



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 24 299 T2** 2008.12.11

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 441 714 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 24 299.1**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP02/11924**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 787 507.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/035047**

(86) PCT-Anmeldetag: **24.10.2002**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **01.05.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **04.08.2004**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **26.12.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **11.12.2008**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 31/196** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61K 31/502** (2006.01)

**A61K 31/195** (2006.01)

**A61K 31/50** (2006.01)

(30) Unionspriorität:

**344734 P**      **25.10.2001**      **US**

**344735 P**      **25.10.2001**      **US**

**336033 P**      **15.11.2001**      **US**

(73) Patentinhaber:

**Novartis AG, Basel, CH**

(74) Vertreter:

**Spott, Weinmiller & Böhm, 80336 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR**

(72) Erfinder:

**CHEN, Ying-Nan Pan, Parsippany, NJ 07054, US;  
LASSOTA, Peter, Succasunna, NJ 07876, US;  
WOOD, Alexander Wallace, Ho Ho Kus, NJ 07423,  
US**

(54) Bezeichnung: **KOMBINATIONSMEDIKATIONEN MIT EINEM SELEKTIVEN CYCLOOXYGENASE-2-INHIBITOR**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

**[0001]** Die Erfindung bezieht sich auf eine Prävention oder Behandlung prämaligener Colonläsionen, beispielsweise Polypen, und von Colonkrebs, und auch auf andere Malignitäten bei Warmblütern, besonders bei Säugern, vor allem beim Menschen, mit einer Kombination pharmazeutischer Mittel, umfassend (a) einen selektiven Cyclooxygenase-2-Inhibitor (COX-2-Inhibitor) gemäß der Definition in den Ansprüchen und (b) ein Epothilon. Weiter bezieht sich die Erfindung auf pharmazeutische Zusammensetzungen, umfassend (a) einen COX-2-Inhibitor und (b) ein Epothilon, und (c) einen pharmazeutisch akzeptablen Träger. Ferner betrifft die Erfindung eine Handelspackung oder ein Produkt, umfassend (a) eine pharmazeutische Formulierung des COX-2-Inhibitors und (b) ein Epothilon für eine simultane, konkurrenente, separate oder sequentielle Verwendung.

**[0002]** Die WO 99 011 605 A1 betrifft bestimmte 5-Alkyl-2-arylaminophenylelessigsäuren und Derivate hiervon, die besonders potente und selektive Cyclooxygenase-2-Inhibitoren (COX-2-Inhibitoren) sind, Verfahren zu deren Herstellung, pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen umfassen, Verfahren zur selektiven Inhibition einer COX-2-Aktivität, und eine Behandlung von Zuständen bei Säugern, die auf eine COX-2-Inhibition responsiv sind, unter Verwendung dieser Verbindungen oder pharmazeutischer Zusammensetzungen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen.

**[0003]** In WO 01 060 365 A1 wird die Behandlung oder Prävention von Prostatakrebs unter Verwendung von Arzneimitteln beschrieben, die Cyclooxygenase-2 (COX-2) selektiv inhibieren.

**[0004]** Die EP 0 927 555 A beschreibt die Verwendung bestimmter Verbindungen, besonders von Cyclooxygenase-2-Inhibitoren (COX-2-Inhibitoren), zur Behandlung oder Prävention von Tumoren und Tumorbezogenen Störungen und Kachexie.

**[0005]** Die US 6 034 256 A betrifft das Gebiet antiinflammatorischer pharmazeutischer Mittel und bezieht sich speziell auf Verbindungen, Zusammensetzungen und Verfahren zur Behandlung von Störungen, die durch Cyclooxygenase-2 mediiert werden, wie Inflammation und Inflammation-bezogene Störungen.

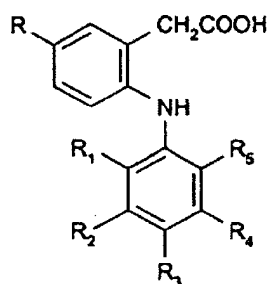
**[0006]** Aus dem Abstract Phase I Evaluation of an Epothilone B Analog (BMS-247 550): Clinical Findings and Molecular Correlates, von S. Mani, H. McDaid, H. Shen, J. A. Sparano, A. Hamilton, C. Runowicz, H. Hochster, F. Muggia, A. Fields, B. Damle, S. Letrent, D. Lebowitz und S. B. Horwitz (Abstract 269), und aus dem Abstract A Phase I and Pharmacologic Trial of Weekly Epothilone B in Patients with Advanced Malignancies, von E. H. Rubin, L. L. Siu, S. Beers, M. J. Moore, C. Thompson, M. Becker, T. L. Chen, P. Cohen, J. Rothermel und A. M. Oza (Abstract 270), geht hervor, dass Epothilon A und B natürliche Meeresprodukte sind und BMS-247 550 ein Analogon von Epothilon B ist. Alle drei Moleküle zeigen eine breite Antitumoraktivität, binden an Tubulin und zeigen eine Aktivität in Taxan-resistenten Tumoren in vitro. Sie zeigen auch eine Aktivität in Tumorzelllinien, die den Transmembran-Wirkstoff-Export von Protein MDR-1 überexprimieren, was nahelegt, dass die Epothilone keine Substrate für MDR-1 sind. Dres. Mani und Rubin offenbaren Versuche der Phase I mit einem Überblick über die Sicherheit, die maximal tolerierte Dosis und die vorläufige klinische Aktivität dieser Moleküle. Eine Dosis-limitierende Toxizität der derzeitigen Schemata ist eine Diarrhøe. Bei beiden Versuchen an Frauen mit einem Taxan-behandelten Ovarialkrebs sind Antworten zu sehen. Die Versuche der Phase II an Ovarialkarzinomen mit beiden dieser interessanten Verbindungen sind noch nicht abgeschlossen.

**[0007]** Nicht-steroidale antiinflammatorische Mittel blockieren bekanntlich eine Synthese von Prostaglandin durch eine Inhibition des Enzyms Cyclooxygenase. Von Cyclooxygenase ist nun bekannt, dass sie eine konstitutive Isoform, Cyclooxygenase-1 (COX-1), und eine induzible Isoform, Cyclooxygenase-2, umfasst.

**[0008]** COX-2-Inhibitoren sind in der Technik als Verbindungen bekannt, die Cyclooxygenase-2 ohne merkliche Inhibition von Cyclooxygenase-1 (COX-1) selektiv inhibieren. In der Technik sind auch Verfahren zur Messung der Inhibition von Cyclooxygenase-1 und Cyclooxygenase-2 bekannt.

**[0009]** Von den bekannten COX-2-Inhibitoren sind die 5-Alkyl-2-arylaminophenylelessigsäuren und Derivate hiervon bei der vorliegenden Erfindung besonders brauchbar. Solche Verbindungen, ihre Verwendung, Herstellung und galenischen Formulierungen, die derartigen Verbindungen umfassen, werden in US 6 291 523 A beschrieben.

**[0010]** Brauchbare COX-2-Inhibitoren, die in US 6 291 523 A offenbart sind, entsprechen der folgenden Formel I



(I)

worin

R für Methyl oder Ethyl steht,

R<sub>1</sub> für Chlor oder Fluor steht,

R<sub>2</sub> für Wasserstoff oder Fluor steht,

R<sub>3</sub> für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy oder Hydroxy steht,

R<sub>4</sub> für Wasserstoff oder Fluor steht, und

R<sub>5</sub> für Chlor, Fluor, Trifluormethyl oder Methyl steht,

oder sind pharmazeutisch akzeptable Salze oder Solvate oder pharmazeutisch akzeptable Prodrugester hiervon.

**[0011]** Eine besondere Ausführungsform der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I, worin R für Methyl oder Ethyl steht, R<sub>1</sub> für Chlor oder Fluor steht, R<sub>2</sub> für Wasserstoff steht, R<sub>3</sub> für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl oder Hydroxy steht, R<sub>4</sub> für Wasserstoff steht und R<sub>5</sub> für Chlor, Fluor oder Methyl steht, und pharmazeutisch akzeptable Salze hiervon.

**[0012]** Eine bevorzugte Ausführungsform sind die Verbindungen der Formel I, worin R für Methyl oder Ethyl steht, R<sub>1</sub> für Fluor steht, R<sub>2</sub> für Wasserstoff steht, R<sub>3</sub> für Wasserstoff, Fluor oder Hydroxy steht, R<sub>4</sub> für Wasserstoff steht und R<sub>5</sub> für Chlor steht, und pharmazeutisch akzeptable Salze hiervon.

**[0013]** Eine andere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I, worin R für Ethyl oder Methyl steht, R<sub>1</sub> für Fluor steht, R<sub>2</sub> für Wasserstoff oder Fluor steht, R<sub>3</sub> für Wasserstoff, Fluor, Ethoxy oder Hydroxy steht, R<sub>4</sub> für Wasserstoff oder Fluor steht und R<sub>5</sub> für Chlor, Fluor oder Methyl steht, und pharmazeutisch akzeptable Salze hiervon.

**[0014]** Weiter bevorzugt sind die Verbindungen, worin R für Methyl oder Ethyl steht, R<sub>1</sub> für Fluor steht, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> für Wasserstoff oder Fluor stehen und R<sub>5</sub> für Chlor oder Fluor steht, und pharmazeutisch akzeptable Salze hiervon.

**[0015]** Eine weitere Ausführungsform der Erfindung bezieht sich auf die Verbindungen der Formel I, worin R für Methyl oder Ethyl steht, R<sub>1</sub> für Fluor steht, R<sub>2</sub> für Fluor steht, R<sub>3</sub> für Wasserstoff, Ethoxy oder Hydroxy steht, R<sub>4</sub> für Fluor steht und R<sub>5</sub> für Fluor steht, und pharmazeutisch akzeptable Salze hiervon.

**[0016]** Eine andere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft die Verbindungen der Formel I, worin R für Methyl steht, R<sub>1</sub> für Fluor steht, R<sub>2</sub> für Wasserstoff steht, R<sub>3</sub> für Wasserstoff oder Fluor steht, R<sub>4</sub> für Wasserstoff steht und R<sub>5</sub> für Chlor steht, und pharmazeutisch akzeptable Salze hiervon.

**[0017]** Besondere Ausführungsformen der Erfindung beziehen sich auf Verbindungen der Formel I entsprechend

(a) worin R für Methyl steht, R<sub>1</sub> für Fluor steht, R<sub>2</sub> für Wasserstoff steht, R<sub>3</sub> für Wasserstoff steht, R<sub>4</sub> für Wasserstoff steht und R<sub>5</sub> für Chlor steht, und pharmazeutisch akzeptable Salze hiervon,

(b) worin R für Methyl steht, R<sub>1</sub> für Fluor steht, R<sub>2</sub> für Wasserstoff steht, R<sub>3</sub> für Fluor steht, R<sub>4</sub> für Wasserstoff steht und R<sub>5</sub> für Chlor steht, und pharmazeutisch akzeptable Salze hiervon,

(c) worin R für Ethyl steht, R<sub>1</sub> für Fluor steht, R<sub>2</sub> für Fluor steht, R<sub>3</sub> für Wasserstoff steht, R<sub>4</sub> für Fluor steht und R<sub>5</sub> für Fluor steht, und pharmazeutisch akzeptable Salze hiervon,

(d) worin R für Ethyl steht, R<sub>1</sub> für Chlor steht, R<sub>2</sub> für Wasserstoff steht, R<sub>3</sub> für Chlor steht, R<sub>4</sub> für Wasserstoff steht und R<sub>5</sub> für Methyl steht, und pharmazeutisch akzeptable Salze hiervon.

**[0018]** Die hierin verwendeten allgemeinen Definitionen haben die folgenden Bedeutungen innerhalb des Umfangs der vorliegenden Erfindung.

**[0019]** Pharmazeutisch akzeptable Salze repräsentieren Metallsalze, wie Alkalimetallsalze, beispielsweise

Salze von Natrium, Kalium, Magnesium und Calcium, und auch Ammoniumsalze, die gebildet werden beispielsweise mit Ammoniak und Monoalkylaminen oder Dialkylaminen, wie Diethylammoniumsalze, und mit Aminosäuren, wie Salze von Arginin und Histidin.

**[0020]** Die Verbindung 5-Methyl-2-(2'-chlor-6'-fluoranilino)-phenylelessigsäure und auch die pharmazeutisch akzeptablen Salze hiervon sind besonders brauchbare COX-2-Inhibitoren zur Verwendung bei der vorliegenden Erfindung.

**[0021]** Weiter betrifft die vorliegende Erfindung auch die Präparation eines Arzneimittels für die Behandlung prämaligener Colonaläsionen oder von Colonkrebs oder einer anderen Malignität bei einem Säuger, umfassend eine Behandlung des Säugers mit einer Kombination von (a) einem selektiven COX-2-Inhibitor der Formel (I), worin R für Methyl oder Ethyl steht, R<sub>1</sub> für Chlor oder Fluor steht, R<sub>2</sub> für Wasserstoff oder Fluor steht, R<sub>3</sub> für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy oder Hydroxy steht, R<sub>4</sub> für Wasserstoff oder Fluor steht und R<sub>5</sub> für Chlor, Fluor, Trifluormethyl oder Methyl steht und von pharmazeutisch akzeptablen Salzen oder Solvaten hiervon, und von (b) einem Epothilon.

**[0022]** Ferner bezieht sich die Erfindung auf eine Kombination, umfassend (a) einen selektiven COX-2-Inhibitor der Formel (I), worin R für Methyl oder Ethyl steht, R<sub>1</sub> für Chlor oder Fluor steht, R<sub>2</sub> für Wasserstoff oder Fluor steht, R<sub>3</sub> für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy oder Hydroxy steht, R<sub>4</sub> für Wasserstoff oder Fluor steht, und R<sub>5</sub> für Chlor, Fluor, Trifluormethyl oder Methyl steht, oder pharmazeutisch akzeptable Salze oder Solvate hiervon, und (b) ein Epothilon, worin die Wirkstoffe (a) und (b) in jedem Fall in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes vorhanden sind, und (c) optional wenigstens einen pharmazeutisch akzeptablen Träger, für eine simultane, separate oder sequenzielle Verwendung.

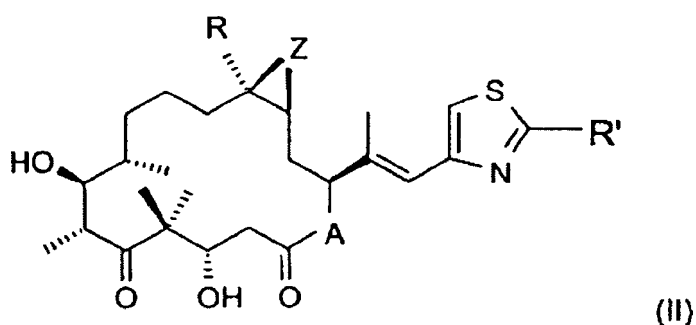
**[0023]** Bevorzugte Kombinationen sind besonders diejenigen, worin der selektive COX-2-Inhibitor der Formel (I) 5-Methyl-2-(2'-chlor-6'-fluoranilino)-phenylelessigsäure oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon ist, und der Kombinationspartner (b) Epothilon, insbesondere Epothilon B, ist.

**[0024]** Die hierin beschriebenen Kombinationen eignen sich besonders zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung einer proliferativen Krankheit und zur Verwendung bei der Präparation eines Arzneimittels für die Behandlung prämaligener Colonaläsionen oder von Colonkrebs.

**[0025]** Der Erfindung entsprechend wird ein Patient beispielsweise konkurrenz mit einem COX-2-Inhibitor und einem Epothilon behandelt, um so prämaligene Colonaläsionen zu verhindern oder zu behandeln, wie Polypen, oder Colonkrebs, oder eine sonstige Malignität, was jeweils gemäß einem Dosierungsschema erfolgt, das für das individuelle Mittel zweckmäßig ist. Hiernach kann beispielsweise der COX-2-Inhibitor ein- oder mehrmals täglich und ein Epothilon einmal täglich an alternierenden Tagen oder nach irgendeinem anderen Schema verabreicht werden, wie dies für das Epothilon zweckdienlich ist, wenn dieses ohne den COX-2-Inhibitor verabfolgt wird.

**[0026]** Epothilone sind bekannt und werden bereits klinisch zur Behandlung von Krebs verwendet. Zu solchen Verbindungen gehören Epothilone, wie die Epothilone A, B, C und D, und auch Analoga und Derivate hiervon, nämlich beispielsweise die Verbindungen, wie sie in WO 99 002 514 A offenbart sind, besonders [1S-[1R, 3R(E), 7R, 10S, 11R, 12R, 16S]]-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)-ethenyl]-4-aza-17-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (Beispiel 3).

Epothilone, die bei der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, entsprechen der Formel (II)



worin A für O oder  $\text{NR}_N$  steht, worin  $\text{R}_N$  für Wasserstoff oder Niederalkyl steht, R für Wasserstoff oder Niederalkyl steht, R' für Methyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Methylamino, Dimethylamino oder Methylthio steht und Z für O oder eine Bindung steht.

**[0027]** In der vorliegenden Beschreibung enthalten organische Reste und Verbindungen, in denen die Bezeichnung Nieder vorkommt, nicht mehr als 7 Kohlenstoffatome und vorzugsweise nicht mehr als 4 Kohlenstoffatome.

**[0028]** Eine Verbindung der Formel II, worin A für O steht, R für Wasserstoff steht, R' für Methyl steht und Z für O steht, ist als Epothilon A bekannt, eine Verbindung der Formel II, worin A für O steht, R für Methyl steht, R' für Methyl steht und Z für O steht, ist als Epothilon B bekannt, eine Verbindung der Formel II, worin A für O steht, R für Wasserstoff steht, R' für Methyl steht und Z für eine Bindung steht, ist als Epothilon C bekannt, und eine Verbindung der Formel II, worin A für O steht, R für Methyl steht, R' für Methyl steht und Z für eine Bindung steht, ist als Epothilon D bekannt.

**[0029]** Epothilonderivate der Formel II, worin A für O oder  $\text{NR}_N$  steht, worin  $\text{R}_N$  für Wasserstoff oder Niederalkyl steht, R für Wasserstoff oder Niederalkyl steht, R' für Methyl steht und Z für O oder eine Bindung steht, und Verfahren zur Herstellung solcher Epothilonderivate sind besonders generisch und speziell offenbart in WO93010 121 A, US 6 194 181 A, WO 98 025 929 A, WO 98 008 849 A, WO 99 043 653 A, WO 98 022 461 A und WO 00 031 247 A jeweils besonders in den Verbindungsansprüchen und den Endprodukten der Ausführungsbeispiele. Ähnlich sind davon umfasst die entsprechenden Stereoisomeren und auch die entsprechenden Kristallmodifikationen, wie beispielsweise Solvate oder Polymorphe, die hierin offenbart sind. Epothilonderivate der Formel II, besonders Epothilon B, können als Teil pharmazeutischer Zusammensetzungen verabreicht werden, wie dies in WO 99 039 694 A offenbart ist.

**[0030]** Epothilonderivate der Formel II, worin A für O oder  $\text{NR}_N$  steht, worin  $\text{R}_N$  für Wasserstoff oder Niederalkyl steht, R für Wasserstoff oder Niederalkyl steht, R' für Methoxy, Ethoxy, Amino, Methylamino, Dimethylamino oder Methylthio steht und Z für O oder eine Bindung steht, und Verfahren zur Herstellung und Verabreichung solcher Epothilonderivate werden besonders generisch und speziell offenbart in WO 99 067 252 A. Umfasst davon sind wiederum die entsprechenden Stereoisomeren und auch die entsprechenden Kristallmodifikationen, beispielsweise Solvate und Polymorphe, die darin ebenfalls offenbart sind.

**[0031]** Die Transformation von Epothilon B zum entsprechenden Lactam wird im Reaktionsschema 21, Seiten 31, 32, und im Beispiel 3 von WO 99 002 514 A, Seiten 48 bis 50, beschrieben. Die Transformation einer Verbindung der Formel II, die sich von Epothilon B unterscheidet zum entsprechenden Lactam kann in analoger Weise erreicht werden. Entsprechende Epothilonderivate der Formel II, worin  $\text{R}_N$  für Niederalkyl steht, können nach bekannten Verfahren hergestellt werden, wie durch eine reduktive Alkylierungsreaktion ausgehend vom Epothilonderivat, worin  $\text{R}_N$  für Wasserstoff steht.

**[0032]** Bekannt ist auch, dass MIA Verbindungen, wie Paclitaxel, Discodermolid, Colchicin und Vinblastin die Spiegel von Prostaglandin E2 durch eine Aufregulation von COX-2 erhöhen. Ohne an irgendeine besondere Hypothese gebunden zu sein, wird hieraus postuliert, dass dieser Effekt partial den antiproliferativen Effekten von Epothilonen entgegenwirken kann. Demnach kann eine Verbesserung der Antitumoraktivität des Epothilons durch eine Inhibition von COX-2 eine Basis für den verbesserten Effekt sein, der zu beobachten ist, wenn erfindungsgemäß ein COX-2-Inhibitor einem Behandlungsregime von Krebs mit einem Epothilon beigefügt wird. Als ein weiterer Vorteil kann der COX-2-Inhibitor dazu helfen, einen Krebs-bezogenen Schmerz und eine Inflammation in den Griff zu bekommen.

**[0033]** In einem Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung die Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung prämaligner Colonläsionen, beispielsweise Polypen, und Colonkrebsen und anderen Malignitäten bei einem Säuger, vorzugsweise einem menschlichen Patienten, umfassend eine Behandlung des Patienten konkurrent mit einer Kombination von (a) einem COX-2-Inhibitor gemäß US 6 291 523 A und (b) einem Epothilon.

**[0034]** Zusätzlich zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung prämaligner Colonläsionen, beispielsweise Polypen, und von Colonkrebs eignet sich die erfindungsgemäße Kombinationstherapie auch für die Behandlung anderer Malignitäten, die hierbei als eine Malignität definiert sind, die suszeptibel ist für eine Behandlung mit einem Epothilon, wie beispielsweise Brustkrebs, Lungenkrebs, Ovarialkrebs, Lymphom, Kopfkrebs, Nackenkrebs und Krebs des Ösophagus, des Magens, der Blase, der Prostata, des Uterus und des Cervix.

**[0035]** Am meisten bevorzugt bezieht sich die vorliegende Erfindung auf die Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von prämaligen Colonläsionen, Colonkrebs und einer anderen Malignität bei einem menschlichen Patienten, welche eine Behandlung des Patienten konkurrent mit einer Kombination von (a) einem COX-2-Inhibitor, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus 5-Methyl-2-(2'-chlor-6'-fluoranilino)-phenylelessigsäure oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz hiervon, und (b) einem Epothilon. Die Epothilonverbindung ist speziell. Epothilon B. Bei einer spezifischen Ausführungsform macht die Erfindung Gebrauch von einer Präparation eines Arzneimittels für die Behandlung von Colonkrebs. Bei einer anderen Ausführungsform macht die Erfindung Gebrauch zur Präparation eines Arzneimittels für die Behandlung anderer Malignitäten, wie dies oben beschrieben ist.

**[0036]** Bevorzugt ist die Behandlung unter Verwendung eines COX-2-Inhibitors innerhalb einer der bevorzugten Klassen, wie sie in US 6 291 523 A beschrieben sind, in Kombination mit einer Behandlung unter Verwendung eines Epothilons. Vorzugsweise ist das Epothilon Epothilon B.

**[0037]** Die Struktur der Wirkstoffe, die durch Codenummern, generische Namen oder Warennamen identifiziert sind, kann der aktuellen Ausgabe des Standardkompendiums The Merck Index oder Datenbanken entnommen werden, wie Patents International, beispielsweise IMS World Publications.

**[0038]** Die vorliegende Erfindung bezieht sich ferner auf ein Kombinationspräparat, das wie hierin verwendet besonders einen Kit von Teilen in dem Sinn definiert, dass die Kombinationspartner (a) und (b) gemäß obiger Definition unabhängig oder durch Anwendung verschiedener fixer Kombinationen mit distinkten Mengen der Kombinationspartner (a) und (b), nämlich simultan oder zu verschiedenen Zeitpunkten, dosiert werden können. Die Teile des Kits von Teilen können dann beispielsweise simultan oder chronologisch gestaffelt verabreicht werden, nämlich zu unterschiedlichen Zeitpunkten und an gleichen oder verschiedenen Zeitintervallen für irgendeinen Teil des Kits von Teilen. Das Verhältnis der Gesamtmengen des Kombinationspartners (a) zu dem Kombinationspartner (b), das im Kombinationspräparat verabreicht werden kann, kann variiert werden, beispielsweise um den Bedürfnissen einer zu behandelnden Subpopulation von Patienten zu entsprechen oder den Bedürfnissen des einzelnen Patienten zu genügen, bezogen auf die Schwere der Diarrhöe, die der Patient erfährt.

**[0039]** Die vorliegende Erfindung bezieht sich besonders auf ein Kombinationspräparat, nämlich vor allem ein Präparat, dessen Einheitsdosierungsformen für eine orale Verabreichung sind, das umfasst (a) ein oder mehr Einheitsdosierungsformen eines COX-2-Inhibitors und (b) ein oder mehr Einheitsdosierungsformen eines Epothilons. Die vorliegende Erfindung betrifft speziell ein Kombinationspräparat, das umfasst (a) ein oder mehr Einheitsdosierungsformen eines COX-2-Inhibitors, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus 5-Methyl-2-(2'-chlor-6'-fluoranilino)-phenylelessigsäure oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz hiervon, und (b) ein oder mehr Einheitsdosierungsformen eines Epothilons. Vorzugsweise ist das Epothilon Epothilon B.

**[0040]** Die Kombinationspartner (a) oder (b) oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon können auch in Form eines Hydrats oder sonstigen Solvats verwendet werden.

**[0041]** Eine Kombination, die umfasst (a) einen selektiven Cyclooxygenase-2-Inhibitor der Formel (I), worin R für Methyl oder Ethyl steht, R<sub>1</sub> für Chlor oder Fluor steht, R<sub>2</sub> für Wasserstoff oder Fluor steht, R<sub>3</sub> für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy oder Hydroxy steht, R<sub>4</sub> für Wasserstoff oder Fluor steht und R<sub>5</sub> für Chlor, Fluor, Trifluormethyl oder Methyl steht, und pharmazeutisch akzeptable Salze oder Solvate hiervon, und (b) ein Epothilon, worin die Wirkstoffe (a) und (b) in jedem Fall in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes und optional wenigstens eines pharmazeutisch akzeptablen Trägers vorhanden sind, wird im Folgenden als eine erfindungsgemäße Kombination bezeichnet.

**[0042]** Geeignete klinische Studien sind vor allem randomisierte, doppelblinde und Placebo kontrollierte Parallelstudien an Krebspatienten mit einem späten Krankheitszustand, beispielsweise mit Colonkrebs. Solche Studien eignen sich besonders zum Vergleich der Wirksamkeit einer Monotherapie unter Verwendung der Wirkstoffe und einer Therapie unter Verwendung einer erfindungsgemäßen Kombination, und vor allem zur Belegung des Synergismus der Wirkstoffe der erfindungsgemäßen Kombinationen. Die primären Endpunkte solcher Studien können die Effekte auf Schmerzbewertungen, die Verwendung von Analgetika, den Performancestatus, die Bewertungen der Lebensqualität oder der Zeit zur Progression der Krankheit sein. Die radiologische Evaluation von Tumoren in regulären Zeitspannen, beispielsweise alle 4, 6, 8 oder 10 Wochen ist eine geeignete Annäherung zur Bestimmung des Effekts der erfindungsgemäßen Kombination. Bei einer geeigneten Studienausslegung sind Patienten beispielsweise in doppelblinder Weise randomisiert und erhalten eine fixe Dosierung eines COX-2-Inhibitors oder eines entsprechenden Placebos zusätzlich zu Behandlungszyklen unter

Verwendung einer Verbindung der Formel II, beispielsweise von Epothilon B, wobei jeder Zyklus besteht aus 0,5, 1,0, 1,5, 2,0 oder 2,5 mg/m<sup>2</sup> Epothilon B, das verabreicht wird als eine 5 minütige Bolusinjektion einmal pro Woche während drei Wochen, worauf sich eine Pause von einer Woche anschließt. Alternativ kann die Verbindung der Formel II auch einmal alle drei Wochen verabreicht werden. Die Minimaldauer einer solchen Studie sollte etwa 8 Wochen betragen.

**[0043]** Eine Aufgabe der Erfindung ist die Schaffung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, umfassend eine solche Menge der erfindungsgemäßen Kombination, die therapeutisch wirksam ist bei prämaligen Colonektasien oder bei Colonektasie oder einer sonstigen Malignität. Bei dieser Zusammensetzung können die Kombinationspartner (a) und (b) zusammen, einer nach dem anderen oder separat in einer kombinierten Einheitsdosierungsform oder in zwei separaten Einheitsdosierungsformen verabreicht werden. Die Einheitsdosierungsform kann auch eine fixe Kombination sein.

**[0044]** Werden die Kombinationspartner in der erfindungsgemäßen Kombination in der Form angewandt, wie sie als einzelne Wirkstoffe vermarktet werden, kann deren Dosierung und Verabreichungsart entsprechend der Information erfolgen, die sich aus der Packungsbeilage des im Handel erhältlichen Arzneimittels ergibt, um den hierin beschriebenen günstigen Effekt zu erzielen, sofern nichts anderes gesagt ist.

**[0045]** Die effektive Dosis eines jeden Kombinationspartners, der in der erfindungsgemäßen Kombination verwendet wird, kann schwanken in Abhängigkeit von der jeweils verwendeten besonderen Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung, der Art der Verabreichung, dem zu behandelnden Zustand oder der Schwere des zu behandelnden Zustands. Demnach wird das Dosierungsregime der erfindungsgemäßen Kombination entsprechend einer Varietät an Faktoren ausgewählt, zu denen der Verabreichungsweg, die Nierenfunktion und die Leberfunktion des Patienten gehören. Ein Arzt, Kliniker oder Veterinär mit durchschnittlichen Fachkenntnissen kann die effektive Menge der einzelnen Wirkstoffe ohne weiteres bestimmen und vorschreiben, die zur Verhinderung, Konterung oder Arrestierung des Fortschreitens des Zustands erforderlich sind. Eine optimale Präzision zur Erzielung einer Konzentration der Wirkstoffe innerhalb des Bereichs, der eine Wirksamkeit ohne Toxizität ergibt, erfordert ein Regime, das bezogen ist auf die Kinetiken der Verfügbarkeit der Wirkstoffe an den Zielstellen.

**[0046]** Falls der COX-2-Inhibitor 5-Methyl-2-(2'-chlor-6'-fluoranilino)-phenyllessigsäure, oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon ist, dann liegt eine geeignete Dosis im Bereich von 100 bis 1500 mg an 5-Methyl-2-(2'-chlor-6'-fluoranilino)-phenyllessigsäure pro Tag, beispielsweise von 200 bis 1000 mg/Tag, wie 200, 400, 500, 600, 800, 900 oder 1000 mg/Tag, und zwar verabreicht in einer oder zwei Tagesdosen. Die Verabreichung von 5-Methyl-2-(2'-chlor-6'-fluoranilino)-phenyllessigsäure oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes hiervon erfolgt vorzugsweise als eine orale pharmazeutische Formulierung in der Form einer Tablette, einer Kapsel oder eines Sirups.

**[0047]** Unter dem hierin verwendeten Ausdruck Woche wird vorliegend eine Zeitdauer von sieben aufeinanderfolgenden Tagen verstanden. Demnach ist eine Zeitdauer von drei Wochen eine Zeitdauer von 21 aufeinanderfolgenden Tagen, beginnend an irgendeinem Tag der Kalenderwoche. Der Tag, an dem die erste Dosis gegeben wird, wird als der erste Tag der Woche angesehen. Irgendeine Diskussion unter Anwendung von Kalenderwochen soll nur zu Illustrationszwecken dienen.

**[0048]** Vorzugsweise wird (R)-4-(4-((1-Phenylethyl)amino)-7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-6-yl)-phenol oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon als eine orale pharmazeutische Formulierung in der Form einer Tablette, einer Kapsel oder eines Sirups verabreicht.

**[0049]** Epothilon B wird vorzugsweise in einer Dosis verabreicht, die der folgenden Formel (III) entsprechend berechnet ist

$$\text{Einzeldosis (mg/m}^2\text{)} = (0,1 \text{ bis } y) \times N \quad (\text{III})$$

worin N die Anzahl an Wochen zwischen Behandlungen ist und y für 6 steht, und worin Epothilon B verabreicht wird in mehr als einem Behandlungszyklus nach einem Intervall von einer bis sechs Wochen nach der vorherigen Behandlung.

**[0050]** Bei einer bevorzugten Ausführungsform wird Epothilon B wöchentlich in einer Dosis von zwischen etwa 0,1 bis 6 mg/m<sup>2</sup>, vorzugsweise von 0,1 bis 3 mg/m<sup>2</sup>, beispielsweise von 2,5 oder 3,0 mg/m<sup>2</sup> während drei Wochen nach einem Intervall von ein bis sechs Wochen, speziell einem Intervall von einer Woche, nach der

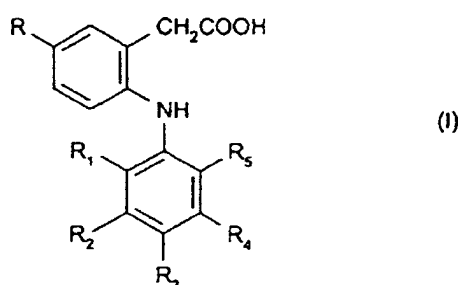
vorhergehenden Behandlung verabreicht. Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird Epothilon B vorzugsweise einem Menschen alle 18 bis 24 Tage in einer Dosis verabreicht, die zwischen etwa 0,3 und 12 mg/m<sup>2</sup> beträgt.

**[0051]** Weiter bezieht sich die vorliegende Erfindung auf die Verwendung einer Kombination, die umfasst (a) einen selektiven Cyclooxygenase-2-Inhibitor, insbesondere einen selektiven Cyclooxygenase-2-Inhibitor der Formel (I), worin die Reste und Symbole die oben angegebenen Bedeutungen haben, oder einen pharmazeutisch akzeptablen Prodrugester hiervon, und (b) ein Epothilon, wobei in dieser Kombination die Wirkstoffe (a) und (b) jeweils in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes und mit optional wenigstens einem pharmazeutisch akzeptablen Träger vorhanden sind, zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung einer proliferativen Krankheit, besonders zur Prävention oder Behandlung prämaligner Colonaläsionen oder von Colorkrebs.

### Patentansprüche

1. Kombination, umfassend

(a) einen selektiven Cyclooxygenase-2-Inhibitor der Formel (I)



worin

R für Methyl oder Ethyl steht,

R<sub>1</sub> für Chlor oder Fluor steht,

R<sub>2</sub> für Wasserstoff oder Fluor steht,

R<sub>3</sub> für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy oder Hydroxy steht,

R<sub>4</sub> für Wasserstoff oder Fluor steht, und

R<sub>5</sub> für Chlor, Fluor, Trifluormethyl oder Methyl steht,

oder pharmazeutisch akzeptable Salze oder Solvate hiervon, und

(b) ein Epothilon,

worin die Wirkstoffe (a) und (b) jeweils in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes vorhanden sind, und

(c) optional wenigstens einen pharmazeutisch akzeptablen Träger,  
für eine simultane, separate oder sequentielle Verwendung.

2. Kombination nach Anspruch 1, worin der selektive Cyclooxygenase-2-Inhibitor der Formel (I) 5-Methyl-2-(2'-chlor-6'-fluoranilino)-phenylessigsäure oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon ist.

3. Kombination nach einem der Ansprüche 1 oder 2 zur Verwendung für die Behandlung einer proliferativen Krankheit.

4. Kombination nach einem der Ansprüche 1 oder 2 zur Verwendung für die Prävention oder Behandlung von prämaligen Colonaläsionen oder Colorkrebs.

5. Verwendung einer Kombination nach einem der Ansprüche 1 oder 2 zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung einer proliferativen Krankheit.

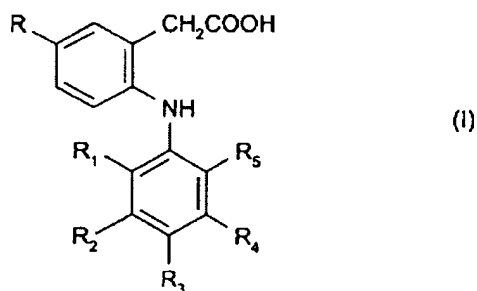
6. Verwendung einer Kombination nach einem der Ansprüche 1 oder 2 zur Herstellung eines Arzneimittels für die Prävention oder Behandlung von prämaligen Colonaläsionen oder Colorkrebs.

7. Verwendung einer Kombination nach einem der Ansprüche 1 oder 2 zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von Prostatakrebs.

8. Verwendung einer Kombination von



(a) einem selektiven Cyclooxygenase-2-Inhibitor der Formel (I)



worin

R für Methyl oder Ethyl steht,

R<sub>1</sub> für Chlor oder Fluor steht,

R<sub>2</sub> für Wasserstoff oder Fluor steht,

R<sub>3</sub> für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy oder Hydroxy steht,

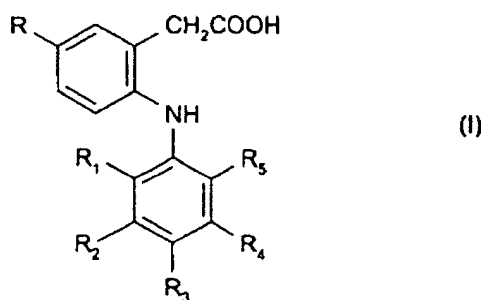
R<sub>4</sub> für Wasserstoff oder Fluor steht, und

R<sub>5</sub> für Chlor, Fluor, Trifluormethyl oder Methyl steht,

oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz oder Solvat hiervon, mit (b) einem Epoprostenol,  
zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung einer proliferativen Krankheit.

#### 9. Handelspackung, umfassend

(a) einen selektiven Cyclooxygenase-2-Inhibitor der Formel (I)



worin

R für Methyl oder Ethyl steht,

R<sub>1</sub> für Chlor oder Fluor steht,

R<sub>2</sub> für Wasserstoff oder Fluor steht,

R<sub>3</sub> für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy oder Hydroxy steht,

R<sub>4</sub> für Wasserstoff oder Fluor steht, und

R<sub>5</sub> für Chlor, Fluor, Trifluormethyl oder Methyl steht,

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz oder Solvat hiervon, und

(b) ein Epoprostenol,

zusammen mit Instruktionen zur simultanen, separaten oder sequentiellen Verwendung hiervon für die Behandlung einer proliferativen Krankheit.

10. Kombinationspräparat, umfassend (a) ein oder mehr Einheitsdosierungsformen eines COX-2-Inhibitors, der ausgewählt ist aus der Gruppe, die besteht aus 5-Methyl-2-(2'-chlor-6'-fluoranilino)-phenyllessigsäure oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz hiervon, und (b) einem Epoprostenol.

11. Kombinationspräparat nach Anspruch 10, worin das Mikrotubuli interferierende Mittel Epoprostenol B ist.

12. Kombinationspräparat nach Anspruch 10 bis 11, worin die Einheitsdosierungsformen für eine orale Verabreichung sind.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen