

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5763834号
(P5763834)

(45) 発行日 平成27年8月12日 (2015. 8. 12)

(24) 登録日 平成27年6月19日 (2015. 6. 19)

(51) Int. Cl. F I
C O 7 D 487/04 (2006. 01)
 C O 7 D 487/04 1 4 4
 C O 7 D 487/04 C S P

請求項の数 2 (全 45 頁)

(21) 出願番号	特願2014-503079 (P2014-503079)	(73) 特許権者	512137348
(86) (22) 出願日	平成24年3月29日 (2012. 3. 29)		バイエル・インテレクチュアル・プロパティ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング
(65) 公表番号	特表2014-510119 (P2014-510119A)		Bayer Intellectual Property GmbH
(43) 公表日	平成26年4月24日 (2014. 4. 24)		ドイツ40789モンハイム・アム・ライン、アルフレート・ノーベル・シュトラッセ10番
(86) 国際出願番号	PCT/EP2012/055600	(74) 代理人	100114188
(87) 国際公開番号	W02012/136553		弁理士 小野 誠
(87) 国際公開日	平成24年10月11日 (2012. 10. 11)	(74) 代理人	100119253
審査請求日	平成27年3月5日 (2015. 3. 5)		弁理士 金山 賢教
(31) 優先権主張番号	11161111.7	(74) 代理人	100124855
(32) 優先日	平成23年4月5日 (2011. 4. 5)		弁理士 坪倉 道明
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		
早期審査対象出願			

最終頁に続く

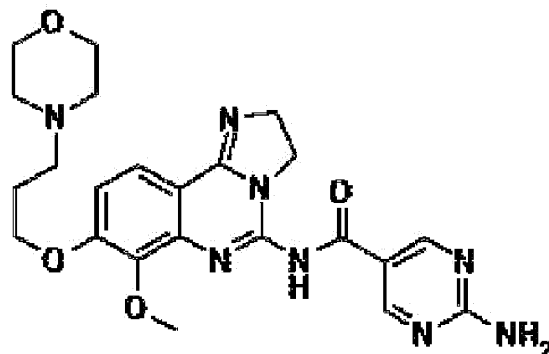
(54) 【発明の名称】 置換2, 3-ジヒドロイミダゾ [1, 2-C] キナゾリン塩類

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(II)

【化1】



. 2 HCl

(II)

- ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル]ピリミジン-5-カルボキサミド二塩酸塩またはその溶媒和物、水和物もしくは互変異性体。

【請求項2】

結晶形態である、請求項1に記載の式(II)の二塩酸塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

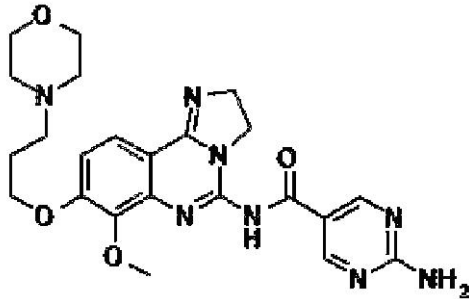
【0001】

本発明は

- 式(II)

【化1】

10



. 2 HCl

20

(II)

で表される2-アミノ-N-[7-メトキシ-8-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)-2,3-ジヒドロイミダゾ-[1,2-c]キナゾリン-5-イル]ピリミジン-5-カルボキサミド二塩酸塩またはその互変異性体、溶媒和物または水和物(以後“本発明の塩”または“二塩酸塩”と称する)；

- 本発明の塩の製造方法；
 - 疾患の処置および/または予防のための本発明の塩；
 - 疾患、特に過増殖性および/または血管形成障害の処置および/または予防、具体的には癌、特に肺癌、特に非小細胞肺癌、結腸直腸癌、黒色腫、膵癌、肝細胞癌または乳癌の処置および/または予防のための医薬の製造における本発明の塩の使用；
 - 本発明の塩を含む医薬組成物；および
 - 本発明の塩を1種以上のさらなる薬物と組み合わせて含む医薬組み合わせ剤
- に関する。

30

【背景技術】

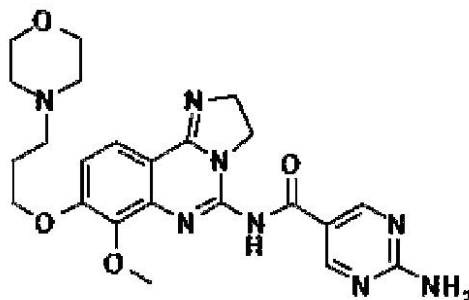
【0002】

発明の背景

式(I)

【化2】

40



(I)

50

の化合物(以後“式(I)の化合物”または“遊離塩基”と称する)は、クラスIホスファチジルイノシトール-3-キナーゼ群(P I 3 K s)を阻害する新規作用機序の特許出願された制癌剤である。このクラスのキナーゼ群は、P I 3 K sが生存および増殖のための表面受容体からの細胞シグナル伝達において重要な役割を有するために、期待される標的である。式(I)の化合物はインビトロおよびインビボのいずれでも複数の組織型の腫瘍に対する広汎な活性スペクトルを示す。

【0003】

式(I)の化合物は、2004年4月08日にWO04/029055A1として公開された国際特許出願PCT/EP2003/010377(これはその全体を引用により本明細書に包含させる)の26頁以降に記載された方法に従い合成し得る。

10

【0004】

さらに、式(I)の化合物は、2008年6月12日にWO2008/070150A1として公開された国際特許出願PCT/US2007/024985(これはその全体を引用により本明細書に包含させる)に実施例13の化合物2-アミノ-N-[7-メトキシ-8-(3-ホルホルリン-4-イルプロポキシ)-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル]ピリミジン-5-カルボキサミドとして記載されている。さらに、該式(I)の化合物は、WO2008/070150において、9頁以降に記載されており、その42頁以降に記載する方法に従い合成し得る。該式(I)の化合物の生物学的試験データは、その101~107頁に示されている。

【0005】

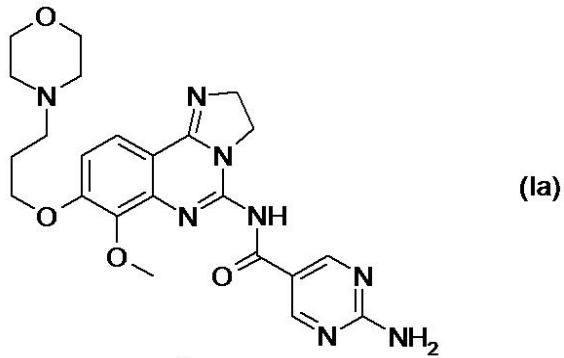
20

式(I)の化合物は1種以上の互変異性形態として存在し得る。プロトン-シフト互変異性体と呼ぶこともある互変異性体は、1個以上の単結合および1個以上の隣接する二重結合の移動に附随する水素原子の移動に関係する2個以上の化合物である。

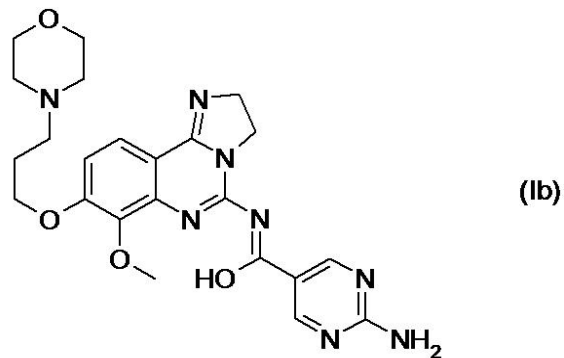
【0006】

式(I)の化合物は、下に記載するとおり、互変異性形態(I a)、互変異性形態(I b)または互変異性形態(I c)として存在可能であり、またこれらの形態の混合物として存在できる。全てのこのような互変異性形態が本発明の範囲内に包含されることを意図する。

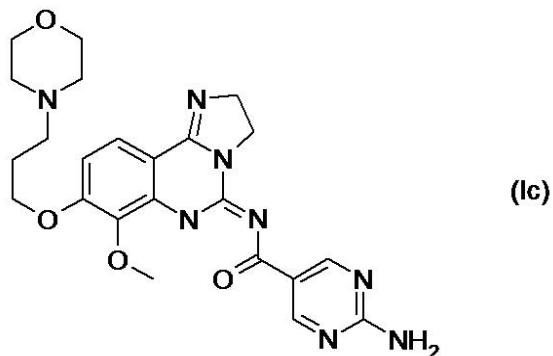
【化3】



10



20



30

【0007】

式(I)の化合物は溶媒和物として存在し得る。本発明の目的での溶媒和物は、固体状態での溶媒と式(I)の化合物の複合体である。例示的溶媒和物は、本発明の化合物とエタノールまたはメタノールの複合体を含むが、これらに限定されない。

40

【0008】

式(I)の化合物は水和物として存在し得る。水和物は、溶媒が水である、溶媒和物の特定の形態である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

発明が解決しようとする課題：

一般に、ある薬学的活性化合物について、該薬学的活性化合物の薬物有効性を高める目的で、例えば化学的安定性、物理的安定性、インビボ溶解度のような物理的・化学的特性の改善、インビボでの薬学的活性化合物吸収改善などを目的とした、該薬学的活性化合物の

50

薬学的に許容される形態が望まれる。さらに、医薬原体は理想的には信頼できる方法で製造できる安定な結晶形態として供給される。非晶質または低次結晶形態(例えばメソモルフィック形態)は、後に形態が変化し、物理的特性が変化する危険性があるためにあまり好ましくない。

【0010】

しかしながら、式(I)の化合物(これは遊離塩基である)は、固体形態では安定であるが、70の酸性水溶液で不安定であり、上記したような後での形態変化の危険性があるメソモルフィック形態でしか製造できなかった。

【0011】

遊離塩基(I)の結晶塩形態の形成は、この形態の特性が遊離塩基(I)の特性に比して好都合であるならば、上記課題を解決するかも知れない。結晶塩形態の(I)を製造するに際して、(I)の結晶塩形態の形成が、塩基性中心を有する化合物で予測されるほど容易ではないことが判明した。

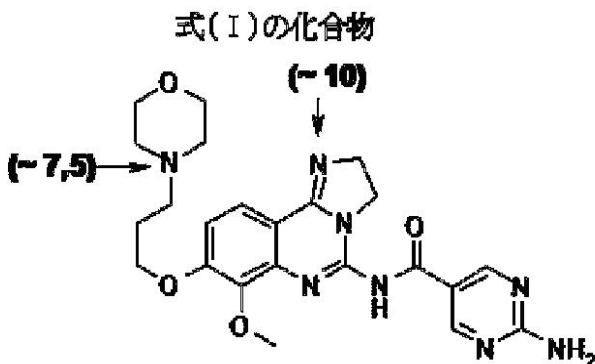
【0012】

さらに、式(I)の化合物は水およびほとんどの有機溶媒に極めて低溶解度を示す。2個の強塩基性中心により(表I、下記参照)、溶解度は酸性媒体中で大きく改善する。結果として、式(I)の化合物の精製および仕上げ処理は難題である。

【0013】

次の構造は式(I)の化合物を示し、そのpKaの計算値を括弧内に示している。

【化4】



【表1】

表I：式(I)の化合物のpKa値：

官能基/pKa値	実験値	計算値
pKa(イミダゾリノアミジン)	—	10.1
pKa(モルホリン)	—	7.43-7.5
pKa(アミノピリミジン)	—	1.99-2.11

【0014】

さらに具体的に、式(I)の化合物の特異な化学構造(上記参照)のために、式(I)の化合物の物理的性質は化学的加工、医薬原体の取り扱いおよび医薬製剤の製造が困難だけでなく、さらに安定かつ信頼できるHPLC法の開発も著しく困難である。

【0015】

困難かつ特異的技術問題および極めて低い水性溶解度の点から、例えば、結晶化による信頼できる精製を可能にし、取り扱いが容易でな(例えば、良好な流動性固体である)、式(I)の化合物の薬学的に許容され、かつ結晶性である形態を得ることが望ましい。

【課題を解決するための手段】

【0016】

技術的課題の解決：

式(I)の化合物の結晶性塩類を製造するために種々の試みがなされた。結晶性塩形態の

形成は、全般的には解決されず、数例でガム様、粘着性物質が形成されたため、困難であることが分かった。

【0017】

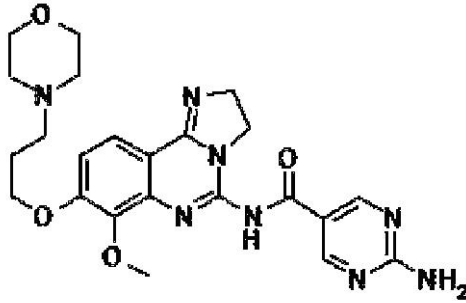
予期しないことに、そしてこれが本発明の根幹をなすが、本発明の式(I)の化合物の二塩酸塩(出願人の知る限り先行文献にその具体的開示はない)が、特に本明細書の実験の部および結論の部に記載したとおり、技術的に有益な性質を有することが見出された。

【0018】

それゆえに、本発明は

- 式(II)

【化5】



. 2 HCl

(II)

の2-アミノ-N-[7-メトキシ-8-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)-2,3-ジヒドロイミダゾ-[1,2-c]キナゾリン-5-イル]ピリミジン-5-カルボキサミド二塩酸塩またはその互変異性体、溶媒和物もしくは水和物(これは以後“本発明の塩”または“二塩酸塩”と称する)；

- 本発明の塩の製造方法；
- 疾患の処置および/または予防のための本発明の塩；
- 疾患、特に過増殖性および/または血管形成障害の処置および/または予防、さらに具体的に癌、特に非小細胞肺癌、結腸直腸癌、黒色腫、膀胱癌、肝細胞癌または乳癌の処置および/または予防のための医薬の製造における本発明の塩の使用；
- 本発明の塩を含む医薬組成物；および
- 本発明の塩を1種以上のさらなる薬物と組み合わせて含む医薬組み合わせ剤に関する。

【0019】

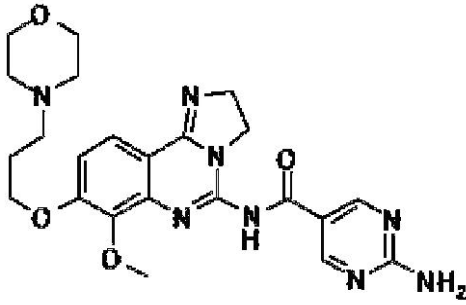
本発明の塩の製造方法

本発明は、また、式(I)の化合物への塩酸の添加、または、逆に塩酸への式(I)の化合物の添加を含む、本発明の式(II)の二塩酸塩の製造方法に関する。

【0020】

本発明の一態様によって、本発明の式(II)の二塩酸塩の製造方法は、好ましくは懸濁液の式(I)

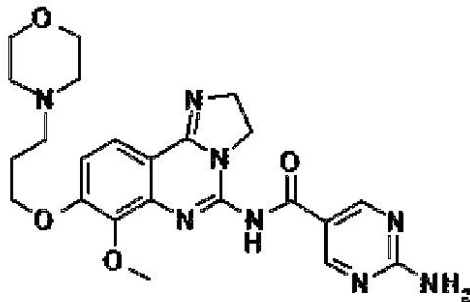
【化6】



(I)

の化合物への塩酸の添加を含み、
これにより、式(II)

【化7】



. 2 HCl

(II)

の二塩酸塩を形成することを含む。

【0021】

本発明の一態様において、本発明の式(II)の二塩酸塩の製造方法は

a) 塩酸、例えば塩酸水溶液(32%)を、例えば、水のような媒体中の式(I)の化合物の懸濁液に、20(±2°)の温度のような混合物の凝固点から混合物の沸点の間の温度で、3~4のpHに到達するまで添加し；

b) 得られた混合物を、例えば、室温のような混合物の凝固点から混合物の沸点の間の温度で、例えば、10分間を越えるような一定時間攪拌し；そして所望により

c) 得られた固体を濾別し、フィルターケーキを、例えば、水で洗浄し、次いで、濾液のpHを、例えば、塩酸水溶液(32%)のような塩酸を使用して1.8~2.0に調節し；そして所望により、

d) 混合物を、例えば、10分間、例えば、室温のような、混合物の凝固点から混合物の沸点の間の温度で、攪拌し、エタノールを添加し、さらに、例えば、10分間のような一定時間攪拌し；そして所望により、

e) 種晶を添加し、所望により、例えば、5時間以内のような一定時間にわたりエタノールを添加し；そして所望により、

f) 得られた式(II)の二塩酸塩を濾別し、所望により水-エタノール混合物で洗浄し、所望により、例えば、真空においてするように乾燥させて、

本発明の式(II)の二塩酸塩を得ることを含む。

【0022】

本発明の一態様において、本発明の式(II)の二塩酸塩の製造方法は

a) 塩酸を、例えばアセトン/水またはエタノール/水中で式(I)の化合物に添加し；

10

20

30

40

50

次いで、所望により、

b) 例えば、40～60℃、例えば、50℃のような混合物の沸点と混合物の凝固点の間の温度で、好ましくは、例えば、0.2～2時間、例えば、0.5時間のような一定時間加熱し；次いで所望により、

c) さらに、例えば、30～40℃、例えば、35℃のような混合物の沸点と凝固点の間の温度で、例えば、1～4時間のような一定時間加熱し、所望により該懸濁液を、例えば、10～45℃、例えば、35℃のような混合物の沸点と凝固点の間の温度で、例えば、12～72時間、例えば、72時間のような一定時間攪拌し、所望により、その後、該懸濁液を、例えば、室温のような混合物の凝固点から混合物の沸点の間の温度で、例えば、0～4時間、例えば2時間のような一定時間攪拌し；そして所望により、

d) 濾過し、所望により洗浄および乾燥して、

本発明の式(II)の二塩酸塩を得る。

【0023】

本発明の一態様において、本発明の式(II)の二塩酸塩の製造方法は次のとおりである。

塩酸は濃塩酸水溶液(1.33g、36% HCl)であり、アセトン/水混合物(50mL、8:2 v/v)中の式(I)の化合物に添加し、続いて0.5時間の間、50℃の温度で加熱し、次いで、さらに72時間の間、35℃の温度で加熱し、次いで、2時間の間、室温の温度で該懸濁液を攪拌し、続いて、濾過し、アセトン/水混合物で洗浄し、真空オープン(40℃、100mbar、16時間)で乾燥させて、該本発明の式(II)の二塩酸塩を得る。

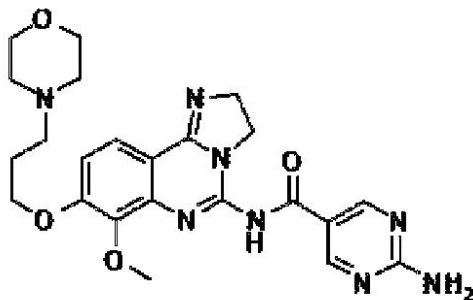
【0024】

実験の部

次の用語および略語の次の記載で使用する。

“式(I)の化合物”または“遊離塩基”は、式(I)

【化8】



(I)

の2-アミノ-N-[7-メトキシ-8-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル]ピリミジン-5-カルボキサミドであり、上記のとおり、WO2008/070150A1の実施例13の化合物である。

【0025】

“DS”は“医薬原体”、すなわち、“式(I)の化合物”または“遊離塩基”を意味する。

【0026】

“式(II)の二塩酸塩”または“式(II)の塩”は、式(II)

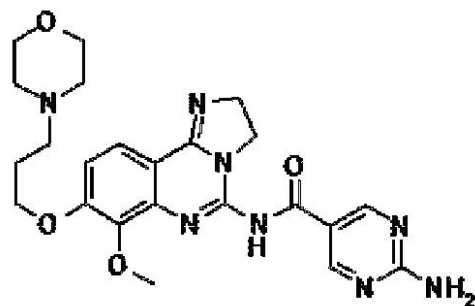
10

20

30

40

【化 9】

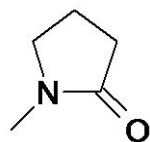
**. 2 HCl****(II)**

の二塩酸塩である、2 - アミノ - N - [7 - メトキシ - 8 - (3 - モルホリン - 4 - イルプロポキシ) - 2 , 3 - ジヒドロイミダゾ [1 , 2 - c] キナゾリン - 5 - イル] ピリミジン - 5 - カルボキサミド二塩酸塩を意味する。

【 0 0 2 7 】

“ NMP ” は、N - メチルピロリジノン(溶媒)

【化 1 0】



を意味する。

【 0 0 2 8 】

“ XRPD ” は “ X 線粉末回折 ” を意味する。記載した測定に使用した装置は次のとおりである。

S T O E 粉末回折システム :

回折計 : 透過型

単色光分光器 : 湾曲ゲルマニウム(111)

発生器 : 4.5 kV、3.5 mA

波長 : 1.540598 Å

検出器 : 線形 P S D

走査モード : 透過型 / 移動 P S D / 固定オメガ

走査タイプ : 2シータ : オメガ

周囲条件 : 25 °C、40 ~ 60 % r F

【 0 0 2 9 】

“ I C ” は “ イオンクロマトグラフィー ” を意味する :

機器 : サプレッサーシステムを備えたMerckイオンクロマトグラフ

検出 : 電導度検出器、Fa. Metrohm

【 0 0 3 0 】

“ TGA ” は “ 熱重量分析 ” を意味する :

機器 : Thermogravimetric Analyzer TGA 7またはTGA 850e

生産業者 : Perkin ElmerまたはMettler-Toledo

加熱速度 : 10 Kmin⁻¹ または 5 K / 分

フラッシングガス(Spuelgas) : 窒素、20 ~ 30 ml / 分

るつぼ(Tiegel) : 開放白金るつぼ(offener Platin-Tiegel)

サンプル調製 : なし

【 0 0 3 1 】

10

20

30

40

50

“ D S C ” は “ 示差走査熱量測定 ” を意味する :

機器 : Differential Scanning Calorimeter DSC 7またはPyris-1またはDSC 821e

メーカー : Perkin-ElmerまたはMettler-Toledo

加熱速度 : 2 および 20 K / 分または 5 K / 分

フラッシングガス (Spuelgas) : 窒素

るつぼ (Tiegel) : 非気密性アルミニウムるつぼ

サンプル調製 : なし

【 0 0 3 2 】

“ D V S ” は “ 動的蒸気吸着 ” を意味する :

機器 : Hiden Analytical社からのDynamic Vapour Sorption Analyzer IGA Sorp.

操作温度は 25 であった。サンプル調製 : なした。

10

【 0 0 3 3 】

“ P r e d . ” または “ p r e d o m . ” は “ 優勢 ” を意味する。

【 0 0 3 4 】

全体的 C D : 化学的発展性全般に対する (主観的) 判断。

【 実施例 】

【 0 0 3 5 】

実施例 1 : 式 (II) の二塩酸塩

式 (I) の化合物 (3 g) のアセトン / 水混合物 (50 mL、8 : 2 v / v) 中の懸濁液に、濃塩酸水溶液 (1.33 g、36% HCl) を添加したが、見かけの変化はなかった。得られた混合物を 50 で 0.5 時間、続いて 35 で 3 日間、そして室温で 2 時間攪拌した。得られた固体物質を濾過により単離し、アセトン / 水混合物 (8 : 2 v / v) で洗浄し、真空オープン (40、100 mbar、16 時間) で乾燥させて、所望の物質 (3.2 g、93% 収率) を得た。注 : 固体は許容範囲の濾過特性を有した。

20

特徴付け :

【 表 2 】

分析法	結果	備考
HPLC、wt%DS	72.8 wt%、~97.8% 面積%、総不純物~2.2%	品質はバッチAに関して顕著に改善
IC、wt%塩形成剤	10.3 wt%	~1 : 2-塩
TGA	70°Cまで13.8%	
DSC	ブロードピーク(60°、120°C)	
XRPD	結晶	おそらく含有溶媒による差異
顕微鏡検査	微結晶性、凝集体	

30

【 0 0 3 6 】

XRPD 結果は結晶性の形成固体と一致する。

IC 結果は二塩酸塩の形成と一致する。

TGA 結果は 13 ~ 14% 溶媒および / または水を含む固体と一致する。

HPLC 分析 wt% DS は 13 ~ 14% の溶媒および / または水を含む二塩酸塩固体と一致する。

HPLC 面積積分は 2.2% の不純物を示す。

【 0 0 3 7 】

固体としての安定性 :

式 (II) の二塩酸塩 (実施例 4 から 100 mg) を 90 に 1 週間保持し、HPLC で分析した。

40

【表 3】

分析法	結果	備考
HPLC、wt%D S	~65.6wt%	
HPLC、面積%D S	~98.2%；総不純物~1.8%	安定

【0038】

水溶解度：

式(II)の二塩酸塩(実施例4から500mg)を、25 で20時間、水(5mL)中で撹拌した。得られた懸濁液をメンブランフィルターで濾過し、得られた溶液のpHを測定し、溶解度をHPLCで測定した。フィルター上に残った固形物をXRPDおよびTGAで分析した。

10

【表 4】

分析法	結果	備考
溶解度	>8.8mg/100ml	
pH	~2.4	飽和水溶液
XRPD(固体残渣)	結晶	ほぼ同一；結晶格子のわずかな広がり(?)
TGA(固体残渣)	200℃まで13.9%； 200℃以上2.4%	

20

【0039】

溶解度データ(追加)

式(II)の二塩酸塩を、20mLの各種溶媒中、20時間、25 で撹拌した。全ての含水溶媒中、約2gの式(II)の二塩酸塩が完全に溶解していた。

【表 5】

溶媒	溶解度
アセトン	0.3mg/100ml 事実上不溶
アセトニトリル	1.1mg/100ml 事実上不溶
エタノール	24.8mg/100ml 極めて難溶
PEG400	301mg/100ml 難溶
0.1M HC1	≥8800mg/100ml 可溶
緩衝液pH4.5	≥8900mg/100ml 可溶
緩衝液pH7.0	≥8700mg/100ml 可溶
水	≥9400mg/100ml 可溶

30

【0040】

溶液中の安定性：

40

加水分解安定性

各種水溶液(0.05%の式(I)の遊離塩基；50%2-プロパノール添加後、[緩衝液を0.5μmメンブランフィルターで濾過])を25 および70 で24時間および1週間保存した。

【表 6】

条件	見かけ	総有機不純物 [面積%]	有機不純物、単独[面積%]
水：			
開始時	わずかに着色した溶液	2.79	0.25
24時間、25℃	わずかに着色した溶液	3.43	0.23
24時間、70℃	わずかに着色した溶液	58.00	25.89
1週間、25℃	わずかに着色した溶液	5.33	0.54
1週間、70℃	わずかに着色した溶液	98.59	45.44
緩衝液 pH 7：			
開始時	わずかに着色、混濁した溶液	3.15	0.23
24時間、25℃	わずかに着色、混濁した溶液	3.22	0.20
24時間、70℃	わずかに着色、混濁した	56.06	23.25
1週間、25℃	わずかに着色、混濁した溶液	4.85	0.82
1週間、70℃	わずかに着色した溶液	97.65	39.01
0.1M HCl：			
開始時	わずかに着色した溶液	5.87	1.13
24時間、25℃	わずかに着色した溶液	8.75	1.90
24時間、70℃	わずかに着色した溶液	92.49	22.82
1週間、25℃	わずかに着色した溶液	24.27	7.15
1週間、70℃	わずかに着色した溶液	100.00	25.48
0.1M NaOH：			
開始時	わずかに着色した溶液	30.72	6.51
24時間、25℃	わずかに着色した溶液	45.40	10.02
24時間、70℃	わずかに着色した溶液	99.88	23.94
1週間、25℃	わずかに着色した溶液	86.64	22.03

【0041】

IRおよびラマン分光分析

10

20

30

40

50

装置および測定条件

【表 7】

FT-IR/FT-ラマンースペクトロメーター	Bruker IFS 66v	/	Bruker RFS 100	
スペクトル分解能	2 cm ⁻¹	/	2 cm ⁻¹	
インターフェログラム数	32	/	64	
波数範囲	4000~500 cm ⁻¹	/	3500~100 cm ⁻¹	
レーザー出力	—	/	350 mW	
サンプル調製	KBrペレット	/	試験管中の固体	10

【0042】

特徴的バンドの割付け

表： 伸縮振動； 曲げ振動；o.o.p. 面外；の特徴的振動の割付け；

【表 8】

割付けられた構造	IRバンド位置[cm ⁻¹]	ラマンバンド位置[cm ⁻¹]	
ν N-H	3336	—	
ν=C-H	3176	3090	
ν C-H	2942	2990-2963	
ν NH ⁺	2687-2474	—	20
ν アミドI	1669	1664	
ν C=C、ν C=N、 δ N-H、アミドII	1618-1477	1619-1476	
ν C-O	1285	1291	
δ=C-H o.o.p.	812	—	

伸縮振動； 曲げ振動；o.o.p. 面外

IRスペクトルを図1に示す。

ラマンスペクトルを図2に示す。

【0043】

UV/VIS分光分析装置および測定条件

【表 9】

UV/VISスペクトロメーター	Varian Cary 4
キュベット	石英、1 cm
波数範囲	200~800 nm
サンプル調製	4.67 mg / 500 mL 水
バンド	309 nm

UV / v i sスペクトルを図3に示す。

【0044】

NMR分光学¹H-NMRスペクトロスコピー

装置および実験パラメーター：

10

20

30

40

【表 10】

NMR スペクトロメーター

Bruker, model Avance

動作周波数

500.13 MHz

溶媒

ジメチルスルホキシド(DMSO-d₆)

内部参照化合物

テトラメチルシラン(TMS)

濃度

3.08 mg/mL 溶液

試験管直径

5 mm

温度

約 25 °C

方法

フーリエ変換モード

分光幅

20.65 ppm

デジタル分解能

0.079 Hz/Pt

パルス長

4.5 μsec、30° パルスフリップ角

収集時間

6.34 sec

緩和時間

0.5 sec

自由誘導減衰数

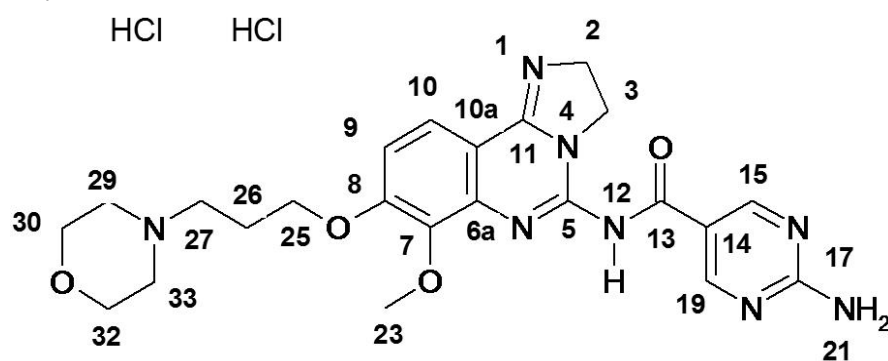
32

10

【0045】

NMR シグナルの割付けのための構造式

【化 11】



【0046】

化学的シフト、シグナル多重度、相対的核数：

30

【表 1 1】

H-原子(a)	化学的シフト δ (ppm)	多重度および結合定数(b)	核の数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
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
HC1	11.1 ; 12.6	b S ; b S	1 ; 1
H-12	13.4	b S	1

10

20

a) 番号付けはNMRシグナルの割り当てのための構造式を参照する。

b) S = 一重項 b S = 幅広一重項 D = 二重項 T = 三重項 M = 多重項
式(II)の二塩酸塩の¹H-NMRスペクトルは図4に示す。

【0047】

¹³C-NMRスペクトロスコピー

装置および実験パラメーター

【表 1 2】

NMRスペクトロメーター	Bruker, model Avance	
動作周波数	125.76MHz	30
溶媒	ジメチルスルホキシド-d ₆ (DMSO)	
内部参照化合物	テトラメチルシラン(TMS)	
濃度	37.2mg/mL溶液	
試験管直径	5mm	
温度	約27℃	
方法	フーリエ変換モード	
分光幅	240.95ppm	
デジタル分解能	0.4624Hz/Pt	
パルス長	11.0μsec、90°パルスフリップ角	
収集時間	1.08sec	40
緩和時間	4sec	
自由誘導減衰数	256	

【0048】

化学的シフト、シグナル多重度、相対的核数：

【表 1 3】

C-原子(a)	化学的シフト δ (ppm)	多重度および結合定数(b)	核の数H/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

a) 番号付けはNMRシグナルの割付けのための構造式による。

b) S = 一重項(Single)(C) D = 二重項(CH) T = 三重項(CH₂) Q = 四重項(CH₃)

式(II)の二塩酸塩の¹³C-NMRスペクトルは図5および6に示す。

【0049】

質量分析

機器パラメーター

【表 1 4】

マスマスペクトロメーター Waters ZQ
 イオン化モード ESI(エレクトロスプレーオン化)
 溶媒 CH₃CN/H₂O

【0050】

スペクトルの解析

【表 1 5】

質量値(m/z)	相対的強度(%)	イオン形成
481.2	46	(M+H) ⁺
354.1	5	(C16H16N7O3) ⁺
261.7	26	(M+2H+CH ₃ CN) ⁺²
241.2	100	(M+2H) ⁺²

10

20

30

40

50

式(II)の二塩酸塩の質量スペクトルは図7に示す。相対的ピーク強度についてはスペクトルを参照。

【0051】

元素分析

元素分析はBayer Industry Services, Leverkusen, Germanyにより行われた。

結果

【表16】

元素	測定値[%]	計算値[%]	7.0%水含有 計算値[%]	差
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
計	102.3	100.1	100.0	—

10

元素分析は式(II)の7%水含有二塩酸塩と一致する。

【0052】

実施例2：式(II)の二塩酸塩のさらなる製造方法

水(1015g)中の式(I)の化合物(366g)の懸濁液に、塩酸水溶液(32%)(183g)を、pHが3~4に到達するまで温度を20(±2°)に維持しながら添加した。得られた混合物を室温で10分間以上撹拌した。濾過し、フィルターケーキをさらに水(82g)で洗浄した。濾液のpHを、塩酸水溶液(32%)を使用して1.8~2.0に調節した。混合物を10分間、室温で撹拌し、エタノール(100%)(146g)を添加し、さらに10分間撹拌した。種晶(1g)を添加し、5時間以内にエタノール(1592g)を添加した。得られた物質を真空で濾過し、水-エタノール混合物で洗浄し、真空で乾燥させた。HPLCで>99%純度の式(II)の二塩酸塩410g(97%)を得た。

20

【0053】

比較例1：式(I)の化合物の一塩酸塩

式(I)の化合物(0.5g、1.04mmol)のアセトン/水混合物(9mL、8:2v/v)中の懸濁液に、濃塩酸溶液(89μL、1.07mmol、1.0当量、36%HCl)を添加した。混合物に可視的変化が観察されたが、透明な溶液は得られなかった。混合物を撹拌しながら50で0.5時間、続いて35で3日間、そして室温で2時間加熱した。残った懸濁固体を真空で濾過し、アセトン/水(8:2v/v)で洗浄し、乾燥させて(40、100mbar、16時間)、所望の生成物(0.5g)を得た。

30

【0054】

特徴付け：

【表17】

分析法	結果	備考
HPLC、wt%DS	~85.8wt%、~98.4% 面積%、不純物の和~1.6%	品質はバッチAに関して顕著に改善された
IC、wt%塩形成剤	6.0wt%	~1:1-塩
TGA	200℃まで6.3%	
DSC	75℃で幅広ピーク	
XRPD	主として非晶質	
顕微鏡検査	n.t.	

40

結果は、結晶一塩酸塩が形成されなかったことを示す。塩基の純度は本実験で改善されたが、物質が主として非晶質であったため、さらなる試験は行わなかった。

【0055】

50

比較例 2 : 式 (I) の化合物のビス(重硫酸)塩

アセトン/水混合物(9 mL、9 : 1 v / v)中の式 (I) の化合物(0.5 g、0.103 mmol)の懸濁液に濃硫酸溶液(213 mg、96% H₂SO₄、2当量)を添加した。混合物に可視的变化が観察されたが、透明な溶液は得られなかった。混合物を攪拌しながら50 で0.5時間、続いて35 で3日間、そして室温で2時間加熱した。残った懸濁固体を濾過により単離し、洗浄し(アセトン/水、9 : 1 v / v)、乾燥させて(40、100 mbar、16時間)、約30 mgの所望の生成物を得た。

【0056】

比較例 3 : 式 (I) の化合物のクエン酸塩

エタノール/水混合物(50 mL、1 : 2 v / v)中の式 (I) の化合物(3.0 g、6.24 mmol)の懸濁液に、クエン酸(2.4 g、10.2 mmol、1.6当量)を添加した。混合物を攪拌しながら35 で加熱し、水(25 ml)およびエタノール(100 ml)を添加し、攪拌を35 で2時間続けた。得られた透明溶液を室温に冷却し、攪拌を3日間続けた。得られた固体を濾過により単離し、エタノール(10 ml)で洗浄し、乾燥させて(40、100 mbar、24時間)、所望の生成物(3.8 g、90%収率)を得た。注：この物質の濾過は極めてゆっくりであった。

【0057】

特徴付け：

【表18】

分析法	結果	備考
HPLC、wt%DS	64.1 wt%、98.1面積%、総不純物1.9%	
IC、wt%塩形成剤	30.2 wt%	>1 : 1-塩
TGA	50℃まで3.8%wt% ; 130~200℃で29.4%	
DSC	幅広ピーク	分解しながら融解
XRPD	結晶	相当量の遊離塩基が検出可能
顕微鏡検査	微結晶；凝集体	

全ての結果は、均質な、真正物の塩ではなく、クエン酸塩、遊離塩基および/またはクエン酸の混合物が形成されたことを示す。

【0058】

固体の安定性：

式 (I) の化合物のクエン酸塩(比較例 3 から 100 mg)を90 で1週間貯蔵した。

【表19】

分析法	結果	備考
HPLC、wt%DS	62.7 wt%	
HPLC、面積%DS	96.3%	わずかに不安定；総不純物量がわずかに高い(3.7%対1.9%)

【0059】

水性溶解度：

式 (I) の化合物のクエン酸塩(比較例 3 から 500 mg)を、25 で20時間、水(5 mL)中で攪拌した。得られた懸濁液をメンブランフィルターで濾過し、溶液のpHを測定し、溶解度をHPLCで測定した。フィルター上に残った固形物をXRPDおよびTGAで分

析した。

【表 2 0】

分析法	結果	備考
溶解度	～8.5mg/100ml	
pH	3.9	飽和水溶液
XRPD(固体残渣)	幅広シグナル	相当な変化；低結晶
TGA(固体残渣)	30～120℃で4.4% ；120～250℃で27% %	

10

【0060】

比較例 4：式(I)の化合物のコハク酸塩

アセトン/水混合物(50mL、8：2v/v)中の式(I)の化合物(3.0g、6.24mmol)の懸濁液にコハク酸(1.48g、12.5mmol、2当量)を添加して、白色懸濁液を形成させた。混合物を攪拌しながら50℃で0.5時間、続いて35℃で3日間、そして室温で2時間加熱した。混合物の見かけはこの間に顕著な変化はなかった。得られた固体を真空中で濾過し、数mlのアセトン/水混合物(8：2v/v)で洗浄し、乾燥させて(40℃、100mbar、16時間)、所望の生成物(3.4g、91%)を得た。

【0061】

特徴付け：

【表 2 1】

分析法	結果	備考
HPLC、wt%DS	75.6wt%、～97.6%面積%、総不純物～2.4%	
IC、wt%塩形成剤	15.1wt%	<1：1-塩
TGA	50℃まで3.2%；140～220℃で17.6%	遊離塩基に近似
DSC	幅広ピーク	遊離塩基に類似
XRPD	主として結晶	相当量の遊離塩基が検出可能
顕微鏡検査	凝集体	

20

30

特徴付けは均質な、化学量論的塩ではなく、コハク酸と遊離塩基の混合物が形成されたことを示す。

【0062】

固体の安定性：

式(I)の化合物のコハク酸塩(比較例 4 から 100mg)を90℃で1週間貯蔵した。

【表 2 2】

分析法	結果	備考
HPLC、wt%DS	48.4wt%	1週間90℃の後、帯褐色固体
HPLC、面積%DS	～97.6% (総不純物～2.4%)	安定ではない

40

【0063】

水性溶解度：

式(I)の化合物のコハク酸塩(比較例 4 から 500mg)を、水(5mL)中、25℃で20時間攪拌した。得られた懸濁液をメンブランフィルターで濾過し、溶液のpHを測定し、溶

50

解度を HPLC で測定した。フィルター上に残った固形物を XRPD および TGA で分析した。

【表 2 3】

分析法	結果	備考
溶解度	～5.5mg/100ml	
pH	4.7	水中飽和溶液
XRPD(固体残渣)	一部結晶	相当な変化；一部非晶質；遊離塩基検出可能
TGA(固体残渣)	30～120℃で5.5% ；120～240℃で15%	

10

【0064】

比較例 5：式(I)の化合物のマレイン酸塩

アセトン/水混合物(50mL、8：2v/v)中の式(I)の化合物(3.0g、6.24mmol)の懸濁液にマレイン酸(1.45g、12.5mmol、2.0当量)を添加して、ほとんど透明な溶液が形成され、これは5分後に懸濁液となった。混合物を攪拌しながら50で0.5時間、続いて35で3日間、そして室温で2時間加熱した。得られた固体を濾過により単離し、アセトン/水混合物(8：2v/v)で洗浄し、乾燥させて(40、100mbar、16時間)、所望の生成物(4.0g、90%)を得た。注：この物質の濾過はよく

20

【0065】

特徴付け：

【表 2 4】

分析法	結果	備考
HPLC、wt%DS	62.7wt%、～95.2%面積%、総不純物～4.8%	
IC、wt%塩形成剤	30.7wt%	～1：2-塩
TGA	50℃まで5.8%；80～150℃で3.7%；160～210℃による20.7%	
DSC	幅広ピーク	
XRPD	結晶	おそらく含有溶媒による差異；遊離塩基検出できず
顕微鏡検査	結晶	

30

結果は結晶二マレイン酸塩が形成されたことを示す。塩基の純度はこの場合、該塩の形成により改善されなかった。

40

【0066】

固体の安定性：

式(I)の化合物のマレイン酸塩(比較例5から100mg)を90で1週間保存した。

【表 2 5】

分析法	結果	備考
HPLC、wt%DS	59.4 wt%	
HPLC、面積%DS	~96.9%(総不純物~3.1%)	安定

【0067】

水性溶解度：

式(I)の化合物のマレイン酸塩(比較例5~500mg)を、水(5mL)中、25℃で20時間攪拌した。得られた懸濁液をメンブランフィルターで濾過し、溶液のpHを測定し、溶解度をHPLCで測定した。フィルター上に残った固形物をXRPDおよびTGAで分析した。

10

【表 2 6】

分析法	結果	備考
溶解度	>8.1mg/100ml	
pH	3.1	飽和水溶液
XRPD(固体残渣)	結晶	ほぼ同一；結晶格子のわずかな広がり(?)
TGA(固体残渣)	30~90℃で8%；100~150℃で2.5%；150℃以上で1.4%	

20

【0068】

比較例6：式(I)の化合物のメタンスルホン酸塩

アセトン/水混合物(50mL、9:1v/v)中の式(I)の化合物(3.0g、6.24mmol)の懸濁液にメタンスルホン酸(1.2g、12.5mmol、2当量)を添加して、粘性物質を形成させた。混合物を攪拌しながら50℃で0.5時間、続いて35℃で3日間加熱した。混合物の見かけはこの間に顕著な変化はなかった。追加のアセトン(50mL)を混合物に添加し、攪拌を室温でさらに5日間続け、粘性物質と共に濾過可能な懸濁液を得た。懸濁液を真空で濾過し、アセトンで洗浄し、乾燥させて(40℃、100mbar、16時間)、所望の生成物(3.5g、83.3%)。

30

【0069】

特徴付け：

【表 2 7】

分析法	結果	備考
HPLC、wt%DS	62.9 wt%、~96.1%面積%、総不純物~3.9%	
IC、wt%塩形成剤	26.4 wt%	~1:2-塩
TGA	30~100℃で6.3%；220℃で2.2%(分解)	
DSC	幅広ピーク	
XRPD	主として結晶	一部非晶質
顕微鏡検査	微結晶、凝集体	

40

全ての結果は、結晶二メシル酸塩が形成できたことを示す。明らかに、最適結晶化条件は分からずおよび/または該二メシル酸塩は物質が一部非晶質であるためにその形成条件に極めて感受性である。現在まで製造されている多形形態は溶媒/水を取り込むことが可

50

能であると考えられる。

【0070】

固体の安定性：

式(I)の化合物のメタンスルホン酸塩(比較例6から100mg)を90で1週間保存した。

【表28】

分析法	結果	備考
HPLC、wt%DS	59.5wt%	
HPLC、面積%DS	~96.7%(総不純物~3.3%)	安定

10

【0071】

水性溶解度：

式(I)の化合物のメタンスルホン酸塩(比較例6から500mg)を、25で20時間、水(5ml)中で攪拌した。サンプルはほとんど完全に溶解し、得られた混合物をメンブランフィルターで濾過し、溶液のpHを測定し、溶解度をHPLCで測定した。しかしながら、さらなる分析のために十分な固体物質は濾過後に残らなかった。

【表29】

分析法	結果	備考
溶解度	>8.3mg/100ml	
pH	~2.3	水中飽和溶液
XRPD(固体残渣)	n.t.	
TGA(固体残渣)	n.t.	

20

【0072】

結論

物理化学的観点から、本発明の式(II)の二塩酸塩(実施例4)は、下の表5に要約する、上記実施例および比較例において見られる驚くべき技術的結果を提供する。

30

【表 3 0】

表5 性質	クエン酸(比較例3)	コハク酸(比較例4)	マレイン酸(比較例5)	Me-スルホ酸(比較例6)	塩酸(実施例1)	式(I)の化合物(遊離塩基)	基準
化学量論	~1 : 1	~1 : 1	~1 : 2	~1 : 2	1 : 2		HPLC/ICに基づく
化学工程	O	—	O	—	O	—	製造, 最終加工
純度	+	+	O	O	+	O	面積%HPLC
塩安定性	O	—	+	n. d.	++	n. a.	水中で崩壊
結晶度	O	—	+	O	++	O	XRPD
水和物					~4H ₂ O		95%r.h.で1週間; 水溶性
水溶解度	~8.5.	~5.5	>8.1	>8.3	>8.8	—	25°Cで16時間(mg/100ml)
熱安定性 溶液	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	O	70°Cで24時間; 25°Cで1週間
熱安定性 固体	+	---	+	+	+	++	90°Cで1週間
全体的CD	O	---	O	---	+	O	

10

20

30

- - : 極めて不都合

- : 不都合

O : 中立

+ : 好都合

++ : 極めて好都合

n. a. : 非適用

n. f. : 見られず

n. d. : 測定せず ; おそらくミセルの形成により濾過後透明溶液とならず。

【0073】

第一に、比較例1に見られるとおり、予期されないことに、結果は、式(I)の化合物の結晶一塩酸塩が形成されなかったことを示す。これは主として非晶質であった。対照的に、実施例1に見られるとおり、式(II)の二塩酸塩は結晶の、安定な二塩酸塩を形成できた。該結晶二塩酸塩は水中での遊離塩基への転換に対して安定であった。

40

【0074】

さらに、本発明の二塩酸塩は、記載した他の塩類と比較して、水中で優れた安定性を有した。これは、該塩が、試験した本条件下で水中で遊離塩基に転換せず、すなわち遊離塩基の沈殿が起らないことを意味する。

【0075】

本発明の二塩酸塩の結晶性は一塩酸塩(これはXRPDで主として非晶質であることが判明した)と比較して良好であった。

50

【0076】

第二に、比較例5(特徴付けの表)に見られるとおり、XRPD結果から、比較例5の式(I)の化合物のマレイン酸と差があると備考にある。記載するとおり、この差異はおそらく含有溶媒のためである。さらに、比較例5に見られるとおり、塩基の純度はマレイン酸塩の形成により改善されなかった。対照的に、実施例1(本発明の二塩酸塩)に見られるとおり、遊離塩基の純度は二塩酸塩の形成により改善された。

さらに、医薬原体の品質は二塩酸塩形成により改善する。

【0077】

さらに、本発明の二塩酸塩(II)のさらなる技術的に有利な特性は、結晶性塩形態が理想的にさらに精製プロセスおよび最終加工の改善を助けることである。これは固体としておよび溶液中で安定であり、ガレヌス製剤設計に適し(例えば本発明の塩が式(I)の化合物(遊離塩基)より速く溶解する)に、これは明らかな技術的利点を表す。

【0078】

それ故に、全体的に、表5(上記参照)に見られるとおり、二塩酸塩は純度、塩安定性、結晶化度および水性溶解度の点で驚くべきことに有利である。

【0079】

さらに、極めて重要なことに、PI3K およびPI3K 生化学的アッセイで見られるとおり、遊離塩基と二塩酸塩は、PI3K およびPI3K 生化学的アッセイのいずれでも同等な結果を示す。二塩酸塩形態のわずかに良好な効果は溶解度の改善によるものであろう。これは明らかに極めて有利である。

【0080】

本発明の塩の医薬製剤

上記のとおり、本発明の塩は、同時に、一緒に、別々にまたは逐次的に投与するために使用準備された医薬製剤の形態である。複数成分を互いに独立して経口的に、静脈内に、局所に、局所設置により、腹腔内にまたは経鼻経路で投与し得る。

【0081】

該組成物はこれを必要とする患者に投与することにより、所望の薬理学的効果を達成するために使用できる。本発明の目的で、患者は、特定の状態または疾患の処置を必要とする、ヒトを含む哺乳動物である。それ故に、本発明は、薬学的に許容される担体および薬学的に有効量の該塩から成る医薬組成物の形である本発明の塩を含む。薬学的に許容される担体は、好ましくは、成分および/または組み合わせの有効活性と調和する濃度で患者に対し相対的に非毒性であり、かつ無害であり、故に担体に起因する何らかの副作用が活性成分の有益な効果を損なわない、担体である。薬学的に有効量の組み合わせは、好ましくは処置する特定の状態に対して結果を生じるまたは影響を与える量である。本発明の塩は、当分野で周知の薬学的に許容される担体と、即時放出、遅延放出および持続放出製剤を含むあらゆる有効な慣用の投与単位形態を使用して、経口的に、非経腸的に、局所的に、経鼻的に、眼に、耳に、舌下に、直腸に、膈などに投与できる。

【0082】

経口投与のために、本塩を固体または液体製剤、例えばカプセル剤、丸剤、錠剤、トローチ剤、ロゼンジ、溶解物、散剤、液剤、懸濁液剤またはエマルジョン剤に製剤でき、医薬組成物の製造のための当分野で知られる方法に従い製造し得る。固体単位投与形態は、通常の、例えば、界面活性剤、滑沢剤および不活性充填剤、例えばラクトース、スクロース、リン酸カルシウムおよびトウモロコシデンプンを含む硬殻または軟殻ゼラチンタイプであり得るカプセル剤であり得る。

【0083】

他の態様において、本発明の塩は、慣用の錠剤基剤、例えばラクトース、スクロースおよびトウモロコシデンプンと共に、結合剤、例えばアカシア、トウモロコシデンプンまたはゼラチン、投与後の錠剤の破壊および溶解を助けることを意図する崩壊剤、例えばジャガイモデンプン、アルギン酸、トウモロコシデンプンおよびグアーガム、トラガントガム、アカシア、錠剤造粒の流動を改善し、錠剤物質の打錠機の臼および杵の表面への付着を

10

20

30

40

50

阻止することを意図する滑沢剤、例えばタルク、ステアリン酸またはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムもしくはステアリン酸亜鉛、錠剤の美的品質を高め、患者に受け入れやすくすることを意図する色素、着色剤および風味剤、例えばペパーミント、冬緑油またはチェリー風味剤を組み合わせ打錠し得る。経口液体投与形態で使用するための適切な添加物は、リン酸二カルシウムおよび希釈剤、例えば水およびアルコール類、例えば、エタノール、ベンジルアルコールおよびポリエチレンアルコール類を、薬学的に許容される界面活性剤、懸濁化剤または乳化剤を伴いまたは伴わずに含む。種々の他の物質がコーティングとしてまたは他の点で投与単位の物理的形態を修飾するために存在し得る。例えば、錠剤、丸剤またはカプセル剤はセラック、糖または両者によりコーティングし得る。

10

【0084】

分散性粉末および顆粒は、水性懸濁液の製造のために適切である。これらは、活性成分を分散剤または湿潤剤、懸濁化剤および1種以上の防腐剤との混合物で提供する。適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤は既に上の記載により例示されている。さらなる添加物、例えば上記甘味剤、風味剤および着色剤も存在し得る。

【0085】

本発明の医薬組成物は水中油型エマルジョンでもあり得る。油相は植物油、例えば液体パラフィンまたは複数植物油の混合物であり得る。適切な乳化剤は(1)天然に存在するガム、例えばアカシアガムおよびトラガントガム、(2)天然に存在するフォスファチド類、例えばダイズ豆およびレシチン、(3)脂肪酸類およびヘキシトール無水物由来のエステル類または部分エステル類、例えば、ソルピタンオレイン酸モノエステル、(4)該部分エステル類とエチレンオキシドの縮合産物、例えば、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルピタンであり得る。エマルジョンはまた甘味剤および風味剤を含み得る。

20

【0086】

油性懸濁液は、活性成分を、例えば、落花生油、オリーブ油、ゴマ油またはココナツ油のような植物油または液体パラフィンのような鉱油に懸濁させることにより製剤し得る。油性懸濁液は、例えば、蜜蝋、硬パラフィンまたはセチルアルコールのような濃化剤を含み得る。懸濁液はまた1種以上の防腐剤、例えば、p-ヒドロキシ安息香酸のエチルまたはn-プロピルエステル、1種以上の着色剤、1種以上の風味剤および1種以上の甘味剤、例えばスクロースまたはサッカリンを含み得る。

30

【0087】

シロップおよびエリキシルは、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールまたはスクロースのような甘味剤と製剤し得る。このような製剤はまた粘滑剤および防腐剤、例えばメチルおよびプロピルパラベン類および風味剤および着色剤も含み得る。

【0088】

本発明の塩はまた、好ましくは、滅菌液体または、薬学的に許容される界面活性剤、例えば石鹼または界面活性剤、懸濁化剤、例えばペクチン、カルボマー類、メチセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはカルボキシメチルセルロースまたは乳化剤および他の医薬アジュバントを伴うまたは伴わない、液体混合物、例えば水、食塩水、水性デキストロースおよび関連糖溶液、アルコール、例えばエタノール、イソプロパノールまたはヘキサデシルアルコール、グリコール類、例えばプロピレングリコールまたはポリエチレングリコール、グリセロールケタール類、例えば2,2-ジメチル-1,1-ジオキソラン-4-メタノール、エーテル類、例えばポリ(エチレングリコール)400、油、脂肪酸、脂肪酸エステルまたは脂肪酸グリセリドまたはアセチル化脂肪酸グリセリドであり得る生理学的に許容される希釈剤および医薬担体中の化合物の注射用製剤として、非経腸的に、すなわち、皮下に、静脈内に、眼内に、滑液嚢内に、筋肉内にまたは腹腔内に投与し得る。

40

【0089】

本発明の非経腸製剤において使用できる油類の説明的例は石油、動物、植物または合成起源、例えば、ピーナツ油、ダイズ油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油、オリーブ油、

50

ペトロラタムおよび鉱油である。適切な脂肪酸類は、オレイン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸およびミリスチン酸を含む。適切な脂肪酸エステル類は、例えば、オレイン酸エチルおよびミリスチン酸イソプロピルである。適切な石鹼は、脂肪酸アルカリ金属、アンモニウムおよびトリエタノールアミン塩類を含み、適切な界面活性剤は、カチオン性界面活性剤、例えばジメチルジアルキルアンモニウムハライド類、アルキルピリジニウムハライド類およびアルキルアミンアセテート類、アニオン性界面活性剤、例えば、アルキル、アリールおよびオレフィンスルホネート類、アルキル、オレフィン、エーテルおよびモノグリセリドスルフェート類およびスルホスクシネート類、非イオン性界面活性剤、例えば、脂肪アミノオキシド類、脂肪酸アルカノールアミド類およびポリ(オキシエチレン-オキシプロピレン)sまたはエチレンオキシドまたはプロピレンオキシドコポリマー類および両性界面活性剤、例えば、アルキル-ベータ-アミノプロピオネート類および2-アルキルイミダゾリン4級アンモニウム塩類、ならびに混合物を含む。

10

【0090】

本発明の非経腸組成物は、典型的に約0.5~約25重量%の活性成分を溶液中に含む。防腐剤および緩衝剤も有利に使用し得る。注射部位の刺激を最小化または排除するために、このような組成物は、好ましくは約12~約17の親水性・親油性バランス(HLB)を有する非イオン性界面活性剤を含み得る。このような製剤中の界面活性剤の量は、好ましくは約5~約15重量%の範囲である。界面活性剤は、上記HLBを有する一成分でも、所望のHLBを有する2種以上の成分の混合物でもよい。

【0091】

20

非経腸製剤に使用する界面活性剤の説明的例は、ポリエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、例えば、ソルビタンオレイン酸モノエステルおよびプロピレンオキシドとプロピレングリコールの縮合により形成されたエチレンオキシドと疎水性塩基の高分子量付加物のクラスである。

【0092】

医薬組成物は滅菌注射用水性懸濁液の形であり得る。このような懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤、例えば、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチル-セルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガントガムおよびアカシアガム、天然に存在するフォスファチド、例えばレシチン、アルキレンオキシドと脂肪酸の縮合産物、例えば、ステアリン酸ポリオキシエチレン、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールの縮合産物、例えば、ヘプタデカ-エチレンオキシセタノール、エチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトール由来の部分エステルの縮合産物、例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトールまたはエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトール無水物由来の部分エステルの縮合産物、例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンであり得る分散剤または湿潤剤を使用して、知られた方法に従い製剤し得る。

30

【0093】

滅菌注射可能製剤はまた非毒性の非経腸的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射溶液または懸濁液であり得る。用い得る希釈剤および溶媒は、例えば、水、リンゲル液、等張性塩化ナトリウム溶液および等張性グルコース溶液である。さらに、滅菌固定油類が溶媒または懸濁媒体として用いられる。このために、合成モノグリセリド類またはジグリセリド類を含むあらゆる無刺激性、固定油を用い得る。さらに、脂肪酸類、例えばオレイン酸を注射剤の製造に使用できる。

40

【0094】

本発明の組成物はまた薬物の直腸投与のための坐薬の形態でも投与し得る。これらの組成物は、薬物と、常温では固体であるが、直腸温度では液体であり、それ故に直腸で融解して薬物を放出する適切な非刺激添加物の混合により製造できる。このような物質は、例えば、カカオバターおよびポリエチレングリコールである。

【0095】

本発明の方法で用いる他の製剤は、経皮送達デバイス(“パッチ”)を使用する。このよ

50

うな経皮パッチを使用して、制御された量で本発明の化合物の連続的または不連続的注入を提供し得る。薬物の送達のための経皮パッチの構築および使用は当分野で周知である(例えば、援用により本明細書に包含させる1991年6月11日発行の米国特許5,023,252参照)。このようなパッチは、薬物の連続的、間欠またはオンデマンド送達のために構築し得る。

【0096】

非経腸投与のための徐放製剤は、当分野で知られたりポソーム、重合体ミクロスフェアおよびポリマーゲル製剤を含む。

【0097】

医薬組成物を患者に機械的送達を介して導入することが望ましいまたは必要であることがある。薬物の送達のための機械的送達デバイスの構築および使用は当分野で周知である。例えば、薬物の脳への直接送達のための直接方法は、通常、血液脳関門を迂回するための薬物送達カテーテルを患者の脳室系への設置することを含む。体内の特定の解剖学的位置への薬物の輸送に使用する一つのこのようなインプラント可能な送達システムは、1991年4月30日発行の米国特許5,011,472に記載されている。

【0098】

本発明の組成物はまた、必要に応じてもしくは所望により、一般的に担体または希釈剤と呼ばれる他の慣用の薬学的に許容される配合成分も含み得る。このような組成物を適当な投与形態で製造する慣用の方法を使用できる。このような成分および方法は、各々引用により本明細書に包含される次の参考文献に記載のものを含む: Powell, M.F. et al., "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; および Nema, S. et al., "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171。

【0099】

組成物をその意図する投与経路のために製剤するために適宜使用できる一般的に使用される医薬成分は次のものを含む。

酸性化剤(例は、酢酸、クエン酸、フマル酸、塩酸、硝酸を含むが、これらに限定されない);

【0100】

アルカリ化剤(例は、アンモニア溶液、炭酸アンモニウム、ジエタノールアミン、モノエタノールアミン、水酸化カリウム、ホウ酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、トロラミンを含むが、これらに限定されない);

【0101】

吸着剤(例は粉末セルロースおよび活性炭を含むが、これらに限定されない);

【0102】

エアロゾル噴射剤(例は二酸化炭素、 CCl_2F_2 、 $F_2CClC-CClF_2$ および $CClF_3$ を含むが、これらに限定されない);

【0103】

空気置換剤(例は窒素およびアルゴンを含むが、これらに限定されない);

【0104】

抗真菌防腐剤(例は安息香酸、ブチルパラベン、エチルパラベン、メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸ナトリウムを含むが、これらに限定されない);

【0105】

抗微生物防腐剤(例は塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、塩化セチルピリジニウム、クロロブタノール、フェノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀およびチメロサルを含むが、これらに限定されない);

【0106】

10

20

30

40

50

抗酸化剤(例はアスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、次亜リン酸、モノチオグリセロール、没食子酸プロピル、酢酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、ホルムアルデヒドスルホキシル酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウムを含むが、これらに限定されない)；

【0107】

結合物質(例はブロックポリマー類、天然および合成ゴム、ポリアクリレート類、ポリウレタン類、シリコン類、ポリシロキサン類およびスチレン-ブタジエンコポリマー類を含むが、これらに限定されない)；

【0108】

緩衝剤(例はメタリン酸カリウム、リン酸二カリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム無水物およびクエン酸ナトリウム二水和物を含むが、これらに限定されない)；

10

【0109】

輸送剤(例はアカシアシロップ、芳香族性シロップ、芳香族性エリキシル、サクランボシロップ、ココアシロップ、オレンジシロップ、シロップ、トウモロコシ油、鉱油、ピーナツ油、ゴマ油、静菌性塩化ナトリウム注射および静菌性注射用水を含むが、これらに限定されない)；

【0110】

キレート剤(例はエデト酸二ナトリウムおよびエデト酸を含むが、これらに限定されない)；

【0111】

20

着色剤(例は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、カラメルおよび酸化第二鉄赤色を含むが、これらに限定されない)；

【0112】

清澄剤(例はベントナイトを含むが、これに限定されない)；

【0113】

乳化剤(例はアカシア、セトマクロゴール、セチルアルコール、モノステアリン酸グリセリン、レシチン、ソルピタンオレイン酸モノエステル、ポリオキシエチレン50モノステアレートを含むが、これらに限定されない)；

【0114】

30

封入剤(例はゼラチンおよび酢酸フタル酸セルロースを含むが、これらに限定されない)；

【0115】

風味剤(例はアニス油、シナモン油、ココア、メントール、オレンジ油、ペパーミント油およびバニリンを含むが、これらに限定されない)；

【0116】

湿潤剤(例はグリセロール、プロピレングリコールおよびソルビトールを含むが、これらに限定されない)；

【0117】

研和剤(例は鉱油およびグリセリンを含むが、これらに限定されない)；

【0118】

40

油類(例は落花生油、鉱油、オリーブ油、ピーナツ油、ゴマ油および植物油を含むが、これらに限定されない)；

【0119】

軟膏基剤(例はラノリン、親水性軟膏、ポリエチレングリコール軟膏、ペトロラタム、親水性ペトロラタム、白色軟膏、黄色軟膏およびバラ香水軟膏を含むが、これらに限定されない)；

【0120】

浸透促進剤(経皮送達)(例はモノヒドロキシまたはポリヒドロキシアルコール類、一価または多価アルコール類、飽和または不飽和脂肪アルコール類、飽和または不飽和脂肪エステル類、飽和または不飽和二カルボン酸酸類、必須油類、ホスファチジル誘導体、セファ

50

リン、テルペン類、アミド類、エーテル類、ケトン類およびウレア類を含むが、これらに限定されない)；

【0121】

可塑剤(例はフタル酸ジエチルおよびグリセロールを含むが、これらに限定されない)；

【0122】

溶媒(例はエタノール、トウモロコシ油、綿実油、グリセロール、イソプロパノール、鉱油、オレイン酸、ピーナツ油、精製水、注射用水、滅菌注射用水および滅菌灌注用水を含むが、これらに限定されない)；

【0123】

硬化剤(例はセチルアルコール、セチルエステル類蠟、微結晶性蠟、パラフィン、ステアリルアルコール、白色蠟および黄色蠟を含むが、これらに限定されない)；

【0124】

坐薬基剤(例はカカオバターおよびポリエチレングリコール類(混合物)を含むが、これらに限定されない)；

【0125】

界面活性剤(例は塩化ベンザルコニウム、ノノキシノール10、オクトキシノール(oxtoxy nol)9、ポリソルベート80、ラウリル硫酸ナトリウムおよびモノパルミチン酸ソルビタンを含むが、これらに限定されない)；

【0126】

懸濁化剤(例は寒天、ベントナイト、カルボマー類、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カオリン、メチルセルロース、トラガカントおよびビーガムを含むが、これらに限定されない)；

【0127】

甘味剤(例はアスパルテーム、デキストロース、グリセロール、マンニトール、プロピレングリコール、サッカリンナトリウム、ソルビトールおよびスクロースを含むが、これらに限定されない)；

【0128】

錠剤抗付着剤(例はステアリン酸マグネシウムおよびタルクを含むが、これらに限定されない)；

【0129】

錠剤結合剤(例はアカシア、アルギン酸、カルボキシメチルセルロースナトリウム、圧縮性糖、エチルセルロース、ゼラチン、液体グルコース、メチルセルロース、非架橋ポリビニルピロリドンおよびアルファ化デンプンを含むが、これらに限定されない)；

【0130】

錠剤およびカプセル剤希釈剤(例はリン酸水素カルシウム、カオリン、ラクトース、マンニトール、微結晶性セルロース、粉末セルロース、沈殿炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ナトリウムホスフェート、ソルビトールおよびデンプンを含むが、これらに限定されない)；

【0131】

錠剤コーティング剤(例は液体グルコース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースおよびセラックを含むが、これらに限定されない)；

【0132】

錠剤直接圧縮添加物(例はリン酸水素カルシウムを含むが、これに限定されない)；

【0133】

錠剤崩壊剤(例はアルギン酸、カルボキシメチルセルロースカルシウム、微結晶性セルロース、ポラクリリンカリウム、架橋ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウムおよびデンプンを含むが、これらに限定されない)；

【0134】

10

20

30

40

50

錠剤流動促進剤(例はコロイド状シリカ、トウモロコシデンプンおよびタルクを含むが、これらに限定されない)；

【0135】

錠剤滑沢剤(例はステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、ステアリン酸およびステアリン酸亜鉛を含むが、これらに限定されない)；

【0136】

錠剤/カプセル剤不透明化剤(例は二酸化チタンを含むが、これに限定されない)；

【0137】

錠剤艶出し剤(例はカルナウバ蠟および白色蠟を含むが、これらに限定されない)；

【0138】

濃化剤(例は蜜蝋、セチルアルコールおよびパラフィンを含むが、これらに限定されない)；

【0139】

等張化剤(例はデキストロースおよび塩化ナトリウムを含むが、これらに限定されない)；

【0140】

増粘剤(例はアルギン酸、ベントナイト、カルボマー類、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウムおよびトラガカントを含むが、これらに限定されない)；および

【0141】

湿潤剤(例はヘプタデカエチレンオキシセタノール、レシチン類、モノオレイン酸ソルビトール、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトールおよびステアリン酸ポリオキシエチレンを含むが、これらに限定されない)。

【0142】

本発明の医薬組成物は次のように説明できる。

滅菌IV溶液：所望の本発明の化合物の5mg/mL溶液を、滅菌、注射用水を使用して製造でき、pHを必要であるならば調節する。溶液を、滅菌5%デキストロースで投与用に1~2mg/mLに希釈し、IV輸液として約60分間かけて投与する。

【0143】

IV投与用凍結乾燥粉末：滅菌製剤を(i)凍結乾燥粉末としての100~1000mgの所望の本発明の化合物、(ii)32~327mg/mLクエン酸ナトリウムおよび(iii)300~3000mgデキストラン40で製造できる。製剤を滅菌、注射用食塩水または5%デキストロースで10~20mg/mLの濃度に再構成し、これをさらに食塩水または5%デキストロースで0.2~0.4mg/mLに希釈し、IVボラスまたは15~60分間のIV輸液により投与する。

【0144】

筋肉内懸濁液：次の溶液または懸濁液を筋肉内注射用に製造できる。

50mg/mLの所望の、水不溶性の本発明の化合物

5mg/mL ナトリウムカルボキシメチルセルロース

4mg/mL T W E E N 80

9mg/mL塩化ナトリウム

9mg/mL ベンジルアルコール

【0145】

硬質カプセル剤：多数の単位カプセルを、標準的二ピース硬質ゼラチンカプセルに充填することにより製造し、各々100mgの粉末活性成分、150mgのラクトース、50mgのセルロースおよび6mgのステアリン酸マグネシウムを含む。

【0146】

軟ゼラチンカプセル：可消化油、例えばダイズ油、綿実油またはオリーブ油中の活性成分の混合物を調製し、容積式ポンプの手段により溶融ゼラチンに注入し、100mgの活性成分を含む軟ゼラチンカプセルを形成する。カプセルを洗浄し、乾燥させる。活性成分は水混和性医薬混合物を製造するためにポリエチレングリコール、グリセリンおよびソルビト

10

20

30

40

50

ールの混合物に溶解できる。

【0147】

錠剤：多数の錠剤を、投与単位が100mgの活性成分、0.2mgのコロイド状二酸化ケイ素、5mgのステアリン酸マグネシウム、275mgの微結晶性セルロース、11mgのデンプンおよび98.8mgのラクトースとなるように、慣用の方法で製造する。適当な水性および非水性コーティングを透過性増加、見栄え(elegance)および安定性の改善または吸収遅延のために適用してよい。

【0148】

即時放出錠剤/カプセル：これらは、慣用のかつ新規な工程により製造される固形経口投与形態である。これらの単位は、経口的に水無しで薬物の即時溶解および送達のために摂取される。活性成分は糖、ゼラチン、ペクチンおよび甘味剤のような成分を含む液体中で混合されている。これらの液体は固体錠剤またはカプレットに凍結乾燥および固体状態抽出技術により固化される。薬物化合物を粘弾性および熱弾性糖類およびポリマー類または発泡性成分と共に圧縮して、水を必要とすることなく即時放出を意図する多孔性マトリックスを製造し得る。

10

【0149】

癌の処置方法

本発明の文脈内で、用語“癌”は、乳房、肺、脳、生殖器、消化器、尿路、肝臓、眼、皮膚、頭頸部、甲状腺、副甲状腺の癌およびこれらの遠位転移を含むが、これらに限定されない。これらの障害はまた多発性骨髄腫、リンパ腫、肉腫および白血病を含む。

20

【0150】

乳癌の例は、浸潤性管癌、浸潤性小葉癌、非浸潤性管癌および非浸潤性小葉癌を含むが、これらに限定されない。

【0151】

呼吸器の癌の例は、小細胞および非小細胞肺癌、ならびに気管支腺腫および胸膜肺芽腫を含むが、これらに限定されない。

【0152】

脳の癌の例は、脳幹および視床下部神経膠腫、小脳および脳星状細胞腫、髄芽腫、上衣腫、ならびに神経外胚葉性および松果体腫瘍を含むが、これらに限定されない。

【0153】

男性生殖器の腫瘍は、前立腺癌および精巣癌を含むが、これらに限定されない。女性生殖器腫瘍は、子宮内膜、子宮頸部、卵巣、膣および外陰の癌、ならびに子宮の肉腫を副Mうが、これらに限定されない。

30

【0154】

消化器の腫瘍は、肛門、結腸、結腸直腸、食道、胆嚢、胃、膵臓、直腸、小腸および唾液腺の癌を含むが、これらに限定されない。

【0155】

尿路の腫瘍は、膀胱、陰茎、腎臓、腎盂、輸尿管、尿道およびヒト頭状腎の癌を含むが、これらに限定されない。

【0156】

眼の癌は、眼球内黒色腫および網膜芽細胞腫を含むが、これらに限定されない。

40

【0157】

肝癌の例は、肝細胞癌(線維層板型変異を伴うまたは伴わない肝細胞癌)、胆管癌(肝内胆管癌)および混合型肝細胞胆管癌を含むが、これらに限定されない。

【0158】

皮膚癌は、扁平上皮細胞癌、カポジ肉腫、悪性黒色腫、メルケル細胞皮膚癌および非黒色腫皮膚癌を含むが、これらに限定されない。

【0159】

頭頸部の癌は、喉頭、下咽頭、鼻咽頭、中咽頭癌、口唇および口腔癌および扁平上皮細胞を含むが、これらに限定されない。

50

【0160】

リンパ腫は、AIDS関連リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫、ホジキン病および中枢神経系のリンパ腫を含むが、これらに限定されない。

【0161】

肉腫は、軟組織の肉腫、骨肉腫、悪性線維性組織球腫、リンパ肉腫および横紋筋肉腫を含むが、これらに限定されない。

【0162】

白血病は、急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病およびヘアリー細胞白血病を含むが、これらに限定されない。

10

【0163】

本発明は、下記癌、特に哺乳動物NSCLC、CRC、黒色腫、膵癌、肝細胞または乳癌を処置するための本発明の塩の使用方法に関する。本発明の塩は、癌、特にNSCLC、CRC、黒色腫、膵癌、肝細胞癌または乳癌の処置および/または予防において、細胞増殖および/または細胞分裂の阻止、阻害、遮断、減少、低下などにおよび/またはアポトーシスを生じるのに使用できる。本方法は、処置を必要とするヒトを含む哺乳動物に、癌、特にNSCLC、CRC、黒色腫、膵癌、肝細胞癌または乳癌の処置および/または予防に有効な一定量の本発明の組み合わせまたはその薬学的に許容される塩、異性体、多形、代謝物、水和物、溶媒和物またはエステルを投与することを含む。

【0164】

20

本明細書をとおして記載される用語“処置する”または“処置”は慣例的に使用されており、例えば、癌のような疾患または障害の状態の根絶、緩和、軽減、解消、改善などを目的とする対象の管理または世話である。

【0165】

投与量および投与

癌、特にNSCLC、CRC、黒色腫、膵癌、肝細胞癌または乳癌の処置および/または予防に有用な化合物を評価するための既知標準的実験技術に基づき、標準的毒性試験によりおよび哺乳動物における上記状態の処置の決定のための標準的薬理学的アッセイによりおよびこれらの結果とこれらの状態に使用される既知医薬の結果の比較により、本発明の塩の有効投与量を各所望の適応症の処置のために容易に決定できる。これらの状態の処置に投与すべき活性成分の量は、用いる組み合わせおよび投与単位、投与方法、処置期間、処置する患者の年齢および性別および処置する状態の性質および程度のような考察に従い、広範囲に変わり得る。

30

【0166】

投与すべき活性成分の総量は、一般的に約0.001mg/kg～約200mg/kg体重/日、好ましくは約0.01mg/kg～約20mg/kg体重/日の範囲である。臨床的に有用な投与スケジュールは1日1～3回投与から4週間毎の投与の範囲である。さらに、患者が一定期間薬物を投与されない“休薬日”が、薬理学的効果と耐受性の全体的バランスのために有益であり得る。単位投与量は約0.5mg～約1500mgの活性成分を含み、1日1回以上または1日未満投与し得る。静脈内、筋肉内、皮下および非経腸注射および点滴法を含む注射による投与のための平均1日投与量は、好ましくは0.01～200mg/kgの総体重である。平均1日直腸投与レジメンは、好ましくは0.01～200mg/kgの総体重である。平均1日膈投与レジメンは好ましくは0.01～200mg/kgの総体重である。平均1日局所投与レジメンは好ましくは1日1～4回投与で0.1～200mgである。経皮濃度は、好ましくは0.01～200mg/kgの1日投与量を維持するのに必要なものである。平均1日吸入レジメンは、好ましくは0.01～100mg/kgの総体重である。

40

【0167】

各患者についての特定の開始および連続投与レジメンは、担当診断医により決定される状態の性質および重症度、用いる特定の組み合わせの活性、患者の年齢および一般的状態、投与時間、投与経路、薬物排泄速度、薬物塩類などにより従い変わる。所望の処置方法

50

および本発明の組み合わせまたはその薬学的に許容される塩またはそのエステルまたは組成物の投与回数は、慣用の処置試験を使用して当業者により決定できる。

【0168】

本発明の塩：1種以上のさらなる薬物を使用する治療

本発明の塩を唯一の薬物としてまたは本発明の塩とさなる薬物の組み合わせが、許容されない有害作用を起こさないならば1種以上の他の薬物と組み合わせて投与できる。本発明はまたこのような組み合わせに関する。例えば、本発明の塩は成分C、すなわち1種以上のさらなる薬物、例えば知られた抗血管形成剤、抗過増殖剤、抗炎症剤、鎮痛剤、免疫調節剤、利尿剤、抗不整脈剤、抗高コレステロール血症剤、抗異脂肪血症剤、抗糖尿病剤または抗ウイルス剤など、ならびに混合物とおよびその塩類と組み合わせることができる。

10

【0169】

成分Cは1種以上の薬ジア、例えばアルデスロイキン、アレンドロン酸、alfaferone、アリトレチノイン、アロプリノール、aloprim、アロキシ、アルトレタミン、アミノグルテチミド、アミホスチン、アムルピシン、アムサクリン、アナストロゾール、アンゼメット(anzmet)、アラネスプ、アルグラピン、三酸化ヒ素、アロマシン、5 - アザシチジン、アザチオプリン、BCGまたはタイスBCG、ベスタチン、酢酸ベタメタゾン、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、ベキサロテン、硫酸プレオマイシン、プロキシウリジン、ポルテゾミブ、プスルファン、カルシトニン、キャンパス、カベシタピン、カルボプラチン、カソデックス、セフェゾン、セルモロイキン、cerubidine、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリピン、クラドリピン、クロドロン酸、シクロホスファミド、シタラピン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、DaunoXome、デカドロン、リン酸デカドロン、デルエストロゲン、デニロイキンジフチトクス、デポ・メドロール、デスロレリン、デキサメタゾン(dexamethasone)、デクスラゾキサソ、ジエチルスチルベストロール、ジフルカン、ドセタキセル、ドキシフルリジン、ドキシソルピシン、ドロナビノール、DW-166HC、エリガード、elitek、ellence、イメンド、エビルピシン、エポエチンアルファ、エポゲン、エプタプラチン、ergamisol、estrace、エストラジオール、リン酸エストラムスチンナトリウム、エチニルエストラジオール、ethiol、エチドロン酸、etopophos、エトポシド、ファドロゾール、farston、フィルグラスチム、フィナステリド、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルコナゾール、フルダラピン、ーリン酸5 - フルオロデオキシウリジン、5 - フルオロウラシル(5 - FU)、フルオキシメステロン、フルタミド、フォルメスタン、fosteabine、ホテムスチン、フルベストラント、ガンマガード、ゲムシタピン、ゲムツズマブ、グリベック、グリアデル、ゴセレリン、グラニセトロンHC1、ヒストレリン、ハイカムチン、ヒドロコートン、エリトロ - ヒドロキシノニルアデニン、ヒドロキシウレア、イブリットモマブチウキセタン、イダルピシン、イホスファミド、インターフェロンアルファ、インターフェロン - アルファ2、インターフェロンアルファ - 2A、インターフェロンアルファ - 2B、インターフェロンアルファ - n1、インターフェロンアルファ - n3、インターフェロンベータ、インターフェロンガンマ - 1a、インターロイキン - 2、イントロンA、イレッサ、イリノテカン、カイトリル、硫酸レンチナン、レトロゾール、ロイコボリン、リユープロリド、酢酸リユープロリド、レナリドマイド、レバミソール、レボホリン酸カルシウム塩、levothroid、levoxyI、ロムスチン、ロニダミン、マリノール、メクロレタミン、メコバラミン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、メルファラン、メネスト、6 - メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、metvix、ミルテホシン、ミノサイクリン、マイトマイシンC、ミトタン、ミトキサントロン、Modrenal、Myocet、ネダプラチン、neulasta、neumega、ニューボジェン、ニルタミド、ノルバデックス、NSC-631570、OCT-43、オクトレオチド、オndanセトロンHC1、orapred、オキサリプラチン、パクリタキセル(成分Bがそれ自体パクリタキセルではないとき)、pediapred、ペガスパルガーゼ、ペガシス、ペントスタチン、ピシバニール、ピロカルピンHC1、ピラルピシン、プリカマイシン、ポルフィマーナトリウム、プレドニムスチン、プレドニゾロン、プレドニゾン、プレマリン、プロカルバジン、プロクリッ

20

30

40

50

ト、ラルチトレキセド、RDEA 119、レピフ、レニウム - 1 8 6 エチドロネート、リツキシマブ、roferon-A、ロムルチド、サラジェン、サンドスタチン、サルグラモスチム、セムスチン、シゾフィラン、ソブゾキサソ、ソルメドロール、スパルホス酸、幹細胞治療、ストレプトゾシン、ストロンチウム - 8 9 クロライド、synthroid、タモキシフェン、タムスロシン、タソネルミン、tastolactone、タキソテール、テセロイキン、テモゾロミド、テニポシド、プロピオン酸テストステロン、testred、チオグアニン、チオテパ、甲状腺刺激ホルモン、チルドロン酸、トボテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツマブ、トレオスルファン、トレチノインtrexall、トリメチルメラミン、トリメトレキサート、酢酸トリプトレリン、パモ酸トリプトレリン、U F T、ウリジン、バルルピシン、ベスナリノン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピンデシン、ビノレルピン、virulizin、z inecard、ジノスタチンスチマラマー、ゾフラン、ABI-007、アコルピフェン、アクティミューン、affinitak、アミノプテリン、アルゾキシフェン、アソプリスニル、アタメスタン、アトラセンタン、BAY 43-9006(ソラフェニブ)、アバスチン、CCI-779、CDC-501、セレブレックス、セツキシマブ、クリスナトール、酢酸シプロテロン、デシタピン、DN-101、ドキシソルピシン - M T C、d S L I M、デュタステライド、エドテカリン、エフロルニチン、エキサテカン、フェンレチニド、ヒスタミン二塩酸塩、ヒストレリンヒドロゲルインプラント、ホルミウム-166 DOTMP、イバンドロン酸、インターフェロンガンマ、イントロン - P E G、イクサベピロン、キーホールリンペットヘモシアニン、L-651582、ランレオチド、ラソフォキシフェン、libra、ロナファルニブ、ミプロキシフェン、ミノドロロン酸、MS-209、リボソームMTP-PE、MX-6、ナファレリン、ネモルピシン(nemorubicin)、ネオパスタット、ノラトレキシド、オブリメルセン、オンコ - T C S、osidem、パクリタキセルポリグルタメート、パミドロロン酸二ナトリウム、PN-401、QS-21、クアゼパム、R-1549、ラロキシフェン、ランピルナーゼ、1 3 - c i s - レチノイン酸、サトラプラチン、セオカルシトール、T-138067、タルセバ、タクサオプレキシシン、サリドマイド、チモシンアルファ 1、チアゾフリン、ティピファルニブ、チラパザミン、TLK-286、トレミフェン、TransMID-107R、valspodar、バブレオチド、バタラニブ、ベルテボルフィン、ピンフルニン、Z - 1 0 0、ゾレドロロン酸またはこれらの塩類であり得る。

【 0 1 7 0 】

本発明の一つの態様において、成分 C は次の131I-chTNT、アバレリクス、アピラテロン、アクラルピシン、アルデスロイキン、アテムツズマブ、アリトレチノイン、アルトレタミン、アミノグルテチミド、アムルピシン、アムサクリン、アナストロゾール、アルグラビン、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アザシチジン、バシリキシマブ、BAY 80-6946、BAY 1000394、BAY 86-9766(RDEA 119)、ベロテカン、ベンダムスチン、ベバシズマブ、ベキサロテン、ピカルタミド、ビスアントレン、プレオマイシン、ボルテゾミブ、ブセレリン、プスルファン、カバジタキセル、ホリナートカルシウム、レボホリナートカルシウム、カベシタピン、カルボプラチン、カルモフル、カルムスチン、カツマキソマブ、セレコキシブ、セルモロイキン、セツキシマブ、クロラムブシル、クオルマジノン、クオルメチン、シスプラチン、クラドリピン、クロドロロン酸、クロファラビン、クリサントスパーゼ、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダルベポエチンアルファ、ダサチニブ、ダウノルピシン、デシタピン、デガレリクス、デニロイキンジフチトクス、デノスマブ、デスロレリン、塩化ジブロスピジウム、ドセタキセル、ドキシフルリジン、ドキシソルピシン、ドキシソルピシン+エストロン、エクリズマブ、エドレコロマブ、酢酸エリブチニウム、エルトロンボバグ、エンドスタチン、エノシタピン、エピルピシン、エピチオスタノール、エポエチンアルファ、エポエチンベータ、エプタプラチン、エリブリン、エルロチニブ、エストラジオール、エストラムスチン、エトポシド、エベロリムス、エキセメスタン、ファドロゾール、フィルグラスチム、フルダラビン、フルオロウラシル、フルタミド、フォルメスタン、ホテムスチン、フルベストラント、硝酸ガリウム、ガニレリクス、ゲフィチニブ、ゲムシタピン、ゲムツズマブ、glut oxim、ゴセレリン、二塩酸ヒスタミン、ヒストレリン、ヒドロキシカルボアミド、I - 1 2 5 シード、イバンドロン酸、イブリツモマブチウキセタン、イダルピシン、イホスファ

10

20

30

40

50

ミド、イマチニブ、イミキモド、インプロスルファン、インターフェロンアルファ、インターフェロンベータ、インターフェロンガンマ、イピリムマブ、イリノテカン、イクサベピロン、ランレオチド、ラパチニブ、レナリドマイド、レノグラスチム、レンチナン、レトロゾール、ロイプロレリン、レバミソール、リスリド、ロバプラチン、ロムスチン、ロニダミン、マソプロコール、メドロキシプロゲステロン、メゲストロール、メルファラン、メピチオスタン、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトキサレン、メチルアミノレブリネート、メチルテストステロン、ミファミルチド、ミルテホシン、ミリプラチン、ミトブロニトール、ミトグアゾン、ミトラクトール、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ネダプラチン、ネララビン、ニロチニブ、ニルタミド、ニモツズマブ、ニムスチン、ニトラクリン、オフアツムマブ、オメブラゾール、オブレルベキン、オキサリプラチン、p 5 3 遺伝子治療、パクリタキセル、パリフェルミン、パラジウム - 1 0 3 シード、パミドロン酸、パニツムマブ、パゾパニブ、ペガスバルガーゼ、ペグ - エポエチンベータ(メトキシペグ - エポエチンベータ)、ペグフィルグラスチム、ペグインターフェロンアルファ - 2 b、ペメトレキセド、ペンタゾシン、ペントスタチン、ペプロマイシン、ペルフォスファミド、ピシバニール、ピラルピシン、プレリキサホル、プリカマイシン、ポリグルサム、ポリエストラジオールホスフェート、ポリサッカライド - K、ポルフィマーナトリウム、プララトレキサート、プレドニムスチン、プロカルバジン、キナゴリド、ラロキシフェン、ラルチトレキセド、ラニムスチン、ラゾキササン、レゴラフェニブ、リセドロン酸、リツキシマブ、ロミデプシン、ロミプロスチム、サルグラモスチム、シプロイセル - T、シゾフィラン、ソブゾキササン、ナトリウムグリシジダゾール、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、タラポルフィン、タミパロテン、タモキシフェン、タソネルミン、テセロイキン、テガフル、テガフル + ギメラシル + オテラシル、テモポルフィン、テモゾロミド、テムシロリムス、テニポシド、テストステロン、テトロホスミン、サリドマイド、チオテパ、チマルファシン、チオグアニン、トシリズマブ、トボテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラベクテジン、トラスツマブ、トレオスルファン、トレチノイン、トリロスタン、トリプトレリン、トロホスファミド、トリプトファン、ウベニメクス、バルルピシン、バンデタニブ、バプレオチド、ベムラフェニブ、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピンデシン、ピンフルニン、ピノレルピン、ポリノスタット、ポロゾール、イットリウム - 9 0 ガラスマイクロスフェア、ジノスタチン、ジノスタチンスチラマー、ゾレドロン酸、ゾルピシンの1種以上であり得る。

10

20

30

【 0 1 7 1 】

あるいは、該成分Cは、ゲムシタピン、パクリタキセル(成分Bがそれ自体パクリタキセルではないとき)、シスプラチン、カルボプラチン、酪酸ナトリウム、5 - F U、ドキシソルピシン(doxirubicin)、タモキシフェン、エトポシド、トラスツズマブ(trastumab)、ゲフィチニブ、イントロンA、ラパマイシン、1 7 - A A G、U 0 1 2 6、インスリン、インスリン誘導体、P P A Rリガンド、スルホニルウレア剤、 - グルコシダーゼ阻害剤、ピグアナイド、P T P - 1 B阻害剤、D P P - I V阻害剤、1 1 - ベータ - H S D阻害剤、G L P - 1、G L P - 1誘導体、G I P、G I P誘導体、P A C A P、P A C A P誘導体、セクレチンまたはセクレチン誘導体から選択される1種以上のさらなる薬物であり得る。

40

【 0 1 7 2 】

あるいは、該成分Cはタキサン類、例えばドセタキセル、パクリタキセルまたはタキソール；エポチロン類、例えばイクサベピロン、バツピロンまたはサゴピロン；ミトキサントロン；プレドニゾロン(Prednisolone)；デキサメサゾン；エストラムスチン；ピンブラスチン；ピンクリスチン；ドキシソルピシン；アドリアマイシン；イダルピシン；ダウノルピシン；プレオマイシン；エトポシド；シクロホスファミド；イホスファミド；プロカルバジン；メルファラン；5 - フルオロウラシル；カペシタピン；フルダラビン；シタラビン；Ara-C；2 - クロロ - 2 ' - デオキシシアデノシン；チオグアニン；抗アンドロゲン、例えばフルタミド、酢酸シプロテロンまたはピカルタミド；ボルテゾミブ；白金誘導体、例えばシスプラチンまたはカルボプラチン；クロラムブシル；メトトレキサート；およ

50

ブリツキシマブから選択される1種以上の薬物であり得る。

【0173】

本発明の塩の組み合わせとの成分Cとして添加できる任意の抗過増殖性剤は、アスパラギナーゼ、プレオマイシン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、コラスパーゼ、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、ドキシソルピシン(アドリアマイシン)、エピルピシン、エトポシド、5-フルオロウラシル、ヘキサメチルメラミン、ヒドロキシウレア、イホスファミド、イリノテカン、ロイコボリン、ロムスチン、メクロレタミン、6-メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシンC、ミトキサントロン、プレドニゾロン、プレドニゾン、プロカルバジン、ラロキシフェン、ストレプトゾシン、タモキシフェン、チオグアニン、トポテカン、ピンブラスチン、ピンクリスチンおよびピンデシンのような、引用により本明細書に包含させるMerck Index第11版(1996)の癌化学療法剤レジメンに記載されている化合物を含むが、これらに限定されない。

10

【0174】

本発明の塩の組み合わせに成分Cとして使用するのに適する他の抗過増殖剤は、アミノグルテチミド、L-アスパラギナーゼ、アザチオプリン、5-アザシチジנקラドリピン、ブスルファン、ジエチルスチルベストロール、2,2'-ジフルオロデオキシシチジン、ドセタキセル、エリトロヒドロキシノニルアデニン、エチニルエストラジオール、5-フルオロデオキシウリジン、ーリン酸5-フルオロデオキシウリジン、フルダラビンホスフェート、フルオキシメステロン、フルタミド、カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン、イダルピシン、インターフェロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、メルファラン、ミトタン、パクリタキセル(成分Bがそれ自体パクリタキセルではないとき)、ペントスタチン、N-ホスホノアセチル-1-アスパラギン酸(PALA)、プリカマイシン、セムスチン、テニポシド、プロピオン酸テストステロン、チオテパ、トリメチルメラミン、ウリジンおよびビノレルピンのような、引用により本明細書に包含させるGoodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Ninth Edition), editor Molinoff et al., publ. by McGraw-Hill, pages 1225-1287, (1996)において新生物疾患の処置への使用が認められている化合物を含むが、これらに限定されない。

20

【0175】

本発明の塩の組み合わせと成分Cとして使用するのに適する他の抗過増殖剤は、エポチロンおよびその誘導体、イリノテカン、ラロキシフェンおよびトポテカンのような他の抗癌剤を含むが、これらに限定されない。

30

【0176】

一般的に、本発明の塩の組み合わせにおける成分Cとしての細胞毒性および/または細胞増殖抑制剤の使用は次の作用をする。

- (1) いずれかの薬物単独での投与と比較して、腫瘍の増殖抑制について良好な効果を生じるか、または腫瘍を消失させる、
- (2) 投与する化学療法剤の少ない量の投与を可能にする、
- (3) 単独薬物での化学療法およびある種の他の組み合わせ治療で観察されるよりも少ない薬理的複合有害作用により患者が良好な耐容性を示す化学療法処置を提供する、
- (4) 哺乳動物、特にヒトにおいて広いスペクトルの種々の癌のタイプの処置を提供する、
- (5) 処置患者の中で高い応答率を実現する、
- (6) 標準化学療法処置と比較して、処置患者の長い生存期間を可能にする、
- (7) 腫瘍進行までの期間を延長するおよび/または
- (8) 他の癌処置剤の組み合わせが拮抗作用を生じることが知られている例と比較して、これらの薬物を単独で使用したときと少なくとも同程度良好な効果および耐容性結果を生じる。

40

【0177】

生物学の部

P I 3 K および P I 3 K 放射活性脂質キナーゼアッセイ

50

p 1 1 0 生化学的アッセイは、p 1 1 0 基質であるホスファチジルイノシトール(PI)への³³P取り込みを測定する放射活性アッセイである。このアッセイは、RCKで開発されたアッセイの改変版である(Fuchikami et al., 2002)。p 8 5 結合ドメインを欠くHis標識N末端切断型(N1-108)p 1 1 0 および同切断型p 1 1 0 (N1-108)タンパク質をSf9細胞で発現させ、>50%純度まで精製した。IC₅₀曲線作成のために、次の条件下、384ウェル形式で、MaxiSorpプレートを使用して反応を行った。プレートを、クロロホルムで希釈した2µg/ウェルの1:1モル比のホスファチジルイノシトール(PI:Avanti #840042C)およびホスファチジルセリン(PS:Avanti #840032C)で被覆した。有機溶媒を、プレートをドラフト中に一夜置くことにより蒸発させた。次いでプレートをマイラープレートシーラーで閉じ、最長1ヶ月間、4℃で使用するまで貯蔵した。7.5ngの切断型精製p 1 1 0 タンパク質を、反応緩衝液しか入れないネガティブコントロールウェル以外、9µLの反応緩衝液(50mM MOPS pH 7.0、100mM NaCl、4mM MgCl₂、0.1%(w/v) BSA)を含む各ウェルに添加した。各試験化合物のDMSO溶液1µLを原液から写して、8点用量応答を作成した(0.0、0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1.0、3.0および10µM 最終BAY化合物濃度)。20µCi/ml [³³P]-ATPを含む5µLの40µM ATP溶液を添加することにより反応を開始させ、2時間、室温で穏やかに混合しながら進行させた。5µLの25mM EDTA原液を添加することにより反応を停止させた。プレートを、洗浄剤を含まない緩衝液で、384ウェルプレートウォッシャーで洗浄し、25µLのUltimaGoldシンチレーションカクテルを各ウェルに添加した。固定化PI基質に取り込まれた放射活性をベータプレート液体シンチレーションカウンターで計測した。阻害を次の式を使用して計算した。

【数1】

$$\%阻害 = 1 - (T_{cpm} - B_{cpm}) / (P_{cpm} - B_{cpm}) \times 100$$

T_{cpm} = 試験化合物存在下の³³P-cpm

B_{cpm} = 背景対照の³³P-cpm(酵素なし)

P_{cpm} = p 1 1 0 酵素対照の³³P-cpm(阻害剤なし)

【0178】

p 1 1 0 およびp 1 1 0 生化学的アッセイにおける遊離塩基および二塩酸塩のIC₅₀値を表Aに要約する。2個の化合物はPI3Kα およびPI3Kβ 生化学的アッセイの両者において同等な活性を示した。二塩酸塩形態のわずかに良好な効果は、溶解度改善によるものであろう。

【表31】

表A. PI3KαおよびPI3Kβアッセイにおける遊離塩基および二塩酸塩の活性

化合物	PI3Kα IC ₅₀ (M)	PI3Kβ IC ₅₀ (M)
遊離塩基	4.96E-10	3.72E-09
二塩酸塩	1.23E-10	1.00E-09

【0179】

増殖アッセイ

細胞増殖を、Promega(Cat. #G7573)のCell Titer-Glo発光細胞生存能キットを使用して薬物暴露72時間後に測定する。簡単に言うと、細胞を500~1000細胞/ウェルで、384ウェルプレートに、25µL増殖培地中播種した。アッセイした各細胞株について、細胞をt = 0時間およびt = 72時間の時点の発光を測定するために別々のプレートに播種した。一夜、37℃でインキュベーション後、t = 0サンプルの発光値を、25µL/ウェルのCell Titer-Glo溶液を添加し、プレートをオービタルシェーカーに10分間、室温で移し、プレートを、発光測定窓(最大光検出を428nmで測定)を使用するWallac Victor2 1420 Multilabel HTSカウンターで読み取ることにより測定した。t = 72時間

10

20

30

40

50

の時点のための用量プレートを、30 μ Lの最終容積に増殖培地で希釈した化合物で処置した。次いで細胞を72時間、37 $^{\circ}$ Cでインキュベーションした。t = 72時間サンプルの発光値を、30 μ LのPromega CellTiter-Glo溶液を添加し、細胞をシェーカーに10分間、室温で置き、次いで、Victor照度計を使用して発光を読み取ることにより測定した。データ処理のために、処理および未処理サンプルの両者について、t = 0値をt = 72時間の時点での測定値から引いた。薬物処理と対照の間の発光の差のパーセントを増殖阻害パーセントを決定するために使用する。

【0180】

6種の癌適応を包括する16種の腫瘍細胞株の一群において、遊離塩基および二塩酸塩の両者とも強力な抗増殖活性を示し、IC₅₀値の差異は試験した全腫瘍細胞株で3倍未満であった。これらのデータは、二塩酸塩が遊離塩基の抗腫瘍活性を維持することを明らかに示す。

【表32】

表B. 腫瘍細胞株増殖アッセイにおける遊離塩基および二塩酸塩の抗増殖活性

細胞株	組織	遊離塩基 IC ₅₀ (nM)	二塩酸塩 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ 比
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	前立腺	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	脳	85	85	1.0
786O	腎臓	116	247	0.5

【0181】

参考文献：

Fuchikami K, Togame H, Sagara A, Satoh T, Gantner F, Bacon KB, Reinemer P. J Biol Chem. 277(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.

【図面の簡単な説明】

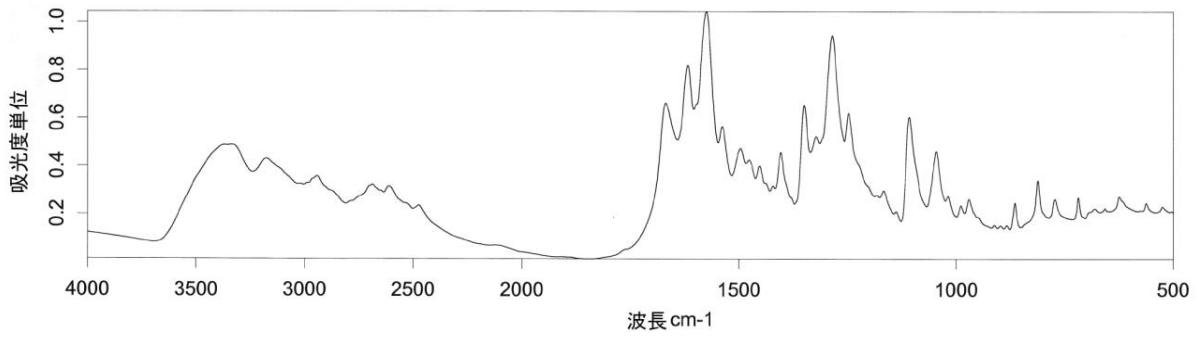
【0182】

原文に記載なし

【 図 1 】

FIGURE 1

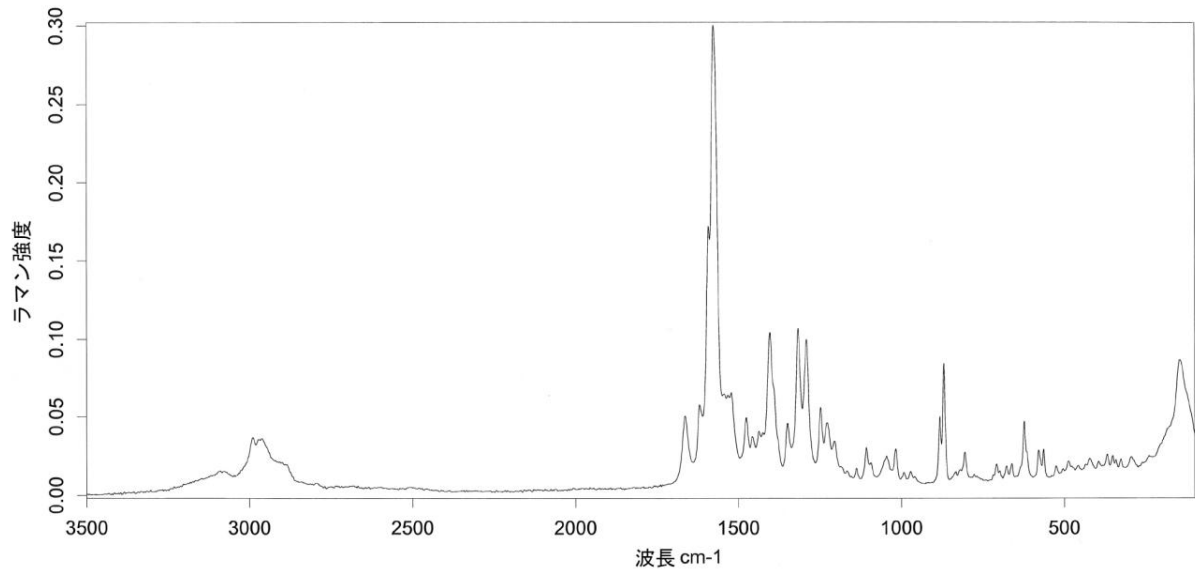
式(II)の二塩酸塩の IR スペクトル



【 図 2 】

FIGURE 2

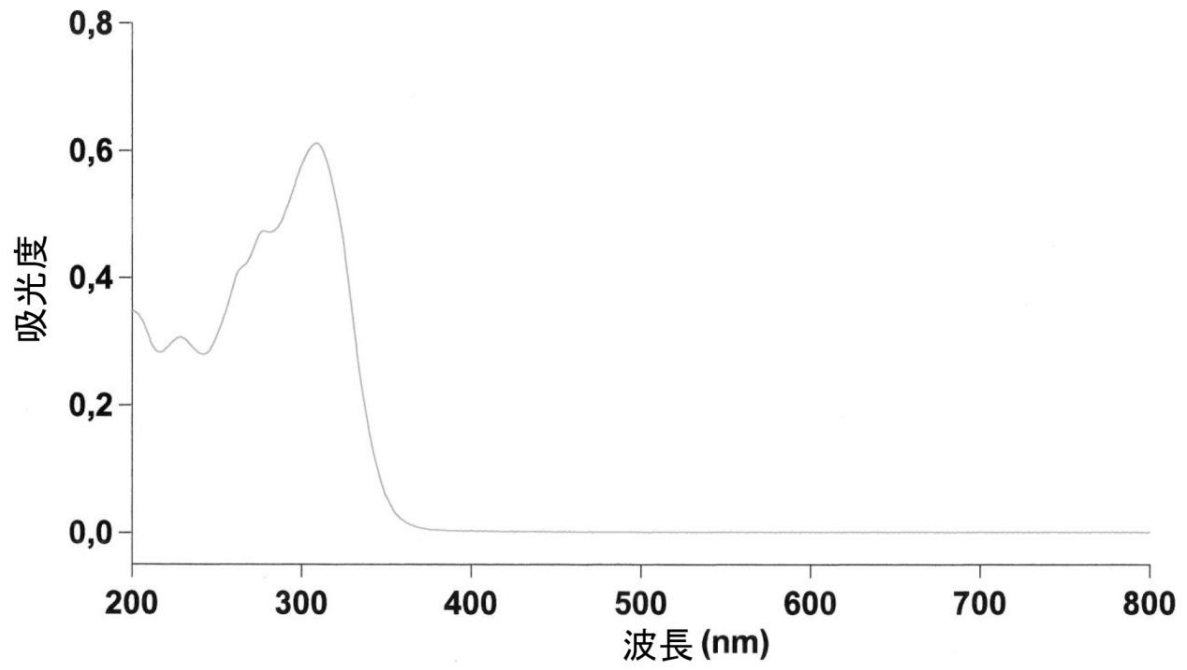
式(II)の二塩酸塩のラマンスペクトル



【 図 3 】

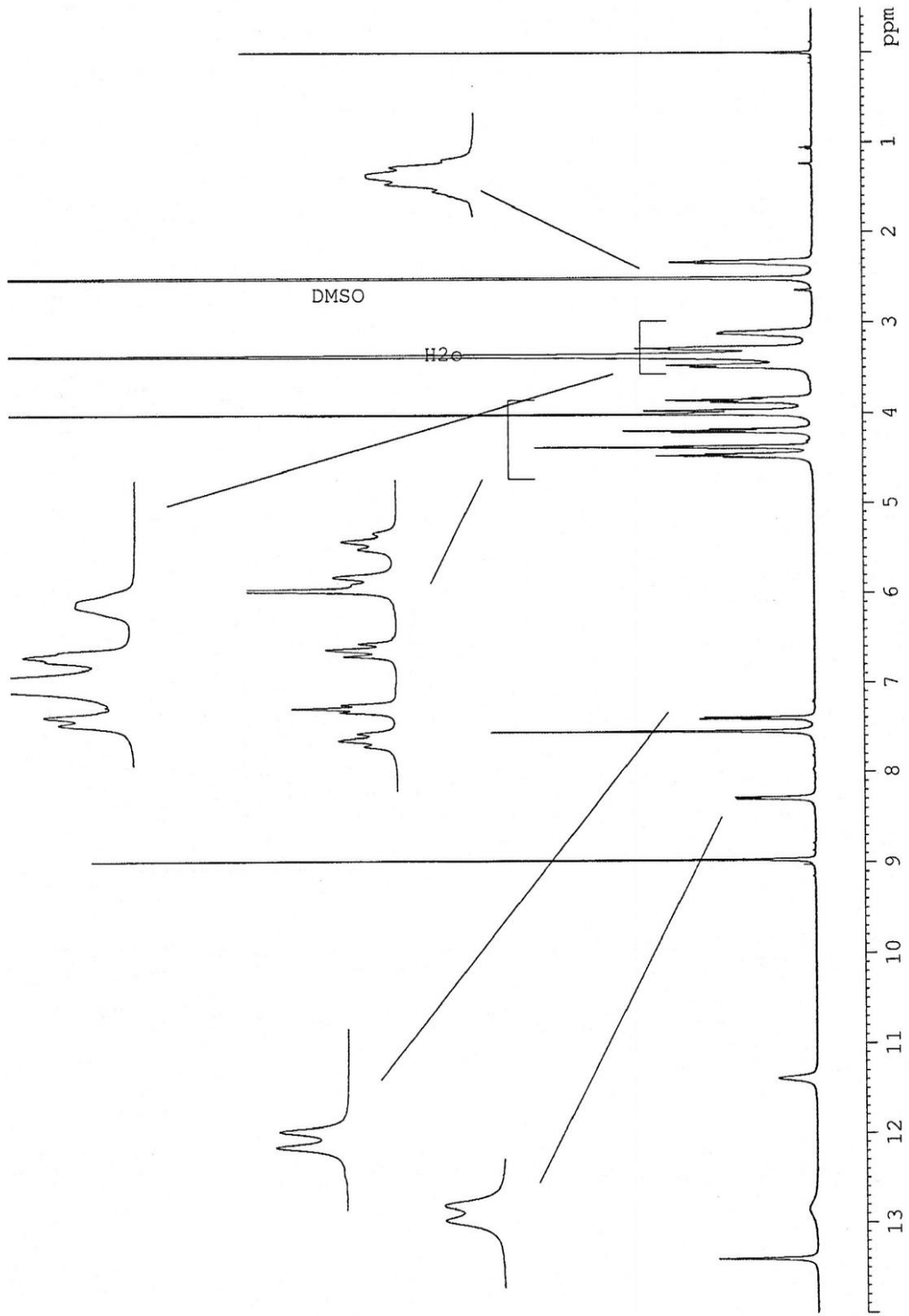
FIGURE 3

式(II)の二塩酸塩のUV/VIS スペクトル



【 図 4 】

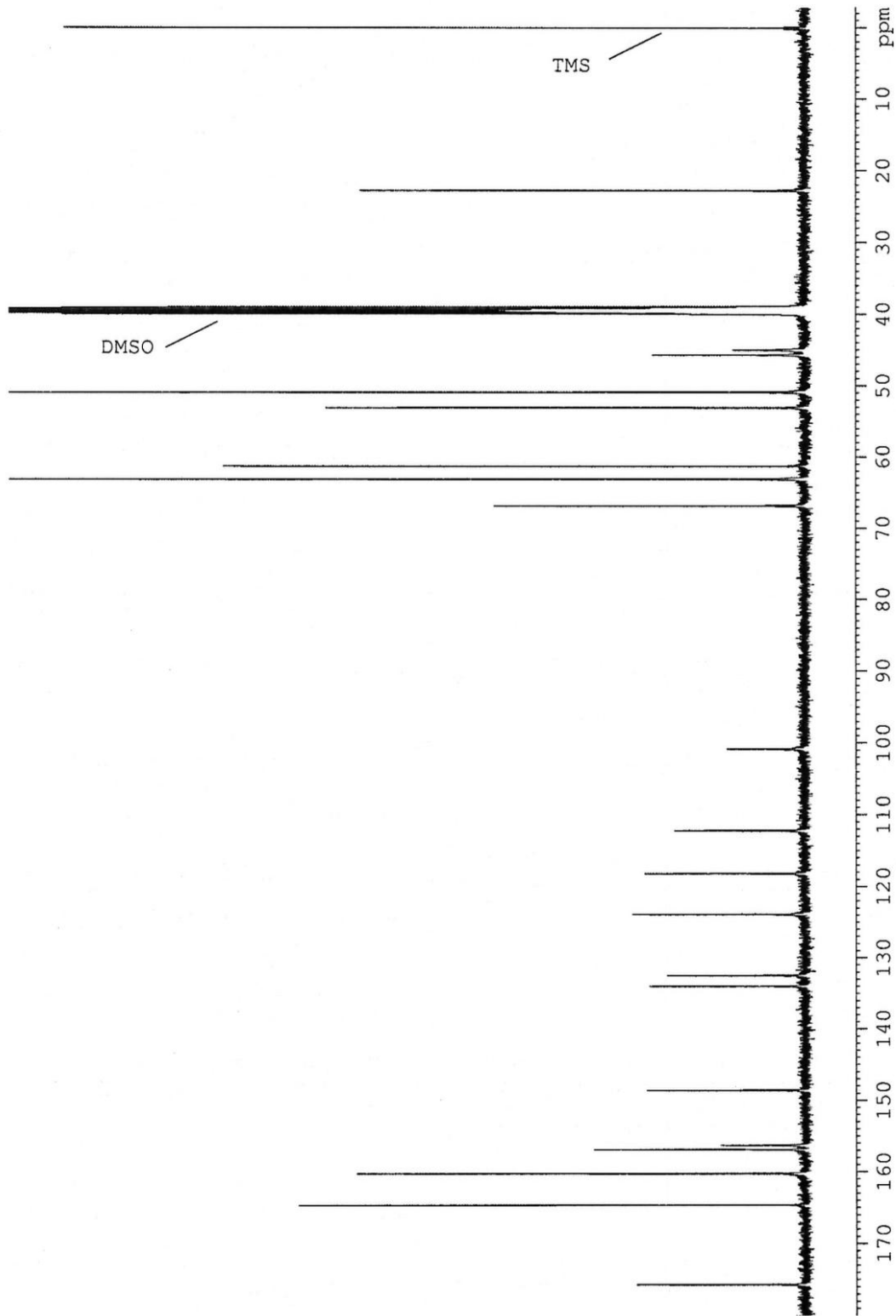
FIGURE 4



式(II)の二塩酸塩の¹H-NMR スペクトル

【 図 5 】

FIGURE 5

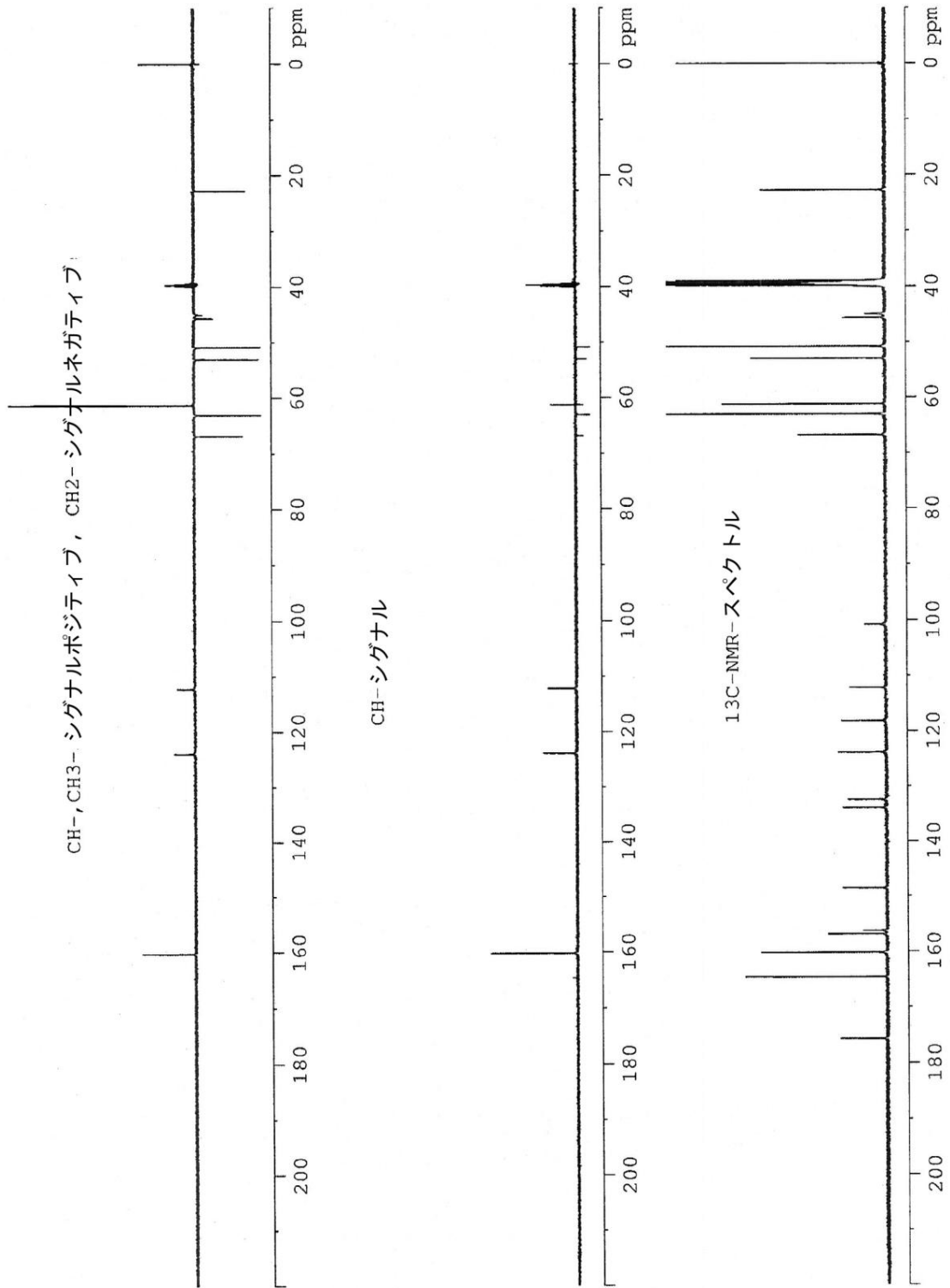


式 (II) の二塩酸塩の ¹³C-NMR スペクトル

【図6】

FIGURE 6

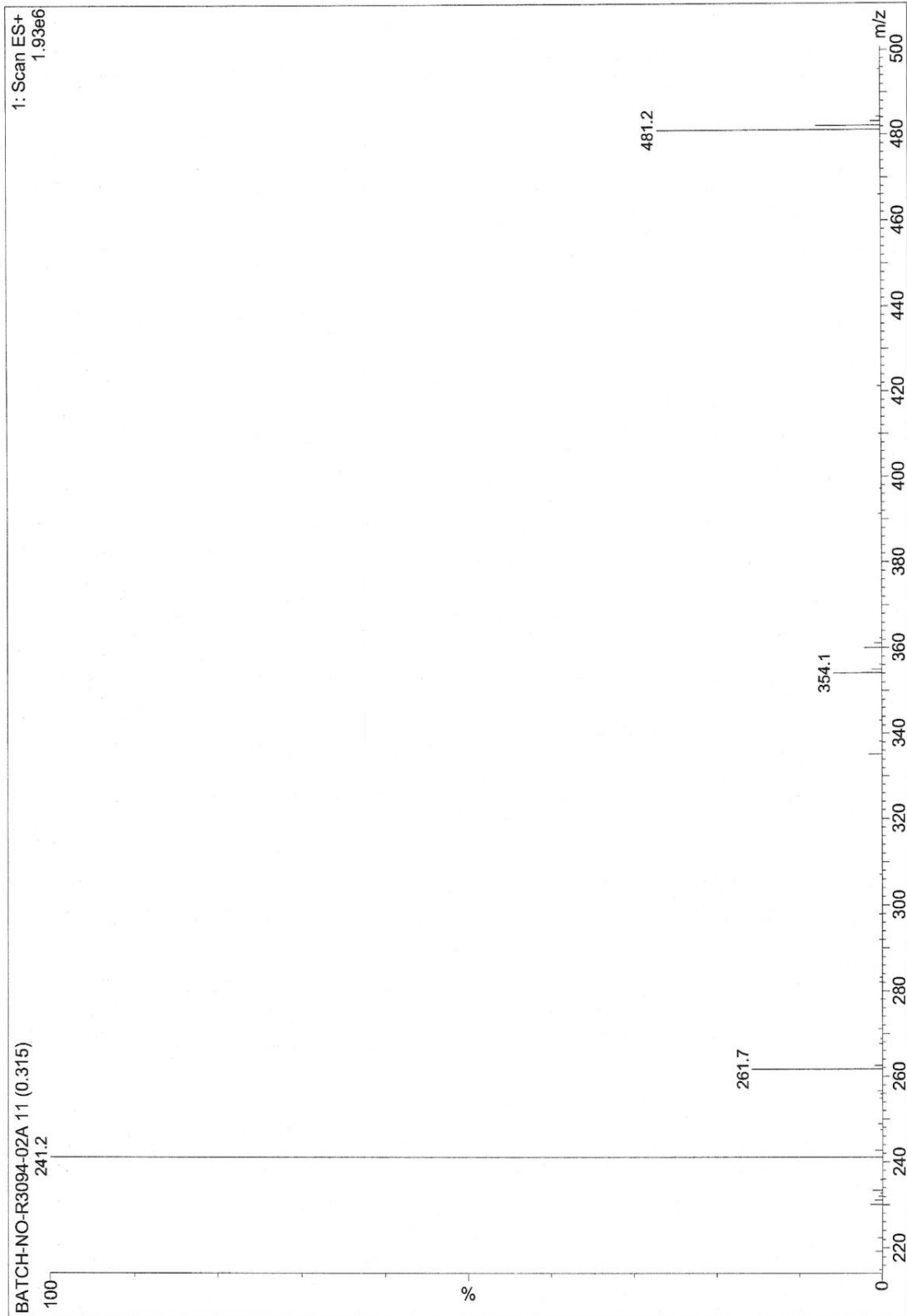
式(II)の二塩酸塩の¹³C-NMRスペクトル



【 図 7 】

FIGURE 7

式(II)の二塩酸塩のマススペクトル



フロントページの続き

- (74)代理人 100129713
弁理士 重森 一輝
- (74)代理人 100137213
弁理士 安藤 健司
- (74)代理人 100143823
弁理士 市川 英彦
- (74)代理人 100151448
弁理士 青木 孝博
- (74)代理人 100183519
弁理士 櫻田 芳恵
- (74)代理人 100196483
弁理士 川崎 洋祐
- (74)代理人 100185959
弁理士 今藤 敏和
- (74)代理人 100146318
弁理士 岩瀬 吉和
- (74)代理人 100127812
弁理士 城山 康文
- (74)代理人 100101454
弁理士 山田 卓二
- (74)代理人 100062144
弁理士 青山 葆
- (74)代理人 100106518
弁理士 松谷 道子
- (74)代理人 100067035
弁理士 岩崎 光隆
- (74)代理人 100156144
弁理士 落合 康
- (72)発明者 ヤン・ゲオルク・ペーテルス
ドイツ42719ゾーリングゲン、ペリニヴェーク6番
- (72)発明者 ハンス・クリスティアン・ミリツァー
ドイツ51519オーデンタール、ヴァルトヴェーク2番
- (72)発明者 ハルトヴィッヒ・ミュラー
ドイツ42553フェルベルト、ヴィーゼンヴェーク10番

審査官 早乙女 智美

- (56)参考文献 特表2010-511718(JP,A)
特表2012-503611(JP,A)
欧州特許出願公開第2168582(EP,A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 487/04
CAplus/REGISTRY(STN)