



No. 12-069732- -00000-0000

Fecha: 2012-04-27 16:57:59 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 175

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **"COMBINACIÓN"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **A01N 43/90**

71. SOLICITANTE **GLAXOSMITHKLINE LLC**

DOMICILIO PHILADELPHIA, ESTADO DE
PENNSYLVANIA, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 27 FEB 2012

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO No. 12-069732- -00000-0000 Fecha: 2012-04-27 16:57:59 Dep. 2020 DIR NUEVASCR Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 175	icación
--	---	---------

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL-PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2010/052808	Fecha 15/10/10
Publicación Internacional No.		WO 2011/047238 A1	Fecha 21/04/11
3	(54) TÍTULO DE LA INVENCION: "COMBINACIÓN"		
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP		
A01N 43/90			
5	(71) SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
4. GLAXOSMITHKLINE LLC			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, Pennsylvania 19102, Estados Unidos de América.	
CIUDAD		Philadelphia	
DEPARTAMENTO/ESTADO		Pennsylvania	
PAÍS DE RESIDENCIA		Estados Unidos de América	
No. TELÉFONO		3264270	
E-MAIL		jllcco@lloredacamacho.com	
NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN		Estado de Delaware, Estados Unidos de América.	
7	(72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. DUMBLE		Melissa	Australia
2. KUMAR		Rakesh	Estados Unidos de América
3. LAQUERRE		Sylvie	Estados Unidos de América
4. LEBOWITZ		Peter	Estados Unidos de América
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: jllcco@lloredacamacho.com			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
Estados Unidos de América	Collegeville	Pennsylvania	c/o GlaxoSmithKline, Global Patents Dept., 1250 South Collegeville Road, P.O. Box 5089, Collegeville, Pennsylvania 19426, Estados Unidos de América.
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	(74) ☒ REPRESENTANTE ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LLOREDA RICAURTE		ALICIA	C.C 39.690.713 T.P.53.215
DIRECCIÓN		Calle 72 No 5-83 Piso 5to	
CIUDAD		Bogotá	
PAÍS		Colombia	
No. TELÉFONO		3264270	
E-MAIL		jllcco@lloredacamacho.com	
No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA			

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. Estados Unidos de América		US	61/252,213	09/10/16
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas		Universidades públicas o privadas	Entidades sin ánimo de lucro	
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.	☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.			☐ Hoja de información complementaria.	
			☐ Otros, especificar	
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 12-0014439	Fecha 14-02-2012	
15	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)				
 ALICIA LLOREDA RICAURTE Representante C.C. 39.690.713 T.P. 53.215 Apoderado				
16	ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD			
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica		
1. ☒ Descripción N° de folios: 120		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 11		10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 2		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
7. ☒ Arte final 12 x 12.		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
8. ☐ Anexo formato digital.		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		
		17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

COMBINACIÓN

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un método para el tratamiento de
5 cáncer en un mamífero y a combinaciones útiles en dicho tratamiento. En particular, el método se refiere a una combinación novedosa que comprende el inhibidor de MEK de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-
10 fenil-amino)-6,8-dimetilo;-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-1-il]-fenil}-acetamida, o de una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma, con un inhibidor de B-Raf, en particular la N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetil-etil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluoro-fenil}-2,6-difluoro-bencen-sulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, a las composiciones farmacéuticas que los comprenden, y a los
15 métodos para utilizar estas combinaciones y composiciones en el tratamiento de las condiciones en donde sea benéfica la inhibición de MEK y/o B-Raf, por ejemplo, cáncer.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El tratamiento efectivo de los trastornos hiper-proliferativos,
20 incluyendo cáncer, es una meta continua en el campo de la oncología. En términos generales, resulta cáncer por la mala regulación de los procesos normales que controlan la división celular, la diferenciación, y la muerte celular apoptótica, y se caracteriza por la proliferación de células malignas
25 que tienen el potencial para un crecimiento ilimitado, expansión local, y

-2-

metástasis sistémica. La mala regulación de los procesos normales incluye las anormalidades en las sendas de transducción de señales y la respuesta a los factores que difieran de aquéllos encontrados en las células normales.

5 Una importante gran familia de enzimas es la familia de la enzima de
cinasa de proteína. Actualmente, existen aproximadamente 500 cinasas de
proteína diferentes conocidas. Las cinasas de proteína sirven para catalizar
la fosforilación de una cadena lateral de aminoácidos en diversas proteínas
10 mediante la transferencia del γ -fosfato del complejo de ATP-Mg²⁺ a esa
cadena lateral de aminoácidos. Estas enzimas controlan la mayoría de los
procesos de señalización dentro de las células, gobernando de esta
manera la función, el crecimiento, la diferenciación y la destrucción
(apoptosis) celular a través de la fosforilación reversible de los grupos
15 hidroxilo de los residuos de serina, treonina y tirosina en las proteínas.

Los estudios han demostrado que las cinasas de proteína son
reguladores clave de muchas funciones celulares, incluyendo transducción
de señales, regulación de transcripción, movilidad celular, y división celular.
20 También se ha demostrado que varios oncogenes codifican las cinasas de
proteína, sugiriendo que las cinasas tienen una función en la oncogénesis.
Estos procesos son altamente regulados, con frecuencia por complejas
sendas intermezcladas, en donde cada cinasa será regulada ella misma
por una o más cinasas. En consecuencia, la actividad aberrante o
25 inapropiada de la cinasa de proteína puede contribuir a la elevación de los

estados de enfermedad asociados con esa actividad aberrante de la cinasa, incluyendo los trastornos proliferativos benignos y malignos, así como las enfermedades resultantes de la activación inapropiada de los sistemas inmunológico y nervioso. Debido a su relevancia fisiológica, a su
5 variedad, y a su ubicuidad, las cinasas de proteína han llegado a ser una de las familias de enzimas más importantes y ampliamente estudiadas en la investigación bioquímica y médica.

La familia de enzimas de cinasa de proteína típicamente se clasifica
10 en dos subfamilias principales: Cinasas de proteína tirosina y Cinasas de proteína serina/treonina, basándose en el residuo de aminoácido que fosforilan. Las cinasas de proteína serina/treonina (PSTK), incluyen las cinasas de proteína dependientes de AMP cíclicas y dependientes de GMP cíclicas, la cinasa de proteína dependiente de calcio y de fosfolípido, las
15 cinasas de proteína dependientes de calcio y calmodulina, las cinasas de caseína, las cinasas de proteína del ciclo de división celular, y otras. Estas cinasas son usualmente citoplásmicas o están asociadas con las fracciones en partículas de las células, posiblemente mediante las proteínas de anclaje. La actividad aberrante de la cinasa de proteína serina/treonina se
20 ha implicado o se ha sospechado en un número de patologías, tales como artritis reumatoide, soriasis, choque séptico, pérdida ósea, muchos cánceres, y otras enfermedades proliferativas. De conformidad con lo anterior, las cinasas de serina/treonina y las sendas de transducción de
25 señales de las que son parte, son objetivos importantes para el diseño de

fármacos. Las cinasas de tirosina fosforilan los residuos de tirosina. Las cinasas de tirosina tienen una función igualmente importante en la regulación celular. Estas cinasas incluyen varios receptores para moléculas tales como los factores de crecimiento y las hormonas, incluyendo el receptor del factor de crecimiento epidérmico, el receptor de insulina, el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, y otros. Los estudios han indicado que muchas cinasas de tirosina son proteínas transmembrana con sus dominios receptores localizados sobre el exterior de la célula, y sus dominios de cinasa sobre el interior. También hay mucho trabajo en progreso para identificar los moduladores de las cinasas de tirosina igualmente.

Las cinasas de tirosina receptoras (RTKs) catalizan la fosforilación de ciertos residuos de aminoácidos de tirosilo en diversas proteínas, incluyendo ellas mismas, que regulan el crecimiento, la proliferación, y la diferenciación celular.

Corriente abajo de varias cinasas de tirosina receptoras (RTKs) están varias sendas de señalización, estando entre ellas la senda de cinasa Ras-Raf-MEK-ERK. Actualmente se entiende que la activación de las proteínas de Ras GTPasa en respuesta a los factores de crecimiento, a las hormonas, a las citoquinas, etc., estimula la fosforilación y la activación de las cinasas Raf. Estas cinasas entonces fosforilan y activan las cinasas de proteína intracelulares MEK1 y MEK2, las cuales a su vez fosforilan y activan otras cinasas de proteína, ERK1 y 2. Esta senda de señalización,

también conocida como la senda de la cinasa de proteína activada por mitógeno (MAPK) o la cascada citoplásmica, media las respuestas celulares a las señales de crecimiento. La última función de la misma es vincular la actividad del receptor a la membrana celular con la modificación de los objetivos citoplásmicos o nucleares que regulan la proliferación, diferenciación, y supervivencia celular.

La activación constitutiva de esta senda es suficiente para inducir la transformación celular. Se ha encontrado con frecuencia la activación mal regulada de la senda de la cinasa MAP debida a la activación aberrante de la cinasa de tirosina receptora, a las mutaciones de Ras, o a las mutaciones de Raf, en los cánceres humanos, y representa un importante factor que determina el control anormal del crecimiento. En las malignidades humanas, las mutaciones Ras son comunes, habiéndose identificado en aproximadamente el 30 por ciento de los cánceres. La familia Ras de las proteínas de GTPasa (las proteínas que convierten el trifosfato de guanosina hasta difosfato de guanosina) relevan las señales desde los receptores del factor de crecimiento activados hasta los compañeros intracelulares corriente abajo. Entre los objetivos reclutados por la Ras enlazada a membrana activa, es prominente la familia de las cinasas de proteína serina/treonina Raf. La familia Raf está compuesta de tres cinasas relacionadas (A-, B- y C-Raf) que actúan como los efectores corriente abajo de Ras. A su vez, la activación de Raf mediada por Ras desencadena la activación de MEK1 y MEK2 (cinasas MAP / ERK 1 y 2),

las cuales a su vez fosforilan ERK1 y ERK2 (quinasas reguladas por la señal extracelular 1 y 2) sobre la tirosina-185 y la treonina-183. Las ERK1 y ERK2 activadas se translocalizan y se acumulan en el núcleo, en donde pueden fosforilar una variedad de sustratos, incluyendo los factores de transcripción que controlan el crecimiento y la sobrevivencia celular. Dada la importancia de la senda de Ras / Raf / MEK / ERK en el desarrollo de los cánceres humanos, los componentes de cinasa de la cascada de señalización están surgiendo como objetivos potencialmente importantes para la modulación del progreso de la enfermedad en el cáncer y en otras enfermedades proliferativas.

MEK1 y MEK2 son miembros de una familia más grande de cinasas de especificidad doble (MEK1-7) que fosforilan los residuos de treonina y tirosina de diversas cinasas MAP. MEK1 y MEK2 son codificadas por distintos genes, pero comparten una alta homología (80 por ciento) tanto dentro de los dominios catalíticos C-terminales de la cinasa, como en la mayor parte de la región reguladora N-terminal. Las formas oncogénicas de MEK1 y MEK2 no se han encontrado en los cánceres humanos, pero se ha demostrado que la activación constitutiva de MEK da como resultado la transformación celular. En adición a Raf, la MEK también puede ser activada por otros oncogenes igualmente. Hasta ahora, Los únicos sustratos conocidos de MEK1 y MEK2 son ERK1 y ERK2. Esta especificidad del sustrato inusual en adición a la capacidad única para fosforilar ambos residuos de tirosina y treonina colocan a MEK1 y MEK2 en

un punto crítico en la cascada de transducción de señales que les permiten integrar muchas señales extracelulares en la senda de MAPK.

De conformidad con lo anterior, se ha reconocido que un inhibidor de una proteína de la senda de cinasa MAPK (por ejemplo, MEK) debería ser
5 valioso como un agente anti-proliferativo, pro-apoptótico, y anti-invasivo, para utilizarse en la contención y/o el tratamiento de las enfermedades proliferativas o invasivas.

Más aún, también se sabe que un compuesto que tenga una
10 actividad inhibidora de MEK, induce efectivamente la inhibición de la actividad de ERK1/2 y la supresión de la proliferación celular (The Journal of Biological Chemistry, Volumen 276, Número 4, páginas 2686-2692, 2001), y se espera que el compuesto muestre efectos sobre las enfermedades causadas por una proliferación celular indeseable, tales
15 como la génesis tumoral y/o el cáncer.

Se han identificado mutaciones en diversas Ras GTPasas y en la cinasa B-Raf, que pueden conducir a la activación sostenida y constitutiva de la senda de MAPK, lo cual da como resultado finalmente un aumento en
20 la división y sobrevivencia celular. Como una consecuencia de esto, estas mutaciones se han vinculado fuertemente con el establecimiento, el desarrollo, y el progreso de una amplia gama de cánceres humanos. La función biológica de las cinasas Raf, y específicamente aquella de la B-Raf, en la transducción de señales, se describe en Davies, H. y colaboradores,
25 *Nature* (2002) 9: 1-6; Garnett, M.J. y Marais, R., *Cancer Cell* (2004) 6: 313-

319; Zebisch, A. y Troppmair, J., *Cell. Mol. Life Sci.* (2006) 63: 1314-1330; Midgley, R.S. y Kerr, D.J., *Crit. Rev. Onc/Hematol.* (2002) 44: 109-120; Smith, R.A. y colaboradores, *Curr. Top. Med. Chem.* (2006) 6: 1071-1089; y Downward, J., *Nat. Rev. Cancer* (2003) 3: 11-22.

5 Las mutaciones que se presentan naturalmente de la cinasa B-Raf que activan la señalización de la senda de MAPK se han encontrado en un gran porcentaje de melanomas humanos (Davies (2002) *supra*), y cánceres de tiroides (Cohen y colaboradores *J. Nat. Cancer Inst.* (2003) 95(8) 625-
10 627, y Kimura y colaboradores, *Cancer Res.* (2003) 63(7) 1454-1457), así como a frecuencias más bajas, pero todavía significativas, en los siguientes:

Adenocarcinoma de Barret (Garnett y colaboradores, *Cancer Cell* (2004) 6 313-319, y Sommerer y colaboradores, *Oncogene* (2004) 23(2)
15 554-558), carcinomas del tracto biliar (Zebisch y colaboradores, *Cell. Mol. Life Sci.* (2006) 63 1314-1330), cáncer de mama (Davies (2002) *supra*), cáncer cervical (Moreno-Bueno y colaboradores, *Clin. Cancer Res.* (2006) 12(12) 3865-3866), colangiocarcinoma (Tannapfel y colaboradores, *Gut* (2003) 52(5) 706-712), tumores del sistema nervioso central, incluyendo
20 tumores primarios del sistema nervioso central (CNS), tales como glioblastomas, astrocitomas y ependimomas (Knobbe y colaboradores, *Acta Neuropathol. (Berl.)* (2004) 108(6) 467-470, Davies (2002) *supra*, y Garnett y colaboradores, *Cancer Cell* (2004) *supra*), y tumores secundarios
25 del sistema nervioso central (CNS) (es decir, metástasis al sistema

nervioso central de tumores que se originan fuera del sistema nervioso central), cáncer colo-rectal, incluyendo carcinoma de colon del intestino grueso (Yuen y colaboradores, *Cancer Res.* (2002) 62(22) 6451-6455, Davies (2002) *supra*, y Zebisch y colaboradores, *Cell. Mol. Life Sci.* (2006),
5 cáncer gástrico (Lee y colaboradores, *Oncogene* (2003) 22(44) 6942-6945), carcinoma de cabeza y cuello, incluyendo carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (Cohen y colaboradores, *J. Nat. Cancer Inst.* (2003) 95(8) 625-627, y Weber y colaboradores, *Oncogene* (2003) 22(30) 4757-
10 4759), cánceres hematológicos, incluyendo leucemias (Garnett y colaboradores, *Cancer Cell* (2004) *supra*, en particular leucemia linfoblástica aguda (Garnett y colaboradores, *Cancer Cell* (2004) *supra*, y Gustafsson y colaboradores, *Leukemia* (2005) 19(2) 310-312), leucemia mielógena aguda (AML) (Lee y colaboradores, *Leukemia* (2004) 18(1) 170-
15 172, y Christiansen y colaboradores *Leukemia* (2005) 19(12) 2232-2240), síndromes mielodisplásicos (Christiansen y colaboradores, *Leukemia* (2005) *supra*), y leucemia mielógena crónica (Mizuchi y colaboradores, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2005) 326(3) 645-651); linfoma de Hodgkin (Figl y colaboradores, *Arch. Dermatol.* (2007) 143(4) 495-499),
20 linfoma no de Hodgkin (Lee y colaboradores, *Br. J. Cancer* (2003) 89(10) 1958-1960), leucemia megacarioblástica (Eychene y colaboradores, *Oncogene* (1995) 10(6) 1159-1165), y mieloma múltiple (Ng y colaboradores, *Br. J. Haematol.* (2003) 123(4) 637-645), carcinoma
25 hepatocelular (Garnett y colaboradores, *Cancer Cell* (2004),

Cáncer de pulmón (Brose y colaboradores, *Cancer Res.* (2002) 62(23) 6997-7000, Cohen y colaboradores, *J. Nat. Cancer Inst.* (2003) *supra*, y Davies (2002) *supra*), incluyendo cáncer pulmonar microcelular (Pardo y colaboradores, *EMBO J.* (2006) 25(13) 3078-3088), y cáncer pulmonar no microcelular (Davies (2002) *supra*), cáncer de ovario (Russell y McCluggage, *J. Pathol.* (2004) 203(2) 617-619, y Davies (2002) *supra*), cáncer endometrial (Garnett y colaboradores, *Cancer Cell* (2004) *supra*, y Moreno-Bueno y colaboradores, *Clin. Cancer Res.* (2006) *supra*), cáncer pancreático (Ishimura y colaboradores, *Cancer Lett.* (2003) 199(2) 169-173), adenoma de pituitaria (De Martino y colaboradores, *J. Endocrinol. Invest.* (2007) 30(1) RC1-3), cáncer de próstata (Cho y colaboradores, *Int. J. Cancer* (2006) 119(8) 1858-1862), cáncer renal (Nagy y colaboradores, *Int. J. Cancer* (2003) 106(6) 980-981), sarcoma (Davies (2002) *supra*), y cánceres de piel (Rodríguez-Viciano y colaboradores, *Science* (2006) 311(5765) 1287-1290, y Davies (2002) *supra*). La sobre-expresión de c-Raf se ha vinculado a la leucemia mielógena aguda (AML) (Zebisch y colaboradores, *Cancer Res.* (2006) 66(7) 3401-3408, y Zebisch (*Cell. Mol. Life Sci.* (2006)), y a la eritroleucemia (Zebisch y colaboradores, *Cell. Mol. Life Sci.* (2006)).

En virtud de la función que tienen las cinasas de la familia Raf en estos cánceres, y en los estudios de exploración con una gama de agentes pre-clínicos y terapéuticos, incluyendo uno selectivamente dirigido a la inhibición de la actividad de la cinasa B-Raf (King A.J. y colaboradores,

(2006) *Cancer Res.* 66:11100-11105), en general es aceptado que los inhibidores de una o más cinasas de la familia Raf serán útiles para el tratamiento de estos cánceres o de otra condición asociada con la cinasa RAF.

5 La mutación de B-Raf también se ha implicado en otras condiciones, incluyendo el síndrome cardio-facio-cutáneo (Rodríguez-Viciano y colaboradores, *Science* (2006) 311(5765) 1287-1290), y la enfermedad de riñón poliquístico (Nagao y colaboradores, *Riñón Int.* (2003) 63(2) 427-437).

10 Aunque ha habido muchos avances recientes en el tratamiento de cáncer con compuestos tales como los inhibidores de MEK y de B-Raf, sigue existiendo una necesidad de un tratamiento más efectivo y/o mejorado de un individuo que padezca de los efectos del cáncer.

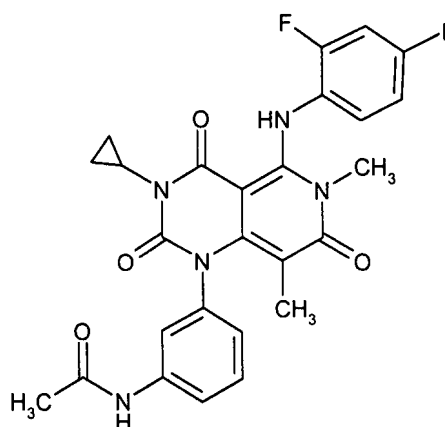
BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

15 Los presentes inventores han identificado una combinación de agentes quimioterapéuticos que proporcionan un aumento en la actividad sobre la monoterapia. En particular, se describe la combinación de fármacos que incluye el inhibidor de MEK de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenil-amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido-[4,3-
20 d]-pirimidin-1-il]-fenil}-acetamida, o de una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma, en combinación con el inhibidor de B-Raf de N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetil-etil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluoro-fenil}-2,6-difluoro-bencen-sulfonamida o de una sal
25 farmacéuticamente aceptable de la misma.

El inhibidor de MEK de la invención está representado por la estructura de la fórmula (I):

5

10

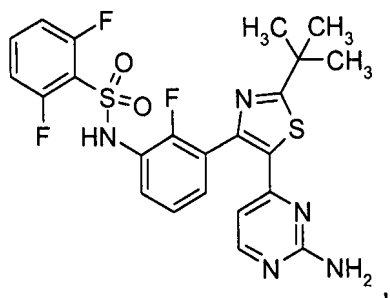


o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo (colectivamente referidos en la presente como “el compuesto A”),

15

El inhibidor de B-Raf de la invención está representado por la estructura de la fórmula (II):

20

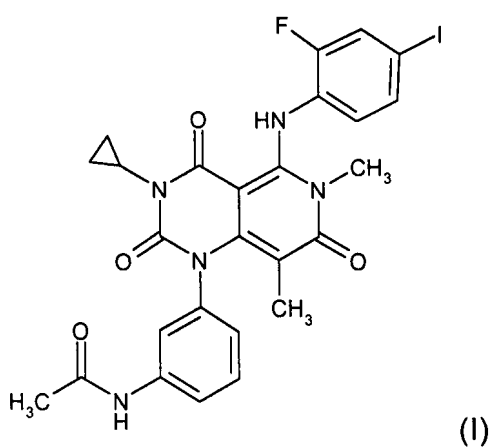


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (colectivamente referidos en la presente como “el compuesto B”).

25

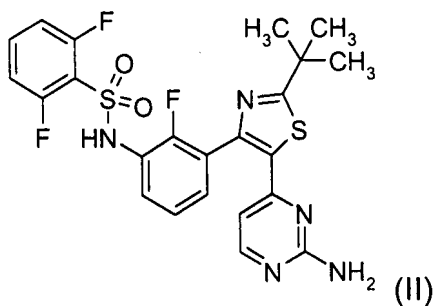
En un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una combinación que comprende:

(i) un compuesto de la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo; y

(ii) un compuesto de la fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

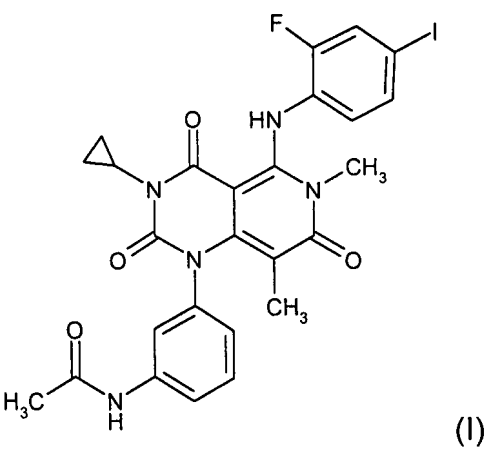
En otro aspecto de la invención, se proporciona una combinación

que comprende:

N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenil-amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-1-il]-fenil}-acetamida, sulfóxido de dimetilo (solvato), y N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetil-etil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluoro-fenil}-2,6-difluoro-bencen-sulfonamida, metan-sulfonato.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona una combinación que comprende:

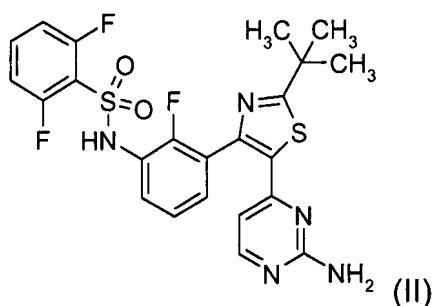
(i) un compuesto de la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo; y

(ii) un compuesto de la fórmula (II):

-15-



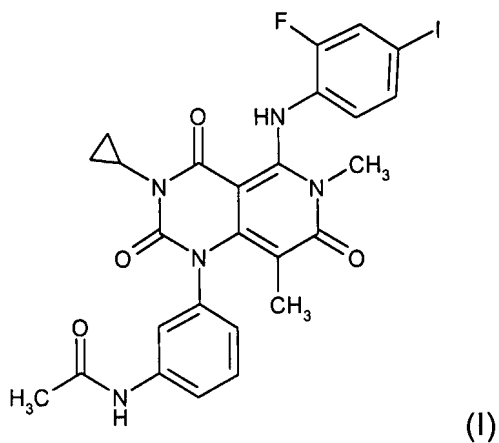
5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
para utilizarse en terapia.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona una
combinación que comprende:

10

(i) un compuesto de la fórmula (I):



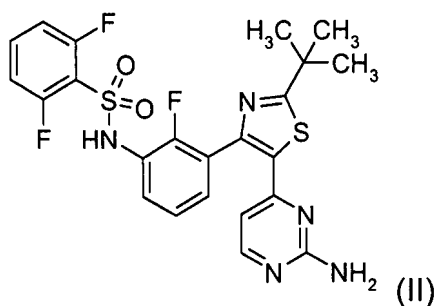
15

20

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del
mismo; y

(ii) un compuesto de la fórmula (II):

25



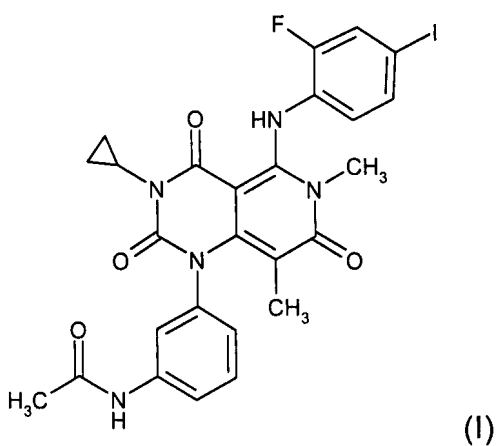
5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
para utilizarse en el tratamiento de cáncer.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona una
composición farmacéutica, la cual comprende:

10

(i) un compuesto de la fórmula (I):



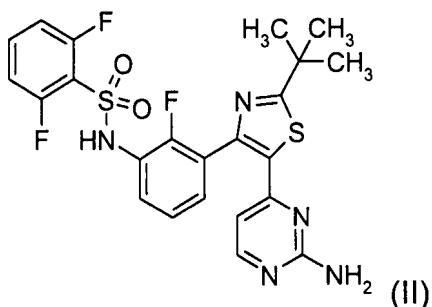
15

20

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del
mismo; y

(ii) un compuesto de la fórmula (II):

25

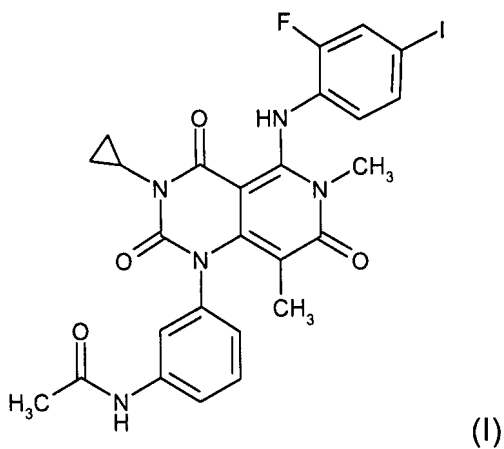


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

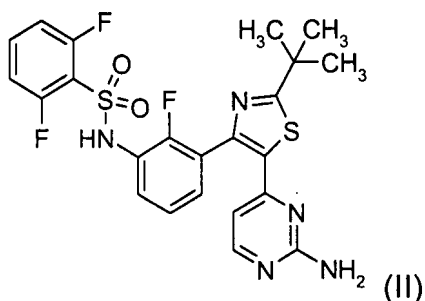
En otro aspecto, se proporciona el uso de una combinación que comprende:

(i) un compuesto de la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo; y

(ii) un compuesto de la fórmula (II):



5

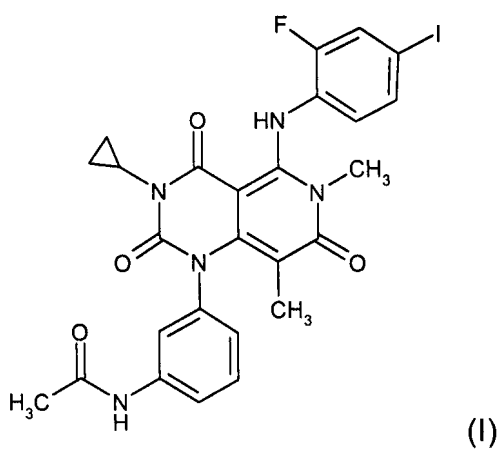
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

En otro aspecto, se proporciona un método para el tratamiento de
cáncer en un mamífero, el cual comprende administrar a este mamífero:

10

(i) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la
fórmula (I):



15

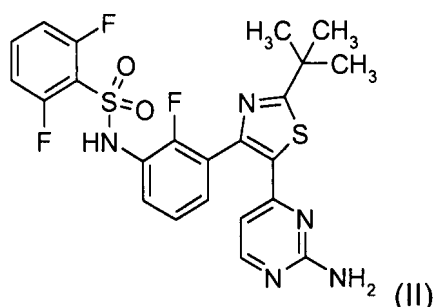
(I)

20

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del
mismo; y

(ii) un compuesto de la fórmula (II):

25



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, se proporciona un método para el tratamiento de cáncer en un ser humano que lo necesite, el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenil-amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-1-il]-fenil}-acetamida, o de una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma, y N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetil-etil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluoro-fenil}-2,6-difluoro-bencen-sulfonamida, o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En otro aspecto, se proporciona un método para el tratamiento de cáncer en un ser humano que lo necesite, el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenil-amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-1-il]-fenil}-acetamida, sulfóxido de dimetilo (solvato), y N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetil-etil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluoro-fenil}-2,6-difluoro-bencen-

sulfonamida, metan-sulfonato.

En un aspecto adicional de esta invención se proporciona un método para el tratamiento de cáncer en un mamífero que lo necesite, el cual comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de la invención, en donde la combinación se administra dentro de un período específico y por una duración de tiempo.

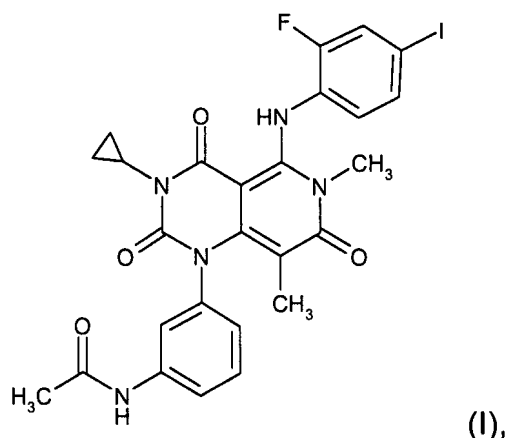
BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 es una gráfica que muestra la inhibición del crecimiento tumoral debida a la administración del inhibidor de MEK del Compuesto A, el inhibidor de B-Raf del Compuesto B, y la combinación de los mismos.

La Figura 2 es una gráfica que muestra la inhibición del crecimiento tumoral debida a la administración del inhibidor de MEK del Compuesto A, el inhibidor de B-Raf del Compuesto B, y la combinación de los mismos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Como se utiliza en la presente, el inhibidor de MEK de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenil-amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-1-il]-fenil}-acetamida, o de una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma, está representado por un compuesto de la fórmula (I):

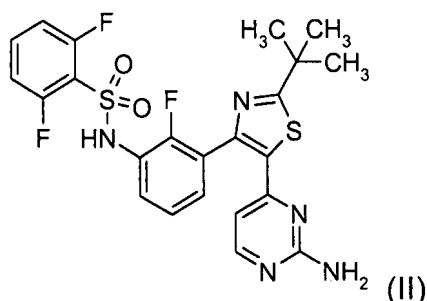


o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

Para mayor conveniencia, el grupo de posibles compuestos y sales o solvatos es referido colectivamente como el Compuesto A, significando que la referencia al Compuesto A se referirá a cualquiera del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable o el solvato del mismo en la alternativa.

Dependiendo de la convención de nombramiento, el compuesto de la fórmula (I) también puede ser referido apropiadamente como *N*-{3-[3-ciclopropil-5-[(2-fluoro-4-yodo-fenil)-amino]-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-pirido-[4,3-*d*]-pirimidin-1(2H)-il]-fenil}-acetamida.

Como se utiliza en la presente, el inhibidor de B-Raf de *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetil-etil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluoro-fenil}-2,6-difluoro-bencen-sulfonamida, o de la sal farmacéuticamente aceptable de la misma, está representado por un compuesto fórmula (II):



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

Para mayor conveniencia, el grupo de posibles compuestos y sales es colectivamente referido como el Compuesto B, significando que la referencia al Compuesto B se referirá a cualquiera del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la alternativa.

15

Como se utiliza en la presente, el término "combinación de la invención" se refiere a una combinación que comprende el Compuesto A y el Compuesto B.

20

Como se utiliza en la presente, el término "neoplasma" se refiere a un crecimiento anormal de las células o del tejido, y se entiende que incluye los crecimientos benignos, es decir, no cancerosos, y malignos, es decir, crecimientos cancerosos. El término "neoplásico" significa de, o relacionado con, un neoplasma.

25

Como se utiliza en la presente, se entiende que el término "agente" significa una sustancia que produce un efecto deseado en un tejido, sistema, animal, mamífero, humano, u otro sujeto. De conformidad con lo anterior, se entiende que el término "agente anti-neoplásico" significa una

sustancia que produce un efecto anti-neoplásico en un tejido, sistema, animal, mamífero, humano, u otro sujeto. También se debe entender que un “agente” puede ser un solo compuesto o una combinación o una composición de dos o más compuestos.

5 El término “tratar” y los derivados del mismo, como se utilizan en la presente, significa la terapia terapéutica. Con referencia a una condición particular, tratar significa: (1) mitigar la condición o una o más de las manifestaciones biológicas de la condición, (2) interferir con (a) uno o más
10 puntos en la cascada biológica que conduce a, o que es responsable de, la condición, o (b) una o más de las manifestaciones biológicas de la condición (3) aliviar uno o más de los síntomas, efectos, o efectos secundarios asociados con la condición, o uno o más de los síntomas, efectos, o efectos secundarios asociados con la condición o con el
15 tratamiento de la misma, o (4) hacer más lento el progreso de la condición o de una o más de las manifestaciones biológicas de la condición.

Como se utiliza en la presente, se entiende que “prevención” se refiere a la administración profiláctica de un fármaco con el fin de disminuir
20 sustancialmente la probabilidad o la gravedad de una condición o manifestación biológica de la misma, o para retardar el establecimiento de dicha condición o manifestación biológica de la misma. El experto apreciará que “prevención” no es un término absoluto. La terapia profiláctica es apropiada, por ejemplo, cuando un sujeto se considera en alto riesgo de
25 desarrollar cáncer, tal como cuando un sujeto tiene una fuerte historia

familiar de cáncer, o cuando un sujeto se ha expuesto a un carcinógeno.

Como se utiliza en la presente, el término "cantidad efectiva" significa la cantidad de un fármaco o de un agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que
5 esté siendo buscada, por ejemplo, por un investigador o por un clínico. Adicionalmente, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa cualquier cantidad que, comparándose con un sujeto correspondiente que no haya recibido esa cantidad, da como resultado un mejor tratamiento,
10 sanado, prevención, o mitigación de una enfermedad, trastorno, o efecto secundario, o una disminución en la velocidad de avance de una enfermedad o de un trastorno. El término también incluye dentro de su alcance, las cantidades efectivas para mejorar la función fisiológica normal.

Los Compuestos A y/o B pueden contener uno o más átomos
15 quirales, o pueden ser de otra manera capaces de existir como enantiómeros. De conformidad con lo anterior, los compuestos de esta invención incluyen las mezclas de enantiómeros, así como los enantiómeros purificados, o las mezclas enantioméricamente enriquecidas.
20 También, se entiende que todos los tautómeros y las mezclas de tautómeros se incluyen dentro del alcance del Compuesto A y del Compuesto B.

También, se entiende que los Compuestos A y B se pueden presentar, por separado o juntos, como solvatos. Como se utiliza en la
25 presente, el término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría

variable formado por un soluto (en esta invención, los compuestos de la fórmula (I) o (II), o una sal de los mismos, y un solvente). Los solventes para el propósito de la invención no pueden interferir con la actividad biológica del soluto. Los ejemplos de los solventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, metanol, sulfóxido de dimetilo, etanol, y ácido acético. En una modalidad, el solvente utilizado es un solvente farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de los solventes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, sin limitación, agua, etanol, y ácido acético. En otra modalidad, el solvente utilizado es agua.

Los Compuestos A y B pueden tener la capacidad para cristalizarse en más de una forma, una característica que es un polimorfismo conocido, y se entiende que estas formas polimórficas ("polimorfos") están dentro del alcance de los Compuestos A y B. El polimorfismo se puede presentar en términos generales como una respuesta a los cambios en la temperatura o en la presión, o en ambas, y también puede resultar de las variaciones en el proceso de cristalización. Los polimorfos se pueden distinguir por diversas características físicas conocidas en la materia, tales como los patrones de difracción de rayos-X, la solubilidad, y el punto de fusión.

El Compuesto A se da a conocer y se reivindica, junto con las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y también como los solvatos del mismo, como útil como un inhibidor de la actividad de MEK, en particular en el tratamiento de cáncer, en la Publicación Internacional Número WO 2005/121142. El Compuesto A es el compuesto del Ejemplo 4-1. El

Compuesto A se puede preparar como se describe en la Publicación Internacional Número WO 2005/121142.

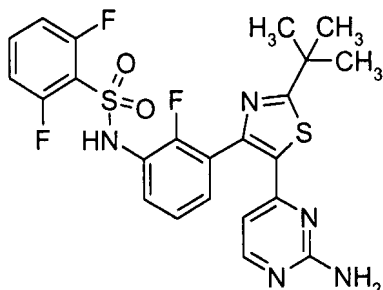
De una manera adecuada, el Compuesto A está en la forma de un solvato de sulfóxido de dimetilo. De una manera adecuada, el Compuesto A está en la forma de una sal de sodio. De una manera adecuada, el Compuesto A está en la forma de un solvato seleccionado a partir de: hidrato, ácido acético, etanol, nitro-metano, cloro-benceno, 1-pentanol, alcohol isopropílico, etilen-glicol y 3-metil-1-butanol. Estos solvatos y formas de sal pueden ser preparados por un experto en la materia a partir de la descripción de la Publicación Internacional Número WO 2005/121142.

El Compuesto B se da a conocer y se reivindica, junto con las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, como útil como un inhibidor de la actividad de B-Raf, en particular en el tratamiento de cáncer, en la Solicitud de Patente del TCP Número PCT/US09/42682. el Compuesto B es incorporado por los Ejemplos 58a a 58e de la solicitud. La Solicitud del TCP se publicó el 12 de Noviembre de 2009 como la Publicación Número WO2009/137391, y se incorpora a la presente como referencia.

De una manera más particular, el Compuesto B se puede preparar de acuerdo con los siguientes métodos:

Método 1: Compuesto B (primera forma de cristal) -N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetil-etil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluoro-fenil}-2,6-difluoro-bencen-sulfonamida:

-27-



Una suspensión de la *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetil-
 etil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluoro-fenil}-2,6-difluoro-bencen-sulfonamida (196
 miligramos, 0.364 milimoles), y amoníaco en metanol 7M (8 mililitros, 56.0
 milimoles), se calentó en un tubo sellado hasta 90°C durante 24 horas. La
 reacción se diluyó con dicloro-metano (DCM), y se agregó gel de sílice, y
 se concentró. El producto crudo se pasó por cromatografía sobre gel de
 sílice eluyendo con el 100 por ciento de dicloro-metano (DCM) hasta 1:1
 [DCM:(9:1 de EtOAc:MeOH)]. Las fracciones limpias se concentraron para
 proporcionar el producto crudo. El producto crudo se volvió a purificar
 mediante HPLC en fase inversa (un gradiente de acetonitrilo:agua con
 ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento en ambos). Las fracciones limpias
 combinadas se concentraron, entonces se dividieron entre dicloro-metano
 (DCM) y NaHCO₃ saturado. La capa de dicloro-metano (DCM) se separó y
 se secó sobre Na₂SO₄. Se obtuvo el compuesto del título, *N*-{3-[5-(2-amino-
 4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetil-etil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluoro-fenil}-2,6-difluoro-
 bencen-sulfonamida (94 miligramos, 47 por ciento de rendimiento). ¹H RMN
 (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.83 (s, 1 H), 7.93 (d, *J*=5.2 Hz, 1 H), 7.55 -
 7.70 (m, 1 H), 7.35 - 7.43 (m, 1 H), 7.31 (t, *J*=6.3 Hz, 1 H), 7.14 - 7.27 (m, 3

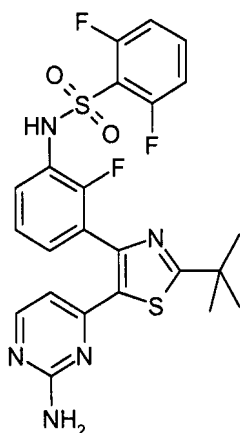
H), 6.70 (s, 2 H), 5.79 (d, $J=5.13$ Hz, 1 H), 1.35 (s, 9 H). MS (ESI): 519.9 [M+H]⁺.

Método 2: Compuesto B (forma de cristal alternativa) -N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetil-etil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluoro-fenil}-2,6-difluoro-bencen-sulfonamida.

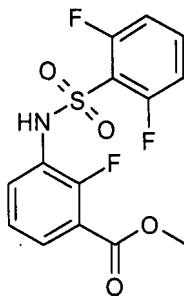
19.6 miligramos de la *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetil-etil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluoro-fenil}-2,6-difluoro-bencen-sulfonamida (se puede preparar de acuerdo con el Ejemplo 58a) se combinó con 500 microlitros de acetato de etilo en un frasco de 2 mililitros a temperatura ambiente. Se cicló la temperatura de la pasta acuosa entre 0°C y 40°C durante 48 horas. La pasta acuosa resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente, y los sólidos se recolectaron mediante filtración al vacío. Los sólidos se analizaron mediante los análisis de Raman, PXRD, DSC/TGA, los cuales indicaron una forma de cristal diferente de las formas de cristal resultantes del Ejemplo 58a, anterior.

Método 3: Compuesto B (forma de cristal alternativa, lote grande) - N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetil-etil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluoro-fenil}-2,6-difluoro-bencen-sulfonamida.

-29-



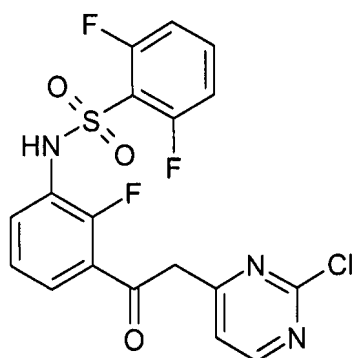
Paso A: 3-[(2,6-difluoro-fenil)-sulfonil]-amino-2-fluoro-benzoato
de metilo



El 3-amino-2-fluoro-benzoato de metilo (50 gramos, 1 equivalente) se cargó en un reactor, seguido por dicloro-metano (DCM) (250 mililitros, 5 volúmenes). El contenido se agitó y se enfrió hasta aproximadamente 15°C, y se agregó piridina (26.2 mililitros, 1.1 equivalentes). Después de la adición de la piridina, el contenido del reactor se ajustó hasta aproximadamente 15°C, y se inició la adición de cloruro de 2,6-difluoro-bencen-sulfonilo (39.7 mililitros, 1.0 equivalentes) por medio de un embudo de adición. La temperatura durante la adición se mantuvo <25°C. Después de la adición completa, el contenido del reactor se calentó hasta 20-25°C y se sostuvo durante la noche. Se agregó acetato de etilo (150 mililitros), y se

removió el dicloro-metano (DCM) mediante destilación. Una vez que se completó la destilación, la mezcla de reacción entonces se diluyó una vez más con acetato de etilo (5 volúmenes), y se concentró. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 volúmenes), y agua (4 volúmenes), y el contenido se calentó hasta 50-55°C con agitación hasta que se disolvieron todos los sólidos. Las capas se asentaron y se separaron. La capa orgánica se diluyó con agua (4 volúmenes), y el contenido se calentó hasta 50-55° durante 20 a 30 minutos. Las capas se asentaron y entonces se separaron, y la capa de acetato de etilo se evaporó bajo presión reducida hasta aproximadamente 3 volúmenes. Se agregó acetato de etilo (5 volúmenes), y nuevamente se evaporó bajo presión reducida hasta aproximadamente 3 volúmenes. Entonces se agregó ciclohexano (9 volúmenes) al reactor, y el contenido se calentó hasta el reflujo durante 30 minutos, entonces se enfrió hasta 0°C. Los sólidos se filtraron y se enjuagaron con ciclohexano (100 mililitros, 2 veces). Los sólidos se secaron al aire durante la noche, para obtener el 3-[[[(2,6-difluoro-fenil)-sulfonil]-amino]-2-fluoro-benzoato de metilo (94.1 gramos, 91 por ciento).

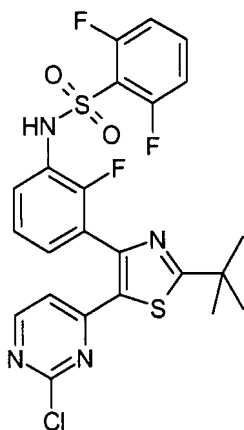
Paso B: *N*-{3-[(2-cloro-4-pirimidinil)-acetil]-2-fluoro-fenil}-2,6-difluoro-bencen-sulfonamida



El 3-[[2,6-difluoro-fenil]-sulfonil]-amino-2-fluoro-benzoato de metilo (490 gramos, 1 equivalente), preparado en términos generales de acuerdo con el paso A, anterior, se disolvió en tetrahidrofurano (2.45 litros, 5 volúmenes), y se agitó y se enfrió hasta 0-3°C. Se cargó una solución de bis-(trimetil-silil)-amida de litio 1M en tetrahidrofurano (5.25 litros, 3.7 equivalentes) a la mezcla de reacción, seguido por la adición de 2-cloro-4-metil-pirimidina (238 gramos, 1.3 equivalentes) en tetrahidrofurano (2.45 litros, 5 volúmenes). La reacción se agitó luego durante 1 hora. La reacción se apagó con HCl 4.5M (3.92 litros, 8 volúmenes). La capa acuosa (la capa inferior) se removió y se desechó. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida hasta aproximadamente 2 litros. Se agregó IPAC (acetato de isopropilo) (2.45 litros) a la mezcla de reacción, la cual se concentró entonces hasta aproximadamente 2 litros. Se agregaron IPAC (0.5 litros) y MTBE (2.45 litros), y se agitaron durante la noche bajo N₂. Los sólidos se filtraron. Los sólidos y el filtrado madre se volvieron a agregar juntos, y se agitaron durante varias horas. Los sólidos se filtraron y se lavaron con metil-terbutil-éter (MTBE) (aproximadamente 5 volúmenes). Los sólidos se pusieron en un horno al vacío a 50°C durante la noche. Los sólidos se

secaron en un horno al vacío a 30°C durante el fin de semana, para obtener la *N*-{3-[(2-cloro-4-pirimidinil)-acetil]-2-fluoro-fenil}-2,6-difluoro-bencen-sulfonamida (479 gramos, 72 por ciento).

Paso C: *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetil-etil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluoro-fenil}-2,6-difluoro-bencen-sulfonamida



En un recipiente del reactor, se cargó la *N*-{3-[(2-cloro-4-pirimidinil)-acetil]-2-fluoro-fenil}-2,6-difluoro-bencen-sulfonamida (30 gramos, 1 equivalente), seguida por dicloro-metano (DCM) (300 mililitros). La pasta acuosa de la reacción se enfrió hasta aproximadamente 10°C, y se agregó N-bromo-succinimida ("NBS") (12.09 gramos, 1 equivalente), en 3 porciones aproximadamente iguales, agitando durante 10 a 15 minutos entre cada adición. Después de la adición final de N-bromo-succinimida (NBS), la mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 20°C, y se agitó durante 45 minutos. Entonces se agregó agua (5 volúmenes) al recipiente de reacción, y la mezcla se agitó, y luego las capas se separaron. Nuevamente se agregó agua (5 volúmenes) a la capa de dicloro-metano (DCM), y la mezcla se agitó, y las capas se separaron. Las

capas de dicloro-metano (DCM) se concentraron hasta aproximadamente 120 mililitros. Se agregó acetato de etilo (7 volúmenes) a la mezcla de reacción, y se concentró hasta aproximadamente 120 mililitros. Entonces se agregó dimetil-acetamida (270 mililitros) a la mezcla de reacción, y se
5 enfrió hasta aproximadamente 10°C. Se agregó 2,2-dimetil-propano-
tioamida (1.3 gramos, 0.5 equivalentes) en 2 porciones iguales al contenido del reactor con agitación durante aproximadamente 5 minutos entre las adiciones. La reacción se calentó hasta 20-25°C. Después de 45 minutos,
10 el contenido del recipiente se calentó hasta 75°C, y se sostuvo durante 1.75 horas. La mezcla de reacción entonces se enfrió a 5°C, y se cargó lentamente agua (270 mililitros), manteniendo la temperatura debajo de 30°C. Luego se cargó acetato de etilo (4 volúmenes), y la mezcla se agitó y se separaron las capas. Nuevamente se cargó acetato de etilo (7
15 volúmenes) a la capa acuosa, y el contenido se agitó y se separó. De nuevo se agregó acetato de etilo (7 volúmenes) a la capa acuosa, y el contenido se agitó y se separó. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (4 volúmenes) 4 veces, y se agitaron durante la noche a 20-25°C. Las capas orgánicas se concentraron entonces bajo calor y vacío
20 hasta 120 mililitros. El contenido del recipiente se calentó entonces hasta 50°C, y se agregaron lentamente heptanos (120 mililitros). Después de la adición de los heptanos, el contenido del recipiente se calentó hasta el reflujo, entonces se enfrió hasta 0°C, y se sostuvo durante
25 aproximadamente 2 horas. Los sólidos se filtraron y se enjuagaron con

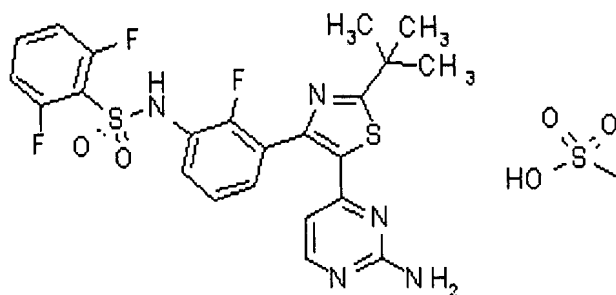
heptanos (2 volúmenes, 2 veces). El producto sólido entonces se secó al vacío a 30°C para obtener la *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetil-etil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluoro-fenil}-2,6-difluoro-bencen-sulfonamida (28.8 gramos, 80 por ciento).

5 Paso D: *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetil-etil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluoro-fenil}-2,6-difluoro-bencen-sulfonamida

En un reactor de presión de 3.7854 litros (1 galón), una mezcla de *N*-{3-[5-(2-cloro-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetil-etil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluoro-fenil}-2,6-difluoro-bencen-sulfonamida (120 gramos) preparada de acuerdo con el
10 paso C, anterior, e hidróxido de amonio (del 28 al 30 por ciento, 2.4 litros, 20 volúmenes), se calentó en el reactor de presión sellado hasta 98-103°C, y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. La reacción se enfrió lentamente a temperatura ambiente (20°C), y se agitó durante la noche.
15 Los sólidos se filtraron y se lavaron con una cantidad mínima del licor madre, y se secó al vacío. Los sólidos se agregaron a una mezcla de EtOAc (15 volúmenes) / agua (2 volúmenes), y se calentaron hasta completarse la disolución a 60-70°C, y la capa acuosa se removió y se
20 desechó. La capa de EtOAc se cargó con agua (1 volúmenes), y se neutralizó con HCl acuoso hasta un pH de aproximadamente 5.4 a 5.5, y se agregó agua (1 volumen). La capa acuosa se removió y se desechó a 60-70°C. La capa orgánica se lavó con agua (1 volumen) a 60-70°C, y la capa acuosa se removió y se desechó. La capa orgánica se filtró a 60°C, y se
25 concentró hasta 3 volúmenes. Se cargó EtOAc (6 volúmenes) en la mezcla,

y se calentó y se agitó a 72°C durante 10 minutos, entonces se enfrió hasta 20°C, y se agitó durante la noche. El EtOAc se removió por medio de destilación al vacío para concentrar la mezcla de reacción hasta aproximadamente 3 volúmenes. La mezcla de reacción se mantuvo a aproximadamente 65-70°C durante aproximadamente 30 minutos. Se cargaron los cristales del producto que tenían la misma forma de cristal que aquéllos preparados en el Ejemplo 58b (y preparables mediante el procedimiento del Ejemplo 58b), anterior, en la pasta acuosa de heptanos. Se agregó lentamente heptano (9 volúmenes) a 65-70°C. La pasta acuosa se agitó a 65-70°C durante 2 a 3 horas, y entonces se enfrió lentamente hasta 0-5°C. El producto se filtró, se lavó con EtOAc/heptano (3/1, volumen/volumen, 4 volúmenes), y se secó a 45°C al vacío, para obtener la *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetil-etil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluoro-fenil}-2,6-difluoro-bencen-sulfonamida (102.3 gramos, 88 por ciento).

Método 4: Compuesto B (sal de mesilato) -*N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetil-etil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluoro-fenil}-2,6-difluoro-bencen-sulfonamida metan-sulfonato



A una solución de la *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetil-etil)-

1,3-tiazol-4-il]-2-fluoro-fenil}-2,6-difluoro-bencen-sulfonamida (204 miligramos, 0.393 milimoles) en isopropanol (2 mililitros), se le agregó ácido metan-sulfónico (0.131 mililitros, 0.393 milimoles), y la solución se dejó agitándose a temperatura ambiente durante 3 horas. Se formó un precipitado blanco, y la pasta acuosa se filtró y se enjuagó con dietil-éter, para dar el producto del título como un sólido cristalino blanco (210 miligramos, 83 por ciento de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.85 (s, 1 H) 7.92 - 8.05 (m, 1 H) 7.56 - 7.72 (m, 1 H) 6.91 - 7.50 (m, 7 H) 5.83 - 5.98 (m, 1 H) 2.18 - 2.32 (m, 3 H) 1.36 (s, 9 H). MS (ESI): 520.0 [M+H]⁺.

Método 5: Compuesto B (modalidad alternativa de la sal de mesilato) -N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetil-etil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluoro-fenil}-2,6-difluoro-bencen-sulfonamida, metan-sulfonato

La N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetil-etil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluoro-fenil}-2,6-difluoro-bencen-sulfonamida (como se puede preparar de acuerdo con el Ejemplo 58a) (2.37 gramos, 4.56 milimoles) se combinó con acetonitrilo previamente filtrado (5.25 volúmenes, 12.4 mililitros). Se agregó una solución previamente filtrada de ácido méxico (1.1 equivalentes, 5.02 milimoles, 0.48 gramos) en H₂O (0.75 equivalentes, 1.78 mililitros), a 20°C. La temperatura de la mezcla resultante se elevó hasta 50-60°C, mientras que se mantenía una baja velocidad de agitación. Una vez que la temperatura de la mezcla alcanzó 50-60°C, se agregó una pasta acuosa de siembra de N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetil-etil)-1,3-tiazol-4-il]-

2-fluoro-fenil}-2,6-difluoro-bencen-sulfonamida, metan-sulfonato (1.0 por ciento, peso/peso, pasta formada en 0.2 volúmenes de acetonitrilo previamente filtrado), y la mezcla se añejó mientras que se agitaba a una velocidad suficientemente rápida para evitar que los sólidos se asentaran a 50-60°C durante 2 horas. La mezcla entonces se enfrió a 0-5°C a 0.25°C/minuto, y se sostuvo a 0-5°C durante 6 horas. La mezcla se filtró, y la torta húmeda se lavó dos veces con acetonitrilo previamente filtrado. El primer lavado consistió en 14.2 mililitros (6 volúmenes) de acetonitrilo previamente filtrado, y el segundo lavado consistió en 9.5 mililitros (4 volúmenes) de acetonitrilo previamente filtrado. El sólido húmedo se secó a 50°C al vacío, proporcionando 2.39 gramos (85.1 por ciento de rendimiento) del producto.

Típicamente, las sales de la presente invención son las sales farmacéuticamente aceptables. Las sales abarcadas dentro del término "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a las sales no tóxicas de los compuestos de esta invención. Las sales de los compuestos de la presente invención pueden comprender las sales de adición de ácido derivadas a partir de un átomo de nitrógeno sobre un sustituyente en un compuesto de la presente invención. Las sales representativas incluyen las siguientes sales: acetato, bencen-sulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolil-

arsanilato, hexil-resorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, nitrato de metilo, sulfato de metilo, maleato de monopotasio, mucato, napsilato, nitrato, N-metil-glucamina, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, potasio, salicilato, sodio, estearato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, yoduro de trietilo, trimetilamonio y valerato. Otras sales, que no sean farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de los compuestos de esta invención, y éstas forman un aspecto adicional de la invención. Las sales pueden ser fácilmente preparadas por una persona experta en este campo.

Aunque es posible que, para utilizarse en terapia, los compuestos A y B, se pueden administrar como el producto químico sin procesar, es posible presentar el ingrediente activo como una composición farmacéutica. De conformidad con lo anterior, la invención proporciona además composiciones farmacéuticas, las cuales incluyen un Compuesto A y/o un Compuesto B, y uno o más vehículos, diluyentes, o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los compuestos A y B son como se describen anteriormente. Los vehículos, diluyentes, o excipientes deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación, capaces de usarse en la formulación farmacéutica, y no perjudiciales para el receptor de los mismos. De acuerdo con otro aspecto de la invención, también se proporciona un proceso para la preparación de

una composición farmacéutica, el cual incluye mezclar un Compuesto A y/o un Compuesto B, con uno o más vehículos, diluyentes, o excipientes farmacéuticamente aceptables. Estos elementos de las composiciones farmacéuticas utilizadas se pueden presentar en combinaciones farmacéuticas separadas, o se pueden formular juntos en una composición farmacéutica. De conformidad con lo anterior, la invención proporciona además una combinación de composiciones farmacéuticas, una de las cuales incluye el Compuesto A, y uno o más vehículos, diluyentes, o excipientes farmacéuticamente aceptables, y una composición farmacéutica que contiene el Compuesto B y uno o más vehículos, diluyentes, o excipientes farmacéuticamente aceptables.

El Compuesto A y el Compuesto B son como se describen anteriormente, y se pueden utilizar en cualquiera de las composiciones descritas anteriormente.

Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en formas de dosificación unitaria que contengan una cantidad previamente determinada del ingrediente activo por dosis unitaria. Como es conocido por los expertos en este campo, la cantidad de ingrediente activo por dosis dependerá de la condición que se esté tratando, de la vía de administración, y de la edad, peso y condición del paciente. Las composiciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis o sub-dosis diaria, o una fracción apropiada de la misma, de un ingrediente activo. Adicionalmente, estas composiciones farmacéuticas se pueden preparar mediante

cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

Los Compuestos A y B se pueden administrar por cualquier vía apropiada. Las vías adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal, y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal, y epidural). Se apreciará que la vía preferida puede variar, por ejemplo, con la condición del receptor de la combinación y con el cáncer que se vaya a tratar. También se apreciará que cada uno de los agentes administrados se puede administrar por la misma o por diferentes vías, y que los compuestos A y B se pueden mezclar entre sí en una composición farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para su administración oral se pueden presentar como unidades separadas, tales como cápsulas o tabletas; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o cremas comestibles; o emulsiones líquidas de aceite en agua, o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Por ejemplo, para su administración oral en la forma de una tableta o cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un vehículo oral inerte no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado, y mezclando con un vehículo farmacéutico similarmente triturado, tal como un carbohidrato comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. También puede haber un agente saborizante, conservador, dispersante y colorante presente.

Las cápsulas se hacen mediante la preparación de una mezcla en polvo como se describe anteriormente, y llenar las cubiertas de gelatina formadas. A la mezcla en polvo se le pueden agregar derrapantes y lubricantes, tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, o polietilenglicol sólido, antes de la operación de llenado. También se puede agregar un agente desintegrante o solubilizante, tal como agar-agar, carbonato de calcio, o carbonato de sodio, para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiera la cápsula.

Más aún, cuando sea deseado o necesario, también se pueden agregar agentes aglutinantes, lubricantes, desintegrantes y colorantes adecuados a la granulación, la mezcla en polvo se puede pasar a través de la máquina formadora de tabletas, y el resultado es el de pedazos imperfectamente formados rotos en gránulos. Los gránulos se pueden lubricar para incorporarse en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboxi-metil-celulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes utilizados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, y similares. Los desintegrantes incluyen, sin limitación, almidón, metil-celulosa, agar, bentonita, goma de xantano, y similares. Las tabletas se

formulan, por ejemplo, mediante la preparación de una mezcla en polvo, se granula o se forma en pedazos, se agrega un lubricante y desintegrante, y se comprime en tabletas. Una mezcla en polvo se prepara mediante la mezcla del compuesto, adecuadamente triturado, con un diluyente o base
5 como se describe anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante, tal como carboxi-metil-celulosa, un alginato, gelatina, o polivinil-pirrolidona, una solución retardante, tal como parafina, un acelerador de resorción, tal como una sal cuaternaria, y/o un agente de absorción, tal como bentonita, caolín, o difosfato de calcio. La mezcla en polvo se puede granular
10 humedeciéndola con un aglutinante, tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia, o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y forzándola a través de un tamiz. Como una alternativa para prevenir la adhesión a los troqueles formadores de tabletas, por medio de la adición de
15 ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime entonces en tabletas. Los compuestos de la presente invención también se pueden combinar con el vehículo inerte de flujo libre, y se comprimen en tabletas directamente sin pasar a través de
20 los pasos de granulación o formación de trozos. Se puede proporcionar un recubrimiento protector transparente u opaco consistente en una capa selladora de shellac, un recubrimiento de azúcar o de un material polimérico, y un recubrimiento pulido de cera. Se pueden agregar materiales de tinte a estos recubrimientos para distinguir diferentes
25 dosificaciones unitarias.

Se pueden preparar fluidos orales, tales como solución, jarabes y
elíxires en una forma unitaria de dosificación, de tal manera que una
cantidad dada contenga una cantidad previamente determinada del
compuesto. Los jarabes se pueden preparar mediante la disolución del
5 compuesto en una solución acuosa adecuadamente saborizada, mientras
que los elíxires se preparan a través del uso de un vehículo alcohólico no
tóxico. Las suspensiones se pueden formular mediante la dispersión del
compuesto en un vehículo no tóxico. También se pueden agregar
10 solubilizantes y emulsionantes, tales como los alcoholes isoestearílicos
etoxilados y los éteres de sorbitol de polioxietileno, conservadores, aditivos
de sabor, tales como aceite de hierbabuena o edulcorantes naturales, o
sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

Cuando sea apropiado, las composiciones para su administración
15 oral se pueden microencapsular. La composición también se puede
preparar para prolongar o sostener la liberación, como, por ejemplo,
mediante un material en partículas de recubrimiento o de empotramiento en
polímeros, cera, o similares.

Los agentes para usarse de acuerdo con la presente invención
20 también se pueden administrar en la forma de sistemas de suministro de
liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas
unilamelares grandes, y vesículas multilamelares. Los liposomas se
pueden formar a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como
25 colesterol, estearil-amina, o fosfatidil-colinas.

Los agentes para usarse de acuerdo con la presente invención también se pueden suministrar mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales con los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos también se pueden acoplar con
5 polímeros solubles como vehículos de fármaco dirigibles. Estos polímeros pueden incluir polivinil-pirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxi-propil-metacrilamida-fenol, polihidroxi-etil-aspartamida-fenol, o poli-lisina de poli-óxido de etileno sustituida con residuos de palmitoílo. Adicionalmente, los
10 compuestos se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, poli-ácido láctico, poli-épsilon-caprolactona, poli-ácido hidroxibutírico, poli-orto-ésteres, poli-acetales, poli-dihidro-piranos, poli-ciano-acrilatos y copolímeros de bloques reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

15 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para su administración transdérmica se pueden presentar como parches separados pretendidos para permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un período de tiempo prolongado. Por ejemplo, el ingrediente activo se
20 puede suministrar a partir del parche mediante iontoforesis, como se describe en términos generales en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para su administración
tópica se pueden formular como ungüentos, cremas, suspensiones,
25 lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, aspersiones, aerosoles, o

aceites.

Para los tratamientos de los ojos o de otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las composiciones de preferencia se aplican como un ungüento o crema tópica. Cuando se formula en un ungüento, el
5 ingrediente activo se puede emplear ya sea con una base para ungüento parafínica o bien miscible en agua. De una manera alternativa, el ingrediente activo se puede formular en una crema con una base para crema de aceite en agua, o con una base de agua en aceite.

10 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para su administración tópica a los ojos incluyen gotas para los ojos, en donde el ingrediente activo se disuelve o se suspende en un vehículo adecuado, en especial en un solvente acuoso.

15 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para su administración tópica en la boca incluyen grageas, pastillas y enjuagues bucales.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para su administración rectal se pueden presentar como supositorios o como enemas.

20 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para su administración nasal, en donde el vehículo es un sólido, incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partículas, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micras, el cual se administra de una manera en donde se toma una aspiración, es decir, mediante inhalación rápida a través del pasaje nasal a partir de un recipiente del polvo sostenido cerca de la nariz. Las
25 composiciones adecuadas en donde el vehículo es un líquido, para su

administración como una aspersión nasal o como gotas nasales, incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo.

5 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para su administración mediante inhalación incluyen polvos en partículas finas o nieblas que se pueden generar por medio de diversos tipos de aerosoles presurizados de dosis medida, nebulizadores, o insufladores.

10 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para su administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas, o composiciones para aspersión.

15 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para su administración parenteral incluyen soluciones estériles para inyección acuosas y no acuosas, las cuales pueden contener anti-oxidantes, reguladores del pH, bacteriostáticos y solutos que hagan a la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, las cuales pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitaria o de múltiples dosis, por ejemplo, en ampollitas selladas y en frascos, y se pueden almacenar en una condición secada por congelación (liofilizada), requiriendo solamente de la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de usarse. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos, y tabletas.

25 Se debe entender que, en adición a los ingredientes particularmente

mencionados en lo anterior, las composiciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica, teniendo consideración del tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, aquéllos adecuados para su administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

5 A menos que se definan de otra manera, en todos los protocolos de dosificación descritos en la presente, el régimen de los compuestos administrados no tiene que comenzar con el inicio del tratamiento y terminar con el final del tratamiento, sino que solamente se requiere que el
10 número de días consecutivos en los que se administren ambos compuestos, y el número de días consecutivos opcional en los que solamente se administre uno de los compuestos componentes, o el protocolo de dosificación indicado – incluyendo la cantidad del compuesto administrado, se presenten en algún punto durante el transcurso del
15 tratamiento.

Los Compuestos A y B se pueden emplear en combinación de acuerdo con la invención, mediante su administración simultánea en una composición farmacéutica unitaria que incluya ambos compuestos. De una
20 manera alternativa, la combinación se puede administrar por separado en composiciones farmacéuticas separadas, cada una incluyendo uno de los Compuestos A y B de una manera en secuencia, en donde, por ejemplo, se administre primero el Compuesto A o el Compuesto B, y el otro en segundo lugar. Esta administración en secuencia puede ser cercana en el tiempo
25 (por ejemplo, de una manera simultánea) o remota en el tiempo.

Adicionalmente, no importa si los compuestos se administran en la misma forma de dosificación, por ejemplo, un compuesto se puede administrar tópicamente y el otro compuesto se puede administrar oralmente. De una manera adecuada, ambos compuestos se administran oralmente.

5 Por consiguiente, en una modalidad, se administran una o más dosis del Compuesto A simultáneamente o por separado con una o más dosis del Compuesto B.

10 A menos que se defina de otra manera, en todos los protocolos de dosificación descritos en la presente, el régimen de los compuestos administrados no tiene que comenzar con el inicio del tratamiento y terminar con el final del tratamiento, sino que solamente se requiere que el número de días consecutivos en los que se administren ambos compuestos, y el número de días consecutivos opcional en los que
15 solamente se administre uno de los compuestos componentes, o el protocolo de dosificación indicado – incluyendo la cantidad del compuesto administrado, se presenten en algún punto durante el transcurso del tratamiento.

20 En una modalidad, se administran múltiples dosis del Compuesto A simultáneamente o por separado con múltiples dosis del Compuesto B.

 En una modalidad, se administran múltiples dosis del Compuesto A simultáneamente o por separado con una dosis del Compuesto B.

25 En una modalidad, se administra una dosis del Compuesto A simultáneamente o por separado con múltiples dosis del Compuesto B.

En una modalidad, se administra una dosis del Compuesto A simultáneamente o por separado con una dosis del Compuesto B.

En todas las modalidades anteriores, se puede administrar primero el Compuesto A, o se puede administrar primero el Compuesto B.

5 Las combinaciones se pueden presentar como un kit de combinación. El término "kit de combinación" o "kit de partes", como se utiliza en la presente, significa la composición farmacéutica o las composiciones que se utilizan para administrar el Compuesto A y el
10 Compuesto B de acuerdo con la invención. Cuando ambos compuestos se administran de una manera simultánea, el kit de combinación puede contener el Compuesto A y el Compuesto B en una sola composición farmacéutica, tal como una tableta, o en composiciones farmacéuticas separadas. Cuando los Compuestos A y B no se administran de una
15 manera simultánea, el kit de combinación contendrá ya sea el Compuesto A y el Compuesto B en composiciones farmacéuticas separadas en un solo paquete, o bien el Compuesto A y el Compuesto B en composiciones farmacéuticas separadas en paquetes separados.

20 En un aspecto, se proporciona un kit de partes, el cual comprende los siguientes componentes:

El Compuesto A en asociación con un excipiente, diluyente, o vehículo farmacéuticamente aceptable; y

25 El Compuesto B en asociación con un excipiente, diluyente, o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad de la invención, el kit de partes, el cual comprende los siguientes componentes:

El Compuesto A en asociación con un excipiente, diluyente, o vehículo farmacéuticamente aceptable; y

5 El Compuesto B en asociación con un excipiente, diluyente, o vehículo farmacéuticamente aceptable,

en donde los componentes se proporcionan en una forma que es adecuada para su administración en secuencia, por separado, y/o de una manera simultánea.

10 En una modalidad, el kit de partes comprende:

un primer recipiente, el cual comprende el Compuesto A en asociación con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable; y

15 un segundo recipiente, el cual comprende el Compuesto B en asociación con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, y un elemento de contenedor para contener los primero y segundo recipientes.

20 El kit de combinación también puede ser provisto con instrucciones, tales como instrucciones de dosificación y administración. Estas instrucciones de dosificación y administración pueden ser del tipo que se proporcionan a un doctor, por ejemplo, mediante una etiqueta del producto de fármaco, o pueden ser del tipo que son proporcionadas por un doctor,

25 tales como las instrucciones para un paciente.

Se entenderá que el término "dosis de carga", como se utiliza en la presente, significará una sola dosis o un régimen de corta duración del Compuesto A o del Compuesto B que tenga una dosificación más alta que la dosis de mantenimiento administrada al sujeto, por ejemplo, que
5 aumente rápidamente el nivel de concentración en sangre del fármaco. De una manera adecuada, un régimen de corta duración para usarse en la presente será de 1 a 14 días; de una manera adecuada de 1 a 7 días; de una manera adecuada de 1 a 3 días; de una manera adecuada durante tres
10 días; de una manera adecuada durante dos días; de una manera adecuada durante un día. En algunas modalidades, la "dosis de carga" puede aumentar la concentración en sangre del fármaco hasta un nivel terapéuticamente efectivo. En algunas modalidades, la "dosis de carga" puede aumentar la concentración en sangre del fármaco hasta un nivel
15 terapéuticamente efectivo en conjunto con una dosis de mantenimiento del fármaco. La "dosis de carga" se puede administrar una vez al día, o más de una vez al día (por ejemplo, hasta 4 veces al día). De una manera adecuada, la "dosis de carga" se administrará una vez al día. De una manera adecuada, la dosis de carga será una cantidad de 2 a 100 veces la
20 dosis de mantenimiento; de una manera adecuada de 2 a 10 veces; de una manera adecuada de 2 a 5 veces; de una manera adecuada 2 veces; de una manera adecuada 3 veces; de una manera adecuada 4 veces; de una manera adecuada 5 veces. De una manera adecuada, la dosis de carga se
25 administrará durante 1 a 7 días; de una manera adecuada de 1 a 5 días; de

una manera adecuada de 1 a 3 días; de una manera adecuada durante 1 día; de una manera adecuada durante 2 días; de una manera adecuada durante 3 días, seguida por un protocolo de dosificación de mantenimiento.

5 Se entenderá que el término "dosis de mantenimiento", como se utiliza en la presente, significará una dosis que se administra en serie (por ejemplo; cuando menos dos veces), y la cual se pretende para ya sea aumentar lentamente los niveles de concentración en sangre del compuesto hasta un nivel terapéuticamente efectivo, o para mantener ese
10 nivel terapéuticamente efectivo. La dosis de mantenimiento se administra en general una vez al día, y la dosis diaria de la dosis de mantenimiento es más baja que la dosis diaria total de la dosis de carga.

De una manera adecuada, las combinaciones de esta invención se administran dentro de un "período especificado".

15 El término "período especificado" y los derivados del mismo, como se utiliza en la presente, significa el intervalo de tiempo entre la administración de uno del Compuesto A y el Compuesto B, y el otro del Compuesto A y el Compuesto B. A menos que se defina de otra manera, el período especificado puede incluir la administración simultánea. Cuando ambos
20 compuestos de la invención se administran una vez al día, el período especificado se refiere a la administración del Compuesto A y el Compuesto B durante un solo día. Cuando uno o ambos compuestos de la invención se administran más de una vez al día, el período especificado se
25 calcula basándose en la primera administración de cada compuesto en un

día específico. Todas las administraciones de un compuesto de la invención que sean subsecuentes a la primera durante un día específico, no se consideran cuando se calcula el período específico.

De una manera adecuada, si los compuestos se administran dentro
5 de un "período especificado" y no se administran de una manera
simultánea, ambos se administran dentro de aproximadamente 24 horas
uno del otro – en este caso, el período especificado será de
aproximadamente 24 horas; de una manera adecuada, ambos se
10 administrarán dentro de aproximadamente 12 horas uno del otro – en este
caso, el período especificado será de aproximadamente 12 horas; de una
manera adecuada, ambos se administrarán dentro de aproximadamente 11
horas uno del otro – en este caso, el período especificado será de
aproximadamente 11 horas; de una manera adecuada, ambos se
15 administrarán dentro de aproximadamente 10 horas uno del otro – en este
caso, el período especificado será de aproximadamente 10 horas; de una
manera adecuada, ambos se administrarán dentro de aproximadamente 9
horas uno del otro – en este caso, el período especificado será de
aproximadamente 9 horas; de una manera adecuada, ambos se
20 administrarán dentro de aproximadamente 8 horas uno del otro – en este
caso, el período especificado será de aproximadamente 8 horas; de una
manera adecuada, ambos se administrarán dentro de aproximadamente 7
horas uno del otro – en este caso, el período especificado será de
25 aproximadamente 7 horas; de una manera adecuada, ambos se

administrarán dentro de aproximadamente 6h uno del otro – en este caso, el período especificado será de aproximadamente 6 horas; de una manera adecuada, ambos se administrarán dentro de aproximadamente 5 horas uno del otro – en este caso, el período especificado será de aproximadamente 5 horas; de una manera adecuada, ambos se administrarán dentro de aproximadamente 4 horas uno del otro – en este caso, el período especificado será de aproximadamente 4 horas; de una manera adecuada, ambos se administrarán dentro de aproximadamente 3 horas uno del otro – en este caso, el período especificado será de aproximadamente 3 horas; de una manera adecuada se administrarán dentro de aproximadamente 2 horas uno del otro – en este caso, el período especificado será de aproximadamente 2 horas; de una manera adecuada, ambos se administrarán dentro de aproximadamente 1 hora uno del otro – en este caso, el período especificado será de aproximadamente 1 hora. Como se utiliza en la presente, la administración del Compuesto A y el Compuesto B en menos de aproximadamente 45 minutos de separación, se considera la administración simultánea.

De una manera adecuada, cuando la combinación de la invención se administra durante un “período especificado”, los compuestos se co-administrarán por una “duración de tiempo”.

El término “duración de tiempo” y los derivados del mismo, como se utiliza en la presente, significa que ambos compuestos de la invención se administran durante un número indicado de días consecutivos.

Con respecto a la administración durante un “período especificado”:

De una manera adecuada, ambos compuestos se administrarán dentro de un período especificado durante cuando menos un día – en este caso, la duración de tiempo será de cuando menos un día; de una manera adecuada, durante el transcurso del tratamiento, ambos compuestos se administrarán dentro de un período especificado durante cuando menos 3 días consecutivos – en este caso, la duración de tiempo será de cuando menos 3 días; de una manera adecuada, durante el transcurso del tratamiento, ambos compuestos se administrarán dentro de un período especificado durante cuando menos 5 días consecutivos – en este caso, la duración de tiempo será de cuando menos 5 días; de una manera adecuada, durante el transcurso del tratamiento, ambos compuestos se administrarán dentro de un período especificado durante cuando menos 7 días consecutivos – en este caso, la duración de tiempo será de cuando menos 7 días; de una manera adecuada, durante el transcurso del tratamiento, ambos compuestos se administrarán dentro de un período especificado durante cuando menos 14 días consecutivos – en este caso, la duración de tiempo será de cuando menos 14 días; de una manera adecuada, durante el transcurso del tratamiento, ambos compuestos se administrarán dentro de un período especificado durante cuando menos 30 días consecutivos – en este caso, la duración de tiempo será de cuando menos 30 días.

Además, con respecto a la administración durante un “período

especificado”:

De una manera adecuada, durante el transcurso del tratamiento, el Compuesto A y el Compuesto B se administrarán dentro de un período especificado de 1 a 4 días durante un período de 7 días, y durante los otros
5 días del período de 7 días, el Compuesto A se administrará solo. De una manera adecuada, este protocolo de 7 días se repite durante 2 ciclos o durante 14 días; de una manera adecuada durante 4 ciclos o 28 días; de una manera adecuada durante una administración continua.

De una manera adecuada, durante el transcurso del tratamiento, el
10 Compuesto A y el Compuesto B se administrarán dentro de un período especificado de 1 a 4 días durante un período de 7 días, y durante los otros días del período de 7 días, el Compuesto B se administrará solo. De una manera adecuada, este protocolo de 7 días se repite durante 2 ciclos o
15 durante 14 días; de una manera adecuada durante 4 ciclos o 28 días; de una manera adecuada durante una administración continua. De una manera adecuada, el Compuesto B se administra en los días consecutivos durante el período de 7 días. De una manera adecuada, el Compuesto B se
20 administra en un patrón de cada tercer día durante cada período de 7 días.

De una manera adecuada, durante el transcurso del tratamiento, el Compuesto A y el Compuesto B se administrarán dentro de un período especificado de 3 días durante un período de 7 días, y durante los otros
días del período de 7 días, el Compuesto B se administrará solo. De una
25 manera adecuada, este protocolo de 7 días se repite durante 2 ciclos o

durante 14 días; de una manera adecuada durante 4 ciclos o 28 días; de una manera adecuada durante una administración continua. De una manera adecuada, el Compuesto A se administrará 3 días consecutivos durante el período de 7 días.

5

De una manera adecuada, durante el transcurso del tratamiento, el Compuesto A y el Compuesto B se administrarán dentro de un período especificado de 2 días durante un período de 7 días, y durante los otros días del período de 7 días, el Compuesto B se administrará solo. De una manera adecuada, este protocolo de 7 días se repite durante 2 ciclos o

10

durante 14 días; de una manera adecuada durante 4 ciclos o 28 días; de una manera adecuada durante una administración continua. De una manera adecuada, el Compuesto A se administrará 2 días consecutivos durante el período de 7 días.

15

De una manera adecuada, durante el transcurso del tratamiento, el Compuesto A y el Compuesto B se administrarán dentro de un período especificado de 1 día durante un período de 7 días, y durante los otros días del período de 7 días, el Compuesto B se administrará solo. De una manera adecuada, este protocolo de 7 días se repite durante 2 ciclos o

20

durante 14 días; de una manera adecuada durante 4 ciclos o 28 días; de una manera adecuada durante una administración continua.

De una manera adecuada, si los compuestos no se administran durante un "período especificado", se administran en secuencia. El término

25

"administración en secuencia", y los derivados del mismo, como se utiliza

en la presente, significa que uno del Compuesto A y el Compuesto B se administra durante dos o más días consecutivos, y el otro del Compuesto A y el Compuesto B se administra subsiguientemente durante dos o más días consecutivos. También, en la presente se contempla un descanso del fármaco utilizado entre la administración en secuencia de uno del Compuesto A y el Compuesto B, y el otro del Compuesto A y el Compuesto B. Como se utiliza en la presente, un descanso del fármaco es un período de días después de la administración en secuencia de uno del Compuesto A y el Compuesto B, y antes de la administración del otro del Compuesto A y el Compuesto B, en el que no se administra ninguno del Compuesto A ni el Compuesto B. De una manera adecuada, el descanso del fármaco será un período de días seleccionado a partir de: 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días y 14 días.

Con respecto a la administración en secuencia:

De una manera adecuada, uno del Compuesto A y el Compuesto B se administra durante 1 a 30 días consecutivos, seguidos por un descanso opcional del fármaco, seguido por la administración del otro del Compuesto A y el Compuesto B durante 1 a 30 días consecutivos. De una manera adecuada, uno del Compuesto A y el Compuesto B se administra durante 2 a 21 días consecutivos, seguidos por un descanso opcional del fármaco, seguido por la administración del otro del Compuesto A y el Compuesto B durante 2 a 21 días consecutivos. De una manera adecuada, uno del

Compuesto A y el Compuesto B se administra durante 2 a 14 días consecutivos, seguidos por un descanso del fármaco de 1 a 14 días, seguido por la administración del otro del Compuesto A y el Compuesto B durante 2 a 14 días consecutivos. De una manera adecuada, uno del
5 Compuesto A y el Compuesto B se administra durante 3 a 7 días consecutivos, seguidos por un descanso del fármaco de 3 a 10 días, seguido por la administración del otro del Compuesto A y el Compuesto B durante 3 a 7 días consecutivos.

10 De una manera adecuada, el Compuesto B se administrará primero en la secuencia, seguido por un descanso opcional del fármaco, seguido por la administración del Compuesto A. De una manera adecuada, el Compuesto B se administra durante 1 a 21 días consecutivos, seguidos por un descanso opcional del fármaco, seguido por la administración del
15 Compuesto A durante 1 a 21 días consecutivos. De una manera adecuada, el Compuesto B se administra durante 3 a 21 días consecutivos, seguidos por un descanso del fármaco de 1 a 14 días, seguido por la administración del Compuesto A durante 3 a 21 días consecutivos. De una manera adecuada, el Compuesto B se administra durante 3 a 21 días consecutivos,
20 seguidos por un descanso del fármaco de 3 a 14 días, seguido por la administración del Compuesto A durante 3 a 21 días consecutivos. De una manera adecuada, el Compuesto B se administra durante 21 días consecutivos, seguidos por un descanso opcional del fármaco, seguido por
25 la administración del Compuesto A durante 14 días consecutivos. De una

manera adecuada, el Compuesto B se administra durante 14 días consecutivos, seguidos por un descanso del fármaco de 1 a 14 días, seguido por la administración del Compuesto A durante 14 días consecutivos. De una manera adecuada, el Compuesto B se administra durante 7 días consecutivos, seguidos por un descanso del fármaco de 3 a 10 días, seguido por la administración del Compuesto A durante 7 días consecutivos. De una manera adecuada, el Compuesto B se administra durante 3 días consecutivos, seguidos por un descanso del fármaco de 3 a 14 días, seguido por la administración del Compuesto A durante 7 días consecutivos. De una manera adecuada, el Compuesto B se administra durante 3 días consecutivos, seguidos por un descanso del fármaco de 3 a 10 días, seguido por la administración del Compuesto A durante 3 días consecutivos.

De una manera adecuada, el Compuesto A se administrará primero en la secuencia, seguido por un descanso opcional del fármaco, seguido por la administración del Compuesto B. De una manera adecuada, el Compuesto A se administra durante 1 a 21 días consecutivos, seguidos por un descanso opcional del fármaco, seguido por la administración del Compuesto B durante 1 a 21 días consecutivos. De una manera adecuada, el Compuesto A se administra durante 3 a 21 días consecutivos, seguidos por un descanso del fármaco de 1 a 14 días, seguido por la administración del Compuesto B durante 3 a 21 días consecutivos. De una manera adecuada, el Compuesto A se administra durante 3 a 21 días consecutivos,

seguidos por un descanso del fármaco de 3 a 14 días, seguido por la administración del Compuesto B durante 3 a 21 días consecutivos. De una manera adecuada, el Compuesto A se administra durante 21 días consecutivos, seguidos por un descanso opcional del fármaco, seguido por la administración del Compuesto B durante 14 días consecutivos. De una manera adecuada, el Compuesto A se administra durante 14 días consecutivos, seguidos por un descanso del fármaco de 1 a 14 días, seguido por la administración del Compuesto B durante 14 días consecutivos. De una manera adecuada, el Compuesto A se administra durante 7 días consecutivos, seguidos por un descanso del fármaco de 3 a 10 días, seguido por la administración del Compuesto B durante 7 días consecutivos. De una manera adecuada, el Compuesto A se administra durante 3 días consecutivos, seguidos por un descanso del fármaco de 3 a 14 días, seguido por la administración del Compuesto B durante 7 días consecutivos. De una manera adecuada, el Compuesto A se administra durante 3 días consecutivos, seguidos por un descanso del fármaco de 3 a 10 días, seguido por la administración del Compuesto B durante 3 días consecutivos.

Se entiende que una administración en un "período especificado" y una administración en "secuencia", pueden ser seguidas por una dosificación repetida, o pueden ser seguidas por un protocolo de dosificación alternada, y puede haber un descanso del fármaco precediendo a la dosificación repetida o al protocolo de dosificación

alternada.

De una manera adecuada, la cantidad del Compuesto A (basándose en el peso de la cantidad no en sal / no en solvato) administrado como parte de la combinación de acuerdo con la presente invención, será una

5 cantidad seleccionada desde aproximadamente 0.125 miligramos hasta aproximadamente 10 miligramos; de una manera adecuada, la cantidad se seleccionará a partir de aproximadamente 0.25 miligramos a aproximadamente 9 miligramos; de una manera adecuada, la cantidad se

10 seleccionará a partir de aproximadamente 0.25 miligramos a aproximadamente 8 miligramos; de una manera adecuada, la cantidad se seleccionará a partir de aproximadamente 0.5 miligramos a aproximadamente 8 miligramos; de una manera adecuada, la cantidad se

15 seleccionará a partir de aproximadamente 0.5 miligramos a aproximadamente 7 miligramos; de una manera adecuada, la cantidad se seleccionará a partir de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 7 miligramos; de una manera adecuada, la cantidad será de aproximadamente 5 miligramos. De conformidad con lo anterior, la cantidad

20 del Compuesto A administrado como parte de la combinación de acuerdo con la presente invención, será una cantidad seleccionada a partir de aproximadamente 0.125 miligramos a aproximadamente 10 miligramos. Por ejemplo, la cantidad del Compuesto A administrado como parte de la combinación de acuerdo con la presente invención puede ser de 0.125

25 miligramos, 0.25 miligramos, 0.5 miligramos, 0.75 miligramos, 1 miligramos,

1.5 miligramos, 2 miligramos, 2.5 miligramos, 3 miligramos, 3.5 miligramos, 4 miligramos, 4.5 miligramos, 5 miligramos, 5.5 miligramos, 6 miligramos, 6.5 miligramos, 7 miligramos, 7.5 miligramos, 8 miligramos, 8.5 miligramos, 9 miligramos, 9.5 miligramos, 10 miligramos.

5 De una manera adecuada, la cantidad del Compuesto B (basándose en el peso de la cantidad no en sal / no en solvato) administrado como parte de la combinación de acuerdo con la presente invención, será una cantidad seleccionada a partir de aproximadamente 10 miligramos a
10 aproximadamente 600 miligramos. De una manera adecuada, la cantidad se seleccionará a partir de aproximadamente 30 miligramos a aproximadamente 300 miligramos; de una manera adecuada, la cantidad se seleccionará a partir de aproximadamente 30 miligramos a aproximadamente 280 miligramos; de una manera adecuada, la cantidad
15 se seleccionará a partir de aproximadamente 40 miligramos a aproximadamente 260 miligramos; de una manera adecuada, la cantidad se seleccionará a partir de aproximadamente 60 miligramos a aproximadamente 240 miligramos; de una manera adecuada, la cantidad
20 se seleccionará a partir de aproximadamente 80 miligramos a aproximadamente 220 miligramos; de una manera adecuada, la cantidad se seleccionará a partir de aproximadamente 90 miligramos a aproximadamente 210 miligramos; de una manera adecuada, la cantidad se seleccionará a partir de aproximadamente 100 miligramos a
25 aproximadamente 200 mili-gramos, de una manera adecuada, la cantidad

se seleccionará a partir de aproximadamente 110 miligramos a
aproximadamente 190 miligramos, de una manera adecuada, la cantidad
se seleccionará a partir de aproximadamente 120 miligramos a
aproximadamente 180 miligramos, de una manera adecuada, la cantidad
5 se seleccionará a partir de aproximadamente 130 miligramos a
aproximadamente 170 miligramos, de una manera adecuada, la cantidad
se seleccionará a partir de aproximadamente 140 miligramos a
aproximadamente 160 miligramos, de una manera adecuada, la cantidad
10 será de 150 miligramos. De conformidad con lo anterior, la cantidad del
Compuesto B administrado como parte de la combinación de acuerdo con
la presente invención, será una cantidad seleccionada a partir de
aproximadamente 10 miligramos a aproximadamente 300 miligramos. Por
ejemplo, la cantidad del Compuesto B administrado como parte de la
15 combinación de acuerdo con la presente invención se selecciona
adecuadamente a partir de 10 miligramos, 20 miligramos, 30 miligramos,
40 miligramos, 50 miligramos, 60 miligramos, 70 miligramos, 80 miligramos,
85 miligramos, 90 miligramos, 95 miligramos, 100 miligramos, 105
20 miligramos, 110 miligramos, 115 miligramos, 120 miligramos, 125
miligramos, 130 miligramos, 135 miligramos, 140 miligramos, 145
miligramos, 150 miligramos, 155 miligramos, 160 miligramos, 165
miligramos, 170 miligramos, 175 miligramos, 180 miligramos, 185
miligramos, 190 miligramos, 195 miligramos, 200 miligramos, 205
25 miligramos, 210 miligramos, 215 miligramos, 220 miligramos, 225

miligramos, 230 miligramos, 235 miligramos, 240 miligramos, 245 miligramos, 250 miligramos, 255 miligramos, 260 miligramos, 265 miligramos, 270 miligramos, 275 miligramos, 280 miligramos, 285 miligramos, 290 miligramos, 295 miligramos y 300 miligramos. De una
5 manera adecuada, la cantidad seleccionada del Compuesto B se administra de 1 a 4 veces al día. De una manera adecuada, la cantidad seleccionada del Compuesto B se administra dos veces al día. De una manera adecuada, el Compuesto B se administra en una cantidad de 150
10 miligramos dos veces al día. De una manera adecuada, la cantidad seleccionada del Compuesto B se administra una vez al día.

Como se utiliza en la presente, todas las cantidades especificadas para el Compuesto A y el Compuesto B se indican como la cantidad del compuesto libre no en sal.

15 **MÉTODO DE TRATAMIENTO**

Se cree que las combinaciones de la invención tienen utilidad en los trastornos en donde sea benéfica la inhibición de MEK y/o de B-Raf.

La presente invención, por consiguiente, también proporciona una
20 combinación de la invención, para utilizarse en terapia, en particular en el tratamiento de los trastornos en donde sea benéfica la inhibición de la actividad de MEK y/o de B-Raf, en particular cáncer.

Un aspecto adicional de la invención proporciona un método para el tratamiento de un trastorno en donde sea benéfica la inhibición de MEK y/o
25 de B-Raf, el cual comprende administrar una combinación de la invención.

Un aspecto adicional de la presente invención proporciona el uso de una combinación de la invención en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un trastorno en donde sea benéfica la inhibición de MEK y/o B-Raf.

5 Típicamente, el trastorno es un cáncer, de tal manera que la inhibición de MEK y/o de B-Raf tiene un efecto benéfico. Los ejemplos de los cánceres que son adecuados para el tratamiento con la combinación de la invención incluyen, pero no se limitan a, las formas tanto primarias como
10 metastásicas de los cánceres de cabeza y cuello, mama, pulmón, colon, ovario, y próstata. De una manera adecuada, el cáncer se selecciona a partir de: cerebro (gliomas), glioblastomas, astrocitomas, glioblastoma multiforme, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, mama, cáncer de mama inflamatorio,
15 tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, Rabdomiosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, colon, cabeza y cuello, riñón, pulmón, hígado, melanoma, ovario, pancreático, próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor óseo de células gigantes, cáncer de tiroides, leucemia linfoblástica de células-T, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de
20 células pilosas, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena aguda (AML), leucemia neutrofílica crónica, leucemia linfoblástica aguda de células-T, plasmacitoma, leucemia inmunoblástica macrocelular, leucemia de células de manto, leucemia megacarioblástica
25 de mieloma múltiple, mieloma múltiple, leucemia megacariocítica aguda,

leucemia promielocítica, eritroleucemia, linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de células-T linfoblásticas, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer de pulmón, cáncer vulval, cáncer cervical, cáncer endometrial, cáncer renal, mesotelioma, cáncer esofágico, cáncer de glándulas salivales, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, cáncer de la boca, GIST (tumor estromal gastrointestinal), y cáncer testicular.

Adicionalmente, los ejemplos de un cáncer que se vaya a tratar incluyen adenocarcinoma de Barret; carcinomas del tracto biliar; cáncer de mama; cáncer cervical; colangiocarcinoma; tumores del sistema nervioso central, incluyendo tumores primarios del sistema nervioso central (CNS), tales como glioblastomas, astrocitomas (por ejemplo, glioblastoma multiforme), y ependimomas, y tumores secundarios del sistema nervioso central (CNS) (es decir, metástasis al sistema nervioso central de tumores que se originen fuera del sistema nervioso central); cáncer colo-rectal, incluyendo carcinoma de colon del intestino grueso; cáncer gástrico; carcinoma de cabeza y cuello, incluyendo carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello; cánceres hematológicos, incluyendo leucemias y linfomas, tales como leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda (AML), síndromes mielodisplásicos, leucemia mielógena crónica, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, leucemia megacarioblástica, mieloma múltiple y eritroleucemia; carcinoma hepatocelular; cáncer de

pulmón, incluyendo cáncer pulmonar microcelular y cáncer pulmonar no microcelular; cáncer de ovario; cáncer endometrial; cáncer pancreático; adenoma de pituitaria; cáncer de próstata; cáncer renal; sarcoma; cánceres de piel, incluyendo melanomas; y cánceres de tiroides.

5 De una manera adecuada, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento o la disminución de la gravedad de un cáncer seleccionado a partir de: cerebro (gliomas), glioblastomas, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, mama, colon, cabeza y cuello, riñón, pulmón, hígado, melanoma,
10 ovario, pancreático, próstata, sarcoma y tiroides.

De una manera adecuada, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento o la disminución de la gravedad de un cáncer seleccionado a partir de ovario, mama, pancreático, y de próstata.

15 La combinación de la invención se puede utilizar sola o en combinación con uno o más agentes terapéuticos diferentes. La invención, por consiguiente, proporciona, en un aspecto adicional, una combinación adicional que comprende una combinación de la invención con un agente o
20 agentes terapéuticos adicionales, composiciones y medicamentos que comprenden la combinación, y el uso de la combinación adicional, las composiciones y los medicamentos en terapia, en particular en el tratamiento de enfermedades susceptibles a la inhibición de MEK y/o cinasa B.

25 En la modalidad, la combinación de la invención se puede emplear

con otros métodos terapéuticos para el tratamiento de cáncer. En particular, en la terapia anti-neoplásica, se prevé la terapia de combinación con otros agentes quimioterapéuticos, hormonales, o de anticuerpos, así como con tratamientos quirúrgicos y/o de radiación diferentes de aquéllos mencionados anteriormente. Las terapias de combinación de acuerdo con la presente invención, por consiguiente, incluyen la administración del Compuesto A y el Compuesto B, así como el uso opcional de otros agentes terapéuticos, incluyendo otros agentes anti-neoplásicos. Esta combinación de agentes se pueden administrar juntos o por separado y, cuando se administran por separado, esto puede ocurrir de una manera simultánea o en secuencia en cualquier orden, tanto cercanamente como remotamente en el tiempo. En una modalidad, la combinación farmacéutica incluye el Compuesto A y el Compuesto B, y opcionalmente cuando menos un agente anti-neoplásico adicional.

Como se indica, las cantidades terapéuticamente efectivas del Compuesto A y el Compuesto B se discuten en lo anterior. La cantidad terapéuticamente efectiva de los agentes terapéuticos adicionales de la presente invención dependerá de un número de factores, incluyendo, por ejemplo, la edad y el peso del mamífero, la condición precisa que requiera de tratamiento, la gravedad de la condición, la naturaleza de la formulación, y la vía de administración. Por último, la cantidad terapéuticamente efectiva estará a la discreción del médico o veterinario que atienda. Los tiempos relativos de administración se seleccionarán con el objeto de lograr el

efecto terapéutico combinado deseado.

En una modalidad, la terapia adicional contra el cáncer es cirugía y/o radioterapia.

5 En una modalidad, la terapia adicional contra el cáncer es cuando menos un agente anti-neoplásico adicional.

En la combinación se puede utilizar cualquier agente anti-neoplásico que tenga actividad contra un tumor susceptible que se esté tratando. Los agentes anti-neoplásicos típicos útiles incluyen, pero no se limitan a, agentes anti-microtúbulos, tales como diterpenoides y alcaloides vinca; 10 complejos de coordinación de platino; agentes alquilantes, tales como mostazas de nitrógeno, oxazafosforinas, alquil-sulfonatos, nitrosoureas, y triazenos; agentes antibióticos, tales como antraciclinas, actinomicinas y bleomicinas; inhibidores de topoisomerasa II, tales como 15 epipodofilotoxinas; antimetabolitos, tales como análogos de purina y pirimidina y compuestos anti-folato; inhibidores de topoisomerasa I, tales como camptotecinas; hormonas y análogos hormonales; inhibidores de la senda de transducción de señales; inhibidores de la angiogénesis de tirosina no receptora; agentes inmunoterapéuticos; agentes pro- 20 apoptóticos; e inhibidores de la señalización del ciclo celular.

Agentes anti-microtúbulos o anti-mitóticos: Los agentes anti-microtúbulos o anti-mitóticos son los agentes específicos de la fase activos 25 contra los microtúbulos de las células tumorales durante la fase M o de la

mitosis del ciclo celular. Los ejemplos de los agentes anti-microtúbulos incluyen, pero no se limitan a, diterpenoides y alcaloides vinca.

Los diterpenoides, los cuales se derivan a partir de fuentes naturales, son los agentes contra el cáncer específicos de la fase, que operan en las
5 fases G₂/M del ciclo celular. Se cree que los diterpenoides estabilizan la subunidad de β -tubulina de los microtúbulos, mediante su enlace con esta proteína. Entonces parece que se inhibe el desensamble de la proteína, deteniéndose la mitosis y siguiendo la muerte celular. Los ejemplos de los
10 diterpenoides incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel y su análogo docetaxel.

El paclitaxel, 13-éster de 2-benzoato de 4,10-diacetato de 5 β ,20-epoxi-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -hexa-hidroxitax-11-en-9-ona con (2R,3S)-N-benzoil-3-fenil-isoserina; es un producto de diterpeno natural aislado a
15 partir del árbol de tejo del Pacífico *Taxus brevifolia*, y está comercialmente disponible como una solución inyectable como TAXOL®. Es un miembro de la familia de taxano de los terpenos. El paclitaxel ha sido aprobado para uso clínico en el tratamiento de cáncer de ovario refractario en los Estados
20 Unidos (Markman y colaboradores, Yale Journal of Biology and Medicine, 64: 583, 1991; McGuire y colaboradores, Ann. Intern. Med., 111: 273, 1989), y para el tratamiento de cáncer de mama (Holmes y colaboradores, J. Nat. Cancer Inst., 83: 1797,1991). Es un candidato potencial para el tratamiento de neoplasmas en la piel (Einzig y colaboradores, Proc. Am.
25 Soc. Clin. Oncol., 20: 46), y carcinomas de cabeza y cuello (Forastire y

colaboradores, Sem. Oncol., 20: 56, 1990). El compuesto también muestra potencial para el tratamiento de enfermedad de riñón poliquístico (Woo y colaboradores, Nature, 368: 750, 1994), cáncer de pulmón, y malaria. El tratamiento de los pacientes con paclitaxel da como resultado la supresión de médula ósea (múltiples linajes celulares, Ignoff, R.J. y colaboradores, Cancer Chemotherapy Pocket Guide, 1998) relacionada con la duración de la dosificación por encima de una concentración umbral (50 nM) (Kearns, C.M. y colaboradores, Seminars in Oncology, 3(6) páginas 16-23, 1995).

El docetaxel, 13-éster de N-terbutil-éster de (2R,3S)-N-carboxi-3-fenil-isoserina, con trihidrato de 2-benzoato de 4-acetato de 5 β -20-epoxi-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -hexahidroxitax-11-en-9-ona; está comercialmente disponible como una solución inyectable como TAXOTERE®. El docetaxel se indica para el tratamiento de cáncer de mama. El docetaxel es un derivado semi-sintético del paclitaxel, es decir, se prepara utilizando un precursor natural, la 10-desacetil-bacatina III, extraída a partir de las agujas del árbol de tajo europeo.

Los alcaloides vinca son agentes antineoplásicos específicos de la fase derivados a partir de la planta de vincapervinca. Los alcaloides vinca actúan en la fase M (mitosis) del ciclo celular enlazándose específicamente a la tubulina. En consecuencia, la molécula de tubulina enlazada es incapaz de polimerizarse en microtúbulos. Se cree que la mitosis se interrumpe en la metafase, siguiendo la muerte celular. Los ejemplos de los alcaloides vinca incluyen, pero no se limitan a, vinblastina, vincristina, y

vinorelbina.

La vinblastina, sulfato de vincaleucoblastina, está comercialmente disponible como VELBAN® como una solución inyectable. Aunque tiene una posible indicación como una terapia de segunda línea en diferentes tumores sólidos, se indica primordialmente en el tratamiento de cáncer testicular y de diversos linfomas, incluyendo enfermedad de Hodgkin; y linfomas linfocíticos e histiocíticos. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis de la vinblastina.

La vincristina, sulfato de 22-oxo-vincaleucoblastina, está comercialmente disponible como ONCOVIN® como una solución inyectable. La vincristina se indica para el tratamiento de leucemias agudas, y también ha encontrado uso en los regímenes de tratamiento para linfomas malignos de Hodgkin y no de Hodgkin. La alopecia y los efectos neurológicos son el efecto secundario más común de la vincristina, y hasta un menor grado, se presentan efectos de mielosupresión y mucositis gastrointestinal.

La vinorelbina, [(1:2)-(sal) de R-(R*,R*)-2,3-dihidroxi-butan-dioato] de 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-C'-norvincaleucoblastina, comercialmente disponible como una solución inyectable de tartrato de vinorelbina (NAVELBINE®), es un alcaloide vinca semi-sintético. La vinorelbina se indica como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, tales como cisplatina, en el tratamiento de diferentes tumores sólidos, en particular los cánceres pulmonar no microcelular, de

mama avanzado, y de próstata refractario a hormonas. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la vinorelbina.

5 Complejos de coordinación de platino: Los complejos de coordinación de platino son agentes contra el cáncer no específicos de la fase, los cuales son interactivos con el ADN. Los complejos de platino entran a las células tumorales, sufren hidratación, y forman reticulaciones intra- e inter-cadenas con el ADN, provocando efectos biológicos adversos para el tumor. Los ejemplos de los complejos de coordinación de platino incluyen, pero no se limitan a, oxaliplatina, cisplatina y carboplatina.

10 La cisplatina, cis-diamina-dicloro-platino, está comercialmente disponible como PLATINOL® como una solución inyectable. La cisplatina se indica primordialmente en el tratamiento de cáncer testicular y de ovario metastásico y cáncer de vejiga avanzado.

15 La carboplatina, diamina-[1,1-ciclobutan-dicarboxilato(2-)-O,O'] de platino, está comercialmente disponible como PARAPLATIN® como una solución inyectable. La carboplatina se indica primordialmente en el tratamiento de primera y segunda línea del carcinoma de ovario avanzado.

20 Agentes alquilantes: Los agentes alquilantes son agentes contra el cáncer no específicos de la fase y electrófilos fuertes. Típicamente, los agentes alquilantes forman enlaces covalentes, mediante alquilación con el ADN a través de las fracciones nucleofílicas de la molécula de ADN, tales como los grupos fosfato, amino, sulfhidrilo, hidroxilo, carboxilo, e imidazol.

25 Esta alquilación altera la función del ácido nucleico, conduciendo a la

muerte celular. Los ejemplos de los agentes alquilantes incluyen, pero no se limitan a, mostazas de nitrógeno, tales como ciclofosfamida, melfalano, y clorambucil; sulfonatos de alquilo, tales como busulfano; nitrosoureas, tales como carmustina; y triazenos, tales como dacarbazina.

5 La ciclofosfamida, monohidrato de 2-óxido de 2-[bis-(2-cloro-etil)-amino]-tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina, está comercialmente disponible como una solución inyectable o como tabletas, como CYTOXAN®. La ciclofosfamida se indica como un solo agente o en combinación con otros
10 agentes quimioterapéuticos, en el tratamiento de linfomas malignos, mieloma múltiple, y leucemias.

El melfalano, 4-[bis-(2-cloro-etil)-amino]-L-fenilalanina, está comercialmente disponible como una solución inyectable o como tabletas, como ALKERAN®. El melfalano se indica para el tratamiento paliativo de
15 mieloma múltiple y de carcinoma epitelial del ovario no reseccionable. La supresión de médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común del melfalano.

El clorambucil, ácido 4-[bis-(2-cloro-etil)-amino]-bencen-butanoico, está comercialmente disponible como tabletas de LEUKERAN®. El
20 clorambucil se indica para el tratamiento paliativo de leucemia linfática crónica, y de linfomas malignos, tales como linfosarcoma, linfoma folicular gigante, y enfermedad de Hodgkin.

El busulfano, dimetan-sulfonato de 1,4-butanodiol, está
25 comercialmente disponible como tabletas de MYLERAN®. El busulfano se

indica para el tratamiento paliativo de leucemia mielógena crónica.

La carmustina, 1,3-[bis-(2-cloro-etil)-1-nitrosourea, está
comercialmente disponible como frascos individuales del material liofilizado
como BiCNU®. La carmustina se indica para el tratamiento paliativo como
5 un solo agente o en combinación con otros agentes para tumores de
cerebro, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin, y linfoma no de
Hodgkin.

La dacarbazina, 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida,
10 está comercialmente disponible como frascos individuales del material
como DTIC-Dome®. La dacarbazina se indica para el tratamiento de
melanoma maligno metastásico y en combinación con otros agentes para
el tratamiento de segunda línea de la enfermedad de Hodgkin.

Antibióticos anti-neoplásicos: Los antibióticos anti-neoplásicos son
15 agentes no específicos de la fase, que se enlazan o se intercalan con el
ADN. Típicamente, esta acción da como resultado complejos de ADN
estables o el rompimiento de las cadenas, lo cual altera la función ordinaria
de los ácidos nucleicos, conduciendo a la muerte celular. Los ejemplos de
20 los agentes antibióticos anti-neoplásicos incluyen, pero no se limitan a,
actinomicinas, tales como dactinomicina, antraciclinas, tales como
daunorrubicina y doxorrubicina; y bleomicinas.

La dactinomicina, también conocida como Actinomicina D, está
comercialmente disponible en una forma inyectable como COSMEGEN®.
25 La dactinomicina se indica para el tratamiento de tumor de Wilm y de

rabdomiosarcoma.

La daunorrubicina, clorhidrato de (8S-cis-)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)-oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12-naftacenodiona, está comercialmente disponible como una forma inyectable liposomal como DAUNOXOME®, o como un inyectable como CERUBIDINE®. La daunorrubicina se indica para la inducción de la remisión en el tratamiento de leucemia no linfocítica aguda y sarcoma de Kaposi asociado con VIH avanzado.

La doxorrubicina, clorhidrato de (8S,10S)-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)-oxi]-8-glicolil-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12-naftacenodiona, está comercialmente disponible como una forma inyectable como RUBEX® o ADRIAMYCIN RDF®. La doxorrubicina se indica primordialmente para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloblástica aguda, pero también es un componente útil en el tratamiento de algunos tumores sólidos y linfomas.

La bleomicina, una mezcla de antibióticos glicopeptídicos citotóxicos aislados a partir de una cepa de *Streptomyces verticillus*, está comercialmente disponible como BLENOXANE®. La bleomicina se indica como un tratamiento paliativo, como un solo agente o en combinación con otros agentes, de carcinoma de células escamosas, linfomas, y carcinomas testiculares.

Inhibidores de topoisomerasa II: Los inhibidores de topoisomerasa II incluyen, pero no se limitan a, epipodofilotoxinas.

Las epipodofilotoxinas son agentes antineoplásicos específicos de la fase derivados a partir de la planta de mandrágora. Las epipodofilotoxinas típicamente afectan a las células en las fases S y G₂ del ciclo celular, mediante la formación de un complejo ternario con topoisomerasa II y ADN, provocando rompimientos de las cadenas de ADN. Los rompimientos de las cadenas se acumulan y sigue la muerte celular. Los ejemplos de las epipodofilotoxinas incluyen, pero no se limitan a, etoposida y teniposida.

La etoposida, 9-[4,6-O-(R)-etiliden-β-D-glucopiranosida] de 4'-desmetil-epipodofilotoxina, está comercialmente disponible como una solución inyectable, o como cápsulas como VePESID®, y se conoce comúnmente como VP-16. La etoposida se indica como un solo agente o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de cáncer testicular y pulmonar no microcelular.

La teniposida, 9-[4,6-O-(R)-teniliden-β-D-glucopiranosida] de 4'-desmetil-epipodofilotoxina, está comercialmente disponible como una solución inyectable como VUMON®, y se conoce comúnmente como VM-26. La teniposida se indica como un solo agente o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de leucemia aguda en niños.

Agentes anti-metabolitos anti-neoplásicos: Los agentes anti-metabolitos anti-neoplásicos son agentes anti-neoplásicos específicos de la fase que actúan en la fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular, mediante la

inhibición de la síntesis del ADN, o mediante la inhibición de la síntesis de base de purina o pirimidina, y limitando de esta manera la síntesis del ADN. En consecuencia, la fase S no procede, y sigue la muerte celular. Los ejemplos de los agentes anti-metabolitos anti-neoplásicos incluyen, pero no se limitan a, fluoro-uracilo, metotrexato, citarabina, mecaptopurina, tioguanina, y gemcitabina.

El 5-fluoro-uracilo, 5-fluoro-2,4-(1H,3H)-pirimidina-diona, está comercialmente disponible como fluoro-uracilo. La administración del 5-fluoro-uracilo conduce a la inhibición de la síntesis de timidilato, y también se incorpora tanto en el ARN como en el ADN. El resultado típicamente es la muerte celular. El 5-fluoro-uracilo se indica como un solo agente o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de carcinomas de mama, colon, recto, estómago y páncreas. Otros análogos de fluoro-pirimidina incluyen 5-fluoro-desoxiuridina (floxuridina), y monofosfato de 5-fluoro-desoxiuridina.

La citarabina, 4-amino-1-β-D-arabino-furanosil-2-(1H)-pirimidinona, está comercialmente disponible como CYTOSAR-U® y se conoce comúnmente como Ara-C. Se cree que la citarabina exhibe especificidad de la fase celular en la fase S mediante la inhibición de la elongación de la cadena de ADN mediante la incorporación terminal de la citarabina en la cadena de ADN en crecimiento. La citarabina se indica como un solo agente o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de leucemia aguda. Otros análogos de citidina incluyen 5-

azacitidina y 2',2'-difluoro-desoxicitidina (gemcitabina).

La mercaptopurina, monohidrato de 1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está comercialmente disponible como PURINETHOL®. La mercapto-purina exhibe especificidad de la fase celular en la fase S mediante la inhibición de la síntesis del ADN mediante un mecanismo todavía no especificado. La mercapto-purina se indica como un solo agente o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de leucemia aguda. Un análogo de mercapto-purina útil es la azatioprina.

La tioguanina, 2-amino-1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está comercialmente disponible como TABLOID®. La tioguanina exhibe especificidad de la fase celular en la fase S mediante la inhibición de la síntesis del ADN mediante un mecanismo todavía no especificado. La tioguanina se indica como un solo agente o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de leucemia aguda. Otros análogos de purina incluyen pentostatina, eritro-hidroxi-nonil-adenina, fosfato de fludarabina, y cladribina.

La gemcitabina, monoclorhidrato de 2'-desoxi-2',2'-difluoro-citidina (isómero-β), está comercialmente disponible como GEMZAR®. La gemcitabina exhibe especificidad de la fase celular en la fase S, y mediante el bloqueo del progreso de las células a través del límite de G1/S. La gemcitabina se indica en combinación con cisplatina en el tratamiento de cáncer pulmonar no microcelular localmente avanzado, y solo en el tratamiento de cáncer pancreático localmente avanzado.

El metotrexato, ácido N-[4[(2,4-diamino-6-pteridinil)-metil]-metil-amino]-benzoil]-L-glutámico, está comercialmente disponible como metotrexato-sodio. El metotrexato exhibe efectos de fase celular específicamente en la fase S, mediante la inhibición de la síntesis, 5 reparación, y/o réplica del ADN, a través de la inhibición de la reductasa de ácido dihidrofólico, el cual se requiere para la síntesis de los nucleótidos de purina y timidilato. El metotrexato se indica como un solo agente o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de coriocarcinoma, leucemia meningeal, linfoma no de Hodgkin, y carcinomas 10 de mama, cabeza, cuello, ovario y vejiga.

Inhibidores de topoisomerasa I: Las camptotecinas, incluyendo, camptotecina y derivados de camptotecina, están disponibles o en desarrollo como inhibidores de topoisomerasa I. Se cree que la actividad 15 citotóxica de las camptotecinas está relacionada con su actividad inhibidora de topoisomerasa I. Los ejemplos de las camptotecinas incluyen, pero no se limitan a, irinotecano, topotecano, y las diversas formas ópticas de la 7-(4-metil-piperazino-metilen)-10,11-etilendioxi-20-camptotecina descritas 20 más adelante.

El irinotecano HCl, clorhidrato de (4S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperidino-piperidino)-carboniloxi]-1H-piran-[3',4',6,7]-indolizino-[1,2-b]-quinolin-3,14(4H,12H)-diona, está comercialmente disponible como la solución inyectable CAMPTOSAR®. El irinotecano es un derivado de 25 camptotecina que se enlaza, junto con su metabolito activo SN-38, al

complejo de topoisomerasa I – ADN. Se cree que se presenta la citotoxicidad como un resultado de los rompimientos de la doble cadena irreparables causados por la interacción del complejo ternario de la topoisomerasa I : ADN : irinotecano o SN-38 con enzimas de replicación. El irinotecano se indica para el tratamiento de cáncer metastásico del colon o del recto.

El topotecano HCl, monoclóridrato (S)-10-[(dimetil-amino)-metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1H-pirano-[3',4',6,7]-indolizino-[1,2-b]-quinolina-3,14-(4H,12H)-diona, está comercialmente disponible como la solución inyectable HYCAMTIN®. El topotecano es un derivado de camptotecina que se enlaza al complejo de topoisomerasa I – ADN, y previene el religamiento de los rompimientos de las cadenas individuales causados por la topoisomerasa I en respuesta a la tensión torsional de la molécula de ADN. El topotecano se indica para el tratamiento de segunda línea del carcinoma metastásico del cáncer de ovario y pulmonar microcelular.

Hormonas y análogos hormonales: Las hormonas y los análogos hormonales son los compuestos útiles para el tratamiento de cánceres en donde haya una relación entre las hormonas y el crecimiento y/o la falta de crecimiento del cáncer. Los ejemplos de las hormonas y de los análogos hormonales útiles en el tratamiento de cáncer incluyen, pero no se limitan a, adrenocorticosteroides, tales como prednisona y prednisolona, que son útiles en el tratamiento de linfoma maligno y de leucemia aguda en niños; amino-glutetimida y otros inhibidores de aromatasa, tales como anastrozol,

letrazol, vorazol, y exemestano, útiles en el tratamiento de carcinoma adrenocortical y de carcinoma de mama dependiente de hormonas que contiene receptores de estrógenos; progestrinas, tales como acetato de megestrol, útil en el tratamiento de cáncer de mama y carcinoma endometrial dependientes de hormonas; estrógenos, andrógenos, y anti-andrógenos, tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona, y 5 α -reductasas, tales como finasterida y dutasterida, útiles en el tratamiento de carcinoma prostático e hipertrofia prostática benigna; anti-estrógenos, tales como tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno, así como moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERMS), tales como aquéllos descritos en las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 5,681,835; 5,877,219, y 6,207,716, útiles en el tratamiento de carcinoma de mama dependiente de hormonas y otros cánceres susceptibles; y hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y análogos de la misma, que estimulan la liberación de la hormona luteinizante (LH) y/o de la hormona estimulante de folículos (FSH), para el tratamiento de carcinoma prostático, por ejemplo, agonistas y antagonistas de LHRH, tales como acetato de goserelina y luprolida.

Inhibidores de la senda de transducción de señales: Los inhibidores de la senda de transducción de señales son los inhibidores que bloquean o inhiben un proceso químico que provoca un cambio intracelular. Como se utiliza en la presente, este cambio es la proliferación o diferenciación celular. Los inhibidores de la transducción de señales útiles en la presente

invención incluyen los inhibidores de las cinasas de tirosina receptoras, las cinasas de tirosina no receptoras, los bloqueadores de dominio SH2/SH3, las cinasas de serina/treonina, las cinasas de fosfatidil-inositol-3, la señalización de Mioinositol, y los oncogenes Ras.

5 Varias cinasas de proteína tirosina catalizan la fosforilación de los residuos de tirosilo específicos en diversas proteínas involucradas en la regulación del crecimiento celular. Estas cinasas de proteína tirosina se pueden clasificar ampliamente como cinasas receptoras o no receptoras.

10 Las cinasas de tirosina receptoras son proteínas transmembrana que tienen un dominio de enlace de ligando extracelular, un dominio transmembrana, y un dominio de cinasa de tirosina. Las cinasas de tirosina receptoras están involucradas en la regulación del crecimiento celular, y se denominan en términos generales como receptoras de factores de
15 crecimiento. Se ha demostrado que la activación inapropiada o incontrolada de muchas de estas cinasas, es decir, la actividad de cinasa aberrante del receptor del factor de crecimiento, por ejemplo, mediante sobre-expresión o mutación, da como resultado un crecimiento celular incontrolado. De
20 conformidad con lo anterior, la actividad aberrante de estas cinasas se ha vinculado con el crecimiento de tejido maligno. En consecuencia, los inhibidores de estas cinasas podrían proporcionar métodos para el tratamiento de cáncer. Los receptores de factores de crecimiento incluyen, por ejemplo, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFr), el
25 receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFr), erbB2,

erbB4, ret, el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFr), cinasa de tirosina con dominios de homología con el factor de crecimiento epidérmico y de tipo inmunoglobulina (TIE-2), el receptor del factor de crecimiento de insulina-I (IGFI), los receptores del factor
5 estimulante de colonias de macrófagos (cfms), de BTK, de ckit, de cmet, del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), los receptores de Trk (TrkA, TrkB, y TrkC), los receptores de efrina (eph), y el proto-oncogén RET. Varios inhibidores de receptores de crecimiento están en desarrollo e incluyen antagonistas de ligandos, anticuerpos, inhibidores de cinasa de
10 tirosina, y oligonucleótidos anti-sentido. Los receptores de factores de crecimiento y los agentes que inhiben la función de receptor de factor de crecimiento se describen, por ejemplo, en Kath, John C., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(6): 803-818; Shawver y colaboradores, DDT Volumen 2, Número 2, Febrero de 1997; y Lofts, F. J. y colaboradores, "Growth factor
15 receptors as targets", New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, Editores Workman, Paul y Kerr, David, CRC Press 1994, Londres.

Las cinasas de tirosina que no son cinasas receptoras de factores de crecimiento, se denominan como cinasas de tirosina no receptoras. Las
20 cinasas de tirosina no receptoras útiles en la presente invención, las cuales son objetivos u objetivos potenciales de los fármacos contra el cáncer, incluyen cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (cinasa de adhesión focal), cinasa de tirosina de Brutons, y Bcr-Abl. Estas cinasas no receptoras y los
25 agentes que inhiben la función de cinasa de tirosina no receptora se

describen en Sinh, S. y Corey, S.J., (1999) *Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research* 8 (5): 465 – 80; y Bolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) *Annual review of Immunology*. 15: 371-404.

5 Los bloqueadores de los dominios SH2/SH3 son agentes que alteran el enlace de dominio SH2 o SH3 en una variedad de enzimas o proteínas adaptadoras, incluyendo, la subunidad p85 de PI3-K, las cinasas de la familia Src, las moléculas adaptadoras (Shc, Crk, Nck, Grb2), y Ras-GAP. Los dominios SH2/SH3 como objetivos para los fármacos contra el cáncer se discuten en Smithgall, T.E. (1995), *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 34(3) 125-32.

15 Los inhibidores de las cinasas de serina/treonina, incluyendo los bloqueadores de la cascada de cinasa MAP, los cuales incluyen los bloqueadores de las cinasas Raf (rafk), de las cinasas reguladas por mitógeno o extracelulares (MEKs), y de las cinasas reguladas extracelularmente (ERKs); y los bloqueadores de los miembros de la familia de la cinasa C de proteína, incluyendo los bloqueadores de las PKCs (alfa, beta, gamma, épsilon, mu, lambda, iota, zeta), la familia de cinasa Ikb (IKKa, IKKb), las cinasas de la familia PKB, los miembros de la familia de cinasa akt, y las cinasas receptoras de TGF-beta. Estas cinasas de serina/treonina y los inhibidores de las mismas se describen en Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), *Journal of Biochemistry*. 126 (5) 799-803; Brodt, P, Samani, A., y Navab, R. (2000), *Biochemical Pharmacology*, 60. 20 1101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) *Cancer Surveys*. 27: 41- 25

64; Philip, P.A., y Harris, A.L. (1995), *Cancer Treatment and Research*. 78: 3-27, Lackey, K. y colaboradores, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, (10), 2000, 223-226; Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,268,391; y Martinez-Lacaci, L. y colaboradores,
5 *Int. J. Cancer* (2000), 88(1), 44-52.

Los inhibidores de los miembros de la familia de cinasa de fosfatidilinositol-3, incluyendo los bloqueadores de cinasa-PI3, ATM, DNA-PK, y Ku, son también útiles en la presente invención. Estas cinasas se discuten en
10 Abraham, R.T. (1996), *Current Opinion in Immunology*. 8 (3) 412-8; Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), *Oncogene* 17 (25) 3301-3308; Jackson, S.P. (1997), *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 29 (7): 935-8; y Zhong, H. y colaboradores, *Cancer res*, (2000) 60(6), 1541-1545.

También son útiles en la presente invención los inhibidores de la
15 señalización de Mioinositol, tales como los bloqueadores de fosfolipasa C y los análogos de Mioinositol. Estos inhibidores de señales se describen en Powis, G., y Kozikowski A., (1994) *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy*, Editores Paul Workman y David Kerr, CRC Press 1994, Londres.
20

Otro grupo de inhibidores de la senda de transducción de señales son los inhibidores del oncogén Ras. Estos inhibidores incluyen los inhibidores de farnesil-transferasa, geranil-geranil-transferasa, y las proteasas CAAX, así como los oligonucleótidos anti-sentido, las ribozimas,
25 y la inmunoterapia. Se ha demostrado que estos inhibidores bloquean la

activación de ras en las células que contienen ras mutante de tipo natural, actuando de esta manera como agentes contra la proliferación. La inhibición del oncogén Ras se discute en Scharovsky, O.G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Matar, P. (2000), Journal of Biomedical Science. 7(4) 292-8; Ashby, M.N. (1998), Current Opinion in Lipidology. 9 (2) 99 – 102; y BioChim. Biophys. Acta, (1989) 1423(3): 19-30.

Como se menciona anteriormente, los anticuerpos antagonistas por el enlace de ligando de cinasa receptora también pueden servir como inhibidores de la transducción de señales. Este grupo de inhibidores de la senda de transducción de señales incluye el uso de anticuerpos humanizados para el dominio de enlace de ligando extracelular de las cinasas de tirosina receptoras. Por ejemplo, el anticuerpo específico de EGFR Imclone C225 (véase Green, M.C. y colaboradores, Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors, Cancer Treat. Rev., (2000), 26(4), 269-286); El anticuerpo de erbB2 Herceptin ® (véase Tyrosine Kinase Signalling in Breast Cancer: erbB Family Receptor Tyrosine Kinases, Breast Cancer Res., 2000, 2(3), 176-183); y el anticuerpo específico de VEGFR2 2CB (véase Brekken, R.A. y colaboradores, Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice, Cancer Res. (2000) 60, 5117-5124).

Agentes anti-angiogénicos: Los agentes anti-angiogénicos, incluyendo los inhibidores de la angiogénesis de MEK no receptora también pueden ser útiles. Los agentes anti-angiogénicos, tales como aquéllos que

inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, el anticuerpo contra el factor de crecimiento celular endotelial vascular bevacizumab [Avastin^{MR}], y los compuestos que trabajan mediante otros mecanismos (por ejemplo, linomida, los inhibidores de la función de integrina $\alpha v\beta 3$, endostatina y angiostatina);

Agentes inmunoterapéuticos: Los agentes utilizados en los regímenes inmunoterapéuticos también pueden ser útiles en combinación con los compuestos de la fórmula (I). Los planteamientos de inmunoterapia incluyen, por ejemplo, los planteamientos *ex vivo* e *in vivo* para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales de los pacientes, tal como la transfección con citoquinas, tales como interleucina 2, interleucina 4, o el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, los planteamientos para disminuir la anergia de las células-T, los planteamientos que utilizan células inmunológicas transfectadas, tales como las células dendríticas transfectadas por citoquina, los planteamientos que utilizan líneas de células tumorales transfectadas por citoquina, y los planteamientos que utilizan los anticuerpos anti-idiotípicos.

Agentes pro-apoptóticos: Los agentes utilizados en los regímenes pro-apoptóticos (por ejemplo, los oligonucleótidos anti-sentido bcl-2) también se pueden utilizar en la combinación de la presente invención.

Inhibidores de la señalización del ciclo celular: Los inhibidores de la señalización del ciclo celular inhiben las moléculas involucradas en el control del ciclo celular. Una familia de cinasas de proteína denominadas

como las cinasas dependientes de ciclina (CDKs), y su interacción con una familia de proteínas denominadas como ciclinas, controlan el progreso a través del ciclo de las células eucarióticas. Es necesaria la activación e inactivación coordinada de diferentes complejos de ciclina/CDK para el progreso normal a través del ciclo celular. Varios inhibidores de la señalización del ciclo celular están en desarrollo. Por ejemplo, los ejemplos de las cinasas dependientes de ciclina, incluyendo CDK2, CDK4, y CDK6 y los inhibidores para las mismas, se describen, por ejemplo, en Rosania y colaboradores, Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(2): 215-230.

En una modalidad, la combinación de la presente invención comprende un compuesto de la fórmula I o una sal o solvato del mismo, y cuando menos un agente anti-neoplásico seleccionado a partir de agentes anti-microtúbulos, complejos de coordinación de platino, agentes alquilantes, agentes antibióticos, inhibidores de topoisomerasa II, antimetabolitos, inhibidores de topoisomerasa I, hormonas y análogos hormonales, inhibidores de la senda de transducción de señales, inhibidores de la angiogénesis de MEK de tirosina no receptora, agentes inmunoterapéuticos, agentes pro-apoptóticos, e inhibidores de la señalización del ciclo celular.

En una modalidad, la combinación de la presente invención comprende un compuesto de la fórmula I o una sal o solvato del mismo, y cuando menos un agente anti-neoplásico, el cual es un agente anti-microtúbulos seleccionado a partir de diterpenoides y alcaloides vinca.

En una modalidad adicional, el cuando menos un agente anti-neoplásico es un diterpenoide.

En una modalidad adicional, el cuando menos un agente anti-neoplásico es un alcaloide vinca.

5 En una modalidad, la combinación de la presente invención comprende un compuesto de la fórmula I o una sal o solvato del mismo, y cuando menos un agente anti-neoplásico que es un complejo de coordinación de platino.

10 En una modalidad adicional, el cuando menos un agente anti-neoplásico es paclitaxel, carboplatina, o vinorelbina.

En una modalidad adicional, el cuando menos un agente anti-neoplásico es carboplatina.

15 En una modalidad adicional, el cuando menos un agente anti-neoplásico es vinorelbina.

En una modalidad adicional, el cuando menos un agente anti-neoplásico es paclitaxel.

20 En una modalidad, la combinación de la presente invención comprende un compuesto de la fórmula I, y las sales o solvatos del mismo, y cuando menos un agente anti-neoplásico, el cual es un inhibidor de la senda de transducción de señales.

25 En una modalidad adicional, el inhibidor de la senda de transducción de señales es un inhibidor de una cinasa receptora de factor de crecimiento VEGFR2, TIE2, PDGFR, BTK, erbB2, EGFr, IGFR-1, TrkA, TrkB, TrkC, o c-

fms.

En una modalidad adicional, el inhibidor de la senda de transducción de señales es un inhibidor de una cinasa de serina/treonina rafk, akt, o PKC-zeta.

5

En una modalidad adicional, el inhibidor de la senda de transducción de señales es un inhibidor de una cinasa de tirosina no receptora seleccionada a partir de la familia de cinasas src.

10

En una modalidad adicional, el inhibidor de la senda de transducción de señales es un inhibidor de c-src.

En una modalidad adicional, el inhibidor de la senda de transducción de señales es un inhibidor del oncogén Ras seleccionado a partir de los inhibidores de farnesil-transferasa y de geranil-geranil-transferasa.

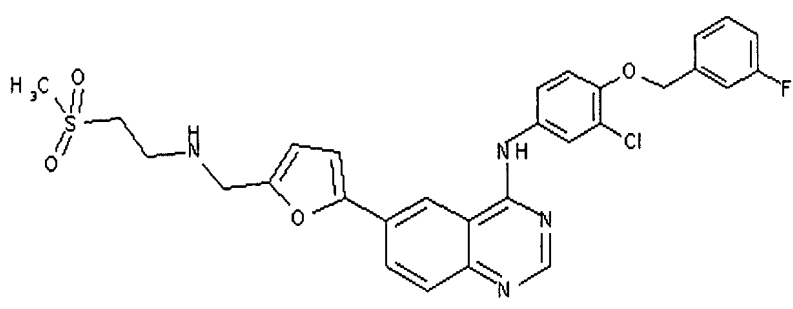
15

En una modalidad adicional, el inhibidor de la senda de transducción de señales es un inhibidor de una cinasa de serina/treonina seleccionada a partir del grupo que consiste en PI3K.

20

En una modalidad adicional el inhibidor de la senda de transducción de señales es un inhibidor doble de EGFr/erbB2, por ejemplo, N-{3-cloro-4-[(3-fluoro-bencil)-oxi]-fenil}-6-[5-({[2-(metan-sulfonilo)-etil]-amino}-metil)-2-furil]-4-quinazolinamina (estructura a continuación):

25



5

10

En una modalidad, la combinación de la presente invención comprende un compuesto de la fórmula I o una sal o solvato del mismo, y cuando menos un agente anti-neoplásico, el cual es un inhibidor de la señalización del ciclo celular.

En una modalidad adicional, el inhibidor de la señalización del ciclo celular es un inhibidor de CDK2, CDK4 o CDK6.

15

En una modalidad, el mamífero en los métodos y usos de la presente invención es un ser humano.

20

De una manera adecuada, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento o la disminución de la gravedad de un cáncer que es de tipo natural o bien mutante para cada una de Raf, Ras, MEK, y PI3K/Pten. Esto incluye, pero no se limita a, los pacientes que tienen cánceres que son mutantes para RAF, de tipo natural para RAS, de tipo natural para MEK, y de tipo natural para PI3K/PTEN; mutantes para RAF, mutantes para RAS, de tipo natural para MEK, y de tipo natural para PI3K/PTEN; mutantes para RAF, mutantes para RAS, mutantes para MEK, y de tipo natural para PI3K/PTEN; y mutantes para RAF, de tipo natural

25

para RAS, mutantes para MEK, y de tipo natural para PI3K/PTEN.

El término "de tipo natural", como se entiende en este campo, se refiere a una secuencia de polipéptido o de polinucleótido que se presenta en una población nativa sin modificación genética. As también se entiende en la materia, un "mutante" incluye una secuencia de polipéptido o polinucleótido que tiene cuando menos una modificación a un aminoácido o ácido nucleico comparándose con el aminoácido o ácido nucleico correspondiente que se encuentra en un polipéptido o polinucleótido de tipo natural, respectivamente. En el término mutante se incluye el polimorfismo de nucleótido individual (SNP), en donde existe una distinción de un solo par de bases en la secuencia de una cadena de ácido nucleico, comparándose con la cadena de ácido nucleico más prevalecientemente encontrada (tipo natural).

Los cánceres que son de tipo natural o mutantes para Raf, Ras, MEK, o mutantes para PI3K/Pten se identifican mediante los métodos conocidos. Por ejemplo, las células tumorales de tipo natural o mutantes se pueden identificar mediante las técnicas de amplificación de ADN y secuenciación, las técnicas de detección de ADN y ARN, incluyendo, pero no limitándose a, Northern y Southern Blot, respectivamente, y/o diferentes tecnologías de biochips y arreglos. Los polipéptidos de tipo natural y mutantes se pueden detectar mediante una variedad de técnicas, incluyendo, pero no limitándose a, técnicas de inmunodiagnóstico, tales como ELISA, Western Blot o inmunocitoquímica. De una manera

adecuada, se pueden emplear los métodos de polimerización activada por pirofosforólisis (PAP) y/o de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Liu, Q y colaboradores; Human Mutation 23: 426-436 (2004).

5 Los siguientes ejemplos se presentan para ilustración solamente y no se presentan para limitar el alcance de la invención de ninguna manera.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 - Composición de Cápsula

10 Se produce una forma de dosificación oral para la administración de una combinación de la presente invención, llenando una cápsula de gelatina dura de dos piezas estándar con los ingredientes en las proporciones mostradas en la siguiente Tabla A.

Tabla A

15	<u>INGREDIENTES</u>	<u>CANTIDADES</u>
	Clorhidrato de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenil-amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-1-il]-fenil}-acetamida (Compuesto A)	5 mg
20	Metan-sulfonato de N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetil-etil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluoro-fenil}-2,6-difluoro-bencen-sulfonamida (la sal de metan-sulfonato del Compuesto B)	100 mg
25		

5

<u>INGREDIENTES</u>	<u>CANTIDADES</u>
Manitol	250 mg
Talco	125 mg
Estearato de magnesio	8 mg

10

Aunque se ilustran las modalidades preferidas de la invención mediante lo anterior, se debe entender que la invención no está limitada a las instrucciones precisas dadas a conocer en la presente, y que se reserva el derecho a todas las modificaciones que caigan dentro del alcance de las reivindicaciones que siguen más adelante.

15

ENSAYOS

20

Estudios de combinación *in vitro* de los inhibidores de B-RAF y MEK en líneas celulares de cáncer a partir de múltiples orígenes que codifican diferentes mutaciones

25

A. Intervalos de concentración A

Se llevaron a cabo experimentos de combinaciones de fármacos en placas de 384 pozos. Las células se aplicaron en placas de 384 pozos a 500 células/pozo en un medio de cultivo apropiado para cada tipo de célula, complementado con suero bovino fetal (FBS) al 10 por ciento y 1

por ciento de penicilina/estreptomicina, y se incubaron durante la noche a 37°C, con CO₂ al 5 por ciento. Se probaron dieciséis concentraciones de diluciones dobles de cada fármaco en matriz para determinar la inhibición del crecimiento celular. Las concentraciones probadas para el Compuesto A (forma libre) fueron de 1 µM a 0.03 nM, y para el Compuesto B (solvato DMSO) fueron de 10 µM a 0.3 nM. Las células se trataron con la combinación de compuestos y se incubaron a 37°C durante 72 horas. El crecimiento celular se midió utilizando el reactivo CellTiter-Glo® de acuerdo con el protocolo del fabricante, y las señales se leyeron en un lector PerkinElmer EnVision^{MR} fijado para el modo de luminiscencia con una lectura de 0.5 segundos. Los resultados se expresan como un porcentaje de inhibición comparándose con las células tratadas con sulfóxido de dimetilo, y la corrección del fondo se hizo mediante la sustracción de los valores a partir de los pozos que no contenían células.

La respuesta (porcentaje de inhibición comparándose con las muestras no tratadas y normalizado con el medio solo) del compuesto "A" en una concentración "a" (Ra), y aquella del compuesto "B" en una concentración "b" (Rb) se compara con la respuesta de la mezcla de los compuestos "A" y "B" en las concentraciones "a" y "b", respectivamente (Rab). Utilizando estos valores, se calculó el Exceso Sobre el Agente Individual Más Alto (EOHSA) para cada concentración de cada una de las líneas celulares probadas:

Rab > 10% del valor más alto entre Ra y Rb = más que aditivo.

Rab<-10% del valor más alto entre Ra y Rb = antagonismo.

Empleando esta fórmula, si Rab es mayor por el 10 por ciento o más que el valor más alto entre Ra y Rb, la combinación de fármacos se considera más que aditiva. Si Rab es menor por el 10 por ciento o más que el valor más alto entre Ra y Rb, la combinación de fármacos es antagonista.

Para cada una de las líneas celulares probadas, se enumeraron el número de combinaciones en la matriz de 16 X 16 con una respuesta más que aditiva (aquéllas en donde la Rab es mayor del 10 por ciento más alta que el valor más alto entre Ra y Rb). El número de combinaciones más que aditivas (de las 264 probadas) se resume en la Tabla 1. En esta tabla, se encontró que las combinaciones de concentraciones sobre una línea celular dada son particularmente benéficas (grises) si más del 20 por ciento (51 combinaciones de 256 probadas) de las combinaciones probadas mostraban >10 por ciento de Exceso Sobre el Agente Individual Más Alto (EOHSA).

Tabla 1

Efecto de la combinación de los inhibidores de MEK y B-RAF sobre múltiples líneas celulares de cáncer

5

10

15

20

25

Origen	Líneas celulares	MAPK	PI3K/PTE N	# de combinaciones de fármacos con EOHSA (264 combinaciones evaluadas)	%
Piel	A375P	B-RAF ^{V600E}	WT/WT	34	13
Colon	RKO	B-RAF ^{V600E}	mut/WT	111	43
Piel	A101D	B-RAF ^{V600E}	WT/mut	26	10
Piel	SK-MEL-5	B-RAF ^{V600E} NRAS ^{G12V}	WT/inc	40	16
Pulmón	A-549	KRAS ^{G12S}	WT/WT	49	19
Colon	LoVo	KRAS ^{G13D}	WT/WT	71	28
Colon	HCT116	KRAS ^{G13D}	mut/WT	57	22
Piel	SK-MEL-2	NRAS ^{Q61R}	WT/WT	75	29
Pulmón	H1299	NRAS ^{Q61R}	WT/WT	62	24

5

10

Origen	Líneas celulares	MAPK	PI3K/PTE N	# de combinaciones de fármacos con EOHSA (264 combinaciones evaluadas)	%
Sarcoma	HT-1080	NRAS ^{Q61K}	WT/WT	72	28
Mama	MDA-MB-231	NRAS ^{Q61K}	WT/WT	74	29

15

Estos datos demuestran que la combinación del Compuesto A y el Compuesto B es favorable sobre múltiples líneas celulares de cáncer a partir de múltiples orígenes independientemente del estado mutacional de los oncogenes clave dentro de las sendas de MAPK o de AKT/PI3K/PTEN.

B. Intervalos de concentración B

20

Se llevó a cabo una evaluación similar a la de la Sección A anterior de la combinación del Compuesto A y el Compuesto B, utilizando los datos generados en la Sección A, pero solamente para las concentraciones de fármacos que se consideraron clínicamente relevantes (100 nM a 3 nM). Estas concentraciones se seleccionaron como aquéllas que tendieron a ser eficaces pero no tóxicas en los modelos de xenoinjerto de ratones pre-

25

clínicos. Utilizando estas concentraciones, se evaluaron un total de 25 combinaciones de fármacos para cada línea celular, y los resultados se resumen en la Tabla 2.

5 El número de combinaciones que tenían una $R_{ab} > 10$ por ciento que el valor más alto entre R_a y R_b de las 25 combinaciones clínicamente relevantes probadas, se calcularon y se expresaron como un porcentaje en la Tabla 2.

10

15

20

25

Tabla 2

Combinación in vitro de los inhibidores de MEK y B-RAF utilizando las concentraciones de fármacos clínicamente relevantes

Origen	Líneas celulares	MAPK	PI3K / PTEN	# de combinaciones de fármacos con EOHSa en la concentración clínica est. (25 combinaciones evaluadas)	%
Piel	A375P	B-RAF ^{V600E}	WT/WT	16	64
Colon	RKO	B-RAF ^{V600E}	mut/WT	23	92
Piel	A101D	B-RAF ^{V600E}	WT/mut	17	68
Piel	SK-MEL-5	B-RAF ^{V600E} NRAS ^{G12V}	WT/inc	21	84
Pulmón	A-549	KRAS ^{G12S}	WT/WT	17	68
Colon	LoVo	KRAS ^{G13D}	WT/WT	6	24
Colon	HCT116	KRAS ^{G13D}	mut/WT	7	28

Origen	Líneas celulares	MAPK	PI3K / PTEN	# de combinaciones de fármacos con EOHSA en la concentración clínica est. (25 combinaciones evaluadas)	%
Piel	SK-MEL-2	NRAS ^{Q61R}	WT/WT	1	4
Pulmón	H1299	NRAS ^{Q61R}	WT/WT	8	32
Sarcoma	HT-1080	NRAS ^{Q61K}	WT/WT	3	12
Mama	MDA-MB-231	NRAS ^{Q61K}	WT/WT	5	20

Los datos demuestran que la combinación del Compuesto A y el Compuesto B es favorable en la mayoría de las líneas celulares probadas en las concentraciones de fármacos clínicamente relevantes, y es altamente favorable sobre todas las líneas celulares mutantes de B-RF^{V600E} y KRAS probadas, independientemente del estado mutacional de la senda de PI3K/PTEN.

Inhibición del crecimiento celular *in vitro* en las líneas celulares tumorales

Métodos:

Líneas celulares y condiciones de crecimiento - Las líneas de tumor de colon humano, Colo-205, DLD-1, HCT-8, HT-29, LS-1034, NCI-H508, RKO, SW1417, SW1463, SW480 y SW837, y la línea de melanoma humano A375 fueron de ATCC. A375PF11 se derivó a partir de A375. Los 12R5-1, 12R5-3, 12R8-1, 12R8-3, 16R5-2, 16R6-3 y 16R6-4 son clones de células individuales derivados a partir de poblaciones mixtas de células A375PF11 que se seleccionaron para crecer en el Compuesto A hasta concentraciones de 1200 y 1600 nM, exhibiendo de esta manera la resistencia adquirida al Compuesto B. Todas las líneas se cultivaron en el medio RPMI 1640 que contenía suero bovino fetal (FBS) al 10 por ciento.

Ensayo de inhibición del crecimiento celular y análisis de los datos de combinación - Todas las células se cultivaron durante un mínimo de 72 horas antes del plaqueado de las células. Las células se ensayaron en una placa de cultivo de tejido de 96 pozos (NUNC 136102) con el medio RPMI que contenía suero bovino fetal (FBS) al 10 por ciento para todas las células en 1,000 células por pozo. Aproximadamente 24 horas después del plaqueado, las células se expusieron a diez diluciones en serie triples del compuesto o de la combinación de los dos agentes en una proporción molar a molar constante de 1:10 del Compuesto A (DMSO solvato) al Compuesto B (forma libre) en el medio RPMI que contenía suero bovino fetal (FBS) al 10 por ciento. Las concentraciones probadas para el Compuesto A fueron de 1 μ M a 0.05 nM, y para el Compuesto B fueron de

10 μM a 0.5 nM. Las células se incubaron en la presencia de los compuestos durante 3 días. Los niveles de ATP se determinaron mediante la adición de Cell Titer Glo® (Promega) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Dicho de una manera breve, se agregó Cell Titer Glo® a cada
5 placa, se incubó durante 30 minutos, y entonces se leyó la señal luminiscente en el lector de placas SpectraMax L con un tiempo de integración de 0.5 segundos.

La inhibición del crecimiento celular se estimó después del
10 tratamiento con el compuesto o con la combinación de los compuestos durante tres días, y comparando la señal con las células tratadas con vehículo (sulfóxido de dimetilo (DMSO)). El crecimiento celular se calculó en relación con los pozos de control tratados con vehículo (sulfóxido de dimetilo (DMSO)). La concentración del compuesto que inhibe el 50 por
15 ciento del crecimiento celular de control (IC_{50}) se interpoló cuando $y = 50$ por ciento del control de vehículo utilizando regresión no lineal con la ecuación, $y = (A + (B - A) / (1 + (C/x)^D))$, en donde A es la respuesta mínima ($y_{\min}$), B es la respuesta máxima ($y_{\max}$), C es el punto de inflexión de la
20 curva (EC_{50}), y D es el coeficiente de Hill.

Los efectos de la combinación sobre la potencia se evaluaron utilizando el Índice de Combinación (CI), el cual se calculó con los valores IC_{50} retro-interpolados, y la ecuación mutuamente no exclusiva derivada por Chou y Talalay (1):

$$CI = Da/IC_{50}(a) + Db/IC_{50}(b) + (Da \times Db)/(IC_{50}(a) \times IC_{50}(b))$$

5 en donde $IC_{50}(a)$ es la IC_{50} del Compuesto A; $IC_{50}(b)$ es la IC_{50} para el Compuesto B; Da es la concentración del Compuesto A en combinación con el Compuesto B que inhibió el 50 por ciento del crecimiento celular; y
10 Db es la concentración del Compuesto B en combinación con el Compuesto A que inhibió el 50 por ciento del crecimiento celular. En general, un valor $CI < 0.9$, de entre 0.9 y 1.1, o > 1.1 , indica sinergismo, aditividad, y antagonismo, respectiva-mente. En general, Mientras más pequeño sea el número del índice de combinación (CI), mayor será la fuerza del sinergismo.

Los efectos de la combinación sobre la escala de respuesta se cuantificaron mediante el Exceso Sobre el Agente Individual Más Alto (EOHSA) basándose en el concepto de la mezcla no lineal, como es
15 descrita con detalle por Peterson y Novick (2007), y Peterson (2010) [(2;3) [Peterson y Novick, 2007; Peterson, 2010]. los valores de Exceso Sobre el Agente Individual Más Alto (EOHSA) se definen como incrementos en la mejora (aquí, en diferencia de 'puntos de porcentaje' (ppts)) producida
20 mediante la combinación sobre el mejor agente individual en su nivel de dosis de componente para la combinación. Para los tratamientos con el agente individual y con la combinación, las células se expusieron a los compuestos en una proporción de dosis fija, y las curvas de respuesta a la
25 dosis se ajustaron a los datos experimentales, y se analizaron utilizando

modelos de regresión. En los niveles de dosis totales especificados de IC₅₀ a lo largo de la curva de respuesta a la dosis, se determinó la combinación de dosis (correspondiente a la IC₅₀) para sacar las inferencias estadísticas del Exceso Sobre el Agente Individual Más Alto (EOHSA). De una manera más específica, para un experimento de fármacos en combinación que involucra el fármaco 1 en la dosis d1, y el fármaco 2 en la dosis d2 (es decir, la dosis total es igual a d1+d2), se dice que tiene un Exceso Sobre el Agente Individual Más Alto (EOHSA) positivo si la respuesta promedio para la combinación es mejor que la respuesta promedio para el fármaco 1 en la dosis d1 o para el fármaco 2 en la dosis d2.

Resultados:

Se determinó el efecto de la inhibición del crecimiento celular mediante un Compuesto A inhibidor de MEK, un Compuesto B inhibidor de B-RAF, y su combinación, en un panel de líneas celulares tumorales humanas. Las IC₅₀s promedio (a partir de cuando menos dos experimentos independientes), y los efectos de la combinación en las IC₅₀s se resumen en la Tabla 3 con el estado de mutación de B-RAF y KRAS.

Haciendo referencia a la Tabla 3, las cuatro líneas celulares de colon con la mutación V600E de B-RAF exhibieron sensibilidad al Compuesto A con los valores IC₅₀ de entre 0.001 µM y 0.025 µM, y al Compuesto B con los valores IC₅₀ de entre 0.018 µM y 5.654 µM. La combinación del Compuesto A y el Compuesto B fue sinérgica con valores de Índice de

Combinación (CI) de entre 0.25 y 0.73, y/o mejoró la inhibición del crecimiento celular con valores de Exceso Sobre el Agente Individual Más Alto (EOHSA) de entre 7 y 26 puntos de porcentaje (ppts) en estas cuatro líneas con la mutación V600E de B-RAF. Las siete líneas de colon sin la mutación V600E de B-RAF (con cualquiera de las mutaciones G596R o KRAS de B-RAF) fueron insensibles al Compuesto B ($IC_{50} > 10 \mu M$); sin embargo fueron altamente sensibles a la inhibición del crecimiento celular mediante el Compuesto A con IC_{50} s en el intervalo de 0.001 a 0.093 μM en seis de las siete líneas. La combinación del Compuesto A y el Compuesto B mostró una mejor inhibición del crecimiento celular en la línea tumoral de colon DLD1, y un beneficio mínimo hasta ningún beneficio adicional sobre el tratamiento con un solo Compuesto A en las otras seis líneas celulares de colon.

Para las líneas de melanoma enlistadas en la Tabla 3, las células A375PF11 con la mutación V600E de B-RAF fueron altamente sensibles a cualquier agente individual del Compuesto A ($IC_{50} = 0.001 \mu M$) o del Compuesto B ($IC_{50} = 0.012 \mu M$). La combinación del Compuesto A y el Compuesto B fue sinérgica, con un valor de índice de combinación (CI) de 0.3 en las células A375PF11. Las líneas de melanoma 12R8-3, 12R8-1, 12R5-3, y 16R6-3 fueron resistentes al Compuesto B ($IC_{50} > 10 \mu M$), moderadamente sensibles al Compuesto A con IC_{50} s en el intervalo de 0.058 μM a 0.109 μM , y respondieron a la combinación del Compuesto A y el Compuesto B con IC_{50} s en el intervalo de 0.018 a 0.023 μM para el

Compuesto A y de 0.178 a 0.234 μM para el Compuesto B. Las líneas de melanoma 16R5-2, 16R6-4 y 12R5-1 fueron resistentes o insensibles a cualquiera del Compuesto A o el Compuesto B solos; sin embargo llegaron a ser sensibles a la combinación del Compuesto A y el Compuesto B con IC_{50}s en el intervalo de 0.018 a 0.039 μM para el Compuesto A, y de 0.177 a 0.386 μM para el Compuesto B. La combinación del Compuesto A y el Compuesto B también mostró una mejora de la inhibición del crecimiento celular en todas estas líneas de melanoma.

Nota: Cuando los valores del agente individual estuvieron fuera del intervalo probado, no se pudieron calcular los valores de índice de combinación (CI) y, por consiguiente, no fueron aplicables.

Es interesante que la administración combinada del Compuesto A y el Compuesto B en el colon mutante B-RAF-V600E, y en las líneas celulares de melanoma, mostró un efecto sinérgico que fue demostrado por los valores de índice de combinación (CI) <0.9 , o dio como resultado un valor reducido de IC_{50} , comparándose con aquél del Compuesto A o el Compuesto B, administrados solos, en donde cuando menos uno de los agentes individuales no dio como resultado la inhibición del 50 por ciento dentro del intervalo probado.

Tabla 3

Inhibición del crecimiento celular mediante el Compuesto A, el Compuesto B, y su combinación en líneas celulares tumorales humanas

Líneas Celulares Tumorales		Estado de Mutación	Valores IC ₅₀ en micromolar (promedio ± desviación estándar)				Efectos de la Combinación en IC ₅₀	
			Un Solo Agente		Proporción Molar de Combinación de Compuesto A o B = 1:10			
		KRAS/BRAF	Compuesto A	Compuesto B	Compuesto A	Compuesto B	CI	EOHSA (ppt)
Colon	Colo-205	BRAF_V600E	0.001±0.000	0.018±0.013	0.0005±0.0002	0.005±0.002	0.69±0.10	26±10.6
	HT-29	BRAF_V600E	0.001±0.001	0.022±0.022	0.0004±0.0003	0.004±0.003	0.73±0.11	15±4.3

5

10

15

20

Líneas Celulares Tumorales		Estado de Mutación	Valores IC ₅₀ en micromolar (promedio ± desviación estándar)				Efectos de la Combinación en IC ₅₀	
			Un Solo Agente		Proporción Molar de Combinación de Compuesto A o B = 1:10			
		KRAS/BRAF	Compuesto A	Compuesto B	Compuesto A	Compuesto B	CI	EOHSA (ppt)
SW1417	BRAF_V600E	0.003±0.002	0.203±0.015	0.001±0.0003	0.014±0.003	0.69±0.44	7±8.1	
	RKO	BRAF_V600E	0.025±0.007	5.654±3.900	0.006±0.001	0.057±0.015	0.25±0.01	18±2.7
Colon	DLD1	KRAS_G13D	0.557±0.393	>10	0.044±0.003	0.443±0.030	N / A	22±2.3

111

Líneas Celulares Tumorales	Estado de Mutación	Valores IC ₅₀ en micromolar (promedio ± desviación estándar)				Efectos de la Combinación en IC ₅₀	
		Un Solo Agente		Proporción Molar de Combinación de Compuesto A o B = 1:10			
	KRAS/BRAF	Compuesto A	Compuesto B	Compuesto A	Compuesto B	CI	EOHSA (ppt)
HCT-8	KRAS_G13D	0.050±0.011	>10	0.035±0.013	0.348±0.132	N / A	7±2.9
SW480	KRAS_G12C	0.042±0.003	>10	0.024±0.003	0.235±0.034	N / A	5±0.7
NCI-H508	BRAF_G596R	0.010±0.005	>10	0.008±0.005	0.081±0.054	N / A	4±4.1

Líneas Celulares Tumorales	Estado de Mutación	Valores IC ₅₀ en micromolar (promedio ± desviación estándar)				Efectos de la Combinación en IC ₅₀	
		Un Solo Agente		Proporción Molar de Combinación de Compuesto A o B = 1:10			
	KRAS/BRAF	Compuesto A	Compuesto B	Compuesto A	Compuesto B	CI	EOHSA (ppt)
SW837	KRAS_G12C	0.093±0.063	>10	0.087±0.037	0.874±0.368	N / A	0±2.8
LS-1034	KRAS_A146T	0.011±0.007	>10	0.029±0.022	0.295±0.221	N / A	-21±2.7
SW1463	KRAS_G12C	0.005±0.004	>10	0.021±0.013	0.210±0.133	N / A	-26±4.2

Líneas Celulares Tumorales		Estado de Mutación	Valores IC ₅₀ en micromolar (promedio ± desviación estándar)				Efectos de la Combinación en IC ₅₀	
			Un Solo Agente		Proporción Molar de Combinación de Compuesto A o B = 1:10			
		KRAS/BRAF	Compuesto A	Compuesto B	Compuesto A	Compuesto B	CI	EOHSA (ppt)
Melanoma	A375PF1 1	BRAF_V600E	0.001±0.001	0.012±0.012	0.0002±0.000	0.002±0.003	0.30±0.3 2	18±3.0
	12R8-1	BRAF_V600E	0.058±0.030	>10	0.019±0.017	0.186±0.173	N / A	22±0.2
	12R8-3	BRAF_V600E	0.059±0.037	>10	0.018±0.018	0.178±0.182	N / A	27±0.7

Líneas Celulares Tumorales	Estado de Mutación	Valores IC ₅₀ en micromolar (promedio ± desviación estándar)				Efectos de la Combinación en IC ₅₀	
		Un Solo Agente		Proporción Molar de Combinación de Compuesto A o B = 1:10			
	KRAS/BRAF	Compuesto A	Compuesto B	Compuesto A	Compuesto B	CI	EOHSA (ppt)
	F						
12R5-3	BRAF_V600E	0.092±0.052	>10	0.021±0.015	0.210±0.153	N / A	30±5.8
12R6-3	BRAF_V600E	0.109±0.022	>10	0.023±0.021	0.234±0.210	N / A	29±6.8
12R5-2	BRAF_V600E	>1	>10	0.018±0.013	0.177±0.128	N / A	35±2.1

5

10

15

Líneas Celulares Tumorales	Estado de Mutación	Valores IC ₅₀ en micromolar (promedio ± desviación estándar)				Efectos de la Combinación en IC ₅₀	
		Un Solo Agente		Proporción Molar de Combinación de Compuesto A o B = 1:10			
	KRAS/BRAF	Compuesto A	Compuesto B	Compuesto A	Compuesto B	CI	EOHSA (ppt)
12R6-4	BRAF_V600E	>1	>10	0.021±0.013	0.215±0.135	N / A	44±12.4
12R5-1	BRAF_V600E	>1	>10	0.039±0.021	0.386±0.211	N / A	61±14.9

Clave de la Tabla 3:

IC₅₀: La concentración del Compuesto como un solo agente, o la concentración del Compuesto A o B en combinación cuando la proporción molar del Compuesto A y el Compuesto B = 1:10, que reduce el crecimiento celular por el 50 por ciento. CI: Índice de Combinación. N/A: No aplicable. EOHSA: Exceso Sobre el Agente Individual Más Alto, medido como un porcentaje.

20

Lista de Referencias

(1) Chou TC, Talalay P. Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. Adv Enzyme Regul 1984; 22: 27-55.

5 (2) Peterson JJ, Novick SJ. Nonlinear blending: a useful general concept for the assessment of combination drug synergy. J Recept Signal Transduct Res 2007; 27(2-3): 125-46.

10 (3) Peterson J. A Review of Synergy Concepts of Nonlinear Blending and Dose-Reduction Profiles. Frontiers of Bioscience S2, 483-503; 2010.

Modelo de xenoinjerto de ratón A

Se establecieron modelos de xenoinjerto utilizando células A375P F11 (línea celular de melanoma humano que codifica la mutación B-Raf^{V600E}) a partir de las células que crecieron en cultivo de tejido, y se cosecharon asépticamente utilizando una digestión de tripsina. Las células tumorales se inyectaron subcutáneamente en ratones hembras atímicos (raza *nu/nu*) con entre 5×10^6 y 10^7 células en Matrigel al 50 por ciento. Se dejó que se establecieran los tumores. La dosificación se inició en el día 24 después de la implantación, correspondiente a un volumen tumoral promedio de aproximadamente 200 milímetros cúbicos.

15

20

Este modelo de tumor de xenoinjerto humano utilizó 4 grupos de ratones, con 8 ratones por grupo. Los animales se identificaron por medio

25

de un microchip subcutáneo (sc) o por medio de tatuajes.

Un primer grupo de animales de control portadores de tumor no tratados o tratados con placebo, actuó como control. Un segundo grupo fue dosificado una vez al día oralmente con la *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetil-etil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluoro-fenil}-2,6-difluoro-bencen-sulfonamida (forma de base libre cristalina) (Compuesto B). Un tercer grupo fue dosificado una vez al día oralmente con el solvato de sulfóxido de dimetilo de la *N*-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenil-amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-1-il]-fenil}-acetamida (Compuesto A). Un cuarto grupo fue dosificado una vez al día oralmente con una combinación de la *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetil-etil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluoro-fenil}-2,6-difluoro-bencen-sulfonamida (forma de base libre cristalina), y el solvato de sulfóxido de dimetilo de la *N*-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenil-amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-1-il]-fenil}-acetamida. Cada fármaco se proporcionó en una suspensión de HPMC al 0.5 por ciento / TWEEN 80 al 0.2 por ciento.

Los tamaños de los tumores se midieron dos veces por semana utilizando calibres Vernier. El volumen del tumor se calculó a partir de mediciones bidimensionales utilizando una ecuación que aproxima el volumen de un elipsoide alargado:

Volumen del tumor en milímetros cúbicos =

$$(\text{longitud} \times \text{anchura}^2) \times 0.5$$

Las mediciones se reportan en la Figura 1 en seguida del tratamiento de 36 días. Los datos mostraron que la combinación de los inhibidores de MEK y B-Raf es conveniente comparándose con cada agente administrado individualmente.

5

Modelo de xenoinjerto de ratón B

Las células A375P se cosecharon a partir de matraces de cultivo mediante su exposición a tripsina al 0.25 por ciento/EDTA durante 5 minutos a 37°C. Las células desprendidas se recolectaron, se centrifugaron (1,500 revoluciones por minuto, 5 minutos, 4°C), y se enjuagaron para
10 remover la solución de tripsina. Las células se volvieron a suspender en suero regulado con fosfato sin magnesio o calcio, y se contaron. Las células se centrifugaron como anteriormente para remover el suero regulado con fosfato (PBS), y se creó una sola suspensión celular ya sea
15 en Matrigel al 50 por ciento : suero regulado con fosfato (PBS) al 50 por ciento (volumen: volumen), o bien en suero regulado con fosfato (PBS) al 100 por ciento, de tal manera que una inyección subcutánea de 100 microlitros suministraría el número requerido de células por ratón. La línea
20 de melanoma A375P se inyectó con Matrigel a 1.75 millones de células por ratón subcutáneamente en ratones CD-1 *nu/nu* hembras de 8 a 10 semanas de edad. Se establecieron tumores (de aproximadamente 150 a 300 milímetros cúbicos) para todas las líneas celulares dentro de 2 a 4 semanas después de la inyección.

25

El Compuesto A (DMSO solvato) y el Compuesto B (forma libre) se

administraron oralmente a los ratones en la dosis indicada, en 0.2 mililitros/20 gramos de peso corporal en HPMC al 0.5 por ciento (hidroxipropil-metil-celulosa, Sigma cat # H7509), y Tween 80 al 0.2 por ciento (Sigma cat # P1754) en agua destilada, pH de 7.0 a 8.0.

5 Se identificaron los ratones con tumores de tamaños similares (de 150 a 200 milímetros cúbicos). La longitud y la anchura de los tumores se midieron mediante calibres manuales, y los pesos corporales de los ratones se midieron utilizando una báscula de mesa. Los ratones se pusieron en
10 grupos de ocho o siete de conformidad con lo anterior, y se dosificaron oralmente con ya sea el vehículo, el compuesto individual, o la combinación de compuestos. Los ratones se pesaron, y los tumores se midieron dos veces por semana por la duración del estudio. Los datos presentados en la
15 Figura 2 demuestran que la combinación del Compuesto A (0.1 miligramos/kilogramo), y el Compuesto B (30 miligramos/kilogramo) al día durante 33 días (días 24 a 56 después de la implantación) es más eficaz que cada agente solo.

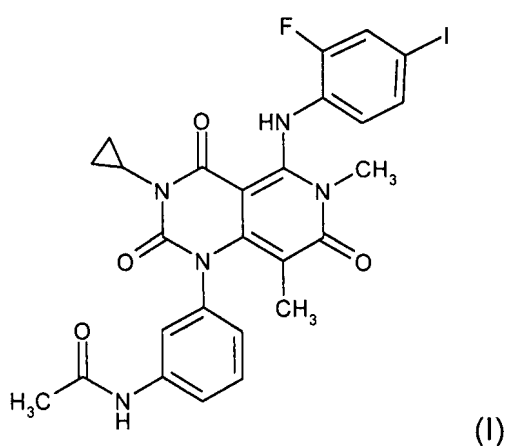
20

25

REIVINDICACIONES

1. Una combinación que comprende:

(i) un compuesto de la fórmula (I):



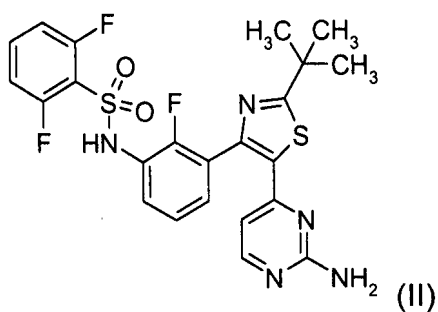
(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del

mismo;

y

(ii) un compuesto de la fórmula (II):



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

el compuesto (i) está en la forma del solvato de sulfóxido de dimetilo, y el

compuesto (ii) está en la forma de la sal de metan-sulfonato.

5

10

15

24

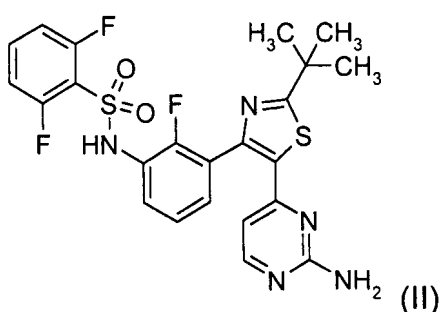
2



o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo;

y

(ii) un compuesto de la fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El método de la reivindicación 8, en donde el cáncer se selecciona a partir de cáncer de cabeza y cuello, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de ovario, cáncer de próstata, gliomas, glioblastoma, astrocitomas, glioblastoma multiforme, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, cáncer de mama inflamatorio, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, Rabdomiosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, cáncer de riñón, cáncer de hígado, melanoma, cáncer pancreático, sarcoma, osteosarcoma, tumor óseo de células gigantes, cáncer de tiroides, leucemia linfoblástica de células-T, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células pilosas, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia mielocítica aguda (AML), leucemia neutrofilica crónica, leucemia linfoblástica aguda de células-T, plasmacitoma, leucemia

inmunoblástica macrocelular, leucemia de células de manto, leucemia megacarioblástica de mieloma múltiple, mieloma múltiple, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica, eritroleucemia, linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de células-T
5 linfoblásticas, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer vulval, cáncer cervical, cáncer endometrial, cáncer renal, mesotelioma, cáncer esofágico, cáncer de glándulas salivales, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer nasofaríngeo,
10 cáncer bucal, cáncer de la boca, GIST (tumor estromal gastrointestinal), y cáncer testicular.

10. El método de las reivindicaciones 8 y 9, en donde el cáncer es melanoma.

11. El método de las reivindicaciones 8 a 10, en donde el
15 compuesto (i) está en la forma del solvato de sulfóxido de dimetilo, y el compuesto (ii) está en la forma de la sal de metan-sulfonato.

20

25

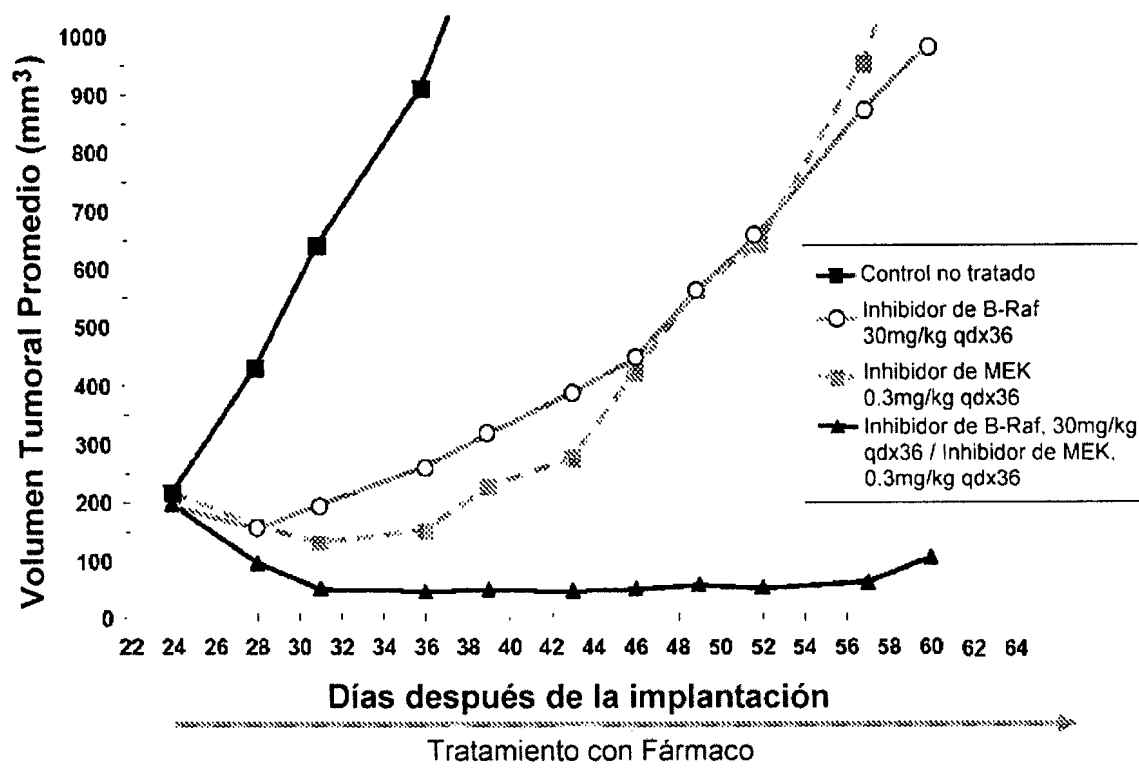


FIG. 1

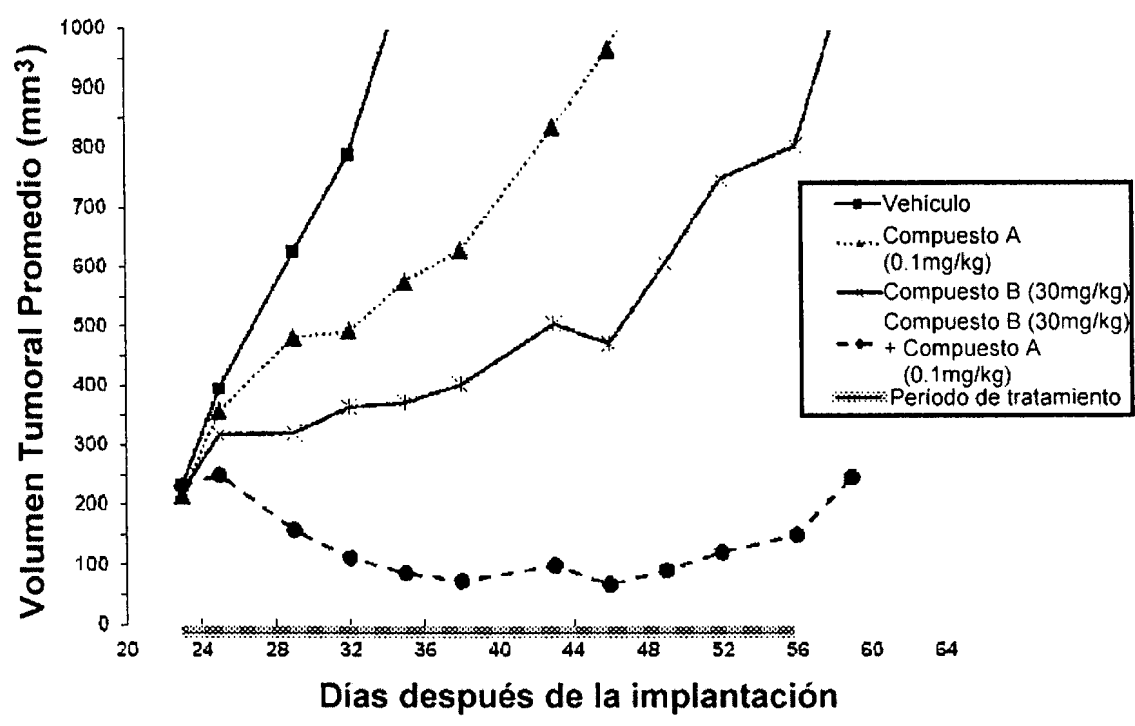


FIG. 2

COMBINACIÓN

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Una combinación novedosa que comprende el inhibidor de MEK de
5 N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenil-amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-
3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-1-il]-fenil}-acetamida, o una sal
farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma, con un inhibidor de
B-Raf, en particular N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetil-etil)-1,3-
10 tiazol-4-il]-2-fluoro-fenil}-2,6-difluoro-bencen-sulfonamida o una sal
farmacéuticamente aceptable de la misma, composiciones farmacéuticas
que la comprenden, y métodos para utilizar estas combinaciones y
composiciones en el tratamiento de las condiciones en donde sea benéfica
la inhibición de MEK y/o B-Raf, por ejemplo, cáncer.

15

SECTOR: Composiciones químicas capaces de inhibir MEK y B-Raf,
siendo útiles para el tratamiento del cáncer.

20

25

GLAXOSMITHKLINE LLC
SOLICITUD DE PATENTE PCT
SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/US2010/052808

ARTE FINAL (1)

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACION SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud:		(51) Int Cl: A01N 43/90	
(22) Fecha de solicitud: 27-04-12		(71) Solicitante(s): GLAXOSMITHKLINE LLC.	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 61/252,213	(32) Fecha 16-10-09	(33) Pais US
		(72) Inventor(es): DUMBLE, Melissa; KUMAR, Rakesh; LAQUERRE, Sylvie y LEBOWITZ, Peter.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 16-05-12	(87)	Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 21-04-11
	Fecha de presentación de la solicitud: 15-10-10		No. publicación: WO 2011/047238 A1
	No. de solicitud: PCT/US2010/052808		
(54) Titulo: "COMBINACIÓN"			

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

Una combinación novedosa que comprende el inhibidor de MEK de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenil-amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-1-il]-fenil}-acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma, con un inhibidor de B-Raf, en particular N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetil-etil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluoro-fenil}-2,6-difluoro-bencen-sulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, composiciones farmacéuticas que la comprenden, y métodos para utilizar estas combinaciones y composiciones en el tratamiento de las condiciones en donde sea benéfica la inhibición de MEK y/o B-Raf, por ejemplo, cáncer.

Sector: Composiciones químicas capaces de inhibir MEK y B-Raf, siendo útiles para el tratamiento del cáncer.

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
Industria y Comercio		DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES	
SUPERINTENDENCIA		TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS	
PATENTE DE INVENCION		PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐	
(21) No. de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 27-04-12	
(51) Clasificación Internacional: A01N 43/90			
(71) Solicitante(s): GLAXOSMITHKLINE LLC.			
(72) Inventor(es): DUMBLE, Melissa; KUMAR, Rakesh; LAQUERRE, Sylvie y LEBOWITZ, Peter.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/252,213	16-10-09	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 16-05-12		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 21-04-11	
Fecha de presentación de la solicitud: 15-10-10		No. publicación: WO 2011/047238 A1	
No. de solicitud: PCT/US2010/052808			
(54) Título: COMBINACIÓN.			

(21) No. de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 27-04-12

(51) Clasificación Internacional: A01N 43/90

(71) Solicitante(s): GLAXOSMITHKLINE LLC.

(72) Inventor(es): DUMBLE, Melissa; KUMAR, Rakesh; LAQUERRE, Sylvie y LEBOWITZ, Peter.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad

(32) Fecha

(33) País

61/252,213

16-10-09

US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 16-05-12

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

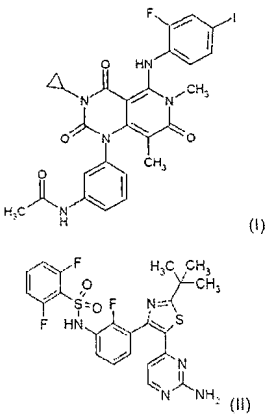
(87) Publicación internacional:

Fecha de presentación de la solicitud: 15-10-10

Fecha: 21-04-11

No. de solicitud: PCT/US2010/052808

No. Publicación : WO 2011/047238 A1



(54) Titulo: COMBINACIÓN.

(57) Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

Una combinación novedosa que comprende el inhibidor de MEK de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenil-amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-1-il]-fenil}-acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma, con un inhibidor de B-Raf, en particular N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetil-etil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluoro-fenil}-2,6-difluoro-bencen-sulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, composiciones farmacéuticas que la comprenden, y métodos para utilizar estas combinaciones y composiciones en el tratamiento de las condiciones en donde sea benéfica la inhibición de MEK y/o B-Raf, por ejemplo, cáncer.

Sector: Composiciones químicas capaces de inhibir MEK y B-Raf, siendo útiles para el tratamiento del cáncer.



(43) International Publication Date
21 April 2011 (21.04.2011)

(10) International Publication Number
WO 2011/047238 A1

PCT

- (51) International Patent Classification:
A01N 43/90 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01) 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US2010/052808 (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (22) International Filing Date: 15 October 2010 (15.10.2010)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 61/252,213 16 October 2009 (16.10.2009) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **GLAXOSMITHKLINE LLC** [US/US]; One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, Pennsylvania 19102 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **DUMBLE, Melissa** [AU/US]; c/o GlaxoSmithKline, Global Patents Dept., 1250 South Collegeville Road, P. O. Box 5089, Collegeville, Pennsylvania 19426 (US). **KUMAR, Rakesh** [US/US]; c/o GlaxoSmithKline, Global Patents Dept., 1250 South Collegeville Road, P.O. Box 5089, Collegeville, Pennsylvania 19426 (US). **LAQUERRE, Sylvie** [US/US]; c/o GlaxoSmithKline, Global Patents Dept., 1250 South Collegeville Road, P. O. Box 5089, Collegeville, Pennsylvania 19426 (US). **LEBOWITZ, Peter** [US/US]; c/o GlaxoSmithKline, Global Patents Dept., 1250 South Collegeville Road, P. O. Box 5089, Collegeville, Pennsylvania 19426 (US).
- (74) Agents: **YOUNG, J. Scott** et al.; c/o GlaxoSmithKline, Global Patents Dept., Five Moore Drive, P. O. Box
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Declarations under Rule 4.17:**
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
 - as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))
 - of inventorship (Rule 4.17(iv))
- Published:**
- with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: COMBINATION

(57) Abstract: A novel combination comprising the MEK inhibitor N-{3-[3-cyclopropyl-5-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)6,8-dimethyl;-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-1-yl]phenyl}acetamide, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, with a B-Raf inhibitor, particularly N-{3-[5-(2-Amino-4-pyrimidinyl)-2-(1,1-dimethylethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2-fluorophenyl}-2,6-difluorobenzenesulfonamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof, pharmaceutical compositions comprising the same and methods of using such combinations and compositions in the treatment of conditions in which the inhibition of MEK and/or B-Raf is beneficial, eg. cancer.

WO 2011/047238 A1

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PR63967WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US 10/52808	International filing date (day/month/year) 15 October 2010 (15.10.2010)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 16 October 2009 (16.10.2009)
Applicant GLAXOSMITHKLINE LLC		

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

This international search report consists of a total of 3 sheets.

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

1. Basis of the report

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

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

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

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

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (see Box No. II).

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

4. With regard to the title,

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

5. With regard to the abstract,

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

6. With regard to the drawings,

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 10/52808

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.: 3, 5-7 and 10-11 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: 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 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.: 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.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 10/52808

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A01N 43/90; A61K 31/519 (2010.01) USPC - 514/264.1 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) USPC: 514/264.1 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 514/49, 256, 258.1, 259.41 (see search terms below) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST (PGPB,USPT,EPAB,JPAB), Google Scholar, Patentscope, SureChem MEK, MAP/ERK, inhibit\$, modulat\$, B-Raf, Braf, kinase, combination, mixture, blend, cancer, tumor, melanoma, leukemia, lymphoma, treat\$, Tetrahydro\$pyrido\$pyrimidin, \$sulfonamide												
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT												
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.										
Y	WO 2005/121142 A1 (SAKAI et al.) 22 December 2005 (22.12.2005) pg 174, Table 4-1; pg 14, ln 17-21; ln 26-30; pg 15, ln 7-10; pg 36, ln 6-7; pg 39, ln 23-29; pg 40, ln 24 to pg 41, ln 12; pg 42, ln 6-14; pg 199, ln 2-9 This document can be viewed by entering the doc number at the following url: http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP	1-2, 4, 8-9										
Y	US 7,026,336 B1 (DEAN et al.) 11 April 2006 (11.04.2006) col 4, ln 58-67; col 39, ln 15-35; col 47, ln 29-32	1-2, 4, 8-9										
Y	US 2007/0244135 A1 (HOELZEMANN et al.) 18 October 2007 (18.10.2007) para [0043]-[0046], [0244]	1-2, 4, 8-9										
Y	WO 2008/120004 A1 (ADJEI et al.) 09 October 2008 (09.10.2008) pg 2, ln 17-28	1-2, 4, 8-9										
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐												
* Special categories of cited documents: <table><tr><td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td><td>"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</td></tr><tr><td>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</td><td>"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</td></tr><tr><td>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</td><td>"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</td></tr><tr><td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td><td>"&" document member of the same patent family</td></tr><tr><td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td><td></td></tr></table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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	"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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	"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"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	"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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											
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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											
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"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											
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family											
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed												
Date of the actual completion of the international search 29 November 2010 (29.11.2010)		Date of mailing of the international search report 21 DEC 2010										
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774										

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

To: J. SCOTT YOUNG
C/O GLAXOSMITHKLINE
GLOBAL PATENTS DEPT.
FIVE MOORE DRIVE
P. O. BOX 13398
RESEARCH TRIANGLE PARK, NC 27709

Date of mailing
(day/month/year) **21 DEC 2010**

Applicant's or agent's file reference
PR63967WO

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.

PCT/US 10/52808

International filing date (day/month/year)

15 October 2010 (15.10.2010)

Priority date (day/month/year)

16 October 2009 (16.10.2009)

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

IPC(8) - A01N 43/90; A61K 31/519 (2010.01)

USPC - 514/264.1

Applicant **GLAXOSMITHKLINE LLC**

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-3201

Date of completion of this opinion

29 November 2010 (29.11.2010)

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 10/52808

Box No. 1 Basis of this opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of:
- ☒ the international application in the language in which it was filed.
- ☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
- a. (means)
- ☐ on paper
- ☐ in electronic form
- b. (time)
- ☐ in the international application as filed
- ☐ together with the international application in electronic form
- ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 10/52808

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 3, 5-7 and 10-11

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. _____ relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 3, 5-7 and 10-11 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

Claims 3, 5-7 and 10-11 are improper multiple dependent claims because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 3, 5-7 and 10-11

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rule 13ter.1(a) or (b).

☐ See Supplemental Box for further details.

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US 10/52808

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-2, 4, 8-9	YES
	Claims	None	NO
Inventive step (IS)	Claims	None	YES
	Claims	1-2, 4, 8-9	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-2, 4, 8-9	YES
	Claims	None	NO

2. Citations and explanations:

Claims 1-2, 4 and 8-9 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over WO 2005/121142 A1 to Sakai et al. (hereinafter 'Sakai') in view of US 7,026,336 B1 to Dean et al. (hereinafter 'Dean') in further view of US 2007/0244135 A1 to Hoelzemann et al. (hereinafter 'Hoelzemann') and further in view of WO 2008/120004 A1 to Adjei et al. (hereinafter 'Adjei').

Regarding claim 1, Sakai teaches a combination for treating cancer comprising a MEK inhibitor compound of formula (I) and an anti-tumor agent (pg 174, Table 4-1, "Example 4-1"; pg 14, ln 26-30; pg 15, ln 1-3; ln 7-10, "antitumor agent"; pg 42, ln 6-14, "cell proliferation inhibitor"). Sakai does not teach a compound of formula (II) or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the combination. However, Dean teaches a 2-aminopyrimidine substituted imidazole, containing an imidazole moiety in place of the thiazole of the compound of formula (II), having B-Raf kinase inhibitory activity (col 39, ln 15-35, "Example 83"; col 47, ln 29-32). Neither Sakai nor Dean teaches the benzene sulfonamide substituent shown in formula (II). However, Hoelzemann teaches B-Raf kinase inhibitory activity in a benzenesulfonamide derivative and use of the compound in treating cancer in a subject (para [0244], "A1"; para [0043]-[0046]). A skilled artisan would have been motivated to design the compound of formula (II) by introducing a halo-substituted benzenesulfonamide moiety analogous to that disclosed in Hoelzemann in place of the phenolic hydroxyl of the heteroaryl compound disclosed in Dean, modified by replacement of the imidazole by a thiazole and the 2-aminoalkyl substituent by a 2-alkyl, in order to produce enhanced inhibition of B-Raf kinase and thereby therapeutic efficacy toward treating cellular hyperproliferative diseases as disclosed in Hoelzemann (para [0046]), and include the thiazole derivative so designed in the combination disclosed in Sakai, in order to produce enhanced therapeutic efficacy toward treating cancer in a subject via concurrent inhibition of MEK and B-Raf as disclosed in Adjei (pg 2, ln 17-28), without undue experimentation, as introduction of the benzenesulfonamide moiety disclosed in the B-Raf kinase inhibitor in Hoelzemann on the compound having similar biological activity disclosed in Dean, modified by substitution of imidazole with a structurally and electronically similar heteroaryl, thiazole, would be likely to result in a thiazole derivative having enhanced B-Raf kinase inhibitory activity and therapeutic efficacy toward treating cancer as disclosed in Hoelzemann, use of which in combination with the MEK inhibitor compound of formula (I) disclosed in Sakai, would be likely to produce enhanced therapeutic efficacy as disclosed in a similar combination in Adjei, toward treating cancer in a subject.

Regarding claim 2, Sakai further teaches a combination according to claim 1 wherein compound (I) is in the form of the dimethylsulfoxide solvate (pg 36, ln 6-7; pg 199, ln 2-9). Sakai, Dean, Hoelzemann or Adjei does not teach the compound (II) being in the form of the methanesulfonate salt. However, Dean does teach the use of methanesulfonate salt form of the imidazole B-Raf inhibitor in pharmaceutical preparations (col 4, ln 58-67, "organic acid e.g. methanesulfonic acid"). A skilled artisan would have been motivated to incorporate the methanesulfonate salt of compound (II) in the combination disclosed in Sakai, in order to enhance solubility and bioabsorbability of the combination of therapeutic agents and thereby enhance therapeutic efficacy toward treating cancer in a subject, without undue experimentation, as incorporation of compound (II) as the methanesulfonate, disclosed as the pharmaceutically acceptable salt form for a structurally similar imidazole derivative, would be likely to enhance the solubility of the compound during formulation and bioabsorbability upon administration to a subject, thereby enhancing therapeutic efficacy of the combination disclosed in Sakai toward treating cancer in a subject.

Regarding claim 4, Sakai further teaches use of a combination according to claim 1 in the manufacture of a medicament for the treatment of cancer (pg 14, ln 17-21, "antitumor agent").

-----continued in Supplemental Box-----

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US 10/52808

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:
Box No. V 2. Citations and explanations:

Regarding claim 8, Sakai further teaches a method of treating cancer in a human in need thereof which comprises the administration of a therapeutically effective amount of a MEK inhibitor of formula (I) in combination with an antitumor agent (pg 15, ln 1-3; ln 7-10, "antitumor agent"; pg 39, ln 23-29; pg 40, ln 24 to pg 41, ln 12). Sakai does not teach administering a compound of formula (II) in the method of treatment. However, Dean teaches a 2-aminopyrimidine substituted imidazole, containing an imidazole moiety in place of the thiazole of the compound of formula (II), having B-Raf kinase inhibitory activity (col 39, ln 15-35, "Example 83"; col 47, ln 29-32). Neither Sakai nor Dean teaches the benzene sulfonamide substituent shown in formula (II). However, Hoelzemann teaches B-Raf kinase inhibitory activity in a benzenesulfonamide derivative and use of the compound in treating cancer (para [0244], "A1"; para [0043]-[0046]). A skilled artisan would have been motivated to design the compound of formula (II) by introducing a halo-substituted benzenesulfonamide moiety analogous to that disclosed in Hoelzemann in place of the phenolic hydroxyl of the heteroaryl compound disclosed in Dean, modified by replacement of the imidazole by a thiazole and the 2-aminoalkyl substituent by a 2-alkyl, in order to produce enhanced inhibition of B-Raf kinase and thereby therapeutic efficacy toward treating cellular hyperproliferative diseases as disclosed in Hoelzemann (para [0046]), and include the thiazole derivative so designed in the combination disclosed in Sakai, in order to produce enhanced therapeutic efficacy toward treating cancer in a subject via concurrent inhibition of MEK and B-Raf as disclosed in Adjei (pg 2, ln 17-28), without undue experimentation, as introduction of the benzenesulfonamide moiety disclosed in the B-Raf kinase inhibitor in Hoelzemann on the compound having similar biological activity disclosed in Dean, modified by substitution of imidazole with a structurally and electronically similar heteroaryl, thiazole, would be likely to result in a thiazole derivative having enhanced B-Raf kinase inhibitory activity and therapeutic efficacy toward treating cancer as disclosed in Hoelzemann, use of which in combination with the MEK inhibitor compound of formula (I) disclosed in Sakai, would be likely to produce enhanced therapeutic efficacy as disclosed in a similar combination in Adjei toward treating cancer in a subject.

Regarding claim 9, Sakai further teaches the method of claim 8, wherein the cancer is selected from breast cancer (pg 40, ln 24 to pg 41, ln 12).

Claims 1-2, 4 and 8-9 have industrial applicability as defined by PCT Article 33(4) because the subject matter can be made and used in industry.

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

3

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 00145/09 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 2 de diciembre de 2009 por el Sr. Gabriel Ricaurte Echeverri, C.C. 25.965 de Bogotá, Traductor Oficial según Resolución No. 3987 de agosto 17 de 1981 expedida por el Ministerio de Justicia.

ESTADO DE CAROLINA DEL NORTE
DEPARTAMENTO DEL SECRETARIO DE ESTADO

Sello del Estado de Carolina del Norte con escudo en el centro
Mayo 20, 1775-abril 12 1776

cc9
31

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2009 ENE -5
27

DEPT. DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

APOSTILLA

(Convención de la Haya 5 de octubre de 1961)

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. Este Documento Público
ha sido firmado por PATRICIA WILSON
3. actuando en su condición de NOTARIO PÚBLICO, LA COMISIÓN EXPIRA
12/7/2013
4. lleva el sello/estampilla de CONDADO DE ORANGE, CAROLINA DEL
NORTE

NO SE Asume
RESPONSABILIDAD
DEL 12/7/13

004334

Gabriel Ricaurte

DEPT. DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

CERTIFICADO

5. en Raleigh, Carolina del Norte
6. el DÍA 16 DE DICIEMBRE DE 2009
7. por el Secretario de Estado o Secretario de Estado Delegado, Estado de
Carolina del Norte
8. No. 31614

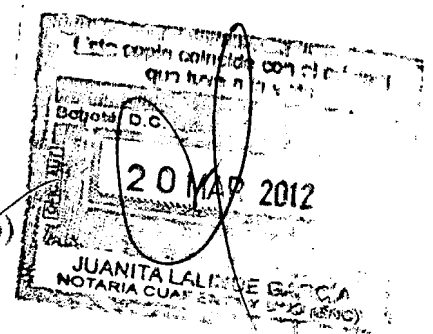
9. Sello/Estampilla

Sello del Estado de Carolina del Norte

10. Firma

Por: (Firmado)

GABRIEL RICAURTE ECHEVERRI
TRADUCTOR OFICIAL
RES/3987 Ministerio de Justicia
de agosto 17 de 1981



Departamento de Estado, abril 12, 1776
con Escudo en el Centro

Haley Haynes
Secretario de Estado Delegado

Elaine L. Marshall

Secretario de Estado

===

Documento de poder bilingüe inglés, español otorgado el 9 de diciembre de 2009 por Alan Scrivner, de GLAXOSMITHKLINE LLC a favor de Alicia Lloreda y/o Gustavo Tamayo y/o Ignacio Santamaría y/o Enrique Álvarez.

(Firmado)

EL NOTARIO DEBE FIRMAR AL OTRO LADO

===

Sello Notarial: PATRICIA WILSON, NOTARIO PÚBLICO, CONDADO DE ORANGE, NC.

(Firmado)

PATRICIA WILSON, Mi comisión expira el 12/2013.

El anterior sello de caucho aparece en la certificación notarial firmada el 9 de diciembre de 2009, en la que se acredita la comparecencia de Alan Scrivner, en su carácter de Apoderado de GLAXOSMITHKLINE LLC.

===

Es traducción fiel y completa de un documento escrito en inglés del cual queda copia en esta oficina y a la cual me remito para su confrontación.

Derechos de traducción: \$ 38.000,00

GABRIEL PICAPARTTE ECHEVERRÍA
TRADUCTOR OFICIAL
RES. 3987 Ministerio de Justicia
de agosto 17 de 1981

[Handwritten signature]
2



STATE OF NORTH CAROLINA



Department of The
Secretary of State

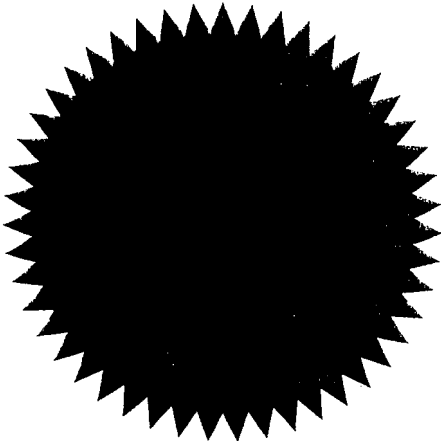
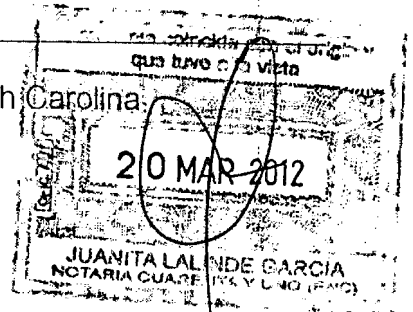
APOSTILLE

(Convention de La Haye 5 octobre 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. This Public Document
has been signed by PATRICIA WILSON
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC
COMMISSION EXPIRES 12/7/2013
4. bears the seal/stamp of COUNTY OF ORANGE, NORTH CAROLINA

CERTIFIED

5. at Raleigh, North Carolina
6. the 16TH DAY OF DECEMBER, 2009
7. by Secretary of State or Deputy Secretary of State, State of North Carolina:
8. No. 31614
9. Seal/Stamp
10. Signature



By:

Haley Haynes
Haley Haynes
Deputy Secretary of State

Elaine J. Marshall

Secretary of State

Los abajo firmados,

GLAXOSMITHKLINE LLC

Una sociedad organizada y existente bajo las leyes de Delaware, USA.

con domicilio en
One Franklin Plaza, 200 North 16th
Street, Philadelphia, Pennsylvania 19102
USA.

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento, y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado



The undersigned,

GLAXOSMITHKLINE LLC

A corporation organized and existing under the laws of Delaware, USA

domiciled at
One Franklin Plaza, 200 North 16th Street,
Philadelphia, Pennsylvania 19102 USA

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 9th day of Dec. of 2009.

Signature Alan Scrivner

Name Alan Scrivner

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estado de North Carolina {ss

Condado de Durham

Hoy 9 de Diciembre de 2009 compareció
Alan Scrivner, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es Abogado

de GlaxoSmithKline LLC,

la compañía nombrada en
el documento que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de Delaware USA,
domiciliada en la ciudad de Philadelphia
Condado de

Philadelphia

Estado de Pennsylvania, USA

legalmente constituida para un período de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto
social; conforme a las leyes del Estado de

Delaware

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en

Estado de

, con fecha , y
certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

State of North Carolina {ss

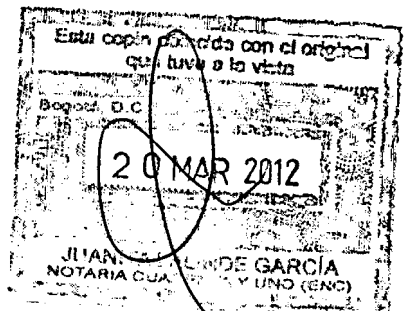
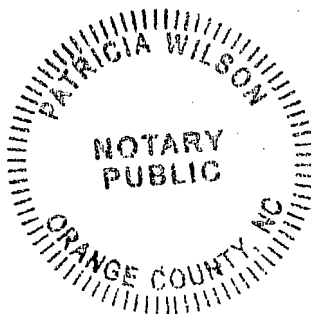
County of Durham

On this 9th day of December 2009
personally came Alan Scrivner, to me known, and
known to me to be the person who signed the
foregoing instrument, who being by me duly sworn
did depose and say that he is the Attorney
of GlaxoSmithKline LLC, the company named within,
a Corporation organized and existing under the laws
of the State of Delaware, USA,
domiciled at the City of Philadelphia,
County of Philadelphia, State of Pennsylvania,
USA, legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of the State of Delaware; that
the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

~~The undersigned Notary Public has seen the articles
of incorporation of said Corporation executed at
Philadelphia, State of Pennsylvania, under date of
October 27, 2009, and hereby certifies that under the
laws of said State the foregoing acknowledgment is
sufficient proof that the facts therein contained are
true, which he attests.~~

Patricia Wils

my commission expires 12/7/13



148

TRADUCCION OFICIAL No. 2012-04-17-237
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Estado de Carolina del Norte

Departamento del Secretario de Estado

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público
ha sido firmado por Patricia Wilson
3. actuando como Notario Público, El Nombramiento Expira el 12/7/2013
4. lleva el sello/estampilla del Condado de Orange, Carolina del Norte

Certificado

- | | |
|--|---|
| 5. en Raleigh, Carolina del Norte | 6. el día 22 de marzo de 2012 |
| 7. por el Secretario de Estado o Subsecretario de Estado, Estado de Carolina del Norte | |
| 8. No. 6023 | |
| 9. Sello/Estampilla
Departamento de Estado
Estado de Carolina del Norte | 10. Firma: (ilegible)
Haley Haynes
Subsecretario de Estado
Firma: (ilegible)
Secretario de Estado |

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA


ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

En una hoja con membrete de GlaxoSmithKline, dirección y teléfono, aparece lo siguiente:

Nuestro Número de Expediente: PR63967

A quien Corresponda:

El suscrito, John L. Lemanowicz, por el presente certifica que él es un Apoderado para GlaxoSmithKline LLC, una sociedad existente bajo las leyes de los Estados Unidos de América y que el documento adjunto para ser usado como Anexo, es una copia fiel y exacta del traspaso de inventor de los EE.UU.

El Anexo adjunto, el traspaso de inventor de los EE.UU., es para la solicitud de prioridad de los EE.UU. 61/252213, que fue presentada el 16 de octubre de 2009 y PCT/US2010/052808 presentado el 15 de octubre de 2010.

El inventor Melissa Dumble traspasó el 26 de octubre de 2010 a GlaxoSmithKline LLC;
El inventor Rakesh Kumar traspasó el 20 de octubre de 2010 a GlaxoSmithKline LLC;
El inventor Sylvie Laquerre traspasó el 20 de octubre de 2010 a GlaxoSmithKline LLC; y
El inventor Peter Lebowitz traspasó el 21 de noviembre de 2010 a GlaxoSmithKline LLC.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, el suscrito ha firmado este documento.

(firma: ilegible)

Nombre: John L. Lemanowicz

Cargo: Apoderado

Estado de Carolina del Norte

Condado de Orange

Yo, Patricia Wilson, un notario público para el Condado de Orange y Estado por el presente certifico que John L. Lemanowicz compareció personalmente ante mí este día y reconoció la debida ejecución del instrumento anterior adjunto como anexo.

Testifica mi firma y sello oficial este día 16 de marzo de 2012.

Patricia Wilson
Notario Público
Condado de Orange, NC

(firma: ilegible)

Patricia Wilson (Mi nombramiento expira el 12/07/2013)

NOTARIO PÚBLICO

051

Sello
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

Subsecretario de Comercio para Propiedad Intelectual y
Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

26 de diciembre de 2010

PTAS

501370481

PATRICIA WILSON
FIVE MOORE DRIVE
C2111.2F
RESEARCH TRIANGLE PA, NC 27709

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS
NOTIFICACION DE REGISTRO DE UN DOCUMENTO DE TRASPASO

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO REGISTRADO POR LA DIVISION DE TRASPASOS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS. UNA COPIA MICROFILMADA COMPLETA ESTA DISPONIBLE EN LA OFICINA DE BUSQUEDA DE TRASPASOS BAJO LOS NUMEROS DE REEL Y FRAME CUYAS REFERENCIAS SE INDICAN A CONTINUACION.

POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACION CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACION. LA INFORMACION QUE ESTA NOTIFICACION DE REGISTRO CONTIENE REFLEJA LOS DATOS QUE FIGURAN EN EL SISTEMA DE TRASPASOS DE PATENTES Y MARCAS. SI USTED ENCUENTRA ERRORES O TIENE ALGUNA PREGUNTA RELACIONADA CON ESTA NOTIFICACION, PUEDE COMUNICARSE CON EL EMPLEADO CUYO NOMBRE FIGURA EN ESTA NOTIFICACION EN EL TELEFONO 571-272-3350. POR FAVOR ENVIE SU SOLICITUD DE CORRECCION A: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT DIVISION SERVICES, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

FECHA DE REGISTRO: 12/07/2010

REEL /FRAME: 025459/0474

NUMERO DE PAGINAS: 10

RESUMEN: TRASPASO DE LOS INTERESES DEL CEDENTE(S) (VER DOCUMENTO PARA DETALLES). NUMERO DE EXPEDIENTE: PR63967

CEDENTE:

DUMBLE. MELISSA

FECHA DEL DOCUMENTO: 10/26/2010

CEDENTE:

KUMAR, RAKESH

FECHA DEL DOCUMENTO: 10/20/2010

CEDENTE:

LAQUERRE, SYLVIE

FECHA DEL DOCUMENTO: 10/20/2010

CEDENTE:

LEBOWITZ, PETER

FECHA DEL DOCUMENTO: 11/21/2010

CESIONARIO:

GLAXOSMITHKLINE LLC
ONE FRANKLIN PLAZA, 200 NORTH 16TH STREET
FILADELPHIA, PENNSYLVANIA 19101

NUMERO DE SOLICITUD:

FECHA DE PRESENTACIÓN: 10 / 15 / 2010

NUMERO DE PATENTE:

FECHA DE EXPEDICIÓN:

NUMERO PCT: US1052808

TITULO: COMBINACION

OCRUSER, EXAMINADOR
SUCURSAL DE SERVICIOS DE TRASPASOS
DIVISION DE REGISTROS PUBLICOS

TRASPASO DE PATENTE	
Versión Electrónica v1.1	
Versión Hoja Estilo v1.1	
TIPO DE PRESENTACION	NUEVO TRASPASO
NATURALEZA DEL TRASPASO	TRASPASO
DATOS DE LA PARTE QUE TRASPASA	
Nombre	Fecha de Ejecución
Melissa Dumble	10/26/2010
Rakesh Kumar	10/20/2010
Sylvie Laquerre	10/20/2010
Peter Lebowitz	11/21/2010

DATOS DE LA PARTE QUE RECIBE	
Nombre:	GLAXOSMITHKLINE LLC
Dirección:	One Franklin Plaza, 200 North 16th Street
Ciudad:	Filadelfia
Estado/País:	PENNSYLVANIA
Código Postal:	19102
Total NUMEROS PROPIEDAD: 1	
Tipo de Propiedad	Número
Número PCT:	US1052808

DATOS PARA CORRESPONDENCIA	
Número Fax:	(919)483-7977
<i>La correspondencia será enviada vía US Mail cuando el intento por fax no sea exitoso.</i>	
Teléfono:	919-483-2370
Email:	usciprtp@gsk.com
Nombre Corresponsal:	Patricia Wilson
Dirección Línea 1:	Five Moore Drive
Dirección Línea 2:	C2111.2F
Dirección Línea 4:	Research Triangle Park, CAROLINA DEL NORTE 27709
NUMERO EXPEDIENTE APODERADO	PR63967

NOMBRE DEL PRESENTADOR:	Patricia Wilson
Total anexos: 8 fuente=PR63967 Traspaso#página1.tif fuente=PR63967 Traspaso#página2.tif fuente=PR63967 Traspaso#página3.tif fuente=PR63967 Traspaso#página4.tif fuente=PR63967 Traspaso#página5.tif fuente=PR63967 Traspaso#página6.tif fuente=PR63967 Traspaso#página7.tif fuente=PR63967 Traspaso#página8.tif	

Recibo de Confirmación
Su traspaso ha sido recibido por la USPTO. La carátula del traspaso aparece a continuación:
TRASPASO DE PATENTE
Versión Electrónica v1.1 Versión Hoja Estilo v1.1

TIPO DE PRESENTACION	NUEVO TRASPASO
NATURALEZA DEL TRASPASO	TRASPASO
DATOS DE LA PARTE QUE TRASPASA	
Nombre	Fecha de Ejecución
Melissa Dumble	10/26/2010
Rakesh Kumar	10/20/2010
Sylvie Laquerre	10/20/2010
Peter Lebowitz	11/21/2010

DATOS DE LA PARTE QUE RECIBE	
Nombre:	GLAXOSMITHKLINE LLC
Dirección:	One Franklin Plaza, 200 North 16th Street
Ciudad:	Filadelfia
Estado/País:	PENNSYLVANIA
Código Postal:	19102
Total NUMEROS PROPIEDAD: 1	
Tipo de Propiedad	Número
Número PCT:	US1052808

DATOS PARA CORRESPONDENCIA	
Número Fax:	(919)483-7977
La correspondencia será enviada vía US Mail cuando el intento por fax no sea exitoso.	
Teléfono:	919-483-2370
Email:	usciprtp@gsk.com
Nombre Corresponsal:	Patricia Wilson
Dirección Línea 1:	Five Moore Drive

Dirección Línea 2: C2111.2F	
Dirección Línea 4: Research Triangle Park, CAROLINA DEL NORTE 27709	
NUMERO EXPEDIENTE APODERADO	PR63967
NOMBRE DEL PRESENTADOR:	Patricia Wilson
Firma:	/Patricia Wilson/
Fecha:	12/07/2010
Total anexos: 8 fuente=PR63967 Traspaso#página1.tif fuente=PR63967 Traspaso#página2.tif fuente=PR63967 Traspaso#página3.tif fuente=PR63967 Traspaso#página4.tif fuente=PR63967 Traspaso#página5.tif fuente=PR63967 Traspaso#página6.tif fuente=PR63967 Traspaso#página7.tif fuente=PR63967 Traspaso#página8.tif	
INFORMACION DEL RECIBO ID EPAS: PAT1396398 Fecha de Recibo: 12/07/2010 Cantidad Derechos: \$40	

Traspaso

POR CUANTO, yo/nosotros Melissa DUMBLE, ciudadana de Australia, residente en Collegeville, Pennsylvania; Rakesh KUMAR, ciudadano de los Estados Unidos de América, residente en Collegeville, Pennsylvania; Sylvie LAQUERRE, ciudadana de los Estados Unidos de América, residente en Collegeville, Pennsylvania; y Peter LEBOWITZ, ciudadano de los Estados Unidos de América, residente en Collegeville, Pennsylvania, he/hemos inventado o descubierto ciertas mejoras en COMBINACION, en adelante llamada la invención y mejoras para la cual se presentó una solicitud de prioridad 61/252,213 el 16 de octubre de 2009 en la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos y para la cual se presentó una solicitud internacional del PCT PCT/US2010/052808 el 15 de octubre de 2010 designando a los Estados Unidos de América y nombrando cedente como inventor, y en los Estados Unidos solamente solicitante/inventor.

POR CUANTO, GLAXOSMITHKLINE LLC, una sociedad constituida y existente bajo y en virtud de las leyes del Estado de Delaware y con domicilio principal en One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Filadelfia, Pennsylvania 19102 EE.UU., desea adquirir todo el derecho, título e interés en y de dicha invención y mejoras y dicha solicitud en y de cualquier Patente de Invención que se pudiese obtener por lo tanto, en los Estados Unidos, sus territorios y posesiones, y en y de cualquier solicitud para dicha invención y mejoras y cualquier Patente de Invención que se pudiese obtener por lo tanto, en todos los países diferentes a los Estados Unidos, sus territorios y posesiones;

AHORA, POR LO TANTO, a todos a quienes concierna, sépase que yo/nosotros, Melissa DUMBLE, Rakesh KUMAR, Sylvie LAQUERRE, y Peter LEBOWITZ por una consideración buena y valiosa que me/nos mueve, el recibo del cual se reconoce por el presente, he/hemos vendido, cedido y transferido y por el presente vendo, cedo y transfiero todo mi/nuestro derecho, título e interés en y de dicha invención y mejoras a GLAXOSMITHKLINE LLC, en todos los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones, y en y de dicha solicitud y cualquier extensiones, reexpediciones, continuaciones, continuaciones en parte y cualesquiera divisiones de ella, y en y de cualquier y todas las Patentes de Invención de los Estados Unidos de América;

Y, todo mi/nuestro derecho, título e interés en y de dicha invención y mejoras a GLAXOSMITHKLINE LLC, en todos los otros países del mundo, y en y de cualquier solicitud en dichos otros países, y continuaciones en parte, patentes de adición, patentes de revalidación, patentes de importación, registros, y renovaciones, extensiones y divisiones de ella, y en y de

cualquiera y todas las Patentes de Invención de todos los demás países que pudiesen otorgarse sobre dicha invención y mejoras incluyendo cualquier derecho de prioridad bajo la Convención Internacional;

Y, yo/nosotros por el presente autorizo y solicito la expedición de cualquier Patente de Invención en las áreas respectivas a que se hace referencia a GLAXOSMITHKLINE LLC, como cesionario de todo mi/nuestro derecho, título e interés en y de la misma para el único uso y en nombre de dichos cesionarios, sus sucesores y cesionarios según sus intereses aparezcan en el presente;

Y, yo/nosotros garantizo que yo/nosotros no he transferido intencionalmente a otros ningún derecho en dicha invención, mejoras, solicitudes o patentes o una licencia para usar la misma o para hacer, usar o vender nada que incorpore o utilice dicha invención y mejoras y que yo/nosotros tengo buen derecho de traspasar la misma a GLAXOSMITHKLINE LLC;

Y, yo/nosotros, Melissa DUMBLE, Rakesh KUMAR, Sylvie LAQUERRE, y Peter LEBOWITZ por la causa contractual anteriormente mencionada, por el presente acuerdo que yo/nosotros o mis/nuestros ejecutores testamentarios o representantes legales proporcionaré información y haré, ejecutaré y entregaré cualquiera y todos los demás instrumentos por escrito, y cualquiera y todos los demás actos, documentos de solicitud, affidávits, traspasos y otros documentos que sean necesarios o deseables para asegurar más efectivamente a y dar posesión a GLAXOSMITHKLINE LLC, sus sucesores y cesionarios, todo derecho, título e interés en y de dicha invención y mejoras, solicitudes, Patentes de Invención, derechos, título e interés por el presente vendido, cedido y transferido o con la intención de que así sea. *Esta cesión se considerará efectiva desde el 16 de octubre de 2009.*

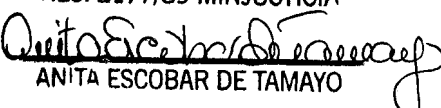
EN TESTIMONIO DE LO CUAL, yo/nosotros he/hemos colocado mi/nuestra firma(s) y mi/nuestro sello(s) en la fecha(s) indicada(s) a continuación.

(firma: ilegible)	10 / 26 / 2010
Inventor: Melissa BUMBLE	Fecha
(firma: ilegible)	10 / 20 / 2010
Inventor: Reksh KUMAR	Fecha
(firma: ilegible)	10 / 20 / 2010
Sylvie LAQUERRE	Fecha
(firma: ilegible)	10/ 21 / 2010

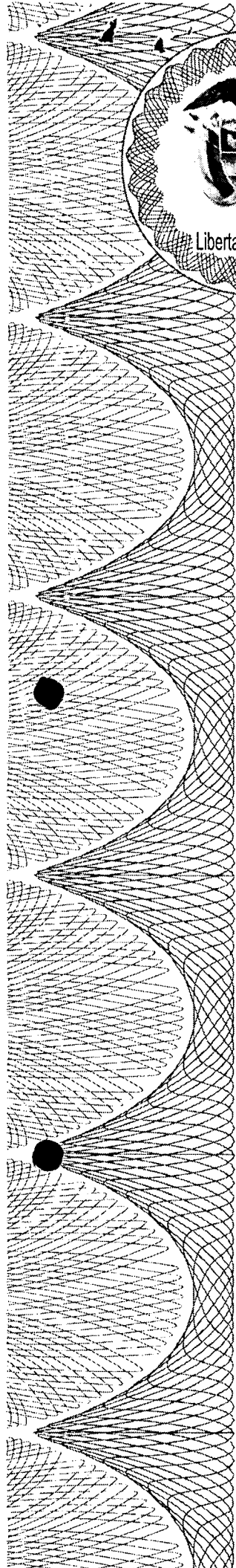
Inventor: Peter LEBOWITZ

Fecha¹

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 17 de abril de 2012, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

¹ Nota del Traductor: No se repite el texto, se incluyen todas las firmas en una sola página.



REPÚBLICA DE COLOMBIA
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
LEGALIZACION

País: **REPUBLICA DE COLOMBIA**
(Country: - Pays:)

El presente documento público
(This public document - Le présent acte public)

Ha sido firmado por: **ESCOBAR DE TAMAYO ANITA CECILE**
(Has been signed by: - A été signé par:)

Actuando en calidad de: **TRADUCTOR OFICIAL**
(Acting in the capacity of: - Agissant en qualité de:)

Lleva el sello/estampilla de: **TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL**
(Bears the seal/stamp of: - Est revêtu du sceau de / timbre de:)

Certificado
(Certified - Attesté)

En: **BOGOTA D.C**
(At: - À:)

El: **4/18/2012 13:58:11 p.m.**
(On: - Le:)

Por: **APOSTILLA Y LEGALIZACIÓN**
(By: The Ministry of Foreign Affairs of Colombia - Par: Ministère des Affaires Étrangères de la Colombie)

No: **LMES135811332**
(Under Number: - Sous le numéro:)

Nombre del Titular: **6023**
(Name of the holder of document: - Nom du titulaire:)

Tipo de documento: **TRADUCCION APOSTILLA**
(Type of document: - Type du document:)

Número de hojas: **11**
(Number of pages: - Nombre de pages:)

01304100129342001507

Firmado Digitalmente por: (Digitally Signed by:)
Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia
AMPARO DE LA CRUZ TAMAYO RODRIGUEZ
Reason: DOCUMENT AUTHENTICITY
BOGOTA - COLOMBIA

La autenticidad de este documento puede ser verificada en el Registro Electrónico que se encuentra en la siguiente página
The authenticity of this document may be verified by accessing the e-Register on the following web site:
L'autauthenticité de cette document peut être vérifiée en accédant l'e-Registre sur le site web suivant:

www.cancilleria.gov.co/legalizaciones

STATE OF NORTH CAROLINA



Department of The
Secretary of State

APOSTILLE

(Convention de La Haye 5 octobre 1961)

1. COUNTRY: **UNITED STATES OF AMERICA**
2. This Public Document
has been signed by PATRICIA WILSON
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC
COMMISSION EXPIRES 12/7/2013
4. bears the seal/stamp of COUNTY OF ORANGE, NORTH CAROLINA

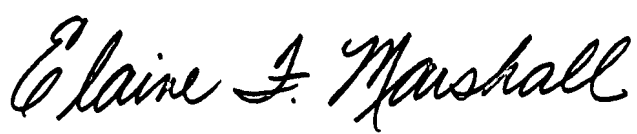
CERTIFIED

5. at Raleigh, North Carolina
6. the 22ND DAY OF MARCH, 2012
7. by Secretary of State or Deputy Secretary of State, State of North Carolina
8. No. 6023
9. Seal/Stamp
10. Signature



By:


Haley Haynes
Deputy Secretary of State



Secretary of State



GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline

PO Box 13398
Five Moore Drive
Research Triangle Park, NC
27709-3398

Tel. 919 483 2100
Fax 919 483 7988
www.gsk.com

Our Docket Number **PR63967**

To Whom It May Concern:

The undersigned, **John L. Lemanowicz**, hereby certifies that he is an Attorney for GlaxoSmithKline LLC, a corporation existing under the laws of the USA and that the attached document is to be used as an Exhibit, is a **true and accurate copy** of the **US inventor assignment**.

The attached Exhibit, the US assignment, is for US priority application **61/252213**, which was filed **October 16, 2009** and **PCT/US2010/052808** filed **October 15, 2010**.

Inventor **Melissa Dumble** assigned October 26, 2010 to **GlaxoSmithKline LLC**;
Inventor **Rakesh Kumar** assigned October 20, 2010 to **GlaxoSmithKline LLC**;
Inventor **Sylvie Laquerre** assigned October 20, 2010 to **GlaxoSmithKline LLC**; and
Inventor **Peter Lebowitz** assigned November 21, 2010 to **GlaxoSmithKline LLC**.

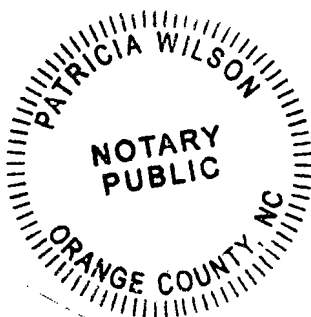
IN WITNESS WHEREOF, the undersigned has signed this document.

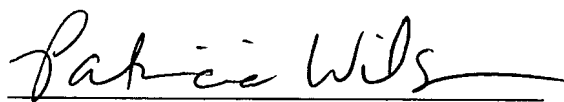

Name: John L. Lemanowicz
Title: Attorney

STATE OF NORTH CAROLINA
County of ORANGE

I, Patricia Wilson, a notary public for ORANGE county and state do hereby certify that John L. Lemanowicz personally appeared before me this day and acknowledged the due execution of the foregoing instrument attached as exhibit.

Witness my hand and official seal this 16th of March 2012.




Patricia Wilson (my commission expires 12/07/2013)
NOTARY PUBLIC

UPM



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

DECEMBER 26, 2010

PTAS

PATRICIA WILSON
FIVE MOORE DRIVE
C2111.2F
RESEARCH TRIANGLE PA, NC 27709



501370481

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT DIVISION OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE MICROFILM COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT SERVICES BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 12/07/2010

REEL/FRAME: 025459/0474

NUMBER OF PAGES: 10

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).
DOCKET NUMBER: PR63957

ASSIGNOR:
DUMBLE, MELISSA

DOC DATE: 10/26/2010

ASSIGNOR:
KUMAR, RAKESH

DOC DATE: 10/20/2010

ASSIGNOR:
LAQUERRE, SYLVIE

DOC DATE: 10/20/2010

ASSIGNOR:
LEBOWITZ, PETER

DOC DATE: 11/21/2010

TO: PATRICIA WILSON COMPANY: FIVE MOORE DRIVE

025459/0474 PAGE 2

ASSIGNEE:

GLAXOSMITHKLINE LLC
ONE FRANKLIN PLAZA, 200 NORTH 16TH
STREET
PHILADELPHIA, PENNSYLVANIA 19102

APPLICATION NUMBER:

FILING DATE: 10/15/2010

PATENT NUMBER:

ISSUE DATE:

PCT NUMBER: US1052808

TITLE: COMBINATION

OCRUSER, EXAMINER
ASSIGNMENT SERVICES BRANCH
PUBLIC RECORDS DIVISION

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1
Stylesheet Version v1.1

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT										
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT										
CONVEYING PARTY DATA											
<table border="1"><thead><tr><th>Name</th><th>Execution Date</th></tr></thead><tbody><tr><td>Melissa Dumble</td><td>10/28/2010</td></tr><tr><td>Rakesh Kumar</td><td>10/20/2010</td></tr><tr><td>Sylvie Laquerre</td><td>10/20/2010</td></tr><tr><td>Peter Lebowitz</td><td>11/21/2010</td></tr></tbody></table>		Name	Execution Date	Melissa Dumble	10/28/2010	Rakesh Kumar	10/20/2010	Sylvie Laquerre	10/20/2010	Peter Lebowitz	11/21/2010
Name	Execution Date										
Melissa Dumble	10/28/2010										
Rakesh Kumar	10/20/2010										
Sylvie Laquerre	10/20/2010										
Peter Lebowitz	11/21/2010										
RECEIVING PARTY DATA											
<table border="1"><tr><td>Name:</td><td>GLAXOSMITHKLINE LLC</td></tr><tr><td>Street Address:</td><td>One Franklin Plaza, 200 North 16th Street</td></tr><tr><td>City:</td><td>Philadelphia</td></tr><tr><td>State/Country:</td><td>PENNSYLVANIA</td></tr><tr><td>Postal Code:</td><td>19102</td></tr></table>		Name:	GLAXOSMITHKLINE LLC	Street Address:	One Franklin Plaza, 200 North 16th Street	City:	Philadelphia	State/Country:	PENNSYLVANIA	Postal Code:	19102
Name:	GLAXOSMITHKLINE LLC										
Street Address:	One Franklin Plaza, 200 North 16th Street										
City:	Philadelphia										
State/Country:	PENNSYLVANIA										
Postal Code:	19102										
PROPERTY NUMBERS Total: 1											
<table border="1"><thead><tr><th>Property Type</th><th>Number</th></tr></thead><tbody><tr><td>PCT Number:</td><td>US1052808</td></tr></tbody></table>		Property Type	Number	PCT Number:	US1052808						
Property Type	Number										
PCT Number:	US1052808										
CORRESPONDENCE DATA											
Fax Number: (919)483-7977 <i>Correspondence will be sent via US Mail when the fax attempt is unsuccessful.</i>											
Phone: 919-483-2370											
Email: usciprtp@gsk.com											
Correspondent Name: Patricia Wilson											
Address Line 1: Five Moore Drive											
Address Line 2: C2111.2F											
Address Line 4: Research Triangle Pa, NORTH CAROLINA 27709											
ATTORNEY DOCKET NUMBER:	PR63967										
NAME OF SUBMITTER:	Patricia Wilson										
Total Attachments: 8											

CH \$40.00 US1052808

TO: PATRICIA WILSON COMPANY: FIVE MOORE DRIVE

source=PR63967 Assignment#page1.tif
source=PR63967 Assignment#page2.tif
source=PR63967 Assignment#page3.tif
source=PR63967 Assignment#page4.tif
source=PR63967 Assignment#page5.tif
source=PR63967 Assignment#page6.tif
source=PR63967 Assignment#page7.tif
source=PR63967 Assignment#page8.tif



United States Patent and Trademark Office

Home | Site Index | Search | Guides | Contacts | eBusiness | eBiz alerts | News | Help



Electronic Patent Assignment System

Confirmation Receipt

Your assignment has been received by the USPTO.
The coversheet of the assignment is displayed below:

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1
Stylesheet Version v1.1

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT										
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT										
CONVEYING PARTY DATA											
<table><thead><tr><th>Name</th><th>Execution Date</th></tr></thead><tbody><tr><td>Melissa Dumble</td><td>10/26/2010</td></tr><tr><td>Rakesh Kumar</td><td>10/20/2010</td></tr><tr><td>Sylvie Laquerre</td><td>10/20/2010</td></tr><tr><td>Peter Lebowitz</td><td>11/21/2010</td></tr></tbody></table>		Name	Execution Date	Melissa Dumble	10/26/2010	Rakesh Kumar	10/20/2010	Sylvie Laquerre	10/20/2010	Peter Lebowitz	11/21/2010
Name	Execution Date										
Melissa Dumble	10/26/2010										
Rakesh Kumar	10/20/2010										
Sylvie Laquerre	10/20/2010										
Peter Lebowitz	11/21/2010										
RECEIVING PARTY DATA											
<table><tr><td>Name:</td><td>GLAXOSMITHKLINE LLC</td></tr><tr><td>Street Address:</td><td>One Franklin Plaza, 200 North 16th Street</td></tr><tr><td>City:</td><td>Philadelphia</td></tr><tr><td>State/Country:</td><td>PENNSYLVANIA</td></tr><tr><td>Postal Code:</td><td>19102</td></tr></table>		Name:	GLAXOSMITHKLINE LLC	Street Address:	One Franklin Plaza, 200 North 16th Street	City:	Philadelphia	State/Country:	PENNSYLVANIA	Postal Code:	19102
Name:	GLAXOSMITHKLINE LLC										
Street Address:	One Franklin Plaza, 200 North 16th Street										
City:	Philadelphia										
State/Country:	PENNSYLVANIA										
Postal Code:	19102										
PROPERTY NUMBERS Total: 1											
<table><thead><tr><th>Property Type</th><th>Number</th></tr></thead><tbody><tr><td>PCT Number:</td><td>US1052808</td></tr></tbody></table>		Property Type	Number	PCT Number:	US1052808						
Property Type	Number										
PCT Number:	US1052808										

CORRESPONDENCE DATA	
Fax Number: (919)483-7977	
Correspondence will be sent via US Mail when the fax attempt is unsuccessful.	
Phone: 919-483-2370	
Email: usciprtp@gsk.com	
Correspondent Name: Patricia Wilson	
Address Line 1: Five Moore Drive	
Address Line 2: C2111.2F	
Address Line 4: Research Triangle Pa, NORTH CAROLINA 27709	
ATTORNEY DOCKET NUMBER:	PR63967
NAME OF SUBMITTER:	Patricia Wilson
Signature:	/Patricia Wilson/
Date:	12/07/2010
Total Attachments: 8 source=PR63967 Assignment#page1.tif source=PR63967 Assignment#page2.tif source=PR63967 Assignment#page3.tif source=PR63967 Assignment#page4.tif source=PR63967 Assignment#page5.tif source=PR63967 Assignment#page6.tif source=PR63967 Assignment#page7.tif source=PR63967 Assignment#page8.tif	
RECEIPT INFORMATION	
EPAS ID: PAT1396398	
Receipt Date: 12/07/2010	
Fee Amount: \$40	

[Return to home page](#)

[| .HOME](#) | [INDEX](#) | [SEARCH](#) | [eBUSINESS](#) | [CONTACT US](#) | [PRIVACY STATEMENT](#)

Assignment

WHEREAS, I/we Melissa DUMBLE, a citizen of Australia, residing at Collegeville, Pennsylvania; Rakesh KUMAR; a citizen of the United States of America, residing at Collegeville, Pennsylvania; Sylvie LAQUERRE a citizen of the United States of America, residing at Collegeville, Pennsylvania, and Peter LEBOWITZ, a citizen of the United States of America, residing at Collegeville, Pennsylvania, has/have invented or discovered certain improvements in **COMBINATION** hereinafter referred to as said invention and improvements for which a priority application 61/252,213 was filed on 16 October 2009 in the United States Patent and Trademark Office and for which a PCT international application PCT/US2010/052808 filed October 15, 2010 designating the United States of America and naming assignor as inventor, and in the United States only applicant/inventor.

WHEREAS, **GLAXOSMITHKLINE LLC**, a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of Delaware and having its principal place of business at One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, Pennsylvania 19102, USA, is desirous of acquiring the whole right, title and interest in and to said invention and improvements and said application, and in and to any Letters Patent to be obtained therefor, in the United States, its territories and possessions, and in and to any applications for said invention and improvements and any Letters Patent to be obtained therefor, in all countries other than the United States, its territories and possessions;

NOW, THEREFORE, to all whom it may concern, be it known that I/we Melissa DUMBLE, Rakesh KUMAR, Sylvie LAQUERRE, and Peter LEBOWITZ for good and valuable consideration unto me/us moving, the receipt whereof is hereby acknowledged, have sold, assigned and transferred, and by these presents do sell, assign and transfer my/our whole right, title and interest in and to said invention and improvements to said **GLAXOSMITHKLINE LLC**, throughout the United States of America, its territories and possessions, and in and to said application and any extensions, reissues, continuations, continuations-in-part, and any divisions thereof, and in and to any and all Letters Patent of the United States of America;

AND, my/our whole right, title and interest in and to said invention and improvements to **GLAXOSMITHKLINE LLC**, in all other countries throughout the world, and in and to any applications in said other countries, and continuations-in-part, patents of addition, revalidation patents, patents of importation, registrations, and any renewals, extensions and divisions thereof, and in and to any and all Letters Patent of said

all other countries which may be granted on said invention and improvements including any priority rights under the International Convention.

AND, I/we do hereby authorize and request the issue of any Letters Patent in the respective areas referred to, to said **GLAXOSMITHKLINE LLC**, as assignee of my/our whole right, title and interest in and to the same for the sole use and behalf of the said assignees, their successors and assigns as their interests appear herein;

AND, I/we warrant that I/we have not knowingly conveyed to others any right in said invention, improvements, applications or patents or any license to use the same or to make, use or sell anything embodying or utilizing said invention and improvements and that I/we have good right to assign the same to **GLAXOSMITHKLINE LLC**,

AND, I/we the Melissa DUMBLE, Rakesh KUMAR, Sylvie LAQUERRE, and Peter LEBOWITZ for the consideration aforesaid, do hereby agree that I/we or my/our executors or legal representatives, will provide information and make, execute and deliver any and all other instruments in writing, and any and all further acts, application papers, affidavits, assignments and other documents which may be necessary or desirable to more effectually secure to and vest in said **GLAXOSMITHKLINE LLC**, their successors and assigns, the whole right, title and interest in and to the said invention and improvements, applications, Letters Patent, rights, title and interest hereby sold, assigned and conveyed, or intended so to be. *This assignment should be deemed effective as of October 16, 2009.*

IN WITNESS WHEREOF, I/we have hereunto set my/our hand(s) and affixed my/our seal(s) on the date(s) indicated below.

	10/26/2010
Inventor: Melissa DUMBLE	Date
Inventor: Rakesh KUMAR	Date
Inventor: Sylvie LAQUERRE	Date
Inventor: Peter LEBOWITZ	Date

Assignment

WHEREAS, I/we Melissa DUMBLE, a citizen of Australia, residing at Collegeville, Pennsylvania; Rakesh KUMAR; a citizen of the United States of America, residing at Collegeville, Pennsylvania; Sylvie LAQUERRE a citizen of the United States of America, residing at Collegeville, Pennsylvania, and Peter LEBOWITZ, a citizen of the United States of America, residing at Collegeville, Pennsylvania, has/have invented or discovered certain improvements in **COMBINATION** hereinafter referred to as said invention and improvements for which a priority application 61/252,213 was filed on 16 October 2009 in the United States Patent and Trademark Office and for which a PCT international application PCT/US2010/052808 filed October 15, 2010 designating the United States of America and naming assignor as inventor, and in the United States only applicant/inventor.

WHEREAS, **GLAXOSMITHKLINE LLC**, a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of Delaware and having its principal place of business at One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, Pennsylvania 19102, USA, is desirous of acquiring the whole right, title and interest in and to said invention and improvements and said application, and in and to any Letters Patent to be obtained therefor, in the United States, its territories and possessions, and in and to any applications for said invention and improvements and any Letters Patent to be obtained therefor, in all countries other than the United States, its territories and possessions;

NOW, THEREFORE, to all whom it may concern, be it known that I/we Melissa DUMBLE, Rakesh KUMAR, Sylvie LAQUERRE, and Peter LEBOWITZ for good and valuable consideration unto me/us moving, the receipt whereof is hereby acknowledged, have sold, assigned and transferred, and by these presents do sell, assign and transfer my/our whole right, title and interest in and to said invention and improvements to said **GLAXOSMITHKLINE LLC**, throughout the United States of America, its territories and possessions, and in and to said application and any extensions, reissues, continuations, continuations-in-part, and any divisions thereof, and in and to any and all Letters Patent of the United States of America;

AND, my/our whole right, title and interest in and to said invention and improvements to **GLAXOSMITHKLINE LLC**, in all other countries throughout the world, and in and to any applications in said other countries, and continuations-in-part, patents of addition, revalidation patents, patents of importation, registrations, and any renewals, extensions and divisions thereof, and in and to any and all Letters Patent of said

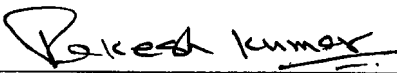
all other countries which may be granted on said invention and improvements including any priority rights under the International Convention.

AND, I/we do hereby authorize and request the issue of any Letters Patent in the respective areas referred to, to said **GLAXOSMITHKLINE LLC**, as assignee of my/our whole right, title and interest in and to the same for the sole use and behalf of the said assignees, their successors and assigns as their interests appear herein;

AND, I/we warrant that I/we have not knowingly conveyed to others any right in said invention, improvements, applications or patents or any license to use the same or to make, use or sell anything embodying or utilizing said invention and improvements and that I/we have good right to assign the same to **GLAXOSMITHKLINE LLC**,

AND, I/we the Melissa DUMBLE, Rakesh KUMAR, Sylvie LAQUERRE, and Peter LEBOWITZ for the consideration aforesaid, do hereby agree that I/we or my/our executors or legal representatives, will provide information and make, execute and deliver any and all other instruments in writing, and any and all further acts, application papers, affidavits, assignments and other documents which may be necessary or desirable to more effectually secure to and vest in said **GLAXOSMITHKLINE LLC**, their successors and assigns, the whole right, title and interest in and to the said invention and improvements, applications, Letters Patent, rights, title and interest hereby sold, assigned and conveyed, or intended so to be. *This assignment should be deemed effective as of October 16, 2009.*

IN WITNESS WHEREOF, I/we have hereunto set my/our hand(s) and affixed my/our seal(s) on the date(s) indicated below.

Inventor: Melissa DUMBLE	Date
	20 Oct, 2010
Inventor: Rakesh KUMAR	Date
Inventor: Sylvie LAQUERRE	Date
Inventor: Peter LEBOWITZ	Date

Assignment

WHEREAS, I/we Melissa DUMBLE, a citizen of Australia, residing at Collegeville, Pennsylvania; Rakesh KUMAR; a citizen of the United States of America, residing at Collegeville, Pennsylvania; Sylvie LAQUERRE a citizen of the United States of America, residing at Collegeville, Pennsylvania, and Peter LEBOWITZ, a citizen of the United States of America, residing at Collegeville, Pennsylvania, has/have invented or discovered certain improvements in COMBINATION hereinafter referred to as said invention and improvements for which a priority application 61/252,213 was filed on 16 October 2009 in the United States Patent and Trademark Office and for which a PCT international application PCT/US2010/052808 filed October 15, 2010 designating the United States of America and naming assignor as inventor, and in the United States only applicant/inventor.

WHEREAS, GLAXOSMITHKLINE LLC, a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of Delaware and having its principal place of business at One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, Pennsylvania 19102, USA, is desirous of acquiring the whole right, title and interest in and to said invention and improvements and said application, and in and to any Letters Patent to be obtained therefor, in the United States, its territories and possessions, and in and to any applications for said invention and improvements and any Letters Patent to be obtained therefor, in all countries other than the United States, its territories and possessions;

NOW, THEREFORE, to all whom it may concern, be it known that I/we Melissa DUMBLE, Rakesh KUMAR, Sylvie LAQUERRE, and Peter LEBOWITZ for good and valuable consideration unto me/us moving, the receipt whereof is hereby acknowledged, have sold, assigned and transferred, and by these presents do sell, assign and transfer my/our whole right, title and interest in and to said invention and improvements to said GLAXOSMITHKLINE LLC, throughout the United States of America, its territories and possessions, and in and to said application and any extensions, reissues, continuations, continuations-in-part, and any divisions thereof, and in and to any and all Letters Patent of the United States of America;

AND, my/our whole right, title and interest in and to said invention and improvements to GLAXOSMITHKLINE LLC, in all other countries throughout the world, and in and to any applications in said other countries, and continuations-in-part, patents of addition, revalidation patents, patents of importation, registrations, and any renewals, extensions and divisions thereof, and in and to any and all Letters Patent of said

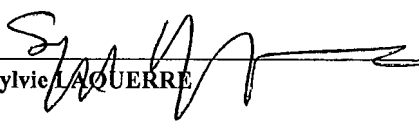
all other countries which may be granted on said invention and improvements including any priority rights under the International Convention.

AND, I/we do hereby authorize and request the issue of any Letters Patent in the respective areas referred to, to said **GLAXOSMITHKLINE LLC**, as assignee of my/our whole right, title and interest in and to the same for the sole use and behalf of the said assignees, their successors and assigns as their interests appear herein;

AND, I/we warrant that I/we have not knowingly conveyed to others any right in said invention, improvements, applications or patents or any license to use the same or to make, use or sell anything embodying or utilizing said invention and improvements and that I/we have good right to assign the same to **GLAXOSMITHKLINE LLC**,

AND, I/we the Melissa DUMBLE, Rakesh KUMAR, Sylvie LAQUERRE, and Peter LEBOWITZ for the consideration aforesaid, do hereby agree that I/we or my/our executors or legal representatives, will provide information and make, execute and deliver any and all other instruments in writing, and any and all further acts, application papers, affidavits, assignments and other documents which may be necessary or desirable to more effectually secure to and vest in said **GLAXOSMITHKLINE LLC**, their successors and assigns, the whole right, title and interest in and to the said invention and improvements, applications, Letters Patent, rights, title and interest hereby sold, assigned and conveyed, or intended so to be. *This assignment should be deemed effective as of October 16, 2009.*

IN WITNESS WHEREOF, I/we have hereunto set my/our hand(s) and affixed my/our seal(s) on the date(s) indicated below.

Inventor: Melissa DUMBLE	Date
Inventor: Rakesh KUMAR	Date
Inventor: Sylvie LAQUERRE 	Oct. 20 th , 2010 Date
Inventor: Peter LEBOWITZ	Date

Assignment

WHEREAS, I/we Melissa DUMBLE, a citizen of Australia, residing at Collegeville, Pennsylvania; Rakesh KUMAR; a citizen of the United States of America, residing at Collegeville, Pennsylvania; Sylvie LAQUERRE a citizen of the United States of America, residing at Collegeville, Pennsylvania, and Peter LEBOWITZ, a citizen of the United States of America, residing at Collegeville, Pennsylvania, has/have invented or discovered certain improvements in **COMBINATION** hereinafter referred to as said invention and improvements for which a priority application 61/252,213 was filed on 16 October 2009 in the United States Patent and Trademark Office and for which a PCT international application PCT/US2010/052808 filed October 15, 2010 designating the United States of America and naming assignor as inventor, and in the United States only applicant/inventor.

WHEREAS, **GLAXOSMITHKLINE LLC**, a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of Delaware and having its principal place of business at One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, Pennsylvania 19102, USA, is desirous of acquiring the whole right, title and interest in and to said invention and improvements and said application, and in and to any Letters Patent to be obtained therefor, in the United States, its territories and possessions, and in and to any applications for said invention and improvements and any Letters Patent to be obtained therefor, in all countries other than the United States, its territories and possessions;

NOW, THEREFORE, to all whom it may concern, be it known that I/we Melissa DUMBLE, Rakesh KUMAR, Sylvie LAQUERRE, and Peter LEBOWITZ for good and valuable consideration unto me/us moving, the receipt whereof is hereby acknowledged, have sold, assigned and transferred, and by these presents do sell, assign and transfer my/our whole right, title and interest in and to said invention and improvements to said **GLAXOSMITHKLINE LLC**, throughout the United States of America, its territories and possessions, and in and to said application and any extensions, reissues, continuations, continuations-in-part, and any divisions thereof, and in and to any and all Letters Patent of the United States of America;

AND, my/our whole right, title and interest in and to said invention and improvements to **GLAXOSMITHKLINE LLC**, in all other countries throughout the world, and in and to any applications in said other countries, and continuations-in-part, patents of addition, revalidation patents, patents of importation, registrations, and any renewals, extensions and divisions thereof, and in and to any and all Letters Patent of said

all other countries which may be granted on said invention and improvements including any priority rights under the International Convention.

AND, I/we do hereby authorize and request the issue of any Letters Patent in the respective areas referred to, to said **GLAXOSMITHKLINE LLC**, as assignee of my/our whole right, title and interest in and to the same for the sole use and behalf of the said assignees, their successors and assigns as their interests appear herein;

AND, I/we warrant that I/we have not knowingly conveyed to others any right in said invention, improvements, applications or patents or any license to use the same or to make, use or sell anything embodying or utilizing said invention and improvements and that I/we have good right to assign the same to

GLAXOSMITHKLINE LLC,

AND, I/we Melissa DUMBLE, Rakesh KUMAR, Sylvie LAQUERRE and Peter LEBOWITZ for the consideration aforesaid, do hereby agree that I/we or my/our executors or legal representatives, will provide information and make, execute and deliver any and all other instruments in writing, and any and all further acts, application papers, affidavits, assignments and other documents which may be necessary or desirable to more effectually secure to and vest in said **GLAXOSMITHKLINE LLC**, their successors and assigns, the whole right, title and interest in and to the said invention and improvements, applications, Letters Patent, rights, title and interest hereby sold, assigned and conveyed, or intended so to be. *This assignment should be deemed effective as of October 16, 2009.*

IN WITNESS WHEREOF, I/we have hereunto set my/our hand(s) and affixed my/our seal(s) on the date(s) indicated below.

Inventor: Melissa DUMBLE

Date

Inventor: Rakesh KUMAR

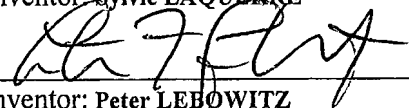
Date

Inventor: Sylvie LAQUERRE

Date

Inventor: Peter LEBOWITZ

Date



Nov 21, 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0014439

Bogotá D.C., Febrero 14 de 2012 - 08:09:17

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	185805196	13/02/2012	27.510.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNDITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
				\$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-069732- -00000-0000

Fecha: 2012-04-27 16:57:59
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 175

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

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

Febrero 14 de 2012 - 08:09:25



No. 12-069732- -00000-0000

Fecha: 2012-04-27 16:57:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 175

INDUSTRIA Y COMERCIO
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

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

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

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