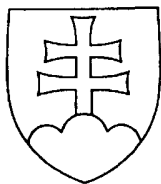


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

287334

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. (2010):

A61K 31/427
A61K 31/445
A61K 31/4427
A61K 31/40
A61P 1/00
A61P 35/00

- (21) Číslo prihlášky: **1170-2003**
(22) Dátum podania prihlášky: **18. 3. 2002**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **7. 7. 2010**
Vestník ÚPV SR č.: **7/2010**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/277 153, 60/277 207**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **19. 3. 2001, 20. 3. 2001**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US, US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **3. 2. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **2/2004**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **14. 6. 2010**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(67) Číslo pôvodnej prihlášky úžitkového vzoru v prípade odbočenia:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP02/02977**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/074042**
(96) Číslo podania európskej patentovej prihlášky:

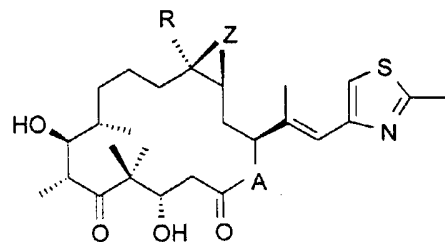
(73) Majiteľ: **NOVARTIS AG, Basel, CH;**

(72) Pôvodca: **Rothermel John David, Randolph, NJ, US;**
Schran Horst F., Morristown, NJ, US;
Greeley Diane, Watchung, NJ, US;
Chen TianLing, Florham Park, NJ, US;

(74) Zástupca: **Dagmar Čechvalová, Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Kombinácia protihnačkového činidla a epotilónu alebo jeho derivátu, farmaceutická kompozícia a obchodné balenie, ktoré ju obsahujú, a jej použitie**

(57) Anotácia:
Kombinácia obsahujúca (a) protihnačkové činidlo a (b) derivát epotilónu všeobecného vzorca (I), v ktorom A znamená O alebo skupinu NR^N , kde R^N znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu najviac 7 atómov uhlíka, R znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu najviac 7 atómov uhlíka a Z znamená O alebo väzbu, v ktorej sú účinné látky (a) a (b) prítomné v každom prípade vo voľnej forme alebo vo forme farmaceuticky prijateľnej soli, na súbežné, oddelené alebo postupné podávanie. Kombinácia je vhodná na liečbu proliferatívnych ochorení a súčasne na redukciu hnačky súvisiacej s podávaním derivátu epotilónu.



(I)

SK 287334 B6

Oblasť techniky

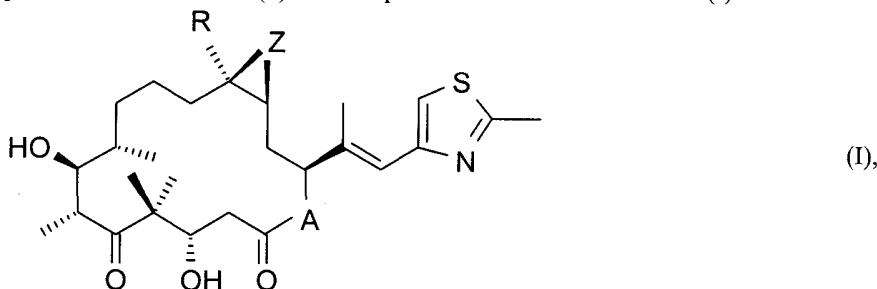
Predložený vynález sa týka farmaceutických kombinácií, ktoré obsahujú (a) protihnačkové činidlo, najmä inhibitor dipeptidylpeptidázy –IV (DPP-IV), (b) derivát epothilonu všeobecného vzorca (I) a prípadne aspoň jeden farmaceuticky prijateľný nosič na súbežnú, oddelenú alebo postupnú aplikáciu, najmä na liečenie proliferatívneho ochorenia, obzvlášť pevného nádorového ochorenia; farmaceutickej kompozície obsahujúcej takú kombináciu; použitia takej kombinácie na prípravu liečiva na liečenie proliferatívneho ochorenia; obchodného balenia alebo produktu obsahujúceho takú kombináciu ako kombinovaný prípravok na súbežnú, oddelenú alebo postupnú aplikáciu; a spôsobu liečenia teplokrvného živočícha, najmä človeka.

Doterajší stav techniky

Stabilizačný účinok epothilonov na mikrotubuly sa prvýkrát opísal v Bollag a kol., Cancer Research 55, 1995, 2325-33. Vhodný liečebný režim pre rozličné typy nádorov, najmä nádorov, ktoré vzdorujú liečeniu inými chemoterapeutikami, najmä prípravkom TAXOLTM, je opísaný v dokumente WO 99/43320.

Podstata vynálezu

Predložený vynález sa týka kombinácie, ako je kombinovaný prípravok alebo farmaceutická kompozícia, ktorá obsahuje (a) protihnačkové činidlo a (b) derivát epothilonu všeobecného vzorca (I)



v ktorom

A znamená O alebo skupinu NR^N , kde

R^N znamená atóm vodíka alebo nižšiu alkylovú skupinu,

R znamená atóm vodíka alebo nižšiu alkylovú skupinu a

Z znamená O alebo väzbu,

v ktorej sú účinné látky (a) a (b) prítomné v každom prípade vo voľnej forme alebo vo forme farmaceuticky prijateľnej soli, a prípadne aspoň jeden farmaceuticky prijateľný nosič; na súbežnú, oddelenú alebo postupnú aplikáciu.

Zlúčenina všeobecného vzorca (I), v ktorom A znamená O, R znamená atóm vodíka a Z znamená O, je známa ako epothilon A; zlúčenina všeobecného vzorca (I), v ktorom A znamená O, R znamená metylovú skupinu a Z znamená O, je známa ako epothilon B; zlúčenina všeobecného vzorca (I), v ktorom A znamená O, R znamená atóm vodíka a Z znamená väzbu, je známa ako epothilon C; zlúčenina všeobecného vzorca (I), v ktorom A znamená O, R znamená metylovú skupinu a Z znamená väzbu je známa ako epothilon D.

Termín „kombinovaný prípravok“, ako je tu použitý, definuje najmä „súpravu z častí“ („kit of parts“) v tom zmysle, že je možné kombinácií partnerov (a) a (b), ako sú definované skôr, dávkovať nezávisle alebo s použitím rôznych fixných kombinácií určitých množstiev kombinácií partnerov (a) a (b), to znamená súbežne alebo v rôznych časových okamihoch. Časti „súpravy z častí“ je potom možné napríklad podávať súbežne alebo chronologicky odstupňovane, to znamená v rôznych časových okamihoch a v rovnakých alebo rozdielnych časových intervaloch pre akúkoľvek časť „súpravy z častí“. Pomer celkových množstiev kombinácie partnera (a) ku kombinácii partnerovi (b) podávaných v kombinovanom prípravku sa môže líšiť, napr. na pokrytie potrieb liečenej subpopulácie pacientov alebo potrieb jediného pacienta, na základe závažnosti hnačky, ktorou pacient trpí.

Predložený vynález sa týka najmä kombinovaného prípravku, ktorý obsahuje (a) jednu alebo viac jednotkových dávkovacích foriem protihnačkového činidla a (b) jednu alebo viac jednotkových dávkovacích foriem derivátu epothilonu všeobecného vzorca (I), najmä epothilonu B.

Protihnačkové činidlo sa podáva na prevenciu, kontrolu alebo odstránenie hnačky, ktorá niekedy súvisí s podávaním epothilonu, najmä epothilonu B. Preto sa predložený vynález týka tiež spôsobu prevencie alebo kontroly hnačky súvisiacej s podávaním derivátu epothilonu všeobecného vzorca (I), ktorý zahŕňa podávanie

účinného množstva protihnačkového činidla pacientovi podstupujúcemu terapiu derivátom epothilonu.

Termín „pevný nádor“ znamená najmä karcinóm prsníka, karcinóm vaječníka, karcinóm tračníka a všeobecne gastrointestinálneho (GI) traktu, karcinóm maternicového hrdla, karcinóm pľúc, najmä malobunkový karcinóm pľúc a nemalobunkový karcinóm pľúc, karcinóm hlavy a krku, karcinóm močového mechúra, karcinóm prostaty alebo Kaposiho sarkóm. Predložená kombinácia inhibuje rast pevných nádorov, ale tiež tekutých nádorov. Ďalej, v závislosti od typu nádoru a konkrétnej použitej kombinácie, je možné dosiahnuť zníženie objemu nádoru. Tu opisované kombinácie sú tiež vhodné na prevenciu metastatického rozsevu nádorov a rastu alebo rozvoja mikrometastáz.

Štruktúru účinných činidiel označených číselným kódom, generickým alebo obchodným názvom, je možné zistiť v aktuálnom vydaní štandardného kompendia „The Merck Index“ alebo z databáz, napríklad Patents International (napr. IMS World Publications). Príslušný obsah týchto dokumentov je týmto zahrnutý odkazom.

Rozumie sa, že odkazy na kombinačných partnerov (a) a (b) zahŕňajú tiež farmaceuticky prijateľné soli. Ak majú títo kombinační partneri (a) a (b) napríklad aspoň jedno zásadité centrum, môžu tvoriť adičné soli s kyselinou. Príslušné adičné soli s kyselinou sa tiež môžu vytvárať, ak majú prítomné, ak je to vhodné, ďalšie zásadité centrum. Kombinační partneri (a) a (b) obsahujúci kyselinovú skupinu (napríklad skupinu COOH) môžu tiež tvoriť soli so zásadami. Kombinačného partnera (a) alebo (b) alebo ich farmaceuticky prijateľné soli je možné tiež použiť vo forme hydrátu alebo vo forme obsahujúcej ďalšie rozpúšťadlá pre kryštalizáciu.

Deriváty epothilonu všeobecného vzorca (I), v ktorom A znamená O alebo skupinu NR^N , kde R^N znamená atóm vodíka alebo nižšiu alkylovú skupinu, R znamená atóm vodíka alebo nižšiu alkylovú skupinu a Z znamená O alebo väzbu, a spôsoby prípravy týchto derivátov epothilonu sú genericky a špecificky opísané najmä v patentoch a patentových prihláškach WO 93/10121, US 6 194 181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 a WO 00/31247, v každom prípade najmä v nárokoch na zlúčeninu a vo výsledných produktoch príkladov uskutočnenia, podstata výsledných produktov, farmaceutických prípravkov a nárokov je týmto zahrnutá do predloženej prihlášky odkazom na tieto publikácie. Zahrnuté sú tiež príslušné stereoizoméry, ako aj príslušné kryštálové modifikácie, napríklad solváty a polymorfy, ktoré sú tam opísané.

Transformácia epothilonu B na príslušný laktám je opísaná v schéme 21 (str. 31, 32) a v príklade 3 dokumentu WO 99/02514 (str. 48 až 50). Transformáciu zlúčeniny všeobecného vzorca (I), ktorá je iná ako epothilon B, na príslušný laktám je možné uskutočniť analogicky. Príslušný derivát epothilonu všeobecného vzorca (I), v ktorom R^N znamená nižšiu alkylovú skupinu, je možné pripraviť spôsobmi v odbore známymi, ako je redukčná alkylačná reakcia vychádzajúca z derivátu epothilonu, v ktorom R^N znamená atóm vodíka.

Deriváty epothilonu všeobecného vzorca (I), najmä epothilon B, je možné podávať ako súčasť farmaceutických kompozícií, ktoré sú opísané v dokumente WO 99/39694.

V konkrétnom uskutočnení je derivátom epothilonu zlúčenina všeobecného vzorca (I), v ktorom A znamená O alebo skupinu NR^N , kde R^N znamená atóm vodíka alebo nižšiu alkylovú skupinu, R znamená atóm vodíka alebo nižšiu alkylovú skupinu a Z znamená O alebo väzbu.

V deriváte epothilonu všeobecného vzorca (I) výhodne A znamená O, R znamená nižšiu alkylovú skupinu, napr. etylovú skupinu alebo, najvýhodnejšie, metylovú skupinu a Z výhodne znamená O.

Protihnačkové činidlá a protokoly na ich podávanie sú odborníkovi v odbore známe. K protihnačkovým činidlám vhodným na použitie v rámci spôsobov a kompozícií podľa predloženého vynálezu patria, ale nie sú na ne obmedzené, prirodzené opiáty, ako tinktúra ópia, paregoric a kodeín, syntetické opiáty, ako difenoxylát, difenoxín a loperamid, bizmutsubsalicylát, lanreotid, vapreotid a octreotid, antagonisty motilínu, COX2 inhibitory, ako celecoxib, glutamín, talidomid a tradičné protihnačkové prostriedky, ako kaolín, pektín, berberín a muskarínové činidlá. Podľa jedného uskutočnenia predloženého vynálezu je protihnačkové činidlo vybrané zo skupiny zahŕňajúcej kodeín, tinktúru ópia, paregoric, difenoxylát, difenoxín a loperamid. Podľa iného uskutočnenia predloženého vynálezu je protihnačkové činidlo vybrané zo skupiny zahŕňajúcej lanreotid, vapreotid a octreotid. Z týchto troch zlúčenín je obzvlášť výhodný octreotid. Posledne menovanú zlúčeninu alebo jej acetát je možné získať a použiť, ako je opísané v dokumente US 4 395 403, alebo napr. vo forme jej acetátu alebo pamoátu, ako je opísané v dokumente US 5 538 739. Octreotid je možné podávať pacientovi najmä tak, ako je predávaný pod ochrannými známami SANDOSTATINTM a SANDOSTATIN LARTM.

Protihnačkovým činidlom použitým v rámci predloženého vynálezu môže byť tiež DPP-IV inhibitor. DPP-IV inhibitory sú v odbore známe na liečenie diabetu. Protokoly na ich podávanie pri liečení diabetu sú odborníkovi v odbore známe. V rámci predloženého vynálezu však DPP-IV inhibitor slúži na prevenciu a/alebo reguláciu hnačky, ktorá niekedy súvisí s podávaním derivátu epothilonu.

DPP-IV je zodpovedná za inaktiváciu GLP-1. Konkrétnejšie, DPP-IV vytvára antagonistu GLP-1 receptora, a tak skrácuje fyziologickú odpoveď na GLP-1. GLP-1 je hlavným stimulátorom pankreatickej sekrécie inzulínu a má priame priaznivé účinky na dostupnosť glukózy.

DPP-IV inhibitor môže byť peptidovej alebo nepeptidovej povahy. Výhodne je DPP-IV inhibitor nepeptidovej povahy.

Výhodne sú v rámci predloženého vynálezu použité DPP-IV inhibitory, ktoré sú genericky a špecificky opísané v dokumente WO 98/19998, DE 196 16 486 A1, WO 00/34241 a WO 95/15309, v každom prípade najmä v nárokoch na zlúčeninu a vo výsledných produktoch príkladov uskutočnenia, podstata výsledných produktov, farmaceutických prípravkov a nárokov je týmto zahrnutá do predloženej prihlášky odkazom na tieto publikácie. DPP728 a LAF237 sú špecificky opísané v príklade 3 dokumentu WO 98/19998, prípadne v príklade 1 dokumentu WO 00/34241. Ďalší vhodný DPP-IV inhibítor vzorca (VI) (pozri ďalej) je špecificky opísaný v Diabetes 1998, 47, 1253 až 1258. DPP728 je možné formulovať, ako je opísané na strane 20 dokumentu WO 98/19998.

N-Peptidyl-O-aryl-hydroxylamíny, napr. všeobecného vzorca (VII) alebo vzorca (VIIa) (pozri ďalej) a ich prípravy sú opísané v H. U. Demuth a kol., J. Enzyme Inhibition 1988, zv. 2, strany 129 až 142, najmä na stranách 130 až 132.

Ak nie je v rámci predloženého vynálezu uvedené inak, neobsahujú organické skupiny označené termínom „nižší“ viac ako 7, výhodne viac ako 4, uhlíkové atómy a nasledujúce výrazy majú významy uvedené ďalej:

Halogén predstavuje výhodne fluór, chlór alebo bróm.

Nižšou alkylovou skupinou je, ak nie je uvedené inak, výhodne etylová alebo najvýhodnejšie metylová skupina. Alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 8 uhlíkových atómov je rozvetvená alebo výhodne nerozvetvená alkylová skupina, výhodne nižšia alkylová skupina, napr. metylová skupina alebo etylová skupina.

Nižšou alkylénovou skupinou je výhodne metylénová skupina, etylénová skupina alebo propylénová skupina. Môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná, napr. hydroxyskupinou.

Nižšou alkoxyskupinou je výhodne metoxyskupina alebo etoxyskupina. Alkoxyskupinou obsahujúcou 2 až 4 uhlíkové atómy je napr. etoxyskupina alebo propoxyskupina.

Cykloalkylovou skupinou je napr. cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 12 uhlíkových atómov, výhodne cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina, cykloheptylová skupina alebo cyclodecyllová skupina; alebo bicykloalkylová skupina, ako bicykloheptylová skupina. Cykloalkenylovou skupinou je výhodne 1-cyklohexenylová skupina, 2-cyklohexenylová skupina, 3-cyklohexenylová skupina, 1-cyklopentylová skupina alebo 1-cyklopentenylová skupina.

Hydroxyalkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 3 uhlíkové atómy je napr. 3-hydroxypropylová skupina, 1-hydroxyetylová skupina alebo hydroxymetylová skupina.

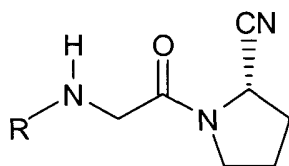
Alkyléniminoskupinou obsahujúcou 4 až 6 uhlíkových atómov, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná jednou alebo dvoma nižšími alkylovými skupinami, je napríklad pyrrolidinylová skupina, metylpyrrolidinylová skupina, 1-piperidinylová skupina, 2-piperidinylová skupina, 3-piperidinylová skupina, 2-metyl-1-piperidinylová skupina alebo hexametyléniminoskupina. Výhodne je alkyléniminoskupinou obsahujúcou 4 až 6 uhlíkových atómov 1-piperidinylová skupina.

[3.1.1]Bicyklickou karbocyklickou skupinou prípadne substituovanou, ako je uvedené, je výhodne bicyklo[3.1.1]hept-2-yllová skupina prípadne disubstituovaná v polohe 6 metylovou skupinou alebo bicyklo[3.1.1]-hept-3-yllová skupina prípadne trisubstituovaná jednou metylovou skupinou v polohe 2 a dvoma metylovými skupinami v polohe 6. [2.2.1]bicyklickou karbocyklickou skupinou prípadne substituovanou, ako je definovaná, je výhodne bicyklo[2.2.1]hept-2-yllová skupina.

Arylová skupina obsahuje výhodne 6 až 12 uhlíkových atómov a je ňou napr. fenylová skupina, tolylová skupina alebo naftyllová skupina, pričom každá z nich môže byť substituovaná napr. nižšou alkylovou skupinou alebo atómom halogénu.

Termín „heteroarylová skupina“ označuje aromatickú heterocyklickú skupinu zvolenú napríklad zo skupiny zahŕňajúcej pyrrolidinylovú skupinu, pyrolylovú skupinu, pyrazolylovú skupinu, oxetanylovú skupinu, pyrazolinylovú skupinu, imidazolylovú skupinu, imidazolinyllovú skupinu, imidazolidinylovú skupinu, oxazolylovú skupinu, oxazolidinylovú skupinu, izoxazolinyllovú skupinu, izoxazolylovú skupinu, tiazolylovú skupinu, tiadiazolylovú skupinu, tiazolidinylovú skupinu, izotiazolylovú skupinu, izotiazolidinylovú skupinu, furylovú skupinu, tetrahydrofurylovú skupinu, tienylovú skupinu, oxadiazolylovú skupinu, piperidinylovú skupinu, piperazinylovú skupinu, azepinylovú skupinu, 4-piperidinylovú skupinu, pyridylovú skupinu, pyrazinylovú skupinu, pyrimidinylovú skupinu, pyridazinylovú skupinu, tetrahydropyranylovú skupinu, morfolinylovú skupinu, tiamorfolinylovú skupinu, tiamorfolinylsulfoxidovú skupinu, tiamorfolinylsulfónovú skupinu, 1,3-dioxolánovú skupinu, indolylovú skupinu, benzotiazolylovú skupinu, benzoxazolylovú skupinu, benzotienylovú skupinu, chinuklidinylovú skupinu, chinolylovú skupinu, tetrahydroizochinolinylovú skupinu, izochinolinylovú skupinu, benzimidazolylovú skupinu, benzopyranylovú skupinu, indolizinylovú skupinu, benzofurylovú skupinu, chromonylovú skupinu, kumarinylovú skupinu, benzopyranylovú skupinu, cinolinylovú skupinu, chinoxalinylovú skupinu, indazolylovú skupinu, pyrolopyridylovú skupinu, furopyridylovú skupinu, dihydrobenzoizotiazolylovú skupinu, dihydroizoindolylovú skupinu, dihydrochinazolinyllovú skupinu a tetrahydrochinazolinyllovú skupinu.

Výhodnými DPP-IV inhibítormi sú N-(N'-substituované glycylyl)-2-kyanopyrolidíny všeobecného vzorca (Ia)



(Ia),

v ktorom

R znamená:

a) skupinu $R^1R^{1a}N(CH_2)_m$, kde

5 R^1 znamená pyridylovú skupinu alebo pyrimidinylovú skupinu prípadne mono- alebo nezávisle disubstituovanú nižšou alkylovou skupinou, nižšou alkoxykupinou, atómom halogénu, trifluórmetylovou skupinou, kyanoskupinou alebo nitroskupinou; alebo fenylovú skupinu prípadne mono- alebo nezávisle disubstituovanú nižšou alkylovou skupinou, nižšou alkoxykupinou alebo atómom halogénu;

R^{1a} znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 8 uhlíkových atómov; a

m znamená 2 alebo 3;

10 b) cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 12 uhlíkových atómov prípadne monosubstituovanú v polohe 1 hydroxyalkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 3 uhlíkové atómy;

c) skupinu $R^2(CH_2)_n$, kde buď

15 R^2 znamená fenylovú skupinu prípadne mono- alebo nezávisle di-, alebo nezávisle trisubstituovanú nižšou alkylovou skupinou, nižšou alkoxykupinou, atómom halogénu alebo fenyltioskupinou prípadne monosubstituovanú na fenylovom kruhu hydroxymetylovou skupinou; alebo znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 8 uhlíkových atómov; [3.1.1]bicyklickú karbocyklickú skupinu prípadne mono- alebo plurisubstituovanú alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 8 uhlíkových atómov; pyridylovú alebo naftylovú skupinu prípadne mono- alebo nezávisle disubstituovanú nižšou alkylovou skupinou, nižšou alkoxykupinou alebo atómom halogénu; cyklohexénovú skupinu; alebo adamantylovú skupinu; a

20 n znamená 1 až 3; alebo

R^2 znamená fenoxyskupinu prípadne mono- alebo nezávisle disubstituovanú nižšou alkylovou skupinou, nižšou alkoxykupinou alebo atómom halogénu; a

n znamená 2 alebo 3;

d) skupinu $(R^3)_2CH(CH_2)_2$, kde

25 každý symbol R^3 nezávisle znamená fenylovú skupinu prípadne mono- alebo nezávisle disubstituovanú nižšou alkylovou skupinou, nižšou alkoxykupinou alebo atómom halogénu;

e) skupinu $R^4(CH_2)_p$, kde

R^4 znamená 2-oxopyrolidinylovú skupinu alebo alkoxykupinu obsahujúcu 2 až 4 uhlíkové atómy a

p znamená 2 až 4;

30 f) izopropylovú skupinu prípadne monosubstituovanú v polohe 1 hydroxyalkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 3 uhlíkové atómy;

g) skupinu R^5 , kde

35 R^5 znamená: indanylovú skupinu; pyrrolidinylovú alebo piperidinylovú skupinu prípadne substituovanú benzylovou skupinou; [2.2.1]- alebo [3.1.1]bicyklickú karbocyklickú skupinu prípadne mono- alebo plurisubstituovanú alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 8 uhlíkových atómov; adamantylovú skupinu; alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 8 uhlíkových atómov prípadne mono- alebo nezávisle plurisubstituovanú hydroxyskupinou, hydroxymetylovou skupinou alebo fenylovou skupinou prípadne mono- alebo nezávisle disubstituovanú nižšou alkylovou skupinou, nižšou alkoxykupinou alebo atómom halogénu;

h) substituovanú adamantylovú skupinu

40 vo voľnej forme alebo vo forme adičnej soli s kyselinou.

Podľa výhodného uskutočnenia vynálezu predstavuje N-(N'-substituovaný glycylyl)-2-kyanopyrolidín všeobecný vzorec (Ia), v ktorom

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

45 R^1 znamená pyridylovú alebo pyrimidinylovú skupinu prípadne mono- alebo nezávisle disubstituovanú nižšou alkylovou skupinou, nižšou alkoxykupinou, atómom halogénu, trifluórmetylovou skupinou, kyanoskupinou alebo nitroskupinou; alebo fenylovú skupinu prípadne mono- alebo nezávisle disubstituovanú nižšou alkylovou skupinou, nižšou alkoxykupinou alebo atómom halogénu;

R^{1a} znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 8 uhlíkových atómov; a

m znamená 2 alebo 3;

50 vo voľnej forme alebo vo forme adičnej soli s kyselinou.

Výhodnejšie predstavuje N-(N'-substituovaný glycylyl)-2-kyanopyrolidín všeobecný vzorec (Ia), v ktorom

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

R^1 znamená pyridylovú skupinu prípadne mono- alebo nezávisle disubstituovanú nižšou alkylovou skupinou, nižšou alkoxykupinou, atómom halogénu, trifluórmetylovou skupinou, kyanoskupinou alebo nitroskupinou;

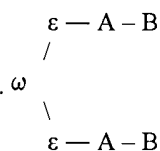
R^{1a} znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 8 uhlíkových atómov; a
m znamená 2 alebo 3;
vo voľnej forme alebo vo forme adičnej soli s kyselinou.

5 Najvýhodnejšie je N-(N'-substituovaný glycy)-2-kyanopyrolidínom všeobecného vzorca (Ia) (S)-1-{2-
-[(5-kyanopyridin-2-yl)amino]etyl-aminoacetyl}-2-kyano-pyrolidín (DPP728) alebo (S)-1-[(3-hydroxy-1-a-
damantyl)amino]acetyl-2-kyano-pyrolidín (LAF237).

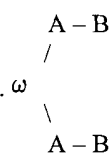
Podľa iného výhodného uskutočnenia sa DPP-IV inhibítor zvolí zo zlúčenín všeobecných vzorcov (II),
(III), (IV) a (V):

A - B

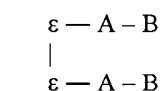
(všeobecný vzorec (II), skupiny G1 a G2)



(všeobecný vzorec (III), skupina G3)



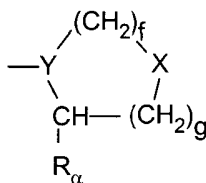
(všeobecný vzorec (IV), skupina G3) a



(všeobecný vzorec (V), skupina G3),

kde

10 B znamená skupinu



f znamená 1 alebo 2;

g znamená 0, 1 alebo 2;

X znamená skupinu CH_2 , O, S, SO, SO_2 , NH alebo NR_α^1 , kde

R_α^1 znamená nižšiu alkylovú skupinu (1 až 6 uhlíkových atómov);

15 -Y znamená skupinu -N, -CH alebo -C= (ak je skupina -CO skupiny A nahradená skupinou -CH= alebo -CF=);

R_α znamená atóm vodíka, skupinu CN, CHO, B(OH)_2 , PO_3H alebo jej ester, CC-R_α^7 alebo CH=N-R_α^8 , kde
 R_α^7 znamená atóm vodíka, fluóru, nižšiu alkylovú skupinu (1 až 6 uhlíkových atómov), skupinu CN, NO_2 ,
 OR_α^9 , $\text{CO}_2\text{R}_\alpha^9$ alebo COR_α^9 ;

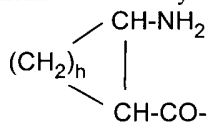
20 R_α^9 nižšiu alkylovú skupinu (1 až 6 uhlíkových atómov);

R_α^8 znamená fenylovú skupinu, skupinu OH, OR_α^9 , OCOR_α^9 alebo OBn;

pričom skupina A je naviazaná na skupinu Y;

a kde pre skupinu zlúčenín G1

(a) ak R_α znamená atóm vodíka, A znamená α -amino-acylovú skupinu odvodenú od α -aminokyseliny nesú-
cej cykloalfatický bočný reťazec alebo znamená α -amino-acylovú skupinu všeobecného vzorca



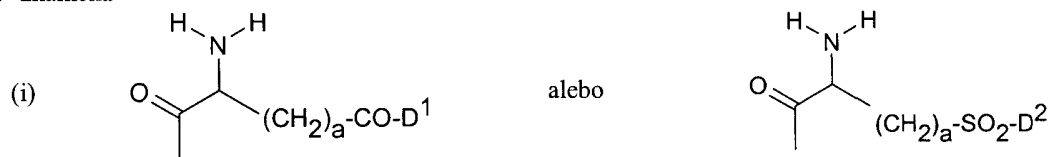
kde h znamená 1 až 6, pričom je kruh prípadne v každom prípade nenasýtený a/alebo substituovaný;

(b) ak R_α znamená skupinu CN, CC-R_α^7 alebo CH=N-R_α^8 , A nadobúda významy definované pod bodom
(a) a navyše môže byť odvodená od ľubovoľnej L- α -aminokyseliny nesúcej lipofilný bočný reťazec; a

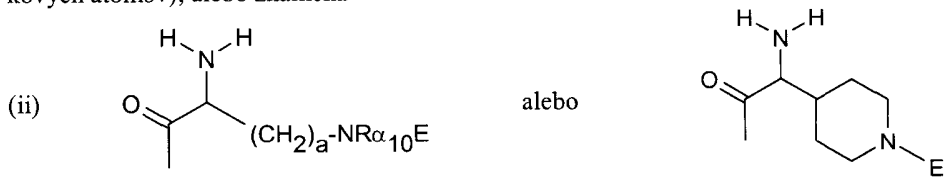
(c) ak R_α znamená skupinu CHO alebo B(OH)_2 , A znamená β -amino-acylovú skupinu, ako je definovaná
pod bodom (a);

30 pre skupinu zlúčenín G2,

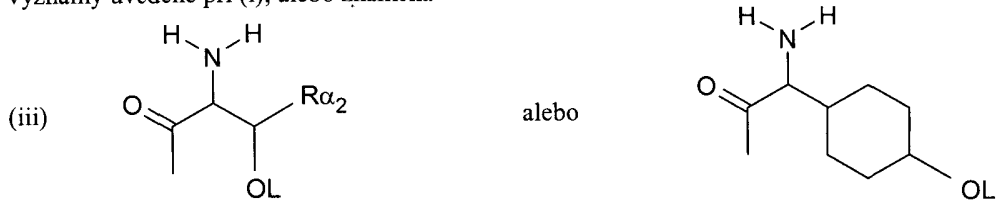
$R\alpha$ znamená atóm vodíka, skupinu CN, $C=C-R\alpha^7$ alebo $-CH=N-R\alpha^8$ a
A znamená



kde a znamená 1 až 5; D^1 znamená skupinu $-G-(CH_2)_b-(R\alpha^4)_q-R\alpha^3$; G znamená skupinu O, NH alebo N-metylovú skupinu; b znamená 0 až 12; q znamená 0 až 5; D^2 znamená D^1 s $G \neq O$; $R\alpha^4$ znamená skupinu Z-NH-(CH₂)_c- alebo NH-Z-(CH₂)_c-, kde c znamená 1 až 12 a Z znamená skupinu CO, CH₂ alebo SO₂; $R\alpha^3$ znamená skupinu CO₂H alebo jej ester, CONH₂, CONHNH₂, CONR α^5 R α^6 , CONHNR α^5 R α^6 , PO₃H alebo jej ester, SO₃H, SO₂NH₂, SO₂NR α^5 R α^6 , OH, OR α^5 , substituovanú alebo nesubstituovanú arylovú alebo heteroarylovú skupinu, skupinu NH₂, NR α^5 R α^6 , NHSO₂NR α^5 R α^6 , NHCOR α^5 , NH-SO₂R α^5 , NH-CH(:NR α^5)NR α^5 R α^6 , NHCONHR α^5 R α^6 , cukor, CO-aminocukor, NHCO-aminocukor alebo -NHCS-aminocukor; a $R\alpha^5$ a $R\alpha^6$ sú nezávisle zvolené zo skupiny zahŕňajúcej atóm vodíka a nižšiu alkylovú skupinu, fluóralkylovú skupinu a cykloalkylovú skupinu obsahujúcu až 8 atómov a arylovú skupinu, heteroarylovú skupinu a alkylheteroarylové skupiny obsahujúce až 11 atómov alebo $R\alpha^5$ a $R\alpha^6$ môžu spolu zahŕňať reťazec (obsahujúci 3 až 8 uhlíkových atómov); alebo znamená



kde $R\alpha^{10}$ znamená atóm vodíka alebo metylovú skupinu, kruh môže obsahovať viac heteroatómov, E znamená skupinu J-(CH₂)_b-(R α^4)_q-R α^3 , J znamená skupinu CO, CH₂ alebo SO₂, a a, b, q, $R\alpha^3$ a $R\alpha^4$ nadobúdajú významy uvedené pri (i); alebo znamená



kde $R\alpha^2$ znamená atóm vodíka alebo metylovú skupinu, kruh môže obsahovať jeden alebo viac heteroatómov a L znamená skupinu (CH₂)_d-(CO)_r-(CH₂)_b-(R α^4)_q-R α^3 alebo (CH₂)_e-NR α^{10} -(CH₂)_b-(R α^4)_q-R α^3 , kde r znamená 0 alebo 1, d znamená 0 až 4, e znamená 2 až 4 a b, q, $R\alpha^3$ a $R\alpha^4$ nadobúdajú významy definované pri (i);

a pre skupinu zlúčenín G3,

každá skupina B môže mať ľubovoľný z významov definovaných pre ňu skôr, každá skupina A môže byť vybraná z ľubovoľnej skôr uvedenej G2 štruktúry (i), (ii) alebo (iii) s terminálnymi skupinami $R\alpha^3$ v skupinách A nahradenými spoločnou skupinou -ε-ω-ε- alebo -ε-ε- alebo -ω-, a ε a ω sú nezávisle zvolené zo skupiny zahŕňajúcej skupinu CH₂, O, NH, CO, S, SO₂, fenylovú skupinu a NH-metylovú skupinu;

a kde môže byť v skupinách G2 a G3 aspoň jedna skupina CH₂ v reťazci nahradená jej bioizostérom alebo ľubovoľná amidová skupina, ktorá spája A a B v zlúčenine zo skupiny G1, G2 alebo G3, alebo ktorá je v bočnom reťazci skupiny A v zlúčenine zo skupiny G2 alebo G3, môže byť nahradená amidovým bioizostérom,

vo voľnej forme alebo vo forme adičnej soli s kyselinou.

Podľa iného výhodného uskutočnenia je DPP-IV inhibítorom zlúčenina všeobecného vzorca (VI)

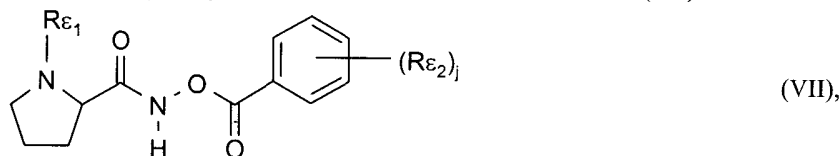


vo voľnej forme alebo vo forme adičnej soli s kyselinou.

Podľa ďalšieho výhodného uskutočnenia je DPP-IV inhibítorom N-peptidyl-O-aryl-hydroxylamin alebo

jeho farmaceuticky prijateľná soľ. Aroylovou skupinou je napríklad naftylkarbonylová skupina; alebo benzo-
ylová skupina, ktorá je nesubstituovaná alebo mono-, alebo disubstituovaná, napríklad nižšou alkoxykupi-
nou, nižšou alkylovou skupinou, atómom halogénu alebo výhodne, nitroskupinou. Peptidylová časť zahŕňa
výhodne dve α -aminokyseliny, napr. glycín, alanín, leucín, fenylalanín, lyzín alebo prolín, z ktorých je tou
jednou, ktorá je naviazaná priamo na dusíkový atóm hydroxylamínu, výhodne prolín.

Výhodne je N-peptidyl-O-aroyl-hydroxylamínom zlúčenina všeobecného vzorca (VII)



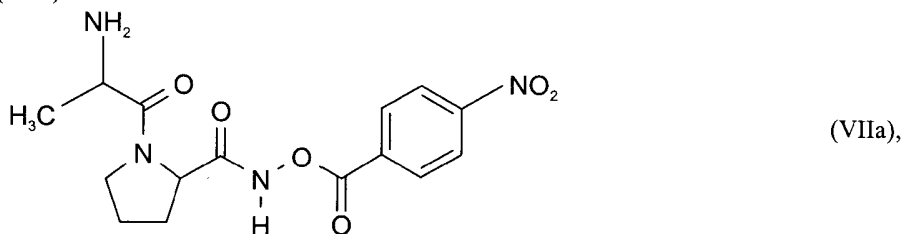
v ktorom

j znamená 0, 1 alebo 2;

$R\epsilon^1$ predstavuje bočný reťazec prirodzenej aminokyseliny; a

$R\epsilon^2$ predstavuje nižšiu alkoxykupinu, nižšiu alkylovú skupinu, atóm halogénu alebo nitroskupinu;
alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

Podľa veľmi výhodného uskutočnenia vynálezu je N-peptidyl-O-aroyl-hydroxylamínom zlúčenina vše-
obecného vzorca (VIIa)



alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

Podľa vysoko výhodného uskutočnenia je DPP-IV inhibítorom zložky (a) (S)-1-{2-[5-kyanopyridin-2-
-yl)amino]etylaminocetyl}-2-kyanopyrolidín (DPP728) a derivátom epothilonu zložky (b) je epothilon B.

Podľa iného vysoko výhodného uskutočnenia je DPP-IV inhibítorom zložky (a) (S)-1-[(3-hydroxy-1-ada-
mantyl)amino]-acetyl-2-kyanopyrolidín (LAF237) a derivátom epothilonu zložky (b) je epothilon B.

Predložený vynález sa týka najmä kombinovaného prípravku, ktorý obsahuje (a) jednu alebo viac jednot-
kových dávkových foriem DPP-IV inhibítora a (b) jednu alebo viac jednotkových dávkových foriem
derivátu epothilonu všeobecného vzorca (I), najmä epothilonu B.

Kombinácia, ktorá obsahuje (a) protihnačkové činidlo a (b) derivát epothilonu všeobecného vzorca (I), v
ktorom A znamená skupinu O alebo NR^N , kde R^N znamená atóm vodíka alebo nižšiu alkylovú skupinu, R
znamená atóm vodíka alebo nižšiu alkylovú skupinu a Z znamená O alebo väzbu, v ktorej sú účinné látky
prítomné v každom prípade vo voľnej forme alebo vo forme farmaceuticky prijateľnej soli a prípadne aspoň
jeden farmaceuticky prijateľný nosič, sa budú ďalej označovať termínom kombinácia podľa vynálezu.

Ak sa kombinácii partneri použijú v kombinácii podľa vynálezu aplikujú vo forme, v ktorej sú na trhu ako
jednotlivé liečivá, je možné ich dávkovanie a spôsob podávania s cieľom dosiahnuť tu opisovaný priaznivý
účinnosť uskutočňovať v súlade s informáciou poskytovanou na pribalenom letáku príslušného liečiva na trhu,
ak tu nie je uvedené inak.

Protihnačkové činidlo sa podáva ako preventívne opatrenie po celý čas cyklu alebo ak je žiaduce v prípa-
de, že sa vyskytne hnačka.

Podľa výhodného uskutočnenia predloženého vynálezu používa jedinec derivát epothilonu všeobecného
vzorca (I) raz týždenne počas niekoľkých týždňov, napríklad tri týždne, nasledovaných jedným alebo niekoľ-
kými týždňami vysadenia a protihnačkové činidlo sa podáva ako preventívne opatrenie spôsobom spočívajú-
com v predliečení jedinca protihnačkovým činidlom pred začiatkom podávania derivátu epothilonu a pokrač-
ujúcom podávaním protihnačkového činidla po celý čas cyklov, alebo v podávaní protihnačkového činidla
po celý čas cyklov bez predliečenia alebo v podávaní protihnačkového činidla, ak je žiaduce, pri výskyte
hnačky v priebehu cyklov, a to s predliečením alebo bez predliečenia. Napríklad ak sa derivát epothilonu po-
dáva raz týždenne počas troch týždňov s jedným týždňom vysadenia, považuje sa každý interval štyroch týž-
dňov za jeden cyklus.

Účinné množstvo protihnačkového činidla je množstvo dostatočné na prevenciu, reguláciu alebo odstrá-
nenie hnačky súvisiacej s podávaním derivátu epothilonu, najmä je to množstvo, ktoré zvyšuje množstvo de-
rivátu epothilonu, ktoré je možné podávať v prípade, ak hnačka predstavuje dávku obmedzujúcu toxicitu de-
rivátu epothilonu, najmä epothilonu B.

Kombináciou podľa vynálezu môže byť kombinovaný prípravok alebo farmaceutická kompozícia.

Jedným z cieľov predloženého vynálezu je poskytnúť farmaceutické kompozície obsahujúce množstvo, ktoré je terapeuticky účinné proti proliferatívnemu ochoreniu, zahŕňajúcej kombináciu podľa vynálezu, to znamená, kombinácii partneri (a) a (b) sa v rámci takej farmaceutickej kompozície podávajú spolu vo fixnej kombinácii.

Farmaceutické kompozície podľa vynálezu je možné pripraviť známym spôsobom a sú nimi kompozície vhodné na enterálne, ako je orálne alebo rektálne, a parenterálne podávanie cicavcom (teplokrvným živočíchom), vrátane človeka.

Nová farmaceutická kompozícia obsahuje napríklad od asi 10 % do asi 100 %, výhodne od asi 20 % do asi 60 %, účinných látok. Farmaceutickými prípravkami pre kombinovanú terapiu na enterálne alebo parenterálne podávanie sú napríklad tie v jednotkových liekových formách, ako sú cukrom potiahnuté tablety, tablety, kapsuly alebo čapíky, a ďalej ampuly. Ak nie je uvedené inak, pripravujú sa známym spôsobom, napríklad pomocou bežného miesenia, granulácie, potahovania cukrom, rozpúšťania alebo lyofilizácie. Bude vhodné, ak jednotkový obsah kombináčného partnera obsiahnutého v jednotlivej dávke každej dávkovej formy nemusí samotný tvoriť účinné množstvo, pretože potrebné účinné množstvo sa môže dosiahnuť podávaním množstva dávkových jednotiek.

Pri príprave kompozícií pre orálne liekové formy je možné použiť ľubovoľné z obvyklých farmaceutických médií, ako sú napríklad voda, glykoly, oleje, alkoholy, ochucovadlá, konzervačné prostriedky, farbivé činidlá; alebo nosičov, ako sú škroby, cukry, mikrokryštalická celulóza, zriedľovadlá, granulačné činidlá, lubrikanty, spojivá, dezintegračné činidlá a pod., v prípade orálnych pevných prípravkov, ako sú napríklad prášky, kapsuly a tablety, pričom pevné orálne prípravky sú výhodnejšie ako kvapalné prípravky. Vďaka jednoduchosti ich podávania predstavujú tablety a kapsuly najvýhodnejšiu orálnu dávkovú formu, pričom sú v každom prípade prirodzene použité pevné farmaceutické nosiče.

Najmä je možné terapeuticky účinné množstvo každého z kombináčnych partnerov kombinácie podľa vynálezu podávať oddelene, to znamená, že zložky je možné podávať súbežne alebo postupne a v ľubovoľnom poradí. Spôsob liečenia proliferatívneho ochorenia v súlade s predloženým vynálezom môže napríklad zahŕňať (i) podávanie prvého kombináčného partnera vo voľnej forme alebo vo forme farmaceuticky prijateľnej soli a (ii) podávanie druhého kombináčného partnera vo voľnej forme alebo vo forme farmaceuticky prijateľnej soli, súbežne alebo postupne v ľubovoľnom poradí, v spoločne terapeuticky účinných množstvách, výhodne v synergicky účinných množstvách, napr. v denných dávkach zodpovedajúcich množstvám tu opísaným. Jednotlivých kombináčnych partnerov kombinácie podľa vynálezu je možné podávať oddelene v rôznych okamihoch v priebehu terapie alebo súbežne vo forme rozdelenej alebo jedinej kombinácie. Jedným činidlom môže byť napríklad enterálny prípravok a druhé je možné podávať parenterálne. Termín podávanie ďalej zahŕňa použitie profarmaka kombináčného partnera, ktoré sa *in vivo* prevedie na kombináčného partnera samotného. Rozumie sa preto, že predložený vynález zahŕňa všetky také režimy súbežného alebo striedavého liečenia a že sa termín „podávanie“ má interpretovať v súlade s tým.

Účinná dávka každého z kombináčnych partnerov použitých v rámci kombinácie sa môže líšiť v závislosti od konkrétnej použitej zlúčeniny alebo farmaceutickej kompozície, spôsobu podávania, liečeného stavu, závažnosti liečeného stavu. Preto sa dávkový režim kombinácie podľa vynálezu zvolí podľa rozličných faktorov zahŕňajúcich cestu podávania a renálne a hepatické funkcie pacienta. Ošetrojúci lekár, klinický lekár alebo veterinár s bežnými schopnosťami môže ľahko stanoviť a predpísať účinné množstvo jednotlivých účinných látok potrebné na prevenciu, sťaženie alebo zastavenie progresie stavu. Optimálna presnosť dosiahnutia koncentrácie derivátu epothilonu pohybujúca sa v rozsahu, ktorý podmieňuje účinnosť bez toxicity, vyžaduje režim založený na kinetike dostupnosti účinných látok do cieľových miest. Toto zahŕňa posúdenie distribúcie, rovnováhy a eliminácie účinných látok.

Ak je teplokrvným živočíchom človek, pohybuje sa dávka zlúčeniny všeobecného vzorca (I) výhodne asi v rozsahu 0,25 až 75, výhodne 0,5 až 50, napr. 2,5, mg/m² raz týždenne počas dvoch až štyroch, napr. troch týždňov, nasledovaných 6 až 8 dňami vysadenia, v prípade dospelého pacienta.

Protihnačkové činidlo sa výhodne podáva raz až štyrikrát denne podľa zavedených protokolov pre protihnačkové činidlo.

DPP-IV inhibítor, ak je použitý, sa výhodne podáva v súlade so známymi protokolmi na liečenie diabetu. Výhodne sa dávka pohybuje v rozsahu od 25 mg do 1000 mg za deň.

Ďalej sa predložený vynález týka spôsobu liečenia teplokrvného živočícha s proliferatívnym ochorením zahŕňajúceho podávanie kombinácie podľa vynálezu živočíchovi v množstve, ktoré je terapeuticky účinné proti proliferatívnemu ochoreniu a ktoré redukuje akúkoľvek hnačku súvisiacu s podávaním derivátu epothilonu.

Ďalej sa predložený vynález týka použitia kombinácie podľa vynálezu na liečenie proliferatívneho ochorenia a na prípravu liečiva na liečenie proliferatívneho ochorenia.

Ďalej predložený vynález poskytuje obchodné balenie obsahujúce ako účinné látky kombináciu podľa vynálezu, spolu s pokynmi na jej súbežné, oddelené alebo postupné použitie pri liečení proliferatívneho ochorenia.

Nasledujúce príklady uskutočnenia vynálezu dokresľujú vynález opísaný skôr; nie sú však určené na akékoľvek obmedzenie rozsahu vynálezu. Priaznivé účinky kombinácie podľa vynálezu je možné stanoviť tiež ďalšími testovacími modelmi odborníkovi v príslušnom odbore známymi.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Ludský pacient trpiaci proliferatívnym ochorením sa lieči 6 cyklami epothilonu B, pričom každý cyklus pozostáva z podávania 2,5 mg epothilonu B raz týždenne v podobe päťminútového bolusu alebo pätnásťminútového bolusu počas troch týždňov nasledovaných 14 dňami vysadenia. Po celý čas liečenia pacient užíva od 2 mg do 16 mg loperamidu denne v podobe jeho hydrochloridovej soli na reguláciu hnačky.

Príklad 2

Ludský pacient trpiaci proliferatívnym ochorením sa lieči 6 cyklami epothilonu B, pričom každý cyklus pozostáva z podávania 2,5 mg epothilonu B raz týždenne v podobe päťminútového bolusu počas troch týždňov nasledovaných 14 dňami vysadenia. Pacient užíva až 16 mg loperamidu denne v podobe jeho hydrochloridovej soli, pokiaľ sa vyskytne hnačka.

Príklad 3

Ľudský pacient trpiaci proliferatívnym ochorením sa lieči 6 cyklami epothilonu B, pričom každý cyklus pozostáva z podávania 2,5 mg epothilonu B raz týždenne v podobe päťminútového bolusu počas troch týždňov nasledovaných 14 dňami vysadenia. Po celý čas liečenia pacient užíva od jednej do šiestich 50 mg dávok DPP728 denne na reguláciu hnačky.

Príklad 4

Ludský pacient trpiaci proliferatívnym ochorením sa lieči 6 cyklami epothilonu B, pričom každý cyklus pozostáva z podávania 2,5 mg epothilonu B raz týždenne v podobe päťminútového bolusu počas troch týždňov nasledovaných 14 dňami vysadenia. Pacient užíva až 300 mg DPP728 denne, pokiaľ sa vyskytne hnačka.

Príklad 5

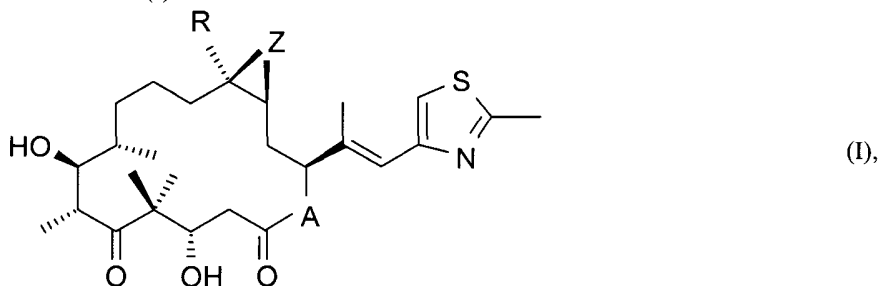
Ludský pacient trpiaci proliferatívnym ochorením sa lieči 6 cyklami epothilonu B, pričom každý cyklus pozostáva z podávania 2,5 mg epothilonu B raz týždenne v podobe pätnásťminútového bolusu počas troch týždňov nasledovaných 14 dňami vysadenia. Po celý čas liečenia pacient užíva od jednej do šiestich 50 mg dávok LAF 237 na reguláciu hnačky.

Príklad 6

Ľudský pacient trpiaci proliferatívnym ochorením sa lieči 6 cyklami epothilonu B, pričom každý cyklus pozostáva z podávania 2,5 mg epothilonu B raz týždenne v podobe päťminútového bolusu počas troch týždňov nasledovaných 14 dňami vysadenia. Pacient užíva až 300 mg LAF 237 denne, pokiaľ sa vyskytne hnačka.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Kombinácia, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje (a) protihnačkové činidlo a (b) derivát epothilonu všeobecného vzorca (I)



v ktorom

A znamená O alebo skupinu NR^N , kde

R^N znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu najviac 7 atómov uhlíka,
 R znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu najviac 7 atómov uhlíka, a
 Z znamená O alebo väzbu,

v ktorej sú účinné látky (a) a (b) prítomné v každom prípade vo voľnej forme alebo vo forme farmaceuticky prijateľnej soli, a prípadne aspoň jeden farmaceuticky prijateľný nosič; na súbežné, oddelené alebo postupné použitie.

2. Kombinácia podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje derivát epothilonu všeobecného vzorca (I), v ktorom A znamená O, R znamená nižšiu alkylovú skupinu alebo atóm vodíka a Z znamená O alebo väzbu.

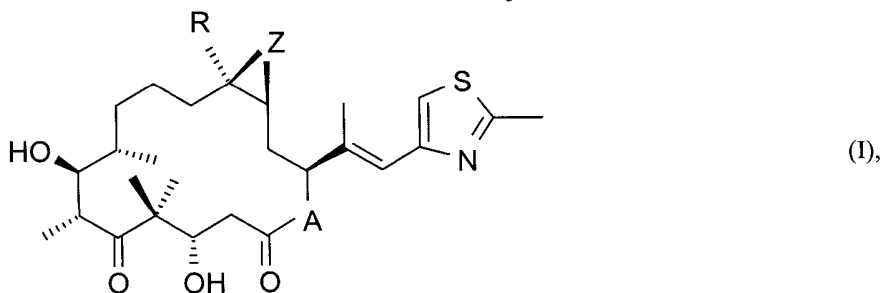
3. Kombinácia podľa nároku 1 alebo 2, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že protihnačkovým činidlom je DPP-IV inhibítor.

4. Kombinácia podľa nároku 1 alebo 2, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že protihnačkovým činidlom je prírodný opiát, syntetický opiát, bizmutsalsalicylát, lanreotid, vapreotid, octreotid, COX2 inhibítor, antagonist motilínu, kaolín, glutamín, talidomid, pektín alebo berberín, alebo ich farmaceuticky prijateľná soľ.

5. Farmaceutická kompozícia, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje množstvo, ktoré je spoločne terapeuticky účinné proti proliferatívnemu ochoreniu, kombinácie podľa ľubovoľného z nárokov 1 až 3 a aspoň jeden farmaceuticky prijateľný nosič.

6. Použitie kombinácie podľa ľubovoľného z nárokov 1 až 4 na prípravu liečiva na liečenie proliferatívneho ochorenia.

7. Použitie protihnačkového činidla v kombinácii s derivátom epothilonu všeobecného vzorca (I)



v ktorom

A znamená O alebo skupinu NR^N , kde

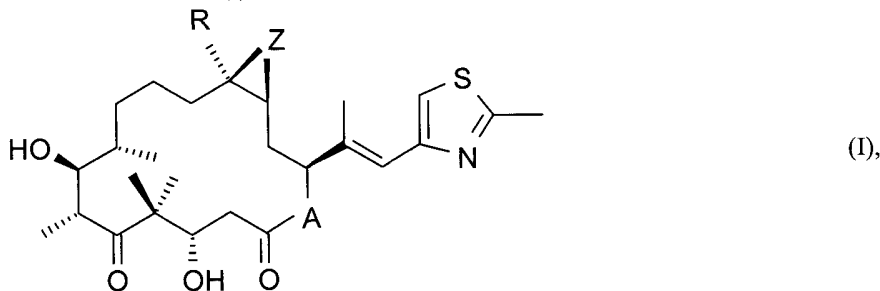
R^N znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu najviac 7 atómov uhlíka,

R znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu najviac 7 atómov uhlíka, a

Z znamená O alebo väzbu,

na prípravu liečiva na liečenie proliferatívneho ochorenia.

8. Obchodné balenie, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že obsahuje (a) protihnačkové činidlo a (b) derivát epothilonu všeobecného vzorca (I)



v ktorom

A znamená O alebo skupinu NR^N , kde

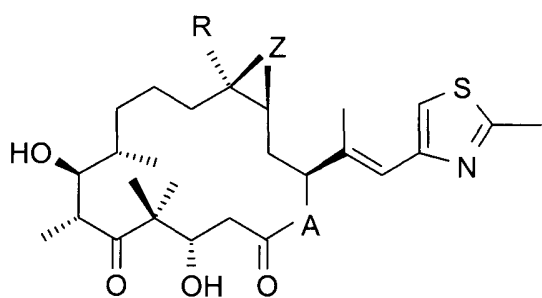
R^N znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu najviac 7 atómov uhlíka,

R znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu najviac 7 atómov uhlíka, a

Z znamená O alebo väzbu,

spolu s pokynmi na jeho súbežné, oddelené alebo postupné použitie pri liečení proliferatívneho ochorenia.

9. Kombinovaný prípravok, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje (a) jednu alebo viac jednotkových dávkovacích foriem protihnačkového činidla a (b) jednu alebo viac jednotkových dávkovacích foriem derivátu epothilonu všeobecného vzorca (I)



(I),

v ktorom

A znamená O alebo skupinu NR^{N} , kde R^{N} znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu najviac 7 atómov uhlíka,

R znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu najviac 7 atómov uhlíka, a

5 Z znamená O alebo väzbu,

vo voľnej forme alebo vo forme farmaceuticky prijateľnej soli.