

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4942297号
(P4942297)

(45) 発行日 平成24年5月30日(2012.5.30)

(24) 登録日 平成24年3月9日(2012.3.9)

(51) Int.Cl.

F 1

A 61 K 31/506	(2006.01)	A 61 K 31/506
A 61 P 9/04	(2006.01)	A 61 P 9/04
A 61 P 9/10	(2006.01)	A 61 P 9/10
A 61 P 9/12	(2006.01)	A 61 P 9/12
A 61 P 11/00	(2006.01)	A 61 P 11/00

請求項の数 9 (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-546290 (P2004-546290)
(86) (22) 出願日	平成15年10月20日(2003.10.20)
(65) 公表番号	特表2006-505582 (P2006-505582A)
(43) 公表日	平成18年2月16日(2006.2.16)
(86) 國際出願番号	PCT/IB2003/004671
(87) 國際公開番号	W02004/037261
(87) 國際公開日	平成16年5月6日(2004.5.6)
審査請求日	平成18年10月18日(2006.10.18)
(31) 優先権主張番号	60/421,318
(32) 優先日	平成14年10月25日(2002.10.25)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	591069318 ジ アドミニストレイターズ オブ ザ チューレン エデュケイショナル ファン ド アメリカ合衆国 ルイジアナ州 7011 2, ニューオリンズ, チューレン アヴェ ニュー 1430
(74) 代理人	100092783 弁理士 小林 浩
(74) 代理人	100120134 弁理士 大森 規雄
(74) 代理人	100104282 弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

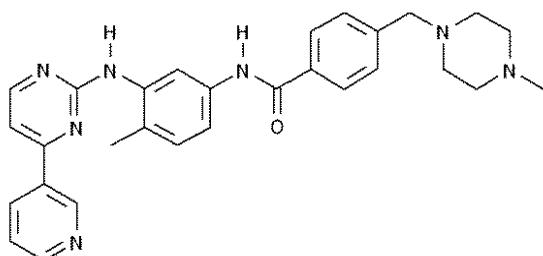
(54) 【発明の名称】肺高血圧症の処置を目的としたN - {5 - [4 - (4 - メチルピペラジノメチル) - ベンゾイルアミド] - 2 - メチルフェニル} - 4 - (3 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - アミンの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



10

で示されるN - {5 - [4 - (4 - メチル - ピペラジノ - メチル) - ベンゾイルアミド] - 2 - メチルフェニル} - 4 - (3 - ピリジル) - 2 - ピリミジン - アミンまたはその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含む、肺高血圧症処置剤。

【請求項 2】

肺高血圧症が、原発性肺高血圧症または続発性肺高血圧症から選択される、請求項 1 に記載の肺高血圧症処置剤。

【請求項 3】

成人に対する日用量が式 I の化合物 100 ~ 1000 mg である、請求項 1 に記載の肺

20

高血圧症処置剤。

【請求項 4】

日用量を3ヶ月以上投与するためのものである、請求項3に記載の肺高血圧症処置。

【請求項 5】

肺高血圧症が、肺線維症によるものでなく、肺線維症に合併したものでない、請求項1～4のいずれか1項に記載の肺高血圧症処置剤。

【請求項 6】

式IのN-[5-[4-(4-メチル-ピペラジノ-メチル)-ベンゾイルアミド]-2-メチルフェニル]-4-(3-ピリジル)-2-ピリミジン-アミンが、薬学的に許容可能な酸付加塩の形態である、請求項1～4のいずれか1項に記載の肺高血圧症処置剤。

10

【請求項 7】

式IのN-[5-[4-(4-メチル-ピペラジノ-メチル)-ベンゾイルアミド]-2-メチルフェニル]-4-(3-ピリジル)-2-ピリミジン-アミンが、モノメタンスルホン酸塩の形態である、請求項6に記載の肺高血圧症処置剤。

【請求項 8】

(a) 請求項1で定義した式Iの化合物であるN-[5-(4-メチル-ピペラジノ-メチル)-ベンゾイルアミド]-2-メチルフェニル]-4-(3-ピリジル)-2-ピリミジン-アミン、および(b)カルシウムチャネル・アンタゴニスト、抗凝固剤、エンドセリン受容体ブロッカー、アンギオテンシン変換酵素インヒビター、利尿剤、ならびにホスホジエステラーゼ・インヒビターを包含する群から選択される少なくとも1つの化合物を含む、肺高血圧症処置用組み合わせ剤。

20

【請求項 9】

(b)が、ニフェジピン、ジルチアゼム、エナラブリル・プロスタサイクリン、アデノシン、吸入用一酸化窒素、ワーファリン、ジゴキシン、ボセンタン、およびノルエピネフリンを包含する群から選択される少なくとも1つの化合物である、請求項8に記載の肺高血圧症処置用組み合わせ剤。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

30

本発明は、肺高血圧症の処置にて用いるための医薬組成物を製造することを目的とした、4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-(4-ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]-ベンズアミド(後記:「化合物I」)またはその薬学的に許容可能な塩の使用、肺高血圧症の処置における化合物Iまたはその薬学的に許容可能な塩の使用、そして肺高血圧症に罹患したヒトを含む温血動物を処置する方法であり、有効投与量の化合物Iまたはその薬学的に許容可能な塩をそのような処置を必要とする上記動物に対し投与することを含む方法に関する。

【0002】

肺高血圧症は、一般に、25mmHgを超える肺動脈収縮血圧として定義されており、事実上特発的(原発性肺高血圧症)であるか、または多くの異なる障害の症状(続発性肺高血圧症)であり、そして多くの様々な病因を有し得る。しかしながら、誘発因子に関わらず、前記疾患経路および特性は類似している。肺高血圧症の患者は一般に、呼吸困難、前胸部不快症状および狭心症を示す。検診にて、チアノーゼ、浮腫、頸動脈怒張、ならびに右心室不全、右側S3ギャロップおよびラウドSP2(loud SP2)を、多くの場合に示す。

40

【0003】

肺高血圧症は、多くの場合、右心不全を招く血管抵抗性を徐々に増加させる進行性疾患であり、そして致命的であり得る。肺高血圧症の患者に由来する組織試料の組織学的試験は、内膜肥厚、ならびにとりわけそれらの血管が100μm未満の直径のもので平滑筋細胞肥大を示す。内皮細胞は、疾患過程で中心的役割を果たす。このことは、疾患に正と負

50

の両方の影響を及ぼすことが知られている多くの体液性因子がどちらも、これらの細胞により合成されるか、またはそれらに作用することから、驚くべきことではない。内皮細胞の損傷は、多くの場合疾患を開始させる。肺高血圧症を増強する体液性因子は、一般に、血管収縮薬、例えば、エンドセリン-1 (E T - 1) (血管内径の減少により肺抵抗を部分的に増加させる) であり、一方、疾患をアンタゴナイズする因子は、一般に、血管拡張薬、例えば、一酸化窒素 (N O) (動脈圧を減少する) である。

【 0 0 0 4 】

原発性肺高血圧症 (P P H) は、原因不明の珍しい疾患である。その臨床経過は、一般に、容赦なく死に向かって進行する一つである。結合組織疾患は、時折、続発性肺高血圧症 (P H) を伴う。 P P H と同様、続発性 P H は、また、生活の質に重大な影響を及ぼしえ、結合組織疾患の患者の死を早める。アデノシン、ニトロプロシド、プロスタグランジン I₂ 、カルシウムチャネルブロッカー、および吸入用一酸化窒素を含む多くの血管拡張薬が、心臓カテーテル検査中にその急性血行力学作用について、そして長期療法の検討の根拠を形成するために試験される。しかしながら、その肺血管拡張薬治療の有効性は、肺血管に選択的に血管拡張作用する強力な肺血管拡張薬を欠くため、ならびに固定化された肺血管「リモデリング」のために制限されている。

10

【 0 0 0 5 】

膠原血管病、例えば強皮症に関連する原発性肺高血圧症および肺高血圧症は、処置が難しいことがよく知られている。長期的抗凝固療法、カルシウムチャネルブロッカー法、静脈内注射法、およびプロスタサイクリンまたはその誘導体の吸入法は、すべて有効であるがその効果は非常に限定されている。

20

【 0 0 0 6 】

原発性肺高血圧症は、肺動脈圧および肺血管抵抗の増大により特徴付けられる珍しい疾患である。その罹患率は、およそ 1 0 0 万人につき 2 人であると推測されている。男性に比べ女性に多く (1.7 : 1) 、年齢範囲は幼児期～ 6 0 歳以上までであるが、患者のほとんどが通常 2 0 代および 3 0 代に発症する。原発性肺高血圧症は、主症状が呼吸困難であるためそれ以外には健康な人に知らない間に発症し得、前記疾患は、典型的に、その経過の後期に診断される。その時までには、重度の肺高血圧症の臨床所見および検査所見が、たいてい示される。原発性肺高血圧症の組織病理学は、この疾患に特徴的ではなく、様々な原因により生じる肺高血圧症にて観察される肺動脈症を示す。内皮細胞、平滑筋細胞、および細胞外マトリクスにおける広範な一連の血管異常が存在する。これらの異常に關する不均一性が、しばしば患者と患者、および患者内で見られる。示されている最も一般的な特徴は、例えば、中膜肥大および叢状病変である。多くの患者にて、様々な程度のこれらの異常を発見することができる。

30

【 0 0 0 7 】

原発性肺高血圧症のまれな変異形態がまた、存在する。

肺静脈閉塞性疾患は珍しく、そして病理学的疾患単位が異なり、原発性肺高血圧症の患者の 1 0 % 未満で発見される。これらの患者は、左心室不全によく似た起座呼吸を発展し得る。

40

【 0 0 0 8 】

肺毛細血管腫瘍もまた、原発性肺高血圧症の非常に珍しい形態である。これらの患者は、多くの場合、臨床的特徴として喀血する。

続発性肺高血圧症は、弾性線維の異常と共に動脈壁の「モデリング」ならびに血管の硬直をまねき、かつ血管拡張薬に対する反応性を減少する中膜肥大を示し得る。時間とともに、すなわち数ヶ月で逆転する可能性はあるが、構造的リモデリングに起因する肺高血圧症は、薬理学的操作による逆転に対して、迅速に、すなわち数分～数日では反応しないため、一般に「固定化」したと示される。

【 0 0 0 9 】

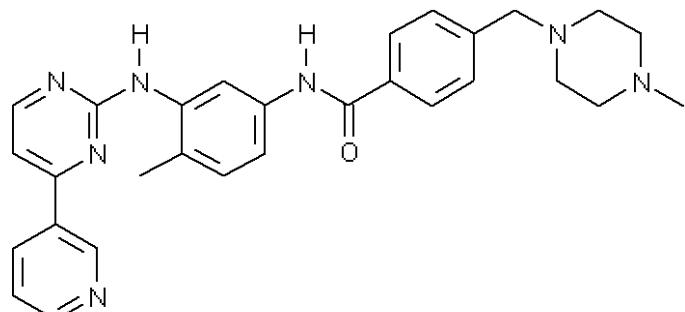
本発明は、肺高血圧症、とりわけ原発性肺高血圧症および続発性肺高血圧症の処置における代替療法の必要性に応えるものである。

50

本発明により、驚くべきことに、肺高血圧症が、化合物Iまたはその薬学的に許容可能な塩により成功裏に処置され得ることが明確に示された。

【0010】

本発明は、肺高血圧症の処置のための薬剤の製造を目的とした、式I
【化1】



10

(I)

で示される4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-(4-ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]-ベンズアミド、またはその薬学的に許容可能な塩の使用に関する。

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-(4-ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]-ベンズアミドまたはその薬学的に許容可能な塩あるいはその-結晶型は、本明細書に化合物Iとして記載されている(「イマチニブ(Imatinib)」[国際一般名]としても周知)。

20

【0011】

化合物Iの製造およびその使用、とりわけ抗腫瘍薬としての使用は、参照により本明細書に包含される欧洲特許出願EP-A-0564409(1993年10月6日刊行)の実施例21、および多くの他の国における対応出願および特許、例えば、米国特許第5521184および日本特許第2706682に記載がある。

【0012】

化合物Iの薬学的に許容可能な塩は、例えば無機酸のような、例えば塩酸、硫酸またはリン酸との、あるいは適した有機カルボン酸または有機スルホン酸、例えば脂肪族モノ-またはジ-カルボン酸、例えばトリフルオロ酢酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、ヒドロキシマレイン酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸またはシュウ酸、あるいはアミノ酸、例えばアルギニンまたはリシン、芳香族性カルボン酸、例えば安息香酸、2-フェノキシ-安息香酸、2-アセトキシ-安息香酸、サリチル酸、4-アミノサリチル酸、芳香族性脂肪族カルボン酸、例えばマンデル酸または桂皮酸、ヘテロ芳香族性カルボン酸、例えばニコチン酸またはイソニコチン酸、脂肪族スルホン酸、例えばメタンスルホン酸、エタンスルホン酸あるいは2-ヒドロキシエタンスルホン酸、または芳香族性スルホン酸、例えばベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸あるいはナフタレン-2-スルホン酸との薬学的に許容可能な酸付加塩である。

30

【0013】

化合物Iのモノメタンスルホン酸付加塩(「化合物Iメシラート」または「イマチニブ・メシラート」あるいは「化合物Iモノメタンスルホン酸塩」と後記)およびその好適な結晶型、例えば-結晶型は、1999年1月28日に公開されたPCT特許出願WO99/03854に記載されている。

40

【0014】

有効量の化合物Iまたはその薬学的に許容可能な塩を含む、可能性のある医薬調製物もまた、参照により本明細書に引用されるWO99/03854に記載されている。

【0015】

本発明は、特に、肺高血圧症、とりわけ原発性肺高血圧症および続発性肺高血圧症を処置するための薬剤の製造を目的とした化合物Iまたはその薬学的に許容可能な塩の使用に

50

関する。本発明は、肺線維症によるものでなく、肺線維症に合併したものでない肺高血圧症を処置するための薬剤の製造を目的とした、化合物Iまたはその薬学的に許容可能な塩の使用に関する。

【0016】

本発明は、式Iで示される4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-(4-ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]-ベンズアミドを含む、肺高血圧症、とりわけ原発性肺高血圧症および続発性肺高血圧症の処置を目的とする医薬調製物に関する。

【0017】

本明細書に用いた「処置」なる用語は、治療的処置および予防的処置を意味する。

10

本明細書に用いた「治療的」なる用語は、肺高血圧症の進行している症状の処置にて効果があることを意味する。

「予防的」なる用語は、肺高血圧症の兆候または再発を予防することを意味する。

【0018】

種、年齢、個々の状態、投与方法、および当該臨床症状に依存して、有効投与量、例えば、日用量約100～1000mgの化合物I、好ましくは200～600mgの化合物I、とりわけ400mgの化合物Iが、体重約70kgの温血動物に対して投与される。初期の肺高血圧症の成人の患者について、一日あたり400mgの化合物I遊離塩基に相当する開始投与量が、推奨されうる。一日あたり400mgの化合物I遊離塩基に相当する投与量による治療に対する応答の評価後不十分な応答の患者について、投与量の増加は、安全性を熟考され得、そして患者は、処置の恩恵をうけ、限定する毒性が生じない限り、処置されてもよい。

20

【0019】

本発明はまた、肺高血圧症に罹患しているヒトに対する投与方法であり、ヒトに対する薬学的に有効量の化合物Iまたはその薬学的に許容可能な塩の投与方法に関する。好ましくは、化合物Iまたはその薬学的に許容可能な塩は、3か月以上にわたり一日一度投与される。本発明は、とりわけ、100～1000mg、例えば200～800mg、とりわけ400～600mg、好ましくは400mgの化合物I遊離塩基に相当する化合物Iメシラートの日用量を投与する方法に関する。

【0020】

30

本発明によれば、化合物Iは、好ましくは酸付加塩型、例えば、モノメタンスルホン酸塩、例えばモノメタンスルホン酸塩の-結晶型である。

【0021】

本発明は、(a) N-{5-[4-(4-メチル-ピペラジノ-メチル)-ベンゾイルアミド]-2-メチルフェニル}-4-(3-ピリジル)-2-ピリミジン-アミン(以後化合物Iと呼ぶ)、および(b)肺高血圧症の処置に用いられる化合物、例えばカルシウムチャネル・アンタゴニスト、例えばニフェジピン、例えば、120～240mg/日、またはジルチアゼム、例えば、540～900mg/日、プロスタサイクリン、アデノシン、吸入用一酸化窒素、抗凝固剤、例えば、ワーファリン、ジゴキシン、エンドセリン受容体ブロッカー、例えば、ボセンタン、ホスホジエステラーゼ・インヒビター、例えば、バイアグラ、ノルエピネフリン、アンギオテンシン変換酵素インヒビター、例えば、エナラブリルまたは利尿剤から選択される少なくとも1つの化合物、を含む組合せを動物に投与することを含む、肺高血圧症に罹患している温血動物、特にヒトを処置する方法；特に、肺高血圧症の処置を目的とした、同時に、別々にまたは連続使用のための、上記の(a)および(b)、および所望により少なくとも1つの薬学的に許容可能な担体を含む組合せ；上記組合せを含む医薬組成物；肺高血圧症、例えば、原発性肺高血圧症および続発性肺高血圧症の進行の遅延または処置を目的とした薬剤を製造するための上記組合せの使用；そして、上記組合せを含む市販用パッケージまたは製品に関する。

40

【0022】

化合物Iまたはその薬学的に許容可能な塩が、より効果的に肺高血圧症の予防または好

50

ましくは処置をもたらすことは、確立された試験モデルにより示され得る。化合物Iまたはその薬学的に許容可能な塩は、現在の治療法として副作用が大幅に少なくなっている。さらに、化合物Iまたはその薬学的に許容可能な塩は、肺高血圧症の異なる局面、例えば、中膜肥大に有益な効果をもたらす。

【0023】

化合物Iまたはその薬学的に許容可能な塩は、その予期されない多機能活性、および肺高血圧症の異なる局面におけるその活性により、肺高血圧症の予防または解消に予期されない高い有効性を示す。

【0024】

関連技術分野における当業者は、前記または後記で示した治療的な兆候および有益な効果（すなわち、本明細書に記載の優れた治療的範囲、および他の利点）を証明するため、関連する試験モデルを選択することが十分に可能である。その薬理学的活性は、例えば、*in vitro*および*in vivo*試験法により実証されるか、または実質的に後記に示した臨床研究により実証される。以下の実施例は、上述の本発明を例示するものである。しかしながら、いかなる場合においても本発明の範囲を限定するものではない。

10

【0025】

実施例1：

本研究は、P D G F受容体選択的チロシンキナーゼ インヒビター、例えば化合物I、化合物Iメシラートを用いた低酸素誘導性肺高血圧症の発展におけるP D G F受容体シグナル伝達遮断の効果を調査することを目的とする。

20

【0026】

Ortiz L A、Champion H C、Lasky J Aおよび共同研究者らの(Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2002年6月; 282(6) : L1209 - 21)に記載のような方法が、本明細書に記載の治療的使用および有益な効果を証明するために行われ得る。

30

【0027】

肺動脈圧(P A P)は、シングルルーメン・カテーテルの使用により麻酔したマウスにて測定され得る(Nu-Med、Hopkinton、N Y)。前記カテーテル(長さ145 mm、OD 0.25 mm)は、右の心臓、主肺動脈、および左または右の肺動脈の通過を容易にするために特別に曲がったチップを有している。肺カテーテルの配置後直ちに(平均30分)、主な肺動脈における血圧を、血圧変換器で測定し(Schneidner/Namica、Glenns Falls、N Y)、そして平均P A Pを電子的に誘導し、連続的に記録する。肺動脈楔入圧の決定に関して、前記カテーテルを、左または右の肺動脈に近づけ、そして血圧波形の連続測定を行う。

30

【0028】

肺形態および右心室肥大の評価は、以下に記載のように行われ得る。心臓を、0.9%NaClで灌流し、残った血液を除去し、そして右肺を30 cmH₂Oの一定圧力にて10%中性ホルマリン(Sigma、St. Louis、MO)の気管内注入法により*in situ*で2時間固定し、そして24時間定着剤中に保存した。その後、肺組織を、矢状に断面化し、そしてパラフィンに包埋した。断片(4 μm厚)を作製し、そしてプラスに帯電したスライド(Fisher Scientific、Pittsburgh、PA)上にマウントした。スライドを、光学顕微鏡検査のためにヘマトキシリソ-エオジンで染色した。死後直ちに、心臓を摘出し、右心室肥大を評価した。心房を、心房-心室弁面に至るまで摘出した。その後、前記右心室(R V)自由壁を、左心室(L V)および中隔がないように解剖した。前記R VおよびL Vと中隔を、重さを量り、そして、L Vに対するR V + 中隔の比を測定した。

40

【0029】

10匹のSprague-Dawleyラットを、低圧-低酸素(HH)条件下にさらし、そして10匹の周囲空気(AA)の動物を対照として用いた。両方の条件下におけるラットを無作為化し、3週間にわたり化合物I(50 mg/kg)か、またはプラセボを

50

1日に1度腹腔内投与した。右心カテーテル法を用いて、平均肺動脈圧(mPAP)を評価した。その後、前記ラットをそれらの中膜肥大比(%:肺動脈の壁圧)、および右心室肥大(右心室/左心室+中隔の重量比; RV/LV+S)の評価のために殺した。

【表1】

結果 :	HH/CPDI	HH/プラセボ	AA/CPDI	AA/プラセボ
mPAP(mmHg)	19.50 ± 1.32	31.75 ± 1.79	16.20 ± 1.93	15.40 ± 0.51
% 壁圧	14.77 ± 0.73	21.20 ± 1.24	10.32 ± 0.33	9.57 ± 0.41
RV/LV+S(%)	35.85 ± 1.29	47.44 ± 3.08	24.60 ± 1.08	26.58 ± 1.67

10

【0030】

結論：化合物I(CPD I)による処置は、ラットにおける低酸素誘導性肺高血圧症を80%まで減少し($p = 0.002$)、RV肥大を46%まで減少し($p = 0.006$)、そして%壁圧の比を59%まで低下した($p = 0.001$)。

【0031】

20

これらをもとに、これらの結果は、化合物I、例えば化合物Iメシラートが、肺高血圧症の処置を目的とした予期されない可能性を有することを示す。

【0032】

実施例2: 4-[(4-メチル-1-ピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-[[4-(3-ピリジニル)-2-ピリミジニル] アミノ] フェニル] ベンズアミドモノメタンスルホン酸塩、またはその - 結晶型のカプセル剤

活性物質として100mgの化合物I(遊離塩基)に対応する119.5mgの標記化合物(=化合物Iメシラート)を含むカプセルを、以下の組成物にて調製した：

化合物Iメシラート	119.5 mg
セルロースMK GR	92 mg
クロススポビドン XL	15 mg
アエロジル 200	2 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.5 mg
<hr/>	
	230 mg

30

カプセルを、前記成分を混合し、そして硬ゼラチンカプセル(1号サイズ)中に混合物を充填して調製した。

【0033】

実施例3: 4-[(4-メチル-1-ピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-[[4-(3-ピリジニル)-2-ピリミジニル] アミノ] フェニル] ベンズアミドモノメタンスルホン酸塩、 - 結晶型のカプセル剤

40

活性物質として100mgの化合物I(遊離塩基)に相当する119.5mgのSALT-Iを含むカプセルを、以下の組成物にて調製した：

活性物質	119.5 mg
アビセル	200 mg
PVP XL	15 mg
アエロジル	2 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.5 mg
<hr/>	
	338.0 mg

50

カプセルを、前記成分を混合し、そして硬ゼラチンカプセル（1号サイズ）中に混合物を充填して調製した。

これらの実施例は、本発明を例示しており、いかなる場合もその範囲を限定するものではない。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
C 0 7 D 401/04 (2006.01) C 0 7 D 401/04

(72)発明者 ジョゼフ・アレキサンダー・ラスキー
アメリカ合衆国 7 0 1 3 0 ルイジアナ州ニューオリンズ、フィリップ・ストリート 1 1 2 7 番

審査官 井上 明子

(56)参考文献 特表2 0 0 5 - 5 2 7 5 2 3 (JP, A)

Ab1 Protein-Tyrosine Kinase Inhibitor ST1571 Inhibits In Vitro Signal Transduction Mediated by c-Kit and Platelet-Derived Growth Factor Receptors, J Pharmacol Exp Ther, 2000年, Vol.295, No.1, 139-145

片寄大ら, 呼吸, 1998年, 第17巻, 第5号, 第595頁-第601頁

VOELKEL, N. F. et al., The European Respiratory Journal, 1995年, Vol.8, No.12, p. 2129-2138

木村弘ら, 分子呼吸器病, 2000年, 第4巻, 第2号, 第26(130)頁~第35(139)頁

Humbert, M. et. al., Platelet-derived growth factor expression in primary pulmonary hypertension: comparison of HIV seropositive and HIV seronegative patients, Eur Respir J, 1998年, Vol.11, No.3, 554-559

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/506
C07D 401/04
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)