



(21)申請案號：101111580

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 03 月 30 日

(51)Int. Cl. : C07D487/04 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/04/05

歐洲專利局

11161111.7

(71)申請人：拜耳知識產權公司(德國) BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH (DE)  
德國(72)發明人：彼得斯 珍 喬治 PETERS, JAN-GEORG (DE)；米勒提茲爾 漢斯 克里斯丁  
MILITZER, HANS-CHRISTIAN (DE)；米勒 漢特璋格 MULLER, HARTWIG (DE)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

CN 101631464A

EP 2168582A1

審查人員：林美君

申請專利範圍項數：20 項 圖式數：7 共 80 頁

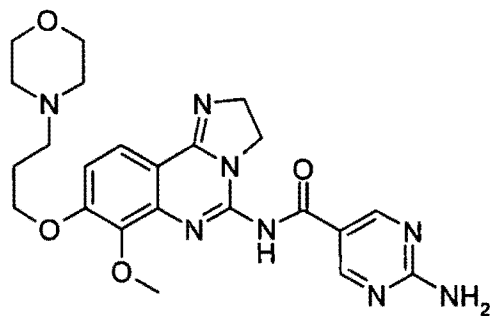
(54)名稱

經取代之 2, 3-二氫咪唑并[1, 2-c]喹啉鹽

SUBSTITUTED 2,3-DIHYDROIMIDAZO[1,2-C]QUINAZOLINE SALTS

(57)摘要

本發明係關於：-式(II)之 2-胺基-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并-[1,2-c]喹啉-5-基]嘧啶-5-甲醯胺二鹽酸鹽：

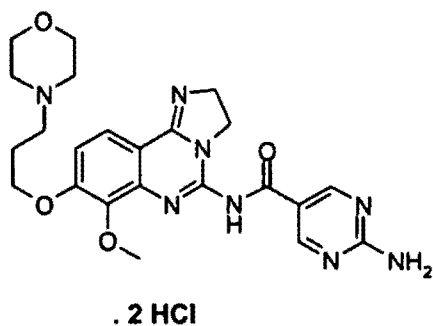


. 2 HCl

(II) ,

或其互變異構體、溶劑合物或水合物；-製備該二鹽酸鹽之方法；-用於治療及/或預防疾病之該二鹽酸鹽；-該二鹽酸鹽之用途，其係用於製備藥劑，用以治療及/或預防疾病，詳言之過度增生及/或血管生成性病變，更特定言之治療或預防癌症，尤其肺癌(詳言之非小細胞肺癌)、結腸直腸癌、黑素瘤、胰臟癌、肝細胞癌、胰臟癌、肝細胞癌或乳癌；-包含該二鹽酸鹽之醫藥組合物；及-包含該二鹽酸鹽與一或多種其他醫藥劑組合之醫藥組合。

The present invention relates: - to 2-amino-N-[7-methoxy-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo-[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidine-5-carboxamide dihydrochloride salt of formula (II):



(II),

or a tautomer, solvate or hydrate thereof; - to methods of preparing said dihydrochloride salt; - to said dihydrochloride salt for the treatment and/or prophylaxis of a disease; - to the use of said dihydrochloride salt for the preparation of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of a disease, in particular of a hyper-proliferative and/or angiogenesis disorder, more particularly for the treatment or prophylaxis of a cancer, particularly lung cancer, in particular non-small cell lung carcinoma, colorectal cancer, melanoma, pancreatic cancer, hepatocyte carcinoma, pancreatic cancer, hepatocyte carcinoma or breast cancer; - to a pharmaceutical composition comprising said dihydrochloride salt; and - to a pharmaceutical combination comprising said dihydrochloride salt in combination with one or more further pharmaceutical agents.

指定代表圖：

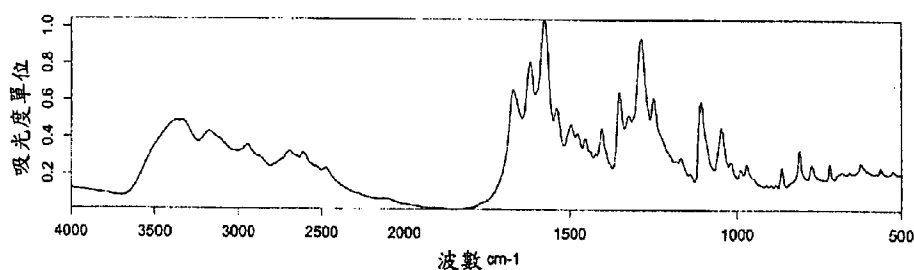
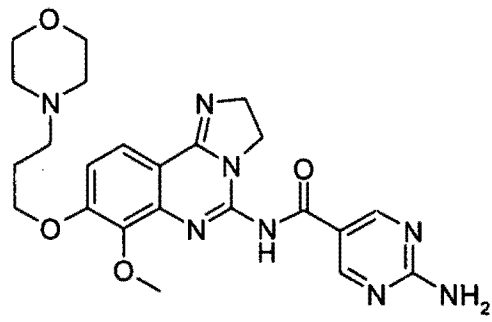


圖1

特徵化學式：

I549954

TW I549954 B



. 2 HCl

(II)

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：101111580

※申請日：101.3.30

※IPC 分類：C07D 487/c4 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

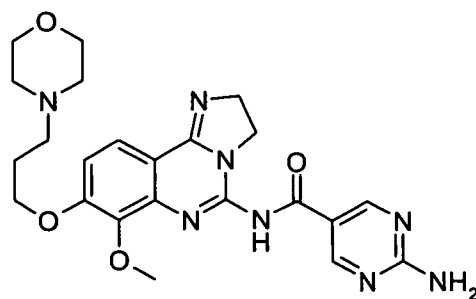
經取代之2,3-二氫咪唑并[1,2-C]喹唑啉鹽

SUBSTITUTED 2,3-DIHYDROIMIDAZO[1,2-C]QUINAZOLINE SALTS

二、中文發明摘要：

本發明係關於：

- 式(II)之2-胺基-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并-[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲醯胺二鹽酸鹽：



. 2 HCl

(II)，

或其互變異構體、溶劑合物或水合物；

- 製備該二鹽酸鹽之方法；

- 用於治療及/或預防疾病之該二鹽酸鹽；

- 該二鹽酸鹽之用途，其係用於製備藥劑，用以治療及/或預防疾病，詳言之過度增生及/或血管生成性病徵，更特定言之治療或預防癌症，尤其肺癌(詳言之非小細胞肺癌)、結腸直腸癌、黑素瘤、胰臟癌、肝細胞癌、胰臟

癌、肝細胞癌或乳癌；

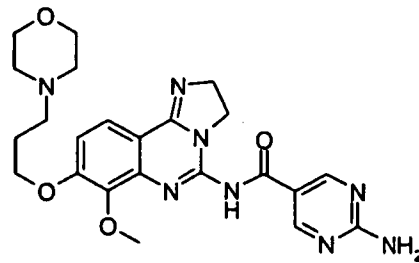
- 包含該二鹽酸鹽之醫藥組合物；及

- 包含該二鹽酸鹽與一或多種其他醫藥劑組合之醫藥組合。

### 三、英文發明摘要：

The present invention relates :

- to 2-amino-N-[7-methoxy-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo-[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidine-5-carboxamide dihydrochloride salt of formula (II) :



. 2 HCl

(II),

or a tautomer, solvate or hydrate thereof ;

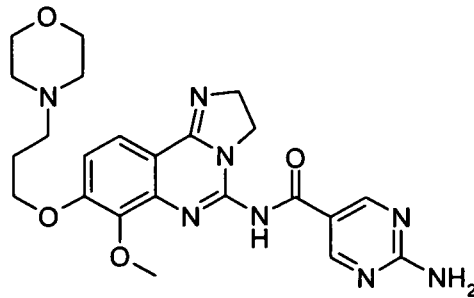
- to methods of preparing said dihydrochloride salt ;
- to said dihydrochloride salt for the treatment and/or prophylaxis of a disease;
- to the use of said dihydrochloride salt for the preparation of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of a disease, in particular of a hyperproliferative and/or angiogenesis disorder, more particularly for the treatment or prophylaxis of a cancer, particularly lung cancer, in particular non-small cell lung carcinoma, colorectal cancer, melanoma, pancreatic cancer, hepatocyte carcinoma, pancreatic cancer, hepatocyte carcinoma or breast cancer ;
- to a pharmaceutical composition comprising said dihydrochloride salt ; and
- to a pharmaceutical combination comprising said dihydrochloride salt in combination with one or more further pharmaceutical agents.

**四、指定代表圖：**

(一)本案指定代表圖為：第 ( 1 ) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

**五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：**

. 2 HCl

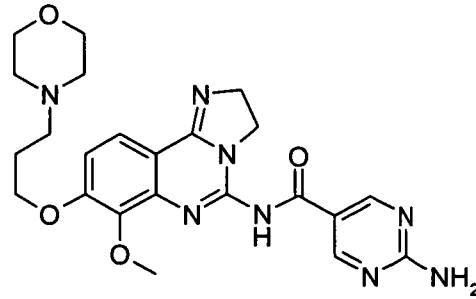
(II)

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於：

- 式(II)之2-胺基-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并-[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲醯胺二鹽酸鹽：



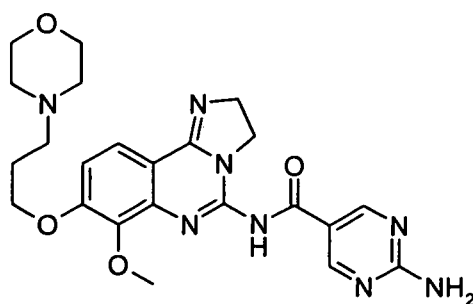
. 2 HCl

(II) ,

- 或其互變異構體、溶劑合物或水合物，
- (其在下文中稱為「本發明之鹽」或「二鹽酸鹽」)；
- 製備本發明之該鹽的方法；
- 用於治療及/或預防疾病之本發明之該鹽；
- 本發明之該鹽的用途，其係用於製備用以治療及/或預防疾病，詳言之過度增生及/或血管生成性病變，更特定言之治療或預防癌症，尤其肺癌(詳言之非小細胞肺癌)、結腸直腸癌、黑素瘤、胰臟癌、肝細胞癌或乳癌之藥劑；
- 包含本發明之該鹽的醫藥組合物；及
- 包含本發明之該鹽與一或多種其他醫藥劑組合之醫藥組合。

### 【先前技術】

式(I)化合物：



(I),

(其在下文中稱為「式(I)化合物」或「游離鹼」)為具有新穎作用機制之專屬癌症藥劑，其能抑制I類磷脂醯肌醇-3-激酶(PI3K)。此類激酶為引人注目之目標，因為PI3K在為了存活及增殖而利用表面受體進行的細胞信號轉導中起重要作用。式(I)化合物展現活體外及活體內廣譜抗多種組織型腫瘤活性。

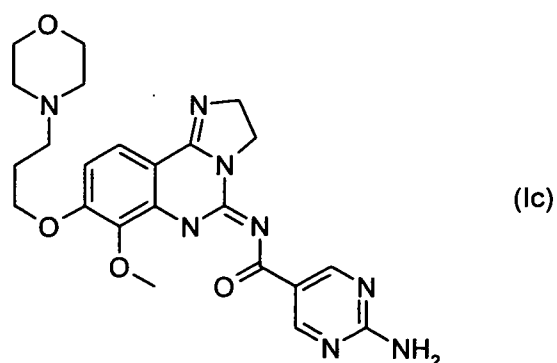
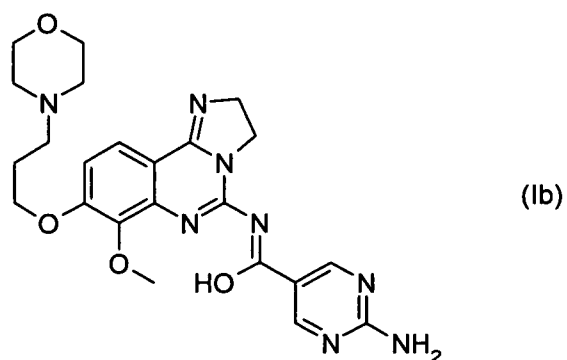
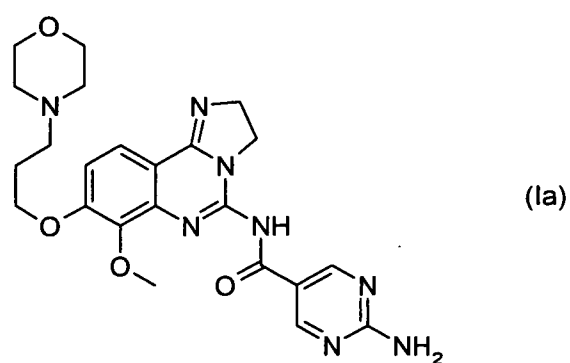
該式(I)化合物可根據國際專利申請案PCT/EP2003/010377(2004年4月8日以WO 04/029055 A1公開，該文獻以全文引用的方式併入本文中)第26頁及後續各頁明示之方法合成。

此外，該式(I)化合物於國際專利申請案PCT/US2007/024985(2008年6月12日以WO 2008/070150 A1公開，該文獻以全文引用的方式併入本文中)中以實例13之化合物：2-胺基-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎啶-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]嘧啶-5-甲醯胺公開。此外，該式(I)化合物描述於WO 2008/070150第9頁及後續各頁，且可根據其中第42頁及後續各頁明示之方法合成。其中該式(I)化合物之生物測試資料明示於第101至107頁。

該式(I)化合物可以一或多種互變異構形式存在：互變異

構體(有時稱為質子移位互變異構體)為因氫原子遷移且同時發生一或多個單鍵及一或多個相鄰雙鍵遷移而相關之兩種或兩種以上化合物。

式(I)化合物可例如以如下文所述之互變異構形式(Ia)、互變異構形式(Ib)或互變異構形式(Ic)存在，或可以任何此等形式之混合物存在。所有該等互變異構形式意欲均包括在本發明之範疇內。



該式(I)化合物可以溶劑合物形式存在：就本發明而言，溶劑合物為溶劑與固態式(I)化合物之複合物。例示性溶劑合物包括(但不限於)本發明化合物與乙醇或甲醇之複合物。

該式(I)化合物可以水合物形式存在：水合物為溶劑為水之溶劑合物的特定形式。

待解決之技術問題：

一般而言，對於既定醫藥活性化合物，需要該既定醫藥活性化合物之醫藥學上可接受之形式，以增加該醫藥活性化合物之醫藥效用，例如改良物理化學特徵，諸如化學穩定性、物理穩定性、活體內溶解性；改良活體內醫藥活性化合物之吸收等。另外，原料藥理論上將以可以可靠方式產生之穩定晶體形式呈現。低階非晶形式或晶體形式(例如介晶形式)因其有隨後形變及物理特性變化之風險而較不引人注目。

然而，該式(I)化合物(其為游離鹼)僅可以介晶形式製備，該介晶形式在固體形式下穩定，但在70°C下在酸性水溶液中不穩定且有上文所提及之隨後形變風險。

只要游離鹼(I)之結晶鹽形式之特性相對於游離鹼(I)之特性有利，則形成游離鹼(I)之結晶鹽形式可解決上述問題。在努力製備(I)之結晶鹽形式時，發現製備(I)之結晶鹽形式不如對於帶有鹼性中心之化合物所預期般容易。

此外，式(I)化合物於水及大多數有機溶劑中展現極低溶解性。在兩個強鹼性中心的情況下(表I，參見下文)，在酸

性介質中的溶解性大大提高。因此，純化及最終處理式(I)化合物為有挑戰性的任務。

以下結構顯示式(I)化合物，其pKa計算值已在括號中明示。

式(I)化合物

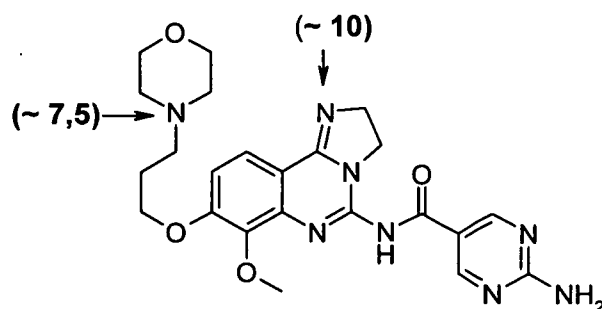


表 I：式(I)化合物之 pKa 值：

官能基/pKa 值	實驗值	計算值
pKa (咪唑啉基脒(Imidazolinoamindine))	-	10.1
pKa (嗎啉)	-	7.43-7.5
pKa (胺基嘧啶)	-	1.99-2.11

更特定言之，關於式(I)化合物之獨特化學結構，參見上文，式(I)化合物之物理特性不僅對於化學方法、原料藥之處理及藥品製備具有挑戰性，而且另外亦對開發穩定且可靠之HPLC方法提出重大挑戰。

鑒於特定技術難題及極低水溶性，需要醫藥學上可接受且呈結晶形式之式(I)化合物可例如藉由結晶加以可靠純化且易於處理(例如其為自由流動固體)。

技術問題之解決方案：

進行各種嘗試以製備式(I)化合物之結晶鹽。已證明難以

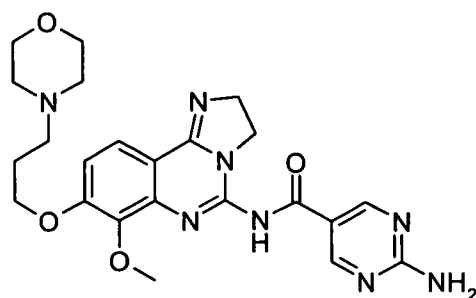
形成結晶鹽形式，因為一般而言不能獲得溶液且在若干情況下均形成膠狀黏性物質。

出乎意料地，且此代表本發明之基礎，已發現本發明之式(I)化合物之二鹽酸鹽(據本申請人所瞭解，先前技術中無有關其之具體揭示內容)具有技術上有利特性，尤其如本文之實驗部分及結論部分所見。

### 【發明內容】

本發明係關於：

- 式(II)之2-胺基-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并-[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲醯胺二鹽酸鹽：



. 2 HCl

(II)，

或其互變異構體、溶劑合物或水合物，

(其在下文中稱為「本發明之鹽」或「二鹽酸鹽」)；

- 製備本發明之該鹽的方法；

- 用於治療及/或預防疾病之本發明之該鹽；

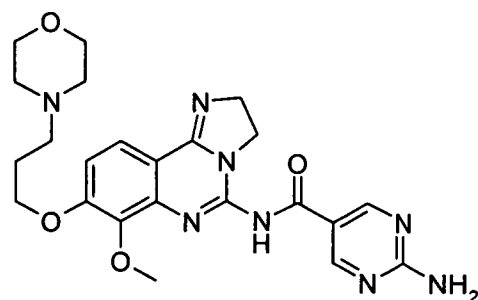
- 本發明之該鹽的用途，其係用於製備用以治療及/或預防疾病，詳言之過度增生及/或血管生成性病徵，更特定言之治療或預防癌症，詳言之非小細胞肺癌、結腸直腸癌、黑素瘤、胰臟癌、肝細胞癌或乳癌之藥劑；

- 包含本發明之該鹽的醫藥組合物；及
- 包含本發明之該鹽與一或多種其他醫藥劑組合之醫藥組合。

### 製備本發明之鹽的方法

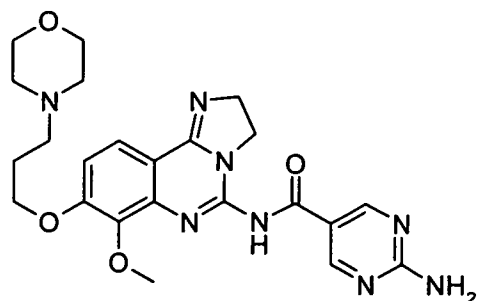
本發明亦關於一種製備本發明之式(II)之二鹽酸鹽之方法，其包括將鹽酸添加至式(I)化合物中，或反之，將式(I)化合物添加至鹽酸中。

根據本發明一個實施例，製備本發明之式(II)之二鹽酸鹽的該方法包含將鹽酸添加至式(I)化合物中：



(I),

較佳式(I)化合物之懸浮液中，  
從而形成該式(II)之二鹽酸鹽：



. 2 HCl

(II)。

根據本發明之一個實施例，製備本發明之式(II)之二鹽

酸鹽的該方法包含：

- a) 在混合物之冰點與混合物之沸點之間的溫度下，諸如在  $20^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 2^{\circ}\text{C}$ ) 之溫度下，將鹽酸(諸如鹽酸水溶液(32%))添加至該式(I)化合物於介質(諸如水)中之懸浮液中，直至pH值達到3至4；
- b) 在混合物之冰點與混合物之沸點之間的溫度下，諸如在室溫下攪拌所得混合物一段時間，諸如超過10分鐘；且視情況，
- c) 濾出所得固體且諸如用水洗滌濾餅，接著使用鹽酸(諸如鹽酸水溶液(32%))將濾液之pH值調節至pH 1.8至2.0；且視情況，
- d) 在混合物之冰點與沸點之間的溫度下，諸如在室溫下攪拌該混合物一段時間，諸如10分鐘，添加乙醇，之後進一步攪拌一段時間，諸如10分鐘；且視情況，
- e) 添加晶種，之後視情況經一段時間(諸如5小時內)添加乙醇；且視情況，
- f) 濾出所得式(II)之二鹽酸鹽，視情況用水-乙醇混合物洗滌且視情況乾燥，諸如真空乾燥，

從而得到本發明之式(II)之二鹽酸鹽。

根據本發明之一個實施例，製備本發明之式(II)之二鹽酸鹽的該方法包含：

- a) 將該鹽酸添加至含該式(I)化合物之例如丙酮/水或乙醇/水中；且接著視情況，

- b) 在混合物之沸點與冰點之間的溫度下，諸如在 $40^{\circ}\text{C}$ 至 $60^{\circ}\text{C}$ 下，諸如在 $50^{\circ}\text{C}$ 下加熱一段時間，較佳例如0.2至2小時，諸如0.5小時；接著視情況，
- c) 在混合物之沸點與冰點之間的溫度下，諸如在 $30^{\circ}\text{C}$ 至 $40^{\circ}\text{C}$ 下，諸如在 $35^{\circ}\text{C}$ 下進一步加熱一段時間，諸如1至4小時，同時視情況在混合物之沸點與冰點之間的溫度下，諸如 $10^{\circ}\text{C}$ 至 $45^{\circ}\text{C}$ 下，諸如在 $35^{\circ}\text{C}$ 下攪拌該懸浮液一段時間，較佳例如12至72小時，諸如72小時，之後視情況在混合物之冰點與混合物之沸點之間的溫度下，諸如在室溫下攪拌該懸浮液0至4小時之時間，諸如2小時；且視情況，
- d) 過濾，視情況洗滌且乾燥，

從而得到本發明之式(II)之二鹽酸鹽。

根據本發明之一個實施例，製備本發明之式(II)之二鹽酸鹽的該方法如下：

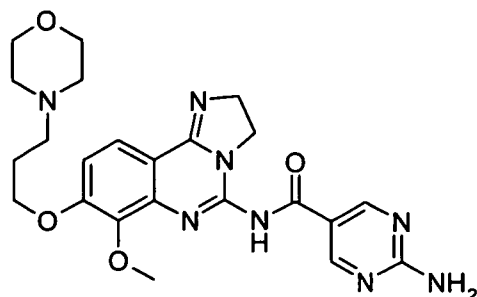
該鹽酸為濃鹽酸水溶液(1.33 g, 36% HCl)且添加至含該式(I)化合物之丙酮/水混合物(50 mL, 8:2 v/v)中，之後在 $50^{\circ}\text{C}$ 之溫度下加熱0.5小時之時間，接著之後在 $35^{\circ}\text{C}$ 之溫度下進一步加熱72小時之時間，接著在室溫之溫度下攪拌該懸浮液2小時之時間，之後過濾，用丙酮/水混合物洗滌，且在真空烘箱( $40^{\circ}\text{C}$ ，100毫巴，16小時)中乾燥，從而得到本發明之式(II)之該二鹽酸鹽。

## 【實施方式】

### 實驗部分

下文使用以下術語及縮寫：

「式(I)化合物」或「游離鹼」意謂式(I)之2-胺基-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲醯胺：

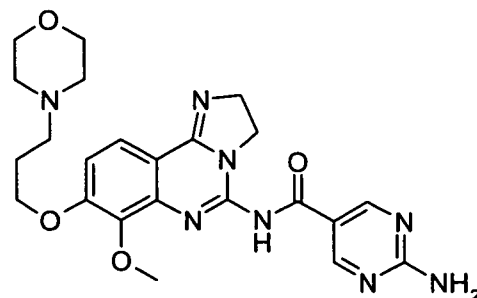


(I) ,

其為如上文所示之 WO 2008/070150 A1 實例 13 之化合物。

「DS」意謂「原料藥」，亦即「式(I)化合物」或「游離鹼」。

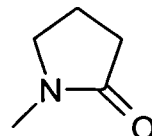
「式(II)之二鹽酸鹽」或「式(II)之鹽」意謂2-胺基-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲醯胺二鹽酸鹽，其為式(II)之二鹽酸鹽：



. 2 HCl

(II) ;

「NMP」意謂N-甲基吡咯啉酮(溶劑)：



「XRPD」意謂「X射線粉末繞射」：用於所提及之量測的裝置如下：

STOE粉末繞射系統：

繞射儀：透射  
單色儀：彎晶鍺(111)  
產生器：45 kV, 35 mA  
波長：1.540598 Cu  
偵測器：線性PSD  
掃描方式：透射/移動PSD/固定 $\omega$   
掃描類型：2 $\theta$ : $\omega$   
室內條件：25°C, 40%-60% rF

「IC」意謂「離子層析」：

機器：具有抑制系統之Merck離子層析儀  
偵測：傳導性偵測器, Fa. Metrohm

「TGA」意謂「熱解重量分析」：

機器：熱解重量分析儀TGA 7或TGA 850e  
產生器：Perkin Elmer或Mettler-Toledo  
加熱速率：10 Kmin<sup>-1</sup>或5 K/min  
沖洗氣體：氮氣, 20-30 ml/min  
坩堝：敞口鉑坩堝  
樣品製備：無

「DSC」意謂「差示掃描熱量測定」：

機器：差示掃描量熱計DSC 7或Pyris-1或DSC 821e  
製造商：Perkin-Elmer或Mettler-Toledo  
加熱速率：2及20 K/min或5 K/min

沖洗氣體：氮氣

坩堝：非氣密性鋁坩堝

樣品製備：無

「DVS」意謂「動態蒸氣吸附」：

機器：動態蒸氣吸附分析器 IGA Sorp，得自 Hiden Analytical。

操作溫度為 25°C。樣品製備：無。

「Pred.」或「predom.」意謂「主要」。

總體 CD：關於總體化學可開發性之(主觀)判斷。

#### 實例 1：式(II)之二鹽酸鹽

向式 I 化合物 (3 g) 於丙酮/水混合物 (50 mL, 8:2 v/v) 中之懸浮液中添加濃鹽酸水溶液 (1.33 g, 36% HCl)，不引起可見變化。在 50°C 下攪拌所得混合物 0.5 小時，之後在 35°C 下攪拌 3 天，接著在室溫下攪拌 2 小時。藉由過濾分離所得固體物質，用丙酮/水混合物 (8:2 v/v) 洗滌，且於真空烘箱 (40°C, 100 毫巴, 16 小時) 中乾燥，得到所要物質 (3.2 g, 產率 93%)。注意：固體具有可實行之過濾特徵。

表徵：

分析方法	結果	註解
HPLC, DS wt%	72.8 wt%, 約 97.8% (面積百分比), 雜質之總和約 2.2%	批料 A 之品質顯著改良
IC, 成鹽物 wt%	10.3 wt%	約 1:2 鹽
TGA	直至 70°C 為 13.8%	
DSC	寬峰 (60°, 120°C)	
XRPD	結晶	差異可能歸因於溶劑積分
顯微法	微晶, 聚結	

XRPD結果與結晶形成之固體一致。

IC結果與二鹽酸鹽之形成一致。

TGA結果與含有13%至14%溶劑及/或水之固體一致。

分析型HPLC之DS wt%與含有13%至14%溶劑及/或水之二鹽酸鹽固體一致。HPLC面積積分顯示有2.2%雜質。

**呈固體形式之穩定性：**

式(II)之二鹽酸鹽(100 mg，得自實例4)於90°C儲存1週，接著藉由HPLC進行分析。

分析方法	結果	註解
HPLC, DS wt%	約65.6 wt%	
HPLC, DS之面積%	約98.2%；雜質之總和約1.8%	穩定

**水溶性：**

式(II)之二鹽酸鹽(500 mg，得自實例4)於水(5 mL)中在25°C下攪拌20小時。所得懸浮液經膜濾器過濾，量測所得溶液之pH值且藉由HPLC測定溶解度。藉由XRPD及TGA分析過濾器上所滯留之固體物質。

分析方法	結果	註解
溶解度	> 8.8 mg/100 ml	
pH	約2.4	飽和水溶液
XRPD (固體殘餘物)	結晶	幾乎相同；晶格輕微拓寬(?)
TGA (固體殘餘物)	直至200°C為13.9%； 200°C以上為2.4%	

**其他溶解度資料：**

式(II)之二鹽酸鹽於20 mL不同溶劑中在25°C下攪拌20小時。在所有水合溶劑中，約2 g式(II)之二鹽酸鹽已完全溶解。

溶劑	溶解度
丙酮	0.3 mg/100 ml，幾乎不可溶
乙腈	1.1 mg/100 ml，幾乎不可溶
乙醇	24.8 mg/100 ml，極微溶
PEG400	301 mg/100 ml，微溶
0.1M HCl	≥ 8800 mg/100 ml，可溶
緩衝液 pH 4.5	≥ 8900 mg/100 ml，可溶
緩衝液 pH 7.0	≥ 8700 mg/100 ml，可溶
水	≥ 9400 mg/100 ml，可溶

在溶液中之穩定性：

#### 水解穩定性

不同水溶液 (0.05% 式 (I) 之游離鹼；添加 50% 2-丙醇之後，[緩衝溶液用 0.5 μm 膜濾器過濾]) 於 25°C 及 70°C 儲存 24 小時及一週。

條件	外觀	有機雜質之總和 [面積%]	單一有機雜質 [面積%]
水：			
初始	略帶顏色之溶液	2.79	0.25
24小時，25°C	略帶顏色之溶液	3.43	0.23
24小時，70°C	略帶顏色之溶液	58.00	25.89
1週，25°C	略帶顏色之溶液	5.33	0.54
1週，70°C	略帶顏色之溶液	98.59	45.44
緩衝液，pH 7：			
初始	略帶顏色之混濁液	3.15	0.23
24小時，25°C	略帶顏色之混濁液	3.22	0.20
24小時，70°C	略帶顏色之溶液	56.06	23.25
1週，25°C	略帶顏色之混濁液	4.85	0.82
1週，70°C	略帶顏色之溶液	97.65	39.01
0.1 M HCl：			

初始	略帶顏色之溶液	5.87	1.13
24小時，25°C	略帶顏色之溶液	8.75	1.90
24小時，70°C	略帶顏色之溶液	92.49	22.82
1週，25°C	略帶顏色之溶液	24.27	7.15
1週，70°C	略帶顏色之溶液	100.00	25.48
<b>0.1 M NaOH :</b>			
初始	略帶顏色之溶液	30.72	6.51
24小時，25°C	略帶顏色之溶液	45.40	10.02
24小時，70°C	略帶顏色之溶液	99.88	23.94
1週，25°C	略帶顏色之溶液	86.64	22.03
1週，70°C	略帶顏色之溶液	99.90	32.63

## IR及拉曼光譜法 (Raman spectroscopy)

### 裝置及量測條件

FT-IR/FT-拉曼光譜儀	Bruker IFS 66v	/	Bruker RFS 100
光譜解析度	2 cm <sup>-1</sup>	/	2 cm <sup>-1</sup>
干涉譜數	32	/	64
波數範圍	4000-500 cm <sup>-1</sup>	/	3500-100 cm <sup>-1</sup>
雷射功率	-	/	350 mW
樣品製備	KBr片粒	/	測試管中之固體

### 特徵頻帶之分配

表：對於光譜之特徵主動振動之分配，其中 $\nu$ 為伸縮振動； $\delta$ 為彎曲振動；o.o.p.為平面外。

分配結構	IR頻帶位置[cm <sup>-1</sup> ]	拉曼頻帶位置[cm <sup>-1</sup> ]
$\nu$ N-H	3336	-
$\nu$ =C-H	3176	3090
$\nu$ C-H	2942	2990-2963
$\nu$ NH <sup>+</sup>	2687-2474	-
$\nu$ 醯胺I	1669	1664
$\nu$ C=C, $\nu$ C=N, $\delta$ N-H, 醯胺II	1618-1477	1619-1476
$\nu$ C-O	1285	1291
$\delta$ =C-H o.o.p.	812	-

IR光譜明示於圖1中。

拉曼光譜明示於圖2中。

### UV/VIS光譜法

#### 裝置及量測條件

UV/VIS光譜儀	Varian Cary 4
光析管	石英，1 cm
波數範圍	200-800 nm
樣品製備	4.67 mg/500 mL水
頻帶	309 nm

UV/vis光譜明示於圖3中。

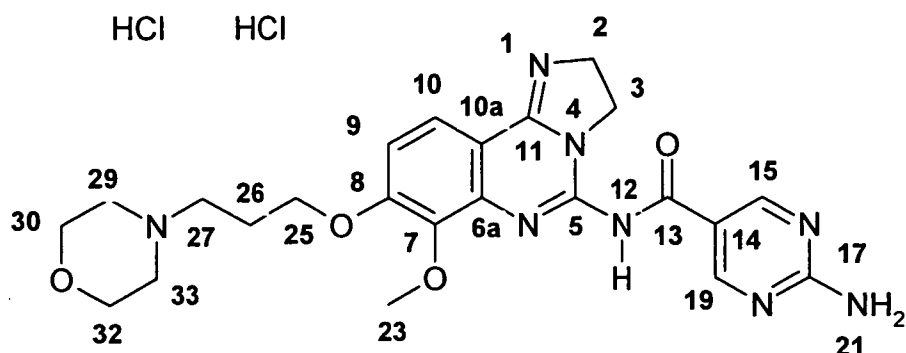
### NMR光譜法

#### <sup>1</sup>H-NMR光譜法

設備及實驗參數：

NMR光譜儀	Bruker，Avance型
工作頻率	500.13 MHz
溶劑	二甲亞砒(DMSO-d <sub>6</sub> )
內參考化合物	四甲基矽烷(TMS)
濃度	3.08 mg/mL溶液
樣品管直徑	5 mm
溫度	約25°C
技術	傅里葉變換模式
譜寬	20.65 ppm
數位解析度	0.079 Hz/Pt
脈衝長度	4.5微秒，30°脈衝傾倒角
擷取時間	6.34秒
弛豫時間	0.5秒
自由感應衰減數	32

## NMR信號分配之結構式



化學位移、信號多重性、相對核數：

H-原子(a)	化學位移 $\delta$ (ppm)	多重性及偶合常數(b)	H核數/分子
H-26	2.32	M	2
H-29 ; H-33	3.11 ; 3.48	M ; M	2 ; 2
H-30 ; H-32	3.83 ; 3.98	M ; M	2 ; 2
H-27	3.29	M	2
-OCH <sub>3</sub>	4.00	S	3
H-25	4.37	T	2
H-2 ; H-3	4.47 ; 4.19	T ; T	2 ; 2
H-9	7.39	D	1
NH <sub>2</sub>	7.54	S	2
H-10	8.21	D	1
H-16 ; H-20	8.97	S	1 ; 1
HCl	11.1 ; 12.6	bS ; bS	1 ; 1
H-12	13.4	bS	1

a) 編號係指分配NMR信號之結構式。

b) S=單峰 bS=寬單峰 D=雙重峰

T=三重峰 M=多重峰

式(II)之二鹽酸鹽之<sup>1</sup>H-NMR光譜明示於圖4中。

<sup>13</sup>C-NMR光譜法

設備及實驗參數

NMR光譜儀	Bruker, Avance型
工作頻率	125.76 MHz
溶劑	二甲亞砜-d <sub>6</sub> (DMSO)
內參考化合物	四甲基矽烷(TMS)
濃度	37.2 mg/mL溶液
樣品管直徑	5 mm
溫度	約27°C
技術	傅里葉變換模式
譜寬	240.95 ppm
數位解析度	0.4624 Hz/Pt
脈衝長度	11.0微秒, 90°脈衝傾倒角
擷取時間	1.08秒
弛豫時間	4秒
自由感應衰減數	256

化學位移、信號多重性、相對核數：

C-原子(a)	化學位移 δ (ppm)	多重性及偶合常數(b)	C核數/分子
C-26	22.73	T	1
C-2 ; C-3	44.96 ; 45.65	T ; T	1 ; 1
C-29 ; C-33	50.84	T	1 ; 1
C-27	53.01	T	1
OCH <sub>3</sub>	61.24	Q	1
C-30 ; C-32	63.03	T	1 ; 1
C-25	66.81	T	1
C-10a	100.79	S	1
C-9	112.17	D	1
C-15	118.16	S	1
C-10	123.86	D	1
C-6a	132.43	S	1
C-7	133.95	S	1
C-5	148.58	S	1

C-11	156.29	S	1
C-8	156.89	S	1
C-16 ; C-20	160.20	D	1 ; 1
C-18	164.61	S	1
C=O	175.65	S	1

a) 編號係指分配NMR信號之結構式。

b) S=單峰(C) D=雙重峰(CH) T=三重峰(CH<sub>2</sub>) Q=四重峰(CH<sub>3</sub>)

式(II)之二鹽酸鹽之<sup>13</sup>C-NMR光譜明示於圖5及圖6中。

### 質譜分析

#### 儀器參數

質譜儀	Waters ZQ
電離模式	ESI (電噴霧電離)
溶劑	CH <sub>3</sub> CN/H <sub>2</sub> O

#### 光譜之解釋

質量值(m/z)	相對強度(%)	離子形成
481.2	46	(M + H) <sup>+</sup>
354.1	5	(C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> ) <sup>+</sup>
261.7	26	(M + 2H + CH <sub>3</sub> CN) <sup>+2</sup>
241.2	100	(M + 2H) <sup>+2</sup>

式(II)之二鹽酸鹽之質譜明示於圖7中。所提及之質譜係針對相對峰強度。

#### 元素分析

元素分析由Bayer Industry Services, Leverkusen, Germany執行。

#### 結果

元素	量測值 [%]	計算值 [%]	包括7.0%水之計算值 [%]	差值
C	47.5	49.9	46.4	1.1
H	5.7	5.5	5.9	0.2
N	19.1	20.3	18.8	0.3
O	18.1	11.6	17.0	1.1
Cl	11.9	12.8	11.9	0.0
總和	102.3	100.1	100.0	-

元素分析與具有7%水之式II之二鹽酸鹽一致。

### 實例2：式(II)之二鹽酸鹽之另一製備方法

向366 g式(I)化合物於1015 g水中之懸浮液中，添加183 g鹽酸水溶液(32%)，同時維持溫度於20°C ( $\pm 2^\circ\text{C}$ )直至pH值達到3至4。在室溫下攪拌所得混合物10分鐘以上，過濾且再用82 g水洗滌濾餅。使用鹽酸水溶液(32%)將濾液調節至pH 1.8至2.0。在室溫下攪拌混合物10分鐘，添加146 g乙醇(100%)且再攪拌10分鐘，添加1 g晶種，之後在5小時內添加1592 g乙醇。藉由過濾移除所得物質，用水-乙醇混合物洗滌且真空乾燥，得到410 g (97%)式(II)之二鹽酸鹽，根據HPLC純度>99%。

### 比較實例1：式(I)化合物之單鹽酸鹽

向式(I)化合物(0.5 g, 1.04 mmol)於丙酮/水混合物(9 mL, 8:2 v/v)中之懸浮液中添加濃鹽酸溶液(89  $\mu\text{L}$ , 1.07 mmol, 1.0當量, 36% HCl)。觀測到混合物明顯變化，但未獲得澄清溶液。在50°C下在攪拌下加熱混合物0.5小時，之後在35°C下3天，接著在室溫下2小時。藉由過濾移除剩餘懸浮固體，用丙酮/水(8:2 v/v)洗滌，且乾燥

(40°C，100毫巴，16小時)，得到所要產物(0.5 g)。

表徵：

分析方法	結果	註解
HPLC，DS wt%	約85.8 wt%，約98.4%(面積百分比)，雜質總和約1.6%	批料A之品質顯著改良
IC，成鹽物wt%	6.0 wt%	約1:1鹽
TGA	直至200°C為6.3%	
DSC	寬峰，75°C	
XRPD	主要為非晶形	
顯微法	未測試	

結果指示未形成結晶單鹽酸鹽。儘管鹼之純度已藉由實驗改良，但因為該物質主要為非晶形，故並不進行其他研究。

#### 比較實例2：式(I)化合物之雙(硫酸氫鹽)

向式(I)化合物(0.5 g，0.103 mmol)於丙酮/水混合物(9 mL，9:1 v/v)中之懸浮液中添加濃硫酸溶液(213 mg，96% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>，2當量)。觀測到混合物明顯變化，但未獲得澄清溶液。在50°C下在攪拌下加熱混合物0.5小時，之後在35°C下3天，接著在室溫下2小時。藉由過濾分離剩餘懸浮固體，洗滌(丙酮/水，9:1 v/v)，且乾燥(40°C，100毫巴，16小時)，得到約30 mg所要產物。

#### 比較實例3：式(I)化合物之檸檬酸鹽

向式(I)化合物(3.0 g，6.24 mmol)於乙醇/水混合物(50 mL，1:2 v/v)中之懸浮液中添加檸檬酸(2.4 g，10.2 mmol，1.6當量)。在攪拌下將混合物加熱至35°C，添加25 ml水及100 ml乙醇且在35°C下繼續攪拌2小時。將所得澄

清溶液冷卻至室溫且繼續攪拌3天。藉由過濾分離所得固體，用10 ml乙醇洗滌及乾燥(40°C，100毫巴，24小時)，得到所要產物(3.8 g，產率90%)。注意：此物質之過濾極其緩慢。

表徵：

分析方法	結果	註解
HPLC，DS wt%	64.1 wt%，98.1面積%，雜質總和1.9%	
IC，成鹽物wt%	30.2重量%	> 1:1鹽
TGA	直至50°C為3.8%(wt%)；130°C至200°C下為29.4%	
DSC	寬峰	熔融，伴有分解
XRPD	結晶	可偵測到大量游離鹼
顯微法	微晶；聚結	

所有結果均指示未形成真正均一的鹽，而是形成檸檬酸鹽、游離鹼及/或檸檬酸之混合物。

呈固體形式之穩定性：

式(I)化合物之檸檬酸鹽(100 mg，得自比較實例3)於90°C儲存1週。

分析方法	結果	註解
HPLC，DS wt%	62.7 wt%	
HPLC，DS面積%	96.3%	略微不穩定；雜質總和略高(3.7%相對於1.9%)

水溶性：

式(I)化合物之檸檬酸鹽(500 mg，得自比較實例3)於水(5 mL)中在25°C下攪拌20小時。所得懸浮液經膜濾器過濾，量測溶液之pH值且藉由HPLC測定溶解度。藉由XRPD及TGA分析過濾器上所滯留之固體物質。

分析方法	結果	註解
溶解度	約8.5 mg/100 ml	
pH	3.9	飽和水溶液
XRPD (固體殘餘物)	寬峰	變化顯著；結晶較少
TGA (固體殘餘物)	30°C至120°C為4.4%； 120°C至250°C為27%	

#### 比較實例 4：式(I)化合物之丁二酸鹽

向式(I)化合物(3.0 g, 6.24 mmol)於丙酮/水混合物(50 mL, 8:2 v/v)中之懸浮液中添加丁二酸(1.48 g, 12.5 mmol, 2當量)而形成白色懸浮液。在50°C下在攪拌下加熱混合物0.5小時，之後在35°C下3天，接著在室溫下2小時。此期間，混合物之外觀不發生顯著變化。藉由過濾移除所得固體，用幾毫升丙酮/水混合物(8:2 v/v)洗滌，且乾燥(40°C, 100毫巴, 16小時)，得到所要產物(3.4 g, 91%)。

#### 表徵：

分析方法	結果	註解
HPLC, DS wt%	75.6 wt%, 約97.6%(面積%), 雜質總和 為約2.4%	
IC, 成鹽物wt%	15.1 wt%	< 1:1 鹽
TGA	直至50°C為3.2%； 在140°C至220°C為17.6%	與游離鹼類似
DSC	寬峰	與游離鹼類似
XRPD	主要為結晶	可偵測到大量游離鹼
顯微法	聚結	

表徵表明未形成化學計算量之均一鹽，而是形成丁二酸鹽與游離鹼之混合物。

#### 呈固體形式之穩定性：

式(I)化合物之丁二酸鹽(100 mg, 得自比較實例4)於

90°C 儲存1週。

分析方法	結果	註解
HPLC, DS wt%	48.4 wt%	在90°C下1週之後為淺棕色固體
HPLC, DS面積%	約97.6% (雜質總和 約2.4%)	不穩定

水溶性：

式(I)化合物之丁二酸鹽(500 mg, 得自比較實例4)於水(5 mL)中在25°C攪拌20小時。所得懸浮液經膜濾器過濾, 量測溶液之pH值, 且藉由HPLC測定溶解度。藉由XRPD及TGA分析過濾器上所滯留之固體物質。

分析方法	結果	註解
溶解度	約5.5 mg/100 ml	
pH	4.7	飽和水溶液
XRPD (固體殘餘物)	部分結晶	變化顯著; 部分為非晶形; 可偵測到游離鹼
TGA (固體殘餘物)	30°C至120°C為5.5%; 120°C至240°C為15%	

比較實例5：式(I)化合物之順丁烯二酸鹽

向式(I)化合物(3.0 g, 6.24 mmol)於丙酮/水混合物(50 mL, 8:2 v/v)中之懸浮液中添加順丁烯二酸(1.45 g, 12.5 mmol, 2.0當量)而形成幾乎澄清之溶液, 5分鐘變成懸浮液。在50°C下在攪拌下加熱混合物0.5小時, 之後在35°C下3天, 接著在室溫下2小時。藉由過濾分離所得固體, 用丙酮/水混合物(8:2 v/v)洗滌, 且乾燥(40°C, 100毫巴, 16小時), 得到所要產物(4.0 g, 90%)。注意: 此物質之過濾進行順利。

表徵：

分析方法	結果	註解
HPLC, DS wt%	62.7 wt%, 約95.2%(面積%), 雜質總和 約4.8%	
IC, 成鹽物wt%	30.7 wt%	約1:2鹽
TGA	直至50°C為5.8%; 80°C至 150°C為3.7%; 160°C至 210°C為20.7%	
DSC	寬峰	
XRPD	結晶	差異可能歸因於溶劑整 合; 偵測不到游離鹼
顯微法	晶體	

結果指示未形成結晶二順丁烯二酸鹽。在此情況下，形成鹽未提高鹼純度。

呈固體形式之穩定性：

式(I)化合物之順丁烯二酸鹽(100 mg, 得自比較實例5)於90°C儲存1週。

分析方法	結果	註解
HPLC, DS wt%	59.4 wt%	
HPLC, DS面積%	約96.9%(雜質總和約3.1%)	穩定

水溶性：

式(I)化合物之順丁烯二酸鹽(500 mg, 得自比較實例5)於水(5 mL)中在25°C攪拌20小時。所得懸浮液經膜濾器過濾，量測溶液之pH值，且藉由HPLC測定溶解度。藉由XRPD及TGA分析過濾器上所滯留之固體物質。

分析方法	結果	註解
溶解度	> 8.1 mg/100 ml	
pH	3.1	飽和水溶液
XRPD(固體殘餘物)	結晶	幾乎相同; 晶格輕微拓寬(?)
TGA(固體殘餘物)	在30°C至90°C為8%; 在 100°C至150°C為2.5%; 在 150°C以上為14%	

### 比較實例6：式(I)化合物之甲磺酸鹽

向式(I)化合物(3.0 g, 6.24 mmol)於丙酮/水混合物(50 mL, 9:1 v/v)中之懸浮液中添加甲磺酸(1.2 g, 12.5 mmol, 2當量)而形成黏性物質。在50°C下在攪拌下加熱混合物0.5小時，之後在35°C下3天。此期間，混合物之外觀不發生顯著變化。向混合物中再添加丙酮(50 mL)且在室溫下再繼續攪拌5天，產生可過濾懸浮液以及黏性物質。藉由過濾移除懸浮液，用丙酮洗滌且乾燥(40°C, 100毫巴, 16小時)，得到所要產物(3.5 g, 83.3%)。

表徵：

分析方法	結果	註解
HPLC, DS wt%	62.9 wt%, 約96.1% (面積%), 雜質總和約 3.9%	
IC, 成鹽物wt%	26.4 wt%	約1:2鹽
TGA	在30°C至100°C為6.3%; 在220°C 為22% (分解)	
DSC	寬峰	
XRPD	主要為結晶	部分為非晶形
顯微法	微晶, 聚結	

所有結果指示可形成結晶二甲磺酸鹽。顯然，尚未發現最佳結晶條件，及/或二甲磺酸鹽對於其形成條件極其敏感，因為該物質部分為非晶形。迄今為止所產生之多晶形式似乎能溶解於溶劑/水。

呈固體形式之穩定性：

式(I)化合物之甲磺酸鹽(100 mg, 得自比較實例6)於90°C儲存1週。

分析方法	結果	註解
HPLC, DS wt%	59.5 wt%	
HPLC, DS面積%	約96.7% (雜質總和約3.3%)	穩定

### 水溶性：

式(I)化合物之甲磺酸鹽(500 mg, 得自比較實例6)於水(5 mL)中在25°C攪拌20小時。樣品幾乎完全溶解, 經膜濾器過濾所得混合物, 量測溶液之pH值, 且藉由HPLC測定溶解度。然而, 過濾後留下之固體物質不足以進行進一步分析。

分析方法	結果	註解
溶解度	> 8.3 mg/100 ml	
pH	約2.3	飽和水溶液
XRPD (固體殘餘物)	未測試	
TGA (固體殘餘物)	未測試	

### 結論

根據物理化學觀點, 本發明之式(II)之二鹽酸鹽(實例4)提供如上述實例及比較實例所示之令人驚奇之技術結果, 如下文表5中所概述:

表 5

特性	檸檬酸 (比較實 例3)	丁二酸 (比較實 例4)	順丁烯二 酸(比較實 例5)	甲磺酸 (比較實 例6)	鹽酸 (實例1)	式(I)化合物 (游離鹼)	準則
化學計量	約1:1	約1:1	約1:2	約1:2	1:2		基於HPLC/IC
化學處理	O	-	O	-	O	-	產率，最終處理
純度	+	+	O	O	+	O	面積% HPLC
鹽穩定性	O	-	+	n.d.	++	n.a.	用水/於水中崩解
結晶度	O	-	+	O	++	O	XRPD
水合物					約4 H <sub>2</sub> O		在95%相對濕度下 1週；可溶於水
水溶性	約8.5	約5.5	> 8.1	> 8.3	> 8.8	-	在25°C下16小時 (mg/100 ml)
熱穩定性 溶液	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	O	在70°C下24小時； 在25°C下1週
熱穩定性 固體	+	--	+	+	+	++	在90°C下1週
總CD	O	--	O	--	+	O	

-- 極其不利

- 不利

O： 中性

+: 有利

++: 極其有利

n.a.: 不適用

n.f.: 未發現

n.d.: 未測定；過濾後無澄清溶液，可能歸因於微胞形成。

首先，如比較實例1所見，出乎意料地，結果指示未形成式(I)化合物之結晶單鹽酸鹽：其主要為非晶形。相反，如實例1所見，式(II)之二鹽酸鹽可形成穩定之結晶二鹽酸鹽。結晶二鹽酸鹽在水中具有抵抗可逆形成成游離鹼的穩定性。

此外，本發明之二鹽酸鹽於水中的穩定性優於所提及之

其他鹽。此意謂在測試條件下該鹽在水中不會可逆形成游離鹼，亦即不發生游離鹼沈澱。

本發明之二鹽酸鹽之結晶度優於單鹽酸鹽(在XRPD中主要以非晶形存在)。

其次，如比較實例5(表徵表)中根據XRPD結果所見，註解為比較實例5之式(I)化合物之順丁烯二酸鹽存在差異：如所提及，此等差異可能歸因於溶劑整合。此外，根據比較實例5可見，形成順丁烯二酸鹽並未提高鹼純度。相反，如實例1(本發明之二鹽酸鹽)所示，可見形成二鹽酸鹽提高游離鹼之純度。

此外，二鹽酸鹽形成時，原料藥之品質改良。

此外，本發明之二鹽酸鹽(II)之其他技術有利特性為，結晶鹽形式理論上更有助於改良純化過程及最終處理：其呈固體形式及於溶液中時穩定，且符合蓋侖策略(例如與式(I)化合物(游離鹼)相比，本發明之鹽會更快溶解)，其代表明顯技術優勢。

因此，總體而言，如上文表5所見，在純度、鹽穩定性、結晶度及水溶性方面，二鹽酸鹽的優勢令人驚奇。

此外，極其重要的是，如PI3K $\alpha$ 及PI3K $\beta$ 生物化學分析所示：在PI3K $\alpha$ 與PI3K $\beta$ 生物化學分析中，游離鹼與二鹽酸鹽均顯示類似活性。二鹽酸鹽形式之效能略佳可能歸因於溶解度改良。此情況明顯極其有利。

#### 本發明之鹽的醫藥調配物

如上文所提及，本發明之鹽可呈即用型醫藥調配物形

式，其可同時、並行、各別或依序投與。該等組分可藉由經口、靜脈內、表面、局部裝置、腹膜內或經鼻途徑彼此獨立地投與。

該等組合物可藉由投與有需要之患者而用於達成所要之藥理學作用。適於本發明之目的之患者為需要治療特定病狀或疾病之哺乳動物，包括人類。因此，本發明包括呈醫藥調配組合物形式之本發明之鹽，該醫藥調配組合物包含醫藥學上可接受之載劑及醫藥學有效量之該鹽。醫藥學上可接受之載劑較佳為在符合活性成分有效活性之濃度下對患者相對無毒及無害的載劑，因此由載劑引起之任何副作用均不會損害組分及/或組合之有益作用。該組合之醫藥學有效量較佳為對所治療之特定病狀產生結果或發揮影響時之用量。本發明之鹽可與此項技術中熟知之醫藥學上可接受之載劑一起，使用包括即時釋放、緩釋及延時釋放製劑之任何有效的習知單位劑型，經口、非經腸、表面、經鼻、經眼部 (ophthalmically)、經眼睛 (optically)、舌下、經直腸、經陰道及其類似途徑投與。

對於經口投藥而言，可將鹽調配成固體或液體製劑，諸如膠囊、丸劑、錠劑、片劑、口含錠、融化劑、散劑、溶液、懸浮液或乳液，且可根據此項技術中已知用於製造醫藥組合物之方法來製備。固體單位劑型可為膠囊，其可為含有例如界面活性劑、潤滑劑及諸如乳糖、蔗糖、磷酸鈣及玉米澱粉之情性填充劑的普通硬殼或軟殼明膠型膠囊。

在另一實施例中，可將本發明之鹽與習知錠劑基質(諸

如乳糖、蔗糖及玉米澱粉)以及以下一起製成錠劑：黏合劑，諸如阿拉伯膠(acacia)、玉米澱粉或明膠；意欲有助於錠劑在投與後分解及溶解之崩解劑，諸如馬鈴薯澱粉、海藻酸、玉米澱粉及瓜爾膠(guar gum)、黃耆膠、阿拉伯膠；意欲改良錠劑顆粒之流動性且防止錠劑材料黏著於錠劑壓模及衝頭表面之潤滑劑，例如滑石、硬脂酸或硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或硬脂酸鋅；意欲增強錠劑之美觀品質且使其更能為患者接受之染料、著色劑及諸如胡椒薄荷、冬青油或櫻桃調味劑之調味劑。適用於口服液體劑型之賦形劑包括磷酸二鈣，及稀釋劑，諸如水及醇，例如乙醇、苧醇及聚乙烯醇，其中添加或不添加醫藥學上可接受之界面活性劑、懸浮劑或乳化劑。各種其他物質可以包衣形式存在或以其他方式改變劑量單位之物理形式。舉例而言，錠劑、丸劑或膠囊可經蟲膠、糖或二者包覆。

分散性散劑及顆粒適於製備水性懸浮液。其提供活性成分與分散劑或濕潤劑、懸浮劑及一或多種防腐劑之混合物。適合分散劑或濕潤劑及懸浮劑由上文已提及之彼等藥劑舉例說明。亦可存在其他賦形劑，例如上述彼等甜味劑、調味劑及著色劑。

本發明之醫藥組合物亦可呈水包油乳液之形式。油相可為植物油(諸如液體石蠟)或植物油之混合物。適當乳化劑可為(1)天然存在之樹膠，諸如阿拉伯膠及黃耆膠；(2)天然存生之磷脂，諸如大豆及卵磷脂；(3)衍生於脂肪酸及己醣醇酐之酯或偏酯，例如脫水山梨糖醇單油酸酯；(4)該等

偏酯與環氧乙烷之縮合產物，例如聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯。乳液亦可含有甜味劑及調味劑。

油性懸浮液可由活性成分懸浮於諸如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油之植物油中或諸如液體石蠟之礦物油中來調配。油性懸浮液可含有增稠劑，諸如蜂蠟、硬石蠟或十六烷醇。懸浮液亦可含有一或多種防腐劑，例如對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸正丙酯；一或多種著色劑；一或多種調味劑；及一或多種甜味劑，諸如蔗糖或糖精。

糖漿及醃劑可用諸如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖之甜味劑來調配。該等調配物亦可含有緩和劑及防腐劑(諸如對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯)以及調味劑及著色劑。

本發明之鹽亦可以化合物的可注射劑型，較佳為化合物於生理學上可接受之稀釋劑及醫藥載劑中的可注射劑型非經腸(亦即皮下、靜脈內、眼內、滑膜內、肌肉內或腹膜內)投與，其中該醫藥載劑可為添加或不添加醫藥學上可接受之界面活性劑(諸如皂或清潔劑)、懸浮劑(諸如果膠、卡波姆(carbomer)、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素或羧甲基纖維素)或乳化劑及其他醫藥佐劑的無菌液體或液體混合物，諸如水、生理鹽水、右旋糖水溶液及相關糖溶液；醇，諸如乙醇、異丙醇或十六烷醇；二醇，諸如丙二醇或聚乙二醇；甘油縮酮，諸如2,2-二甲基-1,1-二氧雜環戊烷-4-甲醇；醚，諸如聚(乙二醇)400；油、脂肪酸、脂肪酸酯或脂肪酸甘油酯或乙醯化脂肪酸甘油酯。

可用於本發明之非經腸調配物中之說明性油為石油、動物油、植物油或合成來源之油，例如花生油、大豆油、芝麻油、棉籽油、玉米油、橄欖油、石蠟油及礦物油。適當脂肪酸包括油酸、硬脂酸、異硬脂酸及十四烷酸。適當脂肪酸酯為例如油酸乙酯及十四烷酸異丙酯。適當皂類包括脂肪酸鹼金屬鹽、銨鹽及三乙醇胺鹽且適當清潔劑包括陽離子型清潔劑，例如二甲基二烷基鹵化銨、鹵化烷基吡啶及烷基胺乙酸鹽；陰離子型清潔劑，例如烷基、芳基及烯烴磺酸酯，烷基、烯烴、醚及單酸甘油酯硫酸酯，及磺基丁二酸酯；非離子型清潔劑，例如脂肪胺氧化物、脂肪酸烷醇醯胺及聚(氧乙烯-氧丙烯)，或環氧乙烷或環氧丙烷共聚物；及兩性清潔劑，例如烷基- $\beta$ -胺基丙酸鹽及2-烷基咪唑啉四級銨鹽；以及混合物。

本發明之非經腸組合物通常在溶液中含有約0.5重量%至約25重量%之活性成分。亦可有利地使用防腐劑及緩衝劑。為最小化或排除注射部位之刺激，該等組合物可含有具有較佳約12至約17之親水親油平衡值(HLB)的非離子型界面活性劑。該調配物中界面活性劑之量較佳在約5重量%至約15重量%之範圍內。界面活性劑可為具有高於HLB的單一組分或可為兩種或兩種以上具有所要HLB之組分之混合物。

用於非經腸調配物中之界面活性劑實例為聚乙烯脫水山梨糖醇脂肪酸酯類，例如脫水山梨糖醇單油酸酯，及環氧乙烷與由環氧丙烷與丙二醇縮合所形成之疏水性基質的高

分子量加合物。

醫藥組合物可呈無菌可注射水性懸浮液之形式。該等懸浮液可根據已知方法使用適當分散劑或濕潤劑及懸浮劑來調配，該等懸浮劑諸如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、海藻酸鈉、聚乙烯吡咯啉酮、黃耆膠及阿拉伯膠，分散劑或濕潤劑可為天然存在之磷脂，諸如卵磷脂；環氧烷與脂肪酸之縮合產物，例如聚氧乙烯硬脂酸酯；環氧乙烷與長鏈脂族醇之縮合產物，例如十七伸乙基氧基十六醇；環氧乙烷與衍生於脂肪酸及己糖醇之偏酯的縮合產物，諸如聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯；或環氧乙烷與衍生於脂肪酸及己糖醇酐之偏酯的縮合產物，例如聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯。

無菌可注射製劑亦可為存於非經腸可接受之無毒稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液。可使用之稀釋劑及溶劑為例如水、林格氏溶液(Ringer's solution)、等張氯化鈉溶液及等張葡萄糖溶液。此外，無菌不揮發性油常用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可使用包括合成性單酸甘油酯或二酸甘油酯之任何溫和的不揮發性油。此外，諸如油酸之脂肪酸亦可用於製備可注射劑。

本發明之組合物亦可呈經直腸投與藥物之栓劑形式投與。可藉由將藥物與適當無刺激性賦形劑混合來製備此等組合物，該賦形劑在常溫下為固體但在直腸溫度下為液體且因此在直腸中熔融以釋放藥物。該等物質為例如可可脂及聚乙二醇。

本發明方法中所使用之另一種調配物係使用經皮傳遞裝置(「貼片」)。可使用該等經皮貼片來連續或不連續輸注控制量之本發明化合物。用於傳遞藥劑之經皮貼片的構造及用途在此項技術中已熟知(參見例如1991年6月11日頒佈之美國專利第5,023,252號,其以引用的方式併入本文中)。該等貼片可構造用於連續、脈衝式或按需傳遞藥劑。

用於非經腸投與之控制釋放調配物包括此項技術中已知之脂質聚合微球及聚合凝膠調配物。

可能需要或必需經由機械傳遞裝置將醫藥組合物引入患者體內。用於傳遞藥劑之機械傳遞裝置之構造及用途為此項技術中所熟知。例如用於將藥物直接投與腦中的直接技術通常涉及將藥物傳遞導管置入患者之腦室系統中以繞過血腦障壁。一種該類用於將藥劑傳輸至身體之特定解剖學區域的可植入式傳遞系統描述於美國專利第5,011,472號(1991年4月30日頒佈)中。

本發明之組合物視需要或必需時亦可含有其他習知之醫藥學上可接受之混配成分(通常稱為載劑或稀釋劑)。可使用習知程序製備呈適當劑型的該等組合物。該等成分及程序包括以下文獻中所述之彼等成分及程序,該等文獻各自以引用的方式併入本文中: Powell, M.F.等人, 「Compendium of Excipients for Parenteral Formulations」 *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G 「Parenteral Formulations of Small

Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1」 *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1999, 53(6), 324-349 ; 及 Nema, S. 等人, 「Excipients and Their Use in Injectable Products」 *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1997, 51(4), 166-171。

適當時可用於調配適於其預期投藥途徑之組合物的常用醫藥成分包括：

酸化劑(實例包括(但不限於)乙酸、檸檬酸、反丁烯二酸、鹽酸、硝酸)；

鹼化劑(實例包括(但不限於)氨溶液、碳酸銨、二乙醇胺、單乙醇胺、氫氧化鉀、硼酸鈉、碳酸鈉、氫氧化鈉、三乙醇胺(triethanolamine)、三乙醇胺(trolamine)；

吸附劑(實例包括(但不限於)粉末狀纖維素及活性炭)；

氣溶膠推進劑(實例包括(但不限於)二氧化碳、 $\text{CCl}_2\text{F}_2$ 、 $\text{F}_2\text{ClC-CClF}_2$ 及 $\text{CClF}_3$ )；

排氣劑(實例包括(但不限於)氮氣及氫氣)；

抗真菌防腐劑(實例包括(但不限於)苯甲酸、對羥基苯甲酸丁酯、對羥基苯甲酸乙酯、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、苯甲酸鈉)；

抗菌防腐劑(實例包括(但不限於)氯化苯甲煙銨、苜索氯銨(benzethonium chloride)、苜醇、氯化十六烷基吡銨、氯丁醇、苯酚、苯乙醇、硝酸苯汞及硫柳汞(thimerosal))；

抗氧化劑(實例包括(但不限於)抗壞血酸、抗壞血酸棕櫚

酸酯、丁基化羥基甲氧苯、丁基化羥基甲苯、次磷酸、單硫代甘油、沒食子酸丙酯、抗壞血酸鈉、亞硫酸氫鈉、甲醛合次硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉)；

黏合物質(實例包括(但不限於)嵌段聚合物、天然及合成橡膠、聚丙烯酸酯、聚胺基甲酸酯、聚矽氧、聚矽氧烷及苯乙烯-丁二烯共聚物)；

緩衝劑(實例包括(但不限於)偏磷酸鉀、磷酸氫二鉀、乙酸鈉、無水檸檬酸鈉及二水合檸檬酸鈉)；

載劑(實例包括(但不限於)阿拉伯膠糖漿、芳香糖漿、芳香醃劑、櫻桃糖漿、可可糖漿、橙糖漿、糖漿、玉米油、礦物油、花生油、芝麻油、抑菌性氯化鈉注射液及抑菌注射用水)；

螯合劑(實例包括(但不限於)乙二胺四乙酸二鈉及乙二胺四乙酸)；

著色劑(實例包括(但不限於)FD&C紅色3號、FD&C紅色20號、FD&C黃色6號、FD&C藍色2號、D&C綠色5號、D&C橙色5號、D&C紅色8號、焦糖及氧化鐵紅)；

澄清劑(實例包括(但不限於)膨潤土)；

乳化劑(實例包括(但不限於)阿拉伯膠、聚西托醇(cetomacrogol)、十六烷醇、單硬脂酸甘油酯、卵磷脂、脫水山梨糖醇單油酸酯、聚氧乙烯50單硬脂酸酯)；

囊封劑(實例包括(但不限於)明膠及鄰苯二甲酸乙酸纖維素)；

調味劑(實例包括(但不限於)大茴香油、肉桂油、可可

豆、薄荷醇、橙油、薄荷油及香草精)；

保濕劑(實例包括(但不限於)甘油、丙二醇及山梨糖醇)；

研和劑(實例包括(但不限於)礦物油及甘油)；

油(實例包括(但不限於)花生油、礦物油、橄欖油、花生油、芝麻油及植物油)；

軟膏基質(實例包括(但不限於)羊毛脂、親水性軟膏、聚乙二醇軟膏、石蠟油、親水性石蠟油、白色軟膏、黃色軟膏及玫瑰水軟膏)；

穿透增強劑(經皮傳遞)(實例包括(但不限於)一元醇或多元醇、一價醇或多價醇、飽和或不飽和脂肪醇、飽和或不飽和脂肪酯、飽和或不飽和二羧酸、精油、磷脂醯基衍生物、腦磷脂、萜、醯胺、醚、酮及脲)；

增塑劑(實例包括(但不限於)鄰苯二甲酸二乙酯及甘油)；

溶劑(實例包括(但不限於)乙醇、玉米油、棉籽油、甘油、異丙醇、礦物油、油酸、花生油、純化水、注射用水、無菌注射用水及無菌灌注用水)；

硬化劑(實例包括(但不限於)十六烷醇、十六醇酯蠟、微晶蠟、石蠟、十八醇、白蠟及黃蠟)；

栓劑基質(實例包括(但不限於)可可脂及聚乙二醇(混合物))；

界面活性劑(實例包括(但不限於)氯化苯甲烴銨、壬苯醇醚10、辛苯聚醇9(octoxynol 9)、聚山梨醇酯80、十二烷基

硫酸鈉及脫水山梨糖醇單棕櫚酸酯)；

懸浮劑(實例包括(但不限於)瓊脂、膨潤土、卡波姆、羧甲基纖維素鈉、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、高嶺土、甲基纖維素、黃耆膠及維格姆(veegum))；

甜味劑(實例包括(但不限於)阿斯巴甜糖(aspartame)、右旋糖、甘油、甘露糖醇、丙二醇、糖精鈉、山梨糖醇及蔗糖)；

錠劑防黏劑(實例包括(但不限於)硬脂酸鎂及滑石)；

錠劑黏合劑(實例包括(但不限於)阿拉伯膠、海藻酸、羧甲基纖維素鈉、可壓縮糖、乙基纖維素、明膠、液體葡萄糖、甲基纖維素、非交聯聚乙烯吡咯啉酮及預膠凝化澱粉)；

錠劑及膠囊稀釋劑(實例包括(但不限於)磷酸氫鈣、高嶺土、乳糖、甘露糖醇、微晶纖維素、粉末狀纖維素、沈澱碳酸鈣、碳酸鈉、磷酸鈉、山梨糖醇及澱粉)；

錠劑包衣劑(實例包括(但不限於)液體葡萄糖、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、鄰苯二甲酸乙酸纖維素及蟲膠)；

錠劑直接壓縮賦形劑(實例包括(但不限於)磷酸氫鈣)；

錠劑崩解劑(實例包括(但不限於)海藻酸、羧甲基纖維素鈣、微晶纖維素、泊拉可林鉀(polacrillin potassium)、交聯聚乙烯吡咯啉酮、海藻酸鈉、乙醇酸澱粉鈉及澱粉)；

錠劑滑動劑(實例包括(但不限於)膠狀二氧化矽、玉米澱

粉及滑石)；

錠劑潤滑劑(實例包括(但不限於)硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、礦物油、硬脂酸及硬脂酸鋅)；

錠劑/膠囊遮光劑(實例包括(但不限於)二氧化鈦)；

錠劑拋光劑(實例包括(但不限於)巴西棕櫚蠟(carnauba wax)及白蠟)；

增稠劑(實例包括(但不限於)蜂蠟、十六烷醇及石蠟)；

張力劑(實例包括(但不限於)右旋糖及氯化鈉)；

增黏劑(實例包括(但不限於)海藻酸、膨潤土、卡波姆、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、海藻酸鈉及黃耆膠)；及

濕潤劑(實例包括(但不限於)十七伸乙基氧基十六醇、卵磷脂、山梨糖醇單油酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯及聚氧乙烯硬脂酸酯)。

本發明之醫藥組合物可如下說明：

無菌靜脈內溶液：本發明所要化合物之5 mg/mL溶液可使用無菌可注射水製得，且若必要，則調整pH值。將該溶液用無菌5%右旋糖稀釋至1-2 mg/mL以供投藥且以靜脈內輸注方式投與約60分鐘。

供靜脈內投藥之凍乾粉末：無菌製劑可由(i) 100 mg至1000 mg所要本發明化合物作為凍乾粉末、(ii) 32 mg/mL至327 mg/mL檸檬酸鈉及(iii) 300 mg至3000 mg葡聚糖40製備。用無菌、可注射生理食鹽水或右旋糖5%將調配物復原至濃度為10 mg/mL至20 mg/mL，進一步用生理食鹽水

或右旋糖5%稀釋至0.2 mg/mL至0.4 mg/mL，且藉由靜脈內快速注射或藉由15至60分鐘靜脈內輸注投與。

肌肉內懸浮液：可製備以下溶液或懸浮液以供肌肉內注射：

50 mg/mL所要之本發明水不溶性化合物

5 mg/mL羧甲基纖維素鈉

4 mg/mL TWEEN 80

9 mg/mL氯化鈉

9 mg/mL苜醇

硬殼膠囊：藉由將標準兩件式硬明膠膠囊各用100 mg粉末狀活性成分、150 mg乳糖、50 mg纖維素及6 mg硬脂酸鎂填充來製備大量單位膠囊。

軟明膠膠囊：製備活性成分於易消化油(諸如大豆油、棉籽油或橄欖油)中之混合物，且藉助於正排量泵將其注入熔融明膠中以形成含有100 mg活性成分之軟明膠膠囊。將膠囊洗滌且乾燥。可將活性成分溶解於聚乙二醇、甘油及山梨糖醇之混合物中以製備出水可混溶之醫藥混合物。

錠劑：藉由習知程序製備大量錠劑，使得單位劑型為100 mg活性成分、0.2 mg膠狀二氧化矽、5 mg硬脂酸鎂、275 mg微晶纖維素、11 mg澱粉及98.8 mg乳糖。可應用適當水性及非水性包衣來增加適口性，改良美觀性及穩定性或延緩吸收。

速釋錠劑/膠囊：此等劑型為藉由習知及新穎方法製備的固體口服劑型。此等單位劑型可無水口服以便藥物快速

溶解及傳遞。將活性成分混入含有諸如糖、明膠、果膠及甜味劑之成分的液體中。藉由冷凍乾燥及固態萃取技術使此等液體固化成固體錠劑或囊片。可將藥物化合物與具黏彈性及熱彈性之糖及聚合物或發泡組分一起壓縮以產生預定用於在無需水之情況下立即釋放的多孔基質。

### 治療癌症之方法

在本發明之上下文內，術語「癌症」包括(但不限於)乳癌、肺癌、腦癌、生殖器官癌、消化道癌、泌尿道癌、肝癌、眼癌、皮膚癌、頭頸癌、甲狀腺癌、甲狀旁腺癌及其遠轉移灶癌。彼等病症亦包括多發性骨髓瘤、淋巴瘤、肉瘤及白血病。

乳癌之實例包括(但不限於)侵襲性乳腺管癌、侵襲性小葉癌、乳腺管原位癌及小葉原位癌。

呼吸道癌之實例包括(但不限於)小細胞肺癌及非小細胞肺癌，以及支氣管腺瘤及胸膜肺母細胞瘤。

腦癌之實例包括(但不限於)腦幹及下丘腦神經膠質瘤、小腦及大腦星形細胞瘤、髓母細胞瘤、室管膜瘤以及神經外胚層及松果體瘤。

男性生殖器官腫瘤包括(但不限於)前列腺癌及睪丸癌。女性生殖器官腫瘤包括(但不限於)子宮內膜癌、子宮頸癌、卵巢癌、陰道癌及外陰癌以及子宮肉瘤。

消化道腫瘤包括(但不限於)肛門癌、結腸癌、結腸直腸癌、食道癌、膽囊癌、胃癌、胰腺癌、直腸癌、小腸癌及唾液腺癌。

泌尿道腫瘤包括(但不限於)膀胱癌、陰莖癌、腎癌、腎盂癌、輸尿管癌、尿道癌及人類乳頭狀腎癌。

眼癌包括(但不限於)眼內黑素瘤及視網膜母細胞瘤。

肝癌之實例包括(但不限於)肝細胞癌(有或無纖維板層變異之肝細胞癌)、膽管癌(肝內膽管癌)及混合型肝細胞膽管癌。

皮膚癌包括(但不限於)鱗狀細胞癌、卡波濟氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、惡性黑素瘤、默克細胞皮膚癌(Merkel cell skin cancer)及非黑素瘤皮膚癌。

頭頸癌包括(但不限於)喉癌、下嚥癌、鼻咽癌、口咽癌、唇及口腔癌以及鱗狀細胞癌。

淋巴瘤包括(但不限於)AIDS相關淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、皮膚T-細胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)及中樞神經系統之淋巴瘤。

肉瘤包括(但不限於)軟組織肉瘤、骨肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、淋巴肉瘤及橫紋肌肉瘤。

白血病包括(但不限於)急性骨髓白血病、急性淋巴母細胞白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病及毛細胞白血病。

本發明係關於一種使用本發明之鹽治療如下文所述癌症之方法，尤其哺乳動物NSCLC、CRC、黑素瘤、胰臟癌、肝細胞或乳癌。本發明之鹽可用於抑制、阻斷、減少、降低(等)細胞增殖及/或細胞分裂及/或產生細胞凋亡，以治

療或預防癌症，詳言之NSCLC、CRC、黑素瘤、胰臟癌、肝細胞癌或乳癌。此方法包含向有需要之哺乳動物(包括人類)投與有效治療或預防癌症(詳言之NSCLC、CRC、黑素瘤、胰臟癌、肝細胞癌或乳癌)之量之本發明組合或其醫藥學上可接受之鹽、異構體、多晶型物、代謝物、水合物、溶劑合物或酯等。

如本文通篇所述之術語「治療(treating/treatment)」係以習知含義使用，例如管理或護理個體以達到對抗、減緩、減少、減輕、改善疾病或病症(諸如癌瘤)之病狀等之目的。

#### 劑量及投藥

基於已知評價適用於治療或預防癌症，詳言之NSCLC、CRC、黑素瘤、胰臟癌、肝細胞癌或乳癌之化合物的標準實驗室技術，藉由標準毒性測試及用於測定哺乳動物之上文鑑別之病狀的治療情況之標準藥理學分析，及藉由比較此等結果與用以治療此等病狀之已知藥劑之結果，可容易確定本發明之鹽治療適應症的有效劑量。病狀治療時所投與之活性成分之量可根據許多因素廣泛變化，包括(但不限於)所用之特定組合及劑量單位、投與模式、治療週期、所治療患者之年齡及性別、及所治療病狀之性質及程度。

活性成分之投與總量一般在每天每公斤體重約0.001 mg至約200 mg之範圍內且較佳在每天每公斤體重約0.01 mg至約20 mg之範圍內。臨床上適用的給藥時程之範圍為一

天給藥一至三次至每四週給藥一次。另外，「藥物假期」(其中，在一定時期內不給與患者藥物)可有益於藥理學作用與耐受性之間的整體平衡。單位劑量可含有約0.5 mg至約1,500 mg活性成分且可每天投與一或多次或少於每天一次。藉由注射(包括靜脈內、肌肉內、皮下及非經腸注射)及使用輸注技術投藥之每天平均劑量較佳為每公斤總體重0.01 mg至200 mg。平均每天經直腸給藥方案較佳為每公斤總體重0.01 mg至200 mg。平均每天經陰道給藥方案較佳為每公斤總體重0.01 mg至200 mg。平均每天表面給藥方案較佳為0.1 mg至200 mg，每天投與一次至四次。經皮濃度較佳為維持0.01 mg/kg至200 mg/kg之日劑量所需之濃度。平均每天經吸入給藥方案較佳為每公斤總體重0.01 mg至100 mg。

各患者之特定初始及連續給藥方案將根據以下而變：如主治診斷醫師所確定之病狀性質及嚴重程度、所用特定組合之活性、患者之年齡及一般狀況、投藥時間、投藥途徑、藥物之排泄速率、藥物鹽及其類似因素。所要治療模式及本發明組合或其醫藥學上可接受之鹽或酯或組合物之給藥次數可由熟習此項技術者使用習知治療測試來確定。

使用本發明之鹽的療法：一或多種其他醫藥劑

本發明之鹽可以唯一醫藥劑或與一或多種其他醫藥劑組合投與，其中本發明之鹽及其他醫藥劑所得之組合不會引起不可接受之不利作用。舉例而言，本發明之鹽可與組分C(亦即一或多種其他醫藥劑)組合，諸如已知抗血管生成

藥、抗過度增生藥、消炎藥、止痛劑、免疫調節劑、利尿劑、抗心律失常藥、抗高膽固醇血症藥、抗血脂異常藥、抗糖尿病藥或抗病毒劑及其類似物，以及與其混雜物及鹽。

組分 C 可為一或多種醫藥劑，諸如阿地介白素 (aldesleukin)、阿侖膦酸 (alendronic acid)、阿法菲酮 (alfaferone)、亞利崔托寧 (alitretinoin)、別嘌呤醇 (allopurinol)、阿普姆 (aloprim)、阿樂喜 (aloxi)、六甲蜜胺 (altretamine)、胺魯米特 (aminogluthetimide)、胺磷汀 (amifostine)、胺柔比星 (amrubicin)、安吖啶 (amsacrine)、阿那曲唑 (anastrozole)、安茲美特 (anzmet)、阿法達貝泊汀 (aranesp)、阿哥拉濱 (arglabin)、三氧化二砷、阿諾新 (aromasin)、5-氮雜胞苷 (5-azacytidine)、硫唑嘌呤 (azathioprine)、BCG 或 tice BCG、貝他定 (bestatin)、乙酸倍他米松 (betamethasone acetate)、倍他米松磷酸鈉 (betamethasone sodium phosphate)、貝瑟羅汀 (bexarotene)、硫酸博萊黴素 (bleomycin sulfate)、溴尿苷 (broxuridine)、硼替佐米 (bortezomib)、白消安 (busulfan)、抑鈣素 (calcitonin)、坎帕斯 (campath)、卡西他濱 (capecitabine)、卡鉑 (carboplatin)、康士得 (casodex)、塞芬酮 (cefesone)、西莫介白素 (celmoleukin)、司比定 (cerubidine)、苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、順鉑 (cisplatin)、克拉屈濱 (cladribine)、克拉屈濱 (cladribine)、氯膦酸 (clodronic acid)、環磷醯胺、阿糖胞苷 (cytarabine)、達卡巴嗪 (dacarbazine)、放線

菌素D(dactinomycin)、柔紅黴素脂質體(DaunoXome)、地卡特隆(decadron)、磷酸地卡特隆(decadron phosphate)、戊酸雌二醇(delestrogen)、地尼介白素(denileukin diftitox)、狄波-美卓樂(depo-medrol)、德舍瑞林(deslorelin)、地塞米松(dexamethasone)、右雷佐生(dexrazoxane)、己烯雌酚(diethylstilbestrol)、大扶康(diflucan)、多烯紫杉醇(docetaxel)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、小紅莓(doxorubicin)、屈大麻酚(dronabinol)、DW-166HC、艾利加德(eligard)、埃立特(elitek)、表阿黴素(ellence)、止敏吐(emend)、表柔比星(epirubicin)、阿法依泊汀(epoetin alfa)、益比奧(epogen)、依鉑(eptaplatin)、爾吉咪唑(ergamisol)、微粒雌二醇(estrace)、雌二醇(estradiol)、雌莫司汀磷酸鈉(estramustine phosphate sodium)、乙炔雌二醇(ethinyl estradiol)、益護爾(ethyol)、羥乙磷酸(etidronic acid)、凡畢複(etopophos)、依託泊苷(etoposide)、法屈唑(fadrozole)、法斯通(farston)、非格司亭(filgrastim)、非那雄安(finasteride)、來格司亭(fligrastim)、氟尿苷(floxuridine)、氟康唑(fluconazole)、氟達拉濱(fludarabine)、5-氟去氧尿苷單磷酸鹽、5-氟尿嘧啶(5-FU)、氟甲睾酮(flouxymesterone)、氟他胺(flutamide)、福美司坦(formestane)、福斯替濱(fosteabine)、福莫司汀(fotemustine)、氟維司群(fulvestrant)、伽馬加德(gammagard)、吉西他濱(gemcitabine)、吉妥珠單抗

(gemtuzumab)、格列衛(gleevec)、格立得(gliadel)、戈舍瑞林(goserelin)、鹽酸格拉司瓊(granisetron HCl)、組胺瑞林(histrelin)、和美新(hycamtin)、氫化可的松(hydrocortone)、赤-羥壬基腺嘌呤、羥基脲、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、伊達比星(idarubicin)、異環磷醯胺(ifosfamide)、干擾素 $\alpha$ 、干擾素 $\alpha$ 2、干擾素 $\alpha$ -2A、干擾素 $\alpha$ -2B、干擾素 $\alpha$ -n1、干擾素 $\alpha$ -n3、干擾素 $\beta$ 、干擾素 $\gamma$ -1a、介白素-2、甘樂能(intron A)、易瑞沙(iressa)、伊立替康(irinotecan)、康泉(kytril)、硫酸香菇多糖(lentinan sulphate)、來曲唑(letrozole)、甲醯四氫葉酸(leucovorin)、亮丙瑞林(leuprolide)、乙酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)、來那度胺(lenalidomide)、左旋咪唑(levamisole)、左福寧酸鈣鹽(levofolinic acid calcium salt)、左甲狀腺素鈉(levothroid)、左旋甲狀腺素(levoxyl)、洛莫司汀(lomustine)、氯尼達明(lonidamine)、馬里諾(marinol)、氯芥(mechlorethamine)、甲鈷胺(mecobalamin)、乙酸甲羥孕酮(medroxyprogesterone acetate)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、美法侖(melphalan)、酯化雌激素(menest)、6-巯基嘌呤、美司鈉(Mesna)、甲胺喋呤(methotrexate)、美特維克(metvix)、米替福新(miltefosine)、米諾環素(minocycline)、絲裂黴素C(mitomycin C)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、曲洛司坦(Modrenal)、莫西特(Myocet)、奈達鉑(nedaplatin)、紐拉思塔(neulasta)、紐密伽(neumega)、優保津(neupogen)、尼魯米特(nilutamide)、

諾瓦得士 (nolvadex)、NSC-631570、OCT-43、奧曲肽 (octreotide)、鹽酸昂丹司瓊 (ondansetron HCl)、歐羅普瑞 (orapred)、奧沙利鉑 (oxaliplatin)、太平洋紫杉醇 (paclitaxel)(當組分B本身不為太平洋紫杉醇時)、派地普瑞 (pediapred)、培門冬酶 (pegaspargase)、派羅欣 (Pegasys)、噴司他汀 (pentostatin)、畢西巴尼 (picibanil)、鹽酸匹魯卡品 (pilocarpine HCl)、吡柔比星 (pirarubicin)、普卡黴素 (plicamycin)、吡吩姆鈉 (porfimer sodium)、潑尼莫司汀 (prednimustine)、潑尼龍 (prednisolone)、潑尼松 (prednisone)、普雷馬林 (premarin)、丙卡巴肼 (procarbazine)、普羅克里特 (procrit)、雷替曲塞 (raltitrexed)、RDEA 119、利比 (rebif)、依替膦酸銻-186 (rhenium-186 etidronate)、利妥昔單抗 (rituximab)、羅擾素-A (roferon-A)、羅莫肽 (romurtide)、舒樂津錠 (salagen)、善寧 (sandostatin)、沙格司亭 (sargramostim)、司莫司汀 (semustine)、西佐喃 (sizofiran)、索布佐生 (sobuzoxane)、甲強龍 (solu-medrol)、膦門冬酸 (sparfosic acid)、幹細胞療法、鏈佐黴素 (streptozocin)、氯化鋇-89、斯尼若德 (synthroid)、他莫昔芬 (tamoxifen)、他蘇洛辛 (tamsulosin)、他索納明 (tasonermin)、睪內酯 (testolactone)、剋癌易 (taxotere)、替西介白素 (teceleukin)、替莫唑胺 (temozolomide)、替尼泊甙 (teniposide)、丙酸睪酮 (testosterone propionate)、特斯曲德 (testred)、硫鳥嘌呤、噻替派 (thiotepa)、促甲狀腺激素 (thyrotropin)、替魯羅酸 (tiludronic acid)、拓朴替康

(topotecan)、托瑞米芬 (toremifene)、托西莫單抗 (tositumomab)、曲妥珠單抗 (trastuzumab)、曲奧舒凡 (treosulfan)、維甲酸 (tretinoin)、曲西樂 (trexall)、三甲基三聚氰胺、三甲曲沙 (trimetrexate)、乙酸曲普瑞林 (triptorelin acetate)、雙羥萘酸曲普瑞林 (triptorelin pamoate)、UFT、尿苷、伐柔比星 (valrubicin)、維司力農 (vesnarinone)、長春鹼 (vinblastine)、長春新鹼 (vincristine)、長春地辛 (vindesine)、長春瑞濱 (vinorelbine)、維力金 (virulizin)、右雷佐生 (zinecard)、淨司他汀斯酯 (zinostatin stimalamer)、樞複寧 (zofran)、ABI-007、阿考比芬 (acolbifene)、干擾素  $\gamma$ -1b (actimmune)、阿菲他克 (affinitak)、胺基蝶呤 (aminopterin)、阿佐昔芬 (arzoxifene)、索普瑞尼 (asoprisnil)、阿他美坦 (atamestane)、阿曲生坦 (atrasentan)、BAY 43-9006 (索拉非尼 (sorafenib))、阿瓦斯汀 (avastin)、CCI-779、CDC-501、西樂葆 (celebrex)、西妥昔單抗 (cetuximab)、克立那托 (crisnatol)、乙酸環丙孕酮 (cyproterone acetate)、地西他濱 (decitabine)、DN-101、小紅莓 -MTC、dSLIM、度他雄胺 (dutasteride)、艾特呋林 (edotecarin)、依氟鳥胺酸 (eflornithine)、依喜替康 (exatecan)、芬維 A 胺 (fenretinide)、二鹽酸組胺、植入型組胺瑞林水凝膠 (histrelin hydrogel implant)、欽 -166 DOTMP、伊班膦酸 (ibandronic acid)、干擾素  $\gamma$ 、甘樂能 - PEG (intron-PEG)、伊沙匹隆 (ixabepilone)、匙孔螺血氰蛋白 (keyhole limpet hemocyanin)、L-651582、蘭瑞肽

(lanreotide)、拉索昔芬(lasofloxifene)、利寶拉(libra)、洛那法尼(lonafarnib)、米潑昔芬(miproxifene)、米諾膦酸鹽(minodronate)、MS-209、脂質體MTP-PE、MX-6、那法瑞林(nafarelin)、奈莫柔比星(nemorubicin)、鯊癌靈(neovastat)、諾拉曲特(nolatrexed)、奧利默森(oblimersen)、onco-TCS、奧斯德姆(osidem)、聚麩胺酸太平洋紫杉醇(paclitaxel polyglutamate)、帕米膦酸二鈉(pamidronate disodium)、PN-401、QS-21、誇西洋(quazepam)、R-1549、雷洛昔芬(raloxifene)、豹蛙酶(ranpirnase)、13-順-視黃酸、賽特鉑(satraplatin)、西奧骨化醇(seocalcitol)、T-138067、特羅凱(tarceva)、他克普辛(taxoprexin)、沙立度胺(thalidomide)、胸腺素 $\alpha 1$ 、噻唑呔林(tiazofurine)、替吡法尼(tipifarnib)、替拉紫明(tirapazamine)、TLK-286、托瑞米芬(toremifene)、TransMID-107R、伐司朴達(valsopodar)、伐普肽(vapreotide)、凡塔藍尼(vatalanib)、維替泊芬(verteporfin)、長春氟寧(vinflunine)、Z-100、唑來膦酸(zoledronic acid)或其鹽。

在本發明之一個實施例中，組分C可為以下一或多者：  
131I-chTNT、阿巴瑞克(abarelix)、阿比特龍(abiraterone)、阿柔比星(aclarubicin)、阿地介白素、阿倫單抗(alemtuzumab)、亞利崔托寧(alitretinoin)、六甲蜜胺、胺魯米特、胺柔比星、安吡啶、阿那曲唑、阿哥拉濱、三氧化二砷、天冬醯胺酶(asparaginase)、阿紫胞苷(azacitidine)、巴利昔單抗(basiliximab)、BAY 80-6946、

BAY 1000394、BAY 86-9766 (RDEA 119)、貝洛替康 (belotecan)、苯達莫司汀 (bendamustine)、貝伐單抗 (bevacizumab)、貝瑟羅汀、比卡魯胺 (bicalutamide)、比生群 (bisantrene)、博萊黴素、硼替佐米、布舍瑞林 (buserelin)、白消安、卡巴他賽 (cabazitaxel)、亞葉酸鈣、左亞葉酸鈣、卡西他濱、卡鉑、卡莫氟 (carmofur)、卡莫司汀 (carmustine)、卡妥索單抗 (catumaxomab)、塞內昔布 (celecoxib)、西莫介白素、西妥昔單抗、苯丁酸氮芥、氯地孕酮 (chlormadinone)、氮芥 (chlormethine)、順鉑、克拉屈濱、氯磷酸、氯法拉濱 (clofarabine)、克立他酶 (crisantaspase)、環磷醯胺、環丙孕酮、阿糖胞苷、達卡巴嗪、放線菌素D、達貝泊汀 $\alpha$  (darbepoetin alfa)、達沙替尼 (dasatinib)、道諾黴素 (daunorubicin)、地西他濱、地加瑞克 (degarelix)、地尼介白素、地諾單抗 (denosumab)、德舍瑞林、二溴螺氯銨、多烯紫杉醇、去氧氟尿苷、小紅莓、小紅莓+雌酮、艾庫組單抗 (eculizumab)、依決洛單抗 (edrecolomab)、依利醋銨 (elliptinium acetate)、伊屈潑帕 (eltrombopag)、內皮生長抑素 (endostatin)、依諾他濱 (enocitabine)、表柔比星、環硫雄醇 (epitiostanol)、阿法依伯汀、倍他依泊汀、依鉑、艾日布林 (eribulin)、埃羅替尼 (erlotinib)、雌二醇、雌莫司汀、依託泊苷、依維莫司 (everolimus)、依西美坦 (exemestane)、法屈唑、非格司亭 (filgrastim)、氟達拉濱、氟尿嘧啶、氟他胺、福美司坦、福莫司汀、氟維司群、硝酸鎘、加尼瑞克 (ganirelix)、吉

非替尼(gefitinib)、吉西他濱、吉妥珠單抗、氧化型谷胱甘肽(glutoxim)、戈舍瑞林(goserelin)、組織胺二鹽酸鹽、組胺瑞林、羥基脲、I-125粒核、伊班膦酸、替伊莫單抗、伊達比星、異環磷醯胺、伊馬替尼(imatinib)、咪喹莫特(imiquimod)、英丙舒凡(improsulfan)、干擾素 $\alpha$ 、干擾素 $\beta$ 、干擾素 $\gamma$ 、伊匹單抗(ipilimumab)、伊立替康、伊沙匹隆、蘭瑞肽、拉帕替尼(lapatinib)、來那度胺、來格司亭(lenograstim)、香菇多糖、來曲唑、亮丙瑞林、左旋咪唑、麥角乙脲(lisuride)、洛鉑(lobaplatin)、洛莫司汀、氬尼達明、馬索羅酚(masoprocol)、甲羥助孕酮、甲地孕酮、美法侖、美雄烷(mepitiostane)、巯嘌呤、甲胺喋呤、甲氧沙林(methoxsalen)、胺基己醯丙酸甲酯、甲羥酮、米伐木肽(mifamurtide)、米替福新、米鉑(miriplatin)、二溴甘露醇(mitobronitol)、丙脒脘(mitoguazone)、二溴衛矛醇(mitolactol)、絲裂黴素、米托坦、米托蒽醌、奈達鉑、奈拉濱(nelarabine)、尼羅替尼(nilotinib)、尼魯米特、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、尼莫司汀(nimustine)、二胺硝吡啶(nitracrine)、奧伐組單抗(ofatumumab)、奧美拉唑(omeprazole)、奧普瑞介白素(oprelvekin)、奧沙利鉑、p53基因療法、太平洋紫杉醇、帕利夫明(palifermin)、鈣-103粒核、帕米膦酸(pamidronic acid)、盤尼圖單抗(panitumumab)、帕佐泮尼(pazopanib)、培門冬酶、PEG-倍他依泊汀(甲氧基PEG-倍他依泊汀)、乙二醇化非格司亭、聚乙二醇化干擾素 $\alpha$ -2b、培美曲塞(pemetrexed)、噴

他佐辛(pentazocine)、噴司他汀、培洛黴素(peplomycin)、培磷醯胺(perfosfamide)、畢西巴尼、吡柔比星、普樂沙福(plerixafor)、普卡黴素、聚胺葡糖、聚磷酸雌二醇、多醣-K、吡吩姆鈉、普拉曲沙(pralatrexate)、潑尼莫司汀、丙卡巴肼、喹高利特(quinagolide)、雷洛昔芬、雷替曲賽、雷莫司汀(ranimustine)、雷佐生(razoxane)、瑞戈非尼(regorafenib)、利塞麟酸(risedronic acid)、利妥昔單抗、羅米地辛(romidepsin)、羅米司亭(romiplostim)、沙格司亭、西普亮塞-T(sipuleucel-T)、西佐喃、索布佐生、甘胺雙唑鈉(sodium glycididazole)、索拉非尼、鏈佐黴素、舒尼替尼(sunitinib)、他拉泊芬(talaporfin)、他米巴羅汀(tamibarotene)、他莫昔芬、他索納明、替西介白素、喃氟啶、喃氟啶+吉莫斯特(gimeracil)+奧替拉西(oteracil)、替莫泊芬(temoporfin)、替莫唑胺、西羅莫司(temsirolimus)、替尼泊苷、鞣固酮、替曲麟(tetrofosmin)、沙立度胺、噻替派、胸腺法新(thymalfasin)、硫烏嘌呤(tioguanine)、托珠單抗(tocilizumab)、拓朴替康、托瑞米芬、托西莫單抗、曲貝替定(trabectedin)、曲妥珠單抗、曲奧舒凡、維甲酸、曲洛司坦(trilostane)、曲普瑞林、曲磷胺(trofosfamide)、色胺酸(tryptophan)、烏苯美司(ubenimex)、伐柔比星、凡德他尼(vandetanib)、伐普肽、維羅非尼(vemurafenib)、長春鹼、長春新鹼、長春地辛、長春氟甯、長春瑞濱、伏立諾他(vorinostat)、伏氟唑(vorozole)、釷-90玻璃微球體、淨司他汀、淨司他汀斯

酯、唑來膦酸、左柔比星(zorubicin)。

或者，該組分C可為一或多種選自以下之其他醫藥劑：吉西他濱、太平洋紫杉醇(當組分B本身不為太平洋紫杉醇時)、順鉑、卡鉑、丁酸鈉、5-FU、小紅莓(doxirubicin)、他莫昔芬、依託泊苷、曲妥珠單抗、吉非替尼、甘樂能、雷帕黴素、17-AAG、U0126、胰島素、胰島素衍生物、PPAR配位體、磺醯脲藥物、 $\alpha$ -葡糖苷酶抑制劑、雙胍、PTP-1B抑制劑、DPP-IV抑制劑、11- $\beta$ -HSD抑制劑、GLP-1、GLP-1衍生物、GIP、GIP衍生物、PACAP、PACAP衍生物、胰泌素或胰泌素衍生物。

或者，該組分C可為一或多種選自以下之醫藥劑：紫杉烷，諸如多烯紫杉醇、太平洋紫杉醇或紫杉酚；埃博黴素，諸如伊沙匹隆、帕妥匹隆(Patupilone)或沙戈匹隆(Sagopilone)；米托蒽醌；去氫皮質醇；地塞米松；雌二醇氮芥；長春鹼；長春新鹼；小紅莓；阿黴素；伊達比星；道諾黴素；博萊黴素；依託泊苷；環磷醯胺；異環磷醯胺；丙卡巴肼；美法倫；5-氟尿嘧啶；卡西他濱；氟達拉濱；阿糖胞苷；Ara-C；2-氯-2'-去氧腺苷；硫鳥嘌呤；抗雄激素藥，諸如氟他胺、乙酸環丙孕酮或比卡魯胺；硼替佐米；鉑衍生物，諸如順鉑或卡鉑；苯丁酸氮芥；甲胺喋呤；及利妥昔單抗。

可作為組分C添加至本發明之鹽之組合中的視情況選用之抗過度增生藥劑包括(但不限於)Merck Index，第11版(1996)中針對癌症化學療法藥物方案列舉之化合物，該文

獻以引用的方式併入本文中，諸如天冬醯胺酶、博萊黴素、卡鉑、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、順鉑、左旋門冬醯胺酶、環磷醯胺、阿糖胞苷、達卡巴嗪、放線菌素D、道諾黴素、小紅莓(阿黴素)、表柔比星、依託泊苷、5-氟尿嘧啶、六甲三聚氰胺、羥基脲、異環磷醯胺、伊立替康、甲醯四氫葉酸、洛莫司汀、氮芥、6-巯嘌呤、美司鈉、甲胺喋呤、絲裂黴素C、米托蒽醌、潑尼龍、潑尼松、丙卡巴肼、雷洛昔芬、鏈佐黴素、他莫昔芬、硫鳥嘌呤、拓朴替康、長春鹼、長春新鹼及長春地辛。

適於作為組分C與本發明之鹽組合使用之其他抗過度增生藥劑包括(但不限於)*Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (第9版), Molinoff等人編, McGraw-Hill出版, 第1225-1287頁, (1996)(該文獻以引用的方式併入本文中)中公認用於治療贅生性疾病之彼等化合物, 諸如胺魯米特、左旋天冬醯胺、硫唑嘌呤、5-氮雜胞苷、克拉屈濱、白消安、己烯雌酚、2',2'-二氟去氧胞核、多烯紫杉醇、赤羥壬基腺嘌呤、乙炔雌二醇、5-氟去氧尿苷、5-氟去氧尿苷單磷酸鹽、磷酸氟達拉濱、氟甲羰酮、氟他胺、己酸羥孕酮、伊達比星、干擾素、乙酸甲羥孕酮、乙酸甲地孕酮、美法侖、米托坦、太平洋紫杉醇(當組分B本身不為太平洋紫杉醇時)、噴司他汀、N-麟醯乙醯基-L-天冬胺酸鹽(PALA)、普卡黴素、司莫司汀、替尼泊苷、丙酸羰酮、噻替派、三甲基三聚氰胺、尿苷及長春瑞濱。

適於作為組分C與本發明之鹽組合使用之其他抗過度增生藥劑包括(但不限於)其他抗癌劑，諸如埃博黴素及其衍生物、伊立替康、雷洛昔芬及拓朴替康。

一般而言，細胞毒性劑及/或細胞生長抑制劑作為組分C與本發明之鹽組合使用將起以下作用：

- (1) 與僅投與任一種藥劑相比，在減少腫瘤生長或甚至消除腫瘤方面產生較佳功效；
- (2) 降低所投與之化學治療劑的投與量；
- (3) 所提供之化學治療性治療在患者中之耐受性良好且觀測到之有害藥理學併發症少於在單一藥劑化學療法及某些其他組合療法情況下所觀測之有害藥理學併發症；
- (4) 對哺乳動物、尤其人類之多種不同類型癌症提供治療；
- (5) 在所治療之患者中提供較高反應率；
- (6) 在所治療之患者中提供比標準化學療法治療長的存活期；
- (7) 延長腫瘤進展時間，及/或
- (8) 與其他癌症藥劑鹽產生拮抗效應之已知情況相比，所產生之功效及耐受性結果至少與彼等藥劑單獨使用幾乎一樣。

## 生物部分

### PI3K $\alpha$ 及PI3K $\beta$ 放射性脂質激酶分析

p110 $\alpha$ 生物化學分析為量測<sup>33</sup>P併入p110 $\alpha$ 基質磷脂酰肌醇(PI)中之放射性分析。此分析為針對RCK開發之分析

(Fuchikami等人, 2002)的改進。在Sf9細胞中表現His標記N末端截短( $\Delta N$  1-108)之p110 $\alpha$ 及缺乏p85結合域之相同截短之p110 $\beta$  ( $\Delta N$  1-108)蛋白, 且純化至純度>50%。為產生IC<sub>50</sub>曲線, 在以下條件下使用MaxiSorp培養盤在384孔格式中進行反應。培養盤每孔用2  $\mu$ g於氯仿中稀釋之莫耳比為1:1之磷脂醯肌醇(PI: Avanti #840042C)及磷脂醯絲胺酸(PS: Avanti #840032C)塗佈。藉由將培養盤於通風櫥中儲存隔夜來蒸發有機溶劑。培養盤接著用聚酯薄膜封盤器密封且在4°C儲存至多一個月待用。將7.5 ng截短之純化p110 $\alpha$ 蛋白添加至各含有9  $\mu$ L反應緩衝液(50 mM MOPSO pH 7.0、100 mM NaCl、4 mM MgCl<sub>2</sub>、0.1% (w/v) BSA)之孔中, 僅接受反應緩衝液之陰性對照孔除外。自儲備稀釋液轉移1微升含各測試化合物之DMSO以產生8點劑量反應(最終BAY化合物濃度為0.0、0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1.0、3.0及10  $\mu$ M)。反應藉由添加5  $\mu$ L含有20  $\mu$ Ci/ml[ $\gamma$ -<sup>33</sup>P]-ATP之40  $\mu$ M ATP溶液起始且在室溫下在輕緩混合下進行兩小時。反應藉由添加5  $\mu$ L 25 mM EDTA儲備溶液終止。培養盤用384孔洗盤機在無清潔劑之緩衝液中洗滌, 且將25  $\mu$ L UltimaGold閃爍混合液添加至各孔中。用BetaPlate液體閃爍計數器測定併入固定PI基質中之放射性。使用以下方程式計算抑制作用:

$$\text{抑制 \%} = 1 - (\text{T}_{\text{cpm}} - \text{B}_{\text{cpm}}) / (\text{P}_{\text{cpm}} - \text{B}_{\text{cpm}}) \times 100。$$

$$\text{T}_{\text{cpm}} = \text{測試化合物存在下之 } ^{33}\text{P-cpm}$$

$$\text{B}_{\text{cpm}} = \text{背景對照物(無酶)中之 } ^{33}\text{P-cpm}$$

$P_{cpm}$ =p110酶對照物(無抑制劑)中之 $^{33}P$ -cpm

p110 $\alpha$ 及p110 $\beta$ 生物化學分析中游離鹼及二鹽酸鹽之 $IC_{50}$ 值概述於表A中。在PI3K $\alpha$ 與PI3K $\beta$ 生物化學分析中兩種化合物顯示類似活性。二鹽酸鹽形式之效能略佳可能歸因於溶解度改良。

表A. PI3K $\alpha$ 及PI3K $\beta$ 分析中游離鹼及二鹽酸鹽之活性

化合物	PI3K $\alpha$ $IC_{50}$ (M)	PI3K $\beta$ $IC_{50}$ (M)
游離鹼	4.96E-10	3.72E-09
二鹽酸鹽	1.23E-10	1.00E-09

### 增殖分析

在暴露於藥物72小時之後使用Promega之Cell Titer-Glo發光細胞存活率套組(目錄號G7573)測定細胞增殖。簡言之，將細胞於25  $\mu$ L生長培養基中以每孔500至1000個細胞接種於384孔培養盤中。分析各細胞株時，將細胞接種於各別培養盤中以測定t=0小時及t=72小時時間點之發光。在37 $^{\circ}$ C下培育隔夜之後，t=0時樣品之發光值如下測定：每孔添加25  $\mu$ L Cell Titer-Glo溶液，在室溫下將培養盤轉移至迴轉式震盪器中10分鐘，且接著在Wallac Victor2 1420 Multilabel HTS計數器上使用發光檢測窗(在428 nM量測最大光偵測)讀盤。t=72小時時間點之劑量盤用最終體積為30  $\mu$ L之稀釋於生長培養基中之化合物處理。接著在37 $^{\circ}$ C下培育細胞72小時。t=72小時樣品之發光值如下測定：添加30 mL Promega CellTiter-Glo溶液，在室溫下將細胞置於震盪器上10分鐘，且接著使用Victor光度計讀取發光。處理資

料時，對於處理與未處理之樣品，均將 $t=72$ 小時時間點所測定之值減去 $t=0$ 之值。使用經處理藥物與對照物之間的發光差異百分比測定生長抑制百分比。

在一組涵蓋6種癌症適應症之16個腫瘤細胞株中，游離鹼與二鹽酸鹽皆顯示有效抗增殖活性，且在所測試之所有腫瘤細胞株中， $IC_{50}$ 值之差異小於3倍。此等資料明顯指示二鹽酸鹽保留游離鹼之抗腫瘤活性。

表B. 腫瘤細胞株增殖分析中游離鹼及二鹽酸鹽之抗增殖活性

細胞株	組織	游離鹼 $IC_{50}$ (nM)	二鹽酸鹽 $IC_{50}$ (nM)	$IC_{50}$ 比率
KPL4	乳房	3	3	1.0
BT474		5	10	0.5
T47D		6	2	2.8
BT20		6	2	3.1
MCF7		27	9	3.0
MDA-MB-468		760	256	3.0
SK-Br-3		2	1	1.5
LNCaP	前列腺	69	67	1.0
PC3		100	90	1.1
Colo205	結腸	48	110	0.4
HT29		27	10	2.7
HCT116		56	72	0.8
A549	肺	37	44	0.8
H460		46	67	0.7
U87MG	大腦	85	85	1.0
786O	腎臟	116	247	0.5

參考文獻：

Fuchikami K, Togame H, Sagara A, Satoh T, Gantner F, Bacon KB, Reinemer P. J Biomol Screen. 7(5):441-50 (2002). A versatile high-throughput screen for inhibitors of

lipid kinase activity: development of an immobilized phospholipid plate assay for phosphoinositide 3-kinase gamma.

**【圖式簡單說明】**

圖 1 顯示式 (II) 之二鹽酸鹽之 IR 光譜。

圖 2 顯示式 (II) 之二鹽酸鹽之拉曼光譜。

圖 3 顯示式 (II) 之二鹽酸鹽之 UV/VIS 光譜。

圖 4 顯示式 (II) 之二鹽酸鹽之  $^1\text{H}$ -NMR 光譜。

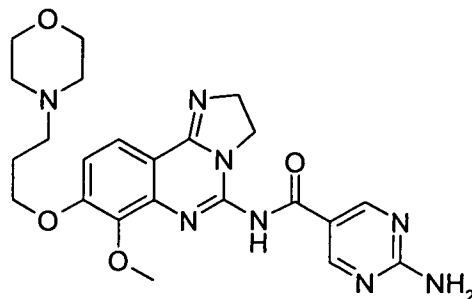
圖 5 顯示式 (II) 之二鹽酸鹽之  $^{13}\text{C}$ -NMR 光譜。

圖 6 顯示式 (II) 之二鹽酸鹽之  $^{13}\text{C}$ -NMR 光譜。

圖 7 顯示式 (II) 之二鹽酸鹽之質譜。

## 七、申請專利範圍：

1. 一種式(II)之2-胺基-N-[7-甲氧基-8-(3-嗎啉-4-基丙氧基)-2,3-二氫咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲醯胺二鹽酸鹽，

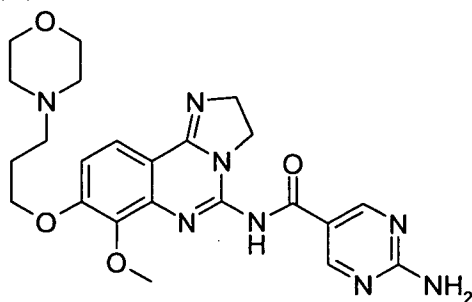


. 2 HCl

(II)，

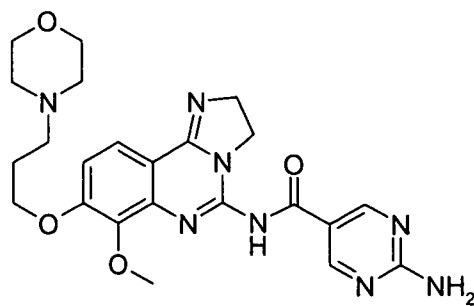
或其水合物或互變異構體。

2. 如請求項1之式(II)之二鹽酸鹽，其呈結晶形式。
3. 如請求項1或2之二鹽酸鹽，其係用於治療及/或預防疾病。
4. 一種製備如請求項1或2之二鹽酸鹽的方法，該方法包括將鹽酸添加至式(I)化合物中：



(I)，

從而形成該式(II)之二鹽酸鹽：



. 2 HCl

(II)。

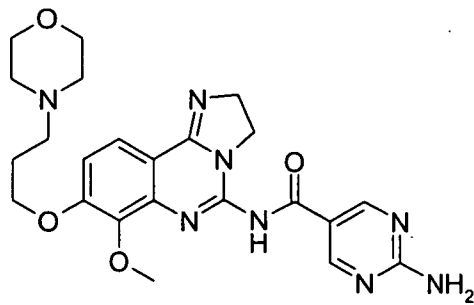
5. 如請求項4之方法，其中該式(I)化合物係存在懸浮液中。
6. 如請求項4或5之方法，該方法包括：
- 在 20°C ( $\pm 2^\circ\text{C}$ ) 之溫度下，將鹽酸水溶液(32%)添加至該式(I)化合物於水中之懸浮液中，直至 pH 值達到 3 至 4；
  - 在室溫下，攪拌所得混合物超過 10 分鐘；且視情況，
  - 濾出所得固體且用水洗滌濾餅，接著使用鹽酸水溶液(32%)將濾液之 pH 值調節至 pH 1.8 至 2.0；且視情況，
  - 在室溫下，攪拌混合物 10 分鐘，添加乙醇後，進一步攪拌 10 分鐘；且視情況
  - 添加晶種，之後視情況在歷時 5 小時內之時間內添加乙醇；且視情況，
  - 濾出所得式(II)之二鹽酸鹽，視情況用水-乙醇混合物洗滌且視情況真空乾燥，

從而得到如請求項1或2之二鹽酸鹽。

7. 如請求項4或5之方法，該方法包括：
- a) 將該鹽酸添加至含該式(I)化合物之丙酮/水或乙醇/水中；且接著視情況，
  - b) 在40°C至60°C加熱0.2至2小時；接著視情況，
  - c) 在30°C至40°C進一步加熱1至4小時且視情況在10°C至45°C攪拌該懸浮液12至72小時，之後視情況在室溫下攪拌該懸浮液0至4小時；且視情況，
  - d) 過濾，視情況洗滌且乾燥，

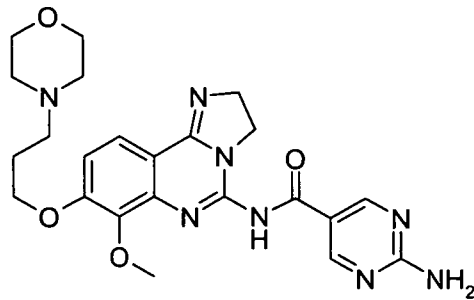
從而得到如請求項1或2之二鹽酸鹽。

8. 如請求項7之方法，其中在步驟b)中，將步驟a)之混合物在50°C加熱0.5小時。
9. 如請求項7之方法，其中在步驟c)中，將步驟b)之混合物進一步在35°C加熱1至4小時且視情況在35°C攪拌該懸浮液72小時，之後視情況在室溫下攪拌該懸浮液2小時。
10. 如請求項4或5之方法，其中該鹽酸為濃鹽酸水溶液(36% HCl)，且添加至含該式(I)化合物之丙酮/水混合物(8:2 v/v)中，之後在50°C之溫度下加熱0.5小時之時間，接著之後在35°C之溫度下進一步加熱72小時之時間，接著在室溫之溫度下攪拌該懸浮液2小時之時間，之後過濾，用丙酮/水混合物洗滌，且於真空烘箱中乾燥，從而得到如請求項1或2之二鹽酸鹽。
11. 如請求項10之方法，其中該真空烘箱中之乾燥係於40°C及100毫巴下進行16小時。
12. 一種式(I)化合物之用途，



(I),

其係用於製備式(II)之二鹽酸鹽：



. 2 HCl

(II)。

13. 一種如請求項1或2之二鹽酸鹽之用途，其係用於製備藥劑，用以治療及/或預防選自過度增生及/或血管生成病症之疾病。
14. 如請求項13之用途，其中該疾病為癌症。
15. 如請求項14之用途，其中該癌症係選自肺癌、結腸直腸癌、黑素瘤、胰臟癌、肝細胞癌或乳癌。
16. 如請求項15之用途，其中該肺癌為非小細胞肺癌。
17. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1或2之二鹽酸鹽。
18. 一種醫藥組合，其包含如請求項1或2之二鹽酸鹽及一或多種其他醫藥劑。
19. 如請求項18之醫藥組合，其中該其他醫藥劑係選自：  
131I-chTNT、阿巴瑞克(abarelix)、阿比特龍(abiraterone)、

阿柔比星(aclarubicin)、阿地介白素(aldesleukin)、阿倫單抗(alemtuzumab)、亞利崔托寧(alitretinoin)、六甲蜜胺(altretamine)、胺魯米特(aminoglutethimide)、胺柔比星(amrubicin)、安吖啶(amsacrine)、阿那曲唑(anastrozole)、阿哥拉濱(arglabin)、三氧化二砷、天冬醯胺酶(asparaginase)、阿紫胞苷(azacitidine)、巴利昔單抗(basiliximab)、BAY 80-6946、BAY 1000394、BAY 86-9766 (RDEA 119)、貝洛替康(belotecan)、苯達莫司汀(bendamustine)、貝伐單抗(bevacizumab)、貝瑟羅汀(bexarotene)、比卡魯胺(bicalutamide)、比生群(bisantrene)、博萊黴素(bleomycin)、硼替佐米(bortezomib)、布舍瑞林(buserelin)、白消安(busulfan)、卡巴他賽(cabazitaxel)、亞葉酸鈣、左亞葉酸鈣、卡西他濱(capecitabine)、卡鉑(carboplatin)、卡莫氟(carmofur)、卡莫司汀(carmustine)、卡妥索單抗(catumaxomab)、塞內昔布(celecoxib)、西莫介白素(celmoleukin)、西妥昔單抗(cetuximab)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、氯地孕酮(chlormadinone)、氮芥(chlormethine)、順鉑(cisplatin)、克拉屈濱(cladribine)、氯膦酸(clodronic acid)、氯法拉濱(clofarabine)、克立他酶(crisantaspase)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、環丙孕酮(cyproterone)、阿糖胞苷(cytarabine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、放線菌素D(dactinomycin)、達貝泊汀 $\alpha$ (darbepoetin alfa)、達沙替尼(dasatinib)、道諾黴素(daunorubicin)、地西他濱(decitabine)、地加瑞克

(degarelix)、地尼介白素(denileukin diftitox)、地諾單抗(denosumab)、德舍瑞林(deslorelin)、二溴螺氯鉍(dibrospidium chloride)、多烯紫杉醇(docetaxel)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、小紅莓(doxorubicin)、小紅莓+雌酮(estrone)、艾庫組單抗(eculizumab)、依決洛單抗(edrecolomab)、依利醋鉍(elliptinium acetate)、伊屈潑帕(eltrombopag)、內皮生長抑素(endostatin)、依諾他濱(enocitabine)、表柔比星(epirubicin)、環硫雄醇(epitiostanol)、阿法依伯汀(epoetin alfa)、倍他依泊汀(epoetin beta)、依鉍(eptaplatin)、艾日布林(eribulin)、埃羅替尼(erlotinib)、雌二醇(estradiol)、雌莫司汀(estramustine)、依託泊苷(etoposide)、依維莫司(everolimus)、依西美坦(exemestane)、法屈唑(fadrozole)、非格司亭(filgrastim)、氟達拉濱(fludarabine)、氟尿嘧啶(flourouracil)、氟他胺(flutamide)、福美司坦(formestane)、福莫司汀(fotemustine)、氟維司群(fulvestrant)、硝酸鎂、加尼瑞克(ganirelix)、吉非替尼(gefitinib)、吉西他濱(gemcitabine)、吉妥珠單抗(gemtuzumab)、氧化型谷胱甘肽(glutoxim)、戈舍瑞林(goserelin)、組織胺二鹽酸鹽、組胺瑞林(histrelin)、羥基脲(hydroxycarbamide)、I-125粒核、伊班膦酸(ibandronic acid)、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、伊達比星(idarubicin)、異環磷醯胺(ifosfamide)、伊馬替尼(imatinib)、咪喹莫特(imiquimod)、英丙舒凡(improsulfan)、干擾素 $\alpha$ 、干擾素

$\beta$ 、干擾素  $\gamma$ 、伊匹單抗 (ipilimumab)、伊立替康 (irinotecan)、伊沙匹隆 (ixabepilone)、蘭瑞肽 (lanreotide)、拉帕替尼 (lapatinib)、來那度胺 (lenalidomide)、來格司亭 (lenograstim)、香菇多糖 (lentinan)、來曲唑 (letrozole)、亮丙瑞林 (leuprorelin)、左旋咪唑 (levamisole)、麥角乙脲 (lisuride)、洛鉑 (lobaplatin)、洛莫司汀 (lomustine)、氯尼達明 (lonidamine)、馬索羅酚 (masoprocol)、甲羥助孕酮 (medroxyprogesterone)、甲地孕酮 (megestrol)、美法侖 (melphalan)、美雄烷 (mepitiostane)、巯嘌呤 (mercaptopurine)、甲胺喋呤 (methotrexate)、甲氧沙林 (methoxsalen)、胺基己醯丙酸甲酯、甲睾酮 (methyltestosterone)、米伐木肽 (mifamurtide)、米替福新 (miltefosine)、米鉑 (miriplatin)、二溴甘露醇 (mitobronitol)、丙脞脞 (mitoguazone)、二溴衛矛醇 (mitolactol)、絲裂黴素 (mitomycin)、米托坦 (mitotane)、米托蒽醌 (mitoxantrone)、奈達鉑 (nedaplatin)、奈拉濱 (nelarabine)、尼羅替尼 (nilotinib)、尼魯米特 (nilutamide)、尼妥珠單抗 (nimotuzumab)、尼莫司汀 (nimustine)、二胺硝吡啶 (nitracrine)、奧伐組單抗 (ofatumumab)、奧美拉唑 (omeprazole)、奧普瑞介白素 (oprelvekin)、奧沙利鉑 (oxaliplatin)、p53基因療法、太平洋紫杉醇 (paclitaxel)、帕利夫明 (palifermin)、鈣-103粒核、帕米膦酸 (pamidronic acid)、盤尼圖單抗 (panitumumab)、帕佐洋尼 (pazopanib)、培門冬酶 (pegaspargase)、PEG-倍他依泊汀、乙二醇化非

格司亭、聚乙二醇化干擾素 $\alpha$ -2b、培美曲塞 (pemetrexed)、噴他佐辛 (pentazocine)、噴司他汀 (pentostatin)、培洛黴素 (peplomycin)、培磷醯胺 (perfosfamide)、畢西巴尼 (picibanil)、吡柔比星 (pirarubicin)、普樂沙福 (plerixafor)、普卡黴素 (plicamycin)、聚胺葡糖 (poliglusam)、聚磷酸雌二醇 (polyestradiol phosphate)、多醣-K、卟吩姆鈉 (porfimer sodium)、普拉曲沙 (pralatrexate)、潑尼莫司汀 (prednimustine)、丙卡巴肼 (procarbazine)、喹高利特 (quinagolide)、雷洛昔芬 (raloxifene)、雷替曲賽 (raltitrexed)、雷莫司汀 (ranimustine)、雷佐生 (razoxane)、瑞戈非尼 (regorafenib)、利塞麟酸 (risedronic acid)、利妥昔單抗 (rituximab)、羅米地辛 (romidepsin)、羅米司亭 (romiplostim)、沙格司亭 (sargramostim)、西普亮塞-T (sipuleucel-T)、西佐喃 (sizofiran)、索布佐生 (sobuzoxane)、甘胺雙唑鈉 (sodium glycididazole)、索拉非尼 (sorafenib)、鏈佐黴素 (streptozocin)、舒尼替尼 (sunitinib)、他拉泊芬 (talaporfin)、他米巴羅汀 (tamibarotene)、他莫昔芬 (tamoxifen)、他索納明 (tasonermin)、替西介白素 (teceleukin)、喃氟啶 (tegafur)、喃氟啶+吉莫斯特 (gimeracil)+奧替拉西 (oteracil)、替莫泊芬 (temoporfin)、替莫唑胺 (temozolomide)、西羅莫司 (temsirolimus)、替尼泊苷 (teniposide)、睪固酮 (testosterone)、替曲膦 (tetrofosmin)、沙立度胺

(thalidomide)、噻替派(thiotepa)、胸腺法新(thymalfasin)、硫鳥嘌呤(tioguanine)、托珠單抗(tocilizumab)、拓朴替康(topotecan)、托瑞米芬(toremifene)、托西莫單抗(tositumomab)、曲貝替定(trabectedin)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、曲奧舒凡(treosulfan)、維甲酸(tretinoin)、曲洛司坦(trilostane)、曲普瑞林(triptorelin)、曲磷胺(trofosfamide)、色胺酸(tryptophan)、烏苯美司(ubenimex)、伐柔比星(valrubicin)、凡德他尼(vandetanib)、伐普肽(vapreotide)、維羅非尼(vemurafenib)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、長春氟寧(vinflunine)、長春瑞濱(vinorelbine)、伏立諾他(vorinostat)、伏氣唑(vorozole)、釷-90玻璃微球體、淨司他汀(zinostatin)、淨司他汀斯酯(zinostatin stimalamer)、唑來膦酸(zoledronic acid)、左柔比星(zorubicin)。

20. 如請求項19之醫藥組合，其中該PEG-倍他依泊汀係甲氧基PEG-倍他依泊汀。

八、圖式：

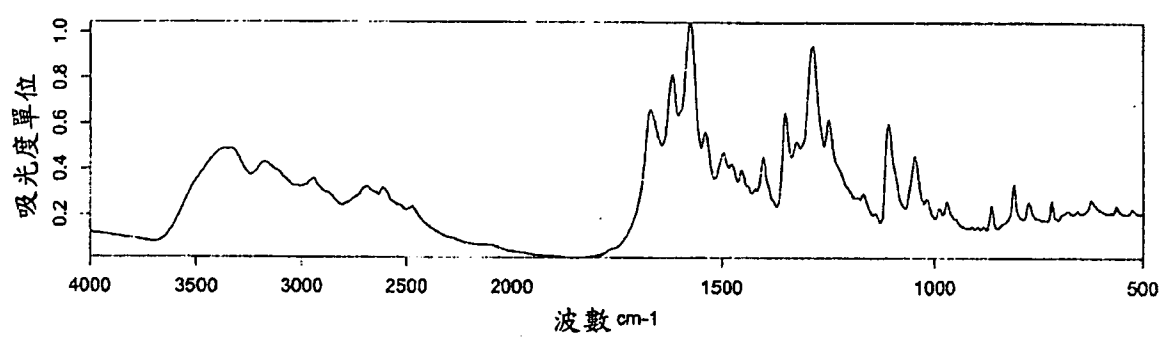


圖1

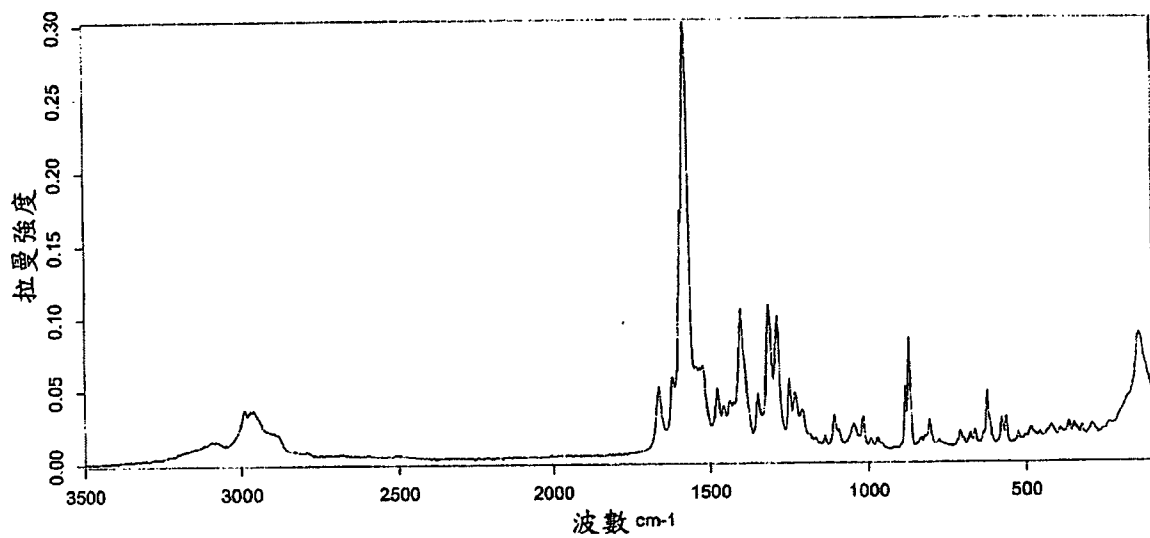


圖2

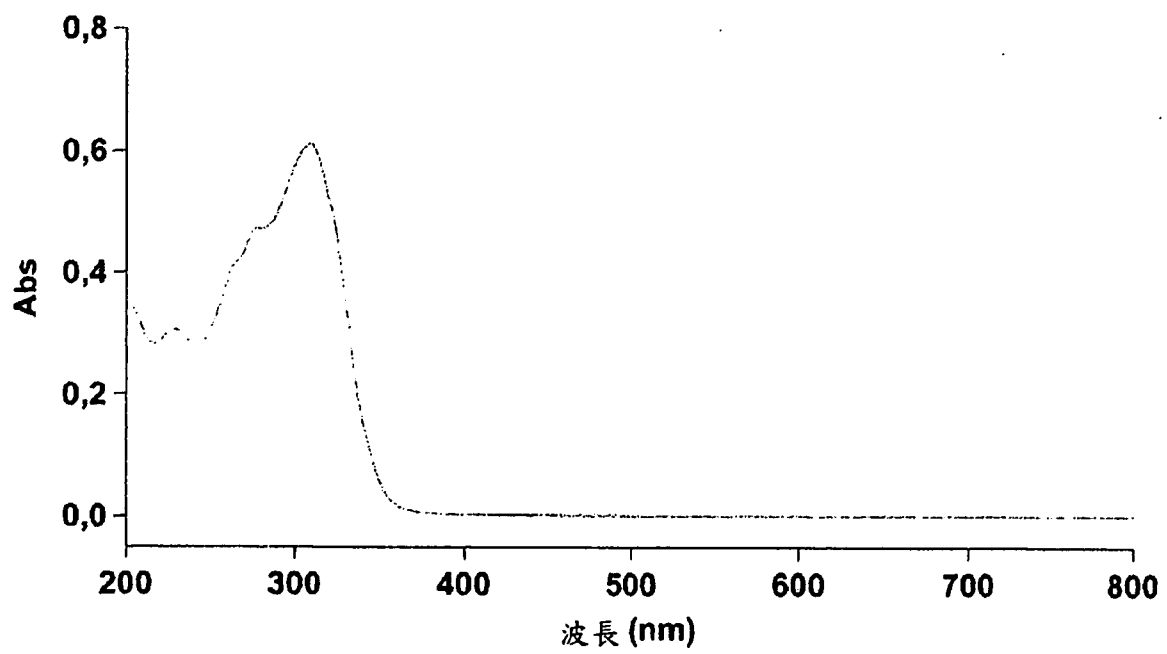


圖3

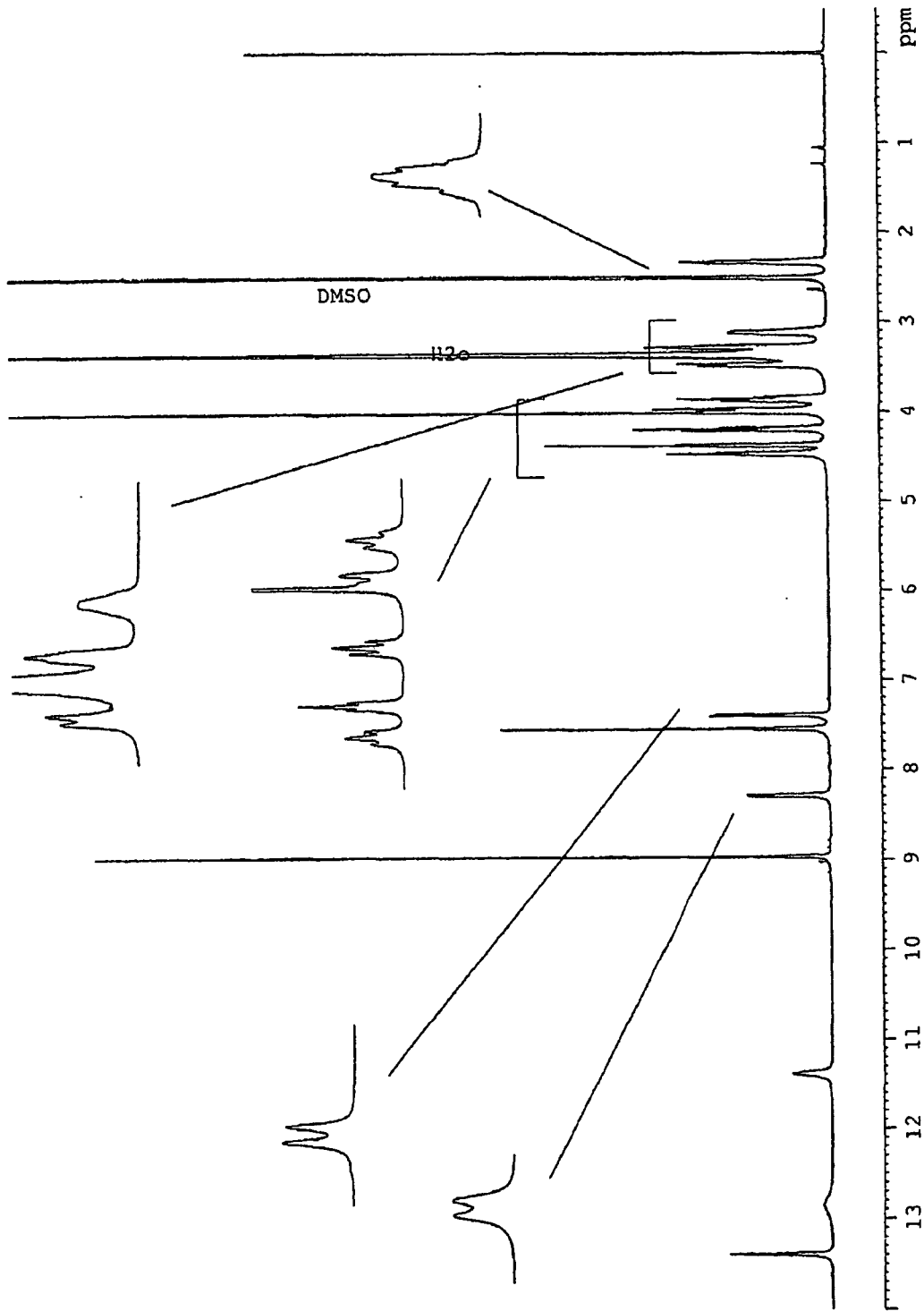


圖4

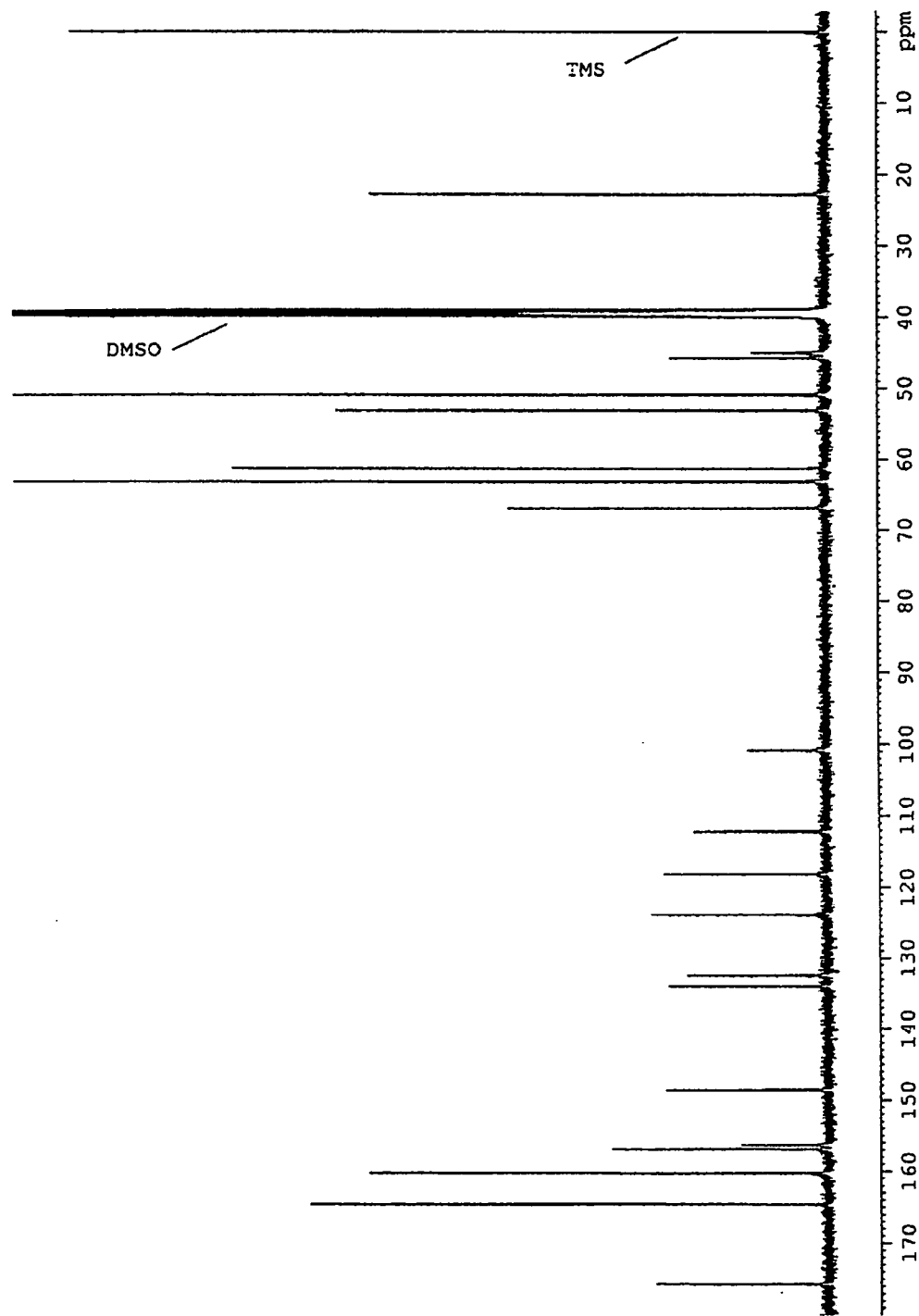


圖5

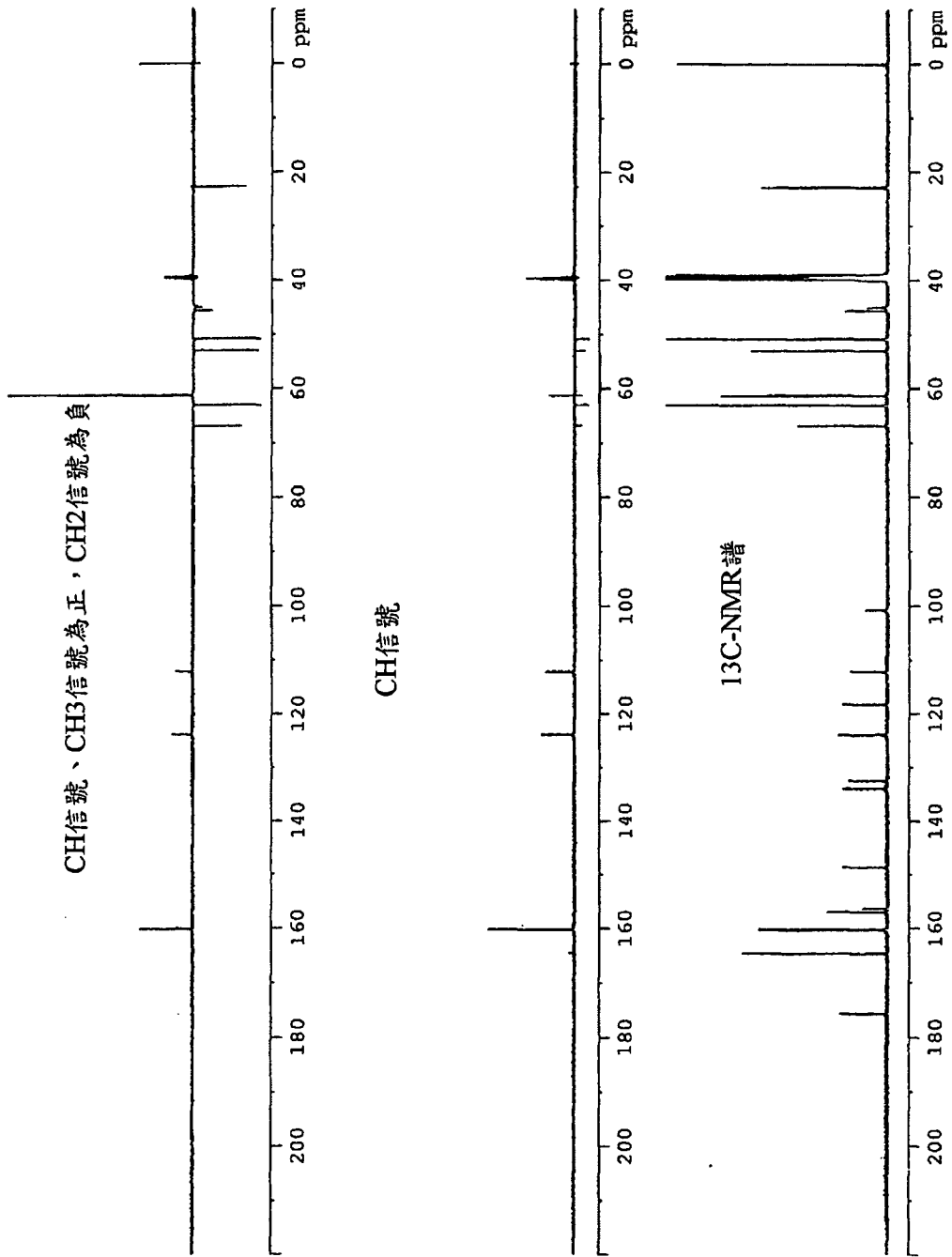


圖6

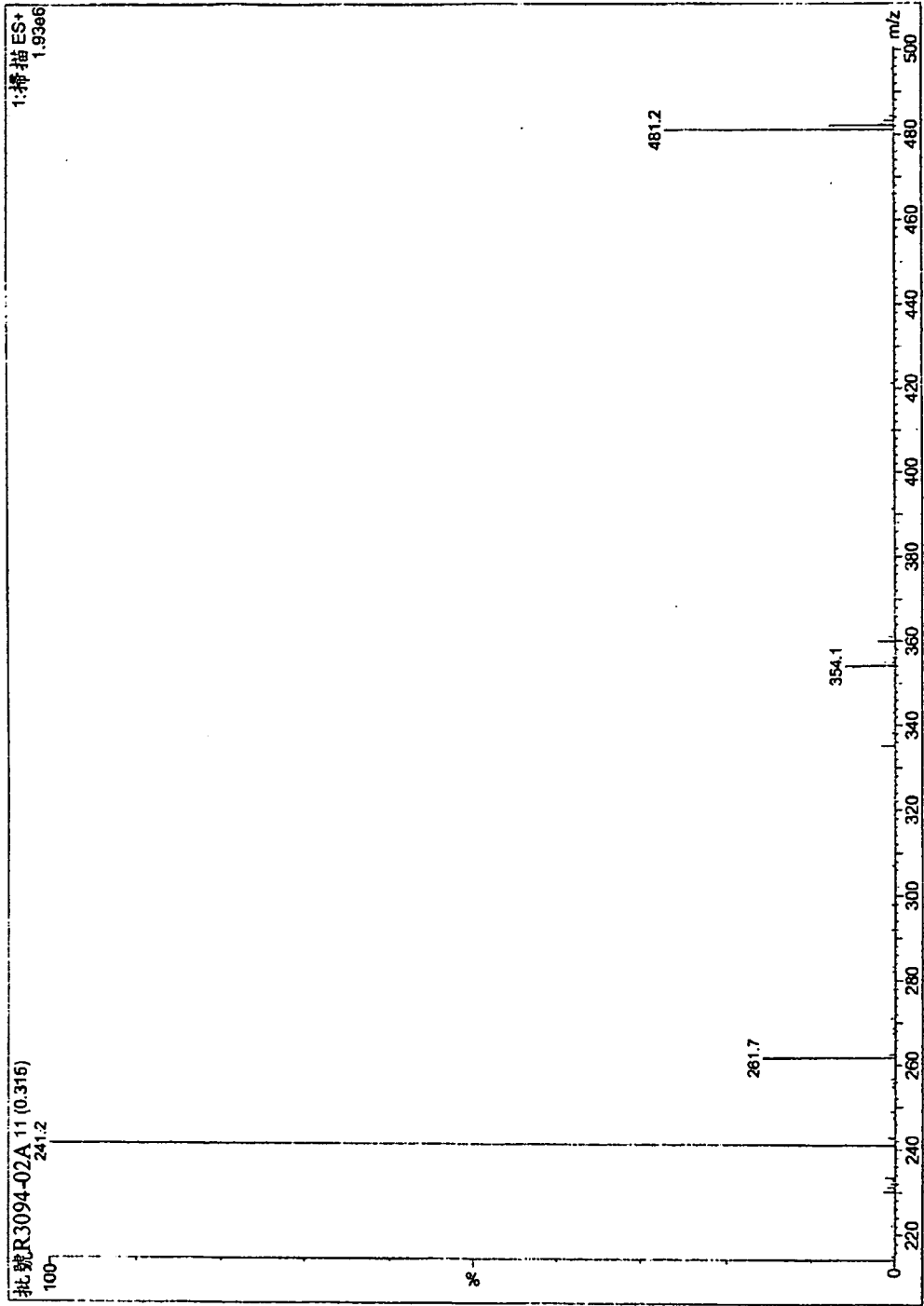


圖7