



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 02 733 871 T1** 2004.08.26

(12)

Veröffentlichung der Patentansprüche

der europäischen Patentanmeldung mit der
(97) Veröffentlichungsnummer: **1 383 491**
in deutscher Übersetzung (Art. II § 2 Abs. 1 IntPatÜG)
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US02/08718**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 733 871.4**
(86) PCT-Anmeldetag: **22.03.2002**
(97) Veröffentlichungstag
der europäischen Anmeldung: **28.01.2004**
(46) Veröffentlichungstag der Patentansprüche
in deutscher Übersetzung: **26.08.2004**

(51) Int Cl.7: **A61K 31/335**
A61K 31/19

(30) Unionspriorität:
277754 P **22.03.2001** **US**
(71) Anmelder:
Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, N.J., US

(72) Erfinder:
VIVAT-HANNAH, Sandrine, Valerie, Philadelphia, US; LORENZI, V., Matthew, Philadelphia, US; GOTTARDIS, M., Marco, Princeton, US; ZUSI, Christopher, Fred, Hamden, US

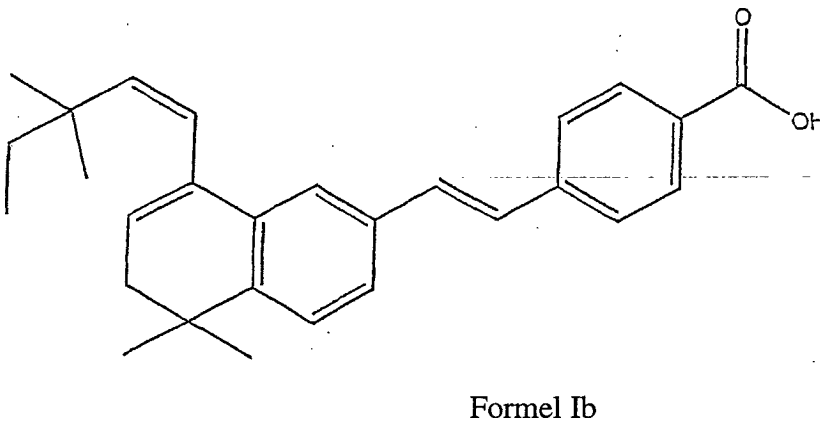
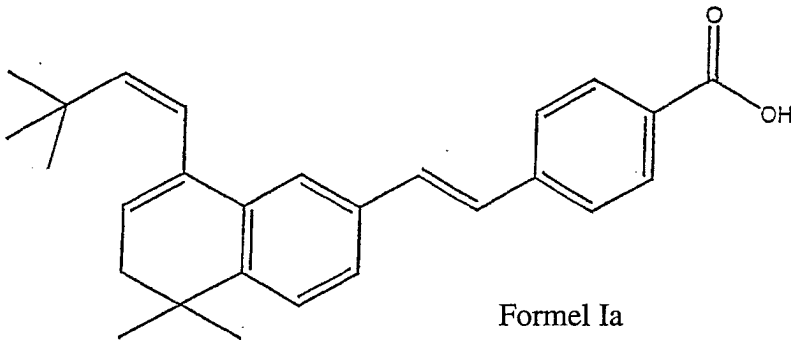
Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **SYNERGISTISCHE KOMBINATIONEN VON RETINOID-REZEPTOR-LIGANDEN UND AUSGEWÄHLTE ZYTOTOXISCHE MITTEL ZUR KREBSBEHANDLUNG**

(57) Hauptanspruch: Verwendung eines ausgewählten cytotoxischen Mittels und eines RAR α / β -selektiven Agonisten oder eines RAR pan-Antagonisten für die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krebs bei einem Patienten.

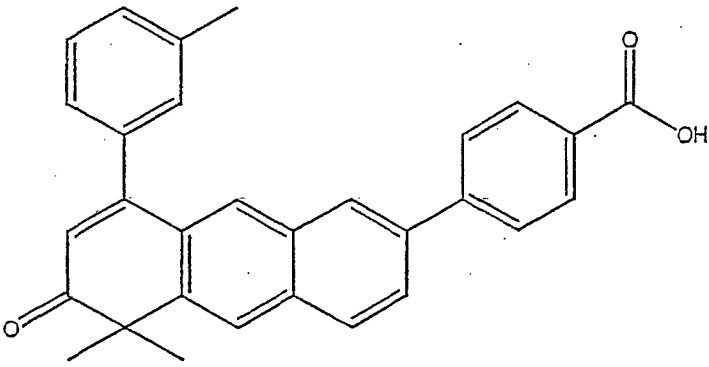
Patentansprüche

1. Verwendung eines ausgewählten cytotoxischen Mittels und eines RAR α / β -selektiven Agonisten oder eines RAR pan-Antagonisten für die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krebs bei einem Patienten.
2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei das ausgewählte cytotoxische Mittel ein Tubulin-Polymerisationsmittel ist.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, wobei das ausgewählte cytotoxische Mittel ein Taxan ist.
4. Verwendung nach Anspruch 1 bis 3, wobei das ausgewählte cytotoxische Mittel Paclitaxel ist.
5. Verwendung nach Anspruch 1, wobei der RAR α / β -selektive Agonist oder der RAR pan-Antagonist dem Patienten vor oder gleichzeitig mit dem ausgewählten cytotoxischen Mittel zu verabreichen ist.
6. Verwendung nach Anspruch 1, wobei ein ausgewähltes cytotoxisches Mittel, das die Phosphorylierung von Bcl-2 erhöht, und ein RAR α / β -selektiver Agonist verwendet werden.
7. Verwendung nach Anspruch 1, wobei der RAR α / β -selektive Agonist ausgewählt ist aus



und pharmazeutisch verträglichen Salzen davon.

8. Verwendung nach Anspruch 1, wobei der RAR pan-Antagonist ausgewählt ist aus



Formel II

und pharmazeutisch verträglichen Salzen davon.

9. In vitro-Verfahren zum Senken der wirksamen Dosis eines ausgewählten cytotoxischen Mittels, das erforderlich ist, um Cytotoxizität in Tumorzellen zu bewirken, umfassend das Verabreichen an die Zellen:

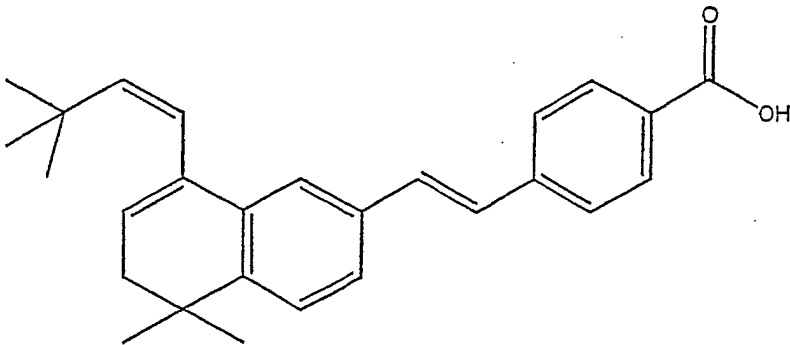
- a) des ausgewählten cytotoxischen Mittels; und
- b) eines RAR α / β -selektiven Agonisten oder eines RAR pan-Antagonisten.

10. Verfahren nach Anspruch 9, wobei das ausgewählte cytotoxische Mittel ein Tubulin-Polymerisationsmittel ist.

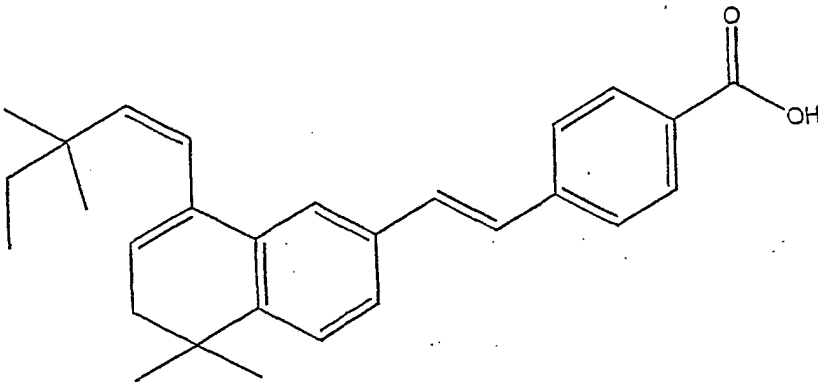
11. Verfahren nach Anspruch 9, wobei das ausgewählte cytotoxische Mittel ein Taxan ist.

12. Verfahren nach Anspruch 9, wobei das ausgewählte cytotoxische Mittel Paclitaxel ist.

13. Verfahren nach Anspruch 9, wobei der RAR α / β -selektive Agonist ausgewählt ist aus



Formel Ia



Formel Ib

und pharmazeutisch verträglichen Salzen davon.

14. Verfahren nach Anspruch 9, wobei der RAR pan-Antagonist ausgewählt ist aus Formel II und pharma-

zeitlich verträglichen Salzen davon.

15. Verfahren nach Anspruch 9, umfassend das Verabreichen:

- a) eines ausgewählten cytotoxischen Mittels, das die Phosphorylierung von Bcl-2 erhöht; und
- b) eines RAR α / β -selektiven Agonisten.

16. Arzneimittel, umfassend:

- a) ein ausgewähltes cytotoxisches Mittel; und
- b) einen RAR α / β -selektiven Agonisten oder einen RAR pan-Antagonisten.

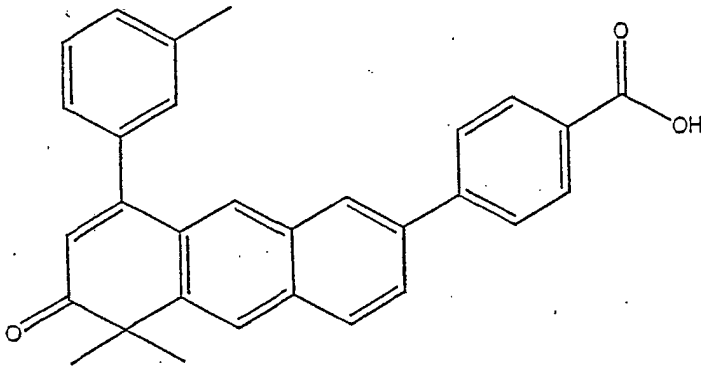
17. Arzneimittel nach Anspruch 16, wobei das ausgewählte cytotoxische Mittel ein Tubulin-Polymerisationsmittel ist.

18. Arzneimittel nach Anspruch 16, wobei das ausgewählte cytotoxische Mittel ein Taxan ist.

19. Arzneimittel nach Anspruch 16, umfassend:

- a) ein ausgewähltes cytotoxisches Mittel, das die Phosphorylierung von Bcl-2 erhöht; und
- b) einen RAR α / β -selektiven Agonisten.

20. Verbindung der



Formel II

oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

21. Verfahren zur Behandlung von Krebs bei einem Patienten, umfassend das Verabreichen an einen Patienten, der dessen bedarf:

- a) eines ausgewählten cytotoxischen Mittels; und
- b) eines RAR α / β -selektiven Agonisten oder eines RAR pan-Antagonisten.

22. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das ausgewählte cytotoxische Mittel ein Tubulin-Polymerisationsmittel ist.

23. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das ausgewählte cytotoxische Mittel ein Taxan ist.

24. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das ausgewählte cytotoxische Mittel Paclitaxel ist.

25. Verfahren nach Anspruch 1, wobei der RAR α / β -selektive Agonist oder der RAR pan-Antagonist dem Patienten vor oder gleichzeitig mit dem ausgewählten cytotoxischen Mittel verabreicht wird.

26. Verfahren nach Anspruch 1, welches das Verabreichen von:

- a) einem ausgewählten cytotoxischen Mittel, das die Phosphorylierung von Bcl-2 erhöht; und
- b) einem RAR α / β -selektiven Agonisten umfaßt.

27. Verfahren nach Anspruch 1, wobei der RAR α / β -selektive Agonist aus Formel Ia und Formel Ib und pharmazeutisch verträglichen Salzen davon ausgewählt ist.

28. Verfahren nach Anspruch 1, wobei der RAR pan-Antagonist aus Formel II und pharmazeutisch verträglichen Salzen davon ausgewählt ist.

29. Verfahren zum Senken der wirksamen Dosis eines ausgewählten cytotoxischen Mittels, das erforderlich ist, um Cytotoxizität in Tumorzellen zu bewirken, umfassend das Verabreichen an die Zellen:
- des ausgewählten cytotoxischen Mittels; und
 - eines RAR α / β -selektiven Agonisten oder eines RAR pan-Antagonisten.
30. Verfahren nach Anspruch 9, wobei das ausgewählte cytotoxische Mittel ein Tubulin-Polymerisationsmittel ist.
31. Verfahren nach Anspruch 9, wobei das ausgewählte cytotoxische Mittel ein Taxan ist.
32. Verfahren nach Anspruch 9, wobei das ausgewählte cytotoxische Mittel Paclitaxel ist.
33. Verfahren nach Anspruch 9, wobei der RAR α / β -selektive Agonist aus Formel Ia und Formel Ib und pharmazeutisch verträglichen Salzen davon ausgewählt ist.
34. Verfahren nach Anspruch 9, wobei der RAR pan-Antagonist aus Formel II und pharmazeutisch verträglichen Salzen davon ausgewählt ist.
35. Verfahren nach Anspruch 9, welches das Verabreichen von:
- einem ausgewählten cytotoxischen Mittel, das die Phosphorylierung von Bcl-2 erhöht; und
 - einem RAR α / β -selektiven Agonisten umfaßt.
36. Arzneimittel, umfassend:
- ein ausgewähltes cytotoxisches Mittel; und
 - einen RAR α / β -selektiven Agonisten oder einen RAR pan-Antagonisten.
37. Arzneimittel nach Anspruch 16, wobei das ausgewählte cytotoxische Mittel ein Tubulin-Polymerisationsmittel ist.
38. Arzneimittel nach Anspruch 16, wobei das ausgewählte cytotoxische Mittel ein Taxan ist.
39. Arzneimittel nach Anspruch 16, umfassend:
- ein ausgewähltes cytotoxisches Mittel, welches die Phosphorylierung von Bcl-2 erhöht; und
 - einen RAR α / β -selektiven Agonisten.
40. Verbindung der Formel II oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen