



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0710291-7 A2**

(22) Data de Depósito: 04/04/2007
(43) Data da Publicação: 09/08/2011
(RPI 2118)



(51) Int.Cl.:

A61K 31/136 2006.01
A61K 31/275 2006.01
A61K 31/36 2006.01
A61K 31/381 2006.01
A61K 31/454 2006.01
A61K 31/519 2006.01
A61K 31/553 2006.01
A61K 31/7072 2006.01
A61K 31/7076 2006.01
A61K 45/06 2006.01
A61P 35/00 2006.01
A61P 35/02 2006.01
A61P 35/04 2006.01

(54) Título: **COMBINAÇÕES DE AGENTE TERAPÊUTICOS PARA TRATAMENTO DE CÂNCER**

(30) Prioridade Unionista: 05/04/2006 US 60/789,401

(73) Titular(es): Novartis AG

(72) Inventor(es): Giorgio Caravatti, Gregory Burke, Heidi Lane, Richard William Versace, Ronald Richard Linnartz

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2007065911 de 04/04/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/115286de 11/10/2007

(57) Resumo: COMBINAÇÕES DE AGENTES TERAPEUTICOS PARA TRATAMENTO DE CÂNCER. A invenção refere-se a uma combinação compreendendo um inibidor de receptor de Erb-B e VEGF; e um ou mais agentes farmacologicamente ativos; composições farmacêuticas compreendendo a referida combinação; métodos de tratamento compreendendo a referida combinação; processos para preparação da referida combinação; e um embalagem comercial compreendendo a referida combinação.



PI0710291-7

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMBINAÇÕES DE AGENTES TERAPÊUTICOS PARA TRATAMENTO DE CÂNCER**".

5 A invenção refere-se a uma combinação compreendendo um inibidor de receptor de Erb-B e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF); e um ou mais agentes farmacologicamente ativos; composições farmacêuticas compreendendo a referida combinação; métodos de tratamento compreendendo a referida combinação; processos para preparação da referida combinação; e uma embalagem comercial compreendendo a referida combinação.

Antecedentes da Invenção

15 Derivados de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina exibem uma ampla série de atividades biológicas. WO 03/013541 descreve derivados de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, incluindo {6-[4-(4-etil-piperazina-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirinidinpirimidin-4-il]-((R)-1-fenil-etil)-amina e processos para preparação. O fármaco {6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-((R)-1-fenil-etil)-amina é um inibidor de EGF/VEGF dual e exibe anti-tumor comportamento. No entanto, é também sabido que diferentes combinações de ingredientes ativos podem aumentar comportamento anti-tumor. Por esse motivo, há uma necessidade contínua por novas combinações de {6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-((R)-1-fenil-etil)-amina.

Sumário da Invenção

25 A invenção refere-se à combinação que compreende:

- (a) um inibidor de receptor de Erb-B e VEGF; e
- (b) um ou mais agentes farmacologicamente ativos.

A invenção também refere-se às composições farmacêuticas compreendendo:

- 30 (a) um inibidor de receptor de Erb-B e VEGF;
- (b) um agente farmacologicamente ativo; e
- (c) um portador farmacologicamente aceitável.

A presente invenção também refere-se a uma embalagem com

mercial ou produto compreendendo:

(a) uma formulação farmacêutica de um inibidor de receptor de Erb-B e VEGF; e

5 (b) uma formulação farmacêutica de um agente farmacêuticamente ativo para uso simultâneo, concorrente, separado ou seqüencial.

Os parceiros da combinação (a) e (b) podem ser administrados juntos, um depois do outro ou separadamente em uma forma de dosagem unitária combinada ou em duas formas de dosagem unitária separadas. A forma de dosagem unitária pode também ser uma combinação fixa.

10 A presente invenção também refere-se a um método de prevenção ou tratamento de doenças proliferativas ou doenças que estão associadas com ou causadas por angiogênese persistente em um mamífero, particularmente um humano, com uma combinação compreendendo:

(a) um inibidor de receptor de Erb-B e VEGF ; e

15 (b) um ou mais agentes farmacêuticamente ativos.

Breve Descrição dos Desenhos

FIG 1: Mostra a inibição em porcentagem para uma matriz de dose de 9 x 9 em 81 pontos pela combinação com {6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-((*R*)-1-fenil-etil)-amina e *N*-[1-cicloexil-2-oxo-2-(6-fenetil-octahidro-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il-etil)-2-metilamino-propionamida em células SKOV-3.

FIG 2: Mostra a sinergia para cada ponto de dose comparado ao modelo de aditividade de Loewe pela combinação com {6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-((*R*)-1-fenil-etil)-amina e *N*-[1-cicloexil-2-oxo-2-(6-fenetil-octahidro-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il-etil)-2-metilamino-propionamida em células SKOV-3.

FIG 3: Mostra o contorno de isoblograma em 30% de inibição pela combinação com {6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-((*R*)-1-fenil-etil)-amina e *N*-[1-cicloexil-2-oxo-2-(6-fenetil-octahidro-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il-etil)-2-metilamino-propionamida em células SKOV-3.

FIG 4: Mostra inibição em porcentagem para uma matriz de do-

se de 9 x 9 em 81 pontos pela combinação com {6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-((R)-1-fenil-etil)-amina e Cladribina em células de A549.

FIG 5: Mostra a sinergia para cada ponto de dose comparado ao modelo de aditividade de Loewe pela combinação com {6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-((R)-1-fenil-etil)-amina e Cladribina em células de A549.

FIG 6: Mostra o contorno de isoblograma em 55% de inibição pela combinação com {6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-((R)-1-fenil-etil)-amina e Cladribina em células de A549.

Descrição Detalhada da Invenção

I. O Inibidor de Receptor de Erb-B e VEGF

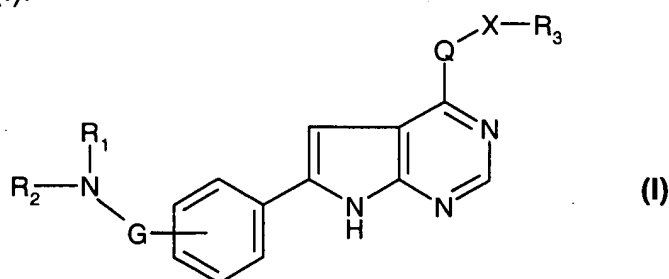
Descrição detalhada do inibidor

O termo "um inibidor de receptor de Erb-B e VEGF ", tal como usado aqui, refere-se a um composto que alveja, diminui ou inibe metabolismos de nucleobase, nucleosídeo, nucleotídeo e ácido nucléico. Um exemplo de um inibidor de adenosina cinase inclui, mas não está limitado a, 5-Iodotubercidina, que é também conhecido como 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina, 5-iodo-7-β-D-ribofuranosil-(9CI). Os compostos de fórmula (I) possuem propriedades farmacologicamente úteis valiosas. Em particular, eles exibem atividades inibidoras específicas que são de interesse farmacológico. Eles são eficazes especialmente como inibidores de proteína tirosina cinase e/ou (além disso) como inibidores de serina/treonina proteína cinases; eles exibem, por exemplo, poderosa inibição da atividade de tirosina cinase do receptor de fator de crescimento epidérmico (EGF-R) e de ErbB-2 cinase. Estes dois receptores de proteína tirosina cinase, juntos com seus membros de família ErbB-3 e ErbB-4, desempenham um papel fundamental na transmissão de sinal em um grande número de células mamíferas, incluindo células humanas, especialmente células epiteliais, células do sistema imune e células do sistema nervoso central e periférico. Por exemplo, em vários tipos de célula, ativação induzida por EGF de proteína tirosina cinase associada a receptor é um pré-requisito para divisão celular e em conse-

qüência para a proliferação da população celular. Mais importante-
 mente, super-expressão do EGF-R (HER-1) e/ou ErbB-2 (HER-2) foi observada em
 frações substanciais de muitos tumores humanos. EGF-R, por exemplo, foi
 constatado ser super-expressado em cânceres do pulmão de célula não pe-
 5 quena, carcinoma escamoso (cabeça e pescoço), cânceres de mama, gás-
 trico, ovariano, de cólon e de próstata, assim como em gliomas. ErbB-2 foi
 constatado ser super-expressado em carcinoma escamoso (cabeça e pes-
 coço), cânceres de mama, gástrico, e ovariano, assim como em gliomas.

Além de inibição da atividade de tirosina cinase do EGF-R, os
 10 compostos de fórmula (I) também inibem a níveis variantes outras proteína
 tirosina cinases que estão envolvidas em transmissão de sinal mediado por
 fatores tróficos, especialmente a família de receptor de VEGF (por exemplo,
 KDR, Flt-1, Flt-3) mas também abl cinase, especialmente v-abl, cinases da
 família Src, especialmente c-Src, Lck e Fyn, os outros membros da família
 15 de receptor de EGF, tais como ErbB-3 (HER-3) e ErbB-4 (HER-4), CSF-1,
 Kit, receptor de FGF e as cinases dependentes de ciclina CDK1 e CDK2, a
 totalidade dos quais desempenham uma parte na regulação de crescimento
 e transformação em células mamíferas, incluindo células humanas.

A invenção refere-se a derivados de 7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina
 20 de fórmula (I):



em que

R_1 e R_2 são cada um independentemente do outro hidrogênio,
 alquila ou cicloalquila não substituída ou substituída, um radical heterocíclico
 ligado por meio de um átomo de carbono de anel, ou um radical da fórmula
 25 $R_4-Y-(C=Z)-$, em que R_4 é amino não substituído, mono- ou disubstituído ou
 um radical heterocíclico, Y é ou não presente ou alquila inferior e Z é oxigê-
 nio, enxofre ou imino, com a condição de que R_1 e R_2 não sejam ambos hidro-

gênio, ou

R_1 e R_2 , juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um radical heterocíclico;

5 R_3 é um radical heterocíclico ou um radical aromático não substituído ou substituído;

G é C_1 - C_7 -alquilenos, $-C(=O)-$, ou C_1 - C_6 -alquilenos- $C(=O)-$ em que o grupo de carbonila está ligado à porção de NR_1R_2 ;

Q é $-NH-$ ou $-O-$, com a condição de que Q seja $-O-$ se G para $-C(=O)-$ ou C_1 - C_6 -alquilenos- $C(=O)-$; e

10 X é ou não presente ou C_1 - C_7 -alquilenos, com a condição de que um radical heterocíclico R_3 esteja ligado por meio de um átomo de carbono de anel se X não estiver presente;

ou um sal dos referidos compostos.

15 Os termos gerais usados aqui anteriormente e mais adiante de preferência possuem dentro do contexto desta descrição os seguintes significados, a não ser que de outra forma indicado.

Onde a forma plural é usada para compostos, sais e outros mais, esta é adotada para referir-se a também um composto único, sal ou outros mais.

20 Onde compostos de fórmula (I) são mencionados os quais podem formar tautômeros, pretende-se incluir também os tautômeros de tais compostos de fórmula (I). Em particular, tautomerismo ocorre, por exemplo, para compostos de fórmula (I) que contêm um radical de 2-hidróxi-piridila (veja, por exemplo, radical R_3 dos Exemplos 115 a 120 abaixo mencionados). Em tais compostos o radical de 2-hidróxi-piridila pode também estar
25 presente como pirid-2(1H)-em-ila.

Átomos de carbono assimétricos de um composto de fórmula I que estejam opcionalmente presentes podem existir na configuração (*R*), (*S*) ou (*R,S*), de preferência na configuração (*R*) ou (*S*). Substituintes em uma
30 ligação dupla ou um anel podem estar presentes em forma cis- (= *Z*-) ou trans (= *E*-). Os compostos podem desta forma estar presentes como misturas de isômeros ou de preferência como isômeros puros.

De preferência alquila contém até 20 átomos de carbono e é mais preferivelmente alquila inferior.

O prefixo "inferior" denota um radical possuindo até e incluindo um máximo de 7 átomos de carbono, especialmente até e incluindo um máximo de 4, os radicais em questão sendo ou não ramificados ou ramificados com ramificação única ou múltipla.

Alquila inferior é, por exemplo, metila, etila, *n*-propila, isopropila, *n*-butila, isobutila, *sec*-butila, *terc*-butila, *n*-pentila, isopentila, neopentila, *n*-hexila ou *n*-heptila.

Alquila R₁ e R₂ independentemente um do outro são de preferência metila, etila, isopropila ou *terc*-butila, especialmente metila ou etila.

Alquila inferior Y é de preferência metila, etila ou propila.

Alcóxi inferior é por exemplo etóxi ou metóxi, especialmente metóxi.

Alquila substituída é de preferência alquila inferior tal como definido acima onde um ou mais, de preferência um, substituintes podem estar presentes, tais como, por exemplo, amino, alquilamino *N*-inferior, alquilamino *N,N*-di-inferior, alcanoilamino *N*-inferior, alcanoilamino *N,N*-di-inferior, hidróxi, alcóxi inferior, alcanoil inferior, alcanoilóxi inferior, ciano, nitro, carbóxi, alcóxicarbonila inferior, carbamoíla, alquil-carbamoíla *N*-inferior, alquil-carbamoíla *N,N*-di-inferior, amidino, guanidino, ureído, mercapto, alquiltio inferior, halogênio ou um radical heterocíclico.

Alquila substituída R₁ e R₂ são independentemente um do outro de preferência alquila hidróxi-inferior, alquila alquilamino-inferior *N,N*-di-inferior ou alquila morfolinil-inferior.

De preferência cicloalquila não substituída ou substituída R₁ ou R₂ contém de 3 até 20 átomos de carbono e é especialmente C₃-C₆-cicloalquila não substituída ou também substituída em que os substituintes são selecionados de, por exemplo, alquila inferior não substituída ou substituída, amino, alquilamino *N*-inferior, alquilamino *N,N*-di-inferior, alcanoilamino *N*-inferior, alcanoilamino *N,N*-di-inferior, hidróxi, alcóxi inferior, alcanoil inferior, alcanoilóxi inferior, ciano, nitro, carbóxi, alcóxicarbonila inferior, car-

bamóila, alquil-carbamóila *N*-inferior, alquil-carbamóila *N,N*-di-inferior, amidino, guanidino, ureído, mercapto, alquiltio inferior, halogênio ou um radical heterocíclico.

5 Amino mono- ou dissubstituído é amino substituído por um ou dois radicais selecionados independentemente um do outro de, por exemplo, alquila inferior não substituída ou substituída.

Amino dissubstituído R_4 é de preferência alquilamino *N,N*-di-inferior, especialmente *N,N*-dimetilamino ou *N,N*-dietilamino.

10 Um radical heterocíclico contém especialmente até 20 átomos de carbono e é de preferência um radical monocíclico saturado ou insaturado possuindo de 4 ou 8 membros de anel e de 1 a 3 heteroátomos que são de preferência selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, ou um radical bi- ou tri-cíclico em que, por exemplo, um ou dois radicais carbocíclicos, tais como, por exemplo, radicais de benzeno, são anelados (fundidos) ao radical monocíclico mencionado. Se um radical heterocíclico contém um radical carbocíclico fundido então o radical heterocíclico pode também estar ligado ao restante da molécula de fórmula (I) por meio de um átomo de anel do radical carbocíclico fundido. O radical heterocíclico (incluindo os radical(is) carbocíclico(s) fundido(s) se presente(s)) é opcionalmente substituído por
15
20 um ou mais, de preferência por um ou dois, radicais, tais como, por exemplo, alquila inferior não substituída ou substituída, amino, alquilamino *N*-inferior, alquilamino *N,N*-di-inferior, alcanoilamino *N*-inferior, alcanoilamino *N,N*-di-inferior, hidróxi, alcóxi inferior, alcanóila inferior, alcanoilóxi inferior, ciano, nitro, carbóxi, alcóxicarbonila inferior, carbamóila, alquil-carbamóila *N*-inferior, alquil-carbamóila *N,N*-di-inferior, amidino, guanidino, ureído, mercapto, alquiltio inferior ou halogênio.
25

Mais preferivelmente um radical heterocíclico é pirrolidinila, piperidila, alquil-piperazinila inferior, alquil-piperazinila di-inferior, morfolinila, tetraidropiranila, piridila, piridila substituída por hidróxi ou alcóxi inferior, ou
30 benzodioxolila, especialmente pirrolidinila, piperidila, alquil-piperazinila inferior, alquil-piperazinila di-inferior ou morfolinila.

Um radical heterocíclico R_1 ou R_2 é tal como definido acima pa-

ra um radical heterocíclico com a condição de que ele esteja ligado ao restante da molécula de fórmula (I) por meio de um átomo de carbono de anel. De preferência um radical heterocíclico R_1 ou R_2 é alquil-piperazinila inferior ou especialmente preferido tetraidropiranila. Se um dos dois radicais R_1 e R_2 representa um radical heterocíclico, o outro é de preferência hidrogênio.

Um radical heterocíclico R_3 é tal como definido acima para um radical heterocíclico com a condição de que ele esteja ligado a Q por meio de um átomo de carbono de anel se X não estiver presente. De preferência um radical heterocíclico R_3 é benzodioxolila, piridila substituída por hidróxi ou alcóxi inferior, ou especialmente preferido indolila substituída por halogênio e alquila inferior. Se R_3 é piridila substituída por hidróxi então o grupo de hidróxi está de preferência ligado a um átomo de carbono de anel adjacente ao átomo de anel de nitrogênio.

Um radical heterocíclico R_4 é tal como definido acima para um radical heterocíclico e é de preferência pirrolidinila, piperidila, alquil-piperazinila inferior, morfolinila ou piridila.

Se R_1 e R_2 , juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um radical heterocíclico, o radical heterocíclico é tal como definido acima para um radical heterocíclico e representa de preferência pirrolidinila, piperidila, alquil-piperazinila inferior, alquil-piperazinila di-inferior ou morfolinila.

Um radical aromático não substituído ou substituído R_3 possui até 20 átomos de carbono e é não substituído ou substituído, por exemplo em cada caso fenila não substituída ou substituída.

De preferência um radical aromático não substituído R_3 é fenila. Um radical aromático substituído R_3 é de preferência fenila substituída por um ou mais substituintes selecionados independentemente um do outro do grupo consistindo em alquila inferior não substituída ou substituída, amino, alquilamino *N*-inferior, alquilamino *N,N*-di-inferior, alcanoilamino *N*-inferior, alcanoilamino *N,N*-di-inferior, hidróxi, alcóxi inferior, alcanoilila inferior, alcanoilóxi inferior, ciano, nitro, carbóxi, alcóxicarbonila inferior, carbamoila, alquil-carbamoila *N*-inferior, alquil-carbamoila *N,N*-di-inferior, amidino, guani-

dino, ureído, mercapto, alquiltio inferior e halogênio. Mais preferivelmente um radical aromático substituído R_3 é fenila substituída por um ou mais radicais selecionados independentemente um do outro do grupo consistindo em alquila inferior, amino, hidróxi, alcóxi inferior, halogênio e benzilóxi.

5 Halogênio é primariamente fluoro, cloro, bromo ou iodo, especialmente fluoro, cloro ou bromo.

C_1 - C_7 -Alquileno pode ser ramificado ou não ramificado e é, em particular, C_1 - C_3 -alquileno.

10 C_1 - C_7 -Alquileno G é de preferência C_1 - C_3 -alquileno, mais preferivelmente metileno ($-CH_2-$).

Se G não é C_1 - C_7 -alquileno ele de preferência representa $-C(=O)-$.

C_1 - C_7 -alquileno X é de preferência C_1 - C_3 -alquileno, mais preferivelmente metileno ($-CH_2-$) ou etan-1,1-diila ($-CH(CH_3)-$).

15 Q é de preferência $-NH-$.

Z é de preferência oxigênio ou enxofre, mais preferivelmente oxigênio.

Sais são especialmente os sais farmacologicamente aceitáveis de compostos de fórmula (I).

20 Tais sais são formados, por exemplo, como sais de adição de ácido, de preferência com ácidos orgânicos ou inorgânicos, de compostos de fórmula (I) com um átomo de nitrogênio básico, especialmente os sais farmacologicamente aceitáveis.

25 Na presença de radicais negativamente carregados, tais como carbóxi ou sulfo, sais podem também ser formados com bases, por exemplo, sais de metal ou amônio, tais como sais de metal de álcali ou metal alcalino terroso, ou sais de amônio com amônia ou aminas orgânicas adequadas, tais como monoaminas terciárias.

30 Na presença de um grupo básico e um grupo ácido na mesma molécula, um composto de fórmula (I) pode também formar sais internos.

Para propósitos de isolamento ou purificação é também possível usar sais farmacologicamente inaceitáveis, por exemplo, picratos ou per-

cloratos. Apenas os sais farmacologicamente aceitáveis ou compostos livres (se a ocasião surgir, na forma de composições farmacêuticas) atingem uso terapêutico, e estes são por esse motivo preferidos.

5 Em vista da ligação íntima entre os novos compostos em forma livre e na forma de seus sais, incluindo aqueles sais que podem ser usados como intermediários, por exemplo, na purificação ou identificação dos novos compostos, aqui anteriormente e mais adiante qualquer referência aos compostos livres deve ser entendido como referindo-se também aos sais correspondentes, quando apropriado e conveniente.

10 Preferência é dada a um composto de fórmula (I),
em que

R_1 e R_2 são cada um independentemente do outro hidrogênio, alquila ou cicloalquila não substituída ou substituída, um radical heterocíclico ligado por meio de um átomo de carbono de anel, ou um radical da fórmula $R_4-Y-(C=Z)-$, em que R_4 é amino não substituído, mono- ou di-substituído ou um radical heterocíclico, Y é ou não presente ou alquila inferior e Z é oxigênio ou enxofre ou imino, com a condição de que R_1 e R_2 não sejam ambos hidrogênio, ou

20 R_1 e R_2 , juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um radical heterocíclico;

R_3 é um radical heterocíclico ou um radical aromático não substituído ou substituído;

G é C_1-C_7 -alquilenos;

Q é -NH- ou -O-; e

25 X é ou não presente ou C_1-C_7 -alquilenos, com a condição de que um radical heterocíclico R_3 esteja ligado por meio de um átomo de carbono de anel se X não estiver presente;

ou um sal deste.

30 Preferência é também dada a um composto de fórmula (I),
em que

R_1 e R_2 são cada um independentemente do outro hidrogênio, alquila ou cicloalquila não substituída ou substituída, um radical heterocíclico

ligado por meio de um átomo de carbono de anel, ou um radical da fórmula $R_4\text{-Y-(C=Z)-}$, em que R_4 é amino não substituído, mono- ou di-substituído ou um radical heterocíclico, Y é ou não presente ou alquila inferior e Z é oxigênio, sulfúrio ou imino, com a condição de que R_1 e R_2 não sejam ambos hidrogênio, ou

5

R_1 e R_2 , juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um radical heterocíclico;

R_3 é um radical heterocíclico ou um radical aromático não substituído ou substituído;

10

G é $C_1\text{-}C_7$ -alquilenos;

Q é -NH-; e

X é ou não presente ou $C_1\text{-}C_7$ -alquilenos, com a condição de que um radical heterocíclico R_3 esteja ligado por meio de um átomo de carbono de anel se X não estiver presente;

15

ou um sal deste.

Preferência especial é dada a um composto de fórmula (I),

em que

R_1 e R_2 são cada um independentemente do outro hidrogênio, alquila inferior não substituída ou substituída ou $C_3\text{-}C_6$ -cicloalquila, um radical heterocíclico ligado por meio de um átomo de carbono de anel e contendo até 20 átomos de carbono, ou um radical da fórmula $R_4\text{-Y-(C=Z)-}$, em que R_4 é amino não substituído, mono- ou disubstituído ou um radical heterocíclico contendo até 20 átomos de carbono, Y é ou não presente ou alquila inferior e Z é oxigênio, com a condição de que R_1 e R_2 não sejam ambos hidrogênio, ou

25

R_1 e R_2 , juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um radical heterocíclico contendo até 20 átomos de carbono;

R_3 é um radical heterocíclico contendo até 20 átomos de carbono ou um radical aromático não substituído ou substituído possuindo até 20

30

átomos de carbono;

G é $C_1\text{-}C_3$ -alquilenos;

Q é -NH-; e

X é ou não presente ou C₁-C₃-alquileo, com a condição de que um radical heterocíclico R₃ esteja ligado por meio de um átomo de carbono de anel se X não estiver presente;

ou um sal deste.

5 Preferência especial é também dada a um composto de fórmula (I),

em que

R₁ e R₂ são cada um independentemente do outro hidrogênio, alquila inferior, alquila hidróxi-inferior, alquila alquilamino-inferior *N,N*-di-
10 inferior, alquila morfolinila-inferior, tetraidropiranila, ou um radical da fórmula R₄-Y-(C=Z)-, em que R₄ é alquilamino di-inferior, pirrolidinila, piperidila, alquil-piperazinila inferior, morfolinila ou piridila, Y é ou não presente ou alquila inferior e Z é oxigênio, com a condição de que R₁ e R₂ não sejam ambos hidrogênio, ou

15 R₁ e R₂, juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um radical selecionado do grupo consistindo em pirrolidinila, piperidila, alquil-piperazinila inferior, alquil-piperazinila di-inferior e morfolinila;

R₃ é fenila, benzodioxolila, piridila substituída por hidróxi ou alcóxi inferior, indolila substituída por halogênio e alquila inferior, ou fenila substituída por um ou mais radicais selecionados independentemente um do outro do grupo consistindo em alquila inferior, hidróxi, alcóxi inferior, halogênio e benzilóxi;

G é -CH₂- ou -C(=O)-;

25 Q é -NH- ou -O-, com a condição de que Q seja -O- se G para -C(=O)-; e

X é ou não presente, -CH₂- ou -CH(CH₃)-, com a condição de que piridila ou indolila substituída R₃ esteja ligada por meio de um átomo de carbono de anel se X não estiver presente;

30 ou um sal deste.

Preferência especial é além disso também dada a um composto de fórmula (I),

em que

R_1 e R_2 são cada um independentemente do outro hidrogênio, alquila inferior, alquila hidróxi-inferior, ou um radical da fórmula R_4 -Y-(C=Z)-, em que R_4 é alquilamino di-inferior, pirrolidinila, piperidila, alquil-piperazinila inferior, morfolinila ou piridila, Y é ou não presente ou alquila inferior e Z é oxigênio, com a condição de que R_1 e R_2 não sejam ambos hidrogênio, ou

R_1 e R_2 , juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um radical selecionado do grupo consistindo em pirrolidinila, piperidila, alquil-piperazinila inferior, alquil-piperazinila di-inferior e morfolinila;

R_3 é fenila, benzodioxolila, piridila substituída por hidróxi ou alcóxi inferior, ou fenila substituída por um ou mais radicais selecionados independentemente um do outro do grupo consistindo em alquila inferior, hidróxi, alcóxi inferior, halogênio e benzilóxi;

G é $-\text{CH}_2-$;

Q é $-\text{NH}-$; e

X é ou não presente, $-\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, com a condição de que piridila substituída R_3 esteja ligada por meio de um átomo de carbono de anel se X não estiver presente;

ou um sal deste.

Preferência especial é também dada a um composto de fórmula (I), em que C_1 - C_7 -alquilenos G está ligado ao anel de fenila na posição 3 ou 4, mais especialmente na posição 4.

Preferência muito especial é também dada a um composto de fórmula (I) mencionado nos Exemplos abaixo, ou um sal, especialmente um sal farmacologicamente aceitável, deste.

II. Os Agentes Farmacologicamente Ativos

O termo "agentes farmacologicamente ativos" é um amplo termo abrangendo muitos agentes farmacologicamente ativos possuindo diferentes mecanismos de ação. Combinações de alguns destes com um inibidor de receptor de Erb-B e VEGF podem resultar em melhoramentos em terapia de câncer. geralmente, agentes farmacologicamente ativos são classificados de

acordo com o mecanismo de ação. Muitos dos agentes disponíveis são anti-metabólitos de trilhas de desenvolvimento de vários tumores, ou reagem com o DNA das células de tumor. Há também agentes que inibem enzimas, tais como topoisomerase I e topoisomerase II, ou os quais são agentes anti-mióticos.

Pelo termo "agente farmacologicamente ativo" pretende-se especialmente qualquer agente farmacologicamente ativo diferente de um inibidor de receptor de Erb-B e VEGF ou um derivado deste. Ele inclui, mas não está limitado a:

- 10 i. um inibidor de proteínas de apoptose (IAPs);
- ii. um esteróide;
- iii. um inibidor de adenosina cinase;
- iv. um adjuvante;
- v. um antagonista de córtex adrenal;
- 15 vi. inibidor de trilha de AKT;
- vii. um agente de alquilação;
- viii. um inibidor de angiogênese;
- ix. um anti-androgênio;
- x. um anti-estrogênio;
- 20 xi. um agente anti-hipercalcemia;
- xii. um antimetabólito;
- xiii. um indutor de apoptose;
- xiv. um indutor de aurora cinase;
- xv. um inibidor de tirosina cinase de Bruton (BTK);
- 25 xvi. um inibidor de calcineurina;
- xvii. um inibidor de CaM cinase II;
- xviii. um inibidor de tirosina fosfatase CD45;
- xix. um inibidor de fosfatase CDC25;
- xx. um inibidor de CHK cinase;
- 30 xxi. um agente de controle para regulação de genisteína, o-lomucina e/ou tirfostinas;
- xxii. um inibidor de ciclooxigenase;

- xxiii. um inibidor de cRAF cinase;
- xxiv. um inibidor de cinase dependente de ciclina;
- xxv. um inibidor de cisteína protease;
- xxvi. um intercalador de DNA;
- 5 xxvii. um rompedor de filamento de DNA;
- xxviii. um inibidor de E3 Ligase;
- xxix. um hormônio endócrino;
- xxx. compostos alvejando, diminuindo ou inibindo a atividade da família de fator de crescimento epidérmico;
- 10 xxxi. um inibidor de tirosina cinase de EGFR, PDGF;
- xxxii. um inibidor de farnesiltransferase;
- xxxiii. um inibidor de Flk-1 cinase;
- xxxiv. um inibidor de Glicogênio sintase cinase-3;
- xxxv. um inibidor de histona desacetilase (HDAC);
- 15 xxxvi. um inibidor de HSP90;
- xxxvii. um inibidor de I-capa B-alfa cinase (IKK);
- xxxviii. um inibidor de tirosina cinase receptora de insulina;
- xxxix. um inibidor da cinase de cinase de terminal N de c-Jun (JNK);
- 20 xl. um agente de ligação de microtúbulo;
- xli. um inibidor de proteína cinase ativada por Mitógeno (MAP);
- xlii. um inibidor de MDM2;
- xliii. um inibidor de MEK;
- 25 xliv. um inibidor inibidor de metaloproteinase matriz (MMP);
- xlv. um inibidor de tirosina cinase de NGRF;
- xlvi. um inibidor de p38 MAP cinase, incluindo um inibidor de SAPK2/p38 cinase;
- 30 xlvii. um inibidor de p56 tirosina cinase;
- xlviii. um inibidor de tirosina cinase de PDGFR;
- xlix. um inibidor de fosfatidilinositol 3-cinase;
- l. um inibidor de fosfatase;

Z é H; -OH; F; Cl; -CH₃; -CF₃; -CH₂Cl; -CH₂F ou -CH₂OH;

R₄ é alquila C₁-C₁₆-linear ou ramificada; C₁-C₁₆-alquenila; C₁-C₁₆-alquinila; ou -C₃-C₁₀-cicloalquila; -(CH₂)₁₋₆-Z₁; -(CH₂)₀₋₆-arilfenila; e -(CH₂)₀₋₆-het; em que alquila, cicloalquila e fenila são não substituídas ou substituídas;

Z₁ é -N(R₈)-C(O)-C₁-C₁₀-alquila; -N(R₈)-C(O)-(CH₂)₁₋₆-C₃-C₇-cicloalquila; -N(R₈)-C(O)-(CH₂)₀₋₆-fenila; -N(R₈)-C(O)-(CH₂)₁₋₆-het; -C(O)-N(R₉)(R₁₀); -C(O)-O-C₁-C₁₀-alquila; -C(O)-O-(CH₂)₁₋₆-C₃-C₇-cicloalquila; -C(O)-O-(CH₂)₀₋₆-fenila; -C(O)-O-(CH₂)₁₋₆-het; -O-C(O)-C₁-C₁₀-alquila; -O-C(O)-(CH₂)₁₋₆-C₃-C₇-cicloalquila; -O-C(O)-(CH₂)₀₋₆-fenila; -O-C(O)-(CH₂)₁₋₆-het; em que alquila, cicloalquila e fenila são não substituídas ou substituídas;

het é um anel heterocíclico de 5 a 7 membros contendo 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O e S, ou um sistema de anel fundido de 8 a 12 membros incluindo pelo menos um anel heterocíclico de 5 a 7 membros contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados de N, O e S, cujo anel heterocíclico ou sistema de anel fundido é não substituído ou substituído em um átomo de carbono ou nitrogênio;

R₈ é H; -CH₃; -CF₃; -CH₂OH ou -CH₂Cl;

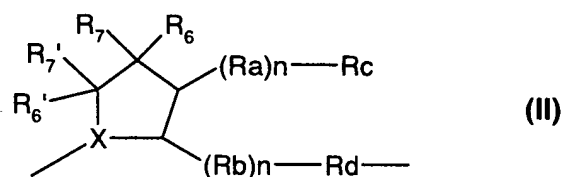
R₉ e R₁₀ são cada um independentemente H; C₁-C₄-alquila; C₃-C₇-cicloalquila; -(CH₂)₁₋₆-C₃-C₇-cicloalquila; -(CH₂)₀₋₆-fenila; em que alquila, cicloalquila e fenila são não substituídas ou substituídas, ou

R₉ e R₁₀, juntos com o nitrogênio, formam het;

R₅ é H; C₁-C₁₀-alquila; arila; fenila; C₃-C₇-cicloalquila; -(CH₂)₁₋₆-C₃-C₇-cicloalquila; -C₁-C₁₀-alquil-arila; -(CH₂)₀₋₆-C₃-C₇-cicloalquil-(CH₂)₀₋₆-fenila; -(CH₂)₀₋₄CH-((CH₂)₁₋₄-fenila)₂; -(CH₂)₀₋₆-CH(fenila)₂; -indanila; -C(O)-C₁-C₁₀-alquila; -C(O)-(CH₂)₁₋₆-C₃-C₇-cicloalquila; -C(O)-(CH₂)₀₋₆-fenila; -(CH₂)₀₋₆-C(O)-fenila; -(CH₂)₀₋₆-het; -C(O)-(CH₂)₁₋₆-het, ou

R₅ é um resíduo de um aminoácido, em que os substituintes de alquila, cicloalquila, fenila e arila são não substituídos ou substituídos;

U é aquele tal como mostrado na estrutura (II):



em que

$n = 0$ a 5 ;

X é $-CH$ ou N;

Ra e Rb são independentemente um átomo de O, S, ou N ou
 5 C_0-C_8 -alquila, em que um ou mais dos átomos de carbono na cadeia de alquila podem ser substituídos por um heteroátomo selecionado do, S ou N, e onde a alquila pode ser não substituída ou substituída;

Rd é selecionado de:

(a) $-Re-Q-(Rf)_p(Rg)_q$ ou

10 (b) Ar_1-D-Ar_2 ou

(c) Ar_1-D-Ar_2 ;

Rc é H, ou

Rc e Rd podem juntos formar uma cicloalquila ou het; em que
 se Rd e Rc formam uma cicloalquila ou het, R₅ está ligado ao anel formado
 15 em um átomo de C ou N;

p e q são independentemente 0 ou 1;

Re é C_1-C_8 -alquila ou alquilideno;

Re que pode ser não substituído ou substituído;

Q é N, O, S, S(O) ou S(O)₂;

20 Ar_1 e Ar_2 são arila substituída ou não substituída ou het;

Rf e Rg são cada um independentemente nada, ou H; $-C_1-C_{10}$ -
 alquila; C_1-C_{10} -alquilarila; $-OH$; $-O-C_1-C_{10}$ -alquila; $-(CH_2)_{0-6}-C_3-C_7$ -cicloalquila;
 $-O-(CH_2)_{0-6}$ -arila; fenila; arila; fenil-fenila; $-(CH_2)_{1-6}$ -het; $-O-(CH_2)_{1-6}$ -het; $-$
 OR_{11} ; $-C(O)-R_{11}$; $-C(O)-N(R_{11})(R_{12})$; $-N(R_{11})(R_{12})$; $-S-R_{11}$; $-S(O)-R_{11}$; $-S(O)_2-$
 25 R_{11} ; $-S(O)_2-NR_{11}R_{12}$; $-NR_{11}-S(O)_2-R_{12}$; $S-C_1-C_{10}$ -alquila; aril- C_1-C_4 -alquila;
 het- C_1-C_4 -alquila, em que alquila, cicloalquila, het e arila são não substituídos ou substituídos; $-SO_2-C_1-C_2$ -alquila; $-SO_2-C_1-C_2$ -alquilfenila; $-O-C_1-C_4$ -
 alquila, ou

R_g e R_f formam um anel selecionado de het ou arila;

D é -CO-; -C(O)- ou C₁-C₇-alquileno ou arileno; -CF₂-; -O-; -ou S(O)_{nr}, onde nr é 0 a 2; 1,3dioxolano; ou C₁-C₇-alquil-OH; onde alquila, alquileno ou arileno podem ser não substituídos ou substituídos com um ou mais halogênios, OH, -O-C₁-C₆-alquila, -S-C₁-C₆-alquila ou -CF₃; ou D é -
 5 N(Rh), em que Rh é H; C₁-C₇-alquila (não substituída ou substituída); arila; -O(C₁-C₇-cicloalquila) (não substituída ou substituída); C(O)-C₀-C₁₀-alquila; C(O)-C₀-C₁₀-alquil-arila; C-O-C₁-C₁₀-alquila; C-O-C₀-C₁₀-alquil-arila ou SO₂-C₀-C₁₀-alquila; SO₂-(C₀-C₁₀-alquilarila);

R₆, R₇, R'₆ e R'₇ são cada um independentemente H; -C₁-C₁₀-
 10 alquila; -C₁-C₁₀-alcóxi; aril-C₁-C₁₀-alcóxi; -OH; -O-C₁-C₁₀-alquila; -(CH₂)₀₋₆-C₃-C₇-cicloalquila; -O-(CH₂)₀₋₆-arila; fenila; -(CH₂)₁₋₆-het; -O-(CH₂)₁₋₆-het; -OR₁₁; -C(O)-R₁₁; -C(O)-N(R₁₁)(R₁₂); -N(R₁₁)(R₁₂); -S-R₁₁; -S(O)-R₁₁; -S(O)₂-R₁₁; -S(O)₂-NR₁₁R₁₂; -NR₁₁-S(O)₂-R₁₂, em que alquila, cicloalquila e arila são não substituídas ou substituídas; e R₆, R₇, R'₆ e R'₇ podem ser unidas para formar um sistema de anel;
 15

R₁₁ e R₁₂ são independentemente H; C₁-C₁₀-alquila; -(CH₂)₀₋₆-C₃-C₇-cicloalquila; -(CH₂)₀₋₆-(CH)₀₋₁(arila)₁₋₂; -C(O)-C₁-C₁₀-alquila; -C(O)-(CH₂)₁₋₆-C₃-C₇-cicloalquila; -C(O)-O-(CH₂)₀₋₆-arila; -C(O)-(CH₂)₀₋₆-O-fluorenila; -C(O)-NH-(CH₂)₀₋₆-arila; -C(O)-(CH₂)₀₋₆-arila; -C(O)-(CH₂)₁₋₆-het; -C(S)-C₁-
 20 C₁₀-alquila; -C(S)-(CH₂)₁₋₆-C₃-C₇-cicloalquila; -C(S)-O-(CH₂)₀₋₆-arila; -C(S)-(CH₂)₀₋₆-O-fluorenila; -C(S)-NH-(CH₂)₀₋₆-arila; -C(S)-(CH₂)₀₋₆-arila; -C(S)-(CH₂)₁₋₆-het, em que alquila, cicloalquila e arila são não substituídas ou substituídas, ou

R₁₁ e R₁₂ são um substituinte que facilita transporte da molécula
 25 através de uma membrana celular, ou

R₁₁ e R₁₂, juntos com o átomo de nitrogênio, formam het;

em que os substituintes de alquila de R₁₁ e R₁₂ podem ser não substituídos ou substituídos por um ou mais substituintes selecionados de C₁-C₁₀-alquila, halogênio, OH, -O-C₁-C₆-alquila, -S-C₁-C₆-alquila ou -CF₃;

30 substituintes de cicloalquila substituída de R₁₁ e R₁₂ são substituídos por um ou mais substituintes selecionados de um C₁-C₁₀-alqueno; C₁-C₆-alquila; halogênio; OH; -O-C₁-C₆-alquila; -S-C₁-C₆-alquila ou -CF₃; e

fenila ou arila substituída de R_{11} e R_{12} são substituídas por um ou mais substituintes selecionados de halogênio; hidróxi; C_1 - C_4 -alquila; C_1 - C_4 -alcóxi; nitro; -CN; -O-C(O)- C_1 - C_4 -alquila e -C(O)-O- C_1 - C_4 -arila, ou sais farmaceuticamente aceitáveis deste.

5 "Arila" é um radical aromático possuindo 6 a 14 átomos de carbono, que pode ser fundido ou não fundido, e que é não substituído ou substituído por um ou mais, de preferência um ou dois substituintes, em que os substituintes são tal como descrito abaixo. "Arila" preferida é fenila, naftila ou indanila.

10 "Het" refere-se a anéis de heteroarila e heterocíclicos e anéis fundidos contendo anéis heterocíclicos aromáticos e não aromáticos. "Het" é um anel heterocíclico de 5 a 7 membros contendo 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O e S, ou um sistema de anel fundido de 8 a 12 membros incluindo pelo menos um anel heterocíclico de 5 a 7 membros contendo 1, 2
15 ou 3 heteroátomos selecionados de N, O e S. Substituintes de het adequados incluem pirrolidila, tetraidrofurila, tetraidrotiofurana, piperidila, piperazila, tetraidropirana, morfina, 1,3-diazapano, 1,4-diazapano, 1,4-oxazepano, 1,4-oxatiapano, furila, tienila, pirrol, pirazol, triazol, 1,2,3-triazol, tetrazolila, oxadiazol, tiofeno, imidazol, pirrolidina, pirrolidona, tiazol, oxazol, piridina,
20 pirimidina, isoxazolila, pirazina, quinolina, isoquinolina, piridopirazina, pirrolopiridina, furopiridina, indol, benzofurano, benzotiofurano, benzindol, benzoxazol, pirroloquinolina não substituídos e substituídos, e outros mais. Os substituintes de het são não substituídos ou substituídos em um átomo de carbono por halogênio, especialmente flúor ou cloro, hidróxi, C_1 - C_4 -alquila,
25 tais como metila e etila, C_1 - C_4 -alcóxi, especialmente metóxi e etóxi, nitro, -O-C(O)- C_1 - C_4 -alquila ou -C(O)-O- C_1 - C_4 -alquila ou em um nitrogênio por C_1 - C_4 -alquila, especialmente metila ou etila, -O-C(O)- C_1 - C_4 -alquila ou -C(O)-O- C_1 - C_4 -alquila, tais como carbometóxi ou carboetóxi.

Quando dois substituintes juntos com um nitrogênio comumente
30 ligado são het, é entendido que o anel heterocíclico resultante é um anel contendo nitrogênio, tal como aziridina, azetidina, azol, piperidina, piperazina, morfina, pirrol, pirazol, tiazol, oxazol, piridina, pirimidina, isoxazolila e

outros mais.

Halogênio é flúor, cloro, bromo ou iodo, especialmente flúor e cloro.

A não ser que de outra forma especificado "alquila" inclui alquila de cadeia linear ou ramificada, tal como metila, etila, *n*-propila, isopropila, *n*-butila, *sec*-butila, *terc*-butila, *n*-pentila e pentila ramificada, *n*-hexila e hexila ramificada e outros mais.

Um grupo de "cicloalquila" quer dizer C₃-C₁₀-cicloalquila possuindo átomos de carbono de 3 a 8 anéis e pode ser, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila ou ciclooctila. De preferência, cicloalquila é cicloeptila. O grupo de cicloalquila pode ser não substituído ou substituído com quaisquer dos substituintes definidos abaixo, de preferência halo, hidróxi ou C₁-C₄-alquila, tais como metila. Compostos preferidos de fórmula (I) são:

- 15 • *N*-[1-cicloexil-2-oxo-2-(6-fenetil-octahidro-pirrol[2,3-*c*]piridin-1-il)-etil]-2-metilamino-acetamida;
- 2-Metilamino-*N*-[2-metil-1-(7-oxo-6-fenetil-octahidro-pirrol[2,3-*c*]piridina-1-carbonila)-propil]-propionamida;
- 2-Metilamino-*N*-[2-metil-1-(7-oxo-6-fenetil-octahidro-pirrol[2,3-*c*]piridina-1-carbonila)-propil]-propionamida;
- 20 • 2-Metilamino-*N*-[2-metil-1-(8-oxo-7-fenetil-octahidro-pirrol[2,3-*c*]azepina-1-carbonila)-propil]-propionamida;
- 2-Metilamino-*N*-[2-metil-1-(7-oxo-6-fenetil-octahidro-pirrol[2,3-*c*]piridina-1-carbonila)-propil]-butiramida;
- 25 • 2-Metilamino-*N*-[2-metil-1-(7-oxo-6-fenetil-octahidro-pirrol[2,3-*c*]piridina-1-carbonila)-propil]-butiramida;
- 2-Metilamino-*N*-[2-metil-1-(8-oxo-7-fenetil-octahidro-pirrol[2,3-*c*]azepina-1-carbonila)-propil]-butiramida;
- *N*-[1-cicloexil-2-oxo-2-(7-oxo-6-fenetil-octahidro-pirrol[2,3-*c*]piridin-1-il)-etil]-2-metilamino-propionamida;
- 30 • 2-Metilamino-*N*-[2-metil-1-[5-(3-metil-hexa-3,5-dienil)-6-oxo-hexahidro-pirrol[3,4-*b*]pirrol-1-carbonil]-propil]-propionamida;

- 2-Metilamino-*N*-[2-metil-1-(3-metil-7-oxo-6-fenetil-octahidro-pirrolo[2,3-*c*]piridina-1-carbonila)-propil]-propionamida;
- 2-Metilamino-*N*-[2-metil-1-(3-metil-7-oxo-6-fenetil-octahidro-pirrolo[2,3-*c*]piridina-1-carbonila)-propil]-propionamida;
- 5 • *N*-[1-(4-Benzilóxi-7-oxo-6-fenetil-octahidro-pirrolo[2,3-*c*]piridina-1-carbonila)-2-metil-propil]-2-metilamino-propionamida;
- *N*-[1-cicloexil-2-oxo-2-(8-oxo-7-fenetil-octahidro-pirrolo[2,3-*c*]azepin-1-il)-etil]-2-metilamino-butiramida;
- *N*-[1-cicloexil-2-oxo-2-(8-oxo-7-fenetil-octahidro-pirrolo[2,3-*c*]azepin-1-il)-etil]-2-metilamino-butiramida;
- 10 • *N*-[1-cicloexil-2-oxo-2-(7-fenetil-octahidro-pirrolo[2,3-*c*]azepin-1-il)-etil]-2-metilamino-propionamida;
- 2-Metilamino-*N*-[2-metil-1-(8-oxo-7-fenetil-octahidro-pirrolo[2,3-*c*]azepina-1-carbonila)-propil]-butiramida;
- 15 • (*S*)-*N*-{(*S*)-2-[(*R*)-2-(3-Benzil-fenil)-pirrolidin-1-il]-1-cicloexil-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida;
- (*S*)-*N*-{(*S*)-2-[(*S*)-2-(3-Benzil-fenil)-pirrolidin-1-il]-1-cicloexil-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida;
- (*S*)-2-Metilamino-*N*-{(*S*)-2-metil-1-[(*S*)-2-[3-(metil-fenil-amino)-fenil]-pirrolidina-1-carbonil]-propil}-propionamida;
- 20 • (*S*)-*N*-{(*S*)-1-cicloexil-2-[(*S*)-2-[3-(metil-fenil-amino)-fenil]-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida;
- (*S*)-*N*-{(*S*)-1-cicloexil-2-[(*R*)-2-[3-(metil-fenil-amino)-fenil]-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida;
- 25 • (*S*)-*N*-{(*S*)-1-cicloexil-2-oxo-2-[(*R*)-2-(3-fenóxi-fenil)-pirrolidin-1-il]-etil}-2-metilamino-propionamida;
- (*S*)-*N*-{(*S*)-1-cicloexil-2-oxo-2-[(*S*)-2-(3-fenóxi-fenil)-pirrolidin-1-il]-etil}-2-metilamino-propionamida;
- (*S*)-*N*-{(*S*)-1-cicloexil-2-oxo-2-[(*R*)-2-(3-fenilsulfanil-fenil)-pirrolidin-1-il]-etil}-2-metilamino-propionamida;
- 30 • (*S*)-*N*-{(*S*)-1-cicloexil-2-oxo-2-[(*S*)-2-(3-fenilsulfanil-fenil)-pirrolidin-1-il]-etil}-2-metilamino-propionamida;

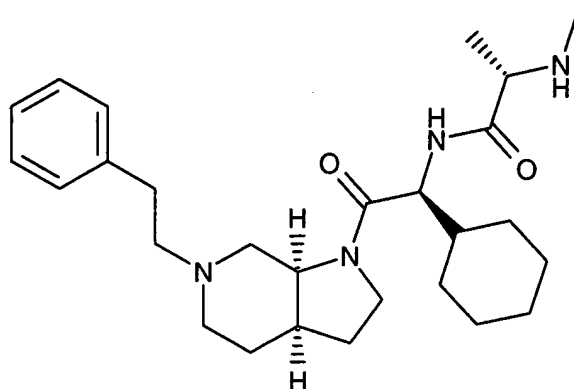
- (S)-N-((S)-2-[(R)-2-(3-benzenossulfonil-fenil)-pirrolidin-1-il]-1-cicloexil-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-((S)-2-[(S)-2-(2-Benzil-2H-tetrazol-5-il)-pirrolidin-1-il]-1-cicloexil-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- 5 • (S)-N-((S)-2-[(S)-2-(2-Benzil-2H-tetrazol-5-il)-pirrolidin-1-il]-1-cicloexil-2-oxo-etil)-2-metilamino-butiramida;
- (S)-N-((S)-2-[(S)-2-(1-Benzil-1H-tetrazol-5-il)-pirrolidin-1-il]-1-cicloexil-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-((S)-2-[(S)-2-(1-Benzil-1H-tetrazol-5-il)-pirrolidin-1-il]-1-cicloexil-2-oxo-etil)-2-metilamino-butiramida;
- 10 • (S)-N-((S)-2-[2-(Benziloxiimino-il)-pirrolidin-1-il]-1-cicloexil-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- (S)-2-Metilamino-N-((S)-2-metil-1-[2-((S)-fenilmetanosulfonilamino-metil)-pirrolidina-1-carbonil]-propil)-propionamida;
- 15 • (S)-2-Metilamino-N-((S)-2-metil-1-[2-((S)-fenilmetanosulfonilamino-metil)-pirrolidina-1-carbonil]-propil)-butiramida;
- N-(1-cicloexil-2-((S)-2-[(etil-indan-2-il-amino)-metil]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-((S)-metilamino)-propionamida;
- (S)-N-[(S)-1-cicloexil-2-(2-(((S)-indan-2-il-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino)-metil)-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-2-metilamino-propionamida;
- 20 • (S)-N-((S)-1-cicloexil-2-{2-(((S)-cicloexil-fenetil-amino)-metil)-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-((S)-2-{2-(((S)-*terc*-Butil-fenetil-amino)-metil)-pirrolidin-1-il}-1-cicloexil-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- 25 • (S)-N-((S)-1-cicloexil-2-{2-(((S)-furan-2-ilmetil-fenetil-amino)-metil)-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-[(S)-1-cicloexil-2-oxo-2-(2-(((S)-fenetil-(4-fenil-butil)-amino)-metil)-pirrolidin-1-il)-etil]-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-[(S)-1-cicloexil-2-(2-(((S)-metil-(4-fenil-butil)-amino)-metil)-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-2-metilamino-propionamida;
- 30 • N-[(S)-1-(S)-cicloexil-2-oxo-2-((R)-6-fenetil-octahidro-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-etil]-acetamida;

- (S)-N-[(S)-1-(S)-cicloexil-2-oxo-2-((R)-6-fenetil-octahidro-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-etil]-2-metilamino-butiramida;
- (S)-2-Metilamino-N-[(S)-2-metil-1-((R)-6-fenetil-octahidro-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carbonila)-propil]-propionamida;
- 5 • (S)-N-[(S)-2,2-Dimetil-1-((R)-6-fenetil-octahidro-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carbonila)-propil]-2-metilamino-propionamida;
- (S)-2-Metilamino-N-[(S)-2-metil-1-((R)-6-fenetil-octahidro-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carbonila)-propil]-butiramida;
- (S)-N-[(S)-2,2-Dimetil-1-((3aR,7aS)-6-fenetil-octahidro-
- 10 pirrolo[2,3-c]piridina-1-carbonila)-propil]-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-((S)-1-cicloexil-2-oxo-2-((3aR,7aS)-6-[2-(2-trifluorometóxi-fenil)-etil]-octahidro-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-etil)-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-((S)-1-cicloexil-2-oxo-2-((3aR,7aS)-6-[2-(3-
- 15 trifluorometóxi-fenil)-etil]-octahidro-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-etil)-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-[(S)-1-cicloexil-2-oxo-2-((3aR,6aR)-5-fenetil-hexahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1-il)-etil]-2-metilamino-butiramida;
- (S)-N-[(S)-1-cicloexil-2-oxo-2-((3aS,6aS)-5-fenetil-hexahidro-
- 20 pirrolo[3,4-b]pirrol-1-il)-etil]-2-metilamino-butiramida;
- (S)-N-[(S)-1-cicloexil-2-oxo-2-((3aS,6aS)-5-fenetil-hexahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1-il)-etil]-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-[(S)-1-cicloexil-2-oxo-2-((3aS,6aS)-6-oxo-5-fenetil-hexahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1-il)-etil]-2-metilamino-butiramida;
- 25 • (S)-N-[(R)-1-cicloexil-2-oxo-2-((3aS,6aS)-6-oxo-5-fenetil-hexahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1-il)-etil]-2-metilamino-butiramida;
- (S)-N-[(S)-1-cicloexil-2-oxo-2-((3aS,6aS)-6-oxo-5-fenetil-hexahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1-il)-etil]-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-[(R)-1-cicloexil-2-oxo-2-((3aS,6aS)-6-oxo-5-fenetil-
- 30 hexahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1-il)-etil]-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-[(S)-1-(R)-cicloexil-2-oxo-2-((S)-7-fenetil-octahidro-pirrolo[2,3-c]azepin-1-il)-etil]-2-metilamino-propionamida;

- (S)-N-((S)-1-(S)-cicloexil-2-oxo-2-((R)-8-oxo-7-fenetil-octahidro-pirrolo[2,3-c]azepin-1-il)-etil)-2-metilamino-butiramida;
- N-[1-cicloexil-2-oxo-2-(6-fenetil-octahidro-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-etil]-2-metilamino-propionamida;
- 5 • N-{1-cicloexil-2-oxo-2-(2-(3-fenóxi-fenil)pirrolidin-1-il)-etil}-2-metilamino-propionamida;
- N-[1-cicloexil-2-oxo-2-(7-fenetil-octahidro-pirrolo[2,3-c]azepin-1-il)-etil]-2-metilaminopropionamida;
- (S)-N-((S)-1-cicloexil-2-((2S,3R)-2-[(etil-fenetil-amino)-metil]-10 3-metil-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- N-{2-[2-(2-Benzil-2H-tetrazol-5-il)-pirrolidin-1-il]-cicloexil-2-oxo-etil}-2-metilamino-butiramida;
- N-{2-[2-Benziloxiimino-metil)-pirrolidin-1-il]-1-cicloexil-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida;
- 15 • (S)-N-((S)-1-cicloexil-2-oxo-2-[(S)-2-(3-fenóxi-fenil)-pirrolidin-1-il]-etil)-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-((S)-1-cicloexil-2-oxo-2-[(S)-2-(3-fenilsulfanil-fenil)-pirrolidin-1-il]-etil)-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-((S)-2-[(S)-2-(2-Benzil-2H-tetrazol-5-il)-pirrolidin-1-il]-1-20 cicloexil-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-((S)-2-[(S)-2-(2-Benzil-2H-tetrazol-5-il)-pirrolidin-1-il]-1-cicloexil-2-oxo-etil)-2-metilamino-butiramida;
- (S)-N-((S)-2-[(S)-2-(1-Benzil-1H-tetrazol-5-il)-pirrolidin-1-il]-1-cicloexil-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida; e
- 25 • (S)-N-((S)-2-[(S)-2-(1-Benzil-1H-tetrazol-5-il)-pirrolidin-1-il]-1-cicloexil-2-oxo-etil)-2-metilamino-butiramida;

e sais farmacêuticamente aceitáveis destes.

Uns compostos preferidos dentro do escopo de fórmula (I) é N-[1-cicloexil-2-oxo-2-(6-fenetil-octahidro-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-etil]-2-30 metilamino-propionamida de fórmula (III):



(III)

O termo "um esteróide", tal como usado aqui, refere-se a prednisona.

O termo "um inibidor de adenosina cinase", tal como usado aqui, refere-se a um composto que alveja, diminui ou inibe metabolismos de nucleobase, nucleosídeo, nucleotídeo e ácido nucléico. Um exemplo de um inibidor de adenosina cinase inclui, mas não está limitado a, 5-iodotubercidina, que é também conhecido como 7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina, 5-iodo-7-β-D-ribofuranosil-(9Cl).

O termo "um adjuvante", tal como usado aqui, refere-se a um composto que realça a ligação de 5-FU-TS assim como um composto que alveja, diminui ou inibe, fosfatase alcalina. Exemplos de um adjuvante incluem, mas não estão limitados a, Leucovorina, e Levamisol.

O termo "um antagonista de córtex adrenal", tal como usado aqui, refere-se a um composto que alveja, diminui ou inibe a atividade do córtex adrenal e muda o metabolismo periférico de corticosteróides, resultando em uma diminuição em 17-hidroxycorticosteróides. Um exemplo de um antagonista de córtex adrenal inclui, mas não está limitado a, Mitotano.

O termo "inibidor de trilha de AKT", tal como usado aqui, refere-se a um composto que alveja, diminui ou inibe proliferação celular. AKT, também conhecido como proteína cinase B (PKB), uma serina/treonina cinase, é uma enzima crítica em diversas trilhas de transdução de sinal envolvidas em diabetes. O principal papel de AKT na célula é facilitar sobrevivência celular mediada por fator de crescimento e bloquear morte celular apoptótica. Um alvo do inibidor de trilha de AKT inclui, mas não está limitado a, Pi3K/AKT. Exemplos de um inibidor de trilha de AKT, incluem, mas não es-

tão limitados a, Deguelina, que é também conhecido como 3*H*-bis[1]benzopirano[3,4-*b*:6',5'-*e*]piran-7(7*aH*)-ona, 13,13*a*-diidro-9,10-dimetóxi-3,3-dimetil-, (7*aS*,13*aS*)-(9*CI*); e Trciribina, que é também conhecida como 1,4,5,6,8-pentaazaacenaftilen-3-amina, 1,5-diidro-5-metil-1-β-D-ribofuranosil-(9*CI*).

O termo "um agente de alquilação", tal como usado aqui, refere-se a um composto que causa alquilação de DNA e resulta em quebras nas moléculas de DNA assim como reticulação dos filamentos gêmeos, desta forma interferindo com replicação de DNA e transcrição de RNA. Exemplos de um agente de alquilação incluem, mas não estão limitados a, Clorambucila, ciclofosfamida, Dacarbazina, Lomustina, Procarbazina, Tiotepa, Melfalan, Temozolomida (TEMODAR), Carmustina, Ifosfamida, Mitomicina, Altretamina, Bussulfano, hidrocloreto de Macloretamina, nitrosouréia (BCNU ou Gliadel), Estreptozocina e estramustina. Ciclofosfamida pode ser administrada, por exemplo, na forma como ela é comercializada, por exemplo, sob a marca registrada CCYCLOSTIN; e ifosfamida como HOLOXAN.

O termo "um inibidor de angiogênese", tal como usado aqui, refere-se a um composto que alveja, diminui ou inibe a produção de novos vasos sanguíneos. Alvos de um inibidor de angiogênese incluem, mas não estão limitados a, metionina aminopeptidase-2 (MetAP-2), proteína-1 inflamatória de macrófago (MIP-1alfa), CCL5, TGF-beta, lipoxigenase, ciclooxigenase e topoisomerase. Alvos indiretos de um inibidor de angiogênese incluem, mas não estão limitados a, p21, p53, CDK2, e síntese de colágeno. Exemplos de um inibidor de angiogênese incluem, mas não estão limitados a, Fumagillina, que é conhecido como Ácido 2,4,6,8-decatetraenodióico, mono[(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-metóxi-4-[(2*R*,3*R*)-2-metil-3-(3-metil-2-butenil)oxiranil]-1-oxaspiro[2.5]oct-6-il]éster, (2*E*,4*E*,6*E*,8*E*)-(9*CI*); Shikonin, que é também conhecido como 1,4-naftalenodiona, 5,8-diidróxi-2-[(1*R*)-1-hidróxi-4-metil-3-pentenil]-9*CI*; Tranilast, que é também conhecido como ácido benzoico, 2-[[3-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-2-propenil]amino]-9*CI*; ácido ursólico; suramina; e talidomida.

O termo "um anti-androgênio", tal como usado aqui, refere-se a

um composto que bloqueia a ação de androgênios de origem adrenal e testicular que estimulam o crescimento de tecido prostático maligno e normal. Exemplos de um anti-androgênio incluem, mas não estão limitados a, Nilutamida; bicalutamida (CASODEX), que podem ser formulados, por exemplo, tal como descrito em Patente dos Estados Unidos No. 4.636.505.

O termo "um anti-estrogênio", tal como usado aqui, refere-se a um composto que antagoniza o efeito de estrogênios no nível de receptor de estrogênio. Exemplos de um anti-estrogênio incluem, mas não estão limitados a, Toremifeno; Letrozol; Testolactona; Anastrozol; Bicalutamida; Flutamida; Citrato de Tamoxifeno; Exemestano; Fulestrant; tamoxifeno; fulvestrant; raloxifeno e hidrocloreto de raloxifeno. Tamoxifeno pode ser administrado na forma como ele é comercializado, por exemplo, NOLVADEX; e hidrocloreto de raloxifeno é comercializado como EVISTA. Fulvestrant pode ser formulado tal como descrito em Patente dos Estados Unidos No. 4.659.516 e é comercializado como FASLODEX. Uma combinação da invenção compreendendo um agente farmacologicamente ativo que é um anti-estrogênio é particularmente útil para o tratamento de tumores positivos receptores de estrogênio, por exemplo, tumores de mama.

O termo "um agente anti-hipercalcemia", tal como usado aqui, refere-se a compostos que são usados para tratar hipercalcemia. Exemplos de um agente anti-hipercalcemia incluem, mas não estão limitados a, hidrato de nitrato de gálio (III); e pamidronato de dissódio.

O termo "antimetabólito", tal como usado aqui, refere-se a um composto que inibe ou interrompe a síntese de DNA resultando em morte celular. Exemplos de um antimetabólito incluem, mas não estão limitados a, 6-mercaptopurina; Citarabina; Fludarabina; floxuridina, Flexuridina; Fluorouracila; Capecitabina; *Raltitrexed*; Metotrexato; Cladribina; Gencitabina; hidrocloreto de Gencitabina; Tioguanina; Hidroxiuréia; agentes de desmetilação de DNA, tais como 5-azacitidina e decitabina; edatrexato; e antagonistas de ácido fólico tais como, mas não limitados a, *pemetrexed*. Capecitabina pode ser administrada, por exemplo, na forma como ela é comercializada, por exemplo, sob a marca registrada XELODA; e gencitabina como

GEMZAR.

O termo "um indutor de apoptose", tal como usado aqui, refere-se a um composto que induz a série normal de eventos em uma célula que resulta em sua morte. O indutor de apoptose da presente invenção pode seletivamente induzir o inibidor de mamífero ligado a X de proteína de apoptose XIAP. O indutor de apoptose da presente invenção pode subregular BCL-xL. Exemplos de um indutor de apoptose incluem, mas não estão limitados a, etanol, 2-[[3-(2,3-diclorofenoxi)propil]amino]-(9Cl); ácido gambógico; Embelina, que é também conhecido como 2,5-cicloexadieno-1,4-diona, 2,5-diidróxi-3-undecil-(9Cl); e Trióxido Arsênico.

O termo "um indutor de aurora cinase", tal como usado aqui, refere-se a um composto que alveja, diminui ou inibe estágios posteriores do ciclo celular do ponto de checagem G2/M por todo o caminho completamente ao ponto de checagem mitótico e mitose posterior. Um exemplo de um indutor de aurora cinase inclui, mas não está limitado a Binucleína 2, que é também conhecido como metanimidamida, *N*-[1-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-ciano-1*H*-pirazol-5-il]-*N,N*-dimetil-(9Cl).

O termo "um inibidor de tirosina cinase de Bruton (BTK)", tal como usado aqui, refere-se a um composto que alveja, diminui ou inibe desenvolvimento de célula de humano e murino B. Um exemplo de um inibidor de BTK inclui, mas não está limitado a, ácido terréico.

O termo "um inibidor de calcineurina", tal como usado aqui, refere-se a um composto que alveja, diminui ou inibe a trilha de ativação de célula T. Um alvo de um inibidor de calcineurina inclui proteína fosfatase 2B. Exemplos de um inibidor de calcineurina incluem, mas não estão limitados a, Cipermetrina, que é também conhecida como ácido ciclopropanocarboxílico, éster de 3-(2,2-dicloroetenil)-2,2-dimetil-,ciano(3-fenoxifenil)metila (9Cl); Deltametrina, que é também conhecida como ácido ciclopropanocarboxílico, éster de 3-(2,2-dibromoetenil)-2,2-dimetil-(*S*)-ciano(3-fenoxifenil)metila, (1*R*,3*R*)-(9Cl); Fenvalerato, que é também conhecido como ácido benzoacético, éster de 4-cloro- α -(1-metiletil)-,ciano(3-fenoxifenil)metila (9Cl) e Tirfostina 8.

O termo "um inibidor de CaM cinase II", tal como usado aqui, refere-se a um composto que alveja, diminui ou inibe CaM cinases. CaM cinases constituem uma família de enzimas estruturalmente relacionadas que incluem fosforilase cinase, cinase de cadeia leve de miosina e CaM cinases I-IV. CaM cinase II, uma das enzimas multifuncionais melhor estudadas, é encontrada em altas concentrações em sinapses neuronais, e em algumas regiões do cérebro ela pode constituir até 2% do conteúdo de proteína total. Ativação de CaM cinase II tem sido ligada a processos de memória e aprendizado no sistema nervoso de vertebrado. Alvos de um inibidor de CaM cinase II incluem CaM cinase II. Exemplos de um inibidor de CaM cinase II incluem, mas não estão limitados a, Ácido 5-isoquinolinasulfônico, éster de 4-[(2*S*)-2-[(5-isoquinolinilsulfonil)metilamino]-3-oxo-3-(4-fenil-1-piperazinil)propil]fenila (9CI); e benzenossulfonamida, *N*-[2-[[[3-(4-clorofenil)-2-propenil]metil]amino]metil]fenil]-*N*-(2-hidroxietil)-4-metóxi-(9CI).

O termo "um inibidor de tirosina fosfatase CD45", tal como usado aqui, refere-se a um composto que alveja, diminui ou inibe resíduos de pTyr regulador de desfosforilação em proteína tirosina cinases de família Src, que ajuda no tratamento de uma variedade de distúrbios inflamatórios e imunes. Um exemplo de um inibidor de tirosina fosfatase CD45 inclui, mas não está limitado a, ácido fosfônico, [[2-(4-bromofenoxi)-5-nitrofenil]hidroximetil]-(9CI).

O termo "um inibidor de fosfatase CDC25", tal como usado aqui, refere-se a um composto que alveja, diminui ou inibe cinases dependentes de ciclina desfosforiladas super-expressadas em tumores. Um exemplo de um inibidor de fosfatase CDC25 inclui 1,4-naftalenodiona, 2,3-*bis*[(2-hidroxietil)tio]-(9CI).

O termo "um inibidor de CHK cinase", tal como usado aqui, refere-se a um composto que alveja, diminui ou inibe super-expressão da proteína anti-apoptótica Bcl-2. Alvos de um inibidor de CHK cinase são CHK1 e/ou CHK2. Um exemplo de um inibidor de CHK cinase inclui, mas não está limitado a, desbromohimendaldisina.

Exemplos de um "agente de controle para regulação de geniste-

ína, olomucina e/ou tirfostinas" inclui, mas não estão limitados a, daidzeína, que é também conhecido como 4*H*-1-benzopiran-4-ona, 7-hidróxi-3-(4-hidroxifenil)-(9Cl); iso-olomoucina, e tirfostina 1.

O termo "inibidor de ciclooxigenase", tal como usado aqui, inclui, mas não está limitado a, por exemplo, inibidores de Cox-2. O termo "um inibidor de COX-2", tal como usado aqui, refere-se a um composto que alveja, diminui ou inibe a enzima cox-2 (ciclooxigenase-2). Exemplos de um inibidor de COX-2 incluem, mas não estão limitados a, 1*H*-indol-3-acetamida, 1-(4-clorobenzoil)-5-metóxi-2-metil-*N*-(2-feniletil)-(9Cl); ácido 2-arilaminofenilacético substituído por 5-alquila e derivados, tais como celecoxib (CELEBREX), rofecoxib (VIOXX), etoricoxib, valdecoxib; ou um ácido 5-alquil-2-arilaminofenilacético, por exemplo, ácido acético de 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenila, lumiracoxib; e celecoxib.

O termo "um inibidor de cRAF cinase", tal como usado aqui, refere-se a um composto que alveja, diminui ou inibe a super-regulação de E-seletina e molécula-1 de adesão vascular induzida por TNF. Raf cinases desempenham um importante papel como cinases de regulação de sinal extracelular em diferenciação celular, proliferação e apoptose. Um alvo de um inibidor de cRAF cinase inclui, mas não é limitado a, RAF1. Exemplos de um inibidor de cRAF cinase incluem, mas não estão limitados a, 3-(3,5-dibromo-4-hidroxibenzilideno)-5-iodo-1,3-diidroindol-2-ona; e benzamida, 3-(dimetilamino)-*N*-[3-[(4-hidroxibenzoil)amino]-4-metilfenil]-(9Cl).

O termo "um inibidor de cinase dependente de ciclina", tal como usado aqui, refere-se a um composto que alveja, diminui ou inibe cinase dependente de ciclina que desempenha um papel na regulação do ciclo celular de mamífero. Progresso de ciclo celular é regulado por uma série de eventos seqüenciais que incluem a ativação e inativação subsequente de cinases dependentes de ciclina (Cdks) e ciclinas. Cdks são um grupo de serina/treonina cinases que formam complexos heterodiméricos ativos por ligação a suas sub-unidades reguladoras, ciclinas. Exemplos de alvos de um inibidor de cinase dependente de ciclina incluem, mas não estão limitados a, CDK, AHR, CDK1, CDK2, CDK5, CDK4/6, GSK3beta e ERK. Exemplos de

um inibidor de cinase dependente de ciclina incluem, mas não estão limitados a, N9-Isopropil-Olomoucina; Olomoucina; Purvalanol B, que é também conhecido como ácido benzóico, 2-cloro-4-[[2-[[[(1*R*)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]amino]-9-(1-metiletil)-9*H*-purin-6-il]amino]-(9*CI*); Roascovitina; Indirubina, que é também conhecida como 2*H*-indol-2-ona, 3-(1,3-diidro-3-oxo-2*H*-indol-2-ilideno)-1,3-diidro-(9*CI*); Kenpaullone, que é também conhecido como indolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-ona, 9-bromo-7,12-diidro-(9*CI*); purvalanol A, que é também conhecido como 1-Butanol, 2-[[6-[(3-clorofenil)amino]-9-(1-metiletil)-9*H*-purin-2-il]amino]-3-metil-, (2*R*)-(9*CI*); e Indirubin-3'-monooxíma.

O termo "um inibidor de cisteína protease", tal como usado aqui, refere-se a um composto que alveja, diminui ou inibe cisteína protease que desempenha um papel vital em regeneração e apoptose celular de mamífero. Um exemplo de um inibidor de cisteína protease inclui, mas não está limitado a, 4-morfolinacarboxamida, *N*-[(1*S*)-3-fluoro-2-oxo-1-(2-feniletil)propil]amino]-2-oxo-1-(fenilmetil)etil)-(9*CI*).

O termo "um intercalador de DNA", tal como usado aqui, refere-se a um composto que liga-se a DNA e inibe DNA, RNA e proteína síntese. Exemplos de um intercalador de DNA incluem, mas não estão limitados a, Plicamicina e Dactinomicina.

O termo "um quebrador de filamento de DNA", tal como usado aqui, refere-se a um composto que causa cisão de filamento de DNA e resulta em inibição de síntese de DNA, inibição de RNA e proteína síntese. Um exemplo de um quebrador de filamento de DNA inclui, mas não está limitado a, Bleomicina.

O termo "um inibidor de E3 Ligase", tal como usado aqui, refere-se a um composto que alveja, diminui ou inibe a E3 ligase que inibe a transferência de cadeias de ubiquitina a proteínas, sinalizando-as para degradação no proteossoma. Um exemplo de um inibidor de E3 Ligase inclui, mas não está limitado a, *N*-((3,3,3-trifluoro-2-trifluorometil)propionil)sulfanilamida.

O termo "um hormônio endócrino", tal como usado aqui, refere-se a um composto que por ação principalmente na glândula pituitária causa

a supressão de hormônios em machos, o efeito de rede é uma redução de testosterona a níveis de castração. Em fêmeas, tanto síntese de estrogênio quanto androgênio ovariano é inibida. Um exemplo de um hormônio endócrino inclui, mas não está limitado a, acetato de megestrol e leuprolida.

5 O termo "compostos alvejando, diminuindo ou inibindo a atividade da família de fator de crescimento epidérmico", tal como usado aqui, refere-se a um composto cujos compostos alvejando, diminuindo ou inibindo a atividade da família de fator de crescimento epidérmico de tirosina cinases receptoras (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo- ou heterodímeros),
10 tais como compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade da família de receptor de fator de crescimento epidérmico são especialmente compostos, proteínas ou anticorpos que inibem membros da família de tirosina cinase receptora de EGF, por exemplo, receptor de EGF, ErbB2, ErbB3 e ErbB4 ou ligam-se a EGF ou ligandos relacionados por EGF, e são em particular aqueles compostos, proteínas ou anticorpos monoclonais genéricamente e especificamente descritos em WO 97/02266, por exemplo, os
15 compostos em EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, Patente dos Estados Unidos No. 5.747.498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 e, especialmente,
20 te, WO 96/30347, por exemplo, composto conhecido como CP 358774, WO 96/33980, por exemplo, composto ZD 1839; e WO 95/03283, por exemplo, composto ZM105180, por exemplo, trastuzumab (HERCEPTIN[®]), cetuximab, Iressa, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 ou E7.6.3, e derivados de 7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidina que são
25 descritos em WO 03/013541, erlotinib e gefitinib. Erlotinib pode ser administrado na forma como ele é comercializado, por exemplo, TARCEVA, e gefitinib como IRESSA, anticorpos monoclonais humanos contra o receptor de fator de crescimento epidérmico incluindo ABX-EGFR. Alvos de um inibidor de cinase de EGFR incluem, mas não estão limitados a, guanilila ciclase
30 (GC-C) e HER2. Outros exemplos de um inibidor de cinase de EGFR incluem, mas não estão limitados a, Tirfostina 23, Tirfostina 25, Tirfostina 47, Tirfostina 51 e Tirfostina AG 825. Alvos de um inibidor de tirosina cinase de

EGFR incluem EGFR, PTK e tubulina. Outros exemplos de um inibidor de tirosina cinase de EGFR incluem, mas não estão limitados a, 2-propenamida, 2-ciano-3-(3,4-diidroxifenil)-*N*-fenil-, (2*E*)-(9*CI*); tirfostina Ag 1478; Lavendustina A; e 3-piridinaacetonitrilo, α -[(3,5-diclorofenil)metileno]-, (2*Z*)-(9*CI*). Um exemplo de um inibidor de tirosina cinase de EGFR, PDGF inclui, mas não está limitado a, tirfostina 46.

O termo "um inibidor de farnesiltransferase", tal como usado aqui, refere-se a um composto que alveja, diminui ou inibe a proteína Ras, que é comumente anormalmente ativo em câncer. Um alvo de um inibidor de farnesiltransferase inclui, mas não está limitado a, RAS. Exemplos de um inibidor de farnesiltransferase incluem, mas não estão limitados a, ácido α -hidroxifarnesilfosfônico; ácido butanóico, 2-[[[(2*S*)-2-[[[(2*S*,3*S*)-2-[[[(2*R*)-2-amino-3-mercaptopropil]amino]-3-metilpentil]oxi]-1-oxo-3-fenilpropil]amino]-4-(metilsulfonil)-, éster de 1-metiletila, (2*S*)-(9*CI*); e Manumicina A.

O termo "um inibidor de Flk-1 cinase", tal como usado aqui, refere-se a um composto que alveja, diminui ou inibe atividade de Flk-1 tirosina cinase. Um alvo de um inibidor de Flk-1 cinase inclui, mas não está limitado a, KDR. Um exemplo de um inibidor de Flk-1 cinase inclui, mas não está limitado a, 2-propenamida, 2-ciano-3-[4-hidróxi-3,5-*bis*(1-metiletil)fenil]-*N*-(3-fenilpropil)-, (2*E*)-(9*CI*).

O termo "um inibidor de Glicogênio sintase cinase-3", tal como usado aqui, refere-se a um composto que alveja, diminui ou inibe glicogênio sintase cinase-3 (GSK3). Glicogênio Sintase Cinase-3 (GSK-3; tau proteína cinase I), uma serina/treonina proteína cinase ubiqüamente expressada altamente conservada está envolvida nas cascatas de transdução de sinal de múltiplos processos celulares, que é uma proteína cinase que foi mostrada estar envolvida na regulação de uma série diversa de funções celulares, incluindo síntese de proteína, proliferação celular, diferenciação celular, montagem/desmontagem de microtúbulo e apoptose. Um exemplo de um inibidor de GSK3 inclui, mas não está limitado a, indirubin-3'-monooxíma.

O termo "um inibidor de HDAC", tal como usado aqui, refere-se a um composto que inibe a histona desacetilase e que possui atividade anti-

proliferativa. isto inclui, mas não está limitado a, compostos descritos em WO 02/22577, especialmente *N*-hidróxi-3-[4-[[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2*E*-2-propenamida, e *N*-hidróxi-3-[4-[[2-(2-metil-1*H*-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2*E*-2-propenamida e sais farmacêuticamente aceitáveis destas. Ele também inclui ácido hidroxâmico de suberoílanilida (SAHA); éster de piridina-3-ilmetila de ácido [4-(2-amino-fenilcarbamoil)-benzil]-carbâmico e derivados destes; ácido butírico, piroxamida, tricostatina A, Oxamflatina, apicidina, Depsipeptídeo; depudecina e trapoxina. Outros exemplos incluem depudecina; Toxina de HC, que é também conhecida como ciclo[L-alanil-D-alanil-(α S,2S)- α -amino- α -oxooxiranoctanoil-D-prolil] (9CI); fenilbutirato de sódio, ácido *bis*-hidroxâmico de suberoíla e Tricostatina A.

O termo "inibidor de HSP90", tal como usado aqui, refere-se a um composto que alveja, diminui ou inibe a atividade de ATPase intrínseca de HSP90; degrada, alveja, diminui ou inibe as proteínas clientes de HSP90 por meio da trilha de proteossoma de ubiquitina. Alvos indiretos potenciais de um inibidor de HSP90 incluem FLT3, BCR-ABL, CHK1, CYP3A5*3 e/ou NQ01*2. Compostos alvejando, diminuindo ou inibindo a atividade de ATPase intrínseca de HSP90 são especialmente compostos, proteínas ou anticorpos que inibem a atividade de ATPase de HSP90, por exemplo, 17-alilamino, 17-demetoxigeldanamicina (17AAG), um derivado de geldanamicina; outros compostos relacionados com geldanamicina; radicicol e inibidores de HDAC. Outros exemplos de um inibidor de HSP90 incluem geldanamicina, 17-demetóxi-17-(2-propenilamino)-(9CI) e geldanamicina.

O termo "um inibidor de I-capa B-alfa cinase (IKK)", tal como usado aqui, refere-se a um composto que alveja, diminui ou inibe NF-capaB. Um exemplo de um inibidor de IKK inclui, mas não está limitado a, 2-propenonitrilo, 3-[(4-metilfenil)sulfonil]-, (2*E*)-(9CI).

O termo "um inibidor de tirosina cinase receptora de insulina", tal como usado aqui, refere-se a um composto que modula as atividades de fosfatidilinositol 3-cinase, proteína associada a microtúbulo e S6 cinases. Um exemplo de um inibidor de tirosina cinase receptora de insulina inclui,

mas não está limitado a, ácido hidroxil-2-naftalenilmetilfosfônico.

O termo "um inibidor da cinase cinase de terminal N de c-Jun (JNK)", tal como usado aqui, refere-se a um composto que alveja, diminui ou inibe cinase de terminal N de Jun. Cinase de terminal N de Jun (JNK), uma
5 proteína cinase direcionada a serina, está envolvida na fosforilação e ativação de c-Jun e ATF2 e desempenha um significativo papel no metabolismo, crescimento, diferenciação celular e apoptose. Um alvo para um inibidor de JNK cinase inclui, mas não está limitado a, DNMT. Exemplos de um inibidor de JNK cinase incluem, mas não estão limitados a, galato de pirazolantrona
10 e/ou epigallocatequina.

O termo "um agente de ligação de microtúbulo", tal como usado aqui, refere-se a um composto que age por ruptura da rede microtubular que é essencial para função celular mitótica e de interfase. Exemplos de um agente de ligação de microtúbulo incluem, mas não estão limitados a, sulfato
15 de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; vinorelbina; docetaxel; paclitaxel; vinorelbina; discodermolidas; cochicina e epotilonas e derivados destas, por exemplo, epotilona B ou um derivado desta. Paclitaxel é comercializado como TAXOL; docetaxel como TAXOTERE; sulfato de vinblastina como VINBLASTIN R.P; e sulfato de vincristina como FARMISTIN. Também
20 incluídas são as formas genéricas de paclitaxel assim como várias formas de dosagem de paclitaxel. Formas genéricas de paclitaxel incluem, mas não estão limitadas a, hidrocloreto de betaxolol. Várias formas de dosagem de paclitaxel incluem, mas não estão limitados a, paclitaxel de nanopartícula de albumina comercializada como ABRAXANE; ONXOL, CYTOTAX. Discodermolida pode ser obtida, por exemplo, tal como descrito em Patente dos Estados Unidos No. 5.010.099. também incluídos são derivados de epotollina que são descritos em Patente dos Estados Unidos No. 6.194.181, WO 98/10121, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 e
25 WO 00/31247. Especialmente preferidas são epotollina A e/ou B.

O termo "um inibidor de proteína cinase ativada por mitógeno (MAP)", tal como usado aqui, refere-se a um composto que alveja, diminui ou inibe proteína cinase ativada por mitógeno. As MAP cinases são um gru-
30

po de proteína serina/treonina cinases que são ativadas em resposta a uma variada de estímulos extracelulares e mediam transdução de sinal da superfície celular ao núcleo. Elas regulam diversos fenômenos celulares fisiológicos e patológicos, incluindo inflamação, morte celular apoptótica, transformação oncogênica, invasão celular de tumor e metástase. Um exemplo de um inibidor de MAP cinase inclui, mas não está limitado a, benzenossulfonamida, *N*-[2-[[[3-(4-clorofenil)-2-propenil]metil]amino]metil]fenil]-*N*-(2-hidroxietil)-4-metóxi-(9Cl).

O termo "um inibidor de MDM2", tal como usado aqui, refere-se a um composto que alveja, diminui ou inibe a interação de MDM2 e o supressor de p53 tumor. Um exemplo de um inibidor de MDM2 inclui, mas não está limitado a, trans-4-iodo, 4'-boranil-calcona.

O termo "um inibidor de MEK", tal como usado aqui, refere-se a um composto que alveja, diminui ou inibe a atividade de cinase de MAP cinase, MEK. Um alvo de um inibidor de MEK inclui, mas não está limitado a, ERK. Um alvo indireto de um inibidor de MEK inclui, mas não está limitado a, ciclina D1. Um exemplo de um inibidor de MEK inclui, mas não está limitado a, butanodinitrilo, *bis*[amino[2-aminofenil]tio]metileno]-(9Cl).

O termo "um inibidor de MMP", tal como usado aqui, refere-se a um composto que alveja, diminui ou inibe uma classe de enzima de protease que seletivamente catalisa a hidrólise de ligações de polipeptídeo incluindo as enzimas MMP-2 e MMP-9 que estão envolvidas na promoção da perda de estrutura de tecido ao redor de tumores e facilitando crescimento de tumor, angiogênese e metástase. Um alvo de um inibidor de MMP inclui, mas não está limitado a, polipeptídeo deformilase. Exemplos de um inibidor de MMP incluem, mas não estão limitados a, actinonina, que é também conhecida como butanodiamida, *N*4-hidróxi-*N*1-[(1*S*)-1-[[2*S*)-2-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]carbonil]-2-metilpropil]-2-pentil-, (2*R*)-(9Cl); galato de epigalocatequina; inibidores peptidomiméticos e não-peptidomiméticos de colágeno; derivados de tetraciclina, por exemplo, inibidor peptidomiméticos de hidroxamato batimastat; e seu análogo oralmente biodisponível marimastat, pronomastat, metastat, Neovastat, Tanomastat, TAA211, MMI270B ou AAJ996.

O termo "um inibidor de tirosina cinase de NGRF", tal como usado aqui, refere-se a um composto que alveja, diminui ou inibe fosforilação de p140^{c-trk} tirosina dependente de fator de crescimento de nervo. Alvos de um inibidor de tirosina cinase de NGRF incluem, mas não estão limitados a, 5 HER2, FLK1, FAK, TrkA e/ou TrkC. Um alvo indireto inibe expressão de RAF1. Um exemplo de um inibidor de tirosina cinase de NGRF inclui, mas não está limitado a, tirstofina AG 879.

O termo "um inibidor de p38 MAP cinase", tal como usado aqui, refere-se a um composto que alveja, diminui ou inibe p38-MAPK, que é um 10 membro de família de MAPK. Um membro de família de MAPK é uma serina/treonina cinase ativada por fosforilação de resíduos de tirosina e treonina. Esta cinase é fosforilada e ativada por muitos estresses celulares e estímulos inflamatórios, acreditada estar envolvida na regulação de respostas celulares importantes, tais como reações de apoptose e inflamatórias. Um exemplo de um inibidor de p38 MAP cinase inclui, mas não está limitado a, 15 fenol, 4-[4-(4-fluorofenil)-5-(4-piridinil)-1*H*-imidazol-2-il]-(9Cl). Um exemplo de um inibidor de SAPK2/p38 cinase inclui, mas não está limitado a, benzamida, 3-(dimetilamino)-*N*-[3-[(4-hidroxibenzoil)amino]-4-metilfenil]-(9Cl).

O termo "um inibidor de p56 tirosina cinase", tal como usado 20 aqui, refere-se a um composto que alveja, diminui ou inibe p56 tirosina cinase, a qual é uma enzima que é uma tirosina cinase da família src específica por linfóide crítica para desenvolvimento e ativação de célula T. Um alvo de um inibidor de p56 tirosina cinase inclui, mas não está limitado a, Lck. Lck está associado com os domínios citoplasmáticos de CD4, CD8 e a beta-cadeia do receptor de IL-2, e acredita-se estar envolvido nas etapas mais 25 iniciais de ativação de célula T mediada por TCR. Exemplos de um inibidor de p56 tirosina cinase incluem, mas não estão limitados a, damnacantal, que é também conhecido como 2-antracencarboxaldeído, 9,10-diidro-3-hidróxi-1-metóxi-9,10-dioxo-(9Cl) e/ou tirstofina 46.

O termo "um inibidor de tirosina cinase de PDGFR", tal como 30 usado aqui, refere-se a compostos alvejando, diminuindo ou inibindo a atividade das tirosina cinases receptoras de C-kit (parte da família de PDGFR),

tais como compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade da família de tirosina cinase receptora de c-Kit, especialmente compostos que inibem o receptor de c-Kit, PDGF desempenham um papel central na regulação de proliferação celular, quimiotaxia, e sobrevivência em células normais, assim como em vários estados de doença tais como câncer, aterosclerose e doença fibrótica. A família de PDGF é composta de isoformas diméricas (PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB, PDGF-CC e PDGF-DD), que exercem seus efeitos celulares por ligação diferencialmente a duas tirosina cinases receptoras. PDGFR- α e PDGFR- β possuem massas moleculares de ~170 e 180 kDa, respectivamente. Exemplos de alvos de um inibidor de tirosina cinase de PDGFR incluem, mas não estão limitados a, PDGFR, FLT3 e/ou c-KIT. Exemplos de um inibidor de tirosina cinase de PDGFR incluem, mas não estão limitados a, Tirfostina AG 1296; Tirfostina 9; 1,3-butadieno-1,1,3-tricarbonitrilo,2-amino-4-(1*H*-indol-5-il)-(9*Cl*); imatinib e IRESSA.

O termo "um inibidor de fosfatidilinositol 3-cinase", tal como usado aqui, refere-se a um composto que alveja, diminui ou inibe PI 3-cinase. Atividade de PI 3-cinase mostrou aumentar em resposta a vários estímulos hormonais e de fator de crescimento, incluindo insulina, fator de crescimento derivado das plaquetas, fator de crescimento do tipo insulina, fator de crescimento epidérmico, fator estimulador de colônias, e fator de crescimento de hepatócito, e tem sido envolvida em processos relacionados a crescimento e transformação celular. Um exemplo de um alvo de um inibidor de fosfatidilinositol 3-cinase inclui, mas não está limitado a, Pi3K. Exemplos de um inibidor de fosfatidilinositol 3-cinase incluem, mas não estão limitados a, Wortmanina, que é também conhecido como 3*H*-furo[4,3,2-*de*]indeno[4,5-*h*]-2-benzopiran-3,6,9-triona, 11-(acetilóxi)-1,6*b*,7,8,9*a*,10,11,11*b*-octahidro-1-(metoximetil)-9*a*,11*b*-dimetil-, (1*S*,6*bR*,9*aS*,11*R*,11*bR*)-(9*Cl*); 8-fenil-2-(morfolin-4-il)-cromen-4-ona; e/ou dihidrato de quercetina.

O termo "um inibidor de fosfatase", tal como usado aqui, refere-se a um composto que alveja, diminui ou inibe fosfatase. Fosfatases removem o grupo de fosforila e restauram a proteína a seu estado desfosforilado original. Em consequência, o ciclo de fosforilação-desfosforilação pode ser

considerado como uma mudança de "liga-desliga" molecular. Exemplos de um inibidor de fosfatase incluem, mas não estão limitados a, ácido cantarídico; cantaridina; e *L*-leucinamida, *N*-[4-(2-carboxietenil)benzoil]glicil-*L*- α -glutamil-, (*E*)-(9Cl).

5 O termo "um agente de platina", tal como usado aqui, refere-se a um composto que contém Platina e inibe síntese de DNA por formação reticulação de inter-filamento e intra-filamento de moléculas de DNA. Exemplos de um agente de platina incluem, mas não estão limitados a, carboplatina; cisplatina; oxaliplatina; cisplatina; satraplatina e agentes de platina, tais como ZD0473. Carboplatina pode ser administrada, por exemplo, na forma como ela é comercializada, por exemplo, CARBOPLAT; e oxaliplatina como ELOXATIN.

O termo "um inibidor de proteína fosfatase", tal como usado aqui, refere-se a um composto que alveja, diminui ou inibe proteína fosfatase.

15 O termo "um inibidor de PP1 ou PP2", tal como usado aqui, refere-se a um composto que alveja, diminui ou inibe Ser/Thr proteína fosfatases. Fosfatases do tipo I, que incluem PP1, podem ser inibidas por duas proteínas estáveis por calor conhecidas como Inibidor-1 (I-1) e Inibidor-2 (I-2). Elas preferencialmente desfosforilam a α -sub-unidade de fosforilase cinase. Fosfatases do tipo II são subdivididas em classes espontaneamente ativas (PP2A), dependentes de Ca^{2+} (PP2B) e dependentes de Mg^{2+} (PP2C) de fosfatases.

20 Exemplos de um inibidor de PP1 e PP2A incluem, mas não estão limitados a, ácido cantarídico e/ou cantaridina. O termo "inibidor de tirosina fosfatase", tal como usado aqui, refere-se a um composto que alveja, diminui ou inibe

25 tirosina fosfatase. Proteína tirosina fosfatases (PTPs) são adições relativamente recentes à família de fosfatase. Elas removem grupos de fosfato de resíduos de tirosina fosforilada de proteínas. PTPs exibem diversas características estruturais e desempenham papéis importantes na regulação de proliferação celular, diferenciação, adesão celular e motilidade e função citoesquelética.

30 Exemplos de alvos de um inibidor de tirosina fosfatase incluem, mas não estão limitados a, fosfatase alcalina (ALP), heparanase, PTPase e/ou fosfatase de ácido prostático. Exemplos de um inibidor de tirosina fos-

fatase incluem, mas não estão limitados a, oxalato de L-P-bromotetramisol; 2(5*H*)-furanona, 4-hidróxi-5-(hidroximetil)-3-(1-oxohexadecil)-, (5*R*)-(9*Cl*) e ácido benzilfosfônico.

O termo "um inibidor de PKC", tal como usado aqui, refere-se a um composto que alveja, diminui ou inibe proteína cinase C (PKC), assim como suas isozimas. PKC, uma enzima dependente de fosfolípido ubíqua, está envolvida em transdução de sinal associada com proliferação celular, diferenciação e apoptose. Exemplos de um alvo de um inibidor de PKC incluem, mas não estão limitados a, MAPK e/ou NF- κ B. Exemplos de um inibidor de PKC incluem, mas não estão limitados a, 1*H*-pirrolo-2,5-diona,3-[1-[3-(dimetilamino)propil]-1*H*-indol-3-il]-4-(1*H*-indol-3-il)-(9*Cl*); bisindolilmaleimida IX; esfingosina, que é conhecida como 4-octadeceno-1,3-diol, 2-amino-, (2*S*,3*R*,4*E*)-(9*Cl*); estaurosporina, que é conhecida como 9,13-epóxi-1*H*,9*H*-diindolo[1,2,3-*gh*:3',2',1'-*lm*]pirrolo[3,4-*j*][1,7]benzodiazonin-1-ona, 2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metóxi-9-metil-11-(metilamino)-, (9*S*,10*R*, 11*R*, 13*R*)-(9*Cl*); tirfostina 51; e hipericina, que é também conhecida como fenantro[1,10,9,8-*opqra*]perileno-7,14-diona, 1,3,4,6,8,13-hexahidróxi-10,11-dimetil-, estereoisômero (6*Cl*,7*Cl*,8*Cl*,9*Cl*).

O termo "um inibidor de PKC delta cinase", tal como usado aqui, refere-se a um composto que alveja, diminui ou inibe o delta isozimas de PKC. A isozima delta é uma isozima de PKC convencional e é dependente de Ca^{2+} . Um exemplo de um inibidor de PKC delta cinase inclui, mas não está limitado a, rottlerina, que é também conhecido como 2-propen-1-ona, 1-[6-[(3-acetil-2,4,6-trihidróxi-5-metilfenil)metil]-5,7-diidróxi-2,2-dimetil-2*H*-1-benzopiran-8-il]-3-fenil-, (2*E*)-(9*Cl*).

O termo "um inibidor de síntese de poliamina", tal como usado aqui, refere-se a um composto que alveja, diminui ou inibe poliaminas espermidina. As poliaminas espermidina e espermina são de vital importância para proliferação celular, ainda que seu mecanismo preciso de ação não seja claro. Células de tumor possuem uma homeostase de poliamina alterada refletida por atividade aumentada de enzimas biossintéticas e lagos de poliamina elevados. Exemplos de um inibidor de síntese de poliamina inclu-

em, mas não estão limitados a, DMFO, que é também conhecido como (-)-2-difluorometilornitina; N1, HCl de N12-dietilespermina 4.

5 O termo "um inibidor de proteossoma", tal como usado aqui, refere-se a um composto que alveja, diminui ou inibe proteossoma. Exemplos de alvos de um inibidor de proteossoma incluem, mas não estão limitados a, NADPH oxidase gerando O₂(-), NF- κ B, e/ou farnesiltransferase, geranilgeraniltransferase I. Exemplos de um inibidor de proteossoma incluem, mas não estão limitados a, aclacinomicina A; gliotoxina; PS-341; MLN 341; bortezomib; ou Velcade.

10 O termo "um inibidor de PTP1B", tal como usado aqui, refere-se a um composto que alveja, diminui ou inibe PTP1B, um inibidor de proteína tirosina cinase. Um exemplo de um inibidor de PTP1B inclui, mas não está limitado a, L-leucinamida, *N*-[4-(2-carboxietenil)benzoil]glicil-L- α -glutamil-, (*E*)-(9CI).

15 O termo "um inibidor de proteína tirosina cinase", tal como usado aqui, refere-se a um composto que alveja, diminui ou inibe PTKs. PTKs desempenham um papel fundamental na regulação de proliferação celular, diferenciação, metabolismo, migração e sobrevivência. Elas são classificadas como PTKs receptoras e PTKs não receptoras. PTKs receptoras con-
20 têm uma cadeia de polipeptídeo única com um segmento de transmembrana. O terminal extracelular deste segmento contém um domínio de ligação de ligando de alta afinidade, enquanto o terminal citoplasmático compreende o núcleo catalítico e as seqüências reguladoras. Exemplos de alvos de um inibidor de tirosina cinase incluem, mas não estão limitados a, ERK1, ERK2,
25 tirosina cinase de Bruton (Btk), JAK2, ERK 1/2, PDGFR e/ou FLT3. Exemplos de alvos indiretos incluem, mas não estão limitados a, TNF α , NO, PGE2, IRAK, iNOS, ICAM-1 e/ou E-seletina. Exemplos de um inibidor de tirosina cinase incluem, mas não estão limitados a, Tirfostina AG 126; Tirfostina Ag 1288; Tirfostina Ag 1295; Geldanamicina; e Genisteína.

30 Tirosina cinases não receptoras incluem membros das famílias de Src, Tec, JAK, Fes, Abl, FAK, Csk e Syk. Elas estão localizadas no citoplasma assim como no núcleo. Elas exibem regulação de cinase, fosforila-

ção de substrato e função distintas. Desregulação destas cinases também tem sido ligada a diversas doenças humanas.

O termo "um inibidor de tirosina cinase da família SRC", tal como usado aqui, refere-se a um composto que alveja, diminui ou inibe SRC. Exemplos de um inibidor de tirosina cinase da família SRC incluem, mas não estão limitados a, PP1, que é também conhecido como 1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina, 1-(1,1-dimetiletil)-3-(1-naftalenil)-(9CI); e PP2, que é também conhecido como 1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina, 3-(4-clorofenil)-1-(1,1-dimetiletil)-(9CI).

O termo "um inibidor de Syk tirosina cinase", tal como usado aqui, refere-se a um composto que alveja, diminui ou inibe Syk. Exemplos de alvos para um inibidor de Syk tirosina cinase incluem, mas não estão limitados a, Syk, STAT3 e/ou STAT5. Um exemplo de um inibidor de Syk tirosina cinase inclui, mas não está limitado a, piceatanol, que é também conhecido como 1,2-benzenodiol, 4-[(1*E*)-2-(3,5-diidroxifenil)etenil]-(9CI).

O termo "um inibidor de Janus (JAK-2 e/ou JAK-3) tirosina cinase", tal como usado aqui, refere-se a um composto que alveja, diminui ou inibe janus tirosina cinase. Janus inibidor de tirosina cinase são agentes anti-leucêmicos mostrados com propriedades anti-trombóticas, anti-alérgicas e imunossupressoras. Alvos de um inibidor de JAK-2 e/ou JAK-3 tirosina cinase incluem, mas não estão limitados a, JAK2, JAK3, STAT3. Um alvo indireto de um inibidor de JAK-2 e/ou JAK-3 tirosina cinase inclui, mas não está limitado a CDK2. Exemplos de um inibidor de JAK-2 e/ou JAK-3 tirosina cinase incluem, mas não estão limitados a, tirfostina AG 490; e cetona de vinila de 2-naftila.

O termo "um retinóide", tal como usado aqui, refere-se a compostos que alvejam, diminuem ou inibem receptores dependentes de retinóide. Exemplos incluem, mas não estão limitados a Isotretinoína e Tretinoína.

O termo "um inibidor de prolongamento de RNA polimerase II", tal como usado aqui, refere-se a um composto que alveja, diminui ou inibe p70S6 cinase citosólica e nuclear estimulada por insulina em células de

CHO; alveja, diminui ou inibe transcrição de RNA polimerase II, que pode ser dependente de caseína cinase II; e alveja, diminui ou inibe colapso de vesícula germinal em ovócitos de bovino. Um exemplo de um inibidor de prolongamento de RNA polimerase II inclui, mas não está limitado a, 5,6-
5 dicloro-1-beta-D-ribofuranosilbenzimidazol.

O termo "um inibidor de serina/treonina cinase", tal como usado aqui, refere-se a um composto que inibe serina/treonina cinases. Um exemplo de um alvo de um inibidor de serina/treonina cinase inclui, mas não está limitado a, proteína cinase dependente de dsRNA (PKR). Exemplos de alvos
10 indiretos de um inibidor de serina/treonina cinase incluem, mas não estão limitados a, MCP-1, NF-capaB, eIF2alfa, COX2, RANTES, IL8, CYP2A5, IGF-1, CYP2B1, CYP2B2, CYP2H1, ALAS-1, HIF-1, eritropoietina e/ou CYP1A1. Um exemplo de um inibidor de serina/treonina cinase inclui, mas não está limitado a, 2-aminopurina, também conhecido como 1*H*-purin-2-amina(9Cl).

15 O termo "um inibidor de biossíntese de esterol", tal como usado aqui, refere-se a um composto que inibe a biossíntese de esteróis, tais como colesterol. Exemplos de alvos para um inibidor de biossíntese de esterol incluem, mas não estão limitados a, esqualeno epoxidase e CYP2D6. Um exemplo de um inibidor de biossíntese de esterol inclui, mas não está limitado
20 a, terbinadina.

O termo "um inibidor de topoisomerase", inclui um inibidor de topoisomerase I e um inibidor de topoisomerase II. Exemplos de um inibidor de topoisomerase I incluem, mas não estão limitados a, topotecano, gimatecano, irinotecano, camptotecano e seus análogos, 9-nitrocampotecina e o
25 conjugado de camptotecina macromolecular PNU-166148 (composto A1 em WO 99/17804); sal de acetato de 10-hidroxicampotecina; etoposida; hidrocloreto de idarrubicina; hidrocloreto de irinotecano; teniposida; hidrocloreto de topotecano; doxorubicina; hidrocloreto de epirubicina; hidrocloreto de mitoxantrona; e hidrocloreto de daunorubicina. Irinotecano pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é comercializado, por exemplo,
30 sob a marca registrada CAMPTOSAR. Topotecano pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é comercializado, por exemplo, sob a mar-

ca registrada HYCAMTIN. O termo "inibidor de topoisomerase II", tal como usado aqui, inclui, mas não está limitado a, as antraciclinas, tais como doxorubicina, incluindo formulação lipossômica, por exemplo, CAELYX, daunorrubicina, incluindo formulação lipossômica, por exemplo, DAUNOSOME, 5 epirubicina, idarrubicina e nemorrubicina; as antraquinonas mitoxantrona e losoxantrona; e o podofilotoxinas etoposida e teniposida. Etoposida é comercializada como ETOPOPHOS; teniposida como VM 26-BRISTOL; doxorubicina como ADRIBLASTIN ou ADRIAMYCIN; epirubicina como FARMORUBICIN; idarrubicina como ZAVEDOS; e mitoxantrona como NOVAN- 10 TRON.

O termo "inibidor de tirosina cinase de VEGFR", tal como usado aqui, refere-se a um composto que alveja, diminui e/ou inibe os fatores de crescimento angiogênicos conhecidos e citocinas envolvidas na modulação de angiogênese normal e patológica. A família de VEGF (VEGF-A, VEGF-B, 15 VEGF-C, VEGF-D) e suas tirosina cinases receptoras correspondentes [VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (Flk-1, KDR), e VEGFR-3 (Flt-4)] desempenham uma papel superior e indispensável na regulação das múltiplas facetas dos processos angiogênicos e linfangiogênicos. Um exemplo de um inibidor de tirosina cinase de VEGFR inclui, mas não está limitado a, 3-(4-dimetilaminobenzilidenil)-2-indolinona. 20

Em cada caso onde citações de pedidos de patente ou publicações científicas são dados, em particular com referência às reivindicações do composto respectivo e aos produtos finais dos exemplos de elaboração nesta, o tema dos produtos finais, as preparações farmacêuticas e as reivindicações são incorporados por meio deste no presente pedido por referência 25 a estas publicações. Compreendidos são igualmente os correspondentes estereoisômeros, assim como as correspondentes modificações de cristal, por exemplo, solvatos e polimorfos, que são descritos neste. Os compostos usados como ingredientes ativos nas combinações descritas aqui podem ser 30 preparados e administrados tal como descrito nos documentos citados, respectivamente.

A estrutura dos agentes ativos identificados por números de có-

digo, nomes genéricos ou comerciais pode ser considerada da edição atual do compêndio padrão "O Índice Merck" ou de bases de dados, por exemplo, Patentes Internacionais, por exemplo, Publicações Mundiais IMS, ou as publicações mencionadas acima e abaixo. O correspondente conteúdo destes
5 é por meio deste incorporado por referência.

Será entendido que referências aos componentes (a) e (b) pretendem também incluir os sais farmacologicamente aceitáveis de quaisquer das substâncias ativas. Se substâncias ativas compreendidas por componentes (a) e/ou (b) possuem, por exemplo, pelo menos um centro básico,
10 elas podem formar sais de adição de ácido. Sais correspondentes de adição de ácido podem também ser formados possuindo, se desejado, um centro básico adicionalmente presente. Substâncias ativas possuindo um grupo de ácido, por exemplo, COOH, podem formar sais com bases. As substâncias ativas compreendidas em componentes (a) e/ou (b) ou uns sais farmacologicamente aceitáveis destas podem também ser usados em forma de um hidrato ou incluir outros solventes usados para cristalização. Derivado de 7H-pirroló[2,3-d]pirimidina, {6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il}-((R)-1-fenil-etil)-amina é o parceiro mais preferido da combinação (a).
15

20 III. As combinações

A presente invenção refere-se a uma combinação de:

- (a) um composto inibidor de receptor de Erb-B e VEGF; e
- (b) um agente farmacologicamente ativo.

em modalidade preferida, a presente invenção fornece uma
25 combinação compreendendo:

- (a) um composto inibidor de receptor de Erb-B e VEGF; e
- (b) um ou mais agentes farmacologicamente ativos selecionados do grupo consistindo em um inibidor de proteínas de apoptose, um esteróide, um antimetabólito; um inibidor de MEK; um inibidor de PKC; um inibidor
30 de proteína tirosina cinase e inibidor de topoisomerase.

Em outra modalidade preferida, a presente invenção fornece uma combinação compreendendo:

(a) um composto inibidor de receptor de Erb-B e VEGF; e

(b) um ou mais agentes farmacologicamente ativos selecionados do grupo consistindo em *N*-[1-cicloexil-2-oxo-2-(6-fenetil-octahidropirrol[2,3-*c*]piridin-1-il-etil)-2-metilamino-propionamida, floxuridina, prednisona, citarabina; cladribina, butanodinitrilo, estaurosporina; teniposida; hidrocloreto de mitoxantrona; etoposida.

Em modalidade preferida, a presente invenção fornece uma combinação compreendendo:

(a) um composto inibidor de receptor de Erb-B e VEGF de fórmula I; e

(b) um ou mais agentes farmacologicamente ativos selecionados do grupo consistindo em um inibidor de proteínas de apoptose, um esteróide, um antimetabólito; um inibidor de MEK; um inibidor de PKC; um inibidor de proteína tirosina cinase e inibidor de topoisomerase.

Em outra modalidade preferida, a presente invenção fornece uma combinação compreendendo:

(a) um composto inibidor de receptor de Erb-B e VEGF de fórmula (I); e

(b) um ou mais agentes farmacologicamente ativos selecionados do grupo consistindo em *N*-[1-cicloexil-2-oxo-2-(6-fenetil-octahidropirrol[2,3-*c*]piridin-1-il-etil)-2-metilamino-propionamida, floxuridina, prednisona, citarabina; cladribina, butanodinitrilo, estaurosporina; teniposida; hidrocloreto de mitoxantrona; etoposida.

Em modalidade preferida, a presente invenção fornece uma combinação compreendendo:

(a) derivado de 7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina, {6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-((*R*)-1-fenil-etil)-amina; e

(b) um ou mais agentes farmacologicamente ativos selecionados do grupo consistindo em um inibidor de proteínas de apoptose, um esteróide, um antimetabólito; um inibidor de MEK; um inibidor de PKC; um inibidor de proteína tirosina cinase e inibidor de topoisomerase.

Em outra modalidade preferida, a presente invenção fornece

uma combinação compreendendo:

(a) derivado de 7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina, {6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-((*R*)-1-fenil-etil)-amina; e

(b) um ou mais agentes farmacologicamente ativos selecionados do grupo consistindo em *N*-[1-cicloexil-2-oxo-2-(6-fenetil-octahidro-pirrolo [2,3-*c*]piridin-1-il-etil]-2-metilamino-propionamida, floxuridina, prednisona, Citarabina; Cladribina, butanodinitrilo, estaurosporina; teniposida; hidrocloreto de mitoxantrona; etoposida.

Qualquer da combinação de componentes (a) e (b), o método de tratamento de um animal de sangue quente compreendendo administração destes dois componentes, uma composição farmacêutica compreendendo estes dois componentes para uso simultâneo, separado ou seqüencial, o uso da combinação para o atraso de progresso ou o tratamento de uma doença proliferativa ou para a manufatura de uma preparação farmacêutica para estes propósitos ou um produto comercial compreendendo uma tal combinação de componentes (a) e (b), todos como mencionados ou definidos acima, serão referidos subsequentemente também como COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO (de modo que este termo refira-se a cada uma destas modalidades que desta forma possam substituir este termo onde apropriado).

IV. Administração

Administração simultânea pode, por exemplo, ocorrer na forma de uma combinação fixa com dois ou mais ingredientes ativos, ou por administração simultaneamente de dois ou mais ingredientes ativos que são formulados independentemente. Uso seqüencial (administração) de preferência quer dizer administração de um (ou mais) componentes de uma combinação em um ponto do tempo, outros componentes em um ponto do tempo diferente, isto é, de uma maneira cronicamente alternada, de preferência de modo que a combinação mostre mais eficiência do que os compostos únicos administrados independentemente (especialmente mostrando sinergismo). Uso separado (administração) de preferência quer dizer administração dos componentes da combinação independentemente um do outro em diferen-

tes pontos do tempo, de preferência significando que os componentes (a) e (b) são administrados de modo que nenhuma sobreposição de níveis sanguíneos mensuráveis de ambos os compostos esteja presente de uma maneira sobreposta (ao mesmo tempo).

- 5 Também combinações de duas ou mais de administração seqüencial, separada e simultânea são possíveis, de preferência de modo que a combinação componente-fármacos mostre um efeito terapêutico de ligação que exceda o efeito encontrado quando a combinação componente-fármacos são usados independentemente em intervalos de tempo tão grandes que nenhum efeito mútuo em sua eficiência terapêutica possa ser encontrado, um efeito sinérgico sendo especialmente preferido.

10 O termo "atraso de progresso", tal como usado aqui, quer dizer administração da combinação a pacientes estando em um pré-estágio ou em uma fase inicial, da primeira manifestação ou uma reincidência da doença a ser tratada, em que pacientes, por exemplo, uma pré-forma da correspondente doença é diagnosticada ou que pacientes estão em uma condição, por exemplo, durante um tratamento médico ou uma condição resultando de um acidente, sob a qual é provável que uma doença correspondente se desenvolverá.

- 20 "Conjuntamente terapeuticamente ativo" ou "efeito terapêutico de ligação" quer dizer que os compostos podem ser dados separadamente (de uma maneira cronicamente alternada, especialmente uma maneira específica por seqüência) em tais intervalos de tempo que eles de preferência, no animal de sangue quente, especialmente humano, a ser tratada, mostrarão uma (de preferência sinérgica) interação (efeito terapêutico de ligação).
- 25 Se este é o caso, pode entre outras coisas ser determinado pelos seguintes níveis sanguíneos, mostrando que ambos compostos estão presentes no sangue do humano a ser tratado pelo menos durante certos intervalos de tempo.

- 30 "Farmaceuticamente eficazes" de preferência refere-se a uma quantidade que é terapeuticamente ou em um sentido mais amplo também profilaticamente eficaz contra o progresso de uma doença proliferativa.

V. Embalagem Comercial

O termo "uma embalagem comercial" ou "um produto", tal como usado aqui definir especialmente um "kit de partes" no sentido que os componentes (a) e (b) tal como definido acima podem ser dosados independentemente ou por uso de diferentes combinações fixas com quantidades distintas do componentes (a) e (b), isto é, simultaneamente ou em diferentes pontos do tempo. Além do mais, estes termos compreendem uma embalagem comercial compreendendo (especialmente combinação) como componentes de ingredientes ativos (a) e (b), juntos com instruções para uso simultâneo, seqüencial (cronicamente alternado, em seqüência específica por tempo, preferencialmente) ou (menos de preferência) separado destes no atraso de progresso ou tratamento de uma doença proliferativa. As partes do *kit* de partes podem então, por exemplo, ser administradas simultaneamente ou cronologicamente alternadas, isto é em diferentes pontos do tempo e com intervalos de tempo iguais ou diferentes para qualquer parte do *kit* de partes. Muito de preferência, os intervalos de tempo são escolhidos de modo que o efeito na doença tratada no uso combinada das partes é maior do que o efeito que seria obtido por uso de apenas qualquer um dos parceiros da combinação (a) e (b) (como pode ser determinado de acordo com métodos padrões. A relação das quantidades totais do parceiro da combinação (a) para o parceiro da combinação (b) a ser administrado na preparação combinada pode ser variada, por exemplo, a fim de enfrentar cope com as necessidades de uma sub-população de paciente a ser tratada ou as necessidades do único paciente em que necessidades diferentes podem ser devido à doença particular, idade, sexo, peso corporal, etc. dos pacientes. De preferência, há pelo menos um efeito benéfico, por exemplo, um realce mútuo do efeito dos parceiros da combinação (a) e (b), em particular um mais do que efeito aditivo, que em conseqüência poderia ser alcançado com doses inferiores de cada um dos fármacos combinados, respectivamente, do que tolerável no caso de tratamento com os fármacos individuais apenas sem combinação, produzindo efeitos vantajosos adicionais, por exemplo, menos efeitos colaterais ou um efeito terapêutico combinado em uma dosagem não eficaz de um

ou ambos dos parceiros da combinação (componentes) (a) e (b), e muito de preferência um forte sinergismo dos parceiros da combinação (a) e (b).

Ambos no caso do uso da combinação de componentes (a) e (b) e da embalagem comercial, qualquer combinação de uso simultâneo, seqüencial e separado é também possível, significando que os componentes (a) e (b) podem ser administrados em um ponto do tempo simultaneamente, seguido por administração de apenas um componente com toxicidade de hospedeiro inferior ou cronicamente, por exemplo, mais do que 3 a 4 semanas de dosagem diária, em um último ponto do tempo e subseqüentemente o outro componente ou a combinação de ambos componentes em um ponto do tempo ainda mais tarde (em subseqüente cursos de tratamento de combinação de fármaco para um efeito anti-tumor ideal) ou outros mais.

A COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO pode também ser aplicada em combinação com outro tratamentos, por exemplo, intervenção cirúrgica, hipertermia e/ou terapia de irradiação.

VI. Composições Farmacêuticas & Preparações

As composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção podem ser preparadas por métodos convencionais e são aquelas adequadas para administração entérica, tal como oral ou retal, e parenteral a mamíferos incluindo homem, compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um inibidor de VEGF e pelo menos um agente farmacêuticamente ativo sozinho ou em combinação com um ou mais portadores farmacêuticamente aceitáveis, especialmente aqueles adequados para aplicação entérica ou parenteral.

As composições farmacêuticas compreendem de cerca de 0,00002% a cerca de 100%, especialmente, por exemplo, no caso de diluições de infusão que são prontas para o uso) de 0,0001 a 0,02%, ou, por exemplo, em caso de concentrados de injeção ou infusão ou especialmente formulações parenterais, de cerca de 0,1% a cerca de 95%, de preferência de cerca de 1% a cerca de 90%, mais preferivelmente de cerca de 20% a cerca de 60% - ingrediente ativo de DISCUSS (peso por peso, em cada caso). Composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem ser, por

exemplo, em forma de dose unitária, tal como na forma de ampolas, frascos, drágeas, comprimidos, bolsas de infusão ou cápsulas.

A dosagem eficaz de cada um dos parceiros da combinação empregados em uma formulação da presente invenção pode variar dependendo do composto ou composições farmacêuticas particulares empregados, o modo de administração, a condição sendo tratada e a severidade da condição sendo tratada. Um médico, clínico ou veterinário de ordinária versatilidade pode facilmente determinar a quantidade eficaz de cada um dos ingredientes ativos necessários para prevenir, tratar ou inibir o progresso da condição.

Preparações farmacêuticas para a terapia de combinação para administração entérica ou parenteral são, por exemplo, aquelas em formas de dosagem unitárias, tais como comprimidos revestidos por açúcar, cápsulas ou supositórios, e além disso ampolas. Se não indicado de outra forma, estas formulações são preparadas por métodos convencionais, por exemplo, por meio de processos de mistura, granulação, revestimento por açúcar, dissolução ou liofilização convencionais. Será apreciado que o conteúdo unitário de um parceiro da combinação contido em uma dose individual de cada forma de dosagem necessária não em si próprio constitua uma quantidade eficaz uma vez que a quantidade eficaz necessária pode ser alcançada por administração de uma pluralidade de unidades de dosagem. Aquele de versatilidade na técnica possui a capacidade de determinar quantidade farmacêuticamente eficazes apropriadas dos componentes de combinação. De preferência, os compostos ou os sais farmacêuticamente aceitáveis destes, são administrados como uma formulação farmacêutica oral na forma de um comprimido, cápsula ou xarope; ou como injeções parenterais se apropriado.

No preparo de composições para administração oral, quaisquer meios farmacêuticamente aceitáveis podem ser empregados, tais como água, glicóis, óleos, álcoois, agentes aromatizantes, preservativos, agentes corantes. Portadores farmacêuticamente aceitáveis incluem amidos, açúcares, celuloses microcristalina, diluentes, agentes de granulação, lubrifican-

tes, aglutinantes, agentes desintegrantes.

Soluções do ingrediente ativo, e também suspensões, e especialmente soluções ou suspensões aquosas isotônicas, são úteis para administração parenteral do ingrediente ativo, sendo possível, por exemplo, no caso de composições liofilizadas que compreendam o ingrediente ativo sozinho ou junto com um portador farmacologicamente aceitável, por exemplo, manitol, para tais soluções ou suspensões a serem produzidas antes do uso. As composições farmacêuticas podem ser esterilizadas e/ou podem compreender excipientes, por exemplo, preservativos, agentes estabilizantes, umectantes e/ou de emulsificação, solubilizantes, sais para regulação da pressão osmótica e/ou tampões, e são preparadas de uma maneira conhecida *de por si*, por exemplo, por meio de processos de dissolução ou liofilização convencionais. As soluções ou suspensões podem compreender substâncias de aumento de viscosidade, tais como carboximetilcelulose sódica, carboximetilcelulose, dextrano, polivinilpirrolidona ou gelatina. Suspensões em óleo compreendem como o componente de óleo os óleos vegetais, sintéticos ou semi-sintéticos habituais para propósitos de injeção.

O agente isotônico pode ser selecionado de quaisquer daqueles conhecidos na técnica, por exemplo, manitol, dextrose, glicose e cloreto de sódio. A formulação de infusão pode ser diluída com o meio aquoso. A quantidade de meio aquoso empregada como um diluente é escolhida de acordo com a concentração desejada de ingrediente ativo na solução de infusão. Soluções de infusão podem conter outros excipientes comumente empregados em formulações a serem administradas intravenosamente, tais como antioxidantes.

A presente invenção também refere-se a "uma preparação combinada", que, tal como usado aqui, definir especialmente um "kit de partes" no sentido que os parceiros da combinação (a) e (b) tal como definido acima podem ser dosados independentemente ou por uso de diferentes combinações fixas com quantidades distintas dos parceiros da combinação (a) e (b), isto é, simultaneamente ou em diferentes pontos do tempo. As partes do *kit* de partes podem então, por exemplo, ser administradas simulta-

neamente ou cronologicamente alternadas, isto é, em diferentes pontos do tempo e com intervalos de tempo iguais ou diferentes para qualquer parte do *kit* de partes. A relação das quantidades totais do parceiro da combinação (a) para o parceiro da combinação (b) a ser administrado na preparação combinada pode ser variada, por exemplo, a fim de cope com as necessidades de uma sub-população de paciente a ser tratada ou as necessidades do único paciente com base na severidade de quaisquer efeitos colaterais que o paciente experimenta.

A presente invenção especialmente refere-se a uma preparação combinada que compreende:

(a) uma ou mais formas de dosagem unitárias de um inibidor de receptor de Erb-B e VEGF ; e

(b) uma ou mais formas de dosagem unitárias de um agente farmacologicamente ativo.

VII. As Doenças a serem Tratadas

As composições da presente invenção são úteis para tratamento de doenças proliferativas ou doenças que estão associadas com ou causadas por angiogênese persistente.

Uma doença proliferativa é principalmente uma doença de tumor (ou câncer) (e/ou quaisquer metastases). As composições inventivas são particularmente úteis para tratamento de um tumor, isto é, um câncer de mama, câncer geniturinário, câncer de pulmão, câncer gastrointestinal, câncer epidermóide, melanoma, glioma, câncer ovariano, câncer de pâncreas, neuroblastoma, câncer de cabeça e/ou pescoço ou câncer de bexiga, ou em um sentido mais amplo câncer renal, cerebral ou gástrico.

Em particular, as inventivas composições são particularmente úteis para tratamento:

(i) um tumor de mama; um tumor de pulmão, por exemplo, um tumor de pulmão de célula pequena ou célula não pequena; melanoma; ou

(ii) uma doença proliferativa que é refratária ao tratamento com outros quimioterapêuticos; ou

(iii) um tumor que é refratário ao tratamento com outros quimio-

terapêuticos devido à resistência a multifármaco.

Onde um tumor, uma doença de tumor, um carcinoma ou um câncer são mencionados, também metástase no órgão ou tecido original e/ou em qualquer outro local está implícita alternativamente ou além disso, qualquer que seja o local do tumor e/ou metástase.

As composições são seletivamente tóxicas ou mais tóxicas para células rapidamente proliferativas do que para células normais, particularmente em células de câncer humanas, por exemplo, tumores cancerosos, o composto possui significantes efeitos anti-proliferativos e promove diferenciação, por exemplo, interrupção de ciclo celular e apoptose.

A invenção é ilustrada pelos seguintes Exemplos.

Os seguintes Exemplos ilustram as combinações com derivado de 7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina, {6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-((*R*)-1-fenil-etil)-amina que mostram um efeito sinérgico. Todas as combinações foram testadas em três (3) linhagens celulares distintas como parte desta colaboração: A549, um modelo de carcinoma de pulmão de célula não pequena; SKOV-3, um modelo de câncer ovariano; e SKMEL-28, um modelo de melanoma maligno.

Um exemplo é o efeito sinérgico observado entre derivado de 7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina, {6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-((*R*)-1-fenil-etil)-amina e *N*-[1-cicloexil-2-oxo-2-(6-fenil-octahidro-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il-etil]-2-metilamino-propionamida em células SKOV-3.

Outro exemplo é o efeito sinérgico observado entre derivado de 7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina, {6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-((*R*)-1-fenil-etil)-amina e o antimetabólito cladribina em células de A549. Um aumento significativo na potência de derivado de 7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina, {6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-((*R*)-1-fenil-etil)-amina foi observada na presença de aumento concentrações de cladribina.

Todas as combinações foram preparadas da mesma maneira para teste.

Condições de ensaio e protocolos

Dia 1: Preparação de célula

Células foram cultivadas em frascos T-175 em meio completo (RPMI-1640, FBS a 10%, Penn/Strep a 1%) em 37°C e CO₂ a 5%. Células foram removidas do frasco por breve tratamento com tripsina a 0,25%. Tripsina foi inativada com meios e total de célula foi ajustado apropriadamente. Células foram então semeadas em placas de micro-título de 384 cavidades (35 µL) em 1500 (A549) ou 3.000 (SKOV-3, SKMEL-28) células/cavidade usando uma multi-gota 16 a 24 horas antes da adição de composto para análise geral. Placas semeadas foram incubadas (37°C/CO₂ a 5%) durante a noite para permitir recuperação e re-ligação.

Dia 2: Adição de composto

Placas de diluição foram preparadas com 100 µL por cavidade de placas de 384 cavidades tratada por cultura de não célula de meio completo polipropileno. Compostos foram adicionados a placas de diluição usando o Mini-Trak (adição de 1 µL) para um diluição de 1:101 seguido por mistura. Para curvas de resposta de dose de agente único, uma alíquota de 5 µL de uma placa de diluição foi adicionada às placas de ensaio para gerar a curva de resposta de dose de 11 pontos (40 µL de volume final). Diluição final foi ~1:808 com concentração de solvente total ~0,1%. Para combinação de matrizes, alíquotas de 4,5 µL de placas de diluição de placas mestres ortogonalmente tituladas foram adicionadas à mesma placa de ensaio para gerar a matriz de resposta a dose (volume final de 44 µL). Diluição final de cada composto foi ~1:988 com concentração de solvente total ~0,2%. Depois de adição de composto, placas foram incubadas em 37°C/CO₂ a 5% durante 72 horas.

Dia 5: Medição de viabilidade de celular

Uma solução de tintura de viabilidade CellTiter-Blue (Promega) a 5% em meio completo foi dispensada às placas de ensaio usando um pipetador multi-gota ou de 384 cavidades. Um volume apropriado foi adicionado para uma concentração de tintura final de 2,5%. Reações de viabilidade foram incubadas durante 4 a 6 horas dependendo de tipo de célula em

37°C/CO₂ a 5% para permitir redução de tintura de viabilidade. Placas foram deixadas resfriar a temperatura ambiente durante uma hora antes de leitura de intensidade de fluorescência em 590 nm depois de excitação em 540 nm em uma leitora de placa Wallac Victor-V.

Tabela III: Linhagens Celulares, Meios e Reagentes			
	Fonte	Catálogo	Lote
Linhagens Celulares	ATCC	CCL-185	3449902
SKMEL-28	ATCC	HTB-72	348832
Skov-3	ATCC	HTB-77	3898710
Meio e Reagentes			
Meio de Base: RPMI-1640²	ATCC	30-2001	
Penicilina/Estreptomicina	Cellgro	30-002-CI	30002098
Soro bovino fetal	Gibco	16000-044	1127751
Tripsina-EDTA	Cellgro	25-053-CI	25053103
L-glutamina	Gibco	25030-081	11150
Tintura de Viabilidade Calltiter-Blue	Promega	G8081	200719

- 5 Meio de base é suplemento para criar meio completo: FBS a 10%, Penicilina/Estreptomicina (1:100), não há nenhuma necessidade de adicionar L-glutamina se meio de ATCC é usado dentro de 3 meses depois do recibo.

Critério de QC

status de QC de placa primário

- 10 Formatos de placa de cHTS contêm grupos de cavidades de controle intra-placa positivas e negativas que são usados para controle de qualidade automatizado. Todas as placas de ensaio são designadas por um valor de QC automatizado pelo sistema de LIM após coleta de dados. Exigências de controle de qualidade automático são feitas com base no fator Z
- 15 calculado usando controles intra-placa usando um fator padrão $Z = 1 - 3(_V + _U) / (V - U)$, onde V, U são os níveis de controle de veículo (tratado) e meios (não tratados) médios, e $_V, _U$ são as estimativas de desvio padrão correspondentes. Limiares de fator Z são empiricamente fixados às placas de grupo em três classes: placas automaticamente aceitas ($Z > 0,6$), automaticamente rejeitadas ($Z < 0,4$), e indeterminadas que necessitam ser visualmente avaliadas ($0,4 < Z < 0,6$). Onde necessário, o status de QC de placas
- 20 aceitas pode ser renomeado a status de rejeitado com base em inspeção visual de qualidade de placa, controles de transferência ou outro critério de

QC secundário. Placas rejeitadas automaticamente ou por inspeção visual são excluídas de análise adicional e programadas para serem repetidas.

Controles de transferência

5 Um composto de controle positivo (Gentian Violet) é incluído em todas as placas mestres. Isto fornece uma verificação visual para análise de cientistas para verificar transferência de composto tanto dos mestres de co-
luna quanto de fila na placa de ensaio.

QC secundário

10 QC secundário inclui verificações manuais adicionais de qualidade de dados incluindo visual inspeção de qualidade de placa e controles de transferência, sinalização de pontas de dados, e verificação quanto ao comportamento apropriado de linhagem celular de agentes únicos. Placas com um status aceito de QC primário que mostram um gradiente de placa inaceitável são ajustadas a status de rejeitadas e que para repetição. Placas
15 são também visualmente inspecionadas quanto a cavidades ruins ocasionais, ou "pontas" com valores de dados que são muito diferentes de seus vizinhos imediatos (dentro da mesma classe de tratamento). Estas pontas de dados são flagged na base de dados, e excluídas de análises subseqüentes. Finalmente, matrizes de resposta a dose contendo atividade de
20 agente único inconsistente com experiência anterior serão marcadas com status de rejeitadas e queued para repetição. Blocos de dados que não alcançam o limiar de corte foram flagged na base de dados, excluídos de análise subseqüente e queued para repetição quando necessário.

Medida de Atividade Antiproliferativa

25 A medição de efeito foi a inibição de viabilidade celular usando um ensaio de viabilidade alamar blue relativa ao nível não tratado (veículo sozinho). Para níveis não tratados e tratados **U** e **T**, uma inibição fracional $I = 1 - T/U$ foi calculado. A inibição varia de 0% no não tratados nível a 100% quando $T = 0$.

30 Cada nível tratado **T** foi comparado ao nível não tratados médio $U \pm \sigma U$, determinado para cada placa por verificação do nível de alamar blue médio (e sua incerteza associada, descrito acima) entre as cavidades

de controle não tratadas adaptar através da placa. Aplicação de regras de propagação de erro padrão à expressão para I , o erro padrão estimado $\sigma \sim (\sigma U/U) \sqrt{1-I}$.

5 As estimativas de erro foram também aumentadas para considerar variações entre bloqueios de combinação de replicação assim como uma incerteza fracional assumida mínima de $\sigma_{\min} \sim 3\%$. Desta forma para inibição, a estimativa de erro padrão vem a ser $\sigma \sim \sqrt{(\sigma U/U)^2 (1-I) + \sigma_{\text{rep}}^2 + \sigma_{\min}^2}$.

Médias e Estimativas de Erro

10 Médias foram usadas em vez de averages para reduzir o efeito de outliers ocasionais no consenso. Embora médias sejam mais robustas aos outliers, elas são mais sensíveis ao ruído estatístico, produzindo $\sim 30\%$ de desvios maiores. Desvios padrões são estimados do desvio absoluto médio (MAD), onde para uma distribuição normal, o desvio de amostra é $\sigma_{\text{dat}} \sim 1,5 \text{ MAD}$. O erro padrão para a média em si é então $\sigma_{\text{med}} \sim \sigma_{\text{dat}}/\sqrt{N-1}$, dados valores de dados de N .

Curvas de Dose de Agente Único

A atividade de agente único é caracterizada por ajuste de uma função sigmoideal da forma $I = I_{\text{max}}/[1+(C/EC_{50})^\sigma]$, com minimização de mínimos quadrados usando um algoritmo simples de downhill. Aqui, C é a concentração, EC_{50} é a concentração eficaz em 50% de inibição, e σ é a sigmoidealidade. A incerteza de cada parâmetro ajustado foi estimada da faixa em cuja a mudança em χ^2 chi-quadrado reduzido é menor do que um, ou menor do que χ^2 reduzido mínimo se este mínimo exceder um, para permitir para erros de σ sub-estimado.

25 Para assegurar concentração ideal a EC_{50} foi determinada e nível de efeito máximo em cada um dos ensaios de proliferação propostos. Placas de 384 cavidades foram usadas para obter curvas de resposta de dose duplicadas em diluições de 12 etapas com uma relação de dosagem $f = 2, 3, \text{ ou } 4$, para cobrir 3 a 7 ordens de magnitude.

Seleção de Concentrações Ideais

30 Nós usamos os dados de curva de agente único para definir

uma série de diluição para cada composto a ser usado para análise de combinação. Usando um fator de diluição f de 2, 3 ou 4, dependendo da sigmoidicidade da curva de agente único, nós escolheremos 5 níveis de dose com a concentração central próxima à EC_{50} ajustada. Para compostos sem atividade de agente único detectável, nós usaremos $f = 4$ partindo da concentração mais alta obtenível.

Matrizes de Dose de Combinação e Modelos de Referência

A de análise cHTS produz matrizes de dose que contêm todas as combinações em pares de dois agentes únicos em uma série de concentrações, incluindo zero. Cada matriz de dose contém cópias internas das curvas de agente único que são usadas como a referência para efeitos de combinação. Matrizes de dose de replicação podem ser merged juntos por cálculo da média dos pontos de dados correspondentes, e quando a série de concentração difere, correspondentes valores são encontrados usando interpolação bilinear. Erros padrões foram computadorizados para cada valor de inibição usando as fórmulas descritas acima. Efeitos de combinação foram mais facilmente caracterizados por comparação de cada inibição de ponto de dados àquela de um modelo de referência de combinação que foi derivado das curvas de agente único. Três modelos são geralmente usados:

(1) O modelo de agente único mais alto $I_{HSA}(CX,CY) = \max(IX,IY)$ é um modelo de referência simples, onde CX,Y são as concentrações do composto de X e Y, e IX,Y são as inibições dos agentes únicos em CX,Y ;

(2) Independência de Bliss $I_{Bliss}(CX,CY) = IX + IY - IXIY$ representa a expectativa estatística quanto a inibidores de competição independente; e

(3) Aditividade de Loewe, onde $I_{Loewe}(CX,CY)$ é a inibição que satisfaz $(CX/ECX) + (CY/ECY) = 1$, e ECX,Y são as concentrações eficazes em I_{Loewe} para as curvas de agente único.

Aditividade de Loewe é a referência geralmente aceita para sinergia[4], quando ela representa a resposta de combinação gerada se X e Y são o mesmo composto. Tanto I_{HSA} quanto I_{Bliss} são facilmente calculados

de IX,Y, mas determinação de I_{Loewe} requer interpolação e verificação de raiz numérica.

Seleção de Combinações para Re-teste de 9 x 9

Para selecionar combinações de oncologia desejáveis para en-

5 saios de repetição usando matrizes de dose de 9x9 de alta resolução, três considerações importantes foram avaliadas: (1) sinergia significativa sobre o modelo aditivo; (2) atividade substancial onde a sinergia ocorre; e (3) mudança de potência suficiente. Um "escore de sinergia" foi usado por meio do qual $S = \log f_X \log f_Y - I_{data} (I_{data} - I_{Loewe})$, somado por todos os pares de

10 concentração de agente não único, e onde $\log f_{X,Y}$ são o logaritmo natural dos fatores de diluição usados para cada agente único. Isto eficazmente calcula um volume entre as superfícies de resposta de aditivo medidas e de Loewe, ponderadas com relação a alta inibição e corrigidas para fatores de diluição variantes. Este escore de volume enfatiza o efeito sinérgico ou an-

15 tagonístico total da combinação, desta forma minimizando os efeitos de esboço de pontas de dados e identificação de combinações com uma sinergia robusta através de uma ampla faixa de concentrações e em altos níveis de efeito. S é positivo para combinações principalmente sinérgicas e negativo para antagonismo. Em casos onde ambos sinergia e antagonismo estão pre-

20 sentes em diferentes concentrações, o peso favorece efeitos em altos de níveis de inibição. Uma incerteza σ_S é calculada para cada escore de sinergia, com base nos erros medidos para os valores de I_{data} e propagação de erro padrão. O escore de sinergia foi usado e seu erro para definir uma seleção apropriada cortado. Por exemplo, combinações com $S > 2 \cdot \sigma_S$ são sig-

25 nificantes em ~95% de confiança, assumindo uma distribuição normal. Também, para assegurar uma mudança de potência suficiente, o índice de combinação, $CI = (C_X/EC_X) + (C_Y/EC_Y)$ em um nível de efeito escolhido é pequeno o bastante para representar uma sinergia útil. Medições de CI *in vitro* observadas para combinações clínicas correntemente usadas ($CI \sim 0,5-$

30 $0,7$) podem ser usadas como um guia em determinação do corte.

A Tabela abaixo lista as combinações mostrando a melhor sinergia com {6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-

il]-((*R*)-1-fenil-etil)-amina.

Combinação	Escore de Sinergia	Linhagem Celular
{6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>] pirimidin-4-il]-((<i>R</i>)-1-fenil-etil)-amina + <i>N</i> -[1-cicloexil-2-oxo-2-(6-fenetil-octahidro-pirrolo[2,3- <i>c</i>]piridin-1-il-etil)-2-metilamino-propionamida	2,55	SKOV3
{6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il]-((<i>R</i>)-1-fenil-etil)-amina + Cladribina	1,96	A549
{6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il]-((<i>R</i>)-1-fenil-etil)-amina + etoposida	1,61	A549
{6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il]-((<i>R</i>)-1-fenil-etil)-amina + butanodinitrilo	1,08	A549
{6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il]-((<i>R</i>)-1-fenil-etil)-amina + teniposida	1,79	SKOV3
{6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il]-((<i>R</i>)-1-fenil-etil)-amina + Floxuridina	1,31	A549
{6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il]-((<i>R</i>)-1-fenil-etil)-amina + estaurosporina	1	A549
{6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il]-((<i>R</i>)-1-fenil-etil)-amina + hidrocloreto de mitoxantrona	1,07	SKMEL28

REIVINDICAÇÕES

1. Combinação de:

(a) um composto inibidor de receptor de Erb-B e VEGF; e

(b) um ou mais agentes farmacologicamente ativos selecionados

5 do grupo consistindo em:

i. um inibidor de proteínas de apoptose;

ii. um esteróide;

iii. um inibidor de adenosina cinase;

iv. um adjuvante;

10 v. um antagonista de córtex adrenal;

vi. inibidor de trilha de AKT;

vii. um agente de alquilação;

viii. um inibidor de angiogênese;

ix. um anti-androgênio;

15 x. um anti-estrogênio;

xi. um agente anti-hipercalcemia;

xii. um antimetabólito;

xiii. um indutor de apoptose;

xiv. um indutor de aurora cinase;

20 xv. um inibidor de tirosina cinase de Bruton (BTK);

xvi. um inibidor de calcineurina;

xvii. um inibidor de CaM cinase II;

xviii. um inibidor de tirosina fosfatase CD45;

xix. um inibidor de fosfatase CDC25;

25 xx. um inibidor de CHK cinase;

xxi. um agente de controle para regulação de genisteína, olomucina e/ou tirfostinas;

xxii. um inibidor de ciclooxigenase;

xxiii. um inibidor de cRAF cinase;

30 xxiv. um inibidor de cinase dependente de ciclina;

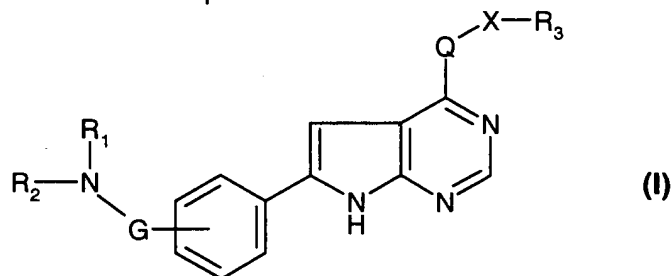
xxv. um inibidor de cisteína protease;

xxvi. um intercalador de DNA;

- xxvii. um quebrador de filamento de DNA;
- xxviii. um inibidor de E3 Ligase;
- xxix. um hormônio endócrino
- xxx. ; compostos alvejando, diminuindo ou inibindo a atividade
- 5 da família de fator de crescimento epidérmico;
- xxxi. um inibidor de tirosina cinase de EGFR, PDGF;
- xxxii. um inibidor de farnesiltransferase;
- xxxiii. um inibidor de Flk-1 cinase;
- xxxiv. um inibidor de Glicogênio sintase cinase-3;
- 10 xxxv. um inibidor de histona desacetilase (HDAC);
- xxxvi. um inibidor de HSP90;
- xxxvii. um inibidor de I-capá B-alfa cinase (IKK);
- xxxviii. um inibidor de tirosina cinase receptora de insulina;
- xxxix. um inibidor da cinase cinase de terminal N de c-Jun
- 15 (JNK);
- xl. um agente de ligação de microtúbulo;
- xli. um inibidor de proteína cinase ativada por Mitógeno
- (MAP);
- xlii. um inibidor de MDM2;
- 20 xliii. um inibidor de MEK;
- xliv. um inibidor inibidor de metaloproteinase matriz (MMP);
- xlv. um inibidor de tirosina cinase de NGRF;
- xlvi. um inibidor de p38 MAP cinase, incluindo um inibidor de
- SAPK2/p38 cinase;
- 25 xlvii. um inibidor de p56 tirosina cinase;
- xlviii. um inibidor de tirosina cinase de PDGFR;
- xlix. um inibidor de fosfatidilinositol 3-cinase;
- l. um inibidor de fosfatase;
- li. um agente de platina;
- 30 lii. um inibidor de proteína fosfatase, incluindo um inibidor de
- PP1 e PP2 e um inibidor de tirosina fosfatase;
- liii. um inibidor de PKC e um inibidor de PKC delta cinase;

- liv. um inibidor de síntese de poliamina;
 - lv. um inibidor de proteossoma;
 - lvi. um inibidor de PTP1B;
 - lvii. um inibidor de proteína tirosina cinase incluindo um inibi-
- 5 dor de tirosina cinase da família SRC; um inibidor de Syk tirosina cinase; e um inibidor de JAK-2 e/ou JAK-3 tirosina cinase;
- lviii. um retinóide;
 - lix. um inibidor de prolongamento de RNA polimerase II;
 - lx. um inibidor de serina/treonina cinase;
- 10 lxi. um inibidor de biossíntese de esteroi;
- lxii. um inibidor de topoisomerase; e
 - i. inibidor de tirosina cinase de VEGFR; e uma mistura des-
- te;
- para uso simultâneo, concorrente, separado ou seqüencial para
- 15 prevenção ou tratamento de uma doença proliferativa.

2. Combinação de acordo com a reivindicação 1, em que o composto inibidor de receptor de Erb-B e VEGF é da fórmula (I):



em que

- R₁ e R₂ são cada um independentemente do outro hidrogênio, alquila ou cicloalquila não substituída ou substituída, um radical heterocíclico ligado por meio de um átomo de carbono de anel, ou um radical da fórmula R₄-Y-(C=Z)-, em que R₄ é amino não substituído, mono- ou di-substituído ou um radical heterocíclico, Y é ou não presente ou alquila inferior e Z é oxigênio, enxofre ou imino, com a condição de que R₁ e R₂ não sejam ambos hidrogênio, ou
- 20
- 25

R₁ e R₂, juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um radical heterocíclico;

R_3 é um radical heterocíclico ou um radical aromático não substituído ou substituído;

G é C_1 - C_7 -alquilenos, $-C(=O)-$, ou C_1 - C_6 -alquilenos- $C(=O)-$, em que o grupo de carbonila está ligado à porção de NR_1R_2 ;

5 Q é $-NH-$ ou $-O-$, com a condição de que Q seja $-O-$ se G for $-C(=O)-$ ou C_1 - C_6 -alquilenos- $C(=O)-$; e

X é ou não presente ou C_1 - C_7 -alquilenos, com a condição de que um radical heterocíclico R_3 esteja ligada por meio de um átomo de carbono de anel se X não estiver presente;

10 ou um sal deste.

3. Combinação de acordo com a reivindicação 1, em que um ou mais agentes farmacologicamente ativos são selecionados do grupo consistindo em um inibidor de proteínas de apoptose, um esteróide, um antimetabólito; um inibidor de MEK; um inibidor de PKC; um inibidor de proteína tirosina cinase; e inibidor de topoisomerase e uma mistura deste.

4. Método de prevenção ou tratamento de uma doença proliferativa compreendendo a combinação de acordo com a reivindicação 1.

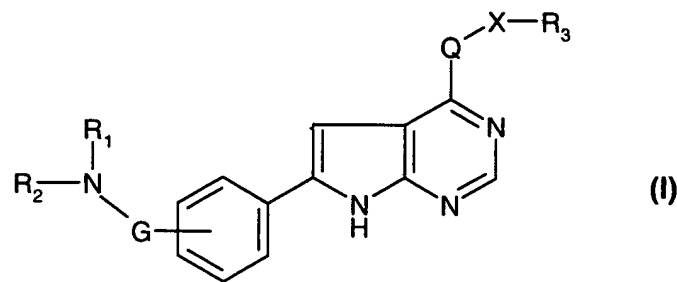
5. Método de reivindicação 4, em que a doença proliferativa é selecionada de câncer ovariano, carcinoma de pulmão e melanoma.

20 6. Combinação de:

(a) um composto inibidor de receptor de Erb-B e VEGF; e

(b) um ou mais agentes farmacologicamente ativos selecionados do grupo consistindo em *N*-[1-cicloexil-2-oxo-2-(6-fenetil-octahidropirroló[2,3-*c*]piridin-1-il-etil]-2-metilamino-propionamida, floxuridina, cladribina, butanodinitrilo, estaurosporina; teniposida; etoposida; para uso simultâneo, concorrente, separado ou seqüencial em para prevenção ou tratamento de uma doença proliferativa.

25 7. Método de acordo com a reivindicação 6, em que o composto inibidor de receptor de Erb-B e VEGF é da fórmula (I):



em que

R_1 e R_2 são cada um independentemente do outro hidrogênio, alquila ou cicloalquila não substituída ou substituída, um radical heterocíclico ligado por meio de um átomo de carbono de anel, ou um radical da fórmula $R_4-Y-(C=Z)-$, em que R_4 é amino não substituído, mono- ou di-substituído ou um radical heterocíclico, Y é ou não presente ou alquila inferior e Z é oxigênio, enxofre ou imino, com a condição de que R_1 e R_2 não sejam ambos hidrogênio, ou

R_1 e R_2 , juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um radical heterocíclico;

R_3 é um radical heterocíclico ou um radical aromático não substituído ou substituído;

G é C_1-C_7 -alquileno, $-C(=O)-$, ou C_1-C_6 -alquileno- $C(=O)-$ em que o grupo de carbonila está ligado à porção de NR_1R_2 ;

Q é $-NH-$ ou $-O-$, com a condição de que Q seja $-O-$ se G for $-C(=O)-$ ou C_1-C_6 -alquileno- $C(=O)-$; e

X é ou não presente ou C_1-C_7 -alquileno, com a condição de que um radical heterocíclico R_3 esteja ligado por meio de um átomo de carbono de anel se X não estiver presente;

ou um sal deste.

8. Método de prevenção ou tratamento de uma doença proliferativa compreendendo a combinação de acordo com a reivindicação 6.

9. Método de reivindicação 8, em que a doença proliferativa é selecionada de câncer ovariano, carcinoma de pulmão e melanoma.

10. Composição farmacêutica compreendendo:

(a) um composto inibidor de receptor de Erb-B e VEGF; e

(b) um ou mais agentes farmacêuticamente ativos selecionados

do grupo consistindo em:

- i. um inibidor de proteínas de apoptose;
- ii. um esteróide;
- iii. um inibidor de adenosina cinase;
- 5 lxiii. um adjuvante;
- lxiv. um antagonista de córtex adrenal;
- lxv. inibidor de trilha de AKT;
- lxvi. um agente de alquilação;
- lxvii. um inibidor de angiogênese;
- 10 lxviii. um anti-androgênio;
- lxix. um anti-estrogênio;
- lxx. um agente anti-hipercalcemia;
- lxxi. um antimetabólito;
- lxxii. um indutor de apoptose;
- 15 lxxiii. um indutor de aurora cinase;
- lxxiv. um inibidor de tirosina cinase de Bruton (BTK);
- lxxv. um inibidor de calcineurina;
- lxxvi. um inibidor de CaM cinase II;
- lxxvii. um inibidor de tirosina fosfatase CD45;
- 20 lxxviii. um inibidor de fosfatase CDC25;
- lxxix. um inibidor de CHK cinase;
- lxxx. um agente de controle para regulação de genisteína, olo-
mucina e/ou tirfostinas;
- lxxxi. um inibidor de ciclooxigenase;
- 25 lxxxii. um inibidor de cRAF cinase;
- lxxxiii. um inibidor de cinase dependente de ciclina;
- lxxxiv. um inibidor de cisteína protease;
- lxxxv. um intercalador de DNA;
- lxxxvi. um quebrador de filamento de DNA;
- 30 lxxxvii. um inibidor de E3 Ligase;
- lxxxviii. um hormônio endócrino;
- lxxxix. compostos alvejando, diminuindo ou inibindo a atividade

da família de fator de crescimento epidérmico;

- xc. um inibidor de tirosina cinase de EGFR, PDGF;
- xc. um inibidor de farnesiltransferase;
- xcii. um inibidor de Flk-1 cinase;
- 5 xciii. um inibidor de Glicogênio sintase cinase-3;
- xciv. um inibidor de histona desacetilase (HDAC);
- xcv. um inibidor de HSP90;
- xcvi. um inibidor de I-capa B-alfa cinase (IKK);
- xcvii. um inibidor de tirosina cinase receptora de insulina;
- 10 xcvi. um inibidor da cinase cinase de terminal N de c-Jun (JNK);
- xcix. um agente de ligação de microtúbulo;
- c. um inibidor de proteína cinase ativada por Mitógeno (MAP);
- ci. um inibidor de MDM2;
- 15 cii. um inibidor de MEK;
- ciii. um inibidor inibidor de metaloproteinase matriz (MMP);
- civ. um inibidor de tirosina cinase de NGRF;
- cv. um inibidor de p38 MAP cinase, incluindo um inibidor de SAPK2/p38 cinase;
- 20 cvi. um inibidor de p56 tirosina cinase;
- cvii. um inibidor de tirosina cinase de PDGFR;
- cviii. um inibidor de fosfatidilinositol 3-cinase;
- cix. um inibidor de fosfatase;
- cx. um agente de platina;
- 25 cx. um inibidor de proteína fosfatase, incluindo um inibidor de PP1 e PP2 e um inibidor de tirosina fosfatase;
- cxii. um inibidor de PKC e um inibidor de PKC delta cinase;
- cxiii. um inibidor de síntese de poliamina;
- cxiv. um inibidor de proteossoma;
- 30 cxv. um inibidor de PTP1B;
- cxvi. um inibidor de proteína tirosina cinase incluindo um inibidor de tirosina cinase da família SRC; um inibidor de Syk tirosina cinase; e

um inibidor de JAK-2 e/ou JAK-3 tirosina cinase;

cxvii. um retinóide;

cxviii. um inibidor de prolongamento de RNA polimerase II;

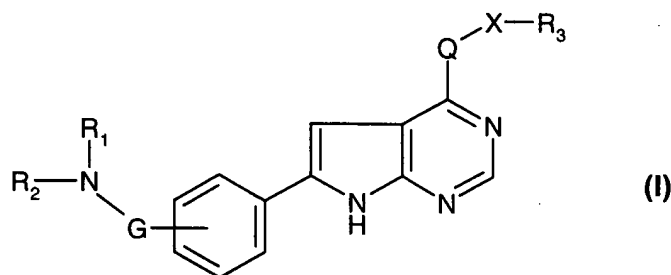
cxix. um inibidor de serina/treonina cinase;

5 cxx. um inibidor de biossíntese de esterol;

cxxi. um inibidor de topoisomerase; e

cxxii. inibidor de tirosina cinase de VEGFR,
e uma mistura deste.

10 11. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação
10, em que o composto inibidor de receptor de Erb-B e VEGF é da fórmula
(I):



em que

R_1 e R_2 são cada um independentemente do outro hidrogênio, alquila ou cicloalquila não substituída ou substituída, um radical heterocíclico
15 ligado por meio de um átomo de carbono de anel, ou um radical da fórmula R_4 -Y-(C=Z)-, em que R_4 é amino não substituído, mono- ou disubstituído ou um radical heterocíclico, Y é ou não presente ou alquila inferior e Z é oxigênio, enxofre ou imino, com a condição de que R_1 e R_2 não sejam ambos hidrogênio, ou

20 R_1 e R_2 , juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um radical heterocíclico;

R_3 é um radical heterocíclico ou um radical aromático não substituído ou substituído;

25 G é C_1 - C_7 -alquileno, -C(=O)-, ou C_1 - C_6 -alquileno-C(=O)- em que o grupo de carbonila está ligado à porção de NR_1R_2 ;

Q é -NH- ou -O-, com a condição de que Q seja -O- se G for -C(=O)- ou C_1 - C_6 -alquileno-C(=O)-; e

X é ou não presente ou C₁-C₇-alquilenos, com a condição de que um radical heterocíclico R₃ esteja ligado por meio de um átomo de carbono de anel se X não estiver presente;

ou um sal deste.

5 12. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 10, em que um ou mais agentes farmacologicamente ativos são selecionados do grupo consistindo em um inibidor de proteínas de apoptose, um esteróide, um antimetabólito; um inibidor de MEK; um inibidor de PKC; um inibidor de proteína tirosina cinase; e inibidor de topoisomerase e uma mistura deste.

13. Método de prevenção ou tratamento de uma doença proliferativa compreendendo a combinação de acordo com a reivindicação 10.

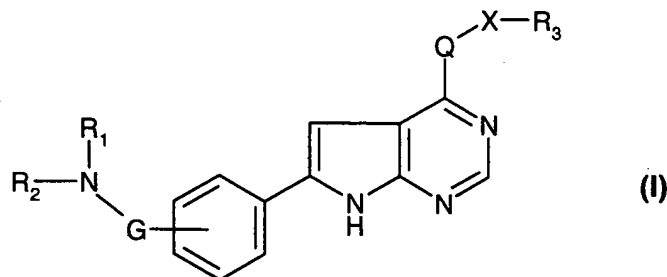
14. Método de reivindicação 13, em que a doença proliferativa é selecionada de câncer ovariano, carcinoma de pulmão e melanoma.

15 15. Composição farmacêutica compreendendo:

(a) um composto inibidor de receptor de Erb-B e VEGF; e

(b) um ou mais agentes farmacologicamente ativos selecionados do grupo consistindo em *N*-[1-cicloexil-2-oxo-2-(6-fenetil-octahidropirrol[2,3-*c*]piridin-1-il-etil)-2-metilamino-propionamida, floxuridina, cladribina, butanodinitrilo, estaurosporina; teniposida; etoposida e uma mistura deste.

16. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 15, em que o composto inibidor de receptor de Erb-B e VEGF é da fórmula (I):



25 em que

R₁ e R₂ são cada um independentemente do outro hidrogênio, alquila ou cicloalquila não substituída ou substituída, um radical heterocíclico

ligado por meio de um átomo de carbono de anel, ou um radical da fórmula $R_4\text{-Y-(C=Z)-}$, em que R_4 é amino não substituído, mono- ou disubstituído ou um radical heterocíclico, Y é ou não presente ou alquila inferior e Z é oxigênio, sulfúrio ou imino, com a condição de que R_1 e R_2 não sejam ambos hidrogênio, ou

5 R_1 e R_2 , juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um radical heterocíclico;

R_3 é um radical heterocíclico ou um radical aromático não substituído ou substituído;

10 G é $C_1\text{-}C_7\text{-alquileo}$, -C(=O)- , ou $C_1\text{-}C_6\text{-alquileo-C(=O)-}$ em que o grupo de carbonila está ligado à porção de NR_1R_2 ;

Q é -NH- ou -O- , com a condição de que Q seja -O- se G for -C(=O)- ou $C_1\text{-}C_6\text{-alquileo-C(=O)-}$; e

15 X é ou não presente ou $C_1\text{-}C_7\text{-alquileo}$, com a condição de que um radical heterocíclico R_3 esteja ligada por meio de um átomo de carbono de anel se X não estiver presente;

ou um sal deste.

17. Método de prevenção ou tratamento de uma doença proliferativa compreendendo a combinação de acordo com a reivindicação 15.

20 18. Método de reivindicação 17, em que a doença proliferativa é selecionada de câncer ovariano, carcinoma de pulmão e melanoma.

19. Método de prevenção ou tratamento de uma doença proliferativa compreendendo uma combinação de:

25 (a) um composto inibidor de receptor de Erb-B e VEGF; e
(b) um ou mais agentes farmacologicamente ativos selecionados do grupo consistindo em:

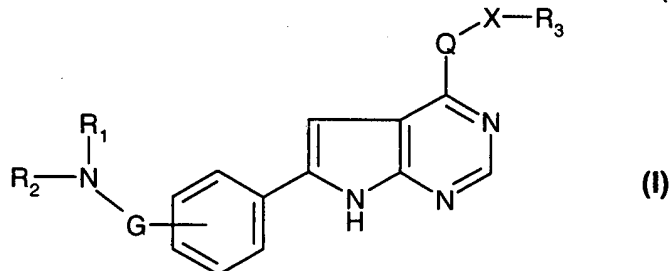
- i. um inibidor de proteínas de apoptose;
- ii. um esteróide;
- iii. um inibidor de adenosina cinase;
- 30 iv. um adjuvante;
- v. um antagonista de córtex adrenal;
- vi. inibidor de trilha de AKT;

- vii. um agente de alquilação;
- viii. um inibidor de angiogênese;
- ix. um anti-androgênio;
- x. um anti-estrogênio;
- 5 xi. um agente anti-hipercalcemia;
- xii. um antimetabólito;
- xiii. um indutor de apoptose;
- xiv. um indutor de aurora cinase;
- xv. um inibidor de tirosina cinase de Bruton (BTK);
- 10 xvi. um inibidor de calcineurina;
- xvii. um inibidor de CaM cinase II;
- xviii. um inibidor de tirosina fosfatase CD45;
- xix. um inibidor de fosfatase CDC25;
- xx. um inibidor de CHK cinase;
- 15 xxi. um agente de controle para regulação de genisteína, olo-
mucina e/ou tirfostinas;
- xxii. um inibidor de ciclooxigenase;
- xxiii. um inibidor de cRAF cinase;
- xxiv. um inibidor de cinase dependente de ciclina;
- 20 xxv. um inibidor de cisteína protease;
- xxvi. um intercalador de DNA;
- xxvii. um quebrador de filamento de DNA;
- xxviii. um inibidor de E3 Ligase;
- xxix. um hormônio endócrino;
- 25 xxx. compostos alvejando, diminuindo ou inibindo a atividade
da família de fator de crescimento epidérmico;
- xxxi. um inibidor de tirosina cinase de EGFR, PDGF;
- xxxii. um inibidor de farnesiltransferase;
- xxxiii. um inibidor de Flk-1 cinase;
- 30 xxxiv. um inibidor de Glicogênio sintase cinase-3;
- xxxv. um inibidor de histona desacetilase (HDAC);
- xxxvi. um inibidor de HSP90;

i. inibidor de tirosina cinase de VEGFR;

e uma mistura deste.

20. Método de acordo com a reivindicação 19, em que o composto inibidor de receptor de Erb-B e VEGF é da fórmula (I):



5 em que

R_1 e R_2 são cada um independentemente do outro hidrogênio, alquila ou cicloalquila não substituída ou substituída, um radical heterocíclico ligado por meio de um átomo de carbono de anel, ou um radical da fórmula $R_4-Y-(C=Z)-$, em que R_4 é amino não substituído, mono- ou dissubstituído ou
 10 um radical heterocíclico, Y é ou não presente ou alquila inferior e Z é oxigênio, enxofre ou imino, com a condição de que R_1 e R_2 não sejam ambos hidrogênio, ou

R_1 e R_2 , juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um radical heterocíclico;

15 R_3 é um radical heterocíclico ou um radical aromático não substituído ou substituído;

G é C_1-C_7 -alquileno, $-C(=O)-$, ou C_1-C_6 -alquileno- $C(=O)-$, em que o grupo de carbonila está ligado à porção de NR_1R_2 ;

20 Q é $-NH-$ ou $-O-$, com a condição de que Q seja $-O-$ se G for $-C(=O)-$ ou C_1-C_6 -alquileno- $C(=O)-$; e

X é ou não presente ou C_1-C_7 -alquileno, com a condição de que um radical heterocíclico R_3 esteja ligada por meio de um átomo de carbono de anel se X não estiver presente;

ou um sal deste.

25 21. Método de acordo com a reivindicação 19, em que um ou mais agentes farmacologicamente ativos são selecionados do grupo consistindo em um inibidor de proteínas de apoptose, um esteróide, um antimeta-

bólito; um inibidor de MEK; um inibidor de PKC; um inibidor de proteína tirosina cinase; e inibidor de topoisomerase; e uma mistura deste.

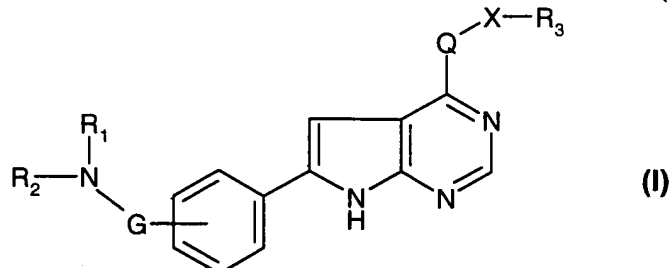
22. Método de acordo com a reivindicação 19, em que a doença proliferativa é selecionada de câncer ovariano, carcinoma de pulmão e melanoma.

23. Método de prevenção ou tratamento de uma doença proliferativa compreendendo uma combinação de:

(a) um composto inibidor de receptor de Erb-B e VEGF; e

(b) um ou mais agentes farmacologicamente ativos selecionados do grupo consistindo em *N*-[1-cicloexil-2-oxo-2-(6-fenetil-octahidropirrol[2,3-*c*]piridin-1-il-etil)-2-metilamino-propionamida, floxuridina, cladribina, butanodinitrilo, estaurosporina; teniposida; etoposida e uma mistura deste.

24. Método de acordo com a reivindicação 23, em que o composto inibidor de receptor de Erb-B e VEGF é da fórmula (I):



em que

R_1 e R_2 são cada um independentemente do outro hidrogênio, alquila ou cicloalquila não substituída ou substituída, um radical heterocíclico ligado por meio de um átomo de carbono de anel, ou um radical da fórmula R_4 -Y-(C=Z)-, em que R_4 é amino não substituído, mono- ou disubstituído ou um radical heterocíclico, Y é ou não presente ou alquila inferior e Z é oxigênio, enxofre ou imino, com a condição de que R_1 e R_2 não sejam ambos hidrogênio, ou

R_1 e R_2 , juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um radical heterocíclico;

R_3 é um radical heterocíclico ou um radical aromático não substituído ou substituído;

G é C₁-C₇-alquilenos, -C(=O)- ou C₁-C₆-alquilenos-C(=O)-, em que o grupo de carbonila está ligado à porção de NR₁R₂;

Q é -NH- ou -O-, com a condição de que Q seja -O- se G for -C(=O)- ou C₁-C₆-alquilenos-C(=O)-; e

5 X é ou não presente ou C₁-C₇-alquilenos, com a condição de que um radical heterocíclico R₃ esteja ligado por meio de um átomo de carbono de anel se X não estiver presente;

ou um sal deste.

10 25. Método de acordo com a reivindicação 23, em que a doença proliferativa é selecionada de câncer ovariano, carcinoma de pulmão e melanoma.

26. Embalagem comercial compreendendo:

(a) uma composição farmacêutica de um composto inibidor de receptor de Erb-B e VEGF; e

15 (b) umas composições farmacêuticas de um composto de agente farmacologicamente ativo selecionado do grupo consistindo em:

i. um inibidor de proteínas de apoptose;

ii. um esteróide;

iii. um inibidor de adenosina cinase;

20 iv. um adjuvante;

v. um antagonista de córtex adrenal;

vi. inibidor de trilha de AKT;

vii. um agente de alquilação;

viii. um inibidor de angiogênese;

25 ix. um anti-androgênio;

x. um anti-estrogênio;

xi. um agente anti-hipercalcemia;

xii. um antimetabólito;

xiii. um indutor de apoptose;

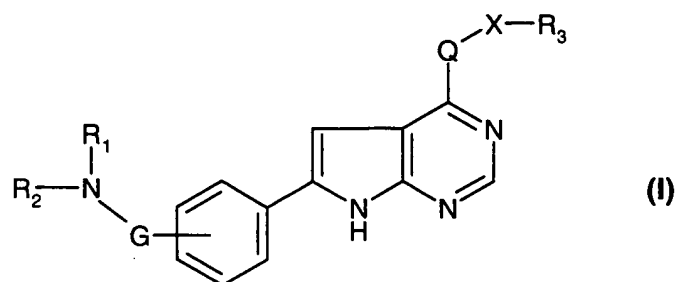
30 xiv. um indutor de aurora cinase;

xv. um inibidor de tirosina cinase de Bruton (BTK);

xvi. um inibidor de calcineurina;

- xvii. um inibidor de CaM cinase II;
- xviii. um inibidor de tirosina fosfatase CD45;
- xix. um inibidor de fosfatase CDC25;
- xx. um inibidor de CHK cinase;
- 5 xxi. um agente de controle para regulação de genisteína, o-
lomucina e/ou tirfostinas;
- xxii. um inibidor de ciclooxigenase;
- xxiii. um inibidor de cRAF cinase;
- xxiv. um inibidor de cinase dependente de ciclina;
- 10 xxv. um inibidor de cisteína protease;
- xxvi. um intercalador de DNA;
- xxvii. um quebrador de filamento de DNA;
- xxviii. um inibidor de E3 Ligase;
- xxix. um hormônio endócrino;
- 15 xxx. compostos alvejando, diminuindo ou inibindo a atividade
da família de fator de crescimento epidérmico;
- xxxi. um inibidor de tirosina cinase de EGFR, PDGF;
- xxxii. um inibidor de farnesiltransferase;
- xxxiii. um inibidor de Flk-1 cinase;
- 20 xxxiv. um inibidor de Glicogênio sintase cinase-3;
- xxxv. um inibidor de histona desacetilase (HDAC);
- xxxvi. um inibidor de HSP90;
- xxxvii. um inibidor de I-capa B-alfa cinase (IKK);
- xxxviii. um inibidor de tirosina cinase receptora de insulina;
- 25 xxxix. um inibidor da cinase cinase de terminal N de c-Jun
(JNK);
- xl. um agente de ligação de microtúbulo;
- xli. um inibidor de proteína cinase ativada por Mitógeno
(MAP);
- 30 xlii. um inibidor de MDM2;
- xliii. um inibidor de MEK;
- xliv. um inibidor inibidor de metaloproteinase matriz (MMP);

- xliv. um inibidor de tirosina cinase de NGRF;
 - xlvi. um inibidor de p38 MAP cinase, incluindo um inibidor de SAPK2/p38 cinase;
 - xlvii. um inibidor de p56 tirosina cinase;
 - xlviii. um inibidor de tirosina cinase de PDGFR;
 - xlix. um inibidor de fosfatidilinositol 3-cinase;
 - l. um inibidor de fosfatase;
 - li. um agente de platina;
 - lii. um inibidor de proteína fosfatase, incluindo um inibidor de PP1 e PP2 e um inibidor de tirosina fosfatase;
 - liii. um inibidor de PKC e um inibidor de PKC delta cinase;
 - liv. um inibidor de síntese de poliamina;
 - lv. um inibidor de proteossoma;
 - lvi. um inibidor de PTP1B;
 - lvii. um inibidor de proteína tirosina cinase incluindo um inibidor de tirosina cinase da família SRC; um inibidor de Syk tirosina cinase; e um inibidor de JAK-2 e/ou JAK-3 tirosina cinase;
 - lviii. um retinóide;
 - lix. um inibidor de prolongamento de RNA polimerase II;
 - lx. um inibidor de serina/treonina cinase;
 - lxi. um inibidor de biossíntese de esteroi;
 - lxii. um inibidor de topoisomerase; e
 - lxiii. inibidor de tirosina cinase de VEGFR; e uma mistura deste,
- em que (a) e (b) são administrados juntos, um depois do outro ou separadamente em uma forma de dosagem unitária combinada ou em duas formas de dosagem unitária separadas.
27. Embalagem comercial de acordo com a reivindicação 26, em que a forma de dosagem unitária é uma combinação fixa.
28. Embalagem comercial de acordo com a reivindicação 26, em que o composto inibidor de receptor de Erb-B e VEGF é da fórmula (I):



em que

R_1 e R_2 são cada um independentemente do outro hidrogênio, alquila ou cicloalquila não substituída ou substituída, um radical heterocíclico ligado por meio de um átomo de carbono de anel, ou um radical da fórmula

5 $R_4-Y-(C=Z)-$, em que R_4 é amino não substituído, mono- ou disubstituído ou um radical heterocíclico, Y é ou não presente ou alquila inferior e Z é oxigênio, enxofre ou imino, com a condição de que R_1 e R_2 não sejam ambos hidrogênio, ou

R_1 e R_2 , juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um radical heterocíclico;

10

R_3 é um radical heterocíclico ou um radical aromático não substituído ou substituído;

G é C_1-C_7 -alquileno, $-C(=O)-$, ou C_1-C_6 -alquileno- $C(=O)-$ em que o grupo de carbonila está ligado à porção de NR_1R_2 ;

15 Q é $-NH-$ ou $-O-$, com a condição de que Q seja $-O-$ se G for $-C(=O)-$ ou C_1-C_6 -alquileno- $C(=O)-$; e

X é ou não presente ou C_1-C_7 -alquileno, com a condição de que um radical heterocíclico R_3 esteja ligado por meio de um átomo de carbono de anel se X não estiver presente;

20 ou um sal deste.

29. Combinação de acordo com a reivindicação 26, em que um ou mais agentes farmacologicamente ativos são selecionados do grupo consistindo em um inibidor de proteínas de apoptose, um esteróide, um antimitótico; um inibidor de MEK; um inibidor de PKC; um inibidor de proteína

25 tirosina cinase; e inibidor de topoisomerase; e uma mistura deste e uma mistura destes.

30. Método de prevenção ou tratamento de uma doença prolifera-

rativa compreendendo a combinação de acordo com a reivindicação 28.

31. Método de reivindicação 30, em que a doença proliferativa é selecionada de câncer ovariano, carcinoma de pulmão e melanoma.

32. Embalagem comercial compreendendo:

5 (a) uma composição farmacêutica de um composto inibidor de receptor de Erb-B e VEGF;

(b) umas composições farmacêuticas de um composto de agente farmacologicamente ativo selecionado do grupo consistindo em *N*-[1-cicloexil-2-oxo-2-(6-fenetil-octahidro-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-il-etil)-2-

10 metilamino-propionamida, floxuridina, prednisona, citarabina, cladribina, butanodinitrilo, estaurosporina, teniposida, hidrocloreto de mitoxantrona, etoposida e uma mistura destes;

em que (a) e (b) são administrados juntos, um depois do outro ou separadamente em uma forma de dosagem unitária combinada ou em
15 duas formas de dosagem unitária separadas.

33. Embalagem comercial de acordo com a reivindicação 32, em que a forma de dosagem unitária é uma combinação fixa.

34. Método de prevenção ou tratamento de uma doença proliferativa compreendendo a combinação de acordo com a reivindicação 32.

20 35. Método de reivindicação 34, em que a doença proliferativa é selecionada de câncer ovariano, carcinoma de pulmão e melanoma.

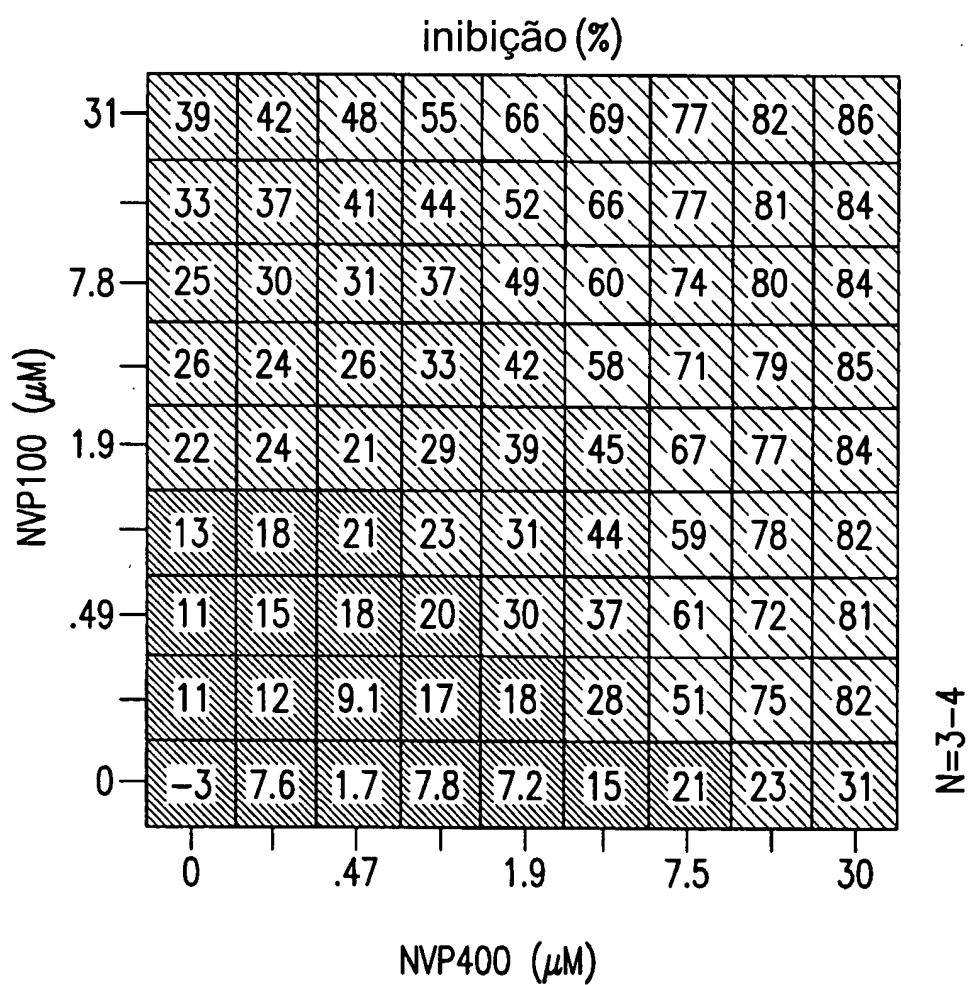


FIG. 1

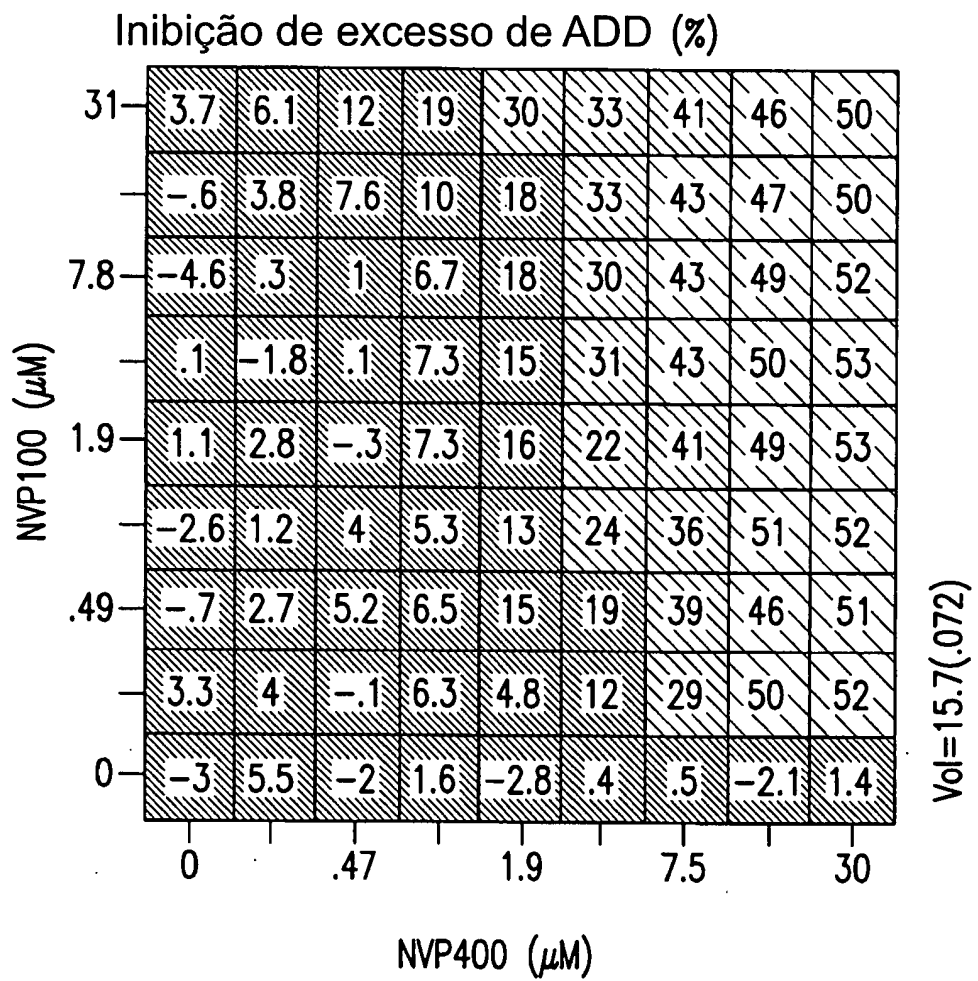


FIG.2

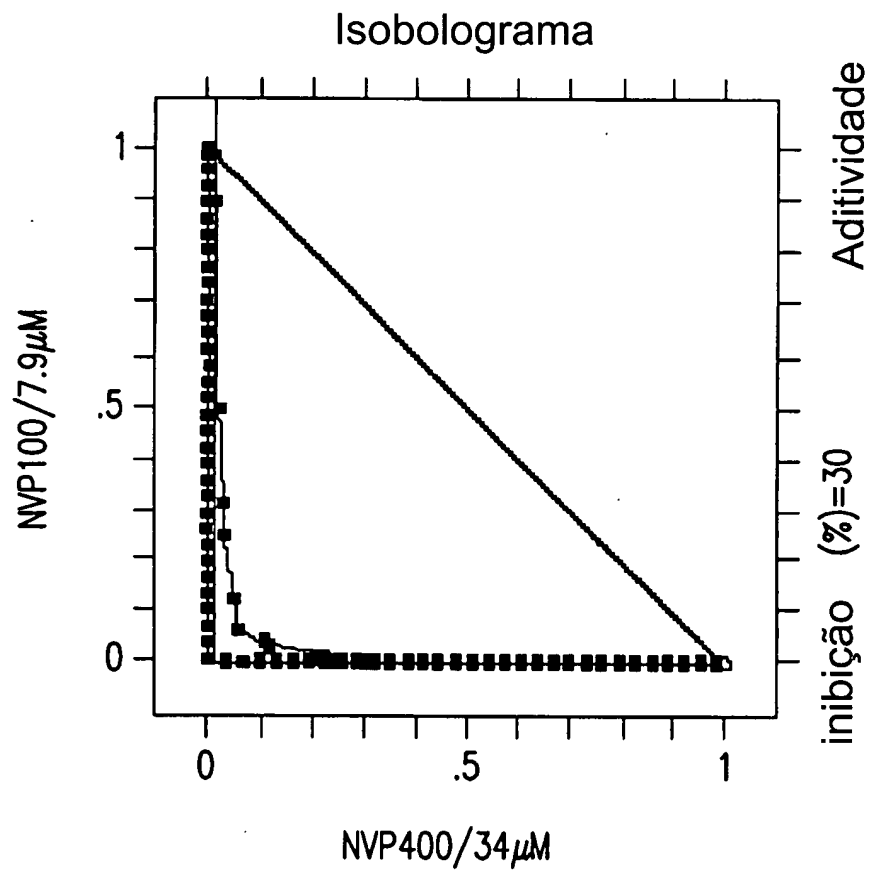


FIG.3

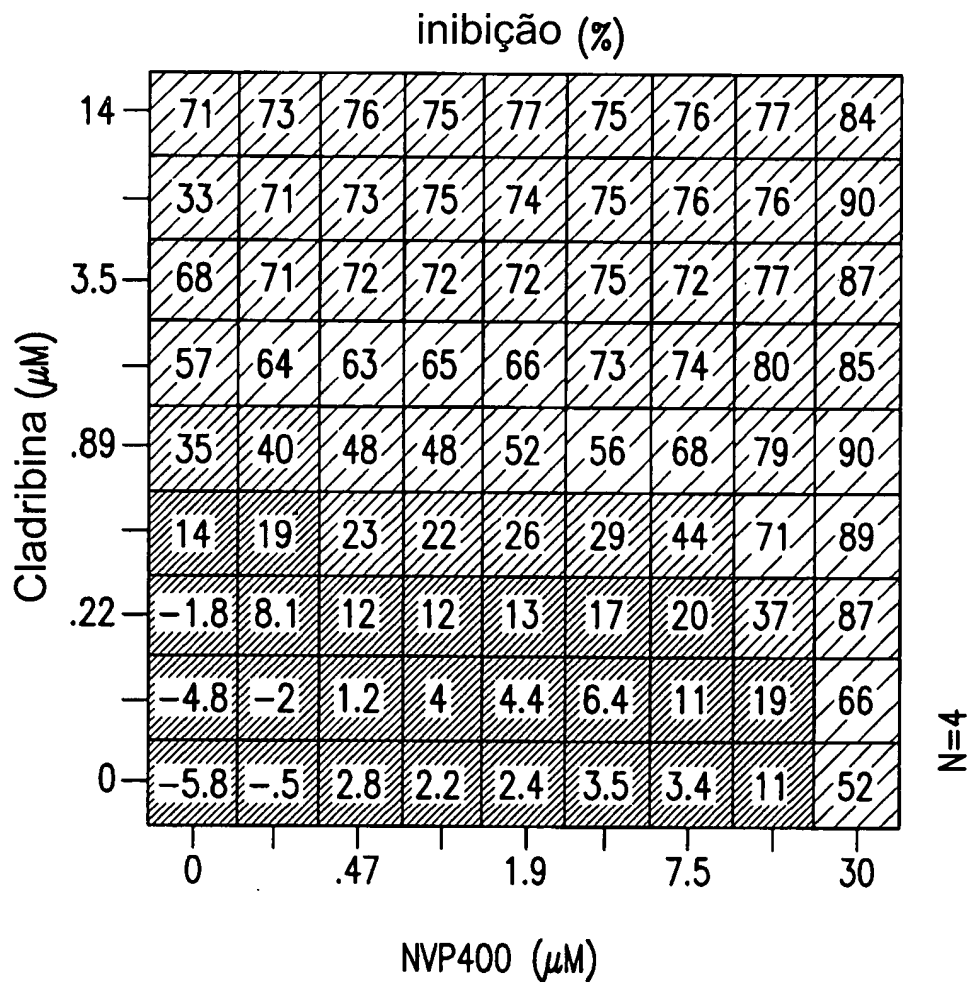


FIG.4

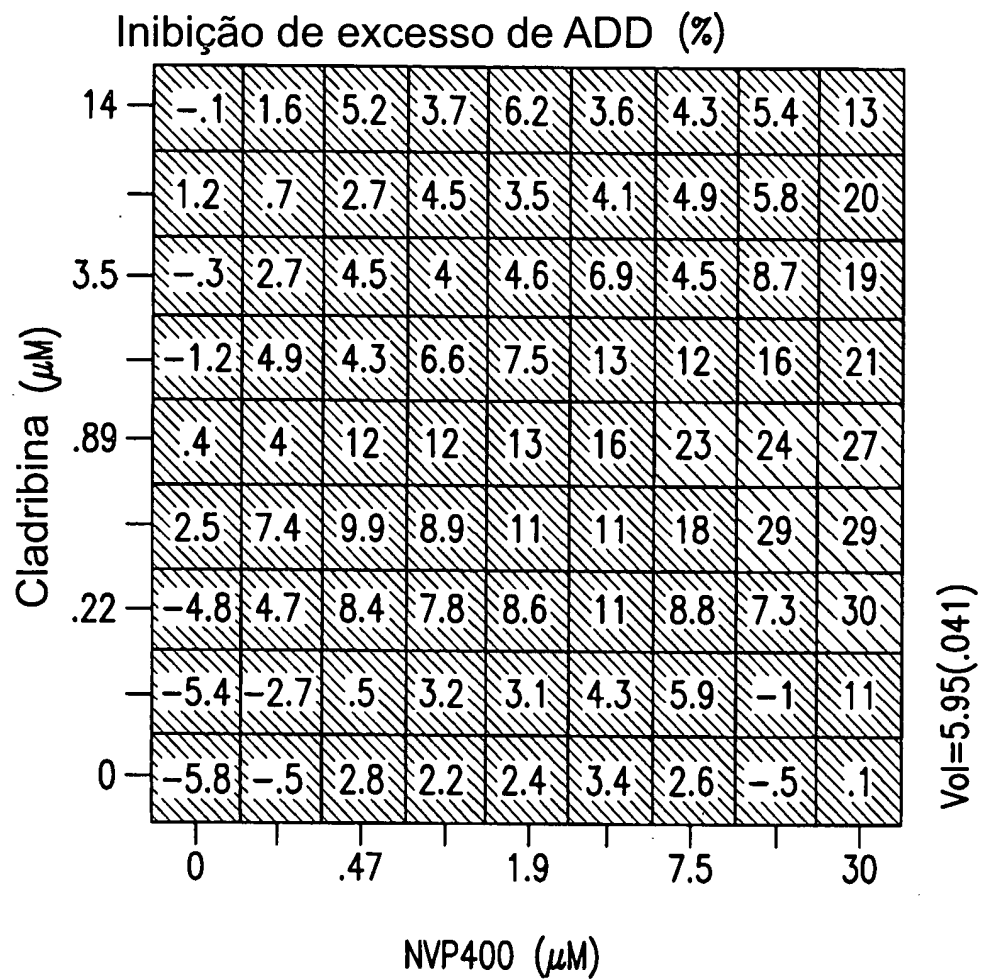


FIG.5

Isobolograma

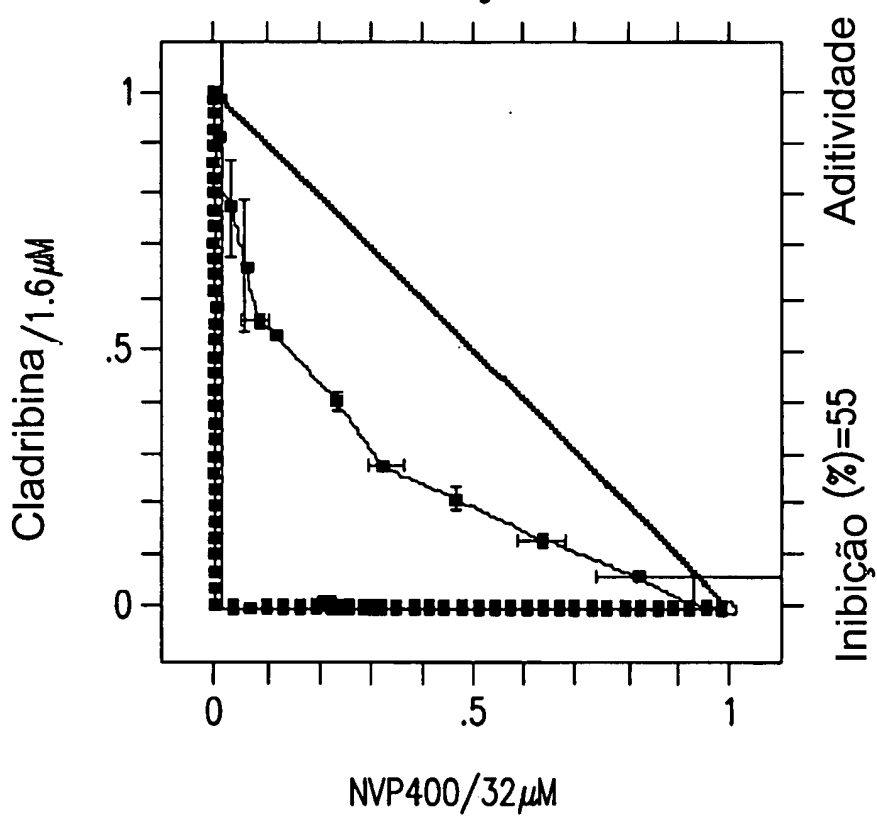


FIG.6

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMBINAÇÕES DE AGENTES TERAPÊUTICOS PARA TRATAMENTO DE CÂNCER"**.

5 A invenção refere-se a uma combinação compreendendo um inibidor de receptor de Erb-B e VEGF ; e um ou mais agentes farmacologicamente ativos; composições farmacêuticas compreendendo a referida combinação; métodos de tratamento compreendendo a referida combinação; processos para preparação da referida combinação; e um embalagem comercial compreendendo a referida combinação.