



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2694508 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

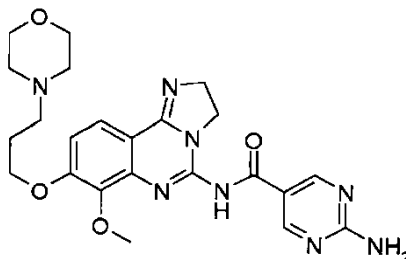
Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2015.04.27
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.11.19
(86)	Europeisk søknadsnr	12712104.4
(86)	Europeisk innleveringsdag	2012.03.29
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2014.02.12
(30)	Prioritet	2011.04.05, EP, 11161111
(84)	Utpekte stater	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	BA ME
(73)	Innehaver	Bayer Intellectual Property GmbH, Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim, DE-Tyskland
(72)	Oppfinner	PETERS, Jan, Georg, Belliniweg 6, 42719 Solingen, DE-Tyskland MILITZER, Hans-Christian, Waldweg 2, 51519 Odenthal, DE-Tyskland MÜLLER, Hartwig, Wiesenweg 10, 42553 Velbert, DE-Tyskland
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	SUBSTITUERTE 2,3-DIHYDROIMIDAZO[1,2-C]KINAZOLINSALTER
(56)	Anførte publikasjoner	EP-A1- 2 168 582 WO-A1-2008/070150 WO-A1-2010/034414

Beskrivelse**[0001]** Den foreliggende oppfinnelsen vedrører:

- 2-amino-N-[7-metoksy-8-(3-morfolin-4-ylpropoksy)-2,3-dihydroimidazo-[1,2-c]kinazolin-5-yl]pyrimidin-5-karboksamididihydrokloridsaltet av formel (II)



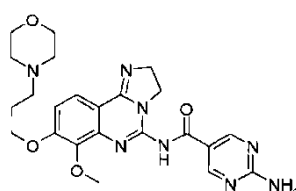
. 2 HCl

(II),

eller en tautomer, solvat eller hydrat av denne,

(som heretter refereres til som "saltet ifølge den foreliggende oppfinnelsen" eller "dihydrokloridsaltet");

- fremgangsmåter for fremstilling av saltet ifølge den foreliggende oppfinnelsen;
- saltet ifølge den foreliggende oppfinnelsen for behandling og/eller profylakse av en sykdom;
- anvendelsen av saltet ifølge den foreliggende oppfinnelsen for fremstilling av et medikament for behandling og/eller profylakse av en sykdom, særlig av en hyperproliferativ forstyrrelse og/eller angiogeneseforstyrrelse, mer spesielt for behandling eller profylakse av en kreft, spesielt lungekreft, spesielt ikke-småcellet lungekreft, kolorektal kreft, melanom, kreft i bukspyttkjertelen, hepatocytiskarsinom eller brystkreft;
- en farmasøytisk sammensetning omfattende saltet ifølge den foreliggende oppfinnelsen, og
- en farmasøytisk kombinasjon omfattende saltet ifølge den foreliggende oppfinnelsen i kombinasjon med ett eller flere ytterligere farmasøytiske midler.

Bakgrunn for oppfinnelsen**[0002]** Forbindelsen av formel (I):

(I),

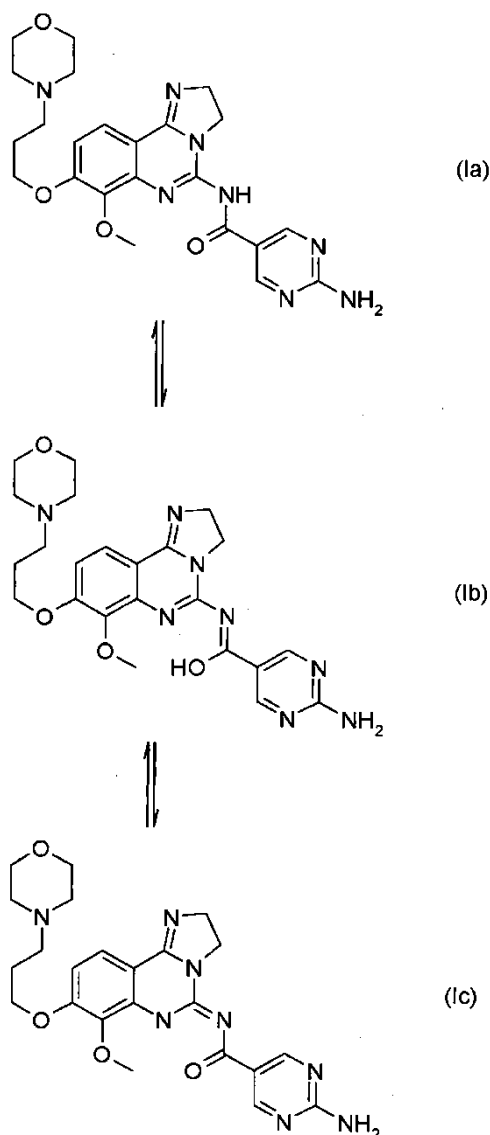
(som heretter refereres til som "forbindelsen av formel (I)" eller den "frie basen"), er et proprietært kreftmiddel med en ny virkningsmekanisme, hemming av klasse I-fosfatidylinositol-3-kinaser (PI3K-er). Denne klassen av kinaser er et attraktivt mål siden PI3K-er spiller en sentral rolle i transduksjonen av cellulære signaler fra overflatereseptorer for overlevelse og spredning. Forbindelsen av formel (I) utviser et bredt spektrum av aktivitet mot tumorer av flere histologiske typer, både *in vitro* og *in vivo*.

[0003] Forbindelsen av formel (I) kan syntetiseres i henhold til fremgangsmåtene som er gitt i den internasjonale patentsøknaden PCT/EP2003/010377, publisert som WO 04/029055 A1 den 8. april 2004, s. 26 *et seq.*

[0004] Dessuten er forbindelsen av formel (I) publisert i internasjonal patentsøknad PCT/US2007/024985, publisert som WO 2008/070150 A1 den 12. juni. 2008, (som er innført i dette dokumentet ved referanse i sin helhet), som forbindelsen i eksempel 13: 2-amino-N-[7-metoksy-8-(3-morfolin-4-ylpropoksy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]kinazolin-5-yl]pyrimidin-5-karboksamid. Videre er forbindelsen av formel (I) i WO 2008/070150, beskrevet på s. 9 *et seq.*, og kan syntetiseres i henhold til fremgangsmåtene som er gitt deri på s. 42 *et seq.* Biologiske testdata for forbindelsen av formel (I) er gitt deri på s. 101 til 107.

[0005] Forbindelsen av formel (I) kan eksistere i én eller flere tautomere former: tautomerer, noen ganger referert til som proton-skifttautomerer, er to eller flere forbindelser som er beslektet med migrering av et hydrogenatom fulgt av migreringen av én eller flere enkeltbindinger og én eller flere tilstøtende dobbeltbindinger.

[0006] Forbindelsen av formel (I) kan f.eks. eksistere i tautomer form (Ia), tautomer form (Ib) eller tautomer form (Ic), eller den kan eksistere som en blanding av hvilken som helst av disse formene, som avbildet nedenfor. Det er ment at alle slike tautomere former er innbefattet innenfor omfanget ifølge den foreliggende oppfinnelsen.



[0007] Forbindelsen av formel (I) kan eksistere som et solvat: et solvat med det formål at denne oppfinnelsen er et kompleks av et løsningsmiddel og en forbindelse av formel (I) i fast tilstand. Eksempler på solvater inkluderer, men er ikke begrenset til, komplekser av en forbindelse ifølge oppfinnelsen med etanol eller metanol.

[0008] Forbindelsen av formel (I) kan eksistere som et hydrat: hydrater er en spesifikk form av solvat der løsningsmidlet er vann.

Teknisk problem som må løses:

[0009] Generelt, for en gitt farmasøytisk aktiv forbindelse, er farmasøytisk akseptable former av den gitte farmasøytisk aktive forbindelsen ønsket, med sikte på å øke den farmasøytiske effektiviteten av den farmasøytisk aktive forbindelsen, f.eks. å forbedre fysiske kjemiske egenskaper, som f.eks. kjemisk stabilitet, fysisk stabilitet, løselighet *in vivo*, forbedre absorpsjonen av den farmasøytisk aktive forbindelsen *in vivo* osv. I tillegg ville et legemiddelstoff ideelt komme i en stabil krystallform som kan

fremstilles på en pålitelig måte. Amorfe former eller krystallformer av lav orden (f.eks. mesomorfe former) er mindre attraktive ettersom de bærer risikoen for en senere formendring og endringer av fysiske egenskaper.

[0010] Imidlertid kunne forbindelsen av formel (I) (som er en fri base) bare fremstilles i en mesomorfisk form som er stabil i fast form, men ustabil ved 70 °C i sur vandig løsning og bærer den ovennevnte risikoen for en senere formendring.

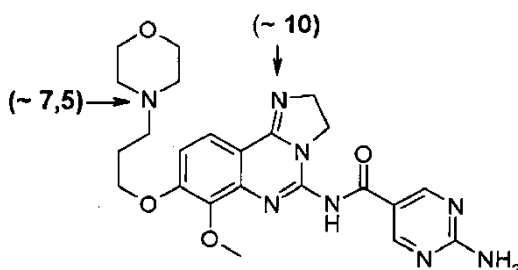
[0011] Dannelsen av en krystallinsk saltform av den frie basen (I) kan løse det ovennevnte problemet når egenskapene i dette skjemaet er fordelaktige med hensyn til egenskapene til den frie basen (I). I vårt arbeid med å fremstille krystallinske saltformer av (I) opplevde vi at å fremstille krystallinske saltformer av (I) ikke er så lett som man kunne forvente for en forbindelse som bærer grunnleggende sentre.

[0012] Videre utviser forbindelsen av formel (I) meget lav løselighet i vann og de fleste organiske løsningsmidler. Med to helt grunnleggende sentre (tabell I, se *nedenfor*), forbedres løseligheten i sure medier. Derfor er rensing av og endelig behandling av forbindelsen av formel (I) en utfordrende oppgave.

[0013] Den følgende strukturen viser forbindelsen av formel (I), på hvilken beregnede pKa-verdier er gitt i parenteser.

FORBINDELSE AV FORMEL (I)

[0014]



Tabell I: pKa-verdiene til forbindelsen av formel (I):

<i>funk. gruppe / pKa-verdier</i>	<i>eksperimentelt</i>	<i>beregnet</i>
pKa (imidazolinoamindin)	-	10,1
pKa (morfolin)	-	7,43 - 7,5
pKa (aminopyrimidin)	-	1,99 - 2,11

[0015] Nærmere bestemt, med hensyn til den unike kjemiske strukturen til forbindelsen av formel (I), *se ovenfor*, er de fysiske egenskapene til forbindelsen av formel (I) ikke bare krevende med hensyn til den kjemiske prosessen, håndteringen av

legemiddelstoffet og fremstillingen av legemiddelproduktet, men gir i tillegg betydelige utfordringer for å utvikle en stabil og pålitelig HPLC-fremgangsmåte i tillegg.

[0016] Det ville være ønskelig å ha en farmasøytisk akseptabel og krystallinsk form av forbindelsen av formel (I) som tillater dens pålitelige rensing, f.eks. ved krystallisasjon, i betraktning av de vanskelige, spesifikke tekniske problemene og meget lav vannløselighet, og som er lett å håndtere (f.eks. som er et frittflytende faststoff).

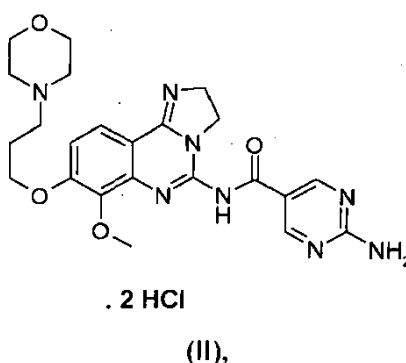
Løsning på det tekniske problemet:

[0017] Det ble gjort forskjellige forsøk på å fremstille krystallinske salter av forbindelsen av formel (I). Dannelsen av krystallinske saltformer viste seg å være vanskelig, generelt ble ingen løsning oppnådd, og i flere tilfeller ble det dannet gummilignende, klebrige materialer.

[0018] Uventet, og dette utgjør en basis for den foreliggende oppfinnelsen, er det blitt oppdaget at dihydrokloridsaltet av forbindelsen av formel (I) ifølge den foreliggende oppfinnelsen (ingen spesifikk offentliggjøring av denne er kjent for søkerens kunnskap i den kjente teknikken), besitter teknisk fordelaktige egenskaper, som sees *blant annet* i forsøksdelen og konklusjonsdelen i denne teksten.

[0019] Den foreliggende oppfinnelsen vedrører dermed:

- 2-amino-N-[7-metoksy-8-(3-morfolin-4-ylpropoksy)-2,3-dihydroimidazo-[1,2-c]kinazolin-5-yl]pyrimidin-5-karboksamididihydrokloridsaltet av formel (II):



eller en tautomer, solvat eller hydrat av denne, (som heretter refereres til som "saltet ifølge den foreliggende oppfinnelsen" eller "dihydrokloridsaltet");

- fremgangsmåter for fremstilling av saltet ifølge den foreliggende oppfinnelsen;
- saltet ifølge den foreliggende oppfinnelsen for behandling og/eller profylakse av en sykdom;
- anvendelsen av saltet ifølge den foreliggende oppfinnelsen for fremstilling av et medikament for behandling og/eller profylakse av en sykdom, særlig av en hyperproliferativ forstyrrelse og/eller angiogeneseforstyrrelse, nærmere bestemt for behandling eller profylakse av en kreft, spesielt ikke-småcellet lunge-

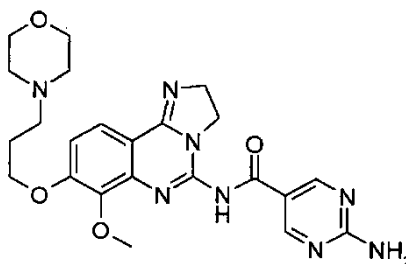
karsinom, tykktarmskreft, melanom, bukspyttkjertelkreft, hepatocyttkarsinom eller brystkreft;

- en farmasøytisk sammensetning omfattende saltet ifølge den foreliggende oppfinnelsen; og
- en farmasøytisk kombinasjon omfattende saltet ifølge den foreliggende oppfinnelsen i kombinasjon med ett eller flere ytterligere farmasøytiske midler.

Fremgangsmåter for fremstilling av saltet ifølge den foreliggende oppfinnelsen

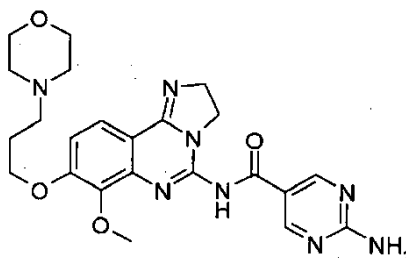
[0020] Den foreliggende oppfinnelsen vedrører også en fremgangsmåte for fremstilling av dihydrokloridsaltet av formel (II) ifølge den foreliggende oppfinnelsen, som innebærer tilsetning av saltsyre til forbindelsen av formel (I), eller, omvendt, tilsetning av forbindelsen av formel (I) til saltsyre.

[0021] I henhold til en utførelsesform ifølge den foreliggende oppfinnelsen, omfatter fremgangsmåten for fremstilling av dihydrokloridsaltet av formel (II) ifølge den foreliggende oppfinnelsen tilsetning av saltsyre til en forbindelse av formel (I):



(I),

fortrinnsvis i suspensjon, for derved å danne dihydrokloridsaltet av formel (II):



(II).

[0022] I henhold til en utførelsesform ifølge den foreliggende oppfinnelsen omfatter fremgangsmåten for fremstilling av dihydrokloridsaltet av formel (II) ifølge den foreliggende oppfinnelsen:

- a) tilsetning av saltsyre, som f.eks. vandig saltsyreløsning (32 %) f.eks. til en suspensjon av forbindelsen av formel (I) i et medium, som f.eks. vann, ved en temperatur mellom frysepunktet for blandingen og kokepunktet for blandingen, som f.eks. ved en temperatur på 20 °C (+/-2°), inntil en pH på 3 til 4 er nådd;
- 5 b) omrøring av den resulterende blandingen ved en temperatur mellom frysepunktet for blandingen og kokepunktet for blandingen, som f.eks. ved romtemperatur i en tidsperiode som f.eks. i mer enn 10 minutter, og, eventuelt
- c) filtrering av det resulterende faststoffet og vasking av filterkaken, som f.eks. med vann, og deretter justere pH-verdien av filtratet til pH 1,8 til 2,0 ved hjelp
10 av saltsyre, som f.eks. vandig saltsyreløsning (32 %) og, eventuelt
- d) omrøring av blandingen i en tidsperiode, f.eks. 10 minutter, ved en temperatur mellom frysepunktet og kokepunktet for blandingen, som f.eks. ved romtemperatur, tilsetning av etanol, etterfulgt av ytterligere omrøring i en tidsperiode, som f.eks. i 10 minutter, og eventuelt
- 15 e) tilsetning av frøkrystaller, eventuelt etterfulgt av tilsetning av etanol i løpet av et tidsrom, som f.eks. i løpet av 5 timer, og eventuelt
- f) filtrering av det resulterende dihydrokloridet av formel (II), eventuelt vasking med en vann-etanol-blanding og eventuelt tørking, som f.eks. *under vakuum*,

og dermed tilveiebringe dihydrokloridsaltet av formel (II) ifølge den foreliggende
20 oppfinnelsen.

[0023] I henhold til en utførelsesform ifølge den foreliggende oppfinnelsen omfatter fremgangsmåten for fremstilling av dihydrokloridsaltet av formel (II) ifølge den foreliggende oppfinnelsen:

- a) tilsetning av saltsyren til forbindelsen av formel (I) i f.eks. aceton/vann eller etanol/vann, og deretter, eventuelt
- b) oppvarming til en temperatur mellom kokepunktet og frysepunktet for blandingen, som f.eks. ved 40 til 60 °C, som f.eks. ved 50 °C, i en tidsperiode
30 som fortrinnsvis på 0,2 til 2 timer, som f.eks. i 0,5 timer, og deretter eventuelt
- c) ytterligere oppvarming ved en temperatur mellom kokepunktet og frysepunktet for blandingen, som f.eks. ved 30 til 40 °C, som f.eks. ved 35 °C, i en tidsperiode på f.eks. 1 til 4 timer, med valgfri omrøring av suspensjonen ved en temperatur mellom kokepunktet og frysepunktet for blandingen, som f.eks. 10
35 til 45 °C, som f.eks. 35 °C, i en tidsperiode som fortrinnsvis 12 til 72 timer, som f.eks. i 72 timer, eventuelt etterfulgt av omrøring av suspensjonen ved en temperatur mellom frysepunktet for blandingen og kokepunktet for blandingen, som f.eks. ved romtemperatur, i en periode fra 0 til 4 timer, som f.eks. 2 timer; og eventuelt

d) filtrering, eventuelt vasking og tørking

og dermed gi dihydrokloridsaltet av formel (II) ifølge den foreliggende oppfinnelsen.

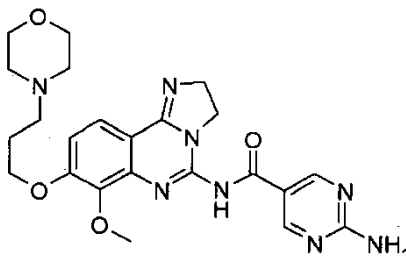
[0024] I henhold til en utførelsesform ifølge den foreliggende oppfinnelsen er fremgangsmåten for fremstilling av dihydrokloridsaltet av formel (II) ifølge den foreliggende oppfinnelsen som følger:

saltsyren er konsentrert vandig saltsyreløsning (1,33 g, 36 % HCl) og tilsettes til forbindelsen av formel (I) i en aceton/vann-blanding (50 ml, 8:2 v/v), etterfulgt av oppvarming ved en temperatur på 50 °C, i en tidsperiode på 0,5 time, og deretter etterfulgt av ytterligere oppvarming, ved en temperatur på 35 °C, i en tidsperiode på 72 timer, og deretter under omrøring av suspensjonen ved en romtemperatur, i et tidsrom på 2 timer, etterfulgt av filtrering, vasking med en aceton/vann-blanding, og tørking i en vakuumovn (40 °C, 100 mbar, 16 timer), og dermed tilveiebringe dihydrokloridsaltet av formel (II) ifølge den foreliggende oppfinnelsen.

FORSØKSDEL

[0025] De følgende begrepene og forkortelsene anvendes i følgende tekst:

"forbindelsen av formel (I)" eller "fri base" betyr 2-amino-N-[7-metoksy-8-(3-morfolin-4-ylpropoksy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]kinazolin-5-yl]pyrimidin-5-karboksamid av formel (I):

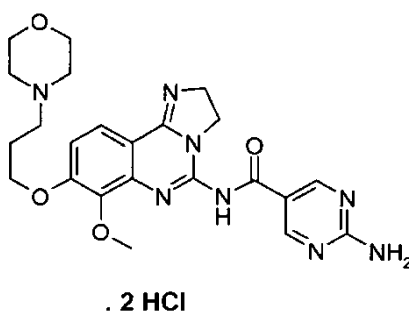


(I),

som er forbindelsen fra eksempel 13 fra WO 2008/070150 A1 som indikert, *se ovenfor*.

"DS" betyr "legemiddelstoff", dvs. "forbindelsen av formel (I)" eller "fri base"

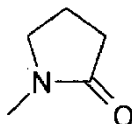
"dihydrokloridsaltet av formel (II)" eller "salt av formel (II)" betyr 2-amino-N-[7-metoksy-8-(3-morfolin-4-ylpropoksy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]kinazolin-5-yl]pyrimidin-5-karboksamiddihydroklorid, som er dihydrokloridsaltet av formel (II):



(II) ;

"NMP" betyr N-metylpyrrolidinon (løsningsmiddel):

5



"XRPD" betyr "røntgenpulverdiffraksjon": apparatet som anvendes for målingene er de følgende:

10 **STOE-pulverdiffraksjonssystem:**

[0026]

Diffraktometer:	Overføring
Monokromator:	Buet germanium (111)
Generator:	45 kV, 35 mA
15 Bølgelengde:	1,540598 Cu
Detektor:	Lineær PSD
Skannmodus:	Overføring/Bevegelse av PSD/Fast omega
Skanntype:	2teta: Omega
Romforhold:	25 °C, 40 – 60 % rF

20

"IC" betyr "ionekromatografi":

[0027]

Maskin:	Merck-ionekromatograf med suppressorsystem
25 Deteksjon:	Ledningsevnedetektor, Fa. Metrohm

"TGA" betyr "termogravimetrisk analyse":

[0028]

30 Maskin:	Termogravimetrisk analysator TGA 7 eller TGA 850e
Produsent:	Perkin Elmer eller Mettler-Toledo

Oppvarmingshastighet: 10 Kmin⁻¹ eller 5 K/min
 Spylegass (Spülgas): nitrogen, 20 til 30 ml/min
 Smeltedigel (Tiegel): åpen platinadigel (offener Platin-Tiegel)
 Prøveopparbeidelse: ingen

5

"DSC" betyr "differensiell skanningskalorimetri":

[0029]

Maskin: Differensielt skanningskalorimåler DSC 7 eller Pyris-1 eller
 10 DSC 821 e
 Produsent: Perkin-Elmer eller Mettler-Toledo
 Oppvarmingshastighet: 2 og 20 K/min eller 5 K/min
 Spylegass (Spülgas): nitrogen
 Smeltedigel (Tiegel): ikke-gasstett aluminiumsmeltedigel
 15 Prøveopparbeidelse: ingen

"DVS" betyr "dynamisk dampsorpsjon":

[0030]

20 Maskin: Dynamisk dampsorpsjonsanalysator IGA Sorp fra firmaet Hiden
 Analytical.
 Driftstemperaturen var 25 °C. Prøveopparbeidelse: ingen.

"Pred." eller "predom." betyr "hovedsakelig".

25

[0031]

Samlet CD: (subjektiv) vurdering med hensyn til generell kjemisk utviklingsevne.

Eksempel 1: dihydrokloridsalt av formel (II)

30 [0032] Til en suspensjon av forbindelsen av formel I (3 g) i en aceton/vann-blanding
 (50 ml, 8:2 v/v) ble det tilsatt en konsentrert vandig saltsyreløsning (1,33 g, 36 % HCl)
 som ikke resulterte i noen synlige endringer. Den resulterende blandingen ble omrørt
 ved 50 °C i 0,5 time, etterfulgt av 35 °C i 3 dager og deretter ved romtemperatur i
 2 timer. Det resulterende faste materialet ble isolert ved filtrering, vasket med en
 35 aceton/vann-blanding (8:2 v/v) og tørket i en vakuumovn (40 °C, 100 mbar, 16 timer)
 for å gi det ønskede materialet (3,2 g, 93 % utbytte). Merk: faststoffene hadde
 akseptable filtreringsegenskaper.

karakterisering:

[0033]

<i>analytisk fremgangsmåte</i>	<i>Resultater</i>	<i>Kommentarer</i>
HPLC, vekt-% DS	72,8 vekt-%, -97,8 % område-%, sum urenheter -2,2 %	Kvalitet vesentlig forbedret med hensyn til parti A
IC, vekt-% saltformer	10,3 vekt-%	~1:2-salt
TGA	13,8 % opptil 70 °C	
DSC	brede topper (60°, 120 °C)	
XRPD	krystallinsk	forskjeller antakelig som følge av løsningsmiddel-integreringen
Mikroskopi	Mikrokrystallinsk, agglomerater	

- 5 **[0034]** XRPD-resultatene er konsistente med de dannede faststoffene som er krystallinske.

IC-resultatene er konsistente med dannelsen av dihydrokloridet.

TGA-resultatene er i samsvar med faststoffene som inneholder 13-14 % løsningsmiddel og/eller vann.

- 10 Analytisk HPLC vekt-% DS er konsistent med dihydrokloridfaststoffene inneholdende 13-14 % løsningsmiddel og/eller vann. HPLC-områdeintegrasjonen viser 2,2 % urenheter.

stabilitet som faststoff:

- 15 **[0035]** Dihydrokloridet av formel (II) (100 mg fra eksempel 4) ble lagret ved 90 °C i en uke og deretter analysert ved HPLC.

<i>analytisk metode</i>	<i>resultater</i>	<i>Kommentarer</i>
HPLC, vekt-% DS	- 65,6 vekt-%	
HPLC, område-% DS	- 98,2 %; sum urenheter ~1,8 %	Stabil

vannløselighet:

- 20 **[0036]** Dihydrokloridet av formel (II) (500 mg fra eksempel 4) ble omrørt ved 25 °C i 20 timer i vann (5 ml). Den resulterende suspensjonen ble filtrert over et membran-

filter, pH-en til den resulterende løsningen ble målt, og løseligheten ble bestemt ved hjelp av HPLC. Det faste materialet tilbakeholdt på filteret ble analysert av XRPD og TGA.

<i>analytisk metode</i>	<i>resultater</i>	<i>Kommentarer</i>
løselighet	> 8,8 mg/100 ml	
pH	- 2,4	Mettet løsning i vann
XRPD (fast rest)	krystallinsk	Nesten identisk; liten utvidelse av krystallgitteret (?)
TGA (fast rest)	13,9 % opptil 200 °C; 2,4 % over 200 °C	

5

Ytterligere løselighetsdata:

[0037] Dihydrokloridet av formel (II) ble omrørt i 20 ml av forskjellige løsningsmidler i 20 timer ved 25 °C. I alle vannholdige løsemidler hadde ca. 2 g dihydroklorid av formel (II) blitt løst fullstendig.

10

Løsningsmiddel	Løselighet
Aceton	0,3 mg/100 ml så å si uløselig
Acetonitril	1,1 mg/100ml så å si uløselig
Etanol	24,8 mg/100 ml svært lite løselig
PEG400	301 mg/100 ml lett løselig
0,1M HCl	≥ 8800 mg/100 ml løselig
Buffer pH 4,5	≥ 8900 mg/100 ml løselig
Buffer pH 7,0	≥ 8700 mg/100 ml løselig
Vann	≥ 9400 mg/100 ml løselig

stabilitet i løsningen:

Hydrolytisk stabilitet

15

[0038] De forskjellige vandige løsningene (0,05 % fri base av formel (I); etter tilsetning av 50 % 2-propanol, [bufferløsningen ble filtrert med 0,5 µm membran-montør]) ble lagret ved 25 °C og 70 °C i 24 timer og én uke.

Forhold	Utseende	Organiske urenheter, summen av alle [Område %]	Organiske urenheter, enkle [Område %]
Vann:			
Innledende	lett farget løsning	2,79	0,25
24 t., 25 °C	lett farget løsning	3,43	0,23
24 t., 70 °C	lett farget løsning	58,00	25,89
1 uke, 25 °C	lett farget løsning	5,33	0,54
1 uke, 70 °C	lett farget løsning	98,59	45,44
Buffer pH 7:			
Innledende	lett farget turbid løsning	3,15	0,23
24 t., 25 °C	lett farget turbid løsning	3,22	0,20
24 t., 70 °C	lett farget løsning	56,06	23,25
1 uke, 25 °C	lett farget turbid løsning	4,85	0,82
1 uke, 70 °C	lett farget løsning	97,65	39,01
0,9M HCl:			
Innledende	lett farget løsning	5,87	1,13
24 t., 25 °C	lett farget løsning	8,75	1,90
24 t., 70 °C	lett farget løsning	92,49	22,82
1 uke, 25 °C	lett farget løsning	24,27	7,15
1 uke, 70 °C	lett farget løsning	100,00	25,48
0,1 M NaOH:			
Innledende	lett farget løsning	30,72	6,51
24 t., 25 °C	lett farget løsning	45,40	10,02
24 t., 70 °C	lett farget løsning	99,88	23,94
1 uke, 25 °C	lett farget løsning	86,64	22,03
1 uke, 70 °C	lett farget løsning	99,90	32,63

IR- og Raman-spektroskopi**Apparater og måleforhold**5 **[0039]**

FT-IR / FT-Raman-spektrometer	Bruker IFS 66v	/ Bruker RFS 100
Spektral oppløsning	2 cm ⁻¹	/ 2 cm ⁻¹
Antall interferogrammer	32	/ 64
Bølgetallområde	4000 - 500 cm ⁻¹	/ 3500 - 100 cm ⁻¹
Laserenergi	-	/ 350 mW
Prøvefremstilling	KBr-pellet	/ fast i testrør

Tildeling av de karakteristiske båndene**[0040]**

10 Tabell: Tildeling av de karakteristiske aktive vibrasjonene til spekteret med $\nu \equiv$ strekke vibrasjoner; $\delta \equiv$ bøye vibrasjoner; o.o.p. $\equiv$ ut av planet (eng.: out of plane)";

Tildelt struktur	IR-båndposisjon [cm ⁻¹]	Raman-båndposisjon [cm ⁻¹]
ν N-H	3336	-
ν =C-H	3176	3090
ν C-H	2942	2990 - 2963
ν NH ⁺	2687 - 2474	-
ν amid I	1669	1664
ν C=C, ν C=N, δ N-H, amid II	1618 - 1477	1619 - 1476
ν C-O	1285	1291
δ =C-H o.o.p.	812	-
$\nu \equiv$ strekke vibrasjoner; $\delta \equiv$ bøye vibrasjoner; o.o.p. $\equiv$ ut av planet		

[0041] IR-spektrumet er gitt i figur 1.15 **[0042]** Raman-spektrumet er gitt i figur 2.

UV/VIS-spektroskopi**Apparater og måleforhold****[0043]**

UV/VIS- spektrometer	Varian Cary 4
Kyvette	Kvarts, 1 cm
Bølgetallområde	200-800 nm
Prøvefremstilling	4,67 mg/500 ml vann
Bånd	309 nm

5

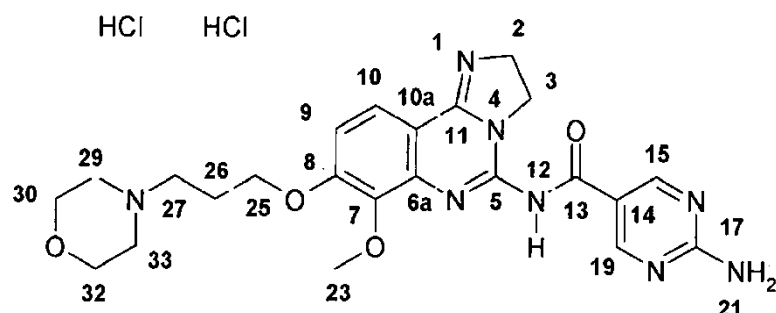
[0044] Det UV/synlige-spektrumet er gitt i figur 3.**NMR-spektroskopi****¹H-NMR-spektroskopi**

10

Utstyr og forsøksparametere:**[0045]**

NMR-spektrometer	Bruker, modell Avance
Arbeidsfrekvens	500,13 MHz
Løsningsmiddel	Dimetylsulfoksid (DMSO-d ₆)
Indre referanseforbindelse	Tetrametylsilan (TMS)
Konsentrasjon	3,08 mg/ml løsning
Diameter i prøverøret	5 mm
Temperatur	ca. 25 °C
Teknikk	Fourier transform-modus
Spektralbredde	20,65 ppm
Digital oppløsning	0,079 Hz/Pt
Pulslengde	4,5 µsek., 30° Puls flippvinkel
Ervervelsestid	6,34 sek.
Relaksasjonstid	0,5 sek.
Antall frie induksjonsnedbrytninger	32

Strukturell formel for tildeling av NMR-signaler [0046]



5

Kjemisk skift, signalmultiplisitet, relativt antall kjerner: [0047]

H-atomer(a)	Kjemisk skift δ (ppm)	Multiplisitet og koplingskonstanter (b)	Antall kjerner H/molekyl
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
HCl	11,1; 12,6	bS; bS	1; 1
H-12	13,4	bS	1

a) Antallet refererer til strukturformelen for tildelingen av NMR-signaler.

b) S = singlet bS = bred singlet D = dublett

T = triplett M = multipllett

10 **[0048]** ¹H-NMR-spektrumet av dihydrokloridet av formel (II) er gitt i figur 4.

¹³C-NMR-spektroskopi

Utstyr og forsøksparametere

5 **[0049]**

NMR-spektrometer	Bruker, modell Avance
Arbeidsfrekvens	125,76 MHz
Løsningsmiddel	Dimetylsulfoksid-d ₆ (DMSO)
Indre referanseforbindelse	Tetrametylsilan (TMS)
Konsentrasjon	37,2 mg/ml løsning
Diameter av prøverøret	5 mm
Temperatur	ca. 27 °C
Teknikk	Fourier-transformmodus
Spektralbredde	240,95 ppm
Digital oppløsning	0,4624 Hz/Pt
Pulslengde	11,0 µsek., 90° pulsflippvinkel
Ervervelsestid	1,08 sek.
Relaksasjonstid	4 sek.
Antall frie induksjonsnedbrytninger	256

Kjemiske skift, signalmultiplisitet rel. antall kjerner:**[0050]**

C-atomer(a)	Kjemiske skift δ (ppm)	Multiplisitet og koblingskonstanter (b)	Antall kjerner C/molekyl
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-atomer(a)	Kjemiske skift δ (ppm)	Multiplisitet og koblingskonstanter (b)	Antall kjerner C/molekyl
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) Antallet refererer til strukturformelen for tildelingen av NMR-signaler. b) S = Enkelt (C) D = Dublett (CH) T = Triplett (CH ₂) Q = Kvadruplett (CH ₃)			

[0051] ¹³C-NMR-spektrene av dihydrokloridet av formel (II) er gitt i figurene 5 og 6.

Massespektrometri

Instrumentparametere

[0052]

Massespektrometer	Waters ZQ
Ioniseringsmodus	ESI (elektrosprayionisering)
Løsningsmiddel	CH ₃ CN/H ₂ O

Interpretering av spektrumet

[0053]

<u>Masseverdi (m/z)</u>	<u>Rel. intensitet (%)</u>	<u>Ionedannelse</u>
481,2	46	(M + H) ⁺
354,1	5	(C ₁₆ H ₁₆ N ₇ O ₃) ⁺
261,7	26	(M + 2H + CH ₃ CN) ⁺²
241,2	100	(M + 2H) ⁺²

[0054] Massespektrumet av dihydrokloridet av formel (II) er gitt i figur 7. Se spektrumet for de relative toppintensitetene.

Elementanalyse

[0055] Elementanalysen ble utført av Bayer Industry Services, Leverkusen, Tyskland.

Resultater

5

[0056]

Element	Målt [%]	Beregnet [%]	Beregnet inkludert 7,0 % vann [%]	Differanse
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
Sum	102,3	100,1	100,0	-

[0057] Elementæranalysen er konsistent med et dihydrokloridsalt av formel II med 7 % vann.

10

Eksempel 2: Ytterligere fremgangsmåte for fremstilling av dihydrokloridsaltet av formel (II)

[0058] Til en suspensjon av 366 g av forbindelsen av formel (I) i 1015 g vann, ble 183 g av en vandig saltsyreløsning (32 %) tilsatt mens temperaturen ble holdt ved 20 °C (+/- 2 °) inntil en pH på 3 til 4 ble nådd. Den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i mer enn 10 min, filtrert og filterkaken ble vasket med ytterligere 82 g vann. Filtratet ble justert til pH 1,8 til 2,0 ved hjelp av vandig saltsyreløsning (32 %). Blandingen ble omrørt i 10 min ved romtemperatur, 146 g etanol (100 %) ble tilsatt og omrørt i ytterligere 10 min. 1 g av krystallkimene ble tilsatt, etterfulgt av 1592 g etanol i løpet av 5 timer. Det resulterende stoffet ble fjernet ved filtrering, vasket med en vann-etanol-blanding og tørket under vakuum for å gi 410 g (97 %) av dihydrokloridet av formel (II) med en renhet > 99% i henhold til HPLC.

Sammenligningseksempel 1: monohydroklorid av forbindelsen av formel (I)

[0059] Til en suspensjon av forbindelsen av formel (I) (0,5 g, 1,04 mmol) i en aceton/vann-blanding (9 ml, 8: 2 v/v) ble det tilsatt en konsentrert saltsyreløsning (89 ml, 1,07 mmol, 1,0 ekv., 36 % HCl). En synlig forandring i blandingen ble observert, men det ble ikke oppnådd en klar løsning. Blandingen ble oppvarmet under omrøring ved 50 °C i 0,5 time, etterfulgt av 35 °C i 3 dager og deretter ved romtemperatur i 2 timer. De gjenværende suspenderte faststoffene ble fjernet ved

30

filtrering, vasket med aceton/vann (8:2 v/v), og tørket (40 °C, 100 mbar, 16 timer) for å gi det ønskede produktet (0,5 g).

karakterisering:

5 **[0060]**

<i>analytisk metode</i>	<i>resultater</i>	<i>Kommentarer</i>
HPLC, vekt-% DS	-85,8 vekt-%, -98,4 % område %, sum urenheter -1,6%	Kvalitet vesentlig forbedret med hensyn til parti A
IC, vekt-% saltformer	6,0 vekt-%	-1:1-salt
TGA	6,3 % til 200 °C	
DSC	Bred topp ved 75 °C	
XRPD	Dominerende amorf	
Mikroskopi	n. t.	

10 **[0061]** Resultatene indikerer at det ikke ble dannet et krystallinsk monohydroklorid. Selv om renheten av basen ble forbedret ved forsøket, ble det ikke utført noen ytterligere studier, da materialet var overveiende amorf.

Sammenligningseksempel 2: Bis (hydrogensulfat) salt av forbindelsen av formel (I)

15 **[0062]** Til en suspensjon av forbindelsen av formel (I) (0,5 g, 0,103 mmol) i en aceton/vann-blanding (9 ml, 9:1 v/v) ble det tilsatt en konsentrert svovelsyreløsning (213 mg, 96 % H₂SO₄, 2 ekv.). Det ble observert en synlig forandring i blandingen, men det ble ikke observert en klar løsning. Blandingen ble oppvarmet under omrøring ved 50 °C i 0,5 time, etterfulgt av 35 °C i 3 dager og deretter ved romtemperatur i 2 timer. De gjenværende suspenderte faststoffene ble isolert ved filtrering, vasket
20 (aceton/vann, 9:1 v/v), og tørket (40 °C, 100 mbar, 16 timer) for å gi omtrent 30 mg av det ønskede produktet.

Sammenligningseksempel 3: sitronsyresalt av forbindelsen av formel (I)

25 **[0063]** Til en suspensjon av forbindelsen av formel (I) (3,0 g, 6,24 mmol) i en etanol/vann-blanding (50 ml, 1:2 v/v) ble det tilsatt sitronsyre (2,4 g, 10,2 mmol, 1,6 ekv.). Blandingen ble oppvarmet under omrøring til 35 °C, 25 ml vann og 100 ml etanol ble tilsatt, og omrøringen ble fortsatt ved 35 °C i 2 timer. Den resulterende klare løsningen ble avkjølt til romtemperatur, og omrøringen ble fortsatt i 3 dager. De resulterende faststoffene ble isolert ved filtrering, vasket med 10 ml etanol og tørket

(40 °C, 100 mbar, 24 timer) for å gi det ønskede produktet (3,8 g, 90 % utbytte). Merk: filtreringen av dette materialet var veldig treg.

karakterisering:

5

[0064]

<i>analytisk metode</i>	<i>resultater</i>	<i>Kommentarer</i>
HPLC, vekt-% DS	64,1 vekt-%, 98,1 område-%, sum urenheter 1,9 %	
IC, vekt-% saltformer	30,2 vekt-%	> 1:1-salt
TGA	3,8 % vekt-% til 50 °C; 29,4 % ved 130 til 200 °C	
DSC	Brede topper	Smelter med nedbrytningen
XRPD	Krystallinsk	Vesentlige mengder av fri base detekterbar
Mikroskopi	Mikrokrystallinsk; agglomerater	

[0065] Alle resultatene indikerer at det ikke ble dannet et enhetlig ekte salt, men snarere en blanding av et sitronsalt, fri base og/eller sitronsyre.

10

stabilitet som faststoff:

[0066] Sitronsyresaltet av forbindelsen av formel (I) (100 mg fra sammenlignings-eksempel 3) ble lagret ved 90 °C i 1 uke.

<i>analytisk metode</i>	<i>resultater</i>	<i>Kommentarer</i>
HPLC, vekt-% DS	62,7 vekt-%	
HPLC, område-% DS	96,3 %	Lett ustabil; sum urenheter noe høyere (3,7 % vs. 1,9 %)

15

vannløselighet:

[0067] Sitronsyresaltet av forbindelsen av formel (I) (500 mg fra sammenlignings-eksempel 3) ble omrørt ved 25 °C i 20 timer i vann (5 ml). Den resulterende suspensjonen ble filtrert over et membranfilter, pH-en til løsningen ble målt og løseligheten ble bestemt ved HPLC. Det faste materialet som ble holdt tilbake på filteret ble analysert ved XRPD og TGA.

20

<i>analytisk metode</i>	<i>resultater</i>	<i>Kommentarer</i>
løselighet	~ 8,5 mg/100 ml	
pH	3,9	Mettet løsning i vann
XRPD (fast rest)	Brede signaler	Vesentlig endring; mindre krystallinsk
TGA (fast rest)	4,4 % ved 30 til 120 °C; 27 % ved 120 til 250 °C	

Sammenligningseksempel 4: ravsyresalt av forbindelsen av formel (I)

[0068] Til en suspensjon av forbindelsen av formel (I) (3,0 g, 6,24 mmol) i en aceton/vann-blanding (50 ml, 8: 2 v/v) ble det tilsatt ravsyre (1,48 g, 12,5 mmol, 2 ekv.) for å danne en hvit suspensjon. Blandingen ble oppvarmet under omrøring ved 50 °C i 0,5 time, etterfulgt av 35 °C i 3 dager og deretter ved romtemperatur i 2 timer. Utseendet av blandingen endret seg ikke vesentlig i løpet av denne perioden. De resulterende faststoffene ble fjernet ved filtrering, vasket med noen få ml av en aceton/vann-blanding (8:2 v/v), og tørket (40 °C, 100 mbar, 16 timer) for å gi det ønskede produktet (3,4 g, 91 %).

karakterisering:

[0069]

<i>analytisk metode</i>	<i>resultater</i>	<i>Kommentarer</i>
HPLC, vekt-% DS	75,6 vekt-%, ~97,6 % område %, sum urenheter ~2,4 %	
IC, vekt-% saltformer	15,1 vekt-%	< 1:1-salt
TGA	3,2 % opptil 50 °C; 17,6 % ved 140 – 220 °C	Tilsvarende fri base
DSC	Brede topper	Tilsvarende fri base
XRPD	predom. krystallinsk	Vesentlige mengder av fri base detekterbar
Mikroskopi	agglomeratene	

[0070] Karakteriseringen antyder at det ikke ble dannet et enhetlig, støkiometrisk salt, men snarere en blanding av et suksinat og den frie basen.

stabilitet som faststoff:

[0071] Ravsyresaltet av forbindelsen av formel (I) (100 mg fra sammenlignings-eksempel 4) ble lagret ved 90 °C i 1 uke.

<i>analytisk metode</i>	<i>resultater</i>	<i>Kommentarer</i>
HPLC, vekt-% DS	48,4 vekt-%	Brunaktig faststoff etter 1 uke ved 90 °C
HPLC, område-% DS	~ 97,6 % (sum urenheter ~2,4 %)	ustabil

5

vannløselighet:

[0072] Ravsyresaltet av forbindelsen av formel (I) (500 mg fra sammenlignings-eksempel 4) ble omrørt i vann (5 ml) ved 25 °C i 20 timer. Den resulterende suspensjonen ble filtrert over et membranfilter, pH-en av løsningen ble målt, og løseligheten ble bestemt ved hjelp av HPLC. Det faste materialet som ble holdt tilbake på filteret ble analysert ved XRPD og TGA.

10

<i>analytisk metode</i>	<i>resultater</i>	<i>Kommentarer</i>
løselighet	~ 5,5 mg/100 ml	
pH	4,7	Mettet løsning i vann
XRPD (fast rest)	Delvis krystallinsk	Vesentlig endring; delvis amorf; fri base detekterbar
TGA (fast rest)	5,5 % ved 30° til 120 °C; 15 % ved 120° til 240°C	

Sammenligningseksempel 5: maleinsyresalt av forbindelsen av formel (I)

[0073] Til en suspensjon av forbindelsen av formel (I) (3,0 g, 6,24 mmol) i en aceton/vann-blanding (50 ml, 8:2 v/v) ble det tilsatt maleinsyre (1,45 g, 12,5 mmol, 2,0 ekv.) for å danne en nesten klar løsning som ble en suspensjon etter 5 min. Blandingen ble oppvarmet under omrøring ved 50 °C i 0,5 time, etterfulgt av 35 °C i 3 dager og deretter ved romtemperatur i 2 timer. De resulterende faststoffene ble isolert ved filtrering, vasket med en aceton/vann-blanding (8:2 v/v), og tørket (40 °C, til 100 mbar, 16 timer) for å gi det ønskede produktet (4,0 g, 90 %). Merk: filtreringen av dette materialet gikk bra.

15

20

karakterisering:**[0074]**

<i>analytisk metode</i>	<i>resultater</i>	<i>Kommentarer</i>
HPLC, vekt-% DS	62,7 vekt-%, ~95,2 % område %, sum urenheter ~4,8 %	
IC, vekt-% saltformer	30,7 vekt-%	~1:2-salt
TGA	5,8 % til 50 °C; 3,7 % ved 80-150 °C; 20,7 % ved 160-210 °C	
DSC	Brede topper	
XRPD	krystallinsk	forskjeller sannsynlig på grunn av løsemiddelintegrering; ingen fri base detekterbar
Mikroskopi	krystaller	

- 5 **[0075]** Resultatene indikerer at det ble dannet et krystallinsk dimaleat. Renheten av basen ble ikke forbedret ved dannelse av saltet i dette tilfellet.

stabilitet som faststoff:

- 10 **[0076]** Maleinsyresaltet av forbindelsen av formel (I) (100 mg fra sammenlignings-eksempel 5) ble lagret ved 90 °C i 1 uke.

<i>analytisk metode</i>	<i>resultater</i>	<i>Kommentarer</i>
HPLC, vekt-% DS	59,4 vekt-%	
HPLC, område % DS	~ 96,9 % (sum urenheter ~3,1 %)	Stabil

vannløselighet:

- 15 **[0077]** Maleinsyresaltet av forbindelsen av formel (I) (500 mg fra sammenlignings-eksempel 5) ble omrørt i vann (5 ml) ved 25 °C i 20 timer. Den resulterende suspensjonen ble filtrert over et membranfilter, pH-en i løsningen ble målt, og løseligheten ble bestemt ved hjelp av HPLC. Det faste materialet som ble holdt tilbake på filteret ble analysert ved XRPD og TGA.

<i>analytisk metode</i>	<i>resultater</i>	<i>Kommentarer</i>
løselighet	> 8,1 mg/100 ml	
pH	3,1	Mettet løsning i vann
XRPD (fast rest)	krystallinsk	Nesten identisk; liten utvidelse av krystallgitteret (?)
TGA (fast rest)	8 % ved 30-90 °C; 2,5 % ved 100-150 °C; 14 % over 150 °C	

Sammenligningseksempel 6: metansulfonsyresalt av forbindelsen av formel (I)

[0078] Til en suspensjon av forbindelsen av formel (I) (3,0 g, 6,24 mmol) i en aceton/vann-blanding (50 ml, 9:1 v/v) ble det tilsatt metansulfonsyre (1,2 g,

12,5 mmol, 2 ekv.) for å danne et klebrig materiale. Blandingen ble oppvarmet under omrøring ved 50 °C i 0,5 time, etterfulgt av 35 °C i 3 dager. Utseendet på blandingen endret seg ikke vesentlig i løpet av denne perioden. Ytterligere aceton (50 ml) ble tilsatt til blandingen, og omrøringen ble fortsatt ved romtemperatur i ytterligere 5 dager, for å gi en filtrerbar suspensjon sammen med det klebrige materialet.

Suspensjonen ble fjernet ved filtrering, vasket med aceton og tørket (40 °C, 100 mbar, 16 t.) for å gi det ønskede produktet (3,5 g, 83,3 %).

karakterisering:

[0079]

<i>analytisk metode</i>	<i>resultater</i>	<i>Kommentarer</i>
HPLC, vekt-% DS	62,9 vekt-%, ~96,1 % område-%, sum urenheter ~3,9 %	
IC, vekt-% saltformer	26,4 vekt-%	- 1:2-salt
TGA	6,3% ved 30-100 °C; 22 % ved 220 °C (nedbrytning)	
DSC	Brede topper	
XRPD	predom. krystallinsk	delvis amorf
Mikroskopi	mikrokrystallinsk., agglomerater	

[0080] Alle resultatene antyder at det kan dannes et krystallinsk dimesylatsalt.

Tydeligvis har det ikke blitt funnet optimale krystalliseringsforhold og/eller

dimesylatet er svært følsomt for dets formasjonstilstander ettersom materialet var delvis amorft. Den polymorfe formen produsert hittil synes å være i stand til å ta opp løsningsmidler/vann.

5 **stabilitet som faststoff:**

[0081] Metansulfonsyresaltet av forbindelsen av formel (I) (100 mg fra sammenligningseksempel 6) ble lagret ved 90 °C i 1 uke.

<i>analytisk metode</i>	<i>resultater</i>	<i>Kommentarer</i>
HPLC, vekt-% DS	59,5 vekt-%	
HPLC, område-% DS	~ 96,7 % (sum urenheter 3,3 %)	Stabil

10 **vannløselighet:**

[0082] Metansulfonsyresaltet av forbindelsen av formel (I) (500 mg fra sammenligningseksempel 6) ble omrørt ved 25 °C i 20 timer i vann (5 ml). Prøven ble nesten fullstendig løst, den resulterende blandingen ble filtrert over et membranfilter, pH-en til løsningen ble målt, og løseligheten ble bestemt ved hjelp av HPLC. Det var imidlertid ikke nok fast materiale igjen etter filtrering for videre analyse.

<i>analytisk metode</i>	<i>resultater</i>	<i>Kommentarer</i>
løselighet	> 8,3 mg/100 ml	
pH	~ 2,3	Mettet løsning i vann
XRPD (fast rest)	n. t.	
TGA (fast rest)	n. t.	

KONKLUSJONER

20 **[0083]** Fra et fysisk-kjemisk synspunkt tilveiebringer dihydrokloridsaltet av formel (II) (eksempel 4) ifølge den foreliggende oppfinnelsen overraskende tekniske resultater som sett i eksemplene og sammenligningseksemplene, *ovenfor*, som oppsummert i tabell 5 *nedenfor*:

Tabell 5

[illegible]

<i>Egenskap</i>	<i>Sitronsyre</i> (sam.eks. 3)	<i>Ravsyre</i> (sam.eks. 4)	<i>Maleinsyre</i> (sam.eks. 5)	<i>Mesulfonsyre</i> (sam.eks. 6)	<i>Saltsyre</i> (eks. 1)	<i>Forbindelse</i> <i>av formel (I)</i> (fri base)	<i>Kriterium</i>
0: nøytral +: fordelaktig ++: meget fordelaktig n.a.: ikke påførbart n.f.: ikke funnet n.d.: ikke bestemt; ingen klar løsning etter filtrering, sannsynligvis på grunn av dannelse av miceller							

[0084] Først, som sett fra sammenligningseksempel 1, uventet, indikerer resultatene at et krystallinsk monohydroklorid av forbindelsen av formel (I) ikke ble dannet: det var hovedsakelig amorft. I motsetning til dette, sett fra eksempel 1, kan dihydrokloridsaltet av formel (II) danne et krystallinsk, stabilt dihydrokloridsalt. Det krystallinske dihydrokloridsaltet er stabilt mot reversjon i vann til den frie basen.

[0085] Videre har dihydrokloridsaltet ifølge den foreliggende oppfinnelsen en overlegen stabilitet i vann sammenlignet med de andre nevnte saltene. Dette betyr at saltet ikke vil gå tilbake i vann til den frie basen under de testede forholdene, dvs. at utfelling av den frie basen ikke forekommer.

[0086] Krystalliniteten av dihydrokloridsaltet ifølge den foreliggende oppfinnelsen var overlegen sammenlignet med monohydrokloridsaltet (som viste seg å være hovedsakelig amorf i XRPD).

[0087] For det andre, som sett fra sammenligningseksempel 5, (karakteriserings-tabell), fra XRPD-resultatene, er kommentarene at det er forskjeller i maleatsaltet av forbindelsen av formel (I) i sammenligningseksempel 5: som er nevnt, disse forskjellene skyldes sannsynligvis løsningsmiddelintegreringen. Videre kan det sees fra sammenligningseksempel 5 at renheten av basen ikke ble forbedret ved dannelse av maleatsaltet. I motsetning til dette, som vist i eksempel 1 (dihydrokloridsaltet ifølge den foreliggende oppfinnelsen), kan det ses at renheten av den frie basen ble forbedret ved dannelse av dihydrokloridsaltet.

[0088] Videre forbedres kvaliteten på legemiddelstoffet ved dihydrokloridsaltdannelse.

[0089] Det er dessuten en ytterligere teknisk fordelaktig egenskap av dihydrokloridsaltet (II) ifølge foreliggende oppfinnelse at den krystallinske saltformen ideelt sett ville bidra videre til å forbedre renseprosessen og den endelige behandlingen: den er stabil som et faststoff og i løsning, og passer inn i den galenske strategien (f.eks. løser saltet ifølge den foreliggende oppfinnelsen seg hurtigere opp enn forbindelsen av formel (I) (den frie basen), noe som representerer en klar teknisk fordel.

[0090] Generelt er derfor, slik det fremgår av tabell 5, *se ovenfor*, dihydrokloridet

overraskende fordelaktig når det gjelder renhet, saltstabilitet, krystallinitet og vannløselighet.

[0091] Videre, meget viktig, som sett i de PI3K α - og PI3K β -biokjemiske analysene: både den frie basen og dihydrokloridsaltet viste tilsvarende aktiviteter i både de PI3K α - og PI3K β -biokjemiske analysene. Litt bedre potens med dihydrokloridsaltformen kan skyldes bedret løselighet. Dette er åpenbart meget fordelaktig.

Farmasøytiske formuleringer av saltet ifølge den foreliggende oppfinnelsen

[0092] Som nevnt ovenfor kan saltet ifølge den foreliggende oppfinnelsen være i form av en farmasøytisk formulering som er klar til bruk for å administreres samtidig, simultant, separat eller sekvensielt. Komponentene kan administreres uavhengig av hverandre oralt, intravenøst, topisk, ved lokale installasjoner, intraperitonealt eller nasalt.

[0093] Sammensetningene kan benyttes for å oppnå den ønskede farmakologiske effekten ved administrering til en pasient med behov for dette. En pasient, for formålet av denne oppfinnelsen, er et pattedyr, inkludert et menneske, med behov for behandling av den bestemte tilstanden eller sykdommen. Derfor inkluderer den foreliggende oppfinnelsen saltet ifølge den foreliggende oppfinnelsen, som er i form av en farmasøytisk formuleringssammensetning som er omfattet av en farmasøytisk akseptabel bærer og en farmasøytisk effektiv mengde av saltet. En farmasøytisk akseptabel bærer er fortrinnsvis en bærer som er relativt ikke-toksisk og ufarlig for en pasient ved konsentrasjoner som er konsistente med effektiv aktivitet av den aktive bestanddelen, slik at eventuelle bivirkninger som kan tilskrives bæreren ikke fordrer de fordelaktige effektene av komponenten og/eller kombinasjonen. En farmasøytisk effektiv mengde av en kombinasjon er fortrinnsvis den mengden som gir et resultat eller utøver en innflytelse på den bestemte tilstanden som behandles. Saltene ifølge foreliggende oppfinnelse kan administreres med farmasøytisk akseptable bærere godt kjent i faget ved hjelp av hvilke som helst effektive konvensjonelle doseringsenhetsformer, inkludert umiddelbare, langsomme og tidsinnstilte frigjøringsfremstillinger, oralt, parenteralt, topisk, nasalt, oftalmisk, optisk, sublingualt, rektalt, vaginalt og lignende.

[0094] For oral administrering kan saltene formuleres i faste eller flytende preparater, som f.eks. kapsler, piller, tabletter, pastiller, sugetabletter, smelter, pulvere, løsninger, suspensjoner eller emulsjoner, og kan fremstilles i henhold til fremgangsmåter som er kjent i teknikken for fremstilling av farmasøytiske sammensetninger. De faste enhetsdoseringsformene kan være en kapsel som kan være av vanlig hard- eller mykskallet gelatintype inneholdende f.eks. surfaktanter, smøremidler og inerte fyllstoffer, som f.eks. laktose, sukrose, kalsiumfosfat og maisstivelse.

[0095] I en annen utførelsesform kan saltet ifølge denne oppfinnelsen tabletteres med

konvensjonelle tablettbaser, som f.eks. laktose, sukrose og maisstivelse i kombinasjon med bindemidler som f.eks. akasie, maisstivelse eller gelatin, desintegreringsmidler beregnet på å medhjelppe oppbrytningen og oppløsningen av tablettene etter administrering, som f.eks. potetstivelse, alginsyre, maisstivelse og guar gummi, gummitragant, akasie, smøremidler beregnet på å forbedre strømmingen av tablettgranuleringen og å forhindre adhesjonen av tablettmaterialet til overflatene av tablettedysene og stemplene, f.eks. talkum, stearinsyre eller magnesium, kalsium eller sinkstearat, fargestoffer, fargemidler og smaksgivende midler, som f.eks. peppermynte, vintergrønnolje eller kirsebæraroma, beregnet på å øke de estetiske kvalitetene av tablettene og gjøre dem mer akseptable for pasienten. Egnede eksipienser for anvendelse i orale væskedoseringsformer innbefatter dikalsiumfosfat og fortynningsmidler som f.eks. vann og alkoholer, f.eks. etanol, benzylalkohol og polyetylenalkoholer, enten med eller uten tilsetning av en farmasøytisk akseptabel surfaktant, suspenderingsmiddel eller emulgeringsmiddel. Forskjellige andre materialer kan være til stede som belegg eller for på annen måte å modifisere den fysiske formen av doseringsenheten. F.eks. tabletter, piller eller kapsler kan belegges med skjellakk, sukker eller begge deler.

[0096] Dispergerbare pulvere og granuler er egnet for fremstilling av en vandig suspensjon. De tilveiebringer den aktive bestanddelen i blanding med et dispergerings- eller fuktemiddel, et suspenderingsmiddel og ett eller flere konserveringsmidler. Egnede dispergerings- eller fuktemidler og suspenderingsmidler er eksemplifisert av de som allerede er nevnt ovenfor. Ytterligere eksipienter, f.eks. de søtnings-, smaks- og fargestoffene som er beskrevet ovenfor, kan også være til stede.

[0097] De farmasøytiske sammensetningene ifølge denne oppfinnelsen kan også være i form av olje-i-vann-emulsjoner. Den oljeaktige fasen kan være en vegetabilsk olje, som f.eks. flytende parafin eller en blanding av vegetabiliske oljer. Egnede emulgeringsmidler kan være (1) naturlig forekommende gummier, som f.eks. gummiakasie og gummitragant, (2) naturlig forekommende fosfatider, som f.eks. soyabønne og lecitin, (3) estere eller partielle estere avledet fra fettsyrer og heksitolanhydrid, f.eks. sorbitanmonooleat, (4) kondenseringsprodukter av de partielle esterene med etylenoksid, f.eks. polyoksyetylsorbitanmonooleat. Emulsjonene kan også inneholde søtnings- og smaksmidler.

[0098] De oljeaktige suspensjonene kan formuleres ved å suspendere den aktive bestanddelen i en vegetabilsk olje, som f.eks. jordnøttolje, olivenolje, sesamolje eller kokosnøttolje, eller i en mineralolje, som f.eks. flytende parafin. De oljeaktige suspensjonene kan inneholde et fortykningsmiddel, som f.eks. bivoks, hard parafin eller cetylalkohol. Suspensjonene kan også inneholde ett eller flere konserveringsmidler, f.eks. etyl eller n-propyl p-hydroksybenzoat; ett eller flere fargemidler; ett eller flere smaksmidler; og ett eller flere søtningsmidler, som f.eks. sukrose eller sakkarin.

[0099] Siruper og eliksirer kan formuleres med søtningsmidler som f.eks. glyserol, propylenglykol, sorbitol eller sukrose. Slike formuleringer kan også inneholde et lindrende middel og konserveringsmiddel, som f.eks. metyl- og propylparabener og smaks- og fargemidler.

5 **[0100]** Saltet ifølge denne oppfinnelsen kan også administreres parenteralt, dvs. subkutan, intravenøst, intraokulært, intrasynovialt, intramuskulært eller intraperitonealt, som injiserbare doser av forbindelsen i fortrinnsvis et fysiologisk akseptabelt fortynningsmiddel med en farmasøytisk bærer som kan være en steril væske eller blanding av væsker, som f.eks. vann, saltløsning, vandig dekstrose og
10 beslektede sukkerløsninger, en alkohol, som f.eks. etanol, isopropanol eller heksadecylalkohol, glykoler, som f.eks. propylenglykol eller polyetylglykol, glyserolketaler, som f.eks. 2,2-dimetyl- 1,1-dioksolan-4-metanol, etere, som f.eks. poly(etylglykol) 400, en olje, en fettsyre, en fettsyreester eller et fettsyreglyserid, eller et acetyliert fettsyreglyserid, med eller uten tilsetning av en farmasøytisk
15 akseptabel surfaktant som f.eks. en såpe eller et vaskemiddel, suspenderingsmiddel, som f.eks. pektin, karbomerer, metylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose eller karboksymetylcellulose eller emulgeringsmiddel og andre farmasøytiske adjuvanser.

[0101] Eksempler på oljer som kan anvendes i de parenterale formuleringene ifølge denne oppfinnelsen er de av petroleum, animalsk, vegetabilsk eller syntetisk
20 opprinnelse, f.eks. peanøttolje, soyabønneolje, sesamolje, bomullsfrøolje, maisolje, olivenolje, petrolatum og mineralolje. Egnede fettsyrer innbefatter oljesyre, stearinsyre, isostearinsyre og myristinsyre. Egnede fettsyreestere er f.eks. etyloleat og isopropyl-myristat. Egnede såper innbefatter fettsyrealkalimetall, ammonium og trietanolamin-salter og egnede vaskemidler innbefatter kationiske vaskemidler, f.eks. dimetyldialkyl-
25 ammoniumhalogenider, alkylpyridiniumhalogenider og alkylaminacetater; anioniske vaskemidler, f.eks. alkyl-, aryl- og olefinsulfonater, alkyl-, olefin-, eter- og monoglyseridsulfater og sulfosuksinater; ikke-ioniske vaskemidler, f.eks. fettamin-oksider, fettsyrealkanolamider og poly(oksyetylen-oksypropylen)er eller etylenoksid- eller propylenoksidkopolymerer; og amfotære vaskemidler, f.eks. alkyl-beta-
30 aminopropionater og 2-alkylimidazolinkvarternære ammoniumsalter, så vel som blandinger.

[0102] De parenterale sammensetningene ifølge denne oppfinnelsen vil typisk inneholde fra omtrent 0,5 til omtrent 25 vekt-% av den aktive bestanddelen i løsning. Konserveringsmidler og buffere kan også med fordel anvendes. For å minimere eller
35 eliminere irritasjon ved injeksjonsstedet kan slike sammensetninger inneholde en ikke-ionisk surfaktant som har en hydrofil-lipofil balanse (HLB), fortrinnsvis på fra ca. 12 til ca. 17. Mengden av surfaktant i en slik formulering varierer fortrinnsvis fra omtrent 5 til omtrent 15 vekt-%. Surfaktanten kan være en enkeltkomponent som har den ovenfor angitte HLB-en eller kan være en blanding av to eller flere komponenter som

har den ønskede HLB-en.

[0103] Som illustrasjon på surfaktanter anvendt i parenterale formuleringer dannes klassen av polyetylen-sorbitanfettsyreestere, f.eks. sorbitanmonooleat og de høymolekylære vektadduktene av etylenoksid med en hydrofob base, ved

5 kondenseringen av propylenoksid med propylenglykol.

[0104] De farmasøytiske sammensetningene kan være i form av sterile injiserbare vandige suspensjoner. Slike suspensjoner kan formuleres i henhold til kjente metoder under anvendelse av egnede dispergerings- eller fuktemidler og suspenderingsmidler, som f.eks. natriumkarboksymetylcellulose, metylcellulose, hydroksypropylmetyl-
10 cellulose, natriumalginat, polyvinylpyrrolidon, gummitragakant og gummiakasie; dispergerings- eller fuktemidler som kan være et naturlig forekommende fosfatid, som f.eks. lecitin, et kondenseringsprodukt av et alkylenoksid med en fettsyre, f.eks. polyoksyetylenstearat, et kondenseringsprodukt av etylenoksid med en langkjedet alifatisk alkohol, f.eks., heptadeka-etylenoksycetanol, et kondenseringsprodukt av
15 etylenoksid med en partiell ester avledet fra en fettsyre og en heksitol som f.eks. polyoksyetylen-sorbitolmonooleat eller et kondenseringsprodukt av et etylenoksid med en partiell ester avledet fra en fettsyre og et heksitolanhydrid, f.eks. polyoksyetylen-sorbitanmonooleat.

[0105] Det sterile injiserbare preparatet kan også være en steril injiserbar løsning eller
20 suspensjon i et ikke-toksisk parenteralt akseptabelt fortynningsmiddel eller løsningsmiddel. Fortynningsmidler og løsningsmidler som kan benyttes er f.eks., vann, Ringers løsning, isotone natriumkloridløsninger og isotone glukoseløsninger. I tillegg benyttes sterile, fikserte oljer konvensjonelt som løsningsmidler eller suspenderingsmedier. For dette formålet kan det benyttes enhver blandet, fiksert olje, inkludert syntetiske mono-
25 eller diglyserider. I tillegg kan det anvendes fettsyrer, som f.eks. oljesyre i fremstillingen av injiserbare preparater.

[0106] En sammensetning ifølge oppfinnelsen kan også administreres i form av stikkpiller for rektal administrering av legemidlet. Disse sammensetningene kan fremstilles ved å blande legemidlet med en egnet ikke-irriterende eksipiens som er fast
30 ved vanlige temperaturer, men flytende ved rektal temperatur og vil derfor smelte i rektum for å frigjøre legemidlet. Slike materialer er f.eks. kakaosmør og polyetylen-glykol.

[0107] En annen formulering benyttet i fremgangsmåtene ifølge foreliggende oppfinnelse benytter transdermale leveringsinnretninger ("plastre"). Slike transdermale
35 plastre kan anvendes for å tilveiebringe kontinuerlig eller diskontinuerlig infusjon av forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen i kontrollerte mengder.

Konstruksjonen og anvendelsen av transdermale plastre for levering av farmasøytiske midler er godt kjent innenfor fagområdet (se f.eks. US patent nr. 5,023,252, utstedt 11. juni 1991, innført i dette dokumentet som referanse). Slike plastre kan konstrueres for

kontinuerlig, pulserende, eller on demand levering av farmasøytiske midler.

[0108] Kontrollerte frigivelsesformuleringer for parenteral administrering inkluderer liposomale, polymere mikrosfære og polymere gelformuleringer som er kjent på området.

5 **[0109]** Det kan være ønskelig eller nødvendig å introdusere den farmasøytiske sammensetningen til pasienten via en mekanisk leveringsanordning. Konstruksjonen og anvendelsen av mekaniske avleveringsanordninger for levering av farmasøytiske midler er godt kjent på området. Direkte metoder for f.eks. administrering av et legemiddel direkte til hjernen involverer vanligvis plassering av et legemiddel-
10 leveringskateter inn i pasientens ventrikulære system for å gå forbi blod-hjernebarrieren. Et slikt implanterbart leveringssystem, anvendt for transport av midler til spesifikke anatomiske områder på kroppen, er beskrevet i US patent nr. 5,011,472, utstedt 30. april 1991.

[0110] Sammensetningene ifølge oppfinnelsen kan også inneholde andre
15 konvensjonelle farmasøytisk akseptable sammenblandingsbestanddeler, vanligvis referert til som bærere eller fortynningsmidler etter behov eller ønske. Konvensjonelle prosedyrer for fremstilling av slike sammensetninger i egnede doseringsformer kan benyttes. Slike bestanddeler og prosedyrer inkluderer de som er beskrevet i de følgende referansene, hver av disse innføres i dette dokumentet ved referanse: Powell, M.F. et al,
20 "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; og Nema, S. et al, "Excipients and Their Use in Injectable Products"
25 PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171.

[0111] Vanlig anvendte farmasøytiske bestanddeler som kan anvendes etter behov for å formulere sammensetningen for sin tiltenkte administreringsvei inkluderer:

surgjørende midler (eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, eddiksyre, sitronsyre, fumarsyre, saltsyre, salpetersyre);

30 **alkaliserende midler** (eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, ammoniakkløsning, ammoniumkarbonat, dietanolamin, monoetanolamin, kaliumhydroksid, natriumborat, natriumkarbonat, natriumhydroksid, trietanolamin, trolamin);

adsorbenter (eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, pulverisert cellulose og aktivt kull);

35 **aerosoldrivmidler** (eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, karbondioksid, CCl_2F_2 , $\text{F}_2\text{ClC-CClF}_2$ og CClF_3)

luftfortrengningsmidler (eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, nitrogen og argon);

antisoppkonserveringsmidler (eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, benzosyre, butylparaben, etylparaben, metylparaben, propylparaben, natriumbenzoat);

antimikrobielle konserveringsmidler (eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, benzalkoniumklorid, benzetoniumklorid, benzylalkohol, cetylpyridiniumklorid,

5 klorbutanol, fenol, fenyletylalkohol, fenylkvikksølvnitrat og timerosal);

antioksidanter (eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, askorbinsyre, askorbylpalmitat, butylert hydroksyanisol, butylert hydroksytoluen, hypofosforsyre, monotioglyserol, propylgallat, natriumaskorbat, natriumbisulfitt, natriumformaldehyd-sulfoksyilat, natriummetabisulfitt);

10 **bindematerialer** (eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, blokkpolymerer, naturlig og syntetisk gummi, polyakrylater, polyuretaner, silikoner, polysiloksaner og styren-butadien-kopolymerer);

buffermidler (eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, kaliummetafosfat, dikaliumfosfat, natriumacetat, natriumsitrat og vannfritt natriumcitratdihydrat)

15 **bæremidler** (eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, akasiesirup, aromatisk sirup, aromatisk eliksir, kirsebærsirup, kakaosirup, appelsinsirup, sirup, maisolje, mineralolje, peanøttolje, sesamolje, bakteriostatisk natriumkloridinjeksjon og bakteriostatisk vann for injeksjon)

chelaterende midler (eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, edetatdinatrium og edetinsyre)

fargestoffer (eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, FD&C Red nr. 3, FD&C Red nr. 20, FD&C Yellow nr. 6, FD&C Blue nr. 2, D&C Green nr. 5, D&C Orange nr. 5, D&C Red nr. 8, karamell og rødt jern (III)-oksid);

klaringsmidler (eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, bentonitt);

25 **emulgeringsmidler** (eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, akasie, cetomakrogol, cetylalkohol, glycerylmonostearat, lecitin, sorbitanmonooleat, polyoksyetylen-50-monostearat);

innkapslende midler (eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, gelatin og celluloseacetatftalat)

30 **smaksstoffer** (eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, anisolje, kanelolje, kakao, mentol, appelsinolje, peppermynteolje og vanillin);

fuktemidler (eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, glyserol, propylenglykol og sorbitol);

35 **slemmingsmidler (eng.: levigating agents)** (eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, mineralolje og glyserin); oljer (eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, jordnøttolje, mineralolje, olivenolje, jordnøttolje, sesamolje og vegetabilsk olje);

salvebaser (eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, lanolin, hydrofil salve, polyetylenglykolsalve, petrolatum, hydrofil petrolatum, hvit salve, gul salve, og rosevannsalve);

penetrasjonsforsterkere (transdermal levering) (eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, monohydroksy- eller polyhydroksyalkoholer, én- eller flerverdige alkoholer, mettede eller umettede fettalkoholer, mettede eller umettede fettestere, mettede eller umettede dikarboksytsyrer, essensielle oljer, fosfatidylderivater, cefalin, terpen, amider, etere, ketoner og ureaforbindelser)

myknere (eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, dietylftalat og glyserol);

løsningsmidler (eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, etanol, maisolje, bomullsfrøolje, glyserol, isopropanol, mineralolje, oljesyre, jordnøttolje, rensert vann, vann for injeksjon, sterilt vann for injeksjon og sterilt vann for irrigering);

avstivende midler (eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, cetylalkohol, cetylestervoks, mikrokrySTALLinsk voks, parafin, stearylalkohol, hvit voks og gul voks);

stikkpillebaser (eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, kakaosmør og polyetylenglykoler (blandinger));

surfaktanter (eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, benzalkoniumklorid, nonoksynol 10, okstoksynol 9, polysorbat 80, natriumlaurylsulfat og sorbitan-mono-palmitat);

suspenderingsmidler (eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, agar, bentonitt, karbomerer, karboksymetylcellulosenatrium, hydroksyetylcellulose, hydroksypropylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, kaolin, metylcellulose, tragant og veegum);

søtningsmidler (eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, aspartam, dekstrose, glyserol, mannitol, propylenglykol, natriumsakkarin, sorbitol og sakkarose);

tablett-anti-adherenter (eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, magnesiumstearat og talkum);

tablettbindemidler (eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, akasie, alginsyre, karboksymetylcellulosenatrium, sammenpressbart sukker, etylcellulose, gelatin, flytende glukose, metylcellulose, ikke-tverrbundet polyvinylpyrrolidon og pregelatinert stivelse);

tablett- og kapselfortynningsmidler (eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, dibasisk kalsiumfosfat, kaolin, laktose, mannitol, mikrokrySTALLinsk cellulose, pulverisert cellulose, utfelt kalsiumkarbonat, natriumkarbonat, natriumfosfat, sorbitol og stivelse);

tablettbeleggsmidler (eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, flytende glukose, hydroksyetylcellulose, hydroksypropylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, metylcellulose, etylcellulose, celluloseacetatftalat og skjellakk);

tablettrettende kompresjonseksipienser (eng.: tablet directed compression excipients) (eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, toverdigg kalsiumfosfat);

tablettedesintegreringsmidler (eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, alginsyre, karboksymetylcellulosekalsium, mikrokrystallinsk cellulose, polakrillin-kalium, tverrbundet polyvinylpyrrolidon, natriumalginat, natriumstivelsesglykollat og stivelse);

5 **tablettglidemidler** (eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, kolloidalt silisium, maisstivelse og talkum);

tablettsmøremidler (eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, kalsiumstearat, magnesiumstearat, mineralolje, stearinsyre og sinkstearat);

10 **ugjennomsiktige tabletter/kapsler** (eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, titandioksid);

tablettpoleringsmidler (eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, karnaubavoks og hvit voks);

fortykningsmidler (eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, bivoks, cetylalkohol og parafin);

15 **tonisitetsmidler** (eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, dekstrose og natriumklorid);

viskositetsøkende midler (eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, alginsyre, bentonitt, karbomerer, karboksymetylcellulosenatrium, metylcellulose, polyvinylpyrrolidon, natriumalginat og tragakant); og

20 **fuktemidler** (eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, heptadekaetylenoksy-cetanol, lecitiner, sorbitolmonooleat, polyoksyetylenorbitolmonooleat og polyoksyetylenstearat).

25 **[0112]** De farmasøytiske sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse kan illustreres som følger:

Steril IV-løsning: En 5 mg/ml løsning av den ønskede forbindelsen ifølge denne oppfinnelsen kan fremstilles ved anvendelse av sterilt, injiserbart vann, og pH-en reguleres om nødvendig. Løsningen fortynnes for administrering til 1 - 2 mg/ml med
30 5 % steril dekstrose og administreres som en IV-infusjon i løpet av ca. 60 minutter.

Lyofilisert pulver for IV-administrering: Et sterilt preparat kan fremstilles med (i) 100 – 1 000 mg av den ønskede forbindelsen ifølge denne oppfinnelsen som et lyofilisert pulver, (ii) 32 - 327 mg/ml natriumcitrat, og (iii) 300 – 3 000 mg Dextran 40.
35 Formuleringen rekonstitueres med steril, injiserbar saltløsning eller 5 % dekstrose til en konsentrasjon på 10 til 20 mg/ml, som fortynnes ytterligere med saltløsning eller 5 % dekstrose til 0,2 til 0,4 mg/ml, og administreres enten som IV-bolus eller ved IV-infusjon i løpet av 15-60 minutter.

Intramuskulær suspensjon: Den følgende løsningen eller suspensjonen kan fremstilles, for intramuskulær injeksjon:

50 mg/ml av den ønskede, vannløselige forbindelsen ifølge denne oppfinnelsen

5 5 mg/ml natriumkarboksymetylcellulose

4 mg/ml TWEEN 80

9 mg/ml natriumklorid

9 mg/ml benzylalkohol

10 **Kapsler med hardt skall:** Et stort antall enhetskapsler fremstilles ved å fylle standard todelte harde galantinkapsler hver med 100 mg pulverformet aktiv bestanddel, 150 mg laktose, 50 mg cellulose og 6 mg magnesiumstearat.

15 **Myke gelatinkapsler:** En blanding av aktiv bestanddel i en fordøyelig olje så som soyabønneolje, bomullsfrøolje eller olivenolje fremstilles og injiseres ved hjelp av en positiv fortrenningspumpe inn i smeltet gelatin for å danne myke gelatinkapsler inneholdende 100 mg av den aktive bestanddelen. Kapslene vaskes og tørkes. Den aktive bestanddelen kan løses opp i en blanding av polyetylenglykol, glyserin og sorbitol for å fremstille en vannblandbar medisinblanding.

20 **Tabletter:** Et stort antall tabletter fremstilles ved konvensjonelle prosedyrer slik at doseringsenheten er 100 mg aktiv bestanddel, 0,2 mg kolloidalt silisiumdioksid, 5 mg magnesiumstearat, 275 mg mikrokrySTALLinsk cellulose, 11 mg stivelse og 98,8 mg laktose. Egnede vandige og ikke-vandige belegg kan påføres for å øke smaken, 25 forbedre elegansen og stabiliteten eller forsinke absorpsjonen.

30 **Tabletter/kapsler med umiddelbar frigjøring:** Dette er faste orale doseringsformer laget av konvensjonelle og nye prosesser. Disse enhetene tas oralt uten vann for umiddelbar løsning og levering av medisinen. Den aktive bestanddelen blandes i en væske inneholdende bestanddel, som f.eks. sukker, gelatin, pektin og søtningsmidler. Disse væskene størknes til faste tabletter eller kapletter ved frysetørking, og hydrostatisk ekstraksjonsmetoder. Legemiddelforbindelsene kan komprimeres med viskoelastiske og termoelastiske sukkere og polymerer eller brusende komponenter for å produsere porøse matrikser som er beregnet for umiddelbar frigivelse, uten behov for 35 vann.

Fremgangsmåte for behandling av kreft

[0113] Innenfor rammen ifølge den foreliggende oppfinnelsen inkluderer begrepet "kreft", men er ikke begrenset til, kreft i brystet, lungene, hjernen, forplantnings-

organene, fordøyelseskanalen, urinveiene, leveren, øyne, hud, hode og hals, skjoldbruskkjertelen, biskjoldbruskkjertelen og deres fjernmetastaser. Disse forstyrrelsene inkluderer også myelomer, lymfomer, sarkomer og leukemier.

[0114] Eksempler på brystkreft inkluderer, men er ikke begrenset til, invasivt duktalt karsinom, invasivt lobulært karsinom, duktalt karsinom in situ, og lobulært karsinom in situ.

[0115] Eksempler på kreft i luftveiene inkluderer, men er ikke begrenset til, småcelle- og ikke-småcelle-lungekarsinomer, samt bronkial adenom og pleuropulmonær blastom.

[0116] Eksempler på hjernekreft inkluderer, men er ikke begrenset til, hjernestammegliom og hypofthalmisk gliom, lillehjerne- og hjerneastrocytom, medulloblastom, ependymom, samt nevroektodermal og pineal tumor.

[0117] Tumorer av de mannlige reproduktive organene inkluderer, men er ikke begrenset til, prostata- og testikkelkreft. Tumorer av de kvinnelige kjønnsorganene inkluderer, men er ikke begrenset til, endometriekreft, cervikalkreft, eggstokkreft, vaginalkreft, og vulvakreft, så vel som sarkom av livmoren.

[0118] Tumorer i fordøyelseskanalen inkluderer, men er ikke begrenset til, analkreft, tykktarmkreft, kolorektalkreft, øsofagealkreft, galleblærekreft, magekreft, bukspyttkjertelkreft, rektalkreft, tynntarmskreft og spyttkjertelkreft.

[0119] Tumorer i urinveiene inkluderer, men er ikke begrenset til, blære-, penis-, nyre-, nyrebekken-, urinleder-, urinrør- og human papillærnyrekreft.

[0120] Øyekreft inkluderer, men er ikke begrenset til, intraokulært melanom og retinoblastom.

[0121] Eksempler på leverkreftformer inkluderer, men er ikke begrenset til, hepatocellulært karsinom (levercellekreft, med eller uten fibrolamellær variant), kolangiokarsinom (intrahepatisk gallegangkarsinom), og blandet hepatocellulær kolangiokarsinom.

[0122] Hudkreftformer inkluderer, men er ikke begrenset til, plateepitelkarsinom, Kaposis sarkom, malignt melanom, Merkel-hudcellekreft, og ikke-melanomhudkreft.

[0123] Hode- og halskreftformer inkluderer, men er ikke begrenset til, strupehodekreft, hypofaryngeal kreft, nasofaryngeal kreft, orofaryngeal kreft, leppe- og munnhulekreft og plateepitelkreft.

[0124] Lymfomer inkluderer, men er ikke begrenset til, AIDS-relatert lymfom, ikke-Hodgkins lymfom, kutant T-cellelymfom, Burkitts lymfom, Hodgkins sykdom, og lymfom i sentralnervesystemet.

[0125] Sarkomer inkluderer, men er ikke begrenset til, sarkom i bløtvev, osteosarkom, ondartet fibrøs histiocytom, lymfosarkom og rhabdomyosarkom.

[0126] Leukemier inkluderer, men er ikke begrenset til, akutt myelogen leukemi, akutt lymfoblastisk leukemi, kronisk lymfocytisk leukemi, kronisk myelogen leukemi og hårcelleleukemi.

[0127] Foreliggende oppfinnelse beskriver en fremgangsmåte for anvendelse av saltet ifølge den foreliggende oppfinnelsen, for å behandle kreft, som beskrevet *nedenfor*, spesielt pattedyr NSCLC, CRC, melanom, bukspyttkjertelkreft, hepatocyt- eller brystkreft. Saltet ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan benyttes til å hemme, 5 blokkere, redusere, minke osv. celleproliferasjon og/eller celledeling og/eller produsere apoptose, ved behandling eller profylakse av kreft, særlig NSCLC, CRC, melanom, bukspyttkjertelkreft, hepatocyttkarsinom eller brystkreft. Denne metoden omfatter administrering til et pattedyr med behov for dette, inkludert et menneske, av en mengde av en kombinasjon av denne oppfinnelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt, isomer, 10 polymorf, metabolitt, hydrat, solvat eller ester av denne; osv. som er effektiv for behandling eller forebygging av kreft, særlig NSCLC, CRC, melanom, bukspyttkjertelkreft, hepatocyttkarsinom eller brystkreft.

[0128] Begrepet "behandle" eller "behandling" som nevnt i dette dokumentet anvendes konvensjonelt, f.eks. håndteringen eller ivaretagelsen av et individ i den 15 hensikt å bekjempe, lindre, redusere, lette, forbedre tilstanden osv. av en sykdom eller forstyrrelse, som f.eks. et karsinom.

Dose og administrering

[0129] Basert på standard laboratoriemetoder kjent for å vurdere forbindelser som er 20 nyttige for behandling eller profylakse av kreft, særlig NSCLC, CRC, melanom, bukspyttkjertelkreft, hepatocyttkarsinomkreft eller brystkreft, ved standard toksisitetstester og ved standard farmakologiske analyser for bestemmelse av behandling av tilstander som er identifisert ovenfor i pattedyr, og ved å sammenligne disse resultatene med resultatene av kjente medikamenter som anvendes til behandling 25 av disse tilstandene, kan den effektive dosen av saltet ifølge denne oppfinnelsen lett bestemmes for behandling av indikasjonen. Mengden av den aktive bestanddelen som skal administreres for behandling av tilstanden kan variere vidt i henhold til mange hensyn, inkludert, men ikke begrenset til, den spesielle kombinasjonen og doseringsenheten som benyttes, administreringsmåten, behandlingsperioden, alderen 30 og kjønnnet til pasienten som behandles og arten og graden av tilstanden som behandles.

[0130] Den totale mengden av den aktive bestanddelen som skal administreres vil generelt variere fra omtrent 0,001 mg/kg til omtrent 200 mg/kg kroppsvekt per dag, og fortrinnsvis fra omtrent 0,01 mg/kg til omtrent 20 mg/kg kroppsvekt per dag. De 35 klinisk nyttige doseringsplanene vil variere fra en dosering én til tre ganger daglig til en dosering hver fjerde uke. I tillegg kan "legemiddelhellidager" der en pasient ikke doseres med et legemiddel i en viss tidsperiode være fordelaktig for den totale balansen mellom farmakologisk effekt og toleranse. En enhetsdose kan inneholde fra omtrent 0,5 mg til omtrent 1 500 mg aktiv bestanddel, og kan administreres én eller flere ganger per dag, eller mindre enn én gang om dagen. Den gjennomsnittlige daglige

dosen for administrering ved injeksjon, inkludert intravenøs, intramuskulær, subkutan og parenteral injeksjon, og anvendelse av infusjonsmetoder, vil fortrinnsvis være fra 0,01 til 200 mg/kg av den totale kroppsvekten. Det gjennomsnittlige daglige rektale doseringsregimet vil fortrinnsvis være fra 0,01 til 200 mg/kg av den totale kropps-
 5 vekten. Det gjennomsnittlige daglige vaginale doseringsregimet vil fortrinnsvis være fra 0,01 til 200 mg/kg total kroppsvekt. Det gjennomsnittlige daglige topiske doseringsregimet vil fortrinnsvis være fra 0,1 til 200 mg administrert mellom én og fire ganger daglig. Den transdermale konsentrasjonen vil fortrinnsvis være den som kreves for å opprettholde en daglig dose på fra 0,01 til 200 mg/kg. Det gjennomsnittlige
 10 daglige inhaleringsdoseringsregimet vil fortrinnsvis være fra 0,01 til 100 mg/kg total kroppsvekt.

[0131] Det spesifikke innledende og vedvarende doseringsregimet for hver enkelt pasient vil variere i henhold til naturen og alvorlighetsgraden av tilstanden som bestemt av den behandlende legen, aktiviteten av den spesifikke kombinasjonen som benyttes,
 15 alderen og den generelle tilstanden til pasienten, tidspunktet for administreringen, administreringsveien, utskillelshastigheten av legemidlet, legemiddelsalter og lignende. Den ønskede måten for behandling og antall doser av en kombinasjon ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en ester eller blanding av denne, kan fastslås av fagfolk på området ved anvendelse av
 20 konvensjonelle behandlingstester.

Behandlinger ved anvendelse av saltet ifølge den foreliggende oppfinnelsen: ett eller flere ytterligere farmasøytiske midler.

[0132] Saltet ifølge foreliggende oppfinnelse kan administreres som det eneste
 25 farmasøytiske midlet eller i kombinasjon med ett eller flere ytterligere farmasøytiske midler der den resulterende kombinasjon av saltet ifølge den foreliggende oppfinnelsen og det ytterligere farmasøytiske midlet ikke forårsaker noen uakseptable bivirkninger. F.eks. kan saltet ifølge den foreliggende oppfinnelsen kombineres med en komponent C, dvs. ett eller flere ytterligere farmasøytiske midler, som f.eks. kjent anti-
 30 angiogenese, anti-hyper-proliferative, anti-inflammatoriske, analgetiske, immuno-regulatoriske, diuretiske, antiarrytmiske, anti-hyperkolesterolemi, anti-dyslipidemi, anti-diabetiske eller antivirale midler, og lignende, så vel som med tilsetningsstoffer og salter av disse.

[0133] Komponent C kan være ett eller flere farmasøytiske midler som f.eks.
 35 aldesleukin, alendronsyre, alfaferon, alitretinoin, allopurinol, aloprim, aloksi, altretamin, aminoglutetimid, amifostin, amrubicin, amsakrin, anastrozol, anzmec, aranesp, arglabin, arsenikktrioksid, aromasin, 5-azacytidin, azatioprin, BCG eller tice BCG, bestatin, betametasonacetat, betametasonnatriumfosfat, beksaroten, bleomycinsulfat, broksuridin, bortezomib, busulfan, kalsitonin, campath, kapecitabin,

karboplatin, casodex, cefeson, celmoleukin, cerubidin, klorambucil, cisplatin,
 kladribin, klodronsyre, syklofosamid, cytarabin, dakarbazin, daktinomycin,
 DaunoXome, dekadron, dekadronfosfat, delestrogen, denileukin diftitox, depo-medrol,
 deslorelin, deksometason, deksrazoksan, dietylstilbestrol, diflukan, docetaksel,
 5 doksifluridin, doksorubicin , dronabinol, DW-166HC, eligard, elitek, ellence, emend,
 epirubicin, epoetin alfa, epogen, eptaplatin, ergamisol, estrace, østradiol,
 estramustinfosfatnatrium, etinyløstradiol, etyol, etidronsyre, etopofos, etoposid,
 fadrozol, farston, filgrastim, finasterid, fligrastim, floksuridin, flukonazol, fludarabin,
 5-fluordeoksyuridinmonofosfat, 5-fluoruracil (5-FU), fluoksymesteron, flutamid,
 10 formestan, fosteabin, fotemustin, fulvestrant, gammagard, gemcitabin, gemtuzumab,
 gleevec, gliadel, goserelin, granisetron HCl, histrelin, hycamtin, hydrokorton, erytro-
 hydroksynonyladenin, hydroksyurea, ibritumomabtiuksetan, idarubicin, ifosfamid,
 interferon alfa, interferon alfa 2, interferon alfa-2A, interferon alfa-2B, interferon alfa-
 n1, interferon alfa-n3, interferon beta, interferon gamma-1a, interleukin-2, intron A,
 15 iressa, irinotekan, kytril, lentinansulfat, letrozol, leukovorin, leuprolid, leuprolidacetat,
 lenalidomid, levamisol, levofolinsyre kalsiumsalt, levotroid, levoksyl, lomustin,
 lonidamin, marinol, mekloretamin, mekobalamin, medroksyprogesteronacetat,
 megestrolacetat, melfalan, menest, 6-merkaptopurin, Mesna, metotreksat, metvix,
 miltefosin, minosyklin, mitomycin C, mitotan, mitoksantron, Modrenal, Myocet,
 20 nedaplatin, neulasta, neumega, neupogen, nilutamid, nolvadex, NSC-631570, OCT-43,
 oktreotid, ondansetron HCl, orapred, oksaliplatin, paklitaksel (når komponent B ikke i
 seg selv er paklitaksel), pediapred, pegaspargase, Pegasys, pentostatin, picibanil,
 pilokarpin HCl, pirarubicin, plikamycin, porfimernatrium, prednimustin, prednisolon,
 prednison, premarin, prokarbazin, prokrit, raltitrexed, RDEA 119, rebif, renium-186-
 25 etidronat, rituksimab, roferon-A, romurtid, salagen, sandostatin, sargramostim,
 semustin, sizofiran, sobuzoksan, solu-medrol, sparfosinsyre, stamcelleterapi,
 streptozocin, strontium-89-klorid, syntroid, tamoksifen, tamsulosin, tasonermin,
 tastolakton, taxotere, teceleukin, temozolomid, teniposid, testosteronpropionat, testred,
 tioguanin, tiotepa, tyrotropin, tiludronsyre, topotekan, toremifen, tositumomab,
 30 trastuzumab, treosulfan, tretinoin, trexall, trimetylmelamin, trimetreksat,
 triptorelinacetat, triptorelinpamoat, UFT, uridin, valrubicin, vesnarinon, vinblastin,
 vinkristin, vindesin, vinorelbin, virulizin, zinecard, zinostatinstimalamer, zofran, ABI-
 007, acolbifen, aktimmun, affinitak, aminopterin, arzoksifen, asoprisnil, atamestan,
 atrasentan, BAY 43-9006 (sorafenib), avastin, CCI-779, CDC-501, celebex,
 35 cetuksimab, krisnatol, cyproteronacetat, decitabin, DN-101, doksorubicin-MTC,
 dSLIM, dutasterid, edotekarin, eflornitin, eksatekan, fenretinid, histamindihydroklorid,
 histrelinhydrogelimplantatat, holmium-166 DOTMP, ibandronsyre, interferon-gamma,
 intron-PEG, iksabepilon, keyhole limpet hemocyanin, L-651582, lanreotid,
 lasofoksifen, libra, lonafarnib, miproksifen, minodronat, MS-209, liposomal MTP-PE,

MX-6, nafarelin, nemorubicin, neovastat, nolatreksed, oblimersen, onko-TCS, osidem, paklitakselpolyglutamat, pamidronatdinatrium, PN-401, QS-21, quazepam, R-1549, raloksifen, ranpirnase, 13-cis-retinsyre, satraplatin, seokalsitol, T-138067, tarceva, taksopreksin, talidomid, tymosin-alfa 1, tiazofurin, tipifarnib, tirapazamin, TLK-286, toremifen, TransMID-107R, valspodar, vapreotid, vatalanib, verteporfin, vinflunin, Z-100, zoledronsyre eller salter av disse.

[0134] I en utførelsesform ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan komponent C være én eller flere av de følgende: 1311-chTNT, abarelix, abirateron, aklarubicin, aldesleukin, alemtuzumab, alitretinoin, altretamin, aminoglutetimid, amrubicin, amsakrin, anastrozol, arglabin, arsenikktrioksid, asparaginase, azacitidin, basiliksimab, BAY 80-6946, BAY 1000394, BAY 86-9766 (RDEA 119), belotekan, bendamustin, bevacizumab, beksaroten, bikalutamid, bisantren, bleomycin, bortezomib, buserelin, busulfan, kabazitaksel, kalsiumfolinat, kalsiumlevofolinat, kapecitabin, karboplatin, karmofur, karmustin, katumaksomab, celekoksib, celmoleukin, cetuksimab, klorambucil, klormadinon, klormetin, cisplatin, kladribin, klodronsyre, klofarabin, krisantaspase, syklofosfamid, cyproteron, cytarabin, dakarbazin, daktinomycin, darbepoetin-alfa, dasatinib, daunorubicin, decitabin, degarelix, denileukin diftitox, denosumab, deslorelin, dibrospidiumklorid, docetaksel, doksifluridin, doksorubicin, doksorubicin + østron, eculizumab, edrekolomab, elliptiniumacetat, eltrombopag, endostatin, enocitabin, epirubicin, epitiostanol, epoetin-alfa, epoetin-beta, eptaplatin, eribulin, erlotinib, østradiol, estramustin, etoposid, everolimus, eksemestan, fadrozol, filgrastim, fludarabin, fluoruracil, flutamid, formestan, fotemustin, fulvestrant, galliumnitrat, ganirelix, gefitinib, gemcitabin, gemtuzumab, glutoksim, goserelin, histamindihydroklorid, histrelin, hydroksykarbamid, I-125-frø, ibandronsyre, ibritumomabtiuksetan, idarubicin, ifosfamid, imatinib, imiquimod, improsulfan, interferon-alfa, interferon-beta, interferon-gamma, ipilimumab, irinotekan, iksabepilon, lanreotid, lapatinib, lenalidomid, lenograstim, lentinan letrozol, leuprorelin, levamisol, lisurid, lobaplatin, lomustin, lonidamin, masoprokol, medroksyprogesteron, megestrol, melfalan, mepitiostan, merkaptopurin, metotreksat, metoxsalen, metylaminolevulinat, metyltestosteron, mifamurtid, miltefosin, miriplatin, mitobronitol, mitoguazon, mitolaktol, mitomycin, mitotan, mitoksantron, nedaplatin, nelarabin, nilotinib, nilutamid, nimotuzumab, nimustin, nitrakrin, ofatumumab, omeprazol, oprelvekin, oksaliplatin, p53-genterapi, paklitaksel, palifermin, palladium-103-frø, pamidronsyre, panitumumab, pazopanib, pegaspargase, PEG-epoetin-beta (metoksy-PEG-epoetin-beta), pegfilgrastim, peginterferon-alfa-2b, pemetrexed, pentazocin, pentostatin, peplomycin, perfosfamid, picibanil, pirarubicin, plerixafor, plikamycin, poliglusam, polyøstradiolfosfat, polysakkarid-K, porfimernatrium, pralatreksat, prednimustin, prokarbazin, kinagolid, raloksifen, raltitrexed, ranimustin, razoksan, regorafenib, risedronsyre, rituximab, romidepsin, romiplostim, sargramostim, sipuleucel-T,

sizofiran, sobuzoksan, natriumglycididazol, sorafenib, streptozocin, sunitinib, talaporfin, tamibaroten, tamoksifen, tasonermin, teceleukin, tegafur, tegafur + gimeracil + oteracil, temoporfin, temozolomid, temsirolimus, teniposid, testosteron, tetrofosmin, talidomid, tiotepa, tymalfasin, tioguanin, tocilizumab, topotekan,

5 toremifen, tositumomab, trabektedin, trastuzumab, treosulfan, tretinoin, trilostan, triptorelin, trofosfamid, tryptofan, ubenimex, valrubicin, vandetanib, vapreotid, vemurafenib, vinblastin, vinkristin, vindesin, vinflunin, vinorelbin, vorinostat, vorozol, yttrium-90-glasskuler, zinostatin, zinostatinstimalamer, zoledronsyre, zorubicin. Alternativt kan komponent C være ett eller flere ytterligere farmasøytiske midler valgt

10 fra gemcitabin, paklitaksel (når komponent B ikke i seg selv er paklitaksel), cisplatin, karboplatin, natriumbutyrat, 5-FU, doksirubicin, tamoksifen, etoposid, trastumazab, gefitinib, intron A, rapamycin, 17-AAG, U0126, insulin, et insulinderivat, en PPAR-ligand, et sulfonyleurealegemiddel, en α -glukosidasehemmer, et biguanid, en PTP-1B-hemmer, en DPP-IV-hemmer, en 11-beta-HSD-hemmer, GLP-1, et GLP-1-derivat, 15 GIP, et GIP-derivat, PACAP, et PACAP-derivat, sekretin, eller et sekretinderivat. **[0135]** Alternativt kan komponent C være ett eller flere farmasøytiske midler valgt fra: et taksan, som f.eks. docetaksel, paklitaksel eller taksol; et epotilon, som f.eks. iksabepilon, Patupilone eller Sagopilone; mitoksantron; predinisol; deksametason; estramustin; vinblastin; vinkristin; doksorubicin; adriamycin; idarubicin;

20 daunorubicin; bleomycin; etoposid; syklofosfamid; ifosfamid; prokarbazin; melfalan; 5-fluoruracil; kapecitabin; fludarabin; cytarabin; Ara-C; 2-klor-2'-deoksyadenosin; tioguanin; et anti-androgen, som f.eks. flutamid, cyproteronacetat eller bicalutamid; bortezomib; et platinaderivat, som f.eks. cisplatin eller karboplatin; klorambucil; metotreksat og rituksimab. **[0136]** Alternative anti-hyper-proliferative midler som kan tilsettes som komponent C til kombinasjonen av saltet ifølge den foreliggende oppfinnelsen inkluderer, men er ikke begrenset til, forbindelsene som er oppført på kreftkjemoterapilegemiddel-regimene i 11. utgave i Merck-indeksen, (1996), som herved innføres som referanse, som f.eks. asparaginase, bleomycin, karboplatin, karmustin, klorambucil, cisplatin,

30 kolaspase, syklofosfamid, cytarabin, dakarbazin, daktinomycin, daunorubicin, doksorubicin (adriamycin), epirubicin, etoposid, 5-fluoruracil, heksametylmelamin, hydroksyurea, ifosfamid, irinotekan, leukovorin, lomustin, mekloretoamin, 6-merkaptopurin, mesna, metotreksat, mitomycin C, mitoksantron, prednisolon, prednison, prokarbazin, raloksifen, streptozocin, tamoksifen, tioguanin, topotekan, 35 vinblastin, vinkristin og vindesin. **[0137]** Andre anti-hyper-proliferative midler egnet for anvendelse som komponent C med en kombinasjon av saltet ifølge foreliggende oppfinnelse inkluderer, men er ikke begrenset til forbindelsene som er kjent for å anvendes i behandlingen av neoplastiske sykdommer i Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics

(niende utgave), redaktør Molinoff et al., publ. av McGraw-Hill, s. 1225-1287, (1996), som herved innføres ved referanse, som f.eks. aminoglutetimid, L-asparaginase, azatioprin, 5-azacytidinkladribin, busulfan, dietylstilbestrol, 2',2'-difluordeoksytydin, docetaxel, erytrohydroksynonyladenin, etinyløstradiol, 5-fluordeoksyuridin, 5-fluordeoksyuridinmonofosfat, fludarabinfosfat, fluoksymesteron, flutamid, hydroksyprogesteronkaproat, idarubicin, interferon, medroksyprogesteronacetat, megestrolacetat, melfalan, mitotan, paklitaxel (når komponent B ikke i seg selv er paklitaxel), pentostatin, N-fosfonoacetyl-L-aspartat (PALA), plikamycin, semustin, teniposid, testosteronpropionat, tiotepa, trimetylmelamin, uridin og vinorelbin.

[0138] Andre anti-hyperproliferative midler som er egnet for anvendelse som komponent C med en kombinasjon av saltet ifølge den foreliggende oppfinnelsen inkluderer, men er ikke begrenset til, andre anti-kreftmidler som f.eks. epotilon og dets derivater, irinotekan, raloksifen og topotekan.

[0139] Generelt vil anvendelsen av cytotoksiske og/eller cytostatiske midler som komponent C i kombinasjon med saltet ifølge den foreliggende oppfinnelsen:

- (1) gi bedre effekt i å redusere veksten av en tumor eller til og med eliminere tumoren sammenlignet med administrering av ethvert middel alene
- (2) sørge for administrering av mindre mengder av de administrerte kjemoterapeutiske midlene,
- (3) sørge for en kjemoterapeutisk behandling som er godt tolerert i pasienten med færre skadelige farmakologiske komplikasjoner enn observert med enkeltmiddelkjemoterapier og visse andre kombinerte behandlingsformer,
- (4) sørge for å behandle et bredere spekter av forskjellige krefttyper hos pattedyr, spesielt mennesker,
- (5) sørge for en høyere svarprosent blant behandlede pasienter,
- (6) sørge for en lengre overlevelsestid blant behandlede pasienter sammenlignet med standard kjemoterapibehandlinger,
- (7) gi en lengre tid for tumorprogresjon og/eller
- (8) gi effekt og toleranseresultater i det minste like gode som for de midlene som anvendes alene, sammenlignet med kjente tilfeller der andre kreftmiddelsalter produserer antagonistiske effekter.

BIOLOGISK DEL

PI3K α - og PI3K β -radioaktiv lipidkinaseanalyse

[0140] Den p110 α -biokjemiske analysen er en radioaktiv analyse som måler innføringen av ^{33}P inn i p110 α -substratet, fosfatidylinositol (PI). Denne analysen er en modifikasjon av en analyse utviklet av RCK (Fuchikami *et al.*, 2002). Et His-merket N-endeavkortet (ΔN 1-108) p110 α og de samme avkortede p110 β (ΔN 1-108) proteinene som mangler P85-bindingsdomenet ble uttrykt i Sf9-celler og rensset til

> 50 % renhet. For genereringen av IC₅₀-kurver ble reaksjonen utført i et 384-brønners format ved hjelp av Maxisorp-plater under de følgende forholdene. Platene ble belagt med 2 µg/brønn av et 1:1 molart forhold av fosfatidylinositol (PI: Avanti #840042C) og fosfatidylserin (PS: Avanti #840032C) fortynnet i kloroform. Det organiske løsningsmidlet ble tillatt å fordampe ved lagring av platene i avtrekkshetten natten over. Platene ble deretter forsegle med mylarplateforseglere og lagret i opptil en måned ved 4 °C inntil behov. 7,5 ng av avkortet rensed p110α-protein ble tilsatt til hver brønn inneholdende 9 µl reaksjonsbuffer (50 mM MOPSO pH 7,0, 100 mM NaCl, 4 mM MgCl₂, 0,1 % (vekt/volum) BSA) bortsett fra negative kontrollbrønner som bare fikk reaksjonsbuffer. En mikroliter av hver testforbindelse i DMSO ble overført fra lagerfortynninger for å generere en åtte-punkts doserespons (0,0, 0,003, 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 1,0, 3,0 og 10 µM endelig BAY-forbindelseskonsentrasjon). Reaksjonene ble startet ved tilsetning av 5 µl av en 40 µM ATP-løsning inneholdende 20 µCi/ml [γ-³³P]-ATP og ble tillatt å fortsette i to timer ved romtemperatur med forsiktig blanding. Reaksjonene ble avsluttet ved tilsetning av 5 µl av en 25 mM EDTA-bruksløsning. Platene ble vasket med en 384-brønners platevasker i buffer uten vaskemiddel og 25 µl av UltimaGold-scintillasjonscocktailen ble tilsatt til hver brønn. Radioaktiviteten som ble innført i det immobiliserte PI-substratet ble bestemt med en Betaplate-væskescintillasjonsteller. Hemmingen ble beregnet ved hjelp av følgende ligning:

$$\% \text{ hemming} = 100 \cdot (T_{\text{cpm}} - B_{\text{cpm}}) / (P_{\text{cpm}} - B_{\text{cpm}})$$

T_{cpm} = ³³P-cpm i nærvær av testforbindelsen

B_{cpm} = ³³P-cpm i bakgrunnskontrollen (ingen enzym)

P_{cpm} = ³³P-cpm i P110-enzymkontrollen (ingen hemmer)

[0141] IC₅₀-verdiene for den frie basen og dihydrokloridsaltet i de p110α og p110β-biokjemiske analysene er oppsummert i tabell A. De to forbindelsene viste lignende aktiviteter i begge de PI3Kα- og PI3Kβ-biokjemiske analysene. Litt bedre potens med dihydrokloridsaltformen kan skyldes bedret løselighet.

Tabell A. Aktivitet av den frie basen og dihydrokloridsaltet i PI3Kα- og PI3Kβ-analysene

Forbindelse	PI3Kα IC ₅₀ (M)	PI3Kβ IC ₅₀ (M)
Fri base	4,96E-10	3,72E-09
Dihydrokloridsalt	1,23E-10	1,00E-09

Proliferasjonsanalyser

[0142] Celleproliferasjon beregnes ved anvendelse av Cell Titer-Glo-lysende cellelevedyktighetssettet fra Promega (kat. nr. G7573) etter 72 timers eksponering for legemidlene. Kort fortalt ble cellene platet på 500-1000 celler/brønn i 384-brønners plater i 25 µl dyrkningsmedium. For hver analyserte cellelinje ble cellene belagt på en separat plate for bestemmelse av luminescens ved t = 0 timer og t = 72 timers tidspunktene. Etter inkubering over natten ved 37 °C ble luminescensverdier for t = 0-prøvene bestemt ved å tilsette 25 µl Cell Titer Glo-løsning per brønn, å overføre platene til en orbital ristemaskin i 10 minutter ved romtemperatur, og deretter lese platene på en Wallac Victor2 1420 Multilabel HTS-teller ved anvendelse av luminometrivinduet (maks lysdeteksjon er målt til 428 nM). Doseplatene for t = 72 timers tidspunktene ble behandlet med forbindelser fortynnet i vekstmedium i et sluttvolum på 30 µl. Cellene ble deretter inkubert i 72 timer ved 37 °C.

Luminescensverdier for t = 72 timers prøvene ble bestemt ved å tilsette 30 µl av Promega CellTiter-Glo-løsningen, å plassere cellene på en rister i 10 minutter ved romtemperatur og deretter lese luminescensen ved anvendelse av et Victor-luminometer. For databehandlingen subtraheres t = 0 verdiene fra de som er bestemt for t = 72 timers tidspunktene, for både de behandlede og ubehandlede prøvene. Prosent forskjeller i luminescens mellom behandlede legemidler og kontroller anvendes til å bestemme prosent hemming av veksten.

[0143] I et panel på 16 tumorcellelinjer som dekker 6 former for kreft viste både den frie basen og dihydrokloridsaltet kraftige anti-proliferative aktiviteter og forskjellen i IC₅₀ verdiene var mindre enn 3 ganger i alle de testede tumorcellelinjene. Disse dataene indikerte tydelig at dihydrokloridsaltet beholder antitumoraktiviteten av den frie basen.

Tabell B. Anti-proliferativ aktivitet av den frie basen og dihydrokloridet i tumorcellelinjeproliferasjonsanalyser

Cellelinje	Vev	fri base IC ₅₀ (nM)	dihydrokloridsalt IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ - forhold
KPL4	Bryst	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-		760	256	3,0

Cellelinje	Vev	fri base IC ₅₀ (nM)	dihydrokloridsalt IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ - forhold
468				
SK-Br-3		2	1	1,5
LNCaP	Prostata	69	67	1,0
PC3		100	90	1,1
Colo205	Tykk-tarm	48	110	0,4
HT29		27	10	2,7
HCT116		56	72	0,8
A549	Lunge	37	44	0,8
H460		46	67	0,7
U87MG	Hjerne	85	85	1,0
786O	Nyre	116	247	0,5

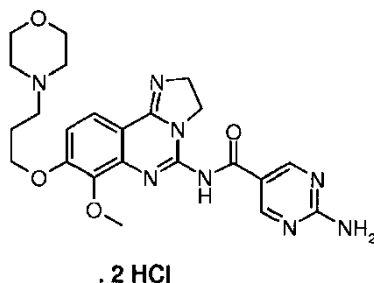
Henvisninger:

[0144] Fuchikami K, Togame H, Sagara A, Satoh T, Gantner F, Bacon KB, Reinemer P. J Biomol Screen. 7(5):441-50 (2002). En allsidig høy gjennomstrømningsscreening for hemmere av lipidkinaseaktivitet: utvikling av en immobilisert fosfolipidplateanalyse for fosfoinositid-3-kinase-gamma.

P a t e n t k r a v

1. 2-amino-N-[7-metoksy-8-(3-morfolin-4-yl-propoksy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]kinazolin-5-yl]pyrimidin-5-karboksamididihydrokloridsalt av formel (II):

5



(II),

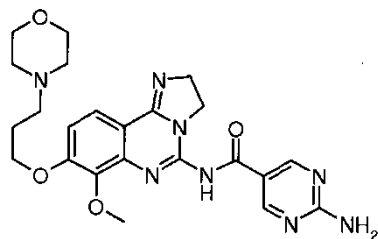
eller et solvat, hydrat eller tautomer av denne.

2. Dihydrokloridsaltet av formel (II) ifølge krav 1, som er i krystallinsk form.

10

3. Fremgangsmåte for fremstilling av dihydrokloridsaltet ifølge krav 1 eller 2, der fremgangsmåten er omfattende å tilsette saltsyre til en forbindelse av formel (I):

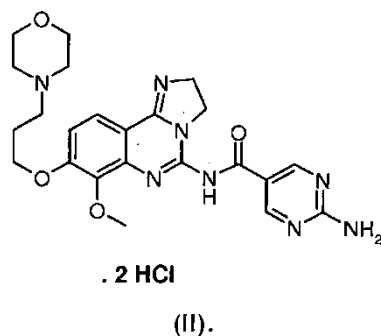
15



1

fortrinnsvis i suspensjon,
for derved å danne dihydrokloridsaltet av formel (II):

20



4. Fremgangsmåten ifølge krav 3, der fremgangsmåten er omfattende å:

a) tilsette saltsyre, som f.eks. vandig saltsyreløsning (32 %) f.eks. til en suspensjon av forbindelsen av formel (I) i et medium, som f.eks. vann, ved en temperatur mellom frysepunktet for blandingen og kokepunktet for blandingen, som f.eks. ved en

5 temperatur på 20 °C (+/-2°), inntil en pH på 3 til 4 er nådd;

b) omrøre den resulterende blandingen ved en temperatur mellom frysepunktet for blandingen og kokepunktet for blandingen, som f.eks. ved romtemperatur, for en tidsperiode, som f.eks. i mer enn 10 minutter; og, eventuelt

c) filtrere av det resulterende faststoffet og vaske filterkaken, som f.eks. med vann, og

10 deretter justere pH-verdien av filtratet til pH 1,8 til 2,0 ved anvendelse av saltsyre, som f.eks. vandig saltsyreløsning (32 %); og eventuelt

d) omrøre blandingen i en tidsperiode, som f.eks. 10 minutter, ved en temperatur mellom frysepunktet og kokepunktet for blandingen, som f.eks. ved romtemperatur, tilsette etanol, etterfulgt av ytterligere omrøring i en tidsperiode, som f.eks. i

15 10 minutter; og eventuelt

e) tilsette frøkrystaller, eventuelt etterfulgt av tilsetning av etanol i løpet av et tidsrom, som f.eks. i løpet av 5 timer; og eventuelt

f) filtrere det resulterende dihydrokloridet av formel (II), eventuelt vaske med en vann-etanol-blanding og eventuelt tørke, f.eks. *under vakuum*,

20 og dermed tilveiebringe dihydrokloridsaltet ifølge krav 1 eller 2.

5. Fremgangsmåten ifølge krav 3, der fremgangsmåten er omfattende:

a) tilsetning av saltsyren til forbindelsen av formel (I) i aceton/vann eller etanol/vann f.eks.; og deretter, eventuelt

25 b) oppvarming til en temperatur mellom kokepunktet og frysepunktet for blandingen, som f.eks. ved 40 til 60 °C, som ved f.eks. 50 °C, for en tidsperiode på fortrinnsvis 0,2 til 2 timer, som f.eks. i 0,5 time; og deretter eventuelt

c) videre oppvarming ved en temperatur mellom kokepunktet og frysepunktet for blandingen, som ved f.eks. 30 til 40 °C, som ved f.eks. 35 °C, for en tidsperiode på

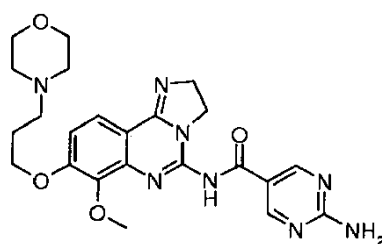
30 f.eks. 1 til 4 timer, med valgfri omrøring av suspensjonen ved en temperatur mellom kokepunktet og frysepunktet for blandingen, som f.eks. 10 til 45 °C, som ved f.eks. 35 °C, for en tidsperiode på fortrinnsvis 12 til 72 timer, som f.eks. i 72 timer, eventuelt etterfulgt av omrøring av suspensjonen ved en temperatur mellom

35 frysepunktet for blandingen, og kokepunktet for blandingen, som ved f.eks. romtemperatur, i en periode på fra 0 til 4 timer, som f.eks. 2 timer; og eventuelt

d) filtrering, eventuell vasking og tørking og dermed gi dihydrokloridsaltet ifølge krav 1 eller 2.

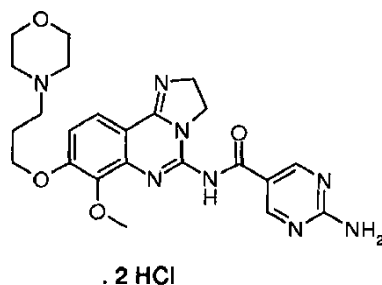
6. Fremgangsmåten ifølge krav 3 eller 5, der saltsyren er konsentrert vandig saltsyreløsning (36 % HCl) og tilsettes til forbindelsen av formel (I) i en aceton/vann-blanding (8:2 v/v), etterfulgt av oppvarming ved en temperatur på 50 °C, i en tidsperiode på 0,5 time, og deretter etterfulgt av ytterligere oppvarming, ved en temperatur på 35 °C, i en tidsperiode på 72 timer, og deretter under omrøring av suspensjonen ved en romtemperatur, i et tidsrom på 2 timer, etterfulgt av filtrering, vasking med en aceton/vann-blanding, og tørking i en vakuumovn (f.eks. 40 °C, 100 mbar, 16 timer) og dermed tilveiebringe dihydrokloridsaltet ifølge krav 1 eller 2.

7. Anvendelse av en forbindelse av formel (I):



(I),

for fremstilling av dihydrokloridsaltet av formel (II):



(II).

8. Dihydrokloridsaltet ifølge krav 1 eller 2, for behandling og/eller profylakse av en sykdom.

9. Anvendelse av dihydrokloridsaltet ifølge krav 1 eller 2 for fremstilling av et medikament for behandling og/eller profylakse av en sykdom, særlig av en hyperproliferativ forstyrrelse og/eller angiogeneseforstyrrelse, mer spesielt for behandling eller profylakse av kreft, spesielt lungekreft, spesielt ikke-småcellet lungekarzinom,

kolorektal kreft, melanom, kreft i bukspyttkjertelen, hepatocyttkarsinom eller brystkreft.

10. Anvendelse av dihydrokloridsaltet ifølge krav 9, der kreften er en lymfom.

5

11. Anvendelse av dihydrokloridsaltet ifølge krav 10, der lymfomet velges fra AIDS-relatert lymfom, ikke-Hodgkins lymfom, kutant T-cellelymfom, Burkitts lymfom, Hodgkins sykdom og lymfom i sentralnervesystemet.

10 **12.** Anvendelse av dihydrokloridsaltet ifølge krav 10 eller 11, der lymfomet er ikke-Hodgkins lymfom.

13. Farmasøytisk sammensetning omfattende dihydrokloridsaltet ifølge krav 1 eller 2.

15

14. Farmasøytisk sammensetning omfattende dihydrokloridsaltet ifølge krav 1 eller 2, og et ytterligere farmasøytisk middel.

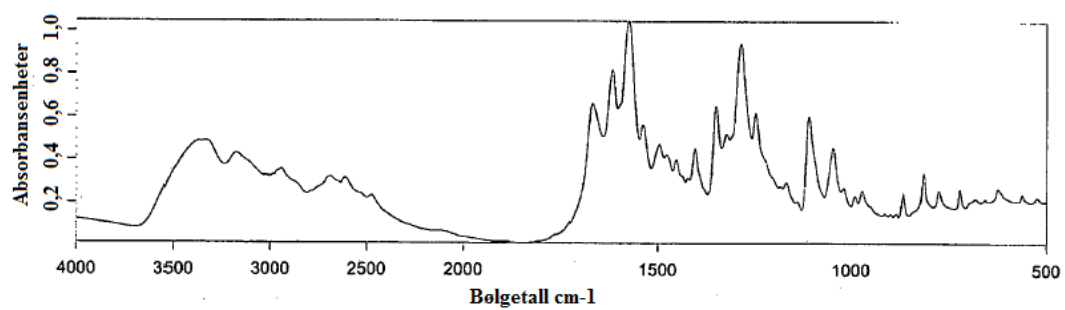
20 **15.** Farmasøytisk kombinasjon omfattende dihydrokloridsaltet ifølge krav 1 eller 2, og ett eller flere ytterligere farmasøytiske midler.

16. Farmasøytisk kombinasjon ifølge krav 15, der det ytterligere farmasøytiske midlet velges fra: 1311-chTNT, abarelix, abirateron, akalarubicin, aldesleukin, alemtuzumab, alitretinoin, altretamin, aminoglutetimid, amrubicin, amsakrin, 25 anastrozol, arglabin, arsenikktrioksid, asparaginase, azacitidin, basiliksimab, BAY 80-6946, BAY 1000394, BAY 86-9766 (RDEA 119), belotekan, bendamustin, bevacizumab, beksaroten, bicalutamid, bisantren, bleomycin, bortezomib, buserelin, busulfan, kabazitaksel, kalsiumfolinat, kalsiumlevofolinat, kapecitabin, karboplatin, karmofur, karmustin, catumaksomab, celecoksib, celmoleukin, cetuksimab, 30 klorambucil, klormadinon, klormetin, cisplatin, kladribin, klodronsyre, klofarabin, krisantaspase, syklofosfamid, cyproteron, cytarabin, dakarbazin, daktinomycin, darbepoetin alfa, dasatinib, daunorubicin, decitabin, degarelix, denileukin diftitox, denosumab, deslorelin, dibrospidiumklorid, docetaksel, doksifluridin, doksorubicin, doksorubicin + østron, ekulizumab, edrekolomab, elliptiniumacetat, eltrombopag, 35 endostatin, enocitabin, epirubicin, epitiostanol, epoetin-alfa, epoetin-beta, eptaplatin, eribulin, erlotinib, østradiol, estramustin, etoposid, everolimus, eksemestan, fadrozol, filgrastim, fludarabin, fluoruracil, flutamid, formestan, fotemustin, fulvestrant, galliumnitrat, ganirelix, gefitinib, gemcitabin, gemtuzumab, glutoksim, goserelin, histamindihydroklorid, histrelin, hydroksykarbamid, I-125-frø, ibandronsyre,

ibritumomabtiuksetan, idarubicin, ifosfamid, imatinib, imiquimod, improsulfan,
 interferon-alfa, interferon-beta, interferon-gamma, ipilimumab, irinotekan, iksabepilon,
 lanreotid, lapatinib, lenalidomid, lenograstim, lentinan, letrozol, leuprorelin, levamisol,
 lisurid, lobaplatin, lomustin, lonidamin, masoprokol, medroksyprogesteron, megestrol,
 5 melfalan, mepitiostan, merkaptopurin, metotreksat, metokssalen, metylaminolevulinat,
 metyltestosteron, mifamurtid, miltefosin, miriplatin, mitobronitol, mitoguazon,
 mitolaktol, mitomycin, mitotan, mitoksantron, nedaplatin, nelarabin, nilotinib,
 nilutamid, nimotuzumab, nimustin, nitrakrin, ofatumumab, omeprazol, oprelvekin,
 oksaliplatin, p53-genterapi, paklitaksel, palifermin, palladium-103-frø, pamidronsyre,
 10 panitumumab, pazopanib, pegaspargase, PEG-epoetin-beta (metoksy PEG-epoetin-
 beta), pegfilgrastim, peginterferon alfa-2b, pemetrexed, pentazocin, pentostatin,
 peplomycin, perfosfamid, picibanil, pirarubicin, plerixafor, plikamycin, poliglusam,
 polyøstradiolfosfat, polysakkarid-K, porfimernatrium, pralatreksat, prednimustin,
 prokarbazin, kinagolid, raloksifen, raltitrexed, ranimustin, razoksan, regorafenib,
 15 risedronsyre, rituximab, romidepsin, romiplostim, sargramostim, sipuleucel-T,
 sizofiran, sobuzoksan, natriumglycididazol, sorafenib, streptozocin, sunitinib,
 talaporfin, tamibaroten, tamoksifen, tasonermin, teceleukin, tegafur, tegafur +
 gimeracil + oteracil, temoporfin, temozolomid, temsirolimus, teniposid, testosteron,
 tetrafosmin, talidomid, tiotepa, tymalfasin, tioguanin, tocilizumab, topotekan,
 20 toremifen, tositumomab, trabectedin, trastuzumab, treosulfan, tretinoin, trilostan,
 triptorelin, trofosfamid, tryptofan, ubenimex, valrubicin, vandetanib, vapreotid,
 vemurafenib, vinblastin, vinkristin, vindesin, vinflunin, vinorelbin, vorinostat, vorozol,
 yttrium-90-glasskuler, zinostatin, zinostatinstimalamer, zoledronsyre, zorubicin.

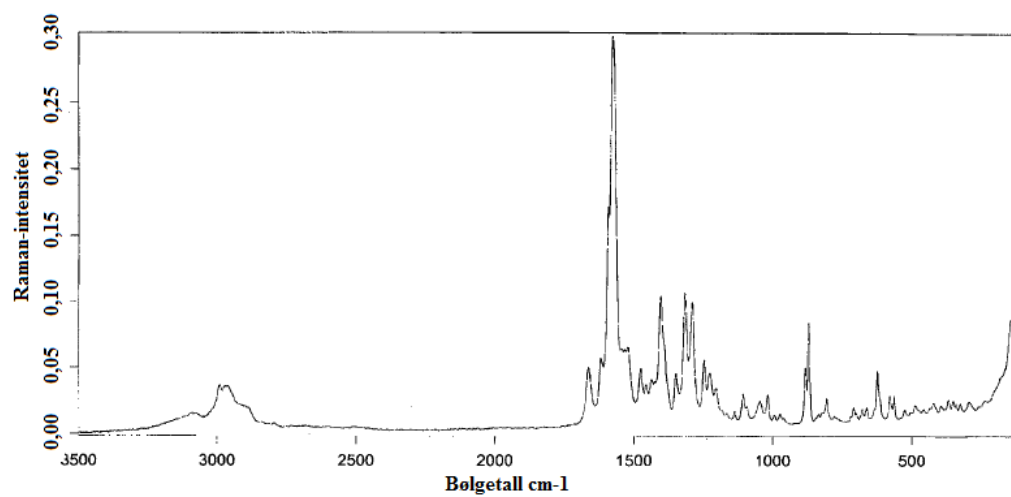
FIGUR 1

IR-spektrum av dihydrokloridet av formel (II)



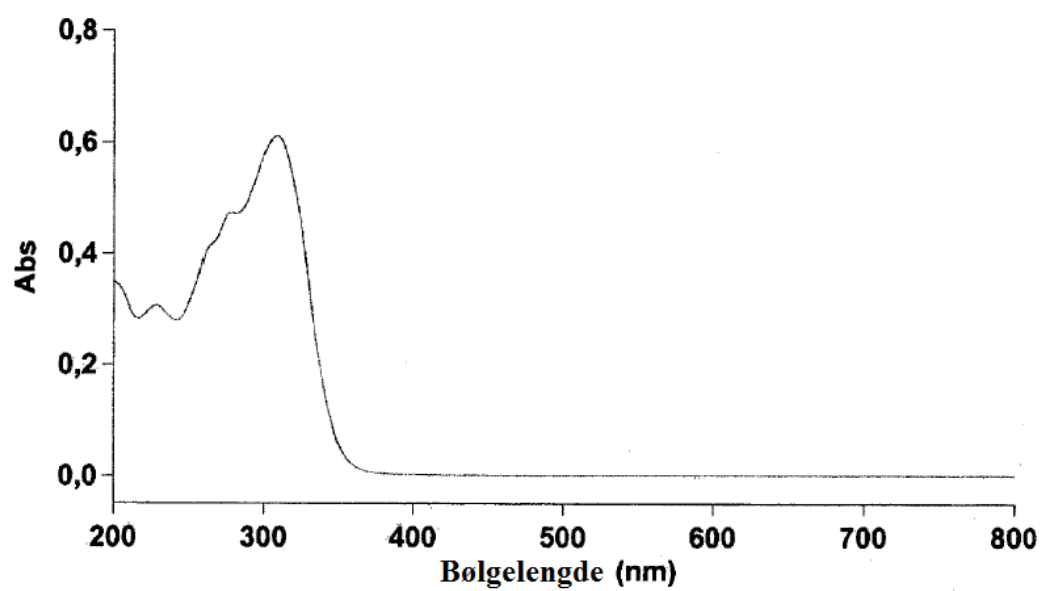
FIGUR 2

Raman-spektrum av dihydrokloridet av formel (II)

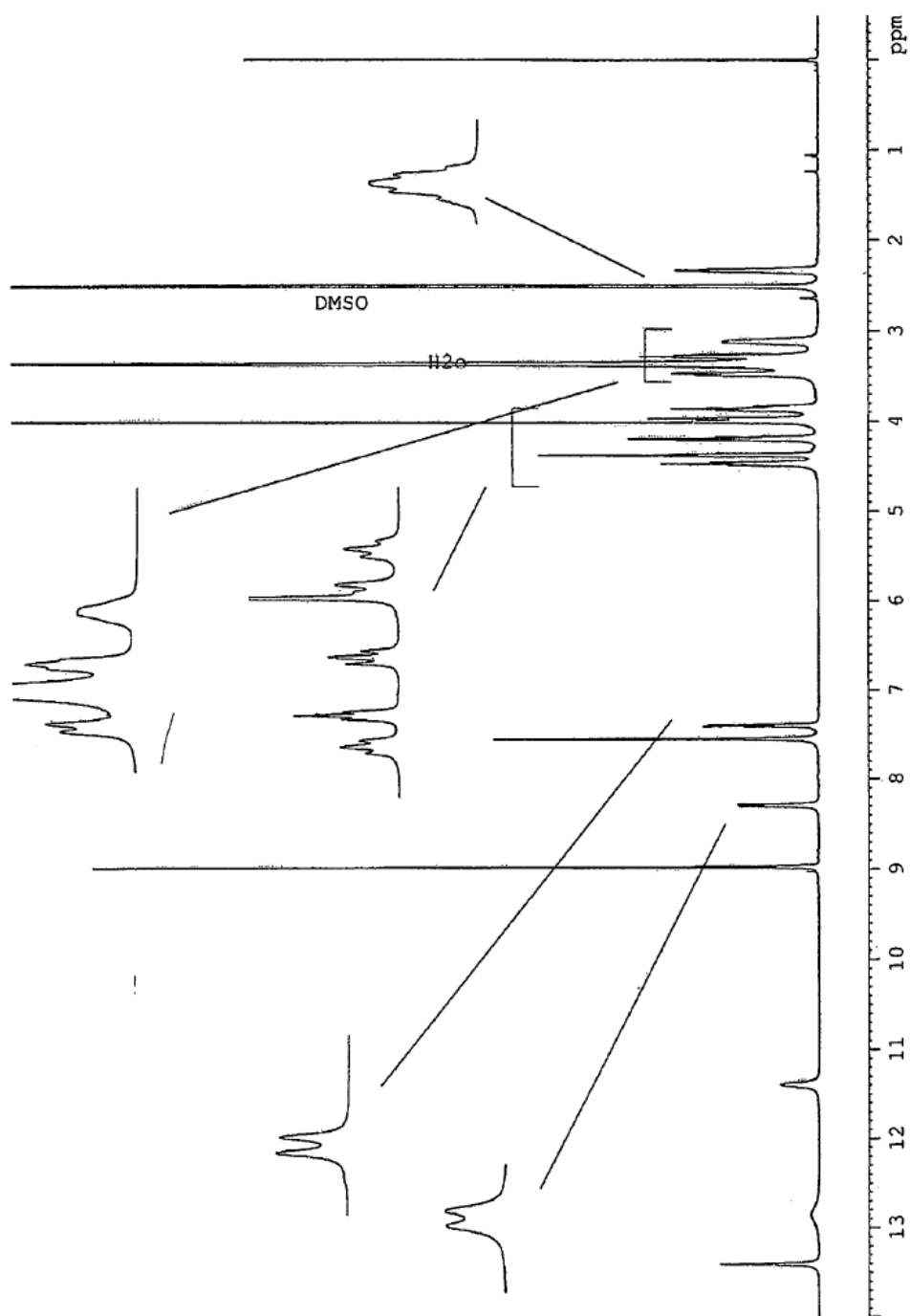


FIGUR 3

UV/VIS-spektrum av dihydrokloridet av formel (II)

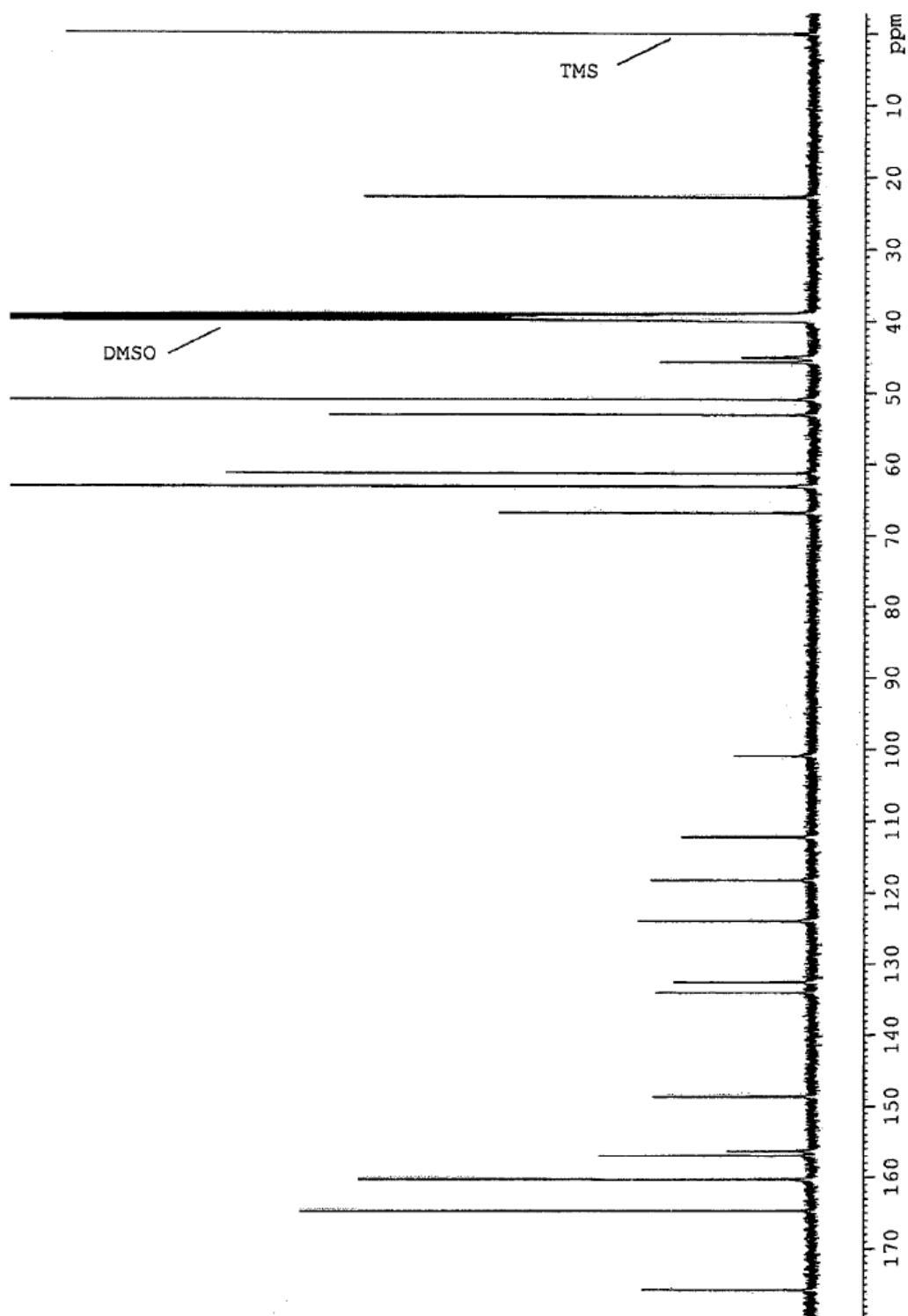


FIGUR 4

 ^1H -NMR-spektrum av dihydrokloridet av formel (II)

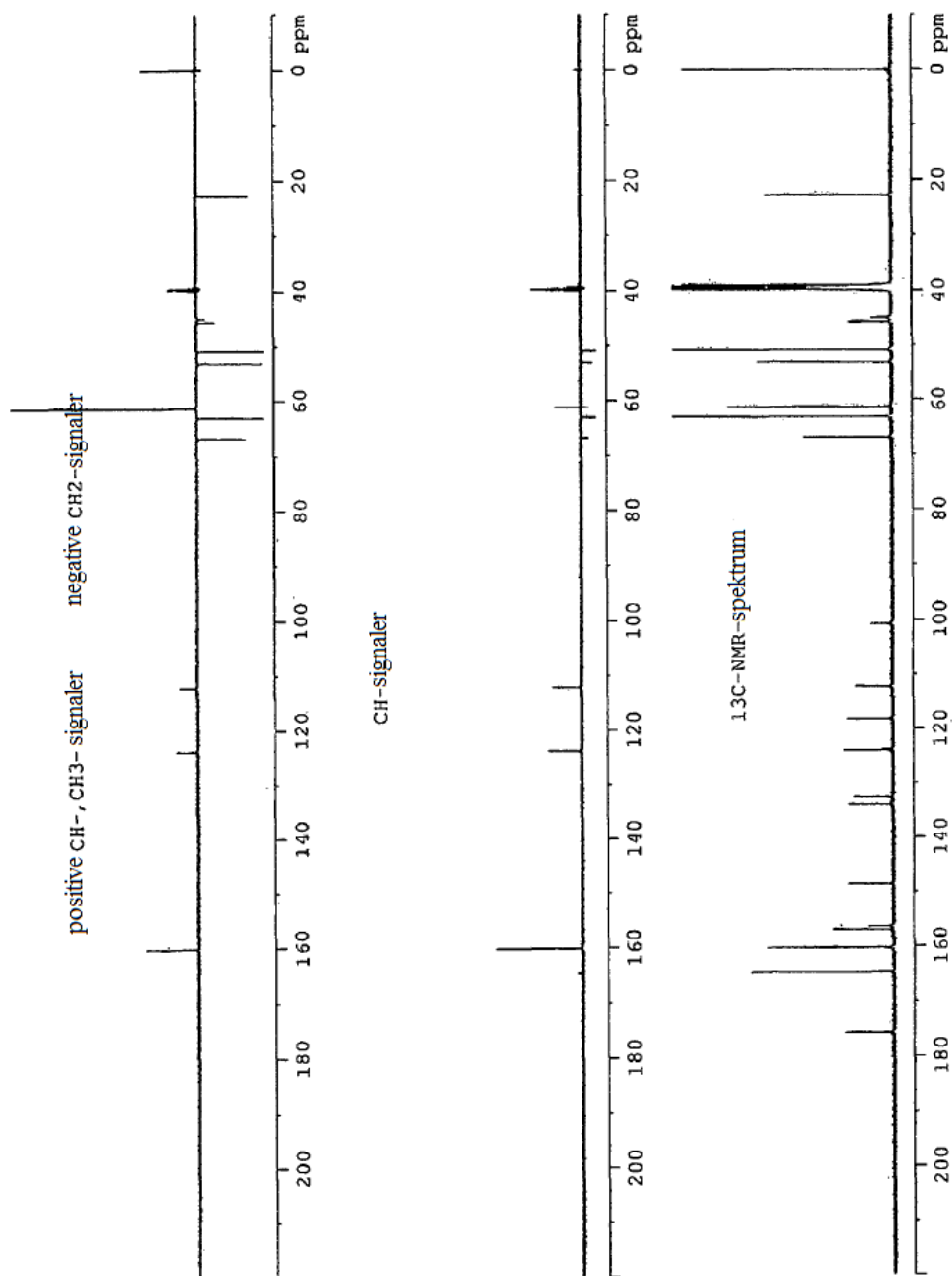
FIGUR 5

^{13}C -NMR-spektrum av dihydrokloridet av formel (II)



FIGUR 6

^{13}C -NMR-spektrum av dihydrokloridet av formel (II)



FIGUR 7

Massespektrum av dihydrokloridet av formel (II)

