(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 569 477**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/706 (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2007** **E 07862420 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.02.2016** **EP 2099451**

(54) Título: **Combinación de un inhibidor de HDAC y un antimetabolito**

(30) Prioridad:

04.12.2006 US 868388 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.05.2016

(73) Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse, 35
4056 Basel , CH

(72) Inventor/es:

ATADJA, PETER WISDOM

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 569 477 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Combinación de un inhibidor de HDAC y un antimetabolito

Campo de la invención

La invención se refiere a una combinación que comprende:

(a) un inhibidor de desacetilasa de histona (HDAI); y

(b) un anti-metabolito,

para su uso simultáneo, concurrente, separado, o en secuencia, en especial para utilizarse en el tratamiento de síndrome mielodisplásico (MDS) o leucemia mieloblástica aguda (AML). La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden esta combinación y a un método para el tratamiento de MDS o AML, en un mamífero, en particular un ser humano, con esta combinación..

Antecedentes de la invención

La acetilación reversible de histonas es un regulador mayor de la expresión genética que actúa mediante la alteración de la accesibilidad de los factores de transcripción al ADN. En las células normales, la 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 HDA da como resultado la acumulación de histonas hiperacetiladas, lo cual da como resultado una variedad de respuestas celulares. Los inhibidores de HDAI se han estudiado por sus efectos terapéuticos sobre las células de cáncer. Los desarrollos recientes en el campo de la investigación de los HDAI han proporcionado compuestos activos, tanto altamente eficaces como estables, que son adecuados para el tratamiento de tumores.

La evidencia acumulada sugiere que los HDAI son inclusive 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 HDAI pueden dar como resultado intervalos de dosificación segura más bajos de cada componente en la combinación.

Sumario de la invención

Esta invención se refiere al inhibidor de desacetilasa de histona N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2*E*-2-propenamida, en particular, a composiciones farmacéuticas para utilizarse en combinación con un anti-metabolito 5-azacitidina para la demora de progreso o el tratamiento de una enfermedad proliferativa que es síndrome mielodisplásico (MDS) o leucemia mieloblástica aguda (AML).

Ahora hemos encontrado que ciertos HDAI, es decir, HDACs, son efectivos cuando se utilizan en combinación con un anti-metabolito para la demora de progreso o el tratamiento de una enfermedad proliferativa, en especial MDS o AML.

Descripción detallada de los dibujos

La figura 1 ilustra que LBH589 en combinación con 5-AzaC indujo niveles más altos de p21 y de disociación de PARP que cada compuesto como un solo agente.

La figura 2 ilustra la inducción de apoptosis por LBH589, 5-azacitidina o LBH589 + 5-azacitidina en la línea celular U937 AML.

Descripción detallada de la invención

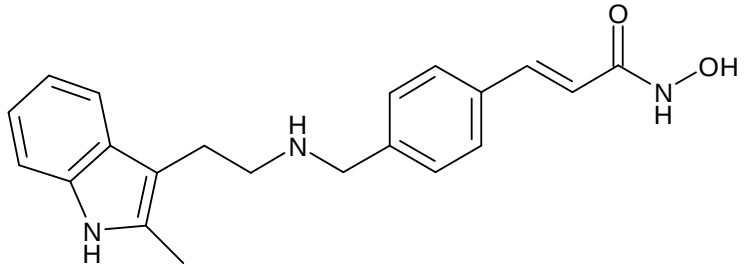
De conformidad con lo anterior, la invención proporciona un método para la demora de progreso o el tratamiento de MDS o AML en un sujeto que necesite dicho tratamiento, el cual comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de *N*-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1*H*-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida:en combinación con un anti-metabolito.

El compuesto descrito se utiliza con frecuencia en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, las sales de adición de base y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, las sales de metales, tales como las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, las sales de amonio, las sales de adición de amina orgánicas, y las sales de adición de

aminoácidos, y las sales de sulfonato. Las sales de adición de ácido incluyen las sales de adición de ácido inorgánicas, tales como clorhidrato, sulfato y fosfato; y las sales de adición de ácido orgánicas, tales como sulfonato de alquilo, sulfonato de arilo, acetato, maleato, fumarato, tartrato, citrato y lactato. Los ejemplos de las sales de metales son las sales de metales alcalinos, tales como la sal de litio, la sal de sodio, y la sal de potasio; las sales de metales alcalinotérreos, tales como la sal de magnesio y la sal de calcio, la sal de aluminio y la sal de zinc. Los ejemplos de las sales de amonio son la sal de amonio y la sal de tetrametil-amonio. Los ejemplos de las sales de adición de amina orgánicas, son las sales con morfolina y piperidina. Los ejemplos de las sales de adición de aminoácido son las sales con glicina, fenilalanina, ácido glutámico y lisina. Las sales de sulfonato incluyen las sales de mesilato, tosilato y de ácido bencen-sulfónico.

El compuesto HDAI dentro del alcance de la invención, y su síntesis, se dan a conocer en el documento WO 02/22577

N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1*H*-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2*E*-2-propenamida, de la fórmula (III):



(III)

,

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

El término “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-mercapto-purina; citarabina; fludarabina; flexuridina; fluoro-uracilo; capecitabina; raltitrexed; metotrexato; cladribina; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; tioguanina; hidroxiurea; agentes desmetilantes del ADN, tales como 5-azacitidina y decitabina; edatrexato; y antagonistas del 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 anti-metabolito es 5-azacitidina.

La invención proporciona el uso de un inhibidor de HDAC en combinación con un anti-metabolito, para el tratamiento de una enfermedad proliferativa, en especial MDS o AML.

En un aspecto todavía adicional, la invención proporciona un inhibidor de HDAC como ingrediente activo, para utilizarse en combinación con un anti-metabolito, para el tratamiento de una enfermedad proliferativa, en especial MDS o AML.

En todavía un aspecto adicional, la invención proporciona un paquete que comprende un inhibidor de HDAC, junto con instrucciones para su uso en combinación con un anti-metabolito, para el tratamiento de una enfermedad proliferativa, en especial MDS o AML.

El término “demora de progreso”, como se utiliza en la presente, significa la administración de la combinación a pacientes que estén en una fase temprana de la enfermedad proliferativa que se vaya a tratar.

Combinación se refiere a la administración de una cantidad de un inhibidor de HDAC en combinación con la administración de una cantidad de un anti-metabolito, de tal manera que hay un efecto sinérgico que no se obtendría si se administrara un inhibidor de HDAC sin la administración separada, simultánea, o en secuencia, de un anti-metabolito. En donde la administración de un anti-metabolito puede ser continua, en secuencia, o esporádica. O un efecto que no se obtendría si se administrara un anti-metabolito sin la administración separada, simultánea, o en secuencia de un inhibidor de HDAC, en donde la administración puede ser continua, en secuencia, o esporádica.

De preferencia, combinación se refiere a la administración de una cantidad de un inhibidor de HDAC en combinación con la administración de una cantidad de un anti-metabolito, de tal manera que hay un efecto anti-proliferativo sinérgico y/o un efecto aniquilador de células clonogénico que no se obtendría si:

a) La HDAC se administra sin la administración previa, simultánea, o subsiguiente de un anti-metabolito. En donde la administración puede ser continua, en secuencia, o esporádica;

b) Hay la administración de un anti-metabolito sin la administración previa, simultánea, o subsiguiente de un inhibidor de HDAC. En donde la administración puede ser continua, en secuencia, o esporádica.

Una combinación, la cual comprende:

(a)un inhibidor de HDAC, el cual puede estar presente en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente cuando menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; y

(b)un anti-metabolito será referido posteriormente en la presente como una combinación de la invención.

En la combinación de la invención, el inhibidor de HDAC y las sales farmacéuticamente aceptables y derivados de pro-fármaco, de preferencia se utilizan en la forma de las preparaciones farmacéuticas que contienen la cantidad terapéuticamente efectiva relevante de ingrediente activo opcionalmente junto con, o en mezcla con, vehículos inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos, farmacéuticamente aceptables, que sean adecuados para su administración.

En una modalidad alternativa, el anti-metabolito se da como un tratamiento previo, es decir, antes de que se inicie el tratamiento con la combinación de la invención; el anti-metabolito se administra solo al paciente durante un período de tiempo definido.

Las composiciones farmacéuticas de HDAC pueden ser, por ejemplo, composiciones para administración enteral, tal como oral, rectal, por inhalación de aerosol, o nasal, composiciones para administración parenteral, tal como intravenosa o subcutánea, o composiciones para administración transdérmica (por ejemplo, pasiva o iontoforética), o composiciones para administración tópica.

De preferencia, las composiciones farmacéuticas de HDAC se adaptan para administración oral.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden preparar de una manera conocida por sí misma, y son aquéllas adecuadas para administración enteral, tal como oral o rectal, y parenteral a mamíferos (animales de sangre caliente), incluyendo el hombre, comprendiendo una cantidad terapéuticamente efectiva de cuando menos un componente de combinación farmacológicamente activo solo o en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, en especial adecuados para aplicación enteral o parenteral.

La composición farmacéutica novedosa contiene, por ejemplo, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 100%, de preferencia de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 60%, de los ingredientes activos. Las preparaciones farmacéuticas para la terapia de combinación para administración enteral o parenteral son, por ejemplo, aquéllas que están en formas de dosificación unitaria, tales como tabletas recubiertas con azúcar, tabletas, cápsulas o supositorios, y adicionalmente ampolletas. Si no se indica de otra manera, éstas se preparan de una manera conocida por sí misma, por ejemplo, por medio de los procesos convencionales de mezcla, granulación, recubrimiento con azúcar, disolución, o liofilización. Se apreciará que el contenido unitario de un componente de combinación contenido en una dosis individual de cada forma de dosificación no necesita constituir por sí mismo una cantidad efectiva debido a que se puede alcanzar la cantidad efectiva necesaria mediante la administración de una pluralidad de unidades de dosificación.

En la preparación de la composiciones para la forma de dosificación oral, se pueden emplear cualesquiera de los medios farmacéuticos usuales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservadores, agentes colorantes; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares, en el caso de las preparaciones sólidas orales, tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y tabletas, prefiriéndose las preparaciones orales sólidas sobre las preparaciones líquidas. Debido a su facilidad de administración, las tabletas y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más conveniente, en cuyo caso, obviamente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos.

En particular, se puede administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de cada componente de combinación de la combinación de la invención de una manera simultánea o en secuencia y en cualquier orden, y los componentes se pueden administrar por separado o como una combinación fija. Por ejemplo, el método de demora de progreso o de tratamiento de una enfermedad proliferativa de acuerdo con la invención puede comprender:

(i) la administración del primer componente de combinación; y

(ii) la administración del segundo componente de combinación,

en donde la administración de un componente de combinación puede ser simultánea o en secuencia en cualquier orden, en cantidades conjuntamente efectivas terapéuticamente, de preferencia en cantidades sinérgicamente efectivas, por ejemplo, en dosificaciones diarias o semanales correspondientes a las cantidades descritas en la presente. Los componentes de combinación individuales de la combinación de la invención se pueden administrar por separado en diferentes tiempos durante el curso de la terapia o de una manera concurrente. Adicionalmente, el término administrar también abarca el uso de un pro-fármaco de un inhibidor de HDAC que se convierte *in vivo* hasta el componente de combinación como tal. Por consiguiente, se debe entender que la presente invención abarca todos los regímenes de tratamiento simultáneo o alternado, y el término “administrar” se debe interpretar de conformidad con lo anterior.

La dosificación de un anti-metabolito y un inhibidor de HDAC, uno en relación con el otro, está de preferencia en una proporción que es sinérgica.

Si el animal de sangre caliente es un ser humano, la dosificación de un compuesto de la fórmula (I) es de preferencia una dosis apropiada en el intervalo de 100 a 1,500 mg al día, por ejemplo, de 200 a 1.000 mg al día, tal como de 200, 400, 500, 600, 800, 900 ó 1,000 mg al día, administrados en una o dos dosis diarias. Las dosificaciones apropiadas y la frecuencia de administración del ligando del receptor de muerte dependerán de factores tales como la naturaleza y severidad de la indicación que se esté tratando, la respuesta deseada, la condición del paciente, etc.

El modo particular de administración y la dosificación de un inhibidor de HDAC pueden ser seleccionados por el médico que atienda, tomando en cuenta los particulares del paciente, en especial la edad, el peso, el estilo de vida, el nivel de actividad, etc.

La dosificación de un inhibidor de HDAC puede depender de diferentes factores, tales como la efectividad y la duración de acción del ingrediente activo, el modo de administración, la efectividad y duración de acción de la radiación ionizante y/o el sexo, la edad, el peso, y la condición individual del sujeto que se vaya a tratar.

La dosificación de la radiación ionizante puede depender de diferentes factores, tales como la efectividad y la duración de acción de la radiación ionizante, el modo de administración, la localización de la administración, la efectividad y duración de acción del inhibidor de HDAC y/o el sexo, la edad, el peso, y la condición individual del sujeto que se vaya a tratar. La dosificación de la radiación ionizante se define en general en términos de dosis, tiempo y fracción de radiación absorbida, y debe ser definida cuidadosamente por el médico que atienda.

La combinación comprende un 5-azacitidina y *N*-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1*H*-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2*E*-2-propenamida, de la fórmula (III) anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Más aún, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de un animal de sangre caliente que tenga una enfermedad proliferativa, el cual comprende administrar al animal una combinación de la invención, de una manera que sea conjuntamente efectiva terapéuticamente contra una enfermedad proliferativa, y en donde los componentes de combinación también pueden estar presentes en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Adicionalmente, la presente invención pertenece al uso de una combinación de la invención para la demora de progreso o el tratamiento de una enfermedad proliferativa y para la preparación de un medicamento para la demora de progreso o el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la presente invención de ninguna manera:

Ejemplo 1: La combinación de LBH589 con el agente de desmetilación 5-Aza induce más apoptosis de las células tumorales que cada agente solo

El silenciamiento de los genes supresores de tumor al nivel de la cromatina es una característica importante de la tumorigénesis. LBH589 y 5-azacitidina son ambos compuestos que mejoran la expresión de los genes supresores de tumor a través de la modulación de la estructura de la cromatina. LBH589, un HDAI, provoca una mayor acetilación de histona que conduce a una estructura relajada de la cromatina que es favorable para el enlace y la actividad del factor de transcripción. Muchos genes supresores de tumor también son silenciados por la metilación del ADN en las islas de CpG, y la 5-azacitidina provoca la desmetilación de las islas de CpG, conduciendo a la re-expresión de estos genes. Varios estudios han reportado ruido y sinergismo entre estos dos mecanismos epigenéticos principales, y postulamos que la combinación de LBH589 con 5-azacitidina podría mejorar la muerte de las células tumorales inducida por cada compuesto solo.

Materiales, métodos y resultados

La línea celular de AML, U937, se incuba con LBH589 o 5-aza como agentes individuales o en combinación. Como se puede ver en la figura 1. LBH589, pero no 5-aza, induce una mayor acetilación de la alfa-tubulina; cada compuesto induce la expresión del inhibidor del crecimiento celular p21, pero una combinación de ambos compuestos induce más altos niveles de p21 que con cada compuesto solo. Adicionalmente, mientras que cada compuesto induce solamente una ligera disociación de PARP como una medida de la muerte celular apoptótica, la combinación de ambos compuestos induce una disociación de PARP súper-aditiva. Por consiguiente, mecánicamente, LBH589, cuando se combina con 5-aza, mejora la expresión del supresor de crecimiento p21, e induce sinérgicamente más apoptosis, comparándose con cada compuesto solo.

Las células U937 se tratan con 5-aza 2 μM, LBH589 10 nM, o con una combinación de 5-aza + LBH589, durante 24 horas. Las células se lisan, las proteínas se separan mediante SDS-PAGE, y se hace el análisis Western blot con anticuerpos contra tubulina acetilada, p21, PARP, y β-actina (control para la carga).

Inducción de apoptosis mediante LBH589, 5-aza, o LBH589 + 5-aza, en la línea celular de AML U937, y en los blastocitos primarios humanos de AML

Para probar adicionalmente la combinación de LBH589 + 5-aza para inducir la muerte celular en AML, las líneas celulares de AML U937 y los blastocitos de leucemia frescos a partir de pacientes de AML, se incuban con los compuestos ya sea como una combinación o bien como los agentes individuales. La muerte celular se monitorea mediante el teñido de las células para determinar Anexina V (que significa apoptosis), o bien para contar las células vivas mediante exclusión con azul de tripano. Como se muestra en la figura 2, las células U937 tratadas con la combinación de LBH589 + 5-aza producen una apoptosis mucho más alta (medida por el teñido de Anexina V) que aquélla inducida por los agentes individuales. También, se induce un porcentaje más alto de muerte celular mediante la combinación de LBH589 + 5-aza que mediante los agentes individuales en los blastocitos primarios humanos de AML aislados de los pacientes, como se muestra en la Tabla 1. Es importante que no se observa antagonismo cuando se combinan los dos compuestos.

Las células U937 se incuban con 5-aza 1 μM, 2 μM, 5 μM; LBH589 10 nM, 20 nM, o con una combinación de LBH589 y 5-aza durante 24 horas. Se conduce el teñido de Anexina V, y se calculan y grafican los porcentajes de células que se tiñen de verde (apoptóticas).

Tabla 1. El co-tratamiento con 5-Aza aumenta la pérdida de viabilidad de las células primarias de AML del paciente mediada por LBH589

	% Muerte Celular								
		LBH-589		Aza		1 μM, Aza + LBH-589		2 μM, Aza + LBH-589	
Paciente	Control	10 nM	50 nM	1 μM	2 μM	10 nM	50 nM	10 nM	50 nM
1	13.4	35.9	48.9	19.3	40.4	39.5	48.6	45.6	54
2	*6.3*	*15.4*	*45.1*	*8.6*	*10.1*	*24.9*	*57.4*	*44.6*	*54.7*
3	16.7	22.3	34.2	16.5	19.3	26.5	49.2	43	55
4	*15.6*	*41.9*	*62.6*	*25.9*	*28.5*	*62.8*	*71.3*	*66.3*	*84.1*
5	12.9	19.5	41.6	13.1	15.9	34	54.2	42.4	62.6
6	18.1	73.7	85.6	15	22.6	80.7	89.4	86.3	92

Los blastocitos leucémicos primarios aislados de pacientes de AML se incuban con LBH589 10 nM, 20 nM; 5-aza 1 μM, 2 μM, o con una combinación de LBH589 + 5-aza. Se utiliza exclusión con azul de tripano para contar el número de células viables y se calcula el porcentaje de células muertas para cada tratamiento y se tabulan.

Ejemplo 2: Un estudio de escala de dosis, de múltiples centros, de etiqueta abierta, en Fase I, de la *N*-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1*H*-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2*E*-2-propenamida oral administrada con 5-Aza en pacientes adultos con MDS o AML

Durante la fase de escala de dosis en ambos grupos, la 5-Aza se administra en un programa de 4 a 6 semanas a 75 mg/m^2 de SQ, en un programa de una vez al día durante 7 días, a pacientes con MDS (RAEB o CMML) que han tenido recurrencia o han sido refractarios a la terapia con 5-Aza, y se consideran como candidatos inapropiados para la terapia convencional, o a pacientes con recurrencia de AML después de, o refractaria a, la terapia convencional, o a pacientes anteriormente no tratados debido a la edad, mal pronóstico, o condiciones médicas concurrentes, y aquéllos que se consideran como candidatos inapropiados para la terapia de inducción convencional, o quienes se

niegan a la terapia de inducción convencional. La *N*-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1*H*-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2*E*-2-propenamida se administra en dos programas, dependiendo del grupo.

La 5-Aza se administra en un programa de 4 a 6 semanas.

Grupo 1 - escala de dosis: Grupo 1: PM dosificación LBH589 15 mg (nivel de dosis inicial), oralmente, Lunes, Miércoles, Viernes, (MWF) semanas 1-3, Q4-6 semanas. AM dosificación 5-Aza 75 mg/m^2, días 1-7, Q4-6 semanas.

La *N*-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1*H*-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2*E*-2-propenamida se administra en 15 mg oralmente los días Lunes, Miércoles, Viernes de las semanas 1, 2, y 3. Si la toxicidad es aceptable, se aumenta la *N*-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1*H*-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2*E*-2-propenamida de acuerdo con un modelo de regresión logística Bayesiano de 3 parámetros con control de sobredosis. Para el Grupo 1, el nivel de dosis MTD se define en la dosis más baja de la *N*-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1*H*-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2*E*-2-propenamida utilizando este programa de 3 semanas. Se trata una cohorte adicional de 6 pacientes utilizando el nivel de dosis DLT de *N*-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1*H*-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2*E*-2-propenamida de 3 semanas solamente durante 2 semanas para evaluar la toxicidad.

Grupo 2 - escala de dosis: La *N*-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1*H*-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2*E*-2-propenamida se administra en 15 mg oralmente los días Lunes, Miércoles, Viernes, de las semanas 2 y 3. Si la toxicidad es aceptable, se aumenta la *N*-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1*H*-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2*E*-2-propenamida por 5 a 10 mg por cohorte. Para el Grupo 2, el nivel de dosis MTD se define en la dosis más baja de la *N*-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1*H*-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2*E*-2-propenamida, utilizando este programa de 2 semanas. Una cohorte adicional de 6 pacientes se trata utilizando un nivel de dosis más debajo del nivel de dosis MTD de la *N*-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1*H*-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2*E*-2-propenamida durante 3 semanas para evaluar la toxicidad.

Grupos 1 y 2 - expansión de cohorte: Grupo 2: LBH589 15 mg (nivel de dosis inicial), oralmente, Lunes, Miércoles, Viernes (MWF) semanas 2-3, Q4-6 semanas. 5-Aza 75 mg/ m^2, días 1-7, Q4-6 semanas.

La fase de expansión de la dosis se inicia en la MTD para cada grupo, con el fin de tratar a las mismas poblaciones de pacientes que en la fase de escala de dosis, y la expansión incluye a todos los pacientes de MDS elegibles para el tratamiento con 5-Aza que previamente no fueron tratados debido a su edad, a un mal pronóstico, o a las condiciones médicas concurrentes, y aquéllos que se consideran como candidatos inapropiados para la terapia de inducción convencional, o quienes rechazaron la terapia de inducción convencional.

Cada programa se dirige a las cuestiones de combinar 2 fármacos con una toxicidad traslapada (es decir, mielosupresión), y a la secuencia de administración.

<u>Escala de dosis</u> - Regresión Logística Bayesiana. Se utiliza un modelo de regresión logística Bayesiana de 3 parámetros con control de sobredosis, para la escala de dosis. Este modelo incluye parámetros de inclinación y de intercepción que describen la curva de dosis-toxicidad de cada agente involucrado individualmente, más un parámetro adicional para describir cualquier toxicidad adicional asociada con el programa de dosis más densa (Grupo 1). La distribución resume la probabilidad de que cada combinación de dosis caiga en las siguientes categorías:

1) Dosificación baja: Índice de DLT debajo del 20%

2) Toxicidad objetiva: Índice de DLT de entre el 20% y < 35% (exclusivo)

3) Toxicidad excesiva: Índice de DLT de entre el 35% y < 60% (exclusivo)

4) Toxicidad inaceptable: Índice de DLT del 60% o mayor

El control de sobredosis obliga que cualquier dosis de LBH589A que tenga una escala de dosis de más del 25% termine para cada grupo cuando se hayan inscrito al menos 12 pacientes evaluables para MTD en la dosis recomendada para ese grupo.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación de (a) un inhibidor de desacetilasa de histona (HDAI); y (b) un anti-metabolito; en donde (a) es *N*-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1*H*-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2*E*-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y (b) es 5-azacitidina para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad proliferativa que es síndrome mielodisplásico (MDS) o leucemia mieloblástica aguda (AML).

2. La combinación para utilizarse de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el uso es uso simultáneo, concurrente, separado, o en secuencia.

3. La combinación para usarse de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la enfermedad es leucemia mieloblástica aguda.

4. La combinación para usarse de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la enfermedad es síndrome mielodisplásico.

5. Una combinación farmacéutica que comprende (a) *N*-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1*H*-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y (b) 5-azacitidina para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad proliferativa que es síndrome mielodisplásico (MDS) o leucemia mieloblástica aguda (AML).

6. El uso de *N*-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1*H*-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2*E*-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para la preparación de un medicamento para utilizarse en combinación con un anti-metabolito que es 5-azacitidina, para el tratamiento de una enfermedad proliferativa que es síndrome mielodisplásico (MDS) o leucemia mieloblástica aguda (AML).

7. El uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la enfermedad es leucemia mieloblástica aguda.

8. El uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la enfermedad es síndrome mielodisplásico.

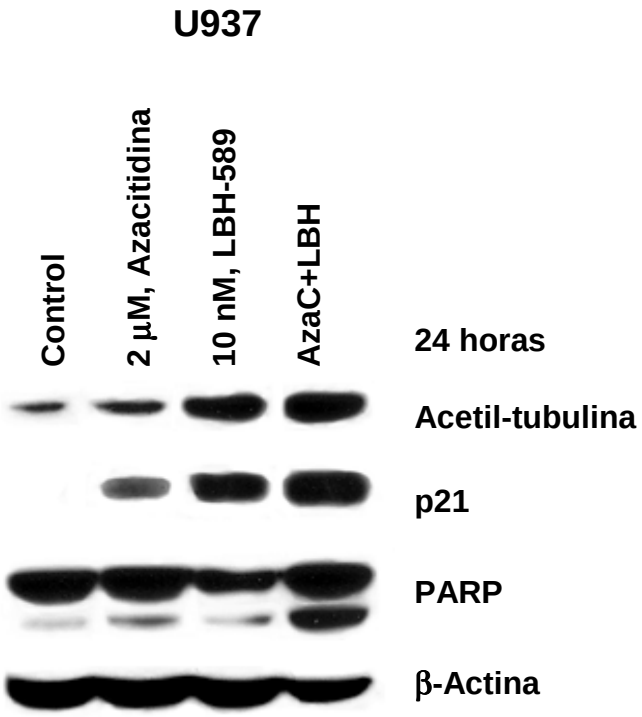

U937
Control
2 µM, Azacitidina
10 nM, LBH-589
AzaC+LBH
24 horas
Acetil-tubulina
p21
PARP
β-Actina

Figura 1

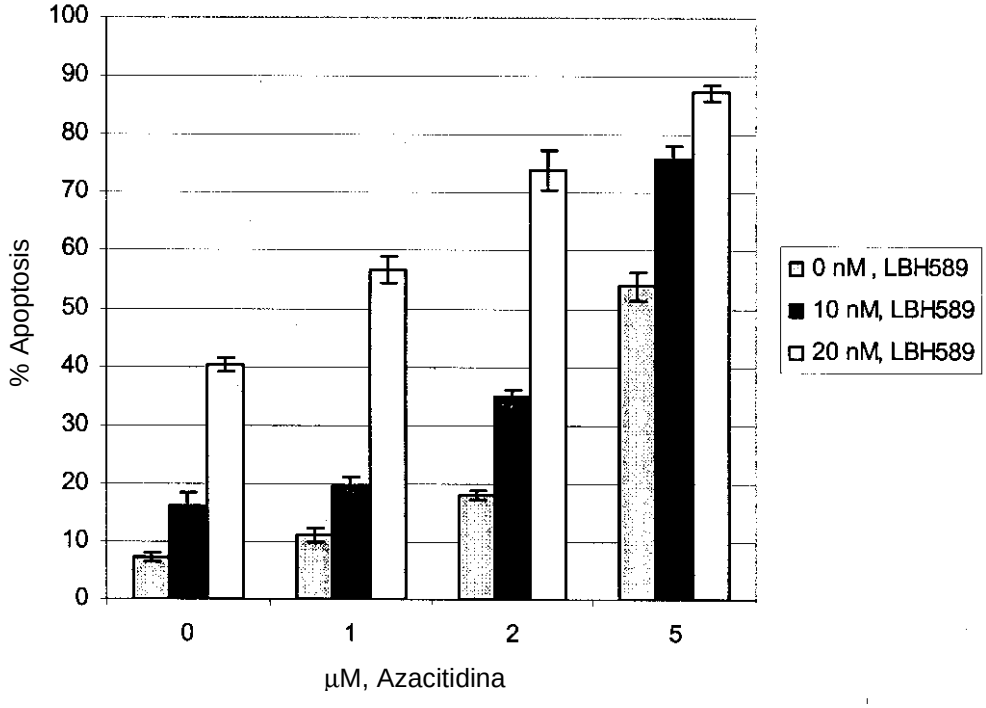

100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
% Apoptosis
0
1
2
5
µM, Azacitidina
0 nM , LBH589
10 nM, LBH589
20 nM, LBH589

Figura 2