



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

05-129159

54. TÍTULO

COMPOSICION FARMACEUTICA QUE CONTIENE UN INHIBIDOR
DEACETILASA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT ,

DOMICILIO

Berlín, República Federal de Alemania.

74. APODERADO

EMILIO FERRERO
C.C. 438.019 de Usaquén.

22. BOGOTÁ, D. C., _____

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA Y ORIENTACIÓN

Radicación: 00329159 (00329159)

Folio 1 de 100

Fecha (GDM): 2005-12-02 17:38:16

Tramite: 1 011 PCT-PA-UNT 279 PSE-MDCI 411 PRE-ENIAC

Dependencia: 2da DIVISION DE MARCA COMERCIAL

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE**PCT****ENTRADA EN FASE NACIONAL 96-12-05****SOLICITUD DE:****1**☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☐ Capítulo I.☒ Capítulo II.**2****SOLICITANTE
(71)**Nombre: **SCHERING
AKTIENGESELLSCHAFT**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de la República Federal de Alemania.Dirección: **Muellerstrasse 170,
13353 Berlin,
República Federal de Alemania**Domicilio: **Berlin
República Federal de Alemania****IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual

Número

3**REPRESENTANTE
APODERADO**Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: **Carrera 4ª. No. 72-35**
Teléfono: **347 36 11**
Fax: **211 86 50**
E-mail: **clientes@comvya.com**
Domicilio: **Bogotá, Colombia.****IDENTIFICACIÓN**C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual

Número **438.019** T.P. **31.929****4****INVENTOR (ES)
(72)**1. **Osamu NAKANISHI** ,
1658-13, Tokecho, Midori-Ku,
Chiba-shi, Chiba 2670081
Japón3. **Hideyuki MIGITA** ,
207 Shoreline Court,
Richmond California 94804
Estados Unidos de América2. **Tatsuo SUGAWARA** ,
18-1, Oyuminoaricho, Midori-Ku,
Chiba-shi, Chiba 2660034
Japón4. **Yasuhiro MATSUBA**
8-4-802, Nakayacho, Nishinomiya-shi,
Hyogo 6620868
Japón**5****PCT (88)**Solicitud Internacional No. **PCT/JP2004/007582**Fecha: **26 de mayo de 2004**Publicación Internacional No. **WO 2004/103369 A1**Fecha: **2 de diciembre de 2004****6****Título (64)****COMPOSICION FARMACEUTICA QUE CONTIENE UN INHIBIDOR DE HISTONA
DEACETILASA****7****Clasificación Internacional (61) A61K 31/4408****8****Prioridad**SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

JP

(32) Fecha

26 de mayo de 2003

(31) Número de Solicitud

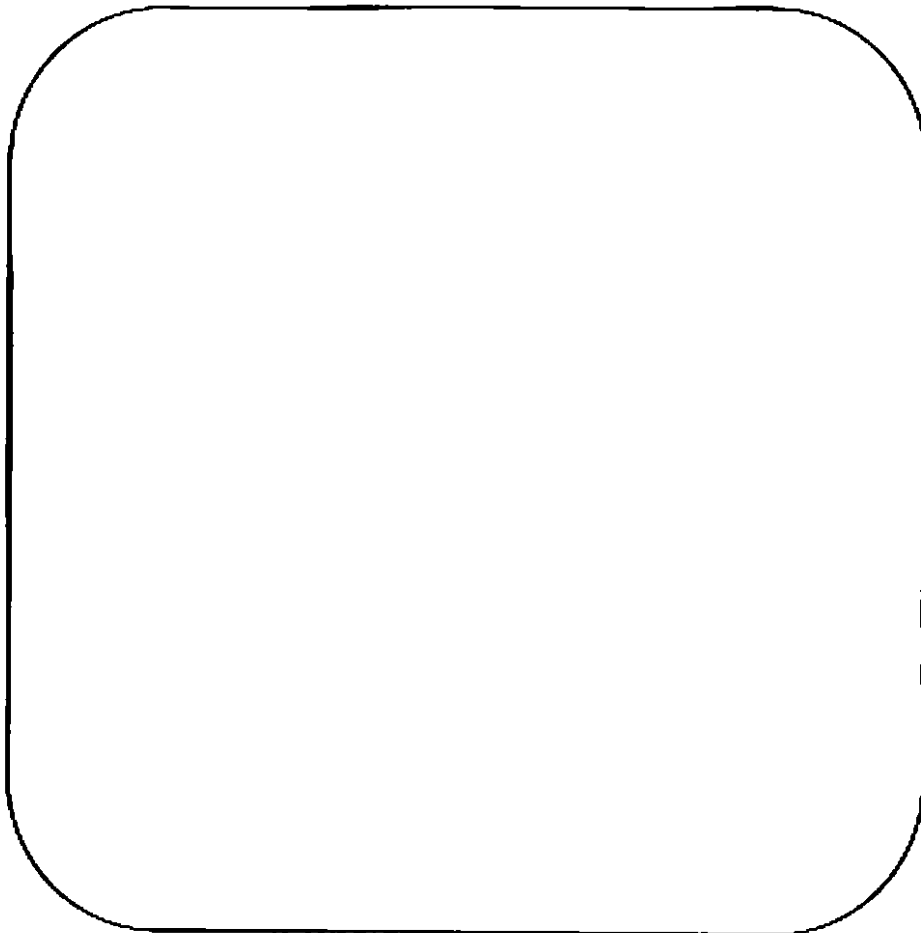
2003-148073**9****Comprobante de pag No.: 05-95.541****Fecha: 15 de diciembre de 2005**

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 443.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JDF

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ **Publicación Internacional WO 2004/103362 A1**

Descripción:

Páginas 29 en el idioma original

Páginas 30 en español

Reivindicaciones: Número (s) 63

Figuras: Número (s) 1

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.**
3. ☒ **Extracto de publicación.**

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES
EN FASE INTERNACIONAL**

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostilla para patentes, modelos y dibujos; marcas de fábrica y de servicios; nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio y licencias.

Vertretung und Vollmacht mit notarieller beglaubigung und Apostille für Patente, Modelle, Muster, Warenzeichen, Dienstleistungsmarken, Handelsnamen, Embleme, namen der domäne und lizenzen.

REPRESENTACION Y PODER

VERTRETUNG UND VOLLMACHT

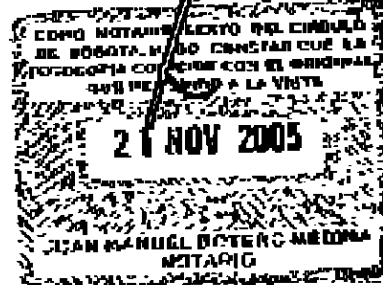
6362
9242

SCHERING AKTIONÄRSGESELLSCHAFT

domiciliado (s) en Wohnhaft in Muellerstrasse 178, 13353 Berlin, Germany
Representada por Yo (nosotros), abajo firmado (s) / ICH (wir) unterzeichnete(r)
Dr. Norbert Schwarz, domiciliado (s) en Wohnhaft in Stubenrauchstrasse 31, 12163 Berlin, Germany
Yo (nosotros), abajo firmado (s) / ICH (wir) unterzeichnete(r)
Dr. Thomas Seuß domiciliado (s) en Wohnhaft in Mendelstrasse 11, 13187 Berlin, Germany

por el presente comparamos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72335, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Consol de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente ocupará su lugar. Cuando cese la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

ausende(n) hiermit in Übereinstimmung mit Abs. 1 des Artikels 543 des Handelsgesetzbuches EMILIO FERRERO (Rechtsanwaltsausweis Nr. 31929), GONZALO PERDOMO (Rechtsanwaltsausweis Nr. 831), LUZ CLEMENCIA DE PAEZ (Rechtsanwaltsausweis Nr. 23555) und GERMAN CAVELIER (Rechtsanwaltsausweis Nr. 832), mit Geschäftssitz in Bogotá/Kolumbien, Carrera 4ª N° 72335 zu meinen (unseren) Prozessbevollmächtigten (EMILIO FERRERO zum Hauptbevollmächtigten, die anderen - in der genannten Reihenfolge zu seinen Stellvertretern) in allen Angelegenheiten, die das gewerbliche Eigentum betreffen. Sie sind befugt, Zustellungen entgegenzunehmen und Prozessbevollmächtigte und außergerichtliche Bevollmächtigte zu ernennen. Der erste Stellvertreter hat Herrn EMILIO FERRERO bei dessen Abwesenheit oder im Falle einer vorübergehenden oder endgültigen Verhinderung zu vertreten. Dasselbe gilt, wenn der zweite Stellvertreter den ersten, oder aber der dritte den zweiten, zu vertreten hat. In diesen Fällen wird der Hauptvertreter, oder gegebenenfalls der erste oder zweite Stellvertreter, oder beide, in Form einer durch einen Notar (in Kolumbien) oder durch einen Notar oder sonstigen öffentlichen Beamten oder Konsul von Kolumbien (im Ausland) beglaubigten Erklärung seine Absicht, die Vertretung nicht auszuüben, zum Ausdruck bringen. Sollte eine Verhinderung der Grund dafür sein, ist die entsprechende Bescheinigung beizufügen. Sollte einer der Ernannten endgültig ausscheiden, nimmt der Nachfolgende seine Stelle ein. Bei Beendigung der Abwesenheit oder Verhinderung des Hauptvertreters oder seines ersten oder zweiten Stellvertreters, können EMILIO FERRERO oder aber - je nach Fall - die entsprechenden Stellvertreter, die Vertretung ohne weiteres wieder übernehmen und die jeweilige Stellvertretung gilt als aufgehoben.



...án, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba
 ...idos, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad
 ...rial y ... a la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo
 ... a los dichos apoderados para que me (nos) representen
 ... cualesquiera ... o personas, ejercen o no jurisdicción,
 ... ante las del orden administrativo,
 ... Administrativo y judicial, así como los tribunales de
 ... en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a)
 ... de patentes de invención, modelos de utilidad, y
 ... industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas,
 ... defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales,
 ... nombres de dominio, variedades vegetales y
 ... denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de
 ... nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de
 ... de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia
 ... desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones,
 ... cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares,
 ... cancelación de licencias, la tutela y en general los juicios civiles,
 ... penales, administrativos o contencioso-administrativos
 ... relacionados con esos derechos; en todos los asuntos arriba
 ... determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar,
 ... seguir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir,
 ... lar, y ratificar los actos de agentes oficiales.

Außerdem erteile ich (erteilen wir) den oben genannten Rechtsanwälten
 die Vollmacht, den Schutz meines (unseres) gewerblichen Eigentums und
 den Schutz gegen unlauteren Wettbewerb zu erlangen. Zu diesem Zweck
 ermächtigen wir die genannten Bevollmächtigten zur Vertretung vor
 staatlichen Stellen oder Personen, gleichgültig ob diese rechtsprechende
 Gewalt ausüben oder nicht, vor allem vor den Verwaltungsbehörden, vor
 der Verwaltungsgerichtsbarkeit und Gerichten, sowie vor den
 Schlichtungsstellen, und zwar in allen Fragen, die sich auf folgende
 Angelegenheiten beziehen: a) Erlangung von Patenten für Erfindungen,
 Gebrauchsmuster, Industrizeichnungen, die Eintragung von
 Warenzeichen, Verbandszeichen, Defensivmarken,
 Dienstleistungsmarken, Werbeflogens, Markenwappen Embleme, Namen
 der domini, Geschäftsarten und Herkunftabezeichnungen, ihre Erneuerung,
 Übertragung, Änderung des Namens oder des Geschäftssitzes, den
 freiwilligen Verzicht und die Eintragung von Nutzungslizenzen für diese
 Rechte; b) Klagen wegen unlauteren Wettbewerb, Verbraucherschutz,
 Widersprüchen und Einsprüchen, verwaltungsrechtlicher und
 gerichtlicher Löschung, Nichtigkeit, einseitigen Verfügungen,
 Konzessionen von Lizenzen, Verfassungsbeschwerde und allgemein für
 zivil-, straf- und verwaltungsrechtliche und verwaltungsgerichtliche
 Prozesse, die mit diesen Rechten in Verbindung stehen und die wir
 betreiben oder die gegen uns anhängig gemacht werden. Wir ermächtigen
 sie ebenfalls dazu, in allen oben genannten Angelegenheiten einen
 Unterbeauftragten einzusetzen, Vergleiche abzuschließen, zu schließen,
 Prozeßsachverhalte anzuerkennen, zurückzutreten, zu quittieren, in
 Einigung zu nehmen, Verzicht zu erklären und die Rechtsgeschäfte nicht
 bevollmächtigter Personen zu genehmigen.

Dado y firmado hoy/Gegeben und unterzeichnet am 10.07.2003

en /in Berlin, Germany

Por/ namens(n)

SCHERING ANTIENGESELLSCHAFT

Firma


 Dr. Norbert Schwarz

Unterschrift


 Dr. Thomas Souß



CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD)

El suscrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de Herrn Dr. Schwanke, Dr. Seuff antecede; que el signatario desempeña actualmente el cargo

compañía Schering Aktiengesellschaft

ciudad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a leyes de Alemania

la dirección de dicha compañía es

Muellerstrasse 178

13353 Berlin, Alemania

que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Por los hechos anteriores le consta por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en Berlin

el 10 Julio 2003

El Notario Público
(Firma-sello)

[Signature]

Notar

(Zeichnung-stempel)



NOTARIELLE BESCHIEDNIGUNG (GESELLSCHAFTEN)

Der unterschriebene Notar bescheinigt: Dass die vorstehende Unterschrift der Herren Dr. Schwanke u. Dr. Seuff echt ist; dass der Unterzeichner derzeit das Amt des Prokuristen

der Firma SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

ausübt und dass diese Firma derzeit existiert und nach dem Gesetzen von Deutschland

erhalten ist; dass die Anschrift der besagten Firma wie folgt lautet: Muellerstrasse 178,
13353 Berlin, Deutschland,

und dass der Unterzeichner zur Ausstellung dieses Dokuments befugt ist.

Der gesamte vorstehende Sachverhalt ist mir bekannt, weil ich die entsprechenden Unterlagen geprüft habe; dies bescheinige ich.

Ausgestellt und unterschrieben in Berlin

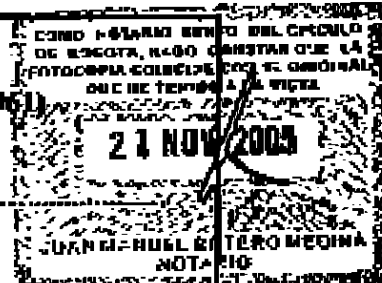
am 10. Juli 2003

APOSTILLE (Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country:
This public document
2. has been signed by
3. acting in the capacity of
4. bears the seal/stamp of

Certified

5. at
6. the
7. by
8. No.
9. Seal/stamp
10. Signature



Urkundenrolle-Nr. R 368/2003

Ich habe das Mitwirkungsverbot nach § 3 Abs. 1 Nr. 7 BeurkG erläutert. Meine Frage, ob eine Vorbefassung im Sinne der Vorschrift vorliege, wurde verneint.

Die vor mir geleisteten Unterschriften

des Herrn Dr. Thomas **S e u ß**,
geboren am 17. September 1963,

und des Herrn Dr. Norbert **S c h w a r z**,
geboren am 8. November 1943,

- beide von Person bekannt -

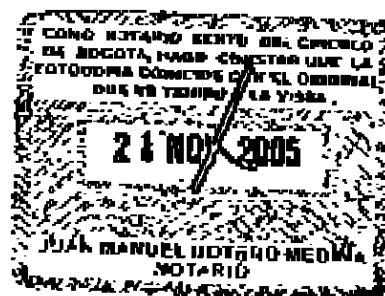
beide geschäftsanlässlich in 13353 Berlin, Müllerstraße 178,

beglaubige ich.

Zugleich bescheinige ich auf Grund heutiger Einsicht in die Akten des Handelsregisters beim Amtsgericht Charlottenburg zur Geschäftsnummer HR B 283, daß die Herren Dr. Seuß und Dr. Schwarz als Prokuristen gemeinsam zur Vertretung der Schering Aktiengesellschaft, Berlin, berechtigt sind.

Berlin, 10. Juli 2003


Notar



Kostenberechnung gem. §§ 141, 154 KostO

Geschäftswert: 12.000,00 €

Beglaubigungsgebühr §§ 32, 45 I	15,00 €
Wegegebühr gem. § 58	15,00 €
Gebühr für die Vertreterbescheinigung gem. § 150	13,00 €
Schreibauslagen §§ 136, 152	1,00 €
Postauslagen §§ 137, 152	1,44 €
	<u>45,44 €</u>
16 % Mehrwertsteuer	7,27 €
	<u>52,71 €</u>

Berlin, 10. Juli 2003


Notar

Apostille
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

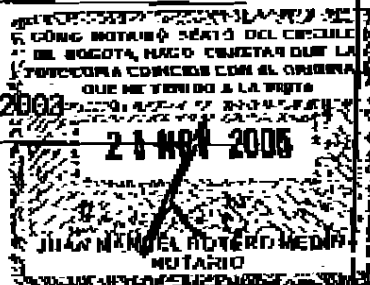
1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Rechtsanwalt Stefan Röhnisch

3. in seiner Eigenschaft als amtlich bestellter Vertreter
des Notars Dimitri Rompen

4. sie ist versehen mit den Siegeln
des Notars

5. in Berlin
6. am 11. Juli 2003
7. durch den Präsidenten des Landgerichts in Berlin
8. unter Nr. 9101 a E - F. 2316/2003
9. Siegel

Bestätigt



10. Unterschrift

Im Auftrage

(Kupfernagel)

Vorsitzender Richter am Landgericht

TRADUCCION OFICIAL No. 9706

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

Traducción de los sellos y autenticaciones en Alemán que aparecen en el documento de representación y poder, escrito en español y alemán, por medio del cual la firma Schering Aktiengesellschaft, domiciliada en Muellerstraße 178, Berlín, Alemania, otorga poder a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia. Dado y firmado el 10.07.2003 en Berlín, por los señores Dr.Norbert Schwarz y Dr. Thomas Seuß, representantes legales de la mencionada firma.

Sigue certificación notarial en español y alemán de las firmas antecedentes por el notario de Berlín, Dimitri Rempen, el 10 de julio 2003.

Protocolo notarial No. R 368/2003

Expliqué la prohibición de coactuación según el Art. 3 inciso 1 numeral 7 de la Ley de Legalizaciones. Mi pregunta acerca de si existía una actuación previa en el sentido de la norma fue respondida negativamente.

Certifico la autenticidad de las firmas por las señoras los señores

Dr. Thomas Seuß
nacido el 17 de septiembre 1963,

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCCION OFICIAL DEFEUTUAL
[Firma]
Resolución No. 599 de 1978

10

y del Dr. Norbert S c h w a r z ,
nacido el 8 de noviembre 1943

a quienes conozco en persona y
ambos con domicilio comercial en 13353 Berlin, Müllerstraße
178.

Igualmente certifico, por haber tenido a la vista los
documentos del Registro de Comercio del Juzgado Municipal de
Charlottenburg correspondientes a número de negocio HR B 283,
que los señores Dr. Sauf y Dr. Schwarz, como apoderados,
están facultados para representar conjuntamente a la Schering
Aktiengesellschaft, domiciliada en Berlin.

Berlin, 10 de julio 2003

Fdo.: firma ilegible

Notario suplente

Costas según Arts. 141, 154 KostO

Valor del negocio: 12.000,00 €

Derechos legalización Arts. 32, 45 I	15,00 €
Derechos de desplazamiento Art. 58	15,00 €
Derechos certificación representación Art. 150	13,00 €
Digitación Arts. 136, 152	1,00 €
Portes Arts. 137, 152	1,44 €

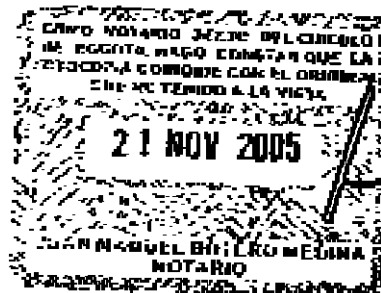
16% IVA

Total

Berlin, 10 de julio de 2003

Fdo.: firma ilegible

Notario suplente



45,44 €
7,21 €
52,71 €

LUZ ARRIAGA DE HEREDIA
PROCURADORA DE LA DEFENSA OFICIAL
[Firma]
Resolución No. 553 de 2003

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el abogado Stefan Röhnisch

3. Actuando en calidad de notario suplente del notario Dimitri Rempen

4. Lleva el sello oficial del notario

Certificado

5. en Berlín,

6. el 11 de

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 9101 a E - F 2316/2003 ✓

9. Sello

10. Firma

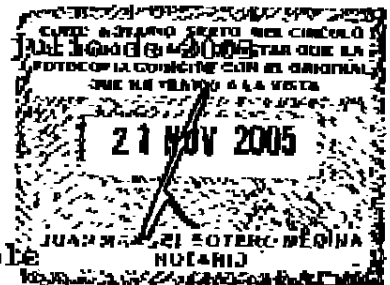
(Hilo y obles del

Fdo.: ilegible

Tribunal Regional

(Kupfernagel)

Juez presidente del Tribunal Regional



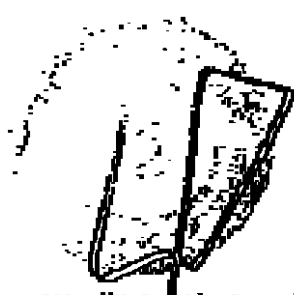
ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 04 de agosto 2003

LUZ ARRIAGA DE HERBER
SECRETARIA E INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
FACILITADA NO 223 28/08/03

RAMA PUBLICA DE EL
SERVIDOR PUBLICO
INDUSTRIAS

051432



10-07-2005
12:41
10/07/2005
12:41

10/07/2005
12:41

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE
NOTARIA, JAGO CONGRATULACIONES
A LA SEÑORA MARIA DEL CARMEN
GARCIA GARCIA, POR SU
CASAMIENTO CON EL SEÑOR
JUAN CARLOS GARCIA GARCIA
EL DIA 20 DE OCTUBRE DEL 2005
EN LA CIUDAD DE GUAYMA, CANTON
GUAYMA, PROVINCIA DE GUAYMA,
Ecuador.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE NOTARIA, JAGO CONGRATULACIONES
A LA SEÑORA MARIA DEL CARMEN
GARCIA GARCIA, POR SU
CASAMIENTO CON EL SEÑOR
JUAN CARLOS GARCIA GARCIA
EL DIA 20 DE OCTUBRE DEL 2005
EN LA CIUDAD DE GUAYMA, CANTON
GUAYMA, PROVINCIA DE GUAYMA,
Ecuador.

21 NOV 2005

JUAN CARLOS GARCIA GARCIA
NOTARIO

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
2 December 2004 (02.12.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/103369 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/4406,
3A24, 31/282, 31/70, 31A745, 31/513, 31/7058, 31/337,
31/555, 31/701, A61P 35/00, A61K 31/475

(74) Agents: AOKI, Atsushi et al.: A. Aoki, Kikichi & As-
sociates, Toranomon 37 Maru Bldg., 5-1, Toranomon
3-chome, Minato-ku, Tokyo 1058423 (JP).

(21) International Application Number:
PCT/JP2004/007562

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AR, AU, AT, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GR, GU, HK, HU, 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.

(22) International Filing Date: 26 May 2004 (26.05.2004)

(35) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
2002-148075 26 May 2003 (26.05.2003) JP

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, CH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LI, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): SCHER-
LING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Mueller-
strasse 178, 13153 Berlin (DE).

Published:
— with international search report

(72) Inventors; and
(73) Inventors/Applicants (for US only): NAKANISHI,
Osamu [JP/JP]; 1636-13, Tokecho, Midori-ku, Chiba-shi,
Chiba 2670061 (JP); SUGAWARA, Tetsuo [JP/JP]; 18-1,
Oyuminariyoshi, Midori-ku, Chiba-shi, Chiba 2660034
(JP); MIGHTA, Hideyuki [JP/US]; 207 Sycamore Court,
Richmond, CA 94804 (US); MATSURA, Yasuhiko
[JP/JP]; 9-4-702, Nakayacho, Nishinomiya-shi, Hyogo
6620968 (JP).

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

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING HISTON H DIACETYLASE INHIBITOR

(57) Abstract: An anticancer drug having a synergistic effect by combined use of a histone acetylase derivative such as N-(2-
enolphenyl)-4-N-(pyridin-3-ylmethoxy)carbamoyl)aminomethyl)benzamide (MS-275) and another anticancer active substance.

WO 2004/103369 A1

DESCRIPTION

PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING HISTONE DEACETYLASE
INHIBITOR

5

TECHNICAL FIELD

The present invention relates to a pharmaceutical composition or drug combination for treatment of cancer comprising a histone deacetylase inhibitor and another anticancer active substance.

10

BACKGROUND ART

At the present time, cancer is the first leading cause of death. Up until now, many researchs on cancer have been conducted and tremendous money and time have been expended on these researchs. However, despite research in methods of treatment spanning diverse fields such as surgery, radiotherapy, and thermotherapy, cancer has not been overcome. Among these, chemotherapy is a major sector and many anticancer drugs have been researched. For example, as chemotherapy drugs for cancer, cisplatin, etoposide, 5-fluorouracil, gemcitabine, paclitaxel, docetaxel, carboplatin, oxaliplatin, doxorubicin, vinblastin, etc. have been used.

15

20

25

30

Japanese Unexamined Patent Publication (Kokai) No. 10-152462 discloses a benzamide derivative. The following fact is disclosed; said benzamide derivative has a differentiation inducing action, is useful as a pharmaceutical for the treatment or alleviation of malignant tumors, autoimmune diseases, skin diseases, and parasitic infection, is particularly effective as an anticancer drug, and is effective against hematopoietic cancers and solid cancers.

Patent Document 1

35

Japanese Unexamined Patent Publication (Kokai) No. 10-152462

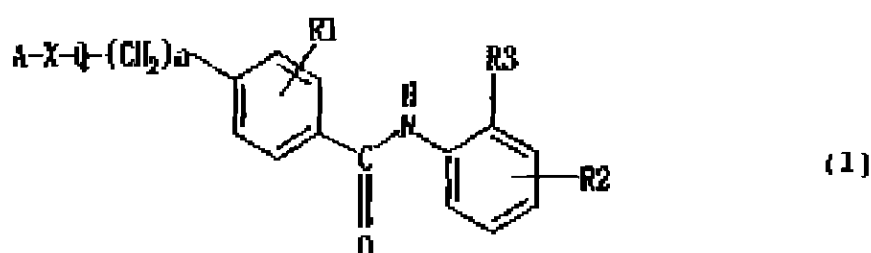
DISCLOSURE OF THE INVENTION

However, anticancer drugs have limitation at a dosage of a single drug due to their strong toxicity to normal cells. Except for some cancers, treatment by administration of a single drug is not enough to achieve a sufficient efficacy.

The present invention was made to reduce the toxicity posing a problem in current chemotherapy and achieve a high treatment effect.

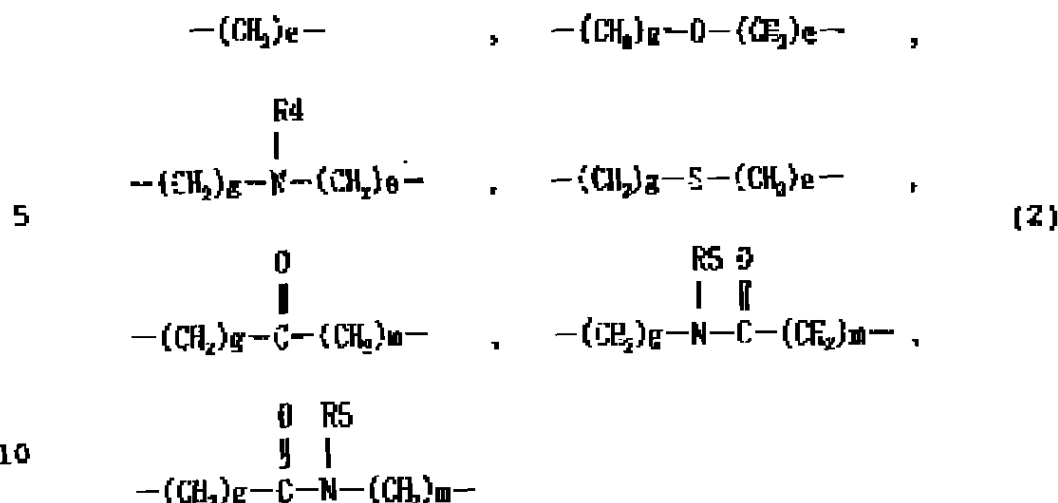
Accordingly, the present invention provides a pharmaceutical composition or combination as active ingredients comprising:

(a) at least one of the benzamide derivatives represented by formula (1):



wherein A is an optionally substituted phenyl group or an optionally substituted heterocyclic group wherein the substituent(s) for the phenyl group or the heterocyclic group is (are) 1 to 4 substituents selected from the group consisting of a halogen atom, a hydroxyl group, an amino group, a nitro group, a cyano group, an alkyl group having 1 to 4 carbons, an alkoxy group having 1 to 4 carbons, an aminoalkyl group having 1 to 4 carbons, an alkylamino group having 1 to 4 carbons, an acyl group having 1 to 4 carbons, an acylamino group having 1 to 4 carbons, an alkylthio group having 1 to 4 carbons, a perfluoroalkyl group having 1 to 4 carbons, a perfluoroalkyloxy group having 1 to 4 carbons, a carboxyl group, an alkoxy-carbonyl group having 1 to 4 carbons, a phenyl group and a heterocyclic group;

X is a bond or a moiety having a structure selected from those illustrated in formula (2):



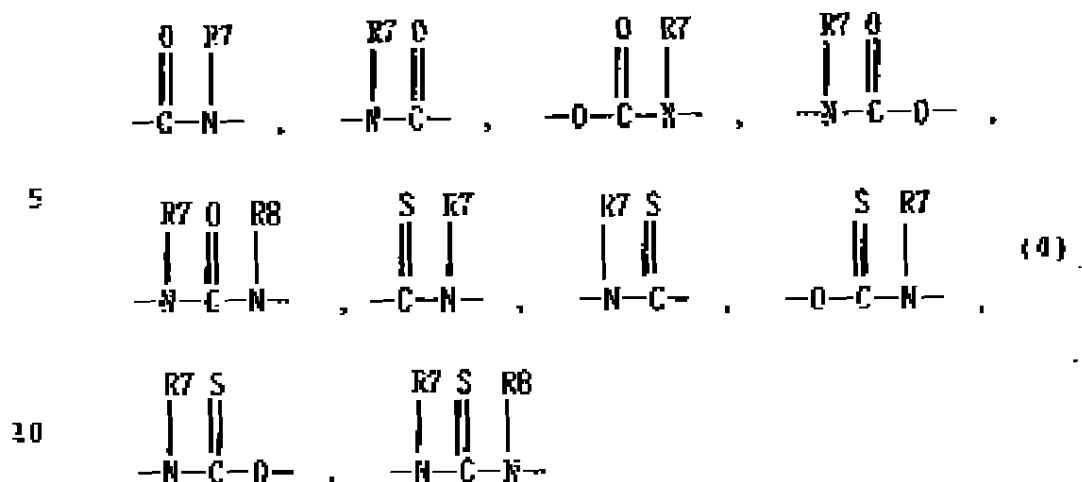
wherein e is an integer of 1 to 4; g and m are independently an integer of 0 to 4; Rd is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl group having 1 to 4 carbons, or the acyl group represented by formula (3)



wherein $R6$ is an optionally substituted alkyl group having 1 to 4 carbons, a perfluoroalkyl group having 1 to 4 carbons, a phenyl group or a heterocyclic group; RS is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl group having 1 to 4 carbons;

n is an integer of 0 to 4, provided that when X is a bond, n is not zero;

Q is a moiety having a structure selected from those illustrated in formula (4)



Wherein R7 and R8 are independently a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl group having 1 to 4 carbons;

R1 and R2 are independently a hydrogen atom, a halogen atom, a hydroxyl group, an amino group, an alkyl group having 1 to 4 carbons, an alkoxy group having 1 to 4 carbons, an aminoalkyl group having 1 to 4 carbons, an alkylamino group having 1 to 4 carbons, an acyl group having 1 to 4 carbons, an acylamino group having 1 to 4 carbons, an alkylthio group having 1 to 4 carbons, a perfluoroalkyl group having 1 to 4 carbons, a perfluoroalkyloxy group having 1 to 4 carbons, a carboxyl group or an alkoxycarbonyl group having 1 to 4 carbons;

R3 is a hydroxyl group or amino group or a pharmaceutically acceptable salt thereof as EDAC inhibiting substance, and

(b) at least one substance as another anti-cancer active substance selected from a group consisting of cisplatin, etoposide, capecitabine, 5-fluorouracil, gemcitabine, paclitaxel, docetaxel, carboplatin, oxaliplatin, doxorubicin and vinblastin.

The present invention further provides a cancer treatment kit comprising a pharmaceutical combination, which comprises:

(1) at least one of said ingredients (a) which is a

histone deacetylase inhibiting substance,

(ii) at least one of said ingredients (b) which is another anti-cancer active substance, and

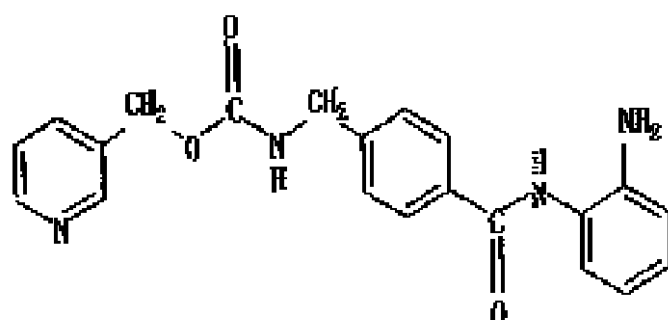
(iii) an instruction for administration schedule for simultaneous or sequential administration according to a kind of cancer (for sequential administration to a patient at periodic intervals).

The "pharmaceutical combination" in the present invention means a combination of an ingredient (a) which is a histone deacetylase inhibiting substance and an ingredient (b) which is another anti-cancer active substance, wherein the ingredient (a) and the ingredient (b) are administered simultaneously or at different times (or sequentially).

The present invention includes a method of treatment of cancer comprising administering said ingredient (a) and said ingredient (b) to patients simultaneously or at different times (or sequentially). In this situation, an administration sequence of said ingredient (a) and said ingredient (b) is appropriately selected according to a kind of cancer and kinds of said ingredient (a) and said ingredient (b). Further, the present invention also includes use of said ingredient (a) and said ingredient (b) for producing a pharmaceutical composition or drug combination of the present invention for treating cancer and use of said ingredient (a) and said ingredient (b) for producing the kit of the present invention.

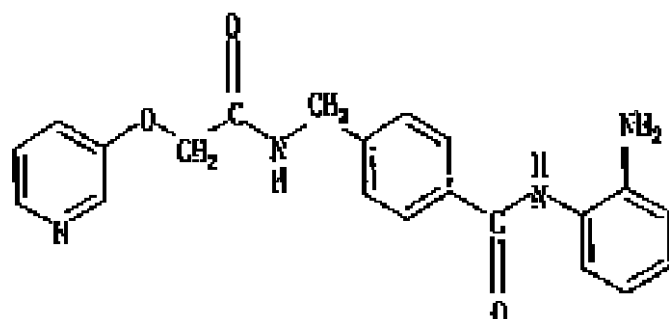
The benzamide derivative which is a histone deacetylase inhibiting substance or pharmaceutically acceptable salts thereof is preferably selected from represented by the following formulae (5) to (8):

5



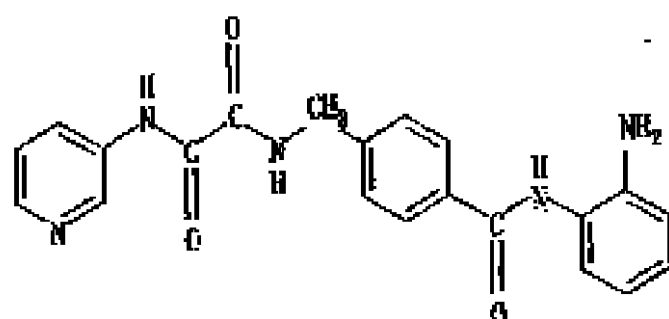
(5)

10



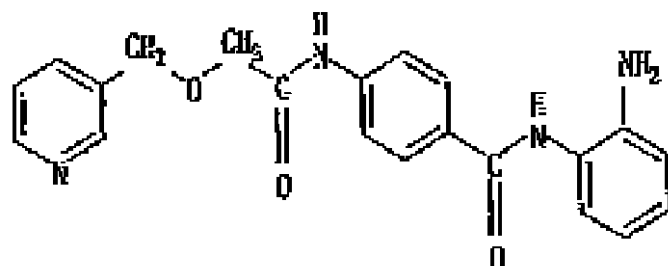
(6)

15



(7)

20



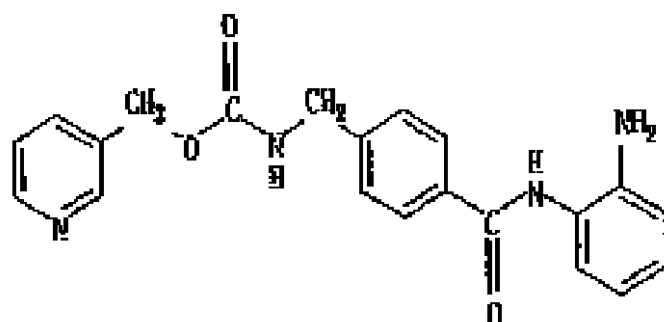
(8)

25

30

More preferably, the benzamide derivative is represented by the following formula (5) or pharmaceutically acceptable salt thereof;

35



(5)

In the pharmaceutical combination or composition in the present invention, said ingredient (b) which is another anti-cancer active substance is preferably cisplatin, more preferably the combination or composition which is for treatment of colon cancer, non-small cell lung cancer, ovarian cancer or pancreatic cancer.

Further, in the pharmaceutical combination or composition in the present invention, said ingredient (b) which is another anti-cancer active substance is preferably etoposide, more preferably the combination or composition which is for treatment of ovarian cancer.

Further, in the pharmaceutical combination or composition in the present invention, said ingredient (b) which is another anti-cancer active substance is preferably camptothecin, more preferably the combination or composition which is for treatment of colon cancer, non-small cell lung cancer, ovarian cancer or pancreatic cancer.

Further, in the pharmaceutical combination or composition in the present invention, said ingredient (b) which is another anti-cancer active substance is preferably 5-fluorouracil, more preferably the combination or composition which is for treatment of breast cancer or colon cancer.

Further, in the pharmaceutical combination or composition in the present invention, said ingredient (b) which is another anti-cancer active substance is preferably gemcitabine, more preferably the combination or composition which is for treatment of non-small cell lung cancer, colon cancer or ovarian cancer.

Further, in the pharmaceutical combination or composition in the present invention, said ingredient (b) which is another anti-cancer active substance is preferably paclitaxel, more preferably the combination or composition which is for treatment of breast cancer, prostate cancer or ovarian cancer.

Further, in the pharmaceutical combination or

composition in the present invention, said ingredient (b) which is another anti-cancer active substance is preferably docetaxel, more preferably the combination or composition which is for treatment of non-small cell lung cancer, ovarian cancer, pancreatic cancer or prostate cancer.

Further, in the pharmaceutical combination or composition in the present invention, said ingredient (b) which is another anti-cancer active substance is preferably carboplatin, more preferably the combination or composition which is for treatment of non-small cell lung cancer, ovarian cancer or pancreatic cancer.

Further, in the pharmaceutical combination or composition in the present invention, said ingredient (b) which is another anti-cancer active substance is preferably oxaliplatin, more preferably the combination or composition which is for treatment of colon cancer or ovarian cancer.

Further, in the pharmaceutical combination or composition in the present invention, said ingredient (b) which is another anti-cancer active substance is preferably doxorubicin, more preferably the combination or composition which is for treatment of ovarian cancer.

Further, in the pharmaceutical combination or composition in the present invention, said ingredient (b) which is another anti-cancer active substance is preferably vinblastine, more preferably the combination or composition which is for treatment of non-small cell lung cancer.

Further, the pharmaceutical combination in the present invention is preferable, of which said ingredient (a) which is histone deacetylase inhibiting substance and said ingredient (b) which is another anti-cancer active substance are sequentially administered to patients.

Of the pharmaceutical combination, said ingredient (b) which is another anti-cancer active substance is preferably paclitaxel. As the administration sequence

thereof, it is preferable to administer paclitaxel and then said ingredient (a) which is a histone deacetylase inhibiting substance. The pharmaceutical combination for treatment of breast cancer or ovarian cancer is more preferable.

Further, of the pharmaceutical combination, said ingredient (b) which is another anti-cancer active substance is preferably cisplatin. As the administration sequence thereof, it is preferable to administer said ingredient (a) which is a histone deacetylase inhibiting substance; and then cisplatin. The pharmaceutical combination for treatment of non-small cell lung cancer is more preferable. Or, the administration sequence thereof is preferably cisplatin, and then said ingredient (a) which is a histone deacetylase inhibiting substance. The pharmaceutical combination for treatment of colon cancer, non-small cell lung cancer, ovarian cancer or pancreatic cancer is more preferable.

Further, of the pharmaceutical combination, said ingredient (b) which is another anti-cancer active substance is preferably gemcitabine. As the administration sequence thereof, it is preferable to administer said ingredient (a) which is a histone deacetylase inhibiting substance, and then gemcitabine. The pharmaceutical combination for treatment of non-small cell lung cancer is more preferable. Or, the administration sequence thereof is preferably gemcitabine, and then said ingredient (a) which is a histone deacetylase inhibiting substance. The pharmaceutical combination for treatment of colon cancer, non-small cell lung cancer, ovarian cancer or pancreatic cancer is more preferable.

Further, of the pharmaceutical combination, said ingredient (b) which is another anti-cancer active substance is preferably docetaxel. As the administration sequence thereof, it is preferable to administer docetaxel, and then said ingredient (a) which is a

histone deacetylase inhibiting substance. The pharmaceutical combination for treatment of non-small cell lung cancer, ovarian cancer, pancreatic cancer or prostate cancer is more preferable.

5 Further, of the pharmaceutical combination, said ingredient (b) which is another anti-cancer active substance is preferably carboplatin. As the administration sequence thereof, it is preferable to administer carboplatin, and then said ingredient (a)
10 which is a histone deacetylase inhibiting substance. The pharmaceutical combination for treatment of non-small cell lung cancer, ovarian cancer, pancreatic cancer or prostate cancer is more preferable.

Further, of the pharmaceutical combination, said
15 ingredient (b) which is another anti-cancer active substance is preferably oxaliplatin. As the administration sequence thereof, it is preferable to administer oxaliplatin, and then said ingredient (a) which is a histone deacetylase inhibiting substance. The
20 pharmaceutical combination for treatment of colon cancer or ovarian cancer is more preferable.

Further, of the pharmaceutical combination, said ingredient (b) which is another anti-cancer active substance is preferably doxorubicin. As the
25 administration sequence thereof, it is preferable to administer doxorubicin, and then said ingredient (a) which is a histone deacetylase inhibiting substance. The pharmaceutical combination for treatment of ovarian cancer is more preferable.

30 Further, of the pharmaceutical combination, said ingredient (b) which is another anti-cancer active substance is preferably vinblastin. As the administration sequence thereof, it is preferable to administer vinblastin, and then said ingredient (a) which is a
35 histone deacetylase inhibiting substance. The pharmaceutical combination for treatment of non-small cell lung cancer is more preferable.

Further, of the pharmaceutical combination, said ingredient (b) which is another anti-cancer active substance is preferably 5-fluorouracil. As the administration sequence thereof, it is preferable to administer 5-fluorouracil, and then said ingredient (a) which is a histone deacetylase inhibiting substance. The pharmaceutical combination for treatment of colon cancer is more preferable.

In the pharmaceutical composition of the present invention, said ingredient (a) and said ingredient (b) may be made into the pharmaceutical composition using compound per se which are these active ingredients, may be made into the pharmaceutical composition using a preparation containing said ingredient (a) as an active ingredient and a preparation containing said ingredient (b) as an active ingredient, or may be made into the pharmaceutical composition using the compound per se which is either of said ingredient (a) or said ingredient (b) and a preparation of the other prepared in advance. And, in the pharmaceutical combination of the present invention, usually separately prepared preparations, that is, a preparation containing said ingredient (a) as an active ingredient and a preparation containing said ingredient (b) as an active ingredient, are administered simultaneously or at a different time (or consecutively).

BRIEF DESCRIPTION OF DRAWINGS

FIG. 1 is a graph showing the principle of judgment of the existence of a synergistic action.

BEST MODE FOR CARRYING OUT THE INVENTION

The present invention relates to a pharmaceutical composition or combination comprising a benzamide derivative represented by formula (1) which is a histone deacetylase inhibiting substance and another anticancer active substance.

As used herein, "1 to 4 carbons" means a carbon number per a single substituent; for example, for dialkyl substitution it means 2 to 8 carbons.

A heterocycle in the compound represented by formula (1) is a monocyclic heterocycle having 5 or 6 members containing 1 to 4 nitrogen, oxygen or sulfur atoms or a bicyclic-fused heterocycle. The monocyclic heterocycle includes pyridine, pyrazine, pyrimidine, pyridazine, thiophene, furan, pyrrole, pyrazole, isoxazole, isothiazole, imidazole, oxazole, thiazole, piperidine, piperazine, pyrrolidine, quinuclidine, tetrahydrofuran, morpholine, thiomorpholine and the like. The bicyclic fused heterocycle includes quinoline; isoquinoline; naphthyridine; fused pyridines such as feropyridine, thienopyridine, pyrrolopyridine, oxazolopyridine, imidazolopyridine and thiazolopyridine; benzofuran; benzothiophene; benzimidazole and the like. A halogen may be fluorine, chlorine, bromine or iodine. An alkyl having 1 to 4 carbons includes methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl and tert-butyl.

An alkoxy having 1 to 4 carbons includes methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, allyloxy, n-butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy and the like.

An aminoalkyl having 1 to 4 carbons includes aminomethyl, 1-aminoethyl, 2-aminopropyl and the like. An alkylamino having 1 to 4 carbons includes N-methylamino, N,N-dimethylamino, N,N-diethylamino, N-methyl-N-ethylamino, N,N-diisopropylamino and the like. An acyl having 1 to 4 carbons includes acetyl, propanoyl, butanoyl and like. An acylamino having 1 to 4 carbons includes acetylamino, propanoylamino, butanoylamino and the like. An alkylthio having 1 to 4 carbons includes methylthio, ethylthio, propylthio and the like. A perfluoroalkyl having 1 to 4 carbons includes trifluoromethyl, pentafluoroethyl and the like. A perfluoroalkyloxy having 1 to 4 carbons includes trifluoromethoxy, pentafluoroethoxy and the like. An alkoxycarbonyl having 1 to 4 carbons includes methoxycarbonyl and ethoxycarbonyl. An optionally substituted alkyl having 1 to 4 carbons includes methyl,

ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl and tert-butyl and these having 1 to 4 substituents selected from the group consisting of a halogen, hydroxyl, amino, nitro, cyano, phenyl and a heterocycle.

5 A pharmaceutically acceptable salt of ingredient (a) as histone deacetylase inhibiting substance of this invention includes salts with an inorganic acid such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid and phosphoric acid; and with an organic acid such as acetic
10 acid, lactic acid, tartaric acid, malic acid, succinic acid, fumaric acid, maleic acid, citric acid, benzoic acid, trifluoroacetic acid, p-toluenesulfonic acid and methanesulfonic acid.

The ingredient (a) which is a histone deacetylase
15 inhibiting substance of this invention may be produced in accordance with the process of Japanese unexamined patent publication (Kokai) No. 10-152462. And, the ingredient (b) which is another anti-cancer active substance is commercially available or can be produced by known
20 methods.

The pharmaceutical composition or combination of this invention is useful for cancer treatment. The composition itself may be used in the form of a general pharmaceutical formulation. And of the combination the
25 ingredients (a) and (b) may be used in the form of a general pharmaceutical formulation.

The pharmaceutical composition comprising the active ingredient (a) and (b) is prepared with a generally used
30 diluent or excipient such as filler, extender, binder, moisturizing agent, disintegrator, surfactant and lubricant. And the pharmaceutical combination is prepared by independent active ingredients, with a generally used diluent or excipient such as filler, extender, binder, moisturizing agent, disintegrator, surfactant and
35 lubricant. The pharmaceutical formulation may have a variety of dosage forms such as tablet, pill, powder, solution, suspension, emulsion, granule, capsule,

injection (e.g., solution, suspension) and suppository.

For preparing tablets, a variety of carriers well-known in the art may be used. Such a carrier includes excipients such as lactose, glucose, starch, calcium carbonate, kaoline, crystalline cellulose and silicic acid; binders such as water, ethanol, propaol, simple syrup, glucose solution, starch solution, gelatin solution, carboxymethyl cellulose, shellac, methyl cellulose and polyvinyl pyrrolidone; disintegrators such as dried starch, sodium alginate, powdered agar, calcium carmellose, starch and lactose; disintegration retarders such as sucrose, cocoa butter and hydrogenated oil; absorption promoters such as quaternary ammonium base and sodium lauryl sulfate; moisturizing agents such as glycerin and starch; adsorbents such as starch, lactose, kaoline, bentonite, colloidal silicic acid; and glidants such as talc, stearates and polyethylene glycol. The tablet may be, if necessary, one coated with a common coating; for example, sugar-coated tablet, gelatin-coated tablet, enteric coated tablet, film-coated tablet, double-layer tablet and multilayer tablet.

In forming pills, a variety of carriers well-known in the art may be used. Such a carrier includes excipients such as crystalline cellulose, lactose, starch, hydrogenated vegetable oil, kaoline and talc; binders such as powdered acacia, powdered tragacanth gum and gelatin; disintegrators such as calcium carmellose and agar.

Capsule may be prepared by blending an active ingredient with a variety of the above carriers as usual and filling the resulting blend into, for example, a hard or soft gelatin capsule or the like.

For preparing injection, solution, emulsion and suspension are sterilized and preferably isotonic with blood. It may be prepared using diluents commonly used in the art; for example, water, ethanol, macrogol, propylene glycol, ethoxylated isostearyl alcohol, polyoxyisostearyl

alcohol and polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters. The pharmaceutical preparation may contain sodium chloride necessary to prepare an isotonic solution, glucose or glycerin, as well as usual solubilizers, buffers and soothing agents.

Suppository may be formed using a variety of well-known carriers; for example, semi-synthetic glyceride, cocoa butter, higher alcohols, higher alcohol esters and polyethylene glycol.

Furthermore, the pharmaceutical formulation may contain coloring agents, preservatives, perfumes, flavors, sweeteners and/or other drugs.

The volume ratio of the active ingredients (b) to (a) to be included in the pharmaceutical composition of the present invention is not limited and is appropriately selected from a broad range of the volume ratios. In the case of cisplatin, the molar ratio is 0.001 to 10000, preferably 0.01 to 1000, to 1 of the benzamide derivative (said ingredient (a)). In the case of etoposide, the molar ratio is 0.001 to 10000, preferably 0.01 to 1000, to 1 of the benzamide derivative.

In the case of camptothecin, the molar ratio is 0.00001 to 20, preferably 0.0001 to 1, to 1 of the benzamide derivative (said ingredient (a)). In the case of 5-fluorouracil, the molar ratio is 0.01 to 100000, preferably 0.1 to 10000, to 1 of the benzamide derivative. In the case of gemcitabine, the molar ratio is 0.00001 to 100, preferably 0.0001 to 10, to 1 of the benzamide derivative (said ingredient (a)). In the case of paclitaxel, the molar ratio is 0.000001 to 0.01, preferably 0.00001 to 0.001, to 1 of the benzamide derivative (said ingredient (a)).

In the case of docetaxel, the molar ratio is 0.0000001 to 1, preferably 0.000001 to 0.1, to 1 of the benzamide derivative (said ingredient (a)).

In the case of carboplatin, the molar ratio is 0.001 to 10000, preferably 0.01 to 1000, to 1 of the benzamide

derivative (said ingredient (a)).

In the case of oxaliplatin, the molar ratio is 0.001 to 10000, preferably 0.01 to 1000, to 1 of the benzamide derivative (said ingredient (a)).

5 In the case of doxorubicin, the molar ratio is 0.000001 to 1, preferably 0.00001 to 0.1, to 1 of the benzamide derivative (said ingredient (a)).

In the case of irinotecan, the molar ratio is 0.000001 to 1, preferably 0.00001 to 0.1, to 1 of the benzamide derivative (said ingredient (a)).

10 An administration route of the pharmaceutical composition or combination is not limited, and selected depending on their dosage form, patient's age, sex, severity of disease and other conditions. For example, tablet, pill, solution, suspension, emulsion, granule and capsule may be orally administered; injection may be intravenously administered solely or in combination with a common infusion fluid such as glucose, amino acids and the like, or if necessary, intramuscularly, subcutaneously or intraperitoneally as a sole preparation. Suppository may be intrarectally administered.

Dose of the pharmaceutical composition or combination of this invention may be selected, depending on their dosage form, patient's age, sex and severity of disease, and other conditions, as appropriate, and the amount of the active ingredients in the composition may be generally about 0.0001 to 1000 mg/kg a day. It is preferable that a unit dosage form may contain about 0.001 to 1000 mg of the active ingredient(s).

30 Further, in the case of pharmaceutical combinations, the amount of the active ingredient of the benzamide derivative (said ingredient (a)) may be about 0.0001 to 1000 mg per kg body weight. In the case of cisplatin, the amount may be about 0.01 to 50 mg per kg body weight. In the case of etoposide, the amount may be about 0.1 to 10 mg per kg body weight. In the case of camptothecin, the

amount may be about 0.1 to 10 mg per kg body weight.

In the case of 5-fluorouracil, the amount may be about 0.1 to 200 mg per kg body weight.

In the case of gemcitabine, the amount may be about
5 1 to 300 mg per kg body weight. In the case of
paclitaxel, the amount may be about 0.1 to 100 mg per kg
body weight.

In the case of docetaxel, the amount may be about
0.1 to 50 mg per kg body weight.

10 In the case of carboplatin, the amount may be about
0.2 to 100 mg per kg body weight.

In the case of oxaliplatin, the amount may be about
0.1 to 50 mg per kg body weight.

In the case of doxorubicin, the amount may be about
15 0.1 to 50 mg per kg body weight.

In the case of vinblastin, the amount may be about
0.01 to 5 mg per kg body weight.

For administration of pharmaceutical combinations,
in the case of simultaneous administration, the first
20 active ingredient and the second active ingredient are
administered without any time interval. In the case of
administration at different times (consecutively), it is
preferable to administer the first active ingredient and
then administer the second active ingredient half a day
25 to 60 days later.

EXAMPLES

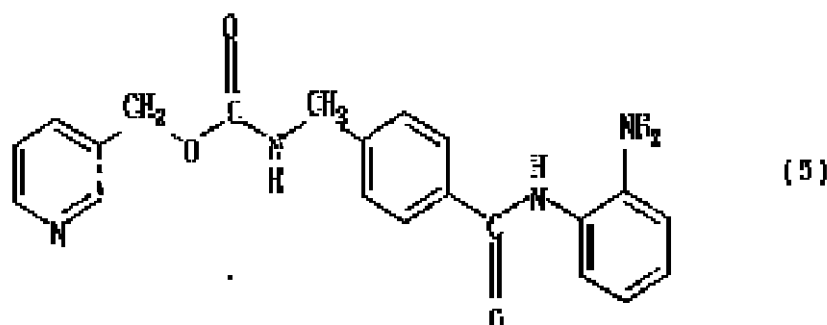
Next, the present invention will be explained with
examples more specifically.

30 Examples. Confirmation of Synergistic Effect Between Histone Deacetylase Inhibitor and Known Anticancer Active Substances on Cancer Cell Proliferation

The synergistic effects in combined use of the
histone deacetylase inhibitor of the present invention
and various types of known anticancer active substances
25 on various types of cancer cell lines were confirmed by
the examples.

Test Substances

As the histone deacetylase inhibitor of the present invention, N-(2-aminophenyl)-4-[N-(pyridin-3-ylmethoxycarbonyl)aminomethyl]benzamide (MS-275) represented by the following formula (5) was used.



And, as known anticancer activity substances used in conjunction with the above MS-275 compound, paclitaxel (PTX), camptothecin (CPT), etoposide (VP-16), cisplatin (CDDP), gemcitabine (GEM), 5-Fluorouracil (5-FU), docetaxel (DTX), carboplatin (CBDCA), oxaliplatin (OXP), doxorubicin (DOX), or vinblastin (VBL) was used.

Tested Cancer Cells

As the tested cancer cells, the following cell lines were used:

- Colon cancer cell line: HT-29 and/or HCT116;
 Non-small cell lung cancer cell line: NCI-H522, A549, Calu-1, Calu-3, NCI-H23, and/or NCI-H460;
 Ovarian cancer cell line: SK-OV-3 and/or OVCAR-3;
 Pancreatic cancer cell line: PANC-1 and/or Capan-1;
 Breast cancer cell line: PC-3 and/or MCF-7.

Methods of Combined Use

In experiments, to evaluate the combined effect of the MS-275 which is a histone deacetylase inhibitor and another known anticancer active substance, (i) effects of the MS-275 alone, (ii) effects of another known anticancer active substance, and (iii) effects from combined use of the MS-275 and another anticancer active substance were measured. For the measurement of the effects of (iii), the following two types of methods were used.

Simultaneously Combined Use:

In this method, the test cancer cells were incubated for 72 to 120 hours in a medium containing a mixture of MS-275 and another known anticancer active substance, and then the surviving cancer cells were measured.

5 Consecutively Combined Use:

In this method, the test cancer cells were incubated for 24 hours in a medium containing one of the test substances, and the medium containing said test substance was aspirated at this point of time. Then the cells were
10 incubated for 24 hours in a medium containing the other of the test substances, the medium containing said test substance was aspirated at this point of time, then the cells were incubated for another 72 hours in a medium not containing the test substances, and then the surviving
15 cancer cells were measured. In the consecutively combined use, the MS-275 was made to act in the first 24 hours and the other known anticancer active substance was made to act in the succeeding 24 hours. And in the reversed order of what was made to act this experiment was performed.
20 Further, in the single administration control for the combined use, the test substance was made to act in only the initial 24 hours or the succeeding 24 hours. In another 24 hour period and the final 72 hours, the cells were incubated in the absence of the test substance, and
25 then the surviving cancer cells were measured.

Method of Measurement of Surviving Cancer Cells

After the above treatment (incubation) of the cancer cells by the test substances was ended, the surviving cells were measured by one of the following two methods.

30 Neutral Red Assay:

In this measurement method the following property is utilized; only surviving cells can take a water soluble dye, Neutral Red, into the cells. The above treatment of cancer cells by the test substance was performed in
35 wells. A Neutral Red solution (1 mg/ml in PBS) was added into the wells after the end of the treatment (incubation). The incubation at 37°C for one hour allowed

the Neutral Red to be taken into the cells. The solution was aspirated and 100% ethanol and 0.1M NaH₂PO₄ were added to the wells. The Neutral Red taken into the cells was extracted from the cells and then the extracted
5 Neutral Red was measured by a microplate reader at 540 nm.

MTS Assay:

This method is to investigate cell survivability by utilizing the fact that MTS (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfonyl)-2H-tetrazolium) is metabolized to formazan by mitochondria dehydrogenase existing in surviving cells. In this method the experiment was performed using a Cell Titer 96 (trademark) aqueous one solution cell proliferation assay
10 of Promega in accordance with the instructions attached to the reagents.

Combined Ratio of Test Substances and Judgment of Synergism

The combined ratio of the test substances was determined as follows: In the graph of FIG. 1, the
20 abscissa shows the log (Log M) of the concentrations of the test substances, and the ordinate shows the relative survival rate in the case indexed to the surviving tested cancer cells in the case of zero concentration of test substances. Graphs of the concentration of the test
25 substances and the relative survival rate of the tested cancer cells in the case of the test substances alone were made. The concentrations of the test substances in the case of relative survival rates of 50%, IC₅₀, were
30 calculated.

Regarding the IC₅₀'s of the test substances A and B for which the existence of a synergistic effect was desired to be learned, in the case that the IC₅₀ of the test substance A was 1 μ M and 0.01 μ M as the IC₅₀ of the
35 test substance B was 0.01 μ M, since the anticancer effect of the test substance B was 100 times that of the test

substance A, the combined ratio of the test substance A and test substance B was made 100:1. This ratio was kept constant across the various total concentrations of the test substances. However, the IC_{50} of a test substance differed according to the tested cancer cells, so the combined ratio needed to be determined for each test substance and for each type of tested cancer cells.

In FIG. 1, the "concentration-survival rate curve" of the test substance A was shown in a solid line, and the "concentration-survival rate curve" of the test substance B was shown in a dotted line. Further, given that the test substance A and test substance B were used in a constant ratio (for example, 100:1) and at various total concentrations and that the combined effect of the test substances was "additive", a "concentration-survival rate curve" could be drawn for the case of combined use by calculation. For example, in FIG. 1, this could be shown in a series of black dots.

On the other hand, an actual "concentration-survival rate curve" could be drawn by calculating from the actually measured values in the case of use of the test substance A and test substance B at a constant ratio (for example, 100:1) but at various total concentrations. When the curve is present at the left side from the "concentration-survival rate curve" drawn by calculation under the assumption of "additive" as shown for example by a series of black squares in FIG. 1, the combined effects of the test substance A and the test substance B were judged to be "synergistic". Meanwhile, when the actual "concentration-survival rate curve" was drawn at the right side from the "concentration-survival rate curve" drawn by calculation under the assumption of "additive" as shown for example by a series of black triangles in FIG. 1, the combined effects of the test substance A and the test substance B were judged to be "antagonistic".

In actuality, the combination index (CI) was

calculated from the measurement results by the method described in Chou TC et al., Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55 (1984) (Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors). In this case, when the combined effects of the test substance A and test substance B were additive, CI=1. When CI was less than 1, the effects were synergistic. When CI was more than one, the effects were antagonistic. Further, the following were judged; the smaller a value less than 1 was the higher the "synergism" was. And the greater a value more than 1 was, the higher the "antagonism" was.

Further, the relationship between the range of the CI value and the degree of synergism and antagonism is expressed as follows:

Table 1

Range of CI value	Symbol	Description
<0.1	++++	Very strongly synergistic
0.1 to 0.3	+++	Strongly synergistic
0.3 to 0.7	++	Synergistic
0.7 to 0.85	+	Moderately synergistic
0.85 to 0.9	x	Slightly synergistic
0.9 to 1.1	-	Additive
1.1<	-	Antagonistic

RESULTS

The ratios between MS-275 and other anticancer active substances with respect to each tested cancer cell line in the case of simultaneous combined use are as follows:

Table 2
Ratio of K&S-275 and Other Anticancer Active Substances
(X) in Simultaneous Combined Use

Cancer cell line		Time (hr)	Ratio (ME-275:X)					
			PEX	OPT	VP-16	CEP	GRW	5-FU
Colon cancer	HT-29	72		30:1		1:0	5:1	1:10
	HCT116	72		50:1	1:1	1:10	100:1	1:10
Non-small cell lung cancer	NCI-H522	72	200:1				500:1	
		120	400:1				2000:1	
	A549	72	150:1			1:10	40:1	
Ovarian cancer	SK-OV-3	72	1000:1	100:1	1:1	1:2		
		120	1000:1	100:1	1:1	1:2		
	OVCAR-3	120	1000:1	100:1	4:1	1:1	200:1	
Pancreatic cancer	PANC-1	72	2000:1	200:1		1:1	200:1	1:1
		120	2000:1	400:1		1:1	200:1	1:1
Breast cancer	MCF-7	72	400:1					1:10
		120	400:1					1:10
Prostate cancer	PC-3	72	100:1		1:40			
		120	10:1		1:50			

4

The results in the case of simultaneous combined use
are as follows:

Table 3

Synergistic Effect in Combined Use of MS-275 and Other Anticancer Active Substances in Simultaneous Combined Use

Cancer cell line		Time (hr)	Other anticancer active substance					
			PTX	CPT	VP-16	CDDP	GEM	5-FU
Colon cancer	HT-29	72		-		-	-	-
		72						+++
	ECT116	72		-	-	-	-	-
Non-small cell lung cancer	NCI-H522	72	-				±	
		120	-				-	
		72				±		
	A549	72	-			-	-	
		72				+++		
	Calu-1	72				+++		
	Calu-3	72				+++		
	A-427	72				-		
	NCI-H23	72				+++		
	NCI-H358	72				±		
NCI-H460	72				+++			
Ovarian cancer	SK-OV-3	72	-	-	+++	++		
		120	-	-	±	-		
	OVCAR-3	120	-	-	-	-	-	
Pan-creatic cancer	PANC-1	72	-	+++		++	+++	-
		120	-	-		++	-	-
Breast cancer	MCF-7	72						+++
		120	-					++
Pro-state cancer	PC-3	72	-		-			
		120	++		-			

5 As explained above, the combined effects of MS-275 and another known anticancer drug PTX, CPT, VP-16, GEM, or 5-FU were detected in specific cancer cells. Further, the combined effects of MS-275 and CDDP were detected in a broad range of cancer cells.

10 Further, the results in the case of consecutive combined use are shown in Table 4 (combined use of MS-275 and PTX), Table 5 (combined use of MS-275 and GEM), Table 6 (combined use of MS-275 and CDDP), Table 7 (combined use of MS-275 and CPT), Table 8 (combined use of MS-275 and DTX), Table 9 (combined use of MS-275 and CBDCA),
 15 Table 10 (combined use of MS-275 and OXP), Table 11 (combined use of MS-275 and DOX), Table 12 (combined use of MS-275 and VBL), and Table 13 (combined use of MS-275

and 5-FU). Note that in these tables, "Ratio 275:X" means the ratio of MS-275 and another anticancer active substance (X), while "275->X->f" indicates treatment by MS-275 in the initial treatment period of 24 hours, treatment by another anticancer active substance in the following treatment period of 24 hours, then incubation in a medium not containing the test substance for 72 hours. Further, "X->275->f" indicates treatment by another anticancer active substance in the initial treatment period of 24 hours, treatment by MS-275 in the following treatment period of 24 hours, then incubation in a medium not containing the test substance for 72 hours. Further, the numerical values showing the synergistic effect show the CI values.

Table 4

Synergistic Effect in Consecutive Combined Use of MS-275 and 5-FU

Cancer cell line		Time (hr)	Ratio 275:X	Order of consecutive combined use	
				275->X->f	X->275->f
Ovarian cancer	SK-OV-3	24+24+72	1000;1	1.1<	0.76
				-	++
Breast cancer	T-47D	24+24+72	1000;1		0.71
					++

Table 5
Synergistic Effect in Consecutive Combined Use of MS-275
and G3M

Cancer cell line		Time (hr)	Ratio 275:X	Order of consecutive combined use	
				275->X->f	X->275->f
Colon cancer	HT-29	24+24+72	200:1	1.1< -	0.48 +++
	NCI-H522	24+24+72	200:1	0.75 ++	1.1< -
Non-small cell lung cancer	NCI-H522	24+24+72	3000:1		0.77 ++
	A549	24+24+72	100:1	1.1< -	0.69 +++
Ovarian cancer	OVCAR-3	24+24+72	400:1	1.1 -	0.56 +++
	SK-OV3	24+24+72	5000:1		0.56 +++
Pancreatic cancer	PANC-1	24+24+72	50000:1		0.59 +++

5

Table 6
Synergistic Effect in Consecutive Combined Use of MS-275
and CDDP

Cancer cell line		Time (hr)	Ratio 275:X	Order of consecutive combined use	
				275->X->f	X->275->f
Colon cancer	HCT116	24+24+72	1:8	0.63 +++	0.93 ±
	HT-29	24+24+72	4:1		0.69 +
Non-small cell lung cancer	NCI-H522	24+24+72	1:1	0.55 +++	0.69 +++
	A549	24+24+72	1:4	0.66 +++	0.42 +++
Ovarian cancer	SK-OV3	24+24+72	1:1	0.43 +++	0.57 +++
	OVCAR-3	24+24+72	1:1	0.77 ++	0.61 +++
Pancreatic cancer	PANC-1	24+24+72	8:1	0.96 ±	0.35 +++
	Capan-1	24+24+72	1:1	0.53 +++	0.63 +++

Table 7

Synergistic Effect in Consecutive Combined Use of MS-275
and CPT

Cancer cell line		Time (hr)	Ratio 275:X	Order of consecutive combined use	
				275->X->f	X->275->f
Colon cancer	HCT116	24+24+72	100:1	0.91 ±	0.85 ++
Non-small cell lung cancer	NCI-H522	24+24+72	100:1	0.31 +++	0.92 ±
	A549	24+24+72	125:1	1.1< -	0.79 ++
Ovarian cancer	OVCAR-3	24+24+72	200:1	1.05 ±	0.26 ++++
	SK-OV3	24+24+72	2000:1		0.72 ++
Pancreatic cancer	Capan-1	24+24+72	200:1	1.1< -	0.49 +++

5

Table 8

Synergistic Effect in Consecutive Combined Use of MS-
275 and DTX (Docetaxel)

Cancer cell line		Time (hr)	Ratio 275:X	Order of consecutive combined use	
				275->X->f	X->275->f
Non-small cell lung cancer	A549	24+24+72	10000:1		0.87 +
Ovarian cancer	SK-OV3	24+24+72	20000:1		0.87 +
Pancreatic cancer	Capan-1	24+24+72	3000:1		0.87 +
Prostate cancer	PC-3	24+24+72	300:1		0.89 +

Table 9

Synergistic Effect in Consecutive Combined Use of MS-275
Compound and CBDCA (Carboplatin)

Cancer cell line		Time (hr)	Ratio 275:X	Order of consecutive combined use	
				275->X->f	X->275->f
Non-small cell lung cancer	A549	24+24+72	1:10		0.91 +++
	HCI-H522	24+24+72	1:2		0.86 +
Ovarian cancer	SK-OV3	24+24+72	3:2		0.59 +++
Pancreatic cancer	Capan-1	24+24+72	1:1		0.47 +++
	PANC-1	24+24+72	1:1		0.30 ++++

5

Table 10

Synergistic Effect in Consecutive Combined Use of MS-275
and OXP (Oxaliplatin)

Cancer cell line		Time (hr)	Ratio 275:X	Order of consecutive combined use	
				275->X->f	X->275->f
Colon cancer	HT-29	24+24+72	5:1		0.77 ++
Ovarian cancer	SK-OV3	24+24+72	2:1		0.83 ++

Table 11

10 Synergistic Effect in Consecutive Combined Use of MS-275
and DOX (Doxorubicin)

Cancer cell line		Time (hr)	Ratio 275:X	Order of consecutive combined use	
				275->X->f	X->275->f
Ovarian cancer	SK-OV3	24+24+72	300:1		0.96 +

Table 12

Synergistic Effect in Consecutive Combined Use of MS-275
and VBL (Vinblastin)

Cancer cell line	Time (hr)	Ratio 275:X	Order of consecutive combined use	
			275->X->f	X->275->f
Non-small cell lung cancer	A549	24+24+72	300:1	0.89 +

5

Table 13

Synergistic Effect in Consecutive Combined Use of MS-275
and 5-Fu (5-Fluorouracil)

Cancer cell line	Time (hr)	Ratio 275:X	Order of consecutive combined use	
			275->X->f	X->275->f
Colon cancer	HT-29	24+24+72	2:3	0.79 ++

10 In each case of each of the tested anticancer active substances, synergistic effects due to combined use with MS-275 were detected.

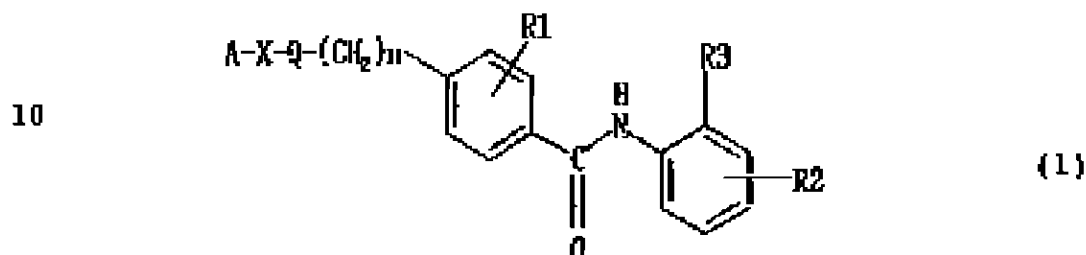
INDUSTRIAL APPLICABILITY

15 As explained above, synergistic effects are recognized in in vitro tests between histone deacetylase inhibitors as represented by MS-275 and other various types of known anticancer active substances, so it is suggested that synergistic effects will be obtained in treatment for human cancer patient as well.

CLAIMS

1. A pharmaceutical composition or a combination comprising, as active ingredients:

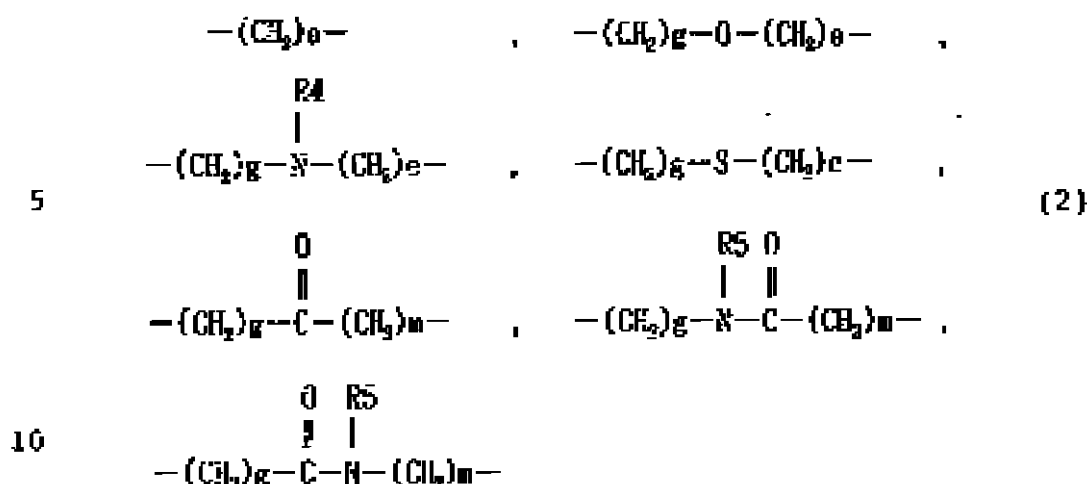
- (a) at least one of the benzamide derivatives which is a histone deacetylase inhibiting substance, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, represented by the following formula (1):



wherein A is an optionally substituted phenyl group or an optionally substituted heterocyclic group wherein the substituent(s) for the phenyl group or the heterocyclic group is (are) 1 to 4 substituents selected from the group consisting of a halogen atom, a hydroxyl group, an amino group, a nitro group, a cyano group, an alkyl group having 1 to 4 carbons, an alkoxy group having 1 to 4 carbons, an aminoalkyl group having 1 to 4 carbons, an alkylamino group having 1 to 4 carbons, an acyl group having 1 to 4 carbons, an acylamino group having 1 to 4 carbons, an alkylthio group having 1 to 4 carbons, a perfluoroalkyl group having 1 to 4 carbons, a perfluoroalkyloxy group having 1 to 4 carbons, a carbonyl group, an alkoxycarbonyl group having 1 to 4 carbons, a phenyl group and a heterocyclic group;

X is a bond or a moiety having a structure selected from those illustrated in formula (2):

30



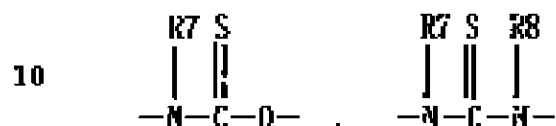
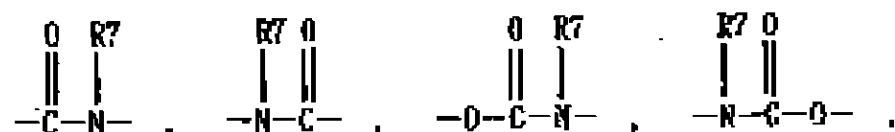
wherein g is an integer of 1 to 4; g and m are
independently an integer of 0 to 4; R4 is a hydrogen atom
or an optionally substituted alkyl group having 1 to 4
15 carbons, or the acyl group represented by formula (3)



wherein R6 is an optionally substituted alkyl group
20 having 1 to 4 carbons, a perfluoroalkyl group having 1 to
4 carbons, a phenyl group or a heterocyclic group; R5 is
a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl group
having 1 to 4 carbons;

n is an integer of 0 to 4, provided that when X is a
25 bond, n is not zero;

Q is a moiety having a structure selected from those
illustrated in formula (4)



wherein R7 and R8 are independently a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl group having 1 to 4 carbons;

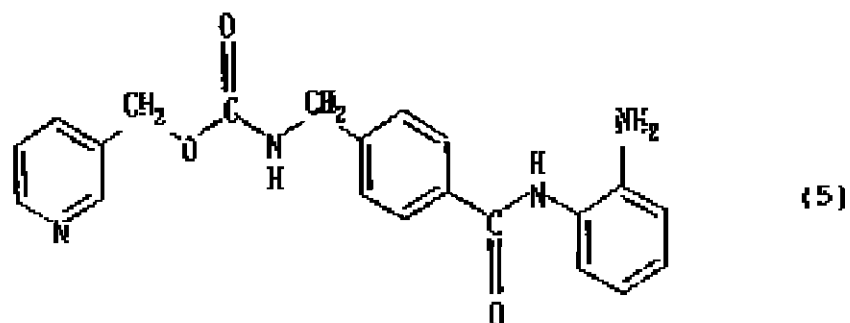
R1 and R2 are independently a hydrogen atom, a halogen atom, a hydroxyl group, an amino group, an alkyl group having 1 to 4 carbons, an alkoxy group having 1 to 4 carbons, an aminoalkyl group having 1 to 4 carbons, an alkylamino group having 1 to 4 carbons, an acyl group having 1 to 4 carbons, an acylamino group having 1 to 4 carbons, an alkylthio group having 1 to 4 carbons, a perfluoroalkyl group having 1 to 4 carbons, a perfluoroalkyloxy group having 1 to 4 carbons, a carboxyl group or an alkoxycarbonyl group having 1 to 4 carbons;

R3 is a hydroxyl group or amino group, and

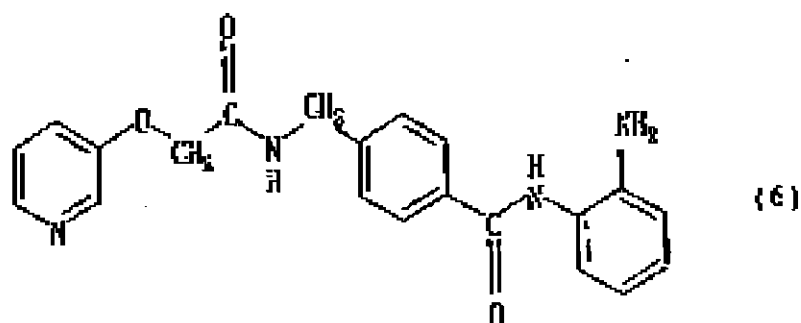
(b) at least one of the substances which is another anti-cancer active substance selected from a group consisting of cisplatin, etoposide, camptothecin, 5-fluorouracil, gemcitabine, paclitaxel, docetaxel, carboplatin, oxaliplatin, doxorubicin and irinotecan.

2. A pharmaceutical composition or a combination according to claim 1 wherein said benzamide derivative is selected from formulas (5) to (9) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

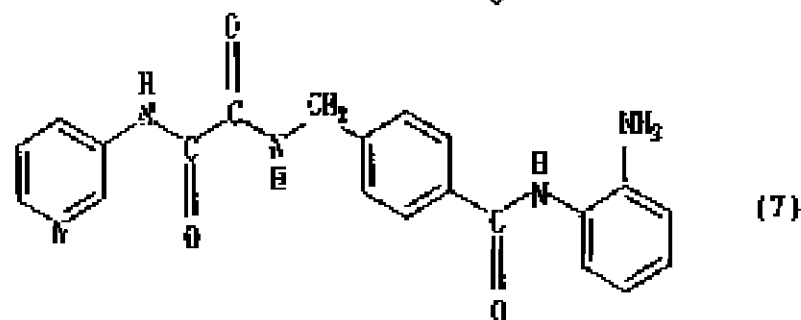
5



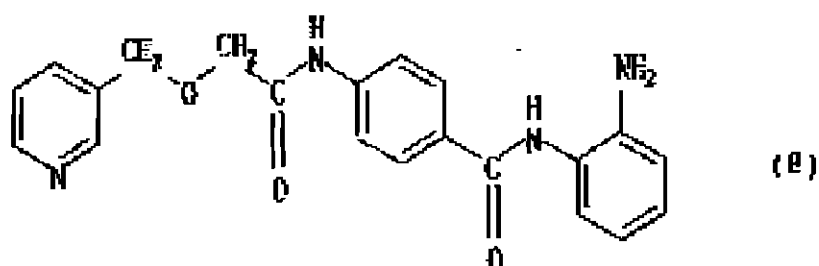
10



15



20

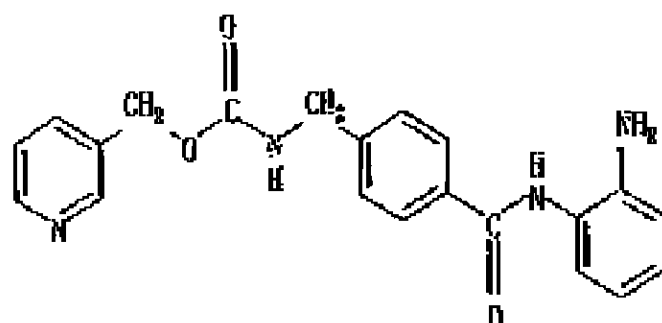


25

3. A pharmaceutical composition or a combination
 according to claim 1 or 2 wherein said benzamide
 derivative is represented by formula (5) or a
 pharmaceutically acceptable salt thereof.

30

5



(5)

4. A pharmaceutical composition or a combination
10 according to any one of claims 1 to 3 wherein a substance
selected from a group of substances consisting of said
ingredient (b) which is another anti-cancer active
substance is cisplatin.

5. A pharmaceutical composition or a combination
15 according to claim 4, which is used for treatment of non-
small cell lung cancer, ovarian cancer, colon cancer or
pancreatic cancer.

6. A pharmaceutical composition or a combination
20 according to any one of claims 1 to 3 wherein a substance
selected from a group of substances consisting of said
ingredient (b) which is another anti-cancer active
substance is etoposide.

7. A pharmaceutical composition or a combination
25 according to claim 6, which is used for treatment of
ovarian cancer.

8. A pharmaceutical composition or a combination
30 according to any one of claims 1 to 3 wherein a substance
selected from a group of substances consisting of said
ingredient (b) which is another anti-cancer active
substance is camptothecin.

9. A pharmaceutical composition or a combination
according to claim 8, which is used for treatment of non-
small cell lung cancer, ovarian cancer, colon cancer or
pancreatic cancer.

35 10. A pharmaceutical composition or a combination
according to any one of claims 1 to 3 wherein a substance
selected from a group of substances consisting of said

ingredient (b) which is another anti-cancer active substance is 5-fluorouracil.

11. A pharmaceutical composition or a combination according to claim 10, which is used for treatment of breast cancer or colon cancer.

12. A pharmaceutical composition or a combination according to any one of claims 1 to 3 wherein a substance selected from a group of substances consisting of said ingredient (b) which is another anti-cancer active substance is gemcitabine.

13. A pharmaceutical composition or a combination according to claim 12, which is used for treatment of non-small cell lung cancer, ovarian cancer, colon cancer or pancreatic cancer.

14. A pharmaceutical composition or a combination according to any one of claims 1 to 3 wherein a substance selected from a group of substances consisting of said ingredient (b) which is another anti-cancer active substance is paclitaxel.

15. A pharmaceutical composition or a combination according to claim 14, which is used for treatment of breast cancer, ovarian cancer or prostate cancer.

16. A pharmaceutical composition or a combination according to any one of claims 1 to 3 wherein a substance selected from a group of substances consisting of said ingredient (b) which is another anti-cancer active substance is docetaxel.

17. A pharmaceutical composition or a combination according to claim 16, which is used for treatment of non-small cell lung cancers, ovarian cancer, pancreatic cancer and prostate cancer.

18. A pharmaceutical composition or a combination according to any one of claims 1 to 3 wherein a substance selected from a group of substances consisting of said ingredient (b) which is another anti-cancer active substance is carboplatin.

19. A pharmaceutical composition or a combination

according to claim 18, which is used for treatment of non-small cell lung cancer, ovarian cancer, or pancreatic cancer.

20. A pharmaceutical composition or a combination
5 according to any one of claims 1 to 3 wherein a substance selected from a group of substances consisting of said ingredient (b) which is another anti-cancer active substance is oxaliplatin.

21. A pharmaceutical composition or a combination
10 according to claim 20, which is used for treatment of colon cancer or ovarian cancer.

22. A pharmaceutical composition or a combination
according to any one of claims 1 to 3 wherein a substance
15 selected from a group of substances consisting of said ingredient (b) which is another anti-cancer active substance is doxorubicin.

23. A pharmaceutical composition or a combination
according to claim 22, which is used for treatment of
ovarian cancer.

20 24. A pharmaceutical composition or a combination according to any one of claims 1 to 3 wherein a substance selected from a group of substances consisting of said ingredient (b) which is another anti-cancer active substance is vinblastin.

25 25. A pharmaceutical composition or a combination according to claim 24, which is used for treatment of non-small cell lung cancer.

26. A pharmaceutical combination according to any
one of claims 1 to 25, of which said ingredient (a) which
30 is a histone deacetylase inhibiting substance and said ingredient (b) which is another anti-cancer active substance are sequentially administered to patients.

27. A pharmaceutical combination according to claim
26, wherein said ingredient (b) which is another anti-
35 cancer active substance is paclitaxel.

28. A pharmaceutical combination according to claim
27, of which the administration sequence is paclitaxel

and then said ingredient (a) which is a histone deacetylase inhibiting substance.

29. A pharmaceutical combination according to claim 28, which is used for treatment of ovarian cancer or breast cancer.

30. A pharmaceutical combination according to claim 26, wherein said ingredient (b) which is another anti-cancer active substance is cisplatin.

31. A pharmaceutical combination according to claim 30, of which the administration sequence is said ingredient (a) which is a histone deacetylase inhibiting substance and then cisplatin.

32. A pharmaceutical combination according to claim 31, which is used for treatment of non-small cell lung cancer, ovarian cancer, colon cancer or pancreatic cancer.

33. A pharmaceutical combination according to claim 30, of which the administration sequence is cisplatin and then said ingredient (a) which is a histone deacetylase inhibiting substance.

34. A pharmaceutical combination according to claim 33, which is used for treatment of non-small cell lung cancer, ovarian cancer, colon cancer or pancreatic cancer.

35. A pharmaceutical combination according to claim 26, wherein said ingredient (b) which is another anti-cancer active substance is camptothecin.

36. A pharmaceutical combination according to claim 35, of which the administration sequence is said ingredient (a) which is a histone deacetylase inhibiting substance and then camptothecin.

37. A pharmaceutical combination according to claim 36, which is used for treatment of non-small cell lung cancer.

38. A pharmaceutical combination according to claim 35, of which the administration sequence is camptothecin and then said ingredient (a) which is a histone

deacetylase inhibiting substance.

39. A pharmaceutical combination according to claim 38, which is used for treatment of non-small cell lung cancer, ovarian cancer, colon cancer or pancreatic cancer.

40. A pharmaceutical combination according to claim 26, wherein said ingredient (b) which is another anti-cancer active substance is gemcitabine.

41. A pharmaceutical combination according to claim 40, of which the administration sequence is said ingredient (a) which is a histone deacetylase inhibiting substance and then gemcitabine.

42. A pharmaceutical combination according to claim 41, which is used for treatment of non-small cell lung cancer.

43. A pharmaceutical combination according to claim 40, of which the administration sequence is gemcitabine and then said ingredient (a) which is a histone deacetylase inhibiting substance.

44. A pharmaceutical combination according to claim 43, which is used for treatment of non-small cell lung cancer, ovarian cancer, pancreatic cancer or colon cancer.

45. A pharmaceutical combination according to claim 26, wherein said ingredient (b) which is another anti-cancer active substance is 5-fluorouracil.

46. A pharmaceutical combination according to claim 45, of which the administration sequence is 5-fluorouracil and then said ingredient (a) which is a histone deacetylase inhibiting substance.

47. A pharmaceutical combination according to claim 46 which is used for treatment of colon cancer.

48. A pharmaceutical combination according to claim 26, wherein said ingredient (b) which is another anti-cancer active substance is docetaxel.

49. A pharmaceutical combination according to claim 48, of which the administration sequence is docetaxel and

then said ingredient (a) which is a histone deacetylase inhibiting substance.

50. A pharmaceutical combination according to claim 49 which is used for treatment of non-small cell lung cancer, ovarian cancer, pancreatic cancer or prostate cancer.

51. A pharmaceutical combination according to claim 26, wherein said ingredient (b) which is another anti-cancer active substance is carboplatin.

52. A pharmaceutical combination according to claim 51, of which the administration sequence is carboplatin and then said ingredient (a) which is a histone deacetylase inhibiting substance.

53. A pharmaceutical combination according to claim 52 which is used for treatment of non-small cell lung cancer, ovarian cancer or pancreatic cancer.

54. A pharmaceutical combination according to claim 26, wherein said ingredient (b) which is another anti-cancer active substance is oxaliplatin.

55. A pharmaceutical combination according to claim 54, of which the administration sequence is oxaliplatin and then said ingredient (a) which is a histone deacetylase inhibiting substance.

56. A pharmaceutical combination according to claim 55 which is used for treatment of colon cancer or ovarian cancer.

57. A pharmaceutical combination according to claim 26, wherein said ingredient (b) which is another anti-cancer active substance is doxorubicin.

58. A pharmaceutical combination according to claim 57, of which the administration sequence is doxorubicin and then said ingredient (a) which is a histone deacetylase inhibiting substance.

59. A pharmaceutical combination according to claim 58 which is used for treatment of ovarian cancer.

60. A pharmaceutical combination according to claim 26, wherein said ingredient (b) which is another anti-

cancer active substance is vinblastin.

61. A pharmaceutical combination according to claim 60, of which the administration sequence is vinblastin and then said ingredient (a) which is a histone
5 deacetylase inhibiting substance.

62. A pharmaceutical combination according to claim 61 which is used for treatment of non-small cell lung cancer.

63. A cancer treatment kit comprising a
10 pharmaceutical combination according to any one of claims 1 - 62, which comprises:

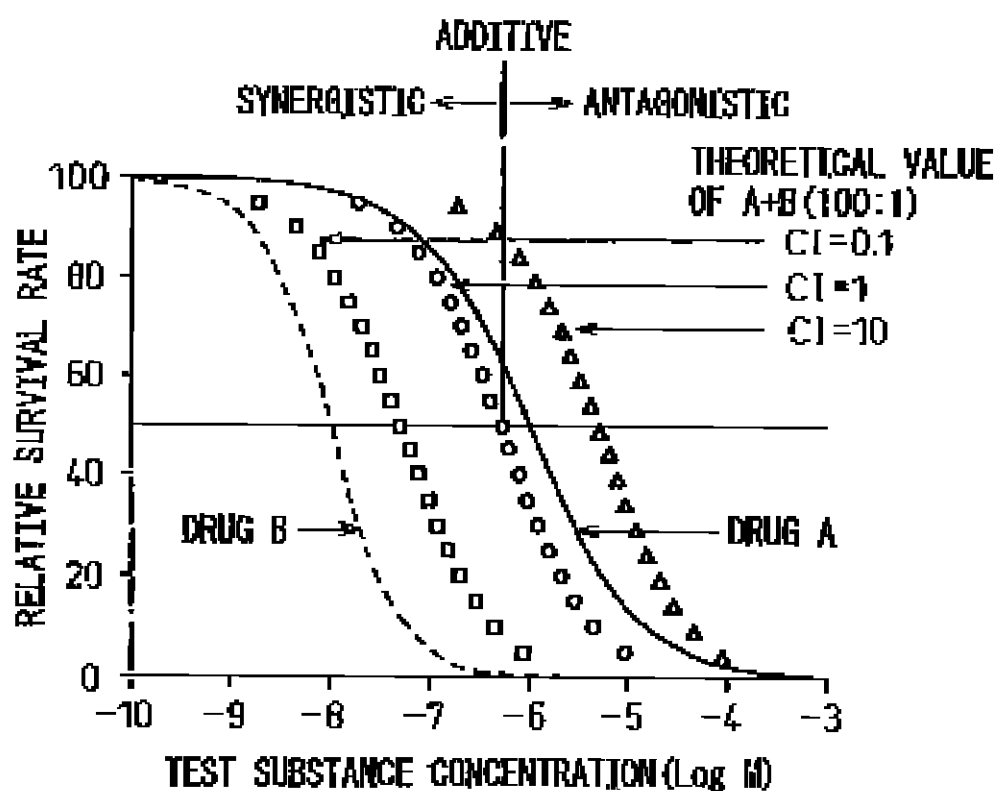
(i) at least one of said ingredients (a) which is a histone deacetylase inhibiting substance,

(ii) at least one of said ingredients (b) which
15 is another anti-cancer active substance, and

(iii) an instruction for administration schedule for simultaneous or sequential administration according to a kind of cancer (for sequential administration to a patient at periodic intervals).

1/1

Fig.1



COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE CONTIENE UN INHIBIDOR DE HISTONA DEACETILASA

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica o a una combinación de drogas para el tratamiento del cáncer, que comprenden un inhibidor de histona deacetilasa y otra sustancia que es activa contra el cáncer.

ARTE ANTERIOR

En la actualidad el cáncer es la principal causa de muerte. Hasta ahora se han efectuado muchas investigaciones y se han invertido considerables cantidades de dinero y de tiempo. Sin embargo, a pesar de las investigaciones en métodos de tratamiento que abarcan diversos campos tales como la cirugía, radioterapia y termoterapia, el cáncer no ha sido vencido. Entre dichos métodos, la quimioterapia es un campo importante. Se han investigado muchas drogas contra el cáncer. Por ejemplo, en calidad de drogas quimioterapéuticas contra el cáncer se han utilizado el cisplatino, etoposido, 5-fluoruracilo, gemcitabina, paclitaxel, docetaxel, carboplatino, oxaliplatino, doxorubicina, vinblastina, etc.

En la Publicación de Patentes Japonesas sin Examinar (Kokai) No. 10-152462 se revela un derivado de benzamida. Se describe el siguiente hecho. Dicho derivado de benzamida tiene una acción inductora de una diferenciación, es útil como producto farmacéutico para el tratamiento o alivio de los tumores malignos, enfermedades auto-inmunológicas, enfermedades de la piel, e infecciones parasitarias, es particularmente efectivo como droga anti-cáncer, y es efectivo contra los cánceres hematológicos y contra los cánceres sólidos.

Documento – Patente 1

Publicación de Patentes Japonesas sin Examinar (Kokai) No. 10-152462

C211044
JAC/JCC

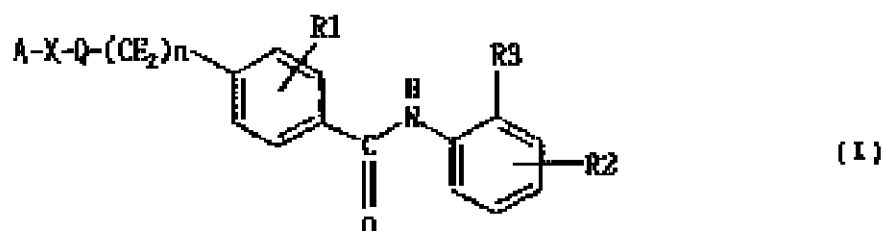
REVELACIÓN DE LA INVENCION

Sin embargo, las drogas anti-cáncer presentan una limitación en cuanto a su dosificación en forma de drogas simples, debido a su considerable toxicidad con respecto a las células normales. Con la excepción de algunos cánceres, el tratamiento mediante la administración de una sola droga no es suficiente para lograr una eficacia suficiente.

La presente invención tiene por objetivo reducir la toxicidad que presenta un problema en la quimioterapia actual, y lograr un tratamiento altamente efectivo.

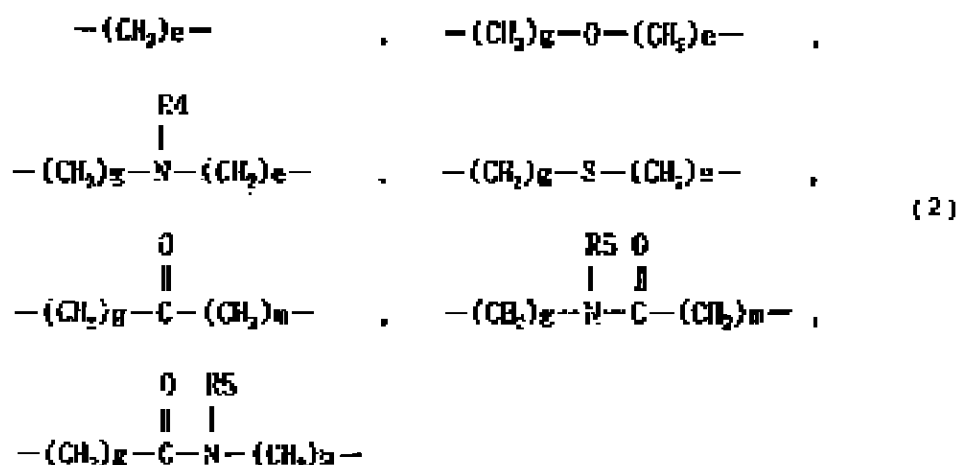
Por lo tanto, la presente invención provee una composición o combinación farmacéuticas de ingredientes activos, que comprenden:

a).- por lo menos uno de los derivados de benzamida representados por la fórmula (I):



en la cual A es un grupo fenilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido en el cual el/los sustituyente(s) para el grupo fenilo o para el grupo heterocíclico es(son): de 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitró, un grupo ciano, un grupo alquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alcoxi que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo aminoalquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alquilamino que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo acilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo acilamino que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alquiltio que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo perfluoralquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo perfluoralquiloxi que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo fenilo y un grupo heterocíclico;

X es un enlace o una parte que tiene una estructura seleccionada entre las ilustradas en la fórmula (2):



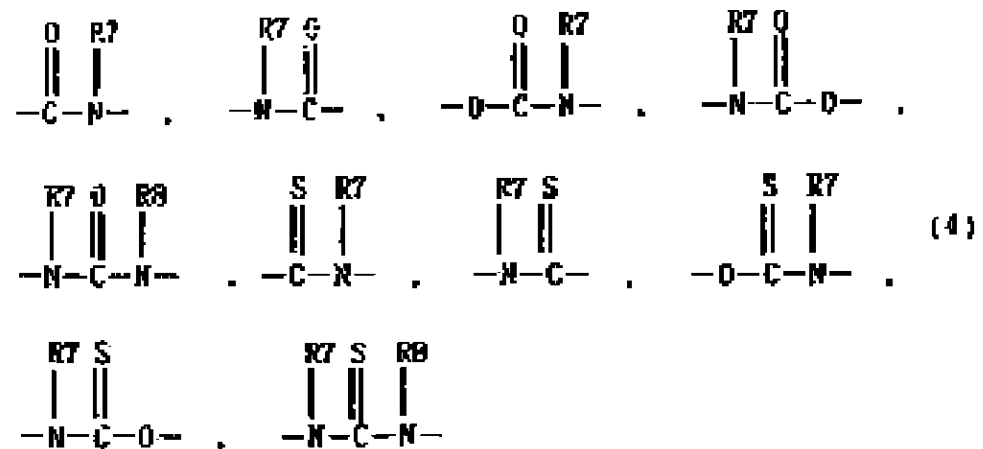
en la cual e es un número entero de 1 a 4; g y n son independientemente un número entero de 0 a 4; R4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 4 carbonos, o el grupo acilo representado por la fórmula (3):



en la cual R6 es un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo perfluoralquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo fenilo o un grupo heterocíclico; R5 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 4 carbonos;

n es un número entero de 0 a 4, con la condición que cuando X es un enlace, n no es cero;

Q es una parte que tiene una estructura seleccionada entre aquellas ilustradas en la fórmula (4):



en la cual R7 y R8 son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 4 carbonos;

R₁ y R₂ son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alcoxi que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo aminoalquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alquilamino que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo acilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo acilamino que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alquiltio que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo perfluoralquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo perfluoralquiloxi que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo carboxilo o un grupo alcóxicarbonilo que tiene 1 a 4 carbonos;

R₃ es un grupo hidroxilo o un grupo amino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como sustancia inhibidora de HDAC, y:

b).- por lo menos otra sustancia como otra sustancia activa contra el cáncer, seleccionada en el grupo consistente en: cisplatino, etoposido, camptotecina, 5-fluoruracilo, gemcitabina, paclitaxel, docetaxel, carboplatin, oxaliplatino, doxorubicina y vinblastina.

La presente invención provee además un kit para el tratamiento del cáncer que comprende una combinación farmacéutica caracterizada porque:

i).- por lo menos uno de dichos ingredientes (a), que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa,

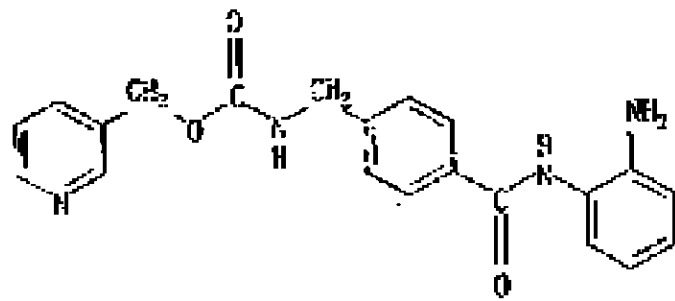
ii) y por lo menos uno de dichos ingredientes (b), que es otra sustancia anticáncer activa,

iii).- unas Instrucciones para un programa de administración simultánea o secuencial (para la administración secuencial a un paciente en intervalos periódicos) de acuerdo con el tipo de cáncer.

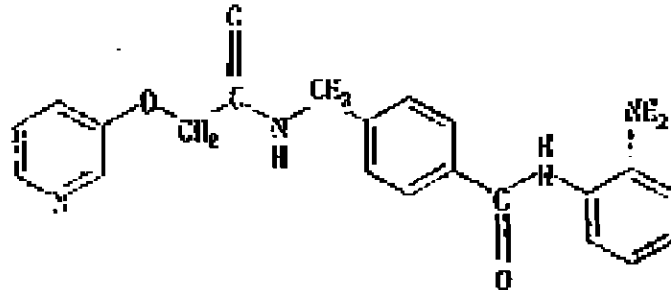
En la presente invención, la expresión "combinación farmacéutica" se refiere a una combinación de un ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa y de un ingrediente (b) que es otra sustancia anti-cáncer activa, en donde el ingrediente (a) y el ingrediente (b) son administrados simultáneamente o a tiempos diferentes (o secuencialmente).

La presente invención incluye un método para el tratamiento del cáncer, que comprende la administración de dicho ingrediente (a) y de dicho ingrediente (b) a los pacientes, simultáneamente o a tiempos diferentes (o secuencialmente). En esta situación, una secuencia de administración de dicho ingrediente (a) y de dicho ingrediente (b), se selecciona con una clase de cáncer y clases de dicho ingrediente (a) y dicho ingrediente (b). Además, la presente invención también incluye la utilización de dicho ingrediente (a) y de dicho ingrediente (b) para producir una composición farmacéutica o una combinación de drogas de la presente invención para el tratamiento del cáncer, y la utilización de dicho ingrediente (a) y de dicho ingrediente (b) para producir el kit de la presente invención.

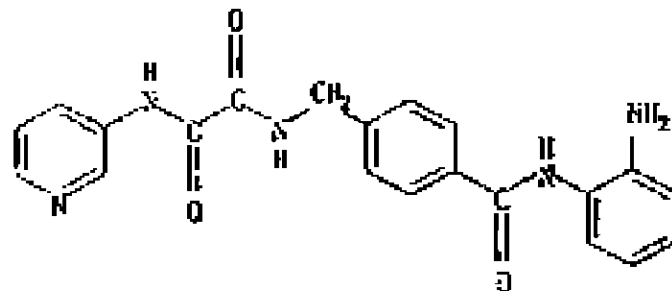
El derivado de benzamida que es la sustancia inhibidora de histona deacetilasa, o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es preferentemente seleccionado entre las siguientes fórmulas (5) a (8):



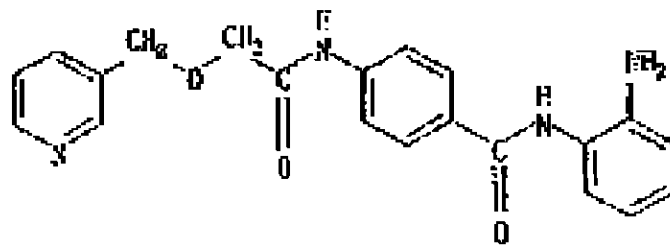
(5)



(6)

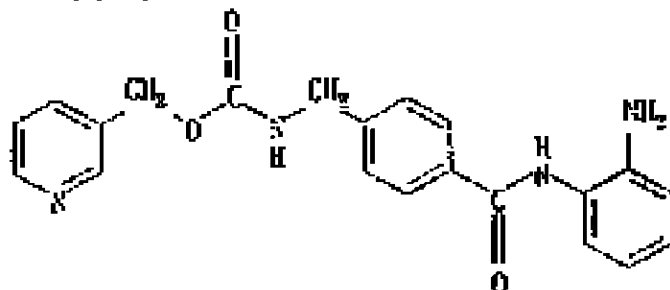


(7)



(8)

Más preferentemente, que el derivado de benzamida está representado por la siguiente fórmula (5) o por la sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(5)

En la combinación o composición farmacéutica de la presente invención, dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anti-cáncer activa es preferentemente cisplatino, y más preferentemente la combinación o composición es para el tratamiento del cáncer de colon, el cáncer pulmonar a las células no pequeñas, el cáncer de los ovarios o el cáncer pancreático.

Por otra parte, en la combinación o composición farmacéutica de la presente invención, dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anti-cáncer activa es preferentemente etoposide, y es más preferible que esta combinación o composición sea para el tratamiento del cáncer ovárico.

Además, en la combinación o composición farmacéutica de la presente invención, dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anti-cáncer activa es preferentemente camptotecina, y es más preferible que esta combinación o composición sea para el tratamiento del cáncer de colon, cáncer pulmonar a las células no pequeñas, cáncer ovárico o cáncer pancreático.

Además, en la combinación o composición farmacéutica de la presente invención, dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anti-cáncer activa es preferentemente 5-fluoruracilo, y es más preferible que esta combinación o composición sea para el tratamiento del cáncer de pecho o del cáncer de colon.

Además, en la combinación o composición farmacéutica de la presente invención, dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anti-cáncer activa es preferentemente gemcitabina, y es más preferible que esta combinación o composición sea para el tratamiento del cáncer pulmonar a las células no pequeñas, cáncer de colon o cáncer ovárico.

Además, en la combinación o composición farmacéutica de la presente invención, dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anti-cáncer activa es preferentemente paclitaxel, y es más preferible que la combinación o composición sea para el tratamiento del cáncer de pecho, cáncer de próstata o cáncer ovárico.

Por otra parte, en la combinación o composición farmacéutica de la presente invención, dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anti-cáncer activa es preferentemente docetaxel, y es más preferible que esta combinación o composición

sea para el tratamiento del cáncer pulmonar a las células no pequeñas, cáncer de los ovarios, cáncer pancreático o cáncer de próstata.

Además, en la combinación o composición farmacéutica de la presente invención, dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anti-cáncer activa es preferentemente carboplatino, y es más preferible que esta combinación o composición sea para el tratamiento del cáncer pulmonar de las células no pequeñas, cáncer de los ovarios o cáncer pancreático.

Además, en la combinación o composición farmacéutica de la presente invención, dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anti-cáncer activa es preferentemente oxaliplatino, y es más preferible que esta combinación o composición sea para el tratamiento del cáncer de colon o cáncer ovárico.

Además, en la combinación o composición farmacéutica de la presente invención, dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anti-cáncer activa es preferentemente doxorubicina, y es más preferible que esta combinación o composición sea para el tratamiento del cáncer ovárico.

Además, en la combinación o composición farmacéutica de la presente invención, dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anti-cáncer activa es preferentemente vinblastina, y es más preferible que esta combinación o composición sea para el tratamiento del cáncer pulmonar de las células no pequeñas.

Además, la combinación farmacéutica en la presente invención es preferible en la cual dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa y dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anti-cáncer activa, que sea administrada secuencialmente a los pacientes.

En la combinación farmacéutica, dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anti-cáncer activa es preferentemente paclitaxel, como su secuencia de

administración es preferible administrar: paclitaxel y después dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa. Es más preferible que esta combinación farmacéutica sea para el tratamiento del cáncer de pecho o cáncer ovárico.

Además, de la combinación farmacéutica, dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anti-cáncer activa es preferentemente cisplatino. Como su secuencia de administración es preferible administrar dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa, y después el cisplatino. Es más preferible la combinación farmacéutica para el tratamiento del cáncer pulmonar a las células no pequeñas. O su secuencia de administración es preferentemente: cisplatino, y seguidamente dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa. Es más preferible la combinación farmacéutica para el tratamiento del cáncer de colon, cáncer pulmonar a las células no pequeñas, cáncer ovárico o cáncer pancreático.

Además, de la combinación farmacéutica, dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anti-cáncer activa, es preferentemente gemcitabina como su secuencia de administración es preferible administrar dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa, y después el gemcitabina. Es más preferible la combinación farmacéutica para el tratamiento del cáncer pulmonar a las células no pequeñas. O su secuencia de administración misma es preferentemente gemcitabina y después dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa. Es más preferible la combinación farmacéutica para el tratamiento del cáncer de colon, cáncer pulmonar a las células no pequeñas, cáncer ovárico o cáncer pancreático.

Además, de la combinación farmacéutica, dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anti-cáncer activa, es preferentemente docetaxel, como su secuencia de administración, es preferible administrar: docetaxel, y después dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa. Es más preferible la

combinación farmacéutica para el tratamiento del cáncer pulmonar a las células no pequeñas, cáncer ovárico, cáncer pancreático o cáncer prostático.

Además, de la combinación farmacéutica, dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anti-cáncer activa, es preferentemente carboplatino, como su secuencia de la administración es preferible administrar carboplatino, y seguidamente dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa. Es más preferible la combinación farmacéutica para el tratamiento del cáncer pulmonar de las células no pequeñas, cáncer ovárico, cáncer pancreático o cáncer prostático.

Además, de la combinación farmacéutica, dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anti-cáncer activa, es preferentemente oxaliplatino. Como su secuencia de administración es preferible administrar oxaliplatino, y seguidamente dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa. Es más preferible la combinación farmacéutica para el tratamiento del cáncer del colon o del cáncer ovárico.

Además, de la combinación farmacéutica, dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anti-cáncer activa, es preferentemente doxorubicina. Como su secuencia de administración de la misma es: doxorubicina, y seguidamente dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa. Es más preferible que esta combinación farmacéutica para el tratamiento del cáncer ovárico.

Además, de la combinación farmacéutica, dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anti-cáncer activa, es preferentemente vinblastina. Como su secuencia de la administración es preferible administrar vinblastina, y después dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa. Es más preferible la combinación farmacéutica sea para el tratamiento del cáncer pulmonar a las células no pequeñas.

Además, de la combinación farmacéutica, dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anti-cáncer activa, es preferentemente 5-fluoruracilo. Como su secuencia de la administración es preferible administrar: 5-fluoruracilo, y seguidamente dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa. Es más preferible la combinación farmacéutica para el tratamiento del cáncer del colon.

En la composición farmacéutica de la presente invención, dicho ingrediente (a) y dicho ingrediente (b) pueden ser integrados en la composición farmacéutica usando el compuesto per se que son dichos ingredientes activos, pueden ser integrados en la composición farmacéutica mediante la utilización de una preparación que contenga dicho ingrediente (a) como ingrediente activo, y una preparación que contiene dicho ingrediente (b) como ingrediente activo, o pueden ser integrados en la composición farmacéutica utilizando el compuesto per se que es el ingrediente (a) sea el ingrediente (b), y una preparación del otro preparada de antemano. Y, en la combinación farmacéutica de la presente invención, las preparaciones, preparadas usualmente por separado, es decir, una preparación que contiene dicho ingrediente (a) como ingrediente activo y una preparación que contenga dicho ingrediente (b) como ingrediente activo, son administradas simultáneamente o a tiempos diferentes (o consecutivamente).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 es un gráfico que ilustra los fundamentos para la evaluación de la existencia de una acción sinérgica.

MEJOR MODO PARA LLEVAR LA INVENCION A LA PRÁCTICA

La presente invención se refiere a una composición o combinación farmacéutica que comprende un derivado de benzanida representado por la fórmula (1) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa y otra sustancia anti-cáncer activa.

Tal como se la utiliza en la presente, la expresión "1 a 4 carbonos" se refiere a una cantidad de átomos de carbono para un único sustituyente individual, por ejemplo, para una sustitución dialquímica, significa 2 a 8 carbonos.

Un heterociclo en el compuesto representado por la fórmula (1) es un heterociclo monocíclico que tiene 5 ó 6 miembros que contiene 1 a 4 átomos de nitrógeno, de oxígeno o de azufre, o un heterociclo bicíclico-fusionado. El heterociclo monocíclico incluye piridina; pirazina; pirimidina; piridazina; tiofeno; furano; pirrol; pirazol; isoxazol; isotiazol; imidazol; oxazol; tiazol; piperidina; piperazina, piperidina, quinolidina, tetrahydrofurano, morfolina, tiomorfolina, y similares. El heterociclo bicíclico fusionado incluye: quinolina, isoquinolina, naftiridina; piridinas fusionadas tales como furopiridina, tienopiridina, pirolopiridina, oxazolopiridina, imidazolopiridina y tiazolopiridina; benzofurano, benzotiofeno; benzimidazol, y similares. Un halógeno puede ser fluor, cloro, bromo o iodo. Un alquilo que tiene 1 a 4 carbonos incluye metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo; y ter-butilo.

Un alooxi que tiene 1 a 4 carbonos incluye metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, aliloxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, ter-butoxi y similares.



Un aminoalquilo que tiene 1 a 4 carbonos incluye aminometilo, 1-aminotilo, 2-aminopropilo, y similares. Un alquilamino que tiene 1 a 4 carbonos incluye N-metilamino, N,N-dimetilamino, N,N-diethylamino, N-metil-N-etilamino, N,N-diisopropilamino, y similares. Un acilo que tiene 1 a 4 carbonos incluye acetilo, propanoilo, butanoilo, y similares. Un acilamino que tiene 1 a 4 carbonos incluye acetilamino, propanoilamino, butanoilamino, y similares. Un alquiltio que tiene 1 a 4 carbonos incluye metiltio, etiltio, propiltio, y similares. Un perfluoralquilo que tiene 1 a 4 carbonos incluye trifluorometilo, pentafluorometilo, y similares. Un perfluoralquiloque que tiene 1 a 4 carbonos incluye trifluorometoxi, pentafluoretoxi, y similares. Un alcóxicarbonilo que tiene 1 a 4 carbonos incluye metoxycarbonilo y etoxycarbonilo. Un alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 4 carbonos incluye metilo, etilo, n-

propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y ter-butilo y aquellos que tienen 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en un halógeno, hidroxilo, amino, nitró, clavo, fenilo y un heterociclo.

Una sal farmacéuticamente aceptable del Ingrediente (a), que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa de la presente invención, incluye las sales con un ácido inorgánico tal como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico; y con un ácido orgánico tal como el ácido acético, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido trifluoroacético, ácido p-toluensulfónico y ácido metanosulfónico.

El ingrediente (a), que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa de la presente invención puede ser producido de acuerdo con el proceso de la Publicación de Patentes Japonesas sin Examinar (Kokai) No. 10-152462. Y, el ingrediente (b) que es otra sustancia anti-cáncer activa puede estar disponible en el comercio o puede ser producido mediante métodos conocidos.

La composición o combinación farmacéutica de la presente invención es útil para el tratamiento de cáncer. La composición en si misma puede ser usada en la forma de una formulación farmacéutica general. Y de la combinación, los ingredientes (a) y (b) pueden ser usados en la forma de una composición farmacéutica general.

La composición farmacéutica que comprende los ingredientes activos (a) y (b) es preparada mediante un diluyente o excipiente de uso general tal como un relleno, diluyente, ligante, agente humectante, agente de desintegración, surfactante y lubricante. Y la combinación farmacéutica es preparada mediante ingredientes activos independientes, con un diluyente o excipiente de uso general tal como un relleno, diluyente, ligante, agente de humectación, agente de desintegración, surfactante y lubricante. La formulación farmacéutica puede tener una variedad de

formas de dosificación tales como tabletas, píldoras, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, granulados, cápsulas, inyectables (por ejemplo, solución, suspensión), y supositorios.

Para preparar las tabletas puede utilizarse una variedad de vehículos bien conocidos en el arte. Un vehículo de este tipo incluye excipientes tales como lactosa, glucosa, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina y ácido silícico; ligantes tales como agua, etanol, propanol, jarabe simple, solución de glucosa, solución de almidón, solución de gelatina, carboximetil celulosa, shellac, metil celulosa y polivinil pirrolidona; agentes de desintegración tales como almidón seco; alginato de sodio, agar en polvo, carmelosa de calcio, almidón y lactosa; retardadores de la desintegración tales como la sucrosa, manteca de cacao y aceite hidrogenado; promotores de la absorción tales como una base de amonio cuaternario y lauril sulfato de sodio; agentes humectantes tales como la glicerina y el almidón; adsorbentes tales como el almidón, lactosa, caolín, bentonita, ácido silícico coloidal; y agentes de deslizamiento tales como el talco, los estearatos y el polietilenglicol. En caso de necesidad puede la tableta ser recubierta con un recubrimiento común; por ejemplo, tabletas recubiertas con azúcar, tabletas recubiertas con gelatina, tabletas con un recubrimiento entérico, tabletas recubiertas con una película, tabletas de doble capa y tabletas de múltiples capas.

En la formación de píldoras puede utilizarse una variedad de vehículos bien conocidos en el arte. Dichos vehículos incluyen excipientes tales como la celulosa cristalina, lactosa, almidón, aceite vegetal hidrogenado, caolín y talco; ligantes tales como acacia en polvo, goma de tragacanto en polvo y gelatina; agentes de desintegración tales como la carmelosa de calcio y el agar.

Las cápsulas pueden ser preparadas mediante el mezclado de un ingrediente activo con una variedad de los vehículos anteriormente mencionados, como es usual, e introduciendo la mezcla resultante en por ejemplo una cápsula de gelatina dura o blanda, o similar.

Para la preparación de inyectables, soluciones, emulsiones y suspensiones, son esterilizados y preferentemente isotónicos con la sangre. Pueden ser preparadas mediante la utilización de los diluyentes de uso común en el arte; por ejemplo, agua, etanol, macrogol, propilenglicol, alcohol estearílico etoxilado, alcohol polioxistearílico y ésteres de ácidos grasos de polioxietilén sorbitano. La preparación farmacéutica puede contener el cloruro de sodio necesario para preparar una solución isotónica, glucosa o glicerina, como también los solubilizantes, amortiguadores, y agentes balsámicos, usuales.

Los supositorios pueden ser formados mediante una variedad de vehículos bien conocidos; por ejemplo glicérido semi-sintético, manteca de cacao, alcoholes superiores, ésteres de alcoholes superiores y polietilenglicol.

Por otra parte, la composición farmacéutica puede contener agentes colorantes, agentes de conservación, perfumes, agentes saborizantes, edulcorantes y/o otras drogas.

La relación volumétrica entre los ingrediente activo (b) y (a) a ser incluidos en la composición farmacéutica de la presente invención no está limitada, y es adecuadamente seleccionada en un amplio rango de relaciones volumétricas. En el caso del cisplatino, la relación molar es de 0,001 a 10.000, preferentemente de 0,01 a 1.000, a 1, del derivado de benzamida (dicho ingrediente (a)). En el caso del alopósido, la relación molar es de 0,001 a 10.000, preferentemente de 0,01 a 1.000, a 1, del derivado de benzamida.

En el caso del camptotecina, la relación molar es de 0,00001 a 10, preferentemente de 0,0001 a 1, a 1 del derivado de benzamida (dicho ingrediente (a)). En el caso del 5-fluoruracilo, una relación molar es de 0,01 a 100.000, preferentemente de 0,1 a 10.000, a 1 del derivado de benzamida. En el caso del gemcitabine, una relación molar es de 0,00001 a 100, preferentemente de 0,0001 a

10, a 1 del derivado de benzamida (dicho ingrediente (a)). En el caso del paclitaxel, una relación molar es de 0,000001 a 0,01, preferentemente de 0,00001 a 0,001, a 1 del derivado de benzamida (dicho ingrediente (a)).

En el caso del docetaxel, una relación molar es de 0,0000001 a 1, preferentemente de 0,000001 a 0,1, a 1 del derivado de benzamida (dicho ingrediente (a)).

En el caso del carboplatino, una relación molar es de 0,001 a 10.000, preferentemente de 0,01 a 1.000, a 1 del derivado de benzamida (dicho ingrediente (a)).

En el caso del oxaliplatino, una relación molar es de 0,001 a 10.000, preferentemente de 0,01 a 1.000, a 1 del derivado de benzamida (dicho ingrediente (a)).

En el caso del doxorubicina, una relación molar es de 0,000001 a 1, preferentemente de 0,00001 a 0,1, a 1 del derivado de benzamida (dicho ingrediente (a)).

En el caso del vinblastina, una relación molar es de 0,000001 a 1, preferentemente de 0,00001 a 0,1, a 1 del derivado de benzamida (dicho ingrediente (a)).

La vía de administración de la composición o combinación farmacéutica no tiene limitación, y es seleccionada en función de la forma de su dosificación, edad del paciente, su sexo, la gravedad de la enfermedad y otras condiciones. Por ejemplo, es posible administrar oralmente tabletas, píldoras, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos y cápsulas; los inyectables pueden ser administrados por vía intravenosa, solos o en combinación con un fluido de infusión usual tal como glucosa, aminoácidos, y similares, o, en caso de necesidad, por vía intramuscular, subcutánea

o intravenosa, a título de preparación individual. Los supositorios pueden ser administrados por vía intra-rectal.

La dosis de la composición o combinación farmacéutica de la presente invención puede ser seleccionada, en función de la forma de su dosificación, edad del paciente, su sexo, y gravedad de la enfermedad, y de otras condiciones, como sea adecuado, y la cantidad de ingredientes activos en la composición puede estar en el rango general de 0,0001 a 1.000 mg por Kg. y por día. Es preferible que una forma unitaria de la dosificación pueda contener aproximadamente 0,001 a 1.000 mg del (de los) ingrediente(s) activo(s).

Además, en el caso de las combinaciones de drogas, la cantidad de ingrediente activo del derivado de benzamida (dicho ingrediente (a)) puede ser de aproximadamente 0,0001 a 1.000 mg por Kg. de peso corporal, como sea adecuado. En el caso del cisplatino, la cantidad puede ser de aproximadamente 0,01 a 50 mg por Kg. de peso corporal. En el caso del etoposido, la cantidad puede ser de aproximadamente 0,1 a 10 mg por Kg. de peso corporal. En el caso del camptotecina, la cantidad puede ser de aproximadamente 0,1 a 10 mg por Kg. de peso corporal.

En el caso del 5-fluorouracilo, la cantidad puede ser de aproximadamente 0,1 a 200 mg por Kg. de peso corporal.

En el caso del gemcitabina, la cantidad adecuada puede ser de aproximadamente 1 a 300 mg por Kg. de peso corporal.

En el caso del paclitaxel, la cantidad puede ser de aproximadamente 0,1 a 100 mg por Kg. de peso corporal.

En el caso del docetaxel, la cantidad puede ser de aproximadamente 0,1 a 50 mg por Kg. de peso corporal.

En el caso del carboplatino, la cantidad adecuada puede ser de aproximadamente 0,2 a 100 mg por Kg. de peso corporal.

En el caso del oxaliplatino, la cantidad adecuada puede ser de aproximadamente 0,1 a 50 mg por Kg. de peso corporal.

En el caso del doxorubicina, la cantidad adecuada puede ser de aproximadamente 0,1 a 50 mg por Kg. de peso corporal.

En el caso del vinblastin, la cantidad adecuada puede ser de aproximadamente 0,01 a 5 mg por Kg. de peso corporal.

Para la administración de las combinaciones farmacéuticas, en el caso de una administración simultánea, el primer ingrediente activo y el segundo ingrediente activo, son administrados sin ningún intervalo de tiempo. Cuando se administran drogas a tiempos diferentes (consecutivamente), es preferible administrar el primer ingrediente activo, seguidamente administrar el segundo ingrediente activo media día a 60 días después.

EJEMPLOS

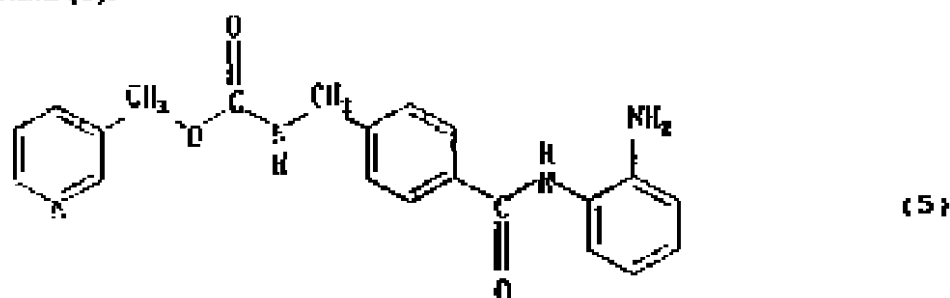
Seguidamente se explica la presente invención más específicamente, mediante Ejemplos.

Ejemplos. Confirmación del Efecto Sinérgico entre el Inhibidor de Histona Deacetilasa y Sustancias Anti-cáncer Activas Conocidas, sobre la Proliferación de las Células Cancerosas.

Los efectos sinérgicos en el uso combinado del inhibidor de histona deacetilasa de la presente invención y diversos tipos de sustancias anti-cáncer activas conocidas sobre diversos tipos de líneas de células cancerosas, han sido confirmados mediante los Ejemplos.

Sustancias Ensayadas

Como inhibidor de histona deacetilasa de la presente invención, se utilizó la N-(2-aminofenil) 4-[N-(piridin-3-ilmetoxicarbonil)aminometil] benzamida (MS-275) de la siguiente fórmula (5):



Además, y como sustancias anti-cáncer activas conocidas utilizadas en conjunción con el compuesto MS-275 anteriormente mencionado, se utilizaron el paclitaxel (PTX), camptotecina (CPT), etoposido (VP-16), cisplatino (CDDP), gemcitabina (GEM), 5-fluorouracilo (5-FU), docetaxel (DTX), carboplatino (CBDCA), oxaliplatino (OXP), doxorubicina (DOX), o vinblastina (VBL).

Células Cancerosas Tratadas

Como células cancerosas sometidas a ensayo fueron utilizadas las siguientes líneas de células:

Línea de células de cáncer de colon: HT-29 y/o HCT116;

Línea de células de cáncer pulmonar a células no pequeñas; NCI-H522, A549, Calu-1, Calu-3, NCI-H23, y/o NCI-H460;

Línea de células de cáncer ovárico: SK-OV-3 y/o OVCAR-3;

Línea de células de cáncer pancreático: PANC-1 y/o Capan-1;

Línea de células de cáncer de pecho: PC-3 y/o LNCaP.

Métodos de Utilización Combinada

En los experimentos, para evaluar el efecto combinado del MS-275 que es un inhibidor de histona deacetilasa y de la otra sustancia anti-cáncer activa conocida, fueron medidos: (i) el efecto del MS-275 solo; (ii) el efecto de la otra sustancia anti-cáncer activa conocida, o; (iii) el efecto del MS-275 y otra sustancia anti-cáncer

activa conocida. Para la medición del efecto combinado de (iii), se utilizaron los siguientes dos tipos de métodos.

Uso Combinado Simultáneo:

En este método, las células cancerosas utilizadas en el ensayo fueron sometidas a incubación durante 72 a 120 horas en un medio que contenía una mezcla de MS-275 y otra sustancia anti-cáncer activa conocida, después de lo cual se midieron las células cancerosas sobrevivientes.

Uso Combinado Consecutivo;

En este método, las células cancerosas utilizadas en el ensayo fueron sometidas a incubación durante 24 horas en un medio que contenía una de las sustancias ensayadas, el medio que contenía la sustancia ensayada fue aspirado en dicho momento, seguidamente las células fueron sometidas a incubación durante 24 horas en un medio que contenía la otra de las sustancias ensayadas, el medio que contenía dicha sustancia ensayada fue aspirado en dicho momento, y seguidamente las células fueron sometidas a incubación durante otras 72 horas en un medio que no contenía las sustancias ensayadas, y a continuación se midieron las células cancerosas sobrevivientes. Obsérvese que en el uso combinado consecutivo, fueron implementados tanto el caso en el cual el MS-275 es hecho actuar durante las primeras 24 horas y la otra sustancia anti-cáncer activa conocida es hecha actuar durante las 24 horas subsiguientes, como también el caso en el cual se ha invertido este orden. Además, en el control de administración simple para el uso combinado, la sustancia ensayada fue dejada actuar durante solamente las 24 horas iniciales o durante las 24 horas subsiguientes. Durante otro periodo de 24 horas y durante las 72 horas finales, las células fueron sometidas a incubación en ausencia de la sustancia ensayada, después de lo cual se midieron las células cancerosas sobrevivientes.

Método de la Medición de las Células Cancerosas Supervivientes

Una vez terminado el tratamiento (incubación) anteriormente descrito de las células cancerosas con las sustancias ensayadas, se procedió a medir las células supervivientes, mediante uno de los dos métodos siguientes.

Ensayo con "Neutral Red"

Este método de medición se basa en la propiedad que solamente las células supervivientes puedan absorber el color Neutral Red, soluble en agua, y también abarca el tratamiento de las células cancerosas mediante una sustancia ensayada, anteriormente mencionada, en los pozos, adicionándose una solución de Neutral Red (1 mg/mL en PBS) a los pozos después de terminado el tratamiento (incubación), la incubación a 37°C durante una hora a efectos de hacer que las células absorban el Neutral Red. Se retira la solución por aspiración, y en los pozos se adiciona etanol al 100% y NaH_2PO_4 0,1M a efectos de extraer de las células el Neutral Red absorbido en ellas, después de lo cual se mide el Neutral Red extraído mediante una lectora de microplaca a 540 nm.

Ensayo con el MTS:

Este método es el método para investigar la capacidad de supervivencia de las células, basado en el hecho que el MTS (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenol)-2-(4-sulfonil)-2H-tetrazolio) es metabolizado en forma de formazan por la dehidrogenasa de las mitocondrias presente en las células supervivientes. En este método el experimento se desarrolló utilizando un ensayo de proliferación de células en una sola solución acuosa, usando Cell Titer 96 (marca comercial), de Promega, siguiéndose las instrucciones que acompañan a los reactivos.

Relación Combinada de las Sustancias Ensayadas, y Evaluación del Sinergismo

La relación combinada de las sustancias ensayadas fue determinada como sigue: en el gráfico de la Figura 1, el eje de las abscisas indica el logaritmo (Log M) de las concentraciones de las sustancias ensayadas, y el eje de las ordenadas indica el Índice relativo de supervivencia en el caso indexado con respecto a las células cancerosas sometidas a ensayo sobrevivientes en el caso de una concentración cero de las sustancias ensayadas. Fueron preparados unos gráficos de la concentración de las sustancias ensayadas y de los índices relativos de supervivencia de las células cancerosas sometidas a ensayo en el caso de las sustancias ensayadas solas, y se determinaron las concentraciones Cl_{50} de las sustancias ensayadas en el caso de los índices relativos de supervivencia del 50%.

Si los Cl_{50} de las sustancias ensayadas A y B para las cuales se deseaba conocer la existencia de un efecto sinérgico son de 1 μM correspondiente al Cl_{05} de la sustancia ensayada y de 0.01 μM correspondiente al Cl_{50} de la sustancia ensayada B, y dado que el efecto anti-cáncer de la sustancia ensayada B es 100 veces la de la sustancia ensayada A, la relación combinada adoptada entre la sustancia ensayada A y la sustancia ensayada B es de 100:1. Esta relación es mantenida constante a través de las diversas concentraciones totales de las sustancias ensayadas. Sin embargo, el Cl_{50} de una sustancia ensayada varía en función de las células cancerosas sometidas a ensayo, por lo que la relación combinada debe ser determinada para cada una de las sustancias ensayadas y para cada uno de los tipos de células cancerosas ensayadas.

En la Figura 1 se muestra la "curva de índices de concentración-supervivencia" de la sustancia ensayada A, mediante línea llena, mientras que la "curva de índices de concentración-supervivencia" de la sustancia ensayada B ha sido representada mediante la línea de puntos. Además, suponiendo que la sustancia ensayada A y la sustancia ensayada B son utilizadas en una relación

constante (por ejemplo, de 100:1), y con diversas concentraciones totales, y que el efecto combinado de las sustancias ensayadas es "aditivo", es posible descubrir la "curva de índices de concentración-supervivencia" para el caso del uso combinado, por cálculo. Por ejemplo, en la Figura 1, esto puede ser mostrado mediante una serie de puntos negros.

Por otra parte, es posible encontrar la "curva de índices de concentración-supervivencia" real a partir de los valores realmente medidos en el caso de la utilización de la sustancia ensayada A y de la sustancia ensayada B con una relación constante (por ejemplo, de 100:1) pero con diversas concentraciones totales. Cuando la curva se halla presente en el lado izquierdo de la "curva de índices de concentración-supervivencia" obtenida mediante cálculo suponiendo "aditivo" tal como se muestra por ejemplo mediante la serie de cuadrados negros en la Figura 1, se considera que el efecto combinado de la sustancia ensayada A y de la sustancia ensayada B es "sinérgico". Por otra parte, cuando la "curva de índices de concentración-supervivencia" real se halla presente en el lado derecho con respecto a la "curva de índices de concentración-supervivencia" hallada mediante cálculo suponiendo "aditivo" tal como se muestra por ejemplo mediante la serie de triángulos negros en la Figura 1, se considera que el efecto combinado de la sustancia ensayada A y de la sustancia ensayada B es "antagonista".

En realidad, el Índice de combinación (IC) es calculado a partir de los resultados de las mediciones, mediante el método descrito en Chou TC et al., *Adv. Enzyme Regul.*, 22: 27-55 (1984) (Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors (Análisis cuantitativo de las Relaciones entre Dosis y Efecto: los Efectos Combinados de Múltiples Drogas o Inhibidores de las Enzimas). En este caso, cuando el efecto combinado de la sustancia ensayada A y de sustancia ensayada B es aditivo, $IC = 1$. Cuando el IC es inferior a 1, el efecto es sinérgico, mientras que cuando el IC es superior a 1, el efecto es antagonista. Por otra parte, cuanto menor sea un valor inferior a 1, tanto

mayor será el "sinergismo", y cuanto mayor sea un valor superior a 1, tanto mayor será el "antagonismo".

Además, la relación entre el rango del valor de IC y el grado de sinergismo y antagonismo es expresada como sigue:

Tabla 1

Rango de valores de IC	Símbolo	Descripción
< 0,1	+++++	Muy fuertemente sinérgica
0,1 a 0,3	++++	Fuertemente sinérgica
0,3 a 0,7	+++	Sinérgica
0,7 a 0,85	++	Moderadamente sinérgica
0,85 a 0,9	+	Ligeramente sinérgica
0,9 a 1,1	±	Aditivo
1,1 <	-	Antagonista

RESULTADOS

Las relaciones entre el M-275 y las otras sustancias anticáncer activas con respecto a las diferentes células cancerosas sometidas a ensayo en el caso del uso combinado simultáneo, son como sigue:

Tabla 2

Relación entre el MS-275 y Otras Sustancias Anticáncer Activas (X) en su Uso Combinado Simultáneo

Línea de células cancerosas		Tiempo (horas)	Relación (MS-275 : X)					
			PTX	CPT	VP-16	CDDP	GEM	5-FU
Cáncer de colon	HT-29	72		30:1		1:5	5 : 1	1:10
	HCT116	72		50:1	1:1	1: 10	100 : 1	1:10
Cáncer pulmonar a las células no pequeñas	NCH522	72	200 : 1				500 : 1	
		120	400 : 1				2.000:1	
	A549	72	100 : 1			1 : 10	40 : 1	
Cáncer ovárico	SK-OV-3	72	1.000:1	100:1	1:1	1 : 2		
		120	1.000:1	100:1	1:1	1 : 2		

	OVCAR-3	120	1.000:1	100:1	4:1	1 : 1	200 :1	
Cáncer pancreático	PANC-1	72	2.000:1	200:1		1 : 1	200 : 1	1:1
		120	2.000:1	400:1		1 : 1	200 : 1	1:1
Cáncer de pecho	MCF-7	72	400:1					1:10
		120	400:1					1:10
Cáncer de próstata	PC-3	72	100:1		1:40			
		120	10:1		1:60			

Los resultados en el caso de la utilización combinada simultánea son como sigue:

Tabla 3:

Efecto Sinérgico en Uso Combinado del MS-275 y de Otras Sustancias Anticáncer
Activas en Uso Combinado Simultáneo

Cepa de células Cancerosas		Tiempo (horas)	Otra sustancia anticáncer activa					
			PTX	CPT	VP- 16	CDDP	GEM	5-FU
Cáncer de colon	HT-29	72		-		-	-	-
		72						+++
	HCT116	72		-	-	-	-	-
Cáncer pulmonar de células no pequeñas	NCI-H522	72	-				±	
		120	-				-	
		72				±		
	A549	72	-			-	-	
		72				+++		
	Calu-1	72				+++		
	Calu-3	72				+++		
	A-427	72				-		
	NCI-H23	72				+++		
	NCI-H358	72				±		
NCI-H460	72				+++			
Cáncer ovárico	SK-OV-3	72	-	-	+++	++		
		120	-	-	±	-		
	OVCAR-3	120	-	-	-	-	-	
Cáncer pancreático	PANC-1	72	-	+++		++	+++	-
		120	-	-		++	-	-
Cáncer de pecho	MCF-7	72						+++
		120	-					++
Cáncer de próstata	PC-3	72	-		-			
		120	++		-			

Tal como se explica en lo que precede, el efecto combinado de MS-275 y de otra sustancia anticáncer activa conocida: PTX, CPT, VP-16, GEM ó 5-FU, fue observado en células cancerosas específicas. Por otra parte, el efecto combinado de MS-275 y de CDDP fue observado en un amplio espectro de células cancerosas.

Además, los resultados en el caso del uso combinado consecutivo han sido mostrados en la Tabla 4 (uso combinado de MS-275 y PTX), Tabla 5 (uso combinado de MS-275 y GEM), Tabla 6 (uso combinado de MS-275 y CDDP), Tabla 7 (uso combinado de MS-275 y CPT), Tabla 8 (uso combinado de MS-275 y DTX), Tabla 9 (uso combinado de MS-275 y CBDCA), Tabla 10 (uso combinado de MS-275 y OXP), Tabla 11 (uso combinado de MS-275 y DOX), Tabla 12 (uso combinado de MS-275 y VBL); y Tabla 13 (uso combinado de MS-275 y 5-FU). Obsérvese que en dichas Tablas, la expresión "Relación 275:Xs" se refiere a la relación entre el MS-275 y la otra sustancia anticáncer activa (X), mientras que la expresión "275-> X -> f" indica el tratamiento mediante MS-275 en periodo inicial de tratamiento de 24 horas, tratamiento con la otra sustancia anticáncer activa en el siguiente periodo de tratamiento de 24 horas, seguido por incubación en un medio que no contiene la sustancia ensayada durante 72 horas. Por otra parte, la expresión "X->275->f" indica el tratamiento mediante la otra sustancia anticáncer activa en el periodo inicial de tratamiento de 24 horas, tratamiento con MS-275 en el siguiente periodo de tratamiento de 24 horas, seguido por incubación en un medio que no contiene la sustancia ensayada durante 72 horas. Además, los valores numéricos que muestran el efecto sinérgico, representan los valores de IC.

Tabla 4

Efecto Sinérgico en el Uso Combinado Consecutivo de MS-275 y PTX

Cepa de células cancerosas		Tiempo (horas)	Relación 275:X	Orden del uso combinado consecutivo	
				275->X->f	X->275->f
Cáncer Ovárico	SK-OV-3	24 + 24 + 72	1.000:1	1,1 <	0,78 ++
Cáncer de Pecho	T-47D	24 + 24 + 72	1.000:1		0,71 ++

Tabla 5

Efecto Sinérgico en el Uso Combinado Consecutivo de MS-275 y GEM

Línea de células cancerosas	Tiempo (horas)	Relación 275:X	Orden del uso combinado consecutivo	
			275->X->f	X->275->f
Cáncer de colon	HT-29 24 + 24 + 72	200:1	1,1<-	0,48+++
Cáncer pulmonar de las células no pequeñas	NCI-H522 24 + 24 + 72	200:1	0,75++	1,1<-
	NCT-H522 24 + 24 + 72	3.000:1		0,77++
	A549 24 + 24 + 72	100:1	1,1<-	0,69+++
Cáncer ovárico	OVCAR-3 24 + 24 + 72	400:1	1,1-	0,54+++
	SK-OV3 24 + 24 + 72	5.000:1		0,56+++
Cáncer pancreático	PANC-1 24 + 24 + 72	50.000:1		0,59+++

Tabla 6

Efecto Sinérgico en el Uso Combinado Consecutivo de MS-275 y CDDP

Línea de células cancerosas	Tiempo (horas)	Relación 275:X	Orden de uso combinado consecutivo	
			275->X->f	X->275->f
Cáncer de colon	HCT116 24 + 24 + 72	1:8	0,63+++	0,95±
Cáncer pulmonar de las células no pequeñas	HT-29 24 + 24 + 72	4:1		0,89+
	NCI-H522 24 + 24 + 72	1:1	0,55++	0,69+++
	A549 24 + 24 + 72	1:4	0,66+++	0,42+++
Cáncer ovárico	SK-OV3 24 + 24 + 72	1:1	0,43+++	0,57+++
	OVCAR-3 24 + 24 + 72	1:1	0,77++	0,81+++
Cáncer pancreático	PANC-1 24 + 24 + 72	8:1	0,96±	0,45+++
	Capan-1 24 + 24 + 72	1:1	0,53+++	0,83+++

Tabla 7

Efecto Sinérgico en el Uso Combinado Consecutivo de MS-275 y CPT

Línea de células cancerosas		Tiempo (horas)	Relación 275:X	Orden de uso combinado consecutivo	
				275->X->f	X->275->f
Cáncer de colon	HCT116	24 + 24 + 72	100:1	0,81 ±	0,85 ±
Cáncer pulmonar de las células no pequeñas	NCI-H522	24 + 24 + 72	100:1	0,31 +++	0,91 ±
	A549	24 + 24 + 72	25:1	1,1< -	0,79 ++
Cáncer ovárico	OVCAR-3	24 + 24 + 72	200:1	1,05 ±	0,28 ++++
	SK-OV3	24 + 24 + 72	2.000:1		0,72 ++
Cáncer pancreático	Capan-1	24 + 24 + 72	200:1	1,1< -	0,49 +++

Tabla 8

Efecto Sinérgico en el Uso Combinado Consecutivo de MS-275 y DTX (Docetaxel)

Línea de células cancerosas		Tiempo (horas)	Relación 275:X	Orden de uso combinado consecutivo	
				275->X->f	X->275->f
Cáncer pulmonar de las células no pequeñas	A549	24 + 24 + 72	10.000:1		0,87 +
Cáncer ovárico	SK-OV3	24 + 24 + 72	20.000:1		0,87 +
Cáncer pancreático	Capan-1	24 + 24 + 72	3.000:1		0,87 +
Cáncer de próstata	PC-3	24 + 24 + 72	300:1		0,89 +

Tabla 9

Efecto Sinérgico en el Uso Combinado Consecutivo de MS-275 y CBDCA (Carboplatino)

Línea de células cancerosas		Tiempo (horas)	Relación 275:X	Orden de uso combinado consecutivo	
				275->X->f	X->275->f

Cáncer pulmonar de las células no pequeñas	A549	24 + 24 + 72	1 : 10		0,31 +++
	NCI-H522	24 + 24 + 72	1 : 2		0,86 +
Cáncer ovárico	SK-OV3	24 + 24 + 72	3 : 2		0,59 +++
Cáncer pancreático	Capan-1	24 + 24 + 72	1 : 1		0,47 +++
	PANC-1	24 + 24 + 72	1 : 1		0,30 +++

Tabla 10

Efecto Sinérgico en el Uso Combinado Consecutivo de MS-275 y OXP (Oxaliplatino)

Línea de células cancerosas	Tiempo (horas)	Relación 275:X	Orden de uso combinado consecutivo	
			275->X->f	X->275->f
Cáncer de colon	HT-29	24 + 24 + 72	5:1	0,77 ++
Cáncer ovárico	SK-OV3	24 + 24 + 72	2:1	0,83 ++

Tabla 11

Efecto Sinérgico en el Uso Combinado Consecutivo de MS-275 y DOX (Doxorubicin)

Línea de células cancerosas	Tiempo (horas)	Relación 275:X	Orden de uso combinado consecutivo	
			275->X->f	X->275->f
Cáncer ovárico	SK-OV3	24 + 24 + 72	300:1	0,86 ±

Tabla 12

Efecto Sinérgico en el Uso Combinado Consecutivo de MS-275 y VBL (Vinblastin)

Línea de células cancerosas	Tiempo (horas)	Relación 275:X	Orden de uso combinado consecutivo	
			275->X->f	X->275->f
Cáncer pulmonar de las células no pequeñas	A549	24 + 24 + 72	300:1	0,89 ±

Tabla 13

Efecto Sinérgico en el Uso Combinado Consecutivo de MS-275 y 5-FU (5-fluoracilo)

Cepa de células cancerosas		Tiempo (horas)	Relación 275:X	Orden de uso combinado consecutivo	
				275→X→f	X→275→f
Cáncer de colon	HT-29	24 + 24 + 72	2:3		0,79 ++

En el caso de cada una de las sustancias anticáncer activas ensayadas, se observó un efecto sinérgico debido al uso combinado con el M-275.

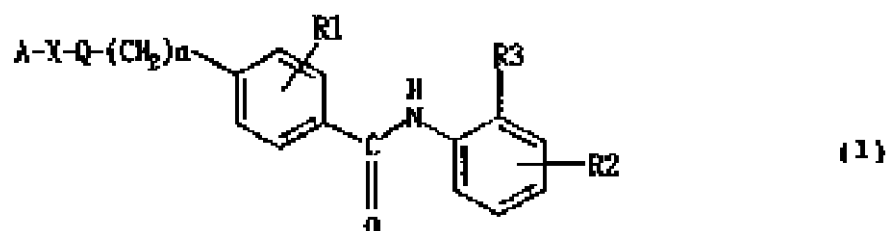
APLICABILIDAD INDUSTRIAL

Tal como se explicó en lo que precede, se observa un efecto sinérgico en los ensayos *in vitro* entre los inhibidores de histona deacetilasa representados por el MS-275 y otros tipos diversos de sustancias anticáncer activas conocidas, por lo que cabe tener la esperanza que también se obtendrá un efecto sinérgico en el tratamiento del cáncer en los pacientes humanos.

REIVINDICACIONES

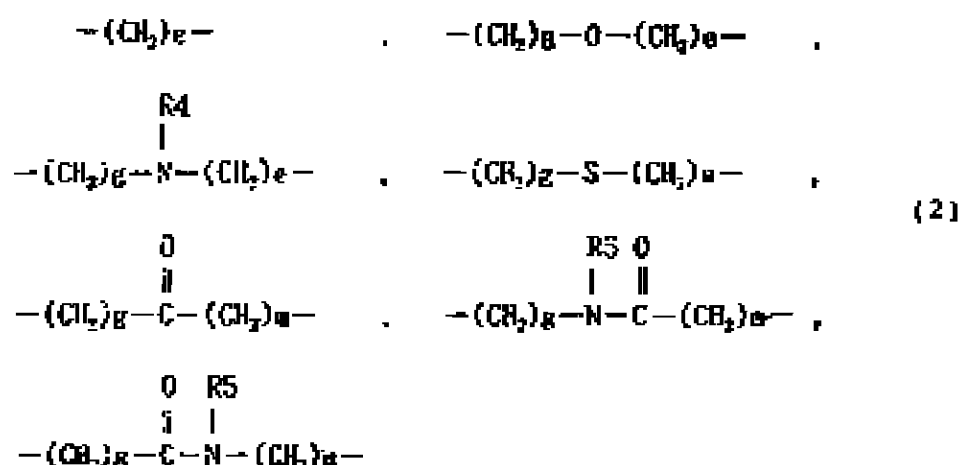
1.- Una composición o una combinación farmacéutica que comprende como ingredientes activos:

a).- por lo menos uno de los derivados de benzamida que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, representado por la siguiente fórmula (I):



en la cual A es un grupo fenilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocídico opcionalmente sustituido en el cual el/los sustituyente(s) para el grupo fenilo o para el grupo heterocídico es(son): de 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitró, un grupo ciano, un grupo alquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alcoxi que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo aminoalquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alquilamino que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo acilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo acilamino que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alquiltio que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo perfluoralquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo perfluoralquiloxi que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo fenilo y un grupo heterocídico;

X es un enlace o una parte que tiene una estructura seleccionada entre las ilustradas en la fórmula (2):



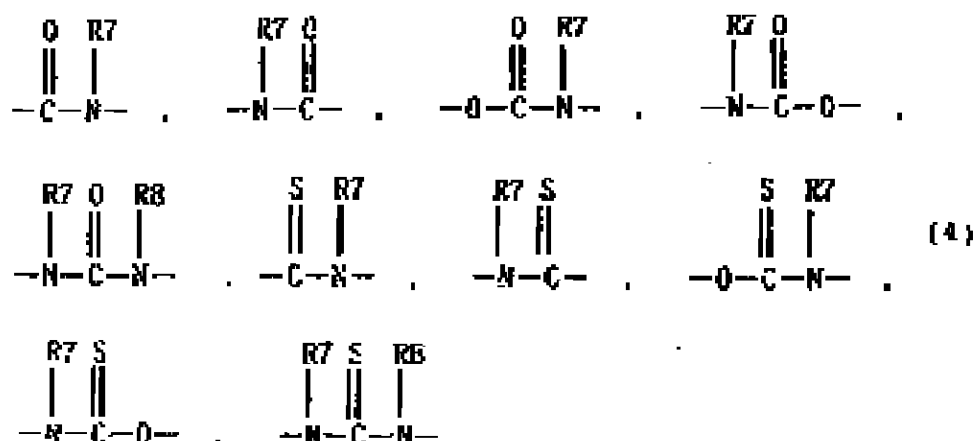
en la cual e es un número entero de 1 a 4; g y m son independientemente un número entero de 0 a 4; R4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 4 carbonos, o el grupo acilo representado por la fórmula (3):



en la cual R6 es un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo perfluoralquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo fenilo o un grupo heterocíclico; R5 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 4 carbonos;

n es un número entero de 0 a 4, con la condición que cuando X es un enlace, n no es cero;

Q es una parte que tiene una estructura seleccionada entre aquellas ilustradas en la fórmula (4):



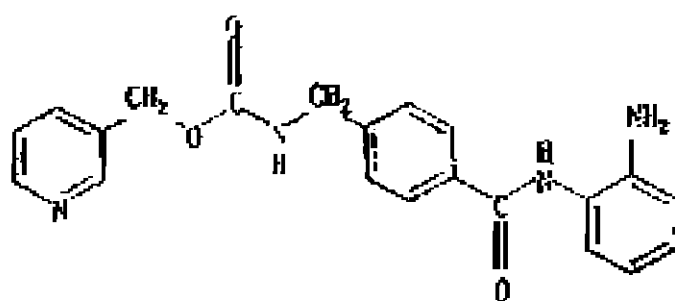
en la cual R7 y R8 son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 4 carbonos;

R₁ y R₂ son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alcoxi que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo aminoalquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alquilamino que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo acilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo acilamino que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alquiltio que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo perfluoralquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo perfluoralcoxi que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo carboxilo o un grupo alcóxicarbonilo que tiene 1 a 4 carbonos;

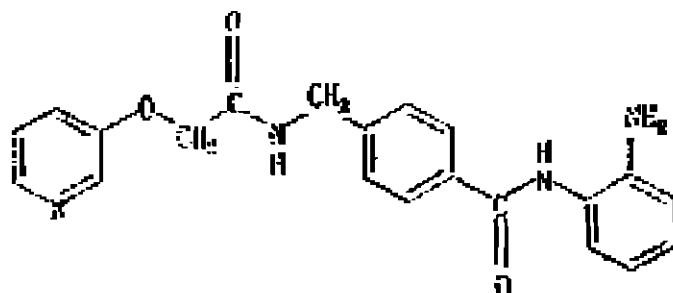
R3 es un grupo hidroxilo o un grupo amino, y:

b).- por lo menos una de las sustancias que es otra sustancia anticáncer activa, seleccionada en el grupo consistente en: cisplatino, etoposido, camptotecina, 5-fluoruracilo, gemcitabina, paclitaxel, docetaxel, carboplatino, oxaliplatino, doxorubicina y vinblastina.

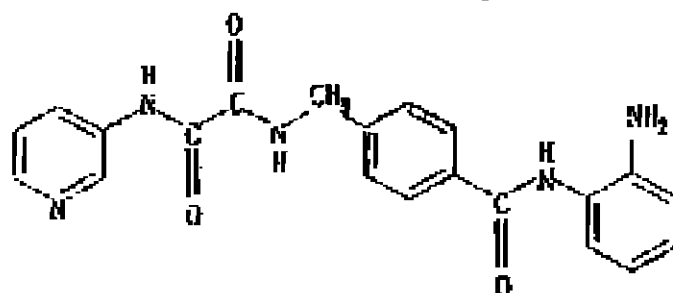
2.- Una composición o una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual dicho derivado de benzamida es seleccionado entre las fórmulas (5) a (8) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



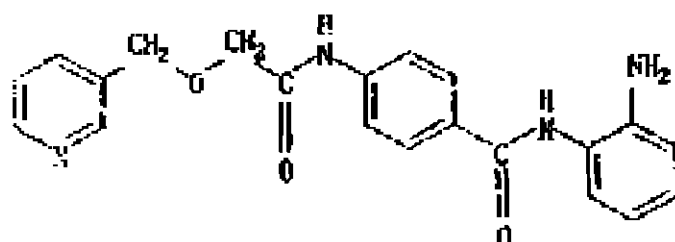
(5)



(6)

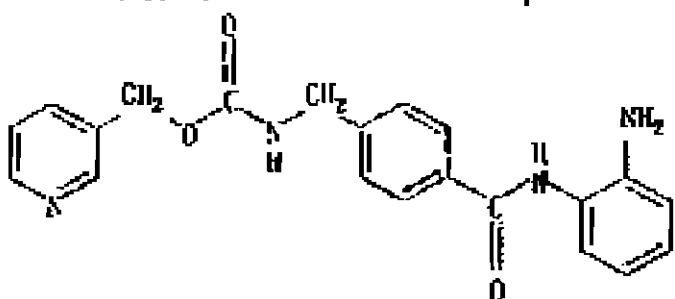


(7)



(8)

3.- Una composición o una combinación farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en la cual dicho derivado de benzamida esté representado por la fórmula (5) o es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(5)

4.- Una composición o una combinación farmacéuticas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la cual la sustancia seleccionada entre un grupo de sustancias, consistente en dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa, es el cisplatino.

5.- Una composición o una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, que es utilizada para el tratamiento del cáncer pulmonar de las células no pequeñas, cáncer ovárico, cáncer de colon, o cáncer de páncreas.

6.- Una composición o una combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la cual una sustancia es seleccionada entre un grupo de sustancias, consistente en dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa, es el etoposido.

7.- Una composición o una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, que es utilizada para el tratamiento del cáncer ovárico.

8.- Una composición o una combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la cual la sustancia seleccionada entre un grupo de sustancias, consistente en dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa, es el camptotecina.

9.- Una composición o una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, que es utilizada para el tratamiento del cáncer pulmonar de las células no pequeñas, cáncer ovárico, cáncer de colon, o cáncer de páncreas.

10.- Una composición o una combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la cual la sustancia seleccionada entre un grupo de sustancias, consistente en dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa, es el 5-fluoruracilo.

11.- Una composición o una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, que es utilizada para el tratamiento del cáncer de pecho o del cáncer de colon.

12.- Una composición o una combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la cual la sustancia seleccionada entre un grupo de sustancias, consistente en dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa, es la gemcitabina.

13.- Una composición o una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, que es utilizada para el tratamiento del cáncer pulmonar de las células no pequeñas, cáncer ovárico, cáncer de colon, o cáncer de páncreas.

14.- Una composición o una combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la cual la sustancia seleccionada entre un grupo de sustancias, consistente en dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa, es el paclitaxel

15.- Una composición o una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, que es utilizada para el tratamiento del cáncer de pecho, cáncer ovárico o cáncer de próstata.

16.-Una composición o una combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la cual la sustancia seleccionada entre un grupo de sustancias, consistente en dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa, es el docetaxel.

17.- Una composición o una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, que es utilizada para el tratamiento del cáncer pulmonar de las células no pequeñas, cáncer ovárico, cáncer de páncreas o cáncer prostático.

18.- Una composición o una combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la cual la sustancia seleccionada entre un grupo de sustancias, consistente en dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa, es el carboplatino.

19.- Una composición o una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18, que es utilizada para el tratamiento del cáncer pulmonar de las células no pequeñas, cáncer ovárico o cáncer de páncreas.

20.- Una composición o una combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la cual la sustancia seleccionada entre un grupo de sustancias, consistente en dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa, es el oxaliplatino.

21.- Una composición o una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 20, que es utilizada para el tratamiento del cáncer de colon o del cáncer ovárico.

22.- Una composición o una combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en las cuales la sustancia seleccionada entre un grupo de sustancias, consistente en dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa, es la doxorubicina.

23.- Una composición o una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 22, que es utilizada para el tratamiento del cáncer ovárico.

24.- Una composición o una combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en las cuales la sustancia seleccionada entre un grupo de sustancias, consistente en dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa, es la vinblastina.

25.- Una composición o una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 24, que es utilizada para el tratamiento del cáncer pulmonar de las células no pequeñas.

26.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en la cual dicho ingrediente (a) que es una sustancia

inhibidora de histona deacetilasa y dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa, son administrados secuencialmente a los pacientes.

27.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26, en la cual dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa, es el paclitaxel.

28.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27, para la cual la secuencia de la administración es: paclitaxel, y seguidamente dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa.

29.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 28, que es utilizada para el tratamiento del cáncer ovárico o del cáncer de pecho.

30.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26, en la cual dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa, es el cisplatino.

31.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 30, para la cual la secuencia de la administración es: dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa, y después el cisplatino.

32.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 31, que es utilizada para el tratamiento del cáncer pulmonar de las células no pequeñas, cáncer ovárico, cáncer de colon o cáncer pancreático.

33.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 30, para la cual la secuencia de la administración es: cisplatino, y seguidamente dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa.

34.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, que es utilizada para el tratamiento del cáncer pulmonar de las células no pequeñas, cáncer ovárico, cáncer de colon o cáncer pancreático.

35.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26, en la cual dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa, es la camptotecina.

36.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 35, para la cual la secuencia de la administración es: dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa, y después la camptotecina.

37.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36, que es utilizada para el tratamiento del cáncer pulmonar de célula no pequeña.

38.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 30, para la cual la secuencia de la administración es: camptotecina, y seguidamente dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa.

39.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 38, que es utilizada para el tratamiento del cáncer pulmonar de célula no pequeña, cáncer ovárico, cáncer de colon o cáncer pancreático.

40.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26, en la cual dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa, es la gemcitabina.

41.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 40, para la cual la secuencia de la administración es: dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa, y después la gemcitabina.

42.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 41, que es utilizada para el tratamiento del cáncer pulmonar de célula no pequeña.

43.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 40, para la cual la secuencia de la administración es: gemcitabina, y seguidamente dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa.

44.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 43, que es utilizada para el tratamiento del cáncer pulmonar de célula no pequeña, cáncer ovárico, cáncer pancreático o cáncer de colon.

45.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26, en la cual dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa, es el 5-fluoruracilo.

46.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 45, en la cual la secuencia de la administración es: 5-fluoruracilo y seguidamente dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa.

47.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 46, que es utilizada para el tratamiento del cáncer de colon.

48.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26, en la cual dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa es el docetaxel.

49.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 48, para la cual la secuencia de la administración es: docetaxel, y seguidamente dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa.

50.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 49, que es utilizada para el tratamiento del cáncer pulmonar de célula no pequeña, cáncer ovárico, cáncer pancreático o cáncer prostático.

51.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26, en la cual dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa, es el carboplatino.

52.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 51, en la cual la secuencia de la administración es: carboplatino, y seguidamente dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa.

53.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 52, que es utilizada para el tratamiento del cáncer pulmonar de célula no pequeña, cáncer ovárico o cáncer pancreático.

54.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26, en la cual dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa, es el oxaliplatino.

55.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 64, para la cual la secuencia de la administración es: oxaliplatino, y seguidamente dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa.

56.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 55, que es utilizada para el tratamiento del cáncer de colon o cáncer ovárico.

57.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 28, en la cual dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa, es la doxorubicina.

58.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 57, para la cual la secuencia de la administración es: doxorubicina, y seguidamente dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa.

59.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 58, que es utilizada para el tratamiento del cáncer ovárico.

60.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26, en la cual dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa es el vinblastina.

61.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 60, para la cual la secuencia de la administración es: vinblastina, y seguidamente dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa.

62.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 61, que es utilizada para el tratamiento del cáncer pulmonar de célula no pequeña.

63.- Un kit para el tratamiento del cáncer, que comprende una combinación farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 62, caracterizado porque:

(i).- por lo menos uno de dichos ingredientes, (a), que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa

(ii) por lo menos uno de dichos ingredientes, (b), que es otra sustancia anticáncer activa,

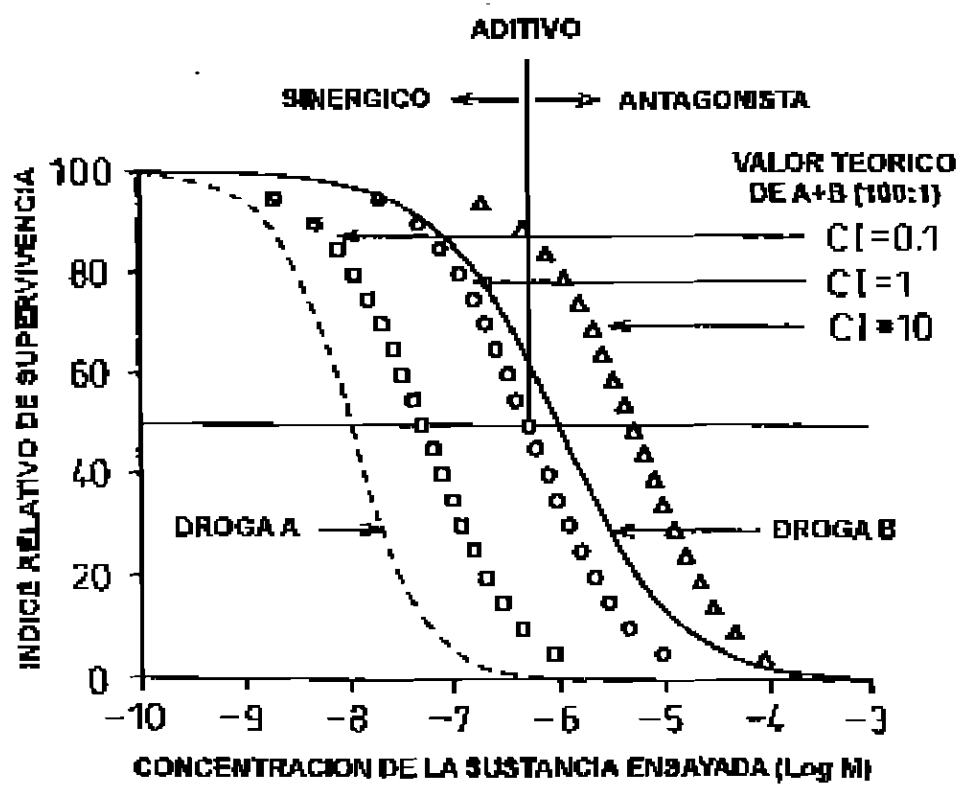
(iii).- las instrucciones para la secuencia de la administración, simultánea o secuencial (para la administración secuencial a un paciente en intervalos periódicos), de acuerdo con el tipo de cáncer,

p: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

RESUMEN

Una droga anticáncer que tiene un efecto sinérgico gracias a la utilización combinada de un derivado de histona deacetilasa tal como la N-(2-aminofenil)-4-[N-(piridin-3-ilmetoxicarbonil) amino metil] benzamida (S-275) y otra sustancia anticáncer activa.

Fig.1



A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/4406 A61K33/24 A61K31/282 A61K31/70 A61K31/4745 A61K31/513 A61K31/7068 A61K31/337 A61K31/555 A61K31/704 A61P35/00 A61K31/475		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 273 296 A (WARNER LAMBERT CO) 8 January 2003 (2003-01-08) paragraphs '0003!', '0004!', '0011! - '0013!, '0032!; claims	1,16,17, 26, 48-50,63
X	US 2003/033366 A1 (GROVE WILLIAM RICHARD ET AL) 1 May 2003 (2003-05-01) paragraphs '0007! - '0011!; claims	1,16,17, 26, 48-50,63
X	WO 01/34131 A (WARNER LAMBERT CO ; KLOHS WAYNE DANIEL (US); MERRIMAN RONALD LYNN (US)) 17 May 2001 (2001-05-17) the whole document	1,14,15, 18,19, 26-29, 51-53,63
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may have definite or priority claims or which is close to establish the publication date of another citation or other special reasons (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 considered 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 18 August 2004		Date of mailing of the international search report 02/09/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 8010 Patschweg 2 RD - 8250 MV Munich Tel: (+31-70) 340-4040, Tx: 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Paul Soto, R

10/17/01 2004/007302

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 00/18393 A (GROVE WILLIAM RICHARD ; WARNER LAMBERT CO (US); KLOHS WAYNE DANIEL (US) 6 April 2000 (2000-04-06) the whole document	1,4,5, 12,13, 26, 30-34, 40-44,63
X	US 6 469 058 B1 (GROVE WILLIAM RICHARD ET AL) 22 October 2002 (2002-10-22) the whole document	1,4,5, 12,13, 26, 30-34, 40-44,63
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 200366 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B02, AN 2003-692297 XP002292854 & JP 2003 137866 A (SANXYO CO LTD) 14 May 2003 (2003-05-14) abstract	1-63
A	SAITO ET AL: "A synthetic inhibitor of histone deacetylase; MS-27-275, with marked in vivo antitumor activity against human tumors" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE, WASHINGTON, US, vol. 96, no. 8, 1999, pages 4592-4597, XP002158228 ISSN: 0027-8424 the whole document	1-63
A	WO 02/085400 A (DIMARTINO JORGE ; SUPERGEN INC (US)) 31 October 2002 (2002-10-31) page 7, line 19 - page 9, line 7; claims 8,11,28-33,39,42 page 22, line 3 - page 24, line 4 page 27, lines 1-19	1-63

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 1273296	A	08-01-2003	AT	254915 T	15-12-2003
			CA	2391753 A1	02-01-2003
			CN	1394601 A	05-02-2003
			CZ	20022216 A3	14-05-2003
			DE	60200101 01	08-01-2004
			DK	1273296 T3	01-03-2004
			EP	1273296 A2	08-01-2003
			ES	2208626 T3	16-06-2004
			HU	0202120 A2	28-01-2003
			JP	2003055208 A	26-02-2003
			PL	354825 A1	13-01-2003
			PT	1273296 T	31-03-2004
			SK	9342002 A3	01-07-2003
			US	2003083366 A1	01-05-2003
			ZA	200205216 A	10-02-2004
US 2003083366	A1	01-05-2003	AT	254915 T	15-12-2003
			CA	2391753 A1	02-01-2003
			CN	1394601 A	05-02-2003
			CZ	20022216 A3	14-05-2003
			DE	60200101 01	08-01-2004
			DK	1273296 T3	01-03-2004
			EP	1273296 A2	08-01-2003
			ES	2208626 T3	16-06-2004
			HU	0202120 A2	28-01-2003
			JP	2003055208 A	26-02-2003
			PL	354825 A1	13-01-2003
			PT	1273296 T	31-03-2004
			SK	9342002 A3	01-07-2003
			ZA	200205216 A	10-02-2004
WO 0134131	A	17-05-2001	AU	1583201 A	06-06-2001
			CA	2386876 A1	17-05-2001
			CN	1387433 T	25-12-2002
			EP	1229916 A2	14-08-2002
			HU	0203153 A2	28-01-2003
			JP	2003513912 T	15-04-2003
			NZ	518668 A	30-04-2004
			PL	355170 A1	05-04-2004
			WO	0134131 A2	17-05-2001
			US	2003134893 A1	17-07-2003
			ZA	200202780 A	09-07-2003
WO 0018393	A	06-04-2000	AT	225655 T	15-10-2002
			AU	762079 B2	19-06-2003
			AU	5092199 A	17-04-2000
			BG	105470 A	31-12-2001
			BR	9913952 A	12-06-2001
			CA	2342981 A1	06-04-2000
			CN	1319009 T	24-10-2001
			CZ	20010905 A3	15-08-2001
			DE	69903458 01	14-11-2002
			DE	69903458 T2	10-07-2003
			DK	1115391 T3	10-02-2003
			EE	200100187 A	15-08-2002
			EP	1115391 A1	18-07-2001
			ES	2185378 T3	16-04-2003
			HR	20010225 A1	30-04-2002

101

Patent document classified in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0018393	A		HU 0103640 A2	29-06-2002
			ID 30046 A	01-11-2001
			JP 2002525320 T	13-08-2002
			NO 20011493 A	23-05-2001
			NZ 510504 A	26-09-2003
			PL 348673 A1	03-06-2002
			PT 1115391 T	28-02-2003
			SI 1115391 T1	28-02-2003
			SK 3602001 A3	02-07-2002
			TR 200100859 T2	21-08-2001
			WO 0018393 A1	06-04-2000
			US 2003170300 A1	11-09-2003
			US 2003086965 A1	08-05-2003
			US 6469058 B1	22-10-2002
			ZA 200102233 A	18-06-2002
US 6469058	B1	22-10-2002	US 2003170300 A1	11-09-2003
			US 2003086965 A1	08-05-2003
			AT 225655 T	15-10-2002
			AU 762079 B2	19-06-2003
			AU 5092199 A	17-04-2000
			BG 105470 A	31-12-2001
			BR 9913952 A	12-06-2001
			CA 2342981 A1	06-04-2000
			CN 1319009 T	24-10-2001
			CZ 20010905 A3	15-08-2001
			DE 69903458 D1	14-11-2002
			DE 69903458 T2	10-07-2003
			DK 1115391 T3	10-02-2003
			EE 200100187 A	15-08-2002
			EP 1115391 A1	18-07-2001
			ES 2185378 T3	16-04-2003
			HR 20010225 A1	30-04-2002
			HU 0103640 A2	29-06-2002
			ID 30046 A	01-11-2001
			JP 2002525320 T	13-08-2002
			NO 20011493 A	23-05-2001
			NZ 510504 A	26-09-2003
			PL 348673 A1	03-06-2002
			PT 1115391 T	28-02-2003
			SI 1115391 T1	28-02-2003
			SK 3602001 A3	02-07-2002
			TR 200100859 T2	21-08-2001
			WO 0018393 A1	06-04-2000
			ZA 200102233 A	18-06-2002
JP 2003137866	A	14-05-2003	NONE	
WO 02085400	A	31-10-2002	CA 2443560 A1	31-10-2002
			EP 1389127 A1	18-02-2004
			WO 02085400 A1	31-10-2002

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference P783-PCT	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/16
International application No. PCT/JP2004/007582	International filing date (day/month/year) 26.05.2004	Priority date (day/month/year) 26.05.2003	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/4408, A61K33/24, A61K31/282, A61K31/70, A61K31/4745, A61K31/513, A61K31/7068, A61K31/337, A61K31/555, A61K31/704, A61P25/00, A61K31/475			
Applicant SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.18 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 19.07.2004		Date of completion of this report 01.07.2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-83298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: 623868 apmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized Officer Telephone No. +49 89 2399- 	

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/JP2004/007562

Box No. 1 Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on (replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):

Description, Pages

1-29 as originally filed

Claims, Numbers

1-69 as originally filed

Drawings, Sheets

1/1 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (specify):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (specify):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superceded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/JP2004/007582

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	2, 3, 6-11, 20-25, 35-47, 54-62
	No: Claims	1, 4, 5, 12-19, 26-29, 48-53, 63
Inventive step (IS)	Yes: Claims	2, 3
	No: Claims	1, 4, 5, 12-19, 23-34, 45-53, 63
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-63
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/JP2004/007562

Re Item V

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial
applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Reference is made to the following documents:

- D1: EP-A-1 273 296 (WARNER LAMBERT CO) 8 January 2003
- D2: US 2003/083366 A1 (GROVE WILLIAM RICHARD ET AL) 1 May 2003
- D3: WO 01/34131 A (WARNER LAMBERT CO ; KLOHS WAYNE DANIEL (US);
MERRIMAN RONALD LYNN (US)) 17 May 2001
- D4: WO 00/18393 A (GROVE WILLIAM RICHARD ; WARNER LAMBERT CO
(US); KLOHS WAYNE DANIEL (US) 6 April 2000
- D5: US-B-6 469 0581 (GROVE WILLIAM RICHARD ET AL) 22 October 2002
- D6: DATABASE WPI Section Ch, Week 200366 Derwent Publications Ltd.,
London, GB; Class B02, AN 2003-692297 XP002292854 & JP 2003 137866
A (SANKYO CO LTD) 14 May 2003
- D7: SAITO ET AL: "A synthetic inhibitor of histone deacetylase, MS-27-275, with
marked in vivo antitumor activity against human tumors" PROCEEDINGS OF
THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL
ACADEMY OF SCIENCE. WASHINGTON, US, vol. 96, no. 8, 1999, pages
4592-4597, XP002158228 ISSN: 0027-8424
- D8: WO 02/085400 A (DIMARTINO JORGE ; SUPERGEN INC (US)) 31 October
2002

- 2. The present application according to claim 1 relates to a pharmaceutical
composition comprising (a) at least one benzamide derivative of the given formula
(1), and (b) one anti-cancer agent selected from the list of cisplatin, etoposide,
camptothecin, 5-fluorouracil, gemcitabine, paclitaxel, docetaxel, carboplatin,
oxaliplatin, doxorubicin and vinblastin.**
- 3. The present application does not meet the requirements of the PCT with respect
to novelty (Art. 33(2)).**

Both D1 and D2 disclose combinations of acetyldinaline and docetaxel for the
treatment of solid tumors. The compound acetyldinaline (also called CI-994) fall
within the formula 1 of the present application. These documents are novelty
destroying for present claims 1, 16, 17, 26, 48-50, 63.

108
106

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/JP2004/007562

D3 discloses a combination of acetyldinaline and paclitaxel and/or carboplatin and is novelty destroying for present claims 1, 14, 15, 18, 19, 26-29, 51-53 and 63.

Both D4 and D5 disclose combinations of acetyldinaline and gemcitabine, capecitabine or cisplatin for the treatment of cancer, and is therefore novelty destroying for present claims 1, 4, 5, 12, 13, 26, 30-34, 40-44 and 63.

- 4.1. No inventive step (Art. 33(3) PCT) can be recognised for that subject-matter which is not novel (claims 1, 4, 5, 12-19, 26-34, 48-53 and 63).
- 4.2. However, the present application, as far as it concerns combinations where the benzamide derivative is one of (5), (6), (7), (8) involves an inventive step.

D1-D5 disclose combinations of the benzamide derivative acetyldinaline with some specific antineoplastic agents showing synergistic effects. The present application differs from these prior art documents in that the benzamide derivative in the combination is one of the compounds (5)-(8). Thus, the problem to be solved by the present application is the provision of alternative benzamide derivatives which show a synergistic effect in the treatment of cancer when combined with other antineoplastic agent.

The solution provided by the present application is not rendered obvious by any prior art document. The compound (5) (also called MS-275) was known in the art (see D6 and D7) as anticancer agent. However, no hint has been found which would prompt the skilled person to assume synergistic effect when combined with the specific antineoplastic agents as claimed in the present application.

5. Claims 1-63 meet the criterion set forth in Article 33(4) PCT because their subject-matter is susceptible of industrial application.

108
107

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 806178367-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 95,5%
FECHA : DICIEMBRE 15 DE 2005

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 05129139 00000020 Folios: 003
Fecha (IMP): 2005-12-12 17:26:16
Prescribe : 001 ACT-PAYMENT 379 FREE JURY 411 Prescribe
Dependencia: 2020 DIVISION DE MARCAS Y DISEÑOS

***** CONSIGNACION *****

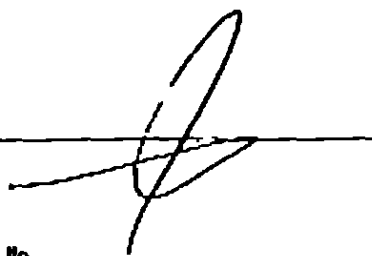
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Ec. PAGO	FECHA PGO	Gr. PAGO
CARPIER ASOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	053-00110-6	27496710	15/12/2005	13,030,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. REENTISTADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 90005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE C.B. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	443,000.00

SOL: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :



DIRECTO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

010 06267-841-002-6

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR	
PATENTE DE INVENCION ☒	()	☒	MODELO DE UTILIDAD
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	☒	
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	☒	
- Descripción de la invención.	()	()	
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	☒	
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.			
COMPLETA ☒			INCOMPLETA () ()
DISEÑO INDUSTRIAL ()			
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()	
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()	
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()	
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()	
COMPLETA ()			INCOMPLETA () ()
ESQUEMA DE TRAZADO ()			
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()	
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()	
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()	
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()	
COMPLETA ()			INCOMPLETA () ()

Firma Responsable



Fecha