(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.[7]
A61K 33/24

(11) 공개번호 10-2004-0030808
(43) 공개일자 2004년04월09일

(21) 출원번호 10-2004-7000700
(22) 출원일자 2004년01월16일
번역문 제출일자 2004년01월16일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2002/008020
(87) 국제공개번호 WO 2003/007924
(86) 국제출원출원일자 2002년07월18일
(87) 국제공개일자 2003년01월30일

(30) 우선권주장 60/306,571 2001년07월19일 미국(US)
60/306,559 2001년07월19일 미국(US)
60/306,560 2001년07월19일 미국(US)

(71) 출원인 노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35

(72) 발명자 첸,티안링
미국07932뉴저지주플로람파크#18씨파크스트리트38

그릴레이,다이앤
미국07069뉴저지주왓청레이크뷰테라스46

로터멜,존,데이비드
미국07869뉴저지주란돌프스쿨하우스로드46

와르트만,마르쿠스
스위스체하-4125리헨코른펠트스트라쎄14

우드,지넷,마저리
스위스체하-4105빌-벤켄인덴클레마텐18

(74) 대리인 장수길
김영

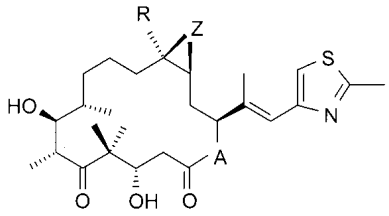
심사청구 : 없음

(54) 에포틸론 포함 조합물 및 그의 제약 용도

요약

본 발명은 특히 증식성 질환, 특히 고형 종양 질환의 진행 지연 또는 치료용으로 동시, 개별적 또는 순차적 사용을 위한, (a) 비스포스포네이트, 백금 화합물 또는 맥관억제 화합물 및 (b) 화학식 I의 에포틸론 유도체 및 임의로는 하나 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하고, 활성 성분 (a) 및 (b)가 각 경우 유리 형태로, 또는 제약상 허용되는 염의 형태로 존재하는 조합물; 상기 조합물을 포함하는 제약 조성물, 시판 포장물 또는 제품; 증식성 질환의 진행 지연 또는 치료용 의약 제조를 위한 상기 조합물의 용도 및 온혈 동물의 치료 방법에 관한 것이다.

<화학식 I>



상기 식 중, A는 O 또는 NR $_N$ 를 나타내는데,

여기서, R $_N$ 은 수소 또는 저급 알킬이고, R은 수소 또는 저급 알킬이고, Z는 O 또는 결합이다.

색인어

에포틸론, 비스포스포네이트, 증식성 질환

명세서

배경기술

본 발명은 증식성 질환, 특히 고형 종양 질환의 진행 지연 또는 치료용으로 동시, 개별적 또는 순차적 사용을 위한, (a) 비스포스포네이트, 백금 화합물 또는 맥관억제 화합물 및 (b) 화학식 I의 에포틸론 유도체 및 임의로는 하나 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조합물; 상기 조합물을 포함하는 제약 조성물; 증식성 질환의 진행 지연 또는 치료용 의약 제조를 위한 상기 조합물의 용도; 동시, 개별적 또는 순차적 사용을 위해 조합된 제제로서의 상기 조합물을 포함하는 시판 포장물 또는 제품; 및 온혈 동물, 특히 인간의 치료 방법에 관한 것이다.

탁솔 (Taxol:등록상표) 및 탁소테르 (Taxotere:등록상표)가 각종 유형의 종양 치료에 널리 사용되지만, 환자 생존에 있어서 탁산 (taxane)의 효과는 적절해야하며, 압도적으로 우세한 전이 종양은 치료되지 않고 남는다. 탁산 치료는 다수의 상당한 부작용, 예를 들어 말초 신경병증 및 구내염에 관련되고, 탁산의 유효성은 가능하게는 튜불린 돌연변이 또는 약물 유출 펌프로 기능하는 포스포글리코단백질의 과발현을 포함한, 신속하게 발생하는 약물 내성 메카니즘으로 엄격하게 제한될 수 있다. 일반적으로 표준 조합물 요법으로 관찰되는 부작용의 관점에서 뿐만 아 니라 상기한 한계의 관점에서, 항종양 활성의 보다 넓은 스펙트럼, 다약물 내성 종양에 대한 효능 및 보다 높은 안전성 및 내성을 비롯한 전반적으로 개선된 프로파일을 나타내는 신규 조합물의 확인에 대한 필요가 명백해진다.

비스포스포네이트의 치료 효능은 파젯 (Paget) 골 질환, 종양-유도 고칼슘혈증, 골 전이 및 다발 골수종 치료에서 증명된 바 있다 (문헌[H. Fleisch in Bisphosponates in Bone Disease. From the Laboratory to the Patient. Eds: The Parthenon Publishing Group, New York/London, 1997, p. 68 to 163]).

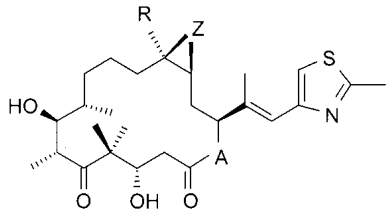
생체내 종양 혈관형성 인자로서의 '혈관 내피세포 성장 인자 (Vascular Endothelial Growth Factor)' (VEGF)의 역할은 VEGF 발현 또는 VEGF 활성을 억제하는 연구에서 직접 증명되었다. 이 연구는 VEGF 활성을 억제하는 항체, 신호 전달을 억제하는 우성-음성 (dominant-negative) VEGFR-2 돌연변이체 또는 안티센스-VEGF RNA 기술의 이용으로 달성되었다. VEGF 티로신 키나제를 억제하는 소분자는, 예를 들어 WO98/35958에 개시되어 있다. 상기 분자 중 하나는 PTK787로서 공지되어 있다.

우선, 에포틸론의 미소관-안정화 효과는 볼라그 등 (Bollag et al.)의 문헌[Cancer Research 55, 1995, 2325-33]에 기재되어 있다. 상이한 유형의 종양, 특히 기타 화학요법, 특히 탁솔(등록상표)에 의한 치료에 무반응성인 종양에 대한 적합한 치료 일정이 WO 99/43320에 기재되어 있다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 (a) 비스포스포네이트, 백금 화합물 또는 맥관억제 화합물 및 (b) 하기 화학식 I의 에포틸론 유도체 및 임의로는 하나 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하고, 이들 활성 성분 (a) 및 (b)가 각 경우에 유리 형태로, 또는 제약상 허용되는 염의 형태로 존재하는 동시, 개별적 또는 순차적 사용을 위한 조합물, 예를 들어 조합 제제 또는 제약 조성물을 포함한다.

화학식 I



상기 식 중, A는 O 또는 NR_N 를 나타내는데,

여기서, R_N 은 수소 또는 저급 알킬이고, R은 수소 또는 저급 알킬이고, Z는 O 또는 결합이다.

달리 언급되지 않는 한, 본 명세서에서 유기 라디칼 및 화합물은 탄소 원자 7개 이하, 바람직하게는 4개 이하를 함유하는 '저급'을 나타낸다.

A가 O를 나타내고 R이 수소이고 Z가 O인 화학식 I의 화합물은 에포틸론 A로 공지되고; A가 O를 나타내고 R이 메틸이고 Z가 O인 화학식 I의 화합물은 에포틸론 B로 공지되고; A가 O를 나타내고 R이 수소이고 Z가 결합인 화학식 I의 화합물은 에포틸론 C로 공지되고; A가 O를 나타내고 R이 메틸이고 Z가 결합인 화학식 I의 화합물은 에포틸론 D로 공지된다.

상기 정의된 바와 같은 조합물 파트너 (a) 및 (b)를 독립적으로 또는 상당량의 조합물 파트너 (a) 및 (b)와 함께 상이하게 고정된 조합물을 사용하여 동시에 또는 상이한 시점에서 투여할 수 있다는 관점에서, 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 '조합 제제'는 특히 '성분 키트 (kit of parts)' 로 정의된다. 이어서, 성분 키트의 부분을, 예를 들어, 동시 투여하거나, 상이한 시점에서 및, 동일 또는 상이한 시간 간격으로 성분 키트의 임의 부분에 대해 순차 교체적으로 투여할 수 있다. 매우 바람직하게는, 상기 부분들을 합쳐서 사용하는 경우 치료하고자 하는 질환에 대한 효과가 조합물 파트너 (a) 및 (b) 중 임의의 하나 만을 사용하여 얻어지는 효과보다 크도록 시간 간격을 선택한다. 조합 제제 중에서의 투여하고자 하는 조합물 파트너 (b)에 대한 조합물 파트너 (a) 총량의 비율은, 예를 들어, 치료하고자 하는 환자 부분-모집단의 필요에 대해 또는 환자 연령, 성별, 체중 등에 따라 필요가 상이할 수 있는 단일 환자의 필요에 대해 대처하기 위해 달라질 수 있다. 바람직하게는, 하나 이상의 유익한 효과, 예를 들어 조합물 파트너 (a) 및 (b)의 상호 증진 효과, 특히 상승작용, 예를 들어 보다 많은 부가 효과, 추가 이로운 효과, 보다 적은 부작용, 조합물 파트너 (a) 및 (b) 중 하나 또는 둘다의 비효과적인 투여량을 합친 치료 효과, 및 매우 바람직하게는 조합물 파트너 (a) 및 (b)의 강한 상승작용이 존재한다.

용어 '고형 종양 질환'은 특히 유방암, 난소암, 결장암 및 일반적으로 위암을 비롯한 위장 (GI tract)암, 자궁경부암, 폐암, 예를 들어 소세포 폐암 및 비소세포 폐암, 췌장암, 신장암, 신경아교종, 흑색종, 두부 및 경부암, 방광암, 간세포 암, 전립선암 및 카포시 (Kaposi) 육종을 의미한다. 바람직하게는, 백금 화합물을 포함하는 조합물로 치료하고자 하는 증식성 질환은 난소암, 폐암, 두부 또는 경부암, 자궁경부암, 전립선암, 결장암, 유방암, 신장암, 유암종 종양, 위암 또는 간세포암이다. 바람직하게는, 비스포스포네이트를 포함하는 조합물로 치료하고자 하는 증식성 질환은 유방암, 난소암 또는 폐암이다. 본 발명의 또다른 바람직한 실시양태에서, 맥관억제 화합물, 특히 PTK787을 포함하는 본 발명의 조합물로 치료하고자 하는 증식성 질환은 난소암, 유방암, 폐암, 두부 또는 경부암, 자궁경부암, 전립선암 또는 결장암이다.

본원에서 사용되는 바와 같은 용어 '증식성 질환'에는 상기 열거된 고형 종양 질환 및 추가로 파젯 골질환, 종양-유도 고칼슘혈증, 골 전이 및 다발 골수종이 포함된다.

용어 '비조절성 (deregulated) 혈관형성 관련 질환'은 특히 안구 혈관신생에 의해 발병한 질환, 특히 망막병증, 예를 들어 당뇨성 망막병증 또는 연령-관련 황반 변성, 건선, 혈관모세포종, 예를 들어 혈관종, 혈관사이 세포 증식 장애, 예를 들어 만성 또는 급성 신장 질환, 예를 들어 당뇨병 신장병증, 악성 신장경화증, 혈전 미세혈관병증 증후군 또는 이식 거부, 또는 특히 염증성 신장 질환, 예를 들어 사구체신염, 특히 간질증식성 사구체신염, 용혈-요독 증후군, 당뇨병 신장병증, 고혈압 신장경화증, 죽종, 동맥재협착, 자가면역 질환, 급성 염증, 섬유형성 장애 (예를 들어, 간경화증), 신경비조절성 장애, 및 특히 증식성 질환, 특히 c-키트, KDR 또는 flt-1를 발현시키는 종양을 포함하는 증식성 질환에 관한 것이다.

본원에 사용되는 바와 같은 용어 '비스포스포네이트'는 에트리돈산, 클로드론산, 틸루드론산, 파미드론산, 알렌드론산, 이반드론산, 리세드론산 및 졸레드론산을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. '에트리돈산'은 예를 들어 상표명 디드로넬 (DIDRONEL:상표명)의 시판되는 형태로 투여될 수 있다. '클로드론산'은 예를 들어 상표명 보네포스 (BONEFOS:상표명)의 시판되는 형태로 투여될 수 있다. '틸루드론산'은 예를 들어 상표명 스켈리드 (SKELID:상표명)의 시판되는 형태로 투여될 수 있다. '파미드론산'은 예를 들어 상표명 아레디아 (AREDIA:상표명)의 시판되는 형태로 투여될 수 있다. '알렌드론산'은 예를 들어 상표명 포사맥스 (FOSAMAX:상표명)의 시판되는 형태로 투여될 수 있다. '이반드론산'은 예를 들어 상표명 본드라나트 (BONDRANAT:상표명)의 시판되는 형태로 투여될 수 있다. '리세드론산'은 예를 들어 상표명 액토넬 (ACTONEL:상표명)의 시판되는 형태로 투여될 수 있다. '졸레드론산'은 예를 들어 상표명 조메타 (ZOMETA:상표명)의 시판되는 형태로 투여될 수 있다.

본원에 사용되는 바와 같은 용어 '백금 화합물'은 카르보플라틴, 시스플라틴 또는 옥살리플라틴을 의미한다.

본원에 사용되는 바와 같은 용어 '카르보플라틴'은 항신생물제인 시스-디아민 (1,1-시클로부탄 디카르복실레이토) 백금(II)에 관한 것이며, 예를 들어 US 제4,140,707호 또는 문헌[R.C. Harrison et al., Inorg. Chim. Acta 46, L15 (1980)]에 개시되어 있다. 상기 약물은 상표명 카르보플라트 (CARBOPLAT:상표명) 또는 파라플라틴 (PARAPLATIN:상표명)의 시판되는 형태로 투여될 수 있다.

본원에 사용되는 바와 같은 용어 '옥살리플라틴'은 또한 옥살레이토백금으로 공지된 항신생물제에 관한 것이며, 예를 들어 US 제5,716,988호에 개시되어 있다. 상기 약물은 예를 들어 상술된 미국 특허에 기재된 형태로 또는 상표명 엘록산틴 (ELOXANTINE:상표명) 또는 1-OHP(상표명)의 시판되는 형태로 투여될 수 있다.

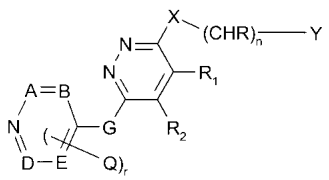
본원에 사용되는 바와 같은 용어 '시스플라틴'은 시스-디아민디클로로백금으로서 공지된 항신생물제에 관한 것이며, 항신생물제로서의 화합물 및 그의 용도는 예를 들어 DE 제2,318,020호에 개시되어 있다.

본원에 사용되는 바와 같은 용어 '맥관억제 (vasculostatic) 화합물'은 VEGF 활성을 감소시키는 활성 성분, 메탈로프로테이나제 억제제 및 맥관억제 효과를 갖는 기타 화합물을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

VEGF 활성을 감소시키는 활성 성분은 특히 VEGF 수용체 티로신 키나제를 억제하는 화합물, VEGF 수용체를 억제하는 화합물 및 VEGF에 결합하는 화합물로 이루어진 군에서 선택된다. VEGF 활성을 감소시키는 활성 성분은 특히 일반적으로 및 구체적으로 WO 98/35958 (화학식 II의 화합물을 기재함), WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819, WO 01/55114, WO 01/58899 및 EP 제0 769 947호에 기재되어 있고, 문헌[M. Prewett et al, Cancer Research 59 (1999) 5209-5218; F. Yuan et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 93, pp. 14765-14770, December 1996; Z. Zhu et al, Cancer Res. 58, 1998, 3209-3214; J. Mordenti et al, Toxicologic Pathology, Vol. 27, no. 1, pp 14-21, 1999]에 기재되어 있는 화합물, 단백질 및 모노클로날 항체, 일반적으로 및 구체적으로 WO 00/37502 및 WO 94/10202에 기재된 것들; 및 문헌[M. S. O'Reilly et al, Cell 79, 1994, 315-328 (Angiostatin ™); M. S. O'Reilly et al, Cell 88, 1997, 277-285 (Endostatin ™)]에 기재된 것들 중 하나이며, 각 경우, 특히 화합물 청구항, 약제 제조 및 실행 실시예의 최종 생성물로 기재된 것들이며, 상기 문헌의 요지가 본 명세서에 참고로 포함되는 것으로 한다. 다르게는, 상기 문헌에 기재된, 상응하는 결정 개질체, 예를 들어 용매화물 및 다형체 뿐만 아니라 상응하는 입체이성질체도 포함한다. 본원에 개시된 조합물 중 활성 성분으로 사용된 화합물은 상술된 문헌에 기재된 바와 같이 각각 제조 및 투여될 수 있다.

본원에 사용되는 바와 같은 용어 'PTK787'은 예를 들어 WO98/35958의 실시예 38에 개시되어 있는 화학식 II의 화합물을 의미한다.

화학식 II



상기 식 중, r, n 및 m은 각각 0이고,

R_1 및 R_2 는 하위화학식 II*의 브릿지를 형성하고,

화학식 II*

A, B, D 및 E는 각각 CH이고, G는 메틸렌이고, X는 이미노이고, Y는 4-클로로페닐이고, 웨이브선을 특징으로 하는 결합은 이중 결합이다. 바람직하게는, 상기 화합물이 그의 숙신산염의 형태로 사용된다. 이 약물 또는 그의 염은, 예를 들어 상술된 PCT 특허 출원에 기재된 형태로 투여될 수 있다.

본원에 사용되는 바와 같은 '메탈로프로테나제 억제제'에는 예를 들어 마리마스타트 (Marimastat)(BB-2516), 프리노마스타트 (Prinomastat)(AG3340), 베이 (Bay) 12-9566, BMS-275291, MMI270B 및 메타스타트 (Metastat)(NSC 683551)가 있다.

본원에 사용되는 바와 같은 용어 '맥관억제 효과가 있는 기타 화합물'은 특히 화합물 EMD-121974, 독소루비신 (doxorubicin), 파클리탁셀 (paclitaxel), IM-862, 탈리도마이드 (Thalidomide:등록상표), 리노마이드 (Linomide:등록상표), PKC412, AGM-1470, 수라마인 (Suramin) 및 펜토산 (Pentosan) 폴리술페이트에 관한 것이다.

A가 O 또는 NR_N을 나타내는 화학식 I의 에포틸론 유도체 (여기서, R_N은 수소 또는 저급 알킬이고, R은 수소 또는 저급 알킬이고, Z는 O 또는 결합임) 및 상기 에포틸론 유도체의 제조 방법은 특히 일반적으로 및 구체적으로 특허 및 특허 출원 WO 93/10121, US 제6,194,181호, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 및 WO 00/31247에 개시되어 있으며, 각 경우, 특히 화합물 청구항 및 실행 실시예의 최종 생성물에 개시된 것이며, 최종 생성물, 약제 제조 및 청구항의 요지가 본 명세서에 참고로 포함되는 것으로 한다. 다르게는, 상기에 기재된 상응하는 결정 개질체, 예를 들어 용매화물 및 다형체 뿐만 아니라 상응하는 입체이성질체도 포함한다. 화학식 I의 에포틸론 유도체, 특히 에포틸론 B는 WO 99/39694에 개시된 제약 조성물의 부분으로서 투여될 수 있다.

에포틸론 B를 상응하는 락탐으로 변형시키는 것은 WO 99/02514의 반응식 21 (페이지 31, 32) 및 실시예 3 (페이지 48 - 50)에 개시되어 있다. 에포틸론 B와 상이한 화학식 I의 화합물을 상응하는 락탐으로 변형시키는 것도 유사하게 달성될 수 있다. R_N이 저급 알킬인 화학식 I의 상응하는 에포틸론 유도체는 당업계에 공지된 방법, 예를 들어 R_N이 수소인 에포틸론 유도체에서 출발하는 환원성 알킬화 반응으로 제조될 수 있다.

또한, 본원에서 지명하여 언급된 활성제의 구조는 표준 개요 '머크사 색인 (The Merck Index)'의 현행판 또는 데이타베이스, 예를 들어 패턴츠 인터네셔널 (Patents International)(예를 들어, IMS World Publications)에서 알 수 있다. 그의 상응하는 내용이 본 명세서에 참고로 포함된다. 상기 참고를 근거로 하여, 어떠한 당업자라도 시험관내 및 생체내 모두의 표준 시험 모델에서의 약제 지시 및 성질을 완전히 제조하고 검사할 수 있다.

본원에 개시된 조합물 파트너 (a) 및 (b)로서 사용되는 화합물은 상술된 문헌에 기재된 바와 같이 각각 제조되고 투여될 수 있다.

조합물 파트너 (a) 및 (b)에 대한 참고에는 제약상 허용되는 염이 또한 포함 되는 것을 의미함을 이해할 것이다. 이들 조합물 파트너 (a) 및 (b)가 예를 들어 하나 이상의 염기 중심을 갖는 경우, 이들은 산부가염을 형성한다. 상응하는 산부가염은 또한 필요하다면 추가 존재 염기 중심을 갖도록 형성될 수 있다. 산기 (예를 들어, COOH)를 갖는 조합물 파트너 (a) 및 (b)는 염기 부가염을 형성할 수 있다. 조합물 파트너 (a) 또는 (b), 또는 제약상 허용되는 그의 염은 또한 수화물 형태로 사용되거나 결정화를 위해 사용되는 기타 용매를 포함할 수 있다.

(a) 비스포스포네이트, 백금 화합물 또는 맥관억제 화합물 및 (b) A가 O 또는 NR_N를 나타내는 화학식 I의 에포틸론 유도체 (여기서, R_N은 수소 또는 저급 알킬이고, R은 수소 또는 저급 알킬이고, Z는 O 또는 결합임) 및 임의로는 하나 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하고, 활성 성분이 각 경우에 유리 형태로, 또는 제약상 허용되는 염의 형태로 존재하는 조합물을 이하 본 발명의 조합물로서 나타낼 것이다.

본 발명의 조합물은 고형 종양 뿐 아니라 액상 종양의 성장을 억제한다. 본 발명의 바람직한 한 실시양태에서, 치료하고자 하는 질환은 전립선암, 특히 골 전이되는 호르몬 무반응성 전립선암이다. 또한, 맥관억제 화합물, 특히 PTK787을 포함하는 본 발명의 조합물은 비조절성 혈관형성과 관련된 질환의 치료에 유익한 효과를 나타낸다.

고형 종양 질환과 같은 증식성 질환은 다인성이다. 특정 환경하에서는, 작용 메카니즘이 상이한 약물을 합칠 수 있다. 그러나, 작용 방식이 상이한 약물의 임의의 조합물만을 고려해서는 유익한 효과를 갖는 조합물이 반드시 유도되는 것은 아니다.

본 발명의 조합물에 사용된 제약상 활성 성분 중 하나 만을 사용한 단일요법과 비교하여, 본 발명의 조합물을 생체내 투여하는 것이, 예를 들어 증식성 질환의 진행 지연에 관련한 또는 종양의 부피 변화에 관련한, 보다 유리한, 특히 상승작용의 항증식효과 및(또는) 보다 유리한, 특히 상승작용의, 골격-관련 증상 (SRE)의 예방 효과를 결과로 하는 실험적 발견은 매우 놀라울 뿐만 아니라, 유익한 효과, 예를 들어 보다 적은 부작용 및 감소된 사망률 및 이환률도 또한 놀라운 것이다. 추가로, 종양 유형 및 사용된 특정 조합물에 따라서, 단일요법에 의해 종양 부피가 감소될 수 없는 경우에도 본 발명의 조합물을 사용하는 경우 종양 부피를 감소시킬 수 있다. 본 발명의 조합물은 또한 종양의 전이 유포 및 미세전이의 성장 또는 발달을 막는데 적합하다. 본 발명의 조합물은 특히 예측이 어려운 환자, 즉, 특히 단독 약물 또는 본 발명의 조합물과 상이한 조합물로 보다 먼자 치료한 이후에도 이에 반응하지 않거나 재발하는 환자의 치료에 적합한다.

추가 이익은, 예를 들어 투여량이 종종 보다 소량으로 필요할 뿐 아니라 보다 적은 횟수로 적용되도록 보다 낮은 투여량의 본 발명의 조합물의 활성 성분을 사용할 수 있거나, 부작용 발생을 감소시키기 위해 사용할 수 있다는 것이다. 이것은 치료하고자 하는 환자의 의지 및 요구에 따른다.

본 발명의 조합물이 이전에 기재된 유익한 효과를 결과로 하는 것은 확립된 검사 모델 및 특히 본원에 개시된 상기 검사 모델에 의해 나타낼 수 있다. 관련 업자들은 적절한 검사 모델을 선택하여 상기 유익한 효과를 완전히 증명할 수 있다. 본 발명의 조합물의 약리학적 활성은, 예를 들어 본질적으로는 이하에 기재되는 바와 같은 임상 연구에서 또는 검사 절차에서 증명될 수 있다.

적합한 임상 연구에는 특히 랜덤화된 이중맹 플라시보-대조군 평행 연구가 있다. 이러한 연구는, 특히 활성 성분을 사용하는 단일요법의 효과 및 본 발명의 조합물을 사용하는 요법의 효과를 비교하고, 특히 본 발명의 조합물의 활성 성분의 상승작용을 증명하는데 적합하다. 전이 골 질환의 병력을 가진 전립선암 환자에서의 골격-관련 증상 (SRE)을 예방하는 등의 증식성 질환에 대한 유익한 효과는 상기 연구의 결과를 통하여 또는 당업자에게 공지된 연구 디자인의 변형에 의해 직접 결정될 수 있다. SRE은 병리학상 골절 증상, 척수 압박 증상, 골 수술, 골 방사 요법 및 골 동통 치료용 항신생물제 요법의 변화로서 정의된다. 바람직하게는, SRE이 상기 연구의 제1 종점이다. 추가로, 상기 연구에서, 동통 정도, 진통제 용도, 수행 상태, 삶의 질 정도, 골 광물 밀도, 골에서 진행 시간 및 총 진행에 대한 효과도 평가할 수 있다.

적합한 연구 디자인에서, 환자를 이중맹 방식으로 랜덤화하여, 환자에게 매 3주 마다 화학식 I의 화합물, 예를 들어 에포틸론 B의 6회 사이클 이외에 졸레드로나이트 (zoledronate) 2 mg을 정맥내 5-분 주입 또는 15-분 주입, 졸레드로나이트 4 mg을 정맥내 5-분 주입 또는 15-분 주입으로 투여하거나, 플라시보를 정맥내 5-분 주입 또는 15-분 주입으로 투여하는데, 여기서 각 사이클은 3주 동안 1주에 한 번 5 분 볼러스로서의 에포틸론 B 2.5 mg/m ^{2} 내지 6 mg/m ^{2} 를 투여한 다음 나머지 14일의 휴지기로 이루어진다.

또다른 적합한 연구 디자인에서, 환자를 이중맹 방식으로 랜덤화하여, 환자에게 매 2주 마다 화학식 I의 화합물, 예를 들어 에포틸론 B의 6회 사이클 이외에 옥살리플라틴 45 mg/체표면적 m ^{2} 를 정맥내로 2 내지 6 시간 주입으로 투여하거나, 상응하는 플라시보를 투여하는데, 여기서 각 사이클은 3주 동안 1주에 한번 5 분 볼러스로서의 에포틸론 B 2.5 mg/m ^{2} 를 투여한 다음 14일의 휴지기로 이루어진다.

추가 적합한 연구 디자인에서, 환자를 이중맹 방식으로 랜덤화하여, 환자에게 화학식 I의 화합물, 예를 들어 에포틸론 B의 6회 사이클 이외에 매일, 예를 들어 250 또는 500 mg의 PTK787 또는 상응하는 플라시보를 투여하는데, 여기서 각 사이클은 3주 동안 1주에 한번 5 분 볼러스로서의 에포틸론 B 2.5 mg/m ^{2} 를 투여한 다음 14일의 휴지기로 이루어진다.

또다른 연구 디자인에서, 매주 에포틸론 B의 투여량 0.5 mg/m ^{2}, 1.0 mg/m ^{2}, 1.5 mg/m ^{2}, 2.0 mg/m ^{2} 또는 2.5 mg/m ^{2} 를 5 분에 걸쳐 정맥내 주입으로 투여하고, 시스플라틴은 표준 지침에 따라, 즉 매주 20 내지 100 mg/체표면적 m ^{2}, 예를 들어 매주 30 mg/m ^{2} 을 투여한다. 시스플라틴 주사액은 투여 전에 희석하고, 1 시간 정맥내 주입으로 에포틸론 B을 투여한 후 즉시 투여한다. 치료의 한 사이클은 3 주 동안 상기 두 약물을 투여한 다음 나머지 한 주의 휴지기로 이루어진다.

본 발명의 한 목적은 본 발명의 조합물을 증식성 질환에 대해 공동 치료상 유효량으로 포함하는 제약 조성물을 제공하는 것이다. 이러한 조성물에서, 조합물 파트너 (a) 및 (b)는 동시에, 순차적으로 또는 개별적으로 하나의 조합된 단위 투여 형태로 또는 두 가지의 분리된 단위 투여 형태로 투여될 수 있다. 단위 투여 형태는 또한 고정된 조합물일 수 있다.

본 발명에 따른 제약 조성물은 그 자체로 공지된 방식으로 제조될 수 있고, 이는 하나 이상의 제약상 활성 조합물 파트너의 치료상 유효량을 단독으로 또는 하나 이상의 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하여, 인간을 비롯한 포유동물(온혈 동물)에게 장내, 예를 들어 경구 또는 직장, 및 비경구 투여하는데 적합한 것, 특히 장내 또는 비경구 투여하는

데 적합한 것이다.

신규 제약 조성물은 예를 들어, 활성 성분 약 10 % 내지 약 100 %, 바람직하게는 약 20 % 내지 약 60 %를 함유한다. 조합물 요법을 위한 장내 또는 비경구 투여용 약제 제조는, 예를 들어 당-코팅 정제, 정제, 캡슐제 또는 좌약제, 및 추가로는 앰풀과 같은 단위 투여 형태의 것들이다. 달리 표시하지 않는 한, 이들은 그 자체로 공지된 방식, 예를 들어 종래 혼합법, 과립화법, 당-코팅법, 용해법 또는 동결건조법으로 제조될 수 있는 것들이다. 필요한 유효량은 복수개의 투여 단위를 투여하여 달성될 수 있으므로, 각 투여 형태의 개별 투여량에 함유된 조합물 파트너의 단위 함량이 그 자체로 유효량을 구성할 필요가 없음이 이해될 것이다.

경구 투여 형태를 위한 조성물의 제조에서, 예를 들어, 물, 글리콜, 오일, 알콜, 향미제, 보존제, 착색제와 같은 임의의 통상의 제약 매질; 또는 경구 고형 제제, 예를 들어, 산제, 캡슐제 및 정제의 경우에서의 담체, 예를 들어 전분, 당, 미세결정질 셀룰로스, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 붕해제 등을 사용할 수 있고, 고체 경구 제제가 액상 제제보다 바람직하다. 이들의 투여 편의성 때문에, 고형 제약 담체가 명백하게 사용되는 경우 정제 및 캡슐제가 가장 유리한 경구 투여 단위 형태로 나타난다.

특히, 치료상 유효량의 본 발명의 조합물의 각 조합물 파트너는 동시에 또는 순차적으로 및 임의 순서로 투여될 수 있고, 성분들은 개별적으로 또는 고정된 조합물로서 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 발명에 따른 증식성 질환의 진행 지연 방법 또는 치료 방법은 (i) 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 1차 조합물 파트너의 투여 및 (ii) 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 2차 조합물 파트너의 투여를 포함하는데, 동시에 또는 임의의 순서로 순차적으로, 공동 치료상 유효량, 바람직하게는 상승작용상 유효량으로, 예를 들어 본원에 기재된 양에 상응하는 일일 투여량으로 투여하는 것을 포함할 수 있다. 본 발명의 조합물의 개별 조합물 파트너는 치료 과정동안 상이한 시점에서 분할되거나 단일 조합물 형태로 개별적으로 또는 동시에 투여될 수 있다. 또한, 용어 '투여하는'은 또한 생체내에서 상기와 같은 조합물 파트너로 변환하는 조합물 파트너의 프로드럭을 사용하는 것을 포함한다. 따라서, 본 발명은 동시 또는 교차 치료의 모든 상기 투약계획을 채택하는 것으로서 이해되고, 용어 '투여하는'은 그에 따라 해석된다.

본 발명의 조합물에 사용되는 각각의 조합물 파트너의 유효 투여량은 사용되 는 특정 화합물 또는 제약 조성물, 투여 방식, 치료하고자 하는 증상, 치료하고자 하는 증상의 심각성에 따라 달라질 수 있다. 따라서, 본 발명의 조합물 투여량의 투약계획은 투여 경로 및 환자의 신장 및 간기능을 비롯한 다양한 인자들에 따라 선택된다. 당업자인 내과의사, 임상학자 또는 수의사는 상기 증상의 진행을 예방, 역행 또는 저지하는데 요구되는 단일 활성 성분의 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다. 독성 없이 효능을 얻는 범위내의 활성 성분의 농도를 달성하는 최적의 정밀도는 활성 성분의 유용성의 동역학에 근거하여 표적 부위로의 투약계획을 요구한다. 이것은 활성 성분의 분포, 평형 및 제거에 대한 고려사항도 포함한다.

온혈 동물이 인간인 경우, 화학식 I의 화합물을 바람직하게는 성인 환자의 경우 2 내지 4주, 예를 들어 3주 동안 매주 1회에 약 0.25 내지 75 mg/m ^{2}, 바람직하게는 0.5 내지 50 mg/m ^{2} 범위로, 예를 들어 2.5 mg/m ^{2} 씩 투여한 다음 6 내지 8일 쉰다.

에포틸론 B는 바람직하게는 하기 식 (III)에 따라 계산된 투여량으로 투여되는데, 에포틸론 B는 선행 치료 후 1주 내지 6주의 간격 후에 1회 이상의 치료 사이클로 투여된다.

수학식 III

$$\text{단일투여량 } (mg/m^2) = (0.1 \text{ 내지 } y) * N$$

상기 식 중, N은 치료 사이의 주의 수이고, y 는 6이다.

본 발명의 바람직한 한 실시양태에서, 에포틸론 B는 매주 약 0.1 내지 6 mg/m ^{2}, 바람직하게는 0.1 내지 3 mg/m ^{2}, 예를 들어 2.5 또는 3.0 mg/m ^{2} 의 투여량으로, 선행 치료 후 1 내지 6 주의 간격, 특히 1주의 간격 후에 3 주동안 투여된다. 본 발명의 또다른 실시양태에서, 상기 에포틸론 B는 바람직하게는 인간에게 약 0.3 내지 12 mg/m ^{2} 의 투여량으로 매 18 내지 24 일 마다 투여된다.

본원에서 달리 언급되지 않는 한, 본원에 기재된 비스포스포네이트는 하기 투여량으로 투여된다.

알렌드론산은 약 5 내지 10 mg/일의 다양한 투여량 범위로 인간에게 투여될 수 있다.

클로드론산은 예를 들어 약 750 내지 1500 mg/일의 다양한 투여량 범위로 인간에게 투여될 수 있다.

에트리돈산은 약 200 내지 400 mg/일의 다양한 투여량 범위로 인간에게 투여될 수 있다.

이반드론산은 매 3 내지 4주마다 약 1 내지 4 mg의 다양한 투여량 범위로 인간에게 투여될 수 있다.

리세드론산은 약 20 내지 30 mg/일의 다양한 투여량 범위로 인간에게 투여될 수 있다.

파미드론산은 매 3 내지 4주마다 약 15 내지 90 mg의 다양한 투여량 범위로 인간에게 투여될 수 있다.

틸루드론산은 약 200 내지 400 mg/일의 다양한 투여량 범위로 인간에게 투여 될 수 있다.

졸레드론산은 매 3주마다 정맥내 주입으로 약 2 내지 10 mg, 특히 4 또는 8 mg의 다양한 투여량 범위로 인간에게 투여될 수 있다.

카르보플라틴은 약 매 4 내지 6주마다 약 100 내지 400 mg/체표면적 m^2, 예를 들어 200 mg/체표면적 m^2 의 다양한 투여량 범위로 인간에게 정맥내 투여될 수 있다.

옥살리플라틴은 약 매 2 내지 3주마다 약 25 내지 135 mg/체표면적 m^2, 예를 들어 45 또는 85mg/체표면적 m^2 의 다양한 투여량 범위로 인간에게 정맥내 투여될 수 있다.

시스플라틴은 약 매 3주마다 약 25 내지 100 mg/m^2 의 다양한 투여량 범위로 인간에게 투여될 수 있다.

온혈 동물이 인간인 경우, PTK787의 투여량은 바람직하게는 약 50 내지 1500 mg/일, 보다 바람직하게는 약 100 내지 750 mg/일, 및 가장 바람직하게는 250 내지 500 mg/일의 범위이다.

본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 조합물은 에트리돈산, 클로드론산, 틸루드론산, 파미드론산, 알렌드론산, 이반드론산, 리세드론산 및, 가장 바람직하게는 졸레드론산으로부터 선택된 비스포스포네이트를 포함한다.

본 발명의 또다른 실시양태에서, 본 발명의 조합물은 시스플라틴, 옥살리플 라틴 또는 카르보플라틴을 포함한다.

본 발명의 또다른 실시양태에서, 본 발명의 조합물이 화학식 II의 맥관억제제, 하나 이상의 N 원자가 산소 원자를 수반하는 정의된 화합물의 N-옥시드 또는 하나 이상의 염-형성기를 갖는 상기 화합물의 염을 포함하는데,

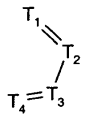
화학식 II에서, r은 0 내지 2이고, n은 0 내지 2이고, m은 0 내지 4이고,

R_1 및 R_2 는 (i) 저급 알킬이거나

(ii) 함께 2개의 말단 탄수 원자를 통해 결합이 이루어지는 하위화학식 II*의 브릿지를 형성하거나

(iii) 함께 하위화학식 II**의 브릿지를 형성한다.

화학식 II＊＊



상기 식 중, 고리원 T_1, T_2, T_3 및 T_4 중 1 또는 2개는 질소이고, 그 나머지는 각 경우 CH이고, 결합은 T_1 및 T_4 를 통해 달성되고;

A, B, D, 및 E는 서로 독립적으로 N 또는 CH인데, 단 이들 라디칼 중 2개 이하가 N이고;

G는 저급 알킬렌, 아크릴옥시 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 치환 아릴, 피리딜, 또는 비치환 또는 치환 시클로알킬이고;

Z는 아미노, 일- 또는 이치환된 아미노, 할로겐, 알킬, 치환 알킬, 히드록시, 에테르화 또는 에스테르화 히드록시, 니트로, 시아노, 카르복시, 에스테르화 카르복시, 알카노일, 카르바모일, N-일- 또는 N,N-이치환 카르바모일, 아미디노, 구아니디노, 머캅토, 술포, 페닐티오, 페닐-저급 알킬티오, 알킬페닐티오, 페닐술포닐, 페닐-저급 알킬술피닐 또는 알킬페닐술피닐인데, 치환기 Z는 라디칼 Z가 1개 이상인 경우 서로 동일하거나 상이하고;

여기서 존재하는 경우 웨이브선을 특징으로 하는 결합은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다. 바람직하게는, 사용된 화학식 II의 화합물이 PTK787이다.

화학식 II의 화합물의 정의를 위해 사용된 용어들은 WO98/35958에서 정의된 의미를 가지며, 이 정의는 본원에 참고로 포함되는 것으로 한다.

화학식 I의 화합물에서, 바람직하게는 A가 O를 나타낸다. R은 저급 알킬, 예를 들어 에틸, 또는 가장 바람직하게는 메틸이다. Z는 바람직하게는 O이다.

본 발명의 조합물은 조합 제제 또는 제약 조성물일 수 있다.

또한, 본 발명은, 조합물 파트너가 또한 제약상 허용되는 이들의 염 형태로 존재할 수 있는 본 발명의 조합물을 증식성 질환에 대해 공동 치료상 유효량으로 증식성 질환, 특히 전립선암, 특히 골 전이되는 호르몬 무반응성 전립선암을 앓는 온혈 동물에 투여하는 것을 포함하는, 상기 동물을 치료하는 방법에 관한 것이다.

추가로, 본 발명은 증식성 질환의 진행 지연 또는 치료를 위한 본 발명의 조합물의 용도 및 증식성 질환의 진행 지연 또는 치료를 위한 의약 제조를 위한 본 발명의 조합물의 용도를 포함한다.

또한, 본 발명은 증식성 질환의 진행 지연 또는 치료용 의약 제조를 위한, A가 O 또는 NR_N을 나타내는 화학식 I의 에포틸론 유도체와 조합된 비스포스포네이트, 백금 화합물 또는 맥관억제 화합물의 용도를 포함하는데, 여기서 R_N은 수소 또는 저급 알킬이고, R은 수소 또는 저급 알킬이고, Z는 O 또는 결합이다.

추가로, 본 발명은 증식성 질환의 진행 지연 또는 치료에서 활성 성분으로서의 본 발명의 조합물을 동시, 개별적 또는 순차적 사용을 위한 지침과 함께 포함하는 시판 포장물을 제공한다.

실시예

하기 실시예는 상기 기재된 본 발명을 설명하지만, 이들이 어떠한 방법으로든 본 발명의 범주를 제한하는 것을 의도하지는 않는다. 본 발명의 조합물의 유익한 효과는 또한 당업자에게 공지된 기타 검사 모델로 측정할 수 있다.

실시예 1 : 누드 마우스의 내부경골에서 성장시킨 PC-3MM2 인간 전립샘 암종 세포

인간 전립샘 암종 세포주 PC-3MM2의 세포 현탁액 (2×10^5 세포)을 누드 마 우스의 경골에 주사하였다. 상기 모델에서 종양의 성장은 4 주 후에 명백하게 볼 수 있는 골 파괴를 유도한다. 화합물을 사용한 치료를 종양 세포의 주사 후 7일에 시작하였다. 이 시점에서, 동물들을 등가의 방법 및 종양 크기의 범위에 따라 그룹으로 분류하였다. 이어서, 상이한 그룹에 대해 치료를 랜덤화하고, 비히클 만으로; (a) 비스포스포네이트, 예를 들어 졸레드론산으로; 조합물 파트너 (b), 예를 들어 에포틸론 B로; 또는 조합 파트너 (a) 및 (b), 예를 들어 졸레드론산 및 에포틸론 B로 치료하였다. 치료한지 3 내지 4주 후의 분석은 골 파괴 및 종양 하중 평가를 포함한다.

실시예 2 : 누드 마우스의 피하에서 성장시킨 DU145 인간 전립샘 암종 종양 절편 내의 비스포스포네이트 및 에포틸론

DU145 인간 전립샘 암종 종양을 누드 마우스의 피하에서 성장시켰다. 종양 절편 (각각 대략 25 mg)을 누드 마우스의 좌측 옆구리 내의 피하로 이식하였다. 종양 크기가 80 내지 100 mm^2 (보통 10 내지 15 일 후)가 되었을 때 화합

물을 사용한 치료를 시작하였다. 이 시점에서, 동물들을 등가의 방법 및 종양 크기 범위에 따라 그룹으로 분류하였다. 이어서, 상이한 그룹에 대해 치료를 랜덤화하고, 비히클 만으로; (a) 비스포스포네이트, 예를 들어 졸레드론산으로; 조합물 파트너 (b), 예를 들어 에포틸론 B로; 또는 조합 파트너 (a) 및 (b), 예를 들어 졸레드론산 및 에포틸론 B로 치료하였다. 종양 크기 (캘리퍼스로 측정함) 및 체중은 매 3 내지 5 일 마다 평가하였다.

실시예 3 : 누드 마우스의 피하에서 성장시킨 DU145 인간 전립샘 암종 종양 내의 옥살리플라틴 및 에포틸론 B

DU145 인간 전립샘 암종 종양을 누드 마우스의 피하에서 성장시켰다. 종양 절편 (각각 대략 25 mg)을 누드 마우스의 좌측 옆구리 내의 피하로 이식하였다. 종양 크기가 80 내지 100 mm ^{2} (보통 10 내지 15 일 후)가 되었을 때 화합물을 사용한 치료를 시작하였다. 이 시점에서, 동물들을 등가의 방법 및 종양 크기 범위에 따라 그룹으로 분류하였다. 이어서, 상이한 그룹에 대해 치료를 랜덤화하고, 비히클 만으로; (a) 비스포스포네이트, 예를 들어 졸레드론산으로; 조합물 파트너 (b), 예를 들어 에포틸론 B로; 또는 조합 파트너 (a) 및 (b), 예를 들어 졸레드론산 및 에포틸론 B로 치료하였다. 종양 크기 (캘리퍼스로 측정함) 및 체중은 매 3 내지 5 일 마다 평가하였다.

실시예 4 : 누드 마우스의 피하에서 성장시킨 NCI-H596 인간 폐암 종양 절편 내의 카르보플라틴 및 에포틸론 B

실시예 3과 동일하지만 폐 종양 세포주 NCI-H596을 사용하는 모델에서, 단일 약물에 비해 카르보플라틴 및 에포틸론 B로 이루어진 조합물의 뛰어난 효능을 증명할 수 있다.

실시예 5 : 누드 마우스의 피하에 이종이식된 DU145 인간 전립샘 암종 내의 PTK787 및 에포틸론 B

DU145 인간 전립샘 암종 세포를 누드 마우스의 피하에서 성장시켰다. 종양 세포 (10^6)를 누드 마우스의 좌측 및 우측 옆구리로 피하 주사하였다. 종양 크기가 80 내지 100 mm ^{2} 가 되는 25 내지 32 일 후에 화합물을 사용한 치료를 시작하였다. 이 시점에서, 동물들을 등가의 방법 및 종양 크기 범위에 따라 그룹으로 분류하였다. 이어서, 상이한 그룹에 대해 치료를 랜덤화하고, 비히클 만으로; 1주일에 한번씩 2 mg/kg의 에포틸론 B를 정맥내 투여하여; 하루에 한번 경구로 투여된 50 mg/kg의 PTK787로; 또는 조합 파트너 에포틸론 B 및 PTK787로 치료하였다. 종양 크기 및 체중 변화를 캘리퍼스로 1주일 마다 측정하였다. 그 결과는 수반된 증가 체중의 손실 없이 추가 종양 성장 억제를 나타낸다.

실시예 6 : 흑색 마우스의 피하에 이종이식된 B16 상승작용 마우스 흑색종 내의 에포틸론 B 및 PTK787

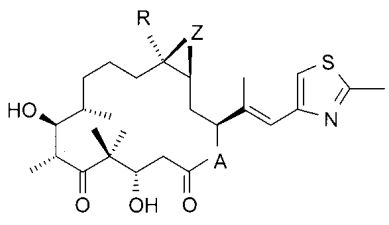
B16 마우스 흑색종 세포 (5×10^4)를 흑색 마우스 귀의 피하로 주사하였다. 7일 후에 화합물을 사용하여 치료를 시작하였다. 이 시점에서, 동물들을 등가의 방법 및 종양 크기 범위에 따라 그룹으로 분류하였다. 이어서, 상이한 그룹에 대해 치료를 랜덤화하고, 비히클 만으로; 1주일에 한번씩 에포틸론 B을 정맥내 투여하여; 하루에 한번 PTK787을 경구 투여하여; 또는 조합 파트너 에포틸론 B 및 PTK787로 치료하였다. 1차 종양 성장을 흑색종의 사진 화상의 컴퓨터-보조 분석에 의해 매주 단위로 모니터링하였다. 동물들은 치료 개시 후 3 주에 괴사하였다. 전이 확산은 경부 림프절의 중량측정으로 평가하였다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

(a) 비스포스포네이트, 백금 화합물 또는 맥관억제 (vasculostatic) 화합물 및 (b) 하기 화학식 I의 에포틸론 유도체 및 임의로는 하나 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하고, 활성 성분 (a) 및 (b)가 각 경우에 유리 형태로, 또는 제약상 허용되는 염의 형태로 존재하는 동시, 개별적 또는 순차적 사용을 위한 조합물.

<화학식 I>



상기 식 중, A는 O 또는 NR_N 를 나타내는데,

여기서, R_N 은 수소 또는 저급 알킬이고, R은 수소 또는 저급 알킬이고, Z는 O 또는 결합이다.

청구항 2.
제1항에 있어서, (a) 카르보플라틴 또는 옥살리플라틴 및 (b) A가 O 또는 NR_N 를 나타내는 화학식 I의 에포틸론 유도체 (여기서, R_N 은 수소 또는 저급 알킬이고, R은 수소 또는 저급 알킬이고, Z는 O 또는 결합임) 및 임의로는 하나 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하고, 활성 성분 (a) 및 (b)가 각 경우에 유리 형태 로, 또는 제약상 허용되는 염의 형태로 존재하는 동시, 개별적 또는 순차적 사용을 위한 조합물.

청구항 3.
제1항에 있어서, 에트리돈산, 클로드론산, 틸루드론산, 파미드론산, 알렌드론산, 이반드론산, 리세드론산 및 졸레드론산에서 선택된 비스포스포네이트를 사용하는 조합물.

청구항 4.
제3항에 있어서, 비스포스포네이트가 졸레드론산인 조합물.

청구항 5.
제1항에 있어서, 맥관억제 화합물을 포함하는 조합물.

청구항 6.
제5항에 있어서, 맥관억제 화합물이 PTK787인 조합물.

청구항 7.
제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, A가 O를 나타내고 R이 저급 알킬 또는 수소이고 Z가 O 또는 결합인 화학식 I의 에포틸론 유도체를 포함하는 조합물.

청구항 8.
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 조합 제제 또는 제약 조성물인 조합물.

청구항 9.
화합물이 또한 제약상 허용되는 이들의 염 형태로 존재할 수 있는 제1항 내 지 제8항 중 어느 한 항에 따른 조합물을 증식성 질환에 대해 공동 치료상 유효량으로 증식성 질환을 앓는 온혈 동물에 투여하는 것을 포함하는, 상기 동물의 치료 방법.

청구항 10.
제9항에 있어서, 증식성 질환이 골 전이되는 호르몬 무반응성 전립선암인, 비스포스포네이트를 사용하는 치료 방법.

청구항 11.
제9항에 있어서, 증식성 질환이 난소암, 폐암, 두부 또는 경부암, 자궁경부암, 전립선암 또는 결장암인, 카르보플라틴 또는 옥살리플라틴을 사용하는 치료 방법.

청구항 12.
제9항에 있어서, 증식성 질환이 난소암, 폐암, 두부 또는 경부암, 자궁경부암, 전립선암 또는 결장암인, PTK787을 사용하는 치료 방법.

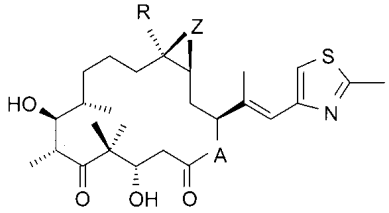
청구항 13.
제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 제약 조합물 및 하나 이상의 제약상 허용되는 담체를 증식성 질환에 대해 공동 치료상 유효량으로 포함하는 제약 조성물.

청구항 14.
증식성 질환의 진행 지연 또는 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 조합물.

청구항 15.
증식성 질환의 진행 지연 또는 치료용 의약 제조를 위한, 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 조합물의 용도.

청구항 16.
증식성 질환의 진행 지연 또는 치료용 의약 제조를 위한, 하기 화학식 I의 에포틸론 유도체와 조합된 비스포스포네이트의 용도.

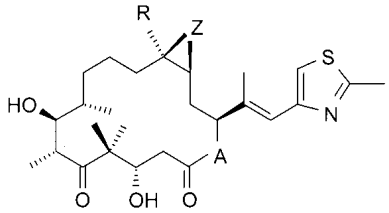
<화학식 I>



상기 식 중, A는 O 또는 NR $_N$ 이고, 여기서 R $_N$ 은 수소 또는 저급 알킬이고, R은 수소 또는 저급 알킬이고, Z는 O 또는 결합이다.

청구항 17.
증식성 질환의 진행 지연 또는 치료용 의약 제조를 위한, 하기 화학식 I의 에포틸론 유도체와 조합된 시스플라틴, 카르보플라틴 또는 옥살리플라틴의 용도.

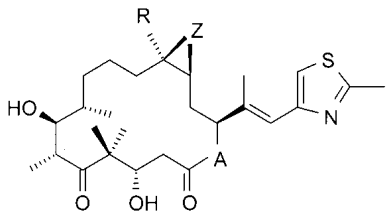
<화학식 I>



상기 식 중, A는 O 또는 NR $_N$ 이고, 여기서 R $_N$ 은 수소 또는 저급 알킬이고, R은 수소 또는 저급 알킬이고, Z는 O 또는 결합이다.

청구항 18.
비조절성 혈관형성 관련 질환의 진행 지연 또는 치료용 의약 제조를 위한, 하기 화학식 I의 에포틸론 유도체와 조합된 맥관억제 화합물의 용도.

<화학식 I>

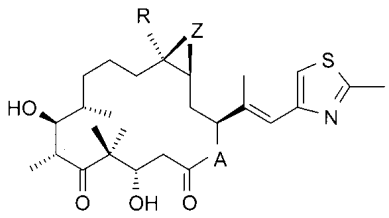


상기 식 중, A는 O 또는 NR $_N$ 이고, 여기서 R $_N$ 은 수소 또는 저급 알킬이고, R은 수소 또는 저급 알킬이고, Z는 O 또는 결합이다.

청구항 19.
제18항에 있어서, 맥관억제 화합물이 PTK787인 용도.

청구항 20.
증식성 질환의 진행 지연 또는 치료에서, 동시, 개별적 또는 순차적 사용을 위한 지침과 함께 (a) 비스포스포네이트, 백금 화합물 또는 맥관억제 화합물 및 (b) 하기 화학식 I 에포틸론 유도체를 포함하는 시판 포장물.

<화학식 I>



상기 식 중, A는 O 또는 NR_N 이고, 여기서 R_N 은 수소 또는 저급 알킬이고, R은 수소 또는 저급 알킬이고, Z는 O 또는 결합이다.