

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5281887号  
(P5281887)

(45) 発行日 平成25年9月4日(2013.9.4)

(24) 登録日 平成25年5月31日(2013.5.31)

(51) Int.Cl.

F 1

**A61K 31/506 (2006.01)** A 61 K 31/506  
**A61P 35/00 (2006.01)** A 61 P 35/00  
**A61P 43/00 (2006.01)** A 61 P 43/00 105

請求項の数 2 (全 16 頁)

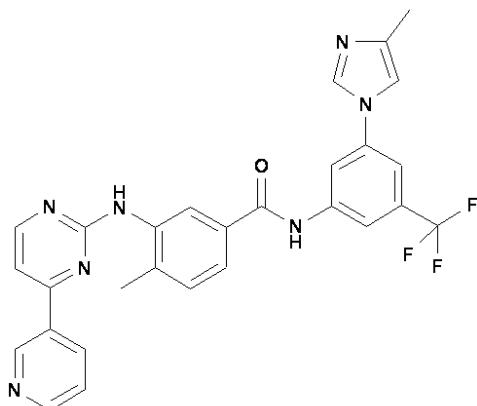
(21) 出願番号	特願2008-514865 (P2008-514865)	(73) 特許権者	504389991 ノバルティス アーゲー
(86) (22) 出願日	平成18年6月2日(2006.6.2)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ 35
(65) 公表番号	特表2008-542390 (P2008-542390A)	(74) 代理人	100081422 弁理士 田中 光雄
(43) 公表日	平成20年11月27日(2008.11.27)	(74) 代理人	100101454 弁理士 山田 卓二
(86) 國際出願番号	PCT/US2006/021307	(74) 代理人	100067035 弁理士 岩崎 光隆
(87) 國際公開番号	W02006/132930	(74) 代理人	100062144 弁理士 青山 葵
(87) 國際公開日	平成18年12月14日(2006.12.14)	(72) 発明者	ライラ・アランド アメリカ合衆国O 7 9 2 8 ニュージャージ 一州チャサム、ノウ・アベニュー129番
審査請求日	平成21年5月27日(2009.5.27)		最終頁に続く
(31) 優先権主張番号	60/687,758		
(32) 優先日	平成17年6月3日(2005.6.3)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

(54) 【発明の名称】増殖性疾患の処置または予防のためのピリミジルアミノベンズアミド化合物とイマチニブの組み合わせ

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

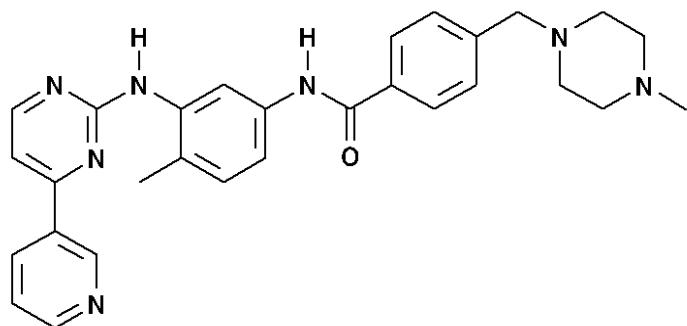
## 【化 1】



10

の 4 - メチル - 3 - [[ 4 - ( 3 - ピリジニル ) - 2 - ピリミジニル ] アミノ ] - N - [ 5 - ( 4 - メチル - 1 H - イミダゾル - 1 - イル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] ベンズアミドまたは薬学的に許容されるその塩、および、式

## 【化2】



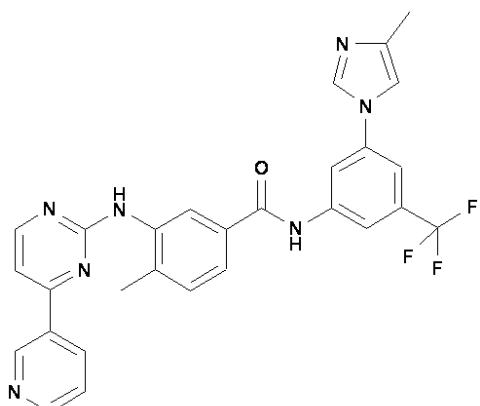
10

のイマチニブ、または薬学的に許容されるその塩を含む、P D G F R A における変異 V 5 6 1 D または D 8 4 2 V を有する消化管間質腫瘍の処置用組み合わせ剤。

## 【請求項2】

P D G F R A における変異 V 5 6 1 D または D 8 4 2 V を有する消化管間質腫瘍の処置用薬剤の製造のための、式

## 【化3】

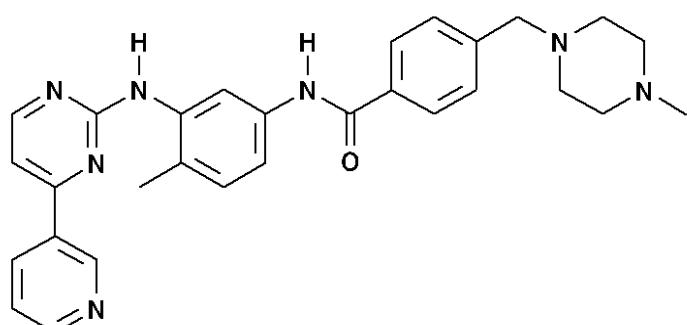


20

の 4 - メチル - 3 - [4 - (3 - ピリジニル) - 2 - ピリミジニル]アミノ] - N - [5 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾル - 1 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド、または薬学的に許容されるその塩、および、式

30

## 【化4】



40

のイマチニブ、または薬学的に許容されるその塩の組み合わせの使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、(a)ピリミジルアミノベンズアミド誘導体化合物および(b)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(Gleevec(登録商標)の名前で販売されているイマチニブ)を含む医薬組み合わせ、および、増殖性疾患、最も好ましくは消化管

50

間質腫瘍(GIST)の処置のためのこのような組み合わせの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

消化管間質腫瘍(GIST)は、間葉性新生物の最近特徴付けされたファミリーであり、それは胃腸管、最も一般的には胃(全GISTの60から70%)から始まる。過去には、これらの腫瘍は平滑筋腫、平滑筋芽腫、または平滑筋肉腫として様々に分類されていた。しかしながら、現在、GISTは、分子的病因および臨床特性に基づく、疾患の明確な臨床病理学的セットを表すことが明らかである。GISTは中年または高齢者で最も一般的に起こり、診察時の年齢中央値は50~60歳代であり、発生率において顕著な性差は示されない。GISTの少なくとも10-30%が悪性であり、腹腔内拡散および転移を生じ、それは最も一般的には肝臓および腹膜播種において見られる。悪性GISTは、1年に100,000当たり約0.3の新規症例の頻度で起こる。最も一般に起こる症状は、漠然とした上腹部痛である。ほとんど(30%)が無症候であり、GISTは腫瘍関連消化器出血が原因の貧血の評価中に診断され得る。10

【0003】

転移性で手術不能のGISTの管理は、GISTが癌化学療法に不応答性であることが有名であるため、大きな問題である。例えば、一つの最近のフェーズII試験で、進行した平滑筋肉腫の患者の18名中12名(67%)患者がダカルバジン、マイトイシン、ドキソルビシン、シスプラチニン、およびサルグラモスチムから成るレジメンに応答したが、GISTの21名中1名(5%)のみしか応答しなかった(J. Edmonson, R. Marks, J. Buckner, M. Mahoney, Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1999; 18: 541a "Contrast of response to D-MAP + sargramostin between patients with advanced malignant gastrointestinal stromal tumors and patients with other advanced leiomyosarcomas")。治療結果は他の化学療法レジメンでも同様に印象的ではないままである。臨床的化学耐性と一致して、多剤耐性(MDR)と関連するP-糖タンパク質および多剤耐性タンパク質MRP1の発現が、平滑筋肉腫と比較して悪性GISTで促進されている。20

【0004】

増殖性疾患患者のための多くの処置選択肢にもかかわらず、有効で安全な抗増殖剤の必要性および組み合わせ治療におけるそれらの優先的使用の必要性が残っている。

【0005】

GISTがピリミジルアミノベンズアミド誘導体または薬学的に許容されるその塩单独で、またはイマチニブとの組み合わせで十分に処置できることが、本発明により驚くべきことに証明された。30

【発明の開示】

【0006】

発明の要約

本発明により、(a)少なくとも1種のピリミジルアミノベンズアミド化合物および(b)イマチニブ、例えば下記に定義のものを含む組み合わせが、増殖性疾患、例えば腫瘍、とりわけGISTに有益な効果があることが判明した。

【0007】

発明の詳細な説明

本発明は、キナーゼ依存性疾患の処置のための医薬組成物の製造のための、式(I):

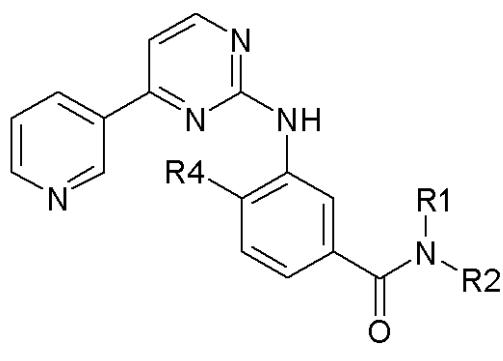
10

20

30

40

## 【化1】



10

〔式中、

R<sub>1</sub> は水素、低級アルキル、低級アルコキシ - 低級アルキル、アシリオキシ - 低級アルキル、カルボキシ - 低級アルキル、低級アルコキシカルボニル - 低級アルキル、またはフェニル - 低級アルキルであり；

R<sub>2</sub> は水素、所望により 1 個以上の同一または異なる基 R<sub>3</sub> で置換されていてよい低級アルキル、シクロアルキル、ベンズシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール基、または 0 個、1 個、2 個もしくは 3 個の環窒素原子および 0 個もしくは 1 個の酸素原子および 0 個もしくは 1 個の硫黄原子を含む单または二環式ヘテロアリール基であり、この基はいずれの場合も非置換であるか - または多置換されており；

20

そして R<sub>3</sub> はヒドロキシ、低級アルコキシ、アシリオキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N - モノ - または N,N - ジ置換カルバモイル、アミノ、モノ - またはジ置換アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール基、または 0 個、1 個、2 個もしくは 3 個の環窒素原子および 0 個もしくは 1 個の酸素原子および 0 個もしくは 1 個の硫黄原子を含む单または二環式ヘテロアリール基であり、この基はいずれの場合も非置換であるか - または多置換されており；

または R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> が一緒になって、所望により低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アミノ、モノ - またはジ置換アミノ、オキソ、ピリジル、ピラジニルまたはピリミジニルでモノ - またはジ置換されていてよい、4 個、5 個または 6 個の炭素原子のアルキレン；4 個または 5 個の炭素原子を有するベンズアルキレン；1 個の酸素と 3 個または 4 個の炭素原子を有するオキサアルキレン；または 1 個の窒素および 3 個または 4 個の炭素原子を含むアザアルキレン(ここで、窒素は非置換であるか、または、低級アルキル、フェニル - 低級アルキル、低級アルコキシカルボニル - 低級アルキル、カルボキシ - 低級アルキル、カルバモイル - 低級アルキル、N - モノ - または N,N - ジ置換カルバモイル - 低級アルキル、シクロアルキル、低級アルコキシカルボニル、カルボキシ、フェニル、置換フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、またはピラジニルで置換されている)であり；

30

R<sub>4</sub> は水素、低級アルキル、またはハロゲンである。】

のピリミジルアミノベンズアミド化合物およびそのような化合物の N - オキシドまたは薬学的に許容される塩の使用に関する。

40

## 【0008】

前記および後記で使用する用語は、好ましくは、特記しない限り本明細書の文脈の範囲内で以下の意味を有する：

接頭語“低級”は、最大 7 個(7 個を含む)、とりわけ最大 4 個(4 個を含む)の炭素原子を有するラジカルを意味し、当該ラジカルは直鎖でも一箇所もしくは複数箇所分枝してもよい。

## 【0009】

化合物、塩などについて複数形を使用するとき、これはまた単独の化合物、塩などを意味すると取る。

## 【0010】

50

全ての不斉炭素原子は(R)-、(S)-または(R,S)-配置で、好ましくは(R)-または(S)-配置で存在できる。本化合物は、故に、異性体の混合物として、または純粋な異性体として、好ましくはエナンチオマー純粋なジアステレオマーとして存在できる。

## 【0011】

本発明はまた、式Iの化合物の可能性のある互変異性体にも関する。

低級アルキルは、好ましくは、1個から(1個を含む)7個まで(7個を含む)、好ましくは1個から(1個を含む)4個まで(4個を含む)であり、直鎖または分枝鎖であるアルキルであり；好ましくは、低級アルキルはn-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチルのようなブチル、n-プロピルまたはイソプロピルのようなプロピル、エチルまたはメチルである。好ましくは低級アルキルはメチル、プロピルまたはtert-ブチルである。10

低級アシルは、好ましくはホルミルまたは低級アルキルカルボニル、特にアセチルである。

## 【0012】

アリール基は、ラジカルの芳香環炭素原子に位置する結合を介して分子に結合している、芳香族性ラジカルである。好ましい態様において、アリールは、6個から14個の炭素原子を有する芳香族性ラジカル、とりわけフェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、フルオレニルまたはフェナントレンニルであり、そして非置換または、とりわけアミノ、モノ-またはジ置換アミノ、ハロゲン、低級アルキル、置換低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、フェニル、ヒドロキシ、エーテル化またはエステル化ヒドロキシ、二トロ、シアノ、カルボキシ、エステル化カルボキシ、アルカノイル、ベンゾイル、カルバモイル、N-モノ-またはN,N-ジ置換カルバモイル、アミジノ、グアニジノ、ウレイド、メルカプト、スルホ、低級アルキルチオ、フェニルチオ、フェニル-低級アルキルチオ、低級アルキルフェニルチオ、低級アルキルスルフィニル、フェニルスルフィニル、フェニル-低級アルキルスルフィニル、低級アルキルフェニルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、フェニル-低級アルキルスルホニル、低級アルキルフェニルスルホニル、ハロゲン-低級アルキルスルホニル、ジヒドロキシボラ(-B(OH)<sub>2</sub>)、ヘテロシクリル、单または二環式ヘテロアリール基およびメチレンジオキシのような環の隣接するC原子に結合している低級アルキレンジオキシから選択される、1個以上、好ましくは3個まで、とりわけ1個または2個の置換基で置換されている。アリールはより好ましくはフェニル、ナフチルまたはテトラヒドロナフチルであり、これらはいずれの場合も非置換であるか、またはハロゲン、とりわけフッ素、塩素、または臭素；ヒドロキシ；低級アルキルで、例えばメチルで、ハロゲン-低級アルキルで、例えばトリフルオロメチルで、またはフェニルでエーテル化されたヒドロキシ；2個の隣接するC原子に結合している低級アルキレンジオキシ、例えばメチレンジオキシ、低級アルキル、例えばメチルまたはプロピル；ハロゲン-低級アルキル、例えばトリフルオロメチル；ヒドロキシ-低級アルキル、例えばヒドロキシメチルまたは2-ヒドロキシ-2-プロピル；低級アルコキシ-低級アルキル；例えばメトキシメチルまたは2-メトキシエチル；低級アルコキシカルボニル-低級アルキル、例えばメトキシカルボニルメチル；1-プロピニルのような低級アルキニル；エステル化カルボキシ、とりわけ低級アルコキシカルボニル、例えばメトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニルまたはイソプロポキシカルボニル；N-モノ-置換カルバモイル、特に低級アルキル、例えばメチル、n-プロピルまたはイソプロピルでモノ置換されているカルバモイル；アミノ；低級アルキルアミノ、例えばメチルアミノ；ジ-低級アルキルアミノ、例えばジメチルアミノまたはジエチルアミノ；低級アルキレン-アミノ、例えばピロリジノまたはピペリジノ；低級オキサアルキレン-アミノ、例えばモルホリノ、低級アザアルキレン-アミノ、例えばピペラジノ、アシリアミノ、例えばアセチルアミノまたはベンゾイルアミノ；低級アルキルスルホニル、例えばメチルスルホニル；スルファモイル；またはフェニルスルホニルを含む群から選択される1個または2個の置換基で独立して置換されている。304050

## 【0013】

シクロアルキル基は、好ましくはシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルであり、そして非置換であるか、または1個以上、とりわけ1個または2個のアリールの置換基として上記に定義の群から選択される置換基で、最も好ましくはメチルのような低級アルキルで、メトキシまたはエトキシのような低級アルコキシで、またはヒドロキシで、およびさらにオキソで置換されているか、またはベンズシクロペンチルまたはベンズシクロヘキシルにおけるようにベンゾ環と縮合していくよい。

## 【0014】

置換アルキルは、直前に定義のアルキル、とりわけ低級アルキル、好ましくはメチルであり；ここで、主としてハロゲン、とりわけフッ素、アミノ、N - 低級アルキルアミノ、N , N - ジ - 低級アルキルアミノ、N - 低級アルカノイルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、およびフェニル - 低級アルコキシカルボニルから選択される基の1個以上、とりわけ3個までの、置換基が存在して良い。トリフルオロメチルがとりわけ好ましい。

10

## 【0015】

モノまたはジ置換アミノは、とりわけメチルのような低級アルキル；2 - ヒドロキシエチルのようなヒドロキシ - 低級アルキル；メトキシエチルのような低級アルコキシ低級アルキル；ベンジルまたは2 - フェニルエチルのようなフェニル - 低級アルキル；アセチルのような低級アルカノイル；ベンゾイル；置換ベンゾイル(ここで、該フェニルラジカルは、とりわけニトロ、アミノ、ハロゲン、N - 低級アルキルアミノ、N , N - ジ - 低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、およびカルバモイルから選択される1個以上、好ましくは1個または2個の置換基で置換されている)；およびフェニル - 低級アルコキシカルボニル(ここで、該フェニルラジカルは、非置換であるか、またはとりわけニトロ、アミノ、ハロゲン、N - 低級アルキルアミノ、N , N - ジ - 低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、およびカルバモイルから選択される1個以上の、好ましくは1個または2個の置換基で置換されている)から互いに独立して選択される1個または2個のラジカルで置換されているアミノであり；そして好ましくはN - メチルアミノのようなN - 低級アルキルアミノ、2 - ヒドロキシエチルアミノまたは2 - ヒドロキシプロピルのようなヒドロキシ - 低級アルキルアミノ、メトキシエチルのような低級アルコキシ低級アルキル、ベンジルアミノのようなフェニル - 低級アルキルアミノ、N , N - ジ - 低級アルキルアミノ、N - フェニル - 低級アルキル - N - 低級アルキルアミノ、N , N - ジ - 低級アルキルフェニルアミノ、アセチルアミノのような低級アルカノイルアミノ、またはベンゾイルアミノおよびフェニル - 低級アルコキシカルボニルアミノ(ここで、いずれの場合も該フェニルラジカルは非置換であるか、またはとりわけニトロまたはアミノ、またハロゲン、アミノ、N - 低級アルキルアミノ、N , N - ジ - 低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、カルバモイルまたはアミノカルボニルアミノで置換されている)を含む群から選択される置換基である。ジ置換アミノはまた低級アルキレン - アミノ、例えばピロリジノ、2 - オキソピロリジノまたはピペリジノ；低級オキサアルキレン - アミノ、例えばモルホリノ、または低級アザアルキレン - アミノ、例えばピペラジノまたはN - メチルピペラジノもしくはN - メトキシカルボニルピペラジノのようなN - 置換ピペラジノである。

20

## 【0016】

ハロゲンは、とりわけフッ素、塩素、臭素、またはヨウ素、とりわけフッ素、塩素、または臭素である。

30

## 【0017】

エーテル化ヒドロキシは、とりわけn - デシルオキシのようなC<sub>8</sub> - C<sub>20</sub>アルキルオキシ、メトキシ、エトキシ、イソプロピルオキシ、またはtert - ブチルオキシのような低級アルコキシ(好ましい)、ベンジルオキシのようなフェニル - 低級アルコキシ、フェニルオキシ、トリフルオロメトキシ、2,2,2 - トリフルオロエトキシまたは1,1,2,

40

50

2 - テトラフルオロエトキシのようなハロゲン - 低級アルコキシ、または1個もしくは2個の窒素原子を含む单または二環式ヘテロアリールで置換されている低級アルコキシ、好ましくは1H - イミダゾル - 1 - イルのようなイミダゾリル、ピロリル、1 - ベンゾイミダゾリルのようなベンゾイミダゾリル、ピリジル、とりわけ2 - 、3 - または4 - ピリジル、ピリミジニル、とりわけ2 - ピリミジニル、ピラジニル、イソキノリニル、とりわけ3 - イソキノリニル、キノリニル、インドリルまたはチアゾリルで置換されている低級アルコキシである。

#### 【0018】

エステル化ヒドロキシは、とりわけ低級アルカノイルオキシ、ベンゾイルオキシ、tert - プトキシカルボニルオキシのような低級アルコキシカルボニルオキシ、またはベンジルオキシカルボニルオキシのようなフェニル - 低級アルコキシカルボニルオキシである。  
10

#### 【0019】

エステル化カルボキシは、とりわけtert - プトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニルのような低級アルコキシカルボニル、フェニル - 低級アルコキシカルボニル、またはフェニルオキシカルボニルである。

アルカノイルは1級アルキルカルボニル、とりわけ低級アルカノイル、例えばアセチルである。

#### 【0020】

N - モノ - またはN,N - ジ置換カルバモイルは、とりわけ低級アルキル、フェニル - 低級アルキルおよびヒドロキシ - 低級アルキル、または低級アルキレン、オキサ - 低級アルキレンまたは所望により窒素原子を置換されていてよい末端アザ - 低級アルキレンから独立して選択される1個または2個の置換基で置換されている。  
20

#### 【0021】

0個、1個、2個または3個の環窒素原子および0個または1個の酸素原子および0個または1個の硫黄原子を含む单または二環式ヘテロアリール基(この基はいずれの場合も非置換であるか - または多置換されている)は、該ヘテロアリールラジカルを式Iの分子の残りに結合させる環において不飽和であるヘテロ環式部分を意味し、そして好ましくは環であり、ここで結合している環において、しかし所望によりまた何らかの縮環している(annealed)環において、少なくとも1個の炭素原子が、窒素、酸素および硫黄から成る群から選択されるヘテロ原子で置換されており；ここで、結合している環は、好ましくは5個から12個、より好ましくは5個または6個の環原子を有し；そして非置換であるか、または1個以上、とりわけ1個または2個のアリールの置換基として上記に定義の群から選択される置換基で、最も好ましくはメチルのような低級アルキルで、メトキシまたはエトキシのような低級アルコキシで、またはヒドロキシで置換されていてよい。好ましくは本单または二環式ヘテロアリール基は、2H - ピロリル、ピロリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ピラゾリル、インダゾリル、ブリニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、4H - キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリル、キナゾリニル、キノリニル、ブテリジニル、インドリジニル、3H - インドリル、インドリル、イソインドリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラザニル、ベンゾ[d]ピラゾリル、チエニルおよびフラニルから選択される。より好ましくは本单または二環式ヘテロアリール基は、ピロリル、1H - イミダゾル - 1 - イルのようなイミダゾリル、1 - ベンゾイミダゾリルのようなベンゾイミダゾリル、インダゾリル、とりわけ5 - インダゾリル、ピリジル、とりわけ2 - 、3 - または4 - ピリジル、ピリミジニル、とりわけ2 - ピリミジニル、ピラジニル、イソキノリニル、とりわけ3 - イソキノリニル、キノリニル、とりわけ4 - または8 - キノリニル、インドリル、とりわけ3 - インドリル、チアゾリル、ベンゾ[d]ピラゾリル、チエニル、およびフラニルから選択される。本発明の一つの好ましい態様において、本ピリジルラジカルは、窒素原子に対してオルト位でヒドロキシで置換されており、故に、少なくとも一部、ピリジン - (1H)2 - オンである互変  
30  
40  
50

異性体に対応する形で存在する。他の好ましい態様において、本ピリミジニルラジカルは、2位および4位の両方をヒドロキシで置換されており、故に数個の互変異性形態として、例えばピリミジン-(1H,3H)2,4-ジオンとして存在する。

#### 【0022】

ヘテロシクリルは、窒素、酸素、および硫黄を含む群から選択される1個または2個のヘテロ原子を有する、とりわけ5、6または7員ヘテロ環系であり、それは不飽和であるかまたは完全にまたは一部飽和されていてよく、そして非置換であるか、またはとりわけメチルのような低級アルキル、ベンジルのようなフェニル-低級アルキル、オキソ、または2-ピペラジニルのようなヘテロアリールで置換されており；ヘテロシクリルは、とりわけ2-または3-ピロリジニル、2-オキソ-5-ピロリジニル、ピペリジニル、N-ベンジル-4-ピペリジニル、N-低級アルキル-4-ピペリジニル、N-低級アルキル-ピペラジニル、モルホリニル、例えば2-または3-モルホリニル、2-オキソ-1H-アゼピン-3-イル、2-テトラヒドロフラニル、または2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イルである。

#### 【0023】

塩は、とりわけ式Iの化合物の薬学的に許容される塩である。

このような塩は、例えば、酸付加塩として、好ましくは有機または無機酸と、塩基性窒素原子を有する式Iの化合物から形成され、とりわけ薬学的に許容される塩である。適当な無機酸は、例えば、塩酸のようなハロゲン酸、硫酸、またはリン酸である。適当な有機酸は、例えば、カルボン酸、ホスホン酸、スルホン酸またはスルファミン酸、例えば酢酸、プロピオン酸、オクタン酸、デカン酸、ドデカン酸、グリコール酸、乳酸、フマル酸、コハク酸、アジピン酸、ピメリシン酸、スペリン酸、アゼライン酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、グルタミン酸またはアスパラギン酸のようなアミノ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、メチルマレイン酸、シクロヘキサンカルボン酸、アダマンタンカルボン酸、安息香酸、サリチル酸、4-アミノサリチル酸、フタル酸、フェニル酢酸、マンデル酸、ケイ皮酸、メタン-またはエタン-スルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、1,5-ナフタレン-ジスルホン酸、2-、3-または4-メチルベンゼンスルホン酸、メチル硫酸、エチル硫酸、ドデシル硫酸、N-シクロヘキシルスルファミン酸、N-メチル-、N-エチル-またはN-プロピル-スルファミン酸、またはアスコルビン酸のような他の有機プロトン酸である。

#### 【0024】

カルボキシまたはスルホのような負に荷電するラジカルの存在下で、塩はまた塩基と形成され、例えば金属またはアンモニウム塩、例えばアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、例えばナトリウム、カリウム、マグネシウムまたはカルシウム塩、またはアンモニアまたは適当な有機アミン、例えば3級モノアミン、例えばトリエチルアミンまたはトリ(2-ヒドロキシエチル)アミン、またはヘテロ環式塩基、例えばN-エチル-ピペリジンまたはN,N'-ジメチルピペラジンとのアンモニウム塩である。

#### 【0025】

塩基性基および酸基が同じ分子中に存在するとき、式Iの化合物はまた分子内塩も形成できる。

#### 【0026】

単離および生成の目的で、薬学的に許容されない塩、例えばピクリン酸塩または過塩素酸塩を使用することも可能である。治療的使用のためには、薬学的に許容される塩または遊離化合物のみが用いられ(適用可能であるならば医薬製剤の形で)、故にこれらが好ましい。

#### 【0027】

遊離形の新規化合物と、中間体として、例えば新規化合物の精製または同定に使用する塩を含む塩の形の新規化合物の密接な関係の観点から、前記および後記で有利化合物に関する何らかの言及はまた適当であり、予測される限り、その対応する塩も言及するとして

10

20

30

40

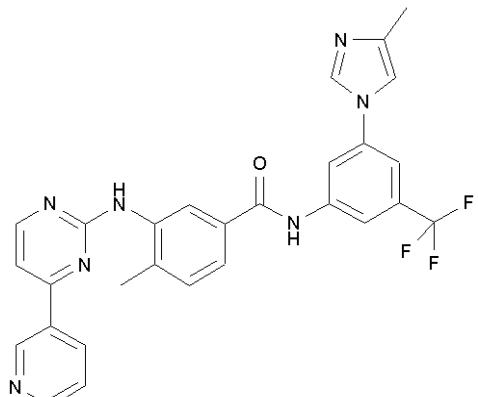
50

理解すべきである。

【 0 0 2 8 】

式(I)の範囲内の化合物およびそれらの製造法は、2004年1月15日公開のWO04/005281に開示され、それは引用により本明細書に包含する。好ましい化合物は、式(II)：

【化 2】



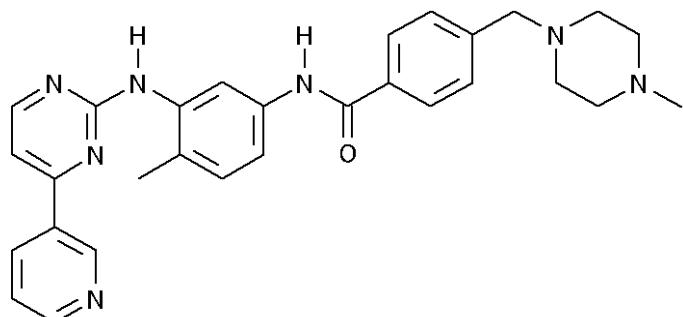
(II)

の 4 - メチル - 3 - [[ 4 - ( 3 - ピリジニル ) - 2 - ピリミジニル ] アミノ ] - N - [ 5 - ( 4 - メチル - 1 H - イミダゾル - 1 - イル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] ベンズアミド、および薬学的に許容されるその塩である。

【 0 0 2 9 】

本発明の組み合わせは、式(111)：

【化 3】



(III)

の化合物 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(Gleevec(登録商標)の名で市販されているイマチニブ)を含む。

[ 0 0 3 0 ]

化合物(III)の製造およびとりわけ抗腫瘍剤としてのそれらの使用は、1993年10月6日に公開された欧州特許出願 E P - A - 0 5 6 4 4 0 9 の実施例 21、および多くの他の国の対応出願および特許、例えば U S 特許 5,521,184 および日本特許 2 7 0 6 6 8 2 に開示されている。

【 0 0 3 1 】

化合物(III)のモノメタンスルホン酸付加塩およびその好ましい結晶形は、1999年1月28日公開のPCT特許出願WO99/03854に開示されている。

[ 0 0 3 2 ]

同様に包含されるのは、その薬学的に許容されるその塩、対応するラセミ体、ジアステレオアイソマー、エナンチオマー、互変異性体、ならびに存在するとき上記化合物の対応する結晶修飾形、例えばその中に開示の溶媒和物、水和物および多型である。本発明の組み合せに活性成分として使用される化合物は、各々の引用文献に記載の通り製造および

10

20

30

40

50

投与できる。また本発明の範囲内にあるのは、上記に明示の2個を超える別々の活性成分の組み合わせであり、すなわち、本発明の範囲内にある医薬組み合わせは、3種またはそれ以上の活性成分を含み得る。

**【0033】**

本発明の特定の発見に従って、以下のものが提供される：

1.

- a) 式(I)のピリミジルアミノベンズアミド化合物；および
- b) 式(III)のイマチニブ

を含む、医薬組み合わせ。

**【0034】**

2. 処置を必要とする対象における増殖性疾患の処置または予防方法であって、該対象に、例えば同時にまたは連続して、例えば上記の通りの治療的有効量の式(I)のピリミジルアミノベンズアミド化合物および式(III)のイマチニブを共投与することを含む、方法。

増殖性疾患の例は、例えば腫瘍を含み、とりわけ好ましいのはGISTである。

**【0035】**

3. 例えば、上記2)に定義した方法において使用するための、上記1)で定義した医薬組み合わせ。

**【0036】**

4. 上記2)で定義した方法に使用するための医薬の製造において使用するための、上記1)で定義した医薬組み合わせ。

**【0037】**

5.

- a) 好ましくは、式(II)の化合物；および
- b) 式(III)のイマチニブ

を含む、医薬組み合わせ。

**【0038】**

6. 処置を必要とする対象における増殖性疾患の処置または予防方法であって、該対象に、例えば同時にまたは連続して、例えば上記の通りの治療的有効量の式(II)のピリミジルアミノベンズアミド化合物および式(III)のイマチニブを共投与することを含む、方法。

**【0039】**

7. 上記6)で定義した方法に使用するための医薬の製造において使用するための、上記5)で定義した医薬組み合わせ。

**【0040】**

8. 上記6)で定義した方法に使用するための医薬の製造において使用するための、上記5)で定義した医薬組み合わせ。

**【0041】**

上記に明記した方法における本発明の組み合わせの有用性は、動物試験モデルならびに臨床で、例えば、以下に記載の方法に従い証明できる。

**【0042】**

A. 組み合わせ処置

適当な臨床試験は、例えば、増殖性疾患、とりわけGISTの患者におけるオープンラベル、用量漸増試験である。このような試験は、本発明の組み合わせの活性成分の相乗性を特に証明する。GISTに対する有益な効果は、それ自体当業者に既知のこれらの試験の結果を介して直接決定できる。このような試験は、特に、活性成分を使用した単剤療法と、本発明の組み合わせの効果の比較に適する。好ましくは、薬剤(a)、例えば化合物(I)または好ましくは化合物(II)の用量を、最大耐用量に達するまで増加させ、そして薬剤(b)を固定用量で投与する。あるいは、薬剤(a)を固定用量で投与し、薬剤(b)の用量を増加させる。各患者は、薬剤(a)の投与を、毎日または間欠的に受ける。処置の効果は

10

20

30

40

50

、このような試験で、例えば、12、18または24週後に、6週間毎の症状スコアの評価により決定できる。

**【0043】**

本発明の医薬組み合わせの投与は、本発明の組み合わせに使用した薬学的活性成分の一方のみを適用する単剤療法と比較して、有益な効果、例えば軽減、症状の進行遅延または症状の阻止に関して、例えば相乗的治療効果を有するだけでなく、さらに驚くべき有益な効果、例えば少ない副作用、改善された生活の質または減少した罹病率もたらす。

**【0044】**

さらに有益なのは、本発明の組み合わせの活性成分の少ない用量を使用でき、例えば、必要な投与量がしばしば少ないと、また少ない頻度でも適用でき、これは副作用の事象または重症度を軽減し得る。これは処置すべき患者の望みおよび要求に合う。10

**【0045】**

ここで使用する用語“共投与”または“組み合わせ投与”などは、選択した複数治療剤の単独患者への投与を包含することを意味し、そして複数薬剤を必ずしも同じ投与経路でまたは同時に投与するものではない処置レジメンを含むことを意図する。

**【0046】**

増殖性疾患、とりわけGISTのターゲティングまたは予防に治療的有効量である一定量の本発明の組み合わせを含む医薬組成物の提供が本発明の一つの目的である。該組成物中、薬剤(a)および薬剤(b)を一緒に、交互にまたは別々に、一つの組み合わせた単位投与形で、または二つの別々の単位投与形態で投与してよい。本単位投与形態はまた固定された組み合わせでもよい。20

**【0047】**

本発明に従う、薬剤(a)および薬剤(b)の別々の投与のための医薬組成物、または固定された組み合わせでの投与のための医薬組成物、すなわち、少なくとも2個の組み合わせパートナー(a)および(b)を含む単独ガレヌス組成物は、それ自体既知の方法で製造でき、ヒトを含む哺乳動物(温血動物)への経口または直腸のような経腸投与に適するものであり、例えば上記の通り、治療的有効量の少なくとも1種の薬理学的に活性な組み合わせパートナーを単独で、または、とりわけ経腸または非経腸投与に適當な1種以上の薬学的に許容される担体または希釈剤と組み合わせて含む。

**【0048】**

適當な医薬組成物は、例えば、約0.1%から約99.9%、好ましくは約1%から約60%の活性成分(複数もある)を含む。経腸または非経腸投与のための組み合わせ治療用医薬製剤は、例えば、単位投与形態のもの、例えば糖コーティング錠、錠剤、カプセルまたは坐薬、またはアンプルである。特記しない限り、これらはそれ自体既知の方法で、例えば慣用の混合、造粒、糖コーティング、溶解または凍結乾燥法の手段により製造する。各の投与形態の個々の用量に含まれる組み合わせパートナーの含量は、必要な有効量に複数の投与単位の投与により到達できるため、それ自体有効量を構成する必要がないことは認識されよう。30

**【0049】**

特に、本発明の組み合わせの各組み合わせパートナーの治療的有効量を、同時にまたは連続して、そして任意の順番で投与してよく、これらの成分を別々にまたは固定された組み合わせとして投与してよい。例えば、本発明の増殖性疾患を予防または処置する方法は、(i)遊離または薬学的に許容される塩形の薬剤(a)を最初に投与し、そして(ii)遊離または薬学的に許容される塩形の薬剤(b)を、同時にまたは任意の順番で、併用して治療的有効量で、好ましくは相乗的有効量で、例えばここに記載の量に対応する毎日のまたは間欠的投与量で投与する。本発明の組み合わせの個々の組み合わせパートナーは、治療経過中に別々に異なる時点で、または分割したもしくは一つの組み合わせ形態で同時に投与してよい。さらに、用語投与は、インピボで組み合わせパートナー自体に変換する組み合わせパートナーのプロドラッグの使用も包含する。本発明は、故に、同時または交互の投与の全てのこのようなレジメンを包含すると理解すべきであり、そして用語“投与する”は4050

それに従い解釈されるべきである。

**【0050】**

本発明の組み合わせに用いる各組み合わせパートナーの有効量は、用いる特定の化合物または医薬組成物、投与形態、処置する状態、処置する状態の重症度に依存して変化し得る。故に、本発明の組み合わせの投与レジメンは、投与経路および患者の腎臓および肝臓機能を含む種々の因子に従い選択する。通常の技術の臨床医または医師は、本状態の軽減、回復または進行停止に必要な単一活性成分の有効量を容易に決定し、処方できる。毒性を伴わない効果を発現する活性成分濃度の範囲を達成するための最適な詳細は、標的部位の活性成分の利用能の動態に基づく投与計画を必要とする。

**【0051】**

薬剤(a)または(b)の毎日の用量は、もちろん、例えば選択した化合物、処置すべき特定の状態および所望の効果を含む、種々の因子に依存する。

**【0052】**

好ましくは式(I)の化合物、薬剤(a)を経口で、好ましくは1-300mg/体重kgの1日量で、または、ほとんどの大型靈長類に、50-500、好ましくは500-3000mgの1日量で投与する。好ましい経口1日量は1-75mg/体重kg、または、ほとんどの大型靈長類に、10-200mgの1日量であり、1回量として、または1日2回投与のような複数回投与に分けて投与する。

**【0053】**

薬剤(b)を、ヒトに0.5から1000mgの範囲の1日量で投与し得る。経口投与のための適当な単位投与形態は、約0.1から500mg活性成分を1種以上の薬学的に許容される希釈剤または担体と共に含む。

**【0054】**

一般に、しかしながら、十分な結果が、1回量または分割投与量として、約0.03から5mg/kg/日、特に0.1から5mg/kg/日、例えば0.1から2.5mg/kg/日の程度の1日投与量の薬剤(b)で達成される。薬剤(a)および薬剤(b)は任意の慣用の経路で、特に経腸的に、例えば経口で、例えば錠剤、カプセル、飲溶液の形で、または非経腸的に、例えば注射可能溶液または懸濁液の形で、1種以上の薬学的に許容される希釈剤または担体と共に投与できる。

**【0055】**

本発明の医薬組み合わせの投与は、本発明の組み合わせに使用した薬学的活性成分の一方のみを適用する単剤療法と比較して、有益な効果、例えば軽減、症状の進行遅延または症状の阻止に関して、例えば相乗的治療効果を有するだけでなく、さらに驚くべき有益な効果、例えば少ない副作用、改善された生活の質または減少した罹病率ももたらす。

**【0056】**

さらに有益なのは、本発明の組み合わせの活性成分の少ない用量を使用でき、例えば、必要な投与量がしばしば少ないと、また少ない頻度でも適用でき、または副作用の事象または重症度を軽減するために使用できる。これは処置すべき患者の望みおよび要求に合う。

**【0057】**

B. 処置すべき疾患

用語“増殖性疾患”は、腫瘍、乾癬、再狭窄、強皮症(sclerodermitis)および線維症を含むが、これらに限定されない。

**【0058】**

用語血液学的悪性物は、特に白血病、とりわけBcr-Abl、c-KitまたはF1t-3を発現する白血病を意味し、そして、慢性骨髄性白血病および急性リンパ球性白血病(ALL)、とりわけフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ球性白血病(Phi+ALL)ならびにST157I耐性白血病を含むが、これらに限定されない。

**【0059】**

用語“固形腫瘍疾患”は、とりわけ卵巣癌、乳癌、結腸および一般に胃腸管の癌、頸癌

10

20

30

40

50

、肺癌、例えば小細胞肺癌および非小細胞肺癌、頭頸部癌、膀胱癌、前立腺の癌またはカポジ肉腫を意味する。

#### 【0060】

記載のタンパク質キナーゼ活性、とりわけ上記および下記のチロシンタンパク質キナーゼを阻害する本発明の組み合わせは、故にタンパク質キナーゼ依存性疾患の処置に使用できる。タンパク質キナーゼ依存性疾患は、とりわけ増殖性疾患、好ましくは良性またはとりわけ悪性腫瘍(例えば腎臓、肝臓、副腎、膀胱、乳房、胃、卵巣、結腸、直腸、前立腺、脾臓、肺、脳または甲状腺の癌腫、肉腫、神経膠芽腫および頭頸部の種々の腫瘍、ならびに白血病)である。それらは腫瘍の緩解をもたらすことが可能であり、そして腫瘍転移形成および(微小も含む)転移の増殖の予防が可能である。加えて、それらは上皮過増殖(10 例えば乾癬)、前立腺肥大症において、および、とりわけ上皮性特性の新生物、例えば乳癌腫の処置において使用できる。本発明の組み合わせを、数種の、とりわけ個々のチロシンタンパク質キナーゼが関与している限り、免疫系の疾患の処置に使用することも可能であり；さらに、本発明の組み合わせを、とりわけ具体的に記載のものから選択される、少なくとも1種のチロシンタンパク質キナーゼによるシグナル伝達が関与している中枢または末梢神経系の疾患の処置にも使用できる。

#### 【0061】

慢性骨髓性白血病(CML)において、造血幹細胞(HSC)における相互にバランスの取れた染色体転座がBCR-ABLハイブリッド遺伝子を産生する。後者は、発癌性Bcr-Ab1融合タンパク質をコードする。ABLは、細胞増殖、接着およびアポトーシスの制御に必須の役割を有する厳しく制御されたタンパク質チロシンキナーゼをコードするが、BCR-ABL融合遺伝子は、構成的に活性化されたキナーゼとしてコードされ、それはHSCを、脱制御されたクローン増殖、骨髓間質への低下した接着および変異原性刺激に対する減少したアポトーシス応答を示す表現型を産生するように形質転換し、それがより悪性の形質転換を漸増的に蓄積することを可能とする。得られる顆粒球は成熟リンパ球に発育できず、そして循環へ放出され、成熟細胞の不足および感染への増加した感受性に至る。Bcr-Ab1のATP競合的阻害剤は、キナーゼが有糸分裂促進および抗アポトーシス経路に蓄積することを予防し(例えばP-3キナーゼおよびSTAT5)、BCR-ABL表現型細胞の脂肪をもたらし、故にCMLに対する有効な治療を提供すると記載されている。本発明の組み合わせは、故に、その過剰発現に関連する疾患、とりわけ白血病、例えばCMLまたはALLのような白血病の治療にとりわけ適する。  
20

#### 【0062】

本発明の組み合わせは主に欠陥の増殖を阻害し、故に、例えば、脱制御された血管形成に関連する多くの疾患、とりわけ眼血管新生、とりわけ網膜症、例えば糖尿病性網膜症または加齢性黄斑変性症、乾癬、血管芽腫、例えば血管腫、メサンギウム細胞増殖性障害、例えば慢性または急性腎臓疾患、例えば糖尿病性腎症、悪性腎硬化症、血栓性微小血管症候群または移植拒絶反応、またはとりわけ炎症性腎臓疾患、例えば糸球体腎炎、とりわけメサンギウム増殖性糸球体腎炎、溶血性尿毒症候群、糖尿病性腎症、高血圧性腎硬化症、アテローム、動脈再狭窄、自己免疫性疾患、糖尿病、子宮内膜症、慢性喘息、およびとりわけ新生物疾患(固形腫瘍、また白血病および他の血液学的悪性物も)、例えばとりわけ乳癌、結腸の癌、肺癌(とりわけ小細胞肺癌)、前立腺の癌またはカポジ肉腫に対して有効である。本発明の組み合わせは腫瘍の増殖を阻害し、腫瘍の転移性拡散および微小転移の増殖の防止にとりわけ適する。  
30

#### 【0063】

本発明は骨髄腫、とりわけ慣用の化学療法に耐性的骨髄腫の処置方法に関する。ここで使用する用語“骨髄腫”は、通常は骨髄に見られるタイプの細胞から成る腫瘍に関する。ここで使用する用語“多発性骨髄腫”は、骨痛、病的骨折、高カルシウム血症および正色素性正球性貧血をもたらす広範な溶骨性病変に関連する、複数の骨髄腫瘍病巣およびM成分(モノクローナル免疫グロブリンフラグメント)の分泌により特徴付けられる血漿細胞の散在する悪性新生物を意味する。多発性骨髄腫は、慣用のそして高用量の化学療法剤の使  
40

用により治癒不可能である。本発明は骨髄腫、とりわけ慣用の化学療法に耐性の骨髄腫の処置方法に関する。

#### 【実施例】

##### 【0064】

血小板由来増殖因子受容体アルファ(PDGFR $\alpha$ )における活性化変異が、変異幹細胞因子受容体、c-KITを発現しない消化管間質腫瘍(GIST)患者のサブセットにおいて報告されている。変異PDGFR $\alpha$ 陽性GISTのイマチニブへの応答性はPDGFR $\alpha$ 変異の位置に依存し：例えばV561D膜近傍ドメインは、D842Vキナーゼドメイン変異よりもイマチニブに感受性である。この実施例において、化合物(II)およびイマチニブ[化合物(III)]の、イマチニブに対して異なる感受性を有する2種のGIST関連PDGFR $\alpha$ 変異体、V561DおよびD842Vに対する効果を試験する。10

##### 【0065】

細胞株および細胞培養：pCDNA3.1(M.C. Heinrich, Oregon Health & Science University Cancer Institute, Portland, ORから得た)にクローニングしたD842V、V561Dおよび野生型(wt)PDGFR $\alpha$ cDNAの構築物を、エレクトロポレーションによりBa/F3細胞に安定にトランスフェクトし、細胞をネオマイシン耐性およびIL3非依存的増殖について選択する。全細胞を5%CO<sub>2</sub>存在下、37℃で5×10<sup>5</sup>細胞/mLの濃度で、10%ウシ胎児血清(FCS; Harlan Bioproducts, Indianapolis, IN)、1%グルタミン、およびペニシリン/ストレプトマイシンを補ったcellgro RPMI 1640培地(Mediatech, Inc. Herndon, VA)で培養する。親Ba/F3細胞またはwt-PDGFR $\alpha$ -Ba/F3細胞をIL-3供給源としての15%WEHI条件培地と共に培養する。全てのトランスフェクトした細胞を1mg/mL G418を補った培地で培養する。20

##### 【0066】

抗体および免疫プロッティング：抗p-Tyr(クローン4G10、Upstate Biotechnology, NY)を1:1000で免疫プロッティングに使用する。PDGFR $\alpha$ 抗体(C-20、Santa Cruz Biotechnology, CA)を1:200で免疫プロッティングに使用する。タンパク質融解物調製および免疫プロッティングを以前に記載の通り行う。Weisberg et al., Cancer Cell 2002;1:433-443。

##### 【0067】

増殖試験：トリパンブルー排除アッセイは以前に記載されており(Weisberg et al., Cancer Cell 2002;1:433-443)、全増殖試験に使用する。化合物IIおよびイマチニブを、同時に固定された比率でD842V-またはV561D-PDGFR $\alpha$ -Ba/F3細胞のいずれかに添加する。用量応答曲線を作成し、組み合わせ指数をWeisberg et al., Cancer Cell 2005;7:129-141に記載の通り計算する。30

##### 【0068】

マウス試験およびインビボ造影：D842V-PDGFR $\alpha$ -Ba/F3細胞を、ホタルルシフェラーゼをコードするレトロウイルス(MSCV-Luc)で形質導入し、0.5μg/mLの濃度でピューロマイシンで選択し、D842V-PDGFR $\alpha$ -Ba/F3-ルシフェラーゼ(1uc+)細胞株を產生する。マイコプラズマおよびウイルス汚染のない細胞をハンクス平衡塩溶液(HBSS;Mediatech, Inc., VA)に再懸濁し、その後マウスにi.v.投与する。化合物IIの溶液を200mgを1.0mLのNMPに溶解して透明溶液を得て、毎日9.0mL PEG300で希釈してから投与する。化合物II用の媒体を投与されるプラセボマウスは、30-45分間隔で投与される。40

##### 【0069】

雄NCRヌードマウス(5-6週齢；Taconic, NY)に合計600,000 D842V-PDGFR $\alpha$ -Ba/F3-1uc+細胞を尾静脈注射により投与する。マウスを造影し、全身経口を先に記載の通り定量する(Armstrong et al., Cancer Cell 2003;3:173-183)。腫瘍細胞接種1日後のベースライン造影を、適合する腫瘍負荷の処置コホートの確立のために使用する。マウスのコホートを媒体、150mg/kg/日 化合物II(上記の通り製剤；全処置6日)経口投与で処置する。反復造影を種々の間隔で行う。50

## 【0070】

化合物IIおよびイマチニブの組み合わせ効果：D842V-PDGFR A-Ba/F3：

化合物IIおよびイマチニブの組み合わせをD842V-PDGFR A-Ba/F3細胞に対して試験する。全体的に、化合物IIとイマチニブの間で正の組み合わせ効果が観察される。化合物IIとイマチニブの組み合わせ効果のCalcsyn解析は、ED<sub>90</sub>での拮抗作用と共に、投与範囲にわたり相乗的からほぼ相加的な効果(ED<sub>25</sub>-ED<sub>75</sub>)を示唆する(表I)。

## 【0071】

化合物IIとイマチニブとの組み合わせ効果：V561D：

化合物IIとイマチニブとの組み合わせ効果をV561D-PDGFR A-Ba/F3に10に対して評価する。一般に、両方の組み合わせは、投与範囲にわたりV561D-PDGFR A-Ba/F3細胞株における種々の程度の拮抗作用に至る(表I)。

## 【0072】

## 【表1】

表 I  
用量応答曲線から計算した組み合わせ指数

細胞株(処置)	ED <sub>25</sub>	ED <sub>50</sub>	ED <sub>75</sub>	ED <sub>90</sub>
D842V-Ba/F3 (化合物II+イマチニブ)	0.48812	0.73221	1.09836	1.64762
V561D-Ba/F3 (化合物II+イマチニブ)	0.80100	1.00712	1.81556	5.23012

10

20

---

フロントページの続き

(72)発明者 ポール・ダブリュー・マンリー

スイス、ツェーハー - 4144アルレスハイム、ブルクヴェーク 12番

(72)発明者 ユルゲン・メスタン

ドイツ連邦共和国デ - 79211デンツリンゲン、ツークマンテルシュトラーセ 6番

審査官 澤田 浩平

(56)参考文献 国際公開第2004/005281(WO,A1)

DEMETRI GEORGE D , THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE ,米国 , MASSACHUSETTS MEDICAL SOCIETY , 2002年 8月15日 , V347 N7 , P472-480

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A 61K 9/00 - 9/72 ,

A 61K 31/00 - 31/80 ,

A 61K 47/00 - 47/48 ,

A 61P 1/00 - 43/00