



Q.F



ota

PCT

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Organización y
Digitalización CSA Ltd.

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

INVENTARIO

09-85032

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: COMBINACIÓN DE LBH589 CON OTROS AGENTES
TERAPÉUTICOS PARA EL TRATAMIENTO DE CANCER

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 13 de Agosto de 2009



No. 09-085032- -00000-0000

Fecha: 2009-08-13 17:01:15 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 223

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000137

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: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: 1) Peter Wisdom ATADJA, 2) Wenlin SHAO,
3) Kapil N. BHALLA,

Dirección: 1) 9 Reeve Street, Acton, MA 01720 E.U.A.; 2) 14 Edison Avenue,
Dedham, MA 02026 E.U.A.; 3) 411 Headgate Drive, Martinez, GA 30907 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: 1 y 2) Canadienses 3) Estadounidense

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/053798

Fecha

Febrero 13, 2008

Publicación Internacional No. WO 2008/100985

Fecha

Agosto 21, 2008

6

Título (54) COMBINACIÓN DE LBH589 CON OTROS AGENTES TERAPÉUTICOS
PARA EL TRATAMIENTO DE CANCER (folio 236)

Clasificación Internacional (51) A61K 31/00, A61K 31/4045

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Febrero 15, 2007

(31) Número de
Solicitud

60/890.005

9

Comprobante de pago No. 09-59,433

Fecha

Agosto 11 de 2009



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 ver expediente No. 07-026397



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



Declaraciones



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



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



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



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia 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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 59,433
FECHA : AGOSTO 11 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-085032- -00000-0000

Fecha: 2009-08-13 17:01:15 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 223

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105797716	11/08/2009	9,384,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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 Moufe 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.


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA
Licencia 376 - 1993 A

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
Licencia 376 - 1993 M


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
Licencia 376 - 1993 M

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

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.

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.

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland

Arthur Canónico

Pascal Traub

f

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).

Leg.Prot.Nr. 975 /2006

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *H. Fischer*

3. in his/her function as *off. Leg.*

4. and certified by the seal of the *Legation*

Certified 20. Aug. 2006

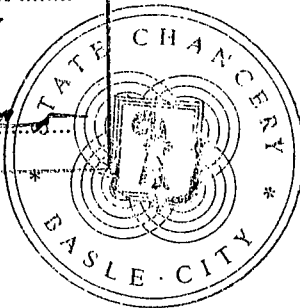
5. in Basel (Bâle) 6. on

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

8. no. *2099/18584*

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

Heidi Fischer



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
21 August 2008 (21.08.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/100985 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 31/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01)

(74) Agent: MANZARI, Oona, A.; Novartis Pharma AG,
Patent Department, One Health Plaza Bldg. 104, East
Hanover, NJ 07936-1080 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2008/053798

(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, 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, PG, PH,
PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV,
SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date:
13 February 2008 (13.02.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/890,005 15 February 2007 (15.02.2007) US

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

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ATADJA, Peter,
Wisdom [CA/US]; 9 Reeve Street, Acton, MA 01720
(US). SHAO, Wenlin [CA/US]; 14 Edison Avenue,
Dedham, MA 02026 (US). BHALLA, Kapil, N. [US/US];
411 Headgate Drive, Martinez, GA 30907 (US).

Published:

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



WO 2008/100985 A2

(54) Title: COMBINATIONS OF THERAPEUTIC AGENTS FOR TREATING CANCER

(57) Abstract: The invention relates to a combination comprising the N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2H-2-propenamide; and one or more pharmaceutically active agents; pharmaceutical compositions comprising said combination; methods of treatment comprising said combination; processes for making said combination; and a commercial package comprising said combination.

COMBINATIONS OF THERAPEUTIC AGENTS FOR TREATING CANCER

The invention relates to a combination comprising N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide; and one or more pharmaceutically active agents; pharmaceutical compositions comprising said combination; methods of treatment comprising said combination; processes for making said combination; and a commercial package comprising said combination.

Background of the Invention

Reversible acetylation of histones is a major regulator of gene expression that acts by altering accessibility of transcription factors to DNA. In normal cells, histone deacetylase (HDA) and histone acetyltransferase together control the level of acetylation of histones to maintain a balance. Inhibition of HDA results in the accumulation of hyperacetylated histones, which results in a variety of cellular responses. Inhibitors of HDA (HDAI) have been studied for their therapeutic effects on cancer cells. Recent developments in the field of HDAI research have provided active compounds, both highly efficacious and stable, that are suitable for treating tumors.

Accruing evidence suggests that HDAI are even more efficacious when used in combination with other chemotherapeutic agents. There are both synergistic and additive advantages, both for efficacy and safety. Therapeutic effects of combinations of chemotherapeutic agents with HDAI can result in lower safe dosage ranges of each component in the combination.

Summary of the Invention

The invention relates to combination which comprises:

- (a) N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide; and
- (b) one or more pharmaceutically active agents.

The invention further relates to pharmaceutical compositions comprising:

- (a) N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide;
- (b) a pharmaceutically active agent; and
- (c) a pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention further relates to a commercial package or product comprising:

- (a) a pharmaceutical formulation of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide; and
- (b) a pharmaceutical formulation of a pharmaceutically active agent for simultaneous, concurrent, separate or sequential use.

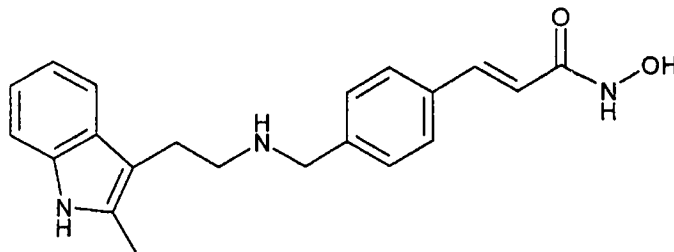
The combination partners (a) and (b) can be administered together, one after the other or separately in one combined unit dosage form or in two separate unit dosage forms. The unit dosage form may also be a fixed combination.

The present invention further relates to a method of preventing or treating proliferative diseases or diseases that are associated with or triggered by persistent angiogenesis in a mammal, particularly a human, with a combination comprising:

- (a) N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide; and
- (b) one or more pharmaceutically active agents.

Detailed Description of the Invention

N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide is a HDAI and has the following structure:



The term "pharmaceutically active agents" is a broad one covering many pharmaceutically active agents having different mechanisms of action. Combinations of some of these with N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide can result in improvements in cancer therapy. Generally, pharmaceutically active agents are classified according to the mechanism of action. Many of the available agents are anti-metabolites of development pathways of various tumors, or react with the DNA of the tumor cells. There are also agents which inhibit enzymes, such as topoisomerase I and topoisomerase II, or which are antimiotic agents.

By the term "pharmaceutically active agent" is meant especially any pharmaceutically active agent other than N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide or a derivative thereof. It includes, but is not limited to:

- i. an ACE inhibitor;
- ii. an adenosine-kinase-inhibitor;
- iii. an adjuvant;
- iv. an adrenal cortex antagonist;
- v. AKT pathway inhibitor;
- vi. an alkylating agent;
- vii. an angiogenesis inhibitor;
- viii. an angiostatic steroid;
- ix. an anti-androgen;
- x. an anti-estrogen;
- xi. an anti-hypercalcemia agent;
- xii. an anti-leukemic compound;
- xiii. an anti-metabolite;
- xiv. an anti-proliferative antibody;
- xv. an apoptosis inducer;
- xvi. an AT1 receptor antagonist;
- xvii. an aurora kinase inhibitor;
- xviii. an aromatase inhibitor;
- xix. a biological response modifier;
- xx. a bisphosphonate;
- xxi. a Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) inhibitor;



- xxii. a calcineurin inhibitor;
- xxiii. a CaM kinase II inhibitor;
- xxiv. a CD45 tyrosine phosphatase inhibitor;
- xxv. a CDC25 phosphatase inhibitor;
- xxvi. a CYP3A4 inhibitor;
- xxvii. a CHK kinase inhibitor;
- xxviii. a compound targeting/decreasing a protein or lipid kinase activity or a protein or lipid phosphatase activity, a further anti-angiogenic compound or a compound which induces cell differentiation processes;
- xxix. a controlling agent for regulating genistein, olomucine and/or tyrphostins;
- xxx. a cyclooxygenase inhibitor;
- xxxi. a cRAF kinase inhibitor;
- xxxii. a cyclin dependent kinase inhibitor;
- xxxiii. a cysteine protease inhibitor;
- xxxiv. a DNA intercalator;
- xxxv. a DNA strand breaker;
- xxxvi. an E3 Ligase inhibitor;
- xxxvii. an EDG binder;
- xxxviii. an endocrine hormone;
- xxxix. compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the epidermal growth factor family;
- xl. an EGFR, PDGFR tyrosine kinase inhibitor;
- xli. a farnesyltransferase inhibitor;
- xlii. a Flk-1 kinase inhibitor;
- xliii. a compound which targets, decreases or inhibits the activity of Flt-3;
- xliv. a gonadorelin agonist;
- xlv. a Glycogen synthase kinase-3 (GSK3) inhibitor;
- xlvi. a heparanase inhibitor;
- xlvi. an agent used in the treatment of hematologic malignancies;
- xlvi. a histone deacetylase (HDAC) inhibitor;
- xlix. a HSP90 inhibitor;
- I. an implant containing corticosteroids;
- II. a I-kappa B-alpha kinase inhibitor (IKK);
- III. an insulin receptor tyrosine kinase inhibitor;

15

- liii. a c-Jun N-terminal kinase (JNK) kinase inhibitor;
- liv. a microtubule binding agent;
- lv. a Mitogen-activated protein (MAP) kinase-inhibitor;
- lvi. a MDM2 inhibitor;
- lvii. a MEK inhibitor;
- lviii. a methionine aminopeptidase inhibitor;
- lix. a matrix metalloproteinase inhibitor (MMP) inhibitor;
- lx. a monoclonal antibody;
- lxi. a NGFR tyrosine-kinase-inhibitor;
- lxii. a p38 MAP kinase inhibitor, including a SAPK2/p38 kinase inhibitor;
- lxiii. a p56 tyrosine kinase inhibitor;
- lxiv. a PDGFR tyrosine kinase inhibitor;
- lxv. a phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor;
- lxvi. a phosphatase inhibitor;
- lxvii. photodynamic therapy;
- lxviii. a platinum agent;
- lix. a protein phosphatase inhibitor, including a PP1 and PP2 inhibitor and a tyrosine phosphatase inhibitor;
- lxx. a PKC inhibitor and a PKC delta kinase inhibitor;
- lxxi. a polyamine synthesis inhibitor;
- lxxii. a proteosome inhibitor;
- lxxiii. a PTP1B inhibitor;
- lxxiv. a protein tyrosine kinase inhibitor including a SRC family tyrosine kinase inhibitor; a Syk tyrosine kinase inhibitor; and a JAK-2 and/or JAK-3 tyrosine kinase inhibitor;
- lxxv. an inhibitor of Ras oncogenic isoforms;
- lxxvi. a retinoid;
- lxxvii. a ribonucleotide reductase inhibitor;
- lxxviii. a RNA polymerase II elongation inhibitor;
- lxxix. an S-adenosylmethionine decarboxylase inhibitor;
- lxxx. a serine/threonine kinase inhibitor;
- lxxxi. a compound which targets, decreases or inhibits the activity/function of serine/threonine mTOR kinase;
- lxxxii. a somatostatin receptor antagonist;

16

- lxxxiii. a sterol biosynthesis inhibitor;
- lxxxiv. a telomerase inhibitor;
- lxxxv. a topoisomerase inhibitor;
- lxxxvi. tumor cell damaging approaches;
- lxxxvii. a monoclonal antibody of VEGF or VEGFR;
- lxxxviii. VEGFR tyrosine kinase inhibitor; and
- lxxxix. a RANKL Inhibitor.

The term "ACE inhibitor", as used herein, includes, but is not limited to, CIBACEN, benazepril, enazepril (LOTENSIN), captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, quinapril, ramipril, perindopril and trandolapril.

The term "an adenosine-kinase-inhibitor", as used herein, relates to a compound which targets, decreases or inhibits nucleobase, nucleoside, nucleotide and nucleic acid metabolisms. An example of an adenosine-kinase-inhibitor includes, but is not limited to, 5-Iodotubercidin, which is also known as 7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine, 5-iodo-7-β-D-ribofuranosyl-(9CI).

The term "an adjuvant", as used herein, refers to a compound which enhances the 5-FU-TS bond, as well as a compound which targets, decreases or inhibits, alkaline phosphatase. Examples of an adjuvant include, but are not limited to, Leucovorin and Levamisole.

The term "an adrenal cortex antagonist", as used herein, relates to a compound which targets, decreases or inhibits the activity of the adrenal cortex and changes the peripheral metabolism of corticosteroids, resulting in a decrease in 17-hydroxycorticosteroids. An example of an adrenal cortex antagonist includes, but is not limited to, Mitotane.

The term "AKT pathway inhibitor", as used herein, relates to a compound which targets, decreases or inhibits cell proliferation. Akt, also known as protein kinase B (PKB), a serine/threonine kinase, is a critical enzyme in several signal transduction pathways involved in diabetes. The principal role of Akt in the cell is to facilitate growth factor-mediated cell survival and to block apoptotic cell death. A target of the AKT pathway inhibitor includes, but is not limited to, Pi3K/AKT. Examples of an AKT pathway inhibitor include, but are not limited to, Deguelin, which is also known as 3H-bis[1]benzopyrano[3,4-b:6',5'-e]pyran-

7(7aH)-one, 13, 13a-dihydro-9,10-dimethoxy-3,3-dimethyl-, (7aS, 13aS)-(9CI); and Triciribine, which is also known as 1,4,5,6,8-pentaazaacenaphthylen-3-amine, 1,5-dihydro-5-methyl-1- β -D-ribofuranosyl-(9CI).

The term "an alkylating agent", as used herein, relates to a compound which causes alkylation of DNA and results in breaks in the DNA molecules, as well as cross-linking of the twin strands, thus interfering with DNA replication and transcription of RNA. Examples of an alkylating agent include, but are not limited to, Chlorambucil, cyclophosphamide, Dacarbazine, Lomustine, Procarbazine, Thiotepa, Melphalan, Temozolomide (TEMODAR), Carmustine, Ifosfamide, Mitomycin, Altretamine, Busulfan, Machlorethamine hydrochloride, nitrosourea (BCNU or Gliadel), Streptozocin, and estramustine. Cyclophosphamide can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g., under the trademark CYCLOSTIN; and ifosfamide as HOLOXAN.

The term "an angiogenesis inhibitor", as used herein, relates to a compound which targets, decreases or inhibits the production of new blood vessels. Targets of an angiogenesis inhibitor include, but are not limited to, methionine aminopeptidase-2 (MetAP-2), macrophage inflammatory protein-1 (MIP-1 α), CCL5, TGF- β , lipoxxygenase, cyclooxygenase, and topoisomerase. Indirect targets of an angiogenesis inhibitor include, but are not limited to, p21, p53, CDK2 and collagen synthesis. Examples of an angiogenesis inhibitor include, but are not limited to, Fumagillin, which is known as 2,4,6,8-decatetraenedioic acid, mono[(3R,4S,5S,6R)-5-methoxy-4-[(2R,3R)-2-methyl-3-(3-methyl-2-butenyl)oxiranyl]-1-oxaspiro[2.5]oct-6-yl] ester, (2E,4E,6E,8E)-(9CI); Shikonin, which is also known as 1,4-naphthalenedione, 5,8-dihydroxy-2-[(1R)-1-hydroxy-4-methyl-3-pentenyl]-(9CI); Tranilast, which is also known as benzoic acid, 2-[[3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-oxo-2-propenyl]amino]-(9CI); ursolic acid; suramin; thalidomide and lenalidomide, and marketed as REVLIMID.

The term "angiostatic steroid", as used herein, includes, but is not limited to, agents which block or inhibit angiogenesis, such as, e.g., anecortave, triamcinolone, hydrocortisone, 11- α -epihydrocortisol, cortexolone, 17 α -hydroxyprogesterone, corticosterone, desoxycorticosterone, testosterone, estrone and dexamethasone.

The term "an anti-androgen", as used herein, relates to a compound which blocks the action of androgens of adrenal and testicular origin which stimulate the growth of normal and

malignant prostatic tissue. Examples of an anti-androgen include, but are not limited to, Nilutamide; bicalutamide (CASODEX), which can be formulated, e.g., as disclosed in U.S. Patent No. 4,636,505.

The term "an anti-estrogen", as used herein, relates to a compound which antagonizes the effect of estrogens at the estrogen receptor level. Examples of an anti-estrogen include, but are not limited to, Toremifene; Letrozole; Testolactone; Anastrozole; Bicalutamide; Flutamide; Tamoxifen Citrate; Exemestane; Fulestrant; tamoxifen; fulvestrant; raloxifene and raloxifene hydrochloride. Tamoxifen can be administered in the form as it is marketed, e.g., NOLVADEX; and raloxifene hydrochloride is marketed as EVISTA. Fulvestrant can be formulated as disclosed in U.S. Patent No. 4,659,516 and is marketed as FASLODEX. A combination of the invention comprising a pharmaceutically active agent which is an anti-estrogen is particularly useful for the treatment of estrogen receptor positive tumors, e.g., breast tumors.

The term "an anti-hypercalcemia agent", as used herein, refers to compounds which are used to treat hypercalcemia. Examples of an anti-hypercalcemia agent include, but are not limited to, gallium (III) nitrate hydrate; and pamidronate disodium.

The term "anti-leukemic compound", as used herein, includes, but is not limited to, Ara-C, a pyrimidine analog, which is the 2'- α -hydroxy ribose (arabinoside) derivative of deoxycytidine. Also included is the purine analog of hypoxanthine, 6-mercaptopurine (6-MP) and fludarabine phosphate.

The term "an anti-metabolite", as used herein, relates to a compound which inhibits or disrupts the synthesis of DNA resulting in cell death. Examples of an antimetabolite include, but are not limited to, 6-mercaptopurine; Cytarabine; Fludarabine; Flexuridine; Fluorouracil; Capecitabine; Raltitrexed; Methotrexate; Cladribine; Gemcitabine; Gemcitabine hydrochloride; Thioguanine; Hydroxyurea; DNA de-methylating agents, such as 5-azacytidine and decitabine; edatrexate; and folic acid antagonists such as, but not limited to, pemetrexed. Capecitabine can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g., under the trademark XELODA; and gemcitabine as GEMZAR.

The term "an antiproliferative antibody", as used herein, includes, but is not limited to, trastuzumab, trastuzumab-DM1, erlotinib (TARCEVA), Panitumumab, bevacizumab

19

(AVASTIN), rituximab (RITUXAN), PRO64553 (anti-CD40) and 2C4 Antibody. By antibodies is meant, e.g., intact monoclonal antibodies, polyclonal antibodies, multispecific antibodies formed from at least two intact antibodies, and antibodies fragments so long as they exhibit the desired biological activity.

The term "an apoptosis inducer", as used herein, relates to a compound which induces the normal series of events in a cell that leads to its death. The apoptosis inducer of the present invention may selectively induce the X-linked mammalian inhibitor of apoptosis protein XIAP. The apoptosis inducer of the present invention may downregulate BCL-xL. Examples of an apoptosis inducer include, but are not limited to, ethanol, 2-[[3-(2,3-dichlorophenoxy)propyl]amino]-(9CI); gambogic acid; Embelin, which is also known as 2,5-cyclohexadiene-1,4-dione, 2,5-dihydroxy-3-undecyl-(9CI); and Arsenic Trioxide.

The term "AT1 receptor antagonist", as used herein, includes, but is not limited to, agents, such as DIOVAN.

The term "an aurora kinase inhibitor", as used herein, relates to a compound which targets, decreases or inhibits later stages of the cell cycle from the G2/M check point all the way through to the mitotic checkpoint and late mitosis. An example of an aurora kinase inhibitor includes, but is not limited to, Binucleine 2, which is also known as Methanimidamide, N'-[1-(3-chloro-4-fluorophenyl)-4-cyano-1H-pyrazol-5-yl]-N,N-dimethyl-(9CI).

The term "aromatase inhibitor", as used herein, relates to a compound which inhibits the estrogen production, i.e., the conversion of the substrates androstenedione and testosterone to estrone and estradiol, respectively. The term includes, but is not limited to, steroids, especially atamestane, exemestane and formestane; and, in particular, non-steroids, especially aminoglutethimide, roglethimide, pyridoglutethimide, trilostane, testolactone, ketokonazole, vorozole, fadrozole, anastrozole and letrozole. Exemestane is marketed as AROMASIN; formestane as LENTARON; fadrozole as AFEMA; anastrozole as ARIMIDEX; letrozole as FEMARA or FEMAR; and aminoglutethimide as ORIMETEN. A combination of the invention comprising a pharmaceutically active agent which is an aromatase inhibitor is particularly useful for the treatment of hormone receptor positive tumors, e.g., breast tumors.

The term "biological response modifier", as used herein, includes, but is not limited to, lymphokine or interferons, e.g., interferon γ .

The term "bisphosphonates", as used herein, includes, but is not limited to, etridronic, clodronic, tiludronic, pamidronic, alendronic, ibandronic, risedronic and zoledronic acid. "Etridronic acid" can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g., DIDRONEL; "clodronic acid" as BONEFOS; "tiludronic acid" as SKELID; "pamidronic acid" as AREDIA; "alendronic acid" as FOSAMAX; "ibandronic acid" as BONDRANAT; "risedronic acid" as ACTONEL; and "zoledronic acid" as ZOMETA.

The term "a Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) inhibitor", as used herein, relates to a compound which targets, decreases or inhibits human and murine B cell development. An example of a BTK inhibitor includes, but is not limited to, terreic acid.

The term "a calcineurin inhibitor", as used herein, relates to a compound which targets, decreases or inhibits the T cell activation pathway. A target of a calcineurin inhibitor includes protein phosphatase 2B. Examples of a calcineurin inhibitor include, but are not limited to, Cypermethrin, which is also known as cyclopropanecarboxylic acid, 3-(2,2-dichloroethenyl)-2,2-dimethyl-,cyano(3-phenoxyphenyl)methyl ester (9CI); Deltamethrin, which is also known as cyclopropanecarboxylic acid, 3-(2,2-dibromoethenyl)-2,2-dimethyl-(S)-cyano(3-phenoxyphenyl)methyl ester, (1R,3R)-(9CI); Fenvalerate, which is also known as benzeneacetic acid, 4-chloro- α -(1-methylethyl)-,cyano(3-phenoxyphenyl)methyl ester (9CI); and Typhostin 8.

The term "a CaM kinase II inhibitor", as used herein, relates to a compound which targets, decreases or inhibits CaM Kinases. CaM Kinases constitute a family of structurally related enzymes that include phosphorylase kinase, myosin light chain kinase, and CaM kinases I-IV. CaM Kinase II, one of the best-studied multifunctional enzymes, is found in high concentrations in neuronal synapses, and in some regions of the brain it may constitute up to 2% of the total protein content. Activation of CaM kinase II has been linked to memory and learning processes in the vertebrate nervous system. Targets of a CaM kinase II inhibitor include CaM kinase II. Examples of a CaM kinase II inhibitor include, but are not limited to, 5-isoquinolinesulfonic acid, 4-[(2S)-2-[(5-isoquinoliny)sulfonyl)methylamino]-3-oxo-3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propyl]phenyl ester (9CI); and benzenesulfonamide, N-[2-[[[3-(4-chlorophenyl)-2-propenyl]methyl]amino]methyl]phenyl]-N-(2-hydroxyethyl)-4-methoxy-(9CI).

91

The term "a CD45 tyrosine phosphatase inhibitor", as used herein, relates to a compound which targets, decreases or inhibits dephosphorylating regulatory pTyr residues on SRC-family protein-tyrosine kinases, which aids in the treatment of a variety of inflammatory and immune disorders. An example of a CD45 tyrosine phosphatase inhibitor includes, but is not limited to, Phosphonic acid, [[2-(4-bromophenoxy)-5-nitrophenyl]hydroxymethyl]-(9Cl).

The term "a CDC25 phosphatase inhibitor", as used herein, relates to compound which targets, decreases or inhibits overexpressed dephosphorylate cyclin-dependent kinases in tumors. An example of a CDC25 phosphatase inhibitor includes 1,4-naphthalenedione, 2,3-bis[(2-hydroxyethyl)thio]-(9Cl).

The term "a CHK kinase inhibitor", as used herein, relates to a compound which targets, decreases or inhibits overexpression of the antiapoptotic protein Bcl-2. Targets of a CHK kinase inhibitor are CHK1 and/or CHK2. An example of a CHK kinase inhibitor includes, but is not limited to, Debromohymenialdisine.

The term "compounds targeting/decreasing a protein or lipid kinase activity; or a protein or lipid phosphatase activity; or further anti-angiogenic compounds", as used herein, includes, but is not limited to, protein tyrosine kinase and/or serine and/or threonine kinase inhibitors or lipid kinase inhibitors, e.g.,

- i) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the vascular endothelial growth factor-receptors (VEGF), such as compounds which target, decrease or inhibit the activity of VEGF, especially compounds which inhibit the VEGF receptor, such as, but not limited to, 7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine derivatives, including (6-[4-(4-ethyl-piperazine-1-ylmethyl)-phenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-((R)-1-phenyl-ethyl)-amine (known as AEE788); BAY 43-9006; isolcholine compounds disclosed in WO 00/09495, such as (4-tert-butyl-phenyl)-94-pyridin-4-ylmethyl-isoquinolin-1-yl)-amine;
- ii) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the platelet-derived growth factor-receptors (PDGFR), such as compounds which target, decrease or inhibit the activity of PDGFR, especially compounds which inhibit the PDGF receptor, e.g., a N-phenyl-2-pyrimidine-amine derivative, e.g., imatinib, SU101, SU6668 and GFB-111;

- iii) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the fibroblast growth factor-receptors (FGFR);
- iv) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the insulin-like growth factor receptor 1 (IGF-1R), such as compounds which target, decrease or inhibit the activity of IGF-1R, especially compounds which inhibit the IGF-1R receptor. Compounds include, but are not limited to, the compounds disclosed in WO 02/092599 and derivatives thereof of 4-amino-5-phenyl-7-cyclobutyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine derivatives;
- v) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the Trk receptor tyrosine kinase family;
- vi) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the Axl receptor tyrosine kinase family;
- vii) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the c-Met receptor;
- viii) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the Ret receptor tyrosine kinase;
- ix) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the Kit/SCFR receptor tyrosine kinase;
- x) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the C-kit receptor tyrosine kinases (part of the PDGFR family), such as compounds which target, decrease or inhibit the activity of the c-Kit receptor tyrosine kinase family, especially compounds which inhibit the c-Kit receptor, e.g., imatinib;
- xi) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of members of the c-Abl family and their gene-fusion products, e.g., BCR-Abl kinase, such as compounds which target decrease or inhibit the activity of c-Abl family members and their gene fusion products, e.g., a N-phenyl-2-pyrimidine-amine derivative, e.g., imatinib, PD180970, AG957, NSC 680410 or PD173955 from ParkeDavis; BMS354825;
- xii) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of members of the protein kinase C (PKC) and Raf family of serine/threonine kinases, members of the MEK, SRC, JAK, FAK, PDK and Ras/MAPK family members, or PI(3) kinase family, or of the PI(3)-kinase-related kinase family, and/or members of the cyclin-dependent kinase family (CDK) and are especially those staurosporine derivatives disclosed in U.S. Patent No. 5,093,330, e.g., midostaurin; examples of further compounds include, e.g., UCN-01; safinol; BAY 43-9006; Bryostatin 1;

Perifosine; Ilmofoosine; RO 318220 and RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; isochinoline compounds, such as those disclosed in WO 00/09495; FTIs; PD184352 or QAN697, a P13K inhibitor;

- xiii) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of protein-tyrosine kinase, such as imatinib mesylate (GLEEVEC); tyrphostin or pyrimidylaminobenzamide and derivatives thereof. A tyrphostin is preferably a low molecular weight ($M_r < 1500$) compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, especially a compound selected from the benzylidenemalonitrile class or the S-arylbenzenemalonitrile or bisubstrate quinoline class of compounds, more especially any compound selected from the group consisting of Tyrphostin A23/RG-50810, AG 99, Tyrphostin AG 213, Tyrphostin AG 1748, Tyrphostin AG 490, Tyrphostin B44, Tyrphostin B44 (+) enantiomer, Tyrphostin AG 555, AG 494, Tyrphostin AG 556; AG957 and adaphostin (4-[(2,5-dihydroxyphenyl)methyl]amino)-benzoic acid adamantyl ester, NSC 680410, adaphostin);
- xiv) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the epidermal growth factor family of receptor tyrosine kinases (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 as homo- or heterodimers), such as compounds which target, decrease or inhibit the activity of the epidermal growth factor receptor family are especially compounds, proteins or antibodies which inhibit members of the EGF receptor tyrosine kinase family, e.g., EGF receptor, ErbB2, ErbB3 and ErbB4 or bind to EGF or EGF-related ligands, and are in particular those compounds, proteins or monoclonal antibodies generically and specifically disclosed in WO 97/02266, e.g., the compound of Example 39, or in EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0 520 722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, U.S. Patent No. 5,747,498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 and, especially, WO 96/30347, e.g., compound known as CP 358774, WO 96/33980, e.g., compound ZD 1839; and WO 95/03283, e.g., compound ZM105180, e.g., trastuzumab (HERCEPTIN®), cetuximab, Iressa, OSI-774, CI-1033, EKB-569, Lapatinib, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 or E7.6.3, and 7H-pyrrolo-[2,3-d]pyrimidine derivatives which are disclosed in WO 03/013541, erlotinib and gefitinib. Erlotinib can be administered in the form as it is marketed, e.g. TARCEVA, and gefitinib as IRESSA, human monoclonal antibodies against the epidermal growth factor receptor including ABX-EGFR; and

- xv) compounds which target, decrease or inhibit the activity/function of serine/threonine mTOR kinase are especially compounds, proteins or antibodies which target/inhibit members of the mTOR kinase family, e.g., RAD, RADO01, CCI-779, ABT578, SAR543, rapamycin and derivatives/analogues thereof, AP23573 and AP23841 from Ariad, everolimus (CERTICAN) and sirolimus. CERTICAN (everolimus, RAD) an investigational novel proliferation signal inhibitor that prevents proliferation of T-cells and vascular smooth muscle cells.

When referring to antibody, it is to include intact monoclonal antibodies, nanobodies, polyclonal antibodies, multi-specific antibodies formed from at least 2 intact antibodies, and antibodies fragments so long as they exhibit the desired biological activity.

The phrase "compound which targets, decreases or inhibits the activity of a protein or lipid phosphatase", as used herein, includes, but is not limited to, inhibitors of phosphatase 1, phosphatase 2A, PTEN or CDC25, e.g., okadaic acid or a derivative thereof.

The phrase "further anti-angiogenic compounds" includes, but is not limited to, compounds having another mechanism for their activity, e.g., unrelated to protein or lipid kinase inhibition, e.g., thalidomide (THALOMID), lenalidomide (REVLIMID) and TNP-470.

The phrase "compounds which induce cell differentiation processes", as used herein, includes, but is not limited to, retinoic acid, α -, γ - or δ -tocopherol or α -, γ - or δ -tocotrienol.

Examples of a "controlling agent for regulating genistein, olomoucine and/or tyrphostins" includes, but are not limited to, Daidzein, which is also known as 4H-1-benzopyran-4-one, 7-hydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)-(9CI); Iso-Olomoucine, and Tyrphostin 1.

The term "cyclooxygenase inhibitor", as used herein, includes, but is not limited to, e.g., Cox-2 inhibitors. The term "a COX-2 inhibitor", as used herein, relates to a compound which targets, decreases or inhibits the enzyme cox-2 (cyclooxygenase-2). Examples of a COX-2 inhibitor include, but are not limited to, 1H-indole-3-acetamide, 1-(4-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-N-(2-phenylethyl)-(9CI); 5-alkyl substituted 2-arylaminophenylacetic acid and derivatives, such as celecoxib (CELEBREX), rofecoxib (VIOXX), etoricoxib, valdecoxib; or a 5-alkyl-2-arylaminophenylacetic acid, e.g., 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoroanilino)phenylacetic acid, lumiracoxib; and celecoxib.

The term "a cRAF kinase inhibitor", as used herein, relates to a compound which targets, decreases or inhibits the up-regulation of E-selectin and vascular adhesion molecule-1 induced by TNF. Raf kinases play an important role as extracellular signal-regulating kinases in cell differentiation, proliferation and apoptosis. A target of a cRAF kinase inhibitor includes, but is not limited, to RAF1. Examples of a cRAF kinase inhibitor include, but are not limited to, 3-(3,5-dibromo-4-hydroxybenzylidene)-5-iodo-1,3-dihydroindol-2-one; and benzamide, 3-(dimethylamino)-N-[3-[(4-hydroxybenzoyl)amino]-4-methylphenyl]-(9Cl).

The term "a cyclin dependent kinase inhibitor", as used herein, relates to a compound which targets, decreases or inhibits cyclin dependent kinase which play a role in the regulation of the mammalian cell cycle. Cell cycle progression is regulated by a series of sequential events that include the activation and subsequent inactivation of cyclin dependent kinases (Cdks) and cyclins. Cdks are a group of serine/threonine kinases that form active heterodimeric complexes by binding to their regulatory subunits, cyclins. Examples of targets of a cyclin dependent kinase inhibitor include, but are not limited to, CDK, AHR, CDK1, CDK2, CDK5, CDK4/6, GSK3beta and ERK. Examples of a cyclin dependent kinase inhibitor include, but are not limited to, N9-Isopropyl-Olomoucine; Olomoucine; Purvalanol B, which is also known as Benzoic acid, 2-chloro-4-[[2-[[[(1R)-1-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl]amino]-9-(1-methylethyl)-9H-purin-6-yl]amino]-(9Cl); Roascovitine; Indirubin, which is also known as 2H-Indol-2-one, 3-(1,3-dihydro-3-oxo-2H-indol-2-ylidene)-1,3-dihydro-(9Cl); Kenpaullone, which is also known as Indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-one, 9-bromo-7,12-dihydro-(9Cl); purvalanol A, which is also known as 1-Butanol, 2-[[6-[(3-chlorophenyl)amino]-9-(1-methylethyl)-9H-purin-2-yl]amino]-3-methyl-, (2R)-(9Cl); and Indirubin-3'-monooxime.

The term "a cysteine protease inhibitor", as used herein, relates to a compound which targets, decreases or inhibits cystein protease which plays a vital role in mammalian cellular turnover and apoptosis. An example of a cystein protease inhibitor includes, but is not limited to, 4-morpholinecarboxamide, N-[(1S)-3-fluoro-2-oxo-1-(2-phenylethyl)propyl]amino]-2-oxo-1-(phenylmethyl)ethyl]-(9Cl).

The term "a DNA intercalator", as used herein, relates to a compound which binds to DNA and inhibits DNA, RNA and protein synthesis. Examples of a DNA intercalator include, but are not limited to, Plicamycin and Dactinomycin.

ab

The term "a DNA strand breaker", as used herein, relates to a compound which causes DNA strand scission and results in inhibition of DNA synthesis, inhibition of RNA and protein synthesis. An example of a DNA strand breaker includes, but is not limited to, Bleomycin.

The term "an E3 Ligase inhibitor", as used herein, relates to a compound which targets, decreases or inhibits the E3 ligase which inhibits the transfer of ubiquitin chains to proteins, marking them for degradation in the proteasome. An example of a E3 ligase inhibitor includes, but is not limited to, N-((3,3,3-trifluoro-2-trifluoromethyl)propionyl)sulfanilamide.

The term "EDG binder", as used herein, includes, but is not limited to, a class of immunosuppressants that modulates lymphocyte recirculation, such as FTY720.

The term "an endocrine hormone", as used herein, relates to a compound which by acting mainly on the pituitary gland causes the suppression of hormones in males, the net effect is a reduction of testosterone to castration levels. In females, both ovarian estrogen and androgen synthesis are inhibited. An example of an endocrine hormone includes, but is not limited to, Leuprolide and megestrol acetate.

The term "compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the epidermal growth factor family", as used herein, relates to a compound which compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the epidermal growth factor family of receptor tyrosine kinases (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 as homo- or heterodimers), such as compounds which target, decrease or inhibit the activity of the epidermal growth factor receptor family are especially compounds, proteins or antibodies which inhibit members of the EGF receptor tyrosine kinase family, e.g., EGF receptor, ErbB2, ErbB3 and ErbB4 or bind to EGF or EGF-related ligands, and are in particular those compounds, proteins or monoclonal antibodies generically and specifically disclosed in WO 97/02266, e.g., the compounds in EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, U.S. Patent No. 5,747,498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 and, especially, WO 96/30347, e.g., compound known as CP 358774, WO 96/33980, e.g., compound ZD 1839; and WO 95/03283, e.g., compound ZM105180, e.g., trastuzumab (HERCEPTIN®), cetuximab, Iressa, OSI-774, CI-1033, EKB-569, Lapatinib, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 or E7.6.3, and 7H-pyrrolo-[2,3-d]pyrimidine derivatives which are disclosed in

WO 03/013541, erlotinib and gefitinib. Erlotinib can be administered in the form as it is marketed, e.g., TARCEVA, and gefitinib as IRESSA, human monoclonal antibodies against the epidermal growth factor receptor including ABX-EGFR. Targets of an EGFR kinase inhibitor include, but are not limited to, guanylyl cyclase (GC-C) and HER2. Other examples of an EGFR kinase inhibitor include, but are not limited to, Tyrphostin 23, Tyrphostin 25, Tyrphostin 47, Tyrphostin 51 and Tyrphostin AG 825. Targets of an EGFR tyrosine kinase inhibitor include EGFR, PTK and tubulin. Other examples of an EGFR tyrosine kinase inhibitor include, but are not limited to, 2-propenamide, 2-cyano-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-N-phenyl-, (2E)-(9Cl); Tyrphostin Ag 1478; Lavendustin A; and 3-pyridineacetonitrile, α -[(3,5-dichlorophenyl)methylene]-, (α Z)-(9Cl). An example of an EGFR, PDGFR tyrosine kinase inhibitor includes, but is not limited to, Tyrphostin 46.

The term "a farnesyltransferase inhibitor", as used herein, relates to a compound which targets, decreases or inhibits the Ras protein, which is commonly abnormally active in cancer. A target of a farnesyltransferase inhibitor includes, but is not limited to, RAS. Examples of a farnesyltransferase inhibitor include, but are not limited to, α -hydroxyfarnesylphosphonic acid; butanoic acid, 2-[[[(2S)-2-[[[(2S,3S)-2-[[[(2R)-2-amino-3-mercaptopropyl]amino]-3-methylpentyl]oxy]-1-oxo-3-phenylpropyl]amino]-4-(methylsulfonyl)-, 1-methylethyl ester, (2S)-(9cl); and Manumycin A.

The term "a Flk-1 kinase inhibitor", as used herein, relates to a compound which targets, decreases or inhibits Flk-1 tyrosine kinase activity. A target of a Flk-1 kinase inhibitor includes, but is not limited to, KDR. An example of a Flk-1 kinase inhibitor includes, but is not limited to, 2-propenamide, 2-cyano-3-[4-hydroxy-3,5-bis(1-methylethyl)phenyl]-N-(3-phenylpropyl)-, (2E)-(9Cl). The phrase "compounds which target, decrease or inhibit the activity of Flt-3", as used herein, includes, but is not limited to, compounds, proteins or antibodies which inhibit Flt-3, e.g., N-benzoyl-staurosporine, midostaurin, a staurosporine derivative, SU11248, also known as Sunitinib and is marketed as SUTENT, and MLN518.

The term "gonadorelin agonist", as used herein, includes, but is not limited to, abarelix, goserelin and goserelin acetate. Goserelin is disclosed in U.S. Patent No. 4,100,274 and is marketed as ZOLADEX. Abarelix can be formulated, e.g., as disclosed in U.S. Patent No. 5,843,901.

The term "a Glycogen synthase kinase-3 (GSK3) inhibitor", as used herein, relates to a compound which targets, decreases or inhibits glycogen synthase kinase-3 (GSK3). Glycogen Synthase Kinase-3 (GSK-3; tau protein kinase I), a highly-conserved, ubiquitously expressed serine/threonine protein kinase, is involved in the signal transduction cascades of multiple cellular processes, which is a protein kinase that has been shown to be involved in the regulation of a diverse array of cellular functions, including protein synthesis, cell proliferation, cell differentiation, microtubule assembly/disassembly and apoptosis. An example of a GSK3 inhibitor includes, but is not limited to, indirubin-3'-monooxime.

The term "heparanase inhibitor", as used herein, refers to compounds which target, decrease or inhibit heparin sulphate degradation. The term includes, but is not limited to, PI-88.

The phrase "agent used in the treatment of hematologic malignancies", as used herein, includes, but is not limited to, FMS-like tyrosine kinase inhibitors, e.g., compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of FMS-like tyrosine kinase receptors (Flt-3R); interferon, 1-b-D-arabinofuransylcytosine (ara-c) and bisulfan; and ALK inhibitors, e.g., compounds which target, decrease or inhibit anaplastic lymphoma kinase.

The term "a histone deacetylase (HDAC) inhibitor", as used herein, relates to a compound which inhibits the histone deacetylase and which possess anti-proliferative activity. This includes but is not limited to compounds disclosed in WO 02/22577, especially N-hydroxy-3-[4-[[[(2-hydroxyethyl)[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide. It further includes suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA); [4-(2-amino-phenylcarbamoyl)-benzyl]-carbamic acid pyridine-3-ylmethyl ester and derivatives thereof; butyric acid, pyroxamide, trichostatin A, Oxamflatin, apicidin, Depsipeptide; depudecin and trapoxin. Other examples include depudecin; HC Toxin, which is also known as Cyclo[L-alanyl-D-alanyl-(α S,2S)- α -amino- η -oxoxiraneoctanoyl-D-prolyl] (9CI); sodium phenylbutyrate, suberoyl bis-hydroxamic acid; and Trichostatin A.

The term "HSP90 inhibitor", as used herein, relates to a compound which targets, decreases or inhibits the intrinsic ATPase activity of HSP90; degrades, targets, decreases or inhibits the HSP90 client proteins via the ubiquitin proteasome pathway. Potential indirect targets of an HSP90 inhibitor include FLT3, BCR-ABL, CHK1, CYP3A5*3 and/or NQ01*2. Compounds targeting, decreasing or inhibiting the intrinsic ATPase activity of HSP90 are



especially compounds, proteins or antibodies which inhibit the ATPase activity of HSP90, e.g., 17-allylamino, 17-demethoxygeldanamycin (17AAG), a geldanamycin derivative; other geldanamycin-related compounds; radicicol and HDAC inhibitors. Other examples of an HSP90 inhibitor include geldanamycin, 17-demethoxy-17-(2-propenylamino)-(9CI); 5-(2,4-Dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide; and Geldanamycin.

The phrase "an implant containing corticosteroids", as used herein, includes, but is not limited to, agents, such as, e.g., fluocinolone and dexamethasone.

The term "a I-kappa B-alpha kinase inhibitor (IKK)", as used herein, relates to a compound which targets, decreases or inhibits NF-kappaB. An example of an IKK inhibitor includes, but is not limited to, 2-propenenitrile, 3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-, (2E)-(9CI).

The term "an insulin receptor tyrosine kinase inhibitor", as used herein, relates to a compound which modulates the activities of phosphatidylinositol 3-kinase, microtubule-associated protein, and S6 kinases. An example of an insulin receptor tyrosine kinase inhibitor includes, but is not limited to, hydroxyl-2-naphthalenylmethylphosphonic acid.

The term "a c-Jun N-terminal kinase (JNK) kinase inhibitor", as used herein, relates to a compound which targets, decreases or inhibits JNK. JNK, a serine-directed protein kinase, is involved in the phosphorylation and activation of c-Jun and ATF2 and plays a significant role in metabolism, growth, cell differentiation and apoptosis. A target for a JNK inhibitor includes, but is not limited to, DNMT. Examples of a JNK inhibitor include, but are not limited to, pyrazoleanthrone and/or epigallocatechin gallate.

The term "a microtubule binding agent", as used herein, refers to a compound which acts by disrupting the microtubular network that is essential for mitotic and interphase cellular function. Examples of a microtubule binding agent include, but are not limited to, Vinblastine Sulfate; Vincristine Sulfate; Vindesine; Vinorelbine; Docetaxel; Paclitaxel; vinorelbine; discodermolides; cochicine and epothilones and derivatives thereof, e.g., epothilone B or a derivative thereof. Paclitaxel is marketed as TAXOL; docetaxel as TAXOTERE; vinblastine sulfate as VINBLASTIN R.P; and vincristine sulfate as FARMISTIN. Also included are the generic forms of paclitaxel as well as various dosage forms of paclitaxel. Generic forms of paclitaxel include, but are not limited to, betaxolol hydrochloride. Various dosage forms of

paclitaxel include, but are not limited to, albumin nanoparticle paclitaxel marketed as ABRAXANE; ONXOL, CYTOTAX. Discodermolide can be obtained, e.g., as disclosed in U.S. Patent No. 5,010,099. Also included are Epotholine derivatives which are disclosed in U.S. Patent No. 6,194,181, WO 98/10121, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 and WO 00/31247. Especially preferred are Epotholine A and/or B.

The term "a mitogen-activated protein (MAP) kinase inhibitor", as used herein, relates to a compound which targets, decreases or inhibits MAP. The MAP kinases are a group of protein serine/threonine kinases that are activated in response to a variety of extracellular stimuli and mediate signal transduction from the cell surface to the nucleus. They regulate several physiological and pathological cellular phenomena, including inflammation, apoptotic cell death, oncogenic transformation, tumor cell invasion and metastasis. An example of a MAP kinase inhibitor includes, but is not limited to, benzenesulfonamide, N-[2-[[[3-(4-chlorophenyl)-2-propenyl]methyl]amino]methyl]phenyl]-N-(2-hydroxyethyl)-4-methoxy-(9CI).

The term "a MDM2 inhibitor", as used herein, relates to a compound which targets, decreases or inhibits the interaction of MDM2 and the p53 tumor suppressor. An example of a MDM2 inhibitor includes, but is not limited to, trans-4-iodo, 4'-boranyl-chalcone.

The term "a MEK inhibitor", as used herein, relates to a compound which targets, decreases or inhibits the kinase activity of MAP kinase, MEK. A target of a MEK inhibitor includes, but is not limited to, ERK. An indirect target of a MEK inhibitor includes, but is not limited to, cyclin D1. An example of a MEK inhibitor includes, but is not limited to, butanedinitrile, bis[amino[2-aminophenyl]thio]methylene]-(9CI).

The term "methionine aminopeptidase inhibitor", as used herein, includes, but is not limited to, compounds which target, decrease or inhibit the activity of methionine aminopeptidase. Compounds which target, decrease or inhibit the activity of methionine aminopeptidase are, e.g., bengamide or a derivative thereof.

The term "a MMP inhibitor", as used herein, relates to a compound which targets, decreases or inhibits a class of protease enzyme that selectively catalyze the hydrolysis of polypeptide bonds including the enzymes MMP-2 and MMP-9 that are involved in promoting the loss of tissue structure around tumours and facilitating tumour growth, angiogenesis and metastasis. A target of a MMP inhibitor includes, but is not limited to, polypeptide

deformylase. Example of a MMP inhibitor include, but are not limited to, Actinonin, which is also known as Butanediamide, N4-hydroxy-N1-[(1S)-1-[[[(2S)-2-(hydroxymethyl)-1-pyrrolidinyl]carbonyl]-2-methylpropyl]-2-pentyl-, (2R)-(9CI); epigallocatechin gallate; collagen peptidomimetic and non-peptidomimetic inhibitors; tetracycline derivatives, e.g., hydroxamate peptidomimetic inhibitor batimastat; and its orally-bioavailable analogue marimastat, prinomastat, metastat, Neovastat, Tanomastat, TAA211, MMI270B or AAJ996.

The term "monoclonal antibodies", as used herein, includes, but is not limited to, Panitumumab, bevacizumab, cetuximab, trastuzumab, Ibritumomab tiuxetan, and tositumomab and iodine I 131. Bevacizumab can be administered in the form as it is marketed, e.g., AVASTIN; cetuximab as ERBITUX; trastuzumab as HERCEPTIN; Rituximab as MABTHERA; Ibritumomab tiuxetan as ZEVULIN; and tositumomab and iodine I 131 as BEXXAR.

The term "a NGFR tyrosine-kinase-inhibitor", as used herein, relates to a compound which targets, decreases or inhibits nerve growth factor dependent p140^{c-trk} tyrosine phosphorylation. Targets of a NGFR tyrosine-kinase-inhibitor include, but are not limited to, HER2, FLK1, FAK, TrkA and/or TrkC. An indirect target inhibits expression of RAF1. An example of a NGFR tyrosine-kinase-inhibitor includes, but is not limited to, Tyrphostin AG 879.

The term "a p38 MAP kinase inhibitor", as used herein, relates to a compound which targets, decreases or inhibits p38-MAPK, which is a MAPK family member. A MAPK family member is a serine/threonine kinase activated by phosphorylation of tyrosine and threonine residues. This kinase is phosphorylated and activated by many cellular stresses and inflammatory stimuli, thought to be involved in the regulation of important cellular responses, such as apoptosis and inflammatory reactions. An example of a p38 MAP kinase inhibitor includes, but is not limited to, Phenol, 4-[4-(4-fluorophenyl)-5-(4-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-(9CI). An example of a SAPK2/p38 kinase inhibitor includes, but is not limited to, benzamide, 3-(dimethylamino)-N-[3-[(4-hydroxybenzoyl)amino]-4-methylphenyl]-(9CI).

The term "a p56 tyrosine kinase inhibitor", as used herein, relates to a compound which targets, decreases or inhibits p56 tyrosine kinase, which is an enzyme that is a lymphoid-specific SRC family tyrosine kinase critical for T-cell development and activation. A target of a p56 tyrosine kinase inhibitor includes, but is not limited to, Lck. Lck is associated

52

with the cytoplasmic domains of CD4, CD8 and the beta-chain of the IL-2 receptor, and is thought to be involved in the earliest steps of TCR-mediated T-cell activation. Examples of a p56 tyrosine kinase inhibitor include, but are not limited to, damnacanthal, which is also known as 2-anthracenecarboxaldehyde,9,10-dihydro-3-hydroxy-1-methoxy-9,10-dioxo-(9CI), and/or Tyrphostin 46.

The term "a PDGFR tyrosine kinase inhibitor", as used herein, relates to compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the C-kit receptor tyrosine kinases (part of the PDGFR family), such as compounds which target, decrease or inhibit the activity of the c-Kit receptor tyrosine kinase family, especially compounds which inhibit the c-Kit receptor, PDGF plays a central role in regulating cell proliferation, chemotaxis, and survival in normal cells, as well as in various disease states such as cancer, atherosclerosis and fibrotic disease. The PDGF family is composed of dimeric isoforms (PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB, PDGF-CC, and PDGF-DD), which exert their cellular effects by differentially binding to two receptor tyrosine kinases. PDGFR- α and PDGFR- β have molecular masses of ~170 kDa and 180 kDa, respectively. Examples of targets of a PDGFR tyrosine kinase inhibitor includes, but are not limited to, PDGFR, FLT3 and/or C-kit. Example of a PDGFR tyrosine kinase inhibitor include, but are not limited to, Tyrphostin AG 1296; Tyrphostin 9; 1,3-butadiene-1,1,3-tricarbonitrile,2-amino-4-(1H-indol-5-yl)-(9CI); Imatinib and IRESSA.

The term "a phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor", as used herein, relates to a compound which targets, decreases or inhibits PI 3-kinase. PI 3-kinase activity has been shown to increase in response to a number of hormonal and growth factor stimuli, including insulin, platelet-derived growth factor, insulin-like growth factor, epidermal growth factor, colony-stimulating factor, and hepatocyte growth factor, and has been implicated in processes related to cellular growth and transformation. An example of a target of a phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor includes, but is not limited to, Pi3K. Examples of a phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor include, but are not limited to, Wortmannin, which is also known as 3H-furo[4,3,2-de]indeno[4,5-h]-2-benzopyran-3,6,9-trione, 11-(acetyloxy)-1,6b,7,8,9a,10,11,11b-octahydro-1-(methoxymethyl)-9a,11b-dimethyl-, (1S,6bR,9aS,11R,11bR)- (9CI); 8-phenyl-2-(morpholin-4-yl)-chromen-4-one; and/or Quercetin Dihydrate.

The term "a phosphatase inhibitor", as used herein, relates to a compound which targets, decreases or inhibits phosphatase. Phosphatases remove the phosphoryl group and

restore the protein to its original dephosphorylated state. Hence, the phosphorylation-dephosphorylation cycle can be regarded as a molecular "on-off" switch. Examples of a phosphatase inhibitor include, but are not limited to, cantharidic acid; cantharidin; and L-leucinamide, N-[4-(2-carboxyethenyl)benzoyl]glycyl-L- α -glutamyl-, (E)-(9CI).

The term "photodynamic therapy", as used herein, refers to therapy which uses certain chemicals known as photosensitizing agents to treat or prevent cancers. Examples of photodynamic therapy include, but are not limited to, treatment with agents, such as, e.g., VISUDYNE and porfimer sodium.

The term "a platinum agent", as used herein, relates to a compound which contains Platinum and inhibit DNA synthesis by forming interstrand and intrastrand cross-linking of DNA molecules. Examples of a a platinum agent include, but are not limited to, Carboplatin; Cisplatin; Oxaliplatin; cisplatinum; Satraplatin and platinum agents, such as ZD0473. Carboplatin can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g., CARBOPLAT; and oxaliplatin as ELOXATIN.

The term "a protein phosphatase inhibitor", as used herein, relate to a compound which targets, decreases or inhibits protein phosphatase. The term "a PP1 or PP2 inhibitor", as used herein, relates to a compound which targets, decreases or inhibits Ser/Thr protein phosphatases. Type I phosphatases, which include PP1, can be inhibited by two heat-stable proteins known as Inhibitor-1 (I-1) and Inhibitor-2 (I-2). They preferentially dephosphorylate the β -subunit of phosphorylase kinase. Type II phosphatases are subdivided into spontaneously active (PP2A), Ca^{2+} -dependent (PP2B), and Mg^{2+} -dependent (PP2C) classes of phosphatases. Examples of a PP1 and PP2A inhibitor include, but are not limited to, cantharidic acid and/or cantharidin. The term "tyrosine phosphatase inhibitor", as used here, relates to a compounds which targets, decreases or inhibits tyrosine phosphatase. Protein tyrosine phosphatases (PTPs) are relatively recent additions to the phosphatase family. They remove phosphate groups from phosphorylated tyrosine residues of proteins. PTPs display diverse structural features and play important roles in the regulation of cell proliferation, differentiation, cell adhesion and motility and cytoskeletal function. Examples of targets of a tyrosine phosphatase inhibitor include, but are not limited to, alkaline phosphatase (ALP), heparanase, PTPase, and/or prostatic acid phosphatase. Examples of a tyrosine phosphatase inhibitor include, but are not limited to, L-P-bromotetramisole oxalate;

2(5H)-furanone,4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)-3-(1-oxohexadecyl)-, (5R)-(9CI); and benzylphosphonic acid.

The term "a PKC inhibitor", as used herein, relates to a compound which targets, decreases or inhibits PKC, as well as its isozymes. PKC, a ubiquitous, phospholipid-dependent enzyme, is involved in signal transduction associated with cell proliferation, differentiation and apoptosis. Examples of a target of a PKC inhibitor include, but are not limited to, MAPK and/or NF-kappaB. Examples of a PKC inhibitor include, but are not limited to, 1H-pyrrolo-2,5-dione,3-[1-[3-(dimethylamino)propyl]-1H-indol-3-yl]-4-(1H-indol-3-yl)-(9CI); Bisindolylmaleimide IX; Sphingosine, which is known as 4-octadecene-1,3-diol, 2-amino-, (2S,3R,4E)-(9CI); staurosporine, which is known as 9,13-epoxy-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pyrrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-1-one, 2,3,10,11,12,13-hexahydro-10-methoxy-9-methyl-11-(methylamino)-, (9S,10R,11R,13R)-(9CI); tyrphostin 51; and Hypericin, which is also known as phenanthro[1,10,9,8-opqra]perylene-7,14-dione, 1,3,4,6,8,13-hexahydroxy-10,11-dimethyl-, stereoisomer (6CI,7CI,8CI,9CI).

The term "a PKC delta kinase inhibitor", as used herein, relates to a compound which targets, decreases or inhibits the delta isozymes of PKC. The delta isozyme is a conventional PKC isozymes and is Ca^{2+} -dependent. An example of a PKC delta kinase inhibitor includes, but is not limited to, Rottlerin, which is also known as 2-Propen-1-one, 1-[6-[(3-acetyl-2,4,6-trihydroxy-5-methylphenyl)methyl]-5,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-8-yl]-3-phenyl-, (2E)-(9CI).

The term "a polyamine synthesis inhibitor", as used herein, relates to a compound which targets, decreases or inhibits polyamines spermidine. The polyamines spermidine and spermine are of vital importance for cell proliferation, although their precise mechanism of action is unclear. Tumor cells have an altered polyamine homeostasis reflected by increased activity of biosynthetic enzymes and elevated polyamine pools. Examples of a polyamine synthesis inhibitor include, but are not limited to, DMFO, which is also known as (-)-2-difluoromethylornithin; N1, N12-diethylspermine 4HCl.

35

The term "a proteasome inhibitor", as used herein, relates to a compound which targets, decreases or inhibits proteasome. Examples of targets of a proteasome inhibitor include, but are not limited to, O(2)(-)-generating NADPH oxidase, NF-kappaB, and/or farnesyltransferase, geranylgeranyltransferase I. Examples of a proteasome inhibitor include, but are not limited to, aclacinomycin A; gliotoxin; PS-341; MLN 341; bortezomib; or Velcade.

The term "a PTP1B inhibitor", as used herein, relates to a compound which targets, decreases or inhibits PTP1B, a protein tyrosine kinase inhibitor. An example of a PTP1B inhibitor includes, but is not limited to, L-leucinamide, N-[4-(2-carboxyethyl)benzoyl]glycyl-L- α -glutamyl-, (E)-(9CI).

The term "a protein tyrosine kinase inhibitor", as used herein, relates to a compound which which targets, decreases or inhibits protein tyrosine kinases. Protein tyrosine kinases (PTKs) play a key role in the regulation of cell proliferation, differentiation, metabolism, migration and survival. They are classified as receptor PTKs and non-receptor PTKs. Receptor PTKs contain a single polypeptide chain with a transmembrane segment. The extracellular end of this segment contains a high affinity ligand-binding domain, while the cytoplasmic end comprises the catalytic core and the regulatory sequences. Examples of targets of a tyrosine kinase inhibitor include, but are not limited to, ERK1, ERK2, Bruton's tyrosine kinase (Btk), JAK2, ERK $\frac{1}{2}$, PDGFR and/or FLT3. Examples of indirect targets include, but are not limited to, TNF α , NO, PGE2, IRAK, iNOS, ICAM-1 and/or E-selectin. Examples of a tyrosine kinase inhibitor include, but are not limited to, Tyrphostin AG 126; Tyrphostin Ag 1288; Tyrphostin Ag 1295; Geldanamycin; and Genistein.

Non-receptor tyrosine kinases include members of the SRC, Tec, JAK, Fes, Abl, FAK, Csk and Syk families. They are located in the cytoplasm, as well as in the nucleus. They exhibit distinct kinase regulation, substrate phosphorylation and function. Deregulation of these kinases has also been linked to several human diseases.

The term "a SRC family tyrosine kinase inhibitor", as used herein, relates to a compound which which targets, decreases or inhibits SRC. Examples of a SRC family tyrosine kinase inhibitor include, but are not limited to, PP1, which is also known as 1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine, 1-(1,1-dimethylethyl)-3-(1-naphthalenyl)-(9CI); and

36

PP2, which is also known as 1H-Pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine, 3-(4-chlorophenyl)-1-(1,1-dimethylethyl)-(9CI).

The term "a Syk tyrosine kinase inhibitor", as used herein, relates to a compound which targets, decreases or inhibits Syk. Examples of targets for a Syk tyrosine kinase inhibitor include, but are not limited to, Syk, STAT3 and/or STAT5. An example of a Syk tyrosine kinase inhibitor includes, but is not limited to, Piceatannol, which is also known as 1,2-benzenediol, 4-[(1E)-2-(3,5-dihydroxyphenyl)ethenyl]-(9CI).

The term "a Janus (JAK-2 and/or JAK-3) tyrosine kinase inhibitor", as used herein, relates to a compound which targets, decreases or inhibits Janus tyrosine kinase. Janus tyrosine kinase inhibitors are shown as anti-leukemic agents with anti-thrombotic, anti-allergic and immunosuppressive properties. Targets of a JAK-2 and/or JAK-3 tyrosine kinase inhibitor include, but are not limited to, JAK2, JAK3, STAT3. An indirect target of a JAK-2 and/or JAK-3 tyrosine kinase inhibitor includes, but is not limited to, CDK2. Examples of a JAK-2 and/or JAK-3 tyrosine kinase inhibitor include, but are not limited to, Tyrphostin AG 490; and 2-naphthyl vinyl ketone.

The term "inhibitor of Ras oncogenic isoforms", as used herein, includes, but is not limited to H-Ras, K-Ras or N-Ras, as used herein, refers to compounds which target, decrease or inhibit the oncogenic activity of Ras, e.g., a farnesyl transferase inhibitor (FTI), e.g., L-744832, DK8G557 or R115777 (ZARNESTRA).

The term "a retinoid", as used herein, refers to compounds that target, decrease or inhibit retinoid dependent receptors. Examples include, but are not limited to, Isotretinoin and Tretinoin.

The term "ribonucleotide reductase inhibitor", as used herein, includes, but is not limited to, pyrimidine or purine nucleoside analogs including, but not limited to, fludarabine and/or ara-C; 6-thioguanine; 5-FU; cladribine; 6-mercaptopurine, especially in combination with ara-C against ALL; and/or pentostatin. Ribonucleotide reductase inhibitors are especially hydroxyurea or 2-hydroxy-1H-isoindole-1,3-dione derivatives, such as PL-1, PL-2, PL-3, PL-4, PL-5, PL-6, PL-7 or PL-8. See Nandy et al., *Acta Oncologica*, Vol. 33, No. 8, pp. 953-961 (1994).

The term "a RNA polymerase II elongation inhibitor", as used herein, relates to a compound which targets, decreases or inhibits insulin-stimulated nuclear and cytosolic p70S6 kinase in CHO cells; targets, decreases or inhibits RNA polymerase II transcription, which may be dependent on casein kinase II; and targets, decreases or inhibits germinal vesicle breakdown in bovine oocytes. An example of a RNA polymerase II elongation inhibitor includes, but is not limited to, 5,6-dichloro-1-beta-D-ribofuranosylbenzimidazole.

The term "S-adenosylmethionine decarboxylase inhibitors", as used herein, includes, but is not limited to, the compounds disclosed in U.S. Patent No. 5,461,076.

The term "a serine/threonine kinase inhibitor", as used herein, relates to a compound which inhibits serine/threonine kinases. An example of a target of a serine/threonine kinase inhibitor includes, but is not limited to, dsRNA-dependent protein kinase (PKR). Examples of indirect targets of a serine/threonine kinase inhibitor include, but are not limited to, MCP-1, NF-kappaB, eIF2alpha, COX2, RANTES, IL8, CYP2A5, IGF-1, CYP2B1, CYP2B2, CYP2H1, ALAS-1, HIF-1, erythropoietin and/or CYP1A1. An example of a serine/threonine kinase inhibitor includes, but is not limited to, Sorafenib and 2-aminopurine, also known as 1H-purin-2-amine(9CI). Sorafenib is marketed as NEXAVAR.

The phrase "compound which targets, decreases or inhibits the activity/function of serine/threonine mTOR kinase", as used herein, includes, but is not limited to, compounds, proteins or antibodies which target/inhibit members of the mTOR kinase family, e.g., RAD, RAD001, CCI-779, ABT578, SAR543, rapamycin and derivatives/analogs thereof, AP23573 and AP23841 from Ariad, everolimus (CERTICAN) and sirolimus (RAPAMUNE), CCI-779 and ABT578. CERTICAN (everolimus, RAD) an investigational novel proliferation signal inhibitor that prevents proliferation of T-cells and vascular smooth muscle cells.

The term "somatostatin receptor antagonist", as used herein, includes, but is not limited to, agents which target, treat or inhibit the somatostatin receptor, such as octreotide and SOM230.

The term "a sterol biosynthesis inhibitor", as used herein, relates to a compound which inhibits the biosynthesis of sterols, such as cholesterol. Examples of targets for a sterol biosynthesis inhibitor include, but are not limited to, squalene epoxidase, and CYP2D6. An example of a sterol biosynthesis inhibitor includes, but is not limited to, terbinafine.

The term "telomerase inhibitor", as used herein, includes, but is not limited to, compounds which target, decrease or inhibit the activity of telomerase. Compounds which target, decrease or inhibit the activity of telomerase are especially compounds which inhibit the telomerase receptor, e.g., telomestatin.

The term "a topoisomerase inhibitor", includes a topoisomerase I inhibitor and a topoisomerase II inhibitor. Examples of a topoisomerase I inhibitor include, but are not limited to, topotecan, gimatecan also known as LBQ707, irinotecan, camptothecin and its analogues, 9-nitrocamptothecin and the macromolecular camptothecin conjugate PNU-166148 (compound A1 in WO 99/17804); 10-hydroxycamptothecin acetate salt; etoposide; idarubicin hydrochloride; irinotecan hydrochloride; teniposide; topotecan hydrochloride; doxorubicin; epirubicin hydrochloride; mitoxantrone hydrochloride; and daunorubicin hydrochloride. Irinotecan can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g., under the trademark CAMPTOSAR. Topotecan can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g., under the trademark HYCAMTIN. The term "topoisomerase II inhibitor", as used herein, includes, but is not limited to, the anthracyclines, such as doxorubicin, including liposomal formulation, e.g., CAELYX, daunorubicin, including liposomal formulation, e.g., DAUNOSOME, epirubicin, idarubicin and nemorubicin; the anthraquinones mitoxantrone and loxoranthrone; and the podophyllotoxines etoposide and teniposide. Etoposide is marketed as ETOPOPHOS; teniposide as VM 26-BRISTOL; doxorubicin as ADRIBLASTIN or ADRIAMYCIN; epirubicin as FARMORUBICIN; idarubicin as ZAVEDOS; and mitoxantrone as NOVANTRON.

The phrase "tumor cell damaging approaches" refers to approaches, such as ionizing radiation. The term "ionizing radiation", referred to above and hereinafter, means ionizing radiation that occurs as either electromagnetic rays, such as X-rays and gamma rays; or particles, such as α , β and γ particles. Ionizing radiation is provided in, but not limited to, radiation therapy and is known in the art. See Hellman, *Cancer*, 4th Edition, Vol. 1, Devita et al., Eds., pp. 248-275 (1993).

The phrase "a monoclonal antibody of VEGF or VEGFR", as used herein, includes but is not limited to, compounds disclosed in WO 98/35958, e.g., 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, e.g., the succinate, or in WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819 and EP 0 769 947; those as described by Prewett et al., *Cancer Res*, Vol. 59, pp. 5209-5218

(1999); Yuan et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, Vol. 93, pp. 14765-14770 (1996); Zhu et al., *Cancer Res*, Vol. 58, pp. 3209-3214 (1998); and Mordenti et al., *Toxicol Pathol*, Vol. 27, No. 1, pp. 14-21 (1999) in WO 00/37502 and WO 94/10202; ANGIOSTATIN, described by O'Reilly et al., *Cell*, Vol. 79, pp. 315-328 (1994); ENDOSTATIN, described by O'Reilly et al., *Cell*, Vol. 88, pp. 277-285 (1997); anthranilic acid amides; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; bevacizumab; or anti-VEGF antibodies or anti-VEGF receptor antibodies, e.g., rhuMAb and RHUFab; VEGF aptamer, e.g., Macugon; FLT-4 inhibitors; FLT-3 inhibitors; VEGFR-2 IgG1 antibody; Angiozyme (RPI 4610); and Avastan.

The term "VEGFR tyrosine kinase inhibitor", as used herein, relates to a compound which targets, decreases and/or inhibits the known angiogenic growth factors and cytokines implicated in the modulation of normal and pathological angiogenesis. The VEGF family (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D) and their corresponding receptor tyrosine kinases [VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (Flk-1, KDR), and VEGFR-3 (Flt-4)] play a paramount and indispensable role in regulating the multiple facets of the angiogenic and lymphangiogenic processes. An example of a VEGFR tyrosine kinase inhibitor includes, but is not limited to, 3-(4-dimethylaminobenzylidenyl)-2-indolinone.

The term "RANKL inhibitor", as used herein, relates to a compound that targets, decreases or inhibits RANK/RANKL pathway. RANK inhibitors prevent osteoclast-mediated bone loss in a range of conditions including osteoporosis, treatment-induced bone loss (bone loss due to glucocorticoid treatment and immunosuppression), rheumatoid arthritis, bone metastases and multiple myeloma. An example of a RANKL inhibitor includes, but is not limited to, denosumab.

In each case where citations of patent applications or scientific publications are given, in particular with regard to the respective compound claims and the final products of the working examples therein, the subject matter of the final products, the pharmaceutical preparations and the claims is hereby incorporated into the present application by reference to these publications. Comprised are likewise the corresponding stereoisomers, as well as the corresponding crystal modifications, e.g., solvates and polymorphs, which are disclosed therein. The compounds used as active ingredients in the combinations disclosed herein can be prepared and administered as described in the cited documents, respectively.

The structure of the active agents identified by code numbers, generic or trade names may be taken from the actual edition of the standard compendium "The Merck Index" or from databases, e.g., Patents International, e.g., IMS World Publications, or the publications mentioned above and below. The corresponding content thereof is hereby incorporated by reference.

It will be understood that references to the components (a) and (b) are meant to also include the pharmaceutically acceptable salts of any of the active substances. If active substances comprised by components (a) and/or (b) have, e.g., at least one basic center, they can form acid addition salts. Corresponding acid addition salts can also be formed having, if desired, an additionally present basic center. Active substances having an acid group, e.g., COOH, can form salts with bases. The active substances comprised in components (a) and/or (b) or a pharmaceutically acceptable salts thereof may also be used in form of a hydrate or include other solvents used for crystallization.

I. The Combinations

The present invention relates to a combination of:

- (a) N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide; and
- (b) an pharmaceutically active agent.

In preferred embodiment, the present invention provides a combination comprising:

- (a) N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide; and
- (b) one or more pharmaceutically active agents selected from the group consisting of an ACE inhibitor; an adenosine-kinase-inhibitor; an adjuvant; an adrenal cortex antagonist; AKT pathway inhibitor; an alkylating agent; an angiogenesis inhibitor; an angiostatic steroid; an anti-androgen; an anti-estrogen; an anti-hypercalcemia agent; an anti-leukemic compound; an anti-metabolite; an anti-proliferative antibody; an apoptosis inducer; an AT1 receptor antagonist; an aurora kinase inhibitor; an aromatase inhibitor; a biological response modifier; a bisphosphonate; a Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) inhibitor; a calcineurin inhibitor; a CaM kinase II inhibitor; a CD45 tyrosine phosphatase inhibitor; a CDC25 phosphatase inhibitor; a CHK kinase

inhibitor; a compound targeting/decreasing a protein or lipid kinase activity or a protein or lipid phosphatase activity, a further anti-angiogenic compound or a compound which induces cell differentiation processes; a controlling agent for regulating genistein, olomucine and/or tyrphostins; a cyclooxygenase inhibitor; a cRAF kinase inhibitor; a cyclin dependent kinase inhibitor; a cysteine protease inhibitor; a DNA intercalator; a DNA strand breaker; an E3 Ligase inhibitor; an EDG binder; an endocrine hormone; compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the epidermal growth factor family; an EGFR, PDGFR tyrosine kinase inhibitor; a farnesyltransferase inhibitor; a Flk-1 kinase inhibitor; a compound which targets, decreases or inhibits the activity of Flt-3; a gonadorelin agonist; a Glycogen synthase kinase-3 (GSK3) inhibitor; a heparanase inhibitor; an agent used in the treatment of hematologic malignancies; a histone deacetylase (HDAC) inhibitor; a HSP90 inhibitor; an implant containing corticosteroids; a I-kappa B-alpha kinase inhibitor (IKK); an insulin receptor tyrosine kinase inhibitor; a c-Jun N-terminal kinase (JNK) kinase inhibitor; a microtubule binding agent; a MAP kinase inhibitor; a MDM2 inhibitor; a MEK inhibitor; a methionine aminopeptidase inhibitor; a matrix metalloproteinase (MMP) inhibitor; a monoclonal antibody; a NGFR tyrosine-kinase-inhibitor; a p38 MAP kinase inhibitor, including a SAPK2/p38 kinase inhibitor; a p56 tyrosine kinase inhibitor; a PDGFR tyrosine kinase inhibitor; a phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor; a phosphatase inhibitor; photodynamic therapy; a platinum agent; a protein phosphatase inhibitor, including a PP1 and PP2 inhibitor and a tyrosine phosphatase inhibitor; a PKC inhibitor and a PKC delta kinase inhibitor; a polyamine synthesis inhibitor; a proteasome inhibitor; a PTP1B inhibitor; a protein tyrosine kinase inhibitor including a SRC family tyrosine kinase inhibitor; a Syk tyrosine kinase inhibitor; and a JAK-2 and/or JAK-3 tyrosine kinase inhibitor; an inhibitor of Ras oncogenic isoforms; a retinoid; a ribonucleotide reductase inhibitor; a RNA polymerase II elongation inhibitor; an S-adenosylmethionine decarboxylase inhibitor; a serine/threonine kinase inhibitor; a compound which targets, decreases or inhibits the activity/function of serine/threonine mTOR kinase; a somatostatin receptor antagonist; a sterol biosynthesis inhibitor; a telomerase inhibitor; a topoisomerase inhibitor; tumor cell damaging approaches; a monoclonal antibody of VEGF or VEGFR; VEGFR tyrosine kinase inhibitor; and a RANKL inhibitor.

In another preferred embodiment, the present invention provides a combination comprising:

(a) N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide; and

(b) one or more pharmaceutically active agents selected from the group consisting of CIBACEN; benazepril; enazepril; captopril; enalapril; fosinopril; lisinopril; moexipril; quinapril; ramipril; perindopril; trandolapril; 5-Iodotubercidin; Leucovorin; Levamisole; Mitotane; Deguelin; Triciribine; Chlorambucil; cyclophosphamide; Dacarbazine; Lomustine; Procarbazine; Thiotepa; Melphalan; Temozolomide; Carmustine; Ifosfamide; Mitomycin; Altretamine; Busulfan; Machlorethamine hydrochloride; nitrosourea; Streptozocin; estramustine; Fumagillin; Shikonin; Tranilast; ursolic acid; suramin; thalidomide; lenalidomide; anecortave; triamcinolone; hydrocortisone; 11- α -epihydrocortisol; cortexolone; 17 α -hydroxyprogesterone; corticosterone; desoxycorticosterone; testosterone; estrone; dexamethasone; Nilutamide; bicalutamide; Toremifene; Letrozole; Testolactone; Anastrozole; Bicalutamide; Flutamide; Tamoxifen Citrate; Exemestane; Fulestrant; tamoxifen; fulvestrant; raloxifene; raloxifene hydrochloride; gallium (III) nitrate hydrate; pamidronate disodium; Ara-C; hypoxanthine; 6-mercaptopurine (6-MP); fludarabine phosphate; Cytarabine; Fludarabine; Flexuridine; Fluorouracil; Capecitabine; Raltitrexed; Methotrexate; Cladribine; Gemcitabine; Gemcitabine hydrochloride; Thioguanine; Hydroxyurea; 5-azacytidine; decitabine; edatrexate; pemetrexed; trastuzumab; trastuzumab-DM1; erlotinib; Panitumumab; bevacizumab; rituximab; PRO64553; ethanol, 2-[[3-(2,3-dichlorophenoxy)propyl]amino]-(9CI); gambogic acid; Embelin; Arsenic Trioxide; DIOVAN; Binucleine 2; atamestane; exemestane; formestane; aminoglutethimide; roglethimide; pyridoglutethimide; trilostane; testolactone; ketokonazole; vorozole; fadrozole; anastrozole; letrozole; lymphokine; interferon γ ; etridronic; clodronic; tiludronic; pamidronic; alendronic; ibandronic; risedronic; zoledronic acid; terreic acid; Cypermethrin; Deltamethrin; Fenvalerate; Tyrphostin 8; 5-Isoquinolinesulfonic acid, 4-[(2S)-2-[(5-isoquinoliny)sulfonyl)methylamino]-3-oxo-3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propyl]phenyl ester (9CI); benzenesulfonamide, N-[2-[[[3-(4-chlorophenyl)-2-propenyl]methyl]amino]methyl]phenyl]-N-(2-hydroxyethyl)-4-methoxy-(9CI); Phosphonic acid, [[2-(4-bromophenoxy)-5-nitrophenyl]hydroxymethyl]-(9CI); 1,4-naphthalenedione, 2,3-bis[(2-hydroxyethyl)thio]-(9CI); Debromohymenialdisine;

VB

7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine derivatives, including {6-[4-(4-ethyl-piperazine-1-ylmethyl)-phenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyridin-4-yl}-((R)-1-phenyl-ethyl)-amine; BAY 43-9006; (4-tert-butyl-phenyl)-94-pyridin-4-ylmethyl-isoquinolin-1-yl)-amine; imatinib; SU101; SU6668; GFB-111; 4-amino-5-phenyl-7-cyclobutyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine derivatives; PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955; BMS354825; midostaurin; UCN-01; safinol; BAY 43-9006; Bryostatins; Perifosine; Ilmofofosine; RO 318220; RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; PD184352; QAN697; imatinib mesylate (GLEEVEC); tyrphostin or pyrimidinylaminobenzamide and derivatives thereof; Tyrphostin A23/RG-50810; AG 99; Tyrphostin AG 213; Tyrphostin AG 1748; Tyrphostin AG 490; Tyrphostin B44; Tyrphostin B44 (+) enantiomer; Tyrphostin AG 555; AG 494; Tyrphostin AG 556; AG957 and adaphostin (4-[(2,5-dihydroxyphenyl)methyl]amino)-benzoic acid adamantyl ester, NSC 680410, adaphostin); trastuzumab (HERCEPTIN®); cetuximab; Iressa; OSI-774; CI-1033; EKB-569; Lapatinib; E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 or E7.6.3; RAD; RAD001; CCI-779; ABT578; SAR543; rapamycin; AP23573; AP23841; everolimus; sirolimus; phosphatase 1; phosphatase 2A; PTEN; okadaic acid; TNP-470; retinoic acid, α -, γ - or δ -tocopherol or α -, γ - or δ -tocotrienol; Daidzein; Iso-Olmoucine; Tyrphostin 1; 1H-indole-3-acetamide, 1-(4-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-N-(2-phenylethyl)-(9CI); 5-alkyl substituted 2-arylaminophenylacetic acid; celecoxib; rofecoxib; etoricoxib; valdecoxib; 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoroanilino)phenyl acetic acid, lumiracoxib; 3-(3,5-dibromo-4-hydroxybenzylidene)-5-iodo-1,3-dihydroindol-2-one; benzamide, 3-(dimethylamino)-N-[3-[(4-hydroxybenzoyl)amino]-4-methylphenyl]-(9CI); N9-Isopropyl-Olmoucine; Olmoucine; Purvalanol B; Roascovitine; Indirubin; Kenpaullone; purvalanol A; Indirubin-3'-monooxime; 4-morpholinecarboxamide, N-[(1S)-3-fluoro-2-oxo-1-(2-phenylethyl)propyl]amino]-2-oxo-1-(phenylmethyl)ethyl]-(9CI); Plicamycin; Dactinomycin; Bleomycin; N-((3,3,3-trifluoro-2-trifluoromethyl)propionyl)sulfanilamide; FTY720; Leuprolide; megestrol acetate; OSI-774, CI-1033, EKB-569, Lapatinib, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 or E7.6.3; erlotinib; gefitinib; Tyrphostin 23; Tyrphostin 25; Tyrphostin 47; Tyrphostin 51; Tyrphostin AG 825; 2-propenamide, 2-cyano-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-N-phenyl-, (2E)-(9CI); Tyrphostin Ag 1478; Lavendustin A; 3-pyridineacetonitrile, α -[(3,5-dichlorophenyl)methylene]-, (α Z)-(9CI); Tyrphostin 46; α -hydroxyfarnesylphosphonic acid; butanoic acid, 2-[[[(2S)-2-[[[(2S,3S)-

2-[[[(2R)-2-amino-3-mercaptopropyl]amino]-3-methylpentyl]oxy]-1-oxo-3-phenylpropyl]amino]-4-(methylsulfonyl)-, 1-methylethyl ester, (2S)-(9CI); Manumycin A; 2-propenamide, 2-cyano-3-[4-hydroxy-3,5-bis(1-methylethyl)phenyl]-N-(3-phenylpropyl)-, (2E)-(9CI); N-benzoyl-staurosporine; midostaurin; SU11248; MLN518; abarelix; goserelin; goserelin acetate; indirubin-3'-monooxime; PI-88; 5-(2,4-Dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide; 1-b-D-arabinofuransylcytosine; bisulfan; N-hydroxy-3-[4-[[[(2-hydroxyethyl)[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide; Suberoylanilide hydroxamic acid; [4-(2-amino-phenylcarbamoyl)-benzyl]-carbamic acid pyridine-3-ylmethyl ester and derivatives thereof; butyric acid; pyroxamide; trichostatin A; Oxamflatin; apicidin; Depsipeptide; depudecin; trapoxin; depudecin; HC Toxin; sodium phenylbutyrate; suberoyl bis-hydroxamic acid; Trichostatin A; 17-allylamino, 17-demethoxygeldanamycin (17AAG); geldanamycin, 17-demethoxy-17-(2-propenylamino)-(9CI); Geldanamycin; fluocinolone; dexamethasone; 2-propenenitrile, 3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-, (2E)-(9CI); hydroxyl-2-naphthalenylmethylphosphonic acid; pyrazoleanthrone; epigallocatechin gallate; Vinblastine Sulfate; Vincristine Sulfate; Vinorelbine; Docetaxel; Paclitaxel; vinorelbine; discodermolides; cochicine; epothilone derivatives; epothilone B; Epotholine A; benzenesulfonamide, N-[2-[[[3-(4-chlorophenyl)-2-propenyl]methyl]amino]methyl]phenyl]-N-(2-hydroxyethyl)-4-methoxy-(9CI); trans-4-iodo, 4'-boranyl-chalcone; butanedinitrile, bis[amino[2-aminophenyl]thio]methylene]-(9CI); bengamide or a derivative thereof; Actinonin; epigallocatechin gallate; marimastat; prinomastat; metastat; BMS-279251; BAY 12-9566; TAA211; MMI270B; AAJ996; Panitumumab, bevacizumab; cetuximab; trastuzumab; Ibritumomab tiuxetan; tositumomab; iodine I 131; Tyrphostin AG 879; Phenol, 4-[4-(4-fluorophenyl)-5-(4-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-(9CI); benzamide, 3-(dimethylamino)-N-[3-[(4-hydroxybenzoyl)amino]-4-methylphenyl]-(9CI); damnacanthal; Tyrphostin 46; Tyrphostin AG 1296; Tyrphostin 9; 1,3-butadiene-1,1,3-tricarbonitrile, 2-amino-4-(1H-indol-5-yl)-(9CI); Wortmannin; Quercetin Dihydrate; cantharidic acid; cantharidin; L-leucinamide, N-[4-(2-carboxyethenyl)benzoyl]glycyl-L- α -glutamyl-, (E)-(9CI); VISUDYNE; porfimer sodium; Carboplatin; Cisplatin; Oxaliplatin; cisplatinum; Satraplatin; such as ZD0473; cantharidic acid; cantharidin; L-P-bromotetramisole oxalate; 2(5H)-furanone, 4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)-3-(1-oxohexadecyl)-, (5R)-(9CI); benzylphosphonic acid; 1H-pyrrolo-2,5-dione, 3-[1-[3-(dimethylamino)propyl]-1H-indol-3-yl]-4-(1H-indol-3-yl)-(9CI); Bisindolylmaleimide IX;

Sphingosine; staurosporine; tyrphostin 51; Hypericin; Rottlerin; DMFO; aclacinomycin A; gliotoxin; PS-341; MLN 341; bortezomib; Velcade; L-leucinamide, N-[4-(2-carboxyethenyl)benzoyl]glycyl-L- α -glutamyl-, (E)-(9CI); Tyrphostin AG 126; Tyrphostin Ag 1288; Tyrphostin Ag 1295; Geldanamycin; Genistein; PP1; PP2; 1,2-Benzenediol, 4-[(1E)-2-(3,5-dihydroxyphenyl)ethenyl]-(9CI); Tyrphostin AG 490; 2-naphthyl vinyl ketone; L-744832; DK8G557; R115777; Isotretinoin; Tretinoin; fludarabine; ara-C; 6-thioguanine; 5-FU; cladribine; 6-mercaptopurine; pentostatin; 5,6-dichloro-1- β -D-ribofuranosylbenzimidazole; Sorafenib, 2-aminopurine; CCI-779; ABT578; SAR543; rapamycin and derivatives thereof; AP23573; AP23841; sirolimus; CCI-779; ABT578; octreotide; SOM230; squalene epoxidase; CYP2D6; terbinadine; telomestatin; topotecan; gimatecan; irinotecan; camptothecin; 9-nitrocamptothecin; PNU-166148; 10-hydroxycamptothecin acetate salt; etoposide; idarubicin hydrochloride; irinotecan hydrochloride; teniposide; topotecan hydrochloride; doxorubicin; epirubicin hydrochloride; mitoxantrone hydrochloride; daunorubicin hydrochloride; doxorubicin; epirubicin; idarubicin; nemorubicin; losoxantrone; teniposide; etoposide; mitoxantrone; 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine or a pharmaceutically acceptable salt thereof; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; Panitumumab, bevacizumab; rhuMAb; RHUFab; Macugen; Angiozyme Avastin; 3-(4-dimethylaminobenzylidenyl)-2-indolinone; denosumab.

Any of the combination of components (a) and (b), the method of treating a warm-blooded animal comprising administering these two components, a pharmaceutical composition comprising these two components for simultaneous, separate or sequential use, the use of the combination for the delay of progression or the treatment of a proliferative disease or for the manufacture of a pharmaceutical preparation for these purposes or a commercial product comprising such a combination of components (a) and (b), all as mentioned or defined above, will be referred to subsequently also as COMBINATION OF THE INVENTION (so that this term refers to each of these embodiments which thus can replace this term where appropriate).

Simultaneous administration may, e.g., take place in the form of one fixed combination with two or more active ingredients, or by simultaneously administering two or more active ingredients that are formulated independently. Sequential use (administration) preferably means administration of one (or more) components of a combination at one time

cfb

point, other components at a different time point, that is, in a chronically staggered manner, preferably such that the combination shows more efficiency than the single compounds administered independently (especially showing synergism). Separate use (administration) preferably means administration of the components of the combination independently of each other at different time points, preferably meaning that the components (a) and (b) are administered such that no overlap of measurable blood levels of both compounds are present in an overlapping manner (at the same time).

Also combinations of two or more of sequential, separate and simultaneous administration are possible, preferably such that the combination component-drugs show a joint therapeutic effect that exceeds the effect found when the combination component-drugs are used independently at time intervals so large that no mutual effect on their therapeutic efficiency can be found, a synergistic effect being especially preferred.

The term "delay of progression", as used herein, means administration of the combination to patients being in a pre-stage or in an early phase, of the first manifestation or a relapse of the disease to be treated, in which patients, e.g., a pre-form of the corresponding disease is diagnosed or which patients are in a condition, e.g., during a medical treatment or a condition resulting from an accident, under which it is likely that a corresponding disease will develop.

"Jointly therapeutically active" or "joint therapeutic effect" means that the compounds may be given separately (in a chronically staggered manner, especially a sequence-specific manner) in such time intervals that they preferably, in the warm-blooded animal, especially human, to be treated, still show a (preferably synergistic) interaction (joint therapeutic effect). Whether this is the case, can inter alia be determined by following the blood levels, showing that both compounds are present in the blood of the human to be treated at least during certain time intervals.

"Pharmaceutically effective" preferably relates to an amount that is therapeutically or in a broader sense also prophylactically effective against the progression of a proliferative disease.

The term "a commercial package" or "a product", as used herein, defines especially a "kit of parts" in the sense that the components (a) and (b), as defined above, can be dosed

independently or by use of different fixed combinations with distinguished amounts of the components (a) and (b), i.e., simultaneously or at different time points. Moreover, these terms comprise a commercial package comprising (especially combining) as active ingredients components (a) and (b), together with instructions for simultaneous, sequential (chronically staggered, in time-specific sequence, preferentially) or (less preferably) separate use thereof in the delay of progression or treatment of a proliferative disease. The parts of the kit of parts can then, e.g., be administered simultaneously or chronologically staggered, that is at different time points and with equal or different time intervals for any part of the kit of parts. Very preferably, the time intervals are chosen such that the effect on the treated disease in the combined use of the parts is larger than the effect which would be obtained by use of only any one of the combination partners (a) and (b) (as can be determined according to standard methods. The ratio of the total amounts of the combination partner (a) to the combination partner (b) to be administered in the combined preparation can be varied, e.g., in order to cope with the needs of a patient sub-population to be treated or the needs of the single patient which different needs can be due to the particular disease, age, sex, body weight, etc. of the patients. Preferably, there is at least one beneficial effect, e.g., a mutual enhancing of the effect of the combination partners (a) and (b), in particular a more than additive effect, which hence could be achieved with lower doses of each of the combined drugs, respectively, than tolerable in the case of treatment with the individual drugs only without combination, producing additional advantageous effects, e.g., less side effects or a combined therapeutic effect in a non-effective dosage of one or both of the combination partners (components) (a) and (b), and very preferably a strong synergism of the combination partners (a) and (b).

Both in the case of the use of the combination of components (a) and (b) and of the commercial package, any combination of simultaneous, sequential and separate use is also possible, meaning that the components (a) and (b) may be administered at one time point simultaneously, followed by administration of only one component with lower host toxicity either chronically, e.g., more than 3-4 weeks of daily dosing, at a later time point and subsequently the other component or the combination of both components at a still later time point (in subsequent drug combination treatment courses for an optimal anti-tumor effect) or the like.

The COMBINATION OF THE INVENTION can also be applied in combination with other treatments, e.g., surgical intervention, hyperthermia and/or irradiation therapy.

The pharmaceutical compositions according to the present invention can be prepared by conventional means and are those suitable for enteral, such as oral or rectal, and parenteral administration to mammals including man, comprising a therapeutically effective amount of a VEGF inhibitor and at least one pharmaceutically active agent alone or in combination with one or more pharmaceutically acceptable carriers, especially those suitable for enteral or parenteral application.

The pharmaceutical compositions comprise from about 0.00002% to about 100%, especially, e.g., in the case of infusion dilutions that are ready for use) of 0.0001-0.02%, or, e.g., in case of injection or infusion concentrates or especially parenteral formulations, from about 0.1% to about 95%, preferably from about 1% to about 90%, more preferably from about 20% to about 60%.

The effective dosage of each of the combination partners employed in a formulation of the present invention may vary depending on the particular compound or pharmaceutical compositions employed, the mode of administration, the condition being treated and the severity of the condition being treated. A physician, clinician or veterinarian of ordinary skill can readily determine the effective amount of each of the active ingredients necessary to prevent, treat or inhibit the progress of the condition.

Pharmaceutical preparations for the combination therapy for enteral or parenteral administration are, e.g., those in unit dosage forms, such as sugar-coated tablets, capsules or suppositories, and furthermore ampoules. If not indicated otherwise, these formulations are prepared by conventional means, e.g., by means of conventional mixing, granulating, sugar-coating, dissolving or lyophilizing processes. It will be appreciated that the unit content of a combination partner contained in an individual dose of each dosage form need not in itself constitute an effective amount since the necessary effective amount can be reached by administration of a plurality of dosage units. One of skill in the art has the ability to determine appropriate pharmaceutically effective amounts of the combination components.

W9

Preferably, the compounds or the pharmaceutically acceptable salts thereof, are administered as an oral pharmaceutical formulation in the form of a tablet, capsule or syrup; or as parenteral injections if appropriate.

In preparing compositions for oral administration, any pharmaceutically acceptable media may be employed such as water, glycols, oils, alcohols, flavoring agents, preservatives, coloring agents. Pharmaceutically acceptable carriers include starches, sugars, microcrystalline celluloses, diluents, granulating agents, lubricants, binders, disintegrating agents.

Solutions of the active ingredient, and also suspensions, and especially isotonic aqueous solutions or suspensions, are useful for parenteral administration of the active ingredient, it being possible, e.g., in the case of lyophilized compositions that comprise the active ingredient alone or together with a pharmaceutically acceptable carrier, e.g., mannitol, for such solutions or suspensions to be produced prior to use. The pharmaceutical compositions may be sterilized and/or may comprise excipients, e.g., preservatives, stabilizers, wetting and/or emulsifying agents, solubilizers, salts for regulating the osmotic pressure and/or buffers, and are prepared in a manner known *per se*, e.g., by means of conventional dissolving or lyophilizing processes. The solutions or suspensions may comprise viscosity-increasing substances, such as sodium carboxymethylcellulose, carboxymethylcellulose, dextran, polyvinylpyrrolidone or gelatin. Suspensions in oil comprise as the oil component the vegetable, synthetic or semi-synthetic oils customary for injection purposes.

The isotonic agent may be selected from any of those known in the art, e.g. mannitol, dextrose, glucose and sodium chloride. The infusion formulation may be diluted with the aqueous medium. The amount of aqueous medium employed as a diluent is chosen according to the desired concentration of active ingredient in the infusion solution. Infusion solutions may contain other excipients commonly employed in formulations to be administered intravenously, such as antioxidants.

The present invention further relates to "a combined preparation", which, as used herein, defines especially a "kit of parts" in the sense that the combination partners (a) and (b) as defined above can be dosed independently or by use of different fixed combinations with distinguished amounts of the combination partners (a) and (b), i.e., simultaneously or at

different time points. The parts of the kit of parts can then, e.g., be administered simultaneously or chronologically staggered, that is at different time points and with equal or different time intervals for any part of the kit of parts. The ratio of the total amounts of the combination partner (a) to the combination partner (b) to be administered in the combined preparation can be varied, e.g., in order to cope with the needs of a patient sub-population to be treated or the needs of the single patient based on the severity of any side effects that the patient experiences.

The present invention especially relates to a combined preparation which comprises:

- (a) one or more unit dosage forms of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide; and
- (b) one or more unit dosage forms of a pharmaceutically active agent.

The compositions of the present invention are useful for treating proliferative diseases or diseases that are associated with or triggered by persistent angiogenesis.

A proliferative disease is mainly a tumor disease (or cancer) (and/or any metastases). The inventive compositions are particularly useful for treating a tumor which is a breast cancer, lung cancer, including non-small cell lung carcinoma, renal cancer, colon cancer, myelodysplastic syndrome, genitourinary cancer, gastrointestinal cancer, epidermoid cancer, melanoma, glioma, ovarian cancer, pancreatic cancer, lymphoma, myeloma, colorectal cancer, neuroblastoma, head and/or neck cancer or bladder cancer, or in a broader sense brain or gastric cancer.

In a broader sense of the invention, a proliferative disease may furthermore be a hyperproliferative condition, such as leukemias, hyperplasias, fibrosis (especially pulmonary, but also other types of fibrosis, such as renal fibrosis), angiogenesis, psoriasis, atherosclerosis and smooth muscle proliferation in the blood vessels, such as stenosis or restenosis following angioplasty.

Where a tumor, a tumor disease, a carcinoma or a cancer are mentioned, also metastasis in the original organ or tissue and/or in any other location are implied alternatively or in addition, whatever the location of the tumor and/or metastasis.

51

The compositions are selectively toxic or more toxic to rapidly proliferating cells than to normal cells, particularly in human cancer cells, e.g., cancerous tumors, the compound has significant anti-proliferative effects and promotes differentiation, e.g., cell cycle arrest and apoptosis.

Brief description of the drawings:

Fig. 1 MV4-11 cells were treated with the indicated doses of AUY922 and/or LBH589 for 48 hours. Following this, the percentages of annexin V-positive apoptotic cells were determined by flow cytometry. Values represent the mean $\pm$ S.E.M. of three experiments.

Fig. 2 Analysis of dose effect relationship for AUY922 and LBH589 for the apoptotic effects after 48 hours of exposure was done according to the median effect of Chou and Talalay. Then the combination index values were calculated. CI values less than 1.0 reflect synergism of the two agents.

The invention is illustrated by the following Examples.

Example 1Methods*Cell Culture*

Cell lines derived from human tumors e.g. breast (BT474, SKBR3, MDA-MB-453, MCF7), gastric (N-87), prostate (CWR22Rv1) Lung (A549), melanoma (SKMEL28), Ovarian (SKOV3) were cultured according to established conditions. Cells were generally maintained in artificial media, such as Dubelco Modified Eagle Medium (DMEM) or RPMI and supplemented with various levels up to 15% fetal bovine serum. The antibiotics penicillin



100 units/mL) and streptomycin (100 µg/mL) were added to prevent bacterial contamination and maintained at 37°C and 5% CO₂ environment in a sterile incubator.

Monolayer Growth Inhibition Assay

Three methods of cell growth inhibition assays were generally used. They are: 1) the Cell Titer Glow Assay, 2) the Alamar Blue Fluorometric Assay and 3) the MTT Assay Cell Proliferation Assay. IC₂₅, IC₅₀, IC₇₅ or IC₉₀ the concentration of compound that inhibits 25%, 50%, 75% or 90% of the cells after incubation for a specified number of hours were used as a measure of antiproliferative potency.

The CellTiter-Glo[®] Luminescent Cell Viability Assay is a homogeneous method of determining the number of viable cells in culture based on quantitation of the ATP present, which signals the presence of metabolically active cells. The CellTiter-Glo[®] Assay generates a "glow-type" luminescent signal, produced by the luciferase reaction. The luminescent signal is proportional to the amount of ATP present, which is directly proportional to the number of cells present in culture.

AlamarBlue[™] detects cell viability by utilizing a blue and nonfluorescent dye resazurin, which is converted to a pink and fluorescent dye resorufin in response to chemical reduction of growth medium resulting from cell growth. Reduction related to growth causes the REDOX indicator to change from the oxidized (nonfluorescent, blue) form to the reduced (fluorescent, red) form. The fluorescent and colorimetric signal generated from the assay is proportional to the number of living cells in the sample.

The MTT is a colorimetric assay to determine the cell proliferation rate. The yellow tetrazolium MTT (3-(4, 5-dimethylthiazolyl-2)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) is reduced by metabolically active cells, in part by the action of dehydrogenase enzymes, to generate reducing equivalents, such as NADH and NADPH. The resulting intracellular purple formazan can be solubilized and quantified by spectrophotometric means. The signals produced is directly proportional to the cell numbers. Describing the MTT assay in detail, experiments were done using 6-point or 9-point drug titrations in multi-well tissue culture dishes, with outer rows left empty. Cells were suspended in complete media at densities of between 10³ and 10⁴ cell/mL, respectively, and added per well. The appropriate medium (200 µL) was then added. Twenty-four hours later, 10 µL of MTS solution [5], were added to

53

one plates to determine the activity at the time of compound addition (T_0). This plate was incubated at 37°C for 4 hours and the optical density was measured on a Molecular Devices Thermomax at 490 nm using the Softmax program. The T_0 plate served as a reference for initial activity at the beginning of the experiment.

Compound addition began 24 hours after seeding, the same time as the T_0 determination. Serial dilutions at 4-fold, 2-fold, 1-fold, 0.5-fold, 0.25-fold and 0.125-fold of previously determined IC_{50} values of each compound were made in a 96-deep well plate with the highest concentrations on the edge of the plate. Each of the 6 dilutions were added in triplicate and complete medium was added to the empty outer rows without cells. The compounds were added to the plates singly or in combination with N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide. The plates were incubated at 37°C for 72 hours from seeding. The MTS solution was added (as for the T_0 plate) and read 4 hours later. In order to analyze the data, the average value of media alone (background) was subtracted from each experimental well and the triplicate values were averaged for each compound dilution. The following formulas were used to calculate percent growth.

$$\text{If } X > T_0, \% \text{ Growth} = 100 \times ((X - T_0) / (GC - T_0))$$

$$\text{If } X < T_0, \% \text{ Growth} = 100 \times (X - T_0) / T_0$$

T_0 = average value of T_0 minus background

GC = average value of untreated cells (in triplicate) minus background

X = average value of compound treated cells (in triplicate) minus background

The "% Growth" was plotted against compound concentration and used to calculate IC_{50} s employing the user-defined spline function in Microsoft Excel. This function uses linear regression between data points to predict the concentration of compounds at 50% inhibition. IC_{50} s were used to determine the dose range for each compound and the resultant combinations.

Combination Index (CI)

To determine whether combination of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide with other compounds had an additive effect, synergistic effect or an antagonistic effect together, a parameter known as a combination index was determined for the antiproliferative activity elicited by each combination. CI was

determined by the isobologram equation $CI = (D)_1 / (D_x)_1 + (D)_2 / (D_x)_2$. Drug 1 $(D)_1$ and drug 2 $(D)_2$ in combination inhibit X% and $(D_x)_1$ and $(D_x)_2$ are the doses of drug 1 and drug 2 alone that also inhibits X%. For each compound we used the % growth values at each dose as determined in the MTS assay. CI values that less than 1 shows synergism, CI values equal to 1 shows additivity and CI values greater than 1 indicate antagonism. CIs were generally determined at IC_{50} , however, in other cases determined at IC_{25} , IC_{75} and IC_{90} as well.

Table 1. Combination Indices of combining N-hydroxy-3-[4-[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amino)methyl]phenyl]-2E-2-propenamide (also known as LBH589) with other anti-cancer agents in clinical or experimental use, using the the Alamar Blue Fluorometric assay. 2-[5-Chloro-2-(2-methoxy-4-morpholin-4-yl-phenylamino)-pyrimidin-4-ylamino]-N-methyl-benzamide is also known as TAE226. 7-Hydroxy-8,8,10,11,12,16-hexamethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-thio-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione is known as ABJ879.

Table 1

First Compound	Combination Compound	Cell Type	Tumor Type	CI (IC_{25})	CI (IC_{50})	CI (IC_{75})	Combination Effect
LBH589	Velcade	MIA PaCa-2	Pancreatic	0.03	0.22	1.14	Synergistic
LBH589	AEE788	PANC-1	Pancreatic	0.08	0.33	0.54	Synergistic
LBH589	Paclitaxel	MIA PaCa-2	Pancreatic	0.14	0.30	0.49	Synergistic
LBH589	LBQ707	A549	Lung	0.11	0.36	3.25	Synergistic
LBH589	AEE788	A549	Lung	0.18	0.39	1.42	Synergistic
LBH589	ABJ879	MIA PaCa-2	Pancreatic	NA	0.34	0.25	Synergistic
LBH589	AEW541	RPMI8226	Myeloma	0.27	0.41	0.50	Synergistic
LBH589	LBQ707	SW620	Colon	0.27	0.42	1.49	Synergistic
LBH589	ABJ879	U266B1	Lymphoma	0.08	NA	NA	Synergistic
LBH589	Velcade	U266B1	Lymphoma	0.09	NA	NA	Synergistic
LBH589	AEW541	U266B1	Lymphoma	0.11	NA	NA	Synergistic
LBH589	LBQ707	U266B1	Lymphoma	0.12	NA	NA	Synergistic
LBH589	LBQ707	RPMI8226	Myeloma	NA	NA	0.13	Synergistic
LBH589	ABJ879	RPMI8226	Myeloma	NA	NA	0.15	Synergistic
LBH589	Gemcitabine	MIA PaCa-2	Pancreatic	0.16	0.47	NA	Synergistic
LBH589	Gemcitabine	U266B1	Lymphoma	0.16	NA	NA	Synergistic
LBH589	Paclitaxel	U266B1	Lymphoma	0.19	NA	NA	Synergistic
LBH589	PKC412	SW620	Colon	0.20	0.46	1.40	Synergistic
LBH589	5FU	MIA PaCa-2	Pancreatic	0.21	0.47	0.92	Synergistic
LBH589	ABJ879	HeLa	Ovarian	NA	0.27	NA	Synergistic



First Compound	Combination Compound	Cell Type	Tumor Type	CI (IC ₂₅)	CI (IC ₅₀)	CI (IC ₇₅)	Combination Effect
LBH589	Velcade	RPMI8226	Myeloma	0.27	0.48	0.51	Synergistic
LBH589	Paclitaxel	RPMI8226	Myeloma	0.27	0.51	0.58	Synergistic
LBH589	EPO906	A549	lung	2.00	1.79	0.30	Synergistic
LBH589	PKC412	MIA PaCa-2	Pancreatic	0.30	0.57	1.00	Synergistic
LBH589	PKC412	HeLa	Ovarian	0.32	0.48	NA	Synergistic
LBH589	LBQ707	786-O	Renal	0.92	0.71	0.33	Synergistic
LBH589	AEE788	MIA PaCa-2	Pancreatic	0.34	0.57	1.32	Synergistic
LBH589	EPO906	U266B1	Lymphoma	0.34	NA	NA	Synergistic
LBH589	ABJ879	HeLa	Ovarian	0.34	0.65	1.08	Synergistic
LBH589	RAD001	A549	lung	1.75	0.34	NA	Synergistic
LBH589	ABJ879	PANC-1	Pancreatic	NA	0.35	0.88	Synergistic
LBH589	AEW541	HeLa		0.37	0.49	NA	Synergistic
LBH589	PTK787	MIA PaCa-2	Pancreatic	0.37	0.75	1.81	Synergistic
LBH589	PTK787	U266B1	Lymphoma	0.37	NA	NA	Synergistic
LBH589	AAE581	RPMI8226	Myeloma	0.38	0.56	0.59	Synergistic
LBH589	LBQ707	HeLa	Ovarian	0.49	0.39	NA	Synergistic
LBH589	Gemcitabine	786-O	Renal	1.08	0.87	0.41	Synergistic
LBH589	EPO906	SW620	Colo	0.46	0.42	1.20	Synergistic
LBH589	5FU	RPMI8226	Myeloma	0.44	0.56	NA	Synergistic
LBH589	AEW541	MIA PaCa-2	Pancreatic	0.50	0.80	0.93	Synergistic
LBH589	LBQ707	SKOV3		0.92	0.64	NA	Synergistic
LBH589	TAE226	HeLa		NA	NA	NA	Synergistic
LBH589	TAE226	MIA PaCa-2		0.54	0.71	0.80	Synergistic
LBH589	AEW541	SW620		0.51	0.68		Synergistic

Table 2. Combination Indices of combining N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide (also known as LBH589) with other anti-cancer agents in clinical or experimental use, using the MTT assay method

Table 2

First Compound	Combination Compound(s)	Cell Type	Tumor Type	CI	Combination Effect
LBH589	Idarubicin Hydrochloride	SKMEL28	Melanoma	0.56	Synergistic
LBH589	Staurosporine	SKMEL28	Melanoma	0.53	Synergistic
LBH589	Wortmannin	SKOV3	Ovarian	0.44	Synergistic
LBH589	Mitoxantrone Hydrochloride	A549	Lung	0.43	Synergistic
LBH589	Mitoxantrone Hydrochloride	SKOV3	Ovarian	0.43	Synergistic
LBH589	2,3-DCPE HCL	SKMEL28	Melanoma	0.5	Synergistic

56

First Compound	Combination Compound(s)	Cell Type	Tumor Type	CI	Combination Effect
LBH589	Mitoxantrone Hydrochloride + Prednisone	SKMEL28	Melanoma	0.55	Synergistic
LBH589	Teniposide	SKOV3	Ovarian	0.41	Synergistic
LBH589	Mitoxantrone Hydrochloride + Prednisone	SKOV3	Ovarian	0.36	Synergistic
LBH589	10-Hydroxycamptothecin Acetate Salt	SKMEL28	Melanoma	0.54	Synergistic
LBH589	Floxuridine	A549	Lung	0.9	Synergistic
LBH589	Mitomycin	SKOV3	Ovarian	0.51	Synergistic
LBH589	Mitoxantrone Hydrochloride + Prednisone	A549	Lung	0.53	Synergistic
LBH589	Mitoxantrone Hydrochloride	SKMEL28	Melanoma	0.57	Synergistic
LBH589	Cisplatin + Doxorubicin Hcl	SKMEL28	Melanoma	0.55	Synergistic
LBH589	Cisplatin + Doxorubicin Hcl	SKOV3	Ovarian	0.4	Synergistic
LBH589	Teniposide	A549	Lung	0.48	Synergistic
LBH589	Fluorouracil + Mitomycin	SKMEL28	Melanoma	0.75	Synergistic
LBH589	Idarubicin Hydrochloride	A549	Lung	0.53	Synergistic
LBH589	Idarubicin Hydrochloride	SKOV3	Ovarian	0.56	Synergistic
LBH589	Tyrophostin 9	A549	Lung	0.51	Synergistic
LBH589	Fluorouracil + Mitomycin	SKOV3	Ovarian	0.57	Synergistic
LBH589	NVP100	SKOV3	Ovarian	0.4	Synergistic
LBH589	Epirubicin Hydrochloride	SKOV3	Ovarian	0.52	Synergistic
LBH589	Etoposide	A549	Lung	0.52	Synergistic
LBH589	Wortmannin	SKMEL28	Melanoma	0.74	Synergistic
LBH589	Cisplatin + Doxorubicin Hcl	A549	Lung	0.51	Synergistic
LBH589	Daunorubicin Hydrochloride + Cytarabine	SKOV3	Ovarian	0.3	Synergistic
LBH589	10-Hydroxycamptothecin Acetate Salt	A549	Lung	0.4	Synergistic
LBH589	Thioguanine	SKMEL28	Melanoma	0.43	Synergistic
LBH589	Vincristine Sulfate	SKOV3	Ovarian	0.58	Synergistic
LBH589	Ketoconazole + Doxorubicin Hcl	SKOV3	Ovarian	0.5	Synergistic
LBH589	Etoposide + Estramustine Phosphate Sodium	SKOV3	Ovarian	0.51	Synergistic
LBH589	Paclitaxel	SKOV3	Ovarian	0.57	Synergistic
LBH589	6-mercaptopurine monohydrate	SKOV3	Ovarian	0.52	Synergistic
LBH589	HC Toxin	SKMEL28	Melanoma	0.53	Synergistic
LBH589	Vindesine Sulfate	SKMEL28	Melanoma	0.44	Synergistic
LBH589	LM-4108	A549	Lung	0.51	Synergistic
LBH589	HC Toxin	A549	Lung	0.59	Synergistic

First Compound	Combination Compound(s)	Cell Type	Tumor Type	CI	Combination Effect
LBH589	Procarbazine Hydrochloride	SKOV3	Ovarian	0.51	Synergistic
LBH589	Hydroxyurea	SKOV3	Ovarian	0.5	Synergistic
LBH589	Iso-Olomoucine	SKOV3	Ovarian	0.5	Synergistic
LBH589	Indirubin-3'-Monooxime	SKOV3	Ovarian	0.53	Synergistic
LBH589	Fluorouracil	SKOV3	Ovarian	0.57	Synergistic
LBH589	Piceatannol	SKOV3	Ovarian	0.43	Synergistic
LBH589	N1 N12-diethylspermine 4HCL	SKOV3	Ovarian	0.46	Synergistic
LBH589	L-744832	SKOV3	Ovarian	0.45	Synergistic
LBH589	Indirubin-3'-Monooxime	SKOV3	Ovarian	0.53	Synergistic
LBH589	Fluorouracil	SKOV3	Ovarian	0.57	Synergistic
LBH589	Piceatannol	SKOV3	Ovarian	0.43	Synergistic
LBH589	N1 N12-diethylspermine 4HCL	SKOV3	Ovarian	0.46	Synergistic

Table 3. Combination effects of combining N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide (also known as LBH589) with Lapatinib (Her2/neu and EGFR inhibitor), AEE788 Her2/neu and EGFR inhibitor), or Gefitinib (EGFR inhibitor) in breast cancer cell lines expressing Her2/neu, Estrogen receptor (ER) or both. These studies used the Cell titer Glow Assay.

Table 3

Cell Lines	Genotypes	Combination (CI Values at EC ₅₀)		
		LBH589 + Lapatinib	LBH589 + AEE788	LBH589 + Gefitinib
BT474	ER+/Her2+	Synergy	Synergy	Additive
SK-BR-3	ER-/Her2+	Synergy	Synergy	Slight synergy
MDA-MB-453	ER-/Her2+	Synergy	Synergy	Additive
N87	ER-/Her2+	Synergy	Synergy	Additive
MCF7	ER+/Her2-	Additive	Additive	Additive

The effect of combined treatment of NVP-LBH589 with a EGFR/Her2 or EGFR inhibitor on breast cancer cell proliferation

For compound combination studies, cells were treated with both of serially diluted compounds. Viable cells were measured on day 3 of the treatment using the CellTiter-Glo

58

assay. Combination Index value at 50% of growth inhibition compared to vehicle control (CI_{50}) was calculated as following:

$$CI_{50} = (C)_1 / (Cm)_1 + (C)_2 / (Cm)_2$$

$(C)_1$ = EC_{50} of compound 1 in combination

$(Cm)_1$ = EC_{50} of compound 1 alone

$(C)_2$ = EC_{50} of compound 2 in combination

$(Cm)_2$ = EC_{50} of compound 2 alone

The combination effect of NVP-LBH589 with either a dual EGFR/HER2 inhibitor lapatinib or a EGFR inhibitor gefitinib was measured by the value of combination index (CI). CI value of equal to one indicates additivity of the two compounds in combination. CI value of less than one indicates synergism, whereas CI value of greater than one suggests antagonism. As presented in Table 4 below, NVP-LBH589 demonstrated marked synergy with lapatinib in the Her2+ BT474 and SK-BR-3 cells, and in a less degree, in MDA-MB-453 cells. When tested in combination with the EGFR inhibitor gefitinib that is much less active in the Her2+ cell lines, NVP-LBH589 showed additive effect in BT474 and MDA-MB-453 cells, and some synergistic effect in SK-BR-3 cells. In the Her2- cell line MCF-7, the combinatorial effect of NVP-LBH589 with lapatinib or gefitinib was additive as indicated by the CI_{50} value of 1.

Combination Index Values at EC_{50} (CI_{50})			
Cell Lines	Genotypes	NVP-LBH589 + Lapatinib	NVP-LBH589 + Gefitinib
BT474	ER+/Her2+	0.4	0.9
SK-BR-3	ER-/Her2+	0.38	0.6
MDA-MB-453	ER-/Her2+	0.86	0.94
MCF-7	ER+/Her2-	1	1

Example 2:

Potent antileukemia activity of the combination of the heat shock protein 90 inhibitor NVP-AUY922 and the histone deacetylase inhibitor LBH589 (panobinostat) against human AML and CML cells

SA

NVP-AUY922 is a novel 4,5-diarylsoxazole ATP-binding site heat shock protein 90 (hsp90) inhibitor, which has been shown to inhibit the chaperone function of hsp90 and deplete the levels of hsp90 client proteins. Treatment with AUY922 has been shown to exert potent in vitro anti-tumor activity, as well as in vivo tumor retention and growth inhibitory effects. Present studies demonstrate that AUY922 dose-dependently induced accumulation of human acute myeloid leukemia MV4-11 and Bcr-Abl-expressing K562 cells in G1 and G2/M phases of the cell cycle, with concomitant decline in the percentage of cells in the S phase of the cell cycle (Table 4). In U937 and MV4-11 cells AUY922 dose-dependently (20 to 50 nM) induced apoptosis (40-60% of cells; Figure 1). This was associated with depletion of FLT-3, p-STAT5, AKT, and CDK4 levels, with concomitant induction of hsp70 levels in MV4-11 cells. In K562 cells, treatment with 50-100 nM of AUY922 depleted Bcr-Abl, p-STAT, p-CrkL and AKT levels and induced apoptosis (30-50% of cells). Our previous studies had shown that, by inhibiting histone deacetylase (HDAC) 6, the pan-HDAC inhibitor LBH589 induces acetylation and inhibition of hsp90 chaperone function, resulting in depletion of unmutated or mutant forms of Bcr-Abl, as well as of c-Raf and AKT in CML cells. In the present studies we demonstrate that co-treatment with AUY922 (10 or 20 nM) and LBH589 (5 nM) caused more depletion of FLT-3, p-STAT5 and AKT and synergistically induced apoptosis of MV4-11 cells. Similarly, co-treatment with AUY922 (20 to 100 nM) and LBH589 (50 nM) caused more depletion of Bcr-Abl, p-STAT5, p-CrkL and AKT and synergistically induced apoptosis of K562 cells (by isobologram analyses; Figure 2). Importantly, co-treatment with AUY922 and LBH589 also caused more depletion of the ectopically expressed unmutated Bcr-Abl, mutant Bcr-AblE255K and Bcr-AblT315K, p-STAT5, p-CrkL, p-AKT, c-Raf, as well as synergistically induced apoptosis of BaF3 cells with the unmutated or the mutant forms of Bcr-Abl. Finally co-treatment with AUY922 and LBH589 caused more loss of cell viability than either agent alone in four primary AML samples and five imatinib-refractory, primary CML samples (Table 5). These in vitro studies show that the combination of AUY922 and LBH589 exert synergistic antileukemia activity against human AML and CML cells.



Table 4

MV4-11 and K562 cells were treated with AUY922 for 24 hours. Following this, cells were stained with propidium iodide and cell cycle status was determined by flow cytometry. Values represent the mean $\pm$ S.E.M. of cells in G0/G1, S and G2/M of the cell cycle.

Cells and treatment	% of cells		
	G0/G1	S	G2/M
<u>MV4-11</u>			
Untreated	63.07 $\pm$ 0.52	31.05 $\pm$ 0.15	5.87 $\pm$ 0.60
5 nM AUY922	62.23 $\pm$ 0.33	31.74 $\pm$ 0.42	6.02 $\pm$ 0.74
10 nM AUY922	63.54 $\pm$ 1.20	30.16 $\pm$ 0.39	6.30 $\pm$ 0.92
20 nM AUY922	85.71 $\pm$ 2.14	8.98 $\pm$ 2.41	5.30 $\pm$ 0.71
50 nM AUY922	79.57 $\pm$ 1.15	8.47 $\pm$ 2.30	11.96 $\pm$ 1.26
<u>K562</u>			
Untreated	30.88 $\pm$ 0.84	59.28 $\pm$ 0.35	9.83 $\pm$ 0.53
20 nM AUY922	31.04 $\pm$ 3.11	60.41 $\pm$ 2.01	8.54 $\pm$ 1.16
50 nM AUY922	61.42 $\pm$ 5.30	34.14 $\pm$ 5.01	4.43 $\pm$ 2.78
100 nM AUY922	58.30 $\pm$ 2.87	19.97 $\pm$ 0.31	21.73 $\pm$ 2.67
250 nM AUY922	58.10 $\pm$ 4.47	20.47 $\pm$ 1.54	21.38 $\pm$ 3.07

61

Table 5

Peripheral blood or bone marrow from 4 CML and 7 AML patients were treated with the indicated doses of AUY922 and/or LBH589 for 48 hours. Then, the percentages of non-viable cells for each drug alone or drug combination were determined by trypan blue uptake in a hemocytometer. Values represent the percentage of non-viable cells from each condition as compared with untreated cells.

AUY922 and/or LBH589 induces loss of viability of primary AML and CML cells						
Sample No.	% non-viable cells					
	Untreated	20 nmol/L, AUY922	50 nmol/L, AUY922	50 nmol/L, LBH589	20 nmol/L, AUY922 + LBH589	50 nmol/L, AUY922 + LBH589
CML#1	14.7	29.1	33.6	43.3	43.1	51.7
CML#2	6.1	9.6	13.9	21.4	23.0	29.9
CML#3	3.0	21.1	25.3	47.8	61.0	64.0
CML#4	9.0	30.5	32.8	37.6	41.7	42.4
AML#1	3.6	38.8	45.1	80.7	81.9	83.8
AML#2	11.6	54.0	58.9	54.7	63.6	67.2
AML#3	9.5	40.1	42.7	46.3	43.0	48.0
AML#4	10.3	43.2	50.0	53.8	58.7	60.3
AML#5	9.2	32.1	27.7	61.8	71.7	76.6
AML#6	2.4	11.9	21.4	17.8	25.6	35.9
AML#7 CD34 enriched	10.2	70.1	70.9	56.7	80.6	92.9
Normal CD34+ cells	12.7	30.8	31.6	23.3	32.3	30.4

What is claimed is:

1. A combination of:
 - (a) N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide; and
 - (b) one or more pharmaceutically active agents selected from the group consisting of:
 - i. an ACE inhibitor;
 - ii. an adenosine-kinase-inhibitor;
 - iii. an adjuvant;
 - iv. an adrenal cortex antagonist;
 - v. AKT pathway inhibitor;
 - vi. an alkylating agent;
 - vii. an angiogenesis inhibitor;
 - viii. an angiostatic steroid;
 - ix. an anti-androgen;
 - x. an anti-estrogen;
 - xi. an anti-hypercalcemia agent;
 - xii. an anti-leukemic compound;
 - xiii. an anti-metabolite;
 - xiv. an anti-proliferative antibody;
 - xv. an apoptosis inducer;
 - xvi. an AT1 receptor antagonist;
 - xvii. an aurora kinase inhibitor;
 - xviii. an aromatase inhibitor;
 - xix. a biological response modifier;
 - xx. a bisphosphonate;
 - xxi. a Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) inhibitor;
 - xxii. a calcineurin inhibitor;
 - xxiii. a CaM kinase II inhibitor;
 - xxiv. a CD45 tyrosine phosphatase inhibitor;
 - xxv. a CDC25 phosphatase inhibitor;
 - xxvi. a CYP3A4 inhibitor;
 - xxvii. a CHK kinase inhibitor;



- xxviii. a compound targeting/decreasing a protein or lipid kinase activity or a protein or lipid phosphatase activity, a further anti-angiogenic compound or a compound which induces cell differentiation processes;
- xxix. a controlling agent for regulating genistein, olomucine and/or tyrphostins;
- xxx. a cyclooxygenase inhibitor;
- xxxi. a cRAF kinase inhibitor;
- xxxii. a cyclin dependent kinase inhibitor;
- xxxiii. a cysteine protease inhibitor;
- xxxiv. a DNA intercalator;
- xxxv. a DNA strand breaker;
- xxxvi. an E3 Ligase inhibitor;
- xxxvii. an EDG binder;
- xxxviii. an endocrine hormone;
- xxxix. compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the epidermal growth factor family;
- xl. an EGFR, PDGFR tyrosine kinase inhibitor;
- xli. a farnesyltransferase inhibitor;
- xl. a Flk-1 kinase inhibitor;
- xl. a compound which targets, decreases or inhibits the activity of Flt-3;
- xl. a gonadorelin agonist;
- xl. a Glycogen synthase kinase-3 (GSK3) inhibitor;
- xl. a heparanase inhibitor;
- xl. an agent used in the treatment of hematologic malignancies;
- xl. a histone deacetylase (HDAC) inhibitor;
- xl. a HSP90 inhibitor;
- I. an implant containing corticosteroids;
- li. a I-kappa B-alpha kinase inhibitor (IKK);
- lii. an insulin receptor tyrosine kinase inhibitor;
- liii. a c-Jun N-terminal kinase (JNK) kinase inhibitor;
- liv. a microtubule binding agent;
- lv. a Mitogen-activated protein (MAP) kinase-inhibitor;
- lvi. a MDM2 inhibitor;
- lvii. a MEK inhibitor;
- lviii. a methionine aminopeptidase inhibitor;

- lix. a matrix metalloproteinase inhibitor (MMP) inhibitor;
- lx. a monoclonal antibody;
- lxi. a NGFR tyrosine-kinase-inhibitor;
- lxii. a p38 MAP kinase inhibitor, including a SAPK2/p38 kinase inhibitor;
- lxiii. a p56 tyrosine kinase inhibitor;
- lxiv. a PDGFR tyrosine kinase inhibitor;
- lxv. a phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor;
- lxvi. a phosphatase inhibitor;
- lxvii. photodynamic therapy;
- lxviii. a platinum agent;
- lix. a protein phosphatase inhibitor, including a PP1 and PP2 inhibitor and a tyrosine phosphatase inhibitor;
- lxx. a PKC inhibitor and a PKC delta kinase inhibitor;
- lxxi. a polyamine synthesis inhibitor;
- lxxii. a proteosome inhibitor;
- lxxiii. a PTP1B inhibitor;
- lxxiv. a protein tyrosine kinase inhibitor including a SRC family tyrosine kinase inhibitor; a Syk tyrosine kinase inhibitor; and a JAK-2 and/or JAK-3 tyrosine kinase inhibitor;
- lxxv. an inhibitor of Ras oncogenic isoforms;
- lxxvi. a retinoid;
- lxxvii. a ribonucleotide reductase inhibitor;
- lxxviii. a RNA polymerase II elongation inhibitor;
- lxxix. an S-adenosylmethionine decarboxylase inhibitor;
- lxxx. a serine/threonine kinase inhibitor;
- lxxxi. a compound which targets, decreases or inhibits the activity/function of serine/threonine mTOR kinase;
- lxxxii. a somatostatin receptor antagonist;
- lxxxiii. a sterol biosynthesis inhibitor;
- lxxxiv. a telomerase inhibitor;
- lxxxv. a topoisomerase inhibitor;
- lxxxvi. tumor cell damaging approaches;
- lxxxvii. a monoclonal antibody of VEGF or VEGFR;
- lxxxviii. VEGFR tyrosine kinase inhibitor; and

- lxxxix. a RANKL inhibitor;
and a mixture thereof; for simultaneous, concurrent, separate or sequential use in for preventing or treating a proliferative disease.
2. The combination according to Claim 1, wherein the one or more pharmaceutically active agents are selected from the group consisting of an anti-metabolite; a CYP3A4 inhibitor; an anti-proliferative antibody; a controlling agent for regulating genistein, olomucine and/or tyrphostins; a cyclin dependent kinase inhibitor; an EGFR, PDGFR tyrosine kinase inhibitor; another histone deacetylase (HDAC) inhibitor; an HSP90 inhibitor; a microtubule binding agent; a polyamine synthesis inhibitor; a proteosome inhibitor; a protein tyrosine kinase inhibitor including a SRC family tyrosine kinase inhibitor; a Syk tyrosine kinase inhibitor; an inhibitor of Ras oncogenic isoforms; a sterol biosynthesis inhibitor; a topoisomerase inhibitor; and a mixture thereof.
3. A method of preventing or treating a proliferative disease comprising the combination according to Claim 1.
4. The method of Claim 3, wherein the proliferative disease is selected from breast cancer, melanoma, ovarian cancer, lung cancer, pancreatic cancer, myeloma cancer, colorectal cancer, renal cancer, lymphoma and colon cancer.
5. A combination of:
- (a) N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide; and
- (b) one or more pharmaceutically active agents selected from the group consisting of taxotere; Procarbazine Hydrochloride; Lapatinib, N1 N12-diethylspermine 4HCL, Piceatannol; ketoconazole; doxorubicin; Trastuzumab, Lapatinib, Gefitinib, Docetaxel, Gemcitabine, Erlotinib, Carboplatin, sorafenib, decarbazine, azacitidine, decitabine, Bevacizumab, Sunitinib, fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, Cetuximab, panitumumab, irinotecan, rituximab, pemetrexed, doxorubicin, temazolamide, etoposide; 2-[5-chloro-2-(2-methoxy-4-morpholin-4-yl-phenylamino)-pyrimidin-4-ylamino]-N-methyl-benzamide; 7-Hydroxy-8,8,10,11,12,16-hexamethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-1H-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (ABJ879); Gemcitabine; Gemcitabine hydrochloride; Thioguanine; Hydroxyurea; trastuzumab; {6-[4-(4-ethyl-piperazine-1-ylmethyl)-phenyl]-7H-pyrrolo[2,3-

d]pyrimidinpyrimidin-4-yl]-((R)-1-phenyl-ethyl)-amine; (4-chloro-phenyl)-(4-pyridin-4-ylmethyl-phthalazin-1-yl)-amine (PTK787) BAY 43-9006; (4-tert-butyl-phenyl)-94-pyridin-4-ylmethyl-isoquinolin-1-yl)-amine; imatinib; 4-amino-5-phenyl-7-cyclobutyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine derivatives; imatinib mesylate; trastuzumab; Iso-Olomoucine; Indirubin-3'-monooxime; gefitinib; indirubin-3'-monooxime; HC Toxin; Docetaxel; Paclitaxel; epothilone derivatives; epothilone B; Epotholine A; trastuzumab; bortezomib; Velcade; L-744832; 6-thioguanine; 5-FU; 5-(2,4-Dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide; CYP2D6; gimatecan; 10-hydroxycamptothecin acetate salt; etoposide; and a mixture thereof; for simultaneous, concurrent, separate or sequential use in for preventing or treating a proliferative disease.

6. A method of preventing or treating a proliferative disease comprising the combination according to Claim 5.
7. The method of Claim 6, wherein the proliferative disease is selected from breast cancer, melanoma, ovarian cancer, lung cancer, pancreatic cancer, myeloma cancer, colorectal cancer, renal cancer, lymphoma and colon cancer.
8. A pharmaceutical composition comprising:
 - (a) N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide; and
 - (b) one or more pharmaceutically active agents selected from the group consisting of:
 - i. an ACE inhibitor;
 - ii. an adenosine-kinase-inhibitor;
 - iii. an adjuvant;
 - iv. an adrenal cortex antagonist;
 - v. AKT pathway inhibitor;
 - vi. an alkylating agent;
 - vii. an angiogenesis inhibitor;
 - viii. an angiostatic steroid;
 - ix. an anti-androgen;
 - x. an anti-estrogen;



- xi. an anti-hypercalcemia agent;
- xii. an anti-leukemic compound;
- xiii. an anti-metabolite;
- xiv. an anti-proliferative antibody;
- xv. an apoptosis inducer;
- xvi. an AT1 receptor antagonist;
- xvii. an aurora kinase inhibitor;
- xviii. an aromatase inhibitor;
- xix. a biological response modifier;
- xx. a bisphosphonate;
- xxi. a BTK inhibitor;
- xxii. a calcineurin inhibitor;
- xxiii. a CaM kinase II inhibitor;
- xxiv. a CD45 tyrosine phosphatase inhibitor;
- xxv. a CDC25 phosphatase inhibitor;
- xxvi. a CHK kinase inhibitor;
- xxvii. a CYP3A4 inhibitor;
- xxviii. a compound targeting/decreasing a protein or lipid kinase activity or a protein or lipid phosphatase activity, a further anti-angiogenic compound or a compound which induces cell differentiation processes;
- xxix. a controlling agent for regulating genistein, olomucine and/or tyrphostins;
- xxx. a cyclooxygenase inhibitor;
- xxxi. a cRAF kinase inhibitor;
- xxxii. a cyclin dependent kinase inhibitor;
- xxxiii. a cysteine protease inhibitor;
- xxxiv. a DNA intercalator;
- xxxv. a DNA strand breaker;
- xxxvi. an E3 Ligase inhibitor;
- xxxvii. an EDG binder;
- xxxviii. an endocrine hormone;
- xxxix. compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the epidermal growth factor family;
- xl. an EGFR, PDGFR tyrosine kinase inhibitor;
- xli. a farnesyltransferase inhibitor;

- xl. a Flk-1 kinase inhibitor;
- xli. a compound which targets, decreases or inhibits the activity of Flt-3;
- xlii. a gonadorelin agonist;
- xliii. a Glycogen synthase kinase-3 (GSK3) inhibitor;
- xliv. a heparanase inhibitor;
- xlv. an agent used in the treatment of hematologic malignancies;
- xlvi. a histone deacetylase (HDAC) inhibitor;
- xlvii. a HSP90 inhibitor;
- l. an implant containing corticosteroids;
- li. a I-kappa B-alpha kinase inhibitor (IKK);
- lii. an insulin receptor tyrosine kinase inhibitor;
- liii. a c-Jun N-terminal kinase (JNK) kinase inhibitor;
- liv. a microtubule binding agent;
- lv. a Mitogen-activated protein (MAP) kinase-inhibitor;
- lvi. a MDM2 inhibitor;
- lvii. a MEK inhibitor;
- lviii. a methionine aminopeptidase inhibitor;
- lix. a matrix metalloproteinase inhibitor (MMP) inhibitor;
- lx. a monoclonal antibody;
- lxi. a NGFR tyrosine-kinase-inhibitor;
- lxii. a p38 MAP kinase inhibitor, including a SAPK2/p38 kinase inhibitor;
- lxiii. a p56 tyrosine kinase inhibitor;
- lxiv. a PDGFR tyrosine kinase inhibitor;
- lxv. a phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor;
- lxvi. a phosphatase inhibitor;
- lxvii. photodynamic therapy;
- lxviii. a platinum agent;
- lxix. a protein phosphatase inhibitor, including a PP1 and PP2 inhibitor and a tyrosine phosphatase inhibitor;
- lxx. a PKC inhibitor and a PKC delta kinase inhibitor;
- lxxi. a polyamine synthesis inhibitor;
- lxxii. a proteasome inhibitor;
- lxxiii. a PTP1B inhibitor;



- lxxiv. a protein tyrosine kinase inhibitor including a SRC family tyrosine kinase inhibitor; a Syk tyrosine kinase inhibitor; and a JAK-2 and/or JAK-3 tyrosine kinase inhibitor;
 - lxxv. an inhibitor of Ras oncogenic isoforms;
 - lxxvi. a retinoid;
 - lxxvii. a ribonucleotide reductase inhibitor;
 - lxxviii. a RNA polymerase II elongation inhibitor;
 - lxxix. an S-adenosylmethionine decarboxylase inhibitor;
 - lxxx. a serine/threonine kinase inhibitor;
 - lxxxi. a compound which targets, decreases or inhibits the activity/function of serine/threonine mTOR kinase;
 - lxxxii. a somatostatin receptor antagonist;
 - lxxxiii. a sterol biosynthesis inhibitor;
 - lxxxiv. a telomerase inhibitor;
 - lxxxv. a topoisomerase inhibitor;
 - lxxxvi. tumor cell damaging approaches;
 - lxxxvii. a monoclonal antibody of VEGF or VEGFR;
 - lxxxviii. VEGFR tyrosine kinase inhibitor; and
 - lxxxix. a RANKL inhibitor;
- and a mixture thereof.

9. The pharmaceutical composition according to Claim 8, wherein the one or more pharmaceutically active agents are selected from the group consisting of an anti-metabolite; a CYP3A4 inhibitor; an anti-proliferative antibody; a controlling agent for regulating genistein, olomucine and/or tyrphostins; a cyclin dependent kinase inhibitor; an EGFR, PDGFR tyrosine kinase inhibitor; another HDAC inhibitor; an HSP90 inhibitor; a microtubule binding agent; a polyamine synthesis inhibitor; a proteasome inhibitor; a protein tyrosine kinase inhibitor including a SRC family tyrosine kinase inhibitor; a Syk tyrosine kinase inhibitor; an inhibitor of Ras oncogenic isoforms; a sterol biosynthesis inhibitor; a topoisomerase inhibitor; and a mixture thereof.

10. A method of preventing or treating a proliferative disease comprising the combination according to Claim 8.

11. The method of Claim 10, wherein the proliferative disease is selected from breast cancer, melanoma, ovarian cancer, lung cancer, pancreatic cancer, myeloma cancer, colorectal cancer, renal cancer, lymphoma and colon cancer.
12. A pharmaceutical composition comprising:
- (a) N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide; and
 - (b) one or more pharmaceutically active agents selected from the group consisting of taxotere; Procarbazine Hydrochloride; Lapatinib, N1 N12-diethylspermine 4HCL, Piceatannol; ketoconazole; doxorubicin; Trastuzumab, Lapatinib, Gefitinib, Docetaxel, Gemcitabine, Erlotinib, Carboplatin, sorafenib, decarbazine, azacitidine, decitabine, Bevacizumab, Sunitinib, fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, Cetuximab, panitumumab, irinotecan, rituximab, pemetrexed, doxorubicin, temazolamide, etoposide; 2-[5-chloro-2-(2-methoxy-4-morpholin-4-yl-phenylamino)-pyrimidin-4-ylamino]-N-methyl-benzamide; 7-hydroxy-8,8,10,11,12,16-hexamethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-thio-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (ABJ879); Gemcitabine; Gemcitabine hydrochloride; Thioguanine; Hydroxyurea; trastuzumab; {6-[4-(4-ethyl-piperazine-1-ylmethyl)-phenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyridinopyrimidin-4-yl]}-((R)-1-phenyl-ethyl)-amine; 5-(2,4-Dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide; (4-chloro-phenyl)-(4-pyridin-4-ylmethyl-phthalazin-1-yl)-amine (PTK787) BAY 43-9006; (4-tert-butyl-phenyl)-94-pyridin-4-ylmethyl-isoquinolin-1-yl)-amine; imatinib; 4-amino-5-phenyl-7-cyclobutyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine derivatives; imatinib mesylate; trastuzumab; Iso-Olomoucine; Indirubin-3'-monooxime; gefitinib; indirubin-3'-monooxime; HC Toxin; Docetaxel; Paclitaxel; epothilone derivatives; epothilone B; Epothilone A; trastuzumab; bortezomib; Velcade; L-744832; 6-thioguanine; 5-FU; CYP2D6; gimatecan; 10-hydroxycamptothecin acetate salt; etoposide; and a mixture thereof.
13. A method of preventing or treating a proliferative disease comprising the combination according to Claim 12.



14. The method of Claim 13, wherein the proliferative disease is selected from breast cancer, melanoma, ovarian cancer, lung cancer, pancreatic cancer, myeloma cancer, colorectal cancer, renal cancer, lymphoma and colon cancer.
15. A method of preventing or treating a proliferative disease comprising a combination of:
- (a) N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide; and
 - (b) one or more pharmaceutically active agents selected from the group consisting of:
 - i. an ACE inhibitor;
 - ii. an adenosine-kinase-inhibitor;
 - iii. an adjuvant;
 - iv. an adrenal cortex antagonist;
 - v. AKT pathway inhibitor;
 - vi. an alkylating agent;
 - vii. an angiogenesis inhibitor;
 - viii. an angiostatic steroid;
 - ix. an anti-androgen;
 - x. an anti-estrogen;
 - xi. an anti-hypercalcemia agent;
 - xii. an anti-leukemic compound;
 - xiii. an anti-metabolite;
 - xiv. an anti-proliferative antibody;
 - xv. an apoptosis inducer;
 - xvi. an AT1 receptor antagonist;
 - xvii. an aurora kinase inhibitor;
 - xviii. an aromatase inhibitor;
 - xix. a biological response modifier;
 - xx. a bisphosphonate;
 - xxi. a Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) inhibitor;
 - xxii. a calcineurin inhibitor;
 - xxiii. a CaM kinase II inhibitor;
 - xxiv. a CD45 tyrosine phosphatase inhibitor;

- xxv. a CDC25 phosphatase inhibitor;
- xxvi. a CHK kinase inhibitor;
- xxvii. a CYP3A4 inhibitor;
- xxviii. a compound targeting/decreasing a protein or lipid kinase activity or a protein or lipid phosphatase activity, a further anti-angiogenic compound or a compound which induces cell differentiation processes;
- xxix. a controlling agent for regulating genistein, olomucine and/or tyrphostins;
- xxx. a cyclooxygenase inhibitor;
- xxxi. a cRAF kinase inhibitor;
- xxxii. a cyclin dependent kinase inhibitor;
- xxxiii. a cysteine protease inhibitor;
- xxxiv. a DNA intercalator;
- xxxv. a DNA strand breaker;
- xxxvi. an E3 Ligase inhibitor;
- xxxvii. an EDG binder;
- xxxviii. an endocrine hormone;
- xxxix. compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the epidermal growth factor family;
- xl. an EGFR, PDGFR tyrosine kinase inhibitor;
- xli. a farnesyltransferase inhibitor;
- xl. a Flk-1 kinase inhibitor;
- xl. a compound which targets, decreases or inhibits the activity of Flt-3;
- xliv. a gonadorelin agonist;
- xl. a Glycogen synthase kinase-3 (GSK3) inhibitor;
- xlvi. a heparanase inhibitor;
- xl. an agent used in the treatment of hematologic malignancies;
- xl. a histone deacetylase (HDAC) inhibitor;
- xl. a HSP90 inhibitor;
- I. an implant containing corticosteroids;
- li. a I-kappa B-alpha kinase inhibitor (IKK);
- lii. an insulin receptor tyrosine kinase inhibitor;
- lii. a c-Jun N-terminal kinase (JNK) kinase inhibitor;
- liv. a microtubule binding agent;
- lv. a Mitogen-activated protein (MAP) kinase-inhibitor;

- lvi. a MDM2 inhibitor;
- lvii. a MEK inhibitor;
- lviii. a methionine aminopeptidase inhibitor;
- lix. a matrix metalloproteinase inhibitor (MMP) inhibitor;
- lx. a monoclonal antibody;
- lxi. a NGFR tyrosine-kinase-inhibitor;
- lxii. a p38 MAP kinase inhibitor, including a SAPK2/p38 kinase inhibitor;
- lxiii. a p56 tyrosine kinase inhibitor;
- lxiv. a PDGFR tyrosine kinase inhibitor;
- lxv. a phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor;
- lxvi. a phosphatase inhibitor;
- lxvii. photodynamic therapy;
- lxviii. a platinum agent;
- lix. a protein phosphatase inhibitor, including a PP1 and PP2 inhibitor and a tyrosine phosphatase inhibitor;
- lxx. a PKC inhibitor and a PKC delta kinase inhibitor;
- lxxi. a polyamine synthesis inhibitor;
- lxxii. a proteosome inhibitor;
- lxxiii. a PTP1B inhibitor;
- lxxiv. a protein tyrosine kinase inhibitor including a SRC family tyrosine kinase inhibitor; a Syk tyrosine kinase inhibitor; and a JAK-2 and/or JAK-3 tyrosine kinase inhibitor;
- lxxv. an inhibitor of Ras oncogenic isoforms;
- lxxvi. a retinoid;
- lxxvii. a ribonucleotide reductase inhibitor;
- lxxviii. a RNA polymerase II elongation inhibitor;
- lxxix. an S-adenosylmethionine decarboxylase inhibitor;
- lxxx. a serine/threonine kinase inhibitor;
- lxxxi. a compound which targets, decreases or inhibits the activity/function of serine/threonine mTOR kinase;
- lxxxii. a somatostatin receptor antagonist;
- lxxxiii. a sterol biosynthesis inhibitor;
- lxxxiv. a telomerase inhibitor;
- lxxxv. a topoisomerase inhibitor;

lxxxvi. tumor cell damaging approaches;
lxxxvii. a monoclonal antibody of VEGF or VEGFR;
lxxxviii. VEGFR tyrosine kinase inhibitor; and
lxxxix. A RANKL inhibitor;
and a mixture thereof.

16. The method according to Claim 15, wherein the one or more pharmaceutically active agents are selected from the group consisting of an anti-metabolite; a CYP3A4 inhibitor; an anti-proliferative antibody; a controlling agent for regulating genistein, olomucine and/or tyrphostins; a cyclin dependent kinase inhibitor; an EGFR, PDGFR tyrosine kinase inhibitor; another HDAC inhibitor; a microtubule binding agent; an HSP90 inhibitor; a polyamine synthesis inhibitor; a proteasome inhibitor; a protein tyrosine kinase inhibitor including a SRC family tyrosine kinase inhibitor; a Syk tyrosine kinase inhibitor; an inhibitor of Ras oncogenic isoforms; a sterol biosynthesis inhibitor; a topoisomerase inhibitor; and a mixture thereof.

17. The method according to Claim 15, wherein the proliferative disease is selected from breast cancer, melanoma, ovarian cancer, lung cancer, pancreatic cancer, myeloma cancer, colorectal cancer, renal cancer, lymphoma and colon cancer.

18. A method of preventing or treating a proliferative disease comprising a combination of:

(a) N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide; and

(b) one or more pharmaceutically active agents selected from the group consisting of taxotere; Procarbazine Hydrochloride; Lapatinib, N1 N12-diethylspermine 4HCL, Piceatannol; ketoconazole; doxorubicin; Trastuzumab, Lapatinib, Gefitinib, Docetaxel, Gemcitabine, Erlotinib, Carboplatin, sorafenib, decarbazine, azacitidine, decitabine, Bevacizumab, Sunitinib, fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, Cetuximab, panitumumab, irinotecan, rituximab, pemetrexed, doxorubicin, temazolamide, etoposide; 2-[5-chloro-2-(2-methoxy-4-morpholin-4-yl-phenylamino)-pyrimidin-4-ylamino]-N-methyl-benzamide; 7-hydroxy-8,8,10,11,12,16-hexamethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-thio-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (ABJ879); Gemcitabine; Gemcitabine hydrochloride; Thioguanine; Hydroxyurea; trastuzumab; {6-[4-(4-ethyl-piperazine-1-ylmethyl)-phenyl]-7H-pyrrolo[2,3-

d]pyrimidinpyrimidin-4-yl]-((R)-1-phenyl-ethyl)-amine; (4-chloro-phenyl)-(4-pyridin-4-ylmethyl-phthalazin-1-yl)-amine (PTK787) BAY 43-9006; (4-tert-butyl-phenyl)-94-pyridin-4-ylmethyl-isoquinolin-1-yl)-amine; imatinib; 4-amino-5-phenyl-7-cyclobutyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine derivatives; imatinib mesylate; trastuzumab; Iso-Olomoucine; Indirubin-3'-monooxime; gefitinib; indirubin-3'-monooxime; HC Toxin; Docetaxel; Paclitaxel; epothilone derivatives; epothilone B; Epotholine A; trastuzumab; bortezomib; Velcade; L-744832; 6-thioguanine; 5-FU; 5-(2,4-Dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide; CYP2D6; gimatecan; 10-hydroxycamptothecin acetate salt; etoposide; and a mixture thereof.

19. The method according to Claim 18, wherein the proliferative disease is selected from breast cancer, melanoma, ovarian cancer, lung cancer, pancreatic cancer, myeloma cancer, colorectal cancer, renal cancer, lymphoma and colon cancer.

20. A commercial package comprising:

(a) a pharmaceutical composition of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide; and

(b) a pharmaceutical compositions of a pharmaceutically active agent compound selected from the group consisting of:

- i. an ACE inhibitor;
- ii. an adenosine-kinase-inhibitor;
- iii. an adjuvant;
- iv. an adrenal cortex antagonist;
- v. AKT pathway inhibitor;
- vi. an alkylating agent;
- vii. an angiogenesis inhibitor;
- viii. an angiostatic steroid;
- ix. an anti-androgen;
- x. an anti-estrogen;
- xi. an anti-hypercalcemia agent;
- xii. an anti-leukemic compound;
- xiii. an anti-metabolite;
- xiv. an anti-proliferative antibody;

- xv. an apoptosis inducer;
- xvi. an AT1 receptor antagonist;
- xvii. an aurora kinase inhibitor;
- xviii. an aromatase inhibitor;
- xix. a biological response modifier;
- xx. a bisphosphonate;
- xxi. a Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) inhibitor;
- xxii. a calcineurin inhibitor;
- xxiii. a CaM kinase II inhibitor;
- xxiv. a CD45 tyrosine phosphatase inhibitor;
- xxv. a CDC25 phosphatase inhibitor;
- xxvi. a CHK kinase inhibitor;
- xxvii. a CYP3A4 inhibitor;
- xxviii. a compound targeting/decreasing a protein or lipid kinase activity or a protein or lipid phosphatase activity, a further anti-angiogenic compound or a compound which induces cell differentiation processes;
- xxix. a controlling agent for regulating genistein, olomucine and/or tyrphostins;
- xxx. a cyclooxygenase inhibitor;
- xxxi. a cRAF kinase inhibitor;
- xxxii. a cyclin dependent kinase inhibitor;
- xxxiii. a cysteine protease inhibitor;
- xxxiv. a DNA intercalator;
- xxxv. a DNA strand breaker;
- xxxvi. an E3 Ligase inhibitor;
- xxxvii. an EDG binder;
- xxxviii. an endocrine hormone;
- xxxix. compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the epidermal growth factor family;
- xl. an EGFR, PDGFR tyrosine kinase inhibitor;
- xli. a farnesyltransferase inhibitor;
- xl. a Flk-1 kinase inhibitor;
- xl. a compound which targets, decreases or inhibits the activity of Flt-3;
- xliv. a gonadorelin agonist;
- xl. a Glycogen synthase kinase-3 (GSK3) inhibitor;

- xlvi. a heparanase inhibitor;
- xlvi. an agent used in the treatment of hematologic malignancies;
- xlvi. a histone deacetylase (HDAC) inhibitor;
- xlix. a HSP90 inhibitor;
- I. an implant containing corticosteroids;
- li. a I-kappa B-alpha kinase inhibitor (IKK);
- lii. an insulin receptor tyrosine kinase inhibitor;
- liii. a c-Jun N-terminal kinase (JNK) kinase inhibitor;
- liv. a microtubule binding agent;
- lv. a Mitogen-activated protein (MAP) kinase-inhibitor;
- lvi. a MDM2 inhibitor;
- lvii. a MEK inhibitor;
- lviii. a methionine aminopeptidase inhibitor;
- lix. a matrix metalloproteinase inhibitor (MMP) inhibitor;
- lx. a monoclonal antibody;
- lxi. a NGFR tyrosine-kinase-inhibitor;
- lxii. a p38 MAP kinase inhibitor, including a SAPK2/p38 kinase inhibitor;
- lxiii. a p56 tyrosine kinase inhibitor;
- lxiv. a PDGFR tyrosine kinase inhibitor;
- lxv. a phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor;
- lxvi. a phosphatase inhibitor;
- lxvii. photodynamic therapy;
- lxviii. a platinum agent;
- lxix. a protein phosphatase inhibitor, including a PP1 and PP2 inhibitor and a tyrosine phosphatase inhibitor;
- lxx. a PKC inhibitor and a PKC delta kinase inhibitor;
- lxxi. a polyamine synthesis inhibitor;
- lxxii. a proteosome inhibitor;
- lxxiii. a PTP1B inhibitor;
- lxxiv. a protein tyrosine kinase inhibitor including a SRC family tyrosine kinase inhibitor; a Syk tyrosine kinase inhibitor; and a JAK-2 and/or JAK-3 tyrosine kinase inhibitor;
- lxxv. an inhibitor of Ras oncogenic isoforms;
- lxxvi. a retinoid;

- lxxvii. a ribonucleotide reductase inhibitor;
- lxxviii. a RNA polymerase II elongation inhibitor;
- lxxix. an S-adenosylmethionine decarboxylase inhibitor;
- lxxx. a serine/threonine kinase inhibitor;
- lxxxi. a compound which targets, decreases or inhibits the activity/function of serine/threonine mTOR kinase;
- lxxxii. a somatostatin receptor antagonist;
- lxxxiii. a sterol biosynthesis inhibitor;
- lxxxiv. a telomerase inhibitor;
- lxxxv. a topoisomerase inhibitor;
- lxxxvi. tumor cell damaging approaches;
- lxxxvii. a monoclonal antibody of VEGF or VEGFR;
- lxxxviii. VEGFR tyrosine kinase inhibitor; and
- lxxxix. a RANKL inhibitor;

and a mixture thereof; wherein (a) and (b) are administered together, one after the other or separately in one combined unit dosage form or in two separate unit dosage forms.

21. The commercial package according to Claim 20, wherein the unit dosage form is a fixed combination.

22. The combination according to Claim 20, wherein the one or more pharmaceutically active agents are selected from the group consisting of an anti-metabolite; a CYP3A4 inhibitor; an anti-proliferative antibody; a controlling agent for regulating genistein, olomucine and/or tyrphostins; a cyclin dependent kinase inhibitor; an EGFR, PDGFR tyrosine kinase inhibitor; another HDAC inhibitor; an HSP90 inhibitor; a microtubule binding agent; a polyamine synthesis inhibitor; a proteasome inhibitor; a protein tyrosine kinase inhibitor including a SRC family tyrosine kinase inhibitor; a Syk tyrosine kinase inhibitor; an inhibitor of Ras oncogenic isoforms; a sterol biosynthesis inhibitor; a topoisomerase inhibitor; and a mixture thereof.

23. A method of preventing or treating a proliferative disease comprising the combination according to Claim 22.

24. The method of Claim 23, wherein the proliferative disease is selected from breast cancer, melanoma, ovarian cancer, lung cancer, pancreatic cancer, myeloma cancer, colorectal cancer, renal cancer, lymphoma and colon cancer.
25. A commercial package comprising:
- (a) a pharmaceutical composition of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide; and
 - (b) a pharmaceutical compositions of a pharmaceutically active agent compound selected from the group consisting of taxotere; Procarbazine Hydrochloride; Lapatinib, N1 N12-diethylspermine 4HCL, Piceatannol; ketoconazole; doxorubicin; Trastuzumab, Lapatinib, Gefitinib, Docetaxel, Gemcitabine, Erlotinib, Carboplatin, sorafenib, decarbazine, azacitidine, decitabine, Bevacizumab, Sunitinib, fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, Cetuximab, panitumumab, irinotecan, rituximab, pemetrexed, doxorubicin, temazolamide, etoposide; 2-[5-chloro-2-(2-methoxy-4-morpholin-4-yl-phenylamino)-pyrimidin-4-ylamino]-N-methyl-benzamide; 7-hydroxy-8,8,10,11,12,16-hexamethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-thio-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (ABJ879); Gemcitabine; Gemcitabine hydrochloride; Thioguanine; Hydroxyurea; trastuzumab; {6-[4-(4-ethyl-piperazine-1-ylmethyl)-phenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-((R)-1-phenyl-ethyl)-amine; (4-chloro-phenyl)-(4-pyridin-4-ylmethyl-phthalazin-1-yl)-amine (PTK787) BAY 43-9006; (4-tert-butyl-phenyl)-94-pyridin-4-ylmethyl-isoquinolin-1-yl)-amine; imatinib; 4-amino-5-phenyl-7-cyclobutyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine derivatives; imatinib mesylate; trastuzumab; Iso-Olomoucine; Iridin-3'-monooxime; gefitinib; indirubin-3'-monooxime; HC Toxin; Docetaxel; Paclitaxel; epothilone derivatives; epothilone B; Epothilone A; trastuzumab; bortezomib; Velcade; L-744832; 6-thioguanine; 5-FU; 5-(2,4-Dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide; CYP2D6; gimatecan; 10-hydroxycamptothecin acetate salt; etoposide; and a mixture thereof; wherein (a) and (b) are administered together, one after the other or separately in one combined unit dosage form or in two separate unit dosage forms.
26. The commercial package according to Claim 25, wherein the unit dosage form is a fixed combination.



27. A method of preventing or treating a proliferative disease comprising the combination according to Claim 25.

28. The method of Claim 27, wherein the proliferative disease is selected from breast cancer, melanoma, ovarian cancer, lung cancer, pancreatic cancer, myeloma cancer, colorectal cancer, renal cancer, lymphoma and colon cancer.

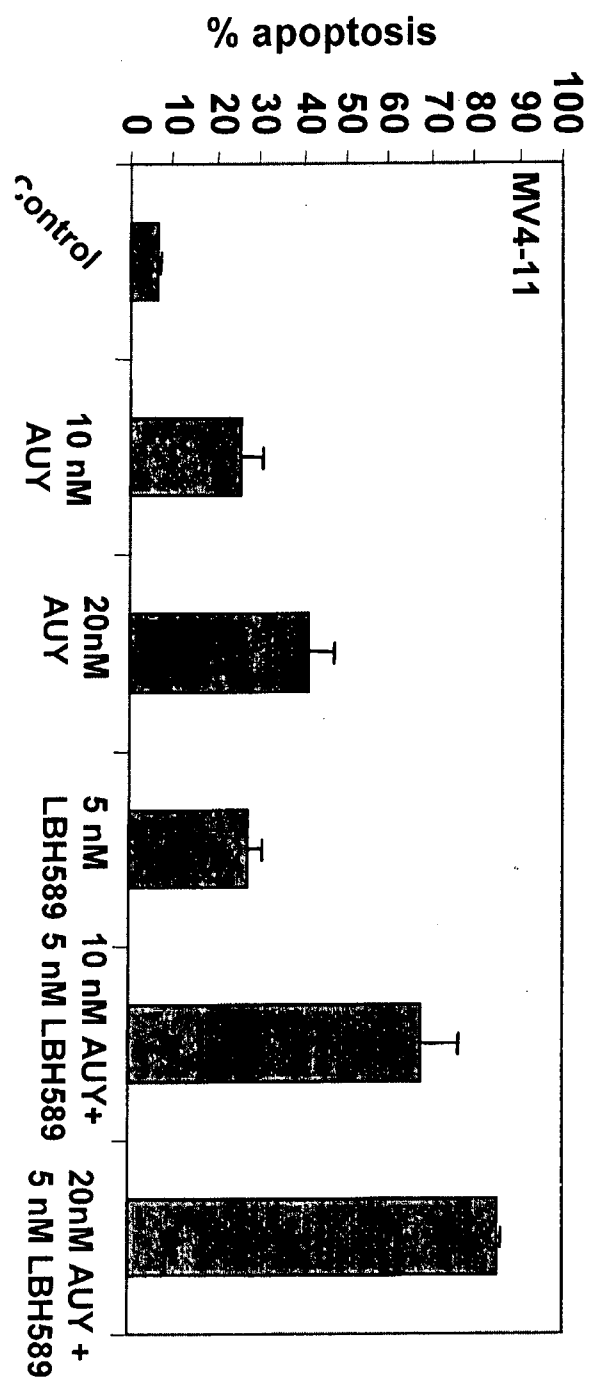
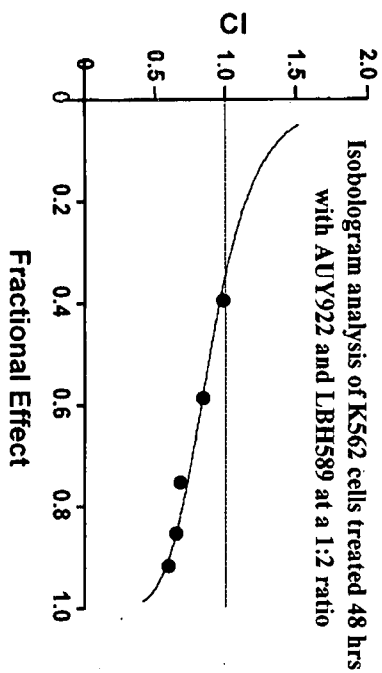
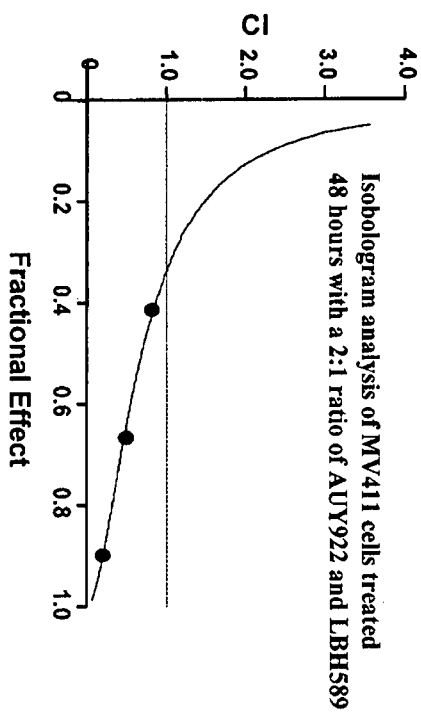


Fig 1/2

82



AUY922 (nM)	LBH589 (nM)	Fa	CI
20	40	0.395	0.997
25	50	0.588	0.839
30	60	0.7549	0.682
40	80	0.8555	0.653
50	100	0.9178	0.593



AUY922 (nM)	LBH589 (nM)	Fa	CI
8	4	0.4152	0.822
10	5	0.6674	0.493
12	6	0.90075	0.206

Fig 2/2

COMBINACIÓN DE LBH589 CON OTROS AGENTES
TERAPEUTICOS PARA EL TRATAMIENTO DE CANCER



La invención se refiere a una combinación que comprende N-
5 hidroxí-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-
propenamida; y a uno o más agentes farmacéuticamente activos; a
composiciones farmacéuticas que comprenden esta combinación; a
métodos de tratamiento que comprenden esta combinación; a
procesos para la elaboración de esta combinación; y a un paquete
10 comercial que comprende esta combinación.

Antecedentes de la Invención

La acetilación reversible de las histonas es un regulador mayor
de la expresión genética que actúa alterando la accesibilidad de los
factores de transcripción al ADN. En las células normales, la
15 desacetilasa de histona (HDA) y la acetil-transferasa de histona,
controlan juntas el nivel de acetilación de las histonas para mantener
un equilibrio. La inhibición de la desacetilasa de histona da como
resultado la acumulación de histonas hiper-acetiladas, lo cual da
como resultado una variedad de respuestas celulares. Los
20 inhibidores de desacetilasa de histona (HDAI) se han estudiado por
sus efectos terapéuticos sobre las células de cáncer. Los desarrollos
recientes en el campo de la investigación de los inhibidores de la
desacetilasa de histona han proporcionado compuestos activos, tanto
altamente eficaces como estables, que son adecuados para el
25 tratamiento de tumores.

La evidencia que se va acumulando sugiere que los inhibidores de la desacetilasa de histona son todavía más eficaces cuando se utilizan en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Existen ventajas tanto sinérgicas como aditivas, tanto por la eficacia como por la seguridad. Los efectos terapéuticos de las combinaciones de agentes quimioterapéuticos con los inhibidores de la desacetilasa de histona pueden dar como resultado intervalos de dosificación seguros más bajos de cada componente en la combinación.

10

Breve Descripción de la Invención

La invención se refiere a una combinación, la cual comprende:

(a) N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida; y

(b) uno o más agentes farmacéuticamente activos.

15

La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden:

(a) N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida;

(b) un agente farmacéuticamente activo; y

20

(c) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere además a un paquete o producto comercial, el cual comprende:

(a) una formulación farmacéutica de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida; y

25

(b) una formulación farmacéutica de un agente

farmacéuticamente activo, para su uso simultáneo, concurrente, separado, o en secuencia.

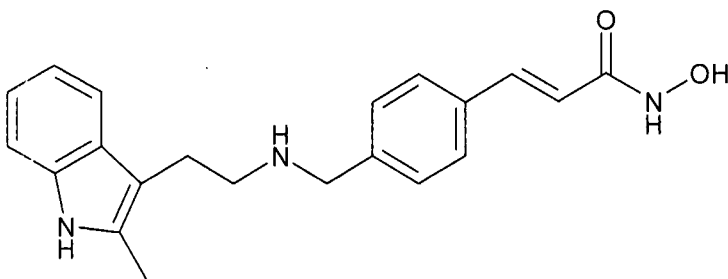
Los componentes de combinación (a) y (b) se pueden administrar juntos, uno después del otro, o por separado en una forma de dosificación unitaria combinada, o en dos formas de dosificación unitaria separadas. La forma de dosificación unitaria también puede ser una combinación fija.

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

- (a) N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida; y
- (b) uno o más agentes farmacéuticamente activos.

Descripción Detallada de la Invención

La N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida es un inhibidor de la desacetilasa de histona, y tiene la siguiente estructura:



El término "agentes farmacéuticamente activos" es amplio, que

fb

cubre muchos agentes farmacéuticamente activos que tienen diferentes mecanismos de acción. Las combinaciones de algunos de éstos con la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida, pueden dar como resultado mejoras en la terapia de cáncer. En términos generales, los agentes farmacéuticamente activos se clasifican de acuerdo con el mecanismo de acción. Muchos de los agentes disponibles son anti-metabolitos de las sendas de desarrollo de diferentes tumores, o reaccionan con el ADN de las células tumorales. También existen agentes que inhiben las enzimas, tales como la topoisomerasa I y la topoisomerasa II, o que son agentes anti-mióticos.

El término "agente farmacéuticamente activo" significa en especial cualquier agente farmacéuticamente activo diferente de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida, o un derivado de la misma. Incluye, pero no se limita a:

- i. Un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina;
- ii. Un inhibidor de la cinasa de adenosina;
- 20 iii. Un adyuvante;
- iv. Un antagonista de la corteza adrenal;
- v. Un inhibidor de la senda de AKT;
- vi. Un agente alquilante;
- vii. Un inhibidor de angiogénesis;
- 25 viii. Un esteroide angiostático;

- ix. Un anti-andrógeno;
- x. Un anti-estrógeno;
- xi. Un agente anti-hipercalcemia;
- xii. Un compuesto anti-leucémico;
- 5 xiii. Un anti-metabolito;
- xiv. Un anticuerpo anti-proliferativo;
- xv. Un inductor de apoptosis;
- xvi. Un antagonista del receptor AT1;
- xvii. Un inhibidor de la cinasa aurora;
- 10 xviii. Un inhibidor de aromatasa;
- xix. Un modificador de la respuesta biológica;
- xx. Un bisfosfonato;
- xxi. Un inhibidor de la cinasa de tirosina de Bruton
(BTK);
- 15 xxii. Un inhibidor de calcineurina;
- xxiii. Un inhibidor de la cinasa CaM II;
- xxiv. Un inhibidor de la fosfatasa de tirosina CD45;
- xxv. Un inhibidor de la fosfatasa CDC25;
- xxvi. Un inhibidor de CYP3A4;
- 20 xxvii. Un inhibidor de la cinasa CHK;
- xxviii. Un compuesto que dirige/reduce una actividad de
cinasa de proteína o de lípido, o una actividad de
fosfatasa de proteína o de lípido, un compuesto anti-
angiogénico adicional, o un compuesto que induce
25 los procesos de la diferenciación celular;

- xxix. Un agente de control para regular genisteína, olomucina, y/o tirfostinas;
- xxx. Un inhibidor de ciclo-oxigenasa;
- xxxi. Un inhibidor de la cinasa cRAF;
- 5 xxxii. Un inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina;
- xxxiii. Un inhibidor de la proteasa de cisteína;
- xxxiv. Un intercalador de ADN;
- xxxv. Un rompedor de cadena de ADN;
- xxxvi. Un inhibidor de la ligasa E3;
- 10 xxxvii. Un enlazador de EDG;
- xxxviii. Una hormona endocrina;
- xxxix. Compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia del factor de crecimiento epidérmico;
- 15 xl. Un inhibidor de la cinasa de tirosina receptora del factor de crecimiento epidérmico, y receptora del factor de crecimiento derivado de plaquetas;
- xli. Un inhibidor de farnesil-transferasa;
- xlii. Un inhibidor de la cinasa Flk-1;
- 20 xliii. Un compuesto que dirige, reduce, o inhibe la actividad de Flt-3;
- xliv. Un agonista de gonadorelina;
- xlv. Un inhibidor de la cinasa de sintasa de glicógeno-3 (GSK3);
- 25 xlvi. Un inhibidor de heparanasa;



- xlvi. Un agente utilizado en el tratamiento de malignidades hematológicas;
- xlvi. Un inhibidor de la desacetilasa de histona (HDAC);
- xlix. Un inhibidor de HSP90;
- 5 I. Un implante que contiene corticosteroides;
- ii. Un inhibidor de la cinasa I-kappa B-alfa (IKK);
- iii. Un inhibidor de la cinasa de tirosina receptora de insulina;
- 10 liii. Un inhibidor de la cinasa de cinasa N-terminal c-Jun (JNK);
- liv. Un agente de enlace de microtúbulo;
- iv. Un inhibidor de cinasa de proteína activada por mitógeno (MAP);
- lvi. Un inhibidor de MDM2;
- 15 lvii. Un inhibidor de MEK;
- lviii. Un inhibidor amino-peptidasa de metionina;
- lix. Un inhibidor del inhibidor de metaloproteinasa de matriz (MMP);
- 20 lx. Un anticuerpo monoclonal;
- lxi. Un inhibidor de la cinasa de tirosina NGFR;
- lxii. Un inhibidor de la cinasa MAP p38, incluyendo un inhibidor de la cinasa SAPK2/p38;
- lxiii. Un inhibidor de la cinasa de tirosina p56;
- 25 lxiv. Un inhibidor de la cinasa de tirosina receptora del factor de crecimiento derivado de plaquetas;

- lxv. Un inhibidor de la cinasa de fosfatidil-inositol-3;
- lxvi. Un inhibidor de fosfatasa;
- lxvii. Terapia fotodinámica;
- lxviii. Un agente de platino;
- 5 lxi. Un inhibidor de la fosfata de proteína, incluyendo un inhibidor de PP1 y PP2, y un inhibidor de la fosfatasa de tirosina;
- 10 lxx. Un inhibidor de la cinasa C de proteína, y un inhibidor de la cinasa delta de la cinasa C de proteína;
- lxxi. Un inhibidor de la síntesis de poliamina;
- lxxii. Un inhibidor de proteasoma;
- lxxiii. Un inhibidor de PTP1B;
- 15 lxxiv. Un inhibidor de la cinasa de proteína tirosina, incluyendo un inhibidor de la cinasa de tirosina de la familia SRC; un inhibidor de la cinasa de tirosina Syk; y un inhibidor de la cinasa de tirosina JAK-2 y/o JAK-3;
- 20 lxxv. Un inhibidor de las isoformas oncogénicas Ras;
- lxxvi. Un retinoide;
- lxxvii. Un inhibidor de la reductasa de ribonucleótido;
- lxxviii. Un inhibidor de elongación de la polimerasa de ARN II;
- 25 lxxvix. Un inhibidor de la descarboxilasa de S-adenosil-metionina;

- lxxx. Un inhibidor de la cinasa de serina/treonina;
- lxxxi. Un compuesto que dirige, reduce, o inhibe la actividad/función de la cinasa mTOR de serina/treonina;
- 5 lxxxii. Un antagonista del receptor de somatostatina;
- lxxxiii. Un inhibidor de la biosíntesis de esteroles;
- lxxxiv. Un inhibidor de telomerasa;
- lxxxv. Un inhibidor de topoisomerasa;
- lxxxvi. Planteamientos que dañan las células tumorales;
- 10 lxxxvii. Un anticuerpo monoclonal del factor de crecimiento endotelial vascular o del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular;
- lxxxviii. Un inhibidor de la cinasa de tirosina receptora del factor de crecimiento endotelial vascular; y
- 15 lxxxix. Un inhibidor de RANKL.

El término "inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, CIBACEN, benazepril, enazepril (LOTENSIN), captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, quinapril, ramipril, perindopril, y trandolapril.

El término "un inhibidor de la cinasa de adenosina", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que dirige, reduce, o inhibe los metabolismos de nucleobases, nucleósidos, nucleótidos, y ácidos nucleicos. Un ejemplo de un inhibidor de la cinasa de adenosina incluye, pero no se limita a, 5-yodo-tubercidina, que

también se conoce como 7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-amina, 5-yodo-7- β -D-ribofuranosil-(9CI).

El término "un adyuvante", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que mejora el enlace de 5-FU-TS, así como un compuesto que dirige, reduce, o inhibe la fosfatasa alcalina. Los ejemplos de un adyuvante incluyen, pero no se limitan a, Leucovorina y Levamisol.

El término "un antagonista de la corteza adrenal", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que dirige, reduce, o inhibe la actividad de la corteza adrenal, y cambia el metabolismo periférico de los corticosteroides, dando como resultado una disminución en los 17-hidroxi-corticosteroides. Un ejemplo de un antagonista de la corteza adrenal incluye, pero no se limita a, Mitotano.

El término "inhibidor de la senda de AKT", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que dirige, reduce, o inhibe la proliferación celular. AKT, también conocida como cinasa de proteína B (PKB), una cinasa de serina/treonina, es una enzima crítica en varias sendas de transducción de señales involucradas en la diabetes. El papel principal de AKT en la célula es facilitar la sobrevivencia celular mediada por el factor de crecimiento, y bloquear la muerte celular apoptótica. Un objetivo del inhibidor de la senda de AKT incluye, pero no se limita a, Pi3K/AKT. Los ejemplos de un inhibidor de la senda de AKT incluyen, pero no se limitan a, Deguelina, que también se conoce como 3H-bis-[1]-benzopirano-[3,4-

b:6',5'-e]-piran-7(7Ha)ona, 13,13a-dihidro-9,10-dimetoxi-3,3-dimetilo-, (7aS, 13aS)-(9CI); y Triciribina, que también se conoce como 1,4,5,6,8-penta-aza-acenaftilen-3-amina, 1,5-dihidro-5-metil-1-β-D-ribofuranosil-(9CI).

5 El término "un agente alquilante", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que provoca la alquilación del ADN, y da como resultado rompimientos en las moléculas de ADN, así como reticulación de las cadenas dobles, interfiriendo de esta manera con la réplica del ADN y con la transcripción del ARN. Los
10 ejemplos del agente alquilante incluyen, pero no se limitan a, Clorambucil, Ciclofosfamida, Dacarbacina, Lomustina, Procarbazina, Tiotepa, Melfalano, Temozolomida (TEMODAR), Carmustina, Ifosfamida, Mitomicina, Altretamina, Busulfano, Clorhidrato de Macloretamina, Nitroso-urea (BCNU o Gliadel), Estreptozocina, y
15 Estramustina. La ciclofosfamida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial registrada CYCLOSTIN; y la ifosfamida como HOLOXAN.

El término "un inhibidor de angiogénesis", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que dirige, reduce, o inhibe la
20 producción de nuevos vasos sanguíneos. Los objetivos de un inhibidor de angiogénesis incluyen, pero no se limitan a, la aminopeptidasa de metionina-2 (MetAP-2), la proteína inflamatoria de macrófagos-1 (MMP-1α), CCL5, TGF-β, lipoxigenasa, ciclooxigenasa, y topoisomerasa. Los objetivos indirectos de un inhibidor
25 de angiogénesis incluyen, pero no se limitan a, p21, p53, CDK2, y la

síntesis de colágeno. Los ejemplos de un inhibidor de angiogénesis incluyen, pero no se limitan a, Fumagilina, que se conoce como ácido 2,4,6,8-decatetraenodioico, mono-[(3R,4S,5S,6R)-5-metoxi-4-[(2R,3R)-2-metil-3-(3-metil-2-butenil)-oxiranil]-1-oxaespиро-[2.5]-oct-6-il]-éster, (2E,4E,6E,8E)-(9CI); Shikonina, que también se conoce como 1,4-naftalenodiona, 5,8-dihidroxi-2-[(1R)-1-hidroxi-4-metil-3-pentenil]-(9CI); Tranilast, que también se conoce como ácido benzoico, 2-[[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-1-oxo-2-propenil]-amino]-(9CI); ácido ursólico; suramina; talidomida, y lenalidomida, y se comercial como REVLIMID.

El término "esteroide angiostático", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, agentes que bloquean o inhiben la angiogénesis, tales como, por ejemplo, anecortave, triamcinolona, hidrocortisona, 11- α -epihidrocortisol, cortexolona, 17 α -hidroxi-progesterona, corticosterona, desoxi-corticosterona, testosterona, estrona, y dexametasona.

El término "un anti-andrógeno", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que bloquea la acción de los andrógenos de origen adrenal y testicular, que estimulan el crecimiento del tejido prostático normal y maligno. Los ejemplos de un anti-andrógeno incluyen, pero no se limitan a, Nilutamida; bicalutamida (CASODEX), que se puede formular, por ejemplo, como se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4,636,505.

El término "un anti-estrógeno", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que antagoniza el efecto de los



estrógenos al nivel del receptor de estrógeno. Los ejemplos de un anti-estrógeno incluyen, pero no se limitan a, Toremifeno; Letrozol; Testolactona; Anastrozol; Bicalutamida; Flutamida; Citrato de Tamoxifeno; Exemestano; Fulestrant; Tamoxifeno; Fulvestrant; 5 Raloxifeno, y Clorhidrato de Raloxifeno. El tamoxifeno se puede administrar en la forma como se comercia, por ejemplo NOLVADEX; y el clorhidrato de raloxifeno se comercia como EVISTA. El fulvestrant se puede formular como se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4,659,516, y se 10 comercia como FASLODEX. Una combinación de la invención que comprenda un agente farmacéuticamente activo que sea un anti-estrógeno, es particularmente útil para el tratamiento de los tumores positivos para el receptor de estrógeno, por ejemplo los tumores de mama.

15 El término "un agente anti-hipercalcemia", como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que se utilizan para tratar hipercalcemia. Los ejemplos de un agente anti-hipercalcemia incluyen, pero no se limitan a, hidrato de nitrato de galio (III); y pamidronato disódico.

20 El término "compuesto anti-leucémico", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, Ara-C, un análogo de pirimidina, el cual es el derivado de 2'- α -hidroxi-ribosa (arabinosida) de la desoxicitidina. También se incluye el análogo de purina de la hipoxantina, 6-mercapto-purina (6-MP), y fosfato de fludarabina.

25 El término "un anti-metabolito", como se utiliza en la presente,

se refiere a un compuesto que inhibe o interrumpe la síntesis del ADN, dando como resultado la muerte celular. Los ejemplos de un anti-metabolito incluyen, pero no se limitan a, 6-mercaptopurina; Citarabina; Fludarabina; Flexuridina; Fluorouracilo; Capecitabina; Raltitrexed; Metotrexato; Cladribina; Gemcitabina; Clorhidrato de Gemcitabina; Tioguanina; Hidroxi-urea; agentes desmetilantes del ADN, tales como 5-azacitidina y decitabina; edatrexato; y antagonistas de ácido fólico, tales como, pero no limitándose a, pemetrexed. La capecitabina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada XELODA; y la gemcitabina como GEMZAR.

El término "un anticuerpo anti-proliferativo", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, trastuzumab, trastuzumab-DM1, erlotinib (TARCEVA), Panitumumab, bevacizumab (AVASTIN), rituximab (RITUXAN), PRO64553 (anti-CD40), y anticuerpo 2C4. Anticuerpos significan, por ejemplo, los anticuerpos monoclonales intactos, los anticuerpos policlonales, los anticuerpos multiespecíficos formados a partir de cuando menos dos anticuerpos intactos, y los fragmentos de anticuerpos siempre que exhiban la actividad biológica deseada.

El término "un inductor de apoptosis", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que induce la serie normal de eventos en una célula, que conduce a su muerte. El inductor de apoptosis de la presente invención puede inducir selectivamente al inhibidor de mamífero X-enlazado de la proteína de apoptosis XIAP.

El inductor de apoptosis de la presente invención puede disminuir BCL-xL. Los ejemplos de un inductor de apoptosis incluyen, pero no se limitan a, etanol, 2-[[3-(2,3-dicloro-fenoxi)-propil]-amino]-(9CI); ácido gambógico; Embelina, que también se conoce como 2,5-
5 ciclohexadien-1,4-diona, 2,5-dihidroxi-3-undecil-(9CI); y Trióxido Arsénico.

El término "antagonista del receptor AT1", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, agentes tales como DIOVAN.

El término "un inhibidor de la cinasa aurora", como se utilizã en la presente, se refiere a un compuesto que dirige, reduce, o inhibe las últimas etapas del ciclo celular desde el punto de verificación G2/M todo el camino a través del punto de verificación mitótico y la mitosis tardía. Un ejemplo de un inhibidor de la cinasa aurora incluye, pero no se limita a, Binucleína 2, que también se conoce
10 como Metanimidamida, N'-[1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-ciano-1H-pirazol-5-il]-N,N-dimetil-(9CI).

El término "inhibidor de aromatasa", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que inhibe la producción de estrógeno, es decir, la conversión de los sustratos de androstenodiona y testosterona hasta estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye, pero no se limita a, esteroides, en especial atamestano, exemestano, y formestano; y en particular, no esteroides, en especial aminoglutetimida, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, quetoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol, y letrozol. El exemestano se comercia como
20
25

AROMASIN; el formestano como LENTARON; el fadrozol como AFEMA; el anastrozol como ARIMIDEX; el letrozol como FEMARA o FEMAR; y la aminoglutetimida como ORIMETEN. Una combinación de la invención que comprenda un agente farmacéuticamente activo que sea un inhibidor de aromatasa, es particularmente útil para el tratamiento de los tumores positivos para el receptor de hormonas, por ejemplo los tumores de mama.

El término "modificador de la respuesta biológica", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, linfocina o interferones, por ejemplo interferón γ .

El término "bisfosfonatos", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, ácido etridrónico, clodrónico, tiludrónico, pamidrónico, alendrónico, ibandrónico, risedrónico, y zoledrónico. El "ácido etridrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo DIDRONEL; el "ácido clodrónico" como BONEFOS; el "ácido tiludrónico" como SKELID; el "ácido pamidrónico" como AREDIA; el "ácido alendrónico" como FOSAMAX; el "ácido ibandrónico" como BONDRANAT; el "ácido risedrónico" como ACTONEL; y "ácido zoledrónico" como ZOMETA.

El término "un inhibidor de la cinasa de tirosina de Bruton (BTK)", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que dirige, reduce, o inhibe el desarrollo de las células-B humanas y de murino. Un ejemplo de un inhibidor de BTK incluye, pero no se limita a, ácido terreico.

El término "un inhibidor de calcineurina", como se utiliza en la

presente, se refiere a un compuesto que dirige, reduce, o inhibe la senda de activación de las células-T. Un objetivo de un inhibidor de calcineurina incluye la fosfatasa de proteína 2B. Los ejemplos de un inhibidor de calcineurina incluyen, pero no se limitan a, Cipermetrina, que también se conoce como 3-(2,2-dicloro-etenil)-2,2-dimetil-ciano-(3-fenoxi-fenil)-metil-éster del ácido ciclopropan-carboxílico (9CI); Deltametrina, que también se conoce como el 3-(2,2-dibromo-etenil)-2,2-dimetil-(S)-ciano-(3-fenoxi-fenil)-metil-éster del ácido ciclopropan-carboxílico, (1R,3R)-(9CI); Fenvalerato, que también se conoce como el 4-cloro- α -(1-metil-etil)-ciano(3-fenoxi-fenil)-metil-éster del ácido bencen-acético (9CI); y Tirfostina 8.

El término "un inhibidor de la cinasa CaM II", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que dirige, reduce, o inhibe las cinasas CaM. Las cinasas CaM constituyen una familia de enzimas estructuralmente relacionadas que incluyen cinasa de fosforilasa, cinasa de cadena ligera de miocina, y las cinasas CaM I-IV. La cinasa CaM II, una de las enzimas multifuncionales mejor estudiadas, se encuentra en altas concentraciones en las sinapsis neuronales, y en algunas regiones del cerebro puede constituir hasta el 2 por ciento del contenido de proteína total. La activación de la cinasa CaM II se ha ligado a los procesos de la memoria y el aprendizaje en el sistema nervioso de los vertebrados. Los objetivos de un inhibidor de la cinasa CaM II incluyen la cinasa CaM II. Los ejemplos de un inhibidor de la cinasa CaM II incluyen, pero no se limitan a, 4-[(2S)-2-[(5-isoquinolinil-sulfonil)-metil-amino]-3-oxo-3-(4-

fenil-1-piperazinil)-propil]-fenil-éster del ácido 5-isoquinolin-sulfónico (9Cl); y bencen-sulfonamida, N-[2-[[[3-(4-cloro-fenil)-2-propenil]-metil]-amino]-metil]-fenil]-N-(2-hidroxi-etil)-4-metoxi-(9Cl).

El término "un inhibidor de fosfatasa de tirosina CD45", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que dirige, reduce, o inhibe los residuos reguladores de desfosforilación pTyr sobre las cinasas de proteína tirosina de la familia SRC, lo cual ayuda en el tratamiento de una variedad de trastornos inflamatorios e inmunes. Un ejemplo de un inhibidor de fosfatasa de tirosina CD45 incluye, pero no se limita a, ácido fosfónico, [[2-(4-bromo-fenoxi)-5-nitro-fenil]-hidroxi-metil]-(9Cl).

El término "un inhibidor de fosfatasa CDC25", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que dirige, reduce, o inhibe las cinasas dependientes de ciclina desfosforiladas sobre-expresadas en los tumores. Un ejemplo de un inhibidor de fosfatasa CDC25 incluye 1,4-naftalenodiona, 2,3-bis-[(2-hidroxi-etil)-tio]-(9Cl).

El término "un inhibidor de cinasa CHK", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que dirige, reduce, o inhibe la sobre-expresión de la proteína anti-apoptótica Bcl-2. Los objetivos del inhibidor de cinasa CHK son CHK1 y/o CHK2. Un ejemplo de un inhibidor de cinasa CHK incluye, pero no se limita a, debromohimenialdisina.

El término "compuestos que dirigen/reducen una actividad de cinasa de proteína o de lípido; o una actividad de fosfatasa de proteína o de lípido; u otros compuestos anti-angiogénicos", como se

utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, los inhibidores de cinasa de proteína tirosina y/o de cinasa de serina y/o treonina, o los inhibidores de cinasa de lípido, por ejemplo:

5 i) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), tales como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de VEGF, en especial los compuestos que inhiben al receptor del factor de crecimiento endotelial vascular, tales como, pero no limitándose a, los derivados de 7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina, 10 incluyendo la {6-[4-(4-etil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-pirimidin-4-il]-((R)-1-fenil-etil)-amina (conocida como AEE788); BAY 43-9006; compuestos de isocolina dados a conocer en la Publicación Internacional Número WO 00/09495, tales como la (4-terbutil-fenil)-94-piridin-4-il-metil-isoquinolin-1-il)-amina;

15 ii) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), tales como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de PDGFR, en especial los compuestos que inhiben al receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, por ejemplo 20 un derivado de N-fenil-2-pirimidin-amina, por ejemplo imatinib, SU101, SU6668, y GFB-111;

iii) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR);

25 iv) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad del receptor del factor de crecimiento tipo insulina 1 (IGF-1R), tales

como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de IGF-1R, en especial los compuestos que inhiben al receptor IGF-1R. Los compuestos incluyen, pero no se limitan a, los compuestos que se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 02/092599 y sus derivados de 4-amino-5-fenil-7-fenil-7-ciclobutil-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina;

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

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

vii) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad del receptor c-Met;

viii) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la cinasa de tirosina receptora Ret;

ix) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la cinasa de tirosina receptora Kit/SCFR;

x) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de las cinasas de tirosina receptoras C-kit (parte de la familia del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas), tales como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia de cinasa de tirosina receptora c-Kit, en especial los compuestos que inhiben al receptor c-Kit, por ejemplo imatinib;

xi) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los miembros de la familia c-Abl, y sus productos de fusión genética, por ejemplo la cinasa BCR-Abl, tales como los compuestos



que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los miembros de la familia c-Abl y sus productos de fusión genética, por ejemplo un derivado de N-fenil-2-pirimidin-amina, por ejemplo imatinib, PD180970, AG957, NSC 680410, ó PD173955 de ParkeDavis;
5 BMS354825;

xii) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los miembros de la familia de cinasa C de proteína (PKC) y Raf de las cinasas de serina/treonina, miembros de la familia MEK, SRC, JAK, FAK, PDK, y Ras/MAPK, o de la familia de cinasa PI(3), o de la
10 familia de cinasa relacionada con cinasa PI(3), y/o miembros de la familia de cinasa dependiente de ciclina (CDK), y son en especial los derivados de estaurosporina que se dan a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,093,330, por ejemplo midostaurina; los ejemplos de compuestos adicionales incluyen, por
15 ejemplo, UCN-01; safingol; BAY 43-9006; Briostatina 1; Perifosina; Ilmofosina; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; compuestos de isoquinolina, tales como los que se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 00/09495; FTIs; PD184352 ó QAN697, y un inhibidor de P13K;

20 xiii) compuestos que reducen, dirigen, o inhiben la actividad de la cinasa de proteína tirosina, tales como mesilato de imatinib (GLEEVEC); tirfostina o pirimidil-amino-benzamida y sus derivados. Una tirfostina es de preferencia un compuesto de bajo peso molecular (M_r <1500), o una sal farmacéuticamente aceptable del
25 mismo, en especial un compuesto seleccionado a partir de la clase

de benciliden-malonitrilo, o de la clase de compuestos de S-aril-bencen-malonitrilo o de quinolina de bisustrato, más especialmente cualquier compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en Tirfostina A23/RG-50810, AG 99, Tirfostina AG 213, Tirfostina AG 1748, Tirfostina AG 490, Tirfostina B44, enantiómero (+) de Tirfostina B44, Tirfostina AG 555, AG 494, Tirfostina AG 556; AG957 y adafostina adamantil-éster del ácido (4-{[(2,5-dihidroxi-fenil)-metil]-amino}-benzoico, NSC 680410, adafostina);

xiv) compuestos que reducen, dirigen, o inhiben la actividad de la familia de factor de crecimiento epidérmico de las cinasas de tirosina receptoras (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo- o hetero-dímeros), tales como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia de receptores de factor de crecimiento epidérmico, que son especialmente los compuestos, proteínas, o anticuerpos que inhiben a los miembros de la familia de cinasa de tirosina receptora del factor de crecimiento epidérmico, por ejemplo el receptor de EGF, ErbB2, ErbB3 y ErbB4, o que se enlazan con el factor de crecimiento epidérmico o con ligandos relacionados con el factor de crecimiento epidérmico, y son en particular los compuestos, proteínas, o anticuerpos monoclonales genérica y específicamente dados a conocer en la Publicación Internacional Número WO 97/02266, por ejemplo el compuesto del Ejemplo 39, o en las Patentes Números EP 0,564,409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0,566,226, EP 0,787,722, EP 0,837,063, Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,747,498, WO 98/10767, WO

105

97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983, y en especial WO 96/30347, por ejemplo el compuesto conocido como CP 358774, Publicación Internacional Número WO 96/33980, por ejemplo el compuesto ZD 1839; y Publicación Internacional Número WO 95/03283, por ejemplo el compuesto ZM105180, por ejemplo trastuzumab (HERCEPTIN®), cetuximab, Iressa, OSI-774, CI-1033, EKB-569, Lapatinib, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 ó E7.6.3, y los derivados de 7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina que se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 03/013541, erlotinib, y gefitinib. El erlotinib se puede administrar en la forma como se comercia, por ejemplo TARCEVA, y el gefitinib como IRESSA; anticuerpos monoclonales humanos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico, incluyendo ABX-EGFR; y

xv) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad/función de la cinasa mTOR de serina/treonina, que son en especial los compuestos, proteínas, o anticuerpos que dirigen/inhiben a los miembros de la familia de cinasa mTOR, por ejemplo RAD, RAD001, CCI-779, ABT578, SAR543, rapamicina y derivados/análogos de la misma, AP23573 y AP23841 de Ariad, everolimus (CERTICAN), y sirolimus. CERTICAN (everolimus, RAD) es un inhibidor de señal de proliferación novedoso de investigación que previene la proliferación de las células-T y de las células de músculo liso vascular.

Cuando se hace referencia a un anticuerpo, se deben incluir los anticuerpos monoclonales intactos, nanocuerpos, anticuerpos

106

policlonales, anticuerpos multiespecíficos formados a partir de cuando menos dos anticuerpos intactos, y fragmentos de anticuerpos, siempre que exhiban la actividad biológica deseada.

5 La frase "compuesto que dirige, reduce, o inhibe la actividad de una fosfatasa de proteína o de lípido", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, los inhibidores de fosfatasa 1, fosfatasa 2A, PTEN ó CDC25, por ejemplo ácido ocadaico o un derivado del mismo.

10 La frase "compuestos anti-angiogénicos adicionales" incluye, pero no se limita a, compuestos que tengan otro mecanismo para su actividad, por ejemplo no relacionados con la inhibición de la cinasa de proteína o de lípido, por ejemplo talidomida (THALOMID), lenalidomida (REVLIMID), y TNP-470.

15 La frase "compuestos que inducen los procesos de diferenciación celular", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, ácido retinoico, α -, γ -, ó β -tocoferol, o α -, γ -, ó β -tocotrienol.

20 Los ejemplos de un "agente de control para regular genisteína, olomucina, y/o tirfostinas", incluyen, pero no se limitan a, Daidzeína, que también se conoce como 4H-1-benzopiran-4-ona, 7-hidroxi-3-(4-hidroxi-fenil)-(9CI); Iso-Olomoucina, y Tirfostina 1.

25 El término "inhibidor de ciclo-oxigenasa", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, por ejemplo, inhibidores de Cox-2. El término "un inhibidor de COX-2", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que dirige, reduce, o inhibe la

enzima cox-2 (ciclo-oxigenasa). Los ejemplos de un inhibidor de COX-2 incluyen, pero no se limitan a, 1H-indol-3-acetamida, 1-(4-cloro-benzoil)-5-metoxi-2-metil-N-(2-fenil-etil)-(9Cl); ácido 2-aryl-amino-fenil-acético sustituido por 5-alquilo y sus derivados, tales como celecoxib (CELEBREX), rofecoxib (VIOXX), etoricoxib, valdecoxib; o un ácido 5-alkil-2-aryl-amino-fenil-acético, por ejemplo, ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoro-anilino)-fenil-acético, lumiracoxib; y celecoxib.

El término "un inhibidor de la cinasa cRAF", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que dirige, reduce, o inhibe el aumento de la E-selectina y de la molécula de adhesión vascular-1, inducido por el factor de necrosis tumoral (TNF). Las cinasas RAF tienen un papel importante como cinasas reguladoras de las señales extracelulares en la diferenciación, proliferación, y apoptosis celular. Un objetivo de un inhibidor de la cinasa cRAF incluye, pero no se limita a, RAF1. Los ejemplos de un inhibidor de la cinasa cRAF incluyen, pero no se limitan a, 3-(3,5-dibromo-4-hidroxi-benciliden)-5-yodo-1,3-dihidro-indol-2-ona; y benzamida, 3-(dimetil-amino)-N-[3-[(4-hidroxi-benzoil)-amino]-4-metil-fenil]-(9Cl).

El término "un inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que dirige, reduce, o inhibe la cinasa dependiente de ciclina, que tiene un papel en la regulación del ciclo celular de mamíferos. El progreso del ciclo celular es regulado por una serie de eventos en secuencia que incluyen la activación y la subsiguiente inactivación de las cinasas

dependientes de ciclina (Cdks) y de las ciclinas. Las Cdks son un grupo de cinasas de serina/treonina que forman complejos heterodiméricos activos mediante su enlace con sus subunidades reguladoras, las ciclinas. Los ejemplos de los objetivos de un inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina incluyen, pero no se limitan a, CDK, AHR, CDK1, CDK2, CDK5, CDK4/6, GSK3beta y ERK. Los ejemplos de un inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina incluyen, pero no se limitan a, N9-isopropil-Olomoucina; Olomoucina; Purvalanol B, que también se conoce como ácido benzoico, 2-cloro-4-[[2-[[[(1R)-1-(hidroxi-metil)-2-metil-propil]-amino]-9-(1-metil-etil)-9H-purin-6-il]-amino]-(9CI); Roascovitina; Indirrubina, que también se conoce como 2H-indol-2-ona, 3-(1,3-dihidro-3-oxo-2H-indol-2-iliden)-1,3-dihidro-(9CI); Kenpaulona, que también se conoce como indolo-[3,2-d][1]-benzazepin-6(5H)-ona, 9-bromo-7,12-dihidro-(9CI); purvalanol A, que también se conoce como 1-Butanol, 2-[[6-[(3-clorofenil)-amino]-9-(1-metil-etil)-9H-purin-2-il]-amino]-3-metilo-, (2R)-(9CI); e Indirrubina-3'-mono-oxima.

El término "un inhibidor de la proteasa de cisteína", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que dirige, reduce, o inhibe la proteasa de cisteína, que tiene un papel vital en la rotación y apoptosis celular de mamífero. Un ejemplo de un inhibidor de proteasa de cisteína incluye, pero no se limita a, 4-morfolin-carboxamida, N-[(1S)-3-fluoro-2-oxo-1-(2-fenil-etil)-propil]-amino]-2-oxo-1-(fenil-metil)-etil]-(9CI).

El término "un intercalador de ADN", como se utiliza en la

presente, se refiere a un compuesto que se enlaza con el ADN, e inhibe la síntesis de ADN, de ARN, y de proteína. Los ejemplos de un intercalador de ADN incluyen, pero no se limitan a, Plicamicina y Dactinomicina.

5 El término "un rompedor de cadena de ADN", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que provoca la separación de la cadena de ADN, y da como resultado la inhibición de la síntesis del ADN, la inhibición de la síntesis del ARN y de la proteína. Un ejemplo de un rompedor de cadena de ADN incluye, pero no se limita a, Bleomicina.

10 El término "un inhibidor de ligasa E3", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que dirige, reduce, o inhibe la ligasa E3, la cual inhibe la transferencia de las cadenas de ubiquitina a las proteínas, marcándolas para la degradación en el proteasoma.

15 Un ejemplo de un inhibidor de ligasa E3 incluye, pero no se limita a, N-((3,3,3-trifluoro-2-trifluoro-metil)-propionil)-sulfanil-amida.

El término "enlazador de EDG", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, una clase de inmunosupresores que modula la recirculación de los linfocitos, tales como FTY720.

20 El término "una hormona endocrina", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que, actuando principalmente sobre la glándula pituitaria, provoca la supresión de hormonas en los machos, y el efecto neto es una reducción de testosterona hasta los niveles de castración. En las hembras, se inhibe tanto la síntesis de estrógeno como de andrógeno en los ovarios. Un ejemplo de una

25

hormona endocrina incluye, pero no se limita a, leuprolida y acetato de megestrol.

El término "compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia del factor de crecimiento epidérmico", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que dirige, reduce, o inhibe la actividad de la familia del factor de crecimiento epidérmico de las cinasas de tirosina receptoras (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo- o hetero-dímeros), tales como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico, que son en especial los compuestos, proteínas, o anticuerpos que inhiben a los miembros de la familia de cinasa de tirosina del receptor de EGF, por ejemplo el receptor de EGF, ErbB2, ErbB3 y ErbB4, o que se enlazan con el factor de crecimiento epidérmico o con ligandos relacionados con el factor de crecimiento epidérmico, y son en particular los compuestos, proteínas, o anticuerpos monoclonales genérica y específicamente dados a conocer en la Publicación Internacional Número WO97/02266, por ejemplo los compuestos de las Patentes Números EP 0,564,409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0,566,226, EP 0,787,722, EP 0,837,063, Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,747,498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983, y en especial en la Publicación Internacional Número WO 96/30347, por ejemplo el compuesto conocido como CP 358774; en la Publicación Internacional Número WO 96/33980, por ejemplo el compuesto ZD 1839; y en la

Publicación Internacional Número WO 95/03283, por ejemplo el compuesto ZM105180, por ejemplo trastuzumab (HERCEPTIN®), cetuximab, Iressa, OSI-774, CI-1033, EKB-569, Lapatinib, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3, ó E7.6.3, y los derivados de 7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina, los cuales se dan a conocer en la

5 Publicación Internacional Número WO 03/013541, erlotinib, y gefitinib. El erlotinib se puede administrar en la forma como se comercia, por ejemplo TARCEVA, y el gefitinib como IRESSA; anticuerpos monoclonales humanos contra el receptor del factor de

10 crecimiento epidérmico, incluyendo ABX-EGFR. Los objetivos de un inhibidor de cinasa receptora del factor de crecimiento epidérmico incluyen, pero no se limitan, guanilil-ciclasa (GC-C), y HER2. Otros ejemplos de un inhibidor de cinasa receptora del factor de crecimiento epidérmico incluyen, pero no se limitan a, Tirfostina 23,

15 Tirfostina 25, Tirfostina 47, Tirfostina 51, y Tirfostina AG 825. Los objetivos de un inhibidor de la cinasa de tirosina receptora del factor de crecimiento epidérmico incluyen EGFR, PTK, y tubulina. Otros ejemplos de un inhibidor de la cinasa de tirosina receptora del factor de crecimiento epidérmico incluyen, pero no se limitan a, 2-propenamida, 2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-fenil)-N-fenilo-, (2E)-(9CI); Tirfostina Ag 1478; Lavendustina A; y 3-piridin-acetonitrilo, α -[(3,5-dicloro-fenil)-metilen]-, (α Z)-(9CI). Un ejemplo de un inhibidor de la

20 cinasa de tirosina receptora del factor de crecimiento epidérmico y receptora del factor de crecimiento derivado de plaquetas incluye, pero no se limita a, Tirfostina 46.

25

112

El término "un inhibidor de farnesil-transferasa", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que dirige, reduce, o inhibe la proteína Ras, que comúnmente es anormalmente activa en el cáncer. Un objetivo de un inhibidor de la farnesil-transferasa incluye, pero no se limita a, Ras. Los ejemplos de un inhibidor de la farnesil-transferasa incluyen, pero no se limitan a, ácido α -hidroxifarnesil-fosfónico; ácido butanoico; 2-[[[(2S)-2-[[[(2S,3S)-2-[[[(2R)-2-amino-3-mercapto-propil]-amino]-3-metil-pentil]-oxi]-1-oxo-3-fenil-propil]-amino]-4-(metil-sulfonil)-, 1-metil-etil-éster, (2S)-(9CI); y Manumicina A.

El término "un inhibidor de la cinasa Flk-1", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que dirige, reduce, o inhibe la actividad de la cinasa de tirosina Flk-1. Un objetivo de un inhibidor de la cinasa Flk-1 incluye, pero no se limita a, KDR. Un ejemplo de un inhibidor de la cinasa Flk-1 incluye, pero no se limita a, 2-propanamida, 2-ciano-3-[4-hidroxi-3,5-bis-(1-metil-etil)-fenil]-N-(3-fenil-propil)-, (2E)-(9CI). La frase "compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de Flt-3", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, compuestos, proteínas, o anticuerpos que inhiben Flt-3, por ejemplo N-benzoil-estaurosporina, midostaurina, un derivado de estaurosporina, SU11248, también conocido como Sunitinib, y se comercia como SUTENT, y MLN518.

El término "agonista de gonadorelina", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, abarelix, goserelina, y acetato de goserelina. La goserelina se da a conocer en la Patente de los

B

Estados Unidos de Norteamérica Número 4,100,274, y se comercial como ZOLADEX. El abarelix se puede formular, por ejemplo, como se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,843,901.

5 El término "un inhibidor de la cinasa de sintasa de glicógeno-3 (GSK3)", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que dirige, reduce, o inhibe la cinasa de sintasa de glicógeno-3 (GSK3). La cinasa de sintasa de glicógeno-3 (GSK-3; cinasa de proteína tau I), una cinasa de proteína serina/treonina altamente
10 conservada y ubicuitamente expresada, está involucrada en las cascadas de transducción de señales de múltiples procesos celulares, la cual es una cinasa de proteína que ha mostrado estar involucrada en la regulación de un conjunto diverso de funciones celulares, incluyendo síntesis de proteínas, proliferación celular,
15 diferenciación celular, ensamble/desensamble de microtúbulos, y apoptosis. Un ejemplo de un inhibidor de GSK3 incluye, pero no se limita a, indirrubicina-3'-mono-oxima.

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

La frase "agente utilizado en el tratamiento de malignidades hematológicas", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, inhibidores de cinasa de tirosina tipo FMS, por ejemplo los
25 compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los

receptores de cinasa de tirosina tipo FMS (Flt-3R); interferón, 1- β -D-arabino-furanosil-citosina (ara-C), y bisulfano; y los inhibidores de ALK, por ejemplo los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la cinasa de linfoma anaplásico.

5 El término "un inhibidor de la desacetilasa de histona (HDAC)", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que inhibe la desacetilasa de histona, y que posee una actividad anti-proliferativa. Esto incluye, pero no se limita a, los compuestos que se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO
10 02/22577, en especial N-hidroxi-3-[4-[(2-hidroxi-etil)-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida. Además incluye el ácido hidroxámico de suberoil-anilida (SAHA); el piridin-3-il-metil-éster del ácido [4-(2-amino-fenil-carbamoyl)-bencil]-carbámico y sus derivados; ácido butírico, piroxamida, tricostatina A, Oxamflatina,
15 apicidina, Depsipéptido; depudecina, y trapoxina. Otros ejemplos incluyen depudecina; Toxina HC, que también se conoce como Ciclo[L-alanil-D-alanil-(α S,2S)- α -amino- η -oxo-oxiran-octanoil-D-prolilo] (9CI); fenil-butirato de sodio, ácido bis-hidroxámico de suberoílo, y Tricostatina A.

20 El término "inhibidor de HSP90", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que dirige, reduce, o inhibe la actividad de ATPasa intrínseca de HSP90; que degrada, dirige, reduce, o inhibe las proteínas clientes de HSP90 por medio de la senda del proteasoma de ubiquitina. Los objetivos indirectos potenciales de un
25 inhibidor de HSP90 incluyen FLT-3, BCR-ABL, CHK1, CYP3A5*3 y/o

115

NQ01*2. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad intrínseca de la ATPasa del HSP90 son en especial los compuestos, proteínas, o anticuerpos que inhiben la actividad de ATPasa de HSP90, por ejemplo 17-alil-amino, 17-desmetoxi-geldanamicina (17AAG), un derivado de geldanamicina; otros compuestos relacionados con geldanamicina; radicicol, e inhibidores de la desacetilasa de histona. Otros ejemplos de un inhibidor de HSP90 incluyen geldanamicina, 17-desmetoxi-17-((2-propenil-amino)-(9CI); etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico; y Geldanamicina.

La frase "un implante que contiene corticosteroides", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, agentes tales como, por ejemplo, fluocinolona y dexametasona.

El término "un inhibidor de cinasa I-kappa B-alfa (IKK)", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que dirige, reduce, o inhibe NF-kappaB. Un ejemplo de un inhibidor de IKK incluye, pero no se limita a, 2-propeno-nitrilo, 3-[(4-metil-fenil)-sulfonil]-, (2E)-(9CI).

El término "un inhibidor de la cinasa de tirosina receptora de insulina", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que modula las actividades de la cinasa de fosfatidil-inositol-3, la proteína asociada con microtúbulos, y las cinasas S6. Un ejemplo de un inhibidor de la cinasa de tirosina receptora de insulina incluye, pero no se limita a, el ácido hidroxí-2-naftalenil-metil-fosfónico.

El término "un inhibidor de la cinasa de cinasa N-terminal c-Jun

116

(JNK)", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que dirige, reduce, o inhibe la JNK. La JNK, una cinasa de proteína dirigida por serina, está involucrada en la fosforilación y activación de c-Jun y ATF2, y tiene un papel significativo en el metabolismo, crecimiento, diferenciación celular, y apoptosis. Un objetivo para un inhibidor de JNK incluye, pero no se limita a, DNMT. Los ejemplos de un inhibidor de JNK incluyen, pero no se limitan a, pirazol-antrona y/o galato de epigallocatequina.

El término "un agente de enlace de microtúbulos", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que actúa mediante la alteración de la red microtubular que es esencial para la función celular mitótica y de interfase. Los ejemplos de un agente de enlace de microtúbulos incluyen, pero no se limitan a, Sulfato de Vinblastina; Vindesina; Vinorelbina; Docetaxel; Paclitaxel; vinorelbina; discodermolidas; colquicina, y epotilonas y derivados de las mismas, por ejemplo epotilona B o un derivado de la misma. El paclitaxel se comercia como TAXOL; el docetaxel como TAXOTERE; el sulfato de vinblastina como VINBLASTIN R. P.; y el sulfato de vincristina como FARMISTIN. También se incluyen las formas genéricas de paclitaxel, así como diferentes formas de dosificación de paclitaxel. Las formas genéricas de paclitaxel incluyen, pero no se limitan a, clorhidrato de betaxolol. Diferentes formas de dosificación de paclitaxel incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel en nanopartículas de albúmina comercializado como ABRAXANE; ONXOL; CYTOTAX. La discodermolida se puede obtener, por ejemplo, como

se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,010,099. También se incluyen los derivados de epotilona, los cuales se dan a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,194,181, y en las 5 Publicaciones Internacionales Números 98/10121, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 y WO 00/31247. Se prefieren en especial Epotilona A y/o B.

El término "un inhibidor de cinasa de proteína activada por mitógeno (MAP)", como se utiliza en la presente, se refiere a un 10 compuesto que dirige, reduce, o inhibe la proteína activada por mitógeno. Las cinasas de proteína activadas por mitógeno son un grupo de cinasas de proteína serina/treonina, que son activadas en respuesta a una variedad de estímulos extracelulares, y median la transducción de señales desde la superficie celular hasta el núcleo. 15 Regulan varios fenómenos celulares fisiológicos y patológicos, incluyendo inflamación, muerte celular apoptótica, transformación oncogénica, invasión de células tumorales, y metástasis. Un ejemplo de un inhibidor de la cinasa MAP incluye, pero no se limita a, bencen-sulfonamida, N-[2-[[[3-(4-cloro-fenil)-2-propenil]-metil]-amino]-metil]-fenil]-N-(2-hidroxi-etil)-4-metoxi-(9CI). 20

El término "un inhibidor de MDM2", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que dirige, reduce, o inhibe la interacción de MDM2 y el supresor de tumor p53. Un ejemplo de un inhibidor de MDM2 incluye, pero no se limita a, trans-4-yodo, 4'-boranil-calcona. 25

118

El término "un inhibidor de MEK", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que dirige, reduce, o inhibe la actividad de cinasa de la cinasa MAP, MEK. Un objetivo de un inhibidor de MEK incluye, pero no se limita a, ERK. Un objetivo indirecto de un inhibidor de MEK incluye, pero no se limita a, ciclina D1. Un ejemplo de un inhibidor de MEK incluye, pero no se limita a, butanodinitrilo, bis-[amino-[2-amino-fenil]-tio]-metilen]-(9CI).

El término "inhibidor de aminopeptidasa de metionina", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la amino-peptidasa de metionina. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la amino-peptidasa de metionina son, por ejemplo bengamida o un derivado de la misma.

El término "un inhibidor de MMP", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que dirige, reduce, o inhibe una clase de enzima de proteasa que cataliza selectivamente la hidrólisis de los enlaces de polipéptidos, incluyendo las enzimas MMP-2 y MMP-9, que están involucradas en la promoción de la pérdida de estructura de tejido alrededor de los tumores, y que facilitan el crecimiento tumoral, la angiogénesis, y la metástasis. Un objetivo de un inhibidor de MMP incluye, pero no se limita a, desformilasa de polipéptido. Los ejemplos de un inhibidor de MMP incluyen, pero no se limitan a, Actinonina, que también se conoce como Butandiamida, N4-hidroxi-N1-[(1S)-1-[(2S)-2-(hidroxi-metil)-1-pirrolidinil]-carbonil]-2-metil-propil]-2-pentilo-, (2R)-(9CI); galato de epigallocatequina;

inhibidores peptidomiméticos y no peptidomiméticos de colágeno; derivados de tetraciclina, por ejemplo el inhibidor peptidomimético de hidroxamato denominado como batimastato; y su análogo oralmente biodisponible denominado como marimastato, prinomastato, metastato, Neovastato, Tanomastato, TAA211, MMI270B ó AAJ996.

El término "anticuerpos monoclonales", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, Panitumumab, bevacizumab, cetuximab, trastuzumab, Ibritumomab tiuxetano, y tositumomab y yodo I 131. El bevacizumab se puede administrar en la forma como se comercia, por ejemplo AVASTIN; el cetuximab como ERBITUX; el trastuzumab como HERCEPTIN; el Rituximab como MABTHERA; el Ibritumomab tiuxetano como ZEVULIN; y el tositumomab y yodo I 131 como BEXXAR.

El término "un inhibidor de cinasa de tirosina NGFR", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que dirige, reduce, o inhibe la fosforilación de tirosina p140^{c-trk} dependiente del factor de crecimiento nervioso. Los objetivos de un inhibidor de la cinasa de tirosina receptora del factor de crecimiento nervioso incluyen, pero no se limitan a, HER2, FLK1, FAK, TrkA y/o TrkC. Un objetivo indirecto inhibe la expresión de RAF1. Un ejemplo de un inhibidor de la cinasa de tirosina receptora del factor de crecimiento nervioso incluye, pero no se limita a, Tirfostina AG 879.

El término "un inhibidor de la cinasa MAP p38", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que dirige, reduce, o inhibe la p38-MAPK, que es un miembro de la familia MAPK. Un

120

miembro de la familia MAPK es una cinasa de serina/treonina activada por la fosforilación de los residuos de tirosina y treonina. Esta cinasa se fosforila y se activa mediante muchas tensiones celulares y estímulos inflamatorios, que se piensa que están involucrados en la regulación de las respuestas celulares importantes, tales como la apoptosis y las reacciones inflamatorias. Un ejemplo de un inhibidor de la cinasa MAP p38 incluye, pero no se limita a, Fenol, 4-[4-(4-fluoro-fenil)-5-(4-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-(9Cl). Un ejemplo de un inhibidor de cinasa SAPK2/p38 incluye, pero no se limita a, benzamida, 3-(dimetil-amino)-N-[3-[(4-hidroxibenzoil)-amino]-4-metil-fenil]-(9Cl).

El término "un inhibidor de la cinasa de tirosina p56", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que dirige, reduce, o inhibe la cinasa de tirosina p56, que es una enzima que es una cinasa de tirosina de la familia SRC específica de linfoides, crítica para el desarrollo y la activación de las células-T. Un objetivo de un inhibidor de la cinasa de tirosina p56 incluye, pero no se limita a, Lck. Lck está asociada con los dominios citoplásmicos de CD4, CD8, y la cadena beta del receptor de IL-2, y se piensa que está involucrada en los primeros pasos de la activación de células-T mediada por TCR. Los ejemplos de un inhibidor de cinasa de tirosina p56 incluyen, pero no se limitan a, damnacantal, que también se conoce como 2-antraceno-carboxaldehído, 9,10-dihidro-3-hidroxi-1-metoxi-9,10-dioo-(9Cl), y/o Tirfostina 46.

El término "un inhibidor de cinasa de tirosina receptora del

factor de crecimiento derivado de plaquetas", como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de las cinasas de tirosina receptoras (parte de la familia de receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas), tales como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia de cinasa de tirosina receptora c-Kit, en especial los compuestos que inhiben al receptor c-Kit; el factor de crecimiento derivado de plaquetas tiene un papel central en la regulación de la proliferación celular, quimiotaxis, y sobrevivencia en las células normales, así como en diferentes estados de enfermedad, tales como cáncer, aterosclerosis, y enfermedad fibrótica. La familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas está compuesta de las isoformas diméricas (PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB, PDGF-CC, y PDGF-DD), las cuales ejercen sus efectos celulares mediante su enlace diferencial con dos cinasas de tirosina receptoras. PDGFR- α y PDGFR- β tienen masas moleculares de aproximadamente 170 kDa y 180 kDa, respectivamente. Los ejemplos de los objetivos de un inhibidor de la cinasa de tirosina receptora del factor de crecimiento derivado de plaquetas incluyen, pero no se limitan a, PDGFR, FLT3, y/o C-kit. Los ejemplos de un inhibidor de cinasa de tirosina receptora del factor de crecimiento derivado de plaquetas incluyen, pero no se limitan a, Tirfostina AG 1296; Tirfostina 9; 1,3-butadieno-1,1,3-tricarbonitrilo, 2-amino-4-(1H-indol-5-il)-(9Cl); Imatinib, e IRESSA.

El término "un inhibidor de cinasa de fosfatidil-inositol-3", como

se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que dirige, reduce, o inhibe la cinasa PI-3. Se ha demostrado que la actividad de la cinasa PI-3 aumenta en respuesta a un número de estímulos hormonales y de factores de crecimiento, incluyendo insulina, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento tipo insulina, factor de crecimiento epidérmico, factor estimulante de colonias, y factor de crecimiento de hepatocitos, y se ha implicado en los procesos relacionados con el crecimiento y la transformación celular. Un ejemplo de un objetivo de un inhibidor de cinasa de fosfatidil-inositol-3 incluye, pero no se limita a, Pi3K. Los ejemplos de un inhibidor de cinasa de fosfatidil-inositol-3 incluyen, pero no se limitan a, Wortmanina, que también se conoce como 3H-furo[4,3,2-de]-indeno-[4,5-h]-2-benzopiran-3,6,9-triona, 11-(acetiloxi)-1,6b,7,8, 9a,10,11,11b-octahidro-1-(metoxi-metil)-9a,11b-dimetilo-, (1S,6bR, 9aS,11R,11bR)-(9CI); 8-fenil-2-(morfolin-4-il)-cromen-4-ona; y/o dihidrato de Quercetina.

El término "un inhibidor de fosfatasa", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que dirige, reduce, o inhibe la fosfatasa. Las fosfatasas remueven el grupo fosforilo, y restablecen la proteína hasta su estado desfosforilado original. Por consiguiente, el ciclo de fosforilación-desfosforilación se puede considerar como un interruptor molecular de "encendido-apagado". Los ejemplos de un inhibidor de fosfatasa incluyen, pero no se limitan a, ácido cantarídico; cantaridina; y L-leucinamida, N-[4-(2-carboxi-etenil)-benzoil]-glicil-L- α -glutamilo-,(E)-(9CI).

123

El término "terapia fotodinámica", como se utiliza en la presente, se refiere a la terapia que utiliza ciertos productos químicos conocidos como agentes fotosensibilizantes para tratar o prevenir los cánceres. Los ejemplos de la terapia fotodinámica incluyen, pero no se limitan a, el tratamiento con agentes tales como, por ejemplo, VISUDYNE, y porfímero-sodio.

El término "un agente de platino", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que contiene platino y que inhibe la síntesis del ADN mediante la formación de reticulación inter-cadena e intra-cadena de las moléculas de ADN. Los ejemplos de un agente de platino incluyen, pero no se limitan a, Carboplatina; Cisplatina; Oxaliplatina; cisplatino; Satraplatina, y agentes de platino, tales como ZD0473. La carboplatina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo CARBOPLAT; y la oxaliplatina como ELOXATIN.

El término "un inhibidor de fosfatasa de proteína", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que dirige, reduce, o inhibe la fosfatasa de proteína. El término "un inhibidor de PP1 ó PP2", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que dirige, reduce, o inhibe las fosfatasas de proteína Ser/Thr. Las fosfatasas tipo I, que incluyen PP1, pueden ser inhibidas por dos proteínas estables al calor conocidas como Inhibidor-1 (I-1) e Inhibidor-2 (I-2). Éstas desfosforilan preferencialmente la subunidad- β de la cinasa de fosforilasa. Las fosfatasas tipo II están subdivididas en las clases de fosfatasas espontáneamente activas

(PP2A), dependientes de CA^{2+} (PP2B), y dependientes de Mg^{2+} (PP2C). Los ejemplos de un inhibidor de PP1 y PP2A incluyen, pero no se limitan a, ácido cantarídico y/o cantaridina. El término "inhibidor de fosfatasa de tirosina", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que dirige, reduce, o inhibe la fosfatasa de tirosina. Las fosfatasas de proteína tirosina (PTPs) son adiciones relativamente recientes a la familia de fosfatasa. Éstas remueven los grupos fosfato de los residuos de tirosina fosforilados de las proteínas. Las PTPs exhiben diversas características estructurales, y tienen papeles importantes en la regulación de la proliferación celular, diferenciación, adhesión y movilidad celular, y función citoesquelética. Los ejemplos de los objetivos de un inhibidor de fosfatasa de tirosina incluyen, pero no se limitan a, fosfatasa alcalina (ALP), heparanasa, PTPasa, y/o fosfatasa de ácido prostático. Los ejemplos de un inhibidor de fosfatasa de tirosina incluyen, pero no se limitan a, oxalato de L-P-bromo-tetramisol; 2(5H)-furanona, 4-hidroxi-5-(hidroxi-metil)-3-(1-oxohexadecil)-, (5R)-(9Cl); y ácido bencil-fosfónico.

El término "un inhibidor de la cinasa C de proteína (PCK)", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que dirige, reduce, o inhibe la cinasa C de proteína, así como sus isozimas. La cinasa C de proteína, una enzima ubicuita, dependiente de fosfolípido, está involucrada en la transducción de señales asociada con la proliferación, diferenciación, y apoptosis celular. Los ejemplos de un objetivo de un inhibidor de la cinasa C de proteína incluyen,

pero no se limitan a, MAPK y/o NF-kappaB. Los ejemplos de un inhibidor de la cinasa C de proteína incluyen, pero no se limitan a, 1H-pirrolo-2,5-diona, 3-[1-[3-(dimetil-amino)-propil]-1H-indol-3-il]-4-(1H-indol-3-il)-(9CI); Bisindolil-maleimida IX; Esfingosina, que se conoce como 4-octadeceno-1,3-diol, 2-amino-, (2S,3R,4E)-(9CI); estaurosporina, que se conoce como 9,13-epoxi-1H,9H-di-indolo-[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]-pirrolo-[3,4-j][1,7]-benzodiazonin-1-ona, 2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-11-(metil-amino)-, (9S,10R,11R,13R)-(9CI); tirfostina 51; e Hipericina, que también se conoce como fenantro-[1,10,9,8-opqra]-perileno-7,14-diona, 1,3,4,6,8,13-hexahidroxi-10,11-dimetilo-, estereoisómero (6CI,7CI,8CI,9CI).

El término "un inhibidor de cinasa delta de cinasa C de proteína", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que dirige, reduce, o inhibe las isozimas delta de la cinasa C de proteína. La isozima delta es una isozima de cinasa C de proteína convencional, y es dependiente de C^{2+} . Un ejemplo de un inhibidor de la cinasa delta de cinasa C de proteína incluye, pero no se limita a, Rotlerina, que también se conoce como 2-propen-1-ona, 1-[6-[(3-acetil-2,4,6-trihidroxi-5-metil-fenil)-metil]-5,7-dihidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-8-il]-3-fenilo-, (2E)-(9CI).

El término "un inhibidor de la sintasa de poliamina", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que dirige, reduce, o inhibe la espermidina de poliaminas. La espermidina y la espermina de las poliaminas son de vital importancia para la proliferación celular, aunque no está claro su mecanismo de acción

preciso. Las células tumorales tienen una homeostasis de poliamina alterada reflejada por una mayor actividad de las enzimas biosintéticas, y reservas de poliamina elevadas. Los ejemplos de un inhibidor de la síntesis de poliamina incluyen, pero no se limitan a, DMFO, que también se conoce como (-)-2-difluoro-metil-ornitina; N1, N12-dietil-espermina 4HCl.

El término "un inhibidor de proteasoma", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que dirige, reduce, o inhibe el proteasoma. Los ejemplos de los objetivos de un inhibidor de proteasoma incluyen, pero no se limitan a, la oxidasa de NADPH generadora de O₂(-), NF-kappaB, y/o farnesil-transferasa, geranil-geranil-transferasa I. Los ejemplos de un inhibidor de proteasoma incluyen, pero no se limitan a, aclacinomicina A; gliotoxina; PS-341; MLN 341; bortezomib; o Velcade.

El término "un inhibidor de PTP1B", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que dirige, reduce, o inhibe PTP1B, un inhibidor de la cinasa de proteína tirosina. Un ejemplo de un inhibidor de PTP1B incluye, pero no se limita a, L-leucinamida, N-[4-(2-carboxi-etenil)-benzoil]-glicil-L- α -glutamilo-, (E)-(9Cl).

El término "un inhibidor de cinasa de proteína tirosina", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que dirige, reduce, o inhibe las cinasas de proteína tirosina. Las cinasas de proteína tirosina (PTKs) tienen un papel clave en la regulación de la proliferación, diferenciación, metabolismo, migración, y sobrevivencia celular. Se clasifican como cinasas de proteína

tirosina receptoras y cinasas de proteína tirosina no receptoras. Las cinasas de proteína tirosina receptoras contienen una sola cadena de polipéptido con un segmento transmembrana. El extremo extracelular de esta segmento contiene un dominio de enlace de ligando de alta afinidad, mientras que el extremo citoplásmico contiene el núcleo catalítico y las secuencias reguladoras. Los ejemplos de los objetivos de un inhibidor de cinasa de tirosina incluyen, pero no se limitan a, ERK1, ERK2, cinasa de tirosina de Bruton (Btk), JAK2, ERK ½, PDGFR y/o FLT3. Los ejemplos de los objetivos indirectos incluyen, pero no se limitan a, $\text{TNF}\alpha$, NO, PGE2, IRAK, iNOS, ICAM-1 y/o E-selectina. Los ejemplos de un inhibidor de cinasa de tirosina incluyen, pero no se limitan a, Tirfostina AG 126; Tirfostina Ag 1288; Tirfostina Ag 1295; Geldanamicina; y Genisteína.

Las cinasas de tirosina no receptoras incluyen a los miembros de las familias SRC, Tec, JAK, Fes, Abl, FAK, Csk, y Syk. Se localizan en el citoplasma, así como en el núcleo. Exhiben una regulación de cinasa distinta, fosforilación y función de sustrato. La desregulación de estas cinasas también se ha ligado con varias enfermedades humanas.

El término "un inhibidor de la cinasa de tirosina de la familia SRC", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que dirige, reduce, o inhibe SRC. Los ejemplos de un inhibidor de la cinasa de tirosina de la familia SRC incluyen, pero no se limitan a, PP1, que también se conoce como 1H-pirazolo-[3,4-d]-pirimidin-4-amina, 1-(1,1-dimetil-etil)-3-(1-naftalenil)-(9CI); y PP2, que también

se conoce como un 1H-Pirazolo-[3,4-d]-pirimidin-4-amina, 3-(4-cloro-
fenil)-1-(1,1-dimetil-etil)-(9Cl).

El término "un inhibidor de cinasa de tirosina Syk", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que dirige, reduce, o inhibe Syk. Los ejemplos de los objetivos para un inhibidor de cinasa de tirosina Syk incluyen, pero no se limitan a, Syk, STAT3 y/o STAT5. Un ejemplo de un inhibidor de cinasa de tirosina Syk incluye, pero no se limita a, Piceatanol, que también se conoce como 1,2-bencenodiol, 4-[(1E)-2-(3,5-dihidroxi-fenil)-etenil]-(9Cl).

El término "un inhibidor de cinasa de tirosina Janus (JAK-2 y/o JAK-3)", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que dirige, reduce, o inhibe la cinasa de tirosina Janus. Los inhibidores de cinasa de tirosina Janus son agentes anti-leucémicos con propiedades anti-trombóticas, anti-alérgicas, e inmunosupresoras. Los objetivos de un inhibidor de cinasa de tirosina JAK-2 y/o JAK-3 incluyen, pero no se limitan a, JAK2, JAK3, STAT3. Un objetivo indirecto de un inhibidor de cinasa de tirosina JAK2 y/o JAK3 incluye, pero no se limita a, CDK2. Los ejemplos de un inhibidor de cinasa de tirosina JAK2 y/o JAK3 incluyen, pero no se limitan a, Tirfostina AG 490; y 2-naftil-vinil-cetona.

El término "inhibidor de las isoformas oncogénicas Ras", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, H-Ras, K-Ras, ó N-Ras, y como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad oncogénica de Ras, por ejemplo un inhibidor de farnesil-transferasa (FTI), por

291

ejemplo L-744832, DK8G557 ó R115777 (ZARNESTRA).

El término "un retinoide", como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben a los receptores dependientes de retinoides. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, Isotretinoína y Tretinoína.

El término "inhibidor de reductasa de ribonucleótido", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, análogos de nucleósido de pirimidina o de purina, incluyendo, pero no limitándose a, fludarabina y/o ara-C; 6-tioguanina; 5-FU; cladribina; 6-mercaptopurina, en especial en combinación con ara-C contra la leucemia linfocítica aguda; y/o pentostatina. Los inhibidores de reductasa de ribonucleótido son en especial hidroxí-urea o los derivados de 2-hidroxí-1H-isoindol-1,4-diona, tales como PL-1, PL-2, PL-3, PL-4, PL-5, PL-6, PL-7, ó PL-8. Véase Nandy y colaboradores, Acta Oncologica, Volumen 33, Número 8, páginas 953-961 (1994).

El término "un inhibidor de la elongación de la polimerasa de ARN II", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que dirige, reduce, o inhibe la cinasa p70S6 nuclear y citosólica estimulada por insulina en las células CHO; dirige, reduce, o inhibe la transcripción de la polimerasa de ARN II, que puede ser dependiente de la cinasa de caseína II; y dirige, reduce, o inhibe la descomposición de la vesícula germinal en los oocitos bovinos. Un ejemplo de un inhibidor de elongación de la polimerasa de ARN II incluye, pero no se limita a, 5,6-dicloro-1-beta-D-ribofuranosil-bencimidazol.

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

5 El término "un inhibidor de cinasa de serina/treonina", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que inhibe las cinasas de serina/treonina. Un ejemplo de un objetivo de un inhibidor de cinasa de serina/treonina incluye, pero no se limita a, la cinasa de proteína dependiente del ARNds (PKR). Los ejemplos de los
10 objetivos indirectos de un inhibidor de cinasa de serina/treonina incluyen, pero no se limitan a, MCP-1, NF-kappaB, eIF2alfa, COX2, RANTES, IL8, CYP2A5, IGF-1, CYP2B1, CYP2B2, CYP2H1, ALAS-1, HIF-1, eritropoietina, y/o CYP1A1. Un ejemplo de un inhibidor de cinasa de serina/treonina incluye, pero no se limita a, Sorafenib y 2-
15 amino-purina, también conocida como 1H-purin-2-amina(9CI). Sorafenib se comercia como NEXAVAR.

La frase "compuesto que dirige, reduce, o inhibe la actividad/función de la cinasa mTOR de serina/treonina", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, los compuestos,
20 proteínas, o anticuerpos que dirigen/inhiben a los miembros de la familia de cinasa mTOR, por ejemplo RAD, RAD001, CCI-779, ABT578, SAR543, rapamicina y derivados/análogos de la misma, AP23573 y AP23841 de Ariad, everolimus (CERTICAN), y sirolimus (RAPAMUNE), CCI-779, y ABT578. CERTICAN (everolimus, RAD),
25 es un inhibidor de la señal de proliferación novedoso de

investigación que previene la proliferación de las células-T y de las células de músculo liso vascular.

El término "antagonista del receptor de somatostatina", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, los agentes que dirigen, tratan, o inhiben al receptor de somatostatina, tales como octreorida y SOM230.

El término "un inhibidor de la biosíntesis esteroles", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que inhibe la biosíntesis de los esteroides, tales como colesterol. Los ejemplos de los objetivos para un inhibidor de la biosíntesis de esteroles incluyen, pero no se limitan a, epoxidasa de escualeno, y CYP2D6. Un ejemplo de un inhibidor de la biosíntesis de esteroles incluye, pero no se limita a, terbinadina.

El término "inhibidor de telomerasa", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la telomerasa. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la telomerasa son en especial los compuestos que inhiben al receptor de telomerasa, por ejemplo telomestatina.

El término "un inhibidor de topoisomerasa", incluye un inhibidor de topoisomerasa I y un inhibidor de topoisomerasa II. Los ejemplos de un inhibidor de topoisomerasa II incluyen, pero no se limitan a, topotecano, gimatecano también conocido como LBQ707, irinotecano, camptotecina, y sus análogos, 9-nitro-camptotecina, y el conjugado de camptotecina macromolecular PNU-166148 (compuesto

A1 de la Publicación Internacional Número WO 99/17804); sal de acetato de 10-hidroxi-camptotecina; etoposida; clorhidrato de idarrubicina; clorhidrato de irinotecano; teniposida; clorhidrato de topotecano; doxorrubicina; clorhidrato de epirubicina; clorhidrato de mitoxantrona; y clorhidrato de daunorrubicina. El irinotecano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada CAMPTORSAR. El topotecano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada HYCAMPTIN. El término "inhibidor de topoisomerasa II", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, las antraciclinas, tales como doxorrubicina, incluyendo la formulación liposomal, por ejemplo CAELYX, daunorrubicina, incluyendo la formulación liposomal, por ejemplo DAUNOSOME, epirubicina, idarrubicina, y nemorrubicina; las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona; y las podofilotoxinas etoposida y teniposida. La etoposida se comercia como ETOPOPHOS; la teniposida como VM 26-BRISTOL; la doxorrubicina como ADRIBLASTIN o ADRIAMYCIN; la epirubicina como FARMORUBICIN; la idarrubicina como ZAVEDOS; y la mitoxantrona como NOVANTRON.

La frase "planteamientos que dañan las células tumorales", se refiere a los planteamientos, tales como radiación ionizante. El término "radiación ionizante", referido anteriormente y posteriormente en la presente, significa la radiación ionizante que se presenta ya sea como rayos electromagnéticos, tales como rayos-X y

rayos gamma; o partículas, tales como partículas α , β , y γ . La radiación ionizante se proporciona en, pero no se limita a, terapia de radiación, y es conocida en la técnica. Véase Hellman, *Cancer*, 4^a Edición, Volumen 1, Devita y colaboradores, Editores, páginas 248-275 (1993).

La frase "un anticuerpo monoclonal del factor de crecimiento endotelial vascular o del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF ó VEGFR)", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, los compuestos que se dan a conocer en la

10 Publicación Internacional Número WO 98/35958, por ejemplo 1-(4-cloro-anilino)-4-(4-piridil-metil)-ftalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, por ejemplo el succinato, o en las Patentes Números WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819 y EP 0 769 947; aquéllos descritos por Prewett y

15 colaboradores, *Cancer Res*, Volumen 59, páginas 5209-5218 (1999); Yuan y colaboradores, *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA*, Volumen 93, páginas 14765-14770 (1996); Zhu y colaboradores, *Cancer Res*, Volumen 58, páginas 3209-3214 (1998); y Mordenti y colaboradores, *Toxicol Pathol*, Volumen 27, Número 1, páginas 14-21 (1999) en las

20 Publicaciones Internacionales Números WO 00/37502 y WO 94/10202; ANGIOSTATINA, descrita por O'Reilly y colaboradores, *Cell*, Volumen 79, páginas 315-328 (1994); ENDOSTATINA, descrita por O'Reilly y colaboradores, *Cell*, Volumen 88, páginas 277-285 (1997); amidas de ácido antranílico; ZD4190; ZD6474; SU5416;

25 SU6668; bevacizumab; o anticuerpos contra el factor de crecimiento

endotelial vascular, o anticuerpos contra el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular, por ejemplo rhuMAb y RHUFAb; aptámero del factor de crecimiento endotelial vascular, por ejemplo Macugen; inhibidores de FLT-4; inhibidores de FLT-3; anticuerpo VEGFR-2 IgG1; Angiocima (RPI 4610); y Avastan.

El término "inhibidor de la cinasa de tirosina del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que dirige, reduce, y/o inhibe los factores de crecimiento angiogénicos y las citoquinas implicadas en la modulación de la angiogénesis normal y patológica. La familia del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D), y sus cinasas de tirosina receptoras correspondientes [VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (Flk-1, KDR), y VEGFR-3 (Flt-4)] tienen un papel supremo e indispensable en la regulación de las múltiples facetas de los procesos angiogénicos y linfangiogénicos. Un ejemplo de un inhibidor de la cinasa de tirosina receptora del factor de crecimiento endotelial vascular incluye, pero no se limita a, 3-(4-dimetil-amino-benciliden)-2-indolinona.

El término "inhibidor de RANKL", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que dirige, reduce, o inhibe la senda RANK/RANKL. Los inhibidores de RANK previenen la pérdida ósea mediada por los osteoclastos en un número de condiciones, incluyendo osteoporosis, pérdida ósea inducida por tratamiento (pérdida ósea debida a tratamiento con glucocorticoides e inmunosupresión), artritis reumatoide, metástasis óseas, y mieloma

múltiple. Un ejemplo de un inhibidor de RANKL incluye, pero no se limita a, denosumab.

En cada caso en que se den citas de solicitudes de patente o de publicaciones científicas, en particular con respecto a las reivindicaciones de compuestos respectivas y a los productos finales de los ejemplos de procesamiento de las mismas, el asunto objeto de los productos finales, las preparaciones farmacéuticas, y las reivindicaciones se incorporan a la presente solicitud por referencia a estas publicaciones. De la misma manera están comprendidos los estereoisómeros correspondientes, así como las modificaciones de cristal correspondientes, por ejemplo solvatos y polimorfos, que se dan a conocer en las mismas. Los compuestos utilizados como ingredientes activos en las combinaciones que se dan a conocer en la presente, se pueden preparar y administrar como se describe en los documentos citados, respectivamente.

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

Se entenderá que las referencias a los componentes (a) y (b) pretenden también incluir las sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de las sustancias activas. Si las sustancias activas

comprendidas por los componentes (a) y/o (b) tienen, por ejemplo, cuando menos un centro básico, pueden formar sales de adición de ácido. También se pueden formar las sales de adición de ácido correspondientes que tengan, si se desea, un centro básico adicionalmente presente. Las sustancias activas que tengan un grupo ácido, por ejemplo COOH, pueden formar sales con bases. Las sustancias activas comprendidas en los componentes (a) y/o (b), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también se pueden utilizar en la forma de un hidrato, o pueden incluir otros solventes utilizados para la cristalización.

I. Las Combinaciones

La presente invención se refiere a una combinación de:

(a) N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida; y

(b) un agente farmacéuticamente activo.

En la modalidad preferida, la presente invención proporciona una combinación que comprende:

(a) N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida; y

(b) uno o más agentes farmacéuticamente activos seleccionados a partir del grupo que consiste en un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; un inhibidor de la cinasa de adenosina; un adyuvante; un antagonista de la corteza adrenal; un inhibidor de la senda de AKT; un agente alquilante; un inhibidor de angiogénesis; un esteroide angiostático; un anti-andrógeno; un anti-



estrógeno; un agente anti-hipercalcemia; un compuesto anti-leucémico; un anti-metabolito; un anticuerpo anti-proliferativo; un inductor de apoptosis; un antagonista del receptor AT1; un inhibidor de la cinasa aurora; un inhibidor de aromatasa; un modificador de la
5 respuesta biológica; un bisfosfonato; un inhibidor de la cinasa de tirosina de Bruton (BTK); un inhibidor de calcineurina; un inhibidor de la cinasa CaM II; un inhibidor de la fosfatasa de tirosina CD45; un inhibidor de la fosfatasa CDC25; un inhibidor de la cinasa CHK; un compuesto que dirige/reduce una actividad de cinasa de proteína o
10 de lípido, o una actividad de fosfatasa de proteína o de lípido, un compuesto anti-angiogénico adicional, o un compuesto que induce los procesos de la diferenciación celular; un agente de control para regular genisteína, olomucina, y/o tirfostinas; un inhibidor de ciclo-oxigenasa; un inhibidor de la cinasa cRAF; un inhibidor de la cinasa
15 dependiente de ciclina; un inhibidor de la proteasa de cisteína; un intercalador de ADN; un rompedor de cadena de ADN; un inhibidor de la ligasa E3; un enlazador de EDG; una hormona endocrina; compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia del factor de crecimiento epidérmico; un inhibidor de la cinasa de
20 tirosina receptora del factor de crecimiento epidérmico, y receptora del factor de crecimiento derivado de plaquetas; un inhibidor de farnesil-transferasa; un inhibidor de la cinasa Flk-1; un compuesto que dirige, reduce, o inhibe la actividad de Flt-3; un agonista de gonadorelina; un inhibidor de la cinasa de sintasa de glicógeno-3
25 (GSK3); un inhibidor de heparanasa; un agente utilizado en el



tratamiento de malignidades hematológicas; un inhibidor de la
desacetilasa de histona (HDAC); un inhibidor de HSP90; un implante
que contiene corticosteroides; un inhibidor de la cinasa I-kappa B-
alfa (IKK); un inhibidor de la cinasa de tirosina receptora de insulina;
5 un inhibidor de la cinasa de cinasa N-terminal c-Jun (JNK); un
agente de enlace de microtúbulo; un inhibidor de cinasa de proteína
activada por mitógeno (MAP); un inhibidor de MDM2; un inhibidor de
MEK; un inhibidor amino-peptidasa de metionina; un inhibidor del
inhibidor de metaloproteinasa de matriz (MMP); un anticuerpo
10 monoclonal; un inhibidor de la cinasa de tirosina NGFR; un inhibidor
de la cinasa MAP p38, incluyendo un inhibidor de la cinasa
SAPK2/p38; un inhibidor de la cinasa de tirosina p56; un inhibidor de
la cinasa de tirosina receptora del factor de crecimiento derivado de
plaquetas; un inhibidor de la cinasa de fosfatidil-inositol-3; un
15 inhibidor de fosfatasa; terapia fotodinámica; un agente de platino; un
inhibidor de la fosfata de proteína, incluyendo un inhibidor de PP1 y
PP2, y un inhibidor de la fosfatasa de tirosina; un inhibidor de la
cinasa C de proteína, y un inhibidor de la cinasa delta de la cinasa C
de proteína; un inhibidor de la síntesis de poliamina; un inhibidor de
20 proteasoma; un inhibidor de PTP1B; un inhibidor de la cinasa de
proteína tirosina, incluyendo un inhibidor de la cinasa de tirosina de
la familia SRC; un inhibidor de la cinasa de tirosina Syk; y un
inhibidor de la cinasa de tirosina JAK-2 y/o JAK-3; un inhibidor de las
isoformas oncogénicas Ras; un retinoide; un inhibidor de la
25 reductasa de ribonucleótido; un inhibidor de elongación de la

polimerasa de ARN II; un inhibidor de la descarboxilasa de S-adenosil-metionina; un inhibidor de la cinasa de serina/treonina; un compuesto que dirige, reduce, o inhibe la actividad/función de la cinasa mTOR de serina/treonina; un antagonista del receptor de somatostatina; un inhibidor de la biosíntesis de esteroles; un inhibidor de telomerasa; un inhibidor de topoisomerasa; planteamientos que dañan las células tumorales; un anticuerpo monoclonal del factor de crecimiento endotelial vascular o del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular; un inhibidor de la cinasa de tirosina receptora del factor de crecimiento endotelial vascular; y un inhibidor de RANKL.

En otra modalidad preferida, la presente invención proporciona combinación que comprende:

(a) N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida; y

(b) uno o más agentes farmacéuticamente activos seleccionados a partir del grupo que consiste en CIBACEN; benazepril; enazepril; captopril; enalapril; fosinopril; lisinopril; moexipril; quinapril; ramipril; perindopril; trandolapril; 5-yodo-tubercidina; Leucovorina; Levamisol; Mitotano; Deguelina; Triciribina; Clorambucil; ciclofosfamida; Dacarbacina; Lomustina; Procarbazina; Tiotepa; Melfalano; Temozolomida; Carmustina; Ifosfamida; Mitomicina; Altretamina; Busulfano; clorhidrato de Macloretamina; nitrosourea; Estreptozocina; estramustina; Fumagilina; Shikonina; Tranilast; ácido ursólico; suramina; talidomida; lenalidomida;

anecortave; triamcinolona; hidrocortisona; 11- α -epihidrocortisol;
 cortexolona; 17 α -hidroxi-progesterona; corticosterona; desoxi-
 corticosterona; testosterona; estrona; dexametasona; Nilutamida;
 bicalutamida; Toremifeno; Letrozol; Testolactona; Anastrozol;
 5 Bicalutamida; Flutamida; Citrato de Tamoxifeno; Exemestano;
 Fulestrant; tamoxifeno; fulvestrant; raloxifeno; clorhidrato de
 raloxifeno; hidrato de nitrato de galio (III); pamidronato disódico;
 Ara-C; hipoxantina; 6-mercapto-purina (6-MP); fosfato de
 fludarabina; Citarabina; Fludarabina; Flexuridina; Fluorouracilo;
 10 Capecitabina; Raltitrexed; Metotrexato; Cladribina; Gemcitabina;
 clorhidrato de Gemcitabina; Tioguanina; Hidroxi-urea; 5-azacitidina;
 decitabina; edatrexato; pemetrexed; trastuzumab; trastuzumab-DM1,
 erlotinib; Panitumomab, bevacizumab; rituximab; PRO64553; etanol,
 2-[[3-(2,3-dicloro-fenoxi)propil]amino]-(9CI); ácido gambógico;
 15 Embelina; Trióxido Arsénico; DIOVAN; Binucleína 2; atamestano;
 exemestano; formestano; aminoglutetimida; rogletimida;
 piridoglutetimida; trilostano; testolactona; quetoconazol; vorozol;
 fadrozol; anastrozol; letrozol; linfocina; interferón γ ; ácido etridónico,
 clodrónico, tiludrónico, pamidrónico, alendrónico, ibandrónico;
 20 risedrónico; zoledrónico; ácido terreico; Cipermetrina; Deltametrina;
 Fenvalerato; Tirfostina 8; 4-[(2S)-2-[(5-isoquinolinil-sulfonil)-metil-
 amino]-3-oxo-3-(4-fenil-1-piperazinil)-propil]-fenil-éster del ácido 5-
 isoquinolin-sulfónico (9CI); bencen-sulfonamida, N-[2-[[[3-(4-cloro-
 fenil)-2-propenil]-metil]-amino]-metil]-fenil]-N-(2-hidroxi-etil)-4-
 25 metoxi-(9CI); [[2-(4-bromo-fenoxi)-5-nitro-fenil]-hidroxi-metil]-(9CI)

del ácido fosfónico; 1,4-naftalenodiona, 2,3-bis[(2-hidroxi-etil)-tio]-
 (9CI); Debromo-himentialdisina; derivados de 7H-pirrolo-[2,3-d]-
 pirimidina, incluyendo {6-[4-(4-etil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-7H-
 pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-pirimidin-4-il]-((R)-1-fenil-etil)-amina; BAY
 5 43-9006; (4-terbutil-fenil)-94-piridin-4-il-metil-isoquinolin-1-il)-amina;
 imatinib; SU101; SU6668; GFB-111; derivados de 4-amino-5-fenil-7-
 ciclobutil-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina; PD180970; AG957; NSC 680410;
 PD173955; BMS354825; midostaurina; UCN-01; safinol; BAY 43-
 9006; Briostatina 1; Perifosina; Ilmofosina; RO 318220; RO 320432;
 10 GO 6976; Isis 3521; LI333531/LI379196; PD184352; QAN697;
 mesilato de imatinib (GLEEVEC); tirfostina, o pirimidil-amino-
 benzamida y sus derivados; Tirfostina A23/RG-50810; AG 99;
 Tirfostina AG 213; Tirfostina AG 1748; Tirfostina AG 490; Tirfostina
 B44; enantiómero (+) de Tirfostina B44; Tirfostina AG 555; AG 494;
 15 Tirfostina AG 556; AG957, y adafostina adamantil-éster del ácido (4-
 {(2,5-dihidroxi-fenil)-metil]-amino}-benzoico, NSC 680410,
 adafostina); trastuzumab (HERCEPTIN®); cetuximab; Iressa; OSI-
 774; CI-1033; EKB-569; Lapatinib; E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4,
 E2.11, E6.3 ó E7.6.3; RAD; RAD001; CCI-779; ABT578; SAR543;
 20 rapamicina; AP23573; AP23841; everolimus; sirolimus; fosfatasa 1;
 fosfatasa 2A; PTEN; ácido ocadaico; TNP-470; ácido retinoico, α -, γ -
 ó δ -tocoferol, ó α -, γ - ó δ -tocotrienol; Daidzeína; Iso-Olomoucina;
 Tirfostina 1; 1H-indol-3-acetamida, 1-(4-cloro-benzoil)-5-metoxi-2-
 metil-N-(2-fenil-etil)-(9CI); ácido 2-aril-amino-fenil-acético sustituido
 25 por 5-alquilo; celecoxib; rofecoxib; etoricoxib; valdecoxib; ácido 5-

metil-2-(2'-cloro-6'-fluoro-anilino)-fenil-acético, lumiracoxib; 3-(3,5-
 dibromo-4-hidroxi-benciliden)-5-yodo-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 benzamida, 3-(dimetil-amino)-N-[3-[(4-hidroxi-benzoil)-amino]-4-
 metil-fenil]-(9Cl); N9-Isopropil-Olomoucina; Olomoucina; Purvalanol
 5 B; Roascovitina; Indirubina; Kenpaulona; purvalanol A; Indirubina-3'-
 mono-oxima; 4-morfolin-carboxamida, N-[(1S)-3-fluoro-2-oxo-1-(2-
 fenil-etil)-propil]-amino]-2-oxo-1-(fenil-metil)-etil]-(9Cl); Plicamicina;
 Dactinomicina; Bleomicina; N-((3,3,3-trifluoro-2-trifluoro-metil)-
 propionil)-sulfanilamida; FTI720; Leuprolida; acetato de megestrol;
 10 OSI-774, CI-1033, EKB-569, Lapatinib, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4,
 E2.11, E6.3, ó E7.6.3; erlotinib; gefitinib; Tirfostina 23; Tirfostina 25;
 Tirfostina 47; Tirfostina 51; Tirfostina AG 825; 2-propenamida, 2-
 ciano-3-(3,4-dihidroxi-fenil)-N-fenil-, (2E)-(9Cl); Tirfostina Ag 1478;
 Lavendustina A; 3-piridin-acetonitrilo, α -[(3,5-dicloro-fenil)-metileno]-
 15 , (α Z)-(9Cl); Tirfostina 46; ácido α -hidroxi-farnesil-fosfónico; 2-[[[(2S)-
 2-[[[(2S,3S)-2-[[[(2R)-2-amino-3-mercapto-propil]-amino]-3-metil-
 pentil]-oxi]-1-oxo-3-fenil-propil]-amino]-4-(metil-sulfonil)-, 1-metil-etil-
 éster ácido butanoico, (2S)-(9Cl); Manumicina A; 2-propenamida, 2-
 ciano-3-[4-hidroxi-3,5-bis(1-metil-etil)-fenil]-N-(3-fenil-propil)-, (2E)-
 20 (9Cl); N-benzoil-estaurosporina; midostaurina; SU11248; MLN518;
 abarelix; goserelina; acetato de goserelina; indirubina-3'-mono-
 oxima; PI-88; etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-
 (4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico; 1-b-D-arabino-
 furanosil-citosina; bisulfano; N-hidroxi-3-[4-[[[(2-hidroxi-etil)[2-(1H-
 25 indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida; ácido

143

hidroxámico de Suberoilánilida; piridin-3-il-metil-éster del ácido [4-(2-amino-fenil-carbamoyl)-bencil]-carbámico, y sus derivados; ácido butírico; piroxamida; tricostatina A; Oxamflatina; apicidina; Depsipéptido; depudecina; trapoxina; depudecina; Toxina HC; fenil-
 5 butirato de sodio; ácido suberoil-bis-hidroxámico; Tricostatina A; 17-alil-amino, 17-demetoxi-geldanamicina (17AAG); geldanamicina, 17-demetoxi-17-(2-propenil-amino)-(9Cl); Geldanamicina; fluocinolona; dexametasona; 2-propen-nitrilo, 3-[(4-metil-fenil)-sulfonilo]-, (2E)-(9Cl); ácido hidroxí-2-naftalenil-metil-fosfónico; pirazol-antrona;
 10 galato de epigallocatequina; Sulfato de Vinblastina; sulfato de Vincristina; Vindesina; Vinorelbina; Docetaxel; Paclitaxel; vinorelbina; discodermolidas; colquicina; derivados de epotilona; epotilona B; Epotilona A; bencen-sulfonamida, N-[2-[[[3-(4-clorofenil)-2-propenil]-metil]-amino]-metil]-fenil]-N-(2-hidroxí-etil)-4-
 15 metoxi-(9Cl); trans-4-yodo, 4'-boranil-calcona; butanodinitrilo, bis[amino-[2-amino-fenil]-tio]-metileno]-(9Cl); bengamida o un derivado de la misma; Actinonina; galato de epigallocatequina; marimastato; prinomastato; metastato; BMS-279251; BAY 12-9566; TAA211; MMI270B; AAJ996; Panitumumab, bevacizumab; cetuximab;
 20 trastuzumab; Ibritumomab tiuxetano; tositumomab; yodo I 131; Tirfostina AG 879; Fenol, 4-[4-(4-fluoro-fenil)-5-(4-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-(9Cl); benzamida, 3-(dimetil-amino)-N-[3-[(4-hidroxí-benzoyl)-amino]-4-metil-fenil]-(9Cl); damnacantal; Tirfostina 46; Tirfostina AG 1296; Tirfostina 9; 1,3-butadien-1,1,3-tricarbonitrilo, 2-
 25 amino-4-(1H-indol-5-il)-(9Cl); Wortmanina; Dihidrato de Quercetina;

149

ácido cantarídico; cantaridina; L-leucinamida, N-[4-(2-carboxi-etenil)-benzoil]-glicil-L- α -glutamilo-, (E)-(9CI); VISUDINA; porfímero sódico; Carboplatina; Cisplatina; Oxaliplatina; cisplatino; Satraplatina; tal como ZD0473; ácido cantarídico; cantaridina; oxalato de L-P-bromo-

5 tetramisol; 2(5H)-furanona, 4-hidroxi-5-(hidroxi-metil)-3-(1-oxohexadecilo)-, (5R)-(9CI); ácido bencil-fosfónico; 1H-pirrolo-2,5-diona, 3-[1-[3-(dimetil-amino)-propil]-1H-indol-3-il]-4-(1H-indol-3-il)-(9CI); Bisindolil-maleimida IX; Esfingosina; estaurosporina; tirfostina 51; Hipericina; Rotlerina; DMFO; aclacinomicina A; gliotoxina; PS-

10 341; MLN 341; bortezomib; Velcade; L-leucinamida, N-[4-(2-carboxi-etenil)-benzoil]-glicil-L- α -glutamilo-, (E)-(9CI); Tirfostina AG 126; Tirfostina Ag 1288; Tirfostina Ag 1295; Geldanamicina; Genisteína; PP1; PP2; 1,2-Bencenodiol, 4-[(1E)-2-(3,5-dihidroxi-fenil)-etenilo]- (9CI); Tirfostina AG 490; 2-naftil-vinil-cetona; L-744832; DK8G557;

15 R115777; Isotretinoína; Tretinoína; fludarabina; ara-C; 6-tioguanina; 5-FU; cladribina; 6-mercapto-purina; pentostatina; 5,6-dicloro-1- β -D-ribofuranosil-bencimidazol; Sorafenib, 2-amino-purina; CCI-779; ABT578; SAR543; rapamicina y sus derivados; AP23573; AP23841; sirolimus; CCI-779; ABT578; octreotida; SOM230; epoxidasa de

20 escualeno; CIP2D6; terbinadina; telomestatina; topotecano; gimatecano; irinotecano; camptotecina; 9-nitro-camptotecina; PNU-166148; sal de acetato de 10-hidroxi-camptotecina; etoposida; clorhidrato de idarrubicina; clorhidrato de irinotecano; teniposida; clorhidrato de topotecano; doxorubicina; clorhidrato de epirubicina;

25 clorhidrato de mitoxantrona; clorhidrato de daunorrubicina;

MS

doxorubicina; epirubicina; idarrubicina; nemorubicina;
losoxantrona; teniposida; etoposida; mitoxantrona; 1-(4-cloro-
anilino)-4-(4-piridil-metil)-ftalazina o una sal farmacéuticamente
aceptable de la misma; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668;
5 Panitumumab, bevacizumab; rhuMAb; RHU Fab; Macugon; Angiozima
Avastan; 3-(4-dimetil-amino-bencilidenil)-2-indolinona; denosumab.

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

20 Por ejemplo, la administración simultánea puede tener lugar en
la forma de una combinación fija con dos o más ingredientes activos,
o mediante la administración simultánea de dos o más ingredientes
activos que se formulen de una manera independiente. El uso en
secuencia (administración) de preferencia significa la administración
25 de uno (o más) componentes de una combinación en un punto del

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

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

El término "demora de progreso", como se utiliza en la presente, significa la administración de la combinación a los pacientes que estén en una etapa previa o en una fase temprana, de la primera manifestación o de una recurrencia de la enfermedad que se vaya a tratar, en cuyos pacientes, por ejemplo, se diagnostique

una pre-forma de la enfermedad correspondiente, o cuyos pacientes estén en una condición, por ejemplo durante un tratamiento médico o una condición resultante de un accidente, bajo la cual sea probable que se desarrolle una enfermedad correspondiente.

5 “Conjuntamente activos terapéuticamente” o “efecto terapéuticamente conjunto”, significa que los compuestos se pueden dar por separado (de una manera cronológicamente escalonada, en especial de una manera específica de la secuencia), en intervalos de tiempo tales que, de preferencia, en el animal de sangre caliente, en especial en el ser humano, que se vaya a tratar, todavía muestren una interacción (de preferencia sinérgica) (efecto terapéutico conjunto). Si es éste el caso, esto se puede determinar, entre otras cosas, siguiendo los niveles en sangre, que muestren que ambos compuestos están presentes en la sangre del ser humano que se
10 vaya a tratar, cuando menos durante ciertos intervalos de tiempo.
15

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

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

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

ejemplo una mejora mutua del efecto de los componentes de combinación (a) y (b), en particular un efecto más que aditivo, que, por consiguiente, se podría alcanzar con dosis más bajas de cada uno de los fármacos combinados, respectivamente, de lo que sea tolerable en el caso del tratamiento con los fármacos individuales solamente sin combinación, produciendo efectos convenientes adicionales, por ejemplo menos efectos secundarios, o un efecto terapéutico combinado en una dosificación no efectiva de uno o ambos de los componentes de combinación (componentes) (a) y (b), y muy preferiblemente un fuerte sinergismo de los componentes de combinación (a) y (b).

Tanto en el caso del uso de la combinación de los componentes (a) y (b), como del paquete comercial, también es posible cualquier combinación de uso simultáneo, en secuencia, o separado, significando que los componentes (a) y (b) se pueden administrar en un punto del tiempo de una manera simultánea, seguidos por la administración de solamente un componente con una toxicidad más baja para el huésped, ya sea crónicamente, por ejemplo más de 3 a 4 semanas de dosificación diaria, en un punto del tiempo posterior, y subsiguientemente el otro componente o la combinación de ambos componentes en un punto del tiempo todavía posterior (en los siguientes cursos de tratamiento de combinación de fármacos para un efecto anti-tumoral óptimo), o similares.

La COMBINACIÓN DE LA INVENCION también se puede aplicar en combinación con otros tratamientos, por ejemplo intervención

15

quirúrgica, hipertermia, y/o terapia de irradiación.

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

Las composiciones farmacéuticas comprenden de aproximadamente el 0.00002 por ciento a aproximadamente el 100 por ciento, en especial, por ejemplo en el caso de las diluciones para infusión que están listas para usarse, del 0.0001 al 0.02 por ciento, o, por ejemplo, en el caso de los concentrados para inyección o infusión, o especialmente para las formulaciones parenterales, de aproximadamente el 0.1 por ciento a aproximadamente el 95 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el 90 por ciento, y muy preferiblemente de aproximadamente el 20 por ciento a aproximadamente el 60 por ciento.

La dosificación efectiva de cada uno de los componentes de combinación empleados en una formulación de la presente invención puede variar dependiendo del compuesto particular o de las composiciones farmacéuticas empleadas, del modo de

15

administración, de la condición que se esté tratando, y de la
severidad de la condición que se esté tratando. Un médico, clínico, o
veterinario de una experiencia ordinaria, puede determinar
fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes
5 activos necesaria para prevenir, tratar, o inhibir el progreso de la
condición.

Las preparaciones farmacéuticas para la terapia de
combinación para administración enteral o parenteral son, por
ejemplo, aquéllas en formas de dosificación unitaria, tales como
10 tabletas recubiertas con azúcar, cápsulas o supositorios, y además
ampolletas. Si no se indica de otra manera, estas formulaciones se
preparan por medios convencionales, por ejemplo por medio de
procesos convencionales de mezcla, granulación, recubrimiento con
azúcar, disolución, o liofilización. Se apreciará que el contenido
15 unitario de un componente de combinación contenido en una dosis
individual de cada forma de dosificación no necesita por sí mismo
constituir una cantidad efectiva, debido a que se puede alcanzar la
cantidad efectiva necesaria mediante la administración de una
pluralidad de unidades de dosificación. Un experto en la materia
20 tiene la capacidad para determinar las cantidades farmacéuticamente
efectivas apropiadas de los componentes de combinación.

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

52

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

Las soluciones del ingrediente activo, y también las suspensiones, y en especial las soluciones y soluciones acuosas isotónicas, son útiles para la administración parenteral del ingrediente activo, siendo posible, por ejemplo, en el caso de las composiciones liofilizadas, que comprendan al ingrediente activo solo o junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo manitol, que estas soluciones o suspensiones se produzcan antes de usarse. Las composiciones farmacéuticas se pueden esterilizar y/o pueden comprender excipientes, por ejemplo conservadores, estabilizantes, agentes humectantes y/o emulsionantes, solubilizantes, sales para regular la presión osmótica, y/o reguladores del pH, y se preparan de una manera conocida por sí misma, por ejemplo por medio de procesos convencionales de disolución o liofilización. Las soluciones o suspensiones pueden comprender sustancias incrementadoras de la viscosidad, tales como carboxi-metil-celulosa de sodio, carboxi-metil-celulosa, dextrano, polivinil-pirrolidona, o gelatina. Las suspensiones en aceite comprenden, como el componente de aceite, aceites



vegetales, sintéticos, o semi-sintéticos acostumbrados para propósitos de inyección.

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

La presente invención se refiere además a "una preparación combinada", la cual, como se utiliza en la presente, define en especial un "kit de partes" en el sentido de que los componentes de combinación (a) y (b), como se definen anteriormente, se pueden dosificar de una manera independiente, o mediante el uso de diferentes combinaciones fijas con cantidades distinguidas de los componentes de combinación (a) y (b), es decir, de una manera simultánea o en diferentes puntos del tiempo. Las partes del kit de partes, por ejemplo, se pueden administrar entonces de una manera simultánea o cronológicamente escalonada, es decir, en diferentes puntos del tiempo, y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del kit de partes. La proporción de las cantidades totales del componente de combinación (a) al componente de combinación (b) para administrarse en la preparación

combinada se puede variar, por ejemplo, con el objeto de tratar con las necesidades de una sub-población de pacientes que se vaya a tratar, o con las necesidades del paciente individual, basándose en la severidad de cualesquiera efectos secundarios que pueda experimentar el paciente.

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

(a) una o más formas de dosificación unitaria de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida; y

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

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

Una enfermedad proliferativa es principalmente una enfermedad tumoral (o cáncer) (y/o cualesquiera metástasis). Las composiciones de la invención son particularmente útiles para el tratamiento de un tumor que sea un cáncer de mama, cáncer de pulmón, incluyendo carcinoma pulmonar no de células pequeñas, cáncer renal, cáncer de colon, síndrome mielodisplásico, cáncer genitourinario, cáncer gastrointestinal, cáncer epidermoide, melanoma, glioma, cáncer de ovario, cáncer pancreático, linfoma, mieloma, cáncer colo-rectal, mieloblastoma, cáncer de cabeza y/o



cuello, o cáncer de vejiga, o en un sentido más amplio, cáncer de cerebro o gástrico.

En un sentido más amplio de la invención, una enfermedad proliferativa puede ser adicionalmente una condición
5 hiperproliferativa, tal como leucemias, hiperplasias, fibrosis (en especial pulmonar, pero también otros tipos de fibrosis, tales como fibrosis renal), angiogénesis, soriasis, ateroesclerosis, y proliferación de músculo liso en los vasos sanguíneos, tal como estenosis o restenosis en seguida de angioplastia.

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

15 Las composiciones son selectivamente tóxicas o más tóxicas para las células que proliferan rápidamente que para las células normales, en particular en las células de cáncer humanas, por ejemplo tumores cancerosos, y el compuesto tiene efectos anti-proliferativos significativos y promueve la diferenciación, por
20 ejemplo, el paro del ciclo celular y la apoptosis.

Breve Descripción de los Dibujos

Figura 1. Las células MV4-11 se trataron con las dosis indicadas de AUY922 y/o LBH589 durante 48 horas. En seguida de esto, se determinaron los porcentajes de células apoptóticas
25 positivas para anexina V mediante citometría de flujo. Los valores

representan el promedio $\pm$ S.E.M. de tres experimentos.

Figura 2. Análisis de la relación de dosis-efecto para AUY922 y LBH589, para determinar los efectos apoptóticos después de 48 horas de exposición, de acuerdo con el efecto medio de Chou y
5 Telalay. Entonces, se calcularon los valores de índice de combinación. Los valores CI menores de 1.0 reflejan sinergismo de los dos agentes.

La invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos.

Ejemplo 1

10 Métodos

Cultivo Celular

Se cultivaron líneas celulares derivadas a partir de tumores humanos, por ejemplo de mama (BT474, SKBR3, MDA-MB-453, MCF7), gástrico (N-87), de próstata (CWR22Rv1), de Pulmón (A549),
15 de melanoma (SKMEL28), de Ovario (SKOV3), de acuerdo con las condiciones establecidas. Las células se mantuvieron generalmente en un medio artificial, tal como un Medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) o RPMI, y se complementó con diferentes niveles de suero bovino fetal al 15 por ciento. Se agregaron los antibióticos
20 de penicilina (100 unidades/mililitro) y estreptomicina (100 unidades/mililitro) para prevenir la contaminación bacteriana, y se mantuvo en un medio ambiente a 37°C y con CO₂ al 5 por ciento en una incubadora estéril.

Ensayo de Inhibición de Crecimiento de Monocapa

25 En general se utilizaron tres métodos de ensayos de inhibición

152

del crecimiento celular. Éstos son: 1) el Ensayo Cell Titer Glow, 2) el Ensayo Fluorométrico Alamar Blue, y 3) el Ensayo de Proliferación Celular MTT Assay. Se utilizaron las IC_{25} , IC_{50} , IC_{75} , ó IC_{90} , la concentración del compuesto que inhibe el 25 por ciento, el 50 por ciento, el 75 por ciento, o el 90 por ciento de las células después de la incubación durante un número especificado de horas, como una medida de la potencia anti-proliferativa.

El Ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente CellTiter-Glo® es un método homogéneo para determinar el número de células viables en cultivo, basado en la cuantificación del ATP presente, que señala la presencia de células metabólicamente activas. El Ensayo CellTiter-Glo® genera una señal luminiscente "tipo brillo", producida por la reacción de luciferasa. La señal luminiscente es proporcional a la cantidad de ATP presente, que es directamente proporcional al número de células presentes en el cultivo.

El AlamarBlue^{MR} detecta la viabilidad celular utilizando un tinte azul y no fluorescente de resazurina, que se convierte hasta un tinte rosado y fluorescente de resorufina en respuesta a la reducción química del medio de crecimiento resultante del crecimiento celular. La reducción relacionada con el crecimiento hace que el indicador de REDOX cambie desde la forma oxidada (no fluorescente, azul) hasta la forma reducida (fluorescente, roja). La señal fluorescente y colorimétrica generada a partir del ensayo es proporcional al número de células vivas en la muestra.

El MTT es un ensayo colorimétrico para determinar la velocidad

158

de proliferación celular. El MTT de tetrazolio amarillo (bromuro de (3-(3-(4,5-dimetil-tiazolil-2)-2,5-difenil-tetrazolio) es reducido por las células metabólicamente activas, en parte por la acción de las enzimas de deshidrogenasa, para generar equivalentes de reducción, tales como NADH y NADPH. El color púrpura intracelular resultante de formazano se puede solubilizar y cuantificar mediante elementos espectrofotométricos. La señal producida es directamente proporcional al número de células. Describiendo el ensayo MTT con detalle, se hicieron experimentos utilizando titulaciones de fármaco de 6 puntos o de 9 puntos en platos de cultivo de tejido de múltiples pozos, dejando las filas externas vacías. Las células se suspendieron en un medio completo en densidades de entre 10^3 y 10^4 células/mililitro, respectivamente, y se agregaron por pozo. Entonces se agregó el medio apropiado (200 microlitros). Veinticuatro horas después, se agregaron 10 microlitros de solución de MTS [5] a una placa, para determinar la actividad en el momento de la adición del compuesto (T_0). Esta placa se incubó a 37°C durante 4 horas, y se midió la densidad óptica en un Molecular Devices Thermomax a 490 nanómetros, utilizando el programa Softmax. La placa a T_0 sirvió como una referencia para la actividad inicial al principio del experimento.

La adición del compuesto empezó 24 horas después de la siembra, el mismo tiempo que la determinación de T_0 . Se hicieron diluciones en serie a 4 veces, 2 veces, 1 vez, 0.5 veces, 0.25 veces, y 0.125 veces de los valores IC_{50} previamente determinados de cada

compuesto, en una placa de 96 pozos profundos, con las concentraciones más altas en la orilla de la placa. Cada una de las seis diluciones se agregaron por triplicado, y se agregó un medio completo a las filas externas vacías sin células. Los compuestos se agregaron a las placas solos o en combinación con la N-hidroxi-3-[4-
 5 [[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida. Las placas se incubaron a 37°C durante 72 horas a partir de la siembra. La solución de MTS se agregó (como para la placa a T_0), y se leyó 4 horas después. Con el objeto de analizar los datos, se
 10 sustrajo el valor promedio del medio solo (fondo) de cada pozo experimental, y se promediaron los valores triplicados para cada dilución de compuesto. Se utilizaron las siguientes fórmulas para calcular el porcentaje de crecimiento.

$$\text{Si } X > T_0, \% \text{ Crecimiento} = 100 \times ((X - T_0) / (GC - T_0))$$

$$15 \quad \text{Si } X < T_0, \% \text{ Crecimiento} = 100 \times (X - T_0) / T_0$$

T_0 = Valor promedio de T_0 menos el fondo.

GC = Valor promedio de las células no tratadas (por triplicado) menos el fondo.

20 X = Valor promedio de las células tratadas con compuesto (por triplicado) menos el fondo.

El "% crecimiento" se graficó contra la concentración del compuesto, y se utilizó para calcular las IC_{50} s empleando la función de trazado definida por el usuario en Microsoft Excel. Esta función utiliza la regresión lineal entre los puntos de datos para predecir
 25 concentración de los compuestos con una inhibición del 50 por

160

ciento. Se utilizaron las IC_{50} s para determinar el intervalo de dosis para cada compuesto y las combinaciones resultantes.

Índice de Combinación (CI)

Con el objeto de determinar si la combinación de N-hidroxi-3-
5 [4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-
propenamida con otros compuestos tuvo un efecto aditivo, se
determinó el efecto sinérgico o un efecto antagonista juntos, un
parámetro conocido como un índice de combinación, para la
actividad anti-proliferativa provocada por cada combinación. El
10 índice de combinación se determinó mediante la ecuación de
isoblograma $CI = (D)_1 / (DX)_1 + (D)_2 / (DX)_2$. El fármaco 1 $(D)_1$ y el
fármaco 2 $(D)_2$ en combinación inhiben X%, y $(DX)_1$ y $(DX)_2$ son las
dosis del fármaco 1 y del fármaco 2 solos, que también inhiben X%.
Para cada compuesto utilizamos los valores de porcentaje de
15 crecimiento en cada dosis, como se determinó en el ensayo de MTS.
Los valores de índice de combinación que son menores de 1
muestran sinergismo; los valores de índice de combinación iguales a
1 muestran aditividad, y los valores de índice de combinación
mayores de 1 indican antagonismo. Los índices de combinación se
20 determinaron generalmente a la IC_{50} ; sin embargo, en otros casos,
se determinan también a las IC_{25} , IC_{75} , e IC_{90} .

Tabla 1. Índices de combinación de combinar N-hidroxi-3-[4-
[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida
(también conocida como LBH589) con otros agentes contra el cáncer
25 en el uso clínico o experimental, utilizando el Ensayo Fluorométrico

161

Alamar Blue. La 2-[5-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil-amino)-pirimidin-4-il-amino]-N-metil-benzamida también se conoce como TAE226. La 7-hidroxi-8,8,10,11,12,16-hexametil-3-[1-metil-2-(2-metil-tio-tiazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo-[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona se conoce como ABJ879.

Tabla 1

Primer Compuesto	Compuesto de Combinación	Tipo de Células	Tipo de Tumor	CI (IC ₂₅)	CI (IC ₅₀)	CI (IC ₇₅)	Efecto de Combi- nación
LBH589	Velcade	MIA PaCa-2	Pancreático	0.03	0.22	1.14	Sinérgico
LBH589	AEE788	PANC-1	Pancreático	0.08	0.33	0.54	Sinérgico
LBH589	Paclitaxel	MIA PaCa-2	Pancreático	0.14	0.30	0.49	Sinérgico
LBH589	LBQ707	A549	Pulmón	0.11	0.36	3.25	Sinérgico
LBH589	AEE788	A549	Pulmón	0.18	0.39	1.42	Sinérgico
LBH589	ABJ879	MIA PaCa-2	Pancreático	NA	0.34	0.25	Sinérgico
LBH589	AEW541	RPMI8226	Mieloma	0.27	0.41	0.50	Sinérgico
LBH589	LBQ707	SW620	Colon	0.27	0.42	1.49	Sinérgico
LBH589	ABJ879	U266B1	Linfoma	0.08	NA	NA	Sinérgico
LBH589	Velcade	U266B1	Linfoma	0.09	NA	NA	Sinérgico
LBH589	AEW541	U266B1	Linfoma	0.11	NA	NA	Sinérgico
LBH589	LBQ707	U266B1	Linfoma	0.12	NA	NA	Sinérgico
LBH589	LBQ707	RPMI8226	Mieloma	NA	NA	0.13	Sinérgico

162

5

10

15

20

25

Primer Compuesto	Compuesto de Combinación	Tipo de Células	Tipo de Tumor	CI (IC ₂₅)	CI (IC ₅₀)	CI (IC ₇₅)	Efecto de Combi- nación
LBH589	ABJ879	RPMI8226	Mieloma	NA	NA	0.15	Sinérgico
LBH589	Gemcitabina	MIA PaCa-2	Pancreático	0.16	0.47	NA	Sinérgico
LBH589	Gemcitabina	U266B1	Linfoma	0.16	NA	NA	Sinérgico
LBH589	Paclitaxel	U266B1	Linfoma	0.19	NA	NA	Sinérgico
LBH589	PKC412	SW620	Colon	0.20	0.46	1.40	Sinérgico
LBH589	5FU	MIA PaCa-2	Pancreático	0.21	0.47	0.92	Sinérgico
LBH589	ABJ879	HeLa	Ovario	NA	0.27	NA	Sinérgico
LBH589	Velcade	RPMI8226	Mieloma	0.27	0.48	0.51	Sinérgico
LBH589	Paclitaxel	RPMI8226	Mieloma	0.27	0.51	0.58	Sinérgico
LBH589	EPO906	A549	Pulmón	2.00	1.79	0.30	Sinérgico
LBH589	PKC412	MIA PaCa-2	Pancreático	0.30	0.57	1.00	Sinérgico
LBH589	PKC412	HeLa	Ovario	0.32	0.48	NA	Sinérgico
LBH589	LBQ707	786-O	Renal	0.92	0.71	0.33	Sinérgico
LBH589	AEE788	MIA PaCa-2	Pancreático	0.34	0.57	1.32	Sinérgico
LBH589	EPO906	U266B1	Linfoma	0.34	NA	NA	Sinérgico
LBH589	ABJ879	HeLa	Ovario	0.34	0.65	1.08	Sinérgico
LBH589	RAD001	A549	Pulmón	1.75	0.34	NA	Sinérgico
LBH589	ABJ879	PANC-1	Pancreático	NA	0.35	0.88	Sinérgico

163

5

10

15

20

Primer Compuesto	Compuesto de Combinación	Tipo de Células	Tipo de Tumor	CI (IC ₂₅)	CI (IC ₅₀)	CI (IC ₇₅)	Efecto de Combi- nación
LBH589	AEW541	HeLa		0.37	0.49	NA	Sinérgico
LBH589	PTK787	MIA PaCa-2	Pancreático	0.37	0.75	1.81	Sinérgico
LBH589	PTK787	U266B1	Linfoma	0.37	NA	NA	Sinérgico
LBH589	AAE581	RPMI8226	Mieloma	0.38	0.56	0.59	Sinérgico
LBH589	LBQ707	HeLa	Ovario	0.49	0.39	NA	Sinérgico
LBH589	Gemcitabina	786-O	Renal	1.08	0.87	0.41	Sinérgico
LBH589	EPO906	SW620	Colon	0.46	0.42	1.20	Sinérgico
LBH589	5FU	RPMI8226	Mieloma	0.44	0.56	NA	Sinérgico
LBH589	AEW541	MIA PaCa-2	Pancreático	0.50	0.80	0.93	Sinérgico
LBH589	LBQ707	SKOV3		0.92	0.64	NA	Sinérgico
LBH589	TAE226	HeLa		NA	NA	NA	Sinérgico
LBH589	TAE226	MIA PaCa-2		0.54	0.71	0.80	Sinérgico
LBH589	AEW541	SW620		0.51	0.68		Sinérgico

Tabla 2. Índices de combinación de combinar N-hidroxi-3-[4-
[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida
(también conocida como LBH589) con otros agentes contra el cáncer,
en el uso clínico o experimental, empleando el método de ensayo de
MTT.

169

Tabla 2

5

10

15

20

25

Primer Com-puesto	Compuestos de Combinación	Tipo de Células	Tipo de Tumor	CI	Efecto de Combi-nación
LBH589	Clorhidrato de Idarrubicina	SKMEL28	Melanoma	0.56	Sinérgico
LBH589	Estaurosporina	SKMEL28	Melanoma	0.53	Sinérgico
LBH589	Wortmanina	SKOV3	Ovario	0.44	Sinérgico
LBH589	Clorhidrato de Mitoxantrona	A549	Pulmón	0.43	Sinérgico
LBH589	Clorhidrato de Mitoxantrona	SKOV3	Ovario	0.43	Sinérgico
LBH589	2,3-DCPE HCL	SKMEL28	Melanoma	0.5	Sinérgico
LBH589	Clorhidrato de Mitoxantrona + Prednisona	SKMEL28	Melanoma	0.55	Sinérgico
LBH589	Teniposida	SKOV3	Ovario	0.41	Sinérgico
LBH589	Clorhidrato de Mitoxantrona + Prednisona	SKOV3	Ovario	0.36	Sinérgico
LBH589	Sal de acetato de 10-Hidroxi-camptotecina	SKMEL28	Melanoma	0.54	Sinérgico
LBH589	Floxuridina	A549	Pulmón	0.9	Sinérgico
LBH589	Mitomicina	SKOV3	Ovario	0.51	Sinérgico
LBH589	Clorhidrato de Mitoxantrona + Prednisona	A549	Pulmón	0.53	Sinérgico
LBH589	Clorhidrato de Mitoxantrona	SKMEL28	Melanoma	0.57	Sinérgico

165

5

10

15

20

25

Primer Com-puesto	Compuestos de Combinación	Tipo de Células	Tipo de Tumor	CI	Efecto de Combi-nación
LBH589	Cisplatina + Doxorrubicina HCl	SKMEL28	Melanoma	0.55	Sinérgico
LBH589	Cisplatina + Doxorrubicina HCl	SKOV3	Ovario	0.4	Sinérgico
LBH589	Teniposida	A549	Pulmón	0.48	Sinérgico
LBH589	Fluorouracilo + Mitomicina	SKMEL28	Melanoma	0.75	Sinérgico
LBH589	Clorhidrato de Idarrubicina	A549	Pulmón	0.53	Sinérgico
LBH589	Clorhidrato de Idarrubicina	SKOV3	Ovario	0.56	Sinérgico
LBH589	Tirfostina 9	A549	Pulmón	0.51	Sinérgico
LBH589	Fluorouracilo + Mitomicina	SKOV3	Ovario	0.57	Sinérgico
LBH589	NVP100	SKOV3	Ovario	0.4	Sinérgico
LBH589	Clorhidrato de Epirubicina	SKOV3	Ovario	0.52	Sinérgico
LBH589	Etoposida	A549	Pulmón	0.52	Sinérgico
LBH589	Wortmanina	SKMEL28	Melanoma	0.74	Sinérgico
LBH589	Cisplatina + Doxorrubicina HCl	A549	Pulmón	0.51	Sinérgico
LBH589	Clorhidrato de Daunorrubicina + Citarabina	SKOV3	Ovario	0.3	Sinérgico
LBH589	Sal de acetato de 10-	A549	Pulmón	0.4	Sinérgico

166

5

10

15

20

25

Primer Com-puesto	Compuestos de Combinación	Tipo de Células	Tipo de Tumor	CI	Efecto de Combi-nación
	Hidroxi-camptotecina				
LBH589	Tioguanina	SKMEL28	Melanoma	0.43	Sinérgico
LBH589	Sulfato de Vincristina	SKOV3	Ovario	0.58	Sinérgico
LBH589	Quetoconazol + Doxorrubicina HCl	SKOV3	Ovario	0.5	Sinérgico
LBH589	Etoposida + Fosfato de Estramustina Sódico	SKOV3	Ovario	0.51	Sinérgico
LBH589	Paclitaxel	SKOV3	Ovario	0.57	Sinérgico
LBH589	Monohidrato de 6-mercaptopurina	SKOV3	Ovario	0.52	Sinérgico
LBH589	Toxina HC	SKMEL28	Melanoma	0.53	Sinérgico
LBH589	Sulfato de Vindesina	SKMEL28	Melanoma	0.44	Sinérgico
LBH589	LM-4108	A549	Pulmón	0.51	Sinérgico
LBH589	Toxina HC	A549	Pulmón	0.59	Sinérgico
LBH589	Clorhidrato de Procarbazina	SKOV3	Ovario	0.51	Sinérgico
LBH589	Hidroxiurea	SKOV3	Ovario	0.5	Sinérgico
LBH589	Iso-Olomoucina	SKOV3	Ovario	0.5	Sinérgico
LBH589	Indirubina-3'-Mono-oxima	SKOV3	Ovario	0.53	Sinérgico
LBH589	Fluorouracilo	SKOV3	Ovario	0.57	Sinérgico

167

Primer Com-puesto	Compuestos de Combinación	Tipo de Células	Tipo de Tumor	CI	Efecto de Combi-nación
LBH589	Piceatanol	SKOV3	Ovario	0.43	Sinérgico
LBH589	N1 N12-dietil-espermina 4HCL	SKOV3	Ovario	0.46	Sinérgico
LBH589	L-744832	SKOV3	Ovario	0.45	Sinérgico
LBH589	Indirubina-3'-Mono-oxima	SKOV3	Ovario	0.53	Sinérgico
LBH589	Fluorouracilo	SKOV3	Ovario	0.57	Sinérgico
LBH589	Piceatanol	SKOV3	Ovario	0.43	Sinérgico
LBH589	N1 N12-dietil-espermina 4HCL	SKOV3	Ovario	0.46	Sinérgico

15

Tabla 3. Efectos de combinación de combinar la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida (también conocida como LBH589) con Lapatinib (Her2/neu e inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico), AEE788 (Her2/neu e inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico), o Gefitinib (inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico), en líneas celulares de cáncer de mama que expresan Her2/neo, receptor de Estrógeno (ER) o ambos. Estos estudios utilizaron el Ensayo de Brillo CellTiter Glow.

25

160

Tabla 3

Líneas Celulares	Genotipos	Combinación (Valores CI a la EC ₅₀)		
		LBH589 + Lapatinib	LBH589 + AEE788	LBH589 + Gefitinib
BT474	ER+/Her2+	Sinergismo	Sinergismo	Aditiva
SK-BR-3	ER-/Her2+	Sinergismo	Sinergismo	Ligero sinergismo
MDA-MB-453	ER-/Her2+	Sinergismo	Sinergismo	Aditiva
N87	ER-/Her2+	Sinergismo	Sinergismo	Aditiva
MCF7	ER+/Her2-	Aditiva	Aditiva	Aditiva

El efecto del tratamiento combinado de NVP-LBH589 con EGFR/Her2 o inhibidor de EGFR, sobre la proliferación celular de cáncer de mama.

Para los estudios de combinación de compuestos, las células se trataron con ambos de los compuestos diluidos en serie. Las células viables se midieron en el día 3 del tratamiento, utilizando el ensayo CellTiter Glow. El valor de índice de combinación al 50 por ciento de inhibición de crecimiento comparado con el control de vehículo (CI₅₀) se calculó como sigue:

$$CI_{50} = (C)_1 / (Cm)_1 + (C)_2 / (Cm)_2$$

(C)₁ = EC₅₀ del compuesto 1 en combinación.

(Cm)₁ = EC₅₀ del compuesto 1 solo.

(C)₂ = EC₅₀ del compuesto 2 en combinación.

169

$(Cm)_2 = EC_{50}$ del compuesto 2 solo.

Se midió el efecto de combinación de NVP-LBH589 con ya sea un inhibidor de doble de EGFR/HER2 de lapatinib, o un inhibidor de EGFR de gefitinib, por el valor del índice de combinación (CI). El valor CI igual a 1 indica aditividad de los dos compuestos en combinación. El valor CI de menos de 1 indica sinergismo, mientras que el valor CI mayor de 1 sugiere antagonismo. Como se presenta en la siguiente Tabla 4, NVP-LBH589 demostró un notorio sinergismo con lapatinib en las células Her2+BT474 y SK-BR-3, y en un menor grado, en las células MDA-MB-453. Cuando se probó en combinación con el inhibidor de EGFR de gefitinib, que es mucho menos activo en las líneas celulares Her2+, NVP-LBH589 mostró un efecto aditivo en las células BT474 y MDA-MB-453, y algún efecto sinérgico en las células SK-BR-3. En la línea celular Her2-, MCF-7, el efecto de combinación de NVP-LBH589 con lapatinib o gefitinib fue aditivo, como se indica por el valor CI_{50} de 1.

Líneas Celulares	Genotipos	Valores de Índice de Combinación a la EC_{50} (CI_{50})	
		NVP-LBH589 + Lapatinib	NVP-LBH589 + Gefitinib
BT474	ER+/Her2+	0.4	0.9
SK-BR-3	ER-/Her2+	0.38	0.6
MDA-MB-453	ER-/Her2+	0.86	0.94
MCF-7	ER+/Her2-	1	1

Ejemplo 2:

Potente actividad anti-leucemia de la combinación del inhibidor de proteína de choque por calor 90, NVP-AUY922, y el inhibidor de la desacetilasa de histona LBH589 (panobinostato), contra las células humanas de AML y CML.

NVP-AUY922 es un novedoso inhibidor de la proteína de choque por calor 90 (hsp90) del sitio de enlace de ATP de 4,5-diaril-isoxazol, que se ha demostrado que inhibe la función de chaperona de hsp90, y agota los niveles de proteínas clientes de hsp90. Se ha demostrado que el tratamiento con AUY922 ejerce una potente actividad anti-tumoral *in vitro*, así como efectos de retención del tumor *in vivo* e inhibidores del crecimiento. Los presentes estudios demuestran que AUY922 indujo de una manera dependiente de la dosis la acumulación de células K562 que expresan MV4-11 y Bcr-Abl de leucemia mieloide aguda humana en las fases G1 y G2/M del ciclo celular, con la declinación concomitante en el porcentaje de células en la fase S del ciclo celular (Tabla 4). En las células U937 y MV4-11, el AUY922 indujo de una manera dependiente de la dosis (de 20 a 50 nM) la apoptosis (del 40 al 60 por ciento de las células; Figura 1). Esto estuvo asociado con el agotamiento de los niveles de FLT-3, p-STAT5, AKT, y CDK4, con la inducción concomitante de niveles de hsp70 en las células MV4-11. En las células K562, el tratamiento con 50 a 100 nM de AUY922 agotó los niveles de Bcr-Abl, p-STAT, p-CrkL, y AKT, e indujo la apoptosis (del 30 al 50 por ciento de las células). Nuestros estudios anteriores habían

demostrado que, mediante la inhibición de la desacetilasa de histona (HDAC) 6, el inhibidor de pan-HDAC, LBH589 induce la acetilación e inhibición de la función de chaperona de hsp90, dando como resultado el agotamiento de las formas no mutadas o mutantes de Bcr-Abl, así como de c-Raf y AKT en las células de CML. En los presentes estudios, demostramos que el co-tratamiento con AUY922 (10 ó 20 nM) y LBH589 (5 nM), provocó más agotamiento de FLT-3, p-STAT5, y AKT, e indujo de una manera sinérgica la apoptosis de las células MV4-11. De una manera similar, el co-tratamiento con AUY922 (de 20 a 100 nM) y LBH589 (50 nM), provocó más agotamiento de Bcr-Abl, p-STAT5, p-CrkL, y AKT, e indujo sinérgicamente la apoptosis de las células K562 (mediante análisis de isoblograma; Figura 2). Es importante que el co-tratamiento con AUY922 y LBH589 también provocó más agotamiento de Bcr-Abl no mutada ectópicamente expresada, Bcr-AblE255K mutante, y Bcr-AblT315K, p-STAT5, p-CrkL, p-AKT, c-Raf, así como indujo sinérgicamente la apoptosis de las células BaF3 con las formas no mutadas o mutantes de Bcr-Abl. Finalmente, el co-tratamiento con AUY922 y LBH589 provocó más pérdida de viabilidad celular que cualquier agente solo en cuatro muestras de AML primaria, y en cinco muestras de CML primaria refractaria al imatinib (Tabla 5). Estos estudios *in vitro* demuestran que la combinación de AUY922 y LBH589 ejerce una actividad anti-leucemia sinérgica contra las células humanas de AML y CML.

172

Tabla 4

Las células MV4-11 y K562 se trataron con AUY922 durante 24 horas. En seguida de esto, las células se tiñeron con yoduro de propidio, y se determinó el estado del ciclo celular mediante citometría de flujo. Los valores representan el promedio $\pm$ S. E. M. de las células en G0/G1, S, y G2/M del ciclo celular.

10

15

20

Células y Tratamiento	% de Células		
	G0/G1	S	G2/M
<u>MV4-11</u>			
No tratadas	63.07 $\pm$ 0.52	31.05 $\pm$ 0.15	5.87 $\pm$ 0.60
AUY922 5 nM	62.23 $\pm$ 0.33	31.74 $\pm$ 0.42	6.02 $\pm$ 0.74
AUY922 10 nM	63.54 $\pm$ 1.20	30.16 $\pm$ 0.39	6.30 $\pm$ 0.92
AUY922 20 nM	85.71 $\pm$ 2.14	8.98 $\pm$ 2.41	5.30 $\pm$ 0.71
AUY922 50 nM	79.57 $\pm$ 1.15	8.47 $\pm$ 2.30	11.96 $\pm$ 1.26
<u>K562</u>			
No tratadas	30.88 $\pm$ 0.84	59.28 $\pm$ 0.35	9.83 $\pm$ 0.53
AUY922 20 nM	31.04 $\pm$ 3.11	60.41 $\pm$ 2.01	8.54 $\pm$ 1.16
AUY922 50 nM	61.42 $\pm$ 5.30	34.14 $\pm$ 5.01	4.43 $\pm$ 2.78
AUY922 100 nM	58.30 $\pm$ 2.87	19.97 $\pm$ 0.31	21.73 $\pm$ 2.67
AUY922 250 nM	58.10 $\pm$ 4.47	20.47 $\pm$ 1.54	21.38 $\pm$ 3.07

Tabla 5

La sangre periférica o la médula ósea de 4 pacientes con

23

leucemia mieloide crónica y 7 pacientes con leucemia mieloide aguda se trataron con las dosis indicadas de AUY922 y/o LBH589 durante 48 horas. Entonces, se determinaron los porcentajes de células no viables para cada fármaco solo o combinación de fármacos, mediante absorción de azul de tripano en un hemocitómetro. Los valores representan el porcentaje de células no viables de cada condición, comparándose con las células no tratadas.

10

15

20

25

AUY922 y/o LBH589 induce la pérdida de viabilidad de células primarias de AML y CML						
% de células no viables						
No. de Muestra	No tratado	20 nmol/L, AUY922	50 nmol/L, AUY922	50 nmol/L, LBH589	20 nmol/L, AUY922 + LBH589	50 nmol/L, AUY922 + LBH589
CML#1	14.7	29.1	33.6	43.3	43.1	51.7
CML#2	6.1	9.6	13.9	21.4	23.0	29.9
CML#3	3.0	21.1	25.3	47.8	61.0	64.0
CML#4	9.0	30.5	32.8	37.6	41.7	42.4
AML#1	3.6	38.8	45.1	80.7	81.9	83.8
AML#2	11.6	54.0	58.9	54.7	63.6	67.2
AML#3	9.5	40.1	42.7	46.3	43.0	48.0
AML#4	10.3	43.2	50.0	53.8	58.7	60.3
AML#5	9.2	32.1	27.7	61.8	71.7	76.6
AML#6	2.4	11.9	21.4	17.8	25.6	35.9
AML#7	10.2	70.1	70.9	56.7	80.6	92.9

enriquecida con CD34						
Células CD34+ normales	12.7	30.8	31.6	23.3	32.3	30.4

5

10

15

20

25

12/5

REIVINDICACIONES

1. Una combinación de:

- (a) N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida; y
- (b) uno o más agentes farmacéuticamente activos seleccionados a partir del grupo que consiste en:

- i. Un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina;
- 10 ii. Un inhibidor de la cinasa de adenosina;
- iii. Un adyuvante;
- iv. Un antagonista de la corteza adrenal;
- v. Un inhibidor de la senda de AKT;
- vi. Un agente alquilante;
- 15 vii. Un inhibidor de angiogénesis;
- viii. Un esteroide angiostático;
- ix. Un anti-andrógeno;
- x. Un anti-estrógeno;
- xi. Un agente anti-hipercalcemia;
- 20 xii. Un compuesto anti-leucémico;
- xiii. Un anti-metabolito;
- xiv. Un anticuerpo anti-proliferativo;
- xv. Un inductor de apoptosis;
- xvi. Un antagonista del receptor AT1;
- 25 xvii. Un inhibidor de la cinasa aurora;

pb

- xviii. Un inhibidor de aromatasa;
- xix. Un modificador de la respuesta biológica;
- xx. Un bisfosfonato;
- xxi. Un inhibidor de la cinasa de tirosina de Bruton
(BTK);
- xxii. Un inhibidor de calcineurina;
- xxiii. Un inhibidor de la cinasa CaM II;
- xxiv. Un inhibidor de la fosfatasa de tirosina CD45;
- xxv. Un inhibidor de la fosfatasa CDC25;
- xxvi. Un inhibidor de CYP3A4;
- xxvii. Un inhibidor de la cinasa CHK;
- xxviii. Un compuesto que dirige/reduce una actividad de
cinasa de proteína o de lípido, o una actividad de
fosfatasa de proteína o de lípido, un compuesto anti-
angiogénico adicional, o un compuesto que induce
los procesos de la diferenciación celular;
- xxix. Un agente de control para regular genisteína,
olomucina, y/o tirfostinas;
- xxx. Un inhibidor de ciclo-oxigenasa;
- xxxi. Un inhibidor de la cinasa cRAF;
- xxxii. Un inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina;
- xxxiii. Un inhibidor de la proteasa de cisteína;
- xxxiv. Un intercalador de ADN;
- xxxv. Un rompedor de cadena de ADN;
- xxxvi. Un inhibidor de la ligasa E3;

- xxxvii. Un enlazador de EDG;
- xxxviii. Una hormona endocrina;
- xxxix. Compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia del factor de crecimiento epidérmico;
- 5
- xl. Un inhibidor de la cinasa de tirosina receptora del factor de crecimiento epidérmico, y receptora del factor de crecimiento derivado de plaquetas;
- xli. Un inhibidor de farnesil-transferasa;
- 10
- xl.ii. Un inhibidor de la cinasa Flk-1;
- xl.iii. Un compuesto que dirige, reduce, o inhibe la actividad de Flt-3;
- xliv. Un agonista de gonadorelina;
- xl. v. Un inhibidor de la cinasa de sintasa de glicógeno-3 (GSK3);
- 15
- xlvi. Un inhibidor de heparanasa;
- xl. vii. Un agente utilizado en el tratamiento de malignidades hematológicas;
- xl. viii. Un inhibidor de la desacetilasa de histona (HDAC);
- 20
- xl. ix. Un inhibidor de HSP90;
- i. Un implante que contiene corticosteroides;
- ii. Un inhibidor de la cinasa I-kappa B-alfa (IKK);
- iii. Un inhibidor de la cinasa de tirosina receptora de insulina;
- 25
- liii. Un inhibidor de la cinasa de cinasa N-terminal c-Jun

(JNK);

- liv. Un agente de enlace de microtúbulo;
- lv. Un inhibidor de cinasa de proteína activada por mitógeno (MAP);
- 5 lvi. Un inhibidor de MDM2;
- lvii. Un inhibidor de MEK;
- lviii. Un inhibidor amino-peptidasa de metionina;
- lix. Un inhibidor del inhibidor de metaloproteinasa de matriz (MMP);
- 10 lx. Un anticuerpo monoclonal;
- lxi. Un inhibidor de la cinasa de tirosina NGFR;
- lxii. Un inhibidor de la cinasa MAP p38, incluyendo un inhibidor de la cinasa SAPK2/p38;
- lxiii. Un inhibidor de la cinasa de tirosina p56;
- 15 lxiv. Un inhibidor de la cinasa de tirosina receptora del factor de crecimiento derivado de plaquetas;
- lxv. Un inhibidor de la cinasa de fosfatidil-inositol-3;
- lxvi. Un inhibidor de fosfatasa;
- lxvii. Terapia fotodinámica;
- 20 lxviii. Un agente de platino;
- lix. Un inhibidor de la fosfata de proteína, incluyendo un inhibidor de PP1 y PP2, y un inhibidor de la fosfatasa de tirosina;
- lxx. Un inhibidor de la cinasa C de proteína, y un
- 25 inhibidor de la cinasa delta de la cinasa C de

- proteína;
- lxxi. Un inhibidor de la síntesis de poliamina;
- lxxii. Un inhibidor de proteasoma;
- lxxiii. Un inhibidor de PTP1B;
- 5 lxxiv. Un inhibidor de la cinasa de proteína tirosina, incluyendo un inhibidor de la cinasa de tirosina de la familia SRC; un inhibidor de la cinasa de tirosina Syk; y un inhibidor de la cinasa de tirosina JAK-2 y/o JAK-3;
- 10 lxxv. Un inhibidor de las isoformas oncogénicas Ras;
- lxxvi. Un retinoide;
- lxxvii. Un inhibidor de la reductasa de ribonucleótido;
- lxxviii. Un inhibidor de elongación de la polimerasa de ARN II;
- 15 lxxvix. Un inhibidor de la descarboxilasa de S-adenosil-metionina;
- lxxx. Un inhibidor de la cinasa de serina/treonina;
- lxxxi. Un compuesto que dirige, reduce, o inhibe la actividad/función de la cinasa mTOR de serina/treonina;
- 20 lxxxii. Un antagonista del receptor de somatostatina;
- lxxxiii. Un inhibidor de la biosíntesis de esterol;
- lxxxiv. Un inhibidor de telomerasa;
- lxxxv. Un inhibidor de topoisomerasa;
- 25 lxxxvi. Planteamientos que dañan las células tumorales;

proliferativa, el cual comprende la combinación de acuerdo con la reivindicación 1.

4. El método de la reivindicación 3, en donde la enfermedad proliferativa se selecciona a partir de cáncer de mama, melanoma, 5 cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de mieloma, cáncer colo-rectal, cáncer renal, linfoma, y cáncer de colon.

5. Una combinación de:

(a) N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida; y 10

(b) uno o más agentes farmacéuticamente activos seleccionados a partir del grupo que consiste en taxotere; clorhidrato de procarbazina; Lapatinib, N1 N12-dietil-espermina 4HCL, Piceatanol; quetoconazol; doxorubicina; Trastuzumab, Lapatinib, 15 Gefitinib, Docetaxel, Gemcitabina, Erlotinib, Carboplatina, sorafenib, decarbazina, azacitidina, decitabina, Bevacizumab, Sunitinib, fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatina, Cetuximab, panitumumab, irinotecano, rituximab, pemetrexed, doxorubicina, temazolamida, etoposida; 2-[5-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil-amino)- 20 pirimidin-4-il-amino]-N-metil-benzamida; 7-hidroxi-8,8,10,11,12,16-hexametil-3-[1-metil-2-(2-metil-tio-tiazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo-[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona (ABJ879); Gemcitabina; Clorhidrato de Gemcitabina; Tioguanina; Hidroxiurea; trastuzumab; {6-[4-(4-etil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-pirimidin-4-il)- ((R)-1-fenil-etil)-amina; (4-cloro-fenil)-(4-piridin-4-il-metil-ftalazin-1- 25

180

lxxxvii. Un anticuerpo monoclonal del factor de crecimiento endotelial vascular o del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular;

5 lxxxviii. Un inhibidor de la cinasa de tirosina receptora del factor de crecimiento endotelial vascular; y

lxxxix. Un inhibidor de RANKL.

y una mezcla de los mismos; para su uso simultáneo, concurrente, separado, o en secuencia en la prevención o el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

10 2. La combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el uno o más agentes farmacéuticamente activos se seleccionan a partir del grupo que consiste en un anti-metabolito; un inhibidor de CYP3A4; un anticuerpo anti-proliferativo; un agente de control para regular la genisteína, olomucina, y/o tirfostinas; un
15 inhibidor de cinasa dependiente de ciclina; un inhibidor de cinasa de tirosina del receptor del factor de crecimiento epidérmico y del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas; otro inhibidor de desacetilasa de histona (HDAC); un inhibidor de HSP90; un agente de enlace de microtúbulos; un inhibidor de la síntesis de
20 poliamina; un inhibidor de proteasoma; un inhibidor de cinasa de proteína tirosina, incluyendo un inhibidor de la cinasa de tirosina de la familia SRC; un inhibidor de cinasa de tirosina Syk; un inhibidor de las isoformas oncogénicas Ras; un inhibidor de la biosíntesis de esterol; un inhibidor de topoisomerasa; y una mezcla de los mismos.

25 3. Un método para prevenir o tratar una enfermedad

il)-amina (PTK787) BAY 43-9006; (4-terbutil-fenil)-94-piridin-4-il-metil-isoquinolin-1-il)-amina; imatinib; derivados de 4-amino-5-fenil-7-ciclobutil-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina; mesilato de imatinib; trastuzumab; Iso-Olomoucina; Indirubin-3'-mono-oxima; gefitinib; 5 indirubin-3'-mono-oxima; Toxina HC; Docetaxel; Paclitaxel; derivados de epotilona; epotilona B; Epotilona A; trastuzumab; bortezomib; Velcade; L-744832; 6-tioguanina; 5-FU; etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico; CIP2D6; gimatecano; sal de acetato de 10-hidroxi-camptotecina; etoposida; y una mezcla de los mismos; para su uso simultáneo, concurrente, separado, o en secuencia, en la prevención o el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

6. Un método para prevenir o tratar una enfermedad proliferativa, el cual comprende la combinación de acuerdo con la 15 reivindicación 5.

7. El método de la reivindicación 6, en donde la enfermedad proliferativa se selecciona a partir de cáncer de mama, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de mieloma, cáncer colo-rectal, cáncer renal, linfoma, y cáncer de 20 colon.

8. Una composición farmacéutica, la cual comprende:

(a) N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida; y

(b) uno o más agentes farmacéuticamente activos 25 seleccionados a partir del grupo que consiste en:



- | | | |
|----|--------|---|
| | i. | Un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; |
| | ii. | Un inhibidor de la cinasa de adenosina; |
| | iii. | Un adyuvante; |
| 5 | iv. | Un antagonista de la corteza adrenal; |
| | v. | Un inhibidor de la senda de AKT; |
| | vi. | Un agente alquilante; |
| | vii. | Un inhibidor de angiogénesis; |
| | viii. | Un esteroide angiostático; |
| 10 | ix. | Un anti-andrógeno; |
| | x. | Un anti-estrógeno; |
| | xi. | Un agente anti-hipercalcemia; |
| | xii. | Un compuesto anti-leucémico; |
| | xiii. | Un anti-metabolito; |
| 15 | xiv. | Un anticuerpo anti-proliferativo; |
| | xv. | Un inductor de apoptosis; |
| | xvi. | Un antagonista del receptor AT1; |
| | xvii. | Un inhibidor de la cinasa aurora; |
| | xviii. | Un inhibidor de aromatasa; |
| 20 | xix. | Un modificador de la respuesta biológica; |
| | xx. | Un bisfosfonato; |
| | xxi. | Un inhibidor de la cinasa de tirosina de Bruton (BTK); |
| | xxii. | Un inhibidor de calcineurina; |
| 25 | xxiii. | Un inhibidor de la cinasa CaM II; |

- xxiv. Un inhibidor de la fosfatasa de tirosina CD45;
- xxv. Un inhibidor de la fosfatasa CDC25;
- xxvi. Un inhibidor de la cinasa CHK;
- xxvii. Un inhibidor de CYP3A4;
- 5 xxviii. Un compuesto que dirige/reduce una actividad de cinasa de proteína o de lípido, o una actividad de fosfatasa de proteína o de lípido, un compuesto anti-angiogénico adicional, o un compuesto que induce los procesos de la diferenciación celular;
- 10 xxix. Un agente de control para regular genisteína, olomucina, y/o tirfostinas;
- xxx. Un inhibidor de ciclo-oxigenasa;
- xxxi. Un inhibidor de la cinasa cRAF;
- xxxii. Un inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina;
- 15 xxxiii. Un inhibidor de la proteasa de cisteína;
- xxxiv. Un intercalador de ADN;
- xxxv. Un rompedor de cadena de ADN;
- xxxvi. Un inhibidor de la ligasa E3;
- xxxvii. Un enlazador de EDG;
- 20 xxxviii. Una hormona endocrina;
- xxxix. Compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia del factor de crecimiento epidérmico;
- 25 xl. Un inhibidor de la cinasa de tirosina receptora del factor de crecimiento epidérmico, y receptora del

- factor de crecimiento derivado de plaquetas;
- 5
- xli. Un inhibidor de farnesil-transferasa;
- xlii. Un inhibidor de la cinasa Flk-1;
- xliii. Un compuesto que dirige, reduce, o inhibe la actividad de Flt-3;
- xliv. Un agonista de gonadorelina;
- xlv. Un inhibidor de la cinasa de sintasa de glicógeno-3 (GSK3);
- xlvi. Un inhibidor de heparanasa;
- 10
- xlvii. Un agente utilizado en el tratamiento de malignidades hematológicas;
- xlviii. Un inhibidor de la desacetilasa de histona (HDAC);
- xlix. Un inhibidor de HSP90;
- l. Un implante que contiene corticosteroides;
- 15
- li. Un inhibidor de la cinasa I-kappa B-alfa (IKK);
- lii. Un inhibidor de la cinasa de tirosina receptora de insulina;
- liii. Un inhibidor de la cinasa de cinasa N-terminal c-Jun (JNK);
- 20
- liv. Un agente de enlace de microtúbulo;
- lv. Un inhibidor de cinasa de proteína activada por mitógeno (MAP);
- lvi. Un inhibidor de MDM2;
- lvii. Un inhibidor de MEK;
- 25
- lviii. Un inhibidor amino-peptidasa de metionina;

- lix. Un inhibidor del inhibidor de metaloproteinasa de matriz (MMP);
- lx. Un anticuerpo monoclonal;
- lxi. Un inhibidor de la cinasa de tirosina NGFR;
- 5 lxi. Un inhibidor de la cinasa MAP p38, incluyendo un inhibidor de la cinasa SAPK2/p38;
- lxiii. Un inhibidor de la cinasa de tirosina p56;
- lxiv. Un inhibidor de la cinasa de tirosina receptora del factor de crecimiento derivado de plaquetas;
- 10 lxv. Un inhibidor de la cinasa de fosfatidil-inositol-3;
- lxvi. Un inhibidor de fosfatasa;
- lxvii. Terapia fotodinámica;
- lxviii. Un agente de platino;
- lxix. Un inhibidor de la fosfata de proteína, incluyendo un inhibidor de PP1 y PP2, y un inhibidor de la fosfatasa de tirosina;
- 15 lxx. Un inhibidor de la cinasa C de proteína, y un inhibidor de la cinasa delta de la cinasa C de proteína;
- 20 lxxi. Un inhibidor de la síntesis de poliamina;
- lxxii. Un inhibidor de proteasoma;
- lxxiii. Un inhibidor de PTP1B;
- lxxiv. Un inhibidor de la cinasa de proteína tirosina, incluyendo un inhibidor de la cinasa de tirosina de la familia SRC; un inhibidor de la cinasa de tirosina
- 25

Syk; y un inhibidor de la cinasa de tirosina JAK-2 y/o JAK-3;

- lxxv. Un inhibidor de las isoformas oncogénicas Ras;
- lxxvi. Un retinoide;
- 5 lxxvii. Un inhibidor de la reductasa de ribonucleótido;
- lxxviii. Un inhibidor de elongación de la polimerasa de ARN II;
- lxxvix. Un inhibidor de la descarboxilasa de S-adenosil-metionina;
- 10 lxxx. Un inhibidor de la cinasa de serina/treonina;
- lxxxi. Un compuesto que dirige, reduce, o inhibe la actividad/función de la cinasa mTOR de serina/treonina;
- lxxxii. Un antagonista del receptor de somatostatina;
- 15 lxxxiii. Un inhibidor de la biosíntesis de esteroles;
- lxxxiv. Un inhibidor de telomerasa;
- lxxxv. Un inhibidor de topoisomerasa;
- lxxxvi. Planteamientos que dañan las células tumorales;
- lxxxvii. Un anticuerpo monoclonal del factor de crecimiento endotelial vascular o del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular;
- 20 lxxxviii. Un inhibidor de la cinasa de tirosina receptora del factor de crecimiento endotelial vascular; y
- lxxxix. Un inhibidor de RANKL;
- 25 y una mezcla de los mismos.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el uno o más agentes farmacéuticamente activos se seleccionan a partir del grupo que consiste en un anti-metabolito; un inhibidor de CYP3A4; un anticuerpo anti-proliferativo; un agente de control para regular la genisteína, olomucina, y/o tirfostinas; un inhibidor de cinasa dependiente de ciclina; un inhibidor de cinasa de tirosina del receptor del factor de crecimiento epidérmico y del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas; otro inhibidor de desacetilasa de histona (HDAC); un inhibidor de HSP90; un agente de enlace de microtúbulos; un inhibidor de la síntesis de poliamina; un inhibidor de proteasoma; un inhibidor de cinasa de proteína tirosina, incluyendo un inhibidor de la cinasa de tirosina de la familia SRC; un inhibidor de cinasa de tirosina Syk; un inhibidor de las isoformas oncogénicas Ras; un inhibidor de la biosíntesis de esterol; un inhibidor de topoisomerasa; y una mezcla de los mismos.

10. Un método para prevenir o tratar una enfermedad proliferativa, el cual comprende la combinación de acuerdo con la reivindicación 8.

11. El método de la reivindicación 10, en donde la enfermedad proliferativa se selecciona a partir de cáncer de mama, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de mieloma, cáncer colo-rectal, cáncer renal, linfoma, y cáncer de colon.

12. Una composición farmacéutica, la cual comprende:

(a) N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida; y

(b) uno o más agentes farmacéuticamente activos seleccionados a partir del grupo que consiste en taxotere; clorhidrato de procarbazona; Lapatinib, N1 N12-dietil-espermina 4HCL, 5 Piceatanol; quetoconazol; doxorubicina; Trastuzumab, Lapatinib, Gefitinib, Docetaxel, Gemcitabina, Erlotinib, Carboplatina, sorafenib, decarbazina, azacitidina, decitabina, Bevacizumab, Sunitinib, fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatina, Cetuximab, panitumumab, 10 irinotecano, rituximab, pemetrexed, doxorubicina, temazolamida, etoposida; 2-[5-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil-amino)-pirimidin-4-il-amino]-N-metil-benzamida; 7-hidroxi-8,8,10,11,12,16-hexametil-3-[1-metil-2-(2-metil-tio-tiazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo-[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona (ABJ879); Gemcitabina; Clorhidrato 15 de Gemcitabina; Tioguanina; Hidroxiurea; trastuzumab; {6-[4-(4-etil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-pirimidin-4-il]-((R)-1-fenil-etil)-amina; etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico; (4-cloro-fenil)-(4-piridin-4-il-metil-ftalazin-1-il)-amina (PTK787) BAY 20 43-9006; (4-terbutil-fenil)-94-piridin-4-il-metil-isoquinolin-1-il)-amina; imatinib; derivados de 4-amino-5-fenil-7-ciclobutil-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina; mesilato de imatinib; trastuzumab; Iso-Olomoucina; Indirubin-3'-mono-oxima; gefitinib; indirubin-3'-mono-oxima; Toxina HC; Docetaxel; Paclitaxel; derivados de epotilona; epotilona B; 25 Epotilona A; trastuzumab; bortezomib; Velcade; L-744832; 6-

tioguanina; 5-FU; CIP2D6; gimatecano; sal de acetato de 10-hidroxi-camptotecina; etoposida; y una mezcla de los mismos.

13. Un método para prevenir o tratar una enfermedad proliferativa, el cual comprende la combinación de acuerdo con la reivindicación 12.

14. El método de la reivindicación 13, en donde la enfermedad proliferativa se selecciona a partir de cáncer de mama, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de mieloma, cáncer colo-rectal, cáncer renal, linfoma, y cáncer de colon.

15. Un método para prevenir o tratar una enfermedad proliferativa, el cual comprende una combinación de:

(a) N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida; y

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

- i. Un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina;
- ii. Un inhibidor de la cinasa de adenosina;
- iii. Un adyuvante;
- iv. Un antagonista de la corteza adrenal;
- v. Un inhibidor de la senda de AKT;
- vi. Un agente alquilante;
- vii. Un inhibidor de angiogénesis;
- viii. Un esteroide angiostático;

- ix. Un anti-andrógeno;
- x. Un anti-estrógeno;
- xi. Un agente anti-hipercalcemia;
- xii. Un compuesto anti-leucémico;
- 5 xiii. Un anti-metabolito;
- xiv. Un anticuerpo anti-proliferativo;
- xv. Un inductor de apoptosis;
- xvi. Un antagonista del receptor AT1;
- xvii. Un inhibidor de la cinasa aurora;
- 10 xviii. Un inhibidor de aromatasa;
- xix. Un modificador de la respuesta biológica;
- xx. Un bisfosfonato;
- xxi. Un inhibidor de la cinasa de tirosina de Bruton (BTK);
- 15 xxii. Un inhibidor de calcineurina;
- xxiii. Un inhibidor de la cinasa CaM II;
- xxiv. Un inhibidor de la fosfatasa de tirosina CD45;
- xxv. Un inhibidor de la fosfatasa CDC25;
- xxvi. Un inhibidor de la cinasa CHK;
- 20 xxvii. Un inhibidor de CYP3A4;
- xxviii. Un compuesto que dirige/reduce una actividad de cinasa de proteína o de lípido, o una actividad de fosfatasa de proteína o de lípido, un compuesto anti-angiogénico adicional, o un compuesto que induce
- 25 los procesos de la diferenciación celular;

- xxix. Un agente de control para regular genisteína, olomucina, y/o tirfostinas;
- xxx. Un inhibidor de ciclo-oxigenasa;
- xxxi. Un inhibidor de la cinasa cRAF;
- 5 xxxii. Un inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina;
- xxxiii. Un inhibidor de la proteasa de cisteína;
- xxxiv. Un intercalador de ADN;
- xxxv. Un rompedor de cadena de ADN;
- xxxvi. Un inhibidor de la ligasa E3;
- 10 xxxvii. Un enlazador de EDG;
- xxxviii. Una hormona endocrina;
- xxxix. Compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia del factor de crecimiento epidérmico;
- 15 xl. Un inhibidor de la cinasa de tirosina receptora del factor de crecimiento epidérmico, y receptora del factor de crecimiento derivado de plaquetas;
- xli. Un inhibidor de farnesil-transferasa;
- xlii. Un inhibidor de la cinasa Flk-1;
- 20 xliii. Un compuesto que dirige, reduce, o inhibe la actividad de Flt-3;
- xliv. Un agonista de gonadorelina;
- xlv. Un inhibidor de la cinasa de sintasa de glicógeno-3 (GSK3);
- 25 xlvi. Un inhibidor de heparanasa;

- xlvi. Un agente utilizado en el tratamiento de malignidades hematológicas;
- xlvi. Un inhibidor de la desacetilasa de histona (HDAC);
- xlix. Un inhibidor de HSP90;
- 5 i. Un implante que contiene corticosteroides;
- ii. Un inhibidor de la cinasa I-kappa B-alfa (IKK);
- iii. Un inhibidor de la cinasa de tirosina receptora de insulina;
- 10 liii. Un inhibidor de la cinasa de cinasa N-terminal c-Jun (JNK);
- liv. Un agente de enlace de microtúbulo;
- lv. Un inhibidor de cinasa de proteína activada por mitógeno (MAP);
- lvi. Un inhibidor de MDM2;
- 15 lvii. Un inhibidor de MEK;
- lviii. Un inhibidor amino-peptidasa de metionina;
- lix. Un inhibidor del inhibidor de metaloproteinasa de matriz (MMP);
- lx. Un anticuerpo monoclonal;
- 20 lxi. Un inhibidor de la cinasa de tirosina NGFR;
- lxii. Un inhibidor de la cinasa MAP p38, incluyendo un inhibidor de la cinasa SAPK2/p38;
- lxiii. Un inhibidor de la cinasa de tirosina p56;
- lxiv. Un inhibidor de la cinasa de tirosina receptora del
- 25 factor de crecimiento derivado de plaquetas;

- lxv. Un inhibidor de la cinasa de fosfatidil-inositol-3;
- lxvi. Un inhibidor de fosfatasa;
- lxvii. Terapia fotodinámica;
- lxviii. Un agente de platino;
- 5 lxix. Un inhibidor de la fosfata de proteína, incluyendo un inhibidor de PP1 y PP2, y un inhibidor de la fosfatasa de tirosina;
- lxx. Un inhibidor de la cinasa C de proteína, y un inhibidor de la cinasa delta de la cinasa C de proteína;
- 10 lxxi. Un inhibidor de la síntesis de poliamina;
- lxxii. Un inhibidor de proteasoma;
- lxxiii. Un inhibidor de PTP1B;
- lxxiv. Un inhibidor de la cinasa de proteína tirosina, incluyendo un inhibidor de la cinasa de tirosina de la familia SRC; un inhibidor de la cinasa de tirosina Syk; y un inhibidor de la cinasa de tirosina JAK-2 y/o JAK-3;
- 15 lxxv. Un inhibidor de las isoformas oncogénicas Ras;
- 20 lxxvi. Un retinoide;
- lxxvii. Un inhibidor de la reductasa de ribonucleótido;
- lxxviii. Un inhibidor de elongación de la polimerasa de ARN II;
- lxxvix. Un inhibidor de la descarboxilasa de S-adenosil-metionina;
- 25

- lxxx. Un inhibidor de la cinasa de serina/treonina;
- lxxxi. Un compuesto que dirige, reduce, o inhibe la actividad/función de la cinasa mTOR de serina/treonina;
- 5 lxxxii. Un antagonista del receptor de somatostatina;
- lxxxiii. Un inhibidor de la biosíntesis de esterol;
- lxxxiv. Un inhibidor de telomerasa;
- lxxxv. Un inhibidor de topoisomerasa;
- lxxxvi. Planteamientos que dañan las células tumorales;
- 10 lxxxvii. Un anticuerpo monoclonal del factor de crecimiento endotelial vascular o del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular;
- lxxxviii. Un inhibidor de la cinasa de tirosina receptora del factor de crecimiento endotelial vascular; y
- 15 lxxxix. Un inhibidor de RANKL;
- y una mezcla de los mismos.

16. El método de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el uno o más agentes farmacéuticamente activos se seleccionan a partir del grupo que consiste en un anti-metabolito; un inhibidor de
- 20 CYP3A4; un anticuerpo anti-proliferativo; un agente de control para regular la genisteína, olomucina, y/o tirfostinas; un inhibidor de cinasa dependiente de ciclina; un inhibidor de cinasa de tirosina del receptor del factor de crecimiento epidérmico y del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas; otro inhibidor de
- 25 desacetilasa de histona (HDAC); un agente de enlace de

hexametil-3-[1-metil-2-(2-metil-tio-tiazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo-
 [14.1.0]-heptadecano-5,9-diona (ABJ879); Gemcitabina; Clorhidrato
 de Gemcitabina; Tioguanina; Hidroxiurea; trastuzumab; {6-[4-(4-etil-
 piperazin-1-il-metil)-fenil]-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-pirimidin-4-il)-
 5 ((R)-1-fenil-etil)-amina; (4-cloro-fenil)-(4-piridin-4-il-metil-ftalazin-1-
 il)-amina (PTK787) BAY 43-9006; (4-terbutil-fenil)-94-piridin-4-il-
 metil-isoquinolin-1-il)-amina; imatinib; derivados de 4-amino-5-fenil-
 7-ciclobutil-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina; mesilato de imatinib;
 trastuzumab; Iso-Olomoucina; Indirubin-3'-mono-oxima; gefitinib;
 10 indirubin-3'-mono-oxima; Toxina HC; Docetaxel; Paclitaxel; derivados
 de epotilona; epotilona B; Epotilona A; trastuzumab; bortezomib;
 Velcade; L-744832; 6-tioguanina; 5-FU; etil-amida del ácido 5-(2,4-
 dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-
 carboxílico; CIP2D6; gimatecano; sal de acetato de 10-hidroxi-
 15 camptotecina; etoposida; y una mezcla de los mismos.

19. El método de acuerdo con la reivindicación 18, en donde
 la enfermedad proliferativa se selecciona a partir de cáncer de
 mama, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer
 pancreático, cáncer de mieloma, cáncer colo-rectal, cáncer renal,
 20 linfoma, y cáncer de colon.

20. Un paquete comercial, el cual comprende:

- (a) una composición farmacéutica de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida; y
 - (b) una composición farmacéutica de un agente
- 25 farmacéuticamente activo seleccionado a partir del grupo que

consiste en:

- | | | |
|----|--------|---|
| | i. | Un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; |
| | ii. | Un inhibidor de la cinasa de adenosina; |
| 5 | iii. | Un adyuvante; |
| | iv. | Un antagonista de la corteza adrenal; |
| | v. | Un inhibidor de la senda de AKT; |
| | vi. | Un agente alquilante; |
| | vii. | Un inhibidor de angiogénesis; |
| 10 | viii. | Un esteroide angiostático; |
| | ix. | Un anti-andrógeno; |
| | x. | Un anti-estrógeno; |
| | xi. | Un agente anti-hipercalcemia; |
| | xii. | Un compuesto anti-leucémico; |
| 15 | xiii. | Un anti-metabolito; |
| | xiv. | Un anticuerpo anti-proliferativo; |
| | xv. | Un inductor de apoptosis; |
| | xvi. | Un antagonista del receptor AT1; |
| | xvii. | Un inhibidor de la cinasa aurora; |
| 20 | xviii. | Un inhibidor de aromatasa; |
| | xix. | Un modificador de la respuesta biológica; |
| | xx. | Un bisfosfonato; |
| | xxi. | Un inhibidor de la cinasa de tirosina de Bruton (BTK); |
| 25 | xxii. | Un inhibidor de calcineurina; |

- xxiii. Un inhibidor de la cinasa CaM II;
- xxiv. Un inhibidor de la fosfatasa de tirosina CD45;
- xxv. Un inhibidor de la fosfatasa CDC25;
- xxvi. Un inhibidor de la cinasa CHK;
- 5 xxvii. Un inhibidor de CYP3A4;
- xxviii. Un compuesto que dirige/reduce una actividad de cinasa de proteína o de lípido, o una actividad de fosfatasa de proteína o de lípido, un compuesto anti-angiogénico adicional, o un compuesto que induce
- 10 los procesos de la diferenciación celular;
- xxix. Un agente de control para regular genisteína, olomucina, y/o tirfostinas;
- xxx. Un inhibidor de ciclo-oxigenasa;
- xxxi. Un inhibidor de la cinasa cRAF;
- 15 xxxii. Un inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina;
- xxxiii. Un inhibidor de la proteasa de cisteína;
- xxxiv. Un intercalador de ADN;
- xxxv. Un rompedor de cadena de ADN;
- xxxvi. Un inhibidor de la ligasa E3;
- 20 xxxvii. Un enlazador de EDG;
- xxxviii. Una hormona endocrina;
- xxxix. Compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia del factor de crecimiento epidérmico;
- 25 xl. Un inhibidor de la cinasa de tirosina receptora del

microtúbulos; un inhibidor de HSP90; un inhibidor de la síntesis de poliamina; un inhibidor de proteasoma; un inhibidor de cinasa de proteína tirosina, incluyendo un inhibidor de la cinasa de tirosina de la familia SRC; un inhibidor de cinasa de tirosina Syk; un inhibidor de las isoformas oncogénicas Ras; un inhibidor de la biosíntesis de esterol; un inhibidor de topoisomerasa; y una mezcla de los mismos.

17. El método de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la enfermedad proliferativa se selecciona a partir de cáncer de mama, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de mieloma, cáncer colo-rectal, cáncer renal, linfoma, y cáncer de colon.

18. Un método para prevenir o tratar una enfermedad proliferativa, el cual comprende una combinación de:

(a) N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida; y

(b) uno o más agentes farmacéuticamente activos seleccionados a partir del grupo que consiste en taxotere; clorhidrato de procarbazina; Lapatinib, N1 N12-dietil-espermina 4HCL, Piceatanol; quetoconazol; doxorubicina; Trastuzumab, Lapatinib, Gefitinib, Docetaxel, Gemcitabina, Erlotinib, Carboplatina, sorafenib, decarbazina, azacitidina, decitabina, Bevacizumab, Sunitinib, fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatina, Cetuximab, panitumumab, irinotecano, rituximab, pemetrexed, doxorubicina, temazolamida, etoposida; 2-[5-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil-amino)-pirimidin-4-il-amino]-N-metil-benzamida; 7-hidroxi-8,8,10,11,12,16-



- factor de crecimiento epidérmico, y receptora del
factor de crecimiento derivado de plaquetas;
- 5 xli. Un inhibidor de farnesil-transferasa;
- xlii. Un inhibidor de la cinasa Flk-1;
- xliii. Un compuesto que dirige, reduce, o inhibe la
actividad de Flt-3;
- xliv. Un agonista de gonadorelina;
- xlv. Un inhibidor de la cinasa de sintasa de glicógeno-3
(GSK3);
- 10 xlv. Un inhibidor de heparanasa;
- xlvi. Un agente utilizado en el tratamiento de
malignidades hematológicas;
- xlviii. Un inhibidor de la desacetilasa de histona (HDAC);
- xlix. Un inhibidor de HSP90;
- 15 l. Un implante que contiene corticosteroides;
- li. Un inhibidor de la cinasa I-kappa B-alfa (IKK);
- lii. Un inhibidor de la cinasa de tirosina receptora de
insulina;
- liii. Un inhibidor de la cinasa de cinasa N-terminal c-Jun
(JNK);
- 20 liv. Un agente de enlace de microtúbulo;
- lv. Un inhibidor de cinasa de proteína activada por
mitógeno (MAP);
- lvi. Un inhibidor de MDM2;
- 25 lvii. Un inhibidor de MEK;

- lviii. Un inhibidor amino-peptidasa de metionina;
- lix. Un inhibidor del inhibidor de metaloproteinasa de matriz (MMP);
- lx. Un anticuerpo monoclonal;
- 5 lxi. Un inhibidor de la cinasa de tirosina NGFR;
- lxii. Un inhibidor de la cinasa MAP p38, incluyendo un inhibidor de la cinasa SAPK2/p38;
- lxiii. Un inhibidor de la cinasa de tirosina p56;
- lxiv. Un inhibidor de la cinasa de tirosina receptora del factor de crecimiento derivado de plaquetas;
- 10 lxxv. Un inhibidor de la cinasa de fosfatidil-inositol-3;
- lxxvi. Un inhibidor de fosfatasa;
- lxxvii. Terapia fotodinámica;
- lxxviii. Un agente de platino;
- 15 lxxix. Un inhibidor de la fosfata de proteína, incluyendo un inhibidor de PP1 y PP2, y un inhibidor de la fosfatasa de tirosina;
- lxxx. Un inhibidor de la cinasa C de proteína, y un inhibidor de la cinasa delta de la cinasa C de proteína;
- 20 lxxxi. Un inhibidor de la síntesis de poliamina;
- lxxxii. Un inhibidor de proteasoma;
- lxxxiii. Un inhibidor de PTP1B;
- lxxxiv. Un inhibidor de la cinasa de proteína tirosina, incluyendo un inhibidor de la cinasa de tirosina de la
- 25

202

familia SRC; un inhibidor de la cinasa de tirosina Syk; y un inhibidor de la cinasa de tirosina JAK-2 y/o JAK-3;

- 5 lxxv. Un inhibidor de las isoformas oncogénicas Ras;
- lxxvi. Un retinoide;
- lxxvii. Un inhibidor de la reductasa de ribonucleótido;
- lxxviii. Un inhibidor de elongación de la polimerasa de ARN II;
- 10 lxxvix. Un inhibidor de la descarboxilasa de S-adenosil-metionina;
- lxxx. Un inhibidor de la cinasa de serina/treonina;
- lxxxi. Un compuesto que dirige, reduce, o inhibe la actividad/función de la cinasa mTOR de serina/treonina;
- 15 lxxxii. Un antagonista del receptor de somatostatina;
- lxxxiii. Un inhibidor de la biosíntesis de esteroles;
- lxxxiv. Un inhibidor de telomerasa;
- lxxxv. Un inhibidor de topoisomerasa;
- lxxxvi. Planteamientos que dañan las células tumorales;
- 20 lxxxvii. Un anticuerpo monoclonal del factor de crecimiento endotelial vascular o del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular;
- lxxxviii. Un inhibidor de la cinasa de tirosina receptora del factor de crecimiento endotelial vascular; y
- 25 lxxxix. Un inhibidor de RANKL; y

203

y una mezcla de los mismos; en donde (a) y (b) se administran juntos, uno después del otro, o por separado en una forma de dosificación unitaria combinada, o en dos formas de dosificación unitaria separadas.

5 21. El paquete comercial de acuerdo con la reivindicación 20, en donde la forma de dosificación unitaria es una combinación fija.

22. La combinación de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el uno o más agentes farmacéuticamente activos se seleccionan a partir del grupo que consiste en un anti-metabolito; un
10 inhibidor de CYP3A4; un anticuerpo anti-proliferativo; un agente de control para regular la genisteína, olomucina, y/o tirfostinas; un inhibidor de cinasa dependiente de ciclina; un inhibidor de cinasa de tirosina del receptor del factor de crecimiento epidérmico y del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas; otro
15 inhibidor de desacetilasa de histona (HDAC); un inhibidor de HSP90; un agente de enlace de microtúbulos; un inhibidor de la síntesis de poliamina; un inhibidor de proteasoma; un inhibidor de cinasa de proteína tirosina, incluyendo un inhibidor de la cinasa de tirosina de la familia SRC; un inhibidor de cinasa de tirosina Syk; un inhibidor de
20 las isoformas oncogénicas Ras; un inhibidor de la biosíntesis de esterol; un inhibidor de topoisomerasa; y una mezcla de los mismos.

23. Un método para prevenir o tratar una enfermedad proliferativa, el cual comprende la combinación de acuerdo con la reivindicación 22.

25 24. El método de la reivindicación 23, en donde la

204

enfermedad proliferativa se selecciona a partir de cáncer de mama, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de mieloma, cáncer colo-rectal, cáncer renal, linfoma, y cáncer de colon.

5 25. Un paquete comercial, el cual comprende:

(a) una composición farmacéutica de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida; y

(b) una composición farmacéutica de un agente farmacéuticamente activo seleccionado a partir del grupo que
10 consiste en taxotere; clorhidrato de procarbazona; Lapatinib, N1 N12-dietil-espermina 4HCL, Piceatanol; quetoconazol; doxorubicina; Trastuzumab, Lapatinib, Gefitinib, Docetaxel, Gemcitabina, Erlotinib, Carboplatina, sorafenib, decarbazina, azacitidina, decitabina, Bevacizumab, Sunitinib, fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatina,
15 Cetuximab, panitumumab, irinotecano, rituximab, pemetrexed, doxorubicina, temazolamida, etoposida; 2-[5-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil-amino)-pirimidin-4-il-amino]-N-metil-benzamida; 7-hidroxi-8,8,10,11,12,16-hexametil-3-[1-metil-2-(2-metil-tio-tiazol-4-il)-vinil]-4,17-dioxa-biciclo-[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona (ABJ879);
20 Gemcitabina; Clorhidrato de Gemcitabina; Tioguanina; Hidroxiurea; trastuzumab; {6-[4-(4-etil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-pirimidin-4-il]-((R)-1-fenil-etil)-amina; (4-cloro-fenil)-(4-piridin-4-il-metil-ftalazin-1-il)-amina (PTK787) BAY 43-9006; (4-terbutil-fenil)-94-piridin-4-il-metil-isoquinolin-1-il)-amina; imatinib;
25 derivados de 4-amino-5-fenil-7-ciclobutil-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina;



mesilato de imatinib; trastuzumab; Iso-Olomoucina; Indirubin-3'-mono-oxima; gefitinib; indirubin-3'-mono-oxima; Toxina HC; Docetaxel; Paclitaxel; derivados de epotilona; epotilona B; Epotilona A; trastuzumab; bortezomib; Velcade; L-744832; 6-tioguanina; 5-FU; 5 etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico; CIP2D6; gimatecano; sal de acetato de 10-hidroxi-camptotecina; etoposida; y una mezcla de los mismos; en donde (a) y (b) se administran juntos, uno después del otro, o por separado en una forma de dosificación unitaria combinada, o en dos formas de dosificación unitaria separadas. 10

26. El paquete comercial de acuerdo con la reivindicación 25, en donde la forma de dosificación unitaria es una combinación fija.

27. Un método para prevenir o tratar una enfermedad proliferativa, el cual comprende la combinación de acuerdo con la 15 reivindicación 25.

28. El método de la reivindicación 6, en donde la enfermedad proliferativa se selecciona a partir de cáncer de mama, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de mieloma, cáncer colo-rectal, cáncer renal, linfoma, y cáncer de 20 colon.

**RESUMEN**

La invención se refiere a una combinación que comprende la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida; y uno o más agentes farmacéuticamente activos; a composiciones farmacéuticas que comprenden esta combinación; a métodos de tratamiento que comprenden esta combinación; a procesos para elaborar dicha combinación; y a un paquete comercial que comprende la combinación mencionada.

10

* * * * *

15

20

25

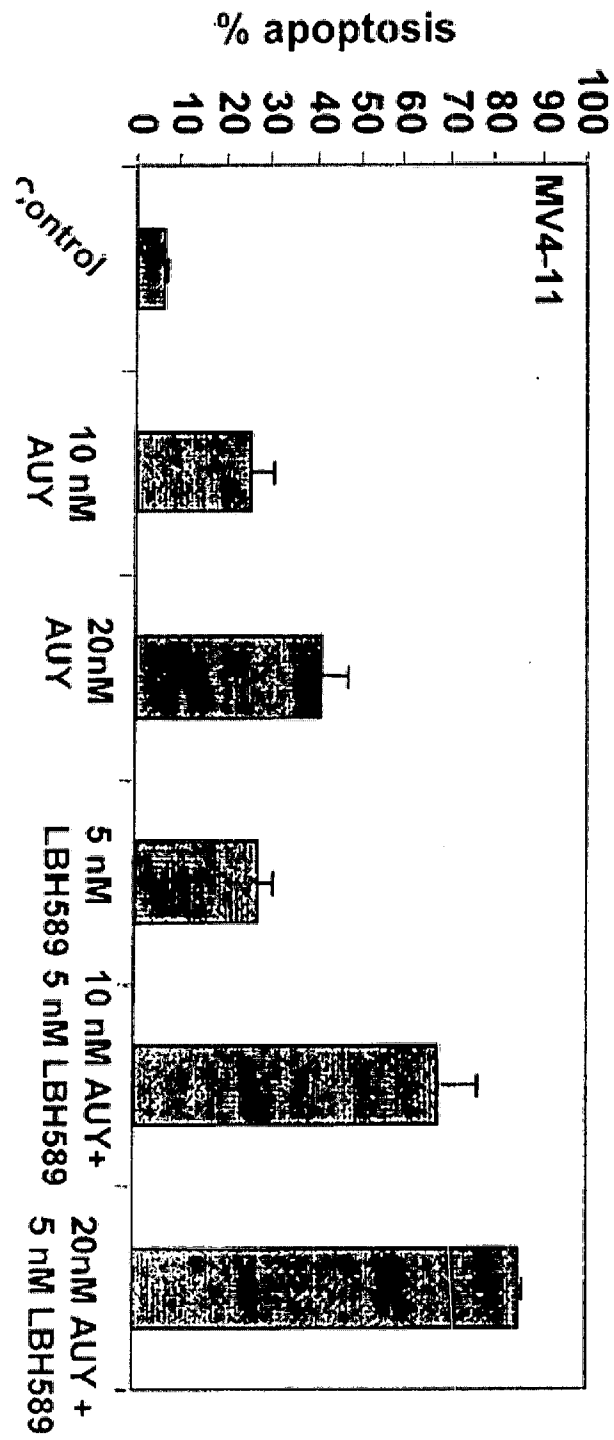


Fig. 1/2

202

2 / 2

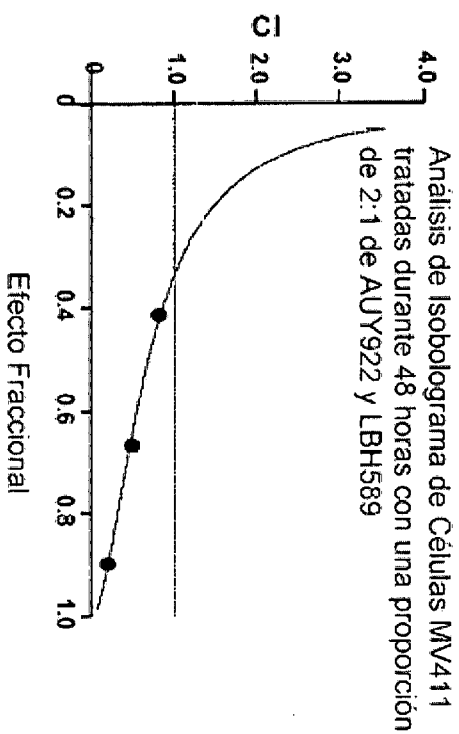
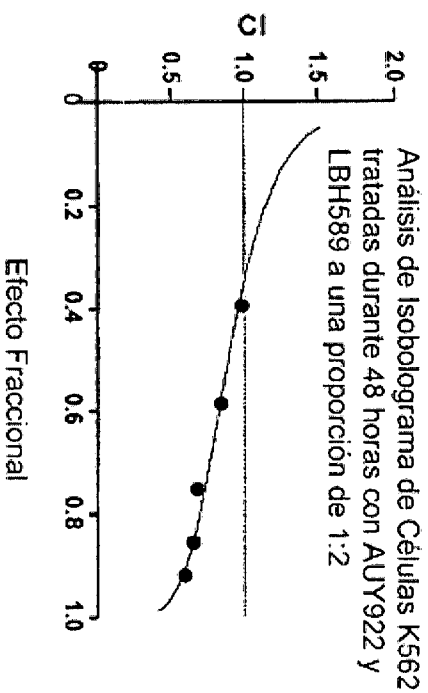


Fig. 2/2

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
21 August 2008 (21.08.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/100985 A3

(51) International Patent Classification:
A61K 31/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2008/053798

(22) International Filing Date:
13 February 2008 (13.02.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/890,005 15 February 2007 (15.02.2007) 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): **ATADJA, Peter**, Wisdom [CA/US]; 9 Reeve Street, Acton, MA 01720 (US). **SHAO, Wenlin** [CA/US]; 14 Edison Avenue, Dedham, MA 02026 (US). **BHALLA, Kapil, N.** [US/US]; 411 Headgate Drive, Martinez, GA 30907 (US).

(74) Agent: **MANZARI, Oona, A.**; Novartis Pharma AG, Patent Department, One Health Plaza Bldg. 104, East Hanover, NJ 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, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report:
30 October 2008

WO 2008/100985 A3

(54) Title: COMBINATION OF LBH589 WITH OTHER THERAPEUTIC AGENTS FOR TREATING CANCER

(57) Abstract: The invention relates to a combination comprising the N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide; and one or more pharmaceutically active agents; pharmaceutical compositions comprising said combination; methods of treatment comprising said combination; processes for making said combination; and a commercial package comprising said combination.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2008/053798

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/00 A61K31/4045 A61P35/00

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 : A61P

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

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

EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 743 654 A (TOPOTARGET GERMANY AG [DE]) 17 January 2007 (2007-01-17) abstract claims 1-13 ----- -/--	1,3,4,8, 10,11, 15,17, 20,21

☒ 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 document but published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 July 2008

Date of mailing of the international search report

08/09/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Herrera, Suzanne

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2008/053798

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CATLEY LAURENCE ET AL.: "AGGRESOME INDUCTION BY PROTEASOME INHIBITOR BORTEZOMIB AND ALPHA.-TUBULIN HYPERACETYLATION BY TUBULIN DEACETYLASE (TDAC) INHIBITOR LBH589 ARE SYNERGISTIC IN MYELOMA CELLS" BLOOD, W.B.SAUNDERS COMPANY, ORLANDO, FL, vol. 108, no. 10, 25 May 2006 (2006-05-25), pages 3441-3449, XP008075092 ISSN: 0006-4971 abstract	1,3,4,8, 10,11, 15,17, 20,21
X	GEORGE PRINCE ET AL: "COMBINATION OF THE HISTONE DEACETYLASE INHIBITOR LBH589 AND THE HSP90 INHIBITOR 17-AAG IS HIGHLY ACTIVE AGAINST HUMAN CML-BC CELLS AND AML CELLS WITH ACTIVATING MUTATION OF FLT-3" BLOOD, W.B.SAUNDERS COMPANY, ORLANDO, FL, vol. 105, no. 4, 28 October 2004 (2004-10-28), pages 1768-1776, XP008075090 ISSN: 0006-4971 abstract	1,3,4,8, 10,11, 15,17, 20,21
A	REVILL P ET AL: "Panobinostat: Histone deacetylase (HDAC) inhibitor, apoptosis inducer, oncolytic" DRUGS OF THE FUTURE, BARCELONA, ES, vol. 32, no. 4, 1 January 2007 (2007-01-01), pages 315-322, XP002457526 ISSN: 0377-8282	
P,X	WO 2007/019116 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; ATADJA PETER W [US]) 15 February 2007 (2007-02-15) claims 11-13	1,3,4,8, 10,11, 15,17, 20,21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2008/053798

212

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

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

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

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

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

see additional sheet

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

see annex

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1,3-4,8,10-11,15,17,20-21 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and an ACE inhibitor and uses thereof

2. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and an adenosine-kinase inhibitor and uses thereof

3. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and an adjuvant and uses thereof

4. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and an adrenal cortex antagonist and uses thereof

5. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and an AKT pathway inhibitor and uses thereof

6. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and an alkylating agent and uses thereof

7. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and an angiogenesis inhibitor and uses thereof

8. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and an angiostatic steroid and uses thereof

9. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and an anti-androgen and uses thereof

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

10. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and an anti-estrogen and uses thereof

11. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and an anti-hypercalcemia agent and uses thereof

12. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and an anti-leukemic compound and uses thereof

13. claims: 1-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and an anti-metabolite and uses thereof

14. claims: 1-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and an anti-proliferative antibody and uses thereof

15. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and an apoptosis inducer and uses thereof

16. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and an AT1receptor antagonist and uses thereof

17. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and an aurora kinase inhibitor and uses thereof

18. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and an aromatase inhibitor and uses thereof

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

19. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a biological response modifier and uses thereof

20. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a bisphosphonate and uses thereof

21. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) inhibitor and uses thereof

22. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a calcineurin inhibitor and uses thereof

23. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a CaM kinase II inhibitor and uses thereof

24. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a CD45 tyrosine phosphatase inhibitor and uses thereof

25. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a CDC25 phosphatase inhibitor and uses thereof

26. claims: 1-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a CYP3A4 inhibitor and uses thereof

27. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a CHK kinase inhibitor and uses thereof

2/6

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

28. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a compound targeting/decreasing a protein or lipid kinase activity or a protein or lipid phosphatase activity, a further anti-angiogenic compound or a compound which induces cell differentiation processes and uses thereof

29. claims: 1-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a controlling agent forregulating genistein, olomucine and/or tyrphostins and uses thereof

30. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a cyclooxygenase inhibitor and uses thereof

31. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a cRAF kinase inhibitor and uses thereof

32. claims: 1-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a cyclin dependent kinase inhibitor and uses thereof

33. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a cysteine protease inhibitor and uses thereof

34. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a DNA intercalator and uses thereof

35. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a DNA stran breaker and uses thereof

36. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Combination comprising LBH 589 and an E3 ligase inhibitor and uses thereof

37. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and an EDG binder and uses thereof

38. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and an endocrine hormone and uses thereof

39. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the epidermal growth factor family and uses thereof

40. claims: 1-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and an EGFR, PDGFR tyrosine kinase inhibitor and uses thereof

41. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a farnesyltransferase inhibitor and uses thereof

42. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a Flk-1 kinase inhibitor and uses thereof

43. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a compound which targets, decreases or inhibits the activity of Flt-3 and uses thereof

44. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a gonadorelin agonist and uses thereof

45. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Combination comprising LBH 589 and a GSK3 inhibitor and uses thereof

46. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a heparanase inhibitor and uses thereof

47. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and an agent used in the treatment of hematologic malignancies and uses thereof

48. claims: 1-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a HDAC inhibitor and uses thereof

49. claims: 1-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a HSP90 inhibitor and uses thereof

50. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and an implant containing corticosteroids and uses thereof

51. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a IKK inhibitor and uses thereof

52. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and an insulin receptor tyrosinase inhibitor and uses thereof

53. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a c-JNK inhibitor and uses thereof

54. claims: 1-28 (all partly)

219

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Combination comprising LBH 589 and a microtubule binding agent and uses thereof

55. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a MAP-kinase inhibitor and uses thereof

56. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a MDM2 inhibitor and uses thereof

57. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a MEK inhibitor and uses thereof

58. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a Methionine aminopeptidase inhibitor and uses thereof

59. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a MMP inhibitor and uses thereof

60. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a monoclonal antibody and uses thereof

61. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a NGFR tyrosine-kinase inhibitor and uses thereof

62. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a p38 MAP kinase inhibitor, including SAPK2/p38 kinase inhibitor and uses thereof

63. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Combination comprising LBH 589 and a p56 tyrosine kinase inhibitor and uses thereof

64. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a PDGFR tyrosine kinase inhibitor and uses thereof

65. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor and uses thereof

66. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a phosphatase inhibitor and uses thereof

67. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and photodynamic therapy and uses thereof

68. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a platinum agent and uses thereof

69. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a protein phosphatase inhibitor including PP1 and PP2 inhibitor and a tyrosine phosphatase inhibitor and uses thereof

70. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a PKC inhibitor and a PKC delta kinase inhibitor and uses thereof

71. claims: 1-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a polyamine synthesis inhibitor and uses thereof

72. claims: 1-28 (all partly)

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Combination comprising LBH 589 and a proteasome inhibitor and uses thereof

73. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a PTB1B inhibitor and uses thereof

74. claims: 1-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a protein tyrosine kinase inhibitor including a SRC family tyrosine kinase inhibitor, a SYK tyrosine kinase inhibitor, and a JAK-2 and/or JAK-3 tyrosine kinase inhibitor and uses thereof

75. claims: 1-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a inhibitor of Ras oncogenic isoforms and uses thereof

76. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a retinoid and uses thereof

77. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a ribonucleotide reductase inhibitor and uses thereof

78. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a RNA polymerase II elongation inhibitor and uses thereof

79. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a S-adenosylmethionine decarboxylase inhibitor and uses thereof

80. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a serine/threonine kinase inhibitor and uses thereof

81. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Combination comprising LBH 589 and a compound which targets, decreases or inhibits the activity/function of serine/threonine mTOR kinase and uses thereof

82. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a somastatin receptor antagonist and uses thereof

83. claims: 1-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a sterol biosynthesis inhibitor and uses thereof

84. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a telomerase inhibitor and uses thereof

85. claims: 1-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a topoisomerase inhibitor and uses thereof

86. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and tumor cell damaging approaches and uses thereof

87. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a monoclonal antibody or VEGF or VEGFR and uses thereof

88. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a VEGFR tyrosine kinase inhibitor and uses thereof

89. claims: 1,3-8,10-15,17-21,25-28 (all partly)

Combination comprising LBH 589 and a RANKL inhibitor and uses thereof

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2008/053798

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1743654	A	17-01-2007	AU 2006272118 A1	25-01-2007
			CA 2614770 A1	25-01-2007
			CN 101222938 A	16-07-2008
			WO 2007009539 A2	25-01-2007
WO 2007019116	A	15-02-2007	AU 2006278718 A1	15-02-2007
			CA 2617274 A1	15-02-2007
			EP 1912640 A1	23-04-2008
			KR 20080031937 A	11-04-2008

**REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

[]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Descripción de la invención []
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha



No. 09-085032- -00000-0000

Fecha: 2009-08-13 17:01:15 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 223

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10'

Conmutador: 3 82 0840

Fax: 3505220

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá D.C. - Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No.	09 85032
	Solicitud internacional	PCT/US2008/053798
	Fecha inicio fase nacional	15/09/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	11099

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

1. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular Única 5.2.9)

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

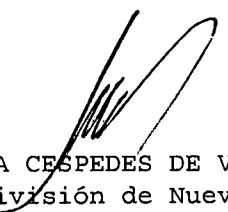
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 9 85032



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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 02 OCT. 2009
adpall

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

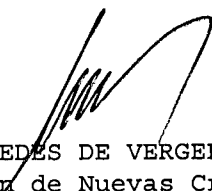
REFERENCIA	Radicación No.	9 85032
	Solicitud internacional	PCT/US2008/053798
	Fecha inicio fase nacional	15/09/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

11100

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha _____
adpall

02 OCT. 2009