



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103649091 B

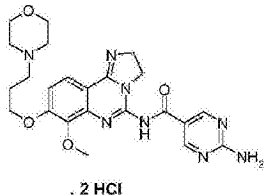
(45) 授权公告日 2016.06.22

- (21) 申请号 201280027509.4
- (22) 申请日 2012.03.29
- (30) 优先权数据
11161111.7 2011.04.05 EP
- (85) PCT国际申请进入国家阶段日
2013.12.04
- (86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2012/055600 2012.03.29
- (87) PCT国际申请的公布数据
W02012/136553 EN 2012.10.11
- (73) 专利权人 拜耳知识产权有限责任公司
地址 德国蒙海姆
- (72) 发明人 J·G·彼得斯 H·C·米利策尔
H·米勒
- (74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001
代理人 温宏艳 石克虎
- (51) Int. Cl.
C07D 487/04(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

- (56) 对比文件
EP 2168582 A1, 2010.03.31, 说明书第13页第24-25行, 第16页第22-27行, 第18页第1-2行, 权利要求1-28.
CN 101631464 A, 2010.01.20, 权利要求1-44, 说明书第11页第6个化合物, 第21页第2-3段, 第76页实施例13.
WO 2010034414 A1, 2010.04.01, 参见说明书第36页第15-18行, 第80页第18-19行, 权利要求28.
CN 1688582 A, 2005.10.26, 参见全文.
EP 2168582 A1, 2010.03.31, 说明书第13页第24-25行, 第16页第22-27行, 第18页第1-2行, 权利要求1-28.
WO 2010034414 A1, 2010.04.01, 参见说明书第36页第15-18行, 第80页第18-19行, 权利要求28.
WO 2008070150 A1, 2008.06.12, 权利要求1-44, 说明书第7页第13-16行, 第22页第16-33行.
WO 2008070150 A1, 2008.06.12, 权利要求1-44, 说明书第7页第13-16行, 第22页第16-33行.
- 审查员 黄凯

权利要求书6页 说明书34页 附图6页

- (54) 发明名称
取代的 2,3-二氢咪唑并 [1,2-c] 喹啉盐
- (57) 摘要



本发明涉及:式(II)

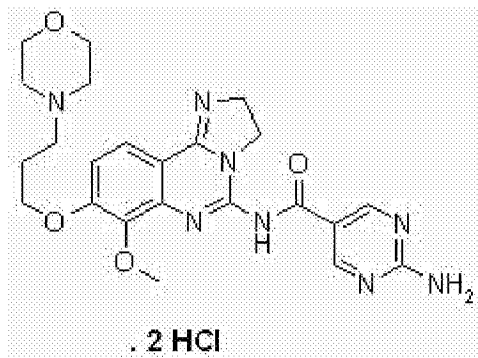
(II)

的 2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并 [1,2-c] 喹啉-5-基] 嘧啶-5-甲酰胺二盐酸盐或者其互变异构体、溶剂合物或水合物;制备所述二盐酸盐的方法;所述二盐酸盐用于治疗和/或预防疾病的用途;所

述二盐酸盐在制备用于治疗 and / 或预防疾病特别是过度增殖性病征和 / 或血管发生病症更特别是用于治疗或预防癌症的药物中的用途,所述癌症特别是肺癌、结直肠癌、黑色素瘤、胰腺癌、肝癌、肝癌、肝细胞癌或乳腺癌,所述肺癌特别是非小细胞肺癌;包含所述二盐酸盐的药物组合;以及包含所述二盐酸盐与一种或多种其他药剂的组的药物组合。

CN 103649091 B

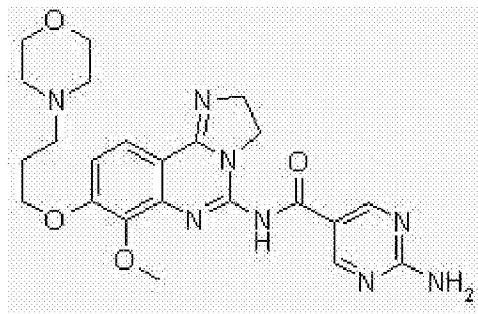
1. 式(II)的2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺二盐酸盐:



(II)。

2. 权利要求1的式(II)的二盐酸盐,其为通过方法I制备的,所述方法I包括:

a) 向式(I)的化合物



(I)

在介质中的悬浮液中,在混合物的凝固点和混合物的沸点之间的温度下,添加盐酸,直到pH达到3-4;

b) 在混合物的凝固点和混合物的沸点之间的温度下,将所得的混合物搅拌一段时间;以及,

c) 过滤所得的固体并且洗涤滤饼,然后使用盐酸调节滤液的pH至pH 1.8-2.0;以及,

d) 在混合物的凝固点和混合物的沸点之间的温度下,将所述混合物搅拌一段时间,加入乙醇,然后再搅拌一段时间;以及,

e) 加入晶种,然后在一段时间内加入乙醇;以及,

f) 过滤所得的式(II)的二盐酸盐,用水-乙醇混合物洗涤,并且干燥,

或者

其为通过方法II制备的结晶形式,所述方法II包括:

a) 将盐酸加入到在丙酮/水或者乙醇/水中的所述式(I)化合物中;然后,

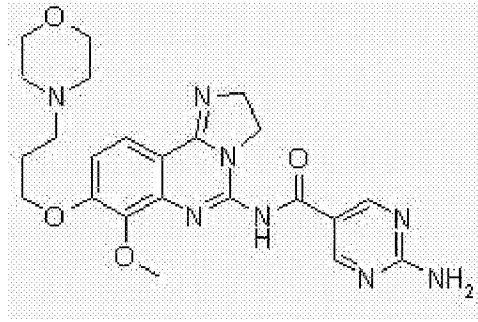
b) 在混合物的沸点和凝固点之间的温度下加热一段时间;然后,

c) 在混合物的沸点和凝固点之间的温度下再加热一段时间,并且在混合物的沸点和凝固点之间的温度下,将所述悬浮液搅拌一段时间,然后在混合物的凝固点和混合物的沸点之间的温度下,将所述悬浮液搅拌一段时间,所述第三个一段时间为0-4小时;以及,

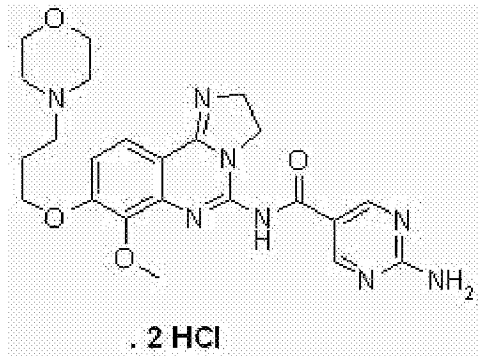
d) 过滤,洗涤并干燥。

3. 权利要求2的式(II)的二盐酸盐,其中方法I中所述的盐酸为32%盐酸水溶液。

4. 权利要求2的式(II)的二盐酸盐,其中方法I的步骤a)中所述的介质为水。
5. 权利要求2的式(II)的二盐酸盐,其中方法I的步骤a)中所述的温度为 $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 。
6. 权利要求2的式(II)的二盐酸盐,其中方法I的步骤b)中所述的温度为室温。
7. 权利要求2的式(II)的二盐酸盐,其中方法I的步骤b)中所述的一段时间为多于10分钟。
8. 权利要求2的式(II)的二盐酸盐,其中方法I的步骤c)中所述的滤饼是用水洗涤的。
9. 权利要求2的式(II)的二盐酸盐,其中方法I的步骤d)中所述的第一个一段时间为10分钟。
10. 权利要求2的式(II)的二盐酸盐,其中方法I的步骤d)中所述的第二个一段时间为10分钟。
11. 权利要求2的式(II)的二盐酸盐,其中方法I的步骤d)中所述的温度为室温。
12. 权利要求2的式(II)的二盐酸盐,其中方法I的步骤e)中所述的一段时间为5小时。
13. 权利要求2的式(II)的二盐酸盐,其中方法I的步骤f)中所述的干燥为真空干燥。
14. 权利要求2的式(II)的二盐酸盐,其中方法II的步骤b)中所述的温度为 40°C - 60°C 。
15. 权利要求14的式(II)的二盐酸盐,其中方法II的步骤b)中所述的温度为 50°C 。
16. 权利要求2的式(II)的二盐酸盐,其中方法II的步骤b)中所述的一段时间为0.2-2小时。
17. 权利要求16的式(II)的二盐酸盐,其中方法II的步骤b)中所述的一段时间为0.5小时。
18. 权利要求2的式(II)的二盐酸盐,其中方法II的步骤c)中所述的第一个温度为 30°C - 40°C 。
19. 权利要求18的式(II)的二盐酸盐,其中方法II的步骤c)中所述的第一个温度为 35°C 。
20. 权利要求2的式(II)的二盐酸盐,其中方法II的步骤c)中所述的第一个一段时间为1-4小时。
21. 权利要求2的式(II)的二盐酸盐,其中方法II的步骤c)中所述的第二个温度为 10°C - 45°C 。
22. 权利要求21的式(II)的二盐酸盐,其中方法II的步骤c)中所述的第二个温度为 35°C 。
23. 权利要求2的式(II)的二盐酸盐,其中方法II的步骤c)中所述的第二个一段时间为12-72小时。
24. 权利要求23的式(II)的二盐酸盐,其中方法II的步骤c)中所述的第二个一段时间为72小时。
25. 权利要求2的式(II)的二盐酸盐,其中方法II的步骤c)中所述的第三个温度为室温。
26. 权利要求2的式(II)的二盐酸盐,其中方法II的步骤c)中所述的第三个一段时间为2小时。
27. 制备权利要求1的二盐酸盐的方法,所述方法包括向式(I)化合物中加入盐酸,从而形成所述式(II)的二盐酸盐:



(I),

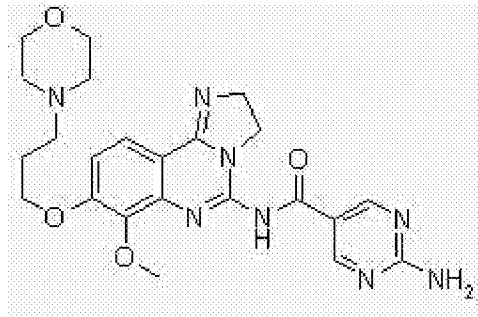


(II)。

28. 权利要求27的方法,所述方法包括向悬浮液形式的式(I)化合物中加入盐酸,从而形成所述式(II)的二盐酸盐。

29. 制备权利要求2的二盐酸盐的方法,所述方法包括:

a) 向式(I)的化合物



(I)

在介质中的悬浮液中,在混合物的凝固点和混合物的沸点之间的温度下,添加盐酸,直到pH达到3-4;

b) 在混合物的凝固点和混合物的沸点之间的温度下,将所得的混合物搅拌一段时间;以及,

c) 过滤所得的固体并且洗涤滤饼,然后使用盐酸调节滤液的pH至pH 1.8-2.0;以及,

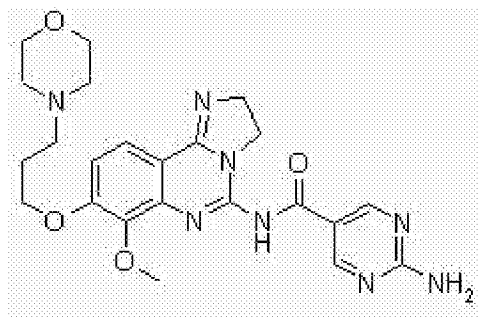
d) 在混合物的凝固点和混合物的沸点之间的温度下,将所述混合物搅拌一段时间,加入乙醇,然后再搅拌一段时间;以及,

e) 加入晶种,然后在一段时间内加入乙醇;以及,

f) 过滤所得的式(II)的二盐酸盐,用水-乙醇混合物洗涤,并且干燥,

从而提供权利要求2的二盐酸盐。

30. 权利要求29的方法,其中所述盐酸为32%盐酸水溶液。
31. 权利要求29的方法,其中步骤a)中所述的介质为水。
32. 权利要求29的方法,其中步骤a)中所述的温度为 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ 。
33. 权利要求29的方法,其中步骤b)中所述的温度为室温。
34. 权利要求29的方法,其中步骤b)中所述的一段时间为多于10分钟。
35. 权利要求29的方法,其中步骤c)中所述的滤饼是用水洗涤的。
36. 权利要求29的方法,其中步骤d)中所述的第一个一段时间为10分钟。
37. 权利要求29的方法,其中步骤d)中所述的第二个一段时间为10分钟。
38. 权利要求29的方法,其中步骤d)中所述的温度为室温。
39. 权利要求29的方法,其中步骤e)中所述的一段时间为5小时。
40. 权利要求29的方法,其中步骤f)中所述的干燥为真空干燥。
41. 制备权利要求2的二盐酸盐的方法,所述方法包括:
- a) 将盐酸加入到在丙酮/水或者乙醇/水中的式(I)化合物



(I)

- 中;然后,
- b) 在混合物的沸点和凝固点之间的温度下加热一段时间;然后,
- c) 在混合物的沸点和凝固点之间的温度下再加热一段时间,并且在混合物的沸点和凝固点之间的温度下,将所述悬浮液搅拌一段时间,然后在混合物的凝固点和混合物的沸点之间的温度下,将所述悬浮液搅拌一段时间,所述第三个一段时间为0-4小时;以及,
- d) 过滤,洗涤并干燥,
- 从而提供权利要求2的二盐酸盐。
42. 权利要求41的方法,其中步骤b)中所述的温度为 40°C - 60°C 。
43. 权利要求42的方法,其中步骤b)中所述的温度为 50°C 。
44. 权利要求41的方法,其中步骤b)中所述的一段时间为0.2-2小时。
45. 权利要求44的方法,其中步骤b)中所述的一段时间为0.5小时。
46. 权利要求41的方法,其中步骤c)中所述的第一个温度为 30°C - 40°C 。
47. 权利要求46的方法,其中步骤c)中所述的第一个温度为 35°C 。
48. 权利要求41的方法,其中步骤c)中所述的第一个一段时间为1-4小时。
49. 权利要求41的方法,其中步骤c)中所述的第二个温度为 10°C - 45°C 。
50. 权利要求49的方法,其中步骤c)中所述的第二个温度为 35°C 。
51. 权利要求41的方法,其中步骤c)中所述的第二个一段时间为12-72小时。
52. 权利要求51的方法,其中步骤c)中所述的第二个一段时间为72小时。

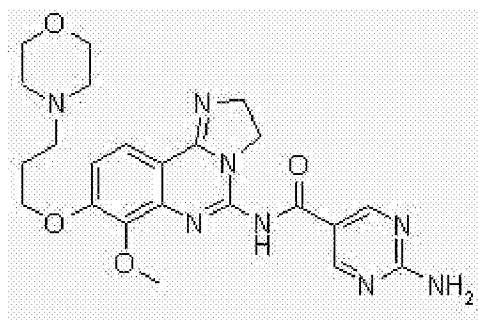
53. 权利要求41的方法,其中步骤c)中所述的第三个温度为室温。

54. 权利要求41的方法,其中步骤c)中所述的第三个一段时间为2小时。

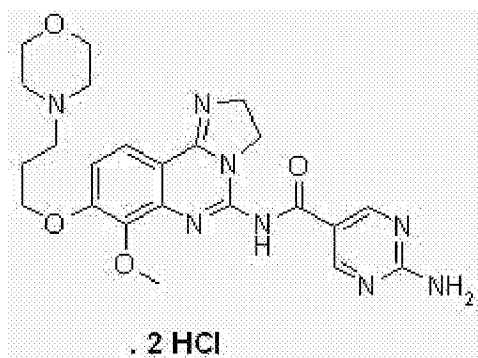
55. 权利要求27-28和41-54中任一项的方法,其中所述盐酸为36% HCl,并且将所述盐酸加入到在8:2 v/v丙酮/水混合物中的所述式(I)化合物中,然后在50℃温度下加热0.5小时的时间段,然后在35℃温度下再加热72小时的时间段,然后在室温温度下将所述悬浮液搅拌2小时的时间段,然后过滤,用丙酮/水混合物洗涤,并且在真空干燥箱中干燥。

56. 权利要求55的方法,其中所述干燥是在40℃和100 mbar下进行16小时的。

57. 式(I)的化合物用于制备式(II)的二盐酸盐的用途:



(I),



(II)。

58. 权利要求1-26中任一项的二盐酸盐在制备用于治疗 and/或预防疾病的药物中的用途,其中所述疾病是癌症。

59. 权利要求58的用途,其中所述癌症是肺癌、结直肠癌、黑色素瘤、胰腺癌、肝细胞癌或乳腺癌。

60. 权利要求59的用途,其中所述肺癌是非小细胞肺癌。

61. 权利要求58的用途,其中所述癌症是淋巴瘤。

62. 权利要求61的用途,其中所述淋巴瘤选自AIDS相关淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、霍奇金病以及中枢神经系统淋巴瘤。

63. 权利要求61或62的用途,其中所述淋巴瘤为非霍奇金淋巴瘤。

64. 药物组合物,其包含权利要求1-26中任一项的二盐酸盐。

65. 药物组合物,其包含权利要求1-26中任一项的二盐酸盐以及其他药剂。

66. 药物组合产品,其包含权利要求1-26中任一项的二盐酸盐以及一种或多种其他药剂。

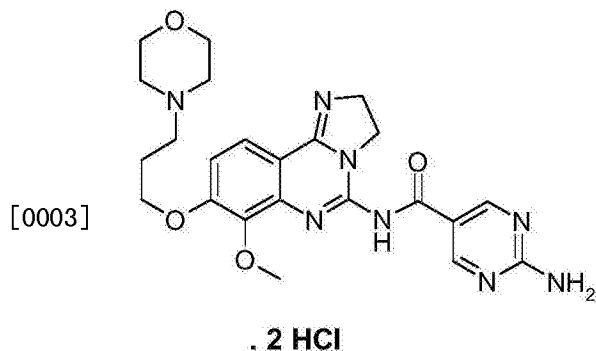
67. 权利要求66的药物组合产品,其中所述其他药剂选自:131I-chTNT、阿巴瑞克、阿比

特龙、阿柔比星、阿地白介素、阿伦珠单抗、阿利维A酸、六甲蜜胺、氨鲁米特、氨柔比星、安吡啶、阿那曲唑、arglabin、三氧化二砷、天冬酰胺酶、阿扎胞苷、巴利昔单抗、BAY 80-6946、BAY 1000394、BAY 86-9766、贝洛替康、苯达莫司汀、贝伐单抗、贝沙罗汀、比卡鲁胺、比生群、博来霉素、硼替佐米、布舍瑞林、白消安、卡巴他赛、亚叶酸钙、左亚叶酸钙、卡培他滨、卡铂、卡莫氟、卡莫司汀、卡妥索单抗、塞来昔布、西莫白介素、西妥昔单抗、苯丁酸氮芥、氯地孕酮、氮芥、顺铂、克拉屈滨、氯膦酸、氯法拉滨、克立他酶、环磷酰胺、环丙孕酮、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、达贝泊汀 α 、达沙替尼、柔红霉素、地西他滨、地加瑞克、地尼白介素2、地舒单抗、地洛瑞林、二溴螺氯铵、多西他赛、去氧氟尿苷、多柔比星、多柔比星+雌酮、依库珠单抗、依决洛单抗、依利醋铵、艾曲泊帕、内皮他丁、依诺他滨、表柔比星、环硫雄醇、依泊汀 α 、依泊汀 β 、艾铂、艾立布林、埃罗替尼、雌二醇、雌莫司汀、依托泊苷、依维莫司、依西美坦、法倔唑、非格司亭、氟达拉滨、氟尿嘧啶、氟他胺、福美坦、福莫司汀、氟维司群、硝酸镓、加尼瑞克、吉非替尼、吉西他滨、吉妥珠单抗、谷胱甘肽、戈舍瑞林、二盐酸组胺、组氨瑞林、羟基脲、I-125籽、伊班膦酸、替伊莫单抗、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、咪喹莫特、英丙舒凡、干扰素 α 、干扰素 β 、干扰素 γ 、伊匹木单抗、伊立替康、伊沙匹隆、兰瑞肽、拉帕替尼、来那度胺、来格司亭、香菇多糖、来曲唑、亮丙瑞林、左旋咪唑、利舒脲、洛铂、洛莫司汀、氯尼达明、马索罗酚、甲羟孕酮、甲地孕酮、美法仑、美雄烷、巯嘌呤、氨甲蝶呤、甲氧沙林、氨基酮戊酸甲酯、甲睾酮、米法莫肽、米替福新、米铂、二溴甘露醇、米托胍脞、二溴卫矛醇、丝裂霉素、米托坦、米托蒽醌、奈达铂、奈拉滨、尼洛替尼、尼鲁米特、尼妥珠单抗、尼莫司汀、尼曲吡啶、奥法木单抗、奥美拉唑、奥普瑞白介素、奥沙利铂、紫杉醇、帕利夫明、钋-103籽、帕米膦酸、帕木单抗、帕唑帕尼、培门冬酶、PEG-依泊汀 β 、培非司亭、聚乙二醇干扰素 α -2b、培美曲塞、喷他佐辛、喷司他丁、培洛霉素、培磷酰胺、毕西巴尼、吡柔比星、普乐沙福、普卡霉素、聚氨基葡萄糖、聚磷酸雌二醇、多糖-K、吡吩姆钠、普拉曲沙、泼尼氮芥、丙卡巴肼、喹高利特、雷洛昔芬、雷替曲塞、雷莫司汀、雷佐生、瑞戈非尼、利塞膦酸、利妥昔单抗、罗米地新、罗米司亭、沙格司亭、sipuleucel-T、西佐喃、索布佐生、甘氨双唑钠、索拉非尼、链脲菌素、舒尼替尼、他拉泊芬、他米巴罗汀、他莫昔芬、他索纳明、替西白介素、替加氟、替加氟+吉美拉西+奥替拉西、替莫泊芬、替莫唑胺、坦罗莫司、替尼泊苷、睾酮、替曲膦、沙利度胺、塞替哌、胸腺法新、硫鸟嘌呤、托珠单抗、拓扑替康、托瑞米芬、托西莫单抗、曲贝替定、曲妥珠单抗、曲奥舒凡、维甲酸、曲洛司坦、曲普瑞林、曲磷胺、色氨酸、乌苯美司、戊柔比星、凡德他尼、伐普肽、威罗菲尼、长春碱、长春新碱、长春地辛、长春氟宁、长春瑞滨、伏林司他、伏氯唑、钇-90玻璃微珠、净司他丁、净司他丁酯、唑来膦酸、佐柔比星。

取代的2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉盐

[0001] 本发明涉及：

[0002] 一式(II)的2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺二盐酸盐(dihydrochloride)或者其互变异构体、溶剂合物或水合物(其在下文中称作“本发明的盐”或者“二盐酸盐”)：



(II)；

[0004] 制备所述本发明的盐的方法；

[0005] 所述本发明的盐用于治疗和/或预防疾病的用途；

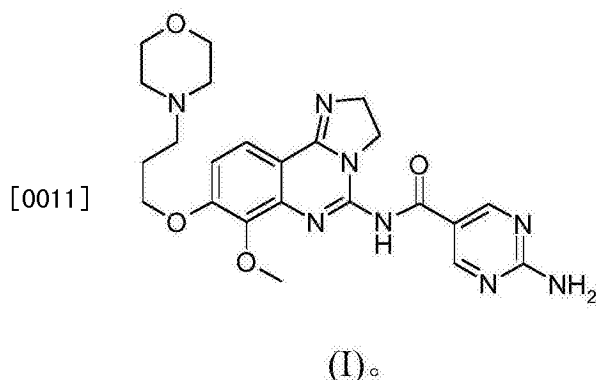
[0006] 所述本发明的盐在制备用于治疗和/或预防疾病特别是过度增殖性病症和/或血管发生病症更特别是用于治疗或预防癌症的药物中的用途，所述癌症特别是肺癌(特别是非小细胞肺癌)、结直肠癌、黑色素瘤、胰腺癌、肝细胞癌(hepatocyte carcinoma)或乳腺癌；

[0007] 包含所述本发明的盐的药物组合物；以及

[0008] 包含所述本发明的盐与一种或多种其他药剂的组合物。

[0009] 发明背景

[0010] 式(I)化合物(其在下文中称作“式(I)化合物”或“游离碱”)是具有新颖作用机制的专利(proprietary)抗癌药，其抑制I型磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3Ks)。该类激酶是受关注的靶点，因为PI3K在用于存活和增殖的表面受体的细胞信号转导中发挥重要作用。式(I)化合物在体外和体内都表现出针对多种组织类型肿瘤的广谱活性：



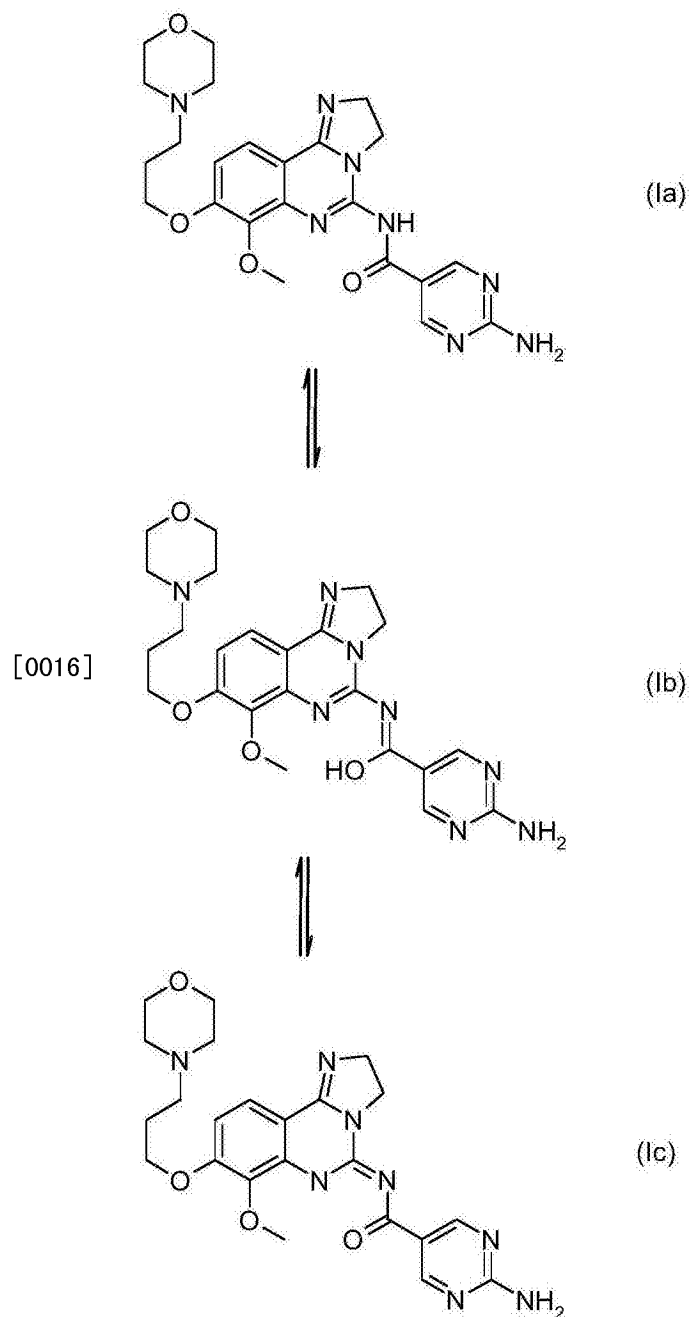
[0012] 所述式(I)化合物可根据国际专利申请PCT/EP2003/010377(W004/029055A1, 2004

年4月8日公开,其整体援引加入本文)第26页及以下给出的方法合成。

[0013] 此外,国际专利申请PCT/US2007/024985(WO2008/070150A1,2008年6月12日公开,其整体援引加入本文)中公开了作为实施例13的化合物(2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺)的所述式(I)化合物。此外,WO2008/070150第9页及以下记载的所述式(I)化合物可根据其中第42页及以下给出的方法合成。所述式(I)化合物的生物测试数据在第101-107页给出。

[0014] 所述式(I)化合物可以一个或多个互变异构形式存在:互变异构体(有时被称作质子移动互变异构体)是由氢原子的迁移联系起来的两个或多个化合物,所述迁移伴有一个或多个单键以及一个或多个相邻双键的迁移。

[0015] 如下所示,式I的化合物可以互变异构形式(Ia)、互变异构形式(Ib)或互变异构形式Ic存在,或者可以作为任意这些形式的混合物存在。意图所有此类互变异构形式包括在本发明的范围内。



[0017] 所述式(I)化合物可以溶剂合物形式存在:用于本发明目的的溶剂合物为溶剂和式(I)化合物的固态复合物。示例性溶剂合物包括但不限于本发明的化合物与乙醇或甲醇的复合物。

[0018] 所述式(I)化合物可以水合物的形式存在:水合物是溶剂合物的特定形式,其中溶剂是水。

[0019] 所要解决的技术问题

[0020] 一般而言,对于给定的药学活性化合物,为了增加所述药学活性化合物的药物有效性如改善物理化学性质(例如化学稳定性、物理稳定性、体内溶解度)、改善所述药学活性化合物在体内的吸收等,所述给定的药学活性化合物的药学可接受的形式是期望的。另外,理想地,药物会成为可以可靠方法制备的稳定晶体形式。无定型形式或低等的晶体形式(如介晶(mesomorphic)形式)是较无吸引力的,因为它们带来后期形态变化和物理性质变化的

风险。

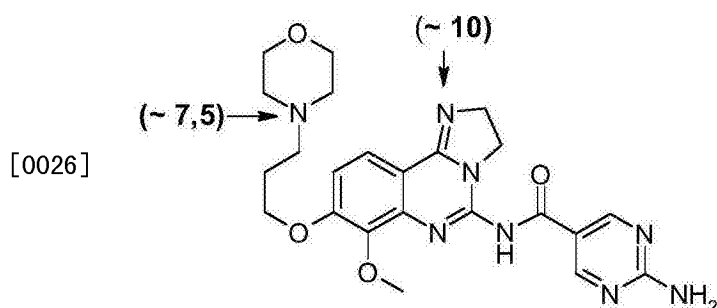
[0021] 然而,所述式(I)化合物(其为游离碱)仅可以介晶形式制备,所述介晶形式在固体形式下是稳定的,但是在70°C下在酸性水溶液中不稳定,并且带来上述后期形态变化的风险。

[0022] 一旦游离碱(I)的结晶盐形式的性质优于游离碱(I)的性质,则形成所述游离碱(I)的结晶盐形式可解决上述问题。在我们对制备(I)的结晶盐形式的尝试中,我们发现制备(I)的结晶盐形式不是如人们对于带有碱性中心的化合物所预期的那样简单。

[0023] 此外,式(I)化合物在水和大多数有机溶剂中表现出非常低的溶解度。在具有两个强碱性中心(表I,参见下文)的情况下,在酸性介质中的溶解度大大提高。因此,式(I)化合物的纯化和最终处理是挑战性的任务。

[0024] 以下结构显示了式(I)化合物,在其上在括号中给出所计算的pKa值。

[0025] 式(I)化合物:



[0027] 表I:式(I)化合物的pKa值

官能团/pKa 值	实验	计算
pKa (咪唑啉并喹啉 (Imidazolinoamindine))	-	10.1
pKa (吗啉)	-	7.43 - 7.5
pKa (氨基嘧啶)	-	1.99 - 2.11

[0028]

[0029] 更特别地,就式(I)化合物的独特化学结构(参见前文)而言,式(I)化合物的物理性质不仅对于化学制备、药物处理以及药品制备是具有挑战性的,另外对于研发稳定且可靠的HPLC方法也提出重大挑战。

[0030] 鉴于此困难、特别的技术问题和非常低的水溶性,期望提供式(I)化合物的药学可接受的结晶形式,其使得能够(例如通过结晶)进行可靠的纯化并且容易处理(如例其为自由流动固体)。

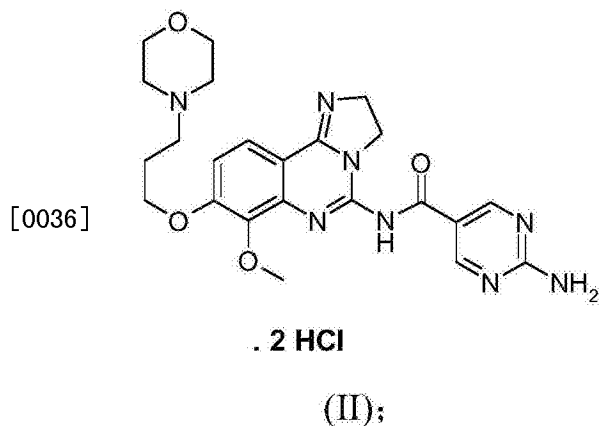
[0031] 解决技术问题的技术方案:

[0032] 对于制备式(I)化合物的结晶盐进行了多种尝试。已证明形成结晶盐形式是困难的,因为一般而言没有解决方案,并且在多种情况下形成胶状粘性物质。

[0033] 出乎预料地,已发现本发明的式(I)化合物的二盐酸盐(据申请人所知,在现有技术中没有具体公开)具有技术上有利的性质,特别如本文实验部分和结论部分所示,这代表了本发明的基础。

[0034] 从而,本发明涉及:

[0035] -式(II)的2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺二盐酸盐或者其互变异构体、溶剂合物或水合物(其在下文称作“本发明的盐”或者“二盐酸盐”):



[0037] -制备所述本发明的盐的方法;

[0038] -所述本发明的盐用于治疗和/或预防疾病的用途;

[0039] -所述本发明的盐在制备用于治疗 and/或预防疾病特别是过度增殖性病症和/或血管发生病症更特别是用于治疗或预防癌症的药物中的用途,所述癌症特别是非小细胞肺癌、结直肠癌、黑色素瘤、胰腺癌、肝细胞癌或乳腺癌;

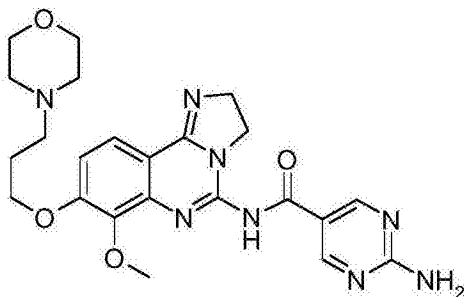
[0040] -包含所述本发明的盐的药物组合物;以及

[0041] -包含所述本发明的盐与一种或多种其他药剂的组合物。

[0042] 制备本发明的盐的方法

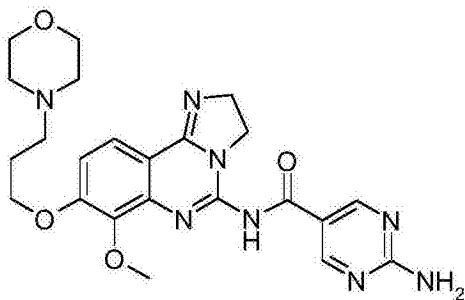
[0043] 本发明还涉及制备本发明的式(II)的二盐酸盐的方法,其包括将盐酸加入到式(I)化合物中,或者相反地,将式(I)化合物加入到盐酸中。

[0044] 根据本发明的一个实施方案,所述制备本发明的式(II)的二盐酸盐的方法包括向优选为悬浮液形式的式(I)化合物中加入盐酸,从而形成所述式(II)的二盐酸盐:



(I),

[0045]



. 2 HCl

(II)。

[0046] 根据本发明的一个实施方案,所述制备本发明的式(II)的二盐酸盐的方法包括:

[0047] a)向所述式(I)的化合物在介质(例如水)中的悬浮液中,在混合物的凝固点和混合物的沸点之间的温度下(例如在 $20^{\circ}\text{C} (+2^{\circ}\text{C})$ 下),添加盐酸(例如盐酸水溶液(32%)),直到pH达到3-4;

[0048] b)在所得的混合物的凝固点和所得的混合物的沸点之间的温度下(例如在室温下),将所得的混合物搅拌一段时间(例如多于10分钟);以及任选地,

[0049] c)过滤所得的固体并且(例如用水)洗涤滤饼,然后使用盐酸(例如盐酸水溶液(32%))调节滤液的pH至pH1.8-2.0;以及任选地,

[0050] d)在混合物的凝固点和混合物的沸点之间的温度下(例如在室温下),将所述混合物搅拌一段时间(例如10分钟),加入乙醇,然后再搅拌一段时间(例如10分钟);以及任选地,

[0051] e)加入晶种,然后任选地在一段时间内(例如在5分钟内)加入乙醇;以及任选地,

[0052] f)过滤所得的式(II)的二盐酸盐,任选地用水-乙醇混合物洗涤,并且任选地干燥(例如真空干燥),

[0053] 从而提供本发明的式(II)的二盐酸盐。

[0054] 根据本发明的一个实施方案,所述制备本发明的式(II)的二盐酸盐的方法包括:

[0055] a)将所述盐酸加入到在例如丙酮/水或者乙醇/水中的所述式(I)化合物中;然后任选地,

[0056] b)在混合物的沸点和凝固点之间的温度下(例如在 $40^{\circ}\text{C}-60^{\circ}\text{C}$ 下,例如在 50°C 下)

加热一段时间(优选例如0.2-2小时,例如0.5小时);然后任选地,

[0057] c)在混合物的沸点和凝固点之间的温度下(例如在30℃-40℃下,例如在35℃下)再加热一段时间(例如1-4小时),并且任选地在混合物的沸点和凝固点之间的温度下(例如在10℃-45℃下,例如在35℃下)将所述悬浮液搅拌一段时间(优选例如12-72小时,例如72小时),然后任选地在混合物的凝固点和混合物的沸点之间的温度下(例如在室温下)将所述悬浮液搅拌0-4小时(例如2小时);以及任选地,

[0058] d)过滤,任选地洗涤并干燥,

[0059] 从而提供本发明的式(II)的二盐酸盐。

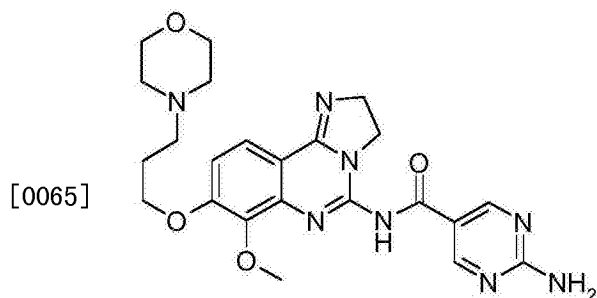
[0060] 根据本发明的一个实施方案,所述制备本发明的式(II)的二盐酸盐的方法如下:

[0061] 所述盐酸为浓盐酸水溶液(1.33g,36% HCl),并且将所述盐酸加入到在丙酮/水混合物(50mL,8:2v/v)中的所述式(I)化合物中,然后在50℃下加热0.5小时,然后在35℃下再加热72小时,然后在室温下将所述悬浮液搅拌2小时,然后过滤,用丙酮/水混合物洗涤,并且在真空干燥箱中干燥(40℃,100mbar,16小时),从而提供本发明的式(II)的二盐酸盐。

[0062] 实验部分

[0063] 在下文中使用下列术语和缩写:

[0064] “式(I)化合物”或“游离碱”意指式(I)的2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺:

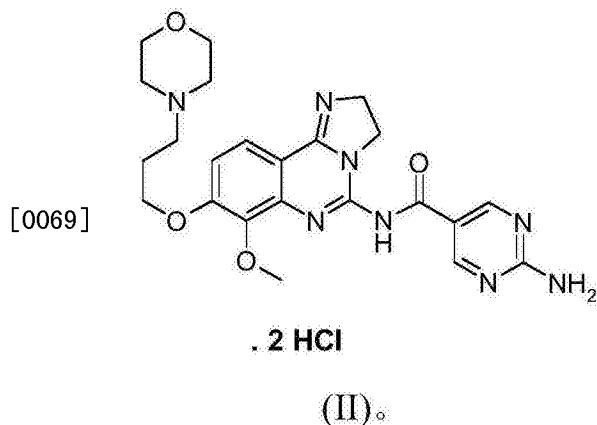


(I),

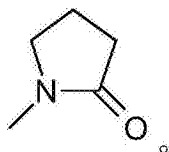
[0066] 其为参见前文说明的WO2008/070150A1中实施例13的化合物。

[0067] “DS”意指“药物”,即“式(I)化合物”或“游离碱”。

[0068] “式(II)的二盐酸盐”或者“式(II)的盐”意指2-氨基-N-[7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]嘧啶-5-甲酰胺二盐酸盐,其为式(II)的二盐酸盐:



[0070] “NMP”意指N-甲基吡咯烷酮(溶剂):



[0071] “XRPD”意指“X-射线粉末衍射”:用于该测量的设备如下:

[0072] STOE粉末衍射系统:

[0073] 衍射仪:透射

[0074] 单色仪:曲线(Curved)锗(111)

[0075] 发生器:45kV, 35mA

[0076] 波长:1.540598Cu

[0077] 检测器:线性PSD

[0078] 扫描模式:透射/动态(moving)PSD/固定 ω

[0079] 扫描类型:2 θ : ω

[0080] 室内条件:25 $^{\circ}$ C, 40-60%rF

[0081] “IC”意指“离子色谱法”

[0082] 机器:Merck的带有抑制器系统的离子色谱仪

[0083] 检测:电导检测器, Fa. Metrohm

[0084] “TGA”意指“热重分析”

[0085] 机器:热重分析仪TGA7或TGA850e

[0086] 制造商:Perkin Elmer或Mettler-Toledo

[0087] 加热速率:10Kmin⁻¹或5K/min

[0088] 冲洗气体(Spülgas):氮气, 20-30ml/min

[0089] 坩埚(Tiegel):敞口铂坩埚(提供者:Platin-Tiegel)

[0090] 样品制备:无

[0091] “DSC”意指“差示扫描量热法”

[0092] 机器:差示扫描量热仪DSC7或Pyris-1或DSC821e

[0093] 制造商:Perkin-Elmer或Mettler-Toledo

[0094] 加热速率:2和20K/min或者5K/min

[0095] 冲洗气体(Spülgas):氮气

[0096] 坩埚(Tiegel):非气密型铝坩埚

- [0097] 样品制备:无
- [0098] “DVS”意指“动态湿气吸附”
- [0099] 机器:来自Hiden Analytical公司的动态湿气吸附分析仪IGA Sorp操作温度为25℃。样品制备:无。
- [0100] “Pred.”或“predom.”意指“主要地”。
- [0101] 整体CD:对整体化学可开发性(chemical developability)的(主观)判断
- [0102] 实施例1:式(II)的二盐酸盐
- [0103] 向式(I)化合物(3g)在丙酮/水的混合物(50mL, 8:2v/v)中的悬浮液中加入浓盐酸水溶液(1.33g, 36%HCl), 无可见变化。将所得的混合物在50℃下搅拌0.5小时, 然后在35℃下搅拌3天, 然后在室温下搅拌2小时。将所得的固体物质通过过滤分离, 用丙酮/水的混合物(8:2v/v)洗涤, 并且在真空干燥箱中干燥(40℃, 100mbar, 16小时), 以得到期望的物质(3.2g, 93%收率)。注意:固体具有可滤过性(actable filtration)。
- [0104] 表征:
- [0105]

分析方法	结果	注释
HPLC, 重量% DS	72.8 重量%, 约 97.8%面积%, 杂质总和约 2.2%	相对于批次 A, 品质显著提高
IC, 重量% 盐形式 (salt former)	10.3 重量%	约 1:2-盐
TGA	13.8%, 高达 70℃	
DSC	宽峰(60°, 120℃)	
XRPD	晶体	差别可能是由于溶剂结合 (integration)
显微镜检查	微晶, 团块	

- [0106] XRPD结果与以结晶形式形成的固体相符合。
- [0107] IC结果与二盐酸盐的形成相符合。
- [0108] TGA结果与包含13%-14%溶剂和/或水的固体相符合。
- [0109] 分析型HPLC重量%DS与包含13%-14%溶剂和/或水的二盐酸盐固体相符合。HPLC面积积分证明杂质占2.2%。
- [0110] 固体形式的稳定性
- [0111] 将式(II)的二盐酸盐(100mg, 来自实施例1)在90℃下储存1周, 然后通过HPLC分析。
- [0112]

分析方法	结果	注释
HPLC, 重量%DS	约65.6重量%	
HPLC, 重量%DS	约98.2%; 杂质总和约1.8%	稳定

- [0113] 水溶液稳定性
- [0114] 将式(II)的二盐酸盐(500mg, 来自实施例1)在25℃下于水(5mL)中搅拌20小时。将

所得的悬浮液通过膜滤器过滤,测量所得溶液的pH,并且通过HPLC测定溶解度。通过XRPD和TGA分析滤器上保留的固体物质。

[0115]

分析方法	结果	注释
溶解度	>8.8 mg/100 ml	
pH	约 2.4	在水中的饱和溶液
XRPD (固体残渣)	晶体	几乎相同; 晶格稍微变宽(?)
TGA (固体残渣)	13.9%, 高达 200°C 2.4%, 高于 200°C	

[0116] 其他溶解度数据

[0117] 在25°C下,将式(II)的二盐酸盐于20mL不同的溶剂中搅拌20小时。在所有含水溶剂中,约2g的式(II)的二盐酸盐完全溶解。

溶剂	溶解度
丙酮	0.3 mg/100 ml 几乎不溶
乙腈	1.1 mg/100 ml 几乎不溶
乙醇	24.8 mg/100 ml 极微溶
[0118] PEG400	301 mg/100 ml 微溶
0.1M HCl	≥ 8800 mg/100 ml 可溶
pH 4.5 缓冲液	≥ 8900 mg/100 ml 可溶
pH 7.0 缓冲液	≥ 8700 mg/100 ml 可溶
水	≥ 9400 mg/100 ml 可溶

[0119] 在溶液中的稳定性

[0120] 水解稳定性

[0121] 将不同的水溶液(0.05%的式I的游离碱;加入50%的2-丙醇后,[用0.5μm膜滤器过滤的缓冲溶液])在25°C和70°C下储存24小时和一周。

[0122]

条件	外观	有机杂质, 所有的总和[面积%]	有机杂质, 单个[面积%]
水:			
初始	略有色的溶液	2.79	0.25
24 小时, 25°C	略有色的溶液	3.43	0.23
24 小时, 70°C	略有色的溶液	58.00	25.89
1 周, 25°C	略有色的溶液	5.33	0.54
1 周, 70°C	略有色的溶液	98.59	45.44
pH=7 的缓冲液			
初始	略有色浑浊溶液	3.15	0.23
24 小时, 25°C	略有色浑浊溶液	3.22	0.20
24 小时, 70°C	略有色的溶液	56.06	23.25
1 周, 25°C	略有色浑浊溶液	4.85	0.82
1 周, 70°C	略有色的溶液	97.65	39.01
0.1 M HCl:			
初始	略有色的溶液	5.87	1.13
24 小时, 25°C	略有色的溶液	8.75	1.90
24 小时, 70°C	略有色的溶液	92.49	22.82
1 周, 25°C	略有色的溶液	24.27	7.15
1 周, 70°C	略有色的溶液	100.00	25.48
0.1 M NaOH:			
初始	略有色的溶液	30.72	6.51
24 小时, 25°C	略有色的溶液	45.40	10.02
24 小时, 70°C	略有色的溶液	99.88	23.94
1 周, 25°C	略有色的溶液	86.64	22.03
1 周, 70°C	略有色的溶液	99.90	32.63

[0123] IR光谱和拉曼光谱[0124] 设备和测量条件

FT-IR / FT-拉曼光谱仪

Bruker IFS 66v/Bruker RFS 100

波谱分辨率

2 cm⁻¹/2 cm⁻¹

干涉图数量

32/64

[0125]

波数范围

4000-500 cm⁻¹/3500-100 cm⁻¹

激光功率

-/350 mW

样品制备

KBr 片/试管中的固体

[0126] 特征谱带的归属

[0127] 表格:将特征活性振动归属到波谱中,ν≡伸缩振动;δ≡弯曲振动;o.o.p.≡平面外;

[0128]

归属的结构	IR 谱带位置[cm ⁻¹]	拉曼谱带位置[cm ⁻¹]
v N-H	3336	-
v=C-H	3176	3090
v C-H	2942	2990-2963
v NH ⁺	2687-2474	-
v 酰胺 I	1669	1664
v C=C、v C=N、δ N-H、酰胺 II	1618-1477	1619-1476
v C-O	1285	1291
δ =C-H o.o.p.	812	-

[0129] v≡伸缩振动;δ≡弯曲振动;o.o.p.≡平面外

[0130] IR光谱在图1中给出。

[0131] 拉曼光谱在图2中给出。

[0132] 紫外/可见光谱[0133] 设备和测量条件

紫外/可见光谱仪

Varian Cary 4

吸收池

Quartz, 1 cm

[0134] 波数范围

200-800 nm

样品制备

4.67 mg/500 mL 水

谱带

309 nm

[0135] 紫外/可见光谱在图3中给出。

[0136] NMR波谱[0137] ¹H-NMR-波谱

[0138] 仪器和实验参数:

NMR 谱仪

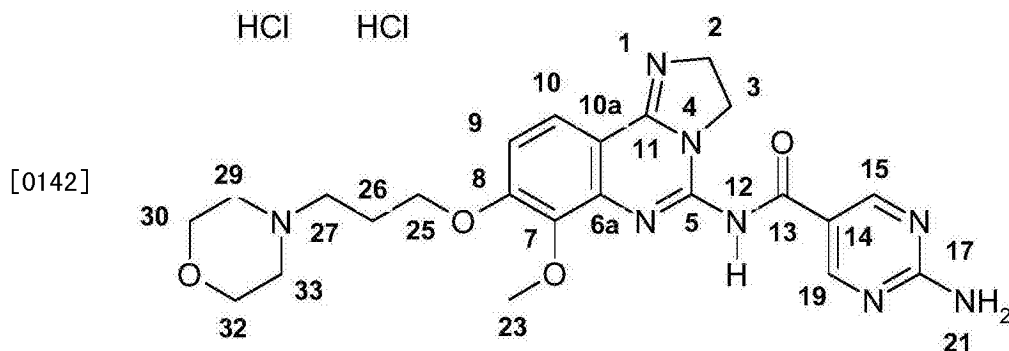
Bruker, model Avance

[0139]

工作频率

500.13 MHz

	溶剂	二甲基亚砷(DMSO-d ₆)
	内标化合物	四甲基硅烷(TMS)
	浓度	3.08 mg/mL 溶液
	样品管直径	5 mm
	温度	约 25°C
[0140]	技术	傅里叶变换模式
	谱宽	20.65 ppm
	数字分辨率	0.079 Hz/Pt
	脉冲宽度	4.5 μsec, 30°脉冲回转角
	取数时间	6.34 秒
	弛豫时间	0.5 秒
	自由感应衰减号	32
[0141]	NMR信号归属的结构式	



[0143] 化学位移、信号多重性、相对核数:

[0144]

H-原子(a)	化学位移 δ (ppm)	多重性和 偶合常数(b)	核数 H/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 ₃	4.00	S	3
H-25	4.37	T	2
H-2; H-3	4.47; 4.19	T; T	2; 2

[0145]

H-9	7.39	D	1
NH ₂	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

[0146] a)标号参见用于归属NMR-信号的结构式

[0147] b)S=单峰 bS=宽单峰 D=双峰

[0148] T=三重峰 M=多重峰

[0149] 式(II)的二盐酸盐的¹H-NMR波谱在图4中给出。[0150] ¹³C-NMR-波谱

[0151] 仪器和实验参数:

NMR 谱仪	Bruker, model Avance
工作频率	125.76 MHz
溶剂	二甲基亚砷-d ₆ (DMSO)
内标化合物	四甲基硅烷(TMS)
浓度	37.2 mg/mL 溶液
样品管直径	5 mm
[0152] 温度	约 27°C
技术	傅里叶变换模式
谱宽	240.95 ppm
数字分辨率	0.4624 Hz/Pt
脉冲宽度	11.0 μsec, 90°脉冲回转角
取数时间	1.08 秒

- 弛豫时间 4 秒
- [0153] 自由感应衰减号 256
- [0154] 化学位移、信号多重性、相对核数：
- [0155]

C-原子(a)	化学位移 δ (ppm)	多重性和 偶合常数(b)	核数 C/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 ₃	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

[0156] a)标号参见用于归属NMR-信号的结构式

[0157] S=单峰(C) D=双峰(CH) T=三重峰(CH₂) Q=四重峰(CH₃)

[0158] 式(II)的二盐酸盐的¹³C-NMR波谱在图5和图6中给出。

[0159] 质谱

[0160] 仪器参数

[0161] 质谱仪 Waters ZQ

[0162] 离子化模式 ESI(电喷雾-离子化)

[0163] 溶剂 CH₃CN/H₂O

[0164] 谱图解析

[0165]

质量值(m/z)	相对强度(%)	离子形成
481.2	46	(M+H) ⁺
354.1	5	(C ₁₆ H ₁₆ N ₇ O ₃) ⁺

261.7	26	$(M+2H+CH_3CN)^{+2}$
241.2	100	$(M+2H)^{+2}$

[0166] 式(II)的二盐酸盐的质谱在图7中给出。相对峰强度参照谱图。

[0167] 元素分析

[0168] 由Bayer Industry Services, Leverkusen, Germany进行元素分析。

[0169] 结果

[0170]

元素	测量值[%]	计算值[%]	计算值 包含 7.0 %的水[%]	差别
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
总计	102.3	100.1	100.0	-

[0171] 元素分析与含7%水的式(II)的二盐酸盐相符合。

[0172] 实施例2:制备式(II)的二盐酸盐的另一方法

[0173] 向366g式(I)化合物在1015g水中的悬浮液中加入183g盐酸水溶液(32%),同时保持温度为20°C(+2°),直到达到pH=3-4。将所得的混合物在室温下搅拌多于10分钟。过滤并用另外82g水洗涤滤饼。使用盐酸水溶液(32%)将滤液pH调节至1.8-2.0。将混合物在室温下搅拌10分钟,加入146g乙醇(100%),并且再搅拌10分钟。加入1g晶种,然后在5小时内加入1592g乙醇。通过过滤移除所得的物质,用水-乙醇混合物洗涤,并且真空干燥,得到410g(97%)的式(II)的二盐酸盐,依照HPLC的纯度>99%。

[0174] 比较例1:式(I)化合物的一盐酸盐(monohydrochloride)

[0175] 向式(I)化合物(0.5g, 1.04mmol)在丙酮/水的混合物(9mL, 8:2v/v)中的悬浮液中加入浓盐酸溶液(89μL, 1.07mmol, 1.0当量, 36%HCl)。观察到混合物中可见的变化,但未得到澄清溶液。搅拌下将混合物在50°C加热0.5小时,然后在35°C下持续3天,然后在室温下持续2小时。将剩余的悬浮固体通过过滤移除,用丙酮/水(8:2v/v)洗涤,并且干燥(40°C, 100mbar, 16小时),以得到目标产物(0.5g)。

[0176] 表征:

[0177]

分析方法	结果	注释
HPLC, 重量% DS	约 85.8 重量%, 约 98.4% 面积%, 杂质总和约 1.6%	相对于批次 A, 品质显著提高
IC, 重量%盐形式	6.0 重量%	约 1:1-盐
TGA	6.3%, 直到 200°C	
DSC	宽峰, 75°C 下	
XRPD	主要为无定形	
显微镜检查	未检查(n. t.)	

[0178] 结果表明未形成结晶一盐酸盐。尽管通过该实验提高了碱的纯度,但由于产物主要是无定形形式的,因此未进行进一步的研究。

[0179] 比较例2:式(I)化合物的双(硫酸氢盐)(Bis(hydrogen sulfate)salt)

[0180] 向式(I)化合物(0.5g, 0.103mmol)在丙酮/水的混合物(9mL, 9:1v/v)中的悬浮液中加入浓硫酸溶液(213mg, 96% H_2SO_4 , 2当量)。观察到混合物中可见的变化,但未得到澄清溶液。搅拌下将混合物在50°C下加热0.5小时,然后在35°C下持续3天,然后在室温下持续2小时。将所剩的悬浮固体通过过滤分离,洗涤(丙酮/水, 9:1v/v),并且干燥(40°C, 100mbar, 16小时),以得到约30mg的期望产物。

[0181] 比较例3:式(I)化合物的柠檬酸盐

[0182] 向式(I)化合物(3.0g, 6.24mmol)在乙醇/水的混合物(50mL, 1:2v/v)中的悬浮液中加入柠檬酸(2.4g, 10.2mmol, 1.6当量)。搅拌下将混合物加热至35°C,加入25mL水和100mL乙醇,并且在35°C下继续搅拌2小时。将所得的澄清溶液冷却至室温,并且继续搅拌3天。将所得的固体通过过滤分离,用10mL乙醇洗涤,并且干燥(40°C, 100mbar, 24小时),以得到目标产物(3.8g, 90%收率)。注意:此物质的过滤非常缓慢。

[0183] 表征:

[0184]

分析方法	结果	注释
HPLC, 重量% DS	64.1 重量%, 98.1 面积%, 杂质总和 1.9%	
IC, 重量%盐形式	30.2 重量%	>1:1-盐
TGA	3.8%重量%, 直到 50°C; 29.4%, 在 130°C-200°C下	
DSC	宽峰	熔化同时分解
XRPD	晶体	可检测到显著量的游离碱
显微镜检查	微晶; 团块	

[0185] 所有结果表明未形成均匀的实质的盐,而是形成了柠檬酸盐、游离碱和/或柠檬酸的混合物。

[0186] 固体形式的稳定性

[0187] 将式(I)化合物的柠檬酸盐(100mg,来自比较例3)在90℃下储存1周。

[0188]

分析方法	结果	注释
HPLC, 重量% DS	62.7 重量%	
HPLC, 面积% DS	96.3 %	略不稳定; 杂质总量稍高(3.7%, 与1.9%相比)

[0189] 水溶性

[0190] 于25℃下,将式(I)化合物的柠檬酸盐(500mg,来自比较例3)在水(5mL)中搅拌20小时。将所得的悬浮液通过膜滤器过滤,测量溶液的pH,并且通过HPLC测定溶解度。通过XRPD和TGA分析滤器上保留的固体物质。

[0191]

分析方法	结果	注释
溶解度	约 8.5 mg/100 ml	
pH	3.9	在水中的饱和溶液
XRPD (固体残渣)	宽信号	显著变化; 较少结晶
TGA (固体残渣)	4.4%, 在 30℃-120℃下; 27%, 在 120℃-250℃下	

[0192] 比较例4:式(I)化合物的琥珀酸盐

[0193] 向式(I)化合物(3.0g,6.24mmol)在丙酮/水的混合物(50mL,8:2v/v)中的悬浮液中加入琥珀酸(1.48g,12.5mmol,2当量),以形成白色悬浮液。搅拌下将混合物在50℃下加热0.5小时,然后在35℃下持续3天,然后在室温下持续2小时。在此时间内混合物的外观没有显著变化。将所得的固体通过过滤移除,用丙酮/水的混合物(8:2v/v)洗涤,并且干燥(40℃,100mbar,16小时),以得到目标产物(3.4g,91%)。

[0194] 表征:

[0195]

分析方法	结果	注释
HPLC, 重量% DS	75.6 重量%, 约 97.6%面积%, 杂质总和约 2.4%	
IC, 重量%盐形式	15.1 重量%	<1:1-盐
TGA	3.2%, 高达 50℃ 17.6%, 在 140℃- 220℃下	与游离碱相似
DSC	宽峰	与游离碱相似
XRPD	主要是晶体	可检测到显著量的游离碱
显微镜检查	团块	

[0196] 该表征表明未形成均匀的化学计量的盐,而是形成了琥珀酸盐和游离碱的混合

物。

[0197] 固体形式的稳定性

[0198] 将式(I)化合物的琥珀酸盐(100mg,来自比较例4)在90℃下储存1周。

[0199]

分析方法	结果	注释
HPLC, 重量%DS	48.4重量%	90℃下1周后为褐色固体
HPLC, 面积%DS	约97.6%(杂质总和约2.4%)	不稳定

[0200] 水溶性

[0201] 于25℃下,将式(I)化合物的琥珀酸盐(500mg,来自比较例4)在水(5mL)中搅拌20小时。将所得的悬浮液通过膜滤器过滤,测量溶液的pH,并且通过HPLC测定溶解度。通过XRPD和TGA分析滤器上保留的固体物质。

[0202]

分析方法	结果	注释
溶解度	约 5.5 mg/100 ml	
pH	4.7	在水中的饱和溶液
XRPD (固体残渣)	部分结晶	显著变化; 部分无定形; 可检测到游离碱
TGA (固体残渣)	5.5%, 在 30℃-120℃ 下; 15%, 在 120℃-240℃ 下	

[0203] 比较例5:式(I)化合物的马来酸盐

[0204] 向式(I)化合物(3.0g,6.24mmol)在丙酮/水的混合物(50mL,8:2v/v)中的悬浮液中加入马来酸(1.45g,12.5mmol,2.0当量)以形成几乎澄清的溶液,其在5分钟后变为悬浮液。搅拌下将混合物在50℃下搅拌0.5小时,然后在35℃下搅拌3天,然后在室温下搅拌2小时。将所得的固体通过过滤分离,用丙酮/水的混合物(8:2v/v)洗涤,并且干燥(40℃,100mbar,16小时),以得到目标产物(4.0g,90%)。注意:该物质的过滤进行顺利。

[0205] 表征:

[0206]

分析方法	结果	注释
HPLC, 重量% DS	62.7 重量%, 约 95.2%面积%, 杂质总和约 4.8%	
IC, 重量%盐形式	30.7 重量%	约 1:2-盐
TGA	5.8%, 直到 50℃; 3.7%, 在 80℃-150℃下; 20.7%, 在 160℃-210℃下	
DSC	宽峰	
XRPD	晶体	差别可能是由于溶剂结合; 无可检测的游离碱
显微镜检查	晶体	

[0207] 结果表明形成结晶的马来酸氢盐。在此情况下,通过形成盐未能提高碱的纯度。

[0208] 固体形式的稳定性

[0209] 将式(I)化合物的马来酸盐(100mg,来自比较例5)在90℃下储存1周。

[0210]

分析方法	结果	注释
HPLC, 重量%DS	59.4重量%	
HPLC, 面积%DS	约96.9%(杂质总和约3.1%)	稳定

[0211] 水溶性

[0212] 于25°C下,将式(I)化合物的马来酸盐(500mg,来自比较例5)在水(5mL)中搅拌20小时。将所得的悬浮液通过膜滤器过滤,测量溶液的pH,并且通过HPLC测定溶解度。通过XRPD和TGA分析滤器上保留的固体物质。

[0213]

分析方法	结果	注释
溶解度	>8.1 mg/100ml	
pH	3.1	在水中的饱和溶液
XRPD (固体残渣)	晶体	几乎相同; 晶格稍微变宽(?)
TGA (固体残渣)	8%, 在 30°C-90°C下; 2.5%, 在 100°C-150°C下; 14%, 高于 150°C	

[0214] 比较例6:式(I)化合物的甲磺酸盐

[0215] 向式(I)化合物(3.0g, 6.24mmol)在丙酮/水的混合物(50mL, 9:1v/v)中的悬浮液中加入甲磺酸(1.2g, 12.5mmol, 2当量),以形成粘性物质。搅拌下将混合物在50°C下加热0.5小时,然后在35°C下持续3天。在此时间内混合物的外观无显著变化。向混合物中加入另外的丙酮(50mL),并且在室温下再继续搅拌5天,得到可过滤的悬浮液以及粘性物质。将悬浮物通过过滤移除,用丙酮洗涤,并且干燥(40°C, 100mbar, 16小时),以得到目标产物(3.5g, 83.3%)。

[0216] 表征:

[0217]

分析方法	结果	注释
HPLC, 重量% DS	62.9 重量%, 约 96.1%面积%, 杂质总和约 3.9%	
IC, 重量%盐形式	26.4 重量%	约 1:2-盐
TGA	6.3%, 在 30°C-100°C下; 22%, 在 220°C下(分解)	
DSC	宽峰	
XRPD	主要是晶体	部分无定形
显微镜检查	微晶, 团块	

[0218] 所有结果表明可形成结晶的二甲磺酸盐。显然未发现最优的结晶条件,和/或由于该物质是部分无定形的,因此该二甲磺酸盐对其形成条件非常敏感。目前来看,生成的多晶形式似乎能够吸收溶剂/水。

[0219] 固体形式的稳定性

[0220] 将式(I)化合物的甲磺酸盐(100mg,来自比较例6)在90℃下储存1周。

[0221]

分析方法	结果	注释
HPLC,重量%DS	59.5重量%	
HPLC,面积%DS	约96.7%(杂质总和约3.3%)	稳定

[0222] 水溶性

[0223] 于25℃下,将式(I)化合物的甲磺酸盐(500mg,来自比较例6)在水(5mL)中搅拌20小时。样品几乎完全溶解,将所得的混合物通过膜滤器过滤,测量溶液的pH,并且通过HPLC测定溶解度。然而,过滤后未剩下足够固体物质以供进一步分析。

[0224]

分析方法	结果	注释
溶解度	>8.3mg/100ml	
pH	约2.3	在水中的饱和溶液
XRPD(固体残渣)	未检查	
TGA(固体残渣)	未检查	

[0225] 结论

[0226] 从物理化学的角度而言,从以上实施例和比较例可见,本发明的式(II)的二盐酸盐(实施例1)提供了令人惊讶的技术结果,如下表5所总结:

[0227] 表5

[0228]

性质	柠檬酸 (比较例3)	琥珀酸 (比较例4)	马来酸 (比较例5)	甲磺酸 (比较例6)	盐酸 (实施例1)	式(I)化 合物 (游离碱)	标准
化学计量	约 1:1	约 1:1	约 1:2	约 1:2	1:2		基于 HPLC/IC
化学操作	○	—	○	—	○	—	收率, 最终操作
纯度	+	+	○	○	+	○	面积% HPLC
盐稳定性	○	—	+	n.d.	++	n.a.	用水或在水中崩解
结晶性	○	—	+	○	++	○	XRPD
水合物					约 4 H ₂ O		1 周, 在 95% r.h. 下; aqu. solub.
水溶性	约 8.5	约 5.5	> 8.1	> 8.3	> 8.8	—	16 小时, 在 25℃ 下 (mg/100 ml)
热稳定 溶液	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○	24 小时, 在 70℃ 下; 1 周, 在 25℃ 下
热稳定 固体	+	—	+	+	+	++	1 周, 在 90℃ 下
整体 CD:	○	—	○	—	+	○	

[0229] __非常不利的

[0230] _不利的

[0231] 0:中等的(indifferent)

[0232] +:有利的

[0233] ++:非常有利的

[0234] n.a.:不适用

[0235] n.f.:未发现

[0236] n.d.:未测定;过滤后无澄清溶液,可能是由于胶束的形成。

[0237] 首先,从比较例1出乎预料地发现,结果表明未形成式(I)化合物的一盐酸盐结晶:它主要为无定形形式。与此相反,从实施例1中看出,式(II)的二盐酸盐可形成结晶的稳定的二盐酸盐。该结晶的二盐酸盐是稳定的,不会在水中变回游离碱。

[0238] 此外,与上述的其他盐相比,本发明的二盐酸盐在水中具有更优的稳定性。这意味着在测试条件下,该盐在水中未变回游离碱,即未发生游离碱的沉淀。

[0239] 本发明的二盐酸盐的结晶性优于一盐酸盐(在XRPD中发现一盐酸盐主要为无定形形式)。

[0240] 其次,从比较例5(表征表)中可看出,在XRPD结果中,注释为比较例5的式(I)化合物的马来酸盐有差别:如已提到的,这些差别可能是由于溶剂结合所引起的。此外,从比较例5中可看出,通过形成马来酸盐不能提高该碱的纯度。与此相反,从实施例1(本发明的二盐酸盐)中可看出,通过形成二盐酸盐提高了该游离碱的纯度。

[0241] 此外,在形成二盐酸盐后,提高了药物的品质。

[0242] 此外,本发明的二盐酸盐(II)的其他有利技术性质为:理想地,该结晶盐形式还会有助于改善纯化过程以及最终处理:它作为固体形式以及在溶液中是稳定的,并且符合galenic策略(galenic strategy)(如本发明的盐比式(I)化合物(游离碱)溶解地快),这代表了显著的技术优势。

[0243] 因此整体上讲,从以上表5可看出,就纯度、盐稳定性、结晶性以及水溶性而言,所述二盐酸盐具有令人惊讶的优势。

[0244] 此外,非常重要地,从PI3K α 和PI3K β 生物化学测定中可看出:游离碱和二盐酸盐在PI3K α 和PI3K β 生物化学测定中都表现出了相似的活性。二盐酸盐形式的功效稍好可能是由于改善的溶解性。这显然是非常有利的。

[0245] 本发明的盐的药物制剂

[0246] 如上所提到的,本发明的盐可为适用于同时给药、共同给药(concurrently)、单独给药或按序给药的药物制剂形式。该组分可通过口服、静脉内、局部、局部滴注(local installation)、腹膜内或经鼻途径相互独立地给药。

[0247] 可利用所述组合物通过向有此需要的患者给药实现期望的药理学作用。就本发明而言,患者是需要治疗具体病症或疾病的包括人在内的哺乳动物。因此,本发明包括药物制剂组合物形式的本发明的盐,所述药物制剂组合物包含药学可接受的载体和药学有效量的所述盐。药学可接受的载体优选是这样的载体,其在与活性成分的有效活性一致的浓度下对患者相对无毒且无害,以致于由所述载体引起的任何副作用不会破坏组分和/或其组合的有利作用。药学有效量的组合优选是对正在治疗的具体病症产生结果或者产生影响的量。可使用包括速释、缓释和定时释放制剂在内的任何有效的常规剂量单位形式,将本发明的盐与药学可接受的载体一起以如下方式给药:口服、肠胃外、局部、鼻腔、眼部(ophthalmically)、眼部(optically)、舌下、直肠、阴道给药等。

[0248] 对于口服给药,可将所述盐配制成固体或液体制剂,例如胶囊剂、丸剂、片剂、含锭

(troche)、锭剂(lozenge)、熔胶剂(melt)、散剂、溶液剂、混悬剂或乳剂,并且可根据本领域已知的用于制备药物组合物的方法来制备。固体单位剂型可为胶囊剂,其可为普通的硬胶囊或软胶囊型,包含例如表面活性剂、润滑剂和惰性填充剂例如乳糖、蔗糖、磷酸钙和玉米淀粉。

[0249] 在另一实施方案中,可将本发明的盐和常规片剂基质(例如乳糖、蔗糖和玉米淀粉)一起并与如下物质组合压制成片剂:粘合剂例如阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶,用于辅助给药后所述片剂分解和溶出的崩解剂例如土豆淀粉、藻酸、玉米淀粉和瓜尔胶、西黄蓍胶、阿拉伯胶,用于提高片剂制粒的流动性并且防止片剂材料与片剂模具和冲头的表面粘附的润滑剂,例如滑石、硬脂酸或硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂酸锌,以及用于改善所述片剂的感官性质和使它们更容易被患者接受的染料、着色剂和调味剂,例如薄荷油、冬青油或樱桃香精。用于口服液体剂型的适合的赋形剂包括磷酸二钙和稀释剂例如水和醇(例如乙醇、苯甲醇和聚乙烯醇),添加或不添加药学可接受的表面活性剂、助悬剂或乳化剂。可以存在各种其他物质作为包衣或者用于改变剂量单位的物理形式。例如可用虫胶、糖或二者将片剂、丸剂或胶囊剂包衣。

[0250] 可分散的散剂和颗粒剂适合用于制备水性混悬剂。它们提供与分散剂或润湿剂、助悬剂以及一种或多种防腐剂混合的活性成分。适合的分散剂或润湿剂和助悬剂的实例为上文提及的那些。还可存在另外的赋形剂例如上文所述的那些甜味剂、调味剂和着色剂。

[0251] 本发明的药物组合物还可为水包油乳剂的形式。油相可为植物油例如液体石蜡、或植物油的混合物。适合的乳化剂可为(1)天然树胶,例如阿拉伯树胶和西黄蓍胶,(2)天然磷脂,例如大豆磷脂和卵磷脂,(3)衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯,例如脱水山梨糖醇单油酸酯,(4)所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物,例如聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯。所述乳剂还可包含甜味剂和调味剂。

[0252] 可通过将所述活性成分悬浮在植物油例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油中或者悬浮在矿物油例如液体石蜡中配制油性混悬剂。所述油性混悬剂可包含增稠剂,例如蜂蜡、固体石蜡或鲸蜡醇。所述混悬剂还可包含一种或多种防腐剂,例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯;一种或多种着色剂;一种或多种调味剂;以及一种或多种甜味剂,例如蔗糖或糖精。

[0253] 可用甜味剂例如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖配制糖浆剂和酏剂。此类制剂还可包含缓和剂和防腐剂例如尼泊金甲酯和尼泊金丙酯以及调味剂和着色剂。

[0254] 还可将本发明的盐作为所述化合物的注射剂量进行肠胃外给药,即皮下、静脉内、眼内、滑膜内、肌内或腹膜内给药,所述注射剂量优选在具有药物载体的生理学可接受的稀释剂中,所述药物载体可为无菌液体或液体的混合物,例如水,盐水,右旋糖水溶液和相关的糖溶液,醇例如乙醇、异丙醇或十六醇,二醇例如丙二醇或聚乙二醇,甘油缩酮例如2,2-二甲基-1,1-二氧戊环-4-甲醇,醚例如聚(乙二醇)400,油,脂肪酸,脂肪酸酯或脂肪酸甘油酯或乙酰化脂肪酸甘油酯,添加或不添加药学可接受的表面活性剂例如肥皂或去污剂、助悬剂例如果胶、卡波姆、甲基纤维素、羟丙甲纤维素或羧甲基纤维素、或乳化剂和其他药学辅料。

[0255] 可用于本发明的肠胃外制剂中的示例性的油是来源于石油、动物、植物或合成的那些油,例如花生油、大豆油、芝麻油、棉籽油、玉米油、橄榄油、凡士林油和矿物油。适合的

脂肪酸包括油酸、硬脂酸、异硬脂酸和肉豆蔻酸。适合的脂肪酸酯是例如油酸乙酯和肉豆蔻酸异丙酯。适合的肥皂包括脂肪酸碱金属盐、铵盐和三乙醇胺盐,适合的去污剂包括阳离子去污剂例如二甲基二烷基卤化铵、烷基卤化吡啶和烷基胺醋酸盐;阴离子去污剂,例如烷基磺酸盐、芳基磺酸盐和烯烴磺酸盐、烷基硫酸盐和烷基磺基琥珀酸盐、烯烴硫酸盐和烯烴磺基琥珀酸盐、醚硫酸盐和醚磺基琥珀酸盐以及单酸甘油酯硫酸盐和单酸甘油酯磺基琥珀酸盐;非离子型去污剂,例如脂肪胺氧化物、脂肪酸烷醇酰胺以及聚(氧乙烯-氧丙烯)、环氧乙烷共聚物或环氧丙烷共聚物;以及两性去污剂,例如烷基-β-氨基丙酸盐和2-烷基咪唑啉季铵盐,以及混合物。

[0256] 本发明的肠胃外组合物通常会在溶液中包含约0.5-约25重量%的所述活性成分。还可有利地使用防腐剂和缓冲剂。为了最小化或消除对注射部位的刺激,此类组合物可包含亲水-亲脂平衡(HLB)优选为约12-约17的非离子表面活性剂。此类制剂中表面活性剂的量优选为约5-约15重量%。所述表面活性剂可为具有以上HLB的单一成分,或者为两种或多种具有期望的HLB的成分的混合物。

[0257] 用于肠胃外制剂的示例性表面活性剂是聚乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯类例如脱水山梨糖醇单油酸酯,以及环氧乙烷与疏水性基质的高分子量加合物,所述疏水性基质由环氧丙烷和丙二醇缩合形成。

[0258] 所述药物组合物可为注射用无菌水性混悬剂的形式。可根据已知的方法使用如下物质配制此类混悬剂:适合的分散剂或润湿剂和助悬剂,例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙甲纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、西黄蓍胶和阿拉伯树胶;分散剂或润湿剂,其可为天然的磷脂例如卵磷脂、烯化氧与脂肪酸的缩合产物例如聚氧乙烯硬脂酸酯、环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物例如十七烯氧基鲸蜡醇、环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物例如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯、或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物例如聚乙烯山梨糖醇酐单油酸酯。

[0259] 无菌注射制剂还可为在无毒的肠胃外给药可接受的稀释剂或溶剂中的注射用无菌溶液或悬浮液。可使用的稀释剂和溶剂例如水、林格液、等渗的氯化钠溶液和等渗的葡萄糖溶液。另外,将无菌不挥发油常规性用作溶剂或悬浮介质。就此而言,可使用任何刺激性小的不挥发油,包括合成的单酸甘油酯或甘油二酯。另外,可将脂肪酸例如油酸用于注射剂的制备中。

[0260] 还可将本发明的组合物以用于药物的直肠给药的栓剂的形式给药。可通过将药物与在常温下为固体但是在直肠温度下为液体并且因此可在直肠中融化而释放所述药物的适合的无刺激性的赋形剂混合来制备这些组合物。此类物质是例如可可脂和聚乙二醇。

[0261] 本发明的方法中使用的另一种制剂利用透皮递送装置(“贴剂”)。此类透皮贴剂可用于提供可控量的本发明化合物的连续或非连续输入。用于递送药剂的透皮贴剂的构造和使用是本领域公知的(参见,例如1991年6月11日公告的第5,023,252号美国专利,其通过援引加入本文)。可将此类贴剂构造成用于连续地、脉冲式或按需递送药物。

[0262] 用于肠胃外给药的控释制剂包括本领域已知的脂质体微球、聚合物微球和聚合物凝胶制剂。

[0263] 可能需要或必须通过机械递送装置将所述药物组合物递送至患者。用于递送药剂的机械递送装置的构造和使用是本领域公知的。例如将药物直接给药至脑的直接技术通常

涉及将药物递送导管置入患者的脑室系统以绕过血脑屏障。用于将药剂运输至身体的具体解剖学位置的此类植入式递送系统记载于1991年4月30日公告的第5,011,472号美国专利。

[0264] 本发明的组合物还必须或视需要包含通常被称作载体或稀释剂的其他常规的药学可接受的制剂成分。可使用将此类组合物制备成适合的剂型的常规操作。此类成分和操作包括记载于如下参考文献中的那些,所述参考文献均通过援引加入本文:Powell,M.F.等人,"Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science&Technology1998,52(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&Technology1999,53(6),324-349;以及Nema,S.等人,"Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science&Technology1997,51(4),166-171。

[0265] 适当时可用于将所述组合物配制成用于预期的给药途径的常用药物成分包括:

[0266] 酸化剂(实例包括但不限于乙酸、柠檬酸、富马酸、盐酸、硝酸);

[0267] 碱化剂(实例包括但不限于氨水、碳酸铵、二乙醇胺、单乙醇胺、氢氧化钾、硼酸钠、碳酸钠、氢氧化钠、三乙醇胺(triethanolamine)、三乙醇胺(trolamine));

[0268] 吸附剂(实例包括但不限于粉状纤维素和活性炭);

[0269] 气雾剂抛射剂(实例包括但不限于二氧化碳、CCl₂F₂、F₂C1C-CC1F₂和CC1F₃);

[0270] 驱空气剂(air displacement agents)(实例包括但不限于氮气和氩气);

[0271] 抗真菌防腐剂(实例包括但不限于苯甲酸、尼泊金丁酯、尼泊金乙酯、尼泊金甲酯、尼泊金丙酯、苯甲酸钠);

[0272] 抗菌防腐剂(实例包括但不限于苯扎氯铵、苄索氯铵、苯甲醇、西吡氯铵、三氯叔丁醇、苯酚、苯乙醇、硝酸苯汞和硫柳汞);

[0273] 抗氧化剂(实例包括但不限于抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、丁羟茴醚、丁羟甲苯、次磷酸、硫代甘油、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、甲醛次硫酸氢钠、焦亚硫酸钠);

[0274] 粘合物质(实例包括但不限于嵌段聚合物、天然和合成橡胶、聚丙烯酸酯、聚氨酯、硅酮、聚硅氧烷以及苯乙烯-丁二烯共聚物);

[0275] 缓冲剂(实例包括但不限于偏磷酸钾、磷酸氢二钾、乙酸钠、无水柠檬酸钠以及柠檬酸钠二水合物);

[0276] 载体(实例包括但不限于阿拉伯胶糖浆、芳香剂糖浆、芳香剂酞剂、樱桃糖浆、可可糖浆、橙皮糖浆、糖浆、玉米油、矿物油、花生油、芝麻油、抑菌的氯化钠注射液和抑菌的注射用水)

[0277] 螯合剂(实例包括但不限于依地酸钠和依地酸);

[0278] 着色剂(实例包括但不限于FD&C Red No.3、FD&C Red No.20、FD&C Yellow No.6、FD&C Blue No.2、D&C Green No.5、D&C Orange No.5、D&C Red No.8、焦糖以及红氧化铁);

[0279] 澄清剂(实例包括但不限于膨润土);

[0280] 乳化剂(实例包括但不限于阿拉伯胶、聚西托醇、鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯、卵磷脂、脱水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯50单硬脂酸酯);

[0281] 成胶囊剂(实例包括但不限于明胶和邻苯二甲酸醋酸纤维素);

- [0282] 香料(实例包括但不限于茴香油、肉桂油、可可、薄荷醇、橙油、薄荷油和香草醛)；
- [0283] 湿润剂(实例包括但不限于甘油、丙二醇和山梨糖醇)；
- [0284] 研磨剂(实例包括但不限于矿物油和甘油)；
- [0285] 油(实例包括但不限于花生油、矿物油、橄榄油、花生油、芝麻油和植物油)；
- [0286] 软膏基质(实例包括但不限于羊毛脂、亲水软膏、聚乙二醇软膏、凡士林油、亲水凡士林油、白色软膏、黄色软膏以及玫瑰水软膏)；
- [0287] 渗透增强剂(透皮递送)(实例包括但不限于单羟基或多羟基醇类、一价或多价醇类、饱和或不饱和脂肪醇类、饱和或不饱和脂肪酯类、饱和或不饱和二羧酸类、精油类、磷脂酰衍生物、脑磷脂、萜类、酰胺类、醚类、酮类和脲类)；
- [0288] 增塑剂(实例包括但不限于邻苯二甲酸二乙酯和甘油)；
- [0289] 溶剂(实例包括但不限于乙醇、玉米油、棉籽油、甘油、异丙醇、矿物油、油酸、花生油、纯化水、注射用水、无菌注射用水和无菌冲洗用水)；
- [0290] 硬化剂(实例包括但不限于鲸蜡醇、十六烷基酯蜡、微晶蜡、石蜡、硬脂醇、白蜡和黄蜡)；
- [0291] 栓剂基质(实例包括但不限于可可脂和聚乙二醇(混合物))；
- [0292] 表面活性剂(实例包括但不限于苯扎氯铵、壬苯醇醚10、辛苯昔醇9、聚山梨酯80、十二烷基硫酸钠和山梨糖醇酐单棕榈酸酯)；
- [0293] 助悬剂(实例包括但不限于琼脂、膨润土、卡波姆、羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素、高岭土、甲基纤维素、黄耆胶和硅酸镁铝)；
- [0294] 甜味剂(实例包括但不限于阿司帕坦、右旋糖、甘油、甘露醇、丙二醇、糖精钠、山梨糖醇和蔗糖)；
- [0295] 片剂抗粘附剂(实例包括但不限于硬脂酸镁和滑石)；
- [0296] 片剂粘合剂(实例包括但不限于阿拉伯胶、藻酸、羧甲基纤维素钠、可压糖、乙基纤维素、明胶、液体葡萄糖、甲基纤维素、非交联聚乙烯吡咯烷酮和预胶化淀粉)；
- [0297] 片剂和胶囊剂稀释剂(实例包括但不限于磷酸氢钙、高岭土、乳糖、甘露醇、微晶纤维素、粉状纤维素、沉淀碳酸钙、碳酸钠、磷酸钠、山梨糖醇和淀粉)；
- [0298] 片剂包衣剂(实例包括但不限于液体葡萄糖、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、邻苯二甲酸醋酸纤维素和虫胶)；
- [0299] 片剂直接压制赋形剂(实例包括但不限于磷酸氢钙)；
- [0300] 片剂崩解剂(实例包括但不限于藻酸、羧甲基纤维素钙、微晶纤维素、泼拉克林钾(polacrillin potassium)、交联聚乙烯吡咯烷酮、藻酸钠、羟基乙酸淀粉钠和淀粉)；
- [0301] 片剂助流剂(实例包括但不限于胶体二氧化硅、玉米淀粉和滑石)；
- [0302] 片剂润滑剂(实例包括但不限于硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、硬脂酸和硬脂酸锌)；
- [0303] 片剂/胶囊剂遮光剂(实例包括但不限于二氧化钛)；
- [0304] 片剂抛光剂(实例包括但不限于巴西棕榈蜡和白蜡)；
- [0305] 增稠剂(实例包括但不限于蜂蜡、鲸蜡醇和石蜡)；
- [0306] 张力剂(实例包括但不限于右旋糖和氯化钠)；
- [0307] 粘性增强剂(实例包括但不限于藻酸、膨润土、卡波姆、羧甲基纤维素钠、甲基纤维

素、聚乙烯吡咯烷酮、藻酸钠和黄蓍胶);以及

[0308] 润湿剂(实例包括但不限于十七乙烯氧基鲸蜡醇、卵磷脂、山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯和聚氧乙烯硬脂酸酯)。

[0309] 本发明的药物组合物可举例如下:

[0310] 无菌IV溶液剂:可使用无菌注射用水制备本发明的期望化合物的5mg/mL溶液,可视需要调节pH。用无菌5%右旋糖将所述溶液稀释至1--2mg/mL用于给药,并且在约60min内以IV输注给药。

[0311] 用于IV给药的冻干粉:可用(i)100-1000mg的冻干粉形式的本发明的期望化合物,(ii)32-327mg/mL柠檬酸钠,和(iii)300--3000mg右旋糖酐40制备无菌制剂。用无菌注射用盐水或5%右旋糖将该制剂复溶至10-20mg/mL的浓度,然后用盐水或5%右旋糖进一步稀释至0.2--0.4mg/mL,并且IV推注或在15-60分钟内IV输注给药。

[0312] 肌内注射混悬剂:可制备以下溶液剂或混悬剂用于肌内注射:

[0313] 50mg/mL期望的水不溶性的本发明化合物

[0314] 5mg/mL羧甲基纤维素钠

[0315] 4mg/mL TWEEN80

[0316] 9mg/mL氯化钠

[0317] 9mg/mL苯甲醇

[0318] 硬胶囊剂:通过用100mg粉状活性成分、150mg乳糖、50mg纤维素和6mg硬脂酸镁填充标准的双片式硬胶囊制备大量的单位胶囊剂。

[0319] 软胶囊剂:制备活性成分在可消化的油例如大豆油、棉籽油或橄榄油中的混合物并且通过容积式泵注入熔化的明胶中形成包含100mg所述活性成分的软胶囊。将胶囊洗涤并干燥。可将所述活性成分溶解于聚乙二醇、甘油和山梨糖醇的混合物中以制备水混溶性药物混合物。

[0320] 片剂:通过常规操作制备大量片剂,使得剂量单位包含100mg活性成分、0.2mg胶体二氧化硅、5mg硬脂酸镁、275mg微晶纤维素、11mg淀粉和98.8mg乳糖。可采用适当的水性和非水性包衣以增加适口性、改善外观和稳定性或延迟吸收。

[0321] 速释片剂/胶囊剂:这些是通过常规方法和新方法制备的固体口服剂型。不需用水而将这些单位口服,用于药物的即刻溶出和递送。将所述活性成分混合在包含诸如糖、明胶、果胶和甜味剂的成分的液体中。通过冷冻干燥和固态萃取技术使这些液体固化成固体片剂或囊片。可将药物化合物与粘弹性和热弹性的糖和聚合物或泡腾组分一起压片以制备在不需要水的条件下速释的多孔基质。

[0322] 治疗癌症的方法

[0323] 在本发明的上下文中,术语“癌症”包括但不限于乳腺癌、肺癌、脑癌、生殖器官癌、消化道癌、泌尿道癌、肝癌、眼癌、皮肤癌、头颈癌、甲状腺癌、甲状腺旁癌以及它们的远端转移。所述病症还包括多发性骨髓瘤、淋巴瘤、肉瘤和白血病。

[0324] 乳腺癌的实例包括但不局限于浸润性导管癌、浸润性小叶癌、导管原位癌和小叶原位癌。

[0325] 呼吸道癌的实例包括但不局限于小细胞肺癌和非小细胞肺癌,以及支气管腺瘤和胸膜肺母细胞瘤。

[0326] 脑癌的实例包括但不限于脑干和下丘脑胶质瘤、小脑和大脑星形细胞瘤、髓母细胞瘤、室管膜瘤以及神经外胚层瘤和松果体瘤。

[0327] 雄性生殖器官肿瘤包括但不限于前列腺癌和睾丸癌。磁性生殖器官肿瘤包括但不限于子宫内膜癌、宫颈癌、卵巢癌、阴道癌和外阴癌以及子宫肉瘤。

[0328] 消化道肿瘤包括但不限于肛门癌、结肠癌、结直肠癌、食管癌、胆囊癌、胃癌、胰腺癌、直肠癌、小肠癌和唾液腺癌。

[0329] 泌尿道肿瘤包括但不限于膀胱癌、阴茎癌、肾癌、肾盂癌、输尿管癌、尿道癌以及人乳头状肾癌。

[0330] 眼癌包括但不限于眼内黑素瘤和视网膜母细胞瘤。

[0331] 肝癌的实例包括但不限于肝细胞癌(有或无纤维板层变异的肝细胞癌)、胆管上皮癌(肝内胆管癌)和混合性肝细胞胆管上皮癌。

[0332] 皮肤癌包括但不限于鳞状细胞癌、卡波西肉瘤、恶性黑素瘤、梅克尔细胞皮肤癌以及非黑素瘤皮肤癌。

[0333] 头颈癌包括但不限于喉癌、下咽癌、鼻咽癌、口咽癌、唇癌、口腔癌以及鳞状上皮细胞。

[0334] 淋巴瘤包括但不限于爱滋病相关淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、霍奇金病以及中枢神经系统淋巴瘤。

[0335] 肉瘤包括但不限于软组织肉瘤、骨肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、淋巴肉瘤以及横纹肌肉瘤。

[0336] 白血病包括但不限于急性髓性白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓性白血病以及多毛细胞白血病。

[0337] 本发明涉及使用本发明的盐治疗如下文所述的癌症(特别是哺乳动物NSCLC、CRC、黑色素瘤、胰腺癌、肝细胞癌或乳腺癌)的方法。在癌症(特别是NSCLC、CRC、黑色素瘤、胰腺癌、肝细胞癌或乳腺癌)的治疗和预防中,可使用本发明的盐抑制、阻滞、减少、降低(等)细胞增殖和/或细胞分裂,和/或产生凋亡。该方法包括向有此需要的哺乳动物(包括人)给药有效治疗或预防癌症(特别是NSCLC、CRC、黑色素瘤、胰腺癌、肝细胞癌或乳腺癌)的量的本发明的结合物(combination)或者其药学可接受的盐、异构体、多晶型物、代谢产物、水合物、溶剂合物或酯等。

[0338] 本文通篇提及的术语“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”的使用是常规的,例如为了抵抗、减轻、减少、缓解、改善诸如癌症的疾病或病症的情况等。

[0339] 剂量和给药

[0340] 基于已知用来评价用于治疗或预防癌症特别是NSCLC、CRC、黑色素瘤、胰腺癌、肝细胞癌或乳腺癌的化合物的标准实验室技术,通过标准毒性试验以及通过用于确定对哺乳动物中上文所述病症的治疗的标准药理学试验,并且通过将 these 结果与用于治疗这些病症的已知药物的结果进行比较,可容易地确定用于治疗所述适应症的本发明的盐的有效剂量。在这些病症的治疗中所给药的活性成分的量可根据许多考量(包括但不限于所使用的具体化合物和剂量单位、给药方式、疗程、受治疗患者的年龄和性别以及被治疗病症的性质和程度)而发生很大变化。

[0341] 待给药的活性成分的总量一般为约0.001mg/kg-约200mg/kg体重/天,并且优选约

0.01mg/kg-约20mg/kg体重/天。临床上有用的给药方案会是每日一至三次的给药至每四周一次的给药。另外，“停药期”(其中在某一段时间内不给予患者药物)对于药理学效力和耐受性之间的整体平衡可能是有利的。单位剂量可包含约0.5mg-约1500mg活性成分,并且可每日一次或多次地给药,或者少于每日一次地给药。通过包括静脉内、肌内、皮下和肠胃外注射在内的注射以及使用输注技术给药的平均每日剂量优选可以为0.01-200mg/kg总体重。平均每日直肠剂量方案优选为0.01-200mg/kg总体重。平均每日阴道剂量方案优选为0.01-200mg/kg总体重。平均每日局部剂量方案优选为每日一至四次给药0.1-200mg。透皮浓度优选为维持0.01-200mg/kg的每日剂量所需要的浓度。平均每日吸入剂量方案优选为0.01-100mg/kg总体重。

[0342] 每一名患者的具体的起始剂量和维持剂量方案会根据以下因素而变化:临床诊断医生所确定的病症的性质和严重程度、所使用的具体结合物的活性、所述患者的年龄和整体健康状况、给药时间、给药途径、药物的排泄速率、药物的盐等。因此,本发明的结合物、其药理学可接受的盐、酯或组合物的期望的治疗方式和给药数量可由本领域技术人员利用常规的治疗试验来确定。

[0343] 使用本发明的盐的疗法:一种或多种其他药剂。

[0344] 可将本发明的盐作为唯一药剂给药或与一种或多种其他药剂联合给药(其中所得的本发明的盐和其他药剂的联合不会引起不可接受的不良反应)。例如,本发明的盐可与组分C(即一种或多种其他药剂,例如已知的抗血管发生药、抗过度增殖药、抗炎药、镇痛药、免疫调节药、利尿药、抗心律失常药、抗高固醇血症药、抗血脂异常药、抗糖尿病药、抗病毒药等)以及其混合物和盐组合。

[0345] 组分C可为一种或多种药剂,例如阿地白介素、阿仑膦酸、 α -干扰素(Alfaferone)、阿利维A酸、别嘌醇、注射用别嘌醇钠(Aloprim)、盐酸帕洛诺司琼注射剂(Aloxi)、六甲蜜胺、氨鲁米特、氨磷汀、氨柔比星、安吡啶、阿那曲唑、多拉司琼片(Anzmet)、阿法达贝泊汀注射剂(Aranesp)、Arglabin、三氧化二砷、依西美坦片、5-氮杂胞苷、硫唑嘌呤、BCG或Tice BCG、抑氨肽酶素b(bestatin)、醋酸倍他米松、倍他米松磷酸酯钠、贝沙罗汀、硫酸博来霉素、溴尿苷、硼替佐米、白消安、降钙素、阿仑单抗(Campath)、卡培他滨、卡铂、比卡鲁胺、Cefesone、西莫白介素、柔红霉素、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、克拉屈滨、氯屈膦酸(clodronic acid)、环磷酰胺、阿糖胞苷、卡达巴嗪、更生霉素、枸橼酸柔红霉素脂质体(DaunoXome)、地塞米松、地塞米松磷酸钠、戊酸雌二醇、地尼白介素融合2毒素(Denileukin diftitox)、甲基氢化泼尼松、地洛瑞林、地塞米松、右雷佐生、己烯雌酚、氟康唑、多西他赛、去氧氟尿苷、多柔比星、屈大麻酚、DW-166HC、醋酸亮丙瑞林(Eligard)、拉布立酶注射剂(Elitek)、盐酸表柔比星注射剂(Ellence)、阿瑞吡坦胶囊(Emend)、表柔比星、阿法依伯汀(epoetin alfa)、阿法依伯汀(Epogen)、依他铂、左旋咪唑、雌二醇(Estrace)、雌二醇、雌莫司汀磷酸钠、炔雌醇、氨磷汀、依替膦酸、依托泊苷注射剂、依托泊苷、法倔唑、farston、非格司亭、非那雄胺、非格司亭、氟尿苷、氟康唑、氟达拉滨、单磷酸5-氟脱氧尿苷、5-氟尿嘧啶(5-FU)、氟甲睾酮、氟他胺、福美坦、fosteabine、福莫司汀、氟维司群、 γ -球蛋白(Gammagard)、吉西他滨、吉姆单抗、甲磺酸伊马替尼(Gleevec)、卡莫司汀(Gliadel)、戈舍瑞林、盐酸格拉司琼、组氨瑞林、托泊替康(Hycamtin)、氢化可的松、红羟基壬基腺嘌呤(eyrthro-hydroxynonyladenine)、羟基脲、替伊莫单抗、伊达比星、异环磷酰胺、 α 干扰素、 α

2干扰素、 α -2A干扰素、 α -2B干扰素、 α -n1干扰素、 α -n3干扰素、 β 干扰素、 γ -1a干扰素、白介素-2、干扰素 α -2B(intron A)、吉非替尼片(Iressa)、伊立替康、格拉司琼、硫酸香菇多糖(lentinan sulfate)、来曲唑、亚叶酸、亮丙瑞林、醋酸亮丙瑞林、来那度胺、左旋咪唑、左亚叶酸钙盐(levofolinic acid calcium salt)、左甲状腺素钠、Levoxyl、洛莫司汀、氟尼达明、屈大麻酚、二氯甲基二乙胺(mechlorethamine)、甲钴胺、醋酸甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮、美法仑、酯化雌激素片(Menest)、6-巯基嘌呤、美司钠、甲氨蝶呤、Metvix、米替福新、米诺环素、丝裂霉素C、米托坦、米托蒽醌、Modrenal、Myocet、奈达铂、非格司亭(Neulasta)、重组人白介素11(Neumega)、非格司亭、尼鲁米特、他莫昔芬、NSC-631570、OCT-43、奥曲肽、盐酸昂丹司琼、头孢沙定、奥沙利铂、紫杉醇(当组分B自身不是紫杉醇)、泼尼松磷酸钠(Pediapred)、培门冬酶、Pegasys、喷司他丁、溶链菌(picibanil)、盐酸毛果芸香碱、吡柔比星、普卡霉素、吡非尔钠、泼尼莫司汀、泼尼松龙、泼尼松、马雌激素、丙卡巴肼、重组人类红细胞生成素 α 、雷替曲塞、RDEA119、重组人干扰素 β 1a注射液(Rebif)、铼-186、羟乙膦酸盐(etidronate)、利妥昔单抗、罗扰素(Roferon-A)、罗莫肽、盐酸毛果芸香碱(Salagen)、奥曲肽、沙格司亭、司莫司汀、西佐喃、索布佐生、泼尼松龙、膦门冬酸、干细胞疗法、链佐星、氯化镨89、左甲状腺素钠、他莫昔芬、坦洛新、他索纳明、睾内酯、紫杉醇、替西白介素、替莫唑胺、替尼泊昔、丙酸睾酮、甲睾酮、硫鸟嘌呤、塞替派、促甲状腺激素、替鲁膦酸、托泊替康、托瑞米芬、托西莫单抗、曲妥珠单抗、曲奥舒凡、维甲酸、氨甲蝶呤(Trexall)、三甲基三聚氰胺、三甲曲沙、醋酸曲普瑞林、扑酸曲普瑞林、UFT、尿苷、戊柔比星、维司力农、长春碱、长春新碱、长春地辛、长春瑞滨、维鲁利秦、右雷佐生、净司他丁酯(zinostatin stimalamer)、昂丹司琼、ABI-007、Acolbifene、干扰素 γ -1b(Actimmune)、Affinitak、氨基蝶呤、阿佐昔芬、Asoprisnil、阿他美坦、阿曲生坦、BAY43-9006(索拉非尼(sorafenib))、贝伐珠单抗(Avastin)、CCI-779、CDC-501、塞来昔布、西妥昔单抗、克立那托、醋酸环丙孕酮、地西他滨、DN-101、多柔比星-MTC、dSLIM、度他雄胺、Edotecarin、依氟鸟氨酸、依沙替康、芬维A胺、二盐酸组胺、组氨瑞林水凝胶植入剂、钇-166DOTMP、伊班膦酸、 γ 干扰素、PEG化干扰素 α -2b(intron-PEG)、伊沙匹隆(ixabepilone)、匙孔血蓝蛋白(keyhole limpet hemocyanin)、L-651582、兰瑞肽、拉索昔芬、Libra、Lonafarnib、米泼昔芬、米诺膦酸(Minodronate)、MS-209、MTP-PE脂质体、MX-6、那法瑞林、奈莫柔比星、新伐司他、诺拉曲赛、Oblimersen、Onco-TCS、Osidem、聚谷氨酸紫杉醇、帕米膦酸二钠、PN-401、QS-21、夸西洋、R-1549、雷洛昔芬、豹蛙酶、13-顺式-视黄酸、沙铂、西奥骨化醇、T-138067、盐酸厄洛替尼片(Tarceva)、Taxoprexin、沙利度胺、 α -1胸腺素、噻唑呋林、替吡法尼(tipifarnib)、替拉扎明、TLK-286、托瑞米芬、TransMID-107R、伐司朴达、伐普肽、瓦他拉尼(vatalanib)、维替泊芬、长春氟宁、Z-100、唑来膦酸或其盐。

[0346] 在本发明的一个实施方案中,组分C可为以下的一种或多种:131I-chTNT、阿巴瑞克、阿比特龙、阿柔比星、阿地白介素、阿伦珠单抗、阿利维A酸、六甲蜜胺、氨鲁米特、氨柔比星、安吡啶、阿那曲唑、arglabin、三氧化二砷、天冬酰胺酶、阿扎胞苷、巴利昔单抗、BAY80-6946、BAY1000394、BAY86-9766(RDEA119)、贝洛替康(belotecan)、苯达莫司汀、贝伐单抗、贝沙罗汀、比卡鲁胺、比生群、博来霉素、硼替佐米、布舍瑞林、白消安、卡巴他赛(cabazitaxel)、亚叶酸钙、左亚叶酸钙、卡培他滨、卡铂、卡莫氟、卡莫司汀、卡妥索单抗(catumaxomab)、塞来昔布、西莫白介素、西妥昔单抗、苯丁酸氮芥、氟地孕酮、氮芥、顺铂、克

拉屈滨、氯膦酸、氯法拉滨、克立他酶(crisantaspase)、环磷酰胺、环丙孕酮、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、达贝泊汀 α 、达沙替尼(dasatinib)、柔红霉素、地西他滨、地加瑞克(degarelix)、地尼白介素2(denileukin diftitox)、地舒单抗(denosumab)、地洛瑞林、二溴螺氯铵、多西他赛、去氧氟尿苷、多柔比星、多柔比星+雌酮、依库珠单抗(eculizumab)、依决洛单抗、依利醋铵、艾曲泊帕(eltrombopag)、内皮他丁、依诺他滨、表柔比星、环硫雄醇、依泊汀 α 、依泊汀 β 、艾铂、艾立布林(eribulin)、埃罗替尼、雌二醇、雌莫司汀、依托泊苷、依维莫司、依西美坦、法倔唑、非格司亭、氟达拉滨、氟尿嘧啶、氟他胺、福美坦、福莫司汀、氟维司群、硝酸镓、加尼瑞克、吉非替尼、吉西他滨、吉妥珠单抗、谷胱甘肽(glutoxim)、戈舍瑞林、二盐酸组胺、组氨瑞林、羟基脲、I-125籽、伊班膦酸、替伊莫单抗、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、咪喹莫特、英丙舒凡、干扰素 α 、干扰素 β 、干扰素 γ 、伊匹木单抗、伊立替康、伊沙匹隆、兰瑞肽、拉帕替尼、来那度胺、来格司亭、香菇多糖、来曲唑、亮丙瑞林、左旋咪唑、利舒脲、洛铂、洛莫司汀、氯尼达明、马索罗酚、甲羟孕酮、甲地孕酮、美法仑、美雄烷、巯嘌呤、氨甲蝶呤、甲氧沙林、氨基酮戊酸甲酯、甲睾酮、米法莫肽、米替福新、米铂(miriplatin)、二溴甘露醇、米托胍脲、二溴卫矛醇、丝裂霉素、米托坦、米托蒽醌、奈达铂、奈拉滨、尼洛替尼、尼鲁米特、尼妥珠单抗、尼莫司汀、尼曲吡啶(nitracrine)、奥法木单抗、奥美拉唑、奥普瑞白介素、奥沙利铂、p53基因疗法、紫杉醇、帕利夫明、钋-103籽、帕米膦酸、帕木单抗、帕唑帕尼、培门冬酶、PEG-依泊汀 β (甲氧基PEG-依泊汀 β)、培非司亭(pegfilgrastim)、聚乙二醇干扰素 α -2b、培美曲塞、喷他佐辛、喷司他丁、培洛霉素、培磷酰胺、毕西巴尼、吡柔比星、普乐沙福、普卡霉素、聚葡萄糖(poliglucam)、聚磷酸雌二醇、多糖-K、吡吩姆钠、普拉曲沙、泼尼氮芥、丙卡巴肼、喹高利特、雷洛昔芬、雷替曲塞、雷莫司汀、雷佐生、瑞戈非尼、利塞膦酸、利妥昔单抗、罗米地新、罗米司亭、沙格司亭、sipuleucel-T、西佐喃、索布佐生、甘氨双唑钠、索拉非尼、链脲菌素、舒尼替尼、他拉泊芬、他米巴罗汀、他莫昔芬、他索纳明、替西白介素、替加氟、替加氟+吉美拉西+奥替拉西、替莫泊芬、替莫唑胺、坦罗莫司、替尼泊苷、睾酮、替曲膦、沙利度胺、塞替派、胸腺法新(thymalfasin)、硫鸟嘌呤、托珠单抗、拓扑替康、托瑞米芬、托西莫单抗、曲贝替定、曲妥珠单抗、曲奥舒凡、维甲酸、曲洛司坦、曲普瑞林、曲磷胺、色氨酸、乌苯美司、戊柔比星、凡德他尼、伐普肽、威罗菲尼(vemurafenib)、长春碱、长春新碱、长春地辛、长春氟宁、长春瑞滨、伏林司他、伏氯唑、钇-90玻璃微珠、净司他丁、净司他丁酯、唑来膦酸、佐柔比星。

[0347] 或者,所述组分C可为一种或多种选自下列的其他药剂:吉西他滨、紫杉醇(当组分B自身不是紫杉醇时)、顺铂、卡波铂、丁酸钠、5-FU、多柔比星、三苯氧胺、依托泊苷、曲妥珠单抗、吉非替尼、内含子A、雷帕霉素、17-AAG、U0126、胰岛素、胰岛素衍生物、PPAR配体、磺酰脲类药物、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、缩二胍、PTP-1B抑制剂、DPP-IV抑制剂、11- β -HSD抑制剂、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。

[0348] 或者,所述组分C可为一种或多种选自下列的药剂:紫杉烷(如多西紫杉醇、紫杉醇或泰素(Taxol)),埃博霉素(如伊沙匹隆、帕妥匹隆或帕妥匹隆)、米托蒽醌、泼尼松龙、地塞米松、雌二醇氮芥、长春碱、长春新碱、多柔比星、亚德里亚霉素、伊达比星、柔红霉素、博来霉素、依托泊甙、环磷酰胺、异环磷酰胺、丙卡巴肼、美法仑、5-氟尿嘧啶、卡培他滨、氟达拉滨、阿糖胞苷、Ara-C、2'-氯-2'-脱氧腺苷、硫鸟嘌呤、抗雄激素(如氟他胺、醋酸环丙孕酮或比卡鲁胺)、硼替佐米、铂衍生物(如顺铂、卡铂)、苯丁酸氮芥、氨甲蝶呤和利妥昔单抗。

[0349] 可作为组分C加入到本发明的盐的结合物中的任选的抗过度增殖药物包括但不限于第11版默克索引(1996)(援引加入本文)中的癌症化疗药物方案中所列的化合物,例如门冬酰胺酶、博来霉素、卡铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、门冬酰胺酶、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、柔红霉素、多柔比星(阿霉素)、表柔比星、依托泊苷、5-氟尿嘧啶、六甲蜜胺、羟基脲、异环磷酰胺、伊立替康、甲酰四氢叶酸、洛莫司汀、氮芥、6-巯基嘌呤、美司钠、氮甲蝶呤、丝裂霉素C、米托蒽醌、泼尼松龙、泼尼松、丙卡巴肼、雷洛昔芬、链佐星、他莫西芬、硫鸟嘌呤、托泊替康、长春碱、长春新碱以及长春地辛。

[0350] 适合作为组分C与本发明盐的结合物一起使用的其他抗过度增殖药包括但不限于 Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics(第9版), Molinoff等人编辑, McGraw-Hill出版,第1225-1287页(1996)(援引加入本文)中公认用于治疗肿瘤疾病的那些化合物,例如氨鲁米特、L-门冬酰胺酶、硫唑嘌呤、5-氮杂胞苷、克拉屈滨、白消安、己烯雌酚、2',2'-二氟脱氧胞苷、多西他赛、红羟基壬基腺嘌呤、炔雌醇、5-氟脱氧尿苷、单磷酸5-氟脱氧尿苷、磷酸氟达拉滨、氟甲睾酮、氟他胺、己酸羟孕酮、伊达比星、干扰素、醋酸甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮、美法仑、米托坦、紫杉醇(当组分B自身不为紫杉醇时)、喷司他丁、N-磷酸基乙酰基-L-天冬氨酸盐(PALA)、普卡霉素、司莫司汀、替尼泊苷、丙酸睾酮、噻替派、三甲基三聚氰胺、尿苷以及长春瑞滨。

[0351] 适合作为组分C与本发明的盐的结合物一起使用的其他抗过度增殖药包括但不限于其他抗癌药物例如埃博霉素及其衍生物、伊立替康、雷洛昔芬和托泊替康。

[0352] 一般而言,将细胞毒性剂和/或细胞抑制剂作为组分C与本发明的盐组合使用会起到以下作用:

[0353] (1)与单独给药任一种药剂相比在减少肿瘤生长或者甚至消除肿瘤方面产生更好的功效,

[0354] (2)允许给药更少量的所给药的化疗药剂,

[0355] (3)提供化疗剂治疗,其被患者良好地耐受并且具有的有害药理学并发症比在单一药剂化疗和某些其他组合疗法中所观察到的少,

[0356] (4)允许治疗范围更广的哺乳动物特别是人的不同癌症类型,

[0357] (5)提供受治疗患者中更高的应答率,

[0358] (6)与标准的化疗治疗相比提供受治疗患者中更长的存活时间,

[0359] (7)提供更长的肿瘤进展时间,和/或

[0360] (8)与其他癌症药剂的盐产生拮抗效应的已知情况相比,得到至少与单独使用的药剂一样好的功效和耐受性。

[0361] 生物部分

[0362] PI3K α 和PI3K β 放射性脂质激酶试验

[0363] p110 α 生物化学试验是测量p110 α 底物(磷脂酰肌醇,PI)中³³P掺入的放射性试验。该试验是在RCK上研发的试验的修改(Fuchikami等人,2002)。在Sf9细胞中表达缺少p85结合域的组氨酸标记的N末端截短(N1-108)的p110 α 和同样截短的p110 β (N1-108)蛋白并纯化至>50%纯度。为生成IC₅₀曲线,以384孔的规格使用MaxiSorp板在下列条件下进行反应。将板子以2 μ g/孔用稀释于氯仿中的摩尔比为1:1的磷脂酰肌醇(PI:Avanti#840042C)和磷脂酰丝氨酸(PS:Avanti#840032C)包被。通过将板子在通风橱中过夜储存以使有机溶剂蒸发。然

后将板子用聚酯薄膜板密封膜密封,并在4℃下储存至多一个月直到需要时。将7.5ng截短的纯化的p110 α 蛋白加入到各个孔中,所述各个孔中包含9 μ L反应缓冲液(50mM MOPSO pH7.0,100mM NaCl,4mM MgCl₂,0.1%(w/v)BSA),除了阴性对照孔中只有反应缓冲液。将1微升每种DMSO中的测试化合物从储存稀释液中移出以生成8点剂量响应(0.0、0.003 μ M、0.01 μ M、0.03 μ M、0.1 μ M、0.3 μ M、1.0 μ M、3.0 μ M和10 μ M最终BAY化合物浓度)。通过加入5 μ L包含20 μ Ci/ml[γ -³³P]-ATP的40 μ M ATP溶液起始反应,并且在室温下,将反应在温和搅拌下进行2小时。通过加入5 μ L25mM EDTA储存液终止反应。将板子用384孔洗板机在不含去污剂的缓冲液中洗涤,并且向每孔中加入25 μ L的UltimaGold闪烁液混合物(scintillation cocktail)。通过BetaPlate液体闪烁计数器测定掺入到固定的PI底物中的放射性。使用以下方程式计算抑制:

[0364] %抑制=1-(T_{cpm}-B_{cpm})/(P_{cpm}-B_{cpm})X100.

[0365] T_{cpm}=存在测试化合物时的³³P-cpm

[0366] B_{cpm}=背景对照中的³³P-cpm(不含酶)

[0367] P_{cpm}=p110酶对照中的³³P-cpm(不含抑制剂)

[0368] 表A中总结了游离碱和二盐酸盐在p110 α 和p110 β 生物化学试验中的IC₅₀值。这两个化合物在PI3K α 和PI3K β 生物化学试验中表现出相似的活性。二盐酸盐形式的功效稍好可能是由于提高的溶解性。

[0369] 表A. 游离碱和二盐酸盐在PI3K α 和PI3K β 试验中的活性。

[0370]

化合物	PI3K α IC ₅₀ (M)	PI3K β IC ₅₀ (M)
游离碱	4.96E-10	3.72E-09
二盐酸盐	1.23E-10	1.00E-09

[0371] 增殖试验

[0372] 使用Promega的Cell Titer-Glo发光细胞活力试剂盒(Cat.#G7573),将其暴露于药物72小时后测定细胞增殖。简言之,在384孔板中,将细胞以500-1000细胞/孔在25 μ L生长培养基中铺板。对于每种细胞系检测,将细胞在单独板中铺板,来测定t=0小时和t=72小时时间点的发光。在37℃过夜孵育,然后t=0时的样品发光值通过以下来测定:每孔加入25 μ L Cell Titer-Glo溶液,将板子转移到定轨摇床,在室温下震荡10分钟,然后在Wallac Victor21420Multilabel HTS计数器上,使用化学冷光仪窗口(luminometry window)(在428nm处检测最大光)读板。t=72小时时间点的剂量板(Dose plate)用在生长培养基中稀释为30 μ L终体积的化合物处理。然后将细胞在37℃下孵育72小时。t=72小时的样品发光值通过以下测定:加入30 μ L Promega Cell Titer-Glo溶液,在室温下将细胞放到振荡器上,振荡10分钟,然后使用Victor发光仪读取发光值。就数据处理而言,对于处理和未处理的样品都从t=72小时时间点测定的值扣除t=0的值。使用药物治疗和对照的发光百分率差异来测定生长抑制百分率。

[0373] 在涵盖6种癌症适应证的16个肿瘤细胞系中,游离碱和二盐酸盐都表现出强效的抗增殖活性,并且在所有测试的肿瘤细胞系中IC₅₀值的差异小于3倍。这些数据明确表明二盐酸盐保留了游离碱的抗肿瘤活性。

[0374] 表B. 在肿瘤细胞系增殖试验中游离碱和二盐酸盐的抗增殖活性

[0375]

细胞系	组织	游离碱 IC ₅₀ (nM)	二盐酸盐 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ 比
KPL4	乳腺	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	结肠	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	脑	85	85	1,0
786O	肾	116	247	0,5

[0376] 参考文献:

[0377] 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.

式(II)的二盐酸盐的 IR 光谱

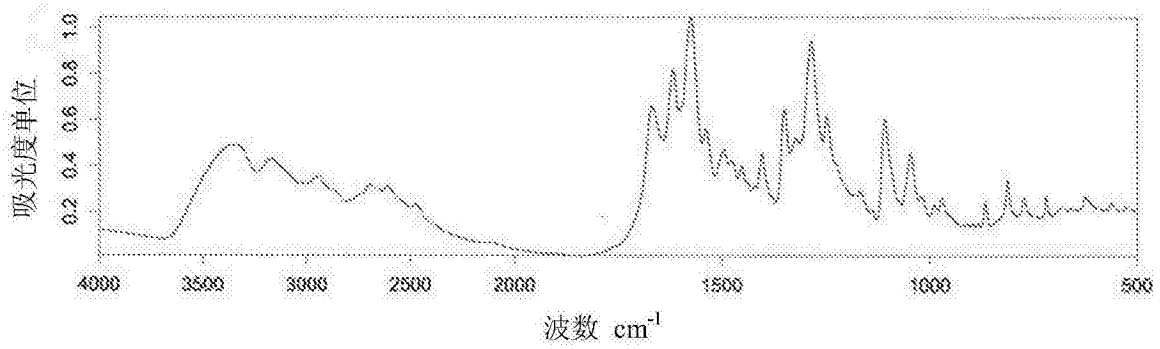


图1

式(II)的二盐酸盐的拉曼光谱

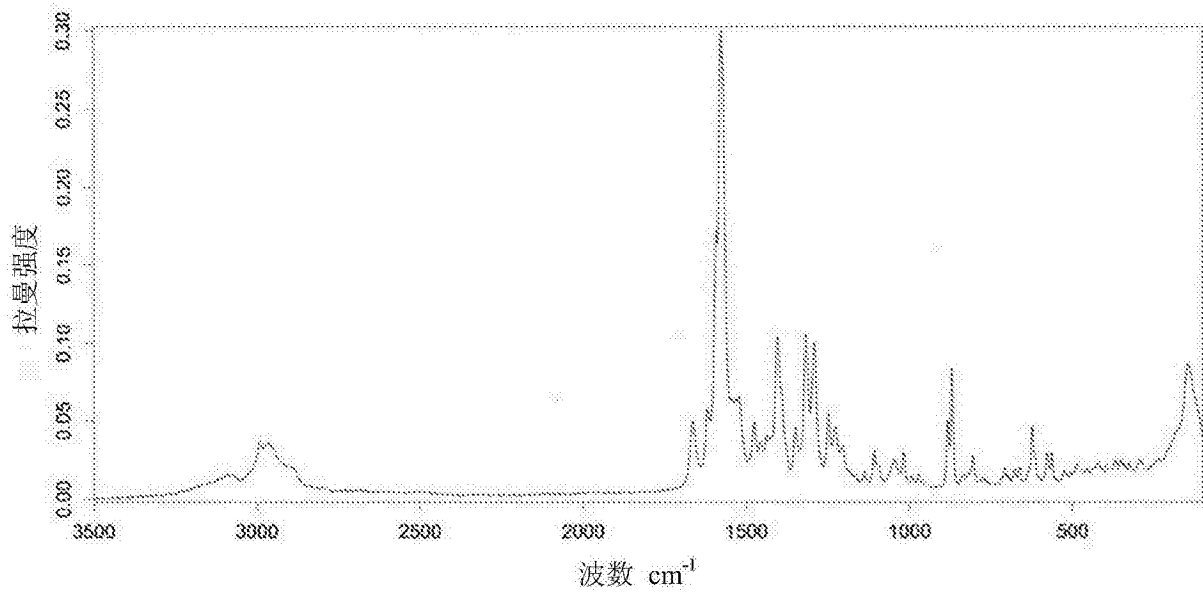


图2

式(II)的二盐酸盐的紫外/可见光谱

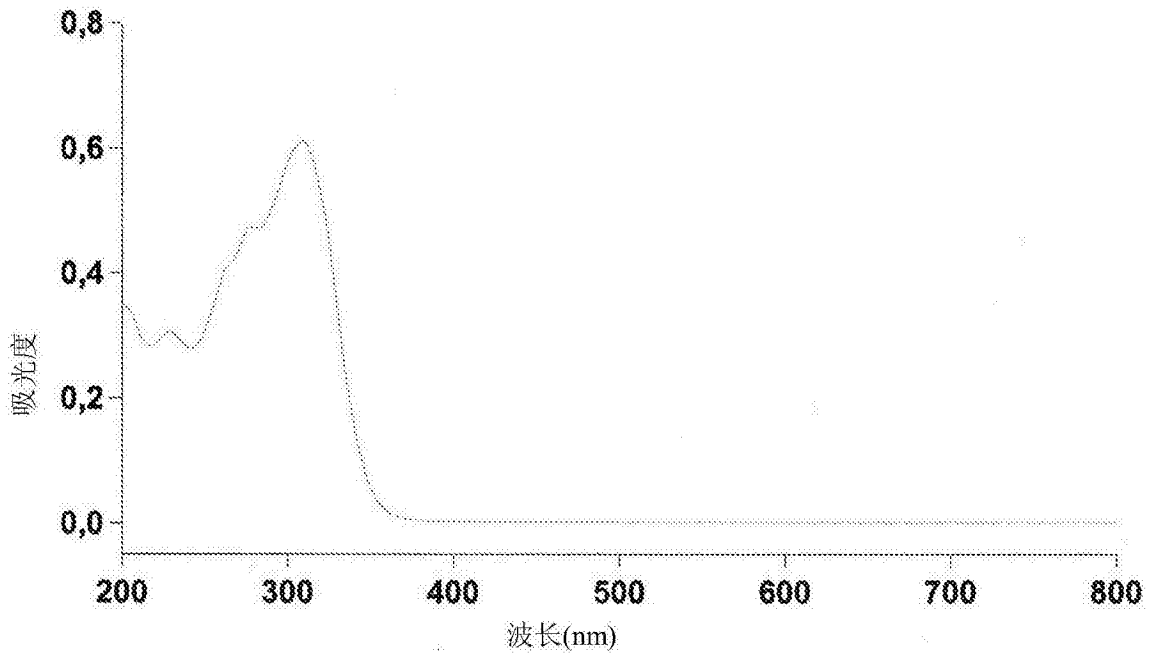


图3

式(II)的二盐酸盐的 $^1\text{H-NMR}$ 谱

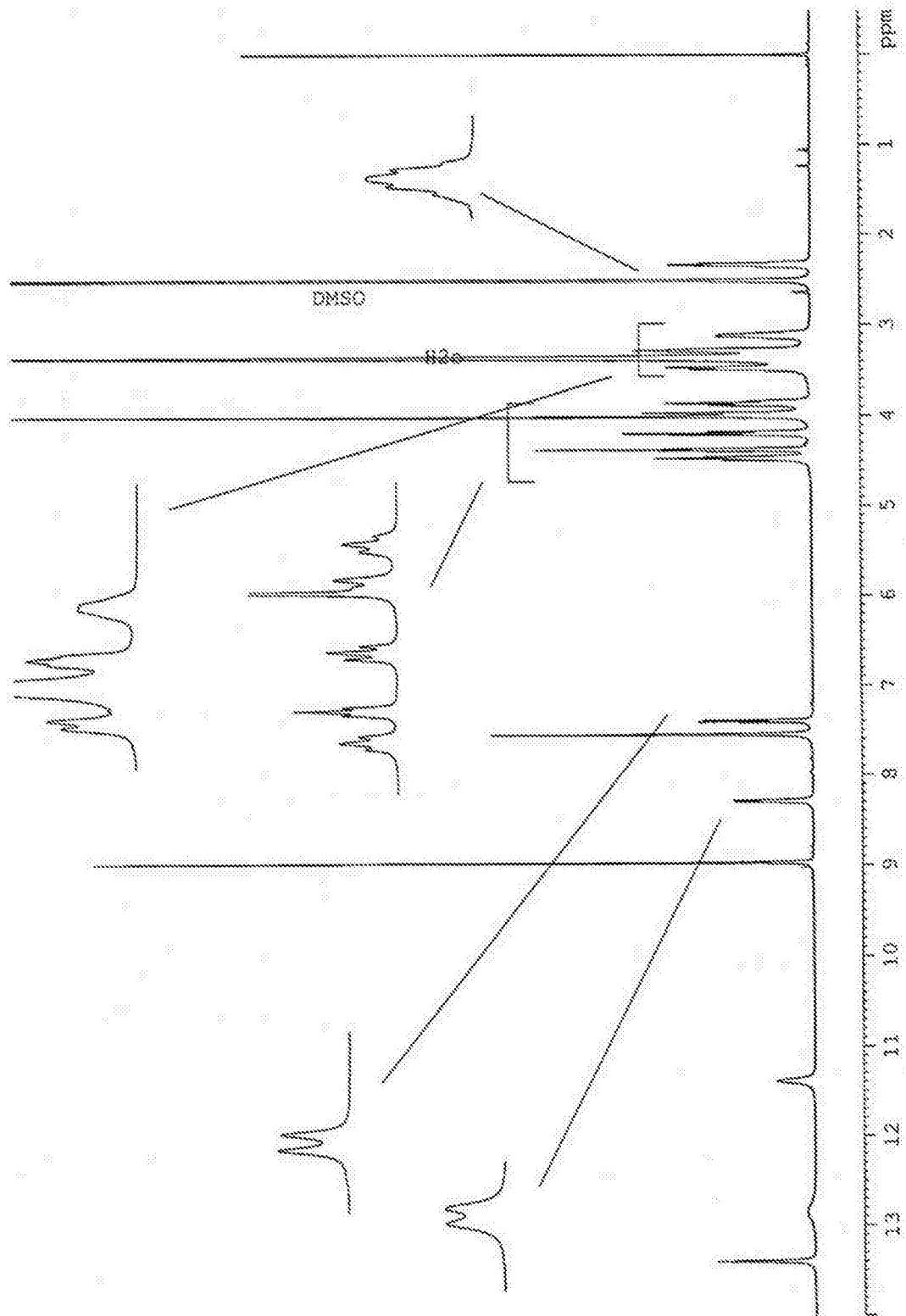


图4

式(II)的二盐酸盐的¹³C-NMR谱

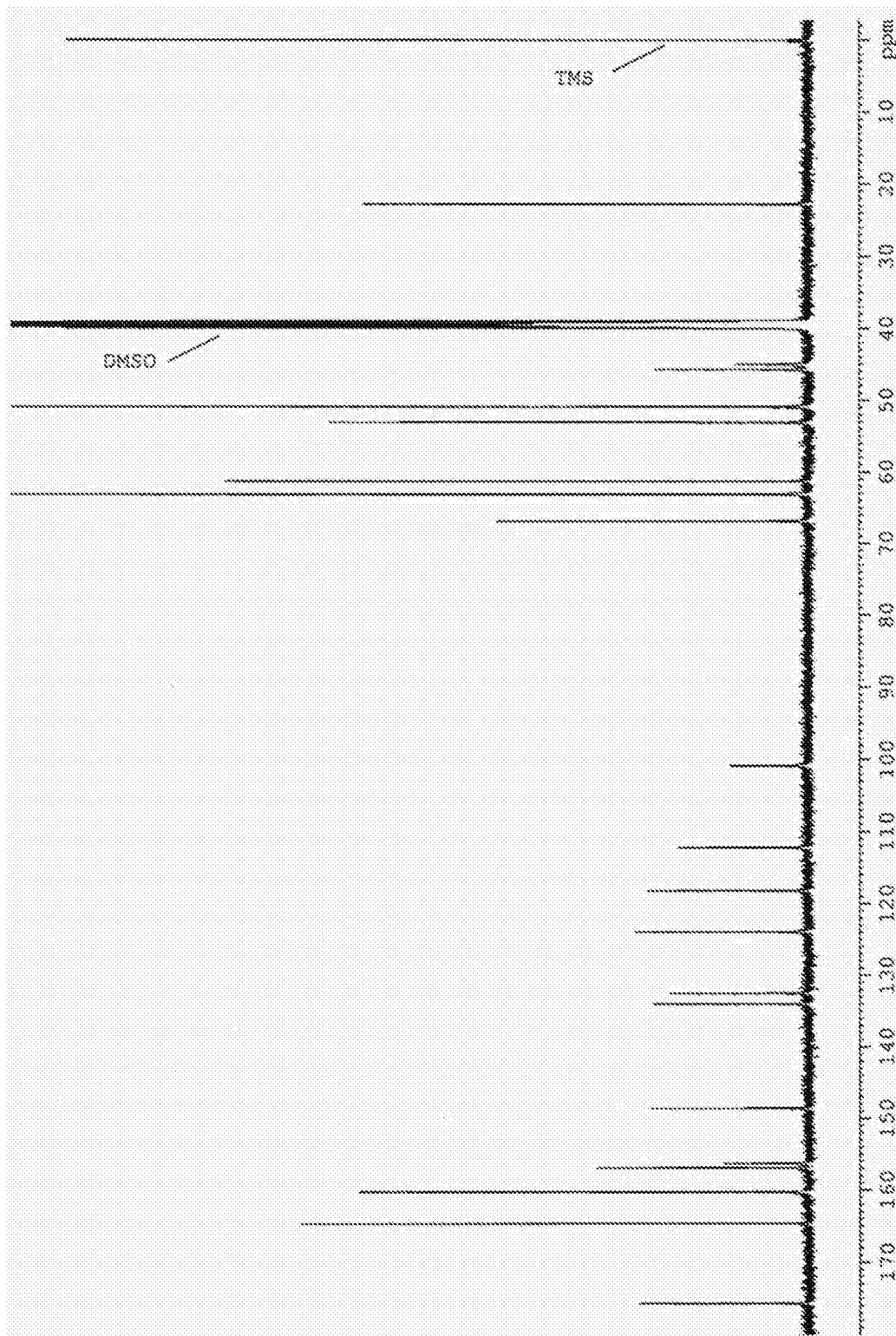


图5

式(II)的二盐酸盐的¹³C-NMR谱

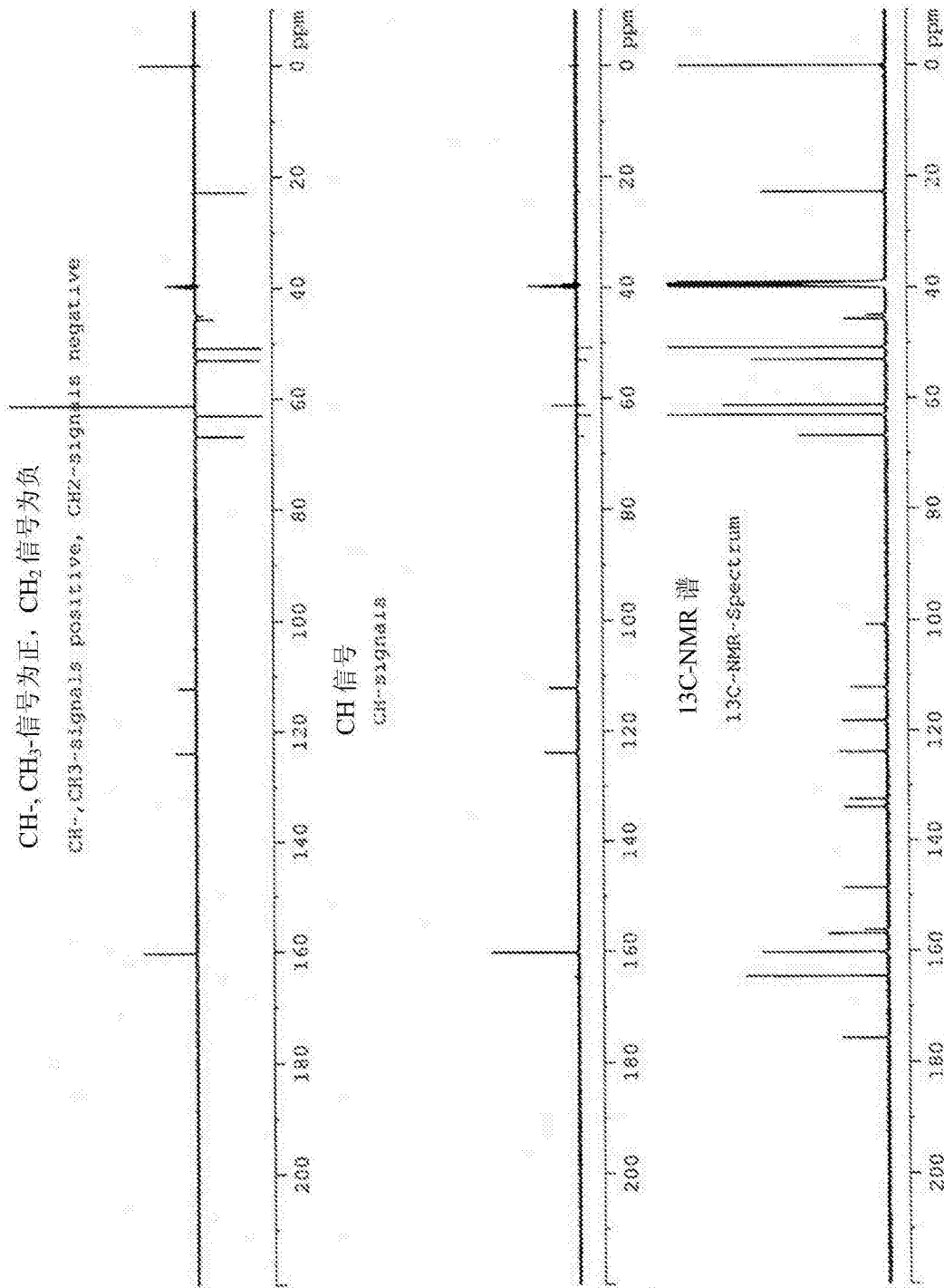


图6

式(II)的二盐酸盐的质谱

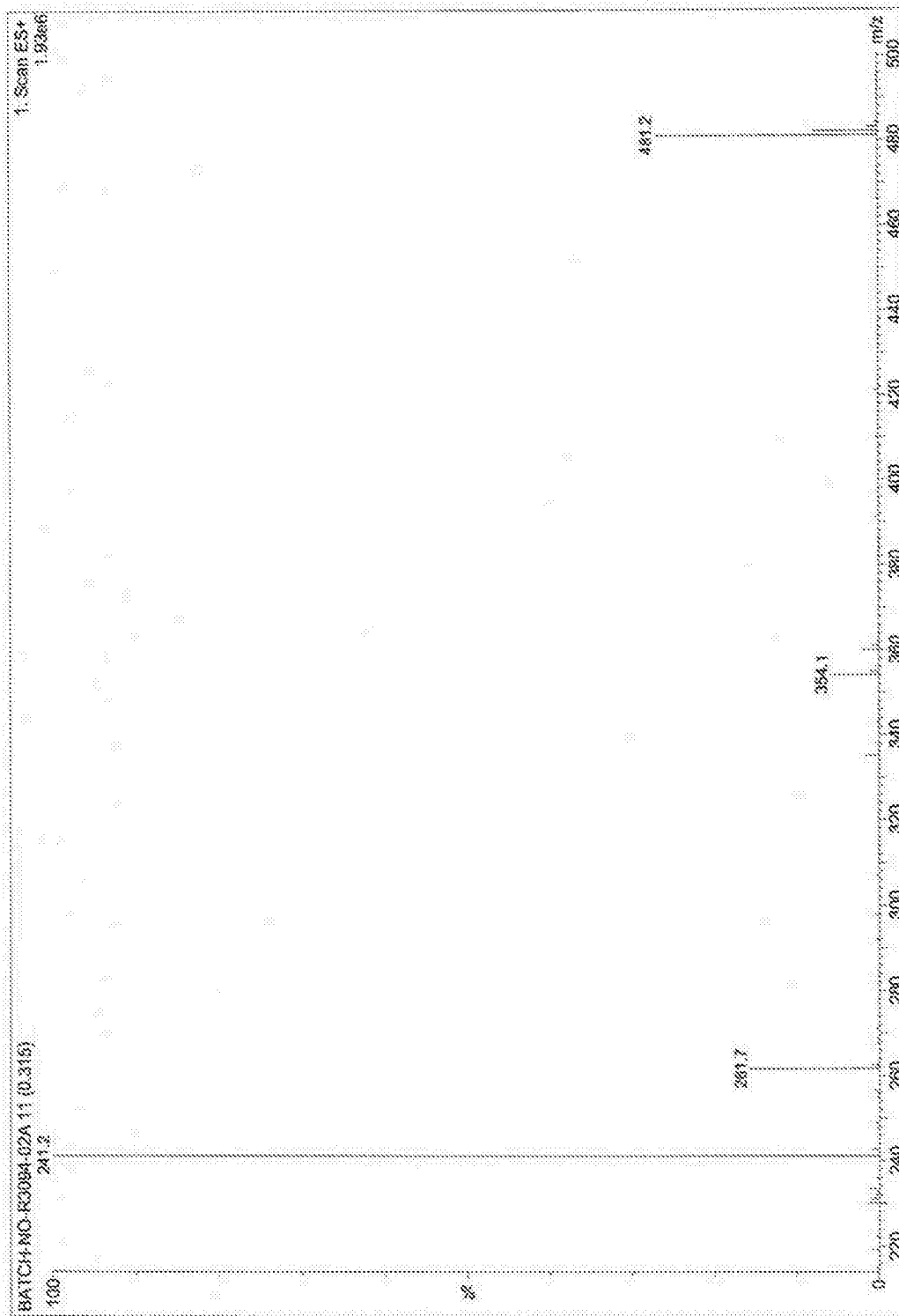


图7