Verwendung von (RS)-S-Cyclopropyl-S-(4-{[4-{[(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl]oxy}-5-(trifluormethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulfoximid zur Behandlung spezifischer Tumore

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von (RS)-S-Cyclopropyl-S-(4-{[4-{[(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl]oxy}-5-(trifluormethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulfoximid, insbesondere (R)-S-Cyclopropyl-S-(4-{[4-{[(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl]oxy}-5-(trifluormethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulfoximid zur Behandlung spezifischer Tumore.

Die Zyklin-abhängigen Kinasen (cyclin-dependent kinase, CDK) sind eine Enzymfamilie, die eine wichtige Rolle bei der Regulation des Zellzyklusses spielt und somit ein besonders interessantes Ziel für die Entwicklung kleiner inhibitorischer Moleküle darstellt. Selektive Inhibitoren der CDKs können zur Behandlung von Krebs oder anderen Erkrankungen, die Störungen der Zellproliferation zur Ursache haben, verwendet werden.

Pyrimidine und Analoga sind bereits als Wirkstoffe beschrieben wie beispielsweise die 2-Anilino-Pyrimidine als Fungizide (DE 4029650) oder substituierte Pyrimidinderivate zur Behandlung von neurologischen oder neurodegenerativen Erkrankungen (WO 99/19305). Als CDK-Inhibitoren werden unterschiedlichste Pyrimidinderivate beschrieben, beispielsweise 2-Amino-4-substituierte Pyrimidine (WO 01/ 14375), Purine (WO 99/02162), 5-Cyano-Pyrimidine (WO 02/04429), Anilinopyrimidine (WO 00/12486) und 2-Hydroxy-3-N,N-dimethylaminopropoxy-Pyrimidine (WO 00/39101). Insbesondere wurden in WO 02/096888 und WO 03/076437 Pyrimidinderivate offenbart, die inhibitorische Wirkungen bezüglich CDKs aufweisen.

Beispiele für Sulfoximin-Wirkstoffe sind sulfonimidoyl-modifizierte Triazole als Fungizide (H. Kawanishi, H. Morimoto, T. Nakano, T. Watanabe, K. Oda, K. Tsujihara, Heterocycles 1998, 49, 181) oder Arylalkylsulfoximine als Herbizide und Pestizide (Shell International Research, Ger. P. 2 129 678).

WO 2005/037800 offenbart offene sulfoximinsubsituierte Anilino-Pyrimidinderivate als Inhibitoren der Zyklin-abhängigen Kinasen. Beispielhaft belegt sind Strukturen, die in der 5-Position des Pyrimidins entweder nicht oder mit Halogen, insbesondere mit Brom substituiert sind. Einen 5-Trifluormethylsubstituenten weist keine der spezifisch offenbarten Strukturen auf.

Die neuen pan-CDK-Inhibitoren und Verfahren zu deren Herstellung sind beschrieben in der PCT Anmeldung PCT/EP2009/007247, auf deren Offenbarung die vorliegende Anmeldung Bezug nimmt und die durch die Bezugnahme zum Bestandteil dieser Anmeldung werden soll. (*RS*)-*S*-(4-{[4-{[(1*R*, 2*R*)-2-Hydroxy-1-methylpropyl]oxy}-5-(trifluormethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)-*S*-methylsulfoximid ist Beispielverbindung 1.

Die Verwendung von einer Gruppe von pan-CDK-Inhibitoren bei verschiedenen Tumorerkrankungen ist Gegenstand der PCT/EP2011/054733. (RS)-S-Cyclopropyl-S-(4-{[4-{[(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl]oxy}-5-(trifluormethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulfoximid ist Beispielverbindung 1.

Die Kombination der vorgenannten Gruppe von pan-CDK-Inhibitoren mit anderen Tumortherapeutika bei verschiedenen Tumorerkrankungen ist Gegenstand der DE102010014427. (RS)-S-Cyclopropyl-S-(4-{[4-{[(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl]oxy}-5-(trifluormethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulfoximid ist Beispielverbindung 1.

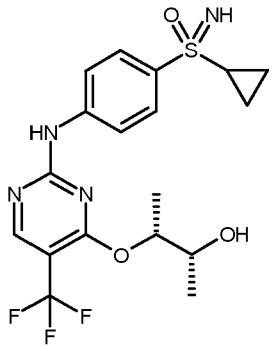
Ausgehend von diesem Stand der Technik besteht die Aufgabe der vorliegenden Erfindung darin, Verbindungen für Patienten mit Lymphomen, insbesondere diffusem großzelligen B-cell Lymphomen, mit Rhabdomyosarkomen, Neuroblastomen oder Plattenepithelkarzinomen, insbesondere der Lunge, des Kopfes und Nackens oder der Zervix, bereitzustellen.

Von der onkologischen Wirksamkeit einer Verbindung in einer spezifischen Indikation kann nicht vorhersehbar auf eine onkologische Wirksamkeit auch in anderen spezifischen Indikationen geschlossen werden.

Tumore unterscheiden sich unter anderem in ihrem Differenzierungsgrad, in ihrer Vaskularisierung, in der Ausbildung von hypoxischen oder nekrotischen Arealen und in ihrer metabolischen Adaptation. Zusammenfassend ergibt sich ein Bild einer großen Heterogenität, die sich im Ansprechverhalten auf medikamentöse Behandlung widerspiegeln kann.

Auch auf Tumorzellebene zeigt sich diese Heterogenität, die nicht nur auf das Herkunftsgewebe, sondern auch auf die Art und Anzahl der angesammelten genomischen Veränderungen, wie z.B. Mutationen und Amplifikationen, zurückgeführt wird. Die starke Variation des Ansprechens auf onkologische Wirkstoffe schon auf zellulärer Ebene zeigt zum Beispiel eindrücklich die Analyse der US Food and Drug Administration der Daten des NCI 60 Panels humaner Tumorzelllinien (Holbeck, S.L., Collins, J.M., Doroshow, J.H., Analysis of Food and Drug Administration–Approved Anticancer Agents in the NCI60 Panel of Human Tumor Cell Lines. Mol Cancer Ther; 9(5); 1451–1460, 2010).

Es wurde nun gefunden, dass die Verbindung (RS)-S-Cyclopropyl-S-(4-{[4-{[(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl]oxy}-5-(trifluormethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulfoximid (Verbindung A), insbesondere (R)-S-Cyclopropyl-S-(4-{[4-{[(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl]oxy}-5-(trifluormethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulfoximid (Verbindung A´) in zuvor noch nicht in Erwägung gezogenen spezifischen Tumorarten wirkt, nämlich bei Lymphomen, insbesondere bei diffusen großzelligen B-Zell-Lymphomen oder Mantelzell-Lymphomen, bei Rhabdomyosarkomen, Neuroblastomen oder Plattenepithelkarzinomen, insbesondere der Lunge, des Kopfes und Nackens oder der Zervix.



Verbindung A

(RS)-S-Cyclopropyl-S-(4-{[4-{[(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl]oxy}-5-(trifluormethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulfoximid (Verbindung A) ist ein ausgewähltes sulfoximinsubsituiertes Anilino-Pyrimidinderivat, das in zwei Stereoisomere aufgetrennt werden kann, nämlich:

- (R)-S-Cyclopropyl-S-(4-{[4-{[(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl]oxy}-5-(trifluormethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulfoximid (Verbindung A´) und
- (S)-S-Cyclopropyl-S-(4-{[4-{[(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl]oxy}-5-(trifluormethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulfoximid (Verbindung A´´).

Verbindung A´ ist bevorzugt und als BAY1000394 in der klinischen Entwicklung.

Wird im Folgenden von Verbindung A gesprochen, sind damit sowohl die reinen Stereoisomere A´ und A´´, sowie jegliche Mischung dieser beiden gemeint.

Ein Gegenstand der vorliegenden Anmeldung ist die Verwendung von (RS)-S-Cyclopropyl-S-(4-{[4-{[(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl]oxy}-5-(trifluormethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulfoximid,

insbesondere
(R)-S-Cyclopropyl-S-(4-{[4-{[(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl]oxy}-5-(trifluormethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulfoximid
zur Behandlung von Lymphomen, insbesondere diffusen großzelligen B-Zell-Lymphomen oder Mantelzell-Lymphomen, von Rhabdomyosarkomen, Neuroblastomen oder Plattenepithelkarzinomen, insbesondere der Lunge, des Kopfes und Nackens oder der Zervix.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Anmeldung ist die Verwendung von
(RS)-S-Cyclopropyl-S-(4-{[4-{[(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl]oxy}-5-(trifluormethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulfoximid,
insbesondere
(R)-S-Cyclopropyl-S-(4-{[4-{[(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl]oxy}-5-(trifluormethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulfoximid
zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Lymphomen, insbesondere diffusen großzelligen B-Zell-Lymphomen oder Mantelzell-Lymphomen, von Rhabdomyosarkomen, Neuroblastomen oder Plattenepithelkarzinomen, insbesondere der Lunge, des Kopfes und Nackens oder der Zervix.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Anmeldung ist (RS)-S-Cyclopropyl-S-(4-{[4-{[(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl]oxy}-5-(trifluormethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulfoximid,
insbesondere
(R)-S-Cyclopropyl-S-(4-{[4-{[(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl]oxy}-5-(trifluormethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulfoximid
zur Behandlung von Lymphomen, insbesondere diffusen großzelligen B-Zell-Lymphomen oder Mantelzell-Lymphomen, von Rhabdomyosarkomen, Neuroblastomen oder Plattenepithelkarzinomen, insbesondere der Lunge, des Kopfes und Nackens oder der Zervix.

Weitere Gegenstände der vorliegenden Anmeldung sind Arzneimittel und Pharmazeutische Formulierungen enthaltend
(RS)-S-Cyclopropyl-S-(4-{[4-{[(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl]oxy}-5-(trifluormethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulfoximid
insbesondere
(R)-S-Cyclopropyl-S-(4-{[4-{[(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl]oxy}-5-(trifluormethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulfoximid
zur Behandlung von Lymphomen, insbesondere diffusen großzelligen B-Zell-Lymphomen oder Mantelzell-Lymphomen, von Rhabdomyosarkomen, Neuroblastomen oder Plattenepithelkarzinomen,

insbesondere der Lunge, des Kopfes und Nackens oder der Zervix.

Weitere Gegenstände der vorliegenden Anmeldung sind Kombinationen von (RS)-S-Cyclopropyl-S-(4-{[4-{[(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl]oxy}-5-(trifluormethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulfoximid,

insbesondere

(R)-S-Cyclopropyl-S-(4-{[4-{[(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl]oxy}-5-(trifluormethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulfoximid

mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Behandlung von Lymphomen, insbesondere diffusen großzelligen B-Zell-Lymphomen oder Mantelzell-Lymphomen, von Rhabdomyosarkomen, Neuroblastomen oder Plattenepithelkarzinomen, insbesondere der Lunge, des Kopfes und Nackens oder der Zervix.

Ebenfalls als von der vorliegenden Erfindung als erfasst anzusehen ist die Verwendung der physiologisch verträglichen Salze der Verbindung A.

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindung A umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindung A umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und N-Methylpiperidin.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend Verbindung A und mindestens einen oder mehrere weitere Wirkstoffe zur Behandlung von Lymphomen, insbesondere diffusem large B-cell Lymphomen oder Mantelzell-Lymphomen, von Rhabdomyosarkomen, Neuroblastomen oder Plattenepithelkarzinomen, insbesondere der Lunge, des Kopfes und Nackens oder der Zervix.

Die erfindungsgemäße Verbindung A kann systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck kann sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rektal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

Für diese Applikationswege kann die Verbindung A in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell und/oder modifiziert die erfindungsgemäßen Verbindungen abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/ oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nicht überzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren, Filme/Lyophylisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatinekapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

Als vorteilhaft gezeigt für Verbindung A haben sich Lösungen enthaltend oder bestehend aus Lösungsvermittlern, grenzflächenaktiven Substanzen und/oder einem oder mehreren Geschmacksstoffen.

Als Lösungsvermittler eignen sich Macrogole, insbesondere Macrogol 400.

Als grenzflächenaktive Substanzen eignen sich Polysorbate, insbesondere Polysorbat 20.

Als Geschmackstoffe eignen sich ätherische Öle, insbesondere Menthol.

Die Arzneistoffkonzentration kann 0.1 mg/ml bis 10 mg/ml, bevorzugt 0.2 mg/ml bis 8 mg/ml, besonders bevorzugt 0.3 mg/ml bis 6 mg/ml und außerordentlich bevorzugt 0.4 mg/ml bis 4mg/ml.

Beispielhaft belegt sind die Konzentrationen 0.2 mg/ml und 4.8 mg/ml.

Als vorteilhaft gezeigt für Verbindung A haben sich auch Tabletten enthaltend oder bestehend aus Füllstoffen, Sprengmitteln und/oder einem oder mehreren Presszusätzen.

Als Füllstoffe eignen sich Polyole wie Mannitol, insbesondere in granulierter Form oder auch Zellulosederivate wie mikrokristalline Zellulose.

Als Presszusatz eignen sich Stearate, insbesondere Magnesiumstearat.

Als Sprengmittel eignen sich Zellulosederivate, insbesondere Croscarmellose.

Die Arzneistoffkonzentration kann 0.1 mg/Tablette bis 10 mg/Tablette, bevorzugt 0.37 mg/Tablette bis 8 mg/Tablette, besonders bevorzugt 0.4 mg/Tablette bis 6 mg/Tablette und außerordentlich bevorzugt 0.5 mg/Tablette bis 5 mg/Tablette.

Beispielhaft belegt ist die Konzentration 5 mg/Tablette.

Die Verbindung A liegt bevorzugt vor der und für die Formulierung in eine Arzneiform in mikronisierter Form vor.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. intramuskulär, subkutan, intrakutan, perkutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen, -sprays; lingual, sublingual oder bukkal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (wie beispielsweise Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

Verbindung A kann in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Laktose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und / oder Geruchskorrigentien.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die die Verbindung A, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Die Formulierung der Verbindung A zu pharmazeutischen Präparaten erfolgt in an sich bekannter Weise, indem man den oder die Wirkstoffe mit den in der Galenik gebräuchlichen Hilfsstoffen in die gewünschte Applikationsform überführt.

Als Hilfsstoffe können dabei beispielsweise Trägersubstanzen, Füllstoffe, Sprengmittel, Bindemittel, Feuchthaltemittel, Gleitmittel, Ab- und Adsorptionsmittel, Verdünnungsmittel, Lösungsmittel, Cosolventien, Emulgatoren, Lösungsvermittler, Geschmackskorrigentien, Färbemittel, Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer zum Einsatz kommen.

Dabei ist auf Remington´s Pharmaceutical Science, 15th ed. Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980) hinzuweisen.

Die pharmazeutischen Formulierungen können
in fester Form, zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Pillen, Suppositorien, Kapseln, transdermale Systeme oder
in halbfester Form , zum Beispiel als Salben, Cremes, Gele, Suppositorien, Emulsionen oder
in flüssiger Form, zum Beispiel als Lösungen, Tinkturen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen.

Hilfsstoffe im Sinne der Erfindung können beispielsweise Salze, Saccharide (Mono-, Di-, Tri-, Oligo-, und/oder Polysaccharide), Proteine, Aminosäuren, Peptide, Fette, Wachse, Öle, Kohlenwasserstoffe sowie deren Derivate sein, wobei die Hilfsstoffe natürlichen Ursprungs sein können oder synthetisch bzw. partial synthetisch gewonnen werden können.

Für die orale oder perorale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Pulver, Granulate, Pastillen, Suspensionen, Emulsionen oder Lösungen in Frage.

Für die parenterale Applikation kommen insbesondere Suspensionen, Emulsionen und vor allem Lösungen in Frage.

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung der Verbindung A, insbesondere der Verbindung A´ zur Behandlung von Lymphomen, insbesondere diffusen großzelligen B-Zell-Lymphomen oder Mantelzell-Lymphomen, von Rhabdomyosarkomen, Neuroblastomen oder Plattenepithelkarzinomen, insbesondere der Lunge, des Kopfes und Nackens oder der Zervix.

Dosierung und Behandlungsschema:

Die Dosierung und das Behandlungsschema können und müssen je nach Karzinomart und Behandlungsziel variiert werden.

Die tägliche Dosis liegt in der Regel zwischen 0.5 mg und 20 mg und kann auf mehrere gleiche oder verschiedene Dosiseinheiten, bevorzugt 2, aufgeteilt werden.

Die bevorzugte tägliche Dosis liegt zwischen 1.0 mg und 15 mg und kann auf mehrere gleiche oder verschiedene Dosiseinheiten, bevorzugt 2, aufgeteilt werden.

Dies gilt sowohl für die Monotherapie, als auch die Kombinationstherapie mit anderen anti-hyperproliferativen, zytostatischen oder zytotoxischen Substanzen, wobei in der Kombinationstherapie gegebenenfalls eine Dosisreduktion nötig ist.

Die Behandlung kann 2 bis 60 Tage durchgeführt werden, wobei bevorzugt der Behandlung eine Pause folgt von 2 bis 30 Tagen.

Eine erfolgreiche Behandlung liegt vor, wenn mindestens eine Krankheitsstabilisierung eintritt und die Nebenwirkungen in einem gut behandelbaren, mindestens aber gut vertretbarem Ausmaß auftreten.

Die Verbindung A kann allein oder bei Bedarf in Kombination mit einer oder mehreren anderen pharmakologisch wirksamen Substanzen eingesetzt werden, solange diese Kombination nicht zu unerwünschten und inakzeptablen Nebenwirkungen führt. Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher Arzneimittel, enthaltend mindestens eine der erfindungsgemäßen Verbindungen und einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prävention der zuvor genannten Erkrankungen.

Beispielsweise kann Verbindung A mit bekannten anti-hyperproliferativen, zytostatischen oder zytotoxischen Substanzen zur Behandlung von Krebserkrankungen kombiniert werden. Die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anderen für die Krebstherapie gebräuchlichen Substanzen oder auch mit der Strahlentherapie ist besonders angezeigt.

Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft genannt:
Abraxan, Afinitor, Aldesleukin, Alendronsäure, Alfaferon, Alitretinoin, Allopurinol, Aloprim, Aloxi, Altretamin, Aminoglutethimid, Amifostin, Amrubicin, Amsacrin, Anastrozol, Anzmet, Aranesp, Arglabin, Arsentrioxid, Aromasin, 5-Azacytidin, Azathioprin, BCG oder tice-BCG, Bestatin, Betamethason-Acetat, Betamethason-Natriumphosphat, Bexaroten, Bleomycin-Sulfat, Broxuridin, Bortezomib, Busulfan, Calcitonin, Campath, Capecitabin, Carboplatin, Casodex, Cefeson, Celmoleukin, Cerubidin, Chlorambucil, Cisplatin, Cladribin, Clodronsäure, Cyclophosphamid, Cytarabin, Dacarbazin, Dactinomycin, DaunoXome, Decadron, Decadron-Phosphat, Delestrogen, Denileukin Diftitox, Depomedrol, Deslorelin, Dexrazoxan, Diethylstilbestrol, Diflucan, Docetaxel, Doxifluridin, Doxorubicin, Dronabinol, DW-166HC, Eligard, Elitek, Ellence, Emend, Epirubicin, Epoetin-alfa, Epogen, Eptaplatin, Ergamisol, Estrace, Estradiol, Estramustin-Natriumphosphat, Ethinylestradiol, Ethyol, Etidronsäure, Etopophos, Etoposid, Fadrozol, Farston, Filgrastim, Finasterid, Fligrastim, Floxuridin, Fluconazol, Fludarabin, 5-Fluordeoxyuridin-Monophosphat, 5-Fluoruracil (5-FU), Fluoxymesteron, Flutamid, Formestan, Fosteabin, Fotemustin, Fulvestrant, Gammagard, Gemcitabin, Gemtuzumab, Gleevec, Gliadel, Goserelin, Granisetron-Hydrochlorid, Histrelin, Hycamtin, Hydrocorton, erythro-Hydroxynonyladenin, Hydroxyharnstoff, Ibritumomab Tiuxetan, Idarubicin, Ifosfamid, Interferon-alpha, Interferon-alpha-2, Interferon-alpha-2α, Interferon-alpha-2β, Interferon-alpha-n1, Interferon-alpha-n3, Interferon-beta, Interferon-gamma-1α, Interleukin-2, Intron A, Iressa, Irinotecan, Kytril, Lapatinib, Lentinan-Sulfat, Letrozol, Leucovorin, Leuprolid, Leuprolid-Acetat, Levamisol, Levofolinsäure-Calciumsalz, Levothroid, Levoxyl, Lomustin, Lonidamin, Marinol, Mechlorethamin, Mecobalamin, Medroxyprogesteron-Acetat, Megestrol-Acetat, Melphalan, Menest, 6-Mercaptopurin, Mesna, Methotrexat, Metvix, Miltefosin, Minocyclin, Mitomycin C, Mitotan, Mitoxantron, Modrenal, Myocet, Nedaplatin, Neulasta, Neumega, Neupogen, Nilutamid, Nolvadex, NSC-631570, OCT-43, Octreotid, Ondansetron-Hydrochlorid, Orapred, Oxaliplatin, Paclitaxel, Pediapred, Pegaspargase, Pegasys, Pentostatin, Picibanil, Pilocarpin-Hydrochlorid, Pirarubicin, Plicamycin, Porfimer-Natrium, Prednimustin, Prednisolon, Prednison, Premarin, Procarbazin, Procrit, Raltitrexed, RDEA119, Rebif, Rhenium-186-Etidronat, Rituximab, Roferon-A, Romurtid, Salagen, Sandostatin, Sargramostim, Semustin, Sizofiran, Sobuzoxan, Solu-Medrol, Streptozocin, Strontium-89-chlorid, Synthroid, Tamoxifen, Tamsulosin, Tasonermin, Tastolacton, Taxoter, Teceleukin, Temozolomid, Teniposid, Testosteron-Propionat, Testred, Thioguanin, Thiotepa, Thyrotropin, Tiludronsäure, Topotecan, Toremifen, Tositumomab, Tastuzumab, Teosulfan, Tretinoin,

Trexall, Trimethylmelamin, Trimetrexat, Triptorelin-Acetat, Triptorelin-Pamoat, UFT, Uridin, Valrubicin, Vesnarinon, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Vinorelbin, Virulizin, Zinecard, Zinostatin-Stimalamer, Zofran; ABI-007, Acolbifen, Actimmun, Affinitak, Aminopterin, Arzoxifen, Asoprisnil, Atamestan, Atrasentan, BAY 43-9006 (Sorafenib), Avastin, CCI-779, CDC-501, Celebrex, Cetuximab, Crisnatol, Cyproteron-Acetat, Decitabin, DN-101, Doxorubicin-MTC, dSLIM, Dutasterid, Edotecarin, Eflornithin, Exatecan, Fenretinid, Histamin-Dihydrochlorid, Histrelin-Hydrogel-Implant, Holmium-166-DOTMP, Ibandronsäure, Interferon-gamma, Intron-PEG, Ixabepilon, Keyhole Limpet-Hemocyanin, L-651582, Lanreotid, Lasofoxifen, Libra, Lonafarnib, Miproxifen, Minodronat, MS-209, liposomales MTP-PE, MX-6, Nafarelin, Nemorubicin, Neovastat, Nolatrexed, Oblimersen, Onko-TCS, Osidem, Paclitaxel-Polyglutamat, Pamidronat-Dinatrium, PN-401, QS-21, Quazepam, R-1549, Raloxifen, Ranpirnas, 13-*cis*-Retinsäure, Satraplatin, Seocalcitol, T-138067, Tarceva, Taxoprexin, Thymosin-alpha-1, Tiazofurin, Tipifarnib, Tirapazamin, TLK-286, Toremifen, TransMID-107R, Valspodar, Vapreotid, Vatalanib, Verteporfin, Vinflunin, Z-100, Zoledronsäure, sowie Kombinationen hiervon.

In einer bevorzugten Ausführungsform kann Verbindung A der vorliegenden Erfindung mit folgenden Wirkstoffen kombiniert werden:

131I-chTNT, Abarelix, Abirateron, Aclarubicin, Aldesleukin, Alemtuzumab, Alitretinoin, Altretamin, Aminoglutethimid, Amrubicin, Amsacrin, Anastrozol, Arglabin, Arsentrioxid, Asparaginase, Azacitidin, Basiliximab, BAY 80-6946, Belotecan, Bendamustin, Bevacizumab, Bexaroten, Bicalutamid, Bisantren, Bleomycin, Bortezomib, Buserelin, Busulfan, Cabazitaxel, Calciumfolinat, Calciumlevofolinat, Capecitabin, Carboplatin, Carmofur, Carmustin, Catumaxomab, Celecoxib, Celmoleukin, Cetuximab, Chlorambucil, Chlormadinon, Chlormethin, Cisplatin, Cladribin, Clodronsäure, Clofarabin, Crisantaspase, Cyclophosphamid, Cyproteron, Cytarabin, Dacarbazin, Dactinomycin, Darbepoetin-alfa, Dasatinib, Daunorubicin, Decitabin, Degarelix, Denileukin-Diftitox, Denosumab, Deslorelin, Dibrospidiumchlorid, Docetaxel, Doxifluridin, Doxorubicin, Doxorubicin + Estron, Eculizumab, Edrecolomab, Elliptiniumacetat, Eltrombopag, Endostatin, Enocitabin, Epirubicin, Epitiostanol, Epoetin-alfa, Epoetin-beta, Eptaplatin, Eribulin, Erlotinib, Estradiol, Estramustin, Etoposid, Everolimus, Exemestan, Fadrozol, Filgrastim, Fludarabin, Fluoruracil, Flutamid, Formestan, Fotemustin, Fulvestrant, Galliumnitrat, Ganirelix, Gefitinib, Gemcitabin, Gemtuzumab, Glutoxim, Goserelin, Histamindihydrochlorid, Histrelin, Hydroxycarbamid, I-125-Seeds, Ibandronsäure, Ibritumomab-Tiuxetan, Idarubicin, Ifosfamid, Imatinib, Imiquimod, Improsulfan, Interferon-alfa, Interferon-beta, Interferon-gamma, Ipilimumab, Irinotecan, Ixabepilon, Lanreotid, Lapatinib, Lenalidomid, Lenograstim, Lentinan, Letrozol, Leuprorelin, Levamisol, Lisurid, Lobaplatin, Lomustin, Lonidamin, Masoprocol, Medroxyprogesteron, Megestrol, Melphalan, Mepitiostan, Mercaptopurin, Methotrexat, Methoxsalen, Methylaminolevulinat, Methyltestosteron,

Mifamurtid, Miltefosin, Miriplatin, Mitobronitol, Mitoguazon, Mitolactol, Mitomycin, Mitotan, Mitoxantron, Nedaplatin, Nelarabin, Nilotinib, Nilutamid, Nimotuzumab, Nimustin, Nitracrin, Ofatumumab, Omeprazol, Oprelvekin, Oxaliplatin, p53-Gentherapie, Paclitaxel, Palifermin, Palladium-103-Seed, Pamidronsäure, Panitumumab, Pazopanib, Pegaspargase, PEG-epoetin-beta (Methoxy-PEG-epoetin-beta), Pegfilgrastim, Peg-interferon-alfa-2b, Pemetrexed, Pentazocin, Pentostatin, Peplomycin, Perfosfamid, Picibanil, Pirarubicin, Plerixafor, Plicamycin, Poliglusam, Polyestradiolphosphat, Polysaccharid-K, Porfimer-Natrium, Pralatrexat, Prednimustin, Procarbazin, Quinagolid, Radium-223-chlorid, Raloxifen, Raltitrexed, Ranimustin, Razoxan, Refametinib, Regorafenib, Risedronsäure, Rituximab, Romidepsin, Romiplostim, Sargramostim, Sipuleucel-T, Sizofiran, Sobuzoxan, Natriumglycididazol, Sorafenib, Streptozocin, Sunitinib, Talaporfin, Tamibaroten, Tamoxifen, Tasonermin, Teceleukin, Tegafur, Tegafur + Gimeracil + Oteracil, Temoporfin, Temozolomid, Temsirolimus, Teniposid, Testosteron, Tetrofosmin, Thalidomid, Thiotepa, Thymalfasin, Tioguanin, Tocilizumab, Topotecan, Toremifen, Tositumomab, Trabectedin, Trastuzumab, Treosulfan, Tretinoin, Trilostan, Triptorelin, Trofosfamid, Tryptophan, Ubenimex, Valrubicin, Vandetanib, Vapreotid, Vemurafenib, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Vinflunin, Vinorelbin, Vorinostat, Vorozol, Yttrium-90-Glasmikrokugeln, Zinostatin, Zinostatin-Stimalamer, Zoledronsäure, Zorubicin.

In viel versprechender Weise lässt sich die Verbindung A auch mit biologischen Therapeutika wie Antikörpern (z.B. Avastin, Rituxan, Erbitux, Herceptin, Cetuximab) und rekombinanten Proteinen kombinieren.

Verbindung A kann auch in Kombination mit anderen, gegen die Angiogenese gerichteten Therapien positive Effekte erzielen, wie zum Beispiel mit Avastin, Axitinib, Regorafenib, Recentin, Sorafenib oder Sunitinib. Kombinationen mit Inhibitoren des Proteasoms und von mTOR sowie Antihormone und steroidale metabolische Enzyminhibitoren sind wegen ihres günstigen Nebenwirkungsprofils besonders geeignet.

Generell können mit der Kombination von Verbindung A mit anderen, zytostatisch oder zytotoxisch wirksamen Agentien folgende Ziele verfolgt werden:

- eine verbesserte Wirksamkeit bei der Verlangsamung des Wachstums eines Tumors, bei der Reduktion seiner Größe oder sogar bei seiner völligen Eliminierung im Vergleich zu einer Behandlung mit einem einzelnen Wirkstoff;
- die Möglichkeit, die verwendeten Chemotherapeutika in geringerer Dosierung als bei der Monotherapie einzusetzen;

- die Möglichkeit einer verträglicheren Therapie mit weniger Nebeneffekten im Vergleich zur Einzelgabe;
- die Möglichkeit zur Behandlung eines breiteren Spektrums von Tumorerkrankungen;
- das Erreichen einer höheren Ansprechrate auf die Therapie;
- eine längere Überlebenszeit der Patienten im Vergleich zur heutigen Standardtherapie.

Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch in Verbindung mit einer Strahlentherapie und/oder einer chirurgischen Intervention eingesetzt werden.

Beispiele

1. Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen ist umfassend beschrieben in PCT/EP2009/007247, auf deren Offenbarung die vorliegende Anmeldung Bezug nimmt und die durch die Bezugnahme zum Bestandteil dieser Anmeldung werden soll.

Eine weiter entwickelte Herstellung offenbart PCT/EP2011/066295, auf deren Offenbarung die vorliegende Anmeldung ebenfalls Bezug nimmt und die durch die Bezugnahme zum Bestandteil dieser Anmeldung werden soll.

2. Proliferationsassay

Humane Tumorzellen wurden ursprünglich von der American Type Culture Collection (ATCC), der Deutschen Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen (DSMZ) Braunschweig , CLS Cell Lines Service GmbH Eppelheim , dem Institut Gustave Roussy (Villejuif, Frankreich), oder der Charité Berlin bezogen (Tab. 2).

Adhärent wachsende Zellen (A-673, RD, Rh30, Rh41, SK-N-AS, NCI-H2286, HCC-366, FaDu, CAL-33, RPMI-2650, SiHa) wurden in einer Dichte von 3000-4000 Zellen/Messpunkt, je nach Wachstumsgeschwindigkeit der Zelllinie, in einer 96-Loch Multititerplatte in 200 microL Wachstumsmedium (DMEM/HAMS F12, 2 mM L-Glutamin,10% Fötales Kälberserum) ausplattiert. Nach 24 Stunden wurden die Zellen einer Platte (Nullpunkt-Platte) mit Kristallviolett gefärbt (s.u.), während das Medium der anderen Platten durch frisches Kulturmedium (200 microL), dem die Testsubstanzen in verschiedenen Konzentrationen (0 microM, sowie im Bereich 0,001 - 3 microM; die finale Konzentration des Lösungsmittels Dimethylsulfoxid betrug 0,5%) zugesetzt waren, ersetzt. Die Zellen wurden für 4 Tage in Anwesenheit der Testsubstanzen inkubiert. Die Zellproliferation wurde durch Färbung der Zellen mit Kristallviolett bestimmt: Die Zellen wurden durch Zugabe von 20 microL/Messpunkt einer 11%igen Glutaraldehyd-Lösung 15 min bei Raumtemperatur fixiert. Nach

dreimaligem Waschen der fixierten Zellen mit Wasser wurden die Platten bei Raumtemperatur getrocknet. Die Zellen wurden durch Zugabe von 100 microL/Messpunkt einer 0,1%igen Kristallviolett-Lösung (pH durch Zugabe von Essigsäure auf pH3 eingestellt) gefärbt. Nach dreimaligem Waschen der gefärbten Zellen mit Wasser wurden die Platten bei Raumtemperatur getrocknet. Der Farbstoff wurde durch Zugabe von 100 microL/Messpunkt einer 10%igen Essigsäure-Lösung gelöst. Die Extinktion wurde photometrisch bei einer Wellenlänge von 595 nm bestimmt. Die prozentuale Änderung des Zellwachstums wurde durch Normalisierung der Messwerte auf die Extinktionwerte der Nullpunktplatte (=0%) und die Extinktion der unbehandelten (0 microM) Zellen (=100%) berechnet. Die Messdaten wurden normalisiert auf 0% Inhibition (Zellproliferation ohne Inhibitor) und 100% Inhibition (Nullpunktplatte). Die Bestimmung der IC_{50} Werte erfolgte mittels eines 4-Parameter Fits.

In Suspension wachsende Zellen (HBL-1, TMD-8, GRANTA-519, Jeko-1) wurden in einer Zelldichte von 2000-4000 Zellen/Messpunkt, je nach Wachstumsgeschwindigkeit der Zelllinie, in einer schwarzwandigen 96-Loch Multititerplatte mit klarem Boden in 100 microL Wachstumsmedium (DMEM/HAMS F12, 2 mM L-Glutamin,10% Fötales Kälberserum) ausplattiert. Nach 24 Stunden wurden die Zelldichte in einer Platte (Nullpunkt-Platte) durch Zusatz von 60 microL/Messpunkt CTG Lösung (Promega Cell Titer Glo solution (catalog # G755B and G756B)), anschließende Inkubation für 2 min gefolgt von 10 min schütteln (im dunkeln) und Messung der Luminescenz (VICTOR V, Perkin Elmer) bestimmt.
Für die Testplatten wurden die Testsubstanzen in verschiedenen Konzentrationen (0 microM, sowie im Bereich 0,001 - 3 microM; die finale Konzentration des Lösungsmittels Dimethylsulfoxid betrug 0,5%) als 3-fach konzentrierte Lösungen in frischem Wachstumsmedium angesetzt. Aliquots a 50 microL wurden den Zellsuspensionen zugefügt und die Zellen wurden für 4 Tage in Anwesenheit der Testsubstanzen inkubiert. Anschließend wurde die Zelldichte mittels CTG Lösung wie obenstehend beschrieben bestimmt und IC50 Werte mittels eines 4-Parameter Fits berechnet.

Die zytotoxische Wirkung von BAY 1000394 auf Jeko-1 und UPN-1 Zellen wurde auch nach 24 stündiger Substanzinkubation bestimmt. Dazu wurden 50000 Zellen pro Messpunkt in 96-Loch Platten ausplattiert und mit BAY 1000394 in verschiedenen Konzentrationen im Bereich von 0,001 bis 1,0 microM inkubiert. Nach 24 Stunden wurde die Viabilität der Zellen nach der WST-1 Methode (Roche Diagnostics # 11644807001) bestimmt.

Die Substanzen wurden in folgenden Zelllinien untersucht, die beispielhaft die angegebenen Indikationen vertreten (Tab. 1).

Tab. 1 Liste der untersuchten Zelllinien und Ergebnisse der Proliferationsassays.

	Bsp.	**BAY 1000394**
Tumorindikation	**Zelllinie**	**IC_{50} [mol/L]**
Lymphom Diffuses großzelliges B-cell Lymphom	TMD-8 (Charité, Berlin) HBL-1 (Charité, Berlin)	3.5E-08 2.4E-08
Lymphom Mantelzell-Lymphom	GRANTA-519 (DSMZ ACC-342) Jeko-1 (DSMZ ACC-553) UPN-1 (Institut Gustave Roussy) Jeko-1 (Institut Gustave Roussy)	4.4E-08 2.0E-08 4.7E-09# 3.1E-08#
Rhabdomyosarkom	A-673 (ATCC CRL-1598) RD (CLS-300401) Rh30 (DSMZ ACC-489) Rh41 (DSMZ ACC-592)	9.8E-09 2.6E-08 2.3E-08 1.7E-08
Neuroblastom	SK-N-AS (ATCC CRL-2137)	2.2E-08
Plattenepithelkarzinom, Lunge	NCI-H2286 (ATCC CRL-5938) HCC-366 (DSMZ ACC-492)	7.0E-09 2.0E-08
Plattenepithelkarzinom, Kopf und Nacken	FaDu (ATCC HTB-43) CAL-33 (DSMZ ACC-447) RPMI-2650 (DSMZ ACC-287)	4.6E-08 1.9E-08 1.3E-08
Plattenepithelkarzinom, Zervix	SiHa (ATCC HTB-35)	1.0E-08

#nach 24-stündiger Substanzinkubation

Die Ergebnisse der Proliferationsassays belegen die Wirksamkeit von BAY1000394 in den untersuchten humanen Tumorzellen. Diese Daten legen eine Anwendungsmöglichkeit von BAY1000394 bei den untersuchten Tumorarten nahe.

Patentansprüche

1. Verwendung von (RS)-S-Cyclopropyl-S-(4-{[4-{[(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl]oxy}-5-(trifluormethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulfoximid zur Behandlung von Lymphomen, von Rhabdomyosarkomen, Neuroblastomen oder Plattenepithelkarzinomen der Lunge, des Kopfes und Nackens oder der Zervix.

2. Verwendung von (R)-S-Cyclopropyl-S-(4-{[4-{[(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl]oxy}-5-(trifluormethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulfoximid zur Behandlung von Lymphomen, von Rhabdomyosarkomen, Neuroblastomen oder Plattenepithelkarzinomen der Lunge, des Kopfes und Nackens oder der Zervix..

3. Verwendung von (RS)-S-Cyclopropyl-S-(4-{[4-{[(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl]oxy}-5-(trifluormethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulfoximid zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Lymphomen, von Rhabdomyosarkomen, Neuroblastomen oder Plattenepithelkarzinomen der Lunge, des Kopfes und Nackens oder der Zervix.

4. Verwendung von (R)-S-Cyclopropyl-S-(4-{[4-{[(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl]oxy}-5-(trifluormethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulfoximid zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Lymphomen, von Rhabdomyosarkomen, Neuroblastomen oder Plattenepithelkarzinomen der Lunge, des Kopfes und Nackens oder der Zervix.

5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 dadurch gekennzeichnet, dass ein Lymphom behandelt wird.

6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 dadurch gekennzeichnet, dass ein diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom oder ein Mantelzell-Lymphom behandelt wird.

7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 dadurch gekennzeichnet, dass ein Neuroblastom behandelt wird.

8. (RS)-S-Cyclopropyl-S-(4-{[4-{[(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl]oxy}-5-(trifluormethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulfoximid zur Behandlung von Lymphomen, von Rhabdomyosarkomen, Neuroblastomen oder Plattenepithelkarzinomen der Lunge, des Kopfes und Nackens oder der Zervix.

9. (R)-S-Cyclopropyl-S-(4-{[4-{[(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl]oxy}-5-(trifluormethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulfoximid zur Behandlung von Lymphomen, von Rhabdomyosarkomen, Neuroblastomen oder Plattenepithelkarzinomen der Lunge, des Kopfes und Nackens oder der Zervix.

10. Arzneimittel oder Pharmazeutische Formulierung enthaltend (RS)-S-Cyclopropyl-S-(4-{[4-{[(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl]oxy}-5-(trifluormethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulfoximid zur Behandlung von Lymphomen, von Rhabdomyosarkomen, Neuroblastomen oder Plattenepithelkarzinomen der Lunge, des Kopfes und Nackens oder der Zervix.

11. Arzneimittel oder Pharmazeutische Formulierung enthaltend (R)-S-Cyclopropyl-S-(4-{[4-{[(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl]oxy}-5-(trifluormethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulfoximid zur Behandlung von Lymphomen, von Rhabdomyosarkomen, Neuroblastomen oder Plattenepithelkarzinomen der Lunge, des Kopfes und Nackens oder der Zervix.

12. Verbindung nach einem der Ansprüche 8 oder 9 oder Arzneimittel oder Pharmazeutische Formulierung nach einem der Ansprüche 10 oder 11 dadurch gekennzeichnet, dass ein Lymphom behandelt wird.

13. Verbindung nach einem der Ansprüche 8 oder 9 oder Arzneimittel oder Pharmazeutische Formulierung nach einem der Ansprüche 10 oder 11 dadurch gekennzeichnet, dass ein Neuroblastom behandelt wird.

14. Kombination von (RS)-S-Cyclopropyl-S-(4-{[4-{[(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl]oxy}-5-(trifluormethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulfoximid mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Behandlung von Lymphomen, von Rhabdomyosarkomen, Neuroblastomen oder Plattenepithelkarzinomen der Lunge, des Kopfes und Nackens oder der Zervix.

15. Kombination von
(R)-S-Cyclopropyl-S-(4-{[4-{[(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl]oxy}-5-(trifluormethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulfoximid
mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Behandlung von Lymphomen, von Rhabdomyosarkomen, Neuroblastomen oder Plattenepithelkarzinomen der Lunge, des Kopfes und Nackens oder der Zervix.