



No. 13-297787-00005-0000

Fecha: 2015-05-29 16:39:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 7 - 8



No. 15-123482-00000-0000

Fecha: 2015-05-29 16:39:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 7 - 6

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite



Conversión



División



Fusión



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad

2. Datos del solicitante



Persona Natural



Persona Jurídica

NOVARTIS AG

Nombre o denominación / Nombre o razón social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa



Micro



Pequeña



Mediana



Otra

Documento de Identificación



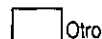
C.C.



C.E.



NIT



Otro

Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
Suiza	Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel	Basel
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico



Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

CARLOS R. OLARTE

79.782.747 Bta

74.295

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección y domicilio	Dirección del titular	Ciudad
Carrera 5 No 34-03 Bogotá D.C.		
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
office@moura.com	601-7799	601-7700

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sirvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite:

CONVERSION

Expediente No.

De:

A:

DIVISION

Expediente No.

13-297.787

No. de divisionales

FUSION

Expediente No.

Expediente No.

5. Comprobante de Pago No

Fecha

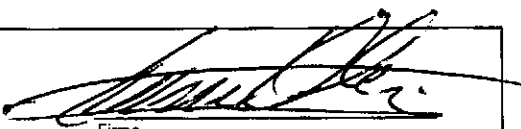
6. Anexos

X	Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación
X	Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
X	Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
	Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
X	Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma

CARLOS R. OLARTE

Nombre y apellidos



Firma

79.782.747

C.C.

74.295

Tarjeta Profesional



No. 13-297787-00005-0000

Fecha: 2015-05-29 16:39:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 7 - 8

AS



No. 15-123482-00000-0000

Fecha: 2015-05-29 16:39:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 7 - 8

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DIVISIONAL DE
PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2013/000207A

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79782747Bta

TP 74.295

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No 34-03 Bogotá D.C.

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2012/045199

Fecha Julio 02, 2012

Publicación Internacional No. WO 2013/006532 A1

Fecha Enero 10, 2013

6

Título (54) TERAPIA DE COMBINACIÓN QUE COMPRENDE UN INHIBIDOR DE CDK4/6 Y UN INHIBIDOR DE PI3K PARA EL USO EN EL TRATAMIENTO DE CÁNCER

Clasificación Internacional (51) A61K 31/4439, A61K 31/519, A61K 31/535, A61P 35/00

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Julio 01, 2011

(31) Número de
Solicitud

61/503,642

9

Comprobante de pago No. 15-

Fecha _____



ANEXOS



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones. Declaración bajo la regla 4.17 (ii) del PCT.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia 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 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



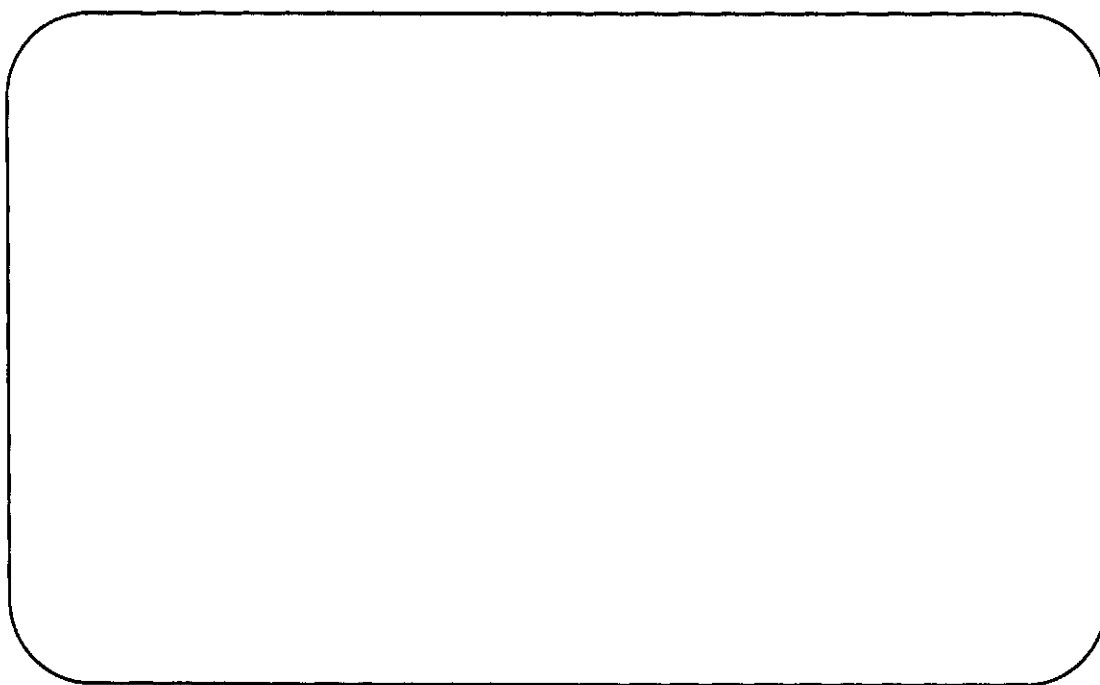
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional



FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2012/045199

Sunkyu KIM

250 Massachusetts
Avenue, Cambridge,
Massachusetts 02139
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Shivang DOSHI

250 Massachusetts
Avenue, Cambridge,
Massachusetts, 02139
Estados Unidos de America
Nacionalidad: India

Kristy HAAS

250 Massachusetts
Avenue, Cambridge,
Massachusetts 02139
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

Steven KOVATS

250 Massachusetts
Avenue, Cambridge,
Massachusetts 02139
Estados Unidos de américa
Nacionalidad: Estadounidense

Alan Xizhong HUANG

250 Massachusetts
Avenue, Cambridge,
Massachusetts 02139
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Yan CHEN

250 Massachusetts
Avenue, Cambridge,
Massachusetts 02139
Estados Unidos de américa
Nacionalidad: Estadounidense

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	TESTIGO DOCUMENTAL	Folio: <u>6</u>
--	----------------------------------	------------------------

Dependencia Jerárquica: DELG. PROPIEDAD INDUSTRIAL		Código: 2000
Dependencia Productora: GRUPO DE NUEVAS CREACIONES		Código: 2020
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐		
Radicador:		
DESCRIPCIÓN DE LA PRUEBA		
Nombre de la Serie / Subserie:		Código:
Expediente: 13- 297787 - 05 15- 123482 - 05	Solicitante / <i>Quejoso / Demandante / otros.</i>	
Prueba excluida: <u>CD</u>		
Nº. de Pruebas excluidas: <u>1</u>		
Fecha de emisión de la Prueba:		
UBICACIÓN DE LA PRUEBA EN LA SECCIÓN DE MATERIAL GRÁFICO		
Nº. de bloque:		Otras especificaciones:
Nº. de rodante:		
Nº. de estante:		
Nº. de archivador:		
Nº. de entrepaño:		
Nº. de gaveta:		
Nº. de caja:		
IMPORTANTE: - El material gráfico o <i>especial</i> que se encuentra <i>dentro o anexo a</i> las unidades documentales o expedientes, debe extraerse y llevarse a aquella sección del archivo que se haya dispuesto para conservar documentos en distintos formatos. - Entiéndase por material gráfico todos aquellos dibujos, croquis, mapas, planos, fotografías, ilustraciones, pictografías, códigos, prensa, objetos tridimensionales, entre otros.		
Observaciones:		Unidad de Conservación ☐ Bolsa ☐ Caja ☐ Libro ☐ Sobre ☐ Tomo ☐ Otro
<u>El CD Contiene:</u> <u>10 Archivos Pdf los cuales</u> <u>son procesados y cargados</u> <u>en el Sistema</u> <u>OSUN</u>		Soporte Documental ☒ CD ☐ Disquete ☐ DVD ☐ Folleto ☐ Periódico ☐ Plano ☐ Publicación Periódica ☐ USB ☐ Otro

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0057019

Bogotá D.C., Mayo 22 de 2015 - 13:56:57

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	609961612	22/05/2015	13.363.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	478.000.00	478.000.00
			\$478.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 15-123482- -00000-0000

Fecha: 2015-05-29 16:39:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 7-8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-297787- -00005-0000

Fecha: 2015-05-29 16:39:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 7-8

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 22 de 2015 - 13:57:01



No. 13-297/87-00005-0000

Fecha: 2015-05-29 16:39:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 7-8



No. 15-123482-00000-0000

Fecha: 2015-05-29 16:39:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 7-8

PATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

PATENTE DE INVENCION PCT ☒MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒ Incompleta ☐	

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	



No. 13-297787-00005-0000

Fecha: 2015-05-29 16:39:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 7-8



No. 15-123482-00000-0000

Fecha: 2015-05-29 16:39:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 7-8



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DIVISIONAL DE PATENTE DE INVENCION

TITULO: TERAPIA DE COMBINACIÓN QUE COMPRENDE UN INHIBIDOR DE
CDK4/6 Y UN INHIBIDOR DE PI3K PARA EL USO EN EL TRATAMIENTO DE
CÁNCER

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

EXPEDIENTE No. 13-297.787

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 28 de mayo de 2015

P2013/000207B

	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión	☒ División	☐ Fusión
☒ Patente de Invención		
☐ Patente de Modelo de Utilidad		

2. Datos del solicitante

☐ Persona Natural	☒ Persona Jurídica
--	--

NOVARTIS AG

Nombre o denominación / Nombre o razón social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa ☐ Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra

Documento de Identificación ☐ C.C. ☐ C.E. ☒ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/Pais de constitución	Dirección del titular	Ciudad
Suiza	Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel	Basel
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

☐	Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico
--------------------------	--

3. Datos del apoderado:

CARLOS R. OLARTE	79.782.747 Bta	74.295
Apellidos y Nombre	Documento de identificación	Tarjeta profesional

Dirección y domicilio	Dirección del titular	Ciudad
Carrera 5 No 34-03 Bogotá D.C.		
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
office@mour.com	601-7799	601-7700

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general _____

4. Datos del trámite:

CONVERSION Expediente No. _____ De: _____ A: _____	DIVISION Expediente No. 13-297.787 No. de divisionales _____	FUSION Expediente No. _____ Expediente No. _____
--	---	---

5. Comprobante de Pago No _____	Fecha	
---------------------------------	-------	-------------------------------------

6. Anexos

X	Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación
X	Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
X	Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
	Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
X	Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma

CARLOS R. OLARTE	
Nombre y apellidos	Firma
79.782.747	74.295
C.C.	Tarjeta Profesional



Espacio reservado para el adhesivo de radicación.

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DIVISIONAL DE
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2013/000207A

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **NOVARTIS AG**

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No 34-03 Bogotá D.C.

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2012/045199

Fecha Julio 02, 2012

Publicación Internacional No. WO 2013/006532 A1

Fecha Enero 10, 2013

6

Título (54) TERAPIA DE COMBINACIÓN QUE COMPRENDE UN INHIBIDOR DE CDK4/6 Y UN INHIBIDOR DE PI3K PARA EL USO EN EL TRATAMIENTO DE CÁNCER

Clasificación Internacional (51) A61K 31/4439, A61K 31/519, A61K 31/535, A61P 35/00

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Julio 01, 2011

(31) Número de
Solicitud

61/503,642

9

Comprobante de pago No. 15-

Fecha _____



ANEXOS



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones. Declaración bajo la regla 4.17 (ii) del PCT.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia 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 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional



FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: _____
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2012/045199

Sunkyu KIM

250 Massachusetts
Avenue, Cambridge,
Massachusetts 02139
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Shivang DOSHI

250 Massachusetts
Avenue, Cambridge,
Massachusetts, 02139
Estados Unidos de America
Nacionalidad: India

Kristy HAAS

250 Massachusetts
Avenue, Cambridge,
Massachusetts 02139
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

Steven KOVATS

250 Massachusetts
Avenue, Cambridge,
Massachusetts 02139
Estados Unidos de américa
Nacionalidad: Estadounidense

Alan Xizhong HUANG

250 Massachusetts
Avenue, Cambridge,
Massachusetts 02139
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Yan CHEN

250 Massachusetts
Avenue, Cambridge,
Massachusetts 02139
Estados Unidos de américa
Nacionalidad: Estadounidense

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.



4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

NOVARTIS AG

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland

Poder

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.


Arthur Canonica


Pascal Traub

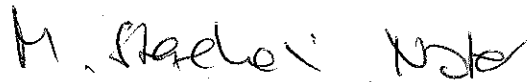
Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)



Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),
2009 (two thousand and nine).

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *P. in*

3. in his/her function as *St. Stettelin*

4. and certified by the seal of the *St. Stettelin*

Certified 20. Aug. 2006

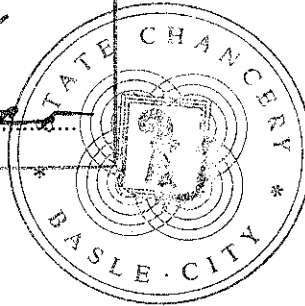
5. in Basel (Bâle) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. *2009/18584*

9. Seal / stamp: 10. Signature: *Fischer*

Heidi Fischer



VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	In relation to this international application NOVARTIS AG is entitled to claim priority of earlier application No. 61/503,642 by virtue of the following:
VIII-3-1(i) v)		an assignment from KIM, Sunkyu to NOVARTIS AG, dated 12 July 2011 (12.07.2011)
VIII-3-1(i) v)		an assignment from DOSHI, Shivang to NOVARTIS AG, dated 12 July 2011 (12.07.2011)
VIII-3-1(i) v)		an assignment from HAAS, Kristy to NOVARTIS AG, dated 12 July 2011 (12.07.2011)
VIII-3-1(i) v)		an assignment from KOVATS, Steven to NOVARTIS AG, dated 12 July 2011 (12.07.2011)



(51) International Patent Classification:

A61K 31/4439 (2006.01) *A61K 31/535* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2012/045199

(22) International Filing Date:

2 July 2012 (02.07.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/503,642 1 July 2011 (01.07.2011) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **KIM, Sunkyu** [US/US]; c/o Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, Massachusetts 02139 (US). **DOSHI, Shivang** [IN/US]; c/o Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, Massachusetts 02139 (US). **HAAS, Kristy** [US/US]; c/o Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, Massachusetts 02139 (US). **KOVATS, Steven** [US/US]; c/o Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, Massachusetts 02139 (US). **HUANG, Alan Xizhong** [US/US]; c/o Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, Massachusetts 02139 (US). **CHEN, Yan** [US/US]; c/o Novartis Institutes for

BioMedical Research, Inc., 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, Massachusetts 02139 (US).

(74) Agent: **CHAPMAN, Jennifer, C.**; Novartis Pharmaceuticals Corporation, Patent Department, Bldg. 101, One Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936-1080 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: COMBINATION THERAPY COMPRISING A CDK4/6 INHIBITOR AND A PI3K INHIBITOR FOR USE IN THE TREATMENT OF CANCER

(57) Abstract: A combination of a CDK4/6 inhibitor and a P3Kinase inhibitor for the treatment of cancer.



FIELD OF THE DISCLOSURE

A combination of a cyclin dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitor and a Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3Kinase) inhibitor for the treatment of solid tumors and hematological malignancies. This disclosure also relates to the use of the combination thereof, in the management of hyperproliferative diseases like cancer.

RELATED BACKGROUND ART

Cyclin dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitors are described in, for example, WO2007/140222 and WO2010/020675, which are hereby incorporated by reference in entirety.

Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3Kinase) inhibitors are described in, for example, WO2004/048365, WO2007/084786, WO2004/096797, WO2010/029082, WO2006/122806 which is hereby incorporated by reference in entirety.

BRIEF SUMMARY OF THE DISCLOSURE

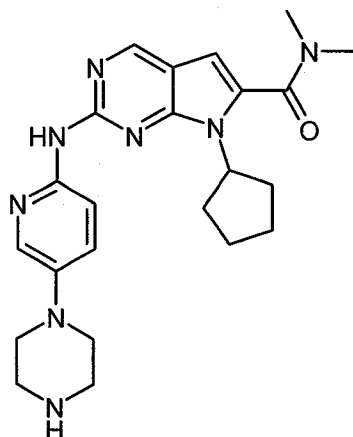
The disclosure provides a combination comprising a first agent that inhibits the CDK4/6 pathway and a second agent that inhibits PI3Kinase. In another aspect, the disclosure provides combinations including pharmaceutical compositions comprising a therapeutically effective amount of a first agent that inhibits CDK4/6, a second agent that inhibits PI3Kinase, and a pharmaceutically acceptable carrier.

Furthermore, the present disclosure provides for the use of a therapeutically effective amount of a combination comprising a first agent that inhibits the CDK4/6 pathway and a second agent that inhibits PI3Kinase, or a pharmaceutically acceptable salt or pharmaceutical composition thereof, in the manufacture of a medicament for treating cancer.

The present disclosure has a therapeutic use in the treatment of various proliferative diseases.

The above combinations and compositions can be administered to a system comprising cells or tissues, as well as a human patient or and animal subject.

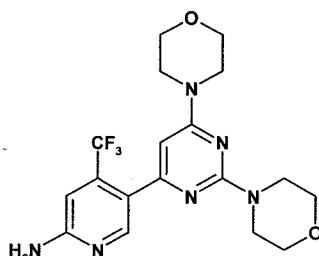
In one embodiment, the first agent that inhibits the CDK4/6 pathway is Compound A which is 7-Cyclopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid dimethylamide or pharmaceutically acceptable salt(s) thereof. Compound A is described by Formula A:



Formula A

or pharmaceutically acceptable salt(s) thereof.

In another embodiment, the second agent that inhibits PI3Kinase is Compound B1 described by Formula B1:

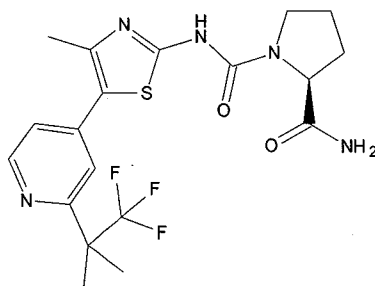


Formula B1

or pharmaceutically acceptable salt(s) thereof.

Compound B1 has been described with several names, such as 4-(trifluoromethyl)-5-(2,6-dimorpholinopyrimidin-4-yl)pyridin-2-amine; 5-(2,6-di-morpholin-4-yl-pyrimidin-4-yl)-4-trifluoromethyl-pyridin-2-amine; 5-(2,6-Di-4-morpholinyl-4-pyrimidinyl)-4-trifluoromethylpyridin-2-amine; or CAS name 5-(2,6-di-4-morpholinyl-4-pyrimidinyl)-4-(trifluoromethyl)-2-pyrimidinamine.

In another embodiment, the second agent that inhibits PI3Kinase is Compound B2 described by Formula B2:



Formula B2

or pharmaceutically acceptable salt(s) thereof.

Compound B2 is known as (S)-Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({4-methyl-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimethyl-ethyl)-pyridin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide).

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1 illustrates the results when the combination of Compound A and Compound B1 or Compound B2, is used to treat MDA-MB-453 cells. The resulting inhibition values were used by CHALICE software to generate Inhibition and ADD Excess Inhibition matrices, as well as the isobolograms.

Figure 2 illustrates the results when the combination of Compound A and Compound B1 or Compound B2, is used to treat HCT-116 cells. The resulting inhibition values were used by CHALICE software to generate Inhibition and ADD Excess Inhibition matrices, as well as the isobolograms.

Figure 3 illustrates the results when the combination of Compound A and Compound B1 or Compound B2, is used to treat MCF-7 cells. The resulting inhibition values were used by CHALICE software to generate Inhibition and ADD Excess Inhibition matrices, as well as the isobolograms.

Figure 4 illustrates the results when the combination of Compound A and Compound B2, is used to treat T47-D cells. The resulting inhibition values were used by

CHALICE software to generate Inhibition and ADD Excess Inhibition matrices, as well as the isobolograms.

DETAILED DESCRIPTION OF THE DISCLOSURE

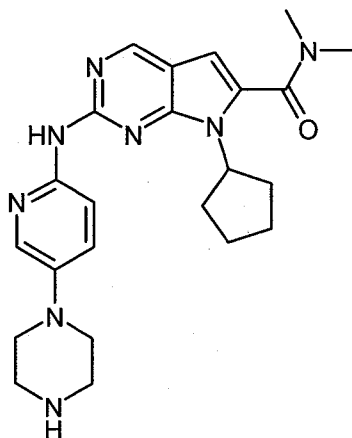
The disclosure provides a combination comprising a first agent that inhibits the CDK4/6 pathway and a second agent that inhibits PI3Kinase. In another aspect, the disclosure provides combinations including pharmaceutical compositions comprising a therapeutically effective amount of a first agent that inhibits CDK4/6, a second agent that inhibits PI3Kinase, and a pharmaceutically acceptable carrier.

Furthermore, the present disclosure provides for the use of a therapeutically effective amount of a combination comprising a first agent that inhibits the CDK4/6 pathway and a second agent that inhibits PI3Kinase, or a pharmaceutically acceptable salt or pharmaceutical composition thereof, in the manufacture of a medicament for treating cancer.

The present disclosure has a therapeutic use in the treatment of various proliferative diseases.

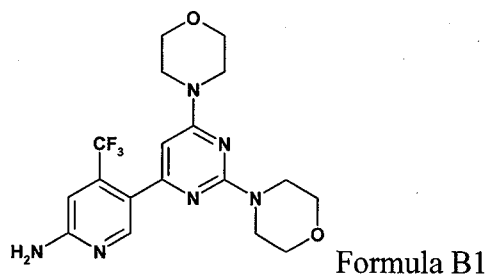
The above combinations and compositions can be administered to a system comprising cells or tissues, as well as a human patient or and animal subject.

In one embodiment, the first agent that inhibits the CDK4/6 pathway is Compound A which is 7-Cyclopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid dimethylamide or pharmaceutically acceptable salt(s) thereof. Compound A is described by Formula A:



Formula A.

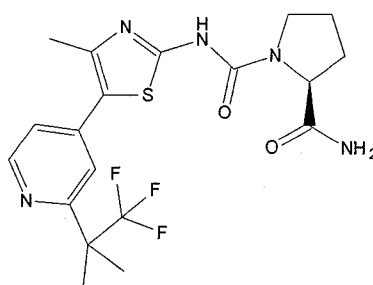
In another embodiment, the second agent that inhibits PI3Kinase is Compound B1 described by Formula B1:



or pharmaceutically acceptable salt(s) thereof.

Compound B1 has been described with several names, such as 4-(trifluoromethyl)-5-(2,6-dimorpholinopyrimidin-4-yl)pyridin-2-amine; 5-(2,6-di-morpholin-4-yl-pyrimidin-4-yl)-4-trifluoromethyl-pyridin-2-amine; 5-(2,6-Di-4-morpholinyl-4-pyrimidinyl)-4-trifluoromethylpyridin-2-amine; or CAS name 5-(2,6-di-4-morpholinyl-4-pyrimidinyl) – 4- (trifluoromethyl)-2-pyrimidinamine.

In another embodiment, the second agent that inhibits PI3Kinase is Compound B2 described by Formula B2:



or pharmaceutically acceptable salt(s) thereof.

Compound B2 is known as (S)-Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({4-methyl-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimethyl-ethyl)-pyridin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide).

In another embodiment, the present disclosure includes a method of treating a hyperproliferative disease, preferably cancer. The compounds of the present disclosure inhibit CDK4/6 and PI3K, and therefore may be capable of treating diseases wherein the underlying pathology is (at least in part) mediated by activated CDK4/6 and/or PI3K pathway. Such diseases include cancer and other diseases in which there is a disorder of cell proliferation, apoptosis, or differentiation.

Thus the combination of the present disclosure may be useful in the treatment of RB+ve (retinoblastoma protein positive) tumours, including tumours harbouring activating mutations in Ras, Raf, Growth Factor Receptors, PI3K, or over-expression of Growth Factor Receptors, or inactivation of p16. The compounds of the present disclosure may also be useful in the treatment of tumours with amplifications of CDK4 and CDK6 genes as well as, tumours over-expressing cyclin partners of the cyclin dependent kinases. The compounds of the present disclosure may also be useful in the treatment of RB-ve tumours.

The combination of the present disclosure may also be useful in the treatment of tumours with genetic aberrations that activate the CDK4/6 kinase activity. These include, but are not limited to, cancers with D-cyclin translocations such as mantle cell lymphoma and multiple myeloma, D-cyclin amplifications such as breast cancer and squamous cell esophageal cancer, CDK4 amplifications such as liposarcoma, CDK6 amplifications or overexpressions such as T-cell lymphoma and p16 inactivation such as melanoma, non-small cell lung cancer and pancreatic cancer.

The combination of the present disclosure may be useful in the treatment of cancers that have genetic aberrations in the upstream regulators of D-cyclins, where the defect results in an increase of D-cyclins abundance, can also be considered for treatment. These include, but are not limited to, acute myeloid leukemia with FLT3 activation, breast cancers with Her2/neu overexpression, ER dependency or triple negative phenotype, colon cancers with activating mutations of the MAPK, PI3K or WNT pathway, melanomas with activating mutations of MAPK pathway, non small cell lung cancers with activating aberrations of EGFR pathway and pancreatic cancers with activating aberrations of MAPK pathway including K-Ras mutations.

The combination of the present disclosure may be useful in the treatment of cancers that have activating mutations of PI3K. These include, but not limited to, breast cancer, endometrium cancer, urinary track cancer, melanoma, colon cancer, stomach cancer, cervical cancer, prostate cancer and ovarian cancer.

Examples of cancers which may be treated with a compound of the present disclosure include but are not limited to, carcinoma, for example a carcinoma of the bladder, breast, colon (e.g. colorectal carcinomas such as colon adenocarcinoma and colon adenoma), kidney, epidermis, liver, lung (e.g. adenocarcinoma, small cell lung cancer and non-small cell lung carcinomas), oesophagus, gall bladder, ovary, pancreas (e.g. exocrine pancreatic carcinoma), stomach, cervix, thyroid, nose, head and neck, prostate, and skin (e.g. squamous cell carcinoma). Other examples of cancers that may be treated with a compound of the present disclosure include hematopoietic tumours of lymphoid lineage (e.g. leukemia, acute lymphocytic leukemia, mantle cell lymphoma, chronic lymphocytic leukaemia, B-cell lymphoma (such as diffuse large B cell lymphoma), T-cell lymphoma, multiple myeloma, Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, hairy cell lymphoma, and Burkett's lymphoma; hematopoietic tumours of myeloid lineage, for example acute and chronic myelogenous leukemias, myelodysplastic syndrome, and promyelocytic leukemia. Other cancers include thyroid follicular cancer; a tumour of mesenchymal origin, for example fibrosarcoma or habdomyosarcoma; a tumour of the central or peripheral nervous system, for example astrocytoma, neuroblastoma, glioma or schwannoma; neuroendocrine cancer; melanoma; prostate cancer; ovarian cancer; rhabdoid cancer; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xeroderma pigmentosum; retinoblastoma; keratocanthoma; thyroid follicular cancer; and Kaposi's sarcoma.

One group of cancers includes human breast cancers (e.g. ER positive breast cancer, Her2 positive breast cancer, PI3K mutated breast cancer, primary breast tumours, node-negative breast cancer, invasive duct adenocarcinomas of the breast, non-endometrioid breast cancers); and endometrial cancers. Another sub-set of cancers wherein compounds having CDK4/6 and/or PI3K inhibitory activity may be of particular therapeutic benefit comprises glioblastoma multiforme, T cell ALL, sarcomas, familial melanoma and melanoma.

The combination of the present disclosure could also be useful in the treatment of viral infections, for example herpes virus, pox virus, Epstein-Barr virus, Sindbis virus, adenovirus, HIV, HPV, HCV and HCMV; prevention of AIDS development in HIV-infected individuals; chronic inflammatory diseases, for example systemic lupus erythematosus, autoimmune mediated glomerulonephritis, rheumatoid arthritis, psoriasis, inflammatory bowel disease, and autoimmune diabetes mellitus; cardiovascular diseases for example cardiac hypertrophy, restenosis, atherosclerosis; neurodegenerative disorders, for example Alzheimer's disease, AIDS-related dementia, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, retinitis pigmentosa, spinal muscular atrophy and cerebellar degeneration; glomerulonephritis; myelodysplastic syndromes, ischemic injury associated myocardial infarctions, stroke and reperfusion injury, arrhythmia, atherosclerosis, toxin-induced or alcohol related liver diseases, haematological diseases, for example, chronic anemia and aplastic anemia; degenerative diseases of the musculoskeletal system, for example, osteoporosis and arthritis, aspirin-sensitive rhinosinusitis, cystic fibrosis, multiple sclerosis, kidney diseases, ophthalmic diseases including age related macular degeneration, uveitis, and cancer pain.

The phrase "pharmaceutically acceptable" refers to molecular entities and compositions that are physiologically tolerable and do not typically produce an allergic or similar untoward reaction, such as gastric upset, dizziness and the like, when administered to a human. Preferably, as used herein, the term "pharmaceutically acceptable" means approved by a regulatory agency of the Federal or a state government or listed in the U.S. Pharmacopeia or other generally recognized pharmacopeia for use in animals, and more particularly in humans.

The term "carrier" refers to a diluent, adjuvant, excipient, or vehicle with which the compound is administered. Such pharmaceutical carriers can be sterile liquids, such as water and oils, including those of petroleum, animal, vegetable or synthetic origin, such as peanut oil, soybean oil, mineral oil, sesame oil and the like. Water or aqueous solution saline solutions and aqueous dextrose and glycerol solutions are preferably employed as carriers, particularly for injectable solutions. Suitable pharmaceutical carriers are described in "Remington's Pharmaceutical Sciences" by E. W. Martin.

The phrase “therapeutically effective amount” is used herein to mean an amount sufficient to reduce by at least about 15 percent, preferably by at least 50 percent, more preferably by at least 90 percent, and most preferably prevent, a clinically significant deficit in the activity, function and response of the host. Alternatively, a therapeutically effective amount is sufficient to cause an improvement in a clinically significant condition/symptom in the host.

“Agent” refers to all materials that may be used to prepare pharmaceutical and diagnostic compositions, or that may be compounds, nucleic acids, polypeptides, fragments, isoforms, variants, or other materials that may be used independently for such purposes, all in accordance with the present disclosure.

The present disclosure includes all pharmaceutically acceptable isotopically-labeled compounds of the disclosure, i.e. compounds of Formula (I), wherein one or more atoms are replaced by atoms having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature.

Examples of isotopes suitable for inclusion in the compounds of the disclosure comprises isotopes of hydrogen, such as ^2H and ^3H , carbon, such as ^{11}C , ^{13}C and ^{14}C , chlorine, such as ^{36}Cl , fluorine, such as ^{18}F , iodine, such as ^{123}I and ^{125}I , nitrogen, such as ^{13}N and ^{15}N , oxygen, such as ^{15}O , ^{17}O and ^{18}O , phosphorus, such as ^{32}P , and sulphur, such as ^{35}S .

Certain isotopically-labelled compounds of Formula (I), for example, those incorporating a radioactive isotope, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. The radioactive isotopes tritium, *i.e.* ^3H , and carbon-14, *i.e.* ^{14}C , are particularly useful for this purpose in view of their ease of incorporation and ready means of detection.

Substitution with heavier isotopes such as deuterium, *i.e.* ^2H , may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example, increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements, and hence may be preferred in some circumstances.

Substitution with positron emitting isotopes, such as ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O and ^{13}N , can be useful in Positron Emission Topography (PET) studies for examining substrate receptor occupancy.

Isotopically-labeled compounds of Formula (I) can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying Examples and Preparations using an appropriate isotopically-labeled reagents in place of the non-labeled reagent previously employed.

Compound A can be synthesized, for example, as described in WO2010/020675 or PCT/US2011/032062.

Compound B1 can be synthesized, for example, as described in WO2007/084786.

Compound B2 can be synthesized, for example, as described in WO2010/029082.

EXAMPLES

Example 1

Potential synergistic interactions between Compound A and Compound B1 or B2 combinations were assessed relative to the Loewe additivity model using CHALICE software, via a synergy score calculated from the differences between the observed and Loewe model values across the response matrix. Briefly, 9 titrating concentration ranging from 20 μ M diluted serially three folds for Compound A and 10 μ M diluted serially 3 folds for Compound B1 or B2, including 0 μ M, were used. In a 96 well plate, the 9 concentration points for each agent were mixed in a matrix format, generating 81 combinations. This plate was used to treat MDA-MB-453 cells, and the resulting inhibition values were used by CHALICE software to generate Inhibition and ADD Excess Inhibition matrices, as well as the isobolograms. A more detailed explanation of the technique and calculation can be found in Lehar et al. "Synergistic drug combinations improve therapeutic selectivity", *Nat. Biotechnol.* 2009, July; 27(7), 659-666, which is hereby incorporated by reference.

As illustrated by Figure 1, inhibition matrix shows the actual inhibition observed by the CTG assay at the respective concentrations of the compounds. ADD Excess inhibition shows the excess inhibition observed over the inhibition predicted by the Loewe additivity model. In addition to the matrices, one can use isobolograms to observe synergy. The inhibition level for each isobologram was chosen manually so as to observe

the best synergistic effects. Isobologram was generated with Compound A concentrations shown on the x-axis and Compound B1 or B2 concentrations shown on the y-axis. A straight line connecting the Compound A and the Compound B1 or B2 concentrations which produce the chosen level of inhibition represented growth inhibitions that were strictly additive for the combinations. Plots placed below the line of additivity (more growth inhibition) represented synergistic growth inhibitions, while plots above the line of additivity (less growth inhibition) represented antagonistic growth inhibitions.

Synergic interaction is observed for the combination of Compound A and Compound B1 or B2 in the MDA-MB-453 cells.

Example 2

Potential synergistic interactions between Compound A and Compound B1 or B2 combinations were assessed relative to the Loewe additivity model using CHALICE software, via a synergy score calculated from the differences between the observed and Loewe model values across the response matrix. Briefly, 9 titrating concentration ranging from 20 μ M diluted serially three folds for Compound A and 20 μ M diluted serially 3 folds for Compound B1 or B2, including 0 μ M, were used. In a 96 well plate, the 9 concentration points for each agent were mixed in a matrix format, generating 81 combinations. This plate was used to treat breast cancer HCT-116 cells, and the resulting inhibition values were used by CHALICE software to generate Inhibition and ADD Excess Inhibition matrices, as well as the isobolograms. A more detailed explanation of the technique and calculation can be found in Lehar et al. "Synergistic drug combinations improve therapeutic selectivity", *Nat. Biotechnol.* 2009, July; 27(7), 659-666, which is hereby incorporated by reference.

As illustrated by Figure 2, inhibition matrix shows the actual inhibition observed by the CTG assay at the respective concentrations of the compounds. ADD Excess inhibition shows the excess inhibition observed over the inhibition predicted by the Loewe additivity model. In addition to the matrices, one can use isobolograms to observe synergy. The inhibition level for each isobologram was chosen manually so as to observe the best synergistic effects. Isobologram was generated with Compound A concentrations

shown on the x-axis and Compound B1 or B2 concentrations shown on the y-axis. A straight line connecting the Compound A and the Compound B1 or B2 concentrations which produce the chosen level of inhibition represented growth inhibitions that were strictly additive for the combinations. Plots placed below the line of additivity (more growth inhibition) represented synergistic growth inhibitions, while plots above the line of additivity (less growth inhibition) represented antagonistic growth inhibitions.

Synergic interaction is observed for the combination of Compound A and Compound B1 or B2 in the HCT-116 cells.

Example 3

Potential synergistic interactions between Compound A and Compound B1 or B2 combinations were assessed relative to the Loewe additivity model using CHALICE software, via a synergy score calculated from the differences between the observed and Loewe model values across the response matrix. Briefly, 9 titrating concentration ranging from 20 μ M diluted serially three folds for Compound A and 20 μ M diluted serially 3 folds for Compound B1 or B2, including 0 μ M, were used. In a 96 well plate, the 9 concentration points for each agent were mixed in a matrix format, generating 81 combinations. This plate was used to treat ER positive breast cancer MCF-7 cells, and the resulting inhibition values were used by CHALICE software to generate Inhibition and ADD Excess Inhibition matrices, as well as the isobolograms. A more detailed explanation of the technique and calculation can be found in Lehar et al. "Synergistic drug combinations improve therapeutic selectivity", *Nat. Biotechnol.* 2009, July; 27(7), 659-666, which is hereby incorporated by reference.

As illustrated by Figure 3, inhibition matrix shows the actual inhibition observed by the BrdU assay at the respective concentrations of the compounds. ADD Excess inhibition shows the excess inhibition observed over the inhibition predicted by the Loewe additivity model. In addition to the matrices, one can use isobolograms to observe synergy. The inhibition level for each isobologram was chosen manually so as to observe the best synergistic effects. Isobologram was generated with Compound A concentrations shown on the x-axis and Compound B1 or B2 concentrations shown on the y-axis. A

straight line connecting the Compound A and the Compound B1 or B2 concentrations which produce the chosen level of inhibition represented growth inhibitions that were strictly additive for the combinations. Plots placed below the line of additivity (more growth inhibition) represented synergistic growth inhibitions, while plots above the line of additivity (less growth inhibition) represented antagonistic growth inhibitions.

Synergic interaction is observed for the combination of Compound A and Compound B1 or B2 in the MCF-7 cells.

Example 4

Potential synergistic interactions between Compound A and Compound B2 combinations were assessed relative to the Loewe additivity model using CHALICE software, via a synergy score calculated from the differences between the observed and Loewe model values across the response matrix. Briefly, 9 titrating concentration ranging from 20 μ M diluted serially three folds for Compound A and 20 μ M diluted serially 3 folds for Compound B2, including 0 μ M, were used. In a 96 well plate, the 9 concentration points for each agent were mixed in a matrix format, generating 81 combinations. This plate was used to treat ER positive breast cancer T47-D cells, and the resulting inhibition values were used by CHALICE software to generate Inhibition and ADD Excess Inhibition matrices, as well as the isobolograms. A more detailed explanation of the technique and calculation can be found in Lehar et al. "Synergistic drug combinations improve therapeutic selectivity", *Nat. Biotechnol.* 2009, July; 27(7), 659-666, which is hereby incorporated by reference.

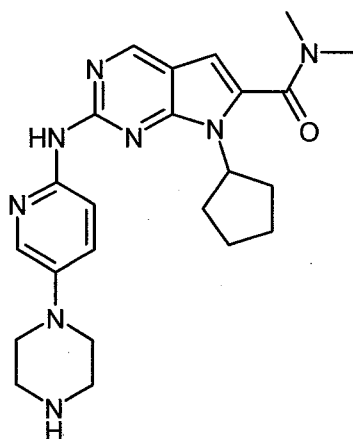
As illustrated by Figure 4, inhibition matrix shows the actual inhibition observed by the BrdU assay at the respective concentrations of the compounds. ADD Excess inhibition shows the excess inhibition observed over the inhibition predicted by the Loewe additivity model. In addition to the matrices, one can use isobolograms to observe synergy. The inhibition level for each isobologram was chosen manually so as to observe the best synergistic effects. Isobologram was generated with Compound A concentrations shown on the x-axis and Compound B2 concentrations shown on the y-axis. A straight line connecting the Compound A and the Compound B2 concentrations which produce

the chosen level of inhibition represented growth inhibitions that were strictly additive for the combinations. Plots placed below the line of additivity (more growth inhibition) represented synergistic growth inhibitions, while plots above the line of additivity (less growth inhibition) represented antagonistic growth inhibitions.

Synergic interaction is observed for the combination of Compound A and Compound B2 in the T47-D cells.

What is claimed is:

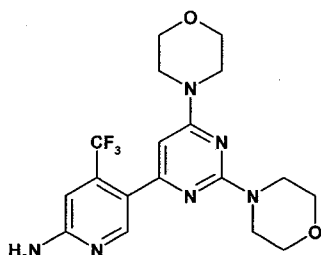
1. A combination comprising a first agent that is a cyclin dependent kinase 4 or cyclin dependent kinase 6 (CDK4/6) inhibitor and a second agent that is a PI3Kinase inhibitor.
2. The combination of claim 1 wherein the first agent is Compound A described by Formula A:



Formula A

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

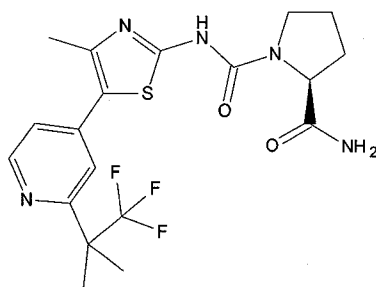
3. The combination of claim 1, wherein the second agent is Compound B1 described by Formula B1:



Formula B1

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. The combination of claim 1, wherein the second agent is Compound B2 described by Formula B2:



Formula B2

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. The use of the combination according to any one of claims 1-4 for the manufacture of a medicament, wherein the medicament is for treating cancer.

6. The use of claim 5, wherein the cancer is a solid tumor cancer.

7. The use of claim 6, wherein the cancer is pancreatic cancer, breast cancer, mantle cell lymphoma, lung cancer, melanoma, colon cancer, esophageal cancer, endometrial cancer, head and neck cancer, sarcomas, multiple myeloma, leukemia, urinary track cancer, renal cell carcinoma, gastric cancer, glioblastoma, hepatocellular carcinoma, gastric cancer, cervical cancer, neuroblastoma, neuroendocrine cancer, rhabdoid cancer, prostate cancer or ovarian cancer.

8. The use of claim 7, wherein the cancer is pancreatic cancer, breast cancer, or mantle cell lymphoma.

9. The use of claim 8, wherein the cancer is a lymphoma.

10. The use of claim 8, wherein the cancer is breast cancer.

11. The use of claim 10, wherein the breast cancer is ER positive breast cancer.

12. The use of claim 10, wherein the breast cancer is Her2 positive breast cancer.

13. The use of claim 10, wherein the breast cancer is PI3K mutated breast cancer.

MDA-MB-453

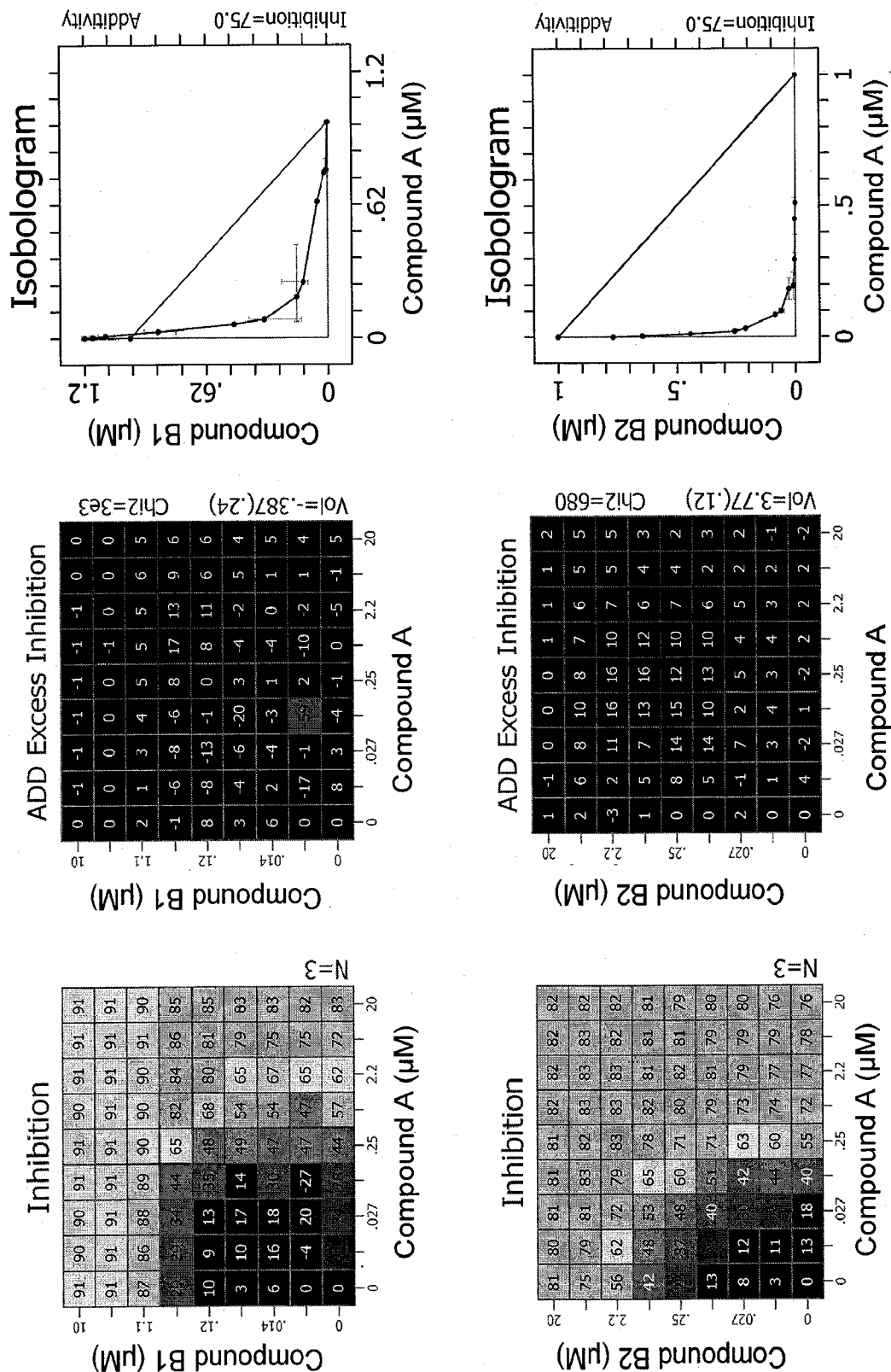


Figure 1

HCT-116

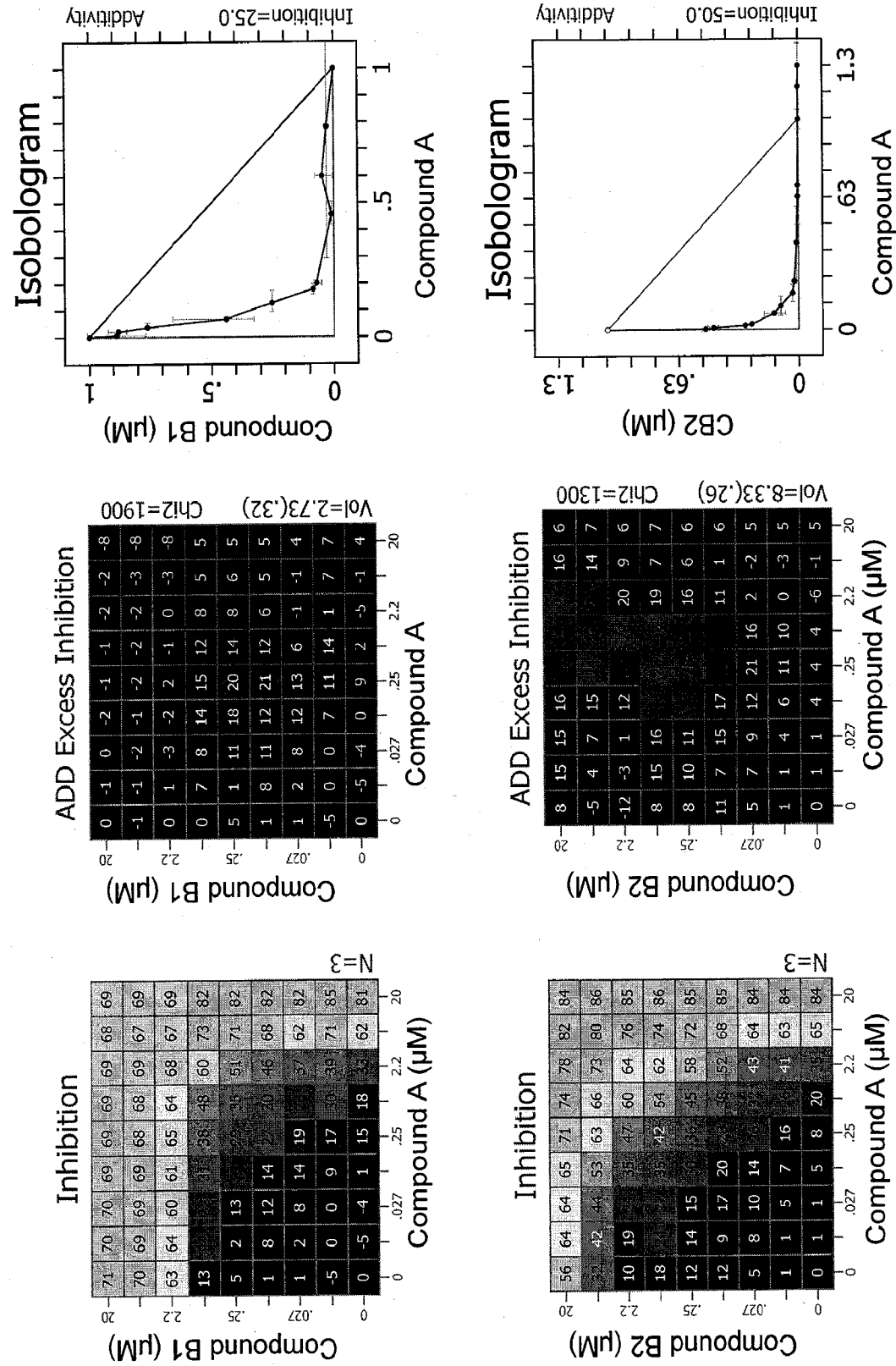


Figure 2

MCF-7

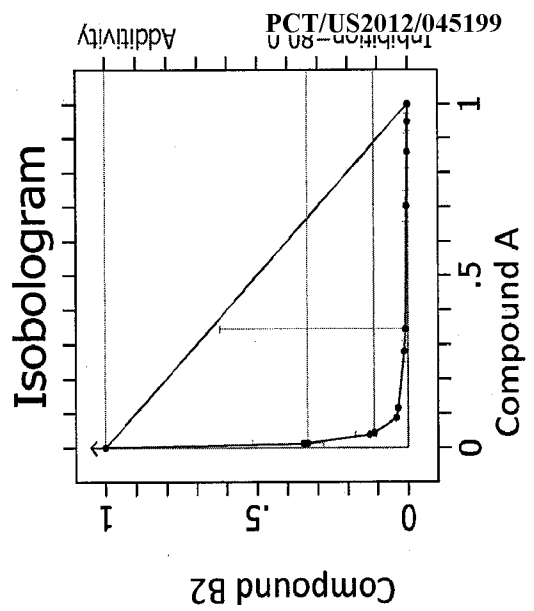
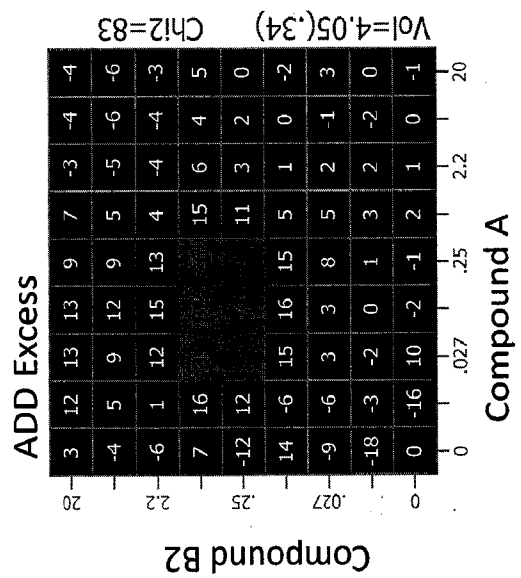
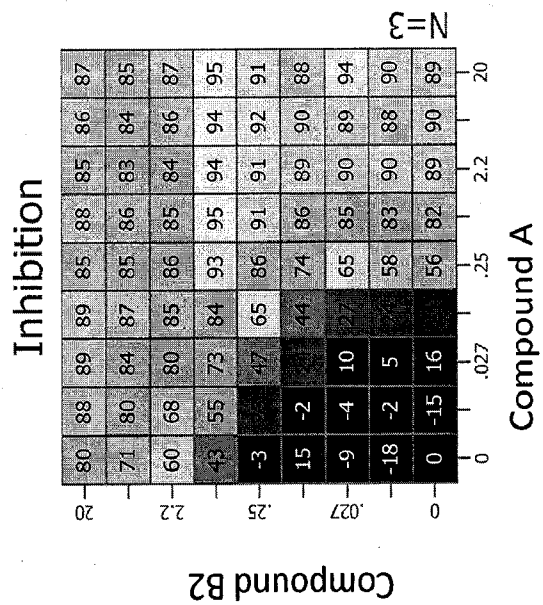
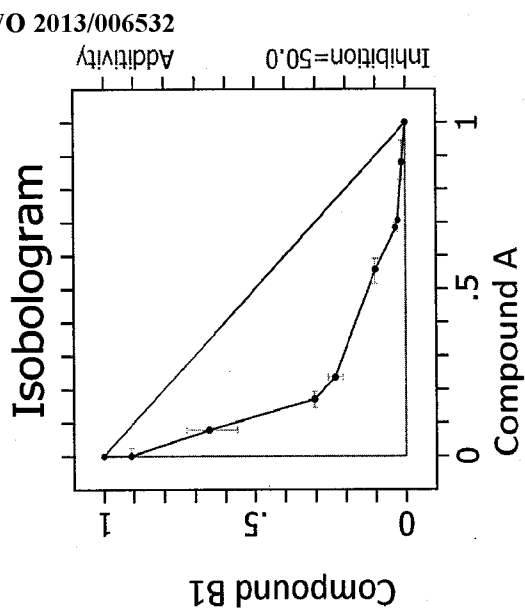
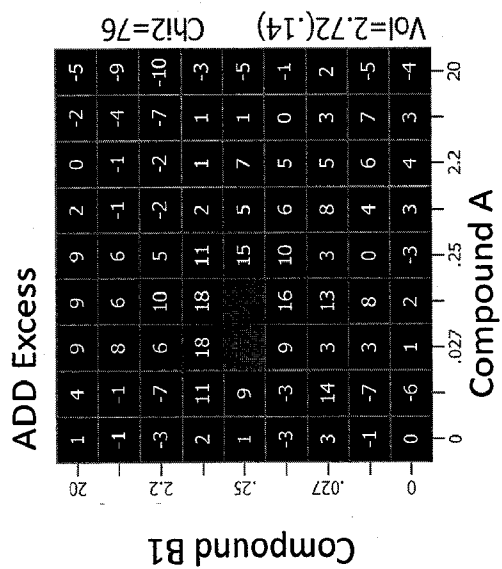
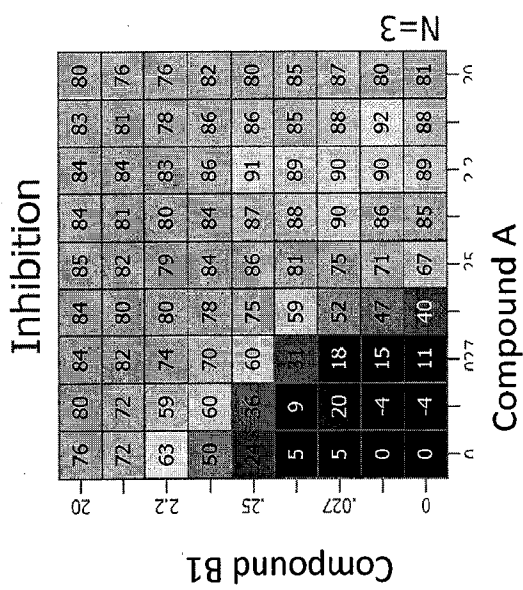


Figure 3

T47-D

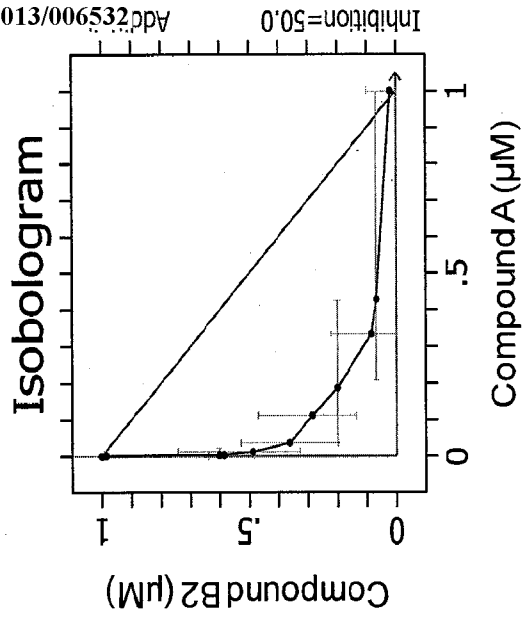
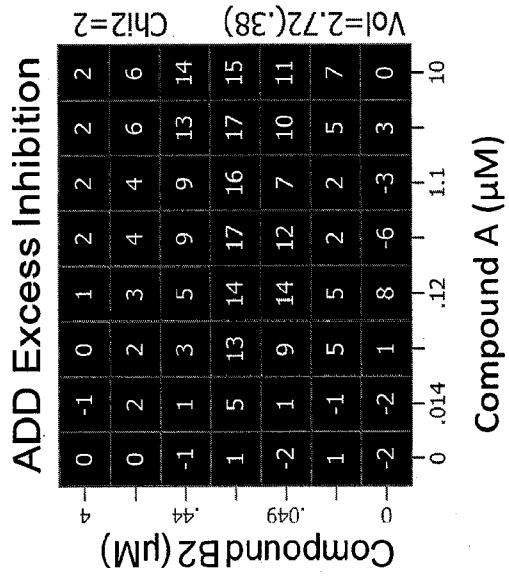
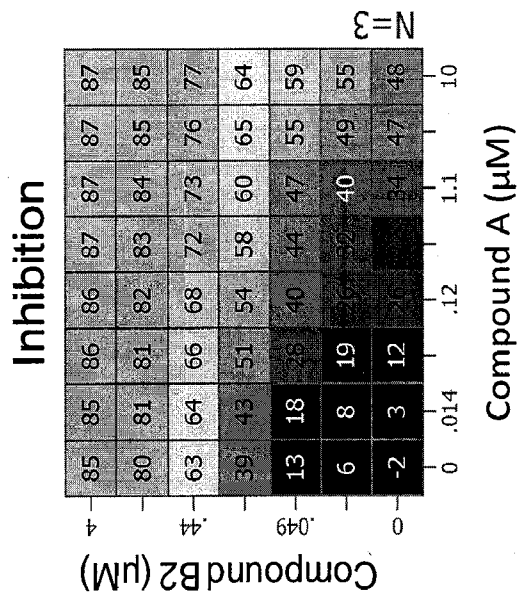


Figure 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2012/045199

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/4439 A61K31/519 A61K31/535 A61P35/00
ADD.

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)

A61K

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

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

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, 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,P	MILLER TODD W ET AL: "ER[alpha]-dependent E2F transcription can mediate resistance to estrogen deprivation in human breast cancer.", CANCER DISCOVERY SEP 2011 LNKD-PUBMED:22049316, vol. 1, no. 4, September 2011 (2011-09), pages 338-351, XP002683182, ISSN: 2159-8290 abstract pages 345-349 ----- -/--	1,3,5-7, 10,11



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 September 2012

Date of mailing of the international search report

21/09/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Collura, Alessandra

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2012/045199

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WITTERS LOIS M ET AL: "The antiproliferative effect of the combination of the cyclin-dependent kinase inhibitor, flavopiridol, and a PI3K inhibitor on the growth of human breast cancer cell lines.", PROCEEDINGS OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH ANNUAL MEETING, vol. 45, March 2004 (2004-03), page 123, XP009162626, & 95TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-ASSOCIATION-FOR-CANCER-RESEARCH; ORLANDO, FL, USA; MARCH 27 -31, 2004 ISSN: 0197-016X abstract	1,5-8, 10,12
A	----- CARLSON B A ET AL: "Flavopiridol induces G1 arrest with inhibition of cyclin-dependent kinase (CDK) 2 and CDK4 in human breast carcinoma cells", CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 56, 1 July 1996 (1996-07-01), pages 2973-2978, XP002113849, ISSN: 0008-5472 abstract	1-13
X	----- YU CHUNRONG ET AL: "The lethal effects of pharmacological cyclin-dependent kinase inhibitors in human leukemia cells proceed through a phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent process.", CANCER RESEARCH 15 APR 2003 LNKD-PUBMED:12702569, vol. 63, no. 8, 15 April 2003 (2003-04-15), pages 1822-1833, XP008036274, ISSN: 0008-5472 abstract page 1831, right-hand column, last paragraph page 1830	1,5,7
Y	----- WO 2010/020675 A1 (NOVARTIS AG [CH]; ASTEX THERAPEUTICS LTD [GB]; BESONG GILBERT [GB]; BR) 25 February 2010 (2010-02-25) cited in the application page 27; table 3 page 45; claims 5, 16	1-13
Y	----- WO 2010/029082 A1 (NOVARTIS AG [CH]; CARAVATTI GIORGIO [CH]; FAIRHURST ROBIN ALEC [GB]; F) 18 March 2010 (2010-03-18) cited in the application page 55; example 15 claims 5,16 ----- -/--	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2012/045199

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2007/084786 A1 (NOVARTIS AG [CH]; BURGER MATTHEW [US]; NI ZHI-JIE [US]; PECCHI SABINA) 26 July 2007 (2007-07-26) cited in the application pages 44-45 compound 10 -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2012/045199

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010020675 A1	25-02-2010	AR 073116 A1 AU 2009284098 A1 CA 2734802 A1 CN 102186856 A CO 6341561 A2 DO P2011000057 A EA 201100355 A1 EC SP11010843 A EP 2331547 A1 JP 2012500785 A KR 20110052713 A MA 32555 B1 PE 04192011 A1 TW 201014858 A US 2010105653 A1 US 2011152244 A1 UY 32067 A WO 2010020675 A1	13-10-2010 25-02-2010 25-02-2010 14-09-2011 21-11-2011 31-07-2011 31-10-2011 31-05-2011 15-06-2011 12-01-2012 18-05-2011 01-08-2011 13-07-2011 16-04-2010 29-04-2010 23-06-2011 26-03-2010 25-02-2010
WO 2010029082 A1	18-03-2010	AR 073369 A1 AU 2009290904 A1 CA 2734819 A1 CN 102149711 A CO 6351738 A2 DO P2011000070 A EA 201100447 A1 EC SP11010880 A EP 2331537 A1 JP 2012502080 A KR 20110038737 A MA 32604 B1 NZ 590754 A PA 8841901 A1 PE 07962011 A1 SM AP201100019 A SV 2011003853 A TW 201014851 A US 2010105711 A1 UY 32096 A WO 2010029082 A1	03-11-2010 18-03-2010 18-03-2010 10-08-2011 20-12-2011 31-03-2011 31-10-2011 29-04-2011 15-06-2011 26-01-2012 14-04-2011 01-09-2011 31-08-2012 28-06-2010 04-11-2011 06-05-2011 16-05-2011 16-04-2010 29-04-2010 30-04-2010 18-03-2010
WO 2007084786 A1	26-07-2007	AR 059087 A1 AT 478064 T AU 2007206048 A1 BR PI0707189 A2 CA 2636993 A1 CN 101389622 A DK 1984350 T3 EA 200801680 A1 EC SP088630 A EP 1984350 A1 EP 2261223 A1 ES 2351172 T3 GE P20115147 B HK 1122031 A1 HR P20100603 T1 JP 2009527464 A KR 20080096776 A	12-03-2008 15-09-2010 26-07-2007 26-04-2011 26-07-2007 18-03-2009 15-11-2010 30-12-2008 29-08-2008 29-10-2008 15-12-2010 01-02-2011 25-01-2011 31-12-2010 31-12-2010 30-07-2009 03-11-2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2012/045199

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		MA 30208 B1	02-02-2009
		ME P3908 A	10-02-2010
		MY 144233 A	15-08-2011
		NZ 569771 A	29-07-2011
		PE 13222007 A1	27-01-2008
		PT 1984350 E	11-11-2010
		RS 51548 B	30-06-2011
		SI 1984350 T1	31-12-2010
		SM AP200800048 A	13-08-2008
		SV 2008002984 A	17-08-2010
		TW 200808786 A	16-02-2008
		US 2010249126 A1	30-09-2010
		US 2012225859 A1	06-09-2012
		WO 2007084786 A1	26-07-2007
		ZA 200806017 A	27-01-2010

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual

Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional

10 Enero 2013 (10.01.2013)



(10) Número de Publicación Internacional:
WO 2013/006532 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

A61K 31/4439 (2006.01) A61K 31/535 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

Institutes for BioMedical Research, Inc., 250 Massachusetts Avenue,
Cambridge, Massachusetts 02139 (US).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2012/045199

(22) Fecha de Presentación Internacional:
2 Julio 2012 (02.07.2012)

(25) Lenguaje de presentación: Inglés

(26) Lenguaje de publicación: Inglés

(30) Datos de Prioridad:
61/503,642 1 Julio 2011 (01.07.2011) US

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

(72) Inventores; y

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): **KIM, Sunkyu** [US/US]; c/o Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, Massachusetts 02139 (US). **DOSHI, Shivang** [IN/US]; c/o Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, Massachusetts 02139 (US). **HAAS, Kristy** [US/US]; c/o Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, Massachusetts 02139 (US). **KOVATS, Steven** [US/US]; c/o Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, Massachusetts 02139 (US). **HUANG, Alan Xizhong** [US/US]; c/o Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, Massachusetts 02139 (US). **CHEN, Yan** [US/US]; c/o Novartis

(74) Agente: **CHAPMAN, Jennifer**; Novartis Pharmaceuticals Corporation, Patent Department, Bldg. 101, One Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936-1080 (US).

(81) Estados Designados (a menos que se indique de otra forma, para cada clase de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, CE, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, EE.UU., UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que se indique de otra forma, para cada clase de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, OR, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), Europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones bajo la Regla 4.17:

- en cuanto al derecho del solicitante para reivindicar la prioridad de la solicitud más anticipada (Regla 4.17(iii))

Publicada:

- con reporte de búsqueda internacional (Art. 21(3))

(54) Título: TERAPIA DE COMBINACIÓN QUE COMPRENDE UN INHIBIDOR DE CDK4/6 Y UN INHIBIDOR DE PI3K PARA EL USO EN EL TRATAMIENTO DE CÁNCER

(57) Resumen: Una combinación de un inhibidor de CDK4/6 y un inhibidor de PI3Cinasa para el tratamiento de cáncer.

**TERAPIA DE COMBINACIÓN QUE COMPRENDE UN INHIBIDOR DE CDK4/6 Y
UN INHIBIDOR DE PI3K PARA EL USO EN EL TRATAMIENTO DE CÁNCER**

CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 Una combinación de un inhibidor de cinasa 4/6
dependiente de ciclina (CDK4/6) y un inhibidor de
fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3Cinasa) para el tratamiento
de tumores sólidos y malignidades hematológicas. Esta
descripción también se refiere al uso de la combinación de
10 los mismos, en el manejo de enfermedades hiperproliferativas
como cáncer.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los inhibidores de cinasa 4/6 dependiente de
15 ciclina (CDK4/6) se describen, por ejemplo en WO2007/140222 y
WO2010/020675, las cuales se incorporan para referencia en
totalidad.

Los inhibidores de fosfatidilinositol 3-cinasa
(PI3Cinasa) se describen, por ejemplo, en WO2004/048365,
20 WO2007/084786, WO2004/096797, WO2010/029082, WO2006/122806
las cuales se incorporan para referencia en totalidad.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La descripción proporciona una combinación que
25 comprende un primer agente que inhibe la trayectoria de

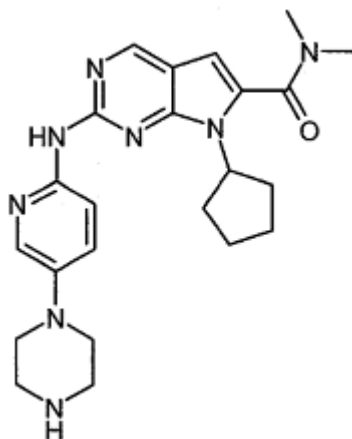
CDK4/6 y un segundo agente que inhibe la PI3Cinasa. En otro aspecto, la descripción proporciona combinaciones que incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un primer agente que
5 inhibe la CDK4/6, un segundo agente que inhibe la PI3Cinasa, y un portador farmacéuticamente aceptable.

Además, la presente descripción proporciona el uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación que comprende un primer agente que inhibe la trayectoria de
10 CDK4/6 y un segundo agente que inhibe la PI3Cinasa, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica de la misma, en la manufactura de un medicamento para tratar cáncer.

La presente descripción tiene un uso terapéutico en
15 el tratamiento de varias enfermedades proliferativas.

Las combinaciones y composiciones anteriores se pueden administrar a un sistema que comprende células o tejidos, así como también un paciente humano o un sujeto animal.

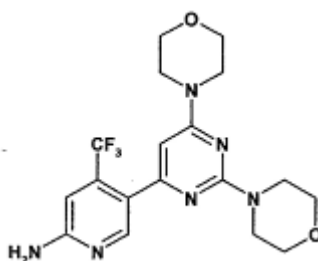
20 En una modalidad, el primer agente que inhibe la trayectoria de CDK4/6 es el Compuesto A el cual es dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. El Compuesto A
25 se describe por la Fórmula A:



Fórmula A

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otra modalidad, el segundo agente que inhibe la PI3Cinasa es el Compuesto B1 descrito por la Fórmula B1:



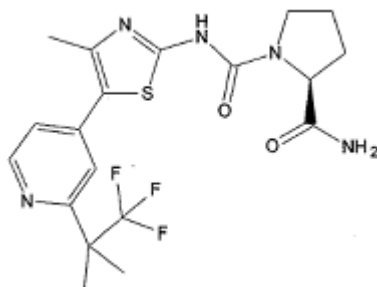
Fórmula B1

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

El Compuesto B1 se ha descrito con varios nombres, tales como 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina; 5-(2,6-di-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-4-trifluorometil-piridin-2-ilamina; 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina; o nombre CAS 5-(2,6-di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-(trifluorometil)-2-pirimidinamina.

En otra modalidad, el segundo agente que inhibe la

PI3Cinasa es el Compuesto B2 descrito por la Fórmula B2:



Fórmula B2

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

El compuesto B2 es conocido como 2-amida 1-({4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-
10 tiazol-2-il}-amida) del ácido (S)-pirrolidín-1,2-dicarboxílico.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 ilustra los resultados cuando la
15 combinación del Compuesto A y Compuesto B1 o compuesto B2, se
utiliza para tratar células MDA-MB-453. Los valores de
inhibición resultantes fueron utilizados por el software
CHALICE para generar matrices de Inhibición e Inhibición de
Exceso de ADD, así como también los isobologramas.

20 La Figura 2 ilustra los resultados cuando la
combinación del Compuesto A y Compuesto B1 o Compuesto B2, se
utiliza para tratar células HCT-116. Los valores de
inhibición resultantes fueron utilizados por el software
CHALICE para generar matrices de Inhibición e Inhibición de
25 Exceso de ADD, así como también los isobologramas.

La Figura 3 ilustra los resultados cuando la combinación del Compuesto A y Compuesto B1 o Compuesto B2, se utiliza para tratar células MCF-7. Los valores de inhibición resultantes fueron utilizados por el software CHALICE para generar matrices de Inhibición e Inhibición de Exceso de ADD, así como también los isobologramas.

La Figura 4 ilustra los resultados cuando la combinación del Compuesto A y Compuesto B2, se utiliza para tratar células T47-D. Los valores de inhibición resultantes fueron utilizados por el software CHALICE para generar matrices de Inhibición e Inhibición de Exceso de ADD, así como también los isobologramas.

15

20

25

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La descripción proporciona una combinación que comprende un primer agente que inhibe la trayectoria de CDK4/6 y un segundo agente que inhibe la PI3Cinasa. En otro
5 aspecto, la descripción proporciona combinaciones que incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un primer agente que inhibe la CDK4/6, un segundo agente que inhibe la PI3Cinasa, y un portador farmacéuticamente aceptable.

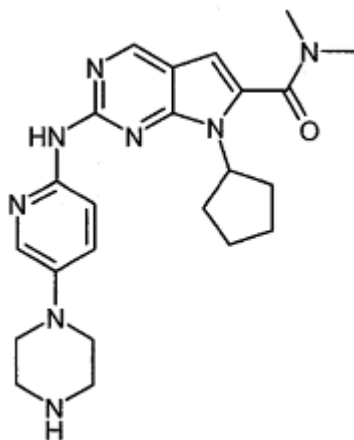
10 Además, la presente descripción proporciona el uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación que comprende un primer agente que inhibe la trayectoria de CDK4/6 y un segundo agente que inhibe la PI3Cinasa, o una sal farmacéuticamente o composición farmacéutica de la misma, en
15 la manufactura de un medicamento para tratar cáncer.

La presente descripción tiene un uso terapéutico en el tratamiento de varias enfermedades proliferativas.

Las combinaciones y composiciones anteriores se pueden administrar a un sistema que comprende células o
20 tejidos, así como también un paciente humano o un sujeto humano.

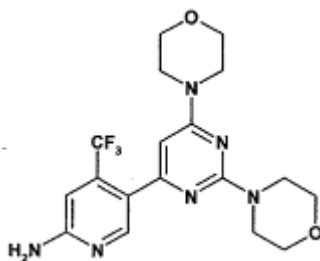
En una modalidad, el primer agente que inhibe la trayectoria de CDK4/6 es el Compuesto A el cual es dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico o
25

sales farmacéuticamente aceptables del mismo. El Compuesto A se describe por la Fórmula A:



Fórmula A

En otra modalidad, el segundo agente que inhibe la PI3Cinasa es el Compuesto B1 descrito por la Fórmula B1:

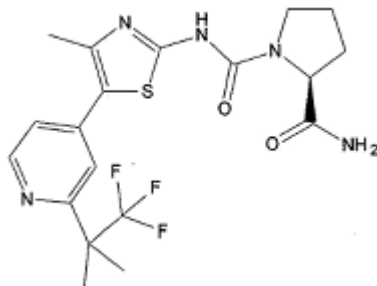


Fórmula B1

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

El Compuesto B1 se ha descrito con varios nombres, tales como 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina; 5-(2,6-di-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-4-trifluorometil-piridin-2-ilamina; 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina; o nombre CAS 5-(2,6-di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-(trifluorometil)-2-pirimidinamina.

En otra modalidad, el segundo agente que inhibe la PI3Cinasa es el Compuesto B2 descrito por la Fórmula B2:



Fórmula B2

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

El compuesto B2 es conocido como 2-amida 1-({4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico.

En otra modalidad, la presente descripción incluye un método para tratar una enfermedad hiperproliferativa, preferiblemente cáncer. Los compuestos de la presente descripción son inhibidores de CDK4/6 y PI3K, y por lo tanto pueden ser capaces de tratar enfermedades en donde la patología fundamental es (al menos en parte) mediada por la trayectoria activada de CDK4/6 y/o PI3K. Tales enfermedades incluyen cáncer y otras enfermedades en las cuales hay un trastorno de proliferación, apoptosis, o diferenciación celular.

Por consiguiente, la combinación de la presente descripción puede ser útil en el tratamiento de tumores RB+ve

(positivos a proteínas de retinoblastoma), incluyendo tumores que hospedan mutaciones activadoras en Ras, Raf, Receptores del Factor de Crecimiento, PI3K, o sobre-expresión de Receptores del Factor de Crecimiento, o inactivación de p16.

5 Los compuestos de la presente descripción también pueden ser útiles en el tratamiento de tumores con amplificaciones de genes de CDK4 y CDK6 así como también, tumores que sobre-expresan socios de ciclina de las cinasas dependientes de ciclina. Los compuestos de la presente descripción también
10 pueden ser útiles en el tratamiento de tumores RB-ve.

La combinación de la presente descripción también puede ser útil en el tratamiento de tumores con aberraciones genéticas que activan la actividad de la cinasa CDK4/6. Estos incluyen, pero no se limitan a, cánceres con translocaciones
15 de D-ciclina tales como linfoma de células de manto y mieloma múltiple, amplificaciones de D-ciclina tales como cáncer de mama y cáncer esofágico de células escamosas, amplificaciones de CDK4 tal como liposarcoma, amplificaciones o sobreexpresiones de CDK6 tal como linfoma de células T e
20 inactivación de p16 tales como melanoma, cáncer pulmonar de células no pequeñas y cáncer pancreático.

La combinación de la presente descripción puede ser útil en el tratamiento de cánceres que tienen aberraciones genéticas en los reguladores cadena arriba de D-ciclinas,
25 donde el defecto resulta en un incremento de abundancia de D-

ciclinas, también se puede considerar para el tratamiento. Estos incluyen, pero no se limitan a, leucemia mieloide aguda con activación de FLT3, cánceres de mama con sobre-expresión de Her2/neu, dependencia de ER o fenotipo triple negativo, 5 cánceres de colon con mutaciones activadoras de la trayectoria de MAPK, PI3K o WNT, melanomas con mutaciones activadoras de la trayectoria de MAPK, cánceres pulmonares de células no pequeñas con aberraciones activadoras de la trayectoria de EGFR y cánceres pancreáticos con aberraciones 10 activadoras de la trayectoria de MAPK incluyendo mutaciones de K-Ras.

La combinación de la presente descripción puede ser útil en el tratamiento de cánceres que tienen mutaciones activadoras de PI3K. Estos incluyen, pero no se limitan a, 15 cáncer de mama, cáncer de endometrio, cáncer del tracto urinario, melanoma, cáncer de colon, cáncer de estómago, cáncer cervical, cáncer de próstata y cáncer de ovarios.

Los ejemplos de cánceres los cuales se pueden tratar con un compuesto de la presente descripción incluyen 20 pero no se limitan a, carcinoma, por ejemplo un carcinoma de la vejiga, mama, colon (por ejemplo, carcinomas colorrectales tales como adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), riñón, epidermis, hígado, pulmón (por ejemplo adenocarcinoma, cáncer pulmonar de células pequeñas y carcinomas pulmonares 25 de células no pequeñas), esófago, vesícula biliar, ovarios,

páncreas (por ejemplo carcinoma pancreático exocrino),
estómago, cerviz, tiroides, nariz, cabella y cuello,
próstata, y piel (por ejemplo, carcinoma de células
escamosas). Otros ejemplos de cánceres que se pueden tratar
5 con un compuesto de la presente descripción incluyen tumores
hematopoyéticos de linaje linfoide (por ejemplo, leucemia,
leucemia linfocítica aguda, linfoma de células de manto,
leucemia linfocítica crónica, linfoma de células B (tal como
linfoma difuso de células B grandes), linfoma de células T,
10 mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin,
linfoma de células pilosas, y linfoma de Burkett; tumores
hematopoyéticos de linaje mieloide, por ejemplo leucemias
mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico, y
leucemia promielocítica. Otros cánceres incluyen cáncer
15 folicular de la tiroides; un tumor de origen mesenquimal, por
ejemplo fibrosarcoma o habdomiosarcoma; un tumor del sistema
nervioso central o periférico, por ejemplo astrocitoma,
neuroblastoma, glioma, o schwannoma; cáncer neuroendocrino;
melanoma; cáncer de próstata; cáncer de ovarios; cáncer
20 rabdoide; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xeroderma
pigmentoso; retinoblastoma; queratoacantoma; cáncer folicular
de la tiroides; y sarcoma de Kaposi.

Un grupo de cánceres incluyen cánceres de mama
humana (por ejemplo, cáncer de mama positivo a ER, cáncer de
25 mama positivo a Her2, cáncer de mama mutado por PI3K, tumores

de mama primarios, cáncer de mama de nodo negativo, adenocarcinomas ductales invasivos de la mama, cánceres de mama no endometrioides); y cánceres endometriales. Otro subconjunto de cánceres, en donde los compuestos que tienen actividad inhibidora de CDK4/6 y/o PI3K pueden ser de beneficio terapéutico particular, comprende glioblastoma multiforme, ALL de células T, sarcomas, melanoma familiar y melanoma.

La combinación de la presente descripción también podría ser útil en el tratamiento de infecciones virales, por ejemplo virus del herpes, virus pox, virus de Epstein-Barr, virus de Sindbis, adenovirus, VIH, HPV, HCV y HCMV; prevención del desarrollo de SIDA en individuos infectados con VIH; enfermedades inflamatorias crónicas, por ejemplo lupus sistémico eritematoso, glomerulonefritis mediada autoinmune, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, y diabetes mellitus autoinmune; enfermedades cardiovasculares por ejemplo hipertrofia cardíaca, restenosis, aterosclerosis; trastornos neurodegenerativos, por ejemplo enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, atrofia muscular espinal y degeneración cerebelar; glomerulonefritis; síndromes mielodisplásicos, infartos al miocardio asociados con lesión isquémica, apoplejía y lesión por reperfusión,

arritmia, aterosclerosis, enfermedades hepáticas relacionadas con el alcohol o inducidas por toxinas, enfermedades hematológicas, por ejemplo anemia crónica y anemia aplásica; enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético, por ejemplo, osteoporosis y artritis, rinosinusitis sensible a la aspirina, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades renales, enfermedades oftálmicas incluyendo degeneración macular relacionada con la edad, uveítis, y dolor por cáncer.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones que son fisiológicamente tolerables y típicamente no producen una reacción alérgica adversa o similar, tal como malestar gástrico, mareos y similares, administradas a un humano. Preferiblemente, como se utiliza en la presente, el término "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia regulatoria del gobierno Federal o estatal o listado en la Farmacopea de Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para el uso en animales, y más particularmente en humanos.

El término "portador" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente, o vehículo con el cual el compuesto se administra. Tales portadores farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluyendo aquellos de origen del petróleo, animal, vegetal o sintético,

tales como aceite de cacahuete, aceite de soya, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Agua o solución acuosa, soluciones salinas y soluciones acuosas de dextrosa y glicerol preferiblemente se emplean como portadores, particularmente para soluciones inyectables. Los portadores farmacéuticos adecuados se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences" de E. W. Martin.

La frase "cantidad terapéuticamente efectiva" se utiliza en la presente para significar una cantidad suficiente para reducir por al menos 15 por ciento, preferiblemente por al menos 50 por ciento, más preferiblemente por al menos 90 por ciento, y muy preferiblemente prevenir, un déficit clínicamente significativo en la actividad, función y respuesta del huésped. Alternativamente, una cantidad terapéuticamente efectiva es suficiente para causar una mejoría en una afección/síntoma clínicamente significativa en el huésped.

"Agente" se refiere a todos los materiales que se pueden utilizar para preparar composiciones farmacéuticas y de diagnóstico, o que pueden ser compuestos, ácidos nucleicos, polipéptidos, fragmentos, isoformas, variantes, u otros materiales que se pueden utilizar independientemente para tales propósitos, todo de conformidad con la presente descripción.

La presente descripción incluye todos los

compuestos isotópicamente etiquetados farmacéuticamente aceptables de la descripción, es decir compuestos de la Fórmula (I), en donde uno o más átomos se remplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero un número de
5 masa o masa atómica diferente del número de masa o masa atómica usualmente encontrado en la naturaleza.

Los ejemplos de isótopos adecuados para inclusión en los compuestos de la descripción comprenden isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y
10 ^{14}C , cloro, tal como ^{36}Cl , fluoro, tal como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tal como ^{32}P , y azufre, tal como ^{35}S .

Ciertos compuestos isotópicamente etiquetados de la
15 Fórmula (I), por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en estudios de distribución de tejido de sustrato y/o fármaco. Los isótopos radioactivos tritio, es decir ^3H , y carbono 14, es decir ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su fácil incorporación
20 y fácil medio de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tal como deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, vida media *in vivo* incrementada o requerimientos
25 de dosificación reducidos, y por lo tanto pueden ser

preferidos en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en los estudios de Topografía de Emisión de Positrones (PET) para examinar la
5 ocupación de receptores de sustrato.

Los compuestos isotópicamente etiquetados de la Fórmula (I) se pueden preparar generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en el arte o por procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y
10 Preparaciones acompañantes utilizando unos reactivos isotópicamente etiquetados apropiados en lugar del reactivo no etiquetado previamente empleado.

El Compuesto A se puede sintetizar, por ejemplo, como se describe en WO2010/020675 o PCT/US2011/032062.

15 El Compuesto B1 se puede sintetizar, por ejemplo, como se describe en WO2007/084786.

El Compuesto B2 se puede sintetizar, por ejemplo, como se describe en WO2010/029082.

20 EJEMPLOS

Ejemplo 1

Las interacciones sinérgicas potenciales entre las combinaciones del Compuesto A y Compuesto B1 o B2 fueron evaluadas con relación al modelo de aditividad de Loewe
25 utilizando el software CHALICE, vía una puntuación de

sinergia calculada de las diferencias entre los valores del modelo de Loewe y los observados a través de la matriz de respuesta. Brevemente, se utilizaron 9 concentraciones de titulación que varían de 20 μM serialmente diluida tres veces para el Compuesto A y 10 μM serialmente diluida 3 veces para el Compuesto B1 o B2, incluyendo 0 μM . En una placa de 96 cavidades, los 9 puntos de concentración para cada agente se mezclaron en un formato de matriz, generando 81 combinaciones. Esta placa se utilizó para tratar células MDA-MB-453, y los valores de inhibición resultantes se utilizaron por el software CHALICE para generar matrices de Inhibición e Inhibición de Exceso de ADD, así como también los isobologramas. Una explicación más detallada de la técnica y cálculo se puede encontrar en Lehar et al. "Synergistic drug combinations improve therapeutic selectivity", *Nat. Biotechnol.* 2009, Julio; 27(7), 659-666, la cual se incorpora por referencia.

Como se ilustra por la Figura 1, la matriz de inhibición muestra la inhibición actual observada por el ensayo de CTG a las concentraciones respectivas de los compuestos. La inhibición de Exceso de ADD muestra la inhibición de exceso observada durante la inhibición predicha por el modelo de aditividad de Loewe. Además de las matrices, uno puede utilizar isobologramas para observar la sinergia. El nivel de inhibición para cada isoblograma se eligió

manualmente para observar los mejores efectos sinérgicos. El isobolograma se generó con las concentraciones del Compuesto A mostradas en el eje x y las concentraciones del Compuesto B1 o B2 mostradas en el eje y. Una línea recta que conecta las concentraciones del Compuesto A y el Compuesto B1 o B2 las cuales producen el nivel elegido de inhibición, representó las inhibiciones de crecimiento que fueron estrictamente aditivas para las combinaciones. Las gráficas colocadas por debajo de la línea de aditividad (más inhibición de crecimiento) representaron las inhibiciones de crecimiento sinérgicas, mientras que las gráficas arriba de la línea de aditividad (menos inhibición de crecimiento) representaron las inhibiciones de crecimiento antagonistas.

Se observó interacción sinérgica para la combinación del Compuesto A y Compuesto B1 O B2 en las células MDA-MB-453.

Ejemplo 2

Las interacciones sinérgicas potenciales entre las combinaciones del Compuesto A y Compuesto B1 o B2 fueron evaluadas con relación al modelo de aditividad de Loewe utilizando el software CHALICE, vía una puntuación de sinergia calculada de las diferencias entre los valores del modelo de Loewe y los observados a través de la matriz de respuesta. Brevemente, se utilizaron 9 concentraciones de

titulación que varían de 20 μ M serialmente diluida tres veces para el Compuesto A y 20 μ M serialmente diluida 3 veces para el Compuesto B1 o B2, incluyendo 0 μ M. En una placa de 96 cavidades, los 9 puntos de concentración para cada agente se
5 mezclaron en un formato de matriz, generando 81 combinaciones. Esta placa se utilizó para tratar células HCT-116 de cáncer de mama, y los valores de inhibición resultantes se utilizaron por el software CHALICE para generar matrices de Inhibición e Inhibición de Exceso de ADD,
10 así como también los isobologramas. Una explicación más detallada de la técnica y cálculo se puede encontrar en Lehar et al. "Synergistic drug combinations improve therapeutic selectivity", *Nat. Biotechnol.* 2009, Julio; 27(7), 659-666, la cual se incorpora por referencia.

15 Como se ilustra por la Figura 2, la matriz de inhibición muestra la inhibición actual observada por el ensayo de CTG a las concentraciones respectivas de los compuestos. La inhibición de Exceso de ADD muestra la inhibición de exceso observada durante la inhibición predicha
20 por el modelo de aditividad de Loewe. Además de las matrices, uno puede utilizar isobologramas para observar la sinergia. El nivel de inhibición para cada isobograma se eligió manualmente para observar los mejores efectos sinérgicos. El isobograma se generó con las concentraciones del Compuesto
25 A mostradas en el eje x y las concentraciones del Compuesto

B1 o B2 mostradas en el eje y. Una línea recta que conecta las concentraciones del Compuesto A y el Compuesto B1 o B2 las cuales producen el nivel elegido de inhibición, representó las inhibiciones de crecimiento que fueron estrictamente aditivas para las combinaciones. Las gráficas colocadas por debajo de la línea de aditividad (más inhibición de crecimiento) representaron las inhibiciones de crecimiento sinérgicas, mientras que las gráficas arriba de la línea de aditividad (menos inhibición de crecimiento) representaron las inhibiciones de crecimiento antagonistas.

Se observó interacción sinérgica para la combinación del Compuesto A y Compuesto B1 o B2 en las células HCT-116.

15 Ejemplo 3

Las interacciones sinérgicas potenciales entre las combinaciones del Compuesto A y Compuesto B1 o B2 fueron evaluadas con relación al modelo de aditividad de Loewe utilizando el software CHALICE, vía una puntuación de sinergia calculada de las diferencias entre los valores del modelo de Loewe y los observados a través de la matriz de respuesta. Brevemente, se utilizaron 9 concentraciones de titulación que varían de 20 μ M serialmente diluida tres veces para el Compuesto A y 20 μ M serialmente diluida 3 veces para el Compuesto B1 o B2, incluyendo 0 μ M. En una placa de 96

cavidades, los 9 puntos de concentración para cada agente se mezclaron en un formato de matriz, generando 81 combinaciones. Esta placa se utilizó para tratar células MCF-7 de cáncer de mama positivo a ER, y los valores de inhibición resultantes se utilizaron por el software CHALICE para generar matrices de Inhibición e Inhibición de Exceso de ADD, así como también los isobologramas. Una explicación más detallada de la técnica y cálculo se puede encontrar en Lehar et al. "Synergistic drug combinations improve therapeutic selectivity", *Nat. Biotechnol.* 2009, Julio; 27(7), 659-666, la cual se incorpora por referencia.

Como se ilustra por la Figura 3, la matriz de inhibición muestra la inhibición actual observada por el ensayo de BrdU a las concentraciones respectivas de los compuestos. La inhibición de Exceso de ADD muestra la inhibición de exceso observada durante la inhibición predicha por el modelo de aditividad de Loewe. Además de las matrices, uno puede utilizar isobologramas para observar la sinergia. El nivel de inhibición para cada isobograma se eligió manualmente para observar los mejores efectos sinérgicos. El isobograma se generó con las concentraciones del Compuesto A mostradas en el eje x y las concentraciones del Compuesto B1 o B2 mostradas en el eje y. Una línea recta que conecta las concentraciones del Compuesto A y el Compuesto B1 o B2 las cuales producen el nivel elegido de inhibición,

representó las inhibiciones de crecimiento que fueron estrictamente aditivas para las combinaciones. Las gráficas colocadas por debajo de la línea de aditividad (más inhibición de crecimiento) representaron las inhibiciones de crecimiento sinérgicas, mientras que las gráficas arriba de la línea de aditividad (menos inhibición de crecimiento) representaron las inhibiciones de crecimiento antagonistas.

Se observó interacción sinérgica para la combinación del Compuesto A y Compuesto B1 o B2 en las células MCF-7.

Ejemplo 4

Las interacciones sinérgicas potenciales entre las combinaciones del Compuesto A y Compuesto B2 fueron evaluadas con relación al modelo de aditividad de Loewe utilizando el software CHALICE, vía una puntuación de sinergia calculada de las diferencias entre los valores del modelo de Loewe y los observados a través de la matriz de respuesta. Brevemente, se utilizaron 9 concentraciones de titulación que varían de 20 μ M serialmente diluida tres veces para el Compuesto A y 20 μ M serialmente diluida 3 veces para el Compuesto B2, incluyendo 0 μ M. En una placa de 96 cavidades, los 9 puntos de concentración para cada agente se mezclaron en un formato de matriz, generando 81 combinaciones. Esta placa se utilizó

para tratar células T47-D de cáncer de mama positivo a ER, y los valores de inhibición resultantes se utilizaron por el software CHALICE para generar matrices de Inhibición e Inhibición de Exceso de ADD, así como también los isobologramas. Una explicación más detallada de la técnica y cálculo se puede encontrar en Lehar et al. "Synergistic drug combinations improve therapeutic selectivity", *Nat. Biotechnol.* 2009, Julio; 27(7), 659-666, la cual se incorpora por referencia.

10 Como se ilustra por la Figura 4, la matriz de inhibición muestra la inhibición actual observada por el ensayo de BrdU a las concentraciones respectivas de los compuestos. La inhibición de Exceso de ADD muestra la inhibición de exceso observada durante la inhibición predicha por el modelo de aditividad de Loewe. Además de las matrices, uno puede utilizar isobologramas para observar la sinergia. El nivel de inhibición para cada isoblograma se eligió manualmente para observar los mejores efectos sinérgicos. El isoblograma se generó con las concentraciones del Compuesto A mostradas en el eje x y las concentraciones del Compuesto B2 mostradas en el eje y. Una línea recta que conecta las concentraciones del Compuesto A y el Compuesto B2 las cuales producen el nivel elegido de inhibición, representó las inhibiciones de crecimiento que fueron estrictamente aditivas para las combinaciones. Las gráficas colocadas por debajo de

15
20
25

la línea de aditividad (más inhibición de crecimiento) representaron las inhibiciones de crecimiento sinérgicas, mientras que las gráficas arriba de la línea de aditividad (menos inhibición de crecimiento) representaron las inhibiciones de crecimiento antagonistas.

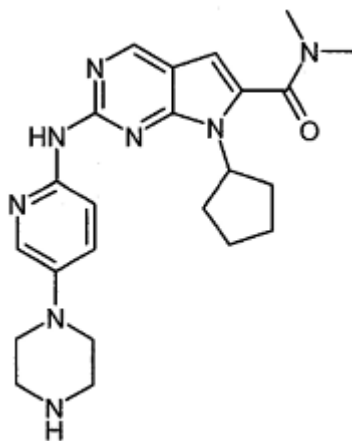
Se observó interacción sinérgica para la combinación del Compuesto A y Compuesto B2 en las células T47-D.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación, caracterizada porque comprende un primer agente que es un inhibidor de cinasa 4 dependiente de ciclina o cinasa 6 dependiente de ciclina (CDK4/6) y un
5 segundo agente que es un inhibidor de PI3Cinasa.

2. La combinación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el primer agente es el Compuesto A descrito por la Fórmula A:

10



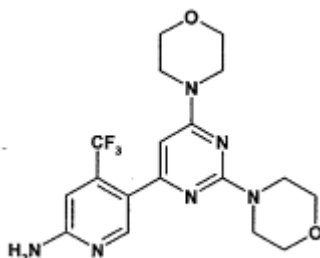
15

Fórmula A

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. La combinación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el segundo agente es
20 el Compuesto B1 descrito por la Fórmula B1:

25

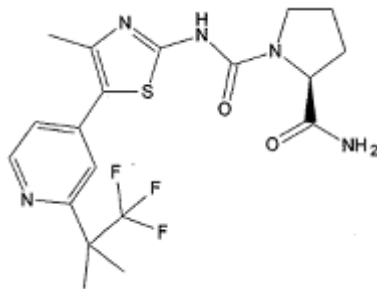


Fórmula B1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. La combinación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el segundo agente es el Compuesto B2 descrito por la Fórmula B2:

5



Fórmula B2

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El uso de la combinación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para la manufactura de un medicamento, en donde el medicamento es para tratar cáncer.

15 6. El uso de conformidad con la reivindicación 5, en donde el cáncer es un cáncer de tumor sólido.

7. El uso de conformidad con la reivindicación 6, en donde el cáncer es cáncer pancreático, cáncer de mama, linfoma de células de manto, cáncer pulmonar, melanoma, 20 cáncer de colon, cáncer esofágico, cáncer de endometrio, cáncer de cabeza y cuello, sarcomas, mieloma múltiple, leucemia, cáncer del tracto urinario, carcinoma de células renales, cáncer gástrico, glioblastoma, carcinoma hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer cervical, 25 neuroblastoma, cáncer neuroendocrino, cáncer rabdoide, cáncer

de próstata o cáncer de ovarios.

8. El uso de conformidad con la reivindicación 7, en donde el cáncer es cáncer pancreático, cáncer de mama, o linfoma de células de manto.

5 9. El uso de conformidad con la reivindicación 8, en donde el cáncer es un linfoma.

10 10. El uso de conformidad con la reivindicación 8, en donde el cáncer es cáncer de mama.

11. El uso de conformidad con la reivindicación 10, en donde el cáncer de mama es cáncer de mama positivo a ER.

12. El uso de conformidad con la reivindicación 10, en donde el cáncer de mama es cáncer de mama positivo a Her2.

13. El uso de conformidad con la reivindicación 10, en donde el cáncer de mama es cáncer de mama mutado por PI3K.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Una combinación de un inhibidor de CDK4/6 y un inhibidor de PI3Cinasa para el tratamiento de cáncer.

MDA-MB-453

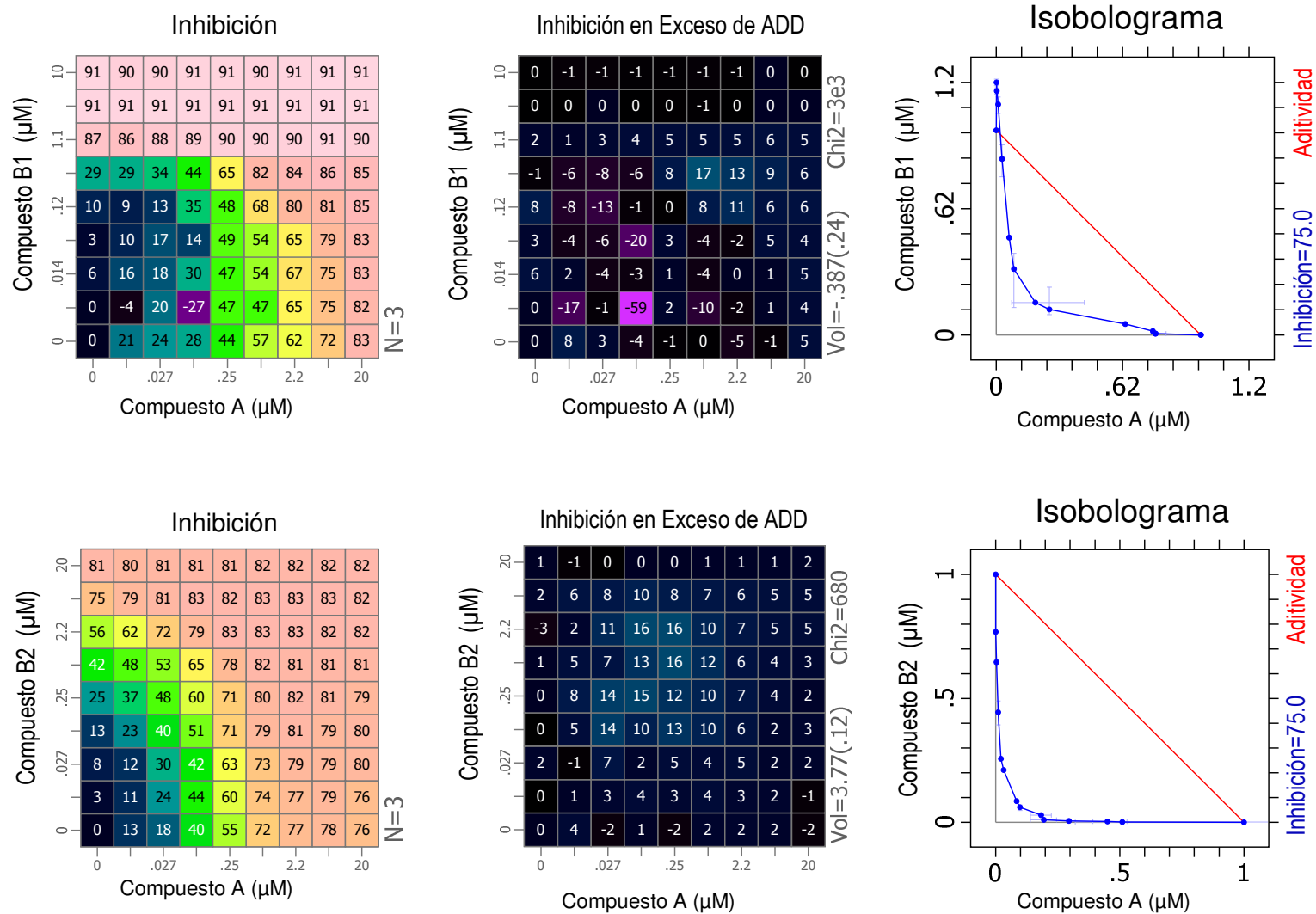


Figura 1

HCT-116

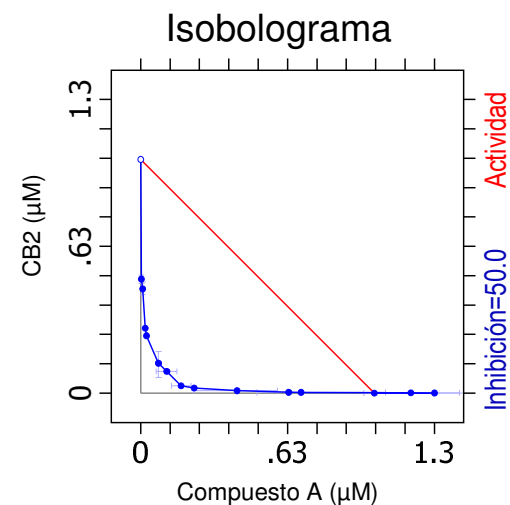
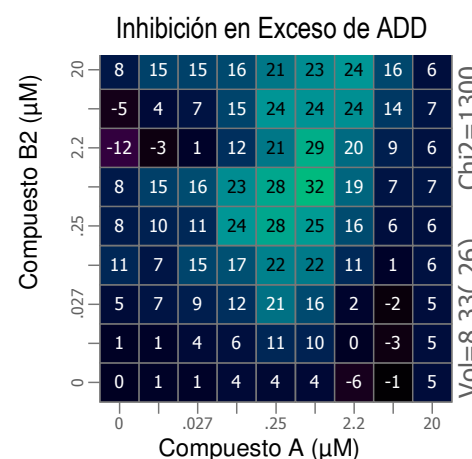
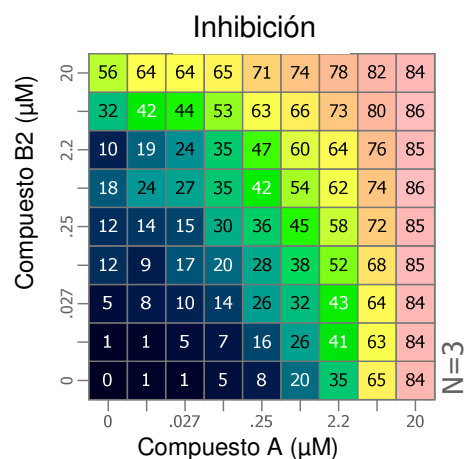
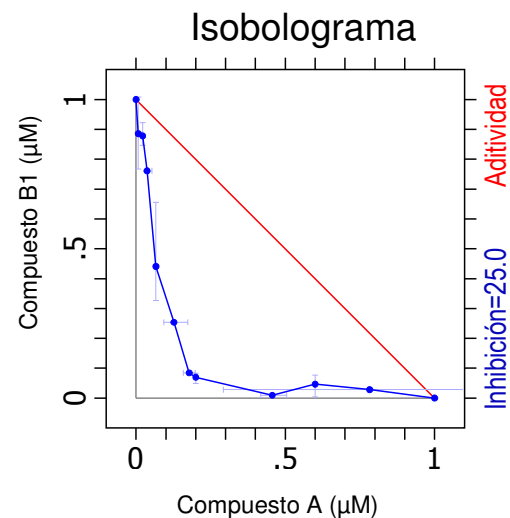
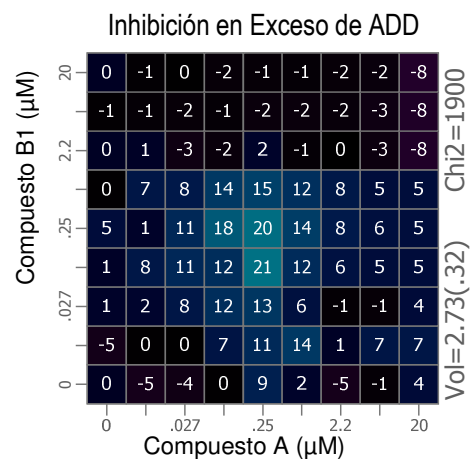
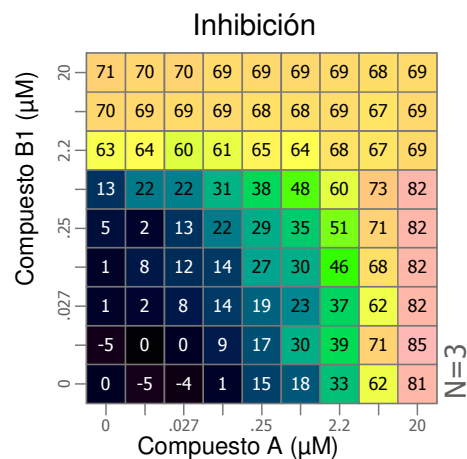


Figura 2

MCF-7

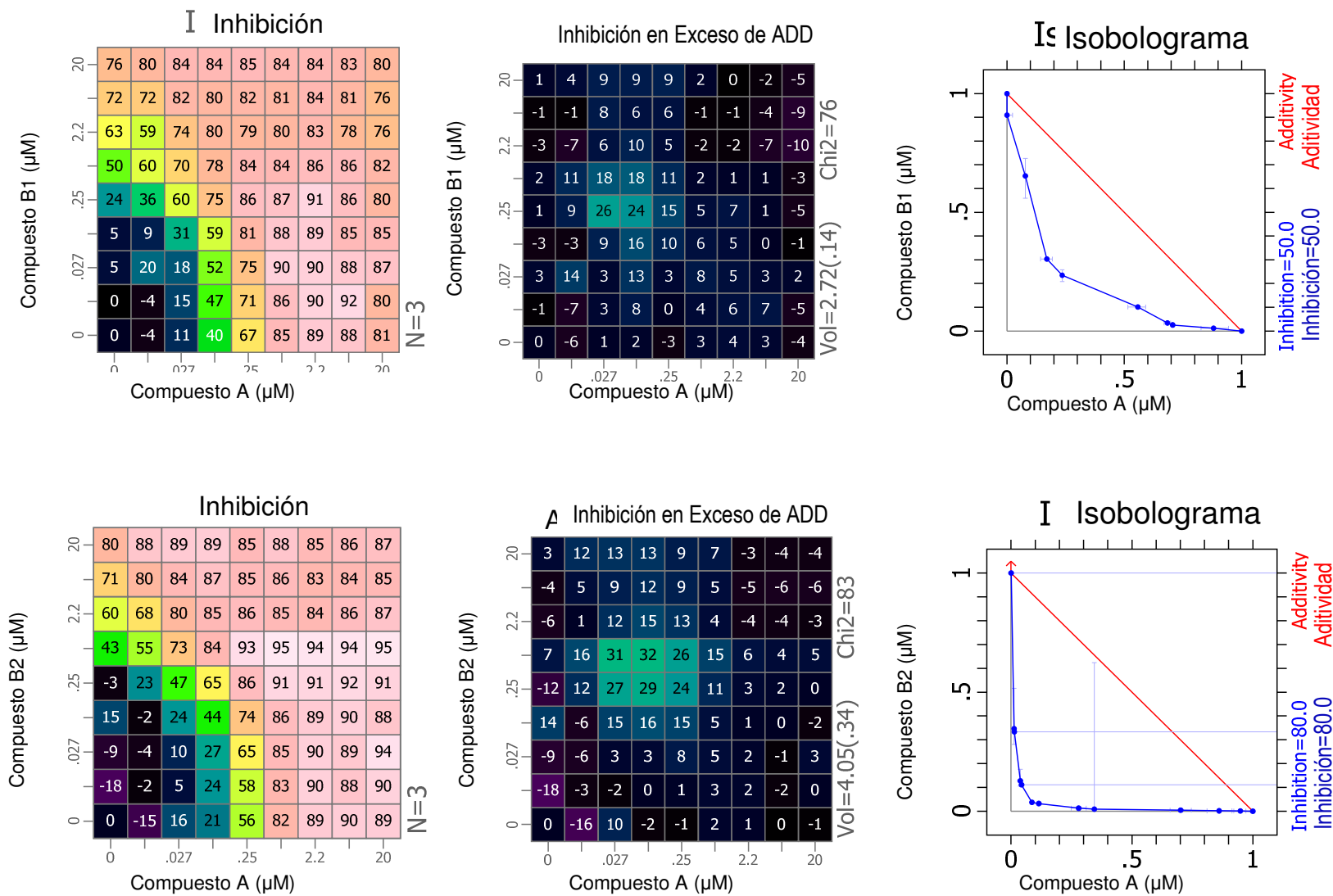


Figura 3

T47-D

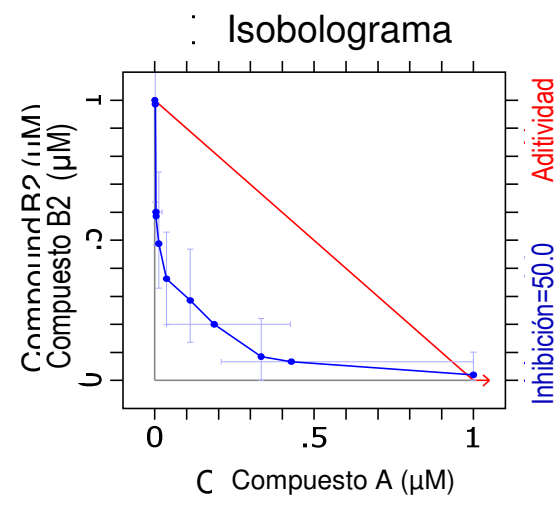
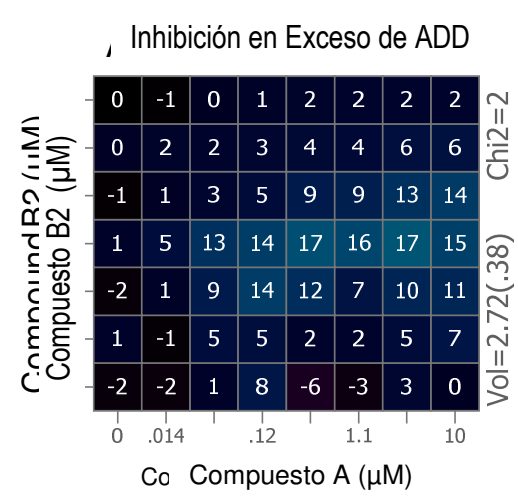
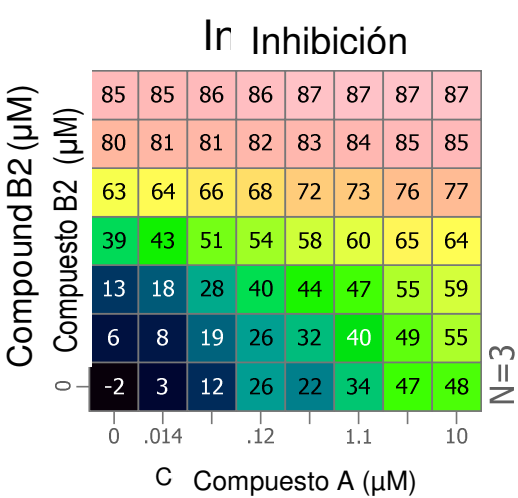


Figura 4

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No. de Solicitud Internacional

PCT/US2012/045199

A. CLASIFICACION DEL ASUNTO RELACIONADO

INV. A61K31/4439 A61K31/519 A61K31/535 A61P35/00
ADD.

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

B. CAMPOS BUSCADOS

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

A61K

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

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

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERAN PERTINENTES

Categoría*	Citación del documento, con indicación, donde es apropiado, de los pasos pertinentes	Pertinente para la reivindicación No.
X, P	MILLER TODD W ET AL: "ER[alpha]-dependent E2F transcription can mediate resistance to estrogen deprivation in human breast cancer.", CANCER DISCOVERY SEP 2011 LNKD-PUBMED:22049316, vol. 1, no. 4, Septiembre 2011 (2011-09), páginas 338-351, XP002683182, ISSN: 2159-8290 resumen páginas 346-349 ----- --/--	1, 3, 5-7, 10, 11

☒ Documentos adicionales se listan en la continuación del cuadro C.

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

* Categoría especial de los documentos citados:

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

Fecha de la actual terminación de la búsqueda internacional

11 Septiembre 2012

Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional

21/09/2012

Nombre y dirección postal de la ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL – 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340 -2040,
Fax: (+31 – 70) 340-3016

Funcionario autorizado

Collura, Alessandra

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No. de Solicitud Internacional

PCT/US2012/045199

C (Continuación). DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERAN PERTINENTES

Categoría*	Citación del documento, con indicación, donde es apropiado, de los pasos pertinentes	Pertinente para la reivindicación No.
X	WITTERS LOIS M ET AL: "The antiproliferative effect of the combination of the combination of the cyclin-dependent kinase inhibitor, flavopiridol, and a PI3K inhibitor on the growth of human breast cancer cell lines.", PROCEEDINGS OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH ANNUAL MEETING, vol. 45, Marzo 2004 (2004-03), página 123, XP009162626, & 95TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-ASSOCIATION-FOR-CANCER-RESEARCH; ORLANDO, FL, USA; MARZO 27 – 31, 2004 ISSN: 0197-016X resumen	1, 5-8, 10, 12
A	----- CARLSON B A ET AL: "Flavopiridol induces G1 arrest with inhibition of cyclin-dependent kinase (CDK) 2 and CDK4 in human breast carcinoma cells", CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 56, 1 Julio 1996 (1996-07-01), páginas 2973-2978, XP002113849, ISSN: 0008-5472 resumen	1-13
X	---- YU CHUNRONG ET AL: "The lethal effects of pharmacological cyclin-dependent kinase inhibitors in human leukemia cells proceed through a phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent process.", CANCER RESEARCH 15 ABRIL 2003 LNKD-PUBMED: 12702569, vol. 63, no. 8, 15 Abril 2003 (2003-04-15), páginas 1822-1833, XP008036274, ISSN: 0008-5472 resumen. página 1831, columna derecha, último párrafo página 1830	1, 5, 7
Y	----- WO 2010/020675 A1 (NOVARTIS AG [CH]; ASTEX THERAPEUTICS LTD [GB]; BESONG GILBERT [GB]; BR) 25 Febrero 2010 (2010-02-25) citado en la solicitud página 27; tabla 3 página 45; reivindicaciones 5, 16	1-13
Y	----- WO 2010/029082 A1 (NOVARTIS AG [CH]; CARAVATTI GIORGIO [CH]; FAIRHURST ROBIN ALEC [GB]; F) 18 Marzo 2010 (2010-03-18) citado en la solicitud página 55; ejemplo 15 reivindicaciones 5, 16 ----- --/--	1-13

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No. de Solicitud Internacional

PCT/US2012/045199

C (Continuación). DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERAN PERTINENTES

Categoría*	Citación del documento, con indicación, donde es apropiado, de los pasos pertinentes	Pertinente para la reivindicación No.
Y	WO 2007/084786 A1 (NOVARTIS AG [CH]; BURGER MATTHEW [US]; NI ZHI-JIE [US], PECCHI SABINA) 26 Julio 2007 (2007-07-26) citado en la solicitud páginas 44-45 compuesto 10 -----	1-13

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre los miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.:

PCT/US2012/045199

Documento de la patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembros de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 2010020675 A1	25-02-2010	AR 073116 A1	13-10-2010
		AU 2009284098 A1	25-02-2010
		CA 2734802 A1	25-02-2010
		CN 102186856 A	14-09-2011
		CO 6341561 A2	21-11-2011
		DO P2011000057 A	31-07-2011
		EA 201100355 A1	31-10-2011
		EC SP11010843 A	31-05-2011
		EP 2331547 A1	15-06-2011
		JP 2012500785 A	12-01-2012
		KR 20110052713 A	18-05-2011
		MA 32555 B1	01-08-2011
		PE 04192011 A1	13-07-2011
		TW 201014858 A	16-04-2010
		US 2010105653 A1	29-04-2010
		US 2011152244 A1	23-06-2011
		UY 32067 A	26-03-2010
		WO 2010020675 A1	25-02-2010
WO 2010029082 A1	18-03-2010	AR 073369 A1	03-11-2010
		AU 2009290904 A1	18-03-2010
		CA 2734819 A1	18-03-2010
		CN 102149711 A	10-08-2011
		CO 6351738 A2	20-12-2011
		DO P2011000070 A	31-03-2011
		EA 201100447 A1	31-10-2011
		EC SP11010880 A	29-04-2011
		EP 2331537 A1	15-06-2011
		JP 2012502080 A	26-01-2012
		KR 20110038737 A	14-04-2011
		MA 32604 B1	01-09-2011
		NZ 590754 A	31-08-2012
		PA 8841901 A1	28-06-2010
		PE 07962011 A1	04-11-2011
		SM AP201100019 A	06-05-2011
		SV 2011003853 A	16-05-2011
		TW 201014851 A	16-04-2010
		US 2010105711 A1	29-04-2010
		UY 32096 A	30-04-2010
WO 2007084786 A1	26-07-2007	WO 2010029082 A1	18-03-2010
		AR 059087 A1	12-03-2008
		AT 478064 T	15-09-2010
		AU 2007206048 A1	26-07-2007
		BR PI0707189 A2	26-04-2011
		CA 2636993 A1	26-07-2007
		CN 101389622 A	18-03-2009
		DK 1984350 T3	15-11-2010
		EA 200801680 A1	30-12-2008
		EC SP088630 A	29-08-2008
		EP 1984350 A1	29-10-2008
		EP 2261223 A1	15-12-2010
		ES 2351172 T3	01-02-2011
		GE P20115147 B	25-01-2011
		HK 1122031 A1	31-12-2010
		HR P20100603 T1	31-12-2010
		JP 2009527464 A	30-07-2009
		KR 20080096776 A	03-11-2008

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre los miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.:

PCT/US2012/045199

Documento de la patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembros de la familia de patentes	Fecha de publicación
		MA 30208 B1	02-02-2009
		ME P3908 A	10-02-2010
		MY 144233 A	15-08-2011
		NZ 569771 A	29-07-2011
		PE 13222007 A1	27-01-2008
		PT 1984350 E	11-11-2010
		RS 51548 B	30-06-2011
		SI 1984350 T1	31-12-2010
		SM AP200800048 A	13-08-2008
		SV 2008002984 A	17-08-2010
		TW 200808786 A	16-02-2008
		US 2010249126 A1	30-09-2010
		US 2012225859 A1	06-09-2012
		WO 2007084786 A1	26-07-2007
		ZA 200806017 A	27-01-2010

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

CHAPMAN, Jennifer, C.
Novartis Pharmaceuticals Corporation
Patent Department, Bldg. 101
One Health Plaza
East Hanover, New Jersey 07936-1080
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 29 August 2012 (29.08.2012)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 54693-WO-PCT	
International application No. PCT/US2012/045199	International filing date (day/month/year) 02 July 2012 (02.07.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant

 ☒ the inventor

 ☐ the agent

 ☐ the common representative

Name and Address CHEN, Yen c/o Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc. 250 Massachusetts Avenue Cambridge, Massachusetts 02139 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

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

☐ the person

 ☒ the name

 ☐ the address

 ☐ the nationality

 ☐ the residence

Name and Address CHEN, Yan c/o Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc. 250 Massachusetts Avenue Cambridge, Massachusetts 02139 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

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

☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the International Searching Authority	☐ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned
	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Laaroussi Abderrazak e-mail pt01.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 01
---	---

Facsimile No. +41 22 338 70 90

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 54693 - WO - PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2012/045199	International filing date (day/month/year) 02/07/2012	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 01/07/2011
Applicant NOVARTIS AG		

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

This international search report consists of a total of 6 sheets.

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

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

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

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

COMBINATION THERAPY COMPRISING A CDK4/6 INHIBITOR AND A PI3K INHIBITOR FOR USE
IN THE TREATMENT OF CANCER

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2012/045199

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/4439 A61K31/519 A61K31/535 A61P35/00
ADD.

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)

A61K

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

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

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, 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,P	MILLER TODD W ET AL: "ER[alpha]-dependent E2F transcription can mediate resistance to estrogen deprivation in human breast cancer.", CANCER DISCOVERY SEP 2011 LNKD-PUBMED:22049316, vol. 1, no. 4, September 2011 (2011-09), pages 338-351, XP002683182, ISSN: 2159-8290 abstract pages 345-349 ----- -/--	1,3,5-7, 10,11



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 September 2012

Date of mailing of the international search report

21/09/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Collura, Alessandra

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2012/045199

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WITTERS LOIS M ET AL: "The antiproliferative effect of the combination of the cyclin-dependent kinase inhibitor, flavopiridol, and a PI3K inhibitor on the growth of human breast cancer cell lines.", PROCEEDINGS OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH ANNUAL MEETING, vol. 45, March 2004 (2004-03), page 123, XP009162626, & 95TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-ASSOCIATION-FOR-CANCER-RESEARCH; ORLANDO, FL, USA; MARCH 27 -31, 2004 ISSN: 0197-016X abstract	1,5-8, 10,12
A	----- CARLSON B A ET AL: "Flavopiridol induces G1 arrest with inhibition of cyclin-dependent kinase (CDK) 2 and CDK4 in human breast carcinoma cells", CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 56, 1 July 1996 (1996-07-01), pages 2973-2978, XP002113849, ISSN: 0008-5472 abstract	1-13
X	----- YU CHUNRONG ET AL: "The lethal effects of pharmacological cyclin-dependent kinase inhibitors in human leukemia cells proceed through a phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent process.", CANCER RESEARCH 15 APR 2003 LNKD-PUBMED:12702569, vol. 63, no. 8, 15 April 2003 (2003-04-15), pages 1822-1833, XP008036274, ISSN: 0008-5472 abstract page 1831, right-hand column, last paragraph page 1830	1,5,7
Y	----- WO 2010/020675 A1 (NOVARTIS AG [CH]; ASTEX THERAPEUTICS LTD [GB]; BESONG GILBERT [GB]; BR) 25 February 2010 (2010-02-25) cited in the application page 27; table 3 page 45; claims 5, 16	1-13
Y	----- WO 2010/029082 A1 (NOVARTIS AG [CH]; CARAVATTI GIORGIO [CH]; FAIRHURST ROBIN ALEC [GB]; F) 18 March 2010 (2010-03-18) cited in the application page 55; example 15 claims 5,16	1-13
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2012/045199

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2007/084786 A1 (NOVARTIS AG [CH]; BURGER MATTHEW [US]; NI ZHI-JIE [US]; PECCHI SABINA) 26 July 2007 (2007-07-26) cited in the application pages 44-45 compound 10 -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2012/045199

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010020675	A1	25-02-2010	AR 073116 A1 13-10-2010
		AU 2009284098 A1 25-02-2010	
		CA 2734802 A1 25-02-2010	
		CN 102186856 A 14-09-2011	
		CO 6341561 A2 21-11-2011	
		DO P2011000057 A 31-07-2011	
		EA 201100355 A1 31-10-2011	
		EC SP11010843 A 31-05-2011	
		EP 2331547 A1 15-06-2011	
		JP 2012500785 A 12-01-2012	
		KR 20110052713 A 18-05-2011	
		MA 32555 B1 01-08-2011	
		PE 04192011 A1 13-07-2011	
		TW 201014858 A 16-04-2010	
		US 2010105653 A1 29-04-2010	
		US 2011152244 A1 23-06-2011	
		UY 32067 A 26-03-2010	
		WO 2010020675 A1 25-02-2010	
WO 2010029082	A1	18-03-2010	AR 073369 A1 03-11-2010
		AU 2009290904 A1 18-03-2010	
		CA 2734819 A1 18-03-2010	
		CN 102149711 A 10-08-2011	
		CO 6351738 A2 20-12-2011	
		DO P2011000070 A 31-03-2011	
		EA 201100447 A1 31-10-2011	
		EC SP11010880 A 29-04-2011	
		EP 2331537 A1 15-06-2011	
		JP 2012502080 A 26-01-2012	
		KR 20110038737 A 14-04-2011	
		MA 32604 B1 01-09-2011	
		NZ 590754 A 31-08-2012	
		PA 8841901 A1 28-06-2010	
		PE 07962011 A1 04-11-2011	
		SM AP201100019 A 06-05-2011	
		SV 2011003853 A 16-05-2011	
		TW 201014851 A 16-04-2010	
		US 2010105711 A1 29-04-2010	
		UY 32096 A 30-04-2010	
		WO 2010029082 A1 18-03-2010	
WO 2007084786	A1	26-07-2007	AR 059087 A1 12-03-2008
		AT 478064 T 15-09-2010	
		AU 2007206048 A1 26-07-2007	
		BR PI0707189 A2 26-04-2011	
		CA 2636993 A1 26-07-2007	
		CN 101389622 A 18-03-2009	
		DK 1984350 T3 15-11-2010	
		EA 200801680 A1 30-12-2008	
		EC SP088630 A 29-08-2008	
		EP 1984350 A1 29-10-2008	
		EP 2261223 A1 15-12-2010	
		ES 2351172 T3 01-02-2011	
		GE P20115147 B 25-01-2011	
		HK 1122031 A1 31-12-2010	
		HR P20100603 T1 31-12-2010	
		JP 2009527464 A 30-07-2009	
		KR 20080096776 A 03-11-2008	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

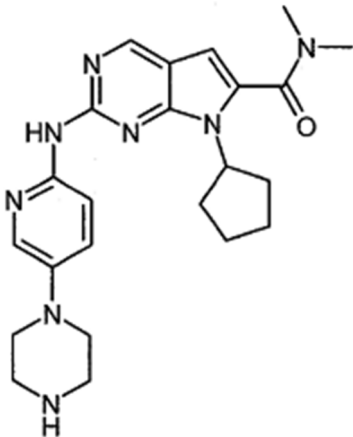
International application No

PCT/US2012/045199

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		MA 30208 B1	02-02-2009
		ME P3908 A	10-02-2010
		MY 144233 A	15-08-2011
		NZ 569771 A	29-07-2011
		PE 13222007 A1	27-01-2008
		PT 1984350 E	11-11-2010
		RS 51548 B	30-06-2011
		SI 1984350 T1	31-12-2010
		SM AP200800048 A	13-08-2008
		SV 2008002984 A	17-08-2010
		TW 200808786 A	16-02-2008
		US 2010249126 A1	30-09-2010
		US 2012225859 A1	06-09-2012
		WO 2007084786 A1	26-07-2007
		ZA 200806017 A	27-01-2010

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Solicitud Divisional)

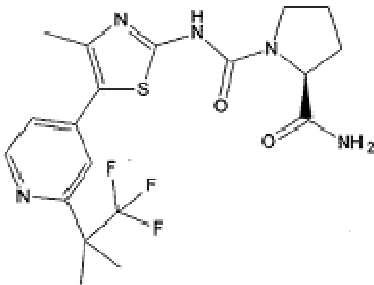
1. Una combinación, caracterizada porque comprende un primer agente que es un inhibidor de cinasa 4 dependiente de ciclina o cinasa 6 dependiente de ciclina (CDK4/6) y un segundo agente que es un inhibidor de PI3Cinasa, donde el inhibidor CDK4/6 es el Compuesto A descrito por la Fórmula A:



Fórmula A

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

y el agente inhibidor PI3cinasa es el Compuesto B2 descrito por la Fórmula B2:



Fórmula B2

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
