

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-536853
(P2008-536853A)

(43) 公表日 平成20年9月11日(2008.9.11)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 45/06 (2006.01)	A 61 K 45/06	4 C 06 3
A61K 31/506 (2006.01)	A 61 K 31/506	4 C 08 4
A61K 31/5513 (2006.01)	A 61 K 31/5513	4 C 08 6
A61P 35/00 (2006.01)	A 61 P 35/00	
A61P 35/02 (2006.01)	A 61 P 35/02	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-506668 (P2008-506668)	(71) 出願人	391015708 ブリストルマイヤーズ スクイブ カン パニー
(86) (22) 出願日	平成18年4月13日 (2006.4.13)	(74) 代理人	100068526 弁理士 田村 恒生
(85) 翻訳文提出日	平成19年12月17日 (2007.12.17)	(74) 代理人	100100158 弁理士 鮫島 瞳
(86) 國際出願番号	PCT/US2006/013773	(74) 代理人	100126778 弁理士 品川 永敏
(87) 國際公開番号	W02006/113304		
(87) 國際公開日	平成18年10月26日 (2006.10.26)		
(31) 優先権主張番号	60/670,744		
(32) 優先日	平成17年4月13日 (2005.4.13)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	60/748,433		
(32) 優先日	平成17年12月8日 (2005.12.8)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	11/402,502		
(32) 優先日	平成18年4月12日 (2006.4.12)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 癌治療のための、組み合わせ、方法および組成物

(57) 【要約】

本発明は、‘N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-[[6-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]-2-メチル-4-ピリミジニル]アミノ]-5-チアゾールカルボキサミドなどのBCR-ABL阻害剤、および/または他のBCR/ABL阻害剤、および(R)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-3-(フェニルメチル)-4-(2-チエニルスルホニル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-7-カルボニトリル塩酸塩などの、幹細胞選択的細胞毒性薬剤、およびまたは他の幹細胞細胞毒性薬剤の組み合わせ、該組み合わせの医薬組成物、および腫瘍学的疾患の治療において該医薬組成物を使用する方法に関する。’

【特許請求の範囲】

【請求項1】

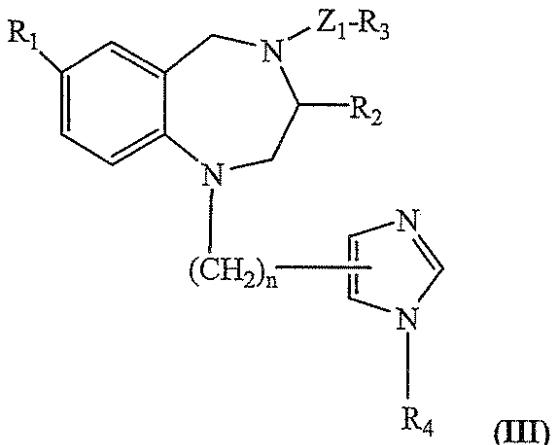
治療的有効量の

- (a)幹細胞選択的細胞毒性薬剤、またはその医薬的に許容される塩、および
 (b)少なくとも1つのBCR/ABL阻害剤、またはその医薬的に許容される塩
 を、それを必要とする対象に、組みあわせて投与することを特徴とする、癌の治療方法。

【請求項2】

該幹細胞選択的細胞毒性薬剤が、式(III)：

【化1】



〔式中、

R₁は、Cl、Br、CN、任意に置換されたフェニル、または任意に置換された2-、3-または4-ピリジル；

R₂は、任意に置換された低級アルキルまたは任意に置換されたアラルキル；

R₃およびR₅は、それぞれ独立して、任意に置換された低級アルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロシクロ；

R₄は、水素または低級アルキル；

Z₁は、CO、SO₂、CO₂またはSO₂N(R₅)⁻； および

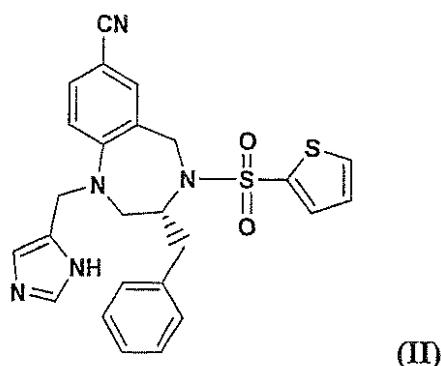
nは、1または2である〕

で示される化合物またはその医薬的に許容される塩である、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

式(III)の化合物が、式(II)：

【化2】



の化合物、またはその医薬的に許容される塩から選ばれる、請求項2に記載の癌の治療方法。

【請求項4】

該BCR/ABL阻害剤が、式(Ⅰ)：

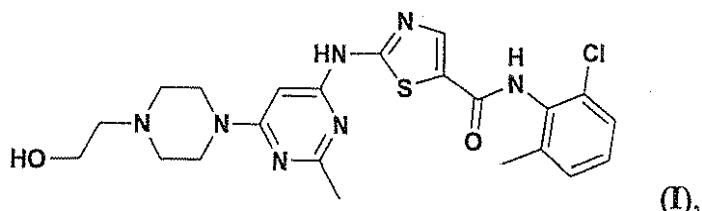
10

20

30

40

【化3】



の化合物、イマチニブ、AMN-107、SKI 606、AZD0530、およびAP23464、またはその医薬的に許容される塩または水和物から選ばれる、請求項2に記載の癌の治療方法。

【請求項5】

該癌が、慢性骨髄性白血病(CML)およびフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(ALL)から選ばれる、請求項1に記載の癌の治療方法。

【請求項6】

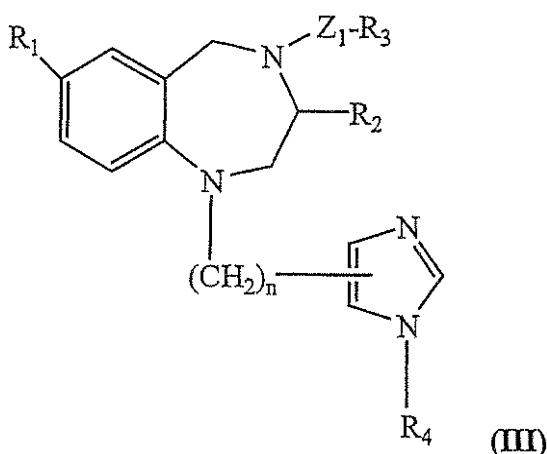
治療的有効量の

- (a)幹細胞選択的細胞毒性薬剤、またはその医薬的に許容される塩、および
- (b)少なくとも1つのBCR/ABL阻害剤、またはその医薬的に許容される塩の、組み合わせ。

【請求項7】

該幹細胞選択的細胞毒性薬剤が、式(III)：

【化4】



[式中、

R_1 は、Cl、Br、CN、任意に置換されたフェニル、または任意に置換された2-、3-または4-ピリジル；

R_2 は、任意に置換された低級アルキルまたは任意に置換されたアラルキル；

R_3 および R_5 は、それぞれ独立して、任意に置換された低級アルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロシクロ；

R_4 は、水素または低級アルキル；

Z_1 は、CO、 SO_2 、 CO_2 または $SO_2N(R_5)^{-}$ ； および

n は、1または2である]

で示される化合物、またはその医薬的に許容される塩である、請求項6に記載の組み合わせ。

【請求項8】

式(III)の化合物が、式(II)：

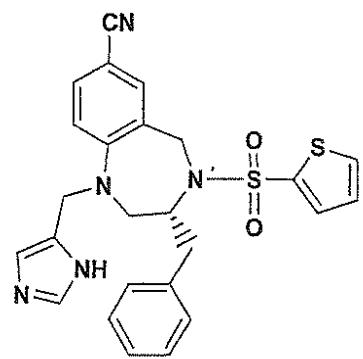
10

20

30

40

【化5】



(II)

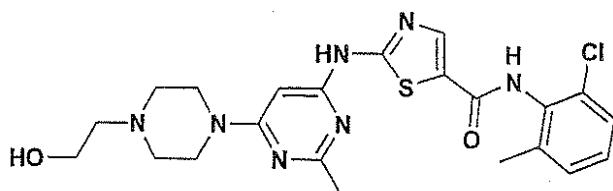
10

の化合物、またはその医薬的に許容される塩から選ばれる、請求項7に記載の組み合わせ。

【請求項9】

該BCR/ABL阻害剤が、式(I)：

【化6】



(I),

20

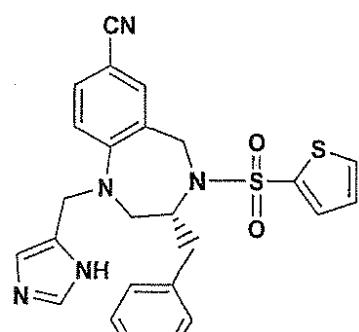
の化合物、イマチニブ、AMN-107、SKI-606、AZD0530、およびAP23464、またはその医薬的に許容される塩または水和物から選ばれる、請求項2に記載の組み合わせ。

【請求項10】

治療的有効量の：

(a)式(II)：

【化7】



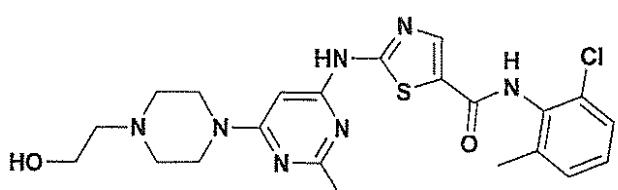
(II)

30

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、および

(b)式(I)：

【化8】



(I)

40

の化合物、またはその医薬的に許容される塩または水和物を、それを必要とする対象に、組みあわせて投与すること特徴とする、癌の治療方法。

【請求項11】

50

医薬的に許容される賦形剤または希釈剤、およびの請求項6-9の組み合わせにおける各化合物の少なくとも1つを含む、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、米国仮出願、2005年12月8日提出の第60/748,433号および2005年4月13日提出の第60/670,744号のタイトル35 § 119(e)に基づく優先権を主張し、その全ての開示内容をここに引用する。

【0002】

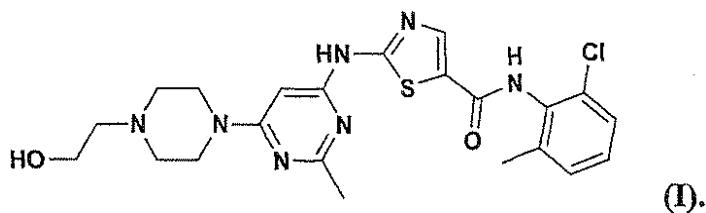
本発明は、癌治療のための組み合わせ、医薬組成物、および腫瘍学的および免疫学的疾患の治療において該医薬組成物を使用する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

式(I)の化合物、‘N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-[[6-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]-2-メチル-4-ピリミジニル]アミノ]-5-チアゾールカルボキサミドは、タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、Srcキナーゼ阻害剤であり、免疫学的および腫瘍学的疾患の治療に有用である。式(I)の化合物はまた、ダサチニブまたはBMS-354825として知られている。式(I)の化合物はまた、BCR/ABLの阻害剤、および/またはABL阻害剤である。Srcおよび/またはBCR/ABLを阻害する化合物は、CMLおよびALLのような癌の治療に有用である。

【化1】



【0004】

式(I)の化合物およびその調製は、先の2003年7月22日発行のU.S.特許第6,596,746号に記載され、その全ての開示内容をここに引用する。該化合物は、理想的には、2005年2月4日提出のU.S.特許出願番号第11/051,208号に記載されるような、結晶性一水和物フォームであり、その全ての開示内容をここに引用する。また、式(I)の化合物は、ニート化合物として、または溶媒和物として、他の結晶形で存在しうる。

【0005】

式(II)の化合物、(R)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-3-(フェニルメチル)-4-(2-チエニルスルホニル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-7-カルボニトリル塩酸塩は、抗癌剤である。式(II)の化合物はまた、BMS-214662として知られる。式(II)の化合物は、非増殖性癌細胞を選択的に殺すと知られる、細胞毒性薬剤である。式(II)の化合物はさらに、幹細胞を殺すのに有用でありうる。

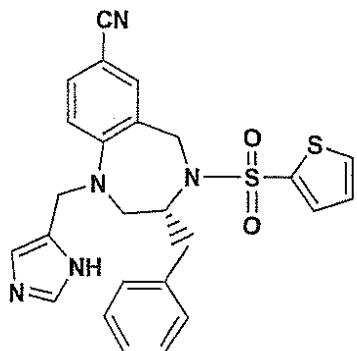
10

20

30

40

【化2】



10

【0006】

式(II)の化合物、その調製、およびその使用は、US特許第6,012,029号に記載され、その全ての開示内容をここに引用する。式(II)の化合物の使用はまた、2004年2月19日公開のWO2004/015130に記載され、その全ての開示内容をここに引用する。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題と課題を解決するための手段】

【0007】

本発明の概要

従って、本発明の態様は、静止細胞選択的細胞毒性薬剤である式(II)の化合物と、BCR/ABL阻害剤を併用する、組み合わせを対象とする。

20

【0008】

さらに、本発明の態様は、幹細胞選択的細胞毒性薬剤と、BCR/ABL阻害剤を併用することを含む、組み合わせを対象とする。

【0009】

さらに、本発明の態様は、癌治療の医薬の調製のための、幹細胞選択的細胞毒性薬剤とBCR/ABL阻害剤との併用を含む、組み合わせの使用を対象とする。

30

【0010】

本発明の態様は、医薬的に許容される担体の配合物と、治療的有効量の、式(II)または式(III)の化合物およびBCR/ABL阻害剤の組み合わせからなる配合物との、組み合わせからなる、医薬組成物を対象とする。

【0011】

本発明は、他の特定の形態においても、その思想や本質的特性の範囲を離れることなく、具現化されうる。本発明はまた、本明細書に記載する本発明の選択的な態様の全ての組み合わせを含む。本発明のありとあらゆる態様を他のいずれかの態様と組み合わせて、本発明の更なる態様は説明されると理解される。また、態様のいずれかの要素を、他の態様のいずれかまたはありとあらゆる要素と組み合わせて、更なる態様を説明する。

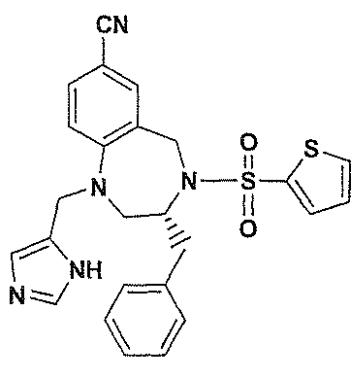
【0012】

本発明の態様の詳細な説明

1つの本発明の態様において、本発明は、式(II)の化合物

40

【化3】



(II)

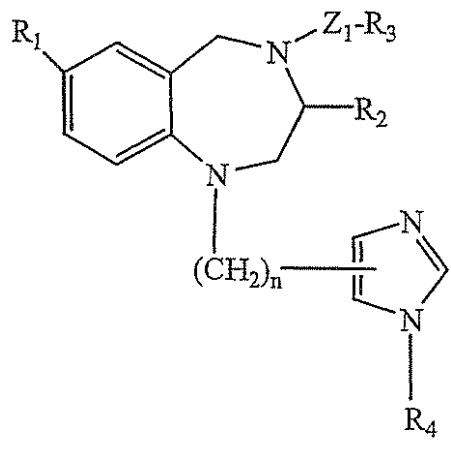
10

またはその医薬的に許容される塩、
およびBCR/ABL阻害剤またはその医薬的に許容される塩の、組み合わせを対象とする。

【0013】

また、本発明は、式(III)：

【化4】



(III)

20

〔式中、

R₁は、Cl、Br、CN、任意に置換されたフェニル、または任意に置換された2-、3-または4-ピリジル；

R₂は、任意に置換された低級アルキル、または任意に置換されたアラルキル；

R₃およびR₅は、それぞれ独立して、任意に置換された低級アルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロシクロ；

R₄は、水素または低級アルキル；

Z₁は、CO、SO₂、CO₂またはSO₂N(R₅)-； および

nは、1または2である〕

で示される化合物、またはその医薬的に許容される塩、

ならびにBCR/ABL阻害剤、またはその医薬的に許容される塩の、組み合わせを対象とする

。

【0014】

別の態様において、本発明は、該BCR/ABL阻害剤が、式(I)の化合物、イマチニブ、AMN-107、SKI 606、AZD0530、およびAP23848(ARIAD)から選ばれる、組み合わせを対象とする

。

【0015】

別の態様において、本発明は、該BCR/ABL阻害剤が式(I)の化合物である、組み合わせを対象とする。

【0016】

本発明の別の態様において、本発明は、治療的有効量の：

(a)式(II)の化合物、または式(III)の化合物； および

40

50

(b) 該BCR/ABL阻害剤群から選ばれる少なくとも1つの化合物を、それを必要とする対象に、組みあわせて投与することを特徴とする、癌の治療方法を対象とする。

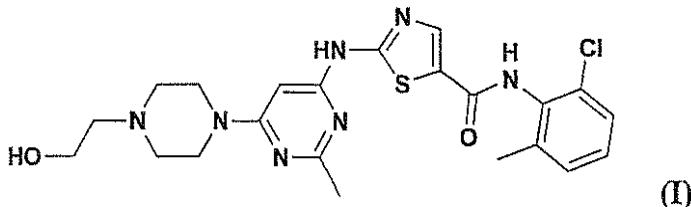
【0017】

別の態様において、本発明は、CMLおよび/またはALLの治療方法を対象とする。

【0018】

別の態様において、本発明は、該BCR/ABL阻害剤が、式(I)の化合物、

【化5】



またはその医薬的に許容される塩または水和物である、癌の治療方法を対象とする。

【0019】

別の態様において、本発明は、該BCR/ABL阻害剤が、式(I)の化合物、イマチニブ、AMN-107、SKI 606、AZD0530、およびAP23848(ARIAD)から選ばれる、癌の治療方法を対象とする。

【0020】

別の態様において、本発明は、単独または併用のいずれかで、治療的有効量の、式(II)の化合物もしくは式(III)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、およびBCR/ABL阻害剤を含む、医薬組成物を対象とする。

【0021】

別の態様において、本発明は、治療的有効量の：

(a) 式(II)の化合物もしくは式(III)の化合物、またはその医薬的に許容される塩；および、

(b) 該BCR/ABL阻害剤群から選ばれる少なくとも1つの化合物を含む、癌の治療に有用な医薬キットを対象とする。

【0022】

別の態様において、本発明は、該BCR/ABL阻害剤が、式(I)の化合物、イマチニブ、AMN-107、SKI 606、AZD0530、およびAP23848(ARIAD)から選ばれる、医薬キットを対象とする。

【0023】

別の態様において、本発明は、CMLおよび/またはALLを治療するためのキットを対象とする。

【0024】

本発明の別の態様において、該BCR/ABL阻害剤が式(I)の化合物である。

【0025】

本発明の別の態様において、本発明は、幹細胞選択的細胞毒性薬剤またはその医薬的に許容される塩、

およびBCR/ABL阻害剤またはその医薬的に許容される塩の、組み合わせを対象とする。

【0026】

本発明の別の態様において、本発明は、腫瘍性幹細胞(白血病性幹細胞)選択的細胞毒性薬剤またはその医薬的に許容される塩、

およびBCR/ABL阻害剤、またはその医薬的に許容される塩の組み合わせを対象とする。

【0027】

本発明の別の態様において、本発明は、治療的有効量の：

(a) 幹細胞選択的細胞毒性薬剤；および、

10

20

30

40

50

(b) 該BCR/ABL阻害剤群から選ばれる少なくとも1つの化合物を、それを必要とする対象に、組みあわせて投与することを特徴とする、癌の治療方法を対象とする。

【0028】

別の態様において、本発明は、単独でまたは併用してのいずれかで、治療的有効量の、幹細胞選択的細胞毒性薬剤またはその医薬的に許容される塩、およびBCR/ABL阻害剤を含む、医薬組成物を対象とする。

【0029】

別の態様において、本発明は、治療的有効量の：

- (a) 幹細胞選択的細胞毒性薬剤、またはその医薬的に許容される塩；および、
 (b) 該BCR/ABL阻害剤群から選ばれる少なくとも1つの化合物
 を含む、癌の治療に有用な医薬キットを対象とする。

10

【0030】

別の態様において、本発明は、式(II)および/または(III)の化合物とBCR/ABL阻害剤の組み合わせを対象とする。式(II)および/または(III)の化合物は、FT阻害剤および/またはRabGGTase阻害剤である。

【0031】

別の態様において、幹細胞選択的細胞毒性活性およびBCR/ABL活性は、両活性を呈する单一化合物に存在しうる。

【0032】

本発明の別の態様において、本発明は、癌の治療のための医薬の製造における、

- (a) 幹細胞選択的細胞毒性薬剤；および、
 (b) 該BCR/ABL阻害剤群から選ばれる少なくとも1つの化合物；
 の使用を対象とする。

20

【0033】

別の態様において、本発明は、治療において、同時に、別に、または逐次に、使用する併用製剤としての、

- (a) 幹細胞選択的細胞毒性薬剤；および、
 (b) 該BCR/ABL阻害剤群から選ばれる少なくとも1つの化合物；
 を含む、組み合わせを対象とする。

30

【0034】

本発明の別の態様において、本発明は、該患者がまた、該BCR/ABL阻害剤群から選ばれる少なくとも1つの化合物による治療を受けている、癌の治療のための医薬の製造における、幹細胞選択的細胞毒性薬剤の使用を対象とする。

【0035】

本発明の別の態様において、本発明は、該患者はまた、幹細胞選択的細胞毒性薬剤での治療を受けている、癌の治療のための医薬の製造における、該BCR/ABL阻害剤群から選ばれる少なくとも1つの化合物の使用を対象とする。

【0036】

本発明は、他の特定の形態においても、その思想や本質的特性の範囲を離れることなく、具現化されうる。本発明はまた、本明細書に記載する本発明の好ましい態様の全ての組み合わせを含む。本発明のありとあらゆる態様を他のいずれかの態様と組み合わせて、本発明の更なるより好ましい態様は説明されると理解される。また、態様のいずれかの要素を、他の態様のいずれかまたはありとあらゆる要素と組み合わせて、更なる態様を説明する。

40

【0037】

定義

本明細書において、“医薬的に許容される塩”とは、該開示化合物の誘導体をいい、該親化合物は、その酸性または塩基性塩となることで変更される。医薬的に許容される塩の例には、それらに限定されないが、アミンのような塩基性残基の無機または有機酸塩；カル

50

ポン酸のような酸性残基のアルカリまたは有機塩;などが含まれる。該医薬的に許容される塩には、例えば、通常の無毒性塩、または無毒性の無機または有機酸から形成される該親化合物の該第四級アンモニウム塩が含まれる。例えば、該通常の無毒性塩には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などの、無機酸由来の塩; および酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、バモン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸などの、有機酸から調製された塩が含まれる。

【0038】

本発明の医薬的に許容される塩は、通常の化学的方法により、塩基性または酸性部位を有する該親化合物から、合成されうる。概して、該塩は、これらの化合物のフリーの酸または塩基を、化学量論的量の適當な塩基または酸と、水中または有機溶媒中で、または2つの混合液中で; (概して、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルのような非水性溶媒が好ましい) 反応させて、調製されうる。適當な塩のリストは、RemingtonのPharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418に記載され、その全ての開示内容をここに引用する。

【0039】

語句“医薬的に許容される”とは、本明細書において、適切な医学的判断の範囲内において、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症は無く、妥当な利益/リスク比にて、ヒトおよび動物の組織と接触して使用するのに適した、物質、組成物、および/または投与製剤をいうために用いられる。

【0040】

該組み合わせに使用される該化合物はさらに、溶媒和、水和または多形フォームで存在しうる。該他のフォームの使用は、本発明に含まれることを意味する。

【0041】

“治療的有効量”は、本発明の化合物単独の量、または記載される該化合物の組み合わせの量、または対象の癌を治療するのに有効である他の有効成分と併用する、本発明の化合物の量を含むことを意味する。該組み合わせの各化合物の量は、該組み合わせが投与されたとき、該組み合わせの作用が、対象の癌を治療するのに有効であるように、選択される。

【0042】

本明細書において、“治療すること”または“治療”は、哺乳類、特にヒトにおける病気の状態の治療に及び、および: (a)病気の状態が哺乳類で生じるのを防ぐ(特に、該哺乳類が病気の状態になりやすい傾向にあるが、まだそれを有するとは診断されていないときに); (b)病気の状態を阻害すること、すなわち、それが進行することを抑制すること; および/または(c)病気の状態を軽減すること、すなわち、病気の状態の退行を引き起こすこと、を含む。

【0043】

“幹細胞”は、希少な静止細胞であり、自己複製および腫瘍の増殖および不均一性を維持する能力がある。1つの態様において、“幹細胞選択的細胞毒性薬剤”は、幹細胞を殺すが、増殖性細胞を殺さない薬剤である。

【0044】

本発明の他の特徴は、以下の本発明の説明のための典型的な態様の説明の中で明らかになるが、それらに制限されない。

【0045】

式(I)の化合物およびイマチニブのようなBCR/ABLキナーゼ阻害剤は、PH-陽性/依存性CM-LおよびALL白血病に対して非常に効果的であることが分かっており、多くの患者において、完全な細胞遺伝学的反応を誘導する。しかしながら、イマチニブでは、完全分子的寛解に達する患者は少ない。PCT陽性として現れる、遺残病変が、大抵の患者に見られる。こ

10

20

30

40

50

れは、BCR/ABL阻害剤の殺細胞効果に対して抵抗性を示す、静止(非増殖性)原始白血病性幹細胞の存在に起因する。非増殖性白血病細胞および原始幹細胞の、式(I)の化合物およびイマチニブのようなBCR/ABL阻害剤に対する、抵抗性の証拠は、それぞれある。

【0046】

CMLの治療における主要な関心は、疾患の全ステージでの、承認薬メシル酸イマチニブに対する抵抗性であり、最も一般的にはBCR-ABLでの変異に起因する(他のメカニズムのまた、確認されているが)。ダサチニブ(BMS-354825) (新規、経口、BCR-ABLおよびSRCキナーゼの複数標的キナーゼ阻害剤) またはAMN107 (BCR-ABLを標的とするがSRCはしない) のような、実験薬剤は、これらのメカニズムの全てまたは一部を目的に設計され、現在臨床試験中である。CMLにおける第二の関心は、イマチニブ療法の大部分の患者における、BCR-ABL-陽性細胞または‘遺残病変’の残留であり、それらは完全な細胞遺伝学的反応を伴うものを含む。骨髄研究によれば、遺残病変は、少なくも原始CD34+前駆細胞区画の一部に存在すること明らかにし、イマチニブは、これらの細胞集団に対して効果がないことを示唆する(Bhatia et al, Blood 101:4701, 2003)。さらに、いくつかのイマチニブ-抵抗性ABLキナーゼ領域変異は、CD34+/BCR-ABL+前駆細胞で検出された。それは、最終的には疾患の再発となるシナリオである。(Chu et al, Blood 105:2093, 2005)。CD34+原始CML前駆細胞の特徴は、静止である(Elrick et al, Blood 105:1862, 2005)。

10

【0047】

我々は、イマチニブのようなBCR-ABL阻害剤は、この非増殖状態のCML細胞の死滅に効果がないと、仮定した。これを、増殖K562細胞において、および養分枯渇により強制的に静止とされた細胞において、イマチニブまたはダサチニブの細胞毒性の比較により、試験した。細胞毒性を、コロニー形成により評価した。増殖K562細胞は、イマチニブ(IC50 250-500nM)およびダサチニブ(IC50 <1.00nM)により、効果的に殺された。一方、静止の培養の細胞は、はるかに抵抗性があり(イマチニブ IC50 >5000nM; ダサチニブ IC50 >12nM)、これらの阻害剤は、静止CD34+前駆細胞の根絶に、あまり効果がないことを示唆した。

20

【0048】

BMS-214662は、第I相臨床開発中のFTIである。多くの他のFTIと異なり、BMS-214662は、様々なヒト腫瘍細胞に対し、強力な細胞傷害活性を示し、比類なく、その細胞毒性は、上皮由来の非増殖性癌細胞に対して、選択性が高い(Lee et al, Proceedings of the AACR 42:260s, 2001)。

30

【0049】

我々は、K562CML細胞における同様の選択性を実証する。BMS-214662は、K562細胞の増殖を殺す(IC50=47.5uM)よりも、静止(IC50=0.7uM)を殺すのに、68倍強力であった。BCR-ABL阻害剤とBMS-214662とは、異なる細胞集団(増殖vs.静止)を標的とするため、これらの薬剤を併用したとき、好ましい治療的相互作用があり得る。静止K562培養におけるインビトロ試験は、BMS-214662およびダサチニブの、臨床で容易に達成しうる濃度での組み合わせが、相乗的な細胞毒性(%細胞死滅: ダサチニブ単独=0%、BMS-214662単独=21%、組み合わせ=71%)を生じることを示した。SCIDマウスにおける、K562異種移植片移植SCに対する、インビオ試験はまた、BMS-214662とダサチニブの組み合わせは、ダサチニブ単独(P=0.0157)またはBMS-214662単独(P=0.0002)と比較して、優れた抗白血病活性を生じることを、示した。これらの結果は、BMS-214662の静止前駆細胞区画を標的とする潜在的有用性を明らかにし、ダサチニブのような標的薬剤と組みあわせることで、BCR-ABL-依存および-非依存の抵抗性の両メカニズムを対象として、より耐久性のある反応を生じて、抵抗性の発生を抑制しうる。

40

【0050】

本発明の方法を含む、2以上の抗癌剤の選択性の広がりは、先に開示された癌の治療のための単一の抗悪性腫瘍薬を用いる方法より優れる、治療上の利点を提供する。特に、相補的で、本質的に重複しない活性を有する、2以上の独立した医薬的に有効な成分を使用することで、該治療方法を使用する者は、特定の医薬活性を有する単一薬剤を合成する必要なく、独自にかつ適格に、該組み合わせの活性を変えることが可能となる。さらに、該

50

組み合わせは、増殖および非増殖性細胞の両方を効果的に標的とするべきである。

【0051】

該BCR/ABL阻害剤は、式IIの化合物または式(III)の化合物と同時に、または先に、または後に投与されうる。本発明の1つの態様において、該BCR/ABL阻害剤は、式Iの化合物の前に投与される。本明細書において、語“同時”または“同時に”は、該BCR/ABL阻害剤、および式IIの化合物または式(III)の化合物を、互いに、24時間以内、12時間以内、6時間以内、または3時間以下、または実質的に同時に、投与することを、意味する。

【0052】

上記の、式IIの化合物または式(III)の化合物、および該BCR/ABL阻害剤の、組み合わせに加えて、該組み合わせは、更に、抗増殖性細胞毒性薬剤、および抗増殖性細胞増殖抑制剤からなる群から選ばれる少なくとも1つの更なる薬剤、および/または、任意にその必要がある患者に投与されうる、細胞を“非増殖”または“静止”とする薬剤(本明細書において“抗増殖性細胞増殖抑制剤”または“静止剤”という)と併用して、投与されうる。該抗増殖性細胞増殖抑制剤は、上述の組み合わせ、または放射線治療または細胞毒性薬剤とともに、同時にまたは逐次に投与されうる。

10

【0053】

本発明の態様は、それらに限定されないが、下記を含む様々な癌の治療方法および/または相乗的な治療方法を提供する:

- 膀胱(進行性および転移性膀胱癌を含む)、乳房、結腸(結腸直腸癌を含む)、腎臓、肝臓、肺(小細胞および非小細胞肺癌および肺腺癌を含む)、卵巣、前立腺、精巣、泌尿生殖器、リンパ系、直腸、喉頭、膵臓(外分泌膵臓癌を含む)、食道、胃、胆嚢、頸部、甲状腺、および皮膚(扁平上皮癌を含む)のそれを含む、癌腫;
- 白血病、急性リンパ性白血病、急性リンパ性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、有毛細胞リンパ腫、組織球性リンパ腫、およびバーキットリンパ腫を含む、リンパ系の造血器腫瘍;
- 急性および慢性骨髓性白血病、骨髓異形成症候群、骨髓性白血病、および前骨髓球性白血病を含む、骨髓細胞系の造血器腫瘍;
- 星細胞腫、神経芽細胞腫、グリオーマ、およびシュワン腫を含む、中枢および末梢神経系の腫瘍;
- 線維肉腫、横紋筋肉腫、および骨肉腫を含む、間葉由来の腫瘍; および
- メラノーマ、色素性乾皮症、ケラトアカントーマ、セミノーマ、甲状腺滤胞癌、および奇形癌腫を含む、他の腫瘍。

20

【0054】

本発明は、膀胱の進行性または転移性癌、膵癌、前立腺癌、非小細胞肺癌、結腸直腸癌、および乳癌の治療に使用される。

30

【0055】

本発明は、様々な非癌性増殖性疾患の治療および/または相乗的な治療のための方法を提供する。該組み合わせは、GIST、乳癌、膵癌、結腸癌、NSCLC、CML、およびALL(急性リンパ性白血病、またはフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病)、肉腫、および様々な小児癌の治療に有用である。

40

【0056】

本発明の該組み合わせは、慢性骨髓性白血病(CML)、胃腸間質性腫瘍(GIST)、小細胞肺癌(SCLC)、非小細胞肺癌(NSCLC)、卵巣癌、メラノーマ、肥満細胞症、胚細胞性腫瘍、急性骨髓性白血病(AML)、小児肉腫、乳癌、結腸直腸癌、膵癌、前立腺癌、および例えば、SRC、BCR-ABLおよびc-KITのようなタンパク質チロシンキナーゼに関連すると知られる他のもののような、癌の治療に有用である。本発明の化合物はまた、例えば、グリーベック^{登録商標}(イマチニブ、STI-571)のようなBCR-ABLおよびc-KITを標的にする化学療法剤に、感受性である、および抵抗性がある癌の治療に有用である。

【0057】

本明細書において、語句“放射線治療”には、それらに限定されないが、ビームのよう

50

な、外部から線源を照射することにより、または小さな放射線源を埋め込むことにより、到達される、 \times 線またはガンマ線が含まれる。放射線治療はまた、抗増殖性細胞毒性薬剤と見なされうる。

【0058】

本明細書において、語句“抗腫瘍性剤”は、“化学療法剤”と同義であり、および癌細胞が増殖するのを防ぐ化合物をいう(すなわち抗増殖性剤)。概して、本発明の薬剤は、2つのクラス、抗増殖性細胞毒性薬剤および抗増殖性細胞増殖抑制性剤に分類される。細胞毒性薬剤は、:(1) 細胞のDNA複製能を妨害し、および(2) 癌細胞に細胞死および/またはアポトーシスを誘導することにより、癌細胞が増殖するのを防ぐ。抗増殖性細胞増殖抑制剤または静止剤は、細胞増殖を制御する細胞間情報伝達の過程を、調節、妨害、または阻害することにより、作用する。化学療法剤の多くは、細胞毒性であり、増殖性細胞を標的とする。

10

【0059】

本発明の組み合わせと併用して使用する薬剤は、WO2005/013983に記載され、その全ての開示内容をここに引用する。

【0060】

これらの化学療法剤の多くの、安全で効果的な投与のための方法は、当該技術分野の当業者に知られている。さらに、それらの投与は、標準的な文献に記載される。例えば、該化学療法剤の多くの投与は“Physicians’ Desk Reference”(PDR), e.g., 1996 edition (Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA); に記載され、その開示内容をここに引用する。

20

【0061】

本発明の態様はまた、医薬的に許容される担体または希釈剤と、共にまたは無しに、治療的有効量の本発明の組み合わせを投与することを含む、癌の治療に有用な、医薬組成物を含む。本発明の医薬組成物は、式IIの化合物、式(III)の化合物、および/または幹細胞選択的細胞毒性薬剤、およびBCR/ABL阻害剤を含む。本発明の医薬組成物はさらに、任意の抗増殖性細胞毒性薬剤、任意の静止剤、および医薬的に許容される担体を含む。本発明の組成物は更に、1以上の医薬的に許容される、ミヨウバン、安定剤、抗菌剤、緩衝剤、着色剤、香料、アジュvantなどのような付加的成分を含みうる。本発明の組み合わせおよび本発明の組成物の化合物は、経口、または静脈内、筋肉内、腹腔内、皮下、直腸および局所ルートの投与を含む、非経口投与されうる。

30

【0062】

経口使用のために、本発明の組み合わせおよび組成物の化合物は、例えば、錠剤またはカプセル、粉剤、分散性粒剤、またはカシェ剤の剤型で、または水溶液または水性懸濁液として、投与されうる。経口使用の錠剤については、通常使用される担体には、ラクトース、コーンスター、炭酸マグネシウム、タルク、および糖が含まれ、ならびにステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤が、通常添加される。カプセル剤での経口投与のために、有用な担体には、ラクトース、コーンスター、炭酸マグネシウム、タルク、および糖が含まれる。水性懸濁液を経口投与に使用する場合、乳化剤および/または懸濁化剤は、通常添加される。さらに、甘味剤および/または香料は、該経口組成物に添加されうる。筋肉内、腹腔内、皮下および静脈内使用のために、該有効成分の滅菌溶液が通常用いられ、該溶液のpHは、適当に調節し、緩衝化すべきである。静脈内使用のために、溶質の全濃度は、該製剤を等張とするために、コントロールすべきである。本発明の別の態様において、該組み合わせの化合物、またはその医薬的に許容される塩は、静脈内投与のために、スルホブチルエーテル-7- -シクロデキストリンまたは2-ヒドロキシプロピル- -シクロデキストリンと共に処方される。

40

【0063】

本発明における坐薬の調製のために、脂肪酸グリセリドの混合物またはココアバターのような低融点のワックスをまず溶かし、および該有効成分を、例えば攪拌して、該ワックス中に均一に分散させる。溶融した均一混合物をその後、適当なサイズのモールドに注ぎ

50

、冷却して固める。

【0064】

液体製剤には、溶液、懸濁液および乳液が含まれる。該製剤の例は、注射剤のための水または水/プロピレンギリコール溶液である。液体製剤にはまた、鼻腔内投与のための溶液が含まれる。

【0065】

吸入に適するエアゾール製剤は、溶液および粉末状の固体含み、圧縮不活性ガスのような医薬的に許容される担体と組み合わされる。

【0066】

また、経口または非経口投与のために、使用前に簡易に液体製剤に変換される、固形製剤が含まれる。該液体製剤には、溶液、懸濁液および乳液が含まれる。

【0067】

本明細書に記載される該組み合わせの化合物はまた、経皮的に投与される。該経皮的組成物は、クリーム、ローション、エアゾールおよび/または乳液の形状をとり、さらに、当該技術分野においてこの目的に通常用いられている、マトリックスまたは貯蔵型の経皮パッチが含まれる。

【0068】

該組み合わせはまた、治療される症状に対する、それらの特定の有用性のために選択された、他の既知の治療と共に使用しうる。

【0069】

一定用量として処方された場合、本発明の組み合わせ組成物の有効成分は、当該技術分野の当業者に知られた用量範囲内で使用される。また、該組み合わせの化合物は、適当な用量範囲内で、別々に投与されうる。

【0070】

本発明の態様は、静止細胞選択性細胞毒性薬剤であり、幹細胞選択性細胞毒性薬剤として有用でありうる、式(II)の化合物または式(III)の化合物(式IIIの化合物は、FTI阻害剤であるが、該化合物の活性は、該特定の作用メカニズムに依存しない)とBCR/ABL阻害剤の組み合わせを対象とする。式(I)の化合物およびイマチニブのような該BCR/ABL阻害剤は、増殖癌細胞を治療すると知られており、それ故、CMLおよびALLのような癌の治療に有効である。しかしながら、式(I)の化合物およびイマチニブのようなBCR/ABL阻害剤は、静止細胞および幹細胞には、作用しないことが知られている。従って、静止細胞選択性細胞毒性薬剤または幹細胞選択性細胞毒性薬剤と、該BCR/ABL阻害剤との組み合わせは、薬物抵抗性白血病性幹細胞の遺残病変の除去または根絶に有用である。

【0071】

BCR/ABL阻害剤の例には、それらに限定されないが、式(I)の化合物、イマチニブ(グリーベック登録商標、ST1-571、ノバルティス)、AMN-107(ノバルティス)、SKI 606(シェリングプラウ)、AZD0530(アストラゼネカ)、およびAP23848(ARIAD)が含まれる。他のBCR/ABL阻害剤は、当該技術分野の当業者に知られた方法により、特定されうる。

【0072】

本発明の態様はさらに、式(II)の化合物またはその医薬的に許容される塩、および式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩および/または水和物の、組み合わせを対象とする。

【0073】

本発明の態様はさらに、式(II)の化合物および式(I)の化合物の組み合わせを投与することを含む、CMLおよび/またはALLの治療方法を対象とする。本発明はさらに、静止細胞選択性細胞毒性薬剤または幹細胞選択性細胞毒性薬剤を、BCR/ABL阻害剤(該BCR/ABL阻害剤は、Src阻害剤および/またはBCR/ABL阻害剤でありうる。)と併用する、組み合わせにより、具体化される。静止細胞選択性細胞毒性薬剤は、式(II)および(III)の化合物により表される。更なる幹細胞選択性細胞毒性薬剤は、下記のように確認されうる。

【0074】

10

20

30

40

50

幹細胞の単離：

多能性Ph+幹細胞は、原始、静止であり、および培養液中、数日間はサイトカイン非応答性である。増殖因子添加血清フリー培養中、細胞分裂を追跡するためにCFSE、分化を追跡するためにCD34、およびアポトーシスを追跡するためにアネキシンVを使用して、非増殖性、CD34+CML幹細胞は、蛍光-活性化細胞分取法 (Erlick et al. 2004, BLOOD prepublished online November 4, 2004)により、単離し得る。

【0075】

該幹細胞をその後、該薬剤が該幹細胞を殺した場合を検出するために、研究された試薬で処理する。

試験デザインおよび方法：

10

- ・K562細胞を、RPMI-1640および10%FCS中で維持した。
- 増殖(P)細胞は、0日目に 3×10^4 細胞/mLの濃度で培養を開始し、2日目に得られた指數関数的成長期の細胞と定義される。
- 静止(Q)細胞は、 3×10^4 細胞/mLの濃度で開始し、培地の交換無く培養をし、8日目に得られた定常的な成長期の細胞と定義される。
- ・他の方法は、結果のセクションの個々の図の説明で詳しく述べられる。

【0076】

結果：

図2. BMS-214662は、インビボで、大量にクローン原性腫瘍細胞を殺し、非増殖性細胞に對して特異的である。(A) FACS分析による腫瘍異種移植片の分析により、腫瘍細胞の20%のみが増殖性であることが示された。該腫瘍細胞の大多数は、非増殖(G0)成長段階であった。インビボにて、HCT-116ヒト結腸癌を有するマウスへの皮下持続注入、固体腫瘍内の腫瘍細胞のBrdUラベリングの延長(24時間)により、非増殖性細胞を同定した。(B) BMS-214662は、クローン原性細胞の>90%を殺した。それらの大多数は非増殖性であった。(C) BMS-214662は、増殖性細胞内よりも、静止細胞内で、より優れた細胞殺傷能を有する。

20

- ・ダサチニブは、イマチニブ-感受性および-抵抗性CMLの管理において、BMS-214662よりも、より強力な薬剤であるが、非増殖性幹細胞を根絶しない。
- ・BMS-214662は、増殖白血病性幹細胞と対比して、選択的に非増殖白血病性幹細胞に對して作用する。
- ・ダサチニブとBMS-214662の組み合わせは、インピトロおよびインビボの両方で、高い相乗効果がある。
- ・ダサチニブの抗白血病活性を強化するためのBMS-214662の必要な血漿中濃度は、臨床的に達成可能である。
- ・これらの結果は、CMLの管理において、静止白血病性幹細胞を標的にしたBMS-214662の、ダサチニブと併用して、イマチニブ抵抗性のBCR-ABL-依存および-独立メカニズムの両方を標的にする、治療的有用性の可能性を明らかにする。
- ・イマチニブ-抵抗性/-不抵抗性CMLおよびフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph+ ALL)におけるダサチニブ単剤治療第二相試験 - 'START' プログラム - は、既に終了；イニシャルデータは、このコングレスで表され、および延長したフォローアップは継続する。

30

【0077】

参考文献

1. Schindler T et al. Science 2000;289:1938 - 42
2. Gorre ME et al. Science 2001;293:876 - 80
3. Shah NP et al. Science 2004;305:399 - 401
4. Bhatia R et al. Blood 2003;101:4701 - 7
5. Li S et al. ASH annual meeting 2005; Poster presentation 1990
6. Chu S et al. Blood 2005;105:2093 - 8
7. Elrick LJ et al. Blood 2005;105:1862 - 6
8. O'Hare T et al. Cancer Res 2005;65:4500 - 5

40

50

- 9 . Shah NP et al. *Science* 2004;305:399 - 401
 10 . Talpaz M et al. *J Clin Oncol* 2005;23(16S):564s(Abstract 6519)
 11 . Sawyers CL et al. *J Clin Oncol* 2005;23(16S):565s(Abstract 6520)
 12 . Peng C et al. *ASH annual meeting* 2005; *Poster presentation* 2861
 13 . Copland M et al. *ASH annual meeting* 2005; *Oral presentation* 695
 14 . Lee FYF et al. *Proceedings of the AACR* 2001;42:260s
 15 . Copland M et al. *ASH annual meeting* 2005; *Oral presentation* 693

【図面の簡単な説明】

【0078】

【図1】図1は、悪性細胞増殖速度および薬物感受性 - (ダサチニブとBMS-214662の相乗的治療の可能性の推測)を示す。

10

【0079】

【図2】図2は、BMS-214662が、インビボで、大量のクローン原性腫瘍細胞を殺し、かつ非増殖性細胞に対して特異的であることを示す。(A) FACS分析による腫瘍異種移植片の分析により、腫瘍細胞の20%のみが増殖性であることが示された。該腫瘍細胞の大多数は、非増殖(G0)成長段階にあった。インビボにて、HCT-116ヒト結腸癌を有するマウスへの皮下持続注入、固形腫瘍内の腫瘍細胞のBrdUラベリングの延長(24時間)により、非増殖性細胞を同定した。(B) BMS-214662は、クローン原性細胞の>90%を殺し、それらの大多数は非増殖性であった。(C) BMS-214662は、増殖性細胞内より、静止細胞内で、より優れた細胞殺傷能を有する。

20

【0080】

【図3】図3は、ダサチニブが、静止細胞(Q)と比較して、増殖性細胞(P)において、より細胞毒性であることを示す。静止K562細胞におけるダサチニブのIC50は、増殖K562細胞における0.69nMと比較して、>11.2nMであった。

【0081】

【図4】図4は、BMS-214662が、増殖性細胞(P)と比較して、静止細胞(Q)において、より細胞毒性であることを示す。BMS-214662は、細胞増殖(A)およびクローン原性細胞生存アッセイ(B)により、それぞれ、増殖K562細胞(IC50=47.5 μM)よりも、静止K562細胞(IC50=0.7 μM)の殺傷において、68倍および4倍、より強力であった。

30

【0082】

【図5】図5は、ダサチニブとBMS-214662の組み合わせは、増殖性および非増殖性細胞の両方を含むK562CML細胞培養に対して、相乗的な細胞毒性を有することを示す。(A)伝統的なアイソボログラムは、ダサチニブとBMS-214662との相乗作用が高いレベルであることを示す。該アイソボログラムに関連する中央のデータ点位置は、相乗作用のレベルを示す。このデータ点の左ほど、相乗作用はより大きい。(B)この相乗作用は、併用指標(combination index)(CI)の分析により裏付けられた。1のCI閾値より下は相乗的であり；この閾値の上は、そうではない。該CIは、CalcuSyn登録商標ソフトウェア(Cambridge, England)を用いて計算した

【0083】

【図6】図6は、マウス対ヒトにおける、BMS-214662の薬物暴露の比較を示す。マウスにおける40mg/kgと80mg/kgの間のBMS-214662の投与は、ヒト薬物動態に、最も匹敵した。該図は、静脈内(IV)ボーラス注入後の血漿薬物動態を示す。代表的なヒト薬物動態は、試験CA158003、BMS-214662の1時間注入用量漸増試験からである。

40

【0084】

【図7】図7は、ダサチニブ活性は、インビボで、BMS-214662により強化されることを示す。ダサチニブとBMS-214662の組み合わせは、マウスCMLモデルにおいて、ダサチニブ単独(P=0.0157)またはBMS-214662単独(P=0.0002)よりも、より優れた抗白血病活性を生じた。ヒト腫瘍異種移植片(CML細胞系から培養)を、Balb/c nu/nu ヌードまたはSCIDマウス中で維持して、皮下(SC)移植片として培養した。動物の処置開始前(Wt1)および最後の投与処置の後(Wt2)に、体重を測定した。体重の違い(Wt2 - Wt1)により、治療関連毒性の程

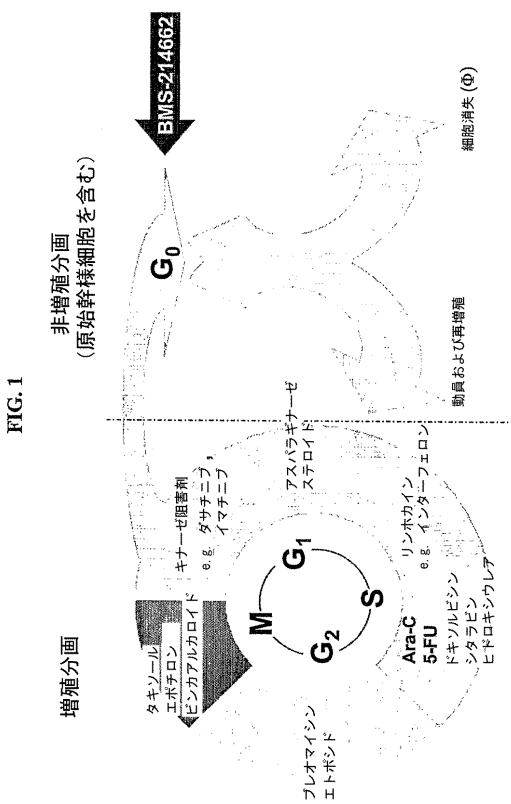
50

度は得られる。腫瘍重量(mg)を、以下のように測定した：腫瘍重量=(長さ×幅2)/2。インビボでの効果の群間の比較を、ゲーハンの一般化ウィルコクソン検定を用いて行った。

【0085】

【図8】図8は、ダサチニブのインビボでの効果を強化するのに必要なBMS-214662薬物暴露は、ヒト中で達しうることを示す。これは、(A) 24時間注入、および(B) 1時間注入(CA158-003)の両ケースである。

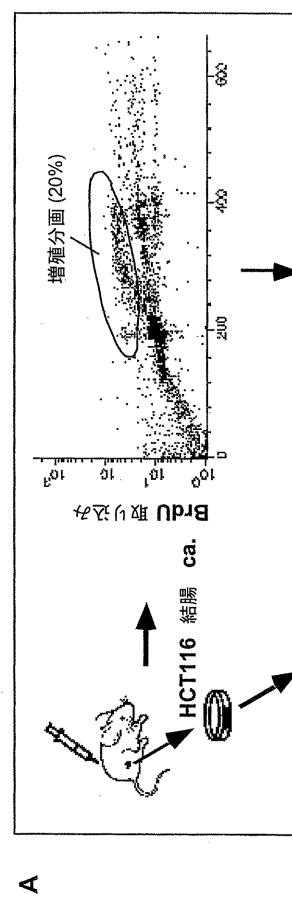
【図1】



BMS-214662 感受性

M = 有糸分裂期 ; G_1 =ギャップ1期; G_2 =ギャップ2期; S =DNA 合成期 ;
 G_0 = 静止期 ; Ara-C=シトシンアラビノシド; 5-FU=フルオロウラシル

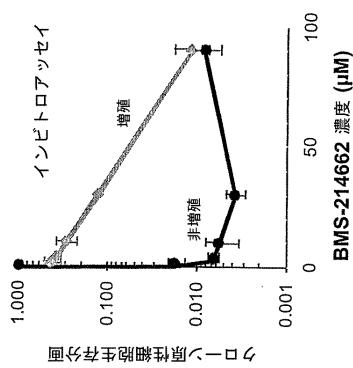
FIG. 2



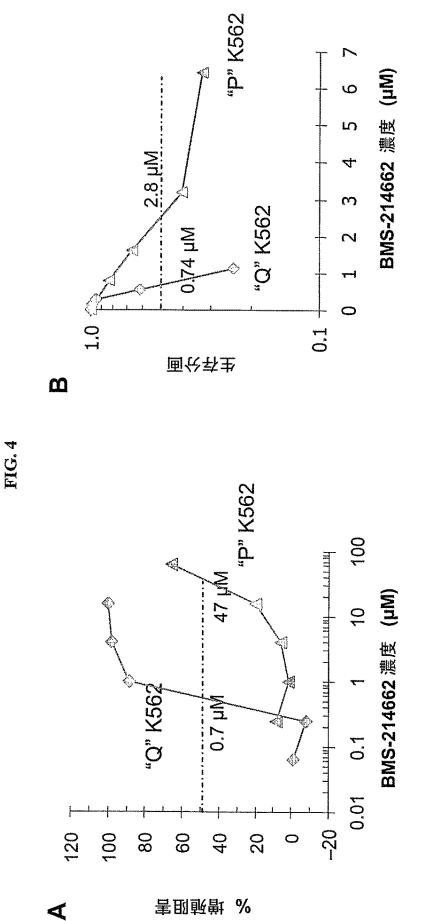
BrdU=5-ブロモ-2-デオキシリジン

A

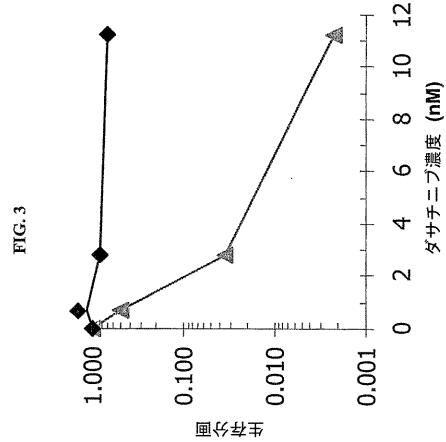
【図 2 - 2】



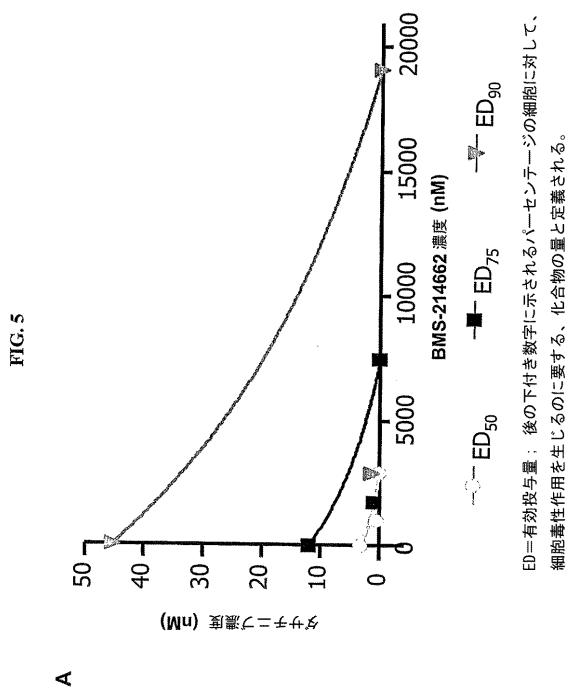
【図 4 - B】



【図 3】



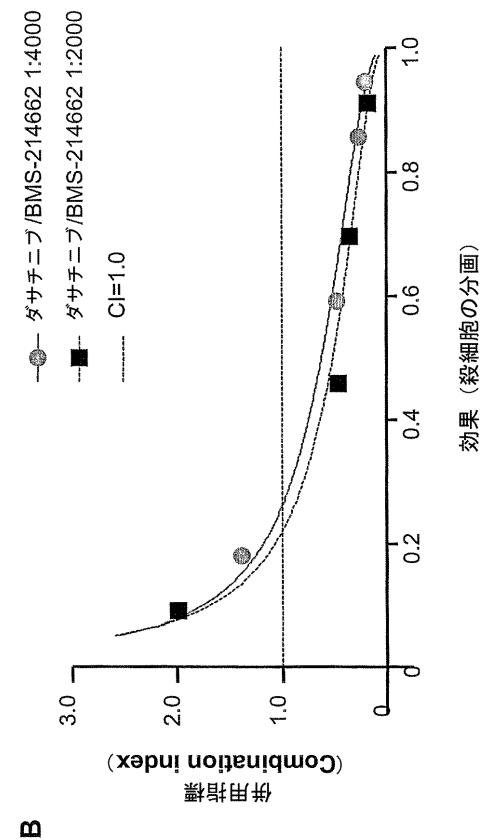
【図 5 - 1】



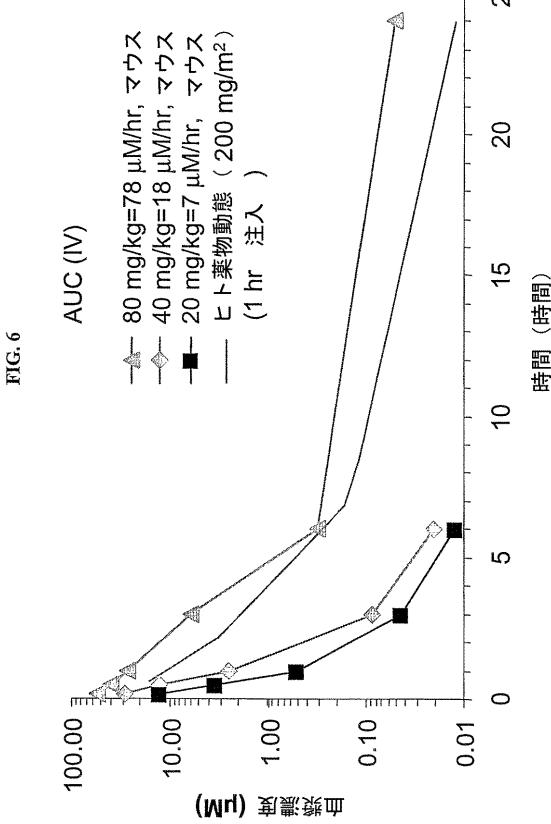
ED=有効投与量：後の下付き数字に示されるパーセンテージの細胞に對して、細胞毒性作用を生じるのに要する、化合物の量と定義される。

【図 5 - 2】

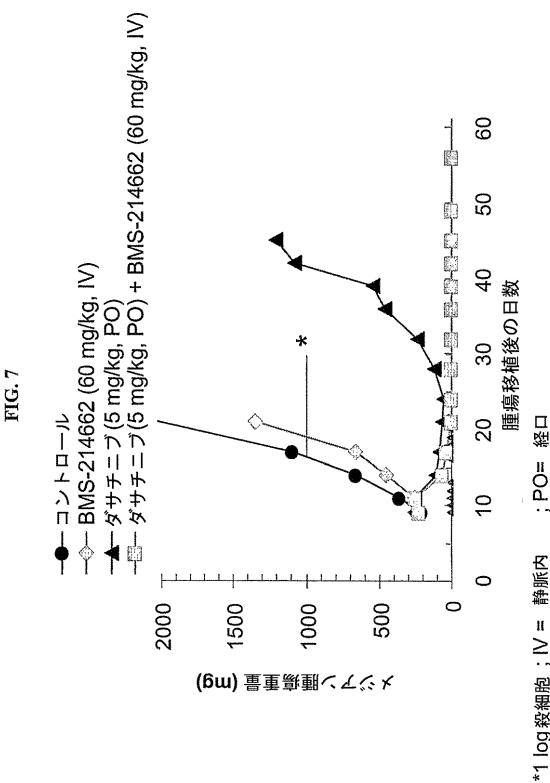
FIG. 5 (続き)



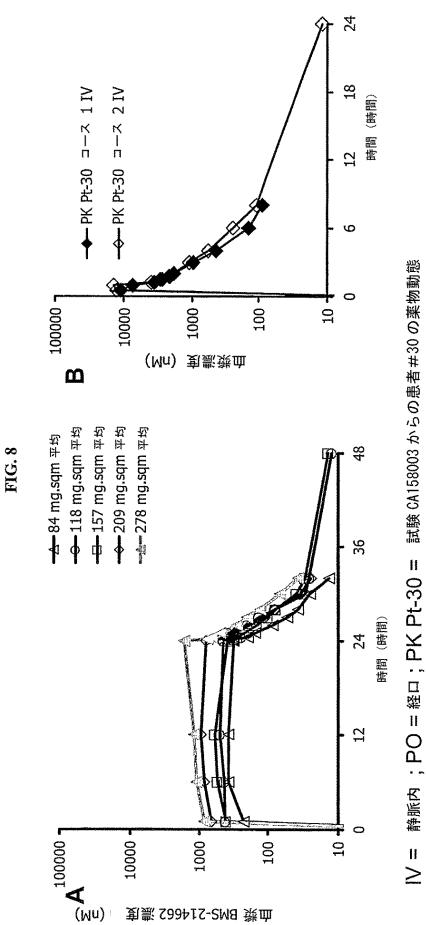
【図 6】



【図 7】



【図 8】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US06/13773															
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8): A01N 43/54(2006.01),43/62(2006.01);A61K 31/55(2006.01);C07D 239/42(2006.01),401/04(2006.01)																	
USPC: 514/221,256 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/221, 256																	
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched																	
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet																	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category *</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">US 6,011,029 (DING et al) 04 January 2000 (04.01.2000), see entire document, especially column 1, line 53-col.3, line 57; column 6, line 64-column 7, line 22; column 8, lines 27-37; column 8, lines 43-56; Example 284 at columns 211-212.</td> <td style="padding: 2px;">1-11</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">O'DWYER et al. "ST1571 as a Targeted Therapy for CML". Cancer Investigation, 2003, Vol.21, No.3, pages 429-438, see entire document.</td> <td style="padding: 2px;">1-9 and 11</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">US 6,596,746 B1 (DAS et al) 22 July 2003 (22.07.2003), see entire document, especially column 24, line 46-column 25, line 35; column 26, line 39-column 28, line 39; Example 455, column 213.</td> <td style="padding: 2px;">1-4 and 6-11</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">KALIDAS et al. "Chronic Myelogenous Leukemia". Journal of the American Medical Association. Vol.286, No. 8, pages 895-898, see entire document.</td> <td style="padding: 2px;">1-11</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	US 6,011,029 (DING et al) 04 January 2000 (04.01.2000), see entire document, especially column 1, line 53-col.3, line 57; column 6, line 64-column 7, line 22; column 8, lines 27-37; column 8, lines 43-56; Example 284 at columns 211-212.	1-11	Y	O'DWYER et al. "ST1571 as a Targeted Therapy for CML". Cancer Investigation, 2003, Vol.21, No.3, pages 429-438, see entire document.	1-9 and 11	Y	US 6,596,746 B1 (DAS et al) 22 July 2003 (22.07.2003), see entire document, especially column 24, line 46-column 25, line 35; column 26, line 39-column 28, line 39; Example 455, column 213.	1-4 and 6-11	A	KALIDAS et al. "Chronic Myelogenous Leukemia". Journal of the American Medical Association. Vol.286, No. 8, pages 895-898, see entire document.	1-11
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
Y	US 6,011,029 (DING et al) 04 January 2000 (04.01.2000), see entire document, especially column 1, line 53-col.3, line 57; column 6, line 64-column 7, line 22; column 8, lines 27-37; column 8, lines 43-56; Example 284 at columns 211-212.	1-11															
Y	O'DWYER et al. "ST1571 as a Targeted Therapy for CML". Cancer Investigation, 2003, Vol.21, No.3, pages 429-438, see entire document.	1-9 and 11															
Y	US 6,596,746 B1 (DAS et al) 22 July 2003 (22.07.2003), see entire document, especially column 24, line 46-column 25, line 35; column 26, line 39-column 28, line 39; Example 455, column 213.	1-4 and 6-11															
A	KALIDAS et al. "Chronic Myelogenous Leukemia". Journal of the American Medical Association. Vol.286, No. 8, pages 895-898, see entire document.	1-11															
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.																	
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																	
Date of the actual completion of the international search 09 May 2007 (09.05.2007)		Date of mailing of the international search report 30 MAY 2007															
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer Leslie A. Roys Telephone No. (703) 272-1600															

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US06/13773

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:
MEDLINE and WEST Online (Exemplary Search Terms Used: chronic myelogenous leukemia, acute lymphoblastic leukemia, philadelphia chromosome, philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia, BCR/ABL inhibitor, imatinib, gleevec, glivec, AMN-107, SKI-606, AZD-0530, AP23464, stem cell cytotoxic agent, etc.)

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5
C 0 7 D 409/14	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
		C 0 7 D 409/14

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, L, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 リー・フランシス・ワイ

アメリカ合衆国 19067 ペンシルベニア州ヤードリー、ラング・コート 363 番

(72) 発明者 ロバート・ウェインマン

アメリカ合衆国 08540 ニュージャージー州プリンストン、ベイヤード・レイン 98 番

F ターム(参考) 4C063 AA03 BB08 CC92 DD37 EE01

4C084 AA02 AA03 AA20 BA32 BA44 BA50 MA02 MA13 MA17 MA22
MA23 MA28 MA31 MA32 MA35 MA37 MA41 MA43 MA44 MA52
MA59 MA60 MA63 MA66 NA04 NA05 ZB212 ZB261 ZB271 ZC202
ZC412
4C086 AA01 AA02 BC56 BC82 GA04 GA07 GA10 GA12 MA02 MA04
ZB21 ZB26 ZB27 ZC20 ZC41