

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-059928- -00000-0000

Fecha: 2013-04-01 16:39:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

TITULO: COMBINACIONES QUE CONTIENEN N-(2-ARILAMINO)ARILSULFONAMIDA SUSTITUIDA.

SOLICITANTE: BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GmbH.

DIRECCIÓN: Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim, Alemania.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 01 de abril de 2013

P2013/000063

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2013/000063

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GmbHDirección: Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim,
Alemania.Nacionalidad o Domicilio: AlemanaLugar de Constitución: Alemania

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: Carrera 5 No. 34-03 BogotáTeléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295INVENTOR (ES)
(72)Nombre: (1) Florian PÜHLER; (2) Marion HITCHCOCK.Dirección: (1) Jules-Verne-Str. 50, 14089 Berlín, Alemania.(2) Pfeddersheimer Weg 51A 14129 Berlín, Alemania.Nacionalidad o Domicilio: (1) y (2) Alemana

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2011/067041Fecha Septiembre 29, 2011Publicación Internacional No. WO 2012/041987 A1Fecha Abril 05, 2012

6

Título (54) COMBINACIONES QUE CONTIENEN N-(2-ARILAMINO)ARILSULFONAMIDA
SUSTITUIDA.Clasificación Internacional (51) A61K 31/17; A61K 31/18; A61K 31/44; A61P 35/00.

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

octubre 01, 2010

(31) Número de Solicitud

10185800.9

9

Comprobante de pago No. 13-

Fecha _____

10

ANEXOS

☒

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

☒

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

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

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

☐

Declaraciones. Bajo la Regla 4.17 (ii) del PCT.

☒

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

☒

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

☐

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

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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

☒

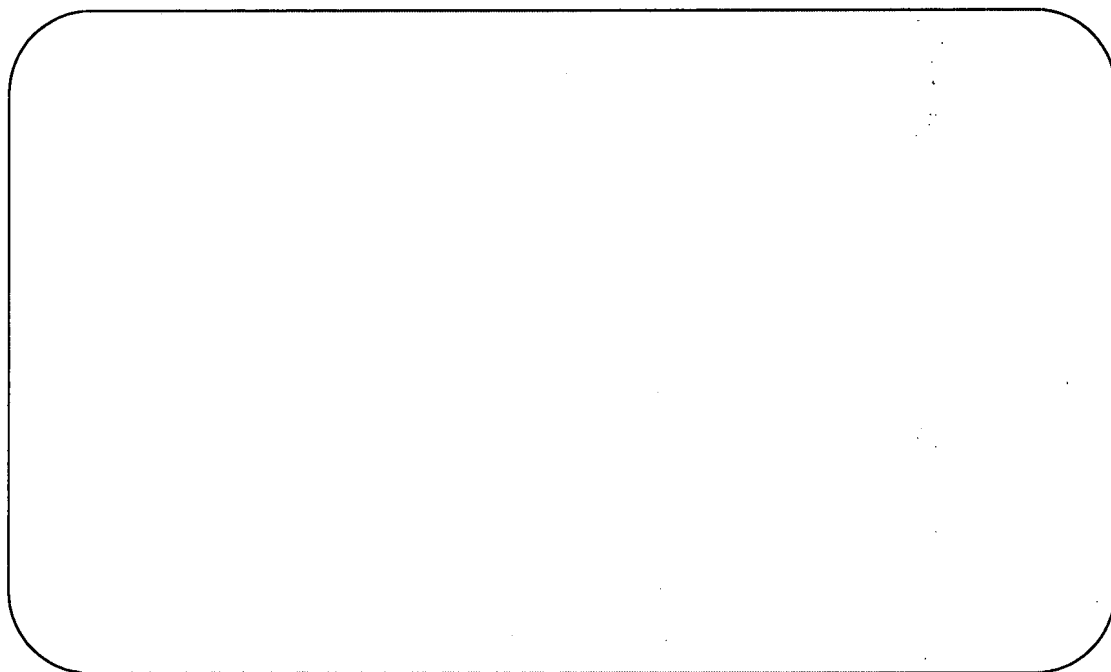
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional. PCT/IB306.

☒

Otros. Búsqueda Internacional.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

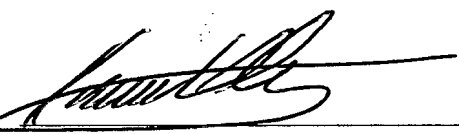


12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:


C.C. 79.782.747Bta T.P. 74.295

- / -



No. 13 - 0025239

Bogotá D.C., Marzo 13 de 2013 - 14:07:18

NI 830.122.870

VR.PAGO

CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	181981774	13/03/2013	13.832.000.00
--------------	-----------------	-----------	-----------	------------	---------------

Vr CONCEPTO

1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN

500.000.00

500.000.00

\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsible:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-059928- -00000-0000

Fecha: 2013-04-01 16:39:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

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

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

. Marzo 13 de 2013 - 14:07:23

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia:		Fecha: ____/____/____ AAAA MM DD	Recorrido:
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:			Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1			
2			
3	13-59928	0	
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
10	Otro

Observaciones:

Folio 4. anexo CD

AS

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

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

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

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

PI02-F08 (2009-11-18)

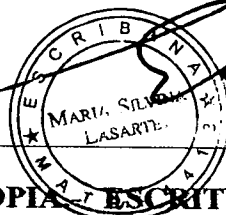


No. 13-059928- -00000-0000

Fecha: 2013-04-01 16:39:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4



960 24 157



N 015080567

FOLIO 283.- PRIMERA COPIA DE ESCRITURA NÚMERO: SETENTA Y CINCO.- SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Dagmar a favor de OLARTE, Carlos Reinaldo y otro del Poder otorgado por BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GmbH.------

En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Capital de la República Argentina, el día **VEINTICUATRO** de **MAYO** del año **DOS MIL DOCE**, ante mí, María Silvina

Lasarte, Escribana Autorizante, titular del Registro Notarial Número 1.788,

COMPARECE: Dagmar MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968,

hija de Walter Messerer y Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento

Nacional de Identidad Número 20.383.892, con domicilio en la Avenida Del

Libertador 5.954, Piso 7º, de esta Ciudad de Buenos Aires.- La compareciente es

mayor de edad.- **INTERVIENE:** por su propio derecho.- Y la compareciente

EXPRESA: PRIMERO: Que la Sociedad **"BAYER INTELLECTUAL**

PROPERTY GmbH", con domicilio en Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim,

Alemania, le confirió, con fecha 25 de Abril de 2.012, en dicho país, un Poder, el cual

mediante escritura número 72, del día de la fecha, otorgada ante mí, al folio 274,

protocolo corriente, de este Registro Notarial Número 1788, a mi cargo, fue

incorporado y transcrito al mismo, cuya primera copia tengo para este acto a la vista

y en lo pertinente transcribiré en la presente.- **SEGUNDO:** Manifiesta bajo juramento

que el referido poder invocado se encuentra plenamente vigente en virtud de no

haberle sido revocado, suspendido ni limitado en ninguna de sus partes.- **TERCERO:**

En consecuencia, **DICE:** Que en uso de la facultad conferida **SUSTITUYE**

PARCIALMENTE el poder mencionado a favor de **Carlos Reinaldo Olarte y/o**

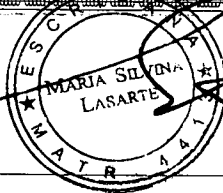
Juan Guillermo Moure Pérez, al solo y único objeto de que en nombre y

representación de la Sociedad **"BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GmbH"**,



N 015080567

y actuando en forma individual, indistinta y/o alternadamente, se presenten
exclusivamente ante las autoridades de COLOMBIA, que correspondan y realicen
los actos enumerados en el citado poder y con las facultades que surgen del mismo, el
que transcripto en lo pertinente dice: "FOLIO 274.- PRIMERA COPIA.-
ESCRITURA NÚMERO: SETENTA Y DOS.- ...- En la Ciudad Autónoma de
Buenos Aires, ..., el día VEINTICUATRO de MAYO del año DOS MIL DOCE, ante
mí ..., COMPARECE: Dagmar MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de
1.968, hija de Walter Messerer y Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del
Documento Nacional de Identidad Número 20.383.892, con domicilio en la Avenida
Del Libertador 5.954, Piso 7º, de esta Ciudad de Buenos Aires.- La compareciente es
mayor de edad.- INTERVIENE: por su propio derecho.- Y la compareciente
EXPRESA: Que a los efectos que hubiere lugar, solicita de mí, la Autorizante, LA
INCORPORACIÓN y TRANSCRIPCIÓN en este protocolo del PODER que fuera
conferido en Leverkusen, Alemania, el día 25 de Abril de 2.012, por la Sociedad
"BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GmbH", con domicilio Alfred-Nobel-
Strasse 10, 40789 Monheim, Alemania, a favor de Gerardo Messerer y/o Dagmar
Messerer y/o Karen Messerer y/o Moeller & CO. S.A., indistintamente, sobre cuya
plena vigencia responde la requirente bajo juramento.- Yo, la Autorizante, hago
constar: a) Que el instrumento de poder cuya incorporación y transcripción a este
protocolo solicita la compareciente, se encuentra extendido en idioma castellano,
certificadas las firmas por notario en idiomas inglés y alemán, debidamente legalizado
en idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre
de 1961) y traducido en lo pertinente al idioma nacional por la Traductora Pública
Laura Thieberger.- b) Que la compareciente en virtud de lo manifestado tiene interés
legítimo en su requerimiento.- En consecuencia, me hace entrega en este acto del



N° 015080568

original del instrumento de poder relacionado con su respectiva traducción al idioma nacional, el que agrego a la presente y transcripto dice: "PODER Los abajo firmante/s Bayer Intellectual Property GmbH domiciliados en Alfred-Nobel-Strasse 10 40789 Monheim, Alemania declaran por el presente otorgar a Gerardo MESSERER y/o Dagmar MESSERER y/o Karen MESSERER y/o MOELLER & CO. S.A. indistintamente poder general amplio y suficiente para recabar de las autoridades ..., sud y centroamericanas ... que correspondan, la obtención de patentes de invención, el registro y la renovación de marcas y modelos y/o derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, a cuyo efecto los faculta/n para llevar a cabo ante dichas autoridades todas las gestiones necesarias al objeto indicado, presentar solicitudes, formular descripciones, oposiciones, protestos, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explotaciones, solicitar testimonios, aceptar transferencias, recibir documentos y valores, percibir y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas de cualquier orden. Por otra parte, les confieren mandato para que en su nombre y representación puedan iniciar y proseguir cualquier juicio que actualmente los que suscriben tengan o en el futuro tuvieran ..., en Sudamérica, Centroamérica ..., con motivo de su nombre, marcas de fábrica o de comercio, patentes de invención y modelos y/o de sus derechos de propiedad intelectual que actualmente posean o adquieran en lo sucesivo, promover juicios de cualquier jurisdicción, criminales, correccionales, civiles o comerciales, contra los falsificadores, usurpadores o imitadores y contra los tenedores de artículos que infrinjan su nombre, marcas o patentes de invención, seguir los juicios por oposición u otros en que fueran parte como actores o demandados, defender el nombre, las marcas, patentes y modelos y/o de derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, haciendo las protestas del caso o diciendo de nulidad. Al efecto, podrán



N 015080568

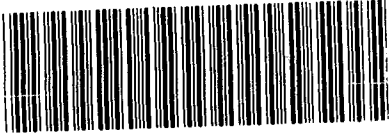
presentarse con escritos, querellas, pedidos, y lo que fuere necesario ante cualquier
autoridad judicial, presentar testigos, documentos y demás justificativos, rendir
pruebas de cualquier especie, pedir nombramientos de peritos, pedir y absolver
posiciones, asistir a juicios verbales, declinar y prorrogar de jurisdicción, tachar,
recusar, apelar, transar, someter a arbitraje o mediación, hacer renunciaciones, exigir y dar
cauciones, pedir embargos preventivos, definitivos o inhibiciones y su levantamiento,
pedir la venta de los bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de
sentencias, prestar juramentos, decir de nulidad, desistir, percibir, otorgar recibos y en
general practicar todos los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este
mandato. Podrán asimismo sustituir el presente poder en todo o en parte. ... Dado y
firmado en - Sigue una firma ilegible (Aclarado:) Dr. J. Thomaier, ppa. - Sigue una
firma ilegible (Aclarado:) C. Linder".- ES COPIA FIEL, doy fe.- En hoja adjunta
consta: a) La certificación notarial de las firmas obrantes en el poder en idioma inglés
y alemán, efectuada por el Escribano Público de Leverkusen, Alemania, Klaus
Striewski; y b) La respectiva legalización de la firma y sello del nombrado Notario
(Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961), en idioma
alemán, efectuada por el Vicepresidente del Tribunal Regional de Colonia, Alemania,
Doctor Dumke.- En hoja adjunta sigue la referida traducción al idioma nacional la que
transcripta textualmente, dice: "TRADUCCIÓN PUBLICA (A continuación de un
PODER otorgado en idioma nacional por la Sociedad "Bayer Intellectual Property
GmbH", con sede en Alfred-Nobel-Strasse 10 - 40789 Monheim, Alemania, figuran
los siguientes textos, que traducidos dicen:) ... Acta N° 656/2012 - 1. Certifico que
las personas llamadas: - Dr. Jörg Thomaier, domicilio comercial: D-40789 Monheim,
Alfred-Nobel-Strasse 10, Alemania, - Sra. Claudia Linder, domicilio comercial: 51368
Leverkusen, Chempark, Alemania, comparecieron ante mí y otorgaron el siguiente



N 015080569

1 documento firmándolo personalmente – todas personas de mi conocimiento –
2 Confirmo que el Dr. Jörg Thomaier y la Sra. Claudia Linder están autorizados como
3 representantes de “Bayer Intellectual Property GmbH”, de Monheim, habiendo tenido
4 a la vista electrónicamente en el día de la fecha el Registro de Comercio del Tribunal
5 Regional de Düsseldorf constatando que los mismos, según el capítulo B 67604 son
6 representantes autorizados.- 2. (Siguen los textos en alemán de su original en inglés) –
7 Leverkusen, 25 de abril de 2012 - (Hay un sello en oblea adherido sobre precinto:
8 Klaus Striewski - Escribano de Leverkusen - Firma (Firmado y aclarado:) Klaus
9 Striewski – Escribano de Leverkusen.- APOSTILLA – (Convención de La Haya del 5
10 octubre de 1961) – País: República Federal de Alemania - Este instrumento público
11 fue firmado por Klaus Striewski en su carácter de Escribano, estando provisto del
12 sello del Escribano Klaus Striewski de Leverkusen.- Certificado en Colonia, el
13 03.05.2012 por el Vicepresidente del Tribunal Regional con el N° 1880/2012 – Sello
14 (Hay un sello:) Presidente del Tribunal Regional de Colonia – 2 - Firma (Firmado y
15 aclarado:) Doctor Dumke.- ... - ES TRADUCCIÓN FIEL de las partes pertinentes del
16 documento de referencia que en los idiomas alemán e inglés he tenido a la vista y he
17 vertido al idioma nacional, en Buenos Aires, el 21 de mayo de 2012. Hay una firma
18 ilegible. Hay un sello que dice: “Laura Thieberger-Matricula de Traductores Alemán-
19 Francés-Tomo II Folio 254 (Cap.) Tomo III 98- (La Plata)- Inglés-Tomo III: Folio 14
20 (Cap.)- Tomo III Folio 329 (La Plata)- Colegio de Traductores Públicos N° 173”.- ES
21 COPIA FIEL, doy fe.- A continuación hay un sello que dice: “Colegio de Traductores
22 Públicos de la Ciudad de Buenos Aires Corresponde a la Legalización N° 29177/12.
23 Sigue una firma ilegible. Mayra Fiorella Pugliese”.- ...- A continuación sigue la
24 legalización de la firma de la nombrada traductora ...- Constancias Notariales:
25 Identidad de la compareciente (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma

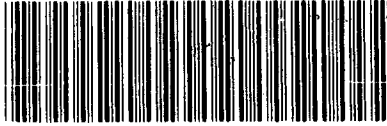
120528 129072



28/05/2012

10 45 21

120528 252762



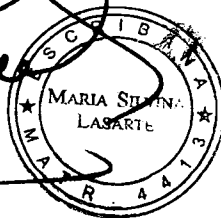
28/05/2012

10 45 21



N 015080569

por conocimiento de la Autorizante.- ...- LEO esta escritura a la compareciente, quien
así la otorga y en prueba de conformidad, la firma ante mí, doy fe.- Dagmar
MESSERER. Ante mí: MARÍA SILVINA LASARTE. Escribana. Está mi sello.-"
ES COPIA FIEL, de las partes pertinentes de la escritura de referencia, doy fe.-
CUARTO: Finalmente la compareciente expresa: a) Que el presente otorgamiento no
significa renunciar al ejercicio de las facultades sustituidas; b) Que los nombrados
apoderados sustitutos no podrán sustituir el presente poder en ninguna de sus partes; y
c) Que el presente instrumento no se encuentra alcanzado por el Impuesto de Sellos,
en virtud de no revestir el carácter de oneroso.- **Constancias Notariales: Identidad
de la Compareciente (Artículo 1.002 del Código Civil):** Se justifica la misma por
conocimiento de la Autorizante.- Informo a la compareciente respecto de los alcances
de las cláusulas contenidas en la presente escritura y del derecho de leer por sí este
instrumento.- LEO esta escritura a la compareciente, quien así la otorga y en prueba
de conformidad la firma ante mí, doy fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MARÍA
SILVINA LASARTE. Escribana. Está mi sello. **CONCUERDA** con su escritura
matriz que pasó ante mí, al folio 283 del Registro Notarial número 1788, a mi cargo.
PARA LA PODERDANTE expido la presente **PRIMERA COPIA** en tres (3) sellos
de actuación notarial numerados correlativamente desde el número N 015080567 al
presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.-





L 010811293

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley orgánica vigente, LEGALIZA la firma y sello del escribano MARIA SILVINA LASARTE obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° 120528252762/0. La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.



Buenos Aires, Lunes 28 de Mayo de 2012

ESC. JUAN MANUEL SANCLEMENTE
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO

REPÚBLICA ARGENTINA

MINISTERIO *de*
RELACIONES EXTERIORES
COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

-
- A circular black and white stamp. The outer ring contains the text "COLEGIO DE ESCRITANOS" at the top and "CAPITAL FEDERAL - REPUBLICA ARGENTINA" at the bottom. In the center is a stylized emblem of a bird, possibly a condor or eagle, with its wings spread. Below the bird, the word "APOSTILA" is written in a bold, sans-serif font.

10. Future

Arroyo Viejo

[illegible]

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 April 2012 (05.04.2012)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2012/041987 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 31/17 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2011/067041

(22) International Filing Date:

29 September 2011 (29.09.2011)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

10185800.9 1 October 2010 (01.10.2010) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): **BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE];
Müller Strasse 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): **PÜHLER, Florian**
[DE/DE]; Jules-Verne-Str. 50, 14089 Berlin (DE).

(74) Common Representative: **BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**; Law and Patents, Patents and
Licensing, Müller Strasse 178, 13353 Berlin (DE).

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, 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).

Published:

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

(54) Title: SUBSTITUTED N-(2-ARYLAMINO)ARYL SULFONAMIDE-CONTAINING COMBINATIONS

(57) Abstract: The present invention relates to : * combinations of : component A : one or more omega-carboxyaryl-substituted diphenyl urea compounds of general formula (I), or a physiologically acceptable salt, solvate, hydrate or stereoisomer thereof; component B : one or more N-(2-arylamino) aryl sulfonamide compounds of general formula (II), or a physiologically acceptable salt, solvate, hydrate or stereoisomer thereof; and, optionally, component C : one or more further pharmaceutical agents; in which optionally some or all of the components are in the form of a pharmaceutical formulation which is ready for use to be administered simultaneously, concurrently, separately or sequentially. dependently of one another by the oral, intravenous, topical, local installations, intraperitoneal or nasal route; * use of such combinations for the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of a cancer; and * a kit comprising such a combination.



WO 2012/041987 A1

SUBSTITUTED N-(2-ARYLAMINO)ARYL SULFONAMIDE-CONTAINING COMBINATIONS

The present invention relates :

5

- to combinations of :

component A : one or more omega-carboxyaryl-substituted diphenyl urea
compounds of general formula (I), or a physiologically acceptable salt, solvate,
10 hydrate or stereoisomer thereof ;

component B : one or more N-(2-aryl amino) aryl sulfonamide compounds of
general formula (II), or a physiologically acceptable salt, solvate, hydrate or
stereoisomer thereof ; and, optionally,

15

component C : one or more further pharmaceutical agents ;

in which optionally either or both of components A and B in any of the above-
mentioned combinations are in the form of a pharmaceutical formulation
20 which is ready for use to be administered simultaneously, concurrently,
separately or sequentially. The components may be administered
independently of one another by the oral, intravenous, topical, local
installations, intraperitoneal or nasal route.

25

Another aspect of the present invention relates to the use of such
combinations as described *supra* for the preparation of a medicament for the
treatment or prophylaxis of a cancer, particularly hepatocyte carcinoma
(which is also known as "hepatocellular carcinoma" and which is abbreviated
to and additionally referred to hereinafter as "HCC"), lung cancer, in
30 particular non-small cell lung carcinoma (abbreviated to and hereinafter
referred to as "NSCLC"), colorectal cancer (abbreviated to and hereinafter
referred to as "CRC"), melanoma, pancreatic cancer, or breast cancer.

Further, the present invention relates to :

5

a kit comprising :

- a combination of :

10 component A : one or more omega-carboxyaryl-substituted diphenyl urea compounds of general formula (I), or a physiologically acceptable salt, solvate, hydrate or stereoisomer thereof ;

15 component B : one or more N-(2-arylamino) aryl sulfonamide compounds of general formula (II), or a physiologically acceptable salt, solvate, hydrate or stereoisomer thereof ; and, optionally,

component C : one or more further pharmaceutical agents ;

20 in which optionally either or both of said components A and B in any of the above-mentioned combinations are in the form of a pharmaceutical formulation which is ready for use to be administered simultaneously, concurrently, separately or sequentially. The components may be administered independently of one another by the oral, intravenous, topical, local
25 installations, intraperitoneal or nasal route.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Combinations of RAF Inhibitors and MEK Inhibitors :

5

Omega-carboxyaryl diphenyl urea compounds, e.g. from published PCT applications WO 00/42012 A1, are known as inhibitors of the enzyme raf kinase. Since the enzyme is a down stream effector of p21^{ras}, the inhibitors are useful in pharmaceutical compositions for human or veterinary use where inhibition of the raf kinase pathway is indicated, e.g. in the treatment of tumours and/or cancerous cell growth mediated by raf kinase.

10

From published PCT application WO 2005/009961 A2 it is known that the omega-carboxyaryl diphenyl urea compound cited therein of formula (I) is a potent inhibitor of raf kinase, VEGFR kinase, p38 kinase and PDGFR kinase, which are all molecular targets of interest for the treatment and prevention of osteoporosis, inflammatory disorders, hyper-proliferative disorders, and angiogenesis disorders, including cancer.

15

Unexpectedly, and this represents a basis of the present invention, when combinations of :

20

- component A : an omega-carboxyaryl-substituted diphenyl urea compound of general formula (I), or a physiologically acceptable salt, solvate, hydrate or stereoisomer thereof, as described and defined herein ; with
- component B : which is an N-(2-arylamino) aryl sulfonamide compound of general formula (II), or a physiologically acceptable salt, solvate, hydrate or stereoisomer thereof, as described and defined herein ;

25

30

were evaluated for the treatment of hepatocyte carcinoma, synergistically increased anti-tumor activities were demonstrated with these combinations

compared to each monotherapy, providing a fundamental rationale for the clinical combination therapy using :

- a compound which inhibits a kinase as mentioned *supra*, in particular a raf
5 kinase, and
- a MEK inhibitor.

To the Applicant's knowledge, no generic or specific disclosure or suggestion in
10 the prior art is known that either combinations of :

component A : one or more omega-carboxyaryl-substituted diphenyl urea
compounds of general formula (I), or a physiologically acceptable salt, solvate,
hydrate or stereoisomer thereof, as described and defined herein ; with
15

component B : one or more N-(2-arylamino) aryl sulfonamide compounds of
general formula (II), or a physiologically acceptable salt, solvate, hydrate or
stereoisomer thereof, as described and defined herein ; and, optionally,

20 component C : one or more further pharmaceutical agents, as described and
defined herein ;

in which optionally either or both of said components A and B of any of the
above-mentioned combinations are in the form of a pharmaceutical
25 formulation which is ready for use to be administered simultaneously,
concurrently, separately or sequentially, would be effective in the treatment
or prophylaxis of a cancer, particularly HCC, and may be effective in the
treatment or prophylaxis of a cancer such as NSCLC, CRC, melanoma,
pancreatic cancer or breast cancer.

30

Based on the action of the testing compounds described in this invention, the
combinations of the present invention as described and defined herein, show a

beneficial effect in the treatment of cancer, particularly HCC, and may be effective in the treatment or prophylaxis of a cancer such as NSCLC, CRC, melanoma, pancreatic cancer or breast cancer.

- 5 Accordingly, in accordance with a first aspect, the present invention relates :
to combinations of :

component A : one or more omega-carboxyaryl-substituted diphenyl urea
compounds of general formula (I), or a physiologically acceptable salt, solvate,
10 hydrate or stereoisomer thereof, as described and defined herein ; with

component B : one or more N-(2-arylamino) aryl sulfonamide compounds of
general formula (II), or a physiologically acceptable salt, solvate, hydrate or
stereoisomer thereof, as described and defined herein ; and, optionally,

15 component C : one or more further pharmaceutical agents, as described and
defined herein ;

in which optionally either or both of said components A and B of any of the
20 above-mentioned combinations are in the form of a pharmaceutical
formulation which is ready for use to be administered simultaneously,
concurrently, separately or sequentially. The components may be administered
independently of one another by the oral, intravenous, topical, local
installations, intraperitoneal or nasal route.

25 In accordance with a second aspect, of the present invention relates to the use
of any of such combinations as described *supra* for the preparation of a
medicament for the treatment or prophylaxis of a cancer, particularly HCC,
and may be effective in the treatment or prophylaxis of a cancer such as
30 NSCLC, CRC, melanoma, pancreatic cancer or breast cancer.

Further, in accordance with a third aspect, the present invention relates to a kit comprising :

a combination of :

5

component A : one or more omega-carboxyaryl-substituted diphenyl urea compounds of general formula (I), or a physiologically acceptable salt, solvate, hydrate or stereoisomer thereof, as described and defined herein ;

10

component B : one or more N-(2-arylamino) aryl sulfonamide compounds of general formula (II), or a physiologically acceptable salt, solvate, hydrate or stereoisomer thereof, as described and defined herein ; and, optionally,

15

component C : one or more further pharmaceutical agents, as described and defined herein ;

20

in which optionally either or both of components A and B in any of the above-mentioned combinations are in the form of a pharmaceutical formulation which is ready for use to be administered simultaneously, concurrently, separately or sequentially. The components may be administered independently of one another by the oral, intravenous, topical, local installations, intraperitoneal or nasal route.

Detailed description of the Invention

25

In accordance with an embodiment of the above-mentioned aspects of the present invention, said combinations are of :

30

component A : which is one or more omega-carboxyaryl-substituted diphenyl urea compounds of general formula (I) :

A - D - B

(I)

wherein

D is -NH-C(O)-NH- ,

A is a substituted moiety of up to 40 carbon atoms of the formula: -L-
5 $(\text{M-L}^1)_q$, where L is a 5 or 6 membered cyclic structure bound directly to D,
L¹ comprises a substituted cyclic moiety having at least 5 members, M is a
bridging group having at least one atom, q is an integer of from 1-3; and each
cyclic structure of L and L¹ contains 0-4 members of the group consisting of
nitrogen, oxygen and sulfur, and

10 B is a substituted or unsubstituted, up to tricyclic aryl or heteroaryl
moiety of up to 30 carbon atoms with at least one 6-member cyclic structure
bound directly to D containing 0-4 members of the group consisting of
nitrogen, oxygen and sulfur,

wherein L¹ is substituted by at least one substituent selected from the
15 group consisting of $\text{-SO}_2\text{R}_x$, -C(O)R_x and $\text{-C(NR}_y\text{)R}_z$,

R_y is hydrogen or a carbon based moiety of up to 24 carbon atoms
optionally containing heteroatoms selected from N, S and O and optionally
halosubstituted, up to per halo,

20 R_z is hydrogen or a carbon based moiety of up to 30 carbon atoms
optionally containing heteroatoms selected from N, S and O and optionally
substituted by halogen, hydroxy and carbon based substituents of up to 24
carbon atoms, which optionally contain heteroatoms selected from N, S and O
and are optionally substituted by halogen;

R_x is R_z or NR_aR_b where R_a and R_b are

25 a) independently hydrogen,

a carbon based moiety of up to 30 carbon atoms optionally
containing heteroatoms selected from N, S and O and optionally substituted by
halogen, hydroxy and carbon based substituents of up to 24 carbon atoms,

which optionally contain heteroatoms selected from N, S and O and are optionally substituted by halogen, or

-OSi(R_f)₃ where R_f is hydrogen or a carbon based moiety of up to 24 carbon atoms optionally containing heteroatoms selected from N, S and O and optionally substituted by halogen, hydroxy and carbon based substituents of up to 24 carbon atoms, which optionally contain heteroatoms selected from N, S and O and are optionally substituted by halogen; or

b) R_a and R_b together form a 5-7 member heterocyclic structure of 1-3 heteroatoms selected from N, S and O, or a substituted 5-7 member heterocyclic structure of 1-3 heteroatoms selected from N, S and O substituted by halogen, hydroxy or carbon based substituents of up to 24 carbon atoms, which optionally contain heteroatoms selected from N, S and O and are optionally substituted by halogen; or

c) one of R_a or R_b is -C(O)-, a C₁-C₅ divalent alkylene group or a substituted C₁-C₅ divalent alkylene group bound to the moiety L to form a cyclic structure with at least 5 members, wherein the substituents of the substituted C₁-C₅ divalent alkylene group are selected from the group consisting of halogen, hydroxy, and carbon based substituents of up to 24 carbon atoms, which optionally contain heteroatoms selected from N, S and O and are optionally substituted by halogen;

where B is substituted, L is substituted or L¹ is additionally substituted, the substituents are selected from the group consisting of halogen, up to per-halo, and W_n, where n is 0-3;

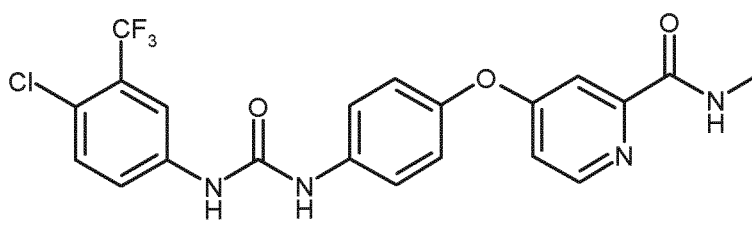
wherein each W is independently selected from the group consisting of -CN, -CO₂R⁷, -C(O)NR⁷R⁷, -C(O)-R⁷, -NO₂, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁷R⁷, -NR⁷C(O)OR⁷, -NR⁷C(O)R⁷, -Q-Ar, and carbon based moieties of up to 24 carbon atoms, optionally containing heteroatoms selected from N, S and O and optionally substituted by one or more substituents independently selected from the group consisting of -CN, -CO₂R⁷, -C(O)R⁷, -C(O)NR⁷R⁷, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁷R⁷, -NO₂, -NR⁷C(O)R⁷, -NR⁷C(O)OR⁷ and halogen up to per-halo; with each R⁷

independently selected from H or a carbon based moiety of up to 24 carbon atoms, optionally containing heteroatoms selected from N, S and O and optionally substituted by halogen,

wherein Q is -O-, -S-, -N(R⁷)-, -(CH₂)_m-, -C(O)-, -CH(OH)-, -(CH₂)_mO-, -
 5 (CH₂)_mS-, -(CH₂)_mN(R⁷)-, -O(CH₂)_m- CHX^a-, -CX^a₂-, -S-(CH₂)_m- and -N(R⁷)(CH₂)_m-,
 where m= 1-3, and X^a is halogen; and

Ar is a 5- or 6-member aromatic structure containing 0-2 members selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is optionally substituted by halogen, up to per-halo, and optionally substituted by
 10 Z_{n1}, wherein n1 is 0 to 3 and each Z is independently selected from the group consisting of -CN, -CO₂R⁷, -C(O)R⁷, -C(O)NR⁷R⁷, -NO₂, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁷R⁷, -NR⁷C(O)OR⁷, -NR⁷C(O)R⁷, and a carbon based moiety of up to 24 carbon atoms, optionally containing heteroatoms selected from N, S and O and optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of
 15 -CN, -CO₂R⁷, -COR⁷, -C(O)NR⁷R⁷, -OR⁷, -SR⁷, -NO₂, -NR⁷R⁷, -NR⁷C(O)R⁷, and -NR⁷C(O)OR⁷, with R⁷ as defined above,

with the proviso that said compound of general formula (I) is not :

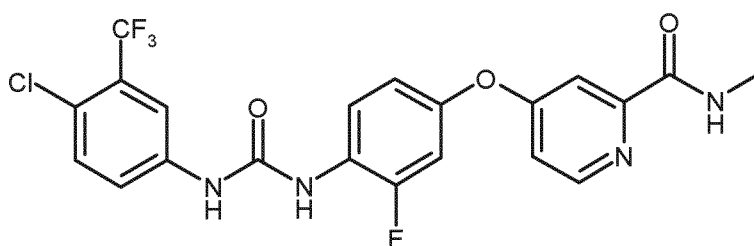


(which is compound Example entry 42 of WO 00/42012 A1 : it is disclaimed from the definition of component A of the combinations of the present invention as described and defined herein) ;

or a physiologically acceptable salt, solvate, hydrate or stereoisomer thereof ;

said compounds are published as compounds of general formula (I) in International patent application PCT/US00/00648, published as WO 00/42012 A1 on July 20, 2000, which is incorporated herein by reference in its entirety. In WO 00/42012 A1, said compounds of general formula (I) are described on pp. 2 *et seq.*, they may be synthesized according to the methods given therein on pp. 14 *et seq.*, and are exemplified as specific compound Example entries 1 to 41 and 43 to 103 on pp. 53 to 88, therein.

A further specific example of said compounds of general formula (I) of WO 00/42012 A1 is of structure (Ia), which is herein referred to as the “compound of formula (Ia)” :



(Ia)

said compound of formula (Ia) is published as compound of formula (I) in International patent application PCT/US2004/023500, published as WO 2005/009961 A2 on February 03, 2005, which is incorporated herein by reference in its entirety. Said compound of formula (Ia) is, in WO 2005/009961 A2, described on pp. 13 *et seq.* therein, it may be synthesized according to the methods given therein on pp. 45 *et seq.* therein, and is exemplified as specific compound Example 1 on p. 47 therein (free base), Example 2 on p. 47 therein (hydrochloride salt), Example 3 on p. 48 therein (mesylate salt), and Example 4 on p. 49 therein (phenylsulfonate salt).

Said component A may be in the form of a pharmaceutical formulation which is ready for use to be administered simultaneously, concurrently, separately or

sequentially. The components may be administered independently of one another by the oral, intravenous, topical, local installations, intraperitoneal or nasal route.

- 5 In accordance with another embodiment of the above-mentioned aspects of the present invention, said combinations are of :

component A : which is one or more omega-carboxyaryl-substituted diphenyl urea compounds of general formula (I), *supra*, which is selected from the list
10 consisting of :

- specific compound Example entries 1 41 and 43 to 103 on pp. 53 to 88, of International patent application PCT/US00/00648, published as WO 00/42012 A1 on July 20, 2000, which is incorporated herein by reference
15 in its entirety ; or

- specific compound of formula (Ia), *supra*, which is published as the compound of formula (I) in International patent application PCT/US2004/023500, published as WO 2005/009961 A2 on February 03,
20 2005, (which is incorporated herein by reference in its entirety), as specific compound Example 1 on p. 47 therein (free base), Example 2 on p. 47 therein (hydrochloride salt), Example 3 on p. 48 therein (mesylate salt), and Example 4 on p. 49 therein (phenylsulfonate salt) ;

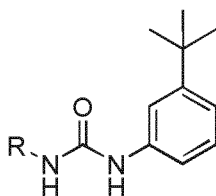
- 25 or a physiologically acceptable salt, solvate, hydrate or stereoisomer thereof.

Said component A may be in the form of a pharmaceutical formulation which is ready for use to be administered simultaneously, concurrently, separately or sequentially. The components may be administered independently of one
30 another by the oral, intravenous, topical, local installations, intraperitoneal or nasal route.

As mentioned *supra*, said specific compound Examples may be synthesized according to the methods given in WO 00/42012 A1, or WO 2005/009961 A2.

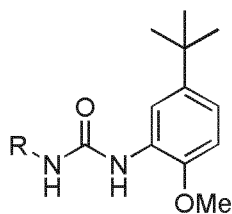
In accordance with another embodiment of the above-mentioned aspects of the present invention, said combinations are of :

component A : which is one or more omega-carboxyaryl-substituted diphenyl urea compounds of general formula (I), *supra*, which is selected from the list consisting of :

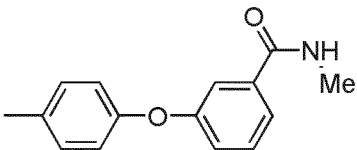
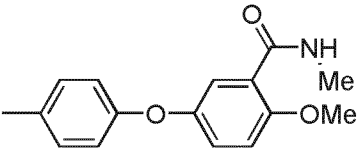
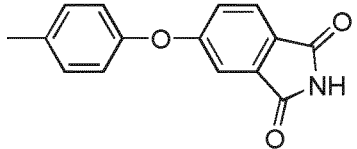
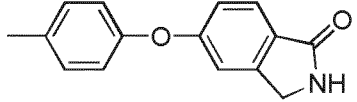


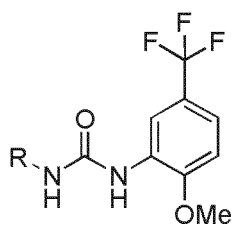
10

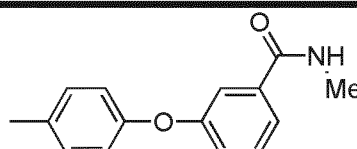
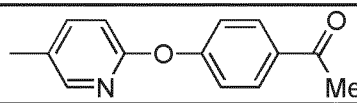
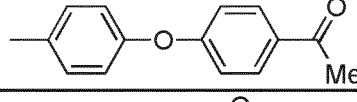
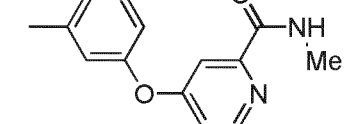
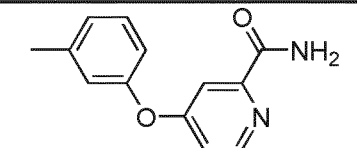
Example entry	R
1	<chem>COc1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)C(=O)NR</chem>
2	<chem>COc1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)C(=O)NR</chem>
3	<chem>COc1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)C(=O)NR</chem>

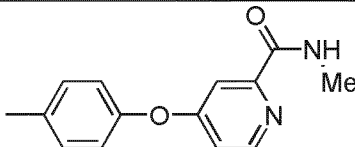
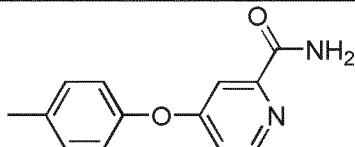
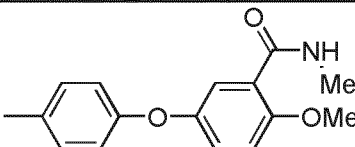
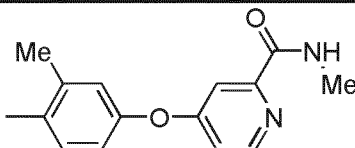
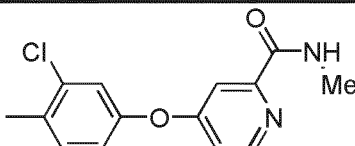
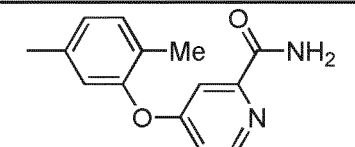
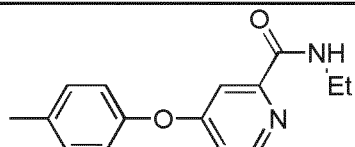
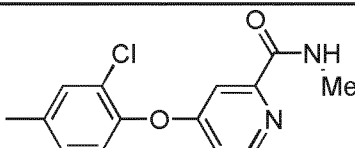
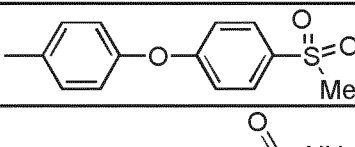
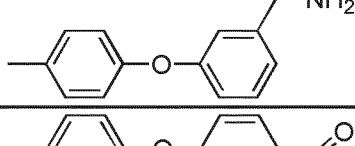


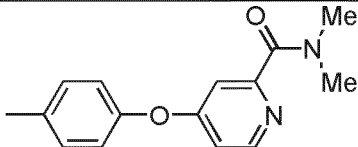
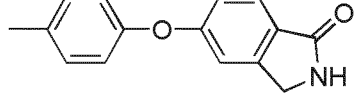
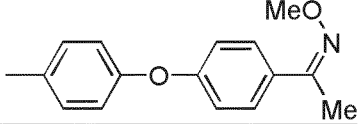
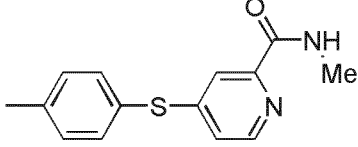
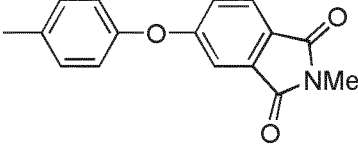
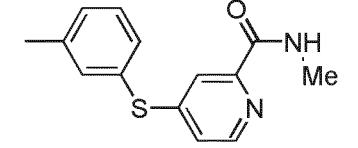
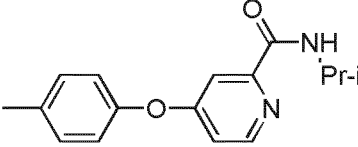
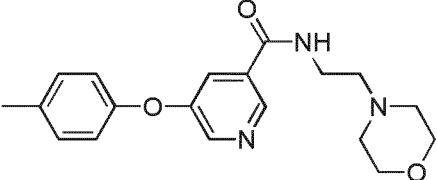
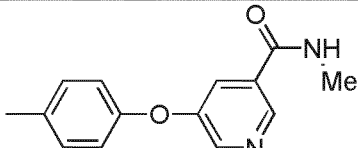
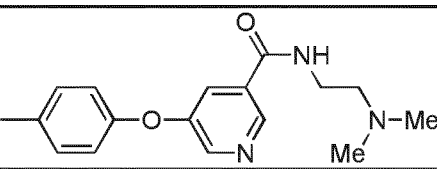
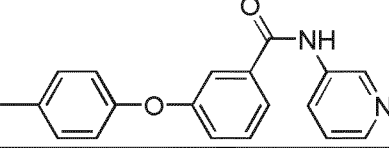
Example entry	R
---------------	---

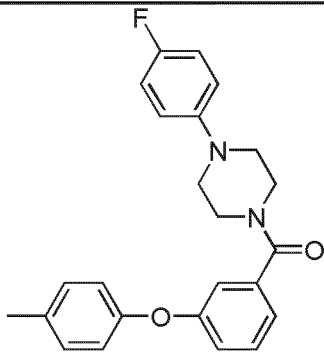
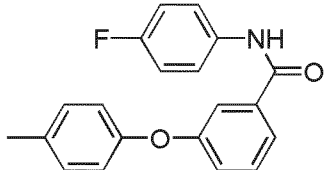
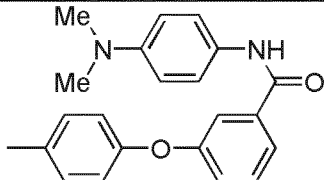
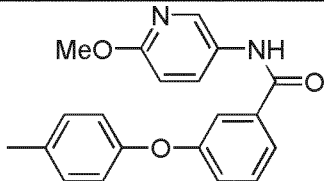
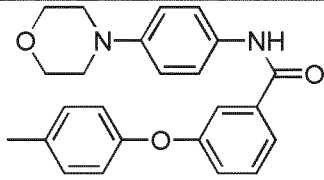
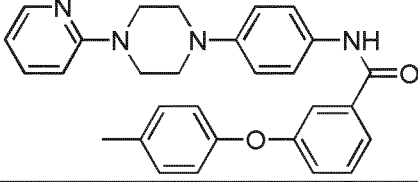
4	 <chem>CNC(=O)c1ccc(Oc2ccc(*)cc2)cc1</chem>
5	 <chem>CNC(=O)c1cc(OC)ccc(Oc2ccc(*)cc2)c1</chem>
6	 <chem>O=C1NC(=O)c2cc(Oc3ccc(*)cc3)ccc21</chem>
7	 <chem>O=C1NC(=O)c2cc(Oc3ccc(*)cc3)ccc21</chem>

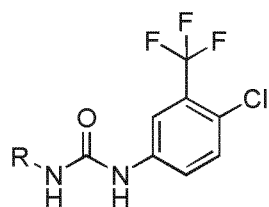


Example entry	R
8	 <chem>CNC(=O)c1ccc(Oc2ccc(*)cc2)cc1</chem>
9	 <chem>CC(=O)c1ccc(Oc2ccncc2*)cc1</chem>
10	 <chem>CC(=O)c1ccc(Oc2ccc(*)cc2)cc1</chem>
11	 <chem>CNC(=O)c1cc(Oc2ccc(*)cc2)cn1</chem>
12	 <chem>NC(=O)c1cc(Oc2ccc(*)cc2)cn1</chem>

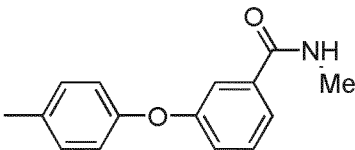
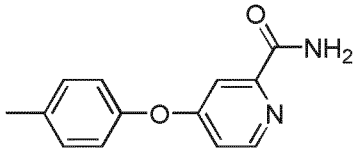
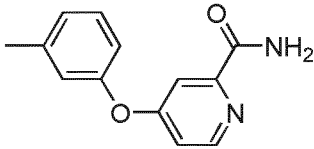
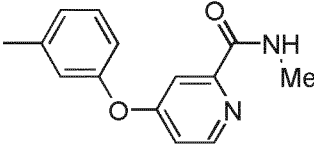
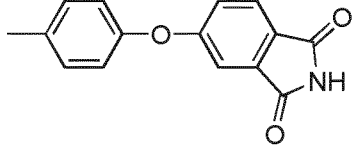
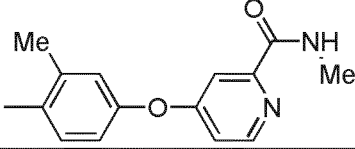
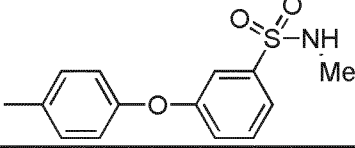
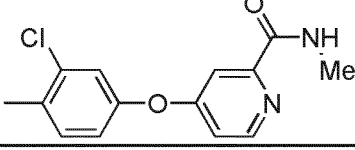
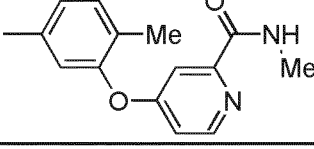
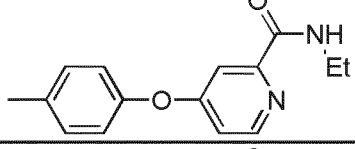
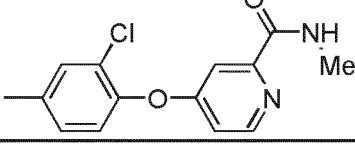
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	

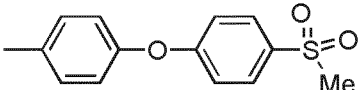
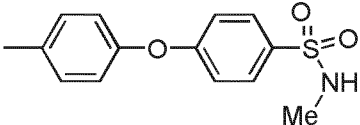
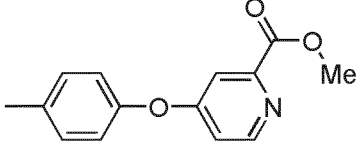
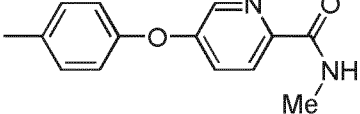
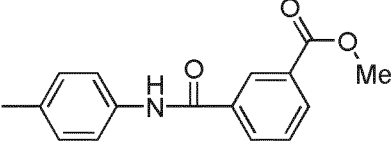
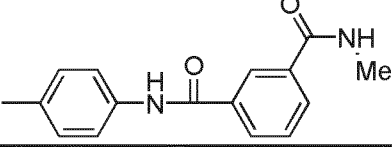
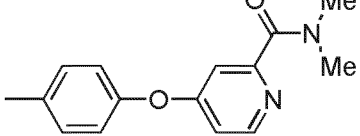
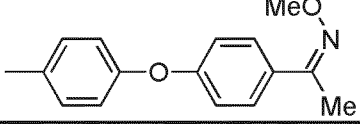
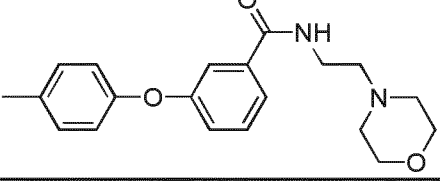
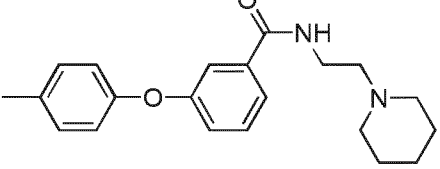
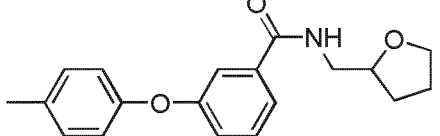
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	

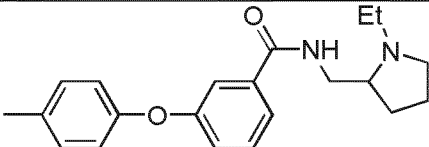
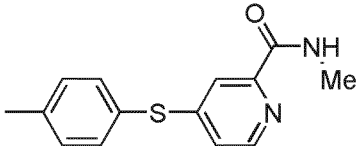
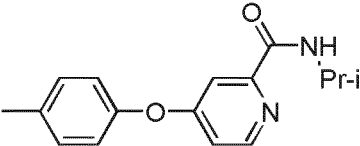
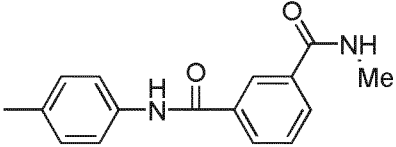
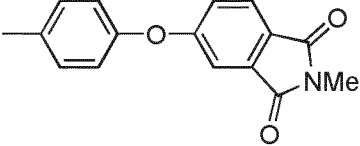
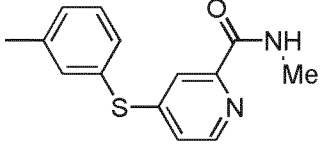
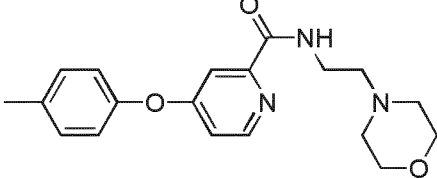
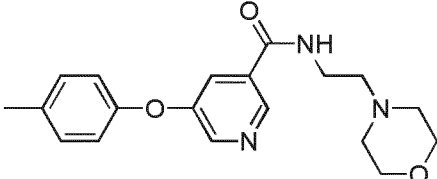
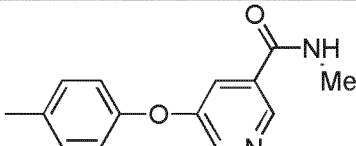
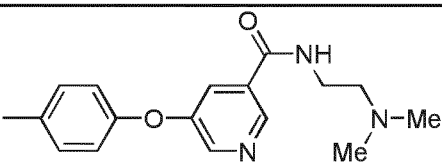
35	
36	
37	
38	
39	
40	

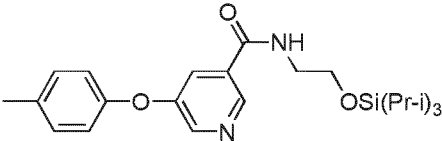
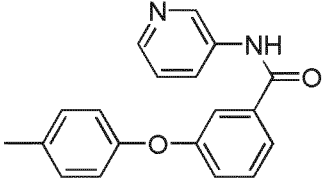
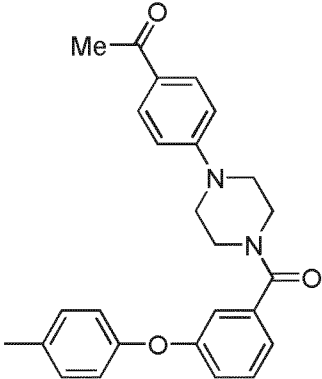
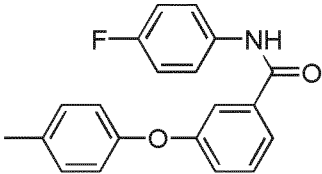
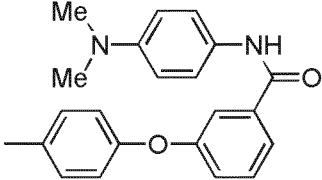
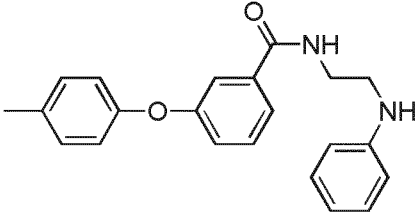
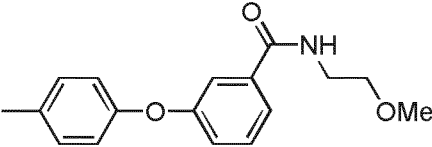
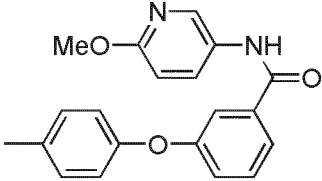


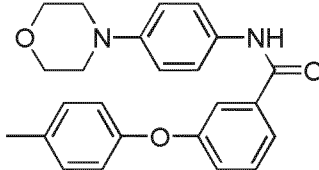
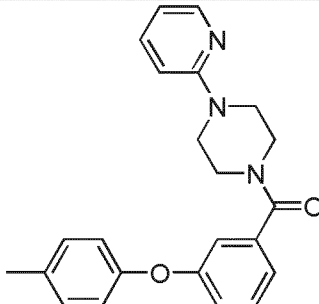
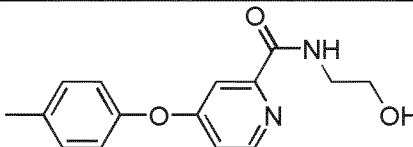
Example entry	R
---------------	---

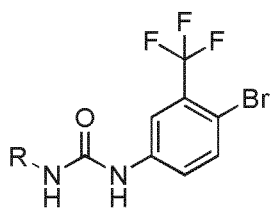
41	
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	

53	 <chem>Cc1ccc(Oc2ccc(S(=O)(=O)C)cc2)cc1</chem>
54	 <chem>Cc1ccc(Oc2ccc(S(=O)(=O)NC)cc2)cc1</chem>
55	 <chem>COC(=O)c1ccncc1Oc2ccc(C)cc2</chem>
56	 <chem>CNC(=O)c1ccncc1Oc2ccc(C)cc2</chem>
57	 <chem>COC(=O)c1ccccc1C(=O)Nc2ccc(C)cc2</chem>
58	 <chem>CNC(=O)c1ccccc1C(=O)Nc2ccc(C)cc2</chem>
59	 <chem>CN(C)C(=O)c1ccncc1Oc2ccc(C)cc2</chem>
60	 <chem>COC(=N)C(=C)c1ccccc1Oc2ccc(C)cc2</chem>
61	 <chem>CNCCN1CCOCC1C(=O)Nc2ccccc2Oc3ccc(C)cc3</chem>
62	 <chem>CNCCN1CCCCC1C(=O)Nc2ccccc2Oc3ccc(C)cc3</chem>
63	 <chem>CNCC1OCCO1C(=O)Nc2ccccc2Oc3ccc(C)cc3</chem>

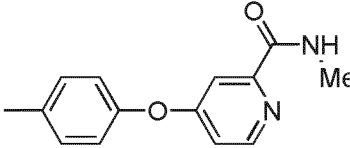
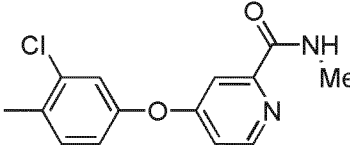
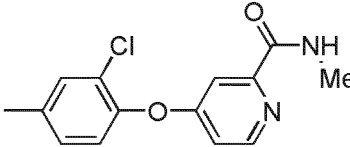
64	
65	
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	
73	

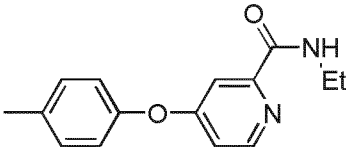
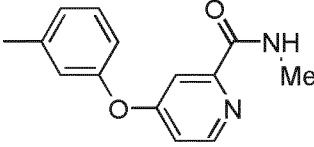
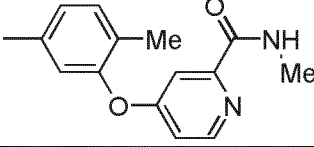
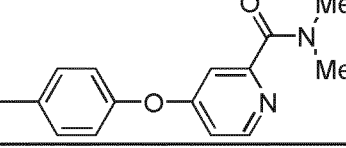
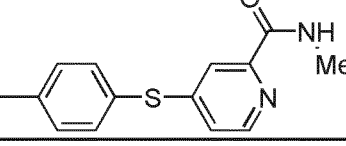
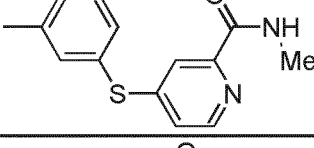
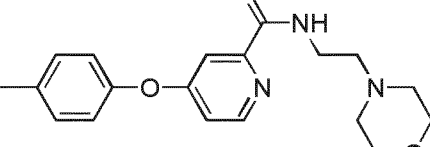
74	
75	
76	
77	
78	
79	
80	
81	

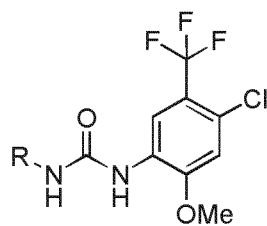
82	
83	
84	

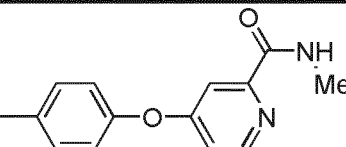


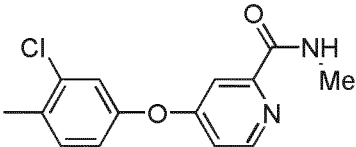
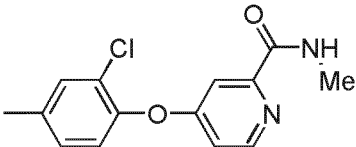
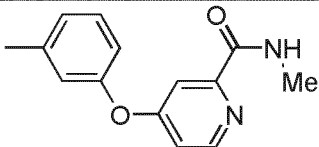
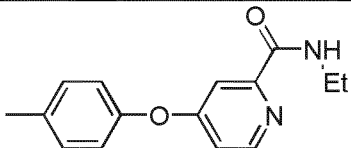
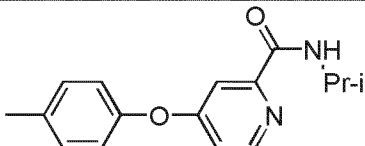
5

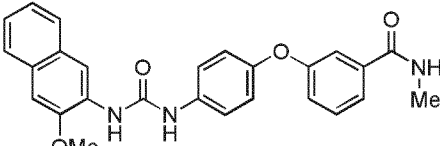
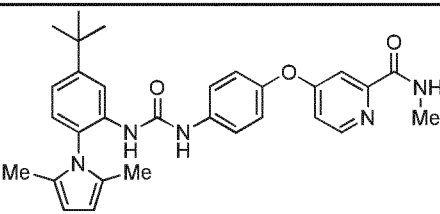
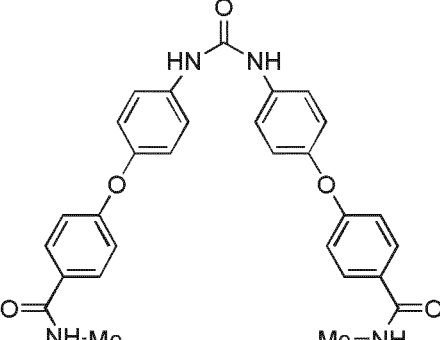
Example entry	R
85	
86	
87	

88	
89	
90	
91	
92	
93	
94	



Example entry	R
95	

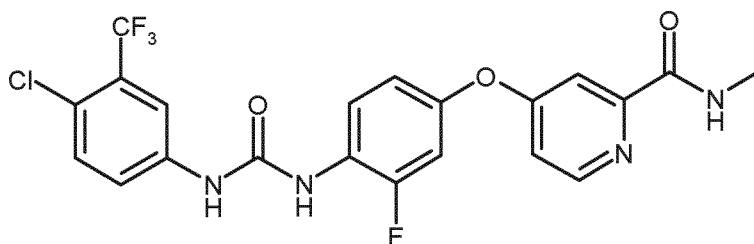
96	
97	
98	
99	
100	

Example entry	Structure
101	
102	
103	

or a physiologically acceptable salt, solvate, hydrate or stereoisomer thereof, said compounds are published as compounds of general formula (I) in International patent application PCT/US00/00648, published as WO 00/42012 A1 on July 20, 2000, which is incorporated herein by reference in its entirety.

5 In WO 00/42012 A1, said compounds of general formula (I) are described on pp. 2 *et seq.*, they may be synthesized according to the methods given therein on pp. 14 *et seq.*, and are exemplified as specific compound Example entries 1 to 41 and 43 to 103 on pp. 53 to 88, therein.

10 As mentioned *supra*, a further specific example of said compounds of general formula (I) of WO 00/42012 A1 is of structure (Ia), which is herein referred to as the “compound of formula (Ia)” :



15

(Ia)

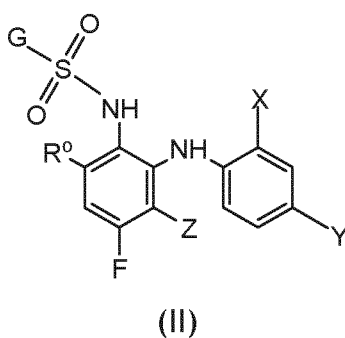
said compound of formula (Ia) is published as compound of formula (I) in International patent application PCT/US2004/023500, published as WO 2005/009961 A2 on February 03, 2005, which is incorporated herein by reference in its entirety. Said compound of formula (Ia) may be synthesized as in WO 2005/009961 A2, according to the methods given therein on pp. 45 *et seq.* therein, and may be a free base (Example 1 of WO 2005/009961 A2), a hydrochloride salt (Example 2 of WO 2005/009961 A2), a mesylate salt (Example 3 of WO 2005/009961 A2) or a phenylsulfonate salt (Example 4 of WO 2005/009961 A2).

25

Said component A may be in the form of a pharmaceutical formulation which is ready for use to be administered simultaneously, concurrently, separately or sequentially. The components may be administered independently of one another by the oral, intravenous, topical, local installations, intraperitoneal or nasal route.

In accordance with an embodiment of the above-mentioned aspects of the present invention, said combinations are of :

- 10 component B : which is one or more N-(2-arylamino) aryl sulfonamide compounds of general formula (II) :



- 15 where G is R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d}, R_{1e}, Ar₁, Ar₂ or Ar₃; R⁰ is H, halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₃-C₆ cycloalkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, said alkyl, cycloalkyl, alkenyl, and alkynyl groups optionally substituted with 1-3 substituents selected independently from halogen, OH, CN, cyanomethyl, nitro, phenyl, and trifluoromethyl, and said C₁-C₆ alkyl and C₁-C₄ alkoxy groups also optionally substituted with OCH₃ or OCH₂CH₃; X is F, Cl or methyl; Y is I, Br, Cl, CF₃, C₁-C₃ alkyl, C₂-C₃ alkenyl, C₂-C₃ alkynyl, cyclopropyl, phenyl, pyridyl, pyrazolyl, OMe, OEt, or SMe, where all said methyl, ethyl, C₁-C₃ alkyl, and cyclopropyl groups of X and Y are optionally substituted with OH, all said phenyl, pyridyl, pyrazolyl groups of Y are optionally substituted with halogen, acetyl, methyl, and trifluoromethyl, and all said methyl groups of X and Y are optionally substituted with one, two, or three F atoms; and Z is H or F,
- 20
- 25

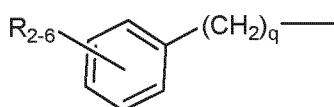
where R_{1a} is methyl, optionally substituted with 1-3 fluorine atoms or 1-3 chlorine atoms, or with OH, cyclopropoxy, or C_1 - C_4 alkoxy, where the C_1 - C_4 alkyl moieties of said C_1 - C_4 alkoxy groups are optionally substituted with one hydroxy or methoxy group, and where all C_2 - C_4 alkyl groups within said C_1 - C_4 alkoxy are optionally further substituted with a second OH group;

R_{1b} is $CH(CH_3)$ - C_{1-3} alkyl or C_3 - C_6 cycloalkyl, said methyl, alkyl, and cycloalkyl groups optionally substituted with 1-3 substituents selected independently from F, Cl, Br, I, OH, C_1 - C_4 alkoxy, and CN;

R_{1c} is $(CH_2)_nO_mR'$, where m is 0 or 1; where, when m is 1, n is 2 or 3, and when m is 0, n is 1 or 2; and where R' is C_1 - C_6 alkyl, optionally substituted with 1-3 substituents selected independently from F, Cl, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , and C_3 - C_6 cycloalkyl;

R_{1d} is $C(A)(A')(B)$ - where B , A , and A' are, independently, H or C_{1-4} alkyl, optionally substituted with one or two OH groups or halogen atoms, or A and A' , together with the carbon atom to which they are attached, form a 3- to 6-member saturated ring, said ring optionally containing one or two heteroatoms selected, independently, from O, N, and S and optionally substituted with one or two groups selected independently from methyl, ethyl, and halo;

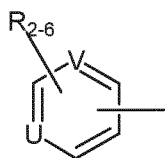
R_{1e} is benzyl or 2-phenyl ethyl, in which the phenyl group is optionally substituted



where q is 1 or 2, R_2 , R_3 and R_4 are, independently, H, F, Cl, Br, CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OCH_3 , OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 , ethyl, *n*-propyl, isopropyl, cyclopropyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, and methylsulfonyl, and R_4 may also be nitro,

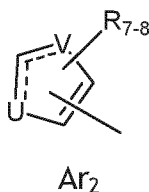
acetamido, amidinyl, cyano, carbamoyl, methylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-methyl-1,3,4-oxadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 5-methyl-1,3,4-thiadiazol-1*H*-tetrazolyl, N-morpholinyl carbonylamino, N-morpholinylsulfonyl, and N-pyrrolidinylcarbonylamino; R₅ and R₆ are,
 5 independently, H, F, Cl, or methyl;

Ar₁ is



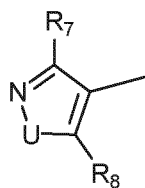
10 where U and V are, independently, N, CR₂ or CR₃; R₂, R₃ and R₄ are, independently, H, F, Cl, Br, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₃, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, cyclopropyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, and methylsulfonyl, and R₄ may also be nitro, acetamido, amidinyl, cyano, carbamoyl, methylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-methyl-1,3,4-oxadiazol, 1,3,4-thiadiazol, 5-methyl-1,3,4-thiadiazol 1*H*-tetrazolyl, N-morpholinylcarbonylamino, N-morpholinylsulfonyl and N-pyrrolidinylcarbonylamino; R₅ and R₆ are, independently, H, F, Cl or methyl;
 15

Ar₂ is



20 where the dashed line represents a double bond which may be located formally either between V and the carbon between U and V, or between U and the carbon between U and V; where U is -S-, -O- or -N = and where, when U is -O- or -S-, V is -CH=, -CCl= or -N =; and when U is -N =, V CH=, or -NCH₃-; R₇ and R₈ are, independently, H, methoxycarbonyl, methylcarbamoyl, acetamido, acetyl, methyl, ethyl, trifluoromethyl, or halogen.

Ar₃ is



Ar₃

5 where U is -NH-, -NCH₃- or -O-; and R₇ and R₈ are, independently, H, F, Cl, or methyl ;

or a physiologically acceptable salt, solvate, hydrate or stereoisomer thereof ;

said compounds are published as compounds of general formulae I, IA-1, IA-2, IB-1, IB-2, IC-1, IC-2, ID-1, ID-2, IE-1, IE-2, IIA-1, IIA-2, IIA-3, II-B, III-A, and III-B

10 in International patent application PCT/US2006/028326, published as WO 2007/014011 A2 on July 21, 2006, which is incorporated herein by reference in its entirety. In WO 2007/014011 A2, said compounds of general formulae I, IA-1, IA-2, IB-1, IB-2, IC-1, IC-2, ID-1, ID-2, IE-1, IE-2, IIA-1, IIA-2, IIA-3, II-B, III-A, and III-B are described on pp. 4 *et seq.*, and pp. 19 *et seq.*, they may be
15 synthesized according to the methods given therein on pp. 39, *et seq.*, and are exemplified as specific compound Examples 1 to 71 therein on pp. 41 to 103. Biological test data for certain of said compounds are given therein on pp. 104 to 111.

20 Said component B may be in the form of a pharmaceutical formulation which is ready for use to be administered simultaneously, concurrently, separately or sequentially. The components may be administered independently of one another by the oral, intravenous, topical, local installations, intraperitoneal or nasal route.

25

In accordance with another embodiment of the above-mentioned aspects of the present invention, said combinations are of :

component B : which is one or more N-(2-aryl amino) aryl sulfonamide compounds of general formula (II), *supra*, which is selected from the list consisting of :

5 E x a m p l e 1 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)-methanesulfonamide:

E x a m p l e 2 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)cyclopropanesulfonamide:

Example 3 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)propane-2-
10 sulfonamide:

Example 4: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)butane-1-sulfonamide:

Example 5 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)-2,2,2-trifluoro ethane sulfonamide:

15 Example 6 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)butane-2-sulfonamide:

Example 7 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)-N-methylcyclopropane sulfonamide:

Example 8 : 1-Chloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)
methane sulfonamide:

Example 9 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)-2-methylpropane-2-sulfonamide:

Example 10 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)cyclopentanesulfonamide:

25 Example 11 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)cyclohexanesulfonamide:

Example 12 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)-1-methylcyclopropane-1-sulfonamide:

Example 13 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)-1-(2,3-
30 dihydroxypropyl) cyclopropane-1-sulfonamide:

Example 14 : (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide:

Example 15 : (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide:

Example 16 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)-1-(2-hydroxyethyl)cyclopropane-1-sulfonamide:

5 Example 17 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)-3-hydroxypropane-1-sulfonamide:

Example 18 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)-2-methyl-5-(trifluoromethyl)furan-3-sulfonamide:

10 Example 19 : N-(5-(N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)sulfamoyl)-methylthiazol-2-yl)acetamide:

Example 20 : 5-(5-Chloro-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)thiophene-2-sulfonamide:

Example 21 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)-3,5-dimethylisoxazole-4-sulfonamide:

15 Example 22 : 5-Chloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)-1,3-dimethyl-1H-pyrazole-4-sulfonamide:

Example 23 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)-2,5-dimethylfuran-3-sulfonamide:

20 Example 24 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)-1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-4-sulfonamide:

Example 25 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)-2,4-dimethylthiazole-5-sulfonamide:

Example 26 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)-1,2-dimethyl-1H-imidazole-4-sulfonamide:

25 Example 27 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)thiophene-3-sulfonamide:

Example 28 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)furan-2-sulfonamide:

30 Example 29 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)-5-methylthiophene-2-sulfonamide:

Example 30 : 5-Chloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)thiophene-2-sulfonamide:

Example 31 : 5-Bromo-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)thiophene-2-sulfonamide:

Example 32 : 4-Bromo-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)thiophene-3-sulfonamide:

5 Example 33 : 4-Bromo-5-chloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)thiophene-2-sulfonamide:

Example 34 : 3-Bromo-5-chloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)thiophene-2-sulfonamide:

10 Example 35 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)-2,5-dimethylthiophene-3-sulfonamide:

Example 36 : 2,5-Dichloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)thiophene-3-sulfonamide:

Example 37 : Methyl 3-(N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)sulfamoyl)thiophene-2-carboxylate:

15 Example 38 : Methyl 5-(N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)sulfamoyl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carboxylate:

Example 39 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)-5-methylisoxazole-4-sulfonamide:

20 Example 40 : 3-Chloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)propane-1-sulfonamide:

Example 41 : N-(2-(4-chloro-2-fluorophenylamino)-3,4-difluorophenyl)cyclopropanesulfonamide:

Example 42 : N-(3,4-difluoro-2-(4-iodo-2-methylphenylamino)phenyl)cyclopropanesulfonamide:

25 Example 43 : N-(2-(4-tert-butyl-2-chlorophenylamino)-3,4-difluorophenyl)cyclopropanesulfonamide:

Example 44 : N-(2-(2,4-dichlorophenylamino)-3,4-difluorophenyl)cyclopropanesulfonamide:

30 Example 45 : 3-Chloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-trifluoromethyl)phenylamino)phenyl)propane-1-sulfonamide:

Example 46 : N-(3,4-difluoro-2-(2-chloro-4-trifluoromethyl)phenylamino)methanesulfonamide:

Example 47 : 3-Chloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-chloro-4-trifluoromethyl)phenylamino)phenyl)propane-1-sulfonamide:

Example 48 : 3-Chloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-bromo-4-trifluoromethyl)phenylamino)phenyl)propane-1-sulfonamide:

5 Example 49 : Cyclopropanesulfonic acid (3,4,6-trifluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-phenyl)-amide:

Example 50 : N-(3,4-difluoro-2-(4-fluoro-2-iodophenylamino)-6-ethoxyphenyl)cyclopropane sulfonamide:

10 Example 51 : Methylsulfonic acid (3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxy-phenyl)-amide:

Example 52 : 1-(2,3-Dihydroxy-propyl)-cyclopropanesulfonic acid [3,4,6-trifluoro-2-(4-fluoro-2-iodo-phenylamino)-phenyl]-amide:

Example 53 : (S)-1-(2,3-dihydroxypropyl)-N-(3,4,6-trifluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino) phenyl)cyclopropane-1-sulfonamide:

15 Example 54 : (R)-1-(2,3-dihydroxypropyl)-N-(3,4,6-trifluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino) phenyl)cyclopropane-1-sulfonamide:

Example 55 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl) cyclopropane-1-sulfonamide:

20 Example 56 : (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide:Example

57 : (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide:

Example 58 : 1-(2-hydroxyethyl)-N-(3,4,6-trifluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl) cyclopropane-1-sulfonamide:

25 Example 59 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2-hydroxyethyl)cyclopropane-1-sulfonamide:

Example 60 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)propyl)cyclopropane-1-sulfonamide:

30 Example 61 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)cyclobutane sulfonamide:

Example 62 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methylphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide:

Example 63 : 1-(2,3-Dihydroxypropyl)-N-(6-ethyl-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino) phenyl) cyclopropane-1-sulfonamide:

5 Example 64 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-(2-methoxyethoxy)phenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide:

E x a m p l e 6 5 : 2,4-dichloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl) benzene sulfonamide:

Example 66 : 2-chloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)-4-(trifluoromethyl) benzenesulfonamide:

Example 67 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)-2-(trifluoromethoxy) benzene sulfonamide:

Example 68 : 4-(N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)sulfamoyl)benzoic acid:

15 Example 69 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)benzenesulfonamide:

Example 70 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)-2-fluorobenzene sulfonamide:

Example 71 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-methylphenylamino)phenyl)cyclopropanesulfonamide ;
20 or a physiologically acceptable salt, solvate, hydrate or stereoisomer thereof.

Said component B may be in the form of a pharmaceutical formulation which is ready for use to be administered simultaneously, concurrently, separately or sequentially. The components may be administered independently of one another by the oral, intravenous, topical, local installations, intraperitoneal or nasal route.

In accordance with an embodiment, the present invention relates to a combination of any component A mentioned herein with any component B mentioned herein, optionally with any component C mentioned herein.

In a particular embodiment, the present invention relates to a combination of a component A with a component B, optionally with a component C, as mentioned in the Examples section herein.

5 Useful forms of components A and B of the combinations of the present invention

As mentioned *supra*, either or both of components A and B of any of the
10 combinations of the present invention may be in a useful form, such as pharmaceutically acceptable salts, co-precipitates, metabolites, hydrates, solvates and prodrugs of all the compounds of examples. The term “pharmaceutically acceptable salt” refers to a relatively non-toxic, inorganic or organic acid addition salt of a compound of the present invention. For
15 example, see S. M. Berge, *et al.* “Pharmaceutical Salts,” *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 1-19. Pharmaceutically acceptable salts include those obtained by reacting the main compound, functioning as a base, with an inorganic or organic acid to form a salt, for example, salts of hydrochloric acid, sulfuric acid, phosphoric acid, methane sulfonic acid, camphor sulfonic acid, oxalic
20 acid, maleic acid, succinic acid and citric acid. Pharmaceutically acceptable salts also include those in which the main compound functions as an acid and is reacted with an appropriate base to form, e.g., sodium, potassium, calcium, magnesium, ammonium, and chlorine salts. Those skilled in the art will further recognize that acid addition salts of the claimed compounds may be prepared
25 by reaction of the compounds with the appropriate inorganic or organic acid via any of a number of known methods. Alternatively, alkali and alkaline earth metal salts of acidic compounds of the invention are prepared by reacting the compounds of the invention with the appropriate base via a variety of known methods.

30

Representative salts of the compounds of this invention include the conventional non-toxic salts and the quaternary ammonium salts which are

formed, for example, from inorganic or organic acids or bases by means well known in the art. For example, such acid addition salts include acetate, adipate, alginate, ascorbate, aspartate, benzoate, benzenesulfonate, bisulfate, butyrate, citrate, camphorate, camphorsulfonate, cinnamate, cyclopentanepropionate, digluconate, dodecylsulfate, ethanesulfonate, fumarate, glucoheptanoate, glycerophosphate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, chloride, bromide, iodide, 2-hydroxyethanesulfonate, itaconate, lactate, maleate, mandelate, methanesulfonate, 2-naphthalenesulfonate, nicotinate, nitrate, oxalate, pamoate, pectinate, persulfate, 3-phenylpropionate, picrate, pivalate, propionate, succinate, sulfonate, sulfate, tartrate, thiocyanate, tosylate, and undecanoate.

Base salts include alkali metal salts such as potassium and sodium salts, alkaline earth metal salts such as calcium and magnesium salts, and ammonium salts with organic bases such as dicyclohexylamine and N-methyl-D-glucamine. Additionally, basic nitrogen containing groups may be quaternized with such agents as lower alkyl halides such as methyl, ethyl, propyl, or butyl chlorides, bromides and iodides; dialkyl sulfates like dimethyl, diethyl, dibutyl sulfate, or diamyl sulfates, long chain halides such as decyl, lauryl, myristyl and stearyl chlorides, bromides and iodides, aralkyl halides like benzyl and phenethyl bromides and others.

A solvate for the purpose of this invention is a complex of a solvent and a compound of the invention in the solid state. Exemplary solvates would include, but are not limited to, complexes of a compound of the invention with ethanol or methanol. Hydrates are a specific form of solvate wherein the solvent is water.

Pharmaceutical formulations of components A and B of the combinations of the present invention

As mentioned *supra*, the components A or B may, independently from one another, be in the form of a pharmaceutical formulation which is ready for use to be administered simultaneously, concurrently, separately or sequentially. The components may be administered independently of one another by the
5 oral, intravenous, topical, local installations, intraperitoneal or nasal route.

Said compositions can be utilized to achieve the desired pharmacological effect by administration to a patient in need thereof. A patient, for the purpose of this invention, is a mammal, including a human, in need of
10 treatment for the particular condition or disease. Therefore, the present invention includes combinations in which components A and B, independently of one another, are pharmaceutical formulations compositions that are comprised of a pharmaceutically acceptable carrier and a pharmaceutically effective amount of a said component. A pharmaceutically acceptable carrier
15 is preferably a carrier that is relatively non-toxic and innocuous to a patient at concentrations consistent with effective activity of the active ingredient so that any side effects ascribable to the carrier do not vitiate the beneficial effects of component, and/or combination. A pharmaceutically effective amount of a combination is preferably that amount which produces a result or
20 exerts an influence on the particular condition being treated. The combinations of the present invention can be administered with pharmaceutically-acceptable carriers well known in the art using any effective conventional dosage unit forms, including immediate, slow and timed release preparations, orally, parenterally, topically, nasally, ophthalmically, optically,
25 sublingually, rectally, vaginally, and the like.

For oral administration, the combinations can be formulated into solid or liquid preparations such as capsules, pills, tablets, troches, lozenges, melts, powders, solutions, suspensions, or emulsions, and may be prepared according
30 to methods known to the art for the manufacture of pharmaceutical compositions. The solid unit dosage forms can be a capsule that can be of the ordinary hard- or soft-shelled gelatin type containing, for example,

surfactants, lubricants, and inert fillers such as lactose, sucrose, calcium phosphate, and corn starch.

In another embodiment, the combinations of this invention may be tableted
5 with conventional tablet bases such as lactose, sucrose and cornstarch in
combination with binders such as acacia, corn starch or gelatin, disintegrating
agents intended to assist the break-up and dissolution of the tablet following
administration such as potato starch, alginic acid, corn starch, and guar gum,
gum tragacanth, acacia, lubricants intended to improve the flow of tablet
10 granulation and to prevent the adhesion of tablet material to the surfaces of
the tablet dies and punches, for example talc, stearic acid, or magnesium,
calcium or zinc stearate, dyes, coloring agents, and flavoring agents such as
peppermint, oil of wintergreen, or cherry flavoring, intended to enhance the
aesthetic qualities of the tablets and make them more acceptable to the
15 patient. Suitable excipients for use in oral liquid dosage forms include
dicalcium phosphate and diluents such as water and alcohols, for example,
ethanol, benzyl alcohol, and polyethylene alcohols, either with or without the
addition of a pharmaceutically acceptable surfactant, suspending agent or
emulsifying agent. Various other materials may be present as coatings or to
20 otherwise modify the physical form of the dosage unit. For instance tablets,
pills or capsules may be coated with shellac, sugar or both.

Dispersible powders and granules are suitable for the preparation of an
aqueous suspension. They provide the active ingredient in admixture with a
25 dispersing or wetting agent, a suspending agent and one or more preservatives.
Suitable dispersing or wetting agents and suspending agents are exemplified by
those already mentioned above. Additional excipients, for example those
sweetening, flavoring and coloring agents described above, may also be
present.

30

The pharmaceutical compositions of this invention may also be in the form of
oil-in-water emulsions. The oily phase may be a vegetable oil such as liquid

paraffin or a mixture of vegetable oils. Suitable emulsifying agents may be (1) naturally occurring gums such as gum acacia and gum tragacanth, (2) naturally occurring phosphatides such as soy bean and lecithin, (3) esters or partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides, for example, sorbitan monooleate, (4) condensation products of said partial esters with ethylene oxide, for example, polyoxyethylene sorbitan monooleate. The emulsions may also contain sweetening and flavoring agents.

Oily suspensions may be formulated by suspending the active ingredient in a vegetable oil such as, for example, arachis oil, olive oil, sesame oil or coconut oil, or in a mineral oil such as liquid paraffin. The oily suspensions may contain a thickening agent such as, for example, beeswax, hard paraffin, or cetyl alcohol. The suspensions may also contain one or more preservatives, for example, ethyl or n-propyl p-hydroxybenzoate; one or more coloring agents; one or more flavoring agents; and one or more sweetening agents such as sucrose or saccharin.

Syrups and elixirs may be formulated with sweetening agents such as, for example, glycerol, propylene glycol, sorbitol or sucrose. Such formulations may also contain a demulcent, and preservative, such as methyl and propyl parabens and flavoring and coloring agents.

The combinations of this invention may also be administered parenterally, that is, subcutaneously, intravenously, intraocularly, intrasynovially, intramuscularly, or interperitoneally, as injectable dosages of the compound in preferably a physiologically acceptable diluent with a pharmaceutical carrier which can be a sterile liquid or mixture of liquids such as water, saline, aqueous dextrose and related sugar solutions, an alcohol such as ethanol, isopropanol, or hexadecyl alcohol, glycols such as propylene glycol or polyethylene glycol, glycerol ketals such as 2,2-dimethyl-1,1-dioxolane-4-methanol, ethers such as poly(ethylene glycol) 400, an oil, a fatty acid, a fatty acid ester or, a fatty acid glyceride, or an acetylated fatty acid glyceride, with

or without the addition of a pharmaceutically acceptable surfactant such as a soap or a detergent, suspending agent such as pectin, carbomers, methycellulose, hydroxypropylmethylcellulose, or carboxymethylcellulose, or emulsifying agent and other pharmaceutical adjuvants.

5

Illustrative of oils which can be used in the parenteral formulations of this invention are those of petroleum, animal, vegetable, or synthetic origin, for example, peanut oil, soybean oil, sesame oil, cottonseed oil, corn oil, olive oil, petrolatum and mineral oil. Suitable fatty acids include oleic acid, stearic acid, isostearic acid and myristic acid. Suitable fatty acid esters are, for example, ethyl oleate and isopropyl myristate. Suitable soaps include fatty acid alkali metal, ammonium, and triethanolamine salts and suitable detergents include cationic detergents, for example dimethyl dialkyl ammonium halides, alkyl pyridinium halides, and alkylamine acetates; anionic detergents, for example, alkyl, aryl, and olefin sulfonates, alkyl, olefin, ether, and monoglyceride sulfates, and sulfosuccinates; non-ionic detergents, for example, fatty amine oxides, fatty acid alkanolamides, and poly(oxyethylene-oxypropylene)s or ethylene oxide or propylene oxide copolymers; and amphoteric detergents, for example, alkyl-beta-aminopropionates, and 2-alkylimidazoline quarternary ammonium salts, as well as mixtures.

10
15
20

The parenteral compositions of this invention will typically contain from about 0.5% to about 25% by weight of the active ingredient in solution. Preservatives and buffers may also be used advantageously. In order to minimize or eliminate irritation at the site of injection, such compositions may contain a non-ionic surfactant having a hydrophile-lipophile balance (HLB) preferably of from about 12 to about 17. The quantity of surfactant in such formulation preferably ranges from about 5% to about 15% by weight. The surfactant can be a single component having the above HLB or can be a mixture of two or more components having the desired HLB.

25
30

Illustrative of surfactants used in parenteral formulations are the class of polyethylene sorbitan fatty acid esters, for example, sorbitan monooleate and the high molecular weight adducts of ethylene oxide with a hydrophobic base, formed by the condensation of propylene oxide with propylene glycol.

5

The pharmaceutical compositions may be in the form of sterile injectable aqueous suspensions. Such suspensions may be formulated according to known methods using suitable dispersing or wetting agents and suspending agents such as, for example, sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, 10 hydroxypropylmethyl-cellulose, sodium alginate, polyvinylpyrrolidone, gum tragacanth and gum acacia; dispersing or wetting agents which may be a naturally occurring phosphatide such as lecithin, a condensation product of an alkylene oxide with a fatty acid, for example, polyoxyethylene stearate, a condensation product of ethylene oxide with a long chain aliphatic alcohol, for example, heptadeca-ethyleneoxycetanol, a condensation product of ethylene 15 oxide with a partial ester derived from a fatty acid and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or a condensation product of an ethylene oxide with a partial ester derived from a fatty acid and a hexitol anhydride, for example polyoxyethylene sorbitan monooleate.

20

The sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parenterally acceptable diluent or solvent. Diluents and solvents that may be employed are, for example, water, Ringer's solution, isotonic sodium chloride solutions and isotonic glucose solutions. In addition, 25 sterile fixed oils are conventionally employed as solvents or suspending media. For this purpose, any bland, fixed oil may be employed including synthetic mono- or diglycerides. In addition, fatty acids such as oleic acid can be used in the preparation of injectables.

30 A composition of the invention may also be administered in the form of suppositories for rectal administration of the drug. These compositions can be prepared by mixing the drug with a suitable non-irritation excipient which is

solid at ordinary temperatures but liquid at the rectal temperature and will therefore melt in the rectum to release the drug. Such materials are, for example, cocoa butter and polyethylene glycol.

5 Another formulation employed in the methods of the present invention employs transdermal delivery devices ("patches"). Such transdermal patches may be used to provide continuous or discontinuous infusion of the compounds of the present invention in controlled amounts. The construction and use of transdermal patches for the delivery of pharmaceutical agents is well known in
10 the art (see, e.g., US Patent No. 5,023,252, issued June 11, 1991, incorporated herein by reference). Such patches may be constructed for continuous, pulsatile, or on demand delivery of pharmaceutical agents.

Controlled release formulations for parenteral administration include
15 liposomal, polymeric microsphere and polymeric gel formulations that are known in the art.

It may be desirable or necessary to introduce the pharmaceutical composition to the patient via a mechanical delivery device. The construction and use of
20 mechanical delivery devices for the delivery of pharmaceutical agents is well known in the art. Direct techniques for, for example, administering a drug directly to the brain usually involve placement of a drug delivery catheter into the patient's ventricular system to bypass the blood-brain barrier. One such implantable delivery system, used for the transport of agents to specific
25 anatomical regions of the body, is described in US Patent No. 5,011,472, issued April 30, 1991.

The compositions of the invention can also contain other conventional pharmaceutically acceptable compounding ingredients, generally referred to
30 as carriers or diluents, as necessary or desired. Conventional procedures for preparing such compositions in appropriate dosage forms can be utilized. Such ingredients and procedures include those described in the following

references, each of which is incorporated herein by reference: Powell, M.F. *et al*, "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1999, 53(6), 324-349; and Nema, S. *et al*, "Excipients and Their Use in Injectable Products" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1997, 51(4), 166-171.

- 10 Commonly used pharmaceutical ingredients that can be used as appropriate to formulate the composition for its intended route of administration include:

acidifying agents (examples include but are not limited to acetic acid, citric acid, fumaric acid, hydrochloric acid, nitric acid);

15

alkalinizing agents (examples include but are not limited to ammonia solution, ammonium carbonate, diethanolamine, monoethanolamine, potassium hydroxide, sodium borate, sodium carbonate, sodium hydroxide, triethanolamine, triethylamine);

20

adsorbents (examples include but are not limited to powdered cellulose and activated charcoal);

aerosol propellants (examples include but are not limited to carbon dioxide, CCl_2F_2 , $\text{F}_2\text{CIC-CClF}_2$ and CClF_3)

25

air displacement agents (examples include but are not limited to nitrogen and argon);

antifungal preservatives (examples include but are not limited to benzoic acid, butylparaben, ethylparaben, methylparaben, propylparaben, sodium benzoate);

30

antimicrobial preservatives (examples include but are not limited to benzalkonium chloride, benzethonium chloride, benzyl alcohol, cetylpyridinium chloride, chlorobutanol, phenol, phenylethyl alcohol,
5 phenylmercuric nitrate and thimerosal);

antioxidants (examples include but are not limited to ascorbic acid, ascorbyl palmitate, butylated hydroxyanisole, butylated hydroxytoluene, hypophosphorus acid, monothioglycerol, propyl gallate, sodium ascorbate,
10 sodium bisulfite, sodium formaldehyde sulfoxylate, sodium metabisulfite);

binding materials (examples include but are not limited to block polymers, natural and synthetic rubber, polyacrylates, polyurethanes, silicones, polysiloxanes and styrene-butadiene copolymers);
15

buffering agents (examples include but are not limited to potassium metaphosphate, dipotassium phosphate, sodium acetate, sodium citrate anhydrous and sodium citrate dihydrate)

20 **carrying agents** (examples include but are not limited to acacia syrup, aromatic syrup, aromatic elixir, cherry syrup, cocoa syrup, orange syrup, syrup, corn oil, mineral oil, peanut oil, sesame oil, bacteriostatic sodium chloride injection and bacteriostatic water for injection)

25 **chelating agents** (examples include but are not limited to edetate disodium and edetic acid)

colorants (examples include but are not limited to FD&C Red No. 3, FD&C Red No. 20, FD&C Yellow No. 6, FD&C Blue No. 2, D&C Green No. 5, D&C Orange
30 No. 5, D&C Red No. 8, caramel and ferric oxide red);

clarifying agents (examples include but are not limited to bentonite);

emulsifying agents (examples include but are not limited to acacia, cetomacrogol, cetyl alcohol, glyceryl monostearate, lecithin, sorbitan monooleate, polyoxyethylene 50 monostearate);

5

encapsulating agents (examples include but are not limited to gelatin and cellulose acetate phthalate)

flavorants (examples include but are not limited to anise oil, cinnamon oil, cocoa, menthol, orange oil, peppermint oil and vanillin);

10

humectants (examples include but are not limited to glycerol, propylene glycol and sorbitol);

levigating agents (examples include but are not limited to mineral oil and glycerin);

15

oils (examples include but are not limited to arachis oil, mineral oil, olive oil, peanut oil, sesame oil and vegetable oil);

20

ointment bases (examples include but are not limited to lanolin, hydrophilic ointment, polyethylene glycol ointment, petrolatum, hydrophilic petrolatum, white ointment, yellow ointment, and rose water ointment);

25

penetration enhancers (transdermal delivery) (examples include but are not limited to monohydroxy or polyhydroxy alcohols, mono-or polyvalent alcohols, saturated or unsaturated fatty alcohols, saturated or unsaturated fatty esters, saturated or unsaturated dicarboxylic acids, essential oils, phosphatidyl derivatives, cephalin, terpenes, amides, ethers, ketones and ureas)

30

plasticizers (examples include but are not limited to diethyl phthalate and glycerol);

5 **solvents** (examples include but are not limited to ethanol, corn oil, cottonseed oil, glycerol, isopropanol, mineral oil, oleic acid, peanut oil, purified water, water for injection, sterile water for injection and sterile water for irrigation);

10 **stiffening agents** (examples include but are not limited to cetyl alcohol, cetyl esters wax, microcrystalline wax, paraffin, stearyl alcohol, white wax and yellow wax);

suppository bases (examples include but are not limited to cocoa butter and polyethylene glycols (mixtures));

15 **surfactants** (examples include but are not limited to benzalkonium chloride, nonoxynol 10, octoxynol 9, polysorbate 80, sodium lauryl sulfate and sorbitan mono-palmitate);

20 **suspending agents** (examples include but are not limited to agar, bentonite, carbomers, carboxymethylcellulose sodium, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, kaolin, methylcellulose, tragacanth and veegum);

25 **sweetening agents** (examples include but are not limited to aspartame, dextrose, glycerol, mannitol, propylene glycol, saccharin sodium, sorbitol and sucrose);

tablet anti-adherents (examples include but are not limited to magnesium stearate and talc);

30

tablet binders (examples include but are not limited to acacia, alginic acid, carboxymethylcellulose sodium, compressible sugar, ethylcellulose, gelatin,

liquid glucose, methylcellulose, non-crosslinked polyvinyl pyrrolidone, and pregelatinized starch);

5 **tablet and capsule diluents** (examples include but are not limited to dibasic calcium phosphate, kaolin, lactose, mannitol, microcrystalline cellulose, powdered cellulose, precipitated calcium carbonate, sodium carbonate, sodium phosphate, sorbitol and starch);

10 **tablet coating agents** (examples include but are not limited to liquid glucose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, methylcellulose, ethylcellulose, cellulose acetate phthalate and shellac);

15 **tablet direct compression excipients** (examples include but are not limited to dibasic calcium phosphate);

20 **tablet disintegrants** (examples include but are not limited to alginic acid, carboxymethylcellulose calcium, microcrystalline cellulose, polacrillin potassium, cross-linked polyvinylpyrrolidone, sodium alginate, sodium starch glycollate and starch);

tablet glidants (examples include but are not limited to colloidal silica, corn starch and talc);

25 **tablet lubricants** (examples include but are not limited to calcium stearate, magnesium stearate, mineral oil, stearic acid and zinc stearate);

tablet/capsule opaquants (examples include but are not limited to titanium dioxide);

30

tablet polishing agents (examples include but are not limited to carnuba wax and white wax);

thickening agents (examples include but are not limited to beeswax, cetyl alcohol and paraffin);

- 5 **tonicity agents** (examples include but are not limited to dextrose and sodium chloride);

viscosity increasing agents (examples include but are not limited to alginic acid, bentonite, carbomers, carboxymethylcellulose sodium, methylcellulose, 10 polyvinyl pyrrolidone, sodium alginate and tragacanth); and

wetting agents (examples include but are not limited to heptadecaethylene oxycetanol, lecithins, sorbitol monooleate, polyoxyethylene sorbitol monooleate, and polyoxyethylene stearate).

15

Pharmaceutical compositions according to the present invention can be illustrated as follows:

Sterile IV Solution: A 5 mg/mL solution of the desired compound of this 20 invention can be made using sterile, injectable water, and the pH is adjusted if necessary. The solution is diluted for administration to 1 - 2 mg/mL with sterile 5% dextrose and is administered as an IV infusion over about 60 minutes.

25 **Lyophilized powder for IV administration:** A sterile preparation can be prepared with (i) 100 - 1000 mg of the desired compound of this invention as a lyophilized powder, (ii) 32- 327 mg/mL sodium citrate, and (iii) 300 - 3000 mg Dextran 40. The formulation is reconstituted with sterile, injectable saline or dextrose 5% to a concentration of 10 to 20 mg/mL, which is further diluted 30 with saline or dextrose 5% to 0.2 - 0.4 mg/mL, and is administered either IV bolus or by IV infusion over 15 - 60 minutes.

Intramuscular suspension: The following solution or suspension can be prepared, for intramuscular injection:

50 mg/mL of the desired, water-insoluble compound of this invention

5 mg/mL sodium carboxymethylcellulose

5 4 mg/mL TWEEN 80

9 mg/mL sodium chloride

9 mg/mL benzyl alcohol

Hard Shell Capsules: A large number of unit capsules are prepared by filling
10 standard two-piece hard galantine capsules each with 100 mg of powdered active ingredient, 150 mg of lactose, 50 mg of cellulose and 6 mg of magnesium stearate.

Soft Gelatin Capsules: A mixture of active ingredient in a digestible oil such
15 as soybean oil, cottonseed oil or olive oil is prepared and injected by means of a positive displacement pump into molten gelatin to form soft gelatin capsules containing 100 mg of the active ingredient. The capsules are washed and dried. The active ingredient can be dissolved in a mixture of polyethylene glycol, glycerin and sorbitol to prepare a water miscible medicine mix.

20

Tablets: A large number of tablets are prepared by conventional procedures so that the dosage unit is 100 mg of active ingredient, 0.2 mg. of colloidal silicon dioxide, 5 mg of magnesium stearate, 275 mg of microcrystalline cellulose, 11 mg. of starch, and 98.8 mg of lactose. Appropriate aqueous and
25 non-aqueous coatings may be applied to increase palatability, improve elegance and stability or delay absorption.

Immediate Release Tablets/Capsules: These are solid oral dosage forms made by conventional and novel processes. These units are taken orally without
30 water for immediate dissolution and delivery of the medication. The active ingredient is mixed in a liquid containing ingredient such as sugar, gelatin, pectin and sweeteners. These liquids are solidified into solid tablets or caplets

by freeze drying and solid state extraction techniques. The drug compounds may be compressed with viscoelastic and thermoelastic sugars and polymers or effervescent components to produce porous matrices intended for immediate release, without the need of water.

5

Method of treating cancer

Within the context of the present invention, the term “cancer” includes, but is not limited to, cancers of the breast, lung, brain, reproductive organs, digestive tract, urinary tract, liver, eye, skin, head and neck, thyroid, parathyroid and their distant metastases. Those disorders also include multiple myeloma, lymphomas, sarcomas, and leukemias.

Examples of breast cancer include, but are not limited to invasive ductal carcinoma, invasive lobular carcinoma, ductal carcinoma in situ, and lobular carcinoma in situ.

Examples of cancers of the respiratory tract include, but are not limited to small-cell and non-small-cell lung carcinoma, as well as bronchial adenoma and pleuropulmonary blastoma.

Examples of brain cancers include, but are not limited to brain stem and hypophtalmic glioma, cerebellar and cerebral astrocytoma, medulloblastoma, ependymoma, as well as neuroectodermal and pineal tumor.

25

Tumors of the male reproductive organs include, but are not limited to prostate and testicular cancer. Tumors of the female reproductive organs include, but are not limited to endometrial, cervical, ovarian, vaginal, and vulvar cancer, as well as sarcoma of the uterus.

30

Tumors of the digestive tract include, but are not limited to anal, colon, colorectal, esophageal, gallbladder, gastric, pancreatic, rectal, small-intestine, and salivary gland cancers.

- 5 Tumors of the urinary tract include, but are not limited to bladder, penile, kidney, renal pelvis, ureter, urethral and human papillary renal cancers.

Eye cancers include, but are not limited to intraocular melanoma and retinoblastoma.

10

Examples of liver cancers include, but are not limited to hepatocellular carcinoma (liver cell carcinomas with or without fibrolamellar variant), cholangiocarcinoma (intrahepatic bile duct carcinoma), and mixed hepatocellular cholangiocarcinoma.

15

Skin cancers include, but are not limited to squamous cell carcinoma, Kaposi's sarcoma, malignant melanoma, Merkel cell skin cancer, and non-melanoma skin cancer.

20

Head-and-neck cancers include, but are not limited to laryngeal, hypopharyngeal, nasopharyngeal, oropharyngeal cancer, lip and oral cavity cancer and squamous cell.

25

Lymphomas include, but are not limited to AIDS-related lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, cutaneous T-cell lymphoma, Burkitt lymphoma, Hodgkin's disease, and lymphoma of the central nervous system.

30

Sarcomas include, but are not limited to sarcoma of the soft tissue, osteosarcoma, malignant fibrous histiocytoma, lymphosarcoma, and rhabdomyosarcoma.

Leukemias include, but are not limited to acute myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia, chronic lymphocytic leukemia, chronic myelogenous leukemia, and hairy cell leukemia.

5

The present invention relates to a method for using the combinations of the present invention, to treat cancer, as described *infra*, particularly mammalian NSCLC, CRC, melanoma, pancreatic cancer, hepatocyte or breast cancer. Combinations can be utilized to inhibit, block, reduce, decrease, etc., cell proliferation and/or cell division, and/or produce apoptosis, in the treatment or prophylaxis of cancer, in particular NSCLC, CRC, melanoma, pancreatic cancer, hepatocyte carcinoma or breast cancer. This method comprises administering to a mammal in need thereof, including a human, an amount of a combination of this invention, or a pharmaceutically acceptable salt, isomer, polymorph, metabolite, hydrate, solvate or ester thereof; etc. which is effective for the treatment or prophylaxis of cancer, in particular NSCLC, CRC, melanoma, pancreatic cancer, hepatocyte carcinoma or breast cancer.

The term “treating” or “treatment” as stated throughout this document is used conventionally, e.g., the management or care of a subject for the purpose of combating, alleviating, reducing, relieving, improving the condition of, etc., of a disease or disorder, such as a carcinoma.

Dose and administration

25

Based upon standard laboratory techniques known to evaluate compounds useful for the treatment or prophylaxis of cancer, in particular NSCLC, CRC, melanoma, pancreatic cancer, hepatocyte carcinoma or breast cancer, by standard toxicity tests and by standard pharmacological assays for the determination of treatment of the conditions identified above in mammals, and by comparison of these results with the results of known medicaments that are used to treat these conditions, the effective dosage of the combinations of

this invention can readily be determined for treatment of the indication. The amount of the active ingredient to be administered in the treatment of the condition can vary widely according to such considerations as the particular combination and dosage unit employed, the mode of administration, the
5 period of treatment, the age and sex of the patient treated, and the nature and extent of the condition treated.

The total amount of the active ingredient to be administered will generally range from about 0.001 mg/kg to about 200 mg/kg body weight per day, and
10 preferably from about 0.01 mg/kg to about 20 mg/kg body weight per day. Clinically useful dosing schedules will range from one to three times a day dosing to once every four weeks dosing. In addition, "drug holidays" in which a patient is not dosed with a drug for a certain period of time, may be beneficial to the overall balance between pharmacological effect and tolerability. A unit
15 dosage may contain from about 0.5 mg to about 1,500 mg of active ingredient, and can be administered one or more times per day or less than once a day. The average daily dosage for administration by injection, including intravenous, intramuscular, subcutaneous and parenteral injections, and use of infusion techniques will preferably be from 0.01 to 200 mg/kg of total body
20 weight. The average daily rectal dosage regimen will preferably be from 0.01 to 200 mg/kg of total body weight. The average daily vaginal dosage regimen will preferably be from 0.01 to 200 mg/kg of total body weight. The average daily topical dosage regimen will preferably be from 0.1 to 200 mg administered between one to four times daily. The transdermal concentration
25 will preferably be that required to maintain a daily dose of from 0.01 to 200 mg/kg. The average daily inhalation dosage regimen will preferably be from 0.01 to 100 mg/kg of total body weight.

Of course the specific initial and continuing dosage regimen for each patient
30 will vary according to the nature and severity of the condition as determined by the attending diagnostician, the activity of the specific combination employed, the age and general condition of the patient, time of

administration, route of administration, rate of excretion of the drug, drug combinations, and the like. The desired mode of treatment and number of doses of a combination of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt or ester or composition thereof can be ascertained by those skilled in the art using conventional treatment tests.

Therapies using combinations of component A as described *supra*, component B as described *supra*, and component C : one or more further pharmaceutical agents.

10

The combinations of component A and component B of this invention can be administered as the sole pharmaceutical agent or in combination with one or more further pharmaceutical agents where the resulting combination of components A, B and C causes no unacceptable adverse effects. For example, the combinations of components A and B of this invention can be combined with component C, *i.e.* one or more further pharmaceutical agents, such as known anti-angiogenesis, anti-hyper-proliferative, antiinflammatory, analgesic, immunoregulatory, diuretic, antiarrhythmic, anti-hypercholesterolemia, anti-dyslipidemia, anti-diabetic or antiviral agents, and the like, as well as with admixtures and combinations thereof.

20

Component C, can be one or more pharmaceutical agents such as aldesleukin, alendronic acid, alfaferone, alitretinoin, allopurinol, aloprim, aloxi, altretamine, aminoglutethimide, amifostine, amrubicin, amsacrine, anastrozole, anzmet, aranesp, arglabin, arsenic trioxide, aromasin, 5-azacytidine, azathioprine, BCG or tice BCG, bestatin, betamethasone acetate, betamethasone sodium phosphate, bexarotene, bleomycin sulfate, broxuridine, bortezomib, busulfan, calcitonin, campath, capecitabine, carboplatin, casodex, cefesone, celmoleukin, cerubidine, chlorambucil, cisplatin, cladribine, cladribine, clodronic acid, cyclophosphamide, cytarabine, dacarbazine, dactinomycin, DaunoXome, decadron, decadron phosphate, delestrogen, denileukin diftitox, depo-medrol, deslorelin, dexamethasone,

30

dexrazoxane, diethylstilbestrol, diflucan, docetaxel, doxifluridine, doxorubicin, dronabinol, DW-166HC, eligard, elitek, ellence, emend, epirubicin, epoetin alfa, epogen, eptaplatin, ergamisol, estrace, estradiol, estramustine phosphate sodium, ethinyl estradiol, ethylol, etidronic acid, etopophos, etoposide, fadrozole, farston, filgrastim, finasteride, fligrastim, floxuridine, fluconazole, fludarabine, 5-fluorodeoxyuridine monophosphate, 5-fluorouracil (5-FU), fluoxymesterone, flutamide, formestane, fosteabine, fotemustine, fulvestrant, gammagard, gemcitabine, gemtuzumab, gleevec, gliadel, goserelin, granisetron HCl, histrelin, hycamtin, hydrocortone, eyrthro-
10 hydroxynonyladenine, hydroxyurea, ibritumomab tiuxetan, idarubicin, ifosfamide, interferon alpha, interferon-alpha 2, interferon alfa-2A, interferon alfa-2B, interferon alfa-n1, interferon alfa-n3, interferon beta, interferon gamma-1a, interleukin-2, intron A, iressa, irinotecan, kytril, lentinan sulphate, letrozole, leucovorin, leuprolide, leuprolide acetate, lenalidomide, levamisole, levofolinic acid calcium salt, levothroid, levoxyl, lomustine, lonidamine, marinol, mechlorethamine, mecobalamin, medroxyprogesterone acetate, megestrol acetate, melphalan, menest, 6-mercaptopurine, Mesna, methotrexate, metvix, miltefosine, minocycline, mitomycin C, mitotane, mitoxantrone, Modrenal, Myocet, nedaplatin, neulasta, neumega, neupogen, nilutamide, nolvadex, NSC-631570, OCT-43, octreotide, ondansetron HCl, orapred, oxaliplatin, paclitaxel (when component B is not itself paclitaxel), pediapred, pegaspargase, Pegasys, pentostatin, picibanil, pilocarpine HCl, pirarubicin, plicamycin, porfimer sodium, prednimustine, prednisolone, prednisone, premarin, procarbazine, procrit, raltitrexed, rebif, rhenium-186
20 etidronate, rituximab, roferon-A, romurtide, salagen, sandostatin, sargramostim, semustine, sizofiran, sobuzoxane, solu-medrol, sparfosic acid, stem-cell therapy, streptozocin, strontium-89 chloride, synthroid, tamoxifen, tamsulosin, tasonermin, tastolactone, taxotere, teceleukin, temozolomide, teniposide, testosterone propionate, testred, thioguanine, thiotepa, thyrotropin, tiludronic acid, topotecan, toremifene, tositumomab, trastuzumab, treosulfan, tretinoin, trexall, trimethylmelamine, trimetrexate, triptorelin acetate, triptorelin pamoate, UFT, uridine, valrubicin, vesnarinone,

5
10
15
20
25
30

vinblastine, vincristine, vindesine, vinorelbine, virulizin, zinecard, zinostatin
stimalamer, zofran, ABI-007, acolbifene, actimmune, affinitak, aminopterin,
arzoxifene, asoprisnil, atamestane, atrasentan, BAY 43-9006 (sorafenib),
avastin, CCI-779, CDC-501, celebrex, cetuximab, crisnatol, cyproterone
5 acetate, decitabine, DN-101, doxorubicin-MTC, dSLIM, dutasteride, edotecarin,
eflornithine, exatecan, fenretinide, histamine dihydrochloride, histrelin
hydrogel implant, holmium-166 DOTMP, ibandronic acid, interferon gamma,
intron-PEG, ixabepilone, keyhole limpet hemocyanin, L-651582, lanreotide,
lasofoxifene, libra, lonafarnib, miproxifene, minodronate, MS-209, liposomal
10 MTP-PE, MX-6, nafarelin, nemorubicin, neovastat, nolatrexed, oblimersen,
onco-TCS, osidem, paclitaxel polyglutamate, pamidronate disodium, PN-401,
QS-21, quazepam, R-1549, raloxifene, ranpirnase, 13-cis -retinoic acid,
satraplatin, seocalcitol, T-138067, tarceva, taxoprexin, thalidomide, thymosin
alpha 1, tiazofurine, tipifarnib, tirapazamine, TLK-286, toremifene, TransMID-
15 107R, valspodar, vapreotide, vatalanib, verteporfin, vinflunine, Z-100,
zoledronic acid or combinations thereof.

Alternatively, said component C can be one or more further pharmaceutical
agents selected from gemcitabine, paclitaxel (when component B is not itself
20 paclitaxel), cisplatin, carboplatin, sodium butyrate, 5-FU, doxorubicin,
tamoxifen, etoposide, trastumazab, gefitinib, intron A, rapamycin, 17-AAG,
U0126, insulin, an insulin derivative, a PPAR ligand, a sulfonylurea drug, an α -
glucosidase inhibitor, a biguanide, a PTP-1B inhibitor, a DPP-IV inhibitor, a 11-
beta-HSD inhibitor, GLP-1, a GLP-1 derivative, GIP, a GIP derivative, PACAP, a
25 PACAP derivative, secretin or a secretin derivative.

Optional anti-hyper-proliferative agents which can be added as component C
to the combination of components A and B of the present invention include but
are not limited to compounds listed on the cancer chemotherapy drug
30 regimens in the 11th Edition of the *Merck Index*, (1996), which is hereby
incorporated by reference, such as asparaginase, bleomycin, carboplatin,
carmustine, chlorambucil, cisplatin, colaspase, cyclophosphamide, cytarabine,

dacarbazine, dactinomycin, daunorubicin, doxorubicin (adriamycine),
epirubicin, etoposide, 5-fluorouracil, hexamethylmelamine, hydroxyurea,
ifosfamide, irinotecan, leucovorin, lomustine, mechlorethamine, 6-
mercaptapurine, mesna, methotrexate, mitomycin C, mitoxantrone,
5 prednisolone, prednisone, procarbazine, raloxifen, streptozocin, tamoxifen,
thioguanine, topotecan, vinblastine, vincristine, and vindesine.

Other anti-hyper-proliferative agents suitable for use as component C with the
combination of components A and B of the present invention include but are
10 not limited to those compounds acknowledged to be used in the treatment of
neoplastic diseases in *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of
Therapeutics* (Ninth Edition), editor Molinoff et al., publ. by McGraw-Hill,
pages 1225-1287, (1996), which is hereby incorporated by reference, such as
aminoglutethimide, L-asparaginase, azathioprine, 5-azacytidine cladribine,
15 busulfan, diethylstilbestrol, 2',2'-difluorodeoxycytidine, docetaxel,
erythrohydroxynonyl adenine, ethinyl estradiol, 5-fluorodeoxyuridine, 5-
fluorodeoxyuridine monophosphate, fludarabine phosphate, fluoxymesterone,
flutamide, hydroxyprogesterone caproate, idarubicin, interferon,
medroxyprogesterone acetate, megestrol acetate, melphalan, mitotane,
20 paclitaxel (when component B is not itself paclitaxel), pentostatin, N-
phosphonoacetyl-L-aspartate (PALA), plicamycin, semustine, teniposide,
testosterone propionate, thiotepa, trimethylmelamine, uridine, and
vinorelbine.

25 Other anti-hyper-proliferative agents suitable for use as component C with the
combination of components A and B of the present invention include but are
not limited to other anti-cancer agents such as epothilone and its derivatives,
irinotecan, raloxifen and topotecan.

30 Generally, the use of cytotoxic and/or cytostatic agents as component C in
combination with a combination of components A and B of the present
invention will serve to:

(1) yield better efficacy in reducing the growth of a tumor or even eliminate the tumor as compared to administration of either agent alone,

5 (2) provide for the administration of lesser amounts of the administered chemotherapeutic agents,

(3) provide for a chemotherapeutic treatment that is well tolerated in the patient with fewer deleterious pharmacological complications than observed
10 with single agent chemotherapies and certain other combined therapies,

(4) provide for treating a broader spectrum of different cancer types in mammals, especially humans,

15 (5) provide for a higher response rate among treated patients,

(6) provide for a longer survival time among treated patients compared to standard chemotherapy treatments,

20 (7) provide a longer time for tumor progression, and/or

(8) yield efficacy and tolerability results at least as good as those of the agents used alone, compared to known instances where other cancer agent combinations produce antagonistic effects.

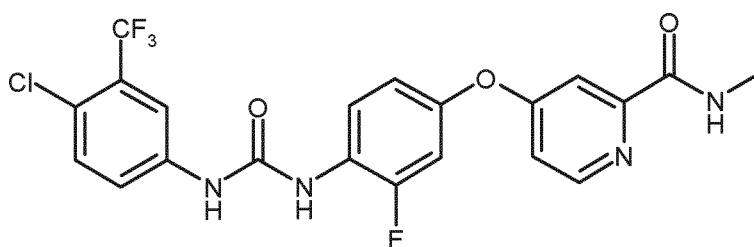
25

Examples:

Abbreviations used in the present Examples section are :

5

“cA” means the compound of formula (Ia) :



10

(Ia)

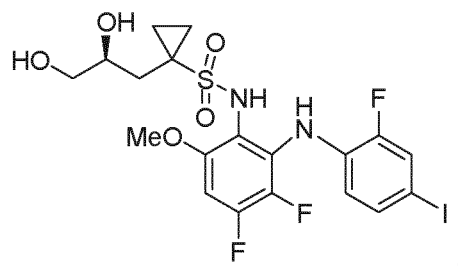
which is compound of formula (I) in International patent application PCT/US2004/023500, published as WO 2005/009961 A2 on February 03, 2005, (which is incorporated herein by reference in its entirety), and

15

which is an example of component A as described and defined herein.

“cB” means compound Example 56 of WO 2007/014011 A2, *i.e.* (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide, of structure :

20



which is an example of component B as described and defined herein.

The invention is demonstrated in the following Example which is not meant to limit the invention in any way :

EXAMPLE

5

Method: *In vitro* combination studies

The combination effects of cA and cB were evaluated using combination index isobologram analysis. The efficacy parameters were the median effect
10 in a 72-hour cell proliferation assay. Briefly, cells were plated in 384-well plate with 25 µl medium. After 24 hours, 5 µL of experimental media containing either cB, cA, or the combination of cB plus cA at different ratio (0.9xcB+0.1xcA, 0.7xcB+0.3xcA, 0.5xcB+0.5xcA, 0.3xcB+0.7xcA, 0.1xcB+0.9xcA) were used to make serial three-fold dilutions to generate 7
15 doses curves. Experiments were conducted in triplicates.

The mapping EC_{50}/IC_{50} were determined by means of a 4-parameter fit using the company's own software. The corresponding component doses of cB and cA at the $E(I)C_{50}$ were calculated and used for plotting isobolograms. Multiple drug effect was analyzed as described by Chou (Pharmacology
20 Reviews 2006) and the combination index was calculated using the formula:

$$\text{Combination Index} = [cBx]/cB' + [cAx]/cA'$$

cBx and cAx refer to the cB and cA concentration at EC_{50}/IC_{50} in combination.
25 cB' and cA' refer to the EC_{50}/IC_{50} values of cB and cA, respectively, as a single agent. In this analysis, combination index 0-0.3, 0.3-0.6, and 0.6-0.9, were defined as very strong synergy, strong synergy and synergy, respectively.

30

Results:

In vitro combination studies between cB and cA were performed in the two HCC cell lines PLC/PRF/5 and Hep3B. In the Hep3B cell line combination index values between 0,71 - 0,33 were measured in 4 out of 5 dose combination ratios, indicating synergistic or even strong synergistic effects for the combination of the two drugs.

In the PLC/PRF/5 cell line combination index values between 0,63 - 0,83 in 5 out of 5 different combination ratios were measured, indicating a synergistic effect for the combination of cB and cA.

See Figure 1/2

Figure 1/2: Shows an isobologram and combination index analysis on the drug-drug interaction between cB and cA against proliferation in HCC cancer cell line Hep3B. Experiments were conducted as described in the method. The top concentrations of cB and cA are 30 μ M. MAPPING IC₅₀ refers to the IC₅₀ obtained from the dose-response curve of either cB or cA alone, or cB plus cA with the ratio indicated in the table, where the top relative concentration is defined as 1.

See Figure 2/2

Figure 2/2: Shows an isobologram and combination index analysis on the drug-drug interaction between cB and cA against proliferation in HCC cancer cell line PLC/PRF/5. Experiments were conducted as described in the method. The top concentrations of cB and cA are 30 μ M. MAPPING IC₅₀ refers to the IC₅₀ obtained from the dose-response curve of either cB or cA alone, or cB plus cA with the ratio indicated in the table, where the top relative concentration is defined as 1.

The combination with omega-carboxyaryl-substituted diphenyl urea compounds can also include more than one compound : it could be two, or more compounds.

CLAIMS

1. A combination of :

- 5 component A : one or more omega-carboxyaryl-substituted diphenyl urea compounds of general formula (I) :



(I)

10 wherein

D is -NH-C(O)-NH-,

A is a substituted moiety of up to 40 carbon atoms of the formula: -L-(M-L¹)_q, where L is a 5 or 6 membered cyclic structure bound directly to D, L¹ comprises a substituted cyclic moiety having at least 5 members, M is a
15 bridging group having at least one atom, q is an integer of from 1-3; and each cyclic structure of L and L¹ contains 0-4 members of the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, and

B is a substituted or unsubstituted, up to tricyclic aryl or heteroaryl moiety of up to 30 carbon atoms with at least one 6-member cyclic structure
20 bound directly to D containing 0-4 members of the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur,

wherein L¹ is substituted by at least one substituent selected from the group consisting of -SO₂R_x, -C(O)R_x and -C(NR_y) R_z,

R_y is hydrogen or a carbon based moiety of up to 24 carbon atoms
25 optionally containing heteroatoms selected from N, S and O and optionally halosubstituted, up to per halo,

R_z is hydrogen or a carbon based moiety of up to 30 carbon atoms optionally containing heteroatoms selected from N, S and O and optionally substituted by halogen, hydroxy and carbon based substituents of up to 24

carbon atoms, which optionally contain heteroatoms selected from N, S and O and are optionally substituted by halogen;

R_x is R_z or NR_aR_b where R_a and R_b are

a) independently hydrogen,

5 a carbon based moiety of up to 30 carbon atoms optionally containing heteroatoms selected from N, S and O and optionally substituted by halogen, hydroxy and carbon based substituents of up to 24 carbon atoms, which optionally contain heteroatoms selected from N, S and O and are optionally substituted by halogen, or

10 $-OSi(R_f)_3$ where R_f is hydrogen or a carbon based moiety of up to 24 carbon atoms optionally containing heteroatoms selected from N, S and O and optionally substituted by halogen, hydroxy and carbon based substituents of up to 24 carbon atoms, which optionally contain heteroatoms selected from N, S and O and are optionally substituted by halogen; or

15 b) R_a and R_b together form a 5-7 member heterocyclic structure of 1-3 heteroatoms selected from N, S and O, or a substituted 5-7 member heterocyclic structure of 1-3 heteroatoms selected from N, S and O substituted by halogen, hydroxy or carbon based substituents of up to 24 carbon atoms, which optionally contain heteroatoms selected from N, S and O
20 and are optionally substituted by halogen; or

c) one of R_a or R_b is $-C(O)-$, a C_1-C_5 divalent alkylene group or a substituted C_1-C_5 divalent alkylene group bound to the moiety L to form a cyclic structure with at least 5 members, wherein the substituents of the substituted C_1-C_5 divalent alkylene group are selected from the group
25 consisting of halogen, hydroxy, and carbon based substituents of up to 24 carbon atoms, which optionally contain heteroatoms selected from N, S and O and are optionally substituted by halogen;

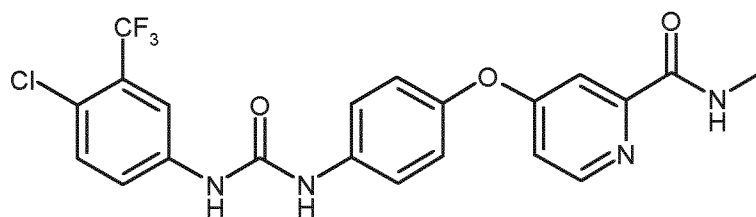
where B is substituted, L is substituted or L¹ is additionally substituted, the substituents are selected from the group consisting of halogen, up to per-halo, and W_n, where n is 0-3;

wherein each W is independently selected from the group consisting of
 5 -CN, -CO₂R⁷, -C(O)NR⁷R⁷, -C(O)-R⁷, -NO₂, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁷R⁷, -NR⁷C(O)OR⁷, -NR⁷C(O)R⁷, -Q-Ar, and carbon based moieties of up to 24 carbon atoms, optionally containing heteroatoms selected from N, S and O and optionally substituted by one or more substituents independently selected from the group consisting of -CN, -CO₂R⁷, -C(O)R⁷, -C(O)NR⁷R⁷, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁷R⁷, -NO₂, -
 10 NR⁷C(O)R⁷, -NR⁷C(O)OR⁷ and halogen up to per-halo; with each R⁷ independently selected from H or a carbon based moiety of up to 24 carbon atoms, optionally containing heteroatoms selected from N, S and O and optionally substituted by halogen,

wherein Q is -O-, -S-, -N(R⁷)-, -(CH₂)_m-, -C(O)-, -CH(OH)-, -(CH₂)_mO-, -
 15 (CH₂)_mS-, -(CH₂)_mN(R⁷)-, -O(CH₂)_m-CHX^a-, -CX^a₂-, -S-(CH₂)_m- and -N(R⁷)(CH₂)_m-, where m= 1-3, and X^a is halogen; and

Ar is a 5- or 6-member aromatic structure containing 0-2 members selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is optionally substituted by halogen, up to per-halo, and optionally substituted by
 20 Z_{n1}, wherein n1 is 0 to 3 and each Z is independently selected from the group consisting of -CN, -CO₂R⁷, -C(O)R⁷, -C(O)NR⁷R⁷, -NO₂, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁷R⁷, -NR⁷C(O)OR⁷, -NR⁷C(O)R⁷, and a carbon based moiety of up to 24 carbon atoms, optionally containing heteroatoms selected from N, S and O and optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of
 25 -CN, -CO₂R⁷, -COR⁷, -C(O)NR⁷R⁷, -OR⁷, -SR⁷, -NO₂, -NR⁷R⁷, -NR⁷C(O)R⁷, and -NR⁷C(O)OR⁷, with R⁷ as defined above,

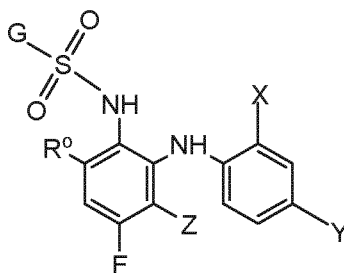
with the proviso that said compound of general formula (I) is not :



or a physiologically acceptable salt, solvate, hydrate or stereoisomer thereof ;
optionally in the form of a pharmaceutical formulation which is ready for use
5 to be administered simultaneously, concurrently, separately or sequentially ;

and

component B : one or more N-(2-arylamino) aryl sulfonamide compounds of
10 general formula (II) :



(B)

15

where G is R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d}, R_{1e}, Ar₁, Ar₂ or Ar₃; R⁰ is H, halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₃-C₆ cycloalkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, said alkyl, cycloalkyl, alkenyl, and alkynyl groups optionally substituted with 1-3 substituents selected independently from halogen, OH, CN, cyanomethyl, nitro, phenyl, and trifluoromethyl, and said C₁-C₆ alkyl and C₁-C₄ alkoxy groups
20 also optionally substituted with OCH₃ or OCH₂CH₃; X is F, Cl or methyl; Y is I, Br, Cl, CF₃, C₁-C₃ alkyl, C₂-C₃ alkenyl, C₂-C₃ alkynyl, cyclopropyl, phenyl, pyridyl, pyrazolyl, OMe, OEt, or SMe, where all said methyl, ethyl, C₁-C₃ alkyl, and cyclopropyl groups of X and Y are optionally substituted with OH, all said

phenyl, pyridyl, pyrazolyl groups of Y are optionally substituted with halogen, acetyl, methyl, and trifluoromethyl, and all said methyl groups of X and Y are optionally substituted with one, two, or three F atoms; and Z is H or F,

- 5 where R_{1a} is methyl, optionally substituted with 1-3 fluorine atoms or 1-3 chlorine atoms, or with OH, cyclopropoxy, or C_1 - C_4 alkoxy, where the C_1 - C_4 alkyl moieties of said C_1 - C_4 alkoxy groups are optionally substituted with one hydroxy or methoxy group, and where all C_2 - C_4 alkyl groups within said C_1 - C_4 alkoxy are optionally further substituted with a second OH group;

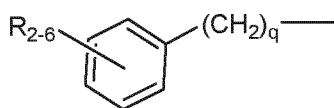
10

R_{1b} is $CH(CH_3)$ - C_{1-3} alkyl or C_3 - C_6 cycloalkyl, said methyl, alkyl, and cycloalkyl groups optionally substituted with 1-3 substituents selected independently from F, Cl, Br, I, OH, C_1 - C_4 alkoxy, and CN;

- 15 R_{1c} is $(CH_2)_nO_mR'$, where m is 0 or 1; where, when m is 1, n is 2 or 3, and when m is 0, n is 1 or 2; and where R' is C_1 - C_6 alkyl, optionally substituted with 1-3 substituents selected independently from F, Cl, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , and C_3 - C_6 cycloalkyl;

- 20 R_{1d} is $C(A)(A')(B)-$ where B, A, and A' are, independently, H or C_{1-4} alkyl, optionally substituted with one or two OH groups or halogen atoms, or A and A', together with the carbon atom to which they are attached, form a 3- to 6-member saturated ring, said ring optionally containing one or two heteroatoms selected, independently, from O, N, and S and optionally substituted with one
25 or two groups selected independently from methyl, ethyl, and halo;

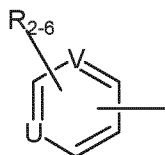
R_{1e} is benzyl or 2-phenyl ethyl, in which the phenyl group is optionally substituted



30

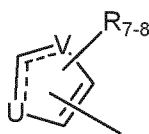
where q is 1 or 2, R_2 , R_3 and R_4 are, independently, H, F, Cl, Br, CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OCH_3 , OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 , ethyl, *n*-propyl, isopropyl, cyclopropyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, and methylsulfonyl, and R_4 may also be nitro, acetamido, amidinyl, cyano, carbamoyl, methylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-methyl-1,3,4-oxadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 5-methyl-1,3,4-thiadiazol-1*H*-tetrazolyl, N-morpholinyl carbonylamino, N-morpholinylsulfonyl, and N-pyrrolidinylcarbonylamino; R_5 and R_6 are, independently, H, F, Cl, or methyl;

Ar_1 is



where U and V are, independently, N, CR_2 or CR_3 ; R_2 , R_3 and R_4 are, independently, H, F, Cl, Br, CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OCH_3 , OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 , ethyl, *n*-propyl, isopropyl, cyclopropyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, and methylsulfonyl, and R_4 may also be nitro, acetamido, amidinyl, cyano, carbamoyl, methylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-methyl-1,3,4-oxadiazol, 1,3,4-thiadiazol, 5-methyl-1,3,4-thiadiazol 1*H*-tetrazolyl, N-morpholinylcarbonylamino, N-morpholinylsulfonyl and N-pyrrolidinylcarbonylamino; R_5 and R_6 are, independently, H, F, Cl or methyl;

Ar_2 is

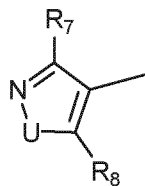


where the dashed line represents a double bond which may be located formally either between V and the carbon between U and V, or between U and the

carbon between U and V; where U is -S-, -O- or -N = and where, when U is -O- or -S-, V is -CH=, -CCl= or -N =; and when U is -N =, V CH=, or -NCH₃-; R₇ and R₈ are, independently, H, methoxycarbonyl, methylcarbamoyl, acetamido, acetyl, methyl, ethyl, trifluoromethyl, or halogen.

5

Ar₃ is



Ar₃

where U is -NH-, -NCH₃- or -O-; and R₇ and R₈ are, independently, H, F, Cl, or methyl ;

10

or a physiologically acceptable salt, solvate, hydrate or stereoisomer thereof ; optionally in the form of a pharmaceutical formulation which is ready for use to be administered simultaneously, concurrently, separately or sequentially ; and, optionally,

15

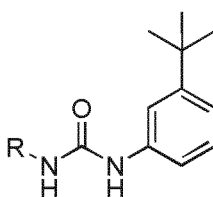
component C : one or more further pharmaceutical agents.

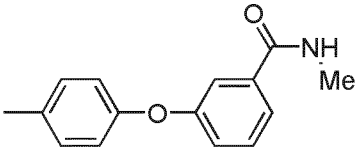
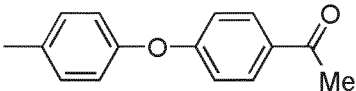
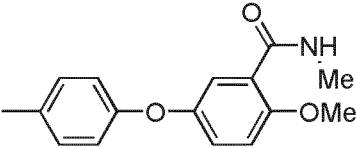
2. The combination according to claim 1, wherein :

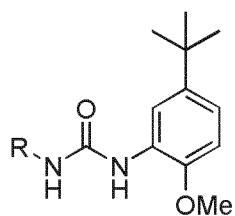
said component A is one or more omega-carboxyaryl-substituted diphenyl urea compounds of general formula (I) according to claim 1, which is selected from the list consisting of :

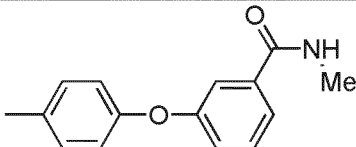
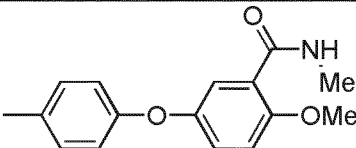
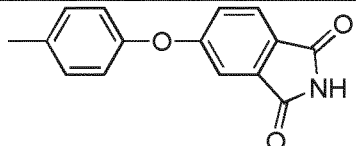
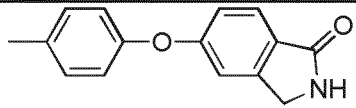
20

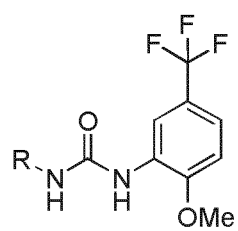
25



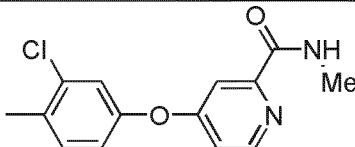
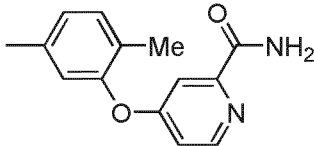
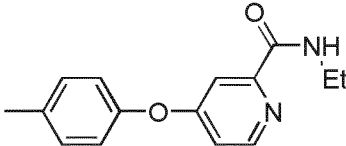
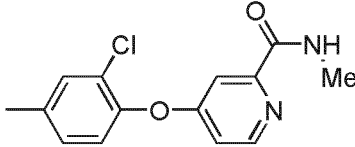
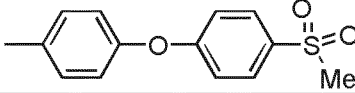
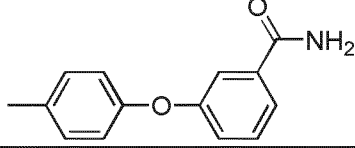
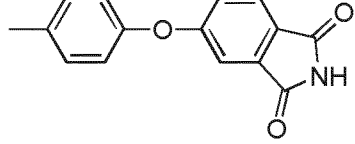
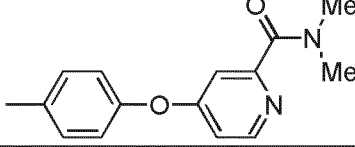
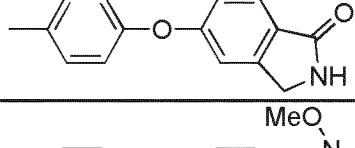
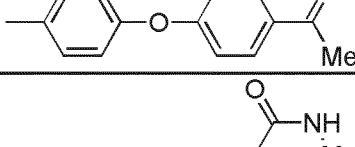
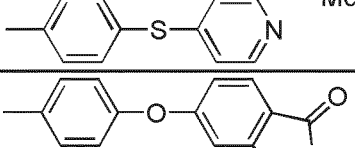
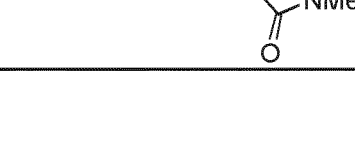
Example entry	R
1	
2	
3	

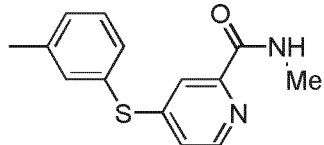
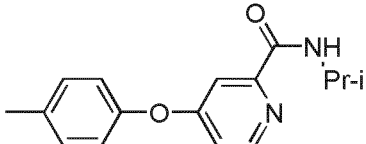
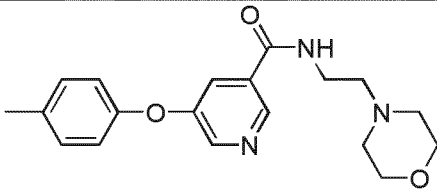
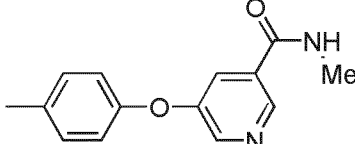
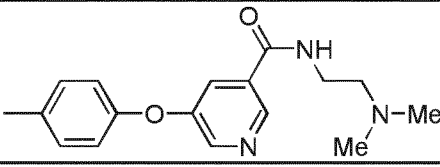
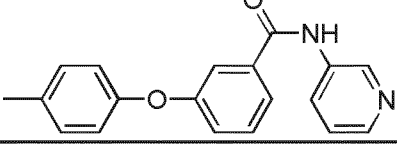
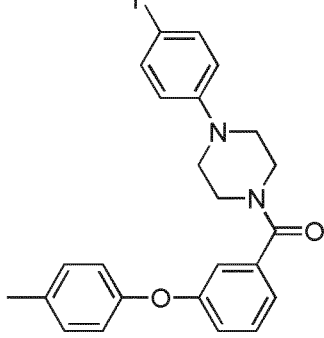
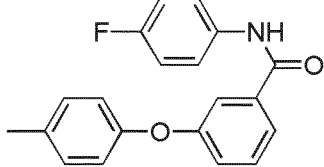
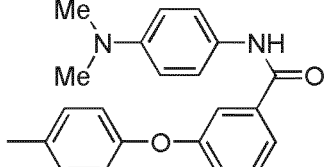


Example entry	R
4	
5	
6	
7	

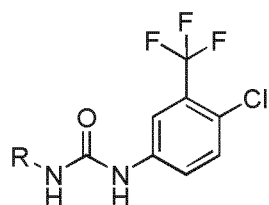


Example entry	R
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	

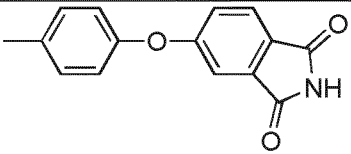
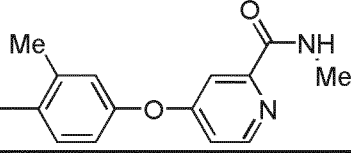
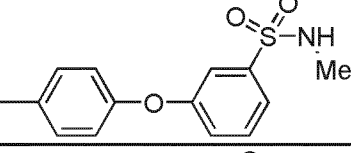
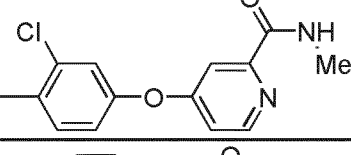
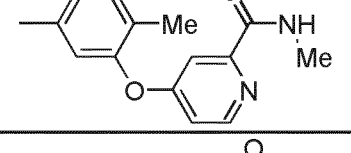
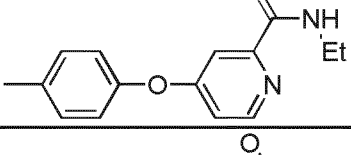
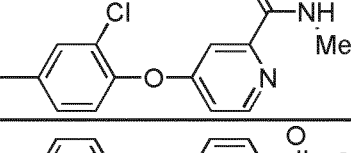
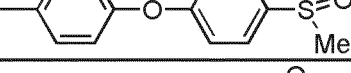
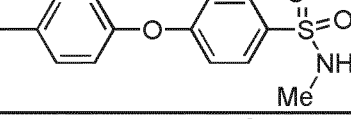
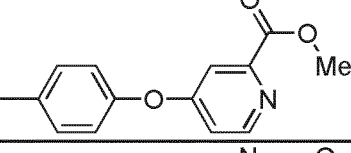
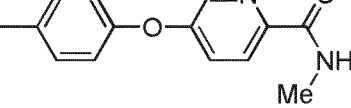
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	

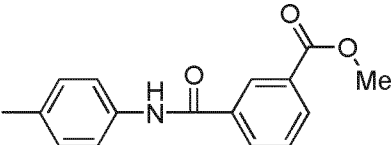
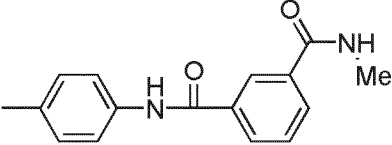
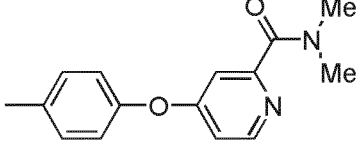
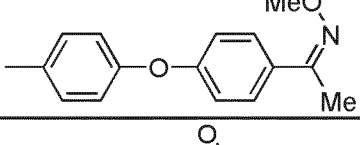
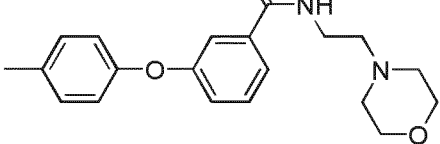
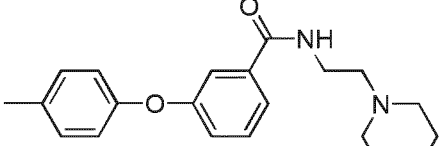
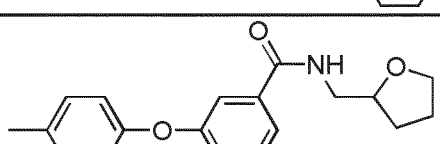
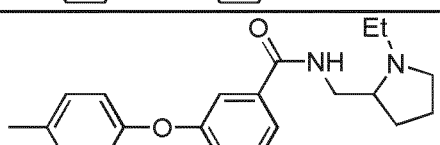
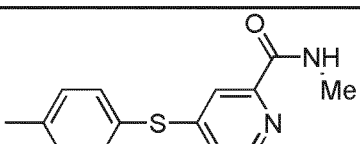
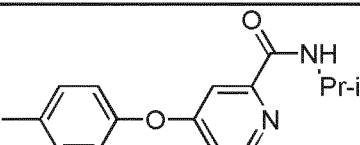
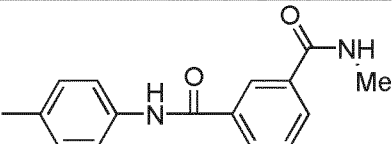
29	 <chem>Cc1ccc(Sc2cc(C(=O)N)ncn2)cc1</chem>
30	 <chem>CC(C)NCC(=O)c1cc(OCc2ccc(C)cc2)ccn1</chem>
31	 <chem>CN1CCOCC1CC(=O)Nc2cc(OCc3ccc(C)cc3)ccn2</chem>
32	 <chem>Cc1ccc(OCc2cc(C(=O)N)ncn2)cc1</chem>
33	 <chem>CN(C)CC(=O)Nc1cc(OCc2ccc(C)cc2)ccn1</chem>
34	 <chem>Cc1ccc(OCc2cc(C(=O)Nc3ccncc3)cc2)cc1</chem>
35	 <chem>Fc1ccc(N2CCN(CC2)C(=O)c3cc(OCc4ccc(C)cc4)cc3)cc1</chem>
36	 <chem>Fc1ccc(NC(=O)c2cc(OCc3ccc(C)cc3)cc2)cc1</chem>
37	 <chem>CN(C)c1ccc(NC(=O)c2cc(OCc3ccc(C)cc3)cc2)cc1</chem>

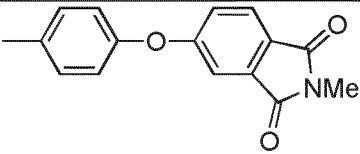
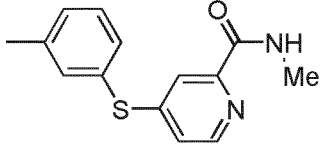
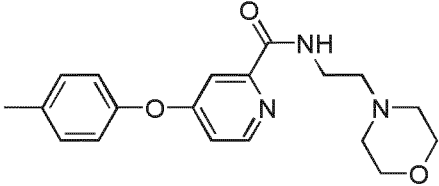
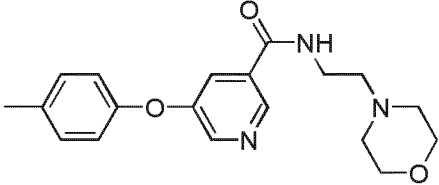
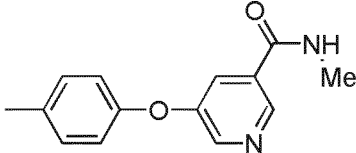
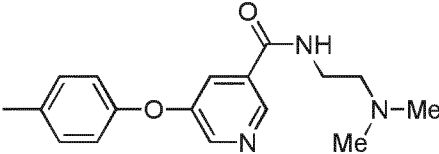
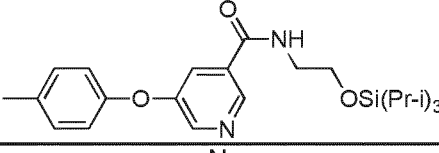
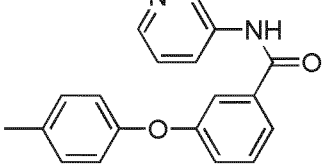
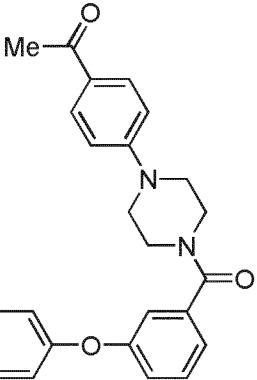
38	
39	
40	

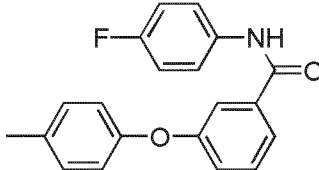
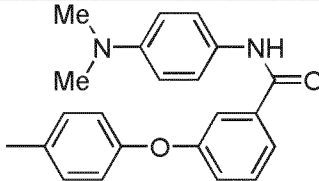
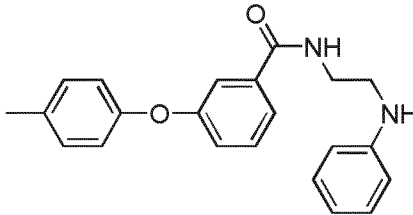
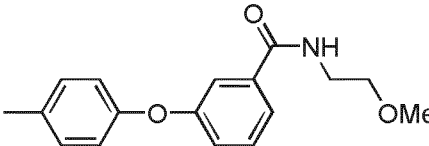
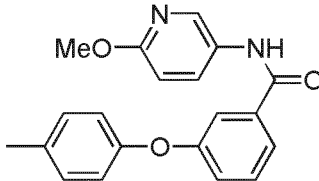
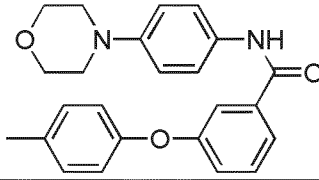
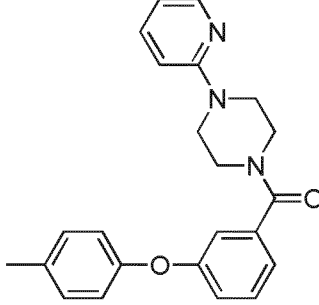
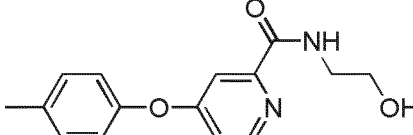


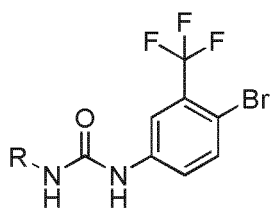
Example entry	R
41	
43	
44	
45	

46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	

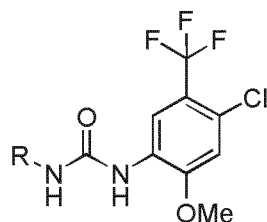
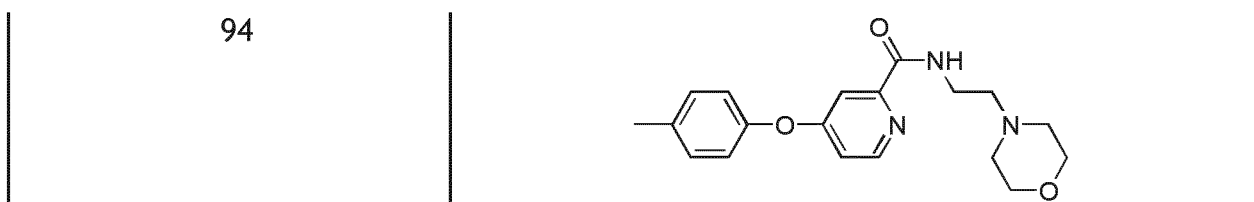
57	
58	
59	
60	
61	
62	
63	
64	
65	
66	
67	

68	
69	
70	
71	
72	
73	
74	
75	
76	

77	 <chem>Fc1ccc(NC(=O)c2cc(Oc3ccc(C)cc3)cc2)cc1</chem>
78	 <chem>CN(C)c1ccc(NC(=O)c2cc(Oc3ccc(C)cc3)cc2)cc1</chem>
79	 <chem>NCCNC(=O)c1cc(Oc2ccc(C)cc2)cc1</chem>
80	 <chem>COCCNC(=O)c1cc(Oc2ccc(C)cc2)cc1</chem>
81	 <chem>COc1ccncc1NC(=O)c2cc(Oc3ccc(C)cc3)cc2</chem>
82	 <chem>C1CCN(CC1)c2ccc(NC(=O)c3cc(Oc4ccc(C)cc4)cc3)cc2</chem>
83	 <chem>c1ccc(N2CCN(CC2)c3ccncc3)cc1NC(=O)c4cc(Oc5ccc(C)cc5)cc4</chem>
84	 <chem>OCCNC(=O)c1cc(Oc2ccc(C)cc2)cn1</chem>



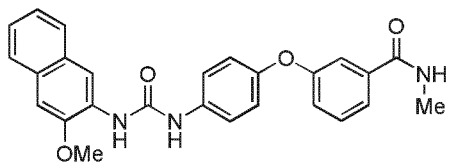
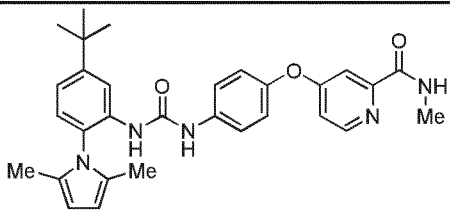
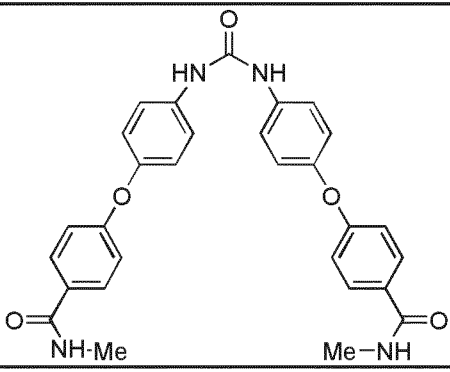
Example entry	R
85	
86	
87	
88	
89	
90	
91	
92	
93	



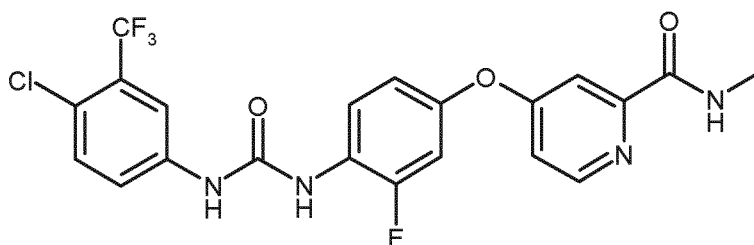
Example entry	R
95	
96	
97	
98	
99	
100	

5

Example entry	Structure
---------------	-----------

101	
102	
103	

or



5

or a physiologically acceptable salt, solvate, hydrate or stereoisomer thereof,

optionally in the form of a pharmaceutical formulation which is ready for use
 10 to be administered simultaneously, concurrently, separately or sequentially.

3. The combination according to claim 1 or 2, wherein :

said component B is one or more N-(2-arylamino) aryl sulfonamide compounds of general formula (II) according to claim 1, which is selected from the list consisting of :

5 E x a m p l e 1 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)-methanesulfonamide:

 E x a m p l e 2 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)cyclopropanesulfonamide:

 Example 3 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)propane-2-
10 sulfonamide:

 Example 4 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)butane-1-sulfonamide:

 Example 5 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)-2,2,2-trifluoro ethane sulfonamide:

15 Example 6 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)butane-2-sulfonamide:

 Example 7 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)-N-methyl cyclopropane sulfonamide:

 Example 8 : 1-Chloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)
20 methane sulfonamide:

 E x a m p l e 9 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)-2-methylpropane-2-sulfonamide:

 Example 10 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)cyclopentanesulfonamide:

25 Example 11 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)cyclohexanesulfonamide:

 E x a m p l e 1 2 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)-1-methylcyclopropane-1-sulfonamide:

 Example 13 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)-1-(2,3-
30 dihydroxypropyl) cyclopropane-1-sulfonamide:

 Example 14 : (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide:

Example 15 : (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide:

Example 16 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)-1-(2-hydroxyethyl)cyclopropane-1-sulfonamide:

5 Example 17 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)-3-hydroxypropane-1-sulfonamide:

Example 18 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)-2-methyl-5-(trifluoromethyl)furan-3-sulfonamide:

10 Example 19 : N-(5-(N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)sulfamoyl)-methylthiazol-2-yl)acetamide:

Example 20 : 5-(5-Chloro-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)thiophene-2-sulfonamide:

Example 21 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)-3,5-dimethylisoxazole-4-sulfonamide:

15 Example 22 : 5-Chloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)-1,3-dimethyl-1H-pyrazole-4-sulfonamide:

Example 23 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)-2,5-dimethylfuran-3-sulfonamide:

20 Example 24 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)-1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-4-sulfonamide:

Example 25 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)-2,4-dimethylthiazole-5-sulfonamide:

Example 26 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)-1,2-dimethyl-1H-imidazole-4-sulfonamide:

25 Example 27 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)thiophene-3-sulfonamide:

Example 28 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)furan-2-sulfonamide:

30 Example 29 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)-5-methylthiophene-2-sulfonamide:

Example 30 : 5-Chloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)thiophene-2-sulfonamide:

E x a m p l e 31 : 5-Bromo-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)thiophene-2-sulfonamide:

Example 32 : 4-Bromo-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)thiophene-3-sulfonamide:

5 Example 33 : 4-Bromo-5-chloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)thiophene-2-sulfonamide:

Example 34 : 3-Bromo-5-chloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)thiophene-2-sulfonamide:

10 E x a m p l e 35 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)-2,5-dimethylthiophene-3-sulfonamide:

E x a m p l e 36 : 2,5-Dichloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)thiophene-3-sulfonamide:

Example 37 : Methyl 3-(N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)sulfamoyl)thiophene-2-carboxylate:

15 Example 38 : Methyl 5-(N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)sulfamoyl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carboxylate:

E x a m p l e 39 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)-5-methylisoxazole-4-sulfonamide:

20 Example 40 : 3-Chloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)propane-1-sulfonamide:

E x a m p l e 41 : N-(2-(4-chloro-2-fluorophenylamino)-3,4-difluorophenyl)cyclopropanesulfonamide:

Example 42 : N-(3,4-difluoro-2-(4-iodo-2-methylphenylamino)phenyl)cyclopropanesulfonamide:

25 Example 43 : N-(2-(4-tert-butyl-2-chlorophenylamino)-3,4-difluorophenyl)cyclopropanesulfonamide:

E x a m p l e 44 : N-(2-(2,4-dichlorophenylamino)-3,4-difluorophenyl)cyclopropanesulfonamide:

30 Example 45 : 3-Chloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-trifluoromethyl)phenylamino)phenyl)propane-1-sulfonamide:

E x a m p l e 46 : N-(3,4-difluoro-2-(2-chloro-4-trifluoromethyl)phenylamino)methanesulfonamide:

Example 47 : 3-Chloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-chloro-4-trifluoromethyl)phenylamino)phenyl)propane-1-sulfonamide:

Example 48 : 3-Chloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-bromo-4-trifluoromethyl)phenylamino)phenyl)propane-1-sulfonamide:

5 Example 49 : Cyclopropanesulfonic acid (3,4,6-trifluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-phenyl)-amide:

Example 50 : N-(3,4-difluoro-2-(4-fluoro-2-iodophenylamino)-6-ethoxyphenyl)cyclopropane sulfonamide:

10 Example 51 : Methylsulfonic acid (3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxy-phenyl)-amide:

Example 52 : 1-(2,3-Dihydroxy-propyl)-cyclopropanesulfonic acid [3,4,6-trifluoro-2-(4-fluoro-2-iodo-phenylamino)-phenyl]-amide:

Example 53 : (S)-1-(2,3-dihydroxypropyl)-N-(3,4,6-trifluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino) phenyl)cyclopropane-1-sulfonamide:

15 Example 54 : (R)-1-(2,3-dihydroxypropyl)-N-(3,4,6-trifluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino) phenyl)cyclopropane-1-sulfonamide:

Example 55 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl) cyclopropane-1-sulfonamide:

20 Example 56 : (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide:

Example 57 : (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide:

Example 58 : 1-(2-hydroxyethyl)-N-(3,4,6-trifluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl) cyclopropane-1-sulfonamide:

25 Example 59 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2-hydroxyethyl)cyclopropane-1-sulfonamide:

Example 60 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)propyl)cyclopropane-1-sulfonamide:

30 Example 61 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)cyclobutane sulfonamide:

Example 62 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methylphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide:

Example 63 : 1-(2,3-Dihydroxypropyl)-N-(6-ethyl-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino) phenyl) cyclopropane-1-sulfonamide:

5 Example 64 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-(2-methoxyethoxy)phenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide:

Example 65 : 2,4-dichloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl) benzene sulfonamide:

10 Example 66 : 2-chloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)-4-(trifluoromethyl) benzenesulfonamide:

Example 67 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)-2-(trifluoromethoxy) benzene sulfonamide:

Example 68 : 4-(N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)sulfamoyl)benzoic acid:

15 Example 69 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)benzenesulfonamide:

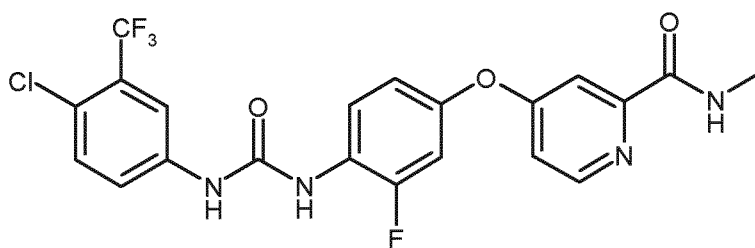
Example 70 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)-2-fluorobenzene sulfonamide:

20 Example 71 : N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-methylphenylamino)phenyl)cyclopropanesulfonamide ;

or a physiologically acceptable salt, solvate, hydrate or stereoisomer thereof ; optionally in the form of a pharmaceutical formulation which is ready for use to be administered simultaneously, concurrently, separately or sequentially.

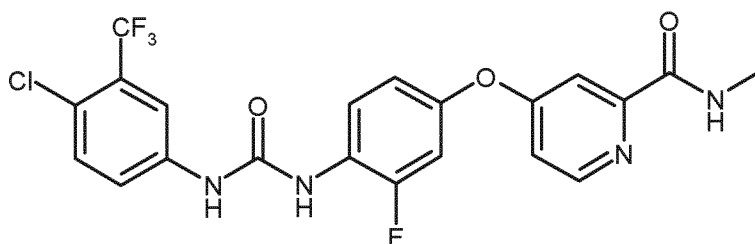
25

4. The combination according to any one of claims 1 to 3, wherein said component A is :



5. The combination according to any one of claims 1 to 4, wherein said component B is (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide.

6. The combination according to any one of claims 1 to 5, wherein said component A is :



and

component B is :

(S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide.

7. Use of a combination according to any one of claims 1 to 6 for the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of a cancer, particularly hepatocyte carcinoma, lung cancer, in particular non-small cell lung carcinoma, colorectal cancer, melanoma, pancreatic cancer or breast cancer.

8. A method of treatment or prophylaxis of a cancer, particularly hepatocyte carcinoma, lung cancer, in particular non-small cell lung carcinoma, colorectal

cancer, melanoma, pancreatic cancer or breast cancer, in a subject, comprising administering to said subject a therapeutically effective amount of a combination according to any one of claims 1 to 6.

5 9. A kit comprising a combination of :

component A : one or more omega-carboxyaryl-substituted diphenyl urea compounds of general formula (I), or a physiologically acceptable salt, solvate, hydrate or stereoisomer thereof, according to any one of claims 1 to 6 ;

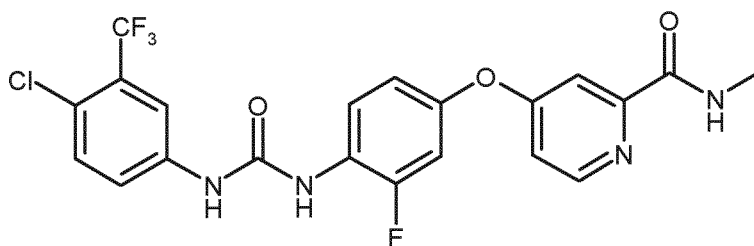
10

component B : one or more N-(2-arylamino) aryl sulfonamide compounds of general formula (II), or a physiologically acceptable salt, solvate, hydrate or stereoisomer thereof, according to any one of claims 1 to 6 ; and, optionally, component C : one or more further pharmaceutical agents, according to any
15 one of claims 1 to 6 ;

in which optionally both or either of said components A and B are in the form of a pharmaceutical formulation which is ready for use to be administered simultaneously, concurrently, separately or sequentially.

20

10. The kit according to claim 9, wherein said component A is :

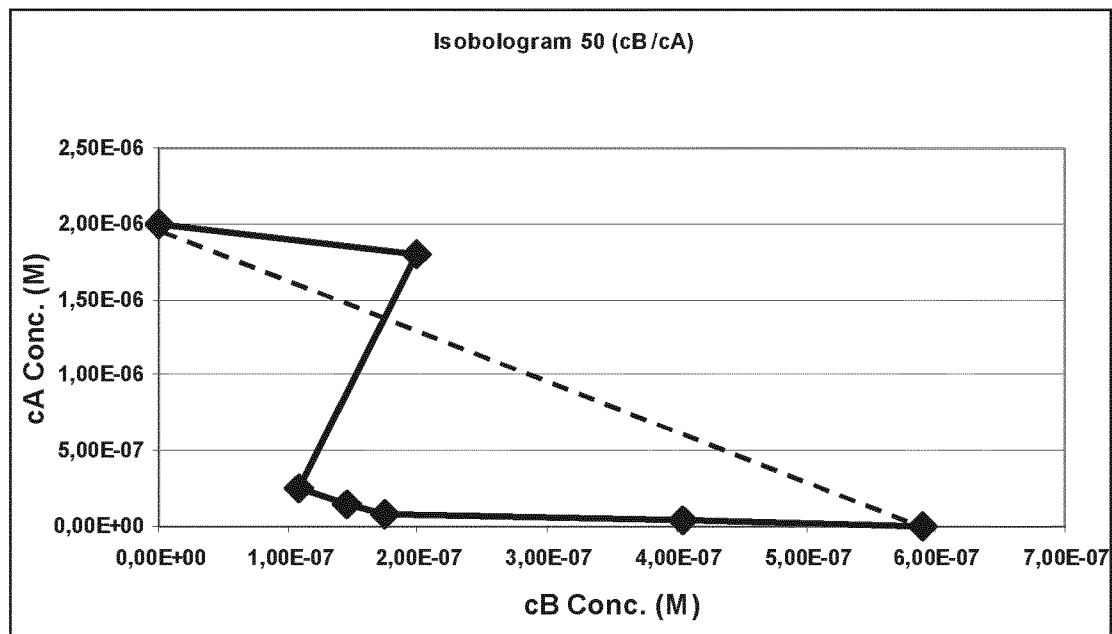


and

25 component B is :

(S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide.

FIGURE 1/2



Combination cB & cA in Hep3B cells

Isobologram IC50

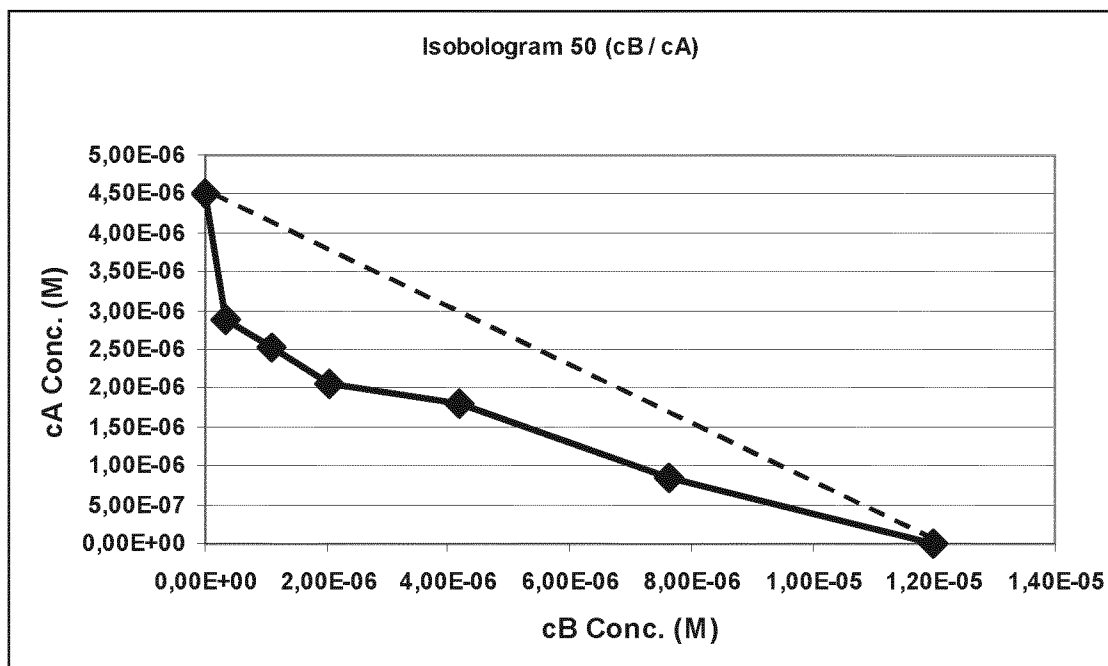
	cB_only	0.9cB+ 0.1cA	0.7cB+ 0.3cA	0.5cB+ 0.5cA	0.3cB+ 0.7cA	0.1cB+ 0.9cA	cA_only
MAPPING IC50 (M)	5,90E-07	4,50E-07	2,50E-07	2,90E-07	3,60E-07	2,00E-06	2,00E-06
cB (M)	5,90E-07	4,05E-07	1,75E-07	1,45E-07	1,08E-07	2,00E-07	0
cA (M)	0	4,50E-08	7,50E-08	1,45E-07	2,52E-07	1,80E-06	2,00E-06

Combination Index IC50

CI50

0.9cB+ 0.1cA	0.7cB+ 0.3cA	0.5cB+ 0.5cA	0.3cB+ 0.7cA	0.1cB+ 0.9cA
0,71	0,33	0,32	0,31	1,24

FIGURE 2/2



Isobologram IC50

	cB_only	0.9cB+ 0.1cA	0.7cB+ 0.3cA	0.5cB+ 0.5cA	0.3cB+ 0.7cA	0.1cB+ 0.9cA	cA_only
MAPPING IC50 (M)	1,20E-05	8,50E-06	6,00E-06	4,10E-06	3,60E-06	3,20E-06	4,50E-06
cB (M)	1,20E-05	7,65E-06	4,20E-06	2,05E-06	1,08E-06	3,20E-07	0
cA (M)	0	8,50E-07	1,80E-06	2,05E-06	2,52E-06	2,88E-06	4,50E-06

Combination Index IC50

CI50

0.9cB+ 0.1cA	0.7cB+ 0.3cA	0.5cB+ 0.5cA	0.3cB+ 0.7cA	0.1cB+ 0.9cA
0,83	0,75	0,63	0,65	0,67

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2011/067041

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/17 A61K31/18 A61K31/44 A61P35/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2009/018238 A1 (ARDEA BIOSCIENCES INC [US]; MINER JEFFREY N [US]; CHAPMAN MARK S [US];) 5 February 2009 (2009-02-05) claims 1,51,67 page 36 page 50 - page 51 figure 7a/7b examples 5-7,11	1-10
Y	WO 2005/009961 A2 (BAYER PHARMACEUTICALS CORP [US]; DUMAS JACQUES [US]; BOYER STEPHEN [DE]) 3 February 2005 (2005-02-03) cited in the application claims 22,24,30 page 44, paragraph 2 ----- -/-	1-10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 November 2011

Date of mailing of the international search report

07/12/2011

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Kollmannsberger, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2011/067041

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2007/014011 A2 (VALEANT RES & DEV [US]; MADERNA ANDREAS [US]; VERNIER JEAN-MICHEL [US]) 1 February 2007 (2007-02-01) cited in the application example 56	1-10
Y	----- WO 2010/068738 A1 (DANA FARBER CANCER INST INC [US]; GARRAWAY LEVI [US]; EMERY CAROLINE []) 17 June 2010 (2010-06-17) page 77, line 4 - page 81, line 14 page 77, line 25 page 77, line 29	1-10
Y	----- WO 2008/120004 A1 (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; ADJEI ALEX [US]; DREW LI) 9 October 2008 (2008-10-09) claims examples 1-4	1-10
Y	----- WO 00/42012 A1 (BAYER AG [US]; RIEDL BERND [DE]; DUMAS JACQUES [US]; KHIRE UDAY [US];) 20 July 2000 (2000-07-20) cited in the application claims	1-10
A	----- IVERSON CORY ET AL: "RDEA119/BAY 869766: A Potent, Selective, Allosteric Inhibitor of MEK1/2 for the Treatment of Cancer", CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 69, no. 17, 1 September 2009 (2009-09-01), pages 6839-6847, XP009133050, ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0679 the whole document -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/067041

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009018238 A1	05-02-2009	CA 2694646 A1 EP 2175885 A1 JP 2010535233 A US 2011060049 A1 WO 2009018238 A1	05-02-2009 21-04-2010 18-11-2010 10-03-2011 05-02-2009
WO 2005009961 A2	03-02-2005	AR 048741 A1 AU 2004259760 A1 AU 2011201337 A1 BR PI0412219 A CA 2532865 A1 CL 18342004 A1 CN 1856469 A CR 10193 A DE 602004010407 T2 DK 1663978 T3 EC SP066302 A EP 1663978 A2 ES 2297490 T3 HR 20060073 A2 IL 173256 A JP 4777887 B2 JP 2006528196 A JP 2011168599 A KR 20060052866 A MA 27946 A1 MY 142799 A NZ 544920 A NZ 580384 A PT 1663978 E RS P20060037 A SI 1663978 T1 US 2005038080 A1 US 2009192127 A1 WO 2005009961 A2	24-05-2006 03-02-2005 14-04-2011 22-08-2006 03-02-2005 03-06-2005 01-11-2006 30-09-2008 16-10-2008 07-04-2008 28-07-2006 07-06-2006 01-05-2008 30-06-2006 31-03-2011 21-09-2011 14-12-2006 01-09-2011 19-05-2006 01-06-2006 31-12-2010 27-11-2009 31-03-2011 15-02-2008 05-06-2008 29-02-2008 17-02-2005 30-07-2009 03-02-2005
WO 2007014011 A2	01-02-2007	AU 2006272837 A1 CA 2618218 A1 EP 1912636 A2 KR 20080068637 A WO 2007014011 A2	01-02-2007 01-02-2007 23-04-2008 23-07-2008 01-02-2007
WO 2010068738 A1	17-06-2010	EP 2370568 A1 WO 2010068738 A1	05-10-2011 17-06-2010
WO 2008120004 A1	09-10-2008	NONE	
WO 0042012 A1	20-07-2000	US 2003181442 A1 WO 0042012 A1	25-09-2003 20-07-2000

COMBINACIONES QUE CONTIENEN N-(2-ARILAMINO)ARILSULFONAMIDA SUSTITUIDA

La presente invención se relaciona con combinaciones de:

Componente A: uno o más compuestos de difenil urea sustituida con omega-carboxiarilo de la fórmula general (I), o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable de los mismos;

Componente B: uno o más compuestos de N-(2-arilamino) arilsulfonamida de la fórmula general (II), o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable de los mismos; y, opcionalmente,

Componente C: uno o más agentes farmacéuticos adicionales;

en donde opcionalmente cualquiera o ambos componentes A y B en cualquiera de las combinaciones mencionadas previamente se encuentran en la forma de una formulación farmacéutica lista para usar administrada de manera simultánea, concurrente, separada o sucesiva. Los componentes se pueden administrar de manera independiente entre sí por la ruta oral, intravenosa, tópica, por instilaciones locales, intraperitoneal o nasal.

Otro aspecto de la presente invención se relaciona con el uso de tales combinaciones descritas *supra* para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de un tipo de cáncer, en particular carcinoma de hepatocitos (que también se conoce como "carcinoma hepatocelular" y cuya abreviatura es "HCC" que se utilizará de aquí en adelante), cáncer de pulmón, en particular

carcinoma de pulmón de células no pequeñas (que se abrevia y denomina de aquí en adelante como "NSCLC"), cáncer colorrectal (que se abrevia y denomina de aquí en adelante como "CRC"), melanoma, cáncer de páncreas o cáncer de mama.

Además, la presente invención se relaciona con:

un conjunto de elementos que comprende:

- una combinación de:

Componente A: uno o más compuestos de difenil urea sustituida con omega-carboxiarilo de la fórmula general (I), o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable de los mismos;

Componente B: uno o más compuestos de N-(2-arilamino) arilsulfonamida de la fórmula general (II), o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable de los mismos; y, opcionalmente,

Componente C: uno o más agentes farmacéuticos adicionales;

en donde opcionalmente cualquiera o ambos de dichos componentes A y B en cualquiera de las combinaciones mencionadas previamente se encuentran en la forma de una formulación farmacéutica lista para usar administrada de manera simultánea, concurrente, separada o sucesiva. Los componentes se pueden administrar de manera independiente entre sí por la ruta oral, intravenosa, tópica, por instilaciones locales, intraperitoneal o nasal.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Combinaciones de inhibidores de RAF e inhibidores de MEK:

Los compuestos de omega-carboxiaril difenil urea, por ejemplo, de las publicaciones de las Solicitudes PCT WO 00/42012 A1, se conocen como inhibidores de la enzima raf quinasa. Dado que la enzima es un efector descendente en la vía de p21^{ras}, los inhibidores de la presente son de utilidad en las composiciones farmacéuticas para uso en humanos o veterinarios cuando se indica la inhibición de la vía de la raf quinasa, por ejemplo, en el tratamiento de tumores y/o del crecimiento de células cancerosas mediados por la Raf quinasa.

Se sabe de la publicación de la Solicitud PCT WO 2005/009961 A2 que el compuesto omega-carboxiaril difenil urea citado allí de la fórmula (I) es un potente inhibidor de raf quinasa, la VEGFR quinasa, la p38 quinasa y la PDGFR quinasa, todos los cuales son blancos moleculares de interés para el tratamiento y la prevención de osteoporosis, trastornos inflamatorios, trastornos hiperproliferativos y trastornos de la angiogénesis, incluyendo cáncer.

Se observó inesperadamente, y esto representa la base de la presente invención, que cuando las combinaciones de:

- Componente A: uno o más compuestos de difenil urea sustituida con omega-carboxiarilo de la fórmula general (I), o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable de los mismos, descritos y definidos en la presente; con
- Componente B: que es un compuesto de N-(2-arilamino) arilsulfonamida de la fórmula general (II), o una

sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable del mismo, descrito y definido en la presente ;

eran evaluadas para el tratamiento de carcinoma de hepatocitos, se demostraron actividades anti-tumorales que aumentaban sinérgicamente con estas combinaciones en comparación con cada monoterapia, proporcionando así un fundamento teórico para una terapia clínica combinada usando:

- un compuesto que inhibe una de las quinasas mencionadas *supra*, en particular una raf quinasa, y
- un inhibidor de MEK.

Hasta donde sabe el Solicitante, no hay una divulgación o sugerencia genérica o específica en el arte indicativa que cualquiera de las combinaciones de:

Componente A: uno o más compuestos de difenil urea sustituida con omega-carboxiarilo de la fórmula general (I), o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable de los mismos, descritos y definidos en la presente; con

Componente B: uno o más compuestos de N-(2-arilamino) arilsulfonamida de la fórmula general (II), o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable de los mismos, descritos y definidos en la presente; y, opcionalmente,

Componente C: uno o más agentes farmacéuticos adicionales, descritos y definidos en la presente; en donde opcionalmente cualquiera o ambos de dichos

componentes A y B de cualquiera de las combinaciones mencionadas previamente se encuentra en la forma de una formulación farmacéutica lista para usar que será administrada de manera simultánea, concurrente, separada o sucesiva, sería efectiva en el tratamiento o la profilaxis de un cáncer, en particular HCC, y puede ser efectiva en el tratamiento o la profilaxis de un cáncer tal como NSCLC, CRC, melanoma, cáncer de páncreas o cáncer de mama.

Sobre la base de la acción de los compuestos de prueba que se describen en esta invención, las combinaciones de la presente invención descritas y definidas en la presente, presentan un efecto beneficioso en el tratamiento de cáncer, en particular de HCC, y pueden ser efectivas en el tratamiento o la profilaxis de un tipo de cáncer tal como NSCLC, CRC, melanoma, cáncer de páncreas o cáncer de mama.

Por lo tanto, de acuerdo con un primer aspecto, la presente invención se relaciona con combinaciones de:

Componente A: uno o más compuestos de difenil urea sustituida con omega-carboxiarilo de la fórmula general (I), o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable de los mismos, descritos y definidos en la presente; con

Componente B: uno o más compuestos de N-(2-arilamino) arilsulfonamida de la fórmula general (II), o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable de los mismos, descritos y definidos en la presente; y, opcionalmente,

Componente C: uno o más agentes farmacéuticos adicionales, descritos y definidos en la presente;

en donde opcionalmente cualquiera o ambos de dichos componentes A y B de cualquiera de las combinaciones mencionadas previamente se encuentran en la forma de una formulación farmacéutica lista para usar administrada de manera simultánea, concurrente, separada o sucesiva. Los componentes se pueden administrar de manera independiente entre sí por la ruta oral, intravenosa, tópica, por instilaciones locales, intraperitoneal o nasal.

De acuerdo con un segundo aspecto, la presente invención se relaciona con el uso de cualquiera de tales combinaciones descritas *supra* en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de un tipo de cáncer, en particular HCC, y pueden ser efectivas en el tratamiento o la profilaxis de un tipo de cáncer tal como NSCLC, CRC, melanoma, cáncer de páncreas o cáncer de mama.

Además, de acuerdo con un tercer aspecto, la presente invención se relaciona con un conjunto de elementos que comprende:

una combinación de:

Componente A: uno o más compuestos de difenil urea sustituida con omega-carboxiarilo de la fórmula general (I), o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable de los mismos, descritos y definidos en la presente;

Componente B: uno o más compuestos de N-(2-arilamino)

arilsulfonamida de la fórmula general (II), o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable de los mismos, descritos y definidos en la presente; y, opcionalmente,

Componente C: uno o más agentes farmacéuticos adicionales, descritos y definidos en la presente;

en donde opcionalmente cualquiera o ambos componentes A y B en cualquiera de las combinaciones mencionadas previamente se encuentran en la forma de una formulación farmacéutica lista para usar administrada de manera simultánea, concurrente, separada o sucesiva. Los componentes se pueden administrar de manera independiente entre sí por la ruta oral, intravenosa, tópica, por instilaciones locales, intraperitoneal o nasal.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

De acuerdo con una forma de realización de los aspectos previamente mencionados de la presente invención, dichas combinaciones son de:

componente A: que es uno o más compuestos difenilurea omega-carboxiaril-sustituídos de fórmula general (I):



en donde

D es $-NH-C(O)-NH-$,

A es una unidad sustituida de hasta 40 átomos de carbono de la fórmula: $-L-(M-L^1)_q$, donde L es una estructura cíclica de 5 o 6 miembros directamente unida a D, L^1 comprende una unidad cíclica sustituida con al menos

5 miembros, M es un grupo puente con al menos un átomo, q es un entero entre 1-3; y cada estructura cíclica de L y L^1 contiene 0-4 miembros del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y

B es una unidad arilo o heteroarilo hasta tricíclica sustituida o no sustituida de hasta 30 átomos de carbono con al menos una estructura cíclica de 6 miembros directamente unida a D que contiene 0-4 miembros del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre,

donde L^1 está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en $-SO_2R_x$, $-C(O)R_x$ y $-C(NR_y)R_z$,

R_y es hidrógeno o una unidad basada en carbono de hasta 24 átomos de carbono que opcionalmente contiene heteroátomos seleccionados entre N, S y O y opcionalmente halosustituida, hasta per halo,

R_z es hidrógeno o una unidad basada en carbono de hasta 30 átomos de carbono que opcionalmente contiene heteroátomos seleccionados entre N, S y O y está opcionalmente sustituida con halógeno, hidroxí y sustituyentes basados en carbono de hasta 24 átomos de carbono, que opcionalmente contienen heteroátomos seleccionados entre N, S y O y están opcionalmente sustituidos con halógeno;

R_x es R_z o NR_aR_b donde R_a y R_b son

a) en forma independiente hidrógeno,

una unidad basada en carbono de hasta 30 átomos de

carbono que opcionalmente contiene heteroátomos seleccionados entre N, S y O y está opcionalmente sustituida con halógeno, hidroxí y sustituyentes basados en carbono de hasta 24 átomos de carbono, que opcionalmente contienen heteroátomos seleccionados entre N, S y O y están opcionalmente sustituidos con halógeno, o

$-\text{OSi}(\text{R}_f)_3$ donde R_f es hidrógeno o una unidad basada en carbono de hasta 24 átomos de carbono que opcionalmente contiene heteroátomos seleccionados entre N, S y O y está opcionalmente sustituida con halógeno, hidroxí y sustituyentes basados en carbono de hasta 24 átomos de carbono, que opcionalmente contienen heteroátomos seleccionados entre N, S y O y están opcionalmente sustituidos con halógeno; o

- b) R_a y R_b juntos forman una estructura heterocíclica de entre 5 y 7 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, o una estructura heterocíclica de entre 5 y 7 miembros sustituida con 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O sustituida con halógeno, hidroxí o sustituyentes basados en carbono de hasta 24 átomos de carbono, que opcionalmente contienen heteroátomos seleccionados entre N, S y O y están opcionalmente sustituidos con halógeno; o
- c) uno de R_a o R_b es $-\text{C}(\text{O})-$, un grupo $\text{C}_1\text{-C}_5$ alquileo divalente o un grupo $\text{C}_1\text{-C}_5$ alquileo divalente sustituido unido a la unidad L para formar una

estructura cíclica con al menos 5 miembros, donde los sustituyentes del grupo C_1-C_5 alquileo divalente sustituido se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, y sustituyentes basados en carbono de hasta 24 átomos de carbono, que opcionalmente contienen heteroátomos seleccionados entre N, S y O y están opcionalmente sustituidos con halógeno;

donde B está sustituido, L está sustituido o L^1 está adicionalmente sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno, hasta per-halo, y W_n , donde n es 0-3;

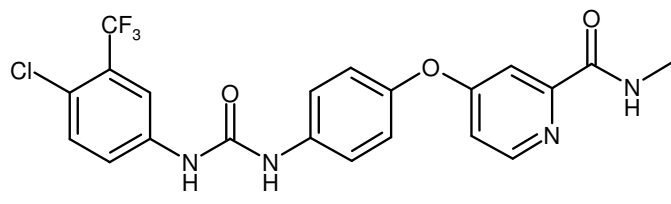
donde cada W se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $-CN$, $-CO_2R^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-C(O)-R^7$, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NR^7R^7$, $-NR^7C(O)OR^7$, $-NR^7C(O)R^7$, $-Q-Ar$, y unidades basadas en carbono de hasta 24 átomos de carbono, que opcionalmente contienen heteroátomos seleccionados entre N, S y O y están opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $-CN$, $-CO_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NR^7R^7$, $-NO_2$, $-NR^7C(O)R^7$, $-NR^7C(O)OR^7$ y halógeno hasta per-halo; donde cada R^7 se selecciona en forma independiente entre H o una unidad basada en carbono de hasta 24 átomos de carbono, que opcionalmente contiene heteroátomos seleccionados entre N, S y O y está opcionalmente sustituida con halógeno,

donde Q es $-O-$, $-S-$, $-N(R^7)-$, $-(CH_2)_m-$, $-C(O)-$, $-CH(OH)-$, $-(CH_2)_mO-$, $-(CH_2)_mS-$, $-(CH_2)_mN(R^7)-$, $-O(CH_2)_m-CHX^a-$, $-CX^a_2-$,

$-S-(CH_2)_m-$ y $-N(R^7)(CH_2)_m-$, donde $m=1-3$, y X^a es halógeno; y

Ar es una estructura aromática de 5 o 6 miembros que contiene 0-2 miembros seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituida con halógeno, hasta per-halo, y está opcionalmente sustituida con Z_{n1} , donde $n1$ es entre 0 y 3 y cada Z se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $-CN$, $-CO_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NR^7R^7$, $-NR^7C(O)OR^7$, $-NR^7C(O)R^7$, y una unidad basada en carbono de hasta 24 átomos de carbono, que opcionalmente contiene heteroátomos seleccionados entre N, S y O y está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en $-CN$, $-CO_2R^7$, $-COR^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NO_2$, $-NR^7R^7$, $-NR^7C(O)R^7$, y $-NR^7C(O)OR^7$, con R^7 como se define precedentemente,

con la condición de que dicho compuesto de fórmula general (I) no es:



(que es el Ejemplo de compuesto número 42 de WO 00/42012

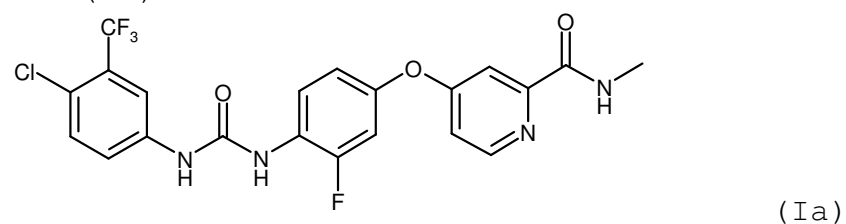
A1: se excluye de la definición del componente A de las combinaciones descritas y definidas en la presente);

o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable de los mismos;

donde dichos compuestos se publican como compuestos de

fórmula general (I) en la solicitud internacional de patente PCT/US00/00648, publicada como WO 00/42012 A1 el 20 de julio de 2000, que se incorpora en la presente a modo de referencia en su totalidad. En WO 00/42012 A1, dichos compuestos de la fórmula general (I) se describen en la página 2 y siguientes., que pueden sintetizarse de acuerdo con los métodos indicados en dicha publicación en la página 14 y siguientes, y como ejemplo se indican las entradas de Ejemplo de compuesto específico 1 a 41 y 43 a 103 en las páginas 53 a 88, siempre en dicha publicación.

Un ejemplo específico adicional de dicho compuesto de la fórmula general (I) de WO 00/42012 A1 es de la estructura (Ia), que en la presente se denomina "compuesto de la fórmula (Ia)":



dicho compuesto de la fórmula (Ia) se publica como el compuesto de la fórmula (I) en la Solicitud de Patente Internacional PCT/US2004/023500, publicada como WO 2005/009961 A2 el 3 de febrero, 2005, que se incorpora por completo en la presente a modo de referencia. Dicho compuesto de la fórmula (Ia) se describe, en WO 2005/009961 A2, en la página 13 y siguientes, se puede sintetizar de acuerdo con los métodos indicados allí en la página 45 y siguientes y se ejemplifica como el Ejemplo de compuesto 1 en la página 47 (base libre), Ejemplo 2 en la página 47

(sal clorhidrato), Ejemplo 3 en la página 48 (sal mesilato) y Ejemplo 4 en la página 49 (sal fenilsulfonato).

Dicho componente A se puede encontrar en la forma de una formulación farmacéutica lista para usar que será administrada de manera simultánea, concurrente, separada o sucesiva. Los componentes se pueden administrar de manera independiente entre sí por la ruta oral, intravenosa, tópica, por instilaciones locales, intraperitoneal o nasal.

De acuerdo con otra forma de realización de los aspectos mencionados previamente de la presente invención, dichas combinaciones comprenden:

Componente A: que comprende uno o más compuestos de difenil urea sustituida con omega-carboxiarilo de la fórmula general (I), *supra*, que se seleccionan del listado que consiste de:

- las entradas específicas 1 a 41 y 43 a 103 del Ejemplo de compuesto en las páginas 53 a 88, de Solicitud de Patente Internacional PCT/US00/00648, publicada como WO 00/42012 A1 el 20 de julio, 2000, que se incorpora por completo en la presente a modo de referencia; o
- el compuesto específico de la fórmula (Ia), *supra*, que se publica como el compuesto de la fórmula (I) en la Solicitud de Patente Internacional PCT/US2004/023500, publicada como WO 2005/009961 A2 el 3 de febrero, 2005, (que se incorpora por completo en la presente a modo de referencia), como el Ejemplo de compuesto específico 1 en la página 47 (base libre), el Ejemplo 2 en la página

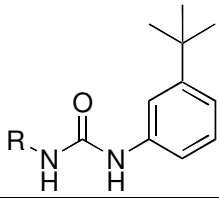
47 (sal clorhidrato), Ejemplo 3 en la página 48 (sal mesilato) y el Ejemplo 4 en la página 49 (sal fenilsulfonato);

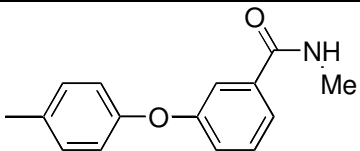
o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable del mismo.

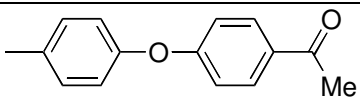
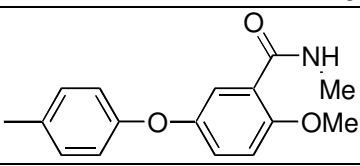
Dicho componente A se puede encontrar en la forma de una formulación farmacéutica lista para usar que será administrada de manera simultánea, concurrente, separada o sucesiva. Los componentes se pueden administrar de manera independiente entre sí por la ruta oral, intravenosa, tópica, por instilaciones locales, intraperitoneal o nasal.

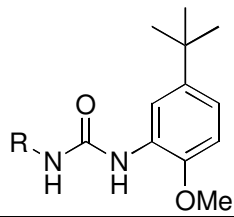
Como se mencionó *supra*, dichos Ejemplos específicos del compuesto se pueden sintetizar de acuerdo con los métodos indicados en WO 00/42012 A1 o en WO 2005/009961 A2. De acuerdo con otra forma de realización de los aspectos previamente mencionados de la presente invención, dichas combinaciones son de:

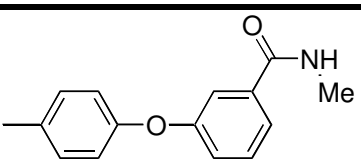
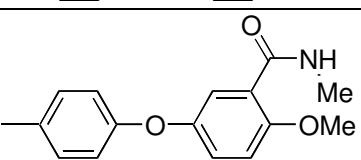
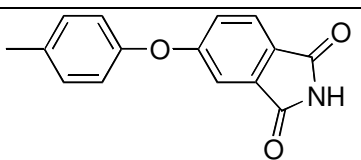
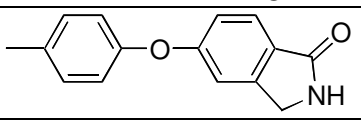
componente A: que es uno o más compuestos difenilurea omega-carboxiaril-sustituídos de fórmula general (I), *supra*, que se seleccionan entre la lista que consiste en:

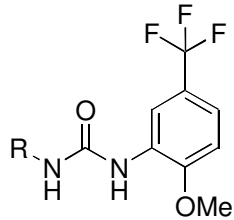


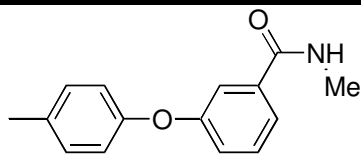
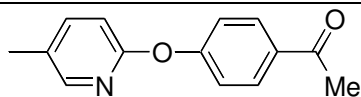
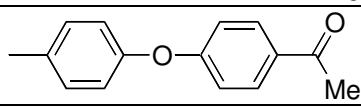
Número de Ejemplo	R
1	

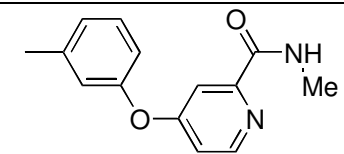
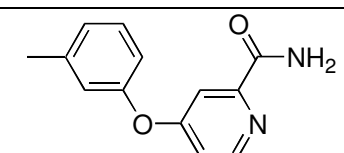
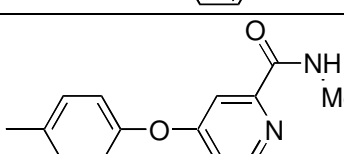
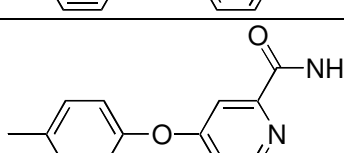
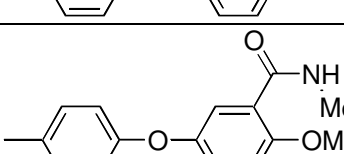
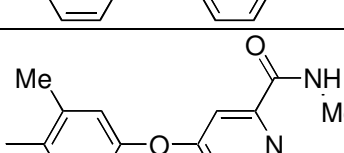
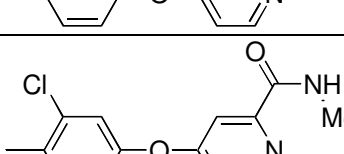
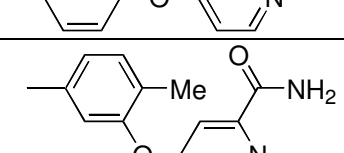
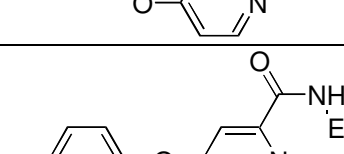
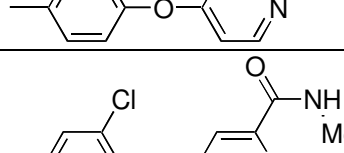
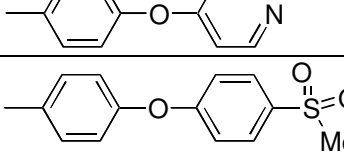
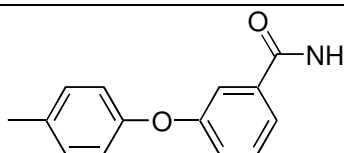
2	
3	

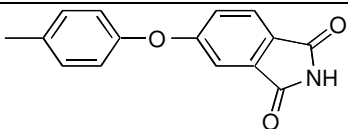
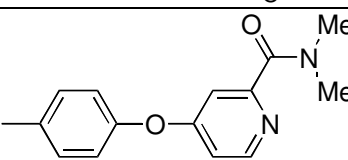
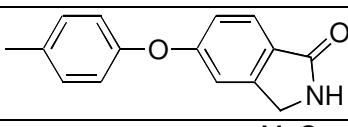
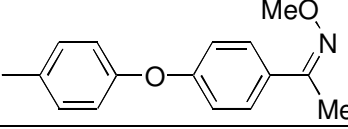
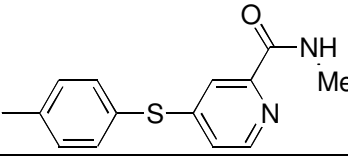
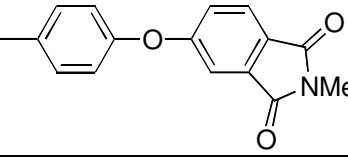
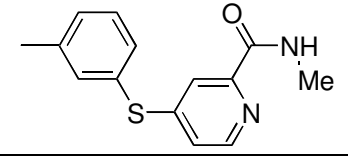
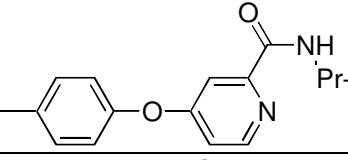
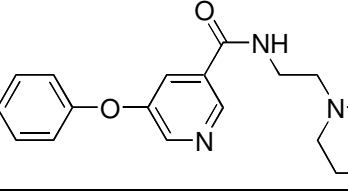
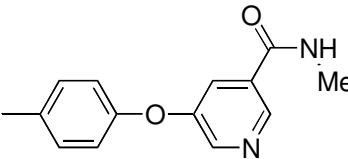
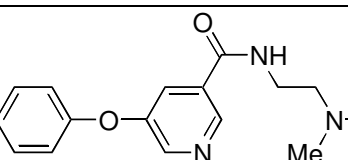
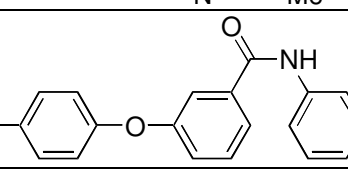


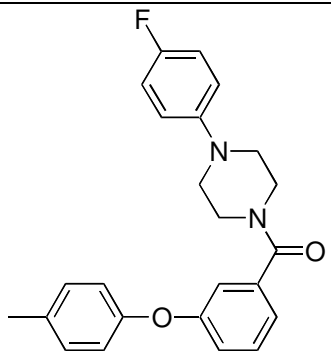
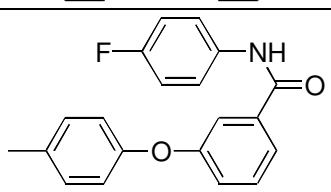
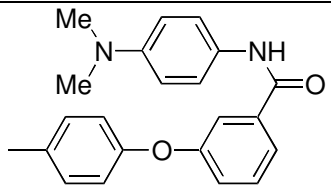
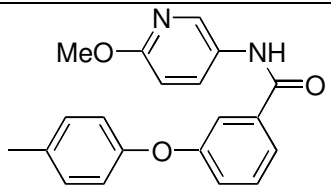
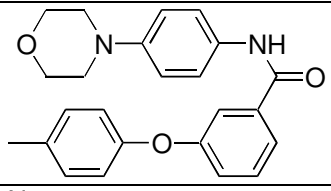
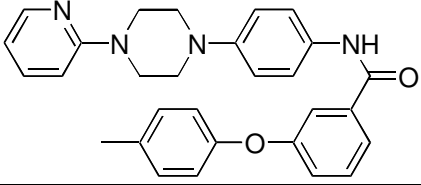
Número de Ejemplo	R
4	
5	
6	
7	

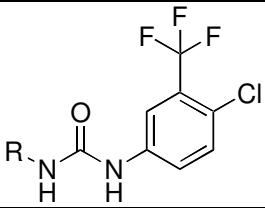


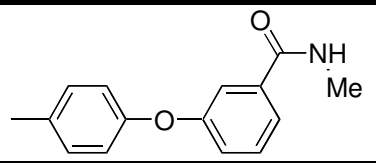
Número de Ejemplo	R
8	
9	
10	

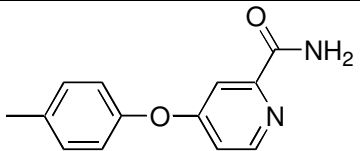
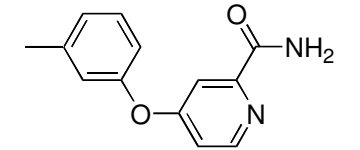
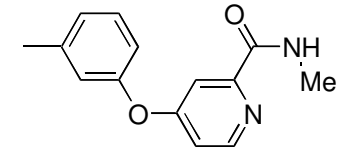
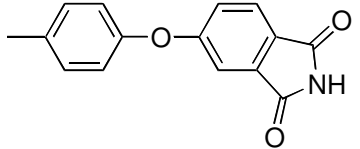
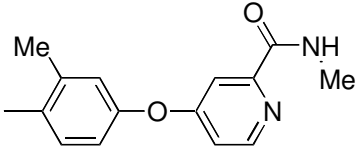
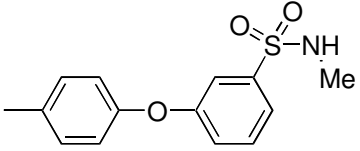
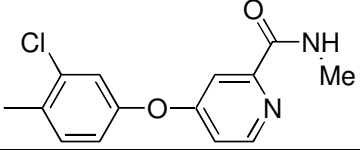
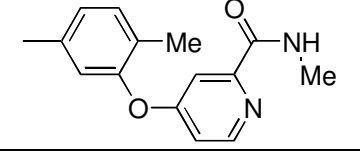
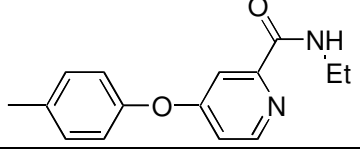
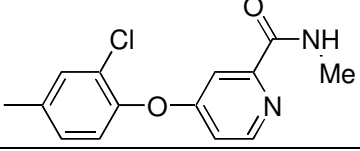
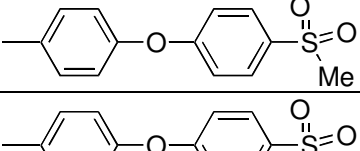
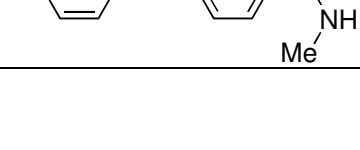
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	

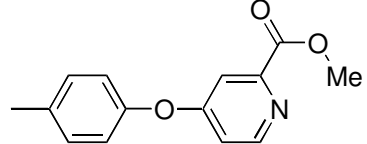
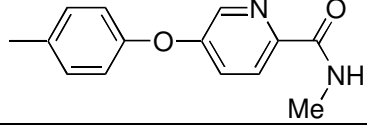
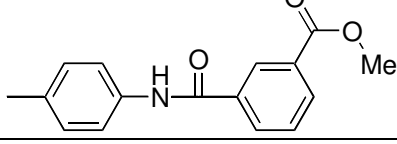
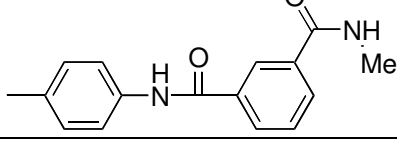
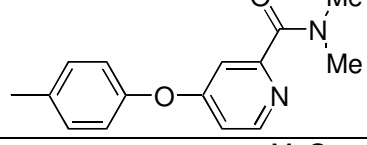
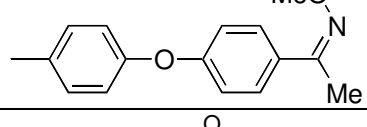
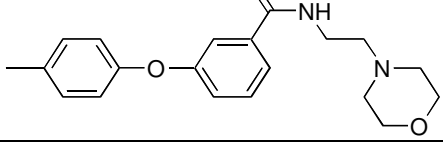
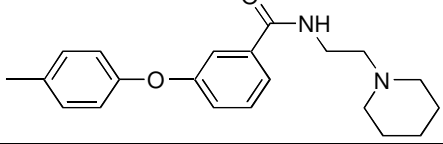
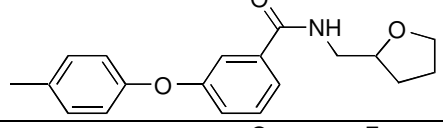
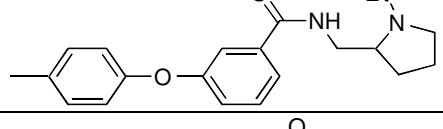
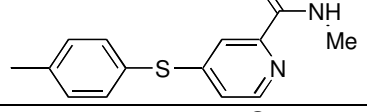
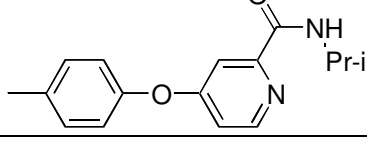
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	

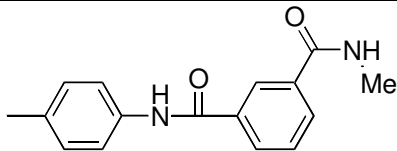
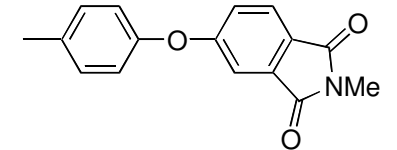
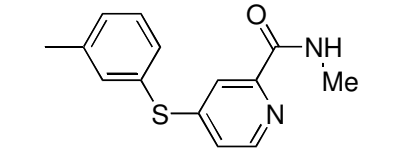
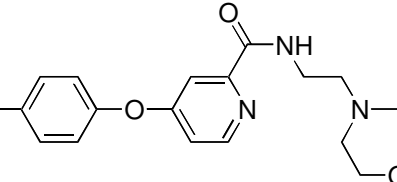
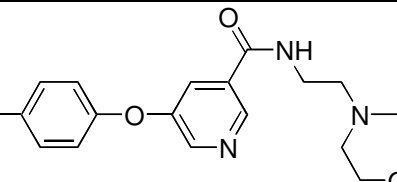
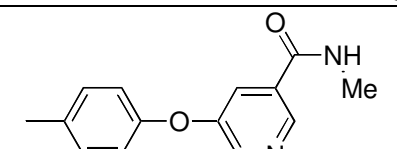
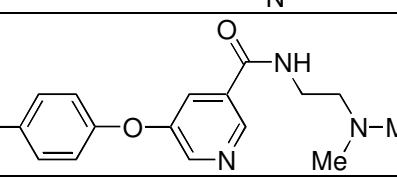
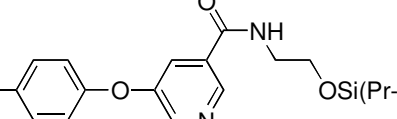
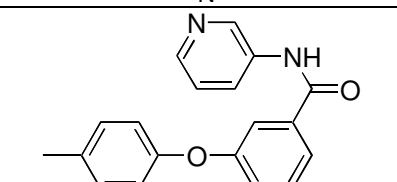
35	
36	
37	
38	
39	
40	

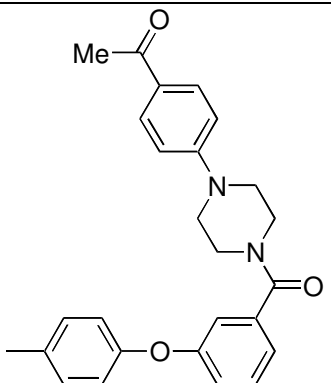
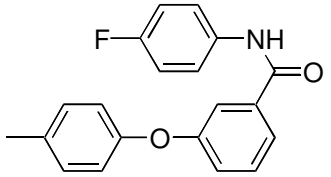
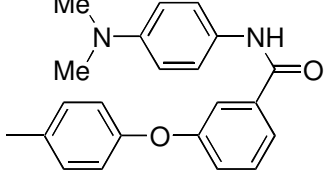
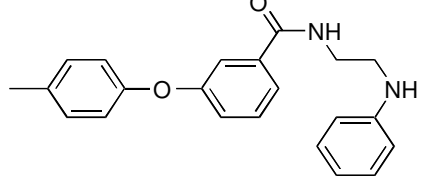
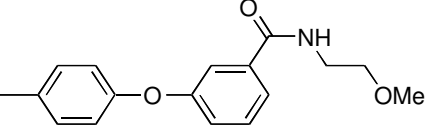
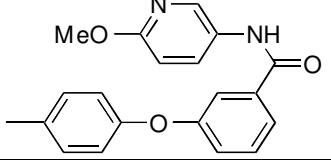
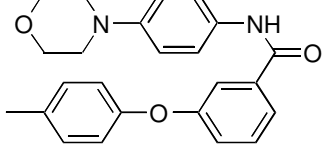
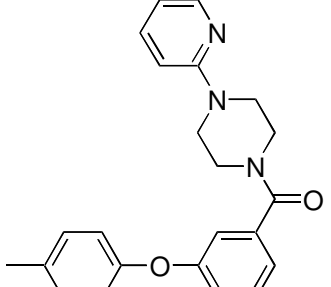


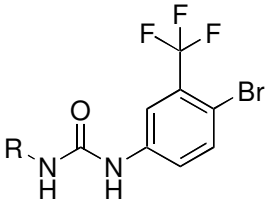
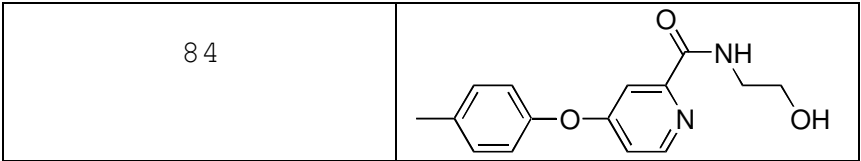
Número de Ejemplo	R
41	

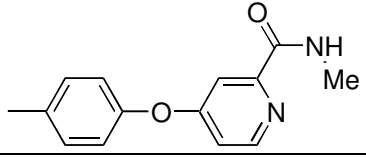
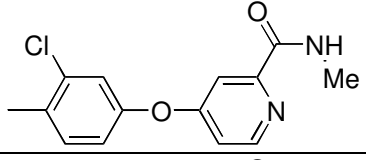
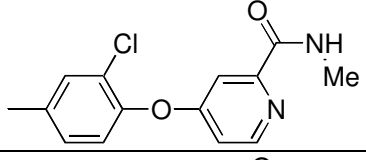
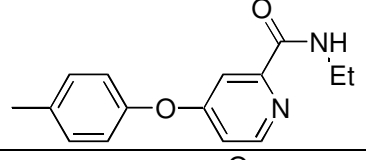
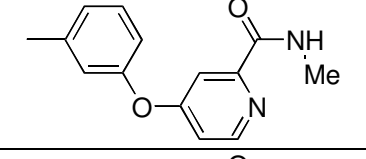
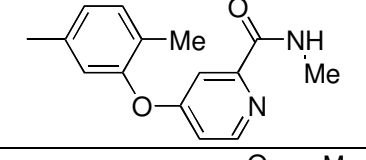
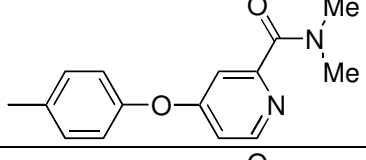
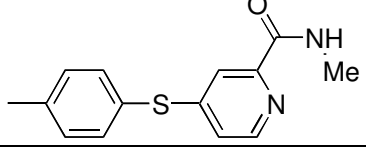
43	 <chem>N#CC(=O)c1ccncc1Oc2ccc(C)cc2</chem>
44	 <chem>N#CC(=O)c1ccncc1Oc2ccc(C)cc2</chem>
45	 <chem>CNC(=O)c1ccncc1Oc2ccc(C)cc2</chem>
46	 <chem>O=C1NC(=O)c2cc(Oc3ccc(C)cc3)ccc21</chem>
47	 <chem>CNC(=O)c1ccncc1Oc2ccc(Cl)cc2</chem>
48	 <chem>CNC(=O)c1ccncc1Oc2ccc(Cl)cc2</chem>
49	 <chem>CNC(=O)c1ccncc1Oc2ccc(Cl)cc2</chem>
50	 <chem>CNC(=O)c1ccncc1Oc2ccc(Cl)cc2</chem>
51	 <chem>CCNC(=O)c1ccncc1Oc2ccc(C)cc2</chem>
52	 <chem>CNC(=O)c1ccncc1Oc2ccc(Cl)cc2</chem>
53	 <chem>CNC(=O)c1ccncc1Oc2ccc(Cl)cc2</chem>
54	 <chem>CNC(=O)c1ccncc1Oc2ccc(Cl)cc2</chem>

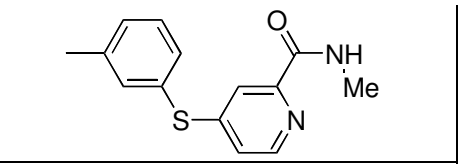
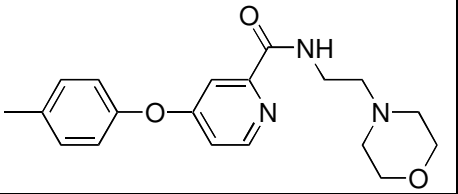
55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	
63	
64	
65	
66	

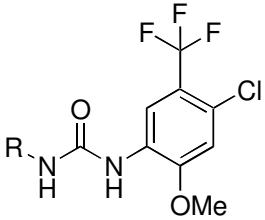
67	
68	
69	
70	
71	
72	
73	
74	
75	

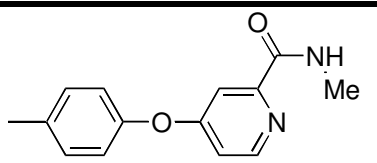
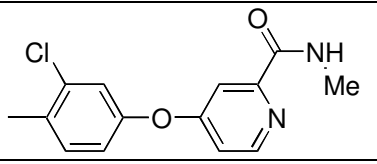
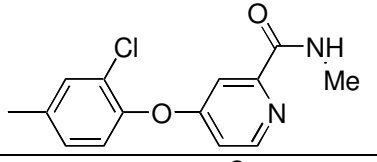
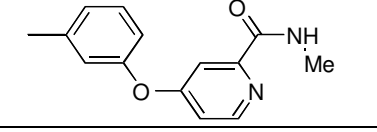
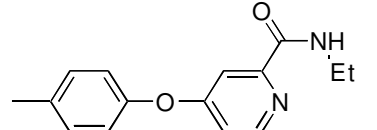
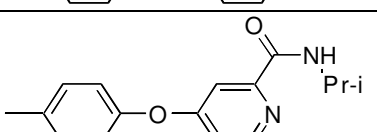
76	
77	
78	
79	
80	
81	
82	
83	

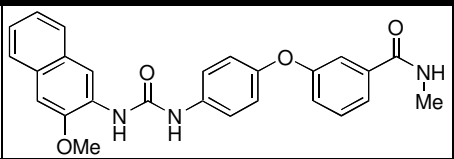


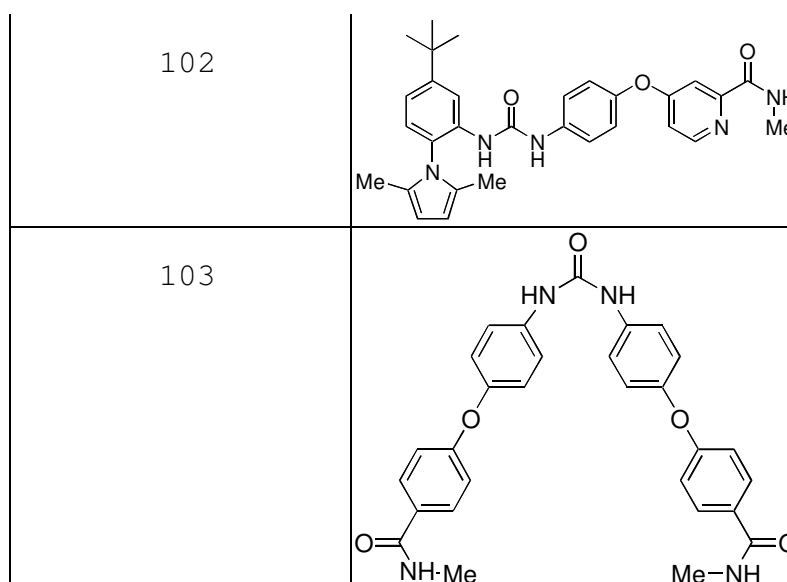
Número de Ejemplo	R
85	
86	
87	
88	
89	
90	
91	
92	

93	
94	



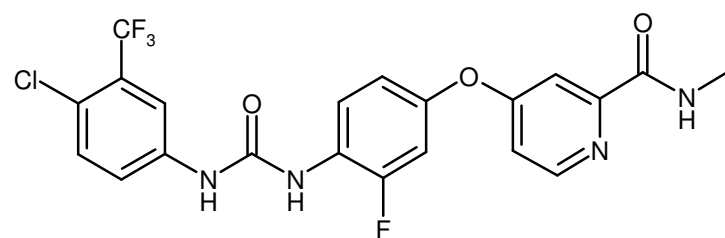
Número de Ejemplo	R
95	
96	
97	
98	
99	
100	

Número de Ejemplo	Estructura
101	



o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable de los mismos, donde dichos compuestos se publican como compuestos de fórmula general (I) en la solicitud internacional de patente PCT/US00/00648, publicada como WO 00/42012 A1 el 20 de julio de 2000, que se incorpora en la presente a modo de referencia en su totalidad. En WO 00/42012 A1, dichos compuestos de fórmula general (I) se describen en las páginas 2 *et seq.*, y pueden sintetizarse de acuerdo con los métodos provistos en la misma en las páginas 14 *et seq.*, y se ejemplifican como los compuestos específicos con Número de Ejemplo 1 a 41 y 43 a 103 en las páginas 53 a 88 de la misma.

Como se ha mencionado, un ejemplo específico adicional de dichos compuestos de fórmula general (I) de WO 00/42012 A1 es de estructura (Ia), al que se refiere en la presente como el “compuesto de fórmula (Ia)”:



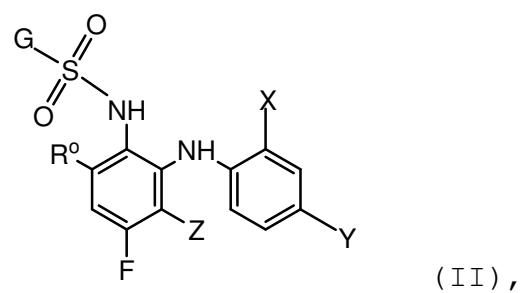
(Ia),

dicho compuesto de fórmula (Ia) se publica como compuesto de fórmula (I) en la solicitud internacional de patente PCT/US2004/023500, publicada como WO 2005/009961 A2 el 3 de febrero de 2005, que se incorpora en la presente a modo de referencia en su totalidad. Dicho compuesto de fórmula (Ia) puede sintetizarse como en WO 2005/009961 A2, de acuerdo con los métodos provistos en la misma en las páginas 45 et seq. en la misma, y puede ser una base libre (Ejemplo 1 de WO 2005/009961 A2), una sal clorhidrato (Ejemplo 2 de WO 2005/009961 A2), una sal mesilato (Ejemplo 3 de WO 2005/009961 A2) o una sal fenilsulfonato (Ejemplo 4 de WO 2005/009961 A2).

Dicho componente A puede encontrarse en forma de una formulación farmacéutica que se provee lista para su uso para administrarse simultáneamente, concurrentemente, por separado o en forma secuencial. Los componentes pueden administrarse en forma independiente entre sí por vía oral, intravenosa, tópica, de instalaciones locales, intraperitoneal o nasal.

De acuerdo con una forma de realización de los aspectos previamente mencionados de la presente invención, dichas combinaciones son de:

componente B: que es uno o más compuestos N-(2-arilamino)arilsulfonamida de fórmula general (II):



donde G es R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} , R_{1d} , R_{1e} , Ar_1 , Ar_2 o Ar_3 ; R° es H, halógeno, C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_4 alcoxi, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_2 - C_6 alquenilo, C_2 - C_6 alquinilo, dichos grupos alquilo, cicloalquilo, alquenilo, y alquinilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halógeno, OH, CN, cianometilo, nitro, fenilo, y trifluorometilo, y dichos grupos C_1 - C_6 alquilo y C_1 - C_4 alcoxi también están opcionalmente sustituidos con OCH_3 o OCH_2CH_3 ; X es F, Cl o metilo; Y es I, Br, Cl, CF_3 , C_1 - C_3 alquilo, C_2 - C_3 alquenilo, C_2 - C_3 alquinilo, ciclopropilo, fenilo, piridilo, pirazolilo, OMe, OEt, o SMe, donde todos dichos grupos metilo, etilo, C_1 - C_3 alquilo, y ciclopropilo de X y Y están opcionalmente sustituidos con OH, donde todos dichos grupos fenilo, piridilo, pirazolilo de Y están opcionalmente sustituidos con halógeno, acetilo, metilo, y trifluorometilo, y todos dichos grupos metilo de X y Y están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres átomos de F; y Z es H o F,

donde R_{1a} es metilo, opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de flúor o 1-3 átomos de cloro, o con OH, ciclopropoxi, o C_1 - C_4 alcoxi, donde las unidades C_1 - C_4 alquilo de dichos grupos C_1 - C_4 alcoxi están opcionalmente sustituidos con un grupo hidroxilo o metoxi, y donde todos los grupos C_2 - C_4

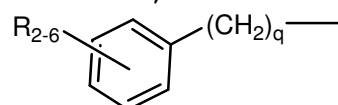
alquilo dentro de dicho C₁- C₄ alcoxi están opcionalmente sustituidos adicionalmente con un segundo grupo OH;

R_{1b} es CH(CH₃)-C₁₋₃ alquilo o C₃-C₆ cicloalquilo, donde dichos grupos metilo, alquilo, y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre F, Cl, Br, I, OH, C₁- C₄ alcoxi, y CN;

R_{1c} es (CH₂)_nO_mR', donde m es 0 o 1; donde, cuando m es 1, n es 2 o 3, y cuando m es 0, n es 1 o 2; y donde R' es C₁-C₆ alquilo, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre F, Cl, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, y C₃-C₆ cicloalquilo;

R_{1d} es C(A)(A')(B)- donde B, A, y A' son, en forma independiente, H o C₁₋₄ alquilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos OH o átomos de halógeno, o A y A', junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, forman un anillo saturado de 3 a 6 miembros, donde dicho anillo opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos seleccionados, en forma independiente, entre O, N, y S y está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados en forma independiente entre metilo, etilo, y halo;

R_{1e} es bencilo o 2-feniletilo, en donde el grupo fenilo es

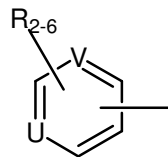


opcionalmente sustituido

donde q es 1 o 2, R₂, R₃ y R₄ son, en forma independiente, H, F, Cl, Br, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₃, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, etilo, *n*-propilo, isopropilo, ciclopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, y metilsulfonilo, y R₄ también puede

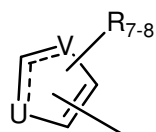
ser nitro, acetamido, amidinilo, ciano, carbamoilo, metilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metil-1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-1*H*-tetrazolilo, N-morfolinilo carbonilamino, N-morfolinilsulfonilo, y N-pirrolidinilcarbonilamino; R_5 y R_6 son, en forma independiente, H, F, Cl, o metilo;

Ar_1 es



donde U y V son, en forma independiente, N, CR_2 o CR_3 ; R_2 , R_3 y R_4 son, en forma independiente, H, F, Cl, Br, CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OCH_3 , OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 , etilo, *n*-propilo, isopropilo, ciclopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, y metilsulfonilo, y R_4 también puede ser nitro, acetamido, amidinilo, ciano, carbamoilo, metilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metil-1,3,4-oxadiazol, 1,3,4-tiadiazol, 5-metil-1,3,4-tiadiazol 1*H*-tetrazolilo, N-morfolinilcarbonilamino, N-morfolinilsulfonilo y N-pirrolidinilcarbonilamino; R_5 y R_6 son, en forma independiente, H, F, Cl o metilo;

Ar^2 es

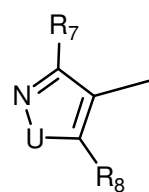


Ar_2

donde la línea hasta aca entrecortada representa una unión doble que puede localizarse formalmente entre V y el

carbono entre U y V, o entre U y el carbono entre U y V;
 donde U es -S-, -O- o -N = y donde, cuando U es -O- o -S-,
 V es -CH=, -CCl= o -N =; y cuando U es -N =, V CH=, o -
 NCH₃-; R₇ y R₈ son, en forma independiente, H,
 metoxicarbonilo, metilcarbamoilo, acetamido, acetilo,
 metilo, etilo, trifluorometilo, o halógeno.

Ar₃ es



Ar₃

donde U es -NH-, -NCH₃- o -O-; y R₇ y R₈ son, en forma
 independiente, H, F, Cl, o metilo;

o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero
 fisiológicamente aceptable de los mismos;

donde dichos compuestos se publican como compuestos de las
 fórmulas generales I, IA-1, IA-2, IB-1, IB-2, IC-1, IC-2,
 ID-1, ID-2, IE-1, IE-2, IIA-1, IIA-2, IIA-3, II-B, III-A, y
 III-B en la solicitud internacional de patente
 PCT/US2006/028326, publicada como WO 2007/014011 A2 el 21
 de julio de 2006, que se incorpora en la presente a modo de
 referencia en su totalidad. En WO 2007/014011 A2, dichos
 compuestos de las fórmulas generales I, IA-1, IA-2, IB-1,
 IB-2, IC-1, IC-2, ID-1, ID-2, IE-1, IE-2, IIA-1, IIA-2,
 IIA-3, II-B, III-A, y III-B se describen en las páginas 4
et seq., y páginas 19 *et seq.*, y pueden sintetizarse de
 acuerdo con los métodos provistos en la misma en las

páginas 39, *et seq.*, y se ejemplifican como los compuestos de ejemplo específicos 1 a 71 de la misma en las páginas 41 a 103. Los datos de los ensayos biológicos para algunos de dichos compuestos se proveen en la misma en las páginas 104 a 111.

Dicho componente B puede encontrarse en forma de una formulación farmacéutica que se provee lista para su uso para administrarse simultáneamente, concurrentemente, por separado o en forma secuencial. Los componentes pueden administrarse en forma independiente entre sí por vía oral, intravenosa, tópica, de instalaciones locales, intraperitoneal o nasal.

De acuerdo con otra forma de realización de los aspectos previamente mencionados de la presente invención, dichas combinaciones son de:

componente B: que es uno o más compuestos N-(2-arilamino)arilsulfonamida de fórmula general (II), *supra*, que se seleccionan entre la lista que consiste en:

Ejemplo 1: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)-metansulfonamida:

Ejemplo 2: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)ciclopropansulfonamida:

Ejemplo 3: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)propan-2-sulfonamida:

Ejemplo 4: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)butan-1-sulfonamida:

Ejemplo 5: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fe-

nil)-2,2,2-trifluoroetansulfonamida:

Ejemplo 6: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)butan-2-sulfonamida:

Ejemplo 7: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)-N-metilciclopropan-sulfonamida:

Ejemplo 8: 1-Cloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)metansulfonamida:

Ejemplo 9: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)-2-metilpropan-2-sulfonamida:

Ejemplo 10: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)ciclopentansulfonamida:

Ejemplo 11: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)ciclohexansulfonamida:

Ejemplo 12: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)-1-metilciclopropan-1-sulfonamida:

Ejemplo 13: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida:

Ejemplo 14: (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida:

Ejemplo 15: (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida:

Ejemplo 16: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)-1-(2-hidroxietil)ciclopropan-1-sulfonamida:

Ejemplo 17: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)-3-hidroxipropan-1-sulfonamida:

Ejemplo 18: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)-2-metil-5-(trifluorometil)furan-3-sulfonamida:

Ejemplo 19: N-(5-(N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)sulfamoyl)-metiltiazol-2-il)acetamida:

Ejemplo 20: 5-(5-Cloro-1,2,4-tiadiazol-3-il)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)tiofen-2-sulfonamida:

Ejemplo 21: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)-3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida:

Ejemplo 22: 5-Cloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida:

Ejemplo 23: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)-2,5-dimetilfuran-3-sulfonamida:

Ejemplo 24: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-sulfonamida:

Ejemplo 25: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)-2,4-dimetiltiazol-5-sulfonamida:

Ejemplo 26: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)-1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonamida:

Ejemplo 27: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)tiofen-3-sulfonamida:

Ejemplo 28: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)furan-2-sulfonamida:

Ejemplo 29: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)-5-metiltiofen-2-sulfonamida:

Ejemplo 30: 5-Cloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)tiofen-2-sulfonamida:

Ejemplo 31: 5-Bromo-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)tiofen-2-sulfonamida:

- Ejemplo 32: 4-Bromo-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)tiofen-3-sulfonamida:
- Ejemplo 33: 4-Bromo-5-cloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)tiofen-2-sulfonamida:
- Ejemplo 34: 3-Bromo-5-cloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)tiofen-2-sulfonamida:
- Ejemplo 35: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)-2,5-dimetiltiofen-3-sulfonamida:
- Ejemplo 36: 2,5-Dicloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)tiofen-3-sulfonamida:
- Ejemplo 37: 3-(N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)sulfamoil)tiofen-2-carboxilato de metilo:
- Ejemplo 38: 5-(N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)sulfamoil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo:
- Ejemplo 39: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)-5-metilisoxazol-4-sulfonamida:
- Ejemplo 40: 3-Cloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)propan-1-sulfonamida:
- Ejemplo 41: N-(2-(4-cloro-2-fluorofenilamino)-3,4-difluorofenil)ciclopropansulfonamida:
- Ejemplo 42: N-(3,4-difluoro-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)fenil)ciclopropansulfonamida:
- Ejemplo 43: N-(2-(4-tert-butil-2-clorofenilamino)-3,4-difluorofenil)ciclopropansulfonamida:
- Ejemplo 44: N-(2-(2,4-diclorofenilamino)-3,4-difluorofenil)ciclopropansulfonamida:

Ejemplo 45: 3-Cloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-trifluorometil)fenilamino)fenil)propan-1-sulfonamida:

Ejemplo 46: N-(3,4-difluoro-2-(2-cloro-4-trifluorometil)fenilamino)metansulfonamida:

Ejemplo 47: 3-Cloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-cloro-4-trifluorometil)fenilamino)fenil)propan-1-sulfonamida:

Ejemplo 48: 3-Cloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-bromo-4-trifluorometil)fenilamino)fenil)propan-1-sulfonamida:

Ejemplo 49: (3,4,6-trifluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-fenilamino)-fenil)-amida de ácido ciclopropansulfónico:

Ejemplo 50: N-(3,4-difluoro-2-(4-fluoro-2-iodofenilamino)-6-etoxifenil)ciclopropansulfonamida:

Ejemplo 51: (3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-fenilamino)-6-metoxifenil)-amida de ácido metilsulfónico:

Ejemplo 52: [3,4,6-trifluoro-2-(4-fluoro-2-iodofenilamino)-fenil]-amida de ácido 1-(2,3-dihidroxi-propil)-ciclopropansulfónico:

Ejemplo 53: (S)-1-(2,3-dihidroxipropil)-N-(3,4,6-trifluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)ciclopropan-1-sulfonamida:

Ejemplo 54: (R)-1-(2,3-dihidroxipropil)-N-(3,4,6-trifluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)ciclopropan-1-sulfonamida:

Ejemplo 55: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida:

Ejemplo 56: (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-

sulfonamida:

Ejemplo 57: (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-

sulfonamida:

Ejemplo 58: 1-(2-hidroxietil)-N-(3,4,6-trifluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)ciclopropan-1-sulfonamida:

Ejemplo 59: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2-hidroxietil)ciclopropan-1-sulfonamida:

Ejemplo 60: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil)ciclopropan-1-sulfonamida:

Ejemplo 61: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)-6-metoxifenil)ciclobutansulfonamida:

Ejemplo 62: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)-6-metilfenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida:

Ejemplo 63: 1-(2,3-Dihidroxipropil)-N-(6-etil-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)ciclopropan-1-sulfonamida:

Ejemplo 64: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)-6-(2-metoxietoxi)fenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida:

Ejemplo 65: 2,4-dicloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)bencensulfonamida:

Ejemplo 66: 2-cloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)-4-(trifluorometil)bencensulfonamida:

Ejemplo 67: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilami-

no)fenil)-2-(trifluorometoxi)bencensulfonamida:

Ejemplo 68: ácido 4-(N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)sulfamoil)benzoico:

Ejemplo 69: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)bencensulfonamida:

Ejemplo 70: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)-2-fluorobencensulfonamida:

Ejemplo 71: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-metilfenilamino)fenil)ciclopropansulfonamida;

o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable de los mismos.

Dicho componente B se puede encontrar en la forma de una formulación farmacéutica lista para usar que será administrada de manera simultánea, concurrente, separada o sucesiva. Los componentes se pueden administrar de manera independiente entre sí por la ruta oral, intravenosa, tópica, por instilaciones locales, intraperitoneal o nasal.

De acuerdo con una forma de realización, la presente invención se relaciona con una combinación de cualquier componente A mencionado en la presente con cualquier componente B mencionado en la presente, opcionalmente con cualquier componente C mencionado en la presente.

En una forma de realización particular, la presente invención se relaciona con una combinación de un componente A con un componente B, opcionalmente con un componente C, como se menciona en la sección de Ejemplos en la presente.

Formas útiles de los componentes A y B de las combinaciones

de la presente invención

Según se mencionó *supra*, cualquiera o ambos componentes A y B de cualquiera de las combinaciones de la presente invención se pueden encontrar en una forma útil, tales como sales farmacéuticamente aceptables, co-precipitados, metabolitos, hidratos, solvatos y prodrogas de todos los compuestos de los ejemplos. El término "sal farmacéuticamente aceptable" hace referencia a una sal de adición ácida inorgánica u orgánica, relativamente no tóxica, de un compuesto de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, véase S. M. Berge, y col. "Pharmaceutical Salts," *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 1-19. Las sales aceptables para uso farmacéutico incluyen aquellas obtenidas por medio de la reacción del compuesto principal, que funciona como base, con un ácido inorgánico y orgánico, para formar una sal, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico y ácido cítrico. Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen aquellas en las cuales el compuesto principal funciona como un ácido y se hace reaccionar con una base apropiada para formar, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio y cloro. Los especialistas en la técnica comprenderán además que las sales de adición ácida de los compuestos reivindicados se pueden preparar por reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado

utilizando cualquiera de los numerosos métodos conocidos. Como alternativa, se pueden preparar sales de metales alcalinos y alcalino-térreos de los compuestos ácidos de la invención por reacción de los compuestos de la invención con la base apropiada utilizando diversos métodos conocidos.

Las sales representativas de los compuestos de esta invención incluyen las sales convencionales no tóxicas y las sales de amonio cuaternario que se forman, por ejemplo, a partir de ácidos o bases orgánicas por medios conocidos en la técnica. Por ejemplo, dichas sales de adición ácida incluyen sales de acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzoato, bencensulfonato, bisulfato, butirato, citrato, alcanforato, alcanforsulfonato, cinamato, ciclopentanpropionato, digluconato, dodecilsulfato, etansulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, cloro, bromo, iodo, 2-hidroxietansulfonato, itaconato, lactato, maleato, mandelato, metansulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, sulfonato, sulfato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato.

Las sales básicas incluyen sales de metales alcalinos, tales como sales de potasio y sodio, sales de metales alcalinos térreos, tales como calcio y magnesio, y sales de amonio con bases orgánicas, tales como diciclohexilamina y

N-metil-D-glucamina. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como metilo, etilo, propilo, o butilo cloruros, bromuros y ioduros; sulfatos de dialquilo como sulfato de dimetilo, dietilo, dibutilo, o sulfatos de diamilo, haluros de cadena larga, tales como cloruros, bromuros y ioduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros.

A los efectos de esta invención, un solvato es un complejo de un solvente y un compuesto de la invención en el estado sólido. Los ejemplos de solvatos pueden incluir, pero en un sentido no taxativo, complejos de un compuesto de la invención con etanol o metanol. Los hidratos son una forma específica de solvato en donde el solvente es agua.

Formulaciones farmacéuticas de los componentes A y B de las combinaciones de la presente invención

Según se mencionó *supra*, los componentes A o B se pueden encontrar, de manera independiente entre sí, en la forma de una formulación farmacéutica lista para usar que será administrada de manera simultánea, concurrente, separada o sucesiva. Los componentes se pueden administrar de manera independiente entre sí por la ruta oral, intravenosa, tópica, por instilaciones locales, intraperitoneal o nasal.

Dichas composiciones se pueden utilizar para obtener un efecto farmacológico deseado al administrarse a un

paciente que las necesita. Un paciente, para el propósito de esta invención, es un mamífero, incluyendo un humano, que necesita el tratamiento para una condición o enfermedad particular. Por ello, la presente invención incluye combinaciones en las cuales los componentes A y B son, de manera independiente entre sí, composiciones de formulaciones farmacéuticas compuestas por un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de dicho componente. Un vehículo farmacéuticamente aceptable es preferiblemente un vehículo que es relativamente no tóxico e inocuo para un paciente, a concentraciones consistentes con la actividad efectiva del ingrediente activo, de modo que los efectos colaterales que pueden adjudicarse al vehículo no perjudican los efectos beneficiosos del componente y/o combinación. Una cantidad farmacéuticamente eficaz de una combinación es preferiblemente una cantidad que produce un resultado o ejerce una influencia sobre la condición particular a tratar. Las combinaciones de la presente invención pueden administrarse con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica, usando cualquier forma de dosificación convencional efectiva, incluyendo preparaciones de liberación inmediata, lenta y demorada, de administración oral, parenteral, tópica, nasal, oftálmica, óptica, sublingual, rectal, vaginal y semejantes.

Para una administración oral, las combinaciones se pueden formular en preparaciones sólidas o líquidas, tales

como cápsulas, píldoras, tabletas, pastillas, grageas, líquidos fundidos, polvos, soluciones, suspensiones o emulsiones, y se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos en la técnica para la elaboración de composiciones farmacéuticas. Las formas de dosificación sólidas pueden comprender una cápsula, que puede ser del tipo de las cápsulas de gelatina convencionales, duras o blandas, que contienen, por ejemplo, agentes tensioactivos, lubricantes y rellenos inertes, tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz.

En otra forma de realización, las combinaciones de esta invención se pueden conformar en tabletas con bases para tabletas convencionales, tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz, en combinación con aglutinantes, tales como acacia, almidón de maíz o gelatina, agentes desintegrantes dirigidos a contribuir a la degradación y la disolución de la tableta una vez administrada, tal como almidón de papa, ácido algínico, almidón de maíz y goma guar, goma tragacanto, acacia, lubricantes dirigidos a mejorar el flujo de granulación de la tableta y a evitar la adhesión del material de la tableta a las superficies de los colorantes de la tableta y los envases, por ejemplo, talco, ácido esteárico o estearato de magnesio, calcio o zinc, tinturas, agentes colorantes y agentes saborizantes, tales como menta peperina, aceite de gauteria o saborizante de cereza, dirigidos a mejorar las cualidades estéticas de las tabletas y volverlas más aceptables para el paciente.

Los excipientes apropiados para usar en las formas líquidas de dosificación oral incluyen fosfato de dicalcio y diluyentes, tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico y alcoholes polietilénicos, con o sin la adición de un agente tensioactivo, un agente de suspensión o un agente emulsionante farmacéuticamente aceptable. Puede contener diversos materiales adicionales, tales como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, las tabletas, píldoras o cápsulas se pueden recubrir con goma laca, azúcar o ambos.

Los polvos dispersables y los gránulos son apropiados para la preparación de una suspensión acuosa. Proveen el ingrediente activo en combinación con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los ejemplos de agentes dispersantes o humectantes y de suspensión apropiados son aquellos que se mencionaron con anterioridad. También puede haber excipientes adicionales presentes, por ejemplo, aquellos agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes descriptos previamente.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden tomar la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como parafina líquida o una mezcla de aceites vegetales. Los agentes emulsionantes apropiados pueden ser (1) gomas de ocurrencia natural, tales como goma acacia y goma tragacanto, (2) fosfátidos de ocurrencia natural, tales

como soja y lecitina, (3) ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitano, (4) productos de la condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilen sorbitano. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saborizantes.

Pueden formularse suspensiones oleosas suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, tal como, por ejemplo, aceite de araquís, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral, tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, tal como, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Las suspensiones pueden contener uno o más preservadores, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o *n*-propilo; uno o más agentes colorantes; uno o más agentes saborizantes; y uno o más agentes saborizantes, tales como sacarosa o sacarina.

Se pueden formular jarabes y elixires con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones pueden contener un demulcente y un preservador, tal como metil y propilparabeno, y agentes saborizantes y colorantes.

Las combinaciones de esta invención también pueden administrarse por vía parenteral, es decir, por vía subcutánea, intravenosa, intraocular, intrasínovial, intramuscular o interperitoneal, como dosificaciones

inyectables del compuesto, preferiblemente en un diluyente aceptable para el uso fisiológico, con un vehículo farmacéutico que puede ser un líquido estéril o una mezcla de líquidos, tales como agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcares relacionados, un alcohol, tal como etanol, isopropanol o alcohol hexadecílico, glicoles, tal como propilenglicol o polietilenglicol, cetales de glicerol, tales como 2,2-dimetil-1,1-dioxolan-4-metanol, éteres, tales como poli(etilenglicol) 400, un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso, un glicérido de ácido graso o un glicérido acetilado de ácido graso, con o sin la adición de un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable, tal como un jabón o un detergente, un agente de suspensión, tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa, o un agente emulsionantes, y otros coadyuvantes farmacéuticos.

Los ejemplos de aceites que pueden usarse en las formulaciones parenterales de esta invención son los aceites de petróleo de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de maní, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de vaselina y aceite mineral. Los ácidos grasos apropiados incluyen ácido oleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico y ácido mirístico. Los ésteres de ácidos grasos apropiados son, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los jabones

apropiados incluyen sales de ácidos grasos con metales alcalinos, amonio y trietanolamina, los detergentes apropiados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo, haluros de dimetil dialquil amonio, haluros de alquil piridinio y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo, sulfonatos y sulfosuccinatos de alquilo, arilo y olefina, sulfatos de alquilo, olefina, éter y monoglicéridos; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácidos grasos, y poli(oxietilen-oxipropileno), o copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno; y detergentes anfotéricos, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos, y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina, así como mezclas.

Las composiciones parenterales de esta invención típicamente contendrán entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 25% en peso de ingrediente activo en solución. También pueden usarse ventajosamente conservantes y amortiguadores. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de inyección, dichas composiciones pueden contener un agente tensioactivo no iónico que tenga un balance hidrófilo-lipófilo (HLB) preferiblemente de entre aproximadamente 12 y aproximadamente 17. La cantidad de agente tensioactivo en dicha formulación preferiblemente varía entre aproximadamente 5% y aproximadamente 15% en peso. El agente tensioactivo puede ser un único componente con el HLB indicado previamente, o puede ser una mezcla de

dos o más componentes con el HLB deseado.

Los agentes tensioactivos ilustrativos usados en las formulaciones parenterales son aquellos de la clase de los ésteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitano, por ejemplo, monooleato de sorbitano, y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con a una base hidrofóbica, formados por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

Las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de suspensiones acuosas estériles inyectables. Dichas suspensiones pueden formularse de acuerdo con métodos conocidos, usando agentes dispersantes o humectantes, y agentes de suspensión apropiados, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes, que pueden ser un fosfátido de ocurrencia natural, tal como la lecitina, un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso, por ejemplo, estearato de polioxietileno, un producto de condensación de un óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo, heptadeca-etilenoxietanol, un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol, tal como monooleato de polioxietilen sorbitol, o un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de

hexitol, por ejemplo, monooleato de polioxietilen sorbitano.

La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o una suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico aceptable para el uso parenteral. Los diluyentes y los solventes que pueden emplearse son, por ejemplo, agua, solución de Ringer, soluciones isotónicas de cloruro de sodio y soluciones isotónicas de glucosa. Además, pueden emplearse comúnmente aceites fijos estériles como solventes o medios de suspensión. Con este propósito, puede emplearse cualquier aceite blando fijo, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, pueden usarse ácidos grasos, tales como ácido oleico, en la preparación de soluciones inyectables.

También puede administrarse una composición de la invención, bajo la forma de supositorios, para la administración rectal de la droga. Pueden prepararse estas composiciones mezclando la droga con un excipiente no irritante apropiado, que sea sólido a temperaturas ordinarias, pero líquido a la temperatura del recto, y, de este modo, se funda en el recto para liberar la droga. Dichos materiales son, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicol.

Otra formulación empleada en los métodos de la presente invención utiliza dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Dichos parches transdérmicos se pueden usar para obtener una infusión continua o

discontinua de los compuestos de acuerdo con la presente invención en cantidades controladas. La construcción y el uso de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos es bien conocida en la técnica (véase, por ejemplo, la Patente de los EE.UU. N°: 5023252, publicada el 11 de junio de 1991, incorporada en la presente documentación a modo de referencia). Dichos parches se pueden construir para lograr una administración continua, pulsátil o basada en la demanda de los agentes farmacéuticos.

Las formulaciones de liberación controlada para administración parenteral incluyen formulaciones liposomales, formulaciones de microesferas poliméricas y formulaciones de geles poliméricos, que son conocidas en la técnica.

Puede ser deseable o necesario introducir la composición farmacéutica en el paciente mediante un dispositivo de administración mecánica. La construcción y el uso de dispositivos de administración mecánica para la administración de agentes farmacéuticos son bien conocidos en la técnica. Las técnicas directas, por ejemplo, para administrar una droga directamente al cerebro, comprenden comúnmente la colocación de un catéter de administración de la droga en el sistema ventricular del paciente para superar la barrera hematoencefálica. Se describe uno de estos sistemas de administración por implantación, usado para transportar los agentes a regiones anatómicas

específicas en el cuerpo, en la Patente de los EEUU N° 5011472, publicada el 30 de Abril de 1991.

Las composiciones de la invención también pueden contener otros ingredientes de composiciones convencionales farmacéuticamente aceptables, generalmente conocidos como vehículos o diluyentes, según sea necesario o se lo desee. Pueden usarse procedimientos convencionales para preparar dichas composiciones en formas de dosificación apropiadas. Dichos ingredientes y procedimientos incluyen los que se describirán en las siguientes referencias, cada una de las cuales se incorpora en la presente a modo de referencia: Powell, M.F. *et al*, "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G. "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1999, 53(6), 324-349; y Nema, S. *et al*, "Excipients and Their Use in Injectable Products" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1997, 51(4), 166-171.

Los ingredientes farmacéuticos de uso común que pueden emplearse, según sea apropiado, para formular la composición destinada a una ruta de administración determinada, incluyen:

agentes acidificantes (los ejemplos incluyen, en un sentido no taxativo, ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido nítrico);

agentes alcalinizantes (los ejemplos incluyen, en un sentido no taxativo, soluciones de amonio, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina, trolamina);

adsorbentes (los ejemplos incluyen, en un sentido no taxativo, celulosa en polvo y carbón activado);

propelentes de aerosol (los ejemplos incluyen, en un sentido no taxativo, dióxido de carbono, CCl_2F_2 , $\text{F}_2\text{ClC-CClF}_2$ y CClF_3);

agentes de desplazamiento aéreo (los ejemplos incluyen, en un sentido no taxativo, nitrógeno y argón);

conservantes antifúngicos (los ejemplos incluyen, en un sentido no taxativo, ácido benzoico, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sodio);

conservantes antimicrobianos (los ejemplos incluyen, en un sentido no taxativo, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico y timerosal);

antioxidantes (los ejemplos incluyen, en un sentido no taxativo, ácido ascórbico, palmitato de asrcobilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, sulfoxilato de formaldehído de sodio, metabisulfito de sodio);

materiales aglutinantes (los ejemplos incluyen, en un sentido no taxativo, polímeros de bloque, goma natural y sintética, poliacrilatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno-butadieno);

agentes amortiguadores (los ejemplos incluyen, en un sentido no taxativo, metafosfato de potasio, fosfato de dipotasio, acetato de sodio, citrato de sodio anhidro y citrato de sodio dihidrato);

agentes de transporte (los ejemplos incluyen, en un sentido no taxativo, jarabe de acacia, jarabe aromático, elixir aromático, jarabe de cereza, jarabe de cacao, jarabe de naranja, jarabe, aceite de maíz, aceite mineral, aceite de maní, aceite de sésamo, inyecciones bacteriostáticas de cloruro de sodio y agua bacteriostática para inyección);

agentes quelantes (los ejemplos incluyen, en un sentido no taxativo, edetato disódico y ácido edético);

colorantes (los ejemplos incluyen, en un sentido no taxativo, FD&C Rojo N° 3, FD&C Rojo N° 20, FD&C Amarillo N° 6, FD&C Azul N° 2, D&C Verde N° 5, D&C Orange N° 5, D&C Rojo N° 8, caramelo y óxido férrico rojo);

agentes clarificantes (los ejemplos incluyen, en un sentido no taxativo, bentonita);

agentes emulsionantes (los ejemplos incluyen, en un sentido no taxativo, acacia, cetomacrogol, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lecitina, monooleato de sorbitano, monoestearato de polioxietileno 50);

agentes de encapsulamiento (los ejemplos incluyen, en un

sentido no taxativo, gelatina y acetato de ftalato de celulosa);

saborizantes (los ejemplos incluyen, en un sentido no taxativo, aceite de anís, aceite de canela, cacao, mentol, aceite de naranja, aceite de menta salvaje y vainillina);

humectantes (los ejemplos incluyen, en un sentido no taxativo, glicerol, propilenglicol y sorbitol);

agentes levigantes (los ejemplos incluyen, en un sentido no taxativo, aceite mineral y glicerina);

aceites (los ejemplos incluyen, en un sentido no taxativo, aceite de araquís, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de maní, aceite de sésamo y aceite vegetal);

bases de ungüentos (los ejemplos incluyen, en un sentido no taxativo, lanolina, ungüentos hidrofílicos, ungüentos de polietilenglicol, vaselina, vaselina hidrofílica, ungüento blanco, ungüento amarillo y ungüento de agua de rosa);

potenciadores de la penetración (administración transdérmica) (los ejemplos incluyen, en un sentido no taxativo, alcoholes monohidroxilados o polihidroxilados, alcoholes mono o polivalentes, alcoholes grasos saturados o no saturados, ésteres grasos saturados o no saturados, ácidos dicarboxílicos saturados o no saturados, aceites esenciales, derivados de fosfatidilo, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas);

plastificadores (los ejemplos incluyen, en un sentido no taxativo, ftalato de dietilo y glicerol);

solventes (los ejemplos incluyen, en un sentido no

taxativo, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, glicerol, isopropanol, aceite mineral, ácido oleico, aceite de maní, agua purificada, agua para inyección, agua estéril para inyección y agua estéril para irrigación);

agentes endurecedores (los ejemplos incluyen, en un sentido no taxativo, alcohol cetílico, ceras de ésteres cetílicos, cera microcristalina, parafina, alcohol estearílico, cera blanca y cera amarilla);

bases para supositorios (los ejemplos incluyen, en un sentido no taxativo, manteca de cacao y polietilenglicoles (mezclas));

agentes tensioactivos (los ejemplos incluyen, en un sentido no taxativo, cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, polisorbato 80, laurilsulfato de sodio y monopalmitato de sorbitano);

agentes de suspensión (los ejemplos incluyen, en un sentido no taxativo, agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, caolina, metilcelulosa, tragacanto y goma vee);

agentes edulcorantes (los ejemplos incluyen, en un sentido no taxativo, aspartame, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina de sodio, sorbitol y sacarosa);

anti-adherentes para tabletas (los ejemplos incluyen, en un sentido no taxativo, estearato de magnesio y talco);

aglutinantes para tabletas (los ejemplos incluyen, en un

sentido no taxativo, acacia, ácido algínico, carboximetilcelulosa de sodio, azúcar compresible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinilpirrolidona no reticulada y almidón pregelificado);

diluyentes para tabletas y cápsulas (los ejemplos incluyen, en un sentido no taxativo, fosfato de calcio dibásico, caolina, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, carbonato de sodio, fosfato de sodio, sorbitol y almidón);

agentes de recubrimiento para tabletas (los ejemplos incluyen, en un sentido no taxativo, glucosa líquida, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato de ftalato de celulosa y goma laca);

excipientes para la compresión directa de tabletas (los ejemplos incluyen, en un sentido no taxativo, fosfato de calcio dibásico);

desintegradores para tabletas (los ejemplos incluyen, en un sentido no taxativo, ácido algínico, carboximetilcelulosa de calcio, celulosa microcristalina, poloacrilina de potasio, polivinilpirrolidona reticulada, alginato de sodio, glicolato de almidón de sodio y almidón);

deslizantes para tabletas (los ejemplos incluyen, en un sentido no taxativo, sílice coloidal, almidón de maíz y talco);

lubricantes para tabletas (los ejemplos incluyen, en un

sentido no taxativo, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico y estearato de cinc);

opacantes para tabletas/cápsulas (los ejemplos incluyen, en un sentido no taxativo, dióxido de titanio);

agentes de acabado de tabletas (los ejemplos incluyen, en un sentido no taxativo, cera de carnuba y cera blanca);

agentes espesantes (los ejemplos incluyen, en un sentido no taxativo, cera de abeja, alcohol cetílico y parafina);

agentes para proporcionar tonicidad (los ejemplos incluyen, en un sentido no taxativo, dextrosa y cloruro de sodio);

agentes para incrementar la viscosidad (los ejemplos incluyen, en un sentido no taxativo, ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, alginato de sodio y tragacanto); y

agentes humectantes (los ejemplos incluyen, en un sentido no taxativo, heptadecaetilen-oxicetanol, lecitinas, monooleato de sorbitol, monooleato de polioxietilen sorbitol, y estearato de polioxietileno).

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención se pueden ilustrar como se indica a continuación.

Solución estéril IV: Se puede preparar una solución de 5 mg/ml del compuesto deseado de esta invención usando agua estéril para inyección, y puede ajustarse el pH según sea necesario. La solución se diluye para la

administración a 1 - 2 mg/ml con dextrosa estéril 5% y se administra como una infusión IV sobre un período de 60 minutos aproximadamente.

Polvo liofilizado para una administración IV: Se puede preparar una preparación estéril con (i) 100 - 1000 mg del compuesto deseado de esta invención como un polvo liofilizado, (ii) citrato de sodio 32- 327 mg/ml, y (iii) 300 - 3000 mg de Dextrano 40. La formulación se reconstituye con salina o dextrosa 5% estéril, inyectable hasta una concentración de entre 10 y 20 mg/ml, que se diluye aún más con salina o dextrosa 5% hasta 0,2 - 0,4 mg/ml, y luego es administrada ya sea como un bolo IV o por infusión IV sobre un período de 15 - 60 minutos.

Suspensión intramuscular: Se puede preparar la siguiente solución o suspensión para inyección intramuscular:

50 mg/ml del compuesto insoluble en agua deseado de esta invención

5 mg/ml de carboximetilcelulosa de sodio

4 mg/ml de TWEEN 80

9 mg/ml de cloruro de sodio

9 mg/ml de alcohol bencílico

Cápsulas de gelatina dura: Se prepara una gran cantidad de cápsulas rellenoando cápsulas de gelatina convencionales de dos piezas con 100 mg de ingrediente activo en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio cada una.

Cápsulas de gelatina blanda: Se prepara una mezcla de ingrediente activo en un aceite digerible, tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva, y se la inyecta por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina fundida, de modo de formar cápsulas de gelatina blandas que contienen 100 mg de ingrediente activo. Las cápsulas se lavan y secan. El ingrediente activo se puede disolver en una mezcla de polietilenglicol, glicerina y sorbitol para preparar una mezcla medicinal miscible con agua.

Tabletas: Se prepara una gran cantidad de tabletas empleando procedimientos convencionales, de modo que la unidad de dosificación comprende 100 mg de ingrediente activo, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98,8 mg de lactosa. Pueden aplicarse recubrimientos acuosos y no acuosos apropiados para incrementar la palatabilidad, mejorar la elegancia y la estabilidad o demorar la absorción.

Tabletas/cápsulas de liberación inmediata: Son formas de dosificación sólidas orales elaboradas mediante procesos convencionales y novedosos. Estas unidades se toman por vía oral sin agua para una disolución y una administración inmediata de la medicación. Se mezcla el ingrediente activo en un líquido que contiene un ingrediente, tal como azúcar, gelatina, pectina y edulcorantes. Estos líquidos se solidifican en tabletas o cápsulas sólidas mediante

técnicas de secado por congelamiento y extracción en estado sólido. Los compuestos de droga pueden comprimirse con azúcares y polímeros viscoelásticos y termoelásticos para producir matrices porosas de liberación inmediata que no requieren de agua.

Método de tratamiento de cáncer

En el contexto de la presente invención, el término “cáncer” incluye, pero en un sentido no taxativo, el cáncer de mama, de pulmón, de cerebro, de los órganos reproductores, del tracto digestivo, del tracto urinario, de hígado, ocular, de piel, de cabeza y cuello, de tiroides, de paratiroides y sus metástasis distantes. Estos trastornos también incluyen mieloma múltiple, linfomas, sarcomas y leucemias.

Los ejemplos de cáncer de mama incluyen, en un sentido no taxativo, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal *in situ* y carcinoma lobular *in situ*.

Los ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, en un sentido no taxativo, carcinomas de pulmón de células pequeñas y no pequeñas, así como adenomas bronquiales y blastomas pleuropulmonares.

Los ejemplos de cáncer de cerebro incluyen, en un sentido no taxativo gliomas del tallo cerebral y el hipotálamo, astrocitoma cerebelar y cerebral, meduloblastoma, ependimoma, así como tumores neuroectodermales y pineales.

Los tumores de los órganos reproductores masculinos incluyen, en un sentido no taxativo, cáncer de próstata y testicular. Los tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen, en un sentido no taxativo, cáncer del endometrio, cervical, ovárico, vaginal y vulvar, así como sarcoma de útero.

Los tumores del tracto digestivo incluyen, en un sentido no taxativo, cánceres anales, de colon, colorrectales, esofágico, de vejiga, gástricos, pancreáticos, rectales, del intestino delgado y de las glándulas salivales.

Los tumores del tracto urinario incluyen, pero en un sentido no taxativo, cáncer de vejiga, pene, riñón, pelvis renal, uréter, uretral y papilar renal humano.

Los cánceres oculares incluyen, en un sentido no taxativo, melanoma intraocular y retinoblastoma.

Los ejemplos de cánceres hepáticos incluyen, en un sentido no taxativo, carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variantes fibrolamelares), colangiocarcinoma (carcinoma del conducto biliar intrahepático) y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

Los cánceres de piel incluyen, en un sentido no taxativo, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de células cutáneas de Merkel y cáncer cutáneo distinto del melanoma.

Los distintos tipos de cáncer de cabeza y cuello incluyen, pero en un sentido no taxativo, de laringe, de

hipofaringe, nasofaringeo, orofaringeo, labio y de la cavidad oral y de células escamosas.

Los linfomas incluyen, pero en un sentido no taxativo, linfoma relacionado con SIDA, linfoma no Hodgkin, linfoma de linfocitos T cutáneo, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central.

Los sarcomas incluyen, en un sentido no taxativo, sarcoma de los tejidos blandos, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rhabdomyosarcoma.

Las leucemias incluyen, en un sentido no taxativo, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielogénica crónica y leucemia de las células pilosas.

La presente invención se relaciona con un método para usar las combinaciones de la presente invención, para tratar cáncer, como se describió *infra*, en particular NSCLC, CRC, melanoma, cáncer de páncreas, hepatocito o cáncer de mama en mamíferos. Las combinaciones se pueden utilizar para inhibir, bloquear, reducir, disminuir, etc., la proliferación celular y/o la división celular, y/o para producir apoptosis, en el tratamiento o la profilaxis de cáncer, en particular NSCLC, CRC, melanoma, cáncer de páncreas, carcinoma de hepatocitos o cáncer de mama. Este método comprende administrarle a un mamífero que lo necesita, incluyendo un ser humano, una cantidad de un compuesto de esta invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, forma polimórfica, metabolito, hidrato,

solvato o éster de ésta; etc. que sea eficaz para el tratamiento o la profilaxis de cáncer, en particular NSCLC, CRC, melanoma, cáncer de páncreas, carcinoma de hepatocitos o cáncer de mama.

El término "tratando" o "tratamiento", según se estableció en todo este documento se usa de la manera convencional, por ejemplo, el manejo o cuidado de un sujeto con el propósito de combatir, aminorar, reducir, aliviar, mejorar la condición, etc., de una enfermedad o trastorno, tal como un carcinoma.

Dosis y administración

La dosificación eficaz de las sales de esta invención para el tratamiento de cada indicación deseada puede determinarse fácilmente en base a las técnicas de laboratorio estándar conocidas para evaluar los compuestos de utilidad en el tratamiento o la profilaxis del cáncer, en particular cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer colorrectal (CRC), melanoma, cáncer de páncreas, carcinoma de hepatocitos o cáncer de mama, mediante pruebas de toxicidad estándar y mediante ensayos farmacológicos estándar para determinar el tratamiento de las condiciones identificadas previamente en mamíferos, y por comparación de estos resultados con los resultados de los medicamentos conocidos que se usan para tratar estas condiciones. La cantidad de ingrediente activo a administrar en el tratamiento de la condición puede variar ampliamente de acuerdo con dichas consideraciones, tales

como la combinación particular y la unidad de dosificación empleada, el modo de administración, el período de tratamiento, la edad y el sexo del paciente tratado, y la naturaleza y la extensión de la condición a tratar.

La cantidad total de ingrediente activo que será administrada varía en general en el rango entre aproximadamente 0,001 mg/kg y aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día y preferentemente entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día. Los programas de dosificación clínicamente útiles varían en un rango entre una dosificación de una a tres veces por día y una dosificación una vez cada cuatro semanas. Además, el "descanso de la droga" durante el cual un paciente no recibe dosis de la droga por un período de tiempo determinado, puede ser beneficioso para el balance global entre efecto farmacológico y la capacidad de tolerancia. Una dosificación unitaria puede contener entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 1,500 mg de ingrediente activo, y puede ser administrada una o más veces por día o menos que una vez por día. La dosificación diaria promedio para una administración por inyección, incluyendo inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales, y el uso de técnicas de infusión, será preferiblemente de entre 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación diaria rectal promedio será preferiblemente de entre 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal total. El

régimen de dosificación diaria vaginal promedio será preferiblemente de entre 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación diaria tópica promedio será preferiblemente de entre 0,1 y 200 mg, donde las dosis se administran entre una y cuatro veces por día. La concentración transdérmica será preferentemente la que se requiere para mantener una dosis diaria entre 0,01 y 200 mg/kg. El régimen de dosificación diaria promedio por inhalación comprenderá preferentemente entre 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal total.

Por supuesto, el régimen de dosificación inicial y continuo específico para cada paciente varía de acuerdo con la naturaleza y severidad de la afección como lo podrá determinar el médico a cargo del paciente, con la actividad de la combinación específica empleada, la edad y condición general del paciente, el tiempo de administración, la ruta de administración, la velocidad de excreción de la droga, las combinaciones de droga y semejantes. El modo de tratamiento deseado y la cantidad de dosis de una combinación de la presente invención, o una sal, un éster o una composición farmacéuticamente aceptable de éste, pueden ser evaluados por aquellos versados en la técnica, usando pruebas de tratamiento convencionales.

Terapias con combinaciones del componente A descrito *supra*, el componente B descrito *supra* y el componente C: uno o más agentes farmacéuticos adicionales.

Las combinaciones de componente A y componente B de

esta invención se pueden administrar como único agente farmacéutico o en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales donde la combinación resultante de los componentes A, B y C no causa efectos adversos inaceptables. Por ejemplo, las combinaciones de los componentes A y B de esta invención se pueden combinar con el componente C, es decir, uno o más agentes farmacéuticos adicionales, tal como agentes anti-angiogénicos, anti-hiperproliferativos, antiinflamatorios, analgésicos, inmunorreguladores, diuréticos, antiarrítmicos, anti-hipercolesterólicos, anti-dislipidémicos, anti-diabéticos o antivirales conocidos, y semejantes, así como con mezclas y combinaciones de los mismos.

El componente C puede ser uno o más agentes farmacéuticos tales como aldesleuquina, ácido alendrónico, alfaferona, alitretinoína, alopurinol, aloprim, aloxi, altretamina, aminoglutetimida, amifostina, amrubicina, amsacrina, anastrozol, anzmet, aranesp, arglabina, trióxido de arsénico, aromasina, 5-azacitidina, azatioprina, BCG o *Tice* BCG, bestatina, acetato de betametasona, fosfato de betametasona sódica, bexaroteno, sulfato de bleomicina, broxuridina, bortezomib, busulfán, calcitonina, campat, capecitabina, carboplatino, casodex, cefesona, celmoleuquina, cerubidina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, cladribina, ácido clodrónico, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, DaunoXome, decadrón, fosfato de decadrón, delestrógeno, denileuquina

diftitox, depo-medrol, deslorelina, dexametasona,
 dexrazoxano, dietilestilbestrol, diflucano, docetaxel,
 doxifluridina, doxorubicina, dronabinol, DW-166HC, eligard,
 elitek, ellence, emend, epirubicina, epoetina alfa,
 epógeno, eptaplatino, ergamisol, estrace, estradiol,
 fosfato de estramustina sódica, etinilestradiol, etiol,
 ácido etidrónico, etopofos, etopósido, fadrozol, farstón,
 filgrastim, finasteride, fligrastim, floxuridina,
 fluconazol, fludarabina, monofosfato de 5-fluoro-
 deoxiuridina, 5-fluorouracilo (5-FU), fluoximesterona,
 flutamida, formestano, fosteabina, fotemustina,
 fulvestrant, gammagard, gemcitabina, gentuzumab, gleevec,
 gliadel, goserelina, granisetron HCl, histrelina,
 hicantina, hidrocortona, eritro-hidroxinoniladenina,
 hidroxiurea, ibritumomab tiuxetano, idarubicina,
 ifosfamida, interferón alfa, interferón-alfa 2, interferón
 alfa-2A, interferón alfa-2B, interferón alfa-n1, interferón
 alfa-n3, interferón beta, interferón gamma-1a,
 interleuquina-2, intrón A, iressa, irinotecan, Kytril,
 sulfato de lentinan, letrozol, leucovorina, leuprolida,
 acetato de leuprolida, lenalidomida, levamisol, sal de
 calcio del ácido levofolínico, levotroide, levoxilo,
 lomustina, lonidamina, marinol, mecloretamina,
 mecobalamina, acetato de medroxiprogesterona, acetato de
 megestrol, melfalán, menest, 6-mercaptopurina, Mesna,
 metotrexato, metvix, miltefosina, minociclina, mitomicina
 C, mitotano, mitoxantrona, Modrenal, Miocet, nedaplatino,

neulasta, neumega, neupogen, nilutamida, nolvadex, NSC-631570, OCT-43, octreotida, ondansetrón HCl, orapred, oxaliplatino, paclitaxel (cuando el componente B no es precisamente paclitaxel), pediapred, pegaspargasa, Pegasis, pentostatina, picibanilo, pilocarpina HCl, pirarubicina, plicamicina, porfímero sódico, prednimustina, prednisolona, prednisona, premarina, procarbazona, procrit, raltitrexed, rebif, etidronato de renio-186, rituximab, roferón-A, romurtida, salagen, sandostatina, sargramostim, semustina, sizofiran, sobuzoxano, solu-medrol, ácido esparfósico, terapia con células madre, estreptozocina, cloruro de estroncio-89, sintroide, tamoxifeno, tamsulosina, tasonermina, tastolactona, taxotere, teceleuquina, temozolomida, tenipósido, propionato de testosterona, testred, tioguanina, tiotepa, tirotropina, ácido tiludrónico, topotecán, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, treosulfán, tretinoína, trexal, trimetilmelamina, trimetrexato, acetato de triptorelina, pamoato de triptorelina, UFT, uridina, valrubicina, vesnarinona, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, virulizina, zinecard, estimalamer zinostatina, zofrán, ABI-007, acolbifeno, actinmune, afinítak, aminopterina, arzoxifeno, asoprisnilo, atamestano, atrasentán, BAY 43-9006 (sorafenib), avastina, CCI-779, CDC-501, celebrex, cetuximab, crisnatol, acetato de ciproterona, decitabina, DN-101, doxorubicina-MTC, dSLIM, dutasterida, edotecarina, eflornitina, exatecán,

fenretinide, diclorhidrato de histamina, implante de hidrogel de histrelina, holmio-166 DOTMP, ácido ibandrónico, interferón gamma, intrón-PEG, ixabepilona, hemocianina de lapa, L-651582, lanreotide, lasofoxifeno, libra, lonafarnib, miproxifeno, minodronato, MS-209, MTP-PE liposómico, MX-6, nafarelina, nemorubicina, neovastat, nolatrexed, oblimersen, onco-TCS, osidem, paclitaxel poliglutamato, pamidronato disódico, PN-401, QS-21, quazepam, R-1549, raloxifeno, ranpirnase, ácido 13-cis-retinoico, satraplatino, seocalcitol, T-138067, tarceva, taxoprexina, talidomida, timosina alfa 1, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, TLK-286, toremifeno, TransMID-107R, valspodar, vapreotide, vatalanib, verteporfina, vinflunina, Z-100, ácido zoledrónico o combinaciones de estos.

Como alternativa, dicho componente C puede ser uno o más agentes farmacéuticos adicionales seleccionados entre gemcitabina, paclitaxel (cuando el componente B no es paclitaxel), cisplatino, carboplatino, butirato de sodio, 5-FU, doxirubicina, tamoxifeno, etopósido, trastumazab, gefitinib, intrón A, rapamicina, 17-AAG, U0126, insulina, un derivado de insulina, un ligando PPAR, una droga de sulfonilurea, un inhibidor de la α -glucosidasa, una biguanida, un inhibidor de PTP-1B, un inhibidor de DPP-IV, un inhibidor de 11-beta-HSD, GLP-1, un derivado de GLP-1, GIP, un derivado de GIP, PACAP, un derivado de PACAP, secretina o un derivado de secretina.

Los agentes anti-hiperproliferativos opcionales que se pueden agregar como componente C a la combinación de los componentes A y B de la presente invención incluyen, en un sentido no taxativo, los compuestos indicados para los regímenes de quimioterapia del cáncer en la 11^a edición de *Merck Index*, (1996), que se incorpora en la presente documentación a modo de referencia, tales como asparraginas, bleomicina, carboplatina, carmustina, clorambucilo, cisplatina, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, etopósido, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxiurea, ifosfamida, irinotecan, leucovorina, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazona, raloxifen, estreptozocina, tamoxifeno, tioguanina, topotecán, vinblastina, vincristina y vindesina.

Otros agentes antihiperproliferativos apropiados para usarse como componente C con la combinación de los componentes A y B de la presente invención incluyen, en un sentido no taxativo, aquellos compuestos que pueden usarse en el tratamiento de enfermedades neoplásicas, según se indica en *Goodman y Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics* (novena edición), editado por Molinoff et al., publicado por McGraw-Hill, páginas 1225-1287, (1996), que se incorpora en la presente documentación a modo de referencia, tales como aminoglutetimida, L-asparraginas,

azatioprina, 5-azacitidina, cladribina, busulfán, dietilestilbestrol, 2'0,2'-difluorodeoxicitidina, docetaxel, eritrohidroxinoniladenina, etinil estradiol, 5-fluorodesoxiuridina, monofosfato de 5-fluorodeoxiuridina, fosfato de fludarabina, fluoximesterona, flutamida, caproato de hidroxiprogesterona, idarrubicina, interferón, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalán, mitotano, paclitaxel (cuando el componente B no es precisamente paclitaxel), pentostatina, N-fosfonoacetil-L-aspartato (PALA), plicamicina, semustina, tenipósido, propionato de testosterona, tiotepa, trimetilmelamina, uridina y vinorelbina.

Otros agentes antihiperproliferativos apropiados para usarse como componente C con la combinación de los componentes A y B de la presente invención incluyen, en un sentido no taxativo, otros agentes anticáncer, tales como epotilona y sus derivados, irinotecan, raloxifeno y topotecán.

En general, el uso de agentes citotóxicos y/o citostáticos como componente C en combinación con una combinación de los componentes A y B sal de la presente invención contribuirá a:

(1) obtener una mayor eficacia en la reducción del crecimiento de un tumor, o aún permitirá eliminar el tumor, en comparación con la administración de cada agente por separado,

(2) poder administrar menores cantidades de los

agentes quimioterapéuticos empleados,

(3) proporcionar un tratamiento quimioterapéutico que sea bien tolerado en el paciente, con menos complicaciones farmacológicas perjudiciales que las observadas con quimioterapias con agentes individuales y otras terapias de combinación,

(4) poder tratar un espectro más amplio de distintos tipos de cáncer en mamíferos, especialmente humanos,

(5) obtener una tasa de respuesta más elevada entre los pacientes tratados,

(6) obtener un tiempo de supervivencia más largo entre los pacientes tratados, en comparación con los tratamientos quimioterapéuticos convencionales,

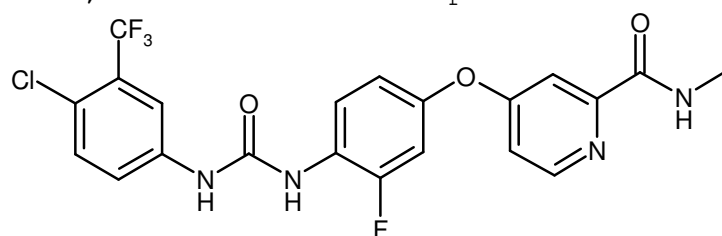
(7) lograr un tiempo de progresión tumoral más prolongado, y/u

(8) obtener resultados de eficacia y tolerabilidad al menos tan buenos como los obtenidos con el uso de los agentes por separado, en comparación con las instancias conocidas donde otras combinaciones de agentes anti-cáncer produzcan efectos de antagonismo.

Ejemplos:

Las abreviaturas usadas en la sección de Ejemplos en la presente son:

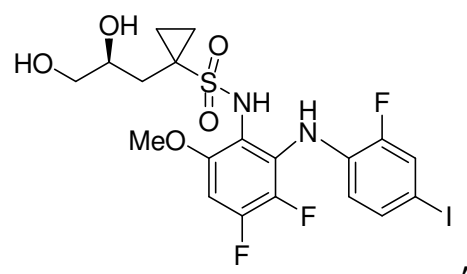
"cA", se refiere al compuesto de la fórmula (Ia):



(Ia)

que es un compuesto de la fórmula (I) en la Solicitud de Patente Internacional PCT/US2004/023500, publicada como WO 2005/009961 A2 el 3 de febrero, 2005, (que se incorpora por completo en la presente a modo de referencia), y que constituye un ejemplo del componente A, descrito y definido en la presente.

"cB", se refiere al compuesto del Ejemplo 56 de WO 2007/014011 A2, es decir, (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida, de la siguiente estructura:



que es un ejemplo del componente B, descrito y definido en la presente.

La invención se demuestra en el siguiente Ejemplo que no pretende limitar la invención en modo alguno:

EJEMPLO

Método: Estudios de la combinación *in vitro*

Se evaluaron los efectos de la combinación de cA y cB usando un análisis de isobologramas para el índice de combinación. Los parámetros de eficacia fueron la mediana del efecto en un ensayo de proliferación celular de 72 horas. Brevemente, se plaquearon células en una placa de 384 cavidades con 25 µl de medio. Después de 24 horas, se

usaron 5 µl del medio experimental que contiene ya sea cB, cA, o la combinación de cB más cA a una relación diferente (0,9x cB + 0,1x cA, 0,7x cB + 0,3x cA, 0,5x cB + 0,5x cA, 0,3x cB + 0,7x cA, 0,1x cB + 0,9x cA) para efectuar diluciones en serie al triple a fin de generar 7 curvas de dosis. Los experimentos se condujeron por triplicado.

El mapeo de EC₅₀/IC₅₀ se determinó por medio de un ajuste de 4 parámetros usando el software de la compañía. Se calcularon las correspondientes dosis de componente de cB y cA en E(I)C₅₀ y se usaron para construir los isobologramas. Se analizó el efecto de múltiples drogas como describió Chou (*Pharmacology Reviews*, 2006) y el índice de combinación se calculó usando la siguiente fórmula:

$$\text{Índice de combinación} = [cBx]/cB' + [cAx]/cA'$$

cBx y cAx se refieren a la concentración de cB y cA al valor de EC₅₀/IC₅₀ cuando están combinados. cB' y cA' se refieren a los valores de EC₅₀/IC₅₀ para cB y cA, respectivamente, como un solo agente. En este análisis, los valores del índice de combinación 0-0,3, 0,3-0,6 y 0,6-0,9, se definieron como sinergia muy fuerte, sinergia fuerte y sinergia, respectivamente.

Resultados:

Se condujeron estudios de combinaciones *in vitro* entre cB y cA en las dos líneas celulares de HCC, PLC/PRF/5 y Hep3B. En la línea celular Hep3B se midieron valores para el índice de combinación de entre 0,71-0,33 en 4 de 5

proporciones de combinación de dosis, lo cual era indicativo de efectos sinérgicos o aún sinérgicos fuertes para la combinación de las dos drogas.

En la línea celular PLC/PRF/5, se midieron valores para el índice de combinación de entre 0,63-0,83 en 5 de 5 proporciones de combinación diferentes, lo cual es indicativo de un efecto sinérgico para la combinación de cB y cA.

Véase la Figura 1/2

Figura 1/2: Se muestra un análisis del índice de combinación y de isobologramas acerca de la interacción droga-droga entre cB y cA contra la proliferación en la línea celular de cáncer HCC, Hep3B. Se condujeron experimentos como se describe en el método. Las concentraciones superiores de cB y cA son de 30 μ M. El mapeo [MAPPING] de IC_{50} , se refiere al valor de IC_{50} obtenido de la curva de dosis-respuesta de ya sea cB o cA solo, o de cB más cA con la proporción indicada en la tabla, donde la concentración relativa superior se define como 1.

Véase la Figura 2/2

Figura 2/2: Se muestra un análisis del índice de combinación y de isobologramas acerca de la interacción droga-droga entre cB y cA contra la proliferación en la línea celular de cáncer HCC, PLC/PRF/5. Los experimentos se condujeron como se describe en el método. Las concentraciones superiores de cB y cA son de 30 μ M. El

mapeo [*MAPPING*] de IC_{50} , se refiere al valor de IC_{50} obtenido de la curva de dosis-respuesta de ya sea cB o cA solo, o de cB más cA con la proporción indicada en la tabla, donde la concentración relativa superior se define como 1.

La combinación con compuestos de difenil urea sustituida con omega-carboxiarilo también puede incluir más de un compuesto: podría comprender dos o más compuestos.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación de:

componente A: uno o más compuestos difenilurea omega-carboxiaril-sustituidos de fórmula general (I):



(I)

en donde

D es $-NH-C(O)-NH-$,

A es una unidad sustituida de hasta 40 átomos de carbono de la fórmula: $-L-(M-L^1)_q$, donde L es una estructura cíclica de 5 o 6 miembros directamente unida a D, L^1 comprende una unidad cíclica sustituida con al menos 5 miembros, M es un grupo puente con al menos un átomo, q es un entero entre 1-3; y cada estructura cíclica de L y L^1 contiene 0-4 miembros del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y

B es una unidad arilo o heteroarilo hasta tricíclica sustituida o no sustituida de hasta 30 átomos de carbono con al menos una estructura cíclica de 6 miembros directamente unida a D que contiene 0-4 miembros del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre,

donde L^1 está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en $-SO_2R_x$, $-C(O)R_x$ y $-C(NR_y)R_z$,

R_y es hidrógeno o una unidad basada en carbono de hasta 24 átomos de carbono que opcionalmente contiene heteroátomos seleccionados entre N, S y O y opcionalmente

halosustituida, hasta per halo,

R_z es hidrógeno o una unidad basada en carbono de hasta 30 átomos de carbono que opcionalmente contiene heteroátomos seleccionados entre N, S y O y está opcionalmente sustituida con halógeno, hidroxil y sustituyentes basados en carbono de hasta 24 átomos de carbono, que opcionalmente contienen heteroátomos seleccionados entre N, S y O y están opcionalmente sustituidos con halógeno;

R_x es R_z o NR_aR_b donde R_a y R_b son

a) en forma independiente hidrógeno,

una unidad basada en carbono de hasta 30 átomos de carbono que opcionalmente contiene heteroátomos seleccionados entre N, S y O y está opcionalmente sustituida con halógeno, hidroxil y sustituyentes basados en carbono de hasta 24 átomos de carbono, que opcionalmente contienen heteroátomos seleccionados entre N, S y O y están opcionalmente sustituidos con halógeno, o

$-OSi(R_f)_3$ donde R_f es hidrógeno o una unidad basada en carbono de hasta 24 átomos de carbono que opcionalmente contiene heteroátomos seleccionados entre N, S y O y está opcionalmente sustituida con halógeno, hidroxil y sustituyentes basados en carbono de hasta 24 átomos de carbono, que opcionalmente contienen heteroátomos seleccionados entre N, S y O y están opcionalmente sustituidos con halógeno; o

b) R_a y R_b juntos forman una estructura heterocíclica

de entre 5 y 7 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, o una estructura heterocíclica de entre 5 y 7 miembros sustituida con 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O sustituida con halógeno, hidroxí o sustituyentes basados en carbono de hasta 24 átomos de carbono, que opcionalmente contienen heteroátomos seleccionados entre N, S y O y están opcionalmente sustituidos con halógeno; o

c) uno de R_a o R_b es $-C(O)-$, un grupo C_1-C_5 alquileo divalente o un grupo C_1-C_5 alquileo divalente sustituido unido a la unidad L para formar una estructura cíclica con al menos 5 miembros, donde los sustituyentes del grupo C_1-C_5 alquileo divalente sustituido se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxí, y sustituyentes basados en carbono de hasta 24 átomos de carbono, que opcionalmente contienen heteroátomos seleccionados entre N, S y O y están opcionalmente sustituidos con halógeno;

donde B está sustituido, L está sustituido o L^1 está adicionalmente sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno, hasta per-halo, y W_n , donde n es 0-3;

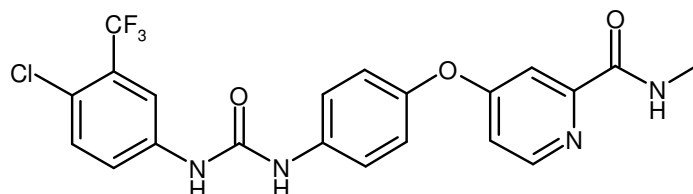
donde cada W se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $-CN$, $-CO_2R^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-C(O)-R^7$, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NR^7R^7$, $-NR^7C(O)OR^7$, $-NR^7C(O)R^7$, $-Q-Ar$, y unidades basadas en carbono de hasta 24 átomos de carbono, que opcionalmente contienen heteroátomos seleccionados entre N, S y O y están opcionalmente

sustituidas con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, $-\text{NR}^7\text{R}^7$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ y halógeno hasta per-halo; donde cada R^7 se selecciona en forma independiente entre H o una unidad basada en carbono de hasta 24 átomos de carbono, que opcionalmente contiene heteroátomos seleccionados entre N, S y O y está opcionalmente sustituida con halógeno,

donde Q es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}^7)-$, $-(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{S}-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^7)-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-\text{CHX}^a-$, $-\text{CX}^a_2-$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_m-$ y $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{CH}_2)_m-$, donde $m=1-3$, y X^a es halógeno; y

Ar es una estructura aromática de 5 o 6 miembros que contiene 0-2 miembros seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituida con halógeno, hasta per-halo, y está opcionalmente sustituida con Z_{n1} , donde $n1$ es entre 0 y 3 y cada Z se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, $-\text{NR}^7\text{R}^7$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, y una unidad basada en carbono de hasta 24 átomos de carbono, que opcionalmente contiene heteroátomos seleccionados entre N, S y O y está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{COR}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^7\text{R}^7$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, y $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, con R^7 como se define precedentemente,

con la condición de que dicho compuesto de fórmula general (I) no es:

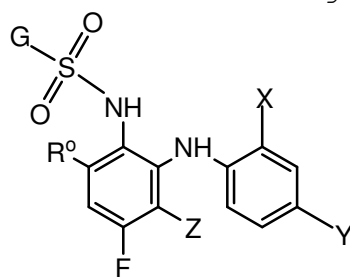


o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable de los mismos;

opcionalmente en forma de una formulación farmacéutica que se provee lista para su uso para administrarse simultáneamente, concurrentemente, por separado o en forma secuencial;

y

componente B: uno o más compuestos N-(2-arilamino)arilsulfonamida de fórmula general (II):



(B)

donde G es R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d}, R_{1e}, Ar₁, Ar₂ o Ar₃; R° es H, halógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₄ alcoxi, C₃-C₆ cicloalquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, dichos grupos alquilo, cicloalquilo, alquenilo, y alquinilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halógeno, OH, CN, cianometilo, nitro, fenilo, y trifluorometilo, y dichos grupos C₁-C₆ alquilo y C₁-C₄ alcoxi también están opcionalmente sustituidos con

OCH₃ o OCH₂CH₃; X es F, Cl o metilo; Y es I, Br, Cl, CF₃, C₁-C₃ alquilo, C₂-C₃ alqueno, C₂-C₃ alquino, ciclopropilo, fenilo, piridilo, pirazolilo, OMe, OEt, o SMe, donde todos dichos grupos metilo, etilo, C₁-C₃ alquilo, y ciclopropilo de X y Y están opcionalmente sustituidos con OH, donde todos dichos grupos fenilo, piridilo, pirazolilo de Y están opcionalmente sustituidos con halógeno, acetilo, metilo, y trifluorometilo, y todos dichos grupos metilo de X y Y están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres átomos de F; y Z es H o F,

donde R_{1a} es metilo, opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de flúor o 1-3 átomos de cloro, o con OH, ciclopropoxi, o C₁-C₄ alcoxi, donde las unidades C₁-C₄ alquilo de dichos grupos C₁-C₄ alcoxi están opcionalmente sustituidos con un grupo hidroxilo o metoxi, y donde todos los grupos C₂-C₄ alquilo dentro de dicho C₁-C₄ alcoxi están opcionalmente sustituidos adicionalmente con un segundo grupo OH;

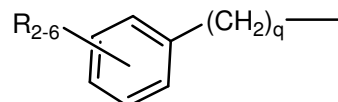
R_{1b} es CH(CH₃)-C₁₋₃ alquilo o C₃-C₆ cicloalquilo, donde dichos grupos metilo, alquilo, y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre F, Cl, Br, I, OH, C₁-C₄ alcoxi, y CN;

R_{1c} es (CH₂)_nO_mR', donde m es 0 o 1; donde, cuando m es 1, n es 2 o 3, y cuando m es 0, n es 1 o 2; y donde R' es C₁-C₆ alquilo, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre F, Cl, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, y C₃-C₆ cicloalquilo;

R_{1d} es C(A)(A')(B)- donde B, A, y A' son, en forma

independiente, H o C₁₋₄ alquilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos OH o átomos de halógeno, o A y A', junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, forman un anillo saturado de 3 a 6 miembros, donde dicho anillo opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos seleccionados, en forma independiente, entre O, N, y S y está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados en forma independiente entre metilo, etilo, y halo;

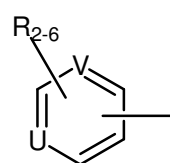
R_{1e} es bencilo o 2-feniletilo, en donde el grupo fenilo es



opcionalmente sustituido

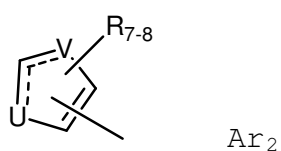
donde q es 1 o 2, R₂, R₃ y R₄ son, en forma independiente, H, F, Cl, Br, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₃, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, etilo, *n*-propilo, isopropilo, ciclopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, y metilsulfonilo, y R₄ también puede ser nitro, acetamido, amidinilo, ciano, carbamoilo, metilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metil-1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-1*H*-tetrazolilo, N-morfolinilo carbonilamino, N-morfolinilsulfonilo, y N-pirrolidinilcarbonilamino; R₅ y R₆ son, en forma independiente, H, F, Cl, o metilo;

Ar₁ es



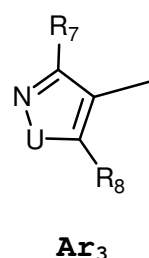
donde U y V son, en forma independiente, N, CR₂ o CR₃; R₂, R₃ y R₄ son, en forma independiente, H, F, Cl, Br, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₃, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, etilo, *n*-propilo, isopropilo, ciclopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, y metilsulfonilo, y R₄ también puede ser nitro, acetamido, amidinilo, ciano, carbamoilo, metilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metil-1,3,4-oxadiazol, 1,3,4-tiadiazol, 5-metil-1,3,4-tiadiazol 1H-tetrazolilo, N-morfolinilcarbonilamino, N-morfolinilsulfonilo y N-pirrolidinilcarbonilamino; R₅ y R₆ son, en forma independiente, H, F, Cl o metilo;

Ar₂ es



donde la línea entrecortada representa una unión doble que puede localizarse formalmente entre V y el carbono entre U y V, o entre U y el carbono entre U y V; donde U es -S-, -O- o -N = y donde, cuando U es -O- o -S-, V es -CH=, -CCl= o -N =; y cuando U es -N =, V CH=, o -NCH₃-; R₇ y R₈ son, en forma independiente, H, metoxicarbonilo, metilcarbamoilo, acetamido, acetilo, metilo, etilo, trifluorometilo, o halógeno.

Ar₃ es



donde U es -NH-, -NCH₃- o -O-; y R₇ y R₈ son, en forma independiente, H, F, Cl, o metilo;

o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable de los mismos;

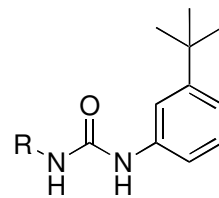
opcionalmente en forma de una formulación farmacéutica que se provee lista para su uso para administrarse simultáneamente, concurrentemente, por separado o en forma secuencial;

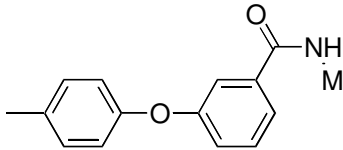
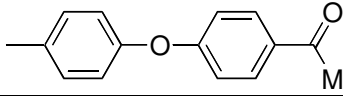
y, opcionalmente,

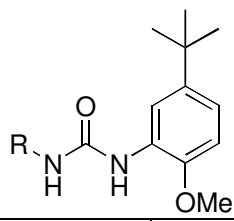
componente C: uno o más agentes farmacéuticos adicionales.

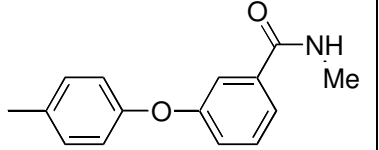
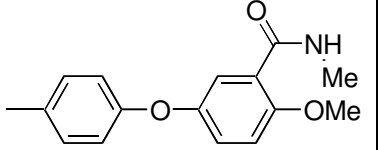
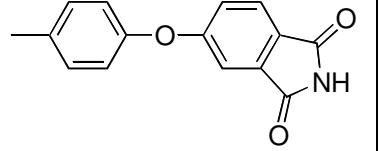
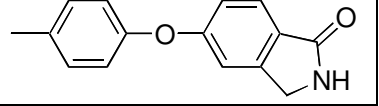
2. La combinación de acuerdo con la reivindicación 1, donde:

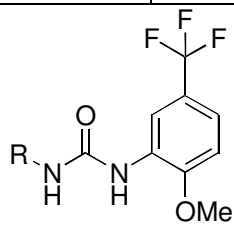
dicho componente A es uno o más compuestos difenilurea omega-carboxiaril-sustituidos de fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que se seleccionan entre la lista que consiste en:

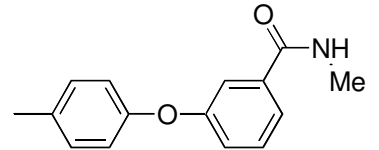
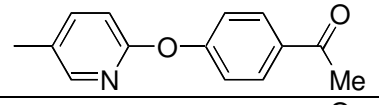
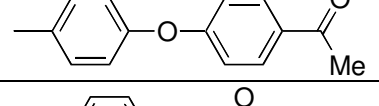
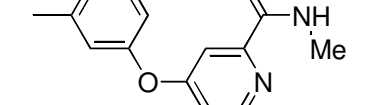


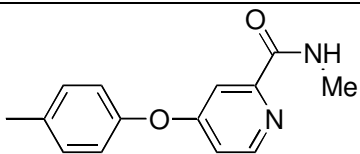
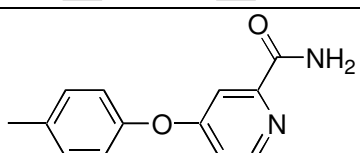
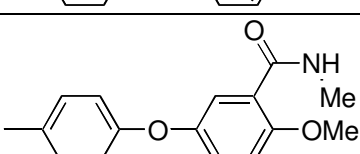
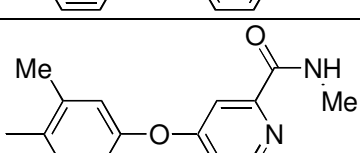
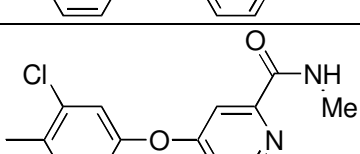
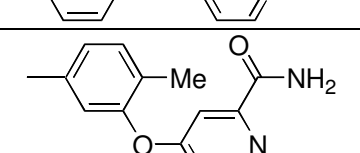
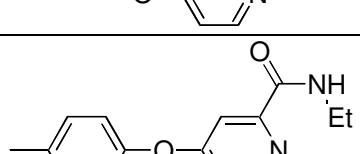
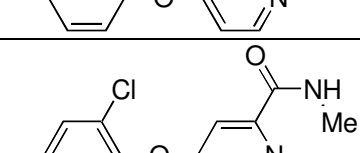
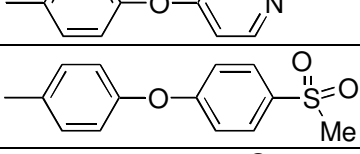
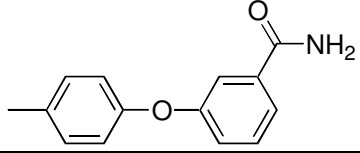
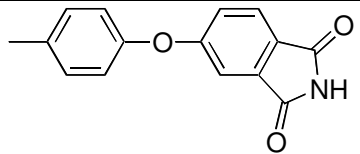
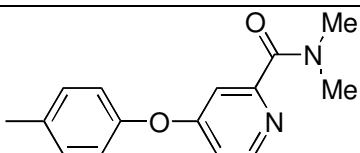
Número de Ejemplo	R
1	
2	
3	

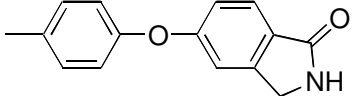
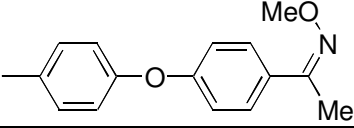
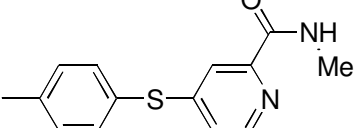
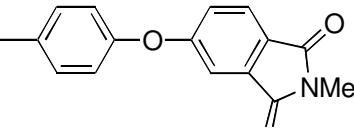
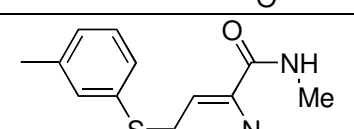
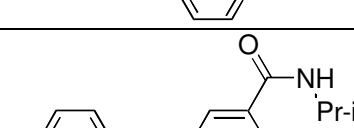
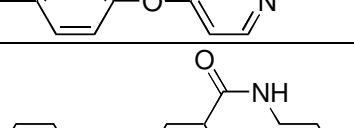
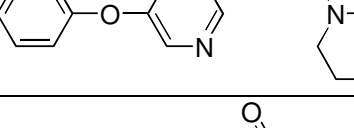
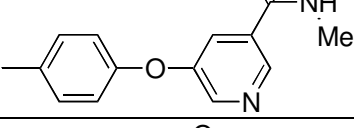
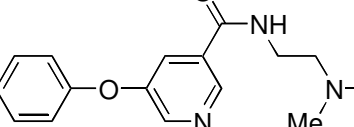


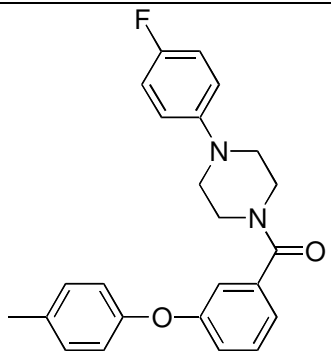
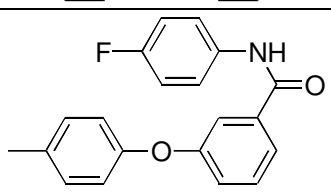
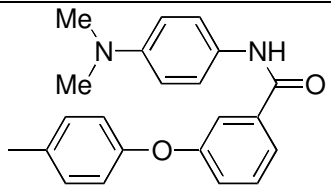
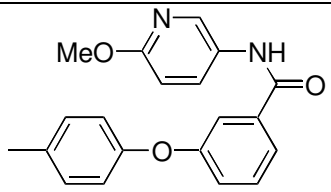
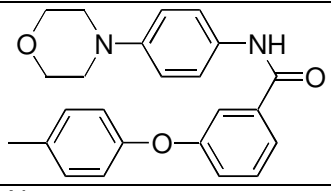
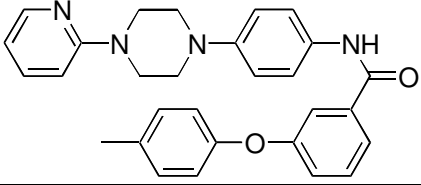
Número de Ejemplo	R
4	
5	
6	
7	

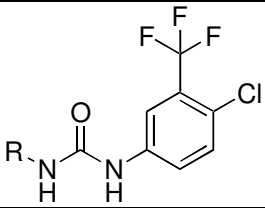


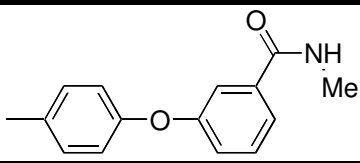
Número de Ejemplo	R
8	
9	
10	
11	
12	

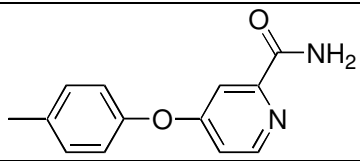
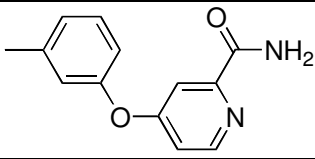
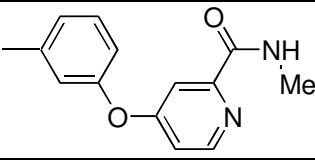
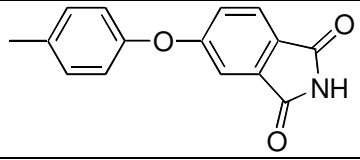
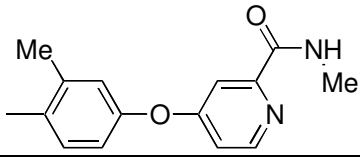
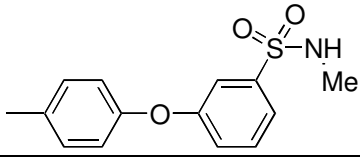
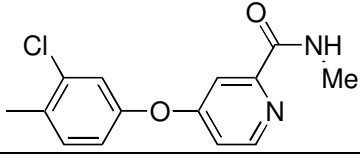
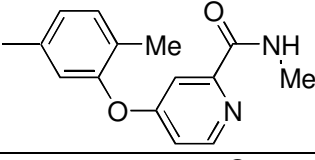
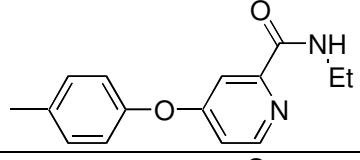
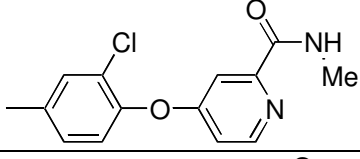
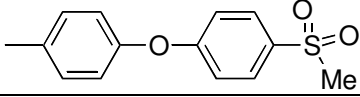
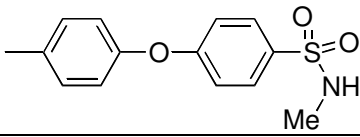
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	

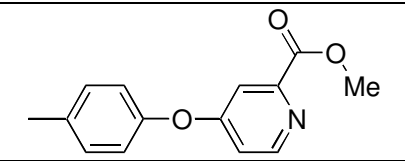
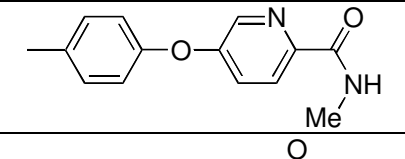
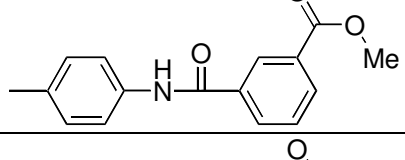
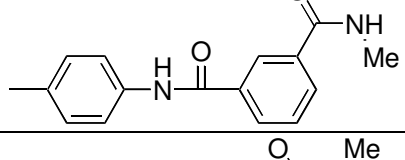
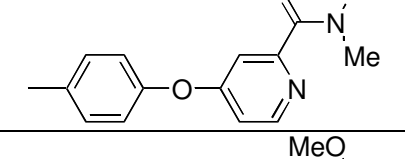
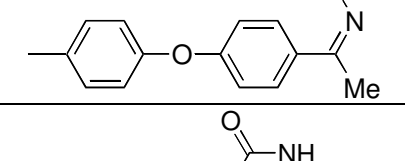
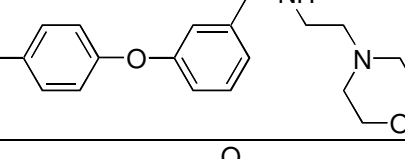
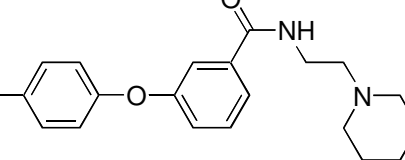
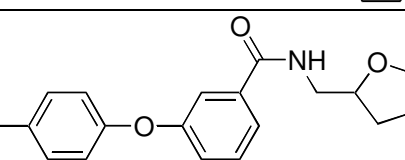
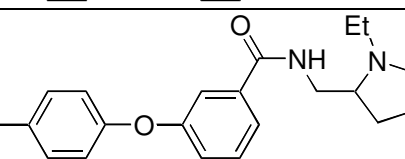
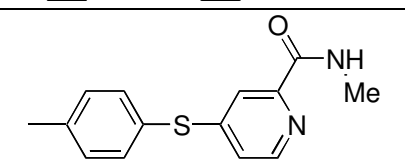
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	

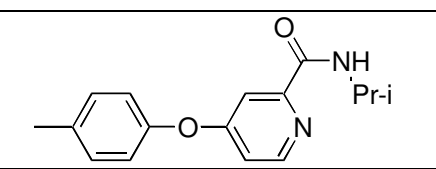
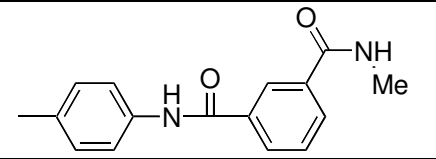
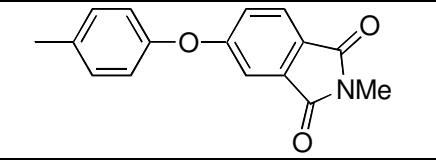
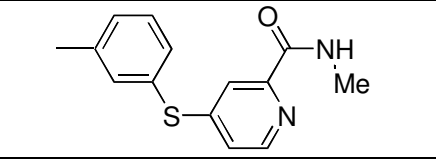
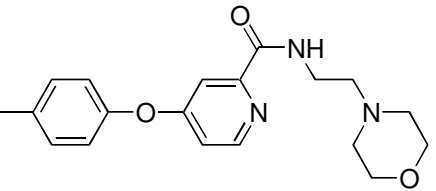
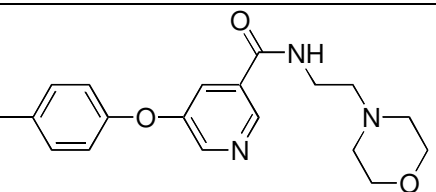
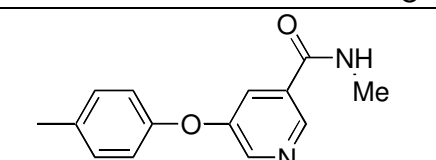
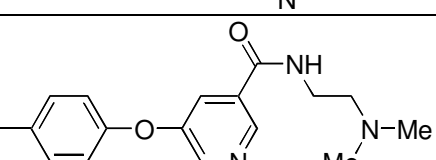
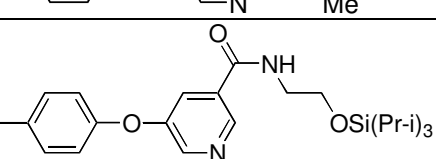
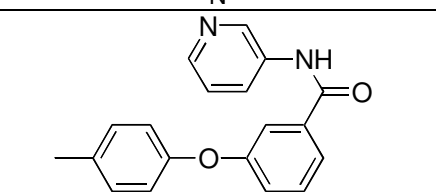
35	
36	
37	
38	
39	
40	

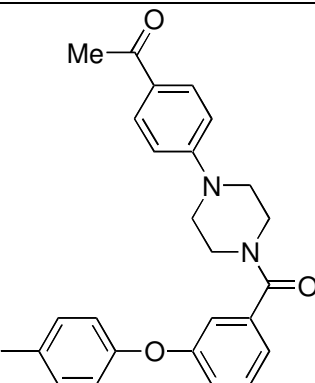
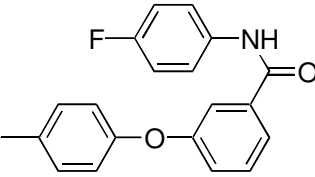
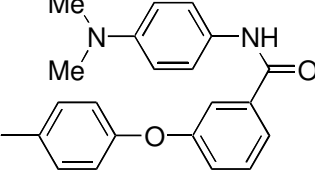
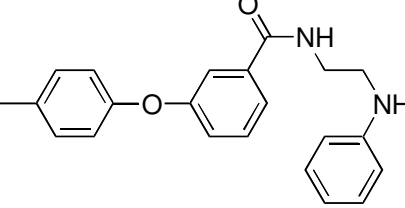
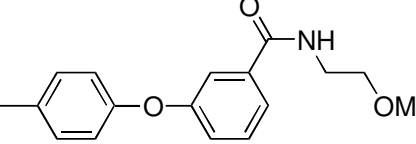
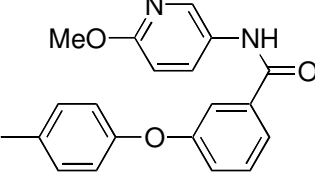
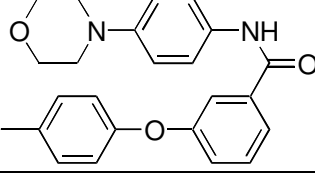
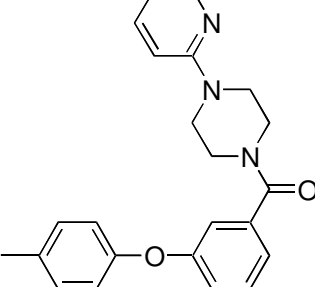


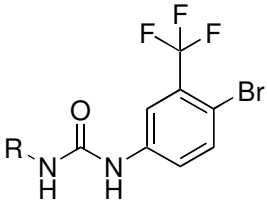
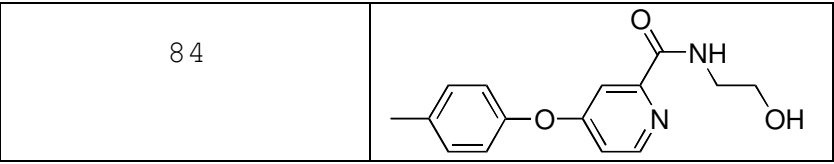
Número de Ejemplo	R
41	

43	 <chem>Nc1ccc(Oc2ccncc2)cc1</chem>
44	 <chem>Nc1ccc(Oc2ccncc2)cc1</chem>
45	 <chem>CNC(=O)c1cc(Oc2ccc(N)cc2)cn1</chem>
46	 <chem>Nc1ccc(Oc2ccc3c(c2)nc(=O)[nH]3=O)cc1</chem>
47	 <chem>CNC(=O)c1cc(Oc2ccc(C)cc2)cn1</chem>
48	 <chem>CNC(=O)c1ccc(Oc2ccc(N)cc2)cc1</chem>
49	 <chem>CNC(=O)c1cc(Oc2ccc(Cl)cc2)cn1</chem>
50	 <chem>CNC(=O)c1cc(Oc2ccc(C)cc2)cn1</chem>
51	 <chem>CCNC(=O)c1cc(Oc2ccc(N)cc2)cn1</chem>
52	 <chem>CNC(=O)c1cc(Oc2ccc(Cl)cc2)cn1</chem>
53	 <chem>Nc1ccc(Oc2ccc(S(=O)(=O)N)cc2)cc1</chem>
54	 <chem>CNC(=O)c1ccc(Oc2ccc(N)cc2)cc1</chem>

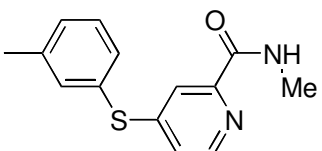
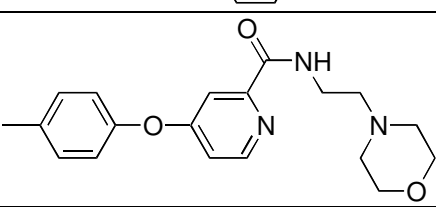
55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	
63	
64	
65	

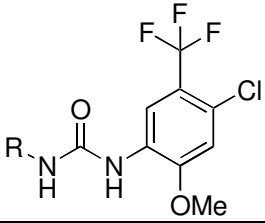
66	 <chem>CC(C)NC(=O)c1cc(Oc2ccc(C)cc2)ccn1</chem>
67	 <chem>CCNC(=O)c1ccc(cc1)C(=O)Nc2ccc(Oc3ccc(C)cc3)cc2</chem>
68	 <chem>CN(C)C(=O)c1cc(Oc2ccc(C)cc2)cc(C(=O)N)cn1</chem>
69	 <chem>CCNC(=O)c1cc(Oc2ccc(C)cc2)ccn1</chem>
70	 <chem>C1CCN(CC1)CCNC(=O)c2cc(Oc3ccc(C)cc3)ccn2</chem>
71	 <chem>C1CCN(CC1)CCNC(=O)c2cc(Oc3ccc(C)cc3)ccn2</chem>
72	 <chem>CCNC(=O)c1cc(Oc2ccc(C)cc2)ccn1</chem>
73	 <chem>CCNC(=O)c1cc(Oc2ccc(C)cc2)ccn1</chem>
74	 <chem>CC(C)(C)[Si](C(C)C)(C(C)C)CCNC(=O)c1cc(Oc2ccc(C)cc2)ccn1</chem>
75	 <chem>O=C(Nc1ccncc1)c2ccc(Oc3ccc(C)cc3)cc2</chem>

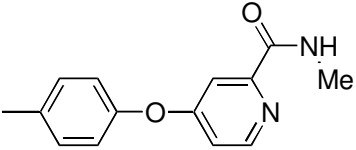
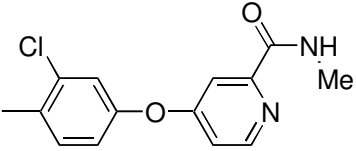
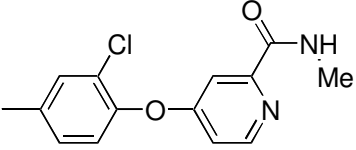
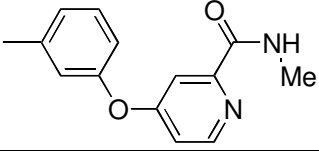
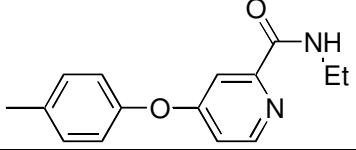
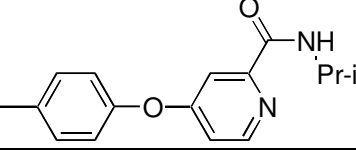
76	
77	
78	
79	
80	
81	
82	
83	



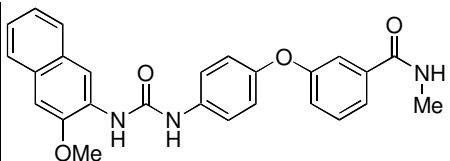
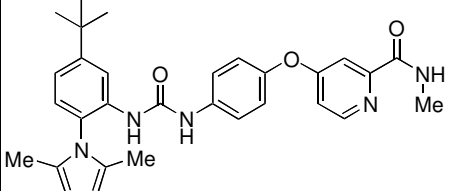
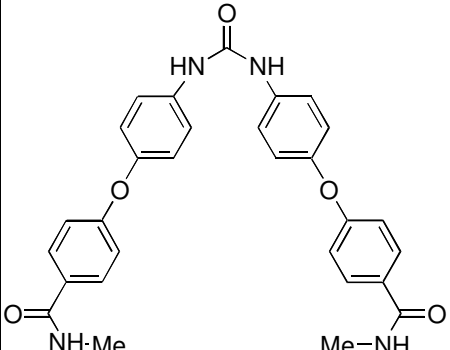
Número de Ejemplo	R
85	
86	
87	
88	
89	
90	
91	
92	

93	
94	

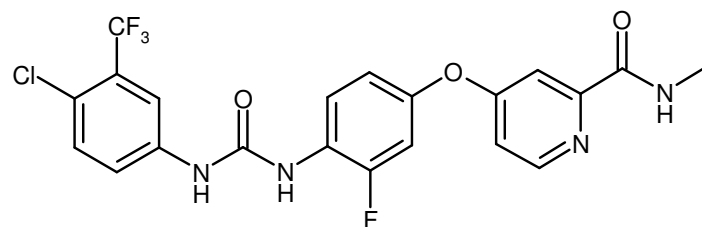


Número de Ejemplo	R
95	
96	
97	
98	
99	
100	

Número de Ejemplo	Estructura
-------------------	------------

101	
102	
103	

o



o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable de los mismos, opcionalmente en forma de una formulación farmacéutica que se provee lista para su uso para administrarse simultáneamente, concurrentemente, por separado o en forma secuencial.

3. La combinación de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde:

dicho componente B es uno o más compuestos N-(2-arilamino)arilsulfonamida de fórmula general (II) de acuerdo con la reivindicación 1, que se seleccionan entre la lista que consiste en:

Ejemplo 1: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)-metansulfonamida:

Ejemplo 2: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)ciclopropansulfonamida:

Ejemplo 3: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)propan-2-sulfonamida:

Ejemplo 4: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)butan-1-sulfonamida:

Ejemplo 5: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)-2,2,2-trifluoroetansulfonamida:

Ejemplo 6: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)butan-2-sulfonamida:

Ejemplo 7: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)-N-metilciclopropansulfonamida:

Ejemplo 8: 1-Cloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)metansulfonamida:

Ejemplo 9: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)-2-metilpropan-2-sulfonamida:

Ejemplo 10: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)ciclopentansulfonamida:

Ejemplo 11: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)ciclohexansulfonamida:

Ejemplo 12: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)-1-metilciclopropan-1-sulfonamida:

Ejemplo 13: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida:

Ejemplo 14: (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida:

no)fenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida:

Ejemplo 15: (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida:

Ejemplo 16: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)-1-(2-hidroxietil)ciclopropan-1-sulfonamida:

Ejemplo 17: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)-3-hidroxipropan-1-sulfonamida:

Ejemplo 18: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)-2-metil-5-(trifluorometil)furan-3-sulfonamida:

Ejemplo 19: N-(5-(N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)sulfamoyl)-metiltiazol-2-il)acetamida:

Ejemplo 20: 5-(5-Cloro-1,2,4-tiadiazol-3-il)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)tiofen-2-sulfonamida:

Ejemplo 21: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)-3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida:

Ejemplo 22: 5-Cloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida:

Ejemplo 23: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)-2,5-dimetilfuran-3-sulfonamida:

Ejemplo 24: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-sulfonamida:

Ejemplo 25: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)-2,4-dimetiltiazol-5-sulfonamida:

Ejemplo 26: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)-1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonamida:

Ejemplo 27: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)-1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonamida:

no)fenil)tiofen-3-sulfonamida:

Ejemplo 28: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)furan-2-sulfonamida:

Ejemplo 29: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)-5-metiltiofen-2-sulfonamida:

Ejemplo 30: 5-Cloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)tiofen-2-sulfonamida:

Ejemplo 31: 5-Bromo-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)tiofen-2-sulfonamida:

Ejemplo 32: 4-Bromo-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)tiofen-3-sulfonamida:

Ejemplo 33: 4-Bromo-5-cloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)tiofen-2-sulfonamida:

Ejemplo 34: 3-Bromo-5-cloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)tiofen-2-sulfonamida:

Ejemplo 35: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)-2,5-dimetiltiofen-3-sulfonamida:

Ejemplo 36: 2,5-Dicloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)tiofen-3-sulfonamida:

Ejemplo 37: 3-(N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)sulfamoil)tiofen-2-carboxilato de metilo:

Ejemplo 38: 5-(N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)sulfamoil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo:

Ejemplo 39: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)-5-metilisoxazol-4-sulfonamida:

Ejemplo 40: 3-Cloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofe-

nilamino)fenil)propan-1-sulfonamida:

Ejemplo 41: N-(2-(4-cloro-2-fluorofenilamino)-3,4-difluorofenil)ciclopropansulfonamida:

Ejemplo 42: N-(3,4-difluoro-2-(4-iodo-2-metilfenilamino)fenil)ciclopropansulfonamida:

Ejemplo 43: N-(2-(4-tert-butil-2-clorofenilamino)-3,4-difluorofenil)ciclopropansulfonamida:

Ejemplo 44: N-(2-(2,4-diclorofenilamino)-3,4-difluorofenil)ciclopropansulfonamida:

Ejemplo 45: 3-Cloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-trifluorometil)fenilamino)fenil)propan-1-sulfonamida:

Ejemplo 46: N-(3,4-difluoro-2-(2-cloro-4-trifluorometil)fenilamino)metansulfonamida:

Ejemplo 47: 3-Cloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-cloro-4-trifluorometil)fenilamino)fenil)propan-1-sulfonamida:

Ejemplo 48: 3-Cloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-bromo-4-trifluorometil)fenilamino)fenil)propan-1-sulfonamida:

Ejemplo 49: (3,4,6-trifluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-fenilamino)-fenil)-amida de ácido ciclopropansulfónico:

Ejemplo 50: N-(3,4-difluoro-2-(4-fluoro-2-iodofenilamino)-6-etoxifenil)ciclopropansulfonamida:

Ejemplo 51: ácido metilsulfónico (3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-fenilamino)-6-metoxi-fenil)-amida:

Ejemplo 52: [3,4,6-trifluoro-2-(4-fluoro-2-iodo-fenilamino)-fenil]-amida de ácido 1-(2,3-dihidroxi-propil)-ciclopropansulfónico:

Ejemplo 53: (S)-1-(2,3-dihidroxipropil)-N-(3,4,6-trifluoro-

2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)ciclopropan-1-sulfonamida:

Ejemplo 54: (R)-1-(2,3-dihidroxipropil)-N-(3,4,6-trifluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)ciclopropan-1-sulfonamida:

Ejemplo 55: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida:

Ejemplo 56: (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida:

Ejemplo 57: (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida:

Ejemplo 58: 1-(2-hidroxietil)-N-(3,4,6-trifluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)ciclopropan-1-sulfonamida:

Ejemplo 59: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2-hidroxietil)ciclopropan-1-sulfonamida:

Ejemplo 60: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil)ciclopropan-1-sulfonamida:

Ejemplo 61: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)-6-metoxifenil)ciclobutansulfonamida:

Ejemplo 62: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)-6-metilfenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida:

Ejemplo 63: 1-(2,3-Dihidroxipropil)-N-(6-etil-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)ciclopropan-1-

sulfonamida:

Ejemplo 64: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)-6-(2-metoxietoxi)fenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida:

Ejemplo 65: 2,4-dicloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)bencensulfonamida:

Ejemplo 66: 2-cloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)-4-(trifluorometil)bencensulfonamida:

Ejemplo 67: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)-2-(trifluorometoxi)bencensulfonamida:

Ejemplo 68: ácido 4-(N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)sulfamoil)benzoico:

Ejemplo 69: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)bencensulfonamida:

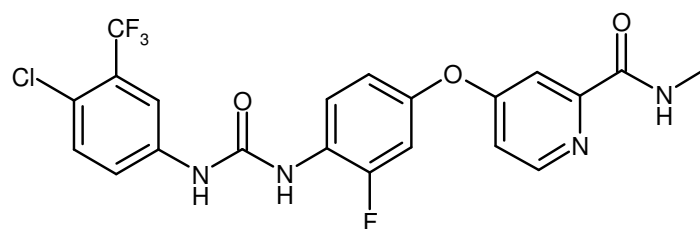
Ejemplo 70: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)-2-fluorobencensulfonamida:

Ejemplo 71: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-metilfenilamino)fenil)ciclopropansulfonamida;

o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable de los mismos;

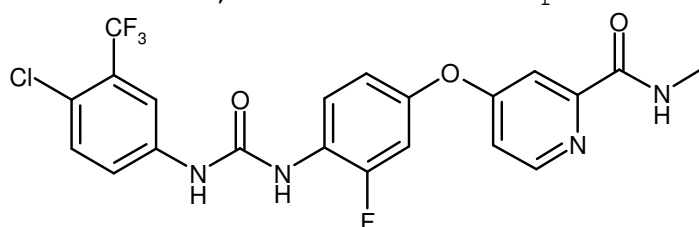
opcionalmente en forma de una formulación farmacéutica que se provee lista para su uso para administrarse simultáneamente, concurrentemente, por separado o en forma secuencial.

4. La combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde dicho componente A es:



5. La combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde dicho componente B es (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida.

6. La combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde dicho componente A es:



y

el componente B es:

(S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida.

7. Uso de una combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de cáncer, en particular carcinoma de hepatocitos, cáncer de pulmón, en particular carcinoma de pulmón de células no pequeñas, cáncer colorrectal, melanoma, cáncer de páncreas o cáncer de mama.

8. Un método de tratamiento o de profilaxis de cáncer, en particular carcinoma de hepatocitos, cáncer de pulmón, en particular carcinoma de pulmón de células no

pequeñas, cáncer colorrectal, melanoma, cáncer de páncreas o cáncer de mama, en un sujeto, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

9. Un conjunto de elementos, que comprende una combinación de:

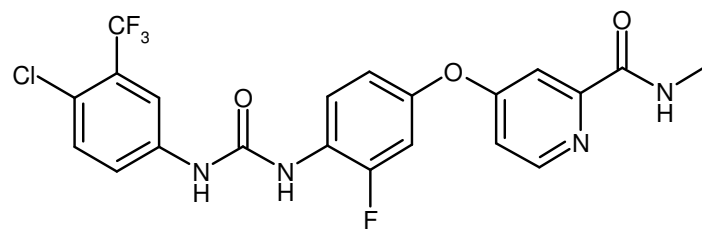
Componente A: uno o más compuestos de difenil urea sustituida con omega-carboxiarilo de la fórmula general (I), o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable de los mismos, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6;

Componente B: uno o más compuestos de N-(2-arilamino) arilsulfonamida de la fórmula general (II), o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable de los mismos, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6; y, opcionalmente,

Componente C: uno o más agentes farmacéuticos adicionales, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6;

en donde opcionalmente cualquiera o ambos de dichos componentes A y B se encuentran en la forma de una formulación farmacéutica lista para usar administrada de manera simultánea, concurrente, separada o sucesiva.

10. El conjunto de elementos de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicho componente A es:



y

el componente B es:

(S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida

**COMBINACIONES QUE CONTIENEN N-(2-ARILAMINO) ARILSULFONAMIDA
SUSTITUIDA**

RESUMEN

La presente invención se relaciona con:

combinaciones de:

Componente A: uno o más compuestos de difenil urea sustituida con omega-carboxiarilo de la fórmula general (I), o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable de los mismos;

Componente B: uno o más compuestos de N-(2-arilamino) arilsulfonamida de la fórmula general (II), o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable de los mismos; y, opcionalmente,

Componente C: uno o más agentes farmacéuticos adicionales;

en donde opcionalmente algunos o todos los componentes se encuentran en la forma de una formulación farmacéutica lista para usar administrada de manera simultánea, concurrente, separada o sucesiva.

de manera dependiente entre sí por la ruta oral, intravenosa, tópica, instilaciones locales, intraperitoneal o nasal;

uso de dichas combinaciones en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de cáncer;

y

un conjunto de elementos que comprende una combinación tal.

(12) PUBLICACIÓN DE LA SOLICITUD INTERNACIONAL BAJO PCT

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina internacional

(43) Fecha de publicación internacional
5 de abril de 2012 (05.04.2012)



(10) Número de publicación internacional
WO 2011/041987 A1

(51) Clasificación internacional de Patentes:

A61K 31/17 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/EP2011/067041

(22) Fecha de la presentación internacional

29 de septiembre de 2011 (29.09.2011)

(25) Idioma de la presentación: inglés

(26) Idioma de la publicación: inglés

(30) Datos de la prioridad

10 185 800.9 1 de octubre de 2010 (01.10.2010) EP

(71) Solicitante (para todos los estados con excepción de US)

BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
[DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, (DE)

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes: (para US únicamente)

PÜHLER, Florian [DE/DE]; Jules-Verne-Str. 50, 14089 Berlin (DE).

(74) Representante: **BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**, Law and Patents, Patents & Licensing; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, (DE)

(81) Estados designados (*en la medida en que no se indique lo contrario para cada tipo de protección nacional disponible*):

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

(84) Estados designados: (*en la medida en que no se indique lo contrario para cada tipo de protección regional disponible*):

Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW) Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- con el informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))

(54) Título: COMBINACIONES QUE CONTIENEN N-(2-ARILAMINO)ARILSULFONAMIDA SUSTITUIDA

(57) Resumen: La presente invención se relaciona con:

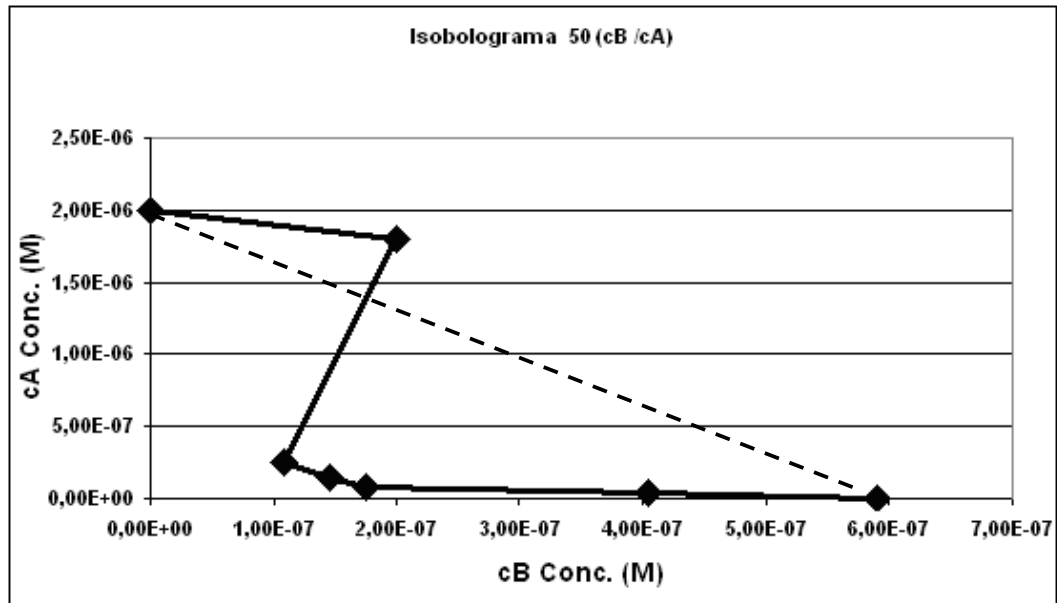
combinaciones de:

Componente A: uno o más compuestos de difenil urea sustituida con omega-carboxiarilo de la fórmula general (I), o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable de los mismos;

Componente B: uno o más compuestos de N-(2-arilamino) arilsulfonamida de la fórmula general (II), o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero fisiológicamente aceptable de los mismos; y, opcionalmente,

Componente C: uno o más agentes farmacéuticos adicionales; en donde opcionalmente algunos o todos los componentes se encuentran en la forma de una formulación farmacéutica lista para usar administrada de manera simultánea, concurrente, separada o sucesiva. de manera dependiente entre sí por la ruta oral, intravenosa, tópica, instilaciones locales, intraperitoneal o nasal; uso de dichas combinaciones en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de cáncer; y un conjunto de elementos que comprende una combinación tal.

FIGURA 1/2

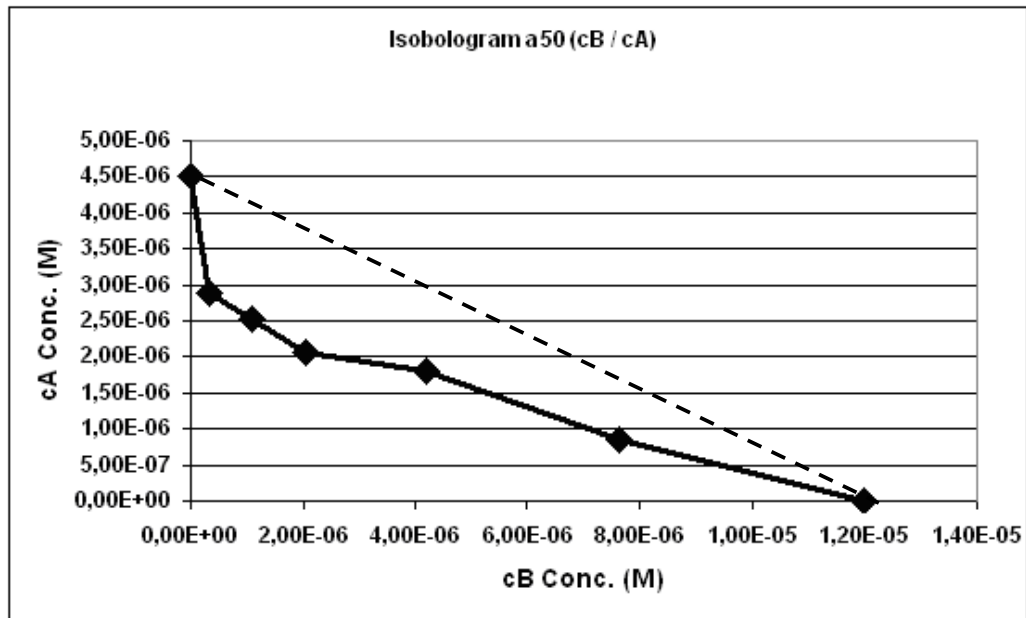


Combinación cB & cA en células Hep3B							
Isoblograma IC50							
	cB_solo	0.9cB+0.1cA	0.7cB+0.3cA	0.5cB+0.5cA	0.3cB+0.7cA	0.1cB+0.9cA	cA_solo
MAPEO IC50 [M]	5,90E-07	4,50E-07	2,50E-07	2,90E-07	3,60E-07	2,00E-06	2,00E-06
cB [M]	5,90E-07	4,05E-07	1,75E-07	1,45E-07	1,08E-07	2,00E-07	0
cA [M]	0	4,50E-08	7,50E-08	1,45E-07	2,52E-07	1,80E-06	2,00E-06

5

Índice de combinación IC50							
		0.9cB+0.1cA	0.7cB+0.3cA	0.5cB+0.5cA	0.3cB+0.7cA	0.1cB+0.9cA	
CI50		0,71	0,33	0,32	0,31	1,24	

FIGURA 2/2



Isobolograma IC50							
	cB_solo	0.9cB+ 0.1cA	0.7cB+ 0.3cA	0.5cB+ 0.5cA	0.3cB+ 0.7cA	0.1cB+ 0.9cA	cA_solo
MAPEO IC50 [M]	1,20E-05	8,50E-06	6,00E-06	4,10E-06	3,60E-06	3,20E-06	4,50E-06
cB [M]	1,20E-05	7,66E-06	4,20E-06	2,05E-06	1,08E-06	3,20E-07	0
cA [M]	0	8,50E-07	1,80E-06	2,05E-06	2,52E-06	2,88E-06	4,50E-06

5

Índice de combinación IC50						
		0.9cB+ 0.1cA	0.7cB+ 0.3cA	0.5cB+ 0.5cA	0.3cB+ 0.7cA	0.1cB+ 0.9cA
CI50		0,63	0,75	0,63	0,65	0,67

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

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

To:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
Creative Campus Monheim
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 01 October 2012 (01.10.2012)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference BHC103055-WO	
International application No. PCT/EP2011/067041	International filing date (day/month/year) 29 September 2011 (29.09.2011)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☐ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT Müllerstrasse 178 13353 Berlin Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☒ the person	☐ the name	☐ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH Alfred-Nobel-Strasse 10 40789 Monheim Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary: The common representative has also changed, as indicated in the addressee box at the top of this form.		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
☐ other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Nissen Diana e-mail diana.nissen@wipo.int Telephone No. +4122 338 8054
---	--

Facsimile No. +41 22 338 82 70

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

ADELANTO POR E_MAIL

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

Notificación de registro de una modificación

(regla PCT 92bis.1 e
Instrucciones Administrativas , sección 422)

A:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY
GMBH**
Creative Campus Monheim
Alfred-Nobel-Straße 10
40789 Monheim
ALEMANIA

Fecha de envío (día/mes/año): 01 de octubre de 2012 (01.10.2012)	
Referencia del solicitante o del agente: BHC103055-WO	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
Solicitud Internacional N°: PCT/EP 2011/067041	Fecha de presentación internacional (día/mes/año): 29 de septiembre de 2011 (29.09.2011)

1. Las siguientes indicaciones aparecen en los registros concernientes a:		
☒ el solicitante	☐ el inventor	☐ el agente
		☐ el representante común
Nombre y dirección: BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT M[ullerstrasse 178 13353 Berl[ín ALEMANIA		País de Nacionalidad DE
		País de Residencia DE
		Teléfono N°:
		Facsímil N°:
		Dirección de E-mail
2. La Oficina Internacional notifica por este medio al solicitante que se registró la siguiente modificación, concerniente a:		
☒ la persona	☐ el nombre	☐ el domicilio
		☐ la nacionalidad
		☐ la residencia
Nombre y dirección: BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH Alfred-Nobel-Straße 10 40789 Monheim ALEMANIA		País de Nacionalidad DE
		País de Residencia DE
		Teléfono N°:
		Facsímil N°:
		Dirección de E-mail
		☐ Se autoriza notificar por E-mail
3. Otras observaciones, si son necesarias: El representante común también ha cambiado, como lo indica el campo de la dirección en el encabezamiento de este formulario		
4. Se envía una copia de esta notificación a:		
☒ la Oficina receptora	☐ el Organismo de Examen Preliminar Internacional	
☐ el Organismo de Búsqueda Internacional	☒ las Oficinas designadas concernientes	
☐ el Organismo especificado para búsquedas suplementarias	☐ las Oficinas seleccionadas concernientes	
	☐ otros:	

La Oficina Internacional de WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Suiza	Funcionario autorizado: Nissen Diana e-mail: diana.nissen@wipo.int Teléfono N°: +41 22 338 8054
Facsímil N°: +41 22 338 82 70 Formulario PCT/IB/306 (enero 2009)	I/CV/TG2EM69ZWYZ17

21.02.2013
ADVANCE E-MAIL
RECEIVED

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
Creative Campus Monheim
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 20 February 2013 (20.02.2013)	
Applicant's or agent's file reference BHC103055-WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2011/067041 ✓	International filing date (day/month/year) 29 September 2011 (29.09.2011) ✓

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

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

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address HITCHCOCK, Marion Pfeddersheimer Weg 51A 14129 Berlin Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:
The person identified in Box 2 has been added to the record as inventor for all designated States and applicant for the United States of America only.

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

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

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Schranner Franziska e-mail pt05.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 05
---	---

Facsimile No. +41 22 338 89 75

Form PCT/IB/306 (January 2009)

1/LC5UQFWNYS2YX0

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

ADELANTO POR E_MAIL

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

Notificación de registro de una modificación

(regla PCT 92bis.1 e
Instrucciones Administrativas , sección 422)

A:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY
GMBH**
Creative Campus Monheim
Alfred-Nobel-Straße 10
40789 Monheim
ALEMANIA

Fecha de envío (día/mes/año): <i>20 de febrero de 2013 (20.02.2013)</i>	
Referencia del solicitante o del agente: <i>BHC103055-WO</i>	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
Solicitud Internacional N°: <i>PCT/EP 2011/067041</i>	Fecha de presentación internacional (día/mes/año): <i>29 de septiembre de 2011 (29.09.2011)</i>

1. Las siguientes indicaciones aparecen en los registros concernientes a:		
☐ el solicitante	☐ el inventor	☐ el agente
☐ el representante común		
Nombre y dirección:	País de Nacionalidad	País de Residencia
	Teléfono N°:	
	Facsímil N°:	
	Dirección de E-mail	
2. La Oficina Internacional notifica por este medio al solicitante que se registró la siguiente modificación, concerniente a:		
☒ la persona	☐ el nombre	☐ el domicilio
☐ la nacionalidad	☐ la residencia	
Nombre y dirección:	País de Nacionalidad	País de Residencia
<i>HITCHCOCK, Marion</i>	<i>DE</i>	<i>DE</i>
<i>Pfeddersheimer Weg 51A</i>	Teléfono N°:	
<i>14129 Berlín</i>	Facsímil N°:	
<i>Alemania</i>	Dirección de E-mail	
	☐ Se autoriza notificar por E-mail	
3. Otras observaciones, si son necesarias: <i>La persona identificada en el campo 2 ha sido agregada al registro como inventor para todos los estados designados y solicitante solo para los Estados Unidos de América</i>		
4. Se envía una copia de esta notificación a:		
☒ la Oficina receptora	☐ el Organismo de Examen Preliminar Internacional	
☐ el Organismo de Búsqueda Internacional	☒ las Oficinas designadas concernientes	
☐ el Organismo especificado para búsquedas suplementarias	☐ las Oficinas seleccionadas concernientes	
	☐ otros:	

La Oficina Internacional de WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Suiza	Funcionario autorizado: <i>Nissen Diana</i> e-mail: <i>diana.nissen@wipo.int</i> Teléfono N°: <i>+41 22 338 8054</i>
Facsímil N°: +41 22 338 82 70 Formulario PCT/IB/306 (enero 2009)	I/CVTG2EM69ZWYZ17

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference BHC103055 - WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2011/067041	International filing date (<i>day/month/year</i>) 29/09/2011	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 01/10/2010
Applicant BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT		

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 4 sheets.

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

1. Basis of the report

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

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

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

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

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

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

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

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

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(b), 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/EP2011/067041

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/17 A61K31/18 A61K31/44 A61P35/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2009/018238 A1 (ARDEA BIOSCIENCES INC [US]; MINER JEFFREY N [US]; CHAPMAN MARK S [US];) 5 February 2009 (2009-02-05) claims 1,51,67 page 36 page 50 - page 51 figure 7a/7b examples 5-7,11	1-10
Y	WO 2005/009961 A2 (BAYER PHARMACEUTICALS CORP [US]; DUMAS JACQUES [US]; BOYER STEPHEN [DE]) 3 February 2005 (2005-02-03) cited in the application claims 22,24,30 page 44, paragraph 2 ----- -/-	1-10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 November 2011

Date of mailing of the international search report

07/12/2011

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Kollmannsberger, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/067041

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2007/014011 A2 (VALEANT RES & DEV [US]; MADERNA ANDREAS [US]; VERNIER JEAN-MICHEL [US]) 1 February 2007 (2007-02-01) cited in the application example 56	1-10
Y	----- WO 2010/068738 A1 (DANA FARBER CANCER INST INC [US]; GARRAWAY LEVI [US]; EMERY CAROLINE []) 17 June 2010 (2010-06-17) page 77, line 4 - page 81, line 14 page 77, line 25 page 77, line 29	1-10
Y	----- WO 2008/120004 A1 (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; ADJEI ALEX [US]; DREW LI) 9 October 2008 (2008-10-09) claims examples 1-4	1-10
Y	----- WO 00/42012 A1 (BAYER AG [US]; RIEDL BERND [DE]; DUMAS JACQUES [US]; KHIRE UDAY [US];) 20 July 2000 (2000-07-20) cited in the application claims	1-10
A	----- IVERSON CORY ET AL: "RDEA119/BAY 869766: A Potent, Selective, Allosteric Inhibitor of MEK1/2 for the Treatment of Cancer", CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 69, no. 17, 1 September 2009 (2009-09-01), pages 6839-6847, XP009133050, ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0679 the whole document -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/067041

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009018238 A1	05-02-2009	CA 2694646 A1 EP 2175885 A1 JP 2010535233 A US 2011060049 A1 WO 2009018238 A1	05-02-2009 21-04-2010 18-11-2010 10-03-2011 05-02-2009
WO 2005009961 A2	03-02-2005	AR 048741 A1 AU 2004259760 A1 AU 2011201337 A1 BR PI0412219 A CA 2532865 A1 CL 18342004 A1 CN 1856469 A CR 10193 A DE 602004010407 T2 DK 1663978 T3 EC SP066302 A EP 1663978 A2 ES 2297490 T3 HR 20060073 A2 IL 173256 A JP 4777887 B2 JP 2006528196 A JP 2011168599 A KR 20060052866 A MA 27946 A1 MY 142799 A NZ 544920 A NZ 580384 A PT 1663978 E RS P20060037 A SI 1663978 T1 US 2005038080 A1 US 2009192127 A1 WO 2005009961 A2	24-05-2006 03-02-2005 14-04-2011 22-08-2006 03-02-2005 03-06-2005 01-11-2006 30-09-2008 16-10-2008 07-04-2008 28-07-2006 07-06-2006 01-05-2008 30-06-2006 31-03-2011 21-09-2011 14-12-2006 01-09-2011 19-05-2006 01-06-2006 31-12-2010 27-11-2009 31-03-2011 15-02-2008 05-06-2008 29-02-2008 17-02-2005 30-07-2009 03-02-2005
WO 2007014011 A2	01-02-2007	AU 2006272837 A1 CA 2618218 A1 EP 1912636 A2 KR 20080068637 A WO 2007014011 A2	01-02-2007 01-02-2007 23-04-2008 23-07-2008 01-02-2007
WO 2010068738 A1	17-06-2010	EP 2370568 A1 WO 2010068738 A1	05-10-2011 17-06-2010
WO 2008120004 A1	09-10-2008	NONE	
WO 0042012 A1	20-07-2000	US 2003181442 A1 WO 0042012 A1	25-09-2003 20-07-2000

**TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES**

PCT

Informe de Búsqueda Internacional

(Artículo PCT 18, así como reglas PCT 43 y 44)

Referencia del solicitante o del agente <i>BHC103055-WO</i>	PROCEDER Ver notificación formulario PCT/ISA/220, así como, en tanto corresponda, el punto 5.abajo	
Solicitud Internacional N°: <i>PCT/EP/ 2011/067041</i>	Fecha de presentación Internacional (día/mes/año) <i>29/09/2011</i>	Fecha de prioridad (la más antigua) (día/mes/año) <i>01/10/2010</i>
Solicitante <i>BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT</i>		

Este Informe de Búsqueda Internacional fue elaborado por el Organismo de Búsqueda Internacional y, de acuerdo con el artículo 18, es enviado al solicitante. Se envía una copia a la Oficina Internacional.

Este informe de búsqueda Internacional comprende, en total, 4 hojas.

☒ Además se adjunta una copia de cada uno de los documentos del estado de la técnica mencionados en este informe

1. Fundamentos del Informe

a. Con respecto al idioma, la búsqueda internacional fue llevada a cabo sobre la base de:

- ☒ la solicitud internacional en el idioma en que fue presentada
☐ una traducción de la solicitud internacional al _____, que es el idioma de una traducción suministrada a los fines de la búsqueda internacional (reglas 12.3(a) y 23.1 (b)).

b. ☐ Este informe de búsqueda internacional ha sido confeccionado teniendo en consideración la **rectificación de un error obvio**, autorizada por o notificada a este organismo según la regla 91 (regla 43.6bis(b))

c. ☐ Con respecto a los **nucleótidos y/o aminoácidos** revelados en la solicitud internacional, ver campo N° 1

2. ☐ **Determinadas reivindicaciones no eran investigables** (ver campo II).

3. ☐ **La invención carece de unidad** (ver campo III).

4. Con respecto al **título**,

- ☒ se aprueba el texto presentado por el solicitante.
☐ el texto fue establecido por el organismo como sigue:

5. Con respecto al **resumen**,

- ☒ se aprueba el texto presentado por el solicitante.
☐ el texto fue establecido por el organismo, de acuerdo con la regla 38.2 b), en la versión indicada en el campo IV. El solicitante puede presentar una posición ante el organismo durante el transcurso de un mes a partir de la fecha de envío de este Informe de Búsqueda Internacional.

6. Con respecto a las **ilustraciones**

a. Con el resumen se debe publicar la siguiente figura de Las **ilustraciones**: figura N° ____.

- ☐ sugerida por el solicitante.
☐ seleccionada por el organismo, dado que el mismo solicitante no sugiere ninguna figura.
☐ seleccionada por el organismo, dado que esta figura caracteriza mejor la invención.

b. ☒ con el resumen no se publica ninguna de las ilustraciones

Solicitud Internacional N°:

PCT/EP 2011/067041

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD			
INV.	A61K31/17	A61K31/18	A61K31/44 A61P35/00
ADD.			
Según la clasificación internacional de patentes (IPC) o las clasificaciones nacional e IPC			
B. ÁMBITOS INVESTIGADOS			
Documentación mínima investigada (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación)			
A61K			
Publicaciones investigadas pero no pertenecientes al material mínimo investigado, en tanto pertenezcan al ámbito investigado			
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y expresiones de búsqueda eventualmente empleadas)			
EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data			
C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES			
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser apropiado, indicación de los pasajes relevantes		Relevante para reivindicación N°:
Y	WO 2009/018238 A1 (ARDEA BIOSCIENCES INC [US]; MINER JEFFREY N [US]; CHAPMAN MARK S [US]) 5 de febrero de 2009 (2009-02-05) reivindicaciones 1, 51, 67 pp. 36 pp. 50 – pp. 51 figura 7a/7b ejemplos 5-7, 11 -----		1-10
Y	WO 2005/009961 A2 (BAYER PHARMACEUTICALS CORP [US]; DUMAS JACQUES [US]; BOYER STEPHEN [DE]) mencionado en la solicitud reivindicaciones 22, 24, 30 pp. 44, párrafo 2 ----- -----//----		1-10
☒ Otras publicaciones están listadas en la continuación del campo C		☒ Ver familia de patentes en el anexo	
* Categorías particulares indicadas en publicaciones “A” publicación que define el estado general de la técnica pero no considerada como particularmente importante “B” documento anterior pero publicado recién o después de la de la fecha de presentación internacional “L” publicación adecuada para hacer aparecer como dudosa una reivindicación de prioridad, o mediante la cual debe ser considerada la fecha de divulgación de otra publicación mencionada en el informe de búsqueda o que es indicada por otra razón particular (como realizada) “O” publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones “P” publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada		“T” publicaciones posteriores a las difundidas en la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y que no colisionan con la solicitud, sino que solo están indicadas para mayor entendimiento del principio fundamental de la invención o de la teoría sobre la cual se basa “X” publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada, solo como consecuencia de esta publicación, como novedosa o apoyarse en una actividad inventiva “Y” publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada como apoyada en una actividad inventiva cuando puede ser relacionada con una o varias otras publicaciones de esta categoría y tal relación es notoria para un especialista “&” publicación que es miembro de la misma familia	
Fecha de finalización de la búsqueda internacional		Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional	
29 de noviembre de 2011		07/12/2011	
Nombre y Dirección Postal del ISA/ Oficina de Patentes Europea NL – 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040. Fax N° (+31-70) 340-3016		Funcionario Apoderado Kollmannsberger. M	

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional N°:

PCT/EP 2011/067041

C. (continuación) ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Referente a la reivindicación N°
Y	WO 2007/014011 A2 (VALEANT RES & DEV [US]; MADERNA ANDREAS [US]; VERNIER JEAN-MICHEL [US]) 1 de febrero de 2007 (2007-02-01) mencionado en la solicitud ejemplo 56	1-10
Y	WO 2010/068738 A1 (DANA FARBER CANCER INST INC [US]; GARRAWAY LEVI [US]; EMERY CAROLINE [US]) 17 de junio de 2010 (2010-06-17) pp. 77, renglón 4 – pp. 81, renglón 14 pp. 77, renglón 25 pp. 77, renglón 29	1-10
Y	WO 2008/120004 A1 (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; ADJEI ALEX [US]; DREW LI) 9 de octubre de 2008 (2008-10-09) reivindicaciones ejemplos 1-4	1-10
Y	WO 00/42012 A1 (BAYER AG [US]; RIEDL BERND [DE]; DUMAS JACKES [US]; KHIRI UDAI [US];) 20 de julio de 2000 (2000-07-20) mencionado en la solicitud reivindicaciones	1-10
A	IVERSON CORY ET AL.: "RDEA119/BAY 869766: A Potent, Selective, Allosteric Inhibitor of MEK 1/2 for the Treatment of Cancer" CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US vol. 69, N° 17 1 de septiembre de 2009 (2009-09-01) pp. 6839-6847, XP009133050, ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/0008-5472.can-09-0679 todo el documento	1-10

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información de miembros de la familia de patentes

Solicitud Internacional N°:

PCT/EP 2011/067041

Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda			Fecha de publicación	Miembros de la familia de patentes			Fecha de publicación
WO	2009018238	A1	05-02-2009	CA	2694646	A1	05-02-2009
				EP	2175885	A1	31-04-2010
				JAP	2010535233	A	18-11-2010
				US	2011060049	A1	10-03-2011
				WO	2009018238	A1	05-02-2009
WO	2005009961	A2	03-02-2005	AR	048741	A1	24-05-2006
				AU	2004259760	A1	03-02-2005
				AU	2011201337	A1	14-04-2011
				BR	PI0412219	A	22-08-2006
				CA	2532865	A1	03-02-2005
				CL	18342004	A1	03-06-2005
				CN	1856469	A	01-11-2006
				CR	10193	A	30-09-2008
				DE	602004010407	T2	16-10-2008
				DK	1663978	T3	07-04-2008
				EC	SP066302	A	28-07-2006
				EP	1663978	A2	07-06-2006
				ES	2297490	T3	01-05-2008
				HR	20060073	A2	30-06-2006
				IL	173256	A	31-03-2011
				JP	4777887	B2	21-09-2011
				JP	2006528196	A	14-12-2006
				JP	2011168599	A	01-09-2011
				KR	20060052866	A	19-05-2006
				MA	27946	A1	01-06-2006
				MY	142799	A	31-12-2010
				NZ	544920	A	27-11-2009
				NZ	580384	A	31-03-2011
				PT	163978	E	5-02-2008
				RS	P2006037	A	05-06-2008
				SI	1663978	T1	29-02-2008
				US	2005038080	A1	17-02-2005
				US	200912127	A1	30-07-2009
				WO	2005009961	T2	03-02-2005
WO	2007014011	A2	01-02-2007	AU	2006272837	A1	01-02-2007
				CA	2618218	A1	01-02-2007
				EP	1912636	A2	23-04-2008
				KR	20080068637	A	23-07-2008
				WO	207014011	A2	01-02-2007
WO	2010068738	A1	17*06-2010	EP	2370568	A1	05-10-2011
				WO	2010068738	A1	17-06-2010
WO	2008120004	A1	09-10-2008	NINGUNO			
WO	0042012	A1	20-07-2000	US	2003181442	A1	25-09-2003
				WO	0042012	A1	20-07-2000