

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **25.04.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **25.04.2001**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/843132**
(33) Země priority: **US**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **10.11.2004**
(Věstník č. 11/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/US2002/013219**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/085459**

(21) Číslo dokumentu:

2003-2783

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :
A 61 P 35/00

(71) Přihlašovatel:
PHARMACIA CORPORATION, St. Louis, MO, US

(72) Původce:
McKearn John P., St. Louis, MO, US
Gordon Gary B., Highland Park, IL, US
Cunningham James J., Chicago, IL, US
Gately Stephen T., Palatine, IL, US
Koki Alane T., Beaufort, MO, US
Masferrer Jaime L., Ballwin, MO, US

(74) Zástupce:
Ing. František Kania, Mendlovo nám. 1a, Brno, 60300

(54) Název přihlášky vynálezu:
Antiangiogenní kombinovaná terapie pro léčbu rakoviny

(57) Anotace:
Řešení se týká kombinací látky inhibující DNA topoizomerázu I a látky selektivně inhibující COX-2 pro prevenci, léčbu a/nebo snížení rizika rozvoje neoplazie u savce.

CZ 2003 - 2783 A3

1 10.05.04

Antiangiogenní kombinovaná terapie pro léčbu rakoviny

PV 1003-2783

87839

Oblast techniky

Vynález se týká způsobů, kombinací a kompozic pro léčbu, prevenci nebo snížení rizika vzniku neoplastických onemocnění u savce.

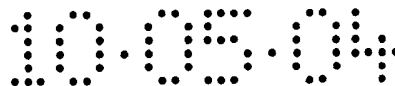
Dosavadní stav techniky

Rakovina je v současnosti ve Spojených státech amerických druhou nejčastější příčinou smrti. V roce 1995 byla rakovina diagnostikována u 8000000 osob ve Spojených státech amerických a byla příčinou 23,3 % všech hlášených úmrtí.

Rakovina není na molekulární úrovni plně objasněna. Je známo, že vystavení buňky karcinogenu jako jsou určité viry, chemikálie nebo radiace vede ke změnám v DNA, které inaktivují „supresorové“ geny nebo naopak aktivují „onkogeny“. Mezi supresorové geny patří regulační geny růstu, které vnesenou mutací ztratí schopnost řídit buněčný cyklus. Onkogeny jsou původem normální geny (nazývané protoonkogeny), které se vnesenou mutací nebo změnou hladinou exprese stávají transformovanými geny. Produkty transformovaných genů způsobují nepatřičný buněčný růst. Genetickou změnou se více než dvacet různých normálních genů buňky může stát onkogeny. Transformované buňky se od normálních buněk liší v mnoha směrech, které zahrnují buněčnou morfologii, mezibuněčné interakce, obsah membrán, strukturu cytoskeletu, sekreci proteinů, genovou expresi a mortalitu (transformované buňky mohou růst neomezeně).

Neoplazie nebo tumor je abnormální, neregulovaná a neorganizovaná proliferace buněčného růstu a obecně se nazývá rakovina. Neoplazie je maligní nebo karcinomatózní pokud má vlastnosti destruktivního růstu, invazivity a metastazování. Invazivita představuje lokální rozšiřování neoplazie infiltrací do okolní tkáně nebo její destrukci, obvykle proniknutím přes bazální vrstvy, které vymezují hranice tkání, a tak často pronikají do oběhového systému organismu. Metastáze obvykle představují diseminaci tumorových buněk přímým protažením přes serózní kavitu nebo subarachnoidální vrstvu nebo další prostory. Dílu procesu metastazování, migrace tumorových buněk do dalších částí organismu, se neoplazie rozšiřuje do míst vzdálených od místa původního výskytu.

Rakovina je v současné době léčena jedním nebo více způsoby protinádorové terapie zahrnujícími chirurgický zákrok, radioterapii a chemoterapii. Chirurgický zákrok zahrnuje odstranění



bulky z nemocné tkáně. I když je chirurgický zákrok někdy účinný při odstranění tumorů lokalizovaných na určitých místech například u prsu, střeva nebo kůže, nemůže být tento způsob použit u tumorů lokalizovaných v jiných oblastech, jako je páteř, nebo při léčbě diseminovaných neoplastických stavů, jako je leukémie. Radiační terapie zahrnuje vystavení živé tkáně ionizujícímu záření, které způsobuje smrt nebo poškození exponovaných buněk. Vedlejší účinky radiační terapie mohou být akutní a dočasné, ale některé mohou být ireverzibilní. Chemoterapie zahrnuje zastavení buněčné replikace nebo buněčného metabolismu. Chemoterapie je používána nejčastěji při léčbě karcinomu prsu, plic a varlat.

Nepříznivé vedlejší účinky protinádorové terapie jsou u pacientů podstupujících protinádorovou terapii nejobávanějšími. Mezi nejběžnější a nejmávanější nepříznivé vedlejší účinky patří bolest, nauzea a zvracení. Další nepříznivé vedlejší účinky zahrnují cytopenii, infekci, kachexii, mukozitidy u pacientů s vysokými dávkami chemoterapeutik společně s ochranou kostní dřeně nebo radiační terapií; alopecie; kožní komplikace, jako je pruritus, urtikarie a angioedem; neurologické komplikace; plicní a srdeční komplikace u pacientů vystavených radioterapii nebo chemoterapii a komplikace reprodukce nebo endokrinní komplikace. Protinádorovou terapií indukované vedlejší účinky významně ovlivňují kvalitu života pacientů a mohou dramaticky ovlivnit pacientovu ochotu podstoupit léčbu.

Navíc, nepříznivé vedlejší účinky spojené s protinádorovou terapií jsou obecně hlavními faktory toxicity limitující dávku (DLT) při podávání v rámci terapie. Například mukozitida je hlavní faktor toxicity limitující dávku pro některé protinádorové látky, jako je cytotoxický anti-metabolit 5-FU a methotrexát a antibiotika s protinádorovým využitím jako je doxorubicin. Mnohé z těchto chemoterapií indukovaných vedlejších účinků jsou vážné a mohou vést k hospitalizaci nebo vyžadují léčbu analgetiky pro léčbu bolesti.

Nepříjemné vedlejší účinky indukované protinádorovou terapií získaly velkou důležitost v rámci klinické péči o pacienty podstupující léčbu proti rakovině nebo neoplastickým onemocněním.

Podstata vynálezu

Vynález poskytuje způsob léčby, prevence nebo snížení rizika vzniku neoplastických onemocnění u savců v potřebě tohoto zásahu, vynález zahrnuje v rámci kombinované terapie podávání množství látky inhibující DNA topoizomerázu I a množství látky selektivně inhibující enzym cyklooxygenáza-2 savcům, kde množství inhibitoru DNA topoizomerázy I a selektivní-



ho inhibitoru cyklooxygenázy-2 dohromady tvoří účinné množství vůči neoplastickým onemocněním.

Vynález dále poskytuje farmaceutické kompozice obsahující inhibitor DNA topoizomerázy I a inhibitor cyklooxygenázy-2, kde množství inhibitoru DNA topoizomerázy I a selektivního inhibitoru cyklooxygenázy-2 dohromady tvoří účinné množství vůči neoplastickým onemocněním.

V dalším provedení vynález poskytuje použití kompozice při přípravě léků použitelných při léčbě, prevenci nebo snížení rizika vzniku neoplastických onemocnění u savců vyžadujících tento druh léků, kompozice obsahuje množství inhibitoru DNA topoizomerázy I a množství selektivního inhibitoru cyklooxygenázy-2, kde množství inhibitoru DNA topoizomerázy I a selektivního inhibitoru cyklooxygenázy-2 dohromady tvoří účinné množství vůči neoplastickým onemocněním.

Vynález dále poskytuje kit obsahující inhibitor DNA topoizomerázy I a selektivní inhibitor cyklooxygenázy-2, kde množství inhibitoru DNA topoizomerázy I a selektivního inhibitoru cyklooxygenázy-2 dohromady tvoří účinné množství vůči neoplastickým onemocněním.

Další provedení vynálezu poskytuje způsob pro prevenci nebo léčbu průjmů spojených s inhibitorem DNA topoizomerázy I u subjektů vyžadujících tuto prevenci nebo léčbu, kde způsob obsahuje podávání preventivně nebo léčebně účinného množství zdroje látky inhibující COX-2 subjektu, za účelem prevence nebo léčby průjmů spojených s inhibitorem DNA topoizomerázy I.

V psaném popisu molekul a skupin mohou být molekulární označení kombinována za vzniku slov nebo frází, které popisují strukturní skupiny nebo jsou kombinovány tak, aby popsaly strukturní skupiny. Taková označení jsou použita v tomto dokumentu. Běžné ilustrativní příklady zahrnují taková označení, jako je například aralkyl (nebo arylalkyl), heteroaralkyl, heterocykloalkyl, cykloalkylalkyl, aralkoxyalkoxykarbonyl a podobně. Specifický příklad sloučeniny zahrnuté pod poslední označení aralkoxykarbonyl je $C_6H_5-CH_2-CH_2-O-CH_2-O-(C=O)-$ kde C_6H_5- je fenyl. Je také nutno poznamenat, že strukturní skupiny mohou mít více než jedno označení nebo název známý v oblasti, například heteroaryloxyalkylkarbonyl může být také označen jako heteroaryloxyalkanoyl. Tyto kombinace jsou zde použity při popisu procesů, sloučenin a kompozic vynálezu a dalších příkladů popsaných níže. Následující výčet není zamýšlen jako vyčerpávající nebo nadbytečný, ale poskytuje ilustrativní příklady slov a termínů, které jsou zde použity.

Termín „alkyl“, jak se zde užívá, sám nebo v kombinaci, označuje alkylový radikál s přímým a nebo rozvětveným řetězcem obsahujícím jeden nebo až dvanáct atomů uhlíku, vý-



hodně jeden až asi deset atomů uhlíku, výhodněji jeden až asi šest atomů uhlíku. Příklady takových radikálů zahrnují methyl, ethyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, sek-butyl, terc-butyl, pethyl, izo-amyl, hexyl, oktyl a podobně.

Termín „alkenyl“, sám nebo v kombinaci, označuje hydrokarbonový radikál s přímým nebo rozvětveným řetězcem s jednou nebo více dvojnými vazbami obsahující dva až asi dvacet atomů uhlíku, výhodně dva až asi dvanáct atomů uhlíku a lépe dva až asi šest atomů uhlíku. Příklady vhodných alkenylových radikálů zahrnují etenyl (vinyl), 2-propenyl, 3-propenyl, allyl, 1,4-pentadienyl, 1,4-butadienyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 4-methylbutenyl, decenyl a podobně. Termín „alkenyl“ zahrnuje radikály s „cis“ i „trans“ orientací nebo alternativně s „E“ a „Z“ orientacemi.

Termín „alkynyl“, sám nebo v kombinaci, označuje hydrokarbonové radikály s přímým nebo rozvětveným řetězcem s jednou nebo více trojnými vazbami obsahujícím dva až asi dvanáct atomů uhlíku, výhodně dva až asi deset atomů uhlíku a výhodněji dva až asi šest atomů uhlíku. Příklady alkynylových radikálů zahrnují etynyl, 2-propinyl, 3-propinyl, decinyl, 1-butinyl, 2-butinyl, 3-butinyl, propargyl a podobně.

Termín „acyl“, sám nebo v kombinaci, znamená radikál poskytnutý zbytkem po odstranění hydroxyly z organické kyseliny. Příklady takových acylových radikálů zahrnují alkanoylové a aroylové radikály. Příklady alkanoylových radikálů zahrnují formyl, acetyl, propionyl, butyryl, izobutyryl, valeryl, izovaleryl, pivanoyl, hexanoyl, trifluoroacethyl a podobně.

Termín „karbonyl“ nebo „oxo“, sám nebo v kombinaci, například použitý s dalšími termíny, jako je „alkoxykarbonyl“, představuje skupinu $-C(=O)-$, kde zbývající dvě vazebná místa (valence) mohou být nezávisle substituovány. Termín karbonyl je také zamýšlen pro označení hydratované karbonylové skupiny $-C(OH)_2-$.

Termín „hydrido“, sám nebo v kombinaci, označuje samotný atom vodíku (H). Tento hydridový radikál může být připojen například na atom kyslíku za vzniku hydroxylového radikálu nebo dva hydridové radikály mohou být připojeny na atom uhlíku za vzniku methylenového radikálu ($-CH_2-$).

Termín „halo“, sám nebo v kombinaci, označuje halogen jako je fluorid, chlorid, bromid nebo jodid.

Termín „haloalkyl“ sám nebo v kombinaci, označuje alkylový radikál s významem uvedeným výše, kde jeden nebo více atomů vodíku je nahrazeno halogenem. Specificky jsou zahrnuty monohaloalkylové, dihaloalkylové a polyhaloalkylové radikály. Monohaloalkylové radikály jako jeden z příkladů mohou obsahovat ve své struktuře buď atom jódu, bromu, chloru nebo atom



fluoru. Dihalo a polyhaloalkylové radikály mohou obsahovat dva nebo více stejných atomů halogenu nebo kombinaci různých halogenových derivátů.

Výhodnější haloalkoxylové radikály jsou haloalkoxylové radikály s jedním až šesti atomy uhlíku a jedním nebo více halo radikály. Příklady takových haloalkylových radikálů zahrnují chlormethyl, dichlormethyl, trichlormethyl, 1-bromethyl, fluormethyl, difluormethyl, trifluormethyl, 1,1,1-trifluorethyl, pentafluorethyl, heptafluorpropyl, difluorchlormethyl, dichlorfluormethyl, difluorethyl, difluorpropyl, dichlorethyl, dichlorpropyl a podobně.

Příklady takových radikálů zahrnují fluormethoxy, chlormethoxy, trifluormethoxy, trifluoretoxy, fluoretoxy, fluorpropoxy a podobně.

Termín „perfluoralkyl“, sám nebo v kombinaci, označuje alkylovou skupinu, kde každý atom vodíku je nahrazen atomem fluoru. Příklady takových perfluoralkylových skupin kromě trifluormethylu uvedenému výše je perfluorbutyl, perfluorizopropyl, perfluordodecyl a perfluordecyl.

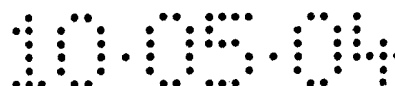
Termín „perfluoralkoxy“, sám nebo v kombinaci, označuje perfluoralkyleterový radikál, kde termín perfluoralkyl je objasněn výše. Příklady takových perfluoralkoxylových skupin navíc k trifluormethoxylovému radikálu (F_3C-O-) jsou radikály perfluorbutoxy, perfluorizopropoxy, perfluordodecoxy a perfluordecoxy.

Termín „perfluoroalkylthio“, sám nebo v kombinaci, znamená perfluoralkylový thioeterový radikál, kde termín perfluoralkyl je definován výše. Příklady takových perfluoralkylthio skupin, navíc ke skupině trifluoromethylthio (F_3C-S) jsou perfluorbutylthio, perfluorizopropylthio, perfluordodecylthio a perfluordecylthio.

Termín „hydroxylakyl“ sám nebo v kombinaci, označuje lineární nebo rozvětvený alkylový radikál obsahující jeden až asi deset atomů uhlíku, kde jakýkoliv z nich může být substituován jedním nebo více hydroxylovými radikály. Výhodné hydroxyalkylové radikály obsahují jeden až šest atomů uhlíku a jeden nebo více hydroxylových radikálů. Příklady takových radikálů zahrnují hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, hydroxybutyl a hydroxyhexyl.

Termín „thiol“ nebo „sulfhydryl“, sám nebo v kombinaci, označuje $-SH$ skupinu. Termín „thio“ nebo „thia“, sám nebo v kombinaci, označuje thioeterovou skupinu; příkladem je eterová skupina, kde eterový kyslík je nahrazen atomem síry.

Termín „amino“, sám nebo v kombinaci, označuje amin nebo skupinu $-NH_2$, kde termín mono-substituovaný amin, sám nebo v kombinaci, označuje substituovanou aminovou skupinu $-N(H)(\text{substituent})$, kde jeden atom vodíku je nahrazen substituentem a disubstituovaný amin označuje skupinu $-N(\text{substituent})_2$, kde dva atomy vodíku aminoskupiny jsou nahrazeny nezávisle vybranými substitučními skupinami.



Aminy, aminoskupiny a amidy jsou sloučeniny, které mohou být označeny jako primární (I^o), sekundární (II^o) nebo terciární (III^o) nebo nesubstituované, monosubstituované či N,N-disubstituované v závislosti na stupni substituce aminového dusíku. Kvarterní amin (amonium)(IV^o) označuje dusík se čtyřmi substituenty [-N⁺(substituent)₄], který obsahuje kladný náboj, a je doprovázen opačně nabitým iontem, N-oxid pak znamená, že jedním ze substituentů je kyslík a skupinu představuje struktura

[-N⁺(substituent)₃-O⁻]; to znamená, že náboj je vnitřně kompenzován.

Termín „kyano“, sám nebo v kombinaci, označuje skupinu -C-trojná vazba-N- (-C≡N).

Termín „azido“, sám nebo v kombinaci označuje skupinu -N-trojná vazba-N (-N≡N).

Termín „hydroxyl“, sám nebo v kombinaci označuje -OH skupinu.

Termín „nitro“, sám nebo v kombinaci, označuje -NO₂ skupinu.

Termín „azo“, sám nebo v kombinaci, označuje skupinu-N=N-, kde vazba v terminální pozici může být nezávisle substituována.

Termín „hydrazino“, sám nebo v kombinaci, označuje skupinu -NH-NH-, kde dvě označené volné vazby (valence) mohou být nezávisle substituovány. Atomy vodíku hydrazinových skupin mohou být nahrazeny nezávisle substituenty a atomy dusíku mohou tvořit kyselé adiční soli nebo mohou být kvarterizovány.

Termín „sulfonyl“, sám nebo v kombinaci, například ve spojení s dalšími termíny jako je alkylsulfonyl, označuje -SO₂- skupinu, kde dvě označené volné vazby (valence) mohou být nezávisle substituovány.

Termín „sulfoxido“, sám nebo v kombinaci, označuje -SO-skupinu, kde dvě volné označené vazby (valence) mohou být nezávisle substituovány.

Termín „sulfon“, sám nebo v kombinaci, označuje -SO₂- skupinu, kde dvě označené volné vazby (valence) mohou být nezávisle substituovány.

Termín „sulfenamid“, sám nebo v kombinaci, označuje -SON= skupinu, kde dvě označené volné vazby (valence) mohou být nezávisle substituovány.

Termín „sulfid“, sám nebo v kombinaci, označuje -S- skupinu, kde dvě označené volné vazby (valence) mohou být nezávisle substituovány.

Termín „alkylthio“, sám nebo v kombinaci, označuje radikál obsahující lineární nebo rozvětvený alkylový radikál tvořený jedním až deseti atomy uhlíku navázaný na bivalentní atom síry. Výhodnější alkylthio radikály jsou radikály obsahující alkylové radikály s jedním až šesti atomy uhlíku. Příklady takových alkylthio radikálů jsou methylthio, ethylthio, propylthio, butylthio a hexylthio.

Termín „alkylthioalkyl“, sám nebo v kombinaci, označuje radikál obsahující alkylthio radikál připojený přes bivalentní atom síry k alkylovému radikálu tvořenému jedním až šesti atomy uhlíku. Výhodnější alkylthioalkylové radikály jsou radikály obsahující jeden až šest atomů uhlíku. Příklady takových alkylthioalkylových radikálů zahrnují methylthiomethyl, methylthioethyl, ethylthioethyl a ethylthiomethyl.

Termín „alkylsulfinyl“, sám nebo v kombinaci, označuje radikál obsahující lineární nebo větvený alkylový radikál tvořený jedním až deseti atomy uhlíku připojený k bivalentnímu radikálu $-S(=O)-$. Výhodnější alkylsulfinylové radikály jsou radikály obsahující alkylové radikály tvořené jedním až šesti atomy uhlíku. Příklady takových alkylsulfinylových radikálů zahrnují methylsulfinyl, ethylsulfinyl, butylsulfinyl, a hexylsulfinyl.

Termín „alkylsulfonyl“, sám nebo v kombinaci, označuje alkylový radikál připojený k sulfonylovému radikálu, kde termín alkyl je objasněn výše. Výhodnější alkylsulfonylové radikály jsou alkylsulfonylové radikály obsahující jeden až šest atomů uhlíku. Příklady takových alkylsulfonylových radikálů zahrnují methylsulfonyl, ethylsulfonyl a propylsulfonyl. „Alkylsulfonylový“ radikál může být dále substituován jedním nebo atomy halogenu jako je fluor, chlor nebo brom za vzniku haloalkylsulfonylových radikálů.

Termín „sulfamyl“, „aminosulfonyl“ a „sulfonamidyl“, sám nebo v kombinaci, označuje radikál NH_2O_2S- .

Termín „alkoxy“ nebo „alkyloxy“, sám nebo v kombinaci, označuje alkyleterový radikál, kde termín alkyl je definován výše. Příklady vhodných alkyleterových radikálů zahrnují methoxy, etoxy, n-propoxy, izopropoxy, n-butoxy, izobutoxy, sek-butoxy, terc-butoxy radikál a podobně. „Alkoxy“ radikály mohou být dále substituovány jedním nebo více atomy halogenu jako je fluor, chlor nebo brom za vzniku haloalkoxylových radikálů. Výhodnější haloalkoxylové radikály jsou „haloalkoxy“ radikály s jedním až šesti atomy uhlíku a jedním nebo více halo radikály. Příklady takových radikálů zahrnují fluormethoxy, chlormethoxy, trifluormethoxy, trifluoretoxy, fluoretoxy a fluorpropoxy.

Termín „alkoxyalkyl“, sám nebo v kombinaci, označuje alkylový radikál s jedním nebo více alkoxylovými radikály připojenými k alkylovému radikálu takovým způsobem, že tvoří monoalkoxyalkylové nebo dialkoxyalkylové radikály. „Alkoxylové“ radikály mohou být dále substituovány jedním nebo více atomy halogenu, jako je fluor, chlor nebo brom za vzniku haloalkoxylových radikálů.

Termín „cykloalkyl“, sám nebo v kombinaci označuje cyklický alkylový radikál obsahující tři až asi dvanáct atomů uhlíku. Výhodnější cykloalkylové radikály jsou cykloalkylové radikály

obsahující tři až asi osm atomů uhlíku. Příklady takových radikálů zahrnují cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl a podobně.

Termín „cykloalkyl“, sám nebo v kombinaci označuje alkylový radikál charakterizovaný výše, který je substituovaný cykloalkylovým radikálem obsahujícím tři až asi osm, výhodně tři až asi šest, atomů uhlíku. Příklady takových cykloalkylových radikálů zahrnují cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl a podobně.

Termín „cykloalkenyl“ označuje částečně nenasycené karbocyklické radikály obsahující tři až dvanáct atomů uhlíku. Výhodnější cykloalkenylové radikály jsou cykloalkenylové radikály obsahující čtyři až asi osm atomů uhlíku. Příklady takových radikálů zahrnují cyklobutenyl, cyklopentenyl, cyklohexenyl a podobně.

Termín „heterocyklo“ zahrnuje nasycené, částečně nenasycené a nenasycené cyklické radikály obsahující heteroatom, kde heteroatom může být vybrán mezi dusíkem, sírou a kyslíkem. Příklady nasycených heterocyklických radikálů zahrnují nasycené tři-až šestičlenné heteromonocyklické skupiny obsahující jeden až čtyři atomy dusíku (například pyrolidinyl, imidazolidinyl, piperidino, piperazinyl atd.); nasycené tří až šestičlenné heteromonocyklické skupiny obsahující jeden až dva atomy kyslíku a jeden až tři atomy dusíku (například morfolinyl atd.); nasycené tří až šestičlenné heteromonocyklické skupiny obsahující jeden až dva atomy síry a jeden až tři atomy dusíku (například thizolidinyl atd.). Příklady částečně nenasycených heterocyklických radikálů zahrnují dihydrothiofen, dihydropyran, dihydrofuran a dihydrothiazol. Heterocyklická část (heterocyklo) heterocyklokarbonylové, heterocyklooxykarbonylové, heterocykloalkoxykarbonylové či heterocykloalkylové skupiny nebo podobně představuje nasycený nebo částečně nenasycený monocyklický, bicyklický nebo tricyklický heterocyklus, který obsahuje jeden nebo více heteroatomů vybraných mezi dusíkem, kyslíkem a sírou. Heterocyklické sloučeniny zahrnují heterocyklické sloučeniny spojené s benzo skupinou jako je benzo-1,4-dioxan. Takový skelet může být případně substituován na jednom nebo více atomů uhlíku v cyklu halogenem, hydroxylem, hydroxykarbonylem, alkylem, alkoxy skupinou, oxo skupinou a podobně a/nebo může být substituován na sekundárním atomu dusíku (-NH-) v cyklu alkylem, aralkoxykarbonylem, alkanoylem, arylem nebo arylalkylem nebo na terciárním atomu dusíku (=N-) oxidem, a ten je připojen přes atom uhlíku. Terciární atom dusíku se třemi substituenty může být také připojen za vzniku N-oxidu [=N(O)-].

Termín „heterocykloalkyl“, sám nebo v kombinaci, označuje nasycený a částečně nenasycený heterocyklický radikál substituovaný alkylovým radikálem, jako je pyrolidinylmethyl a heteroaryl substituovaný alkylem, jako je pyridylmethyl, chinolylmethyl, thienylmethyl, furyle-

thyl a chinolyethyl. Heteroaryl v uvedeném heteroaralkylu může být případně substituován halogenem, alkylem, alkoxyem, haloalkylem a haloalkoxyem.

Termín „aryl“, sám nebo v kombinaci, označuje pěti- nebo šestičlenný karbocyklický skelet obsahující aromatický kruh nebo svazek dvou nebo tří kruhů tvořený pěti- nebo šestičlennými karbocyklickými aromatickými systémy, nebo kondenzovaný kruhový systém obsahující dva nebo tři cykly, které mají všechny atomy uhlíku v cyklu; to představuje karbocyklický arylový radikál. Termín „aryl“ zahrnuje aromatické radikály jako je fenyl, indenyl, naftyl, tetrahydro-naftyl, indan a bifenyl. Arylové skelety mohou být také substituovány jedním nebo více substituenty ze skupiny zahrnující alkyl, alkoxyalkyl, alkylaminoalkyl, karboxyalkyl, alkoxykarbonylalkyl, aminokarbonylalkyl, alkoxy, aralkoxy, hydroxyl, amino, halo, nitro, alkylamino, acyl, kvano, karboxy, aminokarbonyl, alkoxykarbonyl a aralkoxykarbonyl.

Termín „heteroaryl“, sám nebo v kombinaci označuje pěti- nebo šestičlenný skelet obsahující aromatický kruh nebo fúzní kruhový systém (radikál) obsahující dva nebo tři kruhy, které obsahují atomy uhlíku a také jeden nebo více heteroatomů v kruhu (kruzích), jako jsou síra, kyslík a dusík. Příklady takových heterocyklických nebo heteroarylových skupin jsou pyrolidinyl, piperidyl, piperazinyl, morfolinyl, thiamorfolinyl, pyrolyl, imidazolyl (například imidazol-4-yl), 1-benzyloxykarbonylimidazol-4-yl a podobně), pyrazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, furyl, tetrahydrofuryl, thienyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, oxadiazoyl, thiazolyl, thiadiazoyl, indolyl (například 2-indolyl a podobně), chinoliny (například 1-izochinoliny, 3-izochinoliny a podobně), tetrahydrochinoliny (například 1.2.3.4-tetrahydro-2-chinoliny a podobně), 1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny (například 1,2,3,4-tetrahydro-1-oxo-izochinoliny a podobně), chinoxaliny, β -karboliny, 2-benzofurankarbonyl, benzothiofenyl, 1-, 2-, 4- nebo 5-benzimidazolyl a podobné radikály.

Termín „aralkyl“, sám nebo v kombinaci, označuje alkylový radikál definovaný výše, ve kterém je jeden atom vodíku nahrazen arylovým radikálem definovaným výše, jako jsou například benzyl, difenylmethyl, trifenylmethyl, fenylethyl, difenylethyl, 2-fenylethyl a podobně. Aryl v daném aralkylu může být dále substituován skupinou halo, alkylem, alkoxyem, haloalkylem a haloalkoxyem. Termíny benzyl a fenylmethyl jsou zaměnitelné.

Termín „aralkoxy“, sám nebo v kombinaci, označuje aralkylový radikál připojený přes kyslík k dalším radikálům.

Termín „aralkoxyalkyl“, sám nebo v kombinaci, označuje aralkoxylový radikál připojený přes kyslík k alkylovému radikálu.

Termín „aralkylthio“, sám nebo v kombinaci označuje aralkylový radikál vázaný na atom síry.



Termín „aralkylthioalkyl“, sám nebo v kombinaci, označuje aralkylthio radikál vázaný přes atom síry k alkylovému radikálu.

Termín „aralkoxykarbonyl“, sám nebo v kombinaci, označuje radikál vzorce aralkyl-O-C(O)-, ve kterém termín aralkyl má význam definovaný výše. Příkladem aralkoxykarbonylového radikálu je benzyloxykarbonyl.

Termín „aryloxy“, sám nebo v kombinaci, označuje radikál vzorce aryl-O-, kde termín aryl má význam objasněný výše. Příkladem aryloxy radikálů je radikál fenoxyl.

Termín „aminoalkyl“, sám nebo v kombinaci, označuje alkylový radikál substituovaný amino radikály. Výhodné jsou aminoalkylové radikály, kde alkylová část obsahuje jeden až šest atomů uhlíku. Příklady takových radikálů zahrnují aminomethyl, aminoethyl a podobně.

Termín „alkylamino“, sám nebo v kombinaci, označuje amino skupinu, která je substituována jedním nebo dvěma alkylovými radikály. Výhodné jsou N-alkylaminové radikály, ve kterých alkylová část obsahuje jeden až šest atomů uhlíku. Vhodné alkylaminové radikály mohou být mono- nebo dialkylaminové radikály jako například N-methylamino, N-ethylamino, N,N-dimethylamino, N,N-diethylamino a podobně.

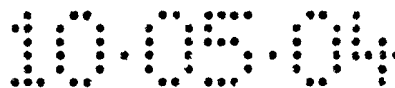
Termín „arylamino“, sám nebo v kombinaci, označuje amino skupinu, která je substituována jedním nebo dvěma arylovými radikály, jako je N-fenylamino. Arylamínové radikály mohou být dále substituovány na arylovém kruhu v rámci radikálu.

Termín „aralkylamino“, sám nebo v kombinaci, označuje aralkylové radikály vázané přes atom dusíku k dalším radikálům. Termíny „N-arylaminoalkyl“ a „N-aryl-N-alkyl-aminoalkyl“ označují aminoskupinu vázanou na alkylový radikál. Příklady takových radikálů zahrnují N-fenylaminomethyl, N-fenyl-N-methylaminomethyl a podobně.

Termíny „heteroaralkyl“ a „heteroaryloxy“, samostatně nebo v kombinaci, označují radikálové struktury podobné aralkylovým a aryloxylovým, které jsou tvořeny z heteroarylových radikálů. Příklady těchto radikálů jsou 4-pikolinyl a 2-pyrimidinoxy respektive.

Termíny „alkanoyl“ nebo „alkylkarbonyl“, samostatně nebo v kombinaci, označují acylový radikál odvozený od alkankarboxylové kyseliny, jejich příklady zahrnují formyl, acethyl, propionyl, butyryl, valeryl, 4-methylvaleryl a podobně.

Termín „cykloalkylkarbonyl“, sám nebo v kombinaci, označuje acylovou skupinu odvozenou od monocyklické nebo cyklohexankarboxylové kyseliny s můstkem jako je cyklopropankarbonyl, cyklohexankarbonyl, adamantankarbonyl a podobně, nebo od monocyklických cykloalkankarboxylových kyselin s přikondenzovaným benzenovým kruhem, které jsou případně substituovány například alkanoylamino skupinou, příkladem jsou 1,2,3,4-tetrahydro-2-naftoyl, 2-acetamido-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftoyl.



Termíny „alkanoyl“ nebo „aralkylkarbonyl“, samostatně nebo v kombinaci, označují arylový radikál odvozený od arylem substituované alkankarboxylové kyseliny jako je fenylacetyl, 3-fenylpropionyl, 4-fenylbutyryl, (2-naftyl)acetyl, 4-chlorhydrocinamoyl, 4-aminohydrocinamoyl, 4-methoxyhydrocinamoyl a podobně.

Termíny „aroyl“ nebo „arylkarbonyl“, samostatně nebo v kombinaci, označují acylové radikály odvozené od aromatických karboxylových kyselin. Příklady takových radikálů zahrnují aromatické karboxylové kyseliny, případně substituovanou benzoovou nebo naftoovou kyselinu, jako je benzoyl, 4-chlorbenzoyl, 4-karboxybenzoyl, 4-(benzyloxykarbonyl)benzoyl, 1-naftoyl, 2-naftoyl, 6-karboxy-2-naftoyl, 6-(benzyloxykarbonyl)-2-naftoyl, 3-benzyloxy-2-naftoyl, 3-hydroxy-2-naftoyl, 3-(benzyloxyformamido)-2-naftoyl a podobně.

Termíny „karboxy“ nebo „karboxyl“, použity samostatně nebo v kombinaci, to znamená spolu s dalšími termíny, jako je „karboxyalkyl“, označují $\text{-CO}_2\text{H}$ radikál.

Termín „karboxyalkyl“, sám nebo v kombinaci, označuje alkylové radikály substituované karboxy radikálem. Výhodnější karboxyalkylové radikály obsahují alkylové radikály definované výše a mohou být případně substituovány na alkylovém radikálu halogenem. Příklady takových karboxyalkylových radikálů zahrnují karboxymethyl, karboxyethyl, karboxypropyl a podobně.

Termín „alkoxykarbonyl“, sám nebo v kombinaci, označuje radikál obsahující alkoxy radikál definovaný výše, vázaný přes atom kyslíku na karbonylový radikál. Výhodnější alkoxykarbonylové radikály obsahují alkylovou část s jedním až šesti uhlíky. Příklady takových alkoxykarbonylových radikálů (esterů) zahrnují substituovaný nebo nesubstituovaný methoxykarbonyl, etoxykarbonyl, propoxykarbonyl, butoxykarbonyl, hexyloxykarbonyl a podobně.

Termín „cykloalkylalkoxykarbonyl“, sám nebo v kombinaci, označuje acylovou skupinu vzorce cykloalkylalkyl-O-CO-, kde cykloalkylalkyl nabývá významu objasněného výše.

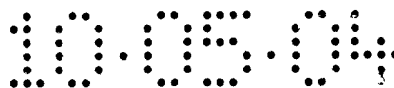
Termín „aryloxyalkanoyl“, sám nebo v kombinaci, označuje acylový radikál vzorce aryl-O-alkanoyl, kde aryl a alkanoyl mají význam definovaný výše.

Termín „heterocyklooxykarbonyl“, sám nebo v kombinaci, označuje acylovou skupinu vzorce heterocyklo-O-CO-, kde termín heterocyklo je definován výše.

Termín „heterocykloalkanoyl“, sám nebo v kombinaci, označuje acylový radikál vzorce heterocyklo-substituovaná alkankarboxylová kyselina, kde termín heterocyklo je definován výše.

Termín „heterocykloalkoxykarbonyl“, sám nebo v kombinaci, označuje acylový radikál vzorce heterocyklo-substituovaný alkan-O-CO-, kde termín heterocyklo je definován výše.

Termín „heteroaryloxykarbonyl“, sám nebo v kombinaci označuje acylový radikál definovaný vzorcem heteroaryl-O-CO-, kde termín heteroaryl je definován výše.



Termín „aminokarbonyl“ (karboxamid) sám nebo v kombinaci, označuje amino skupinou substituovanou karbonylovou skupinu (karbamoyl) odvozenou od aminu zreagovaného s karboxylovou kyselinou, kde amino skupina (amidový dusík) je nesubstituovaná (-NH₂) nebo substituovaná primární nebo sekundární amino skupinou obsahující jeden nebo více substituentů vybraných mezi vodíkem, alkylem, arylem, aralkylem, cykloalkylem, cykloalkylalkylem a podobně. Hydroxamát je N-hydroxykarboxamid.

Termín „alkylaminoalkyl“, sám nebo v kombinaci, označuje radikál obsahující jeden nebo více alkylových radikálů vázaných na aminoalkylový radikál.

Termín „aryloxyalkyl“, sám nebo v kombinaci, označuje radikál obsahující arylový radikál vázaný na alkylový radikál přes bivalentní atom kyslíku.

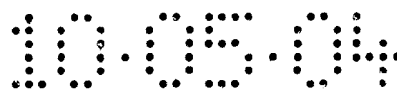
Termín „arylthioalkyl“, sám nebo v kombinaci, označuje radikál obsahující arylový radikál vázaný k alkylovému radikálu přes bivalentní atom síry.

Termín „aminoalkanoyl“, sám nebo v kombinaci, označuje acylovou skupinu odvozenou od alkankarboxylové kyseliny substituované amino skupinou, kde amino skupina může být primární nebo sekundární amino skupina obsahující substituenty nezávisle vybrané mezi vodíkem, alkylem, arylem, aralkylem, cykloalkylem, cykloalkylakylem a podobně.

Termín „aromatický kruh“ v kombinaci jako je sulfon substituovaného aromatického kruhu nebo sulfoxid substituovaného aromatického kruhu označuje aryl nebo heteroaryl, jak jsou definovány výše.

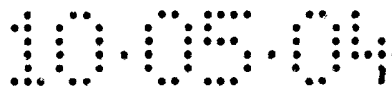
Termín „farmaceuticky přijatelný“ je zde použit jako adjektivum vyjadřující, že jím rozvítené podstatné jméno je vhodné pro použití ve farmaceutickém produktu.

Farmaceuticky přijatelné kationty označují ionty kovů a organické ionty. Výhodnější ionty kovů zahrnují, ale nejsou omezeny na, příslušné soli alkalických kovů (skupina 1A), soli kovů alkalických zemin (skupina IIA) a další fyziologicky přijatelné ionty kovů. Příklady iontů zahrnují hliník, vápník, lithium, hořčík, draslík, sodík a zinek v jejich obvyklých valenčních stavech. Výhodné organické ionty zahrnují protonované terciární aminy a kvarterní amoniové kationty jako jsou například trimethylamin, diethylamin, N,N'-dibenzylethylendiamián, chlorprokain, cholin, dietanolamin, ethylendiamin, meglumin (N-methylglukamin) a prokain. Příklady farmaceuticky přijatelných kyselin zahrnují bez omezení na ně kyselinu chlorovodíkovou, bromovodíkovou, fosforečnou, sírovou, methansulfonovou, octovou, mravenčí, tartarovou, maleinovou, jablečnou, citrónovou, izocitrónovou, mléčnou, glukonovou, glukuronovou, pyrohroznovou, oxalocetovou, fumarovou, propionovou, asparagovou, glutamovou, benzoovou a podobně.



Vynález poskytuje způsob léčby, prevence nebo snížení rizika vzniku neoplastických onemocnění u savců. Způsob zahrnuje v rámci kombinované terapie podávání množství látky inhibující DNA topoizomerázu I a látky inhibující cyklooxygenázu-2 savcům, kde látka inhibující DNA topoizomerázu I a látka inhibující cyklooxygenázu-2 dohromady tvoří množství účinné vůči neoplastickým onemocněním. Vynález dále poskytuje způsob zastavení nebo zpomalení postupu neoplastického onemocnění v případě, že už došlo ke zjištění klinických příznaků. Dále vynálezem poskytnuté způsoby, kombinace a kompozice vynálezu zahrnují farmaceutické kompozice obsahující látku inhibující DNA topoizomerázu I a látku inhibující cyklooxygenázu-2 dohromady, kde tyto individuální látky společně tvoří množství účinné vůči neoplastickým onemocněním. Vynález také poskytuje sestavu (kit) obsahující látku inhibující DNA topoizomerázu I a látku inhibující cyklooxygenázu-2. Pokud jsou podávány jako součást kombinované terapie, látka inhibující DNA topoizomerázu I společně s látkou inhibující cyklooxygenázu-2 poskytují vylepšené podmínky působení při léčbě, prevenci a snížení rizika vzniku neoplastických onemocnění u savců ve srovnání s podáváním buď pouze látky inhibující DNA topoizomerázu I nebo pouze látky inhibující cyklooxygenázu-2.

Vynález dále poskytuje způsob prevence nebo působení proti průjmům spojený s látkou inhibující DNA topoizomerázu I u subjektu, který má potřebu této prevence nebo působení, kde způsob zahrnuje podávání účinného množství zdroje látky inhibující cyklooxygenázu-2 pro prevenci nebo léčbu průjmu, tak aby došlo k prevenci nebo léčbě průjmu spojeného s látkou inhibující DNA topoizomerázu I. Výhodně je zdrojem látky inhibující COX-2 zdroj látky selektivně inhibující COX-2 a výhodněji je to látka inhibující selektivně COX-2. Například látkou selektivně inhibující COX-2 může být celecoxib, valdecoxib, deracoxib, rofecoxib, etoricoxib, meloxicam nebo ABT-963. Případně může být látkou selektivně inhibující COX-2 chromen COX-2 selektivně inhibující látka. V dalším provedení vynálezu může být zdrojem COX-2 selektivně inhibující látky proforma látky selektivně inhibující COX-2. Příkladem takové proformy může být parecoxib. Výhodně je látka inhibující DNA topoizomerázu I vybrána ze skupiny obsahující irinotecan, irinotecan hydrochlorid, camptothecin, 9-aminocampthothecin, 9-nitrocampthothecin, 9-chlor-10-hydroxycampthothecin, topotecan, lurtotecan, homosilatecan, 6,8-dibrom-2-methyl-3-[2-(D-xylopyranosylamino)fenyl]-(2E)-2-propenamid, 2-kyano-3-(3,4-dihydroxyfenyl)-N-(3-hydroxyfenylpropyl)-(E)-2-propenamid, 12-beta-D-glukopyranozyl-12,13-dihydro-2,10-dihydroxy-6-[[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl]amino]-5H-indolo[2,3-a]pyrolo[3,4-c]karbazol-5,7(6H)-dion, N-[2-(dimethylamino)ethyl]-4-akridinkarboxamid dihydrochlorid a N-[2-(dimethylamino)ethyl]-4-akridinkarboxamid nebo soli látek inhibujících DNA topoizomerázu I. Lépe je látka inhibující DNA topoizomerázu I vybrána ze skupiny obsahující irinotecan,



ruitecan, lurtotecan, exetecan mesylát, karenitecan a silatecan nebo sůl jakékoliv z těchto látek. Nejlepší látkou inhibující DNA topoizomerázu I je irinotecan. V případě, že látka inhibující DNA topoizomerázu I je irinotecan, zdroj látky inhibující COX-2 je výhodně zdroj látky selektivně inhibující COX-2 a výhodněji je vybrána ze skupiny obsahující celecoxib, valdecoxib, deracoxib, rofecoxib, etoricoxib, meloxicam a ABT-963. Případně může být látkou selektivně inhibující COX-2 chromen COX-2 selektivně inhibující látka. V dalším provedení, pokud je látkou inhibující DNA topoizomerázu I irinotecan, zdrojem látky inhibující COX-2 může být proforma látky selektivně inhibující COX-2, výhodně parecoxib. Pro působení nebo prevenci proti průjmům spojených s látkou inhibující DNA topoizomerázu I, může být zdroj látky selektivně inhibující COX-2 podáván subjektu v podstatě jakoukoliv konvenční cestou. Například může být zdroj látky selektivně inhibující COX-2 podáván orálně, parenterálně (například intravenózně, subkutánně nebo intramuskulárně), transdermálně nebo rektálně. Zdroj látky inhibující COX-2 podáván subjektu v podstatě v jakémkoliv konvenčním dávkovém režimu. Například může být zdroj látky selektivně inhibující COX-2 podáván subjektu před léčbou subjektu látkou inhibující DNA topoizomerázu I. Případně může být zdroj látky selektivně inhibující COX-2 podáván subjektu současně s léčbou subjektu látkou inhibující DNA topoizomerázu I. V dalším možném provedení může být zdroj látky selektivně inhibující COX-2 podáván subjektu po léčbě subjektu látkou inhibující DNA topoizomerázu I.

Zdroj látky inhibující COX-2 může být například zdroj látky selektivně inhibující COX-2 nebo zdroj látky neselektivně inhibující cyklooxygenázu. Zdroj látky selektivně inhibující COX-2 může být například látka selektivně inhibující COX-2 nebo proforma látky selektivně inhibující COX-2.

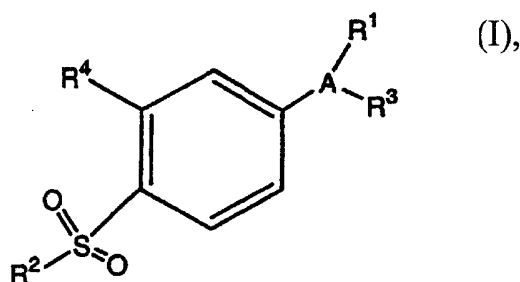
Kromě toho, že vynález je užitečný pro léčbu lidí, je možno jej také využít pro veterinární léčbu ochočených savců, exotických zvířat a hospodářských zvířat včetně savců, hlodavců a podobně. V jednom provedení savci zahrnují koně, psy a kočky.

Existuje množství použití pro kombinování podle vynálezu. Například u látky inhibující DNA topoizomerázu I i látky selektivně inhibující COX-2 (nebo jejich proformy) se předpokládá, že každá z nich je účinná látka s antineoplastickým nebo angiogenním účinkem. Nicméně pacienti léčení látkou inhibující DNA topoizomerázu I často pociťují vedlejší účinky, jako jsou průjmy. Kombinování podle vynálezu umožňuje, aby byla subjektu podávána terapeuticky účinná dávka inhibitoru DNA topoizomerázy I s redukovanými nebo méně častými symptomy průjmu. Dalším použitím a výhodou kombinování podle vynálezu je, že kombinování umožňuje takové individuální dávkové terapeuticky účinné hladiny inhibitoru DNA topoizomerázy I a selek-

tivního inhibitoru COX-2, které jsou nižší než dávky jednoho každého inhibitoru, pokud jsou podávány pacientovi v rámci monoterapie.

Mezi terapeutické sloučeniny, které jsou použitelné v kombinování podle vynálezu, patří sloučeniny, které selektivně inhibují cyklooxygenázu-2 (COX-2) ve srovnání s cyklooxygenázou-1 (COX-1) (to je výsadou látky selektivně inhibující COX-2). Podle jednoho provedení sloučeniny vykazují poměr selektivity inhibice COX-2 vzhledem k COX-1 nejméně 50 a v dalším provedení mají poměr selektivity nejméně 100. Inhibitory cyklooxygenázové dráhy v metabolismu kyseliny arachidonové používané při léčbě, prevenci nebo snížení rizika vzniku neoplastického onemocnění mohou inhibovat enzymovou aktivitu různými způsoby. Například inhibitory cyklooxygenázy použité ve způsobech zde popsaných pravděpodobně blokují enzymovou aktivitu přímo tím, že slouží jako enzymový substrát. Použití látky selektivně inhibující COX-2 je velice výhodné v tom, že minimalizuje gastrické vedlejší účinky, které se mohou vyskytovat při použití neselektivních nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID), zejména tehdy, pokud se předpokládá delší léčba.

Skupina látek selektivně inhibujících COX-2 ve způsobech kombinací a kompozicích vynálezu zahrnuje sloučeniny obecného vzorce 1:



kde

A je 5- nebo 6-ti členný kruhový substituent vybraný ze skupiny obsahující aryl, heteroaryl, heterocyklo a cykloalkyl, kde A je případně substituován jedním nebo více radikály vybranými ze skupiny obsahující hydroxy, alkyl, halo oxo a alkoxy;

R¹ je cyklohexyl, pyridinyl nebo fenyl, kde R¹ je případně substituován jedním nebo více radikály vybranými ze skupiny obsahující alkyl, haloalkyl, kyano, karboxyl, alkoxykarbonyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, haloalkoxy, amino, alkylamino, fenylamino, nitro, alkoxyalkyl, alkylsulfanyl, halo, alkoxy a alkylthio;

R² je alkyl nebo amino;



R^3 je vybrán ze skupiny obsahující halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, oxo, kyano, karboxyl, kyanoalkyl, heterocyklyloxy, alkoxy, alkylthio, alkylkarbonyl, cykloalkyl, fenyl, haloalkyl, heterocyklo, cykloalkenyl, fenylakyl, heterocykloalkyl, alkylthioalkyl, hydroxyalkyl, alkoxykarbonyl, fenylkarbonyl, fenylalkylkarbonyl, fenylakenyl, alkoxyalkyl, fenylthioalkyl, fenylalkoxyalkyl, alkoxyfenylalkoxyalkyl, alkoxykarbonylalkyl, aminokarbonyl, aminokarbonylalkyl, alkylaminokarbonyl, N-fenylaminokarbonyl, N-alkyl-N-fenylaminokarbonyl, alkylaminokarbonylalkyl, karboxyalkyl, alkylamino, N-arylamino, N-arylkylamino, N-alkyl-N-arylkylamino, N-alkyl-N-arylamino, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, N-fenylaminoalkyl, N-fenylalkylaminoalkyl, N-alkyl-N-fenylalkylaminoalkyl, N-alkyl-N-fenylaminoalkyl, fenylalkoxy, fenylthio, fenylalkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, N-fenylaminosulfonyl, fenylsulfonyl a N-alkyl-N-fenylaminosulfonyl; a

R^4 je hydrido nebo halo;

nebo jejich izomery, tautomery, farmaceuticky přijatelné soli nebo proformy.

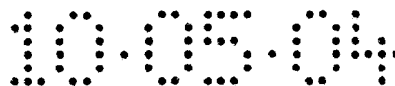
Ve skupině látek vyhovujících vzorci 1 je podskupina sloučenin zejména zajímavých, kde A je thienyl, oxazolyl, furyl, furanon, pyrolyl, thiazolyl, imidazolyl, benzofuryl, indenyl, benzi-thienyl, izoxazolyl, pyrazolyl, cyklopentenyl, cyklopentadienyl, benzindazolyl, cyklopentenon, benzpyranopyrazolyl, fenyl nebo pyridyl;

R^1 je cyklohexyl, pyridinyl nebo fenyl, kde cyklohexyl, pyridinyl nebo fenyl je případně substituován jedním nebo více radikály vybranými ze skupiny obsahující alkyl, haloalkyl, kyano, karboxyl, alkoxykarbonyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, haloalkoxy, amino, alkylamino, fenylamino, nitro, alkoxyalkyl, alkylsulfinyl, halo, alkoxy a alkylthio;

R^2 je methyl nebo amino; a

R^3 je halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, oxo, kyano, karboxyl, kyanoalkyl, heterocyklyloxy, alkoxy, alkylthio, alkylkarbonyl, cykloalkyl, fenyl, haloalkyl, heterocyklo, cykloalkenyl, fenylakyl, heterocyklylalkyl, alkylthioalkyl, hydroxyalkyl, alkoxykarbonyl, fenylkarbonyl, fenylalkylkarbonyl, fenylakenyl, alkoxyalkyl, fenylthioalkyl, fenylalkoxyalkyl, alkoxyfenylalkoxyalkyl, alkoxykarbonylalkyl, aminokarbonyl, aminokarbonylalkyl, alkylaminokarbonyl, N-fenylaminokarbonyl, N-alkyl-N-fenylaminokarbonyl, alkylaminokarbonylalkyl, karboxyalkyl, alkylamino, N-arylamino, N-arylkylamino, N-alkyl-N-arylkylamino, N-alkyl-N-arylamino, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, N-fenylaminoalkyl, N-fenylalkylaminoalkyl, N-alkyl-N-fenylalkylaminoalkyl, N-alkyl-N-fenylaminoalkyl, fenylalkoxy, fenylthio, fenylalkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, N-fenylaminosulfonyl, fenylsulfonyl nebo N-alkyl-N-fenylaminosulfonyl; a

nebo jejich izomery, tautomery, farmaceuticky přijatelné soli nebo proformy.



Výhodná skupina sloučenin odpovídající vzorci 1 zahrnuje sloučeniny, kde A je substituován jedním nebo více radikály vybranými ze skupiny obsahující alkyl, halo, oxo a alkoxy;

R¹ je pyridyl, cyklohexyl nebo fenyl, kde R¹ je případně substituován jedním nebo více radikály vybranými mezi alkylem, halogenem a alkoxyem;

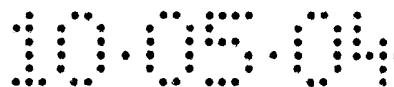
R³ je halo, alkyl, kyano, karboxyl, alkyloxy, fenyl, haloalkyl nebo hydroxyalkyl; a

R⁴ je hydrido nebo fluor;

nebo jejich izomery, tautomery, farmaceuticky přijatelné soli nebo proformy.

Skupina sloučenin odpovídající vzorci 1 zvláště výhodná zahrnuje následující sloučeniny a jejich farmaceuticky přijatelné soli:

- 4-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3-fenyl-2(5H)-furanon (rofecoxib),
- 4-[5-(4-methylfenyl)-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-benzensulfonamid (celecoxib),
- 4-[5-methyl-3-fenyl-3-fenylizoxazol-4-yl]-benzensulfonamid (valdecoxib),
- 4-[5-(3-fluor-4-methoxyfenyl)-3-difluormethyl]-1H-pyrazol-1-yl]-benzensulfonamid (deracoxib),
- 4-(4-cyklohexyl-2-methyloxazol-5-yl)-2-fluorbenzensulfonamid (JTE-522),
- 2-(6-methylpyrid-3-yl)-3-(4-methylsulfinylfenyl)-5-chlorpyridin (MK-663),
- 5-chlor-3-(4-(methylsulfonyl)fenyl)-2-(methyl-5-pyridinyl)pyridin,
- 2-(3,5-difluorfenyl)-3,4-(methylsulfonyl)fenyl)-2-cyklopenten-1-on,
- N-[[4-(5-methyl-3-fenylizoxazol-4-yl)fenyl] sulfonyl]propanamid,
- 4-[5-(4-chlorfenyl)-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzensulfonamid,
- 3-(3,4-difluorfenyloxy)-5,5-dimethyl-4-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-2(5H)-furanon,
- N-[6-[(2,4-difluorfenyl)thio]-2,3-dihydro-1-oxo-1H-inden-5-yl]methansulfonamid,
- 3-(4-chlorfenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-2(3H)-oxazolón,
- 4-[3-(4-fluorfenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-4-oxazolyl]benzensulfonamid,
- 3-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-2-fenyl-2-cyklopenten-1-on,
- 4-(2-methyl-4-fenyl-5-oxazolyl)benzensulfonamid,
- 3-(4-fluorfenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-2(3H)-oxazolón,
- 5-(4-fluorfenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol,
- 4-(5-fenyl)-3-(trifluormethyl-1H-pyrazol-1-yl)benzensulfonamid,
- 4-[1-fenyl-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-5-yl]benzensulfonamid,
- 4-[5-(4-fluorfenyl)-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzensulfonamid,
- N-[2-(cyklohexyloxy)-4-nitrofenyl]methansulfonamid,
- N-[6-(2,4-difluorfenyloxy)-2,3-dihydro-1-oxo-1H-inden-5-yl]methansulfonamid,

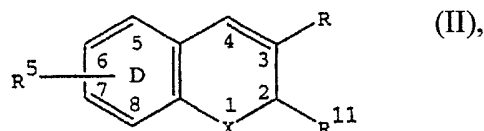


3-(4-chlorfenoxy)-4-[(methylsulfonyl)amino]benzensulfonamid,
 3-(4-fluorfenoxy)-4-[(methylsulfonyl)amino]benzensulfonamid,
 3-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)thio]-4[(methylsulfonyl)amino]benzensulfonamid,
 1-fluoro-4-[2-[4-(methylsulfonyl)fenyl]cyklopenten-1-yl]benzen,
 4-[5-(4-chlorfenyl)-3-(difluormethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzensulfonamid,
 3-[1-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-4-(trifluormethyl)-1H-imidazol-2-yl]pyridin,
 4-[2-(3-pyridinyl)-4-(trifluormethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzensulfonamid,
 4-[5-(hydroxymethyl)-3-fenylizoxazol-4-yl]benzensulfonamid,
 4-[3-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-4-oxazolyl]benzensulfonamid,
 4-[5-(difluormethyl)-3-fenylizoxazol-4-yl]benzensulfonamid,
 [1,1':2',1''-terpenyl]-4-sulfonamid,
 4-(methylsulfonyl)-1,1',2',1''-terpenyl,
 4-(2-fenyl-3-pyridinyl)benzensulfonamid,
 N-(2,3-dihydro-1,1-dioxid-6-fenoxy-1,2-benzizothiazol-5-yl)methansulfonamid,
 N-[3-(formylamino)-4-oxo-6fenoxy-4H-1-benzpyran-7-yl]methansulfonamid,
 6-[[5-(4-chlorbenzoyl)-1,4-dimethyl-1H-pyrol-2-yl]methyl]-3(2H)-pyridazinon a
 N-(4-nitro-2-fenoxyfenyl)methansulfonamid.

Specifické sloučeniny vyjádřené vzorcem 1, které jsou zejména zajímavé, zahrnují každou z následujících sloučenin a jejich farmaceuticky přijatelných solí:

4-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3-fenyl-2(5H)-furanon (rofecoxib),
 4-[5-(4-methylfenyl)-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-benzensulfonamid (celecoxib),
 4-[5-methyl-3-fenyl-3-fenylizoxazol-4-yl]-benzensulfonamid (valdecoxib),
 4-[5-(3-fluor-4-methoxyfenyl)-3-difluormethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-benzensulfonamid (deracoxib),
 4-(4-cyklohexyl-2-methyloxazol-5-yl)-2-fluorbenzensulfonamid (JTE-522),
 2-(6-methylpyrid-3-yl)-3-(4-methylsulfinylfenyl)-5-chlorpyridin (MK-663),

Jakákoliv látka selektivně inhibující COX-2 obsahující 2H-1-benzpyranovou strukturu je nazývána chromen COX-2 selektivní inhibitor, jak se zde užívá. Skupina chromen látek selektivně inhibujících COX-2 použitelných ve způsobech, kombinování a kompozicích vynálezu zahrnuje sloučeniny obecného vzorce 2.



kde

X je O, S nebo NR^a;

R^a je alkyl;

R je karboxyl, alkyl, aralkyl, aminokarbonyl, alkylsulfonylaminokarbonyl nebo alkoxykarbonyl;

R¹¹ je haloalkyl, alkyl, aralkyl, cykloalkyl nebo aryl, kde aryl je případně substituován jedním nebo více radikály vybranými ze skupiny alkylthio, nitro a alkylsulfonyl; a

R⁵ je jeden nebo více radikálů nezávisle vybraných ze skupiny obsahující hydrido, halo, alkyl, aralkyl, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, aralkyloxy, heteroaralkyloxy, haloalkyl, haloalkoxy, alkylamino, arylamino, aralkylamino, heteroarylamino, heteroarylalkylamino, nitro, amino, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, arylaminosulfonyl, heteroarylaminosulfonyl, aralkylaminosulfonyl, heteroaralkylaminosulfonyl, heterocyklosulfonyl, alkylsulfonyl, případně substituovaný aryl, případně substituovaný heteroaryl, aralkylkarbonyl, heteroarylkarbonyl, arylkarbonyl, aminokarbonyl a alkylkarbonyl;

nebo R⁵ společně s kruhem D tvoří naftylový radikál;

nebo jejich izomery, tautomery, farmaceuticky přijatelné soli nebo proformy.

Mezi sloučeninami vzorce 2 je skupina sloučenin, které jsou zvláště zajímavé, kde

X je O nebo S;

R je karboxyl, nižší alkyl, nižší aralkyl nebo nižší alkoxykarbonyl;

R¹¹ je nižší haloalkyl, nižší cykloalkyl nebo fenyl; a

R⁵ je jeden nebo více radikálů nezávisle vybraných ze skupiny obsahující hydrido, halo, nižší alkyl, nižší alkoxy, nižší haloalkyl, nižší haloalkoxy, nižší alkylamino, nitro, amino, aminosulfonyl, nižší alkylaminosulfonyl, 5- nebo 6-ti členný heteroarylalkylaminosulfonyl, nižší aralkylaminosulfonyl, 5- nebo 6-ti členný heterocyklosulfonyl obsahující dusík, nižší alkylsulfonyl, případně substituovaný fenyl, nižší aralkylkarbonyl a nižší alkylkarbonyl;

nebo jejich izomery, tautomery, farmaceuticky přijatelné soli nebo proformy.

Výhodně R je karboxyl; R¹¹ nižší haloalkyl; a R⁵ je jeden nebo více radikálů nezávisle vybraných ze skupiny obsahující hydrido, halo, nižší alkyl, nižší haloalkyl, nižší haloalkoxy, nižší alkylamino, amino, aminosulfonyl, nižší alkylaminosulfonyl, 5- nebo 6-ti členný heteroarylalkylaminosulfonyl, nižší aralkylaminosulfonyl, nižší alkylsulfonyl, 6-ti členný heterocyklosulfonyl obsahující dusík, případně substituovaný fenyl, nižší aralkylkarbonyl a nižší alkylkarbonyl;

nebo jejich izomery, tautomery, farmaceuticky přijatelné soli nebo proformy.

Ještě další výhodné sloučeniny odpovídající vzorci 2 zahrnují sloučeniny, kde R¹¹ je fluoromethyl, chlormethyl, dichlormethyl, trichlormethyl, pentafluorethyl, heptafluorpropyl, difluo-

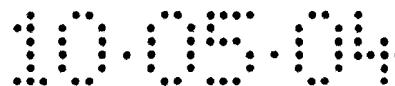


rethyl, difluorpropyl, dichlorethyl, dichlorpropyl, difluormethyl nebo trifluormethyl; a R^5 je jeden nebo více radikálů nezávisle vybraných ze skupiny obsahující hydrido, chlor, fluor, brom, jód, methyl, ethyl izopropyl, terc-butyl, butyl, izobutyl, pentyl, hexyl, methoxy, etoxy, izopropyloxy, terc-butyloxy, trifluormethyl, difluormethyl, trifluormethoxy, amino, N,N-dimethylamino, N,N-diethylamino, N-fenylmethylaminosulfonyl, N-fenylethylaminosulfonyl, N-(2-furylmethyl)aminosulfonyl, nitro, N,N-dimethylaminosulfonyl, aminosulfonyl, N-methylaminosulfonyl, N-ethylsulfonyl, 2,2-dimethylethylaminosulfonyl, N,N-dimethylaminosulfonyl, N-(2-methylpropyl)aminosulfonyl, N-morfolinosulfonyl, methylsulfonyl, benzylkarbonyl, 2,2-dimethylpropylkarbonyl, fenylacetyl a fenyl; nebo jejich izomery, tautomery, farmaceuticky přijatelné soli nebo proformy.

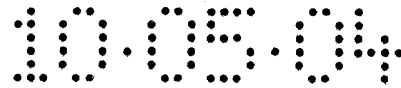
Další výhodná skupina sloučenin podle vzorce 2 obsahuje sloučeniny, kde R je karboxyl; R^{11} je trifluoromethyl nebo pentafluoroethyl; a R^5 je jeden nebo více radikálů nezávisle vybraných ze skupiny obsahující hydrido, chlor, fluor, brom, jód, methyl, ethyl izopropyl, terc-butyl, methoxy, trifluormethyl, trifluormethoxy, N-fenylmethylaminosulfonyl, N-fenylethylaminosulfonyl, N-(2-furylmethyl)aminosulfonyl, N,N-dimethylaminosulfonyl, N-methylaminosulfonyl, N-(2,2-dimethylethyl)aminosulfonyl, dimethylaminosulfonyl, 2-methylpropylaminosulfonyl, N-morfolinosulfonyl, methylsulfonyl, benzylkarbonyl, a fenyl; nebo jejich izomery, tautomery, farmaceuticky přijatelné soli nebo proformy.

Skupina specifických sloučenin podle vzorce 2, které jsou zvláště zajímavé, zahrnují následující sloučeniny a jejich izomery a farmaceuticky přijatelné soli:

- 6-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 6-chlor-7-methyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 8-(1-methylethyl)-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 6-chlor-7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 6-chlor-8-(1-methylethyl)-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 2-trifluormethyl-3H-naftopyran-3-karboxylová kyselina
- 7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 6-brom-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 8-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 6-trifluormethoxy-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 5,7-dichlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 8-fenyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 7,8-dimethyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 6,8-bis(dimethylethyl)-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina



- 7-(1-methylethyl)-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 7-fenyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 6-chlor-7-ethyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 6-chlor-8-ethyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 6-chlor-7-fenyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 6,7-dichlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 6,8-dichlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 2-trifluormethyl-3H-nafto[2,1-b]pyran-3-karboxylová kyselina
- 6-chlor-8-methyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 8-chlor-6-methyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 8-chlor-6-methoxy-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 6-brom-8-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 8-brom-6-fluor-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 8-brom-6-methyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 8-brom-5-fluor-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 6-chlor-8-fluor-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 6-brom-8-methoxy-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 6-[[fenylmethyl]amino]sulfonyl]-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 6-[(dimethylamin)sulfonyl]-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 6-[(methylamin)sulfonyl]-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 6-[(4-morfolino)sulfonyl]-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 6-[(1,1-dimethylethyl)aminosulfonyl]-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 6-[(2-methylpropyl)aminosulfonyl]-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 6-methylsulfonyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 8-chlor-6-[[fenylmethyl]amino]sulfonyl]-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 6-fenylcethyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 6,8-dibrom-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 8-chlor-5,6-dimethyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 6,8-dichlor-(S)-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 6-benzylsulfonyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina



6-[[N-(2-furylmethyl)amino]sulfonyl]-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina

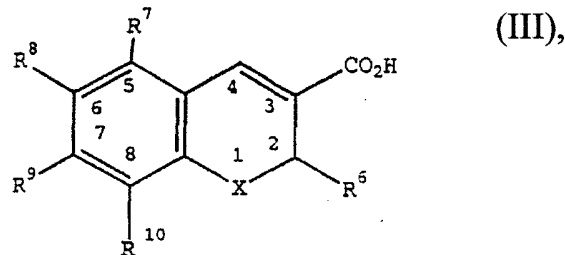
6-[[N-(2-fenylethyl)amino]sulfonyl]-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina

6-iod-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina

7-(1,1-dimethylethyl)-2-pentafluorethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina

6-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzthiopyran-3-karboxylová kyselina

Další skupina chromen látek selektivně inhibujících COX-2 používaná ve způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu zahrnuje sloučeniny obecného vzorce 3:



kde

X je O, S nebo NR^a;

R^a je alkyl;

R⁶ je nižší haloalkyl;

R⁷ je hydrido nebo halo;

R⁸ je hydrido, halo nižší alkyl, nižší haloalkoxy, nižší alkoxy, nižší aralkylkarbonyl, nižší dialkylaminosulfonyl, nižší alkylaminosulfonyl, nižší aralkylaminosulfonyl, nižší heteroaralkylaminosulfonyl nebo 5- nebo 6-ti členný heterocyklosulfonyl obsahující dusík;

R⁹ je hydrido, nižší alkyl, halo, nižší alkoxy nebo aryl; a

R¹⁰ je hydrido, halo, nižší alkyl, nižší alkoxy nebo aryl;

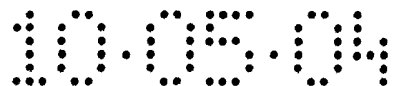
nebo jejich izomery nebo farmaceuticky přijatelné soli či proformy.

V rámci sloučenin podle vzorce 3 je skupina zejména zajímavých sloučenin, kde

R⁶ je trifluormethyl nebo pentafluorethyl;

R⁷ je hydrido, chlor nebo fluor;

R⁸ je hydrido, chlor, brom, fluor, jod, methyl, terc-butyl, trifluormethoxy, methoxy, benzylkarbonyl, dimethylaminosulfonyl, izopropylaminosulfonyl, methylaminosulfonyl, benzylami-



nosulfonyl, fenylethylaminosulfonyl, methylpropylaminosulfonyl, methylsulfonyl nebo morfolinosulfonyl;

R⁹ je hydrido, methyl, ethyl, izopropyl, terc-butyl, chlor, methoxy, diethylamino nebo fenyl; a

R¹⁰ je hydrido, chlor, brom, fluor, methyl, ethyl, terc-butyl, methoxy nebo fenyl; nebo jejich izomery, tautomery, farmaceuticky přijatelné soli nebo jejich proformy.

Specifické zajímavé sloučeniny podle vzorce 3 zahrnují každou ze sloučenin a jejich farmaceuticky přijatelných solí níže uvedené:

6-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina

(S)-6-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina

6-chlor-7-(1,1-dimethylethyl) -2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina

(S)-6-chlor-7-(1,1-dimethylethyl) -2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina

6-trifluormethoxy-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina

(S)-6-trifluormethoxy-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina

6-formyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina

6-(difluormethyl) -2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina

6,8-dichlor-7-methyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina

6,8-dichlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina

(S)-6,8-dichlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina

6-chlor-1,2-dihydrido-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina

(S)-6-chlor-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina

6,8-dichlor-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina

7-(1,1-dimethylethyl) -2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina

6,7-dichlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina

5,6-dichlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina

2,6-bis(trifluormethyl)-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina

5,6,7-trichlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina

6,7,8-trichlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina

6-jod-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina

6-brom-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina

6-chlor-7-methyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzthiopyran-3-karboxylová kyselina

6,8-dichlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzthiopyran-3-karboxylová kyselina

Zvláště zajímavé specifické sloučeniny podle vzorce 3 zahrnují každou ze sloučenin a jejich farmaceuticky přijatelných solí uvedených níže:

6-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina

(S)-6-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina

6-chlor-7-(1,1-dimethylethyl) -2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina

(S)-6-chlor-7-(1,1-dimethylethyl) -2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina

6-trifluormethoxy-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina

(S)-trifluormethoxy-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina

6-formyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina

6-(difluormethyl) -2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina

6,8-dichlor-7-methyl-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina

6,8-dichlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina

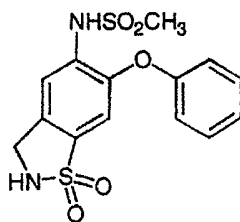
(S)-6,8-dichlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina

6-chlor-1,2-dihydro-2-trifluormethyl-3-chinolinkarboxylová kyselina

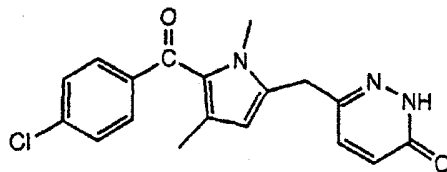
(S)-6-chlor-1,2-dihydro-2-trifluormethyl-3-chinolinkarboxylová kyselina a

6,8-dichlor-1,2-dihydro-2-trifluormethyl-3-chinolinkarboxylová kyselina.

Další látky selektivně inhibující cyklooxygenázu-2 použité v metodách kombinacích a kompozicích vynálezu zahrnují následující sloučeniny a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

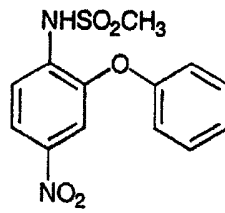


N-(2,3-dihydro-1,1-dioxid-6-fenoxy-1,2-benzothiazol-5-yl)methansulfonamid;

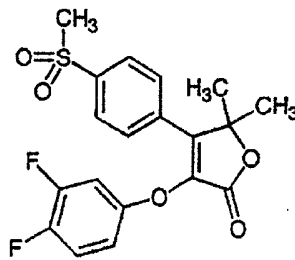


6-[[5-(4-chlorbenzoyl)-1,4-dimethyl-1H-pyrol-2-yl]methyl]-3(2H)-pyridazinon;

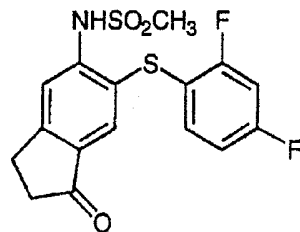
ABT-963, 2-(3,4-difluorfenyl)-4-(3-hydroxy-3-methylbutoxy)-5-[4-(methansulfoyl)fenyl]-3(2H)-pyridazinon;



N-(4-nitro-2-fenoxyfenyl)methansulfonamid;



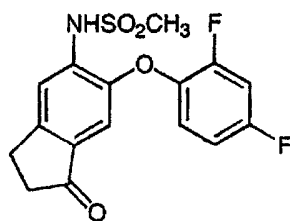
3-(3,4-difluorfenoxy)-5,5-dimethyl-4-[4-(methansulfonyl)fenyl]-2(5H)-furanon;



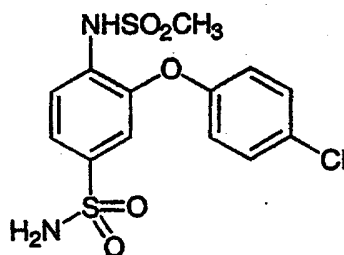
N-[6-[(2,4-difluorfenylthio)-2,3-dihydro-1-oxo-1H-inden-5-yl]]methansulfonamid;



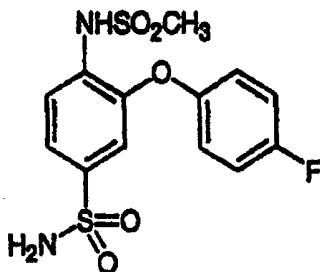
N-[2-(cyklohexyloxy)-4-nitrofenyl]methansulfonamid;



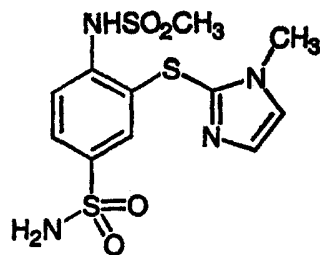
N-[6-(2,4-difluorfenoxy)-2,3-dihydro-1-oxo-1H-inden-5-yl]methansulfonamid;



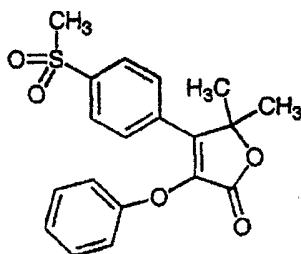
3-(4-chlorfenoxy)-4-[(methylsulfonyl)amino]benzensulfonamid;



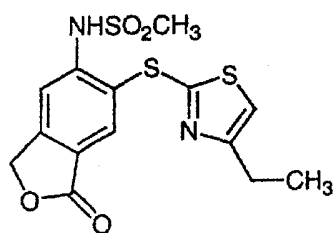
3-(4-fluorfenoxy)-4-[(methylsulfonyl)amino]benzensulfonamid;



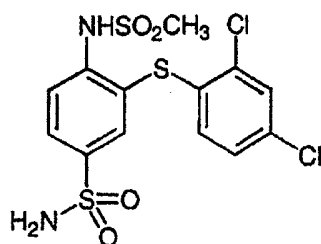
3-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)thio]-4-[(methylsulfonyl)amino]benzenesulfonamid;



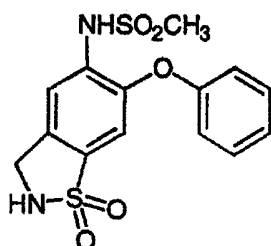
5,5-dimethyl-4-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3-fenoxy-2(5H)-furanon;



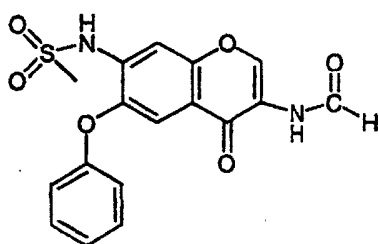
N-[6-[(4-ethyl-2-thiazolyl)thio]-1,3-dihydro-1-oxo-5-izobenzofuranyl]methansulfonamid;



3-[(2,4-dichlorfenyl)thio]-4-[(methylsulfonyl)amino]benzenesulfonamid;



N-(2,3-dihydro-1,1-dioxid-6-fenoxy-1,2-benzothiazol-5-yl)methansulfonamid; a



N-[3-(formylamino)-4-oxo-6-fenoxy-4H-1-benzopyran-7-yl]methansulfonamid.

Nevyčerpávající příklady látek selektivně inhibujících cyklooxygenázu-2, které mohou být použity v metodách, kombinacích a kompozicích vynálezu jsou popsány v tabulce 1 uvedené níže.

Tabulka č.1: inhibitory COX-2

Sloučenina	Obchodní název	Reference	Dávkování
6-chlor-4-hydroxy-2-methyl-N-2-pyridinyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid	lornoxican; Safem®	CAS č. 70374-39-9	
1,5-difeny-3-substituované pyrazoly		WO 97/13755	
	Radicol	WO 96/25928; Kwon et al (Cancer Res (1992)52, 6296)	
	GB-02283745		
	TP-72	Cancer Res. (1998)58,4,717-723	
1-(4-chlorbenzoyl)-3-[4-(4-fluorfenyl)thiazol-2-ylmethyl]-5-methoxy-2-methylindol	A-183827.0		
	GR-253035	CAS registr č. 215522-99-9	
4-(4-cyklohexyl-2-methylloxazol-5-yl)-2-fluorbenzensulfonamid;	JTE-522	CAS registr č. 180200-68-4;	
benzensulfonamid, 4-(4-cyklohexyl-2-methyl-5-cyklohexyl-2-methyl-5-oxazolyl)(-2-fluor-		JP 09052882	
5-chlor-3-(4-(methylsulfonyl)fenyl)-2-(methyl-5-pyridinyl)pyridin			
2-(3,5-difluorfenyl)-3-(4-(methylsulfonyl)fenyl)-2-cyklopenten-1-on			
5-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-6-fenyl-thiazol[3,2-b][1,2,4]triazol	L-768277	CAS registr č. 180696-49-5	
	L-783003	CAS registr č. 215435-69-1	

3-formylamino-7-methylsulfonylamino-6-fenoxy-4H-1-benzpyran-4-on	T-614	DE 3834204	
Benzensulfonamid, 4-(5(4-methylfenylyl)-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-yl)-	celecoxib; Celebrex®	CAS registr č. 169590-42-5; US 5466823	
Benzensulfonamid, 4-(5-methyl-3-fenylyl-4-izoxazolyl)-	Valdecoxib	CAS registr č. 181695-72-7; 5 633 272	
Propanamid, N-[[4-(5-methyl-3-fenylyl-4-izoxazolyl)fenyl]sulfonyl]-	parecoxib (pro- forma)	CAS registr č. 198470-84-7; US 5932598	
4-[5-(3-fluor-4-methoxyfenyl)-3-difluormethyl]-1H-pyrazol-1-yl]bensensulfonamid	deracoxib	CAS registr č. 169590-41-4; US 5521207	
	meloxicam	US 4233299	15 – 30 mg/den
	nimesulid	US 3840597	
1,5-difenylyl-3-substituované pyrazoly		WO 97/13755	
	radicicol	WO 96/25928. Kwon et al. Cancer Res (1992)52, 6296	
	TP-72	Cancer res (1998)58,4,717- 723	
1-(4-chlorbenzoyl)-3-[4-(4-fluorfenyl)thiazol-2-ylmethyl]-5-methoxy-2-methylindol	A-183827,0		
	GR-2530335		

0000

5-chlor-3-(4-(methylsulfonyl)fenyl)-2-(methyl-5-pyridinyl)-pyridin			
2-(3,5-difluorfenyl)-3,4-(methylsulfonyl)fenyl)-2-cyklopenten-1-on			
CS 502	Sankyo		
2-(6-methylpyrid-3-yl)-3-(4-methylsulfonylfenyl)-5-chloropyridin	etoricoxib; MK-663; L-791456	WO 98/03484; Bioorg.Med.Chem.Lett. 1998,8,2777-2782	

10.05.04

Následující jednotlivé reference uvedené v tabulce 2 níže, popisující různé látky selektivně inhibující COX-2 vhodné pro použití ve způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu zde popsaných a procesech jejich přípravy.

Tabulka č.2: Odkazy na inhibitory COX-2

WO 99/30721	WO 99/30729	US 5760068	WO 98/15528
WO 99/25695	WO 99/24404	WO 99/23087	FR 27/71005
EP 921119	FR 27/70131	WO 99/18960	WO 99/15505
WO 99/15503	WO 99/14205	WO 99/14195	WO 99/14194
WO 99/13799	GB 23/30833	US 5859036	WO 99/12930
WO 99/11605	WO 99/10332	WO 99/10331	WO 99/09988
US 5869524	WO 99/05104	US 5859257	WO 98/47890
WO 98/47871	US 5830911	US 5824699	WO 98/45294
WO 98/43966	WO 98/41511	WO 98/41864	WO 98/41516
WO 98/37235	EP 86/3134	JP 10/175862	US 5776967
WO 98/29382	WO 98/25896	ZA 97/04806	EP 84/6,689
WO 98/21195	GB 23/19772	WO 98/11080	WO 98/06715
WO 98/06708	WO 98/07425	WO 98/04527	WO 98/03484
FR 27/51966	WO 97/38986	WO 97/46524	WO 97/44027
WO 97/34882	US 5681842	WO 97/37984	US 5686460
WO 97/36863	WO 97/40012	WO 97/36497	WO 97/29776
WO 9729775	WO 97/29774	WO 97/28121	WO 97/28120
WO 97/27181	WO 95/11883	WO 97/14691	WO 97/13755
WO 97/13755	CA 21/80624	WO 97/11701	WO 96/41645
WO 96/41626	WO 96/41625	WO 96/38418	WO 96/37467
WO 96/37469	WO 96/36623	WO 96/36617	WO 96/31509
WO 96/25405	WO 96/24584	WO 96/23786	WO 96/19469
WO 96/16934	WO 96/13483	WO 96/03385	US 5510368
WO 96/09304	WO 96/06840	WO 96/06840	WO 96/033887
WO 95/21817	GB 22/83745	WO 94/27980	WO 94/26731
WO 94/20480	WO 94/13635	FR 27/70,131	US 5859036



WO 99/01131	WO 99/01455	WO 99/01452	WO 99/01130
WO 98/57966	WO 98/53814	WO 98/53818	WO 98/53817
WO 98/47890	US 5830911	US 5776967	WO 98/22101
DE 19/753463	WO 98/21195	WO 98/16227	US 5733909
WO 98/05639	WO 97/44028	WO 97/44027	WO 97/40012
WO 97/38986	US 5677318	WO 97/34882	WO 97/16435
WO 97/03678	WO 97/03667	WO 96/36623	WO 96/31509
WO 96/25928	WO 96/06840	WO 96/21667	WO 96/19469
US 5510368	WO 96/09304	GB 22/83745	WO 96/03392
WO 94/25431	WO 94/20480	WO 94/13635	JP 09052882
GB 22/94879	WO 95/15316	WO 95/15315	WO 96/03388
WO 96/24585	US 5344991	WO 95/00501	US 5968974
US 5945539	US 5994381	US 5521207	

Rofecoxib používaný v terapeutických způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu může být připraven způsobem uvedeným v patentové přihlášce US č. 5 968 974.

Celecoxib používaný v terapeutických způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu může být připraven způsobem uvedeným v patentové přihlášce US č. 5 466 823.

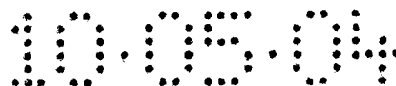
Valdecoxib používaný v terapeutických způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu může být připraven způsobem uvedeným v patentové přihlášce US č. 5 633 272.

Parecoxib používaný v terapeutických způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu může být připraven způsobem uvedeným v patentové přihlášce US č. 5 932 598.

Deracoxib používaný v terapeutických způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu může být připraven způsobem uvedeným v patentové přihlášce US č. 5 521 207.

Japonský přípravek Tobacco JTE-522 používaný v terapeutických způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu může být připraven způsobem uvedeným v patentové přihlášce JP 90/52,882.

Etoricoxib používaný v terapeutických způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu může být připraven způsobem uvedeným v dokumentu WO 98/03484.



Inhibitor DNA topoizomerázy I nebo látka inhibující DNA topoizomerázu I, zahrnuje širokou skupinu struktur, které jsou použitelné ve způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu. Sloučenina, která inhibuje DNA topoizomerázu I, je použita při uplatnění vynálezu v kombinaci s látkou selektivně inhibující cyklooxygenázu-2. Sloučeniny, které vůči DNA topoizomeráze I vykazují inhibiční účinek, mohou být zjištěny použitím v oboru velice dobře známých testů.

Topoizomeráza I je monomerní jaderný enzym o velikost asi 100 kDa uplatňující se při DNA replikaci, RNA transkripci, mitóze, chromozómové kondenzaci a pravděpodobně při reparaci DNA. Topoizomeráza I tvoří kovalentní komplex s DNA, což umožňuje vznik jednořetězcových zlomů nezbytných pro DNA replikaci. Předpokládá se, že látky inhibující DNA topoizomerázu I se váží na tento DNA topoizomerázový komplex reverzibilně, což způsobuje inhibici působení topoizomerázy I, přestože neexistuje teoretický doklad. Bylo prokázáno, že látky inhibující DNA topoizomerázu I se váží nejen na enzym topoizomerázu I, ale také na DNA.

Látky inhibující DNA topoizomerázu I zvláště zajímavé pro použití ve způsobech, kombinacích a kompozicích vynálezu jsou uvedeny v tabulce 3 níže. Terapeutické sloučeniny z tabulky 3 mohou být použity ve způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu v různých formách včetně kyselé formy, formě soli, racemátů, enantiomerů, zwiterionů a tautomerů. Jednotlivé reference v tabulce 3 jsou zde všechny zahrnuty jako reference.

Tabulka č.3: Inhibitory DNA topozomerázy I

Sloučenina	Obchodní název	Reference	Dávkování	Toxicita	Onkologická indikace
9-amino-20(s)-camptothecin	camptothecin	WO 96/37496 J Am Chem Soc (1966),88, 3888-90		myelosuprese, nauzea, zvracení, průjem a hemoragická cystitida	rakovina střeva a žaludku, nemalobuněčný karcinom plic, melanomy
		Cancer Res (1989),49, 1465-69 Cancer Res (1989), 49, 4385-89			rakovina střeva, nemalobuněčný karcinom plic, karcinom prsu, melanomy
	GG211	Proc Am Assoc Cancer (1994), 35,47		hematologická toxicita limitující dávku	rakovina střeva, ovarii, plic a epidermoidní karcinom
	irinotecan	Cancer Res (1991), 51, 4187-91 Cancer Res (1987), 47, 5944-47 Cancer Res (1990), 50, 1715-20	20 mg/m ² 3 dny každý týden; 100 mg/m ² týdně; 150 mg/m ² každé dva týdny; 200 mg/m ² každé 3 - 4 týdny; 250 mg/m ² každé 3 - 4	myelosuprese, průjem	rakovina střeva, hlavy a krku, karcinom plic, karcinom cervixu, jícnu, ledvin, buněk, karcinom prsu ovarii, karcinomy trávicího traktu a plicních spinocelulárních buněk, rhabdomyosarkom, non-Hodkinsův lymfom.

Tabulka č.3: Inhibitory DNA topoiizomerázy I

Sloučenina	Obchodní název	Reference	Dávkování	Toxicita	Onkologická indikace
9-amino-20(s)-camptothecin	camptothecin	WO 96/37496 J Am Chem Soc (1966),88, 3888-90		myelosuprese, nauzea, zvracení, průjem a hemoragická cystitida	rakovina střeva a žaludku, nemalobuněčný karcinom plic, melanomy
		Cancer Res (1989),49, 1465-69 Cancer Res (1989), 49, 4385-89			rakovina střeva, nemalobuněčný karcinom plic, karcinom prsu, melanomy
	GG211	Proc Am Assoc Cancer (1994), 35,47		hematologická toxicitu limitující dávku	rakovina střeva, ovarií, plic a epidermoidní karcinom
	irinotecan	Cancer Res (1991), 51, 4187-91 Cancer Res (1987), 47, 5944-47 Cancer Res (1990), 50, 1715-20	20 mg/m ² 3 dny každý týden; 100 mg/m ² týdně; 150 mg/m ² každé dva týdny; 200 mg/m ² každé 3 - 4 týdny; 250 mg/m ² každé 3 - 4	myelosuprese, průjem	rakovina střeva, hlavy a krku, nemalobuněčný karcinom plic, karcinom cervixu, jícnu, ledvin, ných buněk, karcinom prsu a ovarií, karcinomy trávicího traktu a plicních spinoocelulárních buněk, rhabdomyosarkom, non-Hodkinsův lymfom.

indolizin[1,2-b]chinolin-3,14(4H,12H)-dion,10-[(dimethylamin)methyl]-4-ethyl-4,9-dihydroxy,(S)-			týdny u karcinomu prostaty, kolorekta a ovarií 1,5 mg/m ² x 5 dní každé 4 týdny u karcinomu renálních buněk	dávka: 1,5 mg/m ² x 5 dní každé 3 nebo 4 týdny. myelosupresivní, dávku limitující toxicita. Následné podávání G-CSF snižuje stupeň neutropenie, což umožňuje zvýšení dávky	něčný a nemalobuněčný karcinom plic, karcinom ovarií, jícnu, ledvin, spinocelulární karcinom kůže, prostaty a epidermoidní karcinom, osteogenní sarkom, rhabdomyosarkom, akutní myeloblastická leukemie, chronická myelocytární leukemie v blastické fázi, Leiomyosarkom. Kombinovaná terapie: etoposid a cis-platina
MAG-camptothecin (proforma)	PNU-166148	Proc Am Soc Clin Oncol (2000), 19 20-23 Abs 771			solidní tumory
11H-1,4-dioxin[2,3-g]pyran[3',4':6,7]indolizin[1,2-b]chinolin-9,12-(8H,14H)-dion, 8-ethyl-2,3-dihydrido-8-hydroxy-15[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-(S)-	lurtotecan	EP 540099	0,3 až 0,5 mg/m ² /den kontinuálními infuzemi 7,14 a 21 dní	hematologická toxicita, myelotoxicita, toxicita gastrointestinálního traktu, trombocytopenie a neutropenie a astenie	neoplazie
11H-1,4-dioxin[2,3-	lurtotecan di-	EP 540099	0,3 až 0,5 mg/m ² /den kon-	hematologická toxicita	neoplazie

<p>-g]pyran[3',4':6,7]indolizin[1,2-b]chinolin-9,12-(8H,14H)-dion, 8-ethyl-2,3-dihydrido-8-hydroxy-15[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-, dihydrochlorid, (S)-</p>	<p>hydrochlorid</p>		<p>tinuálními infuzemi 7,14 a 21 dní</p>	<p>cita, myelotoxicita, toxicita gastrointestinálního traktu, trombocytopenie a neutropenie a astenie</p>	
<p>1H-pyran[3',4':6,7]indolizin[1,2-b]chinolin-3,14(4H,12H)-dion, 10-amino-4-ethyl-4-hydroxy-, (S)-</p>	<p>9-amino-camptothecin</p>		<p>Dávku limitující toxicita je dána neutropenií</p>	<p>maximální tolerovaná dávka je 45 mg/m²/hod</p>	<p>Karcinom střeva, solidní tumory, neoplazie, karcinom, tumor plic, kolorekta, pankreatu, žaludku, močového měchýře, prostaty, hlavy a krku, tumor ledvin, leukemie</p>
	<p>DB-67, camptothecin, hormosilatecans</p>	<p>WO 99/09996</p>			<p>neoplazie</p>
<p>1H-pyran[3',4':6,7]indolizin[1,2-b]chinolin-3,14(4H,12H)-dion, 4-ethyl-4-hydroxy-10-nitro-, (S)-</p>	<p>rubitecan, 9-nitro-camptothecin</p>	<p>Eur J aematol (1994)53, 4, 246-8 Proc Am Assoc Cancer Res (1994) 35, Abs 2712 Int J Cancer (1993)</p>	<p>maximální tolerovaná dávka: 1,5 mg/m²/den po 5 po sobě následujících dnů opakovaně každý týden</p>	<p>hematologická toxicita limitující dávku se stupněm 4 anemie u 29 % pacientů, neutropenie u 25 % pacientů a trombo-</p>	<p>neoplazie, tumor pankreatu, ovarii, leukemie, solidní tumory, myelodisplastická onemocnění,</p>

		53, 5, 863-871		cytopenie u 18 % pacientů. U stupně 2 nebo vyššího se to- xický účinek dostaví při každé dávce: nau- zea, zvracení (54 %), průjem (32 %), che- mická cystitis (25 %), neutropenická sepse (21 %), ztráta hmot- nosti (18 %)			
7-[N-(4-methyl-1- piperazin)methylamin]- (20S)-camptothecin	CT-17	Proc Am Assoc Can- cer Res (1999), 40, Abs 715				neoplazie	
glykokonjugáty campto- thecinu	BAY-38-3441	Clin Cancer Res (1999), 5, 11, 3862-3 Proc Am Assoc Can- cer Res (2000) 41, Abs 3430				neoplazie	
4(3H)-chinalizon-6,8- dibrom-2-methyl-3-[2-(D- xylopyranozy)lami-	NSC-665517	Proc Am Assoc Can- cer Res (1995) 36, Abs 2659				karcinomy	

no)fenyl]		Mol Pharmacol (1995) 48, 4, 658-665			
2-propenamid, 2-kyano-3-(3,4-dihydroxyfenyl)-N-(fenylmethyl)-, (2E)-	AG 490, Tyrphostin AG 490				neoplazie
2-propenamid, 2-kyano-3-(3,4-dihydroxyfenyl)-N-(3-hydroxyfenylpropyl)-, (E)-	AG 555, Tyrphostin AG 555	Cancer Res (1994) 54, 19 5138-42 Exp Opin Ther Pat (1998) 8, 12, 1599 – 1625			neoplazie
	NSC-314622	Proc Am Assoc Cancer Res (1996) 431 Proc Am Assoc Cancer Res (2000) 41, 5186			neoplazie
	CZ-112; CZ-48	US 5731316			maligní tumory, neoplazie
	HAR-7	Nci Eortc Symp New Drugs Cancer Ther 1996 Abs 444			solidní tumory
	NX-211 lurtotecan	Proc Am Assoc Cancer Res (1999) 40,			neoplazie

	liposomal	Abs 751 Proc Am Assoc Cancer Res (1999) 18, 680				
5H-indol[2,3-a]pyrol[3,4-c]karbazol-5,7[6H]-dion, 12-beta-D-glukopyranozyl-12,13-dihydro-2,10-dihydroxy-6-([2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl]amino]	J 107088 ED-749	Proc Am Assoc Cancer Res (1998) 39, Abs 2864 Ann Oncol (1998) 9, 2043 Cancer Res (1999) 59, 17, 4271-75 Biorg Med Chem Lett (1999) 9, 23 3307-12	maximální tolerovaná dávka: 7,5 mg/m ²		neoplazie	
4-akridinkarboxamid, N-[2-(dimethylamin)ethyl]-, dihydrochlorid	XR-5000, DA CA	US 05696131 Journal of Medicinal Chemistry (1987) 30, 664-9		bolest paže ve spojitosti s infuzí	karcinom mozku, prsu, karcinom, karcinom střeva, plíc, melanom, karcinom ovarii, sarkom, karcinom kůže	
4-akridinkarboxamid, N-[2-(dimethylamin)ethyl]-,	NSC 601316	US 05696131 Journal of Medicinal Chemistry (1987) 30, 664-9			karcinom mozku, prsu, karcinom, karcinom střeva, plíc, melanom, karcinom ovarii, sarkom, karcinom kůže	
9-chlor-10-	SKF-108025	Acs (1994), Medi 74			karcinom	

DRF-1042	WO 97/46563			neoplazie
F-11782	WO 96/12727			neoplazie
XR-5944	WO 98/17650			neoplazie
BAŇKA-80915	WO 99/11646			neoplazie

10.05.04

Další zajímavé látky inhibující DNA topoizomerázu I, které mohou být použity ve způsobech, kombinacích a kompozicích vynálezu zahrnují sloučeniny popsané v patentech uvedených v tabulce 4 níže. Terapeutické sloučeniny z tabulky č.4 mohou být použity také ve způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu v množství forem, které zahrnují kyselou formu, formu soli, racemáty, enantiomery, zwitteriony a tautomery. Jednotlivé reference v tabulce 4 jsou zde každá zahrnuta jako reference.

Tabulka č.4: Další inhibitory DNA topoizomerázy I

Společnost	Reference	Onkologická indikace
Abbott Laboratories	WO 97/15676	neoplazie
Arch Development Corp	WO 96/01127	neoplazie
Banyu Pharmaceutical Co. Ltd.	EP 388956	neoplazie
Bayer AG	WO 98/14459	neoplazie
Bayer AG	WO 98/14468	neoplazie, karcinom plic
Bayer AG	WO 98/15573	neoplazie
Bayer AG	WO 98/51703	neoplazie
BioNumerik Pharmaceuticals Inc.	US 5597829	neoplazie
BioNumerik Pharmaceuticals Inc.	WO 95/17187	neoplazie
BioNumerik Pharmaceuticals Inc.	WO 95/29677	neoplazie
BioNumerik Pharmaceuticals Inc.	WO 98/04557	leukemie, karcinom prsu, střeva, melanom, karcinom plic, non-Hodgkinův lymfom, karcinom ovarií
BioNumerik Pharmaceuticals Inc.	WO 98/35940	neoplazie, leukemie
BioNumerik Pharmaceuticals Inc.	WO 95/28404	neoplazie
Bristol-Myers Co.	BE-900735	karcinom
Bristol-Myers Squibb Co.	WO 98/07433	neoplazie
Chong Kun Dang Corp.	WO 96/21666	neoplazie
Chong Kun Dang Corp.	WO 99/02530	karcinom
Daiichi Seiyaku Co Ltd.	JP-9020778	karcinom
Dana-Farber Cancer Institute Inc.	WO 97/07797	onemocnění prostaty, karcinom ovarií, prsu

Dr Reddys Research Foundation	WO 97/46562	leukemie, HIV infekce
FermaLogic Inc.	US 5554519	karcinom střeva
George Washington University	WO 99/65493	průjmy, karcinom prsu, ovaríí, střeva, melanom, karcinom plic, thyroidální karcinom, lymfom, leukemie
Dr Reddys Research Foundation	WO 97/46564	leukemie, neoplazie
Glaxo Inc.	EP 540099	neoplazie
Glaxo Inc.	GB-2280674	karcinom, neoplazie
Glaxo Inc.	WO 94/25466	neoplazie
	WO 96/11005	neoplazie
Istituto Nazionale studio e cura dei tumori	WO 97/31003	neoplazie
Johns Hopkins Univerzity	WO 97/31003	neoplazie
Kaken Pharmaceutical Co. Ltd.	JP-11246469	neoplazie
Kyorin Pharmaceutical Co. Ltd	WO 96/41806	neoplazie
Matrix Pharmaceutical Inc.	WO 98/36776	neoplazie
Ohio State Univerzity	US 5552156	neoplazie
Pharmacia & Upjohn SpA	WO 95/22549	neoplazie
Pharmacia & Upjohn SpA	WO 95/32207	leukemie, krcinom střeva
Pharmacia & Upjohn SpA	WO 97/25332	neoplazie
Pharmacia & Upjohn SpA	WO 98/35969	karcinom, leukemie
Pharmacia & Upjohn SpA	WO 99/17804	neoplazie
Pharmacia & Upjohn SpA	WO 95/04736	neoplazie, leukemie
Pharmacia & Upjohn SpA	WO 99/05103	neoplazie
Pharmacia & Upjohn SpA	WO 99/17805	neoplazie
Pharmacia Inc.	WO 96/11669	neoplazie, leukemie
Research triangle Institute	WO 96/02546	neoplazie
Research triangle Institute	WO 91/04260	neoplazie
Research triangle Institute	WO 91/05556	karcinom kolorekta, střeva, leukemie
Research triangle Institute	WO 96/09049	plazmódiové infekce

Research triangle Institute	WO 97/19085	neoplazie, leukemie, karcinom střeva
Rockefeller Univerzity	WO 97/44492	neoplazie
Rutgers Univerzity	US 5767142	neoplazie, Burkittův lymfom, myeloproliferativní onemocnění, karcinom prsu
Rutgers Univerzity	WO 98/31673	neoplazie, fungální infekce
Rutgers Univerzity	WO 99/31067	maligní neoplastická onemocnění, solidní tumory, leukemie
Rutgers Univerzity	WO 99/41241	maligní neoplastická onemocnění, solidní tumory, leukemie, lymfomy, fungální infekce
Rutgers Univerzity	WO 98/12181	leukemie, melanom, karcinom
Rutgers Univerzity	WO 99/33824	solidní tumory, sarkom, melanom, lymfom
Sankyo Co Ltd.	JP-7316091	neoplazie
SmithKline Beecham Corp.	EP 835938	stafylokokové infekce
SmithKline Beecham Corp.	US 5633016	solidní tumory
SmithKline Beecham Corp.	US 5674872	tumory ovarií
SmithKline Beecham Corp.	WO 92/14469	neoplazie, tumor ovarií
SmithKline Beecham Corp.	WO 95/03803	virové infekce
SmithKline Beecham Corp.	WO 96/38146	neoplazie
SmithKline Beecham Corp.	WO 96/38449	neoplazie
SmithKline Beecham Corp.	WO 92/05785	neoplazie
SmithKline Beecham Corp.	WO 92/14471	neoplazie
SmithKline Beecham Corp.	WO 92/14470	onemocnění jícnu, neoplazie
SmithKline Beecham plc	WO 92/07856	virová onemocnění
Societe de Conseils de recherches et d'Applications scientifique	WO 99/28305	karcinom střeva, plic, leukemie, virové infekce, parazitické infekce

Societe de Conseils de recherches et d'Applications scientifique	WO 99/33829	karcinom střeva, plic, leukemie, Leishmaniasa, Plasmodiální infekce, trypanosomiáza
Stehlin Foundation For Cancer Research	WO 97/28165	neoplazie, karcinom, karcinom prsu
Takeda Chemical Industries Ltd.	EP 556585	neoplazie
Tanabe Seyaku Co Ltd.	JP-11071280	neoplazie, karcinom plic
Univerzity of California	US 5698674	neoplazie, virové infekce
Univerzity of Michigan	WO 96/34003	karcinom prsu, plic, prostaty
Univerzity of Pittsburgh	WO 99/01456	maligní neoplastická onemocnění
Wisconsin Alumni Research Foundation	WO 96/33988	karcinom prostaty, střev, pliv, melanom, karcinom prsu, HIV infekce
Wisconsin Alumni Research Foundation	WO 97/31936	neoplazie
Xenova Ltd.	WO 98/17649	neoplazie
Yale Univerzity	WO 98/40104	karcinom

Jiné zajímavé látky inhibující DNA topoizomerázu I, které mohou být použity ve způsobech, kombinacích a kompozicích vynálezu jsou uvedené v tabulce 5, uvedené níže. Terapeutické sloučeniny z tabulky č.5 mohou být použity také ve způsobech, kombinacích a kompozicích vynálezu v množství forem, které zahrnují kyselou formu, formu soli, racemáty, enantiomery, zwitteriony a tautomery.

Tabulka č.5: Další inhibitory DNA topoizomerázy I

Název sloučeniny	Společnost
BAY-38-3441	Bayer AG
BNP-1350	BioNumerik
GG-211	Tigen
J-107088	Merck & Co

Kareniticin	BioNumerik Pharmaceuticals Inc
L9NC	MD Anderson Cancer Center
Lurtotecan Gilead	Gilead Sciences
MAG-CPT	Pharmacia
PEG-camptothecin, Enzon	Enzon
SN-22995	Univerzity of Auckland
TRK-710	Toray Industries Inc
NX-211	Glaxo Wellcome plc
Pyrazolakridin, Wayne State	nekomerční zdroje
TAS-103	Taiho
XR-5000	Xenova
9-aminocamptothecin	IDEC; Research Triangle Institute
Rubitecan	SuperGen; Stehlin Foundation For Cancer Research
Deriváty 10-hydroxycamptothecinu, Chiba	Chiba Univerzity
AG-555	Hebrew Univerzity of Jerusalem
Bezvodý systém dodávání, Matrix	Matrix Pharmaceutical Inc
Ascidemin	INSERM
BM-2419-1	Kaken Pharmaceutical Co Ltd.
Analoga camptothecinu, RTI/BMS	Research Triangle Institute
Camptothecin-TCS, Inex	Inex Pharmaceuticals Corp.
CT-17	Univerzity of Kentucky
DMNQ deriváty, Chungnam Univerzity	Chungnam Univerzity
DRF-1644	Dr Reddys Research Foundation
Duální antikancerotika vůči topoizomeráze I/II, Univerzity of Auckland	Univerzity of Auckland
HAR-7	Harrier Inc.
J-109404	Banyu Pharmaceutical Co Ltd.
Julibrosides	Taisho Pharmaceutical Co Ltd.
MPI-5019	Matrix Pharmaceutical Inc
NSC-314622	National Cancer Institute
NU/ICRF-505	Imperial Cancer Research Technology Ltd.
NU-UB-150	Napier Iniverzity of Edinburgh

Inhibitory topoizomerázy I, Glaxo	Glaxo Wellcome plc
Inhibitory topoizomerázy I, MediChem/Mayo	MediChem. Research Inc
Inhibitory topoizomerázy I, Purdue University/NCI	Purdue Univerzity
Inhibitory topoizomerázy I, SMT	Morphochem Inc
Inhibitory topoizomerázy I, Daiichi	Daiichi Seiyaku Co Ltd.
UCE-1022	Kyowa Hakko Kogyo Co Ltd.
Camptothecin, Aphios	Aphios
F-12167	Pierre Fabre
ST-1481	Sigma-Tau
inhibitory topoizomeráz, BTG	BTG
XR-11576	Xenova
gemifloxacin mezlát	LG Chemical
BN-80245	Institut Henri Beaufour

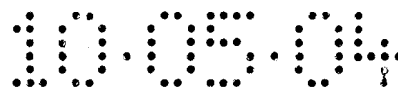


Zajímavé látky specificky inhibující DNA topoizomerázu I, které mohou být použity ve způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu zahrnují irinotekan; irinotekan hydrochlorid; kamptothecin; 9-aminokamptothecin; 9-nitrokamptothecin; 9-chlor-10-hydroxycamptothecin; topotekan, topotekan hydrochlorid; lurtotekan; lurtotekan dihydrochlorid; lurtotekan (lipozomální); homosilatekany; 6,8-dibrom-2-methyl-3-[2-(D-xylopyranozylamino)fenyl]-4(3H)-chinazolin; 2-kyano-3-(3,4-dihydroxyfenyl)-N-(fenylmethyl)-(2E)-2-propenamid; 2-kyano-3-(3,4-dihydroxyfenyl)-N-(3-hydroxyfenylpropyl)-(E)-2-propenamid; 5H-indolo[2,3-a]pyrolo[3,4-c(karbazol-5,7(6H)-dion, 12-beta-D-glukopyranozyl-12,13-dihydro-2,10-dihydroxy-6-[[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl]amino]-; 4-akridinkarboxamid, N-[2-(dimethylamino)ethyl]-, dihydrochlorid; a 4-akridinkarboxamid, N-[2-(dimethylamino)ethyl]-.

V metodách, kombinacích a kompozicích podle vynálezu jsou zahrnuty izomerní formy a tautomery popsaných sloučenin společně s jejich farmaceuticky přijatelnými solemi. Farmaceuticky přijatelné soli mohou být například připraveny z následujících kyselin: kyselina mravenčí, octová, propionová, jantarová, glukolová, glukonová, mléčná, jablečná, vinná, citrónová, askorbová, glukuronová, maleinová, fumarová, pyrohroznová, asparagová, glutamová, benzoová, antranilová, metansulfonová, stearová, salicylová, p-hydroxybenzoová, fenylactová, mandlová, embonová, metansulfonová, etansulfonová, benzensulfonová, pantotenová, toluensulfonová, 2-hydroxyetansulfonová, sulfanilová, cyklohexylaminosulfonová, algenová, β -hydroxymáselná, galaktarová a galakturonová kyselina.

Ve způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu jsou zahrnuty také proformy popsaných sloučenin a jejich farmaceuticky přijatelné soli. Termín „proforma“ označuje sloučeniny, které jsou prekurzory léků, po jejich podání subjektu a následné absorpci jsou přeměněny na *in vivo* aktivní formu pomocí procesů, jako jsou například metabolické procesy. Další produkty konverzních procesů jsou tělem jednoduše odbourány. Výhodnější proformy dávají vzniknout v konverzních procesech produktům, které jsou obecně považovány za bezpečné. Nevyčerpávající příklady „proforem“, které mohou být použity ve způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu, zahrnují paracoxib (propanamid, N-[[4-(5-methyl-3-fenyl-4-izoxazolyl)fenyl]sulfonyl]-) a MAG-camptotecin.

V jednom provedení, způsoby, kombinace a kompozice podle vynálezu mohou být použity pro léčbu nebo prevenci neoplastických onemocnění vybraných ze skupiny onemocnění zahrnujících akrální lentiginózní melanom, aktinickou keratózu, adenokarcinom, cystadenokarcinom, adenom, adenosarkom, adenosquamózní karcinom, astrocytom, karcinom Bartholiniho žlázy, basaliom, bronchokarcinom, kapilární hemangiosarkom, karcinoid, karcinom, karcinosarkom,



kavernózní hemangiosarkom, cholangiokarcinom, chondrosarkom, papilom chorioidálního plexu, karcinom chorioidálního plexu, karcinom ze světlých buněk, cystadenom, endodermální sinus tumor, endometriální hyperplazie, endometriální stromální sarkom, endometriální adenokarcinom, ependymom, epitheliom, Ewingův sarkom, fibrolamelární fokálně-nodulární hyperplazii, gastrinom, tumor zárodečných buněk, glioblastom, glucagonom, hemangioblastom, hemangi-endotheliom, hemangiom, hepatom, hepatickou adenomatózu, hepatocelulární karcinom, insulinom, intraepitheliální neoplazii, interepiteliální spinocelulární neoplazii, invazivní spinocelulární karcinom, velkobuněčný karcinom, leiomyosarkom, lentigo maligna (melanoma), maligní melanom, mezoteliom, medulloblastom, medulloepitheliom, melanom, meningeální, mesotheliální, metastatický karcinom, mukoepidermoidní karcinom, neuroblastom, neuroepiteliální adenokarcinom, nodulární melanom, ovískový karcinom, oligodendrogliom, osteosarkom, karcinom buněk pankreatu, papilární, serózní adenokarcinom, pinealocytom – nádor šišinky, plasmacytom, pseudosarkom, plicní blastom, renální karcinom, retinoblastom, rhabdomyosarkom, sarkom, serózní karcinom, malobuněčný karcinom, karcinom měkkých tkání, tumor secernující somatostatin, spinocelulární karcinom, submezoteliální povrchově se šířící melanom, nediferenciováný karcinom, uvealní melanom, verukózní karcinom, vipom, diferencovaný karcinom, a Wilmův tumor.

V dalším provedení způsobů, kombinací a kompozic podle vynálezu mohou být použity pro léčbu a prevenci neoplastických onemocnění, kde neoplastické onemocnění je zjištěno v tkáních savců. Tkáně, ve kterých může být neoplastické onemocnění lokalizováno, zahrnují plíce, prsa, kůže, žaludek, střevo, jícen, močový měchýř, hlavu, krk, mozek, cervix nebo vaječníky savců.

Spojení „účinné vůči neoplastickému onemocnění“ je zamýšleno pro označení množství každé látky, která dosáhne zlepšení v závažnosti neoplastického onemocnění a frekvenci případů neoplastických onemocnění ve srovnání s léčbou každou látkou jednotlivě, zatímco jsou omezeny nepříznivé vedlejší účinky obvykle spojené s alternativními terapiemi.

Spojení „účinek vůči neoplastickému onemocnění“ nebo „vůči neoplastickému onemocnění účinné množství“ je zamýšleno jako označení množství látky selektivně inhibující COX-2 a látky inhibující DNA topoizomerázu I nezbytné pro léčbu nebo prevenci neoplastického onemocnění nebo jeho ústup na určitý stupeň nebo úlevu od jednoho nebo více symptomů neoplastického onemocnění, což zahrnuje, ale ne pouze: 1) snížení počtu rakovinných buněk; 2) zmenšení velikosti nádoru; 3) inhibici (tzn. zpomalení na určitý stupeň, výhodně zastavení) infiltrace rakovinných buněk do periférií orgánů; 5) inhibice růstu tumoru na určitý stupeň; 6) úlevu od

nebo redukcí jednoho nebo více symptomů spojených s onemocněním; a/nebo 7) ústup nebo redukcí vedlejších účinků spojených s podáváním látek s protinádorovým účinkem.

Spojení „ kombinovaná terapie“ (nebo „ko-terapie“) zahrnuje podávání látek selektivně inhibujících COX-2 a látek inhibujících DNA topoizomerázu I jako součást specifického režimu léčby za účelem zajištění prospěšného účinku při spolupůsobení těchto terapeutických látek. Prospěšný účinek kombinování zahrnuje, ale ne pouze, farmakokinetické a farmakodynamické spolupůsobení vyplývající z kombinování terapeutických látek. Podávání těchto terapeutických látek v kombinaci je obvykle zajištěno po definovaný časový úsek (obvykle minuty, hodiny, dny nebo týdny v závislosti na zvolené kombinaci). „Kombinovaná terapie“ není myšlena, že by zahrnovala podávání dvou nebo více těchto terapeutických látek jako součást oddělených monoterapeutických režimů, které nahodile a libovolně vedou ke kombinování vynálezu. „Kombinovaná terapie“ je zamýšlena tak, že se vztahuje k podávání těchto terapeutických látek následně, to znamená, že každá terapeutická látka je podávána v různou dobu, stejně jako podávání těchto terapeutických látek nebo nejméně dvou terapeutických látek v podstatě simultánně. Simultánního podávání může být docíleno například podáváním subjektu samostatných kapslí s fixním poměrem každé terapeutické látky nebo podáváním více samostatných kapslí každé pro jednu terapeutickou látku. Následné nebo simultánní podávání každé terapeutické látky může být zajištěno jakýmkoliv vhodným způsobem zahrnujícím, ale ne pouze, orální podávání, intravenózní podávání, intramuskulární podávání a přímou absorpci přes mukózní membránu tkání. Terapeutické látky mohou být podávány stejnými nebo různými způsoby. Například, první terapeutická látka zvolené kombinace může být podávána intravenózní injekcí, zatímco další terapeutická látka zvolená kombinace může být podávána orálně. Nebo například všechny terapeutické látky mohou být podávány orálně nebo všechny terapeutické látky mohou být podávány intravenózní injekcí. Sekvence pořadí, ve kterém jsou terapeutické látky podávány není přísně rozhodující. „Kombinovaná terapie“ také zahrnuje podávání terapeutických látek, jak je popsáno výše, v další kombinaci s dalšími biologicky aktivními složkami (jako jsou, ale neomezují se na, látky s antineoplastickým účinkem) a terapiemi bez léků (jako jsou například, ale neomezují se na, chirurgický zákrok nebo radiační terapie). V případě, že kombinovaná terapie dále zahrnuje radiační terapii, tak radiační terapie může být prováděna v jakoukoliv vhodnou dobu tak dlouho, dokud je dosahováno příznivého účinku kombinováním kombinace terapeutických látek a radiační terapie. Například ve vhodných případech, je příznivého účinku dosaženo i tehdy, pokud je radiační terapie časově oddělena od podávání terapeutických látek, třeba o dny nebo dokonce o týdny.

„Terapeutická sloučenina“ znamená, že sloučeninu je možno použít při prevenci nebo léčbě neoplastických onemocnění.

Termín „farmaceuticky přijatelný“ je použit jako adjectivum, které označuje, že rozvitý podmět je vhodný pro použití ve farmaceutickém přípravku.

Farmaceuticky přijatelné kationty zahrnují ionty kovů a organické ionty. Výhodnější ionty kovů zahrnují, ale ne pouze, vhodné soli alkalických kovů, soli kovů alkalických zemin a další fyziologicky přijatelné ionty kovů. Příklady iontů zahrnují hliník, vápník, lithium, hořčík, draslík, sodík a zinek v jejich obvyklých valenčních stavech. Výhodné organické ionty zahrnují protonované terciární aminy a kvarterní amoniové kationty včetně, ale nejen, trimethylaminu, diethylaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, chlorprokainu, cholinu, dietanolaminu, ethylendiaminu, megluminu (N-methylglukamin) a prokainu. Příklady farmaceuticky přijatelných kyselin zahrnují bez omezení na uvedené příklady kyselinu chlorovodíkovou, bromovodíkovou, kyselinu fosforečnou, sírovou, metansulfonovou, octovou, mravenčí, vinnou, maleinovou, jablečnou, citrónovou, izocitrónovou, jantarovou, mléčnou, glukonovou, glukuronovou, pyrohroznovou, oxalocetovou, fumarovou, propionovou, asparagovou, glutamovou kyselinu, kyselinu benzoovou a další.

Termín „inhibice“ ve spojení s neoplazií, růstem tumoru nebo růstu tumorových buněk může být vyhodnocen mezi jinými pomocí opožděného vzniku primárních nebo sekundárních tumorů, zpomaleného vývoje primárních nebo sekundárních tumorů, sníženého výskytu primárních nebo sekundárních tumorů, zpomalení nebo snížení obtížnosti sekundárních účinků onemocnění, zastavení růstu tumoru a regrese tumorů. Ve své krajnosti je zde termín kompletní inhibice uveden jako prevence nebo chemoprevence.

Termín „prevence“ ve vztahu k neoplazii, růstu tumoru nebo růstu tumorových buněk znamená, že v případě, že u subjektu se nevyskytuje žádný tumor, nedojde k výskytu žádného tumoru nebo růstu tumorových buněk, a v případě, že u subjektu byl prokázán tumor, nedojde k růstu dalšího tumoru nebo růstu tumorových buněk.

Termín „chemoprevence“ je vztažen k užívání látek pro zastavení nebo odvrácení chronického procesu rakovinového onemocnění v jeho brzkých stádiích před tím, než dosáhne své terminální invazivní nebo metastatické fáze.

Termín „klinický tumor“ zahrnuje neoplazie, které jsou identifikovatelné pomocí klinických vyšetření nebo diagnostických procedur zahrnujících, ale neomezujících se na, palpaci, biopsii, index proliferujících buněk, endoskopii, mamografii, digitální mamografii, ultrasonografií, počítačovou tomografií (CT), zobrazení magnetickou rezonancí (MRI), pozitronovou emisní tomografií (PET), radiografií, radionukleotidové vyhodnocení, CT- nebo MRI-doprovázenou



přibližně stenční cytologii, zobrazovací metodou doprovázenou jehlovou biopsií a další. Tyto diagnostické techniky jsou velice dobře známé odborníkům v dané oblasti a jsou popsány v práci *Cancer Medicine 4th Edition, Volume One*. J.F. Holland, R.C. Bast, D.L. Morton, E. Frei III, D.W. Kufe and R.R. Weichselbaum (Editors). Williams & Wilkins, Baltimore (1997).

Termín „angiogeneze“ se týká procesů, ve kterých tumorové buňky iniciují abnormální růst krevních cév a zajišťují si tak vlastní přísun krve. O angiogenezi se předpokládá, že je to mechanismus, kterým tumory získávají požadované živiny pro růst a metastazování do dalších oblastí těla. Antiangiogenní látky zasahují do těchto procesů a rozrušují řídicí vliv tumoru. Angiogeneze je atraktivní terapeutický cíl při léčbě neoplastických onemocnění, protože to je proces o několika krocích, které probíhají ve specifickém pořadí, a tak poskytuje několik možných cílů pro působení léku. Příklady látek, které zasahují do několika z těchto kroků, zahrnují sloučeniny jako jsou inhibitory matrixmetaloproteináz (MMPI), ty zabraňují působení enzymů čistících a vytvářejících cestu pro nově vznikající krevní cévy, které je následují; sloučeniny, jako jsou inhibitory $\alpha\beta 3$, ty zasahují do působení molekul, které jsou využívány buňkami krevních cév pro vznik spojení mezi tumorem a krevní cévou; látky jako jsou látky selektivně inhibující COX-2, ty působí preventivně proti růstu buněk, které tvoří nové krevní cévy; a sloučeniny založené na proteinu, které souběžně soutěží s několika z těchto cílů.

Vynález také poskytuje způsob snížení rizika prvního nebo následného výskytu neoplastického onemocnění zahrnující podávání preventivně účinného množství kombinace látky inhibující DNA topoiomerázu I a látky selektivně inhibující COX-2 pacientu, u kterého je riziko výskytu neoplastického onemocnění. U pacienta již může být v době podávání detekován výskyt maligního neoplastického onemocnění nebo může být v riziku jeho vzniku.

Pacienti, kteří podstupují uvedenou kombinovanou terapii podle vynálezu zahrnují pacienty, kteří jsou v riziku vzniku neoplastického onemocnění, nebo se u nich vyskytuje neoplastické onemocnění. Standardní rizikové faktory neoplastických onemocnění jsou známy průměrnému praktikujícímu lékaři v odpovídající oblasti lékařské vědy. Tyto známé rizikové faktory zahrnují, ale nemezují se na, genetické faktory a expozici karcinogenním látkám, jako jsou určité viry, chemikálie, tabákový kouř nebo radiace. Do skupiny lidí, u kterých se předpokládá riziko vzniku neoplastického onemocnění, jsou zahrnuti pacienti, u kterých je zjištěn jeden nebo více rizikových faktorů, o kterých je v oblasti známo, že jsou rizikem pro vznik neoplastických onemocnění, stejně jako lidé, u kterých je již zjištěn výskyt neoplastického onemocnění.

Studie naznačují, že prostaglandiny syntetizované cyklooxygenázami hrají kritickou roli při iniciaci a progresi rakoviny. Navíc, COX-2 je ve zvýšeném množství produkována v neoplastických lezích tlustého střeva, prsu, plic, prostaty, jícnu, pankreatu, střeva, cervixu,



ovarií, močového měchýře a hlavy a krku. Produkty aktivity COX-2, to znamená prostaglandiny, stimulují proliferaci, zvyšují invazivitu maligních buněk a zvyšují produkci vaskulárního endoteliálního růstového faktoru, který rozvíjí angiogenezi. U některých *in vitro* modelů a některých živočišných modelů látky selektivně inhibující COX-2 inhibovaly růst tumoru a metastazování. Využití látek selektivně inhibujících COX-2 jako chemopreventivních, antiangiogenních a chemoterapeutických látek je popsáno v literatuře, například v práci Koki et al., Potential utility of COX-2 selective inhibiting agents in chemoprevention and chemotherapy. *Exp.Opin.Invest.Drugs* (1999) 8(10)pp.1623-1638.

Navíc, u karcinomů jako takových, COX-2 je také exprimována při angiogenní vaskularizaci v rámci hyperplastických a neoplastických lezí a v jejich sousedství, což naznačuje, že COX-2 hraje roli v angiogenezi. Jak u myši, tak u krys, látky selektivně inhibující COX-2 významně inhibovaly neovaskularizaci indukovanou bFGF.

Hladina COX-2 je zvýšena také u tumorů s amplifikovanými dalšími onkogeny nebo onkogeny se zvýšenou hladinou zahrnujícími, ale ne pouze c-myc, N-myc, L-myc, K-ras, H-ras, N-ras. Z těchto důvodů se uvažuje o podávání látek selektivně inhibujících COX-2 a inhibitorů topoizomerázy I v kombinaci s látkou nebo látkami, které inhibují nebo potlačují onkogeny, pro prevenci nebo léčbu rakovinných onemocnění, u kterých je zvýšená hladina onkogenů,

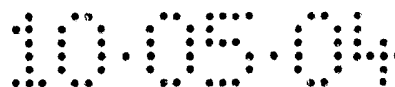
Je zřejmá potřeba způsobu léčby nebo prevence rakoviny u pacientů se zvýšenou hladinou COX-2 a/nebo onkogenu.

Dávkování látky selektivně inhibující COX-2 a látky inhibující DNA topoizomerázu

Pro léčbu výše uvedených stavů jsou použitelné dávky zdroje látky inhibující COX-2 (to znamená látky selektivně inhibující COX-2 nebo proformy látky selektivně inhibující COX-2) řádově přibližně 0,1 mg až přibližně 10 000 mg sloučeniny s antinangiogenní aktivitou, výhodně v rozmezí přibližně 1,0 mg až přibližně 1 000 mg. Množství aktivní složky, které může být kombinováno s dalšími látkami s protinádorovým účinkem za vzniku diskrétní dávkové formy, se může měnit v závislosti na subjektu, kterému je lék podáván, a na režimu podávání.

Celková denní dávka látky inhibující DNA topoizomerázu se může obecně pohybovat v rozmezí přibližně 0,001 až přibližně 10 000 mg/den v jedné nebo více dávkách.

Nicméně je zřejmé, že specifické hladiny dávek terapeutických látek nebo terapeutických přístupů podle vynálezu pro každého jednotlivého pacienta záleží na množství faktorů zahrnujících aktivitu použité sloučeniny, věk, tělesnou hmotnost, zdravotní stav, pohlaví a dietu pacienta



v době podávání, rychlost exkrece, lékové kombinace a míru jednotlivých onemocnění, která jsou léčena, a formu podávání.

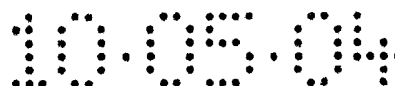
Léčebné dávky mohou být obecně upravovány pro optimalizaci bezpečnosti a úspěšnosti. Obvykle mohou poskytnout užitečné vodítko pro vhodnou dávku pro podávání pacientovi *in vitro* zjištěné vztahy dávka-účinnost. Studie na zvířecích modelech mohou být také obecně použity jako vodítko s ohledem na účinné dávky pro léčbu rakovinových onemocnění v souladu s vynálezem. Do postupů léčebných protokolů by mělo být zohledněno, že podávaná dávka bude záviset na několika faktorech, které zahrnují danou látku, která je podávána, způsob podávání, stav konkrétního pacienta atd. Obecně řečeno, je snaha podávat takové množství sloučeniny, které způsobí dosažení hladiny látky v séru odpovídající *in vitro* zjištěné účinné koncentraci. Takže pokud je u sloučeniny zjištěna aktivita například při koncentraci 10 μM , je snaha, aby bylo dosaženo *in vivo* koncentrace 10 μM . Stanovení těchto parametrů je odborníkovi v dané oblasti dobře známé.

Tato zohlednění stejně jako účinné formulace a procedury podávání jsou dobře známé odborníkům v dané oblasti a jsou popsány ve standardních učebnicích.

Dávky, formulace a způsoby podávání

Látky selektivně inhibující COX-2 a/nebo látky inhibující DNA topoizomerázu I mohou být formulovány buď jako samostatná farmaceutická kompozice nebo jako více nezávislých farmaceutických kompozic. Farmaceutické kompozice podle vynálezu zahrnují farmaceutické kompozice vhodné pro orální podávání, inhalační sprej, kompozice pro rektální podávání, topické, bukalní (například sublinguální) nebo parenterální podávání (například subkutánní, intramuskulární, intravenózní, intramedulární a intradermální injekce nebo infúzní techniky), ačkoliv nejvhodnější způsob podávání v každém jednotlivém případě bude záviset na charakteru a stupni stavu, který je léčen, a na jednotlivých sloučeninách, které jsou používány. Ve většině případů je výhodný způsob podávání orální nebo parenterální.

Sloučeniny a kompozice podle vynálezu mohou být podávány orálně, inhalačním sprejem, rektálně, topicky, bukalně nebo parenterálně ve formulacích dávkových jednotek obsahujících běžné netoxické, farmaceuticky přijatelné nosiče, adjuvanty a vehikula, jak je požadováno. Sloučeniny podle vynálezu mohou být podávány jakýmkoliv běžným způsobem dostupným pro použití současně s farmaceutiky, buď jako jednotlivé terapeutické sloučeniny nebo jako kombinace terapeutických sloučenin.



Kompozice podle vynálezu mohou být podávány při prevenci nebo léčbě neoplastických onemocnění nebo poruch jakýmkoliv způsobem, jehož důsledkem bude kontakt těchto sloučenin s místem působení v těle, například střevo, plazma nebo játra savce.

Farmaceuticky přijatelné soli sloučenin jsou zvláště výhodné pro medicínské aplikace z důvodu jejich větší rozpustnosti ve vodě ve srovnání se sloučeninami, ze kterých byly připraveny. Tyto soli musí samozřejmě obsahovat farmaceuticky přijatelný anion nebo kation. Anionty použitelné ve způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu musí být také samozřejmě farmaceuticky přijatelné a jsou také vybrány z výše uvedeného výčtu farmaceuticky přijatelných aniontů.

Sloučeniny použitelné ve způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu mohou být přítomny s přijatelným nosičem ve formě farmaceutické kompozice. Nosič musí být samozřejmě přijatelný ve smyslu kompatibility s dalšími složkami kompozice a nesmí být pro příjemce škodlivý. Nosič může být pevná látka nebo tekutina nebo obojí a výhodně je formulován se sloučeninou jako kompozice obsahující jednu dávku, například jako tableta, která může obsahovat od 0,05 do 95% hmotn. aktivní látky. Mohou být přítomny také další farmakologicky aktivní složky, včetně dalších sloučenin podle vynálezu. Farmaceutické kompozice podle vynálezu mohou být připraveny jakoukoliv z dobře známých technik farmacie v podstatě zahrnující přidávání komponent.

Množství sloučeniny v kombinaci, která je požadována pro dosažení požadovaného biologického účinku, bude samozřejmě záviset na množství faktorů jako je výběr specifické sloučeniny, použití, pro které je zamýšleno, způsob podávání a klinický stav příjemce.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být dodávány orálně buď ve formě pevné látky, polo-pevné látky nebo tekutiny. Dávkování pro orální podávání může být v souladu s režimy požadujícími jednodenní dávku nebo režimy s jednou dávkou každý druhý den nebo více oddělenými dávkami během dne. Pro orální podávání mohou být farmaceutické kompozice ve formě například tablet, kapslí, suspenzí nebo tekutin. Kapsle, tablety atd. mohou být připraveny běžnými způsoby v oblasti dobře známými. Farmaceutické kompozice jsou výhodně připravovány ve formě dávkových jednotek obsahujících specifické množství aktivní složky nebo složek. Příklady dávkových jednotek jsou tablety nebo kapsle a mohou obsahovat jednu nebo více terapeutických sloučenin v množství zde popsaném. Například v případě inhibitoru DNA topoizomerázy I může být dávka v množství od přibližně 0,001 mg do přibližně 5 000 mg nebo v jakémkoliv jiném množství v závislosti na specifickém inhibitoru, jak je v této oblasti známo. Pokud jsou kombinace podle vynálezu v tekuté nebo polo-pevné formě, mohou být například ve formě tekutiny, sirupu nebo obsažené v gelových kapslích (například gelová kapsle). V jednom provedení,

kde látka inhibující DNA topoizomerázu I je použita v kombinaci podle vynálezu, může být látka inhibující DNA topoizomerázu I přítomna ve formě tekutiny, sirupu nebo může být obsažena v gelové kapsli. V dalším provedení, kde látka selektivně inhibující COX-2 je použita v kombinaci podle vynálezu, látka selektivně inhibující COX-2 může být přítomna ve formě tekutiny, sirupu nebo obsažena v gelové kapsli.

Orální podávání kombinací podle vynálezu může zahrnovat formulace dobře známé v oblasti, které umožňují prodloužené nebo podpořené doručování léku do gastrointestinálního traktu množstvím mechanismů. Tyto mechanismy zahrnují, ale ne pouze, pH senzitivní uvolňování z dávkové formy na základě změny pH v malém střevě, pomalou erozi tablety nebo kapsle, zadržení v žaludku na základě fyzikálních vlastností formulace, bioadhezi dávkové formy na mukózní vrstvu v intestinálním traktu nebo enzymatické uvolňování aktivního léku z dávkové formy. Pro některé z terapeutických sloučenin použitelných ve způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu je zamýšleným účinkem prodloužit časové období během kterého je aktivní molekula léku doručována na místo působení manipulací dávkové formy. V rozsahu vynálezu tedy jsou enterické potahované formulace (enteric coated) a enterické potahované formulace s řízeným uvolňováním. Vhodné enterické potahové látky zahrnují acetát ftalát celulózy, ftalát polyvinylacetátu, ftalát hydroxymethylpropylcelulózy a aniontové polymery metakrylové kyseliny a methyl estery metakrylové kyseliny.

Farmaceutické kompozice vhodné pro orální podávání mohou existovat v diskretních jednotkách, jako jsou kapsle, oplatky, pastilky nebo tablety, kde každá jednotka obsahuje definované množství nejméně jedné terapeutické sloučeniny použitelné ve vynálezu, jako prášek nebo granule, jako roztok nebo suspenze ve vodné nebo nevodné tekutině nebo jako emulze olej-voda nebo voda-olej. Jak je naznačeno, tyto kompozice mohou být připraveny jakoukoliv vhodnou metodou používanou ve farmacii, která zahrnuje krok vnesení do kontaktu aktivní sloučeniny(ny) a nosič (který může být tvořen jednou nebo více látkami). Obecně, kompozice jsou připraveny uniformním a dokonalým smícháním aktivní sloučeniny s tekutinou nebo jemně rozmělněným pevným nosičem nebo obojím a poté, pokud je to nezbytné, tvarováním produktu. Například, tableta může být připravena stlačováním nebo lisováním prášku nebo granulí sloučeniny, případně s jednou nebo více přídavnými látkami. Lisované tablety mohou být připraveny stlačováním, pomocí vhodného stroje, sloučeniny ve volně tekoucí formě jako je prášek nebo granule případně smíchané s pojídkem, mazadlem, inertním rozpouštědlem a/nebo povrchově aktivní/dispergující látkou(ami). Lisované tablety mohou být připraveny lisováním ve vhodném stroji práškových sloučenin zvlhčených inertním tekutým rozpouštědlem.

Tekuté dávkové formy pro orální podávání mohou zahrnovat farmaceuticky přijatelné emulze, roztoky, suspenze, sirupy a elixíry obsahující inertní rozpouštědla běžně používaná v oblasti jako je voda. Tyto kompozice mohou také obsahovat adjuvanty, jako jsou zvlhčující látky, emulzifikační a suspendující látky, látky zajišťující chuť a vůni a sladidla.

Farmaceutické kompozice vhodné pro bukální (sublinguální) podávání zahrnují zdravotní bonbóny obsahující sloučeninu podle vynálezu v ochucené bázi, obvykle sacharóze a arabské gumě nebo tragantu a pastilky obsahující sloučeninu v inertní bázi jako je želatina a glycerol nebo sacharóza a arabská guma.

Farmaceutické kompozice vhodné pro parenterální podávání vhodně zahrnují sterilní vodné přípravky sloučeniny podle vynálezu. Tyto přípravky jsou výhodně podávány intravenózně, ačkoliv podávání může být také zajištěno subkutánně, intramuskulárně nebo intradermálně injekcí nebo infuzí. Tyto přípravky mohou být výhodně připraveny smícháním sloučeniny s vodou a dalšími kroky zajišťujícími vznik sterilního a s krví izotonického roztoku. Kompozice vhodné pro podávání injekcí budou obecně obsahovat 0,1 až 10 hmotn.% sloučeniny zde popsané.

Přípravky vhodné pro injekční podávání, například sterilní injekční roztoky nebo olejové suspenze, mohou být formulovány podle znalostí v dané oblasti pomocí vhodných dispergačních látek nebo tvrdidel a suspendujících látek. Sterilní injekční přípravek může být také sterilní injekční roztok nebo suspenze v netoxickém parenterálně přijatelném ředidle nebo rozpouštědle, jako je například 1,3-butandiol. Mezi přijatelnými vehikuly a rozpouštědly, které mohou být použity, jsou například voda, Ringerův roztok a izotonický roztok chloridu sodného. Navíc, jako rozpouštědlo nebo suspendující médium jsou obvykle používány sterilní netuhnoucí oleje. Pro tyto účely může být použit jakýkoliv nedráždivý netuhnoucí olej včetně syntetických mono- nebo diglyceridů. Navíc nalézají použití při přípravě injekcí mastné kyseliny, jako je kyselina olejová.

Aktivní složky mohou být také podávány injekcí jako kompozice, kde například jako vhodný nosič může být použita voda, chlorid sodný nebo dextróza. Vhodná denní dávka každé terapeuticky aktivní sloučeniny je taková, kdy její hladina v krevním séru je stejná jako při orálním podáváním popsaným výše.

Dávky jakékoliv z těchto terapeutických sloučenin mohou být obecně podávány jako infúze přibližně 10 ng/kg až 10 000 ng/kg tělesné hmotnosti za minutu. Infúzní roztoky vhodné pro tyto účely mohou obsahovat například přibližně 0,1 ng až 10 mg, výhodně 1 ng až 10 mg v mililitru. Dávková jednotka může například obsahovat přibližně 1 mg až 10 g sloučeniny podle vynálezu. Ampule pro injekci tak může obsahovat například přibližně 1 mg až 100 mg.

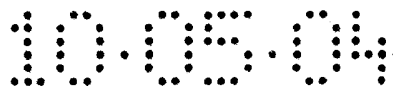
Farmaceutické kompozice vhodné pro rektální podávání jsou výhodně ve formě jednodávkových čípků. Tyto čípky mohou být připraveny smícháním sloučeniny nebo sloučenin podle vynálezu s jedním nebo více běžnými nosiči, jako jsou například kakaové máslo, syntetické mono-, di- nebo triglyceridy, mastné kyseliny a polyethylenglykoly, které jsou pevné za běžných teplot, ale tekuté za rektální teploty, takže se v rektu roztaví a dojde k uvolnění léku; a poté tvárováním vzniklé směsi.

Farmaceutické kompozice vhodné pro topickou aplikaci na kůži se vyskytují výhodně ve formě masti, krému, mléka, pasty, gelu spreje, aerosolu nebo oleje. Nosiče, které mohou být použity zahrnují ropnou vazelínu (například Vaseline), lanolin, polyethylenglykoly, alkoholy a kombinace dvou nebo více těchto nosičů. Aktivní sloučenina nebo sloučeniny jsou obecně přítomny v koncentracích 0,1 až 50 hmotn.% kompozice, například 0,5 až 2 hmotn.%.

Možná je také transdermální podávání. Farmaceutické kompozice vhodné pro transdermální podávání mohou být ve formě jednotlivých náplastí uzpůsobené pro dosažení těsného kontaktu s pokožkou příjemce po delší časové období. Tyto náplasti obsahují sloučeninu nebo sloučeniny podle vynálezu v případně pufrovaném, vodném roztoku rozpuštěném a nebo dispergovaném v adhezivu nebo dispergovaném v polymeru. Vhodné koncentrace aktivní sloučeniny nebo sloučenin jsou přibližně 1 až 35%, výhodně 3 až 15%. Speciální možností dodávání sloučeniny nebo sloučenin z náplastí je elektrotransport nebo iontoforéza, jak je například popsáno v práci *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

V jakémkoliv případě, množství aktivních složek, která mohou být kombinována s nosičovými materiály za vzniku samostatné dávkové formy pro podávání, budou různá v závislosti na léčeném subjektu a specifickém režimu podávání.

V kombinované terapii, podávání dvou nebo více terapeutických látek použitelných ve způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu, může být zajištěno následným podáváním v oddělených formulacích nebo simultánním podáváním terapeutických látek v jedné formulaci nebo v samostatných formulacích. Nezávislé podávání každé terapeutické látky může být provedeno například orálně, inhalačním sprejem, rektálně, topicky, bukálně (například sublinguálně) nebo parenterálně (například subkutánní, intramuskulární, intravenózní, intramedulární a intradermální injekcí nebo infúzními technikami). Formulace mohou být ve formě bolusu nebo ve formě vodného nebo nevodného izotonického sterilního injekčního roztoku nebo suspenze. Roztoky a suspenze mohou být připraveny ze sterilních prášků nebo granulí obsahujících jeden nebo více farmaceuticky přijatelných nosičů nebo rozpouštědel či pojidel jako je želatina nebo hydroxypropylmethylcelulóza společně s jedním nebo více lubrikanty, prezervativy, povrchově aktivními nebo dispergačními látkami. Dále, terapeutické sloučeniny mohou být podávány ja-



koukoliv kombinací způsobů, například orálně/orálně, orálně/parenterálně nebo parenterálně/parenterálně.

Terapeutické sloučeniny, které jsou součástí kombinované terapie, mohou být ve formě kombinované dávky nebo ve formě samostatných dávek zamýšlených pro simultánní orální podávání. Terapeutické sloučeniny, které jsou součástí kombinované terapie, mohou být také podávány následně, kde každá terapeutická látka je podávána v režimu požadujícím dvoukrokové požití. Režim podávání může také vyžadovat následné podávání terapeutických látek s časově odděleným požitím samostatných aktivních látek. Časová perioda mezi více kroky požití se může pohybovat v rozmezí například několika málo minut až několika hodin a dní, v závislosti na vlastnostech každé terapeutické sloučeniny, jako je její potenciál, rozpustnost, biodostupnost, poločas doby poklesu z krevní plazmy a kinetický profil terapeutické sloučeniny, stejně jako v závislosti na účinku požití jídla a věku a stavu pacienta. Optimální dávkový interval může také určovat denní kolísání koncentrace cílové molekuly. Terapeutické sloučeniny kombinované terapie, ať už jsou podávány simultánně, v podstatě simultánně nebo následně, mohou zahrnovat režimy vyžadující podávání jedné terapeutické sloučeniny orálně a další terapeutické sloučeniny intravenózně. Ať jsou terapeutické sloučeniny kombinované terapie podávány orálně, inhalačním sprejem, rektálně, topicky, bukálně (například sublinguálně) nebo parenterálně (například subkutánní, intramuskulární, intravenózní, intramedulární a intradermální injekcí nebo infúzními technikami), samostatně nebo společně, každá terapeutická sloučenina bude obsažena ve vhodné farmaceutické formulaci farmaceuticky přijatelných excipientů, rozpouštědel nebo dalších komponent formulace. Příklady vhodných farmaceuticky přijatelných formulací obsahujících terapeutické sloučeniny jsou uvedeny výše. Navíc, lékové formulace jsou diskutovány například v práci Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975. Další diskuze lékových formulací mohou být nalezeny v práci Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980.

Režimy podávání

Pro účinnou léčbu může být použit jakýkoliv léčebný režim a snadno stanoven a opakován, pokud je to nezbytné. V klinické praxi jsou kompozice obsahující látku selektivně inhibující COX-2 v kombinaci s látkou inhibující DNA topoizomerázu I, (společně s dalšími terapeutickými látkami) podávány ve specifických cyklech, dokud se nedosáhne odezvy.

Pro nové pacienty bez pokročilého nebo metastazujícího rakovinového onemocnění může být použit jako okamžitá počáteční terapie před chirurgickým zákrokem, chemoterapií nebo radiační terapií a/nebo jako kontinuální léčebná terapie u pacientů s rizikem rekurence nebo metastazování (například v případě adenokarcinomu prostaty je riziko metastazování založeno na výšce hladiny PSA, vysokém Gleasonově skóre, lokálně rozsáhlé onemocnění a/nebo patologická evidence invaze tumoru v chirurgicky odevzdaném vzorku) lék založený na látce selektivně inhibující COX-2 v kombinaci s látkou inhibující DNA topoizomerázu I. Cílem u těchto pacientů je inhibovat růst potenciálně metastatických buněk z primárního tumoru během chirurgického zákroku nebo radioterapie a inhibovat růst tumorových buněk z nedetekovatelných zbytků primárního tumoru.

Pro nové pacienty s pokročilým nebo metastazujícím rakovinovým onemocněním je lék založený na látce selektivně inhibující COX-2 v kombinaci s látkou inhibující DNA topoizomerázu I použit jako kontinuální doplněk chemoterapeutického režimu nebo také jeho možná náhrada. Cílem u těchto pacientů je zpomalit nebo předejít růstu tumorových buněk jak neléčeného primárního tumoru tak existující metastatické leze.

Navíc, vynález může být zejména účinný během zotavování se z chirurgického zákroku, kde popsané kompozice a způsoby mohou být zejména účinné při snižování šancí rekurence tumoru vytvořeného od tumoru se odlučujícími buňkami, které nemohou být při chirurgickém zákroku odstraněny.

Kombinace s dalšími léčebnými postupy

Způsoby, kombinace a kompozice podle vynálezu mohou být použity společně s dalšími postupy léčby rakoviny, jako jsou, ale neomezuje se na, chirurgický zákrok a ozařování, hormonální terapie, imunoterapie, cytoterapie, chemoterapie a antiangiogenní terapie. Vynález může být použit společně s jakoukoliv současnou nebo budoucí terapií.

Následující diskuze zvyrazňuje některé látky v tomto rozsahu, které jsou ilustrativní, nevyčerpávající. Může být také použito velké množství dalších účinných látek.

Chirurgický zákrok a ozařování

Obecně, chirurgický zákrok a radiační terapie se používají jako potenciální léčebné terapie pro pacienty mladší 70 let s klinicky lokalizovaným onemocněním a jejich délka života se předpokládá nejméně 10 let. Například přibližně 70% nově diagnostikovaných pacientů

s karcinomem prostaty spadá do této kategorie. Přibližně 90% těchto pacientů (65% z celkového počtu pacientů) postoupí chirurgický zákrok, zatímco přibližně 10% těchto pacientů (7% z celkového počtu pacientů) postoupí radiační terapii. Histopatologické testování chirurgicky odebraných vzorků ukázalo, že přibližně 63% pacientů, kteří podstoupili chirurgický zákrok (40% z celkového počtu pacientů), vykazují lokálně rozsáhlý tumor nebo regionální (lymfatická uzlina) metastázy, které nebyly při původní diagnóze detekovány. U těchto pacientů je významně vyšší riziko rekurence. Přibližně u 40% těchto pacientů se dostaví rekurence během pěti let po chirurgickém zákroku, závěry po radiační terapii jsou dokonce ještě méně povzbudivé. Přibližně 80% pacientů, kteří podstoupili radiační terapii jako svoji primární terapii vykazují perzistenci onemocnění nebo jeho rekurenci nebo metastazování během pěti let po léčbě. V současné době, většina z těchto pacientů po chirurgickém zákroku a radioterapii obecně nedostává jakoukoliv bezprostřední následnou terapii. Spíše jsou častěji monitorováni na zvýšenou hladinu PSA (Prostate Specific Antigen), což je primární indikátor rekurence nebo metastazování.

Nabízí se zde významná příležitost pro použití podle vynálezu současně s chirurgickým zákrokem nebo radioterapií za účelem inhibice růstu potenciálně metastatických buněk z primárního tumoru stejně jako inhibice růstu tumorových buněk z nedetekovatelných zbytků primárního tumoru. Navíc, vynález může být zejména účinný během zotavování se z chirurgického zákroku, kde vynálezem popsané kompozice a způsoby mohou být zejména účinné při snižování šancí rekurence tumoru vytvořeného od tumoru se odlučujícími buňkami, které nemohou být při chirurgickém zákroku odstraněny.

Hormonální terapie

Hormonální ablace (odstranění) je nejúčinnější paliativní léčba pro 10% pacientů s počáteční diagnózou metastazujícího karcinomu prostaty. Pro odstranění hormonů, které podporují další růst a metastazování karcinomu prostaty se používá hormonální ablace medikací a/nebo orchiektomií. Časem se jak primární tak metastatické tumory v podstatě všech pacientů stávají na hormonech nezávislé a rezistentní vůči terapii. Přibližně 50% pacientů s metastazujícím onemocněním zemře do tří let od stanovení diagnózy a 75% těchto pacientů zemře do pěti let od stanovení diagnózy. Pro prevenci nebo návrat tohoto metastazování umožňujícího stadia je použita kontinuální suplementace léky založenými na inhibitoru NAALADazy.

Vhodné antineoplastické látky hormonálního typu, které mohou být využity ve způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu zahrnují, ale neomezují se na, Aberelix; Abbot A-84861, Abirateron acetát; Aminoglutethimid; anastrozol; Asta Medica AN-207; Antide, Chugai

AG-041R; Avorelin; aseranox; Sensus B2036-PEG; Bicalutamid; buserelin; BTG CB-7598; BTG CB-7630; Casodex; cetrolix; clastroban; clodronát disodný; Cosudex; Rotta Research CR-1505; cytradren; crinon; deslorelin; droloxifen; dutasterid; Elimina; laval University EM-800; Laval University EM-652; epitiostanol; epristerid; flutamid; formestan; Pharmacia & Upjohn FRAKCE-24304; ganirelix; goserelin; Shire gonadorelin agonista; Glaxo Wellcome GW-5638; Hoechst Marion Roussel Hoe-766; NCI hCG; idoxifen; isocordoin; Zeneca ICI-182780; Zeneca ICI-118630; Tulane University J015X; Schering Ag J96; ketanserin; lanreotid; Milkhaus LDI-200; letrozol; leuprolid; leuprorelin; liarozol; lisurid hydrogen maleát; loxiglumid; mepitiostan; Leuprorelin; Ligand Pharmaceuticals LG-1127; LG-1447; LG-2293; LG-2527; LG-2716; Bone Care International LR-103; Lilly LY-326315; Lilly LY-353381-HCl; Lilly LY 326391; Lilly LY-35381; Lilly LY-357489; miproxifen fosfát; orion pharma MPV-2213ad; Tulane Univerzity MZ-4-71; nafarelin; nilutamid; Snow Brand NKS01; octreotid; Azko Nobel ORG-31710; Azko Nobel ORG-31806; orimeten; orimetin; ormeloxifen; osateron; Smithkline Beecham SKB-105657; Tokyo Univerzity OSW-1; Peptech PTL-03001; Pharmacia & Upjohn PNU-156765; chinagolid; ramorelix; Raloxifen; statin; sandostatin LAR; Shionogi S-10364; Novartis SMT-487; somavert; somatostatin; tamoxifen; tamoxifen methiodid; teverelix; toremifen; triptorelin; TT-232; vapreotid; vorozol; Yamanouchi YM-116; Yamanouchi YM-511; Yamanouchi YM-55208; Yamanouchi YM-53789; Schering AG ZK-1911703; Schering AG ZK-230211 a Zeneca ZD-182780.

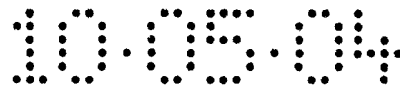
V jednom provedení, některé hormonální látky, které mohou být použity v metodách kombinovaných a kompozicích podle vynálezu zahrnují, ale nomezují se na, látky uvedené v tabulce č.6.

Mezi hormony, které mohou být použity ve způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu jsou výhodné diethylstilbestrol (DES), leuprolid, flutamid, cyproteron acetát, ketoconazol a aminoglutethimid.

Tabulka č.6: Hormonální látky

Sloučenina	Běžný název / Obchodní název	Společnost	Reference	Dávka
2-methoxyestradiol	EntreMed; 2-ME	EntreMed		
N-(S)-tetrahydrofuryl-Gly-D2NaI-D4CIphe-D3Pal-Ser-NMeTyr-Dlys(Nic)-Leu-Lys(Isp)-Pro-Dala-NH ₂	A-84861	Abbott		
	raloxifen			
[3R-1-(2,2-dimethoxyethyl)-3-((4-methylfenyl) amino-karbonylmethyl) -3-(N ^c -(4-methylfenyl) ureido)-indolin-2-on]	AG-041R	Chugai	WO 94/19322	
	AN-207	Asta Medica	WO 97/19954	
ethanamin, 2-[4-(4-chlor-1,2-difenyl-1-butenyl)fenoxy]-N,N-dimethyl-, (Z)-	toremifen; Fareston®	Orion Pharma	EP 95875	60 mg/den
ethanamin, 2-[4-(1,2-difenyl-1-butenyl)fenoxy]-N,N-dimethyl-, (Z)-	tamoxifen; Nolvadex®	Zeneca	US 4536516	Pro pacienty s karcinomem prsu je doporučena denní dávka 20-40 mg. Dávky větší než 20 mg denně by měly být rozděleny (rá-

D-alaninamid, N-acetyl-3-(2-naftalenyl)-D-alanyl-4-chlor-D-fenylalanyl-3-(3-pyridinyl)-D-alanyl-L-seryl-N6-(3-pyridinylkarbonyl)-L-lysyl-N6-(3-pyridinylkarbonyl)-D-lysyl-L-leucyl-N6-(1-methylethyl)-L-lysyl-L-prolyl	Antide; ORF-23541	Ares-Serono	WO 89/01944	no a večer). 25 nebo 50 µg/kg sc
	B2036-PEG; Somaver; Trovert	Sensus		
4-methyl-2-[4-[2-(1-piperidinyl)etoxy]fenyl]-7-(pivaloyloxy)-3-[4-pivaloyloxy]fenyl]-2H-1-benzopyran	EM-800; EM-652	Laval University		
	letrozol		US 4749346	
	goserelin		US 4100274	
3-[4-[1,2-difenyl-1(Z)-butenyl]fenyl]-2(E)-propenoová kyselina	GW-5638	Glaxo Wellcome		
estra-1,3,5(10)-trien-3,17-diol,7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]-nonyl]-, (7alfa, 17beta)-	ICI-182780; ZD-182780	Zeneca	EP 34/6014	250 mg/mth
	J015X	Tulane University		
	LG-1127; LG-1447	Ligand Pharmaceuticals		



	LG-2293	Ligand Phramaceuticals			
	LG-2527; LG-2716	Ligand Phramaceuticals			
	buserelin, Peptech; deslorelin, Peptech; PTL-03001; triptorelin, Peptech	Peptech			
	LR-103	Bone Care International			
	LY-326315	Lilly	WO	9609039	
	LY-353381-HCl	Lilly			
	LY-326391	Lilly			
	LY-353381	Lilly			
	LY-357489	Lilly			
	MPV-2213ad	Orion Pharma	EP 476944		0,3 - 300 mg
	MZ-4-71	Tulane University			
	isobutyryl-Tyr-D-Arg-Asp-Ala-Ile-(4-Cl)-Phe-Thr-Asn-ser-Tyr-Arg-Lys-Val-Leu-(2-aminobutyryl)-Gln-Leu-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Ile-Nle-Ser 4-guanidinobutyramid				
	androst-4-en-3,6,17-trion, 14-hydroxy-				
	NKS01; 14OHAT	Snow Brand	EP 300062		

3beta,16beta,17alfa-trihydroxycholest-5-en-22-on-16-O-(2-0-4-metoxybenzoyl-beta-D-xylopyranosyl)-(1,3)/2-0-acethyl-alfa-L-arabinopyranosid)	OSW-1			
spiro[estra-4,9-dien-17,2'(3'H)-furan]-3-on,11-[4-(dimethylamino)fenyl]-4',5'-dihydro-6-methyl-, (6beta, 11beta, 17beta)-	Org-31710; Org-31806	Akzo Nobel	EP 289073	
(22RS)-N-(1,1,1-trifluor-2-fenylprop-2-yl)-3-oxo-4-aza-5alfa-androst-1-ene-17beta-karboxamid	PNU-156765; 28260	Pharmacia & Upjohn		
1-[(benzofuran-2-yl)-4-chlorfenylmethyl]imidazol		Menarini		
deriváty tryptaminu		Rhone-Poulenc Rorer	WO 96/35686	
stabilní iontové deriváty steroidních hormonů a jejich antagoistů		Pharmos	WO 95/26720	
nové deriváty tetrahydro-naftofuranonu		Meiji Seika	WO 97/30040	
D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys-Thr-NH ₂	SMT-487; 90Y-octreotid	Novartis		
2-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-9H-karbazol monohyd- rochlorid nonohydrát	TT-232			
4-[N-(4-brombenzyl)-N-(4-kyanofenyl)amino]-4H-1,2,4-triazol	YM-116	Yamanouchi		
2-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-9H-karbazol monohyd-	YM-511	Yamanouchi		
	YM-55208; YM-53789	Yamanouchi		

rochlorid monohydrát								
	ZK-1911703			Schering AG				
	ZK-230211			Schering AG				
	abarelix			Praecis Pharmaceuticals				
androsta-5,16-dien-3-ol, 17-(3-pyridinyl)-, acetát (ester), (3beta)-	abirateron acetát; CB-7598; CB-7630			BTG				
2,6-piperidindion, 3-(4-aminofenyl)-3-ethyl-	aminoglutethimid; 16038; Cytadren; Elimina; Orimeten; Orimetene; Orime-tine			Novartis	US 3944671			
1,3-benzendiace-tonitril, alfa, alfa, alfa, alfa, alfa, tetramethyl-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-	anastrozol; Arimidex; ICI-D1033; ZD-1033			Zeneca	EP 296749		1 mg/den	
5-oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptofyl-L-seryl-L-tyrosyl-2-methyl-D-tryptofyl-L-leucyl-L-arginyl-N-ethyl-L-prolinamid	avorelin; Meterelin			Mediolanum	EP 23904			
propanamid, N-[4-kyano-3-(trifluormethyl)fenyl]-3-[(4-fluorfenyl)sulfonyl]-2-hydroxy-2-methyl-, (+/-)-	bicalutamid; Casodex; Cosu-dex; ICI-176334			Zeneca	EP 100172			
faktor uvolňující luteinizační hormon (prasečí), 6-[O-(1,1-dimethylethyl)-D-serin]-9-(N-ethyl-L-prolinamid)-10-deglycinamid-	buserelin; Hoe-766; Profact; Receptal; S-746766; Suprecor; Suprecur; Suprefact; Suprefakt			Hoechst Marion Roussel	GB 15/23623		200 – 600 µg/den	
D-Alaninamid, N-acethyl-3-(2-naftalenyl)-D-alanyl-	cetrotorelix; SB-075; SB-75			Asta Medica	EP 29/9402			

4-chlor-D-fenylalanyl-3-(3-pyridinyl)-D-alanyl-L-seryl-L-tyrosyl-N5-(aminokarbonyl)-D-ol-L-leucyl-L-arginyl-L-prolyl-					
Kyselina orthofosforečná, (dichlormethylen)bis-, disodná sůl	klodronát disodný, Leiras; Bonefos; Clasto-ban; KCO-692	Schering AG			
faktor uvolňující luteinizační hormon (prasečí), 6-D-tryptofan-9-(N-ethyl-L-prolinamid)-10-deglycinamid	deslorelin; gonadorelinový analog, Roberts; LHRH analog, Roberts; Somagard	Roberts	US 4034082		
fenol, 3-[1-[4-[2-(dimethylamino)etoxy]fenyl]-2-fenyl-1-butenyl]-, (E)- [CA S]	droloxifen; FK-435; K-060; K-21060E; RP 60850	Klinge	EP 54168		
4-azandrost-1-en-17-karboxamid, N-(2,5-bis(trifluormethyl)fenyl)-3-oxo-, (5alfa, 17beta)-	dutasterid; GG-745; GI198745	Glaxo Wellcome			
androst-17-ol, 2,3-epithio-, (2alfa, 3alfa, 5alfa, 17beta)-	epitio- androstanol; 10275-S; epithio- androstanol; S-10275; Thiob- restin; Thiodrol	Shionogi	US 3230215		
androsta-3,5-dien-3-karboxylová kyselina, 17-(((1,1-dimethylethyl)amino)karbonyl)-(17beta)-	epristerid; ONO-9302; SK&F-105657 SKB-105657	Smith-Kline Beecham	EP 289327	0.4 – 160 mg/den	
estron 3-O-sulfamát	estron 3-O-sulfamát				
19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-3,17-diol, 3-(2-propan-sulfonát), (17alfa)-	etinyl estradiol sulfonát; J96; Turisteron	Schering AG	DE 1949095		
androsta-1,4-dien-3,17-dion, 6-methylen-	exemestan; FCE-24304	Pharmacia &	DE 3622841	5 mg/kg	

benzonitril, 4-(5,6,7,8-tetrahydroimidazol[1,5- a]pyridin-5-yl), monohydrochlorid	fadrozol; Afena; Arensin; CGS-16949; CGS-16949A; CGS-20287; fadrozol mono- hydrochlorid	Upjohn	EP 165904	1 mg po bid
4-azaandrost-1-en-17-karboxamid, N-(1,1- dimethylethyl)-3-oxo-, (5alfa,17beta)-	finasterid; Andozac; Chibro- Proscar; Finastid; MK-0906; MK-906; Procure; Prodel; Propecia; Proscar; Proskar; Prostide; YM-152	Merck & Co	EP 155096	5 mg/den
propanamid, 2-methyl-N-[4-nitro-3- (trifluormethyl)fenyl]-	flutamid; Drogefil; Euflex; Eulexin; Eulexine; Flucinom; Flutamida; Fugerel; NK-601; Odyne; prostogenat; Sch- 13521	Schering plough	US 4329364	
androst-4-en-3,17-dion, 4-hydroxy-	formestan; 4-HAD; 4-OHA; CGP-32349; CRC 82/01; De- pot; Lentaron	Novartis	EP 346953	250 nebo 600 mg/den po
[N-Ac-D-Nal,D-pCl-Phe, D-Pal, hArg(Et) ₂ ,hArg(Et) ₂ ,D-Ala]GnRH-	ganirelix; Org-37462; RS- 26306	Roche	EP 312052	
	gonadorelinový agonista, Shire	Shire		

faktor uvolňující luteinizační hormon (prasečí), 6-[O-(1,1-dimethylethyl)-D-serin]-10-deglycinamid-, 2-(aminokarbonyl)hydrazid	goserelin; ICI-118630; Zoladex; Zoladex LA	Zeneca	US 4100274	
	hCG; gonadotrophin; LDI-200	Milkhaus		
	hCG (human chorionic gonadotrophin)	NIH		
pyrolidin, 1-[2-[4-[1-(4-iodfeny)-2-fenyl]-1-butenyl]fenxy]ethyl]-, (E)-	idoxifen; CB-7386; CB-7432; SB-223030	BTG	EP 260066	
	isocordoin	Indena		
2,4(1H,3H)-chinazolidinon, 3-[2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1piperidinyl]ethyl]-	ketanserin; Aseranox; Ketensin; KJK-945; ketanserine; Perketan; R-41468; Serefref; Serepress; Sufrefaxal; Taseron	Johnson & Johnson	EP 13612	
L-threoninamid, 3-(2-naftalenyl)-D-alanyl-L-cysteiny-L-tyrosyl-D-tryptofyl-L-lysyl-L-valyl-L-cysteinyL-, cyklický (2-7)-disulfid	lanreotid; angiopeptin; BIM-23014; Dermopeptin; Ipstyl; Somatulin; Somatulin LP	Beaufour-Ipsen	EP 215171	
benzonitril, 4,4'-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)bis-	letrozol; CGS-20267; Femara	Novartis	EP 236940	2,5 mg/den
faktor uvolňující luteinizační hormon (prasečí), 6-D-leucin-9-(N-ethyl-L-prolinamid) -10-deglycinamid-	leuprorelin; Abbott-43818; Carcinil; Enanton; leuplin; Lucrin; Lupron; Lupron Depot; leuprolid, Abbott; leupro-	Abbott	US 4005063	3,75 µg sc q 28 dní

	lid Takeda; Leuprorelin, take- da; Procren Depot; Procrin; Prostap; Prostap SR; TAP-144-SR				
faktor uvolňující luteinizační hormon (prasečí), 6-D- leucin-9-(N-ethyl-L-prolinamid) -10-deglycinamid-	leuprorelin, DUROS; leupro- lid, DUROS; leuprorelin	Alza			
1H-benzimidazol, 5-[(3-chlorfenyl)-1H-imidazol-1- ylmethyl]-	liarozol; Liazal; Liazol; liaro- zol fumarát; R-75251; R- 85246; Ro-85264	Johnson & John- son	EP 260744		300 mg bid
urea, N ^c -[8alfa)-9,10-didehydro-6-methylergolin-8- yl]-N,N-diethyl-, (Z)-2-butendioát (1:1)	lisurid hydrogen maleát; Cuvalit; Dopergin; DoperGINE; Eunal; Lysenyl; Lysenyl Forte; Revanil	VUFB			
pentanoová kyselina, 4-[(3,4-dichlorbenzoyl)amino]- 5-(3-metoxypropyl)pentylamino]-5-oxo-,]+/-)-	loxiglumid; CR-1505	Rotta Research	WO 87/03869		
androstan, 2,3-epithio-17-[(1- metoxycyklopentyl)oxy]-, (2alfa, 3alfa, 5alfa, 17beta)-	mepitiostan; S-10364; Thiode- ron	Shionogi	US 3567713		
fenol, 4-[1-[4-[2-(dimethylamino)etoxylfenyl]-2-[4- (1-methylethyl)fenyl]-1-butenyl]-, dihydrogenfosfát (ester), (E)-	miproxifen fosfát; DP-TAT- 59; TAT-559	Taiho	WO 87/07609		20 mg/den

faktor uvolňující luteinizační hormon (prasečí), 6-[3-(2-naftalenyl)-D-alanin]-	nafarelin; NAG, Syntex; Nafarelin; RS-94991; RS-94991-298; Synarel; Synarela; Synarelina	Roche	EP 21/234	
2,4-imidazolidindion, 5,5-dimethyl-3-[4-nitro-3-(trifluormethyl)fenyl]-	nilutamid; Anandron; Nilandron; Notostran; RU-23908	Hoechst Marion Rousssel	US 4472382	
	gen obezity; gen diabetu; leptin	Lilly	WO 96/24670	
L-cysteinamid, D-fenylalanyl-L-cysteinyloxy-L-fenylelanyl-D-tryptofyl-L-lysyl-L-treonyloxy-L-hydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl-, cyklický (2-7)-disulfid, [R-(R*,R*)]-	octreotid; Longastatina; octreotid pamoát; Sandostatin LAR; Sandostatina; Sandostatine; SMS-201995	Novartis	EP 29/579	
pyrolidin, 1-[2-(p-(7-metoxi-2,2-dimethyl-3-fenyl-4-chromanyl)fenoxy)ethyl]-, trans-	ormeloxifen; 6720-CDRI; Centron; Choice-7; centchroman; Saheli	Central Drug Research Institute	DE 2329201	
2-oxapregna-4,6-dien-3,20-dion, 17-(acetyloxy)-6-chlor-	osateron acetát; Hipros; TZP-4238	Teikoku Hormone	EP 193871	
pregn-4-en-3,20-dion	progesteron; Crinone	Columbia Laboratories		
sulfamid, N,N-diethyl-N'-(1,2,3,4,4a,5,10,10a-oktahydro-6-hydroxy-1-propylbenzo[g]chinolin-3-	chinagolid; CV-205-502; Norprolac; SDZ-205-502	Novartis	EP 77754	

yl(-, 3alfa, 4aalfa, 10abeta)- (+/-)-					
L-prolin, 1-(N2-(N-(N-(N-(N-(N-acethyl)-3-(2-naftalenyl)-D-alanyl)-4-chlor-D-fenylalanyl)-D-tryptofyl)-L-seryl)-L-tyrosyl)-O-(6-deoxyalfa-L-manopyranosyl)-D-seryl)-L-leucyl)-L-arginyl)-, 2-(aminokarbonyl)hydrazid-	ramorelix; Hoe-013; Hoe-013C; Hoe-2013	Hoechst Marion Roussel	EP 451791		
	analoga somatostainu	Tulane University			
etanamin, 2-[4-(1,2-difenyl-1-butenyl)fenoksi]-N,N-dimethyl-, (Z)-	tamoxifen; Ceadan; ICI-46474; Kessar; Nolgen; Nolvadex; Tafoxen; Tamofen; Tamoplex; Tamoxasta; Tamoxen; Tomaxen	Zeneca	US 4536516		
	tamoxifen methiodid	Pharmos			
etanamin, 2-[4-(1,2-difenyl-1-butenyl)fenoksi]-N,N-dimethyl-, (z)-	tamoxifen	Douglas			
D-alaninamid, N-acethyl-3-(2-naftalenyl)-D-alanyl-4-chlor-D-fenylalanyl-3-(3-pyridinyl)-D-alanyl-L-seryl-L-tyrosyl-N6-(aminokarbonyl)-D-lysyl-L-leucyl-N6-(1-methylethyl)-L-lysyl-L-prolyl-	teverelix; Antarelix	Asta Medica			
etanamin, 2-[4-(4-chlor-1,2-difenyl-1-butenyl)fenoksi]-N,N-dimethyl-, (Z)-	toremifen; Estrimex; Fareston; FC-1157; FC-1157a; NK-622	Orion Pharma	EP 95875	60 mg po	

faktor uvolňující luteinizační hormon (prasečí), 6-D-tryptofan-	triptorelin; ARVEKAP; AY-25650; BIM-21003; BAŇKA-52104; Decapethyl; WY-42422	Debiopharm	US 4010125	
L-tryptofanamid, D-fenylalanyl-L-cysteinyll-L-tyrosyl-D-tryptofyl-L-lysyl-L-valyl-L-cysteinyll-, cyklický (2-7)-disulfid-	vapreotid; BMY-41606; Octastatin; RC-160	Debiopharm	EP 203031	500 µg sc tid
1H-benzotriazol, 6-[(4-chlorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl]-1-methyl	vorozol; R-76713; R-83842; Rivizor	Johnson & Johnson	EP 293978	2,5 mg/den

Mezi hormony, které mohou být použity ve způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu, patří diethylstilbestrol (DES), leuprolid, flutamid, cyproteronacetát, ketokonazol a aminoglutethimid.

Imunoterapie

Způsoby, kombinace a kompozice podle vynálezu mohou být také použity v kombinaci s monoklonálními protilátkami používanými při léčení rakoviny. Například mohou být monoklonální protilátky použity při léčbě karcinomu prostaty. Specifický příklad takových protilátek zahrnuje specifickou protilátku proti buněčné membráně buněk prostaty. Vynález může být také použit společně s imunoterapiemi založenými na reagenciích odvozených od polyklonálních nebo monoklonálních protilátek. Reagencie odvozené od monoklonálních protilátek jsou v tomto pohledu výhodnější. Tyto reagencie jsou dobře známé odborníkům v dané oblasti. Radioizotopicky značené monoklonální protilátky konjugované se stronciem 89 jsou dobře známé odborníkům v dané oblasti.

Kryoterapie

V poslední době je při léčbě některých typů rakovin používána kryoterapie. Způsoby, kombinace a kompozice podle vynálezu mohou být použity také společně s účinnou terapií tohoto typu.

Chemoterapie

Chemoterapie zahrnuje léčbu pacienta látkami, které vykazují antineoplastický účinek, to znamená předchází vývoji, růstu nebo šíření neoplastických buněk, přímo vůči tumorovým buňkám například cytostatickým nebo cytocidním účinkem, ne nepřímo pomocí mechanismů jako je například modifikace biologické odpovědi. V komerčním použití je dostupné velké množství antineoplastických látek, další látky jsou klinicky testovány nebo podléhají preklinickým testům, všechny tyto látky mohou být použity ve způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu při léčbě neoplazií. Pro snadnou diskusi jsou látky s antineoplastickým účinkem rozděleny do následujících tříd, subtypů a druhů:

- inhibitory ACE,
- alkylační látky,
- inhibitory angiogeneze,
- angiostatin,
- antracykliny/DNA interkalátory,
- antibiotika s protinádorovým účinkem nebo látky typu antibiotik,

antimetabolity,
antimetastatické sloučeniny,
asparaginázy,
bisfosfonáty,
inhibitory cGMP fosfodiesteráz,
uhlíčitan vápenatý
látky inhibující COX-2 (například látky selektivně inhibující COX-2 nebo proformy látek selektivně inhibujících COX-2),
deriváty DHA,
endostatin,
epipodofylotoxiny,
genistein,
hormonální látky s protinádorovým účinkem,
hydrofilní žlučové kyseliny (URSO),
imunomodulátory nebo imunologické látky,
antagonisté integrinu,
antagonisté interferonu nebo látky s tímto účinkem,
inhibitory MMP,
různé látky s antineoplastickým účinkem,
monoklonální protilátky,
deriváty nitrozourey,
NSAID,
inhibitory ornitin dekarboxylázy,
pBATT,
radio/chemo senzitivizéry/protektory,
retinoidy,
selektivní inhibitory proliferace a migrace endoteliálních buněk,
selen,
inhibitory stromelysinu,
taxany,
vakcíny, a
vinca alkaloidy.

Hlavní kategorie, do kterých spadají některé antineoplastické látky zahrnují antimetabolity, alkylační látky, látky typu antibiotik, imunologické látky, látky interferonového typu a kategorii

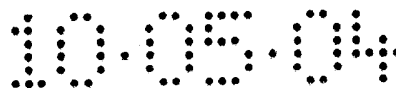
různých antineoplastických látek. Některé antineoplastické látky působí více mechanismy nebo neznámými mechanismy a mohou být tak zařazeny do více kategorií.

První rodina látek s antineoplastickým účinkem, která může být použita v kombinaci s vynálezem zahrnuje antineoplastické látky typu antimetabolitů. Antimetabolity jsou obvykle reverzibilní nebo ireverzibilní inhibitory enzymů nebo sloučeniny, které jiným způsobem ruší proces replikace, translace nebo transkripce nukleových kyselin. Vhodné antimetabolity s antineoplastickým účinkem, které mohou být použity ve způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu zahrnují, ale neomezují se na, acanthiofolovou kyselinu, aminothiadiazol, anastrozol, bicalutamid, brechinar sodný, capecitabin, carmofur, Ciba-Geigy CGP-30694, cladribin, cyklopentyl cytosin, cytarabin fosfát stearát, konjugáty cytarabinu, cytarabin ocfosfát, Lilly DATHF, Merrel Dow DDFC, dezaguanin, dideoxycytidin, dideoxyguanosin, didox, Yoshitomi DMDC, doxifluridin, Wellcome EHNA, Merck & Co. EX-015, fazarabin, finasterid, floxuridin, fludarbin fosfát, N-(2'-furanidyl)-5-fluorouracil, Daiichi Seiyaku FO-152. fluorouracil (5-FU), 5-FU-fibrinogen, isopropyl pyrolizin, Lilly LY-188011, Lilly LY 264618, metobenzaprim, metotrexát, Wellcome MZPES, nafarelin, norspermidin, nolvadex, NCI NSC-127716, NCI NSC-264880, NCI NSC-39661, NCI NSC 612567, Warner-Lambert PALA, pentostatin, piritrexim, plicamycin, asahi Chemical PL-AC, stearát; Takeda TAC-788, thioguanin, thiazofurin, Erbamont TIF, trimetrexát, inhibitory tyrozin kinázy, Taiho UFT, toremifen a uricytin.

V jednom provedení podle vynálezu mohou být některé látky typu antimetabolitů použity ve způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu, ale nejsou to pouze ty, které jsou jako příklad uvedeny v tabulce č.6.

Tabulka č.6. Antimetabolity

Sloučenina	Běžný název/Obchodní název	Společnost	Reference	Dávkování
1,3-benzendiacetnitril, alfa, alfa, alfa', alfa', alfa', alfa', tetramethyl-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-propanamid, N-[4-kyano-3-(trifluormethyl)fenyl]-3-[(4-fluorfenyl)sulfonyl]-2-hydroxy-2-methyl-, (+/-)-	anastrozol; Arimidex® bicalutamid; Casodex®	Zeneca Zeneca	EP 296749 EP 100172	1 mg/den 50 mg jednou denně
adenosin, 2-chlor-2'-deoxy-; -chlor-2'-deoxy-(beta)-D-adenosin)	capecitabin cladribin; 2-CdA; Leustatin® injection; Leustatin®; Leustat®; Leustatine®; RWJ-26251;	Roche Johnson & Johnson	US 5472949 EP 173059	0,09 mg/kg/den po dobu 7 dní
2(1H)-pyrimidinon, 4-amino-1-[5-O-[hydroxy(oktadecyloxy)fosfínyl]-beta-D-arabino-furanosyl]-, sodná sůl	cytarabin ocfosfát; ara CMP stearyl ester; C-18-PCA; cytarabin fosfát stearyl; Starasid; YNK-01; Cytostar U®	Yamasa Corp	EP 239015	100 - 300 mg/den po dobu 2 týdnů
4-azaandro-1-en-17-karboxamid, N-(1,1-dimethylethyl)-3-oxo-, (5alfa, 17alfa)-	finasterid; Propecia®	Merck & Co	EP 155096	
fludarabin fosfát. 9H-purin-6-amin, 2-fluor-9-(5-O-fosfono-beta-D-arabino-furanosyl)	fluorouracil (5-FU) fludarabin fosfát; 2-F-araAMP; Fludara; Fludara iv; Fludara Oral; NSC-312887; SH-573; SH-584; SH-586;	Souther Research Institute; Berlex	US 4336381 US 4357324	25 mg/m ² /d intra-venózně po dobu asi 30 minut denně 5 po sobě následujících dnů, započato každých 28 dní
N-(4-(((2,4-diamino-6-pteridinyl)methyl)methylamino)benzoyl)-L-glutamová kyselina	gemcitabin metotrexát iv, Hyal; HA + metotrexát, Hyal; metotrexát iv, HIT Technolog	Eli Lilly Hyal Pharmaceuti-cal; American Home Products; Lederle	US 4526988 US 2512572	onemocnění trofoblastu: 15 až 30 mg/den orálně nebo intramuskulárně v pětidenních cyklech (opakovat 3 až



faktor uvolňující luteinizační hormon (prasečí), 6-[3-(2-naftalenyl)-D-alanin]-	nafarelin	Roche	EP 21234	5 krát podle potřeby)
etanamin, 2-[4-(4-chlor-1,2-difenylyl-1-butenyly)fenoxy]-N,N-dimethyl-, (Z)-	pentostatin; CI-825; DCF; deoxycoformycin; Nipent; NSC-218321; Oncopent; toremifen; Fareston®	Warner-Lambert Orion Pharma	US 3923785 EP 95875	60 mg/den

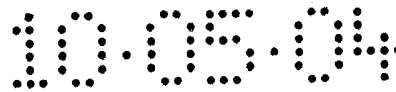
10.05.04

Druhá rodina látek s antineoplastickým účinkem, která může být použita v kombinaci s vynálezem zahrnuje antineoplastické alkylační látky. U alkylačních látek se předpokládá, že působí alkylací a vytvořením kovalentních můstků mezi guaninem a pravděpodobně dalších bází v DNA, což má za důsledek zástavu buněčného cyklu. Mezi typické alkylační látky patří N-analoga yperitu, ethyleniminové sloučeniny, alkylsulfáty, cisplatina a různé deriváty nitrosomocoviny. Nevýhodou při použití těchto sloučenin je, že nepůsobí pouze na maligní buňky, ale také na další buňky, které se dělí přirozeně, jako jsou buňky kostní dřene, kůže, gastrointestinální mukózy a tkáň plodu. Vhodné antineoplastické alkylační látky, které mohou být použity ve způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu, zahrnují, ale neomezují se na Shionogi 254-S, aldo-fosfamidová analoga, altretamin, anaxiron, Boehringer Mannheim BBR-2207, bestrabucil, budotitan, Wakunaga CA-102, karboplatina, carmustin (BiCNU), Chinoin-139, Chinoin-153, chlorambucil, cisplatina, cyklofosfamid, American Cyanamid CL-286558, Sanofi CY-233, cyplatát, dacarbazin, Degussa D-19-384, Sumimoto DACHP(Myr)2, difenylspiromustin, diplatnatá cytostatika, Erba distamycinové deriváty, Chugai DWA-2114R, ITI E09, elmustin, ErbamontFCE-24517, estramustin fosfát sodný, fosfát etoposidu, fotemustin, Unimed G-6M, Chinoin GYKI-17230, hepsul-fam, ifosfamid, iproplatina, lomustin, mafosfamid, mitolactol, mycofenolát, Nippom Kayaku NK-121, NCI NSC-264395, NCINSC-342215, oxaliplatina, Upjohn PCNU, prednimustin, Proter PTT-119, ranimustin, semustin, SmithKLine SK&F-101772, thiotepa, Yakult Honsha SN-22, spiromustine, Tanabe Seiyaku TA-077, tauromustin, temozolomid, teroxiron, tetraplatina a trimelamol.

V jednom provedení podle vynálezu mohou být některé alkylační látky použity ve způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu, ale nejsou to pouze ty, které jsou jako příklad uvedeny v tabulce č.7.

Tabulka č. 7: Alkylační látky

Sloučenina	Běžný název/Obchodní název	Společnost	Reference	Dávkování
platina, cyklobutandikarboxylato(2-)]-, (SP-4-2)- diamin[1,1-	carboplatina; Pareplatin®	Johnson Matthey	US 4657927 US4140707	360mg/m ² intravenózně první den každé čtyři týdny
carmustin, 1,3-bis(2-chlorethyl)-1-nitrosourea	BiCNU®	Ben Venue Laboratories, Inc.	JAMA1985; 253(11):1590- 1592	výhodně: 150 až 200 mg/m ² každých šest týdnů
	fosfát etoposidu	Bristol-Myers Squibb	US 4564675	
	thiotepa			
platina, diamindichlor-, (SP-4-2)- Dacarbazin	cisplatin; Platinol®-AQ DTIC Dome	Bristol-Myers Squibb Bayer	US 4177263	2 až 4,5 mg/kg/den po dobu 10 dní; 250 mg/m ² /den intravenózně po dobu 5 dní každé tři týdny
Ifosfamid	IFEX	Bristol-Meyers Squibb		4 – 5 g/m ² dávka jako samostatný bolus nebo 1,2 až 2 g/m ² intra- venózně po dobu 5 dní
cis-diamndichlorplatina	cyklofosfamid Platinol® Cisplatin®	Bristol-Meyers Squibb	US 4537883	20 mg/m ² intravenózně denně v pěti denním cyklu



Třetí rodina látek s antineoplastickým účinkem, která může být použita v kombinaci s vynálezem, zahrnuje antineoplastické látky typu antibiotik. Vhodné látky s antineoplastickým účinkem, které mohou být použity ve způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu typu antibiotik zahrnují, ale neomezují se na, Taiho 4181-A, aclarubicin, aktinomycin D, aktinoplanon, Erbamont ADR-456, deriváty aeroplysininu, Ajinomoto AN-201-II, Ajinomoto AN-3, Nippon Soda anisomyciny, anthracyklin, azino-mycin-A, bisucaberin, Bristol-Myers BL-6859, Bristol-Myers BL-25067, Bristol-Myers BL-25551, Bristol-Myers BL-26605, Bristol-Myers BL-27557, Bristol-Myers BL-28438, bleomycin sulfát, bryostatin-1, Taiho C-1027, kalichemycin, chromoximycin, dactinomycin, daunorubicin, Kyowa Hakko DC-102, Kyowa Hakko DC-79, Kyowa Hakko DC-88A, Kyowa Hakko DC-89-A1, Kyowa Hakko DC-92-B, ditrisarubicin B, Shionogi DOB-41, doxorubicin, doxorubicin-fibrinogen, elsamicin-A, epirubicin, erbstatin, esorubicin, esperamicin-A1, esperamicin-Alb, Erbamont FRAKCE-21954, Fujisawa FK-973, fostriecin, Fujisawa FR-900482, glidobactin, gregatin-A, grincamycin, herbimycin, idarubicin, illudins, kazusamycin, kesarirhodins, Kyowa Hakko KM-5539, Kirin Brewery KRN-8602, Kyowa Hakko KM-5432, Kyowa Hakko KM-5594, Kyowa Hakko KM-6149, American Cyanamid LL-D49194, Meiji Seika ME 2303, menogaril, mitomycin, mitoxantron, SmithKline M-TAG, neoeactin, Nippon Kayaku NK-313, Nippon Kayaku NKT-01, SRI International NSC-357704, oxalysin, oxaunomycin, peplomycin, pilatin, pirarubicin, porothramycin, pyrindamycin A, Tobishi RA-I, rapamycin, rhizoxin, rodorubicin, sibanomycin, siwenmycin, Sumitomo SM-5887, Snow Brand SN-706, Snow Brand SN-07, sorangicin-A, sparsomycin, SS Pharmaceutical SS-21020, SS Pharmaceutical SS-7313B, SS Pharmaceutical SS-9816B, steffimycin B, Taiho 4181-2, talisomycin, Takeda TAN-868A, terpentecin, thrazin, tricrozarin A, Upjohn U-73975, Kyowa Hakko UCN-10028A, Fujisawa WF-3405, Yoshitomi Y-25024 a zorubicin.

V jednom provedení podle vynálezu, některé protinádorové látky typu antibiotik, které mohou být použity ve způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu zahrnují, ale neomezují se na, látky uvedené v tabulce č.8, níže.

Tabulka č. 8: Protinádorové látky typu antibiotik

Sloučenina	Běžný název/Obchodní název	Společnost	Reference	Dávkování
4-hexenoová kyselina, 6-(1,3-dihydro-4-hydroxy-6-metoxy-7-methyl-3-oxo-5-isobenzofuranyl)-4-methyl-, morfolinylester, (E)-	mykofenolat mofetil	Roche	WO 91/19498	1 až 3 g/den
	mitoxantron		US 4310666	
	doxorubicin		US 3590028	
mitomycin a/nebo mitomycin-C	Mutamycin	Bristol Myers Squibb Oncology/Immunology		po plném hematologickém zotavení po jakémkoliv předchozí chemoterapii: 20 mg/m ² intravenózně jako samostatná dávka přes funkční intravenózní katetr

Čtvrtá rodina látek s antineoplastickým účinkem, která může být použita v kombinaci s vynálezem, zahrnuje syntetické nukleozidy. U některých syntetických nukleozidů bylo zjištěno, že vykazují protinádorovou aktivitu. Velice dobře známý derivát nukleozidu s silným protinádorovým účinkem je 5-fluorouracil (5-FU). 5-fluorouracil je klinicky využíván při léčbě maligních tumorů jako jsou, ale neomezují se na, karcinomy, sarkomy, rakovina kůže, rakovina trávicích orgánů a rakovina prsu. Nicméně 5-fluorouracil způsobuje vážné nepříznivé reakce, jako je nevolnost, alopecie, průjem, stomatitis, leukocytická trombocytopenie, anorexie, pigmentace a edem. Deriváty 5-fluorouracilu s protinádorovou aktivitou jsou popsány v patentové přihlášce US č. 4 336 381. Další deriváty 5-fluorouracilu jsou popsány v patentech uvedených v následující tabulce č. 9, zde uvedeny jednotlivě jako reference.

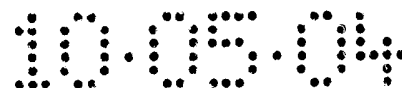
Tabulka č.9 Deriváty 5-fluorouracilu

JP 50-50383	JP 50-50384	JP 50-64281
JP 51-146482	JP 53-84981	

V patentové přihlášce US 4 000 137 je uvedeno, že produkty peroxidové oxidace inozinu, adenosinu nebo cytidinu s metanolem nebo etanolem vykazují aktivitu vůči lymfocytické leukémii. Cytosin arabinozid (zde označován také jako Cytarabin, araC a Cytosar) je nukleozidový analog deoxycytidinu, který byl poprvé syntetizován v roce 1950 a do klinické medicíny uveden v roce 1963. V současné době je to důležitý lék při léčbě akutní myeloidní leukémie. Aktivně také působí vůči akutní lymfocytické leukémii a s menším účinkem je použitelný při léčbě chronické myelocytické leukémie a non-Hodgkinsova lymfomu. Primární účinek araC je inhibice syntézy jaderné DNA. Handschumacher, R. and Cheng, Y., „Purine and Pyrimidine Antimetabolites“, Cancer Medicine, Chapter XV-1, 3rd Edition, Edited by J. Holland, et al., Lea and Febigol.

5-azacytidin je cytidinový analog, který se primárně používá při léčbě akutní myelocytické leukémie a myelodysplastického syndromu.

2-fluoradenosim-5'-fosfát (Fludara, také označován jako FaraA) je jedna z nejúčinnějších látek při léčbě chronické lymfocytické leukémie. Sloučenina působí tak, že inhibuje syntézu DNA. Působení na buňky látkou Fara-A je spojeno s akumulací buněk na rozhraní G1/S fáze a v S fázi; to znamená, že působí jako lék specifický vůči S fázi buněčného cyklu. Ve formě aktiv-



ního metabolitu FaraATP zpomaluje prodlužování DNA řetězce. Fara-A je také silný inhibitor ribonukleotid reduktázy, klíčového enzymu odpovědného za vznik dATP. 2-chlordeoxyadenosin je použitelný při B-buněčných neoplaziích menšího stupně, jako je chronická lymfocytická leukémie, non-Hodgkinsův lymfom a vlasatobuněčná leukémie. Spektrum aktivity této sloučeniny je podobné jako spektrum aktivity přípravku Fludara. Sloučenina inhibuje DNA syntézu v rostoucích buňkách a inhibuje DNA reparační mechanismy u klidových buněk.

Pátá rodina látek s antineoplastickým účinkem, která může být použita v kombinaci s vynálezem, zahrnuje antineoplastické látky rozličných typů, které zahrnují, ale neomezují se na, alfa-karoten, alfa-difluormethyl-argini, acitretin, Biotec AD-5, Kyorin AHC-52, alstonin, amonafid, amfethinil, amsacrin, Angiosta, ankinomycin, anti-neoplaston A10, antineoplaston A2, antineoplaston A3, antineoplaston A5, antineoplaston AS2-1, Henkel APD, aphidicolin glycinát, asparagináza, Avarol, baccharin, batracyklin, benfluor, benzotript, Ipsen-Beaufour BIM-23015, bisantren, Bristo-Myers BMY-40481, Vestar boron-10, bromfosfamid, Wellcome BW-502, Wellcome BW-773, uhličitan vápenatý, Calcet, Calci-Chew, Calci-Mix, tablety uhličitanu vápenatého Roxane, caracemid, carmethizol hydrochlorid, Ajinomoto CDAF, chlorsulfachinoxalon. Chemes CHX-2053, Chemex CHX-100, Warner-Lambert CI-921, Warner-Lambert CI-937, Warner-Lambert CI-941, Warner-Lambert CI-958, clafenuur, claviridenon, ICN sloučenina 1259, ICN sloučenina 4711, Contracan, Cell Pathways CP-461, Yakult Honsha CPT-11, cristanol, curaderm, cytochalasin B, cytarabin, cytoctin, Merz D-609, DABIS maleát, dakarbazin, datelliptinium, DFMO, didemnin-B, eter dihaematoporfyrinu, dihydrolenperon, dinalin, distamycin, Toyo Pharmar DM-341, Toyo Pharmar DM-75, Daiichi Seiyaku DN-9693, docetaxel, Encore Pharmaceuticals E7869, elliprabin, elliptinium acetát, Tsumura EPMTc, ergotamin, etopozid, etretinát, Eulexin®, Cell Pathways Exisulind® (sulindac sulfon nebo CP-246), fenretinid, Merck Research Labs Finasterid, Florical, Fujisawa FR-57704, gallium nitrát, gemcitabin, genkwadaphnin, Gerimed, Chugai GLA-43, Glaxo GR-63178, grifolan NMF-5N, hexadecylfosfocholin, Green Cross HO-221, homoharringtonin, hydroxyurea, BTG ICRF-187, ilmofozin, irinotecan, isoglutamin, isotretinoin, Otsuka JI-36, Ramot K-477, ketoconazol, Otsuka K-76COONa, Kureha Chemical K-AM, MECT Corp KI-8110, American Cyanamid L-623, leucovorin, levamisol, leukoregulin, lonidamin, Lundbeck LU-23-112, Lilly LY-186641, Materna, NCI (US) MAP, marycin, Merrel Dow MDL-27048, Medco MEDR-340, megestrol, merbaron, deriváty merocyaninu, methylanilinoakridin, Molecular Genetics MGI-136, minactivin, mitonafid, mitochidon, Monocal, mopidamol, mortretinid, Zenyaku Kogyo MST-16, Mylanta, N-(retinoyl)aminokyseliny, Nilandron; Nisshin Flour Milling N-021, N-acetylované dehydroalaniny, nafazatrom, Taisho NCU-190, tablety Nephro-Calci, deriváty nocodazolu, Normosang,

NCI NSC-145813, NCI NSC-361456, NCI NSC-604782, NCI NSC-95580, octreotid, Ono ONO-112, ochizanocin, Akzo ORG-10172, paclitaxel, pancratistatin, pazelliptin, Warner-Lambert PD-111707, Warner-Lambert PD-115934, Warner Lambert PD-13141, Pirre Fabre PE-1001, ICRT peptid D, piroxantron, polyhaematoporfyrin, kyselina polypreová, Efamol porfyrin, probiman, procarbazin, proglumid, Invitron proteaze nexin,I, Tobishi RA-700, razoxan, retinoidy, Encore pharmaceuticals R-flurbiprofen, Sandostatin; Sapporo Breweries RBS, restrictin-P, retelliptin, kyselina retinoová, Rhone-Poulenc ROZPUSTÍ SE -49532, Rhone Poulenc ROZPUSTÍ SE -56976, Schering Plough SC-57050, Schering Plough SC-57068, selen (seleničitan a selenomethionin), SmithKline SK&F-104864, Sumitomo SM-108, Kuraray SMANCS, SeaPharm SP-10094, spatol, deriváty spirocyklopropanu, spirogermanium, Unimed, SS Pharmaceutical SS-554, strypoldinon, Stypoldion, Suntory SUN 0237, Suntory SUN 2071, Sugen SU-101, Sugen SU-5416, Sugen SU-6668, sulindac, sulindac sulfon, superoxid dismutáza, Toyama T-506, Toyama T-680, taxol, Teijin TEI-030, teniposid, thaliblastin, Eastman Kodak TJB-29, tokotrienol, Topostin, Teijin TT-82, Kyowa Hakko UCN-01, Kyowa Hakko UCN-1028, ukrain, Eastman Kodak USB-006, sulfát vinblastinu, vinkristin, vindesin, vinestramid, vinorelbin, vintriptol, vinzolidin, withanolidy, Yamanouchi YM-534, Zileuton, kyselina ursodeoxycholová a Zanosar.

V jednom provedení, některé protinádorové látky rozličného typu, které mohou být použity ve způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu, zahrnují, ale neomezují se na látky uvedené v tabulce č.10, níže.

Tabulka č.10: Protinádorové látky různého typu

Sloučenina	Běžný název/Obchodní název	Společnost	Reference	Dávkování
flutamid; (trifluormethyl)fenylpropanamid	Eulexin® 2-methyl-N-(4-nitro-3-(trifluormethyl)fenyl)propanamid	Schering Corp		750 mg/den ve 3 dávkách po 8 hodinách
	Ketoconazole		US 4144346	
	leucovorin		US 4148999	
	levamisol		GB 11/20406	
	megestrol		US 4696949	
	paclitaxel		US 5641803	
Nilutamid (trifluormethyl)fenyl 3-(4-nitro 3-imidazolindion	Nilandron	Hoechst Roussel Marion		Celková denní dávka 300 mg po dobu 30 dní, poté 3 tablety (50mg každá) jednou denně, aby celková denní dávka byla 150 mg
	vinorelbin		EP 0010458	
	vinblastin			
	vincristin			
Ocreotid acetát L-cysteinylo-L-fenylalanyl-D-tryptofyl-L-lysyl-L-threonyl-NSAID-(2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl)-, cyklický disulfid; (R-(R*, R*)) acetát sůl				50-300µg tid. Karcinoidy: 100- 600 µg/den (průměr = 300µg/den) Vipomy: 200-300 µg během prvních dvou týdnů terapie
streptozocin Streptozocin 2-deoxy-2-(((methylnitrosamino)karbonyl)amino)-alfa(beta)-D-glukopyranosa	Zanosar	Pharmacia & Upjohn		Intravenózně 1000 mg/m ² povrchu těla týdně po dobu dvou týdnů
selen			EP 804927	
L-selenomethionin	Aces®	J.R. Carldon Laboratories		

uhličitan vápenatý		
sulindac sulfon	Exisuland®	US 5858694
kyselina ursodeoxycholová		US 5843929
	Cell Pathways CP-461	

Další látky s antineoplastickým účinkem, které mohou být použity ve způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu zahrnují, ale neomezují se na, látky, které jsou popsány v jednotlivých patentových přihláškách uvedených v tabulce č.11, každá z nich je zde uvedena jako reference.

Tabulka č. 11 Antineoplastické látky

EP 0296749	EP 0882734	EP 00253738	GB 02/135425
WO 09/832762	EP 0236940	US 5338732	US 4418068
US 4692434	US 5464826	US 5061793	EP 0702961
EP 0702961	EP 0702962	EP 0095875	EP 0010458
EP 0321122	US 5041424	JP 60019790	WO 09/512606
US 4,808614	US 4526988	CA 2128644	US 5455270
WO 99/25344	WO 96/27014	US 5695966	DE 19547958
WO 95/16693	WO 82/03395	US 5789000	US 5902610
EP 189990	US 4500711	FR 24/74032	US 5925699
WO 99/25344	US 4537883	US 4808614	US 5464826
US 5366734	US 4767628	US 4100274	US 4584305
US 4336381	JP 5050383	JP 5050384	JP 5064281
JP 51146482	JP 5384981	US 5472949	US 5455270
US 4140704	US 4537883	US 4814470	US 3590028
US 4564675	US 4526988	US 4100274	US 4604463
US 4144346	US 4749713	US 4148999	GB 11/20406
US 4696949	US 4310666	US 5641803	US 4418068
US 5 004758	EP 0095875	EP 0010458	US 4935437
US 4.278689	US 4820738	US 4413141	US 5843917
US 5 858694	US 4330559	US 5851537	US 4499072
US 5 217886	WO 98/25603	WO 98/14188	

Tabulka č. 13 zahrnuje ilustrativní příklady středních dávek pro vybrané látky s protinádorovým účinkem, které mohou být použity podle vynálezu. Mělo by být uvedeno, že specifický dávkový režim chemoterapeutických látek uvedených níže závisí na zvažení dávky

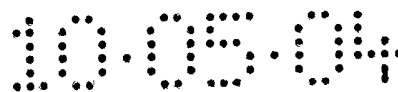
vzhledem k množství faktorů, mezi které patří typ neoplazie, stadium neoplazie, věk, hmotnost, pohlaví a zdravotní stav pacienta, způsob podávání, ledvinové a jaterní funkce pacienta a konkrétní používaná kombinace.

Tabulka č. 13 : Střední dávky vybraných látek s protinádorovým účinkem

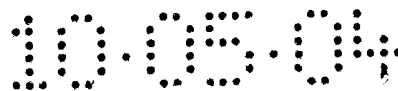
Název chemoterapeutické látky	Střední dávka
asparagináza	10 000 jednotek
bleomycin sulfát	15 jednotek
karboplatina	50 – 450 mg
carmustin	100 mg
cisplatina	10 – 50 mg
cladribin	10 mg
cyklofosfamid (lyofilizovaný)	100 mg – 2g
cyklofosfamid (nelyofilizovaný)	100 mg – 2 g
cytarabin (lyofilizovaný prášek)	100 mg – 2 g
dacarbazin	100 – 200 mgg
dactinmycin	0,5 mg
daunorubicin	20 mg
diethylstilbestrol	250 mg
doxorubicin	10 – 150 mg
etidronát	300 mg
etoposid	100 mg
floxuridin	500 mg
fludarabin fosfát	50 mg
fluorouracil	500 mg – 5 g
goserelin	3,6 mg
granisetron hydrochlorid	1 mg
idarubicin	5 – 10 mg
ifosfamid	1 – 3 g
leucovorin vápenatý	20 – 350 mg
leuprolid	3,75 – 7,5 mg
mechlorethamin	10 mg

Medroxyprogesteron	1g
Melphalan	50 mg
Metotrexát	20 mg – 1 g
Mitomycin	5 – 40 mg
Mitoxantron	20 – 30 mg
Ondansetron hydrochlorid	40 mg
Paclitaxel	30 mg
Pamidronát disodný	30 – 90 mg
Pegaspargáza	750 jednotek
Plicamycin	2 500 μ g
Streptozocin	1 g
Thiotepa	15 mg
Teniposid	50 mg
Vinblastin	10 mg
Vinkristin	1 – 5 mg
Aldesleukin	22.10 ⁶ jednotek
Epoetin alfa	2 000 – 10 000 jednotek
filgrastim	300 – 480 μ g
imunoglobulin	500 mg – 10 g
interferon alfa-2a	3 – 36 .10 ⁶ jednotek
interferon alfa-2b	3 – 50 .10 ⁶ jednotek
levamisol	50 mg
octreotid	1000 – 5000 μ g
sargramostim	250 – 500 μ g

Anastrozol použitý v terapeutických způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu může být připraven způsobem popsaným v patentové přihlášce U.S. patent č. 4 935 437. Capecitabin použitý v terapeutických způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu může být připraven způsobem popsaným v patentové přihlášce U.S. patent č. 5 472 949. Karboplatina použitá v terapeutických způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu může být připravena způsobem popsaným v patentové přihlášce U.S. patent č. 5 455 270. Cisplatina použitá v terapeutických způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu může být připravena



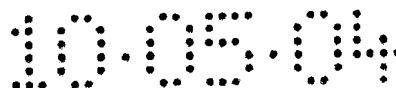
způsobem popsaným v patentové přihlášce U.S. patent č. 4 140 704. Cyklofosfamid použitý v terapeutických způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu může být připraven způsobem popsaným v patentové přihlášce U.S. patent č. 4 537 883. Eflornitin (DFMO) použitý v terapeutických způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu může být připraven způsobem popsaným v patentové přihlášce U.S. patent č. 4 413 141. Docetaxel použitý v terapeutických způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu může být připraven způsobem popsaným v patentové přihlášce U.S. patent č. 4 814 470. Doxorubicin použitý v terapeutických způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu může být připraven způsobem popsaným v patentové přihlášce U.S. patent č. 3 590 028. Etoposid použitý v terapeutických způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu může být připraven způsobem popsaným v patentové přihlášce U.S. patent č. 4 564 675. Fluorouracil použitý v terapeutických způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu může být připraven způsobem popsaným v patentové přihlášce U.S. patent č. 4 336 381. Gemcitabin použitý v terapeutických způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu může být připraven způsobem popsaným v patentové přihlášce U.S. patent č. 4 526 988. Goserelin použitý v terapeutických způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu může být připraven způsobem popsaným v patentové přihlášce U.S. patent č. 4 100 274. Irinotecan použitý v terapeutických způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu může být připraven způsobem popsaným v patentové přihlášce U.S. patent č. 4 604 463. Ketoconazol použitý v terapeutických způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu může být připraven způsobem popsaným v patentové přihlášce U.S. patent č. 4 144 346. Letrozol použitý v terapeutických způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu může být připraven způsobem popsaným v patentové přihlášce U.S. patent č. 4 749 713. Leucovorin použitý v terapeutických způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu může být připraven způsobem popsaným v patentové přihlášce U.S. patent č. 4 148 999. Levimasol použitý v terapeutických způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu může být připraven způsobem popsaným v patentové přihlášce GB 11/20,406. Megestrol použitý v terapeutických způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu může být připraven způsobem popsaným v patentové přihlášce U.S. patent č. 4 696 949. Mitoxantron použitý v terapeutických způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu může být připraven způsobem popsaným v patentové přihlášce U.S. patent č. 4 310 666. Paclitaxel použitý v terapeutických způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu může být připraven způsobem popsaným v patentové přihlášce U.S. patent č. 5 641 803. Kyselina retinová použitá v terapeutických způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu může být připravena způsobem popsaným



v patentové přihlášce U.S. patent č. 4 843 096. Tamoxifen použitý v terapeutických způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu může být připraven způsobem popsáným v patentové přihlášce U.S. patent č. 4 418 068. Topotecan použitý v terapeutických způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu může být připraven způsobem popsáným v patentové přihlášce U.S. patent č. 5 004 758. Toremifen použitý v terapeutických způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu může být připraven způsobem popsáným v patentové přihlášce EP 095 875. Vinorelbin použitý v terapeutických způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu může být připraven způsobem popsáným v patentové přihlášce EP 010 458. Sulindac sulfon použitý v terapeutických způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu může být připraven způsobem popsáným v patentové přihlášce U.S. patent č. 5 858 694. Selen (selenomethionin) použitý v terapeutických způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu může být připraven způsobem popsáným v patentové přihlášce EP 08/04 927. Kyselina ursodeoxycholová použitá v terapeutických způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu může být připravena způsobem popsáným v patentové přihlášce WO 97/34 608. Kyselina ursodeoxycholová může být také připravena způsobem popsáným v patentové přihlášce EP 05/99 282. A také může být kyselina ursodeoxycholová připravena způsobem popsáným v patentové přihlášce U.S. patent č. 5 843 929.

V dalším provedení látky s antineoplastickým účinkem, které mohou být použity ve způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu, zahrnují anastrozol, uhličitan vápenatý, capecitabin, karboplatinu, cisplatinu, Cell Pathways CP-461, cyklofosfamid, docetaxel, doxorubicin, etoposid, Exisulind®, fluorouracil (5-FU), fluoxymestrin, gemcitabin, goserelin, irinotecan, ketoconazol, letrozol, leucovorin, levamisol, megestrol, mitoxantron, paclitaxel, raloxifen, kyselinu retinovou, tamoxifen, thiotepa, topotecan, toremifen, vinorelbin, vinblastin, vincristin, selen (selenomethionin), kyselina ursodeoxycholovou, sulindac sulfon a eflornithin (DFMO).

Termín „taxany“ označuje rodinu diterpenových alkaloidů obsahujících specifickou osmi (8) člennou kruhovou „taxanovou“ strukturu. Taxany, jako je paclitaxel, zabraňují normálnímu odbourávání mikrotubulů po dělení buňky, které přitahují a tak oddělují nově duplikované chromozómové páry na opačné strany buňky před vlastním buněčným dělením. U karcinomových buněk, které se dělí rychleji, terapie založená na taxanech způsobuje, že se mikrotubuly akumuluji, a to zabraňuje dalšímu buněčnému dělení karcinomové buňky. Terapie založená na taxanech ovlivňuje také další buněčné procesy závislé na mikrotubulech, jako je buněčná motilita, buněčný tvar a intracelulární transport. Mezi hlavní nepříznivé vedlejší účinky spojené s terapií založenou na taxanech patří ovlivnění srdeční činnosti, neurotoxicita, hematologická toxicita a hypersenzitivní reakce. (viz. Exp. Opin. Thera. Patents (1998) 8 (5), zde zahrnuto jako reference).



Specifické nepříznivé vedlejší účinky zahrnují neutropenii, alopecii, bradykardii, poruchy přenosu srdečního vzruchu (cardiac conduction defects), akutní hypersenzitivní reakce, neuropathii, mucositis, dermatitidy, akumulaci extravaskulární tekutiny, arthralgie a myalgie. Přesto, že jsou vyvíjeny různé léčebné režimy za účelem minimalizace vedlejších účinků terapie založené na taxanech, zůstávají u taxanových terapií nepříznivé vedlejší účinky omezujícím faktorem.

Nedávno bylo ukázáno v podmínkách in vitro, že u buněk, které byly vystaveny působení taxanů je zvýšená exprese COX-2. Zvýšené hladiny exprese COX-2 jsou asociovány se zánětem a vznikem dalších vedlejších účinků odvozených od prostaglandinů produkovaných COX-2. Na základě těchto zjištění se předpokládá, že podávání látek selektivně inhibujících COX-2 společně s taxanovou terapií sníží zánětlivé procesy a další vedlejší účinky spojené s prostaglandiny produkovanými COX-2 při taxanové terapii. Předpokládá se, že přídavek látky inhibující DNA topoizomerázu I dále vylepší možnost výběru terapie pro léčbu, prevenci nebo snížení rizika vzniku neoplastických onemocnění.

Pro taxanové deriváty bylo zjištěno, že jsou vhodné při léčbě rezistentních karcinomů ovaríí, močových cest, prsu, melanomů, nemalobuněčných karcinomů plic, karcinomů žaludku a střeva, spinocelulárních karcinomů hlavy a krku, lymfoblastických a myeloblastických leukemií a karcinomu jícnu.

Paclitaxel je obvykle podáván v dávce 15 – 420 mg/m² ve formě infúze po dobu 6 až 24 hodin. V případě karcinomu ledvinových buněk, nemalobuněčného karcinomu plic, spinocelulárního karcinomu hlavy a krku, karcinomu jícnu a karcinomu prsu je paclitaxel obvykle podáván v dávce 250 mg/m² ve formě infúze po dobu 24 hod každé 3 týdny. Pro rezistentní karcinomy ovaríí je paclitaxel obvykle podáván ve zvyšujících se dávkách začínajících na 110 mg/m². Docetaxel je obvykle podáván v dávce 60 až 100 mg/m² intravenózně po dobu jedné hodiny každé tři týdny. Nicméně by mělo být zmíněno, že specifický dávkový režim závisí na dávkových předpokladech založených na množství faktorů jako je typ neoplazie, stádium neoplazie, věk, hmotnost, pohlaví a zdravotní stav pacienta, způsob podávání, ledvinové a jaterní funkce pacienta a jednotlivé použité látky a jejich kombinace.

V jednom provedení je paclitaxel použitý ve způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu v kombinaci s látkou selektivně inhibující COX-2, látkou inhibující DNA topoizomerázu I a v kombinaci s cisplatinou, cyklofosfamidem nebo doxorubicinem pro léčbu karcinomu prsu. V dalším provedení je paclitaxel použitý v kombinaci s látkou selektivně inhibující COX-2, látkou inhibující DNA topoizomerázu I a v kombinaci s cisplatinou nebo karboplatinou a ifosfamidem pro léčbu karcinomu ovaríí.

V dalším provedení je docetaxal použitý ve způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu v kombinaci s látkou selektivně inhibující COX-2, látkou inhibující DNA topoizomera-
rázu I a v kombinaci s cisplatinou, cyklofosfamidem nebo doxorubicinem pro léčbu karcinomu
prsu a karcinomu ovarií a pro pacienty s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem
prsu, který se vyvinul v průběhu terapie založené na antracyklinech.

Následující reference uvedené v tabulce č. 14, zde jednotlivě uvedené jako reference, popi-
sují různé taxany a taxanové deriváty vhodné pro použití ve způsobech, kombinacích a kompozi-
cích podle vynálezu a procesech pro jejich výrobu.

Tabulka č. 14: Taxany a deriváty taxanů

EP 694539	EP 683232	EP 639577	EP 627418
EP 604910	EP 797988	EP 727492	EP 767786
EP 767376	US 5886026	US 5880131	US 5879929
US 5871979	US 5869680	US 5871979	US 5854278
US 5840930	US 5840748	US 5827831	US 5824701
US 5821363	US 5821263	US 5811292	US 5808113
US 5808102	US 5807888	US 5780653	US 5773461
US 5770745	US 5767282	US 5763628	US 5760252



US 5760251	US 5756776	US 5750737	US 5744592
US 5739362	US 5728850	US 5728725	US 5723634
US 5721268	US 5717115	US 5716981	US 5714513
US 5710287	US 5705508	US 5703247	US 5703117
US 5700669	US 5693666	US 5688977	US 5684175
US 5683715	US 5679807	US 5677462	US 5675025
US 5670673	US 5654448	US 5654447	US 5646176
US 5637732	US 5637484	US 5635531	US 5631278
US 5629433	US 5622986	US 5618952	US 5616740
US 5616739	US 5614645	US 5614549	US 5608102
US 5599820	US 5594157	US 5587489	US 5580899
US 5574156	US 5567614	US 5565478	US 5560872
US 5556878	US 5547981	US 5539103	US 5532363
US 5530020	US 5508447	US 5489601	US 5484809
US 5475011	US 5473055	US 5470866	US 5466834
US 5449790	US 5442065	US 5440056	US 5430160
US 5412116	US 5412092	US 5411984	US 5407816
US 5407674	US 5405972	US 5399726	US 5395850
US 5384399	US 5380916	US 5380751	US 5367086
US 5356928	US 5356927	US 5352806	US 5350866
US 5344775	US 5338872	US 5336785	US 5319112
US 5296506	US 5294737	US 5294637	US 5284865
US 5284864	US 5283253	US 5279949	US 5274137
US 5274124	US 5272171	US 5254703	US 5254580
US 5250683	US 5243045	US 5229526	US 5227400
US 5200534	US 5194635	US 5175,315	US 5136060
US 5015744	WO 98/38862	WO 95/24402	WO 93/21173
EP 681574	EP 681575	EP 568203	EP 642503
EP 667772	EP 668762	EP 679082	EP 681573
EP 688212	EP 690712	EP 690853	EP 710223

EP 534708	EP 534709	EP 605638	EP 669918
EP 855909	EP 605638	EP 428376	EP 428376
EP 534707	EP 605637	EP 679156	EP 689436
EP 690867	EP 605637	EP 690867	EP 687260
EP 690711	EP 400971	EP 690711	EP 400971
EP 690711	EP 884314	EP 568203	EP 534706
EP 428376	EP 534707	EP 400971	EP 669918
EP 605637	US 5015744	US 5175315	US 5243045
US 5283253	US 5250683	US 5254703	US 5274124
US 5284864	US 5284865	US 5350866	US 5227400
US 5229526	US 4876399	US 5136060	US 5336785
US 5710287	US 5714513	US 5717115	US 5721268
US 5723634	US 5728725	US 5728850	US 5739362
US 5760219	US 5760252	US 5384399	US 5399726
US 5405972	US 5430160	US 5466834	US 5489601
US 5532363	US 5539103	US 5574156	US 5587489
US 5618952	US 5637732	US 5654447	US 4942184
US 5059699	US 5157149	US 5202488	US 5750736
US 5202488	US 5549830	US 5281727	US 5019504
US 4857653	US 4924011	US 5733388	US 5696153
WO 93/06093	WO 93/06094	WO 94/10996	WO 9/10997
WO 94/11362	WO 94/15599	WO 94/15929	WO 94/17050
WO 94/17051	WO 94/17052	WO 94/20088	WO 94/20485
WO 94/21250	WO 94/21251	WO 94/21252	WO 94/21623
WO 94/21651	WO 95/03265	WO 97/09979	WO 97/42181
WO 99/08986	WO 99/09021	WO 93/06079	US 5202448
US 5019504	US 4857653	US 4924011	WO 97/15571
WO 96/38138	US 5489589	EP 781778	WO 96/11683
EP 639577	EP 747385	US 5422364	WO 95/11020

EP 747372	WO 96/36622	US 5599820	WO 97/10234
WO 96/21658	WO 97/23472	US 5550261	WO 95/20582
WO 97/28156	WO 96/14309	WO 97/32587	WO 96/28435
WO 96/03394	WO 95/25728	WO 94/29288	WO 96/00724
WO 95/02400	EP 694539	WO 95/24402	WO 93/10121
WO 97/19086	WO 97/20835	WO 96/14745	WO 96/36335

U.S. patent č. 5 019 504 popisuje izolaci paclitaxelu a příbuzných alkaloidů z kultivovaných buněk *Taxus brevifolia*. U.S. patent č. 5 675 025 popisuje metody syntézy přípravku Taxol®, analogů přípravku Taxol® a meziproductů odvozených od baccatin III. U.S. patent č. 5 202 488 popisuje konverzi částečně přečištěné směsi taxanů na baccatin III. U.S. patent č. 5 869 680 popisuje proces přípravy taxanových derivátů. U.S. patent č. 5 856 532 popisuje proces přípravy produktu Taxol®. U.S. patent č. 5 750 737 popisuje způsoby syntézy paclitaxelu. U.S. patent č. 6 688 977 popisuje způsoby syntézy docetaxelu. U.S. patent č. 5 677 462 popisuje proces přípravy taxanových derivátů. U.S. patent č. 5 594 157 popisuje proces výroby derivátů přípravku Taxol®.

Některé taxany a deriváty taxanů, které mohou být použity ve způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu jsou popsány v patentových přihláškách uvedených v tabulce č. 15 a jsou zde jednotlivě uvedeny jako reference.

Tabulka č. 15: Některé výhodné taxany a deriváty taxanů

US 5015744	US 5136060	US 5175315	US 5200534
US 5194635	US 5227400	US 4924012	US 5641803
US 5059699	US 5157049	US 4942184	US 4960790
US 5202488	US 5675025	US 5688977	US 5750736
US 5684175	US 5019504	US 4814470	WO 95/01969

Termín „retinoidy“ označuje sloučeniny, které jsou přírodními nebo syntetickými analogy retinolu (vitamin A). Retinoidy se váží k jednomu nebo více receptorům kyseliny retinové a tak

spouští rozmanité procesy jako je reprodukce, vývoj, tvorba kostí, buněčná proliferace a diferenciace, apoptóza, hematopoéza, imunitní funkce a vidění. Retinoidy jsou nezbytné pro udržování normální diferenciace a proliferace v podstatě všech buněk, bylo ukázáno, že způsobují zvrácení/supresi karcinogeneze u množství experimentálních modelů rakoviny jak *in vitro* tak *in vivo* (viz. Moon et al., Ch. 14 Retinoids and cancer. *In The Retinoids*, Vol. 2. Academic Press, Inc. 1984). V práci Roberts et al. Cellular biology and biochemistry of the retinoids. *In The Retinoids*, Vol. 2. Academic press, Inc. 1984, zde uvedeno jako reference, je ukázáno, že vesanoid (tretinoid trans etinová kyselina) je doporučován pro indukci remise u pacientů s akutní promyelotickou leukémií (APL).

Popis syntézy retinových sloučenin, zde uveden jako reference, je uveden v práci Dawson MI and Hobbs PD. The synthetic chemistry of retinoids: in *The retinoids*, 2nd edition. MB Sporn, AB Roberts, and DS Goodman (eds.). New York: Raven Press, 1994, pp. 5- 178.

Lingen et al. popisuje použití retinové kyseliny a interferonu alfa vůči spinocelulárnímu karcinomu hlavy a krku (Lingen, MW et al., Retinoic acid and interferon alfa act synergistically as antiangiogenic and antitumor agents against human head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Research* 58 (23) 5551-5558 (1998), zde uvedeno jako reference).

Iurlaro et al. popisuje použití interferonu beta a 13-cis retinové kyseliny při inhibici angiogeneze. (Iurlaro, M et al., Beta interferon inhibits HIV-1 Tat induced angiogenesis: synergism with 13-cis retinoic acid. *European Journal of Cancer* 34 (4) 570-576 (1998), zde uvedeno jako reference).

Majewski et al. popisuje funkci vitamínu D3 a retinoidů při inhibici tumorovou buňkou indukované angiogeneze. (Majewski, S et al., Vitamin D3 is a potent inhibitor of tumor cell-induced angiogenesis. *J. Invest. Dermatology. Symposium Proceedings*, 1(1), 97-101 (1996), zde uvedeno jako reference).

Majewski et al. popisuje roli retinoidů a dalších faktorů v tumorové angiogenezi. (Majewski, S et al., Role of cytokines, retinoids and other factors in tumor angiogenesis. *Central-European Journal of Immunology* 21 (4) 281-289 (1996), zde uvedeno jako reference).

Bollag popisuje funkci retinoidů a alfa interferonu při prevenci a léčbě neoplastických onemocnění. (Bollag W. retinoids and alpha-interferon in the prevention and treatment of preneoplastic and neoplastic diseases. *Chemotherapie Journal*, (Suppl) 5 (10) 55-64 (1996), zde uvedeno jako reference).

Bigg, HF et al. popisuje funkci all-trans retinové kyseliny s bazickým růstovým faktorem fibroblastů (basic fibroblast growth factor) a epidermálním růstovým faktorem (epidermal growth factor) při stimulaci tkáňového inhibitoru metaloproteináz fibroblastů. (Bigg, HF et al.,

All-trans-retinoic acid interacts synergistically with basic fibroblast growth factor and epidermal growth factor to stimulate the production of tissue inhibitor of metalloproteinases from fibroblasts. Arch. Biochem. Biophys. 319 (1) 74-83 (1995), zde uvedeno jako reference.

Nevyčerpávající příklady retinoidů, které mohou být použity ve způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu jsou uvedeny v tabulce č. 16, níže.

Tabulka č. 16: Retinoidy

Sloučenina	Běžný název/Obchodní název	Společnost	Reference	Dávkování
CD-271	Adapalin		EP 199636	
Tretinoin trans-retinová kyselina	Vesanoid	Roche Holdings		45 mg/m ² /den jako dvě stejnoměrně rozdělené dávky až do dosažení kompletní remise
2,4,6,8-nonatetraenoová kyselina, 9-(4-metoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-, ethyl ester, (all-E)-	etretinát isoretretin; Ro-10-9359; Ro-13-7652; Tegison; Tigason	Roche Holdings	US 4 215 215	0,25 – 1,5 mg/kg/den
retinová kyselina, 13-cis-	isoretinoin Accutane; Isotrex; Ro-4-3780; Roaccutan; Roacutane	Roche Holdings	US 484 3096	0,5 – 2 mg/kg/den
	Roche Ro-40-0655	Roche Holdings		
	Roche Ro-25-6760	Roche Holdings		
	Roche Ro-25-9022	Roche Holdings		
	Roche Ro-25-9716	Roche Holdings		
benzoová kyselina, 4-[[3,5-bis(trimethylsilyl)benzoyl]amino]-retinamid, N-(4-hydroxyfenyl)-	TAC-101	Taiho Pharmaceutical		
	fenretinid 4-HPR; HPR; McN-R-1967			50 – 400 mg/kg/den
(2E, 4E, 6E)-7-(3,5-di-terc-butylfenyl)-3-methylokta-2,4,6-trienoová kyselina	LGD-1550; ALRT-1550; ALRT-550; LG-1550	Ligand Pharmaceu-ticas; Allergan USA		20 – 400 µg/m ² /den podáváno jako jedna denní orální dávka
	Molecular Design MDI-101		US 4 885 311	
	Molecular Design MCI-403		US 4 677 120	
benzoová kyselina, 4-(1-(5,6,7,8-tetrahydro-3,5,5,8,8-pentamethyl-2-naftalenyl)etenyl)-	bexaroten LG-1064; LG-1069; LGD-1069; Targretin; targretin Oral; Targretin Topical Gel		WO 94/15901	
benzoová kyselina, 4-(1-(5,6,7,8-tetrahydro-3,5,8,8-pentamethyl-2-naftalenyl)etenyl)-	bexarotene, soft gel bexaroten, Ligand; bexaroten	R P Scherer		

(2E, 4E)-3-methyl-5-[3-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)-thiofen-2-yl]-penta-2,4-dienoová kyselina				WO 96/05165	
	SR-11262 F	Hoffmann-La Roche Ltd.			
	BMS-181162	Bristol Squibb	Myers	EP 476682	
N-(4-hydroxyfenyl)retinamid	IIT research Institute			Cancer Re- search 1339-1346 (1979)	
	AGN-193174	Allergan USA		WO 96/33716	

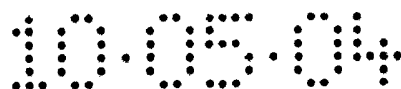
100504

Následující výčet patentových odkazů v tabulce č.17, zde uvedené jako reference, popisují různé retinoidy a deriváty retinoidů vhodné pro použití ve způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu a postupy jejich výroby.

Tabulka č.17: Retinoidy

US 4215215	US 4885311	US 4677120	US 4105681
US 5260059	US 4503035	US 5827836	US 3878202
US 4843096	WO 96/05165	WO 97/34869	WO 97/49704
EP 19/9636	WO 96/33716	WO 97/24116	WO 97/09297
WO 98/36742	WO 97/25969	WO 96/11686	WO 94/15901
WO 97/24116	CH 61/6134	DE 2854354	EP 579915
US 5547947	EP 552624	EP 728742	EP 331983
EP 476682			

V jednom provedení retinoidy, které mohou být použity v kombinovaných způsobech a kompozicích podle vynálezu, zahrnují Accutan; Adapalen; Allergan AGN-193174; Allergan AGN-193676; Allergan AGN-193836; Allergan AGN-193109; Aronex AR-623; BMS-181162; Galderma CD-437; Eisai ER-34617; Etrinát; Fenretinid; Ligand LGD-1550; lexacalcitol; Maxia Pharmaceuticals MX-781; mofaroten; Molecular Design MDI-101; Molecular Design MDI-301; Molecular Design MDI-403; Motretinid; Eisai 4-(2-[5-(4-methyl-7-ethylbenzofuran-2-yl)pyrolyl])benzoová kyselina; Johnson & Johnson N-[4-[2-ethyl-1-(1H-imidazol-1-yl)butyl]fenyl]-2-benzothiazolamin; Soriatan; Roche SR-11262; Tocoretinat; Advanced Polymer Systems trans-retinoic acid; UAB Research Foundation UAB-8; Tazorac; TopiCare; Taiho TAC-101; a Vesanoid.



Mezi inhibitory cGMP fosfodiesterázy patří například sulindac sulfon (Exisuland[®]) a CP-461, jsou to induktory apoptózy a nepůsobí jako inhibitory cyklooxygenázové dráhy. Inhibitory cGMP fosfodiesteráz zvyšují hladinu apoptózy v tumorových buňkách bez zastavení buněčného cyklu normálního buněčného dělení nebo změny exprese genu p53 v buňce.

Ornithin dekarboxyláza je klíčový enzym při syntéze polyaminů, která je u většiny tumorových buněk a premaligních lezí zvýšená. Indukce buněčného růstu a proliferace je asociována s dramatickým zvýšením hladiny aktivity ornithin dekarboxylázy a následné syntézy polyaminů. Navíc, blokování syntézy polyaminů zpomaluje nebo zastavuje růst transformovaných buněk. U polyaminů se předpokládá, že hrají při růstu tumoru klíčovou roli. Silným inhibitorem ornithin dekarboxylázy je difluormethylornitin (DFMO), u kterého bylo prokázáno, že inhibuje vznik rakovinného onemocnění indukovaného karcinogenem v mnoha hlodavčích(rodent) modelech (Meyskens et al. Development of Difluormethylornitin (DFMO) as a chemoprevention agent. Clin. Cancer. Res. 1999 May, 5(%):945-951, zde uvedeno jako reference) DFMO je také známý jako 2-difluormethyl-2,5-diaminopentanová kyselina nebo 2-difluormethyl-2,5-diaminovalerová kyselina nebo –difluormethyl ornitin; DFMO je prodáván pod obchodní značkou Elformithine[®]. Předpokládá se, že použití DFMO v kombinaci s látkami selektivně inhibující COX-2 a látkami inhibujícími DNA topoizomerázu I je účinné při léčbě nebo prevenci rakoviny střeva či střevních polypů, ale neomezuje se na u uvedených onemocnění.

U populací s vysokým obsahem vápníku v potravě bylo zjištěno, že tyto populace jsou chráněny před vznikem karcinomu střeva. Bylo prokázáno, že uhličitan vápenatý inhibuje in vivo vznik karcinomu střeva mechanismem působení nezávislým na inhibici COX-2. Navíc je uhličitan vápenatý velice dobře snášen. U kombinované terapie sestávající se z uhličitanu vápenatého, látky selektivně inhibující COX-2 a látky inhibující DNA topoizomerázu I se předpokládá účinek při léčbě nebo prevenci rakoviny, jako například, ale neomezuje se na, karcinom střeva či střevní polypy.

Některé studie se zaměřily na žlučové kyseliny jako potenciální mediátory vlivu potravy na riziko vzniku karcinomu kolorekta. Žlučové kyseliny jsou důležité povrchově aktivní látky pro rozpouštění tuku a trávení v proximálním tenkém střevě. Specifické transportní procesy v apikální části enterocytů terminálního střeva a bazolaterární části hepatocytů přispívají k jejich účinnému zadržování v enterohepatickém oběhu. Pouze malá frakce žlučových kyselin vstoupí do střeva, nicméně poruchy v rychlosti oběhu žlučových kyselin stravovacím režimem (například tuk) nebo chirurgickým zákrokem mohou zvýšit množství žlučových kyselin vstupujících do střeva a pravděpodobně to může přispět ke zvýšenému riziku karcinomu střeva s tím spojenému. (Hill MJ, Bile flow and colon cancer. 238 Mutatin Review, 313 (1990)). Ursodeoxycholát

(URSO), hydrofilní 7-beta epimer chemodeoxycholátu, je netoxický pro množství buněčných modelových systémů, jako je také střevní epitel. URSO se zdá být také bez vedlejších účinků. URSO v dávkách 15 mg/kg/den se primárně využívá při testech biliární cirhózy a je velice dobře snášen bez toxicity. (Pourpon et al., A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. *324 New Engl. J. Med.* 1548 (1991)). Ačkoliv podrobný mechanismus působení URSO je neznámý, výhodný účinek terapie pomocí URSO se vztahuje k obohacení celkového zásobního množství jaterních žlučových kyselin pomocí této hydrofilní žlučové kyseliny. Byla vytvořena hypotéza, že žlučové kyseliny hydrofilnější než URSO budou vykazovat větší výhodný účinek než URSO. Příkladem hydrofilnější žlučové kyseliny je tauroursodeoxycholát (TURSO), taurinový konjugát URSO. Neoplastickou transformaci epitelu tlustého střeva mohou inhibovat nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID). Pravděpodobným mechanismem vysvětlujícím chemopreventivní účinek těchto látek je inhibice syntézy prostaglandinů. NSAID inhibují cyklooxygenázu, enzym, který katalyzuje přeměnu kyseliny arachidonové na prostaglandiny a tromboxany. Nicméně chemopreventivní potenciál prospěšnosti NSAID, mezi které patří například sulindac nebo mesalamin, je omezen dobře známou toxicitou NSAID a středně vysokým rizikem jejich intolerance. U 9% pacientů je popsán výskyt abdominální bolesti, dyspepsie, nevolnost, průjem, obstrukce, vyrážky, závratě nebo bolesti hlavy. Zejména starší lidé se zdají být citlivější, protože výskyt NSAID indukovaného gastroduodenálního ulcerativního onemocnění včetně gastrointestinálního krvácení je vyšší u pacientů starších 60 let, což je zároveň také skupina s nejpravděpodobnějším vznikem karcinomu střeva, a tak skupina, pro kterou je chemopreventivní působení nejprospěšnější. Gastrointestinální vedlejší účinky spojené s NSAID vyplývají z inhibice enzymu COX-1, což je enzym odpovědný za vytváření žaludečního hlenu. Z toho důvodu se předpokládá využití látek selektivně inhibujících COX-2 a látek inhibujících DNA topoizomerázu I v kombinaci s URSO pro léčení nebo prevenci vzniku rakoviny, například, ale neomezuje se na pro uvedené příklady, karcinomu střeva nebo střevních polypů; předpokládá se, že tato léčba povede ke snížení gastrointestinálních vedlejších účinků oproti kombinaci standardních NSAID a URSO.

Další třída antineoplastických látek, které mohou být použity ve způsobech, kombinacích a kompozicích vynálezu, zahrnuje nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID). Bylo zjištěno, že NSAID předchází syntéze prostaglandinů inhibicí enzymů účastnících se lidské metabolické cesty kyseliny arachidonové a prostaglandinů, jako je například cyklooxygenáza (COX). Nicméně z hlediska definic vynálezu NSAID nezahrnují „látky selektivně inhibující COX-2“ zde popsané. Takže výraz „nesteroidní protizánětlivé léky“ nebo „NSAID“ označuje látky, které specificky inhibují COX-1 bez významné inhibice COX-2; nebo inhibují COX-1 a COX-2 v podstatě

se stejnou intenzitou. Potenciál a selektivita inhibitoru vůči COX-1 a COX-2 může být určena v oblasti dobře známým testem popsáným například v práci Cromlish and Kennedz, *Biochemical Pharmacology*, Vol.52, pp 1777-1785, 1996.

Příklady NSAID, které mohou být použity ve způsobech, kombinacích a kompozicích vynálezu zahrnují sulindac, indomethacin, naproxen, diclofenac, tolectin, fenoprofen, fenylbutazon, piroxicam, ibuprofen, ketofen, mefenamovou kyselinu, tolmetin, flufenamovou kyselinu, nimesulid, niflumovou kyselinu, piroxicam, tenoxicam, fenylbutazon, fenclofenac, flurbiprofen, ketoprofen, fenoprofen, acetaminofen, salicylát a acylpirin.

Navíc bylo nově zjištěno v *in vitro* experimentech, že zvýšená exprese COX-2 je pozorována u buněk, které vykazují zároveň zvýšenou expresi onkogenu HER-2/neu (Subbaramaiah et al., *Increased expression of COX-2 in HER-2/neu-overexpressing breast cancer*. *Cancer Research* (submitted for publication Fall 1999)). V této studii byly detekovány značně zvýšené hladiny produkce PGE₂, proteinu COX-2 a mRNA v savčích epiteliálních buňkách transformovaných HER-2/neu ve srovnání s netransformovanou původní buněčnou linií. Amplifikace a nadměrná exprese HER-2/neu (ErbB2) se vyskytuje ve 20 až 30 % lidských karcinomů prsu a ovarií, stejně jako v 5 až 15 % karcinomů zažívacího traktu a jícnu, a je asociována se špatnou prognózou. Produkty enzymové aktivity COX-2, tzn. prostaglandiny, stimuluji proliferace, zvyšují invazivitu maligních buněk a zvyšují produkci vaskulárního endoteliálního růstového faktoru, který urychluje angiogenezi.

Podávání protilátek vůči HER-2/neu jako je trastuzumab (Herceptin[®]) a další terapie inhibující HER-2/neu v kombinaci s látkou selektivně inhibující COX-2 a látkou inhibující DNA topoizomerázu I se předpokládá jako účinné při léčbě nebo prevenci karcinomů s nadměrnou expresí HER-2/neu.

Metody přípravy protilátek anti-HER-2/neu jsou popsány v patentové přihlášce WO 99/31,140.

Molekulární tumorové markery

Termín „tumorový marker“ nebo „tumorový biomarker“ zahrnuje velké množství molekul s rozdílnými charakteristikami, které se vyskytují v tělesných tekutinách nebo tkáních v souvislosti s klinickým tumorem a také zahrnuje chromozomální změny asociované s výskytem tumoru. Tumorové markery se primárně rozdělují do třech kategorií: molekulární nebo buněčné markery, chromozomální markery a serologické nebo sérové markery. Molekulární a chromozomální markery doplňují standardní parametry používané k popisu tumoru (tzn.

histopatologie, stupeň (grade), velikost tumoru) a primárně jsou používány pro zpřesnění diagnózy onemocnění a prognózy dalšího klinického vývoje. Sérové markery mohou být často zjištěny mnoho měsíců před klinickou detekcí tumoru a jsou tak užitečné jako časné diagnostické testy při monitorování pacientů a zjišťování účinnosti terapie.

Molekulární markery rakoviny jsou produkty rakovinových buněk nebo změny na molekulární úrovni, které probíhají v buňce v souvislosti s aktivací buněčného dělení nebo inhibice apoptózy. Exprese těchto markerů může sloužit ke stanovení maligního potenciálu buňky. Protože buněčné markery nejsou sekretovány, je pro jejich detekci obvykle nezbytný vzorek tumorové tkáně. Některé příklady molekulárních tumorových markerů, které mohou být použity v kombinacích způsobech a kompozicích podle vynálezu jsou uvedeny v tabulce č.18 uvedené níže.

Tabulka č.18: Některé příklady molekulárních tumorových markerů

Karcinom	Marker
Prsu	p53
Prsu, ovarií	ErbB-2/Her-2
Prsu	S fáze a ploidie
Prsu	PS2
Prsu	MDR2
Prsu	Urokinázový aktivátor plasminogenu
Prsu, střeva, plic	Rodina myc

Chromozomální tumorové markery

S množstvím tumorů jsou asociovány somatické mutace a chromozomální aberace. Od okamžiku identifikace „Philadelphia“ chromozomu Nowelwm a Hungerfordem bylo vyvinuto široké úsilí identifikovat tumorově specifické chromozomální změny. Chromozomální tumorové markery podobně jako buněčné markery mohou být využity pro diagnózu i prognózu rakovinného onemocnění. Navíc k využití chromozomálních změn k diagnostickým a prognostickým účelům se předpokládá, že mutace v zárodečných buňkách může být využita pro předpověď pravděpodobnosti, s jakou se u dané osoby vyvine daný typ tumoru. Některé příklady chromozomálních tumorových markerů, které mohou být použity ve způsobech kombinací a kompozicích vynálezu jsou uvedeny v tabulce č. 19.

Tabulka č. 19: Některé příklady chromozomálních tumorových markerů

Karcinom	Marker
Prsu	ztráta 1p36
Prsu	ztráta 6q24-27
Prsu	ztráta 11q22-23
Prsu	amplifikace 11q13
Prsu	mutace TP53
Střeva	zvětšení chromozómu 13
Střeva	delece krátkého raménka chromozómu 1
Plic	ztráta 3p
Plic	ztráta 13q
Plic	ztráta 17p
Plic	ztráta 9p

Serologické tumorové markery

Sérové markery, jako jsou rozpustné antigeny, enzymy a hormony, představují třetí kategorii tumorových markerů. Monitorování koncentrace sérových tumorových markerů během terapie poskytuje včasnou indikaci návratu tumoru a úspěšnosti terapie. Sérové markery jsou výhodné pro sledování pacienta ve srovnání s chromozomálními a buněčnými markery, protože vzorky séra jsou dostupnější než vzorky tkáně, a protože testování v séru může být provedeno rychleji a opakovaně. U jednotlivých pacientů mohou být sérové tumorové markery použity pro stanovení vhodných terapeutických dávek. Například účinnost kombinovaného režimu sestávajícího se z chemoterapeutických a antiangiogenních látek může být určena monitorováním sérové hladiny příslušného tumorového markeru. Navíc může být dosaženo účinné terapeutické dávky modulací terapeutické dávky tak, aby byla koncentrace sérového tumorového markeru udržována stabilní nebo v rámci referenčního intervalu, který se může měnit v závislosti na indikaci. Množství terapeutik může být poté modulováno specificky pro každého pacienta a tak lze minimalizovat vedlejší účinky za současného udržování stabilního referenčního intervalu hladin tumorového markeru. Tabulka č.20 poskytuje Některé příklady serologických tumorových markerů, které mohou být využity podle vynálezu.

Tabulka č. 20: Některé příklady sérových tumorových markerů

Typ karcinomu	Marker
Tumory zárodečných buněk	α -fetoprotein (AFP)
Tumory zárodečných buněk	lidský choriový gonadotropin (hCG human chorionic gonadotrophin)
Tumory zárodečných buněk	placentální alkalická fosfatáza (PLAP, placental alkaline phosphatase)
Tumory zárodečných buněk	laktát dehydrogenáza (LDH)
Prostaty	pro prostatu specifický antigen (PSA, prostate specific antigen)
Prsu	karcinoembryonální antigen (CEA, carcinoembryonic antigen)
Prsu	MUC-1 antigen (CA15-3)
Prsu	tkáňový polypeptidový antigen (TPA, tissue polypeptide antigen)
Prsu	specifický tkáňový polypeptidový antigen (TPS, tissue polypeptide specific antigen)
Prsu	CYFRA 21.1
Prsu	rozpustný erb-B-2
Ovarií	CA125
Ovarií	OVX1
Ovarií	rakovinný antigen CA72-4
Ovarií	TPA
Ovarií	TPS
Gastrointestinální	CD44v6
Gastrointestinální	CEA
Gastrointestinální	rakovinný antigen CA19-9
Gastrointestinální	NCC-ST-439 antigen (Dukes C)
Gastrointestinální	rakovinný antigen CA242
Gastrointestinální	rozpustný erb-B-2
Gastrointestinální	rakovinný antigen CA195
Gastrointestinální	TPA
Gastrointestinální	YKL-40

Gastrointestinální	TPS
Jícnu	CYFRA 21-1
Jícnu	TPA
Jícnu	TPS
Žaludku	CEA
Žaludku	rakovinný antigen CA19-9
Žaludku	rakovinný antigen CA72-4
Plic	neuron specifická enoláza (NSE, neuron specific enolase)
Plic	CEA
Plic	CYFRA 21-1
Plic	rakovinný antigen CA 125
Plic	TPA
Plic	antigen spinocelulárního karcinomu (SCC, squamous cell carcinoma antigen)
Pankreatu	ca19-9
Pankreatu	ca50
Pankreatu	ca119
Pankreatu	ca125
Pankreatu	CEA
Ledvin	CD44v6
Ledvin	E-cadherin
Ledvin	PCNA (proliferating cell nuclear antigen)

Příklady provedení vynálezu

Karcinomy zárodečných buněk

Některé příklady tumorových markerů použitelných ve způsobech, kombinacích a kompozicích vynálezu pro detekci karcinomů zárodečných buněk zahrnují, ale neomezuje se na α -fetoprotein (AFP), lidský choriový gonadotropin (hCG human chorionic gonadotrophin) a jeho beta podjednotku (hCGb), placentální alkalickou fosfatázu (PLAP, placental alkaline phosphatase) a laktát dehydrogenázu (LDH).

AFP má horní referenční limit přibližně 10 kU/l po prvním roce života a jeho hladina může být zvýšena u tumorů zárodečných buněk, hepatocelulárního karcinomu a také u karcinomů žaludku, střeva, žlučníku, pankreatu a plic. Poločas odbourávání AFP v séru je přibližně pět dní po orchiektomii. Podle doporučení EGTM hladina sérového AFP menší než 1000 kU/l odpovídá dobré prognóze, hladiny AFP od 1000 do 10 000 kU/l včetně korelují se střední prognózou a hladiny AFP vyšší než 10 000 U/l korelují se špatnou prognózou.

HCG je syntetizován v placentě a je také produkován maligními buňkami. Koncentrace sérového hCG mohou být zvýšené u adenokarcinomu pankreatu, tumorů buněk ostrůvků (islet cell tumors), tumorů tenkého a tlustého střeva, jater, žaludku, plic ovarii, prsu a ledvin. Protože některé tumory zvyšují hladinu pouze hCG β , je doporučováno stanovení jak hCG tak hCG β . Normálně je sérová hladina hCG u mužů a pre-menopauzálních žen až 5 U/l, zatímco u žen postmenopauzálních hladiny dosahují hladiny až 10 U/l. Poločas odbourávání hCG v séru je v rozmezí 16 až 24 hod. Podle EGTM sérové hladiny hCG menší než 5000 U/l korelují s dobrou prognózou, hladiny v rozmezí 5000 až 50 000 U/l včetně korelují se střední prognózou a sérové hladiny hCG vyšší než 50 000 U/l korelují se špatnou prognózou. Dále s dobrou prognózou koreluje normální poločas odbourávání hCG v séru, zatímco prodloužený poločas odbourávání koreluje se špatnou prognózou.

LDH je enzym exprimovaný v srdečních a kosterních svalech stejně jako v dalších orgánech. Izoenzym LDH-1 je nejčastěji detekován v tumorech testikulárních zárodečných buněk, ale může se také vyskytovat u různých benigních stavů, jako je onemocnění kosterního svalstva a infarkt myokardu. Celkové LDH se používá ke stanovení nezávislé prognostické hodnoty u pacientů s pokročilým tumorem zárodečných buněk. Hladiny LDH menší než 1,5 krát oproti referenčnímu intervalu jsou asociovány s dobrou prognózou, hladiny mezi 1,5 až 10 násobkem referenčního intervalu jsou asociovány se střední prognózou a hladiny vyšší než 10-ti násobek referenčního intervalu jsou asociovány se špatnou prognózou.

PLAP je enzym ze skupiny alkalických fosfatáz, který je normálně exprimován v placentálním syncytiotrofoblastech. Zvýšené sérové koncentrace PLAP jsou detekovány u seminomů, nonseminomů karcinomů a karcinomů ovarii a mohou sloužit také jako marker testikulárního tumoru. PLAP má normální poločas odbourávání po chirurgické resekci mezi 0,6 a 2,8 dny.

Karcinom prostaty

Některým příkladem tumorových markerů použitelných ve způsobech, kombinacích a kompozicích vynálezu pro detekci karcinomu prostaty je pro prostatu specifický antigen (PSA, prostate specific antigen). PSA je glykoprotein, který je v podstatě výhradně produkován v prostatě. Celkovou hladinu PSA v séru (t-PSA) tvoří volný f-PSA a komplex f-PSA s α 1-antichymotrypsinem. t-PSA je užitečné při stanovení prognózy u pacientů, kteří současně nepodstupují anti-androgenovou léčbu. Zvýšené hladiny t-PSA v opakovaných měřeních naznačují přítomnost reziduálního onemocnění.

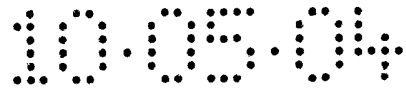
V roce 1993 byl na základě molekulárního klonování popsán pro prostatu specifický membránový antigen (PSMA, prostate-specific membrane antigen) a byla vyslovena hypotéza, že může sloužit jako cíl pro zobrazovací a cytotoxické léčebné postupy u karcinomu prostaty. Byly popsány protilátky vůči PSMA a klinicky otestovány pro diagnostiku a léčbu karcinomu prostaty. Pro stanovení diagnózy karcinomu prostaty byly popsány protilátky značené izotopem indium-111 a za účelem léčby karcinomu prostaty byly testovány protilátky vůči PSMA značené itriem.

Karcinom prsu

Některé příklady tumorových markerů použitelných ve způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu pro detekci karcinomu prsu zahrnují, ale neomezují se na, karcinoembryonální antigen (CEA, carcinoembryonic antigen) a MUC-1 antigen (CA15-3). Sérové hladiny CEA a CA15.3 jsou zvýšené u pacientů se zasažením uzlin ve srovnání s pacienty bez zasažení uzlin a u pacientů s většími tumory ve srovnání s pacienty s menšími tumory. Normální horní hranice intervalu je 5 až 10 mg/l pro CEA a 35 až 60 U/ml pro CA15.3. Další specifity (99,3 %) je dosaženo potvrzením sérových hladin ve dvou následných měřeních zvýšených o více než 15 %.

Karcinom ovarií

Některým příkladem tumorových markerů použitelných ve způsobech, kombinacích a kompozicích vynálezu pro detekci karcinomu ovarií je CA125. Normálně je hladina sérového CA125 u žen mezi 0 až 35 kU/l, 99 % žen v post-menopauze mají hladiny menší než 20 kU/l.



Sérová koncentrace CA125 po chemoterapii je silným prediktorem výsledku, jelikož zvýšené hladiny CA125 jsou nalezeny zhruba u 80 % všech pacientů s epitelálním karcinomem ovaríí. Prediktorem špatné prognózy onemocnění je také prodloužený poločas odbourávání nebo pokles menší než sedminásobný během počátku léčby.

Gastrointestinální karcinomy

Některým příkladem tumorových markerů použitelných ve způsobech, kombinacích a kompozicích vynálezu pro detekci karcinomu tlustého střeva je karcinoembryonální antigen (CEA, carcinoembryonic antigen). CEA je glykoprotein produkovaný během embryonálního a fetálního vývoje a je vysoce senzitivním markerem pro pokročilé karcinomy jako jsou karcinom tlustého střeva, prsu, žaludku a plic. Vysoké pre- nebo pooperační koncentrace (větší než 2,5 ng/ml) CEA jsou asociovány s horší prognózou než nízké koncentrace. Některé studie v literatuře popisují, že pomalé zvyšování hladiny CEA naznačuje lokální rekurenci, zatímco rychle vzrůstající hladiny znamenají metastazování do jater.

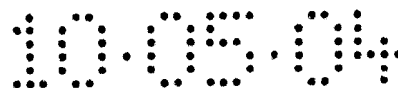
Karcinom plic

Příklady tumorových markerů použitelných ve způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu pro monitorování terapie karcinomu plic zahrnují, ale neomezuje se na, CEA, fragmenty cytokeratinu 19 (CYFRA 21-1) a neuron specifickou enolázu (NSE, neuron specific enolase).

NSE je glykolytický izoenzym enolázy produkovaný v centrálních a periferních neuronech a maligních tumorech neuroektodermálního původu. Při diagnostice jsou koncentrace větší než 25 ng/ml předpokládány pro malignitu a karcinom plic zatímco koncentrace vyšší než 100 ng/ml indikují malobuněčný karcinom plic.

CYFRA 21-1 je tumorový marker k jehož testování se používají dvě specifické monoklonální protilátky vůči fragmentu cytokeratinu 19. Při diagnostice koncentrace CYFRA 21-1 větší než 10 ng/ml odpovídají malignitě zatímco koncentrace vyšší než 30 ng/ml znamenají karcinom plic.

Je zřejmé, že dávkování látky selektivně inhibující COX-2 (nebo její proformy) a látky inhibující DNA topoizomerázu I (nebo další kombinované terapie vynálezu) může být určeno a nastaveno na základě stanovení tumorových markerů v tělesných tekutinách nebo tkáních, zejména na základě stanovení tumorových markerů v séru. Například pokles sérové hladiny tumo-



rového markeru vzhledem k bazální sérové hladině markeru před podáváním látek inhibujících COX-2 a DNA topoizomerázu I naznačuje pokles ve změnách spojených a karcinogenezi a koreluje s inhibicí rakoviny. V jednom provedení tak způsob podle vynálezu zahrnuje podávání látky selektivně inhibující COX-2 a látky inhibující DNA topoizomerázu I v dávkách, které při kombinaci mají za následek snížení jednoho nebo více tumorových markerů, zejména snížení sérové hladiny jednoho nebo více sérových tumorových markerů u savců vzhledem k bazálním hladinám tumorových markerů.

Podobně snížení koncentrace tumorového markeru nebo poločasu odbourávání v séru po podávání kombinace naznačuje dobrou prognózu, zatímco, pokud koncentrace tumorových markerů klesají zvolna a nedosáhnou normální referenční hodnoty, lze usuzovat na reziduální tumor a špatnou prognózu. Zvýšení koncentrace tumorových markerů během následné terapie předpovídá návrat onemocnění mnoho měsíců před klinickými projevy.

Navíc k výše uvedeným příkladům jsou v tabulce č. 21 uvedeny odkazy na některé práce, které popisují tumorové markery a jejich použití při detekci a monitorování růstu a progresu tumoru.

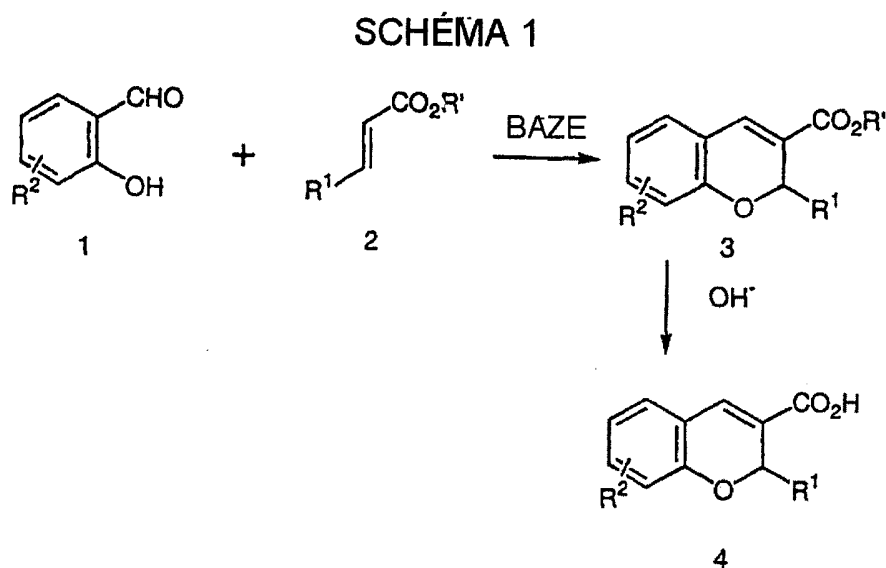
Tabulka č. 21: Odkazy na tumorové markery

European Group on Tumor Markers Publications Committee. Consensus Recommendations. <i>Anticancer Research</i> 19: 2785-2820 (1999)
Human Cytogenetic Cancer Markers. Sandra R. Wolman and Stewart Sell (eds.). Totowa, New Jersey: Humana Press. 1997
Cellular Markers of Cancer. Carleton Garrett and Stewart Sell (eds.). Totowa, New Jersey: Human Press. 1995

Všechny z různých typů buněk organismu mohou být transformovány na benigní nebo maligní neoplastické nebo tumorové buňky a všechny jsou předpokládaným předmětem vynálezu. „Benigní“ tumorová buňka označuje neinvazivní a nemetastazující stádium neoplazie. U člověka nejčastějšími tkáněmi s výskytem neoplastického onemocnění jsou tkáně plic, poté tlustého střeva, prsu, prostaty, močového měchýře, pankreatu a dále ovarií. Další často zastoupené typy rakovinových onemocnění zahrnují leukémii, rakovinu centrálního nervového systému včetně karcinomu mozku, melanomy, lymfomy, erythroleukémie, rakovinu dělohy a rakovinu hlavy a krku.

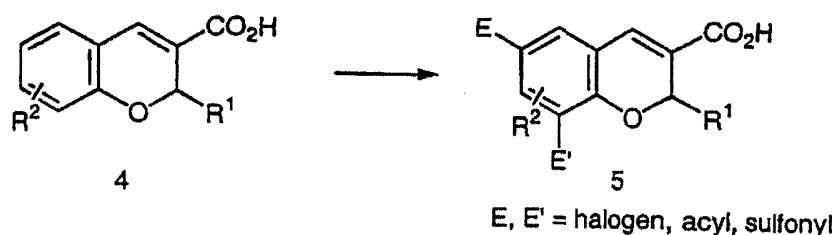
Obecné syntetické postupy pro sloučeniny vzorců 2 a 3

Sloučeniny vzorce 2 a 3 mohou být syntetizovány podle následujících postupů zobrazených ve schématech 1 až 16, kde substituenty $R^1 - R^6$ jsou definovány pro vzorce I – II výše, pokud nebude uvedeno jinak.



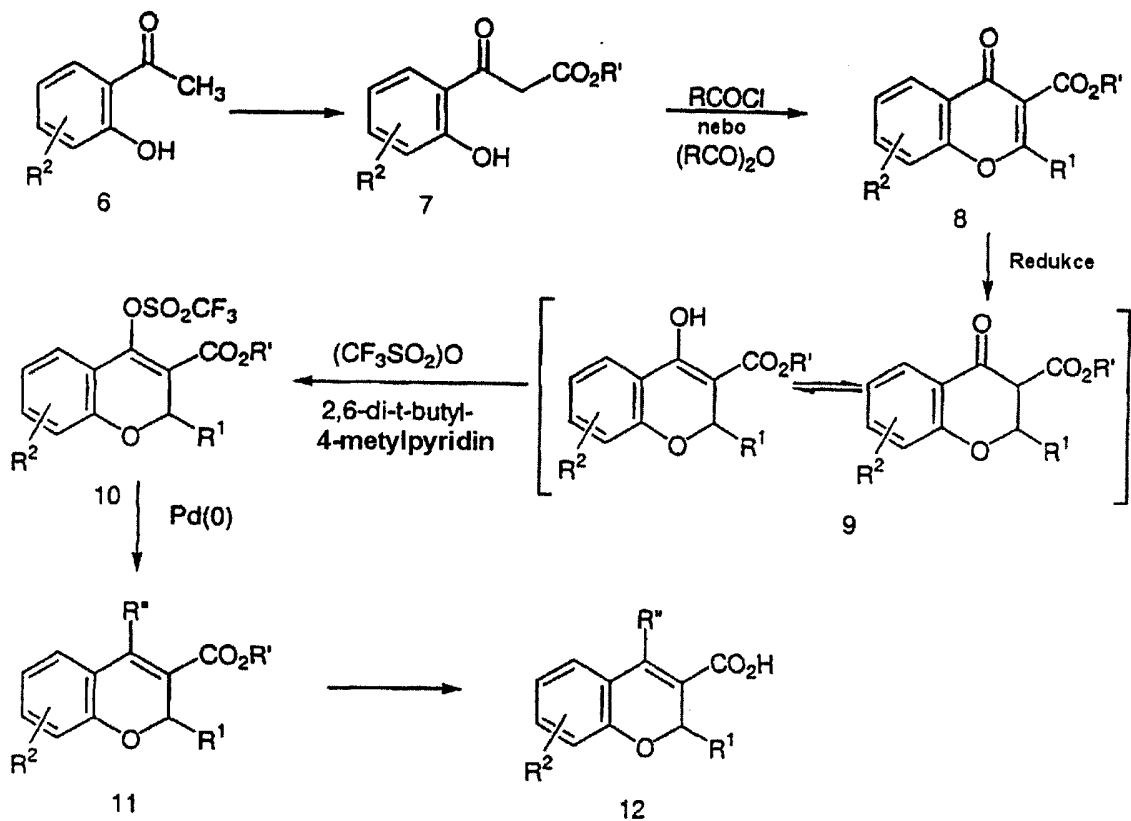
Syntetické schéma 1 znázorňuje obecný způsob přípravy širokého množství substituovaných 2H-1-benzpyranových derivátů 3 a 4. V kroku 1 je reprezentativní derivát orto-hydroxybenzaldehydu (salicylaldehydu) 1 kondenzován s akrylátovým derivátem 2 v přítomnosti báze, jako je uhličitan draselný a rozpouštědla jako je dimethylformamid za vzniku požadovaného esteru 2H-1-benzpyranu. Alternativní kombinace báze a rozpouštědla pro tuto kondenzaci zahrnuje organickou bazi jako je triethylamin a rozpouštědlo jako je dimethylsulfoxid. V kroku 2 je ester hydrolyzován na odpovídající kyselinu například působením vodné báze (hydroxid sodný) ve vhodném rozpouštědle jako je ethanol, kdy po acidifikaci vznikne substituovaná 2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina 4.

SCHÉMA 2



Syntetické schéma 2 ukazuje obecný postup pro zavedení funkce vybraným 2H-1-benzopyranům. Působením elektrofilní látkou na 2H-1-benzopyran karboxylovou kyselinu 4 nebo ester 3 získáme 6-substituovaný 2H-1-benzopyran 5. S 2H-1-benzopyrany 4 v pozici 6- reaguje selektivně velké množství elektrofilních látek za vzniku nových analog ve vysokém výtěžku. Elektrofilní reagenty jako je halogen (chlor nebo brom) dává vzniknout 6-halo derivátům. Chlor-sulfonová kyselina reaguje za vzniku sulfonyl chloridu v pozici 6-, který může být dále přeměněn na sulfonamid nebo sulfon. Fridel-Craftsovou acylací látky 4 získáme 6-acylovaný 2H-1-benzopyran v dobrém až vynikajícím výtěžku. Podobným způsobem může být použito pro selektivní reakci s 2H-1-benzopyrany množství dalších elektrofilů. V pozici 6- substituovaný 2H-1-benzopyran může reagovat s elektrofilním reagentem v pozici 8- s použitím podobného chemismu, jako byl popsán pro elektrofilní substituci v pozici 6-. To dá vzniknout 2H-1-benzopyranu, který je substituován v pozici 6- i v pozici 8-.

SCHÉMA 3

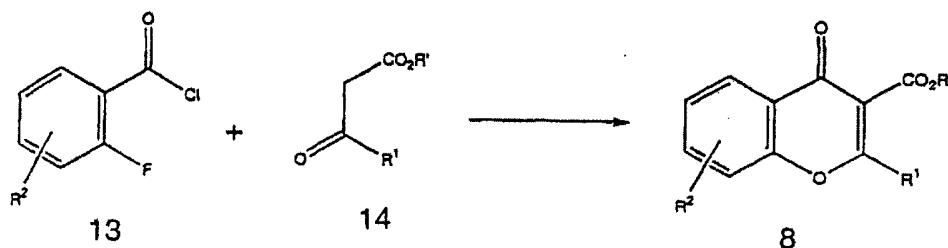


Syntetické schéma 3 znázorňuje druhou obecnou syntézu substituované 2H-1-benzpyran-3-karboxylové kyseliny, která umožňuje substituci v pozici 4- 2H-1-benzpyranu. V tomto případě komerčně nebo synteticky dostupný substituovaný orto-hydroxy acetofenon 6 reaguje se dvěma nebo více ekvivalenty silné báze, jako je lithium bis (trimethylsilyl)amid v rozpouštědle jako je tetrahydrofuran (THF), a následuje reakce s diethyl karbonátem za vzniku beta-keto esteru 7. Ester 7 je kondenzován s kyselým chloridem nebo anhydridem v přítomnosti báze jako je uhlíkat draselný v rozpouštědle jako je toluen za tepla za vzniku 4-oxo-4H-1 benzpyranu 8. Redukce olefinu může být dosaženo množstvím látek včetně tetrahydridoboritanu sodného (NaBH_4) ve směsích rozpouštědel jako je ethanol a tetrahydrofuran (THF) nebo použitím triethylsilanu v rozpouštědle jako je trifluoroctová kyselina, nebo pomocí katalytické redukce s použitím palladia na aktivním uhlí a vodíkového plynu v rozpouštědle jako je ethanol za vzniku nového beta-keto esteru 9 (jsou ukázány dvě tautomerní struktury). Acylací kyslíku keton-enolátu v přítomnosti báze jako je 2,6-di-terc-butyl-4-methylpyridin, acylačního činidla jako je anhydrid trifluormethansulfonylu a s použitím rozpouštědla jako je dichlormethan získáme enol-triflát 10. Triflát 10 může být redukován reaktanty jako je tri-n-butylcín hydrid, chlorid litný a katalyzátoru s palladiem (0) jako je tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) v rozpouštědle jako je tetrahydrofuran za vzniku esteru 2H-1-benzpyranu 11, kde R je vodík. Ester 11 může být saponifikován báží jako

je 2,5 mol/l hydroxid sodný ve směsi rozpouštědel jako je tetrahydrofuran-ethanol-voda (7:2:1) za vzniku požadované substituované 2H-1-benzpyran-3-karboxylové kyseliny.

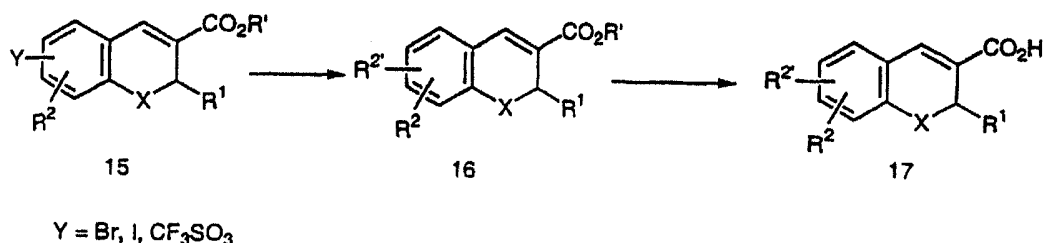
Aby byl zainkorporován uhlíkový fragment R^3 , může reagovat triflát 10 s reagenty známými jako síťovacími (cross-coupling) reagenty jako je například tributyl(ethenyl)stannan, chlorid litný a katalyzátor obsahující paladium (0) jako je tetrakis(trifenylfosfin)paladium v rozpouštědle jako je tetrahydrofuran za vzniku esteru 2H-1-benzpyranu 11, kde R^3 je vinylová skupina. Ester 6 může být saponifikován s bází jako je 2,5 mol/l hydroxid sodný ve směsi rozpouštědel jako je tetrahydrofuran-ethanol-voda (7:2:1) za vzniku požadované 4-vinyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylové kyseliny (12, $R'' = CH_2CH-$). Podobně triflát 10 může být konvertován za podobných podmínek s použitím tri-n-butylfenyltinu na 2H-1-benzpyran, kde $R^3 = \text{fenyl}$ a dále může být hydrolyzou esteru konvertován na karboxylovou kyselinu 12, kde $R^3 = \text{fenyl}$. S použitím podobné strategie mohou být jako substituent R^3 zainkorporované substituované olefiny, substituované aromáty, substituovaný heteroaryl, acetyleny a substituované acetyleny.

SCHÉMA 4



Syntetické schéma 4 ukazuje alternativní obecný postup pro přípravu 4-oxo-4H-1-benzpyranu 8. Působením orto-fluorbenzoyl chloridu, vhodně substituovaného beta-keto esteru 14 a báze jako je uhličitan draselný v rozpouštědle jako je toluen získáme 4-oxo-4H-1-benzpyran 8. 4-oxo-4H-1-benzpyran 8 může být konvertován na 2H-1-benzpyran 12, jak je uvedeno na schématu 3.

SCHÉMA 5

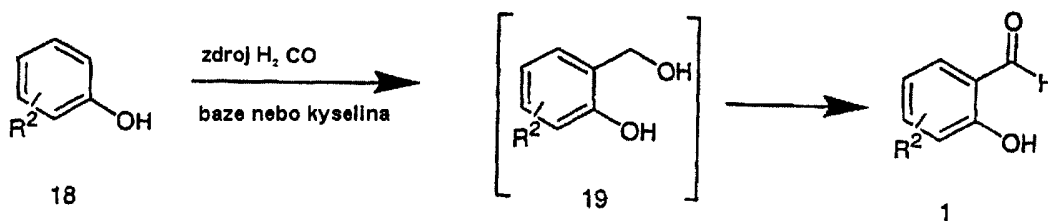


Syntetické schéma 5 znázorňuje obecný způsob substituce aromatického kruhu 2H-1-benzpyranu. Substituce může být dosaženo přes organické paladium zprostředkovávající zesíťování s použitím katalyzátoru paladium(0) za spojení benzpyranu 15 substituovaného v pozici Y, kde Y je jodid, bromid nebo triflát, s acetylenem, olefinem nitrilem nebo arylovým síťovacím činidlem. Pokud jsou jako síťovací činidlo použity substituované acetyleny, získáme odpovídající substituovaný acetylen. Substituovaný arylový skelet může být zainkorporován s použitím arylboritých kyselin nebo esterů; nitrily mohou být vřazeny s použitím kyanidu zinečnatého (II). Vznikající ester 16 může být konvertován na karboxylovou kyselinu 17, jak je uvedeno ve schématu 1.

Dalším přístupem k substituci arylového skeletu benzpyranu 15 je záměna Y, kde Y je jodid nebo bromid, na perfluoralkylový zbytek. Příkladem této transformace je konverze 15 (Y = jodid) na 16 ($R^{2'}$ = pentafluorethyl) s použitím pentafluorpropionátu draselného a jodidu měďného (I) v hexamethylfosforamidu (HMPA). Vznikající ester 16 může být konvertován na karboxylovou kyselinu 17, jak je popsáno ve schématu 1.

Podobným způsobem je možno substituovat aromatický kruh za vzniku dihydrochinolin-3-karboxylátů. Toho může být docíleno pomocí organopaladnaté síťovací reakce s aryl jodidy, aryl bromidy nebo aryl trifláty a různými dalšími síťovacími reaktanty. (R.F.Heck, Palladium Reagents in Organic Synthesis. Academic Press 1985). Pokud je v této reakci použit vhodný katalyzátor obsahující paladium jako je tetrakis(trifenylfosfin)paladium(0), síťovací činidla jako alkyne dávají vzniknout disubstituovaným alkynům, reakcí s fenyl boronovou kyselinou vznikají bifenylové sloučeniny a reakcí s kyanidy vznikají arylkyano sloučeniny. Pro selektivní reakci podobným způsobem s vhodně substituovanými dihydrochinolin-3-karboxyláty může být použito množství dalších katalyzátorů obsahujících paladium a dalších síťovacích činidel.

SCHÉMA 6



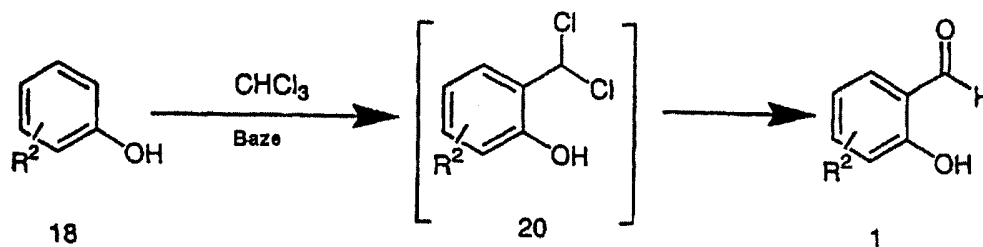
Syntetické schéma 6 ukazuje obecný syntetický postup pro přeměnu komerčně nebo synteticky dostupného substituovaného fenolu na substituovaný salicylaldehyd. Dále je detailně popsáno několik různých metod, které využívají formaldehyd nebo chemicky ekvivalentní reaktant.

Reakcí vhodně substituovaného fenolu 18 v bazickém prostředí s formaldehydem (nebo chemickým ekvivalentem) vznikne odpovídající salicylaldehyd 1. Meziprodukt, orto-hydroxymethylfenol 19, je za vhodných reakčních podmínek oxidován na salicylaldehyd 1 in situ. V reakci se obvykle používá ethylmagnesium bromid nebo metoxid hořečnatý (jeden ekvivalent) jako báze, toluen jako rozpouštědlo, paraformaldehyd (dva nebo více ekvivalentů) jako zdroj formaldehydu a používá se hexamethylformamid (HMPA) nebo N,N,N',N' -tetramethylethylendiamin (TMEDA). (viz. Casiraghi, G. et al., J.C.S. Perkin I, 1978, 318 – 321.)

Jiným způsobem může být reakce vhodně substituovaného fenolu 18 s formaldehydem ve vodném bazickém prostředí za vzniku substituovaného orto-hydroxybenzyl alkoholu 19 (viz. a) J. Leroy and C. Wakselman, J. Fluorine Chem., 40, 23-32 (1988). b) A.A.Moshfegh, et al., Helv. Chim. Acta., 65, 1229-1232 (1982)). Mezi běžně používané báze patří vodný roztok hydroxidu draselného nebo hydroxidu sodného. Jako zdroj formaldehydu je obvykle používán formalín (38% formaldehyd ve vodě). Vznikající orto-hydroxybenzyl alkohol 19 může být na salicylaldehyd 1 přeměněn pomocí oxidačního činidla jako je oxid mangančitý v rozpouštědle jako je dichlormethan nebo chloroform (viz. R.G. Xie, et al., Synthetic Commun. 24, 53 – 58 (1994)).

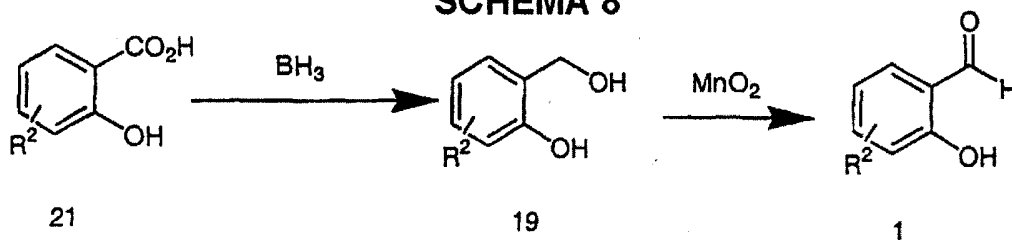
Za kyselých podmínek může být salicylaldehyd 1 připraven reakcí vhodně substituovaného fenolu 18 s hexamethylentetraminem (HMTA) (Duffova reakce; Y. Suzuki, and H. Takahashi, Chem. Pharm. Bull., 31, 1751-1753 (1983)). V této reakci se obvykle používá kyselina jako kyselina octová, orthoboritá, methansulfonová nebo trifluormethansulfonová kyselina, jako zdroj formaldehydu je obvykle používán hexamethylentetramin.

SCHÉMA 7



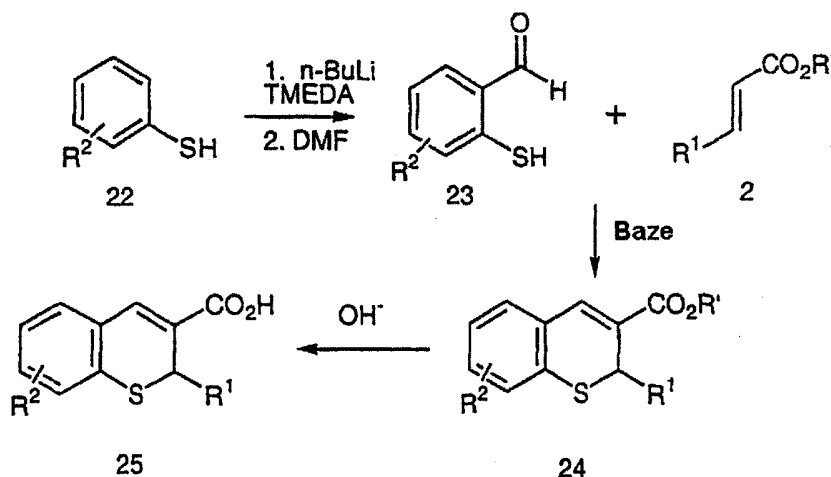
Syntetické schéma 7 ukazuje Reimerovu – Tiemanovu reakci, ve které komerčně nebo synteticky dostupný vhodný fenol 18 v bazickém prostředí reaguje s chloroformem za vzniku substituovaného salicylaldehydu 1 (Cragoe, E.J.; Schultz, E.M., U.S. patent č. 3 794 734, 1974).

SCHÉMA 8



Syntetické schéma 8 zobrazuje konverzi komerčně nebo synteticky dostupné vhodně substituované kyseliny salicylové 21 na její odpovídající salicylaldehyd 1 přes meziprodukt 2-hydroxybenzyl alkohol 19. Redukce salicylové kyseliny může být docílena hydridovými re-

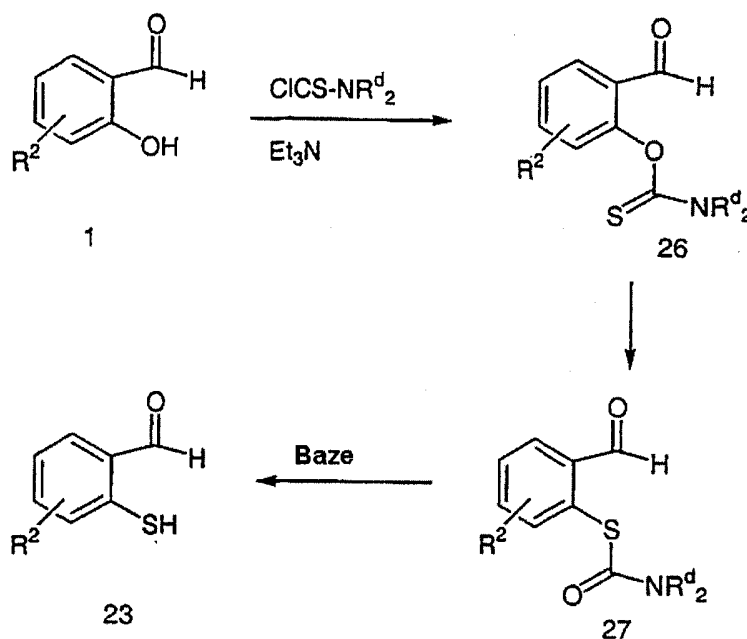
SCHÉMA 9



dukčními látkami jako je boran v rozpouštědle jako je tetrahydrofuran. Reakce meziproductu 2-hydroxybenzyl alkoholu 19 s oxidačním činidlem jako je oxid manganičitý v rozpouštědle jako je dichlormethan nebo chloroform dává vzniknout salicylaldehydu 1.

Syntetické schéma 9 znázorňuje obecný syntetický postup pro přípravu širokého množství substituovaných 2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylových kyselin (25). V kroku 1 vhodný komerčně nebo synteticky dostupný substituovaný thiofenol 22 reaguje s bází jako je *n*-butyllithium v přítomnosti TMEDA (N,N,N',N'-tetramethylethyldiamin) za vzniku aduktu s kovem v poloze orto a následuje reakce s dimethylformamidem za vzniku 2-merkaptobenzaldehydu 23. Kondenzací 2-merkaptobenzaldehydu 23 s akrylátem 2 v přítomnosti báze vzniká ester 24, který může být saponifikován v přítomnosti vodné báze za zisku substituovaných 2H-1-benzothiopyran-3-karboxylových kyselin 25.

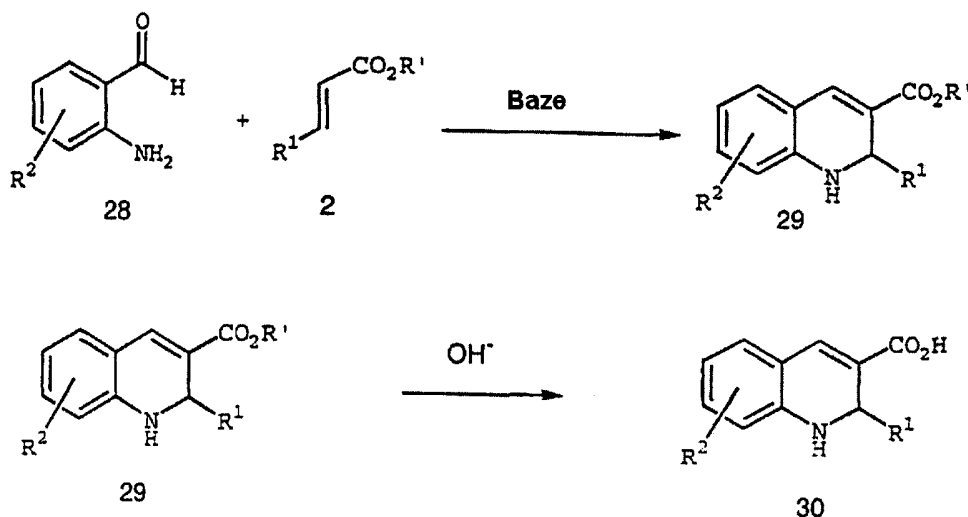
SCHÉMA 10



Syntetické schéma 10 ukazuje způsob přípravy substituovaného 2-merkaptobenzaldehydu z vhodného komerčně nebo synteticky dostupného substituovaného salicylaldehydu. V kroku 1 je fenolický hydroxyl salicylaldehydu 1 konvertován na odpovídající O-aryl thiokarbamát 26 acylací pomocí vhodně substituovaného thiokarbamoyl chloridu jako je N,N-dimethylthiokarbamoyl chlorid v rozpouštědle jako je dimethylformamid v přítomnosti báze jako je triethylamin. V kroku 2 je O-aryl thiokarbamát 26 přesmyknut na S-aryl thiokarbamát 27 při dostatečném zahřátí na 200°C bez použití rozpouštědla nebo v přítomnosti rozpouštědla jako je N,N-dimethylanilin (Levai a., and P. Sebok, Synth. Commun., 22, 1735-1750 (1992)). Hyd-

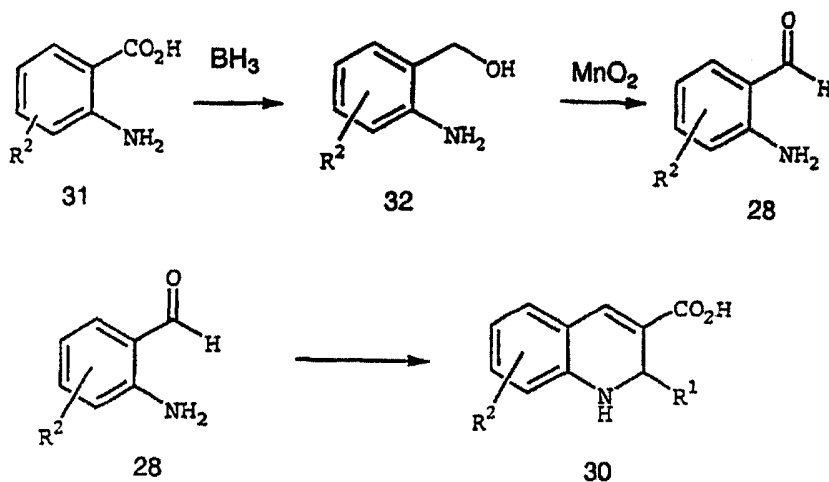
rolýzou S-aryl thiokarbamátu 27 bází jako je 2,5 mol/l hydroxid sodný ve směsi rozpouštědel jako je tetrahydrofuran a ethanol vzniká substituovaný 2-merkaptobenzaldehyd 23, který může být přeměněn na substituovanou 2H-1-benzthiopyran-3-karboxylovou kyselinu 25, jak je prokázáno ve schématu 9.

SCHÉMA 11



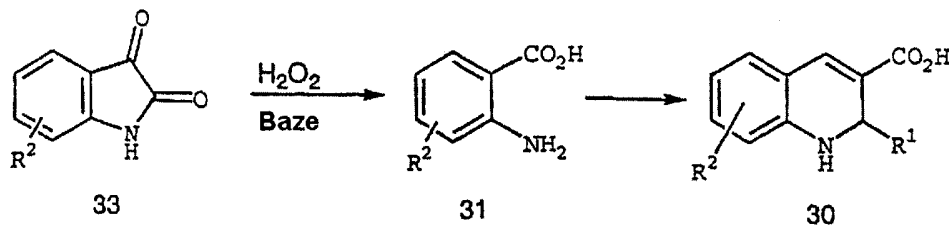
Syntetické schéma 11 ukazuje obecný způsob přípravy širokého množství derivátů di-hyd-rochinolin-3-karboxylových kyselin 30. R^2 představuje aromatickou substituci komerčně nebo synteticky dostupných 2-aminobenzaldehydů 28. Derivát 2-amino-benzaldehydu 28, kde R^2 představuje různé substituenty, je kondenzován s akrylátovými deriváty 2 v přítomnosti báze jako je uhličitan draselný, triethylamin nebo diazicyklo [2.2.2]undek-7-en v rozpouštědle jako je dimethylformamid za vzniku dihydrochinolin-3-karboxylátových esterů 29. Ester 29 může být saponifikován za vzniku odpovídající kyseliny například reakcí vodné anorganické báze jako je 2,5 mol/l hydroxid sodný ve vhodném rozpouštědle jako je ethanol a následným okyselením za vzniku požadované dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny 30.

SCHÉMA 12



Syntetické schéma 12 znázorňuje přípravu dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny 30 z kyseliny 2-aminobenzoové 31. R^2 představuje aromatickou substituci komerčně nebo synteticky dostupných 2-aminobenzoových kyselin 31. Redukce dané 2-aminobenzoové kyseliny 31 na požadovaný 2-aminobenzyl alkohol 32 je dosaženo hydridovými redukčními činidly jako je boran v rozpouštědle jako je tetrahydrofuran. Reakce požadovaného 2-aminobenzylalkoholu 32 s oxidačním činidlem jako je oxid mangančitý v rozpouštědle jako je dichlormethan dává vzniknout odpovídajícím 2-aminobenzaldehydům 28. (C.T.Alabaster, et al. J. Med. Chem. 31, 2048-2056 (1988)) 2-aminobenzaldehydy jsou konvertovány na požadované dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny 30, jak je prokázáno na schématu 11.

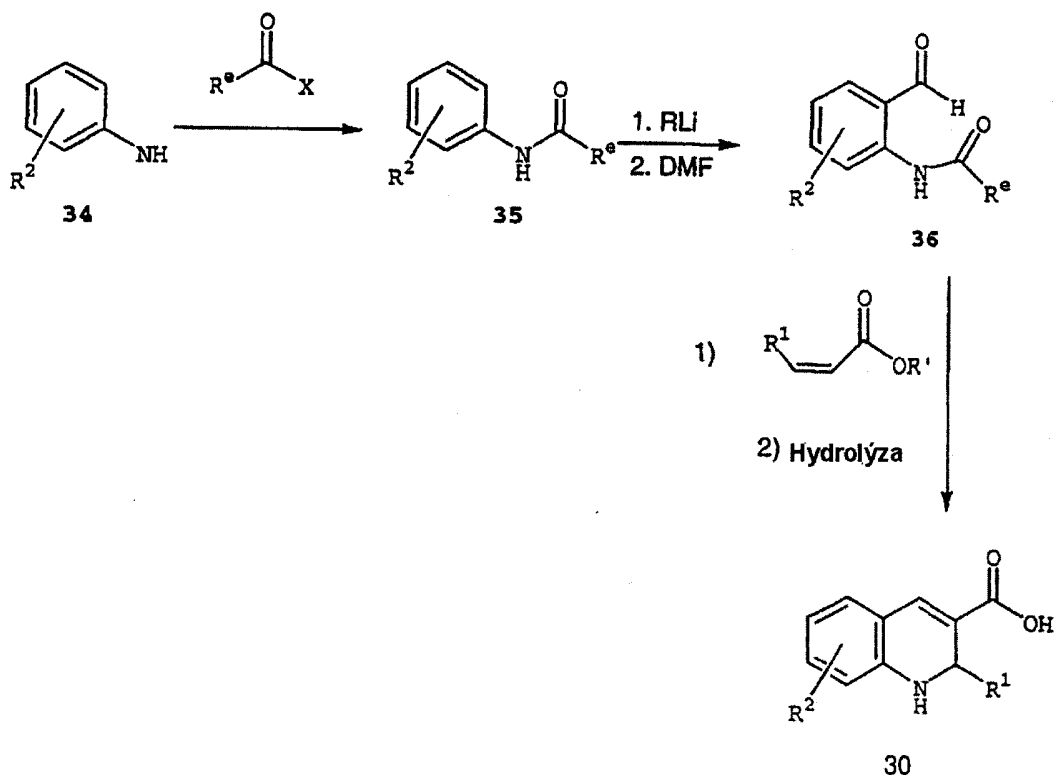
SCHÉMA 13



Syntetické schéma 13 znázorňuje obecný způsob přípravy širokého množství derivátů dihydrochinolin-3-karboxylových kyselin 30 z isatinů 33. R^2 představuje aromatickou substituci komerčně nebo synteticky dostupných isantinů 33. Daný isantin 33 reaguje s bazickým peroxi-

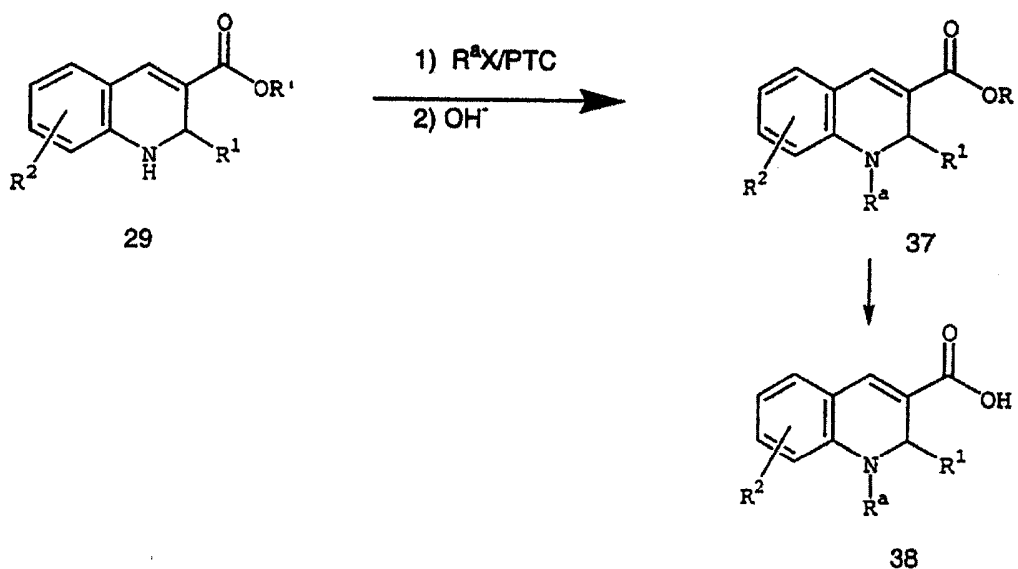
dem vznikajícím z peroxidu vodíku a báze jako je hydroxid sodný a tak získáme požadovanou odpovídající 2-aminobenzoovou kyselinu 31. (M.S.Newman and M.W. Lougue, J.Org.Chem., 36, 1398-1401 (1971)) 2-aminobenzoové kyseliny jsou následně přeměněny na požadované deriváty dihydrochinolin-3-karboxylových kyselin 30, jak je popsáno ve schématu 12.

SCHÉMA 14



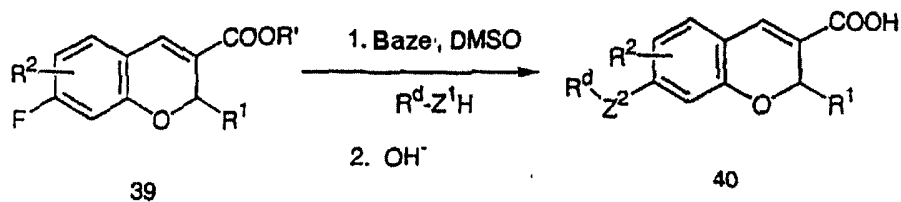
Syntetické schéma 14 představuje další obecný způsob přípravy derivátů dihydrochinolin-3-karboxylových kyselin 30. V kroku 1 reaguje vhodný komerčně nebo synteticky dostupný substituovaný anilin 34 s acylačním činidlem jako je pivanoyl chlorid za vzniku amidu 35. Orto-dianion amidu 35 se připraví reakcí amidu 35 s organolitnou bází jako je n-butyllithium nebo terc-butyllithium v tetrahydrofuranu za nízké teploty. Dianion je neutralizován dimethylformamidem za vzniku acetylovaných 2-aminobenzaldehydů 36. (J. Turner, J. Org. Chem., 48, 3401-3408 (1983)) Reakcí těchto aldehydů v přítomnosti bází jako je hydrid lithia s akryláty a následným působením vodných anorganických bází a hydrolýzou, jako je působení vodné báze (hydroxid sodný) ve vhodném rozpouštědle jako je ethanol, s následným okyselením získáme dihydro-ro-chinolin-3-karboxylovou kyselinu 30.

SCHÉMA 15

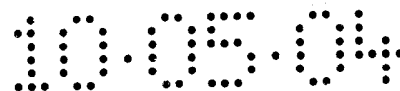


Syntetické schéma 15 ukazuje obecný způsob alkylace dusíku u derivátů dihydrochinolin-3-karboxylát esterů 29. Tento krok zahrnuje reakci derivátů dihydrochinolin-3-karboxylát esterů 29 s alkylhalidy jako je jodethan a bázi jako je louh (50 % vodný hydroxid sodný) v rozpouštědle jako je dichlormethan. Za těchto podmínek vzniknou N-alkylované dihydrochinolin-3-karboxylát estery 37. Saponifikací sloučenin 37 vodnou bází získáme N-alkylované deriváty dihydrochinolin-3-karboxylových kyselin 38.

SCHÉMA 16



Syntetické schéma 16 ukazuje obecný způsob přípravy 7-eterů ($Z^1=O$) nebo thioeterů ($Z^1=S$) substituovaných benzpyran-3-karboxylických esterů. Vhodně substituovaný fenol, thio-fenol, hydroxy-heterocyclus, merkaptoheterocyclus, alkohol nebo alkylthiol může být kondenzován za bazických podmínek s použitím báze jako je uhličitan draselný v rozpouštědle jako



je dimethylsulfoxid při teplotě vyšší než je pokojová teplota například při 100°C s vhodně substituovaným derivátem 7-fluorbenzpyranu 30 za vzniku odpovídajícího éteru nebo thioéteru. Hydrolýzou esteru vodnou bází jako je hydroxid litný nebo hydroxid sodný ve směsi rozpouštědel jako je tetrahydrofuran-ethanol-voda vzniká sloučenina 40. Pokud je to vhodné, thioéter ($Z^2=S$) může být oxidován na sulfoxid ($Z^2=SO$) nebo sulfon ($Z^2=SO_2$) oxidačním činidlem jako je Oxone[®] nebo m-CPBA buď před nebo až po hydrolýze esteru. V těchto chemických procesech R^d může zahrnovat aryl, heteroaryl, heterocyklický, alicyklický, rozvětvený nebo lineární alifatický ligand, dále rozvětvený nebo lineární perfluor-alifatický ligand.

Následující příklady uvádějí detailní popis způsobů přípravy sloučenin vzorce 2 a 3. Tento detailní popis spadá do rozsahu vynálezu a slouží k uvedení názorných příkladů výše popsaných obecných syntetických postupů, které tvoří část vynálezu. Tyto detailní popisy jsou uváděny pouze z ilustrativních důvodů a nejsou zamýšleny jako vymezení pro oblast vynálezu. Množství jsou udávána jako hmotnosti a teplota ve stupních celsia, pokud není uvedeno jinak. Všechny sloučeniny vykazují NMR spektra odpovídající jejich vyznačené struktuře.

Použity jsou následující zkratky:

HCl – kyselina chlorovodíková

MgSO₄ – síran hořečnatý

Na₂SO₄ – síran sodný

DMF – dimethylformamid

THF – tetrahydrofuran

NaOH – hydroxid sodný

EtOH – ethanol

K₂CO₃ – uhličitan draselný

CDCl₃ – deuterovaný chloroform

CD₃OD – deuterovaný methanol

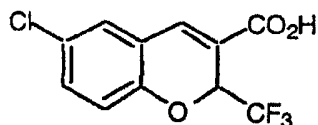
Et₂O – diethyleter

EtOAc – ethylacetát

NaHCO₃ – hydrogenuhličitan sodný

KHSO₄ – hydrogensíran draselný

NaBH₄ – tetrahydroboritan sodný

Příklad 1:

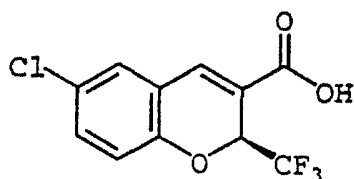
6-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina

Krok 1: příprava ethyl 6-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylátu

Směs 5-chlorsalicylaldehydu (20,02 g, 0,128 mol) a ethyl 4,4,4-trifluorkrotonátu (23,68 g, 0,14 mol) se rozpustila v bezvodém DMF, zahřála na 60 °C a přidal se k ní bezvodý K_2CO_3 (17,17 g, 0,128 mol). Roztok se na teplotě 60 °C udržoval po dobu 20 hodin, ochladil se na teplotu místnosti a naředit vodou. Roztok se extrahoval ethylacetátem. Spojené extrakty se promyly solankou, vysušily nad síranem hořečnatým, zfiltrovaly a ve vakuu zakoncentrovaly za vzniku 54,32 g oleje. Olej se rozpustil ve 250 ml methanolu a 100 ml vody za vzniku bílé pevné látky, která se oddělila filtrací, promyla vodou a vysušila ve vakuu. Tak se připravil ester ve formě žluté pevné látky (24,31 g, 62%): teplota tání 62-64°C. 1H NMR ($CDCl_3/90$ MHz) 7,64(s, 1H), 7,30-7,21 (m, 2H), 6,96 (d, 1H, $J=7,2$ Hz), 5,70 (q, 1H, $J=7,2$ Hz), 4,30 (q, 2H, $J=7,2$ Hz), 1,35 (t, 3H, $J=7,2$ Hz).

Krok 2: příprava 6-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylové kyseliny

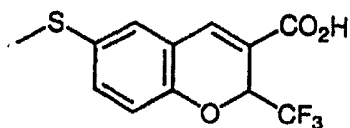
Roztok esteru z kroku 1 (13,02 g, 42 mmol) se rozpustil ve 200 ml methanolu a 20 ml vody a reagoval s hydroxidem litným (5,36 g, 0,128 mol) za míchání při pokojové teplotě 16 hodin. Reakční směs se okyselila 1,2 mol/l HCl za vzniku pevné látky, která se vyizolovala filtrací. Pevná látka se promyla 200 ml vody a 200 ml hexanu a poté vysušila ve vakuu za vzniku požadované sloučeniny ve formě žluté pevné látky (10,00 g, 85%): teplota tání 181 až 184 °C.

Příklad 2:(S)-6-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina

K roztoku 6-chlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylové kyseliny (příklad 1, krok 2) (12,00 g, 43,07 mmol) a (S)(-)- α -methylbenzylaminu (2,61 g, 21,54 mmol) v methyl-tert-butyl éteru (30 ml) se pomalu přidal n-heptan (200 ml), dokud se směs nezakalila. Směs se zahřívala (parní lázeň) k varu a na 24 hodin se odložila, během této doby došlo ke vzniku krystalů. Filtrací suspenze byl získán krystalický produkt (5,5 g), který byl rekrystalizován z methyl-tert-butyl éteru (30 ml) a n-heptanu (200 ml), po filtraci se získala bílá pevná látka (3,1 g). Tato pevná látka se rozpustila v EtOAc (100 ml) a promyta 1 mol/l kyselinou chlorovodíkovou (50 ml) a solankou (2 x 50 ml), vysušila nad síranem hořečnatým ve vakuu za vzniku bílé pevné látky. Rekrystalizací této pevné látky ze směsi methyl-t-butyleter/n-heptan vznikla požadovaná sloučenina jako vysoce obohacený optický izomer ve formě bílé pevné látky (2,7 g, 45%): teplota tání 126,7 až 128,9 °C. $^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$) 7,78 (s, 1H), 7,3 - 7,1 (m, 3H), 6,94 (d, 1H, $J=8,7\text{ Hz}$), 5,66 (q, 1H, $J=6,9\text{ Hz}$). Anal. vypočítané pro $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{O}_3\text{F}_3\text{Cl}$: C 47,42; H 2,17; N 0,0. Nalezeno C 47,53; H 2,14; N 0,0. U této sloučeniny byla zjištěna optická čistota větší než 90%.

Postup pro stanovení optické čistoty.

K roztoku volné kyseliny (požadovaná sloučenina) (0,005 g, 0,017 mmol) v ethylacetátu (1,5 ml) v testovací zkumavce se přidal (trimethylsilyl) diazomethan (30 μl 0,2 N roztoku v hexanu, 60 mmol). Získaný žlutý roztok se zahřívá, dokud nezačal slabě vřít, a poté se nechal ochladit na teplotu místnosti a stát přibližně 0,08 hodin. Roztok se za silného míchání zneutralizoval 1 mol/l HCl (1,5 ml). Oddělené fáze se odseparovaly a vzorek frakce ethylacetátu (0,3 ml) se přenesl do vialky, zakoncentroval se v proudu dusíku, nařídil hexanem (na konečný objem 1 ml) a vzorek (10 μl) se analyzoval chirální chromatografií. Při HPLC byla využita kolona Daicel ChiralPak AD, eluce se provedla 10% izopropanol-hexanem při průtoku 0,5 ml/min s využitím UV detektoru 254 nm.

Příklad 2

6-(methylthio)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina

Krok 1: Příprava 5-(methylthio)salicylaldehydu.

Ethylmagnezium bromid (38 ml 3mol/l) v roztoku v diethyléru, (113,8 mmol) se zchladi v ledové lázni. Ke zchlazenému roztoku se přidával roztok 4-(methylthio)fenolu (15,95 g, 113,8 mmol) v diethyléru (30 ml) po dobu 0,15 hodin, během této doby docházelo k uvolňování plynnu. Reakce se ponechala 0,5 hodiny při teplotě 0 °C, poté 0,5 hodiny při pokojové teplotě a přídatná nálevka se nahradila destilačním nástavcem. K reakci se přidal toluen (100 ml) a oddestiloval se diethyléter. Reakce se ochladila, poté se přidal toluen (250 ml) a hexamethylfosforamid (HMPA) (19,8 ml, 20,4 g, 113,8 mmol) a vzniklá směs se míchala 0,25 hodiny. Destilační nástavec se nahradil kondenzátorem a do reakce se přidal paraformaldehyd (8,5 g, 284,4 mmol). Reakce se zahřívala na 90 °C po dobu 3 hodin. Poté se reakce ochladila na teplotu místnosti, okyselila 1 mol/l HCl a vzniklé vrstvy se oddělily. Organická fáze se promyla vodou a solankou, vysušila nad síranem hořečnatým, zfiltrovala a zakoncentrovala ve vakuu za vzniku pevné látky. Tato pevná látka se přečistila chromatograficky na silikagelu (hexan-ethylacetát, 5:1) za vzniku salicylaldehydu ve formě žluté krystalické látky (6,01 g) v takové čistotě, která byla vhodná pro použití v následných reakcích bez dalšího přečištění.

Krok 2: Příprava ethyl 6-(methylthio)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzpyran-3-karboxylátu

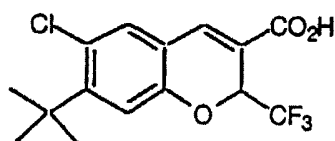
5-methylthiosalicylaldehyd (krok 1) (2,516 g, 14,96 mmol) se přidal k dimethylformamidu (3,5 ml), uhličitanu draselnému (2,27 g, 16,45 mmol) a ethyl 4,4,4-trifluorkrotonátu (3,3 ml, 3,8 g, 22,4 mmol). Směs se zahřívala na teplotu 65 °C po dobu 3 hodin a poté ochladila na teplotu místnosti. Ochlazená reakce se vlila do H₂O (50 ml) a extrahovala diethylérem (2 x 75 ml). Spojené éterické fáze se promyly vodným roztokem NaHCO₃ (3 x 50 ml), vodným roztokem HCl 2 mol/l (3 x 50ml) a solankou (3 x 50 ml), zfiltrovaly, naředily izooktanem a částečně zakoncentrovaly ve vakuu za vzniku precipitátu ethyl esteru (2,863 g, 60%) ve formě žlutého práš-

ku: teplota tání 87,8 až 89,6 °C. Tento ester vykazoval čistotu dostatečnou pro následné použití bez další purifikace.

Krok 3: Příprava 6-(methylthio)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzpyran-3-karboxylové kyseliny

Ester (krok 2) byl hydrolyzován za vzniku karboxylové kyseliny způsobem podobným postupu popsanému v příkladu 1, krok 2: teplota tání 166,3 až 167,9 °C. ¹H NMR (aceton-d₆/300 MHz) 7,87 (s, 1H), 7,43 (d, 1H, J=2,2 Hz), 7,33 (dd, 1H, J=8,5, 2,4 Hz), 6,98 (d, 1H, J=8,5 Hz), 5,79 (q, 1H, J=7,0 Hz), 2,48 (s, 3H). FABLRMS m/z 291 (M+H). ESHRMS m/z 289,0152 (M-H, vypočítáno 289,0146). Anal. vypočítané pro C₁₂H₉O₃F₃S₁ : C 49,66; H 3,13; S 11,05. Nalezeno C 49,57; H 3,02; S 11,37.

Příklad 3



6-chloro-7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluormethyl-2H-1-benzopyran-3-karboxylové kyseliny

Krok 1: Příprava 4-terc-butylsalicylaldehydu

Do pětilitrové tříhrdlé nádoby s kulatým dnem vybavené vrchním mechanickým míchadlem a kondenzorem se přidala kyselina trifluorocetová (2,4 l). Poté se do nádoby po částech přidala směs 3-terc-butylfenolu (412 g, 2,8 mol) a HMTA (424 g, 3,0 mol), což způsobilo exotermní reakci. Teplota se chlazením udržovala na 80 °C a na tuto teplotu se poté po dobu jedné hodiny zahřívala. Reakce se ochladila a přidaly se do ní 2 litry vody. Po 0,5 hodině se přidala další voda (4 l) a směs se extrahovala ethylacetátem (6 l). Organický extrakt se promyl vodou a solankou. Získaná organická fáze se rozdělila po dvou litrech a každá část se naředila vodou (1 l) a přidal se do ní pevný NaHCO₃ v takovém množství, aby se roztok zneutralizoval. Ze směsi se oddělily organické fáze a ty se spojily, vysušily nad síranem hořečnatým, zfiltrovaly a zakoncentrovaly ve vakuu za vzniku oleje. Tento olej se destiloval při 95 °C (0,8 mm) za vzniku požadovaného salicylaldehydu ve formě oleje (272,9 g, 565), který vykazoval dostatečnou čistotu vhodnou pro následné použití bez další purifikace.



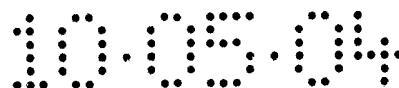
Krok 2: Příprava ethyl 7-(1,1-dimethylethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzpyran-3-karboxylátu

Jednolitrová tříhrdlá nádoba se naplnila 4-terc-butylsalicylaldehydem (krok1) (100,0 g, 0,56 mol), dimethylformamidem (110 ml) a uhličitanem draselným (79,9 g, 0,58 mol), což způsobilo zahřátí reakce na 40 °C. Do směsi se přidal ethyl 4,4,4-trifluorkrotonát (118,0 g, 0,70 mol) v dimethylformamidu (110 ml) a směs se zahřívala na teplotu 60 °C, během tohoto kroku došlo k zahřátí reakce na 70 °C. Reakce se ochladila na 60 °C a udržovala se při teplotě 60 °C (přídavným zahříváním) po dobu 8,5 hodin a poté se ochladila na teplotu místnosti. Do směsi se přidal ethylacetát (600 ml) a 3 mol/l HCl (600 ml), směs se zamíchala a oddělily se fáze.

Vodná fáze se extrahovala ethylacetátem a organické fáze se spojily. Spojené organické fáze se promyly směsí solanka-voda (1:1), solankou, vysušily nad síranem hořečnatým, zfiltrovaly a zakoncentrovaly ve vakuu za vzniku polopevné látky. K ní se za míchání přidal hexan (600 ml) a směs se zfiltrovala, filtrát se promyl solankou, vysušil nad síranem hořečnatým, zfiltroval a zakoncentroval ve vakuu za vzniku pevné látky. Tato pevná látka se rozpustila v horkém ethanolu (600 ml) a pro indukci krystalizace se přidala voda (190 ml). Filtrací směsi a vysušením produktu se získal požadovaný ester ve formě krystalické pevné látky (131,3 g, 71%): teplota tání 91,0 až 94,9 °C. Produkt vykazoval dostatečnou čistotu vhodnou pro následné použití bez další purifikace.

Krok 3: Příprava ethyl 6-chlor-7-(1,1-dimethylethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzpyran-3-karboxylátu

Jednolitrová tříhrdlá nádoba vybavená mechanickým míchadlem a vstupem pro plyn se naplnila esterem (krok 2) (100 g, 0,3 mol) a kyselinou octovou (300 ml). Za chlazení na vodní lázni se do směsi přidal plynný chlór (37,6 g, 0,53 mol), což způsobilo zvýšení teploty na 48 °C. Po míchání po dobu 2 hodin byla reakce ochlazena v ledové lázni na teplotu 15 °C. Do směsi se najednou přidal zinkový prášek (19,5 g, 0,3 mol), což způsobilo zvýšení teploty na 72 °C. Po ochlazení na teplotu místnosti se přidal další zinkový prášek (5,0 g, 0,08 mol) a směs se míchala o 0,5 hodinu déle. Hrubá reakční směs se zfiltrovala přes křemelinu a zakoncentrovala ve vakuu za vzniku oleje. Olej se rozpustil v ethylacetátu (700 ml), promyl směsí solanka-voda (1:1, 1 l) a solankou (0,5 l). Získané vodné fáze se extrahovaly ethylacetátem (700 ml) a ethylacetátové fáze se promyly směsí solanka – voda (1:1, 1 l) a solankou (0,5 l). Spojené organické fáze se vysušily nad síranem hořečnatým, zfiltrovaly a zakoncentrovaly ve vakuu za vzniku požadované sloučeniny ve formě žlutého oleje (116 g, 106%). Produkt, který obsahoval určité množství zachycené-

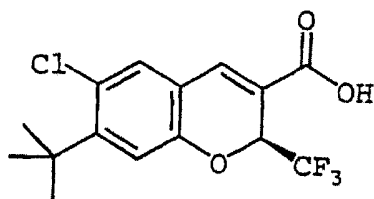


ho ethylacetátu, vykazoval dostatečnou čistotu vhodnou pro následné použití bez další purifikace.

Krok 4: Příprava 6-chlor-7-(1,1-dimethylethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzpyran-3-karboxylové kyseliny

K roztoku esteru (krok 3) (116 g, 0,3 mol) v methanolu (500 ml) a tetrahydrofuranu (500 ml) v jednolitrové nádobě se přidal vodný hydroxid sodný (2,5 mol/l, 240 ml, 0,6 mol). Směs se míchala přes noc, pH roztoku se koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou upravilo na 1 a roztok se extrahoval ethylacetátem. Ethylacetátová fáze se vysušila nad síranem hořečnatým, zfiltrovala a zakoncentrovala ve vakuu za vzniku pevné látky. Tato pevná látka se rozpustila v horkém ethanolu (500 ml), přidala se voda (500 ml) a po ochlazení na teplotu místnosti došlo k tvorbě krystalů, které se oddělily vakuovou filtrací. Krystaly se promyly směsí ethanol-voda (3:7, 3 x 200 ml) a vysušily za vzniku požadované kyseliny v názvu ve formě krystalické pevné látky (91,6 g, 91%): mp 194,9 až 196,5 °C. ¹H NMR (aceton-d₆/300 MHz) 7,86 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,83 (q, 1H, J=7,1 Hz), 1,48 (s, 9H). Anal. vypočítané pro C₁₅H₁₄ClO₃F₃ : C 53,83; H 4,22; Cl 10,59. Nalezeno C 53,92; H 4,24; S 10,50.

Příklad 4

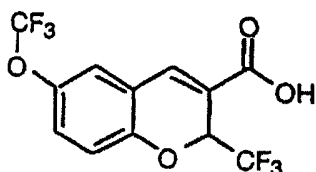


(S)-6-chlor-7-(1,1-dimethylethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina

K roztoku-6-chlor-7-(1,1-dimethylethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzpyran-3-karboxylové kyseliny (příklad 3) (11,4 g, 34,1 mmol) a (S)(-)-2-amino-3fenyl-1-propanolu (2,57 g, 17,00 mmol) se přidal n-heptan (200 ml) a směs se na 16 hodin odstavila. Vzniklá suspenze se zfiltrovala za vzniku pevné látky (3,8 g). Tato pevná látka rekrystalizovala z 2-butanonu (20 ml) a n-heptanu (200 ml) za vzniku po filtraci bílé pevné látky (3,0 g). Tato pevná látka se rozpustila v ethylacetátu (100 ml) a promyla 1 mol/l HCl (50 ml) a solankou (2 x 50 ml), vysušila nad síranem hořečnatým a zakoncentrovala ve vakuu za vzniku bílé pevné látky. Tato pevná látka rekrystalizovala z n-heptanu za vzniku požadované sloučeniny s vysokou optickou

čistotou ve formě krystalické pevné látky (1,7 g, 30%): teplota tání 175,4 až 176,9 °C. ^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz) 7,86 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,83 (q, 1H, $J=7,1$ Hz), 1,48 (s, 9H). Anal. vypočítané pro $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClO}_3\text{F}_3$: C 53,83; H 4,22; N 0,0; Cl 10,59. Nalezeno C 53,92; H 4,24; S 10,50. U této sloučeniny byla stanovena optická čistota větší než 90%. Chirální čistota byla zjištěna způsobem popsáním v příkladu 2.

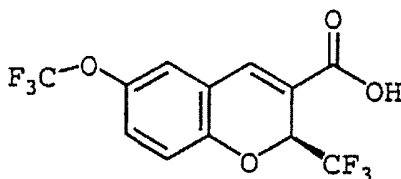
Příklad 5



6-trifluormetoxy-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina

5-(trifluormetoxy)salicylaldehyd se přeměnil na požadovanou sloučeninu podobným postupem jako je popsán v příkladu 1: teplota tání 118,4 až 119,5 °C. ^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz) 7,95 (s, 1H), 7,54 (d, 1H, $J=2,1$ Hz), 7,39 (dd, 1H, $J=2,4$ Hz a $J=9,0$ Hz), 7,02 (d, 1H, $J=9,0$ Hz), 5,88 (q H-F, 1H, $J=7,2$ Hz). FABHRMS m/z 329,0228 (M+H, vypočítané 329,0249) Anal. vypočítané pro $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{O}_4\text{F}_6$: C 43,92; H 1,84. Nalezeno C 43,84; H 1,87.

Příklad 6

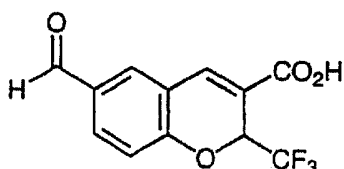


(S)-6-trifluormetoxy-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina

K roztoku 6-trifluormetoxy-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylové kyseliny (příklad 5) (17,72 g, 54,00 mmol) a (-)-cinchonidu (7,95 g, 27,04 mmol) v methyl-terc-butyl éteru (100 ml) zahřátému na parní lázni se přidal n-heptan (200 ml). Směs se na parní lázni zahřála k varu a ponechala se 4 hodiny chladit, během této doby došlo ke vzniku krystalů. Filtrací sus-

penze se získala krystalická látka (18,7 g), která se rozpustila v 2-butanonu (30ml) s následným přidavkem n-heptanu (500 ml). Po 16 hodinách stání se získaná suspenze zfiltrovala za vzniku bílé pevné látky (10,3 g). Tato pevná látka se rozpustila v ethylacetátu (150 ml), promyla 1 mol/l HCl (100 ml) a solankou (2 x 50 ml), vysušila nad síranem hořečnatým, směs se zfiltrovala a zakoncentrovala ve vakuu za vzniku viskózního žlutého oleje (5,2 g, 59%): ^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz) 7,16 (s, 1H), 6,77 (d, 1H, $J=2,7$ Hz), 6,94 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 6,64 (m, 1H), 6,39 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 5,13 (q, 1H, $J=7,2$ Hz). Anal. vypočítané pro $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{O}_4\text{F}_6$: C 43,92; H 1,84; N 0,0. Nalezeno C 43,84; H 1,87; N 0,0. U této sloučeniny byla stanovena optická čistota větší než 90%. Chirální čistota byla zjištěna způsobem popsaným v příkladu 2.

Příklad 7



6-formyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

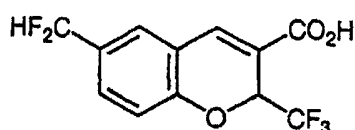
Krok 1: Příprava ethyl 6-formyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylátu

Baňka s kulatým dnem o objemu 50 ml se naplnila 5-formylsalicylaldehydem (3,21 g, 21,39 mmol), ethyl 4,4,4-trifluorkrotonátem (3,50 ml, 3,96 g, 23,53 mmol), dimethylformamidem (15 ml) a uhličitanem draselným (2,95 g, 21,39 mmol) a zahřívala se na teplotu 60 °C po dobu 12 hodin. Poté byl k reakci se přidal další ethyl 4,4,4-trifluorkrotonát (3,50 ml, 3,96 g, 23,53 mmol) a reakce se zahřívala na teplotu 75 °C po dobu 16 hodin. Po ochlazení na teplotu místnosti se reakce separovala mezi vodu a diethyléter. Organická fáze se promyla nasyceným roztokem NaHCO_3 , roztokem KHSO_4 (0,25 M), solankou a přidalo se do ní uhlí pro odbarvení (opatrně zahřáté). Vzniklá černá suspenze se vysušila nad síranem hořečnatým, vakuově zfiltrovala přes křemelinu a zakoncentrovala ve vakuu za vzniku oranžové krystalické látky. Tato látka rekrystalizovala z horkého hexanu za vzniku esteru (1,51 g, 24%) ve formě oranžových krystalů: teplota tání 84,3 až 86,2 °C. ^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz) 9,96 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, $J=2$ Hz), 8,02 (s, 1H), 7,99 (dd, 1H, $J=8,5, 2,0$ Hz), 7,24 (d, 1H, $J=8,5$ Hz), 5,99 (q, 1H, $J=7,1$ Hz), 4,43 – 4,25 (m, 2H), 1,34 (t, 3H, $J=7,3$ Hz). FABLRMS m/z 301 (M+H). EIHRMS m/z 300,0605 (M+, vypočítáno 300,0609). Anal. vypočítané pro $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{F}_3$: C 56,01; H 3,69. Nalezeno C 56,11; H 3,73.

Krok 2: Příprava 6-formyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzpyran-3-karboxylové kyseliny

Ester (krok 1) se přeměnil na kyselinu způsobem podobným postupu popsanému v příkladu 1, krok 2: teplota tání 211.3 až 215.71 °C. ¹H NMR (aceton-d₆/300 MHz) 9.97 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, J=2,0 Hz), 8.03 (s, 1H), 8.00 (dd, 1H, J= 8,3, 2,0 Hz), 7,25 (d, 1H, J=8,5 Hz), 5,98 (q, 1H, J=6.9 Hz). FALPMS m/z 273 (M+H). EIHRMS m/z 272,0266 (M+, vypočítáno 272,0269) Anal. vypočítané pro C₁₂H₇O₄F₃ : C 52,95; H 2,59. Nalezeno C 52,62; H 2,58.

Příklad 8



6-(difluormethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylová kyselina

Krok 1: Příprava ethyl 6-(difluormethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylátu

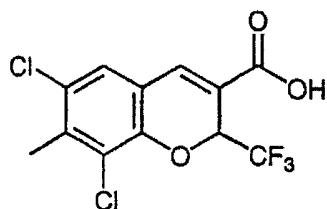
K roztoku ethyl 6-formyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylátu (příklad 7, krok 1) (1,672 g, 5,569 mmol) v dichlormethanu (1,5 ml) se přidal dichlormethan (1,5 ml) a poté pomocí injekční stříkačky diethylaminosulfur trifluorid (DAST) (0,74 ml, 0,898 g, 5,569 mmol) po dobu 0,07 hodin. Po 20 hodinách míchání se reakce vylila do vodného roztoku HCl (2,0 mmol/l) a směs se extrahovala diethyléterem. Eterické fáze se promyly vodným roztokem HCl (2,0 mol/l), nasyceným roztokem NaHCO₃, solankou, vysušily nad síranem hořečnatým, zfiltrovaly a zakoncentrovaly ve vakuu za vzniku bezbarvého čirého oleje. Tento olej se přečistil pomocí mžikové chromatografie (flash chromatography, silikagel 60, eluce (5:1, hexan:ethylacetát)) za vzniku ethyl 6-(difluormethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzopyran-3-karboxylátu (0,96 g, 54%) ve formě oleje, který při stání tuhne. Tento produkt vykazoval dostatečnou čistotu, aby mohl být použit pro následné reakce bez další purifikace: ¹H NMR (aceton-d₆/300 MHz) 7.97 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,65 (d, 1H, J= 8,5 Hz), 7,18 (d, 1H, J= 8,5 Hz), 6,90 (t, 1H, J= 56,0 Hz), 5,94 (q, 1H, 1H, J=7,0 Hz), 4,40-4,25 (m, 2H), 1,34 (t, 3H, J=7,0 Hz).

Krok 2: Příprava 6-(difluormethyl)-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzpyran-3-karboxylové kyseliny.

Vodný roztok NaOH (1,31 ml, 3,277 mmol, 2,5 mol/l) se přidal najednou k esteru / (krok 1) (0,880 g, 2,731 mmol) v THF:EtOH:H₂O (7:2:1, 10 ml). Výsledný roztok se míchal 60 hodin. Reakční směs se poté částečně zahustila ve vakuu za účelem odstranění organických rozpouštědel a naředila se vodou. Vzniklý vodný roztok se promyl diethyléterem, probublal dusíkem za účelem odstranění stop éteru a nakonec se okyselil koncentrovanou HCl. Získaná olejnatá suspenze se extrahovala diethyléterem, spojené organické fáze se vysušily nad síranem hořečnatým, zfiltrovaly, zakoncentrovaly ve vakuu za vzniku požadované sloučeniny (0,483 g, 60 %) ve formě oleje, který se přeměňuje v bílou krystalickou hmotu: teplota tání 134,7 až 136,2 °C. ¹H NMR (aceton-d₆/300 MHz) 7,97 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H, J= 8,5, 1,0 Hz), 7,17 (d, 1H, J= 8,5, Hz), 6,89 (t, 1H, J= 56,2 Hz), 5,90 (q, 1H, J=7,1 Hz). FAB-ESLRMS m/z 293 (M-H). EIHRMS m/z 293,0235 (M-H, vypočítáno 293,0237) Anal. vypočítané pro C₁₂H₇O₃F₅ : C 49,00; H 2,40. Nalezeno C 48,78; H 2,21.

Příklad 9

6,8-dichlor-7methyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina



Krok 1: Příprava 3,5-dichlor-4-methylsalicylaldehydu

2,4-dichlor-3-methylfenol (25,0 g, 141,2 mmol) se přidal k methansulfonové kyselině (100 ml). Za míchání se dále přidal hexamethylentetramin (HMTA) (39,8 g, 282,4 mmol) a po částech další kyselina methansulfonová (100 ml), během přidávání začala reakční směs pěnít a zahřívala se. Vzniklá směs se zahřívala na teplotu 100 °C po dobu 3 hodin. Hrubá okrově zbarvená suspenze se ochladila na teplotu 50 °C a přelila do mechanicky míchané směsi led-voda (2 l). Vznikl žlutý precipitát, který se oddělil vakuovou filtrací. Pevná látka se přečistila pomocí mžikové chromatografie (flash chromatography, oxid křemičitý, hexan:dichlormethan, 9:10) za vzniku salicylaldehydu ve formě světle žlutého prášku (6,17 g, 21%; teplota tání 94,0 až 95,1 °C) a dostatečné čistoty pro následné použití bez další purifikace.

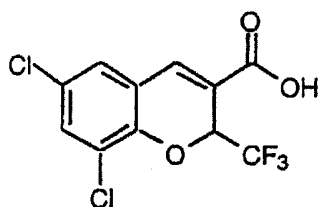
Krok 2: Příprava ethyl 6,8-dichlor-7methyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzpyran-3-karboxylátu

Směs 3,5-dichlor-4-methylsalicylaldehydu (krok 1) (5,94 g, 29,0 mmol) a ethyl 4,4,4-trifluorkrotonátu (7,67 g, 45,6 mmol) rozpuštěná v bezvodém DMSO (10 ml) reagovala s triethylaminem (5,88 g, 58,1 mmol). Reakce se míchala při teplotě 85 °C po dobu 49 hodin a potom se v ledové lázni ochladila a zfiltrovala za vzniku oranžové pevné látky. Pevná látka se rozpustila v ethylacetátu (100 ml), promyla 3 mol/l HCl (2 x 50 ml), nasyceným roztokem NaHCO₃, solankou, vysušila nad síranem hořečnatým a zakoncentrovala ve vakuu za vzniku žluté pevné látky (8,63 g, 84%): teplota tání 117,1 až 119,5 °C. ¹H NMR (CDCl₃/300 MHz) 7.63 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,80 (q, 1H, J= 6,6 Hz), 4,33 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,35 (t, 3H, J= 7,1 Hz).

Krok 3: Příprava 6,8-dichlor-7methyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzpyran-3-karboxylové kyseliny

Ester z kroku 2 (8,39 g, 23,6 mmol) se rozpustil v THF (30 ml) a ethanolu (20 ml). Do roztoku se přidal 2,5 mol/l NaOH (20 ml, 50 mmol) a míchal se při pokojové teplotě po dobu 3,5 hodin. Reakční směs se zakoncentrovala ve vakuu, okyselila 3 mol/l HCl, zfiltrovala a rekrystalizovala ze směsi ethanol/voda za vzniku žluté pevné látky (6,0 g, 78%). Teplota tání 229,9 až 230,9 °C. ¹H NMR (aceton-d₆/300 MHz) 7.90 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,00 (q, 1H, J= 6,8 Hz), 2,50 (s, 3H). FABLRMS m/z 325 (M-H). FABHRMS m/z 324,9636 (M-H, vypočítáno 324,9646) Anal. vypočítané pro C₁₂H₇Cl₂O₃F₃ : C 44,07; H 2,16; Cl 21,68. Nalezeno C 44,06; H 2,21; Cl 21,74.

Příklad 10



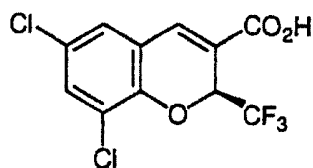
6,8-dichlor-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina

3,5-dichlorsalicylaldehyd se na požadovanou sloučeninu přeměnil postupem podobným popsanému v příkladu 9, krok 2 a 3: teplota tání 212,8 až 216,8 °C. ¹H NMR (CDCl₃/300 MHz)

7,77 (s, 1H), 7,41 (d, 1H, J=2,4 Hz), 7,18 (d, 1H, J= 2,2 Hz), 5,82 (q, 1H, J=6,7 Hz). FABLRMS m/z 311 (M-H). FABHRMS m/z 312,9644 (M+H, vypočítáno 312,9646) Anal. vypočítané pro $C_{11}H_5Cl_2O_3F_3$: C 42,20; H 1,16. Nalezeno C 42,50; H 1,71.

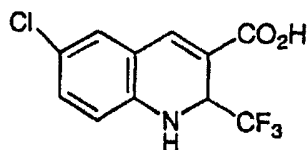
Příklad 11

(S)-6,8-dichlor-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina



6,8-dichlor-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina (příklad 10)(300 g, 1.04 mol) se přidala k ethylacetátu (750 ml). Směs se míchala po dobu 5 minut, zahřála na 70 °C a na této teplotě udržovala po dobu 5 minut. Vzniklý roztok se ochladil na teplotu 50 °C a přidal se k němu (S)-(-)- α -methylbenzylamin (58 g, 1,04 mol). Dále byl do reakce přidán heptan (1880 ml) a směs se míchala po dobu 0,5 hodin, poté se míchání zakončilo. Reakce se nechala ochladit na teplotu 22 °C a nechala se stát po dobu 8 hodin. Během této doby vznikly krystaly soli, které se oddělily vakuovou filtrací. Pevná látka se promyla směsí ethylacetát:heptan (1:3, 2 x 50 ml). Získaná pevná látka se sušila při teplotě 40 °C ve vakuu (20 mm) po dobu 24 hodin za vzniku soli (35 g, 16%).

Tříhrdlá baňka s kulatým dnem o objemu 2 l se naplnila dusíkem a přidala se do ní deionizovaná voda (750 ml) a sůl (103 g, 0,24 mol; tato sůl se získala postupem podobným výše uvedenému). K výsledné míchané suspenzi se po kapkách přidávala koncentrovaná kyselina chlorovodíková (37 ml) po dobu 0,5 hodiny za dobrého míchání při teplotě nižší než 20 °C, což umožňuje precipitaci volné karboxylové kyseliny. Po 2 hodinách míchání, se suspenze zfiltravala pomocí vakua a pevná látka se promyla deionizovanou vodou (5 x 50 ml, dokud filtrát nebyl neutrální). Pevná látka byla se vakuu (20 mm) vysušila při teplotě 40 °C po dobu 12 hodin za vzniku požadované sloučeniny ve formě pevné látky (74 g, 100%): teplota tání 166,0 až 168,4°C. 1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz) 7,94 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,04 (q, 1H, J= 6,8 Hz). ESHRMS m/z 310,9489 (M-H, vypočítáno 310,9450). U této sloučeniny byla stanovena optická čistota větší než 90%. Optická čistota se stanovila způsobem popsaným v příkladu 2.

Příklad 12

6-chlor-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina

Krok 1: Příprava 2-amino-5-chlorbenzaldehydu

Směs 2-amino-5-chlorbenzylalkoholu (4,8 g, 30 mmol) a aktivovaného oxidu manganického (21 g, 240 mmol) se refluxovala v chloroformu (100 ml) po dobu 1 hodiny. Obsah se ochladil, zfiltraval přes křemelinu a ve vakuu zakoncentroval za vzniku 2-amino-5-chlorbenzaldehydu ve formě tmavé pevné látky (4,14, 81%): teplota tání 74 až 76°C. $^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3/300 \text{ MHz}$) 9,80 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,23 (d, 1H, $J=7,0 \text{ Hz}$), 6,60 (d, 1H, $J=7,0\text{Hz}$).

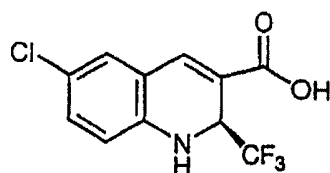
Krok 2: Příprava ethyl 6-chlor-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylátu

2-amino-5-chlorbenzaldehyd z kroku 1 (15,0 g, 96 mmol), bezvodý uhličitán draselný (27,6 g, 200 mmol) a ethyl 4,4,4-trifluorkrotonát (34 ml, 200 mmol) se v bezvodém dimethylformamidu (60 ml) smíchaly a zahřívaly na teplotu 70 °C po dobu 7 hodin. Směs se poté zchladila se a separovala mezi ethylacetát (200 ml) a vodu (200 ml). Vodná fáze se extrahovala ethylacetátem (1 x 100 ml). Ethylacetátové extrakty se spojily a promyly solankou (1 x 200 ml), vysušily nad síranem hořečnatým a zakoncentrováním ve vakuu vznikl tmavý olej, který při stání tuhne. Pevná látka se přečistila a pomocí mžikové chromatografie (flash, chromatography, silikagel, ethylacetát: hexan, 1:9). Frakce obsahující požadovaný produkt se spojily, zakoncentrovaly ve vakuu a zbytek rekrystaloval ze směsi ethylacetát:hexan za vzniku ethyl 6-chlor-1,2-dihydro-2-(trifluor)-3-chinolinkarboxylátu ve formě žluté pevné látky (16,36 g, 56%): teplota tání 132,6 až 134,2 °C. $^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3/300 \text{ MHz}$) 7.61 (s, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,55 (d, 1H, $J=8,0 \text{ Hz}$), 5,10 (q, 1H, $J=6,0 \text{ Hz}$), 4,55 (brs, 1H), 4,23 (m,2H), 1,32 (t, 3H, $J=7,0 \text{ Hz}$). FABHRMS m/z 306,0468 ($\text{M}+\text{H}^+$, vypočítáno 306,0509) Anal. vypočítané pro $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClNO}_2\text{F}_3$: C 51,08; H 3,63; N 4,58. Nalezeno C 50,81; H 3,49; N 4,72.

Krok 3: Příprava 6-chlor-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylové kyseliny

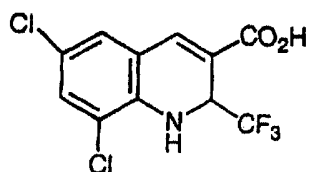
Ester z kroku 2 (1,7 g, 5,6 mmol) a 2,5 mol/l NaOH (4,4 ml, 11 mmol) se smíchal v tetrahydrofuranu (25 ml), methanolu (10 ml) a vodě (25 ml). Reakční směs se míchala přes noc a poté zakoncentrovala ve vakuu za účelem odstranění THF a methanolu. Získaný vodný roztok se okyselil 2 mol/l HCl, což způsobilo precipitaci oleje. Olej se přečistil pomocí mžikové chromatografie (flash chromatography, silikagel, eluce ethylacetát:hexan, 1:1). Frakce obsahující požadovaný produkt se spojily a zakoncentrovaly ve vakuu. Zbytek se třel v dichlormethanu a zfiltraval za vzniku požadované sloučeniny ve formě žluté pevné látky (0,645 g, 41 %): teplota tání 187,8 až 188,8 °C. ^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz) 7,69 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,15 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,83 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,60 (brs, 1H), 5,20 (m, 1H). ESHRMS m/z 276,0040 (M-H, vypočítáno 276,0039) Anal. vypočítané pro $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{NClO}_2\text{F}_3 + 2,6\% \text{H}_2\text{O}$: C 46,39; H 2,98; N 4,92. Nalezeno C 45,99; H 2,54; N 4,85.

Příklad 13



(S)-6-chlor-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina

K roztoku 6-chlor-1,2-dihydro-2-(trifluor)-3-chinolinkarboxylové kyseliny (příklad 12) (6,75 g, 24,3 mmol) v ethylacetátu (25 ml) se přidal (S)-(-)- α -methylbenzylamin (1,50 g, 12,2 mmol). K získané směsi se za míchání přidal hexan (50 ml). Míchání se zastavilo a směs se ponechala při pokojové teplotě stát po dobu 16 hodin, během této doby vznikly žluté krystaly. Krystaly se oddělily a promyly směsí ethylacetát:hexan (100 ml, 1:2). Získaná pevná žlutá látka (932 mg) se rozpustila v ethylacetátu (20 ml) a extrahovala 1 mol/l HCl (3 x 10 ml). Organická fáze se vysušila nad síranem sodným a rozpouštědla se odstranila za sníženého tlaku. Požadovaná sloučenina se získala ve formě žluté pevné látky (648 mg, 10%). teplota tání 173 až 176 °C. ^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz) 7,80 (s, 1H), 7,35 (d, 1H, $J=2,2$ Hz), 7,18 (d, 1H, $J=8,0$ Hz, $J=2,2$ Hz), 6,86 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,60 (brs, 1H), 5,20 (m, 1H). Anal. vypočítané pro $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{NClO}_2\text{F}_3$: C 47,40 H 2,54; N 5,40. Nalezeno C 47,49; H 2,60; N 4,98. Látka vykazovala optickou čistotu větší než 90%. Optická čistota byla určena pomocí HPLC pospané v příkladu 2.

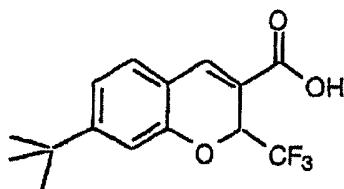
Příklad 14

6,8-dichlor-1,2-dihydro-2-(trifluor)-3-chinolinkarboxylová kyselina

1,2-dihydro-3-chinolinkarboxylová kyselina se připravila postupem podobným k popsanému v příkladu 12: teplota tání 223,4 až 225,7 °C. ¹H NMR (aceton-d₆/300 MHz) 7,82 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 6,53 (brs, 1H), 5,40 (m, 1H) . ESHRMS m/z 309,9657 (M-H, vypočítáno 300,9649) Anal. vypočítané pro C₁₁H₆NCl₂O₂F₃ : C 42,34; H 1,94; N 4,49. Nalezeno C 42,20; H 1,74; N 4,52.

Příklad 15

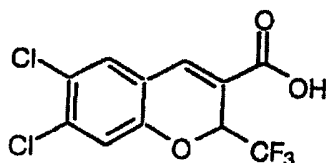
7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina



Ethyl 7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylát (příklad 3, krok 2) se hydrolyzoval za vzniku odpovídající kyseliny způsobem popsaným v příkladu 1, krok 2: teplota tání 165,6 až 66,8 °C. ¹H NMR (aceton-d₆/300 MHz) 7,86 (s, 1H), 7,38 (d, 1H, J=8,1 Hz), 7,15 (dd, 1H, J=1,8 Hz, J=7,8 Hz), 7,05 (bs, 1H), 5,79 (q H-F, 1H, J= 7,2 Hz), 1,32 (s, 9H). FABHRMS m/z 301,1033 (M+H, vypočítáno 301,1051) Anal. vypočítané pro C₁₅H₁₅O₃F₃ : C 60,00; H 5,04. Nalezeno C 59,80; H 5,10.

Příklad 16

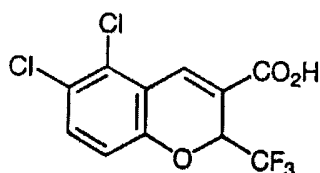
6,7-dichlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina



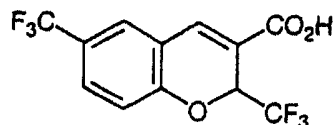
3,4-dichlorofenol se na sloučeninu v názvu přeměnil postupem podobným popsanému v příkladu 2. teplota tání 196,1-198,3°C. ^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz) 7,90 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 5,88 (q, 1H, $J=6,9$ Hz) FABLRMS m/z 314 (M+H). Anal. vypočítané pro $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{Cl}_2\text{O}_3\text{F}_3$: C 42,20; H 1,61. Nalezeno C 42,31; H 1,65.

Příklad 17

5,6-dichlor-2-trifluormethyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina



5,6-dichlorsalicylaldehyd byl připraven postupem popsaným v práci Cragoe, E.J.; Schultz, E.M., U.S. patent 3 794 734, 1974. Tento salicylaldehyd byl na sloučeninu v názvu přeměněn postupem podobným popsanému v příkladu 1: teplota tání 211,5-213,5°C. ^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz) 8,09 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, $J=8,9$ Hz), 7,12 (d, 1H, $J=8,9$ Hz), 5,94 (q, 1H, $J=7,0$ Hz). ESLRMS m/z 311 (M-H). EIHRMS m/z 311,9583 (M+, vypočítáno 311,9568) Anal. vypočítané pro $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{Cl}_2\text{O}_3\text{F}_3$: C 42,20; H 1,61. Nalezeno C 42,33; H 1,67.

Příklad 18

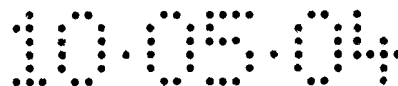
2,6-bis(trifluormethyl)-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina

Krok 1: Příprava ethyl 2,6-bis(trifluormethyl)-4-oxo-4H-1-benzpyran-3-karboxylátu

K míchanému roztoku ethyl 4,4,4-trifluoroacetátu (3,22 ml, 4,06 g, 22,07 mmol) v toluenu (100 ml) se po částech přidal hydrid sodný (0,971 g, 60% olejová disperze, 22,07 mmol), což způsobilo uvolňování plynu. Po odeznění uvolňování plynu se do reakce přidal 2-fluor-5-(trifluormethyl)benzoyl chlorid (5,00 g, 22,07 mmol). Reakce se míchala při pokojové teplotě po dobu 24 hodin a poté se zahřívala na teplotu 105 °C po dobu 24 hodin. Po ochlazení na teplotu místnosti se reakce naředila diethyléterem a získaný roztok se promyl vodou a solankou, vysušil nad síranem hořečnatým, zfiltraval a zakoncentroval ve vakuu za vzniku mírně lepivé bílé pevné látky. Tato pevná látka se třela s hexanem za vzniku požadovaného esteru (3,05 g, 39%) ve formě bílého prášku: teplota tání 116 až 120,1 °C. $^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3/300 \text{ MHz}$) 8,52 (d, 1H, $J=1,6\text{Hz}$), 8,03 (dd, 1H, $J=8,9, 2,2\text{Hz}$), 7,71 (d, 1H, $J=8,9 \text{ Hz}$), 4,48 (q, 2H, $J=7,3\text{Hz}$), 1,39 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$). FABLRMS m/z 355 (M+H). Anal. vypočítané pro $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{O}_4\text{F}_6$: C 47,45; H 2,28. Nalezeno C 47,59; H 2,43.

Krok 2: Příprava ethyl 2,6-bis(trifluormethyl)-4-oxo-dihydrobenzpyran-3-karboxylátu

Baňka s kulatým dnem o objemu 250 ml se naplnila ethyl 2,6-bis(trifluormethyl)-4-oxo-4H-1-benzpyran-3-karboxylátem (krok 1) (2,307 g, 6,513 mmol) v THF (20 ml) za vzniku světle žlutého roztoku. Do reakce se přidal ethanol (20 ml) a reakce se zchladila v lázni led-sůl. Při udržování teploty reakce na -9 °C se do reakční směsi na dvakrát přidal NaBH_4 (0,246 g, 6,513 mmol) a reakční směs byla 1 hodinu míchána. Hrubá reakční směs se poté vylila do silně míchané směsi ledu (200 ml) a koncentrované HCl (12 mol/l, 5 ml) za vzniku precipitátu. Vakuovou filtrací suspenze byl získán požadovaný keto-ester (2,204 g, 87%) ve formě světle růžového prášku o dostatečné čistotě pro následné použití bez další purifikace: teplota tání 71,8 až 76,9 °C. $^1\text{H NMR}$ (acetone- $d_6/300 \text{ MHz}$) 12,71 (brs, 1H exch.), 8,01 (d, 1H, $J=2,0\text{Hz}$), 8,01 (d, 1H, $J=2,0\text{Hz}$), 7,88 (dd, 1H, $J=8,7, 1,8\text{Hz}$), 5,98 (q, 1H, $J=6,6\text{Hz}$), 4,51-4,28 (m, 2H), 1,35 (t, 3H, $J=$



7,0Hz). FABLRMS m/z 355 (M-H). ESHRMS m/z 355,0394 (M-H, vypočítáno 355,0394). Anal. vypočítané pro $C_{14}H_{10}O_4F_6$: C 47,21; H 2,83. Nalezeno C 47,31; H 2,97.

Krok 3: Příprava ethyl 2,6-bis(trifluormethyl)-4-trifluormethansulfonato-2H-1-benzpyran-3-karboxylátu

Tříhrdlá Mortonova láhev vybavená přídavnou nálevkou a dvěma uzávěry o objemu 50 ml se naplnila 2,6-di-terc-butylpyridinem (1,576 g, 1,50 mmol), dichlormethanem (12 ml) a pomocí injekční stříkačky se do reakce přidal anhydrid trifluormethansulfonylu (1,08 ml, 1,80 g, 1,25 mmol). K tomuto roztoku se po kapkách přidal roztok keto-esteru (krok 2) (1,822 g, 5,115 mmol) v dichlormethanu (10 ml) po dobu 0,33 hodin a reakce se míchala po dobu 48 hodin. Získaná bílá suspenze byla přenesena do baňky s kulatým dnem 100 ml a byla zakoncentrována ve vakuu. Zbytek byl rozsuspendován v diethyléteru (50 ml) a vakuově zfiltrován za účelem odstranění solí. Filtrát se dále naředil v diethyléteru (50 ml) a promyl ledem vychlazeným roztokem HCl (2 mol/l), solankou, vysušen nad uhlíčanem sodným, zfiltroval a ve vakuu zakoncentroval za vzniku požadovaného triflátu (1,64 g, 66%) ve formě žlutohnědého šupinatého prášku o dostatečné čistotě pro následující použití bez další purifikace.

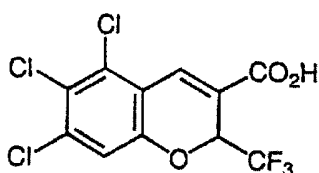
Krok 4: Příprava ethyl 2,6-bis(trifluormethyl)-2H-1-benzpyran-3-karboxylátu

Srdcovitá baňka o objemu 25 ml se naplnila LiCl (0,136 g, 3,219 mmol), připojila k vysokému vakuu a zahřívala za účelem odstranění zbytkové vody. Láhev se ochladila na teplotu místnosti a přidalo se do ní tetrakis(trifenyfosfin)paladium (0) (0,124 g, 0,107 mmol) a THF (2ml). K láhvi se přidal kondenzor a aparatura se naplnila dusíkem. Následně byly injekční stříkačkou přidán roztok triflátu (krok 3) (0,524 g, 1,073 mmol) v THF (2 ml) a poté tri-n-butylcín hydrid (0,32 ml, 0,34 g, 1,18 mmol). Získaný světle oranžový roztok se za míchání zahříval na 50°C po dobu 1 hodiny, na teplotu 60 °C po dobu jedné hodiny a na teplotu 65 °C po dobu jedné hodiny. Reakce se ochladila na teplotu místnosti a vylila se do HCl (2 mol/l), promíchala a extrahovala hexanem. Hexanová fáze se vysušila nad síranem hořečnatým, zfiltrovala a zakoncentrovala za vzniku světle hnědého oleje. Olej se rozpustil v hexanu a promyl vodným roztokem fluoridu amonného. Získaná hexanová fáze se vysušila nad síranem amonným, zfiltrovala a ve vakuu zakoncentrovala za vzniku světle žluté olejové pevné látky, která tuhla za vzniku vločkovitého prášku (0,443 g). Tato pevná látka se přechistila pomocí mžikové chromatografie (flash chromatography, oxid křemičitý, eluce hexan:dichlormethan, 4:1) za vzniku požadované sloučeniny (0,0žl g, 19%) ve formě bílé krystalické pevné látky o dostatečné čistotě pro následující krok.

Krok 5: Příprava 2,6-bis(trifluormethyl)-2H-1-benzpyran-3-karboxylové kyseliny

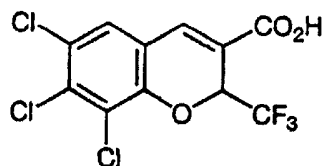
K míchanému roztoku esteru (krok 4) (0,065 g, 0,191 mmol) v THF-EtOH-H₂O (7:2:1, 1 ml) se přidal najednou roztok NaOH (0,084 ml, 0,210 mmol) při pokojové teplotě a reakční směs se míchala přes noc. Reakce se částečně zahustila ve vakuu za vzniku čirého světle žlutého sirupu. Sirup se naředil vodou (5 ml) a solankou (1 ml) a roztok se promyl diethyléterem (3 x 5 ml). Získaná vodná fáze se probublávala dusíkem za účelem odstranění zbytkového éteru. Za míchání se do vodné fáze přidala koncentrovaná HCl, což způsobilo vznik velice jemného bílého precipitátu. Tato suspenze se extrahovala diethyléterem a eterová fáze se vysušila nad síranem sodným, zfiltrovala a zakoncentrovala pomalou evaporací za atmosférického tlaku. Získaný produkt byl rekrystalizován z hexanu a ethylacetátu za vzniku požadované sloučeniny (0,038 g, 64 %) ve formě žlutohnědého jemného prášku : teplota tání 143,5 až 145,2 °C ¹H NMR (aceton-d₆/300 MHz) 11,97 až 11,67 (brs, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, J=8,5Hz), 7,26 (d, 1H, J=8,7Hz), 5,96 (q, 1H, J= 7,0 Hz). FABLRMS m/z 311 (M-H). ESHRMS m/z 311,0107 (M-H, vypočítáno 311,0143).

Příklad 19



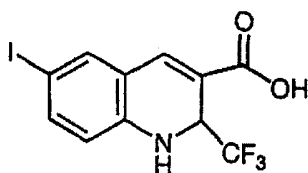
5,6,7-trichlor-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina

3,4,5-trichlorfenol byl přeměněn na 4,5,6-trichlorsalicylaldehyd postupem podobným popsanému v příkladu 9, krok 1. Z 4,5,6-trichlorsalicylaldehydu byla požadovaná sloučenina získána postupem podobným popsanému v příkladu 1: teplota tání 236,2 až 239 °C. ¹H NMR (aceton-d₆/300 MHz) 8,05 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,99 (q, 1H, J=7,0Hz) ESLRMS m/z 345 (M-H). ESHRMS m/z 344,9113 (M-H, vypočítáno 344,9100). Anal. vypočítané pro C₁₁H₄Cl₃O₃F₃ + 0,89 hmotn.% H₂O: C 37,68; H 1,25; Cl 30,33. Nalezeno C 37,48; H 1,25; Cl 30,33.

Příklad 20

6,7,8-trichlor-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina

2,3,4-trichlorfenol se přeměnil na 3,4,5- trichlorsalicylaldehyd postupem podobným popsanému v příkladu 9, krok 1. Z 3,4,5-trichlorsalicylaldehydu se požadovaná sloučenina získala postupem podobným popsanému v příkladu 1: teplota tání 222,0 až 225,3 °C. ¹H NMR (acetone-*d*₆/300 MHz) 7,94 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,07 (q, 1H, J=7,0Hz) ESLRMS m/z 345 (M-H). EIHRMS m/z 344,9117 (M-H, vypočítáno 344,9100). Anal. vypočítané pro C₁₁H₄Cl₃O₃F₃ + 1,56 hmotn.% H₂O: C 37,43; H 1,32; Cl 30,13. Nalezeno C 37,89; H 0,93; Cl 29,55.

Příklad 21

6-jod-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina

Krok 1: Příprava ethyl 6-jod-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylátu

Směs 5-jod-2-aminobenzaldehydu (24,0 g, 96,7 mmol), diazobicyclo[2.2.2]-undek-7-enu (32,2 g, 212 mmol) a ethyl 4,4,4-trifluorkrotonátu (35,9 g, 212,0 mmol) v 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinonu (48 ml) se zahřívala po dobu 8 hodin při teplotě 60 °C. Roztok se ochladil na teplotu místnosti a vylil do směsi ethylacetát:hexan (1:1, 500 ml). Roztok se extrahoval vodnou kyselinou chlorovodíkovou (2,5 mol/l, 2 x 200 ml), nasyceným vodným roztokem chloridu amonného (2 x 200 ml), vysušen nad síranem sodným, zfiltrován a zakoncentrován ve

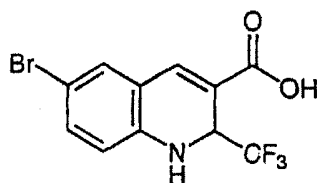
vakuu. Získaný tmavě žlutý olej se rozpustil v hexanu (100 ml) a po stání vznikly jemné žluté krystaly. Vakuovou filtrací této suspenze se získala požadovaná sloučenina ve formě jemných žlutých krystalů (19,3 g, 50 % výtěžek): teplota tání 137 až 138 °C. $^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3/300 \text{ MHz}$) 7,62 (s, 1H), 7,36-7,48 (m, 2H), 6,43 (d, $J=8,2\text{Hz}$), 5,36 (brs, 1H), 5,11 (q, 1H, $J=7,1\text{Hz}$), 4,25-4,35 /m, 2H), 1,34 (t, 3H, $J=7,0 \text{ Hz}$). ESHRMS m/z 395,9716 (M-H, vypočítáno 395,9708).

Krok 2: Příprava 6-jod-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylové kyseliny

Hydrolyza esteru (krok 1) byla provedena postupem podobným popsanému v příkladu 12, krok 3 za vzniku karboxylové kyseliny. teplota tání 188 až 192 °C. $^1\text{H NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD} /300 \text{ MHz}$) 7,668 (s, 1H), 7,46 (d, 1H, $J=2,2\text{Hz}$), 7,39 (dd, 1H, $J=8,4, 2,2\text{Hz}$), 6,52 (d, 1H, $J=8,4 \text{ Hz}$), 5,01 (q, 1H, $J=7,5 \text{ Hz}$). ESHRMS m/z 367,9401 (M, vypočítáno 367,9395).

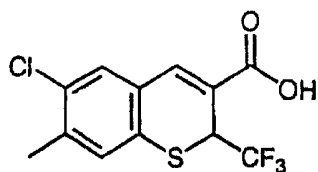
Příklad 22

6-brom-1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina



1,2-dihydro-2-(trifluormethyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina se připravila postupem podobným popsanému v příkladu 21: teplota tání 185 až 186 °C. $^1\text{H NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD} /300 \text{ MHz}$) 7,68 (s, 1H), 7,31 (d, 1H, $J=2,2\text{Hz}$), 7,23 (dd, 1H, $J=8,7, 2,2\text{Hz}$), 6,64 (d, 1H, $J=8,7 \text{ Hz}$), 5,01 (q, 1H, $J=7,5 \text{ Hz}$). EIHRMS m/z 319,9519 (M, vypočítáno 319,9534). Anal. vypočítané pro $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{BrO}_2\text{F}_3\text{N}$: C 41,02; H 2,19; N 4,35. Nalezeno C 41,27; H 2,23; N 4,26.

Příklad 23





6-chlor-7-methyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylová kyselina

Krok 1: Příprava N,N-dimethyl-O-(4-chlor-2-formyl-5-methylfenyl)thiokarbamátu

Do směsi 5-chlor-4-methylsalicylaldehydu (12,96 g, 76 mmol) a triethylaminu (11,58 g, 114,4 mmol) v bezvodém DMF (15 ml), se přidal N,N-diethylthiokarbamoyl chlorid (11,25 g, 91,0 mmol) a reakční směs se při pokojové teplotě míchala po dobu 16 hodin. K reakci se přidala HCl (3 mol/l, 50 ml) a reakce se zfiltrovala za vzniku oranžové pevné látky. Tato pevná látka se rozpustila v ethylacetátu, promyla 3 mol/l HCl, vodou, solankou, vysušila nad bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrovala a zakoncentrováním ve vakuu vznikla hnědá pevná látka (16,79 g), která rekrystalizovala ze směsi diethyleter:hexan za vzniku O-aryl thiokarbamátu ve formě žlutohnědé pevné látky (4,92 g, 25%): ^1H NMR (aceton- d_6 /300 MHz) 9,96 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

Krok 2: Příprava N,N-dimethyl-S-(4-chlor-2-formyl-5-methylfenyl)thiokarbamátu

O-arylthiokarbamát (krok 1) (4,92 g, 19,1 mmol) se rozpustil a rozsuspendoval v N,N-dimethylanilinu (25 ml) a míchán při teplotě 200 °C po dobu 1,5 hodin. Reakční směs se ochladila na teplotu místnosti a vylila do směsi 3 mol/l HCl (200 ml) a ledu. Filtrací se získala hnědá polopevná látka, která se rozpustila v ethylacetátu, promyla 3 mol/l HCl, solankou, vysušila nad bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrovala a zakoncentrováním ve vakuu vznikl S-arylthiokarbamát ve formě hnědého oleje (3,80 g, 77%). Tento olej se použil v následujícím kroku bez další purifikace.

Krok 3: Příprava ethyl 6-chlor-7-methyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-karboxylátu

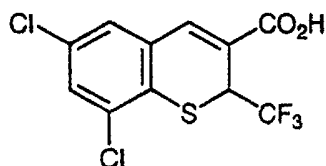
S-arylthiokarbamát (krok 2) (3,80 g, 14,7 mmol) se rozpustil v THF (10 ml) a ethanolu (10 ml), k roztoku se přidal hydroxid sodný (16,5 ml, 34,2 mmol) a reakce se při pokojové teplotě míchala 0,9 hodin. Reakce se naředila diethyleterem a promyla 3 mol/l HCl, solankou, vysušila nad síranem hořečnatým, zfiltrovala a zakoncentrováním ve vakuu vznikl hrubý substituovaný 2-merkaptobenzaldehyd ve formě hnědého oleje (2,82 g). Tento olej se přidal k DMF (10 ml) a ethyl 4,4,4-trifluorkrotonátu (3,89 g, 23,1 mmol). Za míchání se do reakční směsi přidal uhličitán draselný (3,23 g, 23,4 mmol), což způsobilo zbarvení reakce do temně rudé barvy. Reakční směs se míchala při pokojové teplotě po dobu 14,5 hodin, okyselila 3 mol/l HCl a extrahovala ethylacetátem. Výsledná organická fáze se promyla solankou, vysušila nad síranem hořečnatým, zfil-

trovala a zakoncentrováním ve vakuu vznikla žlutá pevná látka (6,36 g), která se použila v následujícím kroku bez další purifikace.

Krok 4: Příprava 6-chlor-7-methyl-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzthiopyran-3-karboxylové kyseliny

Ester z kroku 3 (2,02 g, 6,0 mmol) se rozpustil v THF (10 ml) a ethanolu (10 ml), k roztoku se přidal hydroxid sodný (2,5 mol/l, 5,5 ml, 13,8 mmol) a reakce se míchala při teplotě místnosti po dobu 4,8 hodin. Reakční směs se zakoncentrovala ve vakuu a okyselila 3 mol/l HCl za vzniku suspenze. Pevná látka se oddělila filtrací a rekrystalizovala ze směsi ethanol:voda za vzniku požadované sloučeniny ve formě žluté pevné látky (0,20 g, 11%): teplota tání 249,5 až 241,7 °C. ¹H NMR (aceton-d₆/300 MHz) 7,99 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,99 (q, 1H, J=8,5Hz), 2,39 (s,3H). FABLRMS m/z 307 (M-H). FABHRMS m/z 306,9831 (M-H, vypočítáno 306,9807) Anal. vypočítané pro C₁₂H₈ClSO₂F₃ : C 46,69; H 2,61; Cl 11,48. Nalezeno C 46,78; H 2,61; Cl 11,41.

Příklad 24



6,8-dichlor-2-(trifluormethyl)-2H-1-benzthiopyran-3-karboxylová kyselina

2H-1-benzthiopyran-3-karboxylová kyselina se připravila postupem podobným popsanému v příkladu 23: teplota tání 217,0 až 220,3 °C. ¹H NMR (aceton-d₆/300 MHz) 12,50-11,20 (br s, 1H exch.), 8,06 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J=2.0Hz), 7,64 (d, 1H, J= 2,2Hz), 5,23 (q, 1H, J= 8,5 Hz).

Terapeutická objasnění

Následující názorné příklady popisují různá neoplastická onemocnění nebo rakovinová onemocnění a terapeutické přístupy, které mohou být využity podle vynálezu, a slouží pouze jako názorná ukázka. Mezi látky selektivně inhibující COX-2 (nebo jejich proformy), které mohou být využity v následujících příkladech patří, ale neomezují se na, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, deracoxib, MK-663 a JTE-522, a mezi látky inhibující DNA topoizomerázu I, které mohou být využity podle vynálezu v níže uvedených příkladech, patří například irinotecan, rubitecan, lurtotecan, exetecan methansulfonat, karenitecan nebo silatecan.

Ilustrace 1

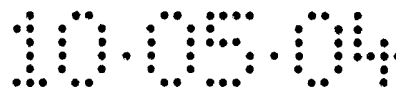
Karcinom plic

Množství pacientů s karcinomem plic je poměrně velké v mnoha zemích včetně Japonska a zemí Evropy a Ameriky, rok od roku se stále zvyšuje a je nejčastější příčinou úmrtí v důsledku rakoviny jak u mužů tak u žen. Ačkoliv existuje množství potenciálních příčin vzniku karcinomu plic, nejdůležitější příčinou je používání tabáku, zejména kouření cigaret. Přispívajícími faktory je expozice azbestu, zejména u kuřáků, nebo radonu. Jako důležitý faktor bylo také zjištěno pracovní riziko, jako je expozice uranu. A konečně dalším faktorem zvyšujícím riziko vzniku karcinomu jsou genetické faktory.

Mezi karcinomy plic mohou být na základě histologických nálezů rozlišeny nemalobuněčné karcinomy plic (například karcinom dlaždicových buněk (epidermoid), adenokarcinom, velkobuněčný karcinom (large cell anaplastic), atd.) a malobuněčné karcinomy plic (ovískových buněk). Nemalobuněčné karcinomy plic (NSCLC) vykazují rozdílné biologické vlastnosti a odpovědi vůči chemoterapeutikům ve srovnání s malobuněčnými karcinomy plic (SCLC). Proto se chemoterapeutika a radiační terapie u těchto dvou typů karcinomů liší.

Nemalobuněčný karcinom plic

Pokud lokace nemalobuněčného karcinomu plic umožňuje snadné vyříznutí (stadium I a II onemocnění), je chirurgické odstranění počátečním terapeutickým krokem a nabízí relativně dobrou šanci pro léčbu. Nicméně u pokročilejších onemocnění (stádia IIIa a vyšší), kdy tumor zasahuje do tkání mimo bronchopulmonární lymfatické uzliny, chirurgický zákrok nemusí vést



ke kompletnímu odstranění tumoru. V takových případech je šance pacienta na léčbu pouze chirurgickým výkonem výrazně zmenšená. Pokud chirurgický zákrok neumožní úplné odstranění NSCLC tumoru, musí být použity další typy terapií.

Radiační terapie je dnes standardní léčbou pro zvládnání neodstranitelných nebo neoperabilních NSCLC. Lepší výsledky jsou dosahovány, pokud je radiační terapie kombinována s chemoterapií, ale úspěchy jsou mírné, a hledání účinnějších způsobů kombinování pokračuje.

Radiační terapie je založena na principu, že vysoká dávka radiace doručená na cílové místo způsobí smrt reprodukčních buněk jak v tumorové, tak v normální tkáni. Radiační dávkový režim je obecně definován pomocí termínů radiační absorpční dávka (rad), čas a rozdělení dávky a musí být onkologem pečlivě definován. Množství radiace, které pacient obdrží bude záviset na rozličných předpokladech, ale dva nejdůležitější faktory jsou lokace tumoru vzhledem k dalším kritickým strukturám nebo orgánům lidského organismu a rozsah, ve kterém je nádor rozšířen. V jednom provedení, režim léčby pacienta podstupujícího radiační terapii z důvodu NSCLC bude léčba denním podáváním látky selektivně inhibující COX-2 a látek inhibujících DNA topoisomerasu I a radiační léčba s celkovou dávkou 50 až 60 Gy podávaná pacientovi v malých denních dávkách 1,8 až 2,0 Gy 5 dní v týdnu v léčebném rozvrhu po dobu 5 až 6 týdnů. „Gy“ je zkratka pro jednotku Gray a odpovídá dávce 100 rad.

Nicméně NSCLC je systémové onemocnění a radiační terapie je lokální terapií, radiační terapie jako jediná nasazená terapie pouze málo pravděpodobně umožní léčbu NSCLC, minimálně u těch tumorů, které metastazovaly mimo oblast léčby. Z toho vyplývá, že použití radiační terapie s dalšími možnými režimy vynálezu má důležitý potenciální výhodný účinek při léčbě NSCLC.

Obecně je radiační terapie kombinována časově s chemoterapií za účelem docílení lepšího léčebného účinku. Existují různá označení popisující časové vztahy podávání radiační terapie v kombinaci s látkou selektivně inhibující COX-2, látkami inhibujícími DNA topoisomerasu I a v kombinaci s chemoterapií. Následující příklady označují některé léčebné režimy a jsou uvedeny pouze pro ilustraci, nejsou zamýšleny, aby omezovaly použití dalších kombinací. „Sekvenční“ terapie označuje podávání chemoterapeutik a/nebo látky selektivně inhibující COX-2 a/nebo látek inhibujících DNA topoisomerasu I a/nebo radiační terapii v čase odděleně tak, aby bylo odděleno podávání chemoterapeutik a/nebo látky selektivně inhibující COX-2 a/nebo látek inhibujících DNA topoisomerasu I a/nebo radiační terapie. „Současná“ terapie (concomitant therapy) označuje podávání chemoterapeutik a/nebo látky selektivně inhibující COX-2 a/nebo látek inhibujících DNA topoisomerasu I a/nebo radiační terapie v ten stejný den. A termín „střídavá“ terapie (alternating therapy) označuje podávání radiační terapie ve dnech, ve kterých chemotera-

peutika a/nebo látka selektivně inhibující COX-2 a/nebo látky inhibujících DNA topoizomerázu I nejsou podávány, pokud byly podávány samostatně.

Pro některá chemoterapeutika bylo ukázáno, že jsou účinná vůči NSCLC. V jednom provedení, mezi chemoterapeutické látky, které mohou být použity ve způsobech, kombinacích a kompozicích vynálezu vůči NSCLC, patří etoposid, karboplatina, metotrexát, 5-fluorouracil, epirubicin, doxorubicin, taxol, inhibitory normální mitotické aktivity a cyklofosamid. V dalším provedení, mezi chemoterapeutické látky, které mohou být použity ve způsobech, kombinacích a kompozicích vynálezu a jsou aktivní vůči NSCLC, patří cisplatina, ifosfamid, mitomycin C, epirubicin, vinblastin a vindesin.

Další látky, které jsou testovány pro použití vůči NSCLC, zahrnují: camptoteciny, inhibitory DNA topoizomerázy I; navelbine (vinorelbin), inhibitor tvorby mikrotubulů; gemcitabin, analog deoxycytidinu; fotemustin, sloučenina nitrozourea; a edatrexát, antifol.

Bylo ukázáno, že celkové a úplné míry odpovědi pro NSCLC se ve srovnání s léčbou jednou látkou zvyšují při použití kombinované chemoterapie. (Haskel CM: Chest.99: 1325, 1991; Bakowski MT: Cancer Treat Rev 10:159, 1983; Joss RA: Cancer Treat Rev 11:205, 1984)

V jednom provedení, je léčebná terapie vůči NSCLC kombinace vůči neoplastickému onemocnění účinného množství látky selektivně inhibující COX-2 a látek inhibujících DNA topoizomerázu I v kombinaci s jednou nebo více z následujících kombinací látek s antineoplastickým účinkem: 1) ifosfamid, cisplatina, etoposid; 2) cyklofosamid, doxorubicin, cisplatina; 3) isofamid, karboplatina, etoposid; 4) bleomycin, etoposid, cisplatina; 5) isofamid, mitomycin, cisplatina; 6) cisplatina, vinblastin; 7) cisplatina, vindesin; 8) mitomycin C, vinblastin, cisplatina; 9) mitomycin C, vindesin, cisplatina; 10) isofamid, etoposid; 11) etoposid, cisplatina; 12) isofamid, mitomycin C; 13) fluorouracil, cisplatina, vinblastin; 14) karboplatina, etoposid; nebo radiační terapie.

Malobuněčný karcinom plic

Přibližně 15 až 20 procent všech případů karcinomu plic v rámci celého světa je diagnostikováno jako malobuněčný karcinom plic (SCLC). (Ihde DC: Cancer 54:2722, 1984.) V současné době léčba SCLC zahrnuje terapii více způsoby obsahující chemoterapii, radiační terapii a chirurgický zákrok. Míra odpovědi lokalizovaných nebo diseminovaných SCLC zůstává vysoká pro systémovou chemoterapii, nicméně perzistence primárních tumorů a perzistence tumoru v přilehlých lymfatických uzlinách vedla při léčbě SCLC k zapojení několika terapeutických způsobů.

V jednom provedení terapie pro léčbu karcinomu plic zahrnuje kombinace vůči neoplastickému onemocnění účinného množství látky selektivně inhibující COX-2 a látek inhibujících DNA topoizomerázu I společně s jednou nebo více následujícími látkami s antineoplastickým onemocněním: vincristin, cisplatina, karboplatina, cyklofosfamid, epirubicin (vysoké dávky), etoposid (VP-16) intravenózně, etoposid (VP-16) orálně, ifosfamid, teniposid (VM-26) a doxorubicin. Další chemoterapeutické látky podávané samostatně, které mohou být použity ve způsobech, kombinacích a kompozicích vynálezu, zahrnují BCNU (carmustin), vindesin, hexamethylmelamin (altretamin), metotrexát, nitrogen mustard a CCNU (lomustin). Další testované chemoterapeutické látky vykazující aktivitu vůči SCLC, zahrnují iroplatinu, gemcitabin, lonidamin a taxol. Chemoterapeutické látky podávané samostatně, které zatím nevykazují aktivitu vůči SCLC, zahrnují mitoguazon, mitomycin C, aclarubicin, diaziqon, bisantren, cytarabin, idarubicin, mitomxantron, vinblastin, PCNU a esorubicin.

Další předpokládanou terapií pro léčbu SCLC je kombinace vůči neoplastickému onemocnění účinného množství látky selektivně inhibující COX-2 a látek inhibujících DNA topoizomerázu I společně s jednou nebo více následujícími kombinací látek s antineoplastickým účinkem: 1) etoposid (VP-16), cisplatina; 2) cyklofosfamid, adriamycin [doxorubicin], vincristin, etoposid (VP-16)]; 3) cyklofosfamid, adriamycin (doxorubicin), vincristin; 4) etoposid (VP-16), ifosfamid, cisplatina; 5) etoposid (VP-16), karboplatina; 6) cisplatina, vincristin (Oncovin), doxorubicin, etoposid.

Navíc se předpokládá, že radiační terapie ve spojení s kombinací látky selektivně inhibující COX-2 a látek inhibujících DNA topoizomerázu I a/nebo systémových chemoterapeutik, je účinná při zvyšování míry odpovědi u pacientů s SCLC. Obvyklý dávkový režim u radiační terapie se pohybuje v rozmezí 40 až 55 Gy v 15 až 30 dávkách 3 až 7-krát týdně. Objem ozařované tkáně je určován několika faktory a obvykle jsou ozařovány uzliny hilu a subkardiální uzliny a oboustranné distální uzliny až ke vstupu do hrudní dutiny, stejně jako primární tumor v rozsahu 1,5 až 2,0 cm.

Ilustrace 2

Karcinom tlustého střeva

Přežití u pacientů s karcinomem tlustého střeva závisí na stádiu a stupni tumoru, například případ předchůdce adenomu až metastazující adenokarcinom. Obecně při léčbě karcinomu tlustého střeva může být použit chirurgický zákrok odstraňující tumor, ale celkový stupeň přežití

zůstává mezi 45 až 60 procenty. Stupeň úmrtnosti v případě odstranění střeva je poměrně nízký a obecně je asociován spíše s anastomosou a ne s oblastí odstranění tumoru a lokální tkáň. U pacientů s vysokým rizikem dalšího výskytu tumoru je do léčebného režimu zařazena chemoterapie za účelem vylepšení poměru přežití.

Předpokládá se, že metastazování tumoru před chirurgickým zákrokem je příčinou selhání chirurgického zákroku, a je nezbytná chemoterapeutická léčba v trvání až jeden rok pro usmrcení neodstraněných tumorových buněk. S chemoterapeutickými látkami jsou spojeny těžké toxicity, chemoterapii po chirurgickém zákroku podstupují pouze pacienti s vysokým rizikem návratu tumoru. Zařazení látek inhibujících COX-2 a DNA topoizomerázu I do léčebného postupu karcinomu tlustého střeva tak bude hrát důležitou roli při léčbě karcinomu tlustého střeva a povede k celkovému vylepšení stupně přežití u pacientů s diagnózou karcinomu tlustého střeva.

V jednom provedení, kombinovaná léčebná terapie v případě karcinomu tlustého střeva zahrnuje chirurgický zákrok a poté režim jedné nebo více chemoterapeutických látek a látky selektivně inhibující COX-2 a látek inhibujících DNA topoizomerázu I, který se střídá po dobu jednoho roku. V dalším provedení, kombinovaná terapie pro léčbu karcinomu tlustého střeva zahrnuje režim podávání látky selektivně inhibující COX-2 a látek inhibujících DNA topoizomerázu I následovaný chirurgickým odstraněním tumoru ze střeva nebo rekta a dále zahrnuje režim podávání jedné nebo více chemoterapeutických látek a látky selektivně inhibující COX-2 a látek inhibujících DNA topoizomerázu I, který se střídá po dobu jednoho roku. V ještě jiném provedení, kombinovaná terapie pro léčbu karcinomu tlustého střeva zahrnuje režim podávání vůči neoplastickému onemocnění účinného množství látky selektivně inhibující COX-2 a látek inhibujících DNA topoizomerázu I.

V jiném provedení, terapie pro léčbu karcinomu tlustého střeva je kombinací podávání vůči neoplastickému onemocnění účinného množství látky selektivně inhibující COX-2 a látek inhibujících DNA topoizomerázu I spolu s fluorouracilem a Levamisolem. Fluorouracil a Levamisol jsou obvykle použity v kombinaci.

V ještě jiném provedení, terapie pro léčbu karcinomu tlustého střeva je kombinací podávání vůči neoplastickému onemocnění účinného množství látky selektivně inhibující COX-2 a látek inhibujících DNA topoizomerázu I spolu s fluorouracilem a leucovorinem. Fluorouracil a leucovorin jsou obvykle použity v kombinaci.

Ilustrace 3

Karcinom prsu

Mezi ženami žijícími v USA zůstává v dnešní době nejčastěji diagnostikovaným karcinodem karcinom prsu. Jedna z osmi žen žijících v USA je v riziku vzniku karcinomu prsu v průběhu života. Mezi zjištěnými rizikovými faktory pro vznik karcinomu prsu se nachází věk, rodinná historie, stravování a genetické faktory. Karcinom prsu je druhou nejvyšší příčinou úmrtí mezi ženami.

V oblasti jsou známy různé chemoterapeutické látky pro léčbu karcinomu prsu. Cytotoxické látky používané pro léčbu karcinomu prsu zahrnují doxorubicin, cyklofosfamid, metotrexát, 5-fluorouracil, mitomycin C, mitoxantron, taxol a epirubicin.

Pro léčbu lokálně pokročilých neznětlivých karcinomů prsu mohou být použity látky selektivně inhibující COX-2 a látky inhibující DNA topoizomerázu I v kombinaci s chirurgickým zákrokem, radiační terapií a/nebo chemoterapií. Kombinace chemoterapeutických látek, radiační terapie a chirurgického zákroku, které mohou být využity společně s vynálezem zahrnují, ale ne pouze, následující kombinace : 1) doxorubicin, vincristin, radikální mastektomie; 2) doxorubicin, vincristin, radiační terapie; 3) cyklofosfamid, doxorubicin, 5-fluorouracil, vincristin, prednison, mastektomie; 4) cyklofosfamid, doxorubicin, 5-fluorouracil, vincristin, prednison, radiační terapie; 5) cyklofosfamid, doxorubicin, 5-fluorouracil, premarin, tamoxifen, radiační terapie pro celkovou patologickou odpověď; 6) cyklofosfamid, doxorubicin, 5-fluorouracil, premarin, tamoxifen, mastektomie, radiační terapie pro částečnou patologickou odpověď; 7) mastektomie, radiační terapie, levamisol; 8) mastektomie, radiační terapie; 9) mastektomie, vincristin, doxorubicin, cyklofosfamid, levamisol; 10) mastektomie, vincristin, doxorubicin, cyklofosfamid; 11) mastektomie, cyklofosfamid, doxorubicin, 5-fluorouracil, tamoxifen, halotestin, radiační terapie; 12) mastektomie, cyklofosfamid, doxorubicin, 5-fluorouracil, tamoxifen, halotestin.

Pro léčbu lokálně pokročilých zánětlivých karcinomů prsu mohou být použity látky selektivně inhibující COX-2 a látky inhibující DNA topoizomerázu I v kombinaci s chirurgickým zákrokem, radiační terapií a/nebo chemoterapeutickými látkami. V jednom provedení, kombinace chemoterapeutických látek, radiační terapie a chirurgického zákroku, které mohou být využity společně s vynálezem zahrnují, ale ne pouze, následující kombinace: 1) cyklofosfamid, doxorubicin, 5-fluorouracil, radiační terapie; 2) cyklofosfamid, doxorubicin, 5-fluorouracil, mastektomie, radiační terapie; 3) 5-fluorouracil, doxorubicin, cyklofosfamid, vincristin, prednison, mas-

tektomie, radiační terapie; 4) 5-fluorouracil, doxorubicin, cyklofosfamid, vincristin, mastektomie, radiační terapie; 5) cyklofosfamid, doxorubicin, 5-fluorouracil, vincristin, radiační terapie; 6) cyklofosfamid, doxorubicin, 5-fluorouracil, vincristin, mastektomie, radiační terapie; 7) doxorubicin, vincristin, metotrexát, radiační terapie a následně podávaný vincristin, cyklofosfamid, 5-fluorouracil; 8) doxorubicin, vincristin, cyklofosfamid, metotrexát, 5-fluorouracil, radiační terapie a následně podávaný vincristin, cyklofosfamid, 5-fluorouracil; 9) chirurgický zákrok, následně podávaný cyklofosfamid, metotrexát, 5-fluorouracil, prednison, tamoxifen, následná radiační terapie a následně podávaný cyklofosfamid, metotrexát, 5-fluorouracil, prednison, tamoxifen, doxorubicin, vincristin, tamoxifen; 10) chirurgický zákrok, následně podávaný cyklofosfamid, metotrexát, 5-fluorouracil následná radiační terapie a následně podávaný cyklofosfamid, metotrexát, 5-fluorouracil, prednison, tamoxifen, doxorubicin, vincristin, tamoxifen; 11) chirurgický zákrok, následně podávaný cyklofosfamid, metotrexát, 5-fluorouracil, prednison, tamoxifen, následná radiační terapie a následně podávaný cyklofosfamid, metotrexát, 5-fluorouracil, doxorubicin, vincristin, tamoxifen; 12) chirurgický zákrok, následně podávaný cyklofosfamid, metotrexát, 5-fluorouracil následná radiační terapie a následně podávaný cyklofosfamid, metotrexát, 5-fluorouracil, prednison, tamoxifen, doxorubicin, vincristin; 13) chirurgický zákrok, následně podávaný cyklofosfamid, metotrexát, 5-fluorouracil, prednison, tamoxifen následná radiační terapie a následně podávaný cyklofosfamid, metotrexát, 5-fluorouracil, prednison, tamoxifen, doxorubicin, vincristin, tamoxifen; 14) chirurgický zákrok, následně podávaný cyklofosfamid, metotrexát, 5-fluorouracil následná radiační terapie a následně podávané cyklofosfamid, metotrexát, 5-fluorouracil, prednison, tamoxifen, doxorubicin, vincristin; 15) chirurgický zákrok, následně podávaný cyklofosfamid, metotrexát, 5-fluorouracil, prednison, tamoxifen následná radiační terapie a následně podávané cyklofosfamid, metotrexát, 5-fluorouracil, doxorubicin, vincristin; 16) 5-fluorouracil, doxorubicin, cyklofosfamid následná mastektomie, následně podávaný 5-fluorouracil, doxorubicin, cyklofosfamid a následná radiační terapie.

Pro léčbu metastazujících karcinomů prsu mohou být použity látky selektivně inhibující COX-2 a látky inhibující DNA topoizomerázu I v kombinaci s chirurgickým zákrokem, radiační terapií a/nebo chemoterapeutickými látkami. V jednom provedení, kombinace chemoterapeutických látek, radiační terapie a chirurgického zákroku, které mohou být využity společně s látkou selektivně inhibující COX-2 a látkami inhibujícími DNA topoizomerázu I vynálezu zahrnují, ale ne pouze, následující kombinace: 1) cyklofosfamid, metotrexát, 5-fluorouracil; 2) cyklofosfamid, adriamycin, 5-fluorouracil; 3) cyklofosfamid, metotrexát, 5-fluorouracil, vincristin, prednison; 4) adriamycin, vincristin; 5) thiotepa, adriamycin, vinblastin; 6) mitomycin, vinblastin; 7) cisplatin, etoposid.

Ilustrace 4

Karcinom prostaty

Karcinom prostaty je v současné době nejčastější forma rakoviny u mužů a druhou nejčastější příčinou smrti z důvodu rakoviny u mužů. V roce 1993 bylo diagnostikováno více než 165 000 nových případů karcinomu prostaty a v tomto roce více než 35 000 mužů zemřelo na karcinom prostaty. Navíc se výskyt karcinomu prostaty proti roku 1981 zvýšil o 50 % a úmrtnost z důvodu tohoto onemocnění stále stoupá. Dříve většina mužů zemřela z důvodu jiných onemocnění a chorob předtím než mohli zemřít v důsledku karcinomu prostaty. V současné době se potýkáme s vzrůstající úmrtností v důsledku karcinomu prostaty, protože muži žijí déle, a onemocnění má příležitost se projevit.

Současné terapie karcinomu prostaty se zaměřují výhradně na redukci hladiny dihydrotestosteronu za účelem snížení nebo prevence růstu karcinomu prostaty. Při diagnostice karcinomu prostaty je navíc k použití vyšetření per rektum a transrektální ultrasonografie často využíváno stanovení hladiny PSA (prostate specific antigen).

V jednom provedení terapie pro léčbu karcinomu prostaty zahrnuje kombinaci vůči neoplastickému onemocnění účinného množství látky selektivně inhibující COX-2 a látek inhibujících DNA topoizomerázu I.

U.S. patent č. 4 472 382 popisuje léčbu benigní hyperplazie prostaty (BPH) pomocí antiandrogenu a určitých peptidů, které působí jako LH-RH antagonisté.

U.S. patent č. 4 596 797 popisuje inhibitory aromatázy jako metodu prevence a/nebo léčby hyperplazie prostaty.

U.S. patent č. 4 760 053 popisuje léčbu určitých karcinomů a agonisty LH-RH pomocí antiandrogenu a/nebo antiestrogenu a/nebo nejméně jednoho inhibitoru biosyntézy sexuálních steroidů.

U.S. patent č. 4 775 660 popisuje metodu léčby karcinomu prsu pomocí kombinované terapie, která může zahrnovat chirurgickou nebo chemoterapeutickou prevenci ovariální sekrece a podávání antiandrogenu a antiestrogenu.

U.S. patent č. 4 659 695 popisuje metodu léčby karcinomu prostaty u vnímavých zvířecích samců se zahrnutím člověka, kde sekreci testikulárních hormonů je zabráněno chirurgicky nebo chemicky například použitím LHRH agonistů, tato metoda zahrnuje podávání antiandrogenu,

například flutamidu, společně s nejméně jedním inhibitorem biosyntézy pohlavních steroidů, například aminoglutethimidem a/nebo ketoconazolem.

Ilustrace 5

Karcinom močového měchýře

Karcinomy močového měchýře jsou přibližně klasifikovány ve třech základních třídách: 1) povrchové (superficiální) onemocnění, 2) onemocnění s invazí do svalů a 3) metastazující onemocnění.

Mezi terapie první linie u superficiálních onemocněních, tzn. onemocnění omezující se na mukózu nebo lamina propria, patří v současné době transurethrální resekce (TUR) nebo segmentální resekce. Nicméně jsou nezbytné intravesikální terapie například při léčbě pokročilých tumorů, karcinomu *in situ*, neúplné resekci, návratu onemocnění a multifokální papilomatózy. Návratnost se pohybuje v rozmezí 30 až 80 % v závislosti na stádiu karcinomu.

Terapie, které jsou v současnosti využívány jako intravesikální terapie zahrnují chemoterapii, imunoterapii, terapii BCG (bacille Calmette-Guerin) a fotodynamickou terapii. Hlavní cíle intravesikální terapie jsou dva: působit jako prevence návratu onemocnění u vysoce rizikových pacientů a léčit onemocnění, která nemohou být chirurgicky odstraněna. Použití intravesikálních terapií musí být v rovnováze s jejich potencionálními toxickými vedlejšími účinky. A v případě BCG terapie je nezbytný neoslabený imunitní systém, aby byl indukován protitumorový účinek. Chemoterapeutické látky, které jsou známy svým omezeným použitím vůči superficiálnímu karcinomu močového měchýře, zahrnují cisplatinu, actinomycin D, 5-fluorouracil, bleomycin a cyklofosfamid metotrexát.

Při léčbě superficiálního karcinomu močového měchýře mohou být použity látka selektivně inhibující COX-2 a látky inhibující DNA topoizomerázu I v kombinaci s chirurgickým zákrokem (TUR), chemoterapií a/nebo intravesikálními terapiemi.

Terapie superficiálního karcinomu močového měchýře se sestává z podávání vůči neoplastickým onemocněním účinného množství látky selektivně inhibující COX-2 a látek inhibujících DNA topoizomerázu I v kombinaci s: thiotepa (30 až 60 mg/den), mitomycinem C (20 až 60 mg/den) a doxorubicinem (20 až 80 mg/den).

V jednom provedení je intravesikální imunoterapeutickou látkou, která může být použita ve způsobech, kombinacích a kompozicích vynálezu, BCG. Denní dávka se pohybuje v rozmezí 60 až 120 mg v závislosti na kmeni použitého živého oslabeného tuberkulózního organismu.

V dalším provedení je fotodynamickou terapeutickou látkou, která může být použita společně s vynálezem, Photofrin I, fotosenzitizér podávaný intravenózně. Tento fotosenzitizér je vstřebáván pomocí receptorů lipoproteinů o nízké hustotě (low density lipoprotein receptor) tumorových buněk a je aktivován po vystavení viditelnému světlu. Aktivací pomocí neomydium laseru YAG se generuje velké množství cytotoxických volných radikálů a singletového kyslíku.

Při léčbě karcinomu močového měchýře s invazí do svalů mohou být použity látka selektivně inhibující COX-2 a látky inhibující DNA topoizomerázu I v kombinaci s chirurgickým zákrokem (TUR), intravesikální terapií a/nebo radikální cystektomií s odstraněním pánevních lymfatických uzlin.

V jednom provedení se radiační dávka pro léčbu karcinomu močového měchýře pohybuje v rozmezí 5000 až 7000 cGY po dávkách 180 až 200 cGY na tumor. Navíc celková dávka 3500 až 4700 cGY podávána technikou čtyř polí je určena normálním částem močového měchýře a pánve. Radiační terapie by měla být zvažována pouze v případě, že pacient nepodstoupí chirurgický zákrok, ale může být zvažována jako pre-operativní terapie.

V dalším provedení kombinací chirurgického zákroku a chemoterapeutických látek, které mohou být použity společně s látkou selektivně inhibující COX-2 a látkami inhibujícími DNA topoizomerázu I, je cystektomie ve spojení s pěti cykly cisplatiny (70 až 100 mg/m^2); doxorubicinem (50 až 60 mg/m^2) a cyklofosfamidem (500 až 600 mg/m^2).

V jednom provedení terapie léčby superficiálního karcinomu močového měchýře zahrnuje kombinaci účinného množství látky selektivně inhibující COX-2 a látek inhibujících DNA topoizomerázu I vůči neoplastickému onemocnění.

V dalším provedení kombinace léčby superficiálního karcinomu močového měchýře zahrnuje podávání účinného množství látky selektivně inhibující COX-2 a látek inhibujících DNA topoizomerázu I společně s jednou nebo více z následných kombinací látek s antineoplastickým účinkem: 1) cisplatina, doxorubicin, cyklofosfamid; a 2) cisplatina, 5-fluorouracil vůči neoplastickému onemocnění. Kombinace chemoterapeutických látek, které mohou být použity společně s radiační terapií a látkou selektivně inhibující COX-2 a látkami inhibujícími DNA topoizomerázu I, je kombinace cisplatiny, metotrexátu, vinblastinu.

V současnosti neexistuje kurativní terapie pro metastazující karcinom močového měchýře. Vynález předpokládá účinnou léčbu karcinomu močového měchýře, která povede k lepší inhibici nebo regresi tumoru ve srovnání se současnými terapiemi. Při léčbě metastazujícího karcinomu močového měchýře mohou být použity látka selektivně inhibující COX-2 a látky inhibující DNA topoizomerázu I v kombinaci s chirurgickým zákrokem, radiační terapií a/nebo chemoterapeutickými látkami.

V jednom provedení terapie léčby metastazujícího karcinomu močového měchýře zahrnuje kombinaci účinného množství látky selektivně inhibující COX-2 a látek inhibujících DNA topoizomerázu I vůči neoplastickému onemocnění. V dalším provedení terapie pro léčbu metastazujícího karcinomu močového měchýře zahrnuje podávání účinného množství látky selektivně inhibující COX-2 a látek inhibujících DNA topoizomerázu I společně s jednou nebo více z následných kombinací látek s antineoplastickým účinkem: 1) cisplatina a metotrexát; 2) doxorubicin, vinblastin, cyklofosfamid a 5-fluorouracil; 3) vinblastin, doxorubicin, cisplatina, metotrexát; 4) vinblastin, cisplatina, metotrexát; 5) cyklofosfamid, doxorubicin, cisplatina; 6) 5-fluorouracil, cisplatina vůči neoplastickému onemocnění.

Ilustrace 6

Karcinom pankreatu

Přibližně 2% nových případů rakoviny diagnostikovaných v USA představují karcinomy pankreatu. Karcinomy pankreatu jsou obecně rozdělovány do dvou klinických typů: 1) adenokarcinom (metastazující a nemetastazující) a 2) cystická neoplazie (serózní cystadenom, mucinózní cystadenokarcinom, papilární cystadenokarcinom, acinární cystadenokarcinom, choriokarcinom, teratom, angiomatózní neoplazie).

V jednom provedení, terapie pro léčbu nemetastazujícího adenokarcinomu, která může být použita ve způsobech, kombinacích a kompozicích vynálezu, zahrnuje použití látky selektivně inhibující COX-2 a látek inhibujících DNA topoizomerázu I společně s pre-operativní dekompresí žlučových cest (pacienti vykazující obstrukční žloutenku); chirurgickou resekci, včetně standardní resekce, rozšířené nebo radiální resekce a distální pankreatomie (nádory těla a ocasu pankreatu); adjuvantní radiací a/nebo chemoterapií.

V jednom provedení terapie léčby metastazujícího adenokarcinomu zahrnuje podávání látky selektivně inhibující COX-2 a látek inhibujících DNA topoizomerázu I společně s kontinuální léčbou 5-fluorouracilem s následnou slabou terapií cisplatinou.

V dalším je v kombinované terapii léčby cystické neoplazie zahrnuto použití látky selektivně inhibující COX-2 a látek inhibujících DNA topoizomerázu I společně s resekci.

Ilustrace 7

Karcinom ovaríí

Karcinom ovaríí představuje přibližně 90 % epiteliálních karcinomů tělní dutiny. V jednom provedení terapie léčby karcinomu ovaríí zahrnuje podávání kombinace látky selektivně inhibující COX-2 a látek inhibujících DNA topoizomerázu I.

Mezi jednotlivé látky, které mohou být použity v kombinaci s látkou selektivně inhibující COX-2 a látkami inhibujícími DNA topoizomerázu I, patří, ale neomezuje se na, alkylační látky, fosfamid, cisplatina, karboplatina, taxol, doxorubicin, 5-fluorouracil, metotrexát, mitomycin, hexamethylmelamin, progesteron, antiestrogeny, prednimustin, dihydroxybusulfan, galactitol, interferon alfa a interferon gama.

V dalším provedení kombinace pro léčbu coelomového epiteliálního karcinomu představuje kombinaci podávání účinného množství látky selektivně inhibující COX-2 a látek inhibujících DNA topoizomerázu I společně s jednou nebo více kombinacemi látek s antineoplastickým účinkem: 1) cisplatina, doxorubicin, cyklofosfamid; 2) hexamethylmelamin, cyklofosfamid, doxorubicin, cisplatina; 3) cyklofosfamid, hexamethylmelamin, 5-fluorouracil, cisplatina; 4) melfalan, hexamethylmelamin, cyklofosfamid; 5) melfalan, doxorubicin, cyklofosfamid; 6) cyklofosfamid, cisplatina, karboplatina; 7) cyklofosfamid, doxorubicin, hexamethylmelamin, cisplatina; 8) cyklofosfamid, doxorubicin, hexamethylmelamin, karboplatina; 9) cyklofosfamid, cisplatina; 10) hexamethylmelamin, doxorubicin, karboplatina; 11) cyklofosfamid, hexamethylmelamin, doxorubicin, cisplatina; 12) karboplatina, cyklofosfamid; 13) cisplatina, cyklofosfamid vůči neoplastickému onemocnění.

Karcinom zárodečných buněk vaječníku představuje přibližně 5 % případů karcinomu ovaríí. Karcinomy zárodečných buněk vaječníku jsou rozdělovány do dvou základních skupin. 1) dysgerminom a 2) nondysgerminom. Nondysgerminomy jsou dále kalsifikovány jako teratomy, endodermální sinus tumory, embryokarcinomy, chlorikarcinomy, polyembryomy a smíšené tumory z uvedených typů.

V jednom provedení terapie léčby karcinomu zárodečných buněk zahrnuje podávání účinného množství kombinace látky selektivně inhibující COX-2 a látek inhibujících DNA topoizomerázu I vůči neoplastickému onemocnění.

V dalším provedení kombinace pro léčbu karcinomu zárodečných buněk představuje kombinaci podávání účinného množství látky selektivně inhibující COX-2 a látek inhibujících DNA topoizomerázu I společně s jednou nebo více kombinacemi látek s antineoplastickým účinkem: 1)

vincristin, actinomycin D, cyklofosfamid; 2) bleomycin, etoposid, cisplatina; 3) vinblastin, bleomycin, cisplatina vůči neoplastickému onemocnění.

Karcinom vejcovodu je nejméně běžný typ karcinomu ovarií, je diagnostikováno přibližně 400 nových případů za rok na území USA. Papilární serózní adenokarcinom představuje přibližně 90 % všech malignit vejcovodu.

V jednom provedení terapie léčby karcinomu vejcovodu zahrnuje podávání účinného množství kombinace látky selektivně inhibující COX-2 a látek inhibujících DNA topoizomerázu I vůči neoplastickému onemocnění.

V dalším provedení terapie pro léčbu karcinomu představuje kombinaci podávání účinného množství látky selektivně inhibující COX-2 a látek inhibujících DNA topoizomerázu I společně s jednou nebo více látkami s antineoplastickým účinkem: alkylační látky, ifosfamid, cisplatina, karboplatina, taxol, doxorubicin, 5-fluorouracil, metotrexát, mitomycin, hexamethylmelamin, progestiny, antiestrogeny, prednimustin, dihydroxybusulfan, galactitol, interferon alfa a interferon gama vůči neoplastickému onemocnění.

V jiném provedení terapie pro léčbu karcinomu vejcovodu představuje kombinaci podávání účinného množství látky selektivně inhibující COX-2 a látek inhibujících DNA topoizomerázu I společně s jednou nebo více kombinacemi látek s antineoplastickým účinkem: 1) cisplatina, doxorubicin, cyklofosfamid; 2) hexamethylmelamin, cyklofosfamid, doxorubicin, cisplatina; 3) cyklofosfamid, hexamethylmelamin, 5-fluorouracil, cisplatina; 4) melfalan, hexamethylmelamin, cyklofosfamid; 5) melfalan, doxorubicin, cyklofosfamid; 6) cyklofosfamid, cisplatina, karboplatina; 7) cyklofosfamid, doxorubicin, hexamethylmelamin, cisplatina; 8) cyklofosfamid, doxorubicin, hexamethylmelamin, karboplatina; 9) cyklofosfamid, cisplatina; 10) hexamethylmelamin, doxorubicin, karboplatina; 11) cyklofosfamid, hexamethylmelamin, doxorubicin, cisplatina; 12) karboplatina, cyklofosfamid; 13) cisplatina, cyklofosfamid vůči neoplastickému onemocnění.

Ilustrace 8

Karcinomy centrálního nervového systému

Přibližně 2 % nových případů rakoviny na území USA představují karcinomy centrálního nervového systému. Mezi běžné intrakraniální neoplazie patří gliom, meningiom, neurinom a adenom.

V jednom provedení terapie léčby karcinomu centrálního nervového systému zahrnuje podávání účinného množství látky selektivně inhibující COX-2 a látek inhibujících DNA topoizomerázu I vůči neoplastickému onemocnění.

V dalším provedení terapie pro léčbu karcinomu centrálního nervového systému představuje kombinaci podávání účinného množství látky selektivně inhibující COX-2 a látek inhibujících DNA topoizomerázu I společně s jednou nebo více kombinacemi látek s antineoplastickým účinkem a terapiemi: 1) radiační terapie, BCNU (carmustin); 2) radiační terapie, methyl CCNU (lomustin); 3) radiační terapie, medol; 4) radiační terapie, procarbazin; 5) radiační terapie, BCNU, medrol; 6) hyperfrakční radiační terapie, BCNU; 7) radiační terapie, misonidazol, BCNU; 8) radiační terapie, streptozotocin; 9) radiační terapie, BCNU, procarbazin; 10) radiační terapie, BCNU, hydroxyurea, procarbazin, VM-26; 11) radiační terapie, BCNU, 5-fluorouracil; 12) radiační terapie, methyl CCNU, dacarbazin; 13) radiační terapiemisonidazol, BCNU; 14) diaziqon; 15) radiační terapie PCNU; 16) procarbazin (matulan), CCNU, vincristin. Dávka radiační terapie se phybuje v rozmezí 55éé až přibližně 6000 cGY vůči neoplastickému onemocnění. Mezi radiosenzitizéry patří misonidazol, intraarteriální bromdeoxyuridin BrdU a intravenózní joddeoxyuridin (IUdR). Předpokládá se, že také radiochirurgie může být použita v kombinaci s látkou selektivně inhibující COX-2 a látkami inhibujícími DNA topoizomerázu I.

Ilustrace 9

Tabulky č. 22 a 23 poskytují další ilustrativní příklady kombinovaných terapií, které mohou být použity ve způsobech, kombinacích a kompozicích vynálezu. V každé kombinaci uvedené v tabulkách 22 a 23 je použita jednotlivá kombinace společně s látkou inhibující aromatázu. Příklady látek inhibujících aromatázu, které mohou být použity v níže uvedených příkladech zahrnují anastrozol, atamestan, exemestan, fadrozol, finrozol, formestan, letrozol, minamestan, MR-20492, Testolacton, YM-511 a vorozol. Další příklady látek inhibujících aromatázu, které mohou být použity společně s níže uvedenými příklady, jsou uvedeny v tabulce č. 3 výše. Ilustrativní příklady kombinací látek selektivně inhibujících COX-2 a látek inhibujících aromatázu jsou uvedeny v tabulce č. 24, níže. Tabulka č. 22 poskytuje ilustrativní příklady látky selektivně inhibující COX-2 v kombinaci s jednotlivou látkou s antineoplastickým účinkem při léčbě v příkladu uvedeného neoplastického onemocnění. Tabulka č. 23 poskytuje ilustrativní příklady látky selektivně inhibující COX-2 v kombinaci s více látkami s antineoplastickým účinkem při léčbě v příkladu uvedeného neoplastického onemocnění.

Tabulka č. 22: Látka inhibující COX-2 v kombinaci s jednou látkou s antineoplastickým one-
mocněním

COX-2 inhibitor	Látka s antineoplastickým účinkem	Indikace karcinomu
Celecoxib	Anastrozol	Prsu
Celecoxib	Capecitabin	Prsu
Celecoxib	Docetaxel	Prsu
Celecoxib	Gemcitabin	Prsu, pankreatu
Celecoxib	Letrozol	Prsu
Celecoxib	Megestrol	Prsu
Celecoxib	Paclitaxel	Prsu
Celecoxib	Tamoxifen	Prsu
Celecoxib	Toremifen	Prsu
Celecoxib	Vinorelbin	Prsu, plic
Celecoxib	Topotecan	Plic
Celecoxib	Etoposid	Plic
Celecoxib	Fluorouracil	Tlustého střeva, močového měchýře
Celecoxib	Irinotecan (CPT-11)	Tlustého střeva
Celecoxib	Retinoidy	Tlustého střeva
Celecoxib	DFMO	Tlustého střeva
Celecoxib	Ursodeoxycholová kyselina	Tlustého střeva
Celecoxib	Uhličitan vápenatý	Tlustého střeva
Celecoxib	Selen	Tlustého střeva
Celecoxib	Sulindac sulfon	Tlustého střeva
Celecoxib	Karboplatina	Mozku
Celecoxib	Goserelin acetát	Prostaty
Celecoxib	Cisplatina	Plic
Celecoxib	Ketoconazol	Prostaty
Rofecoxib	Anastrozol	Prsu
Rofecoxib	Capecitabin	Prsu
Rofecoxib	Docetaxel	Prsu

Rofecoxib	Gemcitabin	Prsu, pankreatu
Rofecoxib	Letrozol	Prsu
Rofecoxib	Megestrol	Prsu
Rofecoxib	Paclitaxel	Prsu
Rofecoxib	Tamoxifen	Prsu
Rofecoxib	Toremifen	Prsu
Rofecoxib	Vinorelbin	Prsu, plic
Rofecoxib	Topotecan	Plic
Rofecoxib	Etoposid	Plic
Rofecoxib	Fluorouracil	Tlustého střeva
Rofecoxib	Irinotecan (CPT-11)	Tlustého střeva, močového měchýře
Rofecoxib	Retinoidy	Tlustého střeva
Rofecoxib	DFMO	Tlustého střeva
Rofecoxib	Ursodeoxycholová kyselina	Tlustého střeva
Rofecoxib	Uhličitan vápenatý	Tlustého střeva
Rofecoxib	Selen	Tlustého střeva
Rofecoxib	Sulindac sulfon	Tlustého střeva
Rofecoxib	Karboplatina	Mozku
Rofecoxib	Goserelin acetát	Prostaty
Rofecoxib	Cisplatina	Plic
Rofecoxib	Ketoconazol	Prostaty
Valdecoxib	Anastrozol	Prsu
Valdecoxib	Capecitabin	Prsu
Valdecoxib	Docetaxel	Prsu
Valdecoxib	Gemcitabin	Prsu, pankreatu
Valdecoxib	Letrozol	Prsu
Valdecoxib	Megestrol	Prsu
Valdecoxib	Paclitaxel	Prsu
Valdecoxib	Tamoxifen	Prsu
Valdecoxib	Toremifen	Prsu
Valdecoxib	Vinorelbin	Prsu, plic
Valdecoxib	Topotecan	Plic

Valdecoxib	Etoposid	Plic
Valdecoxib	Fluorouracil	Tlustého střeva
Valdecoxib	Irinotecan (CPT-11)	Tlustého střeva, močového měchýře
Valdecoxib	Retinoidy	Tlustého střeva
Valdecoxib	DFMO	Tlustého střeva
Valdecoxib	Ursodeoxycholová kyselina	Tlustého střeva
Valdecoxib	Uhličitan vápenatý	Tlustého střeva
Valdecoxib	Selen	Tlustého střeva
Valdecoxib	Sulindac sulfon	Tlustého střeva
Valdecoxib	Karboplatina	Mozku
Valdecoxib	Goserelin acetát	Prostaty
Valdecoxib	Cisplatina	Plic
Valdecoxib	Ketoconazol	Prostaty
Deracoxib	Anastrozol	Prsu
Deracoxib	Capecitabin	Prsu
Deracoxib	Docetaxel	Prsu
Deracoxib	Gemcitabin	Prsu, pankreatu
Deracoxib	Letrozol	Prsu
Deracoxib	Megestrol	Prsu
Deracoxib	Paclitaxel	Prsu
Deracoxib	Tamoxifen	Prsu
Deracoxib	Toremifen	Prsu
Deracoxib	Vinorelbin	Prsu, plic
Deracoxib	Topotecan	Plic
Deracoxib	Etoposid	Plic
Deracoxib	Fluorouracil	Tlustého střeva
Deracoxib	Irinotecan (CPT-11)	Tlustého střeva, močového měchýře
Deracoxib	Retinoidy	Tlustého střeva
Deracoxib	DFMO	Tlustého střeva
Deracoxib	Ursodeoxycholová kyselina	Tlustého střeva
Deracoxib	Uhličitan vápenatý	Tlustého střeva

Deracoxib	Selen	Tlustého střeva
Deracoxib	Sulindac sulfon	Tlustého střeva
Deracoxib	Karboplatina	Mozku
Deracoxib	Goserelin acetát	Prostaty
Deracoxib	Cisplatina	Plic
Deracoxib	Ketoconazol	Prostaty
JTE-522	Anastrozol	Prsu
JTE-522	Capecitabin	Prsu
JTE-522	Docetaxel	Prsu
JTE-522	Gemcitabin	Prsu, pankreatu
JTE-522	Letrozol	Prsu
JTE-522	Megestrol	Prsu
JTE-522	Paclitaxel	Prsu
JTE-522	Tamoxifen	Prsu
JTE-522	Toremifen	Prsu
JTE-522	Vinorelbin	Prsu, plic
JTE-522	Topotecan	Plic
JTE-522	Etoposid	Plic
JTE-522	Fluorouracil	Tlustého střeva
JTE-522	Irinotecan (CPT-11)	Tlustého střeva, močového měchýře
JTE-522	Retinoidy	Tlustého střeva
JTE-522	DFMO	Tlustého střeva
JTE-522	Ursodeoxycholová kyselina	Tlustého střeva
JTE-522	Uhličitan vápenatý	Tlustého střeva
JTE-522	Selen	Tlustého střeva
JTE-522	Sulindac sulfon	Tlustého střeva
JTE-522	Karboplatina	Mozku
JTE-522	Goserelin acetát	Prostaty
JTE-522	Cisplatina	Plic
JTE-522	Ketoconazol	Prostaty
MK-663	Anastrozol	Prsu
MK-663	Capecitabin	Prsu

MK-663	Docetaxel	Prsu
MK-663	Gemcitabin	Prsu, pankreatu
MK-663	Letrozol	Prsu
MK-663	Megestrol	Prsu
MK-663	Paclitaxel	Prsu
MK-663	Tamoxifen	Prsu
MK-663	Toremifen	Prsu
MK-663	Vinorelbin	Prsu, plic
MK-663	Topotecan	Plic
MK-663	Etoposid	Plic
MK-663	Fluorouracil	Tlustého střeva
MK-663	Irinotecan (CPT-11)	Tlustého střeva, močového měchýře
MK-663	Retinoidy	Tlustého střeva
MK-663	DFMO	Tlustého střeva
MK-663	Ursodeoxycholová kyselina	Tlustého střeva
MK-663	Uhlíčan vápenatý	Tlustého střeva
MK-663	Selen	Tlustého střeva
MK-663	Sulindac sulfon	Tlustého střeva
MK-663	Karboplatina	Mozku
MK-663	Goserelin acetát	Prostaty
MK-663	Cisplatina	Plic
MK-663	Ketoconazol	Prostaty

Tabulka č. 23: Látka inhibující COX-2 v kombinaci s více látkami s antineoplastickým onemocněním

COX-2 inhibitor	Látka s antineoplastickým účinkem	Indikace karcinomu
Celecoxib	Doxorubicin a cyklofosfamid	Prsu
Celecoxib	Cyklofosfamid, doxorubicin a fluorouracil	Prsu

Celecoxib	Cyklofosfamid, fluorouracil a mitoxantron	Prsu
Celecoxib	Mitoxantron, fluorouracil a leucovorin	Prsu
Celecoxib	Vinblastin, doxorubicin, thiotepa a fluoxymestron	prsu
Celecoxib	Cyklofoafamid, metotrexát, fluorouracil	prsu
Celecoxib	Vinblastin, doxorubicin, thiotepa,	prsu
Colecoxib	Fluoxymestron	prsu
Celecoxib	Fluorouracil, levamisol	tlustého střeva
Celecoxib	Leucovorun, fluorouracil	tlustého střeva
Celecoxib	Cyklofosfamid, doxorubicin, etoposid	plic
Celecoxib	Cyklofosfamid, doxorubicin, vincristin	plic
Celecoxib	Etoposid, karboplatina	plic
Celecoxib	Etoposid, cisplatina	Plic
Celecoxib	Paclitaxel, karboplatina	Plic
Celecoxib	Gemcitabin, cisplatina	Plic
Celecoxib	Paclitaxel, cisplatina	Plic
Rofecoxib	Doxorubicin a cyklofosfamid	Prsu
Rofecoxib	Cyklofosfamid, doxorubicin a fluorouracil	Prsu
Rofecoxib	Cyklofosfamid, fluorouracil a mitoxantron	Prsu
Rofecoxib	Mitoxantron, fluorouracil a leucovorin	Prsu
Rofecoxib	Vinblastin, doxorubicin, thiotepa a fluoxymestron	Prsu
Rofecoxib	Cyklofoafamid, metotrexát, fluorouracil	Prsu

Rofecoxib	Doxorubicin, cyklofosfamid, metotrexát, fluorouracil	Prsu
Rofecoxib	Vinblastin, doxorubicin, thiotepa, fluoxymestron	Prsu
Rofecoxib	Fluorouracil, levamisol	Tlustého střeva
Rofecoxib	Leucovorun, fluorouracil	Tlustého střeva
Rofecoxib	Cyklofosfamid, doxorubicin, etoposid	Plic
Rofecoxib	Cyklofosfamid, doxorubicin,	Plic
Rofecoxib	Vincristin	Plic
Rofecoxib	Etoposid, karboplatina	Plic
Rofecoxib	Etoposid, cisplatina	Plic
Rofecoxib	Paclitaxel, karboplatina	Plic
Rofecoxib	Gemcitabin, cisplatina	Plic
Rofecoxib	Paclitaxel, cisplatina	Plic
Valdecoxib	Doxorubicin a cyklofosfamid	Prsu
Valdecoxib	Cyklofosfamid, doxorubicin a fluorouracil	Prsu
Valdecoxib	Cyklofosfamid, fluorouracil a mitoxantron	Prsu
Valdecoxib	Mitoxantron, fluorouracil a leucovorin	Prsu
Valdecoxib	Vinblastin, doxorubicin, thiotepa a fluoxymestron	Prsu
Valdecoxib	Cyklofosfamid, metotrexát, fluorouracil	Prsu
Valdecoxib	Doxorubicin, cyklofosfamid, metotrexát, fluorouracil	Prsu
Valdecoxib	Vinblastin, doxorubicin, thiotepa, fluoxymestron	Prsu
Valdecoxib	Fluorouracil, levamisol	Tlustého střeva
Valdecoxib	Leucovorun, fluorouracil	Tlustého střeva
Valdecoxib	Cyklofosfamid, doxorubicin, eto-	Plic

	posid	
Valdecoxib	Cyklofosfamid, doxorubicin, vincristin	Plic
Valdecoxib	Etoposid, karboplatina	Plic
Valdecoxib	Etoposid, cisplatina	Plic
Valdecoxib	Paclitaxel, karboplatina	Plic
Valdecoxib	Gemcitabin, cisplatina	Plic
Valdecoxib	Paclitaxel, cisplatina	Plic
Deracoxib	Doxorubicin a cyklofosfamid	Prsu
Deracoxib	Cyklofosfamid, doxorubicin a fluorouracil	Prsu
Deracoxib	Cyklofosfamid, fluorouracil a mitoxantron	Prsu
Deracoxib	Mitoxantron, fluorouracil a leucovorin	Prsu
Deracoxib	Vinblastin, doxorubicin, thiotepa a fluoxymestron	Prsu
Deracoxib	Cyklofoafamid, metotrexát, fluorouracil	Prsu
Deracoxib	Doxorubicin, cyklofosfamid, metotrexát, fluorouracil	Prsu
Deracoxib	Vinblastin, doxorubicin, thiotepa, fluoxymestron	Prsu
Deracoxib	Fluorouracil, levamisol	Tlustého střeva
Deracoxib	Leucovorun, fluorouracil	Tlustého střeva
Deracoxib	Cyklofosfamid, doxorubicin, etoposid	Plic
Deracoxib	Cyklofosfamid, doxorubicin, vincristin	Plic
Deracoxib	Etoposid, karboplatina	Plic
Deracoxib	Etoposid, cisplatina	Plic
Deracoxib	Paclitaxel, karboplatina	Plic
Deracoxib	Gemcitabin, cisplatina	Plic

Deracoxib	Paclitaxel, cisplatina	Plic
JTE-522	Doxorubicin a cyklofosfamid	Prsu
JTE-522	Cyklofosfamid, doxorubicin a fluorouracil	Prsu
JTE-522	Cyklofosfamid, fluorouracil a mitoxantron	Prsu
JTE-522	Mitoxantron, fluorouracil a leucovorin	Prsu
JTE-522	Vinblastin, doxorubicin, thiotepa a	Prsu
JTE-522	Fluoxymestron	Prsu
JTE-522	Cyklofosfamid, metotrexát, fluorouracil	Prsu
JTE-522	Doxorubicin, cyklofosfamid, metotrexát, fluorouracil	Prsu
JTE-522	Vinblastin, doxorubicin, thiotepa, fluoxymestron	Prsu
JTE-522	Fluorouracil, levamisol	Tlustého střeva
JTE-522	Leucovorun, fluorouracil	Tlustého střeva
JTE-522	Cyklofosfamid, doxorubicin, etoposid	Plic
JTE-522	Cyklofosfamid, doxorubicin, vincristin	Plic
JTE-522	Etoposid, karboplatina	Plic
JTE-522	Etoposid, cisplatina	Plic
JTE-522	Paclitaxel, karboplatina	Plic
JTE-522	Gemcitabin, cisplatina	Plic
JTE-522	Paclitaxel, cisplatina	Plic
MK-663	Doxorubicin a cyklofosfamid	Prsu
MK-663	Cyklofosfamid, doxorubicin a fluorouracil	Prsu
MK-663	Cyklofosfamid, fluorouracil a mitoxantron	Prsu
MK-663	Mitoxantron, fluorouracil a leucovorin	Prsu

	vorin	
MK-663	Vinblastin, doxorubicin, thiotepa a fluoxymestron	Prsu
MK-663	Cyklofosfamid, metotrexát, fluorouracil	Prsu
MK-663	Doxorubicin, cyklofosfamid, metotrexát, fluorouracil	Prsu
MK-663	Vinblastin, doxorubicin, thiotepa, fluoxymestron	Prsu
MK-663	Fluorouracil, levamisol	Tlustého střeva
MK-663	Leucovorun, fluorouracil	Tlustého střeva
MK-663	Cyklofosfamid, doxorubicin, etoposid	Plic
MK-663	Cyklofosfamid, doxorubicin, vincristin	Plic
MK-663	Etoposid, karboplatina	Plic
MK-663	Etoposid, cisplatina	Plic
MK-663	Paclitaxel, karboplatina	Plic
MK-663	Gemcitabin, cisplatina	Plic
MK-663	Paclitaxel, cisplatina	Plic

Ilustrace 10

Tabulka č. 24 uvádí příklady některých kombinací vynálezu, kde kombinace obsahují látku selektivně inhibující COX-2 a látku inhibující DNA topoizomerázu I.

Tabulka č.24: Kombinace látek selektivně inhibujících COX-2 a látek inhibujících DNA topoizomerázu I.

Látka selektivně inhibující COX-2	Látka inhibující DNA topoizomerázu I
Celecoxib	Irinotecan
Rofecoxib	Irinotecan
Valdecoxib	Irinotecan
Deracoxib	Irinotecan

JTE-522	Irinotecan
MK-663	Irinotecan
Celecoxib	Camptotecin
Rofecoxib	Camptotecin
Valdecoxib	Camptotecin
Deracoxib	Camptotecin
JTE-522	Camptotecin
MK-663	Camptotecin
Celecoxib	Lurtotecan
Rofecoxib	Lurtotecan
Valdecoxib	Lurtotecan
Deracoxib	Lurtotecan
JTE-522	Lurtotecan
MK-663	Lurtotecan
Celecoxib	Homosilatecany
Rofecoxib	Homosilatecany
Valdecoxib	Homosilatecany
Deracoxib	Homosilatecany
JTE-522	Homosilatecany
MK-663	Homosilatecany
Celecoxib	9-amino camptotecin
Rofecoxib	9-amino camptotecin
Valdecoxib	9-amino camptotecin
Deracoxib	9-amino camptotecin
JTE-522	9-amino camptotecin
MK-663	9-amino camptotecin
Celecoxib	9-nitrocamptotecin
Rofecoxib	9-nitrocamptotecin
Valdecoxib	9-nitrocamptotecin
Deracoxib	9-nitrocamptotecin
JTE-522	9-nitrocamptotecin
MK-663	9-nitrocamptotecin
Celecoxib	4-akridinkarboxamid,N-[2(dimethylamino)ethyl]-

	-dihydrochlorid
Rofecoxib	4-akridinkarboxamid,N-[2-(dimethylaminoethyl)]- -dihydrochlorid
Valdecoxib	4-akridinkarboxamid,N-[2-(dimethylaminoethyl)]- dihydrochlorid
Deracoxib	4-akridinkarboxamid,N-[2-(dimethylaminoethyl)]- ,dihydrochlorid
JTE-522	4-akridinkarboxamid,N-[2-(dimethylaminoethyl)]- ,dihydrochlorid
MK-663	4-akridinkarboxamid,N-[2-(dimethylaminoethyl)]- ,dihydrochlorid
Celecoxib	4-akridinkarboxamid,N-[2 (dimethylaminoethyl)]- ,dihydrochlorid
Rofecoxib	4-akridinkarboxamid,N-[2-(dimethylaminoethyl)]-, dihydrochlorid
Valdecoxib	4-akridinkarboxamid,N-[2-(dimethylaminoethyl)]-, dihydrochlorid
Deracoxib	4-akridinkarboxamid, N-[2-(dimethylaminoethyl)]-, dihydrochlorid
JTE-522	4-akridinkarboxamid, N-[2-(dimethylaminoethyl)]-, dihydrochlorid
MK-663	4-akridinkarboxamid, N-[2-(dimethylaminoethyl)]-, dihydrochlorid
Celecoxib	Topotecan
Rofecoxib	Topotecan
Valdecoxib	Topotecan
Deracoxib	Topotecan
JTE-522	Topotecan
MK-663	Topotecan
Celecoxib	Topotecan hydrochlorid
Rofecoxib	Topotecan hydrochlorid
Valdecoxib	Topotecan hydrochlorid
Deracoxib	Topotecan hydrochlorid

180
100504

JTE-522	Topotecan hydrochlorid
MK-663	Topotecan hydrochlorid

Testování *in vitro* aktivity COX-1 a COX-2

Látky selektivně inhibující COX-2 vynálezu vykazují *in vitro* inhibici COX-2. Inhibiční aktivita sloučenin uvedených v příkladech výše vůči COX-2 byla stanovena následujícími metodami. Inhibiční aktivita vůči COX-2 dalších inhibitorů COX-2 vynálezu může být stanovena také následujícími metodami.

a. Příprava rekombinantních COX bakulovirů

Rekombinantní COX-1 a COX-2 se připravily podle postupu v práci Gierse et al., [J.Biochem., 305, 479-84]. Fragment o velikosti 2.0 kb obsahující kódující oblast buď lidského nebo myšího COX-1 nebo lidského nebo myšího COX-2 se vklonoval do místa BamH1 bakulovirového transportního vektoru pVL1393 (Invitrogen) za vzniku bakulovirového transportního vektoru COX-1 a COX-2 způsobem podobným popsánému v práci D.R.O'Reilly et al., [Baculovirus Expression Vectors: A Laboratory Manual (1992)]. Rekombinantní bakuloviry se vyzolovaly transfekcí 4 μ g bakulovirové transportní vektorové DNA do hmyzích buněk Sf9 (2 x 10⁸) současně s 200 ng linearizované bakulovirové plazmidové DNA pomocí metody využívající fosforečnan vápenatý. Viz.M.D. Summers and G.E. Smith, A manual of methods for Baculovirus Vectors and Insect Cell Culture Procedures, Texas Agric. Exp. Station Bull. 1555 (1987). Rekombinantní viry se purifikovaly pomocí plakové purifikace opakované třikrát po sobě a připravily se zásobní roztoky viru o vysokém titru (10⁷ až 10⁸ pfu/ml). Pro produkci ve velkém měřítku se hmyzí buňky Sf9 infikovaly ve fermentorech o objemu 10 litrů (0,5 x 10⁶/ ml) zásobním roztokem rekombinantního bakuloviru takovým způsobem, že multiplicita infekce byla 0,1. PO 72 hodinách se buňky zcentrifugovaly a buněčný pelet se zhomogenizoval v pufru Tris/sacharóza (50mM, 25%, pH8,0) obsahujícím 1% 3-[(3-cholamidopropyl)dimethylammonio]-1-propansulfonát (CHAPS). Homogenát se zcentrifugoval při 10000g po dobu 30 minut a získaný supernatant se předtím, než se použil pro testování COX aktivity, skladoval při teplotě -80 °C.

b. Test aktivity COX-1 a COX-2

Aktivita COX se testovala pomocí sledování tvorby PGE₂/μg proteinu/čas s použitím metody ELISA pro detekci uvolňovaného prostaglandinu. Membrány hmyzích buněk solubilizované pomocí CHAPS obsahující odpovídající COX enzym se inkubovány v pufru obsahujícím fosforečnan draselný (50 mM, pH 8,0) a dále epinefrin, fenol a hem s přidavkem arachidonové

kyseliny (10 μM). Sloučeniny se před vlastním přidavkem kyseliny arachidonové předinkubovaly s enzymem po dobu 10 až 20 minut. Reakce enzymu a kyseliny arachidonové při teplotě 37 $^{\circ}\text{C}$ (nebo teplotě místnosti) se zastavily po 10 minutách přenesením 40 μl reakční směsi do 160 μl ELISA pufru a 25 μM indometacinu. Vzniklý PGE2 se stanovil standardní ELISA technologií (Cayman Chemical).

c. Rychlý test aktivity COX-1 a COX-2

Aktivita COX se testovala pomocí sledování tvorby PGE2/ μg proteinu/čas s použitím metody ELISA pro detekci uvolňovaného prostaglandinu. Membrány hmyzích buněk solubilizované pomocí CHAPS obsahující odpovídající COX enzym se inkubovaly v pufru obsahujícím fosforečnan draselný (50 mM fosforečnan draselný, pH 7,5, 2 μM fenol, 1 μM hem, 300 μM epinefrin) s přidavkem 20 μl 100 μM kyseliny arachidonové (10 μM). Sloučeniny byly před vlastním přidavkem kyseliny arachidonové předinkubovány s enzymem po dobu 10 až 20 minut. Reakce enzymu a kyseliny arachidonové při teplotě 37 $^{\circ}\text{C}$ (nebo teplotě místnosti) se zastavily po 2 minutách přenesením 40 μl reakční směsi do 160 μl ELISA pufru a 25 μM indometacinu. Vzniklý PGE2 se stanovil standardní ELISA technologií (Cayman Chemical). Výsledky jsou uvedeny v tabulce č. 25.

Tabulka č. 25

Příklad	COX-2* IC ₅₀ μM	COX-1* IC ₅₀ μM
1	0,7	43
2	> 0,1	16,7
3	< 0,1	64,4
4	< 0,1	20,5
5	< 0,1	18,8
6	< 0,1	6,7
7	0,7	>500
8	< 0,1	1,6
9	0,9	1,0
10	< 0,1	1,5
11	< 0,1	0,7
12	0,6	>500

13	0,2	>100
14	0,2	9,7
15	3,6	57
16	< 0,1	94,6
17	< 0,1	1,6
18	< 0,1	5,6
19	< 0,1	1,4
20	< 0,1	2,8
21	0,8	> 100
22	0,4	> 100
23	< 0,1	365
24	< 0,1	0,2

* rychlý test

Biologické testování

Kombinovanou terapii látkou selektivně inhibující COX-2 a látkami inhibujícími DNA topoisomerasu I pro léčbu nebo prevenci neoplastických onemocnění je možné testovat pomocí níže popsanych testů.

1. Lewisův model plic:

Myším byly do levé končetiny subkutánní injekcí vpraveny tumorové buňky (1×10^6 tumorových buněk rozsuspendovaných v 30% Matrigelu) a objem tumoru se zjišťoval pomocí pletysmometru dvakrát týdně po dobu 30 až 60 dní. V průběhu experimentu se dvakrát odebrala krev v rámci 24 hodinového protokolu pro stanovení plasmové koncentrace a celkové expozice pomocí AUC analýz. Získaná data byla vynesena jako průměr \pm SEM. Pro vyhodnocení rozdílů mezi průměry se použil Studentův a Mann-Whitney test za použití softwaru InStat. Celecoxib podávaný ve stravě v dávkách 160-3200 ppm zpomaloval růst těchto tumorů. Inhibiční účinek celecoxibu je závislý na dávce a pohybuje se v rozmezí 48 až 85 % ve srovnání s kontrolními tumory. Analýza plicních metastáz byla prováděna u všech zvířat spočítáním metastáz ve stereomikroskopu a pomocí histochemické analýzy postupných plicních řezů. Celecoxib neovlivňoval plicní metastázy v dávce nižší než 160 ppm, nicméně povrchové metastazování je redukováno více než o 50 % při dávkách celecoxibu v rozmezí 480 až 3200 ppm. Navíc histopatologické analýzy ukázaly, že celecoxib redukuje v závislosti na dávce velikost metastatických lezí v plicích.

2. Model HT-29

Myším byly do levé končetiny subkutánní injekcí vpraveny tumorové buňky (1×10^6 tumorových buněk rozsuspendovaných v 30% Matrigelu) a objem tumoru se zjišťoval pomocí pletysmometru dvakrát týdně po dobu 30 až 60 dní. Implantací lidských buněk karcinomu tlustého střeva (HT-29) do holých myší (nude mice) vznikají tumory, které dosahují velikosti 0,6 až 2 ml v rozmezí 30 až 50 dní. V průběhu experimentu se dvakrát odebrala krev v rámci 24 hodinového protokolu pro stanovení plasmové koncentrace a celkové expozice pomocí AUC analýz. Získaná data se vynesla jako průměr \pm SEM. Pro vyhodnocení rozdílů mezi průměry se použil Studentův a Mann-Whitney test za použití softwaru InStat.

A. Myši naočkované karcinomovými buňkami HT-29 se ošetřily látkami inhibujícími DNA topoisomerasu I i.p. v dávkách 50 mg/kg pátý, sedmý a devátý den v přítomnosti nebo nepřítomnosti

tomnosti celecoxibu ve stravě. Účinnost obou látek se vyhodnotila pomocí měření objemu tumoru.

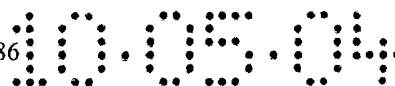
- B. Ve druhém testu se myším injekovaly karcinomové buňky HT-29, ošetřené látkou inhibující DNA topoizomerázou I dvanáctý až patnáctý den. i.p. v dávkách 50 mg/kg v den 12, 13, 14 a 15 v přítomnosti nebo nepřítomnosti celecoxibu ve stravě. Účinnost obou látek se vyhodnotila pomocí měření objemu tumoru.
- C. Ve třetím testu se myším injekovaly karcinomové buňky HT-29, ošetřené látkou inhibující DNA topoizomerázu I čtrnáctý až sedmáctý den i.p. v dávkách 50 mg/kg v přítomnosti nebo nepřítomnosti celecoxibu (1600 ppm) a valdecoxibu (160 ppm) ve stravě. Účinnost obou látek byla vyhodnocena pomocí měření objemu tumoru.

3. Tumorový model NFSA

NFSA sarkom je neimunogenní tumor uvolňující prostaglandiny, který se spontánně vyvíjí u C3Hf/Kam myší. Vykazují zvýšenou radiosenzitivitu v případě, že je jim podán před ozařováním tumoru indometacin. NFSA tumor je relativně radiorezistentní a je silně infiltrován zánětlivými mononukleárními buňkami, primárně makrofágy, které sekretují faktory stimulující proliferaci tumorových buněk. Tento tumor produkuje množství prostaglandinů, včetně prostaglandinu E₂ a prostaglandinu I₂.

Izolované tumory jsou generovány v pravé zadní končetině myší naočkováním životaschopných NFSA tumorových buněk v množství 3×10^5 . Léčba látkou selektivně inhibující COX-2 (6 mg/kg hmotnosti těla) a látkami inhibujícími DNA topoizomerázu I nebo vehikulem (0,05% Tween 20 a 0,95 % polyethylén glykol) podávanými v pitné vodě se započala v čase, kdy tumory dosáhly přibližně 6 mm v průměru a léčba pokračovala 10 po sobě následujících dnů. Láhve s vodou se vyměňovaly každé 3 dny. V některých experimentech se 3. až 8. den po počátku léčby prováděno ozařování tumoru. Výsledkem léčby je zpoždění růstu tumoru (dny) a TCD₅₀ (tumor control dose 50, tumor řídící dávka 50, definovaná jako radiační dávka způsobující vyléčení tumoru u 50 % ozářených myší 120 dní po ozáření). Růstová křivka tumoru se získala z denního měření vzájemně ortogonálních průměrů tumorů pomocí posuvného měřidla, ze kterých se vypočítaly střední hodnoty.

Lokální ozáření tumoru v jedné dávce γ -záření 30, 40 nebo 50 Gy se provádělo v případě, že tumory dosáhly v průměru 8 mm. Ozařování se provádělo duálním zdrojem radiace ¹³⁷Cs v dávkovém příkonu 6,31 Gy/minutu. Během ozařování se myši bez anestezie imobilizovaly ve



svěrači a tumor byl v centru kruhového radiačního pole o průměru 3 cm. Regrese a další růst tumoru následovaly v 1 až 3 denních intervalech dokud průměr tumoru nedosáhl přibližně 14 mm.

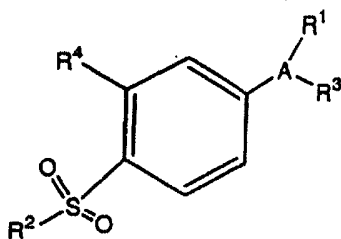
Aby bylo zjištěno zvýšení odpovědi na radiaci, vynesla se velikost zpoždění růstu tumoru jako funkce radiační dávky s nebo bez léčby látkou selektivně inhibující COX-2 a látkami inhibujícími DNA topoizomerázu I. To vyžaduje, aby zpoždění tumorového růstu po radiaci bylo vyjádřeno pouze jako absolutní zpoždění tumorového růstu, to znamená, čas ve dnech pro tumor ozařovaný rostoucí z 8 na 12 mm v průměru minus čas ve dnech u neléčeného tumoru, za který dosáhne stejné velikosti. Je také nezbytné, aby účinek kombinované léčby látkou selektivně inhibující COX-2 a látkami inhibujícími DNA topoizomerázu I plus ozařováním, byl vnesen jako normalizované zpoždění tumorového růstu. Normalizované zpoždění tumorového růstu je definováno jako čas nezbytný pro tumor léčený látkou selektivně inhibující COX-2 a látkami inhibujícími DNA topoizomerázu I a navíc radiací, aby vyrostl z 8 mm na 12 mm v průměru, minus čas ve dnech nezbytný pro tumor léčený látkou selektivně inhibující COX-2 a látkami inhibujícími DNA topoizomerázu I pouze, aby dosáhl stejné velikosti.

Obsah každé z referencí zde citovaných včetně obsahu referencí citovaných v rámci těchto primárních referencí, jsou zde uvedeny jako reference ve své úplnosti.

Ačkoliv byl vynález popsán a ilustrován s odkazy na jeho určitá specifická provedení, odborníci v dané oblasti ocení, že mohou být provedeny různé změny, modifikace a substituce v rámci vynálezu, aniž by došlo k překročení rozsahu a předmětu vynálezu. Například v důsledku odchylek v rezpozivitě savců, kteří jsou léčeni pro jakoukoliv z indikací pro danou aktivní látku použitou ve způsobech, kombinacích a kompozicích podle vynálezu, jak je uvedeno výše, mohou být aplikovatelné účinné dávky jiné než specifické dávky, zde uvedené. Podobně pozorované specifické farmakologické odpovědi se mohou lišit v závislosti na specifické aktivní vybrané sloučenině nebo, pokud jsou užity farmaceutické nosiče, také na použitém typu formulace a způsobu podávání, a tyto očekávané rozdílnosti a odchylky ve výsledcích jsou předpokládány a jsou v souladu s předmětem a provedením vynálezu. Dále se předpokládá, že vynález je definován pomocí nároků, které následují, a že tyto nároky mohou být interpretovány tak široce, jak je třeba.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob léčby, prevence nebo snížení rizika vzniku neoplastického onemocnění u savců s touto potřebou, **vyznačující se tím**, že zahrnuje podávání v rámci kombinované terapie množství látky inhibující DNA topoizomerázu I a množství látky selektivně inhibující COX-2 savcům, kde množství látky inhibující DNA topoizomerázu I a látky selektivně inhibující COX-2 dohromady tvoří účinné množství vůči neoplastickým onemocněním.
2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že látka inhibující DNA topoizomerázu I je vybrána ze skupiny obsahující irinotecan; irinotecan hydrochlorid; camptothecin; 9-aminocamptothecin; 9-nitrocamptothecin; 9-chlor-10-hydroxy camptothecin; topotecan, topotecan hydrochlorid; lurtotecan; lurtotecan dihydrochlorid; lurtotecan (lipozomální); homosilatecany; 6,8-dibrom-2-metyl-3-[2-(D--xylopyranozylamino)fenyl]-4(3H)-chinazolin; 2-kyano-3-(3,4-dihydroxyfenyl)-N--(fenylmetyl)-(2E)-2-propenamid; 2-kyano-3-(3,4-dihydroxyfenyl)-N-(3--hydroxyfenylpropyl)-(E)-2-propenamid; 5H-indolo[2,3-a]pyrolo[3,4-c(karbazol--5,7(6H)-dion, 12-beta-D-glukopyranozyl-12,13-dihydro-2,10-dihydroxy-6-[[2--hydroxy-1-(hydroxymetyl)etyl]amino]-; 4-akridinkarboxamid, N-[2--(dimetylamino)etyl]-, dihydrochlorid; a 4-akridinkarboxamid, N-[2--(dimetylamino)etyl]-.
3. Způsob podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že látka inhibující DNA topoizomerázu I je vybrána ze skupiny obsahující irinotecan; irinotecan hydrochlorid; camptothecin; 9-aminocamptothecin; 9-nitrocamptothecin; 9-chlor-10-hydroxy camptothecin; topotecan, topotecan hydrochlorid; lurtotecan; lurtotecan dihydrochlorid; lurtotecan (lipozomální); homosilatecany.
4. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je vybrána ze sloučenin vzorce 1:



nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo proformy, kde

A je 5- nebo 6-ti členný kruhový substituent vybraný ze skupiny obsahující heterocyklyl a karbocyklyl, kde

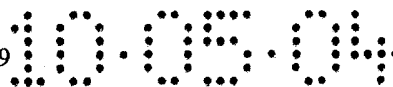
R¹ je vybrán ze skupiny obsahující cyklohexyl, pyridinyl a fenyl, kde R¹ je případně substituován jedním nebo více radikály vybranými ze skupiny obsahující alkyl, halogenalkyl, kyano, karboxyl, alkoxykarbonyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, halogenalkoxy, amino, alkylamino, fenylamino, nitro, alkoxyalkyl, alkylsulfonyl, halogen, alkoxy a alkylthio;

R² je vybrán ze skupiny obsahující alkyl nebo amino;

R³ je vybrán ze skupiny obsahující halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, oxo, kyano, karboxyl, kyanoalkyl, heterocyklyloxy, alkyloxy, alkylthio, alkylkarbonyl, cykloalkyl, fenyl, halogenalkyl, heterocyklo, cykloalkenyl, fenylakyl, heterocykloalkyl, alkylthioalkyl, hydroxyalkyl, alkoxykarbonyl, fenylkarbonyl, fenylalkylkarbonyl, fenylakenyl, alkoxyalkyl, fenylthioalkyl, fenylalkoxyalkyl, alkoxyfenylalkoxyalkyl, alkoxykarbonylalkyl, aminokarbonyl, aminokarbonylalkyl, alkylaminokarbonyl, N-fenylaminokarbonyl, N-alkyl-N-fenylaminokarbonyl, alkylaminokarbonylalkyl, karboxyalkyl, alkylamino, N-arylamino, N-arylkylamino, N-alkyl-N-arylkylamino, N-alkyl-N-arylamino, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, N-fenylaminoalkyl, N-fenylalkylaminoalkyl, N-alkyl-N-fenylalkylaminoalkyl, N-alkyl-N-fenylaminoalkyl, fenylalkoxy, fenylalkoxy, fenylthio, fenylalkylthio, alkylsulfonyl, alkylsulfonyl, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, N-fenylaminosulfonyl, fenylsulfonyl a N-alkyl-N-fenylaminosulfonyl; a

R⁴ je vybrán ze skupiny obsahující hydrido nebo halogen;

5. Způsob podle nároku 4, **vyznačující se tím**, že A je vybrán ze skupiny obsahující thienyl, oxazolyl, furyl, furanon, pyrolyl, thiazolyl, imidazolyl, benzofuryl, indenyl, benzithienyl, izoxazolyl, pyrazolyl, cyklopentenyl, cyklopentadienyl, benzindazolyl, cyklopentenon, benzpyranopyrazolyl, fenyl a pyridyl.



6. Způsob podle nároku 5, **vyznačující se tím**, že A je substituován jedním nebo více radikály vybranými ze skupiny obsahující alkyl, halogen, oxo, hydroxy a alkoxy.
7. Způsob podle nároku 4, **vyznačující se tím**, že R^1 je vybrán ze skupiny obsahující cyklohexyl, pyridinyl a fenyl, kde cyklohexyl, pyridinyl a fenyl je případně substituován jedním nebo více radikály vybranými ze skupiny obsahující alkyl, halogenalkyl, kyano, karboxyl, alkoxykarbonyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, halogenalkoxy, amino, alkylamino, fenylamino, nitro, alkoxyalkyl, alkylsulfinyl, alkoxy, halogen a alkylthio.
8. Způsob podle nároku 7, **vyznačující se tím**, že R^1 je vybrán ze skupiny obsahující cyklohexyl, pyridinyl a fenyl, kde R^1 je případně substituován jedním nebo více radikály vybranými ze skupiny obsahující alkyl, halogen a alkoxy.
9. Způsob podle nároku 4, **vyznačující se tím**, že R^2 je vybrán ze skupiny obsahující metyl a amino.
10. Způsob podle nároku 4, **vyznačující se tím**, že R^3 je vybrán ze skupiny obsahující halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, oxo, hydroxyl, kyano, karboxyl, kyanoalkyl, heterocyklyloxy, alkyloxy, alkylthio, alkylkarbonyl, cykloalkyl, fenyl, halogenalkyl, heterocyklo, cykloalkenyl, fenylakyl, heterocykloalkyl, alkylthioalkyl, hydroxyalkyl, alkoxykarbonyl, fenylkarbonyl, fenylalkylkarbonyl, fenylakenyl, alkoxyalkyl, fenylthioalkyl, fenylalkoxyalkyl, alkoxyfenylalkoxyalkyl, alkoxykarbonylalkyl, aminokarbonyl, aminokarbonylalkyl, alkylaminokarbonyl, N--fenylaminokarbonyl, N-alkyl-N-fenylaminokarbonyl, alkylaminokarbonylalkyl, karboxyalkyl, alkylamino, N-arylamino, N-arylkylamino, N-alkyl-N-arylkylamino, N--alkyl-N-arylamino, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, N-fenylaminoalkyl, N--fenylalkylaminoalkyl, N-alkyl-N-fenylalkylaminoalkyl, N-alkyl-N-fenylaminoalkyl, fenylalkoxy, fenylalkoxy, fenylthio, fenylalkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, N-fenylaminosulfonyl, fenylsulfonyl a N-alkyl-N--fenylaminosulfonyl.
11. Způsob podle nároku 10, **vyznačující se tím**, že R^3 je vybrán ze skupiny obsahující halogen, alkyl, kyano, karboxyl, alkyloxy, fenyl, halogenalkyl a hydroxyalkyl.



12. Způsob podle nároku 4, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je vybrána ze skupiny obsahující

rofecoxib,

celecoxib,

valdecoxib,

deracoxib,

etoricoxib,

4-(4-cyklohexyl-2-metyloxazol-5-yl)-2-fluorbenzensulfonamid,

5-chlor-3-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-2-(metyl-5-pyridinyl)pyridin,

2-(3,5-difluorfenyl)-3,4-(metylsulfonyl)fenyl)-2-cyklopenten-1-on,

N-[[4-(5-metyl-3-fenylizoxazol-4-yl)fenyl] sulfonyl]propanamid,

4-[5-(4-chlorfenyl)-3-(trifluormetyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzensulfonamid,

3-(3,4-difluorfenoxy)-5,5-dimetyl-4-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-2(5H)-furanon,

N-[6-[(2,4-difluorfenyl)thio]-2,3-dihydro-1-oxo-1H-inden-5-yl]metansulfonamid,

3-(4-chlorfenyl)-4-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-2(3H)-oxazolon,

4-[3-(4-fluorfenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-4-oxazolyl]benzensulfonamid,

3-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-2-fenyl-2-cyklopenten-1-on,

4-(2-metyl-4-fenyl-5-oxazolyl)benzensulfonamid,

3-(4-fluorfenyl)-4-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-2(3H)-oxazolon,

5-(4-fluorfenyl)-1-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3-(trifluormetyl)-1H-pyrazol,

4-(5-fenyl)-3-(trifluormetyl-1H-pyrazol-1-yl)benzensulfonamid,

4-[1-fenyl-3-(trifluormetyl)-1H-pyrazol-5-yl]benzensulfonamid,

4-[5-(4-fluorfenyl)-3-(trifluormetyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzensulfonamid,

N-[2-(cyklohexyloxy)-4-nitrofenyl]metansulfonamid,

N-[6-(2,4-difluorfenoxy)-2,3-dihydro-1-oxo-1H-inden-5-yl]metansulfonamid,

3-(4-chlorfenoxy)-4-[(metylsulfonyl)amino]benzensulfonamid,

3-(4-fluorfenoxy)-4-[(metylsulfonyl)amino]benzensulfonamid,

3-[(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)thio]-4[(metylsulfonyl)amino]benzensulfonamid,

5,5-dimetyl_4_[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3-fenoxo-2(5H)-furanon,

N-[6-[(4-etyl-2-thiazolyl)thio]-1,3-dihydro-1-oxo-5-izobenzfuranyl]metansulfonamid,

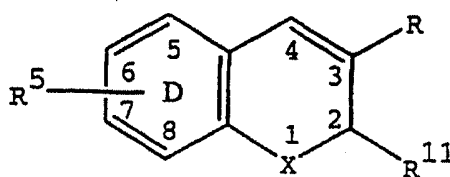
1-fluoro-4-[2-[4-(metylsulfonyl)fenyl]cyklopenten-1-yl]benzen,

4-[5-(4-chlorfenyl)-3-(difluormetyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzensulfonamid,

3-[1-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-4-(trifluormetyl)-1H-imidazol-2-yl]pyridin,

4-[2-(3-pyridinyl)-4-(trifluormetyl)-1H-imidazol-1-yl]benzensulfonamid,
4-[5-(hydroxymetyl)-3-fenylizoxazol-4-yl]benzensulfonamid,
4-[3-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-4-oxazolyl]benzensulfonamid,
4-[5-(difluormetyl)-3-fenylizoxazol-4-yl]benzensulfonamid,
[1,1':2',1''-terpenyl]-4-sulfonamid,
4-(metylsulfonyl)-1,1',2],1''-terpenyl,
4-(2-fenyl-3-pyridinyl)benzensulfonamid,
N-(2,3-dihydro-1,1-dioxid-6-fenoxy-1,2-benzizothiazol-5-yl)metansulfonamid,
N-[3-(formylamino)-4-oxo-6fenoxy-4H-1-benzpyran-7-yl]metansulfonamid,
6-[[5-(4-chlorbenzoyl)-1,4-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]metyl]-3(2H)-pyridazinon a
N-(4-nitro-2-fenoxyfenyl)metansulfonamid.

13. Způsob podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je rofecoxib.
14. Způsob podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je celecoxib.
15. Způsob podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je valdecoxib.
16. Způsob podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je deracoxib.
17. Způsob podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je 4-(4-cyklohexyl-2-metyloxazol-5-yl)-2-fluorbenzensulfonamid.
18. Způsob podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je etoricoxib.
19. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je vybrána ze sloučenin vzorce 2



nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí nebo proforem, kde

X je vybráno ze skupiny obsahující O, S nebo NR^a;

R^a je alkyl;

R je vybrán ze skupiny obsahující karboxyl, alkyl, aralkyl, aminokarbonyl, alkylsulfonylaminokarbonyl a alkoxykarbonyl;

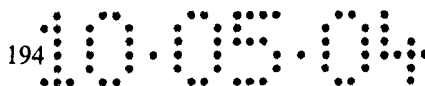
R¹¹ je vybrán ze skupiny obsahující je halogenalkyl, alkyl, aralkyl, cykloalkyl a aryl, kde aryl je případně substituován jedním nebo více radikály vybranými ze skupiny alkylthio, nitro a alkylsulfonyl; a

R⁵ je jeden nebo více radikálů nezávisle vybraných ze skupiny obsahující hydrido, halogen, alkyl, aralkyl, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, aralkyloxy, heteroaralkyloxy, halogenalkyl, halogenalkoxy, alkylamino, arylamino, aralkylamino, heteroarylamino, heteroarylalkylamino, nitro, amino, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, arylaminosulfonyl, heteroarylaminosulfonyl, aralkylaminosulfonyl, heteroaralkylaminosulfonyl, heterocyklosulfonyl, alkylsulfonyl, případně substituovaný aryl, případně substituovaný heteroaryl, aralkylkarbonyl, heteroarylkarbonyl, arylkarbonyl, aminokarbonyl a alkylkarbonyl, kde R⁵ společně s kruhem D případně tvoří naftylový radikál.

20. Způsob podle nároku 19, **vyznačující se tím**, že X je vybráno ze skupiny obsahující O a S.
21. Způsob podle nároku 19, **vyznačující se tím**, že R je vybrán ze skupiny obsahující karboxyl, nižší alkyl, nižší aralkyl a nižší alkoxykarbonyl.
22. Způsob podle nároku 21, **vyznačující se tím**, že R je karbonyl.
23. Způsob podle nároku 19, **vyznačující se tím**, že R¹¹ je vybrán ze skupiny obsahující nižší halogenalkyl, nižší cykloalkyl a fenyl.



24. Způsob podle nároku 23, **vyznačující se tím**, že R^{11} je nižší halogenalkyl.
25. Způsob podle nároku 24, **vyznačující se tím**, že R^{11} je vybrán ze skupiny obsahující fluormetyl, chlormetyl, dichlormetyl, trichlormetyl, pentafluoretyl, heptafluorpropyl, difluoretyl, difluorpropyl, dichloretyl, dichlorpropyl, difluormetyl nebo trifluormetyl.
26. Způsob podle nároku 25, **vyznačující se tím**, že R^{11} je vybrán ze skupiny obsahující trifluormetyl a pentafluoretyl.
27. Způsob podle nároku 19, **vyznačující se tím**, že R^5 je jeden nebo více radikálů nezávisle vybraných ze skupiny obsahující hydrido, halogen, nižší alkyl, nižší alkoxy, nižší halogenalkyl, nižší halogenalkoxy, nižší alkylamino, nitro, amino, aminosulfonyl, nižší alkylaminosulfonyl, 5- nebo 6-ti členný heteroarylalkylaminosulfonyl, nižší aralkylaminosulfonyl, 5- nebo 6-ti členný heterocyklosulfonyl obsahující dusík, nižší alkylsulfonyl, případně substituovaný fenyl, nižší aralkylkarbonyl a nižší alkylkarbonyl.
28. Způsob podle nároku 27, **vyznačující se tím**, že R^5 je jeden nebo více radikálů nezávisle vybraných ze skupiny obsahující hydrido, chlor, fluor, brom, jód, metyl, etyl izopropyl, terc-butyl, butyl, izobutyl, pentyl, hexyl, metoxy, etoxy, izopropyloxy, terc-butylloxy, trifluormetyl, difluormetyl, trifluormetoxy, amino, N,N-dimethylamino, N,N-diethylamino, N-fenylmethylaminosulfonyl, N-fenyletylaminosulfonyl, N-(2-furylmetyl)aminosulfonyl, nitro, N,N-dimethylaminosulfonyl, aminosulfonyl, N-methylaminosulfonyl, N-ethylsulfonyl, 2,2-dimetyletylaminosulfonyl, N,N-dimethylaminosulfonyl, N-(2-metylpropyl)aminosulfonyl, N-morfolinosulfonyl, metylsulfonyl, benzylkarbonyl, 2,2-dimetylpropylkarbonyl, fenylacetyl a fenyl.
29. Způsob podle nároku 28, **vyznačující se tím**, že R^5 je jeden nebo více radikálů nezávisle vybraných ze skupiny obsahující hydrido, chlor, fluor, brom, jód, metyl, etyl izopropyl, terc-butyl, metoxy, trifluormetyl, trifluormetoxy, N-fenylmethylaminosulfonyl, N-(2-furylmetyl)aminosulfonyl, N,N-dimethylaminosulfonyl, N-methylaminosulfonyl, 2,2-dimetyletylaminosulfonyl, dimethylaminosulfonyl, 2-metylpropylaminosulfonyl, N-morfolinosulfonyl, metylsulfonyl, benzylkarbonyl a fenyl.

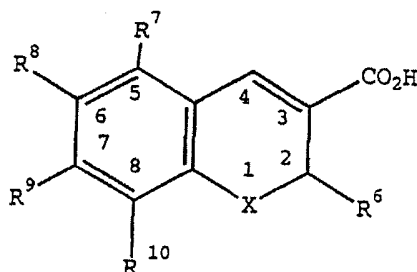


30. Způsob podle nároku 19, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je vybrána ze skupiny obsahující

- 6-chlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 6-chlor-7-metyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 8-(1-metyletyl)-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 6-chlor-7-(1,1-dimetyletyl)-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 6-chlor-8-(1-metyletyl)-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 2-trifluormetyl-3H-naftopyran-3-karboxylová kyselina
- 7-(1,1-dimetyletyl)-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 6-brom-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 8-chlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 6-trifluormetoxi-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 5,7-dichlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 8-fenyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 7,8-dimetyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 6,8-bis(dimetyletyl)-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 7-(1-metyletyl)-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 7-fenyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 6-chlor-7-etyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 6-chlor-8-etyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 6-chlor-7-fenyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 6,7-dichlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 6,8-dichlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 2-trifluormetyl-3H-nafto[2,1-b]pyran-3-karboxylová kyselina
- 6-chlor-8-metyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 8-chlor-6-metyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 8-chlor-6-metoxi-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 6-brom-8-chlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 8-brom-6-fluor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 8-brom-6-metyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 8-brom-5-fluor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 6-chlor-8-fluor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 6-brom-8-metoxi-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 6-[[fenylmetyl]amino]sulfonyl]-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina

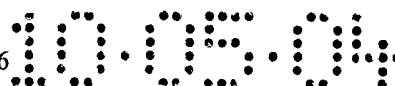
- 6-[(dimethylamin)sulfonyl]-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-[(methylamin)sulfonyl]-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-[(4-morfolino)sulfonyl]-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-[(1,1-dimetyletyl)aminosulfonyl]-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-[(2-metylpropyl)aminosulfonyl]-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-metylsulfonyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 8-chlor-6-[[[(fenylmetyl)amino]sulfonyl]-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3--karboxylová kyselina
 6-fenylacetyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6,8-dibrom-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 8-chlor-5,6-dimetyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6,8-dichlor-(S) -2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-benzylsulfonyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-[[N-(2-furylmetyl)amino]sulfonyl]-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-[[N-(2-fenyletyl)amino]sulfonyl]-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-iod-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 7-(1,1-dimetyletyl)-2-pentafluoretyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-chlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzthiopyran-3-karboxylová kyselina.

31. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je vybrána ze sloučenin vzorce 3



nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo proformy, kde

X je vybráno ze skupiny obsahující O a S;



R^6 je nižší halogenalkyl;

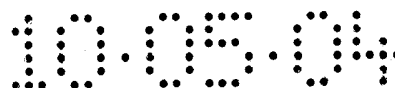
R^7 je vybrán ze skupiny obsahující hydrido nebo halogen;

R^8 je vybrán ze skupiny obsahující hydrido, halogen nižší alkyl, nižší halogenalkoxy, nižší alkoxy, nižší aralkylkarbonyl, nižší dialkylaminosulfonyl, nižší alkylaminosulfonyl, nižší aralkylaminosulfonyl, nižší heteroaralkylaminosulfonyl nebo 5- nebo 6-ti členný heterocyklosulfonyl obsahující dusík;

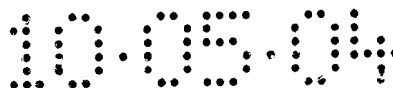
R^9 je vybrán ze skupiny obsahující hydrido, nižší alkyl, halogen, nižší alkoxy nebo aryl; a

R^{10} je vybrán ze skupiny obsahující hydrido, halogen, nižší alkyl, nižší alkoxy nebo aryl.

32. Způsob podle nároku 31, **vyznačující se tím**, že R^6 je vybrán ze skupiny obsahující trifluormetyl a pentafluoretyl.
33. Způsob podle nároku 31, **vyznačující se tím**, že R^7 je vybrán ze skupiny obsahující hydrido, chlor a fluor.
34. Způsob podle nároku 31, **vyznačující se tím**, že R^8 je vybrán ze skupiny obsahující hydrido, chlor, brom, fluor, jod, metyl, terc-butyl, trifluormetoxy, metoxy, benzylkarbonyl, dimethylaminosulfonyl, izopropylaminosulfonyl, metylaminosulfonyl, benzylaminosulfonyl, fenyletylaminosulfonyl, metylpropylaminosulfonyl, metylsulfonyl a morfolinosulfonyl.
35. Způsob podle nároku 31, **vyznačující se tím**, že R^9 je vybrán ze skupiny obsahující hydrido, metyl, etyl, izopropyl, terc-butyl, chlor, metoxy, diethylamino a fenyl.
36. Způsob podle nároku 31, **vyznačující se tím**, že R^{10} je vybrán ze skupiny obsahující hydrido, chlor, brom, fluor, metyl, etyl, terc-butyl, metoxy a fenyl.
37. Způsob podle nároku 31, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je vybrána ze skupiny obsahující
- 6-chlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- (S)-6-chlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 6-chlor-7-(1,1-dimyletyl) -2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina



- (S)-6-chlor-7-(1,1-dimetyletyl)-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-trifluormetoxo-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 (S)-6-trifluormetoxo-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-formyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-(difluormetyl) -2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6,8-dichlor-7-metyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6,8-dichlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 (S)-6,8-dichlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-chlor-1,2-dihydrido-2-(trifluormetyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina
 (S)-6-chlor-1,2-dihydro-2-(trifluormetyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina
 6,8-dichlor-1,2-dihydro-2-(trifluormetyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina
 7-(1,1-dimetyletyl) -2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6,7-dichlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 5,6-dichlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 2,6-bis(trifluormetyl)-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 5,6,7-trichlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6,7,8-trichlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-jod-1,2-dihydro-2-(trifluormetyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina
 6-brom-1,2-dihydro-2-(trifluormetyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina
 6-chlor-7-metyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzthiopyran-3-karboxylová kyselina
 6,8-dichlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzthiopyran-3-karboxylová kyselina.
38. Způsob podle nároku 37, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je vybrána ze skupiny obsahující
- 6-chlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 (S)-6-chlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-chlor-7-(1,1-dimetyletyl) -2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 (S)-6-chlor-7-(1,1-dimetyletyl)-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-trifluormetoxo-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 (S)-6-trifluormetoxo-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-formyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-(difluormetyl) -2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6,8-dichlor-7-metyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6,8-dichlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina



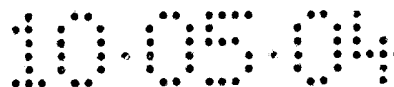
(S)-6,8-dichlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-chlor-1,2-dihydro-2-trifluormetyl-3-chinolinkarboxylová kyselina
 (S)-6-chlor-1,2-dihydro-2-trifluormetyl-3-chinolinkarboxylová kyselina a
 6,8-dichlor-1,2-dihydro-2-trifluormetyl-3-chinolinkarboxylová kyselina.

39. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je vybrána ze skupiny sloučenin následujících struktur a jejich farmaceuticky přijatelných solí, tato skupina obsahuje :

N-(2,3-dihydro-1,1-dioxid-6-fenoxy-1,2-benzothiazol-5-yl)metansulfonamid,
 6-[[5-(4-chlorbenzoyl)-1,4-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]metyl]-3(2H)-pyridazinon,
 N-(4-nitro-2-fenoxyfenyl)metansulfonamid,
 3-(3,4-difluorfenoxy)-5,5-dimetyl-4-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-2(5H)-furanon,
 N-[6-[(2,4-difluorfenylthio)-2,3-dihydrido-1-oxo-1H-inden-5-yl]metyl]metansulfonamid,
 N-[2-(cyklohexyloxy)-4-nitrofenyl]metansulfonamid,
 N-[6-(2,4-difluorfenoxy)-2,3-dihydrido-1-oxo-1H-inden-5-yl]metansulfonamid,
 3-(4-chlorfenoxy)-4-[(metylsulfonyl)amino]benzensulfonamid,
 3-(4-fluorfenoxy)-4-[(metylsulfonyl)amino]benzensulfonamid;
 3-[(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)thio]-4[(metylsulfonyl)amino]benzensulfonamid;
 5,5-dimetyl-4-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3-fenoxy-2(5H)-furanon,
 N-[6-[(4-etyl-2-thiazolyl)thio]-1,3-dihydro-1-oxo-5-izobenzofuranyl]metansulfonamid,
 3-[(2,4-dichlorfenyl)thio]-4-[(metylsulfonyl)amino]benzensulfonamid,
 N-(2,3-dihydro-1,1-dioxid-6-fenoxy-1,2-benzizothiazol-5-yl)metansulfonamid, a
 N-[3-(formylamino)-4-oxo-6-fenoxy-4H-1-benzpyran-7-yl]metansulfonamid.

40. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že neoplastické onemocnění je vybráno ze skupiny obsahující neoplastické onemocnění plic, prsu, kůže, žaludku, střeva, jícnu, močového měchýře, hlavy, krku, mozku, cervixu a ovarií.

41. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že neoplastické onemocnění je vybráno ze skupiny akrální lentiginózní melanom, aktinickou keratózu, adenokarcinom, cystadenokarcinom, adenom, adenosarkom, adenosquamózní karcinom, astrocytom, karcinom Bartholiniho žlázy, basaliom, bronchokarcinom, kapilární hemangiosarkom, karcinoid, karcinom, karcinosarkom, kavernózní hemangiosarkom, cholangiokarcinom, chondrosarkom, papilom chorioidálního plexu, karcinom chorioidálního plexu, karcinom

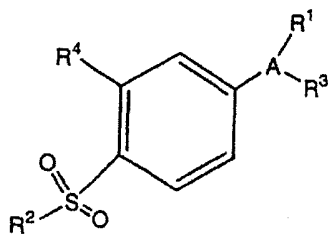


světých buněk, cystadenom, endodermální sinus tumor, endometriální hyperplazie, endometriální stromální sarkom, endometriální adenokarcinom, ependymom, epitheliom, Ewingův sarkom, fibrolamelární fokálně-nodulární hyperplazie, gastrinom, tumor zárodečných buněk, glioblastom, glucagonom, hemangioblastom, hemangioendotheliom, hemangiom, hepatom, hepatická adenomatóza, hepatocelulární karcinom, insulinom, intraepitheliální neoplazie, interepiteliální spinocelulární neoplazie, invazivní spinocelulární karcinom, velkobuněčný karcinom, leiomyosarkom, lentigo maligna (melanoma), maligní melanom, mezoteliom, medulloblastom, medulloepitheliom, melanom, meningeální, mesothelialní, metastatický karcinom, mukoepidermoidní karcinom, neuroblastom, neuroepiteliální adenokarcinom, nodulární melanom, ovískový karcinom, oligodendrogliom, osteosarkom, karcinom buněk pankreatu, papilární, serózní adenokarcinom, pinealocytom – nádor šišinky, plasmacytom, pseudosarkom, plicní blastom, renální karcinom, retinoblastom, rhabdomyosarkom, sarkom, serózní karcinom, malobuněčný karcinom, karcinom měkkých tkání, tumor secernující somatostatin, spinocelulární karcinom, submezoteliální povrchově se šířící melanom, nediferenciovaný karcinom, uveální melanom, verukózní karcinom, vipom, diferencovaný karcinom, a Wilmsův tumor.

42. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 a látka inhibující DNA topoizomerázu 1 jsou formulovány v jedné kompozici.
43. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 a látka inhibující DNA topoizomerázu 1 jsou poskytnuty jako samostatné komponenty kitu.
44. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že savec je člověk.
45. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 a látka inhibující DNA topoizomerázu 1 jsou podávány sekvenčním způsobem.
46. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 a látka inhibující DNA topoizomerázu 1 jsou podávány v podstatě simultánním způsobem.
47. Farmaceutická kompozice obsahující látku inhibující DNA topoizomerázu I a látku selektivně inhibující COX-2, **vyznačující se tím**, že látka inhibující DNA topoizomerázu

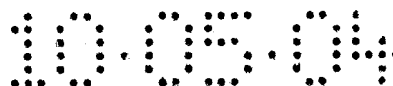
I a látka selektivně inhibující COX-2 dohromady tvoří účinné množství vůči neoplastickým onemocněním.

48. Farmaceutická kompozice podle nároku 47, **vyznačující se tím**, že látka inhibující DNA topoizomerázu I je vybrána ze skupiny obsahující irinotecan; irinotecan hydrochlorid; camptothecin; 9-aminocamptothecin; 9-nitrocamptothecin; 9-chlor-10--hydroxy camptothecin; topotecan, topotecan hydrochlorid; lurtotecan; lurtotecan dihydrochlorid; lurtotecan (lipozomální); homosilatecany; 6,8-dibrom-2-metyl-3-[2--(D-xylopyranozylamino)fenyl]-4(3H)-chinazolin; 2-kyano-3-(3,4-dihydroxyfenyl)-N-(fenylmetyl)-(2E)-2-propenamid; 2-kyano-3-(3,4-dihydroxyfenyl)-N-(3-hydroxyfenylpropyl)-(E)-2-propenamid; 5H-indolo[2,3-a]pyrolo[3,4-c(karbazol-5,7(6H)-dion, 12-beta-D-glukopyranozyl-12,13-dihydro-2,10-dihydroxy-6-[[2--hydroxy-1-(hydroxymetyl)etyl]amino]-; 4-akridinkarboxamid, N-[2--(dimethylamino)etyl]-, dihydrochlorid; a 4-akridinkarboxamid, N-[2--(dimethylamino)etyl]-.
49. Farmaceutická kompozice podle nároku 48, **vyznačující se tím**, že látka inhibující DNA topoizomerázu I je vybrána ze skupiny obsahující irinotecan; irinotecan hydrochlorid; camptothecin; 9-aminocamptothecin; 9-nitrocamptothecin; 9-chlor-10--hydroxy camptothecin; topotecan, topotecan hydrochlorid; lurtotecan; lurtotecan dihydrochlorid; lurtotecan (lipozomální); homosilatecany.
50. Farmaceutická kompozice nároku 47, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je vybrána ze sloučenin vzorce 1:



nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo proformy, kde

A je 5- nebo 6-ti členný kruhový substituent vybraný ze skupiny obsahující heterocyklyl a karbocyklyl, kde A je případně substituováno jedním nebo více radikály vybranými ze skupiny obsahující hydroxy, alkylm halogen, oxo a alkoxy;



R^1 je vybrán ze skupiny obsahující cyklohexyl, pyridinyl a fenyl, kde R^1 je případně substituován jedním nebo více radikály vybranými ze skupiny obsahující alkyl, halogenalkyl, kyano, karboxyl, alkoxykarbonyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, halogenalkoxy, amino, alkylamino, fenylamino, nitro, alkoxyalkyl, alkylsulfinyl, halogen, alkoxy a alkylthio;

R^2 je vybrán ze skupiny obsahující alkyl nebo amino;

R^3 je vybrán ze skupiny obsahující halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, oxo, kyano, karboxyl, kyanoalkyl, heterocyklyloxy, alkyloxy, alkylthio, alkylkarbonyl, cykloalkyl, fenyl, halogenalkyl, heterocyklo, cykloalkenyl, fenylakyl, heterocykloalkyl, alkylthioalkyl, hydroxyalkyl, alkoxykarbonyl, fenylkarbonyl, fenylalkylkarbonyl, fenylakenyl, alkoxyalkyl, fenylthioalkyl, fenylalkoxyalkyl, alkoxyfenylalkoxyalkyl, alkoxykarbonylalkyl, aminokarbonyl, aminokarbonylalkyl, alkylaminokarbonyl, N-fenylaminokarbonyl, N-alkyl-N-fenylaminokarbonyl, alkylaminokarbonylalkyl, karboxyalkyl, alkylamino, N-arylamino, N-arylkylamino, N-alkyl-N-arylkylamino, N-alkyl-N-arylamino, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, N-fenylaminoalkyl, N-fenylalkylaminoalkyl, N-alkyl-N-fenylalkylaminoalkyl, N-alkyl-N-fenylaminoalkyl, fenylalkoxy, fenylalkoxy, fenylthio, fenylalkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, N-fenylaminosulfonyl, fenylsulfonyl a N-alkyl-N-fenylaminosulfonyl; a

R^4 je vybrán ze skupiny obsahující hydrido nebo halogen.

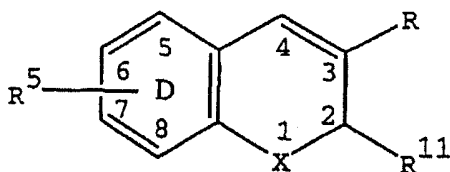
51. Farmaceutická kompozice nároku 50, **vyznačující se tím**, že A je vybrán ze skupiny obsahující thienyl, oxazolyl, furyl, furanon, pyrolyl, thiazolyl, imidazolyl, benzofuryl, indenyl, benzithienyl, izoxazolyl, pyrazolyl, cyklopentenyl, cyklopentadienyl, benzindazolyl, cyklopentenon, benzpyranopyrazolyl, fenyl a pyridyl.
52. Farmaceutická kompozice nároku 51, **vyznačující se tím**, že A je substituován jedním nebo více radikály vybranými ze skupiny obsahující alkyl, halogen, oxo, hydroxy a alkoxy.
53. Farmaceutická kompozice nároku 50, **vyznačující se tím**, že R^1 je vybrán ze skupiny obsahující cyklohexyl, pyridinyl a fenyl, kde cyklohexyl, pyridinyl a fenyl je případně substituován jedním nebo více radikály vybranými ze skupiny obsahující alkyl, halogenalkyl, kyano, karboxyl, alkoxykarbonyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, halogenalkoxy,

- amino, alkylamino, fenylamino, nitro, alkoxyalkyl, alkylsulfinyl, alkoxy, halogen, a alkylthio.
54. Farmaceutická kompozice nároku 53, **vyznačující se tím**, že R^1 je vybrán ze skupiny obsahující cyklohexyl, pyridinyl a fenyl, kde R^1 je případně substituován jedním nebo více radikály vybranými ze skupiny obsahující alkyl, halogen a alkoxy.
55. Farmaceutická kompozice nároku 50, **vyznačující se tím**, že R^2 je vybrán ze skupiny obsahující metyl a amino.
56. Farmaceutická kompozice nároku 50, **vyznačující se tím**, že R^3 je vybrán ze skupiny obsahující halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, oxo, hydroxyl, kyano, karboxyl, kyanoalkyl, heterocyklyloxy, alkyloxy, alkylthio, alkylkarbonyl, cykloalkyl, fenyl, halogenalkyl, heterocyklo, cykloalkenyl, fenylakyl, heterocykloalkyl, alkylthioalkyl, hydroxyalkyl, alkoxykarbonyl, fenylkarbonyl, fenylalkylkarbonyl, fenylakenyl, alkoxyalkyl, fenylthioalkyl, fenylalkoxyalkyl, alkoxyfenylalkoxyalkyl, alkoxykarbonylalkyl, aminokarbonyl, aminokarbonylalkyl, alkylaminokarbonyl, N-fenylaminokarbonyl, N-alkyl-N-fenylaminokarbonyl, alkylaminokarbonylalkyl, karboxyalkyl, alkylamino, N-arylamino, N-arylkylamino, N-alkyl-N-arylkylamino, N-alkyl-N-arylamino, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, N-fenylaminoalkyl, N-fenylalkylaminoalkyl, N-alkyl-N-fenylalkylaminoalkyl, N-alkyl-N-fenylaminoalkyl, fenylalkoxy, fenylalkoxy, fenylthio, fenylalkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, N-fenylaminosulfonyl, fenylsulfonyl a N-alkyl-N-fenylaminosulfonyl.
57. Farmaceutická kompozice nároku 56, **vyznačující se tím**, že R^3 je vybrán ze skupiny obsahující halogen, alkyl, kyano, karboxyl, alkyloxy, fenyl, halogenalkyl a hydroxyalkyl.
58. Farmaceutická kompozice nároku 50, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je vybrána ze skupiny obsahující
 rofecoxib,
 celecoxib,
 valdecoxib,

deracoxib,
etoricoxib,
4-(4-cyklohexyl-2-metyloxazol-5-yl)-2-fluorbenzensulfonamid,
5-chlor-3-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-2-(metyl-5-pyridinyl)pyridin,
2-(3,5-difluorfenyl)-3,4-(metylsulfonyl)fenyl)-2-cyklopenten-1-on,
N-[[4-(5-metyl-3-fenylizoxazol-4-yl)fenyl] sulfonyl]propanamid,
4-[5-(4-chlorfenyl)-3-(trifluormetyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzensulfonamid,
3-(3,4-difluorfenoxy)-5,5-dimetyl-4-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-2(5H)-furanon,
N-[6-[(2,4-difluorfenyl)thio]-2,3-dihydro-1-oxo-1H-inden-5-yl]metansulfonamid,
3-(4-chlorfenyl)-4-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-2(3H)-oxazonon,
4-[3-(4-fluorfenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-4-oxazolyl]benzensulfonamid,
3-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-2-fenyl-2-cyklopenten-1-on,
4-(2-metyl-4-fenyl-5-oxazolyl)benzensulfonamid,
3-(4-fluorfenyl)-4-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-2(3H)-oxazonon,
5-(4-fluorfenyl)-1-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3-(trifluormetyl)-1H-pyrazol,
4-(5-fenyl)-3-(trifluormetyl-1H-pyrazol-1-yl)benzensulfonamid,
4-[1-fenyl-3-(trifluormetyl)-1H-pyrazol-5-yl]benzensulfonamid,
4-[5-(4-fluorfenyl)-3-(trifluormetyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzensulfonamid,
N-[2-(cyklohexyloxy)-4-nitrofenyl]metansulfonamid,
N-[6-(2,4-difluorfenoxy)-2,3-dihydro-1-oxo-1H-inden-5-yl]metansulfonamid,
3-(4-chlorfenoxy)-4-[(metylsulfonyl)amino]benzensulfonamid,
3-(4-fluorfenoxy)-4-[(metylsulfonyl)amino]benzensulfonamid,
3-[(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)thio]-4[(metylsulfonyl)amino]benzensulfonamid,
5,5-dimetyl_4_[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3-fenoxo-2(5H)-furanon,
N-[6-[(4-etyl-2-thiazolyl)thio]-1,3-dihydro-1-oxo-5-izobenzfuranyl]metansulfonamid,
3-[(2,4-dichlorfenyl)thio]-4-[metylsulfonyl)amino]benzensulfonamid,
1-fluoro-4-[2-[4-(metylsulfonyl)fenyl]cyklopenten-1-yl]benzen,
4-[5-(4-chlorfenyl)-3-(difluormetyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzensulfonamid,
3-[1-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-4-(trifluormetyl)-1H-imidazol-2-yl]pyridin,
4-[2-(3-pyridinyl)-4-(trifluormetyl)-1H-imidazol-1-yl]benzensulfonamid,
4-[5-(hydroxymetyl)-3-fenylizoxazol-4-yl]benzensulfonamid,
4-[3-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-4-oxazolyl]benzensulfonamid,
4-[5-(difluormetyl)-3-fenylizoxazol-4-yl]benzensulfonamid,

[1,1':2',1''-terpenyl]-4-sulfonamid,
 4-(metylsulfonyl)-1,1',2],1''-terpenyl,
 4-(2-fenyl-3-pyridinyl)benzensulfonamid,
 N-(2,3-dihydro-1,1-dioxid-6-fenoxy-1,2-benzizothiazol-5-yl)metansulfonamid,
 N-[3-(formylamino)-4-oxo-6fenoxy-4H-1-benzpyran-7-yl]metansulfonamid,
 6-[[5-(4-chlorbenzoyl)-1,4-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]metyl]-3(2H)-pyridazinon a
 N-(4-nitro-2-fenoxyfenyl)metansulfonamid.

59. Farmaceutická kompozice nároku 58, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je rofecoxib.
60. Farmaceutická kompozice nároku 58, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je celecoxib.
61. Farmaceutická kompozice nároku 58, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je valdecoxib.
62. Farmaceutická kompozice nároku 58, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je deracoxib.
63. Farmaceutická kompozice nároku 58, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je 4-(4-cyklohexyl-2-metyloxazol-5-yl)-2-fluorbenzensulfonamid.
64. Farmaceutická kompozice nároku 58, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je etoricoxib.
65. Farmaceutická kompozice nároku 50, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je vybrána ze sloučenin vzorce 2



nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí nebo proforem, kde

X je vybráno ze skupiny obsahující O, S nebo NR^a;

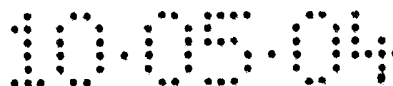
R^a je alkyl;

R je vybrán ze skupiny obsahující karboxyl, alkyl, aralkyl, aminokarbonyl, alkylsulfonylaminokarbonyl a alkoxykarbonyl;

R¹¹ je vybrán ze skupiny obsahující je halogenalkyl, alkyl, aralkyl, cykloalkyl a aryl, kde aryl je případně substituován jedním nebo více radikály vybranými ze skupiny alkylthio, nitro a alkylsulfonyl; a

R⁵ je jeden nebo více radikálů nezávisle vybraných ze skupiny obsahující hydrido, halogen, alkyl, aralkyl, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, aralkyloxy, heteroaralkyloxy, halogenalkyl, halogenalkoxy, alkylamino, arylamino, aralkylamino, heteroarylamino, heteroarylalkylamino, nitro, amino, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, arylaminosulfonyl, heteroarylaminosulfonyl, aralkylaminosulfonyl, heteroaralkylaminosulfonyl, heterocyklosulfonyl, alkylsulfonyl, případně substituovaný aryl, případně substituovaný heteroaryl, aralkylkarbonyl, heteroarylkarbonyl, arylkarbonyl, aminokarbonyl a alkylkarbonyl, kde R⁵ společně s kruhem D případně tvoří naftylový radikál.

66. Farmaceutická kompozice nároku 65, **vyznačující se tím**, že X je vybráno ze skupiny obsahující O a S.
67. Farmaceutická kompozice nároku 65, **vyznačující se tím**, že R je vybrán ze skupiny obsahující karboxyl, nižší alkyl, nižší aralkyl a nižší alkoxykarbonyl.
68. Farmaceutická kompozice nároku 67, **vyznačující se tím**, že R je karboxyl.
69. Farmaceutická kompozice nároku 65, **vyznačující se tím**, že R¹¹ je vybrán ze skupiny obsahující nižší halogenalkyl, nižší cykloalkyl a fenyl.
70. Farmaceutická kompozice nároku 69, **vyznačující se tím**, že R¹¹ je nižší halogenalkyl.
71. Farmaceutická kompozice nároku 70, **vyznačující se tím**, že R¹¹ je vybrán ze skupiny obsahující fluormetyl, chlormetyl, dichlormetyl, trichlormetyl, pentafluoretyl,



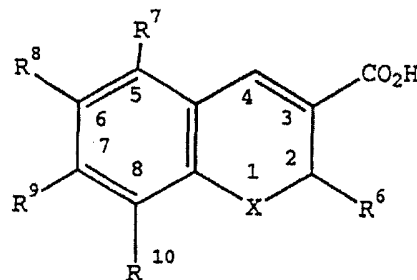
heptafluorpropyl, difluoretyl, difluorpropyl, dichloretyl, dichlorpropyl, difluormetyl nebo trifluormetyl.

72. Farmaceutická kompozice nároku 71, **vyznačující se tím**, že R^{11} je vybrán ze skupiny obsahující trifluormetyl a pentafluoretyl.
73. Farmaceutická kompozice nároku 65, **vyznačující se tím**, že R^5 je jeden nebo více radikálů nezávisle vybraných ze skupiny obsahující hydrido, halogen, nižší alkyl, nižší alkoxy, nižší halogenalkyl, nižší halogenalkoxy, nižší alkylamino, nitro, amino, aminosulfonyl, nižší alkylaminosulfonyl, 5- nebo 6-ti členný heteroarylalkylaminosulfonyl, nižší aralkylaminosulfonyl, 5- nebo 6-ti členný heterocyklosulfonyl obsahující dusík, nižší alkylsulfonyl, případně substituovaný fenyl, nižší aralkylkarbonyl a nižší alkylkarbonyl.
74. Farmaceutická kompozice nároku 73, **vyznačující se tím**, že R^5 je jeden nebo více radikálů nezávisle vybraných ze skupiny obsahující hydrido, chlor, fluor, brom, jód, metyl, etyl izopropyl, terc-butyl, butyl, izobutyl, pentyl, hexyl, metoxy, etoxy, izopropoxy, terc-butyloxy, trifluormetyl, difluormetyl, trifluormetoxy, amino, N,N-dimethylamino, N,N-diethylamino, N-fenylmethylaminosulfonyl, N-fenyletylaminosulfonyl, N-(2-furylmetyl)aminosulfonyl, nitro, N,N-dimethylaminosulfonyl, aminosulfonyl, N-methylaminosulfonyl, N-etylsulfonyl, 2,2-dimetyletylaminosulfonyl, N,N-dimethylaminosulfonyl, N-(2-metylpropyl)aminosulfonyl, N-morfolinosulfonyl, metylsulfonyl, benzylkarbonyl, 2,2-dimetylpropylkarbonyl, fenylacetyl a fenyl.
75. Farmaceutická kompozice nároku 74, **vyznačující se tím**, že R^5 je jeden nebo více radikálů nezávisle vybraných ze skupiny obsahující hydrido, chlor, fluor, brom, jód, metyl, etyl izopropyl, terc-butyl, metoxy, trifluormetyl, trifluormetoxy, N-fenylmethylaminosulfonyl, N-fenyletylaminosulfonyl, N-(2-furylmetyl)aminosulfonyl, N,N-dimethylaminosulfonyl, N-methylaminosulfonyl, N-(2,2--dimetyletyl)aminosulfonyl, dimethylaminosulfonyl, 2-metylpropylaminosulfonyl, N--morfolinosulfonyl, metylsulfonyl, benzylkarbonyl a fenyl.

76. Farmaceutická kompozice nároku 65, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je vybrána ze skupiny obsahující
- 6-chlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 - 6-chlor-7-metyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 - 8-(1-metyletyl)-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 - 6-chlor-7-(1,1-dimetyletyl)-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 - 6-chlor-8-(1-metyletyl)-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 - 2-trifluormetyl-3H-naftopyran-3-karboxylová kyselina
 - 7-(1,1-dimetyletyl)-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 - 6-brom-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 - 8-chlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 - 6-trifluormetoxi-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 - 5,7-dichlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 - 8-fenyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 - 7,8-dimetyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 - 6,8-bis(dimetyletyl)-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 - 7-(1-metyletyl)-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 - 7-fenyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 - 6-chlor-7-etyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 - 6-chlor-8-etyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 - 6-chlor-7-fenyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 - 6,7-dichlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 - 6,8-dichlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 - 2-trifluormetyl-3H-nafto[2,1-b]pyran-3-karboxylová kyselina
 - 6-chlor-8-metyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 - 8-chlor-6-metyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 - 8-chlor-6-metoxi-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 - 6-brom-8-chlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 - 8-brom-6-fluor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 - 8-brom-6-metyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 - 8-brom-5-fluor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 - 6-chlor-8-fluor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 - 6-brom-8-metoxi-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 - 6-[[[(fenylmetyl)amino]sulfonyl]-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina

- 6-[(dimethylamin)sulfonyl]-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-[(methylamin)sulfonyl]-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-[(4-morfolino)sulfonyl]-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-[(1,1-dimetyletyl)aminosulfonyl]-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-[(2-metylpropyl)aminosulfonyl]-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-metylsulfonyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 8-chlor-6-[[fenylnetyl)amino]sulfonyl]-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-fenylacetyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6,8-dibrom-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 8-chlor-5,6-dimetyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6,8-dichlor-(S)-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-benzylsulfonyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-[[N-(2-furylnetyl)amino]sulfonyl]-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-[[N-(2-fenyletyl)amino]sulfonyl]-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-iod-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 7-(1,1-dimetyletyl)-2-pentafluoretyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-chlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzthiopyran-3-karboxylová kyselina.

77. Farmaceutická kompozice nároku 47, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je vybrána ze sloučenin vzorce 3



nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo proformy, kde

X je vybráno ze skupiny obsahující O a S;

R^6 je nižší halogenalkyl;

R^7 je vybrán ze skupiny obsahující hydrido nebo halogen;

R^8 je vybrán ze skupiny obsahující hydrido, halogen nižší alkyl, nižší halogenalkoxy, nižší alkoxy, nižší aralkylkarbonyl, nižší dialkylaminosulfonyl, nižší alkylaminosulfonyl, nižší aralkylaminosulfonyl, nižší heteroaralkylaminosulfonyl a 5- nebo 6-ti členný heterocyklosulfonyl obsahující dusík;

R^9 je vybrán ze skupiny obsahující hydrido, nižší alkyl, halogen, nižší alkoxy a aryl; a

R^{10} je vybrán ze skupiny obsahující hydrido, halogen, nižší alkyl, nižší alkoxy a aryl.

78. Farmaceutická kompozice nároku 77, **vyznačující se tím**, že R^6 je vybrán ze skupiny obsahující trifluormetyl a pentafluoretyl.
79. Farmaceutická kompozice nároku 77, **vyznačující se tím**, že R^7 je vybrán ze skupiny obsahující hydrido, chlor a fluor.
80. Farmaceutická kompozice nároku 77, **vyznačující se tím**, že R^8 je vybrán ze skupiny obsahující hydrido, chlor, brom, fluor, jod, metyl, terc-butyl, trifluormetoxy, metoxy, benzylkarbonyl, dimethylaminosulfonyl, izopropylaminosulfonyl, metylaminosulfonyl, benzylaminosulfonyl, fenyletylaminosulfonyl, metylpropylaminosulfonyl, metylsulfonyl a morfolinosulfonyl.
81. Farmaceutická kompozice nároku 77, **vyznačující se tím**, že R^9 je vybrán ze skupiny obsahující hydrido, metyl, etyl, izopropyl, terc-butyl, chlor, metoxy, dietylamino a fenyl.
82. Farmaceutická kompozice nároku 77, **vyznačující se tím**, že R^{10} je vybrán ze skupiny obsahující hydrido, chlor, brom, fluor, metyl, etyl, terc-butyl, metoxy a fenyl.
83. Farmaceutická kompozice nároku 77, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je vybrána ze skupiny obsahující
- 6-chlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 - (S)-6-chlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 - 6-chlor-7-(1,1-dimetyletyl) -2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 - (S)-6-chlor-7-(1,1-dimetyletyl) -2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 - 6-trifluormetoxy-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina



(S)-6-trifluormetoxo-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-formyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-(difluormetyl) -2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6,8-dichlor-7-metyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6,8-dichlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 (S)-6,8-dichlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-chlor-1,2-dihydro-2-(trifluormetyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina
 (S)-6-chlor-1,2-dihydro-2-(trifluormetyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina
 6,8-dichlor-1,2-dihydro-2-(trifluormetyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina
 7-(1,1-dimetyletyl) -2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6,7-dichlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 5,6-dichlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 2,6-bis(trifluormetyl)-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 5,6,7-trichlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6,7,8-trichlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-jod-1,2-dihydro-2-(trifluormetyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina
 6-brom-1,2-dihydro-2-(trifluormetyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina
 6-chlor-7-metyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzthiopyran-3-karboxylová kyselina
 6,8-dichlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzthiopyran-3-karboxylová kyselina.

84. Farmaceutická kompozice nároku 83, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je vybrána ze skupiny obsahující
- 6-chlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 (S)-6-chlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-chlor-7-(1,1-dimetyletyl) -2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 (S)-6-chlor-7-(1,1-dimetyletyl) -2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-trifluormetoxo-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 (S)-6-trifluormetoxo-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-formyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-(difluormetyl) -2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6,8-dichlor-7-metyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6,8-dichlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 (S)-6,8-dichlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-chlor-1,2-dihydro-2-trifluormetyl-3-chinolinkarboxylová kyselina

(S)-6-chlor-1,2-dihydro-2-trifluormetyl-3-chinolinkarboxylová kyselina a
6,8-dichlor-1,2-dihydro-2-trifluormetyl-3-chinolinkarboxylová kyselina.

85. Farmaceutická kompozice nárou 47, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je vybrána ze skupiny sloučenin následujících struktur a jejich farmaceuticky přijatelných solí, tato skupina obsahuje :

N-(2,3-dihydro-1,1-dioxid-6-fenoxy-1,2-benzothiazol-5-yl)metansulfonamid,

6-[[5-(4-chlorbenzoyl)-1,4-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]metyl]-3(2H)-pyridazinon,

N-(4-nitro-2-fenoxyfenyl)metansulfonamid,

3-(3,4-difluorfenoxy)-5,5-dimetyl-4-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-2(5H)-furanon,

N-[6-[(2,4-difluorfenylthio)-2,3-dihydrido-1-oxo-1H-inden-5-yl]metansulfonamid,

N-[2-(cyklohexyloxy)-4-nitrofenyl]metansulfonamid,

N-[6-(2,4-difluorfenoxy)-2,3-dihydrido-1-oxo-1H-inden-5-yl]metansulfonamid,

3-(4-chlorfenoxy)-4-[(metylsulfonyl)amino]benzensulfonamid,

3-(4-fluorfenoxy)-4-[(metylsulfonyl)amino]benzensulfonamid;

3-[(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)thio]-4-[(metylsulfonyl)amino]benzensulfonamid;

5,5-dimetyl-4-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3-fenoxy-2(5H)-furanon,

N-[6-[(4-etyl-2-thiazolyl)thio]-1,3-dihydro-1-oxo-5-izobenzofuranyl]metansulfonamid,

3-[(2,4-dichlorfenyl)thio]-4-[(metylsulfonyl)amino]benzensulfonamid,

N-(2,3-dihydro-1,1-dioxid-6-fenoxy-1,2-benzizothiazol-5-yl)metansulfonamid, a

N-[3-(formylamino)-4-oxo-6-fenoxy-4H-1-benzpyran-7-yl]metansulfonamid.

86. Farmaceutická kompozice nároku 47, **vyznačující se tím**, že neoplastické onemocnění je vybráno ze skupiny obsahující neoplastické onemocnění plic, prsu, kůže, žaludku, střeva, jícnu, močového měchýře, hlavy, krku, mozku, cervixu a ovarii.

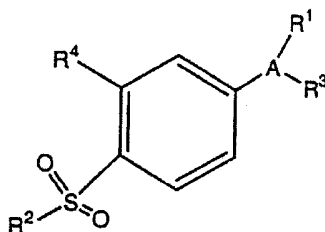
87. Farmaceutická kompozice nároku 47, **vyznačující se tím**, že neoplastické onemocnění je vybráno ze skupiny akrální lentiginózní melanom, aktinickou keratózu, adenokarcinom, cystadenokarcinom, adenom, adenosarkom, adenosquamózní karcinom, astrocytom, karcinom Bartholiniho žlázy, basaliom, bronchokarcinom, kapilární hemangiosarkom, karcinoid, karcinom, karcinosarkom, kavernózní hemangiosarkom, cholangiokarcinom, chondrosarkom, papilom chorioidálního plexu, karcinom chorioidálního plexu, karcinom světlých buněk, cystadenom, endodermální sinus tumor, endometriální hyperplazie, endometriální stromální sarkom, endometriální adenokarcinom, ependymom, epitheliom,

Ewingův sarkom, fibrolamelární fokálně-nodulární hyperplazie, gastrinom, tumor zárodečných buněk, glioblastom, glucagonom, hemangioblastom, hemangioendotheliom, hemangiom, hepatom, hepatická adenomatóza, hepatocelulární karcinom, insulinom, intraepitheliální neoplazie, interepiteliální spinocelulární neoplazie, invazivní spinocelulární karcinom, velkobuněčný karcinom, leiomyosarkom, lentigo maligna (melanoma), maligní melanom, mezoteliom, medulloblastom, medulloepitheliom, melanom, meningeální, mesothelialní, metastatický karcinom, mukoepidermoidní karcinom, neuroblastom, neuroepiteliální adenokarcinom, nodulární melanom, ovískový karcinom, oligodendrogliom, osteosarkom, karcinom buněk pankreatu, papilární, serózní adenokarcinom, pinealocytom – nádor šišinky, plasmacytom, pseudosarkom, plicní blastom, renální karcinom, retinoblastom, rhabdomyosarkom, sarkom, serózní karcinom, malobuněčný karcinom, karcinom měkkých tkání, tumor secernující somatostatin, spinocelulární karcinom, submezoteliální povrchově se šířící melanom, nediferenciovaný karcinom, uveální melanom, verukózní karcinom, vipom, diferencovaný karcinom, a Wilmsův tumor.

88. Farmaceutická kompozice nároku 47, **vyznačující se tím**, že kompozice je poskytnuta ve formě samostatných komponent kitu.
89. Farmaceutická kompozice nároku 47, **vyznačující se tím**, že kompozice je podávána orálně, rektálně, topicky, bukálně nebo parenterálně.
90. Farmaceutická kompozice nároku 47, **vyznačující se tím**, že kompozice je tableta, kapsle, oplátek, pastilka, rozpustný prášek, granule, roztok, suspenze, emulze nebo tekutina.
91. Farmaceutická kompozice nároku 47, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je přítomna v množství v rozmezí asi 0,1 mg až asi 10000 mg.
92. Farmaceutická kompozice nároku 47, **vyznačující se tím**, že látka inhibující DNA topoizomerázu I je přítomna v množství v rozmezí asi 0,001 mg až asi 10000 mg.
93. Použití kompozice při přípravě léku použitelného pro léčbu, prevenci nebo snížení rizika vzniku neoplastického onemocnění u savců s touto potřebou, **vyznačující se tím**, že

kompozice obsahující množství látky inhibující DNA topoizomerázu I a množství látky selektivně inhibující COX-2, kde množství látky inhibující DNA topoizomerázu I a látky selektivně inhibující COX-2 dohromady tvoří vůči neoplastickému onemocnění účinné množství.

94. Použití nároku 93, **vyznačující se tím**, že látka inhibující DNA topoizomerázu I je vybrána ze skupiny obsahující irinotecan; irinotecan hydrochlorid; camptothecin; 9-aminocamptothecin; 9-nitrocamptothecin; 9-chlor-10-hydroxy camptothecin; topotecan, topotecan hydrochlorid; lurtotecan; lurtotecan dihydrochlorid; lurtotecan (lipozomální); homosilatecany; 6,8-dibrom-2-metyl-3-[2-(D-xylopyranozylamino)fenyl]-4(3H)-chinazolin; 2-kyano-3-(3,4-dihydroxyfenyl)-N-(fenylmetyl)-(2E)-2-propenamid; 2-kyano-3-(3,4-dihydroxyfenyl)-N-(3-hydroxyfenylpropyl)-(E)-2-propenamid; 5H-indolo[2,3-a]pyrolo[3,4-c(karbazol--5,7(6H)-dion, 12-beta-D-glukopyranozyl-12,13-dihydro-2,10-dihydroxy-6-[[2-hydroxy-1-(hydroxymetyl)etyl]amino]-; 4-akridinkarboxamid, N-[2-(dimethylamino)etyl]-, dihydrochlorid; a 4-akridinkarboxamid, N-[2-(dimethylamino)etyl]-.
95. Použití nároku 93, **vyznačující se tím**, že látka inhibující DNA topoizomerázu I je vybrána ze skupiny obsahující irinotecan; irinotecan hydrochlorid; camptothecin; 9-aminocamptothecin; 9-nitrocamptothecin; 9-chlor-10-hydroxy camptothecin; topotecan, topotecan hydrochlorid; lurtotecan; lurtotecan dihydrochlorid; lurtotecan (lipozomální); homosilatecany.
96. Použití nároku 93, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je vybrána ze sloučenin vzorce 1:



nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo proformy, kde

A je 5- nebo 6-ti členný kruhový substituent vybraný ze skupiny obsahující heterocyklyl a karbocyklyl, kde A je případně substituováno jedním nebo více radikály vybranými ze skupiny obsahující hydroxy, alkyl, halogen, oxo a alkoxy;

R^1 je vybrán ze skupiny obsahující cyklohexyl, pyridinyl a fenyl, kde R^1 je případně substituován jedním nebo více radikály vybranými ze skupiny obsahující alkyl, halogenalkyl, kyano, karboxyl, alkoxykarbonyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, halogenalkoxy, amino, alkylamino, fenylamino, nitro, alkoxyalkyl, alkylsulfinyl, halogen, alkoxy a alkylthio;

R^2 je vybrán ze skupiny obsahující alkyl nebo amino;

R^3 je vybrán ze skupiny obsahující halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, oxo, kyano, karboxyl, kyanoalkyl, heterocyklyloxy, alkyloxy, alkylthio, alkylkarbonyl, cykloalkyl, fenyl, halogenalkyl, heterocyklo, cykloalkenyl, fenylakyl, heterocykloalkyl, alkylthioalkyl, hydroxyalkyl, alkoxykarbonyl, fenylkarbonyl, fenylalkylkarbonyl, fenylakenyl, alkoxyalkyl, fenylthioalkyl, fenylalkoxyalkyl, alkoxyfenylalkoxyalkyl, alkoxykarbonylalkyl, aminokarbonyl, aminokarbonylalkyl, alkylaminokarbonyl, N-fenylaminokarbonyl, N-alkyl-N-fenylaminokarbonyl, alkylaminokarbonylalkyl, karboxyalkyl, alkylamino, N-arylamino, N-arylkylamino, N-alkyl-N-arylkylamino, N-alkyl-N-arylamino, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, N-fenylaminoalkyl, N-fenylalkylaminoalkyl, N-alkyl-N-fenylalkylaminoalkyl, N-alkyl-N-fenylaminoalkyl, fenylalkoxy, fenylalkoxy, fenylthio, fenylalkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, N-fenylaminosulfonyl, fenylsulfonyl a N-alkyl-N-fenylaminosulfonyl; a

R^4 je vybrán ze skupiny obsahující hydrido nebo halogen;

97. Použití nároku 93, **vyznačující se tím**, že A je vybrán ze skupiny obsahující thienyl, oxazolyl, furyl, furanon, pyrolyl, thiazolyl, imidazolyl, benzofuryl, indenyl, benzithienyl, izoxazolyl, pyrazolyl, cyklopentenyl, cyklopentadienyl, benzindazolyl, cyklopentenon, benzpyranopyrazolyl, fenyl a pyridyl.

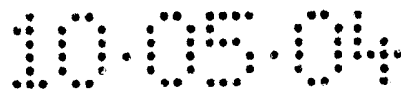
98. Použití nároku 97, **vyznačující se tím**, že A je substituován jedním nebo více radikály vybranými ze skupiny obsahující alkyl, halogen, oxo, hydroxy a alkoxy.

99. Použití nároku 96, **vyznačující se tím**, že R^1 je vybrán ze skupiny obsahující cyklohexyl, pyridinyl a fenyl, kde cyklohexyl, pyridinyl a fenyl je případně substituován jedním nebo



více radikály vybranými ze skupiny obsahující alkyl, halogenalkyl, kyano, karboxyl, alkoxykarbonyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, halogenalkoxy, amino, alkylamino, fenylamino, nitro, alkoxyalkyl, alkylsulfinyl, halogen, alkoxy a alkylthio.

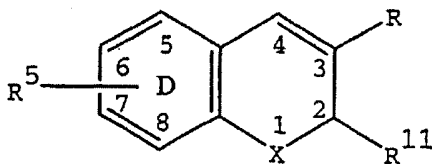
100. Použití nároku 99, **vyznačující se tím**, že R^1 je vybrán ze skupiny obsahující cyklohexyl, pyridinyl a fenyl, kde R^1 je případně substituován jedním nebo více radikály vybranými ze skupiny obsahující alkyl, halogen a alkoxy.
101. Použití nároku 96, **vyznačující se tím**, že R^2 je vybrán ze skupiny obsahující metyl a amino.
102. Použití nároku 96, **vyznačující se tím**, že R^3 je vybrán ze skupiny obsahující halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, oxo, hydroxyl, kyano, karboxyl, kyanoalkyl, heterocyklyloxy, alkyloxy, alkylthio, alkylkarbonyl, cykloalkyl, fenyl, halogenalkyl, heterocyklo, cykloalkenyl, fenylakyl, heterocykloalkyl, alkylthioalkyl, hydroxyalkyl, alkoxykarbonyl, fenylkarbonyl, fenylalkylkarbonyl, fenylakenyl, alkoxyalkyl, fenylthioalkyl, fenylalkoxyalkyl, alkoxyfenylalkoxyalkyl, alkoxykarbonylalkyl, aminokarbonyl, aminokarbonylalkyl, alkylaminokarbonyl, N-fenylaminokarbonyl, N-alkyl-N-fenylaminokarbonyl, alkylaminokarbonylalkyl, karboxyalkyl, alkylamino, N-arylamino, N-arylkylamino, N-alkyl-N-arylkylamino, N-alkyl-N-arylamino, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, N-fenylaminoalkyl, N-fenylalkylaminoalkyl, N-alkyl-N-fenylalkylaminoalkyl, N-alkyl-N-fenylaminoalkyl, fenylalkoxy, fenylalkoxy, fenylthio, fenylalkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, N-fenylaminosulfonyl, fenylsulfonyl a N-alkyl-N-fenylaminosulfonyl.
103. Použití nároku 102, **vyznačující se tím**, že R^3 je vybrán ze skupiny obsahující halogen, alkyl, kyano, karboxyl, alkyloxy, fenyl, halogenalkyl a hydroxyalkyl.
104. Použití nároku 96, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je vybrána ze skupiny obsahující
- rofecoxib,
 - celecoxib,
 - valdecoxib,
 - deracoxib,



etoricoxib,
 4-(4-cyklohexyl-2-metyloxazol-5-yl)-2-fluorbenzensulfonamid,
 5-chlor-3-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-2-(metyl-5-pyridinyl)pyridin,
 2-(3,5-difluorfenyl)-3,4-(metylsulfonyl)fenyl)-2-cyklopenten-1-on,
 N-[[4-(5-metyl-3-fenylizoxazol-4-yl)fenyl] sulfonyl]propanamid,
 4-[5-(4-chlorfenyl)-3-(trifluormetyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzensulfonamid,
 3-(3,4-difluorfenoxy)-5,5-dimetyl-4-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-2(5H)-furanon,
 N-[6-[(2,4-difluorfenyl)thio]-2,3-dihydro-1-oxo-1H-inden-5-yl]metansulfonamid,
 3-(4-chlorfenyl)-4-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-2(3H)-oxazonon,
 4-[3-(4-fluorfenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-4-oxazolyl]benzensulfonamid,
 3-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-2-fenyl-2-cyklopenten-1-on,
 4-(2-metyl-4-fenyl-5-oxazolyl)benzensulfonamid,
 3-(4-fluorfenyl)-4-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-2(3H)-oxazonon,
 5-(4-fluorfenyl)-1-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3-(trifluormetyl)-1H-pyrazol,
 4-(5-fenyl)-3-(trifluormetyl-1H-pyrazol-1-yl)benzensulfonamid,
 4-[1-fenyl-3-(trifluormetyl)-1H-pyrazol-5-yl]benzensulfonamid,
 4-[5-(4-fluorfenyl)-3-(trifluormetyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzensulfonamid,
 N-[2-(cyklohexyloxy)-4-nitrofenyl]metansulfonamid,
 N-[6-(2,4-difluorfenoxy)-2,3-dihydro-1-oxo-1H-inden-5-yl]metansulfonamid,
 3-(4-chlorfenoxy)-4-[(metylsulfonyl)amino]benzensulfonamid,
 3-(4-fluorfenoxy)-4-[(metylsulfonyl)amino]benzensulfonamid,
 3-[(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)thio]-4[(metylsulfonyl)amino]benzensulfonamid,
 5,5-dimetyl_4_[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3-fenoksy-2(5H)-furanon,
 N-[6-[(4-etyl-2-thiazolyl)thio]-1,3-dihydro-1-oxo-5-izobenzfuranyl]metansulfonamid,
 3-[(2,4-dichlorfenyl)thio]-4-[(metylsulfonyl)amino]benzensulfonamid,
 1-fluoro-4-[2-[4-(metylsulfonyl)fenyl]cyklopenten-1-yl]benzen,
 4-[5-(4-chlorfenyl)-3-(difluormetyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzensulfonamid,
 3-[1-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-4-(trifluormetyl)-1H-imidazol-2-yl]pyridin,
 4-[2-(3-pyridinyl)-4-(trifluormetyl)-1H-imidazol-1-yl]benzensulfonamid,
 4-[5-(hydroxymetyl)-3-fenylizoxazol-4-yl]benzensulfonamid,
 4-[3-(4-chlorfenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-4-oxazolyl]benzensulfonamid,
 4-[5-(difluormetyl)-3-fenylizoxazol-4-yl]benzensulfonamid,
 [1,1':2',1''-terpenyl]-4-sulfonamid,

4-(metylsulfonyl)-1,1',2],1''-terpenyl,
 4-(2-fenyl-3-pyridinyl)benzensulfonamid,
 N-(2,3-dihydro-1,1-dioxid-6-fenoxy-1,2-benzizothiazol-5-yl)metansulfonamid,
 N-[3-(formylamino)-4-oxo-6fenoxy-4H-1-benzpyran-7-yl]metansulfonamid,
 6-[[5-(4-chlorbenzoyl)-1,4-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]metyl]-3(2H)-pyridazinon a
 N-(4-nitro-2-fenoxyfenyl)metansulfonamid.

105. Použití nároku 104, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je rofecoxib.
106. Použití nároku 104, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je celecoxib.
107. Použití nároku 104, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je valdecoxib.
108. Použití nároku 104, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je deracoxib.
109. Použití nároku 104, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je 4-(4-cyklohexyl-2-metyloxazol-5-yl)-2-fluorbenzensulfonamid.
110. Použití nároku 104, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je etoricoxib.
111. Použití nároku 93, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je vybrána ze sloučenin vzorce 2



nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí nebo proforem, kde

X je vybráno ze skupiny obsahující O, S nebo NR^a;

R^a je alkyl;

R je vybrán ze skupiny obsahující karboxyl, alkyl, aralkyl, aminokarbonyl, alkylsulfonylaminokarbonyl a alkoxykarbonyl;

R¹¹ je vybrán ze skupiny obsahující je halogenalkyl, alkyl, aralkyl, cykloalkyl a aryl, kde aryl je případně substituován jedním nebo více radikály vybranými ze skupiny alkylthio, nitro a alkylsulfonyl; a

R⁵ je jeden nebo více radikálů nezávisle vybraných ze skupiny obsahující hydrido, halogen, alkyl, aralkyl, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, aralkyloxy, heteroaralkyloxy, halogenalkyl, halogenalkoxy, alkylamino, arylamino, aralkylamino, heteroarylamino, heteroarylalkylamino, nitro, amino, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, arylaminosulfonyl, heteroarylaminosulfonyl, aralkylaminosulfonyl, heteroaralkylaminosulfonyl, heterocyklosulfonyl, alkylsulfonyl, případně substituovaný aryl, případně substituovaný heteroaryl, aralkylkarbonyl, heteroarylkarbonyl, arylkarbonyl, aminokarbonyl a alkylkarbonyl, kde R⁵ společně s kruhem D případně tvoří naftylový radikál.

112. Použití nároku 111, **vyznačující se tím**, že X je vybráno ze skupiny obsahující O a S.

113. Použití nároku 111, **vyznačující se tím**, že R je vybrán ze skupiny obsahující karboxyl, nižší alkyl, nižší aralkyl a nižší alkoxykarbonyl.

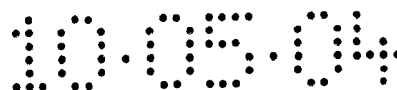
114. Použití nároku 113, **vyznačující se tím**, že R je karboxyl.

115. Použití nároku 111, **vyznačující se tím**, že R¹¹ je vybrán ze skupiny obsahující nižší halogenalkyl, nižší cykloalkyl a fenyl.

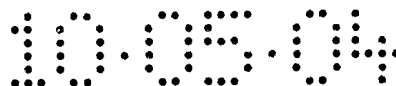
116. Použití nároku 115, **vyznačující se tím**, že R¹¹ je nižší halogenalkyl.

117. Způsob nároku 115, **vyznačující se tím**, že R¹¹ je vybrán ze skupiny obsahující fluormetyl, chlormetyl, dichlormetyl, trichlormetyl, pentafluoretyl, heptafluorpropyl, difluoretyl, difluorpropyl, dichloretyl, dichlorpropyl, difluormetyl nebo trifluormetyl.

118. Použití nároku 117, **vyznačující se tím**, že R¹¹ je vybrán ze skupiny obsahující trifluormetyl a pentafluoretyl.



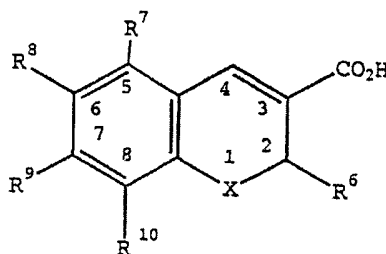
119. Použití nároku 111, **vyznačující se tím**, že R^5 je jeden nebo více radikálů nezávisle vybraných ze skupiny obsahující hydrido, halogen, nižší alkyl, nižší alkoxy, nižší halogenalkyl, nižší halogenalkoxy, nižší alkylamino, nitro, amino, aminosulfonyl, nižší alkylaminosulfonyl, 5- nebo 6-ti členný heteroarylalkylaminosulfonyl, nižší aralkylaminosulfonyl, 5- nebo 6-ti členný heterocyklosulfonyl obsahující dusík, nižší alkylsulfonyl, případně substituovaný fenyl, nižší aralkylkarbonyl a nižší alkylkarbonyl.
120. Použití nároku 119, **vyznačující se tím**, že R^5 je jeden nebo více radikálů nezávisle vybraných ze skupiny obsahující hydrido, chlor, fluor, brom, jód, metyl, etyl izopropyl, terc-butyl, butyl, izobutyl, pentyl, hexyl, metoxy, etoxy, izopropoxy, terc--butyloxy, trifluormetyl, difluormetyl, trifluormetoxo, amino, N,N-dimethylamino, N,N-diethylamino, N-fenylmethylaminosulfonyl, N-fenyletylaminosulfonyl, N-(2--furylmetyl)aminosulfonyl, nitro, N,N-dimethylaminosulfonyl, aminosulfonyl, N--methylaminosulfonyl, N-etylsulfonyl, 2,2-dimetyletylaminosulfonyl, N,N--dimethylaminosulfonyl, N-(2-metylpropyl)aminosulfonyl, N-morfolinosulfonyl, metylsulfonyl, benzylkarbonyl, 2,2-dimetylpropylkarbonyl, fenylacetyl a fenyl.
121. Použití nároku 120, **vyznačující se tím**, že R^5 je jeden nebo více radikálů nezávisle vybraných ze skupiny obsahující hydrido, chlor, fluor, brom, jód, metyl, etyl izopropyl, terc-butyl, metoxy, trifluormetyl, trifluormetoxo, N--fenylmethylaminosulfonyl, N-fenyletylaminosulfonyl, N-(2-furylmetyl)aminosulfonyl, N,N-dimethylaminosulfonyl, N-methylaminosulfonyl, N-(2,2--dimetyletyl)aminosulfonyl, dimethylaminosulfonyl, 2-metylpropylaminosulfonyl, N--morfolinosulfonyl, metylsulfonyl, benzylkarbonyl a fenyl.
122. Použití nároku 111, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je vybrána ze skupiny obsahující
- 6-chlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 - 6-chlor-7-metyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 - 8-(1-metyletyl)-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 - 6-chlor-7-(1,1-dimetyletyl)-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 - 6-chlor-8-(1-metyletyl)-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 - 2-trifluormetyl-3H-naftopyran-3-karboxylová kyselina
 - 7-(1,1-dimetyletyl)-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina



- 6-brom-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 8-chlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-trifluormetoxy-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 5,7-dichlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 8-fenyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 7,8-dimetyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6,8-bis(dimetyletyl) -2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 7-(1-metyletyl)-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 7-fenyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-chlor-7-etyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-chlor-8-etyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-chlor-7-fenyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6,7-dichlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6,8-dichlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 2-trifluormetyl-3H-nafto[2,1-b]pyran-3-karboxylová kyselina
 6-chlor-8-metyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 8-chlor-6-metyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 8-chlor-6-metoxy-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-brom-8-chlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 8-brom-6-fluor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 8-brom-6-metyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 8-brom-5-fluor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-chlor-8-fluor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-brom-8-metoxy-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-[[fenylmetyl]amino]sulfonyl]-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-[(dimetylamin)sulfonyl]-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-[(metylamin)sulfonyl]-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-[(4-morfolino)sulfonyl]-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-[(1,1-dimetyletyl)aminosulfonyl]-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-[(2-metylpropyl)aminosulfonyl]-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-metylsulfonyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina

- 8-chlor-6-[[[fenylmetyl) amino]sulfonyl]-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 6-fenyalcetyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 6,8-dibrom-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 8-chlor-5,6-dimetyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 6,8-dichlor-(S) -2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 6-benzylsulfonyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 6-[[N-(2-furylmetyl)amino]sulfonyl]-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 6-[[N-(2-fenyletyl)amino]sulfonyl]-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 6-iod-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 7-(1,1-dimetyletyl)-2-pentafluoretyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
- 6-chlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzthiopyran-3-karboxylová kyselina.

123. Použití nároku 93, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je vybrána ze sloučenin vzorce 3



nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo proformy, kde

X je vybráno ze skupiny obsahující O a S;

R⁶ je nižší halogenalkyl;

R⁷ je vybrán ze skupiny obsahující hydrido nebo halogen;

R⁸ je vybrán ze skupiny obsahující hydrido, halogen nižší alkyl, nižší halogenalkoxy, nižší alkoxy, nižší aralkylkarbonyl, nižší dialkylaminosulfonyl, nižší alkylaminosulfonyl, nižší aralkylaminosulfonyl, nižší heteroaralkylaminosulfonyl nebo 5- nebo 6-ti členný heterocyklosulfonyl obsahující dusík;

R⁹ je vybrán ze skupiny obsahující hydrido, nižší alkyl, halogen, nižší alkoxy nebo aryl; a



R^{10} je vybrán ze skupiny obsahující hydrido, halogen, nižší alkyl, nižší alkoxy nebo aryl.

124. Použití nároku 123, **vyznačující se tím**, že R^6 je vybrán ze skupiny obsahující trifluormetyl a pentafluoretyl.
125. Použití nároku 123, **vyznačující se tím**, že R^7 je vybrán ze skupiny obsahující hydrido, chlor a fluor.
126. Použití nároku 123, **vyznačující se tím**, že R^8 je vybrán ze skupiny obsahující hydrido, chlor, brom, fluor, jod, metyl, terc-butyl, trifluormetoxo, metoxy, benzylkarbonyl, dimethylaminosulfonyl, izopropylaminosulfonyl, metylaminosulfonyl, benzylaminosulfonyl, fenyletylaminosulfonyl, metylpropylaminosulfonyl, metylsulfonyl a morfolinosulfonyl.
127. Použití nároku 123, **vyznačující se tím**, že R^9 je vybrán ze skupiny obsahující hydrido, metyl, etyl, izopropyl, terc-butyl, chlor, metoxy, diethylamino a fenyl.
128. Použití nároku 123, **vyznačující se tím**, že R^{10} je vybrán ze skupiny obsahující hydrido, chlor, brom, fluor, metyl, etyl, terc-butyl, metoxy a fenyl.
129. Použití nároku 123, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je vybrána ze skupiny obsahující
- 6-chlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 - (S)-6-chlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 - 6-chlor-7-(1,1-dimyletyl) -2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 - (S)-6-chlor-7-(1,1-dimyletyl)-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 - 6-trifluormetoxo-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 - (S)-6-trifluormetoxo-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 - 6-formyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 - 6-(difluormetyl) -2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 - 6,8-dichlor-7-metyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 - 6,8-dichlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 - (S)-6,8-dichlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 - 6-chlor-1,2-dihydrido-2-(trifluormetyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina



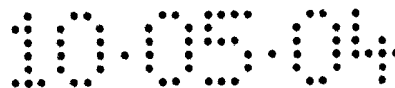
(S)-6-chlor-1,2-dihydro-2-(trifluormetyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina
 6,8-dichlor-1,2-dihydro-2-(trifluormetyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina
 7-(1,1-dimetyletyl) -2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6,7-dichlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 5,6-dichlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 2,6-bis(trifluormetyl)-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 5,6,7-trichlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6,7,8-trichlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-jod-1,2-dihydro-2-(trifluormetyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina
 6-brom-1,2-dihydro-2-(trifluormetyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina
 6-chlor-7-metyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzthiopyran-3-karboxylová kyselina
 6,8-dichlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzthiopyran-3-karboxylová kyselina.

130. Použití nároku 129, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je vybrána ze skupiny obsahující

6-chlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 (S)-6-chlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-chlor-7-(1,1-dimetyletyl) -2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 (S)-6-chlor-7-(1,1-dimetyletyl)-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-trifluormetoxy-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 (S)-6-trifluormetoxy-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-formyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-(difluormetyl) -2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6,8-dichlor-7-metyl-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6,8-dichlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 (S)-6,8-dichlor-2-trifluormetyl-2H-1-benzpyran-3-karboxylová kyselina
 6-chlor-1,2-dihydro-2-trifluormetyl-3-chinolinkarboxylová kyselina
 (S)-6-chlor-1,2-dihydro-2-trifluormetyl-3-chinolinkarboxylová kyselina a
 6,8-dichlor-1,2-dihydro-2-trifluormetyl-3-chinolinkarboxylová kyselina.

131. Použití nároku 93, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je vybrána ze skupiny sloučenin následujících struktur a jejich farmaceuticky přijatelných solí, tato skupina obsahuje :

N-(2,3-dihydro-1,1-dioxid-6-fenoxy-1,2-benzothiazol-5-yl)metansulfonamid,



6-[[5-(4-chlorbenzoyl)-1,4-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]metyl]-3(2H)-pyridazinon,
 N-(4-nitro-2-fenoxyfenyl)metansulfonamid,
 3-(3,4-difluorfenoxy)-5,5-dimetyl-4-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-2(5H)-furanon,
 N-[6-[(2,4-difluorfenylthio]-2,3-dihydrido-1-oxo-1H-inden-5-yl]metansulfonamid,
 N-[2-(cyklohexyloxy)-4-nitrofenyl]metansulfonamid,
 N-[6-(2,4-difluorfenoxy)-2,3-dihydrido-1-oxo-1H-inden-5-yl]metansulfonamid,
 3-(4-chlorfenoxy)-4-[(metylsulfonyl)amino]benzensulfonamid,
 3-(4-fluorfenoxy)-4-[(metylsulfonyl)amino]benzensulfonamid;
 3-[(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)thio]-4[(metylsulfonyl)amino]benzensulfonamid;
 5,5-dimetyl-4-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3-fenoxy-2(5H)-furanon,
 N-[6-[(4-etyl-2-thiazolyl)thio]-1,3-dihydro-1-oxo-5-izobenzofuranyl]metansulfonamid,
 3-[(2,4-dichlorfenyl)thio]-4-[(metylsulfonyl)amino]benzensulfonamid,
 N-(2,3-dihydro-1,1-dioxid-6-fenoxy-1,2-benzizothiazol-5-yl)metansulfonamid, a
 N-[3-(formylamino)-4-oxo-6-fenoxy-4H-1-benzpyran-7-yl]metansulfonamid.

132. Použití nároku 93, **vyznačující se tím**, že neoplastické onemocnění je vybráno ze skupiny obsahující neoplastické onemocnění plic, prsu, kůže, žaludku, dtřeva, jícnu, močového měchýře, hlavy, krku, mozku, cervixu a ovarií.

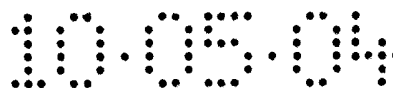
133. Použití nároku 93, **vyznačující se tím**, že neoplastické onemocnění je vybráno ze skupiny obsahující akrální lentiginózní melanom, aktinickou keratózu, adenokarcinom, cystadenokarcinom, adenom, adenosarkom, adenosquamózní karcinom, astrocytom, karcinom Bartholiniho žlázy, basaliom, bronchokarcinom, kapilární hemangiosarkom, karcinoid, karcinom, karcinosarkom, kavernózní hemangiosarkom, cholangiokarcinom, chondrosarkom, papilom choriodálního plexu, karcinom choriodálního plexu, karcinom světlých buněk, cystadenom, endodermální sinus tumor, endometriální hyperplazie, endometriální stromální sarkom, endometriální adenokarcinom, ependymom, epitheliom, Ewingův sarkom, fibrolamelární fokálně-nodulární hyperplazie, gastrinom, tumor zárodečných buněk, glioblastom, glucagonom, hemangioblastom, hemangioendotheliom, hemangiom, hepatom, hepatická adenomatóza, hepatocelulární karcinom, insulinom, intraepitheliální neoplazie, interepitheliální spinocelulární neoplazie, invazivní spinocelulární karcinom, velkobuněčný karcinom, leiomyosarkom, lentigo maligna (melanoma), maligní melanom, mezoteliom, medulloblastom, medulloepitheliom, melanom, meningeální, mesotheliální, metastatický karcinom, mukoepidermoidní



karcinom, neuroblastom, neuroepiteliální adenokarcinom, nodulární melanom, oviskový karcinom, oligodendrogliom, osteosarkom, karcinom buněk pankreatu, papilární, serózní adenokarcinom, pinealocytom – nádor šišinky, plasmacytom, pseudosarkom, plicní blastom, renální karcinom, retinoblastom, rhabdomyosarkom, sarkom, serózní karcinom, malobuněčný karcinom, karcinom měkkých tkání, tumor secernující somatostatin, spinocelulární karcinom, submezoteliální povrchově se šířící melanom, nediferenciovaný karcinom, uvealní melanom, verukózní karcinom, vipom, diferencovaný karcinom, a Wilmsův tumor.

134. Způsob nároku 93, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 a látka inhibující DNA topoizomerázu jsou formulovány v jedné kompozici.
135. Použití nároku 93, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 a látka inhibující DNA topoizomerázu jsou poskytnuty jako samostatné komponenty kitu.
136. Použití nároku 93, **vyznačující se tím**, že savec je člověk.
137. Použití nároku 93, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 a látka inhibující DNA topoizomerázu jsou podávány sekvenčním způsobem.
138. Použití nároku 93, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 a látka inhibující DNA topoizomerázu jsou podávány v podstatě simultánním způsobem.
139. Kit obsahující látku selektivně inhibující DNA topoizomerázu I a látku selektivně inhibující COX-2, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 a látka inhibující DNA topoizomerázu tvoří účinné množství vůči neoplastickému onemocnění.
140. Způsob prevence nebo léčby průjmu spojeného s léčbou látkami inhibujícími DNA topoizomerázu I u subjektu s potřebou tohoto druhu prevence nebo léčby, **vyznačující se tím**, že způsob zahrnuje podávání subjektu účinné množství pro prevenci nebo léčbu průjmu zdroje inhibitoru COX-2 za účelem prevence nebo léčby průjmu spojeného s léčbou látkami inhibujícími DNA topoizomerázu I.

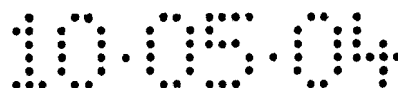
141. Způsob nároku 140, **vyznačující se tím**, že zdroj látky inhibující COX-2 je zdrojem látky selektivně inhibující COX-2.
142. Způsob nároku 141, **vyznačující se tím**, že zdrojem látky selektivně inhibující COX-2 je látka selektivně inhibující COX-2.
143. Způsob nároku 142, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je vybrána ze skupiny obsahující celecoxib, valdecoxib, deracoxib, rofecoxib, etoricoxib, meloxicam a ABT-963.
144. Způsob nároku 142, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je celecoxib.
145. Způsob nároku 142, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je valdecoxib.
146. Způsob nároku 142, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je deracoxib.
147. Způsob nároku 142, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je rofecoxib.
148. Způsob nároku 142, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je etoricoxib.
149. Způsob nároku 142, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je meloxicam.
150. Způsob nároku 142, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je ABT-963.
151. Způsob nároku 142, **vyznačující se tím**, že látka selektivně inhibující COX-2 je látka selektivně inhibující chromen COX-2.



152. Způsob nároku 141, **vyznačující se tím**, že zdroj látky selektivně inhibující COX-2 je proforma látky selektivně onhibující COX-2.
153. Způsob nároku 152, **vyznačující se tím**, že proforma látky inhibující COX-2 je parecoxib.
154. Způsob nároku 140, **vyznačující se tím**, že látka inhibující DNA topoizomerázu I je vybrána ze skupiny obsahující:
- irinotecan;
 - irinotecan hydrochlorid;
 - camptothecin;
 - 9-aminocamptothecin;
 - 9-nitrocamptothecin;
 - 9-chlor-10-hydroxy camptothecin;
 - topotecan;
 - lurtotecan;
 - homosilatecany;
 - 6,8-dibrom-2-metyl-3-[2-(D-xylopyranozylamino)fenyl]-4(3H)-chinazolin;
 - 2-kyano-3-(3,4-dihydroxyfenyl)-N-(fenylmetyl)-(2E)-2-propenamid;
 - 2-kyano-3-(3,4-dihydroxyfenyl)-N-(3-hydroxyfenylpropyl)-(E)-2-propenamid;
 - 12-beta-D-glukopyranozyl-12,13-dihydro-2,10-dihydroxy-6-[[2-hydroxy-1-(hydroxymetyl)etyl]amino]-5H-indolo[2,3-a]pyrol[3,4-c]karbazol-5,7(6H)-dion;
 - N-[2-(dimethylamino)etyl]-4-akridinkarboxamid, dihydrochlorid; a
 - N-[2-(dimethylamino)etyl]-4-akridinkarboxamid;
- nebo soli látek inhibujících DNA topoizomerázu I.
155. Způsob nároku 154, **vyznačující se tím**, že látka inhibující DNA topoizomerázu I je vybrána ze skupiny obsahující irinotecan, rubitecan, lurtotecan, exetecan mezlát, kartenitecan a silatecan nebo jejich soli.
156. Způsob nároku 155, **vyznačující se tím**, že látka inhibující DNA topoizomerázu I je irinotecan nebo jeho sůl.
157. Způsob nárok 156, **vyznačující se tím**, že zdroj látky inhibující COX-2 je zdrojem

Látky selektivně inhibující COX-2.

158. Způsob nároku 157, **vyznačující se tím**, že zdroj látky inhibující COX-2 je vybrána ze skupiny obsahující celecoxib, valdecoxib, deracoxib, rofecoxib, etoricoxib, meloxicam a ABT-963.
159. Způsob nároku 158, **vyznačující se tím**, že zdroj látky inhibující COX-2 je celecoxib.
160. Způsob nároku 158, **vyznačující se tím**, že zdroj látky inhibující COX-2 je valdecoxib.
161. Způsob nároku 158, **vyznačující se tím**, že zdroj látky inhibující COX-2 je deracoxib.
162. Způsob nároku 158, **vyznačující se tím**, že zdroj látky inhibující COX-2 je rofecoxib.
163. Způsob nároku 158, **vyznačující se tím**, že zdroj látky inhibující COX-2 je etoricoxib.
164. Způsob nároku 158, **vyznačující se tím**, že zdroj látky inhibující COX-2 je meloxicam.
165. Způsob nároku 158, **vyznačující se tím**, že zdroj látky inhibující COX-2 je ABT-963.
166. Způsob nároku 158, **vyznačující se tím**, že zdroj látky selektivně inhibující COX-2 je látka chromen COX-2.
167. Způsob nároku 157, **vyznačující se tím**, že zdrojem látky selektivně inhibující COX-2 je proforma látky selektivně inhibující COX-2.
168. Způsob nároku 167, **vyznačující se tím**, že proforma látky selektivně inhibující COX-2 je parecoxib.
169. Způsob nároku 155, **vyznačující se tím**, že látka inhibující DNA topoizomerázu je ribitecan nebo jeho soli.
170. Způsob nároku 155, **vyznačující se tím**, že látka inhibující DNA topoizomerázu je lurtotecan nebo jeho soli.



171. Způsob nároku 155, **vyznačující se tím**, že látka inhibující DNA topoizomerázu je exetecan mezlát.
172. Způsob nároku 155, **vyznačující se tím**, že látka inhibující DNA topoizomerázu je karenitecan nebo jeho soli.
173. Způsob nároku 155, **vyznačující se tím**, že látka inhibující DNA topoizomerázu je silatecan nebo jeho soli.
174. Způsob nároku 141, **vyznačující se tím**, že zdroj látky selektivně inhibující COX-2 je subjektu podáván orálně.
175. Způsob nároku 141, **vyznačující se tím**, že zdroj látky selektivně inhibující COX-2 je subjektu podáván parenterálně.
176. Způsob nároku 175, **vyznačující se tím**, že zdroj látky selektivně inhibující COX-2 je subjektu podáván intravenózně.
177. Způsob nároku 141, **vyznačující se tím**, že zdroj látky selektivně inhibující COX-2 je subjektu podáván transdermálně.
178. Způsob nároku 141, **vyznačující se tím**, že zdroj látky selektivně inhibující COX-2 je subjektu podáván rektálně.
179. Způsob nároku 141, **vyznačující se tím**, že zdroj látky selektivně inhibující COX-2 je subjektu podáván před léčbou subjektu látkou inhibující DNA topoizomerázu I.
180. Způsob nároku 141, **vyznačující se tím**, že zdroj látky selektivně inhibující COX-2 je subjektu podáván současně s léčbou subjektu látkou inhibující DNA topoizomerázu I.
181. Způsob nároku 141, **vyznačující se tím**, že zdroj látky selektivně inhibující COX-2 je subjektu podáván po léčbě subjektu látkou inhibující DNA topoizomerázu I.