

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

(21) **PI0711385-4 A2**

(22) Data de Depósito: 08/05/2007
(43) Data da Publicação: 08/11/2011
(RPI 2131)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/4196
A61K 31/513
A61K 31/40
A61K 31/282
A61K 31/517
A61K 31/4985
A61P 35/00

(54) **Título:** COMBINAÇÃO COMPREENDENDO UM QUELANTE DE FERRO E UM AGENTE ANTI-NEOPLÁSTICO E SEU USO

(30) **Prioridade Unionista:** 09/05/2006 US 60/746788

(73) **Titular(es):** Novartis AG

(72) **Inventor(es):** Hanspeter Nick

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2007054456 de 08/05/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/128820 de 15/11/2007

(57) **Resumo:** COMBINAÇÃO COMPREENDENDO UM QUELANTE DE FERRO E UM AGENTE ANTI-NEOPLÁSTICO E SEU USO. A presente invenção se refere a uma combinação compreendendo um 3,5-difenil-1,2,4-triazol substituído, por exemplo, ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico e pelo menos um agente anti-neoplástico e ao uso de dita combinação para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças proliferativas.



PI0711385-4

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "COMBINAÇÃO COMPREENDENDO UM QUELANTE DE FERRO E UM AGENTE ANTI-NEOPLÁSTICO E SEU USO".

5 A invenção refere-se a um método de prevenção ou tratamento de doenças que são associadas com o desenvolvimento e/ou proliferação de células neoplásticas e/ou tecido e/ou ativadas pela angiogênese persistente em um mamífero, particularmente um ser humano, com uma combinação de agentes farmacêuticos que compreende:

- (a) um quelante de ferro; e
- 10 (b) um ou mais agentes farmacêuticamente ativos.

A invenção refere-se a uma combinação de agentes farmacêuticos que compreende:

- (a) um quelante de ferro; e
- (b) um ou mais agentes farmacêuticamente ativos.

15 Em uma forma de realização, a invenção se refere ao uso de uma combinação de agentes farmacêuticos que compreende:

- (a) um quelante de ferro; e
- (b) um ou mais agentes farmacêuticamente ativos,

20 para a fabricação de um medicamento para uso no tratamento de uma doença proliferativa.

A invenção ainda se refere às composições farmacêuticas compreendendo:

- (a) um quelante de ferro;
- (b) um agente farmacêuticamente ativo; e
- 25 (c) um portador farmacêuticamente aceitável.

A presente invenção ainda se refere a uma embalagem ou produto comercial compreendendo:

- (a) uma formulação farmacêutica de um quelante de ferro; e
- (b) uma formulação farmacêutica de um agente farmacêuticamente ativo para uso simultâneo, concorrente, separado ou seqüência.

30 Os pares de combinação (a) e (b) podem ser administrados juntos, um após o outro ou separadamente em uma forma de dosagem unitária

combinada ou em duas formas de dosagem unitárias separadas. A forma de dosagem unitária também pode ser uma combinação fixa.

A quimioterapia para o tratamento de doenças proliferativas é conhecida na técnica.

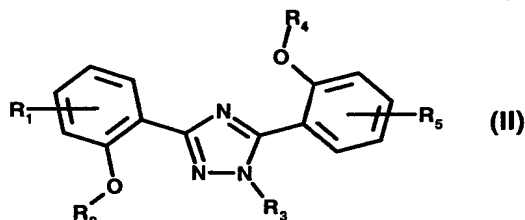
5 Surpreendentemente, foi observado que o efeito antineoplástico, em particular no tratamento de uma doença proliferativa, especialmente um líquido, por exemplo, múltiplos mielomas, síndrome mielodisplásica ou uma
doença de tumor sólido, por exemplo, câncer de fígado tal como, por exemplo, carcinoma hepatocelular, por exemplo, que é refratário a outros quimio-
10 terapêuticos conhecidos como agentes antineoplásticos, de uma combinação de um agente anti-neoplástico com um quelante de ferro, por exemplo, um 3,5-difenil-1,2,4-triazol substituído isoladamente, por exemplo, ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico é maior do que o efeito de uma terapia usando o agente anti-neoplástico ou o quelante de ferro, por
15 exemplo, um 3,5-difenil-1,2,4-triazol substituído isoladamente, por exemplo, ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico, isoladamente.

As Combinações

Ficará entendido que as referências aos componentes (a) e (b) são propostos para também incluir os sais farmaceuticamente aceitáveis de
20 qualquer uma das substâncias ativas. Se as substâncias ativas compreendidas pelos componentes (a) e/ou (b) tiverem, por exemplo, pelo menos um centro básico, elas podem formar sais de adição de ácido. Os sais de adição de ácido correspondentes também podem ser formados tendo, se desejável, um centro básico adicionalmente presente. As substâncias ativas tendo um
25 grupo ácido, por exemplo, COOH, podem formar sais com bases. As substâncias ativas compreendidas nos componentes (a) e/ou (b) ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, também podem ser usadas na forma de um hidrato ou incluir outros solventes usados para a cristalização. Os 3,5-difenil-1,2,4-triazóis substituídos são os pares de combinação mais preferi-
30 dos (a).

A presente invenção se refere a uma combinação de agentes farmacêuticos que compreende:

(a) um quelante de ferro tal como um Composto de fórmula II



em que

R_1 e R_5 simultânea ou independentemente um do outro são hidrogênio, halogêneo, alquila inferior, halo-alquila inferior, alcóxi inferior, halo-alcóxi inferior, carboxila, carbamoíla, N-alquilcarbamoíla inferior, N,N-di-alquilcarbamoíla inferior ou nitrila; R_2 e R_4 simultânea ou independentemente um do outro são hidrogênio, alcanoíla ou aroíla inferior não substituída ou substituída, ou um radical que pode ser removido sob condições fisiológicas; R_3 é $R_6R_7N-C(O)$ -alquila inferior, arila não substituída ou substituída, aril-alquila inferior, substituída por N-alquilamino inferior, N,N-di-alquilamino inferior ou pirrolidino, ou heteroarila ou heteroaralquila não substituída ou substituída, com a condição de que R_3 não seja fenila ou fenila substituída por halogêneo, nitro, nitrila, hidroxila, alquila inferior, halo-alquila inferior, alcóxi inferior ou alcoxicarbonila inferior se R_2 e R_4 forem hidrogênio, e R_1 e R_5 sejam hidrogênio, halogêneo, alquila inferior, halo-alquila inferior, alcóxi inferior ou nitrila; R_6 e R_7 simultânea ou independentemente um do outro são hidrogênio, alquila inferior, hidróxi-alquila inferior, alcóxi-alquila inferior, hidroxialcóxi-alquila inferior, amino-alquila inferior, N-alquilamino inferior-alquila inferior, N,N-di-alquilamino inferior-alquila inferior, N-(hidróxi-alquila inferior)amino-alquila inferior, N,N-di(hidróxi-alquila inferior)amino-alquila inferior ou, juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um anel azaalíclico e sais destes; e

(b) um ou mais agentes anti-neoplásticos.

Halogêneo é, por exemplo, cloro, bromo ou flúor, mas também pode ser iodo.

O prefixo "inferior" indica um radical não tendo mais do que 7 e em particular não mais do que 4 átomos de carbono.

Alquila é de cadeia reta ou ramificada. Per se, por exemplo, al-

quila inferior, ou como um constituinte de outros grupos, por exemplo alcóxi inferior, alquilamina inferior, alcanóila inferior, alquilaminocarbonila inferior, pode ser não substituída ou substituída, por exemplo, por halogêneo, hidroxila, alcóxi inferior, trifluorometila, ciclo-alkila inferior, azaalícilila ou fenila, é preferivelmente não substituída ou substituída por hidroxila.

Alquila inferior é, por exemplo, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, n-pentila, neopentila, n-hexila ou n-heptila, preferivelmente metila, etila e n-propila. Halo-alkila inferior é alkila inferior substituída por halogêneo, preferivelmente cloro ou flúor, em particular por até três átomos de cloro ou flúor.

Alcóxi inferior é, por exemplo, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, isobutóxi, sec-butóxi, terc-butóxi, n-amilóxi, isoamilóxi, preferivelmente metóxi e etóxi. Halo-alcóxi inferior é alcóxi inferior substituída por halogêneo, preferivelmente cloro ou flúor, em particular, por até três átomos de cloro ou flúor.

Carbamoíla é o radical $\text{H}_2\text{N-C(O)-}$, N-alkilcarbamoíla inferior é alkila inferior- HN-C(O)- e N,N-di-alkilcarbamoíla inferior é di-alkila inferior- N-C(O)- .

Alcanoíla inferior é HC(O)- e alkila inferior- C(O)- é, por exemplo, acetila, propanoíla, butanoíla ou pivaloíla.

Alcoxycarbonila inferior indica o radical alkila inferior- O-C(O)- e é, por exemplo, n-propoxycarbonila, isopropoxycarbonila, n-butoxycarbonila, isobutoxycarbonila, sec-butoxycarbonila, terc-butoxycarbonila, n-amiloxycarbonila, isoamiloxycarbonila, preferivelmente metoxycarbonila e etoxycarbonila.

Arila, per se, por exemplo, arila, ou como um constituinte de outros grupos, por exemplo, aril-alkila inferior ou aroíla, é, por exemplo, fenila ou naftila, que é substituída ou não substituída. Arila é preferivelmente fenila que é não substituída ou substituída por um ou mais, em particular um ou dois, substituintes, por exemplo, alkila inferior, alcóxi inferior, hidroxila, nítro, amino, halogêneo, trifluorometila, carboxila, alcoxycarbonila inferior, amino, N-alkilamino inferior, N,N-di-alkilamino inferior, aminocarbonila, alqui-

laminocarbonila inferior, di-alquilaminocarbonila inferior, heterocicloalquila, heteroarila ou ciano. Principalmente, arila é fenila ou naftila não substituída, ou fenila que é substituída por alquila inferior, alcóxi inferior, hidroxila, halogêneo, carboxila, alcóxicarbonila inferior, N,N-di-alquilamino inferior ou heterocicloalquilcarbonila.

Aroíla é o radical aril-C(O)- e é, por exemplo, benzoíla, toluoíla, naftoíla ou p-metoxibenzoíla.

Aril-alquila inferior é, por exemplo, benzila, p-clorobenzila, o-fluorobenzila, feniletila, p-tolilmetila, p-dimetilaminobenzila, p-dietilaminobenzila, p-cianobenzila, p-pirrolidinobenzila.

Heterocicloalquila indica um radical de cicloalquila tendo de 3 a 8, em particular tendo de 5 a não mais do que 7, átomos de anel, dos quais pelo menos um é um heteroátomo; oxigênio, nitrogênio e enxofre são preferíveis. Azaalíciclila é um radical de cicloalquila saturado tendo de 3 a 8, em particular de 5 a 7, átomos de anel, em que pelo menos um dos átomos de anel seja um átomo de nitrogênio. Azaalíciclila também pode conter outros heteroátomos de anel, por exemplo, oxigênio, nitrogênio ou enxofre; é, por exemplo, piperidinila, piperazinila, morfolinila ou pirrolidinila. Os radicais de azaalíciclila podem ser não substituídos ou substituídos por halogêneo ou alquila inferior. Os radicais de azaalíciclila ligados através de um átomo de nitrogênio do anel, que são preferíveis, são, como é conhecido, indicados como piperidino, piperazino, morfolino, pirrolidino etc.

Heteroarila per se, por exemplo, heteroarila, ou como um constituinte de outros substituintes, por exemplo, heteroaril-alquila inferior, é um radical aromático tendo de 3 a não mais do que 7, em particular de 5 a não mais do que 7, átomos de anel, em que pelo menos um dos átomos de anel é um heteroátomo, por exemplo, pirrolila, imidazolila, triazolila, tetrazolila, oxazolila, tiazolila, furanila, tiofenila, piridila, pirazinila, oxazinila, tiazinila, piranila ou pirimidinila. Heteroarila pode ser substituída ou não substituída. Heteroarila que é não substituída ou substituída por um ou mais, em particular um ou dois, substituintes, por exemplo, alquila inferior, halogêneo, trifluorometila, carboxila ou alcóxicarbonila inferior, é preferível.

Heteroaril-alquila inferior indica um radical de alquila inferior em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio, preferivelmente no átomo C terminal, é substituído por um grupo de heteroarila se a cadeia de alquila contiver dois ou mais átomos de carbono.

5 N-alquilamino inferior é, por exemplo, n-propilamino, n-butilamino, i-propilamino, i-butilamino, hidroxietilamino, preferivelmente metilamino e etilamino. Em N,N-di-alquilamino inferior, os substituintes de alquila podem ser idênticos ou diferentes. Assim, N,N-di-alquilamino inferior é, por exemplo, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N,N-metiletilamino, N-metil-N-
10 morfolinoetilamino, N-metil-N-hidroxietilamino, N-metil-N-benzilamino.

Os sais de compostos da fórmula I são, em particular, sais farmacologicamente aceitáveis, especialmente sais com bases, tais como sais de metal alcalino ou metal alcalino terroso apropriados, por exemplo, sais de sódio, potássio ou magnésio, sais de metal de transição farmacologicamente
15 aceitáveis tais como sais de zinco, ou sais com aminas orgânicas, tais como aminas cíclicas, tais como mono-, di- ou tri-alquilaminas inferiores, tais como hidróxi-alquilaminas inferiores, por exemplo, mono-, di- ou trihidróxi-alquilaminas inferiores, hidróxi-alquila inferior-alquilaminas inferiores ou polihidróxi-alquilaminas inferiores. As aminas cíclicas são, por exemplo, morfolina, tiomorfolina, piperidina ou pirrolidina. As mono-alquilaminas inferiores adequadas são, por exemplo, etil- e terc-butilamina; di-alquilaminas inferiores são, por exemplo, dietil- e diisopropilamina; e as tri-alquilaminas inferiores são, por exemplo, trimetil- e trietilamina. As hidróxi-alquilaminas inferiores apropriadas são, por exemplo, mono-, di- e trietanolamina; hidróxi-alquila inferior-alquilaminas inferiores são, por exemplo, N,N-dimetilamino- e N,N-dietilaminoetanol; uma polihidróxi-alquilamina inferior é, por exemplo, glucosamina. Em outros casos também é possível formar sais de adição de ácido, por exemplo, com ácidos inorgânicos fortes, tais como ácidos minerais, por exemplo, ácido sulfúrico, um ácido fosfórico ou um ácido hidroalcoólico, com ácidos carboxílicos orgânicos fortes, tais como ácidos alcanocarboxílicos inferiores, por exemplo, ácido acético, tais como ácidos dicarboxílicos saturados ou insaturados, por exemplo, ácido malônico, ácido maléico ou ácido fumárico.

co, ou tais como ácidos hidroxicarboxílicos, por exemplo, ácido tartárico ou ácido cítrico, ou com ácidos sulfônicos, tais como ácidos benzenossulfônicos de alcano inferior ou substituídos ou não substituídos, por exemplo, ácido metano- ou p-toluenossulfônico. Os compostos da fórmula I tendo um grupo
 5 ácido, por exemplo, carboxila, e um grupo básico, por exemplo, amino, também podem estar presentes na forma de sais internos, isto é, na forma zwitteriônica, ou uma parte da molécula pode estar presente como um sal interno, e uma outra parte como um sal normal.

O composto de fórmula I em que R_2 e R_4 são cada um hidrogênio e R_1 e R_5 são hidroxila e R_3 é fenila substituída por carboxila é ácido 4-
 10 [3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico, conhecido sob a marca comercial EXJADE®.

Os compostos de fórmula I e ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico e seus sais farmaceuticamente aceitáveis são
 15 descritos em WO 97/49395 publicado em 31 de dezembro de 1997 e na patente concedida US 6.465.504.

O ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico na forma de ácido livre, seus sais e suas formas cristalinas são divulgados na Publicação de Patente Internacional WO 97/49395, que é por meio desta
 20 incorporada por referência.

O termo "agentes anti-neoplásticos" como aqui usado inclui, mas não é limitado a um inibidor de aromatase;

- i. um anti-estrogênio, um anti-andrógeno ou um agonista de gonadorelina;
- 25 ii. um inibidor da topoisomerase I ou um inibidor da topoisomerase II;
- iii. um agente ativo microtubular, um agente de alquilação, um anti-metabólito anti-neoplástico ou um composto de platina;
- 30 iv. um composto de direcionamento/diminuição de uma proteína ou atividade de lipídio cinase ou uma proteína ou atividade lipídio fosfatase, um outro composto anti-angiogênico ou um composto que induz aos processos de diferenciação celular;

- v. anticorpos monoclonais;
- vi. um inibidor da ciclooxigenase, um bisfosfonato, um inibidor da heparanase, um modificador da resposta biológica;
- vii. um inibidor das isoformas oncogênicas Ras;
- 5 viii. um inibidor da telomerase;
- ix. um inibidor da protease, um inibidor da matriz metaloproteinase, um inibidor da metionina aminopeptidase, ou um inibidor da proteasoma;
- x. agentes usados no tratamento de malignidades hematológicas
- 10 ou compostos que direcionam, diminuem ou inibem a atividade de Flt-3;
- xi. um inibidor de HSP90;
- xii. anticorpos anti-proliferativos;
- xiii. um inibidor da histona deacetilase (HDAC);
- xiv. um composto que direciona, diminui ou inibe a atividade
- 15 de/função da serina/treonina mTOR cinase;
- xv. um antagonista do receptor de somatostatina;
- xvi. um composto anti-leucêmico;
- xvii. métodos de danificação da célula tumoral;
- xviii. um aglutinante EDG;
- 20 xix. um inibidor de ribonucleotídeo reductase;
- xx. um inibidor da S-adenosilmetionina decarboxilase;
- xxi. um anticorpo monoclonal de VEGF ou VEGFR;
- xxii. terapia fotodinâmica;
- xxiii. um esteróide angiostático;
- 25 xxiv. um implante contendo corticosteróides;
- xxv. um antagonista do receptor de AT1; e
- xxvi. um inibidor de ACE.

O termo "inibidores da aromatase" como aqui usado se refere aos compostos que inibem a produção de estrogênio, isto é, a conversão

30 dos substratos androstenodiona e testosterona em estrona e estradiol, respectivamente. O termo inclui, mas não é limitado a eles, esteróides, especialmente atamestano, exemestano e formestano e, em particular, não este-

róides, especialmente aminoglutetimida, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, cetoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol e, muito especialmente, letrozol. Exemestano pode ser administrado, por exemplo, na forma como é negociado, por exemplo, sob o nome comercial AROMASIN™.

5 Formestano pode ser administrado, por exemplo, na forma como é negociado, por exemplo, sob o nome comercial LENTARON™. Fadrozol pode ser administrado, por exemplo, na forma como é negociado, por exemplo, sob o nome comercial AFEMA™. Anastrozol pode ser administrado, por exemplo, na forma como é negociado, por exemplo, sob o nome comercial ARIMIDEX

10 ™. Letrozol pode ser administrados, por exemplo, na forma como é negociado, por exemplo, sob o nome comercial FEMARA™ ou FEMAR™. Aminoglutetimida pode ser administrada, por exemplo, na forma como é negociada, por exemplo, sob o nome comercial ORIMETEN™.

O termo "anti-estrogênio" como aqui usado se refere aos com-

15 postos que antagonizam o efeito dos estrogênios no nível de receptor de estrogênio. O termo inclui, mas não é limitado a eles, tamoxifen, fulvestrant, raloxifeno e cloridreto de raloxifeno. Tamoxifeno pode ser administrado, por exemplo, na forma como é negociada, por exemplo, sob o nome comercial NOLVADEX™. Cloridreto de raloxifeno pode ser administrado, por exemplo,

20 na forma como é negociado, por exemplo, sob o nome comercial EVISTA™. Fulvestrant pode ser formulado como divulgado na US 4.659.516 ou pode ser administrado, por exemplo, na forma como é negociado, por exemplo, sob o nome comercial FASLODEX™. Uma combinação da invenção que compreende um agente anti-neoplástico que é um anti-estrogênio é particu-

25 larmente útil para o tratamento de tumores na mama positivos do receptor de hormônio.

O termo "anti-androgênio" como aqui usado, se refere a um substância y que é capaz de inibir os efeitos biológicos de hormônios androgênicos e inclui, mas não é limitado a eles, bicalutamida (CASODEX™), que

30 pode ser formulado, por exemplo, como divulgado na US 4.636.505.

O termo "agonista de gonadorelina" como aqui usado inclui, mas não é limitado a eles, abarelix, goserelina e acetato de goserelina. A gosere-

lina é divulgada na US 4.100.274 e pode ser administrada, por exemplo, na forma como é negociada, por exemplo, sob o nome comercial ZOLADEx™. Abarelix pode ser formulado, por exemplo, como divulgado na US 5.843.901.

O termo "inibidores da topoisomerase I" como aqui usado inclui,
5 mas não é limitado a eles, topotecan, gimatecan, irinotecan, camptotecina, por exemplo, 9-nitrocamptotecina e o conjugado de camptotecina macromolecular PNU-166148, isto é, composto A1 na WO 99/17804. Irinotecan pode ser administrado, por exemplo, na forma como é negociado, por exemplo, sob o nome comercial CAMPTOSAR™. Topotecan podem ser administrado,
10 por exemplo, na forma como é negociado, por exemplo, sob o nome comercial HYCAMTIN™.

O termo "inibidores da topoisomerase II" como aqui usado inclui, mas não é limitado a eles, as antraciclinas doxorrubicina, incluindo formulação lipossômica, por exemplo, CAELYX™, daunorrubicina, incluindo formulação lipossômica, por exemplo, DAUNOSOME™, epirrubicina, idarrubicina,
15 mitomicina C, pirarrubicina, e nemorrubicina, as antraquinonas mitoxantrona e losoxantrona, e as podofilotoxinas etoposídeo e teniposídeo. O etoposídeo pode ser administrado, por exemplo, na forma como é negociado, por exemplo, sob o nome comercial ETOPOPHOS™. O teniposídeo pode ser administrados, por exemplo, na forma como é negociado, por exemplo, sob o nome comercial VM 26-BRISTOL™. Doxorrubicina pode ser administrado, por exemplo, na forma como é negociada, por exemplo, sob o nome comercial ADRIBLASTIN™. Epirrubicina pode ser administrada, por exemplo, na forma como é negociada, por exemplo, sob o nome comercial FARMORUBICIN™.
20 Idarrubicina pode ser administrada, por exemplo, na forma como é negociada, por exemplo, sob o nome comercial ZAVEDOS™. Mitoxantrona pode ser administrada, por exemplo, na forma como é negociada, por exemplo, sob o nome comercial NOVANTRON™.

O termo "agente ativo microtubular" se refere ao agente estabilizante microtubular, agentes desestabilizantes microtubulares e inibidores da polimerização microtubular incluindo, mas não limitado a eles, taxanos, por exemplo, paclitaxel e docetaxel, o vinca alcalóides, por exemplo, vinblastina,
30

especialmente sulfato de vinblastina, vincristina, especialmente sulfato de vincristine, e vinorelbina e discodermolide, colquicinas e epotilonas e derivados destes, por exemplo, epotilona B ou derivados destes. Paclitaxel pode ser administrado, por exemplo, em sua forma negociada, por exemplo, sob o nome comercial TAXOL™, Docetaxel como TAXOTERE™. Sulfato de vinblastina pode ser administrado, por exemplo, na forma como é negociado, por exemplo, sob o nome comercial VINBLASTIN R.P.™. Sulfato de vincristina pode ser administrado, por exemplo, na forma como é negociado, por exemplo, sob o nome comercial FARMISTIN™. Também incluídas são as formas genéricas de paclitaxel—assim como várias formas de dosagem de paclitaxel. As formas genéricas de paclitaxel incluem, mas não são limitados a elas, cloridreto de betaxolol. Várias formas de dosagem de paclitaxel incluem, mas não são limitados a elas, nanopartícula de albumina paclitaxel negociada como ABRAXANE™, ONXOL™, CYTOTAX™. Discodermolide pode ser obtido, por exemplo, como divulgado nas patentes U.S. US 4.939.168 e US 5.618.487 de Harbor Branch Oceanographic Institute ou pela síntese química como descrita, por exemplo, em GB 2280677, WO 98/24429 e patentes U.S. US 5.789.605 e US 6.031.133, que são aqui incorporadas por referência. Da mesma forma incluídos estão os derivados de Epotilona que são divulgados na Patente U.S. nº 6.194.181, WO 98/10121, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 e WO 00/31247. Especialmente preferidos são as Epotolinas A e/ou B.

O termo "agente de quilação", como aqui usado, inclui, mas não é limitado a eles, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan ou nitrosouréia (BCNU ou Gliadel), ou temozolamida (TEMODAR). Ciclofosfamida pode ser administrada, por exemplo, na forma como é negociada, por exemplo, sob o nome comercial CYCLOSTIN; e ifosfamida como HOLOXAN.

O termo "anti-metabólito anti-neoplástico" inclui, mas não é limitado a eles, 5-fluorouracila (5-FU); capecitabina; gencitabina; agentes de desmetilação do DNA, tais como 5-azacitidina e decitabina; metotrexato; edatrexato; e antagonistas de ácido fólico tais como, mas não limitado a eles, pemetrexed e leucovorin; e inibidores da timidilato sintase, por exemplo, ralti-

trexed (TOMUDEX). Capecitabina pode ser administrada, por exemplo, na forma como é negociada, por exemplo, sob o nome comercial XELODA; e gencitabina como GEMZAR.

5 O termo "composto de platina" como aqui usado significa carboplatina, cisplatina, estrataplantina, oxaliplatina ou agentes de platina tais como ZD0473. Preferivelmente, o composto de platina é cisplatina.

O termo "carboplatina" como aqui usado se refere ao agente antineoplástico cis-diamina (dicarboxilato de 1,1-ciclobutano) platina(II), que é divulgado, por exemplo, na US 4.140.707 ou por R.C. Harrison et al. in Inorg. Chim. Acta 46, L15 (1980). Este medicamento pode ser administrado, por exemplo, na forma como é negociado, por exemplo, sob o nome comercial CARBOPLAT™ ou PARAPLATIN™.

15 O termo "oxaliplatina" como aqui usado se refere ao agente antineoplástico também conhecido como oxalatoplatina, que é divulgado, por exemplo, na US 5.716.988. Este medicamento pode ser administrado, por exemplo, na forma como descrita na patente US citada ou na forma como é negociado, por exemplo, sob o nome comercial ELOXANTINE™ ou 1-OHP™.

20 O termo "cisplatina" como aqui usado se refere ao agente antineoplástico também conhecido como cis-diaminadichloroplatina, em que o composto e seu uso como agente antineoplástico é divulgado, por exemplo, na DE 2.318.020.

O termo "compostos que direcionam/diminuem uma atividade de proteína ou lipídeo cinase; ou uma atividade de proteína ou lipídeo fosfatase; ou ainda outros compostos anti-angiogênicos", como aqui usado, inclui, mas não é limitado a eles, inibidores da proteína tirosina cinase e/ou serina e/ou tiroína cinase ou inibidores de lipídeo cinase, por exemplo:

25 i) compostos que direcionam, diminuem ou inibem a atividade dos receptores do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), tais como compostos que direcionam, diminuem ou inibem a atividade de VEGF, especialmente compostos que inibem o receptor de VEGF, tais como, mas não limitado a eles, derivados de 7H-pirrol[2,3-d]pirimidina, por exemplo, deri-

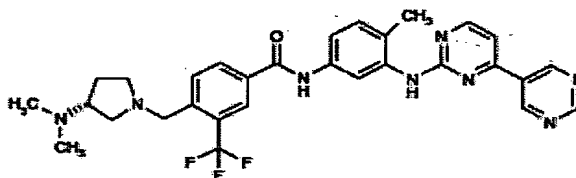
30

vado de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, {6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-((R)-1-fenil-etil)-amina; BAY 43-9006; compostos de isolcolina divulgados na WO 00/09495 tais como (4-terc-butil-fenil)-94-piridin-4-ilmetil-isoquinolin-1-il)-amina; e

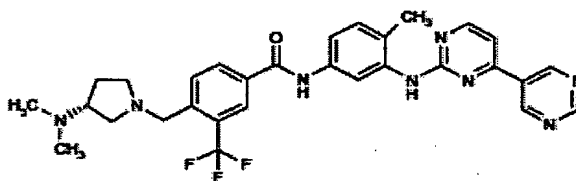
- 5 ii) compostos que direcionam, diminuem ou inibem a atividade dos receptores do fator de crescimento derivados da plaqueta (PDGFR), tais como os compostos que direcionam, diminuem ou inibem a atividade do PDGFR, especialmente compostos que inibem o receptor de PDGF, por exemplo, um derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, por exemplo, imatinib,
- 10 SU101, SU6668 e GFB-111;
- iii) compostos que direcionam, diminuem ou inibem a atividade dos receptores do fator de crescimento fibroblasto (FGFR);
- iv) compostos que direcionam, diminuem ou inibem a atividade do receptor do fator de crescimento semelhante a insulina 1 (IGF-1R), tal como
- 15 compostos que direcionam, diminuem ou inibem a atividade de IGF-1R, especialmente compostos que inibem o receptor IGF-1R. Os compostos incluem, mas não são limitados a eles, compostos divulgados na WO 02/092599 e seus derivados de derivados de 4-amino-5-fenil-7-ciclobutil-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
- 20 v) compostos que direcionam, diminuem ou inibem a atividade da família do receptor Trk tirosina cinase;
- vi) compostos que direcionam, diminuem ou inibem a atividade da família do receptor Axl tirosina cinase;
- vii) compostos que direcionam, diminuem ou inibem a atividade do
- 25 receptor c-Met;
- viii) compostos que direcionam, diminuem ou inibem a atividade do receptor Ret tirosina cinase;
- ix) compostos que direcionam, diminuem ou inibem a atividade do receptor Kit/SCFR tirosina cinase;
- 30 x) compostos que direcionam, diminuem ou inibem a atividade do receptor C-kit tirosina cinases (parte da família PDGFR), tal como os compostos que direcionam, diminuem ou inibem a atividade da família do recep-

tor c-Kit tirosina cinase, especialmente compostos que inibem o receptor c-Kit, por exemplo, imatinib;

- xi) compostos que direcionam, diminuem ou inibem a atividade dos membros da família c-Abl e seus produtos da fusão genética, por exemplo, BCR-Abl cinase, tais como os compostos que direcionam diminuem ou inibem a atividade dos membros da família c-Abl e seus produtos da fusão genética, por exemplo, um derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, por exemplo, imatinib de fórmula (N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidina-amina, PD180970, AG957, NSC 680410 ou PD173955 da ParkeDavis; nilotinib ou 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]-3-[(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino] benzamida, dasatinib (BMS354825) ou monodrato de N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolecarboxamida, bosutinib da seguinte fórmula



- 15 e INNO-406 da seguinte fórmula



- xii) compostos que direcionam, diminuem ou inibem a atividade dos membros da proteína cinase C (PKC) e família Raf de serina/treonina cinases, membros da família MEK, SRC, JAK, FAK, PDK e Ras/MAPK, ou família PI(3) cinase, ou da família cinase relacionada com a PI(3)-cinase, e/ou membros da família cinase dependente da ciclina (CDK) e são especialmente aqueles derivados de estaurosporina divulgados na Patente U.S. nº 5.093.330, por exemplo, midostaurina; exemplos de outros compostos incluem, por exemplo, UCN-01; safingol; BAY 43-9006; Briostatina 1; Perifosina; Ilmofosina; RO 318220 e RO 320432; GO 6976; Isis 3521;

LY333531/LY379196; compostos de isoquinolina, tais como aqueles divulgados na WO 00/09495; FTIs; PD184352 ou QAN697, um inibidor de P13K; xiii) compostos que direcionam, diminuem ou inibem a atividade da proteína-tirosina cinase; tirfostina ou pirimidilaminobenzamida e seus derivados, por exemplo, 4-Metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil] benzamida. Uma tirfostina é preferivelmente um composto de peso molecular baixo ($M_r < 1500$), ou um sal farmacologicamente aceitável deste, especialmente um composto selecionado da classe benzilidenomalonitrila ou a classe S-arilbenzenomalonitrila ou bi-substrato quinolina dos compostos, mais especialmente qualquer composto selecionado do grupo consistindo de enantiômero Tyrphostin A23/RG-50810, AG 99, Tyrphostin AG 213, Tyrphostin AG 1748, Tyrphostin AG 490, Tyrphostin B44, Tyrphostin B44 (+), Tyrphostin AG 555, AG 494, Tyrphostin AG 556; AG957 e éster adamantílico de ácido adafostin (4-[[[(2,5-diidroxifenil)metil]amino}-benzóico, NSC 680410, adafostina); xiv) compostos que direcionam, diminuem ou inibem a atividade da família do fator de crescimento epidérmico do receptor de tirosina cinases (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo- ou heterodímeros), tais como compostos que direcionam, diminuem ou inibem a atividade da família de receptor do fator de crescimento epidérmico são especialmente compostos, proteínas ou anticorpos que inibem membros da família do receptor tirosina cinase EGF, por exemplo, receptor de EGF, ErbB2, ErbB3 e ErbB4 ou se ligam ao EGF ou ligandos relacionados com EGF, e são em particular aqueles compostos, proteínas ou anticorpos monoclonais genérica e especificamente divulgados na WO 97/02266, por exemplo, o composto do Exemplo 39, ou na EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, Patente U.S. nº 5.747.498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 e, especialmente, WO 96/30347, por exemplo, o 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 divulgados na WO 03/013541, erlotinib e gefitinib. Erlotinib pode ser administrado na forma como é negociado, por exemplo, TARCEVA, e gefitinib como IRESSA, anticorpos monoclonais contra o receptor do fator de crescimento epidérmico incluindo ABX-EGFR; e

5 xv) Compostos que direcionam, diminuem ou inibem a atividade/função de serina/treonina mTOR cinase são especialmente compostos, proteínas ou anticorpos que direcionam/inibem membros da família mTOR cinase, por exemplo, RAD, RAD001, CCI-779, ABT578, SAR543, rapamicina
10 e derivados/análogos destes, AP23573 e AP23841 da Ariad, everolimus (CERTICAN) e sirolimus. CERTICAN (everolimus, RAD) um novo inibidor do sinal de proliferação investigacional que impede a proliferação das células T e células do músculo liso vascular.

Quando se refere aos anticorpos, é para incluir anticorpos monoclonais intactos, nanocorpos, anticorpos policlonais, anticorpos multi-
15 específicos formados de pelo menos 2 anticorpos intactos, e fragmentos de anticorpos contanto que eles apresentem a atividade biológica desejada.

A frase "compostos que direcionam, diminui ou inibe a atividade de uma proteína ou lipídeo fosfatase" como aqui usada inclui mas não é limitado a eles, inibidores de fosfatase 1, fosfatase 2A, PTEN ou CDC25, por exemplo, ácido ocadáico ou um derivado deste.
20

O termo "outros compostos anti-angiogênicos" como aqui usado se refere à talidomida, por exemplo, THALOMID™, lenalidomida, por exemplo, Revlimid®, TNP-470 e SU5416.

25 A frase "compostos que induzem os processos de diferenciação celular" como aqui usada, incluem, mas não são limitados a eles, ácido retinóico, tocoferol ou tocotrienol.

O termo "anticorpos monoclonais", como aqui usado, inclui, mas não é limitado a eles bevacizumab, cetuximab, trastuzumab, Ibritumomab
30 tiuxetan, e tositumomab e iodo I 131. Bevacizumab pode ser administrado na forma como é negociado, por exemplo, AVASTIN; cetuximab como ERBITUX; trastuzumab como HERCEPTIN; Rituximab como MABTHERA; Ibritu-

momab tiuxetan como ZEVULIN; e tositumomab e iodo I 131 como BEX-XAR.

O termo "inibidor da ciclooxigenase" como aqui usado inclui, mas não é limitado a eles, por exemplo, inibidores de Cox-2, ácido 2-
 5 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 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenil acético, lumiracoxib.

O termo "bisfosfonatos" como aqui usado inclui, mas não é limitado a eles, ácido etridrônico, ácido clodrônico, ácido tiludrônico, ácido pamidrônico, ácido alendrônico, ácido ibandrônico, ácido risedrônico e ácido zoledrônico. "Ácido etridrônico" pode ser administrado, por exemplo, na forma como é negociado, por exemplo, sob o nome comercial DIDRONEL™. "Ácido clodrônico" pode ser administrado, por exemplo, na forma como é negociado, por exemplo, sob o nome comercial BONEFOS™. "Ácido tiludrônico" pode ser administrado, por exemplo, na forma como é negociado, por exemplo, sob o nome comercial SKELID™. "Ácido pamidrônico" pode ser administrado, por exemplo, na forma como é negociado, por exemplo, sob o nome comercial AREDIA™. "Ácido alendrônico" pode ser administrado, por exemplo, na forma como é negociado, por exemplo, sob o nome comercial FOSAMAX™. "Ácido ibandrônico" pode ser administrado, por exemplo, na forma como é negociado, por exemplo, sob o nome comercial BONDRANAT™. "Ácido risedrônico" pode ser administrado, por exemplo, na forma como é negociado, por exemplo, sob o nome comercial ACTONEL™. "Ácido zoledrônico" pode ser administrado, por exemplo, na forma como é negociado, por exemplo, sob o nome comercial ZOMETA™.

O termo "inibidor de heparanase", como aqui usado, se refere aos compostos que direcionam, diminuem ou inibem a degradação de sulfato de heparina. O termo inclui, mas não é limitado a eles, PI-88.

O termo "modificador da resposta biológica", como aqui usado, inclui, mas não é limitado a eles linfocina ou interferons, por exemplo, interferon γ .

O termo "inibidor das isoformas Ras oncogênicas", como aqui usado, inclui, mas não é limitado a eles, H-Ras, K-Ras ou N-Ras, como aqui usado, se refere aos compostos que direcionam, diminuem ou inibem a atividade oncogênica de Ras, por exemplo, um inibidor da farnesil transferase (FTI), por exemplo, L-744832, DK8G557 ou R115777 (ZARNESTRA).

O termo "inibidor da telomerase", como aqui usado, inclui, mas não é limitado a eles, compostos que direcionam, diminuem ou inibem a atividade de telomerase. Os compostos que direcionam, diminuem ou inibem a atividade de telomerase são especialmente compostos que inibem o receptor de telomerase, por exemplo, telomestatina.

O termo "inibidor da metaloproteinase matriz" ou (inibidor da MMP), como aqui usado, inclui, mas não é limitado a eles, inibidores peptidomiméticos e não peptidomiméticos do colágeno; derivados de tetraciclina, por exemplo, inibidor de hidroxamato peptidomimético batimastat; e seu análogo oralmente biodisponível marimastat (BB-2516), prinomastat (AG3340), metastat (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B ou AAJ996.

O termo "inibidor da metionina aminopeptidase", como aqui usado, inclui, mas não é limitado a eles, compostos que direcionam, diminuem ou inibem a atividade de metionina aminopeptidase. Os compostos que direcionam, diminuem ou inibem a atividade de metionina aminopeptidase são, por exemplo, bengamida ou um derivado deste.

O termo "inibidores da proteasoma", como aqui usado, inclui compostos que direcionam, diminuem ou inibem a atividade da proteosoma. Os compostos que direcionam, diminuem ou inibem a atividade da proteosoma incluem, mas não são limitados a eles, PS-341, MLN 341, bortezomib ou Velcade.

A frase "agente usado no tratamento de malignidades hematológicas", como aqui usada, inclui, mas não é limitado a eles, inibidores da tirosina cinase semelhante a FMS, por exemplo, compostos que direcionam, diminuem ou inibem a atividade dos receptores de tirosina cinase semelhante a FMSs (Flt-3R); interferon, 1-b-D-arabinofuransilcitosina (ara-c) e bisul-

fan; e inibidores de ALK, por exemplo, compostos que direcionam, diminuem ou inibem a linfoma cinase anaplástica.

A frase "compostos que direcionam, diminuem ou inibem a atividade de Flt-3" como aqui usado, inclui, mas não é limitado a eles, compostos, proteínas ou anticorpos que inibem Flt-3, por exemplo, N-benzoil-
 5 estaurosporina, midostaurina, um derivado de estaurosporina, SU11248 e MLN518.

O termo "inibidores de HSP90", como aqui usado, inclui, mas não é limitado a eles, compostos que direcionam, diminuem ou inibem a atividade intrínseca de ATPase de HSP90; que degradam, que direcionam,
 10 diminuem ou inibem as proteínas clientes HSP90 através do caminho de ubiquitina proteosoma. Os compostos que direcionam, diminuem ou inibem a atividade intrínseca de ATPase de HSP90 são especialmente compostos, proteínas ou anticorpos que inibem a atividade de ATPase de HSP90, por
 15 exemplo, 17-alilamino,17-demetoxigeldanamicina (17AAG), um derivado de geldanamicina; outros compostos relacionados com a geldanamicina; radicicol e inibidores de HDAC.

O termo "anticorpos anti-proliferativos" como aqui usado, inclui, mas não é limitado a eles, trastuzumab (HERCEPTIN), trastuzumab-DM1,
 20 erlotinib (TARCEVA), bevacizumab (AVASTIN), rituximab (RITUXAN), PRO64553 (anti-CD40) e 2C4 Antibody. Por anticorpos é proposto, por exemplo, anticorpos monoclonais intactos, anticorpos policlonais, anticorpos multiespecíficos formados de pelo menos 2 anticorpos intactos, e fragmentos de anticorpos contanto que eles apresentem a atividade biológica desejada.

O termo "inibidor da histona deacetilase (HDAC)", como aqui usado se refere aos compostos que inibem a histona deacetilase e que possuem atividade anti-proliferativa. Este inclui, mas não é limitado a eles, compostos divulgados na WO 02/22577, especialmente N-hidróxi-3-[4-[[[2-hidroxietil][2-(1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propanamida, e N-
 30 hidróxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propanamida e sais farmaceuticamente aceitáveis destes. Ainda especialmente inclui Suberoilanolide ácido hidroxâmico (SAHA); MS-275, FK228 (an-

5 tigamente FR901228), éster piridina-3-ilmetílico de ácido [4-(2-amino-fenilcarbamoil)-benzil]-carbâmico e derivados destes; ácido butírico, piroxamida, tricostatina A, Oxanflatina, apicidina, depsipeptídeo, depudecina, trapoxina e o compostos divulgados na WO 02/22577, em particular N-hidróxi-3-[4-(((2-hidróxi-etil)-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amino)-metil-fenil]-acrilamida ou seu sal de lactato.

10 A frase "composto que direciona, diminui ou inibe a atividade/função de serina/treonina mTOR cinase" como aqui usada, inclui mas não é limitado a eles, compostos, proteínas ou anticorpos que (direcionam/inibem os membros da família mTOR cinase, por exemplo, RAD, RAD001, CCI-779, ABT578, SAR543, rapamicina e derivados/análogos destes, AP23573 e AP23841 da Ariad, everolimus (CERTICAN) e sirolimus (RAPAMUNE), CCI-779 e ABT578. CERTICAN (everolimus, RAD) um novo inibidor de sinal da proliferação investigacional que impede a proliferação das células T e células do músculo liso vascular.

O termo "antagonista do receptor de somatostatina", como aqui usado, inclui, mas não é limitado a eles, agentes que direcionam, tratam ou inibem o receptor de somatostatina, tais como octreotídeo, vapreotídeo, lanreotídeo, e SOM230.

20 O termo "composto anti-leucêmico" como aqui usado, inclui, mas não é limitado a eles, Ara-C, um análogo de pirimidina, que é o derivado 2'- α -hidróxi ribose (arabinoside) de deoxicitidina. Também incluído é o análogo de purina de hipoxantina, 6-mercaptopurina (6-MP) e fosfato de fludarabina.

25 A frase "métodos de danificação da célula tumoral" se refere aos métodos, tais como radiação ionizante. O termo "radiação ionizante", referido acima e em seguida, significa radiação ionizante que ocorre como raios eletromagnéticos, tais como raios X e raios gama; ou partículas, tais como partículas alfa, beta e gama. A radiação ionizante é fornecida, mas não limitada a ela, na terapia de radiação e é conhecida na técnica. Ver Hellman, 30 Cancer, 4th Edition, Vol. 1, Devita et al., Eds., pp. 248-275 (1993).

O termo "aglutinante EDG" como aqui usado, inclui, mas não é limitado a ela, uma classe de imunossuppressores que modula a recirculação

de linfócitos, tal como FTY720.

O termo "inibidor de ribonucleotídeo reductase" como aqui usado, inclui, mas não é limitado a eles, análogos de pirimidina ou purina nucleosídeo incluindo, mas não limitado a eles, fludarabina e/ou ara-C; 6-tioguanina; 5-FU; cladribina; 6-mercaptopurina, especialmente em combinação com ara-C contra ALL; e/ou pentostatina. Inibidores da ribonucleotídeo reductase são especialmente hidroxiuréia ou derivados de 2-hidróxi-1H-isoindol-1,3-diona, tais como PL-1, PL-2, PL-3, PL-4, PL-5, PL-6, PL-7 ou PL-8. Ver Nandy et al., *Acta Oncologica*, Vol. 33, No. 8, pp. 953-961 (1994).

O termo "inibidores da S-adenosilmetionina decarboxilase" como aqui usado inclui, mas não é limitado a eles os compostos divulgados na US 5.461.076.

A frase "anticorpos monoclonais de VEGF ou VEGFR", como aqui usado, inclui mas não é limitado a eles, compostos divulgados na WO 98/35958, por exemplo, 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, por exemplo, o succinato, ou nas WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819 e EP 0 769 947; aqueles como descritos por Prewett et al., *Cancer Res*, Vol. 59, pp. 5209-5218 (1999); Yuan et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, Vol. 93, pp. 14765-14770 (1996); Zhu et al., *Cancer Res*, Vol. 58, pp. 3209-3214 (1998); e Mordenti et al., *Toxicol Pathol*, Vol. 27, No. 1, pp. 14-21 (1999) nas WO 00/37502 e WO 94/10202; ANGIOSTATIN, descrito por O'Reilly et al., *Cell*, Vol. 79, pp. 315-328 (1994); ENDOSTATIN, descrito por O'Reilly et al., *Cell*, Vol. 88, pp. 277-285 (1997); amidas de ácido antranílico; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; bevacizumab; ou anticorpos anti-VEGF ou anticorpos do receptor de anti-VEGF, por exemplo, rhuMAb e RHUFab; VEGF aptâmero, por exemplo, Macugon; inibidores de FLT-4; inibidores de FLT-3; inibidores de VEGFR-2 IgG1; Angiozyme (RPI 4610); e Avastan.

O termo "terapia fotodinâmica", como aqui usado, se refere à terapia que utiliza certos produtos químicos conhecidos como agentes de fotosensibilização para tratar ou prevenir cânceres. Exemplos de terapia fotodinâmica incluem, mas não são limitados a eles, tratamento com agentes,

tais como, por exemplo, VISUDYNE e porfímero sódio.

O termo "esteróide angiostático", como aqui usado, inclui, mas não é limitado a eles agentes que bloqueiam ou inibem a angiogênese, tais como, por exemplo, anecortave, triancinolone, hidrocortisona, 11- α -epiidrocotisol, cortexolona, 17 α -hidroxiprogesterona, corticosterona, desoxi-
5 corticosterona, testosterona, estrona e dexametasona.

A frase "Implante contendo corticosteróides" como aqui usada, inclui, mas não é limitada a eles, agentes, tais como, por exemplo, fluocinolona e dexametasona.

10 O termo "antagonista do receptor de AT1" como aqui usado, inclui, mas não é limitado a eles, agentes, tais como DIOVAN.

O termo "inibidor de ACE" como aqui usado, inclui, mas não é limitado a eles, CIBACEN, benazepril, enazepril (LOTENSIN), captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, quinapril, ramipril, perindopril e trandolapril.
15 pril.

Outros agentes farmacologicamente ativos incluem, mas não são limitados a eles, alcalóides de planta, agentes hormonais e antagonistas, modificadores da resposta biológica, preferivelmente linfocinas ou interferons, oligonucleotídeos anti-sentidos ou derivados de oligonucleotídeo; ou
20 agentes variados ou agentes com outro mecanismo de ação ou desconhecido.

Em cada caso onde as citações de pedidos de patente ou publicações científicas são fornecidas, em particular com respeito às reivindicações do respectivo composto e os produtos finais dos exemplos de trabalho
25 nesse particular, a matéria objeto dos produtos finais, as preparações farmacêuticas e as reivindicações são por meio desta incorporadas no presente pedido por referência a estas publicações. Compreendidos são da mesma maneira os estereoisômeros correspondentes, assim como as modificações de cristal correspondentes, por exemplo, solvatos e polimorfos, que são aqui
30 divulgados. Os compostos usados são ingredientes ativos nas combinações aqui divulgadas podem ser preparados e administrados como descrito nos documentos citados, respectivamente.

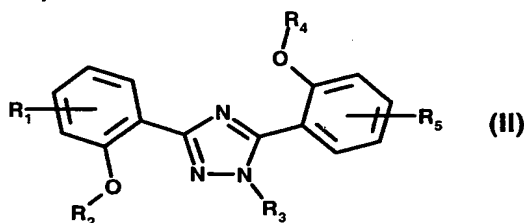
A estrutura dos agentes ativos identificados por números de código, nomes genéricos ou comerciais pode ser tomada da edição real do compêndio padrão "The Merck Index" ou das bases de dados, por exemplo, Patentes Internacionais, por exemplo, IMS World Publications. O conteúdo correspondente destes é por meio desta incorporado por referência.

Em uma forma de realização, a invenção se refere a uma combinação de um quelante de ferro da fórmula II, em que R_1 e R_5 simultânea ou independentemente um do outro são hidrogênio, halogêneo, alquila inferior, halo-alquila inferior, alcóxi inferior ou halo-alcóxi inferior; R_2 e R_4 simultânea ou independentemente um do outro são hidrogênio ou um radical que pode ser removido sob condições fisiológicas; R_3 é $R_6R_7N-C(O)$ -alquila inferior, arila substituída, aril-alquila inferior, substituída por N-alquilamino inferior, N,N-di-alquilamino inferior ou pirrolidino, ou heteroaralquila não substituída ou substituída com a condição de que R_3 não é fenila, substituída por halogêneo, nitro, nitrila, hidroxila, alquila inferior, halo-alquila inferior, alcóxi inferior ou alcoxicarbonila inferior, se R_2 e R_4 forem hidrogênio e R_1 e R_5 forem hidrogênio, halogêneo, alquila inferior, halo-alquila inferior ou alcóxi inferior; R_6 e R_7 simultânea ou independentemente um do outro são hidrogênio, alquila inferior, hidróxi-alquila inferior, alcóxi-alquila inferior, hidroxialcóxi-alquila inferior, amino-alquila inferior, N-alquilamino inferior-alquila inferior, N,N-di-alquilamino inferior-alquila inferior, N-(hidróxi-alquila inferior)amino-alquila inferior, N,N-di(hidróxi-alquila inferior)amino-alquila inferior ou, juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um anel azaalíclico; e sais destes; e

(b) um ou mais agentes farmaceuticamente antineoplásticos.

Em uma forma de realização, a invenção se refere a uma combinação de

(a) um composto de fórmula II



em que

R_1 e R_5 simultânea ou independentemente um do outro são hidrogênio, halogênio, alquila inferior, halo-alquila inferior, alcóxi inferior, halo-alcóxi inferior, carboxila, carbamoila, N-alquilcarbamoila, N,N-di-
 5 alquilcarbamoila inferior ou nitrila; R_2 e R_4 simultânea ou independentemente um do outro são hidrogênio, alcanoila ou aroila inferior não substituída ou substituída, ou um radical que pode ser removido sob condições fisiológicas; R_3 é $R_6R_7N-C(O)$ -alquila inferior, arila não substituída ou substituída, aril-
 10 alquila inferior, substituída por N-alquilamino inferior, N,N-di-alquilamino inferior ou pirrolidino, ou heteroarila ou heteroaralquila não substituída ou substituída, com a condição de que R_3 não é fenila ou fenila substituída por halogênio, nitro, nitrila, hidroxila, alquila inferior, halo-alquila inferior, alcóxi inferior ou alcoxicarbonila inferior se R_2 e R_4 forem hidrogênio, e R_1 e R_5 forem
 15 hidrogênio, halogênio, alquila inferior, halo-alquila inferior, alcóxi inferior ou nitrila; R_6 e R_7 simultânea ou independentemente um do outro são hidrogênio, alquila inferior, hidróxi-alquila inferior, alcóxi-alquila inferior, hidroxialcóxi-alquila inferior, amino-alquila inferior, N-alquilamino inferior-alquila inferior, N,N-di-alquilamino inferior-alquila inferior, N-(hidróxi-alquila inferior)amino-
 20 alquila inferior, N,N-di(hidróxi-alquila inferior)amino-alquila inferior ou, juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um anel azaalíclico;
 e sais destes; e

(b) um ou mais agentes farmacologicamente ativos selecionados do grupo consistindo de um inibidor de aromatase; um antiestrogênio; um
 25 anti-andrógeno; um agonista de gonadorelina; um inibidor da topoisomerase I; um inibidor da topoisomerase II; um agente ativo microtubular; um agente de alquilação; um anti-metabólito anti-neoplástico; um composto de platina; um composto que direciona/diminui uma proteína ou atividade lipídio cinase ou uma proteína ou atividade lipídio fosfatase, um composto anti-
 30 angiogênico; um composto que induz os processos de diferenciação celular; anticorpos monoclonais; um inibidor da ciclooxigenase; um bisfosfonato; um inibidor da heparanase; um modificador da resposta biológica; um inibidor

das isoformas Ras oncogênicas; um inibidor da telomerase; um inibidor da protease, um inibidor da metaloproteinase matriz, um inibidor da metionina aminopeptidase; um inibidor da proteasoma; agentes que direcionam, diminuem ou inibem a atividade de Flt-3; um inibidor de HSP90; anticorpos antiproliferativos; um inibidor de HDAC; um composto que direciona, diminui ou inibe a atividade/função de serina/treonina mTOR cinase; um antagonista do receptor de somatostatina; um composto anti-leucêmico; métodos de dano à célula tumoral; um aglutinante EDG; um inibidor da ribonucleotídeo reductase; um inibidor da S-adenosilmetionina decarboxilase; um anticorpo monoclonal de VEGF ou VEGFR; terapia fotodinâmica; um esteróide Angiostático; um implante contendo corticosteróides; um antagonista do receptor de AT1; e um inibidor de ACE.

A presente invenção se refere a um método para a prevenção de doenças proliferativas ou doenças que são ativadas pela angiogênese persistente em um mamífero, preferivelmente um paciente humano, que compreende o tratamento do paciente concorrente ou seqüencialmente com quantidades farmacologicamente eficazes de uma combinação de:

- (a) um quelante de ferro; e
- (b) um agente farmacologicamente ativo.

Em um outro aspecto, a presente invenção se refere a uma composição farmacêutica compreendendo uma combinação de:

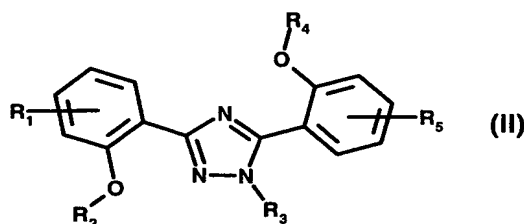
- (a) um quelante de ferro; e
- (b) um agente farmacologicamente ativo.

Em mais um outro aspecto, a presente invenção fornece uma preparação farmacêutica compreendendo:

- (a) um quelante de ferro; e
- (b) um ou mais agentes farmacologicamente ativos, juntos com um portador farmacologicamente aceitável.

Na forma de realização preferida, a presente invenção fornece uma preparação farmacêutica compreendendo:

- (a) um composto de fórmula II



em que

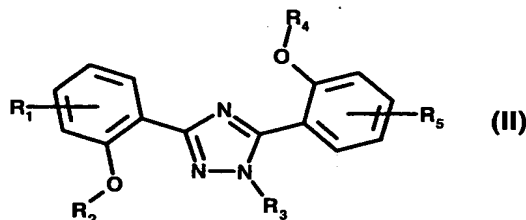
- R_1 e R_5 simultânea ou independentemente um do outro são hidrogênio, halogêneo, alquila inferior, halo-alquila inferior, alcóxi inferior, halo-alcóxi inferior, carboxila, carbamoíla, N-alquilcarbamoíla inferior, N,N-di-
- 5 alquilcarbamoíla inferior ou nitrila; R_2 e R_4 simultânea ou independentemente um do outro são hidrogênio, alcanoíla ou aroíla inferior não substituída ou substituída, ou um radical que pode ser removido sob condições fisiológicas; R_3 é $R_6R_7N-C(O)$ -alquila inferior, arila não substituída ou substituída, aril-
- 10 alquila inferior, substituída por N-alquilamino inferior, N,N-di-alquilamino inferior ou pirrolidino, ou heteroarila ou heteroaralquila não substituída ou substituída, com a condição de que R_3 não seja fenila ou fenila substituída por halogêneo, nitro, nitrila, hidroxila, alquila inferior, halo-alquila inferior, alcóxi inferior ou alcóxicarbonila inferior se R_2 e R_4 forem hidrogênio, e R_1 e R_5 forem
- 15 hidrogênio, halogêneo, alquila inferior, halo-alquila inferior, alcóxi inferior ou nitrila; R_6 e R_7 simultânea ou independentemente um do outro são hidrogênio, alquila inferior, hidróxi-alquila inferior, alcóxi-alquila inferior, hidroxialcóxi-
- alquila inferior, amino-alquila inferior, N-alquilamino inferior-alquila inferior, N,N-di-alquilamino inferior-alquila inferior, N-(hidróxi-alquila inferior)amino-
- 20 alquila inferior, N,N-di(hidróxi-alquila inferior)amino-alquila inferior ou, juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um anel azaalíclico;
- e sais destes; e

- (b) um ou mais agentes farmacologicamente ativos selecionados do grupo consistindo de um inibidor de aromatase; um antiestrogênio; um
- 25 anti-andrógeno; um agonista de gonadorelina; um inibidor da topoisomerase I; um inibidor da topoisomerase II; um agente ativo microtubular; um agente de alquilação; um anti-metabólito anti-neoplástico; um composto de platina; um composto que direciona/diminui uma proteína ou atividade de lipídio ci-

- nase ou uma proteína ou atividade de lipídio fosfatase, um composto anti-angiogênico; um composto que induz os processos de diferenciação celular; anticorpos monoclonais; um inibidor da ciclooxygenase; um inibidor de bis-fosfonato; um inibidor da heparanase; um modificador da resposta biológica;
- 5 um inibidor das isoformas Ras oncogênicas; um inibidor da telomerase; um inibidor da protease, um inibidor da metaloproteinase matriz, um inibidor da metionina aminopeptidase; um inibidor da proteasoma; agentes que direcionam, diminuem ou inibem a atividade de Flt-3; um inibidor da HSP90; anticorpos antiproliferativos; um inibidor de HDAC; um composto que direciona,
- 10 diminui ou inibe a atividade/função de serina/treonina mTOR cinase; um antagonista do receptor de somatostatina; um composto anti-leucêmico; métodos de danificação da célula tumoral; um aglutinante de EDG; um inibidor da ribonucleotídeo reductase; um inibidor da S-adenosilmetionina decarboxilase; um anticorpo monoclonal de VEGF ou VEGFR; terapia fotodinâmica; um
- 15 esteróide angiostático; um implante contendo corticosteróides; um antagonista do receptor de AT1; e um inibidor de ACE.

Em uma outra forma de realização preferida, a presente invenção fornece uma preparação farmacêutica compreendendo:

(a) um composto de fórmula II



20 em que

R_1 e R_5 simultânea ou independentemente um do outro são hidrogênio, halogênio, alquila inferior, halo-alquila inferior, alcóxi inferior, halo-alcóxi inferior, carboxila, carbamoila, N-alquilcarbamoila inferior, N,N-di-alquilcarbamoila inferior ou nitrila; R_2 e R_4 simultânea ou independentemente

25 um do outro são hidrogênio, alcenoila ou aroila inferior não substituída ou substituída, ou um radical que pode ser removido sob condições fisiológicas; R_3 é $R_6R_7N-C(O)$ -alquila inferior, arila não substituída ou substituída, aril-alquila inferior, substituída por N-alquilamino inferior, N,N-di-alquilamino infe-

rior ou pirrolidino, ou heteroarila ou heteroaralquila não substituída ou substituída, com a condição de que R_3 não seja fenila ou fenila substituída por halogêneo, nitro, nitrila, hidroxila, alquila inferior, halo-alquila inferior, alcóxi inferior ou alcóxicarbonila inferior se R_2 e R_4 forem hidrogênio, e R_1 e R_5 são

5 hidrogênio, halogêneo, alquila inferior, halo-alquila inferior, alcóxi inferior ou nitrila; R_6 e R_7 simultânea ou independentemente um do outro são hidrogênio, alquila inferior, hidróxi-alquila inferior, alcóxi-alquila inferior, hidroxialcóxi-alquila inferior, amino-alquila inferior, N-alquilamino inferior-alquila inferior, N,N-di-alquilamino inferior-alquila inferior, N-(hidróxi-alquila inferior)amino-

10 alquila inferior, N,N-di(hidróxi-alquila inferior)amino-alquila inferior ou, junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um anel azaalíclico;

e sais destes; e

(b) um ou mais agentes farmacologicamente ativos selecionados

15 do grupo consistindo de um inibidor da topoisomerase I; um inibidor da topoisomerase II; um agente ativo microtubular; um agente de alquilação; um anti-metabólito anti-neoplástico; um composto de platina; um composto que direciona/diminui uma proteína ou atividade de lipídeo cinase ou uma proteína ou atividade de lipídeo fosfatase, e um composto anti-angiogênico.

20 Qualquer uma da combinação de componentes (a) e (b), o método de tratamento de um animal de sangue quente que compreende a administração destes dois componentes, uma composição farmacêutica compreendendo estes dois componentes para uso simultâneo, separado ou seqüência, o uso da combinação para o retardo do progresso ou o tratamento

25 de uma doença proliferativa ou para a fabricação 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 subseqüentemente também como COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO (de modo que este termo se refira a cada uma destas

30 formas de realização que desta maneira podem substituir este termo quando apropriado).

A administração simultânea pode, por exemplo, ocorrer na forma

de uma combinação fixada com dois ou mais ingredientes ativos, ou pela administração simultânea de dois ou mais ingredientes ativos que são formulados independentemente. Uso seqüencial (administração) preferivelmente significa a administração de um (ou mais) componentes de uma combinação em um ponto do tempo, outros componentes em um ponto de tempo diferente, isto é, em uma maneira cronicamente alternada, preferivelmente tal que a combinação mostra mais eficiência do que os compostos isolados administrados independentemente (especialmente mostrando sinergismo). Uso separado (administração) preferivelmente significa administração dos componentes da combinação independentemente um do outro em diferentes pontos de tempo, preferivelmente significando que os componentes (a) e (b) são administrados tais que nenhuma superposição dos níveis de sangue mensuráveis de ambos os compostos está presente em uma maneira de superposição (ao mesmo tempo).

Da mesma forma as combinações de duas ou mais administrações seqüenciais, separadas e simultâneas são possíveis, preferivelmente tais que os componente-medicamentos da combinação mostrem um efeito terapêutico associado que exceda o efeito observado quando os componente-medicamentos da combinação forem usados independentemente em intervalos de tempo tão grandes que nenhum efeito mútuo em sua eficiência terapêutica possa ser observado, um efeito sinérgico sendo especialmente preferido.

O termo "retardo do progresso" como aqui usado significa a administração da combinação aos pacientes estando em um pré-estágio ou em uma fase inicial, da primeira manifestação ou uma recaída é diagnosticada ou que os pacientes estão em uma condição, por exemplo, durante um tratamento médico ou uma condição resultante de um acidente, sob a qual é provável que uma doença correspondente se desenvolverá.

"Associado terapeuticamente ativo" ou "efeito terapêutico associado" significa que os compostos podem ser fornecidos separadamente (em uma maneira cronicamente alternada, especialmente uma maneira específica da seqüência) em tais intervalos de tempo em que eles preferivelmente,

no animal de sangue quente, especialmente ser humano, ao serem tratados, apresentarão uma interação (preferivelmente sinérgica) (efeito terapêutico associado). Quer este seja o caso, pode *inter alia* ser determinado por seguir os níveis sanguíneos, mostrando que ambos os compostos estão presentes
5 no sangue do ser humano a ser tratado pelo menos durante certos intervalos de tempo.

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

10 O termo "uma embalagem comercial" ou "um produto", como aqui usado define especialmente um "kit de partes" no sentido de que os componentes (a) e (b) como definidos acima podem ser dosados independentemente ou mediante o uso de diferentes combinações fias com quantidade distintas dos componentes (a) e (b), isto é, simultaneamente ou em
15 pontos de tempo diferentes. Além do mais, estes termos compreendem uma embalagem comercial compreendendo (especialmente combinando) como ingredientes ativos os componentes (a) e (b), juntamente com as instruções para uso simultâneo, seqüencial (cronicamente alternado, em seqüência específica do tempo, preferencialmente) ou (menos preferivelmente) separado
20 destes no retardo do progresso ou tratamento de uma doença proliferativa. As partes do kit de partes podem então, por exemplo, ser administradas simultânea ou cronologicamente alternadas, isto é, em diferentes pontos do tempo e com iguais ou diferentes intervalos de tempo para qualquer parte do kit de partes. Muito preferivelmente, os intervalos de tempo são selecionados
25 tais que o efeito sobre a doença tratada no uso combinado das partes é maior do que o efeito que seria obtido mediante o uso de apenas qualquer um dos pares de combinação (a) e (b) (como pode ser determinado de acordo com os métodos padrão). A relação das quantidades totais do par de combinação (a) com o par de combinação (b) a ser administrada na preparação combinada pode ser variada, por exemplo, de modo a enfrentar as
30 necessidades de uma sub-população de pacientes a ser tratada ou as necessidades do paciente isolado em que as diferentes necessidades podem

ser devido à doença particular, idade, sexo, peso corporal, etc. dos pacientes. Preferivelmente, existe pelo menos um efeito benéfico, por exemplo, uma intensificação mútua do efeito dos pares de combinação (a) e (b), em particular mais do que o efeito aditivo, que em consequência pode ser alcançado com doses mais baixas de cada um dos medicamentos combinados, respectivamente, do que o tolerável no caso de tratamento com os medicamentos individuais unicamente sem combinação, produzindo efeitos vantajosos adicionais, por exemplo, menos efeitos colaterais ou efeito terapêutico combinado em uma dosagem não eficaz de um ou ambos dos pares de combinação (componentes) (a) e (b), e muito preferivelmente um forte sinergismo dos pares de combinação (a) e (b).

Tanto no caso do uso da combinação dos componentes (a) e (b) quanto da embalagem comercial, qualquer combinação de uso simultâneo, seqüencial e separado também é possível, significando que os componentes (a) e (b) podem ser administrados em um ponto do tempo simultaneamente, seguido pela administração de apenas um componente com toxicidade de hospedeiro mais baixa cronicamente, por exemplo, mais do que 3 a 4 semanas de dosagem diária, em um ponto de tempo posterior e subsequente ao outro componente ou a combinação de ambos os componentes em um ponto de tempo ainda superior (em cursos de tratamento de combinação de medicamento subsequentes para um efeito anti-tumoral ideal) ou coisa parecida.

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

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

ção 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 uso, de 0,0001 a 0,02 %, ou, por exemplo, no caso de concentrados de injeção ou infusão ou especialmente formulações parenterais, de cerca de 0,1 % a cerca de 95 %, preferivelmente de cerca de 1 % a cerca de 90 %, mais preferivelmente de cerca de 20 % a cerca de 60 % de ingrediente ativo (peso a peso, em cada caso). As composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem ser, por exemplo, na forma de dose unitária, tal como na forma de ampolas, frascos, drágeas, tabletes, sacos de infusão ou cápsulas.

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

O termo "uma preparação combinada", como aqui usado define especialmente um "kit de partes" no sentido de que os pares de combinação (a) e (b) como definidos acima podem ser dosados independentemente ou mediante o uso de diferentes combinações fixas com quantidades distintas dos pares de combinação (a) e (b), isto é, simultaneamente ou em pontos de tempo diferentes. As partes do kit de partes podem depois, por exemplo, ser administradas simultânea ou cronologicamente alternadas, isto é, em diferentes pontos de tempo e com intervalos de tempo iguais ou diferentes com relação a qualquer parte do kit de partes. Assim, a presente invenção ainda inclui uma embalagem comercial compreendendo um 3,5-difenil-1,2,4-triazol substituído, por exemplo, ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico ou um sal farmaceuticamente aceitável deste em uma forma adequada para a administração oral e instruções para administrar o 3,5-difenil-1,2,4-triazol substituído, por exemplo, ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-

[1,2,4]triazol-1-il]benzóico ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, enquanto um paciente está passando por quimioterapia para uma doença tumoral sólida.

5 A presente invenção da mesma forma se refere ao use de uma COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO para o tratamento de uma doença proliferativa e para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma doença proliferativa.

10 A terapia de combinação da invenção é especialmente útil para o tratamento de doenças tumorais líquidas. O termo "doença tumoral líquida" significa, por exemplo, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielogenosa aguda (AML), leucemia mielogenosa crônica (CML), leucemia linfocítica crônica (CLL), linfoma, múltiplos mielomas e síndrome mielodisplástica.

15 A terapia de combinação da invenção é especialmente útil para o tratamento de doenças tumorais sólidas. O termo "doenças tumorais sólidas" especialmente significa câncer de fígado, por exemplo, carcinoma hepatocelular, câncer renal, câncer da mama, câncer ovariano, câncer do cólon, por exemplo, câncer colorretal avançado, e geralmente o trato GI como, por exemplo, câncer gástrico, câncer da cerviz, câncer do pulmão, em particular câncer do pulmão de pequenas células, e câncer do pulmão não de pequenas células, câncer da cabeça e pescoço, câncer de vesícula, câncer da próstata, sarcoma de Kaposi, tumores carcinóides e síndrome carcinóide. A presente combinação inibe o desenvolvimento de tumores sólidos e tumores líquidos e é também adequada para prevenir o desenvolvimento metastático destes tumores.

25 O termo "tumor carcinóide" como aqui usado se refere a um tumor neuroendócrino que surge a partir das células enterocromafinas em que as células são espalhadas principalmente através do intestino e brônquios principalmente. Os peptídeos sintetizados por tumores carcinóides incluem 5-hidroxitriptamina e 5-hidroxitriptofano.

30 O termo "síndrome de carcinóide" como aqui usado se refere a uma doença, em particular a manifestação de uma doença avançada, os sintomas dos quais incluem vermelhidão cutâneo, diarreia e massa abdomi-

nal palpável ou hepatomegalia. Em dita doença a concentração urinária de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) tipicamente se refere diretamente ao volume de tumor e se correlaciona com a chance de sobrevivência. Um nível de > 8 mg/24 horas de 5-HIAA é uma medida sensível em 75 % de todos os casos de síndrome de carcinóide. Um outro indicador para a síndrome é um nível de serotonina no plasma aumentado, em particular um nível de serotonina no plasma mais elevado do que cerca de 250, especialmente 350 ng/ml.

O termo "desenvolvimento metastático" como aqui usado compreende a dispersão metastática de tumores e o crescimento e desenvolvimento de micrometástases em outros órgãos dos pacientes com câncer.

Deve ficar entendido que as referências aos pares de combinação (a) e (b) significam também incluir os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos.

Uma combinação que compreende (a) pelo menos um agente anti-neoplástico conhecido na quimioterapia e (b) um 3,5-difenil-1,2,4-triazol substituído, por exemplo, ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico, em que os ingredientes ativos estão presentes em cada caso na forma livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável e opcionalmente pelo menos um portador farmaceuticamente aceitável, será referidas em seguida como uma COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO.

A natureza das doenças proliferativas é multifatorial. Sob certas circunstâncias, os medicamentos com diferentes mecanismos de ação podem ser combinados. No entanto, verdadeiramente considerando qualquer combinação de medicamentos tendo diferentes modos de ação, necessariamente não resulta em combinações com efeitos vantajosos.

Ainda mais surpreendente é a descoberta experimental de que *in vivo* a administração de uma COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO, resulta não apenas em um efeito benéfico, especialmente um efeito terapêutico sinérgico, por exemplo, com referência à diminuição, interrupção ou reversão da formação de neoplasma ou uma duração mais longa da resposta de tumor, mas também em outros efeitos benéficos surpreendentes, por exemplo, me-

nos efeitos colaterais, uma qualidade melhorada de vida e uma mortalidade e morbidez diminuídas, comparado com uma monoterapia que aplica apenas um dos ingredientes farmacêuticamente ativos usados na COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO.

5 A dosagem eficaz de cada um dos pares de combinação empregados na COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO pode variar dependendo do composto particular ou composição farmacêutica empregada, o modo de administração, a condição sendo tratada, a gravidade da condição sendo tratada. Desta maneira, o regime de dosagem da COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO é
10 selecionado de acordo com uma variedade de fatores incluindo a via de administração e a função renal e hepática do paciente. Um médico, clínico ou veterinário de habilidade usual pode facilmente determinar e prescrever a quantidade eficaz dos ingredientes ativos únicos requeridos para prevenir, opor ou interromper o progresso da condição. A precisão ideal em obter a
15 concentração dos ingredientes ativos dentro da faixa que produz eficácia sem toxicidade requer um regime com base nos cinéticos da disponibilidade de ingrediente ativo para direcionar os sítios.

 A dosagem do ingrediente ativo pode depender de vários fatores, tais como atividade e duração de ação do ingrediente ativo, gravidade
20 da doença a ser tratada ou seus sintomas, maneira de administração, espécie de animal de sangue quente, sexo, idade, peso e/ou condição individual do animal de sangue quente. As doses a serem administradas diariamente no caso de administração oral estão entre 10 e aproximadamente 120 mg/kg, em particular 20 e aproximadamente 80 mg/kg, e para um animal
25 de sangue quente tendo um peso corporal de aproximadamente 40 kg, preferivelmente entre aproximadamente 400 mg e aproximadamente 4.800 mg, em particular aproximadamente 800 mg a 3.200 mg, que é convenientemente dividido em 2 a 12 doses individuais. No entanto, outros planos de administração também são prováveis de serem eficazes e são incluídos dentro do
30 escopo da presente invenção.

 Em uma COMBINAÇÃO DE O INVENÇÃO, os 3,5-difenil-1,2,4-triazóis substituídos, por exemplo, ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-

[1,2,4]triazol-1-il]benzóico ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, podem ser fornecidos em uma base contínua, por exemplo, diariamente, durante e subsequente à quimioterapia. Uma dose oral diária na faixa de 500 mg a 4000 mg, por exemplo, na faixa de 500 mg/dia a 2000 mg/dia, em particular
 5 1000, 1500 ou 2000 mg/dia, é contemplada. Entretanto, outros planos de administração também são incluídos dentro do escopo da presente invenção. Quando o 3,5-difenil-1,2,4-triazol substituído for administrado como uma forma de sal, as faixas de dosagem oral diárias acima são ajustadas de modo que uma quantidade equivalente de base livre seja administrada.

10 Quando os pares de combinação empregados na COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO forem aplicados na forma como negociados como medicamentos únicos, suas dosagens e modo de administração podem acontecer de acordo com a informação fornecida no suplemento da embalagem do respectivo medicamento negociado de modo a resultar no efeito benéfico
 15 aqui descrito, se aqui não mencionado de outra maneira.

Carboplatina pode ser administrada intravenosamente a um ser humano em uma faixa de dosagem que varia de cerca de 100 a 400, por exemplo, 200, mg/m² da superfície corporal em cada quatro a seis semanas.

Oxaliplatina pode ser administrada intravenosamente a um ser
 20 humano em uma faixa de dosagem que varia de cerca de 25 a 135, por exemplo, 45 ou 85, mg/m² da superfície corporal em cada duas a três semanas.

Cisplatina pode ser administrada a um ser humano em uma faixa de dosagem que varia de cerca de 25 a 100 mg/m² em cada três semanas.

25 Topotecan pode ser administrado a um ser humano em uma faixa de dosagem que varia de cerca de 1 a 5 mg/m²dia.

Irinotecan pode ser administrado a um ser humano em uma faixa de dosagem que varia de cerca de 50 a 350 mg/m²dia.

Fadrozol pode ser administrado oralmente a um ser humano em
 30 uma faixa de dosagem que varia de cerca de 0,5 a cerca de 10 mg/dia, preferivelmente de cerca de 1 a cerca de 2,5 mg/dia.

Exemestano pode ser administrado oralmente a um ser humano

em uma faixa de dosagem que varia de cerca de 5 a cerca de 200 mg/dia, preferivelmente de cerca de 10 a cerca de 25 mg/dia, ou parenteralmente de cerca de 50 a 500 mg/dia, preferivelmente de cerca de 100 a cerca de 250 mg/dia. Se o medicamento for administrado em uma composição farmacêutica separada, ele pode ser administrado na forma divulgada na GB 2.177.700.

Formestano pode ser administrado parenteralmente a um ser humano em uma faixa de dosagem que varia de cerca de 100 a 500 mg/dia, preferivelmente de cerca de 250 a cerca de 300 mg/dia.

10 Anastrozol pode ser administrado oralmente a um ser humano em uma faixa de dosagem que varia de cerca de 0,25 a 20 mg/dia, preferivelmente de cerca de 0,5 a cerca de 2,5 mg/dia.

Aminoglutemida pode ser administrada a um ser humano em uma faixa de dosagem que varia de cerca de 200 a 500 mg/dia.

15 Citrato de tamoxifen pode ser administrado a um ser humano em uma faixa de dosagem que varia de cerca de 10 a 40 mg/dia.

Vinblastina pode ser administrada a um ser humano em uma faixa de dosagem que varia de cerca de 1,5 a 10 mg/m²/dia.

Sulfato de vincristina pode ser administrado parenteralmente a um ser humano em uma faixa de dosagem que varia de cerca de 0,025 a 0,05 mg/kg de peso corporal • semana.

20

Vinorelbina pode ser administrada a um ser humano em uma faixa de dosagem que varia de cerca de 10 a 50 mg/m²/dia.

Fosfato de etoposídeo pode ser administrado a um ser humano em uma faixa de dosagem que varia de cerca de 25 a 115 mg/m²/dia, por exemplo, 56,8 ou 113,6 mg/m²/dia.

25

Teniposídeo pode ser administrado a um ser humano em uma faixa de dosagem que varia de cerca de 75 a 150 mg em cada duas semanas.

30 Doxorrubicina pode ser administrada a um ser humano em uma faixa de dosagem que varia de cerca de 10 a 100 mg/m²/dia, por exemplo, 25 ou 75 mg/m²/dia.

Epirrubicina pode ser administrada a um ser humano em uma faixa de dosagem que varia de cerca de 10 a 200 mg/m²/dia.

Idarrubicina pode ser administrada a um ser humano em uma faixa de dosagem que varia de cerca de 0,5 a 50 mg/m²/dia, por exemplo, 8 mg/m²/dia durante três dias.

Mitoxantrona pode ser administrada a um ser humano em uma faixa de dosagem que varia de cerca de 2,5 a 25 mg/m²/dia.

Paclitaxel pode ser administrada a um ser humano em uma faixa de dosagem que varia de cerca de 50 a 300 mg/m²/dia.

10 Ácido alendrônico pode ser administrado a um ser humano em uma faixa de dosagem que varia de cerca de 5 a 10 mg/dia.

Ácido clodrônico pode ser administrado a um ser humano, por exemplo, em uma faixa de dosagem que varia de cerca de 750 a 1500 mg/dia.

15 Ácido etridônico pode ser administrado a um ser humano em uma faixa de dosagem que varia de cerca de 200 a 400 mg/dia.

Ácido ibandrônico pode ser administrado a um ser humano em uma faixa de dosagem que varia de cerca de 1 a 4 mg a cada três a quatro semanas.

20 Ácido risedrônico pode ser administrado a um ser humano em uma faixa de dosagem que varia de cerca de 20 a 30 mg/dia.

Ácido pamidrônico pode ser administrado a um ser humano em uma faixa de dosagem que varia de cerca de 15 a 90 mg a cada três a quatro semanas.

25 Ácido tiludrônico pode ser administrado a um ser humano em uma faixa de dosagem que varia de cerca de 200 a 400 mg/dia.

Bicalutamida pode ser administrada a um ser humano em uma faixa de dosagem que varia de cerca de 25 a 50 mg/m²/dia.

30 ADRIAMYCIN pode ser administrado na faixa de 100 a 1500 mg diariamente, por exemplo, de 200 a 1000 mg/dia, tal como 200, 400, 500, 600, 800, 900 ou 1000 mg/dia, administrado em uma ou duas doses diariamente.

5-FU pode ser administrado em uma dose apropriada na faixa de 100 a 1500 mg diariamente, por exemplo, de 200 a 1000 mg/dia, tal como 200, 400, 500, 600, 800, 900 ou 1000 mg/dia, administrado em uma ou duas doses diariamente.

5 CAMPTOTHECIN pode ser administrado em uma dose apropriada na faixa de 100 a 1500 mg diariamente, por exemplo, de 200 a 1000 mg/dia, tal como 200, 400, 500, 600, 800, 900 ou 1000 mg/dia, administrado em uma ou duas doses diariamente.

10 5-AZACYTIDINE pode ser administrado em uma dose apropriada na faixa de 100 a 1500 mg diariamente, por exemplo, de 200 a 1000 mg/dia, tal como 200, 400, 500, 600, 800, 900 ou 1000 mg/dia, administrado em uma ou duas doses diariamente.

15 TOMUDEX (raltitrexed, AstraZeneca Pharmaceuticals, Wilmington DE, USA) pode ser administrado de acordo com as instruções do fabricante.

REVLIMID, conhecido como lenalidomida e CC-5013 é negociado pela Celgene e é um derivado de talidomida introduzido em 2004. Ele foi inicialmente destinado como um tratamento para múltiplos mielomas, para o qual a talidomida é uma modalidade terapêutica aceita, mas também mostrou eficácia nos distúrbios hematológicos conhecidos como as síndromes mielodisplásticas.

25 Tirfostinas, especialmente Adafostina, são preferivelmente administradas a um animal de sangue quente, especialmente um ser humano em uma dosagem na faixa de cerca de 1 a 6000 mg/dia, mais preferivelmente de 25 a 5000 mg/dia, o mais preferível de 50 a 4000 mg/dia. A não ser que mencionado aqui de outra maneira, o composto é preferivelmente administrado de uma a 5, especialmente de 1 a 4 vezes per dia.

30 As preparações farmacêuticas para a terapia de combinação com relação a administração enteral ou parenteral são, por exemplo, aquelas nas formas de dosagem unitárias, tais como tabletes revestidos de açúcar, cápsulas ou supositórios, e além disso, ampolas. Se não indicado de outra maneira, estas formulações são preparadas por meios convencionais,

por exemplo, por meio de processos convencionais de mistura, granulação, revestimento de açúcar, dissolução ou liofilização. Será observado que o teor unitário de um par de combinação contido em uma dose individual de cada forma de dosagem não necessariamente em si constitui uma quantidade eficaz visto que a quantidade eficaz necessária pode ser obtida mediante a administração de uma pluralidade de unidades de dosagem. Uma pessoa versada na técnica possui a capacidade de determinar as quantidades apropriadas farmacologicamente eficazes dos componentes da combinação.

Preferivelmente, os compostos ou os sais farmacologicamente aceitáveis destes, são administrados como uma formulação farmacêutica oral na forma de um tablete, cápsula ou xarope; ou como injeções parenterais se apropriado.

Na preparação das composições para administração oral, qualquer meio farmacologicamente aceitável pode ser empregado tal como água, glicóis, óleos, álcoois, agentes flavorizantes, conservantes, agentes colorantes. Os portadores farmacologicamente aceitáveis incluem amidos, açúcares, celulosas microcristalinas, diluentes, agentes de granulação, lubrificantes, aglutinantes, agentes desintegrantes.

As soluções do ingrediente ativo, e também suspensões, e especialmente soluções ou suspensões aquosas, são úteis para a administração parenteral do ingrediente, sendo possível, por exemplo, no caso de composições liofilizadas que compreendem o ingrediente isoladamente ou junto com um portador farmacologicamente aceitável, por exemplo, manitol, para tais soluções ou suspensões serem produzidas antes do uso. As composições farmacêuticas podem ser esterilizadas e/ou podem compreender excipientes, por exemplo, agentes conservantes, estabilizantes, umectantes e/ou emulsificantes, solubilizantes, sais para a regulação da pressão osmótica e/ou tamponantes, e são preparadas em uma maneira conhecida per se, por exemplo, por meio de processos convencionais de dissolução ou liofilização. As soluções ou suspensões podem compreender substâncias de aumento da viscosidade, tais como carboximetilcelulose sódica, carboximetilcellulose, dextrano, polivinilpirrolidona ou gelatina. As suspensões em óleo

compreendem como o componente de óleo os óleos vegetais, sintéticos ou semi-sintéticos costumeiros para propósitos de injeção.

O agente isotônico pode ser selecionado de qualquer um 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
5 quantidade do meio aquoso empregado como um diluente é selecionada de acordo com a concentração desejada do ingrediente ativo na solução de infusão. As soluções de infusão podem conter outros excipientes comumente empregados nas formulações a serem administradas intravenosamente tais
10 como antioxidantes.

A presente invenção ainda se refere a "uma preparação combinada", que, como aqui usado, define especialmente um "kit de partes" no sentido de que os pares de combinação (a) e (b) como definidos acima podem ser dosados independentemente ou mediante o uso de diferentes combinações fixas com quantidades distintas dos pares de combinação (a) e (b),
15 isto é, simultaneamente ou em diferentes pontos do tempo. As partes do kit de partes podem então, por exemplo, ser administradas simultânea 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
20 relação das quantidades totais do par de combinação (a) para o par de combinação (b) a ser administrado na preparação combinada pode ser variada, por exemplo, de modo a enfrentar as necessidades de uma sub-população de paciente a ser tratada ou as necessidades do paciente único com base na gravidade de quaisquer efeitos colaterais que o paciente experimente.

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

(a) um ou mais formas de dosagem unitárias de um quelante de ferro; e

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

É um objetivo desta invenção fornecer uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade, que é conjuntamente terapêuti-

camente eficaz contra uma doença proliferativa compreendendo a COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO. Nesta composição, os pares de combinação (a) e (b) podem ser administrados juntos, um após o outro ou separadamente em uma forma de dosagem unitária combinada ou em duas formas de dosagem unitárias separadas. a forma de dosagem unitária também pode ser um combinação fixa.

As composições farmacêuticas para a administração separada dos pares de combinação (a) e (b) e para a administração em uma combinação fixa, isto é, uma composição galênica única compreendendo pelo menos dois pares de combinação (a) e (b), de acordo com a invenção podem ser preparadas em uma maneira conhecida per se e são aquelas adequadas para a administração entérica, tal como oral ou retal, e parenteral aos mamíferos (animais de sangue quente), incluindo o homem, compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um par de combinação farmacologicamente ativa isolado ou em combinação com um ou mais portadores farmaceuticamente aceitáveis, especialmente adequada para a aplicação entérica ou parenteral.

A nova composição farmacêutica contém, por exemplo, de cerca de 10 % a cerca de 100 %, preferivelmente de cerca de 20 % a cerca de 60 %, dos ingredientes ativos. As preparações farmacêuticas para a terapia de combinação quanto a administração entérica ou parenteral são, por exemplo, aquelas em forma de dosagens unitárias, tais como tabletes revestidos com açúcar, tabletes, cápsulas ou supositórios, e além disso ampolas. Se não indicado de outra maneira, estas são preparadas em uma maneira conhecida per se, por exemplo, por meio de processos de mistura convencional, granulação, revestimento de açúcar, dissolução ou liofilização. Será observado que o conteúdo unitário de um par de combinação contido em uma dose individual de cada forma de dosagem não necessita em si mesmo constituir uma quantidade eficaz visto que a quantidade eficaz necessária pode ser alcançada pela administração de uma pluralidade de unidades de dosagem.

A composição farmacêutica compreendendo 3,5-difenil-1,2,4-

triazóis substituídos ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis é descrita na WO 97/49395 publicada em 31 de dezembro de 1997 e na patente concedida US 6.465.504. Os tabletes dispersíveis que compreendem ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico são descritos nos Pedidos de
5 Patente Internacional WO 200/035026 publicado em 29 de abril de 2004 e WO 2005/097062 publicado em 20 de outubro de 2005.

Um outro aspecto da presente invenção se refere ao use de regimes melhorados para a administração de 3,5-difenil-1,2,4-triazóis substituídos, por exemplo, ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico,
10 ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, para o tratamento de pacientes que sofrem de doenças de tumor sólido, incluindo, por exemplo, câncer do fígado e, em particular, carcinoma hepocelular.

De acordo com um regime da invenção 3,5-difenil-1,2,4-triazóis substituídos, por exemplo, ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, são administrados
15 duas vezes ou mais diariamente, por exemplo, duas ou três vezes diariamente, em quantidades reduzidas comparadas com os regimes de administração conhecidos de uma vez ao dia. Alternativamente, a presente invenção abrange um regime de tratamento em que 3,5-difenil-1,2,4-triazóis substituídos, por exemplo, ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico,
20 são administrados uma vez ao dia em uma dose na faixa de 50 mg/dia a 4200 mg/dia, particularmente uma dose de 1200 mg/dia a 1300 mg/dia, especialmente 1250 mg/dia.

De acordo com um aspecto da presente invenção, 3,5-difenil-1,2,4-triazóis substituídos, por exemplo, ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico, são fornecidos diariamente sozinhos, ou durante e subsequente às outras terapias, por exemplo, quimioterapia. Uma administração oral diária de uma quantidade na faixa de 300 mg a 4000 mg, por exemplo, na faixa de 300 mg/dia a 2000 mg/dia ou 300 mg/dia a 1000 mg/dia,
25 em particular 300, 500, 750, 1000, 1500 ou 2000 mg/dia, é contemplada como uma quantidade farmaceuticamente eficaz no regime diário.

Quando os 3,5-difenil-1,2,4-triazóis substituídos, por exemplo,

ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico são administrados como um sal farmaceuticamente aceitável, uma quantidade equivalente da base livre (isto é, um equivalente às quantidades descritas acima) é administrada. Neste pedido, referência aos 3,5-difenil-1,2,4-triazóis substituídos, por exemplo, ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico, é destinada a incluir os sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

Os aspectos diferentes da presente invenção podem ser combinados livremente um com o outro. Por exemplo, um paciente com câncer renal ou um paciente tendo um outro tipo de tumor pode ser tratado pela administração de 3,5-difenil-1,2,4-triazóis substituídos, por exemplo, ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico em uma base diária ou duas vezes ao dia. Os regimes melhorados de administração de 3,5-difenil-1,2,4-triazóis substituídos, por exemplo, ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico podem ser aplicados em monoterapia ou na terapia de combinação, com outras palavras, 3,5-difenil-1,2,4-triazóis substituídos, por exemplo, ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico é administrado isoladamente, ou em combinação com outros agentes terapêuticos. Como uma terapia de combinação, é administrado em uma base de uma vez ou duas vezes ao dia como aqui descrito e qualquer outro agente ou agentes terapêuticos são administrados de acordo com o seu regime de administração estabelecido.

A presente invenção se refere a uma combinação ou uma "preparação combinada" compreendendo (a) um ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico e (b) um composto de platina selecionado do grupo consistindo de carboplatina, cisplatina, oxaliplatina, estrataplantina e ZD0473.

Em uma outra forma de realização, a presente invenção pertence a uma combinação ou uma "preparação combinada" compreendendo (a) um ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico e (b) um composto de platina selecionado do grupo consistindo de carboplatina, cisplatina e oxaliplatina.

Em uma outra forma de realização, a presente invenção pertence

ce a uma combinação ou uma "preparação combinada" compreendendo (a) um ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico e (b) cisplatina.

5 A presente invenção se refere a uma combinação ou uma "preparação combinada" compreendendo (a) um ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico e (b) um inibidor da topoisomerase I selecionado do grupo consistindo de topotecan, irinotecan, camptotecina, por exemplo, 9-nitrocampotecina e o conjugado de camptotecina macromolecular PNU-166148.

10 A presente invenção se refere a uma combinação ou uma "preparação combinada" compreendendo (a) um ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico e (b) um inibidor da aromatase selecionado do grupo consistindo de atamestano, exemestano, formestano, aminoglutetimida, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, cetoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol e letrozol.

15 A presente invenção se refere a uma combinação ou uma "preparação combinada" compreendendo (a) um ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico e (b) um anti-estrogênio selecionado do grupo consistindo de tamoxifen, fulvestrant, raloxifeno e cloridreto de raloxifeno.

20 A presente invenção se refere a uma combinação ou uma "preparação combinada" compreendendo (a) um ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico e (b) um inibidor da topoisomerase II selecionado do grupo consistindo de doxorubicina, incluindo formulação lipossômica, por exemplo, CAELYX™, daunorubicina, incluindo formulação lipossômica, por exemplo, DAUNOSOME™, epirubicina, idarrubicina, mitomicina C, pirarrubina, nemorubicina, mitoxantrona, losoxantrona, etoposídeo e teniposídeo.

25 Em uma forma de realização a invenção pertence à combinação ou uma "preparação combinada" compreendendo (a) um ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico e (b) mitomicina C.

30 A presente invenção se refere a uma combinação ou uma "preparação combinada" compreendendo (a) um ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico e (b) um agente ativo microtubular selecionado do grupo consistindo de paclitaxel e docetaxel, vinblastina, sulfato de vinblasti-

na, vincristina, sulfato de vincristina, vinorelbina, discodermolide, colquicinas, e epotilona A, epotilona B ou derivados destes.

A presente invenção se refere a uma combinação ou uma "preparação combinada" compreendendo (a) um ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-
5 [1,2,4]triazol-1-il]benzóico e (b) um composto anti-angiogênico selecionado do grupo consistindo de talidomida, lenalidomida, TNP-470 e SU5416.

A presente invenção se refere a uma combinação ou uma "preparação combinada" compreendendo (a) um ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-
10 [1,2,4]triazol-1-il]benzóico e (b) um composto anti-angiogênico selecionado do grupo consistindo de talidomida, TNP-470 e SU5416.

A presente invenção se refere a uma combinação ou uma "preparação combinada" compreendendo (a) um ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-
[1,2,4]triazol-1-il]benzóico e (b) um agonista de gonadorelina selecionado do grupo consistindo de abarelix, goserelina e acetato de goserelina.

15 A presente invenção se refere a uma combinação ou uma "preparação combinada" compreendendo (a) um ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-
[1,2,4]triazol-1-il]benzóico e (b) bicalutamida.

A presente invenção se refere a uma combinação ou uma "preparação combinada" compreendendo (a) um ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-
20 [1,2,4]triazol-1-il]benzóico e (b) um bifosfonato selecionado do grupo consistindo de ácido etridrônico, ácido clodrônico, ácido tiludrônico, ácido pamidrônico, ácido alendrônico, ácido ibandrônico, ácido risedrônico e ácido zole-drônico.

A presente invenção se refere a uma combinação ou uma "preparação combinada" compreendendo (a) um ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-
25 [1,2,4]triazol-1-il]benzóico e (b) um agente de alquilação selecionado do grupo consistindo de ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan, nitrosouréia (BCNU ou Gliadel), e temozolamida (TEMODAR).

A presente invenção se refere a uma combinação ou uma "preparação combinada" compreendendo (a) um ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-
30 [1,2,4]triazol-1-il]benzóico e (b) um anti-metabólito anti-neoplástico selecionado do grupo consistindo de 5-fluorouracil (5-FU), capecitabina, gencitabi-

na, 5-azacitidina, decitabina, metotrexato, edatrexato, pemetrexed, leucovorin e raltitrexed (TOMUDEX), preferivelmente do grupo consistindo de 5-FU, leucovorin e raltitrexed.

5 Em uma forma de realização a invenção pertence à combinação de ou uma "preparação combinada" compreendendo (a) um ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico e (b) 5-fluorouracil (5-FU).

Em uma forma de realização a invenção pertence à combinação de ou uma "preparação combinada" compreendendo (a) um ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico e (b) leucovorin.

10 Em uma forma de realização a invenção pertence à combinação de ou uma "preparação combinada" compreendendo (a) um ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico e (b) e raltitrexed (TOMUDEX).

A presente invenção se refere a uma combinação ou uma "preparação combinada" compreendendo (a) um ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico e (b) um composto selecionado do grupo consistindo de fosfatase 1, fosfatase 2A, PTEN e CDC25, por exemplo, ácido oca-
15 dáico ou um derivado deste.

A presente invenção se refere a uma combinação ou uma "preparação combinada" compreendendo (a) um ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico e (b) um composto selecionado do grupo consistindo de talidomida, por exemplo, THALOMID™, lenalidomida, por exemplo, Revlimid®, TNP-470 e SU5416.
20

A presente invenção se refere a uma combinação ou uma "preparação combinada" compreendendo (a) um ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico e (b) um composto selecionado do grupo consistindo de talidomida, por exemplo, THALOMID™, TNP-470 e SU5416.
25

A presente invenção se refere a uma combinação ou um "preparação combinada" compreendendo (a) um ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico e (b) um anticorpo anti-proliferativo selecionado do grupo consistindo de trastuzumab (HERCEPTIN), trastuzumab-DM1, erlotinib (TARCEVA), bevacizumab (AVASTIN), rituximab (RITUXAN), PRO64553 (anti-CD40) e Anticorpo 2C4.
30

A presente invenção se refere a uma combinação ou uma "preparação combinada" compreendendo (a) um ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico e (b) um inibidor de histona deacetilase (HDAC) selecionado do grupo consistindo de N-hidróxi-3-[4-[[2-(2-hidroxietil)-[2-(1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, N-hidróxi-3-[4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, ácido suberoil-lanilida hidroxâmico (SAHA), MS-275, FK228 (antigamente FR901228), éster piridina-3-ilmetílico de ácido [4-(2-amino-fenilcarbamoil)-benzil]-carbâmico, ácido butírico, piroxamida, tricotatina A, Oxamflatin, apicidin, Depsipeptídeo, depudecin, trapoxin, N-hidróxi-3-[4-((2-hidróxi-etil)-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amino)-metil-fenil]-acrilamida ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

A presente invenção se refere a uma combinação ou uma "preparação combinada" compreendendo (a) um ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico e (b) um composto selecionado do grupo consistindo de ácido retinóico, tocoferol ou tocotrienol.

A presente invenção se refere a uma combinação ou uma "preparação combinada" compreendendo (a) um ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico e (b) PI-88.

A presente invenção se refere a uma combinação ou uma "preparação combinada" compreendendo (a) um ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico e (b) FTY720.

A presente invenção se refere a uma combinação ou uma "preparação combinada" compreendendo (a) um ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico e (b) um composto que direciona, diminui ou inibe a atividade/função de serine/treonina mTOR cinase selecionado do grupo consistindo de RAD, RAD001, CCI-779, ABT578, SAR543, rapamicina, derivados/análogos de rapamicina destes, AP23573, AP23841, everolimus (CERTICAN) sirolimus (RAPAMUNE), CCI-779 e ABT578.

A presente invenção se refere a uma combinação ou uma "preparação combinada" compreendendo (a) um ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico e (b) um inibidor de HSP90 selecionado do grupo

consistindo de 17-alilamino,17-demetoxigeldanamicina (17AAG), derivados de geldanamicina, compostos reelacionados com geldanamicina e radicicol.

A presente invenção se refere a uma combinação ou uma "preparação combinada" compreendendo (a) um ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico e (b) um composto anti-leucêmico selecionado do grupo consistindo de Ara-C, 6-mercaptopurina (6-MP) e fosfato de fludarabina.

A presente invenção se refere a uma combinação ou uma "preparação combinada" compreendendo (a) um ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico e (b) um inibidor da ciclooxigenase selecionado do grupo consistindo de celecoxib (CELEBREX), rofecoxib (VIOXX), etoricoxib, valdecoxib, ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenil acético, e lumiracoxib.

A presente invenção se refere a uma combinação ou uma "preparação combinada" compreendendo (a) um ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico e (b) um composto selecionado do grupo consistindo de L-744832, DK8G557 e R115777 (ZARNESTRA).

A presente invenção se refere a uma combinação ou uma "preparação combinada" compreendendo (a) um ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico e (b) um inibidor da proteasoma selecionado do grupo consistindo de PS-341, MLN 341, bortezomib ou Velcade.

A presente invenção se refere a uma combinação ou uma "preparação combinada" compreendendo (a) um ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico e (b) DIOVAN.

A presente invenção se refere a uma combinação ou uma "preparação combinada" compreendendo (a) um ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico e (b) telomestatina.

A presente invenção se refere a uma combinação ou uma "preparação combinada" compreendendo (a) um ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico e (b) um inibidor de ACE selecionado do grupo consistindo de CIBACEN, benazepril, enazepril (LOTENSIN), captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, quinapril, ramipril, perindopril e trandolapril.

pril.

A presente invenção se refere a uma combinação ou uma "preparação combinada" compreendendo (a) um ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico e (b) um inibidor de MMP selecionado do grupo consistindo de batimastat, marimastat (BB-2516), prinomastat (AG3340),
 5 metastat (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B e AAJ996.

A presente invenção se refere a uma combinação ou uma "preparação combinada" compreendendo (a) um ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-
 10 [1,2,4]triazol-1-il]benzóico e (b) bengamida ou um derivado deste.

A presente invenção se refere a uma combinação ou uma "preparação combinada" compreendendo (a) um ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico e (b) um antagonista do receptor de somatostatina selecionado do grupo consistindo de pasireotídeo, lanreotídeo, octreotídeo e
 15 vaporeotídeo.

A presente invenção se refere a uma combinação ou uma "preparação combinada" compreendendo (a) um ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico e (b) um composto selecionado do grupo consistindo de (4-terc-butil-fenil)-94-piridin-4-ilmetil-isoquinolin-1-il)-amina, SU101,
 20 SU6668, GFB-111, PD180970, AG957, NSC 680410, PD173955, BMS354825, UCN-01, safinol; BAY 43-9006, Briostatina 1, Perifosina, Ilmo-fosina, RO 318220, RO 320432, GO 6976, Isis 3521, LY333531/LY379196, PD184352, QAN697, 4-Metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil] benzamida, Tyrphostin A23/RG-
 25 50810, AG 99, Tyrphostin AG 213, Tyrphostin AG 1748, Tyrphostin AG 490, Tyrphostin B44, enantiômero Tyrphostin B44 (+), Tyrphostin AG 555, AG 494, Tyrphostin AG 556, AG957, éster adamantílico de ácido adafostin (4-[[[(2,5-diidroxifenil)metil]amino]-benzóico, NSC 680410, adafostina, CP 358774, ZD 1839, ZM105180, por exemplo, trastuzumab (HERCEPTIN®), cetuximab,
 30 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, erlotinib e gefitinib.

A presente invenção pertence a uma composição farmacêutica

compreendendo uma quantidade que é em conjunto terapeuticamente eficaz contra uma doença proliferativa de uma combinação como mencionada acima.

5 A presente invenção pertence ao uso de um combinação como mencionada acima para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma doença proliferativa.

A presente invenção se refere a uma embalagem comercial compreendendo uma combinação como mencionada acima juntamente com as instruções.

10 EXEMPLOS

Exemplo 1: Determinação das atividades anti-proliferativas sinérgicas através da combinação de ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico (em seguida Composto I) com agentes anti-neoplásticos.

15 O Composto I foi testado com relação a atividade antiproliferativa sinérgica em combinação com 5Fluorouracila, Mitomicina C, Cisplatina, Tumodex e Leucovorine contra as células tumorais do fígado humano HEP3B217 e SKHEP1 *in vitro*. A atividade antiproliferativa sinérgica para o Composto I com ambos os pares de combinação com uma série de quimioterapêuticos padrão foi determinada. Os resultados para as duas linhagens
20 celulares de tumor diferentes foram bastante diferentes. A atividade antiproliferativa do Composto I foi sinérgica com todos os quimioterapêuticos testados em HEP3B217 quando dosados com concentrações mais baixas do que 12,0 μM . No entanto, o nível de sinergismo calculado pelo Valor G foi diferente com pares de combinação diferentes e mais pronunciados com
25 cisplatina. A atividade antiproliferativa do Composto I era muito menos sinérgica nas células SKHEP1; um modo sinérgico de ação pode apenas ser demonstrado para cisplatina e Tumodex. No entanto, para ambos os compostos o sinergismo dos efeitos de combinação foi demonstrado em concentrações mais baixas do que 1,5 μM ou mais elevadas do que 3 μM . No sinergismo de ação com estes dois compostos foi observado em concentrações mais elevadas do que 12,5 μM com Tumodex ou 25,0 μM com cisplatina.
30 na.

3 Materiais e Métodos

3.1 Materiais

As linhagens celulares tanto HEP3B217 quanto SKHEP1 foram obtidas da American Type Culture Collection (ATCC), Rockville, MD, USA. O meio de cultura celular RPMI 1640 e FCS foram fornecidos pela Invitrogen (Mt. Waverley, VIC, Australia). O reagente CellTitreBlue foi obtido da Promega (Annandale, NSW, Australia). Os materiais de cultura celular foram de qualidade padrão e obtidos de fontes comerciais. Os produtos químicos e reagentes finos foram da pureza mais elevada disponível e adquiridos de fornecedores locais. O Composto I foi fornecido pelo patrocinador e os detalhes que pertencem à fonte original, identificação e propriedades individuais, até divulgados, são retidos no arquivo de dados. 5Fluorouracila (Genentech, South San Francisco, CA, USA), Mitomicina C, Cisplatina, Leucovorine (BristolMyers Squibb, New York, NY, USA), e Tumodex (AstraZeneca Pharmaceuticals, Wilmington, DE, USA) foram diluídos no meio de cultura celular.

3.2 Preparação do Composto de Teste

O Composto I foi dissolvido em DMSO para produzir uma solução de carga (1 mg/mL). Esta solução de carga foi completamente misturada em vórtice e diluída no meio de cultura celular para produzir a concentração de partida desejada para a série de diluição (1,3 μ M) quando adicionada ao reservatório de teste (50:50, v/v). 5-Fluorouracila, Mitomicina C, Cisplatina, Tumodex e Leucovorine foram diluídos em meio de cultura celular nas concentrações de partida requeridas para as séries de diluição (ver a Tabela 1).

Tabela 1 - concentrações de partida dos artigos de teste usados para os estudos de combinação

Composto	ICL670	5FU	Leuco-verine	Cis-platina	Mitomici-na-C	Tomu dex
HEP3B 2.1-7						
concentração mais elevada [μ M]	50,00	20,00	50,00	20,0	30,00	50,00
SK-HEP-1 (P4)						
concentração mais elevada [μ M]	50,00	1,00	50,00	10,00	1,50	1,50

3.3 Administração, Plano e Regime do Composto

Ambas as linhagens celulares foram cultivadas em meio de cultura celular RPMI 1640 contendo 10 % FCS. O meio de cultura celular foi suplementado com penicilina/estreptomicina (50 IU/ml, 50 µg/ml concentração final). Ambas as linhagens celulares foram semeadas com 800 células per reservatório em 50 µL de meio per reservatório em placas de microtítulo de 96 reservatórios. 50 µL de meio de cultura celular contendo o(s) composto(s) de teste foram adicionados a cada reservatório vinte e quatro horas após a semeadura. Os compostos de teste foram adicionados como um composto único ou como uma das relações requeridas de concentrações (a Figura 1 detalha o esquema de diluição (método de painel xadrez) para o composto isolado ou combinações). A concentração final de DMSO na mistura de incubação foi menor do que 0,05 % (v/v) para o artigo de teste de concentração mais elevada e respectivamente mais baixa para os artigos de teste de concentração mais baixa. A proliferação das células foi avaliada usando o teste fluorimétrico Alamar Blue (CellTiter Blue).

3.4 Aquisição de Dados

O ensaio Alamar Blue foi usado para determinar a atividade antiproliferativa das misturas contendo os compostos de teste. As células não tratadas foram usadas como controles de crescimento. Os dados foram avaliados em duplicatas usando duas organizações idênticas nas placas de microtítulo de 96 reservatórios. Cada placa foi analisada separadamente e os isobologramas foram calculados para determinar as atividades sinérgicas (Figuras 2 e 3). Além disso, o valor g foi calculado usando a seguinte equação: $g = Ac/Ae + Bc/Be$, onde A + B e A ou B isoladamente estão em concentrações igualmente efetivas (por exemplo, IC₅₀), onde Ac é a concentração de A em combinação com B e Bc é a concentração de B em combinação com A, Ae é a concentração de A isoladamente e Be é a concentração de B isoladamente. O valor g representa o nível de interação de dois pares de combinação. Um valor g < 1 indica sinergismo, um valor g > 1 indica antagonismo e um valor g = 1 indica efeitos aditivos. As margens entre estas categorias são indistintas e devem ser compreendidas como uma inclinação

em vez de como pontos de decisão definitivos. No entanto, quanto mais baixo um valor g tanto mais elevado é o efeito sinérgico.

3.5 Ensaio Alamar Blue

O ensaio CellTiterBlue com base em Alamar Blue indica a viabilidade celular mediante a medição da capacidade das células na cultura para reduzir a resazurina em resorufina, por meio da qual a intensidade do sinal de fluorescência é diretamente proporcional ao número de células no fígado e em consequência um indicador indireto de proliferação celular.

Com base nas experiências preliminares, as culturas de ambas as linhagens celulares foram semeadas em $0,8 \times 10^3$ células/reservatório em placas de microtítulo de 96 reservatórios. Após 24 h as células foram incubadas durante 72 horas com o composto isolado ou combinação de dois compostos de teste. Seguinte a adição do CellTiterBlue Reagent (20 μ L/reservatório) e breve mistura, as células foram incubadas por mais 4 horas antes da fluorescência ter sido medida (Ex/Em de 560/590 nm) usando uma leitora de microplacas Spectramax M2 (Molecular Devices, Surrey Hills, VIC, Australia).

4. Resultados

A atividade anti-proliferativa do Composto I foi testada em combinação com os quimioterapêuticos padrão tais como 5Fluorouracila, Mitomicina C, Cisplatina, Tumodex e Leucovorine. O Composto I foi testado em 9 concentrações partindo com 50 μ M seguido pelas diluições consecutivas de 1:2. Todos os outros quimioterapêuticos foram testados em 8 concentrações usando as concentrações de partida (mais elevadas) mostradas na Tabela 1 e prosseguindo com 7 diluições consecutivas de 1:2. Para avaliar o modo sinérgico de ação do Composto I em combinação com os quimioterapêuticos padrão o valor g (se refere à seção de método com relação a equação) foi calculado. Se $g < 1$ a interação pode ser considerada como sendo sinérgica. Os valores G iguais a 1 indicam efeitos aditivos. Se o valor g for maior do que 1 a interação dos medicamentos combinados é antagonístico (Tabelas 2 e 3, Figuras 1 e 2). Os valores g foram traçados em gráfico em Isobologramas (pontos de dados abaixo da linha isobólica representam a con-

centração combinada de ambos os medicamentos que atuam sinergisticamente; os pontos de dados acima da linha isobólica representam as concentrações combinadas de ambos os medicamentos que atuam antagonisticamente). No entanto, estes limiares não são um número absoluto e têm mais
5 exatamente de serem interpretados em um meio dinâmico. Para avaliar a concentração ideal do par de combinação, um Surface Response Plot foi extraído. Cada estudo foi repetido uma vez.

Eficácia antiproliferativa nas células SKHEP1

O sinergismo livre de atividade antiproliferativa ($g < 1$) foi observado apenas para combinações de Composto I com Cisplatina ou Tumodex
10 (Tabela 2). De maneira interessante para ambos os pares de combinação duas faixas de concentrações para ICL670 parecem produzir sinergismo de ação antiproliferativa (entre 25 μM e 3,25 μM e entre 0,78 μM e 0,20 μM). Além disso, uma leve tendência com respeito a atividade antiproliferativa
15 sinérgica em concentrações de Composto I mais baixas do que 3 μM foi demonstrada para a combinação de Composto I com Mitomicina C (Tabela 2). A avaliação do Surface Response Plot revela que a concentração de Cisplatina ou Tumodex combinada com o Composto I desempenha um papel secundário para a ação sinérgica, enquanto somente concentrações mais
20 baixas de Composto I resulta na ação sinérgica (Figura 1, Painéis B e E).

Tabela 2 - Efeitos anti-proliferativos sinérgicos de Composto I (ICL670 dentro da tabela) em combinação com 5Fluorouracila, Mitomicina C, Cisplatina, Tumorex ou Leucovorine nas células de câncer de fígado SK-HEP1 humanas.

Combinação com 5FU										
	Concentração ICL670 [uM]	50,00	25,00	12,50	6,25	3,13	1,56	0,78	0,39	0,20
Estudo 1	SK-HEP-1	Valor-g	19,87	12,21	9,17	6,22	2,18	4,09	2,04	2,13
Estudo 2	SK-HEP-1	Valor-g	13,20	9,46	10,58	5,08	7,62	1,47	3,87	1,96
Combinação com Cisplatina										
	Concentração ICL670 [uM]	50,00	25,00	12,50	6,25	3,13	1,56	0,78	0,39	0,20
Estudo 1	SK-HEP-1	Valor-g	1,76	0,84	0,47	0,77	1,52	1,28	0,90	1,21
Estudo 2	SK-HEP-1	Valor-g	2,40	1,18	0,64	0,78	1,46	1,26	0,90	1,22
Combinação com Leucovorine										
	Concentração ICL670 [uM]	50,00	25,00	12,50	6,25	3,13	1,56	0,78	0,39	0,20
Estudo 1	SK-HEP-1	Valor-g	5427	12	112	3	5.E+07	21	543	492
Estudo 2	SK-HEP-1	Valor-g	1316,46	2542,07	11,15	40,52	1370,27	58,30	1,00	35,34
Combinação com Mitomicina C										
	Concentração ICL670 [uM]	50,00	25,00	12,50	6,25	3,13	1,56	0,78	0,39	0,20
Estudo 1	SK-HEP-1	Valor-g	34,71	11,91	32,51	3,23	3,88E+07	0,74	1,00	1,05
Estudo 2	SK-HEP-1	Valor-g	24,82	31,18	6,21	34,56	153,97	0,92	2,02	2,18
Combinação com Tumorex										
	Concentração ICL670 [uM]	50,00	25,00	12,50	6,25	3,13	1,56	0,78	0,39	0,20
Estudo 1	SK-HEP-1	Valor-g	3,54	1,38	0,64	4,53	2,46	2,27	1,55	0,92
Estudo 2	SK-HEP-1	Valor-g	2,18	1,12	0,57	0,85	1197,98	1,19	0,63	0,64

Eficácia antiproliferativa nas células HEP3B217

Comparado com a ação nas células SKHEP1, o Composto I induziria o sinergismo da atividade antiproliferativa quando combinado com todos os quimioterapêuticos padrão testados. O estudo de repetição para a combinação com Leoucoverin e Mitomicina C foi reprovado por razões desconhecidas (Tabela 3, fileiras rotuladas na cor cinza). Portanto, todas as conclusões para a combinação de Composto I com estes dois medicamentos devem ser interpretadas com prudência. A indução mais forte de sinergismo foi observada quando o Composto I foi combinado com cisplatina; as concentrações de Composto I mais baixas do que 12,5 μM combinadas com cisplatina sobre uma ampla faixa de concentrações produziram o modo sinérgico de ação (Tabela 3 e Figura 2, painel B: Isoblograma e Gráfico do valor g). Além disso, concentrações mais baixas de Composto I combinadas com concentrações mais elevadas de cisplatina produziram maiores efeitos sinérgicos do que o Composto I combinado com concentrações mais baixas de cisplatina (Figura 2, painel B: Surface Response Plot). A combinação de Composto I com Mitomicina C em concentrações entre 6,25 μM e 0,781 μM (Tabela 3 e Figura 2, Painel D) também resultou no modo sinérgico de ação. No entanto, comparada com a cisplatina a concentração de Mitomicina C tinha menos influência sobre o nível de interação sinérgica. Como os valores g são próximos de 1, a combinação de Composto I com 5Fluoruracila resultou em muito menos sinergismo pronunciado. Tumodex induziu forte sinergismo em concentrações baixas de Composto I (< 1,56 μM) no primeiro estudo. Entretanto, isto não pode ser confirmado inequivocamente no segundo estudo (Tabela 3).

Tabela 3: Efeitos antiproliferativos sinérgicos de Composto I (ICL670 dentro da tabela) em combinação com 5Fluorouracila, Mitomicina C, Cisplatina, Tumorex ou Leucovorine nas células de câncer de fígado HEP3B217 humanas.

Combinação com 5FU											
	Concentração ICL670 [uM]	50,000	25,000	12,500	6,250	3,125	1,563	0,781	0,391	0,20	
Estudo 1	HEP3B21.7 Valor-g	4,69	2,32	1,48	0,96	0,76	0,99	1,39	1,00	1,50	
Estudo 2	HEP3B21.7 Valor-g	4,65	2,07	1,22	0,74	1,25	0,91	1,22	1,35	0,84	
Combinação com Cisplatina											
	Concentração ICL670 [uM]	50,000	25,000	12,500	6,250	3,125	1,563	0,781	0,391	0,20	
Estudo 1	HEP3B21.7 Valor-g	4,88	2,51	1,34	0,86	0,57	0,50	0,80	0,95	0,92	
Estudo 2	HEP3B21.7 Valor-g	3,10	1,68	0,95	0,64	0,54	0,55	0,81	0,95	0,99	
Combinação com Leucovorine											
	Concentração ICL670 [uM]	50,000	25,000	12,500	6,250	3,125	1,563	0,781	0,391	0,20	
Estudo 1	HEP3B21.7 Valor-g	4,58	2,32	1,47	0,98	0,82	1,19	3,99	9,62	0,44	
Estudo 2	HEP3B21.7 Valor-g	424	256	1198	1561	2087	2384	54118	1577291	10,00	
Combinação com Mitomicina C											
	Concentração ICL670 [uM]	50,000	25,000	12,500	6,250	3,125	1,563	0,781	0,391	0,20	
Estudo 1	HEP3B21.7 Valor-g	4,81	2,50	1,25	0,73	0,37	0,15	0,57	185,04	8,37	
Estudo 2	HEP3B21.7 Valor-g	6,00	82,01	17,05	10,95	6,78	199,02	316,79	1519,90	2324,01	
Combinação com Tumorex											
	Concentração ICL670 [uM]	50,000	25,000	12,500	6,250	3,125	1,563	0,781	0,391	0,20	
Estudo 1	HEP3B21.7 Valor-g	17,42	588,11	33,13	8,67	9,16	0,59	0,17	0,13	0,20	
Estudo 2	HEP3B21.7 Valor-g	405,05	553,15	538,15	155,27	129,30	70,13	0,18	180,49	0,03	

- Para o Composto I em combinação com a combinação padrão de terapêuticos 5Fluorouracila, Mitomicina C, Cisplatina, Tumodex ou Leucovorine, o potencial com relação ao sinergismo de atividade antiproliferativa foi determinado *in vitro* em células de câncer de fígado SKHEP1 e
- 5 HEP3B217 humanas usando o ensaio de painel xadrez otimizado da vivo-Pharm. Em ambas as linhagens celulares a cisplatin induziu o nível mais elevado de sinergismo, seguido por Tumodex nas células SKHEP1 e 5Fluorouracila nas células HEP3B217. O Composto I pode inibir a proliferação nas linhagens celulares de câncer de fígado humanas sinergisticamente.
- 10 O nível observado de sinergismo foi muito mais elevado nas células HEP3B217 do que nas células SKHEP1, e foi mais pronunciado em combinação com cisplatina.

REIVINDICAÇÕES

1. Combinação que compreende (a) um 3,5-difenil-1,2,4-triazol substituído e (b) um composto de platina e, em que os ingredientes ativos estão presentes em cada caso na forma livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável, e opcionalmente pelo menos um portador farmaceuticamente aceitável.

2. Combinação de acordo com a reivindicação 1 para o uso simultâneo, separado ou seqüencial no tratamento do corpo humano.

3. Combinação de acordo com a reivindicação 2 em que (b) o composto de platina é selecionado do grupo consistindo de carboplatina, cisplatina e oxaliplatina.

4. Combinação de acordo com a reivindicação 3 em que (b) é cisplatina.

5. Combinação de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4 em que (a) é ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico.

6. Composição farmacêutica que compreende uma quantidade que é associada terapeuticamente eficaz contra uma doença proliferativa de uma combinação de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5 e pelo menos um portador farmaceuticamente aceitável.

7. Uso de uma combinação de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5 para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma doença proliferativa.

8. Embalagem comercial que compreende uma combinação de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5 juntamente com as instruções.

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMBINAÇÃO COMPREENDENDO UM QUELAN-
TE DE FERRO E UM AGENTE ANTI-NEOPLÁSTICO E SEU USO".**

A presente invenção se refere a uma combinação compreen-
5 dendo um 3,5-difenil-1,2,4-triazol substituído, por exemplo, ácido 4-[3,5-
bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico e pelo menos um agente anti-
neoplástico e ao uso de dita combinação para a preparação de um medica-
mento para o tratamento de doenças proliferativas.