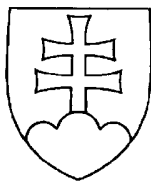


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: **5. 3. 2002**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/275 801**
60/316 395
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **14. 3. 2001**
31. 8. 2001
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US, US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **3. 8. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **8/2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US02/06746**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/072085**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1108-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

A61K 31/335

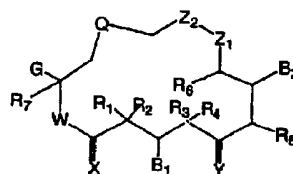
(71) Prihlasovateľ: **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, Princeton, NJ, US;**

(72) Pôvodca: **Lee Francis Y. F., Yardley, PA, US;**

(74) Zástupca: **Tomeš Pavol, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Kombinácia analógov epitolónu a chemoterapeutických činidiel na liečenie proliferatívnych ochorení**

(57) Anotácia:
Synergická kombinácia vhodná na liečenie a prevenciu proliferatívnych porúch obsahuje aspoň jedno antiproliferačné činidlo a zlúčeninu všeobecného vzorca (I).



(I)

KOMBINÁCIA ANALÓGOV EPOTILÓNU A CHEMOTERAUPETICKÝCH ČINIDIEL NA LIEČENIE PROLIFERAČNÝCH OCHORENÍ

Oblasť techniky

Predmetný vynález sa týka oblasti onkológie a zlepšených chemoterapeutických režimov.

Doterajší stav techniky

Všetky odkazy na články v odbornej literatúre, ako i na zverejnené patentové dokumenty uvedené v nasledujúcich odstavcoch sú v celom svojom rozsahu zahrnuté v tomto texte ako odkazový materiál.

Národný inštitút pre rakovinu (National Cancer Institute) odhaduje, že len v Spojených štátoch amerických je v priebehu svojho života 1 až 3 milióny ľudí postihnutých rakovinovým ochorením. Okrem toho približne 50 až 60 percent ľudí postihnutých rakovinovým ochorením nakoniec tejto chorobe podľahne. Rozšírený výskyt tejto choroby len zdôrazňuje potrebu zlepšiť protirakovinové liečebné režimy slúžiacie na liečbu malígneho ochorenia.

Vďaka širokému spektru rôznych druhov rakovinových ochorení, ktoré je možné v dnešnej dobe pozorovať, bolo vyvinuté množstvo rôznych protirakovinových činidiel slúžiacich na likvidáciu rakoviny vo vnútri tela. Tieto zlúčeniny sa podávajú pacientom postihnutým rakovinovým bujením, pričom cieľom tohto podávania je likvidácia alebo akákoľvek inhibícia rastu malígnych buniek pri súčasnom zachovaní normálnych, zdravých buniek bez poškodenia. Protirakovinové činidlá sa klasifikujú na základe mechanizmu ich účinku.

Jeden typ chemoterapeutika sa označuje ako koordinačný komplex kovu. Predpokladá sa, že tento typ chemoterapeutika tvorí v jadrách buniek predovšetkým spojovacie väzby medzi dvoma reťazcami DNA, čím bráni bunkovej replikácii. Výsledkom tohto mechanizmu je skutočnosť, že dochádza najprv k potlačeniu rastu

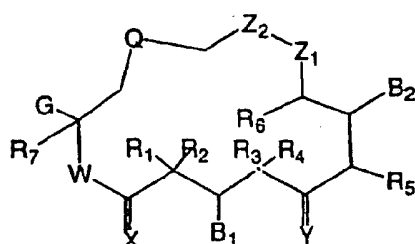
nádoru a následne ku zvráteniu tohto rastu. Ďalší typ chemoterapeutika sa označuje ako alkylačné činidlo. Tieto zlúčeniny účinkujú prostredníctvom inzercie cudzorodých kompozícií alebo molekúl do DNA deliacich sa rakovinových buniek. Výsledkom prítomnosti týchto cudzorodých skupín je skutočnosť, že dochádza k porušeniu normálnej funkcie rakovinových buniek a k zabráneniu proliferácie. Ďalší typ chemoterapeutika sa označuje ako antineoplastické činidlo. Tento druh činidla bráni, zabíja alebo blokuje rast a šírenie rakovinových buniek. Skupina ďalších typov protirakovinových činidiel zahŕňa nesteroidné inhibítory aromatázy, bifunkčné alkylačné činidlá atď.

Paclitaxel predstavuje jednu z hlavných tried antimikrotubulových činidiel, ktoré podporujú polymerizáciu tubulínu a pravdepodobne mitotickú zástavu v priebehu delenia buniek. Bolo preukázané, že taxol7 (paclitaxel) vykazuje *in vivo* vynikajúcu protinádorovú aktivitu a táto látka sa používa na liečbu rôznych druhov rakoviny, vrátane rakoviny prsníka, rakoviny vaječníkov a rakoviny pľúc. Nanešťastie dochádza u mnohých nádorov k vyvinutiu rezistencie voči paclitaxelu.

Pri vývoji tohto vynálezu sa zistilo, že analógy epotilónu pri použití v kombinácii s niektorými bežnými chemoterapeutickými činidlami vykazujú synergický účinok. Cieľom tohto vynálezu je opísať účinnú kombináciu chemoterapeutických režimov na liečenie proliferatívnych ochorení, pri ktorých sa analógy epotilónu kombinujú s inými antineoplastickými činidlami.

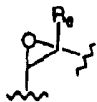
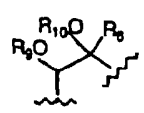
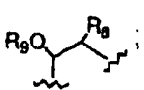
Podstata vynálezu

Predmetom tohto vynálezu je synergický spôsob liečenia anti-proliferatívnych ochorení, vrátane rakoviny, ktorý zahŕňa podávanie cicavcovi, ktorý potrebuje takúto liečbu, synergicky, terapeuticky účinného množstva (1) aspoň jedného antiproliferatívneho činidla a (2) zlúčeniny všeobecného vzorca (I)

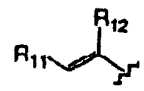
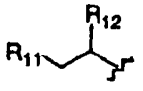
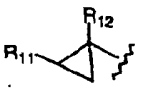
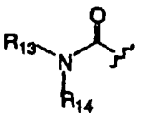


(I)

kde

Q je vybraná zo skupiny zahrňujúcej skupinu , skupinu , skupinu , skupinu , skupinu , a skupinu ;

G je vybraná zo skupiny zahrňujúcej alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, arylovú skupinu, substituovanú arylovú skupinu, heterocyklickú skupinu,

skupinu , skupinu , skupinu , skupinu  a skupinu ;

W je atóm kyslíka alebo skupina NR_{15} ;

X je atóm kyslíka alebo atóm vodíka, atóm vodíka;

Y je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm kyslíka; atóm vodíka, skupinu OR_{16} ; skupinu OR_{17} , skupinu OR_{17} ; skupinu NOR_{18} ; atóm vodíka, skupinu NHOR_{19} ; atóm vodíka, skupinu $\text{NR}_{20}\text{R}_{21}$; atóm vodíka, atóm vodíka; a skupinu CHR_{22} ; pričom dvojica skupín OR_{17} , OR_{17} môže predstavovať cyklickú ketalovú skupinu;

Z_1 a Z_2 sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny zahrňujúcej skupinu CH_2 , atóm kyslíka, skupinu NR_{23} , atóm síry a skupinu SO_2 , pričom iba jedna zo skupín Z_1 a Z_2 môže predstavovať heteroatóm;

B_1 a B_2 sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny zahrňujúcej skupinu OR_{24} , skupinu OCOR_{25} a skupinu $\text{O-C(=O)-NR}_{26}\text{R}_{27}$, a pokiaľ skupina B_1 predstavuje atóm vodíka a Y predstavuje hydroxylovú skupinu, atóm vodíka, môžu uvedené dve skupiny tvoriť šesťčlenný cyklický ketal alebo acetal;

D je vybraná zo skupiny zahrňujúcej skupinu $\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$, skupinu $\text{NR}_{30}\text{COR}_{31}$ a nasýtený heterocyklus;

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_{13} , R_{14} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{26} a R_{27} sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu a arylovú skupinu, pričom pokiaľ skupiny R_1 a R_2 predstavujú alkylové skupiny, môžu byť spolu spojené za vzniku cykloalkylovej skupiny a pokiaľ skupiny R_3 a R_4 predstavujú alkylové skupiny, môžu byť spolu spojené za vzniku cykloalkylovej skupiny;

R_9 , R_{10} , R_{16} , R_{17} , R_{24} , R_{25} a R_{31} sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, alkylovú skupinu a substituovanú alkylovú skupinu;

R_8 , R_{11} , R_{12} , R_{28} , R_{30} , R_{32} a R_{33} sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, arylovú skupinu, substituovanú arylovú skupinu, cykloalkylovú skupinu a heterocyklylovú skupinu;

R_{15} , R_{23} a R_{29} sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, arylovú skupinu, substituovanú arylovú skupinu, cykloalkylovú skupinu, heterocyklylovú skupinu, skupinu $\text{R}_{32}\text{C}=\text{O}$, skupinu R_{33}SO_2 , hydroxylovú skupinu, O-alkylovú skupinu a O-substituovanú alkylovú skupinu; a

jej farmaceuticky prijateľné soli a hydráty, solváty alebo geometrické, optické a stereoizoméry uvedenej zlúčeniny;

s tou podmienkou, že sú vylúčené zlúčeniny, v ktorých

W a X obe predstavujú atómy kyslíka; a

R_1 , R_2 a R_7 predstavujú atómy vodíka; a

R_3 , R_4 a R_6 predstavujú metylové skupiny; a

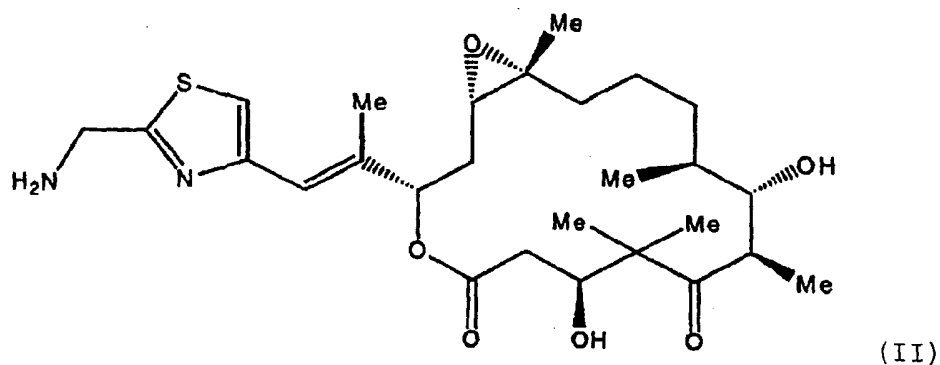
R_8 predstavuje atóm vodíka alebo metylovú skupinu; a

Z_1 a Z_2 predstavujú skupiny CH_2 ; a

G je 1-metyl-2-(substituovaný-4-tiazolyl)etenyllová skupina; a

Q má vyššie uvedený význam.

Všeobecný vzorec (II) znázorňuje ďalší príklad epotilónu, ktorý je vhodný na použitie pri spôsoboch a v kompozíciách podľa predmetného vynálezu:

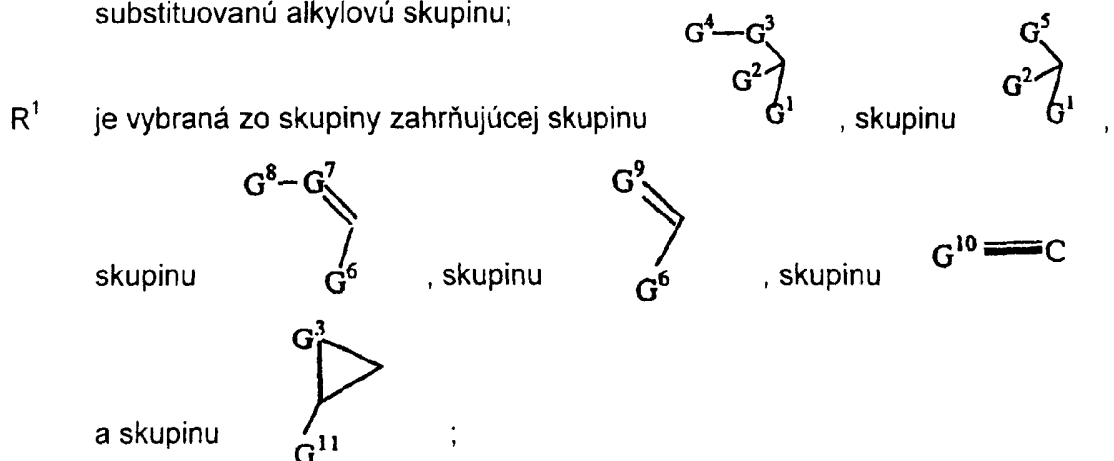


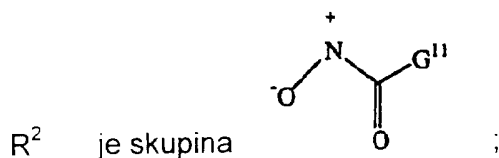
kde

P-Q predstavuje atóm uhlíka, dvojitú väzbu medzi atómami uhlíka alebo epoxidovú skupinu;



R je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, alkylovú skupinu a substituovanú alkylovú skupinu;





G^1 je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, atóm halogénu, kyanoskupinu, alkylovú skupinu a substituovanú alkylovú skupinu;

G^2 je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, alkylovú skupinu a substituovanú alkylovú skupinu;

G^3 je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm kyslíka, atóm síry a skupinu NZ^1 ;

G^4 je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, skupinu OZ^2 , skupinu NZ^2Z^3 , skupinu $Z^2C=O$, skupinu Z^4SO_2 a prípadne substituovanú glykozylovú skupinu;

G^5 je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm halogénu, azidoskupinu (N_3), skupinu NCS , tioskupinu (SH), kyanoskupinu (CN), izokyanoskupinu (NC), skupinu $N(Z^1)_3^+$ a heteroarylovú skupinu;

G^6 je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu (CF_3), skupinu OZ^5 , skupinu SZ^5 a skupinu NZ^5Z^6 ;

G^7 predstavuje skupinu CZ^7 alebo atóm dusíka;

G^8 je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, atóm halogénu, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, skupinu OZ^{10} , skupinu SZ^{10} , skupinu $NZ^{10}Z^{11}$;

G^9 je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm kyslíka, atóm síry, skupinu $-NH-NH-$ a skupinu $-N=N-$;

G^{10} predstavuje atóm dusíka alebo skupinu CZ^{12} ;

G^{11} je vybraná zo skupiny zahrňujúcej aminoskupinu (NH_2), substituovanú aminoskupinu, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, arylovú skupinu a substituovanú arylovú skupinu;

Z^1 , Z^6 , Z^9 a Z^{11} sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, acylovú skupinu a substituovanú acylovú skupinu;

Z^2 je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, arylovú skupinu, substituovanú arylovú skupinu a heterocyklus;

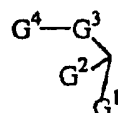
Z^3 , Z^5 , Z^8 a Z^{10} sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, acylovú skupinu, substituovanú acylovú skupinu, arylovú skupinu a substituovanú arylovú skupinu;

Z^4 je vybraná zo skupiny zahrňujúcej alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, arylovú skupinu, substituovanú arylovú skupinu a heterocyklus;

Z^7 je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, atóm halogénu, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, arylovú skupinu, substituovanú arylovú skupinu, skupinu OZ^8 , skupinu SZ^8 a skupinu NZ^8Z^9 ; a

Z^{12} je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, atóm halogénu, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, arylovú skupinu a substituovanú arylovú skupinu;

s podmienkou, že pokiaľ R^1 predstavuje skupinu G^1 , G^2 , G^3 a G^4 mať súčasne nasledujúci význam:



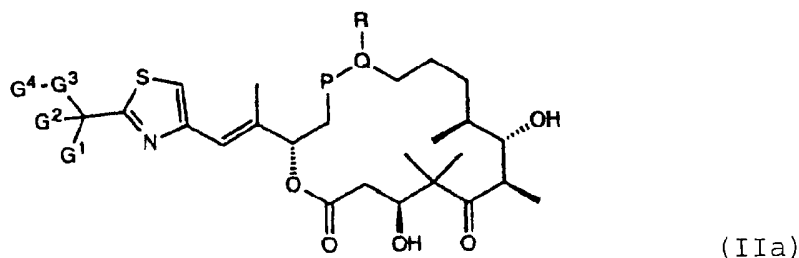
, nemôžu skupiny

G^1 a G^2 predstavujú atómy vodíka,

G^3 predstavuje atóm kyslíka a

G^4 predstavuje atóm vodíka alebo skupinu $Z^2C=O$, v ktorej skupina Z^2 predstavuje alkylovú skupinu.

Výhodnou zlúčeninou všeobecného vzorca (II) podľa predmetného vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca (IIa)



v ktorom jednotlivé symboly majú nasledovný význam:

P-Q predstavuje atóm uhlíka, dvojitú väzbu medzi atómami uhlíka alebo epoxidovú skupinu;

R predstavuje atóm vodíka alebo metylovú skupinu;

G^1 je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu a atóm halogénu;

G^2 je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, alkylovú skupinu a substituovanú alkylovú skupinu;

G^3 je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm kyslíka, atóm síry a skupinu NZ^1 , v ktorej skupina Z^1 predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, acylovú skupinu alebo substituovanú acylovú skupinu; a

G^4 je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, skupinu OZ^2 , skupinu NZ^2Z^3 , skupinu $Z^2C=O$, skupinu Z^4SO_2 a prípadne substituovanú glykozylovú skupinu, pričom skupina Z^2 predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, arylovú skupinu, substituovanú arylovú skupinu alebo heterocyklickú skupinu,

skupina Z^3 predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, acylovú skupinu alebo substituovanú acylovú skupinu a

skupina Z^4 predstavuje alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, arylovú skupinu, substituovanú arylovú skupinu alebo heterocyklickú skupinu;

s podmienkou, že skupiny G^1 , G^2 , G^3 a G^4 nemôžu mať súčasne nasledujúci význam:

G^1 a G^2 predstavujú atómy vodíka,

G^3 predstavuje atóm kyslíka a

G^4 predstavuje atóm vodíka alebo skupinu $Z^2C=O$, v ktorej skupina Z^2 predstavuje alkylovú skupinu.

Obzvlášť výhodnou zlúčeninou všeobecného vzorca (II) je
 $[1S-[1R^*,3R^*(E),7R^*,10S^*,11R^*,12R^*,16S^*]]-3-[2-[2-(aminometyl)-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-diól$ (zlúčenina 4) a jeho farmaceuticky prijateľné soli.

Skupina vhodných anti-proliferačných činidiel na použitie pri spôsoboch podľa predmetného vynálezu zahŕňa alkylačné činidlá (ktorých skupina zahŕňa dusíkové yperity, etylénimínové deriváty, alkylsulfonáty, nitrozomočoviny a triazény, bez obmedzenia na uvedené príklady): uracilový yperit, chlormetin, cyklofosfamid (cytoxan[®]), ifosfamid, melfalan, chlorambucil, pipobroman, trietylénmelamín, trietyléntiofosforamín, busulfan, carmustin, lomustin, streptozocin, dacarbazin a temozolomid; antimetabolity (ktorých skupina zahŕňa antagonisty kyseliny listovej, analógy pyrimidínu, analógy purínu a inhibitory adenozíndeaminázy, bez obmedzenia na uvedené príklady), metotrexat, 5-fluóruracil, floxuridin, cytarabine, 6-merkaptopurín, 6-tioguanín, fluadarabinfofát, pentostatín a gemcitabin; prírodné látky a ich deriváty (ako sú napríklad vinkové alkaloidy, protinádorové antibiotiká, enzýmy, lymfokíny a epipodofylotoxíny): vinblastin, vincristin, vindesin, bleomycín,

dactinomycín, daunorubicín, doxorubicín, epirubicín, idarubicín, Ara-C, paclitaxel (paclitaxel je komerčne dostupný pod označením taxol[®]), mitramycín, deoxoformicín, mitomycín-C, L-asparaginázu, interferóny (predovšetkým IFN- α), etoposid a teniposid; navelben, CPT-11, anastrozol, letrozol, capecitabin, reloxafin, cyklofosfamid, ifosamid a droloxafin a ožarovanie.

Ďalej je predmetom tohto vynálezu farmaceutická kompozícia na synergickú liečbu rakoviny, ktorá zahŕňa aspoň jedno anti-proliferačné činidlo a zlúčeninu všeobecného vzorca (I) a/alebo (II) a farmaceuticky prijateľný nosič.

Vo výhodnom uskutočnení tohto vynálezu sa uvedené anti-proliferačné činidlo podáva simultánne s, pred alebo po podaní zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a/alebo (II).

Prehľad obrázkov na výkresoch

Na obrázku 1 je znázornené spektrum cytotoxicity zlúčeniny 1 proti rôznym líniam nádorových buniek, ktoré bolo stanovené Testom rôznych onkologických buniek (Oncology Diverse Cell Assay). Stĺpcové grafy v pravej časti obrázku znázorňujú hodnoty IC₅₀ pre bunkové línie uvedené v ľavej časti obrázku (v smere zhora nadol).

Na obrázku 2 je znázornený časový priebeh mitotickej blokády vyvolanej inkubáciou buniek HCT116 v prítomnosti 7,5 nM zlúčeniny 1.

Na obrázkoch 3A a 3B je dvojica grafov znázorňujúcich synergický účinok pri kombinácii chemoterapie s použitím zlúčeniny 2 a zlúčeniny 1. Synergický účinok bol dosiahnutý pri určitom rozmedzí koncentrácií zlúčeniny 1 a zlúčeniny 2, pričom sa zdá, že tento synergický účinok nie je závislý od konkrétnej koncentrácie každého činidla, ktoré sa používa v danej kombinácii. V prípade zlúčeniny 2 došlo tak pri použití 0,33 μ M (pozri obr. 3A), ako aj pri použití 0,11 μ M (pozri obr. 3B) k vyvolaniu synergickej interakcie s rôznymi koncentraciami zlúčeniny 1. Pri týchto experimentoch bola prvých 10 hodín liečby podávaná zlúčenina 1 a následne bola

ďalších 20 hodín liečby podávaná zlúčenina 2.

Na obrázku 4 je graf znázorňujúci porovnanie protinádorového účinku zlúčeniny 1 a paclitaxelu na modeli ľudského karcinómu vaječníkov scPat-7.

Na obrázku 5 je graf znázorňujúci porovnanie protinádorového účinku orálneho podávania zlúčeniny 1 a intravenózneho podávania paclitaxelu na modeli ľudského karcinómu vaječníkov Pat-7.

Na obrázku 6 je graf znázorňujúci závislosť protinádorového účinku zlúčeniny 1 od režimu podávania na modeli ľudského karcinómu vaječníkov A2780.

Na obrázku 7 je graf demonštrujúci terapeutický synergický účinok *in vivo* na ľudské nádorové xenoimplantáty (ľudského karcinómu čreva HCTVM46), ktoré sú odolné voči mnohým rôznym liečivám, u holých myší, pričom tento účinok bol dosiahnutý po kombinácii chemoterapie s použitím zlúčeniny 2 a zlúčeniny 1. Zlúčenina 1 bola podaná intravenózne (iv) 24 hodín pred intraperitoneálnym (ip) podaním zlúčeniny 2. Dáta uvádzajú maximálne tolerované dávky pri rôznych režimoch podávania: samotná zlúčenina 1 (15 miligramov/kilogram, q4dx3), samotná zlúčenina 2 (400 miligramov/kilogram, q4dx3), kombinácia (zlúčenina 1 v dávke 6 miligramov/kilogram s následným podaním zlúčeniny 2 v dávke 400 miligramov/kilogram).

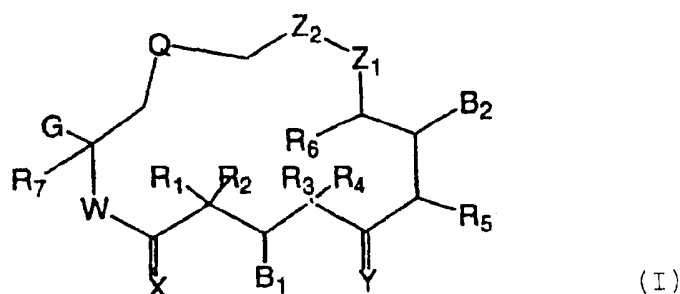
Na obrázku 8 je znázornená závislosť *in vivo* účinku kombinácie zlúčeniny 1 a zlúčeniny 2 proti ľudským nádorovým xenoimplantátom (ľudského karcinómu čreva HCTVM46), ktoré sú odolné voči mnohým rôznym liečivám a ktoré rástli v tele holých myší, od režimu podávania tejto kombinácie. Na rozdiel od vyššie opísaných režimov podávania neviedlo v tomto prípade podanie zlúčeniny 2 v jednodňovom predstihu pred zlúčeninou 1 k vyvolaniu terapeutického synergetického účinku. Dáta uvádzajú maximálne tolerované dávky pri rôznych režimoch podávania: samotná zlúčenina 1 (10 miligramov/kilogram, q4dx3), samotná zlúčenina 2 (400 miligramov/kilogram, q4dx3), kombinácia (zlúčenina 2 v dávke 300 miligramov/kilogram s následným podaním zlúčeniny 1 v dávke 10 miligramov/kilogram).

Predmetom tohto vynálezu sú teda spôsoby presne stanoveného podávania analógov epotilónu v synergickej kombinácii/v synergických kombináciách s aspoň jedným ďalším anti-neoplastickým činidlom na liečenie a prevenciu proliferatívnych ochorení.

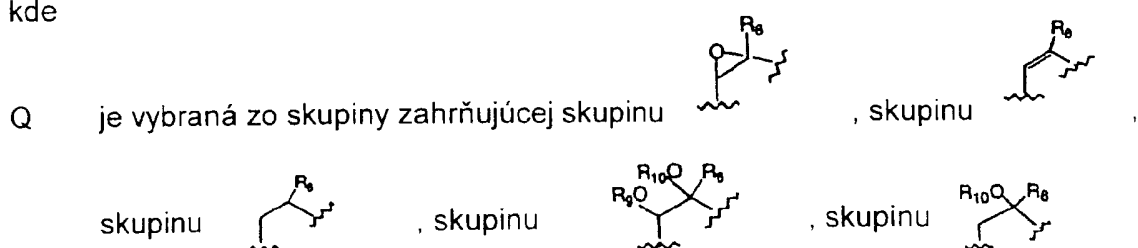
Epotilóny na podobňujú biologické účinky taxolu (pozri publikáciu Bollag a spolupracovníci, *Cancer Research*, **1995**, 55, 2325) a v kompetičných štúdiách sa správajú ako kompetitívne inhibitory viazania taxolu k mikrotubulom. Avšak výraznou výhodou epotilónov oproti taxolu je, že epotilóny vykazujú v porovnaní s taxolom omnoho nižší pokles účinnosti oproti bunkovej línii odolnej voči rôznym liečivám (pozri publikáciu Bollag a spolupracovníci (1995)). Okrem toho sú epotilóny exportované P-glykoproteínom z buniek s výrazne nižšou účinnosťou ako taxol (pozri publikáciu Gerth a spolupracovníci (1996)).

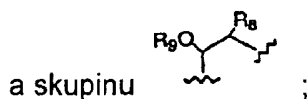
Vo výhodnom uskutočnení teda chemoterapeutická metóda podľa tohto vynálezu zahŕňa podávanie analógu epotilónu všeobecného vzorca (I) a/alebo (II) v kombinácii s ďalšími protirakovinovými činidlami. Analógy epotilónu opísané v tomto texte vykazujú pri použití v kombinácii s aspoň jedným ďalším protirakovinovým činidlom vyšší cytotoxický účinok.

Výhodným analógom epotilónu na použitie pri spôsoboch podľa predmetného vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca (I)

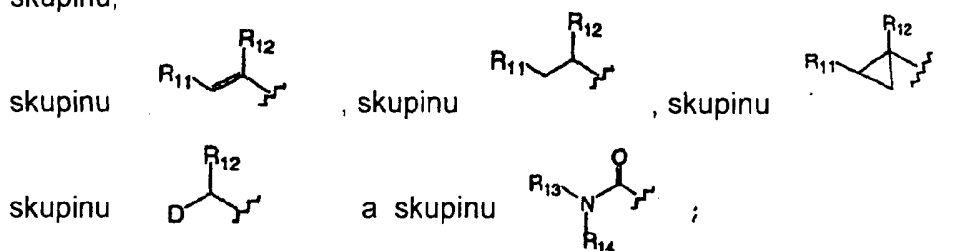


kde





- G je vybraná zo skupiny zahrňujúcej alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, arylovú skupinu, substituovanú arylovú skupinu, heterocyklickú skupinu,



- W je atóm kyslíka alebo skupina NR_{15} ;

- X je atóm kyslíka alebo atóm vodíka, atóm vodíka;

- Y je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm kyslíka; atóm vodíka, skupinu OR_{16} , skupinu OR_{17} , skupinu OR_{17} ; skupinu NOR_{18} ; atóm vodíka, skupinu NHOR_{19} ; atóm vodíka, skupinu $\text{NR}_{20}\text{R}_{21}$; atóm vodíka, atóm vodíka; a skupinu CHR_{22} ; pričom dvojica skupín OR_{17} , OR_{17} môže predstavovať cyklickú ketalovú skupinu;

- Z_1 a Z_2 sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny zahrňujúcej skupinu CH_2 , atóm kyslíka, skupinu NR_{23} , atóm síry a skupinu SO_2 , pričom iba jedna zo skupín Z_1 a Z_2 môže predstavovať heteroatóm;

- B_1 a B_2 sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny zahrňujúcej skupinu OR_{24} , skupinu OCOR_{25} a skupinu $\text{O-C(=O)-NR}_{26}\text{R}_{27}$, a pokiaľ skupina B_1 predstavuje atóm vodíka a Y predstavuje hydroxylovú skupinu, atóm vodíka, môžu uvedené dve skupiny tvoriť šesťčlenný cyklický ketal alebo acetal;

- D je vybraná zo skupiny zahrňujúcej skupinu $\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$, skupinu $\text{NR}_{30}\text{COR}_{31}$ a nasýtený heterocyklus;

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_{13} , R_{14} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{26} a R_{27} sú nezávisle od

seba vybrané zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu a arylovú skupinu, pričom pokiaľ skupiny R_1 a R_2 predstavujú alkylové skupiny, môžu byť spolu spojené za vzniku cykloalkylovej skupiny a pokiaľ skupiny R_3 a R_4 predstavujú alkylové skupiny, môžu byť spolu spojené za vzniku cykloalkylovej skupiny;

R_9 , R_{10} , R_{16} , R_{17} , R_{24} , R_{25} a R_{31} sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, alkylovú skupinu a substituovanú alkylovú skupinu;

R_8 , R_{11} , R_{12} , R_{28} , R_{30} , R_{32} a R_{33} sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, arylovú skupinu, substituovanú arylovú skupinu, cykloalkylovú skupinu a heterocyklylovú skupinu;

R_{15} , R_{23} a R_{29} sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, arylovú skupinu, substituovanú arylovú skupinu, cykloalkylovú skupinu, heterocyklylovú skupinu, skupinu $R_{32}C=O$, skupinu $R_{33}SO_2$, hydroxylovú skupinu, O-alkylovú skupinu a O-substituovanú alkylovú skupinu; a

jej farmaceuticky prijateľné soli a hydráty, solváty alebo geometrické, optické stereoizoméry uvedenej zlúčeniny;

s tou podmienkou, že sú vylúčené zlúčeniny, v ktorých

W a X predstavujú obe atómy kyslíka; a

R_1 , R_2 a R_7 predstavujú atómy vodíka; a

R_3 , R_4 a R_6 predstavujú metylové skupiny; a

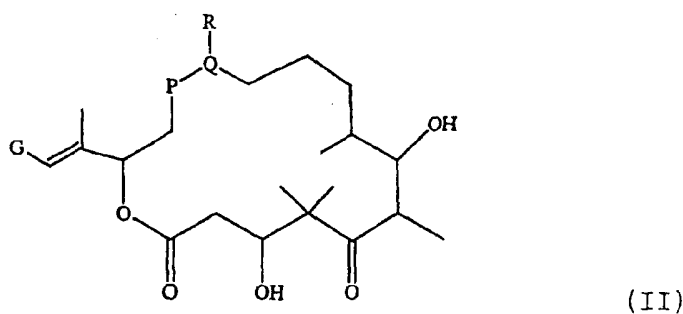
R_8 predstavuje atóm vodíka alebo metylovú skupinu; a

Z_1 a Z_2 predstavujú skupiny CH_2 ; a

G je 1-metyl-2-(substituovaný-4-tiazolyl)etenyllová skupina; a

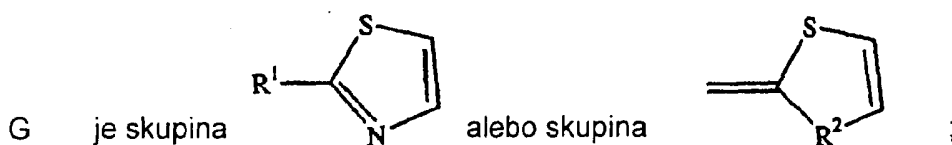
Q má vyššie uvedený význam.

Ďalším výhodným epitolónom na použitie podľa predmetného vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca (II):

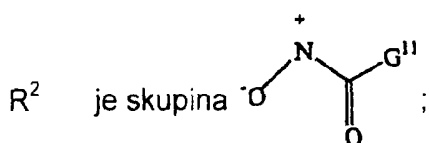
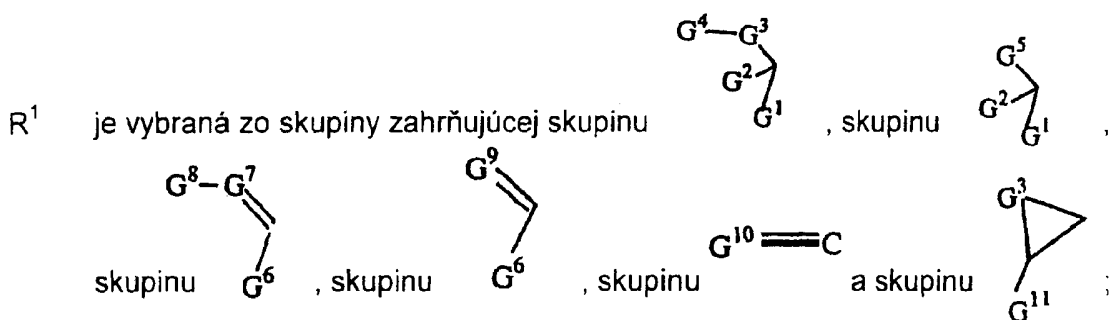


kde

P-Q predstavuje atóm uhlíka, dvojité väzby medzi atómami uhlíka alebo epoxidovú skupinu;



R je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, alkylovú skupinu a substituovanú alkylovú skupinu;



G¹ je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, atóm halogénu, kyanoskupinu, alkylovú skupinu a substituovanú alkylovú skupinu;

- G^2 je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, alkylovú skupinu a substituovanú alkylovú skupinu;
- G^3 je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm kyslíka, atóm síry a skupinu NZ^1 ;
- G^4 je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, skupinu OZ^2 , skupinu NZ^2Z^3 , skupinu $Z^2C=O$, skupinu Z^4SO_2 a prípadne substituovanú glykozylovú skupinu;
- G^5 je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm halogénu, azidoskupinu (N_3), skupinu NCS, tioskupinu (SH), kyanoskupinu (CN), izokyanoskupinu (NC), skupinu $N(Z^1)_3^+$ a heteroarylovú skupinu;
- G^6 je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu (CF_3), skupinu OZ^5 , skupinu SZ^5 a skupinu NZ^5Z^6 ;
- G^7 predstavuje skupinu CZ^7 alebo atóm dusíka;
- G^8 je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, atóm halogénu, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, skupinu OZ^{10} , skupinu SZ^{10} , skupinu $NZ^{10}Z^{11}$;
- G^9 je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm kyslíka, atóm síry, skupinu -NH-NH- a skupinu -N=N-;
- G^{10} predstavuje atóm dusíka alebo skupinu CZ^{12} ;
- G^{11} je vybraná zo skupiny zahrňujúcej aminoskupinu (NH_2), substituovanú aminoskupinu, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, arylovú skupinu a substituovanú arylovú skupinu;

Z^1 , Z^6 , Z^9 a Z^{11} sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, acylovú skupinu a

substituovanú acylovú skupinu;

Z^2 je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, arylovú skupinu, substituovanú arylovú skupinu a heterocyklus;

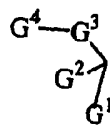
Z^3 , Z^5 , Z^8 a Z^{10} sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, acylovú skupinu, substituovanú acylovú skupinu, arylovú skupinu a substituovanú arylovú skupinu;

Z^4 je vybraná zo skupiny zahrňujúcej alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, arylovú skupinu, substituovanú arylovú skupinu a heterocyklus;

Z^7 je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, atóm halogénu, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, arylovú skupinu, substituovanú arylovú skupinu, skupinu OZ^8 , skupinu SZ^8 a skupinu NZ^8Z^9 ; a

Z^{12} je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, atóm halogénu, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, arylovú skupinu a substituovanú arylovú skupinu;

s podmienkou, že pokiaľ R^1 predstavuje skupinu



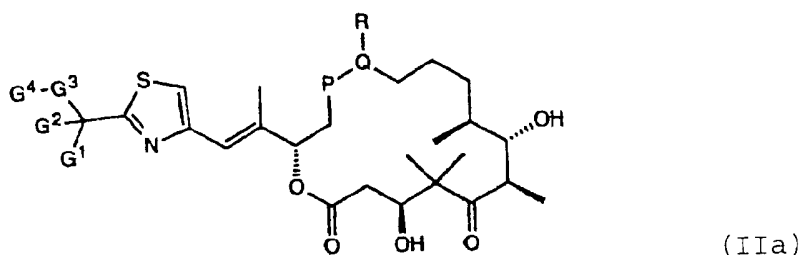
, nemôžu skupiny G^1 , G^2 , G^3 a G^4 mať súčasne nasledujúci význam:

G^1 a G^2 predstavujú atómy vodíka,

G^3 predstavuje atóm kyslíka a

G^4 predstavuje atóm vodíka alebo skupinu $Z^2C=O$, v ktorej skupina Z^2 predstavuje alkylovú skupinu.

Výhodnou zlúčeninou všeobecného vzorca (II) podľa tohto vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca (IIa)



v ktorom jednotlivé symboly majú nasledovný význam:

P-Q predstavuje atóm uhlíka, dvojitú väzbu medzi atómami uhlíka alebo epoxidovú skupinu;

R predstavuje atóm vodíka alebo metylovú skupinu;

G¹ je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu a atóm halogénu;

G² je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, alkylovú skupinu a substituovanú alkylovú skupinu;

G³ je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm kyslíka, atóm sýry a skupinu NZ¹, v ktorej skupina Z¹ predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, acylovú skupinu alebo substituovanú acylovú skupinu; a

G⁴ je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, skupinu OZ², skupinu NZ²Z³, skupinu Z²C=O, skupinu Z⁴SO₂ a prípadne substituovanú glykozylovú skupinu, pričom skupina Z² predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, arylovú skupinu, substituovanú arylovú skupinu alebo heterocyklickú skupinu,

skupina Z³ predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, acylovú skupinu alebo substituovanú acylovú skupinu a

skupina Z^4 predstavuje alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, arylovú skupinu, substituovanú arylovú skupinu alebo heterocyklickú skupinu;

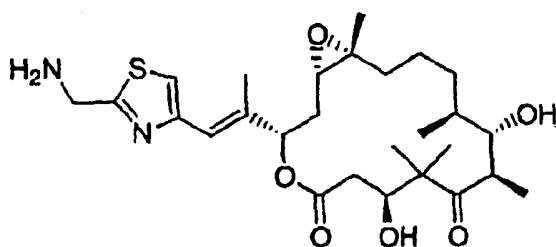
s podmienkou, že skupiny G^1 , G^2 , G^3 a G^4 nemôžu mať súčasne nasledujúci význam:

G^1 a G^2 predstavujú atómy vodíka,

G^3 predstavuje atóm kyslíka a

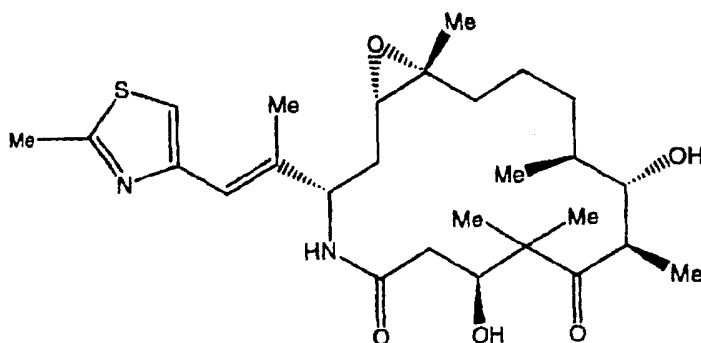
G^4 predstavuje atóm vodíka alebo skupinu $Z^2C=O$, v ktorej skupina Z^2 predstavuje alkylovú skupinu.

Ďalšou výhodnou zlúčeninou všeobecného vzorca (II) je [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(aminometyl)-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión (zlúčenina 4) a jeho farmaceuticky prijateľné soli. Štruktúru tejto výhodnej zlúčeniny (zlúčeniny 4) je možné vyjadriť nasledujúcim štruktúrnym vzorcom:



zlúčenina 4

Výhodnou zlúčeninou všeobecného vzorca (I) je [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)-etenyl]-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión (zlúčenina 1) a jeho farmaceuticky prijateľné soli. Štruktúru tejto výhodnej zlúčeniny (zlúčeniny 1) je možné vyjadriť nasledujúcim štruktúrnym vzorcom:



zlúčenina 1

Pri opise zlúčenín podľa predmetného vynálezu sa výrazom "nižšia alkylová skupina" alebo "nižší alk" (ako časť označenia inej skupiny) rozumie nesubstituovaná alkylová skupina obsahujúca od 1 do 6 atómov uhlíka, výhodne od 1 do 4 atómov uhlíka.

Výrazom "aralkylová skupina" alebo "aralkyl" sa v tomto texte rozumie arylová skupina viazaná priamo cez nižšiu alkylovú skupinu. Výhodnou aralkylovou skupinou je benzylová skupina.

Výrazom "arylová skupina" alebo "aryl" sa v tomto texte rozumie monocyklická alebo bicyklická aromatická uhľovodíková skupina obsahujúca v cyklickej časti od 6 do 12 atómov uhlíka. Ako príklad arylovej skupiny podľa tohto vynálezu je možné uviesť fenylovú skupinu, naftylovú skupinu a bifenylovú skupinu.

Výrazom "heterocyklická skupina" alebo "heterocyklo" sa v tomto texte rozumie plne nasýtená alebo nenasýtená, aromatická alebo nearomatická cyklická skupina, ktorou je 4- až 7-členný monocyklický, 7- až 11-členný bicyklický alebo 10- až 15-členný tricyklický kruhový systém, ktorý obsahuje aspoň jeden heteroatóm v kruhu obsahujúcom aspoň jeden atóm uhlíka. Každý kruh uvedenej heterocyklickej skupiny obsahujúci heteroatóm môže obsahovať 1, 2, 3 alebo 4 heteroatómy vybrané zo skupiny zahrňujúcej atóm dusíka, atóm kyslíka a atóm síry, pričom atómy dusíka a síry môžu byť taktiež prípadne oxidované a atóm dusíka môže byť taktiež prípadne kvarterizovaný. Uvedená heterocyklická skupina môže byť ku zvyšku molekuly viazaná ktorýmkoľvek heteroatómom alebo atómom uhlíka.

Ako príklad monocyklickej heterocyklickej skupiny je možné uviesť pyrolidinylovú skupinu, pyrolylovú skupinu, indolylovú skupinu, pyrazolylovú skupinu, oxetanylovú skupinu, pyrazolinylovú skupinu, imidazolylovú skupinu, imidazolinylovú skupinu, imidazolidinylovú skupinu, oxazolylovú skupinu, oxazolidinylovú skupinu, izoxazolinylovú 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, 2-oxopiperazinylovú skupinu, 2-oxopiperidinylovú skupinu, 2-oxopyrolidinylovú skupinu, 2-oxazepinylovú skupinu, azepinylovú skupinu, 4-piperidonylovú skupinu, pyridylovú skupinu, N-oxopyridylovú skupinu, pyrazinylovú skupinu, pyrimidinylovú skupinu, pyridazinylovú skupinu, tetrahydrotiopyranylovú skupinu, tetrahydropyranylovú skupinu, morfolinylovú skupinu, tiamorfolinylovú skupinu, tiamorfolinylsulfoxidovú skupinu, tetrahydrotiopyranylsulfónovú skupinu, tiamorfolinylsulfónovú skupinu, 1,3-dioxolanovú skupinu, tetrahydro-1,1-dioxotienylovú skupinu, dioxanylovú skupinu, izotiazolidinylovú skupinu, tietanylovú skupinu, tiiranylovú skupinu, triazinylovú skupinu, triazolylovú skupinu a pod.

Ako príklad bicyklickej heterocyklickej skupiny je možné uviesť benzotiazolylovú skupinu, benzoxazolylovú skupinu, benzotienylovú skupinu, chinolinylovú skupinu, chinoliny-N-oxidovú skupinu, tetrahydroizochinolinylovú skupinu, izochinolinylovú skupinu, benzimidazolylovú skupinu, benzopyranylovú skupinu, indolizinylovú skupinu, benzofurylovú skupinu, chromanylovú skupinu, kumarinylovú skupinu, cinolinylovú skupinu, chinoxalinylovú skupinu, indazolylovú skupinu, pyrolopyridylovú skupinu, furopyridinylovú skupinu (ako je furo[2,3-c]pyridinylová skupina, furo[3,1-b]pyridinylová skupina alebo furo[2,3-b]pyridinylová skupina), dihydroizoindolylovú skupinu, dihydrochinazolinylovú skupinu (ako je 3,4-dihydro-4-oxochinazolinylová skupina), benzizotiazolylovú skupinu, benzizoxazolylovú skupinu, benzodiazinylovú skupinu, benzofurazanylovú skupinu, benzotiopyranylovú skupinu, benzotriazolylovú skupinu, benzpyrazolylovú skupinu, dihydrobenzofurylovú skupinu, dihydrobenzotienylovú skupinu, dihydrobenzotiopyranylovú skupinu, dihydrobenzotiopyranylsulfónovú skupinu, dihydrobenzopyranylovú skupinu, indolinylovú skupinu, izochromanylovú skupinu, izoindolinylovú skupinu, naftyridinylovú skupinu, ftalazinylovú skupinu, piperonylovú

skupinu, purinylovú skupinu, pyridopyridylovú skupinu, chinazolinylovú skupinu, tetrahydrochinolinylovú skupinu, tienofurylovú skupinu, tienopyridylovú skupinu, tienotienylovú skupinu a pod.

Pokiaľ sa daná skupina označuje ako prípadne substituovaná, môže byť substituovaná jedným až piatimi, výhodne jedným až tromi substituentami, ako je atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, atóm jódu, trifluórometylová skupina, trifluórometoxyllová skupina, hydroxylová skupina, nižšia alkoxylová skupina, cykloalkoxylová skupina, heterocyklooxylová skupina, oxoskupina, nižšia alkanoylová skupina, aryloxylová skupina, nižšia alkanoyloxylová skupina, aminoskupina, nižšia alkylaminoskupina, arylaminoskupina, aralkylaminoskupina, cykloalkylaminoskupina, heterocykloaminoskupina, disubstituované amíny, v ktorých sú uvedené dva substituenty aminoskupiny nezávisle od seba vybrané zo skupiny zahrňujúcej nižšiu alkylovú skupinu, arylovú skupinu alebo aralkylovú skupinu, nižšia alkanoylaminoskupina, aroylaminoskupina, aralkanoylaminoskupina, substituovaná nižšia alkanoylaminoskupina, substituovaná arylaminoskupina, substituovaná aralkylanoylaminoskupina, tioskupina, nižšia alkyltioskupina, aryltioskupina, aralkyltioskupina, cykloalkyltioskupina, heterocyklotioskupina, nižšia alkyltionová skupina, aryltionová skupina, aralkyltionová skupina, nižšia alkylsulfonylová skupina, arylsulfonylová skupina, aralkylsulfonylová skupina, sulfónamidová skupina (ako je napríklad skupina SO_2NH_2), substituovaná sulfónamidová skupina, nitroskupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, karbamylová skupina (ako je napríklad skupina CONH_2), substituovaná karbamylová skupina (ako je napríklad CONH -nižšia alkylová skupina, CONH -arylová skupina, CONH -aralkylová skupina alebo prípady, keď dva substituenty na atóme dusíka sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny zahrňujúcej nižšiu alkylovú skupinu, arylovú skupinu alebo aralkylovú skupinu), nižšia alkoxykarbonylová skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, guanidínová skupina a heterocyklické skupiny (ako je napríklad indolylová skupina, imidazolylová skupina, furylová skupina, tienylová skupina, tiazolylová skupina, pyrolidylová skupina, pyridylová skupina, pyrimidylová skupina a pod.). Pokiaľ je v predchádzajúcom texte uvedené, že daný substituent je ďalej substituovaný, je tento substituovaný skupinou vybranou zo skupiny zahrňujúcej atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, atóm jódu, prípadne substituovanú nižšiu alkylovú skupinu, hydroxylovú skupinu, prípadne substituovanú nižšiu alkoxylovú skupinu, prípadne

substituovanú arylovú skupinu a prípadne substituovanú aralkylovú skupinu.

Do rozsahu predmetného vynálezu náležia i všetky stereoizoméry zlúčenín všeobecných vzorcov (I) a (II), a to tak vo forme zmesi, ako aj v čistej alebo v podstate čistej forme. Definícia zlúčenín všeobecného vzorca (I) tak zahŕňa všetky do úvahy prichádzajúce stereoizoméry a ich zmesi. Definície zlúčenín všeobecných vzorcov (I) a (II) zahŕňujú najmä racemické formy a izolované optické izoméry vykazujúce udávaný účinok.

Obzvlášť výhodným analógom epotilónu na použitie v spôsoboch podľa predmetného vynálezu je zlúčenina 1, ktorej chemický názov znie:

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]-heptadekán-5,9-diól. Ďalším výhodným analógom epotilónu je zlúčenina 4, ktorej chemický názov znie: [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(aminometyl)-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-heptadekán-5,9-diól.

Zlúčenina 1, ktorá je príkladom analógu epotilónu podľa predmetného vynálezu, je semisyntetickým analógom epotilónu a má podobný mechanizmus účinku ako paclitaxel (t.j. stabilizuje mikrotubuly). Avšak pri preklinických farmakologických štúdiách vykázala zlúčenina 1 výrazné zlepšenie oproti paclitaxelu v niektorých rozhodujúcich aspektoch. Zlúčenina 1 vykazuje veľmi výrazný a širokospektrálny protinádorový účinok proti modelom ľudských črevných nádorov, ktoré sú citlivé na paclitaxel (A2780, HCT116 a LS174T) a čo je dôležitejšie, rovnako proti modelom ľudských črevných nádorov, ktoré sú rezistentné na paclitaxel (HCT116/VM46), proti modelu karcinómu vaječníkov (Pat-7 a A2780Tax) a proti modelu karcinómu prsníka (Pat-21). Zlúčenina 1 je orálne účinná, pričom protinádorový účinok, ktorý sa dosiahne po orálnom podaní zlúčeniny 1, je porovnateľný s účinkom, ktorý sa dosiahne po parenterálnom podaní uvedeného liečiva. Tieto preklinické dáta týkajúce sa účinnosti sú známkou toho, že zlúčenina 1 vykazuje zlepšenú klinickú účinnosť u ochorení necitlivých i citlivých na taxol®.

Vo výhodnom uskutočnení predmetného vynálezu sa zlúčenina všeobecného

vzorca (I) a/alebo (II) podáva v spojení s aspoň jedným antineoplastickým činidlom.

Výraz "antineoplastické činidlo" sa v tomto texte používa ako synonymum k výrazu "chemoterapeutické činidlo" a/alebo k výrazu "anti-proliferačné činidlo" a označuje zlúčeniny, ktoré bránia množeniu rakovinových alebo hyperproliferačných buniek. Anti-proliferačné činidlá bránia množeniu rakovinových buniek tým, že (1) interferujú s bunkovou schopnosťou replikovať DNA a (2) tým, že vyvolávajú smrť a/alebo apoptózu rakovinových buniek.

Skupina tried zlúčenín, ktoré sa môžu použiť ako antiproliferačné cytotoxické činidlá podľa tohto vynálezu, zahŕňa:

Alkylačné činidlá (ktorých skupina zahŕňa dusíkové yperity, etylénimínové deriváty, alkylsulfonáty, nitrózomocoviny a triazény, bez obmedzenia na uvedené príklady): uracilový yperit, chlórmetin, cyklofosfamid (cytoxan®), ifosfamid, melfalan, chlorambucil, pipobroman, trietylénmelamín, trietyléntiofosforamín, busulfan, carmustin, lomustin, stroptozocin, dacarbazin a temozolomid.

Antimetabolity (ktorých skupina zahŕňa antagonisty kyseliny listovej, analógy pyrimidínu, analógy purínu a inhibítory adenosindeaminázy, bez obmedzenia na uvedené príklady): metotrexat, 5-fluóruracil, floxuridin, cytarabine, 6-merkaptopurín, 6-tioguanín, fludarabinfosfát, pentostatín a gemcitabín.

Prírodné látky a ich deriváty (ako sú napríklad vinkové alkaloidy, protinádorové antibiotiká, enzýmy, lymfokíny a epipodofylotoxíny): vinblastín, vincristín, vindesín, bleomycín, dactinomycín, daunorubicín, doxorubicín, epirubicín, idarubicín, Ara-C, paclitaxel (paclitaxel je komerčne dostupný pod označením taxol®), mitramycín, deoxoformicín, mitomycín-C, L-asparaginázu, interferóny (hlavne IFN- α), etoposid a teniposid.

Ďalšími anti-proliferačnými cytotoxickými činidlami sú nevelben, CPT-11, anastrozol, letrozol, capecitabín, reloxafín, cyklofosfamid, ifosamid a droloxafín.

Výraz "ožarovacia terapia" v sebe zahrňuje, bez akéhokoľvek obmedzenia, röntgenové žiarenie alebo γ -žiarenie, ktoré je do tela dodávané buď z externého zdroja, ako je lampa, alebo implantáciou malých zdrojov rádioaktivity.

Činidlá ovplyvňujúce mikrotubuly interferujú s bunkovou mitózou a sú v danej oblasti techniky dobré známe pre svoje anti-proliferačné cytotoxické účinky. Skupina činidiel ovplyvňujúcich mikrotubuly, ktoré sú vhodné na použitie podľa predmetného vynálezu, zahrňuje allocolchicin (NSC 406042), Halichondrin B (NSC 609395), colchicin (NSC 757), deriváty colchicinu (ako je napríklad NSC 33410), dolastatin 10 (NSC 376128), maytansin (NSC 153858), rhizoxin (NSC 332598), paclitaxel (taxol[®], NSC 125973), deriváty taxolu[®] (ako napríklad deriváty (napr. NSC 608832), thiocolchicin NSC 361792), tritylcysteín (NSC 83265), vinblastinsulfát (NSC 49842), vincristinsulfát (NSC 67574), prírodné a syntetické epotilóny, ktorých skupina zahrňuje epotilón A, epotilón B, epotilón C, epotilón D, desoxyepotilón A, desoxyepotilón B, [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4-aza-17-oxabicyklo-[14.1.0]heptadekán-5,9-dión (ktorý je opísaný v patente Spojených štátov amerických číslo US 6,262,094, ktorý bol vydaný dňa 17. júla 2001), [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(aminometyl)-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-heptadekán-5,9-dión (ktorý bol opísaný v americkej patentovej prihláške číslo USSN 09/506,481 podanej dňa 17. februára, 2000 a v nižšie uvedených príkladoch 7 a 8) a deriváty týchto zlúčenín; a ďalšie činidlá spôsobujúce prerušenie mikrotubulov, bez obmedzenia na uvedené príklady. Skupina ďalších antineoplastických činidiel zahrňuje discodermolid (pozri publikáciu Service, *Science*, **1996**, 274, 2009) estramustin, nocoldazol, MAP4 a pod. Príklady takýchto činidiel sú taktiež opísané vo vedeckej a patentovej literatúre. V tejto súvislosti je možné odkázať napríklad na publikáciu Bulinski, *J. Cell Sci.*, **1997**, 110, 3055; Panda, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1997**, 94, 10560; Muhlradt, *Cancer Res.*, **1997**, 57, 3344; Nicolaou, *Nature*, **1997**, 387, 268; Vasquez, *Mol. Biol. Cell.*, **1997**, 8, 973; Panda, *J. Biol. Chem.*, **1996**, 271, 29807.

V prípadoch, keď je žiaduce odchylné ukľudniť proliferačné bunky pomocou

chemoterapeutických metód podľa tohto vynálezu v spojení s predchádzajúcou liečbou, môžu byť danému pacientovi podávané tiež hormóny a steroidy (vrátane ich syntetických analógov), ktorých skupina zahŕňa 17 α -etinylestadiol, dietylstilbestrol, testosterón, prednison, fluoxymesteron, dromostanolonpropionát, testolacton, megestrolacetát, metylprednisolon, metyltestosterón, prednisolon, triamcinolon, chlórtrianisen, hydroxyprogesterón, aminoglutetimid, estramustin, medroxyprogesterónacetát, leuprolid, flutamid, teromifen, zoladex.

Rovnako vhodné na použitie v kombinácii s chemoterapeutickými spôsobmi podľa predmetného vynálezu sú antiangiogeniká, ako sú inhibítory matricovej metaloproteinázy, a ďalšie inhibítory VEGF, akú sú anti-VEGF protilátky a malé molekuly, ako je ZD6474 a SU6668. Ďalej je podľa tohto vynálezu taktiež možné použiť anti-Her-2 protilátky od spoločnosti Genetech. Vhodným inhibítorom EGFR je EKB-569 (čo je nevratný inhibítor). Podľa tohto vynálezu je ďalej možné použiť i imclon, čo je protilátka C225, ktorá je imunošpecifická pre EGFR, a Src inhibítory.

Na použitie podľa tohto vynálezu je rovnako vhodné antiproliferačné činidlo casodex[®], ktoré robí androgén-depedentné karcinómy neproliferačnými. Ďalším príkladom cytostatického činidla je tamoxifen, čo je antiestrogén, ktorý inhibuje proliferáciu alebo rast estrogén-depedentného karcinómu prsníka. Inhibítory transdukcie bunkových proliferačných signálov sú cytostatické činidlá. Ako príklady takýchto činidiel je možné uviesť inhibítory epidermálneho rastového faktora, inhibítory Her-2, inhibítory kinázy MEK-1, inhibítory kinázy MAPK, inhibítory PI3, inhibítory kinázy Src a inhibítory PDGF.

Ako už bolo uvedené vyššie, niektoré anti-proliferačné činidlá sú anti-angiogénne a antivaskulárne činidlá, pričom tieto činidlá tým, že prerušia krvný tok do pevných nádorov, ukľudnia rakovinové bunky tým, že zabránia ich výžive. Ďalej je možné použiť kastráciu, pri ktorej sa taktiež androgén-depedentné karcinómy stávajú neproliferačnými. Prerušenie výživy inými prostriedkami ako je chirurgické prerušenie krvného toku je ďalším príkladom cytostatického činidla. Obzvlášť výhodnou triedou antivaskulárnych cytostatických činidiel sú combretastatíny. Ako ďalšie príklady cytostatických činidiel je možné uviesť inhibítory kinázy MET, inhibítory kinázy MAP, inhibítory nereceptorovej a receptorovej tyrozínkinázy,

inhibítory integrínovej signalizácie a inhibítory receptorov rastového faktora inzulínového typu.

Predmetný vynález sa tak týka spôsobov synergického liečenia rôznych druhov rakoviny vrátane:

karcinómov, ktorých skupina zahrňuje rakovinu močového mechúra (vrátane zrýchlenej a metastatickej rakoviny močového mechúra), rakovinu prsníka, rakovinu čreva (vrátane rakoviny kolorektálneho traktu), rakovinu obličiek, rakovinu pečene, rakovinu pľúc (vrátane malobunkovej a ne-malobunkovej rakoviny pľúc a pľúcneho adenokarcinómu), rakovinu vaječníkov, rakovinu prostaty, rakovinu semenníkov, rakovinu genitourinárneho traktu, rakovinu lymfatického systému, rakovinu konečníka, rakovinu hrtanu, rakovinu pankreasu (vrátane exokrinného karcinómu pankreasu), rakovinu pažeráka, rakovinu žalúdka, rakovinu žlčníka, rakovinu krčka maternice, rakovinu štítnej žľazy a rakovinu kože (vrátane rakoviny plochých buniek);

hematopoietických nádorov lymfatického systému, ktorých skupina zahrňuje leukémiu, akútnu lymfocytovú leukémiu, akútnu lymfoblastickú leukémiu, lymfón B-buniek, lymfón T-buniek, Hodginson lymfón, ne-Hodginson lymfón, lymfón vlasových buniek a Burkettov lymfón;

hematopoietických nádorov myeloidného systému, ktorých skupina zahrňuje akútnu a chronickú myelogénnu leukémiu, myelodysplastický syndróm, myeloidnú leukémiu a promyelocytickú leukémiu;

nádorov centrálného a periférneho nervového systému, ktorých skupina zahrňuje astrocytóm, neuroblastóm, glióm a schwannóm;

nádorov mezenchymálneho pôvodu, ktorých skupina zahrňuje fibrosarkóm, rabdomyosarkóm a osteosarkóm; a

ďalších nádorov, ktorých skupina zahrňuje melanóm, xenoderma pigmentosum, keratoakantóm, seminóm, folikulárnu rakovinu štítnej žľazy a

teratokarcinóm, bez obmedzenia na tieto príklady.

V najvýhodnejšom uskutočnení sa predmetný vynález používa na liečbu zrýchlenej alebo metastatickej rakoviny močového mechúra, rakoviny pankreasu, rakoviny prostaty, ne-malobunkovej rakoviny pľúc, rakoviny kolorektálneho traktu a rakoviny prsníka.

Výhodným uskutočnením predmetného vynálezu je spôsob synergického liečenia rakovinových nádorov. Výhodne synergický spôsob podľa tohto vynálezu znižuje vývoj nádorov, znižuje zaťaženie organizmu nádorom alebo vyvoláva regresiu nádoru u cicavčieho hostiteľa.

Odborníkovi v danej oblasti techniky sú známe spôsoby bezpečného a účinného podávania väčšiny vyššie opísaných chemoterapeutických činidiel. Okrem toho je podávanie uvedených chemoterapeutických činidiel opísané v štandardnej odbornej literatúre.

Podávanie mnohých z vyššie uvedených chemoterapeutických činidiel je opísané napríklad v publikácii *Physicians' Desk Reference* (označované skratkou PDR), napríklad vo vydaní z roku 1996 (Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA), ktorej obsah je zahrnutý v tomto texte ako odkazový materiál.

Skupina výhodných zlúčenín všeobecného vzorca (I) na použitie v spôsoboch podľa tohto vynálezu zahrňuje:

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4,13,17-trioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-diól;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4,13,17-trioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-diól;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-1,10-dioxa-13-cyklohexadecén-2,6-diól;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9-tetrametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-1,10-dioxa-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4,14,17-trioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4,14,17-trioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-1,11-dioxa-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9-tetrametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-1,11-dioxa-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-9-ón;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-9-ón;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-3,8,8,10,12,16-hexametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-3,8,8,10,12-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13,16-hexametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-1-oxa-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,16-pentametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-1-oxa-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-6,8,8,10,12-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)-etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)-etenyl]-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)-etenyl]-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-1-aza-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9-tetrametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-1-aza-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-4,8,8,10,12,16-hexametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-4,8,8,10,12-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)-etenyl]-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-1,5,5,7,9,13-hexametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-1-aza-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-1,5,5,7,9-pentametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-1-aza-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-13-aza-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)-etenyl]-13-aza-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentametyl-16-[1-metyl-2-

(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-10-aza-1-oxa-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9-tetrametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-10-aza-1-oxa-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-14-aza-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-14-aza-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-11-aza-1-oxa-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9-tetrametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-11-aza-1-oxa-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[1S-[1R*,3R*,7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-N-fenyl-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-5,9-dioxo-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-heptadekán-3-karboxamid;

[1S-[1R*,3R*,7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-N-fenyl-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-5,9-dioxo-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-heptadekán-3-karboxamid;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*]]-N-fenyl-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentametyl-2,6-dioxo-1-oxa-13-cyklohexadecén-16-karboxamid;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*]]-N-fenyl-4,8-dihydroxy-5,5,7,9-tetrametyl-2,6-dioxo-1-oxa-13-cyklohexadecén-16-karboxamid;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)cyklopropyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)-cyklopropyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión; a

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentametyl-16-[1-metyl-2-(2-hydroxymetyl-4-tiazolyl)etenyl]-1-aza-13(Z)-cyklohexadecén-2,6-dión;

a farmaceuticky přijatelné soli, solváty a hydráty uvedených zlúčenín.

Skupina výhodných zlúčenín všeobecného vzorca (II) na použitie pri spôsoboch podľa tohto vynálezu zahŕňa:

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(azidometyl)-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-heptadekán-5,9-diól;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(aminometyl)-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-heptadekán-5,9-diól;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-[[[(1,1-dimetyloxy)karbonyl]amino]metyl]-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-diól;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-16-[2-[2-[[[(1,1-dimetyloxy)karbonyl]amino]metyl]-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentametyl-1-oxa-13(Z)-cyklohexadecén-2,6-diól;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-16-[2-[2-(aminometyl)-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentametyl-1-oxa-13(Z)-cyklohexadecén-2,6-diól;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-[1-metyl-2-[2-[(pentanoyloxy)metyl]-4-tiazolyl]etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-heptadekán-5,9-diól;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-[1-metyl-2-[2-[(naftoyloxy)metyl]-4-tiazolyl]etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-heptadekán-5,9-diól;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-3-[2-[2-[[[2-metoxyetoxy)acetyloxy]metyl]-1-metyl-4-tiazolyl]etenyl]-8,8,10,12-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-diól;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-[1-metyl-2-[2-[(N-propionylamino)metyl]-4-tiazolyl]etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-heptadekán-5,9-diól;

N-oxid [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(3-acetyl-2,3-dihydro-2-metylén-4-tiazolyl)-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-4,17-

dioxabicyklo-[14.1.0]heptadekán-5,9-diónu;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-3-[2-[2-(metoxymetyl)-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-8,8,10,12-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-[2-(fenoxymetyl)-4-tiazolyl]etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-[(etylthio)metyl]-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(etoxymetyl)-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-[1-metyl-2-[2-[(2,3,4,6-tetraacetyl- α -glukozyloxy)metyl]-4-tiazolyl]etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-[1-metyl-2-[2-[(2',3',4',6'-tetraacetyl- β -glukozyloxy)metyl]-4-tiazolyl]etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-[1-metyl-2-[2-[(6'-acetyl- α -glukozyloxy)metyl]-4-tiazolyl]etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-[2-[(p-toluén-sulfonyloxy)metyl]-4-tiazolyl]etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(brómmetyl)-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(5-bróm-2-metyl-4-tiazolyl)-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-

heptadekán-5,9-diól;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(kianometil)-4-tiazolil]-1-metyletenil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-heptadekán-5,9-diól;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-16-[2-[2-(kianometil)-4-tiazolil]-1-metyletenil]-4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-1-oxa-13(Z)-ciklohexadecén-2,6-diól;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroxi-3-[2-[2-(1H-imidazol-1-ylmetil)-4-tiazolil]-1-metyletenil]-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-diól;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(2-formil-4-tiazolil)-1-metyletenil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-diól;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(2-formil-4-tiazolil)-1-metyletenil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-diól;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(2-etenil-4-tiazolil)-1-metyletenil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-diól;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroxi-3-[2-[2-(metoximino)-4-tiazolil]-1-metyletenil]-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-diól;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-[2-[[fenilmetil]imino]-metil]-4-tiazolil]etenil]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-diól;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(2-acetil-4-tiazolil)-1-metyletenil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-diól;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-(2-oxiranyl-4-tiazolil)-etenil]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-diól;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroxi-3-[2-[2-(2-jódetenil)-4-tiazolil]-1-metyletenil]-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-diól;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(2-etylnyl-4-tiazolyl)-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-[2-[(metylamino)-metyl]-4-tiazolyl]etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-[[2-(dimetylamino)etyl]amino]-metyl]-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-[(dimetylamino)metyl]-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-[[bis(2-metoxetyl)amino]metyl]-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-[2-[(4-metyl-1-piperaziny]metyl]-4-tiazolyl]etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

kyseliny [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-4-[2-(7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-5,9-dioxo-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-3-yl)-1-propenyl]-2-tiazolkarboxylovú;

metyléster kyseliny [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-4-[2-(7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-5,9-dioxo-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-3-yl)-1-propenyl]-2-tiazolkarboxylovej

a farmaceuticky prijateľné soli, solváty a hydráty týchto zlúčenín.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa tohto vynálezu je možné pripraviť postupmi opísanými vo zverejnenej medzinárodnej prihláške číslo WO 99/02514. Zlúčeniny všeobecného vzorca (II) je možné pripraviť postupmi opísanými v patente Spojených štátov amerických číslo US 6,262,094.

Zlúčeniny všeobecných vzorcov (I) a (II) podľa predmetného vynálezu sa

môžu používať vo forme rôznych farmaceuticky prijateľných solí. Výrazom "farmaceuticky prijateľná soľ" sa v tomto texte rozumejú také formy solí, ktoré sú odborníkom z oblasti farmaceutickej chémie zrejmé, t.j. také soli, ktoré sú v podstate nejedovaté a ktoré zaisťujú požadované farmakokinetické vlastnosti, požadovanú chuťnosť, absorbovateľnosť, distribúciu, požadovaný metabolizmus alebo požadovanú exkréciu. Ďalšími praktickejšími faktormi, ktoré sú rovnako dôležité pri voľbe formy, v akej bude zlúčenina pripravovaná, sú náklady na suroviny, ľahkosť kryštalizácie, výťažok, stabilita, hygroskopicitá a sypateľnosť vzniknutého liečiva. Farmaceutické kompozície je možné pripraviť z aktívnych zložiek podľa predmetného vynálezu alebo z ich farmaceuticky prijateľných solí v kombinácii s farmaceuticky prijateľnými soľami.

Skupina farmaceuticky prijateľných solí zlúčenín všeobecných vzorcov (I) a (II), ktoré sú vhodné na použitie pri spôsoboch a v kompozíciách podľa tohto vynálezu, zahŕňa soli vytvorené reakciou s rôznymi organickými a anorganickými kyselinami, ako je chlorovodík, kyselina hydroxymetánsulfónová, bromovodík, kyselina metánsulfónová, kyselina sírová, kyselina octová, kyselina trifluóroctová, kyselina maleínová, kyselina benzénsulfónová, kyselina toluénsulfónová, kyselina sulfámová, kyselina glykolová, kyselina stearová, kyselina mliečna, kyselina jablčná, kyselina pamová, kyselina sulfanilová, kyselina 2-acetoxybenzoová, kyselina fumárová, kyselina toluénsulfónová, kyselina metánsulfónová, kyselina etándisulfónová, kyselina šťavelová, kyselina isetonová a ďalej táto skupina zahŕňa rôzne farmaceuticky prijateľné soli, ako sú napríklad nitráty, fosfáty, boráty, tartráty, citráty, sukcináty, benzoáty, askorbáty, salicyláty a pod., bez obmedzenia na uvedené príklady. Kationy, ako sú kvartérne amóniové ióny, sa považujú za farmaceuticky prijateľné protióny aniónových skupín.

Skupina výhodných solí zlúčenín všeobecných vzorcov (I) a (II) zahŕňa hydrochloridy, soli kyseliny metánsulfónovej a soli kyseliny trifluóroctovej. Ďalej je možné farmaceuticky prijateľné soli zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a/alebo (II) vytvoriť s alkalickým kovom, ako je sodík, draslík a lítium; s kovom alkalických zemín, ako je vápnik a horčík; s organickými bázami, ako je dicyklohexylamín, tributylamín a pyridín; a s aminokyselinami, ako je arginín, lyzín a pod.

Farmaceuticky prijateľné soli podľa predmetného vynálezu je možné syntetizovať bežnými chemickými metódami. Obvykle sa uvedené soli pripravujú reakciou voľnej bázy alebo kyseliny so stechiometrickým množstvom alebo s prebytkom požadovanej soľ vytvárajúcej anorganickej alebo organickej kyseliny alebo bázy, a to vo vhodnom rozpúšťadle alebo v zmesi rozpúšťadiel.

Do rozsahu predmetného vynálezu spadá taktiež farmaceutická kompozícia vhodná na liečenie rakoviny, ktorá zahŕňa podávanie terapeuticky účinného množstva kombinácií podľa tohto vynálezu spolu s alebo bez farmaceuticky prijateľných nosičov alebo riedidiel. Synergické farmaceutické kompozície podľa tohto vynálezu zahŕňujú anti-proliferačné činidlo alebo činidlá, zlúčeninu všeobecného vzorca (I) a farmaceuticky prijateľný nosič. Spôsoby podľa tohto vynálezu vyžadujú použitie neoplastického činidla v kombinácii so zlúčeninou všeobecného vzorca (I) a/alebo (II). Kompozície podľa predmetného vynálezu môžu ďalej zahŕňať jednu alebo viac ďalších farmaceuticky prijateľných zložiek, ako sú kamenec, stabilizačné činidlá, antimikrobiálne činidlá, pufry, farbiace činidlá, ochucovacie činidlá, adjuvans a pod. Antineoplastické činidlá, zlúčenina všeobecného vzorca (I), zlúčenina všeobecného vzorca (II) a kompozícia podľa tohto vynálezu sa môžu podávať orálne alebo parenterálne, vrátane intravenózneho podávania, intramuskulárneho podávania, intraperitoneálneho podávania, subkutánneho podávania, rektálneho podávania a topického podávania.

V prípade orálneho podávania sa uvedené antineoplastické činidlá, zlúčenina všeobecného vzorca (I) a/alebo zlúčenina všeobecného vzorca (II) a kompozícia podľa tohto vynálezu môžu podávať napríklad vo forme tabliet alebo kapsúl, práškov, disperzibilných granúl alebo toboliek alebo vo forme vodných roztokov alebo suspenzií. V prípade tabliet na orálne použitie zahŕňa skupina nosičov, ktoré sa v týchto tabletách bežne používajú, laktózu, kukuričný škrob, uhličitan horečnatý, mastenec a cukor, a ďalej sa do týchto tabliet bežne pridávajú lubrikačné činidlá, ako je stearát horečnatý. V prípade orálneho podávania vo forme kapsuly zahŕňa skupina vhodných nosičov laktózu, kukuričný škrob, uhličitan horečnatý, mastenec a cukor. Pokiaľ sa na orálne podávanie používajú vodné suspenzie, pridávajú sa do nich bežne emulgačné a/alebo suspendačné činidlá.

Ďalej je do uvedených orálnych kompozícií možné pridávať sladiace a/alebo ochucovacie činidlá. Na intramuskulárne, intraperitoneálne, subkutánne a intravenózne podávanie sa obvykle používajú sterilné roztoky jednej alebo viacerých aktívnych zložiek, pričom by mala byť vhodne upravená hodnota pH týchto roztokov a táto by mala byť pufrovaná. V prípade intravenózneho podávania by celková koncentrácia rozpustených látok mala byť regulovaná tak, aby daný prípravok bol izotonický.

Pri príprave čapíkov podľa tohto vynálezu sa najprv roztaví vosk s nízkou teplotou topenia, ako je zmes glyceridov mastných kyselín alebo kakaové maslo, a v takto roztavenom vosku sa homogénne, napríklad pomocou miešania, disperguje aktívna zložka. Vzniknutá roztavená homogénna zmes sa potom naleje do vhodne veľkých foriem a nechá sa vychladnúť, čím dôjde k jej stuhnutiu.

Skupina kvapalných prípravkov podľa tohto vynálezu zahrňuje roztoky, suspenzie a emulzie. Príkladom takýchto prípravkov sú vodné alebo vodno/propylénglykové roztoky na parenterálne injekčné podávanie. Skupina kvapalných prípravkov podľa tohto vynálezu môže rovnako zahrňovať roztoky na intranazálne podávanie.

Skupina aerosólových prípravkov vhodných na inhaláciu môže zahrňovať roztoky a pevné látky v práškovej forme, ktoré môžu byť kombinované s farmaceuticky prijateľným nosičom, ako je stlačený inertný plyn.

Do rozsahu predmetného vynálezu spadajú rovnako pevné prípravky, ktoré sú určené k premene na kvapalné prípravky na orálne alebo parenterálne podávanie, pričom k uvedenej premene dochádza krátko pred vlastným použitím. Skupina takýchto kvapalných foriem zahrňuje roztoky, suspenzie a emulzie.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a (II), ako i tu opísané antineoplastické činidlá, môžu byť do organizmu dodávané taktiež transdermálne. Transdermálne kompozície môžu mať formu krémov, pleťových roztokov, aerosólov a/alebo emulzií a môžu byť obsiahnuté v transdermálnej náplasti matricového alebo rezervoárového typu, ktoré sa v danej oblasti techniky bežne používajú na tento účel.

Kombinácie podľa predmetného vynálezu môžu byť rovnako použité v spojení s ďalšími dobre známymi terapiami, ktorých aplikácia je zvolená z dôvodov ich zvláštnej vhodnosti na liečený stav.

V prípade formulácie vo forme pevných dávok sa aktívne zložky kombinovaných kompozícií podľa tohto vynálezu používajú v nižšie opísaných dávkových rozmedziach. V alternatívnom prípade je možné antineoplastické činidlo a zlúčeniny všeobecných vzorcov (I) a (II) podávať oddelene v nižšie opísaných dávkových rozmedziach. Vo výhodnom uskutočnení tohto vynálezu sa dané antineoplastické činidlo podáva v nižšie uvedenom dávkovom rozmedzí po alebo simultánne s podaním zlúčeniny všeobecného vzorca (I), ktorej dávka sa rovnako pohybuje v nižšie uvedenom dávkovom rozmedzí.

V nasledujúcej tabuľke 1 sú opísané výhodné chemoterapeutické kombinácie a príklady dávok na použitie pri spôsoboch podľa tohto vynálezu. Na miestach, kde sa v tabuľke vyskytuje výraz "zlúčenina všeobecného vzorca (I)" sa rozumie, že v danej chemoterapeutickej kombinácii môže byť použitá akákoľvek z vyššie opísaných zlúčenín všeobecného vzorca (I) alebo (II). Vo výhodných uskutočneniach tohto vynálezu sa v uvedených chemoterapeutických kombináciách používa zlúčenina 1 alebo zlúčenina 4.

Tabuľka 1

Chemoterapeutická kombinácia	Dávka (miligram/m ² (na dávku))
Zlúčenina všeobecného vzorca (I) + cisplatin	0,1-100 mg/m ² 5-150 mg/m ²
Zlúčenina všeobecného vzorca (I) + carboplatin	0,1-100 mg/m ² 5-1000 mg/m ²
Zlúčenina všeobecného vzorca (I) + ožarovanie	0,1-100 mg/m ² 200-8000 cGy
Zlúčenina všeobecného vzorca (I) + CPT-11	0,1-100 mg/m ² 5-400 mg/m ²
Zlúčenina všeobecného vzorca (I) + paclitaxel	0,1-100 mg/m ² 40-250 mg/m ²
Zlúčenina všeobecného vzorca (I) + paclitaxel + carboplatin	0,1-100 mg/m ² 40-250 mg/m ² 5-1000 mg/m ²
Zlúčenina všeobecného vzorca (I) + 5FU a prípadne + leucovorin	0,1-100 mg/m ² 5-5000 mg/m ² 5-5000 mg/m ²
Zlúčenina všeobecného vzorca (I) + epotilón	0,1-100 mg/m ² 1-500 mg/m ²
Zlúčenina všeobecného vzorca (I) + gemcitabín	0,1-100 mg/m ² 100-3000 mg/m ²
Zlúčenina všeobecného vzorca (I) + UFT a prípadne + leucovorin	0,1- 100 mg/m ² 50-800 mg/m ² 5-1000 mg/m ²
Zlúčenina všeobecného vzorca (I) + gemcitabín + cisplatin	0,1-100 mg/m ² 100-3000 mg/m ² 5-150 mg/m ²
Zlúčenina všeobecného vzorca (I) + UFT + leucovorin	0,1-100 mg/m ² 50-800 mg/m ² 5-1000 mg/m ²

Chemoterapeutická kombinácia	Dávka (miligram/m ² (na dávku))
Zlúčenina všeobecného vzorca (I) + cisplatin + paclitaxel	0,1-100 mg/m ² 5-150 mg/m ² 40-250 mg/m ²
Zlúčenina všeobecného vzorca (I) + cisplatin + 5FU	0,1-100 mg/m ² 5-150 mg/m ² 5-5000 mg/m ²
Zlúčenina všeobecného vzorca (I) + oxaliplatin + CPT-11	0,1-100 mg/m ² 5-200 mg/m ² 4-400 mg/m ²
Zlúčenina všeobecného vzorca (I) + 5FU + CPT-11 a prípadne + leucovorin	0,1-100 mg/m ² 5-5000 mg/m ² 4-400 mg/m ² 5-1000 mg/m ²
Zlúčenina všeobecného vzorca (I) + 5FU + ožarovanie	0,1-100 mg/m ² 5-5000 mg/m ² 200-8000 cGy
Zlúčenina všeobecného vzorca (I) + ožarovanie + 5FU + cisplatin	0,1-100 mg/m ² 200-8000 cGy 5-5000 mg/m ² 5-150 mg/m ²
Zlúčenina všeobecného vzorca (I) + oxaliplatin + 5FU a prípadne + leucovorin	0,1-100 mg/m ² 5-200 mg/m ² 5-5000 mg/m ² 5-1000 mg/m ²
Zlúčenina všeobecného vzorca (I) + paclitaxel + CPT-11	0,1-100 mg/m ² 40-250 mg/m ² 4-400 mg/m ²
Zlúčenina všeobecného vzorca (I) + paclitaxel + 5-FU	0,1-100 mg/m ² 40-250 mg/m ² 5-5000 mg/m ²

Chemoterapeutická kombinácia	Dávka (miligram/m ² (na dávku))
Zlúčenina všeobecného vzorca (I)	0,1-100 mg/m ²
+ UFT	50-800 mg/m ²
+ CPT-11 a prípadne	4-400 mg/m ²
+ leucovorin	5-1000 mg/m ²

Vo vyššie uvedenej tabuľke 1 skratka "5FU" označuje 5-fluóruracil, "leucovorin" môže byť použitý vo forme soli s vápnikom, skratka "UFT" označuje zmes tegafur:uracil v molárnom pomere 1:4 a "epotilón" je výhodne zlúčenina opísaná vo zverejnených medzinárodných prihláškach číslo WO 99/02514 a WO 00/50423, ktorých obsah je zahrnutý v tomto texte ako odkazový materiál.

Hoci sú v tabuľke 1 uvedené konkrétne príklady dávkových rozsahov zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a zlúčeniny všeobecného vzorca (II) a niektorých protirakovinových činidiel podľa tohto vynálezu, pri formulovaní farmaceutických kompozícií podľa tohto vynálezu môže klinický lekár použiť výhodné dávky dané stavom pacienta, ktorý má byť liečený. Tak napríklad zlúčenina 1 môže byť výhodne podávaná každé 3 týždne v dávke od 25 do 60 miligramov/m². Zlúčenina 2 môže byť výhodne podávaná každé 3 týždne po celú potrebnú dobu liečenia v dávke od 25 do 500 miligramov/m². Výhodná dávka pre cisplatin je v rozmedzí od 75 do 120 miligramov/m², pričom táto dávka sa pacientovi podáva každé tri týždne. Výhodná dávka pre carboplatin je v rozmedzí od 200 do 600 miligramov/m² alebo dávka zodpovedajúca rozmedziu veľkosti plochy pod krivkou (AUC) od 0,5 do 8 miligramov/mililiter x minúta; najvýhodnejšia je dávka zodpovedajúca rozmedziu veľkosti plochy pod krivkou (AUC) od 4 do 6 miligramov/mililiter x minúta. Pokiaľ sa pri použití spôsobu využíva ožarovanie, pohybuje sa výhodná dávka žiarenia v rozmedzí od 200 do 6000 cGy. Výhodná dávka CPT-11 sa pohybuje v rozmedzí od 100 do 125 miligramov/m², pričom táto dávka sa podáva jedenkrát týždenne. Výhodná dávka pre paclitaxel sa pohybuje v rozmedzí od 130 do 225 miligramov/m², pričom táto dávka sa podáva každých 21 dní. Výhodná dávka pre gemcitabin sa pohybuje v rozmedzí od 80 do 1500 miligramov/m², pričom táto dávka sa podáva každý týždeň. UFT sa pri kombinovanom užívaní s leucovorinom používa výhodne v dávke od 300 do 400 miligramov/m² denne. Výhodná dávka pre leucovorin sa

pohybuje v rozmedzí od 10 do 600 miligramov/m², pričom táto dávka sa podáva každý týždeň.

Veľkosť skutočne použitej dávky sa môže meniť v závislosti od požiadaviek pacienta a podľa závažnosti liečeného stavu. Správnu dávku pre konkrétnu situáciu je schopný určiť odborník v danej oblasti techniky. Obvykle sa postupuje tak, že sa liečba začne s použitím nižších dávok, ako sú optimálne dávky danej zlúčeniny. Potom sa uvedená dávka pomaly zvyšuje až do dosiahnutia optimálneho účinku za daných okolností. V prípade potreby je pre väčšie pohodlie možné celkovú dennú dávku rozdeliť a podávať v priebehu dňa v dielčich dávkach. Ďalej je tiež možné použiť intermitentnú terapiu (napríklad uskutočňovanie liečby počas 1 týždňa z 3 týždňov alebo počas 3 týždňov zo 4).

Niektoré druhy rakoviny je možné účinne liečiť pomocou zlúčenín všeobecného vzorca (I) a/alebo všeobecného vzorca (II) a viacerých protirakovinových činidiel. Takéto trojzložkové a štvorzložkové kombinácie môžu zaistiť vyššiu účinnosť. Pri použití v uvedených trojzložkových a štvorzložkových kombináciách môžu byť použité vyššie uvedené dávky. Skupina ďalších kombinácií tohto typu, ktoré boli uvedené v tabuľke 1, teda môže zahŕňať "zlúčeninu 1" v kombinácii (1) s mitoxantronom + prednisonom; (2) s doxotubicínom + carboplatinom; alebo (3) s herceptinom + tamoxifenom. V ktorejkoľvek z vyššie uvedených kombinácií je možné 5FU nahradiť UFT.

Pri použití spôsobov alebo kompozícií podľa tohto vynálezu je v prípade potreby možné podávať ďalšie činidlá, ktoré sa používajú v klinickej praxi pri modulácii rastu nádoru alebo metastáz, ako sú antiemetiká.

Predmetný vynález sa rovnako týka spôsobu synergického liečenia rakoviny, pri ktorom sa simultánne alebo postupne podáva neoplastické činidlo a zlúčenina všeobecného vzorca (I) a/alebo všeobecného vzorca (II). Zatiaľ čo teda pri jednej liečbe môže byť výhodné podávať farmaceutický prostriedok zahrňujúci jedno alebo viac antineoplastických činidiel a zlúčeninu všeobecného vzorca (I) a/alebo všeobecného vzorca (II), môže byť pri inej liečbe výhodné podávať pacientovi najprv jedno alebo viac antineoplastických činidiel. Je tiež zrejmé, že kombinácia jedného

alebo viacerých antineoplastických činidiel a zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a/alebo všeobecného vzorca (II) podľa tohto vynálezu môže byť použitá v spojení s ďalšími metódami liečby rakoviny (výhodne rakovinových nádorov), ktorých skupina zahŕňa ožarovaciu terapiu a chirurgické zákroky, bez obmedzenia na uvedené príklady. Ďalej je zrejmé, že pokiaľ sa pri danej liečbe používajú cytostatické alebo upokojujúce činidlá, môžu byť tieto podávané po skončení alebo simultánne s akoukoľvek alebo so všetkými ďalšími synergickými terapiami.

Kombinácie podľa predmetného vynálezu môžu byť rovnako podávané spoločne s dobre známymi terapeutickými činidlami, ktorých použitie je zvolené kvôli ich zvláštnej vhodnosti na liečený stav. V prípade, že použitie viaczložkovej kombinácie je nevhodné, môžu sa alternatívne kombinácie podľa predmetného vynálezu používať pri podaní známych farmaceuticky prijateľných činidiel.

Chemoterapeutické činidlá a/alebo ožarovanie môžu byť aplikované v súlade s postupmi, ktoré sú v danej oblasti techniky dobre známe. Odborníkovi v danej oblasti techniky je zrejmé, že spôsob aplikácie chemoterapeutických činidiel a/alebo ožarovacej terapie sa môže meniť podľa toho, aká konkrétna choroba má byť liečená a podľa známych účinkov uvedených chemoterapeutických činidiel a/alebo ožarovacej terapie na túto chorobu. Taktiež v súlade so znalosťami skúseného klinického lekára je možné meniť terapeutický postup (napr. veľkosť dávky a dobu podávania), a to na základe účinkov pozorovaných po podaní terapeutických činidiel (t.j. antineoplastických činidiel alebo ožarovania) na pacienta a na základe pozorovanej odozvy danej choroby na podané terapeutické činidlá.

Pri spôsoboch podľa predmetného vynálezu sa zlúčenina všeobecného vzorca (I) alebo zlúčenina všeobecného vzorca (II) podáva simultánne alebo postupne s anti-proliferaným činidlom a/alebo s ožarovaním. Nie je teda nevyhnutne nutné, aby sa jedno alebo viac chemoterapeutických činidiel a zlúčenina všeobecného vzorca (I) a/alebo všeobecného vzorca (II), alebo ožarovanie a zlúčenina všeobecného vzorca (I) a/alebo všeobecného vzorca (II) podávali simultánne alebo v podstate simultánne. Stanovenie výhodnosti simultánneho alebo v podstate simultánneho podávania je plne v schopnostiach skúseného klinického lekára.

Ďalej je všeobecne možné uviesť, že zlúčenina všeobecného vzorca (I) a/alebo zlúčenina všeobecného vzorca (II) a jedno alebo viac chemoterapeutických činidiel sa nemusia podávať v rovnakej farmaceutickej kompozícii, alebo naopak niekedy musia byť, vďaka rôznym fyzikálnym a chemickým vlastnostiam, podávané rôznymi cestami. Tak napríklad zlúčenina všeobecného vzorca (I) alebo (II) sa môže podávať orálne za účelom vytvorenia a udržania dobrej hladiny tejto zlúčeniny v krvi, zatiaľ čo jedno alebo viac vyššie uvedených chemoterapeutických činidiel sa môže podávať intravenózne. Stanovenie režimu podávania a vhodnosť podávania v rovnakej farmaceutickej kompozícii, pokiaľ je to vôbec možné, je plne v schopnostiach skúseného klinického lekára. Podávanie sa môže začať v súlade so zavedenými postupmi, ktoré sú v danej oblasti techniky známe, a potom môže skúsený klinický lekár na základe pozorovaných účinkov uskutočniť zmeny vo veľkosti dávky, režime podávania a dobe podávania.

Výber konkrétnej zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a/alebo (II) a jedného alebo viac anti-proliferačných cytotoxických činidiel alebo ožarovanie je závislé od diagnózy stanovenej ošetrojúcimi lekármi a na ich posúdení stavu pacienta a príslušného postupu liečby.

Pokiaľ sa zlúčenina všeobecného vzorca (I) a/alebo všeobecného vzorca (II) a jedno alebo viac antineoplastických činidiel a/alebo ožarovanie nepodávajú/neaplikujú simultánne alebo v podstate simultánne, môže sa počiatočné poradie podávania/aplikácie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a/alebo všeobecného vzorca (II) a jedného alebo viac antineoplastických činidiel a/alebo ožarovania meniť. Tak je napríklad možné najprv podávať zlúčeninu všeobecného vzorca (I) a/alebo všeobecného vzorca (II) s následným podaním jedného alebo viac antineoplastických činidiel a/alebo s následnou aplikáciou ožarovania; alebo je možné najprv podávať jedno alebo viac antineoplastických činidiel a/alebo aplikovať ožarovanie s následným podaním zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a/alebo všeobecného vzorca (II). Toto alternatívne poradie podávania/aplikácie sa môže opakovať v priebehu jedného postupu liečby. Stanovenie poradia podávania/aplikácie a počtu opakovaní podávania/aplikácie každého terapeutického činidla v priebehu postupu liečby je plne v schopnostiach skúseného klinického lekára a môže byť uskutočnené po posúdení ochorenia, ktoré má byť liečené a

stavu pacienta. Tak napríklad jedno alebo viac antineoplastických činidiel a/alebo ožarovanie sa môžu podávať/aplikovať na počiatku liečby predovšetkým v prípadoch, keď sa používa cytotoxické činidlo. Uvedená liečba potom pokračuje až do jej skončenia podávaním zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a/alebo (II) a, v prípade potreby, prípadným následným podaním cytostatického činidla.

V súlade so svojimi skúsenosťami a znalosťami tak môže praktický lekár modifikovať každý postup podávania/aplikácie zložky (terapeutického činidla, t.j. zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a/alebo (II), jedného alebo viac antineoplastických činidiel alebo ožarovania) daného liečebného postupu, a to podľa individuálnych potrieb pacienta, ktoré sa menia s pokračujúcou liečbou.

Praktický lekár pri posudzovaní, či je daná liečba účinná pri podávaných dávkach zvažuje celkový prospech pacienta a konkrétnejšie znaky, ako je úľava od symptómov súvisiacich s chorobou, inhibícia rastu nádoru, skutočná miera zmenšenia daného nádoru alebo inhibícia metastáz. Veľkosť nádoru je možné merať štandardnými metódami, ako sú rádiologické štúdie, ktorých príkladmi sú sken CAT alebo MRI, pričom na posúdenie, či rast nádoru bol alebo nebol spomalený alebo dokonca zvrátený je možné použiť doplňujúce meranie. Úľava od symptómov súvisiacich s danou chorobou, ako je bolesť, a zlepšenie celkového stavu pacienta môžu byť rovnako použité na posúdenie účinnosti liečby.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Na uľahčenie ďalšieho pochopenia podstaty tohto vynálezu sú v ďalšom texte opísané konkrétne príklady uskutočnenia vynálezu, ktoré slúžia len na ilustráciu. Rozsah predmetného vynálezu však nemožno považovať za obmedzený na nižšie uvedené príklady, ale naopak je potrebné mať na zreteli, že rozsah tohto vynálezu je definovaný ďalej uvedenými patentovými nárokmi.

Experimentálny protokol

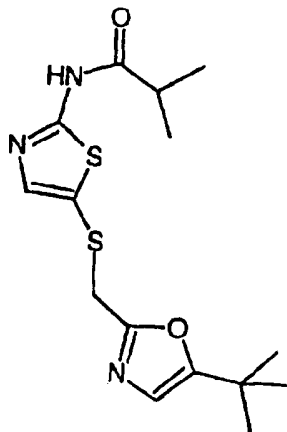
Zlúčeniny

Vo všetkých nižšie uvedených príkladoch sa používajú nasledujúce označenia testovaných zlúčenín:

Zlúčenina 1: [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-diól.

Zlúčenina 2: hydrochlorid(R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmetyl)-3-(fenylmetyl)-4-(2-tienylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepín-7-karbonitrilu.

Zlúčenina 3: Inhibitor CDK vzorca



Zlúčenina 4: [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(aminometyl)-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-diól.

Zlúčenina 5: N-[5-[[[5-(1,1-dimetyletyl)-2-oxazolyl]metyl]tio]-2-tiazolyl]-4-piperidínkarboxamid.

Chemikálie a roztoky

Pokiaľ nie je uvedené inak, boli chemikálie a roztoky používané na udržiavanie bunkových kultúr získané od spoločnosti GIBCO/BRL. Sterilné tkanivé kultúry boli získané od spoločnosti Corning, NY, USA. Všetky ostatné reakčné činidlá boli získané od spoločnosti Sigma alebo Fisher a boli použité v maximálnej dostupnej čistote.

Podávanie liečiva

Na podávanie zlúčeniny 1 (epotilón) hľadácom boli použité dve rôzne pomocné látky: (1) zmes etanol/voda (v objemovom pomere 1:9) a (2) zmes cremophor®/etanol/voda (v objemovom pomere 1:1:8). Zlúčenina 1 bola najprv rozpustená v etanole alebo v zmesi cremophor®/etanol (50:50). Konečné riedenie na požadovanú silu dávky sa uskutočňovalo menej ako 1 hodinu pred podaním liečiva. Na parenterálne podávanie (iv) sa riedenie vykonávalo vodou tak, aby dávkové roztoky obsahovali vyššie opísané zloženie pomocných látok. Na orálne podávanie (po) sa riedenie vykonávalo 0,25 molárnym pufovacím roztokom forforečnanu sodného (pH=8) v objemovom pomere 30:70. Paclitaxel bol rozpustený v zmesi etanol/cremophor® (50:50) a skladovaný pri teplote 4 °C; konečné zriedenie paclitaxelu bolo uskutočnené bezprostredne pred podaním liečiva, a to 0,9 percentným roztokom chloridu sodného. Objem všetkých injikovaných zlúčenín bol 0,01 mililitra/gram hmotnosti myši a 0,005 mililitra/gram hmotnosti krysy.

Línie nádorových buniek

Línie buniek ľudského karcinómu HCT116 a buniek HCT116/VM46, variant MDR [1], boli udržiavané v médiu McCoy 5A (ktoré bolo získané od spoločnosti GIBCO) a v 10 percentnom tepelne deaktivovanom fetálnom bovinom sére (GIBCO). Bunky ľudského karcinómu vaječníkov A2780 a bunky A2780Tax, získané od Dr. Antonia Fojo (NCI, Bethesda, MD, USA) boli udržiavané v médiu IMEM (ktoré bolo získané od spoločnosti GIBCO) a 10 percentnom tepelne deaktivovanom fetálnom bovinom sére (GIBCO). Táto bunková línia, rezistentná na paclitaxel, neexprimovala nadmerné množstvo P-glykoproteínu, avšak boli u nej pozorované mutácie v izotype M40 β -globulínu [2]. Prečistený tubulín, ktorý bol izolovaný z týchto rezistentných buniek, bol odolný voči polymerizácii vplyvom paclitaxelu, čo bolo pripísané práve uvedenej rezistencii voči tomuto liečivu a kolaterálnej citlivosti na mikrotubulové depolymeračné činidlá, ako je vinblastin.

Test cytotoxicity

In vitro cytotoxicita bola testovaná v nádorových bunkách kolorimetrickým testom na báze tetrazólia, ktorý využíva výhody metabolickej premeny MTS (t.j. vnútornej soli 3-(4,5-dimetyltiazol-2-yl)-5-(3-karboxymetoxifynyl)-2-(4-sulfenyl)-2H-tetrazólia) na redukovanú formu, ktorá absorbuje žiarenie s vlnovou dĺžkou 492 nanometrov [3]. Bunky boli vysadené 24 hodín pred podaním liečiva. Po uplynutí 72 hodín inkubácie pri teplote 37 °C spolu so sériovo zriedenou testovanou zlúčeninou, bola k bunkám pridaná kombinácia MTS a činidla na zachytávanie elektrónov, ktorým bol fenazínmetosulfát. Inkubácia pokračovala ďalšie 3 hodiny a potom bola pomocou spektrofotometra meraná absorbancia uvedeného média pri vlnovej dĺžke 492 nanometrov, čím bol zistený počet prežívajúcich buniek, ktorý sa vzťahuje k porovnávacej populácii buniek. Získané výsledky boli vyjadrené vo forme stredných cytotoxických koncentrácií (IC₅₀).

Test vytvárania kolónie klonogénnych buniek

Účinnosť, s ktorou zlúčenina 1 a paclitaxel zabíjajú klonogénne nádorové bunky (t.j. bunky, ktoré sú schopné sa neobmedzene deliť za vzniku kolónie) *in vitro*, bola stanovená testom vytvárania kolónie. Bola stanovená koncentrácia potrebná na usmrtenie 90 percent klonogénnych buniek ľudského karcinómu čriev HCT116 (t.j. koncentrácia IC₉₀). Analýza účinkov kombinovanej liečby *in vitro* bola uskutočnená pomocou izobologramu a multiplikačných metód opísaných Stephensonom a Steelom [4].

Test polymerizácie tubulínu

Účinnosť, s ktorou zlúčenina 1 a paclitaxel polymerizujú tubulín izolovaný z telacieho mozgu, bola stanovená publikovaným postupom [5, 6].

Zvieratá

Všetky hlodavce boli získané do spoločnosti Harlan Sprague Dawley Co. (Indianapolis, Indiana, USA) a držané v prostredí bez amoniaku v definovanej a nepatogénnej kolónii. Program starostlivosti o zvieratá spoločnosti Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute je plne akreditovaný inštitúciou American

Association for Accreditation of Laboratory Animal Care (AAALAC).

In vivo testy protinádorových účinkov

Pri týchto testoch boli použité nasledujúce ľudské nádory:

nádor vaječníka A2780, nádor vaječníka A2780Tax (získaný z buniek získaných od Dr. Antonia Fojo, Medicine Branch, NCI, Bethesda, MD, USA), nádor čreva HCT116/VM46, nádor vaječníka Pat-7 (získaný biopsiou nádoru, uskutočnenou Dr. Thomasom Hamiltonom, Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, PA, USA, od pacienta, u ktorého sa vyvinula rezistencia na taxol®). Ďalej bol pri tomto teste taktiež použitý myší fibrosarkóm M5076.

Uvedené ľudské nádory boli udržiavané v Balb/c nu/nu holých myšiach. Nádor M5076 bol udržiavaný v myšiach C57BL/6. Nádory boli propagované ako subkutánne transplantáty uskutočnené u príslušného druhu myší, pričom pri tejto propagácii boli použité fragmenty nádorov získané od darcovských myší.

Do uvedených hostiteľských druhov myší boli pasážované nasledujúce nádory: myší fibrosarkóm M5076 (M5076) do myší C57B1/6; ľudské karcinómy vaječníkov A278 a Pat-7, ľudské karcinómy čreva HCT116, HCT116/VM46 a LS174T, ľudský karcinóm prsníka Pat-21 do holých myší. Nádor bol pasážovaný raz za dva týždne v prípade myších nádorov a približne každých dva až osem týždňov v prípade rôznych ľudských nádorových línii. Čo sa týka testovania účinnosti, boli nádory M5076 implantované do hybridných myší (C57B1/6 x DBA/2) F1 a ľudské nádory boli implantované do holých myší. Všetky implantáty na testovanie účinnosti boli subkutánne (sc).

Na počiatku experimentu bola vytvorená skupina zvierat, ktorá bola tvorená takým počtom jedincov, ktorý bol potrebný na detekciu zmysluplnej odozvy na liečbu, a každému zvieraťu bol pomocou kalibrovaného trokaru 13 subkutánne implantovaný fragment nádoru (s hmotnosťou približne 50 miligramov). Na testovanie liečenia nádorov v ranom štádiu boli zvieratá opäť zlúčené a následné rozdelené do rôzne liečených skupín a do porovnávacej skupiny. Na testovanie

liečenia nádorov v pokročilom štádiu sa nádory nechali narásť do vopred definovaného rozmedzia veľkosti nádoru (zvieratá s nádormi mimo tohto rozmedzia boli zo štúdie vylúčené) a nakoniec boli zvieratá rozdelené do rôzne liečených skupín a do porovnávacjej skupiny. Liečba každého zvieraťa bola založená na jeho telesnej hmotnosti. Liečené zvieratá boli denne kontrolované za účelom stanovenia toxicity/mortality súvisiacej s liečbou. Každá skupina zvierat bola odvážená pred začiatkom liečby (Hm1) a znovu po podaní poslednej liečebnej dávky (Hm2). Rozdiel v telesnej hmotnosti (Hm1-Hm2) poskytol meradlo toxicity súvisiacej s liečbou.

Odozva nádoru na liečbu bola stanovená meraním nádoru posuvným meradlom, ktoré sa uskutočňovalo dvakrát týždenne až do okamihu, keď nádor dosiahol vopred stanovenú "cieľovú" hmotnosť, ktorá činila 1 gram. Hmotnosť nádoru bola stanovovaná podľa vzorca:

$$\text{Hmotnosť nádoru} = (\text{dĺžka} \times \text{šírka}^2) \div 2$$

Protinádorový účinok bol stanovovaný pri maximálnej tolerovanej dávke (MTD), ktorá je definovaná ako dávka tesne pod dávkou, pri ktorej je pozorovaná nadmerná toxicita (t.j. viac ako jedno úmrtie v skupine zvierat). Veľkosť MTD bola veľmi často zhodná s optimálnou dávkou (OD). Pokiaľ došlo k úmrtiu zvieraťa, bol zaznamenaný deň, kedy prišlo k tejto udalosti. Liečené zvieratá, ktoré uhynuli pred tým, ako ich nádory dosiahli cieľovú veľkosť, boli považované za uhynuté v dôsledku toxicity liečiva. Nedošlo k úmrtiu žiadneho zvieraťa z porovnávacjej skupiny, ktoré nieslo nádor menšej veľkosti, ako bola jeho cieľová veľkosť. Skupiny liečených zvierat, v ktorých došlo k viac ako jednému uhynutiu zvieraťa v dôsledku toxicity liečiva, boli považované za skupiny podrobené príliš toxickéj liečbe a údaje pre tieto skupiny neboli zahrnuté do stanovenia protinádorového účinku danej zlúčeniny.

Medzná odozva nádoru na liečbu bola vyjadrená ako spomalenie rastu nádoru (T-C hodnota), ktoré je definované ako rozdiel v dobe (v počte dní), ktorú potrebujú liečené nádory (T) na dosiahnutie vopred stanovenej cieľovej veľkosti v porovnaní s dobou (v počte dní), ktorú potrebujú na dosiahnutie cieľovej veľkosti nádory v porovnávacjej skupine (C).

Na stanovenie množstva zabitých buniek bol najprv vypočítaný čas potrebný na zdvojnásobenie objemu nádoru (TVDT), a to podľa vzorca:

TVDT = stredný čas (v počte dní), ktorý potrebujú porovnávacie nádory na dosiahnutie cieľovej veľkosti - stredný čas (v počte dní), ktorý potrebujú liečené nádory na dosiahnutiu polovice cieľovej veľkosti.

Množstvo zabitých buniek potom bolo vypočítané podľa vzorca:

$$\log (\text{množstvo zabitých buniek}) = T - C \div (3,32 \times \text{TVDT}).$$

Štatistické vyhodnotenie získaných údajov bolo uskutočnené pomocou Wilcoxonovho testu zovšeobecneného Gehanom [7].

Príklad 1

Zlúčenina 1 vykazuje *in vitro* cytotoxicitu proti rakovinovým bunkám

Zlúčenina 1 vykazuje *in vitro* široké spektrum účinkov proti rôznym líniam nádorových buniek. Z 21 testovaných bunkových línii (pozri priložený obrázok 1) bola v prípade 18 bunkových línii hodnota IC_{50} medzi 1,4 a 6 nM. V prípade troch bunkových línii bola hodnota IC_{50} väčšia ako 6 nM - pozri dve línie nádorových buniek HCT116/VN46 ($IC_{50} = 24,5$ nM) a MIP ($IC_{50} = 24,8$ nM), ktoré boli vysoko rezistentné voči viacerým liečivám (MDR), a línia normálnych myších pľúcnych fibroblastových buniek MLF ($IC_{50} = 34,5$ nM). V tejto súvislosti je potrebné uviesť, že zlúčenina 1 v podstate "neprekonal" uvedenú rezistenciu voči viacerým liečivám, ktorá je týmto bunkovým líniam vlastná. Tak boli v prípade paclitaxelu hodnoty pomeru koncentrácie potrebné na inhibíciu rastu buniek u týchto rezistentných línii o 50 percent ku koncentrácii potrebnej na inhibíciu rastu buniek o 50 percent u citlivej línie HCT116 (R/S, alebo pomer rezistencie) 155 pre HCT116/VM46, respektíve $>>55$ pre MIP. Na porovnanie hodnoty pomeru R/S pre zlúčeninu 1 boli len 9,4 respektíve 9,5 (pozri tabuľku).

Tabuľka 2

<i>In vitro</i> cytotoxicita zlúčeniny 1 a paclitaxelu u bunkových línií citlivých a rezistentných na paclitaxel			
	IC ₅₀ , nM (pomer rezistencie)		
Zlúčenina	HCT116	HCT116/VM46	MIP
Paclitaxel	2,1	326 (155)	>>112 (>>53)
Zlúčenina 1	2,6	24,5 (9,4)	24,8 (9,5)

Mechanizmus cytotoxicity - polymerizácia tubulínu

Cytotoxické účinky epotilónu, podobne ako cytotoxické účinky taxánov, súvisia so stabilizáciou mikrotubulov, ktoré vedú k mitotickej zástave pri G2/M premene. V tomto ohľade je potenciál zlúčeniny 1 podobný potenciálu ich dvoch prírodných analógov, ktorými sú epotilón A a epotilón B (pozri tabuľku 3).

Tabuľka 3

Porovnanie potenciálu polymerizovať tubulín troch epotilónov a paclitaxelu		
Analóg	Polymerizačný potenciál, EC _{0,01} (μM)	Pomer polymerizačného potenciálu analógu a paclitaxelu
Zlúčenina 1	3,5	0,4
(epotilón A)	2,0	0,4
(epotilón B)	1,8	0,3
Paclitaxel	8,5, 5,0, 6,0	1,0

Príklad 2

Zlúčenina 1 inhibuje progresiu bunkového cyklu

Podobne ako paclitaxel, blokuje zlúčenina 1 bunky v mitotickej fáze cyklu

delenia buniek. Okrem toho v prípade zlúčeniny 1 koncentrácia potrebná na zastavenie mitózy buniek zodpovedá koncentrácii potrebnej k usmrteniu buniek v priebehu rovnakej doby liečenia. Ako je teda znázornené na priloženom obrázku 2, zlúčenina 1 pri koncentrácii blízkej IC_{90} (t.j. približne 7,5 nM) takmer úplne zablokovala bunkovú mitózu v priebehu 8 hodín.

Príklad 3

Kombinovaná chemoterapia *in vitro*

Úspešnosť protirakovinového činidla je závislá nielen od jeho protinádorového účinku ako jediného činidla, ale rovnako od jeho schopnosti úspešnej kombinácie s ďalšími antineoplastickými liečivami. Podobne ako paclitaxel, vyvoláva zlúčenina 1 výrazné poruchy bunkového cyklu tým, že vyvoláva zástavu bunkovej mitózy. Z tohto dôvodu je obzvlášť vhodné preskúmať správanie zlúčeniny 1 pri použití v kombinovanej chemoterapii. Na vyskúšanie cytotoxicity zlúčeniny 1 v kombinácii s niektorými vybranými protirakovinovými činidlami s rôznymi mechanizmami účinku *in vitro* boli použité testy vytvárania kolónie.

Izobologramové analýzy ukázali, že spôsob interakcie medzi zlúčeninou 1 a ďalšími cytotoxickými činidlami *in vitro* je závislý od druhu liečiva, sekvencie podávania a od veľkosti dávky, pričom typ tejto interakcie sa môže meniť od synergického účinku až po antagonizmus (pozri tabuľku 4). V prípade zlúčeniny 2, čo je inhibitor ras farnezyl-transferázy, ktorý je v súčasnej dobe v I. fáze klinického testovania, bol synergický účinok pozorovaný len pokiaľ zlúčenina 1 bola podaná pred zlúčeninou 2 (pozri priložené obrázky 3A a 3B). Pokiaľ boli bunky liečené simultánne zlúčeninou 1 a 2 alebo najprv zlúčeninou 2 a potom zlúčeninou 1 (t.j. sekvenciou zlúčenina 2 → zlúčenina 1), bol pozorovaný iba aditívny účinok. V prípade zlúčeniny 3, čo je inhibitor CDK, bol synergický účinok pozorovaný opäť len keď bola zlúčenina 1 podaná ako prvá, avšak v prípade zostávajúcich dvoch sekvencií bol pozorovaný antagonizmus.

V prípade paclitaxelu boli v prípade všetkých troch liečebných sekvencií

pozorované len aditívne účinky. V prípade cisplatinu bol aditívny účinok pozorovaný pri postupnom podaní uvedených dvoch činidiel, avšak pokiaľ boli uvedené dve činidlá podané simultánne, bol pozorovaný synergický účinok.

Tabuľka 4

Účinok sekvencie podávania liečiv na cytostatickú interakciu medzi zlúčeninou 1 a piatimi rôznymi ďalšími antineoplastickými činidlami u bunkovej línie ľudského karcinómu čreva HCT116	
Sekvencia kombinovania	Spôsob interakcie
+ zlúčenina 2 (inhibitor ras FT) zlúčenina 1 → zlúčenina 2 zlúčenina 2 → zlúčenina 1 simultánne	synergický účinok aditívny účinok aditívny účinok
+ zlúčenina 3 (inhibitor CDK) zlúčenina 1 → zlúčenina 3 zlúčenina 3 → zlúčenina 1 simultánne	synergický účinok antagonizmus antagonizmus
+ paclitaxel (stabilizátor mikrotubulu) zlúčenina 1 → paclitaxel paclitaxel → zlúčenina 1 simultánne	aditívny účinok aditívny účinok aditívny účinok
+ cisplatin (poškodzuje DNA) zlúčenina 1 → cisplatin cisplatin → zlúčenina 1 simultánne	aditívny účinok aditívny účinok synergický účinok

Príklad 4

Protinádorový účinok pri parenterálnom podávaní

Zlúčenina 1 bola hodnotená v súbore ôsmich modelov ľudského a myšieho

nádoru. Päť týchto modelov bolo vybraných kvôli ich rezistencii na paclitaxel (pozri tabuľku 5) a tri z uvedených modelov, citlivé na paclitaxel, boli zaradené do testu za účelom úplného stanovenia spektra protinádorových účinkov zlúčeniny 1.

Modely nádorov rezistentných na paclitaxel

1. Klinicky odvodený model karcinómu vaječníkov rezistentný na taxol® Pat-7

Tento model nádoru bol vytvorený z biopsie nádoru vykonanej u pacientky trpiacej rakovinou vaječníkov (Pat-7), pričom táto pacientka najprv reagovala na liečbu taxolom®, ale nakoniec u nej po deviatich monoterapiách taxolom® došlo k vyvinutiu rezistencie voči tejto látke. Pred liečbou taxolom® bol nádor Pat-7 podrobený pôsobeniu niekoľkých ďalších chemoterapeutických činidiel, vrátane carboplatinu, cytoxanu, VP-16, ifosamidu a altretamínu. Biopsia nádoru bola uskutočnená po vyvinutí rezistencie na taxol®.

Zlúčenina 1 bola podávaná holým myšiam, ktoré niesli nádory, s použitím režimu každé 2 dni x 5. Pri optimálnej dávke bola zlúčenina 1 veľmi účinná a jej použitím boli v dvoch oddelených testoch dosiahnuté hodnoty LCK 2,1 a 4,5 (pozri tabuľku 6 a priložený obrázok 4). Pri liečbe súbežne hodnoteným, intravenózne (iv) podávaným paclitaxelom boli pri jeho optimálnej dávke a v optimálnom režime dosiahnuté hodnoty LCK 0,6, respektíve 1,3.

Na zistenie účinku zlúčeniny 1 v iných druhoch bol nádor Pat-7 implantovaný do holých krýs, u ktorých bola potlačená imunita, a týmto krysám bola intravenózne (iv) podávaná zlúčenina 1 v režime každých 8 dní x 2 (pozri tabuľku 6). Pri optimálnej dávke, ktorá bola 3 mg/kg/injekcia bola zlúčenina 1 vysoko účinná a viedla k uzdraveniu 4 krýs zo 6. Na porovnanie je možné uviesť, že pri podávaní optimálnej dávky paclitaxelu bola dosiahnutá hodnota LCK 2,2, pričom nedošlo k uzdraveniu žiadnej krysy (n = 6).

2. Xenoimplantát ľudského karcinómu vaječníka A2780Tax (mutovaný tubulín) A2780Tax je model ľudského karcinómu vaječníka rezistentný na paclitaxel.

Tento model bol získaný z materskej bunkovej línie A2780, ktorá je citlivá na paclitaxel, a to koinkubáciou buniek s paclitaxelom a verapamilom, čo je činidlo na zvrátenie MDR. Bolo preukázané, že mechanizmus rezistencie tohto modelu nesúvisí s MDR, ale je možné ho prisúdiť mutácii v géne kódujúcom proteín β -tubulín [2].

Pri podávaní zlúčeniny 1 myšiam nesúcim nádory v režime každé 2 dni x 5 v maximálnej tolerovanej dávke (MTD) (ktorá bola 6,3 mg/kg/injekcia) bola dosiahnutá hodnota LCK 2,5. Na porovnanie je možné uviesť, že pri intravenóznom (iv) podávaní maximálnej tolerovanej dávky (MTD) paclitaxelu bola dosiahnutá hodnota LCK 0,8. V tomto teste teda boli pre zlúčeninu 1 získané výrazne lepšie výsledky ako pre paclitaxel (pozri tabuľku 6).

3. Xenoimplantát ľudského karcinómu čreva HCT116/VM46 (rezistentný na viaceré liečivá (MDR-rezistentný))

HCT116/VM46 je model MDR-rezistentného ľudského karcinómu čreva, ktorý bol vyvinutý z materskej citlivej línie HCT116. *In vivo*, pri raste v holých myšiach vykazoval HCT116/VM46 konzistentne vysokú rezistenciu na paclitaxel (pozri tabuľku 5). V 12 po sebe idúcich štúdiách boli pri podávaní paclitaxelu v jeho maximálnej tolerovanej dávke (MTD) dosiahnuté nízke hodnoty LCK, ktoré sa pohybovali v rozmedzí od 0 do 0,9 (stredná hodnota LCK = 0,35).

Pri podávaní zlúčeniny 1 myšiam nesúcim nádory HCT116/VM46 v režime každé 2 dni x 5 boli dosiahnuté výrazné protinádorové účinky. Pri optimálnej dávke zlúčeniny 1 (ktorá bola v rozmedzí od 4,8 do 6,3 mg/kg/injekcia) boli v troch oddelených štúdiách dosiahnuté hodnoty LCK 3,1, 1,3 a 1,8. Na porovnanie je možné uviesť, že pri intravenóznom (iv) podávaní paclitaxelu boli v súbežných testoch dosiahnuté hodnoty LCK 0,4, respektívne 0,7, pričom paclitaxel bol v prvom z uvedených dvoch testov podávaný v jeho maximálnej tolerovanej dávke (MTD).

4. Klinicky odvodený model rakoviny prsníka rezistentný na paclitaxel Pat-21

Pat-21 je čerstvo pasažovaný model nádoru rezistentný na paclitaxel, ktorý bol získaný biopsiou nádoru od pacientky trpiacej rakovinou prsníka s metastatickým ochorením, ktorej bola aplikovaná, hoci nebola dosiahnutá odozva, experimentálna terapia pozostávajúca z piatich cyklov podávania taxolu® v kombinácii s dexverpamilom, čo je činidlo na zvrátenie MDR. Pred uvedenou taxolovou® terapiou bola pacientka podrobená taktiež chemoterapii, ktorá pozostávala z podávania adriamycínu, cytoxanu, metotraxátu a 5-FU. Biopsie nádoru boli uskutočnené po uvedenom zlyhaní taxolovej® terapie.

Pat-21 rastie v holých myšiach relatívne pomaly, pričom zdvojnásobuje svoj objem približne každé 3 týždne. Za účelom vyhodnotenia protinádorového účinku bola myšiam nesúcim nádory Pat-21, ktoré narástli na veľkosť približne 100 miligramov, podávaná v dvoch cykloch zlúčenina 1 alebo paclitaxel. Uvedené dva cykly boli od seba oddelené 3 týždenným intervalom. Každý cyklus sa skladal z 3 dávok, ktoré boli podané každé 4 dni. Paclitaxel bol proti tomuto modelu úplne neúčinný a pri podávaní v jeho maximálne tolerovanej dávke (MTD), ktorá predstavovala 36 mg/kg/injekcia, bola dosiahnutá hodnota LCK 0,3. Na druhej strane zlúčenina 1 bola výrazne účinná a pri podávaní jej optimálnej dávky, ktorá predstavovala 10 mg/kg/injekcia, bola dosiahnutá hodnota LCK >1,5.

5. Model myšieho sarkómu M5076

M5076 je myši fibrosarkóm, ktorý je prirodzene *in vivo* rezistentný na paclitaxel. Zlúčenina 1, ktorá bola v dvoch oddelených experimentoch intravenózne (iv) testovaná v režime podávania každé 2 dni x 5 proti sc nádorom, bola pri maximálnej tolerovanej dávke (MTD), ktorá predstavovala 8,4 mg/kg/injekcia, neúčinná, pričom pri uvedených experimentoch boli dosiahnuté hodnoty LCK 0,5, respektíve 0,7 (pozri tabuľku 6). Súbežne testovaný paclitaxel, ktorý bol podávaný v obvyklom režime, bol rovnako neúčinný, pričom boli dosiahnuté hodnoty LCK 0,1, respektíve 0,5.

V oddelenej štúdii bola zlúčenina 1 podávaná s menšou frekvenciou (t.j. každé 4 dni x 3) a vykázala zlepšený protinádorový účinok, ktorý viedol k hodnote

LCK 1,0 pri maximálnej tolerovanej dávke, ktorá predstavovala 24 mg/kg/injekcia.

Tabuľka 5

Charakteristiky modelov nádorov			
Nádor	Histológia	Citlivosť na paclitaxel	Mechanizmus rezistencie
Ľudský			
Pat-7	Vaječník	Rezistentný ¹	MDR, MRP ²
A2780Tax	Vaječník	Rezistentný	Mutácia tubulínu
HCT116/VM46	Črevo	Rezistentný	MDR
Pat-21	Prsníky	Rezistentný ¹	Neznámy
A2780	Vaječník	Citlivý	-
HCT116	Črevo	Citlivý	-
LS174T	Črevo	Citlivý	-
Myši			
M5076	fibrosarkóm	rezistentný	neznámy, ne-MDR

¹ Klinická rezistencia na taxol®

² MRP = proteín súvisiaci s rezistenciou voči viacerým liečivám

Tabuľka 6

Preklinické testy účinku zlúčeniny 1 a paclitaxelu proti nádorom rezistentným voči paclitaxelu					
		Zlúčenina 1			Paclitaxel
Nádor	Experiment číslo	Spôsob podávania, režim podávania	OD ¹ (mg/kg)	LCK ² (uzdravené/celkom)	LCK ^{2, 3}
Ľudské nádory - v holých myšiach					
Pat-7	R403	iv, q2dx5	4,8	2,1	0,6
	8	iv, q2dx5	6,3	4,5	1,3
	12	iv, q2dx5	6,3	2,1	
A2780Tax	12	iv, q2dx5	6,3	2,5	0,8
HCT116/ VM46	32	iv, q2dx5	4,8	3,1	0,4
	33	iv, q2dx5	4,8	1,3	0,7
	35	iv, q2dx5	6,3	1,8	NP ⁴
	35	iv, q4dx3	16	2,0	NP ⁴
	Staršie odozvy na paclitaxel zistené v 12 po sebe nasledujúcich štúdiách				(0,4 0,7 0,4 0,3 0,3 0,0 0,2 0,1 0,9 0,9 0,3 0,3)

Tabuľka 6 - pokračovanie

Preklinické testy účinkov zlúčeniny 1 a paclitaxelu proti nádorom rezistentným voči paclitaxelu					
	Zlúčenina 1				Paclitaxel
Pat-21	R667	iv, q4dx3 41,6 8	10	>1,5 ⁵	0,3
Ľudské nádory - v holých krysiach					
Pat-7	15	iv, q8dx2	3	>5 (4/6)	2,2 (0/6)
Myšie nádory					
M5076	159	iv, q2dx5	8,4	0,5	0,1
	162	iv, q2dx5	8,4	0,7	0,5
	172	iv, q4dx3	24	1,0	NP

- ¹ OD, optimálna dávka alebo maximálna tolerovaná dávka (MTD).
- ² LCK, log (množstvo zabitých buniek). Pokiaľ došlo k uzdraveniu 50 alebo viac percent zvierat, bola hodnota LCK vypočítaná na základe posledného merania veľkosti nádoru pred deklaroványm uzdravením a táto hodnota je udaná ako stanovené minimum (>). V týchto prípadoch sú taktiež opísané pomery uzdravených jedincov.
- ³ LCK sú udávané na optimálnu dávku (dávka v rozmedzí od 24 do 36 mg/kg/injekcia), alebo na najvyššiu testovanú dávku v prípade, že paclitaxel nebol účinný.
- ⁴ NP, neuskutočňované.
- ⁵ Štúdiá nebola v čase spisovania tohto textu dokončená. Doterajšie výsledky na základe veľkosti nádoru, ktoré boli k dispozícii (z 8. 6. 1999) ukazujú na spomalenie rastu nádoru, ktorý zodpovedá hodnote LCK 1,5.

Modely nádorov citlivé na paclitaxel

1. Model ľudského karcinómu vaječníkov A2780

A2780 je model rýchlo rastúceho ľudského karcinómu vaječníkov, ktorý je veľmi citlivý na paclitaxel (pozri tabuľku 6). Holé myši nesúce vyvinuté nádory boli liečené zlúčeninou 1 s použitím "režimu optimalizovaného pre paclitaxel", kedy zlúčenina 1 bola intravenózne podávaná každé 2 dni v celkovom počte 5 injekcií (každé 2 dni x 5). Pri maximálnej tolerovanej dávke (6,3 mg/kg/injekcia) preukazovala zlúčenina 1 vysokú aktivitu, ktorá sa prejavila tým, že v troch oddelených experimentoch boli dosiahnuté hodnoty LCK >4,8, 2, respektíve 3,1. Pri súbežných testoch intravenózne podávaného paclitaxelu, ktoré boli uskutočňované v prvých dvoch štúdiách, boli dosiahnuté pri optimálnej dávke hodnoty LCK 2, respektíve 3,5.

Bol taktiež použitý A2780 narastený v holých krysách. Zlúčenina 1, ktorá bola testovaná pri maximálnej tolerovanej dávke (MTD) (ktorá predstavovala 1,2 mg/kg/injekcia) a ktorá bola podávaná každé 2 dni x 5, bola podľa výsledku neúčinná (hodnota LCK bola 0,3). Súbežne testovaný paclitaxel vykázal vysoký účinok, keď pri tejto štúdii došlo k uzdraveniu 5 krýs zo 7. Následne uskutočnené štúdie u myší s nádormi A2780 preukázali, že menšia frekvencia dávok zlúčeniny 1 je lepšie tolerovaná a vedie k zlepšeniu účinku tejto zlúčeniny (pozri tabuľku 6). Preto mohol byť nedostatočný účinok zlúčeniny 1 u holých krýs spôsobený tým, že pri tejto štúdii bol použitý nižší ako optimálny liečebný režim. Napríklad v ďalších štúdiách, pri ktorých sa používali nádory Pat-7 rezistentné na paclitaxel, preukázala zlúčenina 1 výrazný protinádorový účinok pokiaľ bola podávaná menej často v režime každých 8 dní x 2 (pozri tabuľku 6).

3. Model ľudského karcinómu čreva HCT116

HCT116 je model ľudského karcinómu čreva, u ktorého bolo preukázané, že je *in vivo* veľmi citlivý na paclitaxel. Zlúčenina 1 bola pri podávaní holým myšiam nesúcim vyvinutý nádor (s hmotnosťou približne 100 miligramov) HCT116 vysoko účinná, pričom pri týchto rôznych liečebných režimoch - každé 2 dni x 5 dávok, každé 4 dni x 3 a každých 8 dní x 2 - boli dosiahnuté hodnoty LCK >6,3 a vysoký počet uzdravených myší. Hoci sú tieto výsledky veľmi pôsobivé, boli porovnateľné, ale nie lepšie, ako v minulosti dosiahnuté výsledky pre paclitaxel podávaný v jeho

optimálnej dávke a v optimálnom režime.

3. LS174T

LS174T je model ľudského karcinómu čriev, o ktorom je známe, že je citlivý na paclitaxel. Pri použití zlúčeniny 1, ktorá bola podávaná v režime každé 4 dni x 3, v maximálnej tolerovanej dávke (MTD) (16 mg/kg/injekcia), bola dosiahnutá hodnota LCK 2,3. Na porovnanie bol súbežne testovaný paclitaxel, ktorý bol intravenózne podávaný v režime každé 2 dni x 5 dávok, v optimálnej dávke 36 mg/kg/injekcia, a pri tomto teste bola dosiahnutá hodnota LCK 2,0 (pozri tabuľku 7).

Tabuľka 7

Preklinické testy účinku zlúčeniny 1 a paclitaxelu proti nádorom citlivým na paclitaxel					
		Zlúčenina 1			Paclitaxel
Nádor	Experiment číslo	Spôsob podávania, režim podávania	OD ¹ (mg/kg)	LCK ² (uzdravené/ celkovo)	LCK ^{2, 3}
Ľudské nádory - v holých myšiach					
A2780	89	iv, q2dx5	6,3	>4,8 (3/7)	2
	92	iv, q2dx5	6,3	2	3,5
	111	iv, q2dx5	4,8	3,1	NP ⁴
	115	iv, q2dx5	6,3	2,4	NP
	115	iv, q4dx3	16	>5,3	NP
HCT116	52	iv, q2dx5	6,3	>6,3 (4/8)	NP
	52	iv, q4dx3	10	>6,3 (5/8)	NP
	52	iv, q8dx2	24	>6,3 (8/8)	NP
LS174T	R578	iv, q4dx3	16	2,3	2,0

¹ OD, optimálna dávka alebo maximálna tolerovaná dávka (MTD).

² LCK, log (množstvo zabitých buniek). Pokiaľ došlo k uzdraveniu 50 alebo viac percent zvierat, bola hodnota LCK vypočítaná na základe posledného

merania veľkosti nádoru pred deklarovaným uzdravením a táto hodnota je udaná ako stanovené minimum (>). V týchto prípadoch sú taktiež opísané pomery uzdravených jedincov.

- ³ LCK sú udávané pre optimálnu dávku (dávka v rozmedzí od 24 do 36 mg/kg/injekcia), alebo pre najvyššiu testovanú dávku v prípade, že paclitaxel nebol účinný.
- ⁴ NP, neuskutočňované.

Príklad 5

Protinádorový účinok pri orálnom podávaní

Skutočnosť, že zlúčenina 1 je výrazne stabilnejšia pri neutrálnom pH ako pri nízkom pH bola impulzom pre testovanie zlúčeniny 1 pri orálnom podávaní (po) vo vehikule pufrujúcom pH (0,25 molárny roztok forforečnanu draselného, pH 8,0). Pri použití režimu dávkovania každé 2 dni x 5 bola zlúčenina 1 vysoko orálne účinná oproti modelu ľudského karcinómu vaječníka Pat-7 (pozri tabuľku 8). V dvoch oddelených experimentoch bola pri orálnom podávaní zlúčeniny 1 v jej maximálnej tolerovanej dávke dosiahnutá hodnota LCK 3,1, respektíve 2,5 (pozri priložený obrázok 5 a tabuľku 8). Na porovnanie bol súbežne testovaný paclitaxel, ktorý bol intravenózne (iv) podávaný v optimálnej dávke a optimálnom režime, pričom pri tomto teste bola dosiahnutá hodnota LCK 1,3, respektíve 1,2.

Pri modeli ľudského karcinómu čreva HCT116 došlo pri orálnom podávaní zlúčeniny 1 k uzdraveniu siedmich myší z ôsmich, a to pri podávaní zlúčeniny v dávke 90 mg/kg/podanie, pričom táto dávka bola podávaná každé 2 dni a ich celkový počet bol rovný 5. Na tomto mieste je potrebné poznamenať, že dosiahnutý stupeň protinádorového účinku bol rovnaký ako v prípade súbežne testovaného intravenózneho (iv) režimu podávania, pri ktorom boli dosiahnuté najlepšie výsledky (režim každých 8 dni x 2, pozri tabuľku 6).

Tabuľka 8

Protinádorové účinky orálne podávanej zlúčeniny 1 a intravenózne (iv) podávaného paclitaxelu					
		Zlúčenina 1			Paclitaxel
Nádor	Experiment číslo	Spôsob podávania, režim podávania	OD ¹ (mg/kg)	LCK ² (uzdravené/ celkom)	LCK ^{2, 3}
Pat-7	8	po, q2dx5	60	3,1	1,3
	9	po, q2dx5	80	2,5	1,2
HCT116	52	po, q2dx5	90	>6,3 (7/8)	NP ⁴

¹ OD, optimálna dávka alebo maximálna tolerovaná dávka (MTD).

² LCK, log (množstvo zabitých buniek). Pokiaľ došlo k uzdraveniu 50 alebo viac percent zvierat, bola hodnota LCK vypočítaná na základe posledného merania veľkosti nádoru pred deklarovým uzdravením a táto hodnota je udaná ako stanovené minimum (>). V týchto prípadoch sú taktiež opísané pomery uzdravených jedincov.

³ LCK sú udávané pre optimálnu dávku (dávka v rozmedzí od 24 do 36 mg/kg/injekcia), alebo pre najvyššiu testovanú dávku v prípade, že paclitaxel nebol účinný.

⁴ NP, neuskutočňované.

Závislosť od režimu podávania

Bolo uskutočnených niekoľko štúdií na otestovanie účinnosti zlúčeniny 1 v závislosti od režimu jej podávania. Pri prvej štúdií, pri ktorej boli použité A2780 nádory, bola zlúčenina 1 podávaná myšiam v dvoch rôznych režimoch: (1) v tradičnom (optimalizovanom pre paclitaxel) režime každé 2 dni x 5 a (2) v režime podávania s menšou frekvenciou každé 4 dni x 3. Hoci bola zlúčenina 1 pri oboch režimoch podávania účinná (s dosiahnutou hodnotou LCK 2,4, respektíve >5,3), umožňoval režim s nižšou frekvenciou podávania dávok zlúčeniny 1 použitie vyšších

dávok tejto zlúčeniny (maximálna tolerovaná dávka (MTD) v tomto prípade predstavovala 16 mg/kg/injekcia) a dosiahnutá účinnosť bola omnoho lepšia ako v prípade režimu s častejším podávaním zlúčeniny 1 (keď maximálna tolerovaná dávka (MTD) predstavovala 6,3 mg/kg/injekcia) (pozri priložený obrázok 6 a tabuľku 9).

Pri druhej štúdii, pri ktorej bol použitý model ľudského karcinómu čreva HCT116, boli skúmané tri rôzne režimy podávania zlúčeniny 1: q2dx5, q4dx3 a q8dx2. Vo všetkých prípadoch bola zlúčenina 1 podávaná intravenózne (iv) a nádory sa na počiatku liečby nechali narásť na veľkosť 100 miligramov. Najlepšie výsledky boli dosiahnuté pri režime liečby q8dx2. Pri optimálnej dávke zlúčeniny 1 veľkosti 24 mg/kg/injekcia došlo k uzdraveniu 100 percent myší (8 z 8). Pri režimoch podávania q4dx3 a q2dx5 došlo k uzdraveniu 5 myší z 8, respektíve 4 myší z 8 (pozri tabuľku 9).

V dvoch ďalších štúdiách, pri ktorých boli použité nádory Pat-7 a HCT116/VM46, bola porovnávaná účinnosť zlúčeniny 1 podávanej v dvoch režimoch: q2dx5 a q4dx3. V oboch prípadoch boli dosiahnuté v podstate rovnaké protinádorové účinky (pozri tabuľku 9).

Tabuľka 9

Závislosť protinádorového účinku zlúčeniny 1 od režimu podávania				
		Zlúčenina 1		
Nádor	Experiment číslo	Spôsob podávania, režim podávania	OD ¹ (mg/kg)	LCK ² (uzdravené/celkom)
A2780	115	iv, q2dx5	6,3	2,4 (0/8)
	115	iv, q4dx3	16	>5,3 (3/7)
HCT116	52	iv, q2dx5	6,3	>6,3 (4/8)
	52	iv, q4dx3	10	>6,3 (5/8)
	52	iv, q8dx2	24	>6,3 (8/8)
Pat-7	12	iv, q2dx5	6,3	2,1
	12	iv, q4dx3	15	1,7
HCT116/VM46	35	iv, q2dx5	6,3	1,8
	35	iv, q4dx3	16	2,0

¹ OD, optimálna dávka alebo maximálna tolerovaná dávka (MTD).

² LCK, log (množstvo zabíjaných buniek). Pokiaľ došlo k uzdraveniu 50 alebo viac percent zvierat, bola hodnota LCK vypočítaná na základe posledného merania veľkosti nádoru pred deklarovým uzdravením a táto hodnota je udaná ako stanovené minimum (>). V týchto prípadoch sú taktiež opísané pomery uzdravených jedincov.

Zlúčenina 1 úplne jasne vykázala lepší protinádorový účinok ako paclitaxel u piatich nádorov rezistentných voči paclitaxelu - štyroch ľudských nádorových xenotransplantátov a jedného myšieho nádoru, ktorými boli: klinicky odvodený karcinóm vaječníkov rezistentný voči paclitaxelu Pat-7; karcinóm vaječníkov A2780, ktorý je rezistentný voči paclitaxelu kvôli tubulínovej mutácii; karcinóm čreva HCT116/VM46, ktorý je rezistentný voči viacerým liečivám (MDR); klinicky odvodený karcinóm prsníka rezistentný voči paclitaxelu Pat-21; a myši fibrosarkóm M5076. Oproti trom ľudským xenoimplantátom citlivým na paclitaxel, vykazovala zlúčenina 1

rovnaký účinok ako paclitaxel, pričom týmito xenoimplantátmi boli: ľudský karcinóm vaječníkov A2780; a ľudské karcinómy čreva HCT116 a LS174T. Okrem toho je zlúčenina 1 orálne aktívna, pričom v prípade dvoch rôznych ľudských nádorových xenoimplantátov bol orálnym podaním zlúčeniny 1 dosiahnutý protinádorový účinok, ktorý je zhodný s účinkom, ktorý bol dosiahnutý pri intravenóznom podaní liečiva.

Príklad 6

Anti-proliferačné činidlá v kombinácii so zlúčeninami podľa predmetného vynálezu pôsobia synergicky na zabíjanie buniek v ľudských nádorových xenoimplantátoch

Terapeutický účinok *in vivo* bol rovnako úplne jasne demonštrovaný pomocou kombinácie zlúčeniny 1 a zlúčeniny 2 v xenoimplantáte ľudského karcinómu čreva HCT/VM46, ktorý je rezistentný voči viacerým liečivám. Pokiaľ bola zlúčenina 1 alebo zlúčenina 2 použitá ako jediné činidlo, vykázala pri tomto modeli len mierny protinádorový účinok (pozri priložený obrázok 7). V prípade oboch činidiel bola dosiahnutá odozva nádoru, vyjadrené hodnotou LCK, vyššia ako 1 (1,6 respektíve 1,1), avšak ani v jednom prípade nedošlo k vyliečeniu nádoru. Avšak pokiaľ boli obe uvedené činidlá podané v kombinácii (zlúčenina 1 s následným podaním zlúčeniny 2 v 24 hodinovom odstupe), pozorovalo sa dramatické zlepšenie protinádorového účinku. V tejto súvislosti je možné poznamenať, že veľmi výrazné zväčšenie spomalenia rastu nádoru (LCK = 3,7), vrátane zvýraznenia liečebných účinkov, bolo pozorované u 3 zo 7 myší (pozri priložený obrázok 7).

Rovnako bola preukázaná závislosť na poradí podávania jednotlivých zlúčenín tvoriacich vyššie opísanú kombináciu. Pokiaľ bola zlúčenina 2 podaná 24 hodín pred zlúčeninou 1, nebol pozorovaný žiadny synergický terapeutický účinok (pozri priložený obrázok 8), pričom v tomto prípade uvedená kombinácia účinkovala rovnako ako samotná zlúčenina 1.

Príklad 7

Farmakologická štúdia zlúčeniny 1 použitej samostatne a v kombinácii s ďalšími antineoplastickými činidlami u pacientov s rakovinou v pokročilom štádiu

Vďaka *in vivo* a *in vitro* cytotoxickým účinkom zlúčeniny 1 bola zlúčenina 1 zaradená do I. fázy klinických testov, ktoré slúžia na otestovanie toxicity tejto zlúčeniny u pacientov s rakovinou v pokročilom štádiu.

Pacienti, respektíve pacientky trpiace peritoneálnou rakovinou vaječníkov, nemalobunkovou rakovinou pľúc, melanómom a neznámym typom primárneho rakovinového ochorenia boli testované za účelom zistenia objektívnej odozvy. Pacientom bola vo zvyšujúcich sa dávkach podávaná zlúčenina 1, pričom veľkosť dávky sa pohybovala v rozmedzí od $7,4 \text{ mg/m}^2$ do 65 mg/m^2 . Pri týchto štúdiách bola stanovená maximálna tolerovaná dávka (MTD) zlúčeniny 1. Veľkosť dávky, ktorá bola odporúčaná na použitie v priebehu II. fázy klinických testov, bola 50 mg/m^2 s použitím týždenného režimu q3.

Zlúčenina 1 je rovnako testovaná v I. fáze klinických testov v kombinácii s ďalšími chemoterapeutickými činidlami. Zlúčenina 1 bude podávaná vo východiskovej dávke 30 mg/m^2 v kombinácii s cisplatinom pri veľkosti plochy pod krivkou (AUC) 6 a s použitím týždenného režimu q3. Ďalšie štúdie sa uskutočňujú za účelom otestovania účinnosti kombinovaného podávania zlúčeniny 1 v dávke 30 mg/m^2 a doxorubicínu v dávke 50 mg/m^2 , opäť s použitím týždenného režimu q3. Ďalej prebieha testovanie chemoterapeutických režimov, pri ktorých sa zlúčenina 1, podávaná v dávke 30 mg/m^2 , kombinuje s činidlom CPT-11, ktoré sa podáva v dávke 150 mg/m^2 .

Zlúčenina 1 je rovnako testovaná v II. fáze klinických testov, ktoré sa uskutočňujú na pacientoch, u ktorých nebola pozorovaná odozva na liečebné režimy zahrňujúce podávanie taxánov, antracyklínov, platiny a 5-FU v kombinácii s činidlom CPT-11. Pri týchto štúdiách bude zlúčenina 1 podávaná s použitím dávkovacieho režimu, ktorý sa skladá z intravenózneho infúzie zlúčeniny 1 v dávke 50 mg/m^2 , ktorá trvá 1 hodinu a je podávaná každé tri týždne, pričom daný pacient je podrobený celkovo 18 liečebným cyklom (PR a SD) alebo 4 liečebným cyklom po CR.

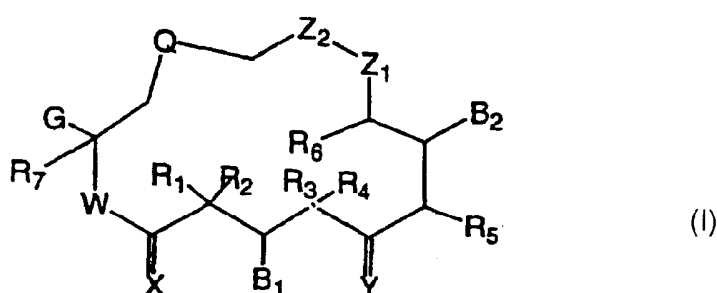
Vo vyššie uvedených príkladoch boli uvedené číselné odkazy na nasledujúce publikácie:

1. Long, B. H. a spolupracovníci, "Mechanism of resistance to etoposide and teniposide in acquired resistant human colon and lung carcinoma cell lines", *Cancer Research*, **1991**, 51, 5275.
2. Giannakakou, P. a spolupracovníci, "Paclitaxel-resistant human ovarian cancer cells have mutant beta-tubulins that exhibit impaired paclitaxel-driven polymerization", *J. Biol. Chem.*, **1997**, 272(27), 17118.
3. Riss, T. L. a spolupracovníci, "Comparison of MTT, XTT, and novel tetrazolium compound MTS for *in vitro* proliferation and chemosensitivity assays", *Molecular Biology of the Cell*, **1992**, 3 (suppl.), 184a.
4. Stephen, T. C.; Steel, G. G., "The evaluation of combinations of cytotoxic drugs and radiation: Isobolograms and therapeutic synergism" v publikácii *Rodent tumor models in experimental cancer therapy*, str. 248, Ed. Robert F. Kallman, Pergamon Press, NY, USA.
5. Long, B. H.; Fairchild, C. R., "Paclitaxel inhibits progression of mitotic cells to G(1) phase by interference with spindle formation without affecting other microtubule functions during anaphase and telophase", *Cancer Research*, **1994**, 54(16), 4355.
6. Williams, R. C.; Lee, J. C., "Preparation of tubulin from brain", *Methods in Enzymology*, **1992**, 85 (Part D), 376.
7. Gehan, G. A., "A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily singly-censored samples", *Biometrika*, **1995**, 52, 203.

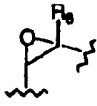
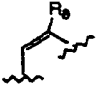
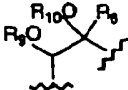
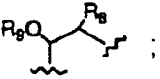
Predmetný vynález nie je obmedzený len na vyššie opísané konkrétne uskutočnenia, ale naopak je možné vyššie opísané uskutočnenia modifikovať, bez toho, aby prišlo k vybočeniu z rozsahu nižšie uvedených patentových nárokov.

PATENTOVÉ NÁROKY

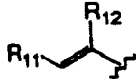
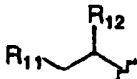
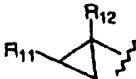
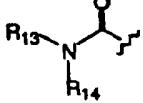
1. Synergická kombinácia na použitie pri liečbe proliferatívnych ochorení, vrátane rakoviny, u cicavca, **vyznačujúca sa tým, že** zahrňuje (1) aspoň jedno antiproliferačné činidlo a (2) zlúčeninu všeobecného vzorca (I)



kde

Q je vybraná zo skupiny zahrňujúcej skupinu , skupinu , skupinu , skupinu , skupinu  a skupinu  ;

G je vybraná zo skupiny zahrňujúcej alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, arylovú skupinu, substituovanú arylovú skupinu, heterocyklickú skupinu,

skupinu , skupinu , skupinu , skupinu  a skupinu  ;

W je atóm kyslíka alebo skupina NR₁₅;

X je atóm kyslíka alebo atóm vodíka, atóm vodíka;

Y je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm kyslíka; atóm vodíka, skupinu OR_{16} ; skupinu OR_{17} , skupinu OR_{17} ; skupinu NOR_{18} ; atóm vodíka, skupinu $NHOR_{19}$; atóm vodíka, skupinu $NR_{20}R_{21}$; atóm vodíka, atóm vodíka; a skupinu CHR_{22} ; pričom dvojica skupín OR_{17} , OR_{17} môže predstavovať cyklickú ketalovú skupinu;

Z_1 a Z_2 sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny zahrňujúcej skupinu CH_2 , atóm kyslíka, skupinu NR_{23} , atóm síry a skupinu SO_2 , pričom iba jedna zo skupín Z_1 a Z_2 môže predstavovať heteroatóm;

B_1 a B_2 sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny zahrňujúcej skupinu OR_{24} , skupinu $OCOR_{25}$ a skupinu $O-C(=O)-NR_{26}R_{27}$, a pokiaľ skupina B_1 predstavuje atóm vodíka a Y predstavuje hydroxylovú skupinu, atóm vodíka, môžu uvedené dve skupiny tvoriť šesťčlenný cyklický ketal alebo acetal;

D je vybraná zo skupiny zahrňujúcej skupinu $NR_{28}R_{29}$, skupinu $NR_{30}COR_{31}$ a nasýtený heterocyklus;

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_{13} , R_{14} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{26} a R_{27} sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu a arylovú skupinu, pričom pokiaľ skupiny R_1 a R_2 predstavujú alkylové skupiny, môžu byť spolu spojené za vzniku cykloalkylovej skupiny a pokiaľ skupiny R_3 a R_4 predstavujú alkylové skupiny, môžu byť spolu spojené za vzniku cykloalkylovej skupiny;

R_9 , R_{10} , R_{16} , R_{17} , R_{24} , R_{25} a R_{31} sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, alkylovú skupinu a substituovanú alkylovú skupinu;

R_8 , R_{11} , R_{12} , R_{28} , R_{30} , R_{32} a R_{33} sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, arylovú skupinu, substituovanú arylovú skupinu, cykloalkylovú skupinu a heterocyklickú skupinu;

R_{15} , R_{23} a R_{29} sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, arylovú skupinu, substituovanú arylovú skupinu, cykloalkylovú skupinu, heterocyklickú skupinu, skupinu $R_{32}C=O$, skupinu $R_{33}SO_2$, hydroxylovú skupinu, O-alkylovú skupinu a O-substituovanú alkylovú skupinu; a

jej farmaceuticky prijateľné soli a hydráty, solváty alebo geometrické, optické a stereoizoméry uvedenej zlúčeniny;

s tou podmienkou, že sú vylúčené zlúčeniny, v ktorých

W a X obidve predstavujú atómy kyslíka; a

R_1 , R_2 a R_7 predstavujú atómy vodíka; a

R_3 , R_4 a R_6 predstavujú metylové skupiny; a

R_8 predstavuje atóm vodíka alebo metylovú skupinu; a

Z_1 a Z_2 predstavujú skupiny CH_2 ; a

G je 1-metyl-2-(substituovaný-4-tiazolyl)etenyllová skupina; a

Q má vyššie uvedený význam.

2. Synergická kombinácia podľa nároku 1, **vyznačujúca sa tým, že** uvedené anti-proliferačné činidlo sa podáva po podaní zlúčeniny všeobecného vzorca (I).

3. Synergická kombinácia podľa nároku 1, **vyznačujúca sa tým, že** uvedené anti-proliferačné činidlo sa podáva pred podaním zlúčeniny všeobecného vzorca (I).

4. Synergická kombinácia podľa nároku 1, **vyznačujúca sa tým, že** uvedené anti-proliferačné činidlo sa podáva simultánne so zlúčeninou všeobecného vzorca (I).

5. Synergická kombinácia podľa nároku 1, na použitie pri liečení pevných rakovinových nádorov.

6. Synergická kombinácia podľa nároku 1, na použitie pri liečení nádorov odolávajúcich liečbe.

7. Synergická kombinácia podľa nároku 1, **vyznačujúca sa tým, že** uvedené anti-proliferačné činidlo je vybrané zo skupiny zahrňujúcej činidlo stabilizujúce mikrotubuly, činidlo spôsobujúce prerušenie mikrotubulov, alkylačné činidlo, anti-metabolit, epidofylotoxín, antineoplastický enzým, inhibitor topoizomerázy, procarbazin, mitoxantron, inhibitory progresie bunkového cyklu, ožarovanie a koordinačný komplex platiny.

8. Synergická kombinácia podľa nároku 1, **vyznačujúca sa tým, že** uvedené anti-proliferačné činidlo je vybrané zo skupiny zahrňujúcej antracyklínové liečivo, vinkové liečivo, mitomycín, bleomycín, cytotoxický nukleozid, taxán, epotilón, discodermolid, pteridínové liečivo, diynén, inhibitor aromatázy a podofylotoxín.

9. Synergická kombinácia podľa nároku 1, **vyznačujúca sa tým, že** zlúčeninou všeobecného vzorca (I) je [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4-aza-17-oxabicyklo [14,1,0]heptadekán-5,9-dión a uvedeným anti-proliferačným činidlom je zlúčenina 2.

10. Synergická kombinácia podľa nároku 2, **vyznačujúca sa tým, že** zlúčeninou všeobecného vzorca (I) je [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4-aza-17-oxabicyklo [14,1,0]heptadekán-5,9-dión a uvedeným anti-proliferačným činidlom je zlúčenina 2.

11. Synergická kombinácia podľa nároku 1, **vyznačujúca sa tým, že** zlúčeninou všeobecného vzorca (I) je

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4-aza-17-oxabicyklo

[14.1.0]heptadekán-5,9-dión a uvedeným anti-proliferáčným činidlom je zlúčenina 3.

12. Synergická kombinácia podľa nároku 2, **vyznačujúca sa tým, že** zlúčeninou všeobecného vzorca (I) je

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4-aza-17-oxabicyklo

[14.1.0]heptadekán-5,9-dión a uvedeným anti-proliferáčným činidlom je zlúčenina 3.

13. Synergická kombinácia podľa nároku 1, **vyznačujúca sa tým, že** zlúčeninou všeobecného vzorca (I) je

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4-aza-17-

oxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión a uvedeným anti-proliferáčným činidlom je zlúčenina 5.

14. Synergická kombinácia podľa nároku 2, **vyznačujúca sa tým, že** zlúčeninou všeobecného vzorca (I) je

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-

pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]

heptadekán-5,9-dión a uvedeným anti-proliferáčným činidlom je zlúčenina 5.

15. Synergická kombinácia podľa nároku 1, **vyznačujúca sa tým, že** zlúčeninou všeobecného vzorca (I) je

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-

pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4-aza-17-oxabicyklo

[14.1.0]heptadekán-5,9-dión a uvedeným anti-proliferáčným činidlom je cisplatin.

16. Synergická kombinácia podľa nároku 3, **vyznačujúca sa tým, že** zlúčeninou všeobecného vzorca (I) je

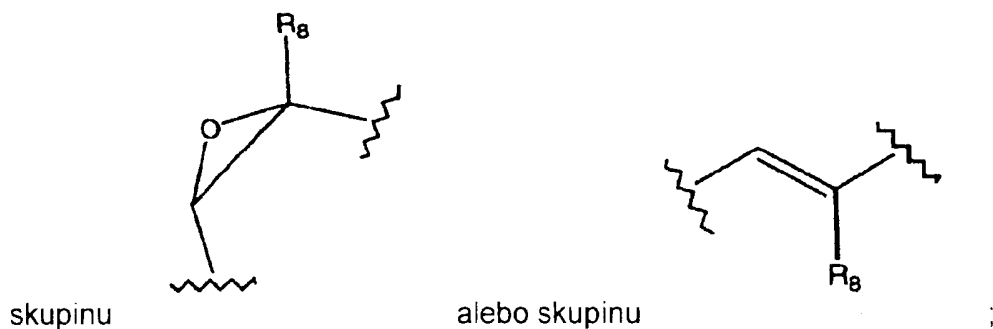
[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4-aza-17-oxabicyklo [14.1.0]heptadekán-5,9-dión a uvedeným anti-proliferáčným činidlom je cisplatin.

17. Synergická kombinácia podľa nároku 1, **vyznačujúca sa tým, že** zahrňuje zlúčeninu 1 a carboplatin.

18. Synergická kombinácia podľa nároku 1, **vyznačujúca sa tým, že** zahrňuje zlúčeninu 1 a doxorubicín.

19. Synergická kombinácia podľa nároku 1, **vyznačujúca sa tým, že** zahrňuje zlúčeninu 1 a CPT-11.

20. Synergická kombinácia podľa nároku 1, **vyznačujúca sa tým, že** vo všeobecnom vzorci (I) predstavuje skupina Q



X predstavuje atóm kyslíka;

Y predstavuje atóm kyslíka;

Z₁ a Z₂ predstavujú nezávisle od seba skupinu CH₂; a

W predstavuje skupinu NR₁₅.

21. Synergická kombinácia podľa nároku 6, **vyznačujúca sa tým, že** uvedená zlúčenina všeobecného vzorca (I) je vybraná zo skupiny zahrňujúcej

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4,13,17-trioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4,13,17-trioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-1,10-dioxa-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9-tetrametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-1,10-dioxa-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4,14,17-trioxabicyklo[14.1.0]-heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4,14,17-trioxabicyklo[14.1.0]-heptadekán-5,9-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-1,11-dioxa-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9-tetrametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-1,11-dioxa-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-9-ón;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-9-ón;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-3,8,8,10,12,16-hexametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-3,8,8,10,12-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13,16-hexametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-1-oxa-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,16-pentametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-1-oxa-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-6,8,8,10,12-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentametyl-16-[1-metyl-2-

(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-1-aza-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9-tetrametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-1-aza-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-4,8,8,10,12,16-hexametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-4,8,8,10,12-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-1,5,5,7,9,13-hexametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-1-aza-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-1,5,5,7,9-pentametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-1-aza-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-13-aza-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-13-aza-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-10-aza-1-oxa-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9-tetrametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-10-aza-1-oxa-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-14-aza-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-14-aza-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-11-aza-1-oxa-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9-tetrametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-11-aza-1-oxa-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[1S-[1R*,3R*,7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-N-fenyl-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-5,9-dioxo-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-3-karboxamid;

[1S-[1R*,3R*,7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-N-fenyl-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-5,9-dioxo-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-3-karboxamid;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*]]-N-fenyl-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentametyl-2,6-dioxo-1-oxa-13-cyklohexadecén-16-karboxamid;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*]]-N-fenyl-4,8-dihydroxy-5,5,7,9-tetrametyl-2,6-dioxo-1-oxa-13-cyklohexadecén-16-karboxamid;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)cyklopropyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)cyklopropyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-heptadekán-5,9-dión; a

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentametyl-16-[1-metyl-2-(2-hydroxymetyl-4-tiazolyl)etenyl]-1-aza-13(Z)-cyklohexadecén-2,6-dión;

a farmaceuticky prijateľné soli, solváty a hydráty uvedených zlúčenín.

22. Synergická kombinácia podľa nároku 7, **vyznačujúca sa tým, že** uvedená zlúčenina všeobecného vzorca (I) je vybraná zo skupiny zahrňujúcej

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4,13,17-trioxabicyklo[14.1.0]-heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4,13,17-trioxabicyklo[14.1.0]-heptadekán-5,9-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-1,10-dioxa-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9-tetrametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-1,10-dioxa-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4,14,17-trioxabicyklo[14.1.0]-heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4,14,17-trioxabicyklo[14.1.0]-heptadekán-5,9-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-1,11-dioxa-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9-tetrametyl-16-[1-metyl-2-(2-

metyl-4-tiazolyl)etenyl]-1,11-dioxa-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-9-ón;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-9-ón;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-3,8,8,10,12,16-hexametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-3,8,8,10,12-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13,16-hexametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-1-oxa-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,16-pentametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-1-oxa-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-6,8,8,10,12-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-1-aza-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9-tetrametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-1-aza-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-4,8,8,10,12,16-hexametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-4,8,8,10,12-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-1,5,5,7,9,13-hexametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-1-aza-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-1,5,5,7,9-pentametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-1-aza-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-13-aza-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-13-aza-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-10-aza-1-oxa-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9-tetrametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-10-aza-1-oxa-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-14-aza-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-14-aza-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-11-aza-1-oxa-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9-tetrametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-11-aza-1-oxa-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[1S-[1R*,3R*,7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-N-fenyl-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-5,9-dioxo-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-3-karboxamid;

[1S-[1R*,3R*,7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-N-fenyl-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-5,9-dioxo-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-3-karboxamid;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*]]-N-fenyl-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentametyl-2,6-dioxo-1-oxa-13-cyklohexadecén-16-karboxamid;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*]]-N-fenyl-4,8-dihydroxy-5,5,7,9-tetrametyl-2,6-dioxo-1-oxa-13-cyklohexadecén-16-karboxamid;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)cyklopropyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-

[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)cyklopropyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión; a

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentametyl-16-[1-metyl-2-(2-hydroxymetyl-4-tiazolyl)etenyl]-1-aza-13(Z)-cyklohexadecén-2,6-dión;

a farmaceuticky prijateľné soli, solváty a hydráty uvedených zlúčenín.

23. Farmaceutická kompozícia na liečenie rakoviny, **vyznačujúca sa tým, že** zahrňuje aspoň jedno anti-proliferačné činidlo, zlúčeninu všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 a farmaceuticky prijateľný nosič.

24. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 23, **vyznačujúca sa tým, že** slúži na liečenie pevných rakovinových nádorov.

25. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 23, **vyznačujúca sa tým, že** slúži na liečenie nádorov odolávajúcich liečbe.

26. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 23, **vyznačujúca sa tým, že** uvedeným anti-proliferačným činidlom je jedna alebo viac látok vybraných zo skupiny zahrňujúcej činidlo stabilizujúce mikrotubuly, činidlo spôsobujúce prerušenie mikrotubulov, alkylačné činidlo, anti-metabolit, epidofylotoxín, antineoplastický enzým, inhibitor topoizomerázy, procarbazin, mitoxantron, inhibitory progresie bunkového cyklu, koordinačný komplex platiny, antracyklínové liečivo, vinkové liečivo, inhibitory CDK, mitomycín, bleomycín, cytotoxický nukleozid, taxán, zlúčeninu 2, zlúčeninu 3, epotilón, discodermolid, pteridínové liečivo, diynen, inhibitor aromatázy a podofylotoxín.

27. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 23, **vyznačujúca sa tým, že** uvedená zlúčenina všeobecného vzorca (I) je vybraná zo skupiny zahrňujúcej

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4,13,17-

trioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4,13,17-trioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-1,10-dioxa-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9-tetrametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-1,10-dioxa-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4,14,17-trioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4,14,17-trioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-1,11-dioxa-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9-tetrametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-1,11-dioxa-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-9-ón;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-9-ón;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-3,8,8,10,12,16-

hexametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-3,8,8,10,12-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13,16-hexametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-1-oxa-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,16-pentametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-1-oxa-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-6,8,8,10,12-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-1-aza-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9-tetrametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-1-aza-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-4,8,8,10,12,16-hexametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-4,8,8,10,12-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-1,5,5,7,9,13-hexametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-1-aza-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-1,5,5,7,9-pentametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-1-aza-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-13-aza-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-13-aza-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-10-aza-1-oxa-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9-tetrametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-10-aza-1-oxa-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-14-aza-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-14-aza-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-

5,9-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-11-aza-1-oxa-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9-tetrametyl-16-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-11-aza-1-oxa-13-cyklohexadecén-2,6-dión;

[1S-[1R*,3R*,7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-N-fenyl-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-5,9-dioxo-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-3-karboxamid;

[1S-[1R*,3R*,7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-N-fenyl-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-5,9-dioxo-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-3-karboxamid;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*]]-N-fenyl-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentametyl-2,6-dioxo-1-oxa-13-cyklohexadecén-16-karboxamid;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*]]-N-fenyl-4,8-dihydroxy-5,5,7,9-tetrametyl-2,6-dioxo-1-oxa-13-cyklohexadecén-16-karboxamid;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)cyklopropyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)cyklopropyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión; a

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentametyl-16-[1-metyl-2-(2-hydroxymetyl-4-tiazolyl)etenyl]-1-aza-13(Z)-cyklohexadecén-2,6-dión;

a farmaceuticky prijateľné soli, solváty a hydráty uvedených zlúčenín.

28. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 26, **vyznačujúca sa tým, že**

uvedená farmaceuticky prijateľná soľ je vybraná zo skupiny zahrňujúcej hydrochlorid, soľ kyseliny metánsulfónovej a soľ kyseliny trifluóroctovej.

29. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 26, **vyznačujúca sa tým, že** zlúčeninou všeobecného vzorca (I) je
 [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ a uvedeným anti-proliferačným činidlom je zlúčenina 2.

30. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 26, **vyznačujúca sa tým, že** uvedeným anti-proliferačným činidlom je zlúčenina 3 a zlúčeninou všeobecného vzorca (I) je
 [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ.

31. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 26, **vyznačujúca sa tým, že** uvedeným anti-proliferačným činidlom je zlúčenina 5 a zlúčeninou všeobecného vzorca (I) je
 [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ.

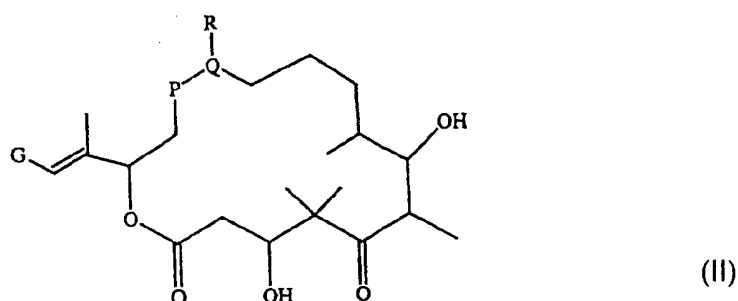
32. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 26, **vyznačujúca sa tým, že** uvedeným anti-proliferačným činidlom je cisplatin a zlúčeninou všeobecného vzorca (I) je
 [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl]-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión.

33. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 23, **vyznačujúca sa tým, že** zahrňuje zlúčeninu 1 a carboplatin.

34. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 23, **vyznačujúca sa tým**, že zahrňuje zlúčeninu 1 a doxorubicín.

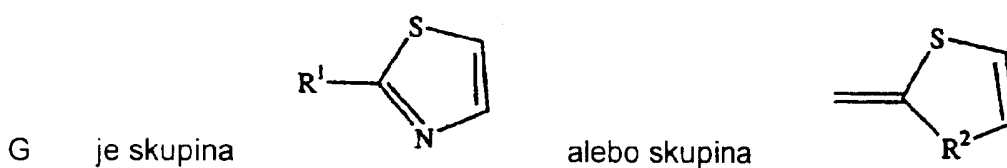
35. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 23, **vyznačujúca sa tým**, že zahrňuje zlúčeninu 1 a CPT-11.

36. Synergická kompozícia na použitie pri liečbe proliferatívnych ochorení, vrátane rakoviny, u cicavca, **vyznačujúca sa tým**, že zahrňuje (1) aspoň jedno anti-proliferačné činidlo a (2) zlúčeninu všeobecného vzorca (II)

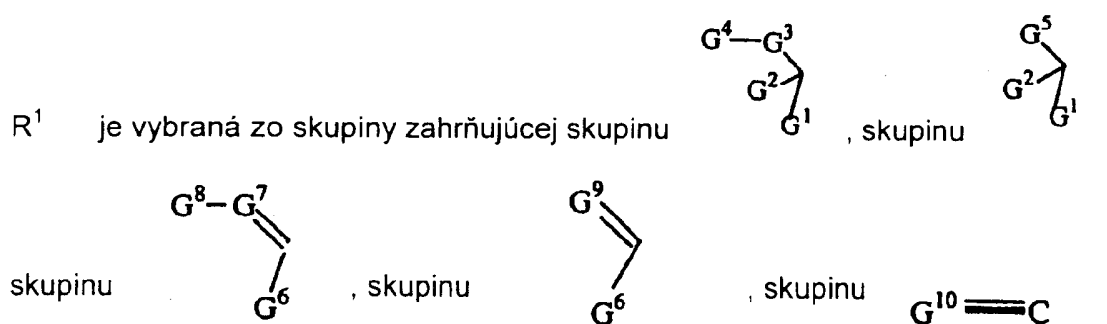


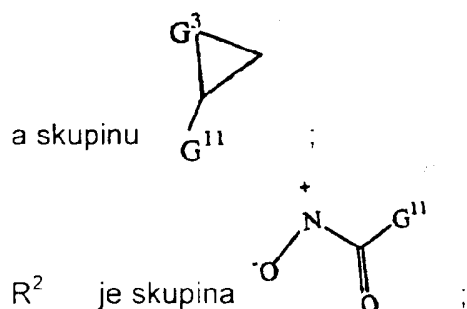
kde

P-Q predstavuje atóm uhlíka, dvojité väzby medzi atómami uhlíka alebo epoxidovú skupinu;



R je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, alkylovú skupinu a substituovanú alkylovú skupinu;





G¹ je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, atóm halogénu, kyanoskupinu, alkylovú skupinu a substituovanú alkylovú skupinu;

G² je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, alkylovú skupinu a substituovanú alkylovú skupinu;

G³ je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm kyslíka, atóm síry a skupinu NZ¹;

G⁴ je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, skupinu OZ², skupinu NZ²Z³, skupinu Z²C=O, skupinu Z⁴SO₂ a prípadne substituovanú glykozylovú skupinu;

G⁵ je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm halogénu, azidoskupinu (N₃), skupinu NCS, tioskupinu (SH), kyanoskupinu (CN), izokyanoskupinu (NC), skupinu N(Z¹)₃⁺ a heteroarylovú skupinu;

G⁶ je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu (CF₃), skupinu OZ⁵, skupinu SZ⁵ a skupinu NZ⁵Z⁶;

G⁷ predstavuje skupinu CZ⁷ alebo atóm dusíka;

G⁸ je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, atóm halogénu, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, skupinu OZ¹⁰, skupinu SZ¹⁰, skupinu NZ¹⁰Z¹¹;

G⁹ je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm kyslíka, atóm síry, skupinu -NH-NH- a

skupinu $-N=N-$;

G^{10} predstavuje atóm dusíka alebo skupinu CZ^{12} ;

G^{11} je vybraná zo skupiny zahrňujúcej aminoskupinu (NH_2), substituovanú aminoskupinu, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, arylovú skupinu a substituovanú arylovú skupinu;

Z^1 , Z^6 , Z^9 a Z^{11} sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, acylovú skupinu a substituovanú acylovú skupinu;

Z^2 je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, arylovú skupinu, substituovanú arylovú skupinu a heterocyklus;

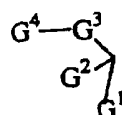
Z^3 , Z^5 , Z^8 a Z^{10} sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, acylovú skupinu, substituovanú acylovú skupinu, arylovú skupinu a substituovanú arylovú skupinu;

Z^4 je vybraná zo skupiny zahrňujúcej alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, arylovú skupinu, substituovanú arylovú skupinu a heterocyklus;

Z^7 je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, atóm halogénu, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, arylovú skupinu, substituovanú arylovú skupinu, skupinu OZ^8 , skupinu SZ^8 a skupinu NZ^8Z^9 ; a

Z^{12} je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, atóm halogénu, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, arylovú skupinu a substituovanú arylovú skupinu;

s podmienkou, že pokiaľ R^1 predstavuje skupinu



, nemôžu skupiny G^1 ,

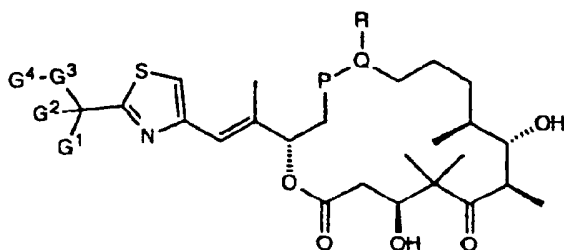
G^2 , G^3 a G^4 mať súčasne nasledujúci význam:

G^1 a G^2 predstavujú atómy vodíka,

G^3 predstavuje atóm kyslíka a

G^4 predstavuje atóm vodíka alebo skupinu $Z^2C=O$, v ktorej skupina Z^2 predstavuje alkylovú skupinu.

37. Synergická kombinácia podľa nároku 36, **vyznačujúca sa tým, že** zlúčeninou všeobecného vzorca (II) je zlúčenina všeobecného vzorca (IIa)



(IIa)

v ktorom jednotlivé symboly majú nasledujúci význam:

$P-Q$ predstavuje atóm uhlíka, dvojité väzby medzi atómami uhlíka alebo epoxidovú skupinu;

R predstavuje atóm vodíka alebo metylovú skupinu;

G^1 je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu a atóm halogénu;

G^2 je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, alkylovú skupinu a substituovanú alkylovú skupinu;

G^3 je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm kyslíka, atóm síry a skupinu NZ^1 , v ktorej skupina Z^1 predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu, substituovanú

alkylovú skupinu, acylovú skupinu alebo substituovanú acylovú skupinu; a

G^4 je vybraná zo skupiny zahrňujúcej atóm vodíka, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, skupinu OZ^2 , skupinu NZ^2Z^3 , skupinu $Z^2C=O$, skupinu Z^4SO_2 a prípadne substituovanú glykozylovú skupinu, pričom

skupina Z^2 predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, arylovú skupinu, substituovanú arylovú skupinu alebo heterocyklickú skupinu,

skupina Z^3 predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, acylovú skupinu alebo substituovanú acylovú skupinu a

skupina Z^4 predstavuje alkylovú skupinu, substituovanú alkylovú skupinu, arylovú skupinu, substituovanú arylovú skupinu alebo heterocyklickú skupinu;

s podmienkou, že skupiny G^1 , G^2 , G^3 a G^4 nemôžu mať súčasne nasledujúci význam:

G^1 a G^2 predstavujú atómy vodíka,

G^3 predstavuje atóm kyslíka a

G^4 predstavuje atóm vodíka alebo skupinu $Z^2C=O$, v ktorej skupina Z^2 predstavuje alkylovú skupinu.

38. Synergická kombinácia podľa nároku 36, **vyznačujúca sa tým, že** zlúčeninou všeobecného vzorca (II) je
 $[1S-[1R^*, 3R^*(E), 7R^*, 10S^*, 11R^*, 12R^*, 16S^*]]-3-[2-[2-(aminometyl)-4-tiazolyl]-1-metylenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-heptadekán-5,9-diól$.

39. Synergická kombinácia podľa nároku 36, **vyznačujúca sa tým, že**

uvedené anti-proliferačné činidlo sa podáva po podaní zlúčeniny všeobecného vzorca (II).

40. Synergická kombinácia podľa nároku 36, **vyznačujúca sa tým, že** uvedené anti-proliferačné činidlo sa podáva pred podaním zlúčeniny všeobecného vzorca (II).

41. Synergická kombinácia podľa nároku 36, **vyznačujúca sa tým, že** uvedené anti-proliferačné činidlo sa podáva simultánne so zlúčeninou všeobecného vzorca (II).

42. Synergická kombinácia podľa nároku 36 na použitie pri liečení pevných rakovinových nádorov.

43. Synergická kombinácia podľa nároku 36 na použitie pri liečení nádorov odolávajúcich liečbe.

44. Synergická kombinácia podľa nároku 36, **vyznačujúca sa tým, že** uvedené anti-proliferačné činidlo je vybrané zo skupiny zahrňujúcej činidlo stabilizujúce mikrotubuly, činidlo spôsobujúce prerušenie mikrotubulov, alkylačné činidlo, anti-metabolit, epidofylotoxín, antineoplastický enzým, inhibítor topoizomerázy, procarbazin, mitoxantron, ožarovanie, koordinačný komplex platiny, antracyklínové liečivo, vinkové liečivo, mitomycín, inhibítory progresie bunkového cyklu, bleomycín, cytotoxický nukleozid, taxán, epotilón, discodermolid, pteridínové liečivo, diynen, inhibítor aromatázy a podofylotoxín.

45. Synergická kombinácia podľa nároku 37, **vyznačujúca sa tým, že** uvedené anti-proliferačné činidlo je vybrané zo skupiny zahrňujúcej činidlo stabilizujúce mikrotubuly, činidlo spôsobujúce prerušenie mikrotubulov, alkylačné činidlo, anti-metabolit, epidofylotoxín, antineoplastický enzým, inhibítor topoizomerázy, procarbazin, mitoxantron, ožarovanie, koordinačný komplex platiny, antracyklínové liečivo, vinkové liečivo, mitomycín, inhibítory progresie bunkového cyklu, bleomycín, cytotoxický nukleozid, taxán, epotilón, discodermolid, pteridínové liečivo, diynen, inhibítor aromatázy a podofylotoxín.

46. Synergická kombinácia podľa nároku 36, **vyznačujúca sa tým, že** zlúčeninou všeobecného vzorca (II) je

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(aminometyl)-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-heptadekán-5,9-dión a uvedeným anti-proliferáčným činidlom je zlúčenina 2.

47. Synergická kombinácia podľa nároku 37, **vyznačujúca sa tým, že** zlúčeninou všeobecného vzorca (II) je

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(aminometyl)-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-heptadekán-5,9-dión a uvedeným anti-proliferáčným činidlom je zlúčenina 2.

48. Synergická kombinácia podľa nároku 36, **vyznačujúca sa tým, že** zlúčeninou všeobecného vzorca (II) je

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(aminometyl)-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-heptadekán-5,9-dión a uvedeným anti-proliferáčným činidlom je zlúčenina 3.

49. Synergická kombinácia podľa nároku 37, **vyznačujúca sa tým, že** zlúčeninou všeobecného vzorca (II) je

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(aminometyl)-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-heptadekán-5,9-dión a uvedeným anti-proliferáčným činidlom je zlúčenina 3.

50. Synergická kombinácia podľa nároku 36, **vyznačujúca sa tým, že** zlúčeninou všeobecného vzorca (II) je

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(aminometyl)-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-heptadekán-5,9-dión a uvedeným anti-proliferáčným činidlom je cisplatin.

51. Synergická kombinácia podľa nároku 37, **vyznačujúca sa tým, že** zlúčeninou všeobecného vzorca (II) je

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(aminometyl)-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-

heptadekán-5,9-dión a uvedeným anti-proliferačným činidlom je cisplatin.

52. Synergická kombinácia podľa nároku 36, **vyznačujúca sa tým, že** zlúčeninou všeobecného vzorca (II) je

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(aminometyl)-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-heptadekán-5,9-dión a uvedeným anti-proliferačným činidlom je zlúčenina 5.

53. Synergická kombinácia podľa nároku 37, **vyznačujúca sa tým, že** zlúčeninou všeobecného vzorca (II) je

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(aminometyl)-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-heptadekán-5,9-dión a uvedeným anti-proliferačným činidlom je zlúčenina 5.

54. Synergická kombinácia podľa nároku 36, **vyznačujúca sa tým, že** zahrňuje zlúčeninu 4 a carboplatin.

55. Synergická kombinácia podľa nároku 37, **vyznačujúca sa tým, že** zahrňuje zlúčeninu 4 a carboplatin.

56. Synergická kombinácia podľa nároku 36, **vyznačujúca sa tým, že** zahrňuje zlúčeninu 4 a doxorubicín.

57. Synergická kombinácia podľa nároku 37, **vyznačujúca sa tým, že** zahrňuje zlúčeninu 4 a doxorubicín.

58. Synergická kombinácia podľa nároku 36, **vyznačujúca sa tým, že** zlúčenina všeobecného vzorca (II) je vybraná zo skupiny zahrňujúcej

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(azidometyl)-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(aminometyl)-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-[[[(1,1-dimetyloxy)karbonyl]amino]metyl]-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-heptadekán-5,9-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-16-[2-[2-[[[(1,1-dimetyloxy)karbonyl]amino]metyl]-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentametyl-1-oxa-13(Z)-cyklohexadecén-2,6-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-16-[2-[2-(aminometyl)-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentametyl-1-oxa-13(Z)-cyklohexadecén-2,6-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-[1-metyl-2-[2-(pentanoyloxy)-metyl]-4-tiazolyl]etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-[1-metyl-2-[2-(naftoyloxy)-metyl]-4-tiazolyl]etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-3-[2-[2-[(2-metoxyetoxy)acetyloxy]metyl]-1-metyl-4-tiazolyl]etenyl]-8,8,10,12-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-[1-metyl-2-[2-[(N-propionylamino)metyl]-4-tiazolyl]etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

N-oxid[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(3-acetyl-2,3-dihydro-2-metylen-4-tiazolyl)-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-heptadekán-5,9-diónu;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-3-[2-[2-(metoxymetyl)-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-8,8,10,12-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-[2-(fenoxymetyl)-4-tiazolyl]etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-[(etylthio)metyl]-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14,1,0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-[(etoxymetyl)-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo[14,1,0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-[1-metyl-2-[2-[(2,3,4,6-tetraacetyl- α -glukozyloxy)metyl]-4-tiazolyl]etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-[1-metyl-2-[2-[(2',3',4',6'-tetraacetyl- β -glukozyloxy)metyl]-4-tiazolyl]etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-[1-metyl-2-[2-[(6'-acetyl- α -glukozyloxy)metyl]-4-tiazolyl]etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-[2-[(p-toluénsulfonyloxy)metyl]-4-tiazolyl]etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14,1,0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(brómmetyl)-4-tiazolyl]-1-

metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(5-bróm-2-metyl-4-tiazolyl)-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(kyanometyl)-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-16-[2-[2-(kyanometyl)-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentametyl-1-oxa-13(Z)-cyklohexadecén-2,6-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-3-[2-[2-(1H-imidazol-1-ylmetyl)-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(2-formyl-4-tiazolyl)-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(2-formyl-4-tiazolyl)-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(2-etenyl-4-tiazolyl)-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-3-[2-[2-(metoxyimino)-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-8,8,10,12-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-[1-metyl-2-[2-[[[fenylmetyl]-imino]metyl]-4-tiazolyl]etenyl]-4,17-

dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(2-acetyl-4-tiazolyl)-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-[1-metyl-2-(2-oxiranyl-4-tiazolyl)etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-3-[2-[2-(2-jódetenyl)-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-8,8,10,12-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(2-etinyl-4-tiazolyl)-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-[2-[(metylamino)-metyl]-4-tiazolyl]etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-[[[2-(dimetylamino)etyl]amino]metyl]-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-[(dimetyl-amino)metyl]-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-[[bis(2-metoxetyl)amino]metyl]-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-[2-[(4-metyl-1-piperaziny]metyl)-4-tiazolyl]etenyl]-4,17-

dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

kyselinu [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-4-[2-(7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-5,9-dioxo-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-3-yl)-1-propenyl]-2-tiazolkarboxylovú;

metylester kyseliny [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-4-[2-(7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-5,9-dioxo-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-3-yl)-1-propenyl]-2-tiazolkarboxylovej

a farmaceuticky prijateľné soli, solváty a hydráty týchto zlúčenín.

59. Farmaceutická kompozícia na liečenie rakoviny, **vyznačujúca sa tým, že** zahrňuje aspoň jedno anti-proliferačné činidlo, zlúčeninu všeobecného vzorca (II) podľa nároku 36 a farmaceuticky prijateľný nosič.

60. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 59, **vyznačujúca sa tým, že** slúži na liečenie pevných rakovinových nádorov.

61. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 59, **vyznačujúca sa tým, že** slúži na liečenie nádorov odolávajúcich liečbe.

62. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 59, **vyznačujúca sa tým, že** uvedeným anti-proliferačným činidlom je jedna alebo viac látok vybraných zo skupiny zahrňujúcej činidlo stabilizujúce mikrotubuly, činidlo spôsobujúce prerušenie mikrotubulov, alkylačné činidlo, anti-metabolit, epidofylotoxín, antineoplastický enzým, inhibítor topoizomerázy, procarbazin, mitoxantron, koordinačný komplex platiny, antracyklínové liečivo, inhibítor progresie bunkového cyklu, vinkové liečivo, mitomycín, bleomycín, cytotoxický nukleozid, taxán, zlúčeninu 2, zlúčeninu 3, zlúčeninu 5, epotilón, discodermolid, pteridínové liečivo, diynen, inhibítor aromatázy a podofylotoxín.

63. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 59, **vyznačujúca sa tým, že**

zlúčenina všeobecného vzorca (II) je vybraná zo skupiny zahrňujúcej

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(azidometyl)-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(aminometyl)-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-[[[(1,1-dimetyloxy)karbonyl]-amino]metyl]-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-16-[2-[2-[[[(1,1-dimetyloxy)karbonyl]amino]metyl]-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentametyl-1-oxa-13(Z)-cyklohexadecén-2,6-dión;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-16-[2-[2-(aminometyl)-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentametyl-1-oxa-13(Z)-cyklohexadecén-2,6-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-[1-metyl-2-[2-[(pentanoyloxy)metyl]-4-tiazolyl]etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-[1-metyl-2-[2-[(naftoyloxy)-metyl]-4-tiazolyl]etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-3-[2-[2-[[[2-metoxyetoxy)acetyloxy]metyl]-1-metyl-4-tiazolyl]etenyl]-8,8,10,12-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-

[1-metyl-2-[2-[(N-propionylamino)metyl]-4-tiazolyl]etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-heptadekán-5,9-dión;

N-oxid [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(3-acetyl-2,3-dihydro-2-metylén-4-tiazolyl)-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-diónu;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-3-[2-[2-(metoxymetyl)-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-8,8,10,12-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-[2-(fenoxymetyl)-4-tiazolyl]etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-[(etyltio)metyl]-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(etoxymetyl)-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-[1-metyl-2-[2-[(2,3,4,6-tetraacetyl- α -glukozyloxy)metyl]-4-tiazolyl]etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-[1-metyl-2-[2-[(2',3',4',6'-tetraacetyl- β -glukozyloxy)metyl]-4-tiazolyl]etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-[1-metyl-2-[2-[(6'-acetyl- α -glukozyloxy)metyl]-4-tiazolyl]etenyl]-4,17-dioxabicyklo-

[14.1.0]heptadekán-5,9-diól;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-[2-[(p-toluénsulfonyloxy)metyl]-4-tiazolyl]etenyl]-4,17-dioxabicyklo-[14.1.0]heptadekán-5,9-diól;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(brómmetyl)-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-heptadekán-5,9-diól;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(5-bróm-2-metyl-4-tiazolyl)-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-diól;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(kyanometyl)-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-diól;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-16-[2-[2-(kyanometyl)-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentametyl-1-oxa-13(Z)-cyklohexadecén-2,6-diól;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-3-[2-[2-(1H-imidazol-1-ylmetyl)-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-diól;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(2-formyl-4-tiazolyl)-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-diól;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(2-formyl-4-tiazolyl)-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-diól;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(2-etenyl-4-tiazolyl)-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-diól;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-3-[2-[2-(metoxyimino)-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-8,8,10,12-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-[1-metyl-2-[2-[[[fenylmetyl]imino]metyl]-4-tiazolyl]etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(2-acetyl-4-tiazolyl)-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-3-[1-metyl-2-(2-oxiranyl-4-tiazolyl]etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-3-[2-[2-(2-jódetenyl)-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-8,8,10,12-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(2-etinyl-4-tiazolyl)-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-[2-[(metylamino)metyl]-4-tiazolyl]etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-[[[2-(dimetylamino)etyl]amino]metyl]-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-[(dimetylamino)metyl]-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-[[bis(2-metoxetyl)amino]metyl]-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-3-[1-metyl-2-[2-[(4-metyl-1-piperaziny)metyl]-4-tiazolyl]etenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión;

kyselinu [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-4-[2-(7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-5,9-dioxo-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-3-yl)-1-propenyl]-2-tiazolkarboxylovú;

metylester kyseliny [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-4-[2-(7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetrametyl-5,9-dioxo-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-3-yl)-1-propenyl]-2-tiazolkarboxylovej

a farmaceuticky prijateľné soli, solváty a hydráty týchto zlúčenín.

64. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 59, **vyznačujúca sa tým, že** zlúčeninou všeobecného vzorca (II) je [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(aminometyl)-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión a uvedeným anti-proliferáčným činidlom je zlúčenina 2.

65. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 59, **vyznačujúca sa tým, že** zlúčeninou všeobecného vzorca (II) je [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(aminometyl)-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekán-5,9-dión a uvedeným anti-proliferáčným činidlom je zlúčenina 3.

66. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 59, **vyznačujúca sa tým, že** zlúčeninou všeobecného vzorca (II) je [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(aminometyl)-4-tiazolyl]-1-

metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-heptadekán-5,9-dión a uvedeným anti-proliferačným činidlom je zlúčenina 5.

67. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 59, **vyznačujúca sa tým, že** zlúčeninou všeobecného vzorca (II) je

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(aminometyl)-4-tiazolyl]-1-metyletenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentametyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-heptadekán-5,9-dión a uvedeným anti-proliferačným činidlom je cisplatin.

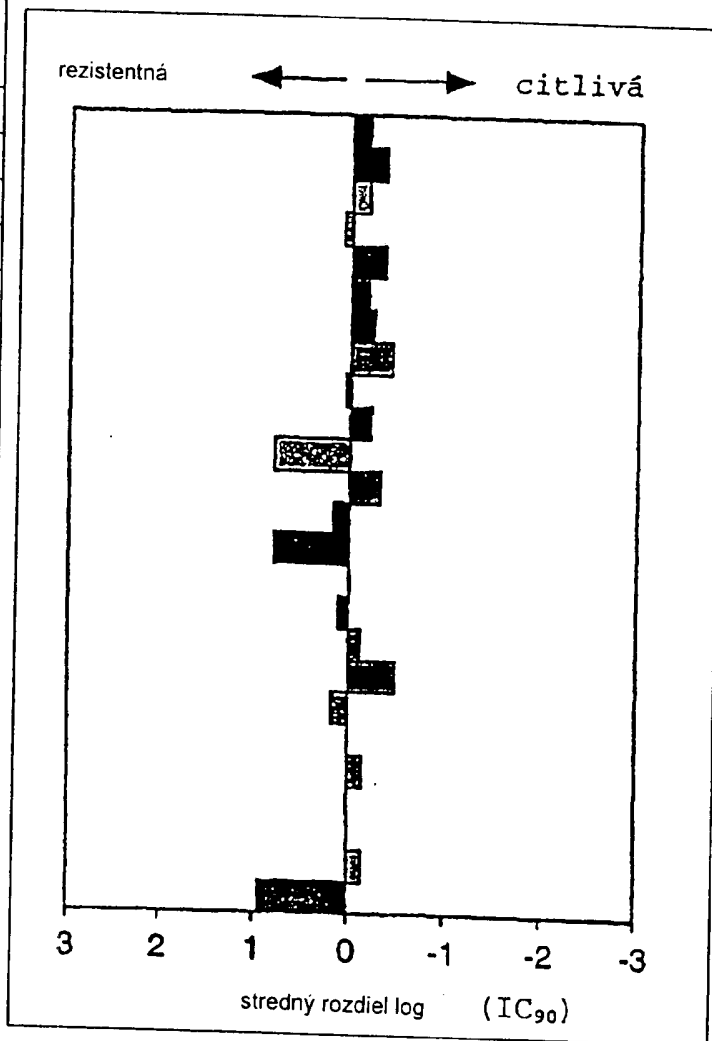
68. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 59, **vyznačujúca sa tým, že** zahrňuje zlúčeninu 4 a carboplatin.

69. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 59, **vyznačujúca sa tým, že** zahrňuje zlúčeninu 4 a doxorubicín.

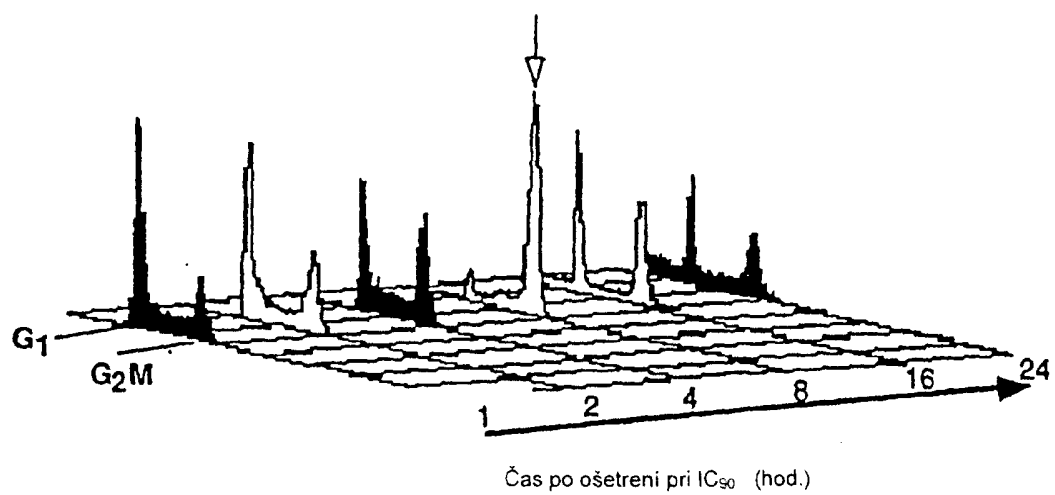
70. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 59, **vyznačujúca sa tým, že** zahrňuje zlúčeninu 4 a CPT-11.

Obr. 1

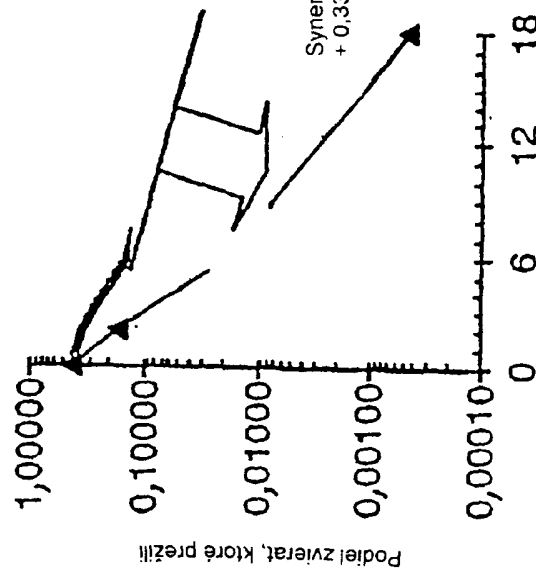
Bunkové línie	IC ₅₀ (μM)
A2780/DDP-S	0,0028
A2780/DDP-R	0,0018
A2780/TAX-S	0,0026
A2780/TAX-R	0,0049
OVCAR-3	0,0018
MCF-3	0,0027
SKBR3	0,0023
LNCAP	0,0015
PC3	0,0046
HCT116	0,0026
HCT116/VM46	0,0245
HCT116/VP35	0,0020
LS174T	0,0058
MIP	0,0248
CACO-2	NP
A549	0,0052
LX-1	0,0031
A431	0,0014
CCRF-CEM	0,0060
HL60	NP
K562	0,0029
ABAE	NP
HS27	NP
M109	0,0029
MLF	0,0345
stredná IC ₅₀	0,0029
Geom. str. IC ₅₀	0,0039
Min. IC ₅₀	0,0014
Max. IC ₅₀	0,0345
Rozsah (log IC ₅₀)	1,41



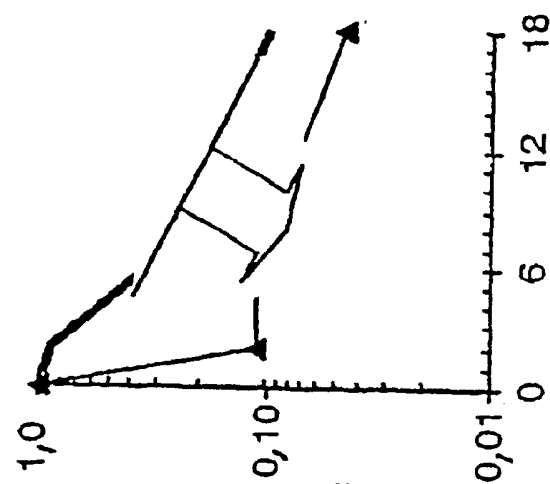
Obr. 2



 Línia multiplicity
 Postupné ošetrovanie: zlučienina 1 → zlučienina 2

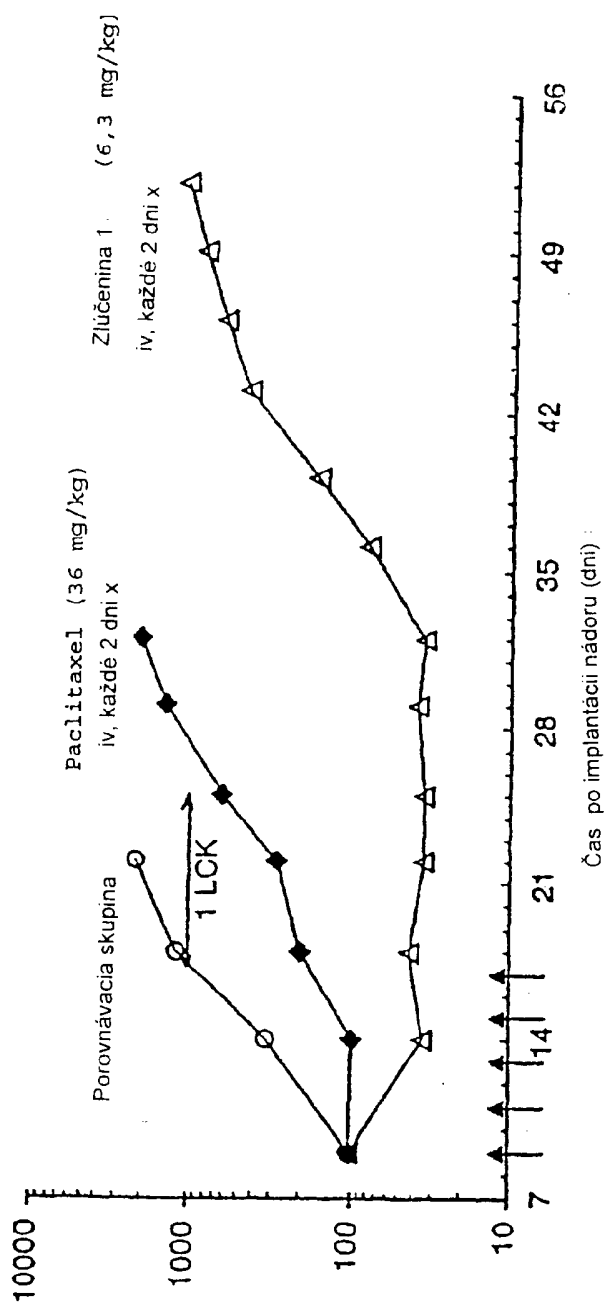


Obr. 3A

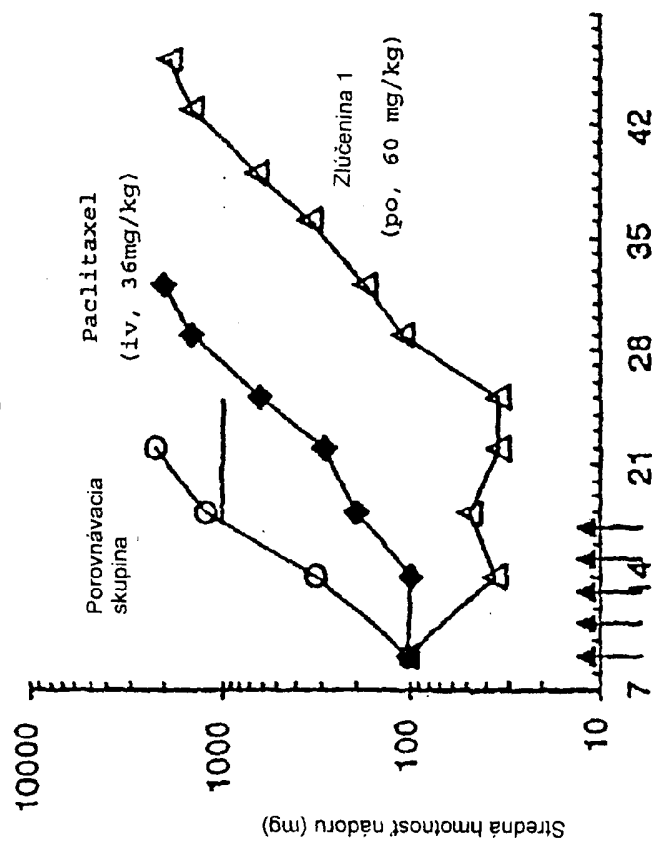


Obr. 3B

Obr. 4



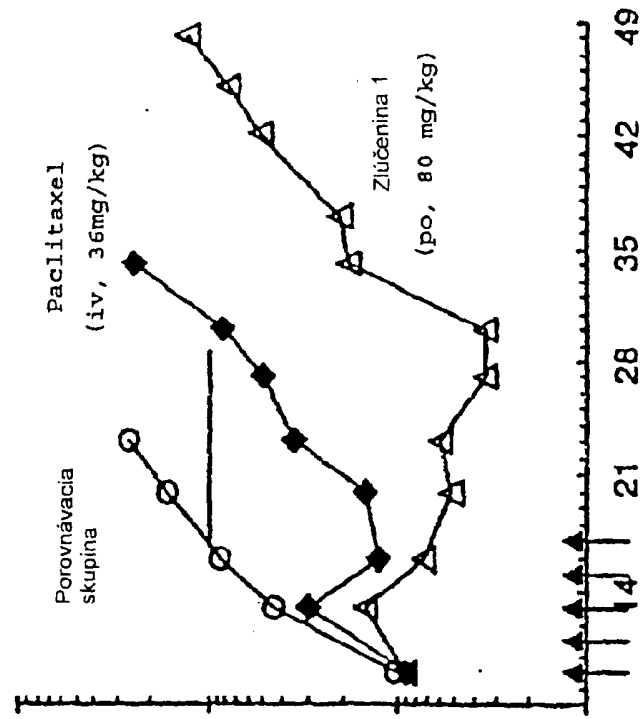
Experiment 1



Čas po implantácii nádoru (dni)

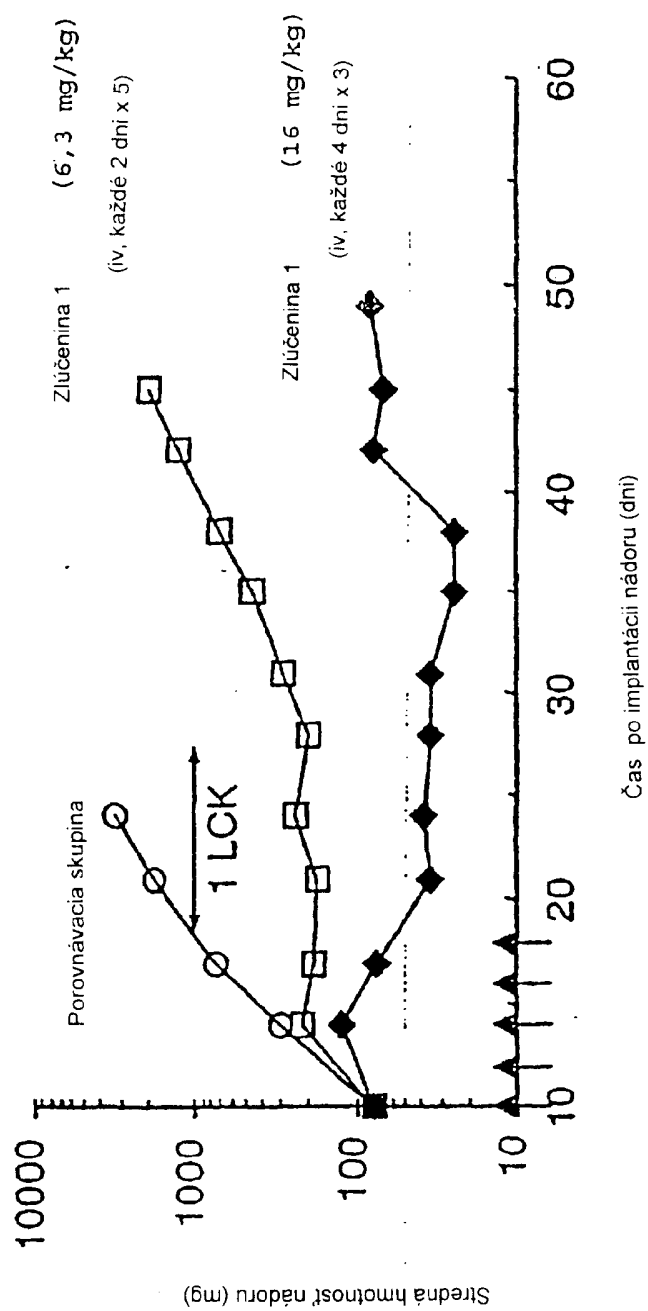
Obr. 5A

Experiment 2

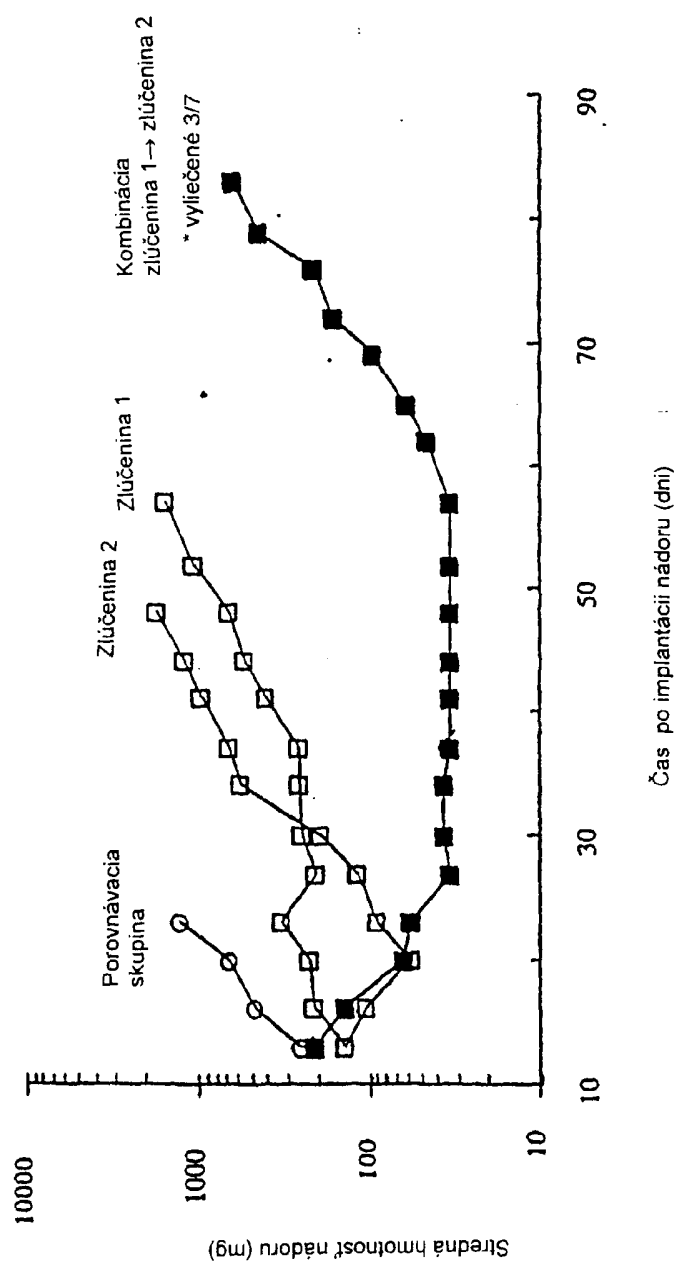


Obr. 5B

Obr. 6



Obr. 7



Obr. 8

