



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

(21) **PI0620058-3 A2**

(22) Data de Depósito: 18/12/2006
(43) Data da Publicação: 01/11/2011
(RPI 2130)



(51) *Int.Cl.:*
A61P 35/00
A61K 31/16
A61K 31/337
A61K 31/425
A61K 31/475
A61K 45/06

(54) **Título:** COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA
COMPREENDENDO COMPOSTOS INIBIDORES DA
LIGAÇÃO DA PROTEÍNA Smac A PROTEÍNAS
INIBIDORAS DE APOPTOSE, E UM TAXANO, BEM
COMO USO DA MESMA

(30) **Prioridade Unionista:** 20/12/2005 US 60/752,146

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

(72) **Inventor(es):** Christopher S. Straub, Leigh Zawel, Mary Ann
Tran, Michael Rugaard Jensen, Youzhen Wang

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2006048163 de
18/12/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/075525de
05/07/2007

(57) **Resumo:** COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA
COMPREENDENDO COMPOSTOS INIBIDORES DA LIGAÇÃO DA
PROTEÍNA Smac A PROTEÍNAS INIBIDORAS DE APOPTOSE, E UM
TAXANO, BEM COMO USO DA MESMA. A presente invenção refere-
se a uma combinação farmacêutica compreendendo: a) compostos
que inibem a ligação da proteína Smac a IAPs; e b) um taxano, e um
método para tratar ou prevenir uma doença proliferativa usando uma
tal combinação.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO COMPOSTOS INIBIDORES DA LIGAÇÃO DA PROTEÍNA Smac A PROTEÍNAS INIBIDORAS DE APOPTOSE, E UM TAXANO, BEM COMO USO DA MESMA"**.

5 A presente invenção refere-se a uma combinação farmacêutica compreendendo compostos que inibem a ligação da proteína Smac a Proteínas Inibidoras de Apoptose (IAPs) e um taxano, e os usos de uma tal combinação, por exemplo, em doenças proliferativas, por exemplo, tumores, mielomas e leucemias.

10 Apesar de numerosas opções de tratamento para pacientes com doenças proliferativas, permanece uma necessidade para agentes antiproliferativos molecularmente alvejados eficazes e seguros. A combinação de tais agentes exploratórios com terapias existentes algumas vezes resulta em uma interação sinérgica e benefício terapêutico realçado em relação a qual-

15 quer agente sozinho.

Sumário da Invenção

Foi descoberto agora que uma combinação compreendendo pelo menos um composto que inibe a ligação da proteína Smac a IAPs e um taxano, por exemplo, como definido abaixo, tem um efeito benéfico sobre

20 doenças proliferativas, por exemplo, tumores, mielomas e leucemias.

Descrição Detalhada da Invenção

A invenção refere-se a uma combinação farmacêutica que compreende:

(a) um taxano; e

25 (b) um composto (inibidor IAP) que inibe as propriedades de inibição de caspase-9 de um IAP; e, opcionalmente,

(c) pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável para o uso simultâneo, separado ou sequencial,

em particular, para o tratamento de uma doença proliferativa, especialmente

30 uma doença de tumor sólido; uma composição farmacêutica compreendendo uma tal combinação; o uso de uma tal combinação para a preparação de um fármaco para o tratamento de uma doença proliferativa; um pacote comercial

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

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

em que

R₈ é H, -CH₃, -CF₃, -CH₂OH ou -CH₂Cl;

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

- 15 são não-substituídas ou substituídas, ou

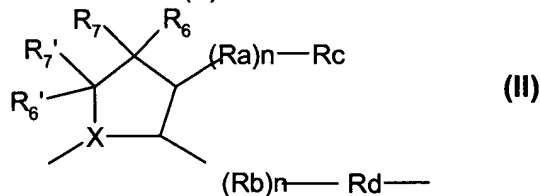
R₉ e R₁₀, juntamente com o nitrogênio, formam het;

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

20 C(O)-(CH₂)₁₋₆cicloalquila C₃-C₇, -C(O)-(CH₂)₀₋₆fenila, -(CH₂)₀₋₆C(O)-fenila, -(CH₂)₀₋₆het, -C(O)-(CH₂)₁₋₆het, ou

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

U é como mostrado na fórmula (II):



- 25 em que

n é 0 a 5;

X é -CH ou N;

Ra e Rb são independentemente um átomo de O, S ou N ou alquila C₀-C₈,

em que um ou mais dos átomos de carbono na cadeia de alquila podem ser substituídos por um heteroátomo selecionado de O, S ou N, e onde a alquila pode ser não-substituída ou substituída;

Rd é selecionado de:

- 5 (a) -Re - Q - (Rf)_p(Rg)_q; ou
(b) Ar₁-D- Ar₂,

em que

p e q são independentemente 0 ou 1;

Re é alquila C₁-C₈ ou alquilideno e

- 10 Re que pode ser não-substituído ou substituído;

Q é N, O, S, S(O), ou S(O)₂;

Ar₁ e Ar₂ são arila ou het substituídos ou não-substituídos;

Rf e Rg são cada independentemente H, -alquila C₁-C₁₀, alquilarila C₁-C₁₀,

-OH, -O-alquila C₁-C₁₀, -(CH₂)₀₋₆cicloalquila C₃-C₇, -O-(CH₂)₀₋₆arila, fenila,

- 15 arila, fenil-fenila, -(CH₂)₁₋₆het, -O-(CH₂)₁₋₆het, -OR₁₁, -C(O)-R₁₁, -C(O)-N(R₁₁)(R₁₂), -N(R₁₁)(R₁₂), -S-R₁₁, -S(O)-R₁₁, -S(O)₂-R₁₁, -S(O)₂-NR₁₁R₁₂, -NR₁₁-S(O)₂-R₁₂, S-alquila C₁-C₁₀, aril-alquila C₁-C₄, het-alquila C₁-C₄, em que alquila, cicloalquila, het e arila são não-substituídas ou substituídas, -SO₂-alquila C₁-C₂, -SO₂-alquilfenila C₁-C₂, -O-alquila C₁-C₄, ou

- 20 Rg e Rf formam um anel selecionado de het ou arila;

D é -CO-, -C(O)-alquilenos C₁-C₇ ou arileno, -CF₂-, -O-, -S(O)_r, onde r é 0 a 2, 1,3-dioxolano ou alquila C₁-C₇-OH, onde alquila, alquilenos ou arileno podem ser não-substituídos ou substituídos com um ou mais halogênios, OH, -O-alquila C₁-C₆, -S-alquila C₁-C₆ ou -CF₃, ou

- 25 D é -N(Rh), em que Rh é H, alquila C₁-C₇ (não-substituída ou substituída), arila, -O(cicloalquila C₁-C₇) (não-substituída ou substituída), C(O)-alquila C₁-C₁₀, C(O)-alquila C₀-C₁₀-arila, C-O-alquila C₁-C₁₀, C-O-alquila C₀-C₁₀-arila ou SO₂-alquila C₁-C₁₀, SO₂-(alquilarila C₀-C₁₀);

Rc é H, ou

- 30 Rc e Rd podem juntos formar uma cicloalquila ou het, onde se Rd e Rc formam uma cicloalquila ou het, R₅ é ligado ao anel formado em um átomo de C ou N;

R_6 , R_7 , R'_6 e R'_7 são cada independentemente H, -alquila C_1 - C_{10} , -alcóxi C_1 - C_{10} , aril-alcóxi C_1 - C_{10} , -OH, -O-alquila C_1 - C_{10} , $-(CH_2)_{0-6}$ cicloalquila C_3 - C_7 , -O- $(CH_2)_{0-6}$ arila, fenila, $-(CH_2)_{1-6}$ het, -O- $(CH_2)_{1-6}$ het, -OR₁₁, -C(O)-R₁₁, -C(O)-N(R₁₁)(R₁₂), -N(R₁₁)(R₁₂), -S-R₁₁, -S(O)-R₁₁, -S(O)₂-R₁₁, -S(O)₂-NR₁₁R₁₂,
5 -NR₁₁-S(O)₂-R₁₂, em que alquila, cicloalquila e arila são não-substituídas ou substituídas; e

R_6 , R_7 , R'_6 e R'_7 podem ser unidos para formar um sistema de anel,
em que

R_{11} e R_{12} são independentemente H, alquila C_1 - C_{10} , $-(CH_2)_{0-6}$ cicloalquila C_3 -
10 C_7 , $-(CH_2)_{0-6}(CH)_{0-1}$ (arila)₁₋₂, -C(O)-alquila C_1 - C_{10} , -C(O)- $(CH_2)_{1-6}$ cicloalquila C_3 - C_7 , -C(O)-O- $(CH_2)_{0-6}$ arila, -C(O)- $(CH_2)_{0-6}$ O-fluorenila, -C(O)-NH- $(CH_2)_{0-6}$ arila, -C(O)- $(CH_2)_{0-6}$ arila, -C(O)- $(CH_2)_{1-6}$ het, -C(S)-alquila C_1 - C_{10} , -C(S)- $(CH_2)_{1-6}$ cicloalquila C_3 - C_7 , -C(S)-O- $(CH_2)_{0-6}$ arila, -C(S)- $(CH_2)_{0-6}$ O-fluorenila, -C(S)-NH- $(CH_2)_{0-6}$ arila, -C(S)- $(CH_2)_{0-6}$ arila, -C(S)- $(CH_2)_{1-6}$ het, em que alquila,
15 cicloalquila e arila são não-substituídas ou substituídas, ou

R_{11} e R_{12} são um substituinte que facilita o transporte da molécula através de uma membrana celular, ou

R_{11} e R_{12} , juntamente com o átomo de nitrogênio, formam het,
em que

20 os substituintes de alquila de R_{11} e R_{12} podem ser não-substituídos ou substituídos por um ou mais substituintes selecionados de alquila C_1 - C_{10} , halogênio, OH, -O-alquila C_1 - C_6 , -S-alquila C_1 - C_6 ou -CF₃;

substituintes de cicloalquila substituída de R_{11} e R_{12} são substituídos por um ou mais substituintes selecionados de um alceno C_1 - C_{10} , alquila C_1 - C_6 , halogênio, OH, -O-alquila C_1 - C_6 , -S-alquila C_1 - C_6 ou -CF₃; e
25

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

ou sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo.

30 Os termos gerais usados mais acima e em seguida preferivelmente têm dentro do contexto desta descrição os significados seguintes, a menos que de outro modo indicado:

"Arla" é um radical aromático tendo 6 a 14 átomos de carbono, que podem ser fundidos ou não fundidos, e que é não-substituído ou substituído por 1 ou mais, preferivelmente 1 ou 2 substituintes, em que os substituintes são como descritos abaixo. "Arla" preferido é fenila, naftila ou indanila.

5 "Het" refere-se à heteroarila e anéis heterocíclicos e anéis fundidos contendo anéis heterocíclicos aromáticos e não-aromáticos. "Het" é um anel heterocíclico de 5 a 7 membros contendo 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O e S, ou um sistema de anel fundido de 8 a 12 membros incluindo pelo menos um anel heterocíclico de 5 a 7 membros contendo 1, 2 ou 3

10 heteroátomos selecionados de N, O e S. Substituintes de het adequados incluem pirrolidila, tetra-hidrofurila, tetra-hidrotiofuranila, piperidila, piperazila, tetra-hidropiranila, morfilino, 1,3-diazapano, 1,4-diazapano, 1,4-oxazepano, 1,4-oxatiapano, furila, tienila, pirrol, pirazol, triazol, 1,2,3-triazol, tetrazolila, oxadiazol, tiofeno, imidazol, pirrolidina, pirrolidona, tiazol, oxazol, piridina,

15 pirimidina, isoxazolila, pirazina, quinolina, isoquinolina, piridopirazina, pirrolopiridina, furopiridina, indol, benzofurano, benzotiofurano, benzindol, benzoxazol, pirroloquinolina não-substituídos e substituídos e similares. Os substituintes de het são não-substituídos ou substituídos em um átomo de carbono por halogênio, especialmente flúor ou cloro; hidróxi; alquila C₁-C₄, tal como

20 metila e etila; alcóxi C₁-C₄, especialmente metóxi e etóxi; nitro; -O-C(O)-alquila C₁-C₄ ou -C(O)-O-alquila C₁-C₄ ou em um nitrogênio por alquila C₁-C₄, especialmente metila ou etila; -O-C(O)-alquila C₁-C₄ ou -C(O)-O-alquila C₁-C₄, tal como carbometóxi ou carboetóxi.

Quando dois substituintes juntamente com um nitrogênio comu-

25 mente ligado são het, é entendido que o anel heterocíclico resultante é um anel contendo nitrogênio, tal como aziridina, azetidina, azol, piperidina, piperazina, morfilina, pirrol, pirazol, tiazol, oxazol, piridina, pirimidina, isoxazolila e similares.

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

30 cloro.

A menos que de outro modo especificado "alquila" inclui alquila de cadeia reta ou ramificada, tal como metila, etila, n-propila, isopropila, n-

butila, sec-butila, terc-butila, n-pentila e pentila ramificada, n-hexila e hexila ramificada e similares.

Um grupo "cicloalquila" significa cicloalquila C₃-C₁₀ tendo átomos de carbono de 3 a 8 anéis e pode ser, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, 5 ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila ou ciclo-octila. Preferivelmente, cicloalquila é ciclo-heptila. O grupo cicloalquila pode ser não-substituído ou substituído com qualquer um dos substituintes definidos abaixo, preferivelmente halo, hidróxi ou alquila C₁-C₄, tal como metila.

Os resíduos de aminoácido incluem um resíduo de um aminoácido padrão, tal como alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutâmico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptofano, tirosina e valina. Os resíduos de aminoácido também incluem as cadeias laterais de aminoácidos incomuns e modificados. Aminoácidos incomuns e modificados são conhecidos àqueles versados na técnica [ver, por exemplo, Fields, Tiam e Barany, Synthetic Peptides A Users Guide, University of Wisconsin Biochemistry Center, Capítulo 3, (1992)] e incluem aminoácidos, tais como 4-hidroxirolina, 5-hidroxisina, desmosina, beta (β)-alanina, ácido alfa (α)-, gama (γ)- e β-aminobutírico, homocisteína, homosserina, citrulina, ornitina, 20 ácido 2- ou 3-amino adípico, ácido 6-aminocapróico, ácido 2- ou 3-aminoisobutírico, ácido 2,3-diaminopropiônico, difenilalanina, hidroxiprolina e similares. Se a cadeia lateral do resíduo de aminoácido contém um grupo derivável, tal como COOH, -OH ou amino, a cadeia lateral pode ser derivada por um substituinte que reage com o grupo derivável. Por exemplo, aminoácidos ácidos, como ácido aspártico e glutâmico, ou cadeias laterais substitu- 25 ídas por hidróxi, como aquelas de serina ou treonina, podem ser derivados para formar um éster, ou cadeias laterais de amino podem formar derivados de amida ou alquilamino. Em particular, o derivado pode ser um substituinte que facilita o transporte através de uma membrana celular. Além disso, 30 qualquer grupo ácido carboxílico no resíduo de aminoácido, por exemplo, um grupo ácido α-carboxílico, pode ser derivado como debatido acima para formar um éster ou amida.

Substituintes que facilitam o transporte da molécula através de uma membrana celular são conhecidos àqueles versados nas técnicas de química medicinal. Ver, por exemplo, Gangewar *et al.*, Drug Dis Today, Vol. 2, pp. 148-155 (1997); e Bundgaard e Moss, Pharma Res, Vol. 7, p. 885 (1990). Geralmente, tais substituintes são substituintes lipofílicos. Tais substituintes lipofílicos incluem uma alquila C₆-C₃₀, que é saturada, monoinsaturada, poli-insaturada, incluindo polieno interrompido por metileno, fenila, fenila que é substituído por um ou dois grupos alquila C₁-C₈, cicloalquila C₅-C₉, cicloalquila C₅-C₉, que é substituída por um ou dois grupos alquila C₁-C₈, -X₁-fenila, -X₁-fenila, que é substituído no anel de fenila por um ou dois grupos alquila C₁-C₈, X₁-cicloalquila C₅-C₉ ou X₁-cicloalquila C₅-C₉, que é substituído por um ou dois grupos alquila C₁-C₈, onde X₁ é alquila C₁-C₂₄, que é saturada, monoinsaturada ou poli-insaturada e de cadeia reta ou ramificada.

Não-substituído é intencionado a significar que o hidrogênio é o único substituinte.

Qualquer um dos grupos arila, het, alquila, cicloalquila, ou heterocíclicos definidos acima podem ser não-substituídos ou independentemente substituídos por até 4, preferivelmente 1, 2 ou 3 substituintes, selecionados do grupo consistindo em: halo, tal como Cl ou Br; hidróxi; alquila inferior, tal como alquila inferior C₁-C₃; alquila inferior, que pode ser substituída com qualquer um dos substituintes definidos aqui; alquenila inferior; alquinila inferior; alcanóila inferior; alcóxi, tal como metóxi, arila, tal como fenila ou benzila; arila substituído, tal como flúor fenila ou metóxi fenila; amino; amino mono- ou di-substituído; amino alquila inferior, tal como dimetilamino; acetil amino; amino alcóxi inferior, tal como etoxiamina; nitro; ciano; ciano alquila inferior; carbóxi; carbóxi esterificado, tal como alcóxi inferior carbonila, por exemplo, metóxi carbonila; n-propóxi carbonila ou iso-propóxi carbonila; alcanóila; benzoíla; carbamoíla; carbamoíla N-mono- ou N,N-di-substituída; carbamatos; ésteres do ácido alquil carbâmico; amidino; guanidina; ureia; ureído; mercapto; sulfo; alquiltio inferior; sulfoamino; sulfonamida; benzossulfonamida; sulfonato; sulfanil alquila inferior, tal como metil sulfanila; sulfoamino; sulfonamida substituída ou não-substituída, tal como benzo sulfonami-

da; sulfonato substituído ou não-substituído, tal como sulfonato de cloro-
fenila; alquilsulfinila inferior; fenilsulfinila; fenil-alquilsulfinila inferior; alquilfe-
nilsulfinila; alcanossulfonila inferior; fenilsulfonila; fenil-alquilsulfonila inferior;
5 inferior, tal como especialmente trifluorometanossulfonila; fosfono
(-P(=O)(OH)₂); hidróxi-alcóxi fosforila inferior ou di-alcoxifosforila inferior; u-
reia substituída, tal como 3-triflúor-metil-fenil ureia; éster do ácido alquil car-
bâmico ou carbamatos, tais como etil-N-fenil-carbamato ou -NR₄R₅,
em que

10 R₄ e R₅ podem ser os mesmos ou diferentes e são independentemente H;
alquila inferior, por exemplo, metila, etila ou propila, ou
R₄ e R₅, juntamente com o átomo de N, formam um anel heterocíclico de 3 a
8 membros contendo 1 a 4 átomos de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, por
exemplo, piperazinila, pirazinila, alquil-piperazinila inferior, piridila, indolila,
15 tiofenila, tiazolila, n-metil piperazinila, benzotiofenila, pirrolidinila, piperidino
ou imidazolinila, onde o anel heterocíclico pode ser substituído com qualquer
um dos substituintes definidos aqui.

Preferivelmente, os grupos alquila, cicloalquila, arila ou het men-
cionados acima podem ser substituídos por halogênio, carbonila, tiol, S(O),
20 S(O₂), -OH, -SH, -OCH₃, -SCH₃, -CN, -SCN ou nitro.

Onde a forma plural é usada para os compostos, sais, prepara-
ções farmacêuticas, doenças e similares, esta é intencionada a significar
também um único composto, sal ou similares.

Estará evidente a uma pessoa versada na técnica quando um
25 composto da invenção pode existir como uma forma de sal, especialmente
como um sal de adição de ácido ou um sal de adição de base. Quando um
composto pode existir em uma forma de sal, tais formas de sal são incluídas
dentro do escopo da invenção. Embora qualquer forma de sal possa ser útil
em manipulações químicas, tais como procedimentos de purificação, apenas
30 sais farmacêuticamente aceitáveis são úteis para produtos farmacêuticos.

Sais farmacêuticamente aceitáveis incluem, quando apropriado,
sais de adição de base e sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitá-

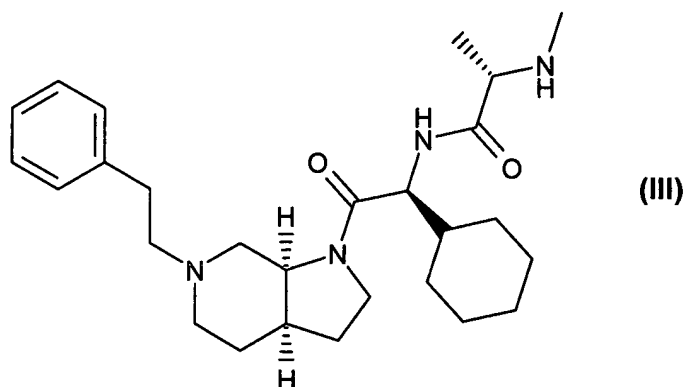
veis, por exemplo, sais de metal, tais como sais de metal alcalino e alcalino-terroso; sais de amônio; sais de adição de amina orgânica; sais de adição de aminoácido; e sais de sulfonato. Sais de adição de ácido incluem sais de adição de ácido inorgânico tais como cloridrato, sulfato e fosfato; e sais de adição de ácido orgânico, tais como alquil sulfonato, arilsulfonato, acetato, maleato, fumarato, tartarato, citrato e lactato. Exemplos de sais de metal são sais de metal alcalino, tais como sal de lítio, sal de sódio e sal de potássio; sais de metal alcalino-terroso, tais como sal de magnésio e sal de cálcio, sal de alumínio e sal de zinco. Exemplos de sais de amônio são sal de amônio e sal de tetrametilamônio. Exemplos de sais de adição de amina orgânica são sais com morfolina e piperidina. Exemplos de sais de adição de aminoácido são sais com glicina, fenilalanina, ácido glutâmico e lisina. Sais de sulfonato incluem sais de mesilato, tosilato e ácido benzenossulfônico.

Em virtude do relacionamento próximo entre os compostos na forma livre e aqueles na forma de seus sais, incluindo aqueles sais que podem ser usados como intermediários, por exemplo, na purificação ou identificação dos compostos, tautômeros ou misturas tautoméricas e seus sais, qualquer referência aos compostos mais acima e em seguida especialmente os compostos da fórmula (I), deve ser entendida como também referindo-se aos tautômeros correspondentes destes compostos, especialmente de compostos da fórmula (I), misturas tautoméricas destes compostos, especialmente de compostos da fórmula (I), ou sais de qualquer um destes, conforme apropriado e conveniente e se não mencionado de outro modo.

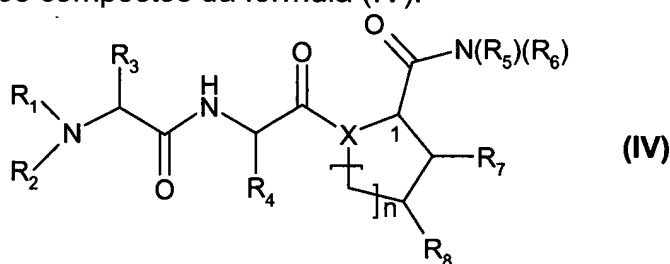
Qualquer átomo de carbono assimétrico pode estar presente na configuração[®], (S) ou (R,S), preferivelmente na configuração[®] ou (S). Substituintes em um anel em átomos com ligações saturadas, se possível, podem estar presentes na forma cis (=Z-) ou trans (=E-). Os compostos assim podem estar presentes como misturas de isômeros ou preferivelmente como isômeros puros, preferivelmente como enantiômero-diaistereômeros puros ou enantiômeros puros.

Compostos dentro do escopo da fórmula (I) e o processo para sua fabricação são descritos na WO 05/097791 publicada em 20 de outubro

de 2005, que é por meio desta incorporada no presente pedido por referência. Um composto preferido dentro do escopo da fórmula (I) é N-[1-ciclohexil-2-oxo-2-(6-fenil-octa-hidro-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il-etil]-2-metilamino-propionamida da fórmula (III):



5 Compostos adicionais que inibem a ligação da proteína Smac a IAPs incluem os compostos da fórmula (IV):



em que

R₁ é H;

R₂ é H, alquila C₁-C₄, que é não-substituída ou substituída por um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, -SH, -OCH₃, -SCH₃, -CN, -SCN e nitro;

R₃ é H, -CF₃, -C₂F₅, -CH₂-Z, em que Z é H, -OH, F, Cl, -CH₃, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂F ou -CH₂OH, ou

R₂ e R₃, juntamente com o nitrogênio, formam um anel heteroalifático C₃-C₆;

15 R₄ é alquila de cadeia reta C₁-C₁₆, alquila de cadeia ramificada C₃-C₁₀, -(CH₂)₀₋₆cicloalquila C₃-C₇, -(CH₂)₁₋₆Z₁, -(CH₂)₀₋₆fenila e -(CH₂)₀₋₆het, em que os substituintes de alquila, cicloalquila e fenila são não-substituídas ou substituídas,

em que

20 Z₁ é -N(R₉)-C(O)-alquila C₁-C₁₀, -N(R₉)-C(O)-(CH₂)₁₋₆cicloalquila C₃-C₇,

- N(R₉)-C(O)-(CH₂)₀₋₆fenila, -N(R₉)-C(O)-(CH₂)₁₋₆het, -C(O)-N(R₁₀)(R₁₁), -C(O)-O-alquila C₁-C₁₀, -C(O)-O-(CH₂)₁₋₆cicloalquila C₃-C₇, -C(O)-O-(CH₂)₀₋₆fenila, -C(O)-O-(CH₂)₁₋₆het, -O-C(O)-alquila C₁-C₁₀, -O-C(O)-(CH₂)₁₋₆cicloalquila C₃-C₇, -O-C(O)-(CH₂)₀₋₆fenila, -O-C(O)-(CH₂)₁₋₆het, em que os substituintes de
- 5 alquila, cicloalquila e fenila são não-substituídas ou substituídas, em que
- R₉ é H, -CH₃, -CF₃, -CH₂OH ou CH₂Cl;
- R₁₀ e R₁₁ são cada independentemente H, alquila C₁-C₄, cicloalquila C₃-C₇, -(CH₂)₁₋₆cicloalquila C₃-C₇, -(CH₂)₀₋₆fenila, em que os substituintes de alquila,
- 10 cicloalquila e fenila são não-substituídas ou substituídas, ou
- R₁₀ e R₁₁, juntamente com o nitrogênio, são het;
- het é um anel heterocíclico de 5 a 7 membros contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados de N, O e S, ou um sistema de anel fundido de 8 a 12 membros incluindo pelo menos um anel heterocíclico de 5 a 7 membros con-
- 15 tendo 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados de N, O e S, anel heterocíclico ou sistema de anel fundido este que é não-substituído ou substituído em um átomo de carbono por halogênio, hidróxi, alquila C₁-C₄, alcóxi C₁-C₄, nitro, -O-C(O)-alquila C₁-C₄ ou -C(O)-O-alquila C₁-C₄ ou em um nitrogênio por alquila C₁-C₄, -O-C(O)-alquila C₁-C₄ ou -C(O)-O-alquila C₁-C₄;
- 20 X é CH ou N;
- R₅ é H, alquila C₁-C₁₀, cicloalquila C₃-C₇, -(CH₂)₁₋₆cicloalquila C₃-C₇, -alquila C₁-C₁₀-arila, -(CH₂)₀₋₆cicloalquila C₃-C₇-(CH₂)₀₋₆fenila, -(CH₂)₀₋₄CH-((CH₂)₁₋₄fenila)₂, -(CH₂)₀₋₆CH(fenila)₂, -C(O)-alquila C₁-C₁₀, -C(O)-(CH₂)₁₋₆cicloalquila C₃-C₇, -C(O)-(CH₂)₀₋₆fenila, -(CH₂)₁₋₆het, -C(O)-(CH₂)₁₋₆het, ou
- 25 R₅ é um resíduo de um aminoácido, em que os substituintes de alquila, cicloalquila, fenila e arila são não-substituídas ou substituídas;
- R₆ é H, metila, etila, -CF₃, -CH₂OH ou -CH₂Cl, ou
- R₅ e R₆, juntamente com o nitrogênio, são het;
- R₇ e R₈ são cis em relação ao substituinte de acila na única posição do anel e
- 30 são cada independentemente H, -alquila C₁-C₁₀, -OH, -O-alquila C₁-C₁₀, -(CH₂)₀₋₆cicloalquila C₃-C₇, -O-(CH₂)₀₋₆arila, fenila, -(CH₂)₁₋₆het, -O-(CH₂)₁₋₆het, -N(R₁₂)(R₁₃), -S-R₁₂, -S(O)-R₁₂, -S(O)₂-R₁₂, -S(O)₂-NR₁₂R₁₃, em que os substi-

tuintes de alquila, cicloalquila e arila são não-substituídas ou substituídas, em que

- R_{12} e R_{13} são independentemente H, alquila C_1-C_{10} , $-(CH_2)_{0-6}$ cicloalquila C_3-C_7 , $-(CH_2)_{0-6}(CH)_{0-1}$ (arila) $_{1-2}$, $-C(O)$ -alquila C_1-C_{10} , $-C(O)-(CH_2)_{1-6}$ cicloalquila C_3-C_7 , $-C(O)-O-(CH_2)_{0-6}$ arila, $-C(O)-(CH_2)_{0-6}O$ -fluorenila, $-C(O)-NH-(CH_2)_{0-6}$ arila, $-C(O)-(CH_2)_{0-6}$ arila, $-C(O)-(CH_2)_{1-6}$ het, em que os substituintes de alquila, cicloalquila e arila são não-substituídas ou substituídas; ou um substituinte que facilita o transporte da molécula através de uma membrana celular, ou
- 10 R_{12} e R_{13} , juntamente com o nitrogênio, são het; e arila é fenila ou naftila que é não-substituída ou substituída; n é 0, 1 ou 2; substituintes de alquila substituída são substituídos por um ou mais substituintes selecionados de uma ligação dupla, halogênio, OH, $-O$ -alquila C_1-C_6 ,
- 15 $-S$ -alquila C_1-C_6 e $-CF_3$; substituintes de cicloalquila substituída são substituídos por um ou mais substituintes selecionados de uma ligação dupla, alquila C_1-C_6 , halogênio, OH, $-O$ -alquila C_1-C_6 , $-S$ -alquila C_1-C_6 e $-CF_3$; e fenila ou arila substituídas são substituídas por um ou mais substituintes se-
- 20 lecionados de halogênio, hidróxi, alquila C_1-C_4 , alcóxi C_1-C_4 , nitro, $-CN$, $-O-C(O)$ -alquila C_1-C_4 e $-C(O)-O$ -alquila C_1-C_4 .

Não-substituído é intencionado a significar que o hidrogênio é o único substituinte.

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

A menos que de outro modo especificado substituintes de alquila incluem alquila de cadeia reta ou ramificada, tal como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, sec-butila, terc-butila, n-pentila e pentila ramificada, n-hexila e hexila ramificada e similares.

- 30 Substituintes de cicloalquila incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclo-pentila, ciclo-hexila e ciclo-heptila.

Compostos dentro do escopo da fórmula (VIII) e o processo para

sua fabricação são descritos na WO 04/005284, que é por meio desta incorporada no presente pedido por referência.

Em cada caso onde as citações dos pedidos de patente são dadas acima, a matéria objeto relativa aos compostos é por meio deste incorporada no presente pedido por referência. Compreendidos são do mesmo modo os sais farmacologicamente aceitáveis destes, os racematos, diastereoisômeros, enantiômeros, tautômeros correspondentes, assim como as modificações de cristal correspondentes dos compostos descritos acima onde presentes, por exemplo, solvatos, hidratos e polimorfos, que são descritos neste. Os compostos usados como ingredientes ativos nas combinações da invenção podem ser preparados e administrados como descrito nos documentos citados, respectivamente. Também dentro do escopo desta invenção está a combinação de mais do que dois ingredientes ativos separados como apresentado acima, isto é, uma combinação farmacêutica dentro do escopo desta invenção pode incluir três ingredientes ativos ou mais.

De acordo com as descobertas particulares da presente invenção, são fornecidos:

1. Uma combinação farmacêutica compreendendo:

a) um composto que inibe a ligação da proteína Smac a IAPs da fórmula (I) ou (IV); e
b) pelo menos um taxano.

2. Um método para tratar ou prevenir doença proliferativa em um paciente em necessidade deste, compreendendo a coadministração ao dito paciente, por exemplo, concomitantemente ou em sequência, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto que inibe a ligação da proteína Smac a IAPs da fórmula (I) ou (VIII) e um taxano. Exemplos de doenças proliferativas incluem, por exemplo, tumores, leucemias e mielomas.

3. Uma combinação farmacêutica como definida em 1) acima, por exemplo, para o uso em um método como definido em 2) acima.

4. Uma combinação farmacêutica como definida em 1) acima para o uso na preparação de um fármaco para o uso em um método como definido em 2) acima.

A utilidade da combinação da invenção em um método como especificado acima, pode ser demonstrada em métodos de teste em animais, assim como em clínica, por exemplo, de acordo com os métodos em seguida descritos.

5 Foi surpreendentemente descoberto agora que a combinação de um composto que inibe a ligação da proteína Smac a IAPs e um taxano possui propriedades terapêuticas, que a torna particularmente útil como um tratamento para doenças proliferativas.

10 Em uma outra modalidade, a presente invenção fornece um método para tratar doenças proliferativas compreendendo administrar a um mamífero em necessidade de tal tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz da combinação de compostos que inibem a ligação da proteína Smac a IAPs e um taxano ou sais farmacologicamente aceitáveis ou profármacos deste.

15 Em uma outra modalidade, compostos que inibem a ligação da proteína Smac a IAPs são selecionados de compostos das fórmulas (I) e (IV) como definido acima.

20 Preferivelmente, a presente invenção fornece um método para tratar mamíferos, especialmente seres humanos, que sofrem de doenças proliferativas compreendendo administrar a um mamífero em necessidade de tal tratamento uma quantidade inibitória da combinação de compostos que inibem a ligação da proteína Smac a IAPs e um taxano ou sais farmacologicamente aceitáveis deste.

25 Na presente descrição, o termo "tratamento" inclui tanto tratamento profilático quanto preventivo, assim como tratamento curativo ou supressivo de doença, incluindo tratamento de pacientes em risco de contrair a doença ou suspeito a ter contraído a doença, assim como pacientes doentes. Este termo inclui ainda o tratamento para o retardo da progressão da doença.

30 O termo "curativo:", como usado aqui, significa eficácia no tratamento de episódios contínuos envolvendo doenças proliferativas.

O termo "profilático" significa a prevenção do início ou reincidên-

cia de doenças envolvendo doenças proliferativas.

O termo "retardo da progressão", como usado aqui, significa a administração do composto ativo a pacientes estando em um pré-estágio ou em uma fase inicial da doença a ser tratada, em que pacientes, por exemplo, uma pré-forma da doença correspondente é diagnosticada ou que pacientes estão em uma condição, por exemplo, durante um tratamento médico ou uma condição que resulta de um acidente, sob a qual é provável que uma doença correspondente desenvolverá.

Esta faixa imprevisível de propriedades significa que o uso da combinação de um composto que inibe a ligação da proteína Smac a IAPs e taxanos são de interesse particular para a fabricação de um fármaco para o tratamento de doenças proliferativas.

Para demonstrar que a combinação de um composto que inibe a ligação da proteína Smac a IAPs e taxanos é particularmente adequada para o tratamento de doenças proliferativas com boa margem terapêutica e outras vantagens, experiências clínicas podem ser realizadas em uma maneira conhecida à pessoa versada.

A. Tratamento combinado

Uma combinação que compreende:

- (a) um taxano; e
- (b) um inibidor IAP, em que os ingredientes ativos estão presentes em cada caso na forma livre ou na forma de um sal farmacologicamente aceitável; e, opcionalmente, pelo menos um veículo farmacologicamente aceitável, será referida em seguida como uma COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO.

Estudos clínicos adequados são, por exemplo, estudos de escalonamento de dose, de rótulo aberto em pacientes com doenças proliferativas. Tais estudos provam em particular o sinergismo dos ingredientes ativos da COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO. Os efeitos benéficos podem ser determinados diretamente através dos resultados destes estudos que são conhecidos como tal a uma pessoa versada na técnica. Tais estudos são, em particular, adequados para comparar os efeitos de uma monoterapia usando os ingredientes ativos e uma COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO. Preferivelmente,

a dose de:

- agente (a) é escalonado até que a Dosagem Tolerada Máxima seja atingida; e
- agente (b) é administrada com uma dose fixa.

5 Alternativamente, o agente (a) é administrado em uma dose fixa e a dose de agente (b) é escalonada. Cada paciente recebe doses do agente (a) diariamente ou intermitente. A eficácia do tratamento pode ser determinada em tais estudos, por exemplo, depois de 12, 18 ou 24 semanas por avaliação de contagens de sintoma a cada 6 semanas.

10 A administração de uma COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA DA INVENÇÃO resulta não apenas em um efeito benéfico, por exemplo, um efeito terapêutico sinérgico, por exemplo, com referência ao alívio, progressão retardada de ou inibição dos sintomas, mas também em outros efeitos benéficos surpreendentes, por exemplo, menos efeitos colaterais, uma qualidade
15 melhorada de vida ou uma morbidez diminuída, comparado com uma aplicação de monoterapia de apenas um dos ingredientes farmacêuticamente ativos usados na combinação da invenção.

Um outro benefício é que as doses mais baixas dos ingredientes ativos da COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO podem ser usadas, por exemplo,
20 que as dosagens não precisam apenas frequentemente ser menores mas também são aplicadas menos frequentemente, que podem diminuir a incidência ou severidade de efeitos colaterais. Isto está de acordo com os desejos e necessidades dos pacientes a serem tratados.

Os termos "coadministração" ou "administração combinada" ou
25 similares como utilizado aqui são significados a abranger a administração dos agentes terapêuticos selecionados a um único paciente, e são intencionados a incluir regimes de tratamento em que os agentes não são necessariamente administrados pela mesma via de administração ou ao mesmo tempo.

É um objetivo desta invenção fornecer uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade, que é conjuntamente terapêuticamente eficaz em alvejar ou prevenir doenças proliferativas uma COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO. Nesta composição, os agentes (a) e (b) podem ser ad-

30

ministrados juntos, um depois do outro ou separadamente em uma forma de dosagem unitária combinada ou em duas formas de dosagem unitária separadas. A forma de dosagem unitária também pode ser uma combinação fixa.

5 As composições farmacêuticas para a administração separada de agentes (a) e (b) ou para a administração em uma combinação fixa, isto é, uma única composição galênica compreendendo pelo menos dois parceiros de combinação (a) e (b), de acordo com a invenção podem ser preparadas em uma maneira conhecida por si e são aquelas adequadas para a administração enteral, tal como oral ou retal, e parenteral a mamíferos (animais de
10 sangue quente), incluindo seres humanos, compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um parceiro de combinação farmacologicamente ativo sozinho, por exemplo, como indicado acima, ou em combinação com um ou mais veículos ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis, especialmente adequados para a aplicação enteral ou parenteral.

15 Composições farmacêuticas adequadas contêm, por exemplo, de cerca de 0,1 % a cerca de 99,9 %, preferivelmente de cerca de 1 % a cerca de 60 %, do(s) ingrediente(s) ativo(s). Preparações farmacêuticas para a terapia de combinação para a administração enteral ou parenteral são, por exemplo, aquelas em formas de dosagem unitária, tais como comprimidos
20 revestidos com açúcar, comprimidos, cápsulas ou supositórios, ou ampolas. Se não indicado de outro modo, estas são preparadas em uma maneira conhecida por si, por exemplo, por meio de processos de mistura, granulação, revestimento com açúcar, dissolução ou liofilização. Será avaliado que o teor unitário de um parceiro de combinação contido em uma dose individual de
25 cada forma de dosagem não precisa constituir por si só uma quantidade eficaz visto que a quantidade eficaz necessária pode ser atingida por administração de uma pluralidade de unidades de dosagem.

Em particular, uma quantidade terapeuticamente eficaz de cada um do parceiro de combinação da combinação da invenção pode ser administrada simultânea ou sequencialmente e em qualquer ordem, e os componentes podem ser administrados separadamente ou como uma combinação
30 fixa. Por exemplo, o método de prevenir ou tratar doenças proliferativas de

acordo com a invenção pode compreender:

(i) administração do primeiro agente (a) na forma de sal livre ou farmacologicamente aceitável; e

5 (ii) administração de um agente (b) na forma de sal livre ou farmacologicamente aceitável,
simultânea ou sequencialmente em qualquer ordem, conjuntamente em quantidades terapêuticamente eficazes, preferivelmente em quantidades sinergicamente eficazes, por exemplo, em dosagens diárias ou intermitentes correspondendo às quantidades descritas aqui. Os parceiros de combinação
10 individuais da combinação da invenção podem ser administrados separadamente em tempos diferentes durante o curso da terapia ou concorrentemente em formas de combinação divididas ou únicas. Além disso, o termo administração também abrange o uso de um pró-fármaco de um parceiro de combinação que converte *in vivo* ao parceiro de combinação como tal. A
15 presente invenção portanto deve ser entendida como abrangendo todos os tais regimes de tratamento simultâneo ou alternado e o termo "administração" deve ser interpretado consequentemente.

O termo "uma preparação combinada", como usado aqui, define especialmente um "kit de partes" no sentido de que os parceiros de combinação (a) e (b) como definido acima podem ser dosados independentemente
20 ou pelo uso de combinações fixas diferentes com quantidades distinguidas dos parceiros de combinação (a) e (b), isto é, simultaneamente ou em pontos no tempo diferentes. As partes do kit de partes depois, por exemplo, podem ser administradas simultânea ou cronologicamente coordenadas, isto é
25 em pontos no tempo diferentes e com intervalos de tempo iguais ou diferentes para qualquer parte do kit de partes. A razão das quantidades totais do parceiro de combinação (a) para o parceiro de combinação (b) a ser administrado na preparação combinada pode ser variada, por exemplo, de modo a competir com as necessidades de uma subpopulação de paciente a ser
30 tratada ou as necessidades do único.

A dosagem eficaz de cada um dos parceiros de combinação utilizados na combinação da invenção pode variar dependendo do composto

ou composição farmacêutica particulares utilizados, do modo de administração, da condição que é tratada, da severidade da condição que é tratada. Assim, o regime de dosagem da combinação da invenção é selecionado de acordo com uma variedade de fatores incluindo a via de administração e a
5 função renal e hepática do paciente. Um clínico ou médico versados comum pode determinar e prescrever facilmente a quantidade eficaz dos ingredientes ativos únicos necessários para aliviar, agir contra ou parar o progresso da condição. A precisão ideal na obtenção da concentração dos ingredientes ativos dentro da faixa que produz eficácia sem toxicidade requer um regime
10 com base na cinética da disponibilidade dos ingredientes ativos aos sítios-alvo.

Dosagens diárias para o agente (a) ou (b), naturalmente, variarão dependendo de uma variedade de fatores, por exemplo do composto escolhido, da condição particular a ser tratada e do efeito desejado. Em geral, entretanto, resultados satisfatórios são obtidos na administração do agente (a) em taxas de dosagem diária da ordem de cerca de 0,03 a 5 mg/kg/dia, particularmente 0,1 a 5 mg/kg/dia, por exemplo, 0,1 a 2,5 mg/kg/dia, como uma única dose ou em doses divididas. Os agentes (a) e (b) podem ser administrados por qualquer via convencional, em particular,
15 enteralmente, por exemplo, oralmente, por exemplo, na forma de comprimidos, cápsulas, soluções para beber ou parenteralmente, por exemplo, na forma de soluções ou suspensões injetáveis. Formas de dosagem unitária adequadas para a administração oral compreendem de cerca de 0,02 a 50 mg de ingrediente ativo, usualmente 0,1 a 30 mg, por exemplo, de agente
20 (a) ou (b), juntamente com um ou mais diluentes ou veículos farmacêuticamente aceitáveis conseqüentemente.

O agente (b) pode ser administrado a um ser humano em uma faixa de dosagem diária de 0,5 a 1000 mg. Formas de dosagem unitária adequadas para a administração oral compreendem de cerca de 0,1 a 500 mg
30 de ingrediente ativo, juntamente com um ou mais diluentes ou veículos farmacêuticamente aceitáveis conseqüentemente.

A administração de uma combinação farmacêutica da invenção

resulta não apenas em um efeito benéfico, por exemplo, um efeito terapêutico sinérgico, por exemplo, com referência à inibição da proliferação desregulada de células-tronco hematológicas ou diminuição da progressão de leucemias, tais como leucemia mieloide crônica (CML), leucemia linfocítica aguda (ALL) ou leucemia mieloide aguda (AML), ou o crescimento de tumores, mas também em outros efeitos benéficos surpreendentes, por exemplo, menos efeitos colaterais, uma qualidade melhorada de vida ou uma morbidez diminuída, comparado a uma monoterapia que aplica apenas um dos ingredientes farmacêuticamente ativos usados na combinação da invenção.

5
10 Um outro benefício é que doses mais baixas dos ingredientes ativos da combinação da invenção podem ser usadas, por exemplo, que as dosagens não precisam apenas frequentemente ser menores mas também são aplicadas menos frequentemente, ou podem ser usadas de modo a diminuir a incidência de efeitos colaterais. Isto está de acordo com os desejos e necessidades dos pacientes a serem tratados.

15
20 Combinações de compostos que inibem a ligação da proteína Smac a IAPs e taxanos podem ser combinadas, independentemente ou juntas, com um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis e, opcionalmente, um ou mais outros adjuvantes farmacêuticos convencionais e administradas enteralmente, por exemplo, oralmente, na forma de comprimidos, cápsulas, "caplets", etc. ou parenteralmente, por exemplo, intraperitoneal ou intravenosamente, na forma de soluções ou suspensões injetáveis estéreis. As composições enterais e parenterais podem ser preparadas por meios convencionais.

25
30 A combinação de compostos que inibem a ligação da proteína Smac a IAPs e taxanos pode ser usada sozinho ou combinada com pelo menos um outro composto farmacêuticamente ativo para o uso nestas patologias. Estes compostos ativos podem ser combinados na mesma preparação farmacêutica ou na forma de preparações combinadas "kit de partes" no sentido de que os parceiros de combinação podem ser dosados independentemente ou pelo uso de combinações fixas diferentes com quantidades distinguidas dos parceiros de combinação, isto é, simultaneamente ou em pon-

tos no tempo diferentes. As partes do kit de partes depois, por exemplo, podem ser administradas simultânea ou cronologicamente coordenadas, isto é em pontos no tempo diferentes e com intervalos de tempo iguais ou diferentes para qualquer parte do kit de partes. Exemplos não-limitantes de compostos que podem ser citados para o uso em combinação com a combinação de um composto que inibe a ligação da proteína Smac a IAPs e taxanos são fármacos quimioterápicos citotóxicos, tais como citosina arabinosida, daunorrubicina, doxorrubicina, ciclofosfamida, VP-16, ou imatinib etc. Além disso, a combinação de um composto que inibe a ligação da proteína Smac a IAPs e taxanos pode ser combinada com outros inibidores de transdução de sinal ou outros fármacos alvejados por oncogene com a expectativa de que sinergia significativa resultaria.

A COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO pode ser uma preparação combinada ou uma composição farmacêutica.

Além disso, a presente invenção refere-se a um método de tratar um animal de sangue quente tendo uma doença proliferativa compreendendo administrar ao animal uma COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO em uma quantidade que é terapeuticamente eficaz contra a dita doença proliferativa.

Além disso, a presente invenção pertence ao uso de uma COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO para o tratamento de uma doença proliferativa e para a preparação de um fármaco para o tratamento de uma doença proliferativa.

Além disso, a presente invenção fornece um pacote comercial compreendendo como ingredientes ativos a COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO, juntamente com instruções para o uso simultâneo, separado ou sequencial desta no retardo da progressão ou tratamento de uma doença proliferativa.

Modalidades preferidas da invenção são representadas por combinações compreendendo:

- composto I e paclitaxel;
- composto IV e paclitaxel;
- composto I e docetaxel; e
- composto IV e docetaxel.

Em outros aspectos, a presente invenção fornece:

- uma combinação que compreende:
 - (a) uma COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO, em que os ingredientes ativos estão presentes em cada caso na forma livre ou na forma de um sal farmacologicamente aceitável ou qualquer hidrato deste; e, opcionalmente,
 - 5 (b) pelo menos um veículo farmacologicamente aceitável; para o uso simultâneo, separado ou sequencial;
- uma composição farmacêutica compreendendo:
 - (a) uma quantidade que é conjuntamente terapeuticamente eficaz contra uma doença proliferativa de uma COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO;
 - 10 e
 - (b) pelo menos um veículo farmacologicamente aceitável;
- o uso de uma COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO para o tratamento de uma doença proliferativa;
- 15 • o uso de uma COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO para a preparação de um fármaco para o tratamento de uma doença proliferativa;
- o uso de uma COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO em que o composto que inibe a ligação da proteína Smac a IAPs é um composto da fórmula (I);
- e
- 20 • o uso de COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO em que o composto que inibe a ligação da proteína Smac a IAPs é um composto da fórmula (IV).

Em particular, a presente invenção refere-se a uma combinação compreendendo:

- (a) um taxano; e
- 25 (b) um composto que inibe a ligação da proteína Smac a IAPs.

Além disso, em particular, a presente invenção refere-se a uma preparação combinada, que compreende:

- (a) uma ou mais formas de dosagem unitária de um taxano; e
- (b) uma ou mais formas de dosagem unitária de um composto
- 30 que inibe a ligação da proteína Smac a IAPs.

Além disso, em particular, a presente invenção pertence ao uso de uma combinação compreendendo:

(a) um taxano; e

(b) um composto que inibe a ligação da proteína Smac a IAPs para a preparação de um fármaco para o tratamento de uma doença proliferativa.

5 B. Doenças a Serem Tratadas

O termo "doença proliferativa" inclui mas não é restrito a tumores, psoríase, restenose, esclerodermite e fibrose.

O termo malignidade hematológica, em particular refere-se a leucemias, especialmente aquelas que expressam Bcr-Abl, c-Kit ou HDAC
10 (ou aquelas dependendo de Bcr-Abl, c-Kit ou HDAC) e inclui, mas não é limitado a, CML e ALL, especialmente a leucemia linfocítica aguda positiva para cromossomo Philadelphia (Ph+ALL), assim como leucemia resistente a Imatinib. Especialmente preferido é o uso das combinações da presente invenção para leucemias, tais como CML, ALL ou AML. O mais especialmente
15 preferido é o uso em doenças que mostram resistência a Imatinib e é vendido sob o nome Gleevec®.

O termo "uma doença de tumor sólido" especialmente significa câncer ovariano, câncer de mama, câncer do cólon e geralmente o trato gastrointestinal, câncer cervical, câncer pulmonar, por exemplo, câncer pulmonar de célula pequena e câncer pulmonar de célula não-pequena, câncer de
20 cabeça e pescoço, câncer de bexiga, câncer da próstata ou sarcoma de Kaposi.

As combinações de acordo com a invenção, que inibem as atividades de proteína quinase mencionadas, especialmente tirosina proteína
25 cinases mencionadas acima e abaixo, portanto podem ser usadas no tratamento de doenças dependentes de proteína quinase. Doenças dependentes de proteína quinase são especialmente doenças proliferativas, preferivelmente tumores benignos ou especialmente malignos, por exemplo, carcinoma dos rins, cérebro, fígado, glândulas adrenais, bexiga, mama, estômago
30 (especialmente tumores gástricos), ovários, cólon, reto, próstata, pâncreas, pulmões (especialmente SCLC), vagina ou tireoide, sarcoma, mieloma múltiplo, glioblastomas e numerosos tumores do pescoço e cabeça, assim como

leucemias; especialmente carcinoma do cólon ou adenoma colorretal, ou um tumor do pescoço e cabeça, uma hiperproliferação epidérmica, especialmente psoríase, hiperplasia prostática, uma neoplasia, especialmente de caráter epitelial, preferivelmente carcinoma mamário, ou uma leucemia. Elas são capazes de efetuar a regressão de tumores e para prevenir a formação de metástases tumorais e o crescimento de (também micro) metástases. Além disso elas podem ser usadas em hiperproliferação epidérmica, por exemplo, psoríase; em hiperplasia prostática; e no tratamento de neoplasias, especialmente de caráter epitelial, por exemplo, carcinoma mamário. Também é possível usar as combinações da presente invenção no tratamento de doenças do sistema imune à medida que várias ou, especialmente, tirosina proteína cinases individuais são envolvidas; além disso, as combinações da presente invenção podem ser usadas também no tratamento de doenças do sistema nervoso central ou periférico onde a transmissão de sinal por pelo menos uma tirosina proteína quinase, especialmente selecionada daquelas mencionadas especificamente, é envolvida.

Em CML, um deslocamento cromossômico reciprocamente equilibrado em células-tronco hematopoiéticas (HSCs) produz o gene híbrido Bcr-Abl. O último codifica a proteína de fusão Bcr-Abl oncogênica. Ao passo que Abl codifica uma proteína tirosina quinase firmemente regulada, que desempenha um papel fundamental na regulação da proliferação celular, aderência e apoptose, o gene de fusão Bcr-Abl codifica como quinase constitutivamente ativada, que transforma HSCs para produzir um fenótipo que exhibe proliferação clonal desregulada, capacidade reduzida para aderir ao estroma da medula óssea e uma resposta apoptótica reduzida a estímulos mutagênicos, que permitem que ele acumule progressivamente mais transformações malignas. Os granulócitos resultantes falham ao desenvolver-se em linfócitos maduros e são liberados na circulação, levando a uma deficiência nas células maduras e suscetibilidade aumentada à infecção. Inibidores competitivos de ATP de Bcr-Abl foram descritos que impedem a quinase de ativar vias mitogênicas e antiapoptóticas (por exemplo, P-3 quinase e STAT5), levando à morte das células de fenótipo de Bcr-Abl e fornecendo deste modo uma

terapia eficaz contra CML. As combinações da presente invenção são assim especialmente apropriadas para a terapia de doenças relacionadas à sua superexpressão, especialmente leucemias, tais como leucemias, por exemplo, CML ou ALL.

5 Em um sentido mais amplo da invenção, uma doença proliferativa inclui condições hiperproliferativas, tais como leucemias, hiperplasias, fibrose (especialmente pulmonar, mas também outros tipos de fibrose, tal como fibrose renal), angiogênese, psoríase, aterosclerose; e proliferação do músculo liso nos vasos sanguíneos, tal como estenose ou restenose a seguir de angioplastia. Em um outro aspecto as combinações da presente invenção podem ser usadas para tratar artrite.

10 As combinações da presente invenção também podem ser usadas para tratar ou prevenir distúrbios fibrogênicos, tais como esclerodermia (esclerose sistêmica); doenças associadas com agregação de proteína e formação amiloide, tal como doença de Huntington; inibição da replicação do vírus da hepatite C e tratamento do vírus da hepatite C; tratamento de tumores associados com infecção viral, tal como vírus do papiloma humano; e inibição dos vírus dependentes de proteínas de choque térmico.

20 As combinações da presente invenção inibem principalmente o crescimento de vasos sanguíneos e são assim, por exemplo, eficazes contra várias doenças associadas com angiogênese desregulada, especialmente doenças causadas por neovascularização ocular, especialmente retinopatias, tais como retinopatia diabética ou degeneração macular relacionada à idade; psoríase; haemangioblastoma, tal como haemangioma; distúrbios proliferativos de célula mesangial, tais como doenças renais crônicas ou agudas, por exemplo, nefropatia diabética; nefrosclerose maligna; síndromes de microangiopatia trombótica ou rejeição ao transplante; ou especialmente doença inflamatória renal, tal como glomerulonefrite, especialmente glomerulonefrite mesangioproliferativa; síndrome hemolítica-urêmica; nefropatia diabética; nefrosclerose hipertensa; ateroma; restenose arterial; doenças autoimunes; diabetes; endometriose; asma crônica; e especialmente doenças neoplásicas (tumores sólidos, mas também leucemias e outras malignidades hematológicas),

25

30

tais como especialmente câncer de mama, câncer do cólon, câncer pulmonar (especialmente câncer pulmonar de célula pequena), câncer da próstata ou sarcoma de Kaposi. Combinações da presente invenção inibem o crescimento de tumores e são especialmente adequadas para prevenir a propagação metastática de tumores e o crescimento de micrometástases.

As combinações da presente invenção em particular podem ser usadas para tratar:

(i) um tumor de mama; um tumor epidermoide, tal como um tumor de cabeça e/ou pescoço epidermoide ou um tumor da boca; um tumor pulmonar, por exemplo, um tumor pulmonar de célula pequena ou célula não-pequena; um tumor gastrointestinal, por exemplo, um tumor colorretal; ou um tumor geniturinário, por exemplo, um tumor da próstata, especialmente um tumor da próstata refratário hormonal;

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

(iii) um tumor que é refratário ao tratamento com outros produtos quimioterapêuticos devido à resistência a múltiplos fármacos.

Exemplo 1

A combinação de Docetaxel com um composto da fórmula (III) na linhagem de carcinoma ovariano SKOV3 resulta em sinergia significativa *in vitro*. A figura 1 indica atividade antiproliferativa do composto da fórmula (III) sozinho (linha de fundo), Docetaxel sozinho (coluna mais à esquerda) e combinações dos dois agentes através de uma faixa de dose.

A figura 2 é o isoblograma correspondente a 70 μ de inibição do crescimento.

Exemplo 2

A combinação de um composto da fórmula (III) e Paclitaxel tem atividade antitumor superior comparada a qualquer agente administrado como um único agente no modelo de câncer de mama ortotópico MDA-MB-231. Tumores estabelecidos foram tratados durante duas semanas com os regimes de dose indicados na figura 2.

Exemplo 3

A figura 4 indica que a atividade antiproliferativa de Taxol é dramaticamente realçada por combinação com um composto da fórmula (III) na linhagem de célula de melanoma A375. A curva de topo mostra a resposta de dose de Taxol sozinho em A375 no ensaio de proliferação de três dias.

- 5 Duas curvas de fundo mostram a resposta de dose de Taxol na presença de 6 μM ou 12 μM de composto da fórmula (III).

O composto da fórmula (III) não tem nenhuma atividade isolada no repouso em A375 (dados não-mostrados).

Exemplo 4

- 10 Os compostos inibidores IAP tais como LBW242 exibem atividade de agente único em um número limitado de linhagens de célula tumoral *in vitro*. Para determinar se um maior número de linhagens de célula são responsivos a um Inibidor IAP em combinação com Taxol, avaliações de resposta de dose de Taxol são realizadas na presença ou ausência de
- 15 LBW242 com 10 a 12 linhagens de célula tumoral representando os cânceres seguintes: pulmonar, ovariano, melanoma, pancreático. Os critérios usados para uma designação da atividade de combinação - aditividade ou sinergia - é um mínimo de uma mudança de potência de cinco vezes para a IC50 de Taxol em combinação com LBW242 em relação ao Taxol sozinho.
- 20 Linhagens de célula tumoral que são responsivas a LBW242 como uma monoterapia tais como MDA231 e SKOV3 também exibem atividade de combinação com Taxol. Em todos os tipos de câncer testados, as linhagens de célula tumoral são identificadas em que o composto Inibidor IAP não tem nenhuma atividade de agente único realça ainda a resposta ao Taxol.
- 25 Assim, a faixa de linhagens de célula tumoral sensíveis a LBW242 em combinação com um agente citotóxico é levemente maior do que a faixa responsiva como um único agente.

- LBW242, LCJ917, LCP656 e LCL161 são moléculas pequenas miméticas de Smac com afinidade nM para o domínio BIR3 de XIAP e CI-AP1. Visto que Proteínas Inibidoras de Apoptose (IAPs) são consideradas
- 30 proteger células tumorais da morte de célula apoptótica, foi esperado que tais agentes sensibilizariam células tumorais aos estímulos apoptóticos.

Interessantemente, tais agentes têm atividade antiproliferativa/indutora de apoptose como agentes únicos contra uma faixa estreita de linhagens de célula tumoral por razões que permanecem incertas. Para determinar se o espectro de linhagens de célula tumoral que responderam a estes agentes seria mais amplo em combinação com o fármaco citotóxico Taxol, foram sujeitos painéis de linhagens de célula tumoral representando vários cânceres humanos às análises de combinação *in vitro*.

Materiais e Métodos

Reagente MTS (#G1111; Promega) em PBS, pH 6 a 6,5. Metossulfato de Fenazina (PMS) (#P-5812; Sigma). Placas de cultura de tecido de 96 poços (#3585; Corning Costar). Meio de cultura celular RPMI 1640 (#22400-071; Invitrogen). Penicilina/Estreptomicina (#15140-122; Invitrogen). Soro Bovino Fetal (#10082-139; Invitrogen). (Nota: RPMI 1640 + 10 μ de FBS + Penicilina/Estreptomicina é "RPMI/10 μ de Meio completo de FBS"). 0,25 % de Tripsina-EDTA (#25200-056; Invitrogen). Os compostos Inibidores IAP LBW242, LCJ917, LCP656 e LCL161 são dissolvidos em DMSO em uma concentração de 10 mM e armazenados a -20°C. Linhagens de célula tumoral são adquiridas da ATCC.

Ensaio MTS

Proliferação celular/morte celular é analisada em 72 h. Ensaios de sal interno (MTS), 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenila)-2-(4-sulfonfenila)-2H-tetrazólio. Linhagens de célula tumoral são plaqueadas em densidades subconfluentes em formato de placa de 96 poços e deixadas aderir durante 12 a 16 horas. Cps depois são adicionados de acordo com os esquemas seguintes: i. Agentes quimioterapêuticos ou cps citotóxicos (Ctx) são adicionados sozinhos, em um esquema de titulação de 8 pontos/10 vezes de dose alta a baixa, em triplicata. ii. IAP-inibidor (NVP-LBW242) é adicionado sozinho, em uma única dose fixa (dose determinada em ensaios MTS isolados no repouso) em triplicata. iii. Agente Ctx (esquema de 8 pontos/10 vezes) e LBW242 (dose fixa única) são adicionados juntos, simultaneamente, em triplicata. Uma vez que toda a dosagem é concluída, as células são cultivadas durante um adicional de 72 horas. e depois avaliadas u-

sando o formato de MTS:

Dia 1

1. Plaquear as células em RPMI/10 % de meio Completo de FBS. Estabelecer o Tempo 0 (T.0) e placas Experimentais (EXP) conforme
5 apropriado para cada linhagem de célula. Cada placa conterà os poços isolados (Blank) do meio de cultura (CM) (200 ul/poço).

2. Uma placa "Blank" adicional conterà poços Blank: os 24 poços centrais conterão 12 poços com 100 ul de CM/reservatório e 12 poços com 110 ul de CM/reservatório. Todos os poços adjacentes conterão 200 ul de
10 CM/reservatório.

3. Trypsinizar as células a 37°C/5 μ de CO₂ durante até 5', resfriar bruscamente a tripsina com CM e depois plaquear as células em placas de 96 poços em 90 ul/poço. Semear as células em densidades apropriadas para cada linhagem de célula (densidades de célula apropriadas produzirão
15 crescimento celular ideal que é refletido em valores de OD 490 em T.0 entre 0,3 a 0,8). Adicionar 90 ul de CM aos 6 poços Blank na placa em T.0 e 200 ul de CM a todos os poços adjacentes. Adicionar 200 ul de CM a todos os poços externos em placas Exp. Cultivar as placas β 37°C/ 5 % de CO₂ durante 24 (placa em T.0) a 96 horas (placas EXP).

20 Dia 0

1. Adicionar reagentes MTS/PMS à(s) placa(s) em T.0. Misturar o suficiente de cada reagente (100 ul de PMS 500 uM por 2 ml de reagente MTS 333 ug/ml/placa de 96 poços) para 20 ul/poço. Adicionar 20 ul de mistura a cada poço & incubar a(s) placa(s) duas horas. @ 37°C/5 μ de CO₂. Ler
25 OD 490 nm usando o software SoftMax Pro em um Espectrofotômetro da Molecular Devices (Sunnyvale, CA). Calcular os valores em T.0 para cada linhagem de célula a ser avaliada gerando-se o valor médio das leituras de OD 490 nm de cada um dos poços de linhagem de célula em T.0 (6/linhagem de célula) e subtraindo os valores de OD 490 nm médios de poços Blank.
30

2. Dosar placa(s) EXP com Cdps apropriados em triplicata nos esquemas mostrados na figura 5. Incubar as placas a 37°C/5 μ de CO₂ du-

rante 72 horas.

Dia 3

1. Adicionar reagentes MTS/PMS à(s) Placa(s) EXP. Misturar o suficiente de cada reagente (100 ul de PMS 500 uM por 2 ml de reagente

5 MTS 333 ug/ml/placa de 96 poços) para 20 ul/poço. Adicionar 20 ul de mistura a cada poço & incubar a(s) placa(s) duas horas. @ 37°C/5 % de CO₂. Ler OD 490 nm usando o software SoftMax Pro em um Espectrofotômetro da Molecular Devices. Dados de MTS são gerados como descrito abaixo:

Calcular % de CG primeiro ponderando-se os resultados em triplicata (sub-

10 traindo valores médios em branco) como segue:

Se OD tratado > OD T.0, então: % de CG =

$$100X [(OD\ tratado - OD\ T.0) / (OD\ 72\ h\ não\ tratado - OD\ T.0)]$$

Se OD tratado < OD T.0, então: % de CG =

$$100X [(OD\ tratado - OD\ T.0) / OD\ T.0]$$

15 Seleção de Níveis de Dose de Inibidor IAP

Inibidores IAP são usados em uma única dose fixa de 10 uM (12 uM em ensaios mais iniciais) em linhagens onde o composto não mostra nenhum efeito (IC₅₀ > 10 uM) como um único agente.

Inibidores IAP são usados em uma única dose fixa produzindo

20 70 a 80 % de controle de crescimento celular (μ de CG) (entre dose de IC₂₀ a IC₃₀) em linhagens onde os compostos mostram atividade isolada no repouso moderada (IC₅₀ 1 a 10 uM) como um único agente.

Na maioria dos casos, doses fixas em linhagens de célula específicas são determinadas gerando-se dados empíricos em ensaios MTS.

25 Critérios para Classificação de Atividade de Combinação

Combinações exibindo uma mudança de potência ≥ 5 vezes na dose de IC₅₀ quando comparado com Taxol sozinho são contadas como um acerto de atividade de combinação contanto que sob condições similares LBW242 por si só não resultou em < 70 % de CG (IC₃₀).

30 Avaliação verdadeira da sinergia requer titulações de razão fixa de parceiros de combinação e determinação de índices de combinação. Os critérios acima não distinguem formalmente entre sinergia e aditividade.

Linhagens de Célula de Tumor Ovariano:

figura 5 Taxol + 100 nM de N-(1-ciclo-hexil-2-{2-[4-(4-flúor-benzoil)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida combinação em OVCAR-4

- 5 figura 6 Taxol + 1 uM de N-[1-ciclo-hexil-2-oxo-2-(6-fenetil-octa-hidro-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-etil]-2-metilamino-propionamida combinação em OVCAR-4

figura 7 Taxol + 10 uM de N-[1-ciclo-hexil-2-oxo-2-(6-fenetil-octa-hidro-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-etil]-2-metilamino-propionamida Combinações em

- 10 TOV 21G

figura 8 Taxol + 80 nM de N-[1-ciclo-hexil-2-oxo-2-(6-fenetil-octa-hidro-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-etil]-2-metilamino-propionamida combinações em SKOV-3

Linhagens Celulares de Câncer de Melanoma:

- 15 figura 9 Taxol + 10 uM de N-(1-ciclo-hexil-2-{2-[4-(4-flúor-benzoil)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida combinação em SKMEL-2

figura 10 Taxol + 10 uM de N-[1-ciclo-hexil-2-oxo-2-(6-fenetil-octa-hidro-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-etil]-2-metilamino-propionamida combinação em

- 20 SKMEL-2

figura 11 Taxol + 10 uM de N-[1-ciclo-hexil-2-oxo-2-(6-fenetil-octa-hidro-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-etil]-2-metilamino-propionamida combinação em MEWO

- 25 figura 12 Taxol + 10 uM de N-(1-ciclo-hexil-2-{2-[4-(4-flúor-benzoil)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida combinação em A375

figura 13 Taxol + 1 uM de N-[1-ciclo-hexil-2-(2-{2-[(4-flúor-fenila)-metil-amino]-piridin-4-il}-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-2-metilamino-propionamida combinação em A375

- 30 figura 14 Taxol + 6 uM de N-[1-ciclo-hexil-2-oxo-2-(6-fenetil-octa-hidro-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-etil]-2-metilamino-propionamida combinação em A375

figura 15 Taxol + 10 uM de N-(1-ciclo-hexil-2-{2-[5-(4-flúor-benzoil)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida combinação em A375

5 figura 16 Taxol + 10 uM de N-(1-ciclo-hexil-2-{2-[4-(4-flúor-benzoil)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida combinação em A375

figura 17 Taxol + 1 uM de N-[1-ciclo-hexil-2-(2-{2-[(4-flúor-fenila)-metil-amino]-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida combinação em A375

10 figura 18 Taxol + 10 uM de N-[1-ciclo-hexil-2-oxo-2-(6-fenetil-octa-hidro-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-etil]-2-metilamino-propionamida combinação em A375

15 figura 19 Taxol + 10 uM de N-(1-ciclo-hexil-2-{2-[5-(4-flúor-fenóxi)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida combinação em A375

Linhas de Célula de Tumor Pulmonar:

figura 20 Taxol + 10 uM de N-(1-ciclo-hexil-2-{2-[4-(4-flúor-benzoil)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida combinação em NCI-H2030

20 figura 21 Taxol + 2 uM de N-(1-ciclo-hexil-2-{2-[4-(4-flúor-benzoil)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida combinação em NCI-H23

25 figura 22 Taxol + 0,5 uM de N-[1-ciclo-hexil-2-oxo-2-(6-fenetil-octa-hidro-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-etil]-2-metilamino-propionamida combinação em SK-LU-1

figura 23 Taxol + 7 uM de N-(1-ciclo-hexil-2-{2-[4-(4-flúor-benzoil)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida combinação em NCI-H441

30 figura 24 Taxol + N-[1-ciclo-hexil-2-oxo-2-(6-fenetil-octa-hidro-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-etil]-2-metilamino-propionamida combinação em NCI-H441

figura 25 Taxol + 4 uM de N-(1-ciclo-hexil-2-{2-[4-(4-flúor-benzoil)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida combinação em A-

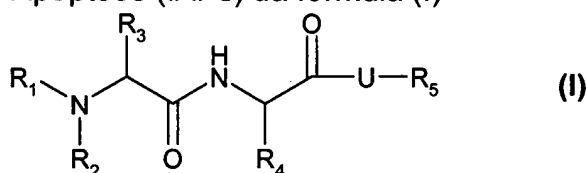
427

figura 26 Taxol + 10 uM de N-[1-ciclo-hexil-2-oxo-2-(6-fenetil-octa-hidro-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-etil]-2-metilamino-propionamida combinação em A-427

REIVINDICAÇÕES

1. Combinação farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende:

(a) um composto que inibe a ligação da proteína Smac a Proteínas Inibidoras de Apoptose (IAPs) da fórmula (I)



em que

R₁ é H, alquila C₁-C₄, alquenila C₁-C₄, alquinila C₁-C₄, ou cicloalquila C₃-C₁₀, que são não-substituídos ou substituídos;

R₂ é H, alquila C₁-C₄, alquenila C₁-C₄, alquinila C₁-C₄, ou cicloalquila C₃-C₁₀, que são não-substituídos ou substituídos;

R₃ é H, -CF₃, -C₂F₅, alquila C₁-C₄, alquenila C₁-C₄, alquinila C₁-C₄, -CH₂-Z, em que Z é H, -OH, F, Cl, -CH₃, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂F ou -CH₂OH, ou

R₂ e R₃, juntamente com o nitrogênio, formam um anel het;

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

em que

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

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

em que

R_8 é H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$ ou $-\text{CH}_2\text{Cl}$;

R_9 e R_{10} são cada independentemente H, alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$, cicloalquila $\text{C}_3\text{-C}_7$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}$ cicloalquila $\text{C}_3\text{-C}_7$, $-(\text{CH}_2)_{0-6}$ fenila, em que alquila, cicloalquila e fenila

5 são não-substituídas ou substituídas, ou

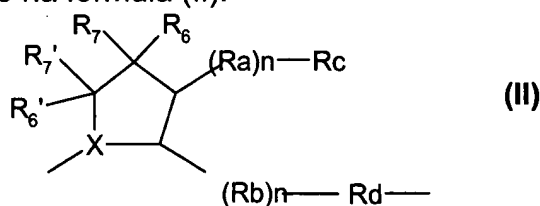
R_9 e R_{10} , juntamente com o nitrogênio, formam het;

R_5 é H, alquila $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, arila, fenila, cicloalquila $\text{C}_3\text{-C}_7$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}$ cicloalquila $\text{C}_3\text{-C}_7$, $-\text{alquila } \text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-arila}$, $-(\text{CH}_2)_{0-6}$ cicloalquila $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-(CH}_2)_{0-6}$ fenila, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH-((CH}_2)_{1-4}$ fenila) $_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{CH(fenila)}_2$, $-\text{indanila}$, $-\text{C(O)-alquila } \text{C}_1\text{-C}_{10}$,

10 $-\text{C(O)-}(\text{CH}_2)_{1-6}$ cicloalquila $\text{C}_3\text{-C}_7$, $-\text{C(O)-}(\text{CH}_2)_{0-6}$ fenila, $-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{C(O)-fenila}$, $-(\text{CH}_2)_{0-6}$ het, $-\text{C(O)-}(\text{CH}_2)_{1-6}$ het, ou

R_5 é um resíduo de um aminoácido, em que os substituintes de alquila, cicloalquila, fenila e arila são não-substituídas ou substituídas; e

U é como mostrado na fórmula (II):



15 em que

n é 0 a 5;

X é $-\text{CH}$ ou N ;

R_a e R_b são independentemente um átomo de O, S ou N ou alquila $\text{C}_0\text{-C}_8$, em que um ou mais dos átomos de carbono na cadeia de alquila podem ser

20 substituídos por um heteroátomo selecionado de O, S ou N, e onde a alquila pode ser não-substituída ou substituída;

R_d é selecionado de:

(a) $-\text{Re} - \text{Q} - (\text{Rf})_p(\text{Rg})_q$; ou

(b) $\text{Ar}_1\text{-D- Ar}_2$,

25 em que

p e q são independentemente 0 ou 1;

R_e é alquila $\text{C}_1\text{-C}_8$ ou alquilideno e

R_e que pode ser não-substituído ou substituído;

Q é N, O, S, S(O), ou S(O)₂;

Ar₁ e Ar₂ são arila ou het substituídos ou não-substituídos;

Rf e Rg são cada independentemente H, -alquila C₁-C₁₀, alquilarila C₁-C₁₀, -OH, -O-alquila C₁-C₁₀, -(CH₂)₀₋₆cicloalquila C₃-C₇, -O-(CH₂)₀₋₆arila, fenila, arila, fenil-fenila, -(CH₂)₁₋₆het, -O-(CH₂)₁₋₆het, -OR₁₁, -C(O)-R₁₁, -C(O)-N(R₁₁)(R₁₂), -N(R₁₁)(R₁₂), -S-R₁₁, -S(O)-R₁₁, -S(O)₂-R₁₁, -S(O)₂-NR₁₁R₁₂, -NR₁₁-S(O)₂-R₁₂, S-alquila C₁-C₁₀, aril-alquila C₁-C₄, het-alquila C₁-C₄, em que alquila, cicloalquila, het e arila são não-substituídas ou substituídas, -SO₂-alquila C₁-C₂, -SO₂-alquilfenila C₁-C₂, -O-alquila C₁-C₄, ou

10 Rg e Rf formam um anel selecionado de het ou arila;

D é -CO-, -C(O)-alquileno C₁-C₇ ou arileno, -CF₂-, -O-, -S(O)_r, onde r é 0 a 2, 1,3-dioxolano ou alquila C₁-C₇-OH, onde alquila, alquileno ou arileno podem ser não-substituídos ou substituídos com um ou mais halogênios, OH, -O-alquila C₁-C₆, -S-alquila C₁-C₆ ou -CF₃, ou

15 D é -N(Rh), em que Rh é H, alquila C₁-C₇ (não-substituída ou substituída), arila, -O(cicloalquila C₁-C₇) (não-substituída ou substituída), C(O)-alquila C₁-C₁₀, C(O)-alquila C₀-C₁₀-arila, C-O-alquila C₁-C₁₀, C-O-alquila C₀-C₁₀-arila ou SO₂-alquila C₁-C₁₀, SO₂-(alquilarila C₀-C₁₀);

Rc é H, ou

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

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

R₆, R₇, R'₆ e R'₇ podem ser unidos para formar um sistema de anel, em que

R₁₁ e R₁₂ são independentemente H, alquila C₁-C₁₀, -(CH₂)₀₋₆cicloalquila C₃-C₇, -(CH₂)₀₋₆(CH)₀₋₁(arila)₁₋₂, -C(O)-alquila C₁-C₁₀, -C(O)-(CH₂)₁₋₆cicloalquila

C₃-C₇, -C(O)-O-(CH₂)₀₋₆arila, -C(O)-(CH₂)₀₋₆O-fluorenila, -C(O)-NH-(CH₂)₀₋₆arila, -C(O)-(CH₂)₀₋₆arila, -C(O)-(CH₂)₁₋₆het, -C(S)-alquila C₁-C₁₀, -C(S)-(CH₂)₁₋₆cicloalquila C₃-C₇, -C(S)-O-(CH₂)₀₋₆arila, -C(S)-(CH₂)₀₋₆O-fluorenila, -C(S)-NH-(CH₂)₀₋₆arila, -C(S)-(CH₂)₀₋₆arila, -C(S)-(CH₂)₁₋₆het, em que alquila, cicloalquila e arila são não-substituídas ou substituídas, ou

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

R₁₁ e R₁₂, juntamente com o átomo de nitrogênio, formam het, em que

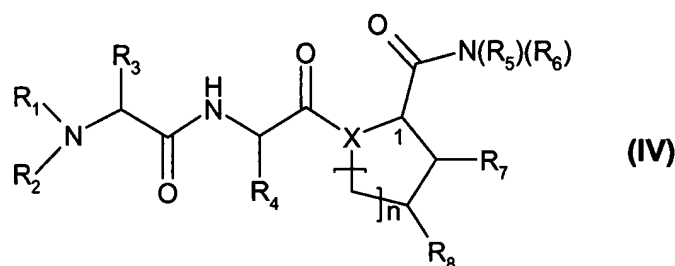
os substituintes de alquila de R₁₁ e R₁₂ podem ser não-substituídos ou substituídos por um ou mais substituintes selecionados de alquila C₁-C₁₀, halogênio, OH, -O-alquila C₁-C₆, -S-alquila C₁-C₆ ou -CF₃;

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

fenila ou arila substituídas de R₁₁ e R₁₂ são substituídas por um ou mais substituintes selecionados de halogênio, hidróxi, alquila C₁-C₄, alcóxi C₁-C₄, nitro, -CN, -O-C(O)-alquila C₁-C₄ e -C(O)-O-arila C₁-C₄;

ou sais farmacologicamente aceitáveis destes

ou (IV)



em que

R₁ é H;

R₂ é H, alquila C₁-C₄, que é não-substituída ou substituída por um ou mais substituintes selecionados de halogênio, -OH, -SH, -OCH₃, -SCH₃, -CN, -SCN e nitro;

R₃ é H, -CF₃, -C₂F₅, -CH₂-Z, em que Z é H, -OH, F, Cl, -CH₃, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂F ou -CH₂OH, ou

R_2 e R_3 , juntamente com o nitrogênio, formam um anel heteroalifático C_3-C_6 ; R_4 é alquila de cadeia reta C_1-C_{16} , alquila de cadeia ramificada C_3-C_{10} , $-(CH_2)_{0-6}$ cicloalquila C_3-C_7 , $-(CH_2)_{1-6}Z_1$, $-(CH_2)_{0-6}$ fenila e $-(CH_2)_{0-6}$ het, em que os substituintes de alquila, cicloalquila e fenila são não-substituídas ou substitu

5 tituídas,

em que

Z_1 é $-N(R_9)-C(O)$ -alquila C_1-C_{10} , $-N(R_9)-C(O)-(CH_2)_{1-6}$ cicloalquila C_3-C_7 , $-N(R_9)-C(O)-(CH_2)_{0-6}$ fenila, $-N(R_9)-C(O)-(CH_2)_{1-6}$ het, $-C(O)-N(R_{10})(R_{11})$,

10 $-C(O)-O$ -alquila C_1-C_{10} , $-C(O)-O-(CH_2)_{1-6}$ cicloalquila C_3-C_7 , $-C(O)-O-(CH_2)_{0-6}$ fenila, $-C(O)-O-(CH_2)_{1-6}$ het, $-O-C(O)$ -alquila C_1-C_{10} , $-O-C(O)-(CH_2)_{1-6}$ cicloalquila C_3-C_7 , $-O-C(O)-(CH_2)_{0-6}$ fenila, $-O-C(O)-(CH_2)_{1-6}$ het, em que os substituintes de alquila, cicloalquila e fenila são não-substituídas ou substitu

em que

R_9 é H, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$ ou CH_2Cl ;

15 R_{10} e R_{11} são cada independentemente H, alquila C_1-C_4 , cicloalquila C_3-C_7 , $-(CH_2)_{1-6}$ cicloalquila C_3-C_7 , $-(CH_2)_{0-6}$ fenila, em que os substituintes de alquila, cicloalquila e fenila são não-substituídas ou substitu

R_{10} e R_{11} , juntamente com o nitrogênio, são het;

het é um anel heterocíclico de 5 a 7 membros contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados de N, O e S, ou um sistema de anel fundido de 8 a 12

20 membros incluindo pelo menos um anel heterocíclico de 5 a 7 membros contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados de N, O e S, anel heterocíclico ou sistema de anel fundido este que é não-substituído ou substituído em um

átomo de carbono por halogênio, hidróxi, alquila C_1-C_4 , alcóxi C_1-C_4 , nitro,

25 $-O-C(O)$ -alquila C_1-C_4 ou $-C(O)-O$ -alquila C_1-C_4 ou em um nitrogênio por alquila C_1-C_4 , $-O-C(O)$ -alquila C_1-C_4 ou $-C(O)-O$ -alquila C_1-C_4 ;

X é CH ou N;

R_5 é H, alquila C_1-C_{10} , cicloalquila C_3-C_7 , $-(CH_2)_{1-6}$ cicloalquila C_3-C_7 , -alquila C_1-C_{10} -arila, $-(CH_2)_{0-6}$ cicloalquila C_3-C_7 - $(CH_2)_{0-6}$ fenila, $-(CH_2)_{0-4}CH-((CH_2)_{1-4}$

30 fenila) $_2$, $-(CH_2)_{0-6}CH$ (fenila) $_2$, $-C(O)$ -alquila C_1-C_{10} , $-C(O)-(CH_2)_{1-6}$ cicloalquila C_3-C_7 , $-C(O)-(CH_2)_{0-6}$ fenila, $-(CH_2)_{1-6}$ het, $-C(O)-(CH_2)_{1-6}$ het, ou

R_5 é um resíduo de um aminoácido, em que os substituintes de alquila, ci-

cicloalquila, fenila e arila são não-substituídas ou substituídas;

R_6 é H, metila, etila, $-CF_3$, $-CH_2OH$ ou $-CH_2Cl$, ou

R_5 e R_6 , juntamente com o nitrogênio, são het;

5 R_7 e R_8 são cis em relação ao substituinte de acila na única posição do anel e são cada independentemente H, -alquila C_1-C_{10} , -OH, -O-alquila C_1-C_{10} , $-(CH_2)_{0-6}$ cicloalquila C_3-C_7 , $-O-(CH_2)_{0-6}$ arila, fenila, $-(CH_2)_{1-6}$ het, $-O-(CH_2)_{1-6}$ het, $-N(R_{12})(R_{13})$, $-S-R_{12}$, $-S(O)-R_{12}$, $-S(O)_2-R_{12}$, $-S(O)_2-NR_{12}R_{13}$, em que os substituintes de alquila, cicloalquila e arila são não-substituídas ou substituídas,

10 em que

R_{12} e R_{13} são independentemente H, alquila C_1-C_{10} , $-(CH_2)_{0-6}$ cicloalquila C_3-C_7 , $-(CH_2)_{0-6}(CH)_{0-1}$ (arila) $_{1-2}$, $-C(O)$ -alquila C_1-C_{10} , $-C(O)-(CH_2)_{1-6}$ cicloalquila C_3-C_7 , $-C(O)-O-(CH_2)_{0-6}$ arila, $-C(O)-(CH_2)_{0-6}O$ -fluorenila, $-C(O)-NH-(CH_2)_{0-6}$ arila, $-C(O)-(CH_2)_{0-6}$ arila, $-C(O)-(CH_2)_{1-6}$ het, em que os substituintes de al-

15 quila, cicloalquila e arila são não-substituídas ou substituídas; ou um substituinte que facilita o transporte da molécula através de uma membrana celular, ou

R_{12} e R_{13} , juntamente com o nitrogênio, são het; e

arila é fenila ou naftila que é não-substituída ou substituída;

20 n é 0, 1 ou 2; e

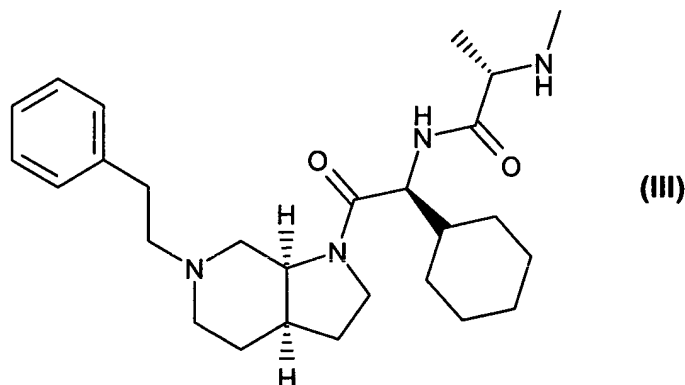
(b) pelo menos um taxano.

2. Método para tratar ou prevenir uma doença proliferativa em um paciente em necessidade deste, caracterizado pelo fato de que compreende a coadministração ao dito paciente de uma quantidade terapêutica-
25 mente eficaz de pelo menos um taxano e um composto que inibe a ligação da proteína Smac a IAPs da fórmula (I) ou (IV) como definido na reivindicação 1.

3. Combinação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de ser para o uso em um método, como definido na
30 reivindicação 2.

4. Combinação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de ser para o uso na preparação de um fármaco para

5. Combinação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o agente a) é N-[1-ciclo-hexil-2-oxo-2-(6-fenetil-octa-hidro-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il-etil]-2-metilamino-propionamida da fórmula (III):



5 6. Combinação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o agente b) é selecionado de Paclitaxel, docetaxel, vinorelbina e as epotilonas e combinações destes.

7. Método para tratar uma doença proliferativa, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma combinação de um taxano e um composto que inibe a ligação da proteína Smac a IAPs da fórmula (I) ou (IV).

8. Método para tratar uma doença proliferativa, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma combinação de um taxano e um composto selecionado de N-[1-ciclo-hexil-2-oxo-2-(6-fenetil-octa-hidro-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il-etil]-2-metilamino-propionamida da fórmula (III) e sais farmacologicamente aceitáveis destes.

9. Método para tratar uma doença proliferativa, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma combinação de um taxano e um composto que inibe a ligação da proteína Smac a IAPs da fórmula (I) ou (IV), em que o taxano é selecionado de paclitaxel e docitaxel, e combinações destes.

10. Método para tratar uma doença proliferativa selecionada de tumores de mama, ovariano e pulmonar caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma combinação de um taxano e um composto que inibe a ligação da proteína Smac a Proteínas Inibidoras de Apoptose (IAPs) da

be a ligação da proteína Smac a Proteínas Inibidoras de Apoptose (IAPs) da fórmula (I) ou (IV).

5 11. Método para tratar uma doença proliferativa selecionada de tumores de mama, ovariano e pulmonar, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma combinação de um taxano e um composto selecionado de N-[1-ciclo-hexil-2-oxo-2-(6-fenetil-octa-hidro-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il-
etil]-2-metilamino-propionamida da fórmula (III) e sais farmacologicamente aceitáveis destes.

10 12. Uso de uma combinação farmacêutica, como definida em qualquer uma das reivindicações 1, 5, ou 6, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para tratar ou prevenir uma doença proliferativa.

inibição (%)

1	37	66	70	68	73	69	73	72	77
	38	69	71	73	70	74	72	72	74
.25	39	69	76	72	76	73	74	74	77
	38	70	71	75	71	75	73	75	73
.064	35	66	71	69	74	70	72	71	76
	20	66	68	69	68	71	70	69	71
.016	12	57	64	65	70	67	70	70	71
	12	57	57	66	59	68	63	67	68
0	-4	4.5	16	7.8	24	25	34	44	7.4
	0	.49	1.9	7.8	31				

composto da fórmula (III) (μm)

FIG. 1

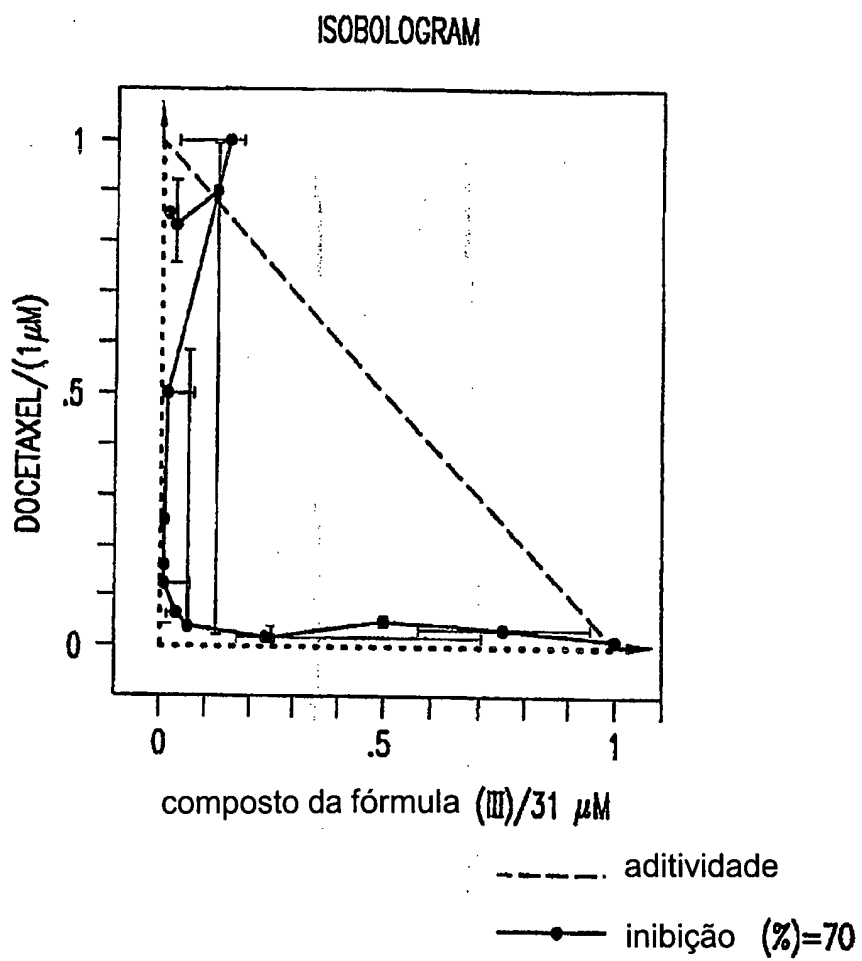


FIG.2

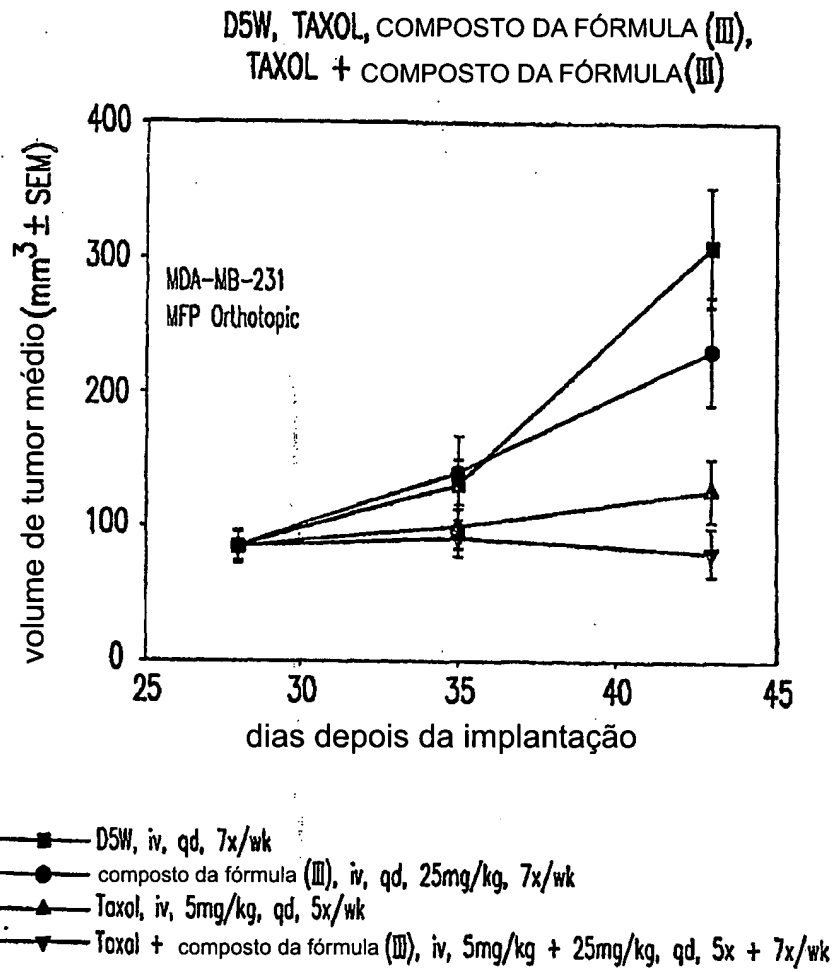


FIG.3

TAXOL + composto da fórmula (III) combinação em A375p10-4000
(titulações de 72 h)

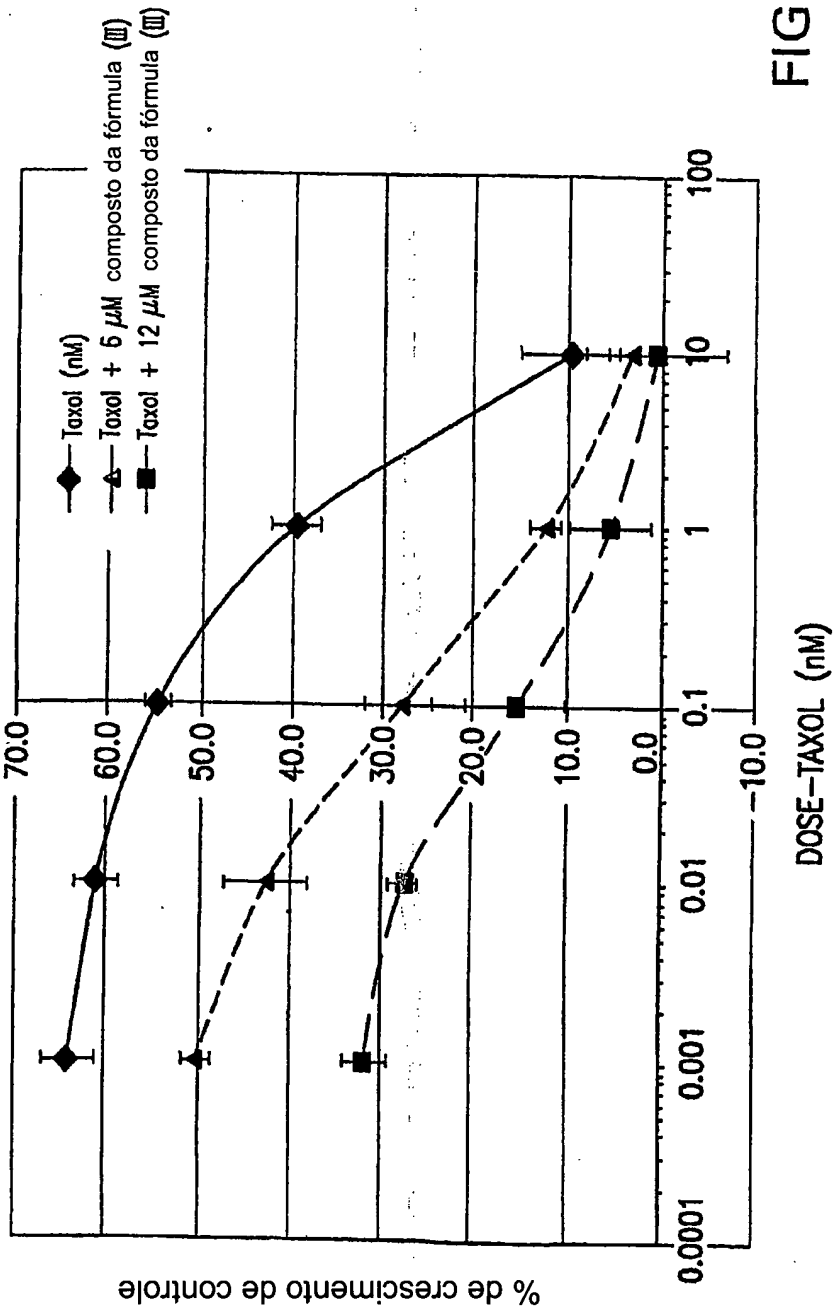
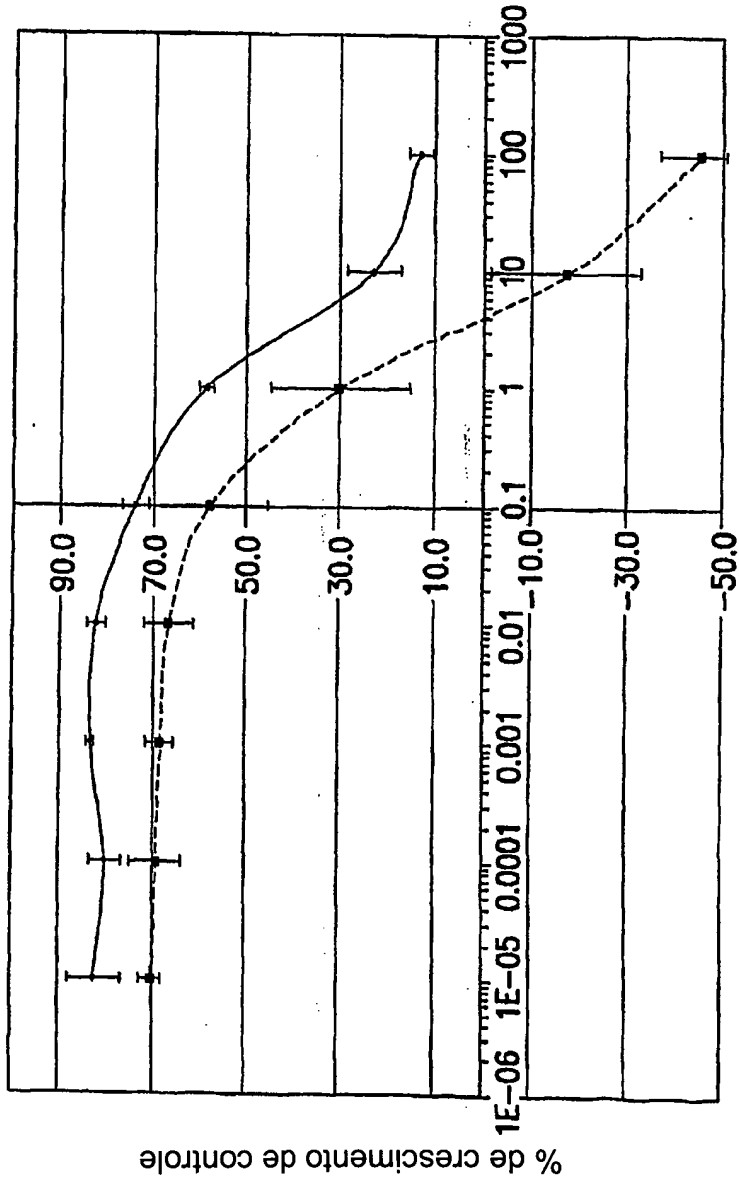


FIG.4

aumento de IC50 de Taxol:
~ 10 vezes (2 nM a 0,2 nM)

100 nM LCL161
%CC: 71.0

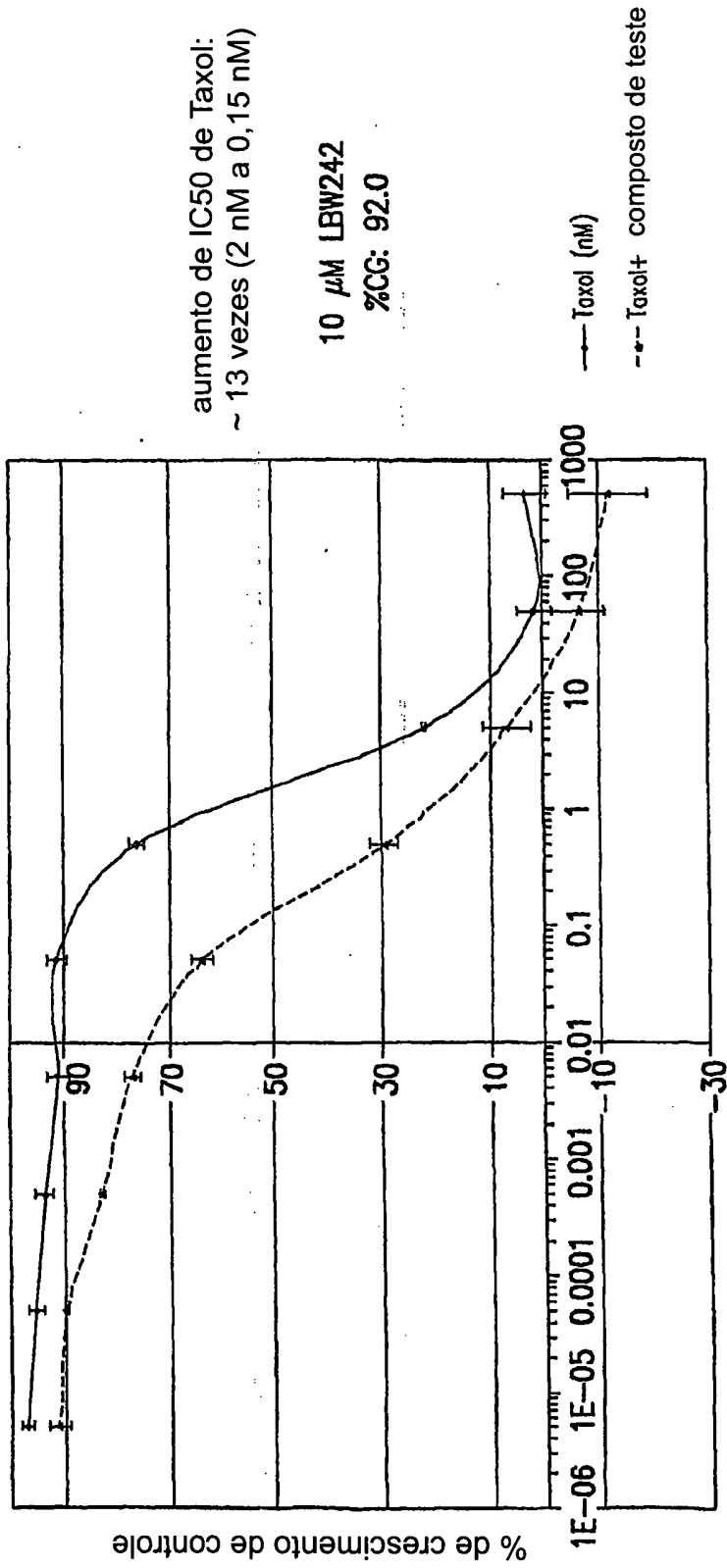


Dose - Taxol (nM)

FIG.5

aumento de IC50 de Taxol:
~ 13 vezes (2 nM a 0,15 nM)

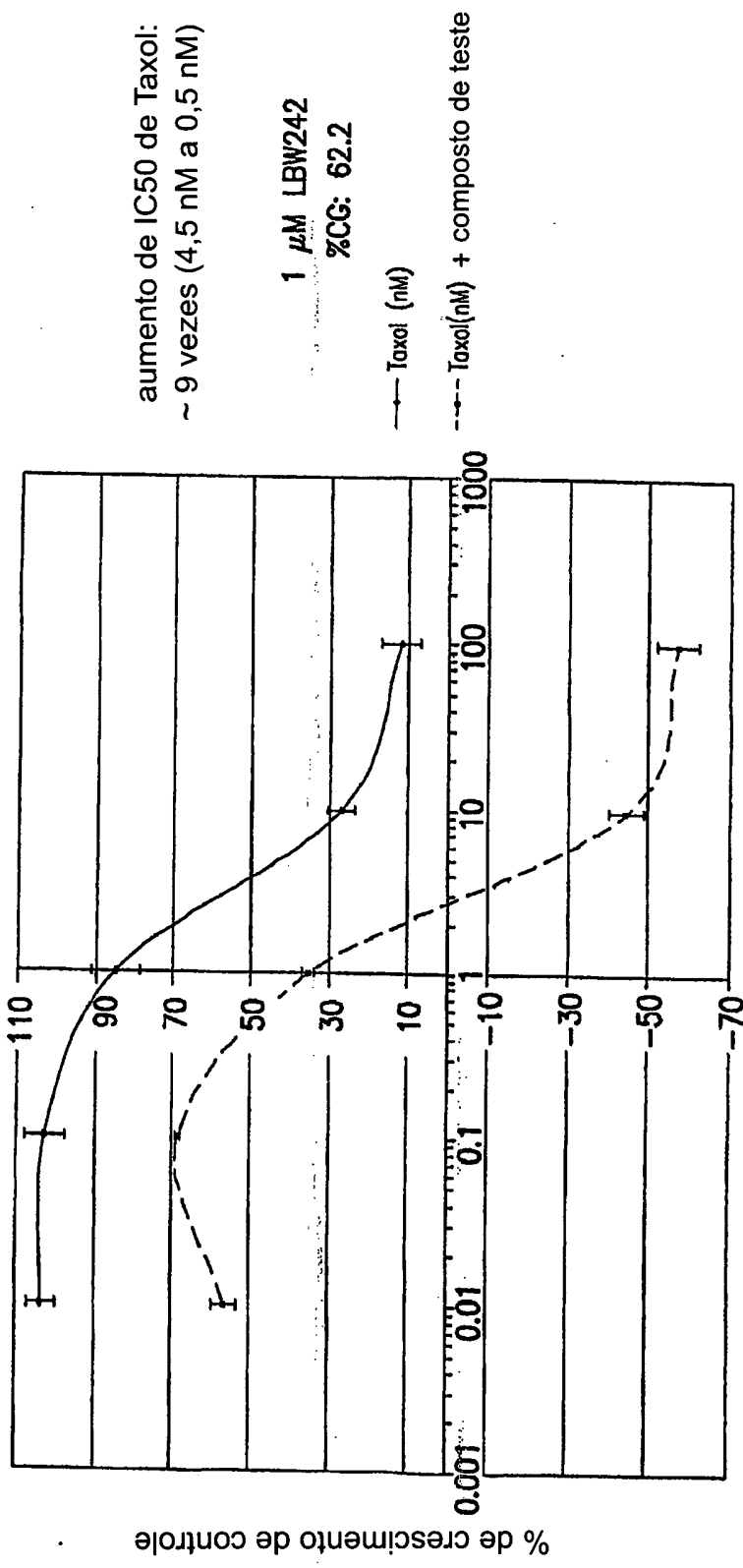
10 μ M LBW242
%CG: 92.0



Dose - Taxol (nM)
FIG.6

aumento de IC50 de Taxol:
~ 9 vezes (4,5 nM a 0,5 nM)

1 μ M LBW242
%CG: 62.2

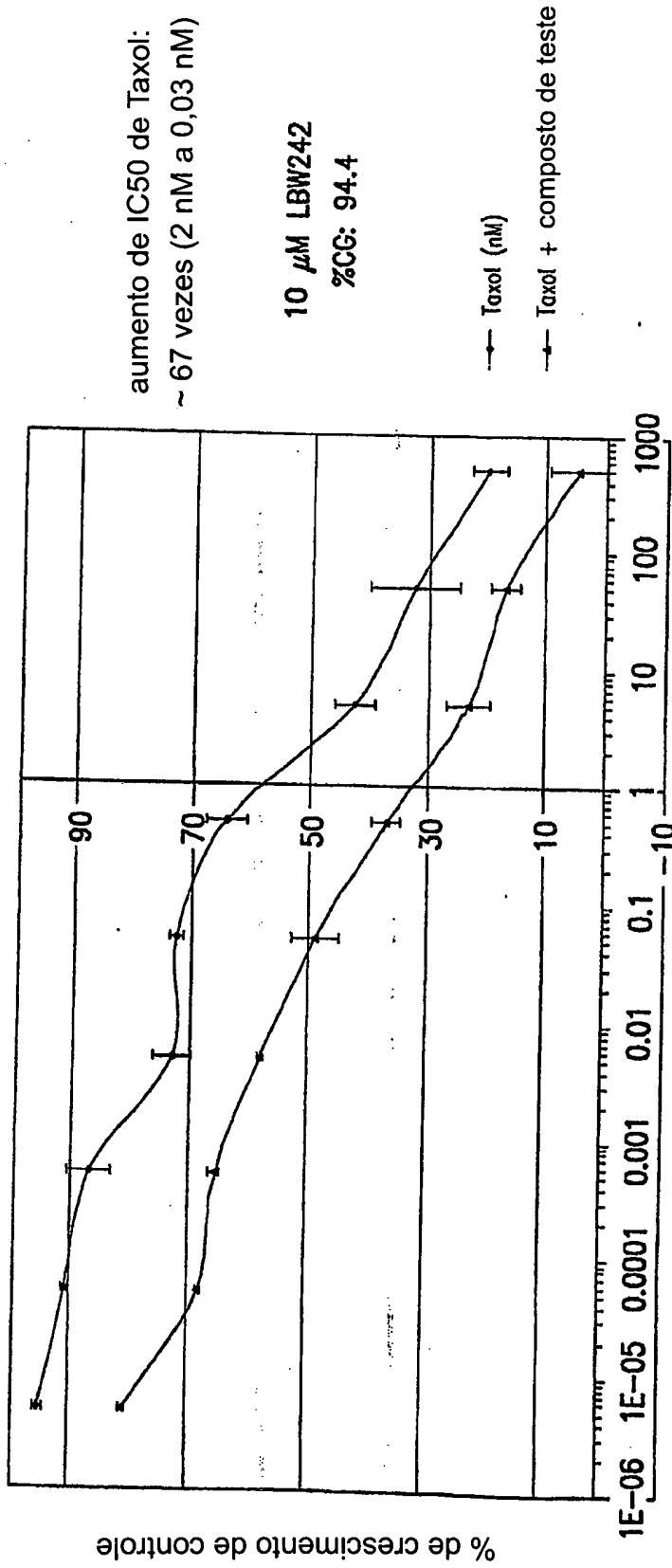


Taxol - Dose (nM)

FIG.7

aumento de IC50 de Taxol:
~ 67 vezes (2 nM a 0,03 nM)

10 μ M LBW242
%CG: 94.4



Taxol - Dose (nM)

FIG.8

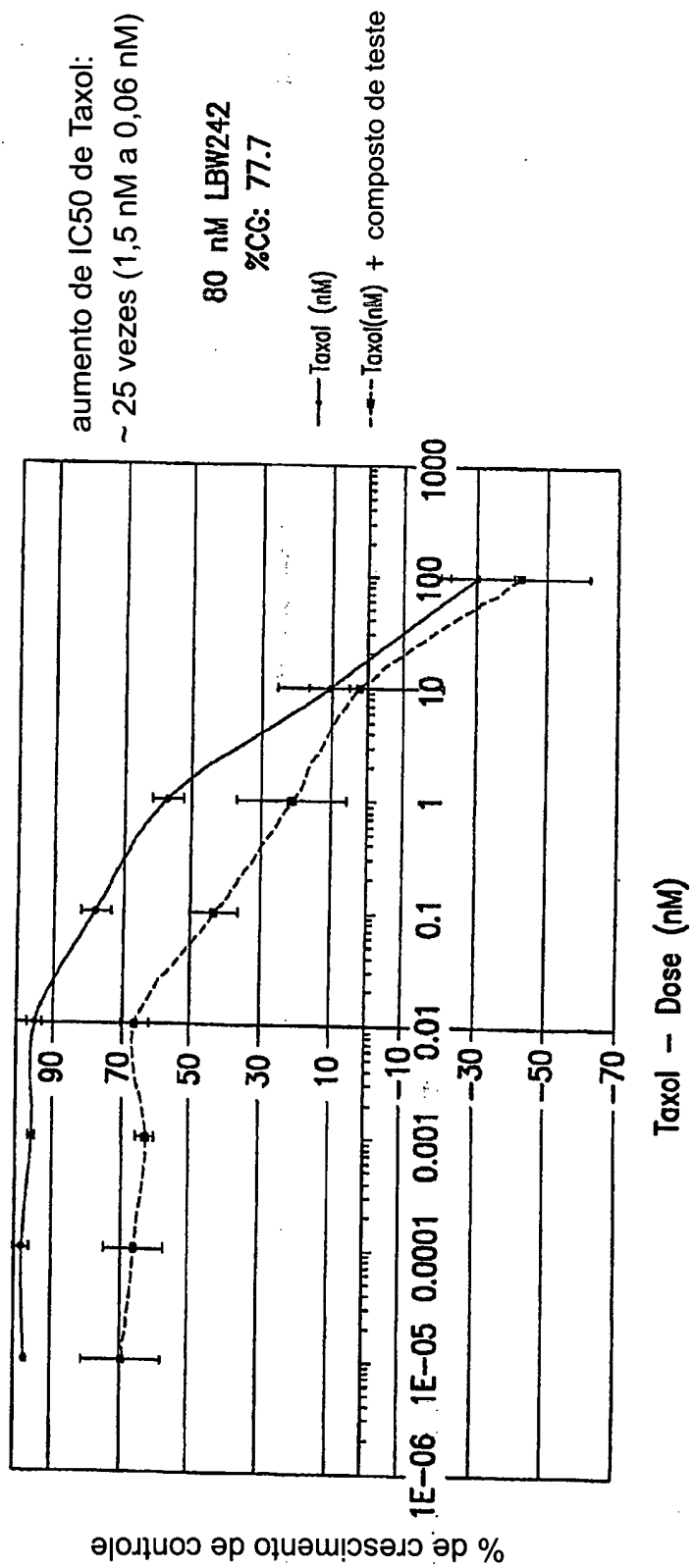
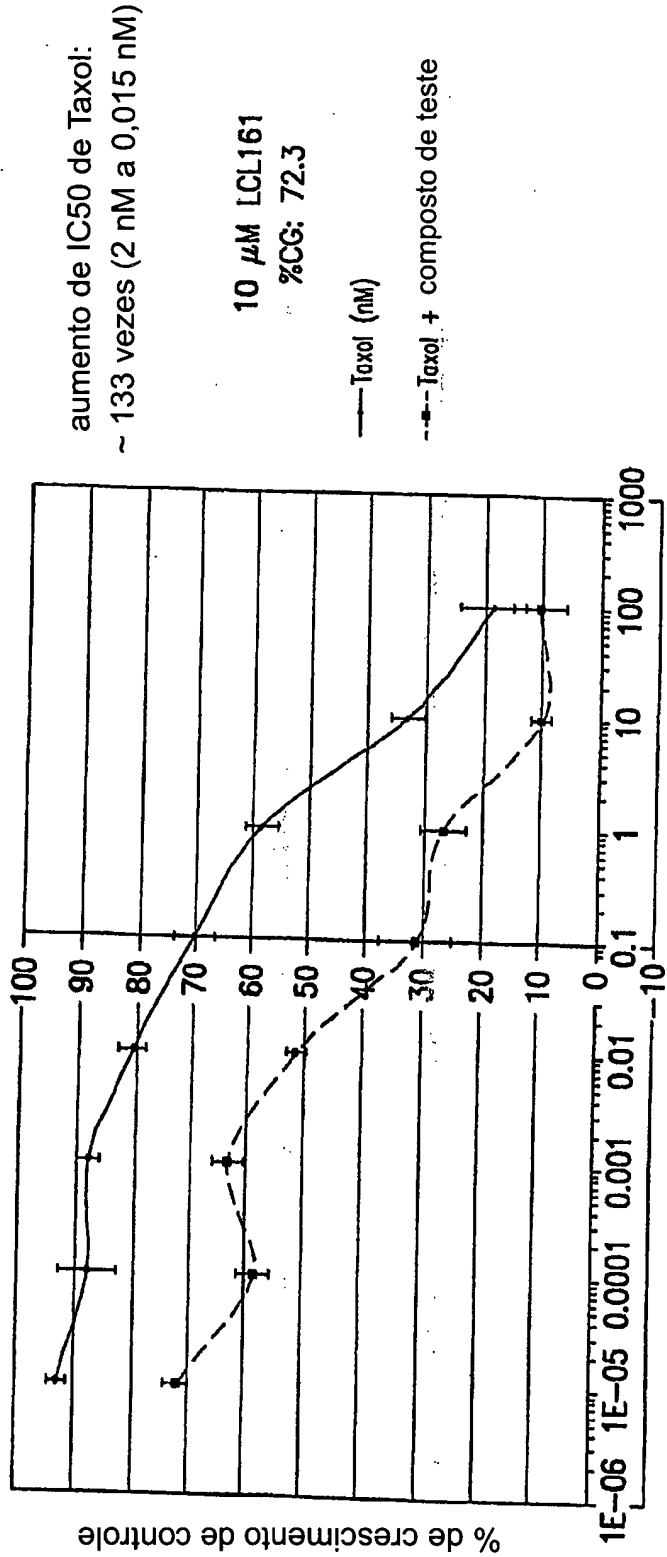


FIG.9



Dose - Taxol (nM)

FIG.10

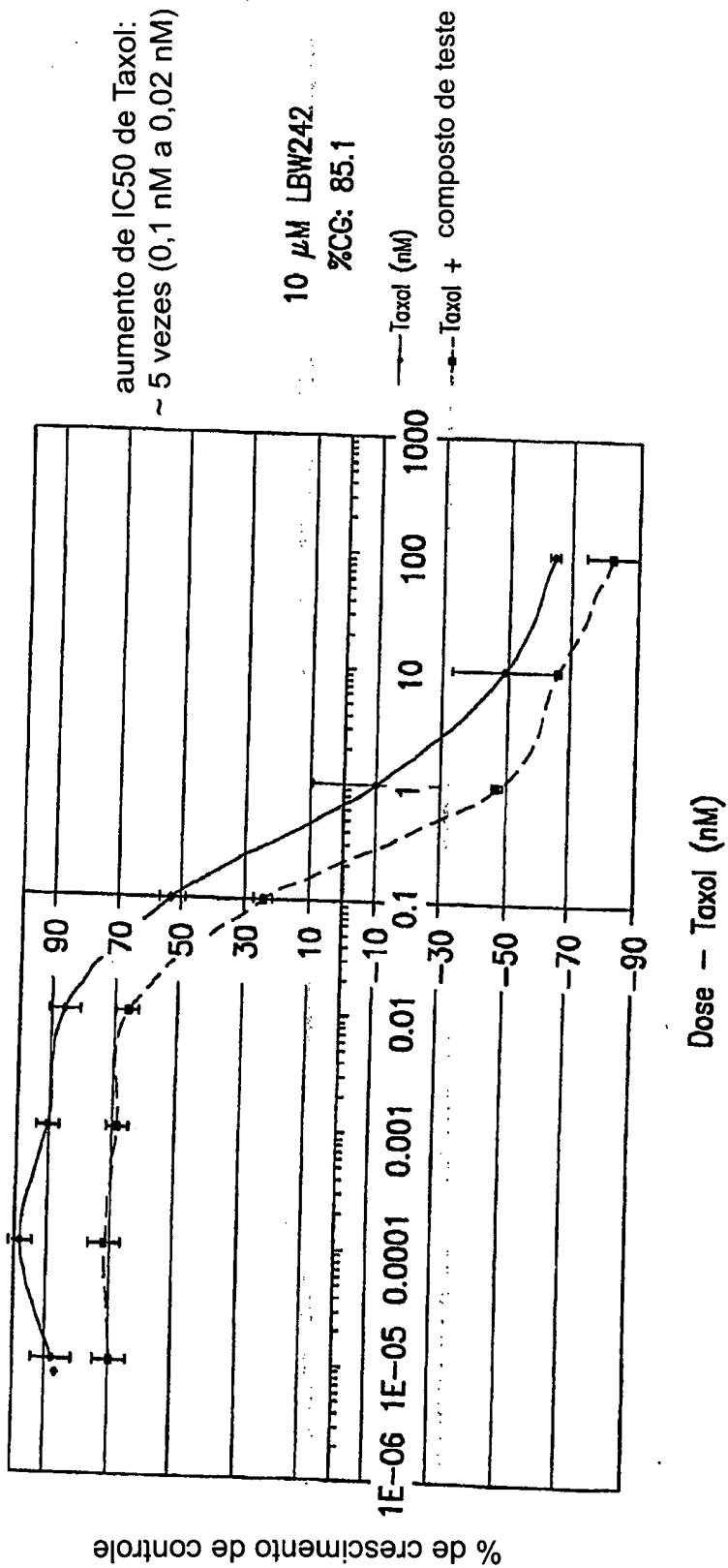
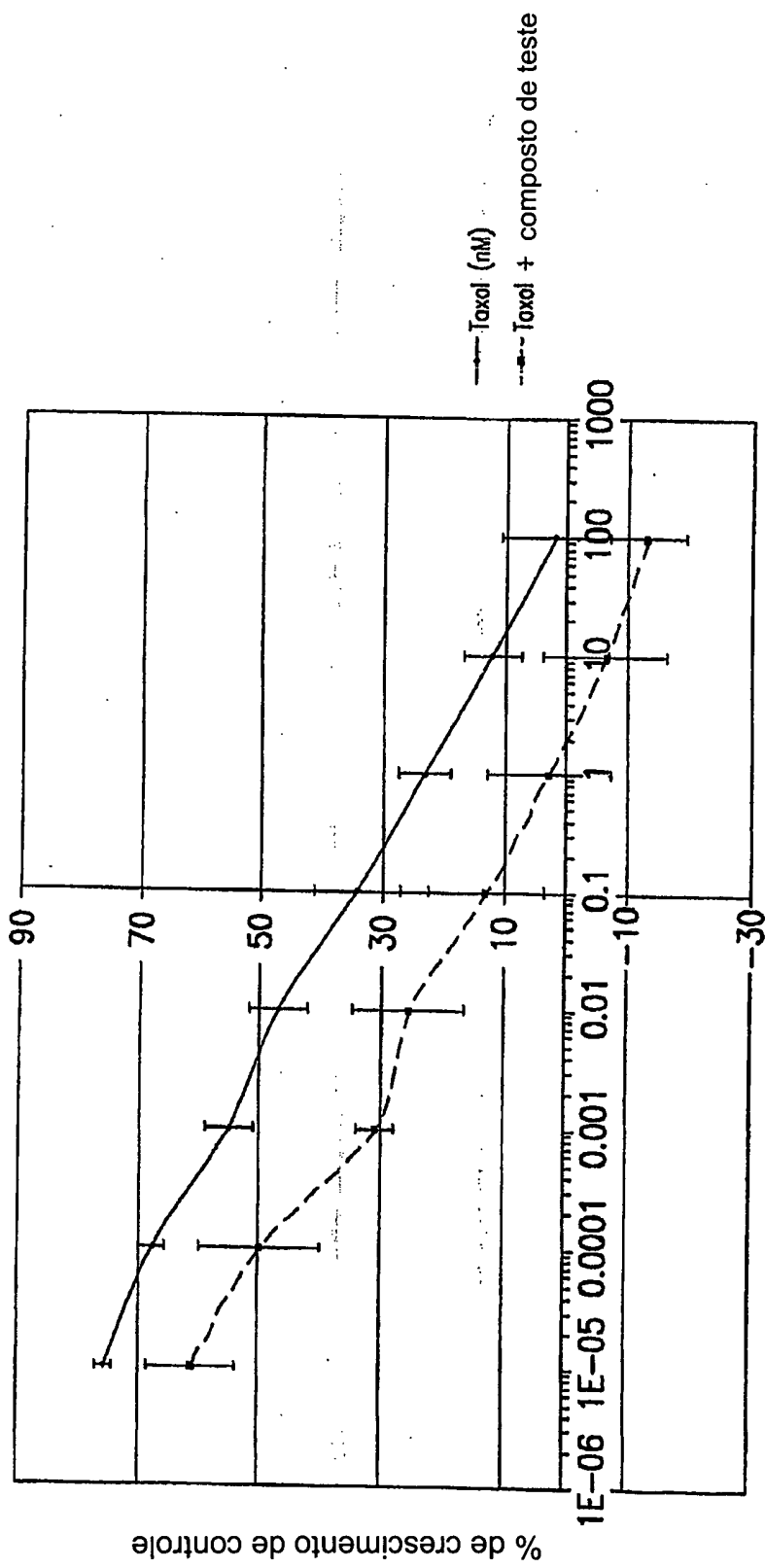


FIG.11



Dose - Taxol (nM)

FIG.12

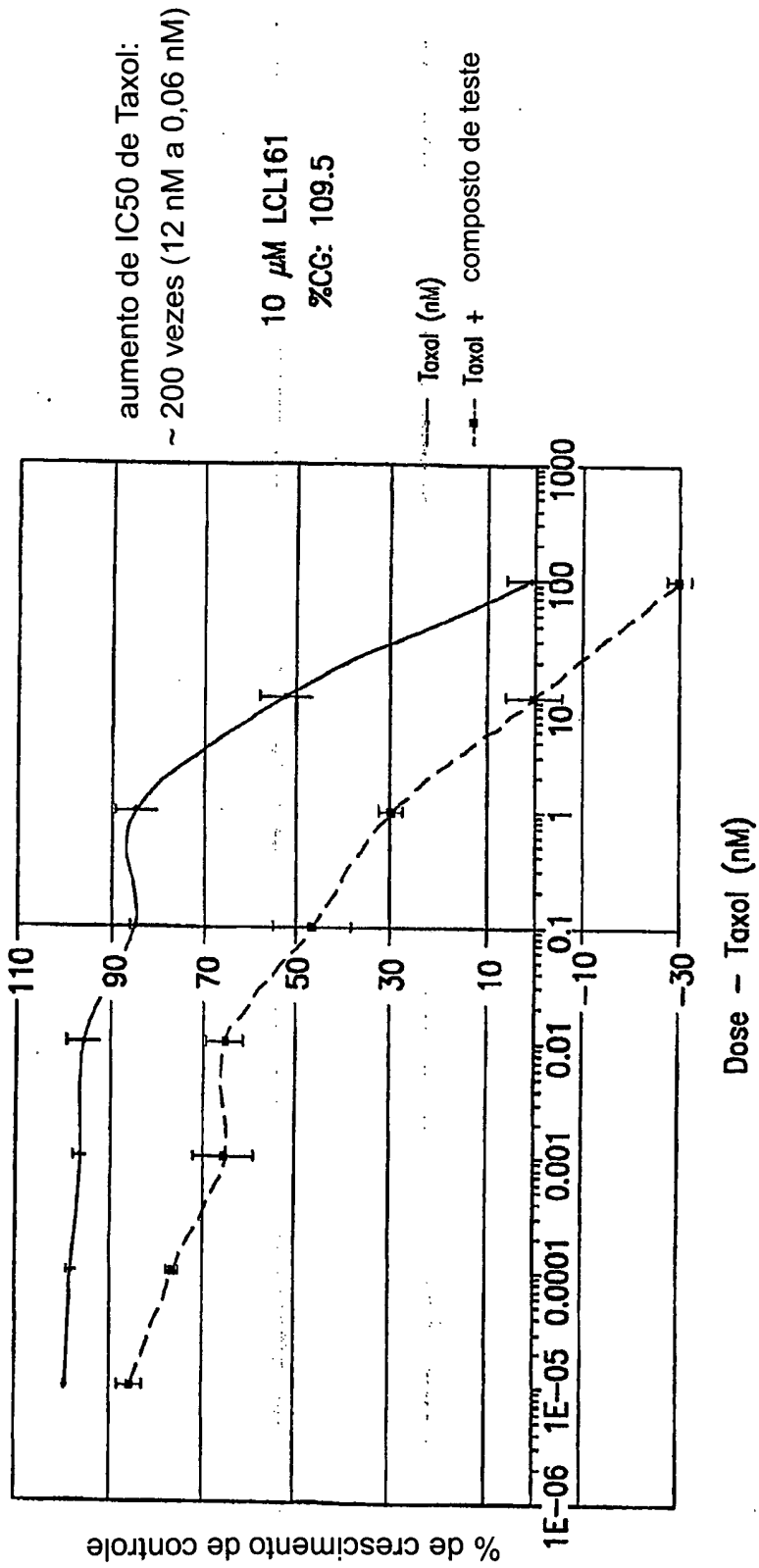


FIG.13

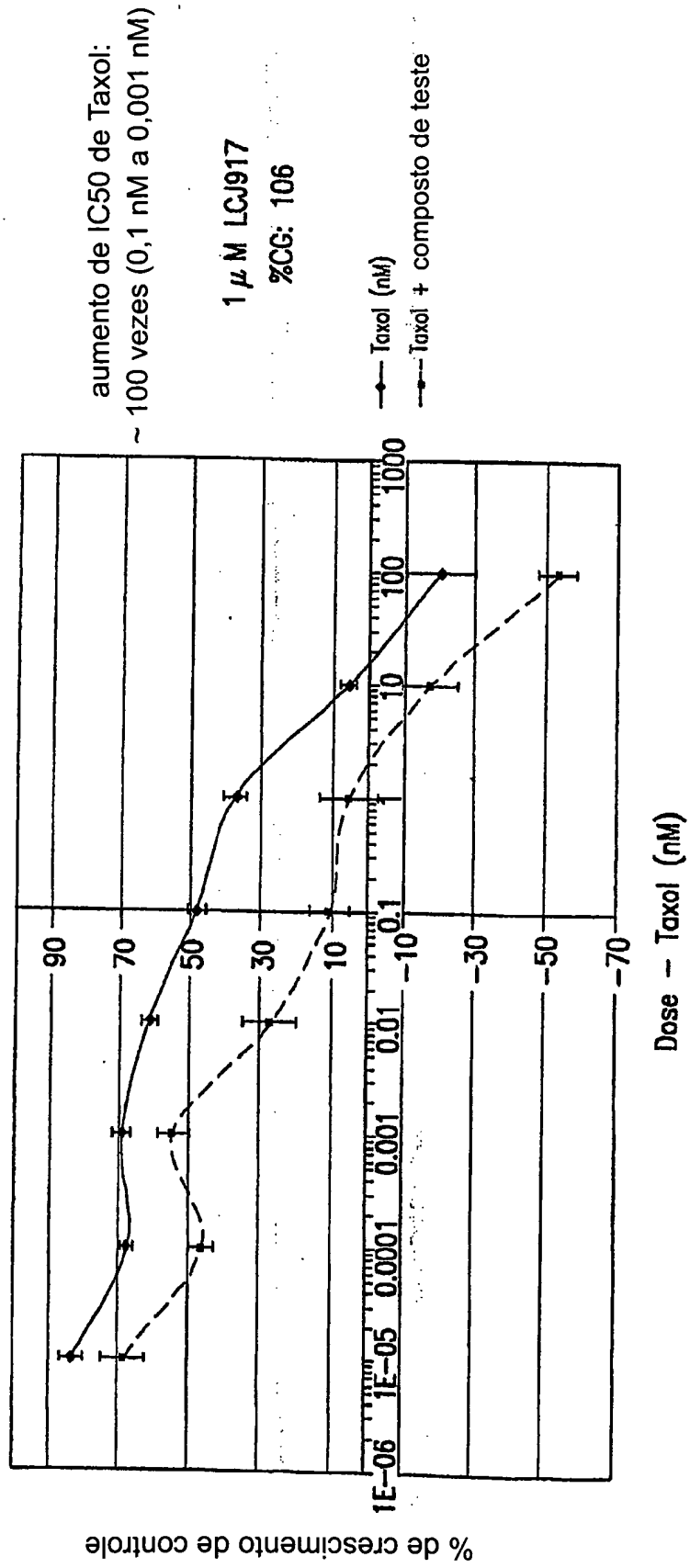
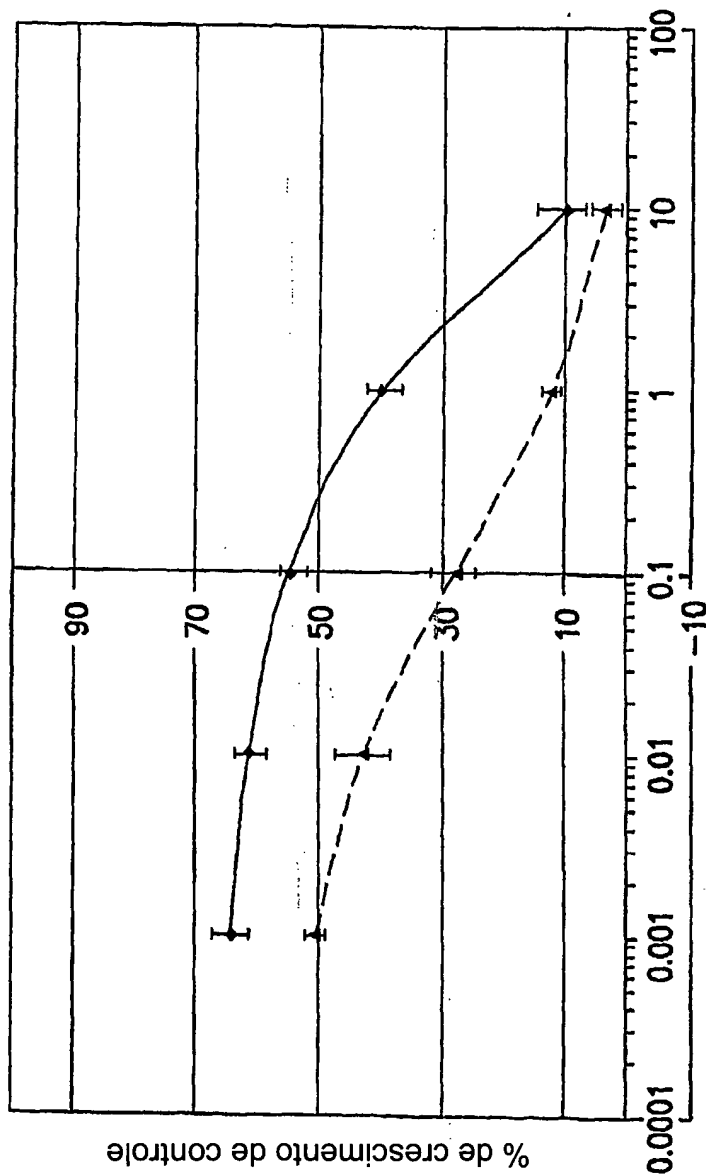


FIG.14

aumento de IC50 de Taxol:
~ 250 vezes (0,25 nM a 0,001 nM)

6 μ M LBW242
%CG: 89.2



Dose - Taxol (nM)

FIG.15

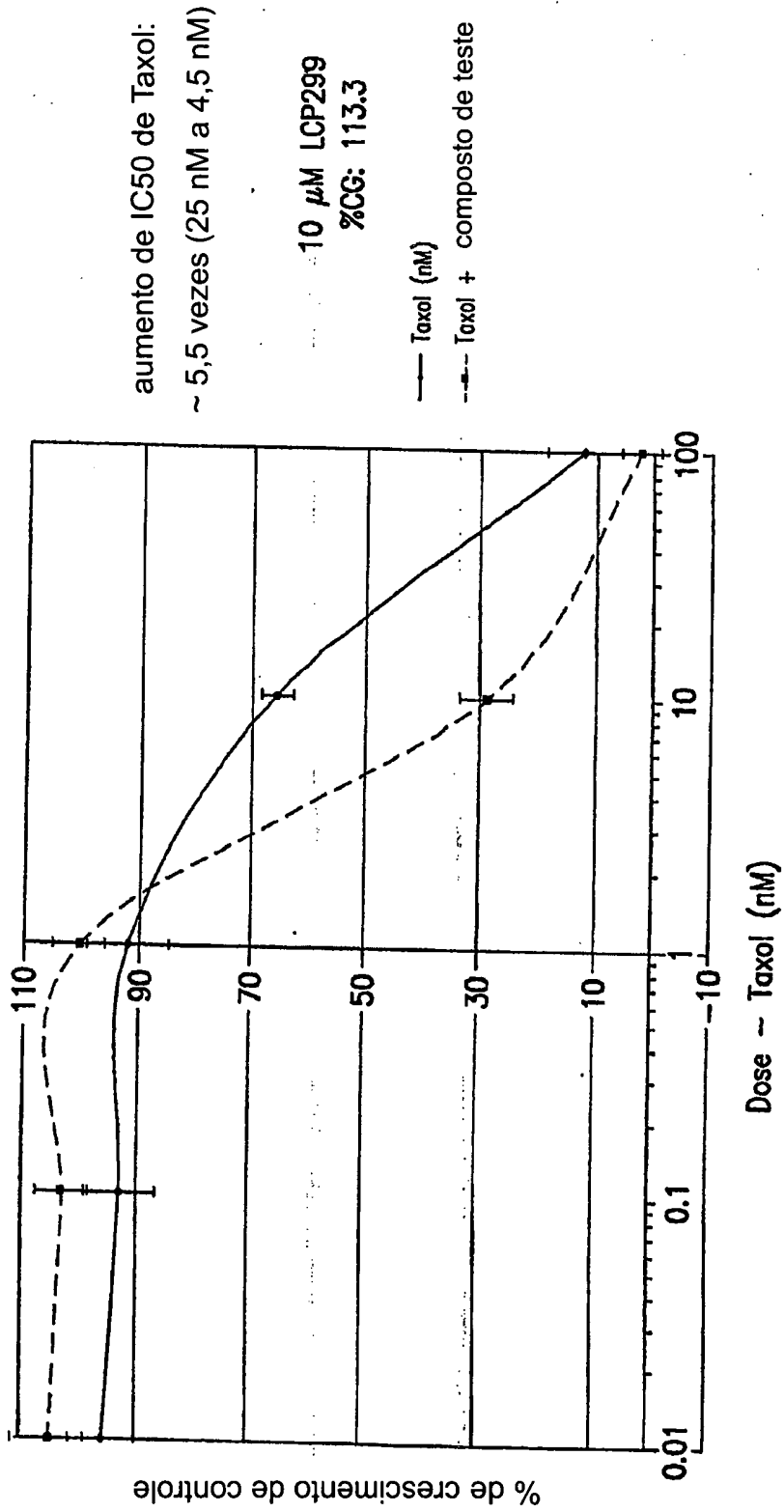


FIG.16

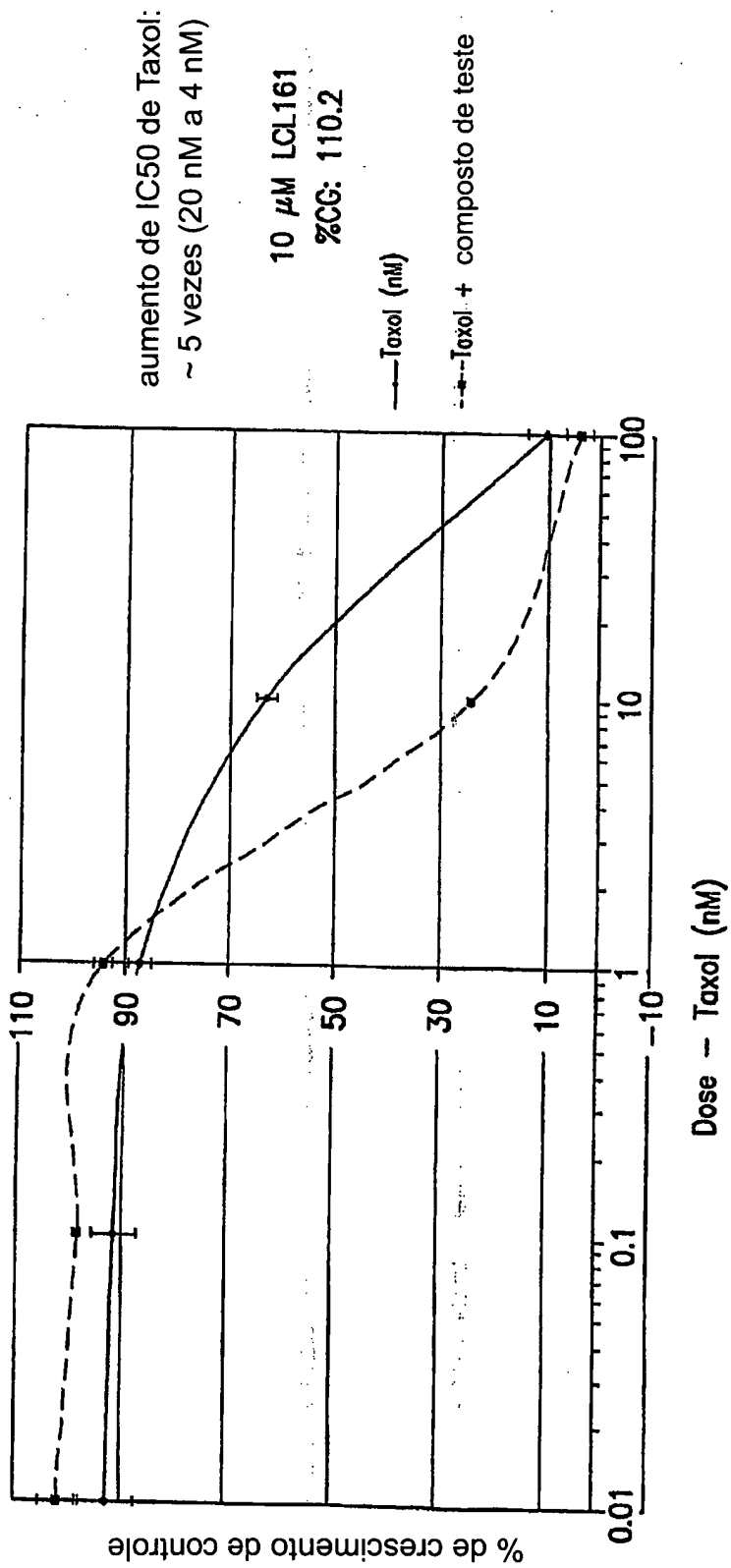
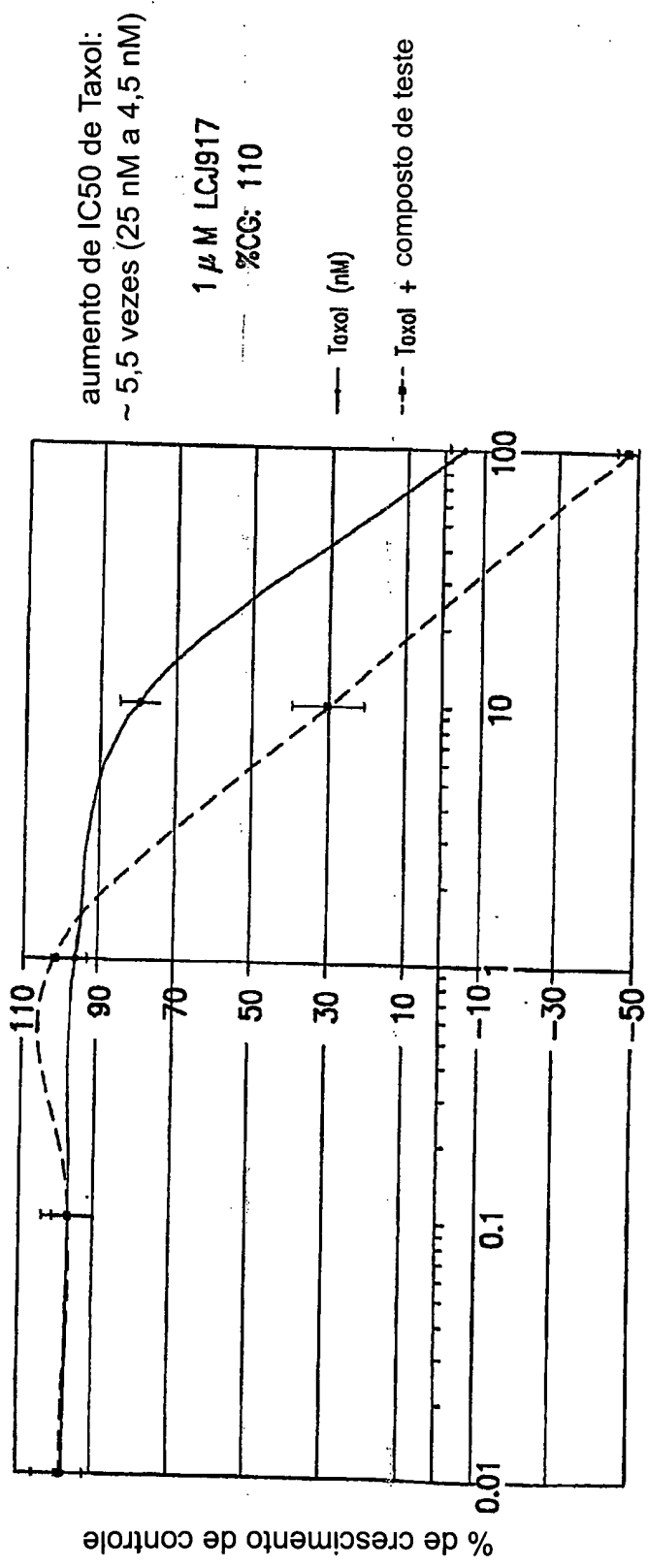


FIG.17



Dose -- Taxol (nM)
FIG.18

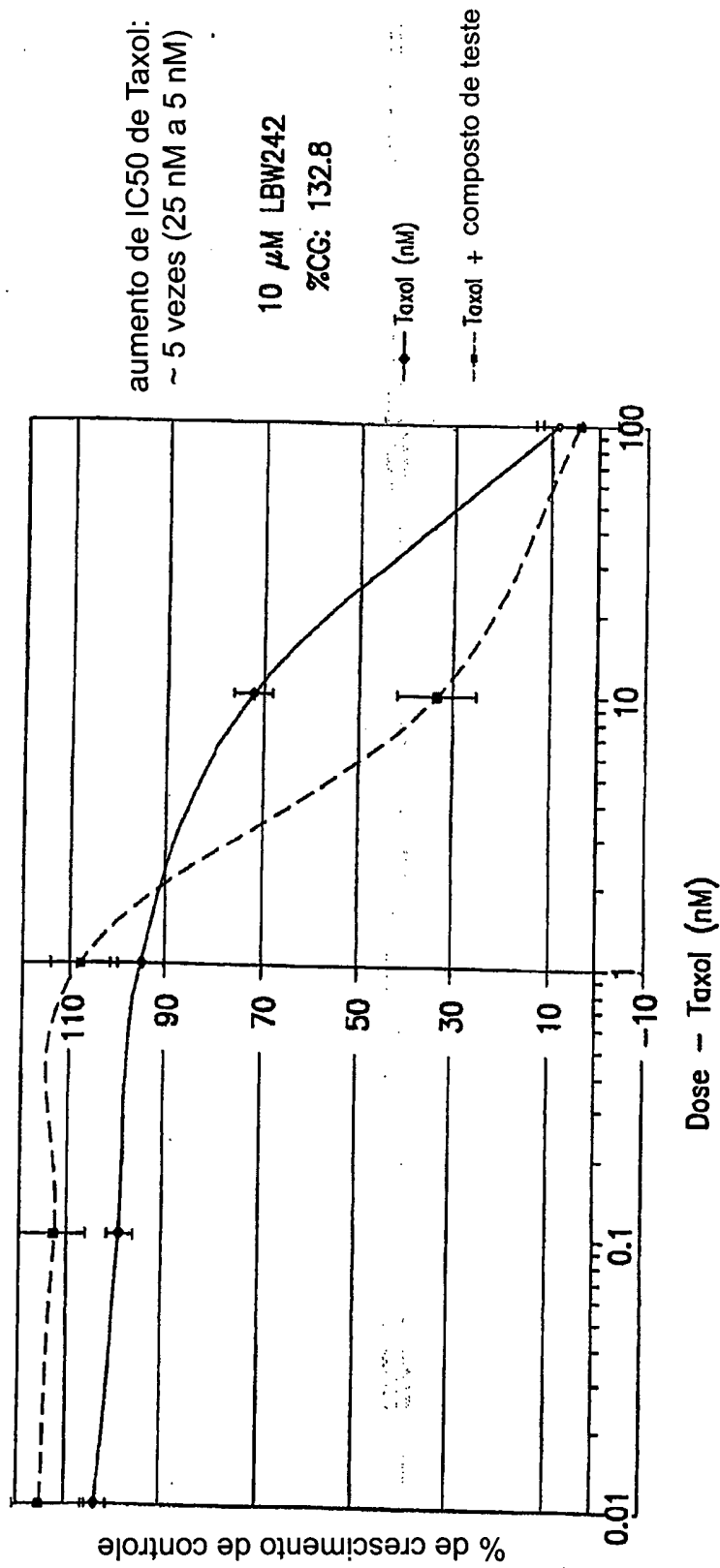


FIG.19

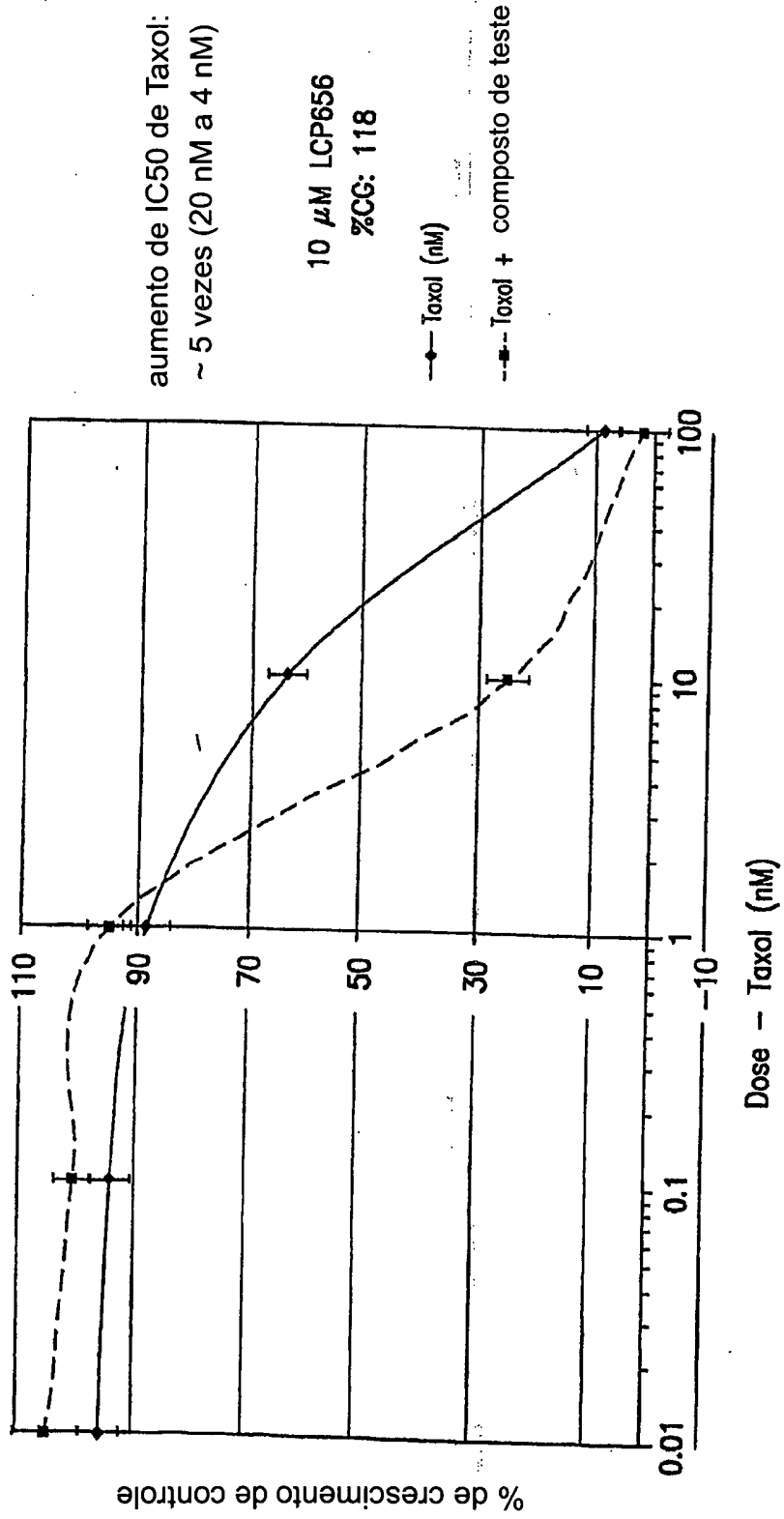


FIG.20

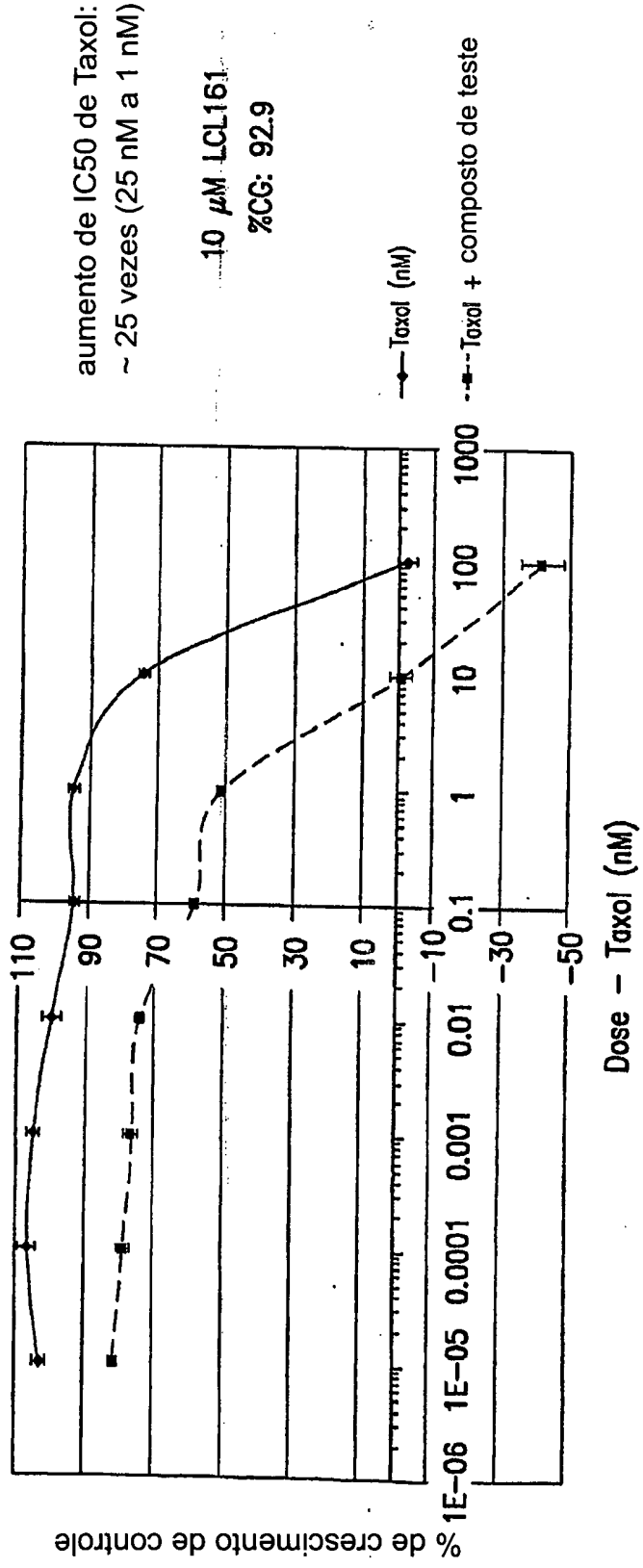


FIG.21

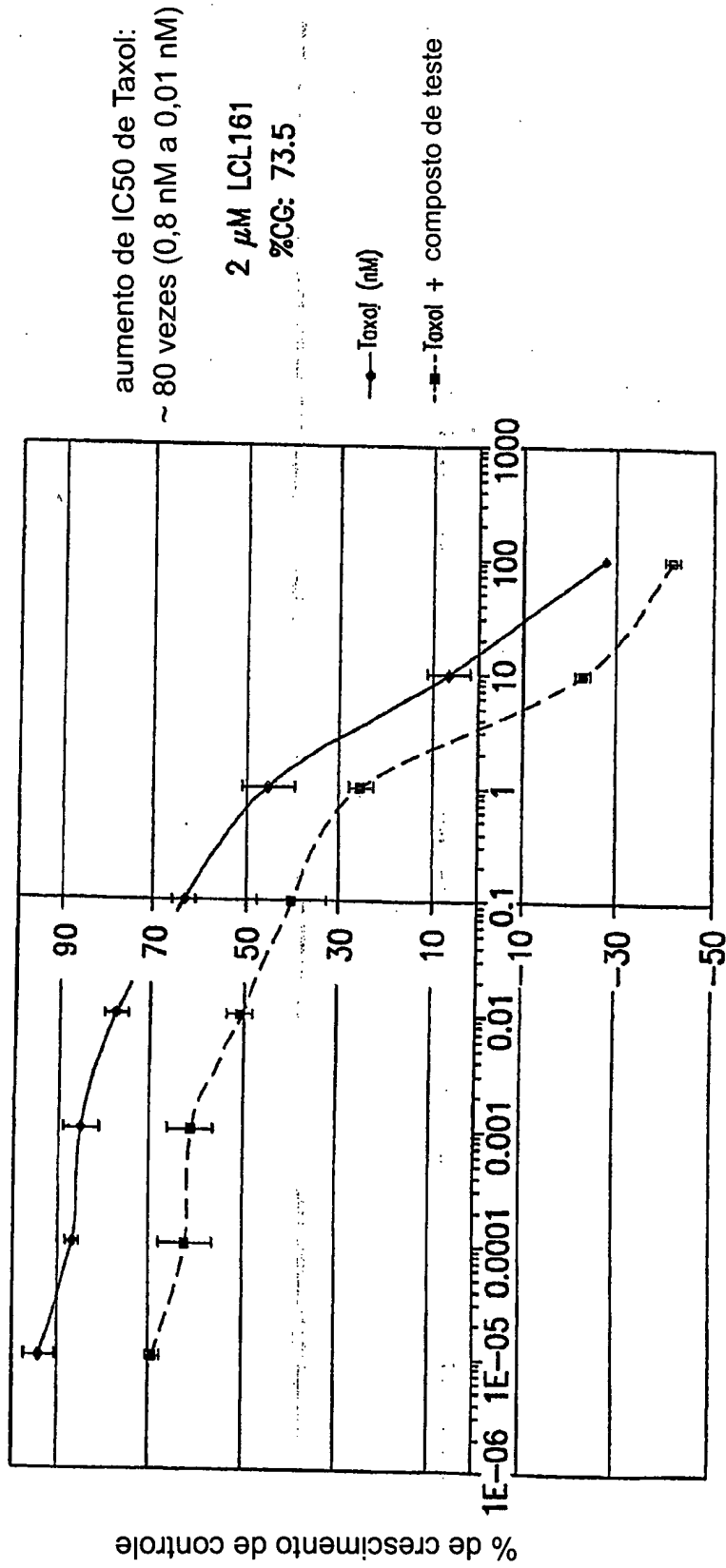


FIG.22

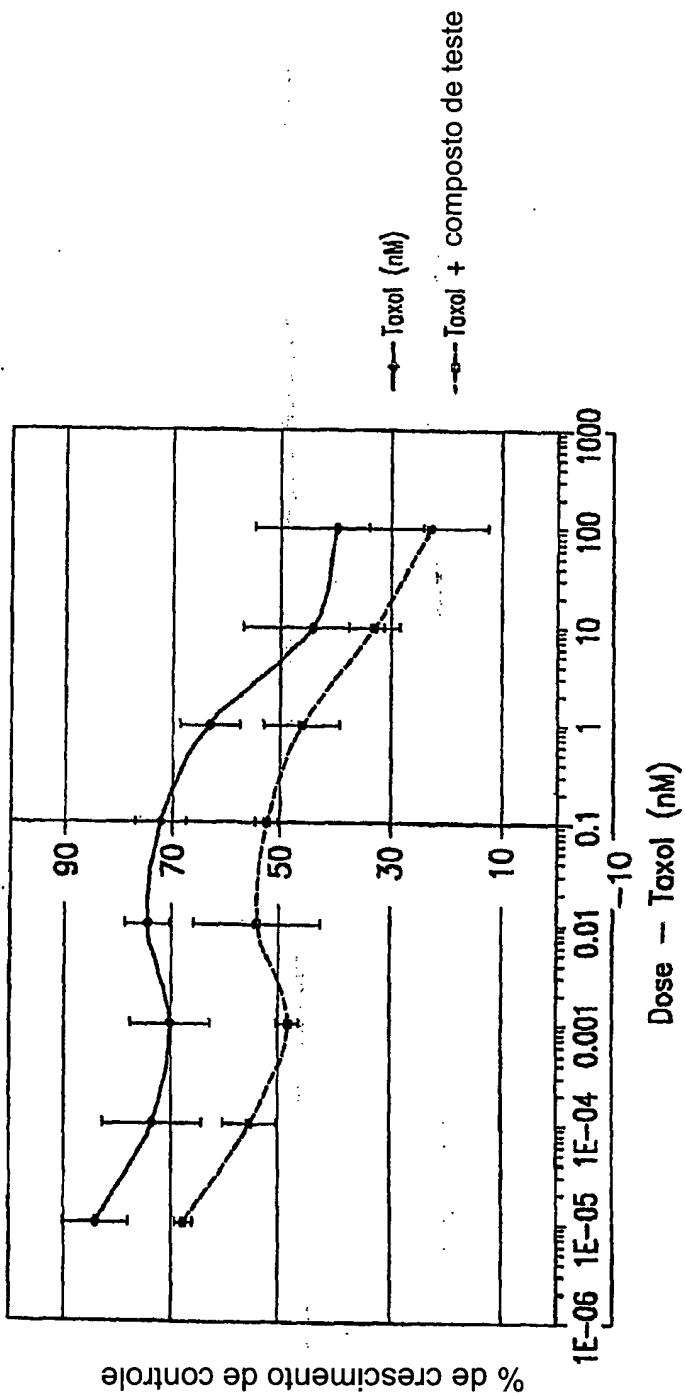


FIG.23

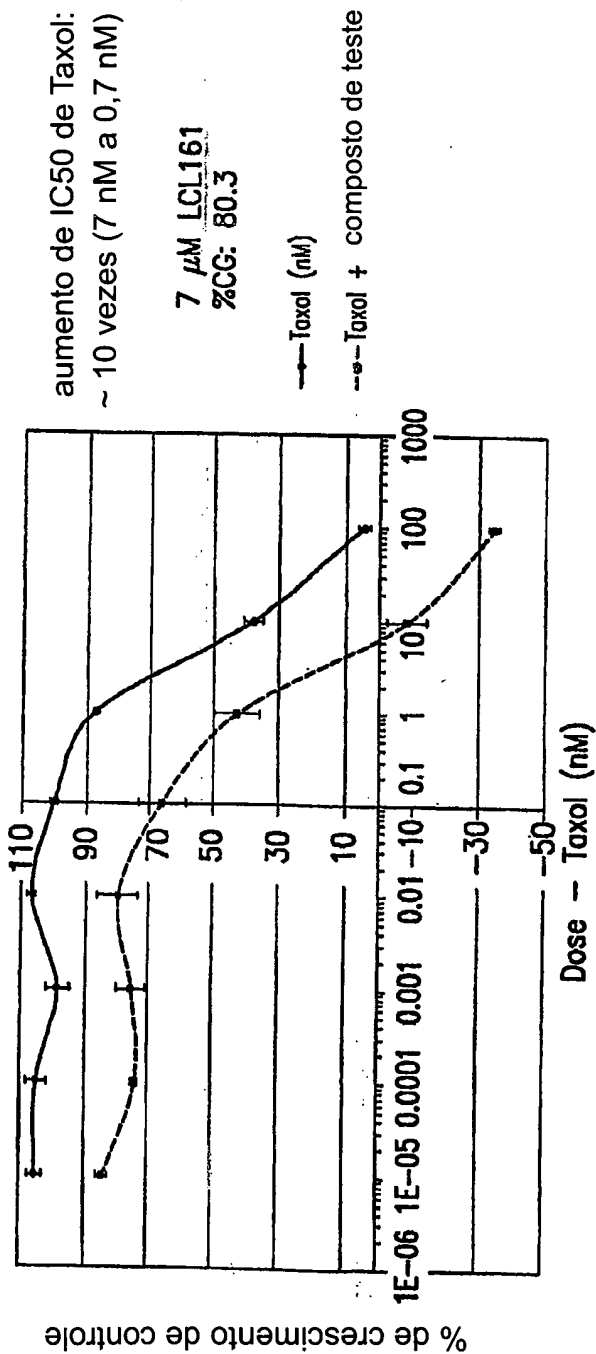


FIG.24

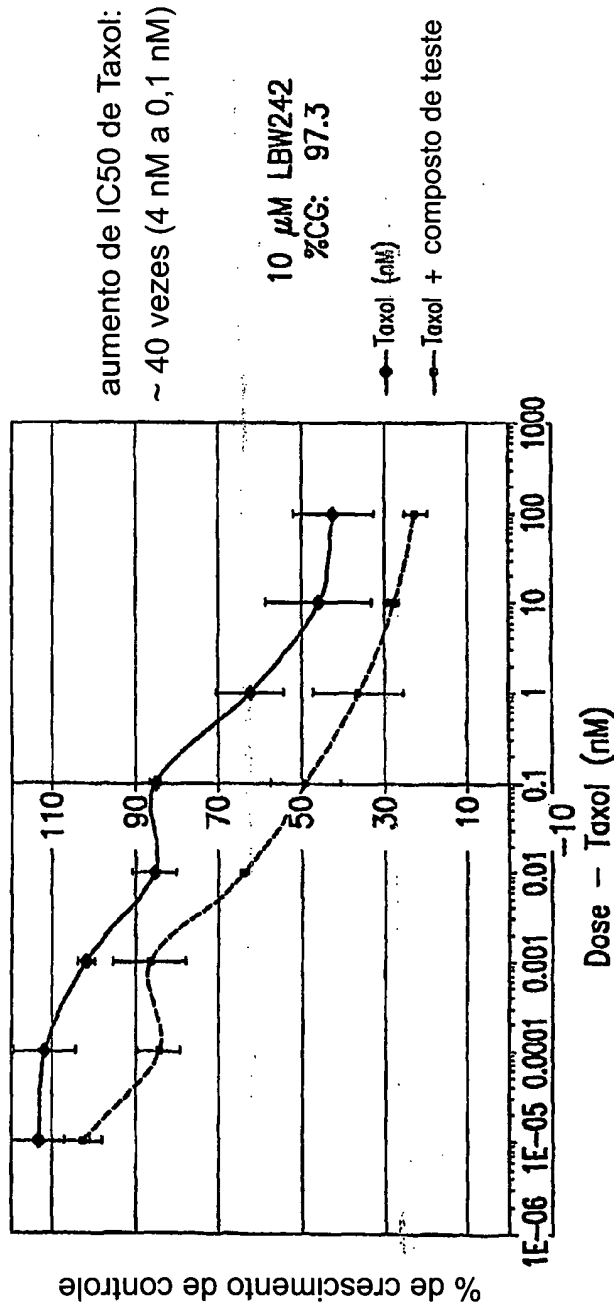


FIG.25

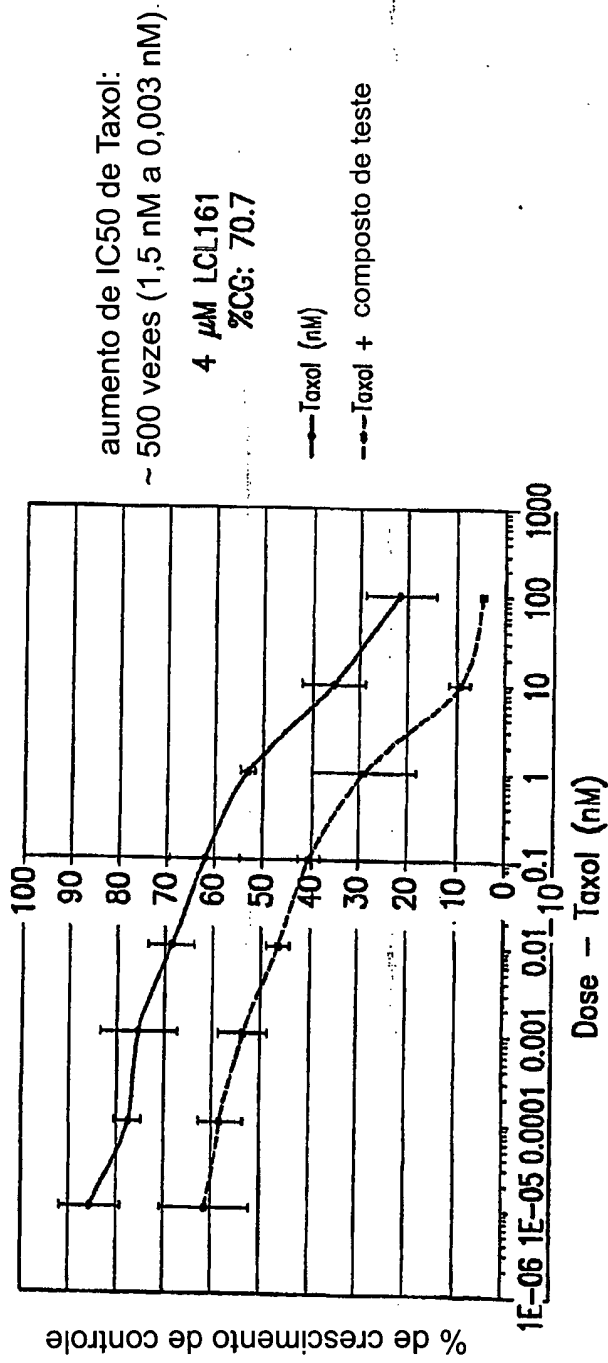


FIG.26

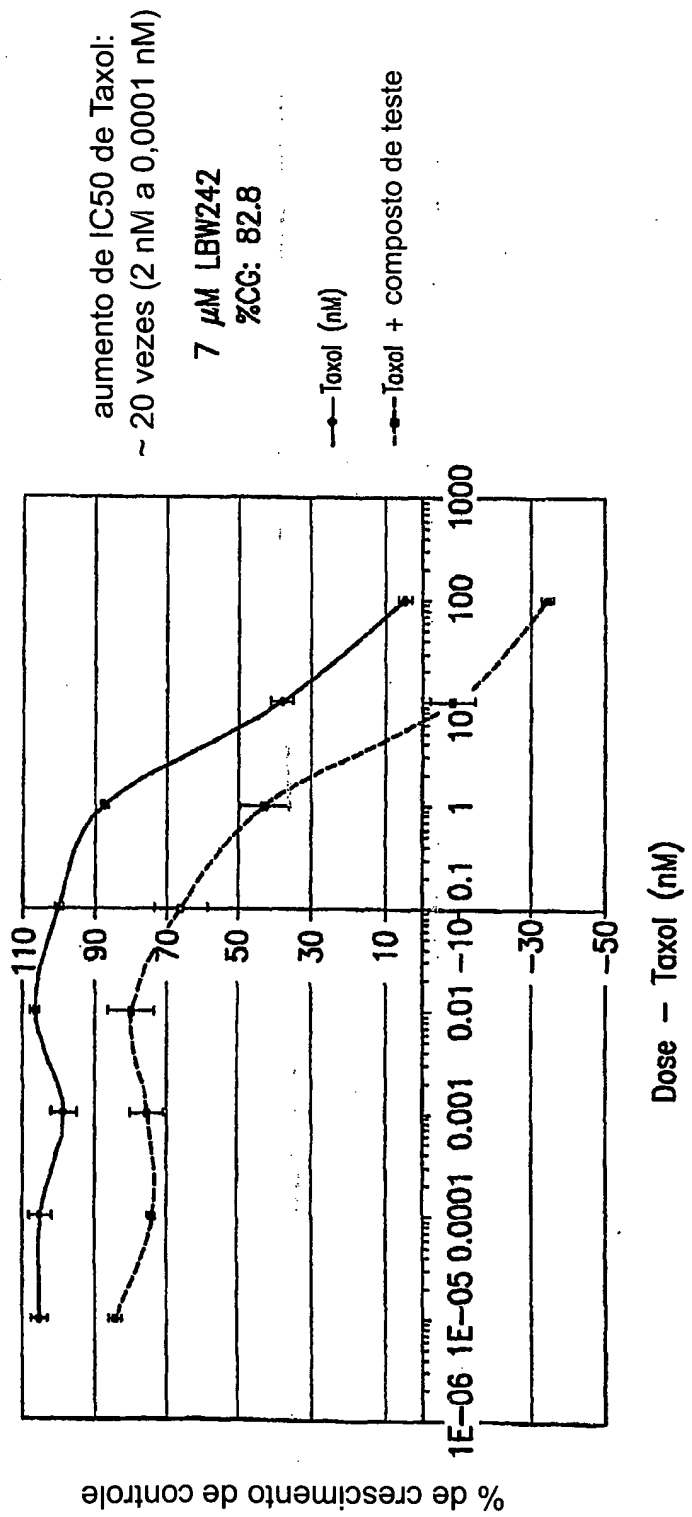


FIG. 27

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA COMPREEN-
DENDO COMPOSTOS INIBIDORES DA LIGAÇÃO DA PROTEÍNA Smac A
PROTEÍNAS INIBIDORAS DE APOPTOSE, E UM TAXANO, BEM COMO
5 USO DA MESMA".**

A presente invenção refere-se a uma combinação farmacêutica compreendendo: a) compostos que inibem a ligação da proteína Smac a IAPs; e b) um taxano, e um método para tratar ou prevenir uma doença proliferativa usando uma tal combinação.