

(11) Número de Publicação: **PT 1545534 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 31/502 (2006.01) **A61P 7/00** (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2003.09.23**

(30) Prioridade(s): **2002.09.24 US 413176 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2005.06.29**

(45) Data e BPI da concessão: **2007.04.18**
021/2007

(73) Titular(es):

NOVARTIS AG
LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL CH
NOVARTIS PHARMA GMBH AT
THE ARIZONA BOARD OF REGENTS ON
BEHALF OF THE UNIVERSITY OF ARIZONA US

(72) Inventor(es):

MARGARET HAN DUGAN **US**
ALAN LIST **US**

(74) Mandatário:

ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS
RUA VICTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **UTILIZAÇÃO DE DERIVADOS DE 4-PIRIDILMETIL-FTALAZINA PARA O FABRICO DE UM MEDICAMENTO PARA O TRATAMENTO DE SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS**

(57) Resumo:

UTILIZAÇÃO DE DERIVADOS DE 4-PIRIDILMETIL-FTALAZINA PARA O FABRICO DE UM MEDICAMENTO PARA O TRATAMENTO DE SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS.

RESUMO

**"UTILIZAÇÃO DE DERIVADOS DE 4-PIRIDILMETIL-FTALAZINA
PARA O FABRICO DE UM MEDICAMENTO PARA O
TRATAMENTO DE SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS"**

A presente invenção refere-se a um método para o tratamento de síndromes mielodisplásicos compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um derivado de 4-piridilmetil-ftalazina a um animal de sangue quente que dela necessite.

DESCRIÇÃO

"UTILIZAÇÃO DE DERIVADOS DE 4-PIRIDILMETIL-FTALAZINA

PARA O FABRICO DE UM MEDICAMENTO PARA O

TRATAMENTO DE SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS"

A presente invenção refere-se à utilização de um derivado de 4-piridilmetil-ftalazina isoladamente ou em combinação com outros agentes terapêuticos, por exemplo, aqueles aqui definidos, para a preparação de um medicamento para o tratamento de síndromes mielodisplásicos, especialmente síndromes mielodisplásicos que são resistentes à quimioterapia convencional; a uma combinação compreendendo um derivado de 4-piridilmetil-ftalazina, um outro agente terapêutico tal como aqui definido e opcionalmente pelo menos um veículo farmacêutico aceitável, para utilização simultânea, separada ou sequencial; e a uma composição farmacêutica e uma embalagem comercial compreendendo a referida combinação.

Muitos pacientes em estados iniciais de SMD não apresentam quaisquer sintomas. Um teste sanguíneo rotineiro revelará um baixo número de glóbulos vermelhos (anemia) por vezes em conjunto com baixas contagens de glóbulos brancos (neutropenia) e/ou de plaquetas (trombocitopenia). De vez em quando, as contagens de glóbulos brancos e de plaqueta podem ser baixas enquanto que o hematócrito permanece

normal. As contagens não são suficientemente baixas para produzir sintomas. Outros pacientes apresentam sintomas definidos. Estes sintomas dependem do tipo de célula sanguínea que está envolvido, assim como o nível para o qual a contagem de células baixa.

Para o diagnóstico do SMD, faz-se inicialmente uma contagem completa das células sanguíneas. Se for confirmado que um paciente tem um baixo hemócrito, possivelmente em conjunto com uma baixa contagem de glóbulos brancos e/ou de plaquetas, é realizado um exame à medula óssea. A medula óssea é examinada de modo a definir a percentagem de blastos e de células anormalmente maduras (células displásicas). Uma amostra é corada de modo a determinar o teor em ferro. Uma análise cromossómica é também realizada de modo a descobrir quaisquer anomalias (tais como um cromossoma em falta ou em excesso). Exames periódicos de medula óssea ajudam a determinar se a SMD se transformou em LMA.

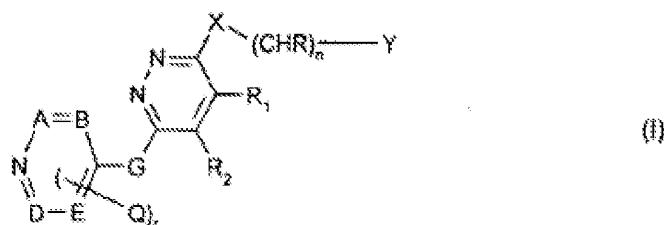
Para os pacientes com um elevado risco de progressão para LMA é por vezes aplicada quimioterapia intravenosa. São administradas doses relativamente fortes de quimioterapia para "induzir" o controlo da doença. Infelizmente, a probabilidade de se controlar a SMD com quimioterapia de indução com agentes quimioterapêuticos estabelecidos é de apenas cerca de 30%. Mesmo nos casos com sucesso, a doença frequentemente volta ao fim de doze meses. Além disso, a heterogeneidade clínica e a compre-

ensão inadequada da patobiologia da doença limitaram os progressos no desenvolvimento de terapêuticas para o tratamento da SMD. Deste modo, existe uma grande necessidade para mais agentes quimioterapêuticos para o tratamento de SMD e/ou para o prolongamento do período até o ressurgimento da doença.

Surpreendentemente, descobriu-se que os derivados de 4-piridilmetil-ftalazina são úteis para o tratamento de SDM.

Os derivados de 4-piridilmetil-ftalazina que são adequados para a presente invenção, a sua preparação e formulações farmacêuticas que os contêm são descritos em WO00/59509, EP02/04892, WO01/10859 e, especialmente, na Patente U.S. No. 6,258,812.

Derivados de 4-piridilmetil-ftalazina e, em particular derivados de 4-piridilmetil-ftalazina de fórmula I,



na qual os radicais e símbolos têm os significados tais como definidos abaixo, os N-óxidos dos derivados de 4-piridilmetil-ftalazina, assim como os seus sais, são inibidores da tirosina cinase, os quais foram desenhados de

modo a inibir a transdução de sinal do factor de crescimento endotelial vascular (VEGF) através da ligação directa aos locais de ligação do ATP dos receptores de VEGF. Tais derivados de 4-piridilmetil-ftalazina reduzem a microvasculatura e inibem o crescimento de tumores primários e de metástases em modelos animais e são úteis para o tratamento de doenças associadas com a angiogéneses desregulada, especialmente doenças neoplásicas (tumores sólidos), tais como cancro da mama, cancro do cólon, cancro do pulmão, especialmente cancro do pulmão de células pequenas, e cancro da próstata.

Por exemplo, PTK787 (1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina, também conhecido como ZK222584), um composto de fórmula I, em que r, n e m são cada um 0, R₁ e R₂ formam no seu conjunto uma ponte de sub-fórmula I* (ver abaixo), A, B, D e E são cada um CH, G é metíleno, X é imino, Y é 4-clorofenil, e as ligações caracterizadas por uma linha ondulante são ligações duplas, é mais específico para KDR, mas também pode inibir Flt-1 e Flt-4 e tem actividade contra outros receptores da cinase de tirosina, incluindo c-Kit.

Assim, a invenção refere-se à utilização de um derivado de 4-piridilmetil-ftalazina para a preparação de um medicamento para o tratamento de SMD, especialmente SMD que é resistente à quimioterapia convencional, preferentemente de um derivado de 4-piridilmetil-ftalazina de fórmula I, na qual

r é 0 a 2,

n é 0 a 2,

m é 0 a 4,

R₁ e R₂ (i) formam em conjunto uma ponte na sub-fórmula I*



sendo a ligação conseguida através dos dois átomos de carbono terminais, ou

(ii) formam em conjunto uma ponte na sub-fórmula I**



em que um ou dois dos membros do anel T₁, T₂, T₃ e T₄ são azoto, e os outros são em cada caso CH, e a ligação é conseguida através de T₁ e T₄;

A, B, D, e E são, independentemente um do outro, N ou CH,

sendo estipulado que não mais de 2 destes radicais são N;

G é alquíleno inferior, alquíleno inferior substituído por aciloxi ou hidroxi, -CH₂-O-, CH₂-S-, -CH₂-NH-, oxa (-O-),

tia (-S-), ou imino (-NH-);

Q é alquilo inferior;

R é H ou alquilo inferior;

X é imino, oxa, ou tia;

Y é arilo não substituído ou substituído, piridilo, cicloalquilo não substituído ou substituído; e

Z é amino, amino mono- ou dissubstituído, halogéneo, alquilo, alquilo substituído, hidroxi, hidroxi eterificado ou esterificado, nitro, ciano, carboxi, carboxi esterificado, alcanoílo, carbamoílo, carbamoílo N-mono e N,N-dissubstituído, amidino, guanidino, mercapto, sulfo, feniltio, fenil-alquiltio inferior, alquilfeniltio, fenilsulfônico, fenil-alquilsulfônico inferior ou alquilfenilsulfônico, sendo os substituintes Z os mesmos ou diferentes um do outro se estiver presente mais do que 1 radical Z; e em que as ligações são caracterizadas, se presentes, por uma linha ondulada são ou uma ligação simples ou uma ligação dupla;
ou um N-óxido do composto definido,
ou o sal de tal composto com pelo menos um composto formador de sal.

Os radicais e símbolos tal como utilizados na definição de um composto de fórmula I têm os significados tais como apresentados em WO 98/35958.

Um composto preferido de fórmula I é PTK787. Mais preferentemente, PTK787 é empregue na forma de um sal de succinato.

Compostos que também são preferidos para o tratamento de SMD de acordo com a presente invenção são aqueles apresentados, mencionados genericamente ou especificamente ou reivindicados genericamente e especificamente em EP 1 259 487, WO 01/55114, EP 1 129 075, WO

00/27820, EP 1 107 964, WO 00/09495, EP 1 165 085, WO 00/59509, WO 02/090343, WO 01/85715, WO 01/85691, WO 02/092603, WO 03/040101 e WO 03/040102.

Deve entender-se que na discussão dos métodos, pretende-se que as referências aos ingredientes activos também incluem os sais farmaceuticamente aceitáveis. Se estes ingredientes activos tiverem, por exemplo, pelo menos um centro básico, podem formar sais de adição de ácido. Os sais de adição de ácido correspondentes podem também ser formados tendo, se desejado, um centro básico adicionamente presente. Os ingredientes activos com um grupo ácido (por exemplo COOH) podem também formar o termo "tratamento" tal como aqui utilizado compreende o tratamento de pacientes com SMD ou estando numa fase preliminar da referida doença que permite atrasar a progressão da doença nos referidos pacientes.

Para o tratamento de SMD pode-se administrar um derivado de 4-piridilmetil-ftalazina isoladamente ou em combinação com outras formas de tratamento, por exemplo, transfusões, transplante de medula óssea ou administração de outros agentes terapêuticos, por exemplo, vitaminas tais como vitamina D3 ou vitamina A (ácido retinóico), trióxido de arsénio e/ou aqueles agentes mencionados abaixo.

A pacientes que não produzem glóbulos vermelhos em quantidade suficiente, pode ser administrado um tratamento de suporte na forma de transfusões. Se os

pacientes forem significativamente anémicos (hematócrito consistentemente inferior a 25%), receberão transfusões periódicas, tipicamente duas unidades cada duas a seis semanas. Alternativamente, a eritropoietina pode ser injectada por via subcutânea três a sete vezes por semana.

Se a coloração de medula óssea apresenta depósitos de ferro nos glóbulos vermelhos, indicando anemia sideroblástica, então o paciente deverá tomar piridoxina (Vitamina B6), por exemplo, 100 mg duas vezes por dia.

Um excesso de ferro depositado no coração e no fígado significa uma redução na esperança de vida. No caso de um excesso de ferro causado pelas transfusões de glóbulos vermelhos, pode ser aplicado um medicamento que reduza a carga de ferro, por exemplo DESFERALTM.

Para pacientes com uma contagem de glóbulos brancos baixa que tiveram pelo menos uma infecção, vale a pena experimentar a medicação com factores de crescimento, ou seja, factor estimulador de colónias de granulócitos (G-CSF, por exemplo na forma tal como comercializada sob a marca comercial NEUPOGEN) e/ou factor estimulador de colónias de macrófagos granulócitos (GM-CSF, por exemplo na forma tal como comercializada sob a marca LEUCOMAX) é administrado a tais pacientes por via subcutânea entre uma a sete vezes por semana.

Deste modo, a presente invenção também se refere

a uma combinação compreendendo um derivado de 4-piridil-metil-ftalazina, preferentemente um composto de fórmula I tal como definido acima, e pelo menos um composto seleccionado do grupo consistindo em vitamina A, vitamina B6, vitamina D3, trióxido de arsénio, eritropoietina, um medicamento que baixa a carga de ferro, por exemplo, DESFERALTM, G-CSF e GM-CSF, no qual os ingredientes activos estão presentes em cada caso na forma livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável e opcionalmente pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável, para utilização simultânea, separada ou sequencial, especialmente para utilização num método para o tratamento de SMD. Numa realização da invenção, numa destas combinações é aplicada uma baixa dose de 4-piridilmetil-ftalazina em conjunto com pelo menos uma vitamina e/ou factores de crescimento tais como eritropoietina ou GM-CSF.

Uma combinação compreendendo um derivado de 4-piridilmetil-ftalazina e pelo menos um composto seleccionado do grupo consistindo em vitamina A, vitamina B6, vitamina D3, trióxido de arsénio, eritropoietina, um medicamento que baixa a carga de ferro, por exemplo, DESFERALTM, G-CSF e GM-CSF, no qual os ingredientes activos estão presentes em cada caso na forma livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável e opcionalmente pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável, será referida daqui a diante como uma COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO.

A COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO pode ser uma preparação combinada ou uma preparação farmacêutica.

O termo "uma preparação combinada" tal como aqui utilizada define especialmente um "kit de partes" no sentido em que os ingredientes activos são definidos acima podem ser dosados independentemente ou através da utilização de diferentes combinações fixadas com quantidades distinguidas dos ingredientes, isto é, simultaneamente ou em diferentes pontos temporais. As partes do kit podem então, por exemplo, ser administradas simultaneamente ou faseadas cronologicamente, ou seja, em tempos diferentes e com intervalos de tempo iguais ou diferentes para qualquer parte do kit de partes. Muito preferivelmente, os intervalos de tempo são escolhidos de tal modo que o efeito na doença tratada na utilização combinada das partes seja superior do aquele que seria obtido através da utilização de apenas um dos ingredientes activos. A razão das quantidades totais do ingrediente activo 1 em relação ao ingrediente activo 2 a ser administrado na preparação combinada pode ser variada, por exemplo, de modo a se adequar às necessidades de uma sub-população de pacientes a ser tratada ou às necessidades de um único paciente cujas necessidades diferentes podem ser devidas à idade, sexo, peso corporal, etc. dos pacientes. Preferentemente, existe pelo menos um efeito benéfico, por exemplo, um aumento mútuo do efeito do primeiro e do segundo ingrediente activo, em particular uma sinergia, por exemplo, um efeito mais que aditivo, efeitos vantajosos adicionais, menos efeitos secundários, um efeito terapêutico combinado numa dose não eficaz de um ou ambos o primeiro e segundo ingre-

diente activo, e especialmente uma forte sinergia entre o primeiro e o segundo ingrediente activo.

Adicionalmente, a presente invenção proporciona um método para o tratamento de SMD compreendendo a administração de uma COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO numa quantidade que seja conjuntamente eficaz contra a SMD a um animal de sangue quente que dela necessite.

A pessoa perita na técnica pertinente é totalmente capaz de seleccionar modelos de teste relevantes para provar os efeitos benéficos aqui anteriormente ou aqui posteriormente mencionados em SMD de um derivado de 4-piridilmetil-ftalazina ou de uma COMBINAÇÃO DE INVENÇÃO. A actividade farmacológica de um derivado de 4-piridilmetil-ftalazina ou de uma COMBINAÇÃO DE INVENÇÃO pode, por exemplo, ser demonstrada num ensaio clínico adequado. Ensaios clínicos adequados são, por exemplo, estudos abertos não aleatórios em pacientes com SMD avançada. Tais estudos provam em particular a sinergia observada com COMBINAÇÕES DA INVENÇÃO. Os efeitos benéficos em SMD podem ser determinados directamente através dos resultados de tais estudos ou por alterações no desenho do estudo que são conhecidas de tal perito na técnica. Por exemplo, num estudo de combinação um parceiro de combinação pode ser administrado com uma dose fixa e a dose do segundo parceiro de combinação pode ser aumentado degraus até se atingir a Dosagem Máxima Tolerada (DMT). Alternativamente, pode ser levado a cabo um estudo com dupla ocultação, com um placebo

como controlo, de modo a provar os benefícios da COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO aqui mencionada.

É um objectivo desta invenção proporcionar uma combinação farmacêutica compreendendo uma quantidade, que é conjuntamente terapeuticamente eficaz contra SMD compreendendo a COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO. Nesta composição, os parceiros de combinação podem ser administrados em conjunto, um após o outro ou separadamente numa forma de dosagem unitária combinada ou em duas formas de dosagem unitária separadas. A forma de dosagem unitária pode também ser uma combinação fixa.

As composições farmacêuticas para administração separada dos parceiros de combinação e para a administração numa combinação fixa, isto é, numa única composição galénica compreendendo pelo menos dois parceiros de combinação, de acordo com a invenção podem ser preparados de um modo conhecido *per se* e são aquelas adequadas para administração entérica, tais como oral e rectal, ou parentérica a mamíferos (animais de sangue quente), incluindo o Homem, compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos uma parceiro de combinação farmacologicamente activo isoladamente ou em combinação com um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis, especialmente adequados para aplicação entérica ou parentérica.

A nova composição farmacêutica contém, por exemplo, de cerca de 10 % a cerca de 100 %, preferentemente

de cerca de 20 % a cerca de 60 %, de ingredientes activos. Preparações farmacêuticas para a terapia de combinação para administração entérica ou parentérica são, por exemplo, aquelas em formas de dosagem unitária, tais como comprimidos revestidos a açúcar, comprimidos, cápsulas ou supositórios e ainda ampolas. Se não houver indicação em contrário, estas são preparadas de um modo conhecido *per se*, por exemplo, por intermédio de processos de mistura, granulação, revestimento com açúcar, dissolução ou liofilização convencionais. Deve notar-se que o conteúdo unitário da unidade de um parceiro de combinação contido numa dose individual de cada forma de dosagem não necessita por si só de constituir uma quantidade eficaz, uma vez que a quantidade eficaz necessária pode ser alcançada através da administração de diversas doses unitárias.

Em particular, uma quantidade terapeuticamente eficaz de cada um dos parceiros de combinação da COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO pode ser administrada simultaneamente ou sequencialmente e em qualquer ordem, e os componentes podem ser administrados separadamente ou como uma combinação fixa. Por exemplo, o método de tratamento de SMD de acordo com a presente invenção pode compreender (i) a administração de um parceiro de combinação (a) numa forma livre ou de sal farmaceuticamente aceitável e (ii) a administração de um parceiro de combinação (b) numa forma livre ou de sal farmaceuticamente aceitável, simultaneamente ou sequencialmente em qualquer ordem, em quantidades terapeuticamente eficazes conjuntamente, preferentemente em quantidades

eficazes sinergicamente, por exemplo, em dosagens diárias correspondentes às quantidades aqui descritas. Os parceiros de combinação individuais da COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO podem ser administrados separadamente a tempos diferentes durante o decurso da terapia ou simultaneamente em formas de combinação divididas ou simples. Além disso, o termo administração também engloba a utilização de um pro-fármaco de um parceiro de combinação que se converte *in vivo* no parceiro de combinação. O âmbito da invenção deve então ser entendido como abrangendo todos tais regimes de tratamento simultâneo ou alternado e o termo "administração" deve ser interpretado em conformidade.

A dosagem efectiva de um derivado de 4-piridil-metil-ftalazina e de parceiros de combinação utilizados na COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO pode variar dependendo do composto particular da composição farmacêutica utilizada, do modo de administração, do tipo da SMD a ser tratada, da gravidez da SMD a ser tratada e da co-medicação. Assim, o regime de dosagem da COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO é seleccionado de acordo com uma variedade de factores incluindo a via de administração e da função renal e hepática do paciente. Um médico, clínico ou veterinário competente na técnica pode facilmente determinar e prescrever a quantidade eficaz de um derivado de 4-piridilmetil-ftalazina ou de ingredientes activos simples da COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO necessária para prevenir, contrariar ou travar o progresso da condição. A precisão óptima em se conseguir a concentração dos ingredientes activos numa gama que resulte em eficácia sem

toxicidade requer um regime baseado na cinética da disponibilidade dos ingredientes activos nos locais alvo.

Se o animal de sangue quente for um humano adulto, a dosagem de um composto de fórmula I, especialmente PTK787, está preferentemente na gama de cerca de 200 a 2000, mais preferentemente cerca de 500 a 1800, e mais preferivelmente 800 a 1500, mg/dia. Preferentemente, a dosagem diária total de composto de fórmula I, é aplicada ao animal de sangue quente por administração de duas unidades separadas compreendendo a mesma quantidade ou quantidades diferentes do composto de fórmula I, por exemplo, uma dosagem total de 1500 mg/dia pode ser administrada fornecendo ao animal de sangue quente unidades de 750 mg duas vezes por dia.

Quando os parceiros de combinação empregues na COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO são aplicados na forma tal como comercializados como fármacos simples, a sua dosagem e modos de administração pode ocorrer de acordo com a informação fornecida na bula do respectivo fármaco comercializado de modo a resultar no efeito benéfico aqui descrito, se não aqui mencionado de outro modo.

Além disso, a presente invenção proporciona uma embalagem comercial compreendendo como ingredientes activos a COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO, em conjunto com instruções para a sua utilização simultânea, separada ou sequencial no tratamento de SMD.

A presente invenção também proporciona a utilização de um derivado 4-pridilmetyl ftalazina e a utilização de uma COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO para a preparação de um medicamento para o tratamento de SMD.

Exemplo

Doze pacientes com SMD avançada não tratada receberam oralmente 500 ou 750 mg de PTK787 duas vezes ao dia. Dois pacientes com SMD apresentaram uma estabilização da doença com excelentes resultados de desempenho durante um período de tempo substancial, especialmente um paciente com uma linha de base de 18% de blastos da medula óssea permaneceu abaixo de 30% durante 8 meses e um segundo paciente com uma linha de base de 11,5% de blastos permaneceu ≤ 16% durante 4 meses.

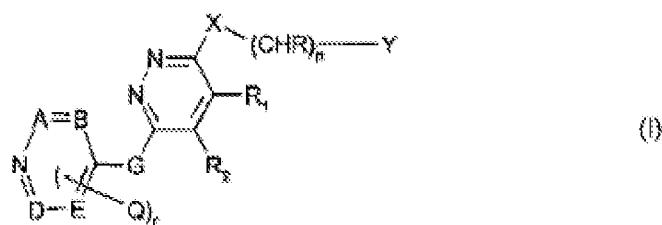
O Exemplo demonstra que PTK787 trava a progressão da doença, pelo menos nalguns pacientes com SMD.

Lisboa, 12 de Junho de 2007

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de um derivado da 4-piridilmetilftalazina para a preparação de um medicamente para o tratamento de síndromes mielodisplásicos.

2. Utilização segundo a reivindicação 1 compreendendo a administração de um derivado da 4-piridilmetilftalazina de fórmula I



em que

r é 0 a 2,

n é 0 a 2,

m é 0 a 4,

R₁ e R₂

(i) formam em conjunto uma ponte na sub-fórmula I*



sendo a ligação conseguida através dos dois átomos de carbono terminais, ou

(ii) formam em conjunto uma ponte na sub-fórmula I**



em que um ou dois dos membros do anel T_1 , T_2 , T_3 e T_4 são azoto, e os outros são em cada caso CH, e a ligação é conseguida através de T_1 e T_4 ;

A, B, D, e E são, independentemente um do outro, N ou CH, sendo estipulado que não mais de 2 destes radicais são N;

G é alquíleno inferior, alquíleno inferior substituído por aciloxi ou hidroxi, $-\text{CH}_2\text{-O}-$, $\text{CH}_2\text{-S-}$, $-\text{CH}_2\text{-NH-}$, oxa ($-\text{O-}$), tia ($-\text{S-}$), ou imino ($-\text{NH-}$);

Q é alquilo inferior;

R é H ou alquilo inferior;

X é imino, oxa, ou tia;

Y é arilo não substituído ou substituído, piridilo, cicloalquilo não substituído ou substituído; e

Z é amino, amino mono- ou dissustituído, halogéneo, alquilo, alquilo substituído, hidroxi, hidroxi eterificado ou esterificado, nitro, ciano, carboxi, carboxi esterificado, alcanoílo, carbamoílo, carbamoílo N-mono e N,N-dissustituído, amidino, guanidino, mercapto, sulfo, feniltio, fenil-alquiltio inferior, alquilfeniltio, fenilsulfônilo, fenil-alquilsulfônilo inferior ou alquilfenilsulfônilo, sendo os substituintes Z os mesmos ou diferentes um do

outro se estiver presente mais do que 1 radical Z; e em que as ligações são caracterizadas, se presentes, por uma linha ondulada são ou uma ligação simples ou uma ligação dupla; ou um N-óxido do composto definido, em que 1 ou mais átomos de N podem estar ligados a um átomo de oxigénio, ou o sal de tal composto com pelo menos um composto formador de sal, a um animal de sangue quente que dele necessite.

3. Utilização da reivindicação 2, em que o derivado de 4-piridilmetil-ftalazina de fórmula I é 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina (PTK787).

4. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que a doença é resistente a quimioterapia convencional.

5. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que o animal de sangue quente é humano.

6. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, em que a dosagem diária total de um composto de fórmula I é aplicada ao animal de sangue quente através de administração de duas unidades separadas compreendendo a mesma quantidade ou quantidades diferentes do composto de fórmula I.

7. Uma combinação compreendendo um derivado de 4-piridilmetil-ftalazina e pelo menos um composto selecionado de vitamina A, vitamina B6, vitamina D3, trióxido de arsénio, eritropoietina, um medicamento que baixa a carga de ferro, G-CSF e GM-CSF, no qual os ingredientes activos estão presentes em cada caso na forma livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável e opcionalmente pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável, para utilização simultânea, separada ou sequencial.

8. Combinação de acordo com a reivindicação 7, em que o derivado de 4-piridilmetil-ftalazina de fórmula I é 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina (PTK787).

9. Combinação de acordo com a reivindicação 7 ou 8 para utilização simultânea, separada ou sequencial no tratamento de síndromes mielodisplásicos.

10. Utilização de uma combinação tal como definida na reivindicação 7 ou 8 para a preparação de um medicamento para o tratamento de síndromes mielodisplásicos.

11. Uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade, que é conjuntamente terapeuticamente eficaz contra síndromes mielodisplásicos, ou uma combinação de acordo com a reivindicação 7 ou 8 e pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável.

12. Uma embalagem comercial compreendendo um derivado de 4-piridilmetil-ftalazina e pelo menos um composto seleccionado de vitamina A, vitamina B6, vitamina D3, trióxido de arsénio, eritropoietina, um medicamento que baixa a carga de ferro, G-CSF e GM-CSF, em conjunto com instruções, para sua utilização simultânea, separada ou sequencial no tratamento de síndromas mielodisplásicos.

Lisboa, 12 de Junho de 2007