

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4713698号  
(P4713698)

(45) 発行日 平成23年6月29日(2011.6.29)

(24) 登録日 平成23年4月1日(2011.4.1)

(51) Int.Cl.

F I

<b>A 6 1 K 31/404</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/404
<b>A 6 1 K 9/48</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 9/48
<b>A 6 1 K 47/10</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 47/10
<b>A 6 1 K 47/26</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 47/26
<b>A 6 1 K 47/34</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 47/34

請求項の数 21 (全 42 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平10-538698
(86) (22) 出願日	平成10年3月4日(1998.3.4)
(65) 公表番号	特表2001-514626(P2001-514626A)
(43) 公表日	平成13年9月11日(2001.9.11)
(86) 国際出願番号	PCT/US1998/004134
(87) 国際公開番号	W01998/038984
(87) 国際公開日	平成10年9月11日(1998.9.11)
審査請求日	平成16年11月10日(2004.11.10)
(31) 優先権主張番号	60/039, 870
(32) 優先日	平成9年3月5日(1997.3.5)
(33) 優先権主張国	米国(US)
(31) 優先権主張番号	60/041, 251
(32) 優先日	平成9年3月18日(1997.3.18)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	306041396
	スージェン, インク.
	アメリカ合衆国 10017 ニューヨー
	ク州 ニュー ヨーク市 イースト・フォ
	ーティーセカンド・ストリート 235
(74) 代理人	100140109
	弁理士 小野 新次郎
(74) 代理人	100089705
	弁理士 社本 一夫
(74) 代理人	100075270
	弁理士 小林 泰
(74) 代理人	100080137
	弁理士 千葉 昭男
(74) 代理人	100096013
	弁理士 富田 博行

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】疎水性薬剤の処方

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下のものを含む、治療を必要とする患者において細胞増殖性疾患を予防または治療するための処方物：

(a) 1 またはそれ以上の疎水性薬剤、ここで前記薬剤は、インドリノン系化合物である；

(b) 1 またはそれ以上のポリオキシヒドロカルビル化合物；および

(c) 1 またはそれ以上の薬学的に許容しうる界面活性剤；

であって、前記インドリノン系化合物が、0.1 から 100 mg / ml の濃度の 3 - [ ( 2 , 4 - ジメチルピロール - 5 - イル ) メチレン ] - 2 - インドリノンである、前記処方物。

【請求項 2】

3 - [ ( 2 , 4 - ジメチルピロール - 5 - イル ) メチレン ] - 2 - インドリノンが、5 mg / ml または 6 mg / ml の濃度で存在する、請求項 1 に記載の処方物。

【請求項 3】

前記 1 またはそれ以上のポリオキシヒドロカルビル化合物が、水溶性炭水化物、水溶性炭水化物誘導体、水溶性ポリマー、水溶性混合オキシアルキレンポリマー、ポリマー型のエチレングリコール、およびポリエチレングリコール ( PEG ) または PEG 誘導体からなる群より選択される、請求項 1 または 2 に記載の処方物。

【請求項 4】

インドリノン系化合物のための少なくとも 1 のポリオキシヒドロカルビル化合物が、0.01 から 10 g / ml、0.25 g / ml、または 0.30 g / ml の濃度のエトキシ化ヒマシ油である、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の処方物。

【請求項 5】

1 またはそれ以上のポリグリコール化脂質をさらに含む、請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の処方物。

【請求項 6】

前記 1 またはそれ以上のポリグリコール化脂質が、モノグリセリド、ジグリセリドまたはトリグリセリドとポリエチレングリコールモノエステルおよびジエステルの混合物、GELUCIRE (登録商標) 35 / 10、GELUCIRE (登録商標) 44 / 14、GELUCIRE (登録商標) 46 / 07、GELUCIRE (登録商標) 50 / 13、GELUCIRE (登録商標) 53 / 10、および LABRASOL (登録商標) からなる群より選択される、請求項 5 に記載の処方物。

10

【請求項 7】

前記 1 またはそれ以上の界面活性剤が、独立して、薬学的に許容しうる非イオン性界面活性剤、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、薬学的に許容しうる陰イオン性界面活性剤、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、グリセリンモノオレエート、ポリビニルアルコール、エチレンオキシド共重合体、ポリオール部分、ソルビタンエステル、1 またはそれ以上のエトキシ化ヒマシ油、および CREMOPHOR EL (登録商標) からなる群より選択される、請求項 1 から 6 のいずれか 1 項に記載の処方物。

20

【請求項 8】

インドリノン系化合物のための少なくとも 1 の界面活性剤が、0.01 から 10 g / ml、0.35 g / ml、または 0.45 g / ml の濃度の PEG - 400 である、請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の処方物。

【請求項 9】

処方物がさらに 1 またはそれ以上の薬学的に許容しうるアルコールを含む、請求項 1 から 8 のいずれか 1 項に記載の処方物。

【請求項 10】

前記 1 またはそれ以上のアルコールが、独立して、エタノール、ベンジルアルコール、プロピレングリコール、2 - (2 - エトキシエトキシ) エタノール、およびグリセロールからなる群より選択される、請求項 9 に記載の処方物。

30

【請求項 11】

前記処方物がさらに、独立して、鉱物油、植物油、分留ヤシ油、モノラウリル酸プロピレングリコール、カプリル酸およびカプリン酸との混合トリグリセリド、および Miglyol 812 からなる群より選択される 1 またはそれ以上の薬学的に許容しうる油を含む、請求項 1 から 10 のいずれか 1 項に記載の処方物。

【請求項 12】

前記処方物がさらに水を含む、請求項 1 から 11 のいずれか 1 項に記載の処方物。

【請求項 13】

非経口投与または経口投与用の剤形である、請求項 1 から 12 のいずれか 1 項に記載の処方物。

40

【請求項 14】

治療を必要とする患者において細胞増殖性疾患を予防または治療するための非経口処方物を製造する方法であって、

(a) 1 またはそれ以上の疎水性薬剤を 1 またはそれ以上のポリオキシヒドロカルビル化合物中に溶解して溶液を形成し、ここで前記薬剤は、インドリノン系化合物である；そして

(b) 1 またはそれ以上の界面活性剤を前記溶液中に溶解する、  
の各工程を含み、

前記疎水性薬剤が 3 - [ (2, 4 - ジメチルピロール - 5 - イル) メチレン ] - 2 - イン

50

ドリノンである、前記方法。

【請求項 15】

治療を必要とする患者において細胞増殖性疾患を予防または治療するための経口処方物を製造する方法であって、

- (a) 1またはそれ以上のポリグリコール化脂質を融解し；
- (b) 1またはそれ以上のポリオキシヒドロカルビル化合物および1またはそれ以上の界面活性剤を前記融解したポリグリコール化脂質中に溶解し；そして
- (c) 1またはそれ以上の疎水性薬剤を溶液中に溶解する、ここで前記薬剤は、インドリノン系化合物である、

の各工程を含み、

前記疎水性薬剤が3-[(2,4-ジメチルピロール-5-イル)メチレン]-2-インドリノンである、前記方法。

【請求項 16】

1またはそれ以上の薬学的に許容しうる油を混合すること、または1またはそれ以上の薬学的に許容しうるアルコールを溶液に添加することをさらに含む、請求項14または15に記載の方法。

【請求項 17】

治療を必要とする患者において細胞増殖性疾患を予防または治療するための医薬組成物であって、該医薬組成物は非経口処方物を薬学的に許容しうる溶液に溶解する工程により製造され、

ここで、非経口処方物は、

- (i) 3-[(2,4-ジメチルピロール-5-イル)メチレン]-2-インドリノン；
- (ii) 1またはそれ以上のポリオキシヒドロカルビル化合物；および
- (iii) 1またはそれ以上の薬学的に許容しうる界面活性剤；

を含む、前記医薬組成物。

【請求項 18】

治療を必要とする患者において細胞増殖性疾患を予防または治療するための医薬組成物であって、該医薬組成物は薬学的に許容しうる経口処方物であり、

ここで、経口処方物は、

- (i) 3-[(2,4-ジメチルピロール-5-イル)メチレン]-2-インドリノン；
- (ii) 1またはそれ以上のポリオキシヒドロカルビル化合物；
- (iii) 1またはそれ以上のポリグリコール化脂質；および
- (iv) 1またはそれ以上の薬学的に許容しうる界面活性剤；

を含む、前記医薬組成物。

【請求項 19】

前記処方物が、1またはそれ以上の薬学的に許容しうるアルコールまたは1またはそれ以上の薬学的に許容しうる油をさらに含む、請求項17または18に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

薬学的に許容しうる組成物が、経口処方物、経口処方物で充填された硬質ゼラチンカプセル、経口処方物で充填された軟質ゼラチンカプセル、および、乾燥固形組成物を形成するために顆粒化剤が混合された経口組成物で充填された硬質ゼラチンカプセルからなる群より選択される、請求項18または19に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

前記患者が哺乳動物である、請求項17から20のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

関連する出願の記載

本出願は、米国特許出願第60/041,251号(1997年3月18日出願)および米国特許出願第60/039,870号(1997年3月5日出願)に関連し、これらは共に、いずれの図面も含めて参照により完全にここに組み込まれる。

発明の分野

10

20

30

40

50

本発明は、インドリノン系化合物、キナゾリン系化合物、およびニトロチアゾール系化合物のような疎水性薬剤の経口での生物学的利用能を向上する液体、半固体、または固体の医薬処方を提供する。本発明はまた、そのような疎水性薬剤の非経口投与のための処方、そして両タイプの処方の生成および使用の方法も提供する。

#### 発明の背景

以下の本発明の背景についての記載は発明の理解を促進するために提供するものであり、本発明に対する先行技術を記載または構成することを認めるものではない。

患者に治療薬を投与するために種々の方法を利用できる。そのような方法には、非経口、経口、経眼 (ocular)、経鼻、局所、および粘膜からの投与がある。これらの種々の投与の変法がある。例えば、非経口投与には静脈内、皮下、腹膜内、筋肉内、および骨髄内注射がある。選択する投与方法には、治療化合物および治療する疾病の性質を考慮すべきである。

ある種の可能性のある薬剤は疎水性であり、一般に水への溶解度が非常に低く、従って経口での生物学的利用能が低い。疎水性化合物の可溶化に関する種々の技術にはPraveenらの米国特許第5,314,685号およびFernandesらの米国特許第4,992,271号に記載されるものがあり、それらは共に、いずれの図面も含めて参照により完全にここに組み込まれる。

新しい薬剤の経口処方の可能性のある有用性の尺度の一つに、処方を経口投与した後に観察される生物学的利用能がある。種々の因子が薬物の経口での生物学的利用能に影響する。これらの因子には水への溶解度、全消化管での薬物吸収度、用量強度 (dosage strength)、そして第1経路効果 (first pass effect) がある。水への溶解度は最も重要な因子の一つである。薬物の水溶液処方の経口での生物学的利用能は一般に標準あるいは理想的な生物学的利用能として使用され、これに対して他の処方を測定する。水溶液に比較して相対的な生物学的利用能を向上する薬物の処方が好ましく、特に疎水性化合物を含有するのが好ましい。

#### 発明の概要

本発明は、インドリノン系化合物、キナゾリン系化合物、またはニトロチアゾール系化合物のような疎水性薬剤のための処方 (経口投与ならびに非経口投与のための処方を含む) を特徴とする。そのような処方は有利な溶解度特性を有し、それによりインドリノン系化合物、キナゾリン系化合物、またはニトロチアゾール系化合物のような疎水性薬剤を薬学的検査および治療のために投与することが可能となる。そのような処方によって、従前の技術で悩みであった溶解度の問題が解決されるだけでなく、試験した動物において治療効果が得られることも明らかとなっている。

従って、本発明の第一の観点は、以下を含有する処方の特徴とする：(a) 1種以上の疎水性薬剤 (薬剤はキナゾリン系化合物、ニトロチアゾール系化合物、およびインドリノン系化合物からなる群から独立して選択される)；(b) 1種以上のポリオキシヒドロカルビル化合物；そして(c) 1種以上の薬剤的に許容しうる界面活性剤。

1種以上の疎水性薬剤はニトロチアゾール系化合物とキナゾリン系化合物、またはニトロチアゾール系化合物とインドリノン系化合物、またはキナゾリン系化合物とインドリノン系化合物を組み合わせる含有してもよいと予想される。更に、1種以上の疎水性薬剤はインドリノン系化合物を組み合わせる含有してもよく、例えばそれは3 - [(2, 4 - ジメチルピロール - 5 - イル)メチレン] - (5 - アミノ) - 2 - インドリノン、3 - [(2, 4 - ジメチルピロール - 5 - イル)メチレン] - (5 - クロロ) - 2 - インドリノン、3 - [(2, 4 - ジメチルピロール - 5 - イル)メチレン] - 2 - インドリノン、および3 - [(3 - メチルチオフェニル - 5 - イル)メチレン] - (4 - メチル) - 2 - インドリノンである。別の可能性として、1種以上の疎水性薬剤はキナゾリン系化合物を組み合わせる含有してもよく、例えばそれは4 - (3 - プロモフェニル) - 6, 7 - ジメトキシキナゾリンおよび4 - (3 - クロロフェニル) - 6, 7 - ジメトキシキナゾリンである。あるいはまた、1種以上の疎水性薬剤はニトロチアゾール系化合物を組み合わせる含有してもよく、例えばそれは2 - メチル - 5 - [(5 - ニトロチアゾール - 2 - イル)メルカプト] - 1, 3, 4 - チアジアゾール；1 - ベンジル - 5 - [(5 - ニトロチアゾール -

2 - イル)メルカプト]テトラゾール; 2 - [(5 - ニトロチアゾール - 2 - イル)メルカプト] - 5 - t - ブチル - 1, 2, 4 - トリアゾール; 3 - [(5 - ニトロチアゾール - 2 - イル)メルカプト] - 5 - (チエン - 2 - イル) - 1, 2, 4 - トリアゾール; 3 - [(5 - ニトロチアゾール - 2 - イル)メルカプト] - 5 - フェニル - 1, 2, 4 - トリアゾール; および 4 - アリル - 3 - ヒドロキシ - 5 - [(5 - ニトロチアゾール - 2 - イル)メルカプト] - 1, 2, 4 - トリアゾールのいずれかの組み合わせである。

ここで使用する“疎水性薬剤”とは、水溶液より、長鎖アルコールのような低極性有機溶媒への溶解度の方が高い化合物をいう。“疎水性の”とは“水を嫌う”を意味し、ここでは水にわずかししか溶解せず、非極性溶媒に溶解することを指して使用する。本発明に記載される処方アルコールに容易に溶解する疎水性化合物の可溶化を促進する。好ましくは疎水性化合物は水溶液に不溶である。更に好ましくは、化合物はアルコールおよび水での溶解性がキナゾリン系化合物、ニトロチアゾール系化合物、およびインドリノン系化合物と類似している。

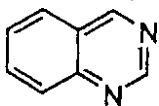
“化合物”とは化合物、または薬剤的に許容しうるその塩、エステル、アミド、プロドラッグ、異性体、もしくは代謝物をいう。

“薬剤的に許容しうる塩”とは、化合物の生物学的活性および特性を損なわない化合物の形態をいう。薬剤の塩は、本発明の化合物を塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、サリチル酸などのような無機もしくは有機酸、または、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、水酸化カルシウム、コリン、n - メチルグルカミン、ジエチルアミン、プロカインなどのような無機もしくは有機塩基と反応させて得ることができる。

“プロドラッグ”とはインビボで親薬剤に変換される薬剤をいう。場合によってはプロドラッグの方が親薬剤より投与が容易でありうる。例えば、プロドラッグは経口投与によって生物学的に利用可能であるが、親化合物はそうではないかもしれない。あるいはプロドラッグによって溶解度が向上して静脈内投与が可能となるかもしれない。

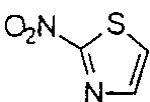
ここで使用する“極性”とは分子の双極子をいう。“双極子”は一定の空間を隔てた二つの同等かつ対立する電荷である。分子が双極子を有する、すなわち負電荷の中心が正電荷の中心と一致しない場合、その分子は極性である。分子の双極子モーメントは電荷の大きさに電荷の中心間の距離を掛けたものに相当する。当該分野で周知の方法で分子の双極子モーメントを測定することができる。低双極子モーメントは低極性を示す。

“キナゾリン系化合物”とは、化学置換基で置換されたキナゾリン有機化合物をいう。キナゾリン化合物の一般構造は以下である：

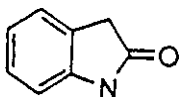


“置換された”とは、いずれかの数の化学置換基で誘導体化された本発明の化合物をいい、一般に、化合物の一般構造中にある一個以上の水素原子が置換される。

“ニトロチアゾール系化合物”とは、化学置換基で置換されたニトロチアゾール有機化合物をいう。ニトロチアゾール化合物の一般構造は以下である：



“インドリノン系化合物”とは、化学置換基で置換されたインドリノン有機化合物をいう。インドリノン化合物の一般構造は以下である：



ここで使用する“ポリオキシヒドロカルビル化合物”とは、ブドウ糖、ショ糖、マルトトリオースなどのような水溶性炭水化物；グルコン酸やマンニトール、およびオリゴ糖のような水溶性炭水化物誘導体；そして、ポリビニルピロリドン、ポリ(ビニルアルコール)

10

20

30

40

50

、そして特に、ポリ(エチレングリコール)または他の水溶性の混合オキシアルキレンポリマーを含む他のポリオキシアルキレンのようなポリエーテル、およびポリマー型のエチレングリコールなどの水溶性ポリマーをいう。ポリオキシヒドロカルビル化合物は1個より多い炭素、酸素、および水素原子を含有するのが好ましいが、ポリ(エチレンイミン)のような分子も含まれる。

特に好ましい種類の可溶化ポリオキシヒドロカルビル部分は、ポリ(エチレングリコール)(PEG)、およびPEGモノメチルエーテルのようなPEG誘導体を含む。他の好適なPEG誘導体にはPEG-シリコン誘導体化エーテルがある。これらのポリマーの多くは、種々の分子量での市販品を入手することができる。それ以外のものは市販の物質から簡便に調製してもよく、これは例えばアミノ-PEG部分のハロアルキルシリルもしくは

10

好適なPEGの分子量は約200g/molから約20,000g/mol以上までで変化してもよく、より好ましくは200g/molから5,000g/mol、更に好ましくは250g/molから1,000g/mol、そして最も好ましくは250g/molから500g/molである。特定の分子量の選択は、選択する特定の疎水性薬剤とその分子量および疎水性の程度、更にその処方が使用される特定の適用に依存しうる。

ここで使用する“薬剤的に許容しうる界面活性剤”とは、疎水性化合物を水溶液に溶解させることができる化合物をいう。非経口処方には、界面活性剤が非-イオン性界面活性剤であるのが好ましい。薬剤的に許容しうる界面活性剤の例にはPOLYSORBATE 80<sup>R</sup> および他のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、モノオレイン酸グリセリン、ポリ

20

ビニルアルコール、PLURONIC<sup>TM</sup>(ポリエーテル)およびTETRONIC<sup>TM</sup>(BASF)のようなエチレンオキッド共重合体、ポリオール部分、およびソルビタンエステルがある。好ましくは、CREMOPHOR EL<sup>R</sup>のようなエトキシ化ヒマシ油を、インドリノン系化合物、キナゾリン系化合物、およびニトロチアゾール系化合物のような疎水性薬剤の処方に使用する。

ここで使用する“エトキシ化ヒマシ油”とは、少なくとも1個の酸素含有部分で修飾したヒマシ油をいう。特に、少なくとも1個のエトキシ部分を含むヒマシ油をいう。更に、経口処方に関連してここで使用する“薬剤的に許容しうる界面活性剤”には、薬剤的に許容しうる非イオン性界面活性剤(例えば、POLOXAMER<sup>R</sup> 68(BASF社)のようなポリオキシエチレンポリプロピレングリコール、またはポリオキシエチレン(20)

30

ソルビタンモノオレエート(TWEEN<sup>R</sup> 80)、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノステアレート(TWEEN<sup>R</sup> 60)、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノパルミテート(TWEEN<sup>R</sup> 40)、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノラウレート(TWEEN<sup>R</sup> 20)などのモノ脂肪酸エステル); ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体(例えば、ポリオキシエチレングリセロールトリリシノール酸またはポリオキシヒマシ油(CREMOPHOR<sup>R</sup> EL, BASF社)、ポリオキシエチレングリセロールオキシステアリン酸(CREMOPHOR<sup>R</sup> RH 40(ポリエチレングリコール 40 硬化ヒマシ油)またはCREMOPHOR<sup>R</sup> RH 60(ポリエチレングリコール 60 硬化ヒマシ油), BASF社)など); あるいは、薬剤的に許容しうるアニオン界面活性剤がある。

ここで使用する“薬剤的に許容しうる”または“薬剤の”とは、治療のための化合物が治療効果を及ぼすのを阻害せず、許容できない不利な副作用を起こさないような処方の溶液または成分をいう。薬剤的に許容しうる試薬の例は、米国薬局方国民医薬品集、米国薬局方Convention Inc., Rockville, MD 1990、および、医薬品情報源部門(the Division of Drug Information Resources)発行のFDA不活性成分ガイド(FDA Inactive Ingredient Guide) 1990、1996に提供されている(どちらも、いずれの図面も含めて参照によりここに完全に組み込まれる)。許容できない副作用は種々の疾病により異なる。一般に、疾病が重度であるほど、許容できる毒性は高い。種々の疾病に対する許容できない副作用が当該分野で知られている。

40

本発明の好ましい態様では、疎水性薬剤は式Iのキナゾリン系化合物である:

(I)



式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、および $R_6$ は独立して以下からなる群から選択される：

(i) 水素；(ii) 飽和または不飽和アルキル；(iii) 1、2、または3個の置換基で必要により置換されるアリール（置換基はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロ、およびエステル部分からなる群から独立して選択される）；(iv) 式 -  $NX_2X_3$  のアミン（式中、 $X_2$ および $X_3$ は水素、飽和または不飽和アルキル、および同素環または複素環部分からなる群から独立して選択される）；(v) ハロゲンまたはトリハロメチル；(vi) 式 -  $CO - X_4$  のケトン（式中、 $X_4$ はアルキルおよび同素環または複素環部分からなる群から選択される）；(vii) 式 -  $(X_5)_n - COOH$  のカルボン酸または式 -  $(X_6)_n - COO - X_7$  のエステル（式中、 $X_5$ 、 $X_6$ 、および $X_7$ はアルキルおよび同素環または複素環部分からなる群から独立して選択され、 $n$ は0または1である）；(viii) 式  $(X_8)_n - OH$  のアルコールまたは式 -  $(X_8)_n - O - X_9$  のアルコキシ部分（式中、 $X_8$ および $X_9$ は飽和または不飽和アルキルおよび同素環または複素環部分（該環はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロ、およびエステルからなる群から独立して選択される1個以上の置換基で必要により置換される）からなる群から独立して選択され、 $n$ は0または1である）；(ix) 式 -  $NHCOX_{10}$  のアミド（式中、 $X_{10}$ はアルキル、ヒドロキシル、および同素環または複素環部分（該環はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロ、およびエステルからなる群から独立して選択される1個以上の置換基で必要により置換される）からなる群から選択される）；(x) -  $SO_2NX_{11}X_{12}$ （式中、 $X_{11}$ および $X_{12}$ は水素、アルキル、および同素環または複素環部分からなる群から選択される）；(xi) 1、2、または3個の置換基で必要により置換される同素環または複素環部分（置換基はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロ、およびエステル部分からなる群から独立して選択される）；(xii) 式 -  $CO - H$  のアルデヒド；(xiii) 式 -  $SO_2 - X_{13}$  のスルホン（式中、 $X_{13}$ は飽和または不飽和アルキルおよび同素環または複素環部分からなる群から選択される）；そして、(xiv) 式 -  $NO_2$  のニトロ。

“飽和アルキル”とは、アルケンまたはアルキン部分のいずれも含有しないアルキル部分をいう。アルキル部分は分枝または非分枝であってもよい。

“不飽和アルキル”とは、少なくとも1個のアルケンまたはアルキン部分を含有するアルキル部分をいう。アルキル部分は分枝または非分枝であってもよい。

“アリール”とは、 $\pi$ 電子共役系を有する環を少なくとも1個含有する芳香族基をいい、炭素環アリール（例えばフェニル）および複素環アリール基（例えばピリジン）の両方を含む。“炭素環”とは、1個以上の共有結合による閉環構造を含有し、環のバックボーンを形成する原子が全て炭素である化合物をいう。従って炭素環は、環のバックボーンが炭素ではない原子を少なくとも1個含有する“複素環”と区別される。“ヘテロアリール”とは、少なくとも1個の複素環を含有するアリール基をいう。

“アミン”とは、式  $NR_1R_2$  の化学部分をいい、式中、 $R_1$ および $R_2$ は水素、飽和または不飽和アルキル、および同素環または複素環部分（環はアルキル、ハロゲン、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロ、およびエステル部分からなる群から独立して選択される1個以上の置換基で必要により置換される）からなる群から独立して選択される。

“ハロゲン”とは、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素からなる群から選択される原子をいう。

“ケトン”とは、式 -  $(R)_n - CO - R'$  の化学部分であり、式中、 $R$ および $R'$ は飽

10

20

30

40

50

和または不飽和アルキルおよび同素環または複素環部分からなる群から選択され、 $n$ は0または1である。

“カルボン酸”とは、式  $-(R)_n-COOH$  の化学部分であり、式中、 $R$ は飽和または不飽和アルキルおよび同素環または複素環部分からなる群から選択され、 $n$ は0または1である。

“アルコール”とは、式  $-ROH$  の化学置換基をいい、式中、 $R$ は飽和または不飽和アルキルおよび同素環または複素環部分（環部分は、アルキル、ハロゲン、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロ、およびエステル部分からなる群から独立して選択される1個以上の置換基で必要により置換される）からなる群から選択される。

“エステル”とは、式  $-(R)_n-COOR'$  の化学部分をいい、式中、 $R$ および $R'$ は飽和または不飽和アルキルおよび同素環または複素環部分からなる群から独立して選択され、 $n$ は0または1である。

“アルコキシ”とは式  $-OR$  の化学置換基をいい、式中、 $R$ は水素または飽和もしくは不飽和アルキル部分である。

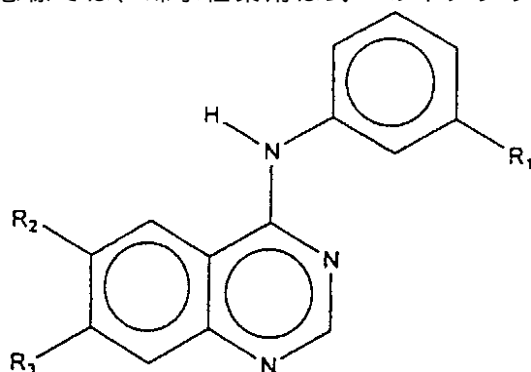
“アミド”とは式  $-NHCO R$  の化学置換基をいい、式中、 $R$ は水素、アルキル、ヒドロキシ、および同素環または複素環部分（環はアルキル、ハロゲン、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロ、またはエステルからなる群から独立して選択される1個以上の置換基で必要により置換される）からなる群から選択される。

“アルデヒド”とは、式  $-(R)_n-CHO$  の化学部分をいい、式中、 $R$ は飽和または不飽和アルキルおよび同素環または複素環部分からなる群から選択され、 $n$ は0または1である。

“スルホン”とは、式  $-SO_2-R$  の化学部分をいい、式中、 $R$ は飽和または不飽和アルキルおよび同素環または複素環部分からなる群から選択される。

好ましい態様では、疎水性薬剤は式IIのキナゾリン系化合物である：

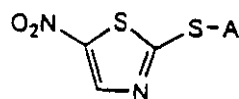
(II)



式中、 $R_1$ 、 $R_2$ および $R_3$ は、ハロゲン、トリハロメチル、シアノ、メトキシ、および水素からなる群から選択される。最も好ましくは、キナゾリン系化合物は4-(3-プロモフェニル)-6,7-ジメトキシキナゾリンである。

本発明の別の好ましい態様では、疎水性薬剤は式IIIのニトロチアゾール系化合物である：

(III)



式中、 $A$ は以下を表す：(i)置換された、または置換されていない単環の5または6員環であり、これは1~4個のヘテロ環原子を有し、そのうち少なくとも1個は窒素であり、残りは窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択され、そのような環の例にはピリジン、ピロール、イミダゾール、チアゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、フラザン、ピロリジン、ピペリジン、イミダゾリジン、ピペラジン、オキサゾール、テトラゾール、ピラゾール、トリアゾール、オキサジアゾール、チオジアゾールがあるが、それらに限定されるものではない；(ii)置換された、または置換されていない単環式または縮合



した2環式の6～10員環であり、これは1～4個のヘテロ環原子を有し、そのうち1個は窒素であり、残りは窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択され、そのような環にはインドール、キノキサリン、キナゾリン、キノリン、イソキノリン、プリンがあるがそれらに限定されるものではない；または、(iii)置換された、または置換されていない単環式または縮合した多環式の飽和または不飽和環であり、これは炭素、硫黄、窒素、および酸素からなる群から選択される原子を3～15個有する。

上に定義する複素環は飽和または不飽和であってもよい。不飽和環またはヘテロ芳香族基は、必要により、式IIの化合物の活性に実質上、不利な影響を及ぼさない置換基を1個以上有してもよい。そのような置換基の代表例はアルキル、アルコキシ、フェノキシ、アルケニル、アルキニル、フェニルアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルオキシ、アルキルチオ、アルケニルチオ、フェニルアルキルチオ、ヒドロキシアルキルチオ、アルキルチオカルバミルチオ、フェニル、シクロヘキシル、ピリジル、ピペリジニル、アルキルアミノ、アミノ、ニトロ、メルカプト、シアノ、ヒドロキシル、ハロゲン原子、酸素原子（ケトンもしくはN-オキシドを生成）、または硫黄原子（チオンを生成）である。

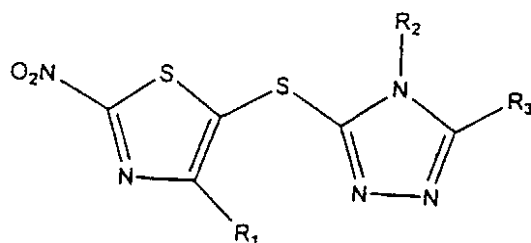
ここで使用する“アルケニル”および“アルキニル”とは、直鎖または分枝鎖の炭化水素をいい、2～10個の炭素を有し、それぞれ2重または3重結合によって不飽和であり、ビニル、アリル、プロパルギル、1-メチルビニル、ブト-1-エニル、ブト-2-エニル、ブト-2-イニル、1-メチルブト-2-エニル、ペント-1-エニル、ペント-3-エニル、3-メチルブト-1-イニル、1,1-ジメチルアリル、ヘキソ-2-エニル、および1-メチル-1-エチルアリル等が挙げられる。

“フェニルアルキル”とは、フェニル基で置換された上記のアルキル基をいう。フェニルアルキル基の例にはベンジル、フェネチル、フェノプロピル、1-ベンジルエチル、フェノブチル、および2-ベンジルプロピルがあるが、それに限定されるものではない。“ヒドロキシ-アルキル”とは、1個の水酸基で置換された上記のアルキル基をいう。ヒドロキシアルキル基の例には2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、1-ヒドロキシブチル、および6-ヒドロキシヘキシルがあるが、それに限定されるものではない。

ここで使用する“アルキルチオ、アルケニルチオ、アルキニルチオ、アルキルチオ、ヒドロキシ-アルキルチオ、およびフェニル-アルキルチオ”とは、硫黄原子を介して本発明の化合物に結合する上記のアルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ-アルキル、およびフェニル-アルキル基をいう。

更に別の好ましい態様では、疎水性薬剤は式IVのニトロチアゾール系化合物である：

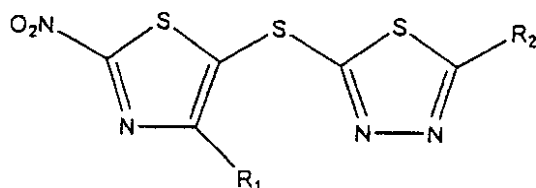
(IV)



式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、および $R_3$ は以下からなる群から独立して選択される：(i)水素；(ii)飽和または不飽和アルキル；(iii)アルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロ、およびエステル部分からなる群から独立して選択される1、2、または3個の置換基で必要により置換されるアリール；(iv)式- $NX_2X_3$ のアミン（式中、 $X_2$ および $X_3$ は水素、飽和または不飽和アルキル、および同素環または複素環部分からなる群から独立して選択される）；(v)ハロゲンまたはトリハロメチル；(vi)式- $CO-X_4$ のケトン（式中、 $X_4$ はアルキルおよび同素環または複素環部分からなる群から選択される）；(vii)式- $(X_5)_n-COOH$ のカルボン酸または式- $(X_6)_n-COO-X_7$ のエステル（式中、 $X_5$ 、 $X_6$ 、および $X_7$ はアルキルおよび同素環または

複素環部分からなる群から独立して選択され、 $n$ は0または1である)；(viii)式 $(X_8)_n - OH$ のアルコールまたは式 $(X_8)_n - O - X_9$ のアルコキシ部分(式中、 $X_8$ および $X_9$ は飽和または不飽和アルキルおよび同素環または複素環部分(該環はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロ、およびエステルからなる群から独立して選択される1個以上の置換基で必要により置換される)からなる群から独立して選択され、 $n$ は0または1である)；(ix)式 $-NHCOX_{10}$ のアミド(式中、 $X_{10}$ はアルキル、ヒドロキシル、および同素環または複素環部分(該環はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロ、およびエステルからなる群から独立して選択される1個以上の置換基で必要により置換される)からなる群から選択される)；(x)式 $-SO_2NX_{11}X_{12}$ (式中、 $X_{11}$ および $X_{12}$ は水素、アルキル、および同素環または複素環部分からなる群から選択される)；(xi)アルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロ、およびエステル部分からなる群から独立して選択される1、2、または3個の置換基で必要により置換される同素環または複素環部分；(xii)式 $-CO-H$ のアルデヒド；(xiii)式 $-SO_2X_{13}$ のスルホン(式中、 $X_{13}$ は飽和または不飽和アルキルおよび同素環または複素環部分からなる群から選択される)；そして、(xiv)式 $-NO_2$ のニトロ。

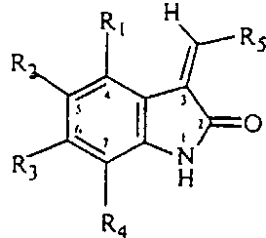
本発明の更に別の好ましい態様では、疎水性薬剤は式Vのニトロチアゾール系化合物：  
(V)



または薬剤的に許容しうるその塩であり、式中、 $R_1$ および $R_2$ は以下からなる群から独立して選択される：(i)水素；(ii)飽和または不飽和アルキル；(iii)アルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロ、およびエステル部分からなる群から独立して選択される1、2、または3個の置換基で必要により置換されるアリール；(iv)式 $-NX_2X_3$ のアミン(式中、 $X_2$ および $X_3$ は水素、飽和または不飽和アルキル、および同素環または複素環部分からなる群から独立して選択される)；(v)ハロゲンまたはトリハロメチル；(vi)式 $-CO-X_4$ のケトン(式中、 $X_4$ はアルキルおよび同素環または複素環部分からなる群から選択される)；(vii)式 $(X_5)_n - COOH$ のカルボン酸または式 $(X_6)_n - COO - X_7$ のエステル(式中、 $X_5$ 、 $X_6$ 、および $X_7$ はアルキルおよび同素環または複素環部分からなる群から独立して選択され、 $n$ は0または1である)；(viii)式 $(X_8)_n - OH$ のアルコールまたは式 $(X_8)_n - O - X_9$ のアルコキシ部分(式中、 $X_8$ および $X_9$ は飽和または不飽和アルキルおよび同素環または複素環部分(該環はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロ、およびエステルからなる群から独立して選択される1個以上の置換基で必要により置換される)からなる群から独立して選択され、 $n$ は0または1である)；(ix)式 $-NHCOX_{10}$ のアミド(式中、 $X_{10}$ はアルキル、ヒドロキシル、および同素環または複素環部分(該環はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロ、およびエステルからなる群から独立して選択される1個以上の置換基で必要により置換される)からなる群から選択される)；(x)式 $-SO_2NX_{11}X_{12}$ (式中、 $X_{11}$ および $X_{12}$ は水素、アルキル、および同素環または複素環部分からなる群から選択される)；(xi)アルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロ、およびエステル部分からなる群から独立して選択される1、2、または3個の置換基で必要により置換される同素環または複素環部分；(xii)式 $-CO-H$ のアルデヒド；(xiii)式 $-SO_2 - X_{13}$ のスルホン(式中、 $X_{13}$ は飽和または不飽和アルキルおよび同素環または複素環部分からなる群から選択される)；そして、(xiv)式 $-NO_2$ のニトロ。

特に好ましい態様では、ニトロチアゾール系化合物は以下からなる群から選択される：2 - メチル - 5 - [ ( 5 - ニトロチアゾール - 2 - イル ) メルカプト ] - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール；1 - ベンジル - 5 - [ ( 5 - ニトロチアゾール - 2 - イル ) メルカプト ] テトラゾール；2 - [ ( 5 - ニトロチアゾール - 2 - イル ) メルカプト ] - 5 - t - ブチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール；3 - [ ( 5 - ニトロチアゾール - 2 - イル ) メルカプト ] - 5 - ( チエン - 2 - イル ) - 1 , 2 , 4 - トリアゾール；3 - [ ( 5 - ニトロチアゾール - 2 - イル ) メルカプト ] - 5 - フェニル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール；および4 - アリル - 3 - ヒドロキシ - 5 - [ ( 5 - ニトロチアゾール - 2 - イル ) メルカプト ] - 1 , 2 , 4 - トリアゾール。

本発明の更に別の好ましい態様では、疎水性薬剤は式VIのインドリノン系化合物である：(VI)



式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、および $R_4$ は水素、トリハロメチル、ヒドロキシル、アミン、チオエーテル、シアノ、アルコキシ、アルキル、アミノ、プロモ、フルオロ、クロロ、ヨード、メルカプト、チオ、シアノアミド、アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、エステル、オキソ、アルコキシカルボニル、アルケニル、アルコキシ、ニトロ、アルコキシ、およびアミド部分からなる群から選択され；そして、 $R_5$ は必要により置換されるアリールまたはヘテロアリール環部分である。

好ましくは、インドリノン系化合物は式VIの構造を有し、式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、および $R_4$ は水素、ハロゲン、アルキル、およびアルコキシからなる群から選択され；そして $R_5$ は、水素、ハロゲン、アルキル、およびアルコキシからなる群から選択される部分で必要により置換されるピロリルまたはチオフェニル部分である。

更に好ましくは、インドリノン系化合物は3 - [ ( 2 , 4 - ジメチルピロール - 5 - イル ) メチレン ] - ( 5 - アミノ ) - 2 - インドリノン、3 - [ ( 2 , 4 - ジメチルピロール - 5 - イル ) メチレン ] - ( 5 - クロロ ) - 2 - インドリノン、3 - [ ( 2 , 4 - ジメチルピロール - 5 - イル ) メチレン ] - 2 - インドリノン、および3 - [ ( 3 - メチルチオフェニル - 5 - イル ) メチレン ] - ( 4 - メチル ) - 2 - インドリノンからなる群から選択される。最も好ましくは、インドリノン系化合物は3 - [ ( 2 , 4 - ジメチルピロール - 5 - イル ) メチレン ] - 2 - インドリノンである。

本発明のある態様では、1種以上のポリオキシヒドロカルビル化合物は以下からなる群から独立して選択される：水溶性炭水化物、水溶性炭水化物誘導体、ポリペプチド、水溶性ポリマー、水溶性混合オキシアルキレンポリマー、およびエチレングリコールのポリマー型。好ましくは、1種以上のポリオキシヒドロカルビル化合物はポリ(エチレングリコール)(PEG)またはPEG誘導体である。更に好ましくは、PEGの分子量は約200ダルトンから約20,000ダルトンで変化してもよい。

本発明の他の態様では、1種以上の界面活性剤は1種以上の非イオン性界面活性剤である。好ましくは、1種以上の界面活性剤は以下からなる群から独立して選択される：ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、グリセリンモノオレエート、ポリビニルアルコール、エチレンオキッド共重合体、ポリオール部分、およびソルビタンエステル。より好ましくは、1種以上の界面活性剤は1種以上のエトキシ化ヒマシ油である。最も好ましくは、エトキシ化ヒマシ油はCREMOPHOR EL<sup>®</sup>である。

本発明の好ましい態様では、処方は1種以上の薬剤的に許容しうるアルコールも含有する。好ましくは、1種以上のアルコールはエタノール、ベンジルアルコール、プロピレングリコール、2 - ( 2 - エトキシエトキシ ) エタノール、およびグリセロールからなる群から独立して選択される。最も好ましくは、アルコールはエタノールおよびベンジルアルコ

10

20

30

40

50

ールである。

ここで使用する“薬剂的に許容しうるアルコール”とは、およそ室温（約 20℃）で液体であるアルコールをいう。これにはプロピレングリコール、エタノール、2-（2-エトキシエトキシ）エタノール、（TRANSCUTOL<sup>®</sup>, Gattefosse, Westwood, NJ 07675）、ベンジルアルコール、およびグリセロールがある。

処方は、含有アルコールによる毒性作用を回避するため、患者への投与に先だって十分量の薬剂的に許容しうる水溶液に溶解すべきである。薬剂的に許容しうる水溶液の添加量は、溶血を回避するのに十分な量であるべきである。WFI（注射用の水）や等張食塩水を含有する溶液のような好適な薬剂的に許容しうる水溶液の例は当該分野で知られている。薬剂的に許容しうる水溶液には 0.45% N 食塩水、WFI（注射用の水）、D5W（5%デキストロース水溶液）、および D5W 0.45% N 食塩水がある。

本発明の他の態様では、疎水性薬剤が 1 個以上のカルボキシル部分で置換されたインドリノン系化合物である場合、処方には更に水を含む。

本発明の好ましい態様では、処方には以下を含む：（a）0.1 ~ 100 mg/mL の式 VI のインドリノン系化合物（式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、および R<sub>4</sub> は水素、トリハロメチル、ヒドロキシル、アミン、チオエーテル、シアノ、アルコキシ、アルキル、アミノ、プロモ、フルオロ、クロロ、ヨード、メルカプト、チオ、シアノアミド、アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、エステル、オキソ、アルコキシカルボニル、アルケニル、アルコキシ、ニトロ、アルコキシル、およびアミド部分からなる群から選択され；そして、R<sub>5</sub> は必要により置換されるアリールまたはヘテロアリール環部分である）；（b）0.01 ~ 10 g/mL の PEG-400；（c）0.01 ~ 1 g/mL のエタノール；（d）0.001 ~ 1 g/mL のベンジルアルコール；そして（e）0.01 ~ 10 g/mL のエトキシ化ヒマシ油。

ここで使用する“PEG-400”とは、平均分子量が 400 グラム/モルの、エチレングリコールのポリマー型であるポリエチレングリコール（PEG）をいう。

他の好ましい態様では処方には以下を含む：（a）約 5.0 mg/mL の式 VI のインドリノン系化合物（式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、および R<sub>4</sub> は水素、トリハロメチル、ヒドロキシル、アミン、チオエーテル、シアノ、アルコキシ、アルキル、アミノ、プロモ、フルオロ、クロロ、ヨード、メルカプト、チオ、シアノアミド、アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、エステル、オキソ、アルコキシカルボニル、アルケニル、アルコキシ、ニトロ、アルコキシル、およびアミド部分からなる群から選択され；そして、R<sub>5</sub> は必要により置換されるアリールまたはヘテロアリール環部分である）；（b）約 0.35 g/mL の PEG-400；（c）約 0.114 g/mL のエタノール；（d）約 0.02 g/mL のベンジルアルコール；そして、（e）約 0.25 g/mL の CREMOPHOR EL<sup>®</sup>。

他の好ましい態様では、本発明は式 VI のインドリノン系化合物を含む処方に関し、式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、および R<sub>4</sub> は水素、ハロゲン、アルキル、およびアルコキシからなる群から選択され；そして、R<sub>5</sub> は水素、ハロゲン、アルキル、およびアルコキシからなる群から選択される部分で必要により置換されるピロリルまたはチオフェニル部分である。

更に別の好ましい態様では、本発明は、3-[(2,4-ジメチルピロール-5-イル)メチレン]-(5-アミノ)-2-インドリノン、3-[(2,4-ジメチルピロール-5-イル)メチレン]-(5-クロロ)-2-インドリノン、3-[(2,4-ジメチルピロール-5-イル)メチレン]-2-インドリノン、および 3-[(3-メチルチオフェニル-5-イル)メチレン]-(4-メチル)-2-インドリノンからなる群から選択されるインドリノン系化合物を含む処方に関する。

本発明の非常に好ましい態様は、以下を含む処方に関する：（a）約 4.5 mg/mL のインドリノン系化合物、3-[(2,4-ジメチルピロール-5-イル)メチレン]-2-インドリノン、（b）約 45% w/v の PEG-400、（c）約 31.5% w/v の CREMOPHOR EL<sup>®</sup>、（d）約 2% w/v のベンジルアルコール、および（e）約 9.5% w/v のエタノール。

処方はこちらに記載する成分を含有すると記載されるが、これはその処方が他の成分を含有しうることを意味する。好ましくは、疎水性薬剤を含有する溶液を化合物が安定である pH に調整する。好ましくは pH を 2 と 7 の間に調整する。pH の調整には、アスコルビン酸、クエン酸、乳酸、酢酸、酒石酸、硫酸ナトリウム、塩酸、水酸化ナトリウム、リン酸ナトリウム、および酢酸ナトリウムのような薬剤的に許容しうる添加剤を使用できる。また、一般に非経口処方の等張性を調整するためにグリセリンを添加することもできる。

また、他の成分を処方に添加して治療効果を向上することができる。例えば、疎水性薬剤を更にリポソームに調製して上記の成分に加えてもよい。リポソームは化合物の細胞内への運搬を向上することが知られており、これは化合物の細胞質膜を通した細胞内への通過能が向上されるためである。しかしながら、処方はこちらに記載する成分のみを伴っても治療効果を有することが知られているので、本発明の処方はまた“本質的にこれらの成分からなる”か、または“これらの成分からなる”ものでもよい。

本発明の好ましい態様では、処方は、そのような治療を必要とする患者の異常状態の治療または予防に効果的である。好ましくは患者は哺乳類であり、より好ましくはヒトである。非常に好ましい態様では、処方は非経口のものである。非経口投与には静脈内、皮下、腹膜内、筋肉内、および骨髄内注射がある。

ここで使用する“予防”とは、患者において異常状態が顕著になる前に、その患者に処方を投与することをいう。

ここで使用する“治療”とは、治療効果を有し、生体における異常状態を少なくとも部分的に緩和するか除去する (abrogating) 本発明の方法をいう。

ここで使用する“治療効果”とは、異常状態の原因となるか、またはそれに寄与する細胞増殖の阻害をいう。また“治療効果”とは、異常状態の原因となるか、またはそれに寄与する因子の阻害をいう。治療効果により、異常状態の症状の 1 つ以上がある程度まで緩和される。

ここで使用する“哺乳類”とは、好ましくは例えばマウス、ラット、ウサギ、モルモット、ヤギ、ヒツジ、ウマ、およびウシのような生物をいい、より好ましくはイヌ、ネコ、サル、および類人猿であり、最も好ましくはヒトである。

ここで使用する“細胞増殖性疾患”とは、多細胞生物において 1 個以上のサブセットの細胞の過剰な増殖が起こり、それがその多細胞生物に有害となる (例えば不快である、または余命が短縮する) 疾患をいう。過剰な細胞増殖は、一般的な細胞数を参考にする、そして / または特定の患者 (例えば患者の一生のより早い時点) を参考にして測定できる。過剰な細胞増殖は種々の型の動物およびヒトに起こりうるもので、作用する細胞によって異なる身体症状を生じる。過剰な細胞増殖疾患には癌、血管増殖性疾患、線維性疾患 (fibrotic disorder)、および自己免疫疾患がある。

異常な細胞増殖状態の治療に関して、治療効果は以下のうちの 1 つ以上をいう: (a) 腫瘍の大きさの減少; (b) 腫瘍の転移の阻害 (すなわち遅延または停止); (c) 腫瘍増殖の阻害; および (d) 異常状態に伴う 1 種以上の症状のある程度の緩和。白血病に対して有効性を示す化合物はこちらに記載するものと同一であるが、ただし化合物は転移を阻害するのではなく、細胞増殖または細胞成長を遅延または低下させる。

“異常状態”とは、患者の細胞または組織における機能が、その患者におけるそれらの正常な機能から逸脱していることをいう。異常状態はこちらに記載する細胞増殖に関係しうる。

また本発明は、キナゾリン系化合物、ニトロチアゾール系化合物、およびインドリノン系化合物のような疎水性薬剤の経口処方も特徴とする。経口処方は 1 種以上のポリオキシヒドロカルビル化合物、1 種以上のポリグリコール化脂質、および 1 種以上の界面活性剤を含有し、溶解度特性および経口での生物学的利用能の点で利点を有する。これらの処方により試験および治療のために疎水性薬剤を経口投与することができ、前臨床の血管新生マウスモデルにおいて有効性が示された。3 - [(2, 4 - ジメチルピロール - 5 - イル)メチレン] - 2 - インドリノンは、出願人のインドリノン系化合物の中で最も広く試験されるものである。3 - [(2, 4 - ジメチルピロール - 5 - イル)メチレン] - 2 - イン

10

20

30

40

50

ドリノンの経口処方、試験動物において治療効果を示した。

従って、本発明の特徴となる観点とは以下を含有する処方である：(a) 1 種以上の疎水性薬剤（薬剤はキナゾリン系化合物、ニトロチアゾール系化合物、およびインドリノン系化合物からなる群から独立して選択される）；(b) 1 種以上のポリオキシヒドロカルビル化合物；(c) 1 種以上のポリグリコール化脂質；および (d) 1 種以上の薬剤的に許容しうる界面活性剤。

1 種以上の疎水性薬剤はニトロチアゾール系化合物とキナゾリン系化合物、またはニトロチアゾール系化合物とインドリノン系化合物、またはキナゾリン系化合物とインドリノン系化合物を組み合わせてもよいことが予期される。更に、1 種以上の疎水性薬剤はインドリノン系化合物を組み合わせてもよく、それは例えば 3 - [(2, 4 - ジメチルピロール - 5 - イル)メチレン] - (5 - アミノ) - 2 - インドリノン、3 - [(2, 4 - ジメチルピロール - 5 - イル)メチレン] - (5 - クロロ) - 2 - インドリノン、3 - [(2, 4 - ジメチルピロール - 5 - イル)メチレン] - 2 - インドリノン、および 3 - [(3 - メチルチオフェニル - 5 - イル)メチレン] - (4 - メチル) - 2 - インドリノンである。別の可能性として、1 種以上の疎水性薬剤はキナゾリン系化合物を組み合わせてもよく、それは例えば 4 - (3 - プロモフェニル) - 6, 7 - ジメトキシキナゾリンおよび 4 - (3 - クロロフェニル) - 6, 7 - ジメトキシキナゾリンである。あるいはまた、1 種以上の疎水性薬剤はニトロチアゾール系化合物を組み合わせてもよく、それは例えば 2 - メチル - 5 - [(5 - ニトロチアゾール - 2 - イル)メルカプト] - 1, 3, 4 - チアジアゾール；1 - ベンジル - 5 - [(5 - ニトロチアゾール - 2 - イル)メルカプト]テトラゾール；2 - [(5 - ニトロチアゾール - 2 - イル)メルカプト] - 5 - t - ブチル - 1, 2, 4 - トリアゾール；3 - [(5 - ニトロチアゾール - 2 - イル)メルカプト] - 5 - (チエン - 2 - イル) - 1, 2, 4 - トリアゾール；3 - [(5 - ニトロチアゾール - 2 - イル)メルカプト] - 5 - フェニル - 1, 2, 4 - トリアゾール；および 4 - アリル - 3 - ヒドロキシ - 5 - [(5 - ニトロチアゾール - 2 - イル)メルカプト] - 1, 2, 4 - トリアゾールである。

ここで使用する“ポリグリコール化脂質”とは、モノグリセリド、ジグリセリド、またはトリグリセリドと、ポリエチレングリコールのモノエステルおよびジエステル (200 g/mol ~ 2,000 g/mol) の PEG を使用した植物油の部分的アルコール分解か、または 200 g/mol ~ 2,000 g/mol の PEG とグリセロールを使用した脂肪酸のエステル化によって生成される) の混合物をいう。好ましくは、これらには GELUCIRE<sup>R</sup> 35/10、GELUCIRE<sup>R</sup> 44/14、GELUCIRE<sup>R</sup> 46/07、GELUCIRE<sup>R</sup> 50/13、GELUCIRE<sup>R</sup> 53/10、および LABRASOL<sup>R</sup> が含まれる。

本発明の好ましい態様では、疎水性薬剤は式 I のキナゾリン系化合物であり、式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、および R<sub>6</sub> は以下からなる群から独立して選択される：(i) 水素；(ii) 飽和または不飽和アルキル；(iii) アルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロ、およびエステル部分からなる群から独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で必要により置換されるアリール；(iv) 式 - N X<sub>2</sub> X<sub>3</sub> のアミン (式中、X<sub>2</sub> および X<sub>3</sub> は水素、飽和または不飽和アルキル、および同素環または複素環部分からなる群から独立して選択される)；(v) ハロゲンまたはトリハロメチル；(vi) 式 - C O - X<sub>4</sub> のケトン (式中、X<sub>4</sub> はアルキルおよび同素環または複素環部分からなる群から選択される)；(vii) 式 - (X<sub>5</sub>)<sub>n</sub> - C O O H のカルボン酸または式 - (X<sub>6</sub>)<sub>n</sub> - C O O - X<sub>7</sub> のエステル (式中、X<sub>5</sub>、X<sub>6</sub>、および X<sub>7</sub> はアルキルおよび同素環または複素環部分からなる群から独立して選択され、n は 0 または 1 である)；(viii) 式 (X<sub>8</sub>)<sub>n</sub> - O H のアルコールまたは式 - (X<sub>8</sub>)<sub>n</sub> - O - X<sub>9</sub> のアルコキシ部分 (式中、X<sub>8</sub> および X<sub>9</sub> は飽和または不飽和アルキルおよび同素環または複素環部分 (該環はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロ、およびエステルからなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で必要により置換される) からなる群から独立して選択され、n は 0 または 1 である)；(ix) 式 - N H C O X<sub>10</sub> のアミド (式中、X<sub>10</sub> はアルキル、ヒドロキシル、および同素環または複素環部分 (該環はアル

キル、アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロ、およびエステルからなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で必要により置換される) からなる群から選択される); (x) -  $\text{SO}_2\text{NX}_{11}\text{X}_{12}$  (式中、 $\text{X}_{11}$  および  $\text{X}_{12}$  は水素、アルキル、および同素環または複素環部分からなる群から選択される); (xi) アルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロ、およびエステル部分からなる群から独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で必要により置換される同素環または複素環部分; (xii) 式 -  $\text{CO}-\text{H}$  のアルデヒド; そして (xiii) 式 -  $\text{SO}_2-\text{X}_{13}$  のスルホン (式中、 $\text{X}_{13}$  は飽和または不飽和アルキルおよび同素環または複素環部分からなる群から選択される)。

本発明の他の好ましい態様では、疎水性薬剤は式 II のキナゾリン系化合物であり、式中、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、および  $\text{R}_3$  は、ハロゲン、トリハロメチル、シアノ、メトキシ、および水素からなる群から選択される。最も好ましくは、キナゾリン系化合物は 4 - (3 - ブロモフェニル) - 6, 7 - ジメトキシキナゾリンである。

本発明の更に別の好ましい態様では、疎水性薬剤は式 IV のニトロチアゾール系化合物であり、式中、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、および  $\text{R}_3$  は以下からなる群から独立して選択される: (i) 水素; (ii) 飽和または不飽和アルキル; (iii) アルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロ、およびエステル部分からなる群から独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で必要により置換されるアリール; (iv) 式 -  $\text{NX}_2\text{X}_3$  のアミン (式中、 $\text{X}_2$  および  $\text{X}_3$  は水素、飽和または不飽和アルキル、および同素環または複素環部分からなる群から独立して選択される); (v) ハロゲンまたはトリハロメチル; (vi) 式 -  $\text{CO}-\text{X}_4$  のケトン (式中、 $\text{X}_4$  はアルキルおよび同素環または複素環部分からなる群から選択される); (vii) 式 -  $(\text{X}_5)_n-\text{COOH}$  のカルボン酸または式 -  $(\text{X}_6)_n-\text{COO}-\text{X}_7$  のエステル (式中、 $\text{X}_5$ 、 $\text{X}_6$ 、および  $\text{X}_7$  はアルキルおよび同素環または複素環部分からなる群から独立して選択され、 $n$  は 0 または 1 である); (viii) 式  $(\text{X}_8)_n-\text{OH}$  のアルコールまたは式 -  $(\text{X}_8)_n-\text{O}-\text{X}_9$  のアルコキシ部分 (式中、 $\text{X}_8$  および  $\text{X}_9$  は飽和または不飽和アルキルおよび同素環または複素環部分 (該環はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロ、およびエステルからなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で必要により置換される) からなる群から独立して選択され、 $n$  は 0 または 1 である); (ix) 式 -  $\text{NHCOX}_{10}$  のアミド (式中、 $\text{X}_{10}$  はアルキル、ヒドロキシル、および同素環または複素環部分 (該環はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロ、およびエステルからなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で必要により置換される) からなる群から選択される); (x) -  $\text{SO}_2\text{NX}_{11}\text{X}_{12}$  (式中、 $\text{X}_{11}$  および  $\text{X}_{12}$  は水素、アルキル、および同素環または複素環部分からなる群から選択される); (xi) アルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロ、およびエステル部分からなる群から独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で必要により置換される同素環または複素環部分; (xii) 式 -  $\text{CO}-\text{H}$  のアルデヒド; そして、(xiii) 式 -  $\text{SO}_2-\text{X}_{13}$  のスルホン (式中、 $\text{X}_{13}$  は飽和または不飽和アルキルおよび同素環または複素環部分からなる群から選択される)。

本発明の更に別の好ましい態様では、疎水性薬剤は式 V のニトロチアゾール系化合物であり、式中、 $\text{R}_1$  および  $\text{R}_2$  は以下からなる群から独立して選択される: (i) 水素; (ii) 飽和または不飽和アルキル; (iii) アルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロ、およびエステル部分からなる群から独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で必要により置換されるアリール; (iv) 式 -  $\text{NX}_2\text{X}_3$  のアミン (式中、 $\text{X}_2$  および  $\text{X}_3$  は水素、飽和または不飽和アルキル、および同素環または複素環部分からなる群から独立して選択される); (v) ハロゲンまたはトリハロメチル; (vi) 式 -  $\text{CO}-\text{X}_4$  のケトン (式中、 $\text{X}_4$  はアルキルおよび同素環または複素環部分からなる群から選択される); (vii) 式 -  $(\text{X}_5)_n-\text{COOH}$  のカルボン酸または式 -  $(\text{X}_6)_n-\text{COO}-\text{X}_7$  のエステル (式中、 $\text{X}_5$ 、 $\text{X}_6$ 、および  $\text{X}_7$  はアルキルおよび同素環または複素環部分からなる群から独立して選択され、 $n$  は 0 または 1 である); (viii) 式  $(\text{X}_8)$

10

20

30

40

50

$(X_8)_n - OH$  のアルコールまたは式  $-(X_8)_n - O - X_9$  のアルコキシ部分（式中、 $X_8$  および  $X_9$  は飽和または不飽和アルキルおよび同素環または複素環部分（該環はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロ、およびエステルからなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で必要により置換される）からなる群から独立して選択され、 $n$  は 0 または 1 である）；(ix) 式  $-NHCOX_{10}$  のアミド（式中、 $X_{10}$  はアルキル、ヒドロキシル、および同素環または複素環部分（該環はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロ、およびエステルからなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で必要により置換される）からなる群から選択される）；(x) 式  $-SO_2NX_{11}X_{12}$ （式中、 $X_{11}$  および  $X_{12}$  は水素、アルキル、および同素環または複素環部分からなる群から選択される）；(xi) アルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロ、およびエステル部分からなる群から独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で必要により置換される同素環または複素環部分；(xii) 式  $-CO-H$  のアルデヒド；そして、(xiii) 式  $-SO_2X_{13}$  のスルホン（式中、 $X_{13}$  は飽和または不飽和アルキルおよび同素環または複素環部分からなる群から選択される）。

本発明の特に好ましい態様では、ニトロチアゾール系化合物は以下からなる群から選択される：2-メチル-5-[(5-ニトロチアゾール-2-イル)メルカプト]-1,3,4-チアゾール；1-ベンジル-5-[(5-ニトロチアゾール-2-イル)メルカプト]テトラゾール；2-[(5-ニトロチアゾール-2-イル)メルカプト]-5-*t*-ブチル-1,2,4-トリアゾール；3-[(5-ニトロチアゾール-2-イル)メルカプト]-5-(チエン-2-イル)-1,2,4-トリアゾール；3-[(5-ニトロチアゾール-2-イル)メルカプト]-5-フェニル-1,2,4-トリアゾール；および 4-アリル-3-ヒドロキシ-5-[(5-ニトロチアゾール-2-イル)メルカプト]-1,2,4-トリアゾール。

本発明の他の好ましい態様では、疎水性薬剤は式 VI のインドリノン系化合物であり、式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、および  $R_4$  は水素、トリハロメチル、ヒドロキシル、アミン、チオエーテル、シアノ、アルコキシ、アルキル、アミノ、プロモ、フルオロ、クロロ、ヨード、メルカプト、チオ、シアノアミド、アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、エステル、オキソ、アルコキシカルボニル、アルケニル、アルコキシ、ニトロ、アルコキシル、およびアミド部分からなる群から選択され；そして、 $R_5$  は必要により置換されるアリールまたはヘテロアリール環部分である。

好ましくは、インドリノン系化合物は式 VI の構造を有し、式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、および  $R_4$  は水素、ハロゲン、アルキル、およびアルコキシからなる群から選択され；そして  $R_5$  は、水素、ハロゲン、アルキル、およびアルコキシからなる群から選択される部分で必要により置換されるピロリルまたはチオフェニル部分である。

更に好ましくは、インドリノン系化合物は 3-[(2,4-ジメチルピロール-5-イル)メチレン]-(5-アミノ)-2-インドリノン、3-[(2,4-ジメチルピロール-5-イル)メチレン]-(5-クロロ)-2-インドリノン、3-[(2,4-ジメチルピロール-5-イル)メチレン]-2-インドリノン、および 3-[(3-メチルチオフェニル-5-イル)メチレン]-(4-メチル)-2-インドリノンからなる群から選択される。最も好ましくは、インドリノン系化合物は 3-[(2,4-ジメチルピロール-5-イル)メチレン]-2-インドリノンである。

本発明のある態様では、1 種以上のポリオキシヒドロカルビル化合物は以下からなる群から独立して選択される：水溶性炭水化物、水溶性炭水化物誘導体、ポリペプチド、水溶性ポリマー、水溶性混合オキシアルキレンポリマー、およびポリマー型のエチレングリコール。好ましくは、1 種以上のポリオキシヒドロカルビル化合物はポリ(エチレングリコール)(PEG)または PEG 誘導体である。更に好ましくは、PEG の分子量は約 200 ダルトンから約 20,000 ダルトンで変化してもよい。

本発明の他の態様では、1 種以上のポリグリコール化脂質は、モノグリセリド、ジグリセリド、またはトリグリセリドと、ポリエチレングリコールのモノエステルおよびジエステ

10

20

30

40

50



ルの混合物である。好ましくは、１種以上のポリグリコール化脂質は以下からなる群から選択される：GELUCIRE<sup>R</sup> 35/10、GELUCIRE<sup>R</sup> 44/14、GELUCIRE<sup>R</sup> 46/07、GELUCIRE<sup>R</sup> 50/13、GELUCIRE<sup>R</sup> 53/10、およびLABRASOL<sup>R</sup>。最も好ましくは、ポリグリコール化脂質はGELUCIRE<sup>R</sup> 44/14およびLABRASOL<sup>R</sup> からなる群から選択される。

本発明の他の態様では、１種以上の界面活性剤は薬剂的に許容しうる非イオン性界面活性剤、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、および薬剂的に許容しうる陰イオン界面活性剤からなる群から独立して選択される。非常に好ましい態様では、界面活性剤はCREMOPHOR EL<sup>R</sup> である。

本発明の他の好ましい態様は、鉱油、植物油、ヤシ油、プロピレングリコールモノラウレート、そしてカプリル酸およびカプリン酸との混合トリグリセリドからなる群から独立して選択される１種以上の薬剂的に許容しうる油も含有する処方の特徴とする。非常に好ましい態様では、油はMiglyol 812である。

ここで使用する“薬剂的に許容しうる油”とは、鉱油または植物油（ベニ花油、ピーナッツ油およびオリーブ油を含む）、分留ヤシ油、プロピレングリコールモノラウレート、カプリル酸およびカプリン酸との混合トリグリセリドなどのような油をいう。本発明の好ましい態様は、鉱油、植物油、ヤシ油、カプリル酸およびカプリン酸との混合トリグリセリドを特徴とする。本発明の非常に好ましい態様はMiglyol 812（Huls America, USAから入手可）を特徴とする。

更に別の好ましい態様では、疎水性薬剤が１個以上のカルボキシル部分で置換されたインドリノン系化合物の場合、処方には水も含有する。

他の好ましい態様では、本発明は以下を含有する処方に関する：（a）約３％ w/wの式VIのインドリノン系化合物（式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、およびR<sub>4</sub>は水素、トリハロメチル、ヒドロキシル、アミン、チオエーテル、シアノ、アルコキシ、アルキル、アミノ、ブロモ、フルオロ、クロロ、ヨード、メルカプト、チオ、シアノアミド、アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、エステル、オキソ、アルコキシカルボニル、アルケニル、アルコキシ、ニトロ、アルコキシル、およびアミド部分からなる群から選択され；そして、R<sub>5</sub>は必要により置換されるアリールまたはヘテロアリール環部分である）；（b）約７０％ w/wのGELUCIRE<sup>R</sup> 44/14；（c）約１０％ w/wのCREMOPHOR EL<sup>R</sup>；（d）約１０％ w/wのMiglyol 812；および、（e）約１０％ w/wのポリエチレングリコール 600。

他の好ましい態様では、本発明は以下を含有する処方に関する：（a）約３％ w/wの式VIのインドリノン系化合物（式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、およびR<sub>4</sub>は水素、トリハロメチル、ヒドロキシル、アミン、チオエーテル、シアノ、アルコキシ、アルキル、アミノ、ブロモ、フルオロ、クロロ、ヨード、メルカプト、チオ、シアノアミド、アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、エステル、オキソ、アルコキシカルボニル、アルケニル、アルコキシ、ニトロ、アルコキシル、およびアミド部分からなる群から選択され；そして、R<sub>5</sub>は必要により置換されるアリールまたはヘテロアリール環部分である）；（b）約７６％ w/wのLABRASOL<sup>R</sup>；（c）約１２％ w/wのCREMOPHOR EL<sup>R</sup>；および、（d）約１２％ w/wのポリエチレングリコール 600。

他の好ましい態様では、本発明は以下を含有する処方に関する：（a）約３％ w/wの式VIのインドリノン系化合物（式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、およびR<sub>4</sub>は水素、トリハロメチル、ヒドロキシル、アミン、チオエーテル、シアノ、アルコキシ、アルキル、アミノ、ブロモ、フルオロ、クロロ、ヨード、メルカプト、チオ、シアノアミド、アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、エステル、オキソ、アルコキシカルボニル、アルケニル、アルコキシ、ニトロ、アルコキシル、およびアミド部分からなる群から選択され；そして、R<sub>5</sub>は必要により置換されるアリールまたはヘテロアリール環部分である）；（b）約７０％ w/wのLABRASOL<sup>R</sup>；（c）約１０％ w/wのCREMOPHOR EL<sup>R</sup>；（d）約１０％ w/wのMiglyol 812；および、（e）約１０％ w/wのポリエチレングリコール 600。

最も好ましい態様では、これらの処方はいンドリノン系化合物として 3 - [ ( 2 , 4 - ジメチルピロール - 5 - イル ) メチレン ] - 2 - インドリノンを特徴とする。

好ましくは処方は、治療を必要とする患者、好ましくは哺乳類、より好ましくはヒトにおける異常状態の治療または予防に効果がある。処方は好ましくは経口投与される。これらの処方で治療する異常状態には細胞増殖性疾患があり、一般に異常なプロテインキナーゼ活性を特徴とするものである。好ましくは処方はプロテインキナーゼ活性を阻害する。本発明の組成物はまた、約 0 から約 3 モル当量 ( 組成物中のインドリノン系化合物または他の疎水性薬剤の量に対して ) の薬剤的に許容しうる酸もしくは塩基、または薬剤的に許容しうる酸もしくは塩基の混合物を含めることができる。好ましくは、薬剤的に許容しうる酸もしくは塩基または薬剤的に許容しうる酸の混合物は、約 0 . 2 から約 2 . 0 モル当量 ( 組成物中のインドリノン系化合物または他の疎水性薬剤の量に対して ) で存在する。また溶液は約 0 % から約 1 0 % ( 溶液の総重量で ) の水を含有でき、また化学的安定のために抗酸化剤 ( 例えば、アスコルビン酸、B H A ( ブチルヒドロキシアニソール ) 、B H T ( ブチルヒドロキシトルエン ) 、ビタミン E 、ビタミン E コハク酸 P E G 1 0 0 0 など ) も含有してもよい。また S E C に封入した溶液は物理的安定のためのグリセリンを含有してもよい。

10

本発明の組成物 ( 例えば溶液 / 半固体もしくは固体またはカプセル化した溶液 / 半固体もしくは固体 ) により、3 - [ ( 2 , 4 - ジメチルピロール - 5 - イル ) メチレン ] - 2 - インドリノンの経口での生物学的利用能が、処方されていない 3 - [ ( 2 , 4 - ジメチルピロール - 5 - イル ) メチレン ] - 2 - インドリノンに比較して向上する。

20

別の観点においては、本発明は、キナゾリン系化合物、ニトロチアゾール系化合物、およびインドリノン系化合物からなる群から独立して選択される 1 種以上の疎水性薬剤 ; 1 種以上のポリオキシヒドロカルビル化合物 ; そして 1 種以上の薬剤的に許容しうる界面活性剤を含有する非経口処方中の疎水性薬剤の溶解度を試験する方法に関する。1 種以上の疎水性薬剤の溶解度を試験する方法は以下の段階を含む : ( a ) 第一の溶媒中で処方を疎水性支持体と相互作用させ ; ( b ) 第二の溶媒で疎水性薬剤を支持体から溶離し ; そして ( c ) 支持体から溶離した疎水性薬剤の量を、処方に添加した量と比較する。

ここで使用する “ 疎水性支持体 ” とは、炭化水素部分を含有する固体マトリックスをいう。固体マトリックスには逆相シリカ、セルロース、およびそれ以外の一般的に当業者に知られるものを含めることができる。炭化水素部分は、好ましくは約 4 個の炭素原子、より好ましくは約 8 個の炭素原子、そして最も好ましくは約 1 8 個の炭素原子を含有する。固体マトリックスは高速液体クロマトグラフィー ( H P L C ) のカラム内に封入することができる。そのようなカラムに接続するポンプシステムにより高圧でマトリックスに溶媒を送り、カラムから溶出する化合物を高分解能で分離することができる。

30

固相支持体に関連してここで使用する “ 相互作用 ” とは、処方中の 1 種以上の分子の固相支持体への吸着をいう。分子の固相支持体への吸着または結合は種々の溶媒、好ましくは実施例でここに記載する溶媒中で行うことができる。

固相支持体に関連してここで使用する “ 溶離 ” とは、固相支持体に吸着した ( 可逆的に結合した ) インドリノン系化合物、キナゾリン系化合物、またはニトロチアゾール系化合物のような疎水性薬剤を脱離 ( 除去 ) する過程をいう。溶媒を固相支持体に疎水性薬剤が結合しなくなるようなものに変えて、固相支持体から化合物を溶離することができる。第二の溶媒は多くの場合、疎水性薬剤を固相支持体に吸着させる場合の溶媒とは異なる p H であるか、または異なる溶媒組成である。この過程に H P L C カラムを使用する場合、一般に疎水性薬剤をある溶媒中でカラムに結合させ、次いで別の溶媒をカラムに通すことによって溶離する。疎水性薬剤は第二の溶媒でカラムから流出する。

40

疎水性薬剤の溶解度を試験する方法に関連してここで使用する “ 比較 ” とは、処方に添加した疎水性薬剤の量と、実際に処方に溶解する疎水性薬剤の量の差異をいう。処方に添加した疎水性薬剤の量は、例えば処方に添加する前に化合物の重量を測定することによって、判定することができる。次いで処方のサンプルを遠心分離または濾過して、処方に溶解していない疎水性薬剤を除去できる。その後、濾過または遠心分離した処方を H P L C カ

50

ラムに注入し、溶離する。続いて当業者に一般的に知られる技術で疎水性薬剤の濃度を定量することができるが、そのような技術には、紫外線検出器を使用してカラムから溶出した疎水性薬剤の量をその吸光度で測定するようなものがある。カラムから溶出した疎水性薬剤の濃度は、その吸光度およびそれに固有の吸光係数から、および/または、吸光度を標準量の疎水性薬剤のものと比較することによって測定することができる。

非経口処方中の疎水性薬剤の溶解度を試験する方法の好ましい態様では、非経口処方は1種以上の薬剤的に許容しうるアルコールを更に含有する。

別の観点においては、本発明は、キナゾリン系化合物、ニトロチアゾール系化合物、およびインドリノン系化合物からなる群から独立して選択される1種以上の疎水性薬剤；1種以上のポリオキシヒドロカルビル化合物；1種以上のポリグリコール化脂質；および1種以上の薬剤的に許容しうる界面活性剤を含有する経口処方中の疎水性薬剤の溶解度を試験する方法に関する。1種以上の疎水性薬剤の溶解度を試験する方法は以下の段階を含む：(a) 第一の溶媒中で処方を疎水性支持体と相互作用させ；(b) 第二の溶媒中で疎水性薬剤を支持体から溶離し；そして(c) 支持体から溶離した疎水性薬剤の量を、処方に添加した量と比較する。

経口処方中の疎水性薬剤の溶解度を試験する方法の好ましい態様では、非経口処方は1種以上の薬剤的に許容しうる油を更に含有する。

疎水性薬剤の溶解度を試験する方法の好ましい態様では、第一の溶媒はリン酸およびトリエチルアミンを含有し、第二の溶媒はトリエチルアミン、テトラヒドロフラン、およびメタノールを含有する。好ましくは、第一の溶媒は0.35Mリン酸および0.1%トリエチルアミンを含有し、第二の溶媒は0.1%トリエチルアミン、テトラヒドロフラン、およびメタノールを40:20:40の割合で混合したものを含有する。

最も好ましくは、疎水性薬剤は式VIのインドリノン系化合物である。

更に別の観点においては、本発明は非経口処方の調製法に関する。方法は以下の段階を含む：(a) 1種以上の疎水性薬剤をポリオキシヒドロカルビル化合物に溶解して溶液を調製し(薬剤はキナゾリン系化合物、ニトロチアゾール系化合物、およびインドリノン系化合物からなる群から独立して選択される)；(b) 1種以上の界面活性剤を溶液に溶解し；そして(c) 溶液を濾過する。ある態様では、1種以上の薬剤的に許容しうるアルコールを溶液に添加する。

好ましい態様では、本発明は以下の段階を含む非経口処方の調製法に関する：(a) 0.01~10g/mLPEG-400を水に溶解し；(b) 式VIのインドリノン系化合物を溶液に溶解し(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、および $R_4$ は水素、トリハロメチル、ヒドロキシル、アミン、チオエーテル、シアノ、アルコキシ、アルキル、アミノ、プロモ、フルオロ、クロロ、ヨード、メルカプト、チオ、シアノアミド、アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、エステル、オキソ、アルコキシカルボニル、アルケニル、アルコキシ、ニトロ、アルコキシル、およびアミド部分からなる群から選択され；そして、 $R_5$ は必要により置換されるアリールまたはヘテロアリール環部分である)；(c) 0.01~1g/mLのエタノールおよび0.001~1g/mLのベンジルアルコールを溶液に添加し；(d) 0.01~10g/mLのエトキシル化ヒマシ油を溶液に添加し；(e) 蒸留水で溶液の容量を約100ミリリットルとし；そして(f) 溶液を0.2μmナイロンフィルターで濾過する。

他の好ましい態様では、本発明は以下の段階を含む非経口処方の調製法に関する：(a) 約35グラムのPEG-400を水に溶解し；(b) 約500ミリグラムの式VIのインドリノン系化合物を溶液に溶解し(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、および $R_4$ は水素、トリハロメチル、ヒドロキシル、アミン、チオエーテル、シアノ、アルコキシ、アルキル、アミノ、プロモ、フルオロ、クロロ、ヨード、メルカプト、チオ、シアノアミド、アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、エステル、オキソ、アルコキシカルボニル、アルケニル、アルコキシ、ニトロ、アルコキシル、およびアミド部分からなる群から選択され；そして、 $R_5$ は必要により置換されるアリールまたはヘテロアリール環部分である)；(c) 約11.4グラムのエタノールおよび2グラムのベンジルアルコールを溶液に添

10

20

30

40

50

加し；(d) 約25グラムのCREMOPHOR EL<sup>R</sup>を溶液に溶解し；(e) 蒸留水で溶液の容量を約100ミリリットルとし；そして(f) 溶液を0.2 μmナイロンフィルターで濾過する。

更に別の観点においては、本発明は以下の段階を含む経口処方の調製法に関する：(a) 1種以上のポリグリコール化脂質を融解し；(b) 1種以上のポリオキシヒドロカルビル化合物および1種以上の界面活性剤を、融解したポリグリコール化脂質に溶解し；(c) 1種以上の疎水性薬剤を溶液に溶解し（薬剤はキナゾリン系化合物、ニトロチアゾール系化合物、およびインドリノン系化合物からなる群から独立して選択される）；そして(d) 溶液を濾過する。ある態様では、薬剤的に許容しうる油も融解したポリグリコール化脂質に溶解する。

10

非経口および経口処方を生成する方法の好ましい態様では、疎水性薬剤は式VIのインドリノン系化合物である（式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、およびR<sub>4</sub>は水素、トリハロメチル、ヒドロキシル、アミン、チオエーテル、シアノ、アルコキシ、アルキル、アミノ、ブromo、フルオロ、クロロ、ヨード、メルカプト、チオ、シアノアミド、アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、エステル、オキソ、アルコキシカルボニル、アルケニル、アルコキシ、ニトロ、アルコキシル、およびアミド部分からなる群から選択され；そして、R<sub>5</sub>は必要により置換されるアリールまたはヘテロアリール環部分である）。

好ましくはインドリノン系化合物は式VIの構造を有し、式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、およびR<sub>4</sub>は水素、ハロゲン、アルキル、およびアルコキシからなる群から選択され；そしてR<sub>5</sub>は水素、ハロゲン、アルキル、およびアルコキシからなる群から選択された部分で必要により置換されるピロリルまたはチオフェニル部分である。更に好ましくは、インドリノン系化合物は3 - [ (2, 4 - ジメチルピロール - 5 - イル) メチレン ] - (5 - アミノ) - 2 - インドリノン、3 - [ (2, 4 - ジメチルピロール - 5 - イル) メチレン ] - (5 - クロロ) - 2 - インドリノン、3 - [ (2, 4 - ジメチルピロール - 5 - イル) メチレン ] - 2 - インドリノン、および3 - [ (3 - メチルチオフェニル - 5 - イル) メチレン ] - (4 - メチル) - 2 - インドリノンからなる群から選択される。非常に好ましい方法では、インドリノン系化合物は3 - [ (2, 4 - ジメチルピロール - 5 - イル) メチレン ] - 2 - インドリノンである。

20

本発明の処方の調製法はいかなる所望の容量にも調整できる。従って、方法に溶液の総量が100mLと記載される場合でも、処方のそれぞれの成分を因数100で比例して減ずることにより、1mLのサンプルとして調製することができる。例えば、10グラムのPEG - 400が100mL容量の処方に必要な場合、1mLの処方サンプルは(10グラム) × (1 / 100) = 0.1グラムだけのPEG - 400を添加することによって調製できる。

30

本発明の処方の成分の溶解は、当業者に知られる種々の方法によって行うことができる。これらの方法には攪拌法（手動およびマグネティックスターラーによるもの）、バルテックス法、振動法、およびソニック法がある。ソニック法は一般に高周波数の振動で共鳴するスチールプローブを使用して行う。

他の好ましい態様では、本発明はそのような治療を必要とする患者における異常状態の治療または予防の方法に関する。方法は以下の段階を含む：(a) 非経口処方を薬剤的に許容しうる溶液に溶解し（該非経口処方は、キナゾリン系化合物、ニトロチアゾール系化合物、およびインドリノン系化合物からなる群から独立して選択される1種以上の疎水性薬剤；1種以上のポリオキシヒドロカルビル化合物；そして1種以上の薬剤的に許容しうる界面活性剤を含有する）；そして(b) 希釈した処方を患者に非経口投与する。非常に好ましい態様では、処方は1種以上の薬剤的に許容しうるアルコールを更に含有する。

40

好ましくは、1種以上の疎水性薬剤は、治療すべき疾病および障害に対応するインビトロでのアッセイの1つ以上でポジティブな結果が得られる群から選択される。そのようなアッセイの例は本発明の詳細な説明のIII節に記載する。

好ましい態様では、薬剤的に許容しうる溶液は生理食塩水、0.45% N 食塩水、WFI（注射用の水）、D5W（5% デキストロース水溶液）、およびD5W 0.45

50

% N 食塩水からなる群から選択される。処方容量と薬剂的に許容しうる溶液の容量の割合は、好ましくは10 : 1 ~ 1 : 2 (v / v)、より好ましくは2 : 1 ~ 1 : 3 (v / v)、そして最も好ましくは1 : 1、1 : 2、または1 : 3 (v / v)である。

他の好ましい態様では、本発明は以下を含有する処方を使用してそのような治療を必要とする患者を治療する方法を特徴とする：(a) 0.1 ~ 100 mg / mLの式VIのインドリノン系化合物(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、および $R_4$ は水素、トリハロメチル、ヒドロキシル、アミン、チオエーテル、シアノ、アルコキシ、アルキル、アミノ、ブロモ、フルオロ、クロロ、ヨード、メルカプト、チオ、シアノアミド、アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、エステル、オキソ、アルコキシカルボニル、アルケニル、アルコキシ、ニトロ、アルコキシル、およびアミド部分からなる群から選択され；そして、 $R_5$ は必要により置換されるアリールまたはヘテロアリール環部分である)；(b) 0.01 ~ 10 g / mLのPEG - 400；(c) 0.01 ~ 1 g / mLのエタノール；(d) 0.001 ~ 1 g / mLのベンジルアルコール；そして(e) 0.01 ~ 10 g / mLのエトキシル化ヒマシ油。

更に別の治療方法では、処方には以下を含有する：(a) 約5.0 mg / mLの式VIのインドリノン系化合物(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、および $R_4$ は水素、トリハロメチル、ヒドロキシル、アミン、チオエーテル、シアノ、アルコキシ、アルキル、アミノ、ブロモ、フルオロ、クロロ、ヨード、メルカプト、チオ、シアノアミド、アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、エステル、オキソ、アルコキシカルボニル、アルケニル、アルコキシ、ニトロ、アルコキシル、およびアミド部分からなる群から選択され；そして、 $R_5$ は必要により置換されるアリールまたはヘテロアリール環部分である)；(b) 約0.35 g / mLのPEG - 400；(c) 約0.114 g / mLのエタノール；(d) 約0.02 g / mLのベンジルアルコール；そして(e) 約0.25 g / mLのCREMOPHOR EL<sup>R</sup>。

治療方法の非常に好ましい態様では、処方には以下を含有する：(a) 約4.5 mg / mLのインドリノン系化合物、3 - [(2,4 - ジメチルピロール - 5 - イル)メチレン] - 2 - インドリノン；(b) 約45 % w / vのPEG - 400；(c) 約31.5 % w / vのCREMOPHOR EL<sup>R</sup>；(d) 約2 % w / vのベンジルアルコール；そして(e) 約9.5 % w / vのエタノール。

別の観点においては、本発明は以下の段階を含む、治療を必要とする患者における異常状態の予防または治療の方法に関する：(a) 経口処方から薬剂的に許容しうる組成物を調製し(該経口処方には以下を含有する：疎水性薬剤、1種以上のポリオキシヒドロカルビル化合物、1種以上のポリグリコール化脂質、および1種以上の薬剂的に許容しうる界面活性剤)；そして(b) 該組成物を該患者に投与する。好ましくは処方経口投与される。非常に好ましい態様では、経口処方は1種以上の薬剂的に許容しうる油を更に含有する。薬剂的に許容しうる組成物は、好ましくは以下を含む群から選択される：該経口処方、該経口処方を充填した硬質ゼラチンカプセル、該経口処方を充填した軟質ゼラチンカプセル、および該経口処方を充填した硬質ゼラチンカプセルを顆粒化剤と混合して乾燥固形組成物としたもの。好ましい態様では、溶液を軟質弾性ゼラチンカプセル(SEC)または硬質ゼラチンカプセルに封入する。

処方の固形組成物は、液化状態の処方を薬剂的に許容しうる顆粒化剤または薬剂的に許容しうる顆粒化剤の混合物(例えば、二酸化ケイ素、微結晶セルロース、デンプン、炭酸カルシウム、ペクチン、クロスボビドン(crospovidone)、ポリブラスドンなど)と混合して調製することができる。

治療法の好ましい態様では、処方には以下を含有する：(a) 約3 % w / wの式VIのインドリノン系化合物(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、および $R_4$ は水素、トリハロメチル、ヒドロキシル、アミン、チオエーテル、シアノ、アルコキシ、アルキル、アミノ、ブロモ、フルオロ、クロロ、ヨード、メルカプト、チオ、シアノアミド、アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、エステル、オキソ、アルコキシカルボニル、アルケニル、アルコキシ、ニトロ、アルコキシル、およびアミド部分からなる群から選択され；そして、

R<sub>5</sub>は必要により置換されるアリールまたはヘテロアリール環部分である) ; ( b ) 約 7 0 % w / w の GELUCIRE<sup>R</sup> 44/14 ; ( c ) 約 1 0 % w / w の CREMOPHOR EL<sup>R</sup> ; ( d ) 約 1 0 % w / w の Miglyol 812 ; そして ( e ) 約 1 0 % w / w の ポリエチレングリコール 6 0 0 。

治療法の他の好ましい態様では、処方には以下を含有する : ( a ) 約 3 % w / w の式 VI のインドリノン系化合物 ( 式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、および R<sub>4</sub> は水素、トリハロメチル、ヒドロキシル、アミン、チオエーテル、シアノ、アルコキシ、アルキル、アミノ、ブromo、フルオロ、クロロ、ヨード、メルカプト、チオ、シアノアミド、アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、エステル、オキソ、アルコキシカルボニル、アルケニル、アルコキシ、ニトロ、アルコキシル、およびアミド部分からなる群から選択され ; 10  
そして、R<sub>5</sub>は必要により置換されるアリールまたはヘテロアリール環部分である) ; ( b ) 約 7 6 % w / w の LABRASOL<sup>R</sup> ; ( c ) 約 1 2 % w / w の CREMOPHOR EL<sup>R</sup> ; 10  
そして ( d ) 約 1 2 % w / w の ポリエチレングリコール 6 0 0 。

治療法の更に別の好ましい態様では、処方には以下を含有する : ( a ) 約 3 % w / w の式 VI のインドリノン系化合物 ( 式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、および R<sub>4</sub> は水素、トリハロメチル、ヒドロキシル、アミン、チオエーテル、シアノ、アルコキシ、アルキル、アミノ、ブromo、フルオロ、クロロ、ヨード、メルカプト、チオ、シアノアミド、アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、エステル、オキソ、アルコキシカルボニル、アルケニル、アルコキシ、ニトロ、アルコキシル、およびアミド部分からなる群から選択され ; 20  
そして、R<sub>5</sub>は必要により置換されるアリールまたはヘテロアリール環部分である) ; ( b ) 約 7 0 % w / w の LABRASOL<sup>R</sup> ; ( c ) 約 1 0 % w / w の CREMOPHOR EL<sup>R</sup> ; 20  
 ; ( d ) 約 1 0 % w / w の Miglyol 812 ; そして ( e ) 約 1 0 % w / w の ポリエチレングリコール 6 0 0 。

治療法の好ましい態様では、非経口または経口処方では式 VI の構造を有するインドリノン系化合物を含有し、式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、および R<sub>4</sub> は水素、トリハロメチル、ヒドロキシル、アミン、チオエーテル、シアノ、アルコキシ、アルキル、アミノ、ブromo、フルオロ、クロロ、ヨード、メルカプト、チオ、シアノアミド、アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、エステル、オキソ、アルコキシカルボニル、アルケニル、アルコキシ、ニトロ、アルコキシル、およびアミド部分からなる群から選択され ; 30  
そして、R<sub>5</sub>は必要により置換されるアリールまたはヘテロアリール環部分である。 30

治療法の他の好ましい態様では、非経口または経口処方では式 VI の構造を有するインドリノン系化合物を含有し、式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、および R<sub>4</sub> は水素、ハロゲン、アルキル、およびアルコキシからなる群から選択され ; 30  
そして R<sub>5</sub> は水素、ハロゲン、アルキル、およびアルコキシからなる群から選択させる部分で必要により置換されるピロリルまたはチオフェニル部分である。

治療法の他の好ましい態様では、非経口または経口処方は 3 - [ ( 2 , 4 - ジメチルピロール - 5 - イル ) メチレン ] - ( 5 - アミノ ) - 2 - インドリノン、3 - [ ( 2 , 4 - ジメチルピロール - 5 - イル ) メチレン ] - ( 5 - クロロ ) - 2 - インドリノン、3 - [ ( 2 , 4 - ジメチルピロール - 5 - イル ) メチレン ] - 2 - インドリノン、および 3 - [ ( 3 - メチルチオフェニル - 5 - イル ) メチレン ] - ( 4 - メチル ) - 2 - インドリノンからなる群から選択されるインドリノン系化合物を含有する。 40

治療法の非常に好ましい態様では、非経口または経口処方はインドリノン系化合物、3 - [ ( 2 , 4 - ジメチルピロール - 5 - イル ) メチレン ] - 2 - インドリノンを含有する。  
本発明の非常に好ましい態様では、治療法はそのような治療を必要とする患者、好ましくは哺乳類、更に好ましくはヒトにおける異常状態の治療または予防に効果がある。これらの処方で治療される異常状態は細胞増殖性障害であり、それらは一般に異常なプロテインキナーゼ活性を特徴とするものである。好ましくは、処方はプロテインキナーゼ活性を阻害する。

本発明の他の特徴および利点は、以下の好ましい態様の説明および請求項から明らかとなるであろう。

10

20

30

40

50

## 図の説明

図 1 A および 1 B は経口生物学的利用能について試験された処方例の要約を示している。

図 2 A および 2 B は経口生物学的利用能研究のための投与計画例の要約を示している。

## 発明の詳細な説明

本発明はキナゾリン、ニトロチアゾールおよびインドリノン系化合物を含む疎水性医薬品を可溶化するための非経口および経口処方を特色としている。処方はそのような処置を必要としている患者に疎水性医薬化合物の投与を容易にするために使用できる。

本発明は一部、生命維持源を困難にすることにより腫瘍を消滅させる、非経口および経口処方された疎水性医薬品を投与することに関する。本疎水性医薬品は腫瘍の生命維持を行う血管系に過剰発現されるプロテインキナーゼに特異的に結合するように設計されている。そのようなプロテインキナーゼ標的の一つは F L K - 1 (特にインドリノン系化合物の場合) であり、それは成長している腫瘍の増殖内皮細胞で過剰発現されているが、周囲の静止期の上皮細胞では発現されていない ( Plate et al. , 1992 , Nature 359 : 845 - 848 )。

F L K - 1 は内皮細胞増殖ならびに正常および異常な血管新生の強力な調節剤である V E G F と結合することにより活性化される ( Klagsburn and Soker , 1993 , Current Biology 3 : 699 - 702 )。それ故、F L K プロテインキナーゼを特異的に阻害する化合物は、腫瘍を育てる血管系を減少させるため抗癌剤となる可能性がある。これらの阻害剤は固形腫瘍を最小化さらには消滅させることがありそうである。加えて、F L K - 1 を特異的に阻害する化合物は、副作用を起こさないのであろうので、癌治療の新しい型となる可能性があるであろう。これらの潜在的特性は、現在利用されている多くの副作用を起こし患者を有害作用で弱める癌治療に対する歓迎されるべき改良である。

本発明の疎水性医薬品、特にキナゾリン系化合物の別のキナーゼ標的は R A F、セリン/スレオニンプロテインキナーゼである。R A F は非レセプタープロテインキナーゼであり、活性化 R A S (グアニン三リン酸加水分解酵素) へ結合された場合に細胞膜へ補充される。R A S は、E G F R または P D G F R のような活性化レセプタープロテインチロシンキナーゼがアダプタータンパク質 ( G R B 2 ) およびグアニンヌクレオチド交換因子 ( S O S ) へ結合された時に活性化される。S O S は R A S からグアニン三リン酸を除去し、グアニン三リン酸に置き換えることにより R A S を活性化する。R A S は次に R A F に結合し、その結果として R A F を活性化する。R A F は続いてキナーゼ ( M E K ) のような他のタンパク質標的のセリンおよびスレオニン残基をリン酸化し、それはマイトジェン活性化プロテインキナーゼ ( M A P K ) をリン酸化して活性化する。従って、R A F はマイトジェン活性化シグナル伝達における中間制御因子として働いている。

細胞における R A F の重要な制御的役割のため、R A F アミノ酸配列の修飾はその機能を変化させ、結果として細胞の振る舞いを変化させることができる。細胞増殖における R A F の役割は、R A F アミノ酸配列の突然変異が腫瘍および癌に関連していたという観察により強調される。細胞において癌を起こす R A F での突然変異は制御されない触媒活性を示す R A F 分子を導くので、R A F の阻害剤はこれらの細胞において癌を導く細胞増殖を軽減またはなくすことさえもできるであろう。

いくつかのキナゾリン系化合物は R A F プロテインキナーゼの機能を阻害することが知られている ( 1997 年 5 月 2 日に T a n g らにより出願された米国特許出願第 60 / 045 , 351 号、代理人書類番号 223 / 149 )。 R A F は他のセリン/スレオニンプロテインキナーゼと著しいアミノ酸相同性を示すので、キナゾリン系化合物は R A F 以外のセリン/スレオニンプロテインキナーゼを阻害するであろう。

本発明の疎水性医薬品、特にニトロチアゾール系化合物のさらに別の標的はプロテインチロシンホスファターゼ ( P T P ) である。プロテインチロシンホスファターゼは細胞シグナル伝達カスケードに含まれる膜貫通および細胞質酵素のファミリーを含んでいる。P T P の基質はホスホチロシン残基を持つプロテインチロシンキナーゼ ( P T K ) または P T K の基質である ( H u n t e r , 1989 , Cell 58 : 1013 - 16 ; F i s c

10

20

30

40

50

her et al., 1991, Science 253:401-6; Saito & Streuli, 1991, Cell Growth and Differentiation 2:59-65; Pot and Dixon, 1992, Biochem. Biophys. Acta, 1136:35-43)。レセプターが細胞機能を調節する共通の機構は、レセプターに対して外因性であるか、またはレセプターと連携するようになる他のタンパク質により与えられる、誘導可能なチロシンキナーゼ活性により進行する (Darnall et al., 1994, Science 264:1415-1421; Heldin, 1995, Cell 80:213-223; Pawson, 1995, Nature 373:573-580)。

プロテインチロシンキナーゼは多機能性ドメインを持つ膜貫通レセプターおよび細胞内酵素の大きなファミリーを含んでいる (Taylor et al., 1992, Ann. Rev. Cell Biol. 8:429-62)。PTKに含まれるものは、上皮増殖因子レセプター (EGFR) および血小板由来増殖因子レセプター (PDGFR) (これらはリガンド結合によりオリゴマー化される) およびレセプターの細胞質部分中の特定のチロシン残基が自己リン酸化されたレセプター (自己リン酸化またはトランスリン酸化を経て) である (Schlessinger and Ullrich, 1992, Neuron, 9:383-91; Heldin, 1995, Cell 80:213-223)。他には、サイトカイン (例えば、IL-2、IL-3、IL-6、エリスロポエチン) のレセプター、インターフェロンおよび抗原レセプターに関連しているヤーンスキナーゼ (例えば、JAK1、JAK2、TYK2)、Src キナーゼ (例えば、src、lck、fyn) のような細胞質プロテインチロシンキナーゼ (CPTK) が含まれる。これらのレセプターもまたオリゴマー化を起こし、活性化の間にリン酸化されるチロシン残基を持っているが、レセプターポリペプチド自身はキナーゼ活性を持っていない。

正常な細胞増殖および分化の任意の時期に必要なとされるチロシンリン酸化のレベルは、PTKおよびPTPの調和した作用を通して達成される。細胞環境に依存し、酵素のこれらの二つの型はシグナル伝達の間にお互いに拮抗するかまたは協力するであろう。これらの酵素間の不均衡は正常細胞機能をそこない、代謝的疾患および細胞形質転換を導く。

#### I. 疎水性医薬品処方により処置されるべき標的疾患

本発明の疎水性医薬品はキナーゼ阻害剤、抗転移または抗癌剤として、または血管新生を制御するために；アテローム斑進行を阻害するために；アルツハイマー病を処置するために；および免疫調節剤として使用できる。本発明は乾癬、上皮過増殖、再狭窄、糖尿病合併症の処置におよび免疫抑制剤として使用できる。

プロテインキナーゼは種々の細胞機能を調節する必須の調節分子である。このため、プロテインキナーゼ機能のどんな変化も生物体に異常な状態を引き起こすことができる。プロテインキナーゼに調節されている多くの機能の一つは細胞増殖である。

普段は細胞増殖を調節しているプロテインキナーゼの機能変化は、ある種の疾患において促進されたまたは減少した細胞増殖を導くことができる。異常な細胞増殖状態には線維性およびメサングウム疾患のような癌、異常な血管新生および血管叢形成、傷治癒、乾癬、再狭窄、糖尿病および炎症が含まれる。

線維性疾患は細胞性細胞外マトリックスの異常形成に関連している。線維性疾患の例は肝硬変である。肝硬変は肝瘢痕形成による細胞外マトリックス構成物濃度の増加により特徴付けられる。肝硬変は肝臓の硬変症のような疾患を起こすことができる。

メサングウム細胞増殖障害はメサングウム細胞の異常増殖により起こる。メサングウム増殖障害には、腎炎、糖尿病性腎症、悪性腎硬化症、血栓性細小血管症候群、移植片拒絶および糸球体症のような種々のヒト腎疾患が含まれる。

血管新生および血管叢形成障害は血管の過剰な増殖により生じる。血管増殖は胎児発育、黄体形成、傷治癒および器官再生のような種々の正常な生理学的過程に必要である。しかしながら、血管増殖は癌腫瘍発育にも必須である。血管増殖障害の他の例には、新しい毛細血管が関節に侵襲して軟骨を破壊する関節炎が含まれる。加えて、血管増殖疾患には網膜中の新しい毛細血管が硝子体を侵襲し、出血して失明を起こす糖尿病性網膜症が含まれ

10

20

30

40

50



る。逆に、再狭窄のような血管の収縮、狭窄または閉鎖に関連する障害もまた、プロテインキナーゼおよびプロテインホスファターゼの逆の調節に関係している。

さらに、血管叢形成および血管新生は悪性充実性腫瘍の増殖および転移に関連している。激しく増殖している癌腫瘍は増殖を続けるために栄養および酸素に富んだ血液供給を必要とする。その結果、異常に多数の毛細血管がしばしば腫瘍と一致して成長し、腫瘍への供給ラインとして働いている。腫瘍に栄養を供給するのに加え、腫瘍に埋め込まれた新血管は腫瘍細胞が循環系へ入る入り口を提供し、生物体の離れた部位への転移が起こる (Folkman, 1990, J. Natl. Cancer Inst., 82: 4-6)。

## II. 疎水性医薬品の合成

本発明のインドリノンに基づいた化合物はアルデヒドとインドリノンを反応させることにより合成される。インドリノンに基づいた化合物を合成するための方法の記述は米国特許出願第08/702,282号および12/19/96に公開されたPCT公開第WO96/40116号(これらの両方とも、図面および図を含む全文が本明細書において援用される)に提供されている。実施例は発明に使用された溶媒、温度、分離技術およびその他の条件を完全に記載している。本発明の化合物を作製するために、1996年8月1日に公開された国際特許公開WO96/22976に記載されているような他の合成技術もまた使用または当業者により変形されてもよい。

本発明のキナゾリンに基づいた化合物はTangらにより1997年5月2日出願された米国特許出願第60/045,351号(図面および図を含む全文が本明細書において援用される)に提供された方法の記述に従って合成される。実施例は発明に使用された溶媒、温度、分離技術およびその他の条件を完全に記載している。

本発明のキナゾリン化合物は特に断らない限り以下の一般法を用いて合成される：

- (i) 蒸発は真空下、ロータリーエバポレーターにより実施された；
- (ii) 操作は窒素のような不活性ガス雰囲気下で実施された；
- (iii) 高速液体クロマトグラフィー(HPLC)はE. Merck, Darmstadt, Germanyから購入されたMerck LiChrosorb RP-18逆相シリカで実施された；
- (iv) 収率は例示のためのみで与えられており、最高が到達できる必要はない；
- (v) 融点は未補正であり、HWS Mainz SG2000デジタル融点測定器を用いて決定された；
- (vi) 本発明の式(I)、(II)および(III)のすべての化合物の構造は、Bruker AMX500-NMR分光光度計によるプロトン磁気共鳴分光法により、元素微量分析により、およびある場合には質量分析法により確認された；
- (vii) 構造物の純度はシリカゲル(Merck シリカゲル60 F254)を用いた薄層クロマトグラフィー(TLC)またはHPLCにより検討された；
- (viii) 中間体は一般的に完全には特徴付けされてはいず、純度は薄層クロマトグラフィー(TLC)またはHPLCにより評価された。

本発明は本明細書に示されたおよび説明された特定の実施態様に制限されるわけではなく、請求の範囲により定義されたように本発明の精神および範囲から離れることなく種々の変更および変形ができることを理解しなければならない。以下の特別な方法が本発明のキナゾリン化合物を合成するために利用された。

方法A - 2,4-ジアミノ-5-フルオロキナゾリンとナトリウムフェノラートおよびチオフェノラートとの反応法

室温で不活性雰囲気中に保たれている乾燥フラスコへジメチルスルホキシドおよび水素化ナトリウム(80%鉱油分散液)を加えた。フェノール(随意に置換されている)のジメチルスルホキシド溶液を攪拌した反応混合物へ加え、60℃に30分間加熱した後、放置して冷却した。2,4-ジアミノ-5-フルオロキナゾリンを一度に加え(固形物として)、反応混合物は約150℃で2-3時間加熱した。室温まで冷却させた後、懸濁液を水および例えばメタノールで希釈し、固形物を濾過して集め、洗浄し、再結晶して真空下50℃で乾燥させた。2,4-ジアミノ-5-フルオロキナゾリンは報告された方法(J. H

10

20

30

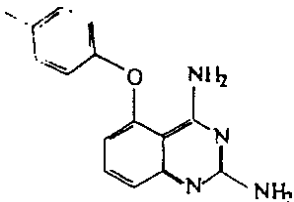
40

50

eterocyclic.Chem.25,1173(1988) )に従って2,6-ジフルオロベンゾニトリル(Lancaster,Acros)から製造された。

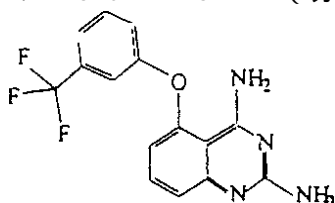
以下の化合物がこの方法により得られた：

1. 2,4-ジアミノ-5-(4-メトキシフェノキシ)キナゾリン、m.p. 268-270



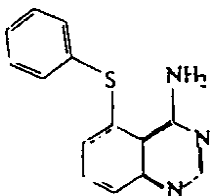
10

2. 2,4-ジアミノ-5-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)キナゾリン、m.p. 280-284 (分解)



2,4-ジアミノ-5-フェニルチオキナゾリンもまた以下の方法で合成された：DMSO(100ml)中、2,4-ジアミノ-5-フルオロキナゾリン(3.6g,20mmol)およびナトリウムチオフェノラート(Fluka)(3.2g,24mmol)を75℃で15時間反応させた。室温まで冷却後、懸濁液を水(25ml)およびメタノール(150ml)で希釈し、固形物を濾過して集め、メタノールで洗浄し、酢酸n-ブチルから再結晶し、真空下50℃で乾燥させると2,4-ジアミノ-5-フェニルチオキナゾリン(1.0g,18.6%,m.p.240-244℃)が得られた：

20



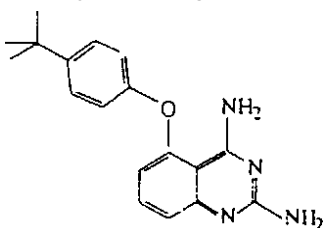
30

方法B - 2,4-ジアミノ-5-フルオロキナゾリンとカリウムフェノラートとの反応法：

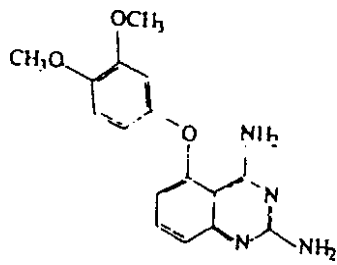
窒素雰囲気下、カリウムtert-ブトキシドのジメチルスルホキシド溶液を攪拌し、フェノール(随意に置換されている)を加えた後、水素の発生が止まったら2,4-ジアミノ-5-フルオロキナゾリンを一度に加え(固形物として)、混合物は約130℃に2-3時間加熱した。室温まで冷却させた後、懸濁液を水および例えばメタノールで希釈し、固形物を濾過して集め、洗浄して真空下50℃で乾燥させた。以下の化合物がこの方法により得られた：

1. 2,4-ジアミノ-5-(4-tert-ブチルフェノキシ)キナゾリン、m.p. 226-228

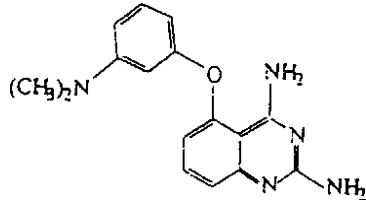
40



2. 2,4-ジアミノ-5-(3,4-ジメトキシフェノキシ)キナゾリン、m.p. 301-302



3,4 - ジアミノ - 5 - ( 3 - ジメチルアミノフェノキシ ) キナゾリン、m . p . 2  
24 - 225 ( 分解 )



4,2,4 - ジアミノ - 5 - ( 2 - フルオロフェノキシ ) キナゾリン、m . p . 301 -  
303

5,2,4 - ジアミノ - 5 - ( 3 - ブロモフェノキシ ) キナゾリン、m . p . 292 - 2  
95

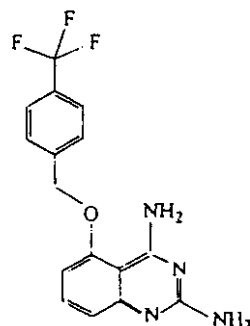
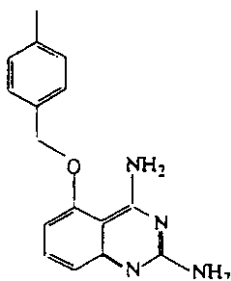
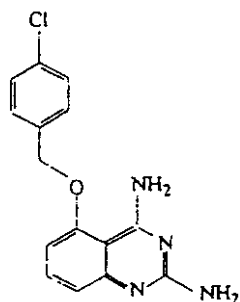
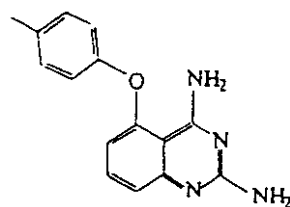
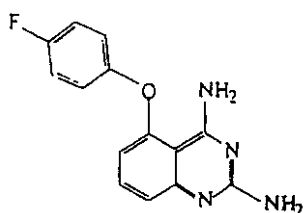
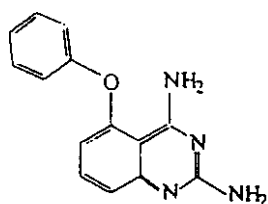
6,2,4 - ジアミノ - 5 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) キナゾリン、m . p . 208 -  
209 ( 分解 )

7,2,4 - ジアミノ - 5 - ( 3 - メトキシフェノキシ ) キナゾリン、m . p . 215 -  
216 ( 分解 )

8,2,4 - ジアミノ - 5 - ( 4 - ベンジルオキシフェノキシ ) キナゾリン、m . p . 1  
75 - 177

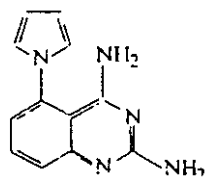
9,2,4 - ジアミノ - 5 - ( 3 - ジメチルアミノプロポキシ ) キナゾリン、m . p . 1  
93 - 195

加えて、以下の化合物が方法 A または以下に説明する方法 C により合成される：



10

20



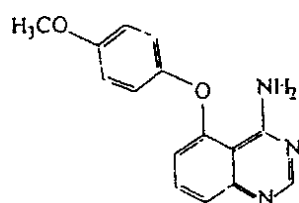
方法C - 4 - アミノ - 5 - フルオロキナゾリンとカリウムフェノラートおよびナトリウムチオフェノラートとの反応法：

カリウム *tert* - ブトキシドをジメチルスルホキシドに加えた混合物を室温で攪拌し、フェノール（随意に置換されている）のジメチルスルホキシド溶液を加えた。15分後、2, 4 - ジアミノ - 5 - フルオロキナゾリンを一度に加えて（固形物として）、反応混合物は約50℃で7時間加熱した。室温まで冷却させた後、懸濁液を水で希釈し、固形物を濾過して集め、洗浄し、エタノールまたは酢酸 *n* - ブチルから再結晶して真空下50℃で乾燥させた。特に、4 - アミノ - 5 - フルオロキナゾリンは報告された方法（*J. Heterocyclic Chem.* 28, 1357 (1991)）に従って2, 6 - ジフルオロベンゾニトリル（Lancaster, Acros）から製造された。

30

以下の化合物がこの方法により得られた：

1. 4 - アミノ - 5 - (4 - メトキシフェノキシ) キナゾリン、m. p. 192 - 195



40

2. 4 - アミノ - 5 - (3 - ジメチルアミノフェノキシ) キナゾリン、m. p. 179 - 181

3. 4 - アミノ - 5 - (3 - ピリジノキシ) キナゾリン、m. p. 245 - 247

4. 4 - アミノ - 5 - (4 - ベンジルオキシフェノキシ) キナゾリン、m. p. 170 - 171

5. 4 - アミノ - 5 - (3, 4 - メチレンジオキシフェノキシ) キナゾリン、m. p. 2

50

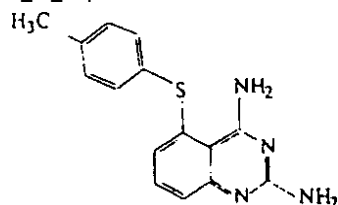
0 1 - 2 0 3

方法 D - 6 - 置換 2 - フルオロベンゾニトリルとグアニジン炭酸塩との反応法

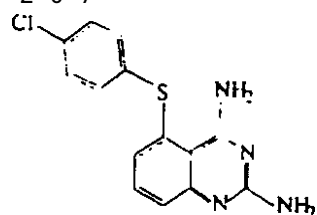
1 当量の 6 - 置換 2 - フルオロベンゾニトリル (Maybridge, Lancaster) および 1.5 当量のグアニジン炭酸塩を N, N - ジメチルアセトアミドに加えた混合物を窒素雰囲気下、140 - 150 に 5 - 6 時間加熱した。反応混合物は一夜かけて室温まで冷却した。得られた懸濁液は水および例えばメタノールで希釈し、4 まで冷却した後に濾過により固形物を集め、洗浄し、酢酸 n - ブチルから再結晶し、再び濾過して真空下 50 で乾燥した。

以下の化合物がこの方法により得られた：

1. 2, 4 - ジアミノ - 5 - (4 - クロロフェニルチオ) キナゾリン、m. p. 220 - 224 10



2. 2, 4 - ジアミノ - 5 - (4 - メチルフェニルチオ) キナゾリン、m. p. 206 - 207 20



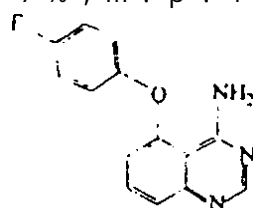
3. 2, 4 - ジアミノ - 5 - メトキシキナゾリン、m. p. 199 - 202

4. 2, 4 - ジアミノ - 5 - (ピロール - 1 - イル) キナゾリン、m. p. 248 - 250

同様の合成法で以下の化合物が合成できる：

1. 4 - アミノ - 5 - (4 - フルオロフェノキシ) キナゾリンは以下のように 2 - フルオロ - 6 - (4 - フルオロフェノキシ) ベンゾニトリル (Maybridge) から製造された： 30

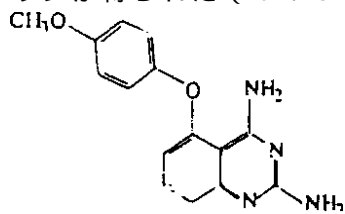
2 - フルオロ - 6 - (4 - フルオロフェノキシ) ベンゾニトリル (2.5 g, 11 mmol) およびホルムアミジン酢酸塩 (Aldrich) (2.3 g, 22 mmol) を 50 ml の N, N - ジメチルアセトアミドに加えた混合物を窒素雰囲気下、162 に 9 時間加熱した。室温まで冷却後、反応混合物は減圧下で蒸発させた。生成物を 80 ml の冷水に懸濁し、濃水酸化アンモニウムで pH を 8.5 に調整した。懸濁液は一夜冷却後、沈殿を濾過して単離し、水で洗浄し (25 ml)、乾燥させて 4 で 30 ml のエタノールから再結晶した。沈殿を濾過して集め、エタノールで洗浄し、真空下 50 で乾燥させると 4 - アミノ - 5 - (4 - フルオロフェノキシ) キナゾリンが得られた (0.3 g, 10.7%, m. p. 188 - 190) : 40



2. 4 - アミノ - 2 - フェニル - 5 - フェノキシキナゾリンは以下のように 2 - フルオロ - 6 - フェノキシベンゾニトリル (Maybridge) から製造された：

2 - フルオロ - 6 - フェノキシベンゾニトリル (2.7 g, 13 mmol)、ベンズアミ 50

ジン塩酸塩 (Aldrich) (3.0 g, 19 mmol) および酢酸ナトリウム (1.6 g, 19 mmol) を 60 ml の N, N - ジメチルアセトアミドに加えた混合物を窒素雰囲気下、150 に 6.5 時間加熱した。室温まで冷却後、反応混合物は減圧下で蒸発させた。生成物は 20 ml のエタノールおよび水 (100 ml) に懸濁し、濃水酸化アンモニウム (10 ml) を加えた。沈殿を濾過して単離し、水で洗浄し、乾燥させて 4 で 60 ml の 2 - プロパノールから再結晶した。沈殿を濾過して集め、2 - プロパノールで洗浄し、真空下 50 で乾燥させると 4 - アミノ - 2 - フェニル - 5 - フェノキシキナゾリンが得られた (0.5 g, 12%, m.p. 190 - 191) :



10

以下の方法は本明細書に記載された化合物に関連した化合物の合成に利用できる :

方法 E - 5 - 置換 4 - アミノキナゾリンとアリールイソシアナートとの反応法 :

5 - 置換 4 - アミノキナゾリンのジクロロメタン溶液を攪拌し、アリールイソシアナート (随意に置換されている) を室温に加え、一夜攪拌を続けた。沈殿を集め、ジクロロメタンで洗浄し、真空下 50 で乾燥させた。

1 - [ 5 - ( 4 - メトキシフェノキシ ) キナゾリン - 4 - イル ] - 3 - フェニル尿素 :

20

4 - アミノ - 5 - ( 4 - メトキシフェノキシ ) キナゾリン ( 1.0 g, 3.7 mmol ) およびフェニルイソシアナート ( 0.52 g, 4.4 mmol ) を 30 ml のジクロロメタン中、方法 E に従って反応させると 1 - [ 5 - ( 4 - メトキシフェノキシ ) キナゾリン - 4 - イル ] - 3 - フェニル尿素が得られた ( 0.9 g, 64.3%, m.p. 231 - 232 )。

1 - [ 5 - ( 4 - メトキシフェノキシ ) キナゾリン - 4 - イル ] - 3 - ( 3 - ブロモフェニル ) 尿素 :

4 - アミノ - 5 - ( 4 - メトキシフェノキシ ) キナゾリン ( 0.35 g, 1.3 mmol ) および 3 - ブロモフェニルイソシアナート ( 0.31 g, 1.6 mmol ) を 20 ml のジクロロメタン中、方法 E に従って反応させると 1 - [ 5 - ( 4 - メトキシフェノキシ ) キナゾリン - 4 - イル ] - 3 - ( 3 - ブロモフェニル ) 尿素が得られた ( 0.5 g, 83.3%, m.p. 249 - 251 )。

30

1 - [ 5 - ( 4 - メトキシフェノキシ ) キナゾリン - 4 - イル ] - 3 - ( 3 - メトキシフェニル ) 尿素 :

4 - アミノ - 5 - ( 4 - メトキシフェノキシ ) キナゾリン ( 0.35 g, 1.3 mmol ) および 3 - メトキシフェニルイソシアナート ( 0.23 g, 1.6 mmol ) を 20 ml のジクロロメタン中、方法 E に従って反応させると 1 - [ 5 - ( 4 - メトキシフェノキシ ) キナゾリン - 4 - イル ] - 3 - ( 3 - メトキシフェニル ) 尿素が得られた ( 0.4 g, 74.1%, m.p. 209 - 210 )。

4 - アミノ - 5 - フェニルチオキナゾリン

40

4 - アミノ - 5 - フルオロキナゾリン ( 3.2 g, 20 mmol ) およびナトリウムチオフェノレート (Fluka) ( 4.0 g, 30 mmol ) を DMSO ( 80 ml ) 中、150 で 5 時間反応させた。室温まで冷却した後、懸濁液を水 ( 100 ml ) およびエタノール ( 50 ml ) で希釈し、固形物を濾過して集め、洗浄し ( 水 / エタノール 1 : 1 )、2 - プロパノールから再結晶して真空下 50 で乾燥させると 2, 4 - ジアミノ - 5 - フェニルチオキナゾリンが得られた ( 2.1 g, 41.4%, m.p. 195 - 197 )。

2, 4 - ジアミノ - 5 - アニリノキナゾリン

アニリン (Aldrich) ( 5 g, 50 mmol )、水素化ナトリウム ( 80% 鉱油分散液 ) ( 1.5 g, 50 mmol ) および 2, 4 - ジアミノ - 5 - フルオロキナゾリン (

50

4.4 g, 25 mmol) を 80 ml のジメチルスルホキシド中で方法 A に従って反応させると 2, 4 - ジアミノ - 5 - アニリノキナゾリンが得られた (0.3 g, 4.8%, m.p. 279 - 283 (分解))。

4 - アセトアミド - 5 - (4 - メトキシフェノキシ) キナゾリン は以下のように 4 - アミノ - 5 - (4 - メトキシフェノキシ) キナゾリンから製造された:

4 - アミノ - 5 - (4 - メトキシフェノキシ) キナゾリン (1.0 g, 3.7 mmol) を 30 ml のジクロロメタン溶液を攪拌し、室温でピリジン (0.3 g, 3.7 mmol) および無水酢酸 (0.38 g, 3.7 mmol) を加え、4 日間攪拌を続けた。減圧下で蒸発させた後、30 ml の 2 - プロパノールを加え、4 に冷却した後で固形物を濾過して集め、洗浄し、エタノールで再結晶し、再び濾過して真空下 50 で乾燥させると 4 - アセトアミド - 5 - (4 - メトキシフェノキシ) キナゾリンが得られた (0.5 g, 45.4%, m.p. 174 - 175 )。

4 - アミノ - 5 - (4 - ヒドロキシフェノキシ) キナゾリン

4 - アミノ - 5 - (4 - ベンジルオキシフェノキシ) キナゾリン (1.5 g, 4.4 mmol) は 80 ml の N, N - ジメチルアセトアミド中、50 - 60 にて 0.5 g の 10% Pd/C 存在下、5 気圧の H<sub>2</sub> 下で水素化された。4 時間後、反応混合物をシリカゲルのガラスフィルターを通して濾過し、濃縮し、80 ml のエタノール/水 4:1 (v/v) に溶解し、4 で結晶化した。沈殿は濾過して集め、エタノールで洗浄し、真空下 50 で乾燥させると 4 - アミノ - 5 - (4 - ヒドロキシフェノキシ) キナゾリンが得られた (0.3 g, 27.3%, m.p. 300 - 302 (分解))。

2, 4 - ジアミノ - 5 - (4 - ヒドロキシフェノキシ) キナゾリン

2, 4 - ジアミノ - 5 - (4 - ベンジルオキシフェノキシ) キナゾリン (3.6 g, 10 mmol) は 80 ml の N, N - ジメチルアセトアミド中、50 - 60 にて 0.36 g の 10% Pd/C 存在下、5 気圧の H<sub>2</sub> 下で水素化された。4 時間後、反応混合物をシリカゲルのガラスフィルターを通して濾過し、濃縮し、50 ml の 2 - プロパノールに溶解し、4 で結晶化した。沈殿は濾過して集め、2 - プロパノールで洗浄し、真空下 50 で乾燥させると 2, 4 - ジアミノ - 5 - (4 - ヒドロキシフェノキシ) キナゾリンが得られた (2.3 g, 85.2%, m.p. 330 - 341 (分解))。

本発明のニトロチアゾール系化合物は米国特許第 5, 198, 333、3, 970, 725 および 3, 850, 939 号 (これらは図面および図を含んで本明細書において援用される) の教えに従った標準有機化学技術を用い、容易に入手可能な原料から合成される。

### III. 疎水性医薬品の生物学的活性

本発明のインドリノン系化合物のプロテインキナーゼを活性化または阻害する能力が生物学的アッセイにおいて試験された。プロテインキナーゼ機能のインドリノン系化合物による調節を測定するために使用された方法は 1996 年 8 月 23 日に出願された米国特許出願第 08/702, 282 号 (図面を含んでその全文が本明細書において援用される) に記載されている。特に、本発明のインドリノン系化合物の F L K プロテインキナーゼを阻害する能力が試験された。本発明の好適なインドリノン系化合物、3 - [(2, 4 - ジメチルピロール - 5 - イル) メチレン] - 2 - インドリノンは V E G F 誘導内皮細胞増殖の特異的および強力な阻害剤である。

本発明のキナゾリン系化合物は R A F プロテインキナーゼ機能を阻害する能力が試験された。これらの阻害研究の生物学的アッセイおよび結果は T a n g らにより 1997 年 5 月 2 日に出願された米国特許出願第 60/045, 351 号に記載されている。プロテインキナーゼ機能のキナゾリン系化合物による調節を測定するために使用された方法は、本方法のハイスループットの観点に関して 1996 年 8 月 23 日に出願された米国特許出願第 08/702, 282 号に記載されている方法と類似している。08/702, 282 号出願は、図面を含み全文が本明細書において援用される。

本発明のニトロチアゾール系化合物は、本分野で知られている種々の方法によりプロテインチロシンホスファターゼを阻害する能力について試験された。これらの阻害研究の生物学的および生化学的アッセイおよび結果は T a n g らにより 1996 年 6 月 7 日に出願さ

れた米国特許出願第08/660,900号に記載されている（図面および図を含む全文が本明細書において援用される）。一般に、そのようなアッセイは培養標的細胞を化合物に暴露し、およびa)チロシンリン酸化タンパク質のレベルおよび/または同定を評価するために細胞溶解物を生化学的に分析する；または試験物質へ暴露されていない対照細胞と比較して、処理された細胞における表現型または機能的変化を評点する。

#### IV. 疎水性医薬品処方の投与

患者へ投与されるべき化合物の投与量および生物体への化合物を投与する様式を決定する方法は1996年8月23日に出版された米国特許出願第08/702,282号および1996年8月1日に公開された国際特許公開第WO96/22976号（両方とも図面および図を含む全文が本明細書において援用される）に記載されている。当業者は、その

10

ような記述は本発明に適用可能であり、容易に適用できることを理解するであろう。適切な投与量は、処置されている疾患の型、使用されている特定の組成物、および患者の体格および生理学的状態のような種々の因子に依存する。本明細書に記載されている化合物の治療的有效量は最初に細胞培養および動物モデルから推定できる。例えば、細胞培養アッセイで決定されたIC<sub>50</sub>を最初に考えに入れた循環濃度範囲を達成するように動物モデルで用量が処方できる。動物モデルデータはヒトにおいて有用な用量をより正確に決定するために使用できる。

血漿半減期および血漿、腫瘍および腫瘍臓器における薬剤および代謝物の生体内分布が、障害を阻害するために最も適当な薬剤の選択を容易にするために決定できる。そのような測定は実施可能である。例えば、HPLCが薬剤で処置された動物の血漿に対して実施でき、放射性標識された化合物の位置はX線、CATスキャンおよびMRIのような検出方法を使用して決定できる。スクリーニングアッセイでは強力な阻害活性を示すものの薬物動態学特性が悪い化合物は、化学構造を変化させることにより最適化でき、再試験される。この点については、良好な薬物動態学特性を示している化合物がモデルとして使用できる。

20

毒性研究もまた血液細胞組成を測定することにより実施できる。例えば、毒性研究は以下のように適した動物試験（例えば、以下の実施例のようなマウス）で実施できる：1）化合物をマウスに投与する（非処置対照マウスも使用しなければならない）；2）各々の処置群の一匹のマウスの尾静脈から定期的に血液試料を採取する；および3）試料は赤および白血球数、血液細胞組成および多核白血球に対するリンパ球のパーセントについて分析する。対照と各々の投与計画の結果を比較すると、毒性が存在している場合にはそれが示される。

30

各々の毒性研究の終わりに動物を殺すことにより（好適には米国獣医医学協会安楽死研究班の米国獣医医学協会ガイドライン報告に従って、Journal of American Veterinary Medical Assoc., 202:229-249, 1993）さらなる研究が実施できる。各々の処置群からの代表的動物は転移、異常な病気または毒性の直接的証拠について肉眼的剖検により検査できる。組織の肉眼的異常が認められたら、組織は組織学的に検査される。体重または血液成分の減少を起こす化合物は、主要臓器に有害効果を示す化合物同様にあまり好ましくない。一般に、有害効果が大きくなるにつれて化合物はより好適ではなくなる。

40

癌の処置においては、疎水性医薬品の予想される日用量は1から500mg/日、好適には1から250mg/日、および最も好適には1から50mg/日である。薬剤は活性成分の血漿レベルが治療の有効性を維持するのに十分であるという条件で、頻度を抑えて送達されるであろう。

血漿レベルは薬剤の効力を反映するはずである。一般に、化合物の効力が強くなるにつれて効能を達成するために必要な血漿レベルは低くなる。

#### V. 疎水性医薬品処方

本発明の処方はキナゾリン、ニトロチアゾールおよびインドリノン系化合物のような疎水性医薬品を可溶化する。これらの医薬品は典型的には水性環境に不溶であるので、患者へ医薬品を投与する前にそれらを可溶化できる化合物を添加する必要がある。

50



例えば、本発明の好適なインドリノン系化合物、3 - [ ( 2 , 4 - ジメチルピロール - 5 - イル ) メチレン ] - 2 - インドリノンは水 ( 1 0 n g / m L )、水混和性非水溶媒および油への溶解性が低い。ニコチンアミドおよびピリドキシン塩酸塩同様に、ヒドロトロープ性溶質溶液におけるインドリノン系化合物の水溶解性の増加が観察された。3 0 0 および 4 0 0 M W のポリエチレングリコールのような極性医薬品添加物には可溶である ( 1 5 - 2 0 m g / m L )。研究されたいくつかの医薬品添加物の中で、インドリノン系化合物はベンジルアルコールのような芳香族溶媒 ( 1 0 - 1 5 m g / m L ) および L A B R A S O L および G E L U C I R E のようなポリグリコール化脂質 ( 2 5 - 3 0 m g / m L ) に比較的高い溶解度を持っていた。

インドリノン系化合物は平面の芳香族化合物であり、医薬として受容可能な範囲ではイオン化されない。従って、水性媒質の p H はその水性溶解度には影響せず、および塩の形には変換できなかった。本化合物は親油性であり、3 . 7 6 の理論的 l o g P ( オクタノール - 水分係数 ) を持ち、水に対するオクタノールの溶解性の比の l o g は 5 . 6 ( 個々に決定された ) である。

特定の作用機構に制限されるわけではないが、本明細書に記載された処方成分は医薬品の疎水領域に結合すると信じられる。この結果、可溶化成分の極性領域を溶剤環境に露出させる。この医薬品の封入によりそれらを水性環境において可溶にする。

処方中の医薬品の濃度に依存して、処方の成分が医薬品を特定の濃度に可溶化する。従って、処方成分の濃度が本明細書に示した規定された範囲外である場合には医薬品が沈殿するであろう。

非経口および経口処方の両方において、ポリオキシヒドロカルビル化合物の濃度が 0 . 0 1 から 1 0 g / m L の間ではなく、および界面活性剤濃度が 0 . 0 1 から 1 0 g / m L の間ではない場合には医薬品はおそらく溶液から沈殿するであろう。いくつかの処方において、エタノール濃度が 0 . 0 1 から 1 g / m L の間ではなく、および / またはベンジルアルコール濃度が 0 . 0 0 1 から 1 g / m L の間ではない場合には医薬品はおそらく溶液から沈殿するであろう。経口処方において、ポリグリコール化脂質濃度が 0 . 0 1 から 1 0 g / m L の間ではない場合には疎水性医薬品はおそらく溶液から沈殿するであろう。いくつかの経口処方において、医薬として受容可能な油の濃度が 0 . 0 1 から 1 0 g / m L の間ではない場合には疎水性医薬品はおそらく溶液から沈殿するであろう。

#### 実施例

以下の実施例は本発明を制限するものでなく、単に本発明の種々の態様および特色を例示しているものである。実施例は処方中の疎水性医薬品の溶解度を試験する方法を示している。加えて、実施例は本発明の処方の製造法を例示している。

#### 実施例 1 : インドリノン系化合物の非経口処方

共溶媒 - 界面活性剤に基づく処方、乳化剤処方およびリポソームに基づく処方を含む非経口処方の異なった型を開発する可能性が研究された。開発の容易さおよび薬剤の強さに基づき、共溶媒に基づいた処方が選択された。

処方 は 3 - [ ( 2 , 4 - ジメチルピロール - 5 - イル ) メチレン ] - 2 - インドリノンについて行われた。インドリノン系化合物の溶解度を促進する三つの非経口処方の組成は表 3 に与えられている。

表 3

非経口処方の組成：772-22、772-69、772-64

成分	注射濃縮液、濃度 %w/v		
	772-22	772-69	772-64
インドリノン (mg/mL)	5.0	6.0	5
PEG-400	35	45	30
CREMOPHOR EL	25	30	40
ベンジルアルコール	2	2	2
エタノール（無水）	11.4	23	30
滅菌水	全量を100 mLとする	全量を100 mLとする	全量を100 mLとする

★すべての濃度は%w/vである。

処方772-22、772-69および772-64は水で1：1の比に希釈された。加えて、772-22、772-69および772-64処方是最終的静脈内投与前に、0.45%食塩溶液で各々1：1、1：2および1：3の比で希釈された。

772-22、772-69および772-64処方以外のインドリノン系化合物、およびキナゾリンおよびニトロチアゾール系化合物のような本発明の他の疎水性医薬品を含む他の水不溶性薬剤にも使用することができる。本明細書に記載した薬剤よりもさらに疎水性の薬剤も本発明の処方により同様に可溶化されるであろう。本明細書に記載した薬剤よりもさらに疎水性の薬剤の可溶化はまた、界面活性剤および/またはポリエチレングリコール濃度をわずかに修正することにより最適化できるであろう。

加えて、薬剤濃度は本明細書に記載した処方の含量を修正することなく増加または減少させることができる。例えば、界面活性剤および/またはポリエチレングリコール濃度を増加または減少させることにより、薬剤濃度のかなりの増加または減少に適応するように処方組成をわずかに修正できる。異なった薬剤濃度に対応させるために処方中のアルコール濃度もまた修正できる。

好適な非経口処方は表4に与えられている。

表4  
IV処方の組成

処方	濃度 %w/v
インドリノン	4.5 mg/mL
PEG-400	45
CREMOPHOR EL <sup>R</sup>	31.5
ベンジルアルコール	2
エタノール	q.s.

10

#### 実施例2：非経口処方調製法

本発明の非経口処方の調製に使用される一般法のためのプロトコールが以下に与えられている。

20

#### 一般的非経口処方調製法：

1. 適量のPEG-400を秤量する。
2. PEG-400に薬剤を溶解する。
3. PEG-400 - 薬剤溶液に適量のエタノールおよびベンジルアルコールを添加する。容量に応じて拡張および/またはボルテックスにより混合する。
4. 適量の界面活性剤を秤量する。
5. 蒸留水を加えて全量を100ミリリットルとする。
6. 使用前に混合し、0.2 μmナイロンディスポーザブルフィルターユニット (Nalgene) を通して濾過する。
7. 試料は25℃以下の温度で暗所に保存する。

30

本発明の好適な非経口処方の調製に使用される方法のためのプロトコールが以下に与えられている。

#### 722-22処方調製法：

1. 35グラムのPEG-400を秤量する。
  2. PEG-400に適量の薬剤を溶解する。
  3. PEG-400 - 薬剤溶液に10グラムのエタノールおよび2グラムのベンジルアルコールを添加する。
- 攪拌により続いて超音波処理（2分を超えない時間）により混合する。
4. 25グラムのCREMOPHOR EL<sup>R</sup>を秤量する。
  5. 蒸留水を加えて全量を100ミリリットルとする。
  6. 攪拌により続いて超音波処理（2分を超えない時間）により混合する。
  7. 0.2 μmディスポーザブルフィルターユニット (Nalgene) を通して濾過する。
  8. 試料は25℃以下の温度で暗所に保存する。

40

#### 実施例3：インドリノン系化合物の経口処方

経口処方は3-[(2,4-ジメチルピロール-5-イル)メチレン]-2-インドリノンのために調製された。インドリノン系化合物の溶解度を促進させる三つの処方のための組成が与えられている（表5）。

表 5

経口処方の組成：898-52、698-99、980-33

**成分	処方		
	898-52	698-99	980-33
	濃度 %w/w	濃度 %w/w	濃度 %w/w
*インドリン	3.0	3.0	3.0
GELUCIRE <sup>R</sup> 44/14	70	0.0	0.0
LABRASOL <sup>R</sup>	0.0	76	70.0
ポリエチレングリコール 600	10	12	10
Miglyol 812	10	0	10
CREMOPHOR EL	10	12	10

\*担体 1 g m 当たり 30 mg の薬剤が加えられた

\*\*USP または NF グレードの成分または高純度グレードが使用された

898-52、698-99、980-33 処方、他のインドリノン系化合物、およびキナゾリンおよびニトロチアゾール系化合物のような本発明の他の疎水性医薬品を含む他の水不溶性薬剤にも使用することができる。例えば、本明細書に記載した薬剤よりもさらに疎水性の薬剤も本発明の処方により同様に可溶化されるであろう。本明細書に記載した薬剤よりもさらに疎水性の薬剤の可溶化はまた、界面活性剤、ポリグリコール化脂質、油および/またはポリオキシヒドロカルビル濃度をわずかに修正することにより最適化できるであろう。

加えて、薬剤濃度は本明細書に記載した処方の含量を修正することなく増加または減少させることができる。例えば、界面活性剤、ポリグリコール化脂質、油および/またはポリオキシヒドロカルビル化合物の濃度を増加または減少させることにより、薬剤濃度のかなりの増加または減少に適応するように処方組成をわずかに修正できる。

#### 実施例 4：経口処方調製法

本発明の経口処方の調製に使用される一般法のためのプロトコールが以下に与えられている。

#### 一般的経口処方調製法：

1. GELUCIRE<sup>R</sup> 44/14 を 55 - 60 で融解する、または LABRASOL<sup>R</sup> を 40 に加熱する。
2. この融解物に他の成分を溶解する。
3. 攪拌または超音波処理により疎水性医薬品をこの融解混合物に溶解する。
4. 液体融解物は硬質ゼラチンカプセルまたは軟質ゼラチンカプセルに充填でき、またはそのまま使用できる。GELUCIRE<sup>R</sup> に基づいた処方は室温で半固体である。LABRASOL<sup>R</sup> に基づいた処方は室温で液体である。

5. 固形医薬組成物を得るため、液化した処方（もしそれが半固体であるならば加熱することにより）は、混合物が乾燥固形物になるまで徐々に顆粒化剤と混合する。次にこれを硬質ゼラチンカプセルに充填してもよい。

6. 処方 は 暗所に室温で保存する。

実施例 5：哺乳類への経口処方の投与は腫瘍サイズを減少させた

3 - [ ( 2 , 4 - ジメチルピロール - 5 - イル ) メチレン ] - 2 - インドリノンの処方が薬物動態学研究のためにマウスに投与された。処方 772 - 22、772 - 69 および 772 - 64 は最終的静脈内投与前に、水または 0.45% 食塩溶液で各々 1 : 1 および 1 : 2 の比で希釈された。

772 - 22 ( 50  $\mu$ L、100  $\mu$ L ) および 772 - 69 ( 50  $\mu$ L ) 中に処方された 3 - [ ( 2 , 4 - ジメチルピロール - 5 - イル ) メチレン ] - 2 - インドリノンはまた希釈することなく腫瘍を持つマウスに腹腔内注射により投与された。マウスには 21 日以上にわたり処方が投与された。

処方 は 有効であった - 癌腫瘍サイズはこの研究で試験されたマウスの大部分で減少した。

実施例 6：哺乳類への経口処方の投与を含む生物学的利用能研究

界面活性剤および界面活性剤なしで微粒子化された薬剤を含む処方、固体分散液、脂質溶液および LABRASOL および GELUCIRE のような自己乳化脂質担体を含むいくつかの型の経口処方が評価された。多数研究された中で、ポリグリコール化脂質に基づく処方がより高い生物学的利用能を示した。微粒子化、固体分散液および液体のような処方は生物学的利用能を促進しなかった。

3 匹のビーグル犬の 4 群が生物学的利用能研究に用いられた。すべてのイヌに静脈内注射で 1 または 2 mg / kg が投与された。経口処方の絶対経口生物学的利用能が 1 または 2 mg / kg での静脈投与と比較された。群 1 および 4 は研究の開始時に 2 mg / kg が投与され、それらの PK パラメーターが研究終了時に再び決定された。群 2 および 3 は 1 mg / kg で投与された。すべての候補経口処方は硬質ゼラチンカプセルを用い 50 mg / kg で投与された。処方 は 60 で融解してカプセル内へ充填し、光を遮断して室温で保存された。処方 は 室温では半固体である。ガバージュとして投与される場合、処方 は 60 で融解され、投与前に 37.5 まで冷却された。

生物学的利用能が試験された処方 は 図 1 に与えられている ; 投与計画は図 2 に与えられている。

一つの LABRASOL に基づいたポリグリコール化脂質処方 および一つの GELUCIRE 44 / 14 に基づいたポリグリコール化脂質処方 は ビーグル犬において各々  $3 \pm 2\%$  および  $13 \pm 8\%$  の生物学的利用能を持っていた。LABRASOL 処方 は 前臨床マウスモデルにおける血管新生に効力を示した。50 mg / kg では、GELUCIRE に基づいた処方は微粒子化処方 よりも約 4.5 倍高い生物学的利用能を、LABRASOL に基づいた処方 と比較して約 4.5 倍高い高い生物学的利用能を持っていた。

処方 中 および pH 6.5 - 7 の水での希釈 ( 1 : 100、1 : 10 ) の両方の溶液に薬剤が存在する LABRASOL 処方 は 半固体の GELUCIRE に基づいた処方 よりも低い生物学的利用能を持っていたので、溶解以外の因子が生物学的利用能に影響している。

GELUCIRE に基づいた処方 898 - 52 は最も高い生物学的利用能を提供したが、イヌ間での変動が存在した。絶食したイヌに 15、50 および 100 mg / kg、食事を与えたイヌに 50 mg / kg、および絶食したイヌでガバージュとして 50 mg / kg ( 処方を融解させ 37.5 投与 ) で行った処方 898 - 52 のさらなる試験は、食品および形 ( 液体または固体 ) は生物学的利用能には影響しないことを示した。

( a ) ポリグリコール化脂質、GELUCIRE 44 / 14 をより高い融点を持つ、即ちより遅く溶解する GELUCIRE 50 / 13 に置換して ; GELUCIRE 44 / 14 を LABRASOL および GELUCIRE 44 / 14 の混合物に置換して ; および GELUCIRE 44 / 14 を GELUCIRE 44 / 14 および GELUCIRE 50 / 13 の混合物に置換して ; ( b ) 油、Miglyol 812 を MCM 様 Capmul に置換して ; ( c ) 界面活性剤、CREMOPHOR EL をポリソルベートに置換して ; ( d

10

20

30

40

50

界面活性剤濃度を増加させ；（e）レシチン、ラウリル硫酸ナトリウムおよびタウロコール酸ナトリウムを加えて；および（f）オレイン酸を加えて、処方 898-52 の成分が至適生物学的利用能のためにさらに試験された。しかしながら、至適化研究において本来の G E L U C I R E 処方よりも生物学的利用能が上回るものはなかった。

アラニンアミノトランスフェラーゼおよびガンマグルタミルトランスぺプチダーゼ値がすべてのイヌにおいてベースラインから 13 サイクルまで決定された（毎週）。アラニンアミノトランスフェラーゼおよびガンマグルタミルトランスぺプチダーゼ値はこの研究で使用された期間では有意な上昇は示さず、また他の処置関連効果も認められなかった。

#### 実施例 6：処方安定性研究

##### 温度安定性研究

処方 898-52（ロット番号 1035-049）の温度安定性が 25、40 および 80 で試験された。処方の 2 週間安定性プロフィールが表 6 に示されている。

表 6

#### インドリノン経口処方の温度安定性

温度	% 回収		
	開始時	6 日	2 週間
25℃	100%	100.49%	100.25%
40℃		99.75%	99.54%
80℃		98.44%	98.00%

##### pH 安定性

インドリノン系化合物の非経口処方、772-69 の pH 安定性プロフィールが pH 2 から pH 9 の範囲で、5、25、40、60 および 80 にて研究された。分解プロフィールおよびインドリノン系化合物回収に基づく、pH 9（見掛け）での処方が最大の安定性を持っていた。この処方を 0.45% 食塩水または水で希釈した pH は 6.6 - 6.9 の範囲であった。非経口処方、772-69 の 4 週間での pH 安定性プロフィールは表 7 に与えられている。

表7  
非経口処方のpH安定性

pH	示された温度で残存しているインドリン% (A/A)				
	5 ℃	25 ℃	40 ℃	60 ℃	80 ℃
2	100.7	100.0	87.6	88.9	78.1
3	100.6	100.0	88.4	90.3	79.9
4	97.7	100.0	89.4	88.6	78.2
5	96.3	100.0	93.4	92.4	82.3
6	99.3	100.0	97.3	94.6	88.5
7	102.4	100.0	100.5	96.2	92.4
9	104.4	100.0	102.9	97.9	92.5

当業者は、本目的を実施するため、および説明された結論および利点ならびにそれらに固有なものを得るために本発明が適用されることを認識するであろう。本明細書に記載された分子複合体および方法、過程、処置、分子、特定の化合物は好適な態様の現時点での代表例であり、本発明の範囲の制限を意図しているものではない。当業者により思い浮かべられるであろうそれらの変更および他の使用は本発明の精神に包含されており、特許請求の範囲により定義されている。

本発明の範囲および精神から離れることなく本明細書に開示された発明に種々の置換および変形が行えることは当業者には容易に明らかになるであろう。

本明細書で述べられたすべての特許および出版物は本発明が関与する当業者レベルの指標である。各々の個々の出版物が本明細書において援用されると特別におよび個々に示されているごとく、同じ程度にすべての特許および出版物は本明細書において援用される。

本明細書に例示的に説明されている本発明は、本明細書では特に開示されていない任意の要素、制限なしで実施されるであろう。従って、例えば、本明細書の各々の例で用語 "のみから成る"、"から本質的に成る" および "から成る" はお互いに他の二つの用語と置き換えてもよい。用いられている術語および表現は制限のためではなく説明の用語として使用されており、そのような述語および表現の使用は示されおよび説明された態様の均等物またはその一部を排除することを意図しているわけではなく、請求された本発明の範囲内で種々の変形が可能であることを認識されたい。

特に、本明細書で説明された処方、処方に加えられた成分により同定されているが、本発明はまたこれらの成分の組み合わせにより調製される最終処方も含んでいることを意味している。特に、加えられた成分の一つからすべてが処方の間に反応を起こして最終処方にもはや存在していない、または修飾された形で存在するような処方を含んでいる。

加えて、本発明の特色または態様がマーカッシュ群の用語で説明されている場合、本発明はマーカッシュ群の個々の構成要素または構成要素の副群の用語でも記載されることを当業者は認識するであろう。例えば、もしXが臭素、塩素およびヨウ素から成る群より選択されると記載されているならば、Xが臭素であることに対する請求の範囲およびXが臭素および塩素であることに対する請求の範囲は十分に記述されている。

他の態様は以下の請求の範囲に含まれている。

### 【図 1 A】

経口生物学的利用能研究のための処方

処方	処方組成(% w/w)
A-05416AD (IV処方)	インドリノン* 0.6 ポリエチレングリコール400 45.0 ベンジルアルコール 2.0 12-ヒドロキシステアリン酸-PEG 31.5 脱水アルコールQS
980-4 (対照)	インドリノン 3 ベンジルアルコール 0.9 ポリソルベート80 0.4 NaCl 0.9 カルボキシメチルセルロース 0.5 水 QS
F-042-002 (対照)	インドリノン薬剤物質 10 ラクトース316 90
698-99	インドリノン X* Labrasol 76.0 ポリエチレングリコール400 12.0 Cremophor, EL 12.0
898-52	インドリノン 3.0 ポリエチレングリコール600 10 Gelucire 44/14 70 Miglyol 812 10 Cremophor, EL 10
F-042-007	インドリノン薬剤物質 25 ラクトース316 75
841-25 (二相性)	25:75
841-28	処方841-24; 処方898 -52 インドリノン 2.85 ポリエチレングリコール600 10 Gelucire 44/14 60 Miglyol 812 20 ポリソルベート-80 8.01 Na-タウロコール酸 0.25 レシチン 7.23
F-042-010	インドリノン 32.68 PEG 4500 65.36 Na-ラウリル硫酸 1.96

### 【図 1 B】

処方	処方組成(% w/w)
F-042-011	インドリノン 4.46 Transcutol 89.29 ポリソルベート-80 1.79 Cabosil 4.46
F-042-012	インドリノン 4.46 鉱物油 81.97 レシチン 12.30 ポリソルベート-80 1.64
1035-001	インドリノン 3.0 ポリエチレングリコール600 10 Gelucire 50/13 70 Miglyol 812 10 Cremophor, EL 10
1035-002	インドリノン 3.0 ポリエチレングリコール600 10 Gelucire 44/14 65 Miglyol 812 10 Cremophor, EL 10 オレイン酸 5.0
1035-007	インドリノン 3.0 レシチン 5.0 Gelucire 44/14 60 Miglyol 812 10 Cremophor, EL 15 アルコール 10
1035-008	インドリノン 3.0 ポリエチレングリコール600 10 Gelucire 44/14 70 Cremophor, EL 10 Capmul 10
1035-035	インドリノン 3.0 Gelucire 44/14 50 Capmul 25 Cremophor, EL 25



【図 1 C】

処方	処方組成(% w/w)	
1035-036	インドリノン Gelucire 44/14 Miglyol 812 Cremophor, EL PVP	3.0 50 20 20 10
1035-037	インドリノン Gelucire 50/13 Gelucire 44/14 Miglyol 812 Cremophor, EL トリアセチン	3.0 25 25 20 25 5
980-33	インドリノン ポリエチレングリコール600 Labrasol Miglyol 812 Cremophor, EL	3.0 10 70 10 10

100gの処方中に加えた3-〔(2, 4-ジメチルピロール-5-イル)メチレン]-2-インドリノンのパーセント

【図 2 A】

材料	処理番号	ロット番号	投与経路	容量 (mg/kg)	犬群	処方濃度 (mg/mL)
1	698-99 698-99 698-99 698-99 A-05416AD	898-25 898-26 898-27 898-28	経口(PO) 経口(PO) 経口(PO) 経口(PO) IV(シルトール)	50 mg/kg 25 mg/kg 12.5 mg/kg 2 mg/kg	2 1 3 4	31.0 mg/mL 15.15 mg/mL 7.58 mg/mL 30 mg/mL 6 mg/mL
2	A-05416AD A-05416AD 698-99	898-28 898-44 898-26	IV(シルトール) IV(シルトール) 経口(PO)	2 mg/kg 1 mg/kg 6.25 mg/kg	1 2,3 4	6 mg/mL 6 mg/mL 30 mg/mL
3	698-99 898-52 980-4 BAW F-042-007 (対照)	898-3 898-52 980-4 P11	経口(PO) 経口(PO) 経口(PO) 対照 経口(PO) カプセル	50 mg/kg 50 mg/kg 50 mg/kg 50 mg/kg	2 1 3 4	30 mg/mL 30 mg/mL 30 mg/mL 10% w/w
4	BAW F-042-002 BAW F-042-007	P11 フォーム P11 対照	経口(PO) 経口(PO)	50 mg/kg 50 mg/kg	4 3	10% w/w 10% w/w
5	898-52	898-52	経口(PO)	50 mg/kg	2	30 mg/mL
6	898-52	898-52	経口(PO)	15 mg/kg	2	30 mg/mL
7	841-25	841-25	経口(PO)	50 mg/kg	2 (バ 4, 6)	30 mg/mL
8	841-28 BAW F-042-010 BAW F-042-011 BAW F-042-012	841-28 P11 フォーム P11 フォーム P11 フォーム	経口(PO) 経口(PO) 経口(PO) 経口(PO)	50 mg/kg 50 mg/kg 50 mg/kg 50 mg/kg	2 (バ 4, 6) 4 (全ての犬) 3 (バ 7, 9) 1 (バ 1, 2)	28.5 mg/mL 33% (w/w) 45% (w/w) 45% (w/w)

FIG. 2A

【図 2 B】

材料	処理番号	ロット番号	投与経路	容量 (mg/kg)	犬群	処方濃度 (mg/mL)
9	1035-001 1035-002	1035-001 1035-002	経口(PO) 経口(PO)	50 mg/kg 50 mg/kg	3 (バ 7, 9) 4 (全ての犬)	30 mg/mL 30 mg/mL
10	1035-007 1035-008	1035-007 1035-008	経口(PO) 経口(PO)	50 mg/kg 50 mg/kg	3 (バ 7, 9) 4 (全ての犬)	30 mg/mL 30 mg/mL
11	1035-013 1035-013 841-30	1035-013 1035-013 841-30	経口(PO) 経口(PO) IM	50 mg/kg 100 mg/kg 50 mg/kg	1 (バ 1, 2) 2 (バ 4, 6) 5 (バ 3, 5)	30 mg/mL 30 mg/mL 194 mg/mL
12	980-33 1035-035 1035-036 1035-037	980-33 1035-035 1035-036 1035-037	経口(PO) 経口(PO) 経口(PO) 経口(PO)	50 mg/kg 50 mg/kg 50 mg/kg 50 mg/kg	1 (バ 1, 2) 2 (バ 4, 6) 3 (バ 7, 9) 4 (全ての犬)	30 mg/mL 30 mg/mL 30 mg/mL 30 mg/mL
13	898-52 898-52	1035-049 1035-050	経口(PO) 経口(PO)	50 mg/kg 15 mg/kg	(バ 4, 6, 10, 11) (バ 1, 2, 7, 9, 12)	30 mg/mL 9 mg/mL
14	898-52 A-05416AD	1035-058 1035-059	経口(PO) 給餌犬 経口(PO)	50 mg/kg 2 mg/kg	(バ 1, 2, 3, 4, 5, 6) (バ 10, 11, 12)	30 mg/mL 6 mg/mL
15	898-52 A-05416AD	1035-061 1035-059	経口(PO) 経口(PO)	100 mg/kg 2 mg/kg	(バ 4, 6, 7, 9, 10, 11, 12) (バ 1, 2, 3)	30 mg/mL 6 mg/mL

FIG. 2B

投与計画および生物学的利用能研究の詳細のまとめ

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

**A 6 1 K 47/44 (2006.01)**

A 6 1 K 47/44

**A 6 1 P 35/00 (2006.01)**

A 6 1 P 35/00

(74)代理人 100128750

弁理士 廣瀬 しのぶ

(72)発明者 シェノイ, ナーマーダ

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0 8 7 , サニーヴェイル, カラメオス・コート 1 7 8 6

(72)発明者 ワグナー, グレゴリー・エス

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 4 0 4 , フォスター・シティー, トライセール・コート 2  
0 0

審査官 佐々木 秀次

(56)参考文献 国際公開第 9 6 / 0 4 0 1 1 6 ( WO , A 1 )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 31/404

A61K 9/48

A61K 47/00 - 47/48

CA/REGISTRY(STN)