



(12) PATENT

(19) NO

(11) 333106

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 31/427 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
A61K 31/451 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 1/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20034094	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2002.03.18 PCT/EP2002/02977
(22)	Inng.dag	2003.09.15	(85)	Videreføringsdag	2003.09.15
(24)	Løpedag	2002.03.18	(30)	Prioritet	2001.03.19, US, 277153 2001.03.20, US, 277207
(41)	Alm.tilgj	2003.09.15			
(45)	Meddelt	2013.03.04			
(73)	Innehaver	Novartis AG, Schwarzwaldallee 215, CH-4058 BASEL, Sveits			
(72)	Oppfinner	John David Rothermel, 46 School House Road, US-NJ07869 RANDOLPH, USA Horst F Schran, 17 Junard Drive, US-NJ07960 MORRISTOWN, USA Diane Greeley, 46 Lakeview Terrace, Watchung, NJ 07069, USA TianLing Chen, 38 Park Street #18C, Florham Park, NJ 07932, USA			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Sammensetninger som omfatter et antidiarémiddel og et eptilon eller et eptilonderivat, samt anvendelse derav			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 9967252 A2 US 6531497 B1 WO 00/10549 A1			
(57)	Sammendrag				

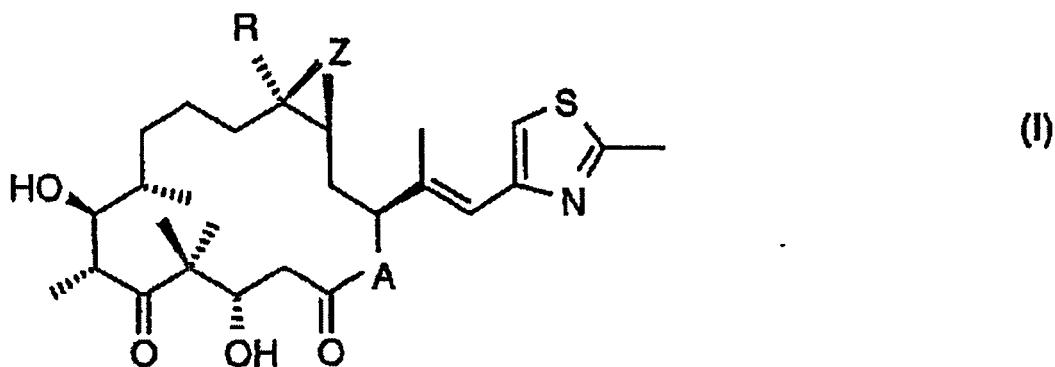
Eptilonderivater ko-administreres med et antidiarémiddel, for eksempel en DPP-IV inhibitor, ved behandling av en proliferativ sykdom.

Oppfinnelsen vedrører en sammensetning som omfatter (a) et antidiarémiddel, (b) et epotilonderivat med formel I, og eventuelt minst én akseptabel bærer for samtidig, separat eller sekvensiell anvendelse, i særdeleshet for behandling av en proliferativ sykdom, spesielt en solid tumorsykdom; en farmasøytisk sammensetning som omfatter en slik sammensetning; anvendelse av en slik sammensetning til fremstilling av et medika-
 5 ment for behandling av en proliferativ sykdom; eller et kombinert preparat som omfatter en eller flere enhetsdoseringsformer av et antidiarémiddel og en eller flere enhetsdoseringsformer av et epilonderivat med formel I.

10 Den mikrotubulusstabiliserende effekten av epotilonet ble først beskrevet av Bollag med flere, Cancer Research 55, 1995, 2325-33. En passende behandlingsplan for forskjellige tumortyper, spesielt tumorer som er motstandsdyktige mot behandling med andre kjemoterapeutiske midler, i særdeleshet TAXOL™, er beskrevet i WO 99/43320.

15 Den foreliggende oppfinnelsen vedrører en sammensetning som omfatter (a) et anti-diarémiddel som er en DPP-IV inhibitor, et naturlig opioid, et syntetisk opioid, vismutsubsalicylat, lanreotid, vapreotid, oktreotid, en COX2 inhibitor, en motilinantagonist, kaolin, glutamin, talidomid, pektin eller berberin, og (b) et epotilonderivat med formel I

20



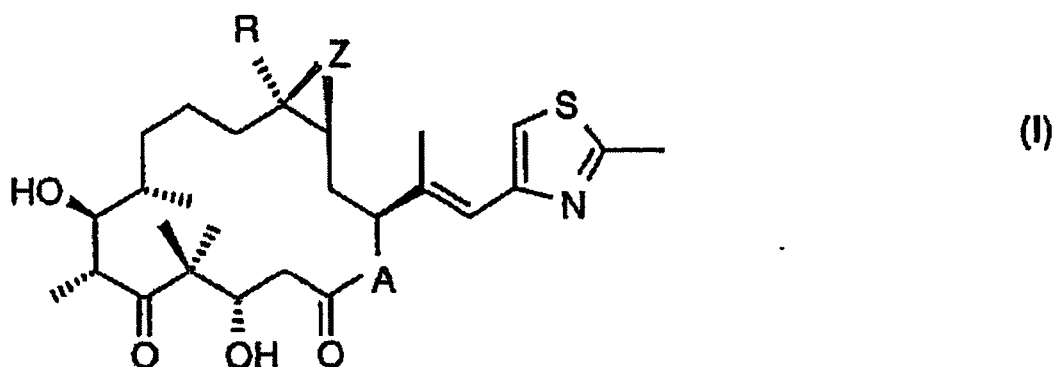
der A står for O eller NR_N, der R_N er hydrogen eller C₁₋₇ alkyl, R er hydrogen eller C₁₋₇ alkyl, og Z er O eller en binding,

25 der de aktive ingrediensene (a) og (b) i hvert tilfelle foreligger i fri form eller i form av et farmasøytisk akseptabelt salt og eventuelt minst en farmasøytisk akseptabel bærer; for samtidig, separat eller sekvensiell anvendelse.

Videre vedrører oppfinnelsen en farmasøytisk sammensetning som omfatter en mengde som til sammen er terapeutisk effektiv mot en proliferativ sykdom, av en sammensetning som definert over og minst en farmasøytisk akseptabel bærer.

- 5 Foreliggende oppfinnelse vedrører også anvendelse av en sammensetning som definert over, for fremstilling av et medikament for behandling av en proliferativ sykdom.

Endelig vedrører oppfinnelsen et kombinert preparat, som omfatter (a) en eller flere enhetsdoseringsformer av et antidiarémiddel som er en DPP-IV inhibitor, et naturlig
 10 opioid, et syntetisk opioid, vismutsubsalicylat, lanreotid, vapreotid, oktreetid, en COX2 inhibitor, en motilinantagonist, kaolin, glutamin, talidomid, pektin eller berberin, og (b) en eller flere enhetsdoseringsformer av et epotilonderivat med formel I



15

der forbindelse A står for O eller NR_N , der R_N er hydrogen eller C_{1-7} alkyl, R er hydrogen eller C_{1-7} alkyl, og Z er O eller en binding, i fri form eller i form av et farmasøytisk akseptabelt salt.

20

En forbindelse med formel I der A står for O, er R hydrogen og Z er O, er kjent som epotilon A; en forbindelse med formel I der A står for O, R er metyl og Z er O, er kjent som epotilon B; en forbindelse med formel I der A står for O, R er hydrogen og Z er en binding, er kjent som epotilon C; en forbindelse med formel I der A står for O, R er
 25 metyl og Z er en binding, er kjent som epotilon D.

Betegnelsen "et kombinert preparat", slik det her er benyttet, definerer spesielt et "kit of parts" i betydningen at kombinasjonspartnerne (a) og (b) som definert over kan doseres uavhengig eller med bruk av forskjellige fikserte kombinasjoner med adskilte mengder

kombinasjonspartnerne (a) og (b), dvs. samtidig eller ved forskjellige tidspunkter. Delene i "kit of parts" kan så, for eksempel administreres samtidig eller kronologisk forskjøvet, dvs. ved forskjellige tidspunkter og med like eller ulike tidsintervaller for enhver del i "kit of parts". Forholdet mellom de totale mengdene av kombinasjonspartner (a) og kombinasjonspartner (b) som skal administreres i det kombinerte preparatet kan variere, for eksempel for å ta hånd om en pasientgruppes behov for å bli behandlet eller behovene til den enkelte pasient basert på alvorligheten av diaréen som pasienten opplever.

10 Den foreliggende oppfinnelsen vedrører spesielt et kombinert preparat som omfatter (a) en eller flere enhetsdoseringsformer av et antidiarémiddel og (b) en eller flere enhetsdoseringsformer av et eptilonderivat med formel I, spesielt eptilon B.

15 Antidiarémiddelet administreres for å forebygge, kontrollere eller stoppe diaré som noen ganger er forbundet med administrering av eptiloner, spesielt eptilon B.

Betegnelsen "solid tumor" betyr spesielt brystkreft, eggstokkreft, tykktarmkreft og generelt kreft i mage-tarmkanalen, livmorhalskreft, lungekreft, i særdeleshet småcellet lungekreft, og ikke-småcellet lungekreft, kreft i hode og halsregionen, blærekreft, prostatakreft eller Kaposi sarkom. Den foreliggende sammensetningen hemmer veksten av solide tumorer, men også væsketumorer. Videre kan en reduksjon av tumorvolumet oppnås avhengig av tumortypen og den spesielle sammensetningen som anvendes. Sammensetningene som her er beskrevet, er også egnet for å forhindre metastase som spres av tumorer og veksten eller utviklingen av mikrometastaser.

25 Strukturen på de aktive midlene identifiseres av kodennummeret, generiske navn eller handelsnavn kan finnes i den aktuelle utgaven av standardkompendiet "The Merck Index" eller fra databaser, for eksempel Patents International (for eksempel IMS World Publications). Det tilsvarende innholdet deri er herved innarbeidet ved referanse.

30 Det vil forstås at referanser til kombinasjonspartnerne (a) og (b) også er ment å inkludere de farmasøytisk akseptable saltene. Dersom disse kombinasjonspartnerne (a) og (b) for eksempel har minst ett basissenter, kan de danne syreaddisjonssalter. Tilsvarende syreaddisjonssalter kan også dannes med, om ønskelig, et ytterligere tilstedeværende basisk senter. Kombinasjonspartnerne (a) og (b) som har en syregruppe (for eksempel COOH), kan også danne salter med baser. Kombinasjonspartneren (a) eller (b) eller et

farmasøytisk akseptabelt salt derav, kan også benyttes på formen av et hydrat eller inkludere andre løsningsmidler som anvendes krystallisasjon.

5 Epotilonderivater med formel I der A står for O eller NR_N , der R_N er hydrogen eller C_{1-7} alkyl, er R hydrogen eller C_{1-7} alkyl og Z er O eller en binding, og fremgangsmåter for fremstilling av slike epotilonderivater er i særdeleshet generisk og spesifikt beskrevet i patentene og patentsøknadene WO 93/10121, US 6.194.181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 og WO 00/31247 i hvert tilfelle i særdeleshet i produktkravene og sluttproduktene av utførelseseksemplene, omtalen av sluttpro-
10 duktene, de farmasøytiske preparatene og kravene er her innarbeidet i den foreliggende søknaden med referanse til disse publikasjonene. Omfattet er også de tilsvarende stereoisomerene så vel som de tilsvarende krystallmodifikasjonene, for eksempel solvater og polymorfer, som her er beskrevet.

15 Omdannelsen av epotilon B til det tilsvarende laktamet er beskrevet i Skjema 21 (side 31, 32) og Eksempel 3 i WO 99/02514 (sidene 48 - 50). Omdannelsen av en forbindelse med formel I som er forskjellig fra epotilon B til det tilsvarende laktamet kan utføres analogt. Tilsvarende epotilonderivater med formel I der R_N er lavere alkyl kan fremstilles ved fremgangsmåter som er kjente innenfor fagområdet slik som en reduktiv
20 alkyleringsreaksjon ved å starte med epotilonderivatet der R_N er hydrogen.

Epotilonderivater med formel I, spesielt epotilon B, kan administreres som en del av farmasøytiske sammensetninger som er beskrevet i WO 99/39694.

25 Ved en spesifikk utførelsesform er epotilonderivatet en forbindelse med formel I der forbindelse A stor får O eller NR_N , der R_N er hydrogen eller C_{1-7} alkyl, R er hydrogen eller C_{1-7} alkyl, og Z er O eller en binding.

I epotilonderivatet med formel I står A fortrinnsvis for O, R er C_{1-7} alkyl, for eksempel
30 etyl eller mest foretrukket metyl og Z er fortrinnsvis O.

Antidiarémidler og protokoller for deres administrering er kjente for en fagmann på området. Antidiarémidler som er egnet inkluderer, men er ikke begrenset til, naturlige opio-
oider, slik som tinktur av opium, smertestillende middel og kodein, syntetiske opioider,
35 slik som difenoksyilat, difenoksin og loperamid, vismutsubsalisylat, lanreotid, vapreotid og oktreatid, motilinantagonister, COX2 nhibitorer slik som celekoksib, glutamin, talidomid og tradisjonelle antidiarémidler, slik som kaolin, pektin, berberin og muskarin-

midler. Ved en utførelsesform ifølge oppfinnelsen er antidiarémidlet valgt fra kodein, tinktur av opium, smertestillende middel, difenoksyilat, difenoksin og loperamid. Ved en annen utførelsesform ifølge oppfinnelsen er antidiarémidlet valgt fra lanreotid, vapreotid og oktreetid. Av disse tre forbindelsene er oktreetid spesielt foretrukket. Den

5 sistnevnte forbindelsen eller dets acetat kan oppnås og benyttes som beskrevet i US 4.395.403 eller for eksempel i form av dets acetat eller pamoat som beskrevet i US 5.538.739. I særdeleshet kan oktreetid som markedsføres under varemerkene SANDOSTATIN™ og SANDOSTATIN LAR™ administreres til pasienten.

10 Antidiarémidlet som benyttes ved den foreliggende oppfinnelsen kan også være en DPP-IV inhibitor. DPP-IV inhibitorer er kjent innenfor fagområdet ved behandling av diabetes. Protokoller for deres administrering ved behandling av diabetes er kjent for en fagmann på området. Ved den foreliggende oppfinnelsen virker imidlertid DPP-IV inhibitoren ved å forebygge og/eller kontrollere diaré som noen ganger er forbundet

15 med administreringen av eptilonderivater.

DPP-IV er ansvarlig for inaktiverende GLP-1. Mer spesielt genererer DPP-IV en GLP-1 reseptorantagonist og forkorter derved den fysiologiske responsen til GLP-1. GLP-1 er en viktig stimulator av bukspyttkjertelinulinsekresjon og har direkte fordelaktige

20 effekter på glukosefjerning.

DPP-IV inhibitoren kan være peptidisk eller ikke-peptidisk. Fortrinnsvis er DPP-IV inhibitoren ikke-peptidisk.

25 DPP-IV inhibitorer benyttes fortrinnsvis i den foreliggende oppfinnelsen som er generisk og spesifikt beskrevet i WO 98/19998, DE 196 16 486 A1, WO 00/34241 og WO 95/15309, i hvert tilfelle i særdeleshet i produktkravene og sluttproduktene til utførelseseksemplene, omtalen av sluttproduktene, de farmasøytiske preparatene og kravene er herved innarbeidet i den foreliggende søknaden med referanse til disse publikasjoner.

30 DPP728 og LAF237 er spesifikt beskrevet i henholdsvis Eksempel 3 i WO 98/19998 og Eksempel 1 i WO 00/34241. En ytterligere egnet DPP-IV inhibitor med formel VI (se nedenfor) er spesifikt beskrevet i Diabetes 1998, 47, 1253-1258. DPP728 kan formuleres som beskrevet på side 20 i WO 98/19998.

35 N-peptidyl-O-aroyl hydroksylaminer, for eksempel med formel VII eller VIIa (se nedenfor), og deres fremstilling er beskrevet i H.U. Demuth et al. i J. Enzyme Inhibition 1988, vol. 2, sider 129-142, spesielt på side 130-132.

6

Dersom ikke annet er angitt i den foreliggende beskrivelsen, inneholder organiske radikaler som er betegnet "lavere" ikke mer enn 7, fortrinnsvis ikke mer enn 4, karbonatomer og de følgende uttrykkene har betydningene som angitt nedenfor:

- 5 Halogen står fortrinnsvis for fluor, klor eller brom.

Lavere alkyl er, dersom ikke annet er angitt, fortrinnsvis etyl eller mest foretrukket metyl. (C₁₋₈)alkyl er forgrenet eller fortrinnsvis rettkjedet alkyl, fortrinnsvis lavere alkyl, for eksempel metyl eller etyl.

10

Lavere alkylen er fortrinnsvis metylen, etylen eller propylen. Det kan være usubstituert eller substituert for eksempel med hydroksy.

Lavere alkoksy er fortrinnsvis metoksy eller etoksy. (C₂₋₄)alkoksy er for eksempel
15 etoksy eller propoksy.

Cykloalkyl er for eksempel C₃-C₁₂cykloalkyl, fortrinnsvis cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cykloheksyl, cykloheptyl eller cyklodecyl; eller bicykloalkyl slik som bicykloheptyl. Cykloalkenyl er fortrinnsvis 1-cyloheksenyl, 2-cykloheksenyl, 3-cyklo-
20 heksenyl, 1-cyklopentenyl eller 1-cyklopentenyl.

(C₁₋₃)hydroksyalkyl er for eksempel 3-hydroksypropyl, 1-hydroksyetyl eller hydroksy-
metyl.

25 C₄-C₆-alkylenimino som er usubstituert eller substituert med en eller to lavere alkyl-
grupper, er for eksempel pyrrolidinyll, metylpyrrolidinyll, 1-piperidinyll, 2-piperidinyll, 3-
piperidinyll, 2-metyl-1-piperidinyll eller heksametylenimino. C₄-C₆-alkylenimino er
fortrinnsvis 1-piperidinyll.

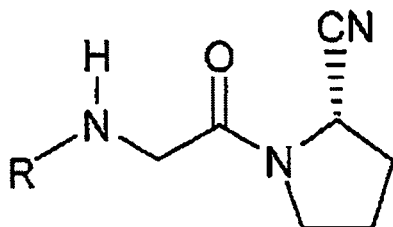
30 En [3.1.1]bicyklisk karbocyklisk enhet som eventuelt er substituert som definert over, er
fortrinnsvis bicyklo[3.1.1]hept-2-yl eventuelt substituert i 6-posisjon med metyl, eller
bicyklo[3.1.1]-hept-3-yl eventuelt trisubstituert med en metyl i 2-posisjonen og to
metylgrupper i 6-posisjonen. En [2.2.1]bicyklisk karbocyklisk enhet som eventuelt er
substituert som definert over, er fortrinnsvis bicyklo[2.2.1]hept-2-yl.

35

Aryl omfatter fortrinnsvis 6 til 12 karbonatomer og er for eksempel fenyl, tolyl eller naftyl, der hver av disse kan være substituert med for eksempel lavere alkyl eller halogen.

- 5 Betegnelsen "heteroaryl" refererer til et aromatisk heterocyklisk radikal valgt for eksempel fra gruppen bestående av pyrrolidinyll, pyrrolyl, pyrazolyl, oksetanyl, pyrazolinyll, imidazolyl, imidazolinyll, imidazolidinyll, oksazolyl, oksazolidinyll, isoksazolinyll, isoksazolyl, tiazolyl, tiadiazolyl, tiazolidinyll, isotiazolyl, isotiazolidinyll, furyll, tetrahydrofuryll, tienyll, oksadiazolyl, piperidinyll, piperazinyll, azepinyll, 4-pioperidinyll, 10 pyridyl, pyrazinyll, pyrimidinyll, pyridazinyll, tetrahydropyranlyll, morfolinyll, tiamorfolinyll, tiamorfolinyllsulfoksid, tiamorfolinyllsulfon, 1,3-dioksolan, indolyll, benzotiazolyl, benzokszazolyl, benzotienyll, kinuklidinyll, kinolinyll, tetrahydroisokinolinyll, isokinolinyll, benzimidazolyl, benzopyranlyll, indolizinyll, benzofuryll, kromonyll, koumarinyll, benzopyranlyll, kinnolinyll, kinoksalinyll, indazolyl, pyrrolopyridyl, furopyridinyll, dihydro- 15 benzoisotiazolyl, dihydroisindolyll, dihydrokinazolinyll og tetrahydrokinazolinyll.

Fortrinnsvis er DPP-IV inhibitorer N-(N'-substituert glycyll)-2-cyanopyrrolidiner representert ved formel (I')



(I')

20

der R er:

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

R_1 er en pyridinyll- eller pyrimidinyllenhett som eventuelt er mono- eller uavhengig disubstituert med lavere alkyl, lavere alkoksy, halogen, trifluormetyl, cyano eller nitro; eller fenyl som eventuelt er mono- eller 25 uavhengig disubstituert med lavere alkyl, lavere alkoksy eller halogen;

R_{1a} er hydrogen eller (C_{1-8}) alkyl; og

m er 2 eller 3;

- b) (C_{3-12}) cykloalkyl som eventuelt er monosubstituert i 1-posisjon med (C_{1-3}) - 30 hydroksyalkyl;

- c) $R_2(CH_2)_n$ - der enten

- R_2 er fenyl som eventuelt er mono- eller uavhengig di- eller uavhengig tri-
 substituert med lavere alkyl, lavere alkoksy, halogen eller fenylio som
 eventuelt er monosubstituert i fenylingen med hydroksymetyl; eller er
 5 (C₁₋₈)alkyl; en [3.1.1]bicyklisk karbocyklisk enhet som eventuelt er
 mono- eller flersubstituert med (C₁₋₈)alkyl; en pyridinyl- eller naftylenhet
 som eventuelt er mono- eller uavhengig disubstituert med lavere alkyl,
 lavere alkoksy eller halogen; cykloheksen; eller adamantyl; og
 n er 1 til 3; eller
 R_2 er fenoksy som eventuelt er mono- eller uavhengig disubstituert med
 10 lavere alkyl, lavere alkoksy eller halogen; og
 n er 2 eller 3;
- d) $(R_3)_2CH(CH_2)_2$ - der hver R_3 uavhengig av hverandre er fenyl som eventuelt er
 mono- eller uavhengig disubstituert med lavere alkyl, lavere alkoksy eller
 halogen;
- 15 e) $R_4(CH_2)_p$ - der R_4 er 2-oksopyrrolidinyl eller (C₂₋₄)alkoksy og
 p er 2 til 4;
- f) isopropyl som eventuelt er monosubstituert i 1-posisjon med (C₁₋₃)-hydroksy-
 alkyl;
- g) R_5 der R_5 er: indanyl; en pyrrolidinyl- eller piperidinylenhet som eventuelt er
 20 substituert med benzyl; en [2.2.1]- eller [3.1.1]bicyklisk karbocyklisk enhet som
 eventuelt er mono- eller flersubstituert med (C₁₋₈)alkyl; adamantyl; eller (C₁₋₈)-
 alkyl som eventuelt er mono- eller uavhengig flersubstituert med hydroksy,
 hydroksymetyl eller fenyl som eventuelt er mono- eller uavhengig disubstituert
 med lavere alkyl, lavere alkoksy eller halogen;
- 25 h) en substituert adamantyl
 i fri form eller i syreaddisjonsform.

Ved en foretrukket utførelsesform ifølge oppfinnelsen er N-(N'-substituert glycylo)-2-
 cyanopyrrolidinet representert ved formel (I'), der

- 30 R er $R_1R_{1a}N(CH_2)_m$ - der
- R_1 er en pyridinyl- eller pyrimidinylenhet som eventuelt er mono- eller
 uavhengig disubstituert med lavere alkyl, lavere alkoksy, halogen, trifluormetyl,
 cyano eller nitro; eller fenyl som eventuelt er mono- eller uavhengig
 disubstituert med lavere alkyl, lavere alkoksy eller halogen;
- 35 R_{1a} er hydrogen eller (C₁₋₈)alkyl; og
 m er 2 eller 3;
- i fri form eller i form av et syreaddisjonssalt.

Mer foretrukket er N-(N'-substituert glycyI)-2-cyanopyrrolidinet representert ved formel (I'), der

R er R₁R_{1a}N(CH₂)_m- der

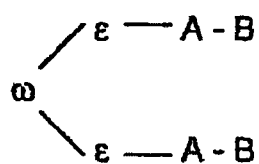
- 5 R₁ er en pyridinylenhet som eventuelt er mono- eller uavhengig disubstituert med lavere alkyl, lavere alkoksy, halogen, trifluormetyl, cyano eller nitro;
R_{1a} er hydrogen eller (C₁₋₈)alkyl; og
m er 2 eller 3;

i fri form eller i form av et syreaddisjonssalt.

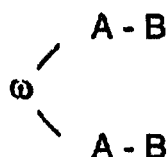
- 10 Mest foretrukket er N-(N'-substituert glycyI)-2-cyanopyrrolidinet med formel I' (S)-1-{2-[5-cyaopyridin-2-yl)amino]etyl-aminoacetyl}-2-cyano-pyrrolidin (DPP728) eller (S)-1-[(3-hydroksey-1-adamantyl)amino]acetyl-2-cyano-pyrrolidin (LAF237).

- 15 Med en annen foretrukket utførelsesform er DPP-IV inhibitoren valgt fra forbindelsene med formel II, III, IV og V:

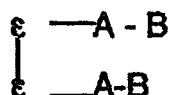
A - B (formel II, grupper G1 og G2)



(formel III, gruppe G3)

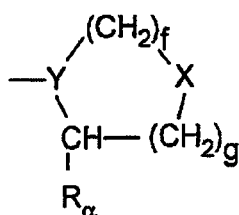


(formel IV, gruppe G3) og



(formel V, gruppe G3)

der B er



f er 1 eller 2;

g er 0, 1 eller 2;

- 5 X er CH₂, O, S, SO, SO₂, NH eller NR_{α1} er lavere alkyl (C₁ til C₆);

-Y er -N, -CH eller -C= (når -CO-gruppen av A er erstattet med -CH= eller -CF=);

R_α er H, CN, CHO, B(OH)₂, PO₃H eller en ester derav, CC-R_{α7} eller CH=N-R_{α8} der

R_{α7} er H, F, lavere alkyl (C₁ til C₆), CN, NO₂, OR_{α9}, CO₂R_{α9} eller COR_{α9}; R_{α9} er

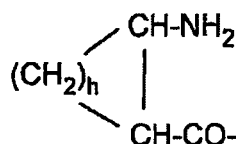
lavere alkyl (C₁ til C₆); R_{α8} er Ph, OH, OR_{α9}, OCOR_{α9} eller OBn; A er bundet til Y;

10

og der forgruppe G1 forbindelsene

- (a) når R_α er H, er A en α-amino-acylgruppe avledet fra en α-aminosyre som bærer en sykloalifatisk sidekjede eller er en β-amino-acylgruppe med generell formel

15



der h er 1 til 6, ringen ved hvert tilfelle har eventuelt umettet og/eller heteroatom-substitusjon;

20

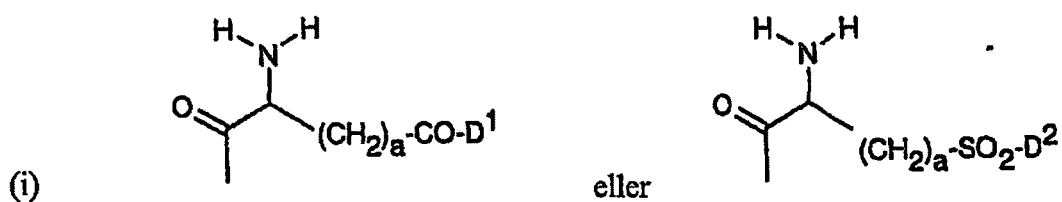
- (b) når R_α er CN, CC-R_{α7} eller CH=N-R_{α8}, er A som definert ved (a) og kan i tillegg være avledet fra en hvilken som helst L-α-aminosyre som bærer en lipofil sidekjede;

25

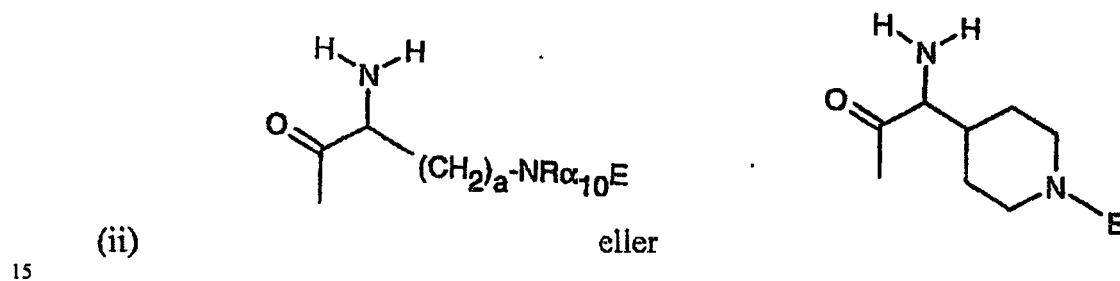
- (c) og når R_α er CHO eller B(OH)₂, er A en β-amino-acylgruppe som definert under (a);

for gruppen G2 forbindelser, R_α er H, CN, C=C-R_{α7} eller -CH=N-R_{α8} og A er

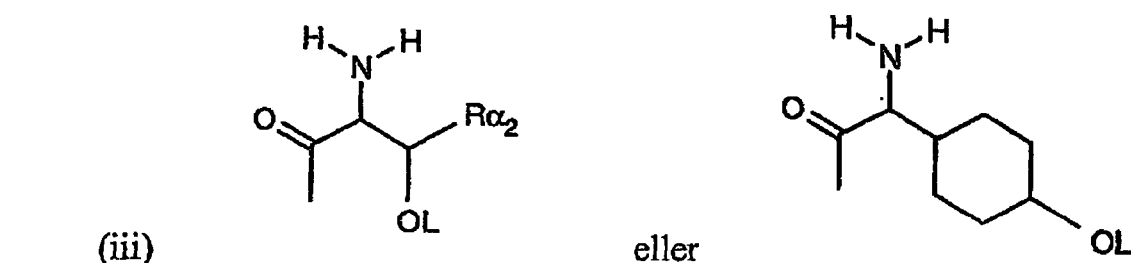
30



der a er 1 - 5; D¹ er -G-(CH₂)_b-(R_{α4})_q-R_{α3}; G er O, NH eller NMe; b er 0 - 12; q er 0 - 5; D² er D¹ med G ≠ O; R_{α4} er Z-NH-(CH₂)_c- eller NH-Z-(CH₂)_c- der c er 1 - 12 og Z er
 5 CO, CH₂ eller SO₂; R_{α3} er CO₂H eller en ester derav, CONH₂, CONHNH₂,
 CONR_{α5}R_{α6}, CONHNR_{α5}R_{α6}, PO₃H eller en ester derav; SO₃H, SO₂NH₂,
 SO₂NR_{α5}R_{α6}, OH, OR_{α5}, substituert eller usubstituert aryl eller heteroaryl, NH₂,
 NR_{α5}R_{α6}, NHCO₂R_{α5}, NHSO₂NR_{α5}R_{α6}, NHCOR_{α5}, NH-SO₂R_{α5}, NH-
 10 CH(:NR_{α5})NR_{α5}R_{α6}, NHCONHR_{α5}R_{α6}, sukker, CO-aminosukker, NHCO-amino-
 sukker eller -NHCS-aminosukker; og R_{α5} og R_{α6} er uavhengig av hverandre valgt fra
 H eller lavere alkyl, fluoralkyl og cykloalkylgruppe på opp til 8 atomer og aryl, hetero-
 aryl og alkylheteroarylgrupper på opp til 11 atomer eller R_{α5} og R_{α6} kan sammen
 utgjøre en kjede (C₃ til C₈); eller er



der R_{α10} er H eller Me, ringen kan inneholde flere heteroatomer, E er J-(CH₂)_b-(R_{α4})_q-
 R_{α3}, J = CO, CH₂ eller SO₂ og a, b, q, R_{α3} og R_{α4} er som definert under (i); eller er



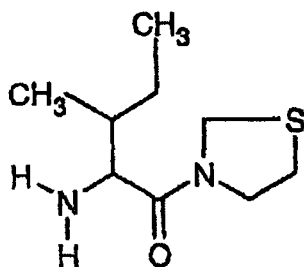
der R_{α2} er H eller Me, ringen kan inneholde ett eller flere heteroatomer, og L er (CH₂)_d-
 (CO)_r-(CH₂)_b-(R_{α4})_q-R_{α3} eller (CH₂)_e-NR_{α10}-(CH₂)_b-(R_{α4})_q-R_{α3} der r er 0 eller 1, d er
 0 - 4, e er 2 - 4 og b, q, R_{α3} og R_{α4} er som definert under (i);

og for gruppen G3 forbindelser, hver B kan ha enhver identitet som er definert over, hver A kan velges fra enhver gruppe G2 struktur (i), (ii) eller (iii) over med terminale grupper $R\alpha_3$ i A restene erstattet med en delt gruppe $-\epsilon-\omega-\epsilon-$ eller $-\epsilon-\epsilon-$ eller $-\omega-$ og ϵ og ω er valgt uavhengig fra CH_2 , O, NH, CO, S, SO_2 , Ph og NHMe;

- 5 og der minst en CH_2 -gruppe i gruppe G2 og G3, i en kjede kan erstattes med en bioisoster derav eller enhver amidgruppe som forbinder A og B i en gruppe G1, G2 eller G3 forbindelse eller som er i en sidekjede av A i en gruppe G2 eller G3 forbindelse kan erstattes med en amid bioisoster, i fri form eller i form av et syreaddisjonssalt.

10

Ved en annen foretrukket utførelsesform er DPP-IV inhibitoren en forbindelse med formel VI

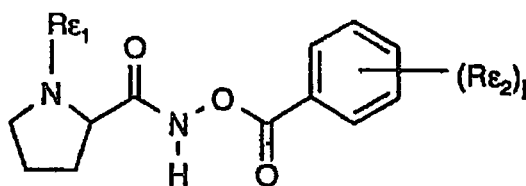


(VI)

- 15 i fri form eller i syreaddisjonssaltform.

Ved en ytterligere foretrukket utførelsesform er DPP-IV inhibitoren et N-peptidyl-O-
 aroyl hydroksylamin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav. Aroyl er for eksempel
 naftylkarbonyl; eller benzoyl som er usubstituert eller mono- eller disubstituert, for
 20 eksempel med lavere alkoksy, lavere alkyl, halogen eller fortrinnsvis nitro. Peptidyl-
 enheten omfatter fortrinnsvis to α -aminosyrer, for eksempel glycin, alanin, leucin,
 fenylalanin, lysin eller prolin, hvorav det som er direkte bundet til hydroksylaminnitro-
 genatomet fortrinnsvis er prolin.

- 25 N-peptidyl-O-aroyl-hydroksylaminet er fortrinnsvis en forbindelse med formel VII



(VII)

der

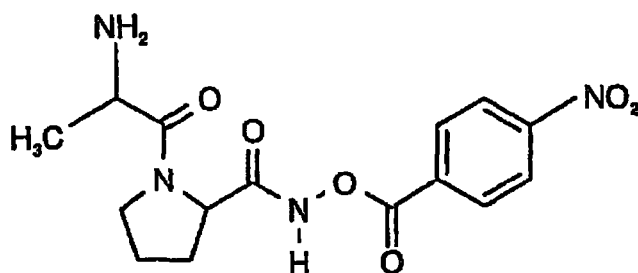
j er 0, 1 eller 2;

R_{E1} står for sidekjeden av en naturlig aminosyre; og

R_{E2} står for lavere alkoksy, lavere alkyl, halogen eller nitro;

5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Ved en svært foretrukket utførelsesform ifølge oppfinnelsen er N-peptidyl-O-aroyl hydroksylaminet en forbindelse med formel VIIa



(VIIa)

10 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

I en svært foretrukket utførelsesform er komponenten (a) DPP-IV inhibitoren (S)-1-{2-
15 [5-cyano-pyridin-2-yl)amino]etyl-aminoacetyl}-2-cyano-pyrrolidin (DPP728) og
komponenten (b) eptilonderivatet er eptilon B.

Ved en annen svært foretrukket utførelsesform er komponenten (a) DPP-IV inhibitoren
(S)-1-[(3-hydroksey-1-adamantyl)amino]actyl-2-cyano-pyrrolidin (LAF237) og
20 komponent (b) eptilonderivatet er eptilon B.

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører spesielt et kombinert preparat som omfatter (a)
en eller flere enhetsdoseringsformer av en DPP-IV inhibitor og (b) en eller flere enhets-
doseringsformer av et eptilonderivat med formel I, spesielt eptilon B.

25 En kombinasjon som omfatter (a) et antidiarémiddel og (b) et eptilonderivat med
formel I der forbindelsen A står for O eller NR_N, der R_N er hydrogen eller C₁₋₇ alkyl, R
er hydrogen eller C₁₋₇ alkyl, og Z er O eller en binding, der de aktive ingrediensene i
hvert tilfelle foreligger i fri form eller i form av et farmasøytisk akseptabelt salt og
30 eventuelt minst en farmasøytisk akseptabel bærer, vil heretter henvises til som en
sammensetning ifølge oppfinnelsen.

Når sammensetningspartnerne som benyttes i sammensetningen ifølge oppfinnelsen benyttes på formen som markedsført som enkeltlegemidler, kan deres dosering og administreringsmåte foregå i henhold til informasjonen som er gitt på pakningen av de respektive markedsførte legemidlene for å resultere i den fordelaktige effekten som her er beskrevet, dersom ikke det her er angitt annerledes.

Antidiarémidlet administreres som et forebyggende middel gjennom syklusen eller etter behov når diaré oppstår.

10 Ved en foretrukket utførelsesform ifølge den foreliggende oppfinnelsen mottar pasienten eptilonderivatet med formel I en gang i uken i flere uker, for eksempel tre uker, etterfulgt av en eller flere uker uten og antidiarémidlet administreres som et forebyggende middel ved å forbehandle pasienten med antidiarémidlet før administreringen av eptilonderivatet begynner og fortsettelse av administrering av antidiarémidlet
15 gjennom hele syklusen, eller ved å administrere antidiarémidlet gjennom hele syklusen uten forbehandling eller ved å administrere antidiarémidlet som er nødvendig når diaré oppstår under syklusen, med eller uten en forbehandling. Som et eksempel vil, når eptilonderivatet administreres en gang i uken i tre uker med en uke uten, hvert fire ukers intervall betraktes som en syklus.

20 En effektiv mengde av antidiarémidlet er en mengde som er tilstrekkelig til å forebygge, kontrollere eller stanse diaré forbundet med administreringen av et eptilonderivat, spesielt er det en mengde som øker mengden av eptilonderivatet som kan administreres når diaréen er den som begrenser toksisiteten på eptilonderivatet, spesielt eptilon
25 B.

Sammensetningen ifølge oppfinnelsen kan være et kombinert preparat eller en farmasøytisk sammensetning.

30 Det er et formål ved den foreliggende oppfinnelsen å tilveiebringe en farmasøytisk sammensetning som omfatter en mengde, som er terapeutisk effektiv mot en proliferativ sykdom som omfatter sammensetningen ifølge oppfinnelsen, dvs. i en slik farmasøytisk sammensetning administreres kombinasjonspartnerne (a) og (b) sammen i en fiksert kombinasjon.

35

De farmasøytiske sammensetningene ifølge oppfinnelsen kan fremstilles på en måte som er kjent *per se* og er de som er egnet for enteral, slik som oral eller rektal, og parenteral administrering til pattedyr (varmblodige dyr), inkludert menneske.

- 5 Den nye farmasøytiske sammensetningen inneholder for eksempel fra omtrent 10% til omtrent 100%, fortrinnsvis fra omtrent 20% til omtrent 60%, av de aktive ingrediensene. Farmasøytiske preparater hvor kombiansjonsterapien for enteral eller parenteral administrering er for eksempel de i enhetsdoseringsformer, slik som sukkerbelagte tabletter, tablett, kapsler eller stikkpiller, og videre ampuller. Dersom ikke annet er angitt, fremstilles disse på en måte som er kjent *per se*, for eksempel ved hjelp av konvensjonell behandling, granulering, sukkerbelegging, oppløsning eller lyofiliseringsprosesser. Det vil forstås at enhetsinnholdet av en kombinasjonspartner som finnes i en individuell dose i hver doseringsform, ikke i seg selv trenger å utgjøre en effektiv mengde siden den nødvendige effektive mengden kan nås ved administrering av flere doseringsenheter.

Ved fremstilling av sammensetningene for oral doseringsform, kan et hvilket som helst av de vanlige farmasøytiske mediene benyttes, slik som for eksempel vann, glykoler, oljer, alkoholer, smaksstoffer, konserveringsmidler, fargestoffer eller bærere slik som stivelser, sukker, mikrokrySTALLINSK cellulose, fortynningsmidler, granuleringsmidler, smøremidler, bindemidler, desintegreringsmidler og lignende i tilfellet av orale faste preparater slik som for eksempel pulvere, kapsler og tabletter, der de faste orale preparatene er foretrukne i forhold til de flytende preparatene. På grunn av deres enkle administrering representerer tabletter og kapsler den mest fordelaktige orale doseringsenhetsformen der faste farmasøytiske bærere naturligvis benyttes.

I særdeleshet kan en terapeutisk effektiv mengde av hver av kombinasjonspartnerne i sammensetningen ifølge oppfinnelsen administreres separat, dvs. komponentene kan administreres samtidig eller sekvensielt i en hvilken som helst rekkefølge. For eksempel kan gjøres ved (i) å administrere den første kombinasjonspartneren på fri eller farmasøytiske akseptabel saltform og (ii) å administrere den andre kombinasjonspartneren på fri eller farmasøytisk akseptabel saltform, samtidig eller sekvensielt i en hvilken som helst rekkefølge, i felles terapeutisk effektive mengder, fortrinnsvis i synergistisk effektiv mengde, for eksempel i daglige doseringer som tilsvarer mengdene som her er beskrevet. De individuelle kombinasjonspartnerne i sammensetningen ifølge oppfinnelsen kan administreres separat ved ulike tidspunkter under terapiforløpet eller samtidig i oppdelte eller enkle kombinasjonsformer. Et middel kan for eksempel være

en enteral formulering og det andre kan administreres parenteralt. Videre omfatter betegnelsen å administrere også anvendelsen av et prodrug av en kombinasjonspartner som omdannes in vivo til kombinasjonspartneren som sådan. Den foreliggende oppfinnelsen skal derfor forstås som å omfatte alle slike regimer av samtidig eller alternerende behandling og betegnelsen "å administrere" skal fortolkes i henhold til dette.

Den effektive doseringen av hver av kombinasjonspartnerne som benyttes i sammensetningen ifølge oppfinnelsen kan variere avhengig av den bestemte forbindelsen eller farmasøytiske sammensetningen som benyttes, administreringsmåten, tilstanden som skal behandles, alvorligheten av tilstanden som skal behandles. Således velges doseringsregimet for sammensetningen ifølge oppfinnelsen i henhold til et mangfold av faktorer, inkludert administreringsruten og nyre- og leverfunksjonen hos pasienten. En lege, kliniker eller veterinær med generell kunnskap kan lett bestemme og foreskrive den effektive mengden av de enkelte aktive ingrediensene som er nødvendig for å forebygge, imøtegå eller stoppe utviklingen av tilstanden. Optimal presisjon for å oppnå konsentrasjon av epotilonderivatet innenfor området som gir effektivitet uten toksisitet, krever et regime basert på kinetikken av de aktive ingrediensene som er tilgjengelige på målstedet. Dette involverer en vurdering av fordelingen, likevekten og eliminering av de aktive ingrediensene.

Dersom det varmblodige dyret er et menneske, er doseringen av en forbindelse med formel I fortrinnsvis i området på omtrent 0,25 til 75, fortrinnsvis 0,5 til 50, for eksempel 2,5, mg/m² en gang pr. uke i to til fire, for eksempel tre uker, etterfulgt av seks til åtte dager uten i tilfellet med en voksen pasient.

Antidiarémiddelet administreres fortrinnsvis fra en til fire ganger pr. dager i henhold til etablerte protokoller for antidiarémiddelet.

En DPP-IV inhibitor, dersom det benyttes, administreres fortrinnsvis i henhold til kjente protokoller for behandling av diabetes. Fortrinnsvis er dosen i området fra 25 mg til 1000 mg pr. dag.

De følgende eksemplene illustrerer oppfinnelsen som er beskrevet over; det er imidlertid ikke ment å begrense omfanget av oppfinnelsen på noen måte. De fordelaktige effektene av sammensetningen ifølge oppfinnelsen kan også bestemmes ved andre testmodeller som er kjent som sådan for en fagmann på området.

Eksempel 1: En human pasient som lider av en proliferativ sykdom behandles med 6 sykluser av epotilon B der hver syklus består av en en gang pr. uke administrering av 2,5 mg epotilon B som en 5 minutters bolus eller som en 15 minutters bolus i tre uker etterfulgt av 14 dagers hvile. Gjennom hele behandlingen mottar pasienten fra 2 mg til 5 16 mg loperamid daglig som dets hydrokloridsalt for å kontrollere diaré.

Eksempel 2: En human pasient som lider av en proliferativ sykdom behandles med 6 sykluser av epotilon B der hver syklus består av 2,5 mg epotilon B administrert som en 5 minutters bolus en gang pr. uke i 3 uker etterfulgt av 14 dagers hvile. Pasienten mot- 10 tar opp til 16 mg loperamid som dets hydrokloridsalt daglig når diaré oppstår.

Eksempel 3: En human pasient som lider av en proliferativ sykdom behandles med 6 sykluser av epotilon B der hver syklus består av 2,5 mg epotilon B administrert som en 5 minutters bolus en gang pr. uke i 3 uker etterfulgt av 14 dagers hvile. Gjennom hele 15 behandlingen mottar pasienten fra 1 til 6 50 mg doser av DPP728 daglig for å kontrollere diaré.

Eksempel 4: En human pasient som lider av en proliferativ sykdom behandles med 6 sykluser av epotilon B der hver syklus består av 2,5 mg epotilon B administrert som en 20 5 minutters bolus en gang pr. uke i 3 uker etterfulgt av 14 dagers hvile. Pasienten mot- tar opp til 300 mg DPP728 daglig når diaré oppstår.

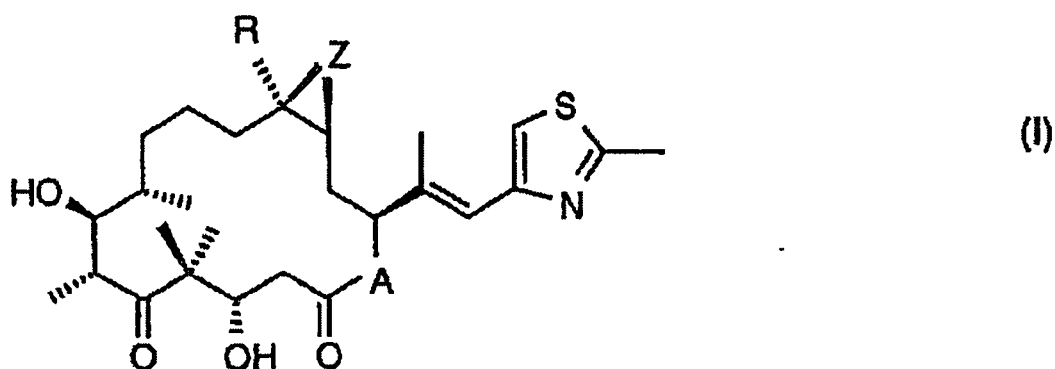
Eksempel 5: En human pasient som lider av en proliferativ sykdom behandles med 6 sykluser av epotilon B der hver syklus består av 2,5 mg epotilon B administrert som en 25 15 minutters bolus en gang pr. uke i 3 uker etterfulgt av 14 dagers hvile. Gjennom hele behandlingen mottar pasienten fra 1 til 6 50 mg doser av LAF 237 daglig for å kontrollere diaré.

Eksempel 6: En human pasient som lider av en proliferativ sykdom behandles med 6 30 sykluser av epotilon B der hver syklus består av 2,5 mg epotilon B administrert som en 5 minutters bolus en gang pr. uke i 3 uker etterfulgt av 14 dagers hvile. Pasienten mot- tar opp til 300 mg LAF 237 daglig når diaré oppstår.

P a t e n t k r a v

1.

Sammensetning som omfatter (a) et antidiarémiddel som er en DPP-IV inhibitor, et
 5 naturlig opioid, et syntetisk opioid, vismutsubsalicylat, lanreotid, vapreotid, oktreotid,
 en COX2 inhibitor, en motilinantagonist, kaolin, glutamin, talidomid, pektin eller
 berberin, og (b) et epotilonderivat med formel I



10

der A står for O eller NR_N , der R_N er hydrogen eller C_{1-7} alkyl, R er hydrogen eller C_{1-7}
 alkyl, og Z er O eller en binding,

der de aktive ingrediensene (a) og (b) i hvert tilfelle foreligger i fri form eller i form av
 et farmasøytisk akseptabelt salt og eventuelt minst en farmasøytisk akseptabel bærer;

15 for samtidig, separat eller sekvensiell anvendelse.

2.

Sammensetning ifølge krav 1, som omfatter et epotilonderivat med formel I der A står
 for O, R er C_{1-7} alkyl eller hydrogen og Z er O eller en binding.

20

3.

Farmasøytisk sammensetning som omfatter en mengde som til sammen er terapeutisk
 effektiv mot en proliferativ sykdom, av en sammensetning ifølge et hvilket som helst av
 kravene 1 til 2 og minst en farmasøytisk akseptabel bærer.

25

4.

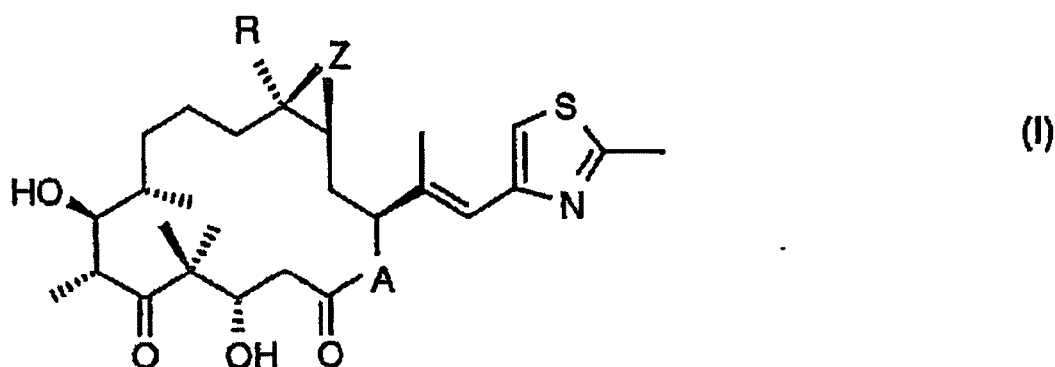
Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 2, for behandling av en
 proliferativ sykdom.

5.

Anvendelse av en sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 2, for fremstilling av et medikament for behandling av en proliferativ sykdom.

5 6.

Kombinert preparat, som omfatter (a) en eller flere enhetsdoseringsformer av et anti-diarémiddel som er en DPP-IV inhibitor, et naturlig opioid, et syntetisk opioid, vismutsalsicylat, lanreotid, vapreotid, oktreetid, en COX2 inhibitor, en motilin-antagonist, kaolin, glutamin, talidomid, pektin eller berberin, og (b) en eller flere
10 enhetsdoseringsformer av et eptilonderivat med formel I



15 der forbindelse A står for O eller NR_N , der R_N er hydrogen eller C_{1-7} alkyl, R er hydrogen eller C_{1-7} alkyl, og Z er O eller en binding, i fri form eller i form av et farmasøytisk akseptabelt salt.