

Q.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCI
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04-95472

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO Uso de Derivado de Indolopirrolocarba 201 y otro Agente Anticanceroso en combinación.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.

DOMICILIO Tokyo, Japón

74. APODERADO Ernesto Cavalier Franco

22. BOGOTA, D.C., 24 de Septiembre de 2004

45

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 04093472 00000000

Folios: 114

Fecha (MM): 2004-09-24 17:17:41

Trámite: 011 PCT-PATENT 376 FASE NACI 411 PRESENTE
Dependencia: 2929 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.

Dirección: 2-3 Aikoubashi Honcho 2-chome
Chuo-Ku

Nacionalidad o Domicilio: Tokyo, Japón
Lugar de Constitución:

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☒

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: Ernesto Cavalier Franco

Dirección: Cra. 9 No. 74-08 OE. 50A

Teléfono: 3764200 Fax: 3761707

E-mail: ernesto.cavalier@pro-las.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 19.081.620 TP 11519

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Ver Anexo

Dirección:

Nacionalidad o Domicilio

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/JPO2/10186

Fecha 30 Septiembre de 2002

Publicación Internacional No. WO 03/090077 A1

Fecha 2 Octubre de 2003

⑥ Título (54)

Uso de Derivado de Indolopirrolcarbazol y otro Agentes anticancerosos en combinación.

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K31/7056, 31/4745, 31/282, 31/24, 31/704, 31/704B, 31/519, 45/00, A61P35/00, 43/00

⑧

Prioridad

SI ☐ NO ☐

(33) País de Origen

JP

(32) Fecha

26 Marzo/02

(31) Número de Solicitud

2002-84677

⑨

Comprobante de pago No.

0249248422000

Fecha

24/09/2004

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

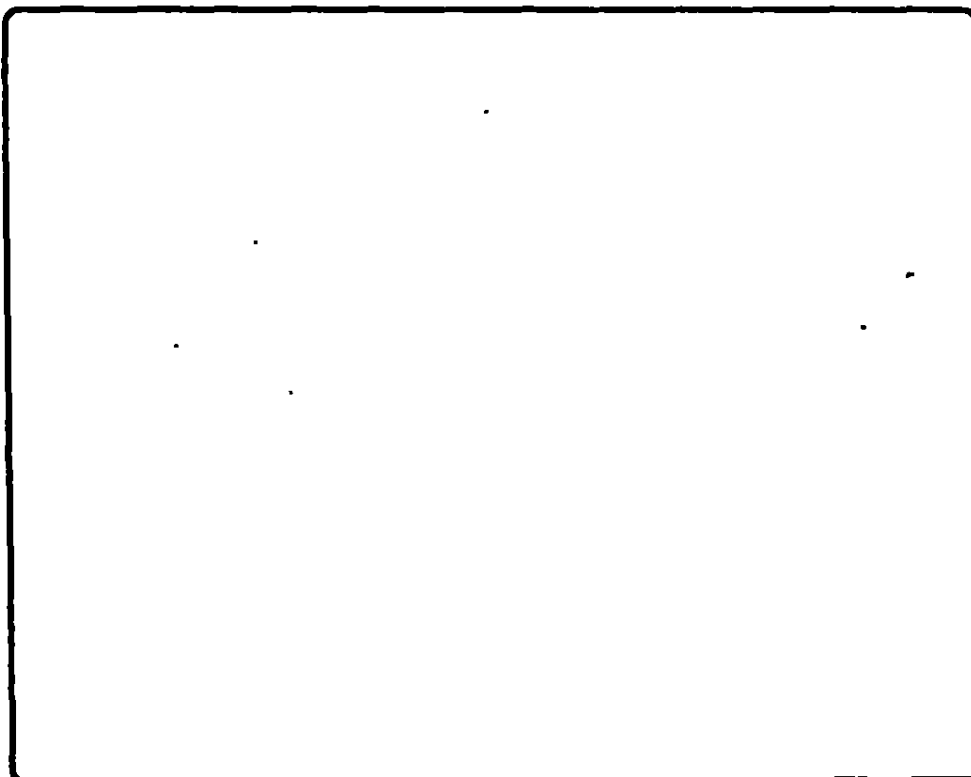
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: Ernesto Cavallier Franco

FIRMA:

Ernesto Cavallier

C.09.081.620 Bogotá T.P.11519

ANEXO INVENTORES

ARAKAWA, Hiroharu, ciudadano japonés con domicilio en 3, Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki 300-2611, Japón.

MONDEN, Yoshiaki, ciudadano japonés con domicilio en Chuo-Ku, Tokyo 103-0026, Japón.

NAKATSURU, Yoko, ciudadano japonés con domicilio en #, Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki 300-2611, Japón.

KODERA, Tsutomu, ciudadano japonés con domicilio en 3, Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki 300-2611, Japón.

特許協力条約に基づく国際出願願書

PCT-0210

原本（出願用） - 印刷日時 2002年09月30日 (30.09.2002) 月曜日 14時46分36秒

0	受理官庁記入欄 国際出願番号.	
0-1	国際出願日	
0-2	(受付印)	
0-3	様式-PCT/RO/101 この特許協力条約に基づく国際出願願書は、 右記によって作成された。	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.01.2002)
0-4	申立て 出願人は、この国際出願が特許協力条約に従って処理されることを請求する。	
0-5	出願人によって指定された受理官庁	日本国特許庁 (RO/JP)
0-6	出願人又は代理人の書類記号	PCT-0210
1	発明の名称	抗腫瘍性インドロピロロカルバゾール誘導体と他の抗がん剤との併用
11	出願人	出願人である (applicant only)
11-1	この欄に記載した者は	米国を除くすべての指定国 (all designated States except US)
11-2	右の指定国についての出願人である。	
11-4a	名称	萬有製薬株式会社
11-4m	Name	BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.
11-5a	あて名:	103-8416 日本国 東京都 中央区 日本橋本町2丁目2番3号
11-6m	Address:	2-3, Nihombashi Honcho 2-chome Chuo-ku, Tokyo 103-8416 Japan
11-8	国籍 (国名)	日本国 JP
11-7	住所 (国名)	日本国 JP
11-8	電話番号	03(5641)6570
11-9	ファクシミリ番号	03(5641)6653



→ Chuo-ku

III-1	その他の出願人又は発明者	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-1-1	この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-1-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-1-4j	氏名(姓名)	荒川 浩治
III-1-4e	Name (LAST, First)	ARAKAWA, Hiroharu
III-1-6j	あて名:	300-2611 日本国 茨城県 つくば市 大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内
III-1-6e	Address:	c/o BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD. Tsukuba Research Institute 3, Okubo Tsukuba-shi, Ibaraki 300-2611 Japan
III-1-8	国籍(国名)	日本国 JP
III-1-7	住所(国名)	日本国 JP.
III-2	その他の出願人又は発明者	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-2-1	この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-2-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-2-4j	氏名(姓名)	門田 芳明
III-2-4e	Name (LAST, First)	MONDEN, Yoshiaki
III-2-6j	あて名:	103-0026 日本国 東京都 中央区 日本橋兜町5番1号 萬有製薬株式会社 ライセンス室
III-2-6e	Address:	c/o BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD. Licensing 5-1, Nihombashi-Kabutocho Chou-ku Tokyo 103-0026 Japan → Chuo-ku
III-2-8	国籍(国名)	日本国 JP
III-2-7	住所(国名)	日本国 JP
III-3	その他の出願人又は発明者	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-3-1	この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-3-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-3-4j	氏名(姓名)	中鶴 陽子
III-3-4e	Name (LAST, First)	NAKATSURU, Yoko
III-3-6j	あて名:	300-2611 日本国 茨城県 つくば市 大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内
III-3-6e	Address:	c/o BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD. Tsukuba Research Institute 3, Okubo Tsukuba-shi, Ibaraki 300-2611 Japan
III-3-8	国籍(国名)	日本国 JP
III-3-7	住所(国名)	日本国 JP

III-4 III-4-1	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and Inventor)
III-4-1	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-4-4j III-4-4e III-4-5j	氏名(姓名) Name (LAST, First) あて名:	小寺 努 KODERA, Tsutomu
III-4-5e	Address:	300-2611 日本国 茨城県 つくば市 大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 c/o BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD. Tsukuba Research Institute 3, Okubo Tsukuba-shi, Ibaraki 300-2611 Japan
III-4-6	国籍(国名)	日本国 JP
III-4-7	住所(国名)	日本国 JP
IV-1	代理人又は共通の代表者、通知のあて名 下記の者は国際機関において右記のごとく出願人のために行動する。	共通の代表者 (common representative)
IV-1-1ja IV-1-1ea IV-1-2ja	名称 Name あて名:	萬有製薬株式会社 BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD. 103-8416 日本国 東京都 中央区 日本橋本町2丁目2番3号
IV-1-2ea	Address:	2-3, Nihombashi Honcho 2-chome Chou-ku, Tokyo 103-8416 Japan → Chuo-ku
IV-1-3 IV-1-4	電話番号 ファクシミリ番号	03(5641)-6570 03(5641)-6653
V	国の指定	
V-1	広域特許 (他の種類の保護又は取扱いを求める場合には括弧内に記載する。)	AP: GH GM KE LS MW NZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW 及びハラレプロトコルと特許協力条約の締約国である他の国 EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM 及びユーラシア特許条約と特許協力条約の締約国である他の国 EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE TR 及びヨーロッパ特許条約と特許協力条約の締約国である他の国 OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG 及びアフリカ知的所有権機構と特許協力条約の締約国である他の国
V-2	国内特許 (他の種類の保護又は取扱いを求める場合には括弧内に記載する。)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI 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 SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZM ZW

許協力条約に基づく国際出願願書

原本（出願用） - 印刷日時 2002年09月30日 (30.09.2002) 月曜日 14時46分26秒

PCT-0210

VI-5	指定の確認の宣言 出願人は、上記の指定に加えて、規則4.9(b)の規定に基づき、特許協力条約のもとで認められる他の全ての国の指定を行う。ただし、V-6欄に示した国の指定を除く。出願人は、これらの追加される指定が確認を条件としていること、並びに優先日から15月が経過する前にその確認がなされない指定は、この期間の経過時に、出願人によって取り下げられたものとみなされることを宣言する。	
VI-6	指定の確認から除かれる国	なし (NONE)
VI-1	先の国内出願に基づく優先権主張	
VI-1-1	出願日	2002年03月26日 (26.03.2002)
VI-1-2	出願番号	特願2002-84677
VI-1-3	国名	日本国 JP
VI-2	優先権証明書送付の請求 上記の先の出願のうち、右記の番号のものについては、出願書類の認証原本を作成し国際事務局へ送付することを、受理官庁に対して請求している。	VI-1
VII-1	特定された国際調査機関 (ISA)	日本国特許庁 (ISA/JP)
VIII	申立て	申立て数
VIII-1	発明者の特定に関する申立て	-
VIII-2	出願し及び特許を与えられる国際出願日における出願人の資格に関する申立て	-
VIII-3	先の出願の優先権を主張する国際出願日における出願人の資格に関する申立て	-
VIII-4	発明者である旨の申立て (米国を指定国とする場合)	-
VIII-5	不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て	-
IX	照会欄	用紙の枚数
IX-1	願書 (申立てを含む)	5
IX-2	明細書	37
IX-3	請求の範囲	11
IX-4	要約	1
IX-5	図面	3
IX-7	合計	57
IX-8	添付書類	添付
IX-8	手数料計算用紙	✓
IX-17	PCT-EASYディスク	-
IX-18	要約書とともに提示する図の番号	
IX-20	国際出願の使用言語名:	日本語

許協力条約に基づく国際出願願書

原本（出願用） - 印刷日時 2002年09月30日（30.09.2002）月曜日 14時46分28秒

PCT-0210

X-1	提出者の記名押印	
X-1-1	氏名(姓名)	萬有製薬株式会社



受理官庁記入欄

10-1	国際出願として提出された書類の実際の受理の日	
10-2	図面：	
10-2-1	受理された	
10-2-2	不足図面がある	
10-3	国際出願として提出された書類を補完する書類又は図面であってその後期間内に提出されたものの実際の受理の日（訂正日）	
10-4	特許協力条約第11条(2)に基づく必要な補完の期間内の受理の日	
10-5	出願人により特定された国際調査機関	ISA/JP
10-6	調査手数料未払いにつき、国際調査機関に調査用写しを送付していない	

国際事務局記入欄

11-1	記録原本の受理の日	
------	-----------	--

9

DESCRIPTION

COMBINED USE OF ANTITUMOR INDOLOPYRROLOCARBAZOLE DERIVATIVE AND OTHER ANTITUMOR AGENT

5

Technical Field

The present invention relates to a combined use of an indolopyrrolocarbazole derivative with other antitumor agent(s) which exhibits an excellent effect, particularly a synergistic effect of inhibiting the growth of cancer cells. More particularly, the present invention relates to a combined
10 preparation of an indolopyrrolocarbazole derivative and other antitumor agent(s), a treating method comprising the administration of an indolopyrrolocarbazole derivative and other antitumor agent(s), and use of an indolopyrrolocarbazole derivative and other antitumor agent(s) for manufacturing a preparation for cancer treatment.

15 Background Art

The development of various pharmaceuticals, particularly, therapeutic agents for infectious diseases, therapeutic agents for hypertension, therapeutic agents for hyperlipemia, and the like has prolonged the human life span. The prolonged life span, however, has increased the death rate from diseases which are considered to be highly associated with aging, and this has become serious
20 issues in developed countries as well as in developing countries. In particular, the death rate from a malignant neoplasm, what is called a cancer, has dramatically increased in Japan, Europe and the United States. There are various methods for cancer treatment, for example, surgery, radiation therapy, chemotherapy, and immune therapy, and the combination of several treating methods has improved the survival ratio. In the treatment of metastasis to other tissues, which is one problem of
25 cancer, however, the treatment by surgery or radiation therapy is limited. Thus, chemotherapy, i.e., medicinal treatment is mainly attempted.

Many agents for chemotherapy have been reported. These antitumor agents are roughly classified into: antitumor alkylating agents that are typified by cyclophosphamide; antitumor antimetabolites that are typified by 5-fluorouracil; antitumor antibiotics that are typified by

2

doxorubicin hydrochloride; plant-derived antitumor agents that are typified by vincristine and paclitaxel; antitumor platinum-complex compounds that are typified by cisplatin; and the like. The present inventors have found a novel indolopyrrolocarbazole derivative having potent antitumor activities, and had applied for patent on the series of compounds (for example, United States Patent
5 Nos. 5591842, 5668271, 5804564, and 5922860, WO 95/30682, WO 96/04293, WO 98/0743, EP-A-0528030, and JP-A-10-245390).

Heretofore, a combined use of staurosporine, i.e., an indolocarbazole derivative, or a derivative thereof with other antitumor agent(s) has been described in literature (for example, JP-A-02-108636, WO 94/20106, WO 2001/04125, JP-A-08-50012, and JP-A-10-500394).
10 However, staurosporine and its derivatives are significantly different from the compound of general formula I according to the invention of the present application in their structures. Also, while staurosporine and its derivatives exhibit the inhibitory action on protein kinase C, the compound of general formula I according to the present invention exhibits the inhibitory action on topoisomerase I (T. Yoshinari et al., Cancer Research, 55, 1310-1315 (1995)). Further, the prior art documents do
15 not disclose or suggest the combined use of the compound of general formula I according to the present invention with other antitumor agent(s).

Disclosure of the Invention

The present invention is aimed to expand the application range of chemotherapeutics by
20 combining an antitumor indolocarbazole derivative with other antitumor agent(s) and to provide a better antitumor effect, in particular, a synergistic effect compared to the use of one agent.

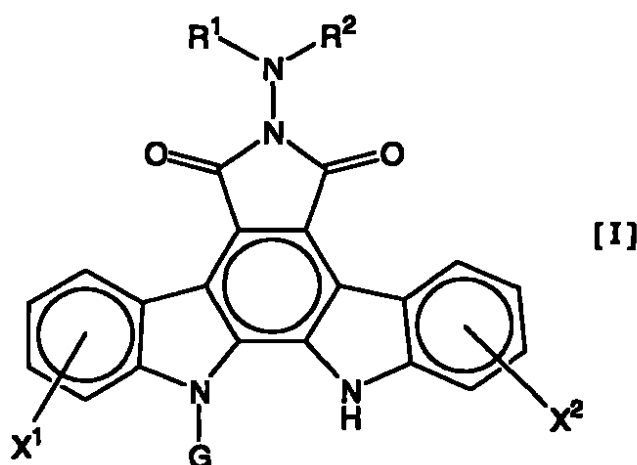
More specifically, an object of the present invention is to provide a combined preparation or mixture for synergistically enhancing the antitumor effects, which comprises an indolopyrrolocarbazole derivative in combination with other antitumor agent(s). Another object of
25 the present invention is to treat cancer patients by administering the indolopyrrolocarbazole derivative in combination with other antitumor agent(s). A further object of the present invention is to use the indolopyrrolocarbazole derivative and other antitumor agent(s) to produce a preparation for cancer treatment.

The present inventors had conducted concentrated studies on combinations of the already

disclosed indolopyrrolocarbazole antitumor compound with other antitumor agent(s). As a result, they found a combination exhibiting an excellent antitumor effect, in particular, a synergistic effect.

More specifically, the present invention relates to a combined preparation for simultaneous, separate, or sequential administration in the treatment of cancer, comprising two separate preparations:

* a preparation comprising, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, at least one compound of general formula I:



[wherein R^1 and R^2 each independently represent:

a hydrogen atom, lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, aryl, aralkyl, or heterocyclic group (wherein the lower alkyl, the lower alkenyl, the lower alkynyl, the aryl, the aralkyl, and the heterocyclic group may each have one to five of the same or different substituents selected from the group consisting of carboxyl, carbamoyl, sulfo, amino, cyano, mono-lower alkylamino, di-lower alkylamino, hydroxyl, and a halogen atom);

a group of formula $-Y-R^3$ (wherein Y represents carbonyl, thiocarbonyl, or sulfonyl, and R^3 represents a hydrogen atom, lower alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl-lower alkyl, aryl, aralkyl, lower alkoxy, hydrazino, amino, arylamino, carbamoyl, or heterocyclic group (wherein the lower alkyl, the cycloalkyl, the cycloalkyl-lower alkyl, the aryl, the aralkyl, and the heterocyclic group may each have one to four of the same or different substituents selected from the group consisting of a halogen atom, optionally protected hydroxyl, amino, carboxyl, carbamoyl, cyano, and lower alkoxy carbonyl

in which the amino and the carbamoyl may each be further mono- or di-substituted by lower alkyl optionally substituted by a substituent or substituents selected from the group consisting of a halogen atom, hydroxyl, amino, carboxyl, carbamoyl, and lower alkoxy-carbonyl)); or

a group of formula $-(CH_2)_m-R^4$ [wherein R^4 is pyridyl, furyl, or thienyl (wherein the pyridyl, the furyl, and the thienyl may each have one or two substituents selected from the group consisting of hydroxyl, lower alkoxy, hydroxy-lower alkyl, and hydroxy-lower alkenyl), and m is an integer of 1 to 3),

R^1 and R^2 are combined together to represent lower alkylidene (wherein the lower alkylidene may have one to four of the same or different substituents selected from the group consisting of amino, mono-lower alkylamino, di-lower alkylamino, hydroxyl, carboxyl, and sulfo), or

R^1 and R^2 , together with the nitrogen atom to which they bind, form heterocyclic group (wherein the heterocyclic group may have, on the ring, lower alkyl optionally substituted by a group or groups selected from the group consisting of amino, hydroxyl, carboxyl, and sulfo),

G represents a pentosyl or hexosyl, and

X^1 and X^2 each independently represent a hydrogen atom, a halogen atom, amino, mono-lower alkylamino, di-lower alkylamino, hydroxyl, lower alkoxy, aralkoxy, carboxyl, lower alkoxy-carbonyl, or lower alkyl] or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and

* a preparation comprising, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, at least one antitumor agent selected from the group consisting of antitumor alkylating agents, antitumor antimetabolites, antitumor antibiotics, plant-derived antitumor agents, antitumor platinum-complex compounds, antitumor camptothecin derivatives, antitumor tyrosine kinase inhibitors, monoclonal antibodies, interferons, biological response modifiers, and other antitumor agents or a pharmaceutically acceptable salt thereof

(wherein the antitumor alkylating agents are nitrogen mustard N-oxide, cyclophosphamide, ifosfamide, melphalan, busulfan, mitobronitol, carboquone, thiotepa, ranimustine, nimustine, or temozolomide,

the antitumor antimetabolites are methotrexate, 6-mercaptopurine riboside, mercaptopurine, 5-fluorouracil, tegafur, doxifluridine, carmo-fur, cytarabine, cytarabine ocfosfate, enocitabine, S-1,

gemcitabine, or fludarabine,

the antitumor antibiotics are actinomycin D, doxorubicin, daunorubicin, neocarzinostatin, bleomycin, peplomycin, mitomycin C, aclarubicin, pirarubicin, epirubicin, zinostatin stimalamer, or idarubicin,

5 the plant-derived antitumor agents are vincristine, vinblastine, vindesine, etoposide, sobuzoxane, docetaxel, paclitaxel, or vinorelbine,

the antitumor platinum-complex compounds are cisplatin, carboplatin, nedaplatin, or oxaliplatin,

the antitumor camptothecin derivatives are irinotecan, topotecan, or camptothecin,

10 the antitumor tyrosine kinase inhibitors are Iressa or SU5416,

the monoclonal antibodies are IMC-C225, RhuMabVEGF, or Rituximab,

the interferons are interferon α , interferon α -2a, interferon α -2b, interferon β , interferon γ -1a, or interferon γ -n1,

the biological response modifiers are krestin, lentinan, sizofiran, picibanil, or ubenimex,

15 and

the other antitumor agents are mitoxantrone, L-asparaginase, procarbazine, dacarbazine, hydroxycarbamide, pentostatin, or tretinoin). Doxorubicin may be hereinafter referred to as "adriamycin."

20 More specifically, the present invention relates to a combined preparation for simultaneous, separate, or sequential administration in the treatment of cancer, comprising two separate preparations:

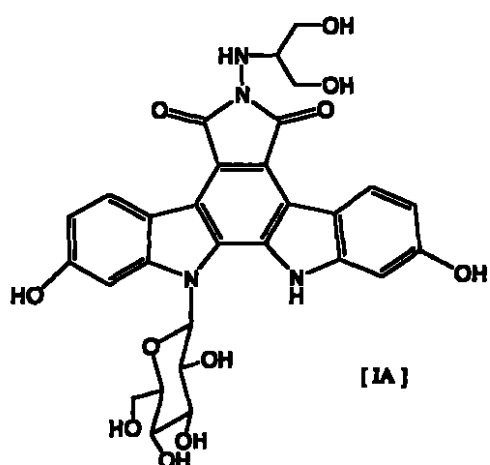
* a preparation comprising, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, at least one compound of general formula I as defined above (wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m, Y, G, X^1 , and X^2 are the same as defined in Claim 1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and

25 * a preparation comprising, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, at least one antitumor agent selected from the group consisting of: 5-fluorouracil; S-1; gemcitabine; doxorubicin and etoposide; docetaxel and paclitaxel; cisplatin, carboplatin, and oxaliplatin; irinotecan, topotecan, and camptothecin; Iressa and SU5416; and IMC-C225 and RhuMabVEGF or a pharmaceutically acceptable salt thereof (wherein, if the preparation contains

5-fluorouracil, the preparation may further contain leucovorin or may be combined with a separate leucovorin preparation).

Particularly preferably, the present invention relates to a combined preparation for simultaneous, separate, or sequential administration in the treatment of cancer, comprising two separate preparations:

* a preparation comprising, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, a compound of formula IA:



(this compound is hereinafter referred to as "compound A") or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

and

* a preparation comprising, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, an antitumor agent selected from the group consisting of 5-fluorouracil, doxorubicin, cisplatin, carboplatin, irinotecan, topotecan, and camptothecin (wherein, if this preparation contains 5-fluorouracil, it may be combined with a separate leucovorin preparation) or a pharmaceutically acceptable salt thereof. "Compound A" is 6-N- (1-hydroxymethyl-2-hydroxy)ethylamino-12,13-dihydro-2,10-dihydroxy-12-(β-D-glucopyranosyl)-5H-indolo[2,3-a]-pyrrolo[3,4-c]-carbazole-5,7(6H)-dione.

The present invention also relates to a method for cancer treatment comprising the administration of a therapeutically effective amount of at least one compound of general formula I

(wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m , Y , G , X^1 , and X^2 are the same as defined in Claim 1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with a therapeutically effective amount of at least one antitumor agent selected from the group consisting of antitumor alkylating agents, antitumor antimetabolites, antitumor antibiotics, plant-derived antitumor agents, antitumor platinum-complex compounds, antitumor camptothecin derivatives, antitumor tyrosine kinase inhibitors, monoclonal antibodies, interferons, biological response modifiers, and other antitumor agents (wherein a definition of each antitumor agent is the same as above) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

More particularly, the present invention relates to a method for cancer treatment comprising the administration of a therapeutically effective amount of at least one compound of general formula I (wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m , Y , G , X^1 , and X^2 are the same as above) or a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with a therapeutically effective amount of at least one antitumor agent selected from the group consisting of: 5-fluorouracil; S-1; gemcitabine; doxorubicin and etoposide; docetaxel and paclitaxel; cisplatin, carboplatin, and oxaliplatin; irinotecan, topotecan, and camptothecin; Iressa and SU5416; and IMC-C225 and RhuMabVEGF or a pharmaceutically acceptable salt thereof (wherein, if the compound of general formula I is combined with 5-fluorouracil, leucovorin may be further combined).

Particularly preferably, the present invention relates to a method for cancer treatment comprising the administration of a therapeutically effective amount of compound A or a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with a therapeutically effective amount of an antitumor agent selected from the group consisting of 5-fluorouracil, doxorubicin, cisplatin, carboplatin, irinotecan, topotecan, and camptothecin or a pharmaceutically acceptable salt thereof (wherein, if 5-fluorouracil is combined with compound A, leucovorin may be further combined).

Further, the present invention relates to the use of at least one compound of general formula I (wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m , Y , G , X^1 , and X^2 are the same as above) or a pharmaceutically acceptable salt thereof and at least one antitumor agent selected from the group consisting of antitumor alkylating agents, antitumor antimetabolites, antitumor antibiotics, plant-derived antitumor agents, antitumor platinum-complex compounds, antitumor camptothecin derivatives, antitumor tyrosine kinase inhibitors, monoclonal antibodies, interferons, biological response modifiers, and

other antitumor agents (wherein a definition of each antitumor agent is the same as above) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for manufacturing a preparation for cancer treatment.

More particularly, the present invention relates to the use of at least one compound of general formula I (wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m , Y , G , X^1 , and X^2 are the same as defined in Claim 1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof and at least one antitumor agent selected from the group consisting of 5-fluorouracil; S-1; gemcitabine; doxorubicin and etoposide; docetaxel and paclitaxel; cisplatin, carboplatin, and oxaliplatin; irinotecan, topotecan, and camptothecin; Iressa and SU5416; IMC-C225 and RhuMabVEGF or a pharmaceutically acceptable salt thereof (wherein, if the compound of general formula I and 5-fluorouracil are used, leucovorin may be further used), for manufacturing a preparation for cancer treatment.

Particularly preferably, the present invention relates to the use of compound A or a pharmaceutically acceptable salt thereof and an antitumor agent selected from the group consisting of 5-fluorouracil, doxorubicin, cisplatin, carboplatin, irinotecan, topotecan, and camptothecin or a pharmaceutically acceptable salt thereof (wherein, if the compound of general formula I and 5-fluorouracil are used, leucovorin may be further used), for manufacturing a preparation for cancer treatment.

Further, the present invention relates to a pharmaceutical composition comprising, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, at least one compound of general formula I (wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m , Y , G , X^1 , and X^2 are the same as defined above) or a pharmaceutically acceptable salt thereof and at least one antitumor agent selected from the group consisting of antitumor alkylating agents, antitumor antimetabolites, antitumor antibiotics, plant-derived antitumor agents, antitumor platinum-complex compounds, antitumor camptothecin derivatives, antitumor tyrosine kinase inhibitors, monoclonal antibodies, biological response modifiers, and other antitumor agents (wherein a definition of each antitumor agent is the same as defined above) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

More particularly, the present invention relates to a pharmaceutical composition comprising, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, at least one compound of general formula I (wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m , Y , G , X^1 , and X^2 are the same as defined above) or a pharmaceutically acceptable salt thereof and at least one antitumor agent selected from the group

consisting of 5-fluorouracil; S-1; gemcitabine hydrochloride; doxorubicin hydrochloride and etoposide; docetaxel hydrate and paclitaxel; cisplatin, carboplatin, and oxaloplatin; irinotecan, topotecan, and camptothecin; Iressa and SU5416; IMC-C225 and RhuMabVEGF or a pharmaceutically acceptable salt thereof (wherein, if the composition contains the compound of
 5 general formula I and 5-fluorouracil, it may further contain leucovorin).

Particularly preferably, the present invention relates to a pharmaceutical composition comprising, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, compound A or a pharmaceutically acceptable salt thereof and an antitumor agent selected from the group consisting of 5-fluorouracil, doxorubicin, cisplatin, carboplatin, irinotecan, topotecan, and camptothecin or a
 10 pharmaceutically acceptable salt thereof (wherein, if the compound of general formula I and 5-fluorouracil are contained, leucovorin may be further contained).

The term "lower" used herein refers to the group or compound, to which this term "lower" has been applied, having 6 or fewer, preferably 4 or fewer carbon atoms.

15 "Lower alkyl" refers to linear or branched alkyl having one to six carbon atoms, and examples thereof include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, and hexyl.

"Lower alkenyl" refers to linear or branched alkenyl having three to six carbon atoms, and examples thereof include propenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 3-pentenyl, and 4-hexenyl.

20 "Lower alkynyl" refers to linear or branched alkynyl having three to six carbon atoms, and examples thereof include propynyl, 2-butyne, 3-butyne, 3-pentyne, and 4-hexyne.

"Cycloalkyl" refers to cycloalkyl having three to six carbon atoms, and examples thereof include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, and cyclohexyl.

"Cycloalkyl-lower alkyl" refers to "lower alkyl" substituted by "cycloalkyl" in which the
 25 cycloalkyl and lower alkyl moieties are as defined above, and examples thereof include cyclopropylmethyl, cyclobutylmethyl, cyclopentylmethyl, cyclohexylmethyl, 1-cyclopropylethyl, 2-cyclopropylethyl, 1-cyclobutylethyl, 2-cyclobutylethyl, 1-cyclopentylethyl, 2-cyclopentylethyl, 1-cyclohexylethyl, 3-cyclohexylpropyl, 3-cyclopentylpropyl, 4-cyclohexylbutyl, and 4-cyclopentylbutyl. The cycloalkyl-lower alkyl preferably has 4 to 10 carbon atoms in total.

"Aryl" may be monocycle or polycycle, and examples thereof include aryl having six to twelve carbon atoms such as phenyl, naphthyl, and tetrahydronaphthyl.

"Aralkyl" refers to "lower alkyl" substituted by "aryl" in which the aryl and lower alkyl moieties are as defined above, and examples thereof include aralkyl having seven to fifteen carbon atoms such as benzyl, phenethyl, phenylpropyl, phenylbutyl, phenylpentyl, naphthylmethyl, and naphthylethyl.

"Heterocyclic group" includes 5- or 6-membered heterocyclic group containing 1 to 4 hetero atoms selected from the group consisting of a nitrogen atom, an oxygen atom, and a sulfur atom. Examples thereof include: aromatic heterocyclic group such as pyrrolyl, furyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furazanyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, and triazinyl; and nonaromatic heterocyclic groups such as dihydrothienyl, tetrahydrothienyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, piperidinyl, piperadinyl, oxazolinyl, oxazolydinyl, isoxazolinyl, isoxazolidinyl, thiazolinyl, thiazolidinyl, isothiazolinyl, isothiazolidinyl, 1,2-dithiolanyl, 1,3-dithiolanyl, 1,2-dithiolyl, 1,3-dithiolyl, dihydrothiopyranyl, tetrahydrothiopyranyl, 1,4-dithianyl, 1,4-dithiinyl, 1,4-oxathiinyl, and thiomorpholinyl.

Examples of "mono-lower alkylamino" include methylamino, ethylamino, propylamino, isopropylamino, butylamino, pentylamino, and hexylamino. Examples of "di-lower alkylamino" include dimethylamino, ethylmethylamino, diethylamino, ethylpropylamino, dipropylamino, butylmethylamino, dibutylamino, butylethylamino, methylpentylamino, hexylmethylamino, and ethylhexylamino.

"Arylamino" refers to amino that is substituted by aryl as defined above, and examples thereof are phenylamino and naphthylamino.

A "halogen atom" includes fluorine, chlorine, bromine, and iodine atoms.

Examples of "lower alkylidene" include linear or branched alkylidene having one to six carbon atoms such as methylene, ethylidene, propylidene, isopropylidene, butylidene, isobutylidene, sec-butylidene, pentylidene, isopentylidene, neopentylidene, and hexylidene.

"Lower alkoxy" refers to "lower alkyl" -O- group in which the lower alkyl moiety is as defined above, and refers to linear or branched alkoxy having one to six carbon atoms, preferably

one to four carbon atoms, more preferably one or two carbon atoms, and most preferably one carbon atom. Examples thereof include methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentoxy, isopentoxy, neopentoxy, and hexoxy.

5 "Lower alkoxycarbonyl" refers to "lower alkoxy" -CO- group in which the lower alkoxy moiety is as defined above. Examples thereof include methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propyloxycarbonyl, isopropyloxycarbonyl, butyloxycarbonyl, isobutyloxycarbonyl, pentyloxycarbonyl, and hexyloxycarbonyl.

10 "Aralkoxy" refers to "lower alkoxy" substituted by "aryl" in which the aryl and lower alkoxy moieties are as defined above. Examples thereof include benzyloxy, phenethyloxy, phenylpropoxy, α -naphthylmethoxy, β -naphthylmethoxy, naphthylethoxy, and tetrahydronaphthylmethoxy.

Examples of a protective group in "optionally protected hydroxyl" include: C₂₋₆ alkanoyl such as acetyl, propionyl, and butyryl; aroyl such as benzoyl; substituted or unsubstituted aralkyl such as benzyl and 4-methoxybenzyl; and an acetal-forming group such as acetonide.

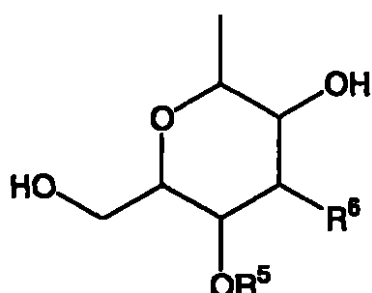
15 "Hydroxy-lower alkyl" refers to linear or branched hydroxyalkyl one to six carbon atoms, preferably one to four carbon atoms, and more preferably two or three carbon atoms, and examples thereof include hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, hydroxybutyl, and hydroxyhexyl.

20 "Hydroxy-lower alkenyl" refers to linear or branched hydroxyalkenyl two to six carbon atoms, preferably three or four carbon atoms, and more preferably three carbon atoms, and examples thereof include 3-hydroxy-1-propenyl.

m is an integer of 1 to 3, and preferably 1.

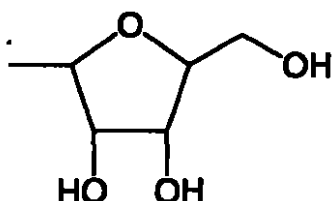
25 "Pentosyl" and "hexosyl" refer to pentosyl and hexosyl in which hydroxyl is optionally replaced by one to three of the same or different groups selected from the group consisting of a hydrogen atom, lower alkyl, lower alkylcarbonyloxy, lower alkoxy, and amino, or is optionally oxidized. Examples thereof include: groups derived from pentose such as ribose, arabinose, xylose, and 2-deoxyribose and groups derived from hexose such as allose, glucose, mannose, galactose, glucosamine, galactosamine, 2-deoxyglucose, 4-O-methylglucose, rhamnose, and glucuronic acid. Preferable examples thereof include β -D-glucopyranosyl.

In the compound of general formula I, G preferably represents the group of formula:



or

5

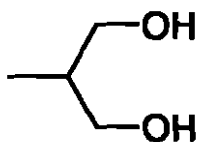


wherein R^5 represents a hydrogen atom or lower alkyl, and R^6 represents hydroxyl or amino.

10 In the compound of general formula I, X^1 and X^2 bind preferably to the indolopyrrolocarbazole ring at the 1- or 2-position and at the 10- or 11-position, respectively, and each independently represent a halogen atom, hydroxyl, lower alkoxy, or aralkoxy.

In the compound of general formula I, preferably, G is β -D-glucopyranosyl, and X^1 and X^2 represent hydroxyl bonded to the indolopyrrolocarbazole ring at the 2-position and at the 10-position, respectively.

15 In the compound of general formula I, preferably, R^1 represents a hydrogen atom, and R^2 represents a group of the formula:



In the compound of general formula I, preferably, R^1 represents a hydrogen atom, and R^2 represents $-\text{CH}_2-\text{R}^4$ wherein R^4 represents 6-hydroxymethylpyridin-2-yl.

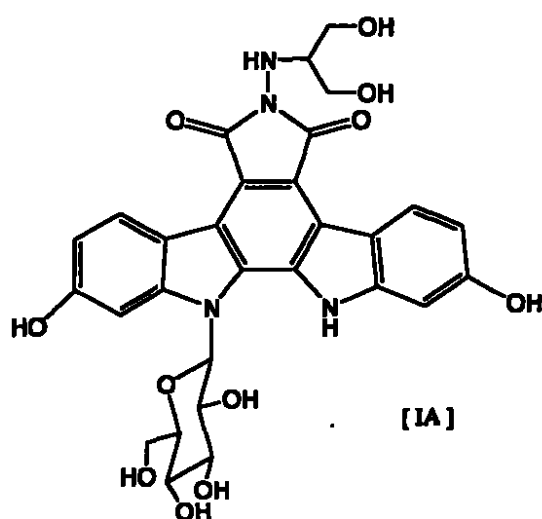
20 In the compound of general formula I, preferably, R^1 represents a hydrogen atom, and R^2

represents $-\text{CH}_2-\text{R}^4$ wherein R^4 represents pyridin-4-yl.

In the compound of general formula I, preferably, R^1 represents a hydrogen atom, and R^2 represents $-\text{CH}_2-\text{R}^4$ wherein R^4 represents 5-hydroxymethylpyridin-4-yl.

5 Preferably, preferred embodiments of G, X^1 and X^2 , and R^1 and R^2 are optionally combined.

The compound of general formula I according to Claim 1 is preferably a compound of formula IA (i.e., "compound A"):



10

The compound of general formula I according to the present invention can be present in the form of a pharmaceutically acceptable salt. Examples of such a salt include acid addition salts with inorganic acids such as hydrochloric acid and sulfuric acid or acid addition salts with organic acids such as acetic acid, citric acid, tartaric acid, and maleic acid. When the compound of the present invention contains an acidic group, the acidic group can be present in the form of: alkali metal salts such as potassium salt and sodium salt; alkaline earth metal salts such as magnesium salt and calcium salt; and salts with organic bases such as ethylamine salt and arginine salt.

15

Those skilled in the art can easily produce the compound of general formula I in accordance with the methods described in known literatures such as United State Patent Nos. 5591842, 5668271, 5804564, and 5922860 or the similar methods thereto.

20

The term "pharmaceutically acceptable carrier or diluent" used herein includes: solvents

such as water, physiological saline, alcohol (e.g., ethanol), glycerin, and vegetable oil; and additives such as excipient, base, disintegrator, binder, lubricant, wetting agent, stabilizer, emulsifier, dispersant, preservative, sweetening agent, coloring agent, corrigent, aromatic, buffer, solubilizer, antiseptic agent, salt for changing the osmotic pressure, coating agent, and antioxidant.

5 The term "treatment of cancer" used herein refers to inhibition of cancer cell growth by administering an antitumor agent to a cancer patient. Preferably, this treatment enables the regression of cancer growth. Specifically, the size of measurable cancer can be decreased. More preferably, this treatment can completely eliminate cancer.

 "Cancer" used herein refers to solid cancer and hematopoietic cancer. Examples of solid
10 cancer include cerebral tumor, head and neck cancer, esophageal cancer, thyroid cancer, small cell lung cancer, non-small cell lung cancer, breast cancer, stomach cancer, gallbladder and bile duct cancer, liver cancer, pancreas cancer, colon cancer, rectal cancer, ovarian cancer, choriocarcinoma, uterine cancer, cervical cancer, renal pelvic and ureteral cancer, bladder cancer, prostate cancer, penile cancer, testicular cancer, embryonal cancer, Wilms' tumor, skin cancer, malignant melanoma,
15 neuroblastoma, osteosarcoma, Ewing's tumor, and soft tissue sarcoma.; preferably, colon cancer, small cell lung cancer, non-small cell lung cancer, bladder cancer, head and neck cancer, stomach cancer, pancreas cancer, liver cancer, and ovarian cancer; more preferably colon cancer, non-small cell lung cancer, and head and neck cancer. Examples of hematopoietic cancer include acute leukemia, chronic lymphatic leukemia, chronic myelocytic leukemia, polycythemia vera, malignant
20 lymphoma, multiple myeloma, and non Hodgkin's lymphoma.

 The term "preparation" used herein includes oral preparations and parenteral preparations. Examples of oral preparations include tablets, capsules, powders, and granules. Examples of parenteral preparations include sterilized liquid preparations such as a solution or suspension; and specifically the examples are injections and infusions; preferably, intravenous injections or
25 infusions; more preferably intravenous infusions.

 The term "combined preparation" used herein refers to those comprising two or more preparations for simultaneous, separate, or sequential administration in the treatment. They may be a so-called kit type preparation or pharmaceutical composition. The "combined preparation" include those prepared by further combining at least one preparation with the combined preparation

comprising two separate preparations used in the treatment of cancer.

The two separate preparations mentioned above can be further combined with, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, at least one preparation comprising at least one antitumor agent selected from the group consisting of antitumor alkylating agents, antitumor antimetabolites, antitumor antibiotics, plant-derived antitumor agents, antitumor platinum-complex compounds, antitumor camptothecin derivatives, antitumor tyrosine kinase inhibitors, monoclonal antibodies, interferons, biological response modifiers, and other antitumor agents (wherein a definition of each antitumor agent is the same as defined in Claim 1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In this case, the above-mentioned at least one preparation further added and the two separate preparation above may be administered simultaneously, separately, or sequentially. For example, a combined preparation comprising three preparations includes a preparation comprising the compound of general formula I, a preparation comprising 5-fluorouracil, and a preparation comprising leucovorin.

One of or both of the two separate preparations in the combined preparation may be a parenteral preparation, which may be preferably injections or infusions, and more preferably intravenous infusions.

In general, the "preparation" according to the present invention may comprise a therapeutically effective amount of the compound of the present invention in combination with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent. This technique of formulation is considered to be general technical knowledge and well known to those skilled in the art. Preferably, the preparations for intravenous infusions or injections can be prepared in combination with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent by various methods that are well known to those skilled in the art.

Further, when the combined preparation of the present invention is used, the term "administration" used herein refers to parenteral and/or oral administration, and is preferably parenteral administration. Specifically, when the combined preparation is administered: both administrations may be parenteral; one administration may be parenteral while the other may be oral; or both administrations may be oral. Preferably, both preparations relating to the combined preparation is administered parenterally. "Parenteral administration" is, for example, intravenous administration, subcutaneous administration, or intramuscular administration, with intravenous

administration being preferred. When three or more preparations are combined and administered, at least one preparation may be parenterally administered. Preferably, it may be intravenously administered; and more preferably, it may be subject to intravenous infusion or injection .

In the implementation of the present invention, the compound of general formula I may be administered simultaneously with other antitumor agents. The compound of general formula I may be first administered followed by the administration of other antitumor agent(s). Alternatively, other antitumor agent(s) may be first administered followed by the administration of the compound of general formula I. Further, the compound of general formula I may be administered, and then other antitumor agent(s) may be separately administered after a while. Alternatively, other antitumor agent(s) may be administered, and then the compound of general formula I may be separately administered after a while. The order and the time interval for the administration may be suitably selected by those skilled in the art in accordance with, for example, a preparation comprising the compound of general formula I to be used, a preparation comprising an antitumor agent that is used therewith, a type of cancer cells to be treated, and a condition of the patient.

The term "simultaneously" used herein refers to the use of preparations for the treatment at substantially the same time. The term "separately" refers to the separate use of preparations for the treatment at different times; for example, one agent is used on the first day and another agent is used on the second day. The term "sequentially" refers to the use of preparations in order, for example, one agent is first used and another agent is used for the treatment after a determined length of time.

The "antitumor alkylating agents" used herein refer to alkylating agents having antitumor activities in which the "alkylating agents" generally refer to those giving alkyl in the alkylation reaction for substituting a hydrogen atom of an organic compound with alkyl. The "antitumor alkylating agents" include, for example, nitrogen mustard N-oxide, cyclophosphamide, ifosfamide, melphalan, busulphan, mitobronitol, carboquone, thiotepa, ranimustine, nimustine, and temozolomide (3-methyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazine-8-carboxamide), with cyclophosphamide being preferred.

The "antitumor antimetabolites" used herein refer to antimetabolites having antitumor activities in which "antimetabolites" generally include the substances which disturb normal metabolism, and the substances which inhibit the electron transfer system to prevent energy-rich

intermediates from being produced, due to their structural or functional similarities to metabolites that are important for living organisms (e.g., vitamin, coenzyme, amino acid, and sugars). Examples of "antitumor antimetabolites" include methotrexate, 6-mercaptopurine riboside, mercaptopurine, 5-fluorouracil (5-FU), tegafur, UFT, doxifluridine, carmofur (hexylcarbamoyl-5-FU), cytarabine (cytosine arabinoside), cytarabine, ocfosfate, enocitabine (behenoyl-ara-C), S-1, gemcitabine, and fludarabine, with 5-FU, S-1, and gemcitabine being preferred. 5-FU is preferably used with leucovorin.

The "antitumor antibiotics" used herein refer to antibiotics having antitumor activities in which the "antibiotics" include substances that are produced by microorganisms and inhibit cell growth and other functions of microorganisms and other living organisms. Examples of "antitumor antibiotics" include actinomycin D (dactinomycin), doxorubicin (adriamycin), daunorubicin (daunomycin), neocarzinostatin, bleomycin, peplomycin, mitomycin C, aclarubicin (aclacinomycin A), pirarubicin, epirubicin, zinostatin stimalamer, and idarubicin, with doxorubicin being preferred.

The "plant-derived antitumor agents" used herein include a compound having antitumor activities which originated from plants or a compound prepared by giving chemical modification to the compound. The "plant-derived antitumor agents" include, for example, vincristine, vinblastine, vindesine, etoposide, sobuzoxane, docetaxel, paclitaxel, and vinorelbine, with etoposide, docetaxel, and paclitaxel being preferred.

The "antitumor camptothecin derivatives" used herein include camptothecin itself, and refer to a compound that is structurally associated with camptothecin, directed for inhibiting cancer cell growth. Examples of the "antitumor camptothecin derivatives" include, but are not particularly limited to, camptothecin, 10-hydroxycamptothecin, topotecan, irinotecan, and 9-aminocamptothecin, with camptothecin, topotecan, and irinotecan being preferred. Irinotecan is metabolized *in vivo* to exhibit antitumor effects as SN-38. The action mechanism and the activity of the camptothecin derivatives are considered to be substantially the same as those of camptothecin (e.g., Nitta et al., Gan to Kagaku Ryouhou (Cancer and Chemotherapy), 14, 850-857 (1987)).

The "antitumor platinum-complex compounds" used herein refer to platinum-complex compounds having antitumor activities in which "platinum-complex compounds" refer to platinum-complex compounds which give platinum in the form of ion. Preferable platinum

compounds include: cisplatin; cis-diamminediaquoplatinum (II)-ion; chloro(diethylenetriamine)-platinum (II) chloride; dichloro(ethylenediamine)-platinum (II); diammine(1,1-cyclobutanedicarboxylato)platinum (II) (carboplatin); spiroplatin; iproplatin; diammine(2-ethylmalonato)-platinum (II); ethylenediaminemalonatoplatinum (II);
 5 aqua(1,2-diaminodicyclohexane)sulfatoplatinum (II); aqua(1,2-diaminodicyclohexane)malonatoplatinum (II); (1,2-diaminocyclohexane)malonatoplatinum (II); (4-carboxyphthalato)(1,2-diaminocyclohexane) platinum (II); (1,2-diaminocyclohexane)-(isocitrato)platinum (II); (1,2-diaminocyclohexane)oxalato platinum (II); ormaplatin; tetraplatin; carboplatin; nedaplatin; and oxaliplatin. Preferable platinum
 10 compounds include cisplatin (i.e., cis-dichlorodiammineplatinum (II)), carboplatin, and oxaliplatin. Cisplatin is commercially available. Other antitumor platinum-complex compounds exemplified herein are known, commercially available, and/or producible by those skilled in the art by conventional techniques.

The "antitumor tyrosine kinase inhibitors" refer to tyrosine kinase inhibitors having
 15 antitumor activities in which the "tyrosine kinase inhibitors" refer to chemical substances that inhibit "tyrosine kinase," which transfers γ -phosphate in ATP to hydroxyl of the specific tyrosine in a protein. Examples of "antitumor tyrosine kinase inhibitors" include: Iressa (ZD-1839; N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-methoxy-6-[3-(4-morpholinyl)propoxy]-4-quinazolinamine) and SU5416 (Semaxanib; (3Z)-3-[(3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)methylene]-1,3-dihydro-2H-indol-
 20 2-one).

The "monoclonal antibodies" are also referred to as "monoclonal antibodies," and refer to antibodies produced by antibody-producing cells of a monoclonal, and examples thereof include IMC-C225 (Cetuximab), RhuMabVEGF (Bevacizumab), and Rituximab.

The "interferons" refer to interferons having antitumor activities in which the "interferons"
 25 generally refer to glycoproteins having a molecular weight of about 20,000 that are produced and secreted by almost all of animal cells upon virus infection, and, in addition to inhibition of virus growth, have various immune effector mechanisms such as inhibition of cell (particularly tumor cell) growth and enhancement of natural killer activities, and are designated as one type of cytokine. Examples of "interferons" include interferon α , interferon α -2a, interferon α -2b, interferon β ,

interferon γ -1a, and interferon γ -n1.

In general, the "biological response modifiers" are also referred to as "biological response modifiers (BRM)" that are generic terms for substances or agents for modifying defense mechanisms of living organisms or biological responses such as survival, growth, or differentiation of tissue cells to direct them to be useful for individuals against tumor, infection, or other diseases. Examples of "biological response modifiers" include krestin, lentinan, sizofiran, picibanil, and ubenimex.

The "other antitumor agents" refer to those which do not belong to any of the above antitumor agents having antitumor activities. Examples of "other antitumor agents" include mitoxantrone, L-asparaginase, procarbazine, dacarbazine, hydroxycarbamide, pentostatin, and tretinoin.

The "antitumor alkylating agents," "antitumor antimetabolites," "antitumor antibiotics," "plant-derived antitumor agents," "antitumor platinum-complex compounds," "antitumor camptothecin derivatives," "antitumor tyrosine kinase inhibitors," "monoclonal antibodies," "interferons," "biological response modifiers," and "other antitumor agents" are publicly known, commercially available, or can be prepared by those skilled in the art by well-known or conventional methods. The manufacturing process of SU-5416 is described in, for example, United States Patent No. 5,792,783; that of Iressa is described in, for example, United States Patent No. 5,770,599; that of IMC-C225 is described in, for example, WO 96/40210; that of RhuMab-VEGF is described in, for example, WO 94/10202; that of oxaliplatin is described in, for example, United States Patent Nos. 5,420,319 and 5,959,133; that of gemcitabine is described in, for example, United States Patent Nos. 5,434,254 and 5,223,608; that of camptothecin is described in United States Patent Nos. 5,162,532, 5,247,089, 5,191,082, 5,200,524, 5,243,050, and 5,321,140; that of irinotecan is described in, for example, United States Patent No. 4,604,463; that of topotecan is described in, for example, United States Patent No. 5,734,056; that of temozolomide is described in, for example, JP-B-4-5029; and that of Rituximab is described in JP-A-2-503143.

The antitumor alkylating agents mentioned above are commercially available: for example, nitrogen mustard N-oxide as Nitromin (trade name, Mitsubishi Pharma Corporation); cyclophosphamide as Endoxan (trade name, Shionogi & Co., Ltd.); ifosfamide as Ifomide (trade name, Shionogi & Co., Ltd.); melphalan as Alkeran (trade name, GlaxoSmithKline); busulphan as

Mablin (trade name, Takeda Chemical Ind.); mitobronitol as Myebrol (trade name, Kyorin Pharmaceutical); carboquone as Esquinon (trade name, Sankyo Co); thiotepa as Tespamin (trade name, Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.); ranimustine as Cymerin (trade name, Mitsubishi Pharma Corporation); and nimustine as Nidran (trade name, Sankyo Co).

5 The antitumor antimetabolites mentioned above are commercially available: for example, methotrexate as Methotrexate (trade name, Takeda Chemical Ind.); 6-mercaptopurine riboside as Thioinosie (trade name, Aventis); mercaptopurine as Leukerin (trade name, Takeda Chemical Ind.); 5-fluorouracil as 5-FU (trade name, KYOWA HAKKO KOGYO Co., Ltd.); tegafur as Futraful (trade name, TAIHO Pharmaceutical Co., Ltd.); doxifluridine as Furtulon (trade name, Nippon Roche K.K.); carmofur as Yamafur (trade name, Yamanouchi Pharmaceutical); cytarabine as Cylocide (trade name, Nippon Shinyaku); cytarabine ocfosfate as Starasid (trade name, Nippon Kayaku); enocitabine as Sunrabin (trade name, ASAHI KASEI CORP.); S-1 as TS-1 (trade name, TAIHO Pharmaceutical Co., Ltd.); gemcitabine (Qventas, U.S.A.); and fludarabine as Fludara (trade name, Nihon Schering).

15 The antitumor antibiotics mentioned above are commercially available: for example, actinomycin D as Cosmegen (trade name, BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.); doxorubicin as Adriacin (trade name, KYOWA HAKKO KOGYO Co., Ltd.); daunorubicin as Daunomycin (trade name, MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.); neocarzinostatin as Neocarzinostatin (trade name, Yamanouchi Pharmaceutical); bleomycin as Bleo (trade name, Nippon Kayaku);
20 peplomycin as Pepleo (trade name, Nippon Kayaku); mitomycin C as Mitomycin (trade name, KYOWA HAKKO KOGYO Co., Ltd.); aclarubicin as Aclacinon (trade name, Yamanouchi Pharmaceutical); pirarubicin as Pinorubin (trade name, Nippon Kayaku); epirubicin as Pharmorubicin (trade name, Pharmacia K.K.); zinostatin stimalamer as SMANCS (trade name, Yamanouchi Pharmaceutical); and idarubicin as Idamycin (trade name, Pharmacia K.K.).

25 The plant-derived antitumor agents mentioned above are commercially available: for example, vincristine as Oncovin (trade name, Shionogi & Co., Ltd.); vinblastine as Vinblastine (trade name, Kyorin Pharmaceutical); vindesine as Fildesin (trade name, Shionogi & Co., Ltd.); etoposide as Lastet (trade name, Nippon Kayaku); sobuzoxane as Perazolin (trade name, ZENYAKU KOGYO CO., LTD.); docetaxel as Taxotere (trade name, Aventis); paclitaxel as Taxol (trade name, Bristol);

and vinorelbine as Navelbine (trade name, KYOWA HAKKO KOGYO Co., Ltd.).

The antitumor platinum-complex compounds mentioned above are commercially available: for example, cisplatin as Randa (trade name, Nippon Kayaku); carboplatin as Paraplatin (trade name, Bristol); nedaplatin as Aqupla (trade name, Shionogi & Co., Ltd.); and oxaliplatin (Desynth S.A.,
5 U.S.A.).

The antitumor camptothecin derivatives mentioned above are commercially available: for example, irinotecan as Campto (trade name, Yakult); topotecan (Qventas, U.S.A.); and camptothecin (Aldrich Chemical Company, Inc, U.S.A.).

The interferons mentioned above are commercially available; for example, interferon α as
10 Sumiferon (trade name, Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.); interferon α -2a as Canferon-A (trade name, Takeda Chemical Ind.); interferon α -2b as Intron A (trade name, Schering-Plough); interferon β as IFN β (trade name, MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD.); interferon γ -1a as Immunomax- γ (trade name, Shionogi & Co., Ltd.); and interferon γ -n1 as Ogamma (trade name, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.).

15 The biological response modifiers mentioned above are commercially available: for example, krestin as Krestin (trade name, Sankyo Co); lentinan as Lentinan (trade name, Aventis); sizofiran as Sonifiran (trade name, Kaken Pharmaceutical Co., Ltd.); picibanil as Picibanil (trade name, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.); and ubenimex as Bestatin (trade name, Nippon Kayaku).

The other antitumor agents mentioned above are commercially available: for example,
20 mitoxantrone as Novantrone (trade name, Wyeth Lederle (Japan) Ltd.); L-asparaginase as Leunase (trade name, KYOWA HAKKO KOGYO Co., Ltd.); procarbazine as Natulan (trade name, Nippon Roche K.K.); dacarbazine as Dacarbazine (trade name, KYOWA HAKKO KOGYO Co., Ltd.); hydroxycarbamide as Hydrea (trade name, Bristol); pentostatin as Coforin (trade name, Kagaku oyobi Kessei Ryouhou Kenkyuusho); and tretinoin as Vesanoid (Nippon Roche K.K.).

25 In the method according to the present invention, a preferred therapeutic unit may vary in accordance with: for example, a medication form of the compound of general formula I, a type of the compound of general formula I to be used, and a dosage form of the compound of general formula I to be used; a type of other antitumor agent(s) to be used together with, a medication form and a dosage form thereof; and a type of cancer cells and condition of the patient to be treated. Those

skilled in the art can determine an optimal treatment under a given condition based on the set conventional therapeutic unit and/or by taking the disclosure of the present specification into consideration.

More specifically, the therapeutic unit of the compound of general formula I in the method according to the present invention can vary in accordance with, for example, a type of the compound to be used, a type of the composition incorporated, the application frequency and a specific site to be treated, a level of disease, the age of the patient, the doctor's diagnosis, and a type of cancer. As a tentative measure, for example, the dose for an adult per day can be in the range of 1 to 500 mg in the case of oral administration. In the case of parenteral administration, preferably intravenous administration, and more preferably intravenous drip infusion, for example, the dose per day can be in the range of 1 to 100 mg/m² (body surface area), preferably 10 to 15 mg/m² (body surface area), and more preferably 13 mg/m² (body surface area). In the case of intravenous drip infusion, for example, administration may be continuously carried out for 1 to 4 hours, preferably 2 to 3 hours, and more preferably for 2 hours. The administration frequency varies in accordance with the medication methods and symptoms; for example, 1 to 5 times, preferably 1 or 2 times, and more preferably once a day. Alternatively, periodical intermittent medication, such as medication every other day or every two days, may be employed. The period of withdrawal from medication in the case of parenteral administration is, for example, for 1 to 6 weeks, preferably for 2 to 4 weeks, and more preferably for 3 to 4 weeks.

The therapeutic unit of the other antitumor agent to be used together with the compound of general formula I is not particularly limited to, but it can be optionally determined by those skilled in the art in accordance with the known literature. Examples are given in the following:

The therapeutic unit of 5-fluorouracil (5-FU) is as follows: in the case of oral administration, for example, 200 to 300 mg is daily administered 1 to 3 times per day; in the case of injections, for example, 5 to 15 mg/kg per day administered by once-a-day intravenous injection or intravenous drip infusion for the first consecutive 5 days, followed by the administration of 5 to 7.5 mg/kg by once-a-day intravenous injection or intravenous drip infusion every other day (wherein the dose may be suitably decreased or increased).

The therapeutic unit of S-1 (Tegafur · Gimestat · Otastat potassium) is that, for example, the

initial dose (single dose) is set at the following standard amount in accordance with the body surface area; and it is daily administered orally twice a day, i.e., after breakfast and after dinner, for consecutive 28 days, followed by withdrawal from medication for 14 days. This is set as one course, and administration of such course is repeated. The initial standard amount per body surface area (Tegafur equivalent) is less than 1.25 m^2 : 40 mg/dose, 1.25 m^2 or more to less than 1.5 m^2 : 50 mg/dose, 1.5 m^2 or more: 60 mg/dose. It is suitably decreased or increased in accordance with the patient's conditions.

The therapeutic unit of gemcitabine is that, for example, 1 g/m^2 of gemcitabine is administered per dose by intravenous drip infusion for 30 minutes, and once-weekly administration per week is continued for 3 weeks, followed by withdrawal from medication on the 4th week. This is set as one course, and administration of such course is repeated. The dose is suitably decreased in accordance with the age, symptom, or the development of side effects.

The therapeutic unit of doxorubicin (e.g., doxorubicin hydrochloride) is as follows: in the case of intravenous injection, for example, 10 mg (0.2 mg/kg) (potency) is one-shot administered intravenously once a day for consecutive 4 to 6 days, followed by withdrawal from medication for 7 to 10 days. This procedure is set as one course and repeated 2 or 3 times. The total dose is preferably not more than $500 \text{ mg (potency)/m}^2$ (body surface area), and it may be suitably decreased or increased within this range.

The therapeutic unit of etoposide is as follows: in the case of intravenous injection, for example, 60 to 100 mg/m^2 (body surface area) per day is continuously administered for 5 days, followed by withdrawal from medication for 3 weeks (wherein the dose may be suitably decreased or increased). This procedure is repeated as one course. In contrast, in the case of oral administration, for example, 175 to 200 mg per day is continuously administered for 5 days, followed by withdrawal from medication for 3 weeks (wherein the dose may be suitably decreased or increased). This procedure is repeated as one course.

The therapeutic unit of docetaxel (docetaxel hydrate) is that, for example, 60 mg/m^2 (body surface area) of docetaxel is administered over the period of 1 hour or longer once a day, and the administration is carried out by intravenous drip infusion at the interval of 3 to 4 weeks (wherein the dose may be suitably decreased or increased).

The therapeutic unit of paclitaxel is that, for example, 210 mg/m^2 (body surface are) is administered over the period of 3 hours once a day by intravenous drip infusion, followed by withdrawal from medication for at least 3 weeks. This procedure is repeated as one course. The dose may be suitably decreased or increased.

- 5 The therapeutic unit of cisplatin is as follows: in the case of intravenous injection, for example, 50 to 70 mg/m^2 (body surface are) is administered once a day, followed by withdrawal from medication for 3 weeks or longer (wherein the dose may be suitably decreased or increased). This procedure is repeated as one course.

- 10 The therapeutic unit of carboplatin is that, for example, 300 to 400 mg/m^2 is administered once a day by intravenous drip infusion for 30 or more minutes, followed by withdrawal from medication for at least 4 weeks (wherein the dose may be suitably decreased or increased). This procedure is repeated as one course.

- 15 The therapeutic unit of oxaliplatin is that 85 mg/m^2 is administered by intravenous injection once a day, followed by withdrawal from medication for 2 weeks. This procedure is repeated as one course.

The therapeutic unit of irinotecan (e.g., irinotecan hydrochloride) is that, for example, 100 mg/m^2 once a day is administered by intravenous drip infusion 3 to 4 times at the interval of 1 week, followed by withdrawal from medication for at least 2 weeks.

- 20 The therapeutic unit of topotecan is that, for example, 1.5 mg/m^2 is administered by intravenous drip infusion once a day for 5 days, followed by withdrawal from medication for at least 3 weeks.

- 25 The therapeutic unit of cyclophosphamide is as follows. In the case of intravenous injection, for example, 100 mg once a day is administered by intravenous injection every day. When the patient can cope with it, it may be increased to 200 mg per day. In total, $3,000$ to $8,000 \text{ mg}$ is administered; however, it may be suitably decreased or increased. If necessary, it may be injected or infused intramuscularly, intrathoracically, or intratumorally. In contrast, in the case of oral administration, for example, 100 to 200 mg is administered per day.

The therapeutic unit of Iressa is that, for example, oral administration of 250 mg once a day.

The therapeutic unit of SU5416 is, for example, 145 mg/m^2 of SU541 is administered by

intravenous drip infusion over the period of 60 minutes twice a week, and this administration is continued for 4 weeks. This procedure is repeated as one course.

The therapeutic unit of IMC-C225 is that, for example, 400 mg/m² of IMC-C225 is administered by intravenous drip infusion on the first day, followed by intravenous drip infusion of 250 mg/m² thereof every week.

The therapeutic unit of RhuMabVEGF is, for example, intravenous drip infusion of 3 mg/kg every week.

When 5-FU is combined with leucovorin, the therapeutic unit is that, for example, 425 mg/m² of 5-FU and 200 mg/m² of leucovorin are administered by intravenous drip infusion from the first day to the fifth day. This is repeated at the interval of 4 weeks.

Each preparation that is contained in the combined preparation of the present invention can be various forms, and examples thereof include: oral preparations such as tablets, capsules, powders, granules, or solvents; and sterilized liquid parenteral preparations, suppositories, or ointments such as solutions or suspensions.

Solid preparations can be produced as it is in the form of tablets, capsules, powders, or granules, and can also be produced using suitable carriers (additives). Examples of such carriers (additives) include: saccharides such as lactose and glucose; starch such as corn, wheat, and rice; fatty acids such as stearic acid; inorganic salts such as magnesium aluminometasilicate and anhydrous calcium phosphate; synthetic polymers such as polyvinyl pyrrolidone and polyalkylene glycol; fatty acid salts such as calcium stearate and magnesium stearate; alcohols such as stearyl alcohol and benzyl alcohol; synthetic cellulose derivatives such as methyl cellulose, carboxymethyl cellulose, ethyl cellulose, or hydroxypropylmethyl cellulose; and commonly used additives such as gelatin, talc, vegetable oil, or gum arabic.

In general, these solid preparations such as tablets, capsules, granules, and powders may comprise, on the basis of the weight of the entire preparation, for example, 0.1 to 100% by weight, preferably 5 to 100% by weight, more preferably 5 to 60% by weight, of the compound of general formula I, and particularly preferably 5 to 40% by weight of the active ingredient.

Liquid preparations are produced in the form of a suspension, syrup, injection, infusion (intravenous blood transfusion), and the like by using water, an alcohol, or a suitable additive which

is commonly used in liquid preparations such as vegetable-derived oil such as soybean oil, peanut oil, or sesame oil.

Particularly, when the preparation is administered parenterally by intramuscular injection, intravenous injection, or subcutaneous injection, examples of a suitable solvent or diluent include distilled water for injection, an aqueous solution of lidocaine hydrochloride (for intramuscular injection), physiological saline, an aqueous solution of glucose, ethanol, polyethylene glycol, propylene glycol, a liquid for intravenous injection (e.g., an aqueous solution of citric acid and sodium citrate), or an electrolyte solution (for intravenous drip infusion and intravenous injection) or a mixed solution thereof.

These injections can be in the form of solution which was solved in advance or alternatively they can be in the form of powder, or in the form of a suitable carrier (additive) added being dissolved just before administration. These injections can comprise, for example, 0.1 to 10% by weight, and preferably 0.1 to 5% by weight of the active ingredient, based on the weight of the entire preparation.

Liquid preparations such as a suspension or syrup for oral administration can comprise, for example, 0.5 to 10% by weight of the active ingredient based on the weight of the entire preparation.

Each preparation in the combined preparation according to the present invention can also be easily produced by those skilled in the art in accordance with conventional or common techniques. For example, when a preparation(s) comprising other antitumor agent(s) that is(are) used in combination with the compound of general formula I is(are) an oral preparation, the preparation(s) can be produced by, for example, mixing a suitable amount of the antitumor agent with a suitable amount of lactose and filling the mixture into a hard gelatin capsule, which is suitable for oral preparation. In contrast, when a preparation comprising the antitumor agent is an injection, the preparation can be produced by, for example, mixing a suitable amount of the antitumor agent with a suitable amount of 0.9% physiological saline and filling this mixture into a vial for injection.

Also, a combined preparation of the present invention, which comprises the compound of general formula I and other antitumor agent(s), can be easily produced by those skilled in the art in accordance with conventional or common techniques.

35

Brief Description of the Drawings

Fig. 1 shows a synergistic effect exhibited by the combined use of compound A and cisplatin. Fig. 2 shows a synergistic effect exhibited by the combined use of compound A and carboplatin. Fig. 3 shows a significant inhibition of tumor growth by the effect exhibited by the combined use of compound A and 5-FU/leucovorin.

Best Mode for Carrying out the Invention

The present invention will be described in more detail with reference to the following examples, although the present invention is not limited to these examples only.

Production examples for a preparation comprising the compound of general formula I in the combined preparation according to the present invention are first described. Preparations other than the preparation comprising the compound of general formula I in the combined preparation according to the present invention are commercially available, or they can be easily produced by those skilled in the art in accordance with conventional literature or common techniques.

Preparation Example 1

Production of a preparation for injection comprising the compound of formula IA (compound A):

Distilled water for injection (55 L) is heated at 60 to 65°C, and 6 kg of glucose (the Pharmacopoea of Japan) is added and stirred to dissolve therein. A suitable amount of the heated distilled water for injection is added to bring the amount to 60 L; 18 g of compound A is added thereto; and the mixture is stirred and dissolved within 2 hours. The cooled distilled water for injection (58 L) is added and mixed therein by stirring. After the mixture is cooled to room temperature, distilled water for injection is added to bring the amount to 120 L. After the obtained solution is disinfected and filtrated through a 0.22 μ filter, the filtrate is filled and hermetically sealed in a sterilized plastic bag in an amount of 255 to 265 mL per bag.

Preparation Example 2

Production of an oral preparation comprising the compound of formula IA (compound A):

4,500 g of Lactose, 3,950 g of crystalline cellulose, 200 g of hydroxypropyl cellulose, 300 g of crosscarmellose sodium, and 1,000 g of compound A are stirred and mixed in a high-speed stirring granulator. 2,000 g of purified water is added and stirred for granulation. After the granules were dried in a fluidized bed dryer, they are pulverized by Comill. The obtained granules and 50 g of magnesium stearate are mixed in a V-shape mixer for lubrication. The product is then subjected to compression molding in a tablet-making machine to prepare into 200 mg tablets.

Example 1

Effect of a combined use of drugs using cells

10 a) Reagent

Fetal calf serum (FCS) was obtained from Morigata, and DMEM medium was obtained from Asahi Techno Glass Corporation. Compound A (the compound of formula IA) was synthesized in accordance with the method by Ohkubo et al. (M. Ohkubo et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett., 9, 3307-3312 (1999)). Cisplatin (CDDP, randa injection) was obtained from Nippon Kayaku; camptothecin (CPT) was obtained from Sigma; adriamycin (ADM, Adriacin) was obtained from KYOWA HAKKO KOGYO Co., Ltd.; vincristine (VCR, Oncovin) was obtained from Shionogi & Co. Ltd.; and carboplatin (CBDCA) was obtained from Sigma.

b) Cells

HCT116 human large intestine cancer cells, SCC-25 human tongue cancer cells, A427 human non-small cell lung cancer cells, and J82 human bladder cancer cells were obtained from American Type Culture Collection (ATCC).

c) Evaluation method of effect

Cells were suspended in 10% FCS-added DMEM medium, and a cell suspension in an amount of 1,000 cells/50 μ l/well was inoculated on a 96-well plastic plate. Culture was conducted at 37°C in 5% CO₂-95% air overnight. Each drug was diluted with dimethyl sulfoxide or a suitable solvent, and 50 μ l each of one drug or two drugs were added on the plate having cells inoculated thereon. Culture is further conducted for 3 days at 37°C in 5% CO₂-95% air. Cell growth was measured by the WST-8 method (H. Tominaga et al., Anal. Commun., 36, 47-50 (1999)). The WST-8 method used herein refers to a method comprising the steps of adding 10 μ l of WST-8

reagent solution to each well, continuing the culture for 1 to 6 hours at 37°C, stirring the plate, measuring the amount of formazan produced by colorimetry, and determining the inhibitory rate of the drug.

The drug interaction of two drugs was evaluated by the isobologram method (G. G. Steel and M. Peckham, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 5, 85-91 (1979)). In accordance with the isobologram method, the 50% growth inhibitory concentration (IC₅₀) of each drug was determined, and graphs were prepared using cell survival ratios and relative concentrations (the concentration of the drug when IC₅₀ is 1.0). Subsequently, the graph obtained from each drug was used; and the case where the drugs, which were used together, were a combination of drugs having action mechanisms different from each other (mode 1) and the case where the drugs had similar action mechanisms (mode 2) were hypothesized; and two lines were plotted (see Fig. 1). When the point representing the cell growth inhibitory ratio in the case of actual combined use was present in the region sandwiched between these two lines, the drug interaction was evaluated as an additive effect. When the point was below the region surrounded by the two lines, it was evaluated as an synergistic effect. When the point was above the region, it was evaluated as an antagonistic effect. Fig. 1 shows a synergistic effect exhibited by the combined use of compound A and cisplatin. Fig. 2 shows a synergistic effect exhibited by the combined use of compound A and carboplatin. The evaluation of effects is described in the following.

Table 1: The effect of a combined use of compound A and other antitumor agent

Type of cell	CDDP	CPT	ADM	CBDCA
HCT116	S	S	-	S
SCC-25	S	S	-	-
A427	S	S	-	-
J82	S	S	S	-

S: synergistic effect, CDDP: cisplatin, CPT: camptothecin, ADM: adriamycin (doxorubicin), CBDCA: carboplatin

As is apparent from Table 1, compound A exhibits synergistic antitumor effects by the combined use with cisplatin, camptothecin, adriamycin, or carboplatin.

Example 2

Effect of a combined use of drugs using animals (1)

a) Mouse and cancer cells

Female CDF1 mice (4- or 5-week old) were obtained from Charles River Japan, Inc.

5 P388 mouse leukemia cells were obtained from the National Cancer Center Institute.

b) Reagent

Compound A, cisplatin, etoposide, and adriamycin (doxorubicin) are the same as in Example 1.

c) Evaluation method of effect

10 P388 mouse leukemia cells (1×10^6 cells) were transplanted intraperitoneally per mouse (day 0). One drug or two drugs were intraperitoneally administered on the next day (day 1). The control group which was not treated with drugs and the group which was treated with drugs were observed for the number of days they survived. The mice who had survived by the end of the experiment (day 30) and did not retain peritoneal fluids were determined as complete remission, and
15 calculation was made by determining the number of days they survived as 60 days. The ratio of increased life span (ILS%) was determined according to the following equation:

$$\text{ILS\%} = ((\text{the number of survived days for the group treated with drug}) / (\text{the number of survived days for the control group without drug}) - 1) \times 100$$

20 The combination index (CI) showing combination effect was determined by the following equation in accordance with the method by Uchida et al. (Uchida et al., Gan to Kagaku Ryouhou (Cancer and Chemotherapy), 25, 75-78 (1998)) based on the ILS% obtained from the treatment using one drug and the ILS% obtained from the combined treatment.

$$\text{CI} = \text{ILS\% of the combined treatment} / (\text{ILS\% with J-107088 (Compound A) alone} + \text{ILS\% with another drug})$$

25 The effect exhibited by the combined use of two drugs was evaluated as follows based on CI.

CI > 1: synergistic effect, CI = 1: additive effect, CI < 1: antagonistic effect

Table 2: Effect of combined use using compound A and other antitumor agent

Drug 1	Dose (mg/kg)	Drug 2	Dose (mg/kg)	Number of days survived (average $\pm$ standard deviation)	Increased life span (ILS%)	CI
Control	-	-	-	11.5 $\pm$ 1.0	0	-
Compound A	75	-	-	18.0 $\pm$ 1.2	57	-
-	-	CDDP	1.67	25.4 $\pm$ 19.6	121	-
-	-	ADM	1.5	19.0 $\pm$ 1.9	65	-
-	-	VP-16	7.5	17.4 $\pm$ 4.1	51	-
Compound A	75	CDDP	1.67	39.6 $\pm$ 18.6	244	1.38
Compound A	75	ADM	1.5	35.6 $\pm$ 22.3	210	1.72
Compound A	75	VP-16	7.5	52.8 $\pm$ 16.1	359	3.33

CDDP: cisplatin, ADM: adriamycin (doxorubisin), VP-16: etoposide

5 As is apparent from Table 2, compound A exhibits synergistic antitumor effects by the combined use with cisplatin, adriamycin, or etoposide.

Example 3

Effect of combined use of drugs using animals (2)

10 a) Mouse and cancer cells

Female nude mice (5-week old) were obtained from Charles River Japan, Inc. Human large intestine cancer HCT116 cells were obtained from American Type Culture Collection.

b) Reagent

Compound A was synthesized in accordance with the method by Ohkubo et al. as in

15 Example 1. 5-Fluorouracil (5-FU) was obtained from KYOWA HAKKO KOGYO Co., Ltd., and leucovorin (trade name, Isovorin injection) was obtained from Takeda Chemical Ind.

c) Evaluation method of effect

20 The HCT116 cells, which are continuously maintained subcutaneously in nude mice, were sliced in 3-mm square, and a piece was subcutaneously transplanted to each of nude mice that were to be subjected to the experiment. When the subcutaneous tumor volume reached 0.07 cm³ to 0.36 cm³, mice were randomly divided into 4 groups as shown in Table 3 (day 0).

Table 3: Grouping in Example 3

Group No.	Treatment
1	Control group (only 0.5% glucose solution and physiological saline were administered)
2	Group to which 0.3 mg/kg of compound A was administered
3	Group to which 10 mg/kg of 5-FU + 83.3 mg/kg of leucovorin were administered
4	Group to which 0.3 mg/kg of compound A + 10 mg/kg of 5-FU + 83.3 mg/kg of leucovorin were administered

Compound A (0.3 mg/kg) was administered into the tail vein on days 0 and 7. Leucovorin (83.3 mg/kg) was administered into the caudate vein on days 2, 4, 9, and 11. One hour after the leucovorin administration, 10 mg/kg of 5-FU was administered into the tail vein.

The tumor volume was determined by the following equation based on the longer axis and the shorter axis of the tumor:

$$\text{Tumor volume (cm}^3\text{)} = (\text{longer axis (cm)} \times (\text{shorter axis (cm)})^2 / 2).$$

The tumor volume was measured with time to compare with the tumor volume when the administration was initiated. This value was subject to the test evaluating significant differences (Mann-Whitney's U-test) among the group to which only compound A was administered, the group to which 5-FU + leucovorin were administered, and the group to which compound A + 5-FU + leucovorin were administered. The group to which compound A + 5-FU + leucovorin were administered was determined to be significantly different ($P < 0.05$) from the group to which only compound A was administered and the group to which 5-FU + leucovorin were administered; and these drugs were judged to have the effect exhibited by the combined use (see Table 4). Fig. 3 shows a significant inhibition of tumor growth generated by the combined use of compound A and 5-FU/leucovorin.

Table 4: Tumor volume as of 14 days after the initiation of administration and growth inhibitory effect exhibited by combined treatment

Group No.	Average tumor volume (cm ³)	Standard deviation (cm ³)	Growth inhibitory rate (%)
1	4.52	0.41	0
2	4.27	0.14	6
3	4.44	0.47	2
4	3.17	0.12	30

41

Example 4

Effect of lowering toxicity by the combined use of drugs

a) Mouse and cancer cells

Female CDF1 mice (4- or 5-week old) and P388 mouse leukemia cells are the same as in

Example 2.

b) Reagent

Compound A and adriamycin (doxorubicin) are the same as in Example 1.

c) Evaluation method of effect

P388 mouse leukemia cells (1×10^6 cells) were transplanted intraperitoneally per mouse (day 0). One drug or two drugs were intraperitoneally administered on the next day (day 1). The control group which was not treated with drugs, and the group which was treated with drugs were observed for the number of days they survived. The mice who had survived by the end of the experiment (day 30) and did not retain peritoneal fluids were determined as complete recovery, and calculation was made by regarding the number of days they survived as 60 days. The ratio of increased life span (ILS%) was determined in the same manner as in Example 2.

The dose which exhibits the equivalent ILS% in the use of compound A alone, in the use of ADM alone, or in the combined use of compound A and ADM, was determined. This dose was intraperitoneally administered to mice once a day for consecutive 5 days. Thereafter, whether the animal was alive or dead was observed, and the effect of lowering toxicity was judged. As the toxicity index, the changes in the body weight between that before the administration and that on the subsequent day after the administration were recorded.

Table 5: Effect of combined use of compound A and ADM

Drug 1	Dose (mg/kg)	Drug 2	Dose (mg/kg)	Ratio of increased life span (ILS%)
Control	-	-	-	0
Compound A	25	-	-	79
-	-	ADM	1.5	92
Compound A	5	ADM	0.3	83

ADM: adriamycin (doxorubisin)

Table 6: Effect of lowering toxicity by the combined use of compound A and ADM

Drug 1	Dose (mg/kg)	Drug 2	Dose (mg/kg)	Number of dead animals / number of animals per group	Change in body weight (g)
Control	-	-	-	0/4	+0.8
Compound A	25	-	-	4/4	-
-	-	ADM	1.5	0/4	+0.1
Compound A	5	ADM	0.3	0/4	-0.3

ADM: adriamycin (doxorubisin)

As is apparent from Tables 5 and 6, the combined use of compound A with adriamycin can significantly decrease the amount of each drug, and it exhibited the effect of reducing side effects.

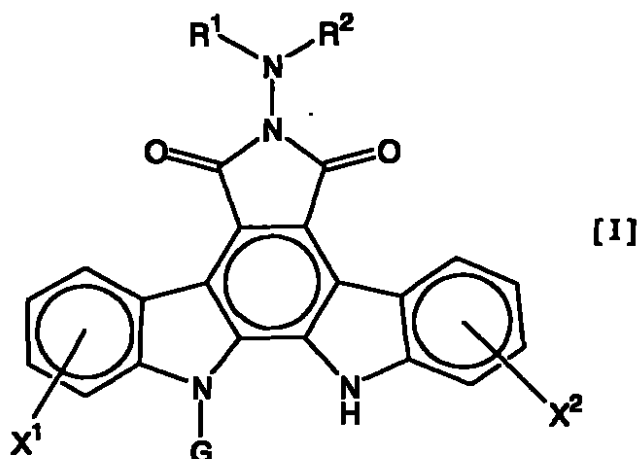
Industrial Applicability

The compound of general formula I (particularly compound A) and other antitumor agents (e.g., cisplatin, adriamycin (doxorubicin), carboplatin, and 5-FU/leucovorin) exhibited synergistic antitumor activities *in vitro* or *in vivo*. The combined administration of these drugs significantly decreased the amount of each drug (e.g., the combined use of compound A and adriamycin (doxorubicin)). Accordingly, it can be expected that the use of the compound of general formula I (particularly compound A) with other drugs can be applied for wider applications. Specifically, when the compound of general formula I (particularly compound A) exhibits synergistic effects with other drugs, the dose of the compound of general formula I (particularly compound A) can be smaller than the case when it is administered alone. This also led to alleviation of side-effects, which is a side benefit.

CLAIMS

1. A combined preparation for simultaneous, separate, or sequential administration in the treatment of cancer, comprising two separate preparations:

- 5 * a preparation comprising, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, at least one compound of general formula I:



10 [wherein R¹ and R² each independently represent:

a hydrogen atom, lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, aryl, aralkyl, or heterocyclic group (wherein the lower alkyl, the lower alkenyl, the lower alkynyl, the aryl, the aralkyl, and the heterocyclic group may each have one to five of the same or different substituents selected from the group consisting of carboxyl, carbamoyl, sulfo, amino, cyano, mono-lower alkylamino, di-lower alkylamino, hydroxyl, and a halogen atom);

or a group of formula -Y-R³ { wherein Y represents carbonyl, thiocarbonyl, or sulfonyl, and R³ represents a hydrogen atom, lower alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl-lower alkyl, aryl, aralkyl, lower alkoxy, hydrazino, amino, arylamino, carbamoyl, or heterocyclic group (wherein the lower alkyl, the cycloalkyl, the cycloalkyl-lower alkyl, the aryl, the aralkyl, and the heterocyclic group may each have one to four of the same or different substituents selected from the group consisting of a halogen atom, optionally protected hydroxyl, amino, carboxyl, carbamoyl, cyano, and lower alkoxycarbonyl in which the amino and the carbamoyl may each be further mono- or di-substituted by lower alkyl

optionally substituted by a substituent or substituents selected from the group consisting of a halogen atom, hydroxyl, amino, carboxyl, carbamoyl, and lower alkoxy-carbonyl)); or

a group of formula $-(CH_2)_m-R^4$ [wherein R^4 is pyridyl, furyl, or thienyl (wherein the pyridyl, the furyl, and the thienyl may each have one or two substituents selected from the group consisting of hydroxyl, lower alkoxy, hydroxy-lower alkyl, and hydroxy-lower alkenyl), and m is an integer of 1 to 3},

R^1 and R^2 are combined together to represent lower alkylidene (wherein the lower alkylidene may have one to four of the same or different substituents selected from the group consisting of amino, mono-lower alkylamino, di-lower alkylamino, hydroxyl, carboxyl, and sulfo),

or

R^1 and R^2 , together with the nitrogen atom to which they bind, form heterocyclic group (wherein the heterocyclic group may have, on said ring, lower alkyl optionally substituted by a group or groups selected from the group consisting of amino, hydroxyl, carboxyl, and sulfo),

G represents a pentosyl or hexosyl; and

X^1 and X^2 each independently represent a hydrogen atom, a halogen atom, amino, mono-lower alkylamino, di-lower alkylamino, hydroxyl, lower alkoxy, aralkoxy, carboxyl, lower alkoxy-carbonyl, or lower alkyl] or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and

* a preparation comprising, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, at least one antitumor agent selected from the group consisting of antitumor alkylating agents, antitumor antimetabolites, antitumor antibiotics, plant-derived antitumor agents, antitumor platinum-complex compounds, antitumor camptothecin derivatives, antitumor tyrosine kinase inhibitors, monoclonal antibodies, interferons, biological response modifiers, and other antitumor agents or a pharmaceutically acceptable salt thereof

(wherein the antitumor alkylating agents are nitrogen mustard N-oxide, cyclophosphamide, ifosfamide, melphalan, busulfan, mitobronitol, carboquone, thiotepa, ranimustine, nimustine, or temozolomide,

the antitumor antimetabolites are methotrexate, 6-mercaptopurine riboside, mercaptopurine, 5-fluorouracil, tegafur, doxifluridine, carmofur, cytarabine, cytarabine ocfosphate, enocitabine, S-1, gemcitabine, or fludarabine,

the antitumor antibiotics are actinomycin D, doxorubicin, daunorubicin, neocarzinostatin, bleomycin, peplomycin, mitomycin C, aclarubicin, pirarubicin, epirubicin, zinostatin stimalamer, or idarubicin,

5 the plant-derived antitumor agents are vincristine, vinblastine, vindesine, etoposide, sobuzoxane, docetaxel, paclitaxel, or vinorelbine,

the antitumor platinum-complex compounds are cisplatin, carboplatin, nedaplatin, or oxaliplatin,

the antitumor camptothecin derivatives are irinotecan, topotecan, or camptothecin,

the antitumor tyrosine kinase inhibitors are Iressa or SU5416,

10 the monoclonal antibodies are IMC-C225, RhuMabVEGF, or Rituximab,

the interferons are interferon α , interferon α -2a, interferon α -2b, interferon β , interferon γ -1a, or interferon γ -n1,

the biological response modifiers are krestin, lentinan, sizofiran, picibanil, or ubenimex, and

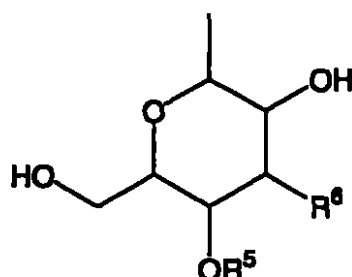
15 the other antitumor agents are mitoxantrone, L-asparaginase, procarbazine, dacarbazine, hydroxycarbamide, pentostatin, or tretinoin).

2. A combined preparation for simultaneous, separate, or sequential administration in the treatment of cancer, comprising two separate preparations:

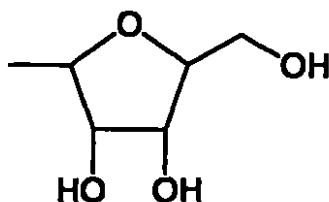
20 * a preparation comprising, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, at least one compound of general formula I as defined in Claim 1 (wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m, Y, G, X^1 , and X^2 are the same as defined in Claim 1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and

25 * a preparation comprising, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, at least one antitumor agent selected from the group consisting of: 5-fluorouracil; S-1; gemcitabine; doxorubicin and etoposide; docetaxel and paclitaxel; cisplatin, carboplatin, and oxaliplatin; irinotecan, topotecan, and camptothecin; Iressa and SU5416; and IMC-C225 and RhuMabVEGF or a pharmaceutically acceptable salt thereof (wherein, if said preparation contains 5-fluorouracil, it may further contain leucovorin or may be combined with a separate leucovorin preparation).

3. A combined preparation as defined in Claim 2, wherein G is a group of formula:



or

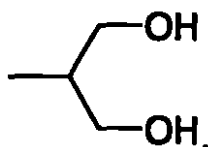


wherein R⁵ represents a hydrogen atom or lower alkyl, and R⁶ represents hydroxyl or amino.

4. A combined preparation as claimed in Claim 3, wherein X¹ and X² bind to the indolopyrrolocarbazole ring at the 1- or 2-position and at the 10- or 11-position, respectively, and each independently represent a halogen atom, hydroxyl, lower alkoxy, or aralkoxy.

5. A combined preparation as claimed in Claim 4, wherein G is β-D-glucopyranosyl, and X¹ and X² represent hydroxyl bonded to the indolopyrrolocarbazole ring at the 2-position and at the 10-position, respectively.

6. A combined preparation as claimed in Claim 5, wherein R¹ represents a hydrogen atom, and R² represents a group of formula:



7. A combined preparation as claimed in Claim 5, wherein R¹ represents a hydrogen atom, and R²

antimetabolites, antitumor antibiotics, plant-derived antitumor agents, antitumor platinum-complex compounds, antitumor camptothecin derivatives, antitumor tyrosine kinase inhibitors, monoclonal antibodies, interferons, biological response modifiers, and other antitumor agents (wherein a definition of each antitumor agent is the same as defined in Claim 1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

14. A method for cancer treatment, comprising administering to a cancer patient:

(a) a therapeutically effective amount of at least one compound of general formula I as defined in Claim 1 (wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m , Y , G , X^1 , and X^2 are the same as defined in Claim 1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof; in combination with

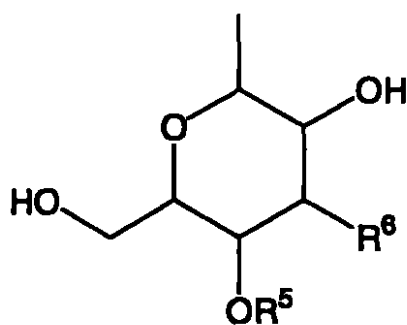
(b) a therapeutically effective amount of at least one antitumor agent selected from the group consisting of antitumor alkylating agents, antitumor antimetabolites, antitumor antibiotics, plant-derived antitumor agents, antitumor platinum-complex compounds, antitumor camptothecin derivatives, antitumor tyrosine kinase inhibitors, monoclonal antibodies, interferons, biological response modifiers, and other antitumor agents (wherein a definition of each antitumor agent is the same as defined in Claim 1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15. A method for cancer treatment, comprising administering to a cancer patient:

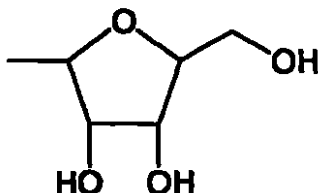
(a) a therapeutically effective amount of at least one compound of general formula I defined in Claim 1 (wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m , Y , G , X^1 , and X^2 are the same as defined in Claim 1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof; in combination with

(b) a therapeutically effective amount of at least one antitumor agent selected from the group consisting of: 5-fluorouracil; S-1; gemcitabine; doxorubicin and etoposide; docetaxel and paclitaxel; cisplatin, carboplatin, and oxaliplatin; irinotecan, topotecan, and camptothecin; Iressa and SU5416; and IMC-C225 and RhuMabVEGF or a pharmaceutically acceptable salt thereof (wherein, if the compound of general formula I as defined in Claim 1 is combined with 5-fluorouracil, leucovorin may be further combined).

16. A method as claimed in Claim 15, wherein G is a group of formula:



or



wherein R^5 represents a hydrogen atom or lower alkyl, and R^6 represents hydroxyl or amino.

5

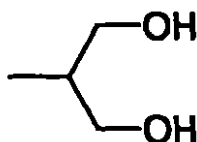
17. A method as claimed in Claim 16, wherein X^1 and X^2 bind to the indolopyrrolocarbazole ring at the 1- or 2-position and at the 10- or 11-position, respectively, and each independently represent a halogen atom, hydroxyl, lower alkoxy, or aralkoxy.

10

18. A method as claimed in Claim 17, wherein G is β -D-glucopyranosyl, and X^1 and X^2 represent hydroxyl bonded to the indolopyrrolocarbazole ring at the 2-position and at the 10-position, respectively.

15

19. A method as claimed in Claim 18, wherein R^1 represents a hydrogen atom, and R^2 represents a group of formula:

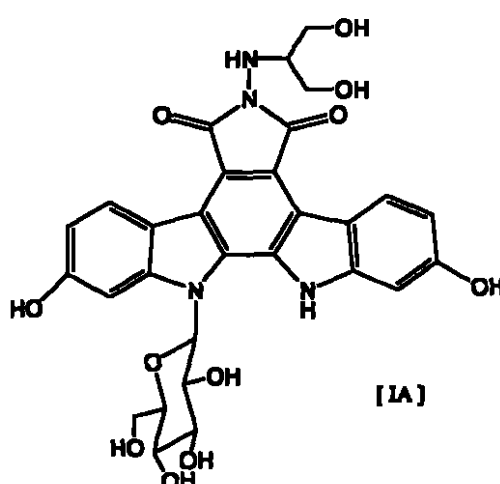


20. A method as claimed in Claim 18, wherein R^1 represents a hydrogen atom, and R^2 represents $-\text{CH}_2\text{R}^4$ in which R^4 represents 6-hydroxymethylpyridin-2-yl.

21. A method as claimed in Claim 18, wherein R^1 represents a hydrogen atom, and R^2 represents $-CH_2R^4$ in which R^4 represents pyridin-4-yl.

22. A method as claimed in Claim 18, wherein R^1 represents a hydrogen atom, and R^2 represents $-CH_2R^4$ in which R^4 represents 5-hydroxymethylpyridin-4-yl.

23. A method as claimed in Claim 14 or 15, wherein the compound of general formula I as defined in Claim 1 is the compound of formula IA:



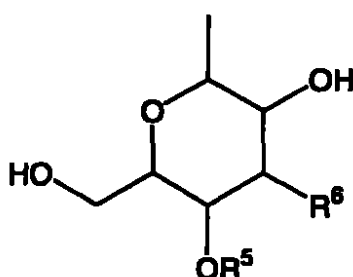
24. Use of at least one compound of general formula I as defined in Claim 1 (wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m , Y , G , X^1 , and X^2 are the same as defined in Claim 1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and

at least one antitumor agent selected from the group consisting of antitumor alkylating agents, antitumor antimetabolites, antitumor antibiotics, plant-derived antitumor agents, antitumor platinum-complex compounds, antitumor camptothecin derivatives, antitumor tyrosine kinase inhibitors, monoclonal antibodies, interferons, biological response modifiers, and other antitumor agents (wherein a definition of each antitumor agent is the same as defined in Claim 1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for manufacturing a preparation for cancer treatment.

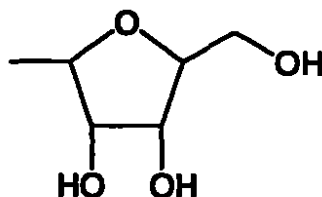
25. Use of at least one compound of general formula I as defined in Claim 1 (wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m , Y , G , X^1 , and X^2 are the same as defined in Claim 1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and

at least one antitumor agent selected from the group consisting of 5-fluorouracil; S-1; gemcitabine; doxorubicin and etoposide; docetaxel and paclitaxel; cisplatin, carboplatin, and oxaliplatin; irinotecan, topotecan, and camptothecin; Iressa and SU5416; IMC-C225 and RhuMabVEGF or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for manufacturing a preparation for cancer treatment.

26. Use as claimed in Claim 25, wherein G is a group of formula:



or

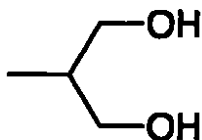


wherein R^5 represents a hydrogen atom or lower alkyl, and R^6 represents hydroxyl or amino.

27. Use as claimed in Claim 26, wherein X^1 and X^2 bind to the indolopyrrolocarbazole ring at the 1- or 2-position and at the 10- or 11-position, respectively, and each independently represent a halogen atom, hydroxyl, lower alkoxy, or aralkoxy.

28. Use as claimed in Claim 27, wherein G is β -D-glucopyranosyl, and X^1 and X^2 represent hydroxyl bonded to the indolopyrrolocarbazole ring at the 2-position and at the 10-position, respectively.

29. Use as claimed in Claim 28, wherein R^1 represents a hydrogen atom, and R^2 represents a group of formula:



5

30. Use as claimed in Claim 28, wherein R^1 represents a hydrogen atom, and R^2 represents $-\text{CH}_2\text{-R}^4$ in which R^4 represents 6-hydroxymethylpyridin-2-yl.

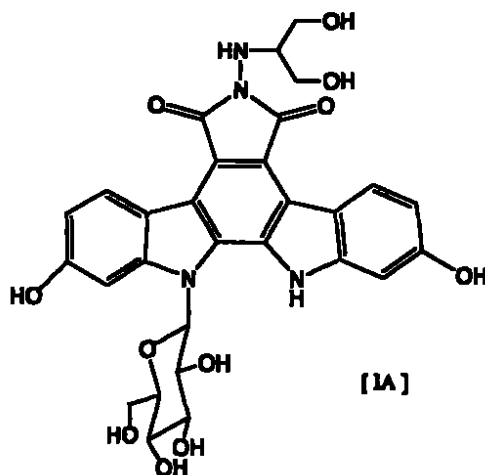
31. Use as claimed in Claim 28, wherein R^1 represents a hydrogen atom, and R^2 represents $-\text{CH}_2\text{-R}^4$ in which R^4 represents pyridin-4-yl.

10

32. Use as claimed in Claim 28, wherein R^1 represents a hydrogen atom, and R^2 represents $-\text{CH}_2\text{-R}^4$ in which R^4 represents 5-hydroxymethylpyridin-4-yl.

33. Use as claimed in Claim 24 or 25, wherein the compound of general formula I as defined in Claim 1 is the compound of formula IA:

15



34. A pharmaceutical composition comprising, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, at least one compound of general formula I as defined above (wherein R^1 , R^2 , R^3 ,

20

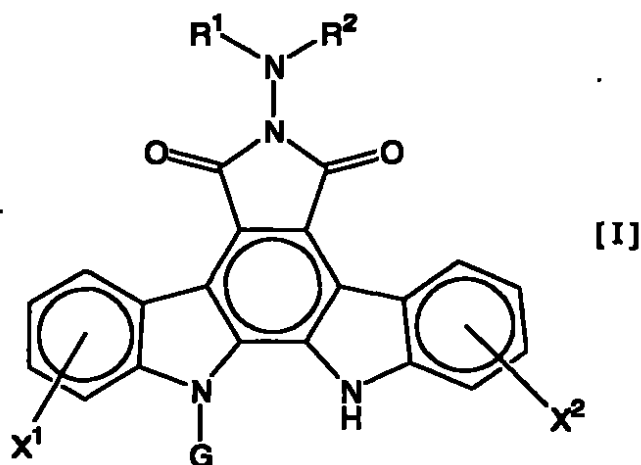
R^4 , m , Y , G , X^1 , and X^2 are the same as defined above) or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and at least one antitumor agent selected from the group consisting of antitumor alkylating agents, antitumor antimetabolites, antitumor antibiotics, plant-derived antitumor agents, antitumor platinum-complex compounds, antitumor camptothecin derivatives, antitumor tyrosine kinase inhibitors, monoclonal antibodies, biological response modifiers, and other antitumor agents (wherein a definition of each antitumor agent is the same as defined above) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

35. A pharmaceutical composition comprising, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, at least one compound of general formula I as defined above (wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m , Y , G , X^1 , and X^2 are the same as defined above) or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and at least one antitumor agent selected from the group consisting of 5-fluorouracil; S-1; gemcitabine hydrochloride; doxorubicin hydrochloride and etoposide; docetaxel hydrate and paclitaxel; cisplatin, carboplatin, and oxaloplatin; irinotecan, topotecan, and camptothecin; Iressa and SU5416; IMC-C225 and RhuMabVEGF or a pharmaceutically acceptable salt thereof (wherein, if said composition contains the compound of general formula I and 5-fluorouracil, it may further contain leucovorin).

ABSTRACT

This invention relates to a combined preparation for simultaneous, separate, or sequential administration in the treatment of cancer, comprising two separate preparations:

- 5 * a preparation comprising, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, at least one compound of general formula I:



10 wherein

R^1 and R^2 each independently represent a hydrogen atom, lower alkyl, or the like, and G represents pentosyl or the like, X^1 and X^2 each independently represent a hydrogen atom, a halogen atom, or the like or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and

- 15 * a preparation, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, such as antitumor alkylating agents, antitumor antimetabolites, antitumor antibiotics, or plant-derived antitumor agents (a preparation comprising at least one compound of general formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof may be combined with two or more other antitumor agents), and a method for cancer treatment comprising the administration of these preparations in combination.

20

FIG. 1

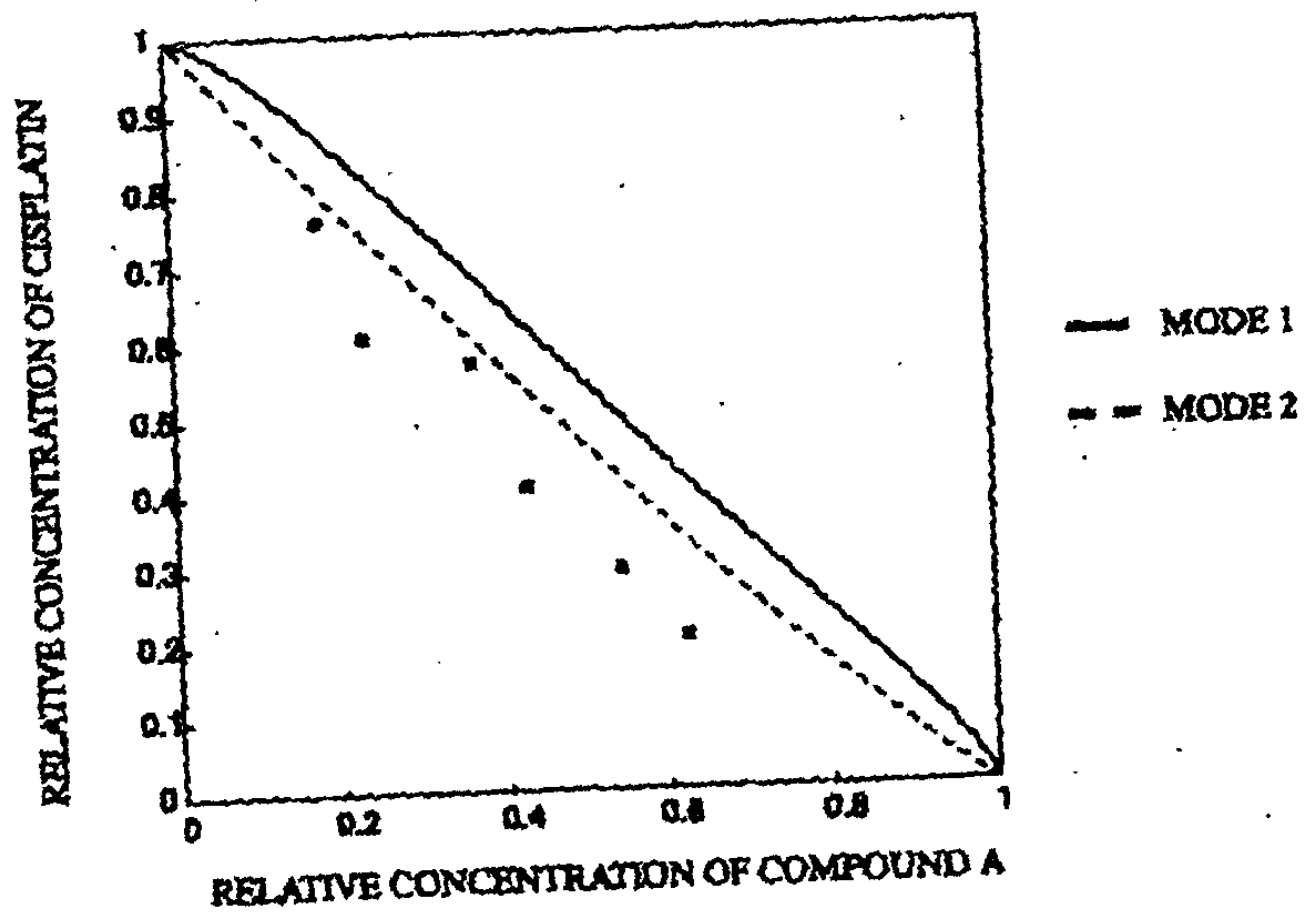


FIG. 2

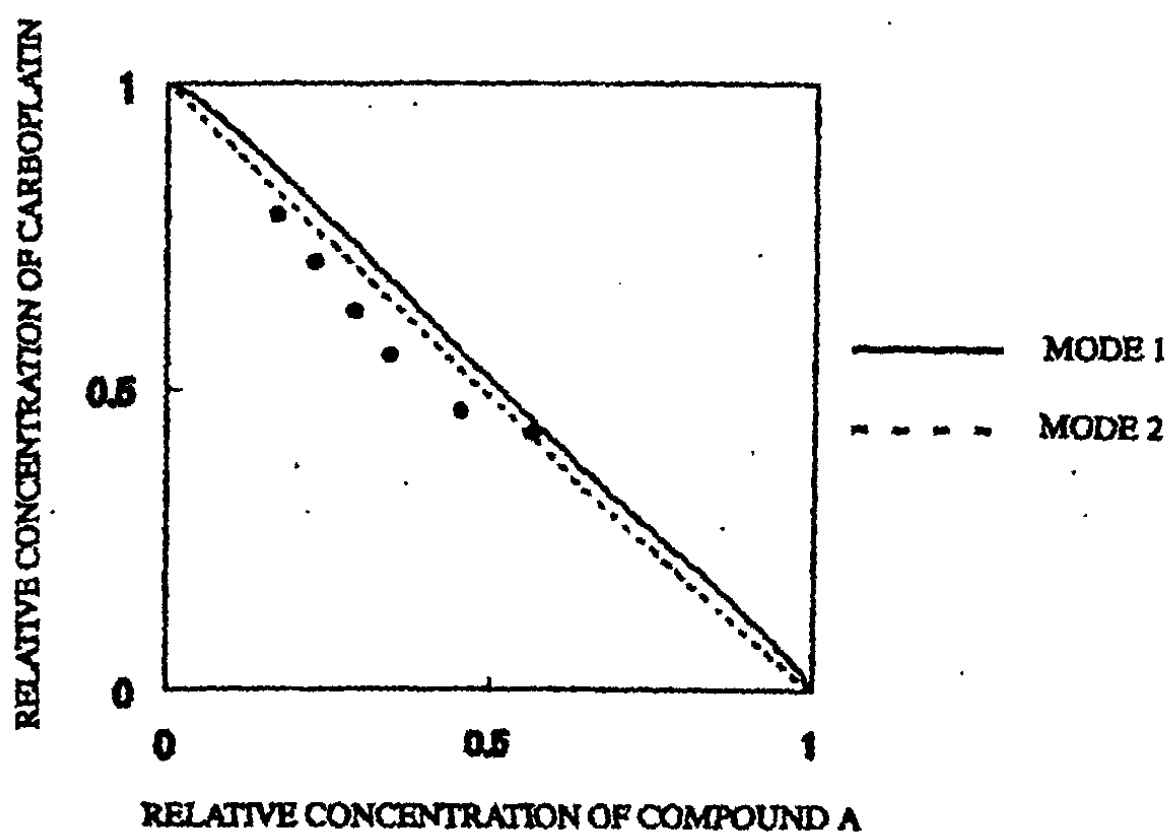
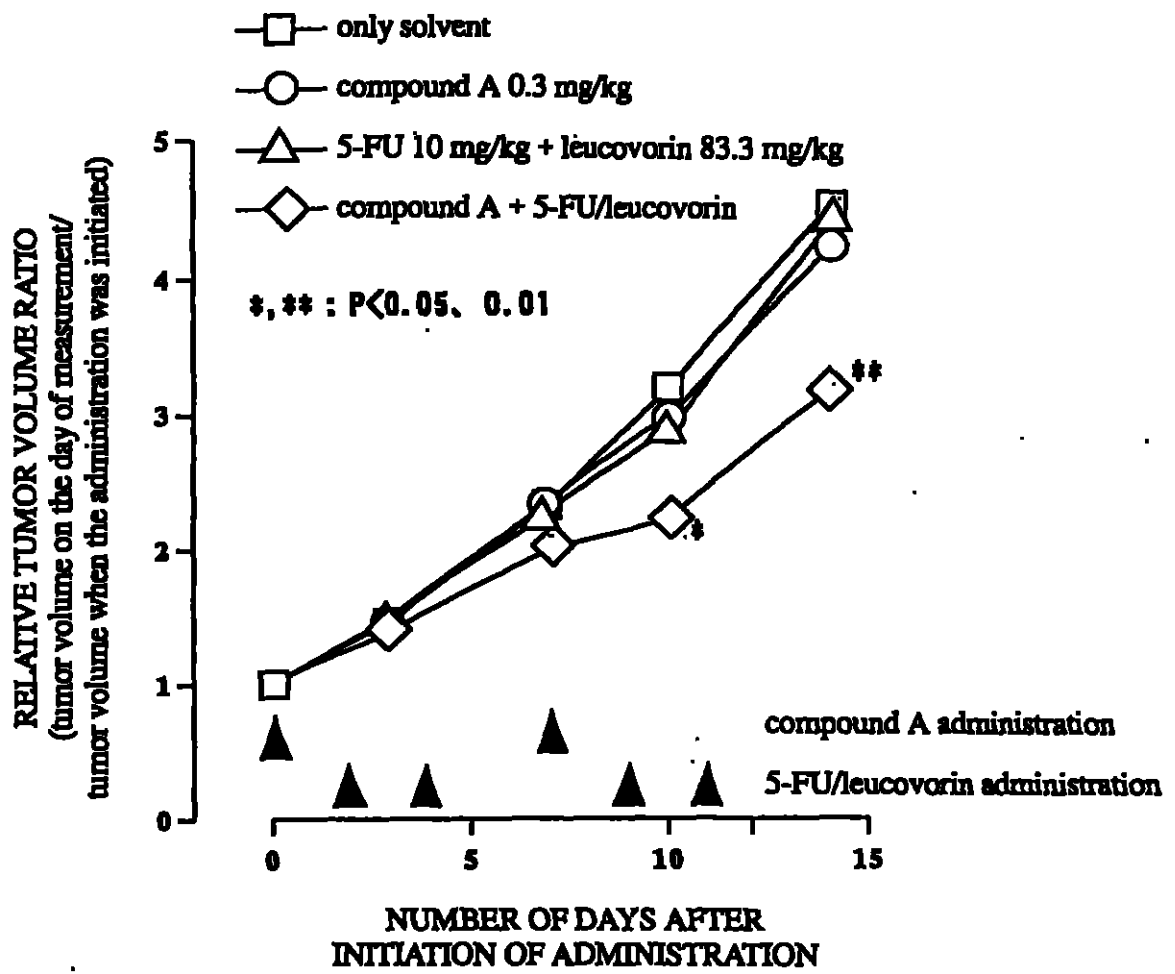
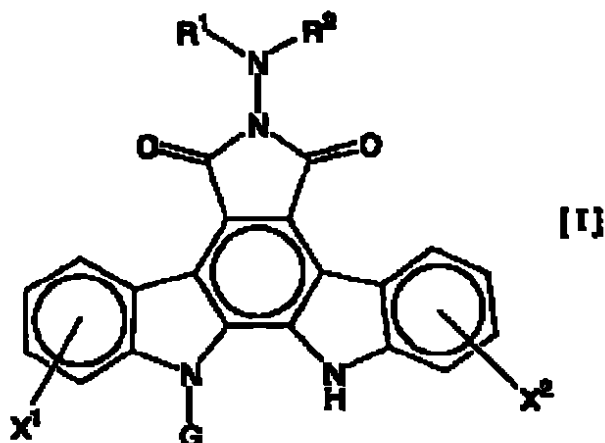


FIG. 3



RESUMEN DE LA INVENCION

Una combinación de preparaciones farmacéuticas que se administran en forma simultánea, separada o sucesiva en tratamientos para cánceres; comprende las siguientes dos preparaciones separadas: * una preparación farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, y por lo menos un compuesto representado por la fórmula general [I]:



(en donde R^1 y R^2 representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo inferior, etc.; G representa un grupo pentosa, etc.; y X^1 y X^2 representan cada uno de ellos hidrógeno o halógeno, etc.) o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto y * una preparación farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y cualquiera de un agente alquilante anticanceroso, antimetabolito anticanceroso, antibiótico anticanceroso, agente anticanceroso derivado de plantas, y similares (la preparación farmacéutica contiene por lo menos un compuesto representado por la fórmula [I] anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede usar en combinación con dos o más de otros agentes anticancerosos); también se provee un método de tratamiento de cánceres, caracterizado por administrar estas preparaciones farmacéuticas en combinación.

**USO DE DERIVADO DE INDOLOPIRROLOCARBAZOL Y OTRO AGENTE
ANTICANCEROSO EN COMBINACION**

CAMPO TECNICO DE LA INVENCION

5

10

La presente invención se refiere a un uso combinado de un derivado de indolopirrolocarbazol con otro(s) agente(s) antitumoral(es) que presenta un efecto excelente, particularmente un efecto sinérgico de inhibición de crecimiento de células cancerosas. Muy particularmente, la presente invención se refiere a una preparación combinada de un derivado de indolopirrolocarbazol y otro(s) agente(s) antitumoral(es), un método de tratamiento que comprende la administración de un derivado de indolopirrolocarbazol y otro(s) agente(s) antitumoral(es), y el uso de un derivado de indolopirrolocarbazol y otro(s) agente(s) antitumoral(es) para la fabricación de una preparación para tratamiento de cáncer.

15

TECNICA ANTECEDENTE

20

25

30

El desarrollo de varios agentes farmacéuticos, particularmente terapéuticos para enfermedades infecciosas, agentes terapéuticos para hipertensión, agentes terapéuticos para hiperlipemia y similares ha prolongado la duración de la vida humana. Sin embargo, la duración de la vida prolongada ha incrementado la tasa de muerte de enfermedades que se considera que están altamente asociadas con el envejecimiento, y esto se ha convertido en un asunto serio en países desarrollados así como en países en desarrollo. En particular, la tasa de muerte de un neoplasma maligno, que se denomina cáncer, ha incrementado drásticamente en Japón, Europa y los Estados Unidos. Existen varios métodos para tratamiento de cáncer, por ejemplo, cirugía, terapia de radiación, quimioterapia e inmunoterapia, y la combinación de varios métodos de tratamiento ha mejorado la relación de supervivencia. En el tratamiento de metástasis a otros tejidos, que es un problema de cáncer, sin embargo, el tratamiento por cirugía o terapia de radiación es limitado. Por lo tanto, la quimioterapia, es decir, tratamiento medicinal, es intentado principalmente.

35

Se han reportado muchos agentes para quimioterapia. Estos agentes antitumorales son empíricamente clasificados en: agentes alquilantes antitumorales que son tipificados por ciclofosfamida; antimetabolitos antitumorales que son tipificados con 5-fluorouracilo; antibióticos antitumorales que son tipificados por clorhidrato de doxorubicina; agentes antitumorales derivados de plantas que son tipificados por

vincristina y paclitaxel; compuesto de complejo de platino antitumorales que son tipificados por cisplatín, y similares. Los inventores de la presente invención han encontrado un derivado de indolpirrolocarbazol novedoso que tiene actividades antitumorales potentes, y han solicitado patente sobre la serie de compuestos (por ejemplo, las patentes de los Estados Unidos Nos. 5591842, 5868271, 5804564 y 5922860, WO 95/30682, WO 96/04293, WO 98/0743, EP-A-0528030 y JP-A-10-245390).

Hasta ahora, un uso combinado de estaurosporina, es decir, un derivado de indolcarbazol, o un derivado del mismo con otro(s) agente(s) antitumoral(es) se han descrito en la literatura (por ejemplo, JP-A-02-108836, WO 94/20106, WO 2001/04125, JP-A-08-50012 y JP-A-10-500394). Sin embargo, la estaurosporina y sus derivados son significativamente diferentes del compuesto de la fórmula general I de conformidad con la invención de la presente solicitud en sus estructuras. También, aunque la estaurosporina y sus derivados presentan acción inhibidora sobre proteína cinasa C, el compuesto de la fórmula general I de conformidad con la presente invención presenta la acción inhibidora sobre la topoisomerasa I (T. Yoshinari et al., Cancer Research, 55, 1310-1315 (1995)). Además, los documentos de la técnica anterior no describen o sugieren el uso combinado del compuesto de la fórmula general I de conformidad con la presente invención con otro(s) agente(s) antitumoral(es).

DESCRIPCION DE LA INVENCION

La presente invención tiene la finalidad de expandir el alcance de aplicación de los quimioterapéuticos al combinar un derivado de indolcarbazol antitumoral con otro(s) agente(s) antitumoral(es) y proveer un efecto antitumoral mejor, en particular, un efecto sinérgico comparado con el uso de un agente.

Muy específicamente, un objeto de la presente invención es proveer una preparación combinada o mezcla para incrementar sinérgicamente los efectos antitumorales, que comprende un derivado de indolpirrolocarbazol en combinación con otro(s) agente(s) antitumoral(es). Otro objeto de la presente invención es tratar pacientes con cáncer al administrar el derivado de indolpirrolocarbazol en combinación con otro(s) agente(s) antitumoral(es). Otro objeto adicional de la presente invención es usar el derivado de indolpirrolocarbazol y otro(s) agente(s) antitumoral(es) para producir una preparación para tratamiento de cáncer.

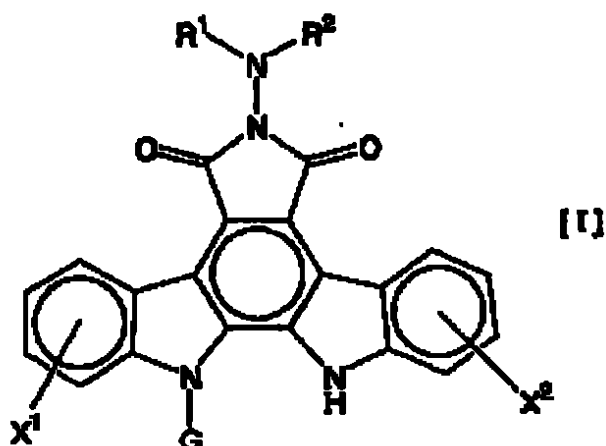
Los inventores de la presente invención han conducido estudios concentrados sobre combinaciones del compuesto antitumoral de indolpirrolocarbazol ya descrito con otro(s) agente(s) antitumoral(es). Como resultado, encontraron una

combinación que presenta un excedente efecto antitumoral, en particular, un efecto sinérgico.

Muy específicamente, la presente invención se refiere a una preparación combinada para administración simultánea, separada o secuencial en el tratamiento de
5 cáncer, que comprende dos preparaciones separadas:

* una preparación que comprende, en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, por lo menos un compuesto de la fórmula general I:

4



[en donde R^1 y R^2 representan cada uno independientemente:

un átomo de hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, arilo, aralquilo o grupo heterocíclico (en donde el alquilo inferior, el alquenilo inferior, el alquinilo inferior, el arilo, el aralquilo y el grupo heterocíclico pueden tener cada uno de uno a cinco de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de carboxilo, carbamoilo, sulfo, amino, ciano, monoalquilamino inferior, dialquilamino inferior, hidroxilo y átomo de halógeno);

un grupo de la fórmula $-Y-R^3$ {en donde Y representa carbonilo, tiocarbonilo o sulfonilo, y R^3 representa un átomo de hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilo-alquilo inferior, arilo, aralquilo, alcoxi inferior, hidrazino, amino, arilamino, carbamoilo o un grupo heterocíclico (en donde el alquilo inferior, el cicloalquilo, el cicloalquilo-alquilo inferior, el arilo, el aralquilo y el grupo heterocíclico pueden tener cada uno de uno a cuatro de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, hidroxilo opcionalmente sustituido, amino, carboxilo, carbamoilo, ciano y alcóxicarbonilo inferior en los cuales el amino y el carbamoilo pueden ser cada uno mono sustituido o disustituido por alquilo inferior opcionalmente sustituido por un sustituyente o sustituyentes seleccionado del grupo que consiste de un átomo de halógeno, hidroxilo, amino, carboxilo, carbamoilo y alcóxicarbonilo inferior)); o

un grupo de la fórmula $-(CH_2)_m-R^4$ {en donde R^4 es piridilo, furilo o tienilo (en donde el piridilo, el furilo y el tienilo cada uno puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, alcoxi inferior, hidroxí-alquilo inferior, e hidroxí-alquenilo inferior), y m es un entero de 1 a 3},

R^1 y R^2 se combinan entre sí para representar alquilideno inferior (en donde el alquilideno inferior puede tener de uno a cuatro de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionado del grupo que consiste de amino, monoalquilamino inferior,

dialquilamino inferior, hidroxilo, carboxilo y sulfo), o

R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo heterocíclico (en donde el grupo heterocíclico puede tener, en el anillo, alquilo inferior opcionalmente sustituido por un grupo o grupos seleccionado del grupo que
5 consiste de amino, hidroxilo, carboxilo y sulfo),

G representa un pentosilo o hexosilo, y

X^1 y X^2 cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, amino, monoalquilamino inferior, dialquilamino inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, aralcoxi, carboxilo, alcoxicarbonilo inferior o alquilo inferior] o una sal
10 farmacéuticamente aceptable del mismo; y

* una preparación que comprende, en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, por lo menos un agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste de agentes alquilantes antitumorales, antimetabolitos antitumorales, antibióticos antitumorales, agentes antitumorales derivados de plantas, complejo de compuestos de platino antitumorales, derivados de camptotecina antitumorales, inhibidores de tirosina cinasa antitumorales, anticuerpos monoclonales, interferones, modificadores de respuesta biológica y otros agentes antitumorales o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

(en donde los agentes alquilantes antitumorales son N-óxido de mostaza nitrogenada, ciclofosfamida, ifosfamida, mefalan, busulfan, mitobronitol, carbocadona, tiotapa, ranimustina, nimustina o temozolomida,

los antimetabolitos antitumorales son metotrexato, ribósido de 6-mercaptopurina, mercaptopurina, 5-fluorouracilo, tegafur, doxifludina, camofur, citarabina, ocfosfato de citarabina, enocitabina, S-1, gemcitabina o fludarabina,

los antibióticos antitumorales son actinomicina D, doxorubicina, neocarzinostatina, bleomicina, peptomicina, mitomicina C, aclarubicina, pirarubicina, epirubicina, zinostatina stimalamer o idarubicina,

los agentes antitumorales derivados de plantas son vincristina, vinblastina, vindeshina, etopósido, sobuzoxano, docetaxel, paclitaxel o vinorelbina,

los compuestos de complejo de platino antitumoral son cisplatín, carboplatín, nedaplatín u oxaliplatín,

los derivados de camptotecina antitumorales son irinotecan, topotecan o camptotecina,

los inhibidores de tirosina cinasa antitumorales son lressa o SU5416,

los anticuerpos monoclonales son IMC-C225, RhuMabVEGF o Rituximab,

los interferones son Interferón α , interferón α -2a, interferón α -2b, interferón

β , Interferón γ -1a o Interferón γ -n1,

los modificadores de respuesta biológica son krestina, lentinan, sizofiran, picibanil o ubenimex, y

los otros agentes antitumorales son mitoxantrona, L-asparaginasa, procarbazona, dacarbazina, hidroxycarbamida, pentostatina o tretinoína). La doxorubicina se puede referir de aquí en adelante como "adriamicina".

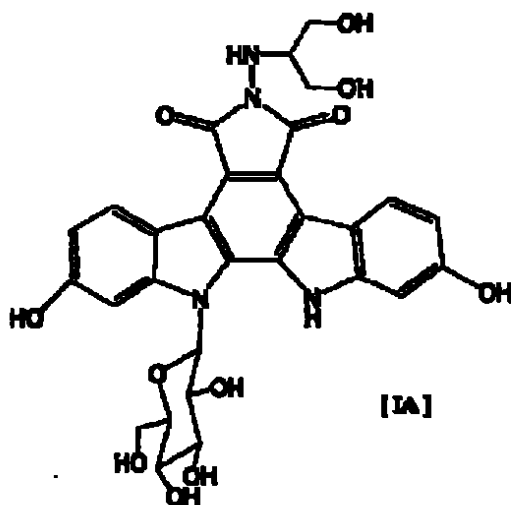
Muy específicamente, la presente invención se refiere a una preparación combinada para administración simultánea, separada o secuencial en el tratamiento de cáncer, que comprende dos preparaciones separadas:

* una preparación que comprende en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, por lo menos un compuesto de la fórmula general I como se definió antes (en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m, Y, G, X^1 y X^2 son los mismos que se definieron en la reivindicación 1) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y

* una preparación que comprende, en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, por lo menos un agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste de: 5-fluorouracilo; S-1; gemcitabina, doxorubicina y etopósido; docetaxel y paclitaxel; cisplatino, carboplatino y oxaliplatino; irinotecan, topotecan y camptotecina; Iressa y SU5418; y IMC-C225 y RhuMabVEGF o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (en donde, si la preparación contiene 5-fluorouracilo, la preparación puede contener además leucovorin o puede combinarse con una preparación de leucovorin separada).

Particularmente preferida, la presente invención se refiere a una preparación combinada para administración simultánea, separada o secuencial en el tratamiento de cáncer, que comprende dos preparaciones separadas:

*una preparación que comprende, en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, un compuesto de la fórmula IA:



(este compuesto se refiere de aquí en adelante como "compuesto A") o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

y

* una preparación que comprende, en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, un agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste de 5-fluorouracilo, doxorubicina, cisplatino, carboplatino, irinotecan, topotecan y camptotecina (en donde, si esta preparación contiene 5-fluorouracilo, puede combinarse con una preparación de leucovorin separada) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El "compuesto A" es 6-N-(1-hidroximetil-2-hidroxi)etilamino-12,13-dihidro-2,10-dihidroxi-12-(β-D-glucopiranosil)-5H-indolo[2,3-a]pirrolo[3,4-c]-carbazol-5,7(6H)-diona.

La presente invención también se refiere a un método para tratamiento de cáncer que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de la fórmula general I (en donde R¹, R², R³, R⁴, m, Y, G, X¹ y X² son los mismos que se definieron en la reivindicación 1) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste de agentes alquilantes antitumorales, antimetabolitos antitumorales, antibióticos antitumorales, agentes antitumorales derivados de plantas, complejo de compuestos de platino antitumorales, derivados de camptotecina antitumorales, inhibidores de tirosina cinasa antitumorales, anticuerpos monoclonales, interferones, modificadores de respuesta biológica y otros agentes antitumorales (en donde una definición de cada agente antitumoral es la misma que se dio anteriormente) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Muy particularmente, la presente invención se refiere a un método para tratamiento de cáncer que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de la fórmula general I (en donde R¹, R², R³, R⁴, m, Y, G, X¹ y X² son los mismos que se definieron antes) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y por lo menos un agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste de: 5-fluorouracilo; S-1; gemcitabina; doxorubicina y etopósido; docetaxel y paclitaxel; cisplatino, carboplatino y oxaliplatino; irinotecan, topotecan y camptotecina; Iressa y SU5416; y IMC-C225 y RhuMabVEGF o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos (en donde, si se usa el compuesto de la fórmula general I y el 5-fluorouracilo, se puede usar leucovorin adicionalmente), para fabricar una preparación para tratamiento de cáncer.

De preferencia particular, la presente invención se refiere al uso del

compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste de 5-fluorouracilo, doxorubicina, cisplatín, carboplatín, irinotecan, topotecan y camptotecina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos (en donde, si se usa el compuesto de la fórmula general I y el 5-fluorouracilo, se puede usar leucovorin adicionalmente), para fabricar una preparación para tratamiento de cáncer.

Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende, en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, por lo menos un compuesto de la fórmula general I (en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m, Y, G, X^1 y X^2 son los mismos que se definieron antes) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y por lo menos un agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste de agentes alquilantes antitumorales, antimetabolitos antitumorales, antibióticos antitumorales, agentes antitumorales derivados de plantas, complejo de compuestos de platino antitumorales, derivados de camptotecina antitumorales, inhibidores de tirosina cinasa antitumorales, anticuerpos monoclonales, interferones, modificadores de respuesta biológica y otros agentes antitumorales (en donde una definición de cada agente antitumoral es la misma que se definió antes) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Muy particularmente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende, en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, por lo menos un compuesto de la fórmula general I (en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m, Y, G, X^1 y X^2 son los mismos que se definieron antes) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y por lo menos un agente antitumoral seleccionado del mismo que consiste de 5-fluorouracilo, S-1; clorhidrato de gemcitabina; clorhidrato de doxorubicina y etopósido; hidrato de docetaxel y paclitaxel; cisplatín, carboplatín y oxaliplatín; irinotecan, topotecan y camptotecina; Iressa y SU5416; IMC-C225 y RhuMabVEGF o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos (en donde, si la composición contiene el compuesto de la fórmula general I y 5-fluorouracilo, puede contener además leucovorin).

De preferencia particular, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende, en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste de 5-fluorouracilo, doxorubicina, cisplatín, carboplatín, irinotecan, topotecan y camptotecina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos (en donde, si el compuesto de la fórmula general I y el compuesto 5-fluorouracilo están contenidos, pueden contener además

leucovorin).

El término "inferior" usado aquí se refiere al grupo o contexto al cual este término "inferior" se ha aplicado, que tiene 6 o menos, preferiblemente 4 o menos átomos de carbono.

5 "Alquilo inferior" se refiere a un alquilo lineal o ramificado que tiene de uno a seis átomos de carbono, y ejemplos de los mismos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo y hexilo.

10 "Alquenilo inferior" se refiere a un alquenilo lineal o ramificado que tiene de tres a seis átomos de carbono, y ejemplos de los mismos incluyen propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-pentenilo y 4-hexenilo.

"Alquinilo inferior" se refiere a un alquinilo lineal o ramificado que tiene de tres a seis átomos de carbono, y ejemplos de los mismos incluyen propinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 3-pentínilo y 4-hexinilo.

15 "Cicloalquilo" se refiere a cicloalquilo que tiene de tres a seis átomos de carbono, y ejemplos de los mismos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

20 "Cicloalquilo-alquilo inferior" se refiere a "alquilo inferior" sustituido por "cicloalquilo" en el cual las porciones cicloalquilo y alquilo inferior son como se definió antes, y ejemplos de los mismos incluyen ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 2-ciclopropiletilo, 1-ciclobutiletilo, 2-ciclobutiletilo, 1-ciclopentiletilo, 2-ciclopentiletilo, 1-ciclohexiletilo, 3-ciclohexilpropilo, 3-ciclopentilpropilo, 4-ciclohexilbutilo y 4-ciclopentilbutilo. El cicloalquilo-alquilo inferior preferiblemente tiene de 4 a 10 átomos de carbono en total.

25 "Ariilo" puede ser monociclo o policiclo, y ejemplos de los mismos incluyen ariilo que tiene de seis a doce átomos de carbono tales como fenilo, naftilo y tetrahidronaftilo.

30 "Aralquilo" se refiere a "alquilo inferior" sustituido por "ariilo" en el cual las porciones ariilo y alquilo inferior son como se definió antes, y ejemplos de los mismos incluyen aralquilo que tiene de siete a quince átomos de carbono tales como bencilo, fenetilo, fenilpropilo, fenilbutilo, fenilpentilo, naftilmetilo y naftiletilo.

35 "Grupo heterocíclico" incluye un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Ejemplos de los mismos incluyen: grupo heterocíclico aromático tal como pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furazanilo, piridilo, piridazonilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo; y grupos heterocíclicos

nonaromáticos tales como dihidrotienilo, tetrahidrotienilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, piperidinilo, piperadinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, 1,2-ditiolanilo, 1,3-ditiolanilo, 1,2-ditioilo, 1,3-ditioilo, dihidrotiopirranilo, tetrahidrotiopirranilo, 1,4-ditianilo, 1,4-ditiinilo, 1,4-oxatiinilo y tiomorfolinilo.

Ejemplos de "monoalquilamino inferior" incluyen metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, pentilamino y hexilamino. Ejemplos de "dialquilamino inferior" incluyen dimetilamino, etilmetilamino, dietilamino, etilpropilamino, dipropilamino, butilmetilamino, dibutilamino, butiletilamino, metilpentilamino, hexilmetilamino y etilhexilamino.

"Arlamino" se refiere a amino que es sustituido por arilo como se definió antes, y ejemplos de los mismos son fenilamino y naftilamino.

Un "átomo de halógeno" incluye átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

Ejemplos de "alquilideno inferior" incluyen alquilideno lineal o ramificado que tiene de uno a seis átomos de carbono tales como metileno, etilideno, propilideno, isopropilideno, butilideno, isobutilideno, sec-butilideno, pentilideno, isopentilideno, neopentilideno y hexilideno.

"Alcoxi inferior" se refiere a un grupo "alquilo inferior" -O- en el cual la porción alquilo inferior es como se definió antes, y se refiere a alcoxi lineal o ramificado que tiene de uno a seis átomos de carbono, preferiblemente de uno a cuatro átomos de carbono, muy preferiblemente uno o dos átomos de carbono, y muy preferiblemente aún un átomo de carbono. Ejemplos de los mismos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, ter-butoxi, pentoxi, isopentoxi, neopentoxi y hexoxi.

"Alcoxicarbonilo inferior" se refiere a un grupo "alcoxi inferior" -CO- en el cual la porción alcoxi inferior es como se definió antes. Ejemplos de los mismos incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propiloxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, butiloxicarbonilo, isobutiloxicarbonilo, pentiloxicarbonilo y hexiloxicarbonilo.

"Aralcoxi" se refiere a "alcoxi inferior" sustituido por "arilo" en el cual las porciones arilo y alcoxi inferior son como se definió antes. Ejemplos de los mismos incluyen benciloxi, feniloxi, fenilpropoxi, α -naftilmetoxi, β -naftilmetoxi, naftiletoxi, y tetradronaftilmetoxi.

Ejemplos de un grupo protector en un "hidroxilo opcionalmente protegido" incluyen: alcanilo de C_{2-6} tal como acetilo, propionilo y butirilo; aroilo tal como benzoilo; aralquilo sustituido o no sustituido tal como bencilo y 4-metoxibencilo; y un grupo formador de acetal tal como acetónido.

"Hidroxi alquilo inferior" se refiere a un hidroxi alquilo lineal o ramificado de

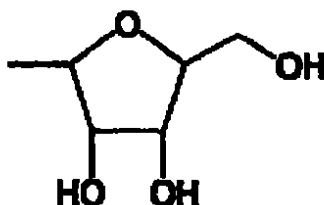
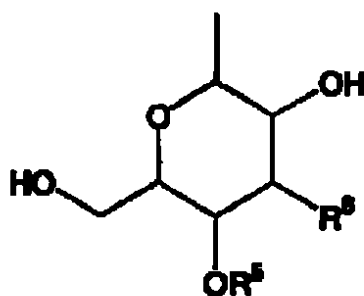
uno a seis átomos de carbono, preferiblemente de uno a cuatro átomos de carbono, y muy preferiblemente de dos o tres átomos de carbono, y ejemplos del mismo incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo e hidroxihexilo.

"Hidroxiálqueno inferior" se refiere a hidroxiálqueno lineal o ramificado de dos a seis átomos de carbono, preferiblemente tres o cuatro átomos de carbono, y muy preferiblemente tres átomos de carbono, y ejemplos del mismo incluyen 3-hidroxi-1-propeno.

M es un entero de 1 a 3, y preferiblemente 1.

"Pentosilo" y "hexosilo" se refieren a pentosilo y hexosilo en el cual el hidroxilo es opcionalmente reemplazado por uno a tres de los mismos o diferentes grupos seleccionados del grupo que consiste de un átomo de hidrógeno, alquilo inferior, alquilcarbonilo inferior, alcoxi inferior, y amino, o es opcionalmente oxidado. Ejemplos de los mismos incluyen: grupos derivados de pentosa tal como ribosa, arabinosa, xilosa, y 2-desoxirribosa y grupos derivados de hexosa tales como alosa, glucosa, manosa, galactosa, glucosamina, galactosamina, 2-desoxiglucosa, 4-O-metilglucosa, ramnosa y ácido glucurónico. Ejemplos preferidos de los mismos incluyen β-D-glucopiranosilo.

En el compuesto de la fórmula general I, G preferiblemente representa el grupo de la fórmula



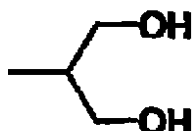
en donde R^5 representa un átomo de hidrógeno o alquilo inferior, y R^6 representa hidroxilo o amino.

En el compuesto de la fórmula general I, X^1 y X^2 unidos preferiblemente al anillo de indolopirrolocarbazol en la posición 1 ó 2 y la posición 10 u 11, respectivamente,

y cada uno representa independientemente un átomo de halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior o aralcoxi.

En el compuesto de la fórmula general I, preferiblemente, G es β -D-glucopiranosilo y X^1 y X^2 representan hidroxilo unido al anillo de indolopirolocarbazol en la posición 2 y la posición 10, respectivamente.

En el compuesto de la fórmula general I, preferiblemente, R^1 representa un átomo de hidrógeno y R^2 representa un grupo de la fórmula:



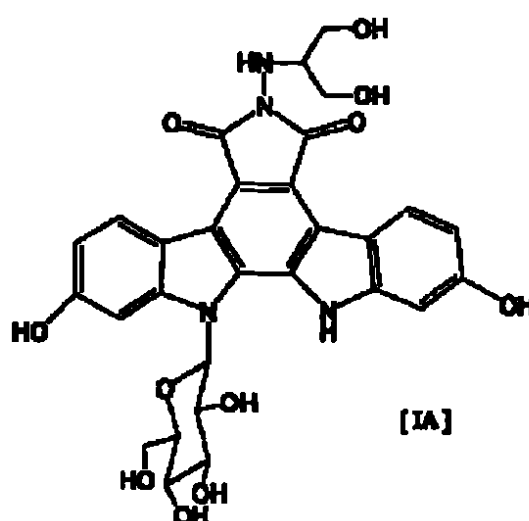
En el compuesto de la fórmula general I, preferiblemente R^1 representa un átomo de hidrógeno y R^2 representa $-\text{CH}_2-\text{R}^4$ en donde R^4 representa 6-hidroximetilpiridin-2-ilo.

En el compuesto de la fórmula general I, preferiblemente R^1 representa un átomo de hidrógeno y R^2 representa $-\text{CH}_2-\text{R}^4$ en donde R^4 representa piridin-4-ilo.

En el compuesto de la fórmula general I, preferiblemente, R^1 representa un átomo de hidrógeno y R^2 representa $-\text{CH}_2-\text{R}^4$ en donde R^4 representa 5-hidroximetilpiridin-4-ilo.

Preferiblemente, las modalidades preferidas de G, X^1 y X^2 y R^1 y R^2 son opcionalmente combinadas.

El compuesto de la fórmula general I de conformidad con la reivindicación 1 es preferiblemente un compuesto de la fórmula IA (es decir, "compuesto A").



El compuesto de la fórmula general I de conformidad con la presente invención puede estar presente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de dicha sal incluyen sales ácidas de adición con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico o sales ácidas de adición con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico y ácido maleico. Cuando el compuesto de la presente invención contiene un grupo ácido, el grupo ácido puede estar presente en forma de: sales de metal alcalino tales como sal de potasio y sal de sodio; sales de metal alcalinotérreo tales como sal de magnesio y sal de calcio; y sales con bases orgánicas tales como sal de etilamina y sal de arginina.

Los expertos en la técnica pueden producir fácilmente el compuesto de la fórmula general I de conformidad con los métodos descritos en las literaturas conocidas, patentes de los Estados Unidos Nos. 5591842, 5668271, 5804584 y 5922880 o los métodos similares a los mismos.

El término "vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable" usado aquí incluye: solventes tales como agua, solución salina fisiológica, alcohol (v.gr., etanol), glicerina y aceite vegetal; y aditivos tales como excipiente, base, desintegrador, aglutinante, lubricante, agente humectante, estabilizador, emulsionante, dispersante, conservador, agente edulcorante, agente colorante, corrector, aromático, regulador de pH, solubilizante, agente antiséptico, sal para cambiar la presión osmótica, agente de revestimiento y antioxidante.

El término "tratamiento de cáncer" usado aquí se refiere a la inhibición de crecimiento de células cancerosas al administrar un agente antitumoral a un paciente con cáncer. Preferiblemente, este tratamiento permite la regresión de crecimiento de cáncer. Específicamente, el tamaño de cáncer medible puede ser disminuido. Muy preferiblemente, este tratamiento puede eliminar completamente el cáncer.

"Cáncer" usado aquí se refiere a cáncer sólido y cáncer hematopoyético. Ejemplos de cáncer sólido incluyen tumor cerebral, cáncer de cabeza y cuello, cáncer esofágico, cáncer de tiroides, cáncer pulmonar de células pequeñas, cáncer pulmonar de células no pequeñas, cáncer de mama, cáncer de estómago, cáncer de vesícula biliar y conducto biliar, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer ovárico, cáncer coriocarcinoma, cáncer uterino, cáncer cervical, cáncer renal pélvico y uretral, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de pene, cáncer de testículo, cáncer embrionario, tumor de Wilms, cáncer de la piel, melanoma maligno, neuroblastoma, osteosarcoma, tumor de Ewing y sarcoma de tejido blando; preferiblemente, el cáncer de colon, cáncer pulmonar de células pequeñas, cáncer pulmonar de células no pequeñas, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de

estómago, cáncer de páncreas, cáncer de hígado y cáncer ovárico; muy preferiblemente
cáncer de colon, cáncer pulmonar de células no pequeñas y cáncer de cabeza y cuello.
Ejemplos de cáncer hematopoyético incluyen leucemia aguda, leucemia linfática crónica,
leucemia mielocítica crónica, policitemia vera, linfoma maligno, mieloma múltiple y linfoma
no Hodgkin.

El término "preparación" usado aquí incluye preparaciones orales y
preparaciones parenterales. Ejemplos de preparaciones orales incluyen tabletas,
cápsulas, polvos y gránulos. Ejemplos de preparaciones parenterales incluyen
preparaciones líquidas esterilizadas tales como una solución o suspensión; y
específicamente los ejemplos son inyecciones o infusiones; preferiblemente, inyecciones
o infusiones intravenosas; y muy preferiblemente infusiones intravenosas.

El término "preparación combinada" usado aquí se refiere a aquellas que
comprenden dos o más preparaciones para administración simultánea, separada o
secuencial en el tratamiento. Puede ser una denominada preparación de tipo de equipo o
composición farmacéutica. La "preparación combinada" incluye aquellas preparadas al
combinar por lo menos una preparación con la preparación combinada que comprende
dos preparaciones separadas usadas en el tratamiento de cáncer.

Las dos preparaciones separadas mencionadas anteriormente pueden
combinarse además, en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente
aceptable, por lo menos con una preparación que comprende por lo menos un agente
antitumoral seleccionado del grupo que consiste de agentes alquilantes antitumorales,
antimetabolitos antitumorales, antibióticos antitumorales, agentes antitumorales derivados
de plantas, compuestos de complejo de platino antitumorales, derivados de camptotecina
antitumorales, inhibidores de tirosina cinasa antitumorales, anticuerpos monoclonales,
interferones, modificadores de respuesta biológica y otros agentes antitumorales (en
donde una definición de cada agente antitumoral es la misma que se definió en la
reivindicación 1) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En este caso, la
preparación antes mencionada, por lo menos una, se añadió y las dos preparaciones
separadas anteriores se pueden administrar en forma simultánea, separada o secuencial.
Por ejemplo, una preparación combinada que comprende tres preparaciones incluyen
una preparación que comprende el compuesto de la fórmula general I, una preparación
que comprende 5-fluorouracilo y una preparación que comprende leucovorin.

Una o ambas de las dos preparaciones separadas en la preparación
combinada puede ser una preparación parenteral, que puede ser preferiblemente
inyecciones o infusiones, y muy preferiblemente infusiones intravenosas.

En general, la "preparación" de conformidad con la presente invención

puede comprender una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la presente invención en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Esta técnica de formulación se considera que es conocimiento técnico general y bien conocido para los expertos en la técnica. Preferiblemente, las preparaciones o infusiones o inyecciones intravenosas se pueden preparar en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable por varios métodos que son bien conocidos por los expertos en la técnica.

Además, cuando se usa la preparación combinada de la presente invención, el término "administración" usado aquí se refiere a administración parenteral u oral, y es preferiblemente administración parenteral. Específicamente, cuando se administra la preparación combinada: ambas administraciones pueden ser parenterales; una administración puede ser parenteral mientras que la otra puede ser oral o ambas administraciones pueden ser orales. Preferiblemente, ambas preparaciones que se relacionan con la preparación combinada se administran parenteralmente. "Administración parenteral" es, por ejemplo, administración intravenosa, administración subcutánea o administración intramuscular, siendo preferida la administración intravenosa. Cuando se combinan y administran tres o más preparaciones, por lo menos una preparación se puede administrar parenteralmente. Preferiblemente, se puede administrar intravenosamente; y muy preferiblemente se puede someter a infusión o inyección intravenosa.

En la implementación de la presente invención, el compuesto de la fórmula general I se puede administrar simultáneamente con otros agentes antitumorales. El compuesto de la fórmula general I se puede administrar primero seguido por la administración de otro(s) agente(s) antitumoral(es). Alternativamente, otro(s) agente(s) antitumoral(es) se puede administrar primero seguido por la administración del compuesto de la fórmula general I. Además, el compuesto de la fórmula general I se puede administrar y después otro(s) agente(s) antitumoral(es) se puede administrar por separado después de un rato. Alternativamente, otro(s) agente(s) antitumoral(es) se puede(n) administrar, y el compuesto de la fórmula general I se puede administrar por separado después de un rato. El orden y el intervalo de tiempo para la administración las puede solucionar adecuadamente un experto en la técnica de conformidad con, por ejemplo, una preparación que comprende el compuesto de la fórmula general I que se ha de usar, una preparación que comprende un agente antitumoral que se ha de usar con el mismo, un tipo de células cancerosas que se han de tratar y una condición del paciente.

El término "simultáneamente" usado aquí se refiere al uso de preparaciones para el tratamiento sustancialmente al mismo tiempo. El término "por

separado" se refiere al uso separado de preparaciones para el tratamiento en diferentes tiempos; por ejemplo, un agente se usa el primer día y otro agente se usa el segundo día. El término "sustancialmente" se refiere al uso de preparaciones en orden; por ejemplo, un agente se usa primero y otro agente se usa para el tratamiento después de un tiempo determinado.

Los "agentes alquilantes antitumorales" usados aquí se refieren a agentes alquilantes que tienen actividades antitumorales en las cuales los "agentes alquilantes" generalmente se refieren a aquellos que dan alquilo en la reacción de alquilación para sustituir un átomo de hidrógeno de un compuesto orgánico con alquilo. Los "agentes alquilantes antitumorales" incluyen, por ejemplo, N-óxido de mostaza nitrogenada, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan, busulfan, mitobronitol, carbocuna, tiotapa, ranimustina, nimustina y temozolomida (3-metil-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazin-8-carboxamida), siendo preferida la ciclofosfamida.

Los "antimetabolitos antitumorales" usados aquí se refieren a antimetabolitos que tienen actividades antitumorales de los cuales "antimetabolitos" generalmente incluyen las sustancias que perturban el metabolismo normal, y las sustancias que inhiben el sistema de transferencia de electrones para evitar que los intermediarios ricos en energía sean producidos, debido a sus similitudes estructurales o funcionales a los metabolitos que son importantes para los organismos vivos (v.gr., vitamina, coenzima, aminoácido y azúcares). Ejemplos de "antimetabolitos antitumorales" incluyen metotrexato, 6-mercaptapurina ribósido, mercaptopurina, 5-fluorouracilo (5-FU), tegafur, UFT, doxifluridina, carmofur (hexilcarbamoil-5-FU), citarabina (citosa arabinósida), fosfato de citarabina, enocitabina (behenoil-ara-C), S-1, gemcitabina y fludarabina, siendo preferido 5-FU, S-1 y gemcitabina. 5-FU se usa preferiblemente con leucovorin.

Los "antibióticos antitumorales" usados aquí se refieren a antibióticos que tienen actividades antitumorales en las cuales los "antibióticos" incluyen sustancias que son producidas por microorganismos e inhiben el crecimiento celular y otras funciones de microorganismos y otros organismos vivos. Ejemplos de "antibióticos antitumorales" incluyen actinomicina D (daclunomicina), doxorubicina (adriamicina), daunorubicina (daunomicina), neocarzinostatin, bleomicina, peplomina, mitomicina C, aclarubicina (aclacinomicina A), pirarubicina, epirubicina, zinostatin stimalamer e idarubicina, siendo preferida la doxorubicina.

Los "agentes antitumorales derivados de plantas" usados aquí incluyen un compuesto que tiene actividades antitumorales que se originaron a partir de plantas o un compuesto preparado dando modificación química al compuesto. Los "agentes

antitumorales derivados de plantas" incluyen por ejemplo vincristina, vinblastina, vindeshina, etopósido, sobuzoxano, docetaxel, paclitaxel y vinorelbina, siendo preferidos etopósido, docetaxel y paclitaxel.

Los "derivados de camptotecina antitumorales" usados aquí incluyen la camptotecina misma, y se refiere a un compuesto que está estructuralmente asociado con camptotecina, dirigido para inhibir el crecimiento de células cancerosas. Ejemplos de los "derivados de camptotecina antitumorales" incluyen pero no se limitan particularmente a camptotecina, 10-hidroxycamptotecina, topotecan, irinotecan y 9-aminocamptotecina, siendo preferidos camptotecina, topotecan e irinotecan. Irinotecan es metabolizado *in vivo* para presentar efectos antitumorales tales como SN-38. El mecanismo de acción y la actividad de los derivados de camptotecina se considera que son sustancialmente los mismos que los de la camptotecina (v.gr., Nitta et al., Gan to Kagaku Ryouhou (Cancer and Chemotherapy), 14, 850-857 (1987)).

Los "compuestos de complejo de platino antitumorales" usados aquí se refieren a complejo de compuesto de platino que tienen actividades antitumorales en las cuales los "compuestos de complejo de platino" se refieren a compuestos de complejo de platino que dan el platino en forma de ion. Los compuestos de platino preferibles incluyen: cisplatín; *cis*-diamminodiacuoplatino (II)-ion; cloruro de cloro(dietilentiámino)-platino (II), dicloro(etilendiamino)-platino (II); diammina(1,1-ciclobutandicarboxilato)platino (II) (carboplatín); spiroplatino; iroplatino; diamino(2-etilmalonato)-platino (II); etilendiaminomalonatoplatino (II); acua(1,2-diaminodíciclohexano)sulfatoplatino (II); acua(1,2-diaminodíciclohexano)malonatoplatino (II); (1,2-diaminocíclohexano)malonatoplatino (II); (4-carboxifalato) (1,2-diaminocíclohexano) platino (II); (1,2-diaminocíclohexano)-(isocitrato)platino (II); (1,2-diaminocíclohexano)oxalatoplatino (II); ormaplatín; tetraplatín; carboplatín; nedaplatín y oxaliplatín. Los compuestos de platino preferidos incluyen cisplatín (v.gr., *cis*-diclorodiaminoplatino (II)), carboplatín y oxaliplatín. El cisplatín está comercialmente disponible. Otros compuestos de complejos de platino antitumorales ilustrados a manera de ejemplo aquí son conocidos, comercialmente disponibles, y/o producibles por los expertos en la técnica mediante técnicas convencionales.

Los "inhibidores de tirosina cinasa antitumorales" se refieren a inhibidores de tirosina cinasa que tienen actividades antitumorales en los cuales los "Inhibidores de tirosina cinasa" se refieren a sustancias químicas que inhiben "la tirosina cinasa", que transfieren γ -fosfato en ATP a hidroxilo de la tirosina específica en una proteína. Ejemplos de "inhibidores de tirosina cinasa antitumorales" incluyen: Iressa (ZD-1839 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-[3-(4-morfolinil)propoxi]-4-quinazolinamina) y SU5416 (Semaxanib;

(3Z)-3-[(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilén]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona).

Los "anticuerpos monoclonales" también se refieren como "anticuerpos monoclonales" y se refieren a anticuerpos producidos por células productoras de anticuerpos de un monoclon, y ejemplos de los mismos incluyen IMC-C225 (Cetumixab),
 5 RhuMabVEGF (Bevacizumab) y Rituximab.

Los "interferones" se refieren a interferones que tienen actividades antitumorales en las cuales los "interferones" generalmente se refieren a glicoproteínas que tienen un peso molecular de aproximadamente 20,000, que son producidos y secretados casi por todas las células animales bajo infección de virus, y además de
 10 inhibir el crecimiento de virus, tienen varios mecanismos inmunoefectores, tales como la inhibición del crecimiento de las células (particularmente células tumorales) y el incremento de actividades asesinas naturales, y se designan como un tipo de citocina. Ejemplos de "interferones" incluyen interferón α , interferón α -2a, interferón α -2b, interferón β , interferón γ -1a e interferón γ -n1.

En general, los "modificadores de respuesta biológica" también se refieren como "modificadores de respuesta biológica (BRM)" que son términos genéricos para sustancias o agentes para modificar los mecanismos de defensa de los organismos vivos o respuestas biológicas tales como supervivencia, crecimiento o diferenciación de células de tejido para dirigirlos para que sean útiles para individuos contra tumor, infección u
 20 otras enfermedades. Ejemplos de "modificadores de respuesta biológica" incluyen krestina, lentinan, sizofiran, picibanil y ubenimex.

Los "otros agentes antitumorales" se refieren a aquellos que no pertenecen a ninguno de los agentes antitumorales anteriores que tienen actividades antitumorales. Ejemplos de "otros agentes antitumorales" incluyen mitoxantrona, L-asparaginasa,
 25 procarbazona, decarbazina, hidroxycarbamida, pentostatina y tretinoína.

Los "agentes alquilantes antitumorales", "antimetabolitos antitumorales", "antibióticos antitumorales", "agentes antitumorales derivados de plantas", "compuestos de complejo de platino antitumorales", "derivados de camptotecina antitumorales", "inhibidores de tirosina cinasa antitumorales", "anticuerpos monoclonales", "interferones",
 30 "modificadores de respuesta biológica" y "otros agentes antitumorales" son públicamente conocidos, comercialmente disponibles o pueden ser preparados por los expertos en la técnica por métodos bien conocidos o convencionales. El procedimiento de fabricación de SU-5416 se describe por ejemplo en la patente de E.U.A. No. 5,792,783; el de irressa se describe por ejemplo en la patente de los Estados Unidos No. 5,770,599; el de IMC-C225
 35 se describe por ejemplo en WO 98/40210; el de RhuMab-VEGF se describe por ejemplo en WO 94/10202; el de oxaliplatino se describe por ejemplo en las patentes de E.U.A. Nos.

5,420,319 y 5,959,133; el de gemcitabina se describe por ejemplo en las patentes de E.U.A. Nos. 5,434,254 y 5,223,608; el de camptotecina se describe en las patentes de E.U.A. Nos. 5,162,532, 5,247,069, 5,191,082, 5,200,524, 5,243,050 y 5,321,140; el de irinotecan se describe por ejemplo en la patente de E.U.A. No. 4,604,463; el de topotecan se describe por ejemplo en la patente de E.U.A. No. 5,734,056; el de tamoxolomida se describe por ejemplo en JP-B-4-5029 y el de Rituximab se describe en JP-A-2-503143.

Los agentes alquilantes antitumorales anteriormente mencionados están comercialmente disponibles: por ejemplo, N-óxido de mostaza nitrogenada como Nitromin (nombre comercial, itsubishi Pharma Corporation); ciclofosfamida como Endoxan (nombre comercial, Shinogi & Co., Ltd.); ifosfamida como Ifomida (nombre comercial, Shinogi & Co., Ltd.); melfalan como Alkeran (nombre comercial, GlaxoSmithKline); busulfan como Mablin (nombre comercial Takeda Chemical Ind.); mitobronitol como Myebrol (nombre comercial, Kyorin Pharmaceutical); carbocuna como Esquinon (nombre comercial, Sankyo Co.); tiotapa como Tespamin (nombre comercial, Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), ranimustina como Cimerin (nombre comercial, Mitsubishi Pharma Corporation); y nimustina como Nidran (nombre comercial, Sankyo Co.).

Los antimetabolitos antitumorales anteriormente mencionados están comercialmente disponibles: por ejemplo, metotrexato como Metotrexato (nombre comercial, Takeda Chemical Ind.); 6-mercaptopurina ribósido como Tiinosie (nombre comercial, Aventis); mercaptopurina como Leucerina (nombre comercial, Takeda Chemical Ind.); 5-fluorouracilo como 5-FU (nombre comercial; KYOWA HAKKO KOGYO Co., Ltd.); tegafur como Futraful (nombre comercial, TAIHO Pharmaceutical Co., Ltd.); doxifluridina como Furtulon (nombre comercial, Nippon Roche K.K.); camofur como Yamafur (nombre comercial, Yamanouchi Pharmaceutical); citabine como Cilocida (nombre comercial, Nippon Shiryaku); octosfato de citabine como Starasid (nombre comercial, Nippon Kayaku); enocitabine como Sunrabina (nombre comercial, ASAHI KASEI CORP.); S-1 como TS-1 (nombre comercial TAIHO Pharmaceutical Co., Ltd.); gencitabina (Qventas, E.U.A.); y fludarabina como Fludara (nombre comercial, Nihon Shering).

Los antibióticos antitumorales mencionados anteriormente están comercialmente disponibles: por ejemplo; actinomicina D como Cosmegen (nombre comercial, BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD); doxorubicina como Adriacina (nombre comercial, KYOWA HAKKO KOGYO Co., Ltd.); daunorubicina como Daunomicina (nombre comercial, MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.); neocarzinostatina como Neocarzinostatina (nombre comercial, Yamanouchi Pharmaceutical); bleomicina como Bleo (nombre comercial, Nippon Kaaku); peplomicina como Pepleo (nombre comercial,

Nippon Kayaku); mitomicina C como Mitomicina (nombre comercial KYOWA HAKKO KOGYO Co., Ltd); aclarubicina como Aclacinona (nombre comercial, Yamanouchi Pharmaceutical); pirarubicina como Pinorubina (nombre comercial Nippon Kayaku); epirubicina como Parmarobucina (nombre comercial, Pharma K.K.); zinostatina
 5 stimalamer como SMANCS (nombre comercial, Yamnouchi Pharmaceutical); e idarubicina como Idamicina (nombre comercial, Pharmacia K.K.).

Los agentes antitumorales derivados de plantas anteriormente mencionados están comercialmente disponibles: por ejemplo, vincristina como Oncovina (nombre comercial, Shionogi & Co., Ltd.); vinblastina como Vinblastina (nombre
 10 comercial, Kyorin Pharmaceutical); vindeshina como Fildesina (nombre comercial, Shionogi & Co., Ltd.); etopósido como Lastet (nombre comercial, Nippon Kayaku); sobuzoxano como Perazolln (nombre comercial, ZENYAKU KOGYO CO., LTD.); docetaxel como Taxotere (nombre comercial, Aventis); paclitaxel como Taxol (nombre comercial, Bristol); y vinorelbina como Navelbina (nombre comercial, KYOWA HAKKO
 15 KOGYO Co., Ltd.).

Los compuestos de complejo de platino antitumorales anteriormente mencionados están comercialmente disponibles: por ejemplo, cisplatín como Randa (nombre comercial, Nippon Kayaku); carboplatín como Paraplatin (nombre comercial, Bristol); nedaplatín como Aqupla (nombre comercial, Shionogi & Co., Ltd.); y oxaliplatin
 20 (Dasyinth S.A., E.U.A.).

Los derivados de camptotecina antitumorales anteriormente mencionados están comercialmente disponibles: por ejemplo, irinotecan como Campto (nombre comercial, Yakult); topotecan (Qventas, E.U.A.); y camptotecina (Aldrich Chemical Company, Inc., E.U.A.).

Los interferones anteriormente mencionados están comercialmente disponibles, por ejemplo, interferón α como Sumiferon (nombre comercial, Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.); interferón α -2a como Canferon-A (nombre comercial, Takeda Chemical Ind.); inteferón α -2b como Intron A (nombre comercial, Shering-Plough); interferón β como IFN β (nombre comercial, MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD.);
 30 interferón γ -1a como Imunomax- (nombre comercial, Shionogi & Col., Ltd.); e Interferón γ -n1 como Ogamma (nombre comercial, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.).

Los modificadores de respuesta biológica anteriormente mencionados están comercialmente disponibles: por ejemplo, krestin como Krestin (nombre comercial, Sankyo Co.); lentinan como Lentinan (nombre comercial, Aventis); sizofiran como Sonifiran (nombre comercial, Kaken Pharmaceutical Co., Ltd.); picibanil como Picibanil

(nombre comercial, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.); y ubenimex como Bestatin (nombre comercial, Nippon Kayaku).

Los otros agentes antitumorales antes mencionados están comercialmente disponibles: por ejemplo, mitoxantrono como Novantrono (nombre comercial, Wyeth Lederle (Japón) Ltd.); L-asparaginasa como Leunasa (nombre comercial, KYOWA HAKKO KOGYO Co., Ltd.); procarbazona como Natulan (nombre comercial, Nippon Roche K.K.); decarbazina como Dacarbazina (nombre comercial, KYOWA HAKKO KOGYO Co., Ltd.); hidroxycarbamida como Yidrea (nombre comercial, Bristol); pentostatina como Coforin (nombre comercial, Kagaku oyobi Kessei Ryouhou Kenkyuusho); y tretinoin como Vesanoid (Nippon Roche K.K.).

En el método de conformidad con la presente invención, una unidad terapéutica preferida puede variar de acuerdo con: por ejemplo, una forma de medicación del compuesto de la fórmula general I, un tipo del compuesto de la fórmula general I que se ha de usar y una forma de dosis del compuesto de la fórmula I que se ha de usar; un tipo de otro(s) agente(s) antitumoral(es) que se ha de usar junto con una forma de medicamento y una forma de dosis del mismo; y un tipo de células cancerosas y condición del paciente que se ha de tratar. Los expertos en la técnica pueden determinar un tratamiento óptimo bajo una condición dada con base en la unidad terapéutica convencional establecida y/o tomando en consideración la descripción de la presente especificación.

Muy específicamente, la unidad terapéutica del compuesto de la fórmula general I en el método de conformidad con la presente invención puede variar de acuerdo con, por ejemplo, un tipo del compuesto que se ha de usar, un tipo de la composición incorporada, la frecuencia de aplicación y un sitio específico que ha de ser tratado, un nivel de enfermedad, la edad del paciente, el diagnóstico del médico y un tipo de cáncer. Como una medida tentativa, por ejemplo, la dosis para un adulto por día puede estar en intervalo de 1 a 500 mg en el caso de administración oral. En el caso de administración parenteral, preferiblemente administración intravenosa, y muy preferiblemente infusión por goteo intravenoso, por ejemplo, la dosis por día puede estar en el intervalo de 1 a 100 mg/m² (área de superficie corporal), preferiblemente 10 a 15 mg/m² (área de superficie corporal), y muy preferiblemente 13 mg/m² (área de superficie corporal). En el caso de infusión por goteo intravenosa, por ejemplo, la administración puede llevarse a cabo continuamente durante 1 a 4 horas, preferiblemente 2 a 3 horas y muy preferiblemente durante 2 horas. La frecuencia de administración varía de acuerdo con los métodos de medicación y los síntomas; por ejemplo, 1 a 5 veces, preferiblemente 1 ó 2 veces y muy preferiblemente una vez al día. Alternativamente, la medicación intermitente periódica, tal

como medicación un día sí y un día no por cada dos días, se pueden emplear. Un periodo de abstinencia del medicamento en el caso de administración parenteral es por ejemplo durante 1 a 6 semanas, preferiblemente durante 2 a 4 semanas y muy preferiblemente de 3 a 4 semanas.

5 La unidad terapéutica del otro agente antitumoral que se ha de usar junto con el compuesto de la fórmula general I no está particularmente limitada a, pero puede ser opcionalmente determinada por los expertos en la técnica de acuerdo con la literatura conocida. A continuación se dan ejemplos:

10 La unidad terapéutica de 5-fluorouracilo (5-FU) es la siguiente: en el caso de administración oral, por ejemplo, 200 a 300 mg se administra diariamente 1 a 3 veces por día; en el caso de inyecciones, por ejemplo, 5 a 15 mg/kg por día administrado mediante una inyección intravenosa una vez al día o infusión por goteo intravenosa durante los primeros 5 días consecutivos, seguido por la administración de 5 a 7.5 mg/kg por inyección intravenosa una vez al día o infusión por goteo intravenoso un día sí y un
15 día no (en donde la dosis puede ser disminuida o incrementada adecuadamente).

La unidad terapéutica de S-1 (Tegafur*Gimestat*Otastat potásico) es que, por ejemplo, la dosis inicial (una sola dosis) se establece en la siguiente cantidad estándar de acuerdo con el área de superficie corporal; y se administra diariamente por vía oral dos veces al día, es decir, después del desayuno y después de la comida,
20 durante 28 días consecutivos, seguido por abstinencia del medicamento durante 14 días. Esto se establece como un curso y la administración de dicho curso se repite. La cantidad estándar inicial por área de superficie corporal (equivalente de Tegafur) es menor que 1.25 m²: 40 mg/dosis, 1.25 m² o más o menos de 1.5 m²: 50 mg/dosis 1.5 m² o más: 60 mg/dosis. Es disminuida o incrementada adecuadamente de acuerdo con las condiciones
25 del paciente.

La unidad terapéutica de gemcitabine es que, por ejemplo, 1 g/m² de gemcitabine se administra por dosis mediante infusión por goteo intravenosa durante 30 minutos, y administración una vez a la semana por semana se continua durante 3 semanas, seguido por abstinencia del medicamento a la 4^a semana. Esto se establece
30 como un curso, y la administración de dicho curso se repite. La dosis es disminuida adecuadamente de acuerdo con la edad, síntoma o el desarrollo de efectos colaterales.

La unidad terapéutica de doxorubicina (v.gr., clorhidrato de doxorubicina) es como sigue: en el caso de inyección intravenosa, por ejemplo, 10 mg (0.2 mg/kg) (potencia) es administrada con una inyección por vía intravenosa una vez al día durante 4
35 a 6 días consecutivos, seguido por abstinencia del medicamento durante 7 a 10 días. Este procedimiento se establece como un curso y se repite 2 ó 3 veces. La dosis total es

preferiblemente no mayor que 500 mg (potencia)/m² (área de superficie corporal) y puede ser disminuida o incrementada adecuadamente dentro de este intervalo.

5 La unidad terapéutica de etopósido es como sigue: en el caso de inyección intravenosa, por ejemplo, 80 a 100 mg/m² (área de superficie corporal) por día se administra continuamente durante 5 días, seguido por abstinencia de medicamento durante 3 semanas (en donde la dosis puede ser disminuida o incrementada adecuadamente). Este procedimiento se repite como un curso. Por el contrario, en el caso de administración oral, por ejemplo, 175 a 200 mg por día se administra continuamente durante 5 días, seguido por abstinencia del medicamento durante 3
10 semanas (en donde la dosis puede ser disminuida o incrementada adecuadamente). Este procedimiento se repite como un curso.

La unidad terapéutica de docetaxel (docetaxel hidratado) es que, por ejemplo, 80 mg/m² (área de superficie corporal) de docetaxel se administra durante un periodo de 1 hora o más una vez al día, y la administración se lleva a cabo por Infusión por goteo intravenosa al intervalo de 3 a 4 semanas (en donde la dosis puede ser disminuida o
15 incrementada adecuadamente).

La unidad terapéutica de paclitaxel es que, por ejemplo, 210 mg/m² (área de superficie corporal) se administra durante el periodo de 3 horas una vez al día mediante infusión por goteo intravenosa, seguida por abstinencia del medicamento durante por lo menos 3 semanas. Este procedimiento se repite como un curso. La dosis puede ser disminuida o incrementada adecuadamente.
20

La unidad terapéutica de cisplatín es como sigue: en el caso de inyección intravenosa, por ejemplo, 50 a 70 mg/m² (área de superficie corporal) se administra una vez al día, seguido por abstinencia del medicamento durante 3 semanas o más (en donde la dosis puede ser disminuida o incrementada adecuadamente). Este procedimiento se repite como un curso.
25

La unidad terapéutica de carboplatín es que, por ejemplo, 300 a 400 mg/m² se administra una vez al día mediante infusión por goteo intravenosa durante 30 minutos o más, seguido por abstinencia del medicamento por lo menos durante 4 semanas (en donde la dosis puede ser disminuida o incrementada adecuadamente). Este procedimiento se repite como un curso.
30

La unidad terapéutica de oxaliplatín es que 8.5 mg/m² se administra mediante inyección intravenosa una vez al día, seguido por abstinencia del medicamento durante 2 semanas. Este procedimiento se repite como un curso.
35

La unidad terapéutica de irinotecan (v.gr., clorhidrato de irinotecan) es que, por ejemplo, 100 mg/m² una vez al día se administra mediante infusión por goteo

intravenosa 3 a 4 veces al intervalo de 1 semana, seguido por abstinencia del medicamento durante por lo menos 2 semanas.

La unidad terapéutica de topotecan es que, por ejemplo, 1.5 mg/m^2 se administra mediante infusión por goteo intravenosa una vez al día durante 5 días, seguido por abstinencia del medicamento durante por lo menos 3 semanas.

La unidad terapéutica de ciclofosfamida es como sigue. En el caso de inyección intravenosa, por ejemplo, 100 mg una vez al día se administra mediante inyección intravenosa cada día. Cuando el paciente puede enfrentarlo, se puede incrementar hasta 200 mg por día. En total, se administran 3,000 a 8,000 mg; sin embargo, puede ser disminuida o incrementada adecuadamente. Si es necesario, puede ser inyectada o infundida por vía intramuscular, intratorácica o intratumoral. Por el contrario, en el caso de administración oral, por ejemplo, se administra 100 a 200 mg por día.

La unidad terapéutica de lreasa es, por ejemplo, administración oral de 250 mg una vez al día.

La unidad terapéutica de SU5416 es, por ejemplo, 145 mg/m^2 de SU541 se administra mediante infusión por goteo intravenosa durante un período de 60 minutos dos veces a la semana y esta administración se continúa durante 4 semanas. Este procedimiento se repite como un curso.

La unidad terapéutica de IMC-C225 es, por ejemplo, 400 mg/m^2 de IMC-C225 administrada por infusión por goteo intravenosa el primer día, seguido por infusión por goteo intravenosa de 250 mg/m^2 del mismo cada semana.

La unidad terapéutica de RhuMabVEGF es, por ejemplo, infusión por goteo intravenosa de 3 mg/kg cada semana.

Cuando 5-FU se combina con leucovorin, la unidad terapéutica es, por ejemplo, 425 mg/m^2 de 5-FU y 200 mg/m^2 de leucovorin se administran mediante infusión por goteo intravenosa del primer día al quinto día. Esto se repite al intervalo de 4 semanas.

Cada preparación que está contenida en la preparación combinada de la presente invención pueden ser varias formas, y ejemplos de las mismas incluyen: preparaciones orales tales como tabletas, cápsulas, polvos, gránulos o solventes; preparaciones parenterales líquidas esterilizadas, supositorios o pomadas tales como soluciones o suspensiones.

Las preparaciones sólidas se pueden producir como tal en forma de tabletas, cápsulas, polvos o gránulos, y también se pueden producir usando vehículos adecuados (aditivos). Ejemplos de dichos vehículos (aditivos) incluyen: sacáridos tales

como lactosa y glucosa; almidón tal como maíz, trigo y arroz; ácidos grasos tales como ácido esteárico; sales inorgánicas tales como alúminometasilicato de magnesio y fosfato de calcio anhidro; polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona y polialquilenglicol; sales de ácido graso tales como estearato de calcio y estearato de magnesio; alcoholes
5 tales como alcohol estearílico y alcohol bencílico; derivados de celulosa sintéticos tales como metilcelulosa, carboximetilcelulosa, etilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa; y aditivos comúnmente usados tales como gelatina, talco, aceite vegetal o goma arábiga.

En general, estas preparaciones sólidas tales como tabletas, cápsulas, gránulos y polvos pueden comprender, con base en el peso de la preparación entera, por
10 ejemplo, 0.1 a 100% en peso, preferiblemente 5 a 100% en peso, muy preferiblemente 5 a 60% en peso, del compuesto de la fórmula general I, y particularmente de preferencia 5 a 40% en peso del ingrediente activo.

Las preparaciones líquidas se producen en forma de una suspensión, jarabe, inyección, infusión (transfusión sanguínea intravenosa) y similares usando agua,
15 un alcohol o un aditivo adecuado que es comúnmente usado en preparaciones líquidas tales como aceite derivado de vegetales tal como aceite de frijol de soya, aceite de cacahuete o aceite de ajonjolí.

Particularmente, cuando la preparación se administra parenteralmente mediante inyección intramuscular, inyección intravenosa o inyección subcutánea,
20 ejemplos de un solvente o diluyente adecuado incluyen agua destilada para inyección, una solución acuosa de clorhidrato de lidocaína (para inyección intramuscular), solución salina fisiológica, una solución acuosa de glucosa, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, un líquido para inyección intravenosa (v.gr., una solución acuosa de ácido cítrico y citrato de sodio), o una solución de electrolito (para infusión por goteo intravenosa e inyección
25 intravenosa) o una solución mixta de las mismas.

Estas inyecciones pueden ser en forma de una solución que se disolvió con anticipación o alternatively pueden estar en forma de polvo, o en forma de un vehículo adecuado (aditivo) añadido al disolverse inmediatamente antes de la
30 administración. Estas inyecciones pueden comprender, por ejemplo, 0.1 a 10% en peso y preferiblemente 0.1 a 5% en peso del ingrediente activo, con base en el peso de la preparación entera.

Las preparaciones líquidas tales como una suspensión o jarabe para administración oral pueden comprender, por ejemplo, 0.5 a 10% en peso del ingrediente activo con base en el peso de la preparación entera.

35 Cada preparación en la preparación combinada de conformidad con la presente invención también puede ser fácilmente producida por los expertos en la técnica

de conformidad con técnicas convencionales o comunes. Por ejemplo, cuando una preparación(es) que comprende(n) otro(s) agente(s) antitumoral(es) que se ha de usar en combinación con el compuesto de la fórmula general I es una preparación oral, la preparación(es) se puede(n) producir, por ejemplo, mezclando una cantidad adecuada del agente antitumoral con una cantidad adecuada de lactosa y llenando con la mezcla una cápsula de gelatina dura, que es adecuada para la preparación oral. Por el contrario, cuando una preparación que comprende el agente antitumoral es una inyección, la preparación se puede producir, por ejemplo, mezclando una cantidad adecuada del agente antitumoral con una cantidad adecuada de solución salina fisiológica al 0.9% y llenando con esta mezcla un frasco para inyección.

También, una preparación combinada de la presente invención, que comprende el compuesto de la fórmula general I y otro(s) agente(s) antitumoral(es), puede ser fácilmente producida por los expertos en la técnica de conformidad con técnicas convencionales o comunes.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La figura 1 muestra un efecto sinérgico presentado por el uso combinado del compuesto A y cisplatín. La figura 2 muestra un efecto sinérgico presentado por el uso combinado del compuesto A y carboplatín. La figura 3 muestra una inhibición significativa de crecimiento tumoral por el efecto presentado por el uso combinado del compuesto A y FU/leucovorín.

MODALIDAD PREFERIDA DE LA INVENCION

La presente invención se describirá con más detalle con referencia a los siguientes ejemplos, aunque la presente invención no se limita únicamente a estos ejemplos.

Ejemplos de producción para la preparación comprenden el compuesto de la fórmula general I en la preparación combinada de conformidad con la presente invención se describen primero. Preparaciones distintas a la preparación que comprende el compuesto de la fórmula general I en la preparación combinada de conformidad con la presente invención están comercialmente disponibles, o pueden ser fácilmente producidas por los expertos en la técnica de conformidad con técnicas de la literatura convencional o comunes.

EJEMPLO DE PREPARACION 1

Producción de una preparación para inyección que comprende el compuesto de la fórmula IA (compuesto A)

5 Agua destilada para inyección (55 L) se calienta a 60 a 65°C y 6 kg de glucosa (la Pharmacopoea de Japón) se añade y se agita para disolverse en la misma. Una cantidad adecuada del agua destilada calentada para inyección se añade para llevar la cantidad a 60 l; 18 g del compuesto A se añaden a la misma; y la mezcla se agita y se disuelve dentro de 2 horas. El agua destilada enfriada para inyección (58 l) se añade y se
10 mezcla a la misma mediante agitación. Después de que la mezcla se enfría a temperatura ambiente, se añade agua destilada por inyección al llevar la cantidad hasta 120 l. Después de que la solución obtenida es desinfectada y filtrada a través de un filtro de 0.22 µ, con el filtrado se llena y se sella herméticamente una bolsa de plástico esterilizada en una cantidad de 255 a 265 ml por bolsa.

15

EJEMPLO DE PREPARACION 2

Producción de una preparación oral que comprende el compuesto de la fórmula IA (compuesto A)

20

 4,500 g de Lactosa, 3,950 g de celulosa cristalina, 200 g de hidroxipropilcelulosa, 300 g de croscarmelosa sódica y 1,000 g de compuesto A se agitan y se mezclan en un granulador a una agitación a alta velocidad. 2,000 g de agua purificada se añaden y se agitan para granulación. Después de que los gránulos se secan
25 de un secador de lecho fluidizado, son pulverizados por Comill. Los gránulos obtenidos y 50 g de estearato de magnesio se mezclan en un mezclador en forma de V para lubricación. El producto después se somete a moldeo por compresión en una máquina tableteadora para preparar tabletas de 200 mg.

30

EJEMPLO 1**Efecto de un uso combinado de fármacos usando células****a) Reactivo**

5 Suero de ternera fetal (FCS) se obtuvo de Moregate y medio DMEM se obtuvo de Asahi Techno Glass Corporation. El compuesto A (el compuesto de la fórmula IA) se sintetizó de acuerdo con el método por Ohkubo et al. (M. Ohkubo et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett., 9, 3307-3312 (1999)). Cisplatino (CDDP, inyección de randa) se obtuvo de Nippon Kayaku; camptotecina (CPT) se obtuvo de Sigma; adriamicina (ADM, Adriacin) se obtuvo de KYOWA HAKKO KOGYO Co., Ltd; vincristina (VCR, Oncovin) se obtuvo de Shionogi & Co. Ltd.; y carboplatino (CBDCA) se obtuvo de Sigma.

b) Células

15 Células cancerosas de intestino grueso humanas HCT116, células cancerosas de lengua humana SCC-25, células cancerosas pulmonares de células no pequeñas humanas A427 y células cancerosas de vejiga humana J82 se obtuvieron del Depósito Norteamericano de Cultivos Tipo (ATCC).

c) Método de evaluación de efecto

20 Las células se suspendieron en 10% de FCS, medio DMEM añadido, y una suspensión de células en una cantidad de 1,000 células/50 µl/pozo se inocularon en una placa de plástico de 96 pozos. El cultivo se condujo a 37°C en 5% de CO₂-95% de aire durante la noche. Cada fármaco se diluyó con sulfoxido de dimetilo o un solvente adecuado y 50 µl cada uno de un fármaco o dos fármacos se añadieron sobre la placa que tenía células inoculadas en la misma. El cultivo se condujo además durante 3 días a 25 37°C en 5% de CO₂-95% de aire. El crecimiento celular se midió por el método WST-8 (H. Tominaga et al., Anal. Commun., 36, 47-50 (1999)). El método WST-8 usado aquí se refiere a un método que comprende los pasos de añadir 10 µl de solución de reactivo WST-8 a cada pozo, continuando el cultivo durante 1 a 6 horas a 37°C, agitando la placa, 30 midiendo la cantidad de formazano producida por colorimetría y determinando la velocidad inhibidora del fármaco.

La interacción de fármaco de dos fármacos se evaluó por el método de isoblograma (G. G. Steel y M. Peckham, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 5, 85-91 (1979)). De conformidad con el método de isoblograma, el 50% de concentración 35 inhibidora de crecimiento (CI₅₀) de cada fármaco se determinó, y se prepararon gráficas usando relaciones de supervivencia de células y concentraciones relativas (la

concentración del fármaco cuando CI_{50} es 1.0). Subsecuentemente, se usó la gráfica obtenida de cada fármaco; y el caso en donde los fármacos, que se usaron juntos, fueron una combinación de fármacos que tenían mecanismos de acción diferentes unos de otros (modo 1) y el caso en donde los fármacos tenían mecanismos de acción similares (modo 2) fueron hipotetizados; y dos líneas se graficaron (véase figura 1). Cuando el punto que representa la relación inhibidora de crecimiento de células en el caso del uso combinado real se presentó en la región intercalada entre estas dos líneas, la interacción de fármacos se evaluó como un efecto aditivo. Cuando el punto estuvo por debajo de la región rodeada por las dos líneas, se evaluó como un efecto sinérgico. Cuando el punto está por arriba de la región, se evaluó como un efecto antagonístico. La figura 1 muestra un efecto sinérgico presentado por el uso combinado del compuesto A y cisplatín. La figura 2 muestra un efecto sinérgico presentado por el uso combinado del compuesto A y carboplatín. La evaluación de los efectos se describe a continuación.

CUADRO 1

El efecto de un uso combinado del compuesto A y otro agente antitumoral

Tipo de célula	CDDP	CPT	ADM	CBDCA
HCT116	S	S	-	S
SCC-25	S	S	-	-
A427	S	S	-	-
J82	S	S	S	-

S: efecto sinérgico, CDDP: cisplatín, CPT: camptotecina, ADM: adriamicina (doxorubicina); CBDCA: carboplatín

Como es evidente del cuadro 1, el compuesto A presenta efectos antitumorales sinérgicos por el uso combinado con cisplatín, camptotecina, adriamicina o carboplatín.

EJEMPLO 2

Efecto de un uso combinado de fármacos usando animales (I)

a) Ratón y células cancerosas

Ratones CDF1 hembras (de 4 ó 5 semanas de edad) se obtuvieron de Charles River Japón, Inc. Células de leucemia de ratón P388 se obtuvieron de National Cancer Center Institute.

b) Reactivo

El compuesto A, cisplatín, etopósido y adriamicina (doxorubicina) son los mismos que en el ejemplo 1.

c) Método de evaluación de efecto

Célula de leucemia de ratón P388 (1 x 10⁶ células) se transplantaron intraperitonealmente por ratón (día 0). Un fármaco o dos fármacos se administraron intraperitonealmente al siguiente día (día 1). El grupo de control que no se trató con fármacos y el grupo que se trató con fármacos se observaron por el número de días que sobrevivieron. Los ratones que habían sobrevivido al final del experimento (día 30) y que no retuvieron fluidos peritoneales se determinaron como remisión completa, y se hizo un cálculo determinando el número de días que sobrevivieron como 60 días. La relación de la duración de vida incrementada (ILS%) se determinó de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$ILS\% = ((\text{el número de días que sobrevivió para el grupo tratado con fármaco})/(\text{el número de días que sobrevivió para el grupo de control sin fármaco})-1)\times 100$$

El índice de combinación (CI) que muestra el efecto de combinación se determinó mediante la siguiente ecuación de conformidad con el método de Uchida et al. (Uchida et al., Gan a Kagaku Ryouhou (Cancer and Chemotherapy), 25, 75-78 (1998)) basado en el ILS% obtenido del tratamiento usando un fármaco y el ILS% obtenido del tratamiento combinado.

$$CI = ILS\% \text{ del tratamiento combinado}/(ILS\% \text{ con J-107088 (compuesto A) solo} + ILS\% \text{ con otro fármaco})$$

El efecto presentado por el uso combinado de dos fármacos se evaluó como sigue con base en CI.

CI>1:efecto sinérgico, CI=1:efecto aditivo, CI<1: efecto antagonístico

CUADRO 2

Efecto de uso combinado usando el compuesto A y otro agente antitumoral

Fármaco 1	Dosis (mg/kg)	Fármaco 2	Dosis (mg/kg)	Número de días que sobrevivió (promedio± desviación estándar)	Duración de vida incrementada (ILS%)	IC
Control	-	-	-	11.5±1.0	0	-
Compuesto A	75	-	-	18.0±1.2	57	-
-	-	CDDP	1.67	25.4±19.6	121	-
-	-	ADM	1.5	19.0±1.9	65	-

-	-	VP-16	7.5	17.4±4.1	51	-
Compuesto A	75	CDDP	1.67	39.6±18.6	244	1.38
Compuesto A	75	ADM	1.5	35.8±22.3	210	1.72
Compuesto A	75	VP-16	7.5	52.8±16.1	359	3.33

5

CDDP: cisplatín, ADM: adriamicina (doxorubicina), VP-16, etopósido

Como es evidente del cuadro 2, el compuesto A presenta efectos antitumorales sinérgicos por el uso combinado con cisplatín, adriamicina o etopósido.

10

EJEMPLO 3

Efecto de uso combinado de fármacos usando animales (2)

a) Ratón y células cancerosas

15

Ratones sin pelo hembras (de 5 semanas de edad) se obtuvieron de Charles River Japón, Inc. Células HCT116 cancerosas de intestino grueso humanas se obtuvieron del Depósito Norteamericano de Cultivos Tipo.

b) Reactivo

20

El compuesto A se sintetizó de acuerdo con el método de Ohkubo et al. Como en el ejemplo 1. 5-Fluorouracilo (5-FU) se obtuvo de KYOWA HAKKO KOGYO Co., Ltd., y leucovorin (nombre comercial, inyección de Isovorin) se obtuvo de Takeda Chemical Ind.

80
90

c) Método de evaluación de efecto

Las células HCT116, que se mantuvieron en forma continua subcutáneamente en ratones sin pelo, se rebanaron en cuadros de 3 mm, y una pieza se transplantó subcutáneamente a cada ratón hembra que después se sometió al experimento. Cuando el volumen del tumor subcutáneo alcanzó 0.07 cm³ a 0.36 cm³, los ratones se dividieron aleatoriamente en 4 grupos como se muestra en el cuadro 3 (día 0).

CUADRO 3:
Agrupación en el ejemplo 3

No. de grupo	Tratamiento
1	Grupo de control (sólo se administró solución de glucosa al 0.5% y solución salina fisiológica)
2	Grupo al cual se administró 0.3 mg/kg de compuesto A
3	Grupo al cual se administró 10 mg/kg de 5-FU + 83.3 mg/kg de leucovorin
4	Grupo al cual se administró 0.3 mg/kg de compuesto A + 10 mg/kg de 5-FU + 83.3 mg/kg de leucovorin

El compuesto A (0.3 mg/kg) se administró en la vena de la cola los días 0 y 7. Leucovorin (83.3 mg/kg) se administró a la vena caudal los días 2, 4, 9 y 11. Una hora después de la administración de leucovorin, se administró 10 mg/kg de 5-FU en la vena de la cola.

El volumen del tumor se determinó mediante la siguiente ecuación con base en el eje más largo y el eje más corto del tumor:

Volumen del tumor (cm³)= (eje más largo (cm) x (eje más corto (cm))²/2).

El volumen del tumor se midió con el tiempo para comparar con el volumen del tumor cuando se inició la administración. Este valor se sometió a la prueba evaluando diferencias significativas (Prueba de U de Mann-Whitney) entre el grupo al cual sólo el compuesto A se administró, el grupo al cual se administró 5-FU + leucovorin, y el grupo al cual se administró A + 5-FU + leucovorin. El grupo al cual se administró A + 5-FU + leucovorin se determinó que era significativamente diferente (P<0.05) del grupo al cual sólo se administró el compuesto A y el grupo al cual se administró 5-FU + leucovorin; y estos fármacos se consideró que tenían el efecto presentado por el uso combinado (véase cuadro 4). La figura 3 muestra una inhibición significativa del crecimiento del tumor generado por el uso combinado del compuesto A y 5-FU/leucovorin.

91

CUADRO 4

Volumen del tumor como de 14 días después del inicio de la administración y efecto inhibidor de crecimiento presentado por tratamiento combinado

5

No. de grupo	Volumen de tumor promedio (cm ³)	Desviación estándar (cm ³)	Velocidad de inhibición de crecimiento (%)
1	4.52	0.41	0
2	4.27	0.14	6
3	4.44	0.47	2
4	3.17	0.12	30

10

82
92

EJEMPLO 4

Efecto de reducción de toxicidad por el uso combinado de fármacos

a) Ratón y células cancerosas

Los ratones CDF1 hembra (de 4 ó 5 semanas de edad) y células de leucemia de ratón P388 fueron las mismas que en el ejemplo 2.

b) Reactivo

El compuesto A y adriamicina (doxorubicina) fueron los mismos que en el ejemplo 1.

c) Método de evaluación de efecto

Células de leucemia de ratón P388 (1×10^6 células) se transplantaron intraperitonealmente por ratón (día 0). Un fármaco o dos fármacos se administraron intraperitonealmente al siguiente día (día 1). El grupo de control que no se trató con fármacos y el grupo que se trató con fármacos se observaron por el número de días que sobrevivieron. Los ratones que habían sobrevivido al final del experimento (día 30) y que no retuvieron fluidos peritoneales se determinaron como recuperación completa, y se hizo un cálculo determinando el número de días que sobrevivieron como 60 días. La relación de la duración de vida incrementada (ILS%) se determinó de la misma manera que en el ejemplo 2.

Se determinó la dosis que presenta el ILS% equivalente en el uso del compuesto A solo, en el uso de ADM solo, o en el uso del compuesto A y ADM. Esta dosis se administró por vía Intraperitoneal a los ratones una vez al día durante 5 días consecutivos. Posteriormente, se observó si el animal había sobrevivido o muerto, y se juzgó el efecto de producción de toxicidad. Como el índice de toxicidad, los cambios en el peso corporal entre antes de la administración y el día después de la administración se registraron.

CUADRO 5

Efecto del uso combinado del compuesto A y ADM

Fármaco 1	Dosis (mg/kg)	Fármaco 2	Dosis (mg/kg)	Relación de duración de vida Incrementada (ILS%)
Control	-	-	-	0
Compuesto A	25	-	-	79
-	-	ADM	1.5	92
Compuesto A	5	ADM	0.3	83

ADM: adriamicina (doxorubisina)

83
93

CUADRO 6

Efecto de reducción de toxicidad por el uso combinado del compuesto A y ADM

Fármaco 1	Dosis (mg/kg)	Fármaco 2	Dosis (mg/kg)	Número de animales muertos/número de animales por grupo	Cambio en el peso corporal (g)
Control	-	-	-	0/4	+0.8
Compuesto A	25	-	-	4/4	-
-	-	ADM	1.5	0/4	+0.1
Compuesto A	5	ADM	0.3	0/4	-0.3

ADM: adriamicina (doxorubisina)

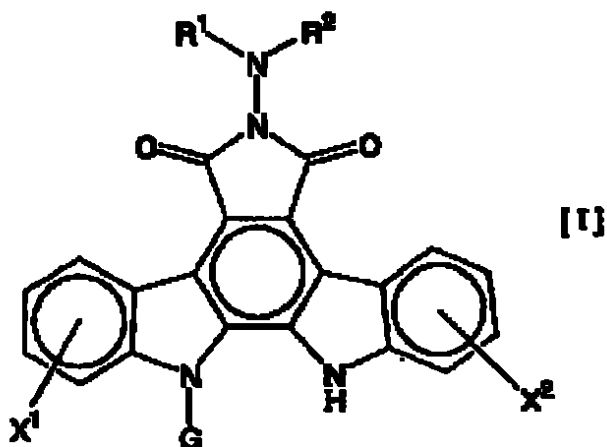
Como es evidente de los cuadros 5 y 6, el uso combinado del compuesto A con adriamicina puede producir significativamente la cantidad de cada cuadro, y presentó el efecto de reducir efectos colaterales.

Aplicabilidad Industrial

El compuesto de la fórmula general I (particularmente compuesto A) y otros agentes antitumorales (v.gr., cisplatín, adriamicina (doxorubicina), carboplatín y 5-FU/leucovorin) presentaron actividades antitumorales sinérgicas *in vitro* o *in vivo*. La administración combinada de esos fármacos redujo significativamente la cantidad de cada fármaco (v.gr., el uso combinado del compuesto A y adriamicina (doxorubicina)). Por consiguiente, se puede esperar que el uso del compuesto de la fórmula general I (particularmente compuesto A) con otros fármacos se puede aplicar para aplicaciones más amplias. Específicamente, cuando el compuesto de la fórmula general I (particularmente compuesto A) presenta efectos sinérgicos con otros fármacos, la dosis del compuesto de la fórmula general I (particularmente compuesto A) puede ser menor que el caso cuando se administra solo. Esto también condujo al alivio de efectos colaterales, lo cual es un beneficio adicional.

NOVEDAD DE LA INVENCION**REVINDICACIONES**

1.- Una preparación combinada para administración simultánea, separada o secuencial en el tratamiento de cáncer, que comprende dos preparaciones separadas: * una preparación que comprende, en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, por lo menos un compuesto de la fórmula general I:



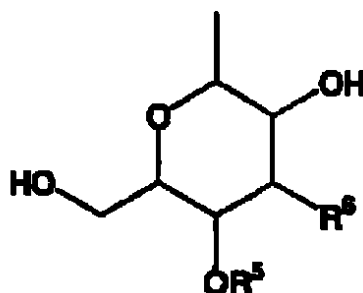
[en donde R¹ y R² representan cada uno independientemente: un átomo de hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, arilo, aralquilo o grupo heterocíclico (en donde el alquilo inferior, el alquenilo inferior, el alquinilo inferior, el arilo, el aralquilo y el grupo heterocíclico pueden tener cada uno de uno a cinco de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de carboxilo, carbamoilo, sulfo, amino, ciano, monoalquilamino inferior, dialquilamino inferior, hidroxilo y átomo de halógeno); un grupo de la fórmula -Y-R³ {en donde Y representa carbonilo, tiocarbonilo o sulfonilo, y R³ representa un átomo de hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilo-alquilo inferior, arilo, aralquilo, alcoxi inferior, hidrazino, amino, arilamino, carbamoilo o un grupo heterocíclico (en donde el alquilo inferior, el cicloalquilo, el cicloalquilo-alquilo inferior, el arilo, el aralquilo y el grupo heterocíclico pueden tener cada uno de uno a cuatro de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, hidroxilo opcionalmente sustituido, amino, carboxilo, carbamoilo, ciano y alcoxicarbonilo inferior en los cuales el amino y el carbamoilo pueden ser cada uno mono sustituido o disustituido por alquilo inferior opcionalmente sustituido por un sustituyente o sustituyentes seleccionado del grupo que consiste de un átomo de halógeno, hidroxilo, amino, carboxilo, carbamoilo y alcoxicarbonilo inferior)); o un grupo

de la fórmula $-(CH_2)_m-R^4$ (en donde R^4 es piridilo, furilo o tienilo (en donde el piridilo, el furilo y el tienilo cada uno puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, alcoxi inferior, hidroxi-alquilo inferior, e hidroxi-alqueno inferior), y m es un entero de 1 a 3), R^1 y R^2 se combinan entre sí para representar alquilideno inferior (en donde el alquilideno inferior puede tener de uno a cuatro de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionado del grupo que consiste de amino, monoalquilamino inferior, dialquilamino inferior, hidroxilo, carboxilo y sulfo), o R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo heterocíclico (en donde el grupo heterocíclico puede tener, en el anillo, alquilo inferior opcionalmente sustituido por un grupo o grupos seleccionado del grupo que consiste de amino, hidroxilo, carboxilo y sulfo), G representa un pentosilo o hexosilo, y X^1 y X^2 cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, amino, monoalquilamino inferior, dialquilamino inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, aralcoxi, carboxilo, alcocarbonilo inferior o alquilo inferior] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y * una preparación que comprende, en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, por lo menos un agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste de agentes alquilantes antitumorales, antimetabolitos antitumorales, antibióticos antitumorales, agentes antitumorales derivados de plantas, complejo de compuestos de platino antitumorales, derivados de camptotecina antitumorales, inhibidores de tirosina cinasa antitumorales, anticuerpos monoclonales, interferones, modificadores de respuesta biológica y otros agentes antitumorales o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, (en donde los agentes alquilantes antitumorales son N-óxido de mostaza nitrogenada, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan, busulfan, mitobronitol, carbocadona, tiotepa, ranimustina, nimustina o tamozolomida, los antimetabolitos antitumorales son metotrexato, ribósido de 6-mercaptopurina, mercaptopurina, 5-fluorouracilo, tegafur, doxifludina, camofur, citarabina, ocfosfato de citarabina, enocitabina, S-1, gemcitabina o fludarabina, los antibióticos antitumorales son actinomicina D, doxorubicina, neocarzinostatina, bleomicina, peptomicina, mitomicina C, aclaurubicina, pirarubicina, epirubicina, zinostatina stimalamer o idarubicina, los agentes antitumorales derivados de plantas son vincristina, vinblastina, vindeshina, etopósido, sobuzoxano, docetaxel, paclitaxel o vinorelbina, los compuestos de complejo de platino antitumoral son cisplatino, carboplatino, nedaplatino u oxaliplatino, los derivados de campotecina antitumorales son irinotecano, topotecano o camptotecina, los inhibidores de tirosina cinasa antitumorales son lressa o SU5416, los anticuerpos monoclonales son IMC-C225, RhuMabVEGF o Rituximab, los interferones son interferón α , interferón α -2a, interferón α -2b, interferón β , interferón γ -1a o interferón γ -n1, los modificadores de respuesta biológica son krestina,

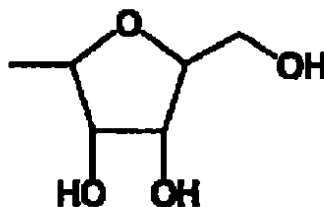
lentinan, sizofiran, picibanil o ubenimex, y los otros agentes antitumorales son mitoxantrona, L-asparaginasa, procarbazina, dacarbazina, hidroxycarbamida, pentostatina o tretinoína).

2.- Una preparación combinada para administración simultánea, separada o secuencial en el tratamiento de cáncer, que comprende dos preparaciones separadas: * una preparación que comprende, en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, por lo menos un compuesto de la fórmula general I (en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m , Y , G , X^1 y X^2 son los mismos que se definieron en la reivindicación 1) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y * una preparación que comprende, en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, por lo menos un agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste de: 5-fluorouracilo; S-1; gemcitabina, doxorubicina y etopósido; docetaxel y paclitaxel; cisplatín, carboplatín y oxaliplatín; irinotecan, topotecan y camptotecina; Iressa y SU5416; y IMC-C225 y RhuMabVEGF o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (en donde, si la preparación contiene 5-fluorouracilo, la preparación puede contener además leucovorin o puede combinarse con una preparación de leucovorin separada).

3.- La preparación combinada de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada además porque G es un grupo de la fórmula



o



en donde R^5 representa un átomo de hidrógeno o alquilo inferior, y R^6 representa hidroxilo o amino.

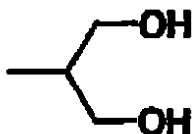
4.- La preparación combinada de conformidad con la reivindicación 3,

97

caracterizada además porque X^1 y X^2 se unen al anillo de indolopirrolocarbazol en la posición 1 ó 2 y la posición 10 u 11, respectivamente, y cada uno representa independientemente un átomo de halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior o aralcoxi.

5.- La preparación combinada de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada además porque G es β -D-glucopiranosilo y X^1 y X^2 representan hidroxilo unido al anillo de indolopirrolocarbazol en la posición 2 y la posición 10, respectivamente.

6.- La preparación combinada de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada además porque R^1 representa un átomo de hidrógeno y R^2 representa un grupo de la fórmula:

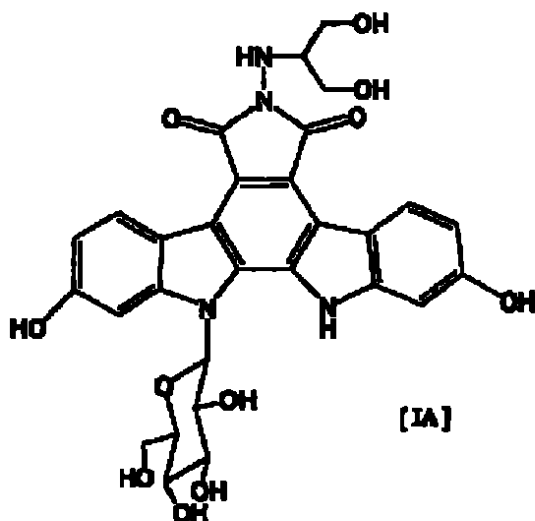


7.- La preparación combinada de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada además porque R^1 representa un átomo de hidrógeno y R^2 representa $-CH_2-R^4$ en donde R^4 representa 6-hidroximetilpiridin-2-ilo.

8.- La preparación combinada de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada además porque R^1 representa un átomo de hidrógeno y R^2 representa $-CH_2-R^4$ en donde R^4 representa piridin-4-ilo.

9.- La preparación combinada de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada además porque R^1 representa un átomo de hidrógeno y R^2 representa $-CH_2-R^4$ en donde R^4 representa 5-hidroximetilpiridin-4-ilo.

10.- La preparación combinada de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizada además porque el compuesto de la fórmula general I de conformidad con la reivindicación 1 es el compuesto de la fórmula IA:



11.- La preparación combinada de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada además porque una o ambas de las dos preparaciones separadas de conformidad con la reivindicación 1 es/son preparación(es) parenteral(es).

12.- La preparación combinada de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada además porque una o ambas de las dos preparaciones separadas de conformidad con la reivindicación 1 es/son una inyección o una infusión.

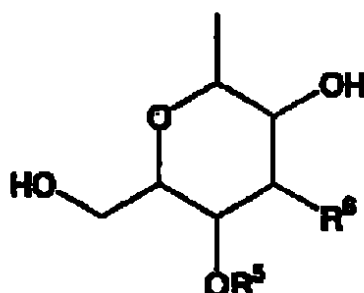
13.- La preparación combinada de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada además porque se combina además por lo menos con una preparación que comprende, en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, por lo menos un agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste de agentes alquilantes antitumorales, antimetabolitos antitumorales, antibióticos antitumorales, agentes antitumorales derivados de plantas, complejo de compuestos de platino antitumorales, derivados de camptotecina antitumorales, inhibidores de tirosina cinasa antitumorales, anticuerpos monoclonales, interferones, modificadores de respuesta biológica y otros agentes antitumorales (en donde una definición de cada agente antitumoral es la misma que se define en la reivindicación 1) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

14.- Un método para tratamiento de cáncer que comprende administrar a un paciente con cáncer: (a) una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de la fórmula general I de conformidad con la reivindicación 1 (en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m , Y , G , X^1 y X^2 son los mismos que se definieron en la reivindicación 1) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en combinación con (b) una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste de agentes alquilantes antitumorales, antimetabolitos antitumorales, antibióticos antitumorales, agentes antitumorales derivados de plantas, complejo de compuestos de platino antitumorales, derivados de camptotecina antitumorales, inhibidores de tirosina cinasa antitumorales, anticuerpos monoclonales, interferones, modificadores de respuesta biológica y otros agentes antitumorales (en donde una definición de cada agente antitumoral es la misma que se definió en la reivindicación 1) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

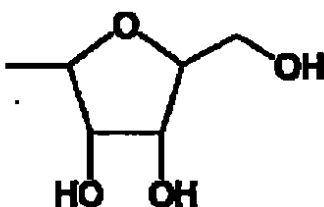
15.- Un método para tratamiento de cáncer que comprende administrar a un paciente con cáncer: (a) una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de la fórmula general I de conformidad con la reivindicación 1 (en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m , Y , G , X^1 y X^2 son los mismos que se definieron en la reivindicación 1) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en combinación con (b) una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un agente antitumoral seleccionado del grupo

que consiste de: 5-fluorouracilo; S-1; gemcitabina; doxorubicina y etopósido; docetaxel y paclitaxel; cisplatín, carboplatín y oxaliplatín; irinotecan, topotecan y camptotecina; lressa y SU5416; y IMC-C225 y RhuMabVEGF o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos (en donde, si el compuesto de la fórmula general I como se definió en la reivindicación 1 se combina con 5-fluorouracilo, se puede combinar leucovorin adicionalmente).

16.- El método de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado además porque G es un grupo de la fórmula:



o

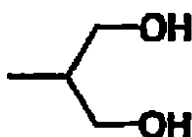


en donde R⁵ representa un átomo de hidrógeno o alquilo inferior, y R⁶ representa hidroxilo o amino.

17.- El método de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque X¹ y X² se unen al anillo de indolopirrolocarbazol en la posición 1 ó 2 y la posición 10 u 11, respectivamente, y cada uno representa independientemente un átomo de halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior o aralcoxi.

18.- El método de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado además porque G es β-D-glucopiranosilo y X¹ y X² representan hidroxilo unido al anillo de indolopirrolocarbazol en la posición 2 y la posición 10, respectivamente.

19.- El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado además porque R¹ representa un átomo de hidrógeno y R² representa un grupo de la fórmula:

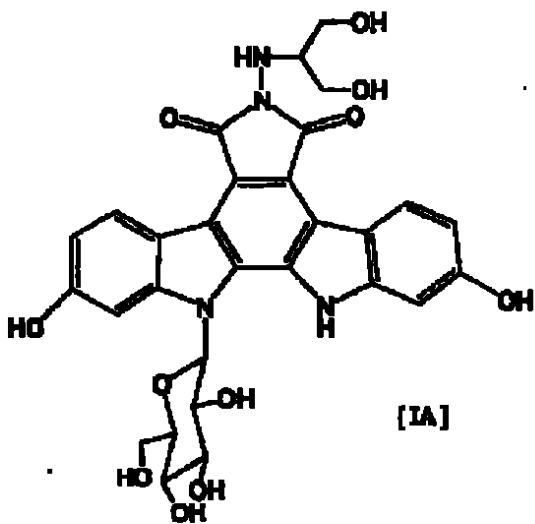


20.- El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado además porque R¹ representa un átomo de hidrógeno y R² representa -CH₂-R⁴ en donde R⁴ representa 6-hidroximetilpiridin-2-ilo.

21.- El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado además porque R¹ representa un átomo de hidrógeno y R² representa -CH₂-R⁴ en donde R⁴ representa piridin-4-ilo.

22.- El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado además porque R¹ representa un átomo de hidrógeno y R² representa -CH₂-R⁴ en donde R⁴ representa 5-hidroximetilpiridin-4-ilo.

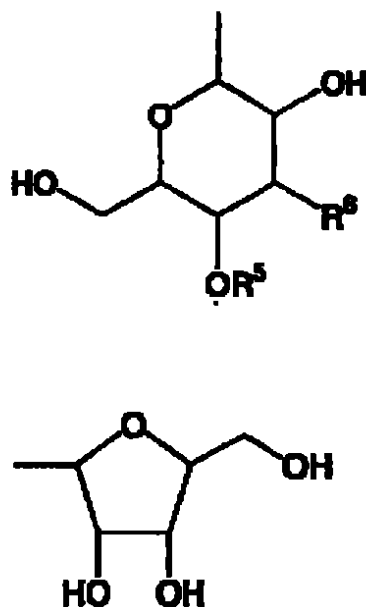
23.- El método de conformidad con la reivindicación 14 ó 15, caracterizado además porque el compuesto de la fórmula general I de conformidad con la reivindicación 1 es el compuesto de la fórmula IA:



24.- El uso de por lo menos un compuesto de la fórmula general I como el que se reclama en la reivindicación 1 (en donde R¹, R², R³, R⁴, m, Y, G, X¹ y X² son los mismos que se definieron en la reivindicación 1) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y por lo menos un agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste de agentes alquilantes antitumorales, antimetabolitos antitumorales, antibióticos antitumorales, agentes antitumorales derivados de plantas, complejo de compuestos de platino antitumorales, derivados de camptotecina antitumorales, inhibidores de tirosina cinasa antitumorales, anticuerpos monoclonales, interferones, modificadores de respuesta biológica y otros agentes antitumorales (en donde una definición de cada agente antitumoral es la misma que se definió en la reivindicación 1) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

25.- El uso de por lo menos un compuesto de la fórmula general I como el que se reclama en la reivindicación 1 (en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m , Y , G , X^1 y X^2 son los mismos que se definieron en la reivindicación 1) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y por lo menos un agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste de: 5-fluorouracilo; S-1; gemcitabina; doxorubicina y etopósido; docetaxel y paclitaxel; cisplatín, carboplatín y oxalplatín; irinotecan, topotecan y camptotecina; lressa y SU5416; y IMC-C225 y RhuMabVEGF o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

26.- El uso como se reclama en la reivindicación 25, en donde G es un grupo de la fórmula

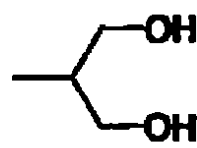


en donde R^5 representa un átomo de hidrógeno o alquilo inferior, y R^6 representa hidroxilo o amino.

27.- El uso como se reclama en la reivindicación 26, en donde X^1 y X^2 se unen al anillo de indolopirrolocarbazol en la posición 1 ó 2 y la posición 10 u 11, respectivamente, y cada uno representa independientemente un átomo de halógeno, hidroxilo, alcoxil inferior o aralcoxi.

28.- El uso como se reclama en la reivindicación 27, en donde G es β -D-glucopiranosilo y X^1 y X^2 representan hidroxilo unido al anillo de indolopirrolocarbazol en la posición 2 y la posición 10, respectivamente.

29.- El uso como se reclama en la reivindicación 28, en donde R^1 representa un átomo de hidrógeno y R^2 representa un grupo de la fórmula:



5

30.- El uso como se reclama en la reivindicación 28, en donde R¹ representa un átomo de hidrógeno y R² representa -CH₂-R⁴ en donde R⁴ representa 6-hidroximetilpiridin-2-ilo.

10

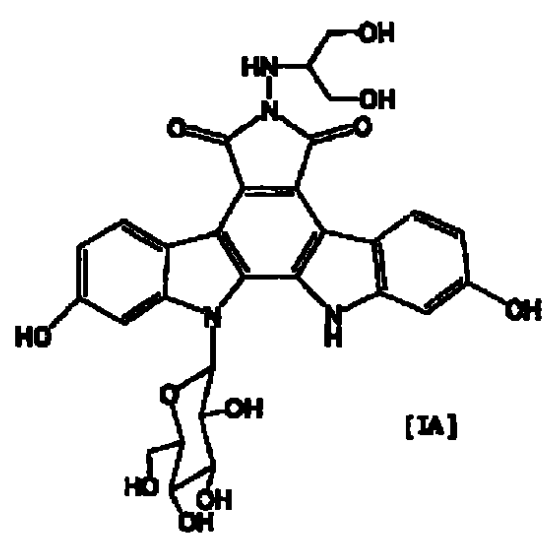
31.- El uso como se reclama en la reivindicación 28, en donde R¹ representa un átomo de hidrógeno y R² representa -CH₂-R⁴ en donde R⁴ representa piridin-4-ilo.

15

32.- El uso como se reclama en la reivindicación 28, en donde R¹ representa un átomo de hidrógeno y R² representa -CH₂-R⁴ en donde R⁴ representa 5-hidroximetilpiridin-4-ilo.

33.- El uso como se reclama en la reivindicación 24 ó 25, en donde el compuesto de la fórmula general I como se reclama en la reivindicación 1 es el compuesto de la fórmula IA:

20



25

30

34.- Una composición farmacéutica que comprende, en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, por lo menos un compuesto de la fórmula general I como se definió anteriormente (en donde R¹, R², R³, R⁴, m, Y, G, X¹ y X² son los mismos que se definieron antes) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y por lo menos un agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste de agentes alquilantes antitumorales, antimetabolitos antitumorales, antibióticos antitumorales, agentes antitumorales derivados de plantas, complejo de compuestos de

35

103
platino antitumorales, derivados de camptotecina antitumorales, inhibidores de tirosina
cinasa antitumorales, anticuerpos monoclonales, interferones, modificadores de
respuesta biológica y otros agentes antitumorales (en donde una definición de cada
agente antitumoral es la misma que se definió antes) o una sal farmacéuticamente
5 aceptable de los mismos.

35.- Una composición farmacéutica que comprende, en combinación con
un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, por lo menos un compuesto de la
fórmula general I como se definió anteriormente (en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m , Y , G , X^1 y X^2
son los mismos que se definieron antes) o una sal farmacéuticamente aceptable de los
10 mismos, y por lo menos un agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste de 5-
fluorouracilo, S-1; clorhidrato de gemcitabina; clorhidrato de doxorubicina y etopósido;
hidrato de docetaxel y paclitaxel; cisplatín, carboplatín y oxaliplatín; irinotecan, topotecan
y camptotecina; Iressa y SU5416; IMC-C225 y RhuMabVEGF o una sal
farmacéuticamente aceptable de los mismos (en donde, si la composición contiene el
15 compuesto de la fórmula general I y 5-fluorouracilo, pueda contener además leucovorín).

LEYENDAS DE FIGURA

Figura 1

CONCENTRACION RELATIVA DE CISPLATIN
CONCENTRACION RELATIVA DE COMPUESTO A
5 MODO 1
MODO 2

Figura 2

CONCENTRACION RELATIVA DE CARBOPLATIN
CONCENTRACION RELATIVA DE COMPUESTO A
10 MODO 1
MODO 2

Figura 3

RELACION DE VOLUMEN DEL TUMOR RELATIVA
(volumen del tumor en el día de medición/ volumen del tumor cuando se inició la
15 administración)
NUMERO DE DIAS DESPUES DEL INICIO DE LA ADMINISTRACION
Sólo solvente
Compuesto A 0.3 mg/kg
Compuesto A + 5-FU/leucovorin
20 Administración de compuesto A
Administración de 5-FU/leucovorin

FIG. 1

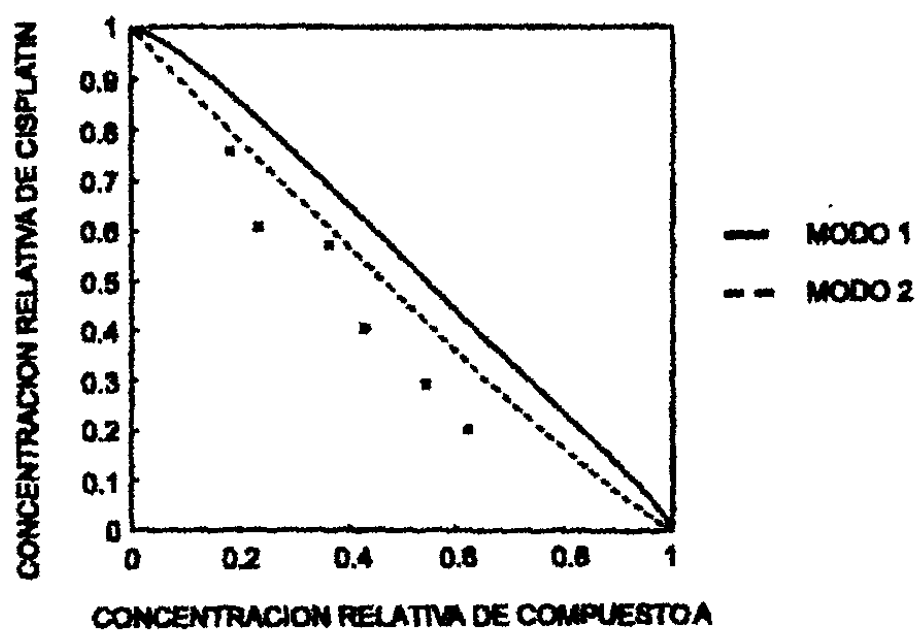


FIG. 2

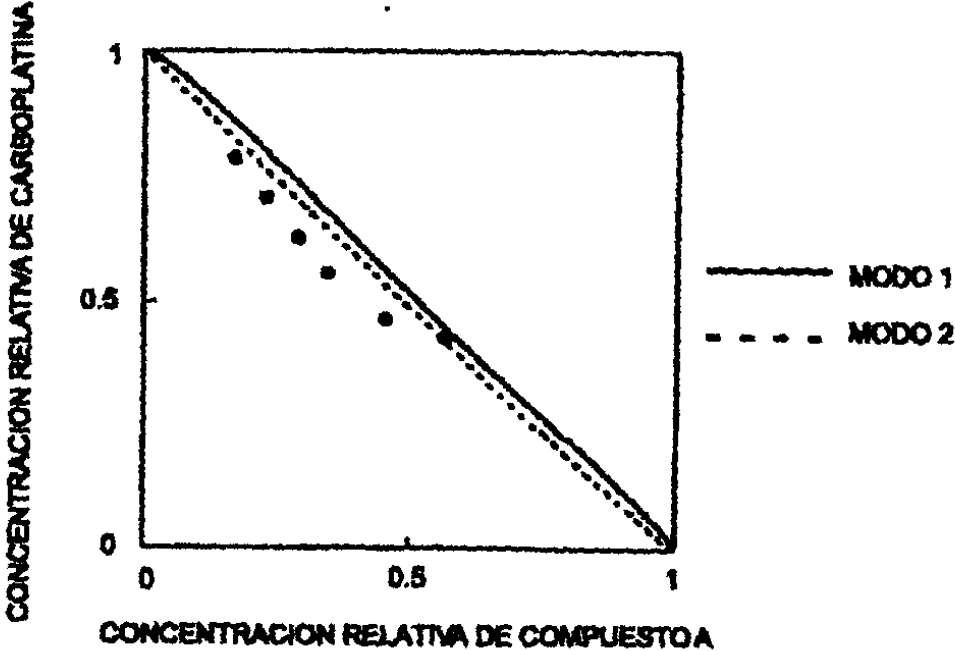
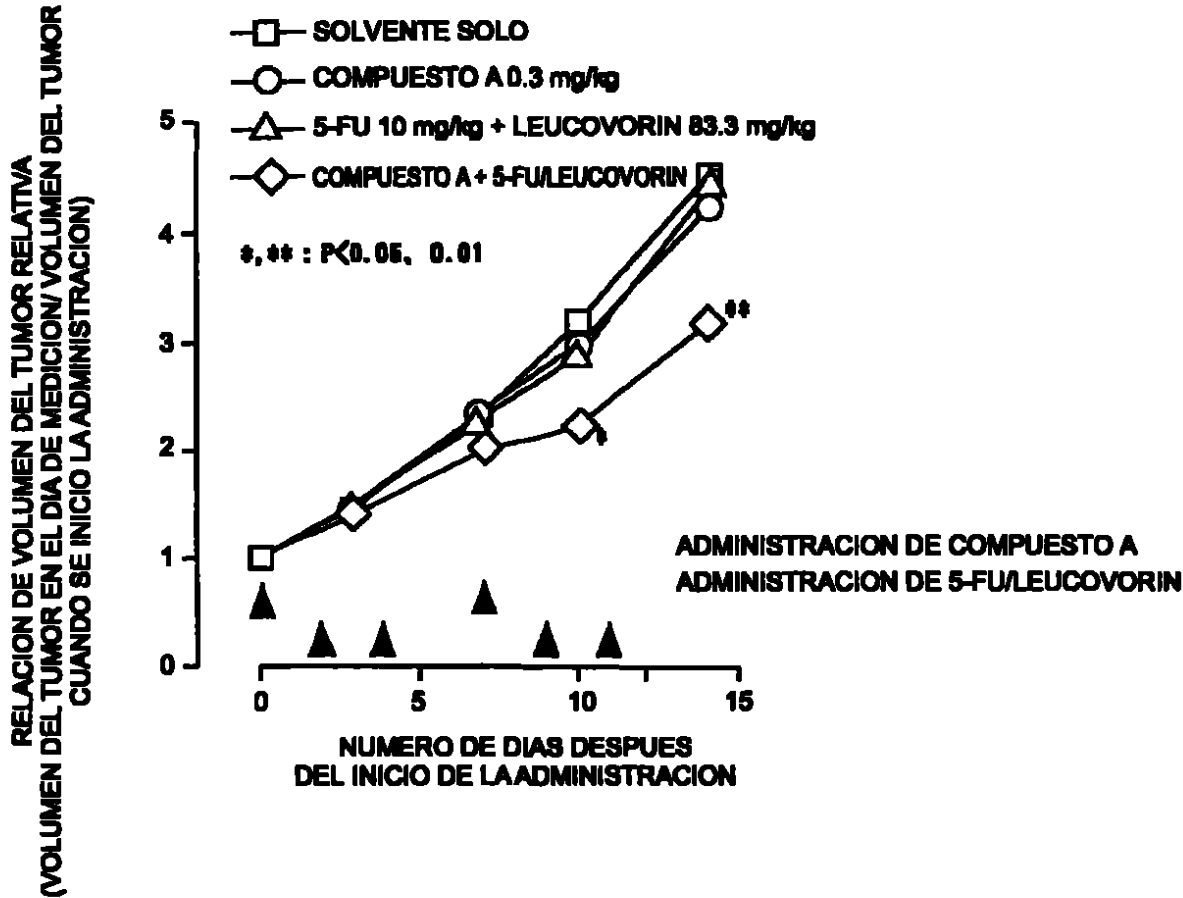


FIG. 3



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.
2-3, Nihombashi Honcho 2-chome
Chou-ku, Tokyo 103-8416
Japan

Date of mailing (day/month/year) 18 December 2002 (18.12.02)	
Applicant's or agent's file reference PCT-0210	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP02/10186	International filing date (day/month/year) 30 September 2002 (30.09.02)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 26 March 2002 (26.03.02)
Applicant BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
26 Marc 2002 (26.03.02)	2002-84677	JP	22 Nove 2002 (22.11.02)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Rémy CALAGNO (Fax 338 7010)

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Telephone No. (41-22) 338.83.38

Form PCT/IB/304 (July 1998)

005358035

PATENT COOPERATION TREATY

109

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

To:

BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.
2-3, Nihombashi Honcho 2-chome
Chou-ku, Tokyo 103-8416
Japan

Date of mailing (day/month/year)

14 October 2003 (14.10.03)

Applicant's or agent's file reference

PCT-0210

IMPORTANT INFORMATION

International application No.

PCT/JP02/10186

International filing date (day/month/year)

30 September 2002 (30.09.02)

Priority date (day/month/year)

26 March 2002 (26.03.02)

Applicant

BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

EP : AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR

National : BG, CA, CN, DE, GB, IL, JP, KP, KR, MN, NO, PL, RO, RU, SK, US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

AP : GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BR, BY, BZ, CH, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC,

EE, ES, FI, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,

MG, MK, MW, MX, MZ, NZ, OM, PH, PT, SD, SE, SG, SI, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN,

YU, ZA, ZM, ZW

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 39(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into the European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.70.10

Authorized officer:

Françoise HENNEQUIN (Fax 338 7010)

Telephone No. (41-22) 338 9835



(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003 年 10 月 2 日 (02.10.2003)

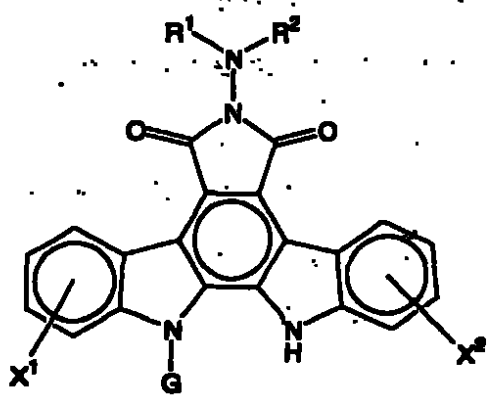
PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/080077 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/7056, 31/4745, 31/282, 31/24, 31/704, 31/7048, 31/519, 45/00, A61P 35/00, 43/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/10186
- (22) 国際出願日: 2002 年 9 月 30 日 (30.09.2002)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2002-84677, 2002 年 3 月 26 日 (26.03.2002), JP
特願2002-84677, 2002 年 3 月 26 日 (26.03.2002), JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.)
[JP/JP]; 〒103-8416 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 荒川 浩治 (ARAKAWA, Hirohara) [JP/JP]; 〒300-2611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP). 門田 芳明 (MONDEN, Yoshitaki) [JP/JP]; 〒103-0026 東京都中央区日本橋兜町5番1号 萬有製薬株式会社 ライセンス室 Tokyo (JP). 中嶋 陽子 (NAKATSURU, Yoko) [JP/JP]; 〒300-2611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP). 小寺 努 (KODERA, Tsutomu) [JP/JP]; 〒300-2611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP).
- (74) 共通の代表者: 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.); 〒103-8416 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): 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, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
一 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: USE OF ANTITUMOR INDOLOPYRROLOCARBAZOLE DERIVATIVE AND OTHER ANTICANCER AGENT IN COMBINATION

(54) 発明の名称: 抗腫瘍性インドロピロロカルバゾール誘導体と他の抗がん剤との併用



(I)

(57) Abstract: A combination of pharmaceutical preparations which are simultaneously, separately, or successively administered in treatments for cancers. It comprises the following two separate preparations: * a pharmaceutical preparation comprising a pharmaceutically acceptable support or diluent and either at least one compound represented by the general formula [I]: [I] (wherein R¹ and R² each independently represents hydrogen, lower alkyl, etc.; G represents a pentose group, etc.; and X¹ and X² each independently represents hydrogen, halogeno, etc.) or a pharmaceutically acceptable salt of the compound and * a pharmaceutical preparation comprising a pharmaceutically acceptable support or diluent and any of an anticancer alkylating agent, anticancer antimetabolite, anticancer antibiotic, plant-derived anticancer agent, and the

like (the pharmaceutical preparation containing at least one compound represented by the above formula [I] or a pharmaceutically acceptable salt thereof may be used in combination with two or more other anticancer agents). Also provided is a method of treatments for cancers, characterized by administering these pharmaceutical preparations in combination.

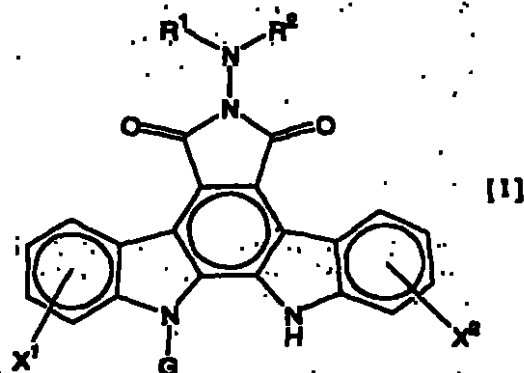
[続葉有]

WO 03/080077 A1

(57) 要約:

本発明は、がん治療において同時に、別々に、又は順次に投与するための組み合わせ製剤であって、2つの別個の製剤:

* 薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、一般式 I :



[式中、

R^1 及び R^2 は、それぞれ独立に、水素原子、低級アルキル基などを示し、 G は、五炭糖基などを示し； X^1 及び X^2 は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子などを示す]で表される化合物少なくとも1種以上又はその薬学的に許容し得る塩を含む製剤、並びに

* 薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、抗がん性アルキル化剤、抗がん性代謝拮抗剤、抗がん性抗生物質、植物由来抗がん剤などの製剤、からなる組み合わせ製剤（なお、上記式 I で表される化合物少なくとも1種以上又はその薬学的に許容し得る塩を含む製剤と、2個以上の他の抗がん剤が組み合わせられてもよい。）、及びこれらの製剤を組み合わせ投与することを特徴とするがん治療方法などに関する。

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/7056, 31/4745, 31/282, 31/24, 31/704, 31/7048,
31/519, 45/00, A61P35/00, 43/00

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)

Int.Cl⁷ A61K31/7056, 31/4745, 31/282, 31/24, 31/704, 31/7048,
31/519, 45/00, A61P35/00, 43/00

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 practicable, search terms used)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Cancer Research, (1996), 56(4), p.789-93	1-13, 24-35
X	WO 01/87307 A2 (Celgene Corp.), 22 November, 2001 (22.11.01), (Family: none)	1-13, 24-35
X	EP 545195 A1 (Banyu Pharm. Co., Ltd.), 09 June, 1993 (09.06.93), & CA 2083534 A & IL 103844 A & JP 6-128283 A & AU 9229637 A & NO 9204593 A & WO 93/11145 A1 & HU 65699 A & CN 1073948 A & ZA 9209263 A & CN 1075482 A & US 5589365 A	1-13, 24-35

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"B" earlier document but published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 25 November, 2002 (25.11.02)	Date of mailing of the international search report 10 December, 2002 (10.12.02)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

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.: 14-23

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The invention as set forth in claims 14 to 23 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.

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:

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 3 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.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 84895472 00000000 Folios: 114
Fecha (AMB): 2004-09-24 17:17:41
Trámite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: ENEB DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 999176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 62,492
FECHA : AGOSTO 5 DE 2004

Banjo.

***** CONSIGNACION *****

REPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Gr. PAGO
PARRA RODRIGUEZ & CA	VELECONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	21078787	04/02/2004	844,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL :	422,000.00

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

20 115

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04095472 00000000 Folios: 114
Fecha (HHD): 2004-09-24 17:17:41
Trámite : 011 PC7-PATENT 370 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION		
MODELO DE UTILIDAD	()	()
Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
Descripción de la invención.	()	()
Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA	()	()
INCOMPLETA	()	()

DISEÑO INDUSTRIAL	()	()
Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA	()	()
INCOMPLETA	()	()

ESQUEMA DE TRAZADO	()	()
Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA	()	()
INCOMPLETA	()	()

Firma Responsable:



Fecha:

2020

Bogotá D C

Doctor(a)
ERNESTO CAVELIER
Apoderado
BANYU PHARMACEUTICAL CO. LTDA

Oficio N°
00335

ASUNTO:

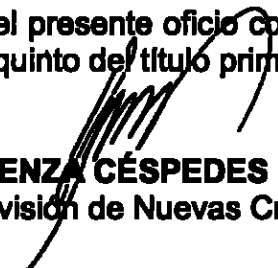
Radicación N°	04-95472
Solicitud internacional	PCT/JP02/10186
Fecha inicio fase nacional	2004-10-26
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k Decisión 486).
- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando éste fuere una persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,

202063 **08 OCT. 2004**