

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

Division de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRAJA EN FASE NACIONAL

21 EXPEDIENTE No.

06-1283

54 TITULO

COMBINACION DE INHIBIDORES DE SRC CINASA Y AGENTES QUIMIOTERAPEUTICOS
PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEADES PROLIFERATIVAS

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/425, A61P 35/00, A61P 31/00
C07D 235/02

71 SOLICITANTE

BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY

DOMICILIO

PRINCETON NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74 APODERADO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22 SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

101103
1, 8, 33, 1
X PED

PETITORIO

AS 100 268



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación: 66001203 00000000 Folios: 116
 Fecha (MM) 2006-01-06 16.00 43 /
 Trámite: 011 PCT-PATENT 376 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 2006-02-09

1

SOLICITUD DE

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I

☐ Capítulo II

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY
 Dirección: P O Box 4000, Route 206 and Province
 Line Road, Princeton, NJ 08543-4000, Estados Unidos
 de América
 Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos
 Lugar de Constitución: Estados Unidos
 Teléfono: Fax:
 E-mail:

IDENTIFICACION

CC ☐ NIT ☐

CE ☐ Otro ☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
 Dirección: Cra 7 No 16-56 Piso 9
 Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700
 E-mail:

IDENTIFICACION

CC ☒ NIT ☐

CE ☐ Otro ☐

Cual

Número: 80 410 337 / TP 57492

4

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: Francis Y F Lee
 Dirección: 363 Lang Court, Yardley, PA 19067, Estados Unidos de América
 Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No: PCT/US2004/021890 Fecha: 09-07-2004
 Publicación Internacional No: WO 2005/013983 A1 Fecha: 17-02-2005

Título (54): COMBINACIÓN DE INHIBIDORES DE SRC CINASA Y AGENTES QUIMIOTERAPEUTICOS
 PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES PROLIFERATIVAS

7 Clasificación Internacional (51): A61K 31/425, A61P 35/00, A61P 31/00, C07D 235/02

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de
Origen

US

(32) Fecha

09-07-2003

(31) Número de Solicitud

60/485.779

Código de Pago No: 0505770Y0600

Fecha: 05-01-2006

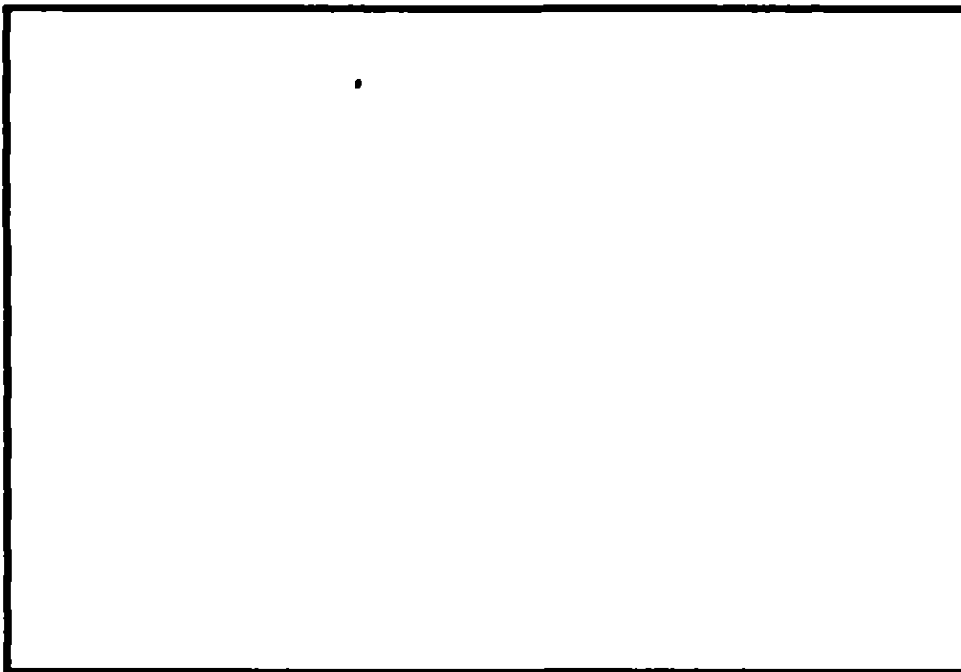
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud \$463 000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Fotocopia autenticada - Sustitución de Poder
- ☐ 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 efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredita la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Acta final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☒ Otros. Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA.



12 Sobre la concesión de la patente.

NOMBRE: JUAN PABLO CADEVA SANTIAGO

FIRMA:

[Handwritten signature]

C.C. 88.410.337 de Usulutén, P. 57492 del C.S.I.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

3
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 06001263 00000000 Folios 116
Fecha (AMD): 2006-01-06 16:00-43
Tramite 011 PCT-PATENT 370 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 05 - 95,776
FECHA DICIEMBRE 16 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PAGO	Vr PAGO
BRIBARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	30710812	16/12/2005	32,630,000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	443,000 00
		TOTAL	\$ 443,000 00

SON CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion 06001203 00000000 Folios: 116
Fecha (HDD): 2006-01-06 16 08:43
Tramite 011 PCT-PATENT 370 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CIBO OFICIAL DE CAJA 06 - 86
CHA ENERO 2 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

POSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
IGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32947951	20/06/0102	1,125,000 00

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

NT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50003-01-01	SOLICITUDES	998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA ABO ANTR
			20,000 00
		TOTAL :	\$ 20,000 00

N VEINTE MIL PESOS

SPONSOR : _____

CIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

Drigard & Castr
Abogados

Apartado 3692

Cra 7 16 55
Bogotá - Colombia S A

Tel Conn 3802200
Tel./Fax (57 1) 2827976
(57 1) 3802700

AS 100 268

E Mail bncas@bngardycastro.com.co

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E S D

REF Expediente No
Solicitud de Patente a nombre de BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
Titulada COMBINACION DE INHIBIDORES DE SRC CINASA Y AGENTES QUIMIOTERAPEUTICOS
PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES PROLIFERATIVAS

HECTOR GOMEZ MEJIA, mayor de edad y vecino de esta ciudad, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi calidad de Apoderado General de BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Manifiesto por el presente que SUSTITUYO el Poder conferido en el abogado JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, también mayor de edad y vecino de esta ciudad, identificado como aparece el pie de su firma, para que actue ante esa División en las diligencias que se adelantan dentro del expediente de la referencia

El apoderado sustituto queda ampliamente facultado para intervenir ante esa División, presentar solicitudes, modificaciones, y afectaciones, presentar oposiciones, presentar objeciones, presentar demandas de cancelación, interponer y presentar recursos, pagar, notificarse, desistir, conciliar y transigir, renunciar, sustituir y reasumir este Poder, y en general adelantar todas las actuaciones requeridas para la defensa y efectividad de los intereses de mi representada

Ruego se le reconozca personería en los términos de esta sustitución

Respetuosamente,



HECTOR GOMEZ MEJIA
C C No 22720 de Bogotá
T P 19436 del C S J

ACEPTO



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
C C No 80 410 337 de Usaquén
T P 57492 del C S J

**DILIGENCIA DE PRESENTACION PERSONAL Y
RECONOCIMIENTO DE CONTENIDO Y FIRMA**

El anterior escrito dirigido a SUPERINTENDENCIA
DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fue presentado personalmente ante el suscrito
Notario Cuarenta y Seis de Bogotá por
HECTOR GOMEZ MEJIA

quien se identificó con la Q C 22720
BOGOTÁ y T P. 19436

C.S. y además declaró que el contenido
del anterior documento es cierto y que la firma
que lo autoriza fue puesta por él en constancia
la firma en Bogotá, 02 DIC 2005

[Firma]



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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 February 2005 (17.02.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/013983 A1

- (51) International Patent Classification⁷ A61K 31/425 (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available) AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW
- (21) International Application Number PCT/US2004/021890
- (22) International Filing Date 9 July 2004 (09.07.2004)
- (25) Filing Language English
- (26) Publication Language English
- (30) Priority Data 60/485 779 9 July 2003 (09.07.2003) / US /
- (71) Applicant (for all designated States except US) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US] Route 206 and Province Line Road Princeton NJ 08543-4000 (US).
- (72) Inventor; and
- (75) Inventor/Applicant (for US only) LEE, Francis, Y. R. [CN/US] 363 Lang Court, Yardley PA 19067 (US).
- (74) Agents VANATTEN Mary, K et al Bristol Myers Squibb Company PO Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available) ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW) Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR) OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 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
- For two-letter codes and other abbreviations refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title COMBINATION OF SRC KINASE INHIBITORS AND CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS FOR THE TREATMENT OF PROLIFERATIVE DISEASES

(57) Abstract. Compositions and methods are disclosed which are useful of the treatment and prevention of proliferative disorders.

WO 2005/013983 A1

**COMBINATION OF SRC KINASE INHIBITORS
AND CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS FOR THE TREATMENT OF
PROLIFERATIVE DISEASES**

5 FIELD OF THE INVENTION

This invention relates to the fields of oncology and improved chemotherapy regimens

BACKGROUND OF THE INVENTION

10 The disclosure of each literature article and published patent document referred to herein is incorporated by reference herein in its entirety

The National Cancer Institute has estimated that in the United States alone, 1 in 3 people will be struck
15 with cancer during their lifetime Moreover, approximately 50% to 60% of people contracting cancer will eventually succumb to the disease The widespread occurrence of this disease underscores the need for improved anticancer regimens for the treatment of
20 malignancy

Due to the wide variety of cancers presently observed, numerous anticancer agents have been developed to destroy cancer within the body These compounds are administered to cancer patients with the objective of
25 destroying or otherwise inhibiting the growth of malignant cells while leaving normal, healthy cells undisturbed Anticancer agents have been classified based upon their mechanism of action

One type of chemotherapeutic is referred to as a
30 metal coordination complex It is believed this type of chemotherapeutic forms predominantly inter-strand DNA cross links in the nuclei of cells, thereby preventing cellular replication As a result, tumor growth is initially repressed, and then reversed Another type of
35 chemotherapeutic is referred to as an alkylating agent These compounds function by inserting foreign compositions or molecules into the DNA of dividing cancer cells As a result of these foreign moieties, the normal functions of cancer cells are disrupted and proliferation

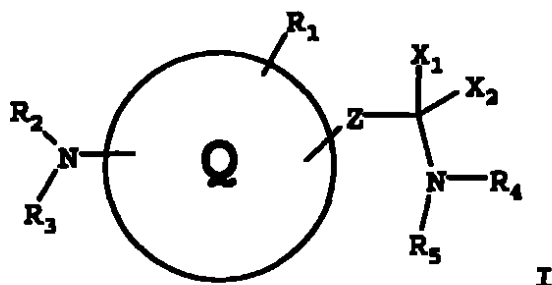
is prevented Another type of chemotherapeutic is an antineoplastic agent This type of agent prevents, kills, or blocks the growth and spread of cancer cells Still other types of anticancer agents include nonsteroidal
 5 aromastase inhibitors, bifunctional alkylating agents, etc

The present invention is directed to Src Kinase Inhibitors that act synergistically when used in combination with certain conventional chemotherapeutic
 10 agents

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides a synergistic method for the treatment of anti-proliferative diseases, including cancer, which comprises administering to a
 15 mammalian specie in need thereof a synergistically, therapeutically effective amount of (1) at least one anti-proliferative agent and/or one anti-proliferative cytotoxic agent and (2) a compound of formula I wherein

20



wherein Q, Z, N, X₁ and X₂, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, are defined
 25 below, or pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof

A compound of Formula I is represented by 'N-(2-Chloro-6-methylphenyl)-2-[[6-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-2-methyl-4-pyrimidinyl]amino]-5-thiazolecarboxamide and pharmaceutically acceptable salts
 30 thereof

Suitable anti-proliferative agents for use in the methods of the invention, include, without limitation, alkylating agents (including, without limitation, nitrogen mustards, ethylenimine derivatives, alkyl sulfonates, nitrosoureas and triazenes) Uracil mustard, 5 Chloromethine, Cyclophosphamide (Cytosan®), Ifosfamide, Melphalan, Chlorambucil, Pipobroman, Triethylene-melamine, Triethylenethiophosphoramine, Busulfan, Carmustine, Lomustine, Streptozocin, Dacarbazine, and 10 Temozolomide, antimetabolites (including, without limitation, folic acid antagonists, pyrimidine analogs, purine analogs and adenosine deaminase inhibitors), Methotrexate, 5-Fluorouracil, Floxuridine, Cytarabine, 6-Mercaptopurine, 6-Thioguanine, Fludarabine phosphate, 15 Pentostatine, and Gemcitabine, natural products and their derivatives (for example, vinca alkaloids, antitumor antibiotics, enzymes, lymphokines and epipodophyllotoxins) Vinblastine, Vincristine, Vindesine, Bleomycin, Dactinomycin, Daunorubicin, 20 Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Ara-C, paclitaxel (paclitaxel is commercially available as Taxol®), Mithramycin, Deoxyco-formycin, Mitomycin-C, L-Asparaginase, Interferons (especially IFN- α), Etoposide, and Teniposide, navelbene, CPT-11, anastrozole, 25 letrozole, capecitabine, reloxafine, cyclophosphamide, ifosfamide, and droloxafine and radiation

The present invention further provides a pharmaceutical composition for the synergistic treatment of cancer which comprises at least one anti-proliferative 30 agent, and a compound of Formulas I, and a pharmaceutically acceptable carrier

In another embodiment of the invention the antiproliferative agent is administered simultaneous with or before or after the administration of a compound of 35 Formulas I

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1A and 1B show the combination chemotherapy with compound 1 and paclitaxel *in vivo* (A) and *in vitro* (B) versus the PC3 human prostate carcinoma

5

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

In accordance with the present invention, methods for the scheduled administration of Src Kinase inhibitors in synergistic combination(s) with at least one additional anti-neoplastic agent for the treatment and prevention of proliferative diseases are provided

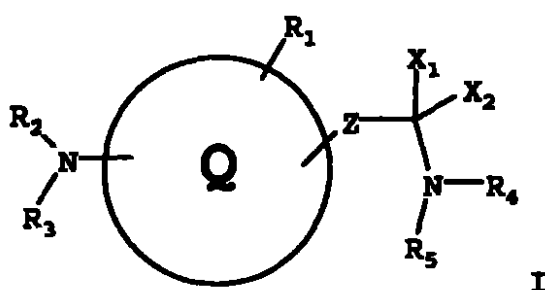
Thus, in an embodiment of the invention, the chemotherapeutic method of the invention comprises the administration of Src Kinase Inhibitors of Formulas I in combination with other anti-cancer agents. The Src Kinase Inhibitors disclosed herein, when used in combination with at least one other anti-cancer agent(s) demonstrate superior cytotoxic activity

The present invention provides novel synergistic combination for use in therapy

The present invention provides the use of novel synergistic combination for the manufacture of a medicament for the treatment of oncological diseases

The present invention provides a novel synergistic combination for the treatment of oncological diseases

A Src Kinase Inhibitors for use in the methods of the invention is a compound of Formula I wherein



30

where

Q is thiazole,

Z is a single bond,

5 X₁ and X₂ together form =O,

R₁ is

(1) hydrogen or R₆,

where R₆ is alkyl, alkenyl, alkynyl,
cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl,
10 cycloalkenylalkyl, aryl, aralkyl,
heterocyclo, or heterocycloalkyl, each of
which is unsubstituted or substituted with
Z₁, Z₂ and one or more groups Z₃,

(2) -OH or -OR₆,

15 (3) -SH or -SR₆,

(4) -C(O)₂H, -C(O)_qR₆, or -O-C(O)_qR₆, where q is 1
or 2,

(5) -SO₃H or -S(O)_qR₆,

(6) halo,

20 (7) cyano,

(8) nitro,

(9) -Z₄-NR₇R₈,

(10) -Z₄-N(R₉)-Z₅-NR₁₀R₁₁,

(11) -Z₄-N(R₁₂)-Z₅-R₆,

25 (12) -P(O)(OR₆)₂,

R₂ is hydrogen, R₆, -Z₄-R₆, or -Z₁₃-NR₇R₈,

R₃ is -Z₄-R₆ wherein Z₄ is a single bond and R₆ is

heteroaryl which is unsubstituted or substituted
with Z₁, Z₂ and one or more groups Z₃

30 R₄ and R₅ are each independently

(1) hydrogen or R₆,

(2) -Z₄-N(R₉)-Z₅-NR₁₀R₁₁,

- (3) $-N(R_9)Z_4R_6$, or
- (4) together with the nitrogen atom to which they are attached complete a 3- to 8-membered saturated or unsaturated heterocyclic ring which is unsubstituted or substituted with Z_1 , Z_2 and Z_3 , which heterocyclic ring may optionally have fused to it a benzene ring itself unsubstituted or substituted with Z_1 , Z_2 and Z_3 ,
- 10 R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} and R_{12}
- (1) are each independently hydrogen or R_6 ,
- (2) R_7 and R_8 may together be alkylene, alkenylene or heteroalkyl, completing a 3- to 8-membered saturated or unsaturated ring with the nitrogen atom to which they are attached, which ring is unsubstituted or substituted with Z_1 , Z_2 and Z_3 , or
- (3) any two of R_9 , R_{10} and R_{11} may together be alkylene or alkenylene completing a 3- to 8-membered saturated or unsaturated ring together with the nitrogen atoms to which they are attached, which ring is unsubstituted or substituted with Z_1 , Z_2 and Z_3 ,
- 25 R_{13} is
- (1) cyano,
- (2) nitro,
- (3) $-NH_2$,
- (4) $-NHOalkyl$,
- 30 (5) $-OH$,
- (6) $-NHOaryl$,
- (7) $-NHCOOalkyl$,
- (8) $-NHCOOaryl$,

10

- (9) -NHSO₂alkyl,
(10) -NHSO₂aryl,
(11) aryl,
(12) heteroaryl,
5 (13) -Oalkyl, or
(14) -Oaryl,
R₁₄ is
(1) -NO₂,
(2) -COOalkyl, or
10 (3) -COOaryl,
R₁₅ is
(1) hydrogen,
(2) alkyl,
(3) aryl,
15 (4) arylalkyl, or
(5) cycloalkyl,
Z₁, Z₂ and Z₃ are each independently
(1) hydrogen or Z₆, where Z₆ is (i) alkyl, alkenyl,
alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl,
20 cycloalkenyl, cycloalkenylalkyl, aryl,
aralkyl, alkylaryl, cycloalkylaryl,
heterocyclo, or heterocycloalkyl, (ii) a
group (i) which is itself substituted by
one or more of the same or different
25 groups (i), or (iii) a group (i) or (ii)
which is substituted by one or more of the
following groups (2) to (6) of the
definition of Z₁, Z₂ and Z₃,
(2) -OH or -OZ₆,
30 (3) -SH or -SZ₆,
(4) -C(O)_qH, -C(O)_qZ₆, or -O-C(O)_qZ₆,
(5) -SO₃H, -S(O)_qZ₆, or S(O)_qN(Z₉)Z₆,
(6) halo,

- (7) cyano,
 (8) nitro,
 (9) $-Z_4-NZ_7Z_8$,
 (10) $-Z_4-N(Z_9)-Z_5-NZ_7Z_8$,
 5 (11) $-Z_4-N(Z_{10})-Z_5-Z_6$,
 (12) $-Z_4-N(Z_{10})-Z_5-H$,
 (13) oxo,
 (14) $-O-C(O)-Z_6$,
 (15) any two of Z_1 , Z_2 , and Z_3 may together be
 10 alkylene or alkenylene completing a 3- to
 8-membered saturated or unsaturated ring
 together with the atoms to which they are
 attached, or
 (16) any two of Z_1 , Z_2 , and Z_3 may together be $-O-$
 15 $(CH_2)_r-O-$, where r is 1 to 5, completing a
 4- to 8-membered ring together with the
 atoms to which they are attached,
- Z_4 and Z_5 are each independently
- (1) a single bond,
 20 (2) $-Z_{11}-S(O)_q-Z_{12}-$,
 (3) $-Z_{11}-C(O)-Z_{12}-$,
 (4) $-Z_{11}-C(S)-Z_{12}-$,
 (5) $-Z_{11}-O-Z_{12}-$,
 (6) $-Z_{11}-S-Z_{12}-$,
 25 (7) $-Z_{11}-O-C(O)-Z_{12}-$, or
 (8) $-Z_{11}-C(O)-O-Z_{12}-$,
- Z_7 , Z_8 , Z_9 and Z_{10}
- (1) are each independently hydrogen or Z_6 ,
 (2) Z_7 and Z_8 , or Z_6 and Z_{10} , may together be
 30 alkylene or alkenylene, completing a 3- to
 8-membered saturated or unsaturated ring
 together with the atoms to which they are

attached, which ring is unsubstituted or substituted with Z_1 , Z_2 and Z_3 , or

- 5 (3) Z_7 or Z_8 , together with Z_9 , may be alkylene or alkenylene completing a 3- to 8-membered saturated or unsaturated ring together with the nitrogen atoms to which they are attached, which ring is unsubstituted or substituted with Z_1 , Z_2 and Z_3 ,

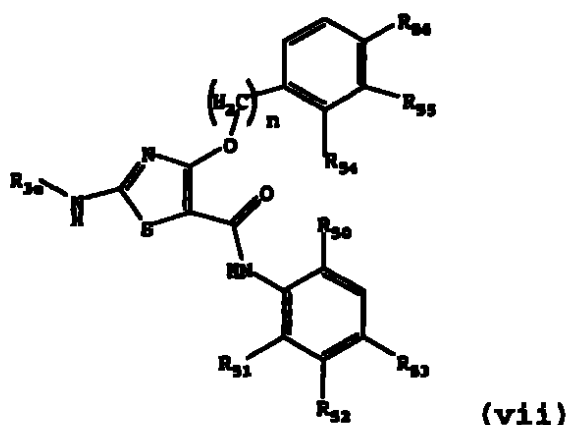
Z_{11} and Z_{12} are each independently

- 10 (1) a single bond,
 (2) alkylene,
 (3) alkenylene, or
 (4) alkynylene, and

Z_{13} is

- 15 (1) a single bond,
 (2) $-Z_{11}-S(O)_q-Z_{12}-$,
 (3) $-Z_{11}-C(O)-Z_{12}-$,
 (4) $-Z_{11}-C(S)-Z_{12}-$,
 (5) $-Z_{11}-O-Z_{12}-$,
 20 (6) $-Z_{11}-S-Z_{12}-$,
 (7) $-Z_{11}-O-C(O)-Z_{12}-$,
 (8) $-Z_{11}-C(O)-O-Z_{12}-$,
 (9) $-C(NR_{13})-$,
 (10) $-C(CHR_{14})-$, or
 25 (11) $-C(C(R_{14})_2)-$,

provided said compound is other than a compound of formula (v11)



where

R_{3a} is pyridyl or pyrimidinyl optionally substituted with halogen or alkyl,
 R_{50} and R_{51} are each independently hydrogen, halogen or alkyl,
 R_{52} and R_{53} are each independently hydrogen, halogen, alkyl or haloalkyl,
 R_{54} and R_{56} are each independently hydrogen, halogen, alkyl, nitro or amino,
 R_{55} is hydrogen, halogen, alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, or alkoxycarbonyl, and
 n is zero or 1

15

In another embodiment, the present invention is directed to a method for the treatment of proliferative diseases, comprising the compound of formula I wherein R_1 is hydrogen, halo, alkyl, aryl, alkoxy, alkoxycarbonyl, or aryloxycarbonyl

20

In another embodiment, the present invention is directed to a method for the treatment of proliferative diseases, comprising the compound of formula I wherein R_1 is hydrogen

25

In another embodiment, the present invention is directed to a method for the treatment of proliferative diseases, comprising the compound of formula I wherein R₂ is hydrogen

5

In another embodiment, the present invention is directed to a method for the treatment of proliferative diseases, comprising the compound of formula I wherein R₄ is hydrogen

10

In another embodiment, the present invention is directed to a method for the treatment of proliferative diseases, comprising the compound of formula I wherein R₅ is an aryl group which is substituted with Z₁, Z₂ and one or more groups Z₃

15

In another embodiment, the present invention is directed to a method for the treatment of proliferative diseases, comprising the compound of formula I wherein R₁ is hydrogen or alkyl, R₂ and R₄ are independently hydrogen or alkyl, and R₅ is aryl which is unsubstituted or substituted with Z₁, Z₂ and one or more groups Z₃

20

In another embodiment, the present invention is directed to a method for the treatment of proliferative diseases, comprising the compound of formula I wherein R₅ is aryl which is unsubstituted or independently substituted with one or more alkyl or halo

25

In another embodiment, the present invention is directed to a method for the treatment of proliferative diseases, comprising the compound of formula I wherein R₃ is heteroaryl substituted optionally substituted with Z₁ and Z₂ and substituted with at least one group Z₃ where Z₃ is Z₆

30

35

In another embodiment, the present invention is directed to a method for the treatment of proliferative diseases, comprising the compound of formula I wherein Z₆ is heterocyclo optionally substituted with one or more hydroxyalkyl

In another embodiment, the present invention is directed to a use of the compound of formula I which comprises a synergistically, therapeutically effective amount of (1) at least one anti-proliferative agent(s) and 2) a compound of formula I

In another embodiment, the invention is directed to a method for the treatment of proliferative diseases, wherein the anti-proliferative agent is selected from the group consisting of selected from the group consisting of an anthracycline drug, a vinca drug, a mitomycin, a bleomycin, a cytotoxic nucleoside, a taxane, an epothilone, discodermolide, a pteridine drug, a diynene, an aromatase inhibitor and a podophyllotoxin

In another embodiment, the invention is directed to a method for the treatment of proliferative diseases, wherein the anti-proliferative agent is selected from carboplatin, doxorubicin, and CPT-11

In another embodiment, the invention is directed to a pharmaceutical composition for the treatment of cancer which comprises a synergistic combination of at least one anti-proliferative agent and a compound of formula I, and a pharmaceutically acceptable carrier

In another embodiment, the invention is directed to a pharmaceutical composition wherein the

antiproliferative agent is one or more agent selected from the group consisting of a microtubule-stabilizing agent, a microtubule-disruptor agent, an alkylating agent, an anti-metabolite, epidophyllotoxin, an
5 antineoplastic enzyme, a topoisomerase inhibitor, procarbazine, mitoxantrone, inhibitors of cell cycle progression, a platinum coordination complex, an anthracycline drug, a vinca drug, CDK inhibitors, a mitomycin, a bleomycin, a cytotoxic nucleoside, a taxane,
10 an epothilone, discodermolide, a pteridine drug, a diynene, an aromatase inhibitor and a podophyllotoxin

The invention may be embodied in other specific forms without departing from the spirit or essential attributes thereof This invention also encompasses all
15 combinations of alternative aspects of the invention noted herein It is understood that any and all embodiments of the present invention may be taken in conjunction with any other embodiment to describe additional embodiments of the present invention
20 Furthermore, any elements of an embodiment are meant to be combined with any and all other elements from any of the embodiments to describe additional embodiments

The terms "alk" or "alkyl" refer to straight or
25 branched chain hydrocarbon groups having 1 to 12 carbon atoms, or 1 to 8 carbon atoms The expression "lower alkyl" refers to alkyl groups of 1 to 4 carbon atoms

The term "alkenyl" refers to straight or branched chain hydrocarbon groups of 2 to 10, or 2 to 4, carbon
30 atoms having at least one double bond Where an alkenyl group is bonded to a nitrogen atom, it is preferred that such group not be bonded directly through a carbon bearing a double bond

The term "alkynyl" refers to straight or branched
35 chain hydrocarbon groups of 2 to 10, or 2 to 4, carbon

atoms having at least one triple bond Where an alkynyl group is bonded to a nitrogen atom, it is preferred that such group not be bonded directly through a carbon bearing a triple bond

- 5 The term "alkylene" refers to a straight chain bridge of 1 to 5 carbon atoms connected by single bonds (e g , $-(CH_2)_x-$ wherein x is 1 to 5), which may be substituted with 1 to 3 lower alkyl groups

10 The term "alkenylene" refers to a straight chain bridge of 2 to 5 carbon atoms having one or two double bonds that is connected by single bonds and may be substituted with 1 to 3 lower alkyl groups Exemplary alkenylene groups are $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-C(CH_3)_2CH=CH-$ and $-CH(C_2H_5)-CH=CH-$

- 15 The term "alkynylene" refers to a straight chain bridge of 2 to 5 carbon atoms that has a triple bond therein, is connected by single bonds, and may be substituted with 1 to 3 lower alkyl groups Exemplary alkynylene groups are $-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-CH(CH_3)-C\equiv C-$
20 and $-C\equiv C-CH(C_2H_5)CH_2-$

25 The terms "ar" or "aryl" refer to aromatic cyclic groups (for example 6 membered monocyclic, 10 membered bicyclic or 14 membered tricyclic ring systems) which contain 6 to 14 carbon atoms Exemplary aryl groups include phenyl, naphthyl, biphenyl and anthracene

 The terms "cycloalkyl" and "cycloalkenyl" refer to cyclic hydrocarbon groups of 3 to 12 carbon atoms

 The terms "halogen" and "halo" refer to fluorine, chlorine, bromine and iodine

- 30 The term "unsaturated ring" includes partially unsaturated and aromatic rings

 The terms "heterocycle", "heterocyclic" or "heterocyclo" refer to fully saturated or unsaturated, including aromatic (i e "heteroaryl") cyclic groups, for

example, 4 to 7 membered monocyclic, 7 to 11 membered bicyclic, or 10 to 15 membered tricyclic ring systems, which have at least one heteroatom in at least one carbon atom-containing ring. Each ring of the heterocyclic group containing a heteroatom may have 1, 2, 3 or 4 heteroatoms selected from nitrogen atoms, oxygen atoms and/or sulfur atoms, where the nitrogen and sulfur heteroatoms may optionally be oxidized and the nitrogen heteroatoms may optionally be quaternized. The heterocyclic group may be attached at any heteroatom or carbon atom of the ring or ring system.

Exemplary monocyclic heterocyclic groups include pyrrolidinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, oxetanyl, pyrazolinyl, imidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, oxazolyl, oxazolidinyl, isoxazolinyl, isoxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thiazolidinyl, isothiazolyl, isothiazolidinyl, furyl, tetrahydrofuryl, thienyl, oxadiazolyl, piperidinyl, piperazinyl, 2-oxopiperazinyl, 2-oxopiperidinyl, 2-oxopyrrolidinyl, 2-oxoazepinyl, azepinyl, 4-piperidonyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, thiamorpholinyl, thiamorpholinyl sulfoxide, thiamorpholinyl sulfone, 1,3-dioxolane and tetrahydro-1,1-dioxothienyl, triazolyl, triazinyl, and the like.

Exemplary bicyclic heterocyclic groups include benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzothienyl, quinolinyl, quinolinyl-N-oxide, tetrahydroisoquinolinyl, isoquinolinyl, benzimidazolyl, benzopyranyl, indoliziny, benzofuryl, chromonyl, coumarinyl, cinnolinyl, quinoxalinyl, indazolyl, pyrrolopyridyl, furopyridinyl (such as furo[2,3-c]pyridinyl, furo[3,1-b]pyridinyl or furo[2,3-b]pyridinyl), dihydroisoindolyl, dihydroquinazolinyl (such as 3,4-dihydro-4-oxoquinazolinyl), benzisothiazolyl, benzisoxazolyl,

benzodiazinyl, benzofurazanyl, benzothiopyranyl,
 benzotriazolyl, benzpyrazyl, dihydrobenz furyl,
 dihydrobenzothienyl, dihydrobenzothiopyranyl,
 dihydrobenzothiopyranyl sulfone, dihydrobenzopyranyl,
 5 indolinyl, isochromanyl, isoindolinyl, naphthyridinyl,
 phthalazinyl, piperonyl, purinyl, pyridopyridyl,
 quinazolinyl, tetrahydroquinolinyl, thienofuryl,
 thienopyridyl, thienothienyl, and the like

The term "heteroaryl" refers to aromatic
 10 heterocyclic groups

Exemplary heteroaryl groups include pyrrolyl,
 pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl,
 thiadiazolyl, isothiazolyl, furyl, thienyl, oxadiazolyl,
 pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl,
 15 triazolyl, triazinyl, and the like

Where q is 1 or 2, " $-C(O)_qH$ " denotes $-C(O)-H$ or $-C(O)-OH$, " $-C(O)_qR_6$ " or " $-C(O)_qZ_6$ " denote, respectively, $-C(O)-R_6$ or $-C(O)-OR_6$, or $-C(O)-Z_6$ or $-C(O)-OZ_6$, " $-O-C(O)_qR_6$ " or " $-O-C(O)_qZ_6$ " denote, respectively, $-O-C(O)-R_6$
 20 or $-O-C(O)-OR_6$, or $-O-C(O)-Z_6$ or $-O-C(O)-OZ_6$, and
 " $-S(O)_qR_6$ " or " $-S(O)_qZ_6$ " denote, respectively, $-SO-R_6$ or $-SO_2-R_6$, or $-SO-Z_6$ or $-SO_2-Z_6$

When a group is referred to as being optionally substituted, it may be substituted with one to five, or
 25 with one to three, substituents such as F, Cl, Br, I, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, hydroxy, lower alkoxy, cycloalkoxy, heterocyclooxy, oxo, lower alkanoyl, aryloxy, lower alkanoyloxy, amino, lower alkylamino, arylamino, aralkylamino, cycloalkylamino,
 30 heterocycloamino, disubstituted amines in which the two amino substituents independently are selected from lower alkyl, aryl or aralkyl, lower alkanoylamino, aroylamino, aralkanoylamino, substituted lower alkanoylamino, substituted arylamino, substituted aralkylanoylamino,
 35 thiol, lower alkylthio, arylthio, aralkylthio,

15
cycloalkylthio, heterocyclothio, lower alkylthiono, arylthiono, aralkylthiono, lower alkylsulfonyl, arylsulfonyl, aralkylsulfonyl, sulfonamide (e g , SO₂NH₂), substituted sulfonamide, nitro, cyano, carboxy, carbamyl (e g , CONH₂), substituted carbamyl (e g , CONH-lower alkyl, CONH-aryl, CONH-aralkyl or cases where there are two substituents on the nitrogen independently selected from lower alkyl, aryl or aralkyl), lower alkoxy carbonyl, aryl, substituted aryl, guanidino, and heterocyclos (e g , indolyl, imidazolyl, furyl, thienyl, thiazolyl, pyrrolidyl, pyridyl, pyrimidyl and the like) Where noted above that the substituent is further substituted, it will be substituted with F, Cl, Br, I, optionally substituted lower alkyl, hydroxy, optionally substituted lower alkoxy, optionally substituted aryl, or optionally substituted aralkyl

All stereoisomers of the Formula I compounds of the instant invention are contemplated, either in admixture or in pure or substantially pure form The definition of the formula I compounds embraces all possible stereoisomers and their mixtures The Formula I definitions very particularly embrace the racemic forms and the isolated optical isomers having the specified activity

Compounds of the formula I may in some cases form salts which are also within the scope of this invention Reference to a compound of the formula I herein is understood to include reference to salts thereof, unless otherwise indicated The term "salt(s)", as employed herein, denotes acidic and/or basic salts formed with inorganic and/or organic acids and bases Zwitterions (internal or inner salts) are included within the term "salt(s)" as used herein (and may be formed, for example, where the R substituents comprise an acid moiety such as

a carboxyl group) Also included herein are quaternary ammonium salts such as alkylammonium salts Pharmaceutically acceptable (i.e., non-toxic, physiologically acceptable) salts useful, although other salts are useful, for example, in isolation or purification steps which may be employed during preparation Salts of the compounds of the formula I may be formed, for example, by reacting a compound I with an amount of acid or base, such as an equivalent amount, in a medium such as one in which the salt precipitates or in an aqueous medium followed by lyophilization

Exemplary acid addition salts include acetates (such as those formed with acetic acid or trihaloacetic acid, for example, trifluoroacetic acid), adipates, alginates, ascorbates, aspartates, benzoates, benzenesulfonates, bisulfates, borates, butyrates, citrates, camphorates, camphorsulfonates, cyclopentanepropionates, digluconates, dodecylsulfates, ethanesulfonates, fumarates, glucoheptanoates, glycerophosphates, hemisulfates, heptanoates, hexanoates, hydrochlorides, hydrobromides, hydroiodides, 2-hydroxyethanesulfonates, lactates, maleates, methanesulfonates, 2-naphthalenesulfonates, nicotines, nitrates, oxalates, pectinates, persulfates, 3-phenylpropionates, phosphates, picrates, pivalates, propionates, salicylates, succinates, sulfates (such as those formed with sulfuric acid), sulfonates (such as those mentioned herein), tartrates, thiocyanates, toluenesulfonates, undecanoates, and the like

Exemplary basic salts (formed, for example, where the R substituents comprise an acidic moiety such as a carboxyl group) include ammonium salts, alkali metal salts such as sodium, lithium, and potassium salts, alkaline earth metal salts such as calcium and magnesium salts, salts with organic bases (for example, organic amines) such as benzathines, dicyclohexylamines,

hydrabamines, N-methyl-D-glucamines, N-methyl-D-glucamides, t-butyl amines, and salts with amino acids such as arginine, lysine and the like. The basic nitrogen-containing groups may be quaternized with agents
5 such as lower alkyl halides (e.g. methyl, ethyl, propyl, and butyl chlorides, bromides and iodides), dialkyl sulfates (e.g. dimethyl, diethyl, dibutyl, and diamyl sulfates), long chain halides (e.g. decyl, lauryl, myristyl and stearyl chlorides, bromides and iodides),
10 aralkyl halides (e.g. benzyl and phenethyl bromides), and others

Prodrugs and solvates of the compounds of the invention are also contemplated herein. The term "prodrug", as employed herein, denotes a compound which,
15 upon administration to a subject, undergoes chemical conversion by metabolic or chemical processes to yield a compound of the formula I, or a salt and/or solvate thereof. Solvates of the compounds of formula I may be hydrates

20 All stereoisomers of the present compounds, such as those which may exist due to asymmetric carbons on the R substituents of the compound of the formula I, including enantiomeric and diastereomeric forms, are contemplated within the scope of this invention. Individual
25 stereoisomers of the compounds of the invention may, for example, be substantially free of other isomers, or may be admixed, for example, as racemates or with all other, or other selected, stereoisomers. The chiral centers of the present invention can have the S or R configuration
30 as defined by the IUPAC 1974 Recommendations

Throughout the specification, groups and substituents thereof are chosen to provide stable moieties and compounds

The combination of compounds is a synergistic
35 combination. Synergy, as described for example by Chou

and Talalay, Adv Enzyme Regul 22 27-55 (1984), occurs when the effect of the compounds when administered in combination is greater than the additive effect of the compounds when administered alone as a single agent. In general, a synergistic effect may be clearly demonstrated at suboptimal concentrations of the compounds. Synergy can be in terms of lower cytotoxicity, increased efficacy, or some other beneficial effect of the combination compared with the individual components.

10 "Therapeutically effective amount" is intended to include an amount of a compound of the present invention alone or an amount of the combination of compounds claimed or an amount of a compound of the present invention in combination with other active ingredients effective to treat the inflammatory diseases described herein.

A "synergistically, therapeutically effective amount" is a therapeutically effective amount which is provided by a synergistic combination.

20 A particular Src Kinase inhibitor for use in the methods of the invention is Compound 1: 'N-(2-Chloro-6-methylphenyl)-2-[[6-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-2-methyl-4-pyrimidinyl]amino]-5-thiazolecarboxamide.

Compound 1, an exemplary Src Kinase inhibitor of the invention, competes with ATP for the ATP-binding site in the kinase domain of selected protein tyrosine kinases (PTKs), potently inhibits the Src family kinases (SFKs, including Fyn, Yes, Yrk, Blk, Fgr, Hck, Lyn, and Frk subfamily members Frk/Rak and Iyk/Bsk).

30 In another embodiment of the invention a compound of Formula I is administered in conjunction with at least one anti-neoplastic agent.

As used herein, the phrase "anti-neoplastic agent" is synonymous with "chemotherapeutic agent" and/or "anti-proliferative agent" and refers to compounds that prevent cancer, or hyperproliferative cells from multiplying.

Anti-proliferative agents prevent cancer cells from multiplying by (1) interfering with the cell's ability to replicate DNA and (2) inducing cell death and/or apoptosis in the cancer cells

- 5 Classes of compounds that may be used as anti-proliferative cytotoxic agents and/or anti-proliferative agents include the following

Alkylating agents (including, without limitation, nitrogen mustards, ethylenimine derivatives, alkyl
10 sulfonates, nitrosoureas and triazenes) Uracil mustard, Chloromethine, Cyclophosphamide (Cytoxan®), Ifosfamide, Melphalan, Chlorambucil, Pipobroman, Triethylene-
melamine, Triethylenethiophosphoramine, Busulfan, Carmustine, Lomustine, Streptozocin, Dacarbazine, and
15 Temozolomide

Antimetabolites (including, without limitation, folic acid antagonists, pyrimidine analogs, purine analogs and adenosine deaminase inhibitors)
Methotrexate, 5-Fluorouracil, Floxuridine, Cytarabine, 6-
20 Mercaptopurine, 6-Thioguanine, Fludarabine phosphate, Pentostatine, and Gemcitabine

Natural products and their derivatives (for example, vinca alkaloids, antitumor antibiotics, enzymes, lymphokines and epipodophyllotoxins) Vinblastine,
25 Vincristine, Vindesine, Bleomycin, Dactinomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Ara-C, paclitaxel (paclitaxel is commercially available as Taxol®), Mithramycin, Deoxyco-formycin, Mitomycin-C, L-Asparaginase, Interferons (especially IFN- α), Etoposide,
30 and Teniposide

Other anti-proliferative cytotoxic agents and/or anti-proliferative agents are navelbene, CPT-11, anastrozole, letrozole, capecitabine, reloxafine, cyclophosphamide, ifosamide, and droloxafine

- 35 The phrase "radiation therapy" includes, but is not

limited to, x-rays and gamma rays which are delivered from either an externally applied source such as a beam or by implantation of small radioactive sources

Microtubule affecting agents interfere with cellular
 5 mitosis and are well known in the art for their anti-proliferative cytotoxic activity. Microtubule affecting agents useful in the invention include, but are not limited to, allocolchicine (NSC 406042), Halichondrin B (NSC 609395), colchicine (NSC 757), colchicine
 10 derivatives (e.g., NSC 33410), dolastatin 10 (NSC 376128), maytansine (NSC 153858), rhizoxin (NSC 332598), paclitaxel (Taxol®, NSC 125973), Taxol® derivatives (e.g., derivatives (e.g., NSC 608832), thiocolchicine NSC 361792), trityl cysteine (NSC 83265), vinblastine sulfate
 15 (NSC 49842), vincristine sulfate (NSC 67574), natural and synthetic epothilones including but not limited to epothilone A, epothilone B, epothilone C, epothilone D, desoxyepothilone A, desoxyepothilone B, [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-
 20 8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl]-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (disclosed in US Patent 6,262,094, issued July 17, 2001), [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(aminomethyl)-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-7,11-
 25 dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-17-dioxabicyclo[14.1.0]-heptadecane-5,9-dione (disclosed in USSN 09/506,481 filed on February 17, 2000, and examples 7 and 8 herein), [1S-1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,
 30 16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl]-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]-heptadecane-5,9-dione, [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(Aminomethyl)-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-7,11-
 35 dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-

dioxabicyclo[14 1 0]heptadecane-5,9-dione, and derivatives thereof, and other microtubule-disruptor agents. Additional antineoplastic agents include, discodermolide (see Service, (1996) Science, 274 2009) estramustine, nocodazole, MAP4, and the like. Examples of such agents are also described in the scientific and patent literature, see, e.g., Bulinski (1997) J Cell Sci 110 3055-3064, Panda (1997) Proc Natl Acad Sci USA 94 10560-10564, Muhlradt (1997) Cancer Res 57 3344-3346, Nicolaou (1997) Nature 387 268-272, Vasquez (1997) Mol Biol Cell 8 973-985, Panda (1996) J Biol Chem 271 29807-29812.

In cases where it is desirable to render aberrantly proliferative cells quiescent in conjunction with or prior to treatment with the chemotherapeutic methods of the invention, hormones and steroids (including synthetic analogs) 17 α -Ethinylestradiol, Diethylstilbestrol, Testosterone, Prednisone, Fluoxymesterone, Dromostanolone propionate, Testolactone, Megestrolacetate, Methylprednisolone, Methyl-testosterone, Prednisolone, Triamcinolone, hlorotrianisene, Hydroxyprogesterone, Aminoglutethimide, Estramustine, Medroxyprogesteroneacetate, Leuprolide, Flutamide, Toremifene, Zoladex can also be administered to the patient.

Also suitable for use in the combination chemotherapeutic methods of the invention are antiangiogenics such as matrix metalloproteinase inhibitors, and other VEGF inhibitors, such as anti-VEGF antibodies and small molecules such as ZD6474 and SU6668 are also included. Anti-Her2 antibodies from Genetech may also be utilized. A suitable EGFR inhibitor is EKB-569 (an irreversible inhibitor). Also included are Imclone antibody C225 immunospecific for the EGFR, and src inhibitors.

Also suitable for use as an antiproliferative
cytostatic agent is CasodexTM which renders androgen-
dependent carcinomas non-proliferative. Yet another
example of a cytostatic agent is the antiestrogen

5 Tamoxifen which inhibits the proliferation or growth of
estrogen dependent breast cancer. Inhibitors of the
transduction of cellular proliferative signals are
cytostatic agents. Examples are epidermal growth factor
inhibitors, Her-2 inhibitors, MEK-1 kinase inhibitors,
10 MAPK kinase inhibitors, PI3 inhibitors, Src kinase
inhibitors, and PDGF inhibitors.

As mentioned, certain anti-proliferative agents are
anti-angiogenic and antivascular agents and, by
interrupting blood flow to solid tumors, render cancer
15 cells quiescent by depriving them of nutrition.
Castration, which also renders androgen dependent
carcinomas non-proliferative, may also be utilized.
Starvation by means other than surgical disruption of
blood flow is another example of a cytostatic agent. A
20 particular class of antivascular cytostatic agents is the
combretastatins. Other exemplary cytostatic agents
include MET kinase inhibitors, MAP kinase inhibitors,
inhibitors of non-receptor and receptor tyrosine kinases,
inhibitors of integrin signaling, and inhibitors of
25 insulin-like growth factor receptors.

Also suitable are anthracyclines (e.g.,
daunorubicin, doxorubicin), cytarabine (ara-C, Cytosar-
U[®]), 6-thioguanine (Tabloid[®]), mitoxantrone (Novantrone[®])
and etoposide (VePesid[®]), amsacrine (AMSA), and all-trans
30 retinoic acid (ATRA).

Thus, the present invention provides methods for the
synergistic treatment of a variety of cancers, including,
but not limited to, the following

carcinoma including that of the bladder
35 (including accelerated and metastatic bladder cancer),

K

- breast, colon (including colorectal cancer), kidney, liver, lung (including small and non-small cell lung cancer and lung adenocarcinoma), ovary, prostate, testes, genitourinary tract, lymphatic system, rectum, larynx,
- 5 pancreas (including exocrine pancreatic carcinoma), esophagus, stomach, gall bladder, cervix, thyroid, and skin (including squamous cell carcinoma),
- hematopoietic tumors of lymphoid lineage including leukemia, acute lymphocytic leukemia, acute
- 10 lymphoblastic leukemia, B-cell lymphoma, T-cell lymphoma, Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, hairy cell lymphoma, histiocytic lymphoma, and Burkett's lymphoma,
- hematopoietic tumors of myeloid lineage including acute and chronic myelogenous leukemias,
- 15 myelodysplastic syndrome, myeloid leukemia, and promyelocytic leukemia,
- tumors of the central and peripheral nervous system including astrocytoma, neuroblastoma, glioma, and schwannomas,
- 20 tumors of mesenchymal origin including fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, and osteosarcoma, and other tumors including melanoma, xenoderma pigmentosum, keratoactanthoma, seminoma, thyroid follicular cancer, and teratocarcinoma
- 25 The present invention provides methods for the synergistic treatment of a variety of non-cancerous proliferative diseases. The invention is used to treat GIST, Breast cancer, pancreatic cancer, colon cancer, NSCLC, CML, and ALL, sarcoma, and various pediatric
- 30 cancers
- The compounds of the present invention are useful for the treatment of cancers such as chronic myelogenous leukemia (CML), gastrointestinal stromal tumor (GIST), small cell lung cancer (SCLC), non-small cell lung cancer
- 35 (NSCLC), ovarian cancer, melanoma, mastocytosis, germ

intraperitoneal, subcutaneous and intravenous use, sterile solutions of the active ingredient(s) are usually employed, and the pH of the solutions should be suitably adjusted and buffered. For intravenous use, the total concentration of the solute(s) should be controlled in order to render the preparation isotonic.

For preparing suppositories according to the invention, a low melting wax such as a mixture of fatty acid glycerides or cocoa butter is first melted, and the active ingredient is dispersed homogeneously in the wax, for example by stirring. The molten homogeneous mixture is then poured into conveniently sized molds and allowed to cool and thereby solidify.

Liquid preparations include solutions, suspensions and emulsions. Such preparations are exemplified by water or water/propylene glycol solutions for parenteral injection. Liquid preparations may also include solutions for intranasal administration.

Aerosol preparations suitable for inhalation may include solutions and solids in powder form, which may be in combination with a pharmaceutically acceptable carrier, such as an inert compressed gas.

Also included are solid preparations which are intended for conversion, shortly before use, to liquid preparations for either oral or parenteral administration. Such liquid forms include solutions, suspensions and emulsions.

The compounds of Formula I, as well as the anti-neoplastic agents, described herein may also be delivered transdermally. The transdermal compositions can take the form of creams, lotions, aerosols and/or emulsions and can be included in a transdermal patch of the matrix or reservoir type as are conventional in the art for this purpose.

The combinations of the present invention may also

pharmaceutical composition useful in the treatment of cancer, comprising the administration of a therapeutically effective amount of the combinations of this invention, with or without pharmaceutically acceptable carriers or diluents. The synergistic pharmaceutical compositions of this invention comprise an anti-proliferative agent or agents, a formula I compound, and a pharmaceutically acceptable carrier. The methods entail the use of a neoplastic agent in combination with a Formula I compound. The compositions of the present invention may further comprise one or more pharmaceutically acceptable additional ingredient(s) such as alum, stabilizers, antimicrobial agents, buffers, coloring agents, flavoring agents, adjuvants, and the like. The antineoplastic agents, Formula I, compounds and compositions of the present invention may be administered orally or parenterally including the intravenous, intramuscular, intraperitoneal, subcutaneous, rectal and topical routes of administration.

For oral use, the antineoplastic agents, Formula I compounds and compositions of this invention may be administered, for example, in the form of tablets or capsules, powders, dispersible granules, or cachets, or as aqueous solutions or suspensions. In the case of tablets for oral use, carriers which are commonly used include lactose, corn starch, magnesium carbonate, talc, and sugar, and lubricating agents such as magnesium stearate are commonly added. For oral administration in capsule form, useful carriers include lactose, corn starch, magnesium carbonate, talc, and sugar. When aqueous suspensions are used for oral administration, emulsifying and/or suspending agents are commonly added.

In addition, sweetening and/or flavoring agents may be added to the oral compositions. For intramuscular,

intraperitoneal, subcutaneous and intravenous use, sterile solutions of the active ingredient(s) are usually employed, and the pH of the solutions should be suitably adjusted and buffered. For intravenous use, the total
5 concentration of the solute(s) should be controlled in order to render the preparation isotonic.

For preparing suppositories according to the invention, a low melting wax such as a mixture of fatty acid glycerides or cocoa butter is first melted, and the
10 active ingredient is dispersed homogeneously in the wax, for example by stirring. The molten homogeneous mixture is then poured into conveniently sized molds and allowed to cool and thereby solidify.

Liquid preparations include solutions, suspensions
15 and emulsions. Such preparations are exemplified by water or water/propylene glycol solutions for parenteral injection. Liquid preparations may also include solutions for intranasal administration.

Aerosol preparations suitable for inhalation may
20 include solutions and solids in powder form, which may be in combination with a pharmaceutically acceptable carrier, such as an inert compressed gas.

Also included are solid preparations which are intended for conversion, shortly before use, to liquid
25 preparations for either oral or parenteral administration. Such liquid forms include solutions, suspensions and emulsions.

The compounds of Formula I, as well as the anti-neoplastic agents, described herein may also be delivered
30 transdermally. The transdermal compositions can take the form of creams, lotions, aerosols and/or emulsions and can be included in a transdermal patch of the matrix or reservoir type as are conventional in the art for this purpose.

35 The combinations of the present invention may also

be used in conjunction with other well known therapies that are selected for their particular usefulness against the condition that is being treated

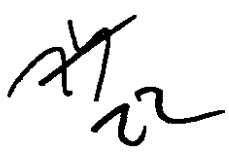
If formulated as a fixed dose, the active ingredients of the combination compositions of this invention are employed within the dosage ranges described below. Alternatively, the anti-neoplastic, and Formula I compounds may be administered separately in the dosage ranges described below. In another embodiment of the present invention, the antineoplastic agent is administered in the dosage range described below following or simultaneously with administration of the Formula I compound in the dosage range described below.

Table 1 sets forth chemotherapeutic combinations and exemplary dosages for use in the methods of the present invention. Where "Compound of Formula I" appears, any of the variations of Formula I set forth herein are contemplated for use in the chemotherapeutic combinations.

TABLE 1

	CHEMOTHERAPEUTIC COMBINATION	DOSAGE mg/m ² (per dose)
25	Compound of Formula I + Cisplatin	0 1-100 mg/m ² 5-150 mg/m ²
	Compound of Formula I + Carboplatin	0 1-100 mg/m ² 5-1000 mg/m ²
30	Compound of Formula I + Radiation	0 1-100 mg/m ² 200-8000 cGy
35	Compound of Formula I + CPT-11	0 1-100 mg/m ² 5-400 mg/m ²
	Compound of Formula I + Paclitaxel	0 1-100 mg/m ² 40-250 mg/m ²
40	Compound of Formula I + Paclitaxel	0 1-100 mg/m ² 40-250 mg/m ²

	+ Carboplatin	5-1000 mg/m ²
	Compound of Formula I	0 1-100 mg/m ²
	+5FU and optionally	5-5000 mg/m ²
5	+ Leucovorin	5-1000 mg/m ²
	Compound of Formula I	0 1-100 mg/m ²
	+ Etoposide	1-500 mg/m ²
10	Compound of Formula I	0 1-100 mg/m ²
	+ Gemcitabine	100-3000 mg/m ²
	Compound of Formula I	0 1-100 mg/m ²
	+ UFT and optionally	50-800 mg/m ²
15	+ leucovorin	5-1000 mg/m ²
	Compound of Formula I	0 1-100 mg/m ²
	+ Gemcitabine	100-3000 mg/m ²
20	+ Cisplatin	5-150 mg/m ²
	Compound of Formula I	0 1-100 mg/m ²
	+UFT	50-800 mg/m ²
	+Leucovorin	5-1000 mg/m ²
25	Compound of Formula I	0 1-100 mg/m ²
	+ Cisplatin	5-150 mg/m ²
	+ paclitaxel	40-250 mg/m ²
30	Compound of Formula I	0 1-100 mg/m ²
	+ Cisplatin	5-150 mg/m ²
	+ 5FU	5-5000 mg/m ²
	Compound of Formula I	0 1-100 mg/m ²
35	+ Oxaliplatin	5-200 mg/m ²
	+ CPT-11	4-400 mg/m ²
	Compound of Formula I	0 1-100 mg/m ²
	+ 5FU	5-5000 mg/m ²
40	+ CPT-11 and optionally	4-400 mg/m ²
	+ leucovorin	5-1000 mg/m ²
	Compound of Formula I	0 1-100 mg/m ²
	+ 5FU	5-5000 mg/m ²
45	+ radiation	200-8000 cGy
	Compound of Formula I	0 1-100 mg/m ²
	+ radiation	200-8000 cGy
	+ 5FU	5-5000 mg/m ²
50	+ Cisplatin	5-150 mg/m ²



5	Compound of Formula I	0 1-100 mg/m ²
	+ Oxaliplatin	5-200 mg/m ²
	+ 5FU and optionally	5-5000 mg/m ²
	+ Leucovorin	5-1000 mg/m ²
10	Compound of Formula I	0 1-100 mg/m ²
	+ paclitaxel	40-250 mg/m ²
	+ CPT-11	4-400 mg/m ²
15	Compound of Formula I	0 1-100 mg/m ²
	+ UFT	50-800 mg/m ²
	+ CPT-11 and optionally	4-400 mg/m ²
	+ leucovorin	5-1000 mg/m ²

In the above Table 1, "5FU" denotes 5-fluorouracil, "Leucovorin" can be employed as leucovorin calcium, "UFT" is a 1:4 molar ratio of tegafur:uracil, and "Epothilone" is a compound described in WO 99/02514 or WO 00/50423, both incorporated by reference herein in their entirety.

While Table 1 provides exemplary dosage ranges of the Formula I compounds and certain anticancer agents of the invention, when formulating the pharmaceutical compositions of the invention the clinician may utilize dosages as warranted by the condition of the patient being treated. For example, Compound 1 may be administered at 25-60 mg/m² every 3 weeks. Compound 2, may be administered at a dosage ranging from 25-500 mg/m² every three weeks for as long as treatment is required. Dosages for cisplatin are 75-120 mg/m² administered every three weeks. Dosages for carboplatin are within the range of 200-600 mg/m² or an AUC of 0.5-8 mg/ml x min, or an AUC of 4-6 mg/ml x min. When the method employed utilizes radiation, dosages are within the range of 200-6000 cGy. Dosages for CPT-11 are within 100-125 mg/m², once a week. Dosages for paclitaxel are 130-225 mg/m² every 21 days. Dosages for gemcitabine are within the

range of 80-1500 mg/m² administered weekly UFT is used within a range of 300-400 mg/m² per day when combined with leucovorin administration Dosages for leucovorin are 10-600 mg/m² administered weekly

5 The actual dosage employed may be varied depending upon the requirements of the patient and the severity of the condition being treated Determination of the proper dosage for a particular situation is within the skill of the art Generally, treatment is initiated with smaller
10 dosages which are less than the optimum dose of the compound Thereafter, the dosage is increased by small amounts until the optimum effect under the circumstances is reached For convenience, the total daily dosage may be divided and administered in portions during the day if
15 desired Intermittent therapy (e.g., one week out of three weeks or three out of four weeks) may also be used

Certain cancers can be treated effectively with compounds of Formula I and a plurality of anticancer agents Such triple and quadruple combinations can
20 provide greater efficacy When used in such triple and quadruple combinations the dosages set forth above can be utilized Other such combinations in the above Table I can therefore include "Compound 1" in combination with (1) mitoxantrone + prednisone, (2) doxorubicin +
25 carboplatin, or (3) herceptin + tamoxifen 5-FU can be replaced by UFT in any of the above combinations

When employing the methods or compositions of the present invention, other agents used in the modulation of tumor growth or metastasis in a clinical setting, such as
30 antiemetics, can also be administered as desired

The present invention encompasses a method for the synergistic treatment of cancer wherein a neoplastic agent and a Formula I compound are administered simultaneously or sequentially Thus, while a
35 pharmaceutical formulation comprising antineoplastic

agent(s) and a Formula I compound may be advantageous for
administering the combination for one particular
treatment, prior administration of the anti-neoplastic
agent(s) may be advantageous in another treatment. It is
5 also understood that the instant combination of
antineoplastic agent(s) and Formula I compound may be
used in conjunction with other methods of treating cancer
(such as cancerous tumors) including, but not limited to,
radiation therapy and surgery. It is further understood
10 that a cytostatic or quiescent agent, if any, may be
administered sequentially or simultaneously with any or
all of the other synergistic therapies. It is further
understood that the routes of administration may vary
between the compounds of Formula I and the
15 antineoplastic

The combinations of the instant invention may also
be co-administered with other well known therapeutic
agents that are selected for their particular usefulness
against the condition that is being treated. Combinations
20 of the instant invention may alternatively be used
sequentially with known pharmaceutically acceptable
agent(s) when a multiple combination formulation is
inappropriate.

The chemotherapeutic agent(s) and/or radiation
25 therapy can be administered according to therapeutic
protocols well known in the art. It will be apparent to
those skilled in the art that the administration of the
chemotherapeutic agent(s) and/or radiation therapy can be
varied depending on the disease being treated and the
30 known effects of the chemotherapeutic agent(s) and/or
radiation therapy on that disease. Also, in accordance
with the knowledge of the skilled clinician, the
therapeutic protocols (e.g., dosage amounts and times of
administration) can be varied in view of the observed
35 effects of the administered therapeutic agents (i.e.,

antineoplastic agent(s) or radiation) on the patient, and in view of the observed responses of the disease to the administered therapeutic agents

In the methods of this invention, a compound of Formula I is administered simultaneously or sequentially with an anti-proliferative agent and/or radiation. Thus, it is not necessary that the chemotherapeutic agent(s) and compound of Formula I, or the radiation and the compound of Formula I, be administered simultaneously or essentially simultaneously. The advantage of a simultaneous or essentially simultaneous administration is well within the determination of the skilled clinician.

Also, in general, the compound of Formula I, and chemotherapeutic agent(s) do not have to be administered in the same pharmaceutical composition, and may, because of different physical and chemical characteristics, have to be administered by different routes. For example, the compound of Formula I may be administered orally to generate and maintain good blood levels thereof, while the chemotherapeutic agent(s) may be administered intravenously. The determination of the mode of administration and the advisability of administration, where possible, in the same pharmaceutical composition, is well within the knowledge of the skilled clinician. The initial administration can be made according to established protocols known in the art, and then, based upon the observed effects, the dosage, modes of administration and times of administration can be modified by the skilled clinician.

The particular choice of compound of Formula I and anti-proliferative cytotoxic agent(s) or radiation will depend upon the diagnosis of the attending physicians and their judgment of the condition of the patient and the appropriate treatment protocol.

24

If the compound of Formula I and the anti-neoplastic agent(s) and/or radiation are not administered simultaneously or essentially simultaneously, then the initial order of administration of the compound of Formula I, and the chemotherapeutic agent(s) and/or radiation, may be varied. Thus, for example, the compound of Formula I may be administered first followed by the administration of the antiproliferative agent(s) and/or radiation, or the antiproliferative agent(s) and/or radiation may be administered first followed by the administration of the compound of Formula I. This alternate administration may be repeated during a single treatment protocol. The determination of the order of administration, and the number of repetitions of administration of each therapeutic agent during a treatment protocol, is well within the knowledge of the skilled physician after evaluation of the disease being treated and the condition of the patient. For example, the anti-neoplastic agent(s) and/or radiation may be administered initially, especially if a cytotoxic agent is employed. The treatment is then continued with the administration of the compound of Formula I and optionally followed by administration of a cytostatic agent, if desired, until the treatment protocol is complete.

Thus, in accordance with experience and knowledge, the practicing physician can modify each protocol for the administration of a component (therapeutic agent--i.e., compound of Formula I, anti-neoplastic agent(s), or radiation) of the treatment according to the individual patient's needs, as the treatment proceeds.

The attending clinician, in judging whether treatment is effective at the dosage administered, will consider the general well-being of the patient as well as more definite signs such as relief of disease-related

symptoms, inhibition of tumor growth, actual shrinkage of the tumor, or inhibition of metastasis. Size of the tumor can be measured by standard methods such as radiological studies, e.g., CAT or MRI scan, and successive measurements can be used to judge whether or not growth of the tumor has been retarded or even reversed. Relief of disease-related symptoms such as pain, and improvement in overall condition can also be used to help judge effectiveness of treatment.

10 In order to facilitate a further understanding of the invention, the following examples are presented primarily for the purpose of illustrating more specific details thereof. The scope of the invention should not be deemed limited by the examples, but to encompass the entire subject matter defined by the claims.

Experimental protocol

Compounds

The following designations are used to identify the test compounds throughout the examples.

Compound 1: 'N-(2-Chloro-6-methylphenyl)-2-[[6-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-2-methyl-4-pyrimidinyl]amino]-5-thiazolecarboxamide,

25

Chemicals and solutions

Unless specified, chemicals and solutions used for the maintenance of cell culture were obtained from GIBCO/BRL. Sterile tissue culture ware was obtained from Corning, NY. All other reagents were from Sigma or Fisher at the highest grade available.

30

Drug Administration

For PO and IV administration to mice, the Src

inhibitor was dissolved in a mixture of propylene glycol/water (50/50). The volume of all compounds administered was 0.01 ml/gm of mice.

5

In Vivo Antitumor Testing

The human tumor xenografts were maintained in Balb/c nu/nu nude or scid mice (Harlan, Indianapolis). Tumors were propagated as subcutaneous transplants using tumor fragments obtained from donor mice.

The required number of animals needed to detect a meaningful response were pooled at the start of the experiment and each was given a subcutaneous implant of a tumor fragment (~ 50 mg) with a 13-gauge trocar. For treatment of early-stage tumors, the animals were again pooled before distribution to the various treatment and control groups. For treatment of animals with advanced-stage disease, tumors were allowed to grow to the predetermined size window (tumors outside the range were excluded) and animals were evenly distributed to various treatment and control groups. Treatment of each animal was based on individual body weight. Treated animals were checked daily for treatment related toxicity/mortality. Each group of animals was weighed before the initiation of treatment (Wt1) and then again following the last treatment dose (Wt2). The difference in body weight (Wt2 - Wt1) provides a measure of treatment-related toxicity. Tumor response was determined by measurement of tumors with a caliper twice a week, until the tumors reach a predetermined "target" size of 1 gm. Tumor weights (mg) were estimated from the formula

Tumor weight = $(\text{length} \times \text{width}^2) \div 2$

Antitumor activity was evaluated at the maximum tolerated dose (MTD) which is defined as the dose level immediately below which excessive toxicity (i.e. more than one death) occurred. The MTD was frequently equivalent to OD. When death occurs, the day of death was recorded. Treated mice dying prior to having their tumors reach target size were considered to have died from drug toxicity. No control mice died bearing tumors less than target size.

Treatment groups with more than one death caused by drug toxicity were considered to have had excessively toxic treatments and their data were not included in the evaluation of a compound's antitumor efficacy.

Tumor response end-point was expressed in terms of tumor growth delay (T-C value) and tumor growth inhibition (%T/C). Tumor growth delay is defined as the difference in time (days) required for the treated tumors (T) to reach a predetermined target size compared to those of the control group (C). For this purpose tumor weight of a group is expressed as median tumor weight (MTW).

To estimate tumor cell kill, the tumor volume doubling time was first calculated with the formula

$$TVDT = \text{Median time (days) for control tumor weight to reach target size} - \text{Median time (days) for control tumor weight to reach half the target size}$$

And,

$$\text{Log cell kill (Lck)} = T - C + (3.32 \times TVDT)$$

To estimate tumor growth inhibition, the MTW at the end of treatment is determined for the treated group (T) and the untreated control group (C). Inhibition is expressed as the ratio (%) of treated (T)/control (C).

Cures were also used to assess activity. A mouse was considered cured when no mass larger than 35 mg was present at the site of tumor implant after a number of

days post-treatment had elapsed equivalent to >10 TVDTs in that experiment. Therapeutic results were reported at the optimal dose (OD) and results were not used if more than one death occurred in the treated group. A maximum tolerated dose (MTD), although often synonymous with the OD, is defined as a dose immediately below that causing unacceptable toxicity (i.e. more than one death), or in the absence of any deaths, was assumed when accompanied by >20% body weight loss. There were typically 8 mice per treatment and control groups.

Activity for cytotoxic agents is defined as the attainment of tumor growth delay equivalent to -1 Lck or 3 32 x TVDT. For cytostatic agents, activity is defined as attainment of growth inhibition -50% T/C (MTW) at the end of the treatment period.

EXAMPLE 1

Synergistic Combination of Compound 1 with a tubulin interacting antimitotic agent (exemplified by paclitaxel) in the treatment of solid malignancies in vivo

The combined antitumor effects of compound 1 and paclitaxel was evaluated in the PC3 human prostate carcinoma xenografts in nude mice. Compound 1 was administered orally, twice-a-day, 5-day-on, 2-day-off, for a total of 14 days (2qd x 7). Paclitaxel was administered iv, weekly x 3. Single agent compound 1 at a dose of 10 mpk produced a T/C of 58% and growth delay (T-C) of 4.5 days (Figure 1A). Single agent paclitaxel at a dose of 18 mpk elicited T-C of 22.5 days. The combined regimen produced antitumor effect that was more than additive of the individual effects of the single agent alone with a T-C of 37.2 days which was significantly better than the effects of either single agent alone.

(P=0.05) However, combination of the two agents in vitro produced only additive effect in a clonogenic cell survival assay (Figure 1B). These results suggest that the in vivo synergistic interaction of compound 1 and paclitaxel may involve a mechanism that does not directly stem from the tumor cells themselves.

Figure 1

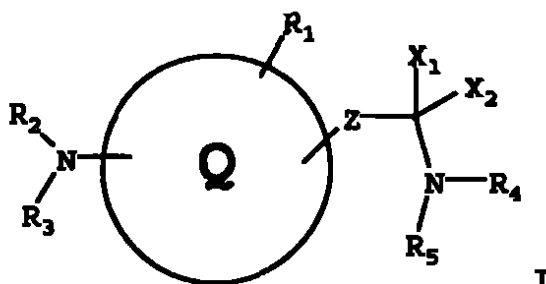
In Figure 1A (A) Mice bearing the PC3 prostate carcinoma were treated when tumors reached ~100 mg. Compounds were administered as follows: compound 1 was administered orally (PO), twice-a-day for 14 days (2QD x 14), with a 2 day break following every 5 days of treatment (5-day-on, 2-day-off). Paclitaxel was administered IV and was given weekly for 3 weeks. Treatment with both agents was begun on the same day, paclitaxel being given 1 hour after the first of two daily doses of compound 1. Each symbol represents the median tumor weight of a group of 8 mice. (B) PC3 cells in exponential growth phase were first exposed to compound 1 for 48 hr followed by paclitaxel for a further 16 hr. Cells were then washed and processed for colony formation assay. Line of additivity depicts the level of cytotoxicity if the two combined agents yield additive cytotoxicity and is the product of the surviving fractions of each agent given alone. Src family kinases play an important role in mitotic progression of cells from G2 to Mitotic (M) phases of the cell cycle, which may explain the synergistic interaction of Src inhibitors with antimitotic agents such as paclitaxel.

The present invention is not limited to the embodiments specifically described above, but is capable of variation and modification without departure from the scope of the appended claims.

What Is Claimed Is

1 A method for the treatment of proliferative
 5 diseases, including cancer, which comprises administering
 to a mammalian specie in need thereof a synergistically,
 therapeutically effective amount of (1) at least one
 anti-proliferative cytotoxic agent(s) and 2) a compound
 of formula I,

10



15 where

Q is thiazole,

Z is a single bond,

X₁ and X₂ together form =O,R₁ is20 (1) hydrogen or R₆,

where R₆ is alkyl, alkenyl, alkynyl,
 cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl,
 cycloalkenylalkyl, aryl, aralkyl,
 heterocyclo, or heterocycloalkyl, each of
 which is unsubstituted or substituted with
 Z₁, Z₂ and one or more groups Z₃,

25

(2) -OH or -OR₆,(3) -SH or -SR₆,

- (4) $-C(O)_2H$, $-C(O)_qR_6$, or $-O-C(O)_qR_6$, where q is 1 or 2,
- (5) $-SO_3H$ or $-S(O)_qR_6$,
- (6) halo,
- 5 (7) cyano,
- (8) nitro,
- (9) $-Z_4-NR_7R_8$,
- (10) $-Z_4-N(R_9)-Z_5-NR_{10}R_{11}$,
- (11) $-Z_4-N(R_{12})-Z_5-R_6$,
- 10 (12) $-P(O)(OR_6)_2$,

R_2 is hydrogen, R_6 , $-Z_4-R_6$, or $-Z_{13}-NR_7R_8$,

R_3 is $-Z_4-R_6$ wherein Z_4 is a single bond and R_6 is heteroaryl which is unsubstituted or substituted with Z_1 , Z_2 and one or more groups Z_3

15 R_4 and R_5 are each independently

- (1) hydrogen or R_6 ,
- (2) $-Z_4-N(R_9)-Z_5-NR_{10}R_{11}$,
- (3) $-N(R_9)Z_4R_6$, or
- (4) together with the nitrogen atom to which they
- 20 are attached complete a 3- to 8-membered saturated or unsaturated heterocyclic ring which is unsubstituted or substituted with Z_1 , Z_2 and Z_3 , which heterocyclic ring may optionally have fused to it a benzene ring
- 25 itself unsubstituted or substituted with Z_1 , Z_2 and Z_3 ,

R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} and R_{12}

- (1) are each independently hydrogen or R_6 ,
- (2) R_7 and R_8 may together be alkylene, alkenylene
- 30 or heteroalkyl, completing a 3- to 8-membered saturated or unsaturated ring with the nitrogen atom to which they are

attached, which ring is unsubstituted or
substituted with Z_1 , Z_2 and Z_3 , or

- (3) any two of R_9 , R_{10} and R_{11} may together be
alkylene or alkenylene completing a 3- to
8-membered saturated or unsaturated ring
together with the nitrogen atoms to which
they are attached, which ring is
unsubstituted or substituted with Z_1 , Z_2
and Z_3 ,

10 R_{13} is

- (1) cyano,
(2) nitro,
(3) $-NH_2$,
(4) $-NHOalkyl$,
15 (5) $-OH$,
(6) $-NHOaryl$,
(7) $-NHCOOalkyl$,
(8) $-NHCOOaryl$,
(9) $-NHSO_2alkyl$,
20 (10) $-NHSO_2aryl$,
(11) aryl,
(12) heteroaryl,
(13) $-Oalkyl$, or
(14) $-Oaryl$,

25 R_{14} is

- (1) $-NO_2$,
(2) $-COOalkyl$, or
(3) $-COOaryl$,

R_{15} is

- 30 (1) hydrogen,
(2) alkyl,
(3) aryl,
(4) arylalkyl, or

(5) cycloalkyl,

Z_1 , Z_2 and Z_3 are each independently

- (1) hydrogen or Z_6 , where Z_6 is (i) alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, cycloalkenylalkyl, aryl, aralkyl, alkylaryl, cycloalkylaryl, heterocyclo, or heterocycloalkyl, (ii) a group (i) which is itself substituted by one or more of the same or different groups (i), or (iii) a group (i) or (ii) which is substituted by one or more of the following groups (2) to (16) of the definition of Z_1 , Z_2 and Z_3 ,
- (2) -OH or -O Z_6 ,
- (3) -SH or -S Z_6 ,
- (4) -C(O) $_q$ H, -C(O) $_q$ Z_6 , or -O-C(O) $_q$ Z_6 ,
- (5) -SO₃H, -S(O) $_q$ Z_6 , or S(O) $_q$ N(Z_9) Z_6 ,
- (6) halo,
- (7) cyano,
- (8) nitro,
- (9) - Z_4 -N Z_7 Z_8 ,
- (10) - Z_4 -N(Z_9)- Z_5 -N Z_7 Z_8 ,
- (11) - Z_4 -N(Z_{10})- Z_5 - Z_6 ,
- (12) - Z_4 -N(Z_{10})- Z_5 -H,
- (13) oxo,
- (14) -O-C(O)- Z_6 ,
- (15) any two of Z_1 , Z_2 , and Z_3 may together be alkylene or alkenylene completing a 3- to 8-membered saturated or unsaturated ring together with the atoms to which they are attached, or
- (16) any two of Z_1 , Z_2 , and Z_3 may together be -O-(CH₂) $_r$ -O-, where r is 1 to 5, completing a

29

4- to 8-membered ring together with the atoms to which they are attached,

Z_4 and Z_5 are each independently

- (1) a single bond,
- 5 (2) $-Z_{11}-S(O)_q-Z_{12}-$,
- (3) $-Z_{11}-C(O)-Z_{12}-$,
- (4) $-Z_{11}-C(S)-Z_{12}-$,
- (5) $-Z_{11}-O-Z_{12}-$,
- (6) $-Z_{11}-S-Z_{12}-$,
- 10 (7) $-Z_{11}-O-C(O)-Z_{12}-$, or
- (8) $-Z_{11}-C(O)-O-Z_{12}-$,

Z_7 , Z_8 , Z_9 and Z_{10}

- (1) are each independently hydrogen or Z_6 ,
- (2) Z_7 and Z_8 , or Z_6 and Z_{10} , may together be
- 15 alkylene or alkenylene, completing a 3- to 8-membered saturated or unsaturated ring together with the atoms to which they are attached, which ring is unsubstituted or substituted with Z_1 , Z_2 and Z_3 , or
- 20 (3) Z_7 or Z_8 , together with Z_9 , may be alkylene or alkenylene completing a 3- to 8-membered saturated or unsaturated ring together with the nitrogen atoms to which they are attached, which ring is unsubstituted or
- 25 substituted with Z_1 , Z_2 and Z_3 ,

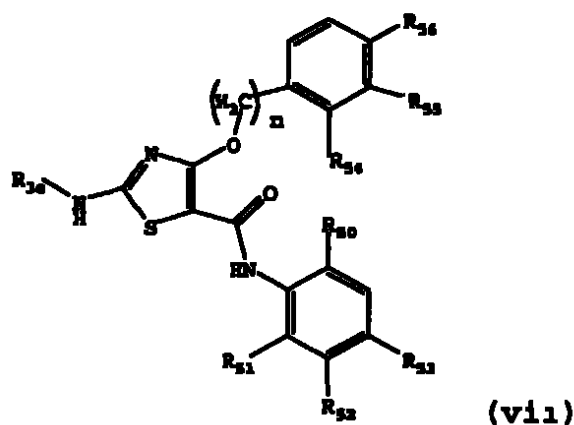
Z_{11} and Z_{12} are each independently

- (1) a single bond,
- (2) alkylene,
- (3) alkenylene, or
- 30 (4) alkynylene, and

Z_{13} is

- (1) a single bond,
- (2) $-Z_{11}-S(O)_q-Z_{12}-$,

- (3) $-Z_{11}-C(O)-Z_{12}-$,
 (4) $-Z_{11}-C(S)-Z_{12}-$,
 (5) $-Z_{11}-O-Z_{12}-$,
 (6) $-Z_{11}-S-Z_{12}-$,
 5 (7) $-Z_{11}-O-C(O)-Z_{12}-$,
 (8) $-Z_{11}-C(O)-O-Z_{12}-$,
 (9) $-C(NR_{13})-$,
 (10) $-C(CHR_{14})-$, or
 (11) $-C(C(R_{14})_2)-$,
 10 provided said compound is other than a compound of
 formula (vii)



where

- 15 R_{34} is pyridyl or pyrimidinyl optionally
 substituted with halogen or alkyl,
 R_{50} and R_{51} are each independently hydrogen,
 halogen, or alkyl,
 R_{52} and R_{53} are each independently hydrogen,
 20 halogen, alkyl or haloalkyl,
 R_{54} and R_{56} are each independently hydrogen,
 halogen, alkyl, nitro or amino,
 R_{55} is hydrogen, halogen, alkyl, haloalkyl,
 alkoxy, haloalkoxy, alkylthio,
 25 haloalkylthio, or alkoxycarbonyl, and
 n is zero or 1

9/30

- 2 A compound of claim 1 wherein R₁ is hydrogen, halo,
alkyl, aryl, alkoxy, alkoxycarbonyl, or aryloxy carbonyl
- 5 3 A compound of claims 1-2 wherein R₁ is hydrogen
- 4 A compound of claims 1-3 wherein R₂ is hydrogen
- 5 A compound of claims 1-4 wherein R₄ is hydrogen
- 10 6 A compound of claims 1-5 wherein R₅ is an aryl group
which is substituted with Z₁, Z₂ and one or more groups
Z₃
- 15 7 A compound of claims 1-6 wherein R₁ is hydrogen or
alkyl, R₂ and R₄ are independently hydrogen or alkyl, and
R₅ is aryl which is unsubstituted or substituted with Z₁,
Z₂ and one or more groups Z₃
- 20 8 A compound of claims 1-7 wherein R₅ is aryl which is
unsubstituted or independently substituted with one or
more alkyl or halo
- 9 A compound of claims 1-8 wherein R₃ is heteroaryl
- 25 substituted optionally substituted with Z₁ and Z₂ and
substituted with at least one group Z₃ where Z₃ is Z₆
- 10 A compound of claims 1-9 wherein Z₆ is heterocyclo
optionally substituted with one or more hydroxyalkyl
- 30 11 The method according to Claim 1, wherein the
Compound of Formula I is 'N-(2-Chloro-6-methylphenyl)-2-
[[6-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-2-methyl-4-
pyrimidinyl]amino]-5-thiazolecarboxamide
- 35

- 12 The method according to Claims 1-11 wherein the antiproliferative cytotoxic agent is administered following administration of the Formula I compound
- 5 13 The method according to Claims 1-11, wherein the antiproliferative cytotoxic agent is administered prior to the administration of the Formula I compound
- 14 The method according to Claims 1-11 wherein the
10 antiproliferative cytotoxic agent is administered simultaneously with the formula 1 compound
- 15 The method according to Claims 1-11 for the treatment of cancerous solid tumors
- 15 16 The method according to Claims 1-11 for the treatment of refractory tumors
- 17 The method according to Claims 1-11 wherein the
20 anti-proliferative cytotoxic agent is selected from the group consisting of a microtubule-stabilizing agent, a microtubule-disruptor agent, an alkylating agent, an anti-metabolite, epidophyllotoxin, an antineoplastic enzyme, a topoisomerase inhibitor, procarbazine,
25 mitoxantrone, inhibitors of cell cycle progression, radiation and a platinum coordination complex
- 18 The method according to Claim 17 wherein the anti-proliferative cytotoxic agent is paclitaxel
- 30 19 A pharmaceutical composition for the treatment of cancer which comprises a synergistic combination of at least one anti-proliferative cytotoxic agent and a compound of Claims 1-11, and a pharmaceutically
35 acceptable carrier

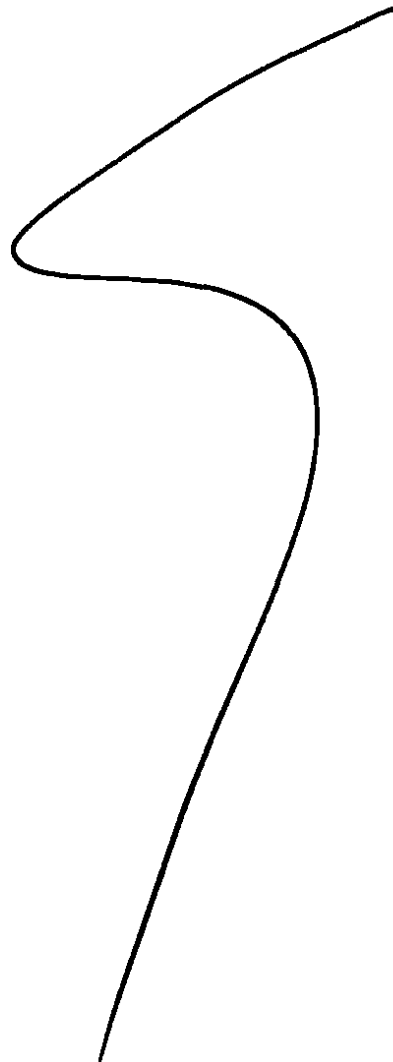
31

20 The composition according to Claim 19 for the treatment of cancerous solid tumors

5 21 The composition according to Claim 19 for the treatment of refractory tumors

22 The composition according to Claim 19 wherein the antiproliferative cytotoxic agent is paclitaxel

10



- Control
- △ Compound 1 (10 mpk, 2QD x 14, 5-day-on, 2-day-off)
- Paclitaxel (18 mpk, weekly x 3)
- ◇ Compound 1 (10 mpk, 2QD x 14, 5-day-on, 2-day-off) + Paclitaxel (18 mpk, weekly x 3)

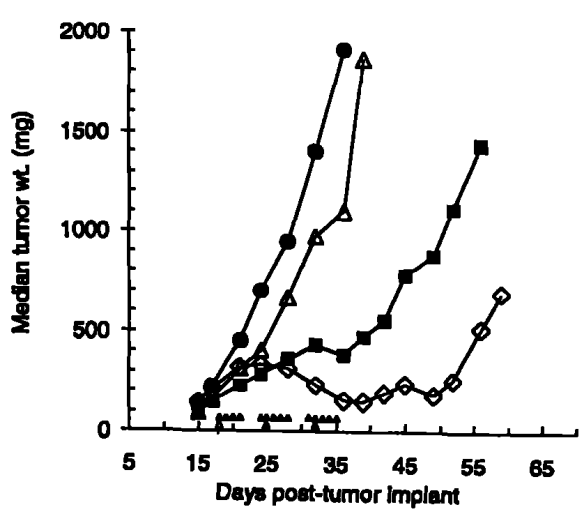


FIG. 1A

- Line of additivity
- ◇ Paclitaxel + Compound 1 (135 nM)

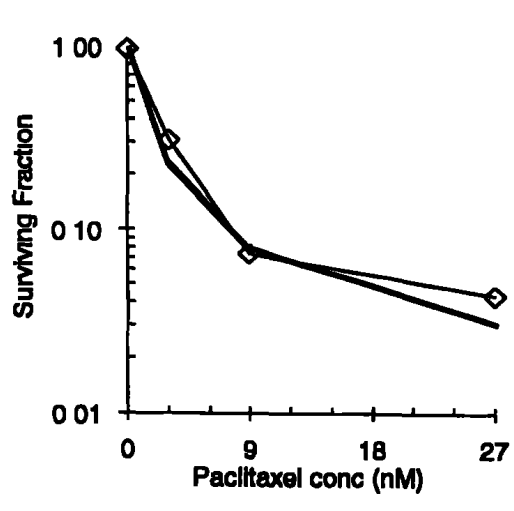


FIG. 1B

Handwritten signature

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. **33**

PCT/US04/21890

A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) A61K 31/425
US CL 514/370- 548/194

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)
U S 514/370; 548/194

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and where practicable, search terms used)
STN structure search, cancer, anti-proliferative paclitaxel

C DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X P	US 6 596 746 B1 (DAS et al) 22 July 2003 (22 07 2003) see entire document, especially column 26 lines 58 to column 28, line 45	1 2 11
X	WO 00 /62778 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO) 26 October 2000 (26 10.2000), see entire document especially pages 39-42 pages 46-49	1 2 11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "B" earlier application or patent 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 claim 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 underpin 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
- "A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 December 2004 (23 12 2004)

Date of mailing of the international search report

08 JAN 2005
Authorized officer
Cynthia Delapoux-Miranda
Telephone No (571) 272-1600

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT Amr ISA/US
Commissioner for Patents
P O Box 1430
Alexandria Virginia 22313-1430

Facsimile No. (703) 305-3230

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US04/21890

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1 ☐ Claims Nos. .
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely
- 2 ☐ Claims Nos.
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically
- 3 ☒ Claims Nos. 3-10 and 12-22
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

☐
☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.



3/34

(43) Fecha de Publicación Internacional
17 de Febrero de 2005 (17 02 2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/013983 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷ A61K 31/425

(21) Número de Solicitud Internacional PCT/US2004/021890

(22) Fecha de Presentación Internacional 9 de Julio 2004 (09 07 2004)

(25) Idioma de Presentación Inglés

(26) Idioma de publicación Inglés

(30) Fecha de Prioridad
60/485 779 09 de Julio 2003 (09 07 2003) US

(71) Solicitante (todos los estados designados excepto US)
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US],
Route 206 and Province Line Road Princeton NJ 08543-
4000 (US).

(72) Inventor; y

(75) Inventor/Solicitante (para US solamente) LEE, Francis, Y., E
[CN/US] 363 Lang Court Yardley, PA 19067 (US)

(74) Agentes VANATTEN, Mary, K. et al Bristol-Myers Squibb
Company P O Box 4000, Princeton NJ 08543-4000
(US)

(81) Estados Designados (salvo que se indique de otra manera para cada tipo de protección nacional disponible) AE, AG AL, AM AT AU AZ, BA BB BG, BR, BY, BZ CA CH CN, CO CR, CU CZ DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD GE, GH GM, HR, HU ID IL, IN IS, JP, KE, KG KP KR KZ, LC, LK, LR LS LT LU LV, MA MD MG MK MN, MW, MX, MZ, NO NZ, OM, PH PL, PT RO RU, SD, SE, SG SK, SL, TJ, TM, TN TR TT TZ UA, UG, US UZ VN YU, ZA, ZM, ZW

(84) Estados Designados (salvo que se indique de otra manera para cada tipo de protección regional disponible) Patente ARIPO (GH GM KE, LS MW, MZ, SD, SL, SZ TZ UG, ZM ZW) Patente Euroamérica (AM AZ, BY, KG, KZ, MD RU TJ, TM), Patente Europea (AT BE, BG CH, CY CZ, DE, DK EE, ES FI, FR, GB GR, HU, IE, IT LU MC NL, PT SE, SI SK TR), Patente OAPI (BF BJ, CF CG CI, CM, GA, GN GQ GE, ML, MR, NE, SN TD TG)

Publicada
con reporte de búsqueda internacional
Antes de que expire el tiempo límite para enmendar las reivindicaciones y para republicarse en el evento de la recepción de las enmiendas

Para códigos de dos letras y otras abreviaciones, referirse a la Notas
Guías en Códigos y Abreviaciones que aparece al inicio de cada
publicación regular de la Gaceta PCT™

(54) Título COMBINACION DE LOS INHIBIDORES DE SRC CINASA Y AGENTES QUIMIOTERAPEUTICOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES PROLIFERATIVAS

(57) Resumen Se describen composiciones y métodos que son útiles para el tratamiento y prevención de trastornos proliferativos.

26 35

**COMBINACION DE LOS INHIBIDORES DE SRC CINASA Y AGENTES
QUIMIOTERAPEUTICOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES
PROLIFERATIVAS**

5

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a los campos de la oncología y los regímenes mejorados de quimioterapia

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La divulgación de cada artículo de la literatura y
10 documento de patente publicado aquí referido se incorpora como referencia en la presente en su totalidad

El Instituto Nacional del Cáncer ha estimado que solamente en los Estados Unidos una de cada 3 personas será atacada por el cáncer durante su tiempo de vida. Más aún,
15 aproximadamente del 50% al 60% de las personas que contraen el cáncer sucumbirá eventualmente a la enfermedad. La presencia distribuida de esta enfermedad subraya la necesidad de regímenes mejorados anticáncer para el tratamiento de la malignidad

20 Debido a la amplia variedad de cánceres actualmente observados, se han desarrollado diversos agentes anticáncer para destruir el cáncer dentro del cuerpo. Estos compuestos se administran a pacientes de cáncer con el objetivo de destruir o inhibir de otra manera el crecimiento de células
25 malignas mientras se dejan células normales saludables, sin perturbar. Los agentes anticáncer se han clasificado con base en su mecanismo de acción

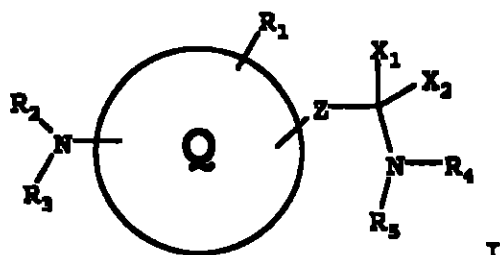
Un tipo de quimioterapéutico se refiere como un complejo de coordinación de metales. Se cree que este tipo de
30 quimioterapéutico forma predominantemente reticulaciones

de ADN entre hebras en los núcleos de las células con lo cual se evita la replicación celular. Como resultado, se reprime inicialmente el crecimiento del tumor y luego se invierte. Otro tipo de quimioterapéutico se refiere como un agente de alquilación. Estos compuestos funcionan al insertar composiciones o moléculas externas en el ADN de células de cáncer divididas. Como resultado de estas porciones externas, las funciones normales de las células de cáncer se fragmentan y se evita la proliferación. Otro tipo de quimioterapéutico es un agente antineoplásico. Este tipo de agente evita, extermina o bloquea el crecimiento y distribución de células de cáncer. Todavía otros tipos de agente anticáncer incluyen inhibidores no esteroideos de la aromatasa, agentes de alquilación bifuncionales etc.

La presente invención se dirige a inhibidores de la SRC cinasa que actúan de manera sinérgica cuando se usan en combinación con ciertos agentes convencionales quimioterapéuticos.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un método sinérgico para el tratamiento de enfermedades antiproliferativas incluyendo el cáncer, que comprende administrar a una especie mamífera que necesita del mismo una cantidad sinérgica terapéuticamente efectiva de (1) al menos un agente antiproliferativo y/o un agente antiproliferativo citotóxico y (2) un compuesto de fórmula I en donde



3837

en donde Q, Z, N, X₁ y X₂ R₁, R₂, R₃, R₄, R₄, se definen a
5 continuación o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable
del mismo

Un compuesto de fórmula I se representa por 'N-(2-cloro-
6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-2-
metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida y sales
10 farmacéuticamente aceptables del mismo

Los agentes antiproliferativos adecuados para su uso
en los métodos de la invención incluyen sin limitación
agentes de alquilación (incluyendo, sin limitación
mostazas de nitrógeno, derivados de etilenimina, alquil
15 sulfonatos nitrosoureas y triacenos) mostaza de Uracilo,
Clormetina, Ciclofosfamida (Cytosan®), Ifosfamida,
Melfanan, Cloranbucil, Pipobromano, Trietilenio-melamina,
Trietilentiofosforamina, Busulfan, Carmustina, Lomustina,
Estreptozocina, Dacarbacina, y Temozolomida,
20 antimetabolitos (incluyendo sin limitación antagonistas
del ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de
purina e inhibidores de la adenosina desaminasa),
Metotrexato, 5-Fluorouracilo, Floxuridina, Citarabina, 6-
Mercaptopurina, 6-Tioguanina, Fludarabina fosfato,
25 Pentostatina, y Gemcitabina, productos naturales y sus
derivados (por ejemplo, alcaloides vinca, antibióticos
antitumor, enzimas, lincocinas y epipodofilotoxinas)
Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Bleomicina,
Dactinomomicina, Daunorubicina, Doxorubicina, Epirubicina,
30 Idarubicina, Ara-C, paclitaxel (el paclitaxel está

comercialmente disponible como Taxol®), Mitramicina, Desoxico-formicina, Mitomicin-C, L-Asparaginasa, Interferones (especialmente IFN-a), Etopósido, y Tenipósido, navelbena, CPT-11, anastrozol, letrozol, capecitabina, reloxafina, ciclofosfamida, ifosamida, y droloxafina y radiación

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica para el tratamiento sinérgico del cáncer que comprende al menos un agente antiproliferativo un compuesto de fórmula I y un portador farmacéuticamente aceptable

En otra modalidad de la invención el agente antiproliferativo se administra simultáneo con, o antes o después de la administración de un compuesto de fórmula I

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

Las figuras 1A y 1B muestran la quimioterapia de combinación con el compuesto 1 y paclitaxel in vivo (A) e in vitro (B) contra el carcinoma de próstata humana PC3

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan los métodos para la administración programada de los inhibidores de SRC cinasa en combinación(es) sinérgica(s) con al menos un agente antineoplástico adicional para el tratamiento y prevención de enfermedades proliferativas

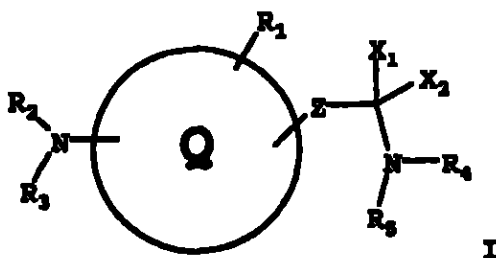
Así, en una modalidad de la invención el método quimioterapéutico de la invención comprende la administración de inhibidores de SRC cinasa de fórmula I en combinación con otros agentes anticáncer. Los inhibidores de SRC cinasa aquí descritos cuando se usan en combinación con al menos uno de otros agentes anticáncer demuestran actividad superior citotóxica

La presente invención proporciona una combinación novedosa sinérgica para el uso en terapia

La presente invención proporciona el uso de una combinación sinérgica novedosa para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de enfermedades oncológicas

La presente invención proporciona una combinación sinérgica novedosa para el tratamiento de enfermedades oncológicas

Los inhibidores de SRC cinasa para su uso en los métodos de la invención son un compuesto de fórmula I en donde



15

donde

Q es tiazol,

Z es un enlace sencillo,

X₁ y X₂ juntos forman = O,

20 R₁ es

(1) hidrógeno o R₆, donde R₆ es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclo, o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales están substituidos o no substituidos con Z₁, Z₂ y uno o más grupos Z₃,

(2) -OH u -OR₆,

(3) -SH o -SR₆,

(4) -C(O)₂H, -C(O)_qR₆, o -O-C(O)_qR₆, donde q es 1 ó 2,

(5) -SO₃H o -S(O)_qR₆,

30 (6) halo,

54/40

(7) ciano,

(8) nitro,

(9) $-Z_4-NR_7R_8$,

(10) $-Z_4-N(R_9)-Z_5-NR_{10}R_{11}$,

5 (11) $-Z_4-N(R_{12})-Z_5-R_6$

(12) $-P(O)(OR_6)_2$,

R_2 es hidrógeno, R_6 , $-Z_4-R_6$, o $-Z_{13}-NR_7R_8$,

R_3 es $-Z_4-R_6$ en donde Z_4 es un enlace sencillo y R_6 es heteroarilo el cual está substituido o no substituido con Z_1 ,

10 Z_2 y uno o más grupos Z_3

R_4 y R_5 son cada uno independientemente

(1) hidrógeno o R_6 ,

(2) $-Z_4-N(R_9)-Z_5-NR_{10}R_{11}$,

(3) $-N(R_9)Z_4R_6$, o

15 (4) junto con el átomo de nitrógeno al cual se enlazan completan un anillo heterocíclico saturado o no saturado de 3 a 8 miembros el cual está substituido o no substituido con Z_1 , Z_2 y Z_3 , anillo heterocíclico el cual puede opcionalmente fusionarse a un anillo benceno por sí mismo substituido o no
20 substituido con Z_1 , Z_2 y Z_3 ,

R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12}

(1) son cada uno independientemente hidrógeno o R_6 ,

(2) R_7 y R_8 pueden juntos ser alquileo, alquenileno o heteroalquileo, completando un anillo saturado o no saturado
25 de 3 a 8 miembros con el átomo de nitrógeno al cual se enlazan, el anillo está substituido o no substituido con Z_1 , Z_2 y Z_3 , o

(3) cualquiera de los dos de R_9 , R_{10} y R_{11} pueden juntos ser alquileo o alquenileno completando un anillo saturado o
30 no saturado de 3 a 8 miembros junto con los átomos de

4241

nitrógeno al cual se enlazan, el anillo substituido o no substituido con Z_1 , Z_2 y Z_3 ,

R_{13} es

- (1) ciano,
- 5 (2) nitro,
- (3) $-NH_2$,
- (4) $-NHOalquilo$,
- (5) $-OH$,
- (6) $-NHOarilo$,
- 10 (7) $-NHCOOalquilo$,
- (8) $-NHCOOarilo$,
- (9) $-NHSO_2alquilo$,
- (10) $-NHSO_2arilo$,
- (11) arilo,
- 15 (12) heteroarilo,
- (13) $-Oalquilo$, o
- (14) $-Oarilo$,

R_{14} es

- (1) $-NO_2$,
- 20 (2) $-COOalquilo$, o
- (3) $-COOarilo$,

R_{15} es

- (1) hidrógeno,
- (2) alquilo,
- 25 (3) arilo,
- (4) arilalquilo, o
- (5) cicloalquilo,

Z_1 , Z_2 y Z_3 son cada uno independientemente

- (1) hidrógeno o Z_6 , donde Z_6 es (1) alquilo, alquenoilo,
- 30 alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenoilo,

cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo, o heterocicloalquilo, (11) un grupo (1) el cual es por si mismo substituido por uno o más de los mismos o diferentes grupos (1), o (111) un grupo (1) o
 5 (11) el cual está substituido por uno o más de los siguientes grupos (2) hasta (16) de la definición de Z_1 , Z_2 y Z_3 ,

(2) $-OH$ o $-OZ_6$,

(3) $-SH$ o $-SZ_6$,

(4) $-C(O)_qH$, $-C(O)_qZ_6$, o $-O-C(O)_qZ_6$,

10 (5) $-SO_3H$, $-S(O)_qZ_6$, o $S(O)_qN(Z_9)Z_6$,

(6) halo,

(7) ciano,

(8) nitro,

(9) $-Z_4-NZ_7Z_8$,

15 (10) $-Z_4-N(Z_9)-Z_5-NZ_7Z_8$,

(11) $-Z_4-N(Z_{10})-Z_5-Z_6$,

(12) $-Z_4-N(Z_{10})-Z_5-H$,

(13) oxo,

(14) $-O-C(O)-Z_6$,

20 (15) cualquiera de los dos de Z_1 , Z_2 , y Z_3 pueden juntos ser alquilenos o alquenileno completando un anillo saturado o no saturado de 3 a 8 miembros junto con los átomos a los cuales se enlazan, o

(16) cualquiera de los dos de Z_1 , Z_2 , y Z_3 pueden juntos
 25 ser $-O-(CH_2)_r-O-$, donde r es 1 a 5, completando un anillo de 4 a 8 miembros junto con los átomos a los cuales se enlazan,

Z_4 y Z_5 son cada uno independientemente

(1) un enlace sencillo,

(2) $-Z_{11}-S(O)_q-Z_{12}-$,

30 (3) $-Z_{11}-C(O)-Z_{12}-$,

44 43

- (4) $-Z_{11}-C(S)-Z_{12}-$,
 (5) $-Z_{11}-O-Z_{12}-$,
 (6) $-Z_{11}-S-Z_{12}-$,
 (7) $-Z_{11}-O-C(O)-Z_{12}-$, o

5 (8) $-Z_{11}-C(O)-O-Z_{12}$,

Z_7 , Z_8 , Z_9 y Z_{10}

(1) son cada uno independientemente hidrógeno o Z_6 ,

(2) Z_7 y Z_8 , o Z_6 y Z_{10} , pueden juntos ser alquileo
 o alquilenilo, completando un anillo saturado o no
 10 saturado de 3 a 8 miembros junto con los átomos a los
 cuales se enlazan, el anillo está substituido o no
 substituido con Z_1 , Z_2 y Z_3 , o

(3) Z_7 o Z_8 , junto con Z_9 , puede ser alquileo o
 alquilenilo completando un anillo saturado o no saturado de 3
 15 a 8 miembros junto con los átomos de nitrógeno al cual se
 enlazan, el anillo está substituido o no substituido con Z_1 ,
 Z_2 y Z_3 ,

Z_{11} y Z_{12} son cada uno independientemente

- (1) un enlace sencillo,
 20 (2) alquileo,
 (3) alquilenilo, o
 (4) alquinileno, y

Z_{13} es

- (1) un enlace sencillo,
 25 (2) $-Z_{11}-S(O)_q-Z_{12}-$,
 (3) $-Z_{11}-C(O)-Z_{12}-$,
 (4) $-Z_{11}-C(S)-Z_{12}-$,
 (5) $-Z_{11}-O-Z_{12}-$,
 (6) $-Z_{11}-S-Z_{12}-$,
 30 (7) $-Z_{11}-O-C(O)-Z_{12}-$,

4/44

(8) $-Z_{11}-C(O)-O-Z_{12}-$,

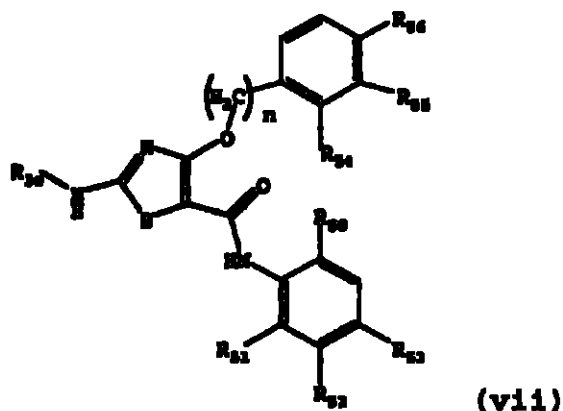
(9) $-C(NR_{13})-$,

(10) $-C(CHR_{14})-$, o

(11) $-C(C(R_{14})_2)-$,

5 con la condición de que el compuesto sea diferente al compuesto de la Fórmula (vii)

10



donde

15 R_{3e} es piridilo o pirimidinilo opcionalmente substituido con halógeno o alquilo,

R_{50} y R_{51} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo,

R_{52} y R_{53} son cada uno independientemente hidrógeno, 20 halógeno, alquilo o haloalquilo,

R_{54} y R_{56} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, nitro o amino,

R_{55} es hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxí, haloalcoxí, alquiltio, haloalquiltio, o 25 alcoxícarbonilo, y

n es cero o 1

En otra modalidad, la presente invención se dirige a un método para el tratamiento de enfermedades proliferativas, que comprende el compuesto de la Fórmula I en donde R_1 es hidrógeno, halo, alquilo, 30 arilo, alcoxí, alcoxícarbonilo, o ariloxícarbonilo

45

En otra modalidad, la presente invención se dirige a un método para el tratamiento de enfermedades proliferativas, que comprende el compuesto de la Fórmula I en donde R_1 es hidrógeno

En otra modalidad, la presente invención se dirige a un método
5 para el tratamiento de enfermedades proliferativas, que comprende el compuesto de la Fórmula I en donde R_2 es hidrógeno

En otra modalidad, la presente invención se dirige a un método para el tratamiento de enfermedades proliferativas, que comprende el compuesto de la Fórmula I en donde R_4 es hidrógeno

10 En otra modalidad, la presente invención se dirige a un método para el tratamiento de enfermedades proliferativas, que comprende el compuesto de la Fórmula I en donde R_5 es un grupo arilo el cual es substituido con Z_1 , Z_2 y uno o más grupos Z_3

15 En otra modalidad, la presente invención se dirige a un método para el tratamiento de enfermedades proliferativas, que comprende el compuesto de la Fórmula I en donde R_1 es hidrógeno o alquilo, R_2 y R_4 son independientemente hidrógeno o alquilo, y R_5 es arilo el cual está substituido o no
20 substituido con Z_1 , Z_2 y uno o más grupos Z_3

En otra modalidad, la presente invención se dirige a un método para el tratamiento de enfermedades proliferativas, que comprende el compuesto de la Fórmula I en donde R_5 es arilo el cual está no substituido o independientemente
25 substituido con uno o más alquilo o halo

En otra modalidad, la presente invención se dirige a un método para el tratamiento de enfermedades proliferativas, que comprende el compuesto de la Fórmula I en donde R_3 es heteroarilo substituido, opcionalmente substituido con Z_1 y Z_2
30 y substituido con al menos un grupo Z_3 , donde Z_3 es Z_6

X/46

En otra modalidad, la presente invención se dirige a un método para el tratamiento de enfermedades proliferativas, que comprende el compuesto de la Fórmula I en donde Z_6 es heterociclo opcionalmente substituido con uno o más

5 hidroxialquilo

En otra modalidad, la presente invención se dirige a un uso del compuesto de la Fórmula I el cual comprende una cantidad sinérgicamente, terapéuticamente efectiva de (1) al menos uno de los agentes antiproliferativos y (2) un

10 compuesto de la Fórmula I

En otra modalidad, la invención se dirige a un método para el tratamiento de enfermedades proliferativas, en donde el agente antiproliferativo se selecciona del grupo que consiste de un fármaco de antraciclina, un fármaco vinca, una

15 mitomicina, una bleomicina, un nucleósido citotóxico, un taxano, una epotilona, discodermolida, un fármaco de pteridina, un diineno, un inhibidor de aromatasa y una podofilotoxina

En otra modalidad, la invención se dirige a un método

20 para el tratamiento de enfermedades proliferativas, en donde el agente anti-proliferativo es seleccionado de carboplatina, doxorubicina, y CPT-11

En otra modalidad, la invención se dirige a una composición farmacéutica para el tratamiento de cáncer el

25 cual comprende una combinación sinérgica de al menos un agente antiproliferativo y un compuesto de la Fórmula I, y un portador farmacéuticamente aceptable

En otra modalidad, la invención se dirige a una composición farmacéutica en donde el agente antiproliferativo

30 es uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste de

47

un agente estabilizante de microtúbulos, un agente disruptor de microtúbulos, un agente alquilante, un anti-metabolito, epidofilotoxina, una enzima antineoplástica, un inhibidor de topoisomerasa, procarbazona, mitoxantrona, inhibidores del
5 avance del ciclo celular, un complejo de coordinación de platino, un fármaco de antraciclina, un fármaco vinca, inhibidores CDK, una mitomicina, una bleomicina, un nucleósido citotóxico, un taxano, una epotilona, discodermolida, un fármaco de pteridina, un diineno, un
10 inhibidor de aromatasa y una podofilotoxina

La invención puede contemplarse en otras formas específicas sin salirse del espíritu o atributos esenciales de la misma. Esta invención también abarca todas las combinaciones de los aspectos alternativos de la invención
15 notados en la presente. Se entenderá que cualesquiera y todas las modalidades de la presente invención pueden tomarse en conjunto con cualquier otra modalidad para describir modalidades adicionales de la presente invención. Adicionalmente, cualquiera de los
20 elementos de una modalidad significan que se combinan con cualesquiera y todos los otros elementos a partir de cualquiera de las modalidades para describir las modalidades adicionales.

Los términos "alq" o "alquilo" se refieren a grupos
25 de hidrocarburo de cadena recta o ramificada, que tienen de 1 hasta 12 átomos de carbono, o 1 hasta 8 átomos de carbono. El término "alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo de 1 hasta 4 átomos de carbono.

El término "alquenoilo" se refiere a grupos hidrocarburo
30 de cadena recta o ramificada de 2 hasta 10, o de 2 hasta 4

~~114~~ 48

átomos de carbono, que tienen al menos un enlace doble. Donde un grupo alqueno se enlaza a un átomo de nitrógeno, se prefiere que tal grupo no se enlace directamente a través de un carbono que porta un enlace doble.

5 El término "alquino" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena recta o ramificada de 2 hasta 10, o de 2 hasta 4 átomos de carbono, que tiene al menos un enlace triple. Donde un grupo alquino se enlaza a un átomo de nitrógeno, se prefiere que tal grupo no se enlace directamente a través de
10 un carbono que porte un enlace triple.

El término "alqueno" se refiere a un puente de cadena recta de 1 hasta 5 átomos de carbono conectado por enlaces sencillos (por ejemplo, $-(CH_2)_x-$ en donde x es 1 hasta 5), que puede estar substituido con uno hasta 3 grupos alquilo
15 inferior.

El término "alqueno" se refiere a un puente de cadena recta de 2 hasta 5 átomos de carbono que tiene uno o dos enlaces dobles, que está conectado por enlaces sencillos y puede substituirse con 1
20 hasta 3 grupos alquilo inferior. Los grupos alqueno ejemplares son $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-C(CH_3)_2CH=CH-$ y $-CH(C_2H_5)-CH=CH-$.

El término "alquino" se refiere a un puente de cadena recta de 2 hasta 5 átomos de carbono que
25 tiene un enlace triple en él, conectado por enlaces sencillos, y puede substituirse con 1 hasta 3 grupos alquilo inferior. Los grupos alquino ejemplares son $-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-CH(CH_3)-C\equiv C-$ y $-C\equiv C-CH(C_2H_5)CH_2-$.

Los términos "ar" o "arilo" se refieren a grupos

cíclicos aromáticos (por ejemplo sistemas de anillo monocíclicos de 6 miembros, bicíclico de 10 miembros o tricíclico de 14 miembros) los cuales contienen de 6 hasta 14 átomos de carbono. Los grupos arilo ejemplares incluyen 5 fenilo, naftilo, bifenilo y antraceno.

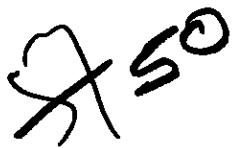
Los términos "cicloalquilo" y "cicloalquénilo" se refiere a grupos hidrocarburo cíclicos de 3 hasta 12 átomos de carbono.

Los términos "halógeno" y "halo" se refieren a flúor, 10 cloro, bromo y yodo.

El término "anillo no saturado" incluye parcialmente anillo aromáticos y no saturados.

Los términos "heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclo" se refieren a grupos cíclicos completamente 15 saturados o no saturados, incluyen aromáticos por ejemplo, sistemas de anillo monocíclico de 4 hasta 7 miembros, bicíclico de 7 hasta 11 miembros, o tricíclico de 10 hasta 15 miembros, que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene un átomo de carbono. Cada anillo del 20 grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden opcionalmente oxidarse y los heteroátomos de nitrógeno pueden opcionalmente 25 cuaternizarse. El grupo heterocíclico puede enlazarse a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema de anillo.

Los grupos heterocíclicos monocíclicos ejemplares incluyen pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxetanilo, 30 pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo,



oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahydrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropirranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinilo sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahydro-1,1-dioxotienilo, triazolilo, triazinilo y similares

Los grupos heterociclo bíciclico ejemplares incluyen benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, quinolinil-N-óxido, tetrahydroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopirranilo, indolizínilo, benzofurilo, cromonilo, cumarinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tales como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,1-b]piridinilo o furo[2,3-b]piridinilo), dihydroisoindolilo, dihydroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxoquinazolinilo), bencisotiazolilo, bencisoxazolilo, benzodiacinilo, benzofurazanilo, benzotiopirranilo, benzotriazolilo, benzpirazolilo, dihydrobenzofurilo, dihydrobenzotienilo, dihydrobenzotiopirranilo, dihydrobenzotiopirranilo sulfona, dihydrobenzopirranilo, indolinilo, isocromonilo, isoindolinilo, naftiridinilo, ftalazinilo, piperonilo, purinilo, piridopiridilo, quinazolinilo, tetrahydroquinolinilo, tienofurilo, tienopiridilo, tienotienilo y similares

El término "heteroarilo" se refiere a grupos heterocíclicos aromáticos

Los grupos heteroarilo ejemplares incluyen pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furilo, tienilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo,

2/51

triazolilo, triazinilo, y similares

Donde q es 1 o 2, " $-C(O)_qH$ " denota $-C(O)-H$ o $-C(O)-OH$, " $-C(O)_qR_6$ " o " $-C(O)_qZ_6$ " denota, respectivamente, $-C(O)-R_6$ o $-C(O)-OR_6$, o $-C(O)-Z_6$ o $-C(O)-OZ_6$, " $-O-C(O)_qR_6$ " o " $-O-C(O)_qZ_6$ " denota, respectivamente, $-O-C(O)-R_6$ o $-O-C(O)-OR_6$, o $-O-C(O)-Z_6$ o $-O-C(O)-OZ_6$, y " $-S(O)_qR_6$ " o " $-S(C)_qZ_6$ " denota, respectivamente, $-SO-R_6$ o $-SO_2-R_6$, o $-SO-Z_6$ o $-SO_2-Z_6$.

Cuando un grupo es referido como que es opcionalmente substituido, puede substituirse con uno hasta 5, o con uno hasta 3, substituyentes tales como F, Cl, Br, I, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxilo, alcoxi inferior, cicloalcoxi, heterociclooxi, oxo, alcanolio inferior, ariloxi, alcanolioxi inferior, amino, alquilamino inferior, arilamino, aralquilamino, cicloalquilamino, heterocicloamino, aminas disubstituidas en las cuales los 2 substituyentes amino independientemente son seleccionados de alquilo inferior, arilo o aralquilo, alcanolioamino inferior, aroilamino, aralcanolioamino, alcanolioamino inferior substituido, arilamino substituido, aralquilanoilamino substituido, tiol, alquiltio inferior, ariltio, aralquiltio, cicloalquiltio, heterociclotio, alquiltiono inferior, ariltiono, aralquiltiono, alquilsulfonilo inferior, arilsulfonilo, aralquilsulfonilo, sulfonamida (por ejemplo, SO_2NH_2), sulfonamida substituido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo (por ejemplo, $CONH_2$), carbamilo substituido (por ejemplo, $CONH$ -alquilo inferior, $CONH$ -arilo, $CONH$ -aralquilo o casos donde estos son 2 substituyentes en el nitrógeno independientemente seleccionado de alquilo inferior, arilo o aralquilo), alcoxicarbonilo inferior, arilo, arilo substituido, guanidino, y heterociclos (por ejemplo, indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, triazolilo, pirrolidilo, piridilo,

752

pirimidilo y similares) Donde se observa arriba que el sustituyente es además substituido, se substituirá con F, Cl, Br, I, alquilo inferior opcionalmente substituido, hidroxí, alcoxi inferior opcionalmente substituido, arilo opcionalmente substituido, o aralquilo
5 opcionalmente substituido

Todos los estereoisómeros de los compuestos de la Fórmula I de la actual invención están contemplados, ya sea en mezcla o en forma pura o substancialmente pura La definición de los compuestos de la Fórmula I abarca todos los
10 estereoisómeros posibles y sus mezclas Las definiciones de la Fórmula I abarcan muy particularmente las formas racémicas y los isómeros ópticos aislados que tienen la actividad específica

Los compuestos de fórmula I pueden en algunos casos
15 formar sales que están también dentro del alcance de esta invención Con referencia a un compuesto de fórmula I en la presente, se entiende que incluye la referencia a sales del mismo, a menos que se indique de otra manera El término "sales" como se emplea en la presente, denota
20 sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos orgánicos y/o inorgánicos y bases Zwitteriones (sales internas o interiores) se incluyen dentro del término "sales" como se usa en la presente (y pueden formarse, por ejemplo, donde los substituyentes R
25 comprenden una porción ácida tal como un grupo carboxilo) También se incluyen en la presente sales de amonio tales como sales de alquilamonio Las sales farmacéuticamente aceptables útiles (esto es no tóxicas, fisiológicamente aceptables) aunque también
30 son útiles otras sales, por ejemplo, en etapas de

53

aislamiento o purificación que se pueden emplear durante la preparación. Se pueden formar sales de los compuestos de la fórmula I por ejemplo, al reaccionar un compuesto I con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el cual se precipite la sal o en un medio acuoso seguido por liofilización.

Las sales de adición ácida ejemplares incluyen acetatos (tales como aquellos formados con el ácido acético, o ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencensulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentanpropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etansulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorohidratos, bromohidratos, yodohidratos, 2-hidroxietansulfonatos, lactatos, maleatos, metansulfonatos, 2-naftalensulfonatos, nicotinatos, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, (tales como aquellos formados con el ácido sulfúrico), sulfonatos, (tales como aquellos aquí mencionados), tartratos, tiocianatos, toluensulfonatos, undecanoatos y similares.

Las sales básicas ejemplares (formadas por ejemplo, donde los substituyentes R comprende una porción ácida tales como un grupo carboxilo) incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sodio, litio, y sales de potasio, sales de metales alcalino térreos tales como sales de calcio y magnesio, sales con

/ 54

bases orgánicas (por ejemplo aminas orgánicas) tales como benzatinas, dicitclohexilaminas, hidrabaminas N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glucamidas, t-butilaminas, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos básicos que contienen nitrógeno se pueden cuaternizar con agentes tales como los haluros de alquilo inferiores (por ejemplo cloruros de metilo, etilo, propilo, y butilo, bromuros y yoduros), sulfatos de dialquilo (por ejemplo dimetilo, dietilo, dibutilo, y diamilsulfato), haluros de cadena larga (por ejemplo cloruros de decilo, laurilo, miristilo, y estearilo, bromuros y yoduros) haluros de aralquilo (por ejemplo bromuros de bencilo y fenetilo) y otros

También se contemplan en la presente profármacos y solvatos de los compuestos de la invención. El término "profármaco" como se emplea en la presente, denota un compuesto que con la administración a un sujeto, se somete a una conversión química por procesos químicos o metabólicos para producir un compuesto de fórmula I, o una sal y/o solvato del mismo. Los solvatos de los compuestos de fórmula I son preferiblemente hidratos.

Todos los estereoisómeros de los compuestos actuales tales como aquellos que pueden existir debido a carbonos asimétricos en los diversos substituyentes R y Z, incluyendo formas enantioméricas (que pueden existir aún en ausencia de carbonos asimétricos) y formas diastereoméricas, se contemplan dentro del alcance de esta invención. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden por ejemplo, estar substancialmente libres de otros isómeros, o se pueden mezclar por ejemplo, como

JSS

racematos o con todos los otros estereoisómeros u otros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R como se define por las Recomendaciones de IUPAC 1974.

5 A lo largo de la especificación, los grupos y substituyentes de los mismos se eligen para proporcionar porciones y compuestos estables.

La combinación de los compuestos es una combinación sinérgica. La sinergia, como se describe por ejemplo por Chou and Talalay, Adv Enzyme Regul 22 27-55 (1984), sucede cuando el efecto de los compuestos cuando se administran en combinación es mayor que el efecto aditivo de los compuestos cuando se administran solos como un agente sencillo. En general, un efecto
10 sinérgico puede demostrarse claramente a concentraciones subóptimas de los compuestos. La sinergia puede ser en términos de citotoxicidad inferior, eficacia incrementada, o algún otro efecto benéfico de la combinación comparada con los componentes individuales.

20 "Cantidad terapéuticamente efectiva" se entiende que incluye una cantidad de un compuesto de la presente invención solo o una cantidad de la combinación de los compuestos reivindicados o una cantidad de un compuestos de la presente invención en combinación con otros ingredientes
25 activos efectivos para tratar la enfermedad inflamatoria descrita en la presente.

Una "cantidad sinérgicamente, terapéuticamente efectiva" es una cantidad terapéuticamente efectiva la cual se proporciona por una combinación sinérgica.

30 Un inhibidor de cinasa Src particular para uso en los

métodos de la invención es un Compuesto 1 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil] amino]-5-tiazolcarboxamida

El compuesto 1, un inhibidor de cinasa Src
 5 ejemplar de la invención, compete con ATP para el sitio de enlace ATP en el dominio de cinasa de la proteína de tirosina cinasas seleccionadas (PTKs), inhibe potentemente las cinasas de la familia Src (SFKs, incluyendo Fyn, Yes, Yrk, Blk, Fgr, Hck, Lyn, y
 10 Frk miembros de la subfamilia Frk/Rak y Iyk/Bsk)

En otra modalidad de la invención un compuesto de las Fórmulas I se administra en conjunto con al menos un agente anti-neoplástico

Como se usa en la presente, la frase "agente anti-
 15 neoplástico" es sinónimo con "agente quimioterapéutico" y/o "agente anti-proliferativo" y se refiere a compuestos que previenen el cáncer, o que se multipliquen las células hiperproliferativas

Agentes anti-proliferativos previenen que se
 20 multipliquen las células de cáncer por (1) interferir con la capacidad de las células para replicar el ADN y (2) inducir la muerte celular y/o apoptosis en las células de cáncer

Las clases de los compuestos que pueden usarse como
 25 agente citotóxicos antiproliferativos y/o agentes antiproliferativos incluyen lo siguiente agentes alquilantes (que incluye, sin limitación, mostazas de nitrógeno, derivados de etilenimina, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas y triazenos) mostazas de uracilo, clorometina, ciclofosfamida
 30 (Cytosan[®]), Ifosfamida, Melfalan, Clorambucil, Pipobromano,

X/57

Trietilen-melamina, Trietilentiofosforamina, Busulfano, Carmustina, Lomustina, estreptozocina, Dacarbazina, y Temozolomida

Antimetabolitos (que incluyen, sin limitación, antagonistas de ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina e inhibidores de adenosina desaminasa) Metotrexato, 5-Fluorouracilo, Floxuridina, Citarabina, 6-Mercaptopurina, 6-Tioguanina, fosfato de Fludarabina, Pentostatina, y Gemcitabina

10 Productos naturales y sus derivados (por ejemplo, alcaloides vinca, antibióticos antitumor, enzimas, linfoquinas y epipodofilotoxinas) Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Bleomicina, Dactinomicina, Daunorubicina, Doxorubicina, Epirubicina, Idarubicina, Ara-C, paclitaxel (paclitaxel está
15 comercialmente disponible como Taxol®), Mitramicina, Desoxico-formicina, Mitomicina-C, L-Asparaginasa, Interferones (especialmente IFN-a), Etopósido, y Tenipósido

Otros agentes citotóxicos antiproliferativos y/o agentes antiproliferativos son navelbino, CPT-11, anastrozol, letrozol, capecitabina, reloxafina, ciclofosfamida, ifosamida, y droloxafina

La frase "terapia de radiación" incluye, pero no se limitan a, rayos x o rayos gamma que se administran a partir de ya sea una fuente aplicada externamente tal como un haz de
25 luz o por implante de fuentes radioactivas pequeñas

Los agentes que afectan el microtúbulo interfieren con la mitosis celular y son bien conocidos en el arte por su actividad citotóxica antiproliferativa Los agentes que afectan el microtúbulo útiles en la invención incluyen, pero
30 no se limitan a, alocolquicina (NSC 406042), Halicondrina B

3458

(NSC 609395), colquicina (NSC 757), derivados de colquicina (por ejemplo, NSC 33410), dolastatina 10 (NSC 376128), maitansina (NSC 153858), rizoxina (NSC 332598), paclitaxel (Taxol®, NSC 125973), derivados de Taxol® (por ejemplo, 5 derivados (por ejemplo, NSC 608832), tiocolquicina NSC 361792), cisteína de tritilo (NSC 83265), sulfato de vinblastina (NSC 49842), sulfato de vincristina (NSC 67574), epotilonas naturales y sintéticas que incluyen, pero no se limitan a epotilona A, epotilona B, epotilona C, epotilona D, 10 desoxiepotilona A, desoxiepotilona B, [1S-[1R*, 3R* (E), 7R*, 10S*, 11R*, 12R*, 16S*]]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-17-oxabíciclo [14 1 0] heptadecano-5,9-diona (descrito en la Patente de EUA 6,262,094, presentada el 17 de Julio de 2001), 15 [1S-[1R*, 3R* (E), 7R*, 10S*, 11R*, 12R*, 16S*]]-3-[2-[2-(aminometil)-4-tiazolil]-1-metileténil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4-17-dioxabíciclo [14 1 0]-heptadecano-5,9-diona (descrito en USSN 09/506,481 presentada el 17 de Febrero de 2000, y ejemplos 7 y 8 en la presente), 20 [1S 1R*, 3R* (E), 7R*, 10S*, 11R*, 12R*, 16S*]]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-17 oxabíciclo [14 1 0]-heptadecano-5,9-diona, [1S-[1R*, 3R* (E), 7R*, 10S*, 11R*, 12R*, 16S*]]-3-[2-[2-(Aminometil)-4-tiazolil]-1-metileténil]-7,11- 25 dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxabíciclo [14 1 0] heptadecano-5,9-diona, y derivados de los mismos, y otros agentes de disruptor de microtúbulo Los agentes antineoplásicos adicionales incluyen, discodermolida (ver Service, (1996) Science, 274 2009) estramustina, nocodazol, 30 MAP4, y similares Los ejemplos de tales agentes también se

6859

describen en la literatura de patente y científica, ver, por ejemplo, Bulinski (1997) J Cell Sci 110 3055-3064, Panda (1997) Proc Natl Acad Sci USA 94 10560-10564, Muhlradt (1997) Cancer Res 57 3344-3346, Nicolaou (1997) Nature 387 268-272, Vasquez (1997) Mol Biol Cell 8 973-985, Panda (1996) J Biol Chem 271 29807-29812

En casos donde es deseable que se vuelvan las células aberrantemente proliferativas quiescentes, también pueden administrarse al paciente en conjunto con o previo al tratamiento con los métodos quimioterapéuticos de la invención, hormonas y esteroides (incluyen análogos sintéticos) 17a-Etinilestradiol, Dietilestilbestrol, Testosterona, Prednisona, Fluoximesterona, propionato de Dromostanolona, Testolactona, acetato de Megestrol, Metilprednisolona, Metil-testosterona, Prednisolona, Triamcinolona, clorotrianiseno, Hidroxiprogesterona, Aminoglutetimida, Estramustina, acetato de Medroxiprogesterona, Leuprolide, Flutamida, Toremifen, Zoladex

También son adecuados para uso en la combinación de los métodos quimioterapéuticos de la invención antiangiogénicos tales como inhibidores de matriz de metaloproteínasa, y otros inhibidores VEGF, tales como anticuerpos anti-VEGF y moléculas pequeñas tales como ZD6474 y SU6668 también se incluyen Los anticuerpos anti-Her2 de Genetech también pueden utilizarse Un inhibidor EGFR adecuado es EKB-569 (un inhibidor irreversible) También se incluyen anticuerpo C225 Imclon inmuno-específico para el EGFR, e inhibidores src

También es adecuado para su uso como un agente citoestático antiproliferativo el CasodexTM que resulta en

5/60

carcinomas no proliferativos dependientes de andrógenos
Todavía otro ejemplo de agente citoestático es el
antiestrógeno Tamoxifen el cual inhibe la proliferación o
crecimiento de cáncer de mama dependiente de estrógenos Los
5 inhibidores de la transducción de señales proliferativas celulares son
agentes citoestáticos Los ejemplos son inhibidores del factor de
crecimiento epidermal, inhibidores Her-2, inhibidores de MEK-1 cinasa,
inhibidores de MAPK cinasa, inhibidores PI3, inhibidores de Src
cinasa e inhibidores de PDGF

10 Como se mencionó, ciertos agentes proliferativos con
agentes antiangiogénicos y antivasculares y al interrumpir el
flujo sanguíneo a los tumores sólidos resultan en células de
cáncer quiescentes al suprimirles la nutrición La
castración, que también produce carcinomas no proliferativos
15 dependientes de andrógenos también se pueden utilizar El
síndrome clínico de hombre por medio de una disrupción del
flujo sanguíneo diferente a la quirúrgica es otro ejemplo de
un agente citoestático Una clase particular de agentes
citoestáticos antivasculares son las combretastatinas Otros
20 agentes citoestáticos ejemplares incluyen los inhibidores de
MET cinasa, inhibidores de MAP cinasa, inhibidores del no
receptor y del receptor de tirosina cinasas, inhibidores de
la señalización de integrina e inhibidores de los receptores
del factor de crecimiento del tipo de insulina

25 También son adecuadas las antraciclinas (por ejemplo
daunorubicina, doxorubicina), citarabina (ara-C, Cytosar-U[®]),
6-tioguanina (Tabloid[®]), mitoxantrona (Novantrone[®]) y
etopósido (VePesid[®]), amsacrina (AMSA), y todos los ácidos
trans retinoicos (ATRA)

30 Así, la presente invención proporciona métodos para el

b2/61

tratamiento sinérgico de una diversidad de cánceres que incluyen, pero no se limitan a lo siguiente

carcinoma que incluye aquel de la vejiga (incluyendo
cáncer de vejiga acelerado y metastático), de mama, de colón
5 (incluyendo cáncer colorrectal), de riñón, de hígado, de
pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de célula pequeña y no
pequeña y adenocarcinoma de pulmón), de ovario, de próstata,
de los testículos, del tracto genitourinario, sistema
linfático, recto, laringe, páncreas (incluyendo carcinoma
10 pancreático exocrino), esófago, estómago, vesícula biliar, de la
matriz, tiroides y de piel (incluyendo carcinoma de célula escamosa),

tumores hematopoyéticos de linaje linfoide incluyendo
leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica
aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de
15 Hodgkin, linfoma que no es de Hodgkin, linfoma de célula
vellosa, linfoma histiocítico y linfoma de Burketts,

tumores hematopoyéticos de linaje mieloide que incluyen
leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplástico,
leucemia mieloide, y leucemia promielocítica,

20 tumores del sistema nervioso central y periférico
incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas,

tumores de origen mesenquimal incluyendo fibrosarcoma,
rabdomiosarcoma, y osteosarcoma, y

25 otros tumores incluyendo melanoma, xenoderma,
pigmentosum, keratoactantoma, seminoma, cáncer folicular de
la tiroides y teratocarcinoma

La presente invención proporciona métodos para el
tratamiento sinérgico de una diversidad de enfermedades
proliferativas no cancerosas La invención se usa para tratar
30 GIST, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de colon,

6762

NSCLC, CML y ALL, sarcoma y diversos cánceres pediátricos

Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de cánceres tales como leucemia mielógena crónica (CML), tumor estromal gastrointestinal (GIST), cáncer 5 de pulmón de célula pequeña (SCLC), cáncer de pulmón de célula no pequeña (NSCLC), cáncer ovárico, melanoma, mastocitosis, tumores de células germinales, leucemia mielógena aguda (AML), sarcomas pediátricos, cáncer de mama, cáncer colorectal, cáncer pancreático, 10 cáncer de próstata y otros conocidos por asociarse con las tirosinas cinasas de proteína tales como por ejemplo, SRC, BCR-ABL y c-KIT. Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de cánceres que son sensibles y resistentes a agentes 15 quimioterapéuticos que se dirigen a BCR-ABL y c-KIT tales como, por ejemplo Gleevec® (STI-571).

En otra modalidad de esta invención se proporciona un método para el tratamiento sinérgico de tumores cancerosos. Ventajosamente, el método 20 sinérgico de esta invención reduce el desarrollo de tumores, reduce la carga de tumores o produce la regresión de tumores en un hospedador mamífero.

Los métodos para la administración segura y efectiva de la mayoría de estos agentes 25 quimioterapéuticos se conocen por aquellos expertos en la técnica. Además, su administración se describe en la literatura estándar.

Por ejemplo, la administración de muchos de los agentes quimioterapéuticos se describe en el 30 "Physicians' Desk Reference" (PDR), por ejemplo,

63

edición 1996 (Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA), la descripción del cual se incorpora en la presente como referencia

Un compuesto de la Fórmula I para su uso en los métodos de la presente invención incluye 'N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[(6-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida, y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptable del mismo

10 Los compuestos de Fórmula I se pueden preparar por los procedimientos descritos en la publicación PCT WO 00/62778 publicada el 26 de Octubre de 2000

La presente invención también abarca una composición farmacéutica útil en el tratamiento del
15 cáncer que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de las combinaciones de esta invención con o sin portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables Las composiciones sinérgicas farmacéuticas de esta
20 invención comprenden un agente o agentes anti-proliferativos, un compuesto de Fórmula I y un portador farmacéuticamente aceptable Los métodos permiten el uso de un agente neoplástico en combinación con un compuesto de Fórmula I Las
25 composiciones de la presente invención pueden comprender además uno o más ingredientes adicionales farmacéuticamente aceptables tales como alumbre, estabilizadores, agentes antimicrobianos, soluciones amortiguadoras, agentes colorantes, agentes
30 saborizantes, adyuvantes y similares Los agentes

antineoplásticos de Fórmula I, los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden administrar oralmente o parenteralmente incluyendo la vías intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, rectal y tópica de administración

Para el uso oral, los agentes antineoplásticos, compuestos de la Fórmula I y composiciones de esta invención se pueden administrar por ejemplo en forma de tabletas o cápsulas, polvos, gránulos dispersables o saquitos o como soluciones o suspensiones acuosas. En el caso de tabletas para uso oral, los portadores que se usan comúnmente incluyen lactosa, almidón de maíz, carbonato de magnesio, talco y azúcar, y agentes lubricantes tales como el estearato de magnesio se agregan comúnmente. Para la administración oral en forma de cápsulas, los portadores útiles incluyen lactosa, almidón de maíz, carbonato de magnesio, talco y azúcar. Cuando se usan suspensiones acuosas para administración oral, se agregan comúnmente agente emulsificantes y/o en suspensión

Además, se pueden agregar agentes edulcorantes y/o saborizantes a las composiciones orales. Para el uso intramuscular, intraperitoneal, subcutáneo e intravenoso, las soluciones estériles de los ingredientes activos se emplean usualmente, y el pH de las soluciones se debe ajustar y amortiguar adecuadamente. Para el uso intravenoso, la concentración total de los solutos se debe controlar con objeto de hacer la preparación isotónica.

Para preparar supositorios de acuerdo con la invención, una cera de baja fusión tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao se fusiona

primero y se dispersa el ingrediente activo de forma homogénea en la cera por ejemplo por agitación. La mezcla homogénea fundida luego se vacía en moldes dimensionados de manera conveniente y se dejan enfriar y con ello
5 solidificar

Las preparaciones líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Tales preparaciones se ejemplifican por soluciones de agua o de agua y propilenglicol para inyección parenteral. Las
10 preparaciones líquidas pueden también incluir soluciones para administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol adecuadas para inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en formas de polvos los cuales pueden estar en
15 combinación con un portador farmacéuticamente aceptable tal como un gas inerte comprimido.

También se incluyen preparaciones sólidas que se pretenden para conversión poco antes del uso, a preparaciones líquidas para administración oral o
20 parenteral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de Fórmula I, así como los agentes antineoplásticos aquí descritos también se pueden administrar transdérmicamente. Las composiciones
25 transdérmicas pueden tomar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y se pueden incluir en un parche transdérmico de la matriz o tipo de depósito como son convencionales en el arte para este propósito.

30 Las composiciones de la presente invención también se



pueden usar en conjunto con otras terapias bien conocidas que se seleccionan para su utilidad en particular contra la condición que se trate

Si se formulan como una dosis fija, los ingredientes activos de las composiciones de combinación de esta invención se emplean dentro de los intervalos de dosis abajo descritos. Alternativamente, los compuestos anti-neoplásticos y de Fórmula I se pueden administrar separadamente en los intervalos de dosis abajo descritos.

En otra modalidad de la presente invención, el agente anti-neoplástico se administra en el intervalo de dosis abajo descrito después o simultáneamente con la administración del compuesto de Fórmula I en el intervalo de dosis abajo descrito.

La Tabla 1 establece combinaciones quimioterapéuticas y dosis ejemplares para uso en los métodos de la presente invención. En donde el compuesto de Fórmula I aparece, cualquiera de las variaciones de Fórmula I aquí establecidas se contemplan para su uso en combinaciones quimioterapéuticas.

TABLA 1

COMBINACION QUIMIOTERAPEUTICA	DOSIS mg/m ² (por dosis)
Compuesto de Fórmula I	0 1-100 mg/m ²
+ Cisplatina	5-150 mg/m ²
Compuesto de Fórmula I	0 1-100 mg/m ²
+ Carboplatina	5-1000 mg/m ²
Compuesto de Fórmula I	0 1-100 mg/m ²
+ Radiación	200-8000 cGy
Compuesto de Fórmula I	0 1-100 mg/m ²
+ CPT-11	5-400 mg/m ²
Compuesto de Fórmula I	0 1-100 mg/m ²
+ Paclitaxel	40-250 mg/m ²

67
67

5

10

15

20

25

30

COMBINACION QUIMIOTERAPEUTICA	DOSIS mg/m ² (por dosis)
Compuesto de Fórmula I	0 1-100 mg/m ²
+ Gemcitabina	100-3000 mg/m ²
+ Cisplatina	5-150 mg/m ²
Compuesto de Fórmula I	0 1-100 mg/m ²
+ UFT	50-800 mg/m ²
+ Leucovorina	5-1000 mg/m ²
Compuesto de Fórmula I	0 1-100 mg/m ²
+ Cisplatina	5-150 mg/m ²
+ Paclitaxel	40-250 mg/m ²
Compuesto de Fórmula I	0 1-100 mg/m ²
+ Cisplatina	5-150 mg/m ²
+ 5FU	5-5000 mg/m ²
Compuesto de Fórmula I	0 1-100 mg/m ²
+ Oxaliplatina	5-200 mg/m ²
+ CPT-11	4-400 mg/m ²

68

5

10

15

20

25

30

COMBINACION QUIMIOTERAPEUTICA	DOSIS mg/m ² (por dosis)
Compuesto de Fórmula I	0 1-100 mg/m ²
+ Radiación	200-8000 cGY
+ 5FU	5-5000 mg/m ²
+ Cisplatina	5-150 mg/m ²
Compuesto de Fórmula I	0 1-100 mg/m ²
+ Oxaliplatina	5-200 mg/m ²
+ 5FU y opcionalmente	5-5000 mg/m ²
+ Leucovorina	5-1000 mg/m ²
Compuesto de Fórmula I	0 1-100 mg/m ²
+ Paclitaxel	40-250 mg/m ²
+ CPT-11	4-400 mg/m ²
Compuesto de Fórmula I	0 1-100 mg/m ²
+ Paclitaxel	40-250 mg/m ²
+ 5-FU	5-5000 mg/m ²
Compuesto de Fórmula I	0 1-100 mg/m ²
+ UFT	50-800 mg/m ²
+ CPT-11 y opcionalmente	4-400 mg/m ²
+ Leucovorina	5-1000 mg/m ²

72
69

En la tabla 1 anterior, "5FU" denota 5-fluorouracilo, "Leucovorin" se puede emplear como leucovorin calcio "UFT" es una relación molar de 1 4 de tegafur uracilo, y "Epotilona" es un compuesto descrito en WO 99/02514 o WO 00/50423, ambas incorporadas como referencia en la presente en su totalidad

10 Aunque la tabla 1 proporciona intervalos de dosis ejemplares de compuestos de Fórmula I y ciertos agentes anticáncer de la invención, cuando se formulan las composiciones farmacéuticas de la invención, el clínico puede utilizar dosis cuando
15 garanticen la condición del paciente a tratarse Por ejemplo, el compuesto 1 se puede administrar a 25-60 mg/m² cada 3 semanas El compuesto 2, se puede administrar a una dosis en el intervalo desde 25-500 mg/m² cada 3 semanas mientras se requiere el
20 tratamiento Las dosis para las cisplatinas son 75-120 mg/m² administradas cada 3 semanas Las dosis para la carboplatina están dentro del intervalo de 200-600 mg/m² o un AUC de 0.5-8 mg/ml o min, o un AUC de 4-6 mg/ml x min Cuando el método empleado utiliza
25 radiación, las dosis están dentro del intervalo de 200-6000 cGY Las dosis para CPT-11 están dentro de 100-125 mg/m², una vez por semana Las dosis para paclitaxel son de 130-225 mg/m² cada 21 días Las dosis para gemcitabina están dentro del intervalo de 80-
30 1500 mg/m² administrados semanalmente El UFT se usa dentro

7/70

de un intervalo de 300-400 mg/m² por día cuando se combina con la administración de leucovorina. Las dosis para leucovorina son de 10-600 mg/m² administradas semanalmente.

La dosis actual empleada puede variar dependiendo de los requerimientos del paciente y la severidad de la condición a tratarse. La determinación de la dosis adecuada para una situación en particular está dentro de la experiencia de la técnica. Generalmente, se inicia el tratamiento con dosis más pequeñas que son menores a la dosis óptima del compuesto. Posteriormente, se incrementa la dosis por cantidades pequeñas hasta que se alcanza un efecto óptimo bajo las circunstancias. Por conveniencia, la dosis diaria total se puede diluir y administrar en porciones durante el día si se desea. También se puede usar la terapia intermitente (por ejemplo una semana de cada 3 semanas o 3 de cada 4 semanas).

Ciertos cánceres se pueden tratar efectivamente con compuestos de Fórmula I y una pluralidad de agentes anticáncer. Tales combinaciones triples y cuádruples pueden proporcionar mayor eficacia. Cuando se usan en tales combinaciones triples y cuádruples, las dosis antes establecidas se pueden utilizar. Otras de tales combinaciones en la tabla 1 anterior pueden incluir por lo tanto el compuesto 1 en combinación con (1) mitoxantrona + prednisona, (2) doxorubicina + carboplatina, o (3) herceptina + tamoxifen. El 5FU se puede reemplazar por UFT en cualquiera de las combinaciones anteriores.

Cuando se emplean los métodos o composiciones de la presente invención, otros agentes usados en la modulación del crecimiento o metástasis de tumores en un entorno clínico, tal como antieméticos, también se pueden administrar como se

desea

La presente invención abarca un método para el tratamiento sinérgico del cáncer en donde un agente neoplástico y un compuesto de Fórmula I se administran simultánea o secuencialmente. Así, mientras que una formulación farmacéutica comprende un agente antineoplástico y un compuesto de Fórmula I puede ser ventajosa para administrar la combinación para un tratamiento en particular, la administración previa de los agentes antineoplásticos puede ser ventajosa en otro tratamiento. También se entiende que la combinación actual de los agentes antineoplásticos y el compuesto de fórmula I se puede usar en conjunto con otros métodos de tratamiento del cáncer (tales como tumores cancerosos) incluyendo pero no limitado a terapia por radiación y cirugía. Se entiende además que un agente citoestático o quiescente si lo hay, se puede administrar secuencial o simultáneamente con alguna o todas las otras terapias sinérgicas. Se entiende además que las vías de administración pueden variar entre los compuestos de fórmula I y el antineoplástico.

Las combinaciones de la invención actual también se pueden coadministrar con otros agentes terapéuticos bien conocidos que se seleccionan por su utilidad en particular contra la condición que se trate. Las combinaciones de la invención actual se pueden usar alternativamente en secuencia con agentes conocidos farmacéuticamente aceptables cuando es inadecuada una formulación de combinación múltiple.

Los agentes quimioterapéuticos y/o la terapia de radiación se pueden administrar de acuerdo con los protocolos

terapéuticos bien conocidos en el arte. Será evidente para aquellos expertos en la técnica que la administración de los agentes quimioterapéuticos y/o la terapia de radiación pueden variar dependiendo de la enfermedad a tratarse y los efectos conocidos de los agentes quimioterapéuticos y/o la terapia de radiación en esa enfermedad. También de acuerdo con el conocimiento del clínico experimentado, los protocolos terapéuticos (por ejemplo, cantidades de dosis y tiempos de administración) pueden variarse en vista de los efectos observados de los agentes terapéuticos administrados (esto es, agentes antineoplásicos o radiación) en el paciente y en vista de las respuestas observadas de la enfermedad a los agentes terapéuticos administrados.

En los métodos de esta invención, se administra simultánea o secuencialmente un compuesto de fórmula I con un agente antiproliferativo y/o radiación. Así, no es necesario que los agentes quimioterapéuticos y el compuesto de fórmula I o la radiación y el compuesto de fórmula I se administren simultáneamente o esencialmente simultáneamente. La ventaja de una administración simultánea o esencialmente simultánea está bien dentro de la determinación del médico experimentado.

También en general, el compuesto de fórmula I y los agentes quimioterapéuticos no se tienen que administrar en la misma composición farmacéutica y pueden tener debido a diferentes características físicas y químicas que administrarse por vías diferentes. Por ejemplo, el compuesto de fórmula I se puede administrar oralmente para generar y mantener buenos niveles de sangre del mismo, mientras que los agentes quimioterapéuticos se pueden administrar por vía intravenosa. La determinación del modo de administración y la sugerencia de administración en donde es posible en la misma

24/23

composición farmacéutica está bien dentro del conocimiento del clínico experimentado. La administración inicial se puede hacer de acuerdo con los protocolos establecidos conocidos en el arte y luego con base en los efectos observados, la dosis, 5 modos de administración y tiempos de administración se pueden modificar por el clínico experimentado.

La elección en particular del compuesto de fórmula I y los agentes citotóxicos antiproliferativos o la radiación dependerán del diagnóstico de los médicos que atienden y su 10 juicio de la condición del paciente y el protocolo de tratamiento adecuado.

Si el compuesto de fórmula I y los agentes antineoplásticos y/o radiación no se administran simultáneamente o esencialmente simultáneamente, entonces el 15 orden inicial de administración del compuesto de fórmula I y los agentes quimioterapéuticos y/o radiación se pueden variar. Así por ejemplo, el compuesto de fórmula I se puede administrar primero seguido por la administración de los agentes antiproliferativos y/o radiación, o el agente 20 antiproliferativo y/o la radiación se pueden administrar primero seguido por la administración del compuesto de fórmula I. Esta administración alternativa se puede repetir durante un protocolo del tratamiento sencillo. La determinación del orden de administración y el número de repeticiones de administración 25 de cada agente terapéutico durante un protocolo de tratamiento, está bien dentro del conocimiento del médico experimentado después de la evaluación de la enfermedad a tratarse y la condición del paciente. Por ejemplo, los agentes antineoplásticos y/o la radiación se pueden administrar inicialmente especialmente si 30 se emplea un agente citotóxico. Luego se continua el

2/74

tratamiento con la administración del compuesto de fórmula I y se siguió opcionalmente por la administración de un agente citoestático si se desea hasta que esté completo el protocolo de tratamiento

5 Así, de acuerdo con la experiencia y conocimiento, el médico practicante puede modificar cada protocolo para la administración de un componente (agente terapéutico esto es, compuesto de fórmula I, agente antineoplástico o radiación) del tratamiento de acuerdo con las necesidades individuales
10 del paciente cuando avance el tratamiento

El médico que atiende, al juzgar si el tratamiento es efectivo en la dosis administrada, considera el bienestar general del paciente así como los signos más definidos tales como el alivio de síntomas relacionados con
15 enfermedad, inhibición del crecimiento del tumor, encogimiento actual del tumor o inhibición de la metástasis El tamaño del tumor se puede medir por métodos estándar tales como estudios radiológicos por ejemplo barrido CAT ó MRI, y mediciones sucesivas se pueden usar
20 para juzgar si se ha retardado o no el crecimiento del tumor o aún invertidos El alivio de los síntomas relacionados con la enfermedad tales como el dolor y la mejora en la condición global también se pueden usar para ayudar a juzgar la efectividad del tratamiento

25 Con objeto de facilitar un entendimiento adicional de la invención, se presentan los siguientes ejemplos principalmente para el propósito de ilustrar detalles más específicos de los mismos El alcance de la invención no se debe considerar limitado por los ejemplos si no que
30 abarca la materia objeto completa definida por la

reivindicaciones

Protocolo experimental

Compuestos:

Se usan las siguientes designaciones para identificar
5 los compuestos de prueba a lo largo de los ejemplos

Compuesto 1 'N-(2-cloro-6-metilfenilo)-2-[[6-[4-(2-hidroxietil)-1-piperacínil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida,

Productos químicos y soluciones

10 A menos que se especifique, los productos químicos y la soluciones usadas para el mantenimiento del cultivo celular se obtuvieron de GIBCO/BRL El material estéril para el cultivo de tejidos se obtuvo de Corning, NY Todos los otros reactivos fueron de Sigma o Fisher al mayor grado disponible

15 Administración del fármaco

Para administración PO e IV a los ratones, se disolvió el inhibidor SRC en una mezcla de propilenglicol y agua (50 50) El volumen de todos los compuestos administrados fue de 0.01 ml/gm de ratones

20 Prueba antitumor in vivo

Se mantuvieron los xenoinjertos de tumor humano en ratones desnudos Balb/c nu/nu ó scid (Harlan, Indianapolis) Se propagaron los tumores como trasplantes subcutáneos utilizando fragmentos de tumor obtenidos de ratones donadores

25 El número requerido de animales necesario para detectar una respuesta significativa se acumularon al comienzo del experimento y se le dio a cada uno un implante subcutáneo de un fragmento de tumor (~ 50 mg) con un trocar calibre 13 Para el tratamiento de tumores en la etapa temprana, se

acumularon de nuevo los animales antes de la distribución en los diversos grupos de tratamiento y de control. Para el tratamiento de animales con enfermedad en estado avanzado, se dejaron crecer los tumores hasta la ventana de tamaño predeterminado (tumores fuera del intervalo se excluyeron) y se distribuyeron uniformemente los animales en diversos grupos de control y tratamiento. El tratamiento de cada animal se basó en el peso corporal individual. Se verificaron los animales tratados diariamente para el tratamiento relacionado con toxicidad/ mortalidad. Se pesó cada grupo de animales antes del inicio del tratamiento (Wt_1) y luego de nuevo siguiendo la última dosis de tratamiento (Wt_2). La diferencia en peso corporal ($Wt_2 - Wt_1$) proporciona una medida de la toxicidad relacionada con el tratamiento. La respuesta al tumor se determinó por medición de los tumores con un calibrador dos veces a la semana hasta que los tumores alcanzaron un tamaño objetivo predeterminado de 1 gm. Se estimaron los pesos de tumor (mg) a partir de la fórmula

$$\text{Peso de tumor} = (\text{longitud} \times \text{ancho}^2) + 2$$

Se evaluó la actividad antitumor en la dosis máxima tolerada (MTD, por sus siglas en inglés) que se define como el nivel de dosis inmediatamente abajo del cual sucede una toxicidad excesiva (esto es más de una muerte). La MTD fue frecuentemente equivalente a OD. Cuando sucede la muerte, se registró el día de la muerte. Los ratones tratados que mueren previo a hacer que sus tumores alcancen el tamaño objetivo se consideraron que habían muerto de toxicidad con fármacos. Ningunos ratones de control murieron transportando tumores menores que el tamaño objetivo.

Los grupos de tratamiento con más de una muerte provocada por toxicidad por fármacos se consideraron que habían tenido tratamientos excesivamente tóxicos y no se incluyeron sus datos en la evaluación de una eficacia antitumor del compuesto

El punto final de respuesta al tumor se expresó en términos de retraso del crecimiento de tumor (valor T-C) e inhibición del crecimiento del tumor (%T/C) El retraso en el crecimiento del tumor se define como la diferencia en tiempo (días) requerida para que los tumores tratados (T) alcancen un tamaño objetivo predeterminado en comparación con aquellos del grupo de control (C) Para este propósito el peso del tumor de un grupo se expresa como el peso medio de tumor (MTW)

Para estimar el exterminio de células de tumor, el tiempo de doblaje del volumen de tumor se calculó primero con la fórmula

TVDT = mediana de tiempo (días) para que el peso del tumor de control alcance un tamaño objetivo - mediana de tiempo (días) para que el peso del tumor de control alcance la mitad del tamaño objetivo y,
exterminio de células $\text{Log (Lck)} = T-C * (3.32 \times \text{TVDT})$

Para estimar la inhibición el crecimiento del tumor, la MTW al final del tratamiento se determina para el grupo tratado (T) y el grupo de control sin tratar (C) La inhibición se expresa como la relación (%) del tratado (T) /control (C)

Se usaron también las curas para evaluar la actividad se considero curado un ratón cuando ya no estaba presente una masa mayor que 35 mg en el sitio del implante del tumor

7/78

después de diversos días posteriores al tratamiento que habitan transcurrido equivalentes a >10 TVDTs en ese experimento Se reportaron los resultados terapéuticos a las dosis óptimas (OD) y no se usaron los resultados si sucedían más de una muerte en grupo tratado Una dosis máxima tolerada (MTD) aunque a menudo es sinónimo del OD, se define como una dosis inmediatamente debajo de la que provoca una toxicidad inaceptable (esto es más de una muerte), o en ausencia de algunas muertes, se asume cuando se acompaña por >20% de pérdida de peso corporal Hubieron típicamente 8 ratones por grupos de control y de tratamiento

La actividad para los agentes citotóxicos se define como el alcance del retraso del crecimiento del tumor equivalente a $\sim 1 \text{ Lck } 6 \text{ } 3 \text{ } 32 \times \text{TVDT}$ Para los agentes citoestáticos, la actividad se define como el alcance de la inhibición el crecimiento -50% T/C (MTW) al final del periodo de tratamiento

Ejemplo 1

Combinación Sinérgica del Compuesto 1 con un agente antimitótico que interactúa con tubulina (ejemplificado por paclitaxel) en el tratamiento de malignidades sólidas in vivo

Los efectos combinados antitumor del compuesto 1 y el paclitaxel se evaluaron en los xenoinjertos de carcinoma de próstata humana PC3 en ratones desnudos El compuesto 1 se administró oralmente dos veces al día, 5 días en activo, 2 días suspendido, por un total de 14 días (2qd x 7) El paclitaxel se administró por vía intravenosa semanalmente x 3 El compuesto 1 del agente sencillo a una dosis de 10 mpk

29

produjo un T/C de 58% y un retraso en el crecimiento (T-C) de 4.5 días (figura 1 A). El agente sencillo de paclitaxel a una dosis de 18 mpk produjo T-C de 22.5 días. El régimen combinado produjo un efecto antitumor que fue más que aditivo de los efectos individuales del agente sencillo solo con un T-C de 37.2 días que fue significativamente mejor que los efectos de cualquiera del agente sencillo solo ((P=0.05). Sin embargo, la combinación de los dos agentes in vitro produjo solamente un efecto aditivo en un ensayo de supervivencia de células clonogénicas (figura 1B). Estos resultados sugieren que la interacción sinérgica in vivo del compuesto 1 y el paclitaxel puede involucrar un mecanismo que no procede directamente de las células de tumor mismas.

Figura 1

En la figura 1A, (A) Los ratones que transportan el carcinoma de próstata PC3 se trataron cuando los tumores alcanzaron ~100 mg. Los compuestos se administraron como sigue: el compuesto 1 se administró oralmente (PO), dos veces al día durante 14 días (2QD x 14), con un descanso de 2 días después de cada 5 días de tratamiento (5 días activo dos días suspendido). El paclitaxel se administró IV y se dio semanalmente por 3 semanas. El tratamiento con ambos agentes comenzó al mismo día, el paclitaxel se da 1 hora después de la primera de dos dosis diarias del compuesto 1. Cada símbolo representa el peso de tumor mediano de un grupo de 8 ratones. (B) Las células PC3 en la fase de crecimiento exponencial se expusieron primero al compuesto 1 durante 48 horas seguido por paclitaxel por 16 horas adicionales. Luego se lavaron las células y se procesaron por un ensayo de formación de

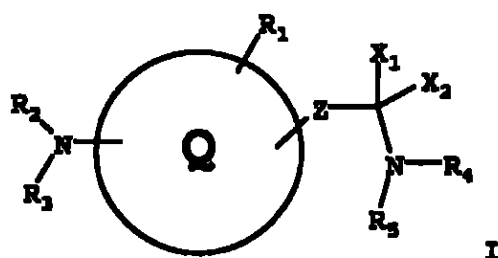
colonias La línea de aditividad detalla el nivel de citotoxicidad sin los dos agentes combinados producen una citotoxicidad aditiva y es el producto de las fracciones supervivientes de cada agente que se da solo La familia de las SRC cinasas juega un papel importante en el avance mitótico de células a partir de las fases G2 a la mitótica (M) y del ciclo celular lo cual puede explicar la interacción sinérgica de los inhibidores SRC con agentes antimitóticos tales como el paclitaxel

10 La presente invención no se limita a las modalidades específicamente antes descritas pero puede tener variación y modificación sin alejarse del alcance de las reivindicaciones anexas

82
81

REIVINDICACIONES

1 Un método para el tratamiento de enfermedades
5 proliferativas, incluyendo cáncer, caracterizado porque comprende administrar a una especie de mamíferos que necesite del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva en forma sinérgica de (1) al menos un(os) agente(s) citotóxico(s) antiproliferativo(s) y 2) un compuesto de fórmula I,



15 en donde

Q es triazol,

Z es un enlace sencillo,

X1 y X2 juntos forman =O,

20 R1 es

(1) hidrógeno o R6,

donde R6 es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclo, o heterocicloalquilo, cada uno
25 de los cuales está substituido o no substituido con Z1, Z2 y uno o más grupos Z3,

(2) -OH o -OR6,

(3) -SH o -SR6,

(4) -C(O)2H, -C(O)qR6, o -O-C(O)qR6, donde q es 1 ó 2,

30 (5) -SO3H o -S(O)qR6,

67
02

(6) halo,

(7) ciano,

(8) nitro,

(9) $-Z_4-NR_7R_8$,

5 (10) $-Z_4-N(R_9)-Z_5-NR_{10}R_{11}$,

(11) $-Z_4-N(R_{12})-Z_5-R_6$,

(12) $-P(O)(OR_6)_2$,

R_2 es hidrógeno, R_6 , $-Z_4-R_6$, o $-Z_{13}-NR_7R_8$,

R_3 es $-Z_4-R_6$ en donde Z_4 es un enlace sencillo y R_6 es
10 heteroarilo el cual está substituido o no substituido con Z_1 ,
 Z_2 y uno o más grupos Z_3

R_4 y R_5 son cada uno independientemente

(1) hidrógeno o R_6 ,

(2) $-Z_4-N(R_9)-Z_5-NR_{10}R_{11}$,

15 (3) $-N(R_9)Z_4R_6$, o

(4) junto con el átomo de nitrógeno al cual se enlazan
completan un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 3
a 8 miembros el cual está substituido o no substituido con
 Z_1 , Z_2 y Z_3 , cuyo anillo heterocíclico puede haber fusionado
20 opcionalmente a ese un anillo de benceno en sí mismo
substituido o no substituido con Z_1 , Z_2 y Z_3 ,

R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12}

(1) son cada uno independientemente hidrógeno o R_6 ,

(2) R_7 y R_8 pueden juntos ser alquileo, alquenileo o
25 heteroalquilo, completando un anillo saturado o insaturado de
3 a 8 miembros con el átomo de nitrógeno al cual se enlazan,
cuyo anillo está substituido o no substituido con Z_1 , Z_2 y Z_3 ,
o

(3) alguno de dos de R_9 , R_{10} y R_{11} pueden juntos ser
30 alquileo o alquenileo al completar un anillo saturado o

83

insaturado de 3 a 8 miembros junto con los átomos de nitrógeno al cual se enlazan, cuyo anillo está substituido o no substituido con Z_1 , Z_2 y Z_3 ,

R_{13} es

- 5 (1) ciano,
- (2) nitro,
- (3) $-NH_2$,
- (4) $-NHO$ alquilo,
- (5) $-OH$,
- 10 (6) $-NHO$ arilo,
- (7) $-NHCOO$ alquilo,
- (8) $-NHCOO$ arilo,
- (9) $-NHSO_2$ alquilo,
- (10) $-NHSO_2$ arilo,
- 15 (11) arilo,
- (12) heteroarilo,
- (13) $-O$ alquilo, o
- (14) $-O$ arilo,

R_{14} es

- 20 (1) $-NO_2$,
- (2) $-COO$ alquilo, o
- (3) $-COO$ arilo,

R_{15} es

- (1) hidrógeno,
- 25 (2) alquilo,
- (3) arilo,
- (4) arilalquilo, o
- (5) cicloalquilo,

Z_1 , Z_2 y Z_3 son cada uno independientemente

- 30 (1) hidrógeno o Z_6 , donde Z_6 es (1) alquilo, alquenilo,

ff
84

alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo, o heterocicloalquilo, (11) un grupo (1) el cual es en sí mismo substituido por uno o más de los grupos iguales o diferentes (1), o (111) un grupo (1) o (11) el cual se substituye por uno o más de los grupos siguientes (2) a (16) de la definición de Z_1 , Z_2 y Z_3 ,

(2) $-OH$ o $-OZ_6$,

(3) $-SH$ o $-SZ_6$,

10 (4) $-C(O)_qH$, $-C(O)_qZ_6$, o $-O-C(O)_qZ_6$,

(5) $-SO_3H$, $-S(O)_qZ_6$, o $S(O)_qN(Z_9)Z_6$,

(6) halo,

(7) ciano,

(8) nitro,

15 (9) $-Z_4-NZ_7Z_8$,

(10) $-Z_4-N(Z_9)-Z_5-NZ_7Z_8$,

(11) $-Z_4-N(Z_{10})-Z_5-Z_6$,

(12) $-Z_4-N(Z_{10})-Z_5-H$,

(13) oxo,

20 (14) $-O-C(O)-Z_6$,

(15) algunos dos de Z_1 , Z_2 , y Z_3 pueden juntos ser alquilenos o alquenileno al completar un anillo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros junto con los átomos a los cuales se unen, o

25 (16) algunos dos de Z_1 , Z_2 , y Z_3 pueden juntos ser $-O-(CH_2)_r-O-$, donde r es 1 a 5, al completar un anillo de 4 a 8 miembros junto con los átomos a los cuales se unen,

Z_4 y Z_5 son cada uno independientemente

(1) un enlace sencillo,

30 (2) $-Z_{11}-S(O)_q-Z_{12}-$,

(3) $-Z_{11}-C(O)-Z_{12}-$,

(4) $-Z_{11}-C(S)-Z_{12}-$,

(5) $-Z_{11}-O-Z_{12}-$,

(6) $-Z_{11}-S-Z_{12}-$,

5 (7) $-Z_{11}-O-C(O)-Z_{12}-$, o

(8) $-Z_{11}-C(O)-O-Z_{12}-$,

Z_7 , Z_8 , Z_9 y Z_{10}

(1) son cada uno independientemente hidrógeno o Z_6 ,

(2) Z_7 y Z_8 , o Z_6 y Z_{10} , pueden juntos ser alquileno o
 10 alquenileno, completando un anillo saturado o insaturado de 3
 a 8 miembros junto con los átomos a los cuales se unen, cuyo
 anillo está substituido o no substituido con Z_1 , Z_2 y Z_3 , o

(3) Z_7 o Z_8 , junto con Z_9 , pueden ser alquileno o
 alquenileno completando un anillo saturado o insaturado de 3
 15 a 8 miembros junto con los átomos de nitrógeno a los cuales
 se unen, anillo el cual está substituido o no substituido con
 Z_1 , Z_2 y Z_3 ,

Z_{11} y Z_{12} son cada uno independientemente

(1) un enlace sencillo,

20 (2) alquileno,

(3) alquenileno, o

(4) alquinileno, y

Z_{13} es

(1) un enlace sencillo,

25 (2) $-Z_{11}-S(O)_q-Z_{12}-$,

(3) $-Z_{11}-C(O)-Z_{12}-$,

(4) $-Z_{11}-C(S)-Z_{12}-$,

(5) $-Z_{11}-O-Z_{12}-$,

(6) $-Z_{11}-S-Z_{12}-$,

30 (7) $-Z_{11}-O-C(O)-Z_{12}-$,

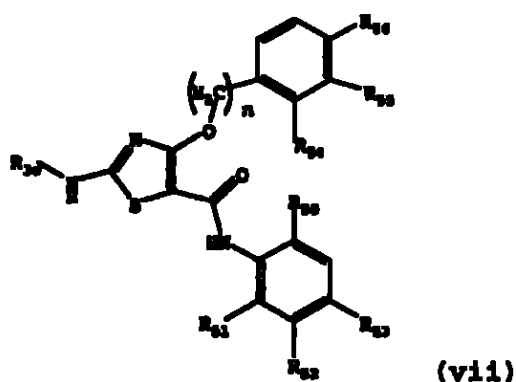
(8) $-Z_{11}-C(O)-O-Z_{12}-$,

(9) $-C(NR_{13})-$,

(10) $-C(CHR_{14})-$, o

(11) $-C(C(R_{14})_2)$,

con tal de que el compuesto sea diferente a un compuesto de fórmula (vii)



donde

R_{3a} es piridilo o pirimidinilo opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo,

R_{50} y R_{51} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo,

R_{52} y R_{53} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo,

R_{54} y R_{55} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, nitro o amino,

R_{3g} es hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, o alcóxycarbonilo, y

n es cero o 1

El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R_1 es hidrógeno, halo, alquilo, arilo, alcoxi, alcóxycarbonilo, o ariloxycarbonilo

3 El compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1-2, caracterizado porque R_1 es hidrógeno

4 El compuesto de conformidad con las
5 reivindicaciones 1-3, caracterizado porque R_2 es hidrógeno

5 El compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque R_4 es hidrógeno

10 6 El compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque R_5 es un grupo arilo el cual es substituido con Z_1 , Z_2 y uno o más grupos Z_3

7 El compuesto de conformidad con las
15 reivindicaciones 1-6, caracterizado porque R_1 es hidrógeno o alquilo, R_2 y R_4 son independientemente hidrógeno o alquilo, y R_5 es arilo el cual está substituido o no substituido con Z_1 , Z_2 y uno o más grupos Z_3

20 8 El compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque R_5 es arilo el cual está no substituido o independientemente substituido con uno o más alquilo o halo

9 El compuesto de conformidad con las
25 reivindicaciones 1-8, caracterizado porque R_3 es heteroarilo substituido opcionalmente substituido con Z_1 y Z_2 y substituido con al menos un grupo Z_3 donde Z_3 es Z_6

10 El compuesto de conformidad con las
30 reivindicaciones 1-9, caracterizado porque Z_6 es

88

heterociclo opcionalmente substituido con uno o más hidroxialquilo

11 El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula I es 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida

12 El método de conformidad con las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque el agente citotóxico antiproliferativo se administra al seguir la administración del compuesto de fórmula I

13 El método de conformidad con las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque el agente citotóxico antiproliferativo se administra previo a la administración del compuesto de fórmula I

14 El método de conformidad con las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque el agente citotóxico antiproliferativo se administra simultáneamente con el compuesto de fórmula I

15 El método de conformidad con las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque es para el tratamiento de tumores sólidos cancerosos

16 El método de conformidad con las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque es para el tratamiento de tumores refractarios

17 El método de conformidad con las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque el agente citotóxico antiproliferativo se selecciona del grupo que consiste de un agente estabilizador de microtúbulos, un agente disruptor de microtúbulos, un agente alquilante, un anti-metabolito,

at
89

epidofilotoxina, una enzima antineoplástica, un inhibidor de topoisomerasa, procarbazona, mitoxantrona, inhibidores del avance del ciclo celular, radiación y un complejo de coordinación de platino

5 18 El método de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque el agente citotóxico antiproliferativo es paclitaxel

10 19 Una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer, caracterizada porque comprende una combinación sinérgica de al menos el agente citotóxico antiproliferativo y el compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1-11, y un portador farmacéuticamente aceptable

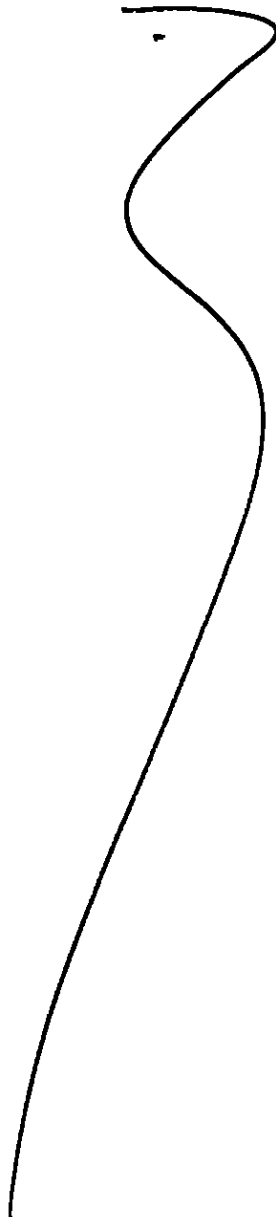
15 20 La composición de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque es para el tratamiento de tumores sólidos cancerosos

21 La composición de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque es para el tratamiento de tumores refractarios

20 22 La composición de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque el agente citotóxico antiproliferativo es paclitaxel

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describen composiciones y métodos que son útiles para el tratamiento y prevención de trastornos proliferativos



- Control
- △ Compuesto 1 (10 mpk, 2QD x 14, 5-día inicio, 2-día final)
- Paclitaxel (18 mpk, semanalmente x 3)
- ◇ Compuesto 1 (10 mpk, 2QD x 14, 5-día inicio, 2-día final)+ Paclitaxel (18 mpk, semanalmente x 3)

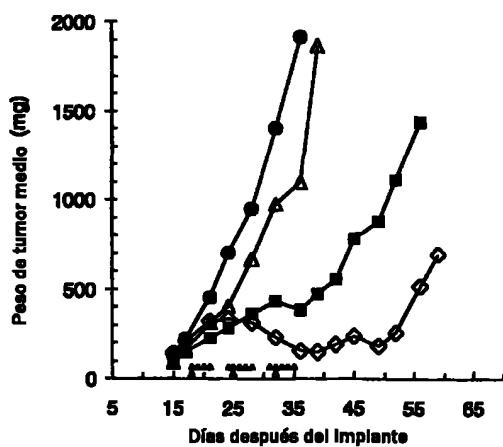


FIG. 1A

- Línea de capacidad aditiva
- ◇ Paclitaxel + Compuesto 1 (135 nM)

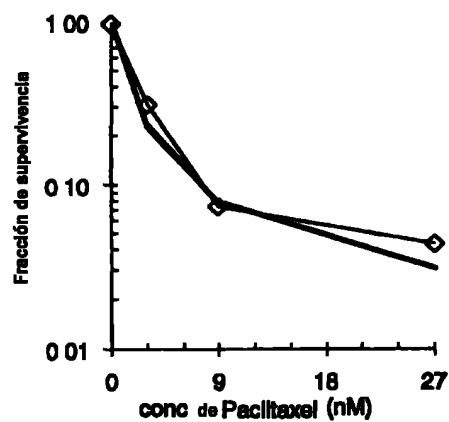


FIG. 1B

Handwritten signature or mark.

PATENT COOPERATION TREATY

-L00341-600-PC1
Virelly
92

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

RECEIVED PATENT LAW To BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY P O BOX 4000 PRINCETON, NJ 08540-0000 <i>Claims Amended - 3/3/05 Int'l Exam - 5/9/05</i> Docketed Item <i>US-105-L00341-NP2</i> Due Date <i>4/13/05</i> Attorney <i>(MKV) / Scott 4/4/05</i> Applicant's or agent's file reference L00341PCT International application No. PCT/US04/21890 Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY	PCT NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION (PCT Rule 44.1) Date of mailing (day/month/year) 03 JAN 2005 FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below International filing date (day/month/year) 09 July 2004 (09 07.2004)
---	--

- 1 ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith

Filing of amendments and statement under Article 19:
The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the international application (see Rule 46)

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the international search report

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20 Switzerland Facsimile No +41 22 740 14 35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet
- 2 ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith
- 3 ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40 2, the applicant is notified that
 - ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices
 - ☐ no decision has been made yet on the protest the applicant will be notified as soon as a decision is made
- 4 **Resubmission**

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis 1 and 90bis 3, respectively before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 29 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and for details about the applicable time limits Office by Office, see the PCT Applicant's Guide Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the ISA/ US
Mail Stop PCT Attn. ISA/US
Commissioner for Patents
P O Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No (703) 305-3230

Authorized Officer
Cybele Delencix Murrell
Telephone No (571) 272-1600

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

CH
93

Applicant's or agent's file reference LD0341PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as where applicable item 5 below	
International application No PCT/US04/21890	International filing date (day/month/year) 09 July 2004 (09 07 2004)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 09 July 2003 (09 07 2003)
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		

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 3 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, see Box No. I

2



Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3



Unity of invention is lacking (See Box No. III)

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 No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6

With regard to the drawings,

a the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____



as suggested by the applicant



as selected by this Authority because the applicant failed to suggest a figure



as selected by this Authority because this figure better characterizes the invention

b ☒

none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US04/21890

94

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons

- 1 ☐ Claims Nos.
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely
- 2 ☐ Claims Nos
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically
- 3 ☒ Claims Nos 3-10 and 12-22
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

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

- 1 ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims
 - 2 ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee
 - 3 ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant this international search report covers only those claims for which fees were paid specifically claims Nos
 - 4 ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims, it is covered by claims Nos
- Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees

4/95

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US04/21890

A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) A61K 31/425
US CL 514/370; 548/194

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)
U S 514/370; 548/194

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
STN structure search, cancer, anti-proliferative, paclitaxel

C DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X P	US 6,596 746 B1 (DAS et al) 22 July 2003 (22 07 2003), see entire document, especially column 26, lines 58 to column 28, line 45	1, 2, 11
X	WO 00 /62778 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO) 26 October 2000 (26 10.2000) see entire document, especially pages 39-42, pages 46-49	1, 2, 11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C

☐ See patent family 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 application or patent 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 undermend 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

23 December 2004 (23 12.2004)

Date of mailing of the international search report

08 JAN 2005

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT Attn. ISA/US
Commissioner for Patents
P O Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No (703) 305-3230

Authorized officer

Cynthia Delacoux-Mirrelet

Telephone No (571) 272-1600

PATENT COOPERATION TREATY

OK 96

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITYTo:
MARY K VANATTEN
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
P O BOX 4000
PRINCETON, PA 08543-4000

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis 1)

Date of mailing
(day/month/year)

09 JAN 2005

Applicant's or agent's file reference

LD0341PCT

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No

PCT/US04/21890

International filing date (day/month/year)

09 July 2004 (09 07 2004)

Priority date (day/month/year)

09 July 2003 (09 07 2003)

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

IPC(7) A61K 31/425 and US Cl 514/370, 548/194

Applicant

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

1 This opinion contains indications relating to the following items

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis 1(a)(i) with regard to novelty inventive step or industrial applicability citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2 FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66 1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later

For further options, see Form PCT/ISA/220

3 For further details see notes to Form PCT/ISA/220

Name and mailing address of the ISA/ US

Mail Stop PCT Am. ISA/US
Commissioner for Patents
P O Box 1450
Alexandria Virginia 22313-1450

Facsimile No (703) 305-3230

Authorized officer

Cybille D. Brown-Munfield

Telephone No (571) 272-1600

Form PCT/ISA/237 (cover sheet) (January 2004)

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No

PCT/US04/21890

47

Box No. I Basis of this opinion

1 With regard to the language this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item

☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))

2 With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of

a type of material

☐ a sequence listing

☐ table(s) related to the sequence listing

b format of material

☐ in written format

☐ in computer readable form

c time of filing/furnishing

☐ contained in international application as filed

☐ filed together with the international application in computer readable form

☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search

3 ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed as appropriate were furnished

4 Additional comments

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No

PCT/US04/21890

98

Box No. 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 3-10 and 12-22

because

☐ the said international application, or the said claim Nos _____ relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*)

☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos 3-10 and 12-22 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*)

Claims 3 10 and 12-22 are improper multiple dependent claims and are not presented pursuant to the second and third sentences of Rule 6 4(a)

☐ 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 said claims Nos. _____

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that
the written form

☐

has not been furnished

☐

does not comply with the standard

the computer readable form

☐

has not been furnished

☐

does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions

☐ See Supplemental Box for further details

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

108 99
International application No.
PCT/US04/21890

Box No. V Reasoned statement under Rule 43 bis 1(a) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Statement

Novelty (N)	Claims <u>NONE</u>	YES
	Claims <u>1, 2, 11</u>	NO
Inventive step (IS)	Claims <u>NONE</u>	YES
	Claims <u>1, 2, 11</u>	NO
Industrial applicability (IA)	Claims <u>1, 2, 11</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO

2 Citations and explanations

Claims 1, 2, and 11 lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by WO 00/62778 ('778)

WO '778 discloses methods of treating various proliferative disorders such as cancer, the method comprising administering an effective amount of a compound represented by Formula (I) in combination with another therapeutic agent. The therapeutic agent may comprise other anti-proliferatives, chemotherapeutic agents or anticancer agents such as paclitaxel. Please see pages 3-8, pages 39-43 and pages 46-49.

Claims 1, 2 and 11 meet the criteria set out in PCT Article 33(4) and thus have industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped) whether

- (i) the claim is unchanged,
- (ii) the claim is cancelled
- (iii) the claim is new
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed,
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter

- 1 [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added"
- 2 [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11"
- 3 [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
- 4 [Where various kinds of amendments are made]
"Claims 1, 10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under Article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations relevant to a given claim contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments and any accompanying statement under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the time of filing the amendments (and any statement) with the International Bureau, also file with the International Preliminary Examining Authority a copy of such amendments (and of any statement) and, where required, a translation of such amendments for the procedure before that Authority (see Rules 55.3(a) and 62.2, first sentence). For further information, see the Notes to the demand form (PCT/IPEA/401).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II.

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under Article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule" and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g., the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When? Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where and to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How? Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b))

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
(Artículo 18 y Reglas 43 y 44 del PCT)

101

Referencia al expediente del solicitante o del mandatario LD0341PCT	PARA ACCION ADICIONAL	ver Notificación de la Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, en donde aplique el inciso 5 posterior
No. de solicitud internacional PCT/US04/21890	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 9 julio 2004 (09 07 2004)	(Fecha de Prioridad) (La más cercana) (día/mes/año) 9 julio 2003 (09 07 2003)
Solicitante BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		

Este reporte de búsqueda internacional ha sido preparado por esta Autoridad de la Búsqueda Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 18. Se transmite una copia a la Oficina Internacional.

Este reporte de búsqueda internacional consiste de un total de **3** hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento de la técnica anterior citado en este reporte.

1 Bases del reporte

a Con respecto al idioma la búsqueda internacional se ha llevado a cabo en base a la solicitud internacional en el idioma en el que se presentó salvo que se indique lo contrario bajo este punto.

☐ La búsqueda internacional se ha llevado a cabo en base a la traducción de la solicitud internacional presentada a esta autoridad (Regla 23 1(b)).

b ☐ Con respecto a cualquier secuencia de aminoácido y/o nucleótido descrita en la solicitud internacional ver Recuadro No. 1.

2 ☒ Ciertas reivindicaciones no son localizables (ver el Cuadro II).

3 ☐ La unidad de la invención es deficiente (ver el Cuadro III).

4 Con respecto al título

☒ El texto se aprueba tal como lo presentó el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto sea como sigue.

5 Con respecto al resumen,

☒ El texto se aprueba tal como lo presentó el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Regla 38 2(b) tal como aparece en el Cuadro IV. El solicitante puede, dentro de un mes a partir de la fecha de envío por correo de este reporte de búsqueda internacional, proporcionar comentarios a esta autoridad.

6 Con respecto a los dibujos

a La figura de los dibujos, que se va a publicar con el resumen es la Figura No.

☐ Como lo sugirió el solicitante.

☐ Porque al solicitante le faltó sugerir una figura.

☐ Porque esta figura caracteriza mejor la invención.

b ☒ Ninguna de las figuras se pueden publicar con el resumen.

Forma PCT/ISA/210 (primera hoja) (Enero 2004)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No de Solicitud Internacional
PCT/US04/21890

102

A CLASIFICACION DEL ASUNTO RELACIONADO

IPC(7) A61K 31/425
US CL 514/370, 548/194

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o tanto la clasificación nacional como la IPC

B CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por los símbolos de clasificación)

U S 514/370, 548/194

Documentación buscada diferente de la documentación mínima al grado que estos documentos se incluyen en los campos buscados.

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos donde se puede practicar términos de búsqueda usados)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERAN PERTINENTES

Categoría	Citación del documento, con indicación donde es apropiado, de los pasajes pertinentes	Pertinente para la reivindicación No
X P	US 6 596 746 B1 (DAS et al) 22 de Julio 2003 (22 07 2003) ver documento entero especialmente columna 26 líneas 58 a columna 28 línea 45	1 2 11
X	WO 00 /82778 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO) 26 de Octubre 2000 (26 10.2003) ver documento entero especialmente paginas 39-42 paginas 46-49	1 2 11



Documentos adicionales se listan en la continuación del cuadro C



Los miembros de la familia de patentes se listan en el anexo

* Categoría especial de los documentos citados

A	Documento que define el estado general de la técnica que no se considera que es de pertinencia particular	T	documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o la fecha de prioridad y que no provoca conflicto con la solicitud pero se cita para entender el principio o teoría que trata la invención
E	Documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional	X	documento de pertinencia particular la invención reivindicada no se puede considerar nueva o no se puede considerar que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo
L	Documento que puede crear dudas de la reivindicación(es) de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra situación u otra razón especial (como se especifique)	Y	documento de pertinencia particular la invención reivindicada no se puede considerar que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más de estos documentos estas combinaciones son obvias para una persona experta en la técnica
O	Documento que se refiere a una descripción oral uso, exhibición u otro medio	&	documento miembro de la familia de patentes
P	Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada		

Fecha de la actual terminación de la búsqueda internacional

23 de Diciembre 2004 (23 12 2004)

Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional

09 Enero de 2005

Nombre y dirección de envío ISA

Mail Stop PCT Attn ISA/US
Comisionado para Patentes
P O. Box 1450
Alexandria Virginia 22313-1450
Fax (703) 305-3230

Funcionario autorizado

(rúbrica)
Cytelle Delacroix-Mirreid
Teléfono No (571) 272-1600

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Enero 2004)

Recuadro II Observaciones donde ciertas reivindicaciones no fueron localizables (Continuación del punto 1 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no se ha establecido con respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones

- 1 ☐ Reivindicaciones Nos
Debido a que se relacionan con el tema que no requiere que sea buscado por esta Autoridad específicamente
- 2 ☐ Reivindicaciones Nos -
Debido a que se relacionan con las partes de la solicitud internacional que no cumple con los requerimientos prescritos a un grado tal que no se puede llevar a cabo la búsqueda internacional significativa específicamente
- 3 ☒ Reivindicaciones Nos 3-10 y 12-22
Debido que son reivindicaciones dependientes y no asignan con la segunda y tercera oración de la Regla 6 4(a)

Recuadro III Observaciones donde la unidad de la invención es deficiente (Continuación del punto 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró múltiples invenciones en esta solicitud internacional, como sigue

- 1 ☐ Puesto que todas las tasas de búsqueda adicionales requeridas se pagaron oportunamente por el solicitante este reporte de búsqueda cubre todas las reivindicaciones buscables
- 2 ☐ Puesto que todas las reivindicaciones buscables podrían ser buscadas sin esfuerzo que justifique una tasa adicional esta Autoridad no solicitó el pago de cualquier tasa adicional
- 3 ☐ Puesto que únicamente algunas tasas de búsqueda adicionales, requeridas se pagaron oportunamente por el solicitante, este reporte de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron las tasas específicamente las reivindicaciones Nos
- 4 ☐ Ninguna de las tasa de búsqueda adicionales, requeridas se pagaron oportunamente por el solicitante En consecuencia este reporte de búsqueda internacional se restringe a la invención mencionada primero en las reivindicaciones se cubre por las reivindicaciones Nos

Comentario de protesta

- ☐ Las tasas de búsqueda, adicionales se acompañan por la protesta del solicitante
- ☐ Ninguna protesta acompaña al pago de las tasas de búsqueda, adicionales

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

104

De la AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para

MARY K. VANATTEN
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
P O BOX 400
PRINCETON, PA 08543-4000

PCT

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE
BUSQUEDA INTERNACIONAL
(Regla 43 bis 1)

Fecha de envío
(día/mes/año) 03 ENERO 2005

Referencia de archivo del solicitante o mandatario
LD0341PCT

PARA ACCION ADICIONAL
Ver párrafo 2 a continuación

No de solicitud internacional
PCT/US04/21890

Fecha de presentación internacional
(día/mes/año)
09 julio 2004 (09 07 2004)

Fecha de Prioridad (día/mes/año)
09 julio 2003 (09 07 2003)

Clasificación de Patente Internacional (IPC) o tanto Clasificación nacional como IPC

IPC(7), A61K 31/425 Y US CI 514/370, 548/194

Solicitante

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

1 Esta opinión contiene indicaciones con relación a los siguientes puntos

- ☒ Recuadro No. I Base de la opinión
- ☐ Recuadro No. II Prioridad
- ☒ Recuadro No. III Ningún establecimiento del reporte con respecto a la novedad etapa inventiva o aplicabilidad industrial
- ☐ Recuadro No. IV Carencia de unidad de la invención
- ☒ Recuadro No. V Declaración razonada conforme a la Regla 43 bis (i) con respecto a la novedad, etapa inventiva o aplicación industrial citas y explicaciones que soportan tal establecimiento.
- ☐ Recuadro No. VI ciertos documentos citados
- ☐ Recuadro No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional
- ☐ Recuadro No. VIII Ciertas observaciones en la solicitud internacional

2. ACCION ADICIONAL

Si se hace una solicitud de examen preliminar internacional esta opinión usualmente se considerará que es la opinión escrita de la Autoridad de Examen Preliminar Internacional ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica donde el solicitante elige una Autoridad diferente a este para ser la IPEA y la IPEA elegida tiene notificación de la Oficina Internacional bajo la Regla 66 1bis(b) que las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional no serán consideradas

Si esta opinión es como se proporciona arriba considerada para ser una opinión escrita de la IPEA se le invita al solicitante a exponer a la IPEA una respuesta escrita junto, donde sea apropiado, con enmiendas, antes de que expire los tres meses a partir de la fecha de envío de la forma PCT/ISA/220 o antes de que expiren los 22 meses a partir de la fecha de prioridad lo que sea más tarde

Para opciones adicionales ver Forma PCT/ISA/220

3 Para detalles adicionales ver notas para la Forma PCT/ISA/220

Nombre y dirección de envío de la ISA/US

Mail Stop PCT Attn ISA/US
Comisionado para Patentes
P O Box 1450
Alexandria, Virginia 22313 1450
Fax (703) 305 3230

Oficial autorizado

Cybie Delacroix Murlheid

(Rubrica)

Teléfono No (571) 272 1600

Forma PCT/ISA/237 (Hoja de cubierta) (enero2004)

**OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA
INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No
PCT/US04/21890

105

I Bases del Reporte

1 Con respecto al idioma esta opinión se ha establecido con base en la solicitud internacional en el idioma en la cual se presentó, salvo que se indique bajo este punto

☐ Esta opinión se basa en la traducción del idioma original en el siguiente idioma, que es el idioma de la traducción publicada para propósitos de búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1(b))

2 Con respecto a cualquier secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos descrita en la solicitud internacional y necesaria para reivindicar la invención esta opinión se ha establecido con la base de

a tipo de material

☐ un listado de secuencias

☐ tablas que se refieren al listado de secuencias

b formato del material

☐ en formato escrito

☐ en forma legible en computadora

c tiempo de presentación/publicación

☐ contenido en la solicitud internacional como se presentó

☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma legible en computadora

☐ publicado posteriormente ante esta Autoridad para los propósitos de búsqueda

3 ☐ Además, en caso que más de una versión o copia del listado de secuencias y/o tabla con relación a esto se hallan presentado o publicado se publicarán declaraciones requeridas de que la información en las copias posteriores o adicionales es idéntica a la que está en la solicitud como se presentó o no va más allá de la solicitud como se presentó como sea apropiado

4 Comentarios adicionales

108

Recuadro III No. establecimiento de opinión con respecto a la novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial

I La pregunta de que si la invención reivindicada parece ser novedosa, por involucrar una etapa inventiva (por ser no obvia), o por ser industrialmente aplicable no ha sido examinada respecto de

☐ La solicitud internacional completa

☒ Las reivindicaciones Nos. 3 10 y 12-22

Porque

☐ Dicha solicitud internacional o dicha reivindicación No _____ se refiere a la siguiente materia objeto la cual no requiere de examen preliminar internacional (*especifique*)

☒ La descripción reivindicaciones o dibujos (elementos particulares identificados a continuación o dichas reivindicaciones Nos. 3-10 y 12-22 no son claras y no podría ser formada una opinión significativa (*especifique*)

Las reivindicaciones 3 10 y 12 22 son reivindicaciones dependientes múltiples inadecuadas y no se presentan siguiendo la segunda y tercera oraciones de la Regla 6 4 (a)

☐ Las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. _____ son inadecuadamente soportadas por la descripción y no podría ser formada una opinión significativa (*especifique*).

☐ No se ha establecido reporte internacional para dichas reivindicaciones Nos. _____

El listado de la secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con las normas suministradas en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que

La forma escrita _____ no se ha elaborado
_____ no cumple con el estándar

La forma legible en computadora _____ no se ha elaborado
_____ no cumple con el estándar

_____ Las tablas relacionadas con el listado de secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos, si están solamente en forma legible en computadora, no cumplen con los requerimientos técnicos suministrados en el Anexo C-bis de las instrucciones administrativas

_____ Ver Hoja Complementaria para mayores detalles

**OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No

PCT/US04/21890

V Declaración razonada bajo la regla 43 bis.1(a)(i) con respecto a la novedad etapa inventiva o la aplicabilidad industrial citas y explicaciones que soportan tal declaración

1 DECLARACION

Novedad (N)	SI	Reivindicaciones	NINGUNA
	NO	Reivindicaciones	1, 2, 11
Etapa Inventiva (ISI)	SI	Reivindicaciones	NINGUNA
	NO	Reivindicaciones	1, 2, 11
Aplicación industrial (AI)	SI	Reivindicaciones	1, 2, 11
	NO	Reivindicaciones	NINGUNA

2 CITAS Y EXPLICACIONES

Las reivindicaciones 1, 2 y 11 carecen de novedad bajo el artículo PCT 33(2) como se anticipa por WO 00/62778 ('778)

WO '778 describe métodos de tratamiento de diversos trastornos proliferativos tales como el cáncer, el método comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto representado por la Fórmula (I) en combinación con otro agente terapéutico. El agente terapéutico puede comprender otros agentes quimioterapéuticos, anti-proliferativos o agentes anticáncer tales como el paclitaxel. Favor de ver las páginas 3-8, páginas 39-43 y páginas 46-49.

Las reivindicaciones 1, 2 y 11 reúnen los criterios establecidos en el artículo PCT 33(4) y tienen así aplicabilidad industrial debido a que la materia objeto reivindicada se puede hacer o usar en la industria.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US04/021890

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

RECEIVED

BMS PATENT LAW

To

VANATTEN Mary, K
Bristol-Myers Squibb Company
P O Box 4000
Princeton NJ 08543-4000
ETATS-UNIS

OCT 15 2004

Due Date

Attorney

IMPORTANT NOTIFICATION

Date of mailing (day/month/year) 05 October 2004 (05 10 2004)	
Applicant's or agent's file reference LD0341PCT	
International application No PCT/US04/021890	International filing date (day/month/year) 09 July 2004 (09 07 2004)
International publication date (day/month/year)	Priority date (day/month/year) 09 July 2003 (09 07 2003)
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY et al	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR" in the right hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17 1(a) or (b).
- (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17 1(a) or (b). Where, under Rule 17 1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17 1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17 1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17 1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17 1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17 1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date

Priority application No.

Country or regional Office
or PCT receiving Office

Date of receipt
of priority document

09 July 2003 (09 07 2003)

60/485 779

US

23 September 2004 (23 09 2004)

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

Authorized officer

Tefy Olivia

Facsimile No. +41 22 740 14 35

Facsimile No. +41 22 338 71 40

Telephone No. +41 22 338 8516



109

STATE OF NEW JERSEY } ss
County of Mercer

I, CATHERINE DICOSTANZO, Clerk of the County of Mercer,

Do Hereby Certify that *Lucretia C. Barton*
Esq, whose name is subscribed to the acknowledgment, proof or affidavit of
the annexed instrument and thereon written is and was at the time of
taking the same, a Notary Public in and for said State
dwelling in said County commissioned and sworn and duly authorized by
the laws thereof to take the proofs and acknowledgments of deeds or other
instruments of writing, and affidavits to be recorded in said State, and that I
am well acquainted with the handwriting of said official, and verily believe
that the signature is genuine

Further Certify that impression of Seal of Notaries Public not required by
law be filed in my office

In Testimony Whereof I have hereunto set my hand and affixed the seal of
said County and Courts, at Trenton this *15th* day of

April
Catherine DiCostanzo

Mercer County Clerk

En la Notaría General de la...
cotejó presente...
of original que se ha...
15 NOV. 1915 2
NOTARIO CLERGO (E)
Merby Fernandez...
Notario, D. J. ...

111

110

79689

EL SUSCRITO CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

CERTIFICA

Que el Señor (a), **CATHERINE Dicostanzo Clerck** del condado de Mercer estado de New Jersey, autenticó la firma de la notario(a) publico(a) sr (a) **DIANE C BARTRAN** del estado de New Jersey, Estados Unidos de América y quien ejercia las funciones antes expresadas, y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos, son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales,

Que la notario(a) antes citada autenticó la firma del señor **STEPHEN B DAVIS** quien actua en calidad de Asesor de Patentes de la Compañia **BRISTOL-MEYERS SQUIBB COMPANY** sociedad que existe y esta legalmente organizada bajo las leyes del estado de Delaware U S A



Que ha tenido a la vista los documentos probatorios de los hechos citados y constatados por el notario publico y el County Clerck del estado de New Jersey, los cuales forman parte integral del presente documento

Se expide la presente certificación en cumplimiento de los artículos 259 del Código de Procedimiento Civil y 480 del Código de Comercio y a solicitud del interesado el 20 de Abril de 1999

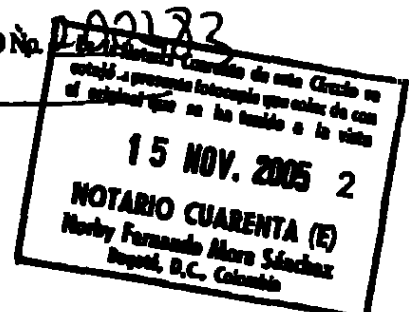
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO ADJUNTO

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES

VALOR CINCUENTA Y SIETE DOLARES US\$57.00 RECIBO No.

102132


Federico Mejía Mejía
Cónsul de Colombia





Brigard & Castro

SANTA FE DE BOGOTÁ - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

(nosotras)

I (We) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY,

domiciliado(s) en

domiciled in
Princeton, New Jersey, USA

Nombre(amos) a RAMIRO CASTRO DUQUE y/o
HECTOR GOMEZ MEJIA, de Santafé de Bogotá
Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder
especial, amplio y suficiente para recibir de las
oficinas y autoridades colombianas administrativas,
judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso,
la obtención de patentes de invención, registros de
marcas, diseños industriales, modelos de utilidad,
registros de nombres comerciales y enseñas, registros
de derechos de autor y contratos sobre los mismos,
obtención de certificados de obtentor de variedades
vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones,
oposiciones de traspaso, cambios de nombre y/o
domicilio elaborar, tramitar y registrar contratos de
licencia y franquicias de cualesquiera clases, intervenir
como demandante o como demandado en cualquier
instancia y recurso ante cualquier juez, corporación,
tribunal público o autoridad en acciones judiciales,
administrativas y de policía tales como oposiciones al
registro de marcas, acciones de caducidad, cancelación
y nulidad, acciones reivindicatorias, acciones derivadas
de la obtención o explotación de licencias, acciones de
competencia desleal, demandas penales, acciones de
indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones
a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos
de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en
todas acciones o medidas similares

Hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or
HECTOR GOMEZ MEJIA, of Santafé de Bogotá,
Colombia my (our) true and lawful attorneys with
special ample and sufficient power to obtain from the
Colombian administrative, judicial and police offices and
authorities, in any instance, privileges of patents of
invention, registration of trademarks, industrial designs
and utility models, registration of commercial names
and emblems, registration of copyright and contracts
related thereto, certificates of obtainment of vegetables
varieties, as well as extensions, renewals and recordal
of assignments and changes of name and domicile
related to the above, to prepare, prosecute and register
licenses of any kind, to act as plaintiff or defendant in
any instance or recourse, and before any judge,
corporation public official or authority in judicial,
administrative and police actions, such as oppositions
to the registration of trademarks, caducity, cancellation
and nullity actions, claim actions derived from the
obtaining or exploitation of licenses action of unfair
competition penal demands, actions of indemnities for
damages claims or observations on patent
applications, models industrial designs and utility
models, in the exercise of preventive measures and in
other actions or similar proceedings

A este efecto lo(s) faculto(amos) para elevar
solicitudes, formular descripciones, enmiendas,
protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones,
nulidades, apelaciones y reclamos, pagar impuestos,
cuotas y gravámenes prescritos por la ley, renunciar o
desistír a derechos concedidos o en curso de concesión
recibir toda clase de documentos y valores, dando el
resguardo respectivo, y, en general, para dar ante dichas
autoridades todos los pasos necesarios al efecto
indicado y tomar todas las medidas que creyeren
conducientes al resguardo de mis (nuestros) intereses,
con todas las demás facultades legales necesarias

To that effect they hereby empowered to file
applications, formulate descriptions, amendments,
protests declarations, oppositions, cancellations,
nullities, appeals and claims, to pay taxes, quotas and
assessments prescribed by law, renounce or waive the
rights granted or in the process of granting, to receive
all kinds of documents and valuables, giving the
respective release of receipt, and, in general, to take
before said authorities the necessary steps to such
effect, and any measures that they may deem pertinent
to the safeguard of my (our) interest(s) with all the
other necessary legal powers

Este poder comprende la facultad de ratificar o
confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como
la facultad de desistír transigir, comprometer, y la de
substituir en todo o en parte y revocar sustituciones
Por tanto nombre(amos) a RAMIRO CASTRO DUQUE
y/o HECTOR GOMEZ MEJIA, domiciliado(s) en la
Carrera 7 No 16 56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados
en Colombia, con facultades para recibir notificaciones
y designar apoderados judiciales o extrajudiciales

This power includes the faculty to ratify or confirm
deed, settle and compromise on my (our) behalf, and
to substitute this power in whole or in part and to
revoke substitutions At the same time I (We) hereby
appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or HECTOR
GOMEZ MEJIA, domiciled in Carrera 7 No 16-56, Piso
9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive
notifications and to designate judicial and extrajudicial
attorneys

Concedido y firmado en

Granted and signed in Princeton, New Jersey, USA

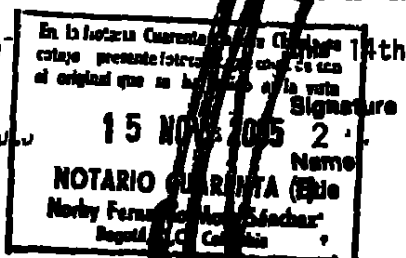
de

de 19

14th

day of April 1989

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY



Stephen B Davis
Stephen B Davis
Associate Counsel Patents

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Yo, _____ de _____
personalmente compareció ante mí
a quien conozco, y de quien me consta que firmó el
anterior documento, debidamente juramentado declaró
y dijo que él es

On this 14th day of April of 1998
personally appeared before me
Stephen B Davis
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument who being by me duly
sworn did depose and say that he (she) is the
Associate Counsel Patents
of BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

La sociedad legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado, que el declarante
está autorizado por dicha compañía para conferir este
poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder,
en nombre y representación de la expresada compañía,
es el sello oficial de ella, y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro del
de la sociedad

Which is legally constituted for a term not yet expired,
that deponent is authorized by said Company to confer
this Power of Attorney that the seal affixed hereunto
by the deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the
purpose for which this instrument is granted is included
within the corporate purpose of company

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las
pruebas de la existencia de la sociedad

The undersigned Notary Public attests that he has seen
the documents that prove the existence of the
company

Estado de
Fecha

State of Delaware
under date of November 13, 1989

Y que quien confiere el presente poder es su
representante

and that he (she) who grants the present power of
attorney is its Representative

Notario Público (sello)

Diane C. Bartram
Diane C. Bartram Public Notary (Seal)
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires March 8, 2000

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

**NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON**

Yo, _____ de _____, compareció(eron)
ante mí

On this 14th day of April of 1999
personally appeared before me

a quien (a) conozco y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede y
quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los
fines y propósitos que en él se expresan

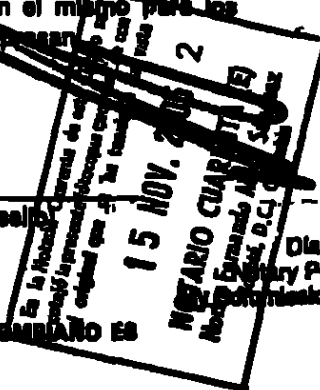
Stephen B Davis
who is(are) known to me and who I attest executed the
foregoing document and he (they) declared he (they)
grant(s) the document for the uses and purposes therein
expressed

Notario Público (sello)

Diane C. Bartram
Diane C. Bartram
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires March 8, 2000

LEGALIZACION ANTE CONSUL COLOMBIANO ES
REQUERIDA.

LEGALIZATION BEFORE COLOMBIAN CONSUL IS REQUIRED.



172

TRADUCCION OFICIAL No. 260/99 de las Legalizaciones que se encuentran a continuación de un Poder otorgado por BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, una sociedad domiciliada en Princeton, New Jersey, Estados Unidos de América al doctor RAMIRO CASTRO DUQUE y/o HECTOR GOMEZ MEJIA, de Santafé de Bogotá, D.C., Colombia, del inglés al español, las cuales para su identificación se sellan con el Sello del Traductor al mismo tiempo que la presente -

ANEXOS El Poder arriba mencionado, Certificaciones Notariales, Certificación de las Firmas Notariales, Certificación del Consulado General de Colombia en New York, Estado de New York, Estados Unidos de América, Autenticación por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia -

Diane C Bartram (firmado)
Notario Público
HAY UN SELLO QUE DICE

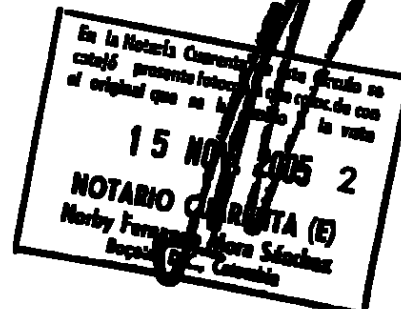
Diane C. Bartram
Notario Público de New Jersey
Mi Comisión Expira el 9 de Marzo del
año 2000

Diane C. Bartram (firmado)
Notario Público
HAY UN SELLO QUE DICE

Diane C Bartram
Notario Público de New Jersey
Mi Comisión Expira el 9 de Marzo del
año 2000

Diane C Bartram (firmado)
Notario Público
HAY UN SELLO QUE DICE

Diane C Bartram
Notario Público de New Jersey
Mi Comisión Expira el 9 de Marzo del
año 2000



114
173

+++++

Diane C. Bartram (firmado)

Notario Público

HAY UN SELLO QUE DICE

Diane C Bartram

Notario Público de New Jersey

Mi Comisión Expira el 9 de Marzo del
año 2000

+++++

Diane C. Bartram (firmado)

Notario Público

HAY UN SELLO QUE DICE

Diane C. Bartram

Notario Público de New Jersey

Mi Comisión Expira el 9 de Marzo del
año 2000

+++++

Diane C Bartram (firmado)

Notario Público

HAY UN SELLO QUE DICE.

Diane C. Bartram

Notario Público de New Jersey

Mi Comisión Expira el 9 de Marzo del
año 2000

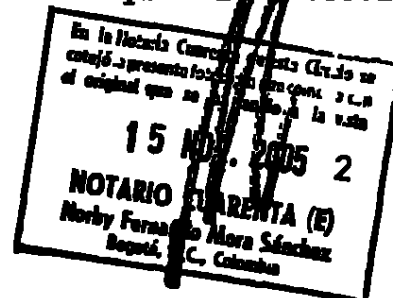
+++++

ESTADO DE NEW JERSEY

Condado de Mercer

Yo, CATHERINE DICOSTANZO, Escribano del Condado de Mercer,

Por Medio del Presente Certifico que Diane C. Bartram, cuyo nombre está suscrito al reconocimiento, prueba o declaración jurada del instrumento anexo, y en éste escrito, es y era en el momento de tomar el mismo, un Notario Público en y para dicho Estado, residente en dicho Condado, comisionado y juramentado y debidamente autorizado por las leyes de éste para tomar las pruebas y recono-



cimientos de escrituras u otros instrumentos escritos, y declaraciones juradas para ser registrados en dicho Estado, y que estoy familiarizado con la caligrafía de dicho funcionario, y de veras creo que la firma es genuina.

Además Certifico que la impresión del Sello de Notarios Públicos no está requerida por la ley para ser presentada en mi oficina

En Testimonio de lo Cual, he firmado el presente de mi puño y letra y fijado el sello de dichos Condado y Tribunales, en Tranton este día 15 de Abril del A D de mil novecientos noventa y nueve.

Catherine DiConstanzo (fdo) Escribano del Condado de Mercer

SELLO EN RELIEVE

EN ESPAÑOL La Certificación del Consulado General de Colombia en New York, Estado de New York, Estados Unidos de América bajo el número 200283 de fecha 20 de Abril de 1999, Autenticación hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 044498 de fecha 29 de Abril de 1999

(Pagado Impuesto de Timbre y Derechos Consulares por valor de \$57.00 Dólares)

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS

RECEIVED
U.S. DEPT. OF JUSTICE
APR 15 1999

Resolución número 1876 del Ministerio de Justicia

Fecha Mayo 3 de 1999

JEFE DE LA SECCION DE
SANTAFE DE BOGOTA C.
60 MAY - 1999
RECEIVED
U.S. DEPT. OF JUSTICE

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
046201
CUYANMA ARAUCO EN
DOCUMENTO DESFEM
ASOCIACIONES INDIAS

En la Notaría General de Tranton, Condado de Mercer, Estado de New York, Estados Unidos de América, el día 15 de Abril de 1999, se presentó para autenticación el original que se adjunta a la vista
15 NOV 2005 2
NOTARIO PUBLICO (E)
Noby Ferraz de Alarín Sánchez
Boquet, N.Y., Colombia



GAVIRI A

116
175

ORGANIZACION ELECTORAL
REGISTRADURIA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCION

Indicativo 5562241
Serial

Datos de la oficina de registro																											
Clase de oficina		Registraduria		Notaria		Consulado		Corregimiento		Ins. de Policia		Codigo		9795													
Pais: Colombia Municipio: Cundinamarca Corregimiento: Bogota Inspeccion de Policia																											
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.										NOTARIA 32.																	
Datos del inscrito																											
Apellidos y nombres completos																											
CASTRO DUQUE RAMIRO																											
Documento de identificación (Clase y número)										Sexo (en Letras)																	
C.C. No. 170322 DE BOGOTA										MASCULINO																	
Datos de la defunción																											
Lugar de la Defunción: Pais: Departamento: Municipio: Corregimiento o Inspección de Policía:																											
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.																											
Fecha de la defunción										Hora		Número de certificado de defunción															
Año		2		0		0		4		Mes		1		0		Día		3		0		04:10 PM		A-		2094375.	
Presunción de muerte																											
Juzgado que profiere la sentencia										Fecha de la sentencia																	
-----										Año: Mes: Día:																	
Documento presentado										Nombre y cargo del funcionario																	
Autorización Judicial: ☐ Certificado Médico: ☒										ANDRES DIAZ CAMPOS.- R. M. No. 79982662																	
Datos del denunciante																											
Apellidos y nombres completos																											
EDGAR DAVID REGINO II.																											
Documento de identificación (Clase y número)										Firma																	
C.C. No. 15.030.154 DE LORICA/ CORDOBA																											
Primer testigo																											
Apellidos y nombres completos																											

Documento de identificación (Clase y número)										Firma																	
-----										-----																	
Segundo testigo																											
Apellidos y nombres completos																											

Documento de identificación (Clase y número)										Firma																	
-----										-----																	
Fecha de inscripción										Notario y firma del Registrador que declara																	
Año		2		0		0		4		Mes		1		Día		0		2		BLANCA RESTREPO NOTARIO							
PADRES: ALFONSO CASTRO																ESPACIO PARA NOTAS											
MERCEDES DUQUE.																											

ORIGINAL PARA LA OFICINA DE REGISTRO

NOTARIA 32

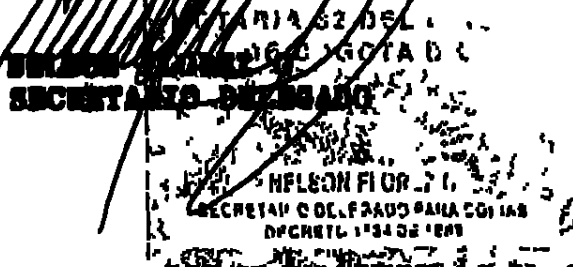
DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

Germán Eleázar Moreno L.
Notario

COMO SECRETARIO DELEGADO DE LA NOTARIA TREINTA Y DOS (32) DEL
CIRCULO DE BOGOTA

CERTIFICO QUE

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial indicativo número 56224
que expido en la ciudad de Bogotá D.C. hoy 05 NOV 2004



REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

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

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

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

Firma Responsable.

Fecha:

6/1/06

777

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO
Apoderado(a) y/o Representante de
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

REFERENCIA	Radicación No	6 1283
	Solicitud internacional	PCT/US2004/021890
	Fecha inicio fase nacional	09/02/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	438
	Oficio No	2666

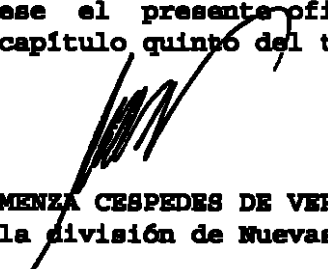
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se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

1 Las tablas adjuntas encontradas en los folios 67 y 68 no están completas y pueden generar inconvenientes en trámites posteriores de publicación y título

2 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 No 10 de 2001.


ALIX CARMONA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 03 MAR 2006 jramos