



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 318 001**

51 Int. Cl.:

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 33/24 (2006.01)

A61K 33/06 (2006.01)

A61K 38/31 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61P 1/12 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02719992 .6**

96 Fecha de presentación : **18.03.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1372650**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.01.2004**

54

Título: **Combinaciones que comprenden un agente antidiarreico y una eptilona o un derivado de eptilona.**

30

Prioridad: **19.03.2001 US 277153 P**
20.03.2001 US 277207 P

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2009

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2009

73

Titular/es: **NOVARTIS AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72

Inventor/es: **Rothermel, John, David;**
Schran, Horst, F.;
Greeley, Diane y
Chen, TianLing

74

Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 318 001 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

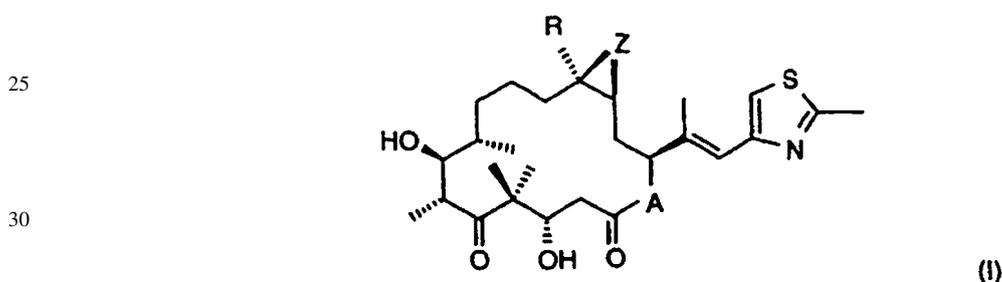
DESCRIPCIÓN

Combinaciones que comprenden un agente antidiarreico y una epotilona o un derivado de epotilona.

5 La presente invención se refiere a una combinación farmacéutica que comprende (a) un agente antidiarreico, en particular un inhibidor de dipeptidilpeptidasa - IV (DPP-IV), (b) un derivado de epotilona de fórmula I y opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable, para uso simultáneo, separado o secuencial, en particular para el tratamiento de una enfermedad proliferativa, especialmente una enfermedad tumoral sólida; a una composición farmacéutica que comprende tal combinación; al uso de tal combinación para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa; a un envase o producto comercial que comprende tal combinación como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial; y a un método para el tratamiento de un animal de sangre caliente, especialmente un ser humano.

15 El efecto estabilizante para los microtúbulos de las epotilonas fue descrito en primer lugar por Bollag *et al.*, Cancer Research 55, 1995, 2325-33. Un esquema de tratamiento adecuado para diferentes tipos de tumores, especialmente tumores que son refractarios al tratamiento mediante otros agentes quimioterapéuticos, en particular TAXOL™, se describe en WO 99/43320.

20 La presente invención trata de una combinación, tal como una preparación combinada o una composición farmacéutica, que comprende (a) un agente antidiarreico y (b) un derivado de epotilona de fórmula I



35 en la que el compuesto A representa O o NR_N, en donde R_N es hidrógeno o alquilo inferior, R es hidrógeno o alquilo inferior y Z es O o un enlace, en la que los ingredientes activos (a) y (b) están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo, separado o secuencial.

40 Un compuesto de fórmula I en la que A representa O, R es hidrógeno y Z es O se conoce como epotilona A; un compuesto de fórmula I en la que A representa O, R es metilo y Z es O se conoce como epotilona B; un compuesto de fórmula I en la que A representa O, R es hidrógeno y Z es un enlace se conoce como epotilona C; un compuesto de fórmula I en la que A representa O, R es metilo y Z es un enlace se conoce como epotilona D.

45 El término “una preparación combinada”, según se usa en la presente memoria, define especialmente un “estuche de partes” en el sentido de que los socios de combinación (a) y (b) que se definen anteriormente pueden dosificarse independientemente o mediante el uso de diferentes combinaciones fijas con cantidades diferenciadas de los socios de combinación (a) y (b), es decir, simultáneamente o en puntos temporales diferentes. A continuación, por ejemplo, las partes del estuche de partes pueden administrarse simultáneamente o cronológicamente escalonadas, esto es, en diferentes puntos temporales y con intervalos temporales iguales o diferentes para cualquier parte del estuche de partes. La relación de las cantidades totales del socio de combinación (a) al socio de combinación (b) que han de administrarse en la preparación combinada puede variarse, por ejemplo para hacer frente a las necesidades de una subpoblación de pacientes que ha de tratarse o las necesidades de un solo paciente basándose en la gravedad de la diarrea que experimenta el paciente.

55 La presente invención se refiere especialmente a una preparación combinada que comprende (a) una o más formas de dosificación unitaria de un derivado de epotilona de fórmula I, especialmente epotilona B.

60 El agente antidiarreico se administra para prevenir, controlar o eliminar la diarrea que a veces se asocia con la administración de epotilonas, especialmente epotilona B. Así, la presente invención también se refiere a un método para prevenir o controlar la diarrea asociada con la administración de un derivado de epotilona de fórmula I, que comprende administrar una cantidad eficaz de un agente antidiarreico al paciente que recibe tratamiento con el derivado de epotilona.

65 El término “tumor sólido” significa especialmente cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer de colon y generalmente el tracto GI, cáncer de cuello de útero, cáncer pulmonar, en particular cáncer pulmonar de células pequeñas y cáncer pulmonar de células no pequeñas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vejiga, cáncer de próstata o sarcoma de Kaposi. La presente combinación inhibe el crecimiento de tumores sólidos, pero también tumores líquidos. Por otra parte,

ES 2 318 001 T3

dependiendo del tipo de tumor y la combinación particular usada, puede obtenerse una disminución del volumen del tumor. Las combinaciones descritas en la presente memoria también son adecuadas para prevenir la extensión metastática de tumores y el crecimiento o el desarrollo de micrometástasis.

5 La estructura de los agentes activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales puede tomarse de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo IMS World Publications). El contenido correspondiente de los mismos se incorpora en la presente memoria mediante referencia.

10 Se entenderá que las referencias a los socios de combinación (a) y (b) están destinadas a incluir también las sales farmacéuticamente aceptables. Si estos socios de combinación (a) y (b) tienen, por ejemplo, al menos un centro básico, pueden formar sales de adición de ácidos. También puede formarse sales de adición de ácidos correspondientes que tienen, si se desea, un centro básico adicionalmente presente. Los socios de combinación (a) y (b) que tienen un grupo ácido (por ejemplo COOH) también pueden formar sales con bases. El socio de combinación (a) o (b) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo también puede usarse en forma de un hidrato o incluir otros disolventes
15 usados para la cristalización.

Derivados de epotilona de fórmula I en la que A representa O o NR_N, en donde R_N es hidrógeno o alquilo inferior, R es hidrógeno o alquilo inferior y Z es O o un enlace, y métodos para la preparación de tales derivados de epotilona se describen genéricamente y específicamente en particular en las patentes y solicitudes de patente WO 93/10121, US
20 6,194,181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 y WO 00/31247, en cada caso, en particular, en las reivindicaciones de compuestos y los productos finales de los ejemplos de trabajo, el objeto de los productos finales, las preparaciones farmacéuticas y las reivindicaciones se incorpora por la presente en esta solicitud mediante referencia a estas publicaciones. Están comprendidos asimismo los estereoisómeros correspondientes así como las
25 modificaciones cristalinas correspondientes, por ejemplo solvatos y polimorfos, que se describen en las mismas.

La transformación de epotilona B en la lactama correspondiente se describe en el Esquema 21 (página 31, 32) y el Ejemplo 3 de WO 99/02514 (páginas 48 - 50). La transformación de un compuesto de fórmula I que es diferente de epotilona B en la lactama correspondiente puede efectuarse análogamente. Derivados de epotilona correspondientes
30 de fórmula I en la que R_N es alquilo inferior puede prepararse mediante métodos conocidos en la técnica tales como una reacción de alquilación reductiva partiendo del derivado de epotilona en el que R_N es hidrógeno.

Los derivados de epotilona de fórmula I, especialmente epotilona B, pueden administrarse como parte de composiciones farmacéuticas que se describen en WO 99/39694.
35

En una realización específica, el derivado de epotilona es un compuesto de fórmula I en la que el compuesto A representa O o NR_N, en donde R_N es hidrógeno o alquilo inferior, R es hidrógeno o alquilo inferior y Z es O o un enlace.

40 En el derivado de epotilona de fórmula I, preferiblemente A representa O, R es alquilo inferior, por ejemplo etilo o, lo más preferiblemente, metilo, y Z es preferiblemente O.

Los agentes antidiarreicos y protocolos para su administración son conocidos por los expertos en la técnica. Agentes antidiarreicos adecuados para el uso en los métodos y las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, opioides naturales, tales como tintura de opio, paregórico y codeína, opioides sintéticos, tales como difenoxilato, difenoxina y loperamida, subsalicilato de bismuto, lanreotida, vapreotida y octreotida, antagonistas de motilina, inhibidores de COX2 como celecoxib, glutamina, talidomida y remedios antidiarreicos tradicionales, tales como caolín, pectina, berberina y agentes muscarínicos. En una realización de la invención, el agente antidiarreico se selecciona de codeína, tintura de opio, paregórico, difenoxilato, difenoxina y loperamida. En otra realización de la
50 invención, el agente antidiarreico se selecciona de lanreotida, vapreotida y octreotida. De estos compuestos, se prefiere especialmente la octreotida. El último compuesto o su acetato puede obtenerse y emplearse como se describe en US 4.395.403, o, por ejemplo, en la forma de su acetato o pamoato según se describe en US 5.538.739. En particular, la octreotida puede administrarse a un paciente según se comercializa bajo las marcas comerciales SANDOSTATINTM y SANDOSTATINLARTM.
55

El agente antidiarreico empleado en la presente invención también puede ser un inhibidor de DPP-IV. Los inhibidores de DPP-IV se conocen en la técnica para el tratamiento de la diabetes. Protocolos para su administración en el tratamiento de la diabetes son conocidos por los expertos en la técnica. Sin embargo, en la presente invención el inhibidor de DPP-IV funciona para prevenir y/o controlar la diarrea que a veces está asociada con la administración de derivados de epotilona.
60

La DPP-IV es responsable de inactivar el GLP-1. Más particularmente, la DPP-IV genera un antagonista del receptor de GLP-1 y de ese modo acorta la respuesta fisiológica a GLP-1. El GLP-1 es un estimulante principal de la secreción de insulina pancreática y tienen efectos beneficiosos directos sobre la eliminación de glucosa.

65 El inhibidor de DPP-IV puede ser peptídico o no peptídico. Preferiblemente, el inhibidor de DPP-IV es no peptídico.

ES 2 318 001 T3

Preferiblemente, se emplean en la presente invención inhibidores de DPP-IV que se describen genéricamente y específicamente en WO 98/19998, DE 196 16 486 A1, WO 00/34241 y WO 95/15309, en cada caso, en particular, en las reivindicaciones de compuestos y los productos finales de los ejemplos de trabajo, el objeto de los productos finales, las preparaciones farmacéuticas y las reivindicaciones se incorpora por la presente en esta solicitud mediante referencia a estas publicaciones. DPP728 y LAF237 se describen específicamente en el Ejemplo 3 de WO 98/19998 y el Ejemplo 1 de WO 00/34241, respectivamente. Un inhibidor de DPP-IV adecuado adicional de fórmula VI (véase posteriormente) se describe específicamente en Diabetes 1998, 47, 1253-1258. Puede formularse DPP728 como se describe en la página 20 de WO 98/19998.

N-Peptidil-O-aróilhidroxilaminas, por ejemplo de fórmula VII o VIIa (véase posteriormente), y su preparación son descritas por H.U. Demuth *et al.* en J. Enzyme Inhibition 1988, Vol. 2, páginas 129-142, especialmente en las páginas 130-132.

A no ser que se indique otra cosa en la presente descripción, los radicales orgánicos denominados “inferiores” contienen no más de 7, preferiblemente no más de 4, átomos de carbono y las siguientes expresiones tienen los significados que se dan posteriormente:

Halógeno representa preferiblemente fluoro, cloro o bromo.

Alquilo inferior es, si no se indica otra cosa, preferiblemente etilo o, lo más preferiblemente, metilo. Alquilo (C₁₋₈) es alquilo, preferiblemente alquilo inferior, ramificado o preferiblemente no ramificado, por ejemplo metilo o etilo.

Alquilen inferior es preferiblemente metileno, etileno o propileno. Puede no estar sustituido o estar sustituido, por ejemplo por hidroxilo.

Alcoxi inferior es preferiblemente metoxi o etoxi. Alcoxi (C₂₋₄) es, por ejemplo, etoxi o propoxi.

Cicloalquilo es, por ejemplo, cicloalquilo C₃-C₁₂, preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclodecilo; o bicicloalquilo tal como bicicloheptilo. Cicloalquenilo es preferiblemente 1-ciclohexenilo, 2-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, 1-ciclopentenilo o 1-ciclopentenilo.

Hidroalquilo (C₁-C₃) es, por ejemplo, 3-hidroxipropilo, 1-hidroxietilo o hidroximetilo.

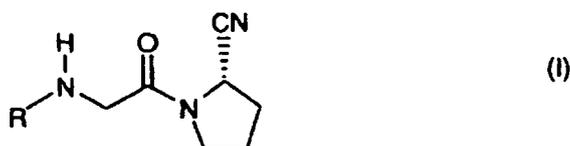
Alquilen(C₄-C₆)-imino que no está sustituido o está sustituido con uno o dos grupos alquilo inferior es, por ejemplo, pirrolidinilo, metilpirrolidinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 2-metil-1-piperidinilo o hexametilenoimino. Preferiblemente, el alquilen(C₄-C₆)-imino es 1-piperidinilo.

Un resto carbocíclico bicíclico [3.1.1] opcionalmente sustituido como el definido anteriormente es preferiblemente biciclo[3.1.1]hept-2-ilo opcionalmente disustituido en la posición 6 con metilo, o biciclo[3.1.1]hept-3-ilo opcionalmente trisustituido con un metilo en la posición 2 y dos grupos metilo en la posición 6. Un resto carbocíclico bicíclico [2.2.1] opcionalmente sustituido como el definido anteriormente es preferiblemente biciclo[2.2.1]hept-2-ilo.

El arilo comprende preferiblemente de 6 a 12 átomos de carbono y es, por ejemplo, fenilo, toliilo o naftilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido, por ejemplo, con alquilo inferior o halógeno.

El término “heteroarilo” se refiere a un radical heterocíclico aromático seleccionado, por ejemplo, del grupo que consiste en pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahydrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, azepinilo, 4-piperidinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfóxido, tiamorfolinilsulfona, 1,3-dioxolano, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzopiranilo, indolizininilo, benzofurilo, cromonilo, cumarinilo, benzopiranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo, dihidrobenzoisotiazolilo, dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo y tetrahydroquinazolinilo.

Inhibidores de DPP-IV preferidos son N-(glicil sustituido en N')-2-cianopirrolidinas representadas por la fórmula (I),



ES 2 318 001 T3

en la que R es:

a) $R_1R_{1a}N(CH_2)_m$ - en donde

R_1 es un resto de piridinilo o pirimidinilo opcionalmente mono- o independientemente di-sustituido con alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, trifluorometilo, ciano o nitro; o fenilo opcionalmente mono- o independientemente di-sustituido con alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno;

R_{1a} es hidrógeno o alquilo (C_{1-8}); y

m es 2 ó 3;

b) cicloalquilo (C_{3-12}) opcionalmente monosustituido en la posición 1 con hidroxialquilo (C_{1-3});

c) $R_2(CH_2)_n$ - en donde bien

R_2 es fenilo opcionalmente mono- o independientemente di- o independientemente tri-sustituido con alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o fenilitio opcionalmente monosustituido en el anillo fenílico con hidroximetilo; o es alquilo (C_{1-8}); un resto carbocíclico bicíclico [3.1.1] opcionalmente mono- o pluri-sustituido con alquilo (C_{1-8}); un resto de piridinilo o naftilo opcionalmente mono- o independientemente di-sustituido con alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno; ciclohexeno; o adamantilo; y

n es de 1 a 3; o bien

R_2 es fenoxi opcionalmente mono- o independientemente di-sustituido con alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno; y n es 2 ó 3;

d) $(R_3)_2CH(CH_2)_2$ - en donde cada R_3 independientemente es fenilo opcionalmente mono- o independientemente di-sustituido con alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno;

e) $R_4(CH_2)_p$ - en donde R_4 es 2-oxopirrolidinilo o alcoxi (C_{2-4}) y p es de 2 a 4;

f) isopropilo opcionalmente monosustituido en la posición 1 con hidroxialquilo(C_{1-3});

g) R_5 en donde R_5 es: indanilo; un resto de pirrolidinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con bencilo; un resto carbocíclico bicíclico [2.2.1] o [3.1.1] opcionalmente mono- o pluri-sustituido con alquilo (C_{1-8}); adamantilo; o alquilo (C_{1-8}) opcionalmente mono- o independientemente pluri-sustituido con hidroxilo, hidroximetilo o fenilo opcionalmente mono- o independientemente di-sustituido con alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno;

h) un adamantilo sustituido

en forma libre o en forma de sal de adición de ácido.

En una realización preferida de la invención, la N-(N'-glicil sustituido)-2-cianopirrolidina se representa por la fórmula (I), en la que

R es $R_1R_{1a}N(CH_2)_m$ - en donde

R_1 es un resto de piridinilo o pirimidinilo opcionalmente mono- o independientemente di-sustituido con alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, trifluorometilo, ciano o nitro; o fenilo opcionalmente mono- o independientemente di-sustituido con alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno;

R_{1a} es hidrógeno o alquilo (C_{1-8}); y

m es 2 ó 3;

en forma libre o en forma de sal de adición de ácido.

Más preferiblemente, la N-(N'-glicil sustituido)-2-cianopirrolidina está representada por la fórmula (I), en la que

R es $R_1R_{1a}N(CH_2)_m$ - en donde

R_1 es un resto de piridinilo opcionalmente mono- o independientemente di-sustituido con alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, trifluorometilo, ciano o nitro;

R_{1a} es hidrógeno o alquilo (C_{1-8}); y

m es 2 o 3;

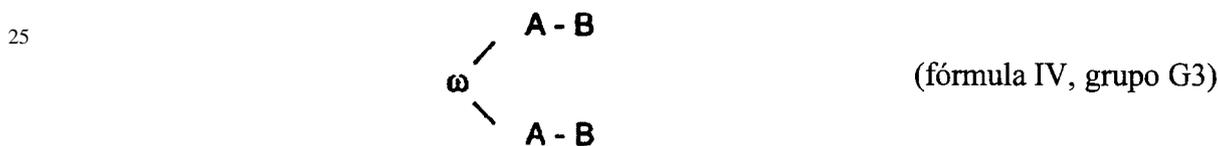
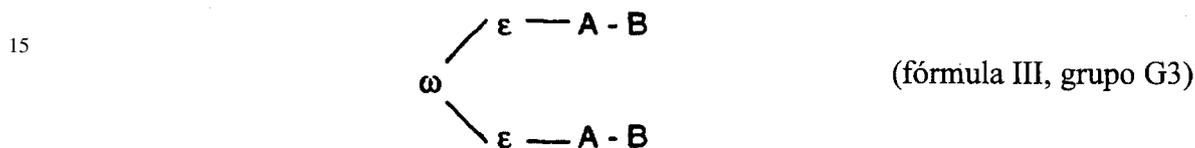
en forma libre o en forma de sal de adición de ácido.

ES 2 318 001 T3

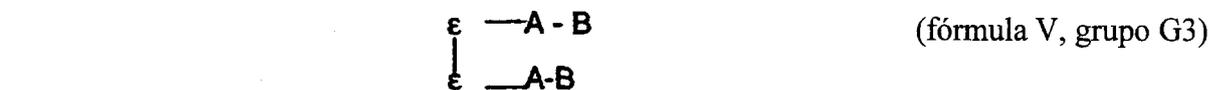
Lo más preferiblemente, la N-(N'-glicil sustituido)-2-cianopirrolidina de fórmula I es (S)-1-{2-[5-cianopiridin-2-il)amino]etil-aminoacetil}-2-ciano-pirrolidina (DPP728) o (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina (LAF237).

5 En otra realización preferida, el inhibidor de DPP-IV se selecciona de los compuestos de las fórmulas II, III, IV y V:

10 A - B (fórmula II, grupos G1 y G2)



y



40 donde B es



55 f es 1 ó 2;

g es 0, 1 ó 2;

60 X es CH₂, O, S, SO, SO₂, NH o NR_{α1} donde R_{α1} es alquilo inferior (C₁ a C₆);

-Y es -N, -CH o -C= (cuando el grupo -CO de A se reemplaza por -CH= o -CF=);

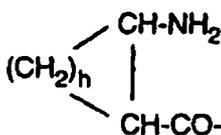
65 R_α es H, CN, CHO, B(OH)₂, PO₃H o un éster del mismo, CC-R_{α7}, o CH=N-R_{α8} donde R_{α7} es H, F, alquilo inferior (C₁ a C₆), CN, NO₂, OR_{α9}, CO₂R_{α9} o COR_{α9}; R_{α9} es alquilo inferior (C₁ a C₆); R_{α8} es Ph, OH, OR_{α9}, OCOR_{α9} u OBn; A está ligado a Y;

y en donde para los compuestos del grupo G1

ES 2 318 001 T3

- (a) cuando R_α es H, A es un grupo α -aminoacilo derivado de un α -aminoácido que tiene una cadena lateral cicloalifática o es un grupo β -aminoacilo de fórmula general

5



10

donde h es de 1 a 6, teniendo opcionalmente el anillo en cualquier caso insaturación y/o sustitución con heteroátomo;

15

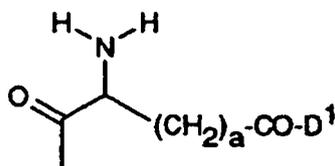
- (b) cuando R_α es CN, CC- $R_{\alpha 7}$ o CH=N- $R_{\alpha 8}$, A es como se define en (a) y además puede derivarse de cualquier α -aminoácido L que tenga una cadena latera lipófila;

- (c) y cuando R_α es CHO o B(OH)₂, A es un grupo β -aminoacilo como el definido bajo (a);

20

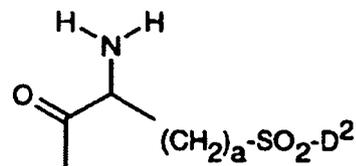
para los compuestos del grupo G2, R_α es H, CN, C=C- $R_{\alpha 7}$ o -CH=N- $R_{\alpha 8}$ y A es

25



(i)

o



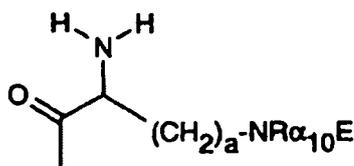
30

donde a es 1 - 5; D¹ es -G-(CH₂)_b-(R_{α4})_q-R_{α3}; G es O, NH o NMe; b es 0 - 12; q es 0 - 5; D² es D¹ con G ≠ O; R_{α4} es ZNH-(CH₂)_c- o NH-Z-(CH₂)_c- donde c es 1 - 12 y Z es CO, CH₂ o SO₂; R_{α3} es CO₂H o un éster del mismo, CONH₂, CONHNH₂, CONR_{α5}R_{α6}, CONHNR_{α5}R_{α6}, PO₃H o un éster del mismo, SO₃H, SO₂NH₂, SO₂NR_{α5}R_{α6}, OH, OR_{α5}, arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido, NH₂, NR_{α5}R_{α6}, NHCO₂R_{α5}, NHSO₂NR_{α5}R_{α6}, NHCOR_{α5}, NH-SO₂R_{α5}, NH-CH(:NR_{α5})NR_{α5}R_{α6}, NHCONHR_{α5}R_{α6}, azúcar, CO-aminoazúcar, NHCO-aminoazúcar o -NHCS-aminoazúcar; y R_{α5} y R_{α6} se seleccionan independientemente de H y alquilo inferior, fluoroalquilo y un grupo cicloalquilo de hasta 8 átomos y grupos arilo, heteroarilo y alquilheteroarilo de hasta 11 átomos o R_{α5} y R_{α6} pueden comprender juntos una cadena (C₃ a C₈); o es

35

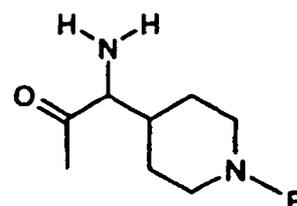
40

45



(ii)

o

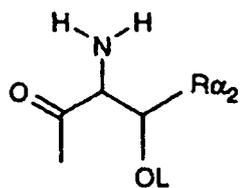


50

donde R_{α10} es H o Me, el anillo puede contener más heteroátomos, E es J-(CH₂)_b-(R_{α4})_q-R_{α3}, J = CO, CH₂ o SO₂, y a, b, q, R_{α3} y R_{α4} son como se definen bajo (i); o es

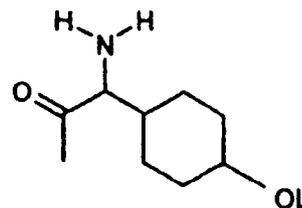
55

60



(iii)

o



65

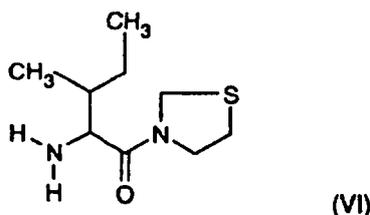
donde R_{α2} es H o Me, el anillo puede contener uno o más heteroátomos, y L es (CH₂)_d-(CO)_r-(CH₂)_b-(R_{α4})_q-R_{α3} o (CH₂)_e-NR_{α10}-(CH₂)_b-(R_{α4})_q-R_{α3} donde r es 0 ó 1, d es 0 - 4, e es 2 - 4, y b, q, R_{α3} y R_{α4} son como se definen bajo (i);

ES 2 318 001 T3

y para los compuestos del grupo G3, cada B puede tener cualquier identidad definida para el mismo anteriormente, cada A puede elegirse de cualquier estructura del grupo G2 (i), (ii) o (iii) anterior con los grupos terminales $R_{\alpha 3}$ en los residuos de A reemplazados por un grupo compartido $-\epsilon-\omega-\epsilon-$ o $-\epsilon-\epsilon-$ o $-\omega-$, y ϵ y ω se seleccionan independientemente de CH_2 , O, NH, CO, S, SO_2 , Ph y NHMe;

y en donde en los grupos G2 y G3 al menos un grupo CH_2 en una cadena puede reemplazarse por un bioisómero del mismo o cualquier grupo amida que conecte A y B en un compuesto del grupo G1, G2 o G3 o que esté en una cadena lateral de A en un compuesto del grupo G2 o G3 puede reemplazarse por un bioisómero de amida, en forma libre o en forma de sal de adición de ácido.

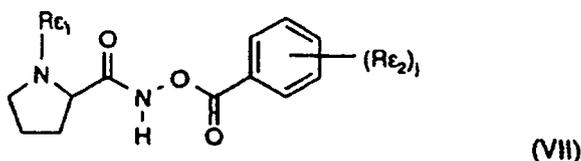
En otra realización preferida, el inhibidor de DPP-IV es un compuesto de fórmula VI



en forma libre o en forma de sal de adición de ácido.

En una realización preferida adicional, el inhibidor de DPP-IV es una N-peptidil-O-aróilhidroxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. El aroílo es, por ejemplo, naftilcarbonylo; o benzoílo que no está sustituido o está mono- o di-sustituido, por ejemplo, con alcoxi inferior, alquilo inferior, halógeno o, preferiblemente, nitro. El resto peptídico comprende preferiblemente dos α -aminoácidos, por ejemplo glicina, alanina, leucina, fenilalanina, lisina o prolina, de los que el ligado directamente al átomo de nitrógeno de la hidroxilamina es preferiblemente prolina.

Preferiblemente, la N-peptidil-O-aróilhidroxilamina es un compuesto de fórmula VII



en la que

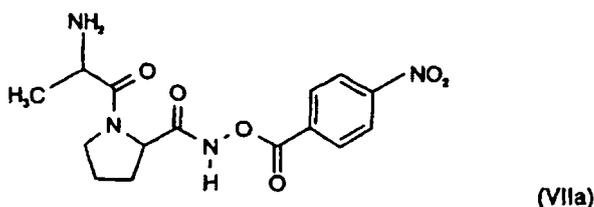
j es 0, 1 ó 2;

R_{e1} representa la cadena lateral de un aminoácido natural; y

R_{e2} representa alcoxi inferior, alquilo inferior, halógeno o nitro;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización muy preferida de la invención, la N-peptidil-O-aróilhidroxilamina es un compuesto de fórmula VIIa



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

ES 2 318 001 T3

En una realización altamente preferida, el componente (a) inhibidor de DPP-IV es (S)-1-(2-[5-cianopiridin-2-il]amino)etilaminoacetil}-2-ciano-pirrolidina (DPP728), y el componente (b) derivado de epotilona es epotilona B.

5 En otra realización altamente preferida, el componente (a) inhibidor de DPP-IV es (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina (LAF237) y el componente (b) derivado de epotilona es epotilona B.

10 La presente invención se refiere especialmente a una preparación combinada, que comprende (a) una o más formas de dosificación unitaria de un inhibidor de DPP-IV y (b) una o más formas de dosificación unitaria de un derivado de epotilona de fórmula I, especialmente epotilona B.

15 Una combinación que comprende (a) un agente antidiarreico y (b) un derivado de epotilona de fórmula I en la que el compuesto A representa O o NR_N, en donde R_N es hidrógeno o alquilo inferior, R es hidrógeno o alquilo inferior y Z es O o un enlace, en la que los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente al menos un portados farmacéuticamente aceptable, se denominará en lo sucesivo en la presente memoria una Combinación de la invención.

20 Cuando los socios de combinación empleados en la Combinación de la invención se aplican en la forma que se comercializa como fármacos únicos, su dosificación y modo de administración pueden tener lugar de acuerdo con la información proporcionada en el prospecto del fármaco comercializado respectivo para dar como resultado el efecto beneficioso descrito en la presente memoria, si no se menciona otra cosa en la presente memoria.

El agente antidiarreico se administra como una medida preventiva a lo largo del ciclo o según sea necesario cuando se produce la diarrea.

25 En una realización preferida de la presente invención, el sujeto recibe el derivado de epotilona de fórmula I una vez a la semana durante varias semanas, por ejemplo tres semanas, seguido por una o varias semanas de interrupción, y el agente antidiarreico se administra como una medida preventiva pretratando al sujeto con el agente antidiarreico antes de que comience la administración del derivado de epotilona y continuando la administración del agente antidiarreico a través de los ciclos, o administrando el agente antidiarreico a través de los ciclos sin pretratamiento o administrando el agente antidiarreico según sea necesario cuando se produce la diarrea durante los ciclos, con o sin pretratamiento. Como un ejemplo, cuando el derivado de epotilona se administra una vez a la semana durante tres semanas con una semana de interrupción, cada intervalo de cuatro semanas se considerará un ciclo.

30 Una cantidad eficaz del agente antidiarreico es una cantidad suficiente para prevenir, controlar o eliminar la diarrea asociada con la administración de un derivado de epotilona, especialmente, es una cantidad que incrementa la cantidad del derivado de epotilona que puede administrarse cuando la diarrea es la toxicidad limitativa de la dosis del derivado de epotilona, especialmente epotilona B.

40 La Combinación de la invención puede ser una preparación combinada o una composición farmacéutica.

Un objetivo de esta invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende una cantidad que es terapéuticamente eficaz contra una enfermedad proliferativa que comprende la Combinación de la invención, es decir, en tal composición farmacéutica los socios de combinación (a) y (b) se administran juntos en una combinación fija.

45 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden prepararse de una manera conocida de por sí y son las adecuadas para administración enteral, tal como oral o rectal, y parenteral a mamíferos (animales de sangre caliente), incluyendo el hombre.

50 Las nuevas composiciones farmacéuticas contienen, por ejemplo, de aproximadamente 10% a aproximadamente 100%, preferiblemente de aproximadamente 20% a aproximadamente 60%, de los ingredientes activos. Preparaciones farmacéuticas para la terapia de combinación para la administración enteral o parenteral son, por ejemplo, aquellas en formas de dosificación unitaria, tales como comprimidos revestidos con azúcar, comprimidos, cápsulas o supositorios, y también ampollas. Si no se indica otra cosa, estas se preparan de una manera conocida de por sí, por ejemplo por medio de procedimientos de mezclado, granulación, revestimiento con azúcar, disolución o liofilización convencionales. Se apreciará que el contenido unitario de un socio de combinación contenido en una dosis individual de cada forma de dosificación no necesita constituir por sí mismo una cantidad eficaz ya que la cantidad eficaz necesaria puede alcanzarse mediante la administración de una pluralidad de unidades de dosificación.

60 Al preparar las composiciones para la forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes; o portadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de preparaciones sólidas orales tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y comprimidos, prefiriéndose las preparaciones orales sólidas sobre las preparaciones líquidas. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos.

65 En particular, una cantidad terapéuticamente eficaz de cada uno de los socios de combinación de la Combinación de la invención puede administrarse separadamente, es decir, los componentes pueden administrarse simultáneamente

o secuencialmente y en cualquier orden. Por ejemplo, el método de tratamiento de una enfermedad proliferativa de acuerdo con la invención puede comprender (i) la administración del primer socio de combinación en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable y (ii) la administración del segundo socio de combinación en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden, en cantidades terapéuticamente eficaces conjuntamente, preferiblemente en cantidades sinérgicamente eficaces, por ejemplo en dosificaciones diarias correspondientes a las cantidades descritas en la presente memoria. Los socios de combinación individuales de la Combinación de la invención pueden administrarse separadamente en diferentes momentos durante el transcurso de la terapia o al mismo tiempo en formas de combinación divididas o simples. Un agente puede ser, por ejemplo, una formulación enteral y el otro puede administrarse parenteralmente. Por otra parte, el término administrar también abarca el uso de un profármaco de un socio de combinación que se convierte in vivo en el socio de combinación como tal. Por lo tanto, debe entenderse que la presente invención abarca todos estos regímenes de tratamiento simultáneo o alternativo y el término “administrar” ha de interpretarse de acuerdo con esto.

La dosificación eficaz de cada uno de los socios de combinación empleados en la Combinación de la invención puede variar dependiendo del compuesto o la composición farmacéutica particulares empleados, el modo de administración, el estado que se trate, la gravedad del estado que se trate. Así, el régimen de dosificación de la Combinación de la invención se selecciona de acuerdo con una variedad de factores, incluyendo la ruta de administración y la función renal y hepática del paciente. Un médico, cirujano o veterinario de experiencia normal puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz de los ingredientes activos individuales requerida para prevenir, contrarrestar o detener el avance del estado. Una precisión óptima para alcanzar la concentración del derivado de epotilona dentro del intervalo que dé eficacia sin toxicidad requiere un régimen basado en la cinética de la disponibilidad de los ingredientes activos para las zonas elegidas. Esto implica una consideración de la distribución, el equilibrio y la eliminación de los ingredientes activos.

Si el animal de sangre caliente es un ser humano, la dosificación de un compuesto de fórmula I está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,25 a 75, preferiblemente 0,5 a 50, por ejemplo 2,5, mg/m² una vez a la semana durante de dos a cuatro, por ejemplo tres, semanas, seguido por de 6 a 8 días de interrupción en el caso de un paciente adulto.

El agente antidiarreico se administra preferiblemente de una a cuatro veces al día de acuerdo con protocolos establecidos para el agente antidiarreico.

Un inhibidor de DPP-IV, si se emplea, se administra preferiblemente de acuerdo con protocolos conocidos para el tratamiento de la diabetes. Preferiblemente, la dosis está en el intervalo de 25 mg a 1000 mg al día.

Por otra parte, la presente invención se refiere a un método para tratar a un animal de sangre caliente que tiene una enfermedad proliferativa, que comprende administrar al animal una Combinación de la invención en una cantidad que es terapéuticamente eficaz contra una enfermedad proliferativa y que reduce cualquier diarrea asociada con la administración del derivado de epotilona.

Además, la presente invención trata del uso de una Combinación de la invención para el tratamiento de una enfermedad proliferativa y para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

Por otra parte, la presente invención proporciona un envase comercial que comprende como ingredientes activos una Combinación de la invención, junto con instrucciones para uso simultáneo, separado o secuencial de la misma en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención descrita anteriormente; sin embargo, no pretenden limitar de ningún modo el alcance de la invención. Los efectos beneficiosos de la Combinación de la invención también pueden determinarse mediante otros modelos de prueba conocidos como tales para el experto en la técnica pertinente.

Ejemplo 1

Un paciente humano que sufre una enfermedad proliferativa se trata con 6 ciclos de epotilona B, en donde cada ciclo consiste en una administración una vez por semana de 2,5 mg de epotilona B como un bolo de 5 minutos o como un bolo de 15 minutos durante tres semanas seguido por 14 días de descanso. A lo largo del tratamiento el paciente recibe diariamente de 2 mg a 16 mg de loperamida como su sal de hidrocloreuro para controlar la diarrea.

Ejemplo 2

Un paciente humano que sufre una enfermedad proliferativa se trata con 6 ciclos de epotilona B, en donde cada ciclo consiste en 2,5 mg de epotilona B administrada como un bolo de 5 minutos una vez por semana durante tres semanas seguido por 14 días de descanso. El paciente recibe hasta 16 mg de loperamida como su sal de hidrocloreuro al día cuando se produce diarrea.

ES 2 318 001 T3

Ejemplo 3

Un paciente humano que sufre una enfermedad proliferativa se trata con 6 ciclos de epotilona B, en donde cada ciclo consiste en 2,5 mg de epotilona B administrada como un bolo de 5 minutos una vez por semana durante tres semanas seguido por 14 días de descanso. A lo largo del tratamiento, el paciente recibe de una a seis dosis de 50 mg de DPP728 diariamente para controlar la diarrea.

Ejemplo 4

Un paciente humano que sufre una enfermedad proliferativa se trata con 6 ciclos de epotilona B, en donde cada ciclo consiste en 2,5 mg de epotilona B administrada como un bolo de 5 minutos una vez por semana durante tres semanas seguido por 14 días de descanso. El paciente recibe hasta 300 mg de DPP728 diariamente cuando se produce diarrea.

Ejemplo 5

Un paciente humano que sufre una enfermedad proliferativa se trata con 6 ciclos de epotilona B, en donde cada ciclo consiste en 2,5 mg de epotilona B administrada como un bolo de 15 minutos una vez por semana durante tres semanas seguido por 14 días de descanso. A lo largo del tratamiento, el paciente recibe de una a seis dosis de 50 mg de LAF237 diariamente para controlar la diarrea.

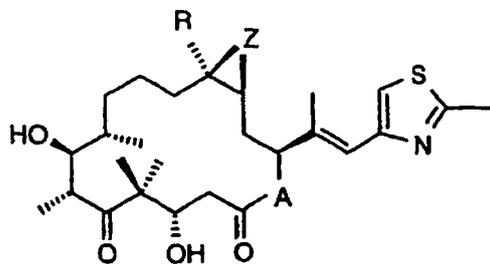
Ejemplo 6

Un paciente humano que sufre una enfermedad proliferativa se trata con 6 ciclos de epotilona B, en donde cada ciclo consiste en 2,5 mg de epotilona B administrada como un bolo de 5 minutos una vez por semana durante tres semanas seguido por 14 días de descanso. El paciente recibe hasta 300 mg de LAF 237 diariamente cuando se produce diarrea.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación que comprende (a) un agente antidiarreico y (b) un derivado de epotilona de fórmula I

5



(I)

20 en la que A representa O o NR_N , en donde R_N es hidrógeno o alquilo inferior, R es hidrógeno o alquilo inferior y Z es O o un enlace,

25 en la que los ingredientes activos (a) y (b) están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo, separado o secuencial.

2. Combinación de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende un derivado de epotilona de fórmula I

30

en la que A representa O, R es alquilo inferior o hidrógeno y Z es O o un enlace.

3. Combinación de acuerdo con la reivindicación 2, en la que R es metilo y Z es O.

35

4. Combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que el agente antidiarreico es un inhibidor de DPP-IV.

40

5. Combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que el agente antidiarreico es un opioide natural, un opioide sintético, subsalicilato de bismuto, lanreotida, vapreotida, octreotida, un inhibidor de COX2, un antagonista de motilina, caolín, glutamina, talidomida, pectina o berberina, o una al farmacéuticamente aceptable de los mismos.

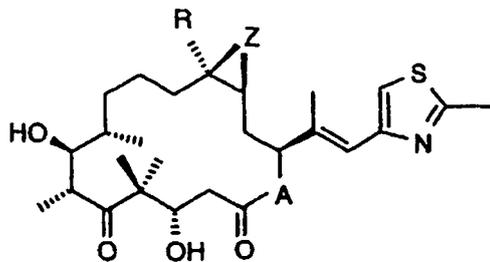
45

6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad que conjuntamente es terapéuticamente eficaz contra una enfermedad proliferativa de una combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

7. Uso de una combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

8. Uso de un agente antidiarreico en combinación con un derivado de epotilona de fórmula I

50



(I)

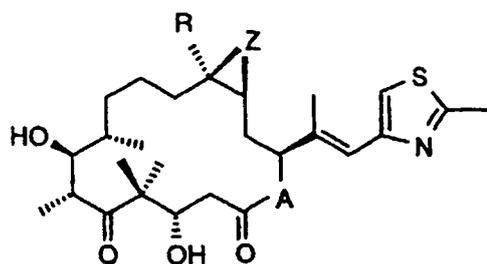
65 en la que el compuesto A representa O o NR_N , en donde R_N es hidrógeno o alquilo inferior, R es hidrógeno o alquilo inferior y Z es O o un enlace,

para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

9. Un envase comercial que comprende (a) un agente antidiarreico y (b) un derivado de eptilona de fórmula I

5

10



(I)

15

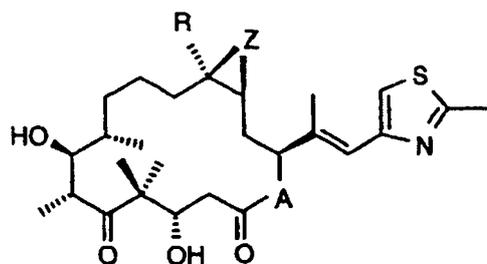
en la que A representa O o NR_N , en donde R_N es hidrógeno o alquilo inferior, R es hidrógeno o alquilo inferior y Z es O o un enlace, junto con instrucciones para el uso simultáneo, separado o secuencial del mismo en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

20

10. Una preparación combinada, que comprende (a) una o más formas de dosificación unitaria de un agente anti-diarreico y (b) una o más formas de dosificación unitaria de un derivado de eptilona de fórmula I

25

30



(I)

35

en la que el compuesto A representa O o NR_N , en donde R_N es hidrógeno o alquilo inferior, R es hidrógeno o alquilo inferior y Z es O o un enlace, en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

40

45

50

55

60

65