

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-505938

(P2007-505938A)

(43) 公表日 平成19年3月15日(2007.3.15)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/502 (2006.01)	A 6 1 K 31/502	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 83 頁)

(21) 出願番号	特願2006-527348 (P2006-527348)	(71) 出願人	597011463
(86) (22) 出願日	平成16年9月23日 (2004.9.23)		ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト
(85) 翻訳文提出日	平成18年5月19日 (2006.5.19)		スイス国、4 0 5 6 パーゼル、リヒトシ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2004/010686		ユトラーセ 3 5
(87) 国際公開番号	W02005/027972	(74) 代理人	100062144
(87) 国際公開日	平成17年3月31日 (2005.3.31)		弁理士 青山 稔
(31) 優先権主張番号	60/505, 250	(74) 代理人	100067035
(32) 優先日	平成15年9月23日 (2003.9.23)		弁理士 岩崎 光隆
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	グイド・ボルト
			スイス、ツェーハー-5 0 7 3ギップフー
			オーバーフリック、プロイマットヘーエ 1
			6 番
		(72) 発明者	ヨーゼフ・ベルンハルト・ブリューゲン
			スイス、ツェーハー-4 1 2 5リーヘン、
			エアレンシュトレスヒェン 7 3 番
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 V E G F 受容体阻害剤と化学療法剤の組み合わせ

## (57) 【要約】

本発明は、増殖性疾患または持続した血管形成に関連する疾患を有する患者の処置のための組み合わせ療法に関する。該患者は：(a) V E G F 阻害化合物；および(b)下記から成る群から選択される1種またはそれ以上の化学療法剤：i. アロマターゼ阻害剤；ii. 抗エストロゲン、抗アンドロゲン(とりわけ前立腺癌の場合)またはゴナドレリンアゴニスト；iii. トポイソメラーゼI阻害剤またはトポイソメラーゼII阻害剤；iv. 微小管活性化剤、アルキル化剤、抗新生物代謝拮抗剤または白金化合物；v. タンパク質または脂質キナーゼ活性またはタンパク質または脂質ホスファターゼ活性を標的ノ減少する化合物、さらに抗血管形成化合物または細胞分化過程を誘発する化合物；vi. プラジキニン1受容体またはアンギオテンシンIIアンタゴニスト；vii. シクロオキシゲナーゼ阻害剤、ビスホスホネート、ヘパラナーゼ阻害剤(ヘパラン硫酸分解を防止)、例えば、P I - 8 8、生物学的応答修飾剤、好ましくはリンホカインまたはインターフェロン、例えば、インターフェロン、ユビキチン化阻害剤、または抗アポトーシス経路を遮断する阻害剤；viii. R a s 発癌性イソ型の阻害剤またはファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤；ix. テロメラーゼ阻害剤、例えば、テロメスタチン；x. プロテアーゼ阻害剤、マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤、メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤、例えば、ベンガミドまたはその誘導体、またはプロテオソーム阻害剤、例えば、P S - 3 4 1；xi. 血液学的悪性物の処置に使用する薬剤またはF M S 様チロシンキナーゼ阻害剤；xii. H S P 9 0 阻害剤；xiii. H D A C 阻害剤；xiv. m T O R 阻害剤；xv. ソマトスタチン受容体アンタゴニスト；xvi. インテグリンアンタゴニスト；xvii. 抗白血病性化合物；xviii. 電離放射線のような腫瘍

10

20

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

増殖性疾患を予防または処置する方法であって、薬学的に有効量の：

(a) V E G F 阻害化合物；および

(b) 下記から成る群から選択される 1 種またはそれ以上の化学療法剤：

i. アロマターゼ阻害剤；

ii. 抗エストロゲン、抗アンドロゲン(とりわけ前立腺癌の場合)またはゴナドレリンアゴニスト；

iii. トポイソメラーゼ I 阻害剤またはトポイソメラーゼ II 阻害剤；

iv. 微小管活性化剤、アルキル化剤、抗新生物代謝拮抗剤または白金化合物；

v. タンパク質または脂質キナーゼ活性またはタンパク質または脂質ホスファターゼ活性を標的 / 減少する化合物、さらに抗血管形成化合物または細胞分化過程を誘発する化合物；

vi. ブラジキニン 1 受容体またはアンギオテンシン II アンタゴニスト；

vii. シクロオキシゲナーゼ阻害剤、ビスホスホネート、ヘパラナーゼ阻害剤(ヘパラン硫酸分解を防止)、例えば、P I - 8 8、生物学的応答修飾剤、好ましくはリンホカインまたはインターフェロン、例えば、インターフェロン、ユビキチン化阻害剤、または抗アポトーシス経路を遮断する阻害剤；

viii. R a s 発癌性イソ型の阻害剤またはファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤；

ix. テロメラーゼ阻害剤、例えば、テロメスタチン；

x. プロテアーゼ阻害剤、マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤、メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤、例えば、ベンガミドまたはその誘導体、またはプロテオソーム阻害剤、例えば、P S - 3 4 1；

xi. 血液学的悪性物の処置に使用する薬剤または F M S 様チロシンキナーゼ阻害剤；

xii. H S P 9 0 阻害剤；

xiii. H D A C 阻害剤；

xiv. m T O R 阻害剤；

xv. ソマトスタチン受容体アンタゴニスト；

xvi. インテグリンアンタゴニスト；

xvii. 抗白血病性化合物；

xviii. 電離放射線のような腫瘍細胞傷害法；

xix. E D G 結合剤；

xx. アントラニル酸アミドクラスのキナーゼ阻害剤；

xxi. リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤；

xxii. S - アデノシルメチオニンデカルボキシラーゼ阻害剤；

xxiii. V E G F または V E G F R のモノクローナル抗体；

xxiv. 光線力学的治療；

xxv. 血管新生抑制性(angiostatic)ステロイド；

xxvi. コルチコステロイド含有インプラント；

xxvii. A T 1 受容体アンタゴニスト；および

xxviii. A C E 阻害剤

を含む、組み合わせを投与することを含む、方法。

## 【請求項 2】

V E G F 阻害化合物が、

(i) 式(I)

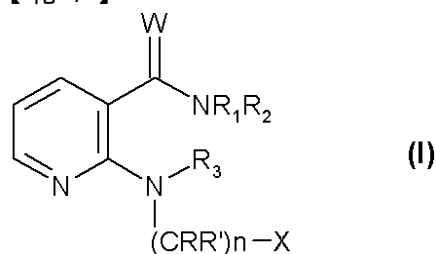
10

20

30

40

## 【化 1】



〔式中、

n は 1 から 6 (6 を含む) までであり；

W は O または S であり；

R<sub>1</sub> および R<sub>3</sub> は、互いに独立して水素、低級アルキルまたは低級アシルであり；

R<sub>2</sub> は、シクロアルキル基、アリール基、または 1 個またはそれ以上の環窒素原子と、酸素および硫黄から成る群から独立して選択される 0 個、1 個または 2 個のヘテロ原子を含む、単環式または二環式ヘテロアリール基 (該基はいずれの場合も非置換であるか、一もしくはは多置換されている) であり；

R および R' は、互いに独立して水素または低級アルキルであり；そして

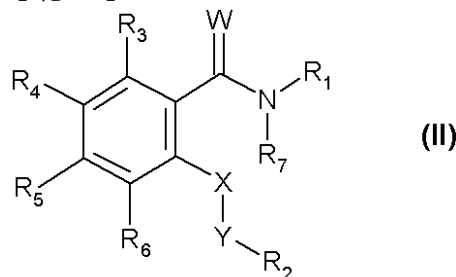
X は、アリール基、または 1 個またはそれ以上の環窒素原子と、酸素および硫黄から成る群から独立して選択される 0 個、1 個または 2 個のヘテロ原子を含む、単環式または二環式ヘテロアリール基 (該基はいずれの場合も非置換であるか、一もしくはは多置換されている) である。〕

の化合物またはその N - オキシドもしくは可能性のある互変体；

またはその薬学的に許容される塩であるか；

(ii) 式 (II)

## 【化 2】



〔式中、

W は O または S であり；

X は N R<sub>8</sub> であり；Y は C R<sub>9</sub> R<sub>10</sub> - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> であり、

ここで

R<sub>9</sub> および R<sub>10</sub> は、互いに独立して、水素または低級アルキルであり；そして

n は 0 (0 を含む) から 3 (3 を含む) までの数字であるか；または

Y は S O<sub>2</sub> であり；R<sub>1</sub> はアリールであり；

R<sub>2</sub> は 1 個または 2 個の環窒素原子を含む単環式または二環式ヘテロアリール基である。ただし R<sub>2</sub> は 2 - フタルイミジルを意味し得ず、そして Y = S O<sub>2</sub> であるとき 2, 1, 3 - ベンゾチアジアゾル - 4 - イルを意味し得ない；

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> および R<sub>6</sub> のいずれも、各々独立して、H または水素以外の置換基であり；そして

R<sub>7</sub> および R<sub>8</sub> は互いに独立して、H または低級アルキルである。〕

の化合物またはその N - オキシド；もしくはそれらの薬学的に許容される塩であるか；または

10

20

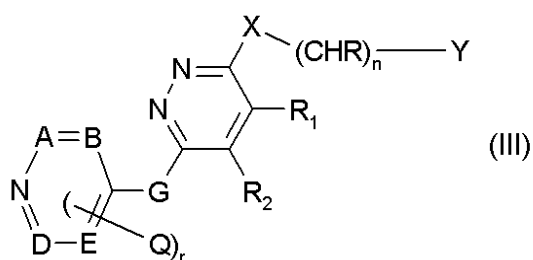
30

40

50

(iii)式(III)

【化3】



10

〔式中、

r は 0 ~ 2 であり、

n は 0 ~ 2 であり、

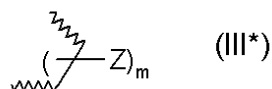
m は 0 ~ 4 であり、

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は

(i) 低級アルキルであるか、または

(ii) 一体となって下位式(III\*)

【化4】

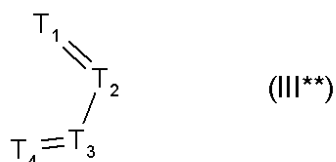


20

の架橋を形成し、結合は2個の末端炭素原子を介して達成されるか、または

(iii) 一体となって下位式(III\*\*)

【化5】



30

(ここで、環員 T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>、T<sub>3</sub> および T<sub>4</sub> の1個または2個は窒素であり、残りはいずれも CH であり、そして架橋は T<sub>1</sub> および T<sub>4</sub> を介して達成される)

の架橋を形成し；

A、B、D および E は、互いに独立して、N または CH である。ただし、これらのラジカルで N であるものは2個を超えない；

G は低級アルキレン、アシルオキシまたはヒドロキシで置換されている低級アルキレン、  
-CH<sub>2</sub>-O-、-CH<sub>2</sub>-S-、-CH<sub>2</sub>-NH-、オキサ(-O-)、チア(-S-)、  
またはイミノ(-NH-)であり；

Q は低級アルキルであり；

40

R は H または低級アルキルであり；

X はイミノ、オキサ、またはチアであり；

Y は非置換または置換アリール、ピリジル、または非置換または置換シクロアルキルであり；そして

Z はアミノ、モノ-もしくはジ置換アミノ、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、エーテル化またはエステル化ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、エステル化カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、N-モノ-もしくはN,N-ジ置換カルバモイル、アミジノ、グアニジノ、メルカプト、スルホ、フェニルチオ、フェニル-低級アルキルチオ、アルキルフェニルチオ、フェニルスルホニル、フェニル-低級アルキルスルフィニルまたはアルキルフェニルスルフィニルであり、置換基 Z は、1個以上のラジカル

50

Zが存在するとき、互いに同一または異なり；

そして、波線で特徴付けられる結合は、存在するとき、一重結合または二重結合のいずれかである。]

の化合物または定義の化合物のN - オキシドであり、ここで、1個もしくはそれ以上のN - 原子が酸素原子を担持するか、

または少なくとも1個の塩形成基が存在するこのような化合物の薬学的に許容される塩である、請求項1記載の方法。

【請求項3】

VEGF阻害化合物が1 - (4 - クロロアニリノ) - 4 - (4 - ピリジルメチル)フタラジンまたはその薬学的に許容される塩である、請求項1記載の方法。

10

【請求項4】

薬学的有効量の

(a) VEGF阻害化合物；および

(b) HDAC阻害剤、微小管活性剤、EGF受容体チロシンキナーゼファミリーの阻害剤、mTOR阻害剤、COX - 2阻害剤、電離放射線、IGF - IR阻害剤、アロマターゼ阻害剤、ビスホスホネート、Bcr - Ablキナーゼ阻害剤、FLT - 3Rキナーゼ阻害剤、ALK阻害剤、c - Kit阻害剤、血小板由来増殖因子受容体阻害剤、Rafキナーゼ阻害剤、HSP - 90阻害剤、VEGFおよびVEGFRのモノクローナル抗体、MMP阻害剤、SRC阻害剤、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤およびEDG結合剤から成る群から選択される1種またはそれ以上の化学療法剤の組み合わせを投与することを含む、請求項1記載の方法。

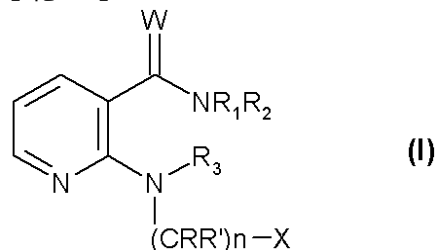
20

【請求項5】

VEGF阻害化合物が、

(i) 式(I)

【化6】



30

[式中、

nは1から6(6を含む)までであり；

WはOまたはSであり；

R<sub>1</sub>およびR<sub>3</sub>は、互いに独立して水素、低級アルキルまたは低級アシルであり；

R<sub>2</sub>は、シクロアルキル基、アリール基、または1個またはそれ以上の環窒素原子と、酸素および硫黄から成る群から独立して選択される0個、1個または2個のヘテロ原子を含む、単環式または二環式ヘテロアリール基(該基はいずれの場合も非置換であるか、一もしくは多置換されている)であり；

40

RおよびR'は、互いに独立して水素または低級アルキルであり；そして

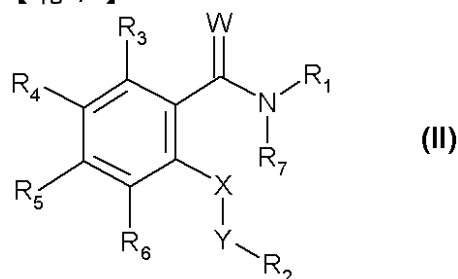
Xは、アリール基、または1個またはそれ以上の環窒素原子と、酸素および硫黄から成る群から独立して選択される0個、1個または2個のヘテロ原子を含む、単環式または二環式ヘテロアリール基(該基はいずれの場合も非置換であるか、一もしくは多置換されている)である。]

の化合物またはそのN - オキシドもしくは可能性のある互変体；

またはその薬学的に許容される塩であるか；

(ii) 式(II)

## 【化 7】



〔式中、

WはOまたはSであり；

XはN R<sub>8</sub>であり；YはC R<sub>9</sub> R<sub>10</sub> - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>であり、

ここで

R<sub>9</sub> および R<sub>10</sub> は、互いに独立して、水素または低級アルキルであり；そして

nは0(0を含む)から3(3を含む)までの数字であるか；または

YはS O<sub>2</sub>であり；R<sub>1</sub> はアリールであり；R<sub>2</sub> は1個または2個の環窒素原子を含む単環式または二環式ヘテロアリール基である。ただし R<sub>2</sub> は2 - フタルイミジルを意味し得ず、そして Y = S O<sub>2</sub> であるとき 2, 1, 3 -

ベンゾチアジアゾル - 4 - イルを意味し得ない；

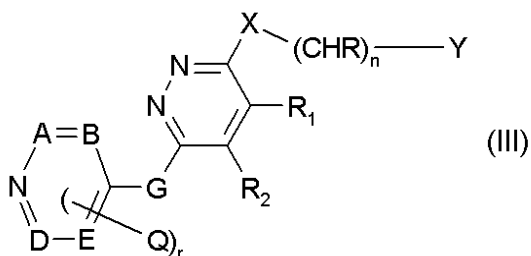
R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> および R<sub>6</sub> のいずれも、各々独立して、Hまたは水素以外の置換基であり；そしてR<sub>7</sub> および R<sub>8</sub> は互いに独立して、Hまたは低級アルキルである。〕

の化合物またはそのN - オキシド；もしくはそれらの薬学的に許容される塩であるか；ま

たは

(iii)式(III)

## 【化 8】



〔式中、

rは0～2であり、

nは0～2であり、

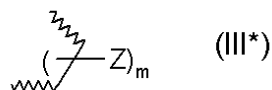
mは0～4であり、

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は

(i)低級アルキルであるか、または

(ii)一体となって下位式(III\*)

## 【化 9】



の架橋を形成し、結合は2個の末端炭素原子を介して達成されるか、または

(iii)一体となって下位式(III\*\*)

10

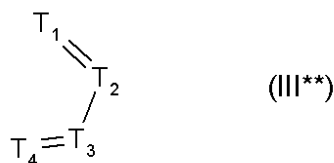
20

30

40

50

## 【化 10】



(ここで、環員  $T_1$ 、 $T_2$ 、 $T_3$  および  $T_4$  の 1 個または 2 個は窒素であり、残りはいずれも  $CH$  であり、そして架橋は  $T_1$  および  $T_4$  を介して達成される)

の架橋を形成し；

A、B、D および E は、互いに独立して、N または  $CH$  である。ただし、これらのラジカルで N であるものは 2 個を超えない；

G は低級アルキレン、アシルオキシまたはヒドロキシで置換されている低級アルキレン、  
 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-CH_2-NH-$ 、オキサ ( $-O-$ )、チア ( $-S-$ )、  
 またはイミノ ( $-NH-$ ) であり；

Q は低級アルキルであり；

R は H または低級アルキルであり；

X はイミノ、オキサ、またはチアであり；

Y は非置換または置換アリール、ピリジル、または非置換または置換シクロアルキルであり；そして

Z はアミノ、モノ - もしくはジ置換アミノ、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、エーテル化またはエステル化ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、エステル化カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、N - モノ - もしくは N, N - ジ置換カルバモイル、アミジノ、グアニジノ、メルカプト、スルホ、フェニルチオ、フェニル - 低級アルキルチオ、アルキルフェニルチオ、フェニルスルホニル、フェニル - 低級アルキルスルフィニルまたはアルキルフェニルスルフィニルであり、置換基 Z は、1 個以上のラジカル Z が存在するとき、互いに同一または異なり；

そして、波線で特徴付けられる結合は、存在するとき、一重結合または二重結合のいずれかである。]

の化合物または定義の化合物の N - オキシドであり、ここで、1 個もしくはそれ以上の N - 原子が酸素原子を担持するか、

または少なくとも 1 個の塩形成基が存在するこのような化合物の薬学的に許容される塩である、請求項 4 記載の方法。

## 【請求項 6】

VEGF 阻害化合物が 1 - (4 - クロロアニリノ) - 4 - (4 - ピリジルメチル)フタラジンまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 4 記載の方法。

## 【請求項 7】

薬学的に有効量の：

(a) VEGF 阻害化合物；および

(b) N - ヒドロキシ - 3 - [4 - [[[2 - (2 - メチル - 1H - インドル - 3 - イル) - エチル] - アミノ]メチル]フェニル] - 2E - 2 - プロペンアミド、またはその薬学的に許容される塩；N - ヒドロキシ - 3 - [4 - [(2 - ヒドロキシエチル) {2 - (1H - インドル - 3 - イル)エチル] - アミノ]メチル]フェニル] - 2E - 2 - プロペンアミド、またはその薬学的に許容される塩、エポチロンおよびその誘導体、タキサン類、ディスコデルモライド、ピンカアルカロイド、コルヒチン、ゲフィチニブ、IGF - IR 阻害剤、トラスツマブ、RAD001、CCI - 779、ラパマイシン、AP23573、ルミラコキシブ、セレコキシブ、バルデコキシブ、ロフェコキシブ、5 - FU、白金化合物、DNA アルキレーター、レトロゾール、アナストロゾール、エキセメスタン、ゾレドロン酸、パミドロン酸、とりわけイマチニブメシレートのようなイマチニブ、PD173955、PKC412、MLN518、インターフェロン、Ara - C、ビスルファン、SU101、SU

10

20

30

40

50

6668、GFB-111、BAY43-9006、PD184352、17-AAG、ゲルダナマイシン関連化合物およびラジシコールから成る群から選択される1種またはそれ以上の化学療法剤

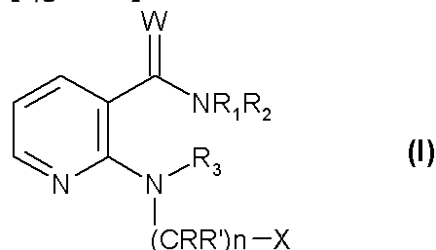
の組み合わせを投与することを含む、請求項1記載の方法。

【請求項8】

VEGF阻害化合物が、

(i)式(I)

【化11】



10

〔式中、

nは1から6(6を含む)までであり；

WはOまたはSであり；

R<sub>1</sub>およびR<sub>3</sub>は、互いに独立して水素、低級アルキルまたは低級アシルであり；

R<sub>2</sub>は、シクロアルキル基、アリール基、または1個またはそれ以上の環窒素原子と、酸素および硫黄から成る群から独立して選択される0個、1個または2個のヘテロ原子を含む、単環式または二環式ヘテロアリール基(該基はいずれの場合も非置換であるか、一もしくはは多置換されている)であり；

20

RおよびR'は、互いに独立して水素または低級アルキルであり；そして

Xは、アリール基、または1個またはそれ以上の環窒素原子と、酸素および硫黄から成る群から独立して選択される0個、1個または2個のヘテロ原子を含む、単環式または二環式ヘテロアリール基(該基はいずれの場合も非置換であるか、一もしくはは多置換されている)である。〕

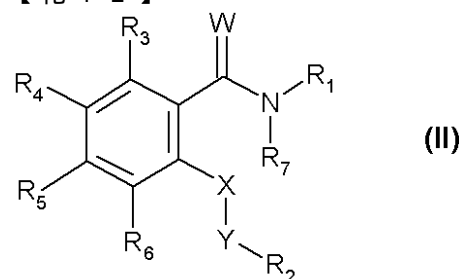
の化合物またはそのN-オキシドもしくは可能性のある互変体；

またはその薬学的に許容される塩であるか；

30

(ii)式(II)

【化12】



40

〔式中、

WはOまたはSであり；

XはNR<sub>8</sub>であり；

YはCR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>であり、  
ここで

R<sub>9</sub>およびR<sub>10</sub>は、互いに独立して、水素または低級アルキルであり；そして

nは0(0を含む)から3(3を含む)までの数字であるか；または

YはSO<sub>2</sub>であり；

R<sub>1</sub>はアリールであり；

R<sub>2</sub>は1個または2個の環窒素原子を含む単環式または二環式ヘテロアリール基である。

50



ただし  $R_2$  は 2 - フタルイミジルを意味し得ず、そして  $Y = SO_2$  であるとき 2, 1, 3 - ベンゾチアジアゾル - 4 - イルを意味し得ない；

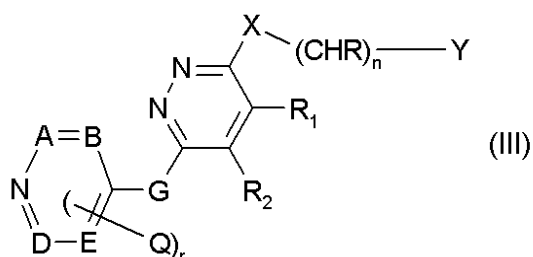
$R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  および  $R_6$  のいずれも、各々独立して、H または水素以外の置換基であり；そして

$R_7$  および  $R_8$  は互いに独立して、H または低級アルキルである。]

の化合物またはその N - オキシド；もしくはそれらの薬学的に許容される塩であるか；または

(iii) 式 (III)

【化 1 3】



10

[ 式中、

$r$  は 0 ~ 2 であり、

$n$  は 0 ~ 2 であり、

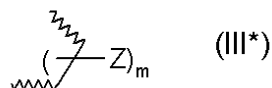
$m$  は 0 ~ 4 であり、

$R_1$  および  $R_2$  は

(i) 低級アルキルであるか、または

(ii) 一体となって下位式 (III\*)

【化 1 4】

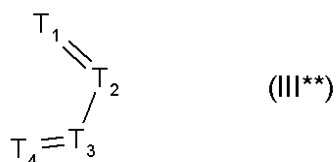


20

の架橋を形成し、結合は 2 個の末端炭素原子を介して達成されるか、または

(iii) 一体となって下位式 (III\*\*) )

【化 1 5】



30

(ここで、環員  $T_1$ 、 $T_2$ 、 $T_3$  および  $T_4$  の 1 個または 2 個は窒素であり、残りはいずれも CH であり、そして架橋は  $T_1$  および  $T_4$  を介して達成される)

40

の架橋を形成し；

A、B、D および E は、互いに独立して、N または CH である。ただし、これらのラジカルで N であるものは 2 個を超えない；

G は低級アルキレン、アシルオキシまたはヒドロキシで置換されている低級アルキレン、  
-  $CH_2$  - O -、-  $CH_2$  - S -、-  $CH_2$  - NH -、オキサ (- O -)、チア (- S -)、  
またはイミノ (- NH -) であり；

Q は低級アルキルであり；

R は H または低級アルキルであり；

X はイミノ、オキサ、またはチアであり；

Y は非置換または置換アリール、ピリジル、または非置換または置換シクロアルキルであ

50

り；そして

Zはアミノ、モノ - もしくはジ置換アミノ、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、エーテル化またはエステル化ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、エステル化カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、N - モノ - もしくはN,N - ジ置換カルバモイル、アミジノ、グアニジノ、メルカプト、スルホ、フェニルチオ、フェニル - 低級アルキルチオ、アルキルフェニルチオ、フェニルスルホニル、フェニル - 低級アルキルスルフィニルまたはアルキルフェニルスルフィニルであり、置換基Zは、1個以上のラジカルZが存在するとき、互いに同一または異なり；

そして、波線で特徴付けられる結合は、存在するとき、一重結合または二重結合のいずれかである。]

10

の化合物または定義の化合物のN - オキシドであり、ここで、1個もしくはそれ以上のN - 原子が酸素原子を担持するか、

または少なくとも1個の塩形成基が存在するこのような化合物の薬学的に許容される塩である、請求項7記載の方法。

#### 【請求項9】

VEGF阻害化合物が1 - (4 - クロロアニリノ) - 4 - (4 - ピリジルメチル)フタラジンまたはその薬学的に許容される塩である、請求項4記載の方法。

#### 【請求項10】

(a) VEGF阻害化合物；および

(b) 下記から成る群から選択される1種またはそれ以上の化学療法剤；

20

i. アロマターゼ阻害剤；

ii. 抗エストロゲン、抗アンドロゲン(とりわけ前立腺癌の場合)またはゴナドレリンアゴニスト；

iii. トポイソメラーゼI阻害剤またはトポイソメラーゼII阻害剤；

iv. 微小管活性化剤、アルキル化剤、抗新生物代謝拮抗剤または白金化合物；

v. タンパク質または脂質キナーゼ活性またはタンパク質または脂質ホスファターゼ活性を標的/減少する化合物、さらに抗血管形成化合物または細胞分化過程を誘発する化合物；

vi. ブラジキニン1受容体またはアンギオテンシンIIアンタゴニスト；

vii. シクロオキシゲナーゼ阻害剤、ビスホスホネート、ヘパラナーゼ阻害剤(ヘパラン硫酸分解を防止)、例えば、PI - 88、生物学的応答修飾剤、好ましくはリンホカインまたはインターフェロン、例えば、インターフェロン、ユビキチン化阻害剤、または抗アポトーシス経路を遮断する阻害剤；

30

viii. Ras発癌性イソ型の阻害剤またはファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤；

ix. テロメラーゼ阻害剤、例えば、テロメスタチン；

x. プロテアーゼ阻害剤、マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤、メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤、例えば、ベンガミドまたはその誘導体、またはプロテオソーム阻害剤、例えば、PS - 341；

xi. 血液学的悪性物の処置に使用する薬剤またはFMS様チロシンキナーゼ阻害剤；

40

xii. HSP90阻害剤；

xiii. HDAC阻害剤；

xiv. mTOR阻害剤；

xv. ソマトスタチン受容体アンタゴニスト；

xvi. インテグリンアンタゴニスト；

xvii. 抗白血病性化合物；

xviii. 電離放射線のような腫瘍細胞傷害法；

xix. EDG結合剤；

xx. アントラニル酸アミドクラスのキナーゼ阻害剤；

xxi. リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤；

50

- xxii. S - アデノシルメチオニンデカルボキシラーゼ阻害剤；
- xxiii. VEGFまたはVEGFRのモノクローナル抗体；
- xxiv. 光線力学的治療；
- xxv. 血管新生抑制性ステロイド；
- xxvi. コルチコステロイド含有インプラント；
- xxvii. AT1受容体アンタゴニスト；および
- xxviii. ACE阻害剤

を含む、医薬組成物。

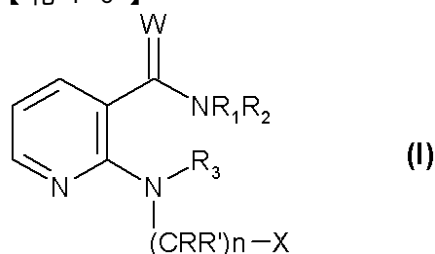
【請求項 11】

VEGF阻害化合物が、

10

(i)式(I)

【化 16】



〔式中、

20

nは1から6(6を含む)までであり；

WはOまたはSであり；

R<sub>1</sub>およびR<sub>3</sub>は、互いに独立して水素、低級アルキルまたは低級アシルであり；

R<sub>2</sub>は、シクロアルキル基、アリール基、または1個またはそれ以上の環窒素原子と、酸素および硫黄から成る群から独立して選択される0個、1個または2個のヘテロ原子を含む、単環式または二環式ヘテロアリール基(該基はいずれの場合も非置換であるか、一もしくはは多置換されている)であり；

RおよびR'は、互いに独立して水素または低級アルキルであり；そして

Xは、アリール基、または1個またはそれ以上の環窒素原子と、酸素および硫黄から成る群から独立して選択される0個、1個または2個のヘテロ原子を含む、単環式または二環式ヘテロアリール基(該基はいずれの場合も非置換であるか、一もしくはは多置換されている)である。〕

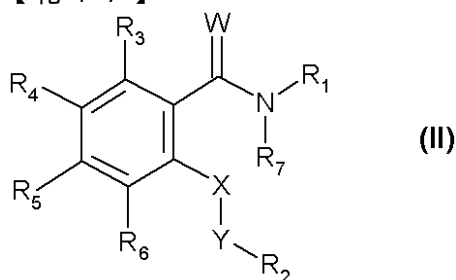
30

の化合物またはそのN - オキシドもしくは可能性のある互変体；

またはその薬学的に許容される塩であるか；

(ii)式(II)

【化 17】



40

〔式中、

WはOまたはSであり；

XはNR<sub>8</sub>であり；

YはCR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>であり、  
ここで

R<sub>9</sub>およびR<sub>10</sub>は、互いに独立して、水素または低級アルキルであり；そして

50

$n$  は 0 (0 を含む) から 3 (3 を含む) までの数字であるか ; または

$Y$  は  $SO_2$  であり ;

$R_1$  はアリールであり ;

$R_2$  は 1 個または 2 個の環窒素原子を含む単環式または二環式ヘテロアリール基である。

ただし  $R_2$  は 2 - フタリイミジルを意味し得ず、そして  $Y = SO_2$  であるとき 2, 1, 3 - ペンゾチアジアゾル - 4 - イルを意味し得ない ;

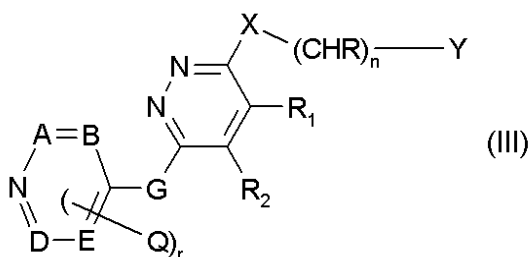
$R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  および  $R_6$  のいずれも、各々独立して、 $H$  または水素以外の置換基であり ; そして

$R_7$  および  $R_8$  は互いに独立して、 $H$  または低級アルキルである。]

の化合物またはその  $N$  - オキシド ; もしくはそれらの薬学的に許容される塩であるか ; または

(iii) 式 (III)

【化 18】



20

[ 式中、

$r$  は 0 ~ 2 であり、

$n$  は 0 ~ 2 であり、

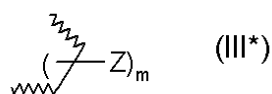
$m$  は 0 ~ 4 であり、

$R_1$  および  $R_2$  は

(i) 低級アルキルであるか、または

(ii) 一体となって下位式 (III\*)

【化 19】

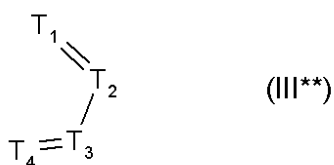


30

の架橋を形成し、結合は 2 個の末端炭素原子を介して達成されるか、または

(iii) 一体となって下位式 (III\*\*)

【化 20】



40

(ここで、環員  $T_1$ 、 $T_2$ 、 $T_3$  および  $T_4$  の 1 個または 2 個は窒素であり、残りはいずれも  $CH$  であり、そして架橋は  $T_1$  および  $T_4$  を介して達成される)

の架橋を形成し ;

$A$ 、 $B$ 、 $D$  および  $E$  は、互いに独立して、 $N$  または  $CH$  である。ただし、これらのラジカルで  $N$  であるものは 2 個を超えない ;

$G$  は低級アルキレン、アシルオキシまたはヒドロキシで置換されている低級アルキレン、  
-  $CH_2$  -  $O$  -、-  $CH_2$  -  $S$  -、-  $CH_2$  -  $NH$  -、オキサ (-  $O$  -)、チア (-  $S$  -)、  
またはイミノ (-  $NH$  -) であり ;

50

Q は低級アルキルであり；

R はHまたは低級アルキルであり；

X はイミノ、オキサ、またはチアであり；

Y は非置換または置換アリール、ピリジル、または非置換または置換シクロアルキルであり；そして

Z はアミノ、モノ - もしくはジ置換アミノ、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、エーテル化またはエステル化ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、エステル化カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、N - モノ - もしくはN, N - ジ置換カルバモイル、アミジノ、グアニジノ、メルカプト、スルホ、フェニルチオ、フェニル - 低級アルキルチオ、アルキルフェニルチオ、フェニルスルホニル、フェニル - 低級アルキルスルフィニルまたはアルキルフェニルスルフィニルであり、置換基Zは、1個以上のラジカルZが存在するとき、互いに同一または異なり；

そして、波線で特徴付けられる結合は、存在するとき、一重結合または二重結合のいずれかである。]

の化合物または定義の化合物のN - オキシドであり、ここで、1個もしくはそれ以上のN - 原子が酸素原子を担持するか、

または少なくとも1個の塩形成基が存在するこのような化合物の薬学的に許容される塩である、請求項10記載の医薬組成物。

【請求項12】

V E G F 阻害化合物が1 - (4 - クロロアニリノ) - 4 - (4 - ピリジルメチル)フタラジンまたはその薬学的に許容される塩である、請求項10記載の医薬組成物。

【請求項13】

(a) V E G F 阻害化合物；および

(b) H D A C 阻害剤、微小管活性剤、E G F 受容体チロシンキナーゼファミリーの阻害剤、m T O R 阻害剤、C O X - 2 阻害剤、電離放射線、I G F - I R 阻害剤、アロマターゼ阻害剤、ビスホスホネート、B c r - A b l キナーゼ阻害剤、F L T - 3 R キナーゼ阻害剤、A L K 阻害剤、c - K i t 阻害剤、血小板由来増殖因子受容体阻害剤、R a f キナーゼ阻害剤、H S P - 9 0 阻害剤、V E G F および V E G F R のモノクローナル抗体、M M P 阻害剤、S R C 阻害剤、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤およびE D G 結合剤から成る群から選択される1種またはそれ以上の化学療法剤

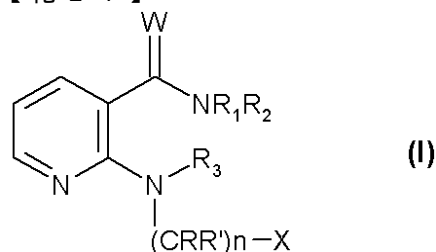
を含む、請求項10記載の医薬組成物。

【請求項14】

V E G F 阻害化合物が、

(i) 式(I)

【化21】



[ 式中、

n は1から6(6を含む)までであり；

W はOまたはSであり；

R<sub>1</sub> および R<sub>3</sub> は、互いに独立して水素、低級アルキルまたは低級アシルであり；

R<sub>2</sub> は、シクロアルキル基、アリール基、または1個またはそれ以上の環窒素原子と、酸素および硫黄から成る群から独立して選択される0個、1個または2個のヘテロ原子を含む、単環式または二環式ヘテロアリール基(該基はいずれの場合も非置換であるか、一もしくは多置換されている)であり；

10

20

30

40

50

R および R' は、互いに独立して水素または低級アルキルであり；そして

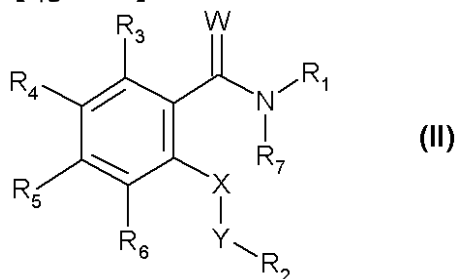
X は、アリール基、または 1 個またはそれ以上の環窒素原子と、酸素および硫黄から成る群から独立して選択される 0 個、1 個または 2 個のヘテロ原子を含む、単環式または二環式ヘテロアリール基(該基はいずれの場合も非置換であるか、一もしくは多置換されている)である。]

の化合物またはその N - オキシドもしくは可能性のある互変体；

またはその薬学的に許容される塩であるか；

(ii) 式 (II)

【化 2 2】



10

[ 式中、

W は O または S であり；

X は N R<sub>8</sub> であり；

Y は C R<sub>9</sub> R<sub>10</sub> - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> であり、

ここで

R<sub>9</sub> および R<sub>10</sub> は、互いに独立して、水素または低級アルキルであり；そして

n は 0 (0 を含む) から 3 (3 を含む) までの数字であるか；または

Y は SO<sub>2</sub> であり；

R<sub>1</sub> はアリールであり；

R<sub>2</sub> は 1 個または 2 個の環窒素原子を含む単環式または二環式ヘテロアリール基である。

ただし R<sub>2</sub> は 2 - フタリイミジルを意味し得ず、そして Y = SO<sub>2</sub> であるとき 2, 1, 3 - ベンゾチアジアゾル - 4 - イルを意味し得ない；

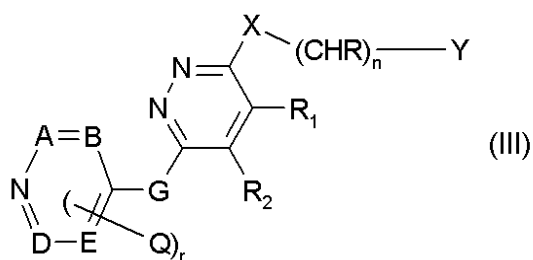
R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> および R<sub>6</sub> のいずれも、各々独立して、H または水素以外の置換基であり；そして

R<sub>7</sub> および R<sub>8</sub> は互いに独立して、H または低級アルキルである。]

の化合物またはその N - オキシド；もしくはそれらの薬学的に許容される塩であるか；または

(iii) 式 (III)

【化 2 3】



40

[ 式中、

r は 0 ~ 2 であり、

n は 0 ~ 2 であり、

m は 0 ~ 4 であり、

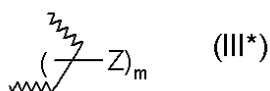
R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は

(i) 低級アルキルであるか、または

50

(ii) 一体となって下位式 (III\*)

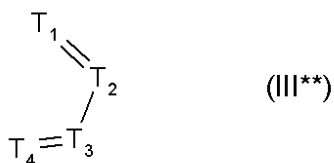
【化 2 4】



の架橋を形成し、結合は 2 個の末端炭素原子を介して達成されるか、または

(iii) 一体となって下位式 (III\*\*)

【化 2 5】



10

(ここで、環員  $T_1$ 、 $T_2$ 、 $T_3$  および  $T_4$  の 1 個または 2 個は窒素であり、残りはいずれも CH であり、そして架橋は  $T_1$  および  $T_4$  を介して達成される)

の架橋を形成し；

A、B、D および E は、互いに独立して、N または CH である。ただし、これらのラジカルで N であるものは 2 個を超えない；

20

G は低級アルキレン、アシルオキシまたはヒドロキシで置換されている低級アルキレン、  
-CH<sub>2</sub>-O-、-CH<sub>2</sub>-S-、-CH<sub>2</sub>-NH-、オキサ(-O-)、チア(-S-)、  
またはイミノ(-NH-)であり；

Q は低級アルキルであり；

R は H または低級アルキルであり；

X はイミノ、オキサ、またはチアであり；

Y は非置換または置換アリール、ピリジル、または非置換または置換シクロアルキルであり；そして

Z はアミノ、モノ-もしくはジ置換アミノ、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、エーテル化またはエステル化ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、エステル化カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、N-モノ-もしくは N,N-ジ置換カルバモイル、アミジノ、グアニジノ、メルカプト、スルホ、フェニルチオ、フェニル-低級アルキルチオ、アルキルフェニルチオ、フェニルスルホニル、フェニル-低級アルキルスルフィニルまたはアルキルフェニルスルフィニルであり、置換基 Z は、1 個以上のラジカル Z が存在するとき、互いに同一または異なり；

30

そして、波線で特徴付けられる結合は、存在するとき、一重結合または二重結合のいずれかである。]

の化合物または定義の化合物の N-オキシドであり、ここで、1 個もしくはそれ以上の N-原子が酸素原子を担持するか、

または少なくとも 1 個の塩形成基が存在するこのような化合物の薬学的に許容される塩である、請求項 13 記載の医薬組成物。

40

【請求項 15】

VEGF 阻害化合物が 1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 13 記載の医薬組成物。

【請求項 16】

(a) VEGF 阻害化合物；および

(b) HDAC 阻害剤、微小管活性剤、EGF 受容体チロシンキナーゼファミリーの阻害剤、mTOR 阻害剤、COX-2 阻害剤、電離放射線、IGF-IR 阻害剤、アロマターゼ阻害剤、ビスホスホネート、Bcr-Abl キナーゼ阻害剤、FLT-3R キナーゼ阻害剤、ALK 阻害剤、c-Kit 阻害剤、血小板由来増殖因子受容体阻害剤、Raf キナー

50

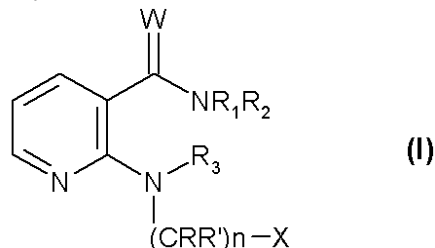
ゼ阻害剤、HSP-90阻害剤、VEGFおよびVEGFRのモノクローナル抗体、MMP阻害剤、SRC阻害剤、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤およびEDG結合剤から成る群から選択される1種またはそれ以上の化学療法剤を含む、請求項10記載の医薬組成物。

【請求項17】

VEGF阻害化合物が、

(i)式(I)

【化26】



10

〔式中、

nは1から6(6を含む)までであり；

WはOまたはSであり；

R<sub>1</sub>およびR<sub>3</sub>は、互いに独立して水素、低級アルキルまたは低級アシルであり；

R<sub>2</sub>は、シクロアルキル基、アリール基、または1個またはそれ以上の環窒素原子と、酸素および硫黄から成る群から独立して選択される0個、1個または2個のヘテロ原子を含む、単環式または二環式ヘテロアリール基(該基はいずれの場合も非置換であるか、一もしくはは多置換されている)であり；

20

RおよびR'は、互いに独立して水素または低級アルキルであり；そして

Xは、アリール基、または1個またはそれ以上の環窒素原子と、酸素および硫黄から成る群から独立して選択される0個、1個または2個のヘテロ原子を含む、単環式または二環式ヘテロアリール基(該基はいずれの場合も非置換であるか、一もしくはは多置換されている)である。〕

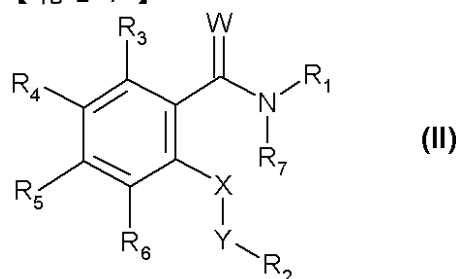
の化合物またはそのN-オキシドもしくは可能性のある互変体；

またはその薬学的に許容される塩であるか；

30

(ii)式(II)

【化27】



40

〔式中、

WはOまたはSであり；

XはNR<sub>8</sub>であり；

YはCR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>であり、  
ここで

R<sub>9</sub>およびR<sub>10</sub>は、互いに独立して、水素または低級アルキルであり；そして

nは0(0を含む)から3(3を含む)までの数字であるか；または

YはSO<sub>2</sub>であり；

R<sub>1</sub>はアリールであり；

R<sub>2</sub>は1個または2個の環窒素原子を含む単環式または二環式ヘテロアリール基である。

50



ただし  $R_2$  は 2 - フタルイミジルを意味し得ず、そして  $Y = SO_2$  であるとき 2, 1, 3 - ベンゾチアジアゾル - 4 - イルを意味し得ない；

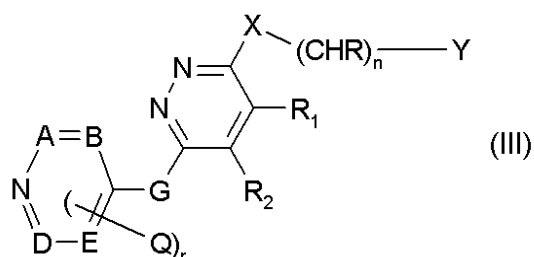
$R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  および  $R_6$  のいずれも、各々独立して、H または水素以外の置換基であり；そして

$R_7$  および  $R_8$  は互いに独立して、H または低級アルキルである。]

の化合物またはその N - オキシド；もしくはそれらの薬学的に許容される塩であるか；または

(iii) 式 (III)

【化 2 8】



10

[ 式中、

$r$  は 0 ~ 2 であり、

$n$  は 0 ~ 2 であり、

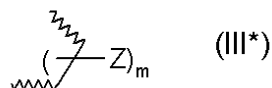
$m$  は 0 ~ 4 であり、

$R_1$  および  $R_2$  は

(i) 低級アルキルであるか、または

(ii) 一体となって下位式 (III\*)

【化 2 9】

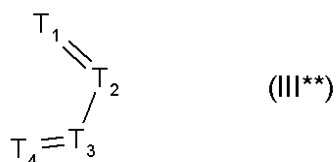


20

の架橋を形成し、結合は 2 個の末端炭素原子を介して達成されるか、または

(iii) 一体となって下位式 (III\*\*) )

【化 3 0】



30

(ここで、環員  $T_1$ 、 $T_2$ 、 $T_3$  および  $T_4$  の 1 個または 2 個は窒素であり、残りはいずれも CH であり、そして架橋は  $T_1$  および  $T_4$  を介して達成される)

40

の架橋を形成し；

A、B、D および E は、互いに独立して、N または CH である。ただし、これらのラジカルで N であるものは 2 個を超えない；

G は低級アルキレン、アシルオキシまたはヒドロキシで置換されている低級アルキレン、  
-  $CH_2$  - O -、-  $CH_2$  - S -、-  $CH_2$  - NH -、オキサ (- O -)、チア (- S -)、  
またはイミノ (- NH -) であり；

Q は低級アルキルであり；

R は H または低級アルキルであり；

X はイミノ、オキサ、またはチアであり；

Y は非置換または置換アリール、ピリジル、または非置換または置換シクロアルキルであ

50

り；そして

Zはアミノ、モノ - もしくはジ置換アミノ、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、エーテル化またはエステル化ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、エステル化カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、N - モノ - もしくはN,N - ジ置換カルバモイル、アミジノ、グアニジノ、メルカプト、スルホ、フェニルチオ、フェニル - 低級アルキルチオ、アルキルフェニルチオ、フェニルスルホニル、フェニル - 低級アルキルスルフィニルまたはアルキルフェニルスルフィニルであり、置換基Zは、1個以上のラジカルZが存在するとき、互いに同一または異なり；

そして、波線で特徴付けられる結合は、存在するとき、一重結合または二重結合のいずれかである。]

10

の化合物または定義の化合物のN - オキシドであり、ここで、1個もしくはそれ以上のN - 原子が酸素原子を担持するか、

または少なくとも1個の塩形成基が存在するこのような化合物の薬学的に許容される塩である、請求項16記載の医薬組成物。

#### 【請求項18】

VEGF阻害化合物が1 - (4 - クロロアニリノ) - 4 - (4 - ピリジルメチル)フタラジンまたはその薬学的に許容される塩である、請求項16記載の医薬組成物。

#### 【請求項19】

悪性物が、乳癌、肺癌、卵巣癌、リンパ腫、頭頸部癌ならびに食道、胃、膀胱、前立腺、子宮および頸の癌である、請求項1記載の方法。

20

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【0001】

本発明は、哺乳動物、特にヒトにおける、増殖性疾患、または持続した血管形成と関連するまたはそれにより引き金を引かれる疾患を：

(a)血管内皮細胞増殖因子(VEGF)受容体タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤(VEGF阻害剤)；および

(b)1種またはそれ以上の化学療法剤

を含む薬剤の組み合わせで予防または処置する方法に関する。

30

#### 【0002】

本発明は、さらに：

(a)VEGF阻害剤；

(b)1種またはそれ以上の化学療法剤；および

(c)薬学的に許容される担体

を含む、医薬組成物に関する。

#### 【0003】

本発明は、さらに：

(a)VEGF阻害剤の医薬製剤；および

(b)同時に、一緒に、別々にまたは連続して使用するための化学療法剤

を含む、商品包装物または製品に関する。

40

#### 【0004】

組み合わせパートナー(a)および(b)は、一緒に、交互にまたは別々に、一つの組み合わせられた投与単位形でまたは2個の別々の単位投与形で投与できる。単位投与形はまた固定された組み合わせあり得る。

#### 【0005】

#### 発明の背景

血管系およびその成分の生長および分化を、胚発生および正常な生長ならびに多数の病的異常および疾患の両方において、制御するネットワークの中心に、VEGFまたはVGEFとして既知の血管新生因子(元々、その細胞受容体と一緒に、血管透過性因子(VPF

50

)と呼ばれていた)がある。Breier et al., Trends Cell Biol, Vol. 6, pp. 454-456 (1996)およびその中の引用文献参照。

【0006】

VEGFは、正常細胞系および腫瘍細胞系により産生される、二量体の、ジスルフィド結合した46 kDa糖タンパク質である。それは内皮細胞特異的マイトジェンであり、インビボ試験系、例えば、ウサギ角膜で血管形成活性を示し、内皮細胞および単球に走化性であり、そして内皮細胞でプラスミノゲンアクティベーターを誘発し、それは次いで毛細管の形成中の細胞外マトリックスのタンパク質分解的分解に参与する。VEGFの多くのイソ型が既知であり、それは同等な生物学的活性を示すが、それらを分泌する細胞型およびヘパリン結合能が異なる。加えて、胎盤成長因子およびVEGF-CのようなVEGFファミリーの他のメンバーが存在する。

10

【0007】

VEGF受容体は、膜貫通型受容体チロシンキナーゼである。それらは、7個の免疫グロブリン様ドメインの細胞外ドメインと細胞内チロシンキナーゼドメインにより特徴付けられる。様々なタイプのVEGF受容体、例えば、VEGFR-1、VEGFR-2およびVEGFR-3が既知である。

【0008】

多数のヒト腫瘍、とりわけ神経膠腫および癌腫が高レベルのVEGFおよびその受容体を発現することが既知である。これにより、腫瘍細胞により放出されるVEGFが、パラクリンの形で毛細血管の増殖および腫瘍内皮細胞の増殖を刺激し、故に、改善された血液供給を介して、腫瘍増殖を改善するとの仮説に至っている。増加したVEGF発現は、神経膠腫患者の脳浮腫により説明できるであろう。インビボでの腫瘍血管形成因子としてのVEGFの役割の直接の証拠は、VEGF発現またはVEGF活性が阻害された試験から得られている。これは、VEGF活性を阻害する抗体で、シグナル伝達を阻害するドミナントネガティブVEGFR-2変異体で、またはアンチセンスVEGF RNA技術の使用により達成された。全ての方法は、腫瘍血管形成の阻害の結果、インビボでの神経膠腫細胞系または他の腫瘍細胞系の減少をもたらした。

20

【0009】

血管形成は、最大直径約1-2 mmを超えて増殖する細胞にとっては必須であると見なされる；この限界までは、酸素および栄養素は、拡散により腫瘍細胞に拡散により供給され得る。故に、全ての腫瘍は、その起源および原因にかかわらず、それらが一定サイズに到達した後は、その増殖を血管形成に依存している。

30

【0010】

3種の主な機構が、腫瘍に対する血管形成阻害剤の活性において重要な役割を演ずる：1)血管、とりわけ毛細血管の、無血管休止腫瘍への増殖の阻害であり、アポトーシスと増殖の間で達成されるバランスによる正味の腫瘍増殖がないとの結果となる；2)腫瘍へのおよび腫瘍からの血流が存在しないことによる、腫瘍細胞の移動の阻止；および3)内皮細胞増殖の阻害、故に、通常血管に並んでいる内皮細胞により、周りの組織に発揮されるパラクリン増殖刺激効果を避ける。

【0011】

蓄積中の証拠は、VEGF阻害剤が、他の化学療法剤と組み合わせて使用したとき、より有効であることを示唆する。効果および安全性の両方で、相乗的および相加的利点がある。化学療法剤とVEGF阻害剤の組み合わせの治療効果は、組み合わせの各成分の安全投与範囲の低下をもたらし得る。

40

【0012】

発明の要約

本発明は、哺乳動物、特にヒトにおける、増殖性疾患、または持続した血管形成と関連するまたはそれにより引き金を引かれる疾患を：

(a) VEGF受容体タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤(VEGF阻害剤)；および

(b) 1種またはそれ以上の化学療法剤

50

を含む薬剤の組み合わせで予防または処置する方法に関する。

【0013】

本発明は、さらに：

- (a) VEGF 阻害剤；
  - (b) 1 種またはそれ以上の化学療法剤；および
  - (c) 薬学的に許容される担体
- を含む、医薬組成物に関する。

【0014】

本発明は、さらに：

- (a) VEGF 阻害剤の医薬製剤；および
  - (b) 同時に、一緒に、別々にまたは連続して使用するための化学療法剤の医薬製剤
- を含む、商品包装物または製品に関する。

【0015】

化学療法剤

“化学療法剤”なる用語は、異なる作用機構を有する多くの化学療法剤をカバーする、広いものである。これらのいくつかと VEGF 阻害剤の組み合わせは、癌治療を改善し得る。一般に、化学療法剤は、作用機構によって分類されている。利用可能な薬剤の多くは、種々の腫瘍の発育経路の代謝拮抗物質であるか、腫瘍細胞の DNA と反応する。これらはまた、トポイソメラーゼ I およびトポイソメラーゼ II のような酵素を阻害するか、または、有糸分裂阻害剤でもある。

【0016】

“化学療法剤”なる用語は、下記を含むが、これらに限定されない：

- i. アロマターゼ阻害剤；
- ii. 抗エストロゲン、抗アンドロゲン(とりわけ前立腺癌の場合)またはゴナドレリンアゴニスト；
- iii. トポイソメラーゼ I 阻害剤またはトポイソメラーゼ II 阻害剤；
- iv. 微小管活性化剤、アルキル化剤、抗新生物代謝拮抗剤または白金化合物；
- v. タンパク質または脂質キナーゼ活性またはタンパク質または脂質ホスファターゼ活性を標的 / 減少する化合物、さらに抗血管形成化合物または細胞分化過程を誘発する化合物；
- vi. ブラジキニン 1 受容体またはアンギオテンシン II アンタゴニスト；
- vii. シクロオキシゲナーゼ阻害剤、ビスホスホネート、ヘパラナーゼ阻害剤(ヘパラン硫酸分解を防止)、例えば、PI - 88、生物学的応答修飾剤、好ましくはリンホカインまたはインターフェロン、例えば、インターフェロン、ユビキチン化阻害剤、または抗アポトーシス経路を遮断する阻害剤；
- viii. Ras 発癌性イソ型の阻害剤またはファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤；
- ix. テロメラーゼ阻害剤、例えば、テロメスタチン；
- x. プロテアーゼ阻害剤、マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤、メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤、例えば、ベンガミドまたはその誘導体、またはプロテオソーム阻害剤、例えば、PS - 341；
- xi. 血液学的悪性物の処置に使用する薬剤または FMS 様チロシンキナーゼ阻害剤；
- xii. HSP 90 阻害剤；
- xiii. HDAC 阻害剤；
- xiv. mTOR 阻害剤；
- xv. ソマトスタチン受容体アンタゴニスト；
- xvi. インテグリンアンタゴニスト；
- xvii. 抗白血病性化合物；
- xviii. 電離放射線のような腫瘍細胞傷害法；
- xix. EDG 結合剤；

10

20

30

40

50

- xx.       アントラニル酸アミドクラスのキナーゼ阻害剤；
- xxi.       リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤；
- xxii.       S - アデノシルメチオニンデカルボキシラーゼ阻害剤；
- xxiii.       VEGFまたはVEGFRのモノクローナル抗体；
- xxiv.       光線力学的治療；
- xxv.       血管新生抑制性(angiostatic)ステロイド；
- xxvi.       コルチコステロイド含有インプラント；
- xxvii.       AT1受容体アンタゴニスト；および
- xxviii.       ACE阻害剤。

## 【0017】

本明細書で使用する“アロマターゼ阻害剤”なる用語は、エストロゲン産生、すなわち、基質アンドロステンジオンおよびテストステロンから、各々、エストロンおよびエストラジオールへの変換を阻害する化合物に関する。本用語は、ステロイド、とりわけアタメスタン、エキセメスタンおよびフォルメスタン；および、特に、非ステロイド、とりわけアミノグルテチミド、ログレチミド、ピリドグルテチミド、トリロスタン、テストラクトン、ケトコナゾール、ボロゾール、ファドロゾール、アナストロゾールおよびレトロゾールを含むが、これらに限定されない。エキセメスタンは、AROMASINとして；フォルメスタンはLENTARONとして；ファドロゾールはAFEMAとして；アナストロゾールはARIMIDEXとして；レトロゾールはFEMARAまたはFEMARとして；およびアミノグルテチミドはORIMETENとして市販されている。アロマターゼ阻害剤である化学療法剤を含む本発明の組み合わせは、特にホルモン受容体陽性腫瘍、例えば、乳房腫瘍の処置に有用である。

10

20

## 【0018】

本明細書で使用する“抗エストロゲン”なる用語は、エストロゲン受容体レベルでエストロゲンの作用と拮抗する化合物に関する。本用語は、タモキシフェン、フルベストラント、ラロキシフェンおよびラロキシフェンヒドロクロライドを含むが、これらに限定されない。タモキシフェンは、市販されている形、例えば、NOLVADEXで投与でき；そしてラロキシフェンヒドロクロライドはEVISTAとして市販されている。フルベストラントは、米国特許4,659,516に記載のように製剤でき、FASLODEXとして市販されている。抗エストロゲンである化学療法剤を含む本発明の組み合わせは、特にエストロゲン受容体陽性腫瘍、例えば、乳房腫瘍の処置に有用である。

30

## 【0019】

本明細書で使用する“抗アンドロゲン”なる用語は、男性ホルモンの生物学的作用を阻害できる全ての物質に関し、ピカルタミド(CASODEX)(例えば、米国特許4,636,505に記載のように製剤できる)を含むが、これに限定されない。

## 【0020】

本明細書で使用する“ゴナドレリンアゴニス”なる用語は、アバレリクス、ゴセレリンおよびゴセレリンアセテートを含むが、これらに限定されない。ゴセレリンは、米国特許4,100,274に記載され、ZOLADEXとして市販されている。アバレリクスは、例えば、米国特許5,843,901に記載のように製剤できる。

## 【0021】

本明細書で使用する“トポイソメラーゼI阻害剤”なる用語は、トポテカン、イリノテカン、カンプトテシン(camptothecin)およびその類似体、9 - ニトロカンプトテシンおよび巨大分子カンプトテシン接合体PNU - 166148(WO99/17804の化合物A1)を含むが、これらに限定されない。イリノテカンは、例えば、CAMPTOSARの商品名で、例えば、市販されている形で投与できる。トポテカンは、例えば、HYCAMTINの商品名で、例えば、市販されている形で投与できる。

40

## 【0022】

本明細書で使用する“トポイソメラーゼII阻害剤”なる用語は、アントラサイクリン類、例えばドキソルピシン(リボソーム製剤、例えば、CAELYXを含む)、ダウノルピシン、エビルピシン、イダルピシンおよびネモルピシン；アントラキノン類ミトキサントロンおよ

50

びロソキサントロン；およびポドフィロトキシン類エトポシドおよびテニポシドを含むが、これらに限定されない。エトポシドはETOPOPHOSとして；テニポシドはVM 26-BRISTOLとして；ドキシソルピシンはADRIBLASTINまたはADRIAMYCINとして；エピルピシンはFARMORUBICINとして；イダルピシンはZAVEDOSとして；およびミトキサントロンはNOVANTRONとして市販されている。

【0023】

“微小管活性化剤”は、タキサン類、例えば、パクリタキセルおよびドセタキセル；ビンカルカロイド、例えば、ビンブラスチン、とりわけビンブラスチンスルフェート；ビンクリスチン、とりわけビンクリスチンスルフェートおよびピノレルピン；ディスコデルモライド；コルヒチン(cochicine)およびエポチロン；およびその誘導体、例えば、エポチロンBまたはその誘導体を含むが、これらに限定されない微小管安定化剤、微小管脱安定化剤および微小管重合阻害剤に関する。パクリタキセルは、例えば、TAXOLとして；ドセタキセルはTAXOTEREとして；ビンブラスチンスルフェートはVINBLASTIN R.Pとして；およびビンクリスチンスルフェートはFARMISTINとして投与できる。ディスコデルモライドは、例えば、米国特許5,010,099に記載の通り得ることができる。また包含されるのは、米国特許6,194,181、WO98/10121、WO98/25929、WO98/08849、WO99/43653、WO98/22461およびWO00/31247に記載のエポチロン(Epotholine)誘導体である。とりわけ好ましいのは、エポチロン(Epotholine)Aおよび/またはBである。

10

【0024】

本明細書で使用する“アルキル化剤”なる用語は、シクロホスファミド、イフォスファミド、メルファランまたはニトロソウレア(BCNUまたはGliadel)を含むが、これらに限定されない。シクロホスファミドは、例えば、CYCLOSTINの商品名で、例えば、市販されている形で；およびイフォスファミドはHOLOXANとして投与できる。

20

【0025】

“抗新生物代謝拮抗剤”は、5-フルオロウラシル(5-FU)；カペシタピン；ゲムシタピン；DNA脱メチル化剤、例えば5-アザシチジンおよびデシタピン；メトトレキサート；およびエダトレキサートを含むが、これらに限定されない。カペシタピンは、例えば、XELODAの商品名で、例えば、市販されている形で；およびゲムシタピンはGEMZARとして投与できる。また包含されるのは、モノクローナル抗体トラスツマブであり、これは、例えば、HERCEPTINの商品名で、例えば、市販されている形で投与できる。

30

【0026】

本明細書で使用する“白金化合物”なる用語は、カルボプラチン、シスプラチン、シスブラスチンおよびオキサリプラチンを含むが、これらに限定されない。カルボプラチンは、例えば、市販の形、例えば、CARBOPLATで；およびオキサリプラチンはELOXATINとして投与できる。

【0027】

本明細書で使用する“タンパク質または脂質キナーゼ活性またはタンパク質または脂質ホスファターゼ活性を標的/減少する化合物”なる用語は、タンパク質チロシンキナーゼおよび/またはセリンおよび/またはスレオニンキナーゼ阻害剤または脂質キナーゼ阻害剤、例えば、

40

i)血小板由来増殖因子-受容体(PDGF R)の活性を標的とし、減少し、または阻害する化合物、例えばPDGF Rの活性を標的とし、減少し、または阻害する化合物、とりわけPDGF受容体を阻害する化合物、例えば、N-フェニル-2-ピリミジン-アミン誘導体、例えば、イマチニブ、SU101、SU6668およびGFB-111；

ii)線維芽細胞増殖因子-受容体(FGF R)の活性を標的とし、減少し、または阻害する化合物；

iii)インシュリン様増殖因子I受容体(IGF-IR)の活性を標的とし、減少し、または阻害する化合物、とりわけ、IGF-IR受容体を阻害する化合物、例えば、WO02/092599に記載のこのような化合物、特にtrans-5-(3-ベンジルオキシ-

50

- フェニル) - 7 - (3 - ピロリジン - 1 - イルメチル - シクロブチル) - 7 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イルアミンおよび *cis* - 7 - (3 - アゼチジン - 1 - イルメチル - シクロブチル) - 5 - (3 - ベンジルオキシ - フェニル) - 7 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イルアミンまたはこれらの化合物の薬学的に許容される塩;
- iv) *Trk* 受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的とし、減少し、または阻害する化合物;
- v) *Axl* 受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的とし、減少し、または阻害する化合物;
- vi) *RET* 受容体チロシンキナーゼの活性を標的とし、減少し、または阻害する化合物;
- vii) *ckit* 受容体チロシンキナーゼの活性を標的とし、減少し、または阻害する化合物、とりわけ *c-Kit* 受容体を阻害する化合物、例えば、イマチニブ 10
- viii) *c-Ab1* ファミリーのメンバーおよびそれらの遺伝子融合産物、例えば、*BCR-Ab1* キナーゼの活性を標的とし、減少し、または阻害する化合物、例えば、とりわけ *c-Ab1* ファミリーメンバーおよびそれらの遺伝子融合産物を阻害する化合物、例えば、*N* - フェニル - 2 - ピリミジン - アミン誘導体、例えば、イマチニブ、*PD180970*、*AG957*、*NSC 680410* または *ParkeDavis* の *PD173955* ;
- ix) タンパク質キナーゼ *C(PKC)* およびセリン / スレオニンキナーゼの *Raf* ファミリーのメンバー、*MEK*、*SRC*、*JAK*、*FAK*、*PKC* のメンバーおよび *Ras* / *MAPK* ファミリーメンバー、または *PI3* キナーゼ (*PI3K*) ファミリー、または *PI3* キナーゼ関連キナーゼファミリーのメンバー、および / またはサイクリン依存性キナーゼファミリー (*CDK*) のメンバーの活性を標的とし、減少し、または阻害する化合物は、とりわけ米国特許 5,093,330 に記載のこのようなスタウロsporin 誘導体、例えば、ミドスタウリンであり; さらなる化合物の例は、例えば、*UCN-01*; *サフィンゴル*; *BAY 43-9006*; *プリオスタチン1*; *ベリフォシン*; *イルモフォシン*; *RO 318220* および *RO 320432*; *GO 6976*; *Isis 3521*; *LY333531* / *LY379196*; *イソキノリン(isochinoline)* 化合物、例えば *WO00/09495* に記載のもの; *FTI*; *PD184352* または *QAN697(P13K 阻害剤)*; **【0028】**
- x) タンパク質 - チロシンキナーゼ阻害剤の活性を標的とし、減少し、または阻害する化合物、例えば、タンパク質 - チロシンキナーゼ阻害剤の活性を標的とし、減少し、または阻害する化合物は、イマチニブメシレート (*GLEEVEC* / *GLIVEC*) または *チルホスチン(tyrphostin)* を含む。*チルホスチン* は、好ましくは低分子量 ( $M_r < 1500$ ) 化合物、またはその薬学的に許容される塩、とりわけベンジリデンマロニトリルクラスまたは *S* - アリールベンゼンマロニトリル (*malonitrile*) または二基質キノリンクラスの化合物から選択される化合物、よりとりわけ *チルホスチン A23* / *RG-50810*、*AG 99*、*チルホスチン AG 213*、*チルホスチン AG 1748*、*チルホスチン AG 490*、*チルホスチン B44*、*チルホスチン B44(+)* エナンチオマー、*チルホスチン AG 555*、*AG 494*、*チルホスチン AG 556* および *AG957* および *アダホスチン(4 - {[ (2,5 - ジヒドロキシフェニル)メチル]アミノ} - 安息香酸アダマンチルエステル*、*NSC 680410*) から成る群から選択される; および 40
- xi) 受容体チロシンキナーゼの上皮細胞増殖因子ファミリー (*ホモ* - または *ヘテロダイマー* としての *EGFR*、*ErbB2*、*ErbB3*、*ErbB4*) の活性を標的とし、減少し、または阻害する化合物、例えば上皮細胞増殖因子受容体ファミリーの活性を標的とし、減少し、または阻害する化合物は、とりわけ *EGF* 受容体チロシンキナーゼファミリーのメンバー、例えば、*EGF* 受容体、*ErbB2*、*ErbB3* および *ErbB4* を阻害するかまたは *EGF* または *EGF* 関連リガンドに結合する化合物、タンパク質または抗体、そして特に *WO97/02266*、例えば、実施例 39 の化合物、または *EP0564409*、*WO99/03854*、*EP0520722*、*EP0566226*、*EP0787722*、*EP0837063*、米国特許 5,747,498、*WO98/10767*、*WO97/30034*、*WO97/49688*、*WO97/38983* および、とりわけ、*WO9* 50

6 / 3 0 3 4 7、例えば、C P 3 5 8 7 7 4、W O 9 6 / 3 3 9 8 0、例えば、化合物 Z D 1 8 3 9 として既知の化合物；および W O 9 5 / 0 3 2 8 3 に一般的にまたは具体的に記載のこのような化合物、タンパク質またはモノクローナル抗体、例えば、化合物 Z M 1 0 5 1 8 0、例えば、トラスツズマブ(Herpetin(登録商標))、セツキシマブ、ゲフィチニブ(Iressa)、エルロチニブ(Tarceva<sup>T M</sup>)、C I - 1 0 3 3、E K B - 5 6 9、G W - 2 0 1 6、E 1 . 1、E 2 . 4、E 2 . 5、E 6 . 2、E 6 . 4、E 2 . 1 1、E 6 . 3 または E 7 . 6 . 3、および W O 0 3 / 0 1 3 5 4 1 に記載の 7 H - ピロロ - [ 2 , 3 - d ] ピリミジン誘導体である。

【 0 0 2 9 】

“抗体”なる用語は、例えば、そのままのモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、少なくとも 2 個のそのままの抗体から形成された多特異的抗体および、所望の生物学的活性を示す限り、抗体フラグメントを意味する。

10

【 0 0 3 0 】

タンパク質または脂質ホスファターゼの活性を標的とし、減少し、または阻害する化合物は、例えば、ホスファターゼ 1、ホスファターゼ 2 A、P T E N または C D C 2 5 の阻害剤、例えば、オカダ酸またはその誘導体である。

【 0 0 3 1 】

さらなる抗血管形成化合物は、例えば、タンパク質または脂質キナーゼ阻害に無関係の、他の作用機構を有する化合物、例えば、サリドマイド(THALOMID)および T N P - 4 7 0 を含む。

20

【 0 0 3 2 】

細胞分化工程を誘導する化合物は、例えばレチノイン酸、 - 、 - または - トコフェロールまたは - 、 - または - トコトリエノールである。

【 0 0 3 3 】

本明細書で使用する“シクロオキシゲナーゼ阻害剤”なる用語は、例えば、C o x - 2 阻害剤、5 - アルキル置換 2 - アリールアミノフェニル酢酸および誘導体、例えばセレコキシブ(CELEBREX)、ロフェコキシブ(VIOXX)、エトリコキシブ、バルデコキシブ(BEXTRA)または 5 - アルキル - 2 - アリールアミノフェニル酢酸、例えば、5 - メチル - 2 - ( 2 ' - クロロ - 6 ' - フルオロアニリノ)フェニル酢酸(ルミラコキシブ、PREXIGE)を含むが、これらに限定されない。

30

【 0 0 3 4 】

本明細書で使用する“ビスホスホネート”なる用語は、エチドロロン酸、クロドロロン酸、チルドロン酸、パミドロロン酸、アレンドロン酸、イバンドロン酸、リセドロロン酸およびゾレドロロン酸を含むが、これらに限定されない。エチドロロン酸は、例えば、その市販の形、例えば、DIDRONELで；クロドロロン酸はBONEFOSとして；チルドロン酸はSKELIDとして；パミドロロン酸はAREDIAとして；アレンドロン酸はFOSAMAXとして；イバンドロン酸はBONDRANATとして；リセドロロン酸はACTONELとして；およびゾレドロロン酸はZOMETAとして投与できる。

【 0 0 3 5 】

本明細書で使用する“ヘパラナーゼ阻害剤”なる用語は、ヘパリン硫酸分解を標的とし、減少し、または阻害する化合物に関する。本用語は P I - 8 8 を含むが、これに限定されない。

40

【 0 0 3 6 】

本明細書で使用する“生物学的応答修飾剤”なる用語は、リンホカインまたはインターフェロン、例えば、インターフェロン に関する。

【 0 0 3 7 】

本明細書で使用する“R a s 発癌性イソ型、例えば、H - R a s、K - R a s または N - R a s の阻害剤”なる用語は、R a s の発癌発生を標的とし、減少し、または阻害する、例えば、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤(F T I)、例えば、L - 7 4 4 8 3 2、D K 8 G 5 5 7 または R 1 1 5 7 7 7 (Zerestr)に関する。

50



## 【 0 0 3 8 】

本明細書で使用する“テロメラーゼ阻害剤”なる用語は、テロメラーゼの活性を標的とし、減少し、または阻害する化合物に関する。テロメラーゼの活性を標的とし、減少し、または阻害する化合物は、とりわけテロメラーゼ受容体を阻害する化合物、例えば、テロメスタチンである。

## 【 0 0 3 9 】

本明細書で使用する“メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤”なる用語は、メチオニンアミノペプチダーゼの活性を標的とし、減少し、または阻害する化合物に関する。メチオニンアミノペプチダーゼの活性を標的とし、減少し、または阻害する化合物は、例えば、ベンガミドまたはその誘導体である。

10

## 【 0 0 4 0 】

本明細書で使用する“プロテオソーム阻害剤”は、プロテオソームの活性を標的とし、減少し、または阻害する化合物に関する。プロテオソームの活性を標的とし、減少し、または阻害する化合物は、例えば、P S - 3 4 1 および M L N 3 4 1 を含む。

## 【 0 0 4 1 】

本明細書で使用する“マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤”または“M M P 阻害剤”なる用語は、コラーゲンペプチド模倣性および非ペプチド模倣性阻害剤；テトラサイクリン誘導体、例えば、ヒドロキサメートペプチド模倣性阻害剤パチマスタット；およびその経口利用可能類似体マリマスタット(B B - 2 5 1 6)、プリノマスタット(A G 3 3 4 0)、メタスタット(N S C 6 8 3 5 5 1)、B M S - 2 7 9 2 5 1、B A Y 1 2 - 9 5 6 6、T A A 2 1 1、M M I 2 7 0 B または A A J 9 9 6 を含むが、これらに限定されない。

20

## 【 0 0 4 2 】

本明細書で使用する“血液学的悪性物の処置に使用する薬剤”なる用語は、F M S 様チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、F M S 様チロシンキナーゼ受容体(F 1 t - 3 R)の活性を標的とし、減少し、または阻害する化合物；インターフェロン；シトシンアラビノシド(Ara-C)；ピスルファン；およびA L K 阻害剤、すなわち、未分化リンパ腫キナーゼ(A L K)を標的とし、減少しまたはとりわけ阻害する化合物を含むが、これらに限定されない。

## 【 0 0 4 3 】

本明細書で使用する“F M S 様チロシンキナーゼ阻害剤”なる用語は、F M S 様チロシンキナーゼ受容体の活性を標的とし、減少し、または阻害する化合物、例えば、とりわけ、F 1 t - 3 を阻害する化合物、タンパク質または抗体、例えば、P K C 4 1 2、ミドスタウリン、スタウロスポリン誘導体、S U 1 1 2 4 8 および M L N 5 1 8 を含むが、これらに限定されない。

30

## 【 0 0 4 4 】

本明細書で使用する“H S P 9 0 阻害剤”なる用語は、H S P 9 0 の内因性A T P a s e 活性を標的とし、減少し、または阻害する化合物；ユビキチンプロテオソーム経路を介してH S P 9 0 クライアントタンパク質を分解し、標的とし、減少し、または阻害する化合物を含むが、これらに限定されない。H S P 9 0 の内因性A T P a s e 活性を標的とし、減少し、または阻害する化合物は、とりわけH S P 9 0 のA T P a s e 活性を阻害する化合物、タンパク質または抗体、例えば、1 7 - アリルアミノ、1 7 - デメトキシゲルダナマイシン(1 7 - A A G)、ゲルダナマイシン誘導体；他のゲルダナマイシン関連化合物；ラジシコールおよびH D A C 阻害剤である。

40

## 【 0 0 4 5 】

“ヒストンデアセチラーゼ阻害剤”または“H D A C 阻害剤”なる用語は、ヒストンデアセチラーゼ(H D A C)の活性を標的とし、減少し、またはとりわけ阻害する化合物、例えば酪酸ナトリウムおよびスベロイルアニリドヒドロキサム酸(S A H A)に関する。具体的H D A C 阻害剤は、M S 2 7 5、S A H A、F K 2 2 8 (以前はF R 9 0 1 2 2 8)、トリコスタチンA および米国特許 6, 5 5 2, 0 6 5 に記載の化合物、特に、N - ヒドロキシ

50

- 3 - [4 - [[[2 - (2 - メチル - 1 H - インドル - 3 - イル) - エチル] - アミノ]メチル]フェニル] - 2 E - 2 - プロベンアミド、またはその薬学的に許容される塩および N - ヒドロキシ - 3 - [4 - [(2 - ヒドロキシエチル) { 2 - (1 H - インドル - 3 - イル)エチル] - アミノ]メチル]フェニル] - 2 E - 2 - プロベンアミド、またはその薬学的に許容される塩、とりわけ乳酸塩を含む。

#### 【 0 0 4 6 】

“ m T O R 阻害剤 ” なる用語は、セリン / スレオニン m T O R キナーゼファミリーの活性 / 機能を標的とし、減少し、または阻害する化合物に関し、とりわけ m T O R キナーゼファミリーのメンバーを阻害する化合物、タンパク質または抗体、例えば、C C I - 7 7 9、A B T 5 7 8、S A R 5 4 3、ラパマイシンおよびその誘導体 / 類似体、Ariad の A P 2 3 5 7 3 および A P 2 3 8 4 1、エベロリムス (CERTICAN、RAD001) およびシロリムス (RAPAMUNE) である。

10

#### 【 0 0 4 7 】

本明細書で使用する “ ソマトスタチン受容体アンタゴニスト ” は、ソマトスタチン受容体標的とし、減少し、または阻害する化合物、例えばオクトレオチドおよび S O M 2 3 0 に関する。

#### 【 0 0 4 8 】

本明細書で使用する “ インテグリンアンタゴニスト ” なる用語は、例えば 3 アンタゴニストおよび 5 アンタゴニストを含むが、これらに限定されない。

#### 【 0 0 4 9 】

“ 腫瘍細胞傷害法 ” は、電離放射線のような方法に関する。 “ 電離放射線 ” なる用語は、前記および後記で、電磁線、例えば X 線および  $\gamma$  線；または粒子、例えばアルファおよびベータ粒子のいずれかとして発生する電離放射線を意味する。電離放射線は、放射線治療の形で提供されるが、これに限定されず、当分野で既知である。Hellman, Cancer, 4<sup>th</sup> Edition, Vol. 1, Devita et al., Eds., pp. 248-275(1993)参照。

20

#### 【 0 0 5 0 】

“ 抗白血病性化合物 ” は、例えば、デオキシシチジンの 2' - - ヒドロキシリボース (アラビノシド) 誘導体である A r a - C、ピリミジン類似体を含む。ヒポキサンチンのプリン類似体、6 - メルカプトプリン (6 - M P) およびフルダラビンホスフェートもまた包含される。

30

#### 【 0 0 5 1 】

本明細書で使用する “ E D G 結合剤 ” は、リンパ球再循環を調節する免疫抑制剤のクラス、例えば F T Y 7 2 0 に関する。

#### 【 0 0 5 2 】

“ リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤 ” なる用語は、フルダラビンおよび / または A r a - C；6 - チオグアニン；5 - F U；クラドリピン；6 - メルカプトプリン、とりわけ A r a - C との組み合わせで A L L に；および / またはペントスタチンを含むが、これらに限定されない、ピリミジンまたはプリンヌクレオチド類似体に関する。リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤は、とりわけヒドロキシウレアまたは 2 - ヒドロキシ - 1 H - イソインドール - 1,3 - ジオン誘導体、例えば P L - 1、P L - 2、P L - 3、P L - 4、P L - 5、P L - 6、P L - 7 または P L - 8 である。Nandy et al., Acta Oncologica, Vol. 33, No. 8, pp. 953-961(1994)参照。

40

#### 【 0 0 5 3 】

本明細書で使用する “ S - アデノシルメチオニンデカルボキシルーゼ阻害剤 ” なる用語は、米国特許 5,461,076 に記載の化合物を含むが、これに限定されない。

#### 【 0 0 5 4 】

V E G F または V E G F R に対する抗体は、とりわけ、V G E F および / または V G E F R の活性を阻害する抗体、特にモノクローナル抗体であり、ベバシズマブ (AVASTIN)、H u M V 8 3 3、I M C - 1 C 1 1 およびラニピツマブ (R h u F a b) を含むが、これらに限定されない。

50

## 【 0 0 5 5 】

本明細書で使用する“光線力学的治療”なる用語は、レーザーにより活性化される、光線感作物質として既知のある種の化学物質を使用する治療に関する。光線力学的治療の例は、例えばベルテポルフィン(VISUDYNE、BPD-MA)およびポルフィマーナトリウムのような薬剤を使用した治療を含む。

## 【 0 0 5 6 】

本明細書で使用する“血管新生抑制性ステロイド”は、例えば、アネコルタブ、トリアムシノロン、ヒドロコルチゾン、11-エピヒドロコルチゾール、コルテクソロン、17-ヒドロキシプロゲステロン、コルチコステロン、デスオキシコルチコステロン、テストステロン、エストロンおよびデキサメタゾンのような、血管形成を遮断または阻害する薬剤に関する。

## 【 0 0 5 7 】

コルチコステロイド含有インプラントは、例えば、フルオシノロンおよびデキサメタゾンのような薬剤に関する。

A T 1 受容体アンタゴニストは、バルサルタン(DIOVAN)のような薬剤を含む。

## 【 0 0 5 8 】

A C E 阻害剤は、ベナゼプリル(CIBACEN)、エナゼプリル(LOTENSIN)、カプトプリル、エナラプリル、フォシノプリル、リシノプリル、モエキシプリル、キナプリル、ラミプリル、ペリンドプリルおよびトランドラプリルを含む。

## 【 0 0 5 9 】

他の化学療法剤は、植物アルカロイド、ホルモン剤およびアンタゴニスト、生物学的応答修飾剤、好ましくはリンホカインまたはインターフェロン、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド誘導体；または他の薬剤または他のもしくは未知の作用機構を有する薬剤を含むが、これらに限定されない。

## 【 0 0 6 0 】

同様に包含されるのは、本明細書に記載の組み合わせの活性成分の対応する立体異性体、ならびに対応する結晶修飾体、例えば、溶媒和物または多形である。本明細書に記載の組み合わせで活性成分として使用する化合物は、それぞれ、例えば、引用した文献に記載の通り製造でき、投与できる。

## 【 0 0 6 1 】

コード番号、一般名または商品名により同定した活性剤の構造は、標準概論“The Merck Index”の現行版またはデータベース、例えば、Patents International、例えば、IMS World Publications、または上記および下記の文献から取り得る。これらの対応する内容は引用により本明細書に包含する。

## 【 0 0 6 2 】

成分(a)および(b)を言及するとき、全ての活性成分の薬学的に許容される塩を含むことを意味することは理解されるであろう。活性物質が、例えば少なくとも1個の塩基性中心を有する成分(a)および/または(b)から成るとき、それらは酸付加塩を形成できる。対応する酸付加塩はまた所望によりさらなる塩基性中心を有して形成できる。酸性基、例えば、COOHを有する活性物質は、塩基と塩を形成できる。成分(a)および/または(b)に含まれる活性物質もしくはそれらの薬学的に許容される塩は、また、水和物の形で使用でき、または、結晶化に使用した他の溶媒を含む。

## 【 0 0 6 3 】

V E G F 阻害化合物

V E G F 阻害剤は、とりわけ少なくとも1種のV E G F 受容体チロシンキナーゼを阻害する化合物、タンパク質または抗体である。

## 【 0 0 6 4 】

本発明で使用するV E G F 阻害剤は、式(I)

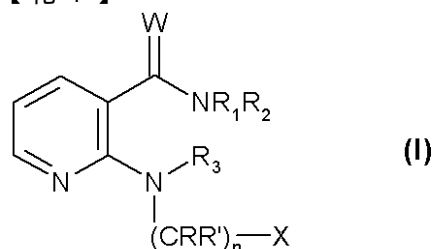
10

20

30

40

## 【化 1】



〔式中、

n は、1 (1 を含む) から 6 (6 を含む) までであり；

W は O または S であり；

R<sub>1</sub> および R<sub>3</sub> は、互いに独立して水素、低級アルキルまたは低級アシルであり；

R<sub>2</sub> はシクロアルキル基、アリール基、または 1 個またはそれ以上の窒素原子と、酸素および硫黄から成る群から独立して選択される 0 個、1 個または 2 個のヘテロ原子を含む単環式もしくは二環式ヘテロアリール基 (これらの基は、いずれの場合も非置換であるかまたは一置換もしくは多置換されている) であり；

R および R' は、互いに独立して水素または低級アルキルであり；そして

X はアリール基、または 1 個またはそれ以上の窒素原子と、酸素および硫黄から成る群から独立して選択される 0 個、1 個または 2 個のヘテロ原子を含む単環式もしくは二環式ヘテロアリール基 (これらの基は、いずれの場合も非置換であるかまたは一置換もしくは多置換されている) である。〕

の化合物、またはその N - オキシドもしくは可能な互変体；

またはその薬学的に許容される塩を含む。

## 【0065】

前記および後記で使用する一般的な用語は、好ましくは式 (I) の開示の内容において、特記されない限り、下記の意味を有する：

接頭語 “低級” は最大 7 個 (7 個を含む)、とりわけ最大 4 個 (4 個を含む) の炭素原子を有するラジカルを意味し、当該ラジカルは直鎖または一箇所もしくは複数箇所分枝している。

## 【0066】

化合物、塩などに関して複数形を使用するとき、これはまた単独の化合物、塩などを意味すると取るべきである。

## 【0067】

例えば、R または R' が低級アルキルである式 (I) の化合物における、不斉炭素原子は、いずれも (R) - 、(S) - または (R, S) - 立体配置、好ましくは (R) - または (S) - 立体配置で存在し得る。故に、本化合物は、異性体の混合物としてまたは純粋異性体として、好ましくはエナンチオマー的に純粋なジアステレオマーとして存在し得る。

## 【0068】

本発明はまた式 (I) の化合物の可能性のある互変体にも関する。

X は好ましくはピリジルまたはフェニル、最も好ましくは、それは 3 - または 4 - ピリジルである。

本発明の好ましい態様において、X は低級アルコキシで置換されている。

## 【0069】

本発明のさらに非常に好ましい態様において、X は、構造式 X'

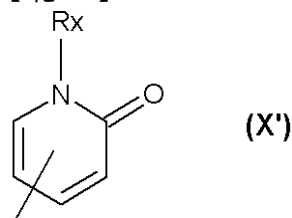
10

20

30

40

## 【化 2】



〔式中、 $R_x$  は水素または低級アルキルである。〕  
の構造を有する。

## 【0070】

$R_2$  は、好ましくは低級アルキル、低級アルキニル、ハロゲン、好ましくはフルオロ、およびトリフルオロメチルでモノ - もしくはジ置換されているフェニル；または低級アルキル、好ましくは *tert* - ブチルで置換されている、シクロアルキル、好ましくはシクロヘキシルである。

## 【0071】

$R_3$  は好ましくは水素である。 $W$  は好ましくは  $O$  である。整数  $n$  は好ましくは 1 または 2、非常に好ましくは 1 である。

## 【0072】

低級アルキルは、好ましくは 1 個 (1 個を含む) から 7 個まで (7 個を含む)、好ましくは 1 個 (1 個を含む) から 5 個まで (5 個を含む) であり、かつ直鎖または分枝鎖のアルキルである；好ましくは、低級アルキルはペンチル、例えば *n* - ペンチル、ブチル、例えば *n* - ブチル、*sec* - ブチル、イソブチル、*tert* - ブチル、プロピル、例えば *n* - プロピルまたはイソプロピル、エチルまたはメチルである。好ましくは低級アルキルはメチル、プロピルまたは *tert* - ブチルである。

低級アシルは好ましくはホルミルまたはアセチルである。

## 【0073】

“アリアル”は、芳香族性ラジカルであり、それは該ラジカルの芳香環炭素原子に位置する結合を介して分子と結合する。好ましい態様において、アリアルは 6 - 14 個の炭素原子を有する芳香族性ラジカル、とりわけフェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、フルオレニルまたはフェナントレニルであり、非置換であるか、または、とりわけアミノ、モノ - もしくはジ置換アミノ、ハロゲン、低級アルキル、置換アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルカノイル、ヒドロキシ、エーテル化またはエステル化ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、エステル化カルボキシ、アルカノイル、ベンゾイル、カルバモイル、*N* - モノ - もしくは *N,N* - ジ置換カルバモイル、アミジノ、グアニジノ、ウレイド、メルカプト、スルホ、低級アルキルチオ、フェニル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニル - 低級アルキルチオ、アルキルフェニルチオ、低級アルキルスルフィニル、フェニルスルフィニル、フェニル - 低級アルキルスルフィニル、アルキルフェニルスルフィニル、低級アルカンスルホニル、フェニルスルホニル、フェニル - 低級アルキルスルホニル、アルキルフェニルスルホニル、ハロゲン - 低級アルキルメルカプト、ハロゲン - 低級アルキルスルホニル、例えばとりわけトリフルオロメタンスルホニル、ジヒドロキシボラ ( $-B(OH)_2$ )、ヘテロシクリル、および環の隣接  $C$  原子で結合している低級アルキレンジオキシ、例えばメチレンジオキシから選択される、1 個またはそれ以上、好ましくは 3 個まで、とりわけ 1 個または 2 個の置換基で置換されている。アリアルは、より好ましくはフェニルまたはナフチルであり、いずれの場合も、非置換であるか、またはハロゲン、とりわけフッ素、塩素、または臭素；ヒドロキシ；低級アルキル、例えば、メチルまたはハロゲン - 低級アルキル、例えば、トリフルオロメチルでエーテル化されたヒドロキシ；低級アルキル、例えば、メチルまたはプロピル；低級アルキニル、例えば 1 - プロピニル；エステル化カルボキシ、とりわけ低級アルコキシカルボニル、例えば、メトキシカルボニル、*n* - プロポキシカルボニルまたはイソ - プロポキシカルボニル；*N* - モノ - 置換カルバモイル、特に、低級アルキル、例えば、メチル、*n* - プロピルまたはイソ

10

20

30

40

50

- プロピルでモノ置換されているカルバモイル；低級アルコキシカルボニル、例えば、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニルで置換されている、置換アルキル、とりわけ低級アルキル、例えば、メチルまたはエチル；およびハロゲン - 低級アルキル、最も好ましくはトリフルオロメチルを含む群から選択される 1 個または 2 個の置換基で独立して置換されている。

#### 【0074】

隣接 C 原子に結合している低級アルキレンジオキシ、例えばメチレンジオキシで置換されているフェニルの形のアリールは、好ましくは 3, 4 - メチレンジオキシフェニルである。

#### 【0075】

シクロアルキル基は、好ましくはシクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルであり、非置換であるか、または、アリールについて上記の置換基から選択される 1 個またはそれ以上、とりわけ 1 個または 2 個の置換基、最も好ましくは低級アルキル、例えばメチル、低級アルコキシ、例えばメトキシまたはエトキシ、またはヒドロキシで置換されている。

#### 【0076】

置換アルキルは、前記で定義のアルキル、とりわけ低級アルキル、好ましくはメチルであり；主に、ハロゲン、とりわけフッ素、アミノ、N - 低級アルキルアミノ、N, N - ジ - 低級アルキルアミノ、N - 低級アルカノイルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニルおよびフェニル - 低級アルコキシカルボニルから成る群から選択される、1 個またはそれ以上、とりわけ 3 個までの置換基が存在し得る。トリフルオロメチルがとりわけ好ましい。

#### 【0077】

モノ - またはジ置換アミノは、とりわけ低級アルキル、例えばメチル；ヒドロキシ - 低級アルキル、例えば 2 - ヒドロキシエチル；フェニル - 低級アルキル；低級アルカノイル、例えばアセチル；ベンゾイル；置換ベンゾイル(ここで、フェニルラジカルはとりわけニトロ、アミノ、ハロゲン、N - 低級アルキルアミノ、N, N - ジ - 低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイルおよびカルバモイルから成る群から選択される 1 個またはそれ以上、好ましくは 1 個または 2 個の置換基で置換されている)；およびフェニル - 低級アルコキシカルボニル(ここで、フェニルラジカルは、非置換であるか、またはとりわけニトロ、アミノ、ハロゲン、N - 低級アルキルアミノ、N, N - ジ - 低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイルおよびカルバモイルから成る群から選択される 1 個またはそれ以上、好ましくは 1 個または 2 個の置換基で置換されている)から成る群から互いに独立して選択される、1 個または 2 個のラジカルで置換されているアミノであり；そして、好ましくは N - 低級アルキルアミノ、例えば N - メチルアミノ、ヒドロキシ - 低級アルキルアミノ、例えば 2 - ヒドロキシエチルアミノ、フェニル - 低級アルキルアミノ、例えばベンジルアミノ、N, N - ジ - 低級アルキルアミノ、N - フェニル - 低級アルキル - N - 低級アルキルアミノ、N, N - ジ - 低級アルキルフェニルアミノ、低級アルカノイルアミノ、例えばアセチルアミノであるか、またはベンゾイルアミノおよびフェニル - 低級アルコキシカルボニルアミノから成る群から選択される置換基(いずれの場合も、フェニルラジカルは非置換であるか、またはとりわけニトロまたはアミノで、またはハロゲン、アミノ、N - 低級アルキルアミノ、N, N - ジ - 低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、カルバモイルまたはアミノカルボニルアミノで置換されている)である。

#### 【0078】

ハロゲンはとりわけフッ素、塩素、臭素、またはヨウ素、とりわけフッ素、塩素または臭素である。

#### 【0079】

エーテル化ヒドロキシは、とりわけ C<sub>8-20</sub> アルキルオキシ、例えば n - デシルオキ

10

20

30

40

50

シ、低級アルコキシ(好ましい)、例えばメトキシ、エトキシ、イソプロピルオキシまたは  $n$  - ペンチルオキシ、フェニル - 低級アルコキシ、例えばベンジルオキシ、またはフェニルオキシ、または前記の群に加えて、またはそれとは別に  $C_{8-20}$  アルキルオキシ、例えば  $n$  - デシルオキシ、ハロゲン - 低級アルコキシ、例えばトリフルオロメチルオキシまたは 1, 1, 2, 2 - テトラフルオロエトキシである。

#### 【0080】

エステル化ヒドロキシは、とりわけ低級アルカノイルオキシ、ベンゾイルオキシ、低級アルコキシカルボニルオキシ、例えば *tert* - ブトキシカルボニルオキシまたはフェニル - 低級アルコキシカルボニルオキシ、例えばベンジルオキシカルボニルオキシである。

#### 【0081】

エステル化カルボキシは、とりわけ低級アルコキシカルボニル、例えば *tert* - ブトキシカルボニル、イソ - プロポキシカルボニル、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル、フェニル - 低級アルコキシカルボニルまたはフェニルオキシカルボニルである。

アルカノイルは主にアルキルカルボニル、とりわけ低級アルカノイル、例えばアセチルである。

#### 【0082】

$N$  - モノ - または  $N, N$  - ジ置換カルバモイルは、とりわけ末端窒素原子を、低級アルキル、フェニル - 低級アルキルおよびヒドロキシ - 低級アルキルから成る群から独立して選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されている。

#### 【0083】

アルキルフェニルチオはとりわけ低級アルキルフェニルチオである。

アルキルフェニルスルホニルはとりわけ低級アルキルフェニルスルホニルである。

アルキルフェニルスルフィニルはとりわけ低級アルキルフェニルスルフィニルである。

#### 【0084】

1 個またはそれ以上の窒素原子と、酸素および硫黄から成る群から独立して選択される 0 個、1 個または 2 個のヘテロ原子を含む単環式もしくは二環式ヘテロアリアル基(これらの基は、いずれの場合も非置換であるかまたは一置換もしくは多置換されている)は、ヘテロアリアルラジカルを式(I)の分子の残りに結合する環が不飽和であるヘテロ環式部分を意味し、好ましくは、少なくとも結合している環だけでなく、所望により任意の縮環している環で、1 個またはそれ以上、好ましくは 1 - 4 個、最も好ましくは 1 個または 2 個の炭素原子が、窒素、酸素および硫黄から成る群から選択されるヘテロ原子で置換されている、環であり；ここで、結合している環は、好ましくは 5 - 12 個、より好ましくは 5 - 7 個の環原子を有し；そして非置換であるか、またはアリアルについて上記の置換基から選択される 1 個またはそれ以上、とりわけ 1 個または 2 個の置換基、最も好ましくは低級アルキル、例えばメチル、低級アルコキシ、例えばメトキシまたはエトキシ、またはヒドロキシで置換されていてよく；好ましくは単環式もしくは二環式ヘテロアリアル基は、2H - ピロリル、ピロリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ピラゾリル、インダゾリル、プリニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、4H - キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリル、キナゾリニル、キノリニル、プテリジニル、インドリジニル、3H - インドリル、インドリル、イソインドリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラザニルおよびベンゾ[d]ピラゾールから選択される。より好ましくは単環式もしくは二環式ヘテロアリアル基は、ピロリル、ベンゾイミダゾリル、例えば 1 - ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、とりわけ 5 - インダゾリル、ピリジル、とりわけ 2 - 、3 - または 4 - ピリジル、イソキノリニル、とりわけ 3 - イソキノリニル、キノリニル、とりわけ 4 - キノリニル、インドリル、とりわけ 3 - インドリル、チアゾリルまたはベンゾ[d]ピラゾールから成る群から選択される。本発明の好ましい態様において、ピリジルラジカルは、窒素原子に対してオルト位をヒドロキシで置換されており、故に、少なくとも部分的にピリジン - (1H)2 - オンである対応する互変体の形で存在する。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 8 5 】

ヘテロシクリルは、とりわけ窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を有する 5 - または 6 - 員ヘテロ環系であり、それは不飽和であるかまたは完全もしくは部分的に飽和であり、そして非置換であるか、またはとりわけ低級アルキル、例えばメチルで置換されている； 2 - メチルピリミジン - 4 - イル、オキサゾール - 5 - イル、2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル、1 H - ピラゾール - 3 - イルおよび 1 - メチル - ピラゾール - 3 - イルから選択されるラジカルが好ましい。

## 【 0 0 8 6 】

塩は、とりわけ式 (I) の化合物の薬学的に許容される塩である。

## 【 0 0 8 7 】

このような塩は、例えば、酸付加塩として、好ましくは有機酸もしくは無機酸と、塩基性窒素原子を有する式 (I) の化合物から形成され、とりわけ薬学的に許容される塩である。適当な無機酸は、例えば、ハロゲン酸、例えば塩酸、硫酸またはリン酸である。適当な有機酸は、例えば、カルボン酸、ホスホン酸、スルホン酸またはスルファミン酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、オクタン酸、デカン酸、ドデカン酸、グリコール酸、乳酸、フマル酸、コハク酸、アジピン酸、ピメリン酸、スベリン酸、アゼライン酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アミノ酸、例えばグルタミン酸またはアスパラギン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、メチルマレイン酸、シクロヘキサンカルボン酸、アダマンタンカルボン酸、安息香酸、サリチル酸、4 - アミノサリチル酸、フタル酸、フェニル酢酸、マンデル酸、ケイ皮酸、メタン - またはエタン - スルホン酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、エタン - 1, 2 - ジスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、2 - ナフタレンスルホン酸、1, 5 - ナフタレン - ジスルホン酸、2 - 、3 - または 4 - メチルベンゼンスルホン酸、メチル硫酸、エチル硫酸、ドデシル硫酸、N - シクロヘキシルスルファミン酸、N - メチル - 、N - エチル - または N - プロピル - スルファミン酸または他の有機プロトン酸、例えばアスコルビン酸である。

## 【 0 0 8 8 】

下記から成る群から選択される化合物が非常に好ましい：

2 - [2 - (4 - ピリジル)エチル]アミノ - N - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - ピリジンカルボキサミド；

2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - ピリジンカルボキサミド；

2 - [(2 - メチル - 4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - ピリジンカルボキサミド；

2 - [(6 - メトキシ - 3 - ピリジル)メチル]アミノ - N - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - ピリジンカルボキサミド；

2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - [3, 4 - ビス(トリフルオロメチル) - フェニル] - 3 - ピリジンカルボキサミド；

2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - [5 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル] - 3 - ピリジンカルボキサミド；

2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - (trans - 4 - tert - ブチル - シクロヘキサン) - 3 - ピリジンカルボキサミド；

2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - (4 - n - プロピル - フェニル) - 3 - ピリジンカルボキサミド；

2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - (4 - n - ブチル - フェニル) - 3 - ピリジンカルボキサミド；

2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - (4 - n - ペンチル - フェニル) - 3 - ピリジンカルボキサミド；

2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - [4 - (1 - プロピニル) - フェニル] - 3 - ピリジンカルボキサミド；

2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - (5 - インダゾリル) - 3 - ピリジンカルボキサミド



ミド；

2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - (3 - イソキノリニル) - 3 - ピリジンカルボキサミド；

2 - [(ピリジン - 6 (1 H) - オン - 3 - イル)メチル]アミノ - N - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - ピリジンカルボキサミド；および

その薬学的に許容される塩。

【0089】

さらに、下記から成る化合物の群から選択される化合物が非常に好ましい：

2 - (フェニルメチルアミノ) - N - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - ピリジン - カルボキサミド、ヒドロクロライド、

10

2 - [(4 - ピリジル)メチルアミノ] - N - [2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - ピリジンカルボキサミド、

2 - [(4 - ピリジル)メチルアミノ] - N - [4 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - ピリジンカルボキサミド、

2 - [(4 - ピリジル)メチルアミノ] - N - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - ピリジンカルボキサミド、

2 - [(4 - ピリジル)メチルアミノ] - N - [2 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - ピリジンカルボキサミド、

2 - [(4 - ピリジル)メチルアミノ] - N - (cis - 4 - tert - ブチル - シクロヘキシル) - 3 - ピリジンカルボキサミド；

20

2 - [(6 - メトキシピリド - 3 - イル)メチルアミノ] - N - [4 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - ピリジンカルボキサミド；

2 - [(6 - メトキシピリド - 3 - イル)メチルアミノ] - N - [2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - ピリジンカルボキサミド；

2 - [(6 - メトキシピリド - 3 - イル)メチルアミノ] - N - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - ピリジンカルボキサミド；

2 - [(1 - オキシド - 4 - ピリジル)メチルアミノ] - N - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - ピリジンカルボキサミド；

2 - [3 - (N - メチル - カルボキサミド)フェニル]メチルアミノ] - N - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - ピリジンカルボキサミド；

30

2 - [(1 - メチル - ピリジン - 2 (1 H) - オン - 5 - イル)メチルアミノ] - N - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - ピリジン - カルボキサミド；

2 - [(6 - メトキシピリド - 3 - イル)メチルアミノ] - N - [4 - プロピニル - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - ピリジンカルボキサミド；

2 - [(4 - ピリジル)メチルアミノ] - N - [4 - プロピニル - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - ピリジンカルボキサミド；

【0090】

2 - [(ピリジン - 2 (1 H) - オン - 5 - イル)メチル]アミノ - N - [4 - プロピニル - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - ピリジンカルボキサミド；

2 - [(ピリジン - 2 (1 H) - オン - 5 - イル)メチル]アミノ - N - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - ピリジンカルボキサミド；

40

2 - [(3 - ヒドロキシフェニル)メチル]アミノ - N - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - ピリジンカルボキサミド；

2 - [(ピリジン - 2 (1 H) - オン - 5 - イル)メチル]アミノ - N - [4 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - ピリジンカルボキサミド；

2 - [(ピリジン - 2 (1 H) - オン - 5 - イル)メチル]アミノ - N - [2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - ピリジンカルボキサミド；

2 - [(ピリジン - 2 (1 H) - オン - 5 - イル)メチル]アミノ - N - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - ピリジンカルボキサミド；

2 - [(ピリジン - 2 (1 H) - オン - 5 - イル)メチル]アミノ - N - [4 - プロピル - 3

50

- (トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - ピリジンカルボキサミド ;
  - 2 - [(6 - メトキシピリド - 3 - イル)メチルアミノ] - N - [4 - プロピル - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - ピリジンカルボキサミド ;
  - 2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - [4 - (n - プロピル) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - ピリジンカルボキサミド ;
  - 2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - (5 - チアゾリル) - 3 - ピリジンカルボキサミド ;
  - 2 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル]アミノ - N - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - ピリジン - カルボキサミド ;
  - 2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - (ベンゾ[d]ピラゾル - 5 - イル) - 3 - ピリジンカルボキサミド ;
  - 2 - [(6 - メトキシ - 3 - ピリジル)メチル]アミノ - N - (3 - イソキノリニル) - 3 - ピリジンカルボキサミド ;
  - 2 - [(6 - メトキシ - 3 - ピリジル)メチル]アミノ - N - (ベンゾ[d]ピラゾル - 5 - イル) - 3 - ピリジンカルボキサミド ;
  - 2 - [(ピリジン - 2 (1 H) - オン - 5 - イル)メチル]アミノ - N - (3 - イソキノリニル) - 3 - ピリジンカルボキサミド ;
  - 2 - [(ピリジン - 2 (1 H) - オン - 5 - イル)メチル]アミノ - N - (ベンゾ[d]ピラゾル - 5 - イル) - 3 - ピリジンカルボキサミド ;
  - 2 - [(ピリジン - 2 (1 H) - オン - 5 - イル)メチル]アミノ - N - (c i s - 4 - t e r t - ブチル - シクロヘキシル) - 3 - ピリジンカルボキサミド ;
  - 2 - [(ピリジン - 2 (1 H) - オン - 5 - イル)メチル]アミノ - N - (t r a n s - 4 - t e r t - ブチル - シクロヘキシル) - 3 - ピリジンカルボキサミド ;
  - 2 - [(1 - オキシド - 4 - ピリジル)メチルアミノ] - N - [4 - プロピル - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - ピリジンカルボキサミド ;
  - 2 - [(ピリジン - 2 (1 H) - オン - 5 - イル)メチル]アミノ - N - [4 - エチル - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - ピリジンカルボキサミド ;
  - 2 - [(ピリジン - 2 (1 H) - オン - 5 - イル)メチル]アミノ - N - [3 , 4 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - ピリジンカルボキサミド ;
  - 2 - [(1 - メチル - ピリジン - 2 (1 H) - オン - 5 - イル)メチルアミノ] - N - [3 , 4 - ビス(トリフルオロメチル) - フェニル] - 3 - ピリジンカルボキサミド ; および
- それらの薬学的に許容される塩。

## 【 0 0 9 1 】

最も好ましい式(I)の化合物は、2 - [(ピリジン - 6 (1 H) - オン - 3 - イル)メチル]アミノ - N - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - ピリジン - カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩である。

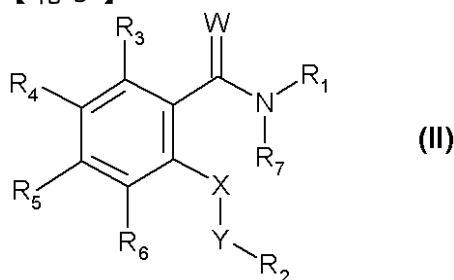
## 【 0 0 9 2 】

式(I)の V E G F 阻害剤およびそれらの製造法は、2001年8月2日公開のW O 0 1 / 5 5 1 1 4 に記載され、それは引用して本明細書に包含する。

## 【 0 0 9 3 】

他の V E G F 阻害剤は、式(II)

## 【 化 3 】



〔式中、

WはOまたはSであり；

XはNR<sub>8</sub>であり；

YはCR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>であり、ここで、

R<sub>9</sub>およびR<sub>10</sub>は、互いに独立して水素または低級アルキルであり；そして

nは0(0を含む)から3(3を含む)までの整数であるか；または

YはSO<sub>2</sub>であり；

R<sub>1</sub>はアリールであり；

R<sub>2</sub>は1個またはそれ以上の環窒素原子を含む単環式もしくは二環式ヘテロアリール基である。ただし、R<sub>2</sub>は2 - フタルイミジルを意味し得ず、そしてY = SO<sub>2</sub>であるとき、  
2, 1, 3 - ベンゾチアジアゾル - 4 - イルを意味し得ない；

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>のいずれも、互いに独立して、Hまたは水素以外の置換基であり；そして

R<sub>7</sub>およびR<sub>8</sub>は、互いに独立して、Hまたは低級アルキルである。〕

の化合物、またはN - オキシドまたはその薬学的に許容される塩を含む。

#### 【0094】

前記および後記で使用する一般的な用語は、好ましくは式(II)の開示の内容において、特記されない限り、下記の意味を有する。

接頭語“低級”は最大7個(7個を含む)、とりわけ最大4個(4個を含む)の炭素原子を有するラジカルを意味し、当該ラジカルは直鎖または一箇所もしくは複数箇所分枝している。

#### 【0095】

化合物、塩などに関して複数形を使用するとき、これはまた単独の化合物、塩などを意味すると取るべきである。

#### 【0096】

例えば、R<sub>9</sub>が低級アルキルである式(II)の化合物における、不斉炭素原子は、いずれも(R) -、(S) - または(R, S) - 立体配置、好ましくは(R) - または(S) - 立体配置で存在し得る。故に、本化合物は、異性体の混合物としてまたは純粋異性体として、好ましくはエナンチオマー的に純粋なジアステレオマーとして存在し得る。

#### 【0097】

本発明はまた式(II)の化合物の可能性のある互変体にも関する。

低級アルキルは、好ましくは1個(1個を含む)から7個まで(7個を含む)、好ましくは1個(1個を含む)から4個まで(4個を含む)であり、かつ直鎖または分枝鎖のアルキルである；好ましくは、低級アルキルは、ブチル、例えばn - ブチル、sec - ブチル、イソブチル、tert - ブチル；プロピル、例えばn - プロピルまたはイソプロピル；エチル；または好ましくはメチルである。

#### 【0098】

指数nは好ましくは0または1、とりわけ0である。

Yは好ましくはメチレン(CH<sub>2</sub>)またはエチレン(CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub>)、最も好ましくはメチレンである。

#### 【0099】

“アリール”は、芳香族性ラジカルであり、それは該ラジカル芳香環炭素原子に位置する結合を介して分子と結合する。好ましい態様において、アリールは6 - 14個の炭素原子を有する芳香族性ラジカル、とりわけフェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、フルオレニルまたはフェナントレニルであり、非置換であるか、アミノ、モノ - もしくはジ置換アミノ、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、エーテル化またはエステル化ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、エステル化カルボキシ、アルカノイル、ベンゾイル、カルバモイル、N - モノ - またはN, N - ジ置換カルバモイル、アミジノ、グアニジノ、ウレイド、メルカプト、スルホ、低級アルキルチオ、フェニル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニル - 低級アルキルチオ、アルキルフェニルチオ、低級アルキル

10

20

30

40

50

スルフィニル、フェニルスルフィニル、フェニル - 低級アルキルスルフィニル、アルキルフェニルスルフィニル、低級アルカンスルホニル、フェニルスルホニル、フェニル - 低級アルキルスルホニル、アルキルフェニルスルホニル、低級アルケニル、低級アルカノイル、ハロゲン - 低級アルキルメルカプト、ハロゲン - 低級アルキルスルホニル、例えばトリフルオロメタンスルホニル、ジヒドロキシボラ ( $-B(OH)_2$ )、ヘテロシクリル、および環の隣接 C 原子で結合している低級アルキレンジオキシ、例えばメチレンジオキシから選択される、1 個またはそれ以上、好ましくは 3 個まで、とりわけ 1 個または 2 個の置換基で置換されている；アリールは好ましくはフェニルまたはナフチルであり、いずれの場合も、非置換であるか、またはハロゲン、とりわけフッ素、塩素または臭素；ヒドロキシ；低級アルキル、例えば、メチルで、またはハロゲン - 低級アルキル、例えば、トリフルオロメチルでエーテル化されたヒドロキシ；エステル化カルボキシ、とりわけ低級アルコキシカルボニル、例えば、メトキシカルボニル、n - プロポキシカルボニルまたはイソ - プロポキシカルボニル；N - モノ - 置換カルバモイル、特に、低級アルキル、例えば、メチル、n - プロピルまたはイソ - プロピルでモノ置換されているカルバモイル；低級アルキル、とりわけメチル、エチルまたはプロピル；低級アルコキシカルボニル、例えば、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニルで置換されている、置換アルキル、とりわけ低級アルキル、例えば、メチルまたはエチル；ハロゲン - 低級アルキル、とりわけトリフルオロメチル；低級アルキルスルフィニル、例えばメチルスルフィニル、および低級アルカンスルホニル、例えばメタンスルホニルを含む群から選択される 1 個または 2 個の置換基で独立して置換されている。アリールは、好ましくは 3 - または 4 - クロロフェニル、3 - プロモフェニル、4 - フェノキシフェニル、2、3 - または 4 - メチルフェニル、4 - メトキシフェニル、3 - または 4 - tert - ブチルフェニル、4 - n - プロピルフェニル、4 - トリフルオロメチルフェニル、3 - トリフルオロメチルフェニル、3 - トリフルオロメトキシフェニル、3, 4 - (トリフルオロメチル)フェニル、3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル、3 - クロロ - 4 - メチルフェニル、4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル、3 - クロロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル、4 - メチルスルフィニルフェニル、4 - メタンスルホニルフェニル、4 - ビフェニル、ナフチル、2 - ナフチル；テトラヒドロナフチル、特に、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフチル；ヒドロキシナフチル、特に、7 - ヒドロキシナフチル、8 - ヒドロキシナフチルまたは 8 - ヒドロキシ - 2 - ナフチル；メトキシナフチル、特に、4 - メトキシ - 2 - ナフチル；ハロナフチル、特に、4 - クロロナフチルまたは 3 - プロモ - 2 - ナフチルである。

#### 【0100】

モノ - またはジ置換アミノは、とりわけ低級アルキル、例えばメチル；ヒドロキシ - 低級アルキル、例えば 2 - ヒドロキシエチル；フェニル - 低級アルキル；低級アルカノイル、例えばアセチル；ベンゾイル；置換ベンゾイル(ここで、フェニルラジカルは、とりわけニトロ、アミノ、ハロゲン、N - 低級アルキルアミノ、N, N - ジ - 低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイルおよびカルバモイルから成る群から選択される 1 個またはそれ以上、好ましくは 1 個または 2 個の置換基で置換されている)；およびフェニル - 低級アルコキシカルボニル(ここで、フェニルラジカルは、非置換であるか、またはとりわけニトロ、アミノ、ハロゲン、N - 低級アルキルアミノ、N, N - ジ - 低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイルおよびカルバモイルから成る群から選択される 1 個またはそれ以上、好ましくは 1 個または 2 個の置換基で置換されている)から成る群から互いに独立して選択される、1 個または 2 個のラジカルで置換されているアミノであり；そして好ましくは N - 低級アルキルアミノ、例えば - メチルアミノ、ヒドロキシ - 低級アルキルアミノ、例えば 2 - ヒドロキシエチルアミノ、フェニル - 低級アルキルアミノ、例えばベンジルアミノ、N, N - ジ - 低級アルキルアミノ、N - フェニル - 低級アルキル - N - 低級アルキルアミノ、N, N - ジ - 低級アルキルフェニルアミノ、低級アルカノイルアミノ、例えばアセチルアミノであるか、またはベンゾイルアミノおよびフェニル - 低級アルコキシカルボニルアミノから成る群から選択される置換基(いずれの場

合も、フェニルラジカルは非置換であるか、またはニトロまたはアミノで、またはハロゲン、アミノ、N - 低級アルキルアミノ、N,N - ジ - 低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、カルバモイルまたはアミノカルボニルアミノで置換されている)である。

#### 【0101】

ハロゲンは、とりわけフッ素、塩素、臭素またはヨウ素、とりわけフッ素、塩素または臭素である。

#### 【0102】

好ましい態様において、アルキルは最大12個の炭素原子を有し、とりわけ低級アルキル、とりわけメチルであるか、またはエチル、n - プロピル、イソプロピルまたはtert - ブチルでもある。

10

#### 【0103】

置換アルキルは、前段落で定義のアルキル、とりわけ低級アルキル、好ましくはメチルであり；主にハロゲン、とりわけフッ素、アミノ、N - 低級アルキルアミノ、N,N - ジ - 低級アルキルアミノ、N - 低級アルカノイルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニルおよびフェニル - 低級アルコキシカルボニルから成る群から選択される、1個またはそれ以上、とりわけ3個までの置換基が存在し得る。トリフルオロメチルがとりわけ好ましい。

#### 【0104】

エーテル化ヒドロキシは、とりわけC<sub>8-20</sub>アルキルオキシ、例えばn - デシルオキシ；低級アルコキシ(好ましい)、例えばメトキシ、エトキシ、イソプロピルオキシまたはn - ペンチルオキシ；フェニル - 低級アルコキシ、例えばベンジルオキシ；またはフェニルオキシでもあり、または前記の前記の群に加えて、またはそれとは別にC<sub>8-20</sub>アルキルオキシ、例えばn - デシルオキシ；ハロゲン - 低級アルコキシ、例えばトリフルオロメチルオキシまたは1,1,2,2 - テトラフルオロエトキシである。

20

#### 【0105】

エステル化ヒドロキシは、とりわけ低級アルカノイルオキシ、ベンゾイルオキシ、低級アルコキシカルボニルオキシ、例えばtert - ブトキシカルボニルオキシ；またはフェニル - 低級アルコキシカルボニルオキシ、例えばベンジルオキシカルボニルオキシである。

30

#### 【0106】

エステル化カルボキシは、とりわけ低級アルコキシカルボニル、例えばtert - ブトキシカルボニル、イソ - プロポキシカルボニル、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル、フェニル - 低級アルコキシカルボニルまたはフェニルオキシカルボニルである。

アルカノイルは主としてアルキルカルボニル、とりわけ低級アルカノイル、例えば、アセチルである。

#### 【0107】

N - モノ - もしくはN,N - ジ置換カルバモイルは、末端窒素原子を、とりわけ低級アルキル、フェニル - 低級アルキル、およびヒドロキシ - 低級アルキルから成る群から独立して選択される1個または2個の置換基で置換されている。

40

#### 【0108】

アルキルフェニルチオはとりわけ低級アルキルフェニルチオである。

アルキルフェニルスルホニルはとりわけ低級アルキルフェニルスルホニルである。

アルキルフェニルスルフィニルはとりわけ低級アルキルフェニルスルフィニルである。

#### 【0109】

ヘテロシクリルは、とりわけ窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される1個または2個のヘテロ原子を有する5 - または6 - 員ヘテロ環系であり、それは不飽和であるかまたは完全もしくは部分的に飽和であり、そして非置換であるか、またはとりわけ低級アルキル、例えばメチルで置換されている；2 - メチルピリミジン - 4 - イル、オキサゾール - 5 - イル、2 - メチル - 1,3 - ジオキサラン - 2 - イル、1H - ピラゾール - 3 - イル

50

および 1 - メチル - ピラゾル - 3 - イルから選択されるラジカルが好ましい。

【 0 1 1 0 】

隣接 C 原子に結合している低級アルキレンジオキシ、例えばメチレンジオキシで置換されているフェニルの形のアリールは、好ましくは 3, 4 - メチレンジオキシフェニルである。

【 0 1 1 1 】

ヘテロアリールは、ヘテロアリールラジカルを式 (II) の分子の残りに結合する環が不飽和であるヘテロ環式部分を意味し好ましくは単環式、二環式または三環式、好ましくは単環式もしくは二環式であり；ここで、少なくとも結合している環だけでなく、所望により任意の縮環している環で、1 個またはそれ以上、好ましくは 1 - 4 個、最も好ましくは 3 個または 4 個の炭素原子が、窒素、酸素および硫黄から成る群から選択されるヘテロ原子で置換されている；ここで、結合している環は、好ましくは 5 - 12、より好ましくは 5 - 7 環原子；そして非置換であるか、またはアリールについて上記の置換基から選択される 1 個またはそれ以上、とりわけ 1 個または 2 個の置換基、最も好ましくは低級アルキル、例えばメチルで置換されていてよく；好ましくはヘテロアリールは、チエニル、フリル、ピラニル、チアンスレニル、イソベンゾフラニル、ベンゾフラニル、クロメニル、2 H - ピロリル、ピロリル、低級 - アルキル置換イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、3 H - インドリル、インドリル、インダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、プリニル、4 H - キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリル、キナゾリニル、シノリニル、プテリジニル、カルバゾール y 1、フェナンスリジニル、アクリジニル、ペルイミジニル、フェナンスロリニルおよびフラザニルから成る群から選択され；より好ましくはトリアゾリル、とりわけ 1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリルまたは 1, 3, 4 - トリアゾリル；ピリジル、とりわけ 2 -、3 - または 4 - ピリジル；インドリル、とりわけ 3 - インドリル；低級 - アルキルチアゾリル、とりわけ 2 - (4 - メチルチアゾリル)；ピロリル、とりわけ 1 - ピロリル；低級アルキルイミダゾリル、とりわけ 4 - (1 メチルイミダゾリル)、4 - (2 - メチルイミダゾリル) または 4 - (5 - メチルイミダゾリル)；ベンゾイミダゾリル、例えば 1 - ベンゾイミダゾリル；またはテトラゾリル、例えば 5 - (1, 2, 3, 4 - テトラゾリル) から成る群から選択される。

【 0 1 1 2 】

1 個またはそれ以上の環窒素原子を含む単環式もしくは二環式ヘテロアリール基は、好ましくはヘテロアリールに関して上記で定義の通りのヘテロアリール基であるが、但し、好ましくは少なくとも 1 個の窒素が環ヘテロ原子として、結合している環 (すなわち、該ヘテロアリール部分を分子の残りに結合させる結合が出發する環) に存在し、そして、 $R_2$  は 2 - フタルイミジルを意味し得ず、そして  $Y = SO_2$  であるとき、 $R_2$  は 2, 1, 3 - ベンゾチアジアゾル - 4 - イルを意味し得ない。好ましいのはイミダゾリル、とりわけイミダゾル - 4 - イル；キノリル、とりわけ 3 -、4 -、5 - キノリル；ナフチリジニル、とりわけ 3 - (1, 8 - ナフチリジニル) または 4 - (1, 8 - ナフチリジニル)；またはとりわけ式 (IIb) または (IIc)

【 化 4 】



〔 式中、

$r$  は 0 - 2 であり；

A、B、D および E は、互いに独立して、N または CH である。ただし、これらのラジカルで N であるものは 2 個を超えない；好ましくは、A、B、D および E の各々が CH であ

10

20

30

40

50

り；そして

Qは低級アルキル、とりわけメチル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、とりわけメトキシ、低級チオアルキル、とりわけメチルチオ、またはハロゲン、とりわけフルオロ、クロロまたはブロモである。]

の部分である。

【0113】

非常に好ましくは、 $R_2$ は3-ピリジル、4-ピリジル、4-キノリニルまたは5-キノリニルである。最も好ましくは、 $R_2$ は4-ピリジルである。

【0114】

水素以外の置換基は、好ましくはアミノ、モノ-もしくはジ置換アミノ、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、エーテル化またはエステル化ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、エステル化カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、N-モノ-またはN,N-ジ置換カルバモイル、アミジノ、グアニジノ、メルカプト、スルホ、低級アルキルチオ、フェニルチオ、フェニル-低級アルキルチオ、アルキルフェニルチオ、低級アルキルスルフィニル、フェニルスルフィニル、フェニル-低級アルキルスルフィニル、アルキルフェニルスルフィニル、低級アルカンスルホニル、フェニルスルホニル、フェニル-低級アルキルスルホニル、アルキルフェニルスルホニル、低級アルケニル、低級アルカノイル、ハロゲン-低級アルキルメルカプト、ハロゲン-低級アルキルスルホニル、例えばとりわけトリフルオロメタンスルホニルおよびヘテロシクリルから選択される。環の隣接C原子で結合する水素以外の置換基は、低級アルキレンジオキシ、例えばメチレンジオキシエチレンジオキシであり得る。好ましくは、水素以外の置換基は、低級アルキルまたはハロゲン、とりわけメチル、クロロまたはフルオロである。

【0115】

好ましくは、 $R_7$ および $R_8$ は水素であり、そして $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ および $R_6$ は各々独立して水素、クロロまたはフッ素である。

【0116】

塩は、とりわけ式(II)の化合物の薬学的に許容される塩である。

【0117】

このような塩は、例えば、酸付加塩として、好ましくは有機酸もしくは無機酸と、塩基性窒素原子を有する式(II)の化合物から形成され、とりわけ薬学的に許容される塩である。適当な無機酸は、例えば、塩酸のようなハロゲン酸、硫酸またはリン酸である。適当な有機酸は、例えば、カルボン酸；ホスホン酸；スルホン酸またはスルファミン酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、オクタン酸、デカン酸、ドデカン酸、グリコール酸、乳酸、フマル酸、コハク酸、アジピン酸、ピメリン酸、スベリン酸、アゼライン酸、リンゴ酸、酒石酸またはクエン酸；アミノ酸、例えばグルタミン酸またはアスパラギン酸；マレイン酸；ヒドロキシマレイン酸；メチルマレイン酸；シクロヘキサンカルボン酸；アダマンタンカルボン酸；安息香酸；サリチル酸；4-アミノサリチル酸；フタル酸；フェニル酢酸；マンデル酸；ケイ皮酸；メタン-またはエタン-スルホン酸；2-ヒドロキシエタンスルホン酸；エタン-1,2-ジスルホン酸；ベンゼンスルホン酸；2-ナフタレンスルホン酸；1,5-ナフタレン-ジスルホン酸；2-、3-または4-メチルベンゼンスルホン酸；メチル硫酸；エチル硫酸；ドデシル硫酸；N-シクロヘキシルスルファミン酸；N-メチル-；N-エチル-またはN-プロピル-スルファミン酸；または他の有機プロトン酸、例えばアスコルビン酸である。

【0118】

下記から成る群から選択される化合物が非常に好ましい：

2-[(4-ピリジル)メチル]アミノ-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)ベンズアミド；

2-[(4-ピリジル)メチル]アミノ-N-(4-クロロフェニル)ベンズアミド；

2-[(4-ピリジル)メチル]アミノ-N-(4-メチルフェニル)ベンズアミド；

2-[(4-ピリジル)メチル]アミノ-N-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)ベンズア

10

20

30

40

50

ミド；

2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル)ベンズアミド；

2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - (3 - クロロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル)ベンズアミド；

2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - (4 - メチルフェニル) - 6 - メチルベンズアミド；および

2 - [(4 - キノリル)メチル]アミノ - N - (4 - クロロフェニル)ベンズアミド；

またはその薬学的に許容される塩。

【0119】

さらに、下記から成る群から選択される化合物が非常に好ましい：

2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - [3 - フルオロ - (4 - トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド；

2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - フェニルベンズアミド；

2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - [4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド；

2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド；

2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - [3, 5 - (ビストリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド；

2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - [3, 4 - ビス - (トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド；

2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - [3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド；

2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド；

2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - [3 - (1, 1 - ジメチルエチル)フェニル]ベンズアミド；

2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - (3 - シアノフェニル)ベンズアミド；

2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - [(3 - メチルチオ)フェニル]ベンズアミド；

2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - (3 - アセチルアミノフェニル)ベンズアミド；

2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - [3 - [(アミノカルボニル)アミノ]フェニル]ベンズアミド；

2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - [3 - (ジメチルアミノ)フェニル]ベンズアミド；

5 - メトキシ - 2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド；

3 - メチル - 2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド；

4, 5 - ジフルオロ - 2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド；

2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N' - メチル - N' - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド；

2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - [(3 - メチルスルホニル)フェニル]ベンズアミド；

【0120】

2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - [(3 - メチルスルフィニル)フェニル]ベンズアミド；

2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - [4 - (1, 1 - ジメチルエチル)フェニル]ベンズアミド；

10

20

30

40

50



- 2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - (3 - クロロフェニル)ベンズアミド ;
- 2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - (3 - ブロモフェニル)ベンズアミド ;
- 2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - (3 - メチルフェニル)ベンズアミド ;
- 2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - (3 - ベンゾイルフェニル)ベンズアミド ;
- 2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - [3 - (アミノカルボニル)フェニル]ベンズアミド ;
- 2 - [(3 - ピリジル)メチル]アミノ - N - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド ;
- 2 - [(4 - キノリニル)メチル]アミノ - N - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド ;
- 2 - [(5 - キノリニル)メチル]アミノ - N - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド ;
- 2 - [(4 - (2 - メチル)ピリジル)メチル]アミノ - N - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド ;
- 2 - [(4 - (1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ)ピリジル)メチル]アミノ - N - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - ベンズアミド ;
- 2 - [(4 - キノリニル)メチル]アミノ - N - (4 - クロロフェニル)ベンズアミド ;
- 2 - [(2 - イミダゾリル)メチル]アミノ - N - (4 - クロロフェニル)ベンズアミド ;
- 2 - [2 - (4 - ピリジル)エチル]アミノ - N - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド ;
- 2 - [2 - (3 - ピリジル)エチル]アミノ - N - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド ;
- 2 - [1 - メチル - 2 - (3 - ピリジル)エチル]アミノ - N - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド ;
- 2 - [(1 - オキシド - 4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド ; および
- 2 - [(4 - ピリジル)メチル]メチルアミノ - N - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド ;
- 2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - (4 - クロロナフチル)ベンズアミド ;
- 6 - メチル - 2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - (4 - クロロフェニル)ベンズアミド ;
- 6 - クロロ - 2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - (4 - クロロフェニル)ベンズアミド ;
- 3, 4 - メチレンジオキシ - 6 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - (4 - クロロフェニル)ベンズアミド ;
- 4, 5 - ジメチル - 2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - (4 - クロロフェニル)ベンズアミド ;
- 【 0 1 2 1 】
- 5 - クロロ - 2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - (4 - n - プロピルフェニル)ベンズアミド ;
- 2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - (4 - n - プロピルフェニル)ベンズアミド ;
- 2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - (7 - ヒドロキシナフチル)ベンズアミド ;
- 2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - (8 - ヒドロキシ - 2 - ナフチル)ベンズアミド ;
- 4 - クロロ - 2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - (4 - クロロフェニル)ベンズアミド ;
- 5 - メチル - 2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - (4 - クロロフェニル)ベンズアミド ;
- 2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフチル)ベンズアミド ;

- 2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - (4 - ビフェニル)ベンズアミド ;  
 5 - クロロ - 2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - (4 - クロロフェニル)ベンズアミド ;  
 2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - (ナフチル)ベンズアミド ;  
 2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - (2 - ナフチル)ベンズアミド ;  
 2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - (4 - メトキシフェニル)ベンズアミド ;  
 2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ベンズアミド ;  
 2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - (4 - メトキシ - 2 - ナフチル)ベンズアミド ;  
 2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - (3 - ブロモ - 2 - ナフチル)ベンズアミド ; 10  
 2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - [4 - (イソプロポキシカルボニル)フェニル]ベンズアミド ;  
 2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ベンズアミド ;  
 2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - [4 - (イソプロピルカルバモイル)フェニル]ベンズアミド ;  
 2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - メチルフェニル)ベンズアミド ;  
 2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - (2 - メチルフェニル)ベンズアミド ;  
 2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - [3 - (メトキシカルボニルメチル)フェニル]ベンズアミド ; 20  
 2 - [(4 - ピリジル)メチル]アミノ - N - (4 - フェノキシフェニル)ベンズアミド ;  
 またはその薬学的に許容される塩。

## 【 0 1 2 2 】

最も好ましい式(II)の化合物は、N - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 - [(1 - オキシ - ピリジン - 4 - イルメチル) - アミノ] - ベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩である。

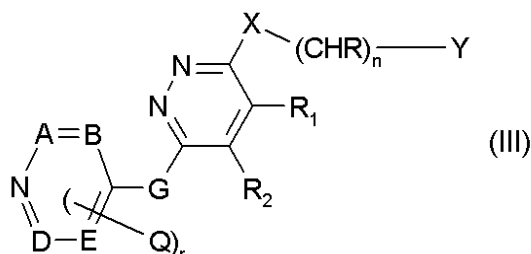
## 【 0 1 2 3 】

式(II)の化合物およびそれらの製造法は、2000年5月18日公開のWO00/27820および米国特許6,448,277に記載され、それらは引用して本明細書に包含する。 30

## 【 0 1 2 4 】

本発明の組み合わせで使用するさらなるVEGF阻害剤は、式(III)

## 【 化 5 】



40

〔 式中、

r は 0 ~ 2 であり、

n は 0 ~ 2 であり、

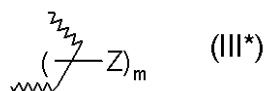
m は 0 ~ 4 であり、

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は

(i) 低級アルキルであるか、または

(ii) 一体となって下位式(III\*)

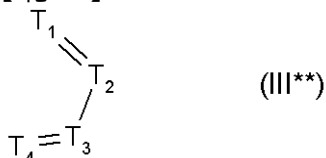
## 【化 6】



の架橋を形成し、結合は 2 個の末端炭素原子を介して達成されるか、または

(iii) 一体となって下位式 (III\*\*\*)

## 【化 7】



10

(ここで、環員  $T_1$ 、 $T_2$ 、 $T_3$  および  $T_4$  の 1 個または 2 個は窒素であり、残りはいずれも CH であり、そして架橋は  $T_1$  および  $T_4$  を介して達成される)

の架橋を形成し；

## 【0125】

A、B、D および E は、互いに独立して、N または CH である。ただし、これらのラジカルで N であるものは 2 個を超えない；

G は低級アルキレン、アシルオキシまたはヒドロキシで置換されている低級アルキレン、  
-CH<sub>2</sub>-O-、-CH<sub>2</sub>-S-、-CH<sub>2</sub>-NH-、オキサ(-O-)、チア(-S-)、  
またはイミノ(-NH-)であり；

20

Q は低級アルキルであり；

R は H または低級アルキルであり；

X はイミノ、オキサ、またはチアであり；

Y は非置換または置換アリール、ピリジル、または非置換または置換シクロアルキルであり；そして

Z はアミノ、モノ-もしくはジ置換アミノ、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、エーテル化またはエステル化ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、エステル化カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、N-モノ-もしくは N,N-ジ置換カルバモイル、アミジノ、グアニジノ、メルカプト、スルホ、フェニルチオ、フェニル-低級アルキルチオ、アルキルフェニルチオ、フェニルスルホニル、フェニル-低級アルキルスルフィニルまたはアルキルフェニルスルフィニルであり、置換基 Z は、1 個以上のラジカル Z が存在するとき、互いに同一または異なり；

30

そして、波線で特徴付けられる結合は、存在するとき、一重結合または二重結合のいずれかである。]

の化合物、または定義の化合物の N-オキシドであり、ここで、1 個もしくはそれ以上の N-原子が酸素原子を担持するか、

または少なくとも 1 個の塩形成基が存在するこのような化合物の薬学的に許容される塩であるものを含む。

40

## 【0126】

前記および後記で使用する一般的な用語は、好ましくは式 (III) の開示の内容において、特記されない限り、下記の意味を有する：

接頭語“低級”は最大 7 個 (7 個を含む)、とりわけ最大 4 個 (4 個を含む) の炭素原子を有するラジカルを意味し、当該ラジカルは直鎖または一箇所もしくは複数箇所分岐している。

## 【0127】

化合物、塩などに関して複数形を使用するとき、これはまた単独の化合物、塩などを意味すると取るべきである。

## 【0128】

50

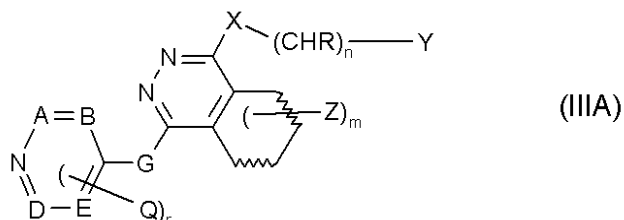
不斉炭素原子(例えば  $n = 1$  および  $R$  が低級アルキルである式(III)の化合物[またはその  $N$  - オキシド]において)は、いずれも  $(R)$  - 、  $(S)$  - または  $(R, S)$  - 立体配置、好ましくは  $(R)$  - または  $(S)$  - 立体配置で存在し得る。二重結合または環上の置換基は *cis* - (=  $Z$  - )または *trans* - (=  $E$  - )形で存在し得る。本化合物は、異性体の混合物としてまたは純粋異性体として、好ましくはエナンチオマー的に純粋なジアステレオマーとして存在し得る。

【0129】

$R_1$  および  $R_2$  が一体となって下位式(III<sup>\*</sup>)の架橋を形成するとき、関連する式(III)の化合物は、式(IIIA)(この式の化合物は、式(III)の化合物を述べるとき、前記および後記で特に好ましい)

10

【化8】



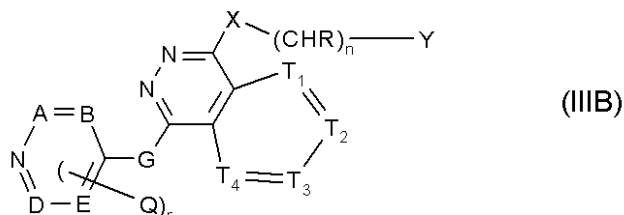
〔式中、ラジカルは、上記で式(III)の化合物について定義の通りである。〕  
を有する。

20

【0130】

$R_1$  および  $R_2$  が一体となって下位式(III<sup>\*\*</sup>)の架橋を形成するとき、関連する式(III)の化合物は、式(IIIB)

【化9】



30

〔式中、ラジカルは、上記で式(III)の化合物について定義の通りである。〕  
を有する。

【0131】

環員  $T_1$ 、 $T_2$ 、 $T_3$ 、および  $T_4$  の中で、好ましくは1個のみが窒素であり、残り3個はCHである；好ましくは  $T_3$ 、とりわけ  $T_4$  のみが窒素であり、他の環員  $T_1$ 、 $T_2$  および  $T_4$  または  $T_1$ 、 $T_2$  および  $T_3$  がCHである。

【0132】

指数  $r$  は好ましくは0または1である。

40

指数  $n$  は好ましくは0または1、とりわけ0である。

指数  $m$  は好ましくは0、1、または2、とりわけ0または1でもある。

【0133】

式(III)中の環員  $A$ 、 $B$ 、 $D$  および  $E$  の中で、 $N$  は2個を超えずの、残りのものはCHである。好ましくは、環員  $A$ 、 $B$ 、 $D$  および  $E$  の各々がCHである。

【0134】

$G$  が2価基  $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-S-$  または  $-CH_2-NH-$  であるとき、各場合のメチレン基は、環に環員  $A$ 、 $B$ 、 $D$  および  $E$  で結合しており、一方ヘテロ原子( $O$ 、 $S$ 、または  $NH$ )は式(III)のフタラジン環に結合する。

【0135】

50

低級アルキレン G は分枝または好ましくは直鎖であってよく、とりわけ分枝または好ましくは直鎖  $C_1 - C_4$  アルキレン、とりわけメチレン ( $-CH_2-$ )、エチレン ( $-CH_2-CH_2-$ )、トリメチレン ( $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ) またはテトラメチレン ( $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ ) である。G は、好ましくはメチレンである。

#### 【0136】

アシルオキシで置換されている低級アルキレンのアシルは、好ましくはアリアルカルボニルオキシであり、ここで、アリアルは下記で定義の通り、とりわけベンゾイルオキシまたは低級アルカノイルオキシ、とりわけベンゾイルオキシであり；アシルオキシで置換されている低級アルキレンは、とりわけベンゾイルオキシで置換されているメチレンである。

10

#### 【0137】

ヒドロキシで置換されている低級アルキレンは、好ましくはヒドロキシメチレン ( $-CH(OH)-$ ) である。

アシルオキシまたはヒドロキシで置換されている低級アルキレンとしての G が好ましく、または、前記および後記で他の意味に定義されている G は、各場合、特に好ましい。

#### 【0138】

Q は、好ましくは A または D ( $r = 1$ ) にまたは両方に ( $r = 2$ ) 結合しており、ここで、Q の結合の事象において、A および / または D は C ( $-Q$ ) である。

#### 【0139】

低級アルキルは、とりわけ  $C_1 - C_4$  - アルキル、例えば n - ブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、n - プロピル、イソプロピル、またはとりわけメチルまたはエチルでもある。

20

#### 【0140】

好ましい態様において、アリアルは、6 個から 14 個の炭素原子を有する芳香族性ラジカル、とりわけフェニル、ナフチル、フルオレニルまたはフェナントレニルであり、上記のラジカルは、非置換であるか、またはとりわけアミノ、モノ - もしくはジ置換アミノ、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、エーテル化またはエステル化ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、エステル化カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、N - モノ - もしくは N, N - ジ置換カルバモイル、アミジノ、グアニジノ、メルカプト、スルホ、フェニルチオ、フェニル - 低級アルキルチオ、アルキルフェニルチオ、フェニルスルフィニル、フェニル - 低級アルキルスルフィニル、アルキルフェニルスルフィニル、フェニルスルホニル、フェニル - 低級アルキルスルホニル、およびアルキルフェニルスルホニルから成る群から、または (前記置換基の群に加えて、またはそれとは別に) 低級アルケニル、例えばエテニル、フェニル、低級アルキルチオ、例えばメチルチオ、低級アルカノイル、例えばアセチル、低級アルキルメルカプト、例えばメチルメルカプト ( $-SCH_3$ )、ハロゲン - 低級アルキルメルカプト、例えばトリフルオロメチルメルカプト ( $-SCF_3$ )、低級アルキルスルホニル、ハロゲン - 低級アルキルスルホニル、例えばとりわけトリフルオロメタンスルホニル、ジヒドロキシボラ ( $-B(OH)_2$ )、ヘテロシクリル、および環の隣接 C 原子で結合している低級アルキレンジオキシ、例えばメチレンジオキシから選択される、1 個またはそれ以上、好ましくは 3 個まで、とりわけ 1 個または 2 個の置換基で置換されている；アリアルは、好ましくは非置換であるか、またはアミノ；低級アルカノイルアミノ、とりわけアセチルアミノ；ハロゲン、とりわけフッ素、塩素、または臭素；低級アルキル、とりわけメチルまたはエチルまたはプロピル；ハロゲン - 低級アルキル、とりわけトリフルオロメチル；ヒドロキシ；低級アルコキシ、とりわけメトキシまたはエトキシ；フェニル - 低級アルコキシ、とりわけベンジルオキシ；およびシアノ、または (前記置換基の群に加えて、またはそれとは別に)  $C_8 - C_{12}$  アルコキシ、とりわけ n - デシルオキシ、カルバモイル、低級アルキルカルバモイル、例えば n - メチル - または n - tert - ブチルカルバモイル、低級アルカノイル、例えばアセチル、フェニルオキシ、ハロゲン - 低級アルキルオキシ、例えばトリフルオロメトキシまたは 1, 1, 2, 2 - テトラフルオロエチルオキシ、低級アルコキシカルボニル、例えばエトキシカル

30

40

50

ボニル、低級アルキルメルカプト、例えばメチルメルカプト、ハロゲン - 低級アルキルメルカプト、例えばトリフルオロメチルメルカプト、ヒドロキシ - 低級アルキル、例えばヒドロキシメチルまたは 1 - ヒドロキシメチル、低級アルキルスルホニル、例えばメタンスルホニル、ハロゲン - 低級アルキルスルホニル、例えばトリフルオロメタンスルホニル、フェニルスルホニル、ジヒドロキシボラ ( $-B(OH)_2$ )、2 - メチルピリミジン - 4 - イル、オキサゾル - 5 - イル、2 - メチル - 1,3 - ジオキソラン - 2 - イル、1H - ピラゾル - 3 - イル、1 - メチル - ピラゾル - 3 - イルおよび隣接 C 原子に結合している低級アルキレンジオキシ、例えばメチレンジオキシから成る群から独立して選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されているフェニルである。

#### 【0141】

前記および後記で、ラジカルまたは置換基について、ラジカルまたは置換基の“前記の群に加えて、またはそれとは別に”として言及されているとき、これらのラジカルまたは置換基および前記の群を、一体となって各ラジカルを選択し得る置換基の一つの群として、または、とりわけ別々の基として見なすべきである。この表現は、この表現に続くラジカルの一つを前記の群に結合により添加し得ることを意味するものではない。これは、下記の好ましい式(III)の化合物において、本明細書で定義の、ラジカルまたは置換基について、表現“加えて、またはそれとは別に”を繰り返していないときでさえ、当てはまる。

#### 【0142】

モノ - またはジ置換アミノは、とりわけ低級アルキル、例えばメチル；ヒドロキシ - 低級アルキル、例えば 2 - ヒドロキシエチル；フェニル - 低級アルキル；低級アルカノイル、例えばアセチル；ベンゾイル；置換ベンゾイル(ここで、フェニルラジカルは、非置換であるか、またはとりわけニトロまたはアミノ、またはハロゲン、アミノ、N - 低級アルキルアミノ、N,N - ジ - 低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、およびカルバモイルから成る群から選択される 1 個またはそれ以上、好ましくは 1 個または 2 個の置換基で置換されている)；およびフェニル - 低級アルコキシカルボニル(ここで、フェニルラジカルは、非置換であるか、またはとりわけニトロまたはアミノ、またはハロゲン、アミノ、N - 低級アルキルアミノ、N,N - ジ - 低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、およびカルバモイルから成る群から選択される 1 個またはそれ以上、好ましくは 1 個または 2 個の置換基で置換されている)から成る群から互いに独立して選択される、1 個または 2 個のラジカルで置換されているアミノであり；そして好ましくは N - 低級アルキルアミノ、例えば N - メチルアミノ、ヒドロキシ - 低級アルキルアミノ、例えば 2 - ヒドロキシエチルアミノ、フェニル - 低級アルキルアミノ、例えばベンジルアミノ、N,N - ジ - 低級アルキルアミノ、N - フェニル - 低級アルキル - N - 低級アルキルアミノ、N,N - ジ - 低級アルキルフェニルアミノ、低級アルカノイルアミノ、例えばアセチルアミノ、またはベンゾイルアミノおよびフェニル - 低級アルコキシカルボニルアミノから成る群から選択される置換基(いずれの場合も、フェニルラジカルは非置換であるか、またはとりわけニトロまたはアミノ、またはハロゲン、アミノ、N - 低級アルキルアミノ、N,N - ジ - 低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイルまたはカルバモイル、またはラジカル

#### 【0143】

ハロゲンは、とりわけフッ素、塩素、臭素、またはヨウ素、とりわけフッ素、塩素、または臭素である。

#### 【0144】

好ましい態様において、アルキルは最大 12 個の炭素原子を有し、とりわけ低級アルキル、とりわけメチルであるか、またはエチル、n - プロピル、イソプロピル、または tert - ブチルでもある。

10

20

30

40

50

## 【0145】

置換アルキルは、前段落で定義のアルキル、とりわけ低級アルキル、好ましくはメチルであり；主にハロゲン、とりわけフッ素、およびまたアミノ、N - 低級アルキルアミノ、N,N - ジ - 低級アルキルアミノ、N - 低級アルカノイルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、およびフェニル - 低級アルコキシカルボニルから成る群から選択される、1個またはそれ以上、とりわけ3個までの置換基が存在し得る。トリフルオロメチルがとりわけ好ましい。

## 【0146】

エーテル化ヒドロキシは、とりわけ  $C_8 - C_{20}$  アルキルオキシ、例えば n - デシルオキシ、低級アルコキシ (好ましい)、例えばメトキシ、エトキシ、イソプロピルオキシ、または n - ペンチルオキシ、フェニル - 低級アルコキシ、例えばベンジルオキシ、またはフェニルオキシ、または前記の群に加えて、またはそれとは別に  $C_8 - C_{20}$  アルキルオキシ、例えば n - デシルオキシ、ハロゲン - 低級アルコキシ、例えばトリフルオロメチルオキシまたは 1,1,2,2 - テトラフルオロエトキシである。

10

## 【0147】

エステル化ヒドロキシは、とりわけ低級アルカノイルオキシ、ベンゾイルオキシ、低級アルコキシカルボニルオキシ、例えば tert - ブトキシカルボニルオキシ、またはフェニル - 低級アルコキシカルボニルオキシ、例えばベンジルオキシカルボニルオキシである。

## 【0148】

エステル化カルボキシは、とりわけ低級アルコキシカルボニル、例えば tert - ブトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル、フェニル - 低級アルコキシカルボニル、またはフェニルオキシカルボニルである。

20

## 【0149】

アルカノイルは主にアルキルカルボニル、とりわけ低級アルカノイル、例えばアセチルである。

N - モノ - もしくは N,N - ジ置換カルバモイルは、末端窒素原子を、とりわけ1個または2個の置換基、低級アルキル、フェニル - 低級アルキル、またはヒドロキシ - 低級アルキルで置換されている。

## 【0150】

アルキルフェニルチオはとりわけ低級アルキルフェニルチオである。

アルキルフェニルスルフィニルはとりわけ低級アルキルフェニルスルフィニルである。

ピリジル Y は好ましくは 3 - または 4 - ピリジルである。

30

## 【0151】

Z は好ましくはアミノ、ヒドロキシ - 低級アルキルアミノ、例えば 2 - ヒドロキシエチルアミノ、低級アルカノイルアミノ、例えばアセチルアミノ、ニトロベンゾイルアミノ、例えば 3 - ニトロベンゾイルアミノ、アミノベンゾイルアミノ、例えば 4 - アミノベンゾイルアミノ、フェニル - 低級アルコキシカルボニルアミノ、例えばベンジルオキシカルボニルアミノ、またはハロゲン、例えば臭素であり；好ましくは、とりわけ直前に記載の1個、とりわけハロゲンの1個のみの置換基が存在する  $m = 1$  )。Z が存在しない ( $m = 0$ )、式 (III) の化合物 (またはその N - オキシド) が非常にとりわけ好ましい。

40

## 【0152】

非置換または置換シクロアルキルは、好ましくは非置換であるか、またはアリアルと同じ方法で、とりわけフェニルに関して定義の通りに置換されている  $C_3 - C_8$  シクロアルキルである。シクロヘキシル、またはシクロペンチルまたはシクロプロピルが好ましい。

## 【0153】

ヘテロシクリルは、とりわけ窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される1個または2個のヘテロ原子を含む、5または6員ヘテロ環系であり、それは不飽和であるか、または完全にもしくは部分的に飽和されていてよく、そして非置換であるか、またはとりわけ低級アルキル、例えばメチルで置換されており；2 - メチルピリミジン - 4 - イル、オ

50

キサゾール - 5 - イル、2 - メチル - 1,3 - ジオキソラン - 2 - イル、1 H - ピラゾール - 3 - イル、および 1 - メチル - ピラゾール - 3 - イルから成る群から選択されるラジカルが好ましい。

【0154】

隣接 C 原子に結合している低級アルキレンジオキシ、例えばメチレンジオキシにより置換されているフェニルの形であるアリールは、好ましくは 3,4 - メチレンジオキシフェニルである。

【0155】

波線により特徴付けられる式(III<sup>\*</sup>)および(IIIA)における結合は、一重結合または二重結合として存在する。好ましくは両方とも同時に一重結合または二重結合のいずれかである。

10

【0156】

式(III)の化合物の N - オキシドは、好ましくはフタラジン環窒素または環員 A、B、D および E を有する環の窒素が酸素原子を担持する N - オキシドであるか、または該窒素原子の複数個が酸素原子を担持する。

【0157】

塩は、式(III)の化合物(またはその N - オキシド)の薬学的に許容される塩である。

【0158】

式(III)の VEGF 阻害剤およびその製造法は、1998 年 8 月 20 日公開の WO 98 / 35958 に記載され、それは本明細書に包含する。

20

【0159】

WO 98 / 35958 に記載の具体的実施例から選択される式(III)の化合物が好ましい。

【0160】

本発明に従う使用のために最も好ましい VEGF 阻害剤は、化学名 1 - (4 - クロロアニリノ) - 4 - (4 - ピリジルメチル)フタラジン(別名: バタラニブ、PTK787 または ZK222584)またはその薬学的に許容される塩、とりわけコハク酸塩である、式(II)の化合物である。

【0161】

本発明での使用に適した VEGF 阻害剤は、WO 03 / 040101、WO 03 / 040102、WO 00 / 09495、WO 00 / 27820、WO 00 / 59509、WO 98 / 11223、WO 00 / 27819 および EP 0769947 に一般的におよび具体的に記載の化合物、タンパク質または抗体; Prewett et al., Cancer Res, Vol. 59, p. 5209-5218 (1999); Yuan et al., Proc Natl Acad Sci USA, Vol. 93, pp. 14765-14770 (1996); Zhu et al., Cancer Res, Vol. 58, pp. 3209-3214 (1998); および Mordenti et al., Toxicol Pathol, Vol. 27, No. 1, pp. 14-21 (1999) に記載のもの; WO 00 / 37502 および WO 94 / 10202 に記載のもの; O'Reilly et al., Cell, Vol. 79, pp. 315-328 (1994) に記載のアンギオスタチン; O'Reilly et al., Cell, Vol. 88, pp. 277-285 (1997) に記載のエンドスタチン; アントラニル酸アミド; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; SU11248; CEP-7055; CP547,632; GW2286; PD173074; または抗 VEGF 抗体または anti-VEGF 受容体抗体、例えば、ベパシズマブ(AVASTIN)、HuMv833、IMC-1C11 および ラニズマブ(Rhufab); VEGF アプタマー、例えば、Macugon; および Angiozyme(RPI 4610)を含む。

30

40

【0162】

組み合わせ

故に、哺乳動物、好ましくはヒト患者における、増殖性疾患、または持続した血管形成と関連するまたはそれにより引き金を引かれる疾患を予防または処置する方法であって、該患者を、同時にまたは連続して、薬学的に有効量の:

(a) 好ましくは式(I)、(II)または(III)の VEGF 阻害化合物; および

50



(b) 1種またはそれ以上の化学療法剤  
の組み合わせで同時にまたは連続して処置することを含む、方法に関する。

【0163】

他の局面において、本発明は：

(a) 好ましくは式(I)、(II)または(III)のVEGF阻害化合物；および

(b) 1種またはそれ以上の化学療法剤  
の組み合わせを含む、医薬的組み合わせに関する。

【0164】

さらに別の局面において、本発明は：

(a) 好ましくは式(I)、(II)または(III)のVEGF阻害化合物および

(b) 1種またはそれ以上の化学療法剤を、  
薬学的に許容される担体と共に含む医薬組成物を提供する。

10

【0165】

好ましい態様において、本発明は：

(a) 好ましくは式(I)、(II)または(III)のVEGF阻害化合物、および

(b) HDAC阻害剤、微小管活性剤、EGF受容体チロシンキナーゼファミリーの阻害剤、mTOR阻害剤、COX-2阻害剤、電離放射線、IGF-IR阻害剤、アロマターゼ阻害剤、ビスホスホネート、Bcr-Ab1キナーゼ阻害剤、FLT-3Rキナーゼ阻害剤、ALK阻害剤、c-Kit阻害剤、血小板由来増殖因子受容体阻害剤、Rafキナーゼ阻害剤、HSP-90阻害剤、VEGFおよびVEGFRのモノクローナル抗体、MM  
P阻害剤、SRC阻害剤、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤およびEDG結合剤か  
ら成る群から選択される1種またはそれ以上の化学療法剤  
を含む、“本発明の組み合わせ”に関する。

20

【0166】

他の好ましい態様において、本発明は：

(a) 好ましくは式(I)、(II)または(III)のVEGF阻害化合物、および

(b) N-ヒドロキシ-3-[4-[[[2-(2-メチル-1H-インドル-3-イル)-エチル]-アミノ]メチル]フェニル]-2E-2-プロペンアミド、またはその薬学的に許容される塩；N-ヒドロキシ-3-[4-[(2-ヒドロキシエチル){2-(1H-インドル-3-イル)エチル]-アミノ]メチル]フェニル]-2E-2-プロペンアミド、またはその  
薬学的に許容される塩、エポチロンおよびその誘導体、タキサン類、ディスコデルモライ  
ド、ピンカルカロイド、コルヒチン、ゲフィチニブ、IGF-IR阻害剤、トラスツマ  
ブ、RAD001、CCI-779、ラパマイシン、AP23573、ルミラコキシブ、  
セレコキシブ、バルデコキシブ、ロフェコキシブ、5-FU、白金化合物、DNAアルキ  
レーター、レトロゾール、アナストロゾール、エキセメスタン、ゾレドロン酸、パミドロ  
ン酸、とりわけイマチニブメシレートのようなイマチニブ、PD173955、PKC4  
12、MLN518、インターフェロン、Ara-C、ビスルファン、SU101、SU  
6668、GFB-111、BAY43-9006、PD184352、17-AAG、  
ゲルダナマイシン関連化合物およびラジシコールから成る群から選択される1種またはそ  
れ以上の化学療法剤  
を含む、“本発明の組み合わせ”に関する。

30

40

【0167】

全て記載または定義の、成分(a)および(b)の組み合わせの全て、これらの2成分を投与することを含む、温血動物を処置する方法、これら2成分を含む、同時の、別々のまたは連続した使用のための医薬組成物、本明細書に記載の疾患の進行の遅延または処置のための、または、これらの目的で使用するための医薬製剤/組成物の製造のための組み合わせの使用、または、成分(a)および(b)のこのような組み合わせを含む市販製品、もまた“本発明の組み合わせ”と呼ぶ(従って本用語はこれらの態様のいずれかを言い、故に、適当である限り、この用語と置き換えることができる)。

【0168】

50

同時の投与は、例えば、2個またはそれ以上の成分の1個の固定された組み合わせの形で、または、個々に製剤された2個またはそれ以上の活性成分の同時の投与により行い得る。連続使用(投与)は、好ましくは、このような組み合わせは1個の化合物を独立して投与したときよりもより有効性を示す(特に相乗効果を示す)、好ましくは一つの時点で1個の(またはそれ以上の)成分を、他の成分は異なる時点で、すなわち、時間的にずらした方法で投与することを意味する。別々の使用(投与)は、好ましくは、組み合わせの成分の互いに独立した時点での投与を意味し、好ましくは、成分(a)および(b)を、両方の成分の重複する測定可能な血中レベルが、重複した方法で(同時に)検出されないように投与することを意味する。

【0169】

10

また、好ましくは、組み合わせ成分薬物が、組み合わせ成分薬物を個々に、他の治療効果の相互の影響がないように離れた間隔で投与したときに見られる効果を超える併用治療効果を示すように、2個またはそれ以上の組み合わせの連続した、別々のおよび同時の投与が可能であり、相乗効果がとりわけ好ましい。

【0170】

“併用治療活性”または“併用治療効果”は、化合物を、好ましくは処置すべき温血動物、とりわけヒトで、まだ(好ましくは相乗的)相互作用(併用治療効果)を示す間隔で、別々に(時間的にずらした方法で、とりわけ順番特異的方法で)投与し得ることを意味する。これを適用できるかは、とりわけ、両方の成分が処置すべきヒトの血中に、少なくとも一定の間隔で存在することを示す、血中レベルの追跡により決定できる。

20

【0171】

“薬学的に有効”は、好ましくは疾患の進行に対して治療的に、または、広い意味ではまた予防的に有効な量に関する。

【0172】

本明細書で使用する“市販包装物”または“製品”なる用語は、上記で定義の成分(a)および(b)を独立して投与でき、または、区別できる量の成分(a)および(b)の異なる固定された組み合わせの使用により、すなわち、同時にまたは異なる時点で投与できる点で、とりわけ“複数部分のキット”である。さらに、これらの用語は、活性成分(a)および(b)を、増殖性疾患の進行の遅延または処置においてそれらを同時に、連続して(好ましくは時間的にずれた、時間特異的順番)または別々の(あまり好ましくない)使用するのための指示書と共に含む(とりわけ組み合わせされた)市販包装物を含む。次いで、複数部分のキットは、例えば、同時にまたは時間的にずらして、すなわち、複数部分のキットのいずれかのパーツと同じまたは異なる時点で投与できる。非常に好ましくは、時間間隔は、パーツの組み合わせ使用における処置すべき疾患に対する効果が、組み合わせパートナー(a)および(b)のいずれか一方のみの使用で得られるであろう効果よりも大きいように選択する(標準法で測定できるように)。組み合わせ製剤における投与すべき組み合わせパートナー(a)の組み合わせパートナー(b)に対する比率は、例えば、処置すべき患者の亜集団の必要性に合うように、または、患者の特定の疾患、年齢、性別、体重などのために異なる必要性がある単独の患者の必要性に合うように変化できる。好ましくは、少なくとも1つの有利な効果、例えば、組み合わせパートナー(a)および(b)の相互の増強、特に、相乗効果以上の効果があり、これは故に、各組み合わせ薬物の、組み合わせなしの単剤個々での処置の場合に耐容性であるよりも低い用量の組み合わせ剤で達成でき、さらなる有利な効果、例えば、少ない副作用または一方もしくは両方の組み合わせパートナー(成分(a)および(b)の非有効投与量において組み合わせ治療効果を産生し、非常に好ましくは組み合わせパートナー(a)および(b)の強い相乗作用を産生する。

30

40

【0173】

成分(a)および(b)の組み合わせおよび市販包装物を使用する場合の両方とも、同時の、連続したおよび別々の使用のための任意の組み合わせが可能であり、成分(a)および(b)を1つの時点で同時に、低い宿主毒性の一成分のみの投与に続いて、例えば、後の時点で、3 - 4週間の毎日の投与より大きくずらして、および、他の成分または両方の成分

50

の組み合わせの後にさらに遅い時点で(続く薬剤組み合わせ処置は最適抗腫瘍効果をもたらす)投与し得るなどを意味する。

【0174】

“本発明の組み合わせ”はまた他の処置、例えば、外科的介入、発熱療法および/または放射線療法と組み合わせで適用し得る。

【0175】

本発明の医薬組成物は、慣用の手段で製造でき、ヒトを含む哺乳類への経腸、例えば経口または直腸、および、非経腸投与に適しているものであり、治療的有効阻害剤と、少なくとも1個の治療剤を、単独で、または1個またはそれ以上の薬学的に許容される担体、とりわけ経腸または非経腸適用に適したものと組み合わせで含む。

10

【0176】

医薬組成物は、約0.00002%から約100%、とりわけ、例えば、直ぐに使用できる輸液希釈剤の場合、0.0001 - 0.02%、または、例えば、注射または輸液濃縮剤もしくはとりわけ非経腸製剤の場合、約0.1%から約95%、好ましくは約1%から約90%、より好ましくは約20%から約60%の活性成分を含む(いずれの場合も重量/重量)。本発明の医薬組成物は、例えば、単位投与形、例えば、アンプル、バイアル、糖衣錠、錠剤、輸液バッグまたはカプセルの形であり得る。

【0177】

本発明の製剤において用いる各組み合わせパートナーの有効量は、用いる特定の化合物または医薬組成物、処置している状態および処置している状態の重症度に依存して、変化し得る。通常の技術の医師、臨床医または獣医は、状態の予防、処置または進行の阻害に必要な活性成分の各々の有効量を容易に決定できる。

20

【0178】

化学療法剤がDNAトポイソメラーゼI阻害剤；DNAトポイソメラーゼII阻害剤；微小管活性化剤；および例えば、アドリマイシン、ディスコデルモライドおよびエポチロン、5-FU、カンプトテシン、イマチニブメシレート(GLEEVEC/GLIVEC)、1-[4-クロロアニリノ]-4-[ピリジルメチル]-フタラジンスクシネート、5-Aza-dC(デシタピン)および5-アザシチジンのようなチミジン産生の阻害剤、血管内皮細胞増殖因子の阻害剤、DNA脱メチル化剤またはタンパク質-チロシンキナーゼ阻害剤を含む代謝拮抗剤；それらの薬学的に許容される塩または溶媒和物；およびその薬学的に許容されるプロドラッグエステルから選択され、かつ、処置すべき患者がヒトであるとき、例えば、アドリマイシンの適当な投与量は一日100 - 1500 mg、例えば、200 - 1000 mg/日、例えば200、400、500、600、800、900または1000 mg/日の範囲であり、1日1回または2回投与する。5-FUは、1日100 - 1500 mg、例えば、200 - 1000 mg/日、例えば200、400、500、600、800、900または1000 mg/日の範囲の適当な用量で投与し、1日1回または2回投与する。カンプトテシンは1日100 - 1500 mg、例えば、200 - 1000 mg/日、例えば200、400、500、600、800、900または1000 mg/日の範囲の適当な用量で投与し、1日1回または2回投与する。5-アザシチジンは、1日100 - 1500 mg、例えば、200 - 1000 mg/日、例えば200、400、500、600、800、900または1000 mg/日の範囲の適当な用量で投与し、1日1回または2回投与する。トポイソメラーゼII阻害剤の中で、ドキソルピシンは、ヒトに、約10 - 100 mg/m<sup>2</sup>/日で変化する投与量、例えば、25または75 mg/m<sup>2</sup>/日を、例えば、1回投与量として投与し得る；エピルピシンは、ヒトに約10 - 200 mg/m<sup>2</sup>/日で変化する投与量で投与し得る；イダルピシンは、ヒトに約0.5 - 50 mg/m<sup>2</sup>/日で変化する投与量、例えば、8 mg/m<sup>2</sup>/日を3日間投与し得る；そしてミトキサントロンは、ヒトに約2.5 - 25 mg/m<sup>2</sup>/日、例えば、10 - 14 mg/m<sup>2</sup>/日で変化する投与量を、5 - 8日間投与し得る。

30

40

【0179】

ファドロゾールは、ヒトに約0.5 mg/日から約10 mg/日、好ましくは約1 mg/日か

50

ら約 2.5 mg / 日で変化する投与量で投与し得る。エキセメスタンは、ヒトに、経口で約 5 mg / 日から約 200 mg / 日、好ましくは約 10 mg / 日から約 25 mg / 日で変化する投与量で、または非経腸的に約 50 - 500 mg / 日、好ましくは約 100 mg / 日から約 250 mg / 日で変化する投与量で投与し得る。フォルメスタンは、ヒトに非経腸的に約 100 - 500 mg / 日、好ましくは約 250 mg / 日から約 300 mg / 日で変化する投与量で投与し得る。アナストロゾールは、ヒトに、経口で約 0.25 - 2.0 mg / 日、好ましくは約 0.5 mg / 日から約 2.5 mg / 日で変化する投与量で投与し得る。タモキシフェンシトレートは、ヒトに約 10 - 40 mg / 日で変化する投与量で投与し得る。ビンブラスチン(二次悪性物が発生し得るため、あまり推奨されない)は、ヒトに約 1.5 - 10 mg / m<sup>2</sup> / 日で変化する投与量で投与し得る。ピンクリスチンスルフェートは、ヒトに、非経腸的に約 0.025 - 0.05 mg / 体重kg・週で変化する投与量で投与し得る。ピノレルピンは、ヒトに、約 10 - 50 mg / m<sup>2</sup> / 日で変化する投与量で投与し得る。パクリタキセルは、ヒトに、約 50 - 300 mg / m<sup>2</sup> / 日で変化する投与量で投与し得る。ドセタキセルは、ヒトに、約 25 - 100 mg / m<sup>2</sup> / 日で変化する投与量で投与し得る。5-FUは、ヒトに、約 50 - 1000 mg / m<sup>2</sup> / 日で変化する投与量、例えば、500 mg / m<sup>2</sup> / 日で投与し得る。

10

#### 【0180】

カペシタピンは、ヒトに、約 10 - 1000 mg / m<sup>2</sup> / 日で変化する投与量で投与し得る。ゲムシタピンヒドロクロライド(二次悪性物が発生し得るため、あまり推奨されない)は、ヒトに、約 1000 mg / 週から変化する投与量範囲で投与し得る。メトトレキサートは、ヒトに、約 5 - 500 mg / m<sup>2</sup> / 日で変化する投与量で投与し得る。イリノテカン 20 は、ヒトに、約 50 - 350 mg / m<sup>2</sup> / 日で変化する投与量で投与し得る。カルボプラチンは、ヒトに、約 4 週間毎に約 200 - 400 mg / m<sup>2</sup> で変化する投与量で投与し得る。シスプラチンは、ヒトに、約 3 週間毎に約 25 - 75 mg / m<sup>2</sup> で変化する投与量で投与し得る。オキサリプラチンは、2 週間毎に約 50 - 85 mg / m<sup>2</sup> で変化する投与量で投与し得る。アレンドロン酸は、ヒトに約 5 - 10 mg / 日で変化する投与量で投与し得る。クロドロロン酸はヒトに、例えば、約 750 - 1500 mg / 日で変化する投与量で投与し得る。エチドロロン酸は、ヒトに、約 200 - 400 mg / 日で変化する投与量で投与し得る。イバンドロン酸は、ヒトに、3 - 4 週間毎に約 1 - 4 mg で変化する投与量で投与し得る。リセドロン酸は、ヒトに、約 20 - 30 mg / 日で変化する投与量で投与し得る。パミドロロン酸 30 は、ヒトに、3 - 4 週間毎に約 15 - 90 mg で変化する投与量で投与し得る。チルドロン酸は、ヒトに、約 200 - 400 mg / 日で変化する投与量で投与し得る。トラスツマブは、ヒトに約 1 - 4 mg / m<sup>2</sup> / 週で変化する投与量で投与し得る。ピカルタミドは、ヒトに、約 25 - 50 mg / m<sup>2</sup> / 日で変化する投与量で投与し得る。

#### 【0181】

チルホスチン、とりわけアダホスチンは、好ましくは温血動物、とりわけヒトに、約 1 - 6000 mg / 日、より好ましくは 25 - 5000 mg / 日、最も好ましくは 50 - 4000 mg / 日で変化する投与量で投与し得る。本明細書で特記されない限り、本化合物は、好ましくは、1 日 1 回から 5 回、とりわけ 1 - 4 回投与する。

#### 【0182】

経腸または非経腸投与のための組み合わせ治療のための医薬製剤は、例えば、単位投与形、例えば糖コーティング錠剤、カプセルまたは坐薬、およびさらにアンプルのものである。特記されない限り、これらの製剤は慣用補手段で、例えば、慣用の混合、造粒、糖衣、溶解または凍結乾燥工程の手段で製造する。各投与形の個々の用量に包含される組み合わせパートナーの単位用量は、複数の投与単位の投与により必要な有効量に到達できるため、それ自体有効量を構成する必要はない。当業者は、組み合わせ成分の適当な薬理学的有効量を決定する能力を有する。

40

#### 【0183】

好ましくは、本化合物またはその薬学的に許容される塩を、錠剤、カプセルまたはシロップの形の経口医薬製剤として；または適当であれば非経腸注射として投与する。

50

## 【0184】

経口投与用組成物の製造において、水、グリコール、油、アルコール、香味剤、防腐剤および着色剤のような任意の薬学的に許容される媒体を使用し得る。薬学的に許容される担体は、デンプン、糖、微結晶性セルロース、希釈剤、造粒剤、滑剤、結合剤および崩壊剤を含む。

## 【0185】

活性成分の溶液およびまた懸濁液、およびとりわけ等張水性溶液または懸濁液が、活性成分の非経腸投与のために有用であり、例えば、活性成分を単独でまたは薬学的に許容される担体、例えばマンニトールと共に含む凍結乾燥組成物の場合、使用前にこのような予エクまたは懸濁液を産生することが可能である。本医薬組成物は、滅菌できおよび / または賦形剤、例えば、防腐剤、安定化剤、湿潤剤および / または乳化剤、可溶化剤、浸透圧調整用塩および / または緩衝剤を含んでよく、それ自体既知の方法で、例えば、慣用の溶解または凍結乾燥工程の手段により製造する。本溶液または懸濁液は、増粘物質、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルピロリドンまたはゼラチンを含み得る。油中懸濁液は、油成分として、注射目的に慣用の植物油、合成油または半合成油を含む。

10

## 【0186】

等張剤は、当分野で既知のこのようなもののいずれか、例えば、マンニトール、デキストロース、グルコースおよび塩化ナトリウムから選択できる。輸液製剤は水性媒体で希釈し得る。希釈剤として用いる水性媒体の量は、輸液中の活性成分の所望の濃度に従い選択する。輸液は静脈内投与すべき製剤で一般的に用いられる他の賦形剤、例えば抗酸化剤を含み得る。

20

## 【0187】

本明細書はさらに“組み合わせ製剤”に関し、これは、本明細書で使用する場合、上記で定義の成分(a)および(b)を独立して投与でき、または、区別できる量の成分(a)および(b)の異なる固定された組み合わせの使用により、すなわち、同時にまたは異なる時点で投与できる点で、とりわけ“複数部分のキット”と定義される。次いで、複数部分のキットは、例えば、同時にまたは時間的にずらして、すなわち、複数部分のキットのいずれかのパーツと同じまたは異なる時点で投与できる。組み合わせ製剤における投与すべき組み合わせパートナー(a)の組み合わせパートナー(b)に対する比率は、例えば、処置すべき患者の亜集団の必要性に合うように、または、患者が経験するなんらかの副作用の重症度に基づいて単独の患者の必要性に合うように変化できる。

30

## 【0188】

本発明は、とりわけ：

(a) 1個またはそれ以上の単位投与形のVEGF阻害剤；および

(b) 1個またはそれ以上の単位投与形の化学療法剤

を含む、組み合わせに関する。

## 【0189】

処置すべき疾患

本発明の組み合わせは、増殖性疾患または持続した血管形成と関連するまたはそれにより引き金を引かれる疾患の処置に有用である。

40

## 【0190】

増殖性疾患は、主に腫瘍、とりわけ固形腫瘍疾患(または癌)(および / または全てのの転移物)である。本発明の組み合わせは、乳房腫瘍、尿生殖器腫瘍、肺腫瘍、消化器腫瘍、類表皮腫瘍、黒色腫、神経膠腫、例えばとりわけ神経芽細胞腫および特に多形神経膠芽腫、卵巣癌、膵臓癌、神経芽腫、頭頸部癌または膀胱癌、または腎臓癌、例えば、とりわけ腎細胞癌、特に、特に、(i)乳癌；類表皮腫瘍、例えば類表皮頭頸部癌または口腔腫瘍；肺癌、例えば、小細胞または非小細胞肺癌；消化器腫瘍、例えば、結腸直腸癌；または尿生殖器腫瘍、例えば、前立腺癌(とりわけホルモン難治性前立腺癌)；または(ii)他の化学療法剤での処置に難治性の増殖性疾患；または(iii)多剤耐性のために他の化学療法剤

50

での処置に難治性の腫瘍の処置に有用である。

【0191】

本発明の組み合わせはまた、他の過増殖性状態(過形成)、例えば白血病、とりわけ急性骨髄性白血病(AML)および骨髄腫、特に多発性骨髄腫；骨髄異形成症候群；中皮腫；腺癌、とりわけ結腸直腸および膵臓腺癌；肝臓癌、とりわけ肝細胞癌腫；線維症(とりわけ肺であるがまた、腎線維症のような他のタイプの線維症も)；乾癬；動脈硬化症；および例えば狭窄または血管形成術後の再狭窄のための、血管における、血管平滑筋増殖の処置にも有用である。

【0192】

本発明の組み合わせは、また、持続した血管形成により引き金を引かれる疾患、例えば乾癬；カポジ肉腫；再狭窄、例えば、ステント誘発再狭窄；子宮内膜症；クローン病；ホジキン病；関節炎、例えばリウマチ性関節炎；血管腫；血管線維腫；眼疾患、例えば眼新血管新生、糖尿病性網膜症および新血管新生緑内障；腎臓疾患、例えば糸球体腎炎；糖尿病性腎症；悪性腎硬化症；血栓性微小血管症性症候群；移植拒絶反応および糸球体症；線維形成性疾患、例えば肝臓硬変；メサングウム細胞増殖性疾患；メサングウム細胞増殖性疾患；神経組織の傷害の予防または処置におよびバルーンカテーテル処置後の血管の再開塞の阻害のために；血管補綴にまたは、例えば、ステントのような血管開口のための機械的デバイス挿入後；免疫抑制剤として；瘢痕を残さない創傷治癒の助けとして；ならびに老人斑および接触性皮膚炎の処置に有用である。

10

【0193】

本発明の組み合わせは、さらに炎症性細胞の細胞増殖および浸潤により特徴付けられる疾患、例えば炎症、リウマチ性関節炎、喘息、慢性気管支炎、動脈硬化症および移植拒絶反応の処置、予防または阻害にも有用である。

20

【0194】

本発明の組み合わせはまたVEGFR駆動、とりわけVEGFR-3駆動リンパ管形成が関与する疾患の処置に有用である。

【0195】

本発明により処置し得る他の悪性物は、リンパ腫、ならびに食道、子宮および頸の癌のような悪性物を含む。

【0196】

腫瘍、腫瘍疾患、癌腫または癌を記載しているとき、また、原発臓器および/または他の全ての場所の転移物を、腫瘍および/または転移の位置がどこであれ、それらの他にまたはそれらに加えて含み得る。

30

【0197】

本発明の組み合わせはまたc-kit徴候、例えば消化器間質腫瘍(GIST)、小細胞肺癌、イヌ肥満細胞症およびネコ肉腫ウイルスの処置、阻害または予防にも使用できる。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int . . . . . nal Application No  
PCT/EP2004/010686

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K45/06 A61K31/502		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> 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		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
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
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "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 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Kanbier, D

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP2004/010686

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 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

International application No.  
PCT/EP2004/010686

**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.

International Application No. PCT/ EP2004/ 010686

## 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.

---

International Application No. PCT/ EP2004/ 010686

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 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

International Application No. PCT/EP2004/010686

## 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

International Application No. PCT/ EP2004/ 010686

## 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, 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.

---

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

International Application No. PCT/ EP2004/ 010686

## 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

International Application No. PCT/EP2004/010686

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

International Application No. PCT/EP2004/010686

## 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.

---



International Application No. PCT/ EP2004/ 010686

## 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 AT1 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.

---

International Application No. PCT/ EP2004/ 010686

## 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.

---

International Application No. PCT/ EP2004/ 010686

## 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

International Application No. PCT/EP2004/010686

## 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

International Application No. PCT/ EP2004/ 010686

## 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, 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.

---

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.

---

International Application No. PCT/ EP2004/ 010686

## 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

International Application No. PCT/ EP2004/ 010686

## 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

International Application No. PCT/ EP2004/ 010686

## 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 radiation.

---

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



International Application No. PCT/ EP2004/ 010686

## 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.

International Application No. PCT/ EP2004/ 010686

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

International Application No. PCT/EP2004/010686

## 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

International Application No. PCT/ EP2004/ 010686

## 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 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

International Application No. PCT/ EP2004/ 010686

## 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, 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.

---

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.

---

International Application No. PCT/EP2004/010686

## 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, 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 1-82.

---

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.

International Application No. PCT/ EP2004/ 010686

## 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.

---

International Application No. PCT/EP2004/010686

## 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



International Application No. PCT/ EP2004/ 010686

## 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

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 10852002 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 108012 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 526868 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 2004006087 A1	08-01-2004

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(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), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), 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

(72)発明者 ジェリー・ミン - ジャン・フアン

アメリカ合衆国 0 7 9 3 2 ニュージャージー州フローラム・パーク、ナップ・アベニュー 2 番

(72)発明者 フレデリック・レイ・カインダー・ジュニア

アメリカ合衆国 0 7 9 6 0 ニュージャージー州モリスタウン、オリファント・ドライブ 3 7 番

(72)発明者 ハイディ・ラーネ

スイス、ツェーハー - 4 0 5 2 パーゼル、レーエンマッットシュトラッセ 1 8 9 番

(72)発明者 エリザベート・ジャンヌ・ラトゥール

フランス、エフ - 6 8 8 7 0 バルテナム - ラ・ショセ、リュ・ドゥ・バル 2 6 エフ番

(72)発明者 ポール・ウィリアム・マンリー

スイス、ツェーハー - 4 1 4 4 アルレスハイム、ブルクヴェーク 1 2 番

(72)発明者 ジャネット・マージョリー・ウッド

スイス、ツェーハー - 4 1 0 5 ビール - ベンケン、イン・デン・クレマッテン 1 8 番

F ターム(参考) 4C084 AA19 AA20 NA05 ZB261 ZC751

4C086 AA01 AA02 BC41 GA07 GA08 MA02 MA04 NA05 ZB26 ZC75

## 【要約の続き】

細胞傷害法; xix. E D G 結合剤; xx. アントラニル酸アミドクラスのキナーゼ阻害剤; xxi. リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤; xxii. S - アデノシルメチオニンデカルボキシラーゼ阻害剤; xxiii. V E G F または V E G F R のモノクローナル抗体; xxiv. 光線力学的治療; xxv. 血管新生抑制性(angiostatic)ステロイド; xxvi. コルチコステロイド含有インプラント; xxvii. A T 1 受容体アンタゴニスト; および xxviii. A C E 阻害剤の組み合わせで処置する。