(CH₃)₂、羟基、苯基、有取代基的苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、喹啉基或三唑基, R^{2b}代表氢原子、卤素原子、氰基、-CF₃、可以有取代基的C₁-C₆烷基、可以有取代基的C₁-C₄烷氧羰基、可以有取代基的C₁-C₄烷氧基、可以有取代基的苯基或可以有取代基的喹啉基, R^{3b}代表氢原子或可以有取代基的C₁-C₄烷氧基, R^{4b}代表氢原子或可以有取代基的C₁-C₆烷基, 条件是R^{3b}和R^{4b}中至少一个为氢原子, R^{5b}代表氢原子、卤素原子、可以有取代基的C₁-C₆烷基、-CF₃或硝基, R^{6b}代表氢原子、卤素原子或可以有取代基的C₁-C₆烷基, 条件是当R^{6b}为可以有取代基的C₁-C₆烷基时, R^{5b}为氢原子, 而R^{7b}为卤素原子, R^{7b}代表卤素原子、可以有取代基的C₁-C₆烷基或-CF₃, 条件是当R^{5b}或R^{7b}的任选其一为可以有取代基的C₁-C₆烷基, 或者R^{7b}为卤素原子或可以有取代基的C₁-C₆烷基时, R^{5b}或R^{6b}的任选其一为氢原子;

式(IV)所示的化合物



式(V)所示的化合物



或其药理学上可接受的盐或它们的溶剂合物。

2. 权利要求1所述的药物组合物，其中所述磺酰胺化合物为至少一种选自以下的化合物：

N-(3-氯-1H-吡啶-7-基)-4-氨基磺酰基苯磺酰胺、

N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)-3-氰基苯磺酰胺、

N-[(4-氯苯基)氨基]羰基]-2,3-二氢-1H-茛-5-磺酰胺、

N-[(3,4-二氯苯基)氨基]羰基]-2,3-二氢苯并咪唑-5-磺酰胺、

N-(2,4-二氯苯甲酰基)-4-氯苯基磺酰胺、

N-(2,4-二氯苯甲酰基)-5-溴噻吩-2-磺酰胺、和

2-对氨基苯磺酰氨基-5-氯喹啉，

或其药理学上可接受的盐或它们的溶剂合物。

3. 权利要求1所述的药物组合物，其中所述磺酰胺化合物为N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)-3-氰基苯磺酰胺或其药理学上可接受的盐或它们的溶剂合物。

4. 权利要求1所述的药物组合物，其中所述磺酰胺化合物为N-(3-氯-1H-吡啶-7-基)-4-氨基磺酰基苯磺酰胺或其药理学上可接受的盐或它们的溶剂合物。

5. 权利要求1所述的药物组合物，其中所述磺酰胺化合物为至少一种选自以下的化合物：N-[(3,4-二氯苯基)氨基]羰基]-2,3-二氢苯并咪唑-5-磺酰胺和N-(2,4-二氯苯甲酰基)-5-溴噻吩-2-磺酰胺，或其药理学上可接受的盐或它们的溶剂合物。

6. 权利要求1所述的药物组合物，其中所述磺酰胺化合物为N-(2,4-二氯苯甲酰基)-5-溴噻吩-2-磺酰胺的钠盐。

7. 权利要求1-6中任一项所述的药物组合物，其中所述具有EGF

抑制活性的物质是EGF受体激酶抑制剂。

8. 权利要求7所述的药物组合物，其中所述EGF受体激酶抑制剂为至少一种选自以下的化合物：

4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-7-甲氧基-6-(3-(4-吗啉代)丙氧基)-喹唑啉)、

4-(3-乙炔基苯基氨基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)-喹唑啉、

N-[3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基]-6-[5-[[[2-(甲基磺酰)乙基]氨基]甲基]咪喃-2-基]喹唑啉-4-胺、

N-[4-[N-(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-(4-吗啉基)丙氧基]喹唑啉-6-基]丙烯酰胺、

(2E)-N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-3-氟基-7-乙氧基-6-喹啉基]-4-(二甲氨基)-2-丁烯酰胺、

[6-[4-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-((R)-1-苯基乙基)胺、和

(E)-N-{4-[3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苯胺基]-3-氟基-7-乙氧基-6-喹啉基}-4-(二甲氨基)-2-丁烯酰胺、

或其药理学上可接受的盐或它们的溶剂合物。

9. 权利要求7所述的药物组合物，其中所述EGF受体激酶抑制剂是吉非替尼。

10. 权利要求7所述的药物组合物，其中所述EGF受体激酶抑制剂是埃罗替尼。

11. 权利要求1-6中任一项所述的药物组合物，其中所述具有EGF抑制活性的物质是抗EGFR抗体。

12. 权利要求11所述的药物组合物，其中所述抗EGFR抗体是至少一种选自以下的抗体：西妥昔单抗、帕尼单抗、马妥珠单抗、尼妥珠单抗、IMC-11F8和MDX-447。

13. 权利要求11所述的药物组合物，其中所述抗EGFR抗体是西妥昔单抗。

14. 权利要求1-13中任一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物用于治疗癌症。

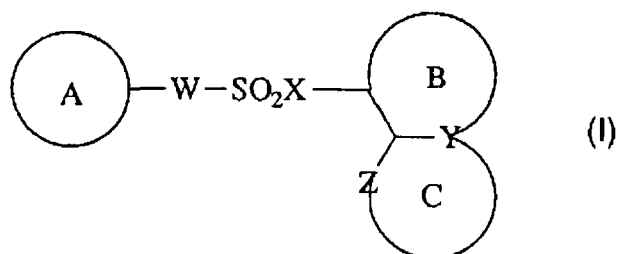
15. 药盒，其包含：

(a) 选自记载磺酰胺化合物和具有EGF抑制活性的物质联合应用的包装容器、摄取说明书和插页中的至少一种，和

(b) 包含磺酰胺化合物的药物组合物，

其中所述磺酰胺化合物是至少一种选自以下的化合物：

通式(I)所示的化合物



式中，

环A代表可以有取代基的单环或二环芳环，

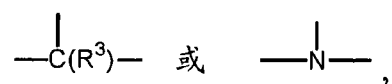
环B代表可以有取代基的6元环不饱和烃或含有1个氮原子作为杂原子的不饱和6元杂环，

环C代表可以有取代基的含1个或2个氮原子的5元杂环，

W代表单键或-CH=CH-，

X代表-N(R¹)-或氧原子，

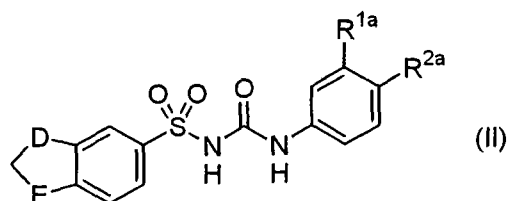
Y代表



Z代表-N(R²)-，

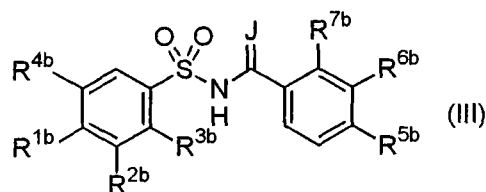
其中，R¹、R²和R³相同或不同，分别独立代表氢原子或低级烷基；

通式(II)所示的化合物



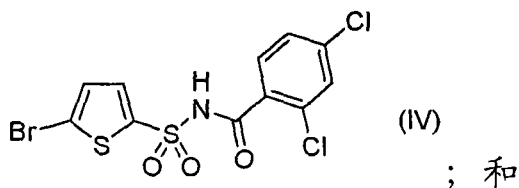
式中，E代表-O-、-N(CH₃)-、-CH₂-、-CH₂CH₂-或-CH₂O-，D代表-CH₂-或-O-，R^{1a}代表氢原子或卤素原子，而R^{2a}代表卤素原子或三氟甲基；

通式(III)所示的化合物

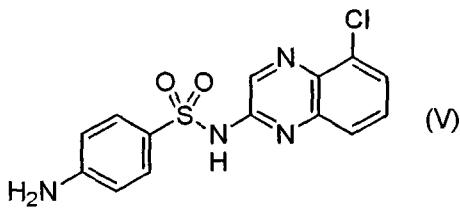


式中，J代表-O-或-NH-，R^{1b}代表氢原子、卤素原子、可以有取代基的C₁-C₆烷基、可以有取代基的C₁-C₄烷氧基、可以有取代基的C₁-C₄烷硫基、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、可以有取代基的C₁-C₄烷氧羰基、硝基、叠氮基、-O(SO₂)CH₃、-N(CH₃)₂、羟基、苯基、有取代基的苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、喹啉基或三唑基，R^{2b}代表氢原子、卤素原子、氰基、-CF₃、可以有取代基的C₁-C₆烷基、可以有取代基的C₁-C₄烷氧羰基、可以有取代基的C₁-C₄烷氧基、可以有取代基的苯基或可以有取代基的喹啉基，R^{3b}代表氢原子或可以有取代基的C₁-C₄烷氧基，R^{4b}代表氢原子或可以有取代基的C₁-C₆烷基，条件是R^{3b}和R^{4b}中至少一个为氢原子，R^{5b}代表氢原子、卤素原子、可以有取代基的C₁-C₆烷基、-CF₃或硝基，R^{6b}代表氢原子、卤素原子或可以有取代基的C₁-C₆烷基，条件是当R^{6b}为可以有取代基的C₁-C₆烷基时，R^{5b}为氢原子，而R^{7b}为卤素原子，R^{7b}代表卤素原子、可以有取代基的C₁-C₆烷基或-CF₃，条件是当R^{5b}或R^{7b}的任选其一为可以有取代基的C₁-C₆烷基，或者R^{7b}为卤素原子或可以有取代基的C₁-C₆烷基时，R^{5b}或R^{6b}的任选其一为氢原子；

式(IV)所示的化合物



式(V)所示的化合物



或其药理学上可接受的盐或它们的溶剂合物。

16. 权利要求15所述的药盒，其中所述磺酰胺化合物为至少一种选自以下的化合物：

N-(3-氯-1H-吡啶-7-基)-4-氨基磺酰基苯磺酰胺、

N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)-3-氰基苯磺酰胺、

N-[[4-氯苯基]氨基]羰基]-2,3-二氢-1H-茛-5-磺酰胺、

N-[[3,4-二氯苯基]氨基]羰基]-2,3-二氢苯并呋喃-5-磺酰胺、

N-(2,4-二氯苯甲酰基)-4-氯苯基磺酰胺、

N-(2,4-二氯苯甲酰基)-5-溴噻吩-2-磺酰胺、和

2-对氨基苯磺酰氨基-5-氯喹啉，

或其药理学上可接受的盐或它们的溶剂合物。

17. 权利要求15所述的药盒，其中所述磺酰胺化合物为N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)-3-氰基苯磺酰胺或其药理学上可接受的盐或它们的溶剂合物。

18. 权利要求15所述的药盒，其中所述磺酰胺化合物为N-(3-氯-1H-吡啶-7-基)-4-氨基磺酰基苯磺酰胺或其药理学上可接受的盐或它们的溶剂合物。

19. 权利要求15所述的药盒，其中所述磺酰胺化合物为至少一种选自以下的化合物：N-[[3,4-二氯苯基]氨基]羰基]-2,3-二氢苯并呋喃-5-磺酰胺和N-(2,4-二氯苯甲酰基)-5-溴噻吩-2-磺酰胺，或其药理学

上可接受的盐或它们的溶剂合物。

20. 权利要求15所述的药盒，其中所述磺酰胺化合物为N-(2,4-二氯苯甲酰基)-5-溴噻吩-2-磺酰胺的钠盐。

21. 权利要求15-20中任一项所述的药盒，其中所述具有EGF抑制活性的物质是EGF受体激酶抑制剂。

22. 权利要求21所述的药盒，其中所述EGF受体激酶抑制剂为至少一种选自以下的化合物：

4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-7-甲氧基-6-(3-(4-吗啉代)丙氧基)-喹唑啉、

4-(3-乙炔基苯基氨基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)-喹唑啉、

N-[3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苄基]-6-[5-[[[2-(甲基磺酰)乙基]氨基]甲基]咪喃-2-基]喹唑啉-4-胺、

N-[4-[N-(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-(4-吗啉基)丙氧基]喹唑啉-6-基]丙烯酰胺、

(2E)-N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-3-氟基-7-乙氧基-6-喹啉基]-4-(二甲氨基)-2-丁烯酰胺、

[6-[4-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]苄基]-7H-吡咯并[2,3-d]咪啉-4-基]-((R)-1-苄基乙基)胺、和

(E)-N-{4-[3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苄胺基]-3-氟基-7-乙氧基-6-喹啉基}-4-(二甲氨基)-2-丁烯酰胺、

或其药理学上可接受的盐或它们的溶剂合物。

23. 权利要求21所述的药盒，其中所述EGF受体激酶抑制剂是吉非替尼。

24. 权利要求21所述的药盒，其中所述EGF受体激酶抑制剂是埃罗替尼。

25. 权利要求15-20中任一项所述的药盒，其中所述具有EGF抑制活性的物质是抗EGFR抗体。

26. 权利要求25所述的药盒，其中所述抗EGFR抗体是至少一种

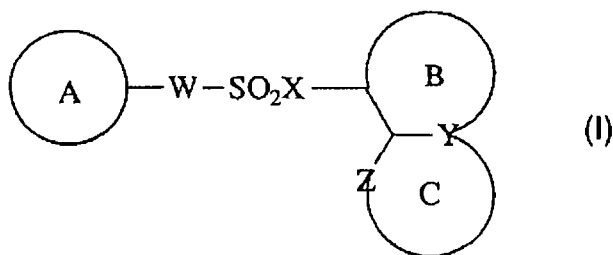
选自以下的抗体：西妥昔单抗、帕尼单抗、马妥珠单抗、尼妥珠单抗、IMC-11F8和MDX-447。

27. 权利要求25所述的药盒，其中所述抗EGFR抗体是西妥昔单抗。

28. 权利要求15-27中任一项所述的药盒，其中所述药盒用于治疗癌症。

29. 药盒，其特征为使含有磺酰胺化合物的制剂和含有具有EGF抑制活性的物质的制剂成为一套制剂，其中所述磺酰胺化合物为至少一种选自以下的化合物：

通式(I)所示的化合物



式中，

环A代表可以有取代基的单环或二环芳环，

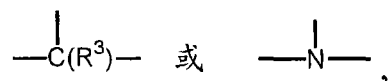
环B代表可以有取代基的6元环不饱和烃或含有1个氮原子作为杂原子的不饱和6元杂环，

环C代表可以有取代基的含1个或2个氮原子的5元杂环，

W代表单键或-CH=CH-，

X代表-N(R¹)-或氧原子，

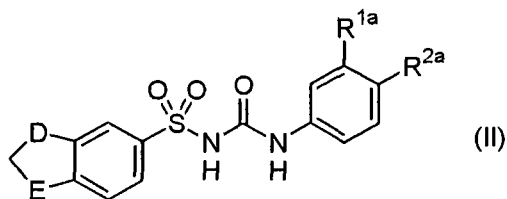
Y代表



Z代表-N(R²)-，

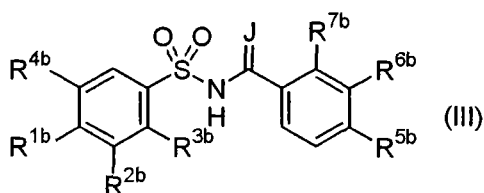
其中，R¹、R²和R³相同或不同，分别独立代表氢原子或低级烷基；

通式(II)所示的化合物



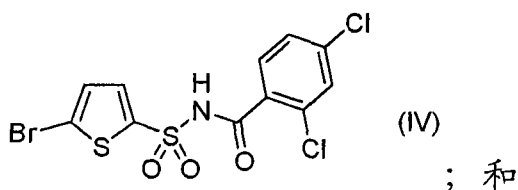
式中，E代表-O-、-N(CH₃)-、-CH₂-、-CH₂CH₂-或-CH₂O-，D代表-CH₂-或-O-，R^{1a}代表氢原子或卤素原子，而R^{2a}代表卤素原子或三氟甲基；

通式(III)所示的化合物

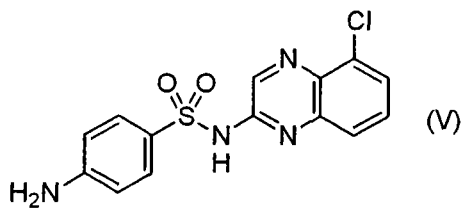


式中，J代表-O-或-NH-，R^{1b}代表氢原子、卤素原子、可以有取代基的C₁-C₆烷基、可以有取代基的C₁-C₄烷氧基、可以有取代基的C₁-C₄烷硫基、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、可以有取代基的C₁-C₄烷氧羰基、硝基、叠氮基、-O(SO₂)CH₃、-N(CH₃)₂、羟基、苯基、有取代基的苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、喹啉基或三唑基，R^{2b}代表氢原子、卤素原子、氰基、-CF₃、可以有取代基的C₁-C₆烷基、可以有取代基的C₁-C₄烷氧羰基、可以有取代基的C₁-C₄烷氧基、可以有取代基的苯基或可以有取代基的喹啉基，R^{3b}代表氢原子或可以有取代基的C₁-C₄烷氧基，R^{4b}代表氢原子或可以有取代基的C₁-C₆烷基，条件是R^{3b}和R^{4b}中至少一个为氢原子，R^{5b}代表氢原子、卤素原子、可以有取代基的C₁-C₆烷基、-CF₃或硝基，R^{6b}代表氢原子、卤素原子或可以有取代基的C₁-C₆烷基，条件是当R^{6b}为可以有取代基的C₁-C₆烷基时，R^{5b}为氢原子，而R^{7b}为卤素原子，R^{7b}代表卤素原子、可以有取代基的C₁-C₆烷基或-CF₃，条件是当R^{5b}或R^{7b}的任选其一为可以有取代基的C₁-C₆烷基，或者R^{7b}为卤素原子或可以有取代基的C₁-C₆烷基时，R^{5b}或R^{6b}的任选其一为氢原子；

式(IV)所示的化合物



式(V)所示的化合物



或其药理学上可接受的盐或它们的溶剂合物。

30. 权利要求29所述的药盒，其中所述磺酰胺化合物为至少一种选自以下的化合物：

- N-(3-氯-1H-吡啶-7-基)-4-氨基磺酰基苯磺酰胺、
- N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)-3-氰基苯磺酰胺、
- N-[[4-(4-氯苯基)氨基]羰基]-2,3-二氢-1H-茛-5-磺酰胺、
- N-[[3,4-二氯苯基]氨基]羰基]-2,3-二氢苯并咪唑-5-磺酰胺、
- N-(2,4-二氯苯甲酰基)-4-氯苯基磺酰胺、
- N-(2,4-二氯苯甲酰基)-5-溴噻吩-2-磺酰胺、和
- 2-对氨基苯磺酰氨基-5-氯喹啉，

或其药理学上可接受的盐或它们的溶剂合物。

31. 权利要求29所述的药盒，其中所述磺酰胺化合物为N-(3-氯基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)-3-氰基苯磺酰胺或其药理学上可接受的盐或它们的溶剂合物。

32. 权利要求29所述的药盒，其中所述磺酰胺化合物为N-(3-氯-1H-吡啶-7-基)-4-氨基磺酰基苯磺酰胺或其药理学上可接受的盐或它们的溶剂合物。

33. 权利要求29所述的药盒，其中所述磺酰胺化合物为至少一种选自以下的化合物：N-[[3,4-二氯苯基]氨基]羰基]-2,3-二氢苯并咪唑-5-磺酰胺和N-(2,4-二氯苯甲酰基)-5-溴噻吩-2-磺酰胺，或其药理学

上可接受的盐或它们的溶剂合物。

34. 权利要求29所述的药盒，其中所述磺酰胺化合物为N-(2,4-二氯苯甲酰基)-5-溴噻吩-2-磺酰胺的钠盐。

35. 权利要求29-34中任一项所述的药盒，其中所述具有EGF抑制活性的物质是EGF受体激酶抑制剂。

36. 权利要求35所述的药盒，其中所述EGF受体激酶抑制剂是至少一种选自以下的化合物：

4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-7-甲氧基-6-(3-(4-吗啉代)丙氧基)-喹唑啉)、

4-(3-乙炔基苯基氨基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)-喹唑啉、

N-[3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基]-6-[5-[[[2-(甲基磺酰)乙基]氨基]甲基]咪唑-2-基]喹唑啉-4-胺、

N-[4-[N-(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-(4-吗啉基)丙氧基]喹唑啉-6-基]丙烯酰胺、

(2E)-N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-3-氟基-7-乙氧基-6-喹啉基]-4-(二甲氨基)-2-丁烯酰胺、

[6-[4-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-((R)-1-苯基乙基)胺、和

(E)-N-{4-[3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苯胺基]-3-氟基-7-乙氧基-6-喹啉基}-4-(二甲氨基)-2-丁烯酰胺、

或其药理学上可接受的盐或它们的溶剂合物。

37. 权利要求35所述的药盒，其中所述EGF受体激酶抑制剂是吉非替尼。

38. 权利要求35所述的药盒，其中所述EGF受体激酶抑制剂是埃罗替尼。

39. 权利要求29-34中任一项所述的药盒，其中所述具有EGF抑制活性的物质是抗EGFR抗体。

40. 权利要求39所述的药盒，其中所述抗EGFR抗体是至少一种

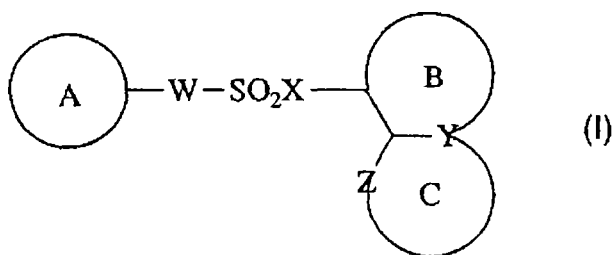
选自以下的抗体：西妥昔单抗、帕尼单抗、马妥珠单抗、尼妥珠单抗、IMC-11F8和MDX-447。

41. 权利要求39所述的药盒，其中所述抗EGFR抗体是西妥昔单抗。

42. 权利要求29-41中任一项所述的药盒，其中所述药盒用于治疗癌症。

43. 磺酰胺化合物用于制备与具有EGF抑制活性的物质组合的药物组合物的用途，其中所述磺酰胺化合物为至少一种选自以下的化合物：

通式(I)所示的化合物



式中，

环A代表可以有取代基的单环或二环芳环，

环B代表可以有取代基的6元环不饱和烃或含有1个氮原子作为杂原子的不饱和6元杂环，

环C代表可以有取代基的含1个或2个氮原子的5元杂环，

W代表单键或-CH=CH-，

X代表-N(R¹)-或氧原子，

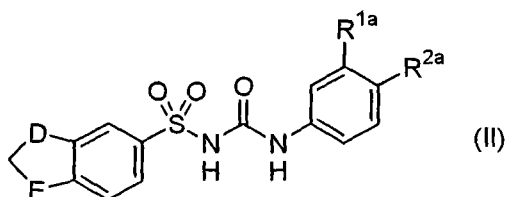
Y代表



Z代表-N(R²)-，

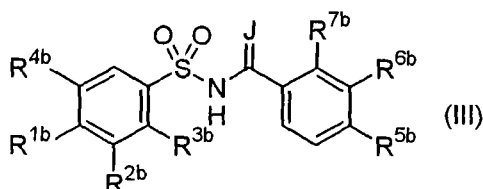
其中，R¹、R²和R³相同或不同，分别独立代表氢原子或低级烷基；

通式(II)所示的化合物



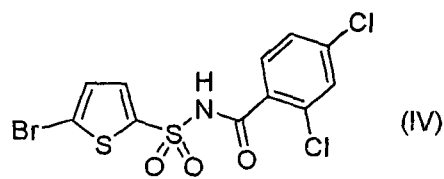
式中，E代表-O-、-N(CH₃)-、-CH₂-、-CH₂CH₂-或-CH₂O-，D代表-CH₂-或-O-，R^{1a}代表氢原子或卤素原子，而R^{2a}代表卤素原子或三氟甲基；

通式(III)所示的化合物



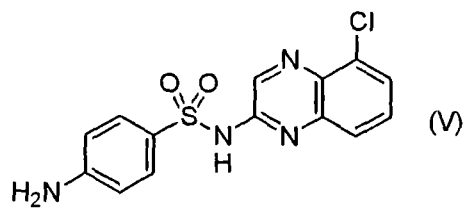
式中，J代表-O-或-NH-，R^{1b}代表氢原子、卤素原子、可以有取代基的C₁-C₆烷基、可以有取代基的C₁-C₄烷氧基、可以有取代基的C₁-C₄烷硫基、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、可以有取代基的C₁-C₄烷氧羰基、硝基、叠氮基、-O(SO₂)CH₃、-N(CH₃)₂、羟基、苯基、有取代基的苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、喹啉基或三唑基，R^{2b}代表氢原子、卤素原子、氰基、-CF₃、可以有取代基的C₁-C₆烷基、可以有取代基的C₁-C₄烷氧羰基、可以有取代基的C₁-C₄烷氧基、可以有取代基的苯基或可以有取代基的喹啉基，R^{3b}代表氢原子或可以有取代基的C₁-C₄烷氧基，R^{4b}代表氢原子或可以有取代基的C₁-C₆烷基，条件是R^{3b}和R^{4b}中至少一个为氢原子，R^{5b}代表氢原子、卤素原子、可以有取代基的C₁-C₆烷基、-CF₃或硝基，R^{6b}代表氢原子、卤素原子或可以有取代基的C₁-C₆烷基，条件是当R^{6b}为可以有取代基的C₁-C₆烷基时，R^{5b}为氢原子，而R^{7b}为卤素原子，R^{7b}代表卤素原子、可以有取代基的C₁-C₆烷基或-CF₃，条件是当R^{5b}或R^{7b}的任选其一为可以有取代基的C₁-C₆烷基，或者R^{7b}为卤素原子或可以有取代基的C₁-C₆烷基时，R^{5b}或R^{6b}的任选其一为氢原子；

式(IV)所示的化合物



; 和

式(V)所示的化合物



或其药理学上可接受的盐或它们的溶剂合物。

44. 权利要求43所述的用途，其中所述磺酰胺化合物为至少一种选自以下的化合物：

N-(3-氯-1H-吡啶-7-基)-4-氨基磺酰基苯磺酰胺、

N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)-3-氰基苯磺酰胺、

N-[[4-(4-氯苯基)氨基]羰基]-2,3-二氢-1H-茚-5-磺酰胺、

N-[[3,4-二氯苯基]氨基]羰基]-2,3-二氢苯并咪唑-5-磺酰胺、

N-(2,4-二氯苯甲酰基)-4-氯苯基磺酰胺、

N-(2,4-二氯苯甲酰基)-5-溴噻吩-2-磺酰胺、和

2-对氨基苯磺酰氨基-5-氯喹啉，

或其药理学上可接受的盐或它们的溶剂合物。

45. 权利要求43所述的用途，其中所述磺酰胺化合物为N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)-3-氰基苯磺酰胺或其药理学上可接受的盐或它们的溶剂合物。

46. 权利要求43所述的用途，其中所述磺酰胺化合物为N-(3-氯-1H-吡啶-7-基)-4-氨基磺酰基苯磺酰胺或其药理学上可接受的盐或它们的溶剂合物。

47. 权利要求43所述的用途，其中所述磺酰胺化合物为至少一种选自以下的化合物：N-[[3,4-二氯苯基]氨基]羰基]-2,3-二氢苯并咪唑-5-磺酰胺和N-(2,4-二氯苯甲酰基)-5-溴噻吩-2-磺酰胺，或其药理学

上可接受的盐或它们的溶剂合物。

48. 权利要求43所述的用途，其中所述磺酰胺化合物为N-(2,4-二氯苯甲酰基)-5-溴噻吩-2-磺酰胺的钠盐。

49. 权利要求43-48任一项所述的用途，其中所述具有EGF抑制活性的物质是EGF受体激酶抑制剂。

50. 权利要求49所述的用途，其中所述EGF受体激酶抑制剂是至少一种选自以下的化合物：

4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-7-甲氧基-6-(3-(4-吗啉代)丙氧基)-喹唑啉、

4-(3-乙炔基苯基氨基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)-喹唑啉、

N-[3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基]-6-[5-[[[2-(甲基磺酰)乙基]氨基]甲基]咪喃-2-基]喹唑啉-4-胺、

N-[4-[N-(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-(4-吗啉基)丙氧基]喹唑啉-6-基]丙烯酰胺、

(2E)-N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-3-氟基-7-乙氧基-6-喹啉基]-4-(二甲氨基)-2-丁烯酰胺、

[6-[4-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-((R)-1-苯基乙基)胺、和

(E)-N-{4-[3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苯胺基]-3-氟基-7-乙氧基-6-喹啉基}-4-(二甲氨基)-2-丁烯酰胺、

或其药理学上可接受的盐或它们的溶剂合物。

51. 权利要求49所述的用途，其中所述EGF受体激酶抑制剂是吉非替尼。

52. 权利要求49所述的用途，其中所述EGF受体激酶抑制剂是埃罗替尼。

53. 权利要求43-48任一项所述的用途，其中所述具有EGF抑制活性的物质是抗EGFR抗体。

54. 权利要求53所述的用途，其中所述抗EGFR抗体是至少一种

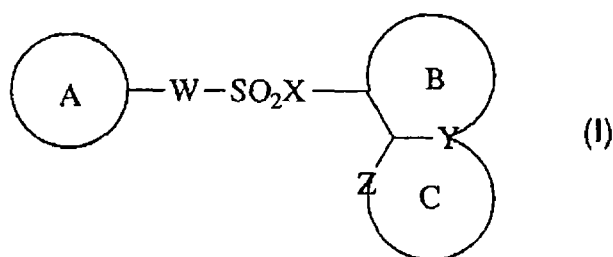
选自以下的抗体：西妥昔单抗、帕尼单抗、马妥珠单抗、尼妥珠单抗、IMC-11F8和MDX-447。

55. 权利要求53所述的用途，其中所述抗EGFR抗体是西妥昔单抗。

56. 权利要求43-55任一项所述的用途，其中所述药物组合物用于治疗癌症。

57. 治疗癌症的方法，其包括将环磺酰胺化合物和具有EGF抑制活性的物质给予患者，其中所述磺酰胺化合物为至少一种选自以下的化合物：

通式(I)所示的化合物



式中，

环A代表可以有取代基的单环或二环芳环，

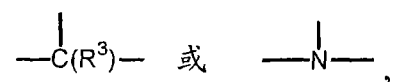
环B代表可以有取代基的6元环不饱和烃或含有1个氮原子作为杂原子的不饱和6元杂环，

环C代表可以有取代基的含1个或2个氮原子的5元杂环，

W代表单键或-CH=CH-，

X代表-N(R¹)-或氧原子，

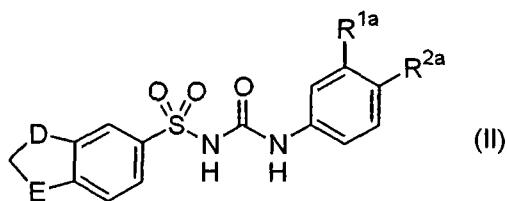
Y代表



Z代表-N(R²)-，

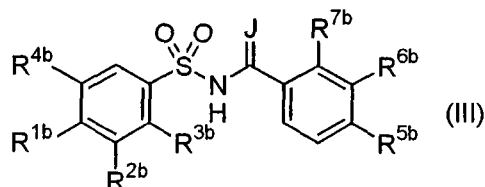
其中，R¹、R²和R³相同或不同，分别独立代表氢原子或低级烷基；

通式(II)所示的化合物



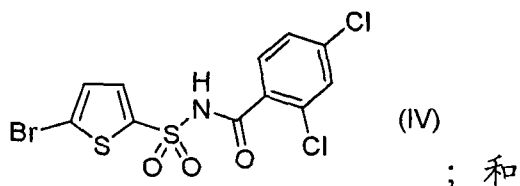
式中，E代表-O-、-N(CH₃)-、-CH₂-、-CH₂CH₂-或-CH₂O-，D代表-CH₂-或-O-，R^{1a}代表氢原子或卤素原子，而R^{2a}代表卤素原子或三氟甲基；

通式(III)所示的化合物

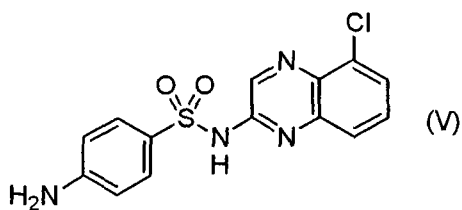


式中，J代表-O-或-NH-，R^{1b}代表氢原子、卤素原子、可以有取代基的C₁-C₆烷基、可以有取代基的C₁-C₄烷氧基、可以有取代基的C₁-C₄烷硫基、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、可以有取代基的C₁-C₄烷氧羰基、硝基、叠氮基、-O(SO₂)CH₃、-N(CH₃)₂、羟基、苯基、有取代基的苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、喹啉基或三唑基，R^{2b}代表氢原子、卤素原子、氰基、-CF₃、可以有取代基的C₁-C₆烷基、可以有取代基的C₁-C₄烷氧羰基、可以有取代基的C₁-C₄烷氧基、可以有取代基的苯基或可以有取代基的喹啉基，R^{3b}代表氢原子或可以有取代基的C₁-C₄烷氧基，R^{4b}代表氢原子或可以有取代基的C₁-C₆烷基，条件是R^{3b}和R^{4b}中至少一个为氢原子，R^{5b}代表氢原子、卤素原子、可以有取代基的C₁-C₆烷基、-CF₃或硝基，R^{6b}代表氢原子、卤素原子或可以有取代基的C₁-C₆烷基，条件是当R^{6b}为可以有取代基的C₁-C₆烷基时，R^{5b}为氢原子，而R^{7b}为卤素原子，R^{7b}代表卤素原子、可以有取代基的C₁-C₆烷基或-CF₃，条件是当R^{5b}或R^{7b}的任选其一为可以有取代基的C₁-C₆烷基，或者R^{7b}为卤素原子或可以有取代基的C₁-C₆烷基时，R^{5b}或R^{6b}的任选其一为氢原子；

式(IV)所示的化合物



式(V)所示的化合物



或其药理学上可接受的盐或它们的溶剂合物。

58. 权利要求57所述的方法，其中所述磺酰胺化合物为至少一种选自以下的化合物：

- N-(3-氯-1H-吡啶-7-基)-4-氨基磺酰基苯磺酰胺、
- N-(3-氟基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)-3-氟基苯磺酰胺、
- N-[[4-(4-氯苯基)氨基]羰基]-2,3-二氢-1H-茚-5-磺酰胺、
- N-[[3,4-二氯苯基]氨基]羰基]-2,3-二氢苯并咪唑-5-磺酰胺、
- N-(2,4-二氯苯甲酰基)-4-氯苯基磺酰胺、
- N-(2,4-二氯苯甲酰基)-5-溴噻吩-2-磺酰胺、和
- 2-对氨基苯磺酰氨基-5-氯喹啉，

或其药理学上可接受的盐或它们的溶剂合物。

59. 权利要求57所述的方法，其中所述磺酰胺化合物为N-(3-氟基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)-3-氟基苯磺酰胺或其药理学上可接受的盐或它们的溶剂合物。

60. 权利要求57所述的方法，其中所述磺酰胺化合物为N-(3-氯-1H-吡啶-7-基)-4-氨基磺酰基苯磺酰胺或其药理学上可接受的盐或它们的溶剂合物。

61. 权利要求57所述的方法，其中所述磺酰胺化合物为至少一种选自以下的化合物：N-[[3,4-二氯苯基]氨基]羰基]-2,3-二氢苯并咪唑-5-磺酰胺和N-(2,4-二氯苯甲酰基)-5-溴噻吩-2-磺酰胺，或其药理学

上可接受的盐或它们的溶剂合物。

62. 权利要求57所述的方法，其中所述磺酰胺化合物为N-(2,4-二氯苯甲酰基)-5-溴噻吩-2-磺酰胺的钠盐。

63. 权利要求57-62任一项所述的方法，其中所述具有EGF抑制活性的物质是EGF受体激酶抑制剂。

64. 权利要求63所述的方法，其中所述EGF受体激酶抑制剂是至少一种选自以下的化合物：

4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-7-甲氧基-6-(3-(4-吗啉代)丙氧基)-喹唑啉)、

4-(3-乙炔基苯基氨基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)-喹唑啉、

N-[3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苄基]-6-[5-[[[2-(甲基磺酰)乙基]氨基]甲基]呋喃-2-基]喹唑啉-4-胺、

N-[4-[N-(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-(4-吗啉基)丙氧基]喹唑啉-6-基]丙烯酰胺、

(2E)-N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-3-氟基-7-乙氧基-6-喹啉基]-4-(二甲氨基)-2-丁烯酰胺、

[6-[4-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]苄基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-((R)-1-苄基乙基)胺、和

(E)-N-{4-[3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苄胺基]-3-氟基-7-乙氧基-6-喹啉基}-4-(二甲氨基)-2-丁烯酰胺、

或其药理学上可接受的盐或它们的溶剂合物。

65. 权利要求63所述的方法，其中所述EGF受体激酶抑制剂是吉非替尼。

66. 权利要求63所述的方法，其中所述EGF受体激酶抑制剂是埃罗替尼。

67. 权利要求57-62任一项所述的方法，其中所述具有EGF抑制活性的物质是抗EGFR抗体。

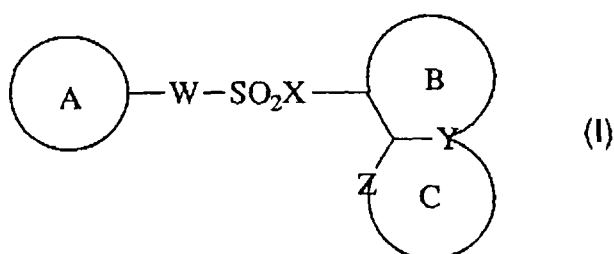
68. 权利要求67所述的方法，其中所述抗EGFR抗体是至少一种

选自以下的抗体：西妥昔单抗、帕尼单抗、马妥珠单抗、尼妥珠单抗、IMC-11F8和MDX-447。

69. 权利要求67所述的方法，其中所述抗EGFR抗体是西妥昔单抗。

70. 包含磺酰胺化合物的药物组合物，其用于与具有EGF抑制活性的物质一起联合给予患者，其中所述磺酰胺化合物为至少一种选自以下的化合物：

通式(I)所示的化合物



式中，

环A代表可以有取代基的单环或二环芳环，

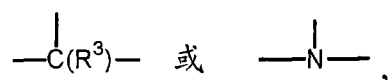
环B代表可以有取代基的6元环不饱和烃或含有1个氮原子作为杂原子的不饱和6元杂环，

环C代表可以有取代基的含1个或2个氮原子的5元杂环，

W代表单键或-CH=CH-，

X代表-N(R¹)-或氧原子，

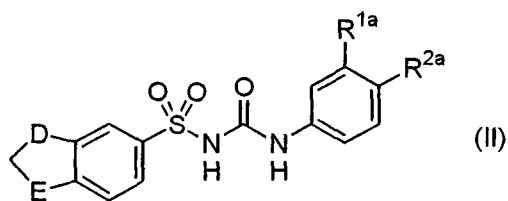
Y代表



Z代表-N(R²)-，

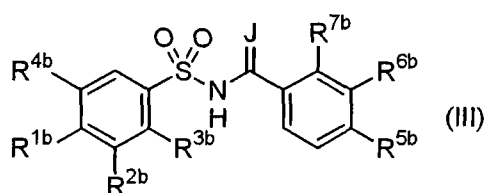
其中，R¹、R²和R³相同或不同，分别独立代表氢原子或低级烷基；

通式(II)所示的化合物



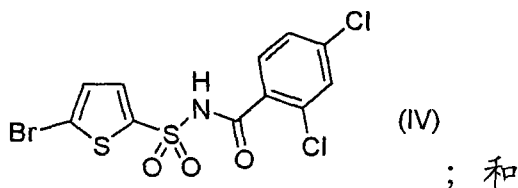
式中，E代表-O-、-N(CH₃)-、-CH₂-、-CH₂CH₂-或-CH₂O-，D代表-CH₂-或-O-，R^{1a}代表氢原子或卤素原子，而R^{2a}代表卤素原子或三氟甲基；

通式(III)所示的化合物

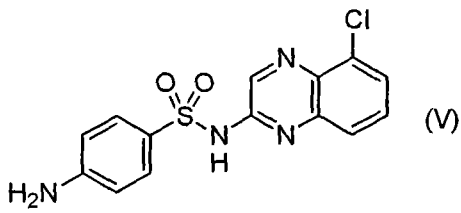


式中，J代表-O-或-NH-，R^{1b}代表氢原子、卤素原子、可以有取代基的C₁-C₆烷基、可以有取代基的C₁-C₄烷氧基、可以有取代基的C₁-C₄烷硫基、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、可以有取代基的C₁-C₄烷氧羰基、硝基、叠氮基、-O(SO₂)CH₃、-N(CH₃)₂、羟基、苯基、有取代基的苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、喹啉基或三唑基，R^{2b}代表氢原子、卤素原子、氰基、-CF₃、可以有取代基的C₁-C₆烷基、可以有取代基的C₁-C₄烷氧羰基、可以有取代基的C₁-C₄烷氧基、可以有取代基的苯基或可以有取代基的喹啉基，R^{3b}代表氢原子或可以有取代基的C₁-C₄烷氧基，R^{4b}代表氢原子或可以有取代基的C₁-C₆烷基，条件是R^{3b}和R^{4b}中至少一个为氢原子，R^{5b}代表氢原子、卤素原子、可以有取代基的C₁-C₆烷基、-CF₃或硝基，R^{6b}代表氢原子、卤素原子或可以有取代基的C₁-C₆烷基，条件是当R^{6b}为可以有取代基的C₁-C₆烷基时，R^{5b}为氢原子，而R^{7b}为卤素原子，R^{7b}代表卤素原子、可以有取代基的C₁-C₆烷基或-CF₃，条件是当R^{5b}或R^{7b}的任选其一为可以有取代基的C₁-C₆烷基，或者R^{7b}为卤素原子或可以有取代基的C₁-C₆烷基时，R^{5b}或R^{6b}的任选其一为氢原子；

式(IV)所示的化合物



式(V)所示的化合物



或其药理学上可接受的盐或它们的溶剂合物。

71. 权利要求70所述的药物组合物, 其中所述磺酰胺化合物为至少一种选自以下的化合物:

- N-(3-氯-1H-吡啶-7-基)-4-氨基磺酰基苯磺酰胺、
- N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)-3-氰基苯磺酰胺、
- N-[[(4-氯苯基) 氨基] 羰基]-2,3-二氢-1H-茚-5-磺酰胺、
- N-[[(3,4-二氯苯基) 氨基] 羰基]-2,3-二氢苯并咪唑-5-磺酰胺、
- N-(2,4-二氯苯甲酰基)-4-氯苯基磺酰胺、
- N-(2,4-二氯苯甲酰基)-5-溴噻吩-2-磺酰胺、 和
- 2-对氨基苯磺酰氨基-5-氯喹啉、

或其药理学上可接受的盐或它们的溶剂合物。

72. 权利要求70所述的药物组合物, 其中所述磺酰胺化合物为N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)-3-氰基苯磺酰胺或其药理学上可接受的盐或它们的溶剂合物。

73. 权利要求70所述的药物组合物, 其中所述磺酰胺化合物为N-(3-氯-1H-吡啶-7-基)-4-氨基磺酰基苯磺酰胺或其药理学上可接受的盐或它们的溶剂合物。

74. 权利要求70所述的药物组合物, 其中所述磺酰胺化合物为至少一种选自以下的化合物: N-[[(3,4-二氯苯基) 氨基] 羰基]-2,3-二氢苯并咪唑-5-磺酰胺和N-(2,4-二氯苯甲酰基)-5-溴噻吩-2-磺酰胺, 或其

药理学上可接受的盐或它们的溶剂合物。

75. 权利要求70所述的药物组合物，其中所述磺酰胺化合物为N-(2,4-二氯苯甲酰基)-5-溴噻吩-2-磺酰胺的钠盐。

76. 权利要求70-75任一项所述的药物组合物，其中所述具有EGF抑制活性的物质是EGF受体激酶抑制剂。

77. 权利要求76所述的药物组合物，其中所述EGF受体激酶抑制剂是至少一种选自以下的化合物：

4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-7-甲氧基-6-(3-(4-吗啉代)丙氧基)-喹唑啉)、

4-(3-乙炔基苯基氨基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)-喹唑啉、

N-[3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基]-6-[5-[[[2-(甲基磺酰)乙基]氨基]甲基]呋喃-2-基]喹唑啉-4-胺、

N-[4-[N-(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-(4-吗啉基)丙氧基]喹唑啉-6-基]丙烯酰胺、

(2E)-N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-3-氟基-7-乙氧基-6-喹啉基]-4-(二甲氨基)-2-丁烯酰胺、

[6-[4-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-((R)-1-苯基乙基)胺、和

(E)-N-{4-[3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苯胺基]-3-氟基-7-乙氧基-6-喹啉基}-4-(二甲氨基)-2-丁烯酰胺、

或其药理学上可接受的盐或它们的溶剂合物。

78. 权利要求76所述的药物组合物，其中所述EGF受体激酶抑制剂是吉非替尼。

79. 权利要求76所述的药物组合物，其中所述EGF受体激酶抑制剂是埃罗替尼。

80. 权利要求70-75任一项所述的药物组合物，其中所述具有EGF抑制活性的物质是抗EGFR抗体。

81. 权利要求80所述的药物组合物，其中所述抗EGFR抗体是至

少一种选自以下的抗体：西妥昔单抗、帕尼单抗、马妥珠单抗、尼妥珠单抗、IMC-11F8和MDX-447。

82. 权利要求80所述的药物组合物，其中所述抗EGFR抗体是西妥昔单抗。

83. 权利要求70-82任一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物用于治疗癌症。

磺酰胺化合物的新联合用途

技术领域

本发明涉及新型药物组合物、药盒和癌症治疗方法，所述药物组合物的特征在于磺酰胺化合物与具有表皮生长因子(下文称为“EGF”))抑制活性的化合物组合，其中具有EGF抑制活性的化合物优选为EGF受体激酶抑制剂(下文称为“EGFR激酶抑制剂”)或抗EGF受体抗体(下文称为“抗EGFR抗体”)。

背景技术

常规使用的癌症化疗药物有烷化剂环磷酰胺、抗代谢物甲氨蝶呤和氟尿嘧啶、抗生素阿霉素、丝裂霉素、博莱霉素、植物来源的紫杉醇、长春新碱、依托泊苷、金属络合物顺式铂氨等。然而，所有这些药物的抗肿瘤效果都不能说足够，因此非常需要开发新的抗肿瘤药。

最近，业已报道磺酰胺化合物为有用的抗肿瘤药⁽¹⁻⁵⁾。特别是，N-(3-氯-1H-吡啶-7-基)-4-氨基磺酰基苯磺酰胺(下文称为“E7070”)、N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)-3-氰基苯磺酰胺(下文称为“E7820”)、N-[[(4-氯苯基)氨基]羰基]-2,3-二氢-1H-茛-5-磺酰胺(下文称为“LY186641”)、N-[[(3,4-二氯苯基)氨基]羰基]-2,3-二氢苯并咪唑-5-磺酰胺(下文称为“LY295501”)、N-(2,4-二氯苯甲酰基)-4-氯苯基磺酰胺(下文称为“LY-ASAP”)、N-(2,4-二氯苯甲酰基)-5-溴噻吩-2-磺酰胺(下文称为“LY573636”)、2-对氨基苯磺酰氨基-5-氯喹啉(下文称为“CQS”)等对于各种类型的肿瘤显示出活性，因此非常有用。

另外，作为具有EGF抑制活性的物质，已经报道了EGFR激酶抑制剂4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-7-甲氧基-6-(3-(4-吗啉代)丙氧基-喹唑啉)(下文称为“(吉非替尼(gefitinib))”)和4-(3-乙炔基苯基氨基)-6,7-双(2-甲

氧基乙氧基)-喹唑啉(下文称为“(埃罗替尼(erlotinib))”)以及抗EGFR抗体西妥昔单抗(cetuximab)⁽⁶⁻⁹⁾。

然而,关于使用这些化合物的组合显示何种效果迄今尚未有报道。

近年已经确立了使用各种DNA微阵列同时检测多种基因表达水平的方法,DNA微阵列也应用于各种各样的目的^(10和11)。另外,已经作出了一些关于使用DNA微阵列(一部分,有使用滤膜的宏矩阵)研究抗癌药作用于肿瘤细胞时引起的基因表达变化的报道⁽¹²⁻¹⁴⁾。这些报道表明,对于基因表达变化的分析,对多种细胞群特性的比较或在分子水平对药物处理等引起的细胞生物学变化进行全面研究非常有用。

另外,还报道了通过分析美国国立癌症研究所的一组60种癌细胞株的基因表达分布型(profile)对这些细胞株再分类、检测其特性⁽¹⁵⁾,以及报道了关于这组60种癌细胞株基因表达分布型与各细胞株对各种抗癌药的敏感性之间关系的考察⁽¹⁶⁾等。

参考文献

- (1) 日本特开平7-165708号公报
- (2) 国际公开第WO00/50395号小册子
- (3) 欧洲专利公开第0222475号说明书
- (4) 国际公开第WO02/098848号小册子
- (5) 国际公开第WO2003/035629号小册子
- (6) 国际公开第WO96/33980号小册子
- (7) 日本特许第3040486号公报
- (8) 日本特许第3088018号公报
- (9) 日本特开平2-291295号公报
- (10) Schena M, Shalon D, Davis RW, Brown PO. Science, 1995, 270, 467-70.
- (11) Lockhart, D.J., Dong, H., Byrne, M.C., Follettie, M.T., Gallo,

M.V., Chee, M.S., Mittmann, M., Wang C., Kobayashi, M., Horton, H. Brown, E.L., Nature Biotechnology, 1996, 14, 1675-1680.

(12) Rhee CH, Ruan S, Chen S, Chenchik A, Levin VA, Yung AW, Fuller GN, Zhang W, Oncol Rep, 1999, 6, 393-401.

(13) Zimmermann J, Erdmann D, Lalande I, Grossenbacher R, Noorani M, Furst P, Oncogene, 2000, 19, 2913-20.

(14) Kudoh K, Ramanna M, Ravatn R, Elkahloun AG, Bittner ML, Meltzer PS, Trent JM, Dalton WS, Chin KV, Cancer Res, 2000, 4161-6.

(15) Ross DT, Scherf U, Eisen MB, Perou CM, Rees C, Spellman P, Iyer V, Jeffrey SS, Van de Rijn M, Waltham M, Pergamenschikov A, Lee JC, Lashkari D, Shalon D, Myers TG, Weinstein JN, Botstein D, Brown PO, Nat Genet, 2000, 24, 227-35.

(16) Scherf U, Ross DT, Waltham M, Smith LH, Lee JK, Tanabe L, Kohn KW, Reinhold WC, Myers TG, Andrews DT, Scudiero DA, Eisen MB, Sausville EA, Pommier Y, Botstein D, Brown PO, Weinstein JN, Nat Genet, 2000, 24, 236-44.

发明内容

本发明是关于上述情况的发明，所要解决的问题是找出具有优良抗肿瘤活性的药物组合物和药盒以及癌症治疗方法。

为了解决上述问题，本发明人等进行深入地研究，结果表明在细胞增殖测定(体外)中通过E7820和吉非替尼联用，对细胞增殖抑制有统计学(Isobologram, 等效剂量分析方法)显著性的协同效应。另外，表明在人非小细胞肺癌细胞株皮下移植模型(体内)中，E7820和吉非替尼或埃罗替尼联用，显示出对抗肿瘤效果有统计学(两因素方差分析)显著性的协同效应。再者，确认了E7820和吉非替尼或埃罗替尼联用优于单用吉非替尼或埃罗替尼的抗肿瘤效果。另外还表明，E7820和西妥昔单抗联用，显示出优良的抗肿瘤效果。

此外，发现E7070和吉非替尼或埃罗替尼联用对细胞增殖抑制显示出统计学(Isobologram)显著性的协同效应。

在DNA微阵列和癌细胞株组的实验中，发现了E7070、E7820、LY186641、LY295501、LY573636或CQS或这些组合所引起的基因变化分布型和细胞增殖抑制活性显示出高相关性。在测定细胞增殖抑制的分析中，发现了对E7070有抗性的癌细胞株对E7820、LY186641、LY295501、LY-ASAP、LY573636或CQS显示出交叉抗性。本发明人根据这些结果，得出E7070、E7820、LY186641、LY295501、LY-ASAP、LY573636或CQS或它们的组合有相同或相似的作用机理，导致相同或相似的基因变化和效果。

因此，认为E7070、E7820、LY186641、LY295501、LY-ASAP、LY573636或CQS或它们的组合与具有EGF抑制活性的物质联用，显示出出色的抗肿瘤活性，因此，磺酰胺化合物(优选E7070、E7820、LY186641、LY295501、LY-ASAP、LY573636或CQS或它们的组合)与具有EGF抑制活性的物质(优选吉非替尼、埃罗替尼或西妥昔单抗)组合可用作有用的药物组合物和药盒，并且可用于治疗癌症。

本发明涉及以下方面：

(1) 药物组合物，其包含磺酰胺化合物与具有EGF抑制活性的物质的组合。

(2) 药盒，其包含：

(a) 选自记载磺酰胺化合物和具有EGF抑制活性的物质联用的包装容器、使用说明和插页中的至少一种；和

(b) 含磺酰胺化合物的药物组合物。

(3) 药盒，其特征为使包含磺酰胺化合物的制剂和包含具有EGF抑制活性的物质的制剂成为一套制剂。

(4) 磺酰胺化合物用于制备与具有EGF抑制活性的物质组合的药物组合物的用途。

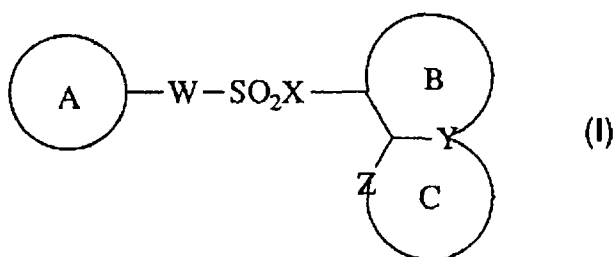
(5) 癌症治疗方法，其特征在于将磺酰胺化合物和具有EGF抑制活性的物质给予患者。

(6) 包含磺酰胺化合物的药物组合物，其用于与具有EGF抑制活

性的物质一起联合给予患者。

在以上(1)-(6)中, 所述磺酰胺化合物包括至少一种选自以下的化合物:

通式(I)所示的化合物



[式中,

环A代表可以有取代基的单环或二环芳环,

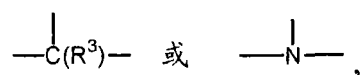
环B代表可以有取代基的6元环不饱和烃或含有1个氮原子作为杂原子的不饱和6元杂环,

环C代表可以有取代基的含1个或2个氮原子的5元杂环,

W代表单键或-CH=CH-,

X代表-N(R¹)-或氧原子,

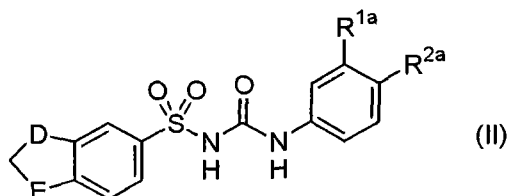
Y代表



Z代表-N(R²)-,

其中, R¹、R²和R³相同或不同, 分别独立代表氢原子或低级烷基];

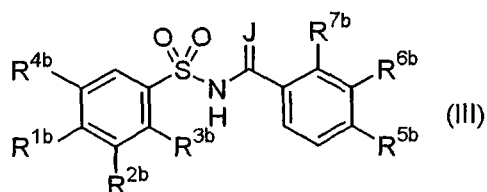
通式(II)所示的化合物



[式中, E代表-O-、-N(CH₃)-、-CH₂-、-CH₂CH₂-或-CH₂O-, D代表-CH₂-或-O-, R^{1a}代表氢原子或卤素原子, 而R^{2a}代表卤素原子或三

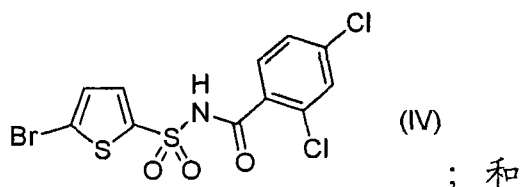
氟甲基];

通式(III)所示的化合物



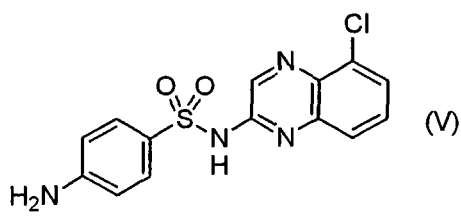
[式中, J代表-O-或-NH-, R^{1b}代表氢原子、卤素原子、可以有取代基的C₁-C₆烷基、可以有取代基的C₁-C₄烷氧基、可以有取代基的C₁-C₄烷硫基、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、可以有取代基的C₁-C₄烷氧羰基、硝基、叠氮基、-O(SO₂)CH₃、-N(CH₃)₂、羟基、苯基、有取代基的苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、喹啉基或三唑基, R^{2b}代表氢原子、卤素原子、氰基、-CF₃、可以有取代基的C₁-C₆烷基、可以有取代基的C₁-C₄烷氧羰基、可以有取代基的C₁-C₄烷氧基、可以有取代基的苯基或可以有取代基的喹啉基, R^{3b}代表氢原子或可以有取代基的C₁-C₄烷氧基, R^{4b}代表氢原子或可以有取代基的C₁-C₆烷基(条件是R^{3b}和R^{4b}中至少一个为氢原子), R^{5b}代表氢原子、卤素原子、可以有取代基的C₁-C₆烷基、-CF₃或硝基, R^{6b}代表氢原子、卤素原子或可以有取代基的C₁-C₆烷基(条件是当R^{6b}为可以有取代基的C₁-C₆烷基时, R^{5b}为氢原子, 而R^{7b}为卤素原子), R^{7b}代表卤素原子、可以有取代基的C₁-C₆烷基或-CF₃ (条件是当R^{5b}或R^{7b}的任选其一为可以有取代基的C₁-C₆烷基, 或者R^{7b}为卤素原子或可以有取代基的C₁-C₆烷基时, R^{5b}或R^{6b}的任选其一为氢原子)];

式(IV)所示的化合物



; 和

式(V)所示的化合物



或其药理学上可接受的盐或它们的溶剂合物。

在以上(1)-(6)中，具有EGF抑制活性的物质例如为EGF受体激酶抑制剂或抗EGFR抗体。

所述EGF受体激酶抑制剂例如为至少一种选自以下的化合物：

4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-7-甲氧基-6-(3-(4-吗啉代)丙氧基)-喹唑啉；

4-(3-乙炔基苯基氨基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)-喹唑啉；

N-[3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基]-6-[5-[[[2-(甲基磺酰)乙基]氨基]甲基]咪唑-2-基]喹唑啉-4-胺；

N-[4-[N-(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-(4-吗啉基)丙氧基]喹唑啉-6-基]丙烯酰胺；

(2E)-N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-3-氟基-7-乙氧基-6-喹啉基]-4-(二甲氨基)-2-丁烯酰胺；

[6-[4-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-((R)-1-苯基乙基)胺；和

(E)-N-{4-[3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苯胺基]-3-氟基-7-乙氧基-6-喹啉基}-4-(二甲氨基)-2-丁烯酰胺；

或其药理学上可接受的盐或它们的溶剂合物。

所述抗EGFR抗体例如为至少一种选自以下的抗体：西妥昔单抗(cetuximab)、帕尼单抗(panitumumab)、马妥珠单抗(matuzumab)、尼妥珠单抗(nimotuzumab)、IMC-11F8和MDX-447。

本发明提供显示了出色抗肿瘤活性的药物组合物和药盒以及癌症治疗方法。

更具体地说，通过将磺酰胺化合物和具体EGD抑制活性的物质

组合，可以提供显示出出色抗肿瘤活性的药物组合物和药盒以及癌症治疗方法，其中所述磺酰胺化合物为至少一种选自以下的化合物：(A)通式(I)所示的化合物，优选E7070或E7820，(B)通式(II)所示的化合物，优选LY186641或LY295501，(C)通式(III)所示的化合物，优选LY-ASAP，(D) LY573636和(E) CQS，具有EGF抑制活性的物质，优选选自吉非替尼，埃罗替尼和西妥昔单抗中的至少一种，本发明的药物组合物、药盒和治疗方法可用于治疗癌症。

附图简述

图1显示按照Isobologram法的理论上的图。

图2显示细胞增殖测定中按照Isobologram法的E7820和吉非替尼的联用效果。

图3显示细胞增殖测定中按照Isobologram法的E7070和吉非替尼的联用效果。

图4显示细胞增殖测定中按照Isobologram法的E7070和埃罗替尼的联用效果。

图5显示人非小细胞肺癌细胞株(PC9)皮下移植模型中E7820和吉非替尼的联用效果。图中，*表示在低于0.01的显著性水平下有统计学显著性的协同效应。图中，天数#表示给药当天作为第1天的天数。

图6显示人非小细胞肺癌细胞株(A549)皮下移植模型中E7820和吉非替尼的联用效果。图中，*表示在低于0.01的显著性水平下有统计学显著性的协同效应。图中，天数#表示给药当天作为第1天的天数。

图7显示人非小细胞肺癌细胞株(A549)皮下移植模型中E7820和埃罗替尼的联用效果。图中，*表示在低于0.01的显著性水平下有统计学显著性的协同效应。图中，天数#表示给药当天作为第1天的天数。

图8显示实施例7中DNA微阵列的分级聚类分析(hierarchical

cluster analysis)结果。

图9显示实施例8中DNA微阵列中的相关系数。

图10显示实施例8中DNA微阵列的分级聚类分析结果。

图11显示实施例8中DNA微阵列中的相关系数。

图12显示实施例8中DNA微阵列的分级聚类分析结果。

图13显示测定细胞增殖抑制活性的分析中E7070、E7820、CQS、LY186641、LY295501和LY-ASAP对HCT116-C9、HCT116-C9-C1和HCT116-C9-C4的增殖抑制作用。

图14显示测定细胞增殖抑制活性的分析中E7070和LY573636对HCT116-C9、HCT116-C9-C1和HCT116-C9-C4的增殖抑制作用。

实施发明的最佳方式

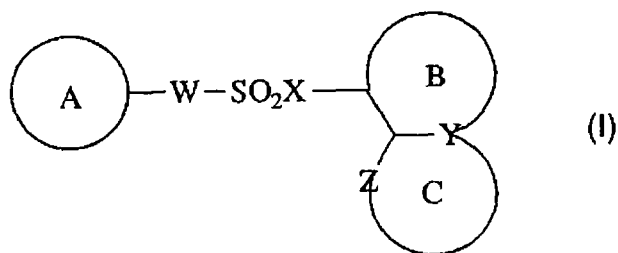
以下说明本发明的实施方式。以下实施方式是示例性的，用于说明本发明，不应解释为限制本发明的实施方式。只要不脱离本发明的范围，可以以各种方式实施本发明。

本说明书中引用的文献和公开公报、特许公报以及其它专利文献在此引入作为参考。

1. 磺酰胺化合物

本发明的药物组合物和/或药盒和癌症治疗方法包括磺酰胺化合物。

在本发明中，所述磺酰胺化合物包括以下通式(I)所示的化合物。



在通式(I)中，

环A代表可以有取代基的单环或二环芳环,

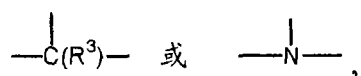
环B代表可以有取代基的6元环不饱和烃或含有1个氮原子作为杂原子的不饱和6元杂环,

环C代表可以有取代基的含1个或2个氮原子的5元杂环,

W代表单键或-CH=CH-,

X代表-N(R¹)-或氧原子,

Y代表



Z代表-N(R²)-。

其中, R¹、R²和R³相同或不同, 分别独立代表氢原子或低级烷基。

在上述通式(I)中, 环A所指的“可以有取代基的单环或二环芳环”为芳烃或含有氮原子、氧原子和硫原子中至少1个的芳族杂环, 在该环上可具有1-3个取代基。环A中所含的主要芳环的实例有吡咯、吡唑、咪唑、噻吩、呋喃、噻唑、噁唑、苯、吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、茶、喹啉、异喹啉、酞嗪、茶啶、喹喔啉、喹唑啉、噌啉、吲哚、异吲哚、中氮茛、吲唑、苯并呋喃、苯并噻吩、苯并噁唑、苯并咪唑、苯并吡唑和苯并噻唑, 但是环A中所含的芳环并不限于此。所述芳环可以具有1-3个取代基, 并且当存在多个取代基时, 它们可以相同或不同。作为取代基, 例如有可被低级烷基或低级环烷基取代的氨基、低级烷基、低级烷氧基、羟基、硝基、巯基、氰基、低级烷硫基、卤素原子、式-a-b所示的基团[式中, a代表单键、-(CH₂)_k-、-O-(CH₂)_k-、-S-(CH₂)_k-或-N(R³)-(CH₂)_k-, k代表1-5的整数, R³是指氢原子或低级烷基, b代表-CH₂-d (式中, d代表可被低级烷基取代的氨基、卤素原子、羟基、低级烷硫基、氰基或低级烷氧基)]、式-a-e-f所示的基团[式中, a如上所述, e代表-S(O)-或-S(O)₂-, f代表可被低级烷基或低级烷氧基取代的氨基、低级烷基、三氟甲基、-(CH₂)_m-b或-

$N(R^4)-(CH_2)_m-b$ (式中, b 如上所述, R^4 代表氢原子或低级烷基, m 代表1-5的整数)、式-a-g-h所示的基团[式中, a 如上所述, g 代表-C(O)-或-C(S)-, h 代表可被低级烷基取代的氨基、羟基、低级烷基、低级烷氧基、 $-(CH_2)_n-b$ 或 $-N(R^5)-(CH_2)_n-b$ (式中, b 如上所述, R^5 代表氢原子或低级烷基, 而 n 代表1-5的整数)]、式-a- $N(R^6)$ -g-i所示的基团[式中, a 和 g 如上所述, R^6 代表氢原子或低级烷基, 而 i 代表氢原子、低级烷氧基或 f (f 如上所述)]、式-a- $N(R^7)$ -e-f所示的基团(式中, a 、 e 和 f 如上所述, R^7 是指氢原子或低级烷基)或式- $(CH_2)_p-j-(CH_2)_q-b$ 所示的基团(式中, j 代表氧原子或硫原子、 b 如上所述, p 和 q 相同或不同且代表1-5的整数)。

在上述取代基实例中, 当氨基被2个烷基取代时, 这些烷基可结合形成5元或6元环。当环A为含有羟基或巯基的含氮杂环时, 这些基团可采取共振结构, 形成氧代基或硫代基。

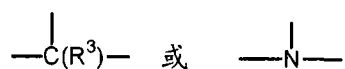
在通式(I)中, 环B所指的“可以有取代基的6元环不饱和烃或含有1个氮原子作为杂原子的不饱和6元杂环”例如为不饱和键的一部分可以被氢化的苯或吡啶, 所述环上可具有1个或2个取代基。当存在2个以上取代基时, 它们可以相同或不同。

环C所指的“可以有取代基的含1个或2个氮原子的5元杂环”表示不饱和键的一部分可以被氢化的吡咯、吡啶或咪唑, 所述环上可具有1个或2个取代基。当存在2个以上取代基时, 它们可以相同或不同。

在通式(I)中, Z 代表 $-N(R^2)-$ 。 R^2 和 R^1 相同或不同, 分别独立代表氢原子或低级烷基。

环B和环C可具有的取代基的实例包括卤素原子、氰基、低级烷基、低级烷氧基、羟基、氧代基、式-C(O)- r (式中, r 代表氢原子, 可被低级烷基取代的氨基、低级烷基、低级烷氧基或羟基)、可被低级烷基取代的氨基、三氟甲基等, 但并不限于此。

在通式(I)中, 式中 Y 代表



上式中， R^3 代表氢原子或低级烷基。

在以上通式(I)中，在 R^1 、 R^2 和 R^3 以及环A、环B和环C可具有的取代基的定义中，“低级烷基”是指具有1-6个碳原子的直链或支链烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基(戊基)、异戊基、新戊基、叔戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、1,2-二甲基丙基、正己基、异己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、1-乙基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基和1-乙基-2-甲基丙基等，但并不限于这些。其中作为优选的基团例如有甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等，其中最优选的基团例如有甲基、乙基、正丙基和异丙基。

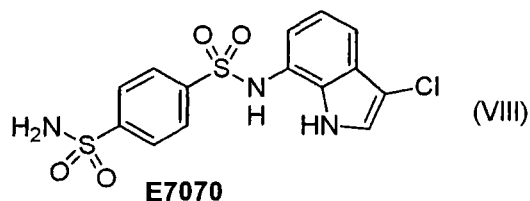
在环A可具有的取代基的定义中，“低级环烷基”是指具有3-8个碳原子的环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基等，但并不限于这些。“低级烷硫基”是指由低级烷基衍生的烷硫基，例如甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、异丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基等，但并不限于这些。

在环A、环B和环C可具有的取代基的定义中，“低级烷氧基”可以例如指由低级烷基衍生的低级烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基等，但并不限于这些，其中最优选的基团是甲氧基和乙氧基。另外，作为“卤素原子”，例如有氟原子、氯原子、溴原子和碘原子等。

本发明的通式(I)所示的化合物可以按照已知方法制备，例如按照国际公开第95/07276号小册子(WO95/07276)和/或日本特开平7-165708号公报(JP7-165708)中所述方法制备。

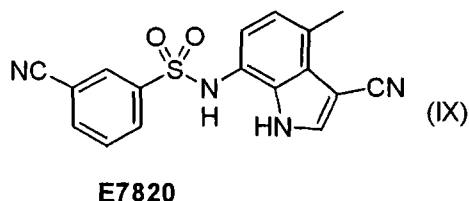
在通式(I)中，优选的化合物是E7070或E7820。

E7070是指N-(3-氯-1H-吡啶-7-基)-4-氨基磺酰基苯磺酰胺，其结构式如以下的式(VIII)所示。



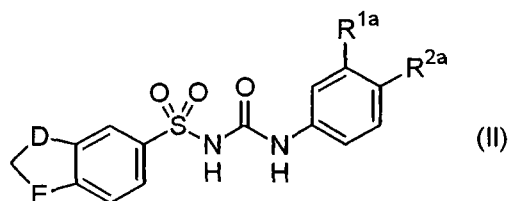
E7070可以按照已知方法制备，例如按照国际公开第95/07276号小册子(WO95/07276)和/或日本特开平7-165708号公报(JP7-165708)的实施例19所述的方法制备。

E7820是指N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)-3-氰基苯磺酰胺，其结构式如以下的式(IX)所示。



E7820可以按照已知方法制备，例如按照国际公开第00/50395号小册子(WO00/50395)中记载的方法制备。

在本发明中，磺酰胺化合物包含以下通式(II)所示的化合物。



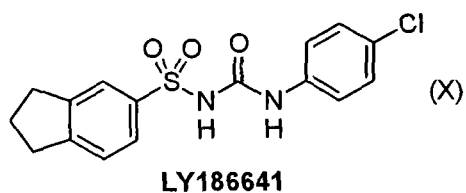
在以上通式(II)中，式中E代表-O-、-N(CH₃)-、-CH₂-、-CH₂CH₂-或-CH₂O-，D代表-CH₂-或-O-，R^{1a}代表氢原子或卤素原子(例如氟原子、氯原子、溴原子、碘原子)，而R^{2a}代表卤素原子或三氟甲基。

本发明的通式(II)所示的化合物可以按照已知方法制备，例如按照欧洲专利公开第0222475A1号说明书(EP0222475A1)中记载的方法制备。

在通式(II)中，优选的化合物是LY186641或LY295501。

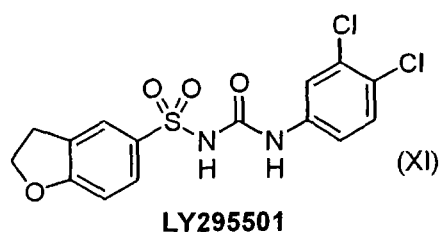
LY186641是指N-[[4-氯苯基)氨基]羰基]-2,3-二氢-1H-茛-5-磺酰

胺，其结构式如以下的式(X)所示。



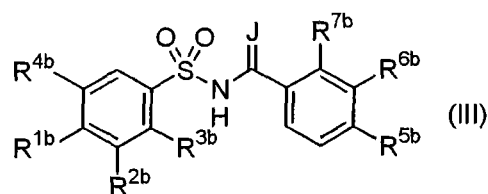
LY186641可以按照已知方法制备，例如按照欧洲专利公开第0222475A1号说明书(EP0222475A1)中记载的方法制备。

在本发明中，LY295501是指N-[[3,4-二氯苯基]氨基]羰基]-2,3-二氢苯并呋喃-5-磺酰胺，其结构式如以下的式(XI)所示。



LY295501可以按照已知方法制备，例如按照欧洲专利公开第0222475A1号说明书(EP0222475A1)和/或欧洲专利公开第0555036A2号说明书(EP0555036A2)中记载的方法制备。

此外，在本发明中，磺酰胺化合物包含以下通式(III)所示的化合物。



在通式(III)中，J代表-O-或-NH-，R^{1b}代表氢原子、卤素原子、可以有取代基的C₁-C₆烷基、可以有取代基的C₁-C₄烷氧基、可以有取代基的C₁-C₄烷硫基、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、可以有取代基的C₁-C₄烷氧羰基、硝基、叠氮基、-O(SO₂)CH₃、-N(CH₃)₂、羟基、苯基、有取代基的苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、喹啉基或三唑基，R^{2b}代表氢原子、卤素原子、氰基、-CF₃、可以有取代基的C₁-C₆烷基、可以有取代基的C₁-C₄烷氧羰基、可以有取代基的C₁-C₄烷氧基、可以有取代基的苯基或可以有取代基的喹啉基，R^{3b}代表氢原子或可以有取代基

的C₁-C₄烷氧基, R^{4b}代表氢原子或可以有取代基的C₁-C₆烷基(条件是R^{3b}和R^{4b}中至少一个为氢原子), R^{5b}是指氢原子、卤素原子、可以有取代基的C₁-C₆烷基、-CF₃或硝基, R^{6b}是指氢原子、卤素原子或可以有取代基的C₁-C₆烷基(条件是当R^{6b}为可以有取代基的C₁-C₆烷基时, R^{5b}为氢原子, 而R^{7b}为卤素原子), R^{7b}是指卤素原子、可以有取代基的C₁-C₆烷基或-CF₃ (条件是当R^{5b}或R^{7b}的任选其一为可以有取代基的C₁-C₆烷基, 或者R^{7b}为卤素原子或可以有取代基的C₁-C₆烷基时, R^{5b}或R^{6b}的任选其一为氢原子)。

在通式(III)中, “卤素原子” 优选为氟原子、氯原子、溴原子、碘原子。

在通式(III)中, “C₁-C₆烷基” 与上述“低级烷基” 含义相同, 并无特别的限定, 例如优选为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基等。

在通式(III)中, “C₁-C₄烷氧基” 是指上述“低级烷氧基” 中的具有1-4个碳原子的烷氧基, 并无特别的限定, 例如优选为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等。

在通式(III)中, “C₁-C₄烷硫基” 中烷基并无特别的限定, 例如为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等。

在通式(III)中, 作为“C₁-C₄烷氧羰基” 的实例并无特别的限定, 例如为甲氧羰基、乙氧羰基、正丙氧羰基、异丙氧羰基、正丁氧羰基、异丁氧羰基、仲丁氧羰基、叔丁氧羰基等。

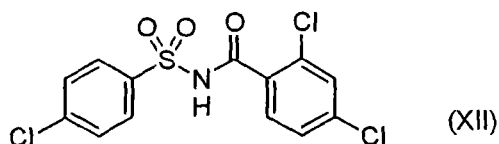
在通式(III)中, 作为所引入的取代基并无特别的限定, 例如为C₁-C₆烷基(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等)、C₁-C₄烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等)、氨基、羟基、卤素原子(例如氟原子、氯原子、溴原子、碘原子)或甲硅烷

基等的取代基。

本发明的通式(III)所示的化合物可以按照已知方法制备，例如按照国际公开第02/098848号小册子(WO02/098848)中记载的方法制备。

在通式(III)中，优选的化合物是LY-ASAP。

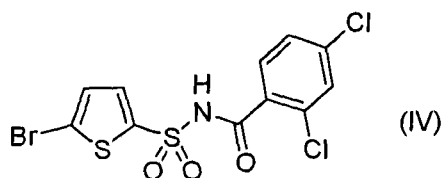
LY-ASAP是指N-(2,4-二氯苯甲酰基)-4-氯苯基磺酰胺，其结构式如以下的式(XII)所示。



LY-ASAP

LY-ASAP可以按照已知方法制备，例如按照国际公开第02/098848号小册子(WO02/098848)中记载的方法制备。

在本发明中，磺酰胺化合物中可以包括LY573636。在本发明中，LY573636是指N-(2,4-二氯苯甲酰基)-5-溴噻吩-2-磺酰胺，其结构式如以下的式(IV)所示。



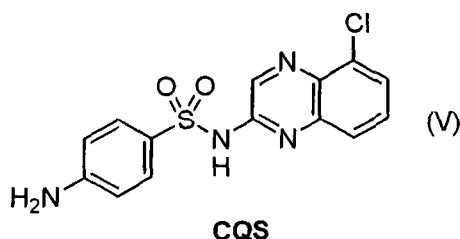
LY573636

LY573636优选为钠盐。

LY573636可以出按照已知方法制备，例如，可以按照与国际公开第02/098848号小册子(WO02/098848)中所述方法相同的方法，用市售的5-溴噻吩-2-磺酰氯和2,4-二氯苯甲酸制备。

此外，LY573636可以按照国际公开第2003/035629号小册子(WO2003/035629)的实施例63中记载的方法制备。

在本发明中，磺酰胺化合物中可以包括CQS。在本发明中，CQS是指2-对氨基苯磺酰氨基-5-氯喹啉，其结构式如以下的式(V)所示。



CQS可以按照已知方法制备，例如按照J. Am. Chem. Soc., 1947, 71, 6-10中记载的方法制备。

磺酰胺化合物可以与酸或碱形成药理学上可接受的盐。本发明的磺酰胺化合物也包括这些药理学上可接受的盐。作为与酸形成的盐，可以包括例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐等的无机酸盐以及与甲酸、乙酸、乳酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、柠檬酸、酒石酸、苯甲酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸等有机酸形成的盐。作为与碱形成的盐，可以包括钠盐、钾盐等碱金属盐；钙盐、镁盐等碱土金属盐；与三甲胺、三乙胺、吡啶、甲基吡啶、二环己胺、N,N'-二苄基乙二胺、精氨酸、赖氨酸等有机碱形成的盐(有机胺盐)；铵盐。

此外，磺酰胺化合物可以为无水形式，可形成水合物等的溶剂合物。溶剂合物可以为水合物或非水合物，优选水合物。溶剂可以使用水、醇(例如甲醇、乙醇、异丙醇)、二甲基甲酰胺等。

如果存在这些化合物的溶剂合物和/或旋光异构体，本发明的磺酰胺化合物包括这些溶剂合物和/或旋光异构体。本发明的磺酰胺化合物也包括在体内经历氧化、还原、水解、缀合等代谢的磺酰胺化合物。此外，本发明的磺酰胺化合物也包括在体内经历氧化、还原、水解等代谢生成磺酰胺化合物的化合物。

2. 具有EGF抑制活性的物质

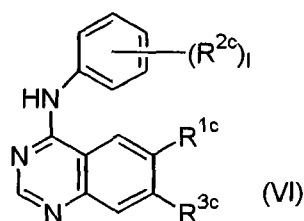
本发明的药物组合物和/或药盒和癌症治疗方法包含具有EGF抑制活性的物质。在本发明中，具有EGF抑制活性的物质只要具有抑制EGF的作用、活性等的活性，并无特别的限制，但优选是EGF受体

(EGFR)激酶抑制剂和抗EGF受体(EGFR)抗体。

EGF抑制活性是指抑制EGF所具有的生理活性和/或药理活性的活性。EGF抑制活性可用现有方法测定,例如用细胞增殖测定、激酶测定、蛋白质印迹分析等方法测定。当用这些方法定量测定的EGF抑制活性,其50%抑制浓度例如为30 μM 以下,优选10 μM 以下、更优选3 μM 以下、再更优选1 μM 以下时,可以认为是具有EGF抑制活性的物质。

(1) EGFR激酶抑制剂

在本发明中,EGFR激酶抑制剂可包括通式(VI)所示的化合物。



通式(VI)中,

l代表1、2或3,

R^{2c} 分别独立代表卤素原子、三氟甲基或 C_1 - C_4 烷基,

R^{3c} 代表 C_1 - C_4 烷氧基,

R^{1c} 代表二-[(C_1 - C_4)烷基]氨基-(C_2 - C_4)烷氧基、

吡咯烷-1-基-(C_2 - C_4)烷氧基、

哌啶基-(C_2 - C_4)烷氧基、

吗啉代-(C_2 - C_4)烷氧基、

哌嗪-1-基-(C_2 - C_4)烷氧基、

4-(C_1 - C_4)烷基哌嗪-1-基-(C_2 - C_4)烷氧基、

咪唑-1-基-(C_2 - C_4)烷氧基、

二-[(C_1 - C_4)烷氧基-(C_2 - C_4)烷基]氨基-(C_2 - C_4)烷氧基、

硫吗啉代-(C_2 - C_4)烷氧基、

1-氧代硫吗啉代-(C_2 - C_4)烷氧基

或

1,1-二氧化硫吗啉代-(C₂-C₄)烷氧基

(其中,当R^{1c}具有不与N或O原子相连的-CH₂- (亚甲基)时,任何一个或多个亚甲基的碳原子上具有羟基取代基)。

在通式(VI)中,“C₁-C₄烷基”是指上述“低级烷基”中的具有1-4个碳原子的直链或支链烷基。

在通式(VI)中,“C₁-C₄烷氧基”与上述“C₁-C₄烷基”含义相同。

在通式(VI)中,“C₂-C₄烷氧基”是指上述“低级烷氧基”中的具有2-4个碳原子的烷氧基。

在通式(VI)中,R^{2c}并无特别的限定,优选为卤素原子或C₁-C₄烷基。当R^{2c}为卤素原子时,其例如为氟原子、氯原子、溴原子或碘原子,当R^{2c}为C₁-C₄烷基时,其例如为甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基。

在通式(VI)中,R^{3c}并无特别的限定,优选例如为甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基或丁氧基。

在通式(VI)中,R^{1c}并无特别的限定,优选为:

二-[(C₁-C₄)烷基]氨基-(C₂-C₄)烷氧基,例如2-二甲氨基乙氧基、2-(N-乙基-N-甲基氨基)乙氧基、2-二乙基氨基乙氧基、2-二丙基氨基乙氧基、3-二甲氨基丙氧基、3-二乙基氨基丙氧基、2-二甲氨基丙氧基、2-二乙基氨基丙氧基、1-二甲氨基丙-2-基氧基、1-二乙基氨基丙-2-基氧基、1-二甲氨基-2-甲基丙-2-基氧基、2-二甲氨基-2-甲基丙氧基、4-二甲氨基丁氧基、4-二乙基氨基丁氧基、3-二甲氨基丁氧基、3-二乙基氨基丁氧基、2-二甲氨基丁氧基、2-二乙基氨基丁氧基、1-二甲氨基丁-2-基氧基或1-二乙基氨基丁-2-基氧基;

吡咯烷-1-基-(C₂-C₄)烷氧基,例如2-(吡咯烷-1-基)乙氧基、3-(吡咯烷-1-基)丙氧基或4-(吡咯烷-1-基)丁氧基;

哌啶基-(C₂-C₄)烷氧基,例如2-哌啶基乙氧基、2-哌啶基丙氧基、3-哌啶基丙氧基或4-哌啶基丁氧基;

吗啉代-(C₂-C₄)烷氧基, 例如2-吗啉代乙氧基、3-吗啉代丙氧基或4-吗啉代丁氧基;

哌嗪-1-基-(C₂-C₄)烷氧基, 例如2-(哌嗪-1-基)乙氧基、3-(哌嗪-1-基)丙氧基或4-(哌嗪-1-基)丁氧基;

4-(C₁-C₄)烷基哌嗪-1-基-(C₂-C₄)烷氧基, 例如2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基、3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基或4-(4-甲基哌嗪-1-基)丁氧基;

咪唑-1-基-(C₂-C₄)烷氧基, 例如2-(咪唑-1-基)乙氧基、3-(咪唑-1-基)丙氧基或4-(咪唑-1-基)丁氧基;

二-[(C₁-C₄)烷氧基-(C₂-C₄)烷基]氨基-(C₂-C₄)烷氧基, 例如2-[二-(2-甲氧基乙基)氨基]乙氧基、3-[二-(2-甲氧基乙基)氨基]丙氧基、2-[二-(3-甲氧基丙基)氨基]乙氧基或3-[二-(3-甲氧基丙基)氨基]丙氧基;

硫吗啉代-(C₂-C₄)烷氧基, 例如2-硫吗啉代乙氧基、3-硫吗啉代丙氧基或4-硫吗啉代丁氧基;

1-氧代硫吗啉代-(C₂-C₄)烷氧基, 例如2-(1-氧代硫吗啉代)乙氧基、3-(1-氧代硫吗啉代)丙氧基或4-(1-氧代硫吗啉代)丁氧基;

1,1-二氧代硫吗啉代-(C₂-C₄)烷氧基, 例如2-(1,1-二氧代硫吗啉代)乙氧基、3-(1,1-二氧代硫吗啉代)丙氧基或4-(1,1-二氧代硫吗啉代)丁氧基。

此外, 虽然并无特别的限定, 当R¹⁰具有不与N或O原子相连的-CH₂- (亚甲基)时, R¹⁰优选为吗啉代-(C₂-C₄)烷氧基或二-[(C₁-C₄)烷基]氨基-(C₂-C₄)烷氧基, 其中一个或多个上述亚甲基的碳原子被羟基取代, 例如为羟基-吗啉代-(C₂-C₄)烷氧基或羟基-二-[(C₁-C₄)烷基]氨基-(C₂-C₄)烷氧基, 例如为2-羟基-3-吗啉代丙氧基或3-二甲氨基-2-羟基丙氧基。

在通式(VI)中, 虽然并无特别的限定, 更优选的化合物是:

4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)喹唑啉、

4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(2-吗啉代乙氧基)喹唑啉、

4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]喹唑啉、

4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-{2-[二-(2-甲氧基乙基)氨基]乙氧基}-喹唑啉、

4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-6-(2-二甲氨基乙氧基)-7-甲氧基喹唑啉、

4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-6-(2-二乙基氨基乙氧基)-7-甲氧基喹唑啉、

4-(2',4'-二氟苯胺基)-6-(3-二甲氨基丙氧基)-7-甲氧基喹唑啉、

4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-6-(2-羟基-3-吗啉代丙氧基)-7-甲氧基喹唑啉、

4-(2',4'-二氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉、

4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-6-(2-咪唑-1-基乙氧基)-7-甲氧基喹唑啉、

4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-6-(3-二乙基氨基丙氧基)-7-甲氧基喹唑啉、

4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)喹唑啉、

4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-6-(3-二甲氨基丙氧基)-7-甲氧基喹唑啉、

4-(3',4'-二氟苯胺基)-6-(3-二甲氨基丙氧基)-7-甲氧基喹唑啉、

4-(3',4'-二氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)-喹唑啉、

6-(3-二乙基氨基丙氧基)-4-(3',4'-二氟苯胺基)-7-甲氧基喹唑啉、

4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-哌啶基丙氧基)喹唑啉、

4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(2-哌啶基丙氧基)喹唑啉、

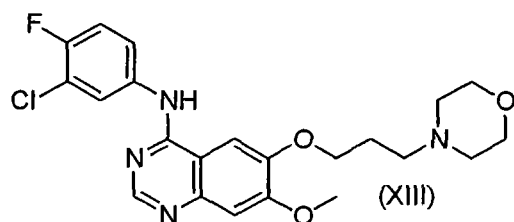
4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-6-(3-咪唑-1-基丙氧基)-7-甲氧基喹唑啉和

4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-7-甲氧基-6-(3-(4-吗啉代)丙氧基-喹唑啉)。

通式(VI)所示的化合物可以按照已知方法制备，例如按照国际公开第 96/33980 号小册子(WO96/33980)、特许第 3040486 号公报(JP3040486)和美国专利第 5770599 号说明书(US5770599)中记载的方法制备。

在通式(VI)中，特别优选的化合物是吉非替尼。

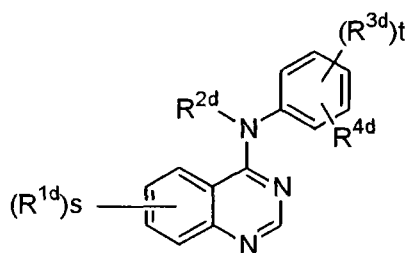
吉非替尼是指4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-7-甲氧基-6-(3-(4-吗啉代)丙氧基)-喹唑啉，其结构式如以下的式(XIII)所示。



吉非替尼可以按照已知方法制备，例如按照国际公开第96/33980号小册子(WO96/33980)、特许第3040486号公报(JP3040486)和美国专利第5770599号说明书(US5770599)中记载的方法制备。

此外，吉非替尼也可以通过从AstraZeneca购买Iressa[®]而获得。

作为EGFR激酶抑制剂，可以例举通式(VII)所示的化合物。



(VII)

在通式(VII)中，s为1、2或3。

在通式(VII)中，作为R^{1d}，可以例举以下(a)或(b)。

(a) 各R^{1d}独立选自：氢原子、卤素原子、羟基、氨基、羟基氨基、羰基、C₁-C₄烷氧羰基、硝基、胍基、脲基、氨基甲酰基、氰基、三氟甲基、(R^{6d})₂N-羰基、和苯基-U-(C₁-C₄)烷基(其中，U选自单键、O、S和NH)。

(b) 各R^{1d}独立选自：氰基-(C₁-C₄)烷基、R^{5d}-磺酰氨基、邻苯二甲酰亚胺-(C₁-C₄)烷基磺酰氨基、苯甲酰胺基、苯磺酰氨基、3-苯基酰脲基、2-氧代吡咯烷-1-基、2,5-二氧代吡咯烷-1-基、R^{10d}-(C₂-C₄)烷酰基氨基、和R^{9d}。

其中，R^{5d}为C₁-C₄烷基；

R^{6d}为氢原子或C₁-C₄烷基；

R^{9d} 选自： C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 $(R^{6d})_2N$ - (其中 R^{6d} 相同或不同)、 $(R^{6d})_2NC(=O)$ - (其中 R^{6d} 相同或不同)、 $R^{7d}C(=O)$ - (其中 R^{7d} 相同或不同)、 $R^{5d}ONH$ - (其中 R^{5d} 相同或不同)、 $R^{5d}NH$ - (其中 R^{5d} 相同或不同)、 $R^{5d}NHC(=O)$ - (其中 R^{5d} 相同或不同)、 $(R^{5d})_2NC(=O)$ - (其中 R^{5d} 相同或不同)、 G 和 $R^{5d}V$ (其中 R^{5d} 相同或不同)；

R^{10d} 选自卤素原子、羟基、羰基、氨基甲酰基、 N - $(C_1$ - $C_4)$ 烷基氨基甲酰基、 N,N -二- $(C_1$ - $C_4)$ 烷基氨基甲酰基、 C_1 - C_4 烷基氨基、 C_1 - C_4 烷氧基、 $R^{6d}O$ - (其中 R^{6d} 相同或不同)、 C_2 - C_4 烷酰基氧基、 $R^{7d}C(=O)$ - (其中 R^{7d} 相同或不同)和 $(R^{6d})_2N$ - (其中 R^{6d} 相同或不同)；

R^{7d} 为 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基或 $(R^{6d})_2N$ - (其中 R^{6d} 相同或不同)；

G 选自哌啶基、吗啉代、吡咯烷基、4- R^{6d} -哌啶-1-基(其中 R^{6d} 相同或不同)、咪唑-1-基、4-吡啶酮-1-基、羰基- $(C_1$ - $C_4)$ 烷基、苯氧基、苯基、 C_1 - C_4 烷硫基、苯硫基、 C_2 - C_4 烯基、苯胺基和 $(R^{6d})_2N$ -羰基- $(C_1$ - $C_4)$ 烷基(其中 R^{6d} 相同或不同)；和

V 选自 S -、 SO -和 SO_2 -。

在通式(VII)中，各 R^{1d} 可相互交联，形成 C_4 - C_8 饱和或不饱和环。另外，各 R^{3d} 或各 R^{3d} 和 R^{4d} 可相互交联，形成 C_4 - C_8 饱和或不饱和环。这些取代基所形成的环优选为4-8元环，更优选为4-7元环。该环可为苯环等芳环，也可以是脂族环。此外，除这些取代基所形成的环外，还可以形成一个或多个环。

在通式(VII)中， C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基的烷基部分和 $(R^{6d})_2N$ -的烷基部分可以被下述取代基任选取代：卤素原子、羟基、乙酰氧基、氨基甲酰基、氰基、 G 、4- R^{6d} -哌嗪-1-基(其中 R^{6d} 相同或不同)、 $(R^{6d})_2N$ - (其中 R^{6d} 相同或不同)、 $R^{6d}O$ - (其中 R^{6d} 相同或不同)、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 $(R^{6d})_2NC(=O)$ - (其中 R^{6d} 相同或不同)、 $R^{7d}C(=O)$ - (其中 R^{7d} 相同或不同)、 $R^{5d}ONH$ - (其中 R^{5d} 相同或不同)、 $R^{5d}NH$ - (其中 R^{5d} 相同或不同)、 $R^{5d}NHC(=O)$ - (其中 R^{5d} 相同或不同)、 $(R^{5d})_2NC(=O)$ - (其中 R^{5d} 相同或不同)或 $R^{5d}V$ (其中 R^{5d} 相同或不同)。此

外, 这些取代基可被下述取代基任选取代: 卤素原子、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 $(R^{6d})_2N$ - (其中 R^{6d} 相同或不同)、 $(R^{6d})_2NC(=O)$ - (其中 R^{6d} 相同或不同)、 $R^{7d}C(=O)$ - (其中 R^{7d} 相同或不同)、 $R^{5d}ONH$ - (其中 R^{5d} 相同或不同)、 $R^{5d}NH$ - (其中 R^{5d} 相同或不同)、 $R^{5d}NHC(=O)$ - (其中 R^{5d} 相同或不同)、 $(R^{5d})_2NC(=O)$ - (其中 R^{5d} 相同或不同)、 G 或 $R^{5d}V$ (其中 R^{5d} 相同或不同)。然而, 两个以上的杂原子不能与同一碳原子结合。杂原子例如有氮、氧或硫原子。

在通式(VII)中, 三个以下的“ R^{9d} ”单位可以构成 R^{1d} 。

在通式(VII)中, R^{1d} 中的上述苯甲酰胺基、苯磺酰氨基、苯基、苯氧基、苯胺基或苯硫基可任选具有1个或2个卤素原子、 C_1 - C_4 烷基、氰基、甲磺酰基或 C_1 - C_4 烷氧基作为取代基。

烷基和烷氧基或烷基氨基的烷基部分可以为直链的, 当它们由3个以上的碳构成时, 可以是支链或环状的, 可以是包括3-8元环、优选5-8元环。

在通式(VIII)中,

R^{2d} 选自氢原子和可以有取代基的 C_1 - C_6 烷基;

t 为1或2,

各 R^{3d} 分别独立选自氢原子、可以有取代基的 C_1 - C_6 烷基、可以有取代基的氨基、卤素原子、羟基和可以有取代基的羧基;

R^{4d} 分别代表氢原子、叠氮基或 R^{11d} -乙炔基。

其中, R^{11d} 为氢原子、可以有取代基的 C_1 - C_6 烷基, 取代基选自氢原子、氨基、羟基、 $R^{5d}O$ - (其中 R^{5d} 相同或不同)、 $R^{5d}NH$ - (其中 R^{5d} 相同或不同)和 $(R^{5d})_2N$ - (其中 R^{5d} 相同或不同)。

在通式(VII)中, “卤素原子”优选为氟原子、氯原子、溴原子、碘原子。

在通式(VII)中, “ C_1 - C_4 烷基”与上述“ C_1 - C_4 烷基”含义相同。

在通式(VII)中, “ C_1 - C_4 烷氧基”与上述“ C_1 - C_4 烷氧基”含义相同。

在通式(VII)中, “C₂-C₄烯基”是指具有1个双键、2-4个碳原子的直链或支链烯基, 具体实例为乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(烯丙基)、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基等。

在通式(VII)中, “(C₂-C₄)烷酰基氨基”是指例如甲基羰基氨基、乙基羰基氨基、正丙基羰基氨基、异丙基羰基氨基等。

在通式(VII)中, “(C₂-C₄)烷酰基氧基”是指例如甲基羰基氧基、乙基羰基氧基、正丙基羰基氧基、异丙基羰基氧基等。

在通式(VII)中, 优选的是, s、t、R^{1d}、R^{3d}和R^{4d}如上所定义, R^{2d}为氢原子。

在通式(VII)中, 更优选的化合物是:

- 6,7-(二甲氧基喹唑啉-4-基)-(3-乙炔基苯基)-胺、
- 6,7-(二甲氧基喹唑啉-4-基)-[3-(3'-羟基丙炔-1'-基)苯基]-胺、
- ([3-(2'-氨基甲基)-乙炔基]苯基)-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-胺、
- (3-乙炔基苯基)-(6-硝基喹唑啉-4-基)-胺、
- (6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-(4-乙炔基苯基)-胺、
- (6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-(3-乙炔基-2-甲基苯基)-胺、
- (6-氨基喹唑啉-4-基)-(3-乙炔基苯基)-胺、
- (3-乙炔基苯基)-(6-甲磺酰氨基喹唑啉-4-基)-胺、
- (3-乙炔基苯基)-(6,7-亚甲二氧基喹唑啉-4-基)-胺、
- (6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-(3-乙炔基-6-甲基苯基)-胺、
- (3-乙炔基苯基)-(7-硝基喹唑啉-4-基)-胺、
- (3-乙炔基苯基)-[6-(4'-甲苯磺酰氨基)喹唑啉-4-基]-胺、
- (3-乙炔基苯基)-{6-[2'-邻苯二甲酰亚胺-乙-1'-基-磺酰氨基]喹唑啉-4-基}-胺、
- (3-乙炔基苯基)-(6-胍基喹唑啉-4-基)-胺、
- (7-氨基喹唑啉-4-基)-(3-乙炔基苯基)-胺、
- (3-乙炔基苯基)-(7-甲氧基喹唑啉-4-基)-胺、
- (6-甲酯基喹唑啉-4-基)-(3-乙炔基苯基)-胺、

(7-甲酯基喹唑啉-4-基)-(3-乙炔基苯基)-胺、
[6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基]-(3-乙炔基苯基)-胺、
(3-叠氮基苯基)-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-胺、
(4-叠氮基苯基)-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-胺、
(3-叠氮基-5-氯苯基)-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-胺、
(3-乙炔基苯基)-(6-甲磺酰喹唑啉-4-基)-胺、
(6-乙硫基-喹唑啉-4-基)-(3-乙炔基苯基)-胺、
(6,7-二甲氧基-喹唑啉-4-基)-(3-乙炔基-4-氟-苯基)-胺、
(6,7-二甲氧基-喹唑啉-4-基)-[3-(丙基-1-基-苯基)]-胺、
[6,7-双(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉-4-基]-(5-乙炔基-2-甲基-苯基)-
胺、
[6,7-双(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉-4-基]-(3-乙炔基-4-氟-苯基)-
胺、
[6,7-双(2-氟-乙氧基)-喹唑啉-4-基]-(3-乙炔基-苯基)-胺、
[6-(2-氟-乙氧基)-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉-4-基]-(3-乙炔基-苯
基)-胺、
[6,7-双(2-乙酰氧基-乙氧基)-喹唑啉-4-基]-(3-乙炔基-苯基)-胺、
2-[4-(3-乙炔基-苯基氨基)-7-(2-羟基-乙氧基)-喹唑啉-6-基氧基]-
乙醇、
[6-(2-乙酰氧基-乙氧基)-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉-4-基]-(3-乙
炔基-苯基)-胺、
[7-(2-氟-乙氧基)-6-(2-甲氧基-乙氧基)喹唑啉-4-基]-(3-乙炔基-苯
基)-胺、
[7-(2-乙酰氧基-乙氧基)-6-(2-甲氧基-乙氧基)喹唑啉-4-基]-(3-乙
炔基-苯基)-胺、
2-[4-(3-乙炔基-苯基氨基)-6-(2-羟基-乙氧基)-喹唑啉-7-基氧基]-
乙醇、
2-[4-(3-乙炔基-苯基氨基)-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉-6-基氧

基]-乙醇、

2-[4-(3-乙炔基-苯基氨基)-6-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉-7-基氧基]-乙醇、

[6-(2-乙酰氧基-乙氧基)-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉-4-基]-(3-乙炔基-苯基)-胺、

(3-乙炔基-苯基)-{6-(2-甲氧基-乙氧基)-7-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-喹唑啉-4-基}-胺、

(3-乙炔基-苯基)-[7-(2-甲氧基-乙氧基)-6-(2-吗啉-4-基)-乙氧基-喹唑啉-4-基]-胺、

(6,7-二乙氧基喹唑啉-4-基)-(3-乙炔基苯基)-胺、

(6,7-二丁氧基喹唑啉-4-基)-(3-乙炔基苯基)-胺、

(6,7-二异丙氧基喹唑啉-4-基)-(3-乙炔基苯基)-胺、

(6,7-二乙氧基喹唑啉-4-基)-(3-乙炔基-2-甲基苯基)-胺、

[6,7-双(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉-4-基]-(3-乙炔基-2-甲基-苯基)-胺、

(3-乙炔基苯基)-[6-(2-羟基-乙氧基)-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉-4-基]-胺、

[6,7-双(2-羟基-乙氧基)-喹唑啉-4-基]-(3-乙炔基-2-甲基-苯基)-胺、

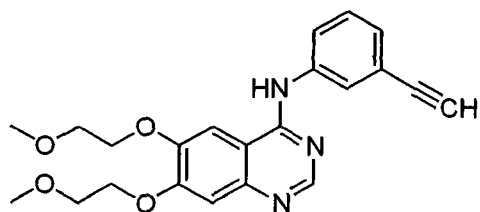
2-[4-(3-乙炔基-苯基氨基)-6-(2-甲氧基-乙氧基)喹唑啉-7-基氧基]-乙醇、和

4-(3-乙炔基苯基氨基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)-喹唑啉。

通式(VII)所示的化合物可以按照已知方法制备，例如按照国际公开第96/30347号小册子(WO96/30347)、特许第3088018号(JP3088018)、特许第3420549号(JP3420549)中记载的方法制备。

在通式(VII)中，特别优选的化合物是埃罗替尼。

埃罗替尼是指4-(3-乙炔基苯基氨基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)-喹唑啉，其结构式如以下的式所示(XIV)。

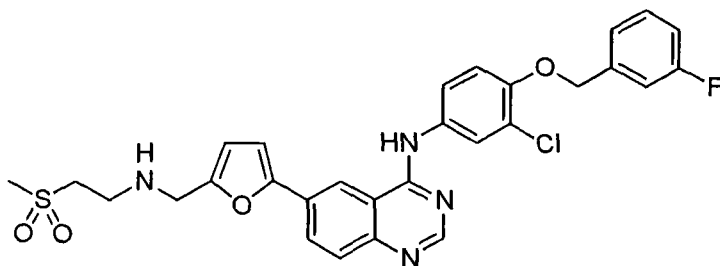


(XIV)

埃罗替尼可以按照已知方法制备，例如按照国际公开第96/30347号小册子(WO96/30347)、特许第3088018号(JP3088018)、特许公报第3420549号(JP3420549)中记载的方法制备。

埃罗替尼也可以通过从Genentech公司购买Tarceva[®]而获得。

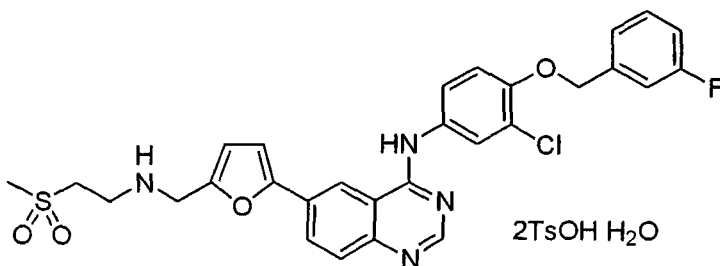
作为EGFR激酶抑制剂，可以例举拉帕替尼(lapatinib)。拉帕替尼是指N-[3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苄基]-6-[5-[[[2-(甲基磺酰)乙基]氨基]甲基]呋喃-2-基]喹唑啉-4-胺，其结构式如以下的式(XV)所示。



(XV)

拉帕替尼可以按照已知方法制备，例如按照国际公开第99/35146号小册子(WO99/35146)中记载的方法制备。

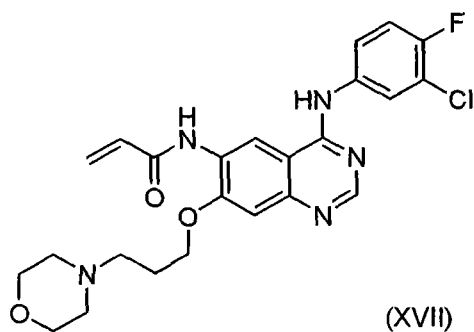
另外，拉帕替尼优选二甲苯磺酸拉帕替尼(lapatinib ditosylate)。二甲苯磺酸拉帕替尼是指N-[3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苄基]-6-[5-[[[2-(甲基磺酰)乙基]氨基]甲基]呋喃-2-基]喹唑啉-4-胺双(4-甲基苯磺酸盐)一水合物，其结构式如以下的式(XVI)所示。



(XVI)

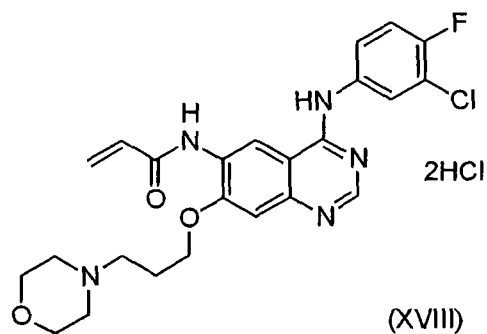
二甲苯磺酸拉帕替尼可以按照已知方法制备。

作为EGFR激酶抑制剂，可以例举卡纽替尼(canertinib)。卡纽替尼是指N-[4-[N-(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-(4-吗啉基)丙氧基]喹唑啉-6-基]丙烯酰胺(Clinical Cancer Research., 10:691-700, 2004.)，其结构式如以下的式(XVII)所示。



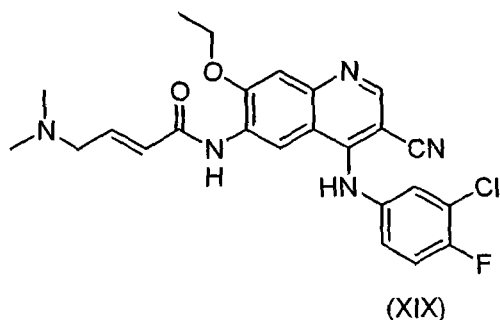
卡纽替尼可以按照已知方法制备，例如用国际公开第2000/31048号小册子(WO2000/31048)中记载的方法制备。

卡纽替尼优选二盐酸卡纽替尼(canertinib dihydrochloride)。二盐酸卡纽替尼是指N-[4-[N-(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-(4-吗啉基)丙氧基]喹唑啉-6-基]丙烯酰胺二盐酸盐，其结构式如以下的式(XVIII)所示。



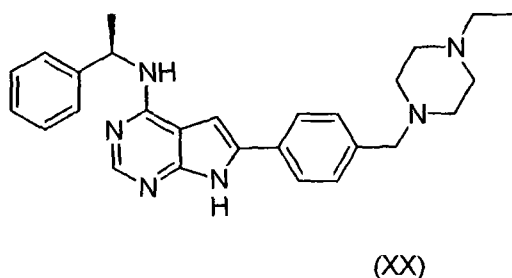
二盐酸卡纽替尼可以按照已知方法制备。

作为EGFR激酶抑制剂，可以例举培利替尼(pelitinib)。培利替尼是指(2E)-N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-3-氰基-7-乙氧基-6-喹啉基]-4-(二甲氨基)-2-丁烯酰胺(Methods Find Exp Clin Pharmacol., 27:49-77, 2005.)，其结构式如以下的式(XIX)所示。



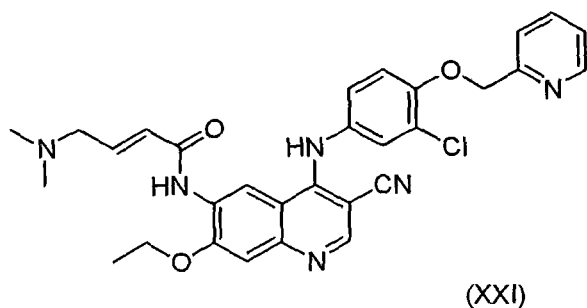
培利替尼可以按照已知方法制备，例如按照国际公开第2003/50090号小册子(WO2003/50090)中记载的方法制备。

此外，作为EGFR激酶抑制剂，可以例举AEE-788。AEE-788是指[6-[4-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-((R)-1-苯基乙基)胺(Cancer Research., 64, 4931-4941, 2004.、Cancer Research., 64, 7977-7984, 2004.)，其结构式如以下的式(XX)所示。



AEE-788可以按照已知方法制备，例如按照国际公开第2005/75460号小册子(WO2005/75460)中记载的方法制备。

作为EGFR激酶抑制剂，可以例举HKI-272。HKI-272是指(E)-N-{4-[3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苯胺基]-3-氰基-7-乙氧基-6-喹啉基}-4-(二甲氨基)-2-丁烯酰胺(Cancer Research., 64, 3958-3965, 2004.、Journal of Medicinal Chemistry., 48, 1107-1131, 2005.)，其结构式如以下的式(XXI)所示。



HKI-272可以按照已知方法制备,例如按照Journal of Medicinal Chemistry., 48, 1107-1131, 2005.中记载的方法制备。

(2) 抗EGFR抗体

在本发明中,抗EGFR抗体优选为通过识别并结合EGFR抑制EGF的活性(优选细胞增殖活性)的中和抗体。在本发明中,抗EGFR抗体对EGF活性(细胞增殖活性)的中和程度并无特别的限定,只要识别并结合EGFR且抑制EGF活性,可以使用任何抗EGFR抗体。在本发明中,抗EGFR抗体可以是多克隆抗体,也可以是单克隆抗体。此外,对该抗体的同种型并无特别的限定,可以例如有IgG (IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄)、IgM、IgA (IgA₁、IgA₂)、IgD或IgE的任意同种型。

多克隆抗体和单克隆抗体可以用本领域技术人员众所周知的方法制备(Antibodies: A Laboratory Manual, E. Harlow和D. Lane编辑, Cold Spring Harbor Laboratory (Cold Spring Harbor, NY, 1988))。

多克隆抗体可以例如如下制备:将抗原给予小鼠、兔子、大鼠等哺乳动物,由该哺乳动物采集血液,从所采集的血液中分离、纯化抗体。免疫敏化的方法是本领域技术人员众所周知的,例如可以通过给予1次以上抗原来进行。此外,可以将抗原(含有EGFR的一部分或全部)溶解于适当的缓冲液,例如含有完全弗氏佐剂或氢氧化铝等常用的佐剂的适当缓冲液中后使用,但根据给药途径或条件等也可不使用佐剂。

最后一次免疫敏化起1-2个月后,由该哺乳动物采集血液,例如将血液离心,用硫酸铵或聚乙二醇沉淀,用各种色谱法等常规分离、纯化,可以得到作为多克隆抗血清的多克隆抗体。

作为单克隆抗体的制备方法例如有杂交瘤法。首先,按照与制备多克隆抗体相同的方法使哺乳动物免疫敏化。免疫后,经过适当的天数后进行部分采血,优选用ELISA法等公知方法测定抗体效价。

然后,从经敏化的免疫动物摘取脾脏,得到B细胞。接着,按照

常规方法将B细胞与骨髓瘤细胞融合，制备抗体生产杂交瘤。所用的骨髓瘤细胞并无特别的限定，可以使用公知的骨髓瘤细胞。细胞融合方法可以使用选自仙台病毒法、聚乙二醇法、原生质体法等该领域公知的方法。所得的杂交瘤按照常规方法，在HAT培养基(含有次黄嘌呤、氨基蝶呤和胸苷的培养基)中培养适当时间，对杂交瘤进行选择。然后，筛选所需的抗体产生杂交瘤，并克隆该杂交瘤。

作为筛选方法，可以使用ELISA法或放射免疫测定法等公知的抗体检测方法。作为克隆方法，可以使用该领域公知的方法，例如可以使用有限稀释法和FACS等。所得的杂交瘤在适当培养液中培养，或者将其给予与杂交瘤相适应的生物体，如小鼠的腹腔内。可以通过盐析、离子交换色谱、凝胶过滤、亲和色谱等，从所得的培养液或腹水中分离纯化出所需的单克隆抗体。

另外，上述抗体的片段和V区的单链抗体也可以用于本发明。抗体的片段是指前述多克隆抗体或单克隆抗体一部分的区域，具体而言例如为F(ab')₂、Fab'、Fab、Fv(抗体可变区)、sFv、dsFv(二硫化物稳定的Fv)或dAb(单区域抗体(single domain antibody))。此外，本发明所用的抗体也可以是嵌合抗体、人源化抗体或人抗体。这些改变型抗体可以用已知方法制备。人抗体例如可以使用改换人免疫系统的哺乳动物，按照与通常单克隆抗体的相同方法制备。

嵌合抗体是由非人哺乳动物来源的抗体的可变(V)区和抗体的恒定(C)区构成的抗体。嵌合抗体可以例如如下获得：将非人哺乳动物来源的抗体V区的编码DNA与人抗体的C区编码DNA连接，将其插入表达载体中，导入宿主中进行生产(参照欧洲专利公开125023号说明书、国际公开第92/19759号小册子)。

人源化抗体是非人哺乳动物来源的抗体之互补决定区(CDR)中的至少一个导入人抗体来源的CDR中所得的抗体，由非人哺乳动物来源的抗体之互补决定区和人抗体来源的构架区和C区构成。人源化抗体的基因可以例如按照一般的基因重组法(参照例如欧洲专利公开第

125023号说明书、国际公开第92/19759号小册子)来制备。

在本发明中，抗EGFR抗体优选为西妥昔单抗。

西妥昔单抗可以按照日本特开2002-114710号公报(JP2004-114710)、日本特开平2-291295号公报(JP2-291295)中记载的方法获得。

此外，西妥昔单抗也可以通过由Merck公司和Bristol-Myers Squibb公司购买Erbix[®]而获得。

抗EGFR抗体的另一个实例是尼妥珠单抗。尼妥珠单抗可以按照欧洲专利第203126号说明书(EP203126)、美国专利第5891996号说明书(US5891996)中记载的方法获得。

抗EGFR抗体的另一个实例是帕尼单抗(Clinical Colorectal Cancer, 2005; 5(1): 21-3.)。帕尼单抗是指以CAS 339177-26-3登录的抗体。

抗EGFR抗体的另一个实例是马妥珠单抗(Curr Opin Mol Ther, 2004; 6(1): 96-103.)。马妥珠单抗是指以CAS 339186-68-4登录的抗体。

此外，作为抗EGFR抗体，可以例举IMC-11F8 (Am. Assoc. Cancer Research, A5353, 2005.)和MDX-447 (ASCO 18: 433, 1999)等。这些抗体也可以用公知方法制备，例如按照抗体名称后括号内所示的文献记载的方法制备。

(3) 盐、水合物、溶剂合物

具有EGF抑制活性的物质可以与酸或碱形成药理学上可接受的盐。本发明的具有EGF抑制活性的物质包括这些药理学上可接受的盐。作为与酸形成的盐，例如有盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐等的无机酸盐；或与甲酸、乙酸、乳酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、柠檬酸、酒石酸、苯甲酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸等有机酸形成的盐。作为与碱形成盐，例如有钠盐、钾盐等碱金属盐；钙盐、镁盐等碱土金属盐；与三甲胺、三乙胺、吡啶、

甲基吡啶、二环己胺、N,N'-二苄基乙二胺、精氨酸、赖氨酸等有机碱形成的盐(有机胺盐); 铵盐。

具有EGF抑制活性的物质也可以是无水合物, 也可以形成水合物等溶剂合物。溶剂合物可以是水合物或非水合物, 但优选水合物。溶剂可以使用水、醇(例如甲醇、乙醇、正丙醇)、二甲基甲酰胺等。

当存在这些具有EGF抑制活性的物质的溶剂合物和/或旋光异构体时, 本发明的具有EGF抑制活性的物质包括这些溶剂合物和/或旋光异构体。本发明的具有EGF抑制活性的物质也包括在体内经历氧化、还原、水解、缀合等代谢的具有EGF抑制活性的物质。另外, 本发明的具有EGF抑制活性的物质也包括在体内经历氧化、还原、水解等代谢生成具有EGF抑制活性的物质的化合物。

3. 药物组合物、药盒和癌症治疗方法

本发明涉及药物组合物、药盒、癌症治疗方法, 其特征在于磺酰胺化合物与具有EGF抑制活性的物质组合。

在本发明中, 磺酰胺化合物如“1. 磺酰胺化合物”中所述, 但例如为至少一种选自以下的化合物: (A)通式(I)所示的化合物, 优选E7070或E7820; (B)通式(II)所示的化合物, 优选LY186641或LY295501; (C)通式(III)所示的化合物, 优选LY-ASAP; (D) LY573636(式(IV))和(E) CQS(式(V)), 更优选至少一种选自LY295501和LY573636的化合物, 进一步优选为LY573636的钠盐。

另一方面, 在本发明中, 磺酰胺化合物优选为E7070或E7820。

在本发明中, 具有EGF抑制活性的物质如“2. 具有EGF抑制活性的物质”中所述, 但例如为至少一种选自以下的物质: (A) EGF受体激酶抑制剂, 优选吉非替尼、埃罗替尼、拉帕替尼、卡纽替尼、培利替尼、AEE-788或HKI-272; 和(B)抗EGFR抗体, 优选西妥昔单抗、帕尼单抗、马妥珠单抗、尼妥珠单抗、IMC-11F8或MDX-447, 更优选选自吉非替尼、埃罗替尼和西妥昔单抗中的至少一种物质。

在本发明中，上述磺酰胺化合物和具有EGF抑制活性的物质也包括其药理学上可接受的盐或它们的水合物等的溶剂合物。

在本发明中，磺酰胺化合物和具有EGF抑制活性的物质可以任何组合使用。

本发明的药物组合物是包含磺酰胺化合物和具有EGF抑制活性的物质的组合的药物组合物。本发明的药物组合物可用作治疗癌症用的药物组合物。

在本发明中，“与……组合”是指用于化合物联用的组合，既包括在给药时将各物质联用的方式，也包括作为混合物的方式。

本发明的药物组合物提供用于与具有EGF抑制活性的物质一起联合给予患者的、含有磺酰胺化合物的药物组合物的形态。磺酰胺化合物和具有EGF抑制活性的物质可以同时或分别给药。所谓“同时”是指在一个给药时间表中在同一时间给药，给药时间不必完全一致。所谓“分别”是指在一个给药时间表中在不同时间给药。

本发明的药盒是特征为使含有磺酰胺化合物的制剂和含有具有EGF抑制活性的物质的制剂成为一套制剂。本发明的药盒中所含的制剂只要含有磺酰胺化合物或具有EGF抑制活性的物质，其剂型并无特别的限定。本发明的药盒可用作治疗癌症用的药盒。

在本发明的药盒中，含有磺酰胺化合物的制剂和含有具有EGF抑制活性的物质的制剂可以混合，或者可以分别收纳，包装成一体。另外，也可以同时给药，也可以先给予任一种制剂。

本发明的药物组合物和/或药盒以及癌症治疗方法也可以与一种或多种其它抗癌药组合。其它抗癌药只要有抗癌作用即可，并无特别的限定。作为其它抗癌药，例如有盐酸伊立替康(CPT-11)、奥沙利铂、5-氟尿嘧啶(5-FU)、多烯紫杉醇(docetaxel) (Taxotere[®])、盐酸吉西他滨(Gemzar[®])、亚叶酸钙(亚叶酸(Leucovorin))、贝伐单抗(Avastin[®])等。此外，作为前述抗癌药，在作为癌症治疗药的对象癌症种类为大肠癌时，特别优选盐酸伊立替康、奥沙利铂、5-氟尿嘧啶、亚叶

酸钙、贝伐单抗，当为胰腺癌时，特别优选盐酸吉西他滨、贝伐单抗，当为肾癌时，特别优选贝伐单抗，当为肺癌时，特别优选多西他赛。

在本发明中，化合物的特别优选的组合，在癌症治疗药治疗对象的癌症种类为大肠癌时，例如为表1所示的组合，当为胰腺癌时，为表2所示的组合，当为肾癌时，为表3所示的组合，当为肺癌时，为表4所示的组合。

表 1

组合的化合物						
1	E7070	吉非替尼	5-FU	LV	奥沙利铂	
2	E7820	吉非替尼	5-FU	LV	奥沙利铂	
3	E7070	埃罗替尼	5-FU	LV	奥沙利铂	
4	E7820	埃罗替尼	5-FU	LV	奥沙利铂	
5	E7070	西妥昔单抗	5-FU	LV	奥沙利铂	
6	E7820	西妥昔单抗	5-FU	LV	奥沙利铂	
7	E7070	吉非替尼	5-FU	LV	奥沙利铂	贝伐单抗
8	E7820	吉非替尼	5-FU	LV	奥沙利铂	贝伐单抗
9	E7070	埃罗替尼	5-FU	LV	奥沙利铂	贝伐单抗
10	E7820	埃罗替尼	5-FU	LV	奥沙利铂	贝伐单抗
11	E7070	西妥昔单抗	5-FU	LV	奥沙利铂	贝伐单抗
12	E7820	西妥昔单抗	5-FU	LV	奥沙利铂	贝伐单抗
13	E7070	吉非替尼	5-FU	LV	CPT-11	
14	E7820	吉非替尼	5-FU	LV	CPT-11	
15	E7070	埃罗替尼	5-FU	LV	CPT-11	
16	E7820	埃罗替尼	5-FU	LV	CPT-11	
17	E7070	西妥昔单抗	5-FU	LV	CPT-11	
18	E7820	西妥昔单抗	5-FU	LV	CPT-11	
19	E7070	吉非替尼	5-FU	LV	CPT-11	贝伐单抗
20	E7820	吉非替尼	5-FU	LV	CPT-11	贝伐单抗
21	E7070	埃罗替尼	5-FU	LV	CPT-11	贝伐单抗
22	E7820	埃罗替尼	5-FU	LV	CPT-11	贝伐单抗
23	E7070	西妥昔单抗	5-FU	LV	CPT-11	贝伐单抗

24	E7820	西妥昔单抗	5-FU	LV	CPT-11	贝伐单抗
25	E7070	吉非替尼	贝伐单抗			
26	E7820	吉非替尼	贝伐单抗			
27	E7070	埃罗替尼	贝伐单抗			
28	E7820	埃罗替尼	贝伐单抗			
29	E7070	西妥昔单抗	贝伐单抗			
30	E7820	西妥昔单抗	贝伐单抗			

表1显示本发明中作为癌症治疗药治疗对象的癌症种类为大肠癌时优选的组合。表中，LV表示亚叶酸钙。

表2

	组合的化合物			
1	E7070	吉非替尼	吉西他滨	
2	E7820	吉非替尼	吉西他滨	
3	E7070	埃罗替尼	吉西他滨	
4	E7820	埃罗替尼	吉西他滨	
5	E7070	西妥昔单抗	吉西他滨	
6	E7820	西妥昔单抗	吉西他滨	
7	E7070	吉非替尼	吉西他滨	贝伐单抗
8	E7820	吉非替尼	吉西他滨	贝伐单抗
9	E7070	埃罗替尼	吉西他滨	贝伐单抗
10	E7820	埃罗替尼	吉西他滨	贝伐单抗
11	E7070	西妥昔单抗	吉西他滨	贝伐单抗
12	E7820	西妥昔单抗	吉西他滨	贝伐单抗

表2显示本发明中作为癌症治疗药治疗对象的癌症种类为胰腺癌时优选的组合。表中，吉西他滨(Gemcitabine)表示盐酸吉西他滨。

表3

	组合的化合物		
1	E7070	吉非替尼	贝伐单抗
2	E7820	吉非替尼	贝伐单抗
3	E7070	埃罗替尼	贝伐单抗

4	E7820	埃罗替尼	贝伐单抗
5	E7070	西妥昔单抗	贝伐单抗
6	E7820	西妥昔单抗	贝伐单抗

表3显示本发明中作为癌症治疗药治疗对象的癌症种类为肾癌时优选的组合。

表4

	组合的化合物		
1	E7070	吉非替尼	多西他赛
2	E7820	吉非替尼	多西他赛
3	E7070	埃罗替尼	多西他赛
4	E7820	埃罗替尼	多西他赛
5	E7070	西妥昔单抗	多西他赛
6	E7820	西妥昔单抗	多西他赛

表4显示本发明中作为癌症治疗药治疗对象的癌症种类为肺癌时优选的组合。

本发明的药物组合物和/或药盒可以作为癌症治疗药使用。

本发明中，治疗包括减轻疾患症状、抑制疾患症状的进行、消除疾患症状、改善疾患预后、预防疾患复发。

本发明中，所谓癌症治疗药包括抗肿瘤药、癌症预后改善药、癌症复发预防药、癌转移抑制剂等。

癌症治疗效果可以通过X射线照片、CT等所见或活组织样品的病理组织诊断或者肿瘤标记值等来确认。

本发明的药物组合物和/或药盒可以给予哺乳动物(例如人、大鼠、兔子、羊、猪、牛、猫、狗、猴等)。

作为癌症治疗药对象的肿瘤种类并无特别的限定，只要是选自例如以下的至少一种即可：脑肿瘤、颈癌、食道癌、舌癌、肺癌、乳癌、胰腺癌、胃癌、小肠和十二指肠癌、大肠癌(结肠癌、直肠癌)、膀胱癌、肾癌、肝癌、前列腺癌、子宫癌、卵巢癌、甲状腺癌、胆

囊癌、咽癌、肉瘤(例如骨肉瘤、软骨肉瘤、卡波西肉瘤、肌肉瘤、血管肉瘤、纤维肉瘤等)、白血病(例如慢性骨髓性白血病(CML)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)和急性淋巴细胞性白血病(ALL)、淋巴瘤、多发性骨髓瘤(MM)等)和黑素瘤。此外,作为癌症治疗药对象的癌症种类,优选为选自大肠癌、胰腺癌、肾癌和肺癌中的至少一种,更优选为肺癌,特别优选为非小细胞肺癌。

本发明的药物组合物和/或药盒在使用时,可以经口给药或胃肠外给药。

当使用本发明的药物组合物和/或药盒时,磺酰胺化合物的给药量可因症状的程度、患者年龄、性别、体重、敏感性差异、给药方法、给药时间、给药间隔、药物制剂的性质、调剂、种类、有效成分的种类等而有所不同,并无特别的限定,通常对于成人(体重60Kg)为10-6000 mg/天,优选50-4000 mg/天,更优选50-2000 mg/天,通常可以一日分1-3次给药。

当使用本发明的药物组合物和/或药盒时,具有EGF抑制活性的物质的给药量并无特别的限定,通常对于成人为10-6000 mg/天,优选50-4000 mg/天,更优选50-2000 mg/天,通常可以一日分1-3次给药。

当使用本发明的药物组合物和/或药盒时,EGFR激酶抑制剂的给药量并无特别的限定,通常对于成人为10-6000 mg/天,优选50-4000 mg/天,更优选50-2000 mg/天,通常可以一日分1-3次给药。

当使用本发明的药物组合物和/或药盒时,抗EGFR抗体的给药量并无特别的限定,通常对于成人为1-6000 mg/天,优选10-2000 mg/天,更优选10-1000 mg/天,通常可以在1日至1周内分1-3次给药。

磺酰胺化合物的使用量并无特别的限定,随与具有EGF抑制活性的物质、优选EGFR激酶抑制剂或抗EGFR抗体的各个组合而有所不同,例如,是具有EGF抑制活性的物质(优选EGFR激酶抑制剂或抗EGFR抗体)的约0.01-100倍(重量比),更优选约为0.1-10倍(重量比)。

本发明的药物组合物可以制成各种剂型,例如口服用固体制剂

或注射剂、栓剂、软膏剂、皮肤贴剂等胃肠外用制剂等。

此外，本发明的药盒中所含的磺酰胺化合物和具有EGF抑制活性的物质可以分别制成各种剂型，例如口服用固体制剂或注射剂、栓剂、软膏剂、皮肤贴剂等胃肠外用制剂等。

在调制口服用固体制剂时，可以将赋形剂、以及根据需要将粘合剂、崩解剂、润滑剂、着色剂、矫味剂等加入主药后，按照常规方法制成片剂、包衣片剂、颗粒剂、细粒剂、散剂和胶囊剂等。另外，可以适当调制糖浆剂等口服用非固体制剂。

作为赋形剂，可以使用例如乳糖、玉米淀粉、蔗糖、葡萄糖、山梨醇、结晶纤维素、二氧化硅等，作为粘合剂，可以使用例如聚乙烯醇、乙基纤维素、甲基纤维素、阿拉伯胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素等。作为润滑剂，可以使用例如硬脂酸镁、滑石粉、二氧化硅等。作为着色剂，可以使用药品中许可添加的着色剂，作为矫味剂，可以使用例如可可粉、薄荷脑、芳香酸、薄荷油、樟脑、桂皮粉等。不用说，这些片剂、颗粒剂可以适当地包覆糖衣、凝胶衣或其它的包衣。

当调制注射剂时，根据需要，可以在主药中添加pH调节剂、缓冲剂、悬浮剂、助溶剂、稳定剂、等渗剂、防腐剂等，按照常规方法制成静脉、皮下、肌肉注射剂，静脉滴注剂。此时根据需要，也可以按照常规方法制成冻干物。

作为悬浮剂，可以例举例如甲基纤维素、聚山梨酯80、羟基乙基纤维素、阿拉伯胶、西黄蓍胶粉、羧甲基纤维素钠、聚氧乙烯脱水山梨醇单月桂酸酯等。

作为助溶剂，可以例举例如聚氧乙烯氢化蓖麻油、聚山梨酯80烟酰胺、聚氧乙烯脱水山梨醇单月桂酸酯、聚乙二醇、蓖麻油脂肪酸乙酯等。

作为稳定剂，可以例举例如亚硫酸钠、焦亚硫酸钠等，作为防腐剂，可以例举例如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、山梨

酸、苯酚、甲酚、氯甲酚等。

本发明的药物组合物和/或药盒除含有上述磺酰胺化合物和具有EGF抑制活性的物质之外，还含有包装容器、摄取说明书、插页等。包装容器、摄取说明书、插页等可以记载用于化合物联用的组合。此外，可以记载各种物质给药时联用的形态或作为混合物的形态、用法、用量等。用法、用量可以参照上述记载。

此外，本发明的药盒可以包含：(a)选自包装容器、摄取说明书和插页中的至少一种，其记载磺酰胺化合物和具有EGF抑制活性的物质联合使用；和(b)包含磺酰胺化合物的药物组合物。该药盒可以用作癌症治疗药。前述含有磺酰胺化合物的药物组合物可以用作癌症治疗用药物组合物。包装容器、摄取说明书、插页等中可以记载磺酰胺化合物和具有EGF抑制活性的物质联合使用，还可以记载各种物质在给药时联用的形态或作为混合物的形态、用法、用量等。用法、用量可以参照以上的记载。

本发明还包括磺酰胺化合物用于制备与具有EGF抑制活性的物质组合的药物组合物的用途。在本发明的用途中上述药物组合物可以用作癌症治疗用药物组合物。

另外，本发明也包括将磺酰胺化合物和具有EGF抑制活性的物质同时或分别给予患者从而治疗癌症的方法。本发明的癌症治疗方法中，对于磺酰胺化合物和具有EGF抑制活性的物质的给药途径和给药方法并无特别的限定，可以参考上述有关本发明药物组合物的记载。

以下通过具体实施例来阐述本发明，但本发明并不限于此。

实施例1 E7820和吉非替尼联合用于体外人非小细胞肺癌细胞株(PC9)的增殖

将人非小细胞肺癌细胞株PC9 (得自免疫生物研究所)悬浮于RPMI1640 (含有10%FBS)中，调制至 1×10^4 细胞/ml，在96孔板的各孔

中加入100 μ l的该溶液，于37 $^{\circ}$ C、5%二氧化碳培养箱内培养。培养开始6小时后，除去培养基。然后，将含有E7820的溶液、含有吉非替尼(Iressa[®]，购自AstraZeneca公司)的溶液和含有E7820和吉非替尼两种化合物的溶液分别用培养液(RPMI1640 (含有10%FBS))稀释。然后将上述稀释液加入到所述细胞中进一步培养。

3天后，添加10 μ l Cell Counting Kit (细胞计数试剂盒)-8溶液(Cell Counting Kit-8，和光纯药)，于37 $^{\circ}$ C下培养6小时后，用平板读数仪(コナ電気株式会社)测定450 nm的吸光度。

按照Isobologram法(图1, Steel GG等: Int J Radiat Oncol Biol Phys 5: 85-91, 1979.、Kano Y,等: Int J Cancer 50: 604-610, 1992.)评价联用效果。按照该方法，由相对于各化合物浓度的细胞数增殖曲线计算出3种曲线(模式I、模式IIa、模式IIb)，显示了用于抑制50%细胞增殖的理论联用浓度。因此，当化合物联用孔50%抑制浓度(IC₅₀)图位于这3条曲线包围的区域(加性区域) (图1 “Pb”)内时，可以判断有加性效应。另外，当化合物联用孔50%抑制浓度(IC₅₀)图位于模型曲线的最内侧的区域(图1, “Pa”)时，可以判断有协同效应。再者，化合物联用孔50%抑制浓度(IC₅₀)图在模型曲线最外侧区域(图1, “Pc”)时，可以判断有拮抗作用。当化合物联用孔50%抑制浓度(IC₅₀)图在各化合物IC₅₀以上的浓度时，可以判断有保护作用(图1, “Pd”)。

结果发现，E7820与吉非替尼联用时有协同效应(图2, “联用”)。

实施例2 E7070和吉非替尼联合用于体外人非小细胞肺癌细胞株(PC9)的增殖

将人非小细胞肺癌细胞株PC9悬浮于RPMI1640 (含有10%FBS)中，调制至 1×10^4 细胞/ml，在96孔板的各孔中加入100 μ l的该溶液，于37 $^{\circ}$ C、5%二氧化碳培养箱内培养。培养开始24小时后，除去培养基。然后，将含有E7070的溶液、含有吉非替尼(购自AstraZeneca公司)的溶液和含有E7070和吉非替尼两种化合物的溶液分别用培养液

(RPMI1640 (含有10%FBS))稀释。然后将上述稀释液加入到所述细胞中进一步培养。

3天后,细胞用PBS (100 μ l/孔)洗净后,用10%三氯乙酸固定细胞。然后用SRB法进行细胞染色,通过平板读数仪测定550 nm的吸光度。

按照Isobologram法评价联用效果。

结果发现,E7070与吉非替尼联用时有协同效应(图3,“联用”)。

实施例3 E7070和埃罗替尼联合用于体外人非小细胞肺癌细胞株(PC9)的增殖

将人非小细胞肺癌细胞株PC9悬浮于RPMI1640 (含有10%FBS)中,调制至 1×10^4 细胞/ml,在96孔板的各孔中加入100 μ l的该溶液,于37 $^{\circ}$ C、5%二氧化碳培养箱内培养。培养开始24小时后,除去培养基。然后,将含有E7070的溶液、含有埃罗替尼(Tarceva[®],购自Genentech公司)的溶液和含有E7070和埃罗替尼两种化合物的溶液分别用培养液(RPMI1640 (含有10%FBS))稀释。然后将上述稀释液加入到所述细胞中进一步培养。

3天后,细胞用PBS (100 μ l/孔)洗净后,用10%三氯乙酸固定细胞。然后用SRB法进行细胞染色,通过平板读数仪测定550 nm的吸光度。

按照Isobologram法评价联用效果。

结果发现,E7070与埃罗替尼联用时有协同效应(图4,“Combi.”)。

实施例4 E7820和吉非替尼联合用于人非小细胞肺癌细胞株(PC9)皮下移植模型(体内)

于37 $^{\circ}$ C、5%二氧化碳培养箱内,将人非小细胞肺癌细胞株PC9(得自免疫生物研究所)于RPMI1640 (含有10%FBS)中培养至80%融合,用胰蛋白酶-EDTA回收细胞。用磷酸缓冲液调制成 5×10^7 细胞/mL的悬

浮液，将各0.1 mL所得的细胞悬浮液移植至裸鼠体侧皮下。移植后8天，通过单独制剂或联用口服给予E7820 (50 mg/kg, 1天2次, 给予2周)和吉非替尼(75 mg/kg, 1天1次, 给予2周)。用电子数显卡尺(Mitsutoyo)测定肿瘤长度和宽度，按照以下公式计算出肿瘤体积和相比肿瘤体积：

$$\text{肿瘤体积TV} = \text{肿瘤长度(mm)} \times (\text{肿瘤宽度})^2 (\text{mm}^2)/2$$

$$\text{相对肿瘤体积RTV} = \text{测定日的肿瘤体积}/\text{给药开始日的肿瘤体积}$$

当用两因素方差分析观察到联用组中有统计学显著性的相互作用时，判定E7820和吉非替尼之间有协同效应。

结果发现，E7820和吉非替尼联用时有协同效应，与E7820或吉非替尼单独的效果相比，显示出显著的抗肿瘤效果(表5和图5)。另外，E7820和吉非替尼联用时，显示出单独的吉非替尼所不能达到的优良抗肿瘤效果(表5和图5)。

表5

化合物给予	第15天的相对肿瘤体积 平均值±标准偏差	两因素 方差分析
对照(未经处理的)	4.12 ± 0.68	
E7820 50 mg/kg	2.57 ± 0.41	
吉非替尼 75 mg/kg	0.36 ± 0.12	
E7820 50 mg/kg + 吉非替尼 75 mg/kg	0.12 ± 0.03	p < 0.01 协同效应

表5显示了在人非小细胞肺癌细胞株(PC9)皮下移植模型中单用E7820、单用吉非替尼以及E7820和吉非替尼联用的抗肿瘤效果。给药开始日为第1天。

从以上结果可见，E7820和吉非替尼组合提供了显示出显著抗肿瘤活性的药物组合物和药盒以及癌症治疗方法，本发明的药物组合物、药盒和方法可以用于癌症的治疗。

实施例5 E7820和吉非替尼联合用于人非小细胞肺癌细胞株(A549)皮下移植模型(体内)

于37℃、5%二氧化碳培养箱内，将人非小细胞肺癌细胞株A549(得自大日本制药)于RPMI1640(含有10%FBS)中培养至80%融合，用胰蛋白酶-EDTA回收细胞。用含有50% matrigel的磷酸缓冲液调制成 5×10^7 细胞/mL的悬浮液，将各0.1 mL所得细胞悬浮液移植至裸鼠体侧皮下。移植后10天，通过单独制剂或联用口服给予E7820(50 mg/kg, 1天2次, 给予3周)和吉非替尼(75 mg/kg, 1天1次, 给予3周)。用电子数显卡尺(Mitsutoyo)测定肿瘤长度和宽度，按照以下公式计算出肿瘤体积和相比肿瘤体积：

$$\text{肿瘤体积TV} = \text{肿瘤长度(mm)} \times (\text{肿瘤宽度})^2 (\text{mm}^2) / 2$$

$$\text{相对肿瘤体积RTV} = \text{测定日的肿瘤体积} / \text{给药开始日的肿瘤体积}$$

在用两因素方差分析观察到联用组中有统计学显著性的相互作用时，可判定E7820和吉非替尼之间有协同效应。

结果发现，E7820和吉非替尼联用时有协同效应，与E7820或吉非替尼单独的效果相比，显示出显著的抗肿瘤效果(表6和图6)。另外，E7820和吉非替尼联用时，显示出单独的吉非替尼所不能达到的优良抗肿瘤效果(表6和图6)。

表6

化合物给予	第22天的相对肿瘤体积 平均值±标准偏差	两因素 方差分析
对照(未经处理的)	4.95 ± 0.86	
E7820 50 mg/kg	3.69 ± 0.68	
吉非替尼 75 mg/kg	2.26 ± 0.59	
E7820 50 mg/kg + 吉非替尼 75 mg/kg	1.05 ± 0.21	p < 0.01 协同效应

表6显示了在人非小细胞肺癌细胞株(A549)皮下移植模型中单用E7820、单用吉非替尼以及E7820和吉非替尼联用的抗肿瘤效果。给

药开始日为第1天。

从以上结果可见，E7820和吉非替尼组合提供了显示出显著抗肿瘤活性的药物组合物和药盒以及癌症治疗方法，本发明的药物组合物、药盒和方法可以用于癌症的治疗。

实施例6 E7820和埃罗替尼联合用于人非小细胞肺癌细胞株(A549)皮下移植模型(体内)

于37℃、5%二氧化碳培养箱内，将人非小细胞肺癌细胞株A549(得自大日本制药)于RPMI1640(含有10%FBS)中培养至80%融合，用胰蛋白酶-EDTA回收细胞。用含有50% matrigel的磷酸缓冲液调制成 5×10^7 细胞/mL的悬浮液，将各0.1 mL所得细胞悬浮液移植至裸鼠体侧皮下。移植后17天，通过单独制剂或联用口服给予E7820(50 mg/kg, 1天2次, 给予2周)和埃罗替尼(100 mg/kg, 1天1次, 给予2周)。用电子数显卡尺(Mitsutoyo)测定肿瘤长度和宽度，按照以下公式计算出肿瘤体积和相比肿瘤体积：

$$\text{肿瘤体积TV} = \text{肿瘤长度(mm)} \times (\text{肿瘤宽度})^2 (\text{mm}^2) / 2$$

$$\text{相对肿瘤体积RTV} = \text{测定日的肿瘤体积} / \text{给药开始日的肿瘤体积}$$

在用两因素方差分析观察到联用组中有统计学显著性的相互作用时，可判定E7820和埃罗替尼之间有协同效应。

结果发现，E7820和埃罗替尼联用时有协同效应，与E7820或埃罗替尼单独的效果相比，显示出显著的抗肿瘤效果(表7和图7)。另外，E7820和埃罗替尼联用时，显示出单独的埃罗替尼所不能达到的优良抗肿瘤效果(表7和图7)。

表7

化合物给予	第15天的相对肿瘤体积 平均值±标准偏差	两因素 方差分析
对照(未经处理的)	3.48 ± 0.61	
E7820 50 mg/kg	2.62 ± 0.07	

埃罗替尼 100 mg/kg	1.94 ± 0.19	
E7820 50 mg/kg + 埃罗替尼 100 mg/kg	0.91 ± 0.09	p < 0.01 协同作用

表7显示了在人非小细胞肺癌细胞株(A549)皮下移植模型中单用E7820、单用埃罗替尼以及E7820和埃罗替尼联用的抗肿瘤效果。给药开始日为第1天。

从以上结果可见，E7820和埃罗替尼组合提供了显示出显著抗肿瘤活性的药物组合物和药盒以及癌症治疗方法，本发明的药物组合物、药盒和方法可以用于癌症的治疗。

实施例7 DNA微阵列分析

(1) 细胞培养、化合物处理和RNA的提取

为了通过DNA微阵列分析来研究化合物诱导的基因表达变化，将人大肠癌来源的细胞株HCT116（美国典型培养物保藏中心(American Type Culture Collection), Manassas, VA, U.S.A.)和人白血病来源的细胞株MOLT-4（美国典型培养物保藏中心, Manassas, VA, U.S.A.)培养在RPMI-1640培养基中，该培养基添加了10%胎牛血清、100单位/ml青霉素和100 μg/ml链霉素。以下的培养和化合物处理在调整至5%CO₂、37°C的培养箱中进行。将HCT116细胞和MOLT-4细胞以2.0 × 10⁶细胞/皿的比例接种到10 cm直径的细胞培养皿中，培养24小时后进行以下的化合物处理。

对于HCT116细胞，评价E7820 (0.8 μM)、E7070 (0.8 μM)、LY295501 (30 μM)、CQS (8 μM)、阿霉素(0.2 μM)、道诺霉素(0.2 μM)、ICRF154 (80 μM)、ICRF159 (80 μM)、kenpauillone (10 μM)、alsterpullone (10 μM)、曲古抑菌素(0.1 μM)和雷帕霉素(80 μM)这12种化合物。另一方面，对于MOLT-4细胞，评价E7070 (0.8 μM)。这里，阿霉素和道诺霉素是已知的DNA插入型DNA拓扑异构酶II抑制剂，ICRF154和ICRF159是已知的催化型DNA拓扑异构酶II抑制剂，kenpauillone和

alsterpullone是已知的细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)抑制剂, 曲古抑菌素A是已知的组蛋白脱乙酰酶抑制剂, 雷帕霉素是已知的mTOR/FRAP抑制剂。化合物处理浓度以各化合物对HCT116细胞的50%增殖抑制浓度(基于用WST-8 3天的细胞增殖抑制活性)为基准, 设定为其3-5倍浓度, 用上述化合物名称后括号内所示的设定浓度处理24小时后回收细胞。另外, 也按照同样的方法, 回收未加入化合物培养24小时的细胞。

使用TRIZOL试剂(Invitrogen公司), 按照所附的操作方法, 从回收的细胞中提取总RNA。

(2) 使用DNA微阵列的基因表达分析

将所得的RNA溶解于100 μ l经焦碳酸二乙酯(DEPC)处理的灭菌水中, 用RNeasy柱(QIAGEN)纯化, 用SuperScript Choice系统(Invitrogen公司)和T7-d(T)₂₄引物合成双链cDNA。

首先, 向10 μ g RNA中加入5 μ M T7-d(T)₂₄引物、1 \times 第一链缓冲液、10 mM DTT、500 μ M dNTP混合物和20单位/ μ l SuperScript II逆转录酶, 于42 $^{\circ}$ C反应1小时, 合成单链DNA。然后, 加入1 \times 第二链缓冲液、200 μ M dNTP混合物、67 U/ml DNA连接酶、270 U/ml DNA聚合酶I和13 U/ml RNA酶H, 于16 $^{\circ}$ C反应2小时, 合成双链cDNA。此外, 添加67 U/ml T4 DNA聚合酶I, 于16 $^{\circ}$ C反应5分钟, 加入10 μ l 0.5 M EDTA终止反应。

用苯酚/氯仿纯化所得cDNA, 用RNA Transcript Labeling Kit (转录标记试剂盒) (Enzo Diagnostics), 按照所附的操作方法, 用生物素化UTP和CTP进行标记反应。反应产物用RNeasy柱纯化后, 在200 mM Tris乙酸(pH 8.1)、150 mM乙酸镁和50 mM乙酸钾中于94 $^{\circ}$ C加热35分钟, 进行cRNA片段化。

让片段化cRNA于100 mM MES、1 M钠盐、20 mM EDTA和0.01% Tween 20中、45 $^{\circ}$ C下杂交16小时, 使其杂交到GeneChip (基因芯片) (Affymetrix)人病灶阵列(Human Focus array)上。杂交后,

GeneChip在Affymetrix fluidics station (流体工作站)中按照所附的方案 Midi euk2洗净和染色。对于染色,使用链霉亲和素-藻红蛋白和生物素化抗链霉亲和素山羊抗体。用HP氩离子激光共焦显微镜(Hewlett Packard)扫描经染色的GeneChip,测定荧光强度。使用488 nm波长测定激发光,使用570 nm波长测定发射光。

定量数据分析皆用GeneChip软件(Affymetrix)和Gene Spring (Silicongenetics)进行。在使用GeneChip软件评价化合物引起的基因表达变化的情况下,当化合物处理组和未处理组两个条件下RNA定量值有2倍以上差值时,可判断其基因表达显著“增加”或“减少”。在使用Gene Spring评价各化合物诱导的基因表达变化的类似性的情况下,基于人病灶阵列上所载全部基因的表达变化进行分级聚类分析。

对HCT116细胞的分级聚类分析结果示于图8。

分析结果表明,具有相同作用机制的阿霉素和道诺霉素、ICRF154和ICRF159、以及Kenpaullone和alsterpullone分别引起类似的基因变化(图8)。因此,确认具有相同作用机制的化合物引起相互类似的基因变化。

E7070、E7820、LY295501和CQS引起类似的基因变化(图8)。因此,通过本分析,认为E7070、E7820、LY295501和CQS具有相同或类似的作用机制,强烈提示可带来相同或类似的基因变化和效果。

实施例8 DNA微阵列分析

HCT116细胞在添加了10%胎牛血清、100单位/ml青霉素和100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 链霉素的RPMI-1640培养基中培养。以下的培养和化合物处理在调整至5%CO₂、37°C的培养箱中进行。将HCT116细胞以 2.0×10^6 细胞/皿的比例接种到10 cm直径的细胞培养皿中,培养24小时后进行以下的化合物处理。

在本实施例中,使用HCT116细胞,研究用E7820 (0.16 μM)、E7070

(0.26 μM)、LY186641 (59 μM)、LY295501 (24 μM)、LY-573636 (9.6 μM)、CQS (4.0 μM)、MST16 (100 μM)、依托泊苷(3.6 μM)、乙氧苯唑胺(410 μM)、辣椒素(280 μM)、曲古抑菌素A (0.16 μM)和kenpaullone (7.1 μM)这12种化合物处理时的基因表达变化。

这里，MST16为已知的催化型DNA拓扑异构酶II抑制剂，依托泊苷为已知的诱导形成可切割复合物的DNA拓扑异构酶II抑制剂，乙氧苯唑胺为已知的碳酸酐酶抑制剂，辣椒素为已知的肿瘤特性质膜NADH氧化酶抑制剂，曲古抑菌素A为已知的组蛋白脱乙酰酶抑制剂，kenpaullone为已知的细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)抑制剂。

化合物处理浓度以各化合物对HCT116细胞的50%增殖抑制浓度(基于用MTT 3天的细胞增殖抑制活性)为基准，设定为其2倍浓度，用上述化合物名称后括号内所示的设定浓度处理24小时后回收细胞。另外，也按照同样的方法，回收未加入化合物培养24小时的细胞。

使用TRIZOL试剂(Invitrogen公司)，按照所附的操作方法，从回收的细胞中提取总RNA。

使用DNA微阵列的基因表达分析，与实施例7中的“(2) 使用DNA微阵列的基因表达分析”同样进行。

此外，本实施例对各样品按一式两份进行(为了便于实验，样品给予了分支编号对照1、对照2、E7070-1、E7070-2等，以便能够区别各样品)。然后，用GeneChip (Affymetrix)系统(人病灶阵列)分析各化合物诱导的基因表达变化。

将RMA法(粗放多阵列平均法(robust multi-array average method) (Biostatistics (2003), 4, 249-264))应用于本实施例中所得的26个“.cel”文件(13个样品(对照+12种化合物) \times 2)，在引物水平上进行正态分布后，计算出在基因水平的信号强度的对数值。然后，从各基因的化合物处理组的信号强度对数值中减去未处理组(对照1)信号强度对数值，得到相对于对照1的化合物处理组的信号比的对数值。然后，计

算余弦相关系数，作为实验间的相关系数(图9)。基于该相关系数，用UPGMA法(未加权配对组法与数学平均法(Unweighted Pair Group Method with Arithmetic mean method))进行分级聚类分析(图10)。对于对照2，进行同样的计算(图11和图12)。所用的软件是R 2.0.1 (<http://www.r-project.org/>)和 affy package 1.5.8 (<http://www.bioconductor.org>)。

在图9-12中，“LY1”代表LY186641，“LY2”代表LY295501，“LY5”代表LY573636，“CAI”代表乙氧苯唑胺，“Cap”代表辣椒素，“MST”代表MST16，“Etop”代表依托泊苷，“TSA”代表曲古抑菌素A，“Kenp”代表kenpaullone。在图10和12中，“de hclust (*, "average")”是进行统计分析时的指令，表明使用一式两份的实验数据的平均值进行了R的聚类分析。

分析结果表明，E7070、E7820、LY186641、LY295501、LY573636和CQS对HCT116细胞引起的基因变化显示出非常高的类似性，而且还与任何其它化合物(MST16、依托泊苷、乙氧苯唑胺、辣椒素、曲古抑菌素A和kenpaullone)的分布型(profile)不同(图9-12)。因此，通过本分析，认为E7070、E7820、LY186641、LY295501、LY573636和CQS具有相同或类似的作用机制，强烈提示可带来相同或相似的基因变化和效果。

实施例9 癌细胞株组(cancer cell line panel)实验

使用36株的人癌细胞组，研究E7820、E7070、CQS、LY186641和LY295501的细胞增殖抑制活性的相关。所用的癌细胞株是以下36种：DLD-1、HCT15、HCT116、HT29、SW480、SW620和WiDr (以上是人结肠癌细胞株)；A427、A549、LX-1、NCI-H460、NCI-H522、PC-9和PC-10 (以上是人肺癌细胞株)；GT3TKB、HGC27、MKN1、MKN7、MKN28和MKN74 (以上是人胃癌细胞株)；AsPC-1、KP-1、KP-4、MiaPaCaII、PANC-1和SUIT-2 (以上是人胰腺癌细胞株)；

BSY-1、HBC5、MCF-7、MDA-MB-231、MDA-MB-435和MDA-MB-468 (以上是人乳癌细胞株); CCRF-CEM、HL60、K562和MOLT-4 (以上是人白血病细胞株)。所有这些细胞皆用添加10%胎牛血清、100单位/ml青霉素和100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 链霉素的RPMI-1640培养基, 于5%CO₂条件下、37°C进行培养(表8)。

表8
在3天MTT测定中测试的36种人癌细胞株

结肠癌	胃癌	乳癌
DLD-1 (1250/孔, 16.8 h)	GT3TKB (2000/孔, 21.1 h)	BSY-1 (2000/孔, 46.1 h)
HCT15 (1500/孔, 14.5 h)	HGC27 (1500/孔, 14.6 h)	HBC5 (2000/孔, 31.8 h)
HCT116 (1250/孔, 13.4 h)	MKN1 (4000/孔, 35.9 h)	MCF-7 (3000/孔, 29.5 h)
HT29 (2500/孔, 19.8 h)	MKN7 (3000/孔, 37.4 h)	MDA-MB231 (2000/孔, 21.6 h)
SW480 (3000/孔, 19.5 h)	MKN28 (2000/孔, 22.7 h)	MDA-MB-435 (3000/孔, 24.4 h)
SW620 (2500/孔, 17.3 h)	MKN74 (4000/孔, 24.8 h)	MDA-MB-468 (3000/孔, 34.2 h)
WiDr (2000/孔, 18.9 h)		
	胰腺癌	白血病
肺癌	AsPC-1 (2500/孔, 28.4 h)	CCRF-CEM (1500/孔, 27.2 h)
A427 (2500/孔, 32.4 h)	KP-1 (2000/孔, 24.8 h)	HL60 (1500/孔, 29.5 h)
A549 (1250/孔, 18.9 h)	KP-4 (2000/孔, 16.7 h)	K562 (1500/孔, 20.6 h)
LX-1 (2000/孔, 17.2 h)	MiaPaCaII (2500/孔, 19.1 h)	MOLT-4 (1500/孔, 22.3 h)
NCI-H460 (1000/孔, 13.6 h)	PANC-1 (2500/孔, 27.9 h)	
NCI-H522 (4000/孔, 80.4 h)	SUIT-2 (2000/孔, 15.6 h)	
PC-9 (2000/孔, 23.7 h)		
PC-10 (2000/孔, 24.0 h)		

细胞数(原始细胞数, 倍增时间)

表8显示了人癌细胞株组中的人癌细胞株种类、接种的细胞数和倍增时间。

以表8中所示的细胞数接种到96孔小平板(平底)中(50 $\mu\text{l}/\text{孔}$), 培养24小时后添加3倍稀释系列的化合物(50 $\mu\text{l}/\text{孔}$)。72小时后添加WST-8 (10 $\mu\text{l}/\text{孔}$), 测定450 nm吸光度。用最小二乘法求出对全部36株癌细胞的50%增殖抑制的抑制浓度, 在各化合物间比较其模式。作为相关的指标, 使用Pearson相关系数(Paull, K. D.等. Display and analysis of patterns of differential activity of drugs against human tumor cell lines: development of mean graph and COMPARE algorithm. J. Natl. Cancer Inst. 1989, 81, 1088-1092; Monks, A.等. Feasibility of a high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines. J. Natl. Cancer Inst. 1991, 83, 757-766.)。

结果表明, E7070、E7820、LY186641、LY295501和CQS在对各癌细胞株的增殖抑制活性方面, 显示出高相关系数(表9)。因此, 根据本分析, 认为E7070、E7820、LY186641、LY295501和CQS具有相同或相似的作用机制, 强烈提示可带来相同或相似的基因变化和效果。

表9

	E7070	E7820	CQS	LY186641	LY295501
E7070	1.00	0.98	0.97	0.93	0.80
E7820	0.98	1.00	0.96	0.95	0.82
CQS	0.97	0.96	1.00	0.92	0.82
LY186641	0.93	0.95	0.92	1.00	0.81
LY295501	0.80	0.82	0.82	0.81	1.00

表9显示人癌细胞株组中化合物间(E7070、E7820、CQS、LY186641和LY295501)的相关系数。

实施例10 E7070抗性株的交叉抗性

使用E7070抗性株, 评价E7820、LY186641、LY295501、LY-ASAP和CQS的细胞增殖抑制活性。HCT116-C9是从人大肠癌来源的HCT116(美国典型培养物保藏中心, Manassas, VA, U.S.A.)分离出的亚株, 通过将这种HCT116-C9在E7070存在下培养、逐渐提高E7070浓度而得到的E7070抗性亚株是HCT116-C9-C1和HCT116-C9-C4 (Molecular Cancer Therapeutics, 2002, 1, 275-286)。

将HCT116-C9、HCT116-C9-C1和HCT116-C9-C4的3株细胞株以各3000细胞/孔接种到96孔小平板(平底)中(50 μ l/孔), 24小时后添加3倍稀释系列的化合物(50 μ l/孔)。72小时后用MTT法(Mossmann T., J. Immunol. Methods, 1983, 65, 55-63)评价细胞增殖抑制活性。用最小二乘法求出对各癌细胞的50%增殖抑制的抑制浓度。

其结果表明, E7070对于HCT116-C9 (C9)的细胞增殖抑制活性, IC₅₀为0.127 μ M。相比之下, 对HCT116-C9-C1 (C9C1)和HCT116-C9-C4 (C9C4)的活性分别为IC₅₀ = 31.9 μ M和26.9 μ M, 证实E7070对

C9C1和C9C4的细胞增殖抑制活性显著降低(图13)。E7820、CQS、LY186641、LY295501和LY-ASAP对HCT116-C9的细胞增殖抑制活性分别为 $IC_{50} = 0.080 \mu M$ 、 $1.73 \mu M$ 、 $33.6 \mu M$ 、 $10.9 \mu M$ 和 $1.63 \mu M$ ，相比之下，对HCT116-C9-C1的活性分别为 $IC_{50} = 51.2 \mu M$ 、 $634 \mu M$ 、 $134 \mu M$ 、 $111 \mu M$ 和 $113 \mu M$ ，对HCT116-C9-C4的活性分别为 $IC_{50} = 52.8 \mu M$ 、 $517 \mu M$ 、 $138 \mu M$ 、 $110 \mu M$ 和 $90.3 \mu M$ 。因此，E7820、CQS、LY186641、LY295501和LY-ASAP对C9C1和C9C4的细胞增殖抑制活性相比于对C9的活性显著降低(图13)。因此，认为E7070、E7820、LY186641、LY295501、LY-ASAP和CQS具有相同或相似的作用机制，强烈提示可带来相同或相似的基因变化和效果。

实施例11 E7070抗性株的交叉抗性

按照与实施例10完全相同的方法，用E7070抗性株，同时评价LY573636和E7070的细胞增殖抑制活性。

结果，再次证实E7070对HCT116-C9-C1和HCT116-C9-C4的细胞增殖抑制活性(分别为 $IC_{50} = 32.7 \mu M$ 、 $28.0 \mu M$)显著低于对HCT116-C9的活性($IC_{50} = 0.127 \mu M$) (图14)。LY573636对HCT116-C9-C1和HCT116-C9-C4的细胞增殖抑制活性(分别为 $IC_{50} = 264 \mu M$ 、 $240 \mu M$)也显著低于对HCT116-C9的活性($IC_{50} = 5.11 \mu M$) (图14)。因此，认为LY573636具有与E7070相同或相似的作用机制，强烈提示了带来相同或相似的基因变化和效果。

由这些结果(实施例7-11)可见，E7070、E7820、LY186641、LY295501、LY-ASAP、LY573636或CQS或它们的组合带来相同或相似的基因变化和相同或相似的作用和效果。

因此，与E7820和E7070同样(实施例1-6、12、13)，磺酰胺化合物(优选E7820、E7070、LY186641、LY295501、LY-ASAP、LY573636或CQS或它们的组合)与具有EGF抑制活性的物质(优选吉非替尼、埃罗替尼或西妥昔单抗)联用，显示出显著的抗肿瘤活性。

实施例12 E7820和西妥昔单抗联合用于人大肠癌细胞株(WiDr)皮下移植模型(体内)

于37℃、5%二氧化碳培养箱内，将人大肠癌细胞株WiDr (得自大日本制药)于RPMI1640 (含有10%FBS)中培养至80%融合，用胰蛋白酶-EDTA回收细胞。用磷酸缓冲液调制成 5×10^7 细胞/mL的悬浮液，将各0.1 mL所得细胞悬浮液移植至裸鼠体侧皮下。移植后10天，将E7820和西妥昔单抗(由Merck公司购买Erbix[®])以单独制剂给药或联合给药。E7820按照50 mg/kg、1天2次、2周的时间表口服给药，西妥昔单抗按照100 mg/kg、2次/周、2周的时间表腹腔内给药。

用电子数显卡尺(Mitsutoyo)测定肿瘤长度和宽度，按照以下公式计算出肿瘤体积和相比肿瘤体积：

$$\text{肿瘤体积TV} = \text{肿瘤长度(mm)} \times (\text{肿瘤宽度})^2 (\text{mm}^2)/2$$

$$\text{相对肿瘤体积RTV} = \text{测定日的肿瘤体积}/\text{给药开始日的肿瘤体积}$$

在用两因素方差分析观察到联用组中有统计学显著性的相互作用时，可判定有协同效应。

结果发现，E7820和西妥昔单抗联用时，与E7820或西妥昔单抗单独的效果相比，显示出显著的抗肿瘤效果(表10)。

表10

给药	第15天的相对肿瘤体积 平均值±标准偏差
对照(未经处理的)	4.1 ± 0.7
E7820 50 mg/kg	3.3 ± 0.6
西妥昔单抗 100 mg/kg	3.2 ± 0.4
E7820 50 mg/kg + 西妥昔单抗 100 mg/kg	2.7 ± 0.4

表10显示人大肠癌细胞株(WiDr)皮下移植模型中单用E7820、单用西妥昔单抗以及E7820和西妥昔单抗联用的抗肿瘤效果。给药开始

日为第一天。

实施例13 E7820和西妥昔单抗联合用于人肾癌细胞株(ACHN)皮下移植模型(体内)

于37℃、5%二氧化碳培养箱内，将人肾癌细胞株ACHN (得自大日本制药)于RPMI1640 (含有10%FBS)中培养至80%融合，用胰蛋白酶-EDTA回收细胞。用磷酸缓冲液调制成 1×10^8 细胞/mL的悬浮液，将各0.1 mL所得细胞悬浮液移植至裸鼠体侧皮下。移植后8天，将E7820和西妥昔单抗以单独制剂给药或联合给药。E7820按照50 mg/kg、1天2次、2周的时间表口服给予，西妥昔单抗按照100 mg/kg、2次/周、2周的时间表腹腔内给药。

用电子数显卡尺(Mitsutoyo)测定肿瘤长度和宽度，按照以下公式计算出肿瘤体积和相比肿瘤体积：

$$\text{肿瘤体积TV} = \text{肿瘤长度(mm)} \times (\text{肿瘤宽度})^2 (\text{mm}^2)/2$$

$$\text{相对肿瘤体积RTV} = \text{测定日的肿瘤体积/给药开始日的肿瘤体积}$$

在用两因素方差分析观察到联用组中有统计学显著性的相互作用时，可判定有协同效应。

结果发现，E7820和西妥昔单抗联用时，与E7820或西妥昔单抗单独的效果相比，显示出显著的抗肿瘤效果(表11)。

表11

给药	第15天的相对肿瘤体积 平均值±标准偏差
对照(未经处理的)	2.0 ± 0.2
E7820 50 mg/kg	1.3 ± 0.2
西妥昔单抗 100 mg/kg	1.4 ± 0.1
E7820 50 mg/kg + 西妥昔单抗 100 mg/kg	0.9 ± 0.1

表11显示人肾癌细胞株(ACHN)皮下移植模型中单用E7820、单

用西妥昔单抗以及E7820和西妥昔单抗联用的抗肿瘤效果。给药开始日为第一天。

由以上结果可以证实，E7820和西妥昔单抗的组合可以提供显示出显著抗肿瘤活性的药物组合物和药盒以及癌症治疗方法，本发明的药物组合物、药盒和癌症治疗方法可用于癌症的治疗。

产业应用性

本发明提供显示出显著抗肿瘤活性的药物组合物和药盒以及癌症治疗方法。

更具体地讲，通过磺酰胺化合物和具有EGF抑制活性的物质的组合，提供显示出显著抗肿瘤活性的药物组合物和药盒以及癌症治疗方法，其中磺酰胺化合物选自以下的至少一种化合物：(A)通式(I)所示的化合物，优选E7070或E7820；(B)通式(II)所示的化合物，优选LY186641或LY295501；(C)通式(III)所示的化合物，优选LY-ASAP；(D) LY573636；和(E) CQS，所述具有EGF抑制活性的物质选自以下的至少一种物质：(A) EGF受体激酶抑制剂，优选吉非替尼、埃罗替尼、拉帕替尼、卡纽替尼、培利替尼、AEE-788或HKI-272；和(B)抗EGFR抗体，优选西妥昔单抗、帕尼单抗、马妥珠单抗、尼妥珠单抗、IMC-11F8或MDX-447。本发明的药物组合物、药盒和方法可用于癌症的治疗。

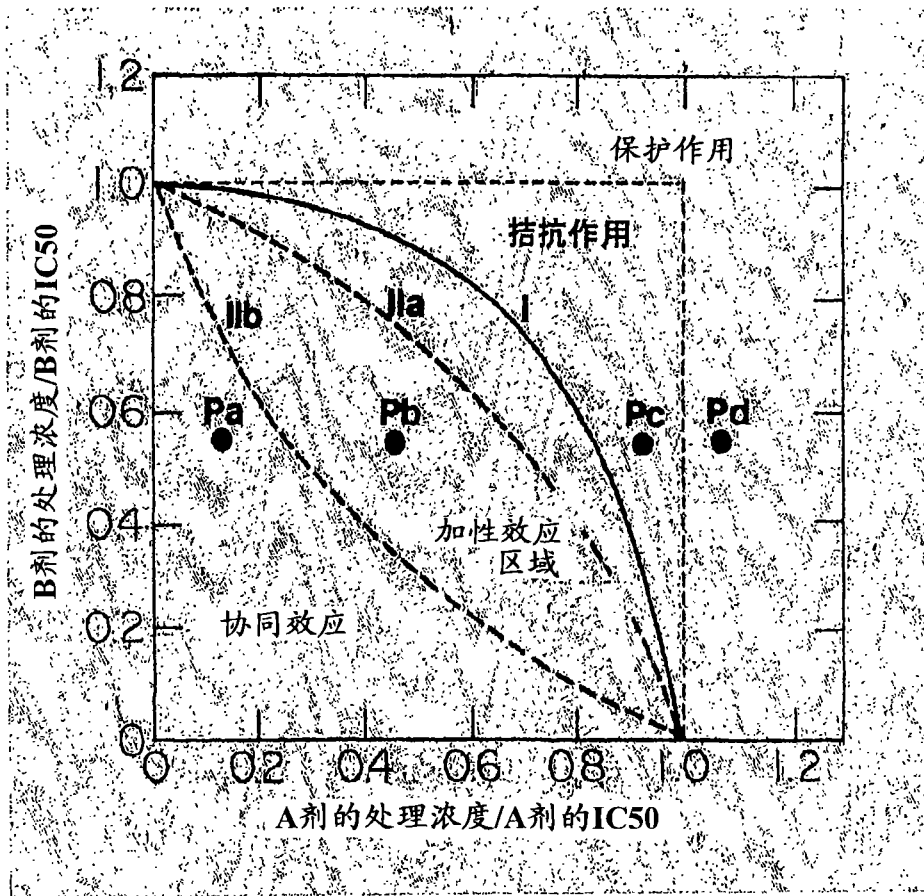


图 1

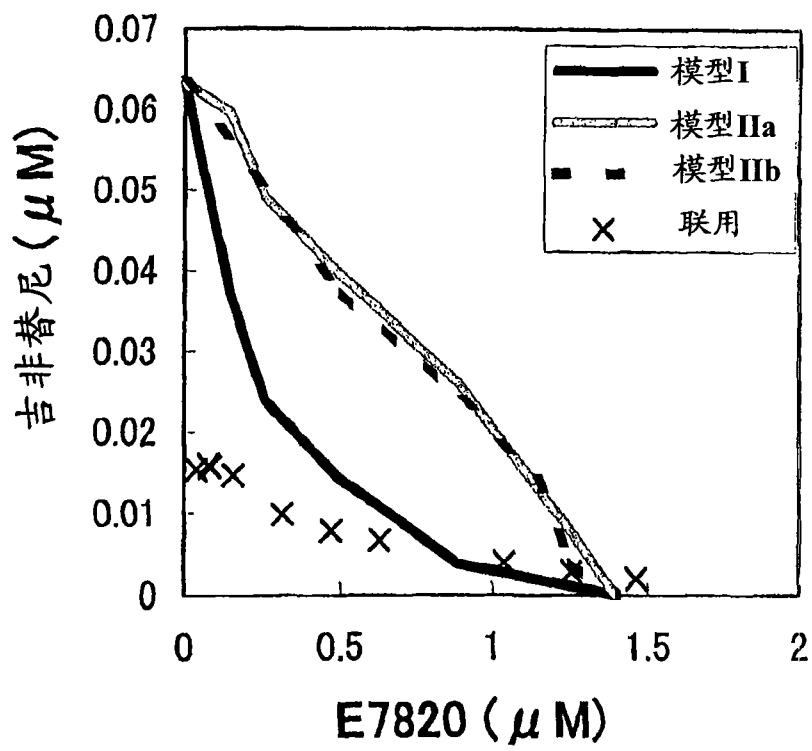


图 2

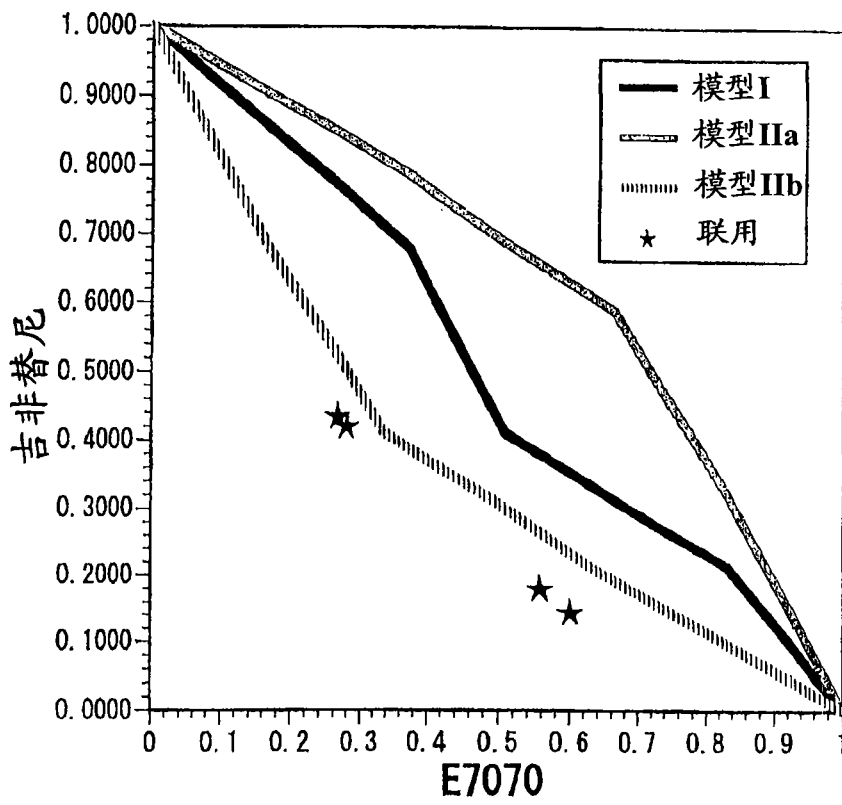


图 3

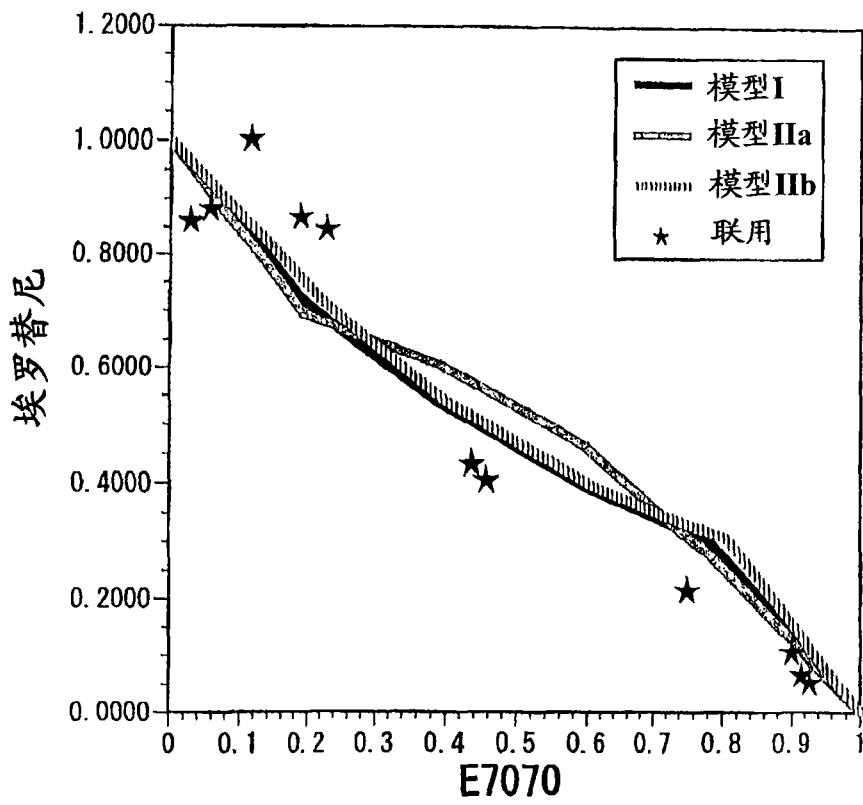


图 4

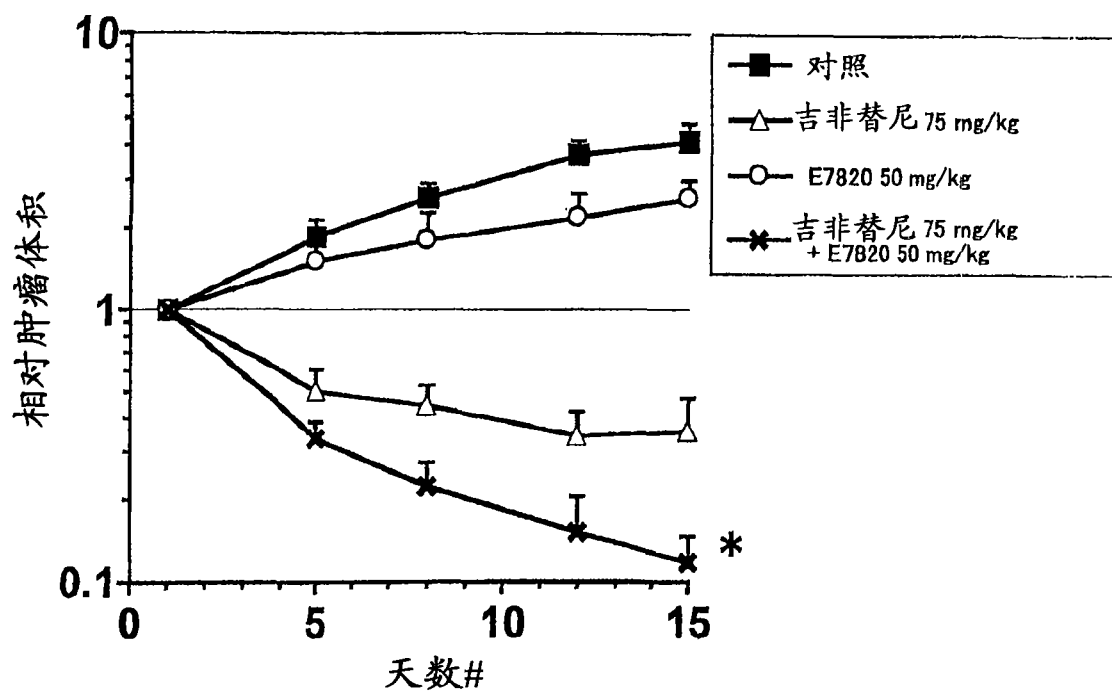


图 5

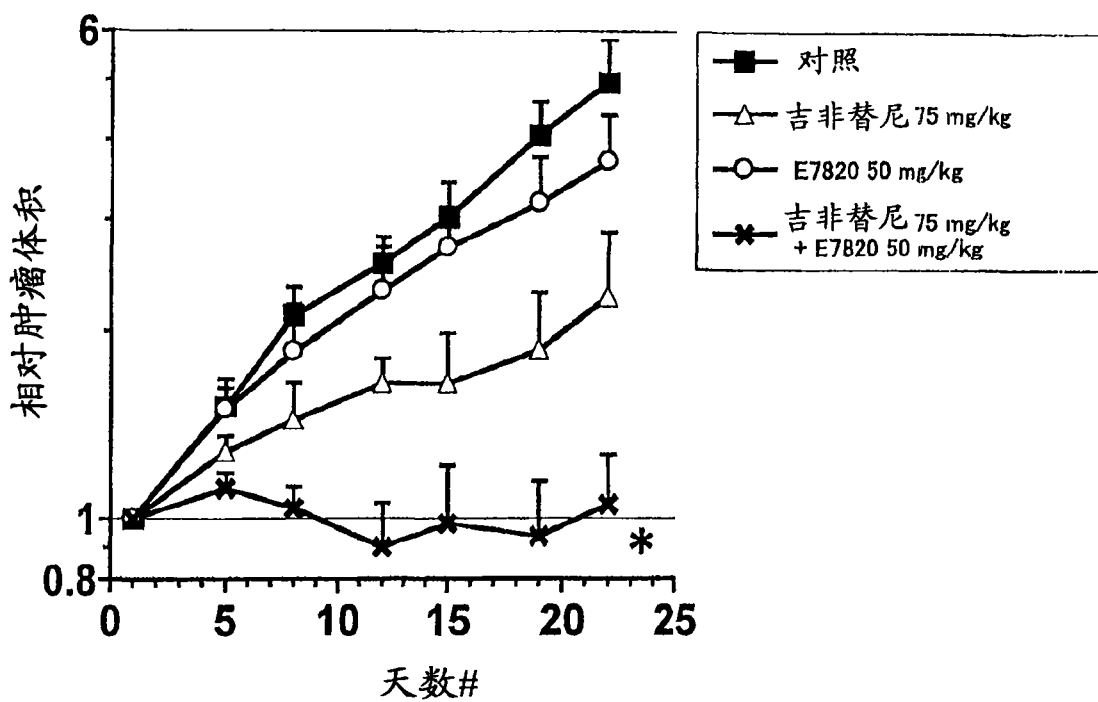


图 6

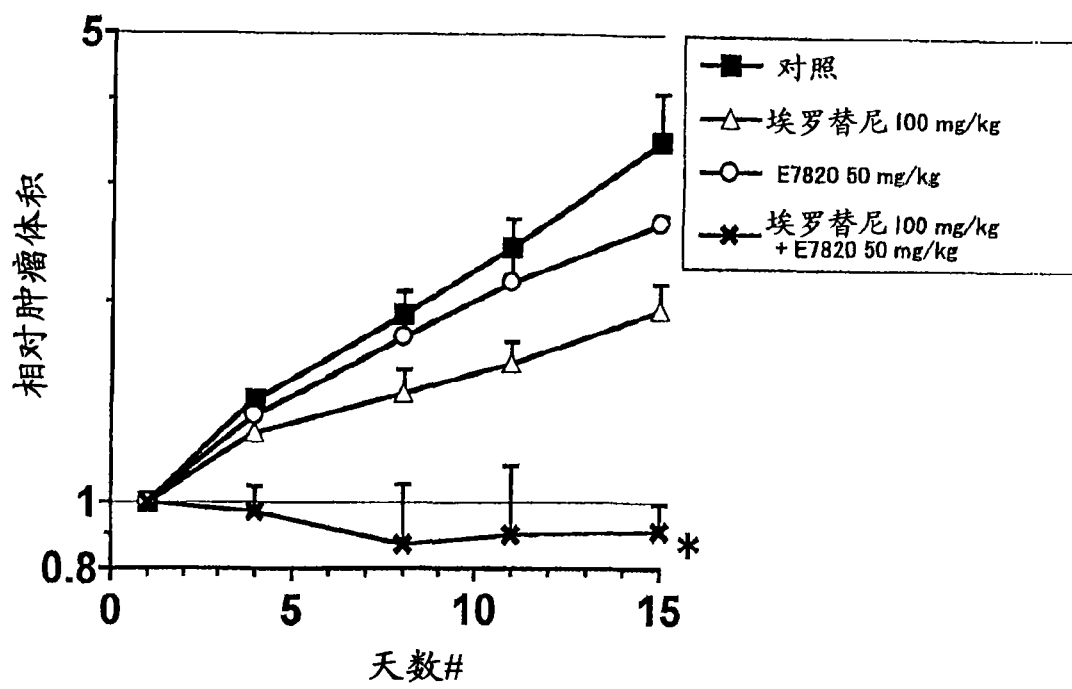


图 7

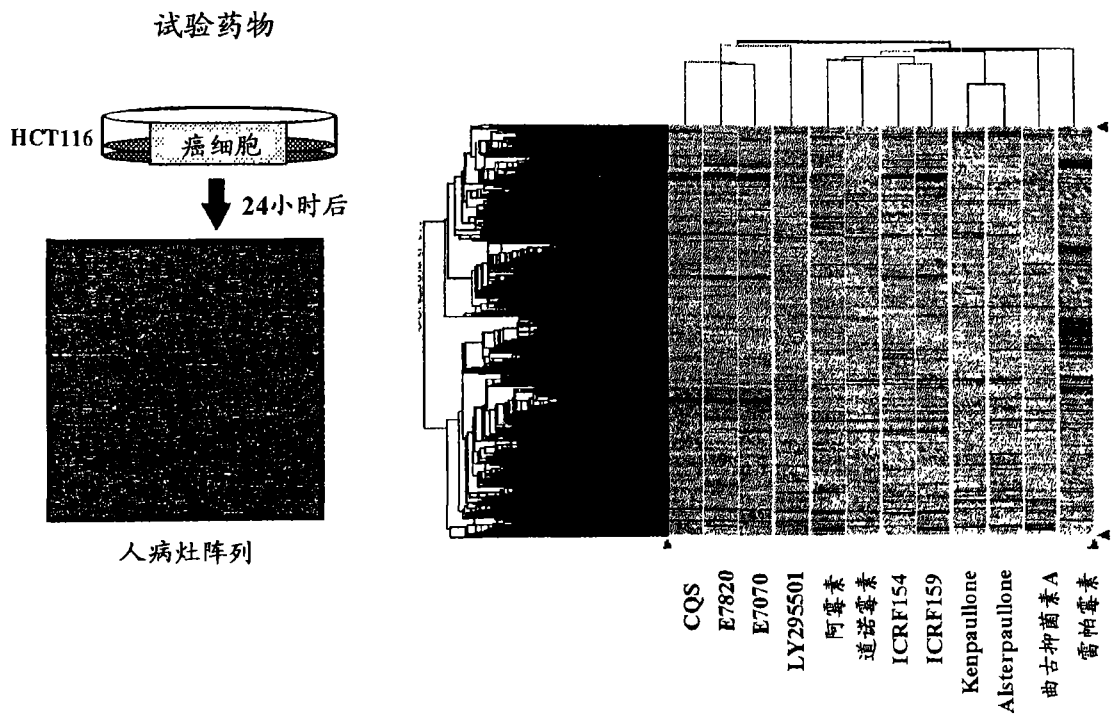


图 8

	E7070.1	E7070.2	E7820.1	E7820.2	QGS.1	QGS.2	LY1.1	LY1.2	LY2.1	LY2.2	LY5.1	LY5.2	CAL.1	CAL.2	Cap.1	Cap.2	MST.1	MST.2	Etop.1	Etop.2	TSA.1	TSA.2	Kenp.1	Kenp.2
E7070-1	1.00	0.95	0.87	0.87	0.87	0.87	0.83	0.83	0.86	0.86	0.88	0.88	0.16	0.17	0.11	0.11	0.35	0.35	0.16	0.17	0.31	0.31	0.32	0.32
E7070-2	0.95	1.00	0.87	0.86	0.87	0.87	0.83	0.83	0.86	0.85	0.88	0.88	0.17	0.17	0.11	0.11	0.36	0.36	0.16	0.17	0.32	0.32	0.32	0.33
E7820-1	0.87	0.87	1.00	0.96	0.90	0.90	0.88	0.88	0.83	0.82	0.88	0.88	0.09	0.09	0.07	0.07	0.26	0.26	0.08	0.08	0.24	0.24	0.20	0.21
E7820-2	0.87	0.86	0.96	1.00	0.90	0.90	0.88	0.88	0.83	0.82	0.88	0.88	0.09	0.09	0.07	0.07	0.27	0.26	0.08	0.09	0.24	0.25	0.21	0.21
QGS-1	0.87	0.87	0.90	0.90	1.00	0.96	0.87	0.87	0.84	0.83	0.90	0.90	0.14	0.14	0.10	0.10	0.37	0.36	0.16	0.16	0.32	0.32	0.29	0.29
QGS-2	0.87	0.87	0.90	0.90	0.96	1.00	0.87	0.87	0.84	0.83	0.90	0.90	0.14	0.14	0.10	0.10	0.37	0.37	0.16	0.16	0.32	0.33	0.29	0.29
LY1-1	0.83	0.83	0.88	0.88	0.87	0.87	1.00	0.97	0.82	0.81	0.89	0.89	0.25	0.25	0.24	0.24	0.30	0.30	0.12	0.13	0.25	0.26	0.25	0.25
LY1-2	0.83	0.83	0.88	0.88	0.87	0.87	0.97	1.00	0.82	0.81	0.89	0.88	0.25	0.25	0.24	0.24	0.30	0.30	0.12	0.13	0.25	0.26	0.25	0.26
LY2-1	0.86	0.86	0.83	0.83	0.84	0.84	0.82	0.82	1.00	0.94	0.85	0.85	0.20	0.20	0.14	0.15	0.35	0.35	0.17	0.18	0.34	0.34	0.32	0.32
LY2-2	0.86	0.85	0.82	0.82	0.83	0.83	0.81	0.81	0.94	1.00	0.84	0.84	0.19	0.19	0.15	0.15	0.35	0.35	0.18	0.18	0.33	0.34	0.31	0.32
LY5-1	0.88	0.88	0.88	0.88	0.90	0.90	0.89	0.89	0.85	0.84	1.00	0.97	0.20	0.20	0.15	0.15	0.39	0.39	0.21	0.22	0.34	0.34	0.31	0.32
LY5-2	0.88	0.88	0.88	0.88	0.90	0.90	0.89	0.88	0.85	0.84	0.97	1.00	0.20	0.20	0.15	0.15	0.39	0.39	0.21	0.22	0.34	0.34	0.31	0.32
CAI-1	0.16	0.17	0.09	0.09	0.13	0.14	0.25	0.25	0.20	0.19	0.20	0.20	1.00	0.88	0.75	0.75	0.38	0.38	0.34	0.34	0.25	0.25	0.25	0.25
CAI-2	0.17	0.17	0.09	0.09	0.14	0.14	0.25	0.25	0.20	0.19	0.20	0.20	0.98	1.00	0.75	0.75	0.38	0.38	0.34	0.33	0.25	0.25	0.26	0.26
Cap-1	0.11	0.11	0.07	0.07	0.10	0.10	0.24	0.24	0.14	0.15	0.15	0.15	0.75	0.75	1.00	0.99	0.35	0.34	0.31	0.31	0.19	0.19	0.14	0.14
Cap-2	0.11	0.11	0.07	0.07	0.10	0.10	0.24	0.25	0.15	0.15	0.15	0.15	0.75	0.75	0.99	1.00	0.34	0.34	0.31	0.31	0.18	0.18	0.14	0.14
MST-1	0.35	0.36	0.26	0.27	0.37	0.37	0.30	0.30	0.35	0.35	0.39	0.39	0.38	0.38	0.35	0.34	1.00	0.94	0.62	0.62	0.57	0.57	0.39	0.39
MST-2	0.35	0.36	0.26	0.26	0.36	0.36	0.30	0.30	0.35	0.35	0.39	0.39	0.38	0.38	0.34	0.34	0.94	1.00	0.62	0.63	0.57	0.57	0.39	0.39
Etop-1	0.16	0.16	0.08	0.08	0.16	0.16	0.12	0.12	0.17	0.18	0.21	0.21	0.34	0.34	0.31	0.31	0.62	0.62	1.00	0.96	0.45	0.45	0.24	0.24
Etop-2	0.17	0.17	0.08	0.09	0.16	0.16	0.13	0.13	0.18	0.18	0.22	0.22	0.34	0.33	0.31	0.31	0.62	0.63	1.00	0.96	0.45	0.45	0.24	0.24
TSA-1	0.31	0.32	0.24	0.24	0.32	0.32	0.25	0.25	0.34	0.33	0.34	0.34	0.25	0.25	0.19	0.18	0.57	0.57	0.45	0.45	1.00	0.93	0.34	0.34
TSA-2	0.31	0.32	0.24	0.25	0.32	0.32	0.25	0.26	0.34	0.34	0.34	0.34	0.25	0.25	0.19	0.18	0.57	0.57	0.45	0.45	1.00	0.93	0.34	0.34
Kenp-1	0.32	0.32	0.20	0.21	0.29	0.29	0.25	0.25	0.32	0.31	0.31	0.31	0.25	0.26	0.14	0.14	0.39	0.39	0.24	0.24	0.34	0.34	1.00	0.96
Kenp-2	0.32	0.33	0.21	0.21	0.28	0.28	0.25	0.26	0.32	0.32	0.32	0.32	0.25	0.26	0.14	0.14	0.39	0.39	0.24	0.24	0.34	0.34	1.00	0.96

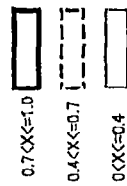


图 9



图 10

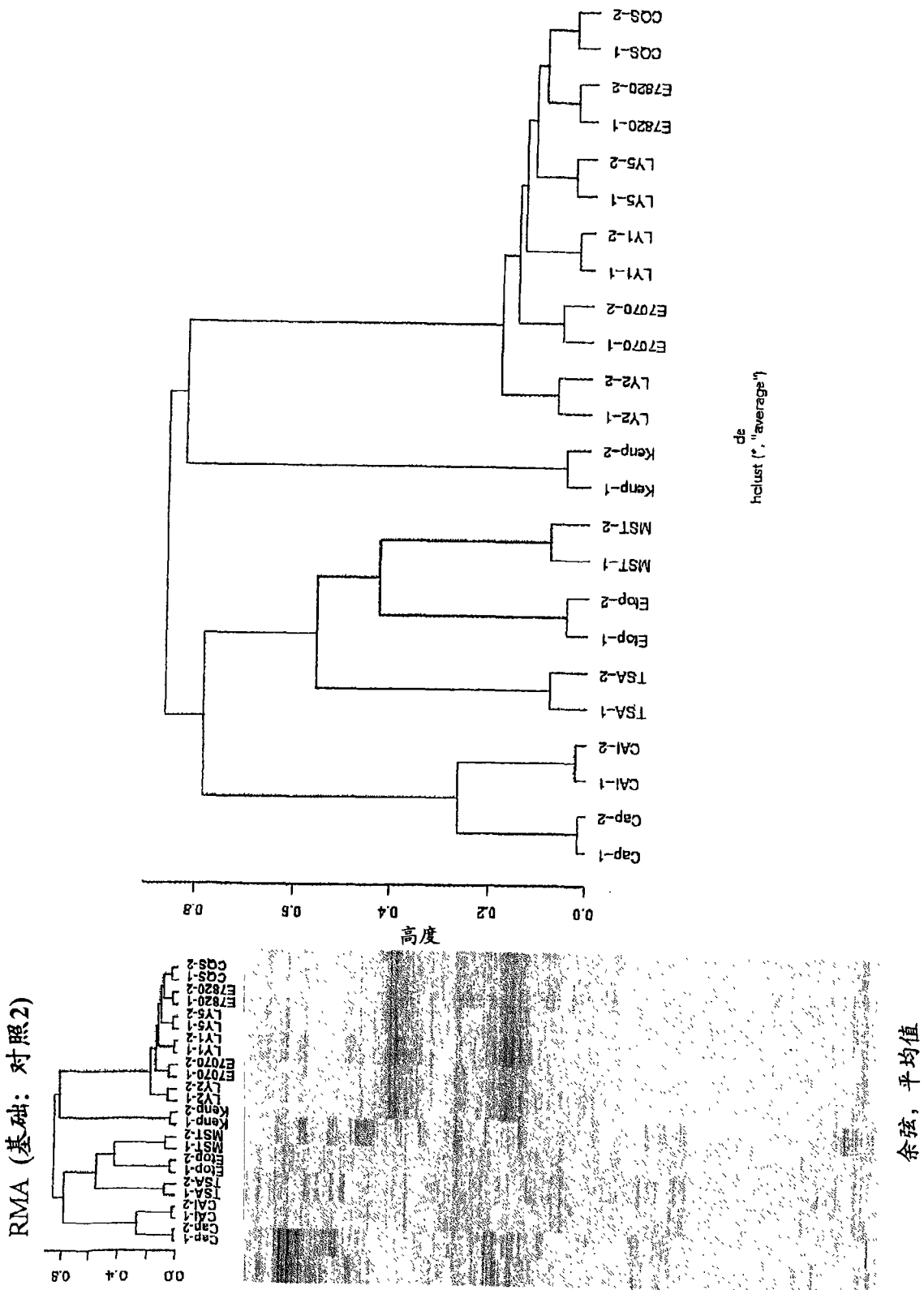


图 12

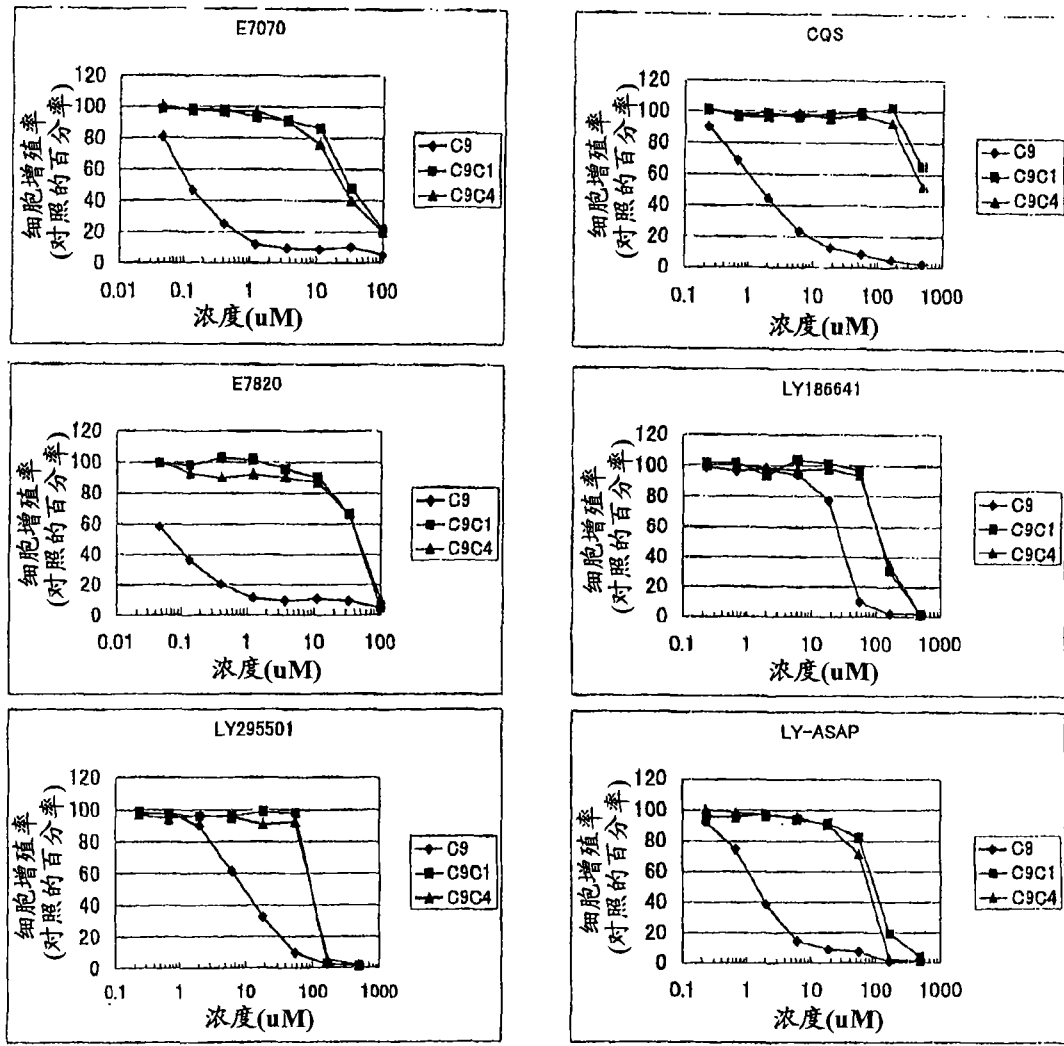


图 13

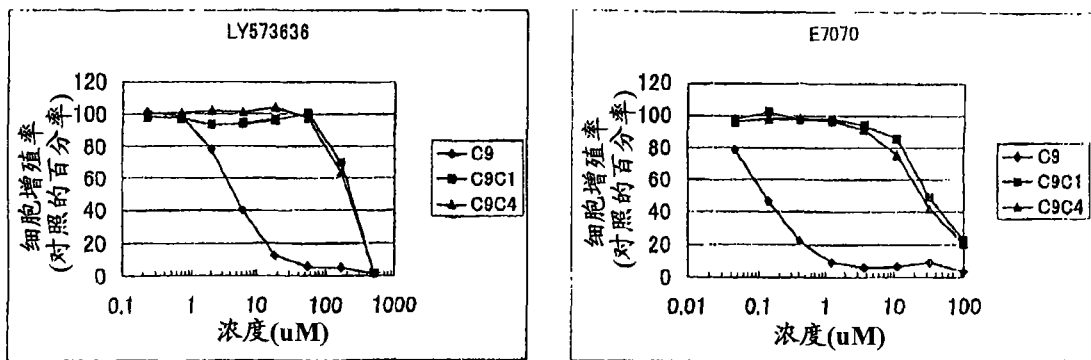


图 14