(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4897938号
(P4897938)

(45)発行日　平成24年3月14日(2012.3.14)　(24)登録日　平成24年1月6日(2012.1.6)

(51)Int.Cl.		F I		
C07D 413/04	(2006.01)	C07D	413/04	CSP
A61K 31/5355	(2006.01)	A61K	31/5355	
A61P 35/00	(2006.01)	A61P	35/00	
A61P 43/00	(2006.01)	A61P	43/00	111

請求項の数 2　(全 15 頁)

(21)出願番号　特願2011-527035 (P2011-527035)
(86)(22)出願日　平成21年9月15日(2009.9.15)
(65)公表番号　特表2012-502912 (P2012-502912A)
(43)公表日　平成24年2月2日(2012.2.2)
(86)国際出願番号　PCT/US2009/056918
(87)国際公開番号　WO2010/033481
(87)国際公開日　平成22年3月25日(2010.3.25)
審査請求日　平成23年3月31日(2011.3.31)
(31)優先権主張番号　61/097,580
(32)優先日　平成20年9月17日(2008.9.17)
(33)優先権主張国　米国(US)

早期審査対象出願

(73)特許権者　504389991
ノバルティス　アーゲー
スイス国　バーゼル　リヒトシュトラーセ　３５
(74)代理人　100092783
弁理士　小林　浩
(74)代理人　100095360
弁理士　片山　英二
(74)代理人　100120134
弁理士　大森　規雄
(74)代理人　100104282
弁理士　鈴木　康仁

最終頁に続く

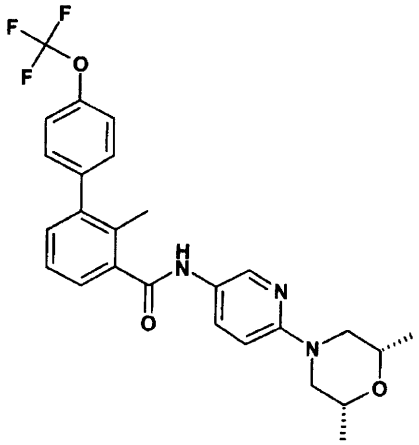
(54)【発明の名称】Ｎ－［６－（ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリン－４－イル）ピリジン－３－イル］－２－メチル－４’－（トリフルオロメトキシ）［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミドの塩

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
Ｎ－［６－（ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリン－４－イル）ピリジン－３－イル］－２－メチル－４’－（トリフルオロメトキシ）［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミドの二リン酸塩。
【請求項２】
（ａ）請求項１に記載の治療有効量の塩、および
（ｂ）少なくとも１種の薬学的に許容できる担体、希釈剤、ビヒクルまたは賦形剤
を含む医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、Ｎ－［６－（ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリン－４－イル）ピリジン－３－イル］－２－メチル－４’－（トリフルオロメトキシ）［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミドの塩に関し、これを含む医薬組成物、およびそれを用いた治療方法に関する。
【背景技術】
【０００２】
化合物、Ｎ－［６－（ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリン－４－イル）ピリジン－３－イル］－２－メチル－４’－（トリフルオロメトキシ）［１，１’－ビフェニル］－３

－カルボキサミドは、ＷＯ２００７／１３１２０１に記載の通り、式（Ｉ）

【０００３】

【化１】



(I)

を有する。有益な薬理学的特性が、この化合物に起因するので、これを、例えばヘッジホッグシグナル経路の活性の調節に応答する疾患の治療に有用な、ヘッジホッグシグナル経路の活性の調節時に用いることができる。ＷＯ２００７／１３１２０１は、Ｎ－［６－（ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリン－４－イル）ピリジン－３－イル］－２－メチル－４’－（トリフルオロメトキシ）［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミドのいかなる具体的な塩または塩水和物または溶媒和物も開示していない。

【０００４】

本発明の塩の形態は、良好な物理化学的特性の他に、その塩が、高い浸透性、および高いバイオアベイラビリティーを有し得ることを示すことを見出した。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００５】

本発明は、Ｎ－［６－（ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリン－４－イル）ピリジン－３－イル］－２－メチル－４’－（トリフルオロメトキシ）［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミドの塩を対象とする。本発明の好ましい実施形態は、Ｎ－［６－（ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリン－４－イル）ピリジン－３－イル］－２－メチル－４’－（トリフルオロメトキシ）［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミドの塩酸塩、二リン酸塩および硫酸塩を対象とする。

【０００６】

本発明は、

（ａ）治療有効量のＮ－［６－（ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリン－４－イル）ピリジン－３－イル］－２－メチル－４’－（トリフルオロメトキシ）［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミドの本発明の塩、および

（ｂ）少なくとも１種の薬学的に許容できる担体、希釈剤、ビヒクルまたは賦形剤

を含む医薬組成物をさらに対象とする。

【０００７】

本発明は、治療有効量のＮ－［６－（ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリン－４－イル）ピリジン－３－イル］－２－メチル－４’－（トリフルオロメトキシ）［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミドの本発明の塩を、ヘッジホッグシグナル経路の活性の調節に応答する疾患の治療を必要とする対象に投与するステップを含む、このような疾患の治療方法も対象とする。

【図面の簡単な説明】

【０００８】

【図１】Ｎ－［６－（ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリン－４－イル）ピリジン－３－

イル］－２－メチル－４’－（トリフルオロメトキシ）［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミドの二リン酸塩の粉末Ｘ線回折図を示す。
【図２】Ｎ－［６－（ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリン－４－イル）ピリジン－３－イル］－２－メチル－４’－（トリフルオロメトキシ）［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミドの一硫酸塩の粉末Ｘ線回折図を示す。
【図３】Ｎ－［６－（ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリン－４－イル）ピリジン－３－イル］－２－メチル－４’－（トリフルオロメトキシ）［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミドの一塩酸塩の粉末Ｘ線回折図を示す。
【発明を実施するための形態】
【０００９】
本明細書で用いられるとき、「塩」は、有機の酸または塩基の薬剤を、薬学的に許容できる無機または有機の酸または塩基と反応させることにより調製される化合物を指し、本明細書において用いられるとき、「塩」には、本発明に従って作製される塩の水和物および溶媒和物が含まれる。代表的な薬学的に許容できる無機または有機の酸または塩基は、Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ、Ｐ．Ｈ．ＳｔａｈｌおよびＣ．Ｇ．Ｗｅｒｍｕｔｈ（編）、ＶＨＣＡ、チューリッヒ ２００２、３３４～３４５頁における表１～８に示されている通りである。特に、塩には、塩酸塩、リン酸塩、硫酸塩、メシル酸塩、エシル酸塩およびベシル酸塩の形態が挙げられるが、これらに限定されるものではない。本明細書において用いられるとき、「多形」は、異なる「結晶変態」または「多形形態」または「結晶形態」を指し、それは、粉末Ｘ線回折図、物理化学的および／または薬物動態学的な特性、ならびに熱力学的安定性の点で他のものと異なる。
【００１０】
本発明の実施形態は、Ｎ－［６－（ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリン－４－イル）ピリジン－３－イル］－２－メチル－４’－（トリフルオロメトキシ）［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミドの塩を対象とする。好ましい実施形態において、塩は、Ｎ－［６－（ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリン－４－イル）ピリジン－３－イル］－２－メチル－４’－（トリフルオロメトキシ）［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミドの一塩酸塩、二リン酸塩および一硫酸塩から選択される。本発明の特に好ましい実施形態は、Ｎ－［６－（ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリン－４－イル）ピリジン－３－イル］－２－メチル－４’－（トリフルオロメトキシ）［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミドの二リン酸塩および一硫酸塩である。
【００１１】
本発明は、膀胱（促進された膀胱癌および転移性膀胱癌を含む）、胸部、結腸（結腸直腸癌を含む）、腎臓、肝臓、肺（小細胞および非小細胞の肺癌ならびに肺腺癌を含む）、卵巣、前立腺、精巣、尿生殖路、リンパ系、直腸、喉頭、膵臓（外分泌および内分泌の膵癌を含む）、食道、胃、胆嚢、頸部、甲状腺および皮膚（扁平上皮癌を含む）の癌と、星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫、髄芽細胞腫および神経鞘腫を含む、中枢神経系および末梢神経系の腫瘍と、線維肉腫、横紋筋肉腫および骨肉腫を含む、間葉を起源とする腫瘍と、黒色腫、メルケル細胞癌、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、精上皮腫、甲状腺濾胞癌および奇形腫を含む他の腫瘍とを含む癌を治療するために用いられ得る。本発明は、肥満細胞症、胚細胞腫瘍、小児肉腫、および他の癌を治療するためも用いられ得る。
【００１２】
本発明は、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、急性リンパ芽球白血病を含む白血病、Ｂ細胞リンパ腫、Ｔ細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、線毛細胞リンパ腫、組織球性リンパ腫およびバーキットリンパ腫等のリンパ系統の造血の腫瘍と、急性および慢性の骨髄性白血病（ＣＭＬ）、骨髄異形成症候群、骨髄性白血病および前骨髄球白血病を含む骨髄系統の造血の腫瘍との成長および増殖を阻害するためにも有用である。
【実施例１】
【００１３】

二リン酸塩の調製
２５０ｍＬ容の三つ口反応フラスコに、２－メチル－４’－トリフルオロメトキシ－ビフェニル－３－カルボン酸［６－（ｃｉｓ－２，６－ジメチル－モリホリン－４－イル）－ピリジン－３－イル］－アミドの遊離塩基７．０ｇ（０．０１４４モル）、およびアセトニトリル（１７８．５ｍＬ、ＨＰＬＣ用）を、窒素下で加えた。この懸濁液を、窒素下で２０分間、５８℃に加熱して、清澄な溶液を得た。この反応溶液に、８５％リン酸水溶液３．４０３ｇ（２当量）を１８分間添加した。リン酸添加の５分以内に、Ｎ－［６－（ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリン－４－イル）ピリジン－３－イル］－２－メチル－４’－（トリフルオロメトキシ）［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミドジホスフェートが沈殿した。この白色のスラリーを攪拌し、１００分間、室温に冷却した。次いで、このスラリーを、５分間で０±５℃に冷却し、１時間攪拌した。この混合物を吸引濾過し、固体を、アセトニトリル（３×９．４ｍＬ）で洗浄した。この原薬を、真空下において５０℃で１６時間乾燥して、リン酸塩９．６３ｇを得た（収率９８％）。

【実施例２】

【００１４】

一硫酸塩の調製
１００ｍＬ容の三つ口反応フラスコに、Ｎ－［６－（ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリン－４－イル）ピリジン－３－イル］－２－メチル－４’－（トリフルオロメトキシ）［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミドの遊離塩基３．０ｇ（６．１８ｍモル）、およびアセトニトリル（３５ｍＬ、ＨＰＬＣ用）を、窒素下で充填した。この懸濁液を、窒素下で３０分間、５０℃に加熱して、清澄な溶液を得た。この混合物に、６Ｍ硫酸１．５ｍＬ（１．５当量）を１０分間添加した。この混合物を、５０℃で３時間攪拌し、２５分間で２５℃に冷却させた。５分以内に、固体が出現した。このスラリーを、２５℃で１６時間攪拌した。この混合物を吸引濾過し、固体をアセトニトリル（１０ｍＬ）で洗浄した。この原薬を、真空下において５５℃で１６時間乾燥して、硫酸塩３．０ｇを得た（収率８３％）。

【実施例３】

【００１５】

一塩酸塩の調製
１００ｍＬ容の三つ口反応フラスコに、Ｎ－［６－（ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリン－４－イル）－ピリジン－３－イル］－２－メチル－４’－（トリフルオロメトキシ）［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミドの遊離塩基３．０ｇ（６．１８ｍモル）、およびアセトン（２５ｍＬ、ＨＰＬＣ用）を、窒素下で充填した。この懸濁液を、窒素下で３０分間、２５℃で攪拌して、清澄な溶液を得た。この混合物に、６Ｍ塩酸１．５ｍＬ（１．５当量）を１０分間添加した。５分以内に、固体が出現した。このスラリーを、２５℃で１６時間攪拌した。この混合物を吸引濾過し、固体をアセトン（１０ｍＬ）で洗浄した。この原薬を、真空下において５５℃で１６時間乾燥して、塩酸塩３．０ｇを得た（収率９３％）。

【実施例４】

【００１６】

以下の表１に、分解の生成物（すなわち検定）により測定された安定性と、見かけの色とを示す。ＤＰは、ＨＰＬＣにより分析される（方法は表３参照）。それらは、生成物の面積％として計算される。質量％での混合物の組成は、以下の通りである。混合物１は、２００メッシュのラクトース／加工トウモロコシ澱粉１５００ＬＭ／Ａｅｒｏｓｉｌ ２００／ステアリン酸マグネシウム ７８．５：２０：０．５：１（ｍ／ｍ／ｍ／ｍ）であり、混合物２は、マンニトール／Ａｖｉｃｅｌ ＰＨ １０２／Ｃｕｔｉｎａ ＨＲ（５７：３８：５）（ｍ／ｍ／ｍ）である。

【００１７】

【表１】

表１

試験条件	塩の形態					
	リン酸塩、ジ		硫酸塩、モノ		塩酸塩、モノ	
	DP	CL	DP	CL	DP	CL
	[%]		[%]		[%]	
無負荷の原薬						
原体	1.02	-	0.42	-	0.30	-
0.2%の溶液または懸濁液、2 週間 50℃						
pH 1	0.99	A↓	-	-	-	-
pH 3	1.07	A↓	-		-	-
pH 5	1.04	A↓	-	-	-	-
pH 7	1.06	A↓	-	-	-	-
pH 9	1.05	A↓	-	-	-	-
pH 11	1.03	A↓	-	-	-	-
水	1.07	A↓	0.41	A↓	0.31	A↓
メタノール	1.02	A*	0.68	A*	2.06	A*
アセトニトリル	1.93	A*	0.44	A*	0.38	A*
アセトニトリル/水(50:50)	1.10	A*	0.80	A*	1.72	A*
2%(または5%)の溶液または懸濁液、1日 室温						
0.5% CMC	-	A↓	0.45	A↓	0.33	A↓
HPMC セルロース 4000 0.5%	1.04	A↓	0.47	A↓	0.32	A↓
Tween 80, 0.8%	1.07	A↓	0.43	A↓	0.31	A↓
固体状態、2週間 50℃、気密容器						
原体(HPLC)	1.03	A	0.40	A	0.31	A
原体(XRPD)	変化なし	-	変化なし	-	変化なし	-
固体状態、2週間 80℃、気密容器						
原体(HPLC)	1.06	A	0.43	A	0.35	A
原体(DSC)	変化なし	-	変化なし	-	変化なし	-
2週間 50℃、気密容器						
混合物1中1%	0.96	A	0.41	A	0.27	A
混合物2中1%	1.11	A	0.44	A	0.39	A
固体状態、2週間 50℃/75% r.h.						
原体(HPLC)	0.96	A	0.42	A	0.29	A
原体(XRPD)	わずかに変化*	-	変化なし	-	変化なし	-
固体状態、2 週間 80℃/75% r.h.						
原体(HPLC)	1.02	A	1.34	A	0.35	A
原体(XRPD)	変化あり**	-	変化なし	-	変化なし	-

	塩の形態					
	リン酸塩、ジ		硫酸塩、モノ		塩酸塩、モノ	
	DP	CL	DP	CL	DP	CL
試験条件	[%]		[%]		[%]	
2 週間 50℃/75% r.h.						
混合物1中1%	1.59	A	0.70	A	2.85	A
混合物2中1%	1.01	A	0.41	A	0.31	A
キセノン光(約 1200k ルクス h)						
原体(HPLC)	1.35	A	1.1	A	1.46	B
原体(XRPD)	変化なし	-	変化なし	-	変化なし	-
原体の腐食性						
2 日 80% r.h. ステンレス鋼片	ステンレス鋼片の表面に目に見える変化なし		ステンレス鋼片の表面に目に見える変化なし		ステンレス鋼片の表面に目に見える変化なし	

*無負荷の二リン酸塩と比べたときに、XRPD 図に新しいピークがある。

**XRPD 図はリン酸塩のものに類似しているが、なお 1 つの余分なピークがある。

↓ 懸濁液　　* 強化試験後に清澄な溶液

- 試験未実施　　A 色の変化なし

B わずかな変色　　C 中程度の変色

D 強い変色

【実施例５】

【００１８】

以下の表２に、化学的または物理化学的な特徴を示す。

【００１９】

【表２】

表 2

パラメータ	塩の形態					
	リン酸塩、ジ		硫酸塩、モノ		塩酸塩、モノ	
元素分析	計算値	実際値	計算値	実際値	計算値	実際値
% C	45.82	46.06	53.51	53.28	59.83	60.11
% H	4.73	5	4.84	4.91	5.21	5.06
% F	8.36	8.35	9.77	9.44	10.92	10.69
% N	6.17	6.08	7.2	7.08	8.05	7.88
% O	25.82	25.29	19.19	20.29	9.2	9.93
% P	9.09	9.22				
% S			5.49	5.68	.	.
% Cl					6.79	6.33
DSC純度						
加熱速度10℃/分	N/A		N/A		N/A	
HPLC純度(例えば面積%)						
	1.02		0.42		0.30	
融点(DSC)						
加熱速度[℃/分]	10		10		10	
溶融エンタルピー(J/g)	N/A		N/A		N/A	

パラメータ	塩の形態		
	リン酸塩、ジ	硫酸塩、モノ	塩酸塩、モノ
1%の溶液または懸濁液のpH			
水中	2.02	1.45	1.69
溶解度(25℃における近似値、mg/ml)			
0.1N HCL	0.004 (最終的なpH 1.04)	0.003 (最終的なpH 1.09)	0.002 (最終的なpH 1.02)
リン酸塩緩衝剤、pH6.8	0.001 (最終的なpH 2.86)	0.002 (最終的なpH 1.82)	0.000 (最終的なpH 5.93)
水	0.009 (最終的なpH 1.94)	0.007 (最終的なpH 1.26)	0.005 (最終的なpH 1.67)
メタノール	>40	24.4	>40
エタノール	19.7	19.7	56.4
2-プロパノール	14.3	4	10.3
アセトン	2.8	1.7	3.2
酢酸エチル	0.3	0.09	2.5
アセトニトリル	0.4	1.4	4.1
熱重量分析(%での重量減少)			
加熱速度10℃/分(%)	150℃で 0.19%	150℃で 1.89%	150℃で 0.48%
残留溶媒(%)			
	ヘプタン: 0.0001463、アセトニトリル	アセトニトリル: 0.419087、水:1.36	アセトン: 0.0002356、水:0.4
固有の溶解速度(mg min^{-1} cm^{-2})			
HCl 0.1N	-	-	-
水	-	-	-
水+界面活性剤(SDS)	-	-	-
NMR	化学シフトに変化あり	化学シフトに変化あり	化学シフトに変化あり

*固有の溶解速度を測定する試みは、低い溶解度のために成功しなかった。

【実施例６】

【００２０】

以下の表３に、形態の特性を示す。

【００２１】

【表３】

表 3

パラメータ	塩の形態					
	リン酸塩、ジ		硫酸塩、モノ		塩酸塩、モノ	
熱的特性						
-DSC、 -XRPD(結晶度) について	213℃ 結晶		N/A 結晶		N/A 結晶	
加熱および冷却の後						
-DSC	N/A		N/A		N/A	
-XRPD	N/A		N/A		N/A	
吸湿性						
-TGA による、乾燥時の減少(%)について	150℃で 0.19		150℃で 1.89		150℃で 0.48	
DVS						
RH (%)	吸着重量変化%	脱離重量変化%	吸着重量変化%	脱離重量変化%	吸着重量変化%	脱離重量変化%
0.0	0.000	-0.038	0.000	1.007	-0.0001	-0.0114
25.0	0.059	0.136	1.232	1.256	0.3334	0.3799
50.0	0.149	0.341	1.455	1.495	0.4660	0.4932
75.0	0.270	1.268	1.634	1.716	0.5753	0.6069
85.0	0.400	1.828	1.835		0.6525	0.6817
95.0	3.420	3.420	2.330	2.330	0.8784	0.8784
-DVS試験後のXRPD	変化なし		変化なし		変化なし	
72時間振動後の結晶の変化						
	DSC/XRPD/TG		DSC/XRPD/TG		DSC/XRPD/TG	
水	XRPD 図に変化、遊離塩基とは異なる、最終的な pH1.94		遊離塩基に解離、最終的な pH1.26		遊離塩基に解離、最終的な pH1.94	
pH6.8の緩衝剤	XRPD 図に変化、遊離塩基とは異なる、最終的な pH2.86		遊離塩基に解離、最終的な pH1.82		形態の変化なし、最終的な pH5.93	
pH3の緩衝剤	XRPD 図に変化、遊離塩基とは異なる、最終的な pH2.15		遊離塩基に解離、最終的な pH2.00		遊離塩基に解離、最終的な pH2.89	
0.1N HCl溶液	XRPD 図に変化、遊離塩基とは異なる		XRPD 図に変化、遊離塩基のものとは異なる		XRPD 図に変化、遊離塩基のものとは異なる	
メタノール	-		Y、結晶性から結晶性に		-	
エタノール	XRPD 図に変化、元より低い結晶性		N、形態の変化なし		N、形態の変化なし	
イソプロパノール	N、形態の変化なし		N、形態の変化なし		N、形態の変化なし	
酢酸エチル	N、形態の変化なし		N、形態の変化なし		N、形態の変化なし	

パラメータ	塩の形態		
	リン酸塩、ジ	硫酸塩、モノ	塩酸塩、モノ
アセトン	N、形態の変化なし	Y、結晶性から結晶性に	N、形態の変化なし
アセトニトリル	N、形態の変化なし	N、形態の変化なし	N、形態の変化なし
磨砕の影響			
	XRPD に変化なし	XRPD に変化なし	XRPD に変化なし
圧縮の影響			
	XRPD に変化なし	XRPD に変化なし	XRPD に変化なし

N-無し、Y-有り

【実施例７】

【００２２】

懸濁液として投与されたＮ－［６－（ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリン－４－イル）ピリジン－３－イル］－２－メチル－４’－（トリフルオロメトキシ）［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミドジホスフェートのラットのＴＫデータは、１０倍増の投与により、１０から１００ｍｐｋで３．１倍増の曝露を示した。被験体間の曝露は、特に用量の多いとき（１００ｍｐｋ）でわずかに変動し得る。表４を参照されたい。

【００２３】

【表４】

表4

用量 (mg/kg)	ラット	AUC_{0-24} (ng*h/mL)	AUC_{0-24}/用量 (ng*h/mL)/ (mg/kg/日)	C_{max} (ng/mL)	C_{max}/用量 (ng/mL)/ (mg/kg/日)	t_{max} (h)
10	001	43300	4330	2820	282	8.00
	002	52800	5280	3160	316	8.00
	003	49400	4940	3100	310	4.00
100	004	232000	2320	14800	148	8.00
	005	96800	968	4520	45.2	8.00
	006	131000	1310	7490	74.9	8.00

【実施例８】

【００２４】

Ｎ－［６－（ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリン－４－イル）－ピリジン－３－イル］－２－メチル－４’－（トリフルオロメトキシ）［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミドの遊離形および二リン酸塩の懸濁製剤を、それぞれ３ｍｐｋから２．１ｍｐｋでラットに投与する。表５に概説する通り、二リン酸塩は、遊離形と比べて、曝露の大幅な増加（１６倍増）をもたらすことを見出した。

【００２５】

【表５】

表5

PKのパラメータ	2.1mg/kg 懸濁液でのPO投与		3.0mg/kg 懸濁液でのPO投与		IV 3 mg/kg**	
	二リン酸塩		遊離塩基*		遊離塩基	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD
AUClast (nM*h)	5747	1395	510	153	17500	n=2
AUClast/用量 (nM*h)/mg/kg	2737	664	170	51	5830	n=2
AUC_{inf} (nM*h)	5917	1451	512	140	17500	n=2
AUC_{inf}/用量(nM*h)/mg/kg	2818	691	171	46.7	5840	n=2
C0/C_{max} (nM)	947	167	237	76.3	6108	n=2
C_{max}/用量(nM/mg/kg)	451	79.3	78.9	25.4		
T_{max} (h)	2.00	0.00	0.500	0.00		
%F	48%		3%			

【実施例９】

【００２６】

実施例４～５において用いた方法、機器および基準についての詳細

１　ｐＨ値

ｐＨは、Ｎ－［６－（ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリン－４－イル）ピリジン－３－イル］－２－メチル－４’－（トリフルオロメトキシ）［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミドの塩約１０ｍｇを２０ｍＬ容のバイアルに移し、対応する緩衝剤または水を１０ｍＬ添加することにより測定された。ｐＨを測定したときは、溶液を連続的に攪拌した。

２　近似の溶解度の測定

過剰の塩を、２５±０．５℃で１日間、溶媒中で平衡させた。スラリーを濾過し、濾液を、ＨＰＬＣの溶解度測定のために取り置いた。

３　吸湿性

吸着／脱離の等温線：機器、Ｓｕｒｆａｃｅ　Ｍｅａｓｕｒｅｍｅｎｔ　Ｓｙｓｔｅｍ　ＤＶＳ－１、２５±０．５℃の温度。

４　多形性の挙動

Ｎ－［６－（ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリン－４－イル）ピリジン－３－イル］－２－メチル－４’－（トリフルオロメトキシ）［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミドの塩のスラリーを、２５±０．５℃で２４時間、高速で攪拌した。このスラリーを濾過し、固体をＸＲＰＤ分析のために収集した。

５　ＨＰＬＣ法

カラム：Ｓｙｍｍｅｔｒｙ　Ｃ１８、直径３．５マイクロメートル粒子、４．６×７５ｍｍ（Ｗａｔｅｒｓ）

カラム温度：３５度

流速：１ｍＬ／分

移動相：Ａ＝０．１％ＴＦＡ水溶液、およびＢ＝アセトニトリル

以下の表６に示す勾配の表：

【００２７】

【表６】

表６

	時間(分)	流れ(mL/分)	%A	%B
1		1.00	85	15
2	10	1.00	15	85
3	10.5	1.00	15	85
4	10.6	1.00	85	15

ＨＰＬＣ分析のための安定性の試料の調製：

ｐＨ１の緩衝溶液中のリン酸塩について、アセトニトリルを添加して、０．２％スラリーを０．１％の清澄な溶液に希釈した。残りの緩衝溶液中のリン酸塩について、テトラヒドロフランを添加して、０．２％スラリーを０．１％の清澄な溶液に希釈した。水中の塩について、アセトニトリルを添加して、０．２％スラリーを０．１％の清澄な溶液に希釈した。メタノール、アセトニトリルまたはアセトニトリル／水（５０：５０、ｖ／ｖ）の中の塩について、対応する溶媒または溶媒混合物を添加して、０．２％スラリーを０．１％の清澄な溶液に希釈した。０．５％ＣＭＣ、ＨＰＭＣセルロース４０００　０．５％またはＴｗｅｅｎ８０、０．８％中の塩について、テトラヒドロフランおよび水を、２％スラリーが０．１％の清澄な溶液に希釈され、テトラヒドロフラン／水　５０：５０（ｖ／ｖ）に達するように添加した。原体の安定性の試料（賦形剤混合物中の試料を含む）について、アセトニトリル／水（８０：２０、ｖ／ｖ）を添加して、０．１％の清澄な溶液を作製した。

【実施例１０】

【００２８】

Ｎ－［６－（ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリン－４－イル）ピリジン－３－イル］－２－メチル－４’－（トリフルオロメトキシ）［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミドの硫酸塩および二リン酸塩（以下の表７における化合物Ａ）を、０．５％メチルセルロース／０．５％Ｔｗｅｅｎ８０中１ｍｇ／ｍＬの懸濁液として、ウィスターラットに１０ｍＬ／ｋｇの用量で投与する。二リン酸塩が、硫酸塩と比べたときに、ＡＵＣ（０～２４時間）ｎｇ＊時／ｍＬで１．６×多い曝露を与えることを見出した。結果を、以下の表７に示す。

【００２９】

【表７】

表７

化合物	用量(mg/kg)	ラット	AUC_{0-24} (ng*h/mL)	AUC_{0-24} /用量(ng*h/mL) / (mg/kg/日)	C_{max} (ng/mL)	C_{max}/用量 (ng/mL)/ (mg/kg/日)	t_{max} (h)
化合物Ａ 硫酸塩	10	1b	25900	2590	1900	190	4
		2b	28700	2870	1860	190	2
		3b	36200	3620	3560	360	1
化合物Ａ 二リン酸塩	10	001	43300	4330	2820	282	8
		002	52800	5280	3160	316	8
		003	49400	4940	3100	310	4

表７に示す通り、硫酸塩についての平均ｔｍａｘは、二リン酸塩（６．７時間）に対して短い（２．３時間）。平均ｃｍａｘ／用量は、リン酸塩について３０３であり、硫酸塩については２４４である。平均ａｕｃ／用量は、リン酸塩について４８５０であり、硫酸

塩については３０３０である。全体として、硫酸塩は、二リン酸塩より低いインビボにおける曝露（約４０％低い）を示した。

【００３０】

これらの具体的な実施形態を参照して、本発明を上記に説明したが、多くの変化、変更および変形を、本明細書に開示される本発明の概念を逸脱せずに成すことができる。したがって、添付の特許請求の範囲の精神および広い範囲に含まれるすべてのこのような変化、変更および変形を包含することが意図される。本明細書において引用されるすべての特許出願、特許および他の刊行物は、これら全体として参照により組み込まれる。

本発明により、以下が提供される。

（１）

Ｎ－［６－（ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリン－４－イル）ピリジン－３－イル］－２－メチル－４’－（トリフルオロメトキシ）［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミドの塩。

（２）

Ｎ－［６－（ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリン－４－イル）ピリジン－３－イル］－２－メチル－４’－（トリフルオロメトキシ）［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミドの一塩酸塩である、（１）に記載の塩。

（３）

Ｎ－［６－（ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリン－４－イル）ピリジン－３－イル］－２－メチル－４’－（トリフルオロメトキシ）［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミドの二リン酸塩である、（１）に記載の塩。

（４）

Ｎ－［６－（ｃｉｓ－２，６－ジメチルモルホリン－４－イル）ピリジン－３－イル］－２－メチル－４’－（トリフルオロメトキシ）［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミドの一硫酸塩である、（１）に記載の塩。

（５）

（ａ）（１）から（４）のいずれか一項に記載の治療有効量の塩、および

（ｂ）少なくとも１種の薬学的に許容できる担体、希釈剤、ビヒクルおよび賦形剤

を含む医薬組成物。

（６）

（１）から（４）のいずれか一項に記載の治療有効量の塩を、タンパク質キナーゼの活性の阻害に応答する疾患の治療を必要とする対象に投与するステップを含む、このような疾患の治療方法。

【図１】

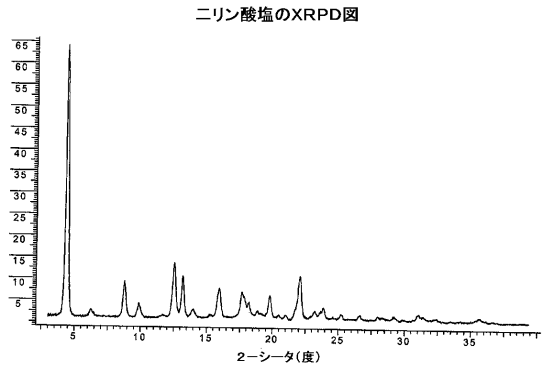


Figure 1

【図２】

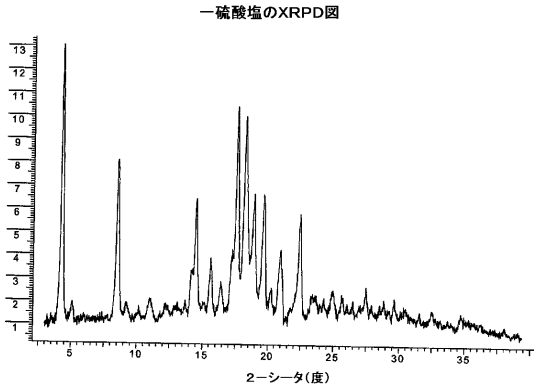


Figure 2

【図３】

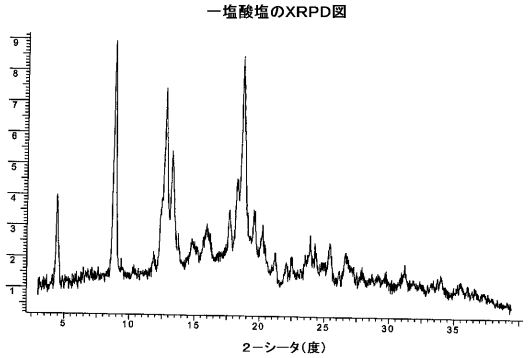


Figure 3

フロントページの続き

(72)発明者 バジュワ, ジョギンダー シン
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 ０７４０７, エルムウッド パーク, リンウッド アベニュー ５０
(72)発明者 デ ラ クルズ, マリリン
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 ０７７４７, マタワン, ポルシェ ドライブ ２７
(72)発明者 ドッド, ステファニー ケイ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０１４３２, アイアー, プレザント ストリート ８３
(72)発明者 ワイコール, リラダー ムリダー
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 ０７８７６, スッカスンナ, パターズ ロード １１
(72)発明者 ウー, レーアン
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 ０７０５８, パイン ブルック, レーチェル テラス ２４２３

審査官 熊谷 祥平

(56)参考文献 国際公開第０７／１３１２０１（WO, Ａ１）
国際公開第０８／０１４２９１（WO, Ａ１）
Journal of Pharmaceutical Sciences, １９７７年, vol.66, no.1, p.1-19

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
C07D 413/04
A61K 31/5355
A61P 35/00
A61P 43/00
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)