



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115361946 A

(43) 申请公布日 2022. 11. 18

(21) 申请号 202180025811.5

(22) 申请日 2021.01.29

(30) 优先权数据

62/967878 2020.01.30 US

63/029971 2020.05.26 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.09.29

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/015614 2021.01.29

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/155087 EN 2021.08.05

(71) 申请人 弗特克斯药品有限公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 C·博兹奇 B·齐林乔内

B·J·黑尔 E·因格尼托

S·库马 G·马里高达

P·帕诺尔钱 M·C·彼得森

D·里 D·K·斯蒂尔斯 B·田

W·张

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

专利代理师 童春媛 彭昶

(51) Int.Cl.

A61K 31/4162 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

权利要求书2页 说明书31页 附图1页

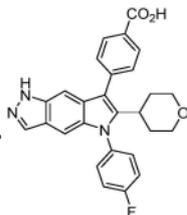
(54) 发明名称

治疗  $\alpha$ -1抗胰蛋白酶缺乏症的方法

(57) 摘要

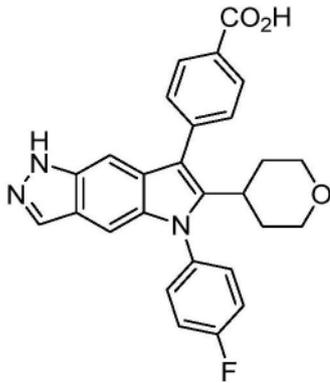
本申请描述了治疗  $\alpha$ -1抗胰蛋白酶缺乏症(AATD)的方法,所述方法包括施用化合物I、其氧化衍生物和/或其药学上可接受的盐。本申请还描述了包括化合物I、其氧化衍生物和/或其药学

上可接受的盐的药物组合物。



化合物 I

1. 一种治疗 $\alpha$ -1抗胰蛋白酶缺乏症的方法,所述方法包括以250mg到2500mg的每日量向有需要的患者施用化合物I:



化合物 I,

其氙化衍生物和/或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述患者具有PiZZ基因型。
3. 根据权利要求1所述的方法,其中所述患者的 $\alpha$ -1抗胰蛋白酶中有SZ突变。
4. 根据权利要求1到3中任一项所述的方法,其中化合物I、其氙化衍生物和/或其药学上可接受的盐以200mg、250mg、500mg、600mg、750mg、1000mg、1250mg、1500mg、1750mg、2000mg或2500mg的每日量施用。
5. 根据权利要求1到4中任一项所述的方法,其中化合物I、其氙化衍生物和/或其药学上可接受的盐以200mg、600mg或1000mg的每日量施用。
6. 根据权利要求1到5中任一项所述的方法,其中化合物I、其氙化衍生物和/或其药学上可接受的盐每日一次或每日多次施用。
7. 根据权利要求1到6中任一项所述的方法,其中化合物I、其氙化衍生物和/或其药学上可接受的盐每8小时(q8h)或每12小时(q12h)施用。
8. 根据权利要求1到7中任一项所述的方法,其中100mg、250mg、300mg、500mg、750mg、1000mg、1250mg或1500mg的化合物I和/或其药学上可接受的盐每12小时(q12h)施用。
9. 根据权利要求1到7中任一项所述的方法,其中100mg、300mg或500mg的化合物I、其氙化衍生物和/或其药学上可接受的盐每12小时(q12h)施用。
10. 根据权利要求1到9中任一项所述的方法,其中所述方法包括施用化合物I或其氙化衍生物。
11. 根据权利要求1到9中任一项所述的方法,其中所述方法包括施用化合物I的药学上可接受的盐。
12. 根据权利要求1到9中任一项所述的方法,其中所述化合物I、其氙化衍生物和/或其药学上可接受的盐包括在药物组合物中。
13. 根据权利要求12所述的方法,其中所述药物组合物是片剂。
14. 根据权利要求13所述的方法,其中所述片剂适合于口服施用。
15. 根据权利要求14所述的方法,其中用于口服施用的所述片剂包括100mg或250mg的化合物I、其氙化衍生物和/或其药学上可接受的盐。
16. 根据权利要求15所述的方法,其中用于口服施用的所述片剂包括100mg的化合物I、

其氘化衍生物和/或其药学上可接受的盐。

17. 根据权利要求15所述的方法,其中用于口服施用的所述片剂包括250mg的化合物I、其氘化衍生物和/或其药学上可接受的盐。

18. 根据权利要求13到17中任一项所述的方法,其中所述片剂进一步包括纤维素、交联羧甲基纤维素钠和/或硬脂酰富马酸钠。

19. 根据权利要求18所述的方法,其中所述片剂包括包衣,所述包衣包括聚乙烯醇(PVA)、聚乙二醇(PEG)、二氧化钛和滑石。

20. 根据权利要求1到19中任一项所述的方法,其中所述患者处于禁食状态。

21. 根据权利要求1到19中任一项所述的方法,其中所述患者处于进食状态。

## 治疗 $\alpha$ -1抗胰蛋白酶缺乏症的方法

[0001] 本申请要求于2020年1月30日提交的美国临时申请第62/967,878号和于2020年5月26日提交的美国临时申请第63/029,971号的优先权的权益,所述美国临时申请中的每个申请的全部内容通过引用整体并入本文。

[0002] 本文公开了治疗包括施用化合物I和/或其药学上可接受的盐的 $\alpha$ -1抗胰蛋白酶缺乏症(AATD)的方法。

[0003] AATD是以低循环水平的 $\alpha$ -1抗胰蛋白酶(AAT)为特征的遗传病症。AAT主要在肝中产生并分泌到血液中,尽管其它细胞类型,包含肺上皮细胞、单核细胞、巨噬细胞和中性粒细胞,在局部产生少量的蛋白质(Bergin等人,《科学转化医学(Sci Transl Med)》.2014;6(217):217ra1;Geraghty等人,《美国呼吸与危症监护医学杂志(Am J Respir Crit Care Med.)》2014;190(11):1229-42)。AAT抑制由多形核中性粒细胞(PMN;最明显的是中心粒细胞弹性蛋白酶、蛋白酶G和蛋白酶-3)分泌的若干种丝氨酸蛋白酶,并且因此保护器官(如肺)免受这些蛋白酶的损伤,尤其是在感染和增加的炎症期间。

[0004] 最常与AATD相关的突变涉及编码AAT蛋白的SERPINA1基因中赖氨酸取代谷氨酸(E342K)。这种被称为Z突变的突变导致经翻译的蛋白质的错误折叠,所述经翻译的蛋白质在肝细胞内聚合并且不分泌到血流中。因此,在对于Z突变是纯合的个体(PiZZ)中循环的AAT水平显著降低;仅大约15%的突变体Z AAT蛋白正确折叠并且由肝细胞分泌到循环中。

[0005] 聚合的Z-AAT蛋白在肝细胞内的累积产生细胞毒性,所述细胞毒性可能导致新生儿肝病或成年期的进展性肝病,这可能导致肝硬化或肝癌。循环活性AAT水平的降低产生蛋白酶与抗蛋白酶活性之间的不平衡,这在肺中具有最大影响。因此,肺组织随时间推移而受损,导致肺气肿,这是患有慢性阻塞性肺病(COPD)受试者的肺中发生的病理,所述肺气肿导致以COPD为特征的可逆性差的气流阻塞。PiZZ个体中的肺气肿通常出现在中年期,并且通常导致肺功能进行性下降、生活质量下降和寿命缩短(平均67岁)。Piitulainen和Tanash, COPD 2015;12(1):36-41。PiZZ个体占临床相关AATD相关肺病患者的大多数(约95%)。聚合的Z-AAT蛋白在肝细胞内的累积产生细胞毒性,所述细胞毒性可能导致新生儿肝病或成年期的进展性肝病,这可能导致肝硬化或肝癌。

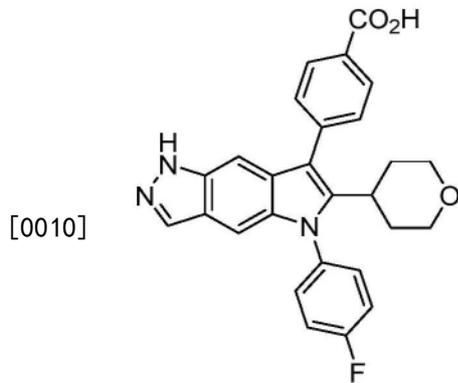
[0006] 较轻形式的AATD与被成为SZ突变的 $\alpha$ -1抗胰蛋白酶中的突变相关,其导致临床上显著的肺病而不是肝病。Fregonese和Stolk,《罕见病杂志(Orphanet J Rare Dis)》.2008;33:16。与ZZ突变一样,在患有SZ突变的受试者的循环AAT缺乏产生未控制的丝氨酸蛋白酶活性,其随时间推移降解肺组织并且可能导致肺气肿,尤其是在吸烟者中。

[0007] 对于患有或示出发展显著肺病或肝病的体征的AAT缺陷个体,目前的护理标准是增强疗法(AAT替代疗法)。AAT增强疗法涉及施用汇集的纯化的人血浆蛋白浓缩物,以增强患有重度AATD的受试者的降低的AAT循环水平。在随机安慰剂对照临床研究中已显示血浆蛋白的输注以减慢CT扫描上肺气肿进展速率。然而,AAT增强疗法不阻止肺病进展,并且也不恢复响应于正常(PiMM)受试者的各种损伤而发生的AAT急性期应答。在正常AAT急性期应答期间,血浆AAT水平响应于损伤(如肺部加重)而增加约2倍,从而产生对肺的保护,使其免受PMN衍生的丝氨酸蛋白酶的肺负荷增加,所述肺负荷增加与肺部加重期间发生的中性粒

细胞肺炎症增加相关。类似地,尽管AAT替代疗法示出减缓患有重度AATD的受试者的肺气肿的进展的前景,但仅2%的施用的药物到达肺。另外,替代AAT疗法需要每周就诊以进行治疗,这对于患者来说是烦累的。因此,持续需要针对AATD的新的和更有效的治疗。

[0008] 在于2020年5月14日提交的PCT/US2020/032832中公开的4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吡啶-7-基]苯甲酸(化合物I)正在被开发用于治疗AATD。化合物I促进Z-AAT在多个细胞系模型中的适当折叠,从而防止细胞内Z-AAT蛋白聚合并增加功能活性AAT的分泌。化合物I还促进经工程化以表达人Z-AAT的转基因小鼠中功能活性AAT的适当折叠和分泌。因此,化合物I具有解决Z突变的功能丧失和功能获得方面的潜力。化合物I可以通过恢复循环AAT活性的生理水平降低肺病的风险。通过预防肝中的Z-聚合物形成,化合物I可以降低患上进行性肝病(纤维化和肝硬化)的风险。

[0009] 在一些实施例中,本公开涉及能够调节 $\alpha$ -1抗胰蛋白酶活性的化合物4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吡啶-7-基]苯甲酸(化合物I)和其药学上可接受的盐。化合物I可以被描绘为具有以下结构:



化合物 I

[0011] 在一些实施例中,本公开涉及包括化合物I和/或至少一种其药学上可接受的盐的药物组合物,所述药物组合物可以进一步包含至少一种另外的活性药物成分和/或至少一种载体。在一些实施例中,本公开提供了治疗AATD的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用化合物I和/或至少一种其药学上可接受的盐,任选地作为包括至少一种另外的组分的药物组合物的一部分。在一些实施例中,本公开提供了制备化合物I和/或其药学上可接受的盐的方法。

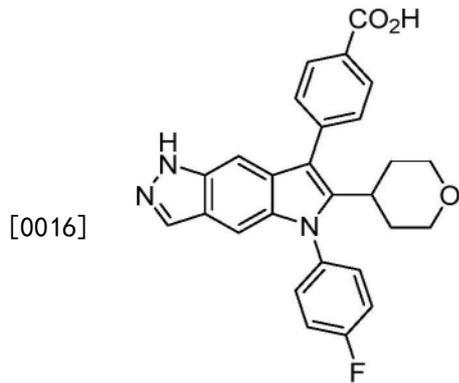
## 附图说明

[0012] 图1描绘了针对从未接受过增强疗法的受试者的2期研究设计示意图。

[0013] 图2描绘了针对在任何时间接受增强疗法的受试者的2期研究设计示意图。

[0014] 定义

[0015] 贯穿本公开使用的“化合物I”是指4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吡啶-7-基]苯甲酸,其可以被描绘为具有以下结构:



化合物 I

[0017] 化合物I可以呈药学上可接受的盐的形式。

[0018] 如本文所使用的,“AAT”意指 $\alpha$ -1抗胰蛋白酶。如本文所使用的,“AATD”意指 $\alpha$ -1抗胰蛋白酶缺乏症。

[0019] 如本文所使用的,“突变”可以指SERPINA1基因(编码AAT的基因)中的突变或基因序列改变对AAT蛋白的影响。“SERPINA1基因突变”是指SERPINA1基因的突变,并且“AAT蛋白突变”是指产生AAT蛋白的氨基酸序列的变化的突变。基因缺陷或突变或基因中的核苷酸的变化通常产生从此基因翻译的AAT蛋白的突变。

[0020] 如本文所使用的,对于特定基因突变为“纯合”的患者在每个等位基因上具有相同的突变。

[0021] 如本文所使用的,对于特定基因突变为“杂合”的患者在一个等位基因上具有特定突变,并且在另一个等位基因上具有不同的突变。

[0022] 如本文所使用的,具有PiZZ基因型的患者是对于A1AT蛋白中的Z突变为纯合的患者。

[0023] 如本文所使用的,术语“活性药物成分”或“治疗剂”(“API”)是指生物活性化合物。

[0024] 如本文所使用的,术语“药学上可接受的盐”是指本公开的化合物的盐形式,其中所述盐是无毒的。本公开的化合物的药学上可接受的盐包含衍生自适合的无机和有机酸和碱的盐。药学上可接受的盐是本领域熟知的。例如,S.M.Berge等人在《药物科学杂志(J.Pharmaceutical Sciences)》,1977,66,1-19中详细描述了药学上可接受的盐。

[0025] 如本文所使用的,“ULN”意指“正常上限”。

[0026] 合适的药学上可接受的盐是例如S.M.Berge等人《药物科学杂志》,1977,66,1-19中所公开的那些盐。例如,该文章的表1提供以下药学上可接受的盐:

[0027] 表1:

乙酸盐	碘化物	苄星青霉素(Benzathine)
苯磺酸盐	羟乙基磺酸盐	氯普鲁卡因
苯甲酸盐	乳酸盐	胆碱
碳酸氢盐	乳糖醛酸盐	二乙醇胺
酒石酸氢盐	苹果酸盐	乙二胺
溴化物	马来酸盐	葡甲胺
依地酸钙	扁桃酸盐	普鲁卡因
樟脑磺酸盐	甲磺酸盐	铝

[0028]

[0029]	碳酸盐岩	甲基溴	钙
	氯化物	甲基硝酸盐	锂
	柠檬酸盐	甲基硫酸盐	镁
	二盐酸盐	粘液酸盐	钾
	依地酸盐	萘磺酸盐	钠
	乙二磺酸盐	硝酸盐	锌
	依托酸盐(Estolate)	双羟萘酸盐(恩波酸盐(Embonate))	
	乙磺酸盐	泛酸盐	
	富马酸盐	磷酸盐/二磷酸盐	
	葡庚糖酸盐	聚半乳糖醛酸盐	
	葡糖酸盐	水杨酸盐	
	谷氨酸盐	硬脂酸盐	
	对羟乙酰氨基苯砷酸盐	碱式乙酸盐	
	己基间苯二酚盐	琥珀酸盐	
	海巴明(Hydrabamine)	硫酸盐	
	氢溴酸盐	鞣酸盐	
	盐酸盐	酒石酸盐	
	羟萘甲酸盐	氯茶碱盐	
		三乙基碘化物	

[0030] 药学上可接受的酸加成盐的非限制性实例包含：与如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸或高氯酸等无机酸形成的盐；与如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸等有机酸形成的盐；以及通过使用本领域中使用的其它方法（如离子交换）形成的盐。药学上可接受的盐的非限制性实例包括己二酸盐、褐藻酸盐、抗坏血酸、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸、乙烷磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙烷磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐和戊酸盐。衍生自适当碱的药学上可接受的盐包括碱金属、碱土金属、铵和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。本公开还设想本文公开的化合物的任何碱性含氮基团的季铵化。碱金属和碱土金属盐的合适非限制性实例包括钠、锂、钾、钙和镁。药学上可接受的盐的其它非限制性实例包括铵、季铵以及使用抗衡离子诸如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳数烷基磺酸根和芳基磺酸根形成的胺阳离子。药学上可接受的盐的其它合适的非限制性实例包括苯磺酸盐和葡糖胺盐。

[0031] 术语“患者”和“受试者”可互换地使用，并且是指动物，包含人。

[0032] 如本文所使用的，术语“治疗(treatment)”、“治疗(treating)”等通常意指受试者的AATD或其症状的改善和/或减轻AATD或其症状的严重程度。

[0033] 如本文所使用的，当提及两种或更多种化合物、药剂或另外的药物活性成分时，术语“与…组合”意指在彼此之前、彼此同时或在彼此之后向患者施用两种或更多种化合物、药剂或药物活性成分。

[0034] 当与组合物或剂型的成分的剂量、量或重量百分比结合使用时，术语“约”和“大

约”包含本领域的普通技术人员认为提供与从指定剂量、量或重量百分比获得的药理学作用等效的药理学作用的指定剂量、量或重量百分比的值、或所述剂量、量或重量百分比的范围。术语“约”和“大约”可以指由本领域技术人员确定的特定值的可接受误差,其部分取决于如何测量或确定所述值。在一些实施例中,术语“约”和“大约”意指在给定值或范围的20%、15%、10%、5%、4%、3%、2%、1%或0.5%之内(即,在给定值或范围的±20%、±15%、±10%、±5%、±4%、±3%、±2%、±1%或±0.5%之内)。

[0035] 本领域普通技术人员将认识到,当公开“化合物和/或其药学上可接受的盐”的量时,所述化合物的药学上可接受的盐形式的量是与所述化合物的游离碱浓度相当的量。应注意,本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐的量是以其游离碱形式计。例如,“100mg的选自化合物I和其药学上可接受的盐的至少一种化合物”包含100mg的化合物I和相当于100mg的化合物I的化合物I的药学上可接受的盐的浓度。

[0036] 如本文所使用的,“每日”量的化合物I和/或其药学上可接受的盐的施用是指在一天中施用但不限制每日施用的频率的总量。向患者施用的每日量可以在一天中一次或多次施用,如每日两次或每日三次(其中多次施用中的每次施用包括施用少于“每日”量的化合物I和/或其药学上可接受的盐的量,因为“每日”量是指在一天中施用的总量)。化合物I和/或其药学上可接受的盐的每次施用可以由单一组合物(例如,单一剂量,如单一片剂或单一胶囊)的形式或多种组合物(例如,多个剂量,如多个(即,两个或更多个)片剂和/或胶囊)的形式施用化合物I和/或其药学上可接受的盐组成。

[0037] 在一些实施例中,本公开提供了用化合物I和/或其药学上可接受的盐治疗AATD的方法。在一些实施例中,化合物I和/或其药学上可接受的盐每日施用。在一些实施例中,化合物I和/或其药学上可接受的盐每日一次或每日多次,如每日两次或每日三次施用。在一些实施例中,化合物I和/或其药学上可接受的盐每日一次施用。在一些实施例中,化合物I和/或其药学上可接受的盐每日两次施用。在一些实施例中,化合物I和/或其药学上可接受的盐每日三次施用。

[0038] 在一些实施例中,化合物I和/或其药学上可接受的盐作为单一组合物施用。在一些实施例中,化合物I和/或其药学上可接受的盐在多种组合物中(例如,每单次施用作为多种片剂和/或多种丸剂)施用。因此,在一些实施例中,化合物I和/或其药学上可接受的盐作为单一组合物每日一次施用。在一些实施例中,化合物I和/或其药学上可接受的盐作为多种组合物每日一次施用,所述多种组合物同时施用。

[0039] 在一些实施例中,化合物I和/或其药学上可接受的盐以100mg到4000mg的每日量施用。在一些实施例中,化合物I和/或其药学上可接受的盐以500mg到2500mg的每日量施用。在一些实施例中,化合物I和/或其药学上可接受的盐以100mg、200mg、400mg、500mg、600mg、800mg、1000mg、1200mg、1500mg、1600mg、1800mg、2000mg、2400mg、2500mg、2800mg、3000mg、3200mg、3500mg、3600mg或4000mg的每日量施用。在一些实施例中,化合物I和/或其药学上可接受的盐以100mg、200mg、400mg、500mg、600mg、800mg、1000mg、1200mg、1500mg、1600mg、1800mg、2000mg、2400mg、2500mg、2800mg、3000mg、3200mg、3500mg、3600mg或4000mg的每日量每日一次施用。在一些实施例中,化合物I和/或其药学上可接受的盐以100mg、200mg、400mg、500mg、600mg、800mg、1000mg、1200mg、1500mg、1600mg、1800mg、2000mg、2400mg、2500mg、2800mg、3000mg、3200mg、3500mg、3600mg或4000mg的每日量每日两次施用,

即,化合物I和/或其药学上可接受的盐以100mg、200mg、400mg、500mg、600mg、800mg、1000mg、1200mg、1500mg、1600mg、1800mg、2000mg、2400mg、2500mg、2800mg、3000mg、3200mg、3500mg、3600mg或4000mg的每日量(即,每日的总量)在一天中分两部分(可以相等或不相等)施用。提及以“每日两次”的量施用化合物I和/或其药学上可接受的盐是指在一天中施用一定量的化合物I和/或其药学上可接受的盐两次,其中所述两种施用各自包括施用少于所述每日量的一定量的化合物I和/或其药学上可接受的盐,但其中在一天中施用的这些量的总和等于每日量。

[0040] 在一些实施例中,化合物I和/或其药学上可接受的盐以100mg、200mg、400mg、500mg、600mg、800mg、1000mg、1200mg、1500mg、1600mg、1800mg或2000mg的每日量每日两次施用。

[0041] 在一些实施例中,化合物I和/或其药学上可接受的盐每8小时(“q8h”)、每12小时(“q12h”)或每24小时(“q24h”)施用。在一些实施例中,化合物I和/或其药学上可接受的盐每8小时(q8h)施用。在一些实施例中,化合物I和/或其药学上可接受的盐每12小时(q12h)施用。在一些实施例中,化合物I和/或其药学上可接受的盐每24小时(q24h)施用。

[0042] 在一些实施例中,化合物I和/或其药学上可接受的盐以50mg、100mg、200mg、250mg、300mg、400mg、500mg、600mg、750mg、800mg、900mg、1000mg、1200mg、1250mg、1400mg、1500mg、1600mg、1750mg、1800mg或2000mg的量每12小时(q12h)施用。在一些实施例中,化合物I和/或其药学上可接受的盐以100mg、300mg或500mg的量每12小时(q12h)施用。

[0043] 在一些实施例中,化合物I和/或其药学上可接受的盐以50mg、200mg、250mg、400mg、500mg、600mg、750mg、800mg、900mg、1000mg、1200mg、1250mg、1400mg、1500mg、1600mg、1750mg、1800mg、或2000mg的量每24小时(q24h)施用。在一些实施例中,化合物I和/或其药学上可接受的盐以200mg、600mg或1000mg的量每24小时(q24h)施用。

[0044] 在一些实施例中,化合物I和/或其药学上可接受的盐以100mg的量每12小时(q12h)施用。在一些实施例中,化合物I和/或其药学上可接受的盐以300mg的量每12小时(q12h)施用。在一些实施例中,化合物I和/或其药学上可接受的盐以500mg的量每12小时(q12h)施用。

[0045] 在一些实施例中,本公开提供了包括化合物I和/或其药学上可接受的盐的药物组合物,所述药物组合物可以进一步包含至少一种另外的活性药物成分和/或至少一种载体。在一些实施例中,本公开提供了包括选自化合物I和其药学上可接受的盐的至少一种化合物以及至少一种药学上可接受的载体的药物组合物。

[0046] 化合物I和/或其药学上可接受的盐可以在单一药物组合物或单独的药物组合物中施用。此类药物组合物可以每日一次(即,每24小时(q24h))或每日多次,如每日两次施用。每日多次施用可以在任何时间,如每8小时(q8h)(即,每日三次)或每12小时(q12h)(即,每日两次)施用。

[0047] 在一些实施例中,本公开提供了包括50mg到2500mg的化合物I和/或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的载体的药物组合物。在一些实施例中,本公开提供了包括50mg到2500mg的化合物I和/或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的载体的药物组合物。在一些实施例中,本公开提供了包括50mg、100mg、125mg、250mg、500mg、750mg、1000mg、1250mg、1500mg、1750mg、2000mg或2500mg的化合物I和/或其药学上可接受

的盐以及任选地至少一种药学上可接受的载体的药物组合物。在一些实施例中,本公开提供了包括100mg或250mg的化合物I和/或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的载体的药物组合物。在一些实施例中,本公开提供了包括100mg的化合物I和/或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的载体的药物组合物。在一些实施例中,本公开提供了包括250mg的化合物I和/或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的载体的药物组合物。

[0048] 在一些实施例中,化合物I和/或其药学上可接受的盐或包括所述化合物I和/或其药学上可接受的盐的药物组合物所施用于的患者处于禁食状态。如本文所使用的,处于“禁食状态”的患者在施用化合物I和/或其药学上可接受的盐或包括所述化合物I和/或其药学上可接受的盐的药物组合物之前以及施用之后至少两小时(如至少四小时)禁止所有食物和饮料(水除外)至少两小时。

[0049] 在一些实施例中,化合物I、其氘化衍生物和/或其药学上可接受的盐与食物一起服用。在一些实施例中,化合物I、其氘化衍生物和/或其药学上可接受的盐与含有脂肪的食物一起服用。

[0050] 在一些实施例中,化合物I和/或其药学上可接受的盐或包括所述化合物I和/或其药学上可接受的盐的药物组合物所施用于的患者处于进食状态。如本文所使用的,处于“进食状态”的患者在开始餐食之前已经禁止所有食物和饮料(水除外)至少八小时(如至少十小时),并且在施用化合物I和/或其药学上可接受的盐或包括所述化合物I和/或其药学上可接受的盐的药物组合物30分钟内开始进餐,并且整顿餐食在30分钟或更短的时间内食用完。在一些实施例中,在施用化合物I和/或其药学上可接受的盐或包括所述化合物I和/或其药学上可接受的盐的药物组合物之后至少两小时(如四小时)不允许另外的食物。在一些实施例中,可以在施用化合物I和/或其药学上可接受的盐或包括所述化合物I和/或其药学上可接受的盐的药物组合物之后开始不受限制地饮水。在一些实施例中,可以在施用之后至少一小时开始不受限制地饮水。在一些实施例中,餐食是高脂肪餐食,如含有约800-1000总卡路里以及含有来自脂肪的约500-600卡路里和/或55-65克的脂肪的餐食。在一些实施例中,餐食含有约800-1000总卡路里。在一些实施例中,餐食含有来自脂肪的约500-600卡路里和/或55-65克的脂肪。在一些实施例中,餐食不是高脂肪餐食。在一些实施例中,餐食是低脂肪餐食,如含有约400-500总卡路里以及含有来自脂肪的约100-125卡路里和/或11-14克的脂肪的餐食,或者含有约500-600总卡路里以及含有来自脂肪的约100-125卡路里和/或11-14克的脂肪的餐食。在一些实施例中,餐食含有约400-800总卡路里。在一些实施例中,餐食含有约400-500总卡路里。在一些实施例中,餐食含有约500-600总卡路里。在一些实施例中,餐食含有来自脂肪的约100-125卡路里和/或11-14克的脂肪。在一些实施例中,餐食是中等脂肪餐食,如含有约600总卡路里以及含有约30%-35%和/或约20g的脂肪的餐食,或者含有约500-600总卡路里以及含有约30%-35%和/或约20g的脂肪的餐食。在一些实施例中,餐食含有约30%-35%的脂肪和/或约20g的脂肪。

[0051] 在一些实施例中,化合物I和/或其药学上可接受的盐或包括所述化合物I和/或其药学上可接受的盐的药物组合物所施用于的患者在开始餐食之前已经禁止所有食物和饮料(水除外)至少八小时(如至少十小时),并且在施用化合物I和/或其药学上可接受的盐或包括所述化合物I和/或其药学上可接受的盐的药物组合物之后至少30分钟(如30分钟、60

分钟或90分钟)开始进餐,并且整顿餐食在30分钟或更短的时间内食用完。在一些实施例中,化合物I和/或其药学上可接受的盐或包括所述化合物I和/或其药学上可接受的盐的药物组合物所施用于的患者在开始餐食之前已经禁止所有食物和饮料(水除外)至少八小时(如至少十小时),并且在施用化合物I和/或其药学上可接受的盐或包括所述化合物I和/或其药学上可接受的盐的药物组合物之后至少60分钟(如60分钟或90分钟)开始进餐,并且整顿餐食在30分钟或更短的时间内食用完。在一些实施例中,化合物I和/或其药学上可接受的盐或包括所述化合物I和/或其药学上可接受的盐的药物组合物所施用于的患者在开始餐食之前已经禁止所有食物和饮料(水除外)至少八小时(如至少十小时),并且在施用化合物I和/或其药学上可接受的盐或包括所述化合物I和/或其药学上可接受的盐的药物组合物之后至少90分钟(如90分钟)开始进餐,并且整顿餐食在30分钟或更短的时间内食用完。在一些实施例中,在施用化合物I和/或其药学上可接受的盐或包括所述化合物I和/或其药学上可接受的盐的药物组合物之后至少两小时(如四小时)不允许另外的食物。在一些实施例中,可以在施用化合物I和/或其药学上可接受的盐或包括所述化合物I和/或其药学上可接受的盐的药物组合物之后开始不受限制地饮水。在一些实施例中,可以在施用之后至少一小时开始不受限制地饮水。在一些实施例中,餐食是高脂肪餐食,如含有约800-1000总卡路里以及含有来自脂肪的约500-600卡路里和/或55-65克的脂肪的餐食。在一些实施例中,餐食含有约800-1000总卡路里。在一些实施例中,餐食含有来自脂肪的约500-600卡路里和/或55-65克的脂肪。在一些实施例中,餐食不是高脂肪餐食。在一些实施例中,餐食是低脂肪餐食,如含有约400-500总卡路里以及含有来自脂肪的约100-125卡路里和/或11-14克的脂肪的餐食,或者含有约500-600总卡路里以及含有来自脂肪的约100-125卡路里和/或11-14克的脂肪的餐食。在一些实施例中,餐食含有约400-800总卡路里。在一些实施例中,餐食含有约400-500总卡路里。在一些实施例中,餐食含有约500-600总卡路里。在一些实施例中,餐食含有来自脂肪的约100-125卡路里和/或11-14克的脂肪。在一些实施例中,餐食是中等脂肪餐食,如含有约600总卡路里以及含有约30%-35%和/或约20g的脂肪的餐食,或者含有约500-600总卡路里以及含有约30%-35%和/或约20g的脂肪的餐食。在一些实施例中,餐食含有约30%-35%的脂肪和/或约20g的脂肪。

[0052] 在一些实施例中,化合物I和/或其药学上可接受的盐或包括所述化合物I和/或其药学上可接受的盐的药物组合物所施用于的患者在施用化合物I和/或其药学上可接受的盐或包括所述化合物I和/或其药学上可接受的盐的药物组合物之后至少30分钟(如30分钟、60分钟或90分钟)开始进餐,并且整顿餐食在30分钟或更短的时间内食用完。在一些实施例中,化合物I和/或其药学上可接受的盐或包括所述化合物I和/或其药学上可接受的盐的药物组合物所施用于的患者在施用化合物I和/或其药学上可接受的盐或包括所述化合物I和/或其药学上可接受的盐的药物组合物之后至少60分钟(如60分钟或90分钟)开始进餐,并且整顿餐食在30分钟或更短的时间内食用完。在一些实施例中,化合物I和/或其药学上可接受的盐或包括所述化合物I和/或其药学上可接受的盐的药物组合物所施用于的患者在施用化合物I和/或其药学上可接受的盐或包括所述化合物I和/或其药学上可接受的盐的药物组合物之后至少90分钟(如90分钟)开始进餐,并且整顿餐食在30分钟或更短的时间内食用完。在一些实施例中,在施用化合物I和/或其药学上可接受的盐或包括所述化合物I和/或其药学上可接受的盐的药物组合物之后至少两小时(如四小时)不允许另外的食

物。在一些实施例中,可以在施用化合物I和/或其药学上可接受的盐或包括所述化合物I和/或其药学上可接受的盐的药物组合物之后开始不受限制地饮水。在一些实施例中,可以在施用之后至少一小时开始不受限制地饮水。在一些实施例中,餐食是高脂肪餐食,如含有约800-1000总卡路里以及含有来自脂肪的约500-600卡路里和/或55-65克的脂肪的餐食。在一些实施例中,餐食含有约800-1000总卡路里。在一些实施例中,餐食含有来自脂肪的约500-600卡路里和/或55-65克的脂肪。在一些实施例中,餐食不是高脂肪餐食。在一些实施例中,餐食是低脂肪餐食,如含有约400-500总卡路里以及含有来自脂肪的约100-125卡路里和/或11-14克的脂肪的餐食,或者含有约500-600总卡路里以及含有来自脂肪的约100-125卡路里和/或11-14克的脂肪的餐食。在一些实施例中,餐食含有约400-800总卡路里。在一些实施例中,餐食含有约400-500总卡路里。在一些实施例中,餐食含有约500-600总卡路里。在一些实施例中,餐食含有来自脂肪的约100-125卡路里和/或11-14克的脂肪。在一些实施例中,餐食是中等脂肪餐食,如含有约600总卡路里以及含有约30%-35%和/或约20g的脂肪的餐食,或者含有约500-600总卡路里以及含有约30%-35%和/或约20g的脂肪的餐食。在一些实施例中,餐食含有约30%-35%的脂肪和/或约20g的脂肪。

[0053] 在一些实施例中,化合物I和/或其药学上可接受的盐或包括所述化合物I和/或其药学上可接受的盐的药物组合物所施用于的患者在开始餐食之前已经禁止所有食物和饮料(水除外)至少八小时(如至少十小时),并且在施用化合物I和/或其药学上可接受的盐或包括所述化合物I和/或其药学上可接受的盐的药物组合物之前至少30分钟(如30分钟、60分钟或90分钟)完成进餐。在一些实施例中,化合物I和/或其药学上可接受的盐或包括所述化合物I和/或其药学上可接受的盐的药物组合物所施用于的患者在开始餐食之前已经禁止所有食物和饮料(水除外)至少八小时(如至少十小时),并且在施用化合物I和/或其药学上可接受的盐或包括所述化合物I和/或其药学上可接受的盐的药物组合物之前至少60分钟(如60分钟或90分钟)完成进餐。在一些实施例中,化合物I和/或其药学上可接受的盐或包括所述化合物I和/或其药学上可接受的盐的药物组合物所施用于的患者在开始餐食之前已经禁止所有食物和饮料(水除外)至少八小时(如至少十小时),并且在施用化合物I和/或其药学上可接受的盐或包括所述化合物I和/或其药学上可接受的盐的药物组合物之前至少90分钟(如90分钟)完成进餐。在一些实施例中,在施用化合物I和/或其药学上可接受的盐或包括所述化合物I和/或其药学上可接受的盐的药物组合物之后至少两小时(如四小时)不允许另外的食物。在一些实施例中,可以在施用化合物I和/或其药学上可接受的盐或包括所述化合物I和/或其药学上可接受的盐的药物组合物之后开始不受限制地饮水。在一些实施例中,可以在施用之后至少一小时开始不受限制地饮水。在一些实施例中,餐食是高脂肪餐食,如含有约800-1000总卡路里以及含有来自脂肪的约500-600卡路里和/或55-65克的脂肪的餐食。在一些实施例中,餐食含有约800-1000总卡路里。在一些实施例中,餐食含有来自脂肪的约500-600卡路里和/或55-65克的脂肪。在一些实施例中,餐食不是高脂肪餐食。在一些实施例中,餐食是低脂肪餐食,如含有约400-500总卡路里以及含有来自脂肪的约100-125卡路里和/或11-14克的脂肪的餐食,或者含有约500-600总卡路里以及含有来自脂肪的约100-125卡路里和/或11-14克的脂肪的餐食。在一些实施例中,餐食含有约400-800总卡路里。在一些实施例中,餐食含有约400-500总卡路里。在一些实施例中,餐食含有约500-600总卡路里。在一些实施例中,餐食含有来自脂肪的约100-125卡路里和/或11-14

克的脂肪。在一些实施例中，餐食是中等脂肪餐食，如含有约600总卡路里以及含有约30%-35%和/或约20g的脂肪的餐食，或者含有约500-600总卡路里以及含有约30%-35%和/或约20g的脂肪的餐食。在一些实施例中，餐食含有约30%-35%的脂肪和/或约20g的脂肪。

[0054] 在一些实施例中，化合物I和/或其药学上可接受的盐或包括所述化合物I和/或其药学上可接受的盐的药物组合物所施用于的患者在施用化合物I和/或其药学上可接受的盐或包括所述化合物I和/或其药学上可接受的盐的药物组合物之前至少30分钟(如30分钟、60分钟或90分钟)进餐。在一些实施例中，化合物I和/或其药学上可接受的盐或包括所述化合物I和/或其药学上可接受的盐的药物组合物所施用于的患者在施用化合物I和/或其药学上可接受的盐或包括所述化合物I和/或其药学上可接受的盐的药物组合物之前至少60分钟(如60分钟或90分钟)进餐。在一些实施例中，化合物I和/或其药学上可接受的盐或包括所述化合物I和/或其药学上可接受的盐的药物组合物所施用于的患者在施用化合物I和/或其药学上可接受的盐或包括所述化合物I和/或其药学上可接受的盐的药物组合物之前至少90分钟(如90分钟)进餐。在一些实施例中，在施用化合物I和/或其药学上可接受的盐或包括所述化合物I和/或其药学上可接受的盐的药物组合物之后至少两小时(如四小时)不允许另外的食物。在一些实施例中，可以在施用化合物I和/或其药学上可接受的盐或包括所述化合物I和/或其药学上可接受的盐的药物组合物之后开始不受限制地饮水。在一些实施例中，可以在施用之后至少一小时开始不受限制地饮水。在一些实施例中，餐食是高脂肪餐食，如含有约800-1000总卡路里以及含有来自脂肪的约500-600卡路里和/或55-65克的脂肪的餐食。在一些实施例中，餐食含有约800-1000总卡路里。在一些实施例中，餐食含有来自脂肪的约500-600卡路里和/或55-65克的脂肪。

[0055] 在一些实施例中，餐食不是高脂肪餐食。在一些实施例中，餐食是低脂肪餐食，如含有约400-500总卡路里以及含有来自脂肪的约100-125卡路里和/或11-14克的脂肪的餐食，或者含有约500-600总卡路里以及含有来自脂肪的约100-125卡路里和/或11-14克的脂肪的餐食。在一些实施例中，餐食含有约400-800总卡路里。在一些实施例中，餐食含有约400-500总卡路里。

[0056] 在一些实施例中，餐食含有约500-600总卡路里。在一些实施例中，餐食含有来自脂肪的约100-125卡路里和/或11-14克的脂肪。在一些实施例中，餐食是中等脂肪餐食，如含有约600总卡路里以及含有约30%-35%和/或约20g的脂肪的餐食，或者含有约500-600总卡路里以及含有约30%-35%和/或约20g的脂肪的餐食。在一些实施例中，餐食含有约30%-35%的脂肪和/或约20g的脂肪。

[0057] 药物组合物可以进一步包括至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中，至少一种药学上可接受的载体选自药学上可接受的媒介物和药学上可接受的佐剂。在一些实施例中，所述至少一种药学上可接受的选自药学上可接受的填充剂、崩解剂、表面活性剂、粘合剂和润滑剂。

[0058] 如上所述，本文公开的药物组合物可以任选地还包含至少一种药学上可接受的载体。至少一种药学上可接受的载体可选自佐剂和媒介物。如本文所使用，至少一种药学上可接受的载体包括适合于所需的特定剂型的任何和所有溶剂、稀释剂、其它液体媒介物、分散助剂、悬浮助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂、乳化剂、防腐剂、固体粘合剂和润滑剂。Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版, 2005, D.B. Troy编辑,

Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia和Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, J.Swarbrick和J.C.Boylan编辑, 1988-1999, Marcel Dekker, New York公开用于配制药物组合物的各种载体和用于制备其的已知技术。除非任何常规载体与本公开的化合物不相容, 诸如通过产生任何不合需要的生物作用或另外以有害方式与药物组合物的任何其它组分相互作用, 否则预期其使用在本公开的范围之内。合适的药学上可接受的载体的非限制性实例包含但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(如人血清白蛋白)、缓冲物质(如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸和山梨酸钾)、饱和植物脂肪酸偏甘油酯混合物、水、盐和电解质(如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠和锌盐)、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、羊毛脂、糖(如乳糖、葡萄糖和蔗糖)、淀粉(如玉米淀粉和马铃薯淀粉)、纤维素和其衍生物(如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素)、粉状黄蓍胶、麦芽、明胶、滑石、赋形剂(如可可脂和栓剂蜡)、油类(如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油)、二醇类(如丙二醇和聚乙二醇)、酯类(如油酸乙酯和月桂酸乙酯)、琼脂、缓冲剂(如氢氧化镁和氢氧化铝)、海藻酸、无热原质水、等渗盐水、林格氏溶液(Ringer's solution)、乙醇、磷酸盐缓冲液、无毒相容润滑剂(如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁)、着色剂、脱模剂、包覆剂、甜味剂、调味剂、芳香剂、防腐剂和抗氧化剂。

[0059] 本文所描述的药物组合物可用于治疗AATD。

[0060] 本领域已知的任何合适的药物组合物可以用于化合物I和/或其药学上可接受的盐。在一些实施例中, 本公开的疗法中采用的药物组合物是片剂。在一些实施例中, 片剂适合于口服施用。这些组合物和组合可用于治疗AATD。

[0061] 在一些实施例中, 本公开的药物组合物(包括但不限于片剂)包括化合物I和/或其药学上可接受的盐和纤维素。在一些实施例中, 本公开的药物组合物(包括但不限于片剂)包括化合物I和/或其药学上可接受的盐和交联羧甲基纤维素钠。在一些实施例中, 本公开的药物组合物(包括但不限于片剂)包括化合物I和/或其药学上可接受的盐和硬脂酰富马酸钠。在一些实施例中, 本公开的药物组合物(包括但不限于片剂)包括化合物I和/或其药学上可接受的盐和乳糖一水合物。在一些实施例中, 本公开的药物组合物(包括但不限于片剂)包括化合物I和/或其药学上可接受的盐和醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯。在一些实施例中, 本公开的药物组合物(包括但不限于片剂)包括化合物I和/或其药学上可接受的盐、纤维素和交联羧甲基纤维素钠。在一些实施例中, 本公开的药物组合物(包括但不限于片剂)包括化合物I和/或其药学上可接受的盐、纤维素、交联羧甲基纤维素钠和乳糖一水合物。在一些实施例中, 本公开的药物组合物(包括但不限于片剂)包括化合物I和/或其药学上可接受的盐、纤维素、交联羧甲基纤维素钠、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯和乳糖一水合物。在一些实施例中, 本公开的药物组合物(包括但不限于片剂)包括化合物I和/或其药学上可接受的盐、纤维素、交联羧甲基纤维素钠、乳糖一水合物、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯和硬脂酰富马酸钠。

[0062] 在一些实施例中, 包括化合物I的片剂进一步包括包衣。在一些实施例中, 包括化合物I的片剂进一步包括包含聚乙烯醇(PVA)、聚乙二醇(PEG)、二氧化钛和滑石的包衣, 所述包衣在本文中被称为“非功能性薄膜包衣”。表2中示出了包括250mg的化合物I并且进一步包括非功能性薄膜包衣的片剂的示例性实施例。非功能性薄膜包衣可以使用传统片剂薄

膜包衣工艺施加到包括化合物I的片剂。

[0063] 表2:包括250mg的化合物I和非功能性薄膜包衣的示例性片剂。

组分	组分功能	含量(w/w%)	每个片剂的量(mg)
化合物I	活性	38.83	250.0
醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯	载体	9.71	62.5
微晶纤维素	填料	25.49	164.06
乳糖一水合物	填料	15.78	101.56
交联羧甲基纤维素钠	崩解剂	4.37	28.31
硬脂酰富马酸钠	润滑剂	2.91	18.75
非功能性薄膜包衣	薄膜包衣	2.91	18.75
总计	-	100	643.75

[0065] 在一些实施例中,本文公开了治疗患者的AATD、减轻患者的AATD的严重程度或对症治疗患者的AATD的方法,所述方法包括向患者(如人)施用有效量的本公开的化合物、其药学上可接受的盐、或前述两者中的任一者的氘化类似物、或药物组合物,其中所述患者患有AATD。在一些实施例中,所述患者具有PiZZ基因型。在一些实施例中,所述患者具有SZ突变。

[0066] 在一些实施例中,本公开还涉及使用化合物I的同位素标记的化合物的治疗方法,所述化合物I在一些实施例中被称为化合物I'或其药学上可接受的盐,其中此类化合物和盐的化学式和变量各自且独立地如上文所描述或上文所描述的任何其它实施例,前提是其中的一个或多个原子已被原子质量或质量数不同于通常天然存在的原子的原子质量或质量数的(同位素标记的)一个或多个原子取代。可商购获得的并且适合于本公开的同位素的实例包含氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,例如分别为<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>18</sup>O、<sup>17</sup>O、<sup>31</sup>P、<sup>32</sup>P、<sup>35</sup>S、<sup>18</sup>F和<sup>36</sup>Cl。

[0067] 同位素标记的化合物和盐可以多种有益的方式使用。它们可适用于药物和/或各种类型的测定,诸如底物组织分布测定。例如,氘(<sup>3</sup>H)和/或碳-14(<sup>14</sup>C)标记的化合物因制备相对简单和可侦测性优良而特别适用于各种类型的测定,诸如底物组织分布测定。例如,氘(<sup>2</sup>H)标记的化合物在治疗上可用并且相较于非<sup>2</sup>H标记的化合物具有潜在的治疗优点。一般来说,相较于非同位素标记的化合物和盐,氘(<sup>2</sup>H)标记的化合物和盐可以由于以下所述的动力学同位素效应而具有较高的代谢稳定性。更高的代谢稳定性直接转化为增加的体内半衰期或较低的剂量,这可为所期望的。同位素标记的化合物和盐通常可以通过实施本文的合成方案和相关描述中、实施例部分中和制备部分中公开的程序来制备,用现成的同位素标记的反应物置换非同位素标记的反应物。

[0068] 在一些实施例中,同位素标记的化合物和盐是氘(<sup>2</sup>H)标记的化合物和盐。在一些具体实施例中,同位素标记的化合物和盐被氘(<sup>2</sup>)标记,其中一个或多个氢原子已被氘置换。在化学结构中,氘表示为“D”。

[0069] 氘(<sup>2</sup>H)标记的化合物和盐可以通过一级动力学同位素效应来操纵化合物的氧化代谢。一级动力学同位素效应是由同位素核交换引起的化学反应速率的变化,这继而又由该同位素交换后形成共价键所必需的基态能量的变化引起。较重同位素的交换通常导致化学键的基态能量降低,并且因此导致限速键断裂的减少。如果键断裂发生在沿多产物反应

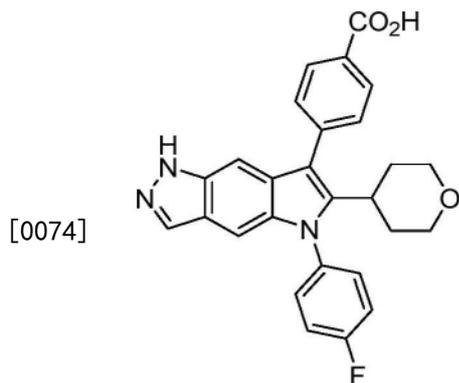
的坐标的鞍点区域中或附近,那么产物分布比率可能会显著变化。解释:如果氘在不可交换位置处与碳原子键合,那么 $k_M/k_D=2-7$ 的速率差异是典型的。关于进一步讨论,参见S.L.Harbeson和R.D.Tung,《药物发现和开发中的氘(Deuterium In Drug Discovery and Development)》,《药物化学年度报告(Ann.Rep.Med.Chem.)》2011,46,403-417,所述文献通过引用整体并入本文。

[0070] 并入本公开的同位素标记的化合物和盐中的同位素(例如,氘)的浓度可以由同位素富集因子限定。如本文所使用,术语“同位素富集因子”意指指定同位素之同位素丰度与天然丰度之间的比率。在一些实施例中,如果本公开的化合物中的取代基表示为氘,则此类化合物对于每个指定氘原子具有的同位素富集因子为至少3500(在每个指定氘原子处的52.5%氘并入量)、至少4000(60%氘并入量)、至少4500(67.5%氘并入量)、至少5000(75%氘并入量)、至少5500(82.5%氘并入量)、至少6000(90%氘并入量)、至少6333.3(95%氘并入量)、至少6466.7(97%氘并入量)、至少6600(99%氘并入量)或至少6633.3(99.5%氘并入量)。

[0071] 当发现和开发治疗剂时,本领域技术人员试图优化药代动力学参数同时保持期望的体外性质。可以合理地假设,药物动力学特性较差的许多化合物容易发生氧化代谢。

[0072] 本公开的非限制性实施例包含:

[0073] 1. 一种治疗 $\alpha$ -1抗胰蛋白酶缺乏症的方法,所述方法包括以100mg到4000mg的每日量向有需要的患者施用化合物I:



化合物 I,

[0075] 其氘化衍生物和/或其药学上可接受的盐。

[0076] 2. 根据实施例1所述的方法,其中所述患者具有PiZZ基因型。

[0077] 3. 根据实施例1所述的方法,其中所述患者的 $\alpha$ -1抗胰蛋白酶中有SZ突变。

[0078] 4. 根据实施例1到3中任一项所述的方法,其中化合物I、其氘化衍生物和/或其药学上可接受的盐以200mg、250mg、500mg、600mg、750mg、1000mg、1250mg、1500mg、1750mg、2000mg或2500mg的每日量施用。

[0079] 5. 根据实施例1到4中任一项所述的方法,其中化合物I、其氘化衍生物和/或其药学上可接受的盐以200mg、600mg或1000mg的每日量施用。

[0080] 6. 根据实施例1到4中任一项所述的方法,其中化合物I、其氘化衍生物和/或其药学上可接受的盐以200mg的每日量施用。

[0081] 7. 根据实施例1到4中任一项所述的方法,其中化合物I、其氘化衍生物和/或其药

学上可接受的盐以600mg的每日量施用。

[0082] 8. 根据实施例1到4中任一项所述的方法,其中化合物I、其氙化衍生物和/或其药理学上可接受的盐以1000mg的每日量施用。

[0083] 9. 根据实施例1到8中任一项所述的方法,其中化合物I、其氙化衍生物和/或其药理学上可接受的盐每日多次施用。

[0084] 10. 根据实施例1到9中任一项所述的方法,其中化合物I、其氙化衍生物和/或其药理学上可接受的盐每8小时(q8h)或每12小时(q12h)施用。

[0085] 11. 根据实施例1到8中任一项所述的方法,其中化合物I、其氙化衍生物和/或其药理学上可接受的盐每日一次施用。

[0086] 12. 根据实施例1到3中任一项所述的方法,其中100mg、250mg、300mg、500mg、750mg、1000mg、1250mg或1500mg的化合物I、其氙化衍生物和/或其药理学上可接受的盐每12小时(q12h)施用。

[0087] 13. 根据实施例1到3中任一项所述的方法,其中100mg、300mg或500mg的化合物I、其氙化衍生物和/或其药理学上可接受的盐每12小时(q12h)施用。

[0088] 14. 根据实施例1到13中任一项所述的方法,其中所述方法包括施用化合物I或其氙化衍生物。

[0089] 15. 根据实施例1到13中任一项所述的方法,其中所述方法包括施用化合物I的药理学上可接受的盐。

[0090] 16. 根据实施例1到13中任一项所述的方法,其中所述方法包括施用包括化合物I、其氙化衍生物和/或其药理学上可接受的盐的药物组合物。

[0091] 17. 根据实施例16所述的方法,其中所述药物组合物是片剂。

[0092] 18. 根据实施例17所述的方法,其中所述片剂适合于口服施用。

[0093] 19. 根据实施例18所述的方法,其中用于口服施用的所述片剂包括100mg或250mg的化合物I、其氙化衍生物和/或其药理学上可接受的盐。

[0094] 20. 根据实施例19所述的方法,其中用于口服施用的所述片剂包括100mg的化合物I、其氙化衍生物和/或其药理学上可接受的盐。

[0095] 21. 根据实施例19所述的方法,其中用于口服施用的所述片剂包括250mg的化合物I、其氙化衍生物和/或其药理学上可接受的盐。

[0096] 22. 根据实施例16到21中任一项所述的方法,其中所述药物组合物包括化合物I、其氙化衍生物和/或其药理学上可接受的盐、纤维素、交联羧甲基纤维素钠和/或硬脂酰富马酸钠。

[0097] 23. 根据实施例22所述的方法,其中所述片剂包括包衣,所述包衣包括聚乙烯醇(PVA)、聚乙二醇(PEG)、二氧化钛和滑石。

[0098] 24. 根据实施例1到23中任一项所述的方法,其中所述患者处于禁食状态。

[0099] 25. 根据实施例1到23中任一项所述的方法,其中所述患者处于进食状态。

[0100] 26. 一种用于治疗 $\alpha$ -1抗胰蛋白酶缺乏症的药物组合物,其中所述组合物包括每日量为100mg到4000mg的化合物I、其氙化衍生物和/或其药理学上可接受的盐。

[0101] 27. 根据实施例26所述的药物组合物,其中所述化合物被调配用于以200mg、250mg、500mg、600mg、750mg、1000mg、1250mg、1500mg、1750mg、2000mg或2500mg的每日量施

用化合物I、其氘化衍生物和/或其药学上可接受的盐。

[0102] 28. 根据实施例26所述的药物组合物,其中所述组合物被调配用于以200mg、600mg或1000mg的每日量施用化合物I、其氘化衍生物和/或其药学上可接受的盐。

[0103] 29. 根据实施例26所述的药物组合物,其中所述化合物被调配用于以200mg的每日量施用化合物I、其氘化衍生物和/或其药学上可接受的盐。

[0104] 30. 根据实施例26所述的药物组合物,其中所述化合物被调配用于以600mg的每日量施用化合物I、其氘化衍生物和/或其药学上可接受的盐。

[0105] 31. 根据实施例26所述的药物组合物,其中所述化合物被调配用于以1000mg的每日量施用化合物I、其氘化衍生物和/或其药学上可接受的盐。

[0106] 32. 根据实施例26所述的药物组合物,其中所述药物组合物是片剂。

[0107] 33. 根据实施例32所述的药物组合物,其中所述片剂适合于口服施用。

[0108] 34. 根据实施例33所述的药物组合物,其中用于口服施用的所述片剂包括100mg或250mg的化合物I、其氘化衍生物和/或其药学上可接受的盐。

[0109] 35. 根据实施例34所述的药物组合物,其中用于口服施用的所述片剂包括100mg的化合物I、其氘化衍生物和/或其药学上可接受的盐。

[0110] 36. 根据实施例34所述的药物组合物,其中用于口服施用的所述片剂包括250mg的化合物I、其氘化衍生物和/或其药学上可接受的盐。

[0111] 37. 根据实施例26到34中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物包括化合物I、其氘化衍生物和/或其药学上可接受的盐、纤维素、交联羧甲基纤维素钠和/或硬脂酰富马酸钠。

[0112] 38. 根据实施例34所述的药物组合物,其中所述片剂包括包含聚乙烯醇(PVA)、聚乙二醇(PEG)、二氧化钛和滑石的包衣。

[0113] 39. 根据实施例1到23中任一项所述的方法,其中所述患者在施用化合物I、其氘化衍生物和/或其药学上可接受的盐之前至少30分钟完成进餐。

[0114] 40. 根据实施例1到23中任一项所述的方法,其中所述患者在施用化合物I、其氘化衍生物和/或其药学上可接受的盐之前至少60分钟完成进餐。

[0115] 41. 根据实施例1到23中任一项所述的方法,其中所述患者在施用化合物I、其氘化衍生物和/或其药学上可接受的盐之前至少90分钟完成进餐。

[0116] 42. 根据实施例1到23中任一项所述的方法,其中所述患者在施用化合物I、其氘化衍生物和/或其药学上可接受的盐之后至少30分钟开始进餐。

[0117] 43. 根据实施例1到23中任一项所述的方法,其中所述患者在施用化合物I、其氘化衍生物和/或其药学上可接受的盐之后至少60分钟开始进餐。

[0118] 44. 根据实施例1到23中任一项所述的方法,其中所述患者在施用化合物I、其氘化衍生物和/或其药学上可接受的盐之后至少90分钟开始进餐。

[0119] 45. 根据实施例39到44中任一项所述的方法,其中所述患者在所述餐食开始之前至少八小时禁止所有食物和饮料(水除外)。

[0120] 46. 根据实施例39到45中任一项所述的方法,其中所述患者在施用化合物I、其氘化衍生物和/或其药学上可接受的盐之后至少两小时不食用另外的食物。

[0121] 47. 根据实施例39到46中任一项所述的方法,其中所述患者可以在施用化合物I、

其氘化衍生物和/或其药学上可接受的盐之后开始不受限制地喝水。

[0122] 48. 根据实施例39到47中任一项所述的方法,其中所述餐食是高脂肪餐食。

[0123] 49. 根据实施例39到47中任一项所述的方法,其中所述餐食不是高脂肪餐食。

[0124] 50. 根据实施例39到47中任一项所述的方法,其中所述餐食是低脂肪餐食。

[0125] 51. 根据实施例39到47中任一项所述的方法,其中所述餐食是中等脂肪餐食。

[0126] 52. 根据实施例39到47中任一项所述的方法,其中所述餐食总共含有约800-1000卡路里。

[0127] 53. 根据实施例39到47中任一项所述的方法,其中所述餐食含有来自脂肪的约500-600卡路里和/或55-65克的脂肪。

[0128] 54. 根据实施例39到47中任一项所述的方法,其中所述餐食总共含有约500-800卡路里。

[0129] 55. 根据实施例39到47中任一项所述的方法,其中所述餐食总共含有约400-500卡路里。

[0130] 56. 根据实施例39到47中任一项所述的方法,其中所述餐食含有来自脂肪的100-125卡路里和/或11-14克的脂肪。

[0131] 57. 根据实施例39到47中任一项所述的方法,其中所述餐食总共含有约500-600卡路里。

[0132] 58. 根据实施例39到47中任一项所述的方法,其中所述餐食含有约30%-35%的脂肪和/或约20g的脂肪。

[0133] 59. 根据实施例1到23中任一项所述的方法,其中化合物I、其氘化衍生物和/或其药学上可接受的盐与食物一起服用。

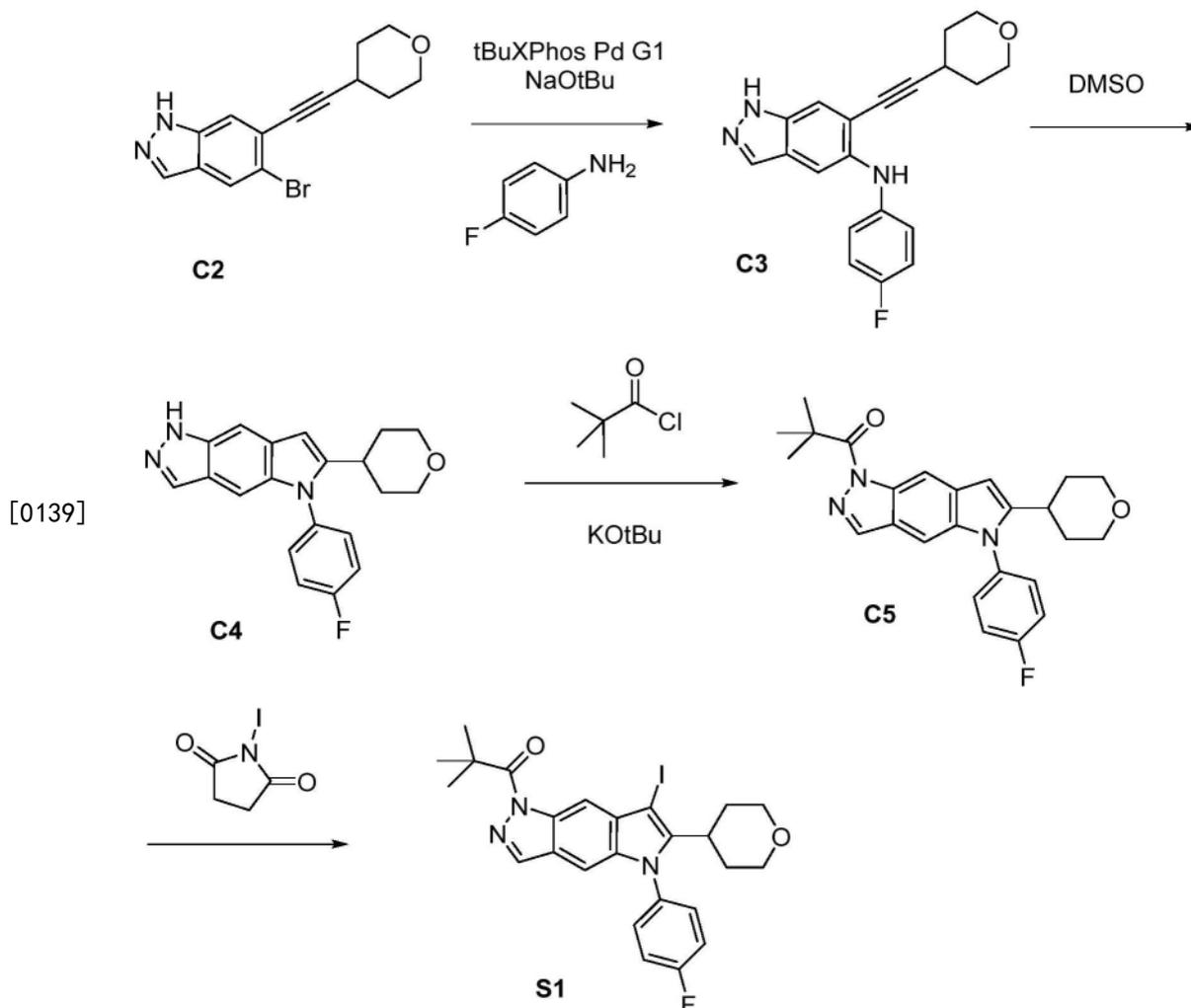
[0134] 60. 根据实施例1到23中任一项所述的方法,其中化合物I、其氘化衍生物和/或其药学上可接受的盐与含有脂肪的食物一起服用。

[0135] 实例1:化合物I的合成

[0136] A部分:起始材料的合成

[0137] 制备S1

[0138] 1-(5-(4-氟苯基)-7-碘代-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1(5H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮(S1)



[0140] 步骤1和2.5-(4-氟苯基)-6-(2-四氢吡喃-4-基)-1H-吡咯并[2,3-f]吡啶(C4)的合成

[0141] 将5-溴-6-(2-(4-(4-氧四氢吡喃-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-f]吡啶)C2 (160g, 524.3mmol)、4-氟苯胺(75mL, 791.7mmol)、NaOtBu (90g, 936.5mmol) 于tBuOH (2.1L) 中的混合物在40°C下的用氮气吹扫10分钟。添加tBuXPhos Pd G1 (10.8g, 15.7mmol), 并将混合物用氮气吹扫另外10分钟。将混合物加热到80°C, 持续1小时, 并且然后在真空中浓缩。添加CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5L)、饱和NH<sub>4</sub>Cl (1L) 和HCl (62mL 6M, 372.0mmol)。将有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 在真空中浓缩, 并且在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (160mL) 中再溶解。将混合物过滤以去除白色无机固体。然后通过硅胶色谱法(柱:3kg硅胶。梯度:0-90%EtOAc/庚烷)纯化滤液, 以得到被4-氟苯胺污染的产物。将混合物溶解于EtOAc (1.5L) 中, 用1N HCl (2x 250mL) 然后用盐水洗涤。将有机层干燥, 并且在真空中浓缩, 以得到呈粘性固体的产物, 所述产物无需进一步纯化即可使用(160g, 91%)。LCMS m/z 336.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0142] 将N-(4-氟苯基)-6-(2-(4-(4-氧四氢吡喃-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-f]吡啶)-5-胺C3于DMSO (550mL) 中的溶液加热到160°C, 持续1.5小时。将混合物冷却, 并添加饱和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (500mL) 和水 (1.5L)。使混合物搅拌过夜。将所得的灰色固体悬浮液过滤, 并将滤饼用水(x 3) 然后用庚烷(x 3) 洗涤。将滤饼悬浮于TBME (300mL) 中并搅拌。然后通过真空中浓缩去除溶剂。将所得固体在真空中干燥过夜, 以得到产物(134g, 76%)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.62 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.66-7.35 (m, 5H), 7.17 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.93-3.75 (m, 2H), 3.24 (td,

$J=11.3, 5.2\text{Hz}, 2\text{H}$ ),  $2.82(\text{dt}, J=10.4, 6.3\text{Hz}, 1\text{H})$ ,  $1.70(\text{dt}, J=10.1, 4.8\text{Hz}, 4\text{H})$ 。LCMS  $m/z$  336.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

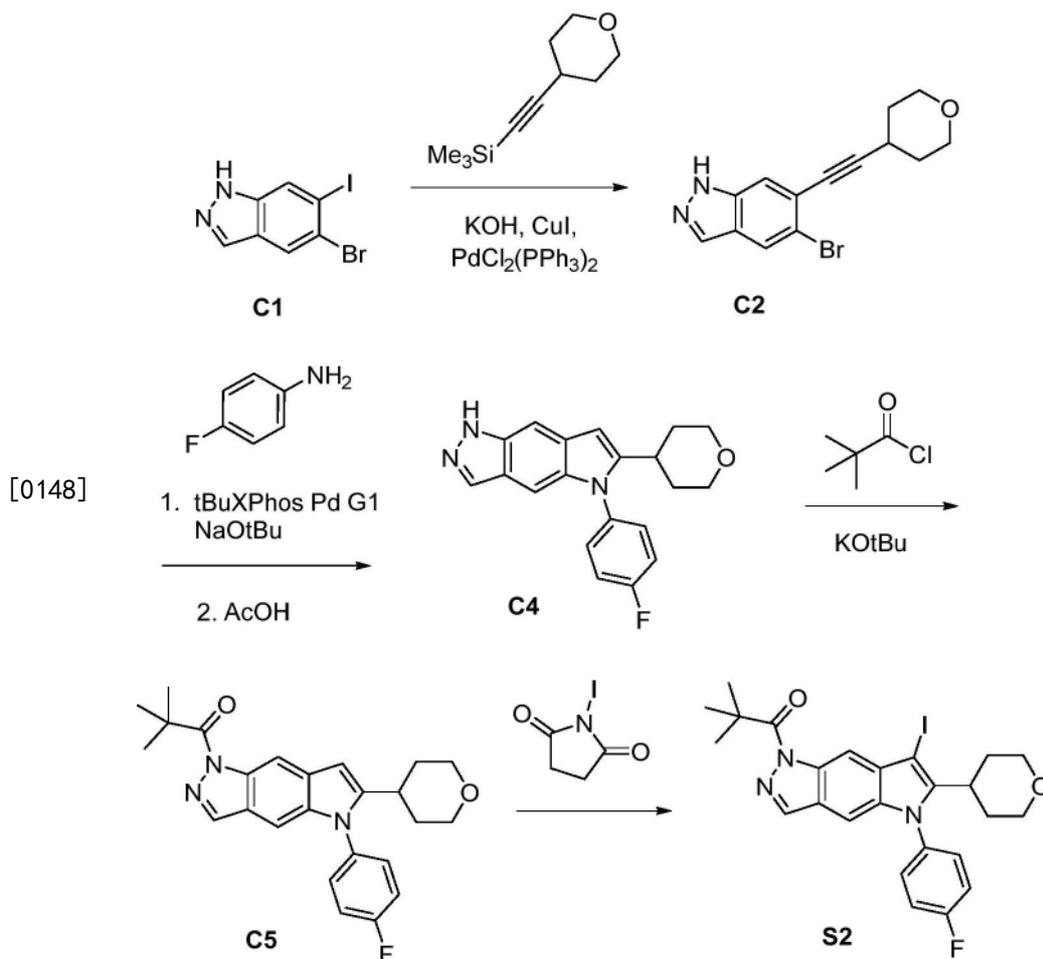
[0143] 步骤3.1-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吡啶-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(C5)的合成

[0144] 在 $0^\circ\text{C}$ 下向5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吡啶C4 (10g, 29.8mmol)于THF (320mL)中的溶液中添加KOtBu (7.4g, 65.7mmol)并且使混合物搅拌5分钟。添加2,2-二甲基丙酰氯 (14.5mL, 117.9mmol)并使混合物搅拌1小时。添加水 (200mL)和 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (250mL),并且将混合物用另外的二氯甲烷 (2x 50mL)萃取。将有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(梯度:0-5%EtOAc/庚烷)纯化,得到呈淡黄色固体的产物。1-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吡啶-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮 (10.7g, 83%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ 8.69 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.39 (dd,  $J=8.4, 4.9\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 7.32 (d,  $J=8.3\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 7.21 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.01 (dd,  $J=12.0, 4.1\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 3.37 (t,  $J=11.7\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 2.89-2.80 (m, 1H), 1.89 (qd,  $J=12.2, 4.1\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 1.78 (d,  $J=13.0\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 1.61 (d,  $J=1.3\text{Hz}, 9\text{H}$ )。LCMS  $m/z$  420.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0145] 步骤4.1-[5-(4-氟苯基)-7-碘代-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吡啶-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(S1)的合成

[0146] 经30分钟向1-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吡啶-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮C5 (10.7g, 25.4mmol)于 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (110mL)中的溶液中分批添加1-碘代吡咯烷-2,5-二酮 (7.4g, 31.2mmol)。将反应在室温下搅拌30分钟。通过硅胶色谱法纯化(梯度:0-5%EtOAc/二氯甲烷)得到橙色固体,将其用庚烷研磨。然后添加水 (250mL),并将混合物剧烈搅拌30分钟。将固体过滤,用过量的水洗涤,然后溶解于 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (250mL)中。将溶液用水 (250mL)洗涤,并且将有机相干燥(分相器)并在真空中浓缩,以得到呈浅褐色固体的产物 (11.7g, 84%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ 8.63 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.37-7.30 (m, 4H), 7.08 (s, 1H), 4.04 (dd,  $J=11.7, 4.2\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 3.38 (t,  $J=11.8\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 3.07 (t,  $J=12.6\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 2.43 (qd,  $J=12.5, 4.3\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 1.62 (s, 9H)。LCMS  $m/z$  546.33 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0147] 1-[5-(4-氟苯基)-7-碘代-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吡啶-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(S1)的替代性制备



[0149] 步骤1.5-溴-6-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)-1H-吡啶(C2)的合成

[0150] 向N<sub>2</sub>下的反应器A中装入5-溴-6-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)-1H-吡啶C1 (12.0kg)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.26kg)和CuI (0.35kg)。将反应器A脱气(真空/氮气吹扫x 2)。向反应器B中装入EtOH (52.1kg) (以帮助转移三甲基((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)硅烷),并通过(真空/氮气吹扫x 2)脱气。向反应器A中装入三甲基((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)硅烷 (7.42kg)和EtOH (4.7kg)。向反应器A中装入45wt%KOH (9.72kg)和EtOH (4.6kg) (以帮助转移45wt%KOH)。在反应器A中启动搅拌器,然后将容器脱气(真空/氮气吹扫x 4),并将反应器A的内容物加热到75±5℃。将反应在76.5℃到77.0℃下保持2小时,并且然后经20分钟冷却到40.1℃。在最高温度为35.1℃的情况下,通过真空蒸馏将反应器A的内容物浓缩到24L的体积。将反应器A的内容物调节到13.5℃。向桶中添加水 (73.9kg)和浓缩的HCl (4.1kg)。将HCl转移管线用水 (4.7kg)冲洗并装入桶中。将桶的内容物混合 (0.5M HCl溶液)。经21分钟将0.5M HCl溶液 (73.9kg)转移到反应器A中,以使5-溴-6-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)-1H-吡啶C2沉淀,并且使添加期间的最高温度为20.9℃ (规格20±5℃)。取浆液的等分试样,并且用校准的pH探针测得pH为2.0。将KOH (45wt%, 0.3kg)装入反应器A中以得到15.4℃的反应温度。取浆液的等分试样,并且用校准的pH探针测得pH为10.3。在最高温度为13.8℃的情况下经2分钟将HCl (0.5M, 1.2kg)转移到反应器A中。取浆液的等分试样,并且用校准的pH探针测得pH为6.03。将反应器A的内容物调节到22.1℃并在22.1℃下保持1小时。过滤反应器A的内容物(过滤时间27分钟)并用水 (2x 36kg)洗涤。将固体在过滤器上干燥50

分钟,然后在托盘上在50-55℃下干燥16小时,以得到产物C2。

[0151] 步骤2.5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吡啶(C4)的合成

[0152] 将NaOtBu,97%(39.2g,407.4mmol,2.1当量)添加到反应器中。添加乙醇(355.2mL,6体积)(注意:放热反应)并用氮气吹扫混合物。在20摄氏度下将5-溴-6-[2-(噁烷-4-基)乙炔基]-1H-吡啶C2(59.2g,194mmol,1当量)添加到反应器中。然后添加4-氟苯胺(23.71g,20.3mL,213.4mmol,1.1当量),并将混合物脱气(真空和氮气吹扫循环x 3)。在20℃下添加t-BuXPhos Pd G1(4.0g,5.82mmol,0.03当量),并且再次将混合物脱气(真空和氮气吹扫循环x 3)。将反应器加热到65℃的内部温度,持续2小时,然后冷却到60℃。在60℃下添加AcOH(55.3g,52.8mL,921.5mmol,4.75当量)(注意添加期间的放热反应、固体沉淀),并且使反应在60-63℃下搅拌2小时。然后将混合物冷却到25℃。向混合物中添加二氯甲烷(8体积)。添加0.5M NaOH(5体积),并将相剧烈搅拌20分钟。添加另外的0.5MNaOH,以将pH调节到pH 6-7。分离各相,并且分离水相并用二氯甲烷(4体积)萃取。将有机相组合,并蒸馏到约3体积。添加另外的二氯甲烷(6体积),并重复蒸馏到3体积。添加二氯甲烷,然后重复蒸馏,直到通过NMR残余的EtOH降低到低于1%。将残留的3体积二氯甲烷溶液加热到38℃。添加庚烷(3体积),并将混合物搅拌1小时,然后经3小时冷却到20℃。将所得浆液过滤,并且将滤饼用1:1v/v的二氯甲烷:庚烷洗涤。在45℃下在真空下将产物干燥,以得到呈白色固体的产物(75%产率)。

[0153] 步骤3.1-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吡啶-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(C5)的合成

[0154] 向氮气下的反应器A中添加5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吡啶C4(8.3kg)和THF(99.4kg)。在反应器A中启动搅拌器。将化合物C4溶解并将溶液冷却到1.7℃。经9分钟将含KOtBu的THF(15.9kg)装入反应器A中(添加期间的温度范围为0.2℃到1.6℃)。将转移管线用THF(1.0kg)冲洗并转移到反应器A。将反应器A的内容物在1.6℃下搅拌10分钟。在最高温度达到2.3℃的情况下,经32分钟将新戊酰氯(3.3kg)装入反应器A中。将转移管线用THF(0.5kg)冲洗并转移到反应器A。将反应器A的内容物在0.7℃到2.1℃下保持1小时。向桶中装入NaHCO<sub>3</sub>(2.3kg)和水(32.0kg)。将内容物简单混合以溶解NaHCO<sub>3</sub>。将反应器A的内容物经2小时10分钟升温到19.0℃。经10分钟将NaHCO<sub>3</sub>溶液装入反应器A中(添加期间的最高温度为19.4℃)。将MTBE(29.3kg)装入反应器A中。将反应器A的内容物在25±5℃下搅拌15分钟。停止搅拌器,并将相分离33分钟。去除水相。启动反应器A中的搅拌器。向桶中添加氯化钠(6.2kg)和水(26.1kg)。搅拌桶以得到溶液。将盐水溶液转移到反应器A。将内容物在25±5℃下搅拌19分钟。停止反应器A中的搅拌器,并且将各相沉降20分钟。去除水相。启动搅拌器并通过真空蒸馏将有机相浓缩到30L,其中最高蒸馏温度为26.2℃。向反应器A中添加正庚烷(21.9kg)。通过真空蒸馏(最高温度25.8℃)将反应器A的内容物浓缩到30L。经17分钟向反应器A中添加正庚烷(21.8kg)。通过真空蒸馏(最高温度29.3℃)将反应器A的内容物浓缩到30L。经16分钟向反应器A中添加正庚烷(23.0kg)。将反应器A的内容物在20±5℃下搅拌1小时。将浆液过滤。向反应器A中添加正庚烷(11.2kg),并且转移到过滤器。用另一次正庚烷(11.2kg)冲洗重复此操作。将滤饼在氮气压力下干燥5小时,并且然后装载到托盘中并干燥3天,以得到通过<sup>1</sup>H NMR确定的作为具有THF(5wt%)的溶剂化物的产物1-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吡啶-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮

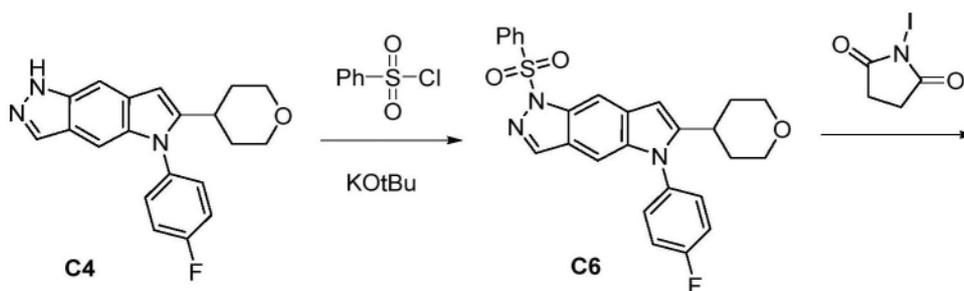
(C5) (6.9kg, 68%, 棕色固体)。

[0155] 步骤4.1-[5-(4-氟苯基)-7-碘代-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吡啶-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(S1)的合成

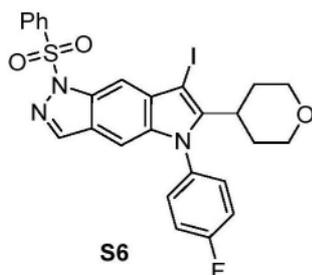
[0156] 向氮气下的反应器A中添加1-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吡啶-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮C5 (4.75kg) 和 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (29L)。启动搅拌器并将夹套设定为 $-10^\circ\text{C}$ 。将溶液冷却到 $\leq 5.0^\circ\text{C}$ ，并且分三等份添加N-碘代琥珀酰亚胺 (2.73kg)。在 $3.0^\circ\text{C}$ 时添加第一部分，并放热到 $4.1^\circ\text{C}$ 。在19分钟后将反应温度冷却到 $0.9^\circ\text{C}$ 。在 $0.9^\circ\text{C}$ 时添加第二部分，并且放热到 $2.3^\circ\text{C}$ 。在15分钟后将反应温度冷却到 $1.4^\circ\text{C}$ 。在 $1.4^\circ\text{C}$ 时添加第三部分，并且放热到 $2.1^\circ\text{C}$ 。向反应器A中添加 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1L) 以冲洗N-碘代琥珀酰亚胺。将夹套温度设定为 $0^\circ\text{C}$ ，并且将反应搅拌50分钟，其中最终反应温度为 $3.2^\circ\text{C}$ 。向容器中装入五水合硫代硫酸钠 (0.85kg) 和水 (14.5L)。将内容物混合得到溶液。经8分钟将硫代硫酸钠溶液 (室温) 分批装入到反应溶液 ( $3.4^\circ\text{C}$ , 夹套温度 $0^\circ\text{C}$ ) 中，以放热到 $11.6^\circ\text{C}$ 。将混合物升温到 $20^\circ\text{C}$ 并搅拌15分钟。停止搅拌器，以使各相分离35分钟。去除水相并用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5L) 反萃取。将混合物在 $20^\circ\text{C}$ 下搅拌10分钟，并且停止搅拌器。各相沉降10分钟并去除水相。将有机相组合并装回到反应器A中。启动搅拌器。向容器中装入 $\text{KHC}_3\text{O}_3$  (0.90kg) 和水 (14.1L)。将内容物混合得到溶液。将 $\text{KHC}_3\text{O}_3$ 水溶液添加到反应器A中并在 $20^\circ\text{C}$ 下搅拌10分钟。停止搅拌器，并且乳液已经形成。将各相分离过夜，并去除水相。将有机相装回反应器中并用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1L) 冲洗。将 $\text{NaCl}$  (3.0kg) 和饮用水 (12.0L) 装入容器中。将内容物混合以溶解，并将盐水溶液转移到反应器A。将反应器A的内容物在 $20^\circ\text{C}$ 下混合10分钟。停止搅拌器，并且乳液已经形成。沉降2小时后，去除大部分有机 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 底相，留下约18L的乳液。在缓慢搅拌 (50rpm) 下将水 (7.5L) 添加到反应器A中，然后通过盐水洗涤从20wt%稀释到大约12wt%。在20分钟内分离各相并去除 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 底层。将有机相分成两半并在两个烧瓶中浓缩。将每个烧瓶浓缩到5体积。向每个烧瓶中分批装入 $\text{MeOH}$  (10L)，并蒸馏到4体积。向每个烧瓶中装入 $\text{MeOH}$  (4L)，并蒸馏到2体积。将每个烧瓶的内容物冷却到 $0-5^\circ\text{C}$ 并搅拌1.5小时。将两个烧瓶的内容物组合到一个过滤器中并快速过滤。将滤饼用 $0-10^\circ\text{C}$  $\text{MeOH}$  (2x 5L) 洗涤并快速过滤。在真空过滤下将滤饼脱液1小时，并且然后装载到干燥托盘中。将固体在 $45^\circ\text{C}$ 下在干燥托盘中干燥过夜，以得到呈棕色固体的S4 (5.75kg, 8.98wt%溶剂化物)。

[0157] S3的制备

[0158] 5-(4-氟苯基)-7-碘代-1-(苯磺酰基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吡啶(S3)



[0159]



[0160] 步骤1.1-(苯磺酰基)-5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑(C6)的合成

[0161] 在0℃下向5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑C6(10g, 29.8mmol)于THF(120mL)中的溶液中添加KOtBu(4.2g, 37.3mmol)并且将混合物搅拌10分钟。添加苯磺酰氯(4.4mL, 34.5mmol),并且将混合物在0℃下搅拌1小时,然后在室温下搅拌另外的1小时。将混合物在真空中浓缩,并且然后添加饱和NH<sub>4</sub>Cl和CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>。分离有机层,并干燥。通过硅胶色谱法纯化(梯度:含0-60%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>的EtOAc)得到呈白色固体的产物,包含约5%的C6(11.8g, 83%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, 氯仿-d) δ8.38(t, J=1.0Hz, 1H), 8.14(d, J=0.9Hz, 1H), 8.04-7.93(m, 2H), 7.57-7.47(m, 1H), 7.46-7.38(m, 2H), 7.38-7.30(m, 3H), 7.15(t, J=0.9Hz, 1H), 6.62(d, J=0.8Hz, 1H), 4.08-3.94(m, 2H), 3.37(td, J=11.8, 2.3Hz, 2H), 2.82(ddt, J=11.5, 8.0, 3.9Hz, 1H), 1.98-1.70(m, 5H)。LCMS m/z 476.2[M+H]<sup>+</sup>。

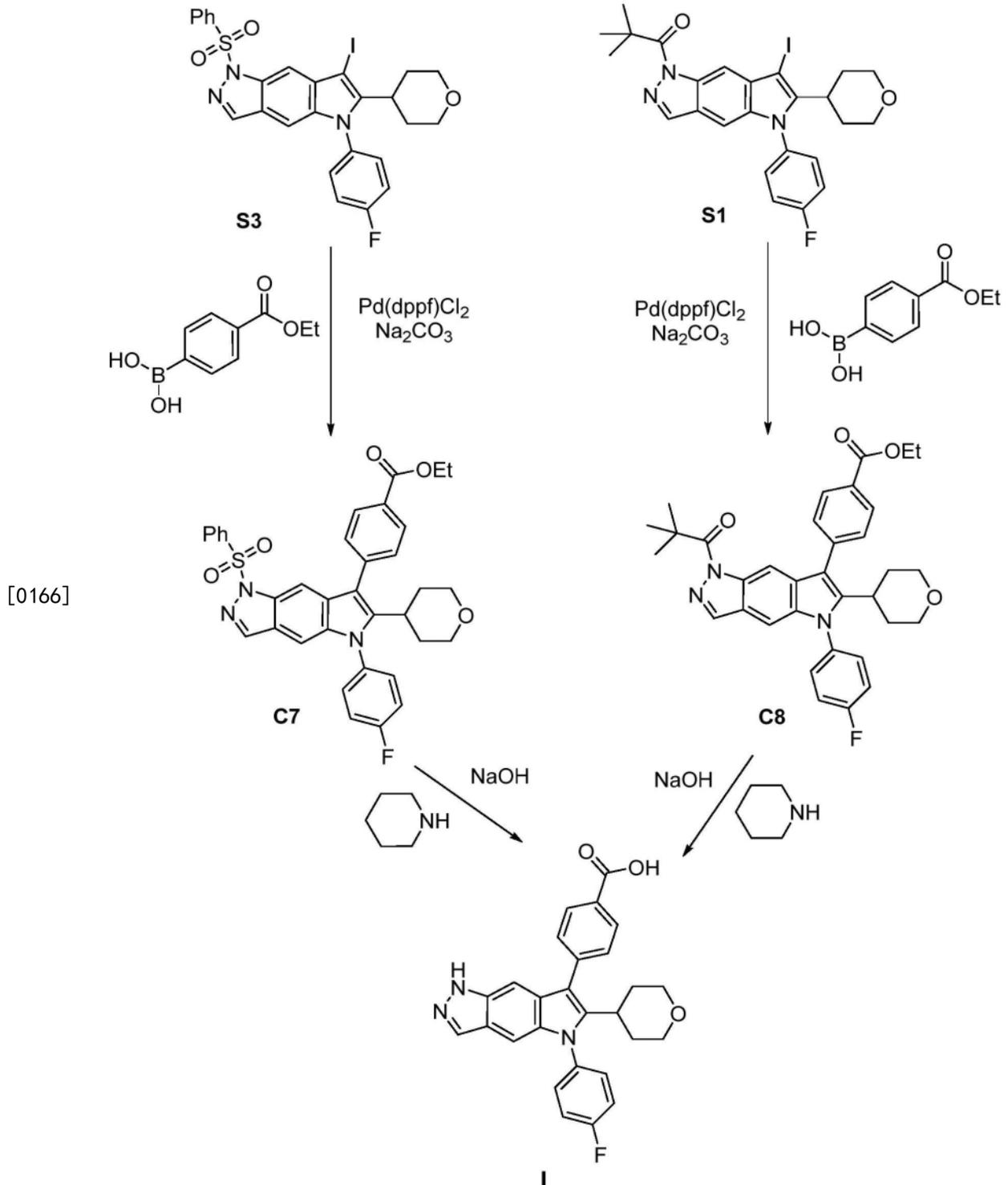
[0162] 步骤2.1-(苯磺酰基)-5-(4-氟苯基)-7-碘代-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑(S3)的合成

[0163] 经45分钟以4个大约相等的部分向冷却到0℃的1-(苯磺酰基)-5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑C6(151.8g, 319.2mmol)于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.52L)中的溶液中添加1-碘代吡咯烷-2,5-二酮(74.5g, 321.2mmol),添加间隔15分钟。每次添加后,观察到轻微的放热,内部温度上升到约2℃。将反应混合物温热到室温,并搅拌过夜。添加CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(500mL),并且将反应搅拌15分钟。添加水(1L),然后添加1M碘代硫酸钠水溶液(200mL)。将混合物搅拌20分钟,然后分离有机层,并且将水层用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mL)萃取。将组合的有机层依次用水、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水(各1.5L)洗涤。然后将有机层干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩,以得到固体残余物。将残余物用MTBE(500mL)处理,然后搅拌90分钟。将所得固体通过过滤分离,用MTBE(2x 200mL)洗涤并在抽吸下干燥30分钟。将固体在真空(2mbar, 75℃)下进一步干燥30分钟,以得到呈奶油色晶体的产物。1-(苯磺酰基)-5-(4-氟苯基)-7-碘代-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑(181.4g, 94%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.51(d, J=

0.9Hz, 1H), 8.06 (t, J=0.9Hz, 1H), 7.87-7.80 (m, 2H), 7.71-7.63 (m, 1H), 7.62-7.45 (m, 6H), 7.25 (d, J=1.0Hz, 1H), 3.96-3.85 (m, 2H), 3.22 (td, J=11.8, 1.9Hz, 2H), 2.93 (tt, J=12.4, 3.6Hz, 1H), 2.29 (qd, J=12.6, 4.4Hz, 2H), 1.63 (dd, J=13.5, 3.5Hz, 2H)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -111.78。LCMS m/z 602.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0164] 化合物I的制备

[0165] 4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(化合物I)



[0167] 从S3制备4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吡啶-7-基]苯甲酸(33(化合物I))

[0168] 步骤1.4-[1-(苯磺酰基)-5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吡啶-7-基]苯甲酸乙酯(C7)的合成

[0169] 将1-(苯磺酰基)-5-(4-氟苯基)-7-碘代-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吡啶S3(103.8g,172.6mmol)、(4-乙氧基羰基苯基)硼酸(67g,345.4mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(6.4g,7.8mmol)和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(270mL 2M,540mmol)于1,4-二噁烷(1L)中的混合物用氮气吹扫20分钟,然后在90℃下加热1小时。将混合物通过Celite®过滤,用EtOAc(500mL)洗涤。将滤液在真空中浓缩到干燥。添加EtOAc(1L)和水(300mL)。将有机层分离并通过Celite®过滤。然后将有机层用1M NaOH(300mL x 2)和盐水洗涤。将有机层干燥,并在真空中浓缩。将残余物溶解于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(200mL)中并通过硅胶色谱法纯化溶液(柱:3kg硅胶。梯度:0-100%EtOAc/庚烷)以得到呈白色泡沫状固体的产物(约102g)。添加TBME(550mL),并使悬浮液在室温下搅拌1小时。过滤固体(用200mL MTBE洗涤)。添加CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(300mL)和EtOAc(400mL)以得到澄清溶液,将所述澄清溶液用MP-TMT Pd树脂(45g)处理并搅拌过夜。将悬浮液过滤并在真空中浓缩滤液,以得到呈白色固体的产物(96g,89%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,氯仿-d) δ8.33-8.22(m,2H),8.15(d,J=0.8Hz,1H),8.10(t,J=0.9Hz,1H),7.91(dd,J=8.4,1.3Hz,2H),7.65-7.56(m,2H),7.56-7.46(m,1H),7.46-7.35(m,4H),7.35-7.23(m,2H),7.06(d,J=1.0Hz,1H),4.49(q,J=7.1Hz,2H),3.86(dd,J=11.4,3.5Hz,2H),3.22(t,J=11.0Hz,2H),3.05(ddd,J=12.2,8.9,3.3Hz,1H),1.83(qd,J=12.6,4.3Hz,2H),1.64(s,2H),1.49(t,J=7.1Hz,3H)。LCMS m/z 624.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0170] 步骤2.4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吡啶-7-基]苯甲酸(化合物I)

[0171] 向4-[1-(苯磺酰基)-5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吡啶-7-基]苯甲酸乙酯C7(170g,272.6mmol)于THF(1800mL)和MeOH(1800mL)的中溶液中添加哌啶(54mL,546.0mmol)和NaOH(1350mL 1M,1.350mol),并将混合物加热到50℃,持续3.5小时。在冷却后,添加HCl(700mL 2M,1.40mol)以将混合物调节到pH=2。通过在真空中浓缩使溶剂体积减少(约3L)。滤出淡黄色沉淀物,用水(x 3)、TBME(250mL x 2)和EtOAc(250mL x 2)洗涤滤饼。将固体滤饼在真空下干燥。然后将固体溶解于EtOAc(1.2L)中并将溶液加热到回流,持续10分钟。通过在真空下浓缩去除约600mL的溶剂。添加另外600mL的EtOAc,并且重复回流,持续10分钟,然后去除1L的溶剂的过程。最后,添加EtOAc(1L),并将混合物在回流下加热2小时。在冷却过夜后,过滤处所得固体,用EtOAc(1x)洗涤。然后将此固体在真空下在60℃下干燥4小时,从而得到呈白色固体的产物(97.4g,78%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ13.01(s,1H),12.61(s,1H),8.17-8.05(m,2H),8.01(d,J=1.0Hz,1H),7.69-7.58(m,4H),7.57-7.45(m,2H),7.31-7.23(m,1H),7.08(d,J=1.1Hz,1H),3.73(dt,J=11.2,3.1Hz,2H),3.20-2.92(m,3H),1.66(h,J=4.2Hz,4H)。LCMS m/z 456.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0172] 从S1制备4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吡啶-7-基]苯甲酸(化合物I)

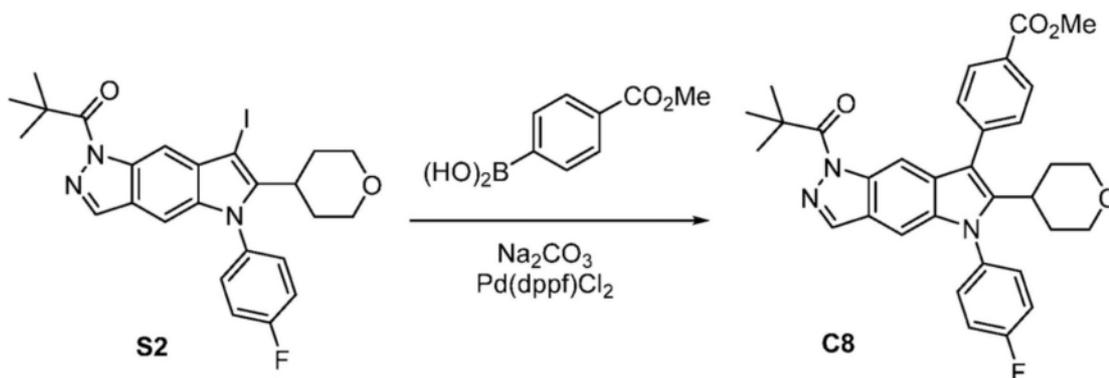
[0173] 步骤1.4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吡啶-7-基]苯甲酸乙酯(C8)的合成

[0174] 将1-[5-(4-氟苯基)-7-碘代-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吡啶-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮S1 (1.0g, 1.83mmol)、(4-乙氧基羰基苯基)硼酸 (556.9mg, 2.87mmol) 和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (76.3mg, 0.09mmol) 的混合物置于氮气气氛下。添加1,4-二噁烷 (8.8mL) 和碳酸钠 (3.2mL 2M, 6.4mmol) 并将混合物在90℃下加热30分钟。通过硅胶色谱法 (0-5%EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 纯化得到驼色固体。向固体中添加少量的Et<sub>2</sub>O和庚烷, 并且滤出白色固体沉淀物。将固体溶解于二氯甲烷 (约25mL) 中。添加MP-TMT树脂 (1.1g), 并将混合物在室温下搅拌1小时。过滤出树脂并在真空中浓缩滤液, 以得到呈白色固体的产物 (681.7mg, 62%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.45 (s, 1H), 8.21 (d, J=7.8Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.46 (dd, J=8.0, 4.9Hz, 2H), 7.35 (t, J=8.2Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 4.48 (q, J=6.9Hz, 2H), 3.86 (dd, J=11.3, 4.2Hz, 2H), 3.23 (t, J=11.7Hz, 2H), 3.09-2.99 (m, 1H), 1.90-1.77 (m, 2H), 1.64 (d, J=13.2Hz, 2H), 1.58 (s, 9H), 1.48 (t, J=7.1Hz, 3H)。LCMS m/z 568.5 [M+H]<sup>+</sup>。

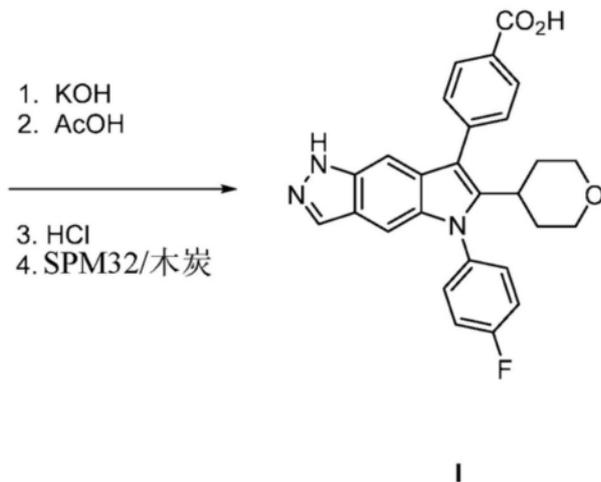
[0175] 步骤2.4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吡啶-7-基]苯甲酸(化合物I)的合成

[0176] 向4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吡啶-7-基]苯甲酸乙酯C8 (682mg, 1.20mmol) 于THF (14mL) 和MeOH (7mL) 中的溶液中添加NaOH (6mL 1M, 6.0mmol) 和哌啶 (260μL, 2.629mmol)。将混合物在50℃下加热1小时。将溶剂浓缩, 并且将残余物重新溶解于最少水中。添加HCl (6mL 1M, 6.0mmol) 并形成沉淀。滤出固体并用过量水洗涤, 以得到呈灰白色固体的产物 (455.7mg, 83%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ13.02 (s, 1H), 12.60 (s, 1H), 8.11 (d, J=7.7Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.63 (t, J=7.3Hz, 4H), 7.51 (t, J=8.4Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.73 (d, J=11.2Hz, 2H), 3.15-3.07 (m, 2H), 3.05-2.96 (m, 1H), 1.72-1.61 (m, 4H)。LCMS m/z 456.4 [M+H]<sup>+</sup>。

[0177] 从S1替代性制备4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吡啶-7-基]苯甲酸(化合物I)



[0178]



[0179] 步骤1.4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吡啶-7-基]苯甲酸乙酯(C8)的合成

[0180] 向氮气下的反应器A中添加S1(5.42kg)、4-甲氧羰基苯硼酸(1.786kg)、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (2.986kg)、1,4-二噁烷(36L)和饮用水(12.5L)。启动搅拌器,并且通过一个真空/氮气循环将反应器A脱气。氮气通过反应混合物的底部鼓泡,并且在室温下搅拌,同时通过反应器顶部排出氮气,持续1小时。将 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物(0.186kg)作为固体装入反应器A中。将1,4-二噁烷(1L)脱气(氮气鼓泡5分钟),并用于冲洗掉反应器A的壁上的固体。将反应器A加热到74℃-78℃,持续3.5小时。然后将反应保持在20℃过夜,并且然后加热到38.1℃。经18分钟将饮用水(24L)添加到反应器A,同时将温度维持在36.0℃到38.1℃。经2.5小时将浆液冷却到20℃并过滤(过滤时间25分钟)。将饼用饮用水(2L x 2)洗涤,并且然后脱液过夜。将湿滤饼固体和 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (25L)装入反应器A中。向容器中装入 $\text{NaCl}$ (1.1kg)和饮用水(9.9kg)。将内容物混合以溶解 $\text{NaCl}$ 。将盐水溶液装入反应器A中。启动搅拌器并将反应器A的内容物在22℃下混合15分钟。停止搅拌器,并将层分离22分钟。去除有机层(无乳液)。通过将 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5L)装入反应器A中反萃取水层。启动搅拌器并混合15分钟。停止搅拌器,并将相沉降15分钟。去除 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 层,并且与第1个 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 层组合。向反应器B中装入木炭(1kg)和产物C8于 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中的溶液。启动搅拌器,并在室温下搅拌23.5小时。用**Celite®**塞设置过滤器,并且通过**Celite®**过滤器过滤反应器B的内容物。用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (6L)洗涤**Celite®**饼。通过在两个单独的烧瓶中真空蒸馏将 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶液浓缩到2.5体积。在旋转的同时将庚烷(7L)装入每个烧瓶中,使得形成厚浆液。将两个烧瓶在室温下保持过夜,并浓缩到4体积。将每个烧瓶冷却到0-5℃,并旋转1小时。将每个烧瓶的内容物组合并过滤。用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :庚烷(1:5)溶液洗涤饼。将固

体装载到托盘中并在真空烘箱中在50℃下干燥3天,以得到呈棕色固体的产物C8(5.3kg, 88%产率, 8.0wt% 1,4-二噁烷溶剂化物)。

[0181] 步骤2.4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吡啶-7-基]苯甲酸(化合物I)的合成

[0182] A部分.水解

[0183] 向氮气下的反应器A中添加4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吡啶-7-基]苯甲酸乙酯(C8)(5.2kg)、乙醇(26L,5体积)、水(14.3L,2.7当量)和45%KOH(6.12kg,49.1mol,5.2当量)。启动搅拌器并将反应混合物加热到70-75℃,持续1小时。将反应冷却到室温,并通过Celite®的塞过滤。用乙醇(5L,1体积)冲洗反应器A,并且用于冲洗Celite®。向反应器A中添加乙酸(2.968kg,49.5mol,5.2当量)和水(17L,3.3体积)。将乙酸/水加热到46℃,并在200rpm下搅拌。经22分钟将C8于乙醇中的溶液添加到乙酸/水中,以得到细浆液。温度为46.3℃,并且pH为6.36。添加乙酸(1.176kg,19.7mol,2当量),并且用pH探针测得pH为5.86。将夹套设定如下:在50℃下保持9小时,冷却到20℃,并在20℃下保持过夜。在过滤之前,将浆液在20℃下搅拌6小时。将浆液过滤24小时。装入水以洗涤饼(16L,3体积),将饼过滤另外一天以得到作为钾盐的化合物I(棕色固体,大约80%产率)。

[0184] B部分.游离酸形成

[0185] 向反应器A中添加湿的4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吡啶-7-基]苯甲酸(化合物I)钾盐(3.4kg)。将饮用水(44L)添加到反应器A,并且启动搅拌器。首先缓慢搅拌混合物,并且然后以133rpm搅拌,以得到良好的浆液。将1M HCl(7.4L)(0.1当量过量,基于化合物I的钾盐的80%分离产率)装入反应器A中。在25℃下维持搅拌3小时,并且然后放置过夜。通过将批次分成两半,在两个过滤器上过滤混合物。在过滤8小时后,用饮用水(2L)洗涤每个过滤器的饼。继续过滤过夜,并且用真空过滤将饼干燥20小时。将化合物I在50℃下在真空下干燥2天,并且然后在30℃下干燥2天,以得到呈棕色固体的产物(游离酸)(3.4kg,80%产率)。

[0186] C部分.钯清除

[0187] 向氮气下的反应器A中装入化合物I(3.4kg,7.47mol)、MeTHF(34L)、Phosphonics S SPM32(0.686kg)(Phosphonics S SPM32=3-巯基丙基乙基硫醚二氧化硅(3-Mercaptopropyl ethyl sulfide Silica),即金属清除官能化二氧化硅)和碳(0.682kg)。将混合物在搅拌下加热到68℃,持续17小时。将混合物冷却到43℃,并且通过内衬有2英寸硅胶垫的过滤器过滤。用MeTHF(6L)冲洗二氧化硅。通过在氮气下将SPM32(0.68kg)、碳(0.681kg)和化合物I于MeTHF中的滤液添加到100L反应器中进行第2次处理。MeTHF(4L)用于帮助将化合物I于MeTHF中的溶液转移回反应器。启动搅拌器并将混合物加热到68℃。将混合物搅拌23小时,冷却到50-60℃,并如上文所描述的进行过滤。此过程重复另外的两次。将滤液通过0.2微米过滤器过滤到旋转烧瓶中并浓缩成湿固体。添加EtOH(8L),并且继续真空蒸馏以得到固体。将固体在50℃下在真空下干燥过夜,以得到化合物I(1.95kg,8%乙醇溶剂化物)。

[0188] D部分.干燥程序

[0189] 向含有化合物I(1.95kg,8wt%乙醇溶剂化物)的烧瓶中添加无水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10L)。将

混合物在真空下蒸馏至粘性浆液。添加 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10L), 并且将混合物再次在真空下蒸馏以得到湿固体。添加 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10L) 以得到浆液。将浆液转移到反应器A, 并使用另外的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10L) 将烧瓶中的残余内容物转移到反应器A。启动搅拌器, 并且将浆液加热到 $37^\circ\text{C}$ , 并在 $35-37^\circ\text{C}$  下保持2小时。然后经30分钟将浆液冷却到 $18^\circ\text{C}$ , 并在 $18^\circ\text{C}$  下保持30分钟。将浆液过滤, 并且经2小时在室温下用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2L x 2) 洗涤。将过滤的固体材料装载到托盘中, 并且在真空烘箱中在 $70^\circ\text{C}$  下干燥过夜。将固体破碎成细粉, 并且干燥另外4小时以得到呈米色固体的化合物I (1.36kg, 72%产率 (针对EtOH溶剂化物校正的), 以及0.4%水)。

[0190] 实例2: 含有250mg的化合物I的包衣片剂的制备

[0191] 表3中列出的以下材料可以用于含有250mg的化合物I的片剂的此示例性制备中。

[0192] 表3: 含有250mg的化合物I的片剂的示例性制备中的材料。

材料	W/W%核心片剂	片剂量 (mg)	批次量 (kg)
化合物 I (在喷雾干燥的分散体中, 具有醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯)	38.83	250.0	1.200
醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 (SDD 中)	9.71	62.5	0.30
微晶纤维素, NF Avicel PH-101(颗粒内)	15.78	101.56	0.4876
乳糖一水合物 FastFlo 316	15.78	101.56	0.4876
[0193] 交联羧甲基纤维素钠 Ac-Di-Sol,NF (颗粒内)	2.91	18.75	0.090
硬脂酰富马酸钠, NF (颗粒内)	1.94	12.50	0.060
微晶纤维素, NF Avicel PH-200(颗粒外)	9.71	62.50	0.300
交联羧甲基纤维素钠 Ac-Di-Sol,NF (颗粒外)	1.46	9.38	0.045
硬脂酰富马酸钠, NF (颗粒外)	0.97	6.25	0.030
非功能性薄膜包衣	2.91	18.75	0.090
总计	100	643.75	3.09

[0194] 在此示例性制备中, 可以将包括化合物I和醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、微晶纤维素、乳糖一水合物和交联羧甲基纤维素钠的喷雾干燥的分散体筛分、在桶式搅拌器中组合并共混。可以将筛分的硬脂酰富马酸钠添加到箱式搅拌器中, 并且可以将混合物共混。然后将混合物干制粒并研磨以形成研磨的颗粒。可以将这些研磨的颗粒添加到箱式搅拌器中, 可以向所述箱式搅拌器中添加筛分的微晶纤维素和筛分的交联羧甲基纤维素钠。可以将混合物共混。可以将筛分的硬脂酰富马酸钠添加到箱式搅拌器中, 并且可以将混合物共混。可以将所得共混物排出, 并且然后装入压片机。可以将共混物压缩成片剂, 所述片剂可以排出。非功能性薄膜包衣可以使用传统片剂薄膜包衣工艺施加到包括化合物I的片剂。

[0195] 实例3: 化合物I的安全性和功效研究

[0196] 第1阶段

[0197] 已在健康受试者中完成了评估化合物I的随机、双盲、安慰剂对照的单剂量和多剂量第I阶段研究。本研究证实, 单剂量和多剂量的化合物I在健康受试者中是安全且良好耐受的。无严重不良事件。

[0198] 第2阶段

[0199] 将在随机、双盲、安慰剂对照的第2阶段研究中施用化合物I。

[0200] 研究设计: 在这项第2阶段研究中, 大约40名在筛选时具有PiZZ基因型和抗原AAT水平 $<8\mu\text{M}$ 的受试者将被随机分配以接受化合物I或安慰剂。前20名受试者将被随机分配 (2:

2:1)到化合物I 500mg q12h (n=8)、化合物I 300mg q12h (n=8)或安慰剂 (n=4)。剩余20名受试者将被随机分配(2:2:1)到两个化合物I组(500mg q12h (n=8)和100mg q12h (n=8)的计划剂量)或安慰剂 (n=4)之一。可以基于对可用药代动力学和安全性数据的持续审查来改变第二组20名受试者的化合物I的最终剂量。随机分配将根据在筛选期期间或从历史百分比预测受迫呼气量(ppFEV<sub>1</sub>)值(<50%对≥50%)获得的1秒内ppFEV<sub>1</sub>进行分层。

[0201] 研究持续时间:排除筛选期,每名受试者将参与研究大约56天:28天为治疗期,并且28天为安全性随访期。

[0202] 研究药物和安慰剂的施用强度和途径:100mg和250mg片剂和匹配的安慰剂用于口服施用。

[0203] 纳入标准将包含:

[0204] 1. 受试者年龄为18到80岁,并且女性将在筛选和第1天接受阴性妊娠测试。

[0205] 2. 受试者具有PiZZ基因型。

[0206] 3. 血浆抗原AAT水平<8μm(如果适用的话,如在增强疗法的最后一个剂量后至少42天测定的)。

[0207] 排除标准将包含:

[0208] 1. 受试者符合以下标准中的任何标准:

[0209] • 已经历实体器官、肺或血液移植或目前在移植名单上的受试者。

[0210] • 已接受胃切除术或其它胃肠道手术的受试者,但阑尾切除术、胆囊切除术和出血手术除外。

[0211] • 除鳞状细胞皮肤癌、基底细胞皮肤癌、0期宫颈原位癌和0或1期黑素瘤(所有4个在过去5年中无复发)外,患有癌症的受试者。

[0212] 2. 有基因疗法或RNAi疗法使用史的受试者。

[0213] 3. 筛选前3个月内使用口服皮质类固醇(任何剂量)持续时间超过3个月的受试者。

[0214] 4. 在筛选前1年内有过研究者认为的非法药物使用(包括但不限于可卡因、海洛因和其它阿片类药物)的受试者。

[0215] 5. 肺量测定将在支气管扩张剂后进行,并根据美国胸科学协会指南/欧洲呼吸学会指南进行。如果不能进行肺活量测定,那么筛选前1年内的历史FEV<sub>1</sub>结果可以用于确定资格。在筛选期间,支气管扩张剂后1秒内受迫呼气量(FEV<sub>1</sub>)值<筛查期间年龄、性别和身高预测平均值的30%(全球肺功能倡议[GLI]的方程)。

[0216] 6. 除AATD相关COPD(包括但不限于与AATD无关的医师诊断的COPD、间质性肺疾病、囊性纤维化、伴有或未伴有肺心病的肺高压、肺栓塞史或恶性肿瘤)或不稳定的AATD相关COPD之外,具有所有临床上重要肺病的受试者。

[0217] 7. 有记录表明除了夜间使用之外,还长期需要阳性气道压力疗法的受试者。

[0218] 8. 筛选前12个月内有慢性肝病病史或临床上重要的肝病病史的受试者。

[0219] 9. 已记录临床明显肝病(包括但不限于任何病因的肝炎的前期诊断)、肝硬化、门静脉高压或确定或疑似食管静脉曲张病史或诊断的受试者。

[0220] 10. 筛选时具有以下异常实验室值中的任何异常实验室值的受试者:

[0221] • 血小板计数<150×10<sup>9</sup>/L

[0222] • 白蛋白≤3.5g/dL

- [0223] • 国际归一化比率 $\geq 1.2$
- [0224] • 血红蛋白 $< 10\text{g/dL}$
- [0225] • 总胆红素 $\geq$ 正常上限 (ULN)
- [0226] • 天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、 $\gamma$ -谷氨酰胺基转移酶 (GGT) 或碱性磷酸酶 (ALP)  $> 2 \times \text{ULN}$
- [0227] • 估计肾小球滤过率 $\leq 30$ 毫升/分钟/1.73平方米 (通过肾病研究方程中的饮食修正计算)
- [0228] 11. 具有尖端扭转型室性心动过速的风险因素或延长QT/QTc间隔的伴随用药或心脏病症的任何病史的受试者。
- [0229] 12. 筛选时示出任何临床上显著的ECG异常或中位QTcF为重复三次标准12导联ECG  $> 450$ 毫秒的受试者。
- [0230] 13. 有吉尔伯特综合征 (Gilbert's Syndrome) 病史的受试者。
- [0231] 14. 在筛选期间对HBsAg、HCV抗体和RNA或HIV-1和HIV-2抗体呈阳性的受试者。
- [0232] 15. 对研究药物产品或安慰剂 (例如, 乳糖) 的任何组分过敏的受试者。
- [0233] 16. 根据主治医师的临床判断, 认为停止增强疗法不符合其最佳利益的受试者。
- [0234] 研究设计的示意图在图1和2中示出, 所述附图未按比例绘制且反映总体计划随机分配。在图1和2中, “N”是指受试者数量, 并且“q12h”意指“每12小时”。两个数字均不是按比例绘制的, 并且都反映总体计划随机分配。图1和2中的受试者编号包含从未接受增强疗法的受试者和在任何时候接受增强疗法的受试者。
- [0235] 对于从未接受过增强疗法的受试者, 必须抽取抗原AAT水平以确定资格并送到中心实验室; 必须在随机分配之前获得并确定结果小于 $8\mu\text{M}$ 。一旦抗原AAT水平被确定满足此资格标准, 那么可以在剩余筛选窗口内的任何时间进行随机分配和第1天。场所应允许至少14天的样品处理和抗原AAT水平结果报告。
- [0236] 在任何时间接受增强疗法的受试者必须在抗原AAT水平被抽取并送到中心实验室确定资格之前42天以上停止增强疗法; 必须在随机分配之前确定结果小于 $8\mu\text{M}$ 。一旦抗原AAT水平被确定满足此资格标准, 那么可以在剩余筛选窗口内的任何时间进行随机分配和第1天。场所应允许至少14天的样品处理和抗原AAT水平结果报告。在完成最后一次安全性随访时的评估后, 受试者可以恢复增强疗法。将在进行其它筛选实验室评估的同时获得用于抗原和功能AAT水平的血液样品。如果受试者接受增强疗法的最后一个剂量的时间超过42天, 那么此样品可以用于测量抗原AAT水平以确定资格。如果在增强疗法的最后一个剂量后小于或等于42天获得样品, 那么必须在增强疗法的最后一个剂量后超过42天抽取另一个样品, 并送到中心实验室以确定资格。
- [0237] 如图1和2中所描绘的, 研究将包含筛选期、治疗期、洗脱访视和随访。如上文所描述的, 排除筛选期, 每名受试者将参与研究大约56天: 28天为治疗期, 并且28天为安全性随访期。假设10%的随机受试者在第28天时具有缺失值, 那么样品大小提供了足够的精度, 以估计化合物I 500mg q12h组在第28天时的绝对血浆功能AAT水平。另外, 样品大小16提供了足够的精度, 以估计给定剂量组在第28天时的血浆功能AAT水平。
- [0238] 对于从未接受增强疗法的受试者, 将在化合物I的第一剂量前35天内进行筛选期 (第-35天到第-1天)。

[0239] 对于在任何时间接受过增强疗法的受试者,将在化合物I的第一剂量前至多70天进行筛选期(第-70天到第-1天)。增强疗法的最后一个剂量必须在第1天前至少42天进行。为了确定资格,必须在增强疗法的最后一个剂量后至少42天抽取抗原AAT水平(并且审查结果以确定资格)。受试者随后将停止增强疗法,直到进行安全性随访后。受试者必须在研究药物的第一剂量前至少42天停止增强疗法。在完成最后一次安全性随访时的评估后,受试者可以恢复增强疗法。

[0240] 如上文所描述的,研究人群将由诊断为COPD和AATD并确定PiZZ基因型的男性和女性受试者组成。在A部分中,将评估总共3种剂量的化合物I:500mg q12h、300mg q12h和100mg q12h。化合物I在禁食条件下每日2次口服施用,间隔大约12小时(±2小时),其中受试者将在所有研究日的早剂量和晚剂量的研究药物之前至少2小时和之后2小时戒除所有食物和饮料(水除外)。

[0241] 评估功效的主要终点是第28天时血浆功能AAT水平根据基线的变化。主要比较由化合物I的剂量与安慰剂剂量之间的成对比较组成,所述剂量在主要终点上实现90%的功效。如本文所使用的,“基线值”将是在研究药物的第一剂量之前采集的最近非缺失测量结果(计划的或非计划的)。对于ECG,基线值将被限定为化合物I的第一剂量前非缺失预处理测量结果(重复三次)的平均值。如本文所使用的,“根据基线的变化(绝对变化)”将计算为基线后值-基线值。如本文所使用的,将计算“根据基线的相对变化”,并以 $100\% \times (\text{基线后值} - \text{基线值}) / \text{基线值}$ 表示。初步分析将基于重复测量(RMM)的混合效应模型,以及作为因变量的第7天、第14天和第28天的根据基线的变化。

[0242] 将采集血浆样品以基于化合物I的作用机制评估化合物I对具有PiZZ基因型的受试者的AAT功能和抗原水平的影响。所有要进行的安全性和PK评估都是药物开发中临床研究的标准测量。

[0243] 化合物I的总体安全性和耐受性评估将在终点方面进行评估,包含:

- [0244] • 治疗中出现的不良事件(TEAE)的发生率
- [0245] • 临床实验室值(即,血液学、血清化学、凝血和尿液分析)
- [0246] • 标准12导联心电图
- [0247] • 生命体征
- [0248] • 脉搏血氧测定

[0249] 其它实施例

[0250] 前述论述仅公开并描述了本公开的示例性实施例。所属领域的技术人员将从此类论述以及从附图和权利要求书中容易地认识到,在不脱离如以下权利要求书中限定的本公开的精神和范围的情况下,可在其中进行各种改变、修改和变化。

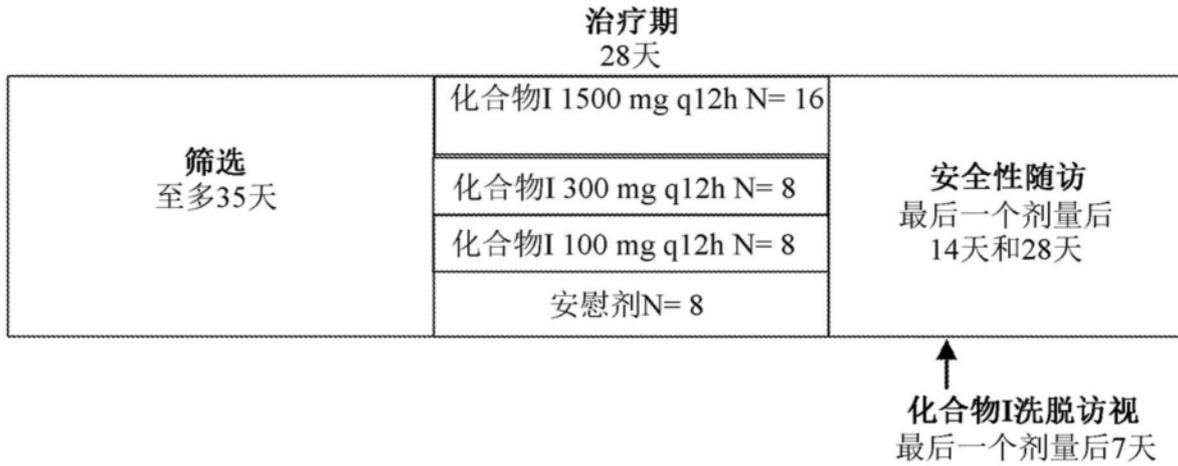


图1

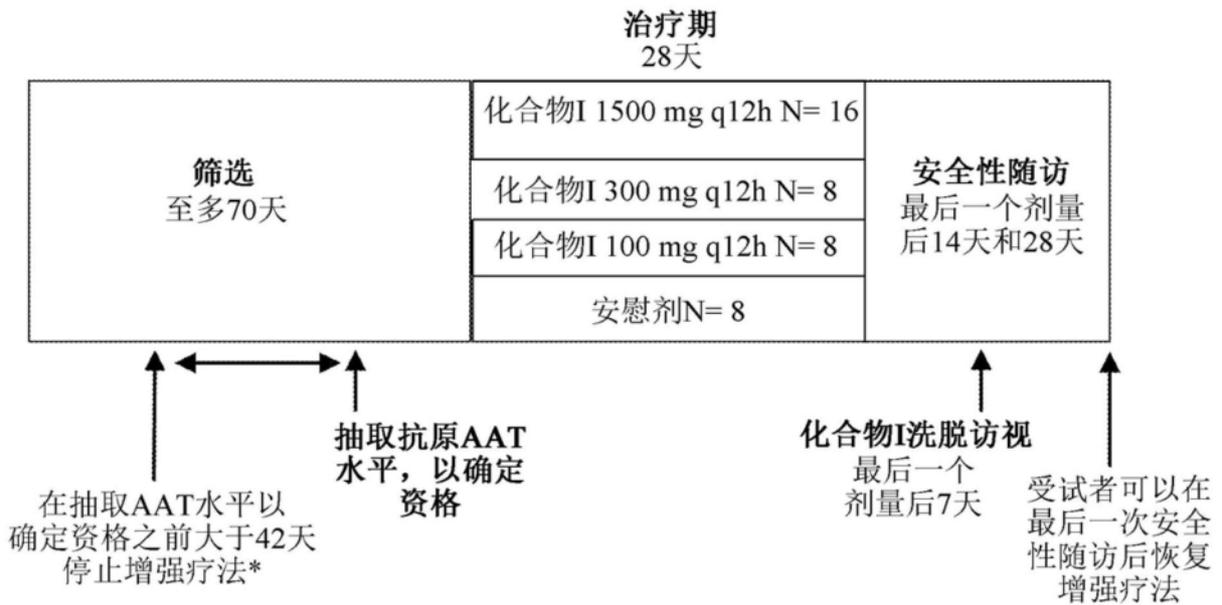


图2