

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 18.03.2002
(32) Datum podání prioritní přihlášky: 19.03.2001 20.03.2001
(31) Číslo prioritní přihlášky: 2001/277153 2001/277207
(33) Země priority: US US
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 15.09.2004
(Věstník č. 9/2004)
(86) PCT číslo: PCT/EP2002/002977
(87) PCT číslo zveřejnění: WO 2002/074042

(21) Číslo dokumentu:

2003-2529

(13) Druh dokumentu: **A3**

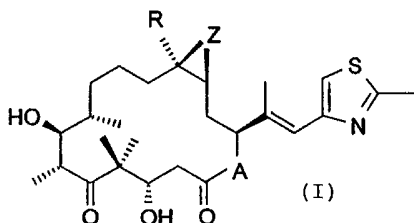
(51) Int. Cl. :
A 61 K 31/445
A 61 K 33/24
A 61 K 33/06
A 61 K 38/31
A 61 K 31/427
A 61 P 1/12
A 61 P 35/00

\\(A 61 K 31/427, A 61 K 31:445, A 61 K 33:24, A 61 K 33:06, A 61 K 38:31)

- (71) Přihlašovatel:
NOVARTIS AG, Basel, CH
- (72) Původce:
Rothermel John David, Randolph, NJ, US
Schran Horst F., Morristown, NJ, US
Greeley Diane, Watchung, NJ, US
Chen TianLing, Florham Park, NJ, US
- (74) Zástupce:
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Kombinace protiprůjmového činidla a
epothilohu či jeho derivátu**

- (57) Anotace:
Kombinace obsahující (a) protiprůjmové činidlo a (b) derivát epothilonu obecného vzorce I, ve kterém A znamená O nebo skupinu NR_N, kde R_N znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu, R znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu a Z znamená O nebo vazbu, ve které jsou účinné látky (a) a (b) přítomny v každém případě ve volné formě nebo ve formě farmaceuticky přijatelné soli, a popřípadě alespoň jeden farmaceuticky přijatelný nosič; pro souběžné, oddělené či postupné použití při léčení proliferativních onemocnění.



CZ 2003 - 2529 A3

17.09.03

2001-25-29

Kombinace protiprůjemového činidla a epothilonu či jeho derivátu

Oblast techniky

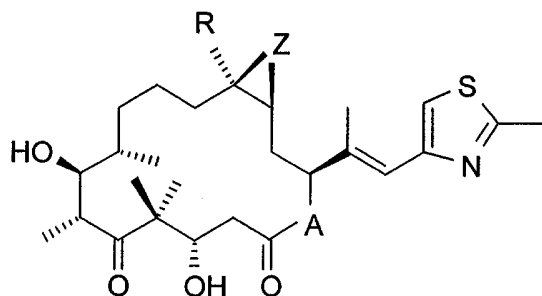
Předkládaný vynález se týká farmaceutických kombinací, které obsahují (a) protiprůjemové činidlo, zejména inhibitor dipeptidylpeptidázy - IV (DPP-IV), (b) derivát epothilonu obecného vzorce I a popřípadě alespoň jeden farmaceuticky přijatelný nosič pro souběžnou, oddělenou nebo postupnou aplikaci, zejména pro léčení proliferativního onemocnění, obzvláště solidního nádorového onemocnění; farmaceutické kompozice obsahující takovou kombinaci; použití takové kombinace k přípravě léčiva pro léčení proliferativního onemocnění; obchodního balení či produktu obsahujícího takovou kombinaci jako kombinovaný přípravek pro souběžnou, oddělenou či postupnou aplikaci; a způsobu léčení teplokrevného živočicha, zejména člověka.

Dosavadní stav techniky

Stabilizační účinek epothilonů na mikrotubuly byl poprvé popsán v Bollag a kol., Cancer Research 55, 1995, 2325-33. Vhodný léčebný režim pro rozličné typy nádorů, zejména nádorů, které vzdorují léčení jinými chemoterapeutiky, zejména přípravkem TAXOLTM, je popsán v dokumentu WO 99/43320.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se týká kombinace, jako je kombinovaný přípravek nebo farmaceutická kompozice, která obsahuje (a) protiprůjemové činidlo a (b) derivát epothilonu obecného vzorce I



(I),

ve kterém

A znamená O nebo skupinu NR_N , kde

R_N znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu,

R znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu a

Z znamená O nebo vazbu,

ve které jsou účinné látky (a) a (b) přítomny v každém případě ve volné formě nebo ve formě farmaceuticky přijatelné soli, a popřípadě alespoň jeden farmaceuticky přijatelný nosič; pro souběžnou, oddělenou či postupnou aplikaci.

Sloučenina obecného vzorce I, ve kterém A znamená O, R znamená atom vodíku a Z znamená O, je známá jako epothilon A; sloučenina obecného vzorce I, ve kterém A znamená O, R znamená methylovou skupinu a Z znamená O, je známá jako epothilon B; sloučenina obecného vzorce I, ve kterém A znamená O, R znamená atom vodíku a Z znamená vazbu, je známá jako epothilon C; sloučenina obecného vzorce I, ve kterém A znamená O, R znamená methylovou skupinu a Z znamená vazbu je známá jako epothilon D.

Termín "kombinovaný přípravek", jak je zde použit, definuje zejména "soupravu z částí" v tom smyslu, že lze kombinační partnery (a) a (b), jak jsou definovány výše, dávkovat nezávisle nebo za použití různých fixních kombinací

určitých množství kombinačních partnerů (a) a (b), tj. souběžně nebo v různých časových okamžicích. Části soupravy z částí poté lze například podávat souběžně nebo chronologicky odstupňovaně, tj. v různých časových okamžicích a ve stejných či rozdílných časových intervalech pro jakoukoliv část soupravy z částí. Poměr celkových množství kombinačního partnera (a) ku kombinačnímu partneru (b) podávaných v kombinovaném přípravku se může lišit, např. pro pokrytí potřeb léčené subpopulace pacientů nebo potřeb jediného pacienta, na základě závažnosti průjmu, kterým pacient trpí.

Předkládaný vynález se týká zejména kombinovaného přípravku, který obsahuje (a) jednu či více jednotkových dávkových forem protiprůjmového činidla a (b) jednu či více jednotkových dávkových forem derivátu epothilonu obecného vzorce I, zejména epothilonu B.

Protiprůjmové činidlo se podává za účelem prevence, kontroly nebo odstranění průjmu, který někdy souvisí s podáváním epothilonů, zejména epothilonu B. Proto se předkládaný vynález týká rovněž způsobu prevence nebo kontroly průjmu souvisejícího s podáváním derivátu epothilonu obecného vzorce I, který zahrnuje podávání účinného množství protiprůjmového činidla pacientovi podstupujícímu terapii derivátem epothilonu.

Termín "solidní nádor" znamená zejména karcinom prsu, karcinom vaječníku, karcinom tračníku a obecně gastrointestinálního (GI) traktu, karcinom hrdla děložního, karcinom plic, zejména malobuněčný karcinom plic a nemalobuněčný karcinom plic, karcinom hlavy a krku, karcinom močového měchýře, karcinom prostaty nebo Kaposiho sarkom. Předkládaná kombinace inhibuje růst solidních nádorů, avšak též tekutých nádorů. Dále, v závislosti na typu nádoru a konkrétní použité kombinaci, lze dosáhnout snížení objemu nádoru. Zde popisované

kombinace jsou také vhodné k prevenci metastatického rozsevu nádorů a růstu či rozvoje mikrometastáz.

Strukturu účinných činidel označených číselným kódem, generickým či obchodním názvem, lze zjistit v aktuálním vydání standardního kompendia "The Merck Index" nebo z databází, např. Patents International (např. IMS World Publications). Příslušný obsah těchto dokumentů je tímto zahrnut zmínkou.

Rozumí se, že odkazy na kombinační partnery (a) a (b) zahrnují také farmaceuticky přijatelné soli. Pokud mají tito kombinační partneři (a) a (b) například alespoň jedno bazické centrum, mohou tvořit adiční soli s kyselinou. Příslušné adiční soli s kyselinou se též mohou vytvářet, pokud mají, pokud je to vhodné, další přítomné bazické centrum. Kombinační partneři (a) a (b) obsahující kyselinovou skupinu (například skupinu COOH) mohou rovněž tvořit soli s bázemi. Kombinačního partnera (a) nebo (b) nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli lze také použít ve formě hydrátu nebo ve formě obsahující další rozpouštědla použitá pro krystalizaci.

Deriváty epothilonu obecného vzorce I, ve kterém A znamená O nebo skupinu NR_N , kde R_N znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu, R znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu a Z znamená O nebo vazbu, a způsoby přípravy těchto derivátů epothilonu jsou genericky a specificky popsány zejména v patentech a patentových přihláškách WO 93/10121, US 6,194,181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 a WO 00/31247, v každém případě zejména v nárocích vedených na sloučeninu a konečných produktech příkladů přípravy, podstata konečných produktů, farmaceutických přípravků a nároků je tímto zahrnuta do předkládané přihlášky odkazem na tyto publikace. Zahrnuty jsou rovněž příslušné stereoisomery, jakož i příslušné krystalové modifikace, např. solváty a polymorfy, které jsou tam popsány.

Transformace epothilonu B na příslušný laktam je popsána na schématu 21 (str. 31, 32) a v příkladu 3 dokumentu WO 99/02514 (str. 48 až 50). Transformaci sloučeniny obecného vzorce I, která je jiná než epothilon B, na příslušný laktam lze provést analogicky. Příslušný derivát epothilonu obecného vzorce I, ve kterém znamená R_N nižší alkylovou skupinu, lze připravit způsoby v oboru známými, jako je redukční alkylační reakce vycházející z derivátu epothilonu, ve kterém znamená R_N atom vodíku.

Deriváty epothilonu obecného vzorce I, zejména epothilon B, lze podávat jako část farmaceutických kompozic, které jsou popsány v dokumentu WO 99/39694.

V konkrétním provedení je derivátem epothilonu sloučenina obecného vzorce I, ve kterém A znamená O nebo skupinu NR_N , kde R_N znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu, R znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu a Z znamená O nebo vazbu.

V derivátu epothilonu obecného vzorce I výhodně A znamená O, R znamená nižší alkylovou skupinu, např. ethylovou skupinu nebo, nejvýhodněji, methylovou skupinu a Z výhodně znamená O.

Protiprůjmová činidla a protokoly pro jejich podávání jsou odborníkovi v oboru známá. K protiprůjmovým činidlům vhodným pro použití v rámci způsobů a kompozic podle předkládaného vynálezu patří, avšak nejsou na ně omezena, přirozené opiáty, jako tinktura opia, paregoric a kodein, syntetické opiáty, jako difenoxylát, difenoxin a loperamid, bismutsubsalylát, lanreotid, vapreotid a octreotid, antagonisté motilinu, COX2 inhibitory, jako celecoxib, glutamin, thalidomid a tradiční protiprůjmové prostředky, jako kaolin, pektin, berberin a muskarinová činidla. Podle jednoho provedení předkládaného vynálezu je protiprůjmové činidlo vybráno ze skupiny zahrnující kodeine, tinkturu opia, paregoric, difenoxylát, difenoxin a

loperamid. Podle jiného provedení předkládaného vynálezu je protiprůjmové činidlo vybráno ze skupiny zahrnující lanreotid, vapreotid a octreotid. Z těchto tří sloučenin je obzvláště výhodný octreotid. Posledně jmenovanou sloučeninu nebo její acetát lze získat a použít, jak je popsáno v dokumentu US 4,395,403, nebo např. ve formě jejího acetátu nebo pamoátu, jak je popsáno v dokumentu US 5,538,739. Octreotid lze podávat pacientovi zejména tak, jak je prodáván pod ochrannými známkami SANDOSTATINTM a SANDOSTATIN LARTM.

Protiprůjmovým činidlem použitým v rámci předkládaného vynálezu může být také DPP-IV inhibitor. DPP-IV inhibitory jsou v oboru známé pro léčení diabetu. Protokoly pro jejich podávání při léčení diabetu jsou odborníkovi v oboru známé. V rámci předkládaného vynálezu však DPP-IV inhibitor slouží k prevenci nebo/a kontrole průjmu, který někdy souvisí s podáváním derivátu epothilonu.

DPP-IV je odpovědná za inaktivaci GLP-1. Konkrétněji DPP-IV vytváří antagonistu GLP-1 receptoru a tak zkracuje fyziologickou odpověď na GLP-1. GLP-1 je hlavním stimulátorem pankreatické sekrece insulínu a má přímé příznivé účinky na dostupnost glukózy.

DPP-IV inhibitor může být peptidové nebo nepeptidové povahy. Výhodně je DPP-IV inhibitor nepeptidové povahy.

Výhodně jsou v rámci předkládaného vynálezu použity DPP-IV inhibitory, které jsou genericky a specificky popsány v dokumentu WO 98/19998, DE 196 16 486 A1, WO 00/34241 a WO 95/15309, v každém případě zejména v nárocích vedených na sloučeninu a konečných produktech příkladů přípravy, podstata konečných produktů, farmaceutických přípravků a nároků je tímto zahrnuta do předkládané přihlášky odkazem na tyto publikace. DPP728 a LAF237 jsou specificky popsány v příkladu 3 dokumentu WO 98/19998, respektive v příkladu 1 dokumentu WO 00/34241.

Další vhodný DPP-IV inhibitor vzorce VI (viz níže) je specificky popsán v Diabetes 1998, 47, 1253 až 1258. DPP728 lze formulovat, jak je popsáno na straně 20 dokumentu WO 98/19998.

N-Peptidyl-O-aroyl-hydroxylaminy, např. obecného vzorce VII nebo vzorce VIIa (viz níže), a jejich příprava jsou popsány v H. U. Demuth a kol., J. Enzyme Inhibition 1988, sv. 2, strany 129 až 142, zejména na stranách 130 až 132.

Pokud není v rámci předkládaného vynálezu uvedeno jinak, neobsahují organické skupiny označené termínem "nižší" více než 7, výhodně více než 4, uhlíkové atomy a následující výrazy mají významy uvedené níže:

Halogen představuje výhodně fluor, chlor nebo brom.

Nížší alkylovou skupinou je, pokud není uvedeno jinak, výhodně ethylová nebo, nejvýhodněji, methylová skupina. Alkylovou skupinou obsahující 1 až 8 uhlíkových atomů je rozvětvená nebo výhodně nerozvětvená alkylová skupina, výhodně nižší alkylová skupina, např. methylová skupina nebo ethylová skupina.

Nížší alkylenovou skupinou je výhodně methylenová skupina, ethylenová skupina nebo propylenová skupina. Může být nesubstituovaná nebo substituovaná, např. hydroxyskupinou.

Nížší alkoxyskupinou je výhodně methoxyskupina nebo ethoxyskupina. Alkoxyskupinou obsahující 2 až 4 uhlíkové atomy je např. ethoxyskupina nebo propoxyskupina.

Cykloalkylovou skupinou je např. cykloalkylová skupina obsahující 3 až 12 uhlíkových atomů, výhodně cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina, cykloheptylová skupina nebo cyklodecylová skupina; nebo bicykloalkylová skupina, jako

bicykloheptylová skupina. Cykloalkenylovou skupinou je výhodně 1-cyklohexenylová skupina, 2-cyklohexenylová skupina, 3-cyklohexenylová skupina, 1-cyklopentenylová skupina nebo 1-cyklopentenylová skupina.

Hydroxyalkylovou skupinou obsahující 1 až 3 uhlíkové atomy je např. 3-hydroxypropylová skupina, 1-hydroxyethyllová skupina nebo hydroxymethyllová skupina.

Alkyleniminoskupinou obsahující 4 až 6 uhlíkových atomů, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jednou nebo dvěma nižšími alkylovými skupinami, je například pyrrolidinylová skupina, methylpyrrolidinylová skupina, 1-piperidinylová skupina, 2-piperidinylová skupina, 3-piperidinylová skupina, 2-methyl-1-piperidinylová skupina nebo hexamethyleniminoskupina. Výhodně je alkyleniminoskupinou obsahující 4 až 6 uhlíkových atomů 1-piperidinylová skupina.

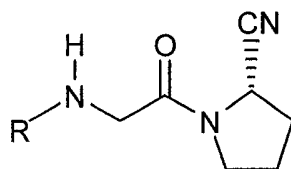
[3.1.1]bicyklickou karbocyklickou skupinou popřípadě substituovanou, jak je uvedeno, je výhodně bicyklo[3.1.1]hept-2-ylová skupina popřípadě disubstituovaná v poloze 6 methylovou skupinou nebo bicyklo[3.1.1]-hept-3-ylová skupina popřípadě trisubstituovaná jednou methylovou skupinou v poloze 2 a dvěma methylovými skupinami v poloze 6. [2.2.1]bicyklickou karbocyklickou skupinou popřípadě substituovanou, jak je definována, je výhodně bicyklo[2.2.1]hept-2-ylová skupina.

Arylová skupina obsahuje výhodně 6 až 12 uhlíkových atomů a je jí např. fenylová skupina, tolylová skupina nebo naftylová skupina, přičemž každá z nich může být substituována např. nižší alkylovou skupinou nebo atomem halogenu.

Termín "heteroarylová skupina" označuje aromatickou heterocyklickou skupinu zvolenou například ze skupiny zahrnující pyrrolidinylovou skupinu, pyrrolylovou skupinu, pyrazolylovou skupinu, oxetanylovou skupinu, pyrazolinylovou

skupinu, imidazolylovou skupinu, imidazolinyllovou skupinu, imidazolidinyllovou skupinu, oxazolylovou skupinu, oxazolidinyllovou skupinu, isoxazolinyllovou skupinu, isoxazolylovou skupinu, thiazolylovou skupinu, thiadiazolylovou skupinu, thiazolidinyllovou skupinu, isothiazolylovou skupinu, isothiazolidinyllovou skupinu, furylovou skupinu, tetrahydrofurylovou skupinu, thienyllovou skupinu, oxadiazolylovou skupinu, piperidinyllovou skupinu, piperazinyllovou skupinu, azepinyllovou skupinu, 4-piperidinyllovou skupinu, pyridyllovou skupinu, pyrazinyllovou skupinu, pyrimidinyllovou skupinu, pyridazinyllovou skupinu, tetrahydropyranylovou skupinu, morfolinyllovou skupinu, thiamorfolinyllovou skupinu, thiamorfolinylsulfoxidovou skupinu, thiamorfolinylsulfonovou skupinu, 1,3-dioxolanovou skupinu, indolyllovou skupinu, benzothiazolylovou skupinu, benzoxazolyllovou skupinu, benzothienyllovou skupinu, chinuklidinyllovou skupinu, chinolinyllovou skupinu, tetrahydroisochinolinyllovou skupinu, isochinolinyllovou skupinu, benzimidazolylovou skupinu, benzopyranylovou skupinu, indolizinylovou skupinu, benzofurylovou skupinu, chromonylovou skupinu, kumarinylovou skupinu, benzopyranylovou skupinu, cinnolinyllovou skupinu, chinoxalinylovou skupinu, indazolylovou skupinu, pyrrolopyridyllovou skupinu, furopyridinyllovou skupinu, dihydrobenzoisothiazolylovou skupinu, dihydroisoindolyllovou skupinu, dihydrochinazolinyllovou skupinu a tetrahydrochinazolinyllovou skupinu.

Výhodnými DPP-IV inhibitory jsou N-(N'-substituované glycylyl)-2-kyanopyrrolidiny obecného vzorce Ia



(Ia),

ve kterém

R znamená:

a) skupinu $R_1R_{1a}N(CH_2)_m-$, kde

R_1 znamená pyridinylovou skupinu nebo pyrimidinylovou skupinu popřípadě mono- či nezávisle disubstituovanou nižší alkylovou skupinou, nižší alkoxy skupinou, atomem halogenu, trifluormethylovou skupinou, kyanoskupinou nebo nitroskupinou; nebo fenylovou skupinu popřípadě mono- či nezávisle disubstituovanou nižší alkylovou skupinou, nižší alkoxy skupinou nebo atomem halogenu;

R_{1a} znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 uhlíkových atomů; a

m znamená 2 nebo 3;

b) **cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 12 uhlíkových atomů** popřípadě monosubstituovanou v poloze 1 hydroxyalkylovou skupinou obsahující 1 až 3 uhlíkové atomy;

c) skupinu $R_2(CH_2)_n-$, kde buď

R_2 znamená fenylovou skupinu popřípadě mono- či nezávisle di- nebo nezávisle trisubstituovanou nižší alkylovou skupinou, nižší alkoxy skupinou, atomem halogenu nebo fenylothio- skupinou popřípadě monosubstituovanou na fenylovém kruhu hydroxymethylovou skupinou; nebo znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 uhlíkových atomů; [3.1.1]bicyklickou karbocyklickou skupinu popřípadě mono- či plurisubstituovanou alkylovou skupinou obsahující 1 až 8 uhlíkových atomů; pyridinylovou nebo naftylovou skupinu popřípadě mono- či nezávisle disubstituovanou nižší alkylovou skupinou, nižší alkoxy skupinou nebo atomem halogenu; cyklohexenovou skupinu; nebo adamantylovou skupinu; a

n znamená 1 až 3; nebo

R₂ znamená fenoxyskupinu popřípadě mono- či nezávisle disubstituovanou nižší alkylovou skupinou, nižší alkoxyskupinou nebo atomem halogenu; a

n znamená 2 nebo 3;

d) skupinu $(R_3)_2CH(CH_2)_2-$, kde

každý symbol R₃ nezávisle znamená fenylovou skupinu popřípadě mono- či nezávisle disubstituovanou nižší alkylovou skupinou, nižší alkoxyskupinou nebo atomem halogenu;

e) skupinu $R_4(CH_2)_p-$, kde

R₄ znamená 2-oxopyrrolidinylovou skupinu nebo alkoxyskupinu obsahující 2 až 4 uhlíkové atomy a

p znamená 2 až 4;

f) **isopropylovou skupinu** popřípadě monosubstituovanou v poloze 1 hydroxyalkylkylovou skupinou obsahující 1 až 3 uhlíkové atomy;

g) skupinu R₅, kde

R₅ znamená: indanylovou skupinu; pyrrolidinylovou nebo piperidinylovou skupinu popřípadě substituovanou benzylovou skupinou; [2.2.1]- nebo [3.1.1]bicyklickou karbocyklickou skupinu popřípadě mono- nebo plurisubstitutovanou alkylovou skupinou obsahující 1 až 8 uhlíkových atomů; adamantylovou skupinu; nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 uhlíkových atomů popřípadě mono- nebo nezávisle plurisubstituovanou hydroxyskupinou, hydroxymethylovou skupinou nebo fenylovou skupinou popřípadě mono- či nezávisle disubstituovanou nižší alkylovou skupinou, nižší alkoxyskupinou nebo atomem halogenu;

h) substituovanou **adamantylovou skupinu**

ve volné formě nebo ve formě adiční soli s kyselinou.

Podle výhodného provedení vynálezu představuje N-(N'-substituovaný glycyl)-2-kyanopyrrolidin obecný vzorec Ia, ve kterém

R znamená skupinu $R_1R_{1a}N(CH_2)_m-$, kde

R_1 znamená pyridinylovou nebo pyrimidinylovou skupinu popřípadě mono- či nezávisle disubstituovanou nižší alkylovou skupinou, nižší alkoxy skupinou, atomem halogenu, trifluormethylovou skupinou, kyanoskupinou nebo nitroskupinou; nebo fenylovou skupinu popřípadě mono- či nezávisle disubstituovanou nižší alkylovou skupinou, nižší alkoxy skupinou nebo atomem halogenu;

R_{1a} znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 uhlíkových atomů; a

m znamená 2 nebo 3;

ve volné formě nebo ve formě adiční soli s kyselinou.

Výhodněji představuje N-(N'-substituovaný glycyl)-2-kyanopyrrolidin obecný vzorec Ia, ve kterém

R znamená skupinu $R_1R_{1a}N(CH_2)_m-$, kde

R_1 znamená pyridinylovou skupinu popřípadě mono- či nezávisle disubstituovanou nižší alkylovou skupinou, nižší alkoxy skupinou, atomem halogenu, trifluormethylovou skupinou, kyanoskupinou nebo nitroskupinou;

R_{1a} znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 uhlíkových atomů; a

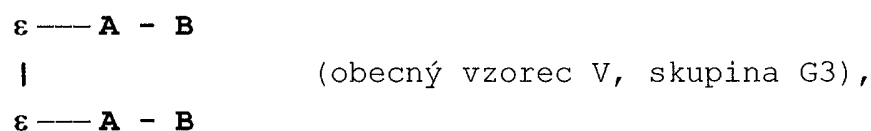
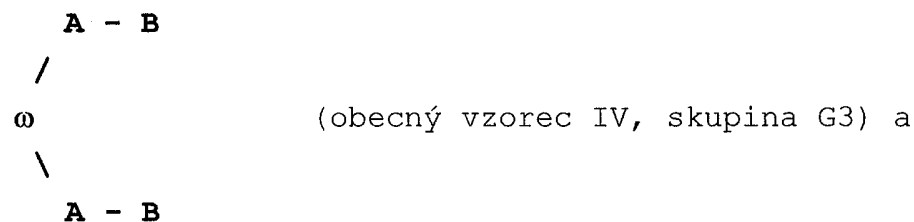
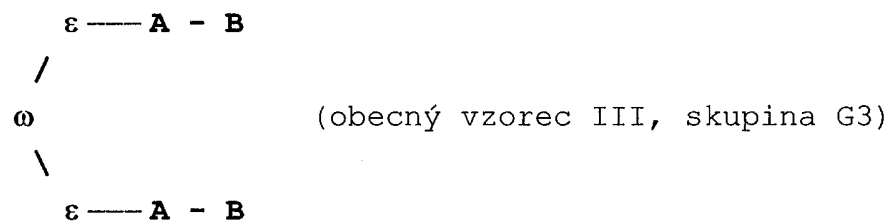
m znamená 2 nebo 3;

ve volné formě nebo ve formě adiční soli s kyselinou.

Nejvýhodněji je N-(N'-substituovaný glycyloxy)-2-kyanopyrrolidinem obecného vzorce Ia (S)-1-{2-[5-kyanopyridin-2-yl)amino]ethyl-aminoacetyl}-2-kyano-pyrrolidin (DPP728) nebo (S)-1-[(3-hydroxy-1-adamantyl)amino]acetyl-2-kyano-pyrrolidin (LAF237).

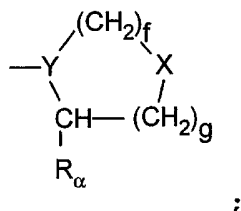
Podle jiného výhodného provedení se DPP-IV inhibitor zvolí ze sloučenin obecných vzorců II, III, IV a V:

A - B (obecný vzorec II, skupiny G1 a G2)



kde

B znamená skupinu



f znamená 1 nebo 2;

g znamená 0, 1 nebo 2;

X znamená skupinu CH_2 , O, S, SO, SO_2 , NH nebo $\text{NR}\alpha_1$, kde

R α_1 znamená nižší alkylovou skupinu (1 až 6 uhlíkových atomů);

-Y znamená skupinu -N, -CH nebo -C= (pokud je skupina -CO skupiny A nahrazena skupinou -CH= nebo -CF=);

R α znamená atom vodíku, skupinu CN, CHO, B(OH)₂, PO₃H
nebo její ester, CC-R α_7 nebo CH=N-R α_8 , kde

R α_7 znamená atom vodíku, fluoru, nižší alkylovou skupinu (1 až 6 uhlíkových atomů), skupinu CN, NO₂, OR α_9 , CO₂R α_9 nebo COR α_9 ;

R_a, nižší alkylovou skupinu (1 až 6 uhlíkových atomů);

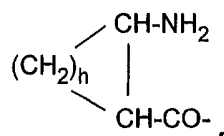
R α_8 znamená fenylovou skupinu, skupinu OH, OR α_9 ,
OCOR α_9 nebo OBn;

příčemž skupina A je navázána na skupinu Y;

a kde pro skupinu sloučenin G1

17.09.03

(a) pokud $R\alpha$ znamená atom vodíku, A znamená α -amino-acylovou skupinu odvozenou od α -aminokyseliny nesoucí cykloalifatický boční řetězec nebo znamená α -amino-acylovou skupinu obecného vzorce



kde h znamená 1 až 6, přičemž je kruh popřípadě v každém případě nenasycený nebo/a substituovaný;

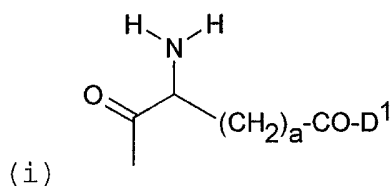
(b) pokud $R\alpha$ znamená skupinu CN, $\text{CC-R}\alpha_7$ nebo $\text{CH=N-R}\alpha_8$, A nabývá významů definovaných pod bodem (a) a navíc může být odvozena od libovolné L- α -aminokyseliny nesoucí lipofilní boční řetězec; a

(c) pokud $R\alpha$ znamená skupinu CHO nebo B(OH)_2 , A znamená β -amino-acylovou skupinu, jak je definována pod bodem (a);

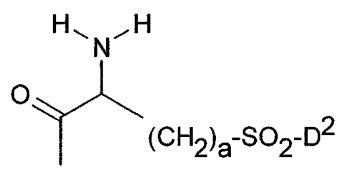
pro skupinu sloučenin G2,

$R\alpha$ znamená atom vodíku, skupinu CN, $\text{C=C-R}\alpha_7$ nebo $-\text{CH=N-R}\alpha_8$ a

A znamená



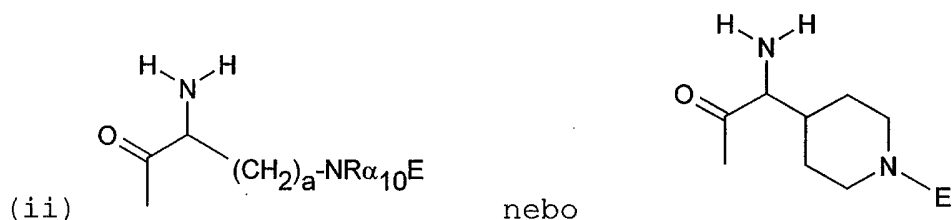
nebo



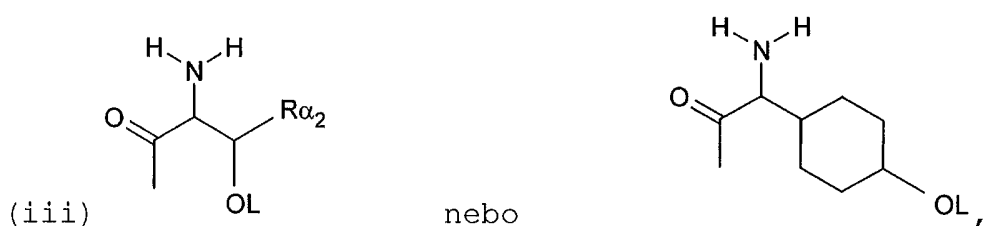
kde a znamená 1 až 5; D^1 znamená skupinu $-\text{G}-(\text{CH}_2)_b-(\text{R}\alpha_4)_q-\text{R}\alpha_3$; G znamená skupinu O, NH nebo Nmethylovou skupinu; b znamená 0 až 12; q znamená 0 až 5; D^2 znamená D^1 s $\text{G} \neq \text{O}$; $\text{R}\alpha_4$ znamená skupinu $\text{Z-NH}-(\text{CH}_2)_c-$ nebo $\text{NH-Z}-(\text{CH}_2)_c-$, kde c znamená 1 až 12 a Z znamená skupinu CO, CH_2 nebo SO_2 ; $\text{R}\alpha_3$ znamená skupinu CO_2H nebo její ester, CONH_2 , CONHNH_2 , $\text{CONR}\alpha_5\text{R}\alpha_6$, $\text{CONHNR}\alpha_5\text{R}\alpha_6$, PO_3H nebo její ester, SO_3H , SO_2NH_2 , $\text{SO}_2\text{NR}\alpha_5\text{R}\alpha_6$, OH, $\text{OR}\alpha_5$,

17.09.03

substituovanou nebo nesubstituovanou arylovou nebo hetero-arylovou skupinu, skupinu NH_2 , $\text{NR}_{\alpha_5}\text{R}_{\alpha_6}$, $\text{NHCO}_2\text{R}_{\alpha_5}$, $\text{NHCO}_2\text{NR}_{\alpha_5}\text{R}_{\alpha_6}$, NHCOR_{α_5} , $\text{NH-SO}_2\text{R}_{\alpha_5}$, $\text{NH-CH}(\text{:NR}_{\alpha_5})\text{NR}_{\alpha_5}\text{R}_{\alpha_6}$, $\text{NHCONHR}_{\alpha_5}\text{R}_{\alpha_6}$, cukr, CO-aminocukr, NHCO-aminocukr nebo -NHCS-aminocukr; a R_{α_5} a R_{α_6} jsou nezávisle zvoleny ze skupiny zahrnující atom vodíku a nižší alkylovou skupinu, fluoralkylovou skupinu a cykloalkylovou skupinu obsahující až 8 atomů a arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu a alkyl-heteroarylové skupiny obsahující až 11 atomů nebo R_{α_5} a R_{α_6} mohou společně zahrnovat řetězec (obsahující 3 až 8 uhlíkových atomů); nebo znamená



kde $\text{R}_{\alpha_{10}}$ znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu, kruh může obsahovat více heteroatomů, E znamená skupinu $\text{J-(CH}_2)_b\text{-(R}_{\alpha_4})_q\text{-R}_{\alpha_3}$, J znamená skupinu CO, CH_2 nebo SO_2 , a a, b, q, R_{α_3} a R_{α_4} nabývají významů uvedených u (i); nebo znamená



kde R_{α_2} znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu, kruh může obsahovat jeden či více heteroatomů a L znamená skupinu $(\text{CH}_2)_d\text{-(CO)}_r\text{-(CH}_2)_b\text{-(R}_{\alpha_4})_q\text{-R}_{\alpha_3}$ nebo $(\text{CH}_2)_e\text{-NR}_{\alpha_{10}}\text{-(CH}_2)_b\text{-(R}_{\alpha_4})_q\text{-R}_{\alpha_3}$, kde r znamená 0 nebo 1, d znamená 0 až 4, e znamená 2 až 4 a b, q, R_{α_3} a R_{α_4} nabývají významů definovaných u (i);

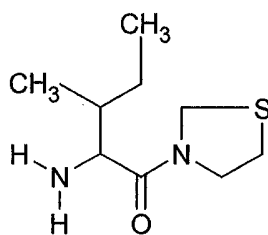
a pro skupinu sloučenin G3,

každá skupina B může mít libovolný z významů definovaných pro ni výše, každá skupina A může být vybrána z libovolné výše uvedené G2 struktury (i), (ii) nebo (iii) s terminálními sskupinami $R\alpha_3$ ve skupinách A nahrazenými společnou skupinou $-\varepsilon-\omega-\varepsilon-$ nebo $-\varepsilon-\varepsilon-$ nebo $-\omega-$, a ε a ω jsou nezávisle zvoleny ze skupiny zahrnující skupinu CH_2 , O, NH, CO, S, SO_2 , fenylovou skupinu a NHmethylovou skupinu;

a kde může být ve skupinách G2 a G3 alespoň jedna skupina CH_2 v řetězcí nahrazena jejím bioisosterem nebo libovolná amidová skupina, která spojuje A a B ve sloučenině ze skupiny G1, G2 nebo G3, nebo která je v bočním řetězcí skupiny A ve sloučenině ze skupiny G2 nebo G3 může být nahrazena amidovým bioisosterem,

ve volné formě nebo ve formě adiční soli s kyselinou.

Podle jiného výhodného provedení je DPP-IV inhibitorem sloučenina vzorce VI



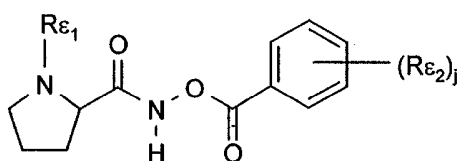
(VI),

ve volné formě nebo ve formě adiční soli s kyselinou.

Podle dalšího výhodného provedení je DPP-IV inhibitorem N-peptidyl-O-aroylehydroxylamin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl. Aroylovou skupinou je například naftylkarbonylová skupina; nebo benzoylová skupina, která je nesubstituovaná nebo mono- či disubstituovaná, například, nižší alkoxy skupinou, nižší alkylovou skupinou, atomem halogenu nebo,

výhodně, nitroskupinou. Peptidylová část zahrnuje výhodně dvě α -aminokyseliny, např. glycin, alanin, leucin, fenylalanin, lysin nebo prolin, ze kterých je tou jednou, která je navázána přímo na dusíkový atom hydroxylaminu, výhodně prolin.

Výhodně je N-peptidyl-O-aroyl-hydroxylaminem sloučenina obecného vzorce VII



(VII),

ve kterém

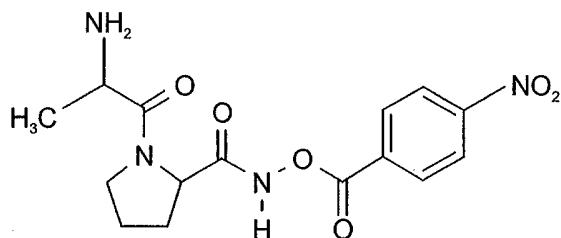
j znamená 0, 1 nebo 2;

$R_{\epsilon 1}$ představuje boční řetězec přirozené aminokyseliny; a

$R_{\epsilon 2}$ představuje nižší alkoxyskupinu, nižší alkylovou skupinu, atom halogenu nebo nitroskupinu;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Podle velmi výhodného provedení vynálezu je N-peptidyl-O-aroyl-hydroxylaminem sloučenina vzorce VIIa



(VIIa),

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Podle vysoce výhodného provedení je DPP-IV inhibitorem složky (a) (S)-1-{2-[5-kyanopyridin-2-yl)amino]ethyl-aminoacetyl}-2-kyano-pyrrolidin (DPP728) a derivátem epothilonu složky (b) je epothilon B.

Podle jiného vysoce výhodného provedení je DPP-IV inhibitorem složky (a) (S)-1-[(3-hydroxy-1-adamantyl)amino]-acetyl-2-kyano-pyrrolidin (LAF237) a derivátem epothilonu složky (b) je epothilon B.

Předkládaný vynález se týká zejména kombinovaného přípravku, který obsahuje (a) jednu či více jednotkových dávkových forem DPP-IV inhibitoru a (b) jednu či více jednotkových dávkových forem derivátu epothilonu obecného vzorce I, zejména epothilonu B.

Kombinace, která obsahuje (a) protiprůjmové činidlo a (b) derivát epothilonu obecného vzorce I, ve kterém A znamená skupinu O nebo NR_N , kde R_N znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu, R znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu, a Z znamená O nebo vazbu, ve které jsou účinné látky přítomny v každém případě ve volné formě nebo ve formě farmaceuticky přijatelné soli, a popřípadě alespoň jeden farmaceuticky přijatelný nosič, se budou dále označovat termínem KOMBINACE PODLE VYNÁLEZU.

Pokud se kombinační partneři použití v KOMBINACI PODLE VYNÁLEZU aplikují ve formě, ve které jsou na trhu jako jednotlivá léčiva, lze jejich dávkování a způsob podávání za účelem dosažení zde popisovaného příznivého účinku provádět v souladu s informací poskytovanou na příbalovém letáku příslušného léčiva na trhu, pokud zde není uvedeno jinak.

Protiprůjmové činidlo se podává jako preventivní opatření po celou dobu cyklu nebo jak je žádoucí v případě, že se vyskytne průjem.

Podle výhodného provedení předkládaného vynálezu užívá jedinec derivát epothilonu obecného vzorce I jednou týdně po dobu několika týdnů, například tři týdny, následovaných jedním nebo několika týdny vysazení a protiprůjmové činidlo se podává jako preventivní opatření způsobem spočívajícím v předléčení jedince protiprůjmovým činidlem před začátkem podávání derivátu epothilonu derivative a pokračujícím podávání protiprůjmového činidla po celou dobu cyklů, nebo v podávání protiprůjmového činidla po celou dobu cyklů bez předléčení nebo v podávání protiprůjmového činidla jak je žádoucí při výskytu průjmu během cyklů, a to s předléčením či bez předléčení. Například pokud se derivát epothilonu podává jednou týdně po dobu tří týdnů s jedním týdnem vysazení, považuje se každý interval čtyř týdnů za jeden cyklus.

Účinné množství protiprůjmového činidla je množství dostatečné k prevenci, kontrole nebo odstranění průjmu souvisejícího s podáváním derivátu epothilonu, zejména je to množství, které zvyšuje množství derivátu epothilonu, které lze podávat v případě, že průjem představuje toxicitu derivátu epothilonu, zejména epothilonu B, omezující dávku.

KOMBINACÍ PODLE VYNÁLEZU může být kombinovaný přípravek nebo farmaceutická kompozice.

Jedním z úkolů předkládaného vynálezu je poskytnutí farmaceutické kompozice obsahující množství, které je terapeuticky účinné proti proliferativnímu onemocnění, zahrnující KOMBINACI PODLE VYNÁLEZU, tj., kombinační partneři (a) a (b) se v rámci takové farmaceutické kompozice podávají společně ve fixní kombinaci.

Farmaceutické kompozice podle vynálezu lze připravit způsobem o sobě známým a jsou jimi kompozice vhodné pro enterální, jako je orální nebo rektální, a parenterální podávání savcům (teplokrevným živočichům), včetně člověka.

Nová farmaceutická kompozice například obsahuje od přibližně 10 % do přibližně 100 %, výhodně od přibližně 20 % do přibližně 60 %, účinných látek. Farmaceutickými přípravky pro kombinovanou terapii pro enterální či parenterální podávání jsou například ty v jednotkových dávkových formách, jako jsou cukrem potažené tablety, tablety, kapsle nebo čípky, a dále ampule. Pokud není uvedeno jinak, připravují se způsobem o sobě známým, například pomocí běžného mísení, granulace, potahování cukrem, rozpouštění nebo lyofilizace. Bude oceněno, že jednotkový obsah kombinačního partnera obsaženého v jednotlivé dávce každé dávkové formy nemusí sám o sobě tvořit účinnné množství, neboť potřebného účinného množství může být dosaženo podáváním množství dávkových jednotek.

Při přípravě kompozic pro orální dávkové formy lze použít libovolné z obvyklých farmaceutických médií, jako jsou například voda, glykoly, oleje, alkoholy, ochucovadla, konzervační prostředky, barvicí činidla; nebo nosičů, jako jsou škroby, cukry, mikrokystalická celulóza, ředidla, granulační činidla, lubrikanty, pojiva, desintegrační činidla apod., v případě orálních pevných přípravků, jako jsou například prášky, kapsle a tablety, přičemž pevné orální přípravky jsou výhodnější než kapalně přípravky. Díky snadnosti jejich podávání představují tablety a kapsle nejvýhodnější orální dávkovou jednotkovou formu, přičemž jsou v každém případě přirozeně použity pevné farmaceutické nosiče.

Zejména lze terapeuticky účinné množství každého z kombinačních partnerů KOMBINACE PODLE VYNÁLEZU podávat odděleně, tj. složky lze podávat souběžně nebo postupně a v libovolném pořadí. Způsob léčení proliferativního onemocnění

v souladu s předkládaným vynálezem může například zahrnovat (i) podávání prvního kombinačního partnera ve volné formě nebo ve formě farmaceuticky přijatelné soli a (ii) podávání druhého kombinačního partnera ve volné formě nebo ve formě farmaceuticky přijatelné soli, souběžně nebo postupně v libovolném pořadí, ve společně terapeuticky účinných množstvích, výhodně v synergicky účinných množstvích, např. v denních dávkách odpovídajících množstvím zde popsaným. Jednotlivé kombinační partnery KOMBINACE PODLE VYNÁLEZU lze podávat odděleně v různých okamžicích v průběhu terapie nebo souběžně ve formě rozdělené nebo jediné kombinace. Jedním činidlem může být například enterální přípravek a druhé lze podávat parenterálně. Termín podávání dále zahrnuje použití profarmaka kombinačního partnera, které se *in vivo* převede na kombinačního partnera jako takového. Rozumí se proto, že předkládaný vynález zahrnuje všechny takové režimy souběžného nebo střídavého léčení a že se termín "podávání" má interpretovat v souladu s tím.

Účinná dávka každého z kombinačních partnerů použitých v rámci KOMBINACE se může lišit v závislosti na konkrétní použité sloučenině nebo farmaceutické kompozici, způsobu podávání, léčeném stavu, závažnosti léčeného stavu. Proto se dávkový režim KOMBINACE PODLE VYNÁLEZU zvolí podle rozličných faktorů zahrnujících cestu podávání a renální a hepatické funkce pacienta. Ošetřující lékař, klinik nebo veterinář s běžnými dovednostmi může snadno stanovit a předepsat účinné množství jednotlivých účinných látek potřebné k prevenci, znesnadnění nebo zastavení progresu stavu. Optimální přesnost dosažení koncentrace derivátu epothilonu pohybující se v rozmezí, které podmiňuje účinnost bez toxicity, vyžaduje režim založený na kinetice dostupnosti účinných látek do cílových míst. Toto zahrnuje posouzení distribuce, rovnováhy a eliminace účinných látek.

Pokud je teplokrevným živočichem člověk, pohybuje se dávka sloučeniny obecného vzorce I výhodně přibližně v rozmezí 0,25 až 75, výhodně 0,5 až 50, např. 2,5, mg/m² jednou týdně po dobu dvou až čtyř, např. tří, týdnů, následovaných 6 až 8 dny vysazení, v případě dospělého pacienta.

Protiprůjmové činidlo se výhodně podává jednou až čtyřikrát denně podle zavedených protokolů pro protiprůjmové činidlo.

DPP-IV inhibitor, pokud je použit, se výhodně podává v souladu se známými protokoly pro léčení diabetu. Výhodně se dávka pohybuje v rozmezí od 25 mg do 1000 mg za den.

Dále se předkládaný vynález týká způsobu léčení teplokrevného živočicha s proliferativním onemocněním zahrnujícího podávání KOMBINACE PODLE VYNÁLEZU živočichovi v množství, které je terapeuticky účinné proti proliferativnímu onemocnění a které redukuje jakýkoli průjem související s podáváním derivátu epothilonu.

Dále se předkládaný vynález týká použití KOMBINACE PODLE VYNÁLEZU k léčení proliferativního onemocnění a pro přípravu léčiva k léčení proliferativního onemocnění.

Dále předkládaný vynález poskytuje obchodní balení obsahující jako účinné látky KOMBINACI PODLE VYNÁLEZU, společně s pokyny pro její souběžné, oddělené nebo postupné použití při léčení proliferativního onemocnění.

Následující příklady provedení vynálezu dokresluje vynález popsaný výše; nejsou však určeny k jakémukoliv omezení rozsahu vynálezu. Příznivé účinky KOMBINACE PODLE VYNÁLEZU lze stanovit také dalšími testovacími modely odborníkovi v příslušném oboru o sobě známými.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Lidský pacient trpící proliferativním onemocněním se ošetřuje 6 cykly epothilonu B, přičemž každý cyklus sestává z podávání 2,5 mg epothilonu B jednou týdně v podobě pětiminutového bolu nebo patnáctiminutového bolu po dobu tří týdnů následovaných 14 dny vysazení. Po celou dobu léčení pacient užívá od 2 mg do 16 mg loperamidu denně v podobě jeho hydrochloridové soli ke kontrole průjmu.

Příklad 2

Lidský pacient trpící proliferativním onemocněním se ošetřuje 6 cykly epothilonu B, přičemž každý cyklus sestává z podávání 2,5 mg epothilonu B jednou týdně v podobě pětiminutového bolu po dobu tří týdnů následovaných 14 dny vysazení. Pacient užívá až 16 mg loperamidu denně v podobě jeho hydrochloridové soli, pokud se vyskytne průjem.

Příklad 3

Lidský pacient trpící proliferativním onemocněním se ošetřuje 6 cykly epothilonu B, přičemž každý cyklus sestává z podávání 2,5 mg epothilonu B jednou týdně v podobě pětiminutového bolu po dobu tří týdnů následovaných 14 dny vysazení. Po celou dobu léčení pacient užívá od jedné do šesti 50mg dávek DPP728 denně ke kontrole průjmu.

Příklad 4

Lidský pacient trpící proliferativním onemocněním se ošetřuje 6 cykly epothilonu B, přičemž každý cyklus sestává z podávání 2,5 mg epothilonu B jednou týdně v podobě

pětiminutového bolu po dobu tří týdnů následovaných 14 dny vysazení. Pacient užívá až 300 mg DPP728 denně, pokud se vyskytne průjem.

Příklad 5

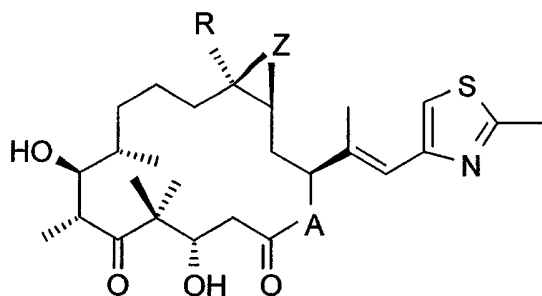
Lidský pacient trpící proliferativním onemocněním se ošetřuje 6 cykly epothilonu B, přičemž každý cyklus sestává z podávání 2,5 mg epothilonu B jednou týdně v podobě patnáctiminutového bolu po dobu tří týdnů následovaných 14 dny vysazení. Po celou dobu léčení pacient užívá od jedné do šesti 50mg dávek LAF 237 ke kontrole průjmu.

Příklad 6

Lidský pacient trpící proliferativním onemocněním se ošetřuje 6 cykly epothilonu B, přičemž každý cyklus sestává z podávání 2,5 mg epothilonu B jednou týdně v podobě pětiminutového bolu po dobu tří týdnů následovaných 14 dny vysazení. Pacient užívá až 300 mg LAF 237 denně, pokud se vyskytne průjem.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Kombinace v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje (a) protiprůjmové činidlo a (b) derivát epothilonu obecného vzorce I



(I),

ve kterém

A znamená O nebo skupinu NR_N , kde

R_N znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu,

R znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu a

Z znamená O nebo vazbu,

ve které jsou účinné látky (a) a (b) přítomny v každém případě ve volné formě nebo ve formě farmaceuticky přijatelné soli, a popřípadě alespoň jeden farmaceuticky přijatelný nosič; pro souběžné, oddělené či postupné použití.

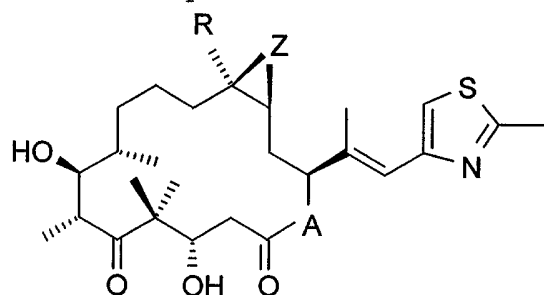
2. Kombinace podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje derivát epothilonu obecného vzorce I, ve kterém A znamená O, R znamená nižší alkylovou skupinu nebo atom vodíku a Z znamená O nebo vazbu.

3. Kombinace podle nároku 1 nebo 2 v y z n a č u j í c í s e t í m , že protiprůjmovým činidlem je DPP-IV inhibitor.

17.09.03

4. Kombinace podle nároku 1 nebo 2 v y z n a č u j í c í s e t í m , že protiprůjmovým činidlem je přírodní opiát, syntetický opiát, bismutsubsalicylát, lanreotid, vapreotid, octreotid, COX2 inhibitor, antagonist motilinu, kaolin, glutamin, thalidomid, pektin či berberin, nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

5. Způsob prevence nebo kontroly průjmu souvisejícího s podáváním derivátu epothilonu obecného vzorce I



(I),

ve kterém

A znamená O nebo skupinu NR_N , kde

R_N znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu,

R znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu a

Z znamená O nebo vazbu,

ve volné formě nebo ve formě farmaceuticky přijatelné soli pacientovi v y z n a č u j í c í s e t í m , že se pacientovi podstupujícímu terapii derivátem epothilonu podává účinné množství protiprůjmového činidla.

6. Způsob podle nároku 5 v y z n a č u j í c í s e t í m , že derivátem epothilonu je epothilon B.

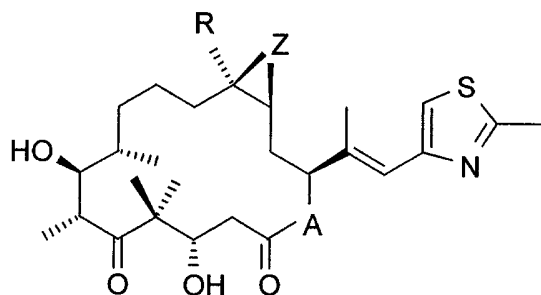
17.09.03

7. Farmaceutická kompozice v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje množství, které je společně terapeuticky účinné proti proliferativnímu onemocnění, kombinace podle libovolného z nároků 1 až 3 a alespoň jeden farmaceuticky přijatelný nosič.

8. Použití kombinace podle libovolného z nároků 1 až 4 k léčení proliferativního onemocnění.

9. Použití kombinace podle libovolného z nároků 1 až 4 pro přípravu léčiva k léčení proliferativního onemocnění.

10. Použití protiprůjmového činidla v kombinaci s derivátem epothilonu obecného vzorce I



(I),

ve kterém

A znamená O nebo skupinu NR_N , kde

R_N znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu,

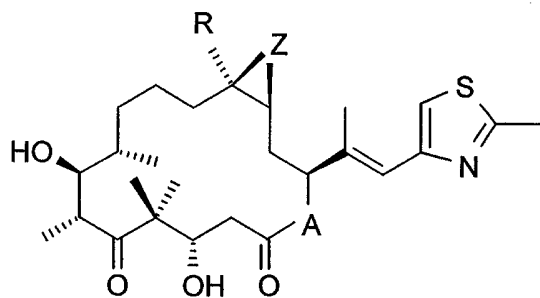
R znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu a

Z znamená O nebo vazbu,

pro přípravu léčiva k léčení proliferativního onemocnění.

17.09.03

11. Obchodní balení v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje (a) protiprůjmové činidlo a (b) derivát epothilonu obecného vzorce I



(I),

ve kterém

A znamená O nebo skupinu NR_N , kde

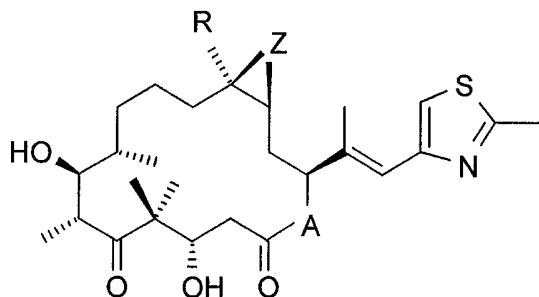
R_N znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu,

R znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu a

Z znamená O nebo vazbu,

společně s pokyny pro jeho souběžné, oddělené či postupné použití při léčení proliferativního onemocnění.

12. Kombinovaný přípravek v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje (a) jednu či více jednotkových dávkových forem protiprůjmového činidla a (b) jednu či více jednotkových dávkových forem derivátu epothilonu obecného vzorce I



(I),

ve kterém

A znamená O nebo skupinu NR_N , kde

R_N znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu,

R znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu a

Z znamená O nebo vazbu,

ve volné formě nebo ve formě farmaceuticky přijatelné soli.