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, 2R*)-2-Hydroxy-1-methylpropyl]oxy}-5-(trifluormethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)-*S*-methylsulfoximid ist Beispielverbindung 1.

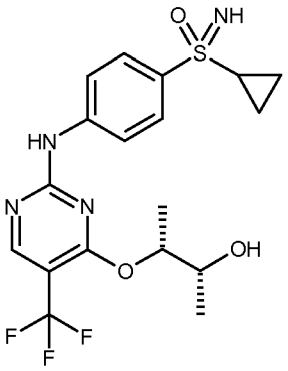
Die Verwendung von einer Gruppe von pan-CDK-Inhibitoren bei verschiedenen Tumorerkrankungen ist Gegenstand der PCT/EP2011/054733. (RS)-S-Cyclopropyl-S-(4-{[4-{[(1R, 2R)-2-hydroxy-1-methylpropyl]oxy}-5-(trifluormethyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulfoximid ist Beispielverbindung 1.

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 Schildrüsenkarzinomen, Mesotheliomen, Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus oder cholangiozellulären Karzinomen bereitzustellen, die bei diesen Patienten mindestens zu einer Stabilisierung der Tumorerkrankung führen, ohne dass die Nebenwirkungen zu einem Abbruch der Therapie zwingen.

Dies ist nur in einem begrenzten Maße vorhersehbar.

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 spezifischen Tumorarten am Menschen tatsächlich zu einer Stabilisierung führt, wobei die Nebenwirkungen in einem gut behandelbaren Ausmaß auftreten.



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 Schildrüsenkarzinomen, Mesotheliomen, Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus oder cholangiozellulärem Karzinomen.

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 Behandlung von Schildrüsenkarzinomen, Mesotheliomen, Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus oder cholangiozellulärem Karzinomen,
wobei 3 Tage behandelt und 4 Tage pausiert wird.

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 Behandlung von Schildrüsenkarzinomen, Mesotheliomen, Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus oder cholangiozellulärem Karzinomen,
wobei täglich während der Behandlungstage eine Dosis von 0.5 mg bis 20 mg, bevorzugt 1.0 bis 15 mg, oral eingenommen wird.
Im Falle einer Kombinationstherapie mit anderen anti-hyperproliferativen, zytostatischen oder zytotoxischen Substanzen ist gegebenenfalls eine Dosisreduktion nötig.

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 Schildrüsenkarzinomen, Mesotheliomen, Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus oder cholangiozellulärem Karzinomen.

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 Schildrüsenkarzinomen, Mesotheliomen, Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus oder cholangiozellulärem Karzinomen,
wobei 3 Tage behandelt und 4 Tage pausiert wird.

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 Schildrüsenkarzinomen, Mesotheliomen, Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus oder cholangiozellulärem Karzinomen,
wobei täglich während der Behandlungstage eine Dosis von 0.5 mg bis 20 mg, bevorzugt 1.0 bis 15 mg, oral eingenommen wird.
Im Falle einer Kombinationstherapie mit anderen anti-hyperproliferativen, zytostatischen oder zytotoxischen Substanzen ist gegebenenfalls eine Dosisreduktion nötig.

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 Schildrüsenkarzinomen, Mesotheliomen, Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus oder cholangiozellulärem Karzinomen.

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 Schildrüsenkarzinomen, Mesotheliomen, Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus oder cholangiozellulärem Karzinomen, wobei 3 Tage behandelt und 4 Tage pausiert wird.

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 Schildrüsenkarzinomen, Mesotheliomen, Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus oder cholangiozellulärem Karzinomen,
wobei täglich während der Behandlungstage eine Dosis von 0.5 mg bis 20 mg, bevorzugt 1.0 bis 15 mg, oral eingenommen und
Im Falle einer Kombinationstherapie mit anderen anti-hyperproliferativen, zytostatischen oder zytotoxischen Substanzen ist gegebenenfalls eine Dosisreduktion nötig.

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 Schildrüsenkarzinomen, Mesotheliomen, Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus oder cholangiozellulärem Karzinomen.

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 Schildrüsenkarzinomen, Mesotheliomen, Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus oder cholangiozellulärem Karzinomen, wobei 3 Tage behandelt und 4 Tage pausiert wird.

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 Schildrüsenkarzinomen, Mesotheliomen, Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus oder cholangiozellulärem Karzinomen,
wobei täglich während der Behandlungstage eine Dosis von 0.5 mg bis 20 mg, bevorzugt 1.0 bis 15 mg, oral eingenommen und
Im Falle einer Kombinationstherapie mit anderen anti-hyperproliferativen, zytostatischen oder zytotoxischen Substanzen ist gegebenenfalls eine Dosisreduktion nötig.

Sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombinationstherapie wird bevorzugt 3 Tage behandelt und 4 Tage pausiert.
Das Behandlungsschema wird aber gegebenenfalls abgestimmt beispielsweise auf die individuelle Krankheitssituation des Patienten und/oder in der Kombinationstherapie mit der Substanz oder den Substanzen, die in der Kombinationstherapie zum Einsatz kommen.

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 Schildrüsenkarzinomen, Mesotheliomen, Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus oder cholangiozellulärem Karzinomen.

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, Dicyclo-hexylamin, 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 und/oder Prophylaxe von Schildrüsenkarzinomen, Mesotheliomen, Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus oder cholangiozellulärem Karzinomen.

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, rectal, 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 0.3 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´ für die Therapie von Schildrüsenkarzinomen, Mesotheliomen, Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus oder cholangiozellulären Karzinomen.

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.

Erfolgreiche Behandlungsschemata waren 28 Tage Behandlung, gefolgt von 14 Tagen Pause, sowie besonders 3 Tage Behandlung, gefolgt von 4 Tagen Pause.

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

Eine Krankheitsstabilisierung bei Mesotheliompatienten konnte erreicht werden mit einer täglichen Dosis von 2.4 mg, 9.6 mg und 19.2 mg, die auf zwei gleiche Dosiseinheiten aufgeteilt waren.
Dabei wurde 3 Tage behandelt und 4 Tage pausiert.

Eine Krankheitstabilisierung bei Schilddrüsenkarzinompatienten konnte erreicht werden mit einer täglichen Dosis von 0.6 mg, die auf zwei gleiche Dosiseinheiten aufgeteilt waren.
Dabei wurde 28 Tage behandelt und 14 Tage pausiert.

Eine Krankheitstabilisierung bei Schilddrüsenkarzinompatienten konnte auch erreicht werden mit einer täglichen Dosis von 15 mg, die auf zwei Dosiseinheiten (morgens 5 mg, abends 10 mg) aufgeteilt waren.
Dabei wurde 3 Tage behandelt und 4 Tage pausiert.

Eine Krankheitstabilisierung bei einem Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus konnte erreicht werden mit einer täglichen Dosis von 1 mg, die auf zwei gleicheDosiseinheiten aufgeteilt waren. Dabei wurde 28 Tage behandelt und 14 Tage pausiert.

Eine Krankheitstabilisierung bei einem Patienten mit cholangiozellulärem Karzinom konnte erreicht werden mit einer täglichen Dosis von 10 mg, die auf zwei gleiche Dosiseinheiten aufgeteilt waren. Dabei wurde 3 Tage behandelt und 4 Tage pausiert.

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 anti-hyperproliferativen Agentien kombiniert werden, welche beispielhaft – ohne dass diese Aufzählung abschließend wäre – sein können:

Abraxan, Aminoglutethimid, L-Asparaginase, Azathioprin, 5-Azacytidin, Bleomycin, Busulfan, Carbo-

platin, Carmustin, Chlorambucil, Cisplatin, Colaspase, Cyclophosphamid, Cytarabin, Dacarbazin, Dactinomycin, Daunorubicin, Diethylstilbestrol, 2',2'-Difluordeoxycytidin, Docetaxel, Doxorubicin (Adriamycin), Epirubicin, Epothilon und seine Derivate, erythro-Hydroxynonyladenin, Ethinylestradiol, Etoposid, Fludarabin-Phosphat, 5-Fluordeoxyuridin, 5-Fluordeoxyuridin-Monophosphat, 5-Fluoruracil, Fluoxymesteron, Flutamid, Hexamethylmelamin, Hydroxyharnstoff, Hydroxyprogesteron-Caproat, Idarubicin, Ifosfamid, Interferon, Irinotecan, Leucovorin, Lomustin, Mechlorethamin, Medroxyprogesteron-Acetat, Megestrol-Acetat, Melphalan, 6-Mercaptopurin, Mesna, Methotrexat, Mitomycin C, Mitotan, Mitoxantron, Paclitaxel, Pentostatin, *N*-Phosphonoacetyl-L-aspartat (PALA), Plicamycin, Prednisolon, Prednison, Procarbazin, Raloxifen, Semustin, Streptozocin, Tamoxifen, Teniposid, Testosteron-Propionat, Thioguanin, Thiotepa, Topotecan, Trimethylmelamin, Uridin, Vinblastin, Vincristin, Vindesin und Vinorelbin.

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.

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.

Beispiel 1:

Klinischer Versuch bei Patienten mit Mesotheliomen

Patienten:

Patient 1010, Lebensalter 66 Jahre, männlich, epitheloides Mesotheliom, fortschreitende Erkrankung bei Studieneintritt, systemische Vortherapien mit Alimta und Cisplatin, Gemcitabine, Doxorubicin, Dekabine

Patient 1016, Lebensalter 55 Jahre, weiblich, epitheloides Mesotheliom im Stadium IV, fortschreitende Erkrankung bei Studieneintritt, systemische Vortherapien mit Alimta und Cisplatin, Alimta und Carboplatin, Alimta und Carboplatin und Avastin, Avastin, Alimta, Gemcitabine

Patient 1023, Lebensalter 69 Jahre, männlich, Pleuramesotheliom, im Stadium IV, fortschreitende Erkrankung bei Studieneintritt, systemische Vortherapien mit Cisplatin und Alimta

Patient 1024, Lebensalter 50 Jahre, männlich, Pleuramesotheliom, im Stadium IV, fortschreitende Erkrankung bei Studieneintritt, systemische Vortherapien mit Cisplatin und Alimta und Avastin, Avastin, Carboplatin und Alimta und Doxorubicin und Dekapine

Applikationsform:

Oral

Formulierung

Orale Lösung in zwei Dosisstärken, Inhaltstoffe mikronisiertes BAY 1000394 (0.2 mg/ml und 4.8 mg/ml), Levomenthol (Synonym: l-menthol, Geschmacksstoff) Macrogol (400) (Synonym: polyethylene glycol (400), Lösungsvermittler), Polysorbate 20 (grenzflächenaktive Substanz)

Dosierung und Behandlungsschema:

Dosis 2 mal täglich 1.2 mg (Patient 1010), 4.8 mg (Patient 1016) und 9.6 mg (Patienten 1023 und 1024), Applikationsschema 3 Tage Behandlung und 4 Tage Pause, Dauerbehandlung bis zum Fortschreiten der Erkrankung

Wesentliche Ergebnisse :

Patient 1010 erreichte eine Krankheitsstabilisierung gemäß RECIST 1.1 und wurde ca. 4 Monate lang behandelt

Patient 1016 erreichte eine Krankheitsstabilisierung gemäß RECIST 1.1 und wurde mehr als 3 Monate lang behandelt

Patient 1023 erreichte eine Krankheitsstabilisierung gemäß RECIST 1.1 und wurde ca. 2 Monate lang behandelt

Patient 1024 erreichte eine Krankheitsstabilisierung RECIST 1.1 und wurde ca. 2 Monate lang behandelt

Beispiel 2:

Klinischer Versuch bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen

Patienten:

Patient 2006, klinische Studie 14856, Lebensalter 43 Jahre, männlich, papilläres Schilddrüsenkarzinom im Stadium IV, fortschreitende Erkrankung bei Studieneintritt, systemische Vortherapien mit 17-AAG, Sutent, Sorafenib, Erlotinib und Temsirolimus

Patient 1030, klinische Studie 14484, Lebensalter 52 Jahre, weiblich, Schilddrüsenkarzinom im Stadium IV, fortschreitende Erkrankung bei Studieneintritt, systemische Vortherapien mit Adriamycin und Cisplatin/Carboplatin, Carboplatin und Taxol, Nexavar, Sutent

Applikationsform:

Oral

Formulierung

Patient 2006: Orale Lösung, Inhaltstoffe mikronisiertes BAY 1000394 (0.2 mg/ml), Levomenthol (Synonym: l-menthol, Geschmacksstoff) Macrogol (400) (Synonym: polyethylene glycol (400), Lösungsvermittler), Polysorbate 20 (grenzflächenaktive Substanz)

Patient 1030: Tablette, Inhaltstoffe BAY 1000394, mikronisiert, 5 mg / Tablette, granuliertes Mannitol (Füllstoff), mikrokristalline Zellulose (Füllstoff), Croscarmellose (Sprengmittel), Magnesiumstearat (Pressszusatz), roter Lack (Beschichtung)

Dosierung und Behandlungsschema:

Patient 2006: Dosis 2 mal täglich 0.3 mg, Applikationsschema 28 Tage Behandlung und 14 Tage Pause, Dauerbehandlung bis zum Fortschreiten der Erkrankung

Patient 1030: Dosis morgens 5 mg, abends 10 mg, Applikationsschema 3 Tage Behandlung und 4 Tage Pause, Dauerbehandlung bis zum Fortschreiten der Erkrankung

Wesentliche Ergebnisse :

Patient 2006: Der Patient erreichte eine Krankheitsstabilisierung gemäß RECIST 1.1 und wurde ca. 2 Monate lang behandelt

Patient 1030: Der Patient erreichte eine Krankheitsstabilisierung gemäß RECIST 1.1 und wird seit mehr als 3 Monaten behandelt

Beispiel 3:

Klinischer Versuch bei einem Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

Patient:

Patient 3002, Lebensalter 61 Jahre, weiblich, Plattenepithelkarzinom des Ösophagus im Stadium IV, fortschreitende Erkrankung bei Studieneintritt, systemische Vortherapie mit Cisplatin und Xeloda

Applikationsform:

Oral

Formulierung

Orale Lösung, Inhaltstoffe mikronisiertes BAY 1000394 (0.2 mg/ml), Levomenthol (Synonym: l-menthol, Geschmacksstoff) Macrogol (400) (Synonym: polyethylene glycol (400), Lösungsvermittler), Polysorbate 20 (grenzflächenaktive Substanz)

Dosierung und Behandlungsschema:

Dosis 2 mal täglich 0.5 mg, Applikationsschema 28 Tage Behandlung und 14 Tage Pause, Dauerbehandlung bis zum Fortschreiten der Erkrankung

Wesentliche Ergebnisse :

Der Patient erreichte eine Krankheitsstabilisierung gemäß RECIST 1.1 und wurde mehr als 2 Monate lang behandelt

Beispiel 4:

Klinischer Versuch bei einem Patienten mit cholangiozellulärem Karzinom

Patient:

Patient 1026, Lebensalter 62 Jahre, weiblich, cholangiozellulärem Karzinom im Stadium IV, fortschreitende Erkrankung bei Studieneintritt, systemische Vortherapien mit Cisplatin/Oxaliplatin und Gemzar, 5-Fluorouracil und Folinsäure

Applikationsform:

Oral

Formulierung

Tablette, Inhaltstoffe BAY 1000394, mikronisiert, 5 mg / Tablette, granuliertes Mannitol (Füllstoff), mikrokristalline Zellulose (Füllstoff), Croscarmellose (Sprengmittel), Magnesiumstearat (Pressszusatz), roter Lack (Beschichtung)

Dosierung und Behandlungsschema:

Dosis 2 mal täglich 5 mg, Applikationsschema 3 Tage Behandlung und 4 Tage Pause, Dauerbehandlung bis zum Fortschreiten der Erkrankung

Wesentliche Ergebnisse :

Der Patient erreichte eine Krankheitsstabilisierung gemäß RECIST 1.1 und wird seit mehr als 4 Monaten behandelt

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 Schildrüsenkarzinomen, Mesotheliomen, Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus oder cholangiozellulärem Karzinomen.

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 Schildrüsenkarzinomen, Mesotheliomen, Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus oder cholangiozellulärem Karzinomen.

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 Schildrüsenkarzinomen, Mesotheliomen, Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus oder cholangiozellulärem Karzinomen

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 Schildrüsenkarzinomen, Mesotheliomen, Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus oder cholangiozellulärem Karzinomen.

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

6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 dadurch gekennzeichnet, dass 3 Tage behandelt und 4 Tage pausiert wird.

7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 dadurch gekennzeichnet, dass täglich während der Behandlungstage eine Dosis 1.0 bis 15 mg oral eingenommen 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 Schildrüsenkarzinomen, Mesotheliomen, Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus oder cholangiozellulärem Karzinomen.

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 Schildrüsenkarzinomen, Mesotheliomen, Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus oder cholangiozellulärem Karzinomen.

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 Schildrüsenkarzinomen, Mesotheliomen, Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus oder cholangiozellulärem Karzinomen.

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 Schildrüsenkarzinomen, Mesotheliomen, Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus oder cholangiozellulärem Karzinomen.

12. Verbindung nach einem der Ansprüche 7 oder 8 oder Arzneimittel oder Pharmazeutische Formulierung nach einem der Ansprüch 9 oder 10 dadurch gekennzeichnet, dass 3 Tage behandelt und 4 Tage pausiert 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 Mesotheliom behandelt wird.

14. Verbindung nach einem der Ansprüche 8, 9 oder 13 oder Arzneimittel oder Pharmazeutische Formulierung nach einem der Ansprüche 10, 11 oder 13 dadurch gekennzeichnet, dass täglich während der Behandlungstage eine Dosis 1.0 bis 15 mg oral eingenommen wird.

15. 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 Schildrüsenkarzinomen, Mesotheliomen, Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus oder cholangiozellulärem Karzinomen.

16. 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 Schildrüsenkarzinomen, Mesotheliomen, Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus oder cholangiozellulärem Karzinomen.