

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷
A61K 31/502

(11) 공개번호 10-2005-0074450
(43) 공개일자 2005년07월18일

(21) 출원번호 10-2005-7004971

(22) 출원일자 2005년03월23일

번역문 제출일자 2005년03월23일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2003/010578

(87) 국제공개번호 WO 2004/028542

국제출원일자 2003년09월23일

국제공개일자 2004년04월08일

(30) 우선권주장 60/413,176 2002년09월24일 미국(US)

(71) 출원인 노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라제 35
디 애리조나 보드 오브 리젠츠 온 비해프 오브 더 유니버시티 오브 애리조나
미국 85721 애리조나주 튜슨

(72) 발명자 더건, 마가렛, 한
미국 11377 뉴욕주 우드사이드 식스티포쓰 스트리트 44-42
리스트, 앨런
미국 85718 아리조나주 튜슨 엔. 카미노 에스쿠엘라 4845

(74) 대리인 장수길
김영

심사청구 : 없음

(54) 골수형성이상 증후군의 치료용 약물의 제조를 위한 4-피리딜메틸-프탈라진 유도체의 용도

명세서

기술분야

본 발명은 치료 유효량의 4-피리딜메틸-프탈라진 유도체, 특히 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 단독으로 또는 또다른 치료제, 예를 들어 본원에 정의된 치료제들과 조합하여 온혈동물에게, 특히 골수형성이상 증후군, 특히 통상적인 화학요법에 내성이 있는 골수형성이상 증후군을 갖는 인간에게 투여하는 것을 포함하는 상기 동물의 치료 방법; 골수형성이상 증후군의 치료용 약물의 제조를 위한 단독 형태 또는 또다른 치료제, 예를 들어 본원에 정의된 치료제들과의 조합 형태의 4-피리딜메틸-프탈라진 유도체의 용도; 4-피리딜메틸-프탈라진 유도체, 본원에 정의된 바와 같은 또다른 치료제 및 임의로 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 동시, 개별 또는 순차 사용을 위한 조합물; 및 상기 조합물을 포함하는 제약 조성물 및 상품 패키지에 관한 것이다.

배경기술

MDS (골수형성이상 증후군) 초기에 있는 많은 환자들은 증상을 전혀 경험하지 않는다. 일반적인 혈액 검사에서는 때때로 백혈구 수의 감소 (호중성백혈구감소증) 및(또는) 혈소판 수의 감소 (저혈소판증)와 함께 적혈구 수의 감소 (빈혈증)이 나타난다. 이따금, 적혈구용적율이 정상인데도 백혈구 및 혈소판 수는 적을 수 있다. 그 수는 증상이 발현될 만큼 충분히 적지는 않다. 어떤 환자들은 뚜렷한 증상을 경험한다. 이러한 증상은 관련된 혈구의 종류 및 감소된 혈구 수의 수준에 좌우된다.

MDS의 진단을 위해서는 처음에는 총 혈구 수를 센다. 어쩌면 적은 백혈구 및(또는) 적혈구 수와 함께 환자의 적혈구용적율이 낮은 것으로 확인되면 골수 검사를 수행한다. 골수를 검사하여 모세포 및 비정상적으로 성숙한 세포 (형성이상 세포)의 백분율을 계산한다. 샘플을 염색하여 철분 함량을 측정한다. 또한, 염색체 분석을 수행하여 임의의 이상 (예를 들어, 소실 염색체 또는 과잉 염색체)을 발견한다. 정기적인 골수 검사는 MDS가 AML (급성골수성 백혈병)로 전환되었는지에 대한 여부를 판단하는 데 도움이 된다.

AML로 진행될 위험이 높은 환자에게는 정맥내 화학요법이 때때로 이용된다. 비교적 강한 투약의 화학요법에 의해 질환의 제거가 "유도"된다. 불행히도, 입증된 화학치료제를 사용하는 유도 화학요법을 이용하여 MDS를 제어할 수 있는 가능성

은 약 30%에 불과하다. 성공적인 경우에서조차도 질환은 종종 12개월 이내에 재발한다. 또한, 임상적인 이질성 및 질환의 병리생물학에 대한 부적절한 이해로 인해 MDS의 치료 요법 개발에서의 진행이 제한되어 왔다. 따라서, 또다른 MDS 치료용 화학치료제, 특히 보다 신속하게 MDS를 제어하고(거나) 질환이 재발될 때까지의 기간을 연장하는 화학치료제가 강력히 요구된다.

발명의 상세한 설명

놀랍게도, 4-피리딜메틸-프탈라진 유도체가 MDS의 치료에 유용한 것으로 밝혀졌다.

본 발명에 적합한 4-피리딜메틸-프탈라진 유도체, 이의 제법 및 이를 함유하는 제약 조성물은 WO 제00/59509호, EP 제02/04892호, WO 제01/10859호 및 특히 US 제6,258,812호에 기재되어 있으며, 이들은 본원에 참고문헌으로 포함된 다.

4-피리딜메틸-프탈라진 유도체, 특히 하기 화학식 I의 4-피리딜메틸-프탈라진 유도체, 이러한 4-피리딜메틸-프탈라진 유도체의 N-옥시드 및 이의 염은 티로신 키나제 억제제로서, VEGF 수용체의 ATP-결합 부위에 직접 결합하여 혈관 내피 성장 인자(VEGF)의 신호 전달을 억제하도록 고안된 것이다. 이러한 4-피리딜메틸-프탈라진 유도체는 동물 모델 내에서 미소혈관계를 축소시켜 원발 종양의 성장 및 전이를 억제하고, 탈분화된 혈관형성과 관련된 질환, 특히 종양성 질환(고형 종양), 예를 들어 유방암, 결장암, 폐암, 특히 소세포 폐암, 및 전립선암의 치료에 유용하다.

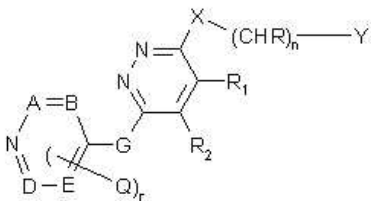


(식 중, 기 및 기호의 의미는 하기 정의된 바와 같음)

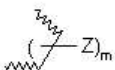
예를 들어, r, n 및 m이 각각 0이고, R₁ 및 R₂가 함께 화학식 I* (하기 참조)의 브릿지를 형성하고, A, B, D 및 E는 각각 CH이고, G는 메틸렌이고, X는 이민노이고, Y는 4-클로로페닐이고, 물결선으로 나타낸 결합은 이중 결합인 화학식 I의 화합물 PTK787 (ZK222584로도 알려져 있음)은 KDR에 대해 가장 특이적이거나, Flt-1 및 Flt-4를 억제할 수도 있으며, c-키트를 비롯한 다른 티로신 키나제 수용체에 대해 활성을 갖는다.

따라서, 본 발명은 치료 유효량의 하기 정의된 4-피리딜메틸-프탈라진 유도체, 바람직하게는 치료 유효량의 하기 정의된 화학식 I의 4-피리딜메틸-프탈라진 유도체, 또는 상기 화합물의 N-옥시드 또는 1종 이상의 염-형성 기를 갖는 상기 화합물의 염을 MDS, 특히 통상적인 화학요법에 내성이 있는 MDS의 치료를 필요로 하는 운혈동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 질병의 치료 방법에 관한 것이다:

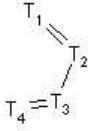
<화학식 I>



<화학식 I*>



<화학식 I**>



식 중,

- r은 0 내지 2이고;
- n은 0 내지 2이고;
- m은 0 내지 4이고;

R_1 및 R_2 는 (i) 저급 알킬이거나, 또는 (ii) 함께 화학식 I^* 의 브릿지, 즉 2개의 말단 탄소 원자를 통해 이루어지는 결합을 형성하거나, 또는 (iii) 함께 화학식 I^{**} 의 브릿지를 형성하고;

고리 구성원인 T_1, T_2, T_3 및 T_4 중 1 또는 2개는 질소이고, 나머지는 각 경우 CH이고, 결합은 T_1 및 T_4 를 통해 이루어지고;

A, B, D 및 E는 이들 기 중 2개 이하가 N이라는 조건 하에 서로에 대해 독립적으로 N 또는 CH이고;

G는 저급 알킬렌, 아실옥시 또는 히드록시로 치환된 저급 알킬렌, $-CH_2-O-$, $-CH_2-S-$, $-CH_2-NH-$, 옥사 ($-O-$), 티아 ($-S-$) 또는 이미노 ($-NH-$)이고;

Q는 저급 알킬이고;

R은 H 또는 저급 알킬이고;

X는 이미노, 옥사 또는 티아이고;

Y는 비치환 또는 치환된 아릴, 피리딜, 또는 비치환 또는 치환된 시클로알킬이고;

Z는 아미노, 일치환 또는 이치환 아미노, 할로겐, 알킬, 치환된 알킬, 히드록시, 에테르화 또는 에스테르화 히드록시, 니트로, 시아노, 카르복시, 에스테르화 카르복시, 알카노일, 카르바모일, N-일치환 또는 N,N-이치환 카르바모일, 아미디노, 구아니디노, 메르캅토, 술포, 페닐티오, 페닐-저급 알킬티오, 알킬페닐티오, 페닐술포닐, 페닐-저급 알킬술포닐 또는 알킬페닐술포닐, 또는 Z기가 1개를 넘게 존재하는 경우 서로 동일하거나 상이한 치환체 Z이고;

물결선으로 나타낸 결합은 존재하는 경우 단일 또는 이중 결합이다.

화합물 I의 화합물의 정의에서 사용된 바와 같은 기 및 기호의 의미는 WO 제98/35958호에 개시된 바와 같으며, 이로써 이 공보는 본 출원에 참고문헌으로 포함된다.

바람직한 화학식 I의 화합물은 PTK787이다. 보다 바람직하게는, PTK787은 그의 숙신산염 형태로 사용된다.

본 발명에 따른 MDS 치료에 또한 바람직한 화합물은 EP 제1 259 487호, WO 제01/55114호, EP 제1 129 075호, WO 제00/27820호, EP 제1 107 964호, WO 제00/09495호, EP 제1 165 085호, WO 제00/59509호, 동 제02/090343호, 동 제01/85715호, 동 제01/85691호, 동 제02/092603호, 동 제03/040101호 및 동 제03/040102호에서 포괄적으로 또는 구체적으로 개시 또는 언급되거나, 또는 포괄적으로 및 구체적으로 청구된 것들이며, 이로써 이들의 내용 전체는 참고문헌으로 포함된다.

방법에 대한 논의에서 활성 성분에 대한 언급에는 제약상 허용되는 염도 포함될 것이라는 점을 이해해야 한다. 이러한 활성 성분이 예를 들어, 1개 이상의 염기성 중심을 갖는 경우, 이는 산부가염을 형성할 수 있다. 원하는 경우 염기성 중심이 추가로 존재하는 상응하는 산부가염 또한 형성될 수 있다. 산기 (예를 들어, $COOH$)를 갖는 활성 성분 또한 염기와 염을 형성할 수 있다. 활성 성분 또는 그의 제약상 허용되는 염은 또한 수화물의 형태로 사용될 수 있거나, 또는 결정화에 사용되는 다른 용매를 포함할 수 있다.

본원에 사용된 바와 같은 용어 "치료"는 MDS를 앓고 있거나 상기 질환이 발병하기 전인 환자에게서 상기 질환의 진행을 지연시키는 치료를 포함한다.

MDS 치료를 위해 4-피리딜메틸-프탈라진 유도체는 단독으로, 또는 수혈, 골수 이식 또는 다른 치료제, 예를 들어 비타민 D3 또는 비타민 A (레티노산) 등의 비타민류, 비소 트리옥시드 및(또는) 하기 언급된 작용제들의 투여 등의 다른 형태의 치료와 조합하여 투여될 수 있다.

충분한 적혈구를 생성하지 않는 환자는 수혈 형태의 지지 치료를 할 수 있다. 환자가 매우 빈혈성(적혈구용적율이 지속적으로 25% 미만)인 경우, 이들은 정기적인 수혈을 전형적으로는 2 내지 6주마다 두 단위씩 받을 것이다. 별법으로, 에리스로포이에틴을 1주에 3 내지 7회씩 피하 주사할 수 있다.

골수 염색에 의해 철적모구성 빈혈을 나타내는 적혈구내 철분의 침착이 나타나는 경우, 환자는 피리독신(비타민 B6)을 예를 들어, 1일 2회 100 mg씩 섭취해야 한다.

지나치게 많은 철분은 심장 및 간에서 침착되어 수명을 단축시킨다. 적혈구 수혈에 의해 유발되는 철분 과다의 경우, 철분 함량 저하 약물, 예를 들어 데스퍼랄(DEFERAL, 등록상표)이 사용될 수 있다.

1회 이상 감염된 적이 있는 백혈구 수가 낮은 환자에게는 성장-인자 약물치료를 시도해 볼 가치가 있는데, 즉 과립백혈구-집락 자극 인자(예를 들어, 뉴포젠(NEUPOGEN)이라는 상표명으로 시판되는 것과 같은 형태의 G-CSF) 및(또는) 과립백혈구 대식세포-집락 자극 인자(예를 들어, 루코맥스(LEUCOMAX)라는 상표명으로 시판되는 것과 같은 형태의 GM-CSF)를 그러한 환자에게 1주일에 1 내지 7회씩 피하 투여하는 것이다.

따라서, 본 발명은 또한, 4-피리딜메틸-프탈라진 유도체, 바람직하게는 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 및 비타민 A, 비타민 B6, 비타민 D3, 비소 트리옥시드, 에리스로포이에틴, 철분 함량 저하 약물, 예를 들어 데스퍼랄(등록상표), G-CSF 및 GM-CSF로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상의 화합물(이때, 활성 성분은 각 경우 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염의 형태로 존재함) 및 임의로 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 동시에, 개별 또는 순차 사용을 위한, 특히 MDS의 치료 방법에서의 사용을 위한 조합물에 관한 것이다. 본 발명의 한 실시양태에서는, 이러한 조합에서 4-피리딜메틸-프탈라진은 적은 투여량으로 1종 이상의 비타민, 및(또는) 에리스로포이에틴 또는 GM-CSF 등의 성장 인자와 함께 사용된다.

4-피리딜메틸-프탈라진 유도체, 및 비타민 A, 비타민 B6, 비타민 D3, 비소 트리옥시드, 에리스로포이에틴, 철분 함량 저하 약물, G-CSF 및 GM-CSF로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상의 화합물(이때, 활성 성분은 각 경우 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염의 형태로 존재함) 및 임의로 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조합물은 이후 본 발명의 조합물로서 지칭될 것이다.

본 발명의 조합물은 조합 제제 또는 제약 조성물일 수 있다.

상기 정의된 활성 성분들이 독립적으로, 또는 성분들의 양이 구별되는 여러가지 고정 조합물을 사용하여(즉, 시간차를 두거나 동시에) 투여될 수 있다는 점에서 본원에서 사용되는 용어 "조합 제제"는 특히 "성분들(parts)의 키트"를 나타낸다. 따라서, 키트의 성분들은 예를 들어, 동시에 또는 순차적으로 시간차를 두어, 즉 성분들의 키트 중 임의의 성분에 대해 동일한 또는 상이한 시간 간격으로 시간차를 두어 투여될 수 있다. 매우 바람직하게는, 활성 성분 중 임의의 하나만을 사용하여 얻어지는 효과보다 성분들을 조합 사용하여 치료된 질환의 효과가 크도록 시간 간격이 선택된다. 예를 들어, 치료받을 환자 소집단의 요구, 또는 환자의 연령, 성별 및 체중 등에 따라 상이할 수 있는 환자 개인의 요구에 부합하기 위해서, 조합 제제로 투여될 활성 성분 1 및 활성 성분 2의 구성비는 달라질 수 있다. 바람직하게는, 하나 이상의 이로온 효과, 예를 들어 제1 및 제2 활성 성분의 효과의 상호 향상, 특히 상승 효과, 예를 들어 더 큰 상가 효과, 부가적인 이로온 효과, 더 적은 부작용, 제1 및 제2 활성 성분 중 하나 또는 둘 모두의 비유효 투여량에 의한 조합 치료 효과, 및 특히 제1 및 제2 활성 성분의 강력한 상승 효과가 있다.

또한, 본 발명은 본 발명의 조합물을 MDS의 치료를 필요로 하는 온혈동물에게 MDS에 대한 공동 치료 유효량으로 투여하는 것을 포함하는 MDS의 치료 방법을 제공한다.

당업자는 상기 및 하기에 언급된 4-피리딜메틸-프탈라진 유도체 또는 본 발명의 조합물의 MDS에 대한 이로온 효과를 입증하기 위한 관련 시험 모델을 충분히 선택할 수 있다. 4-피리딜메틸-프탈라진 유도체 또는 본 발명의 조합물의 약리학적 활성은 예를 들어, 적합한 임상 연구로 입증될 수 있다. 적합한 임상 연구는 예를 들어, 진행성 MDS 환자에 대한 비맹검 무작위 연구이다. 이러한 연구는 특히 본 발명의 조합물로 관찰되는 상승 효과를 입증한다. MDS에 대한 이로온 효과는 이러한 연구의 결과를 통해 직접, 또는 당업자에게 공지된 바대로 연구 계획을 변형하여 판단할 수 있다. 예를 들어, 한 조합 연구에서, 하나의 조합물 파트너는 고정 용량으로 투여될 수 있고, 다른 조합물 파트너의 용량은 최대 내약 용량(MTD)에 도달할 때까지 점증시킨다. 별법으로는, 본원에 언급된 본 발명의 조합물의 이점을 입증하기 위해 위약-대조 이중맹검 연구가 수행될 수 있다.

본 발명의 한 목적은 본 발명의 조합물을 MDS에 대한 공동 치료 유효량으로 포함하는 제약 조성물을 제공하는 것이다. 이러한 조성물에서, 조합물 파트너들은 하나의 조합 단위 투여형 또는 두 개의 개별 단위 투여형으로 함께, 차례로 또는 개별적으로 투여될 수 있다. 단위 투여형은 또한 고정 조합물일 수 있다.

조합물 파트너들을 개별적으로 투여하거나 고정 조합물(즉, 2종 이상의 조합물 파트너를 포함하는 단일 갈레노스 조성물 형태)로 투여하기 위한 본 발명에 따른 제약 조성물은 공지된 방식으로 제조될 수 있는데, 이러한 제약 조성물은 치료 유효량의 1종 이상의 약리학적 활성 조합물 파트너를 단독으로 또는 특히 소화관내 또는 비경구용에 적합한 1종 이상의 제약상 허용되는 담체와 조합하여 포함하며, 인간을 비롯한 포유동물(온혈동물)에게 경구 또는 직장내 등의 소화관내 투여 및 비경구 투여에 적합하다.

신규 제약 조성물은 예를 들어, 약 10 내지 약 100%, 바람직하게는 약 20% 내지 약 60%의 활성 성분을 함유한다. 소화관내 또는 비경구 투여를 위한 병용 요법용 제약 제제는 예를 들어, 당의정, 정제, 캡슐 또는 좌약 등의 단위 투여형, 및 또한 앰플 형태의 것들이다. 본원에 달리 언급되어 있지 않다면, 이들은 통상적인 혼합, 제립, 당의, 용해 또는 냉동건조 공정 등의 공지된 방식으로 제조된다. 다수의 투여 단위를 투여함으로써 필요 유효량에 도달할 수 있기 때문에, 각 투여형의 개별적인 용량에 함유된 조합물 파트너의 단위 함량은 그 자체로 유효량을 구성할 필요가 없다는 점을 이해할 것이다.

특히, 치료 유효량의 본 발명의 조합물의 조합물 파트너 각각은 동시에 또는 임의의 순서에 의해 차례로 투여될 수 있으며, 성분들은 개별적으로 또는 고정 조합물로서 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 발명에 따른 MDS의 치료 방법은 동시에 또는 임의의 순서에 의해 차례로 공동 치료 유효량, 바람직하게는 상승적 유효량, 예를 들어 본원에 기재된 양에 상응하는 1일 투여량으로, (i) 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 조합물 파트너 (a)를 투여하고 (ii) 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 조합물 파트너 (b)를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 본 발명의 조합물의 각 조합물 파트너는 치료의 과정 중에 상이한 시간대에 개별적으로, 또는 분할 또는 단일 조합 형태로 동시에 투여될 수 있다. 또한, 투여라는 용어는 또한 생체내에서 조합물 파트너 그 자체로 전환되는 조합물 파트너의 전구약물을 사용하는 것을 포함한다. 따라서, 본 발명은 동시 또는 교차 치료의 모든 요법을 포함하는 것으로 이해해야 하며, 용어 "투여" 또한 이에 따라 해석되어야 한다.

4-피리딜메틸-프탈라진 유도체 및 본 발명의 조합물에 사용되는 조합물 파트너의 유효 투여량은 특정 화합물 또는 사용되는 제약 조성물, 투여 방식, 치료 중인 MDS의 유형, 치료 중인 MDS의 경중도 및 동시 투약에 따라 달라질 수 있다. 따라서, 본 발명의 조합물의 투여 요법은 투여 경로, 및 환자의 신장 및 간장 기능을 비롯한 다수의 인자에 따라 선택된다. 통상의 기술을 가진 내과의, 임상의 또는 수의사는 증상의 진행을 예방, 대응 또는 억제하는데 필요한 4-피리딜메틸-프탈라진 유도체 또는 본 발명의 조합물의 단일 활성 성분의 유효량을 용이하게 결정하여 처방할 수 있다. 무독성의 효능을 얻는 범위 내에서 활성 성분의 농도를 최적으로 정확하게 달성하기 위해서는 표적 부위에 대한 활성 성분의 접근성의 역학에 기초한 요법이 요구된다.

온혈동물이 성인인 경우, 화학식 I의 화합물, 특히 PTK787의 투여량은 바람직하게는 약 200 내지 2000 mg/일, 보다 바람직하게는 약 500 내지 1800 mg/일, 가장 바람직하게는 800 내지 1500 mg/일의 범위에 있다. 바람직하게는, 화학식 I의 화합물의 총 1일 투여량은 동일하거나 상이한 양의 화학식 I의 화합물을 포함하는 2개의 개별 단위의 투여에 의해 온혈동물에게 사용되는데, 예를 들어 총 1500 mg/일의 투여량이 1일 2회 750 mg 단위로 온혈동물에게 투여될 수 있다.

본 발명의 조합물에 사용되는 조합물 파트너가 단일 약물과 같이 시판되는 형태로 사용되는 경우, 본원에 달리 언급되어 있지 않다면 이의 투여량 및 투여 방식은 본 명세서에 기재된 이로운 효과를 내기 위해 시판되는 약물 각각의 패키지 삽입물로 제공된 정보에 따라 결정될 수 있다.

또한, 본 발명은 활성 성분으로서의 본 발명의 조합물과 함께 MDS 치료에서의 그의 동시, 개별 또는 순차 사용에 대한 설명서를 포함하는 상품 패키지를 제공한다.

본 발명은 또한, MDS 치료용 약물의 제조를 위한 4-피리딜메틸-프탈라진 유도체의 용도 및 본 발명의 조합물의 용도를 제공한다.

실시예

치료되지 않은 진행성 MDS 환자 12명에게 1일 2회 500 또는 750 mg의 PTK787을 경구 복용시켰다. 2명의 MDS 환자에게서 상당한 기간 동안 전신 상태가 탁월하면서 질병이 안정적이 나타났다는데, 즉 한 환자의 경우에는 약물 복용전 18%였던 골수 모세포가 8개월 동안 30% 아래로 유지되었고, 다른 환자의 경우에는 약물 복용전 11.5%였던 모세포가 4개월 동안 16% 이하로 유지되었다.

상기 실시예는 PTK787이 적어도 몇몇 MDS 환자의 질환 진행을 늦춘다는 점을 입증한다.

(57) 청구의 범위

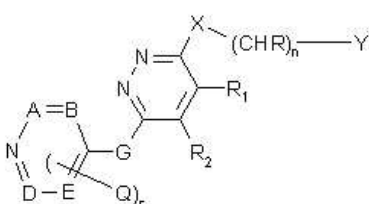
청구항 1.

치료 유효량의 4-피리딜메틸-프탈라진 유도체를 골수형성이상 증후군의 치료를 필요로 하는 온혈동물에게 투여하는 것을 포함하는 골수형성이상 증후군의 치료 방법.

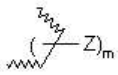
청구항 2.

제1항에 있어서, 치료 유효량의 하기 화학식 I의 4-피리딜메틸-프탈라진 유도체, 또는 1개 이상의 N 원자가 산소 원자를 갖는 상기 화합물의 N-옥시드, 또는 1종 이상의 염-형성기를 갖는 상기 화합물의 염을 골수형성이상 증후군의 치료를 필요로 하는 온혈동물에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

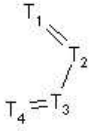
<화학식 I>



<화학식 I*>



<화학식 I**>



(식 중,

- r은 0 내지 2이고;
- n은 0 내지 2이고;
- m은 0 내지 4이고;

R₁ 및 R₂는 (i) 저급 알킬이거나, 또는 (ii) 함께 상기 화학식 I*의 브릿지, 즉 2개의 말단 탄소 원자를 통해 이루어지는 결합을 형성하거나, 또는 (iii) 함께 상기 화학식 I**의 브릿지를 형성하고;

고리 구성원인 T₁, T₂, T₃ 및 T₄ 중 1 또는 2개는 질소이고, 나머지는 각 경우 CH이고, 결합은 T₁ 및 T₄를 통해 이루어지고;

A, B, D 및 E는 이들 기 중 2개 이하가 N이라는 조건 하에 서로에 대해 독립적으로 N 또는 CH이고;

G는 저급 알킬렌, 아실옥시 또는 히드록시로 치환된 저급 알킬렌, -CH₂-O-, -CH₂-S-, -CH₂-NH-, 옥사 (-O-), 티아 (-S-) 또는 이미노 (-NH-)이고;

Q는 저급 알킬이고;

R은 H 또는 저급 알킬이고;

X는 이미노, 옥사 또는 티아이고;

Y는 비치환 또는 치환된 아릴, 피리딜, 또는 비치환 또는 치환된 시클로알킬이고;

Z는 아미노, 일치환 또는 이치환 아미노, 할로겐, 알킬, 치환된 알킬, 히드록시, 에테르화 또는 에스테르화 히드록시, 니트로, 시아노, 카르복시, 에스테르화 카르복시, 알카노일, 카르바모일, N-일치환 또는 N,N-이치환 카르바모일, 아미디노, 구아니디노, 메르캅토, 술포, 페닐티오, 페닐-저급 알킬티오, 알킬페닐티오, 페닐술포닐, 페닐-저급 알킬술포닐 또는 알킬페닐술포닐, 또는 Z기가 1개를 넘게 존재하는 경우 서로 동일하거나 상이한 치환체 Z이고;

물결선으로 나타낸 결합은 존재하는 경우 단일 또는 이중 결합임)

청구항 3.

제2항에 있어서, 화학식 I의 4-피리딜메틸-프탈라진 유도체가 PTK787인 방법.

청구항 4.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 질환이 통상적인 화학요법에 내성인 것인 방법.

청구항 5.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 온혈동물이 인간인 방법.

청구항 6.

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 동일하거나 상이한 양의 화학식 I의 화합물을 포함하는 2개의 개별 단위의 투여에 의해 화학식 I의 화합물의 총 1일 투여량을 온혈동물에게 투여하는 방법.

청구항 7.

4-피리딜메틸-프탈라진 유도체, 및 비타민 A, 비타민 B6, 비타민 D3, 비소 트리옥시드, 에리스로포이에틴, 철분 함량 저하 약물, G-CSF 및 GM-CSF로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상의 화합물 (이때, 활성 성분은 각 경우 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염의 형태로 존재함) 및 임의로 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 동시, 개별 또는 순차 사용을 위한 조합물.

청구항 8.

제7항에 있어서, 4-피리딜메틸-프탈라진 유도체가 PTK787인 조합물.

청구항 9.

제7항 또는 제8항에 있어서, 골수형성이상 증후군의 치료에서의 동시, 개별 또는 순차 사용을 위한 조합물.

청구항 10.

제7항 또는 제8항에 정의된 조합물을 골수형성이상 증후군의 치료를 필요로 하는 온혈동물에게 골수형성이상 증후군에 대한 공동 치료 유효량으로 투여하는 것을 포함하는 골수형성이상 증후군의 치료 방법.

청구항 11.

제7항 또는 제8항에 따른 조합물 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 골수형성이상 증후군에 대한 공동 치료 유효량으로 포함하는 제약 조성물.

청구항 12.

4-피리딜메틸-프탈라진 유도체, 및 비타민 A, 비타민 B6, 비타민 D3, 비소 트리옥시드, 에리스로포이에틴, 철분 함량 저하 약물, G-CSF 및 GM-CSF로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상의 화합물을 골수형성이상 증후군의 치료에서의 동시, 개별 또는 순차 사용을 위한 설명서와 함께 포함하는 상품 패키지.

요약

본 발명은 치료 유효량의 4-피리딜메틸-프탈라진 유도체를 골수형성이상 증후군의 치료를 필요로 하는 온혈동물에게 투여하는 것을 포함하는 골수형성이상 증후군의 치료 방법에 관한 것이다.

색인어

골수형성이상 증후군, 4-피리딜메틸-프탈라진 유도체, PTK787, 상품 패키지