



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-17661

54. TITULO

USO DE 4-PIRIDILMETIL-FTALAZINAS PARA EL TRATAMIENTO DE CANCER.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/506

71. SOLICITANTE

NOVARTIS AG

DOMICILIO

BASILEA, SUIZA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTA, D.C.,

FEBRERO 27, 2004

SS

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

04 017661 00



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04017661 06000000 Folios: 76
Fecha (AMD): 2004-02-27 13:54:51
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: **NOVARTIS AG**

Dirección: Lichtstrasse 35 CH -4056

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: 41613241111 Fax: 416 13227532

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE

Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 39.779.452T.P 68228

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP02/10194

Fecha Septiembre 11, 2002

Publicación Internacional No. WO 03/022282 A1

Fecha Marzo 20, 2003

6 TÍTULO (54) USO DE 4-PIRIDILMETIL-FTALAZINAS PARA EL TRATAMIENTO DE CANCER

7 Clasificación Internacional (51) A61K 31/50

8 Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

Estados Unidos de América

Estados Unidos de América

Estados Unidos de América

Estados Unidos de América

(32) Fecha

Septiembre 12, 2001

Septiembre 12, 2001

Septiembre 14, 2001

Junio 12, 2002

(31) Número de Solicitud

60/331,025

60/318,694

60/322,044

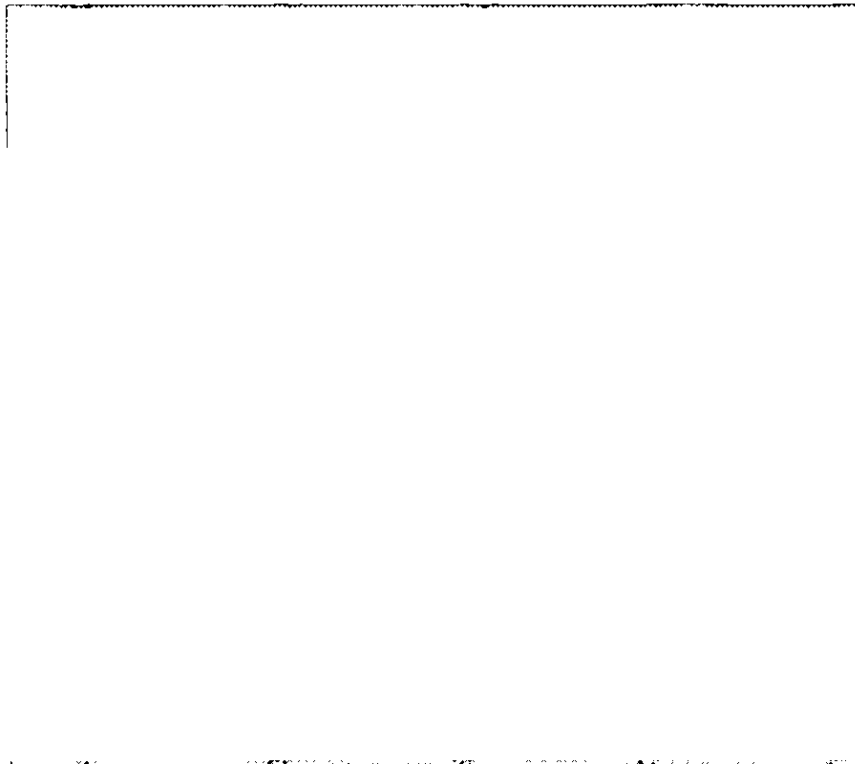
60/388,163

9 Comprobante de Pago No. 04 - 12,354

Fecha Febrero 16, 2004

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Prot. 17.398
- ☒ Poderes si fuere el caso Protocolo No. 17.398
- ☐ 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 de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros * Copia de la opinión escrita.
* Copia de la inscripción de un cambio

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12. Solicito la concesión de la patente

NOMBRE JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA:

[Handwritten signature]

C.C. 39.770.482 DE Usacón T.P. 68.228

As. 2638/PCT

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **DUGAN, Margaret, Han**
(44-42 64th Street, Woodside, New York 11377, Estados Unidos de América);
- 2.) **WOOD, Jeanette, Marjorie**
(In den Kleematten 18, CH-4105 Biel-Benken, Suiza).

2638

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 84017661 00000000 Folios: 76
Fecha (AMD): 2004-02-27 13:54:51
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 12,334
FECHA : FEBRERO 16 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4799962	16/02/2004	2,128,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4

Solicito expresamente a nombre de la sociedad
NOVARTIS AG, sociedad constituida de conformidad
con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35,
CH-4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente
para la invención titulada "USO DE
4-PIRIDILMETIL-FTALAZINAS PARA EL
TRATAMIENTO DE CANCER".

Clase: A61K 31/506


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

RESUMEN

Los pacientes que sufren de carcinoma renal son tratados con agentes anti-angiogénesis de 4-piridilmetil-ftalazina. Los pacientes
5 que tienen diferentes tipos de tumor, por ejemplo, cáncer renal, son tratados con un agente anti-angiogénesis de 4-piridilmetil-ftalazina mientras experimentan quimioterapia.

USO DE 4-PIRIDILMETIL-FTALAZINAS PARA EL TRATAMIENT DE
CANCER

DESCRIPCION DE LA INVENCION

5

La presente invención se refiere al uso de derivados de 4-
piridilmetil-ftalazina para tratar cáncer renal. Además, la invención
se refiere al uso de un agente anti-angiogénico de 4-piridilmetil-
ftalazina en combinación con quimioterapia administrando agentes en
10 forma contemporánea, separa o secuencialmente, en particular para
el tratamiento de una enfermedad proliferativa, especialmente una
enfermedad de tumor sólido, por ejemplo, cáncer renal. La presente
invención además se refiere al uso de dicha combinación para la
preparación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad
15 proliferativa; un paquete o producto comercial comprendiendo dicha
combinación como una preparación combinada para uso simultáneo,
separado o secuencial junto con instrucciones para utilizar dicha
combinación, a un método de tratamiento de un animal de sangre
caliente, especialmente un ser humano, y a regímenes mejorados
20 para la administración de 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina.

Los derivados de 4-piridilmetil-ftalazina que son inhibidores
selectivos de cinasa de tirosina del receptor VEGF y su preparación,
sus formulaciones farmacéuticas y métodos para hacer dichos
compuestos se describen en WO 00/59509, EP 02/04892, WO
25 01/10859, y en particular, en la patente de E. U. A. No. 6,258,812,

las cuales se incorporan aquí por referencia. Dichos compuestos reducen la microvasculatura e inhiben el crecimiento de tumores primarios y metástasis en modelos de animal y son útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas con angiogénesis mal regulada, especialmente enfermedades neoplásicas (tumores sólidos), tales como cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón, especialmente cáncer de pulmón de célula pequeña, y cáncer de próstata.

Sorprendentemente, se ha encontrado que los derivados de 4-piridilmetil-ftalazina son útiles para el tratamiento de carcinoma renal, especialmente para inhibir el crecimiento metastático de un carcinoma renal. De esta manera, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de carcinoma renal en un paciente, el cual comprende administrar una cantidad farmacéuticamente efectiva de un derivado de 4-piridilmetil-ftalazina al paciente. En particular, la presente invención se refiere a un método para inhibir el crecimiento metastático en un paciente con un carcinoma renal, el cual comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un derivado de 4-piridilmetil-ftalazina al paciente.

A través de la presente invención, el derivado de 4-piridilmetil-ftalazina es, en particular, 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Estudios en seres humanos, han mostrado que 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina es bien tolerada y reduce permeabilidad vascular de tumor. Se debe entender que otras

referencias a 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina están destinadas a incluir sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención se refiere también al uso de un derivado de 4-piridilmetil-ftalazina para la fabricación de una preparación
5 farmacéutica para el tratamiento de carcinoma renal, en carcinoma renal metastático particular, y de una preparación farmacéutica para la inhibición de crecimiento metastático en un paciente con un carcinoma renal.

La quimioterapia para el tratamiento de enfermedades
10 proliferativas es bien conocida en la técnica.

Sorprendentemente se ha encontrado que el efecto antineoplástico, en particular en el tratamiento de una enfermedad proliferativa, especialmente una enfermedad de tumor sólido, por ejemplo, cáncer renal y, en particular, cáncer renal metastático, el
15 cual es refractario para otros quimioterapéuticos conocidos como agentes antineoplásticos, de una combinación como se define aquí, es mayor que el efecto de una terapia que utiliza quimioterapia o un derivado de 4-piridilmetil-ftalazina solo.

En una modalidad preferida de la presente invención, la
20 quimioterapia comprende un compuesto de platino y/o un antimetabolito antineoplástico y, opcionalmente, ácido folínico. En una modalidad específica de la presente invención, la quimioterapia comprende un compuesto de platino, 5-fluorouracilo y ácido folínico. En una modalidad más específica de la presente invención, la
25 quimioterapia comprende un compuesto de platino, capecitabina y

ácido folínico.

En una modalidad preferida de la presente invención, la quimioterapia comprende un inhibidor de topoisomerasa I y/o un antimetabolito antineoplástico y, opcionalmente, ácido folínico. En una modalidad específica de la invención, la quimioterapia comprende un inhibidor del grupo isomerasa I, 5-fluorouracilo o capecitabina y ácido folínico.

El término "antimetabolito antineoplástico" incluye, pero no se limita a, 5-fluorouracilo, tegafur, capecitabina, cladribina, citarabina, fosfato de fludarabina, fluorouridina, gemcitabina, 6-mercaptopurina, hidroxiurea, metotrexato, edatrexato y sales de tales compuestos, y además, ZD 1694 (RALTITREXED™), LY231514 (ALIMTA™), LY264618 (LOMOTREXOL™) y OGT719.

El 5-fluorouracilo puede ser preparado, por ejemplo, como se describe en la patente de E. U. A. No. 2,802,005. Puede ser empleado en la presente invención como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de EFUDEX™, FLURACIL™ o FLUROBLASTIN™. El Tegafur puede ser empleado especialmente en la forma de una composición como se describe en las patentes de E. U. A. No. 5,116,600 y 5,525,603. Además, el tegafur puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se vende bajo las marcas comerciales de FTORAFUR™, LAMAR® o NEBEREK™. La capecitabina puede ser administrada, por ejemplo, en la forma como se describe en la patente de E. U. A. No. 5,472,949 o en la forma como se vende, por ejemplo, bajo el nombre comercial de XELODA™. La cladribina puede

ser preparada, por ejemplo como se describe en la patente de E. U. A. No. 4,760,135. Puede ser administrada, por ejemplo en la forma como se vende bajo las marcas comerciales de LEUSTATIN™ o LEUSTAT™. La citarabina puede ser preparada, por ejemplo como se describe en la patente de E. U. A. 3,116,282 o por Hessler en J. Org. Chem. 41 (1970) 1828. Puede ser administrada, por ejemplo, en la forma como se vende bajo las marcas comerciales de ARA-C™, CYTOSAR™ o UDICIL™. Una sal adecuada de dicho compuesto es ocfosfato de citarabina (STARASID™) la cual puede ser preparada como se describe en la patente de E. U. A. No. 4,812,560. El fosfato de fludarabina puede ser preparado como se describe en la patente de E. U. A. No. 4,357,324. Puede ser aplicado como se vende bajo el nombre comercial de FLUDARA™. La gemcitabina puede ser administrada, por ejemplo, de acuerdo con la descripción de la patente de E. U. A. No. 5,464,826 o en la forma como se vende, por ejemplo, bajo el nombre comercial de GEMZAR™. La 6-mercaptopurina (6-purinatiol) puede ser preparada, por ejemplo, como se describe en la patente de E. U. A. No. 2,933,498. Puede ser empleada como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de LEUKERIN™ o PURINETHOL™. La hidroxiurea puede ser preparada, por ejemplo, como se describe en la patente de E. U. A. No. 2,705,727. El metotrexato puede ser empleado como se vende, por ejemplo, bajo el nombre comercial de FOLEX™ o MTX™. El edatrexato puede ser preparado, por ejemplo, como se describe en la patente de E. U. A. No. 4,369,319.

El término "ácido folínico" se refiere a ácido "N-[4-[[[2-amino-5-formil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-4-oxo-6-pteridinil)metil]amino]benzoil-L-glutámico, el cual se vende, por ejemplo, bajo el nombre comercial de LEUCOVORIN™.

5 El término "compuesto de platino" como se utiliza aquí, significa carboplatin, cisplatino u oxaliplatino. Preferiblemente, el compuesto de platino es oxaliplatino.

El término "carboplatin" como se utiliza aquí, se refiere al agente antineoplástico cis-diamina (1,1-ciclobutano dicarboxilato)platino (II), el cual se describe por ejemplo, en la
10 patente de E. U. A. No. 4,140,707, o por R. C. Harrison y otros, en Inorg. Chim. Acta 46, L15 (1980). Este fármaco puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se vende, por ejemplo, bajo el nombre comercial de CARBOPLAT™ O PARAPLATIN™.

15 El término "oxaliplatino" como se utiliza aquí, se refiere al agente antineoplástico también conocido como oxalatoplatino, el cual se describe en, por ejemplo, patente de E. U. A. No. 5,716,988. Este fármaco puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se describe en la patente de E. U. A. citada o en la forma como se
20 vende, por ejemplo, bajo el nombre comercial de ELOXANTINE™ o 1-OHP™.

El término "cisplatino" como se utiliza aquí, se refiere al agente antineoplástico también conocido como cis-diaminodicloroplatino, dicho compuesto y su uso como agente neoplástico se describe en,
25 por ejemplo, DE 2,318,020.

El término "inhibidores de topoisomerasa I" como se describe aquí, incluyen, pero no se limita a topotecan, irinotecan, 9-nitrocamptotecina y el conjugado de camptotecina macromolecular PNU-166148 (compuesto A1 en WO 99/17804). El irinotecan puede
5 ser administrado, por ejemplo, en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de CAMPTOSAR®. El topotecan puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de Hycamtin™.

En un sentido más amplio de la invención, el término
10 "quimioterapia" se refiere a la administración de un agente antineoplástico seleccionado del grupo que incluye, pero no se limita a, inhibidores de aromatasa, antiestrógenos, inhibidores de topoisomerasa II, agentes activos de microtúbulo, inhibidores de cinasa de la proteína C, agonistas de gonadorelina, anti-andrógenos,
15 bisfosfonatos, inhibidores de desacetilasa de histona, inhibidores de descarboxilasa de S-adenosilmetionina, y trastuzumab.

En una modalidad preferida de la invención, el agente antineoplástico se selecciona del grupo que consiste de inhibidores aromatasa, antiestrógenos, inhibidores de topoisomerasa II, agentes
20 activos de microtúbulo, en particular discodermolida, inhibidores de cinasa de la proteína C, en particular derivados de estaurosporina, agonistas de gonadorelina, anti-andrógenos, bisfosfonatos, en particular ácido pamidróico o ácido zoledrónico, y trastuzumab. Una modalidad preferida adicional de la presente invención se refiere a la
25 combinación del agente anti-angiogénico 4-piridilmetil-ftalazina, en

particular, 1-(4-cloroanilino)-4-(4-píridilmetil)-ftalazina, y discodermolida.

El término "inhibidores de aromatasa" como se utiliza aquí, se refiere a compuestos que inhiben la producción de estrógeno, es decir, la conversión de los substratos, androestenodiona y testosterona a estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye, pero no se limita a, esteroides, especialmente exemestano y formestano y, en particular, no esteroides, especialmente aminoglutetimida, vorozol, fadrozol, anastrozol y, muy especialmente, letrozol. El exemestano puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de AROMASIN™. El formestano puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de LENTARON™. El fadrozol puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de AFEMA™. El anastrozol puede ser administrado, por ejemplo en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de ARIMIDEX™. El letrozol puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de FEMARA™ O Femar™. La aminoglutetimida puede ser administrada, por ejemplo, en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de ORIMETEN™.

Una combinación de la invención que comprende un agente antineoplástico, el cual es un inhibidor de aromatasa, es particularmente útil para el tratamiento de tumores de mama

positivos de receptor de hormona.

El término "antiestrógenos" como se utiliza aquí, se refiere a compuestos que antagonizan el efecto de estrógenos al nivel de receptor de estrógeno. El término incluye, pero no se limita a, tamoxifen, fulvestrant, raloxifeno, y clorhidrato de raloxifeno. El
5 tamoxifen puede ser administrado, por ejemplo, en forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de NOLVADEX™. El clorhidrato de raloxifeno puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de EVISTA™.
10 El fulvestrant puede ser formulado como se describe en la patente de E.U.A. 4,659,516 o puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de FASLODEX™.

El término "inhibidores de topoisomerasa II" como se utiliza aquí, incluye, pero no se limita a oxorubicina de antraciclinas
15 (incluyendo formulación liposomal, por ejemplo, CAELYX™), epirubicina, idarubicina y nemorubicina, las antraquinonas, mitoxantrona y losoxantrona, y las podofilotoxinas, etoposida y teniposida. La epotosida puede ser administrada, por ejemplo, en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de
20 ETOPOPHOS™. La teniposida puede ser administrada, por ejemplo, en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de VM 26-BRISTOL™. La doxurubicina puede ser administrada, por ejemplo, en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de ADRIBLASTIN™. La epirubicina puede ser administrada,
25

por ejemplo, en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de FARMORUBICIN™. La idarubicina puede ser administrada, por ejemplo, en la forma como se vende, bajo el nombre comercial de ZAVEDOS™. La mitoxantrona puede ser
5 administrada, por ejemplo, en la forma como se vende, bajo el nombre comercial de NOVANTRON™.

El término "agentes activos de microtúbulo" se refiere a agentes de estabilización de microtúbulo y de desestabilización de microtúbulo seleccionado del grupo que consiste de paclitaxel,
10 docetaxel, eleuterobin, los vinca alcaloides, por ejemplo, vinblastina, especialmente sulfato de vinblastina, vincristina, especialmente sulfato de vincristina, y vinorelbina y discodermolida. El sulfato de vinblastina puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de VINBLSTIN R. P.™.
15 el sulfato de vincristina puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de FARMISTIN™. La discodermolida puede ser administrada, por ejemplo, como se describe en las patentes de E.U.A. Nos. 4,939,168 y 5,618,487 de Harbor Branch Oceanographic Institute, o través de
20 síntesis química como se describe en, por ejemplo, GB 2280677, WO 98/24429 y patentes de E.U.A. Nos. 5,789,605 y 6,031,133, las cuales se incorporan aquí por referencia.

El término "inhibidores de proteína C de cinasa", se refieren en particular a derivados de estaurosporina, y de preferencia son
25 aquellos descritos en la patente de E.U.A. No. 5,093,330. Dichos

compuestos pueden ser administrados en la forma como se describe en WO 99/48896.

El término "compuestos anti-angiogénico" se utiliza aquí, se refiere a talidomida (THALOMID™) y SU5416.

5 El término "agonista de gonadorelina" como se utiliza aquí, incluye, pero no se limita a, abarelix, goserelina y acetato de goserelina. La goserelina se describe en la patente de E. U. A. No. 4,100,234, y puede ser administrada, por ejemplo en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial ZOLADEX™. El
10 abarelix puede ser formulado, por ejemplo, como se describe en la patente de E. U. A. 5,843,901.

El término "anti-andrógenos" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, bicalutamina (CASODES™), la cual puede ser formulada, por ejemplo, como se describe en la patente de E. U. A.
15 4,636,505.

El término "bisfosfonato" como se utiliza aquí, incluye, pero no se limita a ácido etridrónico, ácido clodronico, ácido tiludrónico, ácido pamidrónico, ácido alendrónico, ácido ibandrónico, ácido risedrónico, y ácido zoledrónico. "Acido etridrónico" puede ser administrado, por
20 ejemplo en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de DIDRONEL™. "Acido clodronico" puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de BONEFOS™. "Acido tiludrónico" puede ser administrado, por ejemplo, en la forma en que se vende, por
25 ejemplo bajo el nombre comercial de SKELID™. "Acido pamidrónico"

puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de AREDIA™. "Acido alendrónico" puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de FOSAMAX™. "Acido ibandrónico" puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de BONDRANAT™. "Acido risedrónico" puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de ACTONEL™. "Acido Zoledrónico" puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de ZOMETA™.

El término "inhibidores de desacetilasa de histona" como se describe aquí, incluyen, pero no se limita a MS-275, SAHA, FK228 (antiguamente FR901228), tricostatina A y los compuestos descritos en WO 02/25577, en particular NVP-LAQ8224 o su sal de lactato.

El término "inhibidores de descarboxilasa de S-adenosímetionina" como se utiliza aquí, incluyen, pero no se limita a, los compuestos descritos en la patente de E. U. A. 5,461,076.

"Trastuzumab" puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de HERCEPTIN™.

La estructura de los agentes activos identificados por el código nos., nombres genéricos o de marca comercial pueden ser tomados de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index™ o de bases de datos, por ejemplo, patentes internacionales (por ejemplo,

IMS World Publications). El contenido correspondiente de las mismas se incorpora aquí por referencia.

La presente invención además se refiere a una "preparación combinada" que comprende, (a) un agente anti-angiogénico de 4-pirimidilmetil-ftalazina, en particular, 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina, y (b) uno o más agentes de quimioterapia, en particular, oxaliplatino, ácido folínico y 5-fluorouracilo. El término "preparación combinada", como se utiliza aquí, especialmente define un "equipo de partes" en el sentido de que los patrones de combinación (a) y (b) como se definió anteriormente, pueden ser dosificados independientemente o a través del uso de diferentes combinaciones fijas con cantidades distinguidas de los patrones de combinación (a) y (b), es decir, simultáneamente o en diferentes puntos del tiempo. Las partes del equipo de partes entonces pueden ser, por ejemplo, administradas simultánea o cronológicamente escalonadas, es decir en diferentes puntos del tiempo o con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del equipo de partes. De esta manera, la presente invención además incluye un paquete comercial que comprende 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina o una sal farmacéuticamente de la misma en una forma adecuada para administración oral e instrucciones para administrar la 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, mientras un paciente está experimentando quimioterapia para una enfermedad de tumor sólido.

La presente invención también se refiere al uso de una

COMBINACION DE LA INVENCION para el tratamiento de una enfermedad proliferativa y para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

La terapia de combinación de la invención es especialmente útil
 5 para el tratamiento de enfermedades de tumos sólido. El término "enfermedades de tumor sólido" especialmente significa cáncer renal, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer del colón, por ejemplo, cáncer colorectal avanzado, y en general del tracto gastrointestinal, por ejemplo, como cáncer gástrico, cáncer de servís, cáncer de
 10 pulmón, en particular cáncer de pulmón de célula pequeña, y cáncer de pulmón de célula no pequeña, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vejiga, cáncer de la próstata, sarcoma de Kaposi, tumores carcinoides y síndrome carcinoide. La presente combinación inhibe el crecimiento de tumores sólidos y tumores llquidos y también es
 15 adecuada para prevenir el crecimiento metastático de estos tumores.

El término "tumor carcinoide" como se utiliza aquí, se refiere a un tumor neuroendocrino que surge de las células de enterocromafina, las cuales son difundidas principalmente a través del intestino y bronquios principales. Los péptidos sintetizados por
 20 tumores carcinoides incluyen 5-hidroxitriptamina y 5-hidroxitriptófano.

El término "síndrome carcinoide" como se utiliza aquí, se refiere a una enfermedad, en particular la manifestación de una enfermedad avanzada, los síntomas de la cual incluyen flujo cutáneo,
 25 diarrea y masa abdominal palpable o hepatomegalla. En dicha

enfermedad, la concentración urinaria de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) típicamente se refiere directamente al volumen del tumor y se correlaciona con la oportunidad de supervivencia. Un nivel de >8 mg/24 horas de 5-HIAA es una medida sensible en un 75% de todos los casos de síndrome de carcinoide. Otro indicador para el síndrome es un nivel incrementado de serotonina en plasma, en particular un nivel de serotonina en plasma mayor que aproximadamente 250, especialmente 350 ng/ml.

El término "crecimiento metastático" como se utiliza aquí, comprende la diseminación metastática de tumores y el crecimiento y desarrollo de micrometástasis en otros órganos de los pacientes con cáncer.

Se entenderá que las referencias a los patrones de combinación (a) y (b) también incluyen las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos.

Una combinación que comprende, (a) por lo menos un agente antineoplástico conocido en quimioterapia y (b) un derivado de 4-piridilmetil-ftalazina, en donde los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, serán denominados de aquí en adelante como una COMBINACION DE LA INVENCION.

La naturaleza de enfermedades proliferativas es multifactorial. Bajo ciertas circunstancias, los fármacos con diferentes mecanismos de acción pueden ser combinados. Sin embargo, solo considerar

cualesquiera combinaciones de fármacos que tengan modos de acción diferentes no necesariamente conduce a combinaciones con efectos ventajosos.

Lo más sorprendente es el hallazgo experimental que in vivo la
5 administración de la combinación de la invención da como resultado no solo un efecto benéfico, especialmente un efecto terapéutico sinérgico, por ejemplo, con respecto a la disminución, detención o inversión de la formación de neoplasma o una duración más larga de respuesta de tumor, sino que también efectos benéficos
10 sorprendentes adicionales, por ejemplo, menos efectos laterales, una calidad de vida mejorada y una mortalidad y morbilidad reducidas, comparado con una monoterapia que aplica solamente uno de los ingredientes farmacéuticamente activos utilizados en la combinación de la invención.

15 La dosis efectiva de cada uno de los patrones de combinación empleados en la combinación de la invención puede variar dependiendo del compuesto particular o la composición farmacéutica empleada, el modo de administración, la condición que se está tratando, la severidad de la condición que se está tratando. De esta
20 manera, el régimen de dosis de la combinación de la invención se selecciona de acuerdo con una variedad de factores, incluyendo la ruta de administración y la función renal y hepática del paciente. Un médico, físico o veterinario con experiencia fácilmente puede determinar y prescribir la cándida efectiva de los ingredientes
25 activos individuales requeridos para prevenir, contrarrestar o detener

el progreso de la condición. La precisión óptima para lograr la concentración de los ingredientes activos dentro de la escala que produzca eficacia sin toxicidad, requiere de un régimen a base de la cinética de la capacidad de los ingredientes activos a los sitios
5 objetivo.

Para la determinación de la dosis activa de una gente antiangiogénico de 4-piridilmetil-ftalazina que será aplicado a pacientes y, en particular, que será aplicado a un paciente individual, en monoterapia o terapia de combinación, se pueden
10 emplear dos biomarcadores, DCE-MRI y el nivel de VEGF en el plasma junto con la exposición, seguridad y datos de respuesta de tumor. Para este propósito, los pacientes, por ejemplo, reciben una dosis diaria continua de, por ejemplo, 50, 150, 300, 500, 750, 1000, 1500 o 2000 mg de 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina. Se
15 toman muestras farmacocinéticas (PK) como una predosis, en los días 1, 15 y 28. El compuesto DCE-MRI, el cual refleja el cambio en la perfusión y vascularidad del tumor, se realiza a una línea de base, día 2 y día 28. Para todas las exploraciones evaluables de MRI, se puede analizar la mejora de contraste para el tumor entero
20 calculando la constante de transferencia bi-direccional (Ki) y expresada como un porcentaje del valor de Ki de línea de base para la evaluación en el día 2 y día 28. La concentración de VEGF en el plasma, un factor pro-angiogénico producido por células tumorales, refleja el estado hipóxico del tumor y se muestrea a una línea de
25 base, en los días 1, 8, 15, 22 y 28. Existe una relación importante

entre el porcentaje de Ki de línea de base y un incremento en la dosis del agente antiangiogénico 4-piridilmetil-ftalazina, su exposición, y su concentración en el plasma según determinado por la correlación de rango de Spearman. Además, existe una relación importante entre el porcentaje de reducción en el valor de Ki y el cambio en el tamaño de tumor de hígado al final del ciclo 2 según medido por el cambio en la suma de todas las versiones medibles del tumor (producto bi-dimensional). Los pacientes con enfermedad no progresiva presentan una reducción significativamente mayor en Ki media. Una reducción de 50-60% en Ki está asociada con la enfermedad no progresiva.

En general, para el tratamiento de carcinoma renal, el derivado de 4-piridilmetil-ftalazina puede ser proporcionado en una base continua, por ejemplo, diariamente. Para 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina, una dosis oral diaria en la escala de 300 mg a 4000 mg, por ejemplo, en la escala de 300 mg/día a 2000 mg/ día o 300 mg/día a 1000 mg/día, en particular, 300, 500, 750, 1000, 1500 o 2000 mg/día, se contempla como dosis farmacéuticamente efectiva. Sin embargo, probablemente otros programas de administración sean efectivos y se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Cuando se administra 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina como una sal farmacéuticamente aceptable, se administra una cantidad equivalente de la base libre (es decir, un equivalente de las cantidades anteriormente descritas).

En una combinación de la invención, el derivado de 4-

piridilmetil-ftalazina, en particular, 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina o una sal farmacéuticamente de la misma, puede ser proporcionada en una base continua, por ejemplo, diariamente, durante y después de la quimioterapia. Una dosis oral diaria en la
5 escala de 500 mg a 4000 mg, por ejemplo en la escala de 400 mg/día a 2000 mg/día, en particular 1000, 1500 o 2000 mg/día, se contemplan. Sin embargo, también se pueden incluir otros programas de administración dentro del alcance de la presente invención. Cuando el derivado de 4-piridilmetil-ftalazina, en particular 1-(4-
10 cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina, se administra como una forma de sal, las escalas de dosis orales diarias anteriores se ajustan de manera que existe una cantidad equivalente de la base libre administrada.

Cuando los patrones de combinación empleados en la
15 combinación de la invención son aplicados en la forma como se venden como fármacos individuales, su dosis y modo de administración pueden presentarse de acuerdo con la información provista en el anexo del paquete del fármaco vendido respectivo con el fin de dar como resultado el efecto benéfico descrito aquí, sino es
20 mencionado aquí de otra manera.

La quimioterapia en general se administra de acuerdo con el régimen de administración establecido. Dicho regímenes de administración, por ejemplo, el régimen de deGramont para cáncer
25 colorrectal, son conocidos en la técnica. En una modalidad específica, la quimioterapia comprende la administración de

oxaliplatin, ácido folínico y 5-fluorouracilo de acuerdo con un régimen de administración establecido, tal como aquellos conocidos en la técnica. Un régimen de quimioterapia particular en donde 85 mg/m² de oxaliplatin se administra en el día 1, 200 mg/m² de ácido folínico se administra como una infusión de 2 horas en los días 1 y 2, y 5-fluorouracilo se administra como un bolo a una dosis de 400 mg/m² seguido por 600 mg/m² durante 22 horas en los días 1 y 2, y se proporciona cada 14 días, es particularmente útil.

El 5-fluorouracilo puede ser administrado a un ser humano en una escala de dosis que varía de aproximadamente 50 a 1000 mg/m² día, por ejemplo, 500 mg/m² día.

La capecitabina puede ser administrada a un ser humano en una escala de dosis que varía de aproximadamente 10 a 1000 mg/m² día.

El clorhidrato de gemcitabina puede ser administrado a un ser humano en una escala de dosis que varía de 10 a aproximadamente 1000 mg/semana.

El metotrexato puede ser administrado a un ser humano en una escala de dosis que varía de aproximadamente 5 a 500 mg/m² día.

ZD 1694 (RALTITREXED™) puede ser administrado a un ser humano en una escala de dosis que varía de aproximadamente 2.0 a 4.0 mg/m², por ejemplo, 3.5 mg/m², cada 3 semanas como una infusión de 15 minutos.

El carboplatin puede ser administrado intravenosamente a un ser humano en una escala de dosis que varía de aproximadamente

100 a 400, por ejemplo, 200 mg/m² de la superficie del cuerpo aproximadamente cada 4 a 6 semanas.

El oxaliplatín puede ser administrado intravenosamente a un ser humano en una escala de dosis que varía de aproximadamente 25 a 135, por ejemplo, 45 u 85 mg/m² de la superficie del cuerpo aproximadamente cada 2 a 3 semanas.

El cisplatín puede ser administrado a un ser humano en una escala de dosis que varía de aproximadamente 25 a 100 mg/m² aproximadamente cada 3 semanas.

10 El topotecán puede ser administrado a un ser humano en una escala de dosis que varía de aproximadamente 1 a 5 mg/m² día.

El irinotecán puede ser administrado a un ser humano en una escala de dosis que varía de aproximadamente 50 a 350 mg/m² día.

15 El fadrozol puede ser administrado oralmente a un ser humano en una escala de dosis que varía de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 10 mg/m² día, de preferencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 2.5 mg/m² día.

20 El exemestano puede ser administrado oralmente a un ser humano en una escala de dosis que varía de aproximadamente 5 a aproximadamente 200 mg/día, de preferencia de aproximadamente 10 a aproximadamente 25 mg/m² día, o parenteralmente de aproximadamente 50 a 500 mg/día, de preferencia de aproximadamente 100 a aproximadamente 250 mg/día. Si el fármaco debe ser administrado en una composición farmacéutica separada, 25 este puede ser administrado en la forma descrita en GB 2,177,700.

El formestano puede ser administrado parenteralmente a un ser humano en una escala de dosis que varía de aproximadamente 100 a 500 mg/día, de preferencia de aproximadamente 250 a aproximadamente 300 mg/día.

- 5 El anastrozol puede ser administrado oralmente a un ser humano en una escala de dosis que varía de aproximadamente 0.25 a 20 mg/día, de preferencia de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 2.5 mg/día.

- 10 La aminoglutemida puede ser administrada a un ser humano en una escala de dosis que varía de aproximadamente 200 a 500 mg/día.

El citrato de tamoxifen puede ser administrado a un ser humano en una escala de dosis que varía de aproximadamente 10 a 40 mg/día.

- 15 La vinblastina puede ser administrada a un ser humano en una escala de dosis que varía de aproximadamente 1.5 a 10 mg/m² día.

- El sulfato de vincristina puede ser administrado parenteralmente a un ser humano en una escala de dosis que varía de aproximadamente 0.025 a 0.05 mg/kg del peso del cuerpo *
20 semana.

La vinorelbina puede ser administrada a un ser humano en una escala de dosis que varía de aproximadamente 10 a 50 mg/m² día.

- El fosfato de etoposida puede ser administrado a un ser humano en una escala de dosis que varía de aproximadamente 25 a
25 115 mg/m² día, por ejemplo, 56.8 o 113.6 mg/m² día.

La teniposida puede ser administrada a un ser humano en una escala de dosis que varía de aproximadamente 73 a 150 mg aproximadamente cada 2 semanas.

La doxorubicina puede ser administrada a un ser humano en una escala de dosis que varía de aproximadamente 10 a 100 mg/m² día, por ejemplo, 25 o 50 mg/m² día.

La epirubicina puede ser administrada a un ser humano en una escala de dosis que varía de aproximadamente 10 a 200 mg/m² día.

La idarubicina puede ser administrada a un ser humano en una escala de dosis de aproximadamente 0.5 a 50 mg/m² día.

La mitoxantrona puede ser administrada a un ser humano en una escala de dosis de aproximadamente 2.5 a 25 mg/m² día.

El paclitaxel puede ser administrado a un ser humano en una escala de dosis de aproximadamente 50 a 300 mg/m² día.

El ácido alendrónico puede ser administrado a un ser humano en una escala de dosis de aproximadamente 5 a 10 mg/día.

El ácido clodróico puede ser administrado a un ser humano, por ejemplo, en una escala de dosis de aproximadamente 750 a 1500 mg/día.

El ácido etridónico puede ser administrado a un ser humano en una escala de dosis de aproximadamente 200 a 400 mg/día.

El ácido ibandrónico puede ser administrado a un ser humano en una escala de dosis de aproximadamente 1 a 4 mg cada 3 a 4 semanas.

El ácido risedrónico puede ser administrado a un ser humano

en una escala de dosis de aproximadamente 20 a 30 mg/día.

El ácido pamidrónico puede ser administrado a un ser humano en una escala de dosis de aproximadamente 15 a 90 mg cada 3 a 4 semanas.

5 El ácido tiludrónico puede ser administrado a un ser humano en una escala de dosis de aproximadamente 200 a 400 mg/día.

El trastuzumab puede ser administrado a un ser humano en una escala de dosis de aproximadamente 1 a 5 mg/m² semana.

La bicalutamida puede ser administrada a un ser humano en
10 una escala de dosis de aproximadamente 25 a 50 mg/m² día.

Es un objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica que comprenda una cantidad, la cual sea en conjunto terapéuticamente efectiva contra una enfermedad proliferativa que comprende la combinación de la invención. En esta
15 composición, los patrones de combinación (a) y (b) pueden ser administrados conjuntamente, uno después del otro, o en forma separa en una forma de dosis unitaria y combinada en dos formas de dosis unitarias separadas. La forma de dosis unitaria también puede ser una combinación fija.

20 Las composiciones farmacéuticas para separar la administración de los patrones de combinación (a) y (b) y para la administración de una combinación fija, es decir, una composición galénica individual comprendiendo por lo menos dos patrones de combinación (a) y (b), de acuerdo con la invención, pueden ser
25 preparadas en una forma conocida per se y son aquellas adecuadas

para administración enteral, tal como oral o rectal y parenteral a mamíferos (animales de sangre caliente), incluyendo seres humanos, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un por lo menos un patrón de combinación farmacológicamente activo solo o
5 en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, especialmente adecuada para aplicación enteral o parenteral.

La composición farmacéutica novedosa contiene, por ejemplo, de aproximadamente 10 a aproximadamente 100%, de preferencia de
10 aproximadamente 20% a aproximadamente 60% de los ingredientes activos. Las preparaciones farmacéuticas para la terapia de combinación para administración enteral o parenteral son, por ejemplo, aquellas en forma de dosis unitaria, tales como tabletas cubiertas con azúcar, tabletas, cápsulas o supositorios, y además
15 ampollitas. Si no se indica de otra manera, estas se preparan en una forma conocida per se, por ejemplo, a través de medios convencionales de procedimientos de mezclado, granulación, recubrimiento con azúcar, de solución o liofilización. Se apreciará que el contenido unitario de un patrón de combinación conteniendo
20 en una dosis individual de cada forma de dosis no necesita por sí mismo constituir una cantidad efectiva, ya que la cantidad efectiva necesaria puede ser lograda a través de la administración de una pluralidad de unidades de dosis.

Un aspecto más de la presente invención se refiere al uso de
25 regímenes mejorados para la administración de 1-(4-cloroanilino)-4-

(4-piridilmetil)ftalazina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para el tratamiento de pacientes que sufren de enfermedades de tumor sólido, incluyendo, por ejemplo, cáncer renal. De acuerdo con un régimen de la invención, 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administra dos o más veces al día, por ejemplo dos o tres veces al día, en cantidades reducidas comparado con los regímenes de administración diaria de una sola vez, conocidos. Alternativamente, la presente invención abarca un régimen de tratamiento, en donde la 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina es administrada una vez al día a una dosis en la escala de 1000 mg/día a 1400 mg/día, particularmente una dosis de 1200 mg/día a 1300 mg/día, en especial 1250 mg/día. Los regímenes de dosificación de la invención reducen los efectos tóxicos de 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina y mejora la eficacia del tratamiento permitiendo un nivel efectivo del fármaco, por ejemplo, por arriba de aproximadamente un micromolar, que sea administrado durante un periodo más largo.

De esta manera, la presente invención se refiere a un método para administrar 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina a un paciente, el cual comprende administrar una cantidad farmacéuticamente efectiva de 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, al paciente en un programa de dos veces al día.

Alternativamente, la presente invención se refiere a un método

para administrar 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina a un paciente, el cual comprende administrar 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, al paciente en un programa de una vez al día a una dosis en
5 la escala de 1000 mg/día a 1400 mg/día, particularmente una dosis de 1200 mg/día a 1300 mg/día, tal como 1250 mg/día.

La invención además se refiere a un método para tratar una enfermedad de tumor sólido en un paciente, que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente efectiva de 1-(4-
10 cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, al paciente en un programa de dos veces al día, o alternativamente en un programa de una vez al día.

La 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina es esencialmente útil para inhibir el crecimiento metastático de un cáncer. De esta
15 manera, la presente invención además se refiere a un método para inhibir el crecimiento metastático en un paciente con cáncer, particularmente un cáncer de tumor sólido, que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente efectiva de 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina o una sal farmacéuticamente
20 aceptable de la misma, al paciente en un programa de dos veces al día. Alternativamente, la presente invención además se refiere a un método para inhibir el crecimiento metastático en un paciente con cáncer, particularmente un cáncer de tumor sólido, el cual comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de 1-
25 (4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina o una sal

farmacéuticamente aceptable de la misma, al paciente en un programa de una vez al día a una dosis en la escala de 1000 mg/día a 1400 mg/día, en particular una dosis de 1200 mg/día a 1300 mg/día, tal como 1200 mg/día.

5 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina dos veces al día en una base continua, sola, o durante y después de otras terapias, por ejemplo, quimioterapia. Una administración diaria de una cantidad en la escala de 300 mg a 4000 mg, por ejemplo, en la
10 escala de 300 mg/día a 2000 mg/día o 300 mg/día a 1000 mg/día, en particular 300, 500, 750, 1000, 1500 o 2000 mg/día, divididas en dos dosis, se contempla como una cantidad farmacéuticamente efectiva en un régimen de dos veces al día. Una dosis de 1000 mg/día se proporciona como dos dosis de 500 mg con 6 a 12 horas de
15 separación, por ejemplo, aproximadamente 8 horas de separación, y se administra una dosis de 2000 mg/día como dos dosis de 1000 mg a separaciones de 6 a 8 horas, por ejemplo, aproximadamente 12 horas de separación.

En el régimen de dosis diario alternativo, una dosis en la
20 escala de 1000 mg/día a 1400 mg/día, en particular una dosis de 1200 mg/día a 1300 mg/día, tal como 1250 mg/día se administra aproximadamente una vez durante un periodo de 24 horas.

Cuando se administra 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina como una sal farmacéuticamente aceptable, una
25 cantidad equivalente de la base libre (es decir, un equivalente para

las cantidades descritas anteriormente) se administra. En esta aplicación, la referencia a 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina está destinada para incluir sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

5 Los diferentes aspectos de la presente invención pueden ser combinados libremente entre sí. Por ejemplo, un paciente con cáncer renal o un paciente que tiene otro tipo de tumor puede ser tratado administrando 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina en una base diaria o dos veces al día. Los regímenes mejorados para
10 administrar 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina pueden ser aplicados en monoterapia o en terapia de combinación, con otras palabras, 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina se administra sola o en combinación con otros agentes terapéuticos. Como una terapia de combinación se administra en una base diaria de una o
15 dos veces al día como se describe aquí, y se administra cualesquiera otros agentes terapéuticos de acuerdo con este régimen de administración establecido.

EJEMPLO 1

20 Se trataron 15 pacientes con cáncer colorectal metastático histológicamente confirmado, 7 de los cuales habían recibido previamente quimioterapia auxiliar, y se trataron con una combinación de 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina y un régimen de quimioterapia. El régimen de quimioterapia es de 85
25 mg/m² de oxaliplatín en el día 1, 200 mg/m² de ácido folínico

proporcionado como una infusión de dos horas en los días 1 y 2, y 5-fluorouracilo administrado con un bolo a una dosis de 400 mg/m² seguido por 600 mg/m² durante 2 horas en los días 1 y 2. El régimen de quimioterapia se proporciona cada 14 días. La 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina se administra continuamente como una dosis diaria individual de 500 mg/día, 1000 mg/día o 2000 mg/día. El tratamiento es bien tolerado. La farmacocinética de oxaliplatín no se ve alterada a través de la co-administración de 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina. Se observaron enfermedades estables en 2 pacientes, respuestas menores en 3 pacientes y respuestas parciales en 8 pacientes.

EJEMPLO 2

Diez pacientes con carcinoma de célula renal metastático, seis de los cuales experimentaron previamente en terapia biológica se trataron con 300, 750 o 1000 mg/día de 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina administrada una vez al día en forma oral. Siete de los diez pacientes mantienen enfermedad estable durante una media de 3 meses.

20

EJEMPLO 3

A pacientes con tumores sólidos avanzados histológicamente confirmados y enfermedad medible se les administró oralmente 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Grupos

25

secuenciales de pacientes (3 evaluables en cada dosis) se trataron a dosis diarias totales de 300 mg, 500 mg, 1000 mg y 2000 mg. Las cuales se dividieron en dos dosis separadas administradas 8 horas de separación. Los pacientes se verificaron a través de formación de
5 imágenes de resonancia magnética mejorada del contraste dinámico (DC-MRI) de los tumores para proporcionar una medida de la constante de transferencia bi-dimensional (Ki) antes de tratamiento, en el día 2 y después en ciclo de cada 28 días. Además, se midió el volumen del tumor a través de formación de imágenes de resonancia
10 magnética cada 28 días, y se obtuvieron perfiles totales farmacocinéticos en los días 1 y 28. El tratamiento es bien tolerado con SAEs sin relación al fármaco. Se encontraron las siguientes toxicidades entre los pacientes a la que se les administraron las dosis diarias de 300 mg, 500 mg y 1000 mg que se introdujeron: 3
15 elevaciones de grado pasajero de transaminasas en hígado (2 pacientes), letargia de grado 1 (un paciente), mareos de grado 2 (4 pacientes). El análisis de DCE-MRI revela las siguientes reducciones comparadas con la línea de base (% de reducción media en los días 2.28 respectivamente 300 mg – 68.3, 500 mg – 72.98). El estudio
20 farmacocinético muestra una Cmin media (ng/ml) y un área bajo la curva (AUC)(h.ng.ml) respectivamente de 300 mg – 7.7, 82; 500 mg – 4.3, 46; 1000 mg – 27, 370. Los datos del estudio indican un efecto biológico en la reducción de perfusión de tumor/permeabilidad vascular y reducción de crecimiento de tumor.

EJEMPLO 4

A pacientes con tumores sólidos avanzados histológicamente confirmados y enfermedad medible se les administró oralmente 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina una vez al día hasta la
5 progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable. Grupos
secuenciales de pacientes (3 evaluables en cada dosis) se trataron a
dosis diarias totales de 50 mg, 150 mg, 300 mg, 750 mg, 1000 mg,
1200 mg, 1500 mg y 2000 mg, administradas como una dosis diaria
individual. Se realizó un muestreo farmacocinético completo (PK) a
10 una predosis, en los días 1, 15 y 28. El análisis DCE-MRI, el cual
refleja el cambio en perfusión de tumor y permeabilidad vascular, se
realizó en la línea de base, en los días 2 y 28. Para todas las
exploraciones de MRI evaluables, se analizó la mejora de contraste
para el tumor entero calculando la constante de transferencia bi-
15 direccional (K_i). El VEGF en el plasma, un factor pro-angiogénico
producido por las células tumorales, refleja el estado hipóxico del
tumor y se determina en una línea de base, y en los días 1, 8, 15, 22
y 28. De un total de 76 pacientes de dos estudios de fase I, 22
pacientes con cáncer colorectal y metástasis de hígado fueron
20 evaluables para el análisis de DCE-MRI y 63 pacientes con cánceres
avanzados para análisis de VEGF y PK en el plasma. Al utilizar
criterios de respuesta SWOG, se definió una enfermedad no
progresiva como una enfermedad estable de ≥ 2 meses.

1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina es rápidamente
25 absorbida (T_{max} 1 a 2.5 horas). A un estado estable, el cual se logró

en el día 15, la exposición sistémica (AUC) aproximadamente se redujo en un 30 comparado con el día 1. Se observó un incremento proporcional de dosis en exposición de hasta 1000 mg/día. La vida media terminal es de 3 a 6 horas. No se observó ninguna toxicidad
5 limitante de dosis hasta 2000 mg/día.

Se presentó una relación entre el porcentaje de Ki de línea de base en los días 2 y 28 y el incremento en dosis (día 2: $p=0.01$; día 28 $p=0.0003$), exposición (AUC; día 2: $p<0.0001$; día 28; $p=0.003$), y concentración en el plasma (C_{min} ; día 2: $p=0.0003$; día: $p<0.0001$)
10 según determinado por la correlación de rango de Spearman. Además, existe una relación entre el porcentaje de reducción en Ki en los días 2 y 28 y el cambio en tamaño de metástasis de hígado (día 2: $p=0.004$; día 28: $=0.0001$) al final del día 56 según medido por el cambio en la suma de todas lesiones medibles del hígado
15 (producto bi-dimensional). Los pacientes con enfermedad no progresiva presentan una reducción significativamente mayor en el valor de Ki medio (día 2: $p=0.004$; día 28: $p=0.006$). Una reducción en el valor de Ki de 50-80% está asociada con la enfermedad no progresiva. La exposición es de aproximadamente 114 hr· μ M
20 basándose en el modelo de exposición-respuesta. Representando una variabilidad de PK, una dosis con el límite inferior (95% CI) de exposición a 114 hr· μ M debe ser la dosis óptima, y de esta manera una dosis diaria de 1250 mg es recomendada como la dosis biológicamente activa. Al soportar la dosis biológicamente activa
25 seleccionada es el incremento agudo dependiente de dosis en el

nivel de VEGF en el plasma con en enfermedad progresiva. Los que recibieron dosis de >1000 mg/día lograron un incremento de hasta 5 veces en los niveles de VEGF en el plasma en un tratamiento de los primeros 28 días.

REIVINDICACIONES

1.- Una combinación que comprende: (a) un agente anti-angiogénico de 4-piridilmetil-ftalazina y (b) un compuesto de platino y/o un antimetabolito antineoplástico y, opcionalmente, ácido folínico, en donde los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo, separado o secuencial.

2.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende (a) un agente anti-angiogénico de 4-piridilmetil-ftalazina y (b) un compuesto de platino, 5-fluorouracilo y ácido folínico.

3.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende (a) un agente anti-angiogénico de 4-piridilmetil-ftalazina y (b) un compuesto de platino, capecitabina y ácido folínico.

4.- Una combinación que comprende (a) un agente anti-angiogénico de 4-piridilmetil-ftalazina y (b) un inhibidor de topoisomerasa I y/o un antimetabolito antineoplástico y, opcionalmente, ácido folínico, en donde los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo, separado o secuencial.

5.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 4, que

comprende (a) un agente anti-angiogénico de 4-piridilmetil-ftalazina y (b) un inhibidor de topoisomerasa I, 5-fluorouracilo o capecitabina, y ácido folínico.

6.- Una composición que comprende (a) un agente anti-angiogénico de 4-piridilmetil-ftalazina y (b) un agente antineoplástico seleccionado del grupo que consiste de antiestrógenos, inhibidores de topoisomerasa II, agentes activos de microtúbulo, agonistas de gonadorelina, anti-andrógenos, bisfosfonatos y trastuzumab.

7.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el agente anti-neoplástico es discodermolida.

8.- Una composición farmacéutica que comprende una cantidad que en conjunto es terapéuticamente contra una enfermedad proliferativa de una combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

9.- El uso de una combinación con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

10.- El uso de una combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

11.- El método para tratar una enfermedad proliferativa en un paciente, el cual comprende administrar una cantidad anti-angiogénica efectiva de un agente anti-angiogénico 4-piridilmetil-ftalazina en combinación con quimioterapia para el paciente.

12.- Un método de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el agente anti-angiogénico de 4-piridilmetil-ftalazina es 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 13.- Un método de acuerdo con la reivindicación 12, en donde una dosis en la escala de 500 mg/día a 4000 mg/día de la 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina o una cantidad equivalente de una sal de la misma, se administra diariamente.

10 14.- Un método de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la escala es de 500 mg/día a 2000 mg/día.

15 15.- Un método de acuerdo con la reivindicación 14, en donde se administran 500, 1000, 1500 o 2000 mg/día de 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina, o una cantidad equivalente de una sal de la misma.

16 16.- Un método de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la quimioterapia comprende la administración de oxaliplatino, ácido folínico y 5-fluorouracilo de acuerdo con un régimen de administración establecido.

20 17.- Un método de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el agente anti-angiogénico de 4-piridilmetil-ftalazina es 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 18.- Un método de acuerdo con la reivindicación 17, en donde una dosis en la escala de 500 mg/día a 4000 mg/día de la 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina, o una cantidad equivalente de

una sal del mismo, se administra diariamente.

19.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 18, en donde la enfermedad proliferativa es una enfermedad de tumor sólido.

5 20.- Un método de acuerdo con la reivindicación 19, en donde la enfermedad de tumor sólido es cáncer colorectal.

21.- Un paquete comercial que comprende 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una forma adecuada para administración oral e
10 instrucciones para administrar la 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma mientras que un paciente está experimentando quimioterapia para una enfermedad de tumor sólido.

22.- El uso de un derivado de 4-piridilmetil-ftalazina para la
15 fabricación de una preparación farmacéutica para el tratamiento de carcinoma renal.

23.- El uso de un derivado de 4-piridilmetil-ftalazina para la fabricación de una preparación farmacéutica para la inhibición de crecimiento metastático en un paciente con un carcinoma renal.

20 24.- Un método para tratar carcinoma renal en un paciente, el cual comprende administrar una cantidad farmacéuticamente efectiva de un derivado de 4-piridilmetil-ftalazina al paciente.

25 25.- El uso de acuerdo con la reivindicación 22 o 23, o el método de acuerdo con la reivindicación 24, en donde el derivado de 4-piridilmetil-ftalazina es 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

26.- El uso de acuerdo con la reivindicación 22 o 23, o el método de acuerdo con la reivindicación 24, en donde la cantidad farmacéuticamente efectiva es de 300 mg a 2000 mg administrados 5 diariamente.

27.- El uso de acuerdo con la reivindicación 22 o 23, o el método de acuerdo con la reivindicación 24, en donde el carcinoma renal es carcinoma renal metastático.

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) 4 -32151A/152/157/US

Box No. I TITLE OF INVENTION

Use of 4-Pyridylmethylphthalazines for Cancer Treatment

Box No. II APPLICANT

☐ This person is also inventor

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

Novartis AG
Lichtstrasse 35
4056 Basel
CH

Telephone No.
+41 61 324 11 11

Facsimile No.
+41 61 322 75 32

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
CH

State (that is, country) of residence:
CH

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States

☐ all designated States except the United States of America

☐ the United States of America only

☒ the States indicated in the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

Novartis-Erfindungen Verwaltungsgesellschaft m.b.H.
Brunner Strasse 59
1230 Vienna
AT

This person is:

☒ applicant only

☐ applicant and inventor

☐ inventor only (if this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
AT

State (that is, country) of residence:
AT

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States

☐ all designated States except the United States of America

☐ the United States of America only

☒ the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☒ agent

☐ common representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

GROS, Florent
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
4002 Basel
CH

Telephone No.
+41 61 324 11 11

Facsimile No.
+41 61 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S) <i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>			
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> DUGAN, Margaret Han 44-42 64th Street Woodside, NY 11377 US		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: US		State (that is, country) of residence: US	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> WOOD, Jeanette Marjorie In den Kleematten 18 4105 Blöl-Benken CH		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: NZ		State (that is, country) of residence: CH	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> 		This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: 		State (that is, country) of residence: 	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> 		This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: 		State (that is, country) of residence: 	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.			

Box No. V DESIGNATION OF STATES

Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

Regional Patent

- ☐ AP ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)
- ☒ EA Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ EP European Patent: AT Austria, BE Belgium, BG Bulgaria, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, CZ Czech Republic, DE Germany, DK Denmark, EE Estonia, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, SK Slovakia, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☐ OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | | |
|---|--|---|
| ☒ AE United Arab Emirates | ☐ GM Gambia | ☒ NZ New Zealand |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ HR Croatia | ☒ OM Oman |
| ☒ AL Albania | ☒ HU Hungary | ☒ PH Philippines |
| ☒ AM Armenia | ☒ ID Indonesia | ☒ PL Poland |
| ☒ AT Austria | ☒ IL Israel | ☒ PT Portugal |
| ☒ AU Australia | ☒ IN India | ☒ RO Romania |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ IS Iceland | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ JP Japan | ☐ SD Sudan |
| ☒ BB Barbados | ☒ KE Kenya | ☒ SE Sweden |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KG Kyrgyzstan | ☒ SG Singapore |
| ☒ BR Brazil | ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☒ SI Slovenia |
| ☒ BY Belarus | ☒ KR Republic of Korea | ☒ SK Slovakia |
| ☒ BZ Belize | ☒ KZ Kazakhstan | ☐ SL Sierra Leone |
| ☒ CA Canada | ☒ LC Saint Lucia | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CN China | ☐ LR Liberia | ☒ TN Tunisia |
| ☒ CO Colombia | ☐ LS Lesotho | ☒ TR Turkey |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LT Lithuania | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ CU Cuba | ☒ LU Luxembourg | ☐ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ LV Latvia | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DE Germany | ☒ MA Morocco | ☐ UG Uganda |
| ☒ DK Denmark | ☒ MD Republic of Moldova | ☒ US United States of America |
| ☒ DM Dominica | ☐ MG Madagascar | ☐ UZ Uzbekistan |
| ☒ DZ Algeria | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MN Mongolia | ☒ YU Yugoslavia |
| ☒ EE Estonia | ☐ MW Malawi | ☒ ZA South Africa |
| ☒ ES Spain | ☒ MX Mexico | ☐ ZM Zambia |
| ☒ FI Finland | ☐ MZ Mozambique | ☒ ZW Zimbabwe |
| ☒ GB United Kingdom | ☒ NO Norway | |
| ☒ GD Grenada | | |
| ☒ GE Georgia | | |
| ☒ GH Ghana | | |

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

- ☒ VG Saint Vincent and the Grenadines
- ☐
- ☐

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Supplemental Box
If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.

1. *If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(1) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No. ..." (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:*
 - (i) *If more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;*
 - (ii) *If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;*
 - (iii) *If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;*
 - (iv) *If, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;*
 - (v) *If, in Box No. V, the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;*
 - (vi) *If, in Box No. VI, there are more than five earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.*
2. *If, with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.*

Continuation of Box No. II

Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of: AT (Austria) and US (USA)

Continuation of Box No. III

Novartis-Erfindungen Verwaltungsgesellschaft m.b.H. is applicant for AT (Austria) only.

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 12 September 2001 (12.09.01)	60/331,025	US		
item (2) 12 September 2001 (12.09.01)	60/318,694	US		
item (3) 14 September 2001 (14.09.01)	60/322,044	US		
item (4) 12 June 2002 (12.06.02)	60/388,163	US		
item (5)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ item (4) ☐ item (5) ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)):

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA /

Request to use results of earlier search; reference to that search (If an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year) Number Country (or regional Office)

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

Number of
declarations

- | | | |
|---|--|---|
| ☐ Box No. VIII (i) | Declaration as to the identity of the inventor | : |
| ☐ Box No. VIII (ii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent | : |
| ☐ Box No. VIII (iii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application | : |
| ☐ Box No. VIII (iv) | Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) | : |
| ☐ Box No. VIII (v) | Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty | : |

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING																																								
This international application contains: (a) the following number of sheets in paper form: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="padding: 2px;">request (including declaration sheets) :</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">8</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">description (excluding sequence listing part) :</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">20</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">claims :</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">4</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">abstract :</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">1</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">drawings :</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">0</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Sub-total number of sheets :</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">31</td> </tr> </table> sequence listing part of description (actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (b) below) : 0 Total number of sheets : 31 (b) sequence listing part of description filed in computer readable form (i) ☐ only (under Section 801(a)(i)) (ii) ☐ in addition to being filed in paper form (under Section 801(a)(ii)) Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which the sequence listing part is contained (additional copies to be indicated under item 9(II), in right column):	request (including declaration sheets) :	8	description (excluding sequence listing part) :	20	claims :	4	abstract :	1	drawings :	0	Sub-total number of sheets :	31	This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item): <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="padding: 2px;">1. ☒ fee calculation sheet</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">1</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">2. ☐ original separate power of attorney <u>will follow</u></td> <td style="text-align: right; padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">3. ☐ original general power of attorney</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: <u>AV 36671 + 37586</u></td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">2</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">5. ☐ statement explaining lack of signature</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1), (2), (3), (4)</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">4</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">7. ☐ translation of international application into (language):</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other))</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"> (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"> (ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purpose of international search under Rule 13ter</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"> (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">10. ☐ other (specify):</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;"></td> </tr> </table>	1. ☒ fee calculation sheet	1	2. ☐ original separate power of attorney <u>will follow</u>		3. ☐ original general power of attorney		4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: <u>AV 36671 + 37586</u>	2	5. ☐ statement explaining lack of signature		6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1), (2), (3), (4)	4	7. ☐ translation of international application into (language):		8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material		9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other))		(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)		(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purpose of international search under Rule 13ter		(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column		10. ☐ other (specify):		Number of items
request (including declaration sheets) :	8																																							
description (excluding sequence listing part) :	20																																							
claims :	4																																							
abstract :	1																																							
drawings :	0																																							
Sub-total number of sheets :	31																																							
1. ☒ fee calculation sheet	1																																							
2. ☐ original separate power of attorney <u>will follow</u>																																								
3. ☐ original general power of attorney																																								
4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: <u>AV 36671 + 37586</u>	2																																							
5. ☐ statement explaining lack of signature																																								
6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1), (2), (3), (4)	4																																							
7. ☐ translation of international application into (language):																																								
8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material																																								
9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other))																																								
(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)																																								
(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purpose of international search under Rule 13ter																																								
(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column																																								
10. ☐ other (specify):																																								
Figure of the drawings which should accompany the abstract:	Language of filing of the international application: English																																							
Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE <i>Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).</i>																																								
In the name of the applicants The representative 09.09.2002 GROS, Florent AV 36671 + 37586																																								

For receiving Office use only		
1. Date of actual receipt of the purported international application:	2. Drawings:	
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	☐ received:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	☐ not received:	
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	
For International Bureau use only		
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:		

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización de la Propiedad Intelectual Mundial
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
20 de Marzo del 2003 (20.03.2003)



(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/02282 A1

PCT

(51) Clasificación de Patente Inter.: A61K 31/50

(21) Número de Solicitud Inter.: PCT/EP02/10194

(22) Fecha de Presentación Inter.: 11 de Septiembre del 2002
(11.09.2002)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos de Prioridad:
60/331,025 12 de Septiembre del 2001 (12.09.2001) US
60/318,694 12 de Septiembre del 2001 (12.09.2001) US
60/322,044 14 de Septiembre del 2001 (14.09.2001) US
60/388,163 12 de Junio del 2002 (12.06.2002) US

(74) Agente: GROS, Florant; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Department, CH-4002 Basel (CH).

(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, 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, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Estados Designados (regional): patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM). Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR).

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto AT, US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(71) Solicitante(sólo para AT): NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventores: y
(75) Inventores/Solicitantes (sólo para US): DUGAN, Margaret, Han [US/US]; 44-42 64th Street, Woodside, NY 11377 (US). WOOD, Jeanette, Marjorie [NZ/CH]; In den Kleeblatten 18, CH-4105 Biel-Benken (CH).

Publicada:
- Con Informe de búsqueda internacional
- Antes del término del límite de tiempo para enmendar las reivindicaciones y para volver a publicar en caso de recibir las enmiendas.

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, hacer referencia a "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al principio de cada emisión regular de la Gaceta del PCT.

(54) Título: USO DE 4-PIRIDILMETIL-FTALAZINAS PARA EL TRATAMIENTO DE CANCER

(57) Resumen:

Los pacientes que sufren de carcinoma renal son tratados con agentes anti-angiogénesis de 4-piridilmetil-ftalazina. Los pacientes que tienen diferentes tipos de tumor, por ejemplo, cáncer renal, son tratados con un agente anti-angiogénesis de 4-piridilmetil-ftalazina mientras experimentan quimioterapia.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 March 2003 (20.03.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/022282 A1

(51) International Patent Classification: A61K 31/50

(US). WOOD, Jeannette, Marjorie [NZ/CH]; In den
Kloematen 18, CH-4105 Biel-Benken (CH).

(21) International Application Number: PCT/EP02/10194

(74) Agent: GROS, Florent; Novartis AG, Corporate Intel-
lectual Property, Patent and Trademark Department, CH-4002
Basel (CH).

(22) International Filing Date:
11 September 2002 (11.09.2002)

(25) Filing Language: English

(81) Designated States (national): AE, AG, AI, 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, GR, GH, GI,
HN, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LT, LU, LV, MA, MD, ME, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH,
PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TN, TR, TT, UA,
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW.

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/331,025 12 September 2001 (12.09.2001) US
60/318,694 12 September 2001 (12.09.2001) US
60/322,044 14 September 2001 (14.09.2001) US
60/388,163 12 June 2002 (12.06.2002) US

(84) Designated States (regional): Eurasian patent (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR).

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NO-
VARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel
(CH).

Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GMBH
[AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DUGAN, Margaret,
Han [US/US]; 44-42 64th Street, Woodside, NY 11377

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/022282 A1

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

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

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4 -32151A/152/157/US	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP 02/ 10194	International filing date (day/month/year) 11/09/2002	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 12/09/2001
Applicant NOVARTIS AG		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☐ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/10194

54

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 35958 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ;CIBA GEIGY AG (CH); TRAXLER PETER (C) 20 August 1998 (1998-08-20) claims 7,11 page 16, paragraphs 1,2 (<i>combos + com to partners</i>) page 15, paragraph 5	1,4,6, 8-15,19, 20,22-27
A	EP 0 722 936 A (EISAI CO LTD) 24 July 1996 (1996-07-24) cited in the application claim 5 page 14, line 16 - line 25	1-27

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

Patent family members are listed in annex.

*** Special categories of cited documents:****"A"** document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance**"E"** earlier document but published on or after the international filing date**"L"** document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)**"O"** document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means**"P"** document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed**"T"** later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention**"X"** document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone**"Y"** document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.**"&"** document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 January 2003

Date of mailing of the international search report

12/02/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentstein 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Beranová, P

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

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

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 02/10194

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:

- ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 11 - 20 and 24 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the composition.
- ☒ Claims Nos.: 1, 4 - 6, 8 - 10
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
- ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/10194

57

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

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

GROS, Florent
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent and Trademark Department
CH-4002 Basel
Switzerland

Date of mailing (day/month/year)
27 février 2003 (27.02.03)

Applicant's or agent's file reference
4-32151A/162/167/US

International application No.
PCT/EP02/10194

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
11 septembre 2002 (11.09.02)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

NOVARTIS-ERFINDUNGEN
VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H.
Brunner Strasse 59
A-1230 Vienna
Austria

State of Nationality
AT

State of Residence
AT

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

NOVARTIS PHARMA GMBH
Brunner Strasse 59
A-1230 Vienna
Austria

State of Nationality
AT

State of Residence
AT

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☒ the International Searching Authority
☐ the International Preliminary Examining Authority

☐ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

EPO - DG 1
2/12/2003
104

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 28, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Karl HUYNH-KHUONG (Fax : 338 89 75)

Telephone No. (41-22) 338 9780

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ _____

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only	
Identification of IPEA	Date of receipt of DEMAND
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION Applicant's or agent's file reference 4 -32151A/152/157/USN	
International application No. PCT/EP 02/10194	International filing date (day/month/year) 11 September 2002 (11.09.02)
(Earliest) Priority date (day/month/year) 12 September 2001 (12.09.01)	
Title of invention Use of 4-Pyridylmethylphthalazines for Cancer Treatment	
Box No. II APPLICANT(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH	Telephone No. +4161 324 11 11 Facsimile No. +4161 322 75 32 Teleprinter No. Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT	
State (that is, country) of nationality: AT	State (that is, country) of residence: AT
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) DUGAN, Margaret Han 44-42 64th Street Woodside, NY 11377 US	
State (that is, country) of nationality: US	State (that is, country) of residence: US
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.	

Continuation of Box No. II APPLICANT(B) <i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.</i>	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i> WOOD, Jeanette Marjorie In den Kleematten 18 4105 Blei-Benken CH	
State <i>(that is, country)</i> of nationality: NZ	State <i>(that is, country)</i> of residence: CH
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i>	
State <i>(that is, country)</i> of nationality:	State <i>(that is, country)</i> of residence:
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i>	
State <i>(that is, country)</i> of nationality:	State <i>(that is, country)</i> of residence:
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i>	
State <i>(that is, country)</i> of nationality:	State <i>(that is, country)</i> of residence:
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i>	
State <i>(that is, country)</i> of nationality:	State <i>(that is, country)</i> of residence:
☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.	

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCEThe following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*GROS, Florent
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
4002 Basel
CH

Telephone No.

+4161 324 11 11

Facsimile No.

+4161 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.**Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION**

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filed

the description

☐

as originally filed

☐

as amended under Article 34

the claims

☐

as originally filed

☐

as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)

☐

as amended under Article 34

the drawings

☐

as originally filed

☐

as amended under Article 34

2. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). *(This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)*

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☒ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.**Box No. V ELECTION OF STATES**

The applicant hereby elects all eligible States (that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Sheet No. 4.

International application No.
PCT/EP 02/10184

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary Examining Authority use only
received not received

☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|---|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☒ other (specify): copy of general authorization 48171 |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

In the name of the applicants
The representative



03.04.2003

GROS, Florent AV 36671 + 48171

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

- | | |
|--|---|
| 3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply. | ☐ The applicant has been informed accordingly. |
| 4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5. | |
| 5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82. | |

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 4-32151A/152/157/USN	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA416)	
International application No. PCT/EP02/10194	International filing date (day/month/year) 11.09.2002	Priority date (day/month/year) 12.09.2001
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/50		
Applicant NOVARTIS AG et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 1 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the opinion
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Rule 68.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 07.04.2003	Date of completion of this report 15.12.2003
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - Gischiner Str. 103 D-10968 Berlin Tel. +49 30 25901 - 0 Fax +49 30 25901 - 840	Authorized Officer Beranová, P Telephone No. +49 30 25901-333 

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/EP02/10194

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17):*

Description, Pages

1-20 as originally filed

Claims, Numbers

1-5, 7-27 as originally filed

6 filed with telefax on 18.09.2003

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 9, 11-20, 24 (with regard to industrial applicability)
because:

☒ the said International application, or the said claims Nos. 9, 11-20, 24 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no International search report has been established for the said claims Nos.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-10, 13 - 18, 26
	No: Claims	11, 12, 19, 20 - 25, 27
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-10
	No: Claims	11-27
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-8, 10, 21-23, 25-27
	No: Claims	-

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III**Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

3.1 Claims 9, 11 - 20 and 24 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V**Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

5.1 In light of the documents cited in the international search report, the invention as claimed does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step for the following reasons:

D1 discloses the use of 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phtalazine) in combination with chemotherapy for the treatment of cancer, solid tumors and metastases, especially cancer of the colon (claims 7 and 11; page 15, 5th paragraph; page 16, 1st and 2nd paragraph). In view of this document, it is considered that the subject-matter of claims 11, 12, 19, 20 - 25 and 27 lacks novelty and inventive step.

Dependent claims 13 - 18 and 26 apparently do not contain any technical features which could be regarded as inventive per se.

5.2 For the assessment of the present claims 9, 11 - 20 and 24 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item VIII

Additional observations

8.1 Present claims 1 and 4 - 6 relate to compounds defined by reference to a desirable characteristic or property, namely "antineoplastic antimetabolite", "topoisomerase I inhibitor", "topoisomerase II inhibitor" and "microtubule active agent". The claims cover all compounds having this characteristic or property, whereas the application provides support and disclosure within the meaning of Article 6 PCT for only a very limited number of such compounds. Consequently, the claims lack support and the application lacks of disclosure. Independent for the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the compounds by their pharmacological profile, rendering the protection of said claims obscure. It is pointed out that a compound cannot be sufficiently characterised by its pharmacological profile or its mode of action. The use of such a functional definition is vague and unclear and leaves the reader in doubt as to the meaning of the technical feature (i.e. the compounds) to which it refers.

What is claimed is:

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

AMENDED SHEET



Europäisches Patentamt
D-80298 München

TELEFAX

From: +41 61 322 75 32
To: 004989 2399 4465

Total pages: 2

September 18, 2003

Your Ref:

Our Ref:
NI CIP

International Application No. PCT/EP02/10194 – Our Case 4-32151a/152/157/USN

Ladies and Gentlemen

Thank you very much for the Written Opinion of June 18, 2003.

Enclosed please find substitution page 21 with claims 1 to 7 to replace page 21 as currently on file and be made basis for further proceedings.

To overcome the objections raised in the Written Opinion claim 6 is amended in that aromatase inhibitors and protein kinase C inhibitors are deleted.

Applicant respectfully submits that due to the above amendment the subject-matter as claimed in the present application is new in view of the cited prior document D1 (WO 98/35958), because this document does not disclose the combination according to any of the claims currently on file. Further, the claims are also based on an inventive step because D1 does not disclose an indication towards the subject-matter as presently claimed. In fact, apart from the disclosure of specific combinations and indications this document remains silent towards those as presently claimed.

In particular the definitions of the terms "antineoplastic antimetabolite", "topoisomerase I/II-inhibitor and "microtubule active agent" as given in the description of the present application are not a mere statement of the underlying problem but do disclose specific groups of compounds that are applicable for the purposes of the present invention. Also, these definitions clarify that the claims as presently on file do not embrace combinations disclosed in D1.

Therefore, applicant respectfully requests to acknowledge novelty and inventiveness of the subject-matter presently claimed.

With respect to the amendment to claim 6 applicant wishes to express it does not waive the right to the subject-matter that is excluded from original claim 6 but reserves the right to claim this subject-matter at a later stage, e.g. upon entry into national phase.

Yours very truly
Novartis AG


Dr. Mark Andrew May
European Patent Attorney
General Authorization GA 35671

Enclosures: Replacement page 21

TETE

What is claimed is:

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

18.06.2003
4 -32151A/152/157/USN
Mark A. May

VT
PCT
EP02/10194

REACTY

20. Juni 2003

71

From the:
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

APPL M/D F/L PS Copy:

To:

Gros, Florent
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
SUISSE

PTK
+ oxalipatin
+ leucovorin
+ 5-FU

PCT

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

Date of mailing
(day/month/year) 18.06.2003

Applicant's or agent's file reference
4-32151A/152/157/USN

REPLY DUE within 3 month(s)
from the above date of mailing

International application No.
PCT/EP02/10194

International filing date (day/month/year)
11/09/2002

Priority date (day/month/year)
12/09/2001

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

A61K31/50

Applicant

NOVARTIS AG et al.

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.

2. This opinion contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the opinion
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain document cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also: For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4 bis.
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 66.2 is: 12/01/2004.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:

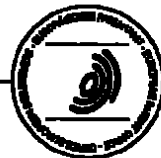


European Patent Office - Glitschiner Str. 103
D-10858 Berlin
Tel. +49 30 25901 - 0
Fax +49 30 25901 - 840

Authorized officer / Examiner

Beranová, P

Formalities officer (incl. extension of time limits)
HALBARTSCHLAGER, M
Telephone No. +49 30 25901 714



I. Basis of the opinion

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as "originally filed"*):

Description, pages:

1-20 as originally filed

Claims, No.:

1-27 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

WRITTEN OPINIONInternational application No. **PCT/EP02/10194**

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:
see separate sheet

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been and will not be examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 11 - 20 and 24,

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 11 - 20 and 24 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
see separate sheet
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos. .

2. A written opinion cannot be drawn due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1, 4, 6, 8 - 10, 22, 23 and 25 - 27
Inventive step (IS)	Claims	1, 4, 6, 8 - 10, 22, 23 and 25 - 27
Industrial applicability (IA)	Claims	

WRITTEN OPINION

International application No. **PCT/EP02/10194**

**2. Citations and explanations
see separate sheet**

Re Item III**Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

3.1 Claims 11 - 20 and 24 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V**Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

5.1 Reference is made to the following document:

D1: WO 98 35958 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ;CIBA GEIGY AG (CH); TRAXLER PETER (C) 20 August 1998 (1998-08-20)

5.2 The document D1 discloses 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine in combination with chemotherapy, PKC inhibitors, aromatase inhibitors or cytostatics and the use of this combination for the treatment of diseases with deregulated angiogenesis, such as cancer, solid tumors and metastases (claims 7 and 11; page 16, 1st and 2nd paragraphs; page 15, 5th paragraph. This document is therefore considered to be relevant for novelty and inventive step of the subject-matter of claims 1, 4, 6, 8 - 10, 22, 23 and 25 - 27.

Re Item VIII

6.1 Claims 1, 4 - 6 and 8 - 10 do not meet the requirements of Article 6 PCT in that the matter for which protection is sought is not clearly defined. The claims attempt to define the subject-matter in terms of the result to be achieved which merely amounts to a statement of the underlying problem ("antineoplastic antimetabolite", "topoisomerase I/II inhibitor", "aromatase inhibitor", "microtubule active agent" and "PKC inhibitor"). The technical features necessary for achieving this result should be added.

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP02/10194

04-017661**ISUPERINDUSTRIA Y COMERCIO****SISTEMA DE REGISTRO I**

| Fecha 11/03/2004

| **MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS**| **Numero : 17398**| **Fecha : 16/04/1997**| **Conferido: NOVARTIS AG (NOVARTIS SA) (NOVARTIS INC.)**| **País : CH SUIZA**| **Ciudad : 3 BASILEA**| **Represent: S Sustituir: S Desistir: S**| **No. Radicacion: 97 19953 Clase: 0 Seev: 0 Seac: 0**| **Isencia**| **Codigo Ctr****Nombre**

| 1 5376 ESCOBAR URIBE JIMENA

| 2 267 ESCOBAR URIBE IGNACIO

| **Encontrados (1/1) registro(s)**

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 y 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:
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado
NOVARTIS AG.

Oficio N°

03496

ASUNTO:

Radicación N°	04-17661
Solicitud internacional	PCT/EP02/10194
Fecha inicio fase nacional	12/04/2004
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 la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

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 CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 02 ABR 2004.

202060

~~2/04/00H~~