



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-31465

54. TÍTULO

COMBINACION DE UN INHIBIDOR DE RECEPTOR DE VEGF CON UN AGENTE
QUIMIOTERAPEUTICO.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K45/06, 31/502, A61P35/00

71. SOLICITANTE

NOVARTIS AG

DOMICILIO

BASILEA, SUIZA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

2. BOGOTÁ, D. C.,

Marzo - 30 - 2006

202045

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL

23-04-2006

1 **SOLICITUD DE:**

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I

☐

Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **NOVARTIS AG**

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4002 Basilea,
Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza

Lugar de Constitución : Suiza

Teléfono: 41613241111 Fax: 41613227532

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**

Dirección: Cra. 11A No. 94-78 (Of. 305)

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 39.779.452T.P 68228

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5 **PCT (88)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/010686

Fecha 23 de septiembre de 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/027972 A2

Fecha 31 de marzo de 2005

6 **TÍTULO (54) COMBINACIÓN DE UN INHIBIDOR DE RECEPTOR DE VEGF CON UN AGENTE QUIMIOTERAPÉUTICO.**

7 **Clasificación Internacional (51)**

A61K 45/06, 31(502, A 61P 35/00)

8 **Primaridad**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
Estados Unidos de América

(32) Fecha
23 de septiembre de 2003

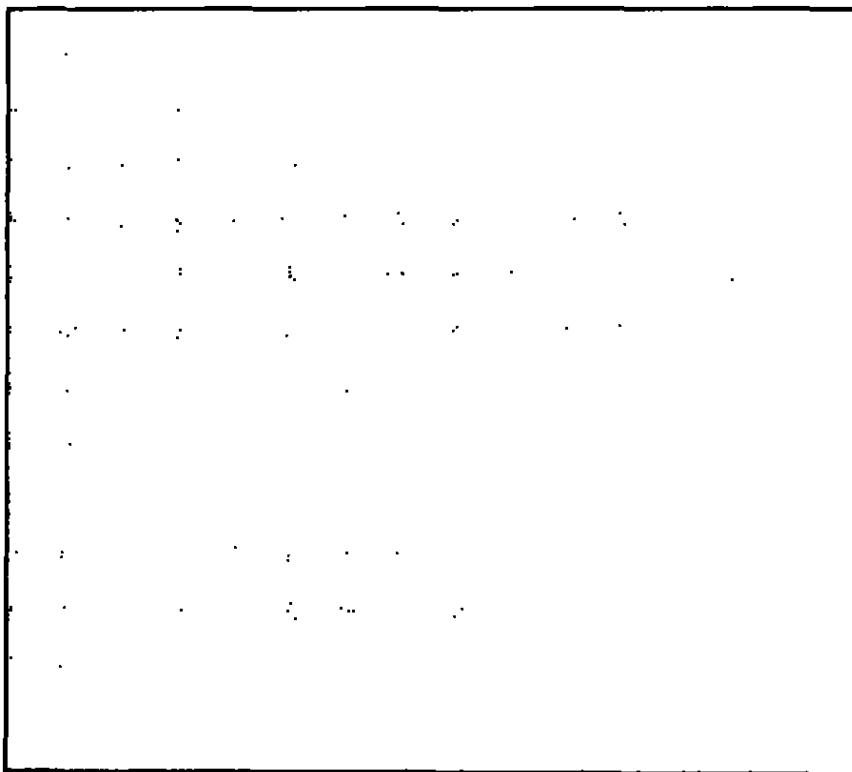
(31) Número de Solicitud
90/505.250

9 **Comprobante de pag No. 06 - 17.430**

Fecha 6 de marzo de 2006

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica No. 17.398
- ☐ Poderes si fuere el caso * Protocolo No. 17.398
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros * Opinión escrita".

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: 

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 2845/PCT

2

2945

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : B00176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 17,430
FECHA : MARZO 6 DE 2006

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 05631465 00000000 Folios: 105
Fecha (Año): 2006-03-30 13:57:23
Tramite : 011 PCI-PATENT 370 FASE NUL1 411 PRESENTAL
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PBO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	48487974	02/03/2006	3,720,000.

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

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50003-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	463,000.00

SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : ESP

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

1.)

BOLD, Guido

(Bleumatthöhe 16, CH-5073 Gipf-Oberfrick, Suiza);

2.)

BRUEGGEN, Josef, Bernhard

(Erlensträsschen 73, CH-4125 Riehen, Suiza);

3.)

HUANG, Jerry, Min-Jian

(2 Knapp Avenue, Florham Park, New Jersey 07932, Estados Unidos de América);

4.)

KINDER, Frederick, Ray, Jr.

(37 Olyphant Drive, Morristown, New Jersey 07960, Estados Unidos de América);

5.)

LANE, Heidi

(Lehenmattstrasse 189, CH-4052 Basilea, Suiza);

6.)

LATOUR, Elisabeth, Jeanne

(26F, rue de Bâle, F-68870 Bartenheim-La Chaussée, Francia);

7.)

MANLEY, Paul, William

(Bruggweg 12, CH-4144 Arlesheim, Suiza);

8.)

WOOD, Jeanette, Marjorie

(In den Kleematten 18, CH-4105 Biel-Benken, Suiza).

4

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **NOVARTIS AG**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente para la invención titulada **“COMBINACIÓN DE UN INHIBIDOR DE RECEPTOR DE VEGF CON UN AGENTE QUIMIOTERAPÉUTICO”**.

Clase: A61K 45/06


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

4
5

RESUMEN

La presente invención se refiere a una terapia de combinación para el tratamiento de pacientes que sufran de enfermedades proliferativas o enfermedades asociadas con angiogénesis persistente. El paciente se trata con: (a) un compuesto inhibidor de VEGF; y (b) uno o más agentes quimioterapéuticos seleccionados a partir del grupo que consiste en: i. un inhibidor de aromatasa; ii. un anti-estrógeno, un anti-andrógeno (en especial en el caso de cáncer de próstata), o un agonista de gonadorelina; iii. un inhibidor de topoisomerasa I ó un inhibidor de topoisomerasa II; iv. un agente activo en microtúbulos, un agente alquilante, un anti-metabolito anti-neoplástico, o un compuesto de platina; v. un compuesto que dirige/reduce una actividad de quinasa de proteína o de lípido o una actividad de fosfatasa de proteína o lípido, un compuesto anti-angiogénico adicional, o un compuesto que induzca procesos de diferenciación celular; vi. un receptor de bradiquinina 1 ó un antagonista de angiotensina II; vii. un inhibidor de ciclo-oxigenasa, un bisfosfonato, un inhibidor de heparanasa (que previene la degradación del sulfato de heparano), por ejemplo PI-88, un modificador de la respuesta biológica, de preferencia una lincocina o interferones, por ejemplo interferón γ , un inhibidor de ubiquitinación, o un inhibidor que bloquee las sendas anti-apoptóticas; viii. un inhibidor de

las isoformas oncogénicas Ras ó un inhibidor de farnesil-
transferasa; ix. un inhibidor de telomerasa, por ejemplo
telomestatina; x. un inhibidor de proteasa, un inhibidor de
metaloproteinasa de matriz, un inhibidor de aminopeptidasa
5 de metionina, por ejemplo bengamida o un derivado de la
misma, o un inhibidor de proteasoma, por ejemplo PS-341; xi.
agentes utilizados en el tratamiento de malignidades
hematológicas o inhibidores de quinasa de tirosina tipo FMS;
xii. inhibidores de HSP90; xiii. inhibidores de HDAC; xiv.
10 inhibidores de mTOR; xv. antagonistas del receptor de
somatostatina; xvi. antagonistas de integrina; xvii.
compuestos anti-leucémicos; xviii. planteamientos que dañan
las células tumorales tales como radiación ionizante; xix.
enlazadores de EDG; xx. la clase de inhibidores de quinasa
15 de amida del ácido antranílico; xxi. inhibidores de reductasa
de ribonucleótido; xxii. inhibidores de descarboxilasa de S-
adenosil-metionina; xxiii. anticuerpos contra VEGF ó VEGFR;
xxiv. terapia fotodinámica; xxv. esteroides anglostáticos;
xxvi. implantes que contienen corticosteroides; xxvii.
20 antagonistas del receptor AT1; y xxviii. inhibidores de ACE.

* * * * *

**COMBINACIÓN DE UN INHIBIDOR DE RECEPTOR DE VEGF CON UN
AGENTE QUIMIOTERAPÉUTICO**

La invención se refiere a un método para prevenir o
5 tratar enfermedades proliferativas o enfermedades que estén
asociadas con, o que sean desencadenadas por, una
angiogénesis persistente en un mamífero, en particular en un
ser humano, con una combinación de agentes farmacéuticos,
la cual comprende:

10 (a) un inhibidor de quinasa de proteína tirosina
del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular
(VEGF) (Inhibidor de VEGF); y

(b) uno o más agentes quimioterapéuticos.

La invención se refiere además a composiciones
15 farmacéuticas que comprenden:

(a) un inhibidor del factor de crecimiento
endotelial vascular;

(b) uno o más agentes quimioterapéuticos; y

(c) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 La presente invención se refiere además a un
paquete o producto comercial que comprende:

(a) una formulación farmacéutica de un inhibidor
del factor de crecimiento endotelial vascular; y

25 (b) una formulación farmacéutica de un agente
quimioterapéutico para su uso simultáneo, concurrente,

separado, o en secuencia.

Los componentes de combinación (a) y (b) se pueden administrar juntos, uno después del otro, o por separado, en una forma de dosificación unitaria combinada o en dos formas de dosificación unitaria separadas. La forma de dosificación unitaria también puede ser una combinación fija.

Antecedentes de la invención

En el centro de la red que regula el crecimiento y la diferenciación de los sistemas vasculares y sus componentes, tanto durante el desarrollo embrionario como durante el crecimiento normal, y en un amplio número de anomalías patológicas y enfermedades, está el factor angiogénico, conocido como VEGF ó VGEF; originalmente denominado como factor de permeabilidad vascular (VPF), junto con sus receptores celulares. Ver Breier y colaboradores, *Trends Cell Biol.* volumen 6, páginas 454-456 (1996), y las referencias citadas en el mismo.

El factor de crecimiento endotelial vascular es una glicoproteína de 46 kDa dimérica enlazada con disulfuro, producida por las líneas celulares normales y las líneas celulares tumorales. Es un mitógeno específico de las células endoteliales, muestra actividad angiogénica en sistemas de prueba *in vivo*, por ejemplo en córnea de conejo, es

quimiotáctico para las células endoteliales y los monocitos, e induce a los activadores de plasminógeno de las células endoteliales, que luego se involucran en la degradación proteolítica de la matriz extracelular durante la formación de los capilares. Se conocen un número de isoformas del factor de crecimiento endotelial vascular, que muestran una actividad biológica comparable, pero difieren en el tipo de células que las secretan y en su capacidad de enlace de heparina. En adición, existen otros miembros de la familia del factor de crecimiento endotelial vascular, tales como el factor de crecimiento de placenta y el VEGF-C.

Los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular son quinasas de tirosina receptoras transmembranas. Se caracterizan por un dominio extracelular con siete dominios de tipo inmunoglobulina, y un dominio de quinasa de tirosina intracelular. Se conocen diferentes tipos del factor de crecimiento endotelial vascular, por ejemplo VEGFR-1, VEGFR-2, y VEGFR-3.

Un gran número de tumores humanos, en especial los gliomas y carcinomas, expresan altos niveles de factor de crecimiento endotelial vascular y sus receptores. Esto ha conducido a la hipótesis de que el factor de crecimiento endotelial vascular liberado por las células tumorales podría estimular el crecimiento de los capilares sanguíneos y la proliferación del endotelio del tumor de una manera

paracrino, y por lo tanto, a través de un mejor suministro sanguíneo, aceleran el crecimiento del tumor. La mayor expresión del factor de crecimiento endotelial vascular podría explicar la presentación de edema cerebral en los pacientes con glioma. Se ha obtenido una evidencia directa del papel del factor de crecimiento endotelial vascular como un factor de angiogénesis tumoral *in vivo*, a partir de estudios en los cuales se inhibió la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular o la actividad del factor de crecimiento endotelial vascular. Esto se logró con anticuerpos que inhiben la actividad del factor de crecimiento endotelial vascular, con mutantes negativos-dominantes VEGFR-2 que inhibieron la transducción de señales, o con el uso de técnicas de ARN de VEGF anti-sentido. Todos los planteamientos condujeron a una reducción en el crecimiento de las líneas celulares de glioma o de otras líneas celulares tumorales *in vivo* como un resultado de la angiogénesis tumoral inhibida.

La angiogénesis se considera como un requisito previo absoluto para los tumores que crecen más allá de un diámetro máximo de aproximadamente 1 a 2 milímetros; hasta este límite, se pueden suministrar oxígeno y nutrientes a las células tumorales mediante difusión. Cada tumor, independientemente de su origen y de su causa, por lo tanto, depende de la angiogénesis para su crecimiento después de

que ha alcanzado cierto tamaño.

Tres mecanismos principales tienen una parte importante en la actividad de los inhibidores de angiogénesis contra tumores: 1) inhibición del crecimiento de los vasos, en especial de los capilares, hacia adentro de los tumores avasculares en reposo, con el resultado de que no hay un crecimiento tumoral neto debido al equilibrio que se alcanza entre la apoptosis y la proliferación; 2) la prevención de la migración de las células tumorales debido a la ausencia de flujo sanguíneo hacia y desde los tumores; y 3) la inhibición de la proliferación de las células endoteliales, evitando de este modo el efecto estimulante del crecimiento paracrino ejercido sobre el tejido circundante por las células endoteliales que normalmente revisten los vasos.

La evidencia acumulada sugiere que los inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular son todavía más eficaces cuando se utilizan en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Existen ventajas tanto sinérgicas como aditivas, tanto para la eficacia como para la seguridad. Los efectos terapéuticos de las combinaciones de los agentes quimioterapéuticos con inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular pueden dar como resultado intervalos de dosificación más baja seguros de cada componente en la combinación.

Compendio de la Invención

La invención se refiere a un método para prevenir o tratar enfermedades proliferativas o enfermedades que estén asociadas con, o que sean desencadenadas por, una angiogénesis persistente en un mamífero, en particular en un ser humano, con una combinación de agentes farmacéuticos, la cual comprende:

- (a) un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular; y
- 10 (b) uno o más agentes quimioterapéuticos.

La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden:

- 15 (a) un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular;
- (b) uno o más agentes quimioterapéuticos; y
- (c) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere además a un paquete o producto comercial que comprende:

- 20 (a) una formulación farmacéutica de un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular; y
 - (b) una formulación farmacéutica de un agente quimioterapéutico para su uso simultáneo, concurrente, separado, o en secuencia.
- 25

Los Agentes Quimioterapéuticos

El término "agentes quimioterapéuticos" es amplio, y cubre muchos agentes quimioterapéuticos que tienen diferentes mecanismos de acción. Las combinaciones de algunos de éstos con inhibidores del factor de crecimiento
5 endotelial vascular puede dar como resultado mejoras en la terapia de cáncer. En general, los agentes quimioterapéuticos se clasifican de acuerdo con el mecanismo de acción. Muchos de los agentes disponibles son
10 anti-metabolitos de las sendas de desarrollo de diferentes tumores, o reaccionan con el ADN de las células tumorales. También existen agentes que inhiben las enzimas, tales como topoisomerasa I y topoisomerasa II, o que son agentes antimitóticos.

15 El término "agente quimioterapéutico" incluye, pero no se limita a:

- i. un inhibidor de aromatasas;
- ii. un anti-estrógeno, un anti-andrógeno (en especial en el caso de cáncer de próstata), o un agonista de
20 gonadorelina;
- iii. un inhibidor de topoisomerasa I ó un inhibidor de topoisomerasa II;
- iv. un agente activo en microtúbulos, un agente alquilante, un anti-metabolito anti-neoplástico, o un
25 compuesto de platina;

v. un compuesto que dirige/reduce una actividad de quinasa de proteína o de lípido o una actividad de fosfatasa de proteína o lípido, un compuesto anti-angiogénico adicional, o un compuesto que induzca procesos de
5 diferenciación celular;

vi. un receptor de bradiquinina 1 ó un antagonista de angiotensina II;

vii. un inhibidor de ciclo-oxigenasa, un bisfosfonato, un inhibidor de heparanasa (que previene la
10 degradación del sulfato de heparano), por ejemplo PI-88, un modificador de la respuesta biológica, de preferencia una linfocina o interferones, por ejemplo interferón γ , un inhibidor de ubiquitinación, o un inhibidor que bloquee las sendas anti-apoptóticas;

15 viii. un inhibidor de las isoformas oncogénicas Ras ó un inhibidor de farnesil-transferasa;

ix. un inhibidor de telomerasa, por ejemplo telomestatina;

x. un inhibidor de proteasa, un inhibidor de
20 metaloproteinasa de matriz, un inhibidor de aminopeptidasa de metionina, por ejemplo bengamida o un derivado de la misma, o un inhibidor de proteasoma, por ejemplo PS-341 (bortezomib/Velcade);

25 xi. agentes utilizados en el tratamiento de malignidades hematológicas o inhibidores de quinasa de

tirosina tipo FMS;

xii. inhibidores de HSP90;

xiii. inhibidores de la desacetilasa de histona (HDAC);

5 xiv. inhibidores de mTOR;

xv. antagonistas del receptor de somatostatina;

xvi. antagonistas de integrina;

xvii. compuestos anti-leucémicos;

10 xviii. planteamientos que dañan las células tumorales tales como radiación ionizante;

xix. enlazadores de EDG;

xx. la clase de inhibidores de quinasa de amida del ácido antranílico;

xxi. inhibidores de reductasa de ribonucleótido;

15 xxii. inhibidores de descarboxilasa de S-adenosil-metionina;

xxiii. anticuerpos contra VEGF ó VEGFR;

xxiv. terapia fotodinámica;

xxv. esteroides angiostáticos;

20 xxvi. implantes que contienen corticosteroides;

xxvii. antagonistas del receptor AT1; y

xxviii. inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

25 El término "inhibidor de aromatasa", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que inhibe la

producción de estrógeno, es decir, la conversión de los sustratos de androstenodiona y testosterona hasta estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye, pero no se limita a, esteroides, en especial atamestano, exemestano, y formestano; y en particular no esteroides, en especial aminoglutetimida, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, quetoconazol, borozol, fadrozol, anastrozol, y letrozol. El exemestano se comercia como AROMASIN; el formestano como LENTARON; el fadrozol como AFEMA; el anastrozol como ARIMIDEX; el letrozol como FEMARA ó FEMAR; y la aminoglutetimida como ORIMETEN. Una combinación de la invención que comprenda un agente quimioterapéutico que sea un inhibidor de aromatasa, es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos para el receptor de hormonas, por ejemplo tumores de mama.

El término "anti-estrógeno", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que antagoniza el efecto de los estrógenos al nivel del receptor de estrógeno. El término incluye, pero no se limita a, tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno, y clorhidrato de raloxifeno. El tamoxifeno se puede administrar en la forma como se comercia, por ejemplo NOLVADEX; y el clorhidrato de raloxifeno como EVISTA. El fulvestrant se puede formular como se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4,659,516, y se comercia como FASLODEX. Una combinación

de la invención que comprenda un agente quimioterapéutico que sea un anti-estrógeno, es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos para el receptor de estrógeno, por ejemplo tumores de mama.

5 El término "anti-andrógeno", como se utiliza en la presente, se refiere a cualquier sustancia que sea capaz de inhibir los efectos biológicos de las hormonas androgénicas, e incluye, pero no se limita a, bicalutamida (CASODEX), que se puede formular, por ejemplo, como se da a conocer en la
10 Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4,636,505.

El término "agonista de gonadorelina", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, abarelix, goserelina, y acetato de goserelina. La goserelina se da a
15 conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4,100,274, y se comercia como ZOLADEX. El abarelix se puede formular, por ejemplo, como se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,843,901.

20 El término "inhibidor de topoisomerasa I", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, topotecano, irinotecano, gimatecano, camptotecina y sus análogos, 9-nitro-camptotecina, y el conjugado de camptotecina macromolecular PNU-166148 (compuesto A1 de
25 la Publicación Internacional Número WO 99/17804). El

Irinotecano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada CAMPTOSAR. El topotecano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada HYCAMTIN.

El término "inhibidor de topoisomerasa II", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, las antraciclinas, tales como doxorrubicina, incluyendo la formulación liposomal, por ejemplo CAELYX; daunorrubicina, epirubicina, idarrubicina, y nemorrubicina; las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona; y las podofilotoxinas etoposida y teniposida. La etoposida se comercia como ETOPOPHOS; la teniposida como VM 26-BRISTOL; la doxorrubicina como ADRIBLASTIN ó ADRIAMYCIN; la epirubicina como FARMORRUBICIN; la idarrubicina como ZAVEDOS; y la mitoxantrona como NOVANTRON.

El término "agente activo en microtúbulos", se refiere a los agentes estabilizantes de microtúbulos y desestabilizantes de microtúbulos, y a los inhibidores de la polimerización de microtubulina, incluyendo, pero no se limitándose a, taxanos, por ejemplo paclitaxel y docetaxel; alcaloides vinca, por ejemplo vinblastina, en especial sulfato de vinblastina; vincristina, en especial sulfato de vincristina, y vinorelbina; discodermolidas; colchicinas; y epotilonas y sus derivados, por ejemplo epotilona B ó D, o un derivado de

las mismas. El paclitaxel se puede administrar, por ejemplo, como TAXOL; el docetaxel como TAXOTERE; el sulfato de vinblastina como VINBLASTIN RP; y el sulfato de vincristina como FARMISTIN. La discodermolida se puede obtener, por ejemplo, como se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,010,099. También se incluyen los derivados de Epotolina, los cuales se dan a conocer en las Patentes Números US 6,194,181, WO 98/10121, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 y WO 00/31247. Se prefieren en especial Epotolina A y/o B.

El término "agente alquilante", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalano, nitrosourea (BCNU ó Gliadel), lomustina, y temozolomida. La ciclofosfamida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada CYCLOSTIN; la ifosfamida como HOLOXAN; y la temozolomida como TEMODAL.

El término "anti-metabolito anti-neoplástico" incluye, pero no se limita a, 5-fluoro-uracilo (5-FU); capecitabina; gemcitabina; agentes desmetilantes del ADN, tales como 5-azacitidina y decitabina; metotrexato; edatrexato; y antagonistas del ácido fólico, tales como pemetrexed.

La capecitabina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada XELODA; y la gemcitabina como GEMZAR. También se incluye el anticuerpo monoclonal trastuzumab, el cual se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo HERCEPTIN.

El término "compuesto de platina", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita, carboplatina, cis-platina, cis-platino, y oxaliplatina. La carboplatina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo CARBOPLAST; y la oxaliplatina como ELOXATIN.

El término "compuesto que dirige/reduce la actividad de la quinasa de proteína o de lípido", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a: los inhibidores de quinasa de proteína tirosina y/o de quinasa de serina y/o treonina, o los inhibidores de quinasa de lípido, por ejemplo:

i) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), en especial los compuestos que inhiben al receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, por ejemplo un derivado de N-fenil-2-pirimidin-amina, por ejemplo imatinib, SU101, SU6668 u GFB-111;

ii) compuestos que dirige, reducen, o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento de

fibroblastos (FGFR);

iii) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad del receptor del factor de crecimiento I tipo insulina (IGF-IR), en especial los compuestos que inhiben al receptor del factor de crecimiento I tipo insulina, tales como los compuestos dados a conocer en la Publicación Internacional Número WO 02/092599, en particular trans-5-(3-bencilloxi-fenil)-7-(3-pirrolidin-1-ilmetil-ciclobutil)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-ilamina y cis-7-(3-azetidin-1-ilmetil-ciclobutil)-5-(3-bencilloxi-fenil)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-ilamina, ó sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos;

iv) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia de quinasa de tirosina receptora Trk;

v) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia de quinasa de tirosina receptora Axl;

vi) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la quinasa de tirosina receptora RET;

vii) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de las quinasas de tirosina receptoras c-Kit, en especial los compuestos que inhiben al receptor c-Kit, por ejemplo imatinib;

viii) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los miembros de la familia c-Abl y sus productos de fusión genética, por ejemplo quinasa Bcr-Abl, tal como en especial los compuestos que inhiben la actividad de los

25
22

miembros de la familia c-Abl y sus productos de fusión genética, por ejemplo un derivado de N-fenil-2-pirimidin-2-amina, por ejemplo imatinib, PD180970, AG957, NSC 680410 ó PD173955 de ParkeDavis;

5 ix) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los miembros de la familia de quinasa C de proteína (PKC) y Raf de las quinasas de serina/treonina, los miembros de la familia MEK, SRC, JAK, FAK, PDK, y Ras/MAPK, o de la familia de quinasa PI3 (PI3K), o de la
10 familia de quinasa relacionada con quinasa-PI3, y/o los miembros de la familia de quinasa dependiente de ciclina (CDK), y son en especial los derivados de estaurosporina dados a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,093,330, por ejemplo midostaurina;
15 los ejemplos de compuestos adicionales incluyen, por ejemplo, UCN-01; safinbol; BAY 43-9006; Briostatina 1; Perifosina; Ilmofosina; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; compuestos de isoquinolina, tales como los que se dan a conocer en la Publicación
20 Internacional Número WO 00/09495; FTIs; PD184352 ó QAN697 (un inhibidor de PI3K);

x) los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los inhibidores de la quinasa de proteína tirosina incluyen mesilato de imatinib
25 (GLEEVEC/GLIVEC) ó una tirfostina. Una tirfostina de

preferencia es un compuesto de bajo peso molecular (M, <1500), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en especial un compuesto seleccionado a partir de la clase de benciliden-malonitrilo, o de la clase de compuestos de S-aril-bencen-malonitrilo o bisustrato de quinolina, más especialmente cualquier compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en Tirfostina, A23/RG-50810, AG 99, Tirfostina AG 213, Tirfostina AG 1748, Tirfostina AG 490, Tirfostina B44, enantiómero de Tirfostina B44 (+), Tirfostina AG 555, AG 494, Tirfostina AG 556 y AG957, y adafostina (adamantil-éster del ácido 4-[[[2,5-dihidroxi-fenil)-metil]-amino]-benzoico, NSC 680410); y

xi) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia de quinasas de tirosina receptoras del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo- ó hetero-dímeros), tales como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia receptora del factor de crecimiento epidérmico, que son en especial los compuestos, proteínas, o anticuerpos que inhiben a los miembros de la familia de quinasa de tirosina receptora del factor de crecimiento epidérmico, por ejemplo el receptor de factor de crecimiento epidérmico, ErbB2, ErbB3, y ErbB4, o que se enlazan con el factor de crecimiento epidérmico o con ligandos relacionados con el factor de crecimiento epidérmico, y son en particular los

compuestos, proteínas, o anticuerpos genéricamente y específicamente dados a conocer en la Publicación Internacional Número WO 97/02266, por ejemplo el compuesto del Ejemplo 39, o en las Patentes Números EP 0,564,409, WO 5 99/03854, EP 0520722, EP 0,566,226, EP 0,787,722, EP 0,837,063, US 5,747,498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983, y en especial WO 96/30347, por ejemplo el compuesto conocido como CP 358774, WO 96/33980, por ejemplo el compuesto ZD 1839; y WO 10 95/03283, por ejemplo el compuesto ZM105180, por ejemplo trastuzumab (Herceptin®), cetuximab, gefitinib (Iressa), erlotinib (Tarceva^{MR}), CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3, ó E7.6.3, y los derivados de 7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina, que se dan a conocer en la 15 Publicación Internacional Número WO 03/013541.

El término "anticuerpo" significa, por ejemplo, los anticuerpos monoclonales intactos, los anticuerpos policlonales, anticuerpos multi-específicos formados de cuando menos dos anticuerpos intactos, y fragmentos de 20 anticuerpos, siempre que exhiban la actividad biológica deseada.

Los compuestos que dirigen/reducen la actividad de una fosfatasa de proteína o de lípido son, por ejemplo, los inhibidores de fosfatasa 1, fosfatasa 2A, PTEN, ó CDC25, por 25 ejemplo ácido ocadaico o un derivado del mismo.

26
25

Los compuestos anti-angiogénicos adicionales incluyen los compuestos que tengan otro mecanismo para su actividad, por ejemplo no relacionado con la inhibición de quinasas de proteína o de lípido, por ejemplo talidomida (THALOMID) y TNP-470.

Los compuestos que inducen procesos de diferenciación celular son, por ejemplo, ácido retinoico, α -, γ -, ó δ -tocoferol, ó α -, γ -, ó δ -tocotrienol.

El término "inhibidor de ciclo-oxigenasa", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, por ejemplo, inhibidores de Cox-2, ácido 2-aril-amino-fenil-acético sustituido por 5-alquilo y sus derivados, tales como celecoxib (CELEBREX), rofecoxib (VIOXX), etoricoxib, valdecoxib (BEXTRA), ó un ácido 5-alquil-2-aril-amino-fenil-acético, por ejemplo el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoro-anilino)-fenil-acético (lumiracoxib, PREXIGE).

El término "bisfosfonato", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, ácido etridrónico, clodrónico, tiludrónico, pamidrónico, alendrónico, ibandrónico, risedrónico, y zoledrónico.

El ácido etridrónico se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo DIDRONEL; el ácido clodrónico como BONEFOS; el ácido tiludrónico como SKELID; el ácido pamidrónico como AREDIA; el ácido alendrónico como FOSAMAX; el ácido ibandrónico

como BONDRANAT; el ácido risedrónico como ACTONEL; y el ácido zoledrónico como ZOMETA.

El término "inhibidor de heparanasa", como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la degradación del sulfato de heparina. El término incluye, pero no se limita a, PI-88.

El término "modificador de la respuesta biológica", como se utiliza en la presente, se refiere a una linfocina o a interferones, por ejemplo interferón γ .

El término "inhibidor de las isoformas oncogénicas Ras", por ejemplo H-Ras, K-Ras, ó N-Ras, como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad oncogénica de Ras, por ejemplo los inhibidores de farnesil-transferasa (FTIs), por ejemplo L-744832, DK8G557, ó R115777 (Zamestra).

El término "inhibidor de telomerasa", como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la telomerasa. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la telomerasa son en especial los compuestos que inhiben al receptor de telomerasa, por ejemplo telomestatina.

El término "inhibidor de aminopeptidasa de metionina", como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la aminopeptidasa de metionina. Los compuestos que dirigen,

reducen, o inhiben la actividad de la aminopeptidasa de metionina son, por ejemplo, bengamida o un derivado de la misma.

El término "inhibidor de proteasoma", como se
5 utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad del proteasoma. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad del proteasoma incluyen, por ejemplo, PS-341 y MLN 341.

El término "inhibidor de metaloproteinasa de
10 matriz" o "inhibidor de MMP", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, inhibidores peptidomiméticos y no peptidomiméticos del colágeno; derivados de tetraciclina, por ejemplo el inhibidor peptidomimético de hidroxamato, batimastato; y su análogo oralmente biodisponible
15 marimastato (BB-2516), prinomastato (AG3340), metastato (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B, ó AAJ996.

El término "agentes utilizados en el tratamiento de malignidades hematológicas", como se utiliza en la presente,
20 incluye, pero no se limita a, inhibidores de quinasa de tirosina tipo FMS, por ejemplo los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de Flt-3; interferones; citosina-arabinosida (Ara-C); bisulfano; e inhibidores de ALK, es decir, los compuestos que dirigen, reducen, o en especial
25 que inhiben la quinasa de linfoma anaplástico (ALK).

El término "inhibidores de quinasa de tirosina tipo FMS", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los receptores de quinasa de tirosina tipo FMS, tales como en especial los compuestos, proteínas, o anticuerpos que inhiben Flt-3, por ejemplo PKC412, midostaurina, un derivado de estaurosporina, SU11248, y MLN518.

El término "inhibidores de HSP90", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad intrínseca de la ATPasa de HSP90; que degradan, dirigen, reducen, o inhiben a las proteínas clientes de HSP90 por medio de la senda de proteasoma de ubiquitina. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad intrínseca de la ATPasa de HSP90 son en especial los compuestos, proteínas, o anticuerpos que inhiben la actividad de ATPasa de HSP90, por ejemplo 17-alil-amino, 17-desmetoxi-geldanamicina (17-AAG), un derivado de geldanamicina; otros compuestos relacionados con geldanamicina; radicicol e inhibidores de HDAC.

El término "inhibidores de desacetilasa de histona" o "Inhibidores de HDAC", se refiere a los compuestos que dirigen, reducen, o en especial que inhiben la actividad de la desacetilasa de histona (HDAC), tales como el butirato de

sodio y el ácido hidroxámico de suberoil-anilida (SAHA). Los inhibidores de desacetilasa de histona incluyen MS275, SAHA, FK228 (anteriormente FR901228), Tricostatina A, y los compuestos dados a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,552,065, en particular N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y N-hidroxi-3-[4-[(2-hidroxi-etil)-(2-(1H-indol-3-il)-etil)-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en especial la sal de lactato.

El término "inhibidores de mTOR" se refiere a los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad/función de la familia de quinasa mTOR de serina/treonina, y son en especial los compuestos, proteínas, o anticuerpos que inhiben a los miembros de la familia de quinasa mTOR, por ejemplo CCI-779, ABT578, SAR543, rapamicina y derivados/análogos de la misma, AP23573 y AP23841 de Ariad, everolimus (CERTICAN, RAD001), y sirolimus (RAPAMUNE).

Los "antagonistas del receptor de somatostatina", como se utiliza en la presente, se refiere a los agentes que dirigen, tratan, o inhiben al receptor de somatostatina, tales como octreotida y SOM230.

El término "antagonistas de integrina", como se

utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, por ejemplo, antagonistas $\alpha\text{v}\beta 3$ y antagonistas $\alpha\text{v}\beta 5$.

"Planteamientos de daño a las células tumorales" se refiere a los planteamientos, tales como radiación ionizante. El término "radiación ionizante", referido anteriormente y más adelante en la presente, significa la radiación ionizante que se presenta ya sea como rayos electromagnéticos, tales como rayos-X ó rayos-gamma; o partículas, tales como partículas alfa y beta. La radiación ionizante se proporciona en, pero no se limita a, la terapia de radiación, y se conoce en este campo. Ver Hellman, *Cancer*, 4ª Edición, Volumen 1, Devita y colaboradores, Editores, páginas 248-275 (1993).

El término "compuestos anti-leucémicos" incluye, por ejemplo, Ara-C, un análogo de pirimidina, que es el derivado de 2'- α -hidroxi-ribosa (arabinosida) de la desoxicitidina. También se incluye el análogo de purina de hipoxantina, 6-mercaptopurina (6-MP), y fosfato de fludarabina.

El término "enlazadores de EDG", como se utiliza en la presente, se refiere a una clase de inmunosupresores que modulan la recirculación de linfocitos, tales como FTY720.

El término "inhibidores de reductasa de ribonucleótido" se refiere a los análogos de nucleósido de

pirimidina o purina, incluyendo, pero no se limitándose a, fludarabina y/o Ara-C; 6-tioguanina; 5-FU; cladribina; 6-mercaptopurina, en especial en combinación con Ara-C contra ALL; y/o pentostatina. Los inhibidores de reductasa de ribonucleótido son en especial hidroxí-urea o derivados de 2-hidroxí-1H-isoindol-1,3-diona, tales como PL-1, PL-2, PL-3, PL-4, PL-5, PL-6, PL-7, ó PL-8. Ver Nandy y colaboradores, *Acta Oncologica*, Volumen 33, Número 8, páginas 953-961 (1994).

10 El término "inhibidores de descarboxilasa de S-adenosil-metionina", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, los compuestos dados a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,461,076.

15 Los anticuerpos contra VEGF ó VEGFR son en especial anticuerpos, en particular anticuerpos monoclonales, que inhiben la actividad de VEGF y/o VEGFR, e incluyen, pero no se limitan a, bevacizumab (AVASTIN), HuMV833, IMC-1C11, y ranibizumab (RhuFab).

20 "Terapia fotodinámica", como se utiliza en la presente, se refiere a una terapia que utiliza ciertos productos químicos conocidos como agentes fotosensibilizantes que son activados por un láser. Los ejemplos de la terapia fotodinámica incluyen el tratamiento con
25 agentes, tales como, por ejemplo, verteporfina (VISUDYNE,

BPD-MA) y porflmero-sodio.

"Esteroides angiostáticos", como se utiliza en la presente, se refiere a los agentes que bloquean o inhiben la angiogénesis, tales como, por ejemplo, anecortave, triamcinolona, hidrocortisona, 11- α -epihidrocortisol, cortexolona, 17 α -hidroxi-progesterona, corticosterona, desoxicorticosterona, testosterona, estrona, y dexametasona.

Los implantes que contienen corticosteroides se refieren a los agentes, tales como, por ejemplo, fluocinolona y dexametasona.

Los antagonistas del receptor AT1 incluyen agentes tales como valsartan (DIOVAN).

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina incluyen benazepril (CIBACEN), enazepril (LOTENSIN), captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, quinapril, ramipril, perindopril, ytrandolapril.

Otros agentes quimioterapéuticos incluyen, pero no se limitan a, alcaloides de plantas, agentes y antagonistas hormonales, modificadores de la respuesta biológica, de preferencia linfoquinas o interferones, oligonucleótidos o derivados de oligonucleótidos anti-sentido; o diversos agentes, o agentes con otro mecanismo de acción o con uno desconocido.

De la misma manera, están comprendidos los estereoisómeros correspondientes, así como las

modificaciones de cristal correspondientes, por ejemplo solvatos y polimorfos, de los ingredientes activos de las combinaciones dadas a conocer en la presente. Los compuestos utilizados como ingredientes activos en las combinaciones dadas a conocer en la presente se pueden preparar y administrar como se describe en los documentos citados, respectivamente.

La estructura de los agentes activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales, se puede tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index", o de las bases de datos, por ejemplo Patents International, por ejemplo IMS World Publications, o de las publicaciones mencionadas anteriormente y más adelante. El contenido correspondiente de las mismas se incorpora a la presente como referencia.

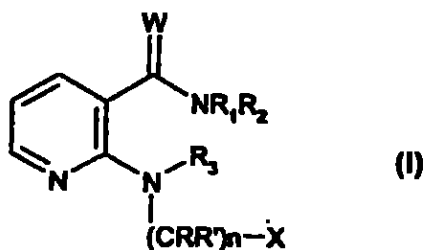
Se entenderá que las referencias a los componentes (a) y (b) pretenden incluir también a las sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de las sustancias activas. Si las sustancias activas comprendidas por los componentes (a) y/o (b) tienen, por ejemplo, cuando menos un centro básico, pueden formar sales de adición de ácido. También se pueden formar las sales de adición de ácido correspondientes que tengan, si se desea, un centro básico adicionalmente presente. Las sustancias activas que tengan un grupo ácido, por ejemplo COOH, pueden formar

sales con bases. Las sustancias activas comprendidas en los componentes (a) y/o (b), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, también se pueden utilizar en la forma de un hidrato, o pueden incluir otros solventes
5 utilizados para la cristalización.

Los Compuestos Inhibidores del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular

Los inhibidores del factor de crecimiento endotelial
10 vascular son en especial los compuestos, proteínas, o anticuerpos que inhiben cuando menos una quinasa de tirosina receptora del factor de crecimiento endotelial vascular.

Los inhibidores del factor de crecimiento endotelial
15 vascular para utilizarse en la presente invención incluyen aquéllos de la Fórmula (I):



20

en donde, para la Fórmula (I), las variables son:

n es de 1 hasta e incluyendo 6;

W es O ó S;

25

R₁ y R₃ representan, independientemente uno del

otro, hidrógeno, alquilo inferior, o acilo inferior;

R_2 representa un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono- ó bi-cíclico que comprende uno o más átomos de nitrógeno del anillo, y 0, 1, ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente unos de otros a partir del grupo que consiste en oxígeno y azufre, cuyos grupos en cada caso están insustituídos o mono- ó poli-sustituídos;

R y R' son, independientemente uno del otro, hidrógeno o alquilo inferior; y

X representa un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono- ó bi-cíclico que comprende uno o más átomos de nitrógeno del anillo, y 0, 1, ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente unos de otros a partir del grupo que consiste en oxígeno y azufre, cuyos grupos en cada caso están insustituídos o mono- ó poli-sustituídos;

o de un N-óxido o un posible tautómero de los mismos;

o de una sal farmacéuticamente aceptable.

20

Los términos generales utilizados anteriormente en la presente y más adelante en la presente, de preferencia tienen, dentro del contexto de esta divulgación para la Fórmula (I), los siguientes significados, a menos que se indique de otra manera:

25

21
36

El prefijo "inferior" denota un radical que tiene hasta e incluyendo un máximo de 7, en especial hasta e incluyendo un máximo de 4 átomos de carbono, siendo los radicales en cuestión lineales o ramificados con ramificación individual o múltiple.

Cuando se utiliza la forma plural para los compuestos, sales, y similares, esto se toma para significar también un solo compuesto, sal, o similar.

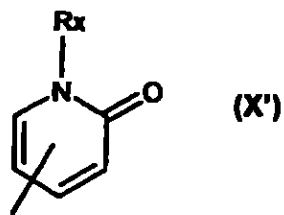
Cualesquiera átomos de carbono asimétricos, por ejemplo en los compuestos de la Fórmula I, en donde R ó R' es alquilo inferior, pueden estar presentes en la configuración (R), (S), ó (R,S), de preferencia en la configuración (R) ó (S). Por consiguiente, los compuestos pueden estar presentes como mezclas de isómeros o como los isómeros puros, de preferencia como diaestereómeros puros en enantiómeros.

La invención se refiere también a los posibles tautómeros de los compuestos de la Fórmula (I).

X es de preferencia piridilo o fenilo, más preferiblemente es 3- ó 4-piridilo.

En una modalidad preferida de la invención, X está sustituido por alcoxilo inferior.

En una modalidad muy preferida adicional de la invención, X tiene la estructura X':



5 en donde Rx es hidrógeno o alquilo inferior.

 R₂ es de preferencia fenilo que está mono- ó di-
sustituido por alquilo inferior, alquinilo inferior, halógeno, de
preferencia flúor, y trifluoro-metilo; o cicloalquilo, de
preferencia ciclohexilo sustituido por alquilo inferior,
10 preferiblemente butilo terciario.

 R₃ es de preferencia hidrógeno. W es de
preferencia O. El entero n es de preferencia 1 ó 2, muy
preferiblemente 1.

 Alquilo inferior es de preferencia alquilo con desde
15 e incluyendo 1 hasta e incluyendo 7, de preferencia desde e
incluyendo 1 hasta e incluyendo 5 átomos de carbono, y es
lineal o ramificado; de preferencia, alquilo inferior es
pentilo, tal como pentilo normal, butilo, tal como butilo
normal, butilo secundario, isobutilo, butilo terciario, propilo,
20 tal como propilo normal o isopropilo, etilo, ó metilo. De
preferencia, alquilo inferior es metilo, propilo, o butilo
terciario.

 Acilo inferior es preferiblemente formilo o acetilo.

 "Arilo" es un radical aromático que está enlazado a
25 la molécula por medio de un enlace localizado en un átomo

de carbono del anillo aromático del radical. En una modalidad preferida, arilo es un radical aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, en especial fenilo, naftilo, tetrahidro-naftilo, fluorenilo, o fenantrenilo, y está insustituido o sustituido por uno o más, de preferencia hasta tres, en especial 1 ó 2 sustituyentes, especialmente seleccionados a partir de amino, amino mono- ó di-sustituido, halógeno, alquilo inferior, alquilo sustituido, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcanolio inferior, hidroxilo, hidroxilo esterificado o esterificado, nitro, ciano, carboxilo, carboxilo esterificado, alcanolio, benzolio, carbamolio, carbamolio N-mono- ó N,N-di-sustituido, amidino, guanidino, ureido, mercapto, sulfo, tioalquilo inferior, fenilo, fenoxilo, tiofenilo, fenil-tioalquilo inferior, alquil-tiofenilo, alquilo inferior-sulfinilo, fenil-sulfinilo, fenil-alquilo inferior-sulfinilo, alquil-fenil-sulfinilo, alcano inferior-sulfonilo, fenil-sulfonilo, fenil-alquilo inferior-sulfonilo, alquil-fenil-sulfonilo, halo-alquilo inferior-mercapto, halo-alquilo inferior-sulfonilo, tal como en especial trifluoro-metan-sulfonilo, dihidroxibora ($-B(OH)_2$), heterociclilo, y alquilendioxilo inferior enlazado en los átomos de carbono adyacentes del anillo, tal como metilendioxilo. Arilo es más preferiblemente fenilo o naftilo, que en cada caso, está insustituido o independientemente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que comprende halógeno, en especial flúor, cloro, o

bromo; hidroxilo; hidroxilo eterificado por alquilo inferior, por ejemplo metilo, o por halo-alquilo inferior, por ejemplo trifluoro-metilo; alquilo inferior, por ejemplo metilo o propilo; alquinilo inferior, tal como 1-propinilo; carboxilo esterificado, en especial alcóxido inferior-carbonilo, por ejemplo metoxi-carbonilo, N-propoxi-carbonilo, ó iso-propoxi-carbonilo; carbamóilo N-mono-sustituido, en particular carbamóilo mono-sustituido por alquilo inferior, por ejemplo metilo, propilo normal, o isopropilo; alquilo sustituido, en especial alquilo inferior, por ejemplo metilo o etilo, sustituido por alcóxido inferior-carbonilo, por ejemplo metoxi-carbonilo o etoxi-carbonilo; y halo-alquilo inferior, más preferiblemente trifluoro-metilo.

Arilo en la forma de fenilo que está sustituido por alquilendioxido inferior enlazado a 2 átomos de carbono adyacentes, tal como metilendioxido, es de preferencia 3,4-metilendioxi-fenilo.

Un grupo cicloalquilo es de preferencia ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo, y puede estar insustituido o sustituido por uno o más, en especial 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir del grupo definido anteriormente como los sustituyentes para arilo, más preferiblemente por alquilo inferior, tal como metilo; alcóxido inferior, tal como metóxido o etóxido; o hidroxilo.

Alquilo sustituido es alquilo como se definió al

final, en especial alquilo inferior, de preferencia metilo; en donde puede haber uno o más, en especial hasta 3 sustituyentes presentes, primordialmente a partir del grupo seleccionado de halógeno, en especial flúor, amino, N-alquilo inferior-amino, N,N-di-alquilo inferior-amino, N-alcanoílo inferior-amino, hidroxilo, ciano, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, y fenil-alcoxilo inferior-carbonilo. Se prefiere en especial trifluoro-metilo.

Amino mono- ó di-sustituido es en especial amino sustituido por uno o dos radicales seleccionados independientemente uno del otro a partir de alquilo inferior, tal como metilo; hidroxil-alquilo inferior, tal como 2-hidroxietilo; fenil-alquilo inferior; alcanoílo inferior, tal como acetilo; benzóilo; benzóilo sustituido, en donde el radical de fenilo está especialmente sustituido por uno o más, de preferencia 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir de nitro, amino, halógeno, N-alquilo inferior-amino, N,N-di-alquilo inferior-amino, hidroxilo, ciano, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, alcanoílo inferior, y carbamóilo; y fenil-alcoxilo inferior-carbonilo, en donde el radical de fenilo está insustituido, o en especial sustituido por uno o más, de preferencia 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir de nitro, amino, halógeno, N-alquilo inferior-amino, N,N-di-alquilo inferior-amino, hidroxilo, ciano, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, alcanoílo inferior, y carbamóilo; y es de

preferencia N-alquilo inferior-amino, tal como N-metil-amino, hidroxil-alquilo inferior-amino, tal como 2-hidroxil-etil-amino, fenil-alquilo inferior-amino, tal como bencil-amino, N,N-di-alquilo inferior-amino, N-fenil-alquilo inferior-N-alquilo inferior-amino, N,N-di-alquilo inferior-fenil-amino, alcanolil inferior-amino, tal como acetil-amino, o un sustituyente seleccionado a partir del grupo que comprende benzil-amino y fenil-alcoxil inferior-carbonil-amino, en donde el radical de fenilo en cada caso está insustituido, o en especial sustituido por nitro o amino, o también por halógeno, amino, N-alquilo inferior-amino, N,N-di-alquilo inferior-amino, hidroxil, ciano, carboxil, alcoxil inferior-carbonil, alcanolil inferior, carbamilo, o amino-carbonil-amino.

Halógeno es en especial flúor, cloro, bromo, o yodo, en especial flúor, cloro, o bromo.

Hidroxil eterificado es en especial alquiloil de 8 a 20 átomos de carbono, tal como deciloil normal, alcoxil inferior (preferido), tal como metoxil, etoxil, isopropiloil, o pentiloil normal, fenil-alcoxil inferior, tal como bencilo, o también feniloil, o como una alternativa o en adición al grupo anterior, alquiloil de 8 a 20 átomos de carbono, tal como deciloil normal, halo-alcoxil inferior, tal como trifluoro-metiloil ó 1,1,2,2-tetrafluoro-etoxil.

Hidroxil esterificado es en especial alcaniloil inferior, benzoiloil, alcoxil inferior-carboniloil, tal como

terbutoxi-carboniloxilo o fenil-alcoxilo inferior-carboniloxilo, tal como benciloxi-carboniloxilo.

Carboxilo esterificado es en especial alcoxilo inferior-carbonilo, tal como terbutoxi-carbonilo, isopropoxi-carbonilo, metoxi-carbonilo, o etoxi-carbonilo, fenil-alcoxilo inferior-carbonilo o feniloxi-carbonilo.

Alcanollo es primordialmente alquil-carbonilo, en especial alcanollo inferior, por ejemplo acetilo.

Carbamollo N-mono- ó N,N-di-sustituido está en especial sustituido por 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de alquilo inferior, fenil-alquilo inferior, e hidroxil-alquilo inferior, en el átomo de nitrógeno terminal.

Alquil-tiofenilo es en especial alquilo inferior-tiofenilo.

Alquil-fenil-sulfonilo es en especial alquilo inferior-fenil-sulfonilo.

Alquil-fenil-sulfinilo es en especial alquilo inferior-fenil-sulfinilo.

Un grupo heteroarilo mono- ó bi-cíclico que comprende uno o más átomos de nitrógeno del anillo y 0, 1, ó 2 heteroátomos independientemente seleccionados uno del otro a partir del grupo que consiste en oxígeno y azufre, cuyos grupos en cada caso están insustituídos o mono- ó poli-sustituídos, se refiere a una fracción heterocíclica que

está insaturada en el anillo que enlaza el radical de heteroarilo con el resto de la molécula en la Fórmula (I), y es de preferencia un anillo, en donde cuando menos en el anillo de enlace, pero opcionalmente también en cualquier anillo templado, uno o más, de preferencia de 1 a 4, más preferiblemente 1 ó 2 átomos de carbono son cada uno reemplazados por un heteroátomo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, y azufre; en donde el anillo de enlace de preferencia tiene de 5 a 12, más preferiblemente de 5 a 7 átomos del anillo; y puede estar insustituido o sustituido por uno o más, en especial 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir del grupo definido anteriormente como sustituyentes para arilo, más preferiblemente por alquilo inferior, tal como metilo; alcóxido inferior, tal como metóxido o etóxido; o hidróxido; de preferencia el grupo heteroarilo mono- ó bi-cíclico se selecciona a partir de 2H-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, pirazolilo, indazolilo, purinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 4H-quinolizinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalilo, quinazolinilo, quinolinilo, pteridinilo, indolizinilo, 3H-indolilo, indolilo, isoindolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furazanilo, y benzo[d]pirazol. De una manera más preferible, el grupo heteroarilo mono- ó bi-cíclico se selecciona a partir del

grupo que consiste en pirrolilo, bencimidazolilo, tal como 1-bencimidazolilo, indazolilo, en especial 5-indazolilo; piridilo, en especial 2-, 3-, ó 4-piridilo; isoquinolinilo, en especial 3-isoquinolinilo; quinolinilo, en especial 4-quinolinilo; indolilo, en especial 3-indolilo, tiazolilo o benzo[d]pirazol. En una modalidad preferida de la invención, el radical de piridilo está sustituido por hidroxilo en la posición *orto* para el átomo de nitrógeno, y por consiguiente, existe cuando menos parcialmente en la forma del tautómero correspondiente que es piridin-(1H)-2-ona.

Heterociclilo es en especial un sistema heterocíclico de 5 ó 6 miembros con 1 ó 2 heteroátomos seleccionados a partir del grupo que comprende nitrógeno, oxígeno, y azufre, que puede estar insaturado o total o parcialmente saturado, y está insustituido o sustituido especialmente por alquilo inferior, tal como metilo; se prefiere un radical seleccionado a partir de 2-metil-pirimidin-4-ilo, oxazol-5-ilo, 2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, y 1-metil-pirazol-3-ilo.

Las sales son en especial las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I).

Estas sales se forman, por ejemplo, como sales de adición de ácido, de preferencia con ácidos orgánicos o inorgánicos, a partir de los compuestos de la Fórmula (I) con

un átomo de nitrógeno básico, en especial las sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos de halógeno, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos carboxílico, fosfónico, sulfónico, o sulfámico, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido málico, ácido tartárico, o ácido cítrico; aminoácidos, tales como ácido glutámico o ácido aspártico; ácido maleico; ácido hidroximaleico; ácido metil-maleico; ácido ciclohexan-carboxílico; ácido adamantan-carboxílico; ácido benzoico; ácido salicílico; ácido 4-amino-salicílico; ácido ftálico; ácido fenilacético; ácido mandélico; ácido cinámico; ácido metan- ó etan-sulfónico; ácido 2-hidroxi-etan-sulfónico; ácido etan-1,2-disulfónico; ácido bencen-sulfónico; ácido 2-naftalen-sulfónico; ácido 1,5-naftalen-disulfónico; ácido 2-, 3-, ó 4-metil-bencen-sulfónico; ácido metil-sulfúrico; ácido etil-sulfúrico; ácido dodecil-sulfúrico; ácido N-ciclohexil-sulfámico; ácido N-metil-, N-etil-, ó N-propil-sulfámico, u otros ácidos protónicos orgánicos, tales como ácido ascórbico.

Se da una alta preferencia a un compuesto

seleccionado a partir del grupo que consiste en:

2-[2-(4-piridil)-etil]-amino-N-[3-(trifluoro-metil)-
fenil]-3-piridin-carboxamida;

5 2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-[3-(trifluoro-metil)-
fenil]-3-piridin-carboxamida;

2-[(2-metil-4-piridil)-metil]-amino-N-[3-(trifluoro-
metil)-fenil]-3-piridin-carboxamida;

2-[(6-metoxi-3-piridil)-metil]-amino-N-[3-(trifluoro-
metil)-fenil]-3-piridin-carboxamida;

10 2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-[3,4-bis-(trifluoro-
metil)-fenil]-3-piridin-carboxamida;

2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-[5-fluoro-3-trifluoro-
metil-fenil]-3-piridin-carboxamida;

15 2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-(trans-4-terbutil-
ciclohexan)-3-piridin-carboxamida;

2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-(4-n-propil-fenil)-3-
piridin-carboxamida;

2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-(4-n-butil-fenil)-3-
piridin-carboxamida;

20 2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-(4-n-pentil-fenil)-3-
piridin-carboxamida;

2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-[4-(1-propinil)-fenil]-3-
piridin-carboxamida;

25 2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-(5-indazolil)-3-piridin-
carboxamida;

2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-(3-isoquinolinil)-3-piridin-carboxamida;

2-[(piridin-6(1H)-on-3-il)-metil]-amino-N-[3-(trifluoro-metil)-fenil]-3-piridin-carboxamida; y

5 la sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

Además, se da una alta preferencia a un compuesto seleccionado a partir del grupo de compuestos que consiste en:

10 2-(fenil-metil-amino)-N-[3-(trifluoro-metil)-fenil]-3-piridin-carboxamida, clorhidrato;

2-[(4-piridil)-metil-amino]-N-[2-fluoro-3-(trifluoro-metil)-fenil]-3-piridin-carboxamida;

15 2-[(4-piridil)-metil-amino]-N-[4-bromo-3-(trifluoro-metil)-fenil]-3-piridin-carboxamida;

2-[(4-piridil)-metil-amino]-N-[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-3-piridin-carboxamida;

2-[(4-piridil)-metil-amino]-N-[2-metil-5-(trifluoro-metil)-fenil]-3-piridin-carboxamida;

20 2-[(4-piridil)-metil-amino]-N-(cis-4-terbutil-ciclohexil)-3-piridin-carboxamida;

2-[(6-metoxi-pirid-3-il)-metil-amino]-N-[4-bromo-3-(trifluoro-metil)-fenil]-3-piridin-carboxamida;

25 2-[(6-metoxi-pirid-3-il)-metil-amino]-N-[2-fluoro-3-(trifluoro-metil)-fenil]-3-piridin-carboxamida;

2-[(6-metoxi-pirid-3-il)-metil-amino]-N-[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-3-piridin-carboxamida;

2-[(1-óxido-4-piridinil)-metil-amino]-N-[3-(trifluoro-metil)-fenil]-3-piridin-carboxamida;

5 2-[3-(N-metil-carboxamido)-fenil]-metil-amino]-N-[3-(trifluoro-metil)-fenil]-3-piridin-carboxamida;

2-[(1-metil-piridin-2(1H)-on-5-il)-metil-amino]-N-[3-(trifluoro-metil)-fenil]-3-piridin-carboxamida;

10 2-[(6-metoxi-pirid-3-il)-metil-amino]-N-[4-propinil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-3-piridin-carboxamida;

2-[(4-piridil)-metil-amino]-N-[4-propinil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-3-piridin-carboxamida;

2-[(piridin-2(1H)-on-5-il)-metil]-amino-N-[4-propinil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-3-piridin-carboxamida;

15 2-[(piridin-2(1H)-on-5-il)-metil]-amino-N-[3-(trifluoro-metil)-fenil]-3-piridin-carboxamida;

2-[(3-hidroxi-fenil)-metil]-amino-N-[3-(trifluoro-metil)-fenil]-3-piridin-carboxamida;

20 2-[(piridin-2(1H)-on-5-il)-metil]-amino-N-[4-bromo-3-(trifluoro-metil)-fenil]-3-piridin-carboxamida;

2-[(piridin-2(1H)-on-5-il)-metil]-amino-N-[2-fluoro-3-(trifluoro-metil)-fenil]-3-piridin-carboxamida;

2-[(piridin-2(1H)-on-5-il)-metil]-amino-N-[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-3-piridin-carboxamida;

25 2-[(piridin-2(1H)-on-5-il)-metil]-amino-N-[4-propil-

- 3-(trifluoro-metil)-fenil]-3-piridin-carboxamida;
- 2-[(6-metoxi-pirid-3-il)-metil-amino]-N-[4-propil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-3-piridin-carboxamida;
- 2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-[4-(n-propil)-3-(trifluoro-metil)-fenil]-3-piridin-carboxamida;
- 5 2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-(5-tiazol)-3-piridin-carboxamida;
- 2-[(4-hidroxi-fenil)-metil]-amino-N-[3-(trifluoro-metil)-fenil]-3-piridin-carboxamida;
- 10 2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-(benzo[d]pirazol-5-il)-3-piridin-carboxamida;
- 2-[(6-metoxi-3-piridil)-metil]-amino-N-(3-isoquinolinil)-3-piridin-carboxamida;
- 2-[(6-metoxi-3-piridil)-metil]-amino-N-(benzo[d]-pirazol-5-il)-3-piridin-carboxamida;
- 15 2-[(piridin-2(1H)-on-5-il)-metil]-amino-N-(3-isoquinolinil)-3-piridin-carboxamida;
- 2-[(piridin-2(1H)-on-5-il)-metil]-amino-N-(benzo[d]pirazol-5-il)-3-piridin-carboxamida;
- 20 2-[(piridin-2(1H)-on-5-il)-metil]-amino-N-(cis-4-terbutil-ciclohexil)-3-piridin-carboxamida;
- 2-[(piridin-2(1H)-on-5-il)-metil]-amino-N-(trans-4-terbutil-ciclohexil)-3-piridin-carboxamida;
- 2-[(1-óxido-4-piridil)-metil-amino]-N-[4-propil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-3-piridin-carboxamida;
- 25

2-[(piridin-2(1H)-on-5-il)-metil]-amino-N-[4-etil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-3-piridin-carboxamida;

2-[(piridin-2(1H)-on-5-il)-metil]-amino-N-[3,4-bis-(trifluoro-metil)-fenil]-3-piridin-carboxamida; y

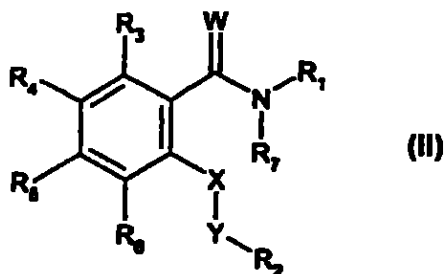
5 2-[(1-metil-piridin-2(1H)-on-5-il)-metil-amino]-N-[3,4-bis-(trifluoro-metil)-fenil]-3-piridin-carboxamida; y

las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

10 El compuesto más preferido de la Fórmula (I) es 2-[(piridin-6(1H)-on-3-il)-metil]-amino-N-[3-(trifluoro-metil)-fenil]-3-piridin-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

15 Los inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular de la Fórmula (I) y su preparación, se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 01/55114, publicada el 2 de agosto de 2001, y se incorporan a la presente como referencia.

20 Otros inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular incluyen los compuestos de la Fórmula (II):



en donde, para la Fórmula (II), las variables son:

W es O ó S;

X es NR_8 ;

Y es $\text{CR}_9\text{R}_{10}-(\text{CH}_2)_n$;

5 en donde:

R_9 y R_{10} son, independientemente uno del otro, hidrógeno o alquilo inferior; y

n es un entero desde e incluyendo 0 hasta e incluyendo 3; o

10 Y es SO_2 ;

R_1 es arilo;

R_2 es un grupo heteroarilo mono- ó bi-cíclico que comprende uno o más átomos de nitrógeno del anillo, con la excepción de que R_2 no puede representar 2-ftalimidilo, y en
15 el caso de $\text{Y} = \text{SO}_2$ no puede representar 2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo;

cualquiera de R_3 , R_4 , R_5 , y R_6 , independientemente unos de otros, es H ó un sustituyente diferente de hidrógeno;

R_7 y R_8 , independientemente uno del otro, son H ó
20 alquilo inferior;

o de un N-óxido;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los términos generales utilizados anteriormente en
25 la presente y más adelante en la presente, de preferencia

tienen, dentro del contexto de la Fórmula (II), los siguientes significados, a menos que se indique de otra manera.

El prefijo "inferior" denota un radical que tiene hasta e incluyendo un máximo 7, en especial hasta e
5 incluyendo un máximo de 4 átomos de carbono, siendo los radicales en cuestión lineales o ramificados con ramificación individual o múltiple.

Cuando se utiliza la forma plural para los compuestos, sales, y similares, esto se toma para significar
10 también un solo compuesto, sal, o similar.

Cualesquiera átomos de carbono asimétricos, por ejemplo en los compuestos de la Fórmula (II), en donde R₉ es alquilo inferior, pueden estar presentes en la configuración (R), (S), ó (R,S), de preferencia en la configuración (R) ó
15 (S). Por consiguiente, los compuestos pueden estar presentes como mezclas de isómeros o como los isómeros puros, preferiblemente como diaestereómeros puros en enantiómeros.

La invención también se refiere a los posibles
20 tautómeros de los compuestos de la Fórmula (II).

Alquilo inferior es de preferencia alquilo con desde e incluyendo 1 hasta e incluyendo 7, de preferencia desde e incluyendo 1 hasta e incluyendo 4 átomos de carbono, y es lineal o ramificado; de preferencia, alquilo inferior es butilo,
25 tal como butilo normal, butilo secundario, isobutilo, butilo

terciario, propilo, tal como propilo normal o isopropilo, etilo, o de preferencia metilo.

El índice n es de preferencia 0 ó 1, en especial 0.

Y es de preferencia metileno (CH_2) o etileno ($\text{CH}_2\text{-CH}_2$), más preferiblemente metileno.

"Arilo" es un radical aromático que está enlazado a la molécula por medio de un enlace localizado en un átomo de carbono del anillo aromático del radical. En una modalidad preferida, arilo es un radical aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, en especial fenilo, naftilo, tetrahidro-naftilo, fluorenilo, o fenantrenilo, y está insustituido o sustituido por uno o más, de preferencia hasta tres, en especial 1 ó 2 sustituyentes especialmente seleccionados a partir de amino, amino mono- ó di-sustituido, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, hidroxilo eterificado o esterificado, nitro, ciano, carboxilo, carboxilo esterificado, alcanolio, benzoilo, carbamolio, carbamolio N-mono- ó N,N-di-sustituido, amidino, guanidino, ureido, mercapto, sulfo, tioalquilo inferior, fenilo, fenoxilo, tiofenilo, fenil-tioalquilo inferior, alquil-tiofenilo, alquilo inferior-sulfinilo, fenil-sulfinilo, fenil-alquilo inferior-sulfinilo, alquil-fenil-sulfinilo, alcano inferior-sulfonilo, fenil-sulfonilo, fenil-alquilo inferior-sulfonilo, alquil-fenil-sulfonilo, alquenilo inferior, alcanolio inferior, halo-alquilo inferior-mercapto, halo-alquilo inferior-sulfonilo, tal como en especial trifluoro-metan-sulfonilo,

dihidroxibora ($-B(OH)_2$), heterociclilo, y alquilendioxilo inferior enlazado en los átomos de carbono adyacentes del anillo, tal como metilendioxilo; arilo es de preferencia fenilo o naftilo, en cuyo caso, está insustituido o
5 independientemente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que comprende halógeno, en especial flúor, cloro, o bromo; hidroxilo; hidroxilo eterificado por alquilo inferior, por ejemplo metilo, o por halo-alquilo inferior, por ejemplo trifloro-metilo; carboxilo esterificado, en
10 especial alcóxilo inferior-carbonilo, por ejemplo metoxi-carbonilo, N-propoxi-carbonilo ó isopropoxi-carbonilo; carbamollo N-mono-sustituido, en particular carbamollo mono-sustituido por alquilo inferior, por ejemplo metilo, propilo normal, o isopropilo; alquilo inferior, en especial
15 metilo, etilo, o propilo; alquilo sustituido, en especial alquilo inferior, por ejemplo metilo o etilo, sustituido por alcóxilo inferior-carbonilo, por ejemplo metoxi-carbonilo o etoxi-carbonilo; halo-alquilo inferior, en especial trifluoro-metilo; alquilo inferior-sulfinilo, tal como metil-sulfinilo, y alcano
20 inferior-sulfonilo, tal como metan-sulfonilo. Arilo es de preferencia 3- ó 4-cloro-fenilo, 3-bromo-fenilo, 4-fenoxi-fenilo, 2-, 3-, ó 4-metil-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 3- ó 4-terbutil-fenilo, 4-n-propil-fenilo, 4-trifluoro-metil-fenilo, 3-trifluoro-metil-fenilo, 3-trifluoro-metoxi-fenilo, 3,4-(trifluoro-
25 metil)-fenilo, 3-fluoro-4-metil-fenilo, 3-cloro-4-metil-fenilo, 4-

cloro-3-trifluoro-metil-fenilo, 3-cloro-5-trifluoro-metil-fenilo, 4-metil-sulfinil-fenilo, 4-metan-sulfonil-fenilo, 4-bifenilo, naftilo, 2-naftilo; tetrahidro-naftilo, en particular 5,6,7,8-tetrahidro-naftilo; hidrox-naftilo, en particular 7-hidrox-naftilo, 8-hidrox-naftilo, u 8-hidrox-2-naftilo; metox-naftilo, en particular 4-metox-2-naftilo; halonaftilo, en particular 4-cloro-naftilo ó 3-bromo-2-naftilo.

Amino mono- ó di-sustituido es en especial amino sustituido por uno o dos radicales seleccionados independientemente uno del otro a partir de alquilo inferior, tal como metilo; hidrox-alquilo inferior, tal como 2-hidrox-etilo; fenil-alquilo inferior; alcanilo inferior, tal como acetilo; benzilo; benzilo sustituido, en donde el radical de fenilo está especialmente sustituido por uno o más, de preferencia 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir de nitro, amino, halógeno, N-alquilo inferior-amino, N,N-di-alquilo inferior-amino, hidroxilo, ciano, carboxilo, alcóxilo inferior-carbonilo, alcanilo inferior, y carbamilo; y fenil-alcóxilo inferior-carbonilo, en donde el radical de fenilo está insustituido, o en especial sustituido por uno o más, de preferencia 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir de nitro, amino, halógeno, N-alquilo inferior-amino, N,N-di-alquilo inferior-amino, hidroxilo, ciano, carboxilo, alcóxilo inferior-carbonilo, alcanilo inferior, y carbamilo; y es de preferencia N-alquilo inferior-amino, tal como N-metil-amino,

hidroxi-alquilo inferior-amino, tal como 2-hidroxi-etil-amino, fenil-alquilo inferior-amino, tal como bencil-amino, N,N-di-alquilo inferior-amino, N-fenil-alquilo inferior-N-alquilo inferior-amino, N,N-di-alquilo inferior-fenil-amino, alcanoilo inferior-amino, tal como acetil-amino, o un sustituyente seleccionado a partir del grupo que comprende benzoil-amino y fenil-alcoxilo inferior-carbonil-amino, en donde el radical de fenilo en cada caso está insustituido, o en especial sustituido por nitro o amino, o también por halógeno, amino, N-alquilo inferior-amino, N,N-di-alquilo inferior-amino, hidroxilo, ciano, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, alcanoilo inferior, carbamilo, o amino-carbonil-amino.

Halógeno es en especial flúor, cloro, bromo, o yodo, en especial flúor, cloro, o bromo.

En la modalidad preferida, alquilo tiene hasta un máximo de 12 átomos de carbono, y es en especial alquilo inferior, especialmente metilo, o también etilo, propilo normal, isopropilo, o butilo terciario.

Alquilo sustituido es alquilo como se definió al final, en especial alquilo inferior, de preferencia metilo, en donde puede haber uno o más, en especial hasta tres sustituyentes presentes, primordialmente a partir del grupo seleccionado de halógeno, en especial flúor, amino, N-alquilo inferior-amino, N,N-di-alquilo inferior-amino, N-alcanoilo inferior-amino, hidroxilo, ciano, carboxilo, alcoxilo inferior-

BT
57

carbonilo, y fenil-alcoxilo inferior-carbonilo. Se prefiere en especial trifluoro-metilo.

Hidroxilo eterificado es en especial alquilo xilo de 8 a 20 átomos de carbono, tal como decilo xilo normal, alcoxilo inferior (preferido), tal como metoxilo, etoxilo, isopropilo xilo, o pentilo xilo normal, fenil-alcoxilo inferior, tal como benciloxilo, o también fenilo xilo, o como una alternativa o en adición al grupo anterior, alquilo xilo de 8 a 20 átomos de carbono, tal como decilo xilo normal, halo-alcoxilo inferior, tal como trifluoro-metilo xilo ó 1,1,2,2-tetrafluoro-etoxilo.

Hidroxilo esterificado es en especial alcanilo xilo inferior, benzoilo xilo, alcoxilo inferior-carbonilo xilo, tal como terbutoxi-carbonilo xilo o fenil-alcoxilo inferior-carbonilo xilo, tal como benciloxi-carbonilo xilo.

Carboxilo esterificado es en especial alcoxilo inferior-carbonilo, tal como terbutoxi-carbonilo, isopropoxi-carbonilo, metoxi-carbonilo, o etoxi-carbonilo, fenil-alcoxilo inferior-carbonilo o fenilo x i-carbonilo.

Alcanollo es primordialmente alquil-carbonilo, en especial alcanollo inferior, por ejemplo acetilo.

Carbamollo N-mono- ó N,N-di-sustituido está en especial sustituido por 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de alquilo inferior, fenil-alquilo inferior, e hidrox i-alquilo inferior, en el átomo de nitrógeno terminal.

Alquil-tiofenilo es en especial alquilo inferior-tiofenilo.

Alquil-fenil-sulfonilo es en especial alquilo inferior-fenil-sulfonilo.

5 Alquil-fenil-sulfinilo es en especial alquilo inferior-fenil-sulfinilo.

Heterociclilo es en especial un sistema heterocíclico de 5 ó 6 miembros con 1 ó 2 heteroátomos seleccionados a partir del grupo que comprende nitrógeno, oxígeno, y azufre, que puede estar insaturado o total o
10 parcialmente saturado, y está insustituido o sustituido especialmente por alquilo inferior, tal como metilo; se prefiere un radical seleccionado a partir de 2-metil-pirimidin-4-ilo, oxazol-5-ilo, 2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, y 1-metil-pirazol-3-ilo.
15

Arilo, en la forma de fenilo que está sustituido por alquilendioxilo inferior enlazado a 2 átomos de carbono adyacentes, tal como metilendioxilo, es de preferencia 3,4-metilendioxi-fenilo.

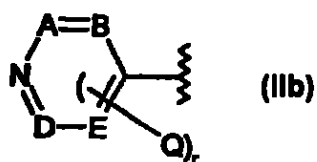
20 Heteroarilo se refiere a una fracción heterocíclica que está insaturada en el anillo que enlaza el radical de heteroarilo con el resto de la molécula en la Fórmula (II), y es de preferencia mono-, di-, ó tri-cíclico, preferiblemente mono- ó bi-cíclico; en donde cuando menos en el anillo de enlace, pero opcionalmente también en cualquier anillo
25

templado, uno o más, de preferencia de 1 a 4, más preferiblemente 3 ó 4 átomos de carbono son reemplazados cada uno por un heteroátomo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, y azufre; en donde el
5 anillo de enlace de preferencia tiene de 5 a 12, más preferiblemente de 5 a 7 átomos del anillo; y puede estar insustituído o sustituido por uno o más, en especial 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir del grupo definido anteriormente como sustituyentes para arilo, más
10 preferiblemente por alquilo inferior, tal como metilo; de preferencia, heteroarilo se selecciona a partir de tienilo, furilo, piranilo, tiantrenilo, isobenzofuranilo, benzofuranilo, cromenilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo sustituido por alquilo inferior, bencimidazolilo, pirazolilo, tiazolilo,
15 isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, indazolilo, triazolilo, tetrazolilo, purinilo, 4H-quinolizínilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, carbazolilo,
20 fenantridinilo, acridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, y furazanilo; más preferiblemente se selecciona a partir del grupo que consiste en triazolilo, en especial 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, ó 1,2,4-triazolilo; piridilo, en especial 2-, 3-, ó 4-piridilo; indolilo, en especial 3-indolilo; alquilo inferior-tiazolilo, en especial 2-(4-metil-tiazolilo); pirrolilo, en
25

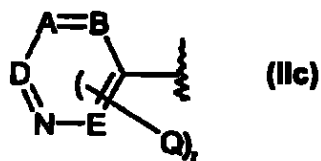
especial 1-pirrolilo; alquilo inferior-imidazolilo, en especial 4-(1-metil-imidazolilo), 4-(2-metil-imidazolilo), ó 4-(5-metil-imidazolilo); bencimidazolilo, tal como 1-bencimidazolilo; ó tetrazolilo, tal como 5-(1,2,3,4-tetrazolilo).

5 Un grupo heteroarilo mono- ó bi-cíclico que comprende uno o más átomos de nitrógeno del anillo es de preferencia un grupo heteroarilo como se define anteriormente para heteroarilo, con la condición de que, de preferencia esté presente cuando menos un átomo de
10 nitrógeno como heteroátomo del anillo en el anillo de enlace (es decir, el anillo a partir del cual empieza el enlace que enlaza la fracción de heteroarilo con el resto de la molécula), y con la excepción de que R_2 no puede representar 2-ftalimidilo, y en el caso de $Y = SO_2R_2$ no puede representar
15 2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo. Se prefiere imidazolilo, en especial imidazol-4-ilo; quinolilo, en especial 3-, 4-, ó 5-quinolilo; naftiridinilo, en especial 3-(1,8-naftiridinilo) ó 4-(1,8-naftiridinilo); o especialmente una fracción de la Fórmula (IIb) ó (IIc):

20



ó



en donde.

r es de 0 a 2;

25

A, B, D, y E son, independientemente unos de

63
61

otros, N ó CH, con la estipulación de que no más de dos de estos radicales sean N; de preferencia, cada uno de A, B, D, y E es CH; y

Q es alquilo inferior, en especial metilo, hidroxilo, alcoxilo inferior, en especial metoxilo, tioalquilo inferior, en especial tiometilo, o halógeno, en especial flúor, cloro, o bromo.

Muy preferiblemente, R₂ es 3-piridilo, 4-piridilo, 4-quinolinilo, ó 5-quinolinilo. De una manera más preferible, R₂ es 4-piridilo.

Un sustituyente diferente de hidrógeno se selecciona de preferencia a partir de amino, amino mono- ó di-sustituido, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, hidroxilo eterificado o esterificado, nitro, ciano, carboxilo, carboxilo esterificado, alcanollo, carbamollo, carbamollo N-mono- ó N,N-di-sustituido, amidino, guanidino, mercapto, sulfo, tioalquilo inferior, tiofenilo, fenil-tioalquilo inferior, alquil-tiofenilo, alquilo inferior-sulfinilo, fenil-sulfinilo, fenil-alquilo inferior-sulfinilo, alquil-fenil-sulfinilo, alcano inferior-sulfonilo, fenil-sulfonilo, fenil-alquilo inferior-sulfonilo, alquil-fenil-sulfonilo, alquenilo inferior, alcanollo inferior, halo-alquilo inferior-mercapto, halo-alquilo inferior-sulfonilo, tal como en especial trifluoro-metan-sulfonilo y heterociclilo. Dos sustituyentes diferentes de hidrógeno enlazados en los átomos de carbono adyacentes del anillo también pueden

64
62

representar alquilendioxilo inferior, tal como metilendioxilo o etilendioxilo. De preferencia, un sustituyente diferente de hidrógeno es alquilo inferior o halógeno, en especial metilo, cloro, o flúor.

5 De preferencia, R_7 y R_8 son hidrógeno, y R_3 , R_4 , R_5 , y R_6 son cada uno independientemente hidrógeno, cloro, o flúor.

Las sales son en especial las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la
10 Fórmula (II).

Estas sales se forman, por ejemplo, como sales de adición de ácido, de preferencia con ácidos orgánicos o inorgánicos, a partir de los compuestos de la Fórmula (II), con un átomo de nitrógeno básico, en especial las sales
15 farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, los ácidos de halógeno, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, los ácidos carboxílico, fosfónico, sulfónico, o sulfámico, por ejemplo
20 ácido acético, ácido propiónico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, aminoácidos, tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidrox-

25

maleico, ácido metil-maleico, ácido ciclohexan-carboxílico, ácido adamantan-carboxílico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido ftálico, ácido fenil-acético, ácido mandélico, ácido cinámico, ácido metan- ó
5 etan-sulfónico, ácido 2-hidroxi-etan-sulfónico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido bencen-sulfónico, ácido 2-naftalen-sulfónico, ácido 1,5-naftalen-disulfónico, ácido 2-, 3-, ó 4-metil-bencen-sulfónico, ácido metil-sulfúrico, ácido etil-sulfúrico, ácido dodecil-sulfúrico, ácido N-ciclohexil-sulfámico, ácido N-metil-, N-etil-, ó N-propil-sulfámico; u
10 otros ácidos protónicos orgánicos, tales como ácido ascórbico.

Se da una alta preferencia a un compuesto seleccionado a partir de:

15 2-(4-piridil)-metil]-amino-N-(4-trifluoro-metil-fenil)-benzamida;

2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-(4-cloro-fenil)-benzamida;

20 2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-(4-metil-fenil)-benzamida;

2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-(3-fluoro-4-metil-fenil)-benzamida;

2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-(4-cloro-3-trifluoro-metil-fenil)-benzamida;

25 2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-(3-cloro-5-trifluoro-

metil-fenil)-benzamida;

2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-(4-metil-fenil)-6-metil-benzamida; y

2-[(4-quinolil)-metil]-amino-N-(4-cloro-fenil)-
5 benzamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

Además, se da una alta preferencia a un compuesto
10 seleccionado a partir de:

2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-[3-fluoro-(4-trifluoro-metil)-fenil]-benzamida;

2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-fenil-benzamida;

2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-[4-fluoro-3-(trifluoro-
15 metil)-fenil]-benzamida;

2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-[3-fluoro-5-(trifluoro-metil)-fenil]-benzamida;

2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-[3,5-(bis-trifluoro-metil)-fenil]-benzamida;

2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-[3,4-bis-(trifluoro-
20 metil)-fenil]-benzamida;

2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-[3-metoxi-5-(trifluoro-metil)-fenil]-benzamida;

2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-[3-(trifluoro-metil)-
25 fenil]-benzamida;

2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-[3-(1,1-dimetil-etil)-
fenil]-benzamida;

2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-(3-ciano-fenil)-
benzamida;

5 2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-[(3-tiometil)-fenil]-
benzamida;

2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-(3-acetil-amino-fenil)-
benzamida;

10 2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-[3-[(amino-carbonil)-
amino]-fenil]-benzamida;

2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-[3-(dimetil-amino)-
fenil]-benzamida;

5-metoxi-2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-[3-(trifluoro-
metil)-fenil]-benzamida;

15 3-metil-2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-[3-(trifluoro-
metil)-fenil]-benzamida;

4,5-difluoro-2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-[3-
(trifluoro-metil)-fenil]-benzamida;

20 2-[(4-piridil)-metil]-amino-N'-metil-N'-[3-(trifluoro-
metil)-fenil]-benzamida;

2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-[(3-metil-sulfonil)-
fenil]-benzamida;

2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-[(3-metil-sulfinil-fenil)-
benzamida;

25 2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-[4-(1,1-dimetil-etil)-

~~66~~
66

fenil]-benzamida;

2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-(3-cloro-fenil)-
benzamida;

5 2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-(3-bromo-fenil)-
benzamida;

2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-(3-metil-fenil)-
benzamida;

2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-(3-benzoil-fenil)-
benzamida;

10 2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-[3-(amino-carbonil)-
fenil]-benzamida;

2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-[3-(trifluoro-metil)-
fenil]-benzamida;

15 2-[(4-quinolinil)-metil]-amino-N-[3-(trifluoro-metil)-
fenil]-benzamida;

2-[(4-quinolinil)-metil]-amino-N-[3-(trifluoro-metil)-
fenil]-benzamida;

2-[(4-(2-metil)-piridil)-metil]-amino-N-[3-(trifluoro-
metil)-fenil]-benzamida;

20 2-[(4-(1,2-dihidro-2-oxo)-piridil)-metil]-amino-N-[3-
(trifluoro-metil)-fenil]-benzamida;

2-[(4-quinolinil)-metil]-amino-N-(4-cloro-fenil)-
benzamida;

25 2-[(2-imidazolil)-metil]-amino-N-(4-cloro-fenil)-
benzamida;

2-[2-(4-piridil)-metil]-amino-N-[3-(trifluoro-metil)-
fenil]-benzamida;

2-[2-(3-piridil)-etil]-amino-N-[3-(trifluoro-metil)-
fenil]-benzamida;

5 2-[1-metil-2-(3-piridil)-etil]-amino-N-[3-(trifluoro-
metil)-fenil]-benzamida;

2-[(1-óxido-4-piridil)-metil]-amino-N-[3-(trifluoro-
metil)-fenil]-benzamida; y

10 2-[(4-piridil)-metil]-metil-amino-N-[3-(trifluoro-
metil)-benzamida;

2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-(4-cloro-naftil)-
benzamida;

6-metil-2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-(4-cloro-fenil)-
benzamida;

15 6-cloro-2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-(4-cloro-fenil)-
benzamida;

3,4-metilendioxi-6-[(4-piridil)-metil]-amino-N-(4-
cloro-fenil)-benzamida;

20 4,5-dimetil-2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-(4-cloro-
fenil)-benzamida;

5-cloro-2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-(4-n-propil-
fenil)-benzamida;

2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-(4-n-propil-fenil)-
benzamida;

25 2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-(7-hidroxi-naftil)-

benzamida;

2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-(8-hidroxi-2-naftil)-

benzamida;

4-cloro-2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-(4-cloro-fenil)-

5 benzamida;

5-metil-2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-(4-cloro-fenil)-

benzamida;

2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-(5,6,7,8-tetrahidro-

naftil)-benzamida;

10 2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-(4-bifenil)-benzamida;

5-cloro-2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-(4-cloro-fenil)-

benzamida;

2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-(naftil)-benzamida;

2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-(2-naftil)-benzamida;

15 2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-(4-metoxi-fenil)-

benzamida;

2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-[3-(trifluoro-metoxi)-

fenil]-benzamida;

2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-(4-metoxi-2-naftil)-

20 benzamida;

2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-(3-bromo-2-naftil)-

benzamida;

2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-[4-(isopropoxi-

carbonil)-fenil]-benzamida;

25 2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-[4-(trifluoro-metoxi)-

fenil]-benzamida;

2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-[4-(isopropil-carbamoil)-fenil]-benzamida;

5 2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-(3-cloro-4-metil-fenil)-benzamida;

2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-(2-metil-fenil)-benzamida;

2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-[3-(metoxi-carbonil-metil)-fenil]-benzamida;

10 2-[(4-piridil)-metil]-amino-N-(4-fenoxi-fenil)-benzamida;

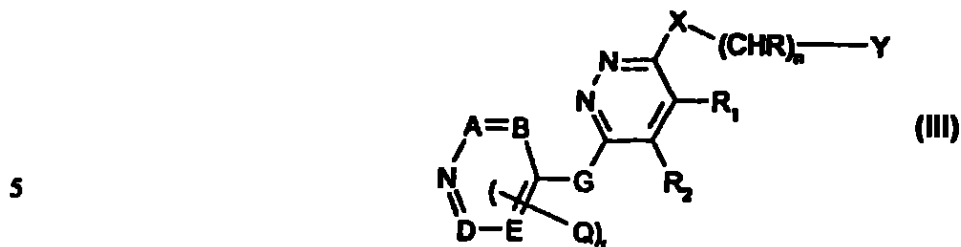
o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

15 El compuesto más preferido de la Fórmula (II) es N-(4-cloro-3-trifluoro-metil-fenil)-2-[(1-oxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

20 Los compuestos de la Fórmula (II), y su preparación, se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 00/27820, publicada el 18 de mayo de 2000, y en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,448,277, y se incorporan a la presente.

25 Los inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular adicionales para utilizarse en las combinaciones de

la presente invención incluyen aquéllos de la Fórmula (III):



en donde:

r es de 0 a 2,

n es de 0 a 2,

10

m es de 0 a 4,

R₁ y R₂ (i) son alquilo inferior, o

(ii) forman juntos un puente en la sub-fórmula

(III*):

15

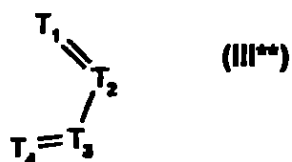


lográndose el enlace por medio de los dos átomos de carbono terminales, o

(iii) forman juntos un puente en la sub-fórmula

(III**):

20



en donde uno o dos de los miembros del anillo T₁, T₂, T₃, y T₄ son nitrógeno, y los otros son en cada caso CH, y

25

75
71

el enlace se logra por medio de T₁ y T₄;

A, B, D, y E son, independientemente unos de otros, N ó CH, con la estipulación de que no más de dos de estos radicales sean N;

5 G es alquileo inferior, alquileo inferior sustituido por aciloxilo o hidroxilo, -CH₂-O-, -CH₂-S-, -CH₂-NH-, oxa (-O-), tia (-S-), ó imino (-NH-);

Q es alquilo inferior;

R es H ó alquilo inferior;

10 X es imino, oxa, ó tia;

Y es arilo insustituido o sustituido, piridilo, o cicloalquilo insustituido o sustituido; y

Z es amino, amino mono- ó di-sustituido, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, hidroxilo eterificado o
15 esterificado, nitro, ciano, carboxilo, carboxilo esterificado, alcanollo, carbamoilo, carbamoilo N-mono- ó N,N-di-sustituido, amidino, guanidino, mercapto, sulfo, tiofenilo, fenil-tioalquilo inferior, alquil-tiofenilo, fenil-sulfonilo, fenil-alquilo inferior-sulfinilo, o alquil-fenil-sulfinilo, siendo los
20 sustituyentes Z iguales o diferentes unos de otros si está presente más de un radical Z;

y en donde los enlaces caracterizados, si están presentes, por una línea ondulada, son enlaces individuales o
dobles;

25 o un N-óxido del compuesto definido, en donde uno

24
72

o más átomos de N llevan un átomo de oxígeno,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto, que tenga cuando menos un grupo formador de sal.

5 Los términos generales utilizados anteriormente en la presente y más adelante en la presente de preferencia tienen, dentro del contexto de esta divulgación para la Fórmula (III), los siguientes significados, a menos que se indique de otra manera:

10 El prefijo "inferior" denota un radical que tiene hasta e incluyendo un máximo de 7, en especial hasta e incluyendo un máximo de 4 átomos de carbono, siendo los radicales en cuestión lineales o ramificados con ramificación individual o múltiple.

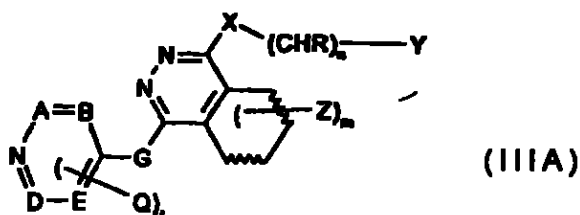
15 Cuando se utiliza la forma plural para los compuestos, sales, y similares, ésta se toma para significar también un solo compuesto, sal, o similar.

Cualesquiera átomos de carbono asimétricos (por ejemplo, en los compuestos de la Fórmula (III) [o un N-óxido de los mismos], en donde $n = 1$ y R es alquilo inferior),
20 pueden estar presentes en la configuración (R), (S), ó (R,S), de preferencia en la configuración (R) ó (S). Los sustituyentes en un doble enlace o en un anillo pueden estar presentes en la forma *cis* (= Z-) ó *trans* (=E-). Por
25 consiguiente, los compuestos pueden estar presentes como

mezclas isómeros o como los isómeros puros, de preferencia como diaestereómeros puros en enantiómeros.

Si R_1 y R_2 forman juntos un puente en la subfórmula (III*), el compuesto pertinente de la Fórmula (III) tiene la Fórmula (IIIA) (los compuestos de esta Fórmula son especialmente preferidos anteriormente en la presente y más adelante en la presente cuando se mencionen los compuestos de la Fórmula (III)):

10

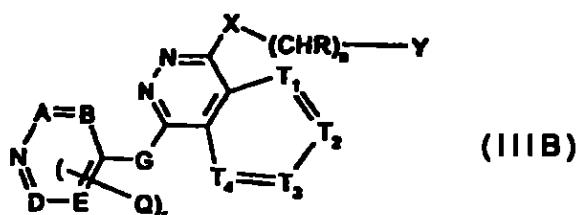


en donde los radicales son como se definen anteriormente para los compuestos de la Fórmula (III).

15

Si R_1 y R_2 forman juntos un puente en la subfórmula (III**), el compuesto pertinente de la Fórmula (III) tiene la Fórmula (IIIB):

20



en donde los radicales son como se definen anteriormente para los compuestos de la Fórmula (III).

De los miembros del anillo T_1 , T_2 , T_3 , y T_4 , de preferencia solamente uno es nitrógeno, siendo los tres

25

restantes CH; de preferencia solamente T_3 , y en especial T_4 es nitrógeno, mientras que los otros miembros del anillo T_1 , T_2 , y T_4 , ó T_1 , T_2 , y T_3 , son CH.

El índice r es de preferencia 0 ó 1.

5 El índice n es de preferencia 0 ó 1, en especial 0.

El índice m es de preferencia 0, 1, ó 2, en especial 0 ó también 1.

De los miembros del anillo A, B, D, y E en la Fórmula (III), no más de dos son N, y los restantes son CH.

10 De preferencia, cada uno de los miembros del anillo A, B, D, y E son CH.

Si G es un grupo bivalente $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-$, ó $-\text{CH}_2-\text{NH}-$, el grupo metileno en cada caso está enlazado al anillo con los miembros del anillo A, B, D, y E, mientras que el heteroátomo (O, S, ó NH) está enlazado al anillo de ftalazina en la Fórmula (III).

G como alquileo inferior puede estar ramificado, o de preferencia es lineal, y en especial es alquileo de 1 a 4 átomos de carbono ramificado, o de preferencia lineal, en especial metileno ($-\text{CH}_2-$), etileno ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), trimetileno ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$). G es de preferencia metileno.

25 Acilo en alquileo inferior sustituido por aciloxilo, es de preferencia aril-carboniloxilo, en donde arilo se define más adelante, en especial benzoiloxilo o alcanoiloxilo inferior, en especial benzoiloxilo; alquileo inferior sustituido

77
75

por aciloxilo es en especial metileno sustituido por benzoloxilo.

Alquileno inferior sustituido por hidroxilo es de preferencia hidroxi-metileno (-CH(OH)-).

5 G como alquileno inferior sustituido por aciloxilo ó hidroxilo es el preferido, o G como se define de otra manera anteriormente en la presente y más adelante en la presente, es en cada caso en especial el preferido.

10 Q está de preferencia enlazado con A ó D ($r = 1$), o con ambos ($r = 2$), en donde, en el caso del enlace de Q, A y/o D son C(-Q).

15 Alquilo inferior es en especial alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo butilo normal, butilo secundario, butilo terciario, propilo normal, isopropilo, o en especial metilo, o también etilo.

20 En la modalidad preferida, arilo es un radical aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, en especial fenilo, naftilo, fluorenilo, o fenantrenilo, estando los radicales definidos anteriormente insustituídos o sustituidos por uno o más, de preferencia hasta tres, en especial 1 ó 2 sustituyentes, especialmente seleccionados a partir de amino, amino mono- ó di-sustituido, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, hidroxilo eterificado o esterificado, nitro, ciano, carboxilo, carboxilo esterificado, alcanollo, carbamollo, carbamollo N-mono- ó N,N-di-sustituido, amidino,

25

guanidino, mercapto, sulfo, tiofenilo, fenil-tioalquilo inferior, alquil-tiofenilo, fenil-sulfinilo, fenil-alquilo inferior-sulfinilo, alquil-fenil-sulfinilo, fenil-sulfonilo, fenil-alquilo inferior-sulfonilo, y alquil-fenil-sulfonilo, o (como una alternativa o en adición al grupo de sustituyentes anterior) seleccionado a partir de alquenilo inferior, tal como etenilo, fenilo, tioalquilo inferior, tal como tiometilo, alcanollo inferior, tal como acetilo, alquilo inferior-mercapto, tal como metil-mercapto (-S-CH₃), halo-alquilo inferior-mercapto, tal como trifluorometil-mercapto (-S-CF₃), alquilo inferior-sulfonilo, halo-alquilo inferior-sulfonilo, tal como en especial trifluorometan-sulfonilo, dihidroxibora (-B(OH)₂), heterociclilo, y alquillendioxilo inferior enlazado en los átomos de carbono adyacentes del anillo, tal como metilendioxilo; arilo es de preferencia fenilo que está insustituido o independientemente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que comprende amino; alcanollo inferior-amino, en especial acetil-amino; halógeno, en especial flúor, cloro, o bromo; alquilo inferior, en especial metilo o también etilo o propilo; halo-alquilo inferior, en especial trifluoro-metilo; hidroxilo; alcoxilo inferior, en especial metoxilo o también etoxilo; fenil-alcoxilo inferior, en especial benciloxilo; y ciano, o (como una alternativa o en adición al grupo de sustituyentes anterior), alcoxilo de 8 a 12 átomos de carbono, en especial deciloxilo normal, carbamollo, alquilo

inferior-carbamolilo, tal como N-metil- ó N-terbutil-carbamolilo, alcanolilo inferior, tal como acetilo, feniloxilo, halo-alquilo inferior, tal como trifluoro-metoxilo ó 1,1,2,2-tetrafluoro-etiloxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, tal como
5 etoxi-carbonilo, alquilo inferior-mercapto, tal como metil-mercapto, halo-alquilo inferior-mercapto, tal como trifluoro-metil-mercapto, hidroxialquilo inferior, tal como hidroximetilo ó 1-hidroximetilo, alquilo inferior-sulfonilo, tal como metansulfonilo, halo-alquilo inferior-sulfonilo, tal como
10 trifluoro-metan-sulfonilo, fenil-sulfonilo, dihidroxibora (-B(OH)₂), 2-metil-pirimidin-4-ilo, oxazol-5-ilo, 2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1-metil-pirazol-3-ilo, y alquilendioxilo inferior enlazado a dos átomos de carbono adyacentes, tal como metilendioxilo.

15 Cuando se hace mención anteriormente en la presente y más adelante en la presente a radicales o sustituyentes como "una alternativa o en adición a" el grupo anterior de radicales o sustituyentes, estos radicales o sustituyentes, y aquéllos del grupo anterior, se deben
20 considerar juntos como un grupo de sustituyentes a partir del cual se pueden seleccionar los radicales respectivos, o en especial como grupos separados. La expresión no significa que uno de los radicales en seguida de la expresión se pueda agregar a un miembro del grupo anterior mediante enlace.
25 Esto se aplica, inclusive cuando no se mencione nuevamente

la expresión "como una alternativa o en adición a", para los radicales o sustituyentes, como se definen en la presente, en los compuestos preferidos de la Fórmula (III) definida más adelante.

5 Amino mono- ó di-sustituido es en especial amino sustituido por uno o dos radicales seleccionados independientemente uno del otro a partir de alquilo inferior, tal como metilo; hidroxil-alquilo inferior, tal como 2-hidroxil-etilo; fenil-alquilo inferior; alcanolilo inferior, tal como
10 acetilo; benzolilo; benzoilo sustituido, en donde el radical de fenilo está insustituido o en especial sustituido por uno o más, de preferencia 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir de nitro o amino, o también a partir de halógeno, amino, N-alquilo inferior-amino, N,N-di-alquilo inferior-amino,
15 hidroxilo, ciano, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, alcanolilo inferior, y carbamolilo; y fenil-alcoxilo inferior-carbonilo, en donde el radical de fenilo está insustituido, o en especial sustituido por uno o más, de preferencia 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir de nitro, amino, o
20 también a partir de halógeno, amino, N-alquilo inferior-amino, N,N-di-alquilo inferior-amino, hidroxilo, ciano, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, alcanolilo inferior, y carbamolilo; y es de preferencia N-alquilo inferior-amino, tal como N-metil-amino, hidroxil-alquilo inferior-amino, tal como 2-hidroxil-etil-amino, fenil-alquilo inferior-amino, tal como bencil-amino,
25

N,N-di-alquilo inferior-amino, N-fenil-alquilo inferior-N-alquilo inferior-amino, N,N-di-alquilo inferior-fenil-amino, alcanollo inferior-amino, tal como acetil-amino, o un sustituyente seleccionado a partir del grupo que comprende
5 benzoil-amino y fenil-alcoxilo inferior-carbonil-amino, en donde el radical de fenilo en cada caso está insustituido o en especial sustituido por nitro o amino, o también por halógeno, amino, N-alquilo inferior-amino, N,N-di-alquilo inferior-amino, hidroxilo, ciano, carboxilo, alcoxilo inferior-
10 carbonilo, alcanollo inferior, o carbamollo, o como una alternativa o en adición al grupo de radicales anterior, por amino-carbonil-amino.

Halógeno es en especial flúor, cloro, bromo, o yodo, especialmente flúor, cloro, o bromo.

15 En la modalidad preferida, alquilo tiene hasta un máximo de 12 átomos de carbono, y es en especial alquilo inferior, especialmente metilo, o también etilo, propilo normal, isopropilo, o butilo terciario.

Alquilo sustituido es alquilo como se definió al
20 final, en especial alquilo inferior, de preferencia metilo; en donde puede haber uno o más, en especial hasta tres sustituyentes presentes, primordialmente a partir del grupo seleccionado de halógeno, en especial flúor, y también a partir de amino, N-alquilo inferior-amino, N,N-di-alquilo inferior-amino, N-alcanollo inferior-amino, hidroxilo, ciano,
25

carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, y fenil-alcoxilo inferior-carbonilo. Se prefiere en especial trifluoro-metilo.

Hidroxilo eterificado es en especial alquioxilo de 8 a 20 átomos de carbono, tal como deciloxilo normal, alcoxilo inferior (preferido), tal como metoxilo, etoxilo, isopropiloxilo, o pentiloxilo normal, fenil-alcoxilo inferior, tal como benciloxilo, o también feniloxilo, o como una alternativa o en adición al grupo anterior, alquioxilo de 8 a 20 átomos de carbono, tal como deciloxilo normal, halo-alcoxilo inferior, tal como trifluoro-metiloxilo ó 1,1,2,2-tetrafluoro-etoxilo.

Hidroxilo esterificado es en especial alcanoiloxilo inferior, benzoiloxilo, alcoxilo inferior-carboniloxilo, tal como terbutoxi-carboniloxilo o fenil-alcoxilo inferior-carboniloxilo, tal como benciloxi-carboniloxilo.

Carboxilo esterificado es en especial alcoxilo inferior-carbonilo, tal como terbutoxi-carbonilo, o etoxi-carbonilo, fenil-alcoxilo inferior-carbonilo o feniloxi-carbonilo.

Alcanoilo es primordialmente alquil-carbonilo, en especial alcanollo inferior, por ejemplo acetilo.

Carbamolilo N-mono- ó N,N-di-sustituido está especialmente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes, alquilo inferior, fenil-alquilo inferior, o hidroxil-alquilo inferior, en el átomo de nitrógeno terminal.

Alquil-tiofenilo es en especial alquilo inferior-

tiofenilo.

Alquil-fenil-sulfinilo es en especial alquilo inferior-fenil-sulfinilo.

Y como piridilo es de preferencia 3- ó 4-piridilo.

5 Z es de preferencia amino, hidroxil-alquilo inferior-amino, tal como 2-hidroxil-etil-amino, alcanolil inferior-amino, tal como acetil-amino, nitrobenzoyl-amino, tal como 3-nitrobenzoyl-amino, amino-benzoyl-amino, tal como 4-aminobenzoyl-amino, fenil-alcóxido inferior-carbonil-amino, tal
10 como benzoyl-carbonil-amino, ó halógeno, tal como bromo; de preferencia, solamente está presente un sustituyente ($n=1$), en especial uno de los últimos mencionados, especialmente halógeno. Se prefiere muy especialmente un compuesto de la Fórmula (III) (o un N-óxido del mismo), en
15 donde Z esté ausente ($m = 0$).

Cicloalquilo insustituido o sustituido es de preferencia cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, el cual está insustituido o sustituido de la misma manera que arilo, en especial como se define para fenilo. Se prefiere
20 ciclohexilo, o también ciclopentilo o ciclopropilo.

Heterociclilo es en especial un sistema heterocíclico de 5 ó 6 miembros con 1 ó 2 heteroátomos seleccionados a partir del grupo que comprende nitrógeno, oxígeno, y azufre, que puede estar insaturado o total o
25 parcialmente saturado, y está insustituido o sustituido

especialmente por alquilo inferior, tal como metilo; se prefiere un radical seleccionado a partir de 2-metil-pirimidin-4-ilo, oxazol-5-ilo, 2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, y 1-metil-pirazol-3-ilo.

5 Arilo en la forma de fenilo que está sustituido por alquillendioxilo inferior enlazado a dos átomos de carbono adyacentes, tal como metilendioxilo, es de preferencia 3,4-metilendioxi-fenilo.

10 Los enlaces en las Fórmulas (III*) y (IIIA) caracterizados por líneas onduladas, están presentes ya sea como enlaces individuales o dobles. De preferencia, ambos son al mismo tiempo enlaces individuales o dobles.

15 Un N-óxido de un compuesto de la Fórmula (III) es de preferencia N-óxido en donde un nitrógeno del anillo de ftalazina, o un nitrógeno en el anillo con los miembros de anillo A, B, D, y E, lleva un átomo de oxígeno, o varios de estos átomos de nitrógeno llevan un átomo de oxígeno.

20 Las sales son en especial las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (III) (o un N-óxido de los mismos).

25 Los inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular de la Fórmula (III) y su preparación se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 98/35958, publicada el 20 de agosto de 1998, y se incorporan a la presente.

Se da preferencia a un compuesto de la Fórmula (III) seleccionado a partir de los ejemplos específicos dados a conocer en la Publicación Internacional Número WO 98/35958.

5 El inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular más preferido para utilizarse de acuerdo con la presente invención es el compuesto de la Fórmula (III) con el nombre químico 1-(4-cloro-anilino)-4-(4-piridil-metil)-ftalazina (otros nombres: Vatalanib, PTK787 ó ZK 222584), o
10 las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en especial la sal de succinato.

Otros inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular adecuados para utilizarse en la presente invención incluyen a los compuestos, proteínas, o
15 anticuerpos genéricamente y específicamente dados a conocer en las Patentes Números WO 03/040101, WO 03/040102, WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819 y EP 0,769,947; los descritos por Prewett y colaboradores, *Cancer Res.* Volumen 59, páginas
20 5209-5218 (1999); Yuan y colaboradores, *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA*, Volumen 93, páginas 14765-14770 (1996); Zhu y colaboradores, *Cancer Res.* Volumen 58, páginas 3209-3214 (1998); y Mordenti y colaboradores, *Toxicol Pathol.* Volumen 27, Número 1, páginas 14-21 (1999); en las Publicaciones
25 Internacionales Números WO 00/37502 y WO 94/10202;

ANGIOSTATINA, descrita por O'Reilly y colaboradores, *Cell*, Volumen 79, páginas 315-328 (1994); ENDOSTATINA, descrita por O'Reilly y colaboradores, *Cell*, Volumen 88, páginas 277-285 (1997); amidas del ácido antranílico; ZD4190; ZD6474; 5 SU5416; SU6668; SU11248; CEP-7055; CP-547,632; GW2286; PD 173074; o anticuerpos anti-VEGF, o anticuerpos anti-receptor de VEGF, por ejemplo bevacizumab (AVASTIN), HuMV833, IMC-1C11, y ranibizumab (RhuFab); aptámero de VEGF, por ejemplo Macugon; y Angiozima (RPI 4610).

10

Las Combinaciones

Por consiguiente, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a un método para la prevención o el tratamiento de enfermedades proliferativas, o enfermedades 15 que sean desencadenadas por angiogénesis persistente en un mamífero, de preferencia en un paciente humano, el cual comprende tratar al paciente de una manera concurrente o en secuencia con cantidades farmacéuticamente efectivas de una combinación de:

20 (a) un compuesto inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular, de preferencia de la Fórmula (I), (II), ó (III); y

(b) uno o más agentes quimioterapéuticos.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a 25 una composición farmacéutica que comprende una

combinación de:

(a) un compuesto inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular, de preferencia de la Fórmula (I), (II), ó (III); y

5 (b) uno o más agentes quimioterapéuticos.

En un aspecto todavía adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

10 (a) un compuesto inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular, de preferencia de la Fórmula (I), (II), ó (III); y

(b) uno o más agentes quimioterapéuticos, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 En una modalidad preferida, la presente invención se refiere a una COMBINACIÓN DE LA INVENCION, la cual comprende:

(a) un compuesto inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular, de preferencia de la Fórmula (I), (II), ó (III); y

20 (b) uno o más agentes quimioterapéuticos seleccionados a partir del grupo que consiste en inhibidores de HDAC, agentes activos en microtúbulos, inhibidores de la familia de quinasa de tirosina receptora del factor de crecimiento epidérmico, inhibidores de mTOR, inhibidores de COX-2, radiación ionizante, inhibidores de IGF-IR,

25

inhibidores de aromatasa, bisfosfonatos, inhibidores de quinasas Bcr-Abl, inhibidores de quinasas Flt-3, inhibidores de ALK, inhibidores de c-Kit, inhibidores del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, inhibidores de quinasas Raf, inhibidores de HSP-90, anticuerpos contra VEGF y VEGFR, inhibidores de metaloproteinasas de matriz, inhibidores de SRC, inhibidores de farnesil-transferasa, y enlazadores de EDG.

En otra modalidad preferida, la presente invención se refiere a una COMBINACIÓN DE LA INVENCION, la cual comprende:

(a) un compuesto inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular, de preferencia de la Fórmula (I), (II), ó (III); y

(b) uno o más agentes quimioterapéuticos seleccionados a partir del grupo que consiste en N-hidroxi-3-[4-[[[2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, N-hidroxi-3-[4-[(2-hidroxi-etil)-{2-(1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, epotilonas y sus derivados, taxanos, discodermolidas, alcaloides vinca, colchicinas, gefitinib, inhibidores de IGF-IR, trastuzumab, RAD001, CCI-779, rapamicina, AP23573, lumiracoxib, celecoxib, valdecoxib, rofecoxib, 5-FU, compuestos de

81
87

platina, alquilantes de ADN, letrozol, anastrozol, exemestano, ácido zoledrónico, ácido pamidrónico, imatinib tal como en especial mesilato de imatinib, PD173955, PKC412, MLN518, interferones, Ara-C, bisulfano, SU101, 5 SU6668, GFB-111, BAY43-9006, PD184352, 17-AAG, compuestos relacionados con geldanamicina, y radicicol.

Cualquiera de la combinación de los componentes (a) y (b), el método de tratamiento de un animal de sangre caliente que comprende administrar estos dos componentes, 10 una composición farmacéutica que comprende estos dos componentes para su uso simultáneo, separado, o en secuencia, el uso de la combinación para la demora del progreso o el tratamiento de una enfermedad proliferativa, o para la fabricación de una preparación/composición 15 farmacéutica para estos propósitos, o un producto comercial que comprenda esta combinación de los componentes (a) y (b), todos como se mencionan o se definen, es referida en la presente también como una COMBINACIÓN DE LA INVENCION (de modo que este término se refiere a cada una de estas 20 modalidades que, por lo tanto, pueden reemplazar a este término cuando sea apropiado).

Por ejemplo, la administración simultánea puede tener lugar en la forma de una combinación fija con dos o más ingredientes activos, o mediante la administración 25 simultánea de dos o más ingredientes activos que se

formulen de una manera independiente. El uso (la administración) en secuencia de preferencia significa la administración de uno (o más) componentes de una combinación en un punto del tiempo, otros componentes en un punto del tiempo diferente, es decir, de una manera crónicamente escalonada, de preferencia de tal manera que la combinación muestre más eficacia que los compuestos individuales administrados de una manera independiente (mostrando en especial sinergismo). El uso (la administración) separado de preferencia significa la administración de los componentes de la combinación de una manera independiente unos de otros en diferentes puntos del tiempo, significando de preferencia que los componentes (a) y (b) se administran de tal forma que no hay un traslape presente de los niveles en sangre mensurables de ambos compuestos de una manera traslapada (al mismo tiempo).

También, son posibles las combinaciones de dos o más de la administración en secuencia, separada, y simultánea, de preferencia de tal manera que los fármacos componentes de la combinación muestren un efecto conjuntamente terapéutico que exceda al efecto encontrado cuando los fármacos componentes de la combinación se utilicen de una manera independiente a intervalos de tiempo tan grandes que no se pueda encontrar un efecto mutuo sobre su eficiencia terapéutica, prefiriéndose en especial un efecto

sinérgico.

"Conjuntamente activos terapéuticamente" o "efecto terapéutico conjunto", significa que los compuestos se pueden dar por separado (de una manera crónicamente escalonada, en especial de una manera específica de la secuencia), en intervalos de tiempo tales que de preferencia, en el animal de sangre caliente, en especial en el ser humano que se vaya a tratar, todavía muestren una interacción (de preferencia sinérgica) (efecto terapéutico conjunto). El que sea éste el caso se puede determinar, entre otras cosas, siguiendo los niveles en sangre, mostrando que estén presentes ambos compuestos en la sangre del ser humano que se vaya a tratar cuando menos durante ciertos intervalos de tiempo.

"Farmacéuticamente efectiva" se refiere de preferencia a una cantidad que es terapéuticamente, o en un sentido más amplio también profilácticamente efectiva contra el progreso de una enfermedad proliferativa.

El término "un paquete comercial" o "un producto", como se utiliza en la presente, define en especial un "estuche de partes" en el sentido de que los componentes (a) y (b) como se definen anteriormente, se pueden dosificar independientemente, o mediante la utilización de diferentes combinaciones fijas con cantidades distinguidas de los componentes (a) y (b), es decir, de una manera simultánea o

bien en diferentes puntos del tiempo. Más aún, estos términos comprenden un paquete comercial que comprende (en especial combinando) como ingredientes activos, a los componentes (a) y (b), junto con instrucciones para su uso
5 simultáneo, en secuencia (crónicamente escalonado, en secuencia específica del tiempo, de preferencia), o (menos preferiblemente) separado, en la demora del progreso o en el tratamiento de una enfermedad proliferativa. Las partes del estuche de partes, por ejemplo, se pueden administrar
10 entonces de una manera simultánea o cronológicamente escalonada, es decir, en diferentes puntos del tiempo o con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del estuche de partes. De una manera muy preferible, los intervalos de tiempo se seleccionan de tal manera que el
15 efecto sobre la enfermedad tratada en el uso combinado de las partes, sea mayor que el efecto que se obtendría mediante la utilización de solamente cualquiera de los componentes de combinación (a) y (b) (como pueda ser determinado de acuerdo con los métodos convencionales). La
20 proporción de las cantidades totales del componente de combinación (a) al componente de combinación (b) que se vayan a administrar en la preparación combinada se pueden variar, por ejemplo, con el objeto de tratar con las necesidades de una sub-población de pacientes que se vaya
25 a tratar, o con las necesidades del paciente individual, cuyas

diferentes necesidades se pueden deber a la enfermedad particular, la edad, el sexo, el peso corporal, etc., de los pacientes. De preferencia, hay cuando menos un efecto benéfico, por ejemplo una mejora mutua del efecto de los componentes de combinación (a) y (b), en particular un efecto más que aditivo, el cual, por consiguiente, se podría lograr con dosis más bajas de cada uno de los fármacos combinados, respectivamente, de lo que sea tolerable en el caso de un tratamiento con los fármacos individuales solamente sin combinación, produciendo efectos convenientes adicionales, por ejemplo menos efectos secundarios, o un efecto terapéutico combinado en una dosificación no efectiva de uno o ambos de los componentes de combinación (a) y (b), y de una manera muy preferible, un fuerte sinergismo de los componentes de combinación (a) y (b).

Tanto en el caso del uso de la combinación de los componentes (a) y (b), como del paquete comercial, también es posible cualquier combinación de uso simultáneo, en secuencia, y separado, significando que los componentes (a) y (b) se pueden administrar en un punto del tiempo de una manera simultánea, seguido por la administración de solamente un componente con una toxicidad más baja del huésped, ya sea crónicamente, por ejemplo más de 3 a 4 semanas de dosificación diaria, en un punto del tiempo posterior, y subsecuentemente el otro componente o la

94
92

combinación de ambos componentes en todavía un punto del tiempo posterior (en los siguientes cursos de tratamiento con la combinación de fármacos para un efecto anti-tumoral óptimo), o similares.

5 La COMBINACIÓN DE LA INVENCION también se puede aplicar en combinación con otros tratamientos, por ejemplo intervención quirúrgica, hipertermia, y/o terapia de irradiación.

10 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención se pueden preparar por medios convencionales, y son aquéllas adecuadas para administración enteral, tal como oral o rectal, y parenteral a mamíferos, incluyendo el hombre, las cuales comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor del factor
15 de crecimiento endotelial vascular y cuando menos un agente quimioterapéutico solo o en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, en especial los adecuados para aplicación enteral o parenteral.

20 Las composiciones farmacéuticas comprenden de aproximadamente el 0.00002 a aproximadamente el 100 por ciento, en especial, por ejemplo, en el caso de las diluciones para infusión que están listas para usarse, del 0.0001 al 0.02 por ciento, o, por ejemplo, en el caso de los concentrados para inyección o infusión, o en especial para las
25 formulaciones parenterales, de aproximadamente el 0.1 por

ciento a aproximadamente el 95 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el 90 por ciento, más preferiblemente de aproximadamente el 20 por ciento a aproximadamente el 60 por ciento de ingrediente activo (peso por peso, en cada caso).

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden estar, por ejemplo, en una forma de dosis unitaria, tal como en la forma de ampollitas, frascos, grageas, tabletas, bolsas para infusión, o cápsulas.

La dosificación efectiva de cada uno de los componentes de combinación empleados en una formulación de la presente invención puede variar dependiendo del compuesto particular o de las composiciones farmacéuticas empleadas, del modo de administración, de la condición que se esté tratando, y de la severidad de la condición que se esté tratando. Un médico, clínico, o veterinario de una experiencia ordinaria puede determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesaria para prevenir, tratar, o inhibir el progreso de la condición.

En el caso en donde el agente quimioterapéutico se selecciona a partir del grupo que consiste en inhibidores de topoisomerasa I de ADN; inhibidores de topoisomerasa II de ADN; agentes activos en microtúbulos; y anti-metabolitos, incluyendo los agentes que sean inhibidores de la producción de timidina, inhibidores del factor de crecimiento endotelial

vascular, agentes desmetilantes de ADN ó inhibidores de
quinasa de proteina tirosina, tales como, por ejemplo,
ADRIAMICINA, discodermolidas y epotilonas, 5-FU,
camptotecina, mesilato de imatinib (GLEEVEC/GLIVEC),
5 succinato de 1-[4-cloro-anilino]-4-[piridil-metil]-ftalazina, 5-
Aza dC (DECITABINA), Y 5-AZACITIDINA; sales farmacéutica-
mente aceptables o solvatos de los mismos; y ésteres de
profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos; y el
paciente que se vaya a tratar sea un ser humano, una dosis
10 apropiada, por ejemplo ADRIAMICINA, está en el intervalo de
100 a 1,500 miligramos al día, por ejemplo de 200 a 1,000
miligramos/día, tal como 200, 400, 500, 600, 800, 900 ó
1,000 miligramos/día, administrados en una o dos dosis
diarias. El 5-FU se administra en una dosis apropiada en el
15 intervalo de 100 a 1,500 miligramos al día, por ejemplo de
200 a 1,000 miligramos/día, tal como 200, 400, 500, 600,
800, 900, ó 1,000 miligramos/día, administrados en una o dos
dosis diarias. La CAMPTOTECINA se administra en una dosis
apropiada en el intervalo de 100 a 1,500 miligramos al día,
20 por ejemplo de 200 a 1,000 miligramos/día, tal como 200,
400, 500, 600, 800, 900, ó 1,000 miligramos/día,
administrados en una o dos dosis diarias. La 5-AZACITIDINA,
se administra en una dosis apropiada en el intervalo de 100 a
1,500 miligramos al día, por ejemplo de 200 a 1,000
25 miligramos/día, tal como 200, 400, 500, 600, 800, 900, ó

1,000 miligramos/día, administrados en una o dos dosis diarias. Entre los inhibidores de topoisomerasa II, la DOXORRUBICINA se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 10 a 100 miligramos/m²/día, por ejemplo 25 ó 75 miligramos/m²/día, por ejemplo como una sola dosis; la Epirrubicina se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 10 a 200 miligramos/m²/día; la IDARRUBICINA se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 0.5 a 50 miligramos/m²/día, por ejemplo 8 miligramos/m²/día durante 3 días; y la MITOXANTRONA se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 2.5 a 25 miligramos/m²/día, por ejemplo de 10 a 14 miligramos/m²/día durante 5 a 8 días.

El FADROZOL se puede administrar oralmente a un ser humano en un intervalo de dosificación que varía de aproximadamente 0.5 miligramos/día a aproximadamente 10 miligramos/día, de preferencia de aproximadamente 1 miligramos/día a aproximadamente 2.5 miligramos/día. El EXEMESTANO se puede administrar oralmente a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 5 miligramos/día a aproximadamente 200 miligramos/día, de preferencia de aproximadamente 10

miligramos/día a aproximadamente 25 miligramos/día, o
parenteralmente de aproximadamente 50 a 500 miligramos/
día, de preferencia de aproximadamente 100 miligramos/día a
aproximadamente 250 miligramos/día. El FORMESTANO se
5 puede administrar parenteralmente a un ser humano en un
intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 100 a
500 miligramos/día, de preferencia de aproximadamente 250
miligramos/día a aproximadamente 300 miligramos/día. El
ANASTROZOL se puede administrar oralmente a un ser
10 humano en un intervalo de dosificación que varíe de
aproximadamente 0.25 a 20 miligramos/día, de preferencia de
aproximadamente 0.5 miligramos/día a aproximadamente 2.5
miligramos/día. El citrato de TAMOXIFENO se puede
administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación
15 que varíe de aproximadamente 10 a 40 miligramos/día. La
VINBLASTINA (no es altamente recomendada, debido a que
se pueden presentar malignidades secundarias) se puede
administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación
que varíe de aproximadamente 1.5 a 10 miligramos/m²/día. El
20 sulfato de vincristina se puede administrar parenteralmente a
un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de
aproximadamente 0.025 a 0.05 miligramos/kilogramo de peso
corporal a la semana. La VINORELBINA se puede administrar
a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de
25 aproximadamente 10 a 50 miligramos/m²/día. El PACLITAXEL

se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 50 a 300 miligramos/m²/día. El DOCETAXEL se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 25 a 100 miligramos/m²/día. El 5-FU se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 50 a 1,000 miligramos/m²/día, por ejemplo 500 miligramos/m²/día. La CAPECITABINA se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 10 a 1,000 miligramos/m²/día. El clorhidrato de GEMCITABINA (no es altamente recomendado, debido a que se pueden presentar malignidades secundarias) se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 1.000 miligramos/semana. El METOTREXATO se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 5 a 500 miligramos/m²/día. El IRINOTECANO se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 50 a 350 miligramos/m²/día. La CARBOPLATINA se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 200 a 400 miligramos/m² aproximadamente cada cuatro semanas. La CISPLATINA se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 25 a

75 miligramos/m² aproximadamente cada tres semanas. La OXALIPLATINA se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 50 a 85 miligramos/m² cada dos semanas. El ácido alendrónico se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 5 a 10 miligramos/día. El ácido clodrónico se puede administrar a un ser humano, por ejemplo en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 750 a 1,500 miligramos/día. El ácido etridrónico se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 200 a 400 miligramos/día. El ÁCIDO IBANDRÓNICO se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 1 a 4 miligramos cada tres a cuatro semanas. El ÁCIDO RISEDRONICO se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 20 a 30 miligramos/día. El ÁCIDO PAMIDRÓNICO se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 15 a 90 miligramos cada tres a cuatro semanas. El ÁCIDO TILUDRÓNICO se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 200 a 400 miligramos/día. El TRASTUZUMAB se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 1 a 4 miligramos/m²/semana. La

BICALUTAMIDA se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 25 a 50 miligramos/m²/día.

Las tirfostinas, en especial la Adafostina, se administran de preferencia a un animal de sangre caliente, en especial a un ser humano, en una dosificación en el intervalo de aproximadamente 1 a 6000 miligramos/día, más preferiblemente de 25 a 5,000 miligramos/día, y de una manera muy preferible de 50 a 4,000 miligramos/día. A menos que se informe de otra manera en la presente, el compuesto de preferencia se administra de una a cinco, en especial de una a cuatro veces al día.

Las preparaciones farmacéuticas para la terapia de combinación para administración enteral o parenteral, por ejemplo, son aquéllas que están en formas de dosificación unitaria, tales como tabletas recubiertas con azúcar, cápsulas, o supositorios, y además ampollitas. Si no se indica de otra manera, estas formulaciones se preparan por medios convencionales, por ejemplo por medio de procesos convencionales de mezcla, granulación, recubrimiento con azúcar, disolución, o liofilización. Se apreciará que el contenido unitario de un componente de combinación contenido en una dosis individual de cada forma de dosificación no necesita por sí mismo constituir una cantidad efectiva, debido a que se puede alcanzar la cantidad efectiva

necesaria mediante la administración de una pluralidad de unidades de dosificación. Un experto en la materia tiene la capacidad para determinar las cantidades farmacéuticamente efectivas apropiadas de los componentes de la combinación.

5 De preferencia, los compuestos o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran como una formulación farmacéutica oral en la forma de una tableta, cápsula, o jarabe; o como inyecciones parenterales si es apropiado.

10 En la preparación de las composiciones para administración oral, se puede emplear cualquier medio farmacéuticamente aceptable, tal como agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservadores, agentes colorantes. Los vehículos farmacéuticamente
15 aceptables incluyen almidones, azúcares, celulosas microcristalinas, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes.

Las soluciones del ingrediente activo, y también las suspensiones, y en especial las soluciones o suspensiones
20 acuosas isotónicas, son útiles para la administración parenteral del ingrediente activo, siendo posible, por ejemplo en el caso de las composiciones liofilizadas, que comprendan al ingrediente activo solo o junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo manitol, para que
25 se produzcan estas soluciones o suspensiones antes de

usarse. Las composiciones farmacéuticas se pueden esterilizar y/o pueden comprender excipientes, por ejemplo conservadores, estabilizantes, agentes humectantes y/o emulsionantes, solubilizantes, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores del pH, y se preparan de una manera conocida por sí misma, por ejemplo por medio de procesos convencionales de disolución o liofilización. Las soluciones o suspensiones pueden comprender sustancias incrementadoras de la viscosidad, tales como carboxi-metil-celulosa de sodio, carboxi-metil-celulosa, dextrano, polivinil-pirrolidona, o gelatina. Las suspensiones en aceite comprenden, como el componente de aceite, los aceites vegetales, sintéticos, o semi-sintéticos acostumbrados para propósitos de inyección.

El agente isotónico se puede seleccionar a partir de cualquiera de aquéllos conocidos en este campo, por ejemplo manitol, dextrosa, glucosa, y cloruro de sodio. La formulación para infusión se puede diluir con el medio acuoso. La cantidad de medio acuoso empleado como un diluyente se selecciona de acuerdo con la concentración deseada del ingrediente activo en la solución para infusión. Las soluciones para infusión pueden contener otros excipientes comúnmente empleados en las formulaciones para administrarse intravenosamente, tales como antioxidantes.

La presente invención se refiere además a "una preparación combinada", que, como se utiliza en la presente, define en especial un "estuche de partes", en el sentido de que los componentes de la combinación (a) y (b) definidos
5 anteriormente, se pueden dosificar de una manera independiente, o mediante el uso de combinaciones fijas diferentes con cantidades distinguidas de los componentes de combinación (a) y (b), es decir, de una manera simultánea o en diferentes puntos del tiempo. Las partes del estuche de
10 partes, por ejemplo, se pueden administrar entonces de una manera simultánea o cronológicamente escalonada, es decir, en diferentes puntos del tiempo, y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del estuche de partes. La proporción de las cantidades totales del
15 componente de combinación (a) al componente de combinación (b) que se vayan a administrar en la preparación combinada, se puede variar, por ejemplo, con el objeto de tratar con las necesidades de una sub-población de pacientes que se vayan a tratar, o con las necesidades de un solo
20 paciente, basándose en la severidad de cualesquiera efectos secundarios que experimente el paciente.

La presente invención se refiere en especial a una preparación combinada, la cual comprende:

(a) una o más formas de dosificación unitaria de
25 un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular; y

(b) una o más formas de dosificación unitaria de un agente quimioterapéutico.

Las Enfermedades Que Se Van a Tratar

5 Las combinaciones de la presente invención son útiles para el tratamiento de enfermedades proliferativas, o de enfermedades que estén asociadas con, o que sean desencadenadas por, una angiogénesis persistente.

10 Una enfermedad proliferativa es principalmente una enfermedad tumoral, en especial un tumor sólido (o cáncer) (y/o cualesquiera metástasis). Las combinaciones de la presente invención son particularmente útiles para el tratamiento de un tumor de mama, tumor genitourinario, tumor pulmonar, tumor gastrointestinal, tumor epidermoide, 15 melanoma, glioma tal como en especial glioblastoma, y en particular glioblastoma multiforme, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, neuroblastoma, tumor de cabeza y/o cuello, cáncer de vejiga, o cáncer renal, tal como en especial carcinoma de células renales, en particular (i) cáncer de 20 mama; un tumor epidermoide, tal como cáncer epidermoide de cabeza y/o cuello, o un tumor de la boca; cáncer pulmonar, por ejemplo cáncer pulmonar de células pequeñas, o en especial que no es de células pequeñas; un tumor gastrointestinal, tal como en especial cáncer colo-rectal; o 25 un tumor genitourinario, tal como en especial cáncer de

próstata (en particular un cáncer de próstata refractario a hormonas); o (ii) una enfermedad proliferativa que sea refractaria al tratamiento con otros productos quimioterapéuticos; o (iii) un tumor que sea refractario al
5 tratamiento con otros productos quimioterapéuticos debido a resistencia a múltiples fármacos.

Las combinaciones de la presente invención también son útiles en el tratamiento de otras condiciones hiperproliferativas (hiperplasias), tales como leucemias, en
10 especial leucemia mieloide aguda (AML), y mieloma, en particular mieloma múltiple; síndrome mielodisplástico; mesotelioma; adenocarcinomas, tales como en especial adenocarcinomas colo-rectal y pancreático; cáncer de hígado, tal como en especial carcinoma hepatocelular; fibrosis
15 (especialmente pulmonar, pero también otros tipos de fibrosis, tales como fibrosis renal); psoriasis; arterioesclerosis; y proliferación de células de músculo liso en los vasos sanguíneos debido, por ejemplo, a estenosis o restenosis en seguida de angioplastia.

20 Las combinaciones de la presente invención también se pueden utilizar para prevenir o tratar enfermedades que sean desencadenadas por una angiogénesis persistente, tales como psoriasis, sarcoma de Kaposi; restenosis, por ejemplo restenosis inducida por stent
25 (implante vascular); endometriosis, enfermedad de Crohn;

enfermedad de Hodgkin; artritis, tal como artritis reumatoide; hemangioma; angiofibroma; enfermedades oculares, tales como neovascularización ocular, retinopatía diabética, y glaucoma neovascular; enfermedades renales, tales como glomerulonefritis; nefropatía diabética; nefroesclerosis maligna; síndromes microangiopáticos trombóticos; rechazos de trasplantes y glomerulopatía; enfermedades fibróticas, tales como cirrosis del hígado; enfermedades proliferativas de células mesangiales; lesiones del tejido nervioso; para inhibir la re-oclusión de los vasos después del tratamiento con catéter de globo; para utilizarse en prótesis vasculares o después de insertar dispositivos mecánicos para mantener abiertos los vasos, tales como, por ejemplo, stents (implantes vasculares); como inmunosupresores; como un auxiliar en el sanado de heridas sin cicatrización; y para el tratamiento de manchas por la edad y dermatitis por contacto.

Las combinaciones de la presente invención son también además útiles para el tratamiento, la prevención, o la inhibición de las enfermedades caracterizadas por proliferación celular e infiltración de células inflamatorias, tales como inflamación, artritis reumatoide, asma, bronquitis crónica, arterioesclerosis, y rechazo de trasplante.

Las combinaciones de la presente invención también son útiles en el tratamiento de enfermedades que

involucren linfangiogénesis impulsada por VEGFR, en especial impulsada por VEGFR-3.

Otras malignidades que se pueden tratar de acuerdo con esta invención incluyen una malignidad, tal como
5 linfoma y cáncer del esófago, útero, o cervix.

Cuando se menciona un tumor, una enfermedad tumoral, un carcinoma, o un cáncer, también se implica de una manera alternativa o en adición la metástasis en el órgano o tejido original, y/o en cualquier otra localización,
10 cualquiera que sea la localización del tumor y/o de la metástasis.

Las combinaciones de la presente invención también se pueden utilizar para tratar, inhibir, o prevenir las indicaciones de c-kit, tales como tumores estromales
15 gastrointestinales (GIST), cáncer pulmonar de células pequeñas, mastocitosis de perros, y virus de sarcoma de felinos.

20

25

REIVINDICACIONES

1. Un método para la prevención o el tratamiento de enfermedades proliferativas, el cual comprende
5 administrar cantidades farmacéuticamente efectivas de una combinación de:

(a) un compuesto inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular; y

(b) uno o más agentes quimioterapéuticos
10 seleccionados a partir del grupo que consiste en:

i. un inhibidor de aromatasas;

ii. un anti-estrógeno, un anti-andrógeno (en especial en el caso de cáncer de próstata), o un agonista de gonadorelina;

15 iii. un inhibidor de topoisomerasa I ó un inhibidor de topoisomerasa II;

iv. un agente activo en microtúbulos, un agente alquilante, un anti-metabolito anti-neoplástico, o un compuesto de platina;

20 v. un compuesto que dirige/reduce una actividad de quinasa de proteína o de lípido o una actividad de fosfatasa de proteína o lípido, un compuesto anti-angiogénico adicional, o un compuesto que induzca procesos de diferenciación celular;

25 vi. un receptor de bradiquinina 1 ó un antagonista

de angiotensina II;

vii. un inhibidor de ciclo-oxigenasa, un bisfosfonato, un inhibidor de heparanasa (que previene la degradación del sulfato de heparano), por ejemplo PI-88, un
5 modificador de la respuesta biológica, de preferencia una linfocina o interferones, por ejemplo interferón γ , un inhibidor de ubiquitinación, o un inhibidor que bloquee las sendas anti-apoptóticas;

viii. un inhibidor de las isoformas oncogénicas Ras
10 ó un inhibidor de farnesil-transferasa;

ix. un inhibidor de telomerasa, por ejemplo telomestatina;

x. un inhibidor de proteasa, un inhibidor de metaloproteínasa de matriz, un inhibidor de aminopeptidasa
15 de metionina, por ejemplo bengamida o un derivado de la misma, o un inhibidor de proteasoma, por ejemplo PS-341;

xi. agentes utilizados en el tratamiento de malignidades hematológicas o inhibidores de quinasa de tirosina tipo FMS;

20 xii. inhibidores de HSP90;

xiii. inhibidores HDAC;

xiv. inhibidores de mTOR;

xv. antagonistas del receptor de somatostatina;

xvi. antagonistas de integrina;

25 xvii. compuestos anti-leucémicos;

xviii. planteamientos que dañan las células tumorales tales como radiación ionizante;

xix. enlazadores de EDG;

xx. la clase de inhibidores de quinasa de amida
5 del ácido antranílico;

xxi. inhibidores de reductasa de ribonucleótido;

xxii. inhibidores de descarboxilasa de S-adenosil-
metionina;

xxiii. anticuerpos contra VEGF ó VEGFR;

10 xxiv. terapia fotodinámica;

xxv. esteroides angiostáticos;

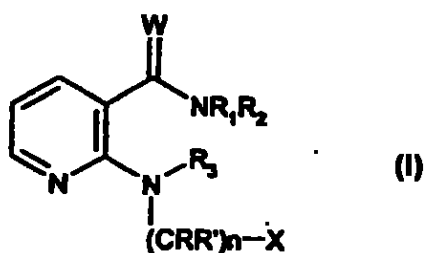
xxvi. implantes que contienen corticosteroides;

xxvii. antagonistas del receptor AT1; y

15 xxviii. inhibidores de la enzima convertidora de
angiotensina.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1,
en donde el compuesto inhibidor del factor de crecimiento
endotelial vascular es (I) de la Fórmula (I):

20



25 en donde:

n es de 1 hasta e incluyendo 6;

W es O ó S;

R₁ y R₃ representan, independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo inferior, o acilo inferior;

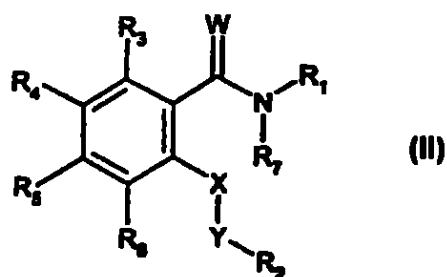
5 **R₂ representa un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono- ó bi-cíclico que comprende uno o más átomos de nitrógeno del anillo, y 0, 1, ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente unos de otros a partir del grupo que consiste en oxígeno y azufre,**
10 **cuyos grupos en cada caso están insustituídos o mono- ó poli-sustituídos;**

R y R' son, independientemente uno del otro, hidrógeno o alquilo inferior; y

X representa un grupo arilo, o un grupo heteroarilo
15 **mono- ó bi-cíclico que comprende uno o más átomos de nitrógeno del anillo, y 0, 1, ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente unos de otros a partir del grupo que .**
consiste en oxígeno y azufre, cuyos grupos en cada caso están insustituídos o mono- ó poli-sustituídos;

20 **o de un N-óxido o un posible tautómero del mismo;**
o de una sal farmacéuticamente aceptable;

(ii) de la Fórmula (II):



en donde:

W es O ó S;

X es NR_8 ;

Y es $\text{CR}_9\text{R}_{10}-(\text{CH}_2)_n$;

en donde:

R_9 y R_{10} son, independientemente uno del otro, hidrógeno o alquilo inferior; y

n es un entero desde e incluyendo 0 hasta e incluyendo 3; o

Y es SO_2 ;

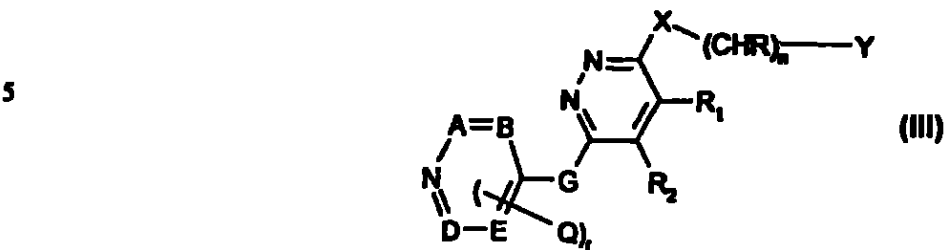
R_1 es arilo;

R_2 es un grupo heteroarilo mono- ó bi-cíclico que comprende uno o más átomos de nitrógeno del anillo, con la excepción de que R_2 no puede representar 2-ftalimidilo, y en el caso de $\text{Y} = \text{SO}_2$ no puede representar 2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo;

cualquiera de R_3 , R_4 , R_5 , y R_6 , independientemente unos de otros, es H ó un sustituyente diferente de hidrógeno;

R_7 y R_8 , independientemente uno del otro, son H ó alquilo inferior;

o de un N-óxido;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;o
(iii) de la Fórmula (III):



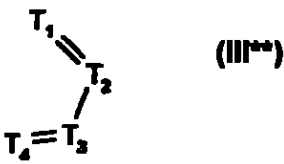
en donde:

- 10
- r es de 0 a 2,
 - n es de 0 a 2,
 - m es de 0 a 4,
 - R₁ y R₂ (i) son alquilo inferior, o
 - (ii) forman juntos un puente en la sub-fórmula
- (III*):



lográndose el enlace por medio de los dos átomos de carbono
terminales, o

- 20
- (iii) forman juntos un puente en la sub-fórmula
- (III**):



25

en donde uno o dos de los miembros del anillo T₁,

T_2 , T_3 , y T_4 son nitrógeno, y los otros son en cada caso CH, y el enlace se logra por medio de T_1 y T_4 ;

A, B, D, y E son, independientemente unos de otros, N ó CH, con la estipulación de que no más de dos de
5 estos radicales sean N;

G es alquileo inferior, alquileo inferior sustituido por acloxilo o hidroxilo, $-CH_2-O-$, $-CH_2-S-$, $-CH_2-NH-$, oxa ($-O-$), tia ($-S-$), ó imino ($-NH-$);

Q es alquilo inferior;

10 R es H ó alquilo inferior;

X es imino, oxa, ó tia;

Y es arilo insustituido o sustituido, piridilo, o cicloalquilo insustituido o sustituido; y

Z es amino, amino mono- ó di-sustituido, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, hidroxilo eterificado o esterificado, nitro, ciano, carboxilo, carboxilo esterificado, alcanóilo, carbamóilo, carbamóilo N-mono- ó N,N-di-sustituido, amidino, guanidino, mercapto, sulfo, tiofenilo, fenil-tioalquilo inferior, alquil-tiofenilo, fenil-sulfonilo, fenil-
20 alquilo inferior-sulfinilo, o alquil-fenil-sulfinilo, siendo los sustituyentes Z iguales o diferentes unos de otros si está presente más de un radical Z;

y en donde los enlaces caracterizados, si están presentes, por una línea ondulada, son enlaces individuales o
25 dobles;

o un N-óxido del compuesto definido, en donde uno o más átomos de N llevan un átomo de oxígeno,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto, que tenga cuando menos un grupo formador de
5 sal.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular es 1-(4-cloro-anilino)-4-(4-piridil-metil)-
10 ftalazina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

4. El método de acuerdo con la reivindicación 1, el cual comprende administrar cantidades farmacéuticamente efectivas de una combinación de:

15 (a) un compuesto inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular; y

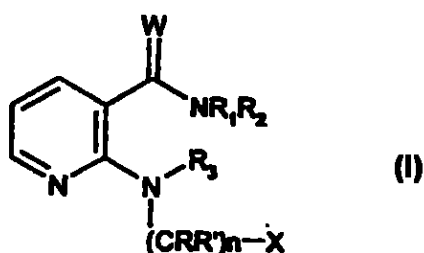
(b) uno o más agentes quimioterapéuticos seleccionados a partir del grupo que consiste en inhibidores de HDAC, agentes activos en microtúbulos, inhibidores de la
20 familia de quinasa de tirosina receptora del factor de crecimiento epidérmico, inhibidores de mTOR, inhibidores de COX-2, radiación ionizante, inhibidores de IGF-IR, inhibidores de aromatasa, bisfosfonatos, inhibidores de quinasa Bcr-Abl, inhibidores de quinasa Flt-3, inhibidores de
25 ALK, inhibidores de c-Kit, inhibidores del receptor del factor

de crecimiento derivado de plaquetas, inhibidores de quinasa Raf, inhibidores de HSP-90, anticuerpos contra VEGF y VEGFR, inhibidores de metaloproteinasa de matriz, inhibidores de SRC, inhibidores de farnesil-transferasa, y
5 enlazadores de EDG.

5. El método de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el compuesto inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular es:

(i) de la Fórmula (I):

10



15

en donde:

n es de 1 hasta e incluyendo 6;

W es O ó S;

R₁ y R₃ representan, independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo inferior, o acilo inferior;

20

R₂ representa un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono- ó bi-cíclico que comprende uno o más átomos de nitrógeno del anillo, y 0, 1, ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente unos de otros a partir del grupo que consiste en oxígeno y azufre,
25 cuyos grupos en cada caso están insustituídos o mono- ó

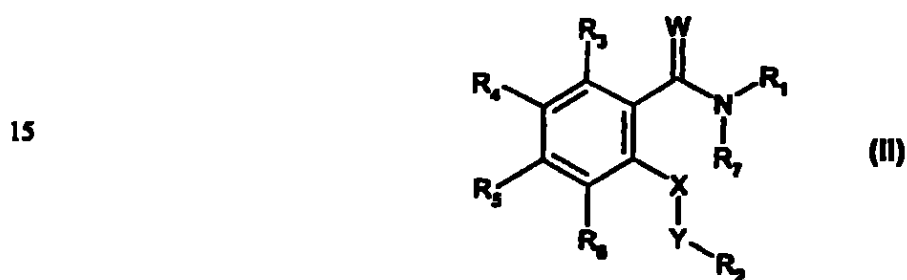
poli-sustituidos;

R y R' son, independientemente uno del otro, hidrógeno o alquilo inferior; y

X representa un grupo arilo, o un grupo heteroarilo
5 mono- ó bi-cíclico que comprende uno o más átomos de
nitrógeno del anillo, y 0, 1, ó 2 heteroátomos seleccionados
independientemente unos de otros a partir del grupo que
consiste en oxígeno y azufre, cuyos grupos en cada caso
están insustituidos o mono- ó poli-sustituidos;

10 o de un N-óxido o un posible tautómero del mismo;
o de una sal farmacéuticamente aceptable;

(ii) de la Fórmula (II):



en donde:

W es O ó S;

20 X es NR₈;

Y es CR₉R₁₀-(CH₂)_n;

en donde:

R₈ y R₁₀ son, independientemente uno del otro, hidrógeno o alquilo inferior; y

25 n es un entero desde e incluyendo 0 hasta e

incluyendo 3; o

Y es SO_2 ;

R_1 es arilo;

R_2 es un grupo heteroarilo mono- ó bi-cíclico que
5 comprende uno o más átomos de nitrógeno del anillo, con la
excepción de que R_2 no puede representar 2-ftalimidilo, y en
el caso de $Y = \text{SO}_2$ no puede representar 2,1,3-
benzotiadiazol-4-ilo;

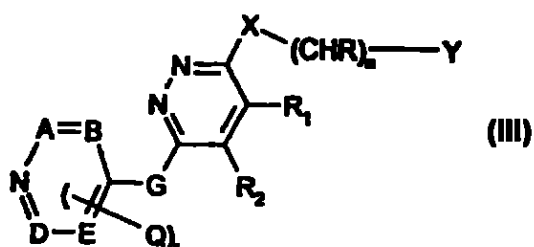
cualquiera de R_3 , R_4 , R_5 , y R_6 , independientemente
10 unos de otros, es H ó un sustituyente diferente de hidrógeno;

R_7 y R_8 , independientemente uno del otro, son H ó
alquilo inferior;

o de un N-óxido;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

15 (iii) de la Fórmula (III):



20

en donde:

r es de 0 a 2,

n es de 0 a 2,

m es de 0 a 4,

25 R_1 y R_2 (i) son alquilo inferior, o

alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, hidroxilo eterificado o esterificado, nitro, ciano, carboxilo, carboxilo esterificado, alcanollo, carbamollo, carbamollo N-mono- ó N,N-di-sustituido, amidino, guanidino, mercapto, sulfo, tiofenilo, 5 fenil-tioalquilo inferior, alquil-tiofenilo, fenil-sulfonilo, fenil-alquilo inferior-sulfinilo, o alquil-fenil-sulfinilo, siendo los sustituyentes Z iguales o diferentes unos de otros si está presente más de un radical Z;

10 y en donde los enlaces caracterizados, si están presentes, por una línea ondulada, son enlaces individuales o dobles;

o un N-óxido del compuesto definido, en donde uno o más átomos de N llevan un átomo de oxígeno, o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto, 15 que tenga cuando menos un grupo formador de sal.

6. El método de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el compuesto inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular es 1-(4-cloro-anilino)-4-(4-piridil-metil)-ftalazina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la 20 misma.

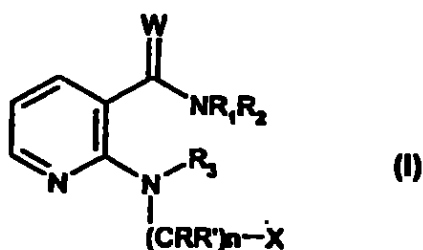
7. El método de acuerdo con la reivindicación 1, el cual comprende administrar cantidades farmacéuticamente efectivas de una combinación de:

25 (a) un compuesto inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular; y

(b) uno o más agentes quimioterapéuticos seleccionados a partir del grupo que consiste en N-hidroxi-3-[4-[[[2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, N-hidroxi-3-[4-[(2-hidroxi-etil)-(2-(1H-indol-3-il)-etil)-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, epotilonas y sus derivados, taxanos, discodermolidas, alcaloides vinca, colchicinas, gefitinib, inhibidores de IGF-1R, trastuzumab, RAD001, CCI-779, rapamicina, AP23573, lumiracoxib, celecoxib, valdecoxib, rofecoxib, 5-FU, compuestos de platina, alquilantes de ADN, letrozol, anastrozol, exemestano, ácido zoledrónico, ácido pamidrónico, imatinib tal como en especial mesilato de imatinib, PD173955, PKC412, MLN518, interferones, Ara-C, bisulfano, SU101, SU6668, GFB-111, BAY43-9006, PD184352, 17-AAG, compuestos relacionados con geldanamicina, y radicicol.

8. El método de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el compuesto inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular es:

(i) de la Fórmula (I):



en donde:

n es de 1 hasta e incluyendo 6;

W es O ó S;

R₁ y **R₃** representan, independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo inferior, o acilo inferior;

R₂ representa un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono- ó bi-cíclico que comprende uno o más átomos de nitrógeno del anillo, y 0, 1, ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente unos de otros a partir del grupo que consiste en oxígeno y azufre, cuyos grupos en cada caso están insustituídos o mono- ó poli-sustituídos;

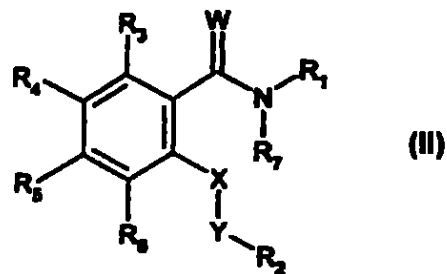
R y **R'** son, independientemente uno del otro, hidrógeno o alquilo inferior; y

X representa un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono- ó bi-cíclico que comprende uno o más átomos de nitrógeno del anillo, y 0, 1, ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente unos de otros a partir del grupo que consiste en oxígeno y azufre, cuyos grupos en cada caso están insustituídos o mono- ó poli-sustituídos;

o de un N-óxido o un posible tautómero del mismo;

o de una sal farmacéuticamente aceptable;

(ii) de la Fórmula (II):



en donde:

W es O ó S;

X es NR_8 ;

Y es $\text{CR}_9\text{R}_{10}-(\text{CH}_2)_n$;

en donde:

R_9 y R_{10} son, independientemente uno del otro, hidrógeno o alquilo inferior; y

n es un entero desde e incluyendo 0 hasta e incluyendo 3; o

Y es SO_2 ;

R_1 es arilo;

R_2 es un grupo heteroarilo mono- ó bi-cíclico que comprende uno o más átomos de nitrógeno del anillo, con la excepción de que R_2 no puede representar 2-ftalimidilo, y en el caso de $\text{Y} = \text{SO}_2$ no puede representar 2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo;

cualquiera de R_3 , R_4 , R_5 , y R_6 , independientemente unos de otros, es H ó un sustituyente diferente de hidrógeno;

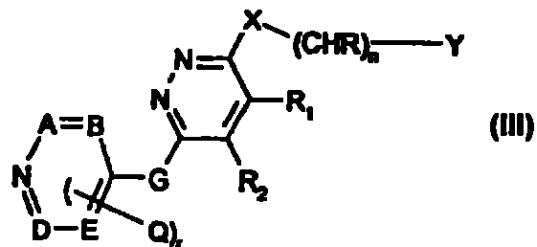
R_7 y R_8 , independientemente uno del otro, son H ó alquilo inferior;

o de un N-óxido;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

(iii) de la Fórmula (III):

5



en donde:

10

r es de 0 a 2,

n es de 0 a 2,

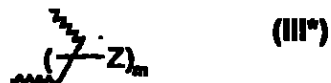
m es de 0 a 4,

R₁ y R₂ (i) son alquilo inferior, o

(ii) forman juntos un puente en la sub-fórmula

15

(III*):

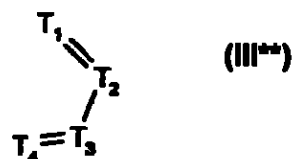


lográndose el enlace por medio de los dos átomos de carbono
terminales, o

20

(iii) forman juntos un puente en la sub-fórmula

(III**):



25

en donde uno o dos de los miembros del anillo T_1 , T_2 , T_3 , y T_4 son nitrógeno, y los otros son en cada caso CH, y el enlace se logra por medio de T_1 y T_4 ;

A, B, D, y E son, independientemente unos de otros, N ó CH, con la estipulación de que no más de dos de estos radicales sean N;

G es alquileo inferior, alquileo inferior sustituido por aciloxilo o hidroxilo, $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-$, oxa ($-\text{O}-$), tia ($-\text{S}-$), ó imino ($-\text{NH}-$);

10 Q es alquilo inferior;

R es H ó alquilo inferior;

X es imino, oxa, ó tia;

Y es arilo insustituido o sustituido, piridilo, o cicloalquilo insustituido o sustituido; y

15 Z es amino, amino mono- ó di-sustituido, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, hidroxilo eterificado o esterificado, nitro, ciano, carboxilo, carboxilo esterificado, alcanofilo, carbamofilo, carbamofilo N-mono- ó N,N-di-sustituido, amidino, guanidino, mercapto, sulfo, tiofenilo, 20 fenil-tioalquilo inferior, alquil-tiofenilo, fenil-sulfonilo, fenil-alquilo inferior-sulfinilo, o alquil-fenil-sulfinilo, siendo los sustituyentes Z iguales o diferentes unos de otros si está presente más de un radical Z;

y en donde los enlaces caracterizados, si están 25 presentes, por una línea ondulada, son enlaces individuales o

dobles;

o un N-óxido del compuesto definido, en donde uno o más átomos de N llevan un átomo de oxígeno,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto, que tenga cuando menos un grupo formador de sal.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el compuesto inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular es 1-(4-cloro-anilino)-4-(4-piridil-metil)-ftalazina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

10. Una composición farmacéutica, la cual comprende:

(a) un compuesto inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular; y

(b) uno o más agentes quimioterapéuticos seleccionados a partir del grupo que consiste en:

i. un inhibidor de aromatasa;

ii. un anti-estrógeno, un anti-andrógeno (en especial en el caso de cáncer de próstata), o un agonista de gonadorelina;

iii. un inhibidor de topoisomerasa I ó un inhibidor de topoisomerasa II;

iv. un agente activo en microtúbulos, un agente alquilante, un anti-metabolito anti-neoplástico, o un

compuesto de platina;

v. un compuesto que dirige/reduce una actividad de quinasa de proteína o de lípido o una actividad de fosfatasa de proteína o lípido, un compuesto anti-angiogénico
5 adicional, o un compuesto que induzca procesos de diferenciación celular;

vi. un receptor de bradiquinina 1 ó un antagonista de angiotensina II;

vii. un inhibidor de ciclo-oxigenasa, un
10 bisfosfonato, un inhibidor de heparanasa (que previene la degradación del sulfato de heparano), por ejemplo PI-88, un modificador de la respuesta biológica, de preferencia una linfoquina o interferones, por ejemplo interferón γ , un inhibidor de ubiquitinación, o un inhibidor que bloquee las
15 sendas anti-apoptóticas;

viii. un inhibidor de las isoformas oncogénicas Ras ó un inhibidor de farnesil-transferasa;

ix. un inhibidor de telomerasa, por ejemplo telomestatina;

x. un inhibidor de proteasa, un inhibidor de metaloproteínasa de matriz, un inhibidor de aminopeptidasa de metionina, por ejemplo bengamida o un derivado de la misma, o un inhibidor de proteasoma, por ejemplo PS-341;

xi. agentes utilizados en el tratamiento de
25 malignidades hematológicas o inhibidores de quinasa de

tirosina tipo FMS;

- xii. inhibidores de HSP90;
- xiii. inhibidores HDAC;
- xiv. inhibidores de mTOR;
- 5 xv. antagonistas del receptor de somatostatina;
- xvi. antagonistas de integrina;
- xvii. compuestos anti-leucémicos;
- xviii. planteamientos que dañan las células
tumorales tales como radiación ionizante;
- 10 xix. enlazadores de EDG;
- xx. la clase de inhibidores de quinasa de amida
del ácido antranílico;
- xxi. inhibidores de reductasa de ribonucleótido;
- xxii. inhibidores de descarboxilasa de S-adenosil-
15 metionina;
- xxiii. anticuerpos contra VEGF ó VEGFR;
- xxiv. terapia fotodinámica;
- xxv. esteroides angiostáticos;
- xxvi. implantes que contienen corticosteroides;
- 20 xxvii. antagonistas del receptor AT1; y
- xxviii. inhibidores de la enzima convertidora de
angiotensina.

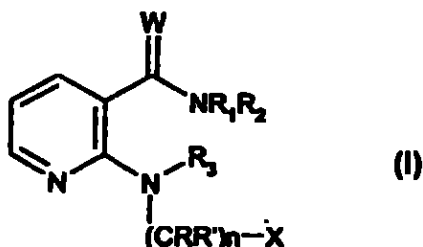
11. La composición farmacéutica de acuerdo con
25 la reivindicación 10, en donde el compuesto inhibidor del

130
128

factor de crecimiento endotelial vascular es:

(i) de la Fórmula (I):

5



en donde:

n es de 1 hasta e incluyendo 6;

10

W es O ó S;

R₁ y R₃ representan, independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo inferior, o acilo inferior;

15

R₂ representa un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono- ó bi-cíclico que comprende uno o más átomos de nitrógeno del anillo, y 0, 1, ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente unos de otros a partir del grupo que consiste en oxígeno y azufre, cuyos grupos en cada caso están insustituídos o mono- ó poli-sustituídos;

20

R y R' son, independientemente uno del otro, hidrógeno o alquilo inferior; y

25

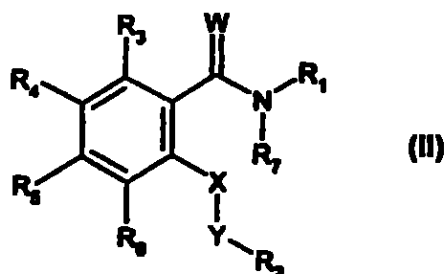
X representa un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono- ó bi-cíclico que comprende uno o más átomos de nitrógeno del anillo, y 0, 1, ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente unos de otros a partir del grupo que

consiste en oxígeno y azufre, cuyos grupos en cada caso están insustituídos o mono- ó poli-sustituídos;

o de un N-óxido o un posible tautómero del mismo;

o de una sal farmacéuticamente aceptable;

5 (ii) de la Fórmula (II):



10

en donde:

W es O ó S;

X es NR_8 ;

Y es $\text{CR}_9\text{R}_{10}-(\text{CH}_2)_n$;

15

en donde:

R_8 y R_{10} son, independientemente uno del otro, hidrógeno o alquilo inferior; y

n es un entero desde e incluyendo 0 hasta e incluyendo 3; o

20

Y es SO_2 ;

R_1 es arilo;

R_2 es un grupo heteroarilo mono- ó bi-cíclico que comprende uno o más átomos de nitrógeno del anillo, con la excepción de que R_2 no puede representar 2-ftalimidilo, y en el caso de $\text{Y} = \text{SO}_2$ no puede representar 2,1,3-

25

benzotiadiazol-4-ilo;

cualquiera de R_3 , R_4 , R_5 , y R_6 , independientemente unos de otros, es H ó un sustituyente diferente de hidrógeno;

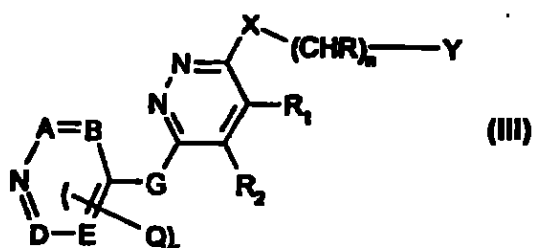
R_7 y R_8 , independientemente uno del otro, son H ó alquilo inferior;

o de un N-óxido;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

(iii) de la Fórmula (III):

10



en donde:

15

r es de 0 a 2,

n es de 0 a 2,

m es de 0 a 4,

R_1 y R_2 (i) son alquilo inferior, o

(ii) forman juntos un puente en la sub-fórmula

20

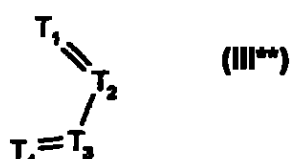
(III*):



lográndose el enlace por medio de los dos átomos de carbono terminales, o

25

(iii) forman juntos un puente en la sub-fórmula (III**):



en donde uno o dos de los miembros del anillo T_1 , T_2 , T_3 , y T_4 son nitrógeno, y los otros son en cada caso CH, y el enlace se logra por medio de T_1 y T_4 ;

A, B, D, y E son, independientemente unos de otros, N ó CH, con la estipulación de que no más de dos de estos radicales sean N;

G es alquileo inferior, alquileo inferior sustituido por aciloxilo o hidroxilo, $-CH_2-O-$, $-CH_2-S-$, $-CH_2-NH-$, oxa ($-O-$), tia ($-S-$), ó imino ($-NH-$);

Q es alquilo inferior;

R es H ó alquilo inferior;

X es imino, oxa, ó tia;

Y es arillo insustituido o sustituido, piridilo, o cicloalquilo insustituido o sustituido; y

Z es amino, amino mono- ó di-sustituido, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, hidroxilo eterificado o esterificado, nitro, ciano, carboxilo, carboxilo esterificado, alcanóilo, carbamóilo, carbamóilo N-mono- ó N,N-di-sustituido, amidino, guanidino, mercapto, sulfo, tiofenilo, fenil-tioalquilo inferior, alquil-tiofenilo, fenil-sulfonilo, fenil-

alquilo inferior-sulfinilo, o alquil-fenil-sulfinilo, siendo los sustituyentes Z iguales o diferentes unos de otros si está presente más de un radical Z;

y en donde los enlaces caracterizados, si están presentes, por una línea ondulada, son enlaces individuales o dobles;

o un N-óxido del compuesto definido, en donde uno o más átomos de N llevan un átomo de oxígeno,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto, que tenga cuando menos un grupo formador de sal.

12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el compuesto inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular es 1-(4-cloro-anilino)-4-(4-piridil-metil)-ftalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, la cual comprende:

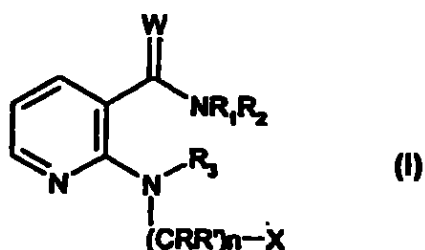
(a) un compuesto inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular; y

(b) uno o más agentes quimioterapéuticos seleccionados a partir del grupo que consiste en inhibidores de HDAC, agentes activos en microtúbulos, inhibidores de la familia de quinasa de tirosina receptora del factor de

crecimiento epidérmico, inhibidores de mTOR, inhibidores de COX-2, radiación ionizante, inhibidores de IGF-1R, inhibidores de aromatasa, bisfosfonatos, inhibidores de quinasa Bcr-Abl, inhibidores de quinasa Flt-3, inhibidores de ALK, inhibidores de c-Kit, inhibidores del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, inhibidores de quinasa Raf, inhibidores de HSP-90, anticuerpos contra VEGF y VEGFR, inhibidores de metaloproteínasa de matriz, inhibidores de SRC, inhibidores de farnesil-transferasa, y enlazadores de EDG.

14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el compuesto inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular es:

(i) de la Fórmula (I):



en donde:

n es de 1 hasta e incluyendo 6;

W es O ó S;

R₁ y R₃ representan, independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo inferior, o acilo inferior;

R₂ representa un grupo cicloalquilo, un grupo arilo,

o un grupo heteroarilo mono- ó bi-cíclico que comprende uno o más átomos de nitrógeno del anillo, y 0, 1, ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente unos de otros a partir del grupo que consiste en oxígeno y azufre, cuyos grupos en cada caso están insustituídos o mono- ó poli-sustituídos;

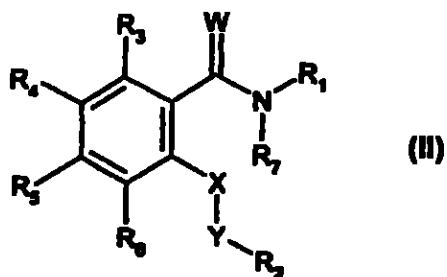
R y R' son, independientemente uno del otro, hidrógeno o alquilo inferior; y

X representa un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono- ó bi-cíclico que comprende uno o más átomos de nitrógeno del anillo, y 0, 1, ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente unos de otros a partir del grupo que consiste en oxígeno y azufre, cuyos grupos en cada caso están insustituídos o mono- ó poli-sustituídos;

o de un N-óxido o un posible tautómero del mismo;

o de una sal farmacéuticamente aceptable;

(ii) de la Fórmula (II):



en donde:

W es O ó S;

X es NR₈;

Y es $\text{CR}_9\text{R}_{10}-(\text{CH}_2)_n$;

en donde:

R_9 y R_{10} son, independientemente uno del otro, hidrógeno o alquilo inferior; y

n es un entero desde e incluyendo 0 hasta e incluyendo 3; o

Y es SO_2 ;

R_1 es arilo;

R_2 es un grupo heteroarilo mono- ó bi-cíclico que comprende uno o más átomos de nitrógeno del anillo, con la excepción de que R_2 no puede representar 2-ftalimidilo, y en el caso de $\text{Y} = \text{SO}_2$ no puede representar 2,1,3-benzotladiazol-4-ilo;

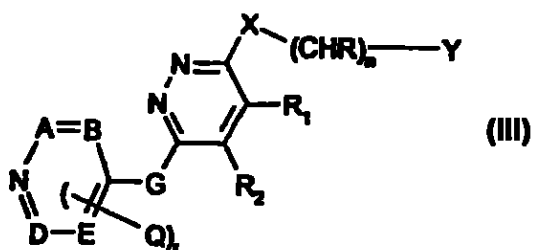
cualquiera de R_3 , R_4 , R_5 , y R_6 , independientemente unos de otros, es H ó un sustituyente diferente de hidrógeno;

R_7 y R_8 , independientemente uno del otro, son H ó alquilo inferior;

o de un N-óxido;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

(iii) de la Fórmula (III):



R es H ó alquilo inferior;

X es imino, oxa, ó tia;

Y es arilo insustituido o sustituido, piridilo, o cicloalquilo insustituido o sustituido; y

5 Z es amino, amino mono- ó di-sustituido, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, hidroxilo eterificado o esterificado, nitro, ciano, carboxilo, carboxilo esterificado, alcanóilo, carbamóilo, carbamóilo N-mono- ó N,N-di-sustituido, amidino, guanidino, mercapto, sulfo, tiofenilo, 10 fenil-tioalquilo inferior, alquil-tiofenilo, fenil-sulfonilo, fenil-alquilo inferior-sulfinilo, o alquil-fenil-sulfinilo, siendo los sustituyentes Z iguales o diferentes unos de otros si está presente más de un radical Z;

y en donde los enlaces caracterizados, si están 15 presentes, por una línea ondulada, son enlaces individuales o dobles;

o un N-óxido del compuesto definido, en donde uno o más átomos de N llevan un átomo de oxígeno, o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto, 20 que tenga cuando menos un grupo formador de sal.

15. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el compuesto inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular es 1-(4-cloro-anilino)-4-(4-piridil-metil)-ftalazina, o una sal farmacéutica- 25 mente aceptable de la misma.

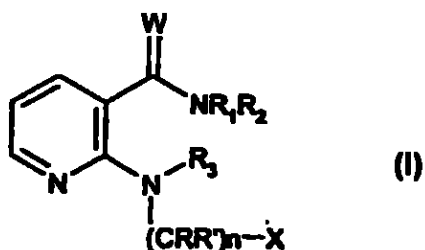
16. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, la cual comprende:

(a) un compuesto inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular; y

5 (b) uno o más agentes quimioterapéuticos seleccionados a partir del grupo que consiste en N-hidroxi-3-[4-[[[2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, N-hidroxi-3-[4-[(2-hidroxi-etil)-(2-(1H-indol-3-il)-etil)-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida, o una sal
10 farmacéuticamente aceptable de la misma, epotilonas y sus derivados, taxanos, discodermolidas, alcaloides vinca, colchicinas, gefitinib, inhibidores de IGF-1R, trastuzumab, RAD001, CCI-779, rapamicina, AP23573, lumiracoxib,
15 celecoxib, valdecoxib, rofecoxib, 5-FU, compuestos de platina, alquilantes de ADN, letrozol, anastrozol, exemestano, ácido zoledrónico, ácido pamidrónico, imatinib tal como en especial mesilato de imatinib, PD173955, PKC412, MLN518, interferones, Ara-C, bisulfano, SU101,
20 SU6668, GFB-111, BAY43-9006, PD184352, 17-AAG, compuestos relacionados con geldanamicina, y radicicol.

17. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el compuesto inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular es:

25 (i) de la Fórmula (I):



5 en donde:

n es de 1 hasta e incluyendo 6;

W es O ó S;

R₁ y R₂ representan, independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo inferior, o acilo inferior;

10 R₂ representa un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono- ó bi-cíclico que comprende uno o más átomos de nitrógeno del anillo, y 0, 1, ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente unos de otros a partir del grupo que consiste en oxígeno y azufre, 15 cuyos grupos en cada caso están insustituídos o mono- ó poli-sustituídos;

R y R' son, independientemente uno del otro, hidrógeno o alquilo inferior; y

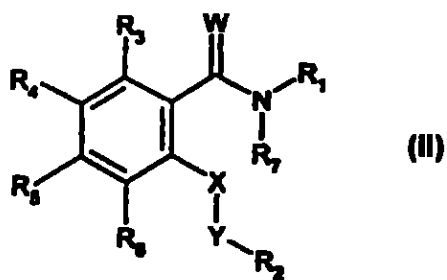
20 X representa un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono- ó bi-cíclico que comprende uno o más átomos de nitrógeno del anillo, y 0, 1, ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente unos de otros a partir del grupo que consiste en oxígeno y azufre, cuyos grupos en cada caso están insustituídos o mono- ó poli-sustituídos;

25 o de un N-óxido o un posible tautómero del mismo;

o de una sal farmacéuticamente aceptable;

(ii) de la Fórmula (II):

5



en donde:

W es O ó S;

10

X es NR₈;

Y es CR₉R₁₀-(CH₂)_n;

en donde:

R₉ y R₁₀ son, independientemente uno del otro, hidrógeno o alquilo inferior; y

15

n es un entero desde e incluyendo 0 hasta e incluyendo 3; o

Y es SO₂;

R₁ es arilo;

20

R₂ es un grupo heteroarilo mono- ó bi-cíclico que comprende uno o más átomos de nitrógeno del anillo, con la excepción de que R₂ no puede representar 2-ftalimidilo, y en el caso de Y = SO₂ no puede representar 2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo;

25

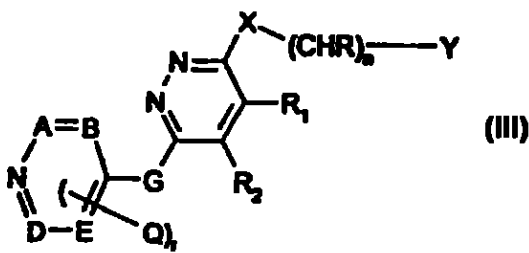
cualquiera de R₃, R₄, R₅, y R₆, independientemente unos de otros, es H ó un sustituyente diferente de hidrógeno;

R_7 y R_8 , independientemente uno del otro, son H ó alquilo inferior;

o de un N-óxido;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;o

(iii) de la Fórmula (III):



en donde:

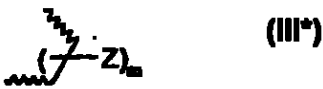
r es de 0 a 2,

n es de 0 a 2,

m es de 0 a 4,

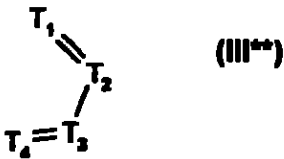
15 R_1 y R_2 (i) son alquilo inferior, o

(ii) forman juntos un puente en la sub-fórmula (III*):



lográndose el enlace por medio de los dos átomos de carbono terminales, o

(iii) forman juntos un puente en la sub-fórmula (III**):



en donde uno o dos de los miembros del anillo T_1 , T_2 , T_3 , y T_4 son nitrógeno, y los otros son en cada caso CH, y el enlace se logra por medio de T_1 y T_4 ;

A, B, D, y E son, independientemente unos de otros, N ó CH, con la estipulación de que no más de dos de estos radicales sean N;

G es alquileo inferior, alquileo inferior sustituido por aciloxilo o hidroxilo, $-CH_2-O-$, $-CH_2-S-$, $-CH_2-NH-$, oxa ($-O-$), tia ($-S-$), ó imino ($-NH-$);

10 Q es alquilo inferior;

R es H ó alquilo inferior;

X es imino, oxa, ó tia;

Y es arilo insustituido o sustituido, piridilo, o cicloalquilo insustituido o sustituido; y

15 Z es amino, amino mono- ó di-sustituido, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, hidroxilo eterificado o esterificado, nitro, ciano, carboxilo, carboxilo esterificado, alcanollo, carbamollo, carbamollo N-mono- ó N,N-di-sustituido, amidino, guanidino, mercapto, sulfo, tiofenilo, 20 fenil-tioalquilo inferior, alquil-tiofenilo, fenil-sulfonilo, fenil-alquilo inferior-sulfinilo, o alquil-fenil-sulfinilo, siendo los sustituyentes Z iguales o diferentes unos de otros si está presente más de un radical Z;

25 y en donde los enlaces caracterizados, si están presentes, por una línea ondulada, son enlaces individuales o

dobles;

o un N-óxido del compuesto definido, en donde uno o más átomos de N llevan un átomo de oxígeno,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto, que tenga cuando menos un grupo formador de sal.

18. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el compuesto inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular es 1-(4-cloro-anilino)-4-(4-piridil-metil)-ftalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

19. El método de la reivindicación 1, en donde la enfermedad proliferativa se selecciona a partir del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer pulmonar, cáncer de ovario, linfoma, cáncer de cabeza y/o cuello, y cáncer del esófago, estómago, vejiga, próstata, útero, y cérvix.

20

25

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
31 March 2005 (31.03.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/027972 A2

(51) International Patent Classification⁷: A61K 45/06,
31/502

de Bâle, F-68870 Bartenheim-La Chaux-de-Fr. MAN-
LEY, Paul, William, [GB/CH]; Bruggweg 12, CH-4144
Arlesheim (CH). WOOD, Jeannette, Marjorie [NZ/CH];
In den Kleematten 18, CH-4105 Biel-Benken (CH).

(21) International Application Number:
PCT/EP2004/010686

(74) Agent: GRUBB, Philip; Novartis AG, Corporate Intel-
lectual Property, CH-4002 Basel (CH).

(22) International Filing Date:
23 September 2004 (23.09.2004)

(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.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/505,250 23 September 2003 (23.09.2003) US

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

(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).

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BOLD, Guido
[CH/CH]; Bleumathstrasse 16, CH-5073 Giffl-Oberfrick
(CH). BRUEGGEN, Josef, Bernhard [DE/CH]; Erlin-
strasschen 73, CH-4125 Riehen (CH). HUANG, Jerry,
Min-Jian [US/US]; 2 Knapp Avenue, Florham Park, NJ
07932 (US). KINDER, Frederick, Ray, Jr. [US/US];
37 Olyphant Drive, Morristown, NJ 07960 (US). LANE,
Heldi [CH/CH]; Lehenmattstrasse 189, CH-4052 Basel
(CH). LATOUR, Ellenhelth, Jeanne [FR/FR]; 26F, rue

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

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

(54) Title: COMBINATION OF A VEGF RECEPTOR INHIBITOR WITH A CHEMOTHERAPEUTIC AGENT

(57) Abstract: The present invention relates to a combination therapy for treating patients suffering from proliferative diseases or diseases associated with persistent angiogenesis. The patient is treated with: (a) a VEGF inhibitor compound; and (b) one or more chemotherapeutic agents selected from the group consisting of: i. an aromatase inhibitor; ii. an anti-estrogen, an anti-androgen (especially in the case of prostate cancer) or a gonadorelin agonist; iii. a topoisomerase I inhibitor or a topoisomerase II inhibitor; iv. a microtubule active agent, an alkylating agent, an anti-neoplastic antimetabolite or a platin compound; v. a compound targeting/decreasing a protein or lipid kinase activity or a protein or lipid phosphatase activity, a further anti-angiogenic compound or a compound which induces cell differentiation processes; vi. a bradykinin I receptor or an angiotensin II antagonist; vii. a cyclooxygenase inhibitor, a bisphosphonate, a heparanase inhibitor (prevents heparan sulphate degradation), e.g., PI-88, a biological response modifier, preferably a lymphokine or interferons, e.g., interferon γ , an ubiquitination inhibitor, or an inhibitor which blocks anti-apoptotic pathways; viii. an inhibitor of Ras oncogenic isoforms or a farnesyl transferase inhibitor; ix. a telomerase inhibitor, e.g., telomestatin; x. a protease inhibitor, a matrix metalloproteinase inhibitor, a methionine aminopeptidase inhibitor, e.g., bengamide or a derivative thereof, or a proteasome inhibitor, e.g., PS-341; xi. agents used in the treatment of hematologic malignancies or FMS-like tyrosine kinase inhibitors; xii. an HSP90 inhibitors; xiii. HDAC inhibitors; xiv. mTOR inhibitors; xv. somatostatin receptor antagonists; xvi. integrin antagonists; xvii. anti-leukemic compounds; xviii. tumor cell damaging approaches such as ionizing radiation; xix. HDG binders; xx. anthranilic acid amide class of kinase inhibitors; xxi. ribonucleotide reductase inhibitors; xxii. S-adenosylmethionine decarboxylase inhibitors; xxiii. antibodies against VEGF or VEGFR; xxiv. photodynamic therapy; xxv. angiostatic steroids; xxvi. implants containing corticosteroids; xxvii. AT1 receptor antagonists; and xxviii. ACE inhibitors.

WO 2005/027972 A2

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference ON/4-33381A/USN	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/EP2004/010686	International filing date (day/month/year) 23/09/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 23/09/2003
Applicant NOVARTIS AG		

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

This International Search Report consists of a total of 30 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 II).

3. ☒ Unity of invention is lacking (see Box 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/EP2004/010686

146

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The present invention relates to a combination therapy for treating patients suffering from proliferative diseases or diseases associated with persistent angiogenesis. The patient is treated with a VEGF inhibitor compound and one or more chemotherapeutic agents.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/010686

147

Box 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:
Although claims 1-9 and 19 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box 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:

see additional sheet

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.:
1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 16, 17, 19 (all partially)

Remark on Protest

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

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

- 1. claims: Partly 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 16, 17, 19**

Compositions and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (I) and a chemotherapeutic agent which is an aromatase inhibitor; as well as compositions and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound which does not fall within formulas (I), (II) or (III) and a chemotherapeutic agent as listed in claims 1, 4, 7, 10, and/or 13.

- 2. claims: Partly 1, 2, 5, 8, 11, 14, 17, 19**

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (I) and a chemotherapeutic agent which is an antiestrogen, antiandrogen or gonadorelin antagonist compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention.

- 3. claims: Partly 1, 2, 5, 8, 11, 14, 17, 19**

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (I) and a chemotherapeutic agent which is a topoisomerase I or -II inhibiting compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention.

- 4. claims: Partly 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 16, 17, 19**

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (I) and a chemotherapeutic agent which is a microtubule active compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention.

- 5. claims: Partly 1, 2, 5, 7, 8, 10, 11, 14, 16, 17, 19**

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (I) and a chemotherapeutic agent which is an alkylating- or DNA alkylating compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

6. claims: Partly 1, 2, 5, 7, 8, 10, 11, 14, 16, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (I) and a chemotherapeutic agent which is an anti-neoplastic antimetabolite compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention.

7. claims: Partly 1, 2, 5, 7, 8, 10, 11, 14, 16, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (I) and a chemotherapeutic agent which is a platin compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention.

8. claims: Partly 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 16, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (I) and a chemotherapeutic agent which is a compound targeting / decreasing a protein or lipid kinase activity, including SRC inhibitors, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention.

9. claims: Partly 1, 2, 5, 8, 10, 11, 14, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (I) and a chemotherapeutic agent which is a compound targeting / decreasing a protein or lipid phosphatase activity, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention.

10. claims: Partly 1, 2, 5, 8, 10, 11, 14, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (I) and a chemotherapeutic agent which is a further anti-angiogenic compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention.

11. claims: Partly 1, 2, 5, 8, 10, 11, 14, 17, 19

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (I) and a chemotherapeutic agent which is a compound which induces cell differentiation processes, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention.

12. claims: Partly 1, 2, 5, 8, 10, 11, 14, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (I) and a chemotherapeutic agent which is a bradykinin 1 receptor antagonist compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention.

13. claims: Partly 1, 2, 5, 8, 10, 11, 14, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (I) and a chemotherapeutic agent which is an angiotensin II antagonist compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention.

14. claims: Partly 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 16, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (I) and a chemotherapeutic agent which is a cyclooxygenase- or COX-2 inhibiting compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention.

15. claims: Partly 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 16, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (I) and a chemotherapeutic agent which is a bisphosphonate compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention.

16. claims: Partly 1, 2, 5, 8, 10, 11, 14, 17, 19

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (I) and a chemotherapeutic agent which is a heparanase inhibiting compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention.

17. claims: Partly 1, 2, 5, 7, 8, 10, 11, 14, 16, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (I) and a chemotherapeutic agent which is a biological response modifying compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention.

18. claims: Partly 1, 2, 5, 8, 10, 11, 14, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (I) and a chemotherapeutic agent which is an ubiquitination inhibiting compound excluding HSP90 inhibiting degraders, targeters, decreasors or inhibitors of the HSP90 client proteins via the ubiquitin proteasome pathway, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention.

19. claims: Partly 1, 2, 5, 8, 10, 11, 14, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (I) and a chemotherapeutic agent which is an inhibiting compound that blocks anti-apoptotic pathways, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention.

20. claims: Partly 1, 2, 4, 5, 8, 10, 11, 13, 14, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (I) and a chemotherapeutic agent which is an inhibiting compound of Ras-oncogenic isoforms, including farnesyl transferase inhibitors, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention.

21. claims: Partly 1, 2, 5, 8, 10, 11, 14, 17, 19

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (I) and a chemotherapeutic agent which is a telomerase inhibiting compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention.

22. claims: Partly 1, 2, 4, 5, 8, 10, 11, 13, 14, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (I) and a chemotherapeutic agent which is a protease inhibiting compound, namely a matrix metalloproteinase inhibitor, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention.

23. claims: Partly 1, 2, 5, 8, 10, 11, 14, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (I) and a chemotherapeutic agent which is a protease inhibiting compound, namely a methionine aminopeptidase inhibitor, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention.

24. claims: Partly 1, 2, 5, 8, 10, 11, 14, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (I) and a chemotherapeutic agent which is a protease inhibiting compound, namely a proteasome inhibitor, excluding HSP90 inhibiting degraders, targeters, decreaseors or inhibitors of the HSP90 client proteins via the ubiquitin proteasome pathway, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention.

25. claims: Partly 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 16, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (I) and a chemotherapeutic agent which is a compound used in the treatment of hematologic malignancies or FMS-like tyrosine kinase inhibitors, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention.

26. claims: Partly 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 16, 17, 19

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (I) and a chemotherapeutic agent which is an HSP90 inhibiting compound, including HDAC inhibitors and including HSP90 inhibiting degraders, targeters, decreaseors or inhibitors of the HSP90 client proteins via the ubiquitin proteasome pathway, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention.

27. claims: Partly 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 16, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (I) and a chemotherapeutic agent which is an mTOR inhibiting compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention.

28. claims: Partly 1, 2, 5, 8, 10, 11, 14, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (I) and a chemotherapeutic agent which is an somatostatin receptor antagonising compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention.

29. claims: Partly 1, 2, 5, 8, 10, 11, 14, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (I) and a chemotherapeutic agent which is an integrin antagonising compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention.

30. claims: Partly 1, 2, 5, 7, 8, 10, 11, 14, 16, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (I) and a chemotherapeutic agent which is an antileukemic compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention.

31. claims: Partly 1, 2, 4, 5, 8, 10, 11, 13, 14, 17, 19

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (I) and a tumor cell damaging approach, e.g. ionizing radiation.

32. claims: Partly 1, 2, 4, 5, 8, 10, 11, 13, 14, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (I) and a chemotherapeutic agent which is an EDG binding compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention.

33. claims: Partly 1, 2, 5, 8, 10, 11, 14, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (I) and a chemotherapeutic agent which is an anthranilic acid amide class of kinase inhibiting compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention.

34. claims: Partly 1, 2, 5, 8, 10, 11, 14, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (I) and a chemotherapeutic agent which is a ribonucleotide reductase inhibiting compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention.

35. claims: Partly 1, 2, 5, 8, 10, 11, 14, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (I) and a chemotherapeutic agent which is an S-adenosyl methionine decarboxylase inhibiting compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention.

36. claims: Partly 1, 2, 4, 5, 8, 10, 11, 13, 14, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (I) and a chemotherapeutic agent which is a compound that is an antibody against VEGF or VEGFR, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

37. claims: Partly 1, 2, 5, 8, 10, 11, 14, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (I) and photodynamic therapy.

38. claims: Partly 1, 2, 5, 8, 10, 11, 14, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (I) and a chemotherapeutic agent which is an angiostatic steroid compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention.

39. claims: Partly 1, 2, 5, 8, 10, 11, 14, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (I) and a chemotherapeutic agent which is an implant containing a corticosteroid compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention.

40. claims: Partly 1, 2, 5, 8, 10, 11, 14, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (I) and a chemotherapeutic agent which is an ATI receptor antagonist compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention.

41. claims: Partly 1, 2, 5, 8, 10, 11, 14, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (I) and a chemotherapeutic agent which is an ACE inhibiting compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention.

42. claims: Partly 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 16, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (II) and a chemotherapeutic agent which is an aromatase inhibitor.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

43. claims: Partly 1, 2, 5, 8, 11, 14, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (II) and a chemotherapeutic agent which is an antiestrogen, antiandrogen or gonadorelin antagonist compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-41.

44. claims: Partly 1, 2, 5, 8, 11, 14, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (II) and a chemotherapeutic agent which is a topoisomerase I or -II inhibiting compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-41.

45. claims: Partly 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 16, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (II) and a chemotherapeutic agent which is a microtubule active compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-41.

46. claims: Partly 1, 2, 5, 7, 8, 10, 11, 14, 16, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (II) and a chemotherapeutic agent which is an alkylating- or DNA alkylating compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-41.

47. claims: Partly 1, 2, 5, 7, 8, 10, 11, 14, 16, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (II) and a chemotherapeutic agent which is an anti-neoplastic antimetabolite compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-41.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

48. claims: Partly 1, 2, 5, 7, 8, 10, 11, 14, 16, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (II) and a chemotherapeutic agent which is a platin compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-41.

49. claims: Partly 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 16, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (II) and a chemotherapeutic agent which is a compound targeting / decreasing a protein or lipid kinase activity, including SRC inhibitors, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-41.

50. claims: Partly 1, 2, 5, 8, 10, 11, 14, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (II) and a chemotherapeutic agent which is a compound targeting / decreasing a protein or lipid phosphatase activity, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-41.

51. claims: Partly 1, 2, 5, 8, 10, 11, 14, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (II) and a chemotherapeutic agent which is a further anti-angiogenic compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-41.

52. claims: Partly 1, 2, 5, 8, 10, 11, 14, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (II) and a chemotherapeutic agent which is a compound which induces cell differentiation processes, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-41.

53. claims: Partly 1, 2, 5, 8, 10, 11, 14, 17, 19

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (II) and a chemotherapeutic agent which is a bradykinin 1 receptor antagonist compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-41.

54. claims: Partly 1, 2, 5, 8, 10, 11, 14, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (II) and a chemotherapeutic agent which is an angiotensin II antagonist compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-41.

55. claims: Partly 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 16, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (II) and a chemotherapeutic agent which is a cyclooxygenase- or COX-2 inhibiting compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-41.

56. claims: Partly 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 16, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (II) and a chemotherapeutic agent which is a bisphosphonate compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-41.

57. claims: Partly 1, 2, 5, 8, 10, 11, 14, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (II) and a chemotherapeutic agent which is a heparanase inhibiting compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-41.

58. claims: Partly 1, 2, 5, 7, 8, 10, 11, 14, 16, 17, 19

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (II) and a chemotherapeutic agent which is a biological response modifying compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-41.

59. claims: Partly 1, 2, 5, 8, 10, 11, 14, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (II) and a chemotherapeutic agent which is an ubiquitination inhibiting compound excluding HSP90 inhibiting degraders, targeters, decreasers or inhibitors of the HSP90 client proteins via the ubiquitin proteasome pathway, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-41.

60. claims: Partly 1, 2, 5, 8, 10, 11, 14, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (II) and a chemotherapeutic agent which is an inhibiting compound that blocks anti-apoptotic pathways, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-41.

61. claims: Partly 1, 2, 4, 5, 8, 10, 11, 13, 14, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (II) and a chemotherapeutic agent which is an inhibiting compound of Ras-oncogenic isoforms, including farnesyl transferase inhibitors, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-41.

62. claims: Partly 1, 2, 5, 8, 10, 11, 14, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (II) and a chemotherapeutic agent which is a telomerase inhibiting compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-41.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

63. claims: Partly 1, 2, 4, 5, 8, 10, 11, 13, 14, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (II) and a chemotherapeutic agent which is a protease inhibiting compound, namely a matrix metalloproteinase inhibitor, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-41.

64. claims: Partly 1, 2, 5, 8, 10, 11, 14, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (II) and a chemotherapeutic agent which is a protease inhibiting compound, namely a methionine aminopeptidase inhibitor, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-41.

65. claims: Partly 1, 2, 5, 8, 10, 11, 14, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (II) and a chemotherapeutic agent which is a protease inhibiting compound, namely a proteasome inhibitor, excluding HSP90 inhibiting degraders, targeters, decreaseors or inhibitors of the HSP90 client proteins via the ubiquitin proteasome pathway, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-41.

66. claims: Partly 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 16, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (II) and a chemotherapeutic agent which is a compound used in the treatment of hematologic malignancies or FMS-like tyrosine kinase inhibitors, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-41.

67. claims: Partly 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 16, 17, 19

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (II) and a chemotherapeutic agent which is an HSP90 inhibiting compound, including HDAC inhibitors and including HSP90 inhibiting degraders, targeters, decreaseors or inhibitors of the HSP90 client proteins via the ubiquitin proteasome pathway, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-41.

68. claims: Partly 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 16, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (II) and a chemotherapeutic agent which is an mTOR inhibiting compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-41.

69. claims: Partly 1, 2, 5, 8, 10, 11, 14, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (II) and a chemotherapeutic agent which is an somatostatin receptor antagonising compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-41.

70. claims: Partly 1, 2, 5, 8, 10, 11, 14, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (II) and a chemotherapeutic agent which is an integrin antagonising compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding invention 1-41.

71. claims: Partly 1, 2, 5, 7, 8, 10, 11, 14, 16, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (II) and a chemotherapeutic agent which is an antileukemic compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-41.

72. claims: Partly 1, 2, 4, 5, 8, 10, 11, 13, 14, 17, 19

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (II) and a tumor cell damaging approach, e.g. ionizing radation.

73. claims: Partly 1, 2, 4, 5, 8, 10, 11, 13, 14, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (II) and a chemotherapeutic agent which is an EDG binding compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-41.

74. claims: Partly 1, 2, 5, 8, 10, 11, 14, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (II) and a chemotherapeutic agent which is an anthranilic acid amide class of kinase inhibiting compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-41.

75. claims: Partly 1, 2, 5, 8, 10, 11, 14, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (II) and a chemotherapeutic agent which is a ribonucleotide reductase inhibiting compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-41.

76. claims: Partly 1, 2, 5, 8, 10, 11, 14, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (II) and a chemotherapeutic agent which is an S-adenosyl methionine decarboxylase inhibiting compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-41.

77. claims: Partly 1, 2, 4, 5, 8, 10, 11, 13, 14, 17, 19

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (II) and a chemotherapeutic agent which is a compound that is an antibody against VEGF or VEGFR, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-41.

78. claims: Partly 1, 2, 5, 8, 10, 11, 14, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (II) and photodynamic therapy.

79. claims: Partly 1, 2, 5, 8, 10, 11, 14, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (II) and a chemotherapeutic agent which is an angiostatic steroid compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-41.

80. claims: Partly 1, 2, 5, 8, 10, 11, 14, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (II) and a chemotherapeutic agent which is an implant containing a corticosteroid compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-41.

81. claims: Partly 1, 2, 5, 8, 10, 11, 14, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (II) and a chemotherapeutic agent which is an AT1 receptor antagonist compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-41.

82. claims: Partly 1, 2, 5, 8, 10, 11, 14, 17, 19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (II) and a chemotherapeutic agent which is an ACE inhibiting compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-41.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

83. claims: Partly 1-19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (III) and a chemotherapeutic agent which is an aromatase inhibitor.

84. claims: Partly 1-3, 5, 6, 8-12, 14, 15, 17-19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (III) and a chemotherapeutic agent which is an antiestrogen, antiandrogen or gonadorelin antagonist compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-82.

85. claims: Partly 1-3, 5, 6, 8-12, 14, 15, 17-19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (III) and a chemotherapeutic agent which is a topoisomerase I or -II inhibiting compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-82.

86. claims: Partly 1-19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (III) and a chemotherapeutic agent which is a microtubule active compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-82.

87. claims: Partly 1-3, 5-12, 14-19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (III) and a chemotherapeutic agent which is an alkylating- or DNA alkylating compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-82.

88. claims: Partly 1-3, 5-12, 14-19

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (III) and a chemotherapeutic agent which is an anti-neoplastic antimetabolite compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-82.

89. claims: Partly 1-3, 5-12, 14-19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (III) and a chemotherapeutic agent which is a platin compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-82.

90. claims: Partly 1-19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (III) and a chemotherapeutic agent which is a compound targeting / decreasing a protein or lipid kinase activity, including SRC inhibitors, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-82.

91. claims: Partly 1-3, 5, 6, 8-12, 14, 15, 17-19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (III) and a chemotherapeutic agent which is a compound targeting / decreasing a protein or lipid phosphatase activity, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-82.

92. claims: Partly 1-3, 5, 6, 8-12, 14, 15, 17-19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (III) and a chemotherapeutic agent which is a further anti-angiogenic compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-82.

93. claims: Partly 1-3, 5, 6, 8-12, 14, 15, 17-19

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (III) and a chemotherapeutic agent which is a compound which induces cell differentiation processes, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-82.

94. claims: Partly 1-3, 5, 6, 8-12, 14, 15, 17-19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (III) and a chemotherapeutic agent which is a bradykinin 1 receptor antagonist compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-82.

95. claims: Partly 1-3, 5, 6, 8-12, 14, 15, 17-19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (III) and a chemotherapeutic agent which is an angiotensin II antagonist compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-82.

96. claims: Partly 1-19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (III) and a chemotherapeutic agent which is a cyclooxygenase- or COX-2 inhibiting compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-82.

97. claims: Partly 1-19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (III) and a chemotherapeutic agent which is a bisphosphonate compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-82.

98. claims: Partly 1-3, 5, 6, 8-12, 14, 15, 17-19

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (III) and a chemotherapeutic agent which is a heparanase inhibiting compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-82.

99. claims: Partly 1-3, 5-12, 14-19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (III) and a chemotherapeutic agent which is a biological response modifying compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-82.

100. claims: Partly 1-3, 5, 6, 8-12, 14, 15, 17-19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (III) and a chemotherapeutic agent which is an ubiquitination inhibiting compound excluding HSP90 inhibiting degraders, targeters, decreasors or inhibitors of the HSP90 client proteins via the ubiquitin proteasome pathway, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-82.

101. claims: Partly 1-3, 5, 6, 8-12, 14, 15, 17-19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (III) and a chemotherapeutic agent which is an inhibiting compound that blocks anti-apoptotic pathways, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-82.

102. claims: Partly 1-6, 8-15, 17-19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (III) and a chemotherapeutic agent which is an inhibiting compound of Ras-oncogenic isoforms, including farnesyl transferase inhibitors, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-82.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

103. claims: Partly 1-3, 5, 6, 8-12, 14, 15, 17-19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (III) and a chemotherapeutic agent which is a telomerase inhibiting compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-82.

104. claims: Partly 1-6, 8-15, 17-19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (III) and a chemotherapeutic agent which is a protease inhibiting compound, namely a matrix metalloproteinase inhibitor, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-82.

105. claims: Partly 1-3, 5, 6, 8-12, 14, 15, 17-19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (III) and a chemotherapeutic agent which is a protease inhibiting compound, namely a methionine aminopeptidase inhibitor, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-82.

106. claims: Partly 1-3, 5, 6, 8-12, 14, 15, 17-19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (III) and a chemotherapeutic agent which is a protease inhibiting compound, namely a proteasome inhibitor, excluding HSP90 inhibiting degraders, targeters, decreaseors or inhibitors of the HSP90 client proteins via the ubiquitin proteasome pathway, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-82.

107. claims: Partly 1-19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (III) and a chemotherapeutic agent which is a compound used in the treatment of hematologic malignancies or FMS-like tyrosine kinase inhibitors, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-82.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

108. claims: Partly 1-19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (III) and a chemotherapeutic agent which is an HSP90 inhibiting compound, including HDAC inhibitors and including HSP90 inhibiting degraders, targeters, decreaseors or inhibitors of the HSP90 client proteins via the ubiquitin proteasome pathway, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-82.

109. claims: Partly 1-19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (III) and a chemotherapeutic agent which is an mTOR inhibiting compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-82.

110. claims: Partly 1-3, 5, 6, 8-12, 14, 15, 17-19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (III) and a chemotherapeutic agent which is an somatostatin receptor antagonising compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-82.

111. claims: Partly 1-3, 5, 6, 8-2, 14, 15, 17-19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (III) and a chemotherapeutic agent which is an integrin antagonising compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding invention 1-82.

112. claims: Partly 1-3, 5-12, 14-19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (III) and a chemotherapeutic agent which is an antileukemic compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-82.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

113. claims: Partly 1-6, 8-15, 17-19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (III) and a tumor cell damaging approach, e.g. ionizing radiation.

114. claims: Partly 1-6, 8-15, 17-19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (III) and a chemotherapeutic agent which is an EDG binding compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-82.

115. claims: Partly 1-3, 5, 6, 8-12, 14, 15, 17-19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (III) and a chemotherapeutic agent which is an anthranilic acid amide class of kinase inhibiting compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-82.

116. claims: Partly 1-3, 5, 6, 8-12, 14, 15, 17-19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (III) and a chemotherapeutic agent which is a ribonucleotide reductase inhibiting compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-82.

117. claims: Partly 1-3, 5, 6, 8-12, 14, 15, 17-19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (III) and a chemotherapeutic agent which is an S-adenosyl methionine decarboxylase inhibiting compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-82.

118. claims: Partly 1-6, 8-15, 17-19

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (III) and a chemotherapeutic agent which is a compound that is an antibody against VEGF or VEGFR, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-82.

119. claims: Partly 1-3, 5, 6, 8-12, 14, 15, 17-19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (III) and photodynamic therapy.

120. claims: Partly 1-3, 5, 6, 8-12, 14, 15, 17-19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (III) and a chemotherapeutic agent which is an angiostatic steroid compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-82.

121. claims: Partly 1-3, 5, 6, 8-12, 14, 15, 17-19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (III) and a chemotherapeutic agent which is an implant containing a corticosteroid compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-82.

122. claims: Partly 1-3, 5, 6, 8-12, 14, 15, 17-19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (III) and a chemotherapeutic agent which is an ATI receptor antagonist compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-82.

123. claims: Partly 1-3, 5, 6, 8-12, 14, 15, 17-19

Compositions, and uses thereof for treatments of proliferative diseases, comprising a VEGF inhibiting compound of formula (III) and a chemotherapeutic agent which is an ACE inhibiting compound, the latter compound not falling within the scope of chemotherapeutic agents defined in an earlier invention, excluding inventions 1-82.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/010686

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K45/06 A61K31/502

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

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

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

EP0-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/55114 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H.; MANLE) 2 August 2001 (2001-08-02) page 14, paragraph 2 page 15, line 2	1,2,4,5, 8,10,11, 13,14, 17,19
X	WO 02/066470 A (AMGEN INC) 29 August 2002 (2002-08-29) pages 5-6; claims 1,19,20,35-47,56,57 pages 73-74 pages 93-101 page 98, line 34 page 99, lines 11-13	1,2,4,5, 7,8,10, 11,13, 14,16, 17,19
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the International filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

19 April 2005

Date of mailing of the International search report

29. 07. 2005

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Kanbier, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/010686

175
173

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	W0 03/047586 A (SCHERING CORPORATION) 12 June 2003 (2003-06-12) page 26; claims 1,34,35 -----	1,4,7, 10,13, 16,19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/010686

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0155114	A	02-08-2001	AU 771626 B2	01-04-2004
			AU 2849901 A	07-08-2001
			BR 0107805 A	22-10-2002
			CA 2396590 A1	02-08-2001
			CN 1396912 A	12-02-2003
			CZ 20022582 A3	16-10-2002
			WO 0155114 A1	02-08-2001
			EP 1259487 A1	27-11-2002
			HU 0204083 A2	28-03-2003
			JP 2003520853 T	08-07-2003
			MX PA02007319 A	29-11-2002
			NO 20023218 A	16-09-2002
			NZ 520005 A	27-02-2004
			PL 356307 A1	28-06-2004
			SK 10052002 A3	02-05-2003
			US 2003032656 A1	13-02-2003
			ZA 200205988 A	28-07-2003

WO 02066470	A	29-08-2002	US 2003125339 A1	03-07-2003
			BG 100012 A	30-11-2004
			BR 0206435 A	23-09-2003
			CA 2434277 A1	29-08-2002
			CZ 20031863 A3	14-07-2004
			EE 200300324 A	15-12-2003
			EP 1358184 A1	05-11-2003
			HU 0302598 A2	28-11-2003
			JP 2004531484 T	14-10-2004
			MX PA03006179 A	11-12-2003
			NO 20033181 A	11-09-2003
			NZ 526068 A	29-04-2005
			SK 8582003 A3	03-08-2004
			WO 02066470 A1	29-08-2002
			US 2003225106 A1	04-12-2003
			ZA 200305197 A	19-03-2004

WO 03047586	A	12-06-2003	AU 2002346644 A1	17-06-2003
			CA 2468996 A1	12-06-2003
			EP 1453513 A1	08-09-2004
			JP 2005515201 T	26-05-2005
			WO 03047586 A1	12-06-2003
			US 2004006007 A1	08-01-2004

PATENT COOPERATION TREATY

177
175

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2004/010886

International filing date (day/month/year)
23.09.2004

Priority date (day/month/year)
23.09.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
A61K45/06, A61K31/502

Applicant
NOVARTIS AG

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 usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, 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 three 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:



European Patent Office - P.B. 5018 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3018

Authorized Officer

Kanbler, D

Telephone No. +31 70 340-3465



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

176 178
International application No.
PCT/EP2004/010686

Box No. I Basis of the 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 the 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**

177-177
International application No.
PCT/EP2004/010686

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

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. 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 16, 17, 19 in part

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 1, 2, 4, 5, 7, 8, 19 with respect to industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 16, 17, 19 in part
- ☐ 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 separate sheet for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

178 180
International application No.
PCT/EP2004/010686

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has:
- ☐ paid additional fees.
 - ☐ paid additional fees under protest.
 - ☒ not paid additional fees.
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
- ☐ all parts.
 - ☒ the parts relating to claims Nos. 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 16, 17, 19 in part

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	-
	No: Claims	1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 16, 17, 19
Inventive step (IS)	Yes: Claims	-
	No: Claims	1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 16, 17, 19
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	10, 11, 13, 14, 16, 17; see separate sheet
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item I

Basis of the opinion

The application concerns combinations of VEGF inhibitors and chemotherapeutic agents for treatment of proliferative diseases.

Re Item III

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

1. An International Search Report was drawn up for the present set of claims of the first invention (i.e. claims 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 16, 17 and 19, in part), as far as the subject matter included therein is sufficiently defined and supported by (further) claims and by examples, with due regard to the general idea underlying the application as provided by the description.

For subject matter of the present application excluded from the search on this basis, no opinion with regard to novelty and inventive step is included in this preliminary examination. The following is a specification of the reasons for possible exclusion of part of the application's subject matter from search and thus from preliminary examination:

- 1.1 Present claims 1, 2, 4, 5, 10, 11, 13, 14 and 19 relate to methods and compositions involving compounds defined by reference to a desirable characteristic or property, namely inhibition of aromatase.
- The claims cover all compounds having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a limited number of such compounds. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope became impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). A compound cannot be sufficiently defined by its mechanism of action in vivo and/or its pharmacological profile. Again, this lack of clarity in the present case is such as to have rendered a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible.
- 1.2 Likewise, present claims 1, 4, 7, 10, 13, 16 and 19 are objected to under Art. 6 and 5 PCT because of the definition by a desirable characteristic or property, namely inhibiting VEGF, of compounds of the claims.
- 1.3 Furthermore, present claims 2, 5, 8, 11, 14 and 17 relate to methods and compositions involving an extremely large number of possible compounds within the scope of formula (I). Due thereto, a lack of clarity (and conciseness) within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to have rendered a meaningful search over the complete scope of the claims impossible.

- 1.4 Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear (and concise), supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds specifically disclosed in a claim or example of the application, with due regard to the contents of the description.
- 1.5 It is an undue burden for a skilled person, in trying to assess the scope of the matter for which protection is sought in the claims concerned (as stipulated in Art. 6 PCT), to provide a complete overview of all known (and future) compounds functionally defined or very generally indicated as above from the multitude of possible compounds, even when provided with means to do so in the application (e.g. commonly known assays for the claimed activity or activities).

Thus claims 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 16, 17 and 19 have been searched in part. In as far as the above objections could be envisaged to be overcome (e.g. by appropriate amendments), the resulting searched subject matter gives rise to the objections to patentability under the PCT following in Section V below.

2. Claims 1, 2, 4, 5, 7, 8 and 19 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

For the assessment of the present claims 1, 2, 4, 5, 7, 8 and 19 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Reference is made to the following documents:

- D1: WO 01/55114 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS-ERFINDUNGEN
VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H; MANLE) 2 August 2001
D2: WO 02/068470 A (AMGEN INC) 29 August 2002

D3: WO 03/047586 A (SCHERING CORPORATION) 12 June 2003

NOVELTY

3. The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 16, 17 and 19 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.
- 3.1 D1 and D2 disclose anticancer combinations of VEGF inhibiting compounds falling within presently claimed formula (I) with (amongst others) aromatase inhibitors (D1: claims, pages 14-15; D2: claims 19, 20, 35-47, 56, 57; pages 5-6, 73-74, 93-101 and in particular pages 98-99, where aromatase inhibitors of present claims 7 and 16 are mentioned). Thus D1 anticipates the subject matter of present claims 1, 2, 4, 5, 8, 10, 11, 13, 14, 17 and 19, whereas D2 anticipates the subject matter of present claims 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 16, 17 and 19.
- 3.2 D3 discloses VEGF inhibitors not of formula (I), e.g. bevacizumab (page 26, claims 34, 35), that can be combined against cancer with farnesyl protein transferase inhibitors of that invention. Thus D3 anticipates the subject matter of present claims 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19.

INVENTIVE STEP

4. Even with reinstated novelty, present claims 1 and 10 do not meet the requirements of the PCT in respect of inventive step; see D1-D3 and the corresponding passages cited in the search report.
5. Dependent claims of the present application do not contain any features which, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the requirements of the PCT in respect of novelty and/or inventive step, see D1-D3 and the corresponding passages cited in the search report.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Radicación : 06831463 06800000
Fecha 09/03/2025-03 de 13-5/-23
Trans : 011 PCY-PATENT 376 PASL MRE3 411 PRESEMIAL
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 185

182

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ()	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
-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 se presenta la solicitud	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()