

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780004561.7

[51] Int. Cl.

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

[43] 公开日 2009年3月4日

[11] 公开号 CN 101378731A

[22] 申请日 2007.2.9

[21] 申请号 200780004561.7

[30] 优先权

[32] 2006.2.9 [33] US [31] 60/771,782

[86] 国际申请 PCT/US2007/003799 2007.2.9

[87] 国际公布 WO2007/092642 英 2007.8.16

[85] 进入国家阶段日期 2008.8.5

[71] 申请人 默克公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 S·吉尔斯 M·罗温格

C·A·麦克尔维 R·F·迈尔

张丹

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 温宏艳 韦欣华

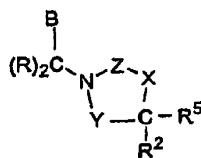
权利要求书6页 说明书32页

[54] 发明名称

CETP 抑制剂的聚合物制剂

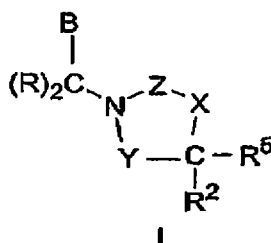
[57] 摘要

一种药物组合物，其包含(a) CETP 抑制化合物或其药学上可接受的盐；(b) 提高浓度的聚合物；和(c) 任选一种或多种表面活性剂；其中所述化合物具有下面式 I 所示的结构。该组合物提高 HDL - 胆固醇和降低 LDL - 胆固醇。

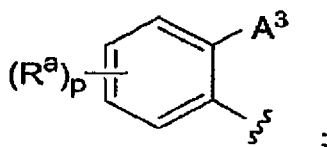


(1)

1. 一种药物组合物，其包含：
 (a)式 I 的 CETP 抑制化合物或其药学上可接受的盐；
 (b)提高浓度的聚合物；和
 (c)任选一种或多种表面活性剂；



- 其中 Y 选自 $-C(=O)-$ 和 $-(CRR^1)-$ ；
 X 选自 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_1-C_5 \text{ 烷基})-$ 和 $-(CRR^6)-$ ；
 Z 选自 $-C(=O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 和 $-C(=N-R^9)-$ ，其中 R^9 选自 H、 $-CN$ 和任选被 1-11 个卤素取代的 C_1-C_5 烷基；
 每个 R 独立地选自 H、 $-C_1-C_5$ 烷基和卤素，其中 $-C_1-C_5$ 烷基任选被 1-11 个卤素取代；
 B 选自 A^1 和 A^2 ，其中 A^1 具有下面的结构：



- R^1 和 R^6 每个独立地选自 H、 $-C_1-C_5$ 烷基、卤素和 $-(C(R)_2)_nA^2$ ，其中 $-C_1-C_5$ 烷基任选被 1-11 个卤素取代；
 R^2 选自 H、 $-C_1-C_5$ 烷基、卤素、 A^1 和 $-(C(R)_2)_nA^2$ ，其中 $-C_1-C_5$ 烷基任选被 1-11 个卤素取代；
 其中 B 和 R^2 之一是 A^1 ；以及 B、 R^1 、 R^2 和 R^6 之一是 A^2 或 $-(C(R)_2)_nA^2$ ；
 以便式 I 的化合物包含一个基团 A^1 和一个基团 A^2 ；
 A^3 选自：
 (a)选自苯基和萘基的芳环；
 (b)与 5-7 元非芳香族环烷基环稠合的苯环，其任选包含 1-2 个双键；

(c)具有 1-4 个独立地选自 N、S、O 和-N(O)-的杂原子的 5-6-元杂环，并且任选还包含 1-3 个双键和羰基，其中 A^3 与 A^3 与之相连的苯环的连接点是碳原子；和

(d)包含与 5-6-元杂环稠合的苯环的苯并杂环，所述 5-6-元杂环具有 1-2 个独立地选自 O、N 和 S(O)_x-的杂原子，并且任选还具有 1-2 个双键，其中 A^3 与 A^3 与之连接的苯环的连接点是碳原子；

A^2 选自：

(a)选自苯基和萘基的芳环；

(b)与 5-7 元非芳香族环烷基环稠合的苯环，其任选包含 1-2 个双键；

(c)具有 1-4 个独立地选自 N、S、O 和-N(O)-的杂原子的 5-6-元杂环，并且任选还包含 1-3 个双键和羰基；

(d)包含与 5-6-元杂环稠合的苯环的苯并杂环，所述 5-6-元杂环具有 1-2 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子，并且任选具有 1-2 个双键；和

(e)任选具有 1-3 个双键的 C₃-C₈ 环烷基环；

其中 A^3 和 A^2 每个任选被 1-5 个独立地选自 R_a 的取代基取代；

每个 R^a 独立地选自 -C₁-C₆ 烷基、-C₂-C₆ 链烯基、-C₂-C₆ 炔基、任选具有 1-3 个双键的 -C₃-C₈ 环烷基、-OC₁-C₆ 烷基、-OC₂-C₆ 链烯基、-OC₂-C₆ 炔基、任选具有 1-3 个双键的 -OC₃-C₈ 环烷基、-C(=O)C₁-C₆ 烷基、-C(=O)C₃-C₈ 环烷基、-C(=O)H、-CO₂H、-CO₂C₁-C₆ 烷基、-C(=O)SC₁-C₆ 烷基、-OH、-NR³R⁴、-C(=O)NR³R⁴、-NR³C(=O)OC₁-C₆ 烷基、-NR³C(=O)NR³R⁴、-S(O)_xC₁-C₆ 烷基、-S(O)_yNR³R⁴、-NR³S(O)_yNR³R⁴、卤素、-CN、-NO₂、和具有 1-4 个独立地选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-6-元杂环，所述杂环还任选包含羰基和还任选包含 1-3 个双键，其中所述杂环与 R^a 与其相连的环的连接点是碳原子，其中所述杂环任选被 1-5 个独立地选自卤素、-C₁-C₃ 烷基和 -OC₁-C₃ 烷基的取代基取代，其中 -C₁-C₃ 烷基和 -OC₁-C₃ 烷基任选被 1-7 个卤素取代；

其中对于化合物，其中 R^a 选自 -C₁-C₆ 烷基、-C₂-C₆ 链烯基、-C₂-C₆ 炔基、任选具有 1-3 个双键的 -C₃-C₈ 环烷基、-OC₁-C₆ 烷基、-OC₂-C₆ 链烯基、-OC₂-C₆ 炔基、任选具有 1-3 个双键的 -OC₃-C₈ 环烷基、-C(=O)C₁-C₆ 烷基、-C(=O)C₃-C₈ 环烷基、-CO₂C₁-C₆ 烷基、-C(=O)SC₁-C₆ 烷基、-NR³C(=O)OC₁-C₆ 烷基和 -S(O)_xC₁-C₆ 烷基，则 R^a 任选被 1-15 个卤素取代并且还任选被 1-3 个取代基取代，所述取代基独立地选自(a)-OH、

(b)-CN、(c)-NR³R⁴、(d)任选具有 1-3 个双键并任选被 1-15 个卤素取代的 -C₃-C₈ 环烷基, (e)任选被 1-9 个卤素取代以及还任选被 1-2 个独立地选自 -OC₁-C₂ 烷基和苯基的取代基取代的 -OC₁-C₄ 烷基, (f)任选具有 1-3 个双键并任选被 1-15 个卤素取代的 -OC₃-C₈ 环烷基, (g)-CO₂H、(h)-C(=O)CH₃、(i)任选被 1-9 个卤素取代的 -CO₂C₁-C₄ 烷基, 和(j)任选被 1-3 个独立地选自卤素、-CH₃、-CF₃、-OCH₃ 和 -OCF₃ 的基团取代的苯基;

条件是当 B 是 A¹, 以及 X 和 Y 是 -CH₂-, 以及 Z 是 -C(=O)-, 以及 R² 是在 4-位具有取代基 R^a 的苯基, 其中 R^a 是任选如上所述取代的 -OC₁-C₆ 烷基时, 那么在 R² 上没有其它的 R^a 取代基, 其中 R^a 选自 -OH、-OC₁-C₆ 烷基、-OC₂-C₆ 链烯基、-OC₂-C₆ 炔基, 和任选具有 1-3 个双键的 -OC₃-C₈ 环烷基, 任选如上所述取代的;

n 是 0 或 1;

p 是 0-4 的整数;

x 是 0、1 或 2;

y 是 1 或 2;

R³ 和 R⁴ 每个独立地选自 H、-C₁-C₅ 烷基、-C(=O)C₁-C₅ 烷基和 -S(O)_yC₁-C₅ 烷基, 其中在所有情况中 -C₁-C₅ 烷基任选被 1-11 个卤素取代; 和

R⁵ 选自 H、-OH、-C₁-C₅ 烷基和卤素, 其中 -C₁-C₅ 烷基任选被 1-11 个卤素取代。

2. 权利要求 1 的药物组合物, 其中所述提高浓度的聚合物选自可离子化的纤维素聚合物, 非离子化纤维素聚合物, 以及具有选自羟基、烷基、酰氧基和环酰胺的取代基的乙烯基聚合物和共聚物。

3. 权利要求 2 的药物组合物, 其中所述提高浓度的聚合物选自乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCP)、乙酸邻苯二甲酸纤维素(CAP)、乙酸偏苯三酸纤维素(CAT)、乙酸邻苯二甲酸甲基纤维素、乙酸邻苯二甲酸羟丙基纤维素、乙酸对苯二甲酸纤维素、乙酸间苯二甲酸纤维素、聚乙烯吡咯烷酮和聚乙烯吡咯烷酮-聚乙酸乙烯酯共聚物。

4. 权利要求 3 的药物组合物, 其中所述提高浓度的聚合物选自乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCP)、乙酸邻苯二甲酸纤维素(CAP), 和乙酸偏苯三酸纤维素(CAT)。

5. 权利要求 4 的药物组合物, 其中所述提高浓度的聚合物是乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS)。

6. 权利要求 2 的药物组合物, 其中所述提高浓度的聚合物选自具有选自羟基、烷基、酰氧基和环酰胺的取代基的乙烯基聚合物和共聚物。

7. 权利要求 6 的药物组合物, 其中所述提高浓度的聚合物选自聚乙烯吡咯烷酮和聚乙烯吡咯烷酮-聚乙酸乙烯酯共聚物。

8. 权利要求 7 的药物组合物, 其中所述提高浓度的聚合物是聚乙烯吡咯烷酮-聚乙酸乙烯酯共聚物。

9. 权利要求 2 的药物组合物, 其中所述组合物任选包含一种或多种选自阴离子表面活性剂和非离子型表面活性剂表面活性剂。

10. 权利要求 3 的药物组合物, 其中所述组合物任选包含一种或多种选自十二烷基硫酸钠的表面活性剂和一种或多种选自(a)山梨糖醇酐脂肪酸酯, (b)聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯, (c)聚氧乙烯蓖麻油类, (d)聚氧乙烯氢化蓖麻油类和(e)维生素 E TPGS 及其混合物的非离子型表面活性剂。

11. 权利要求 6 的药物组合物, 其中所述组合物任选包含一种或多种选自阴离子表面活性剂和非离子型表面活性剂表面活性剂。

12. 权利要求 7 的药物组合物, 其中所述组合物包含一种或多种选自十二烷基硫酸钠的表面活性剂和一种或多种选自(a)山梨糖醇酐脂肪酸酯, (b)聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯, (c)聚氧乙烯蓖麻油类, (d)聚氧乙烯氢化蓖麻油类和(e)维生素 E TPGS 及其混合物的非离子型表面活性剂。

13. 权利要求 12 的药物组合物, 其中所述表面活性剂是维生素 E TPGS, 以及所述提高浓度的聚合物是 copovidone。

14. 权利要求 1 的药物组合物, 其中当将所述组合物投入含水环境中时, 当与包含相当数量的 CETP 抑制剂而没有聚合物的对照组合物相比时, 所述 CETP 抑制剂的含水浓度增加了。

15. 权利要求 14 的药物组合物, 其中当将所述组合物投入含水环境中时, 当与包含相当数量的 CETP 抑制剂而没有聚合物的对照组合物相比时, 所述 CETP 抑制剂的含水浓度增加至少 25%。

16. 权利要求 2 的药物组合物, 其中所述组合物通过下面的方法制备, 所述方法选自(1)将包含式 I 的化合物或其药学上可接受的盐、提高

浓度的聚合物、任选的一种或多种表面活性剂以及一种或多种溶剂的溶液进行喷雾干燥；和(2)将包含式 I 的化合物或其药学上可接受的盐、提高浓度的聚合物以及任选的一种或多种表面活性剂的混合物热熔融挤出。

17. 权利要求 4 的药物组合物，其中所述组合物通过将溶液喷雾干燥制备，所述溶液包含式 I 的化合物或其药学上可接受的盐、提高浓度的聚合物、任选的一种或多种表面活性剂、和一种或多种溶剂。

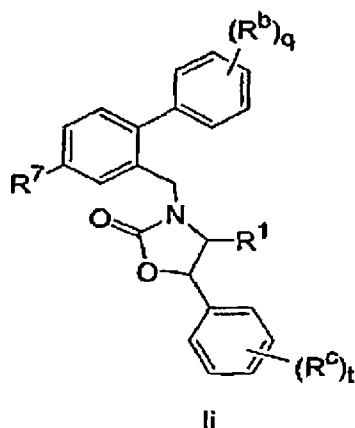
18. 权利要求 11 的药物组合物，其中所述组合物通过将混合物热熔融挤出制备，所述混合物包含式 I 的化合物或其药学上可接受的盐、提高浓度的聚合物、和任选的一种或多种表面活性剂。

19. 权利要求 12 的药物组合物，其中所述组合物通过将混合物热熔融挤出制备，所述混合物包含式 I 的化合物或其药学上可接受的盐、提高浓度的聚合物、和任选的一种或多种表面活性剂。

20. 一种在患者中提高 HDL-胆固醇的方法，该方法包含给予需要治疗的患者治疗有效量的权利要求 1 的药物组合物。

21. 权利要求 1 的药物组合物在制造用于在患者中提高 HDL-胆固醇的药物中的用途。

22. 权利要求 1-21 任一项的药物组合物，其中所述 CETP 抑制剂是式 II 的化合物或其药学上可接受的盐：



其中 R^1 选自 H 和 $-C_1-C_2$ 烷基；

R^7 选自 Cl 和 $-CF_3$ ；

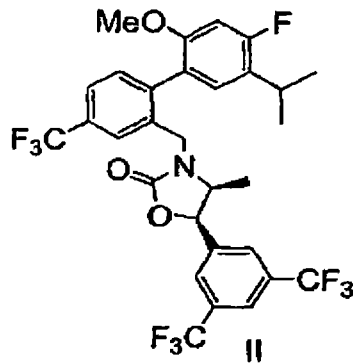
每个 R^b 独立地选自 $-C_1-C_3$ 烷基、 $-OCH_3$ 和 F；

每个 R^o 独立地选自卤素、 $-\text{CH}_3$ - CF_3 和 $-\text{CN}$;

q 是 2 或 3; 和

t 是 0-2 的整数。

23. 权利要求 1-21 任一项的药物制剂, 其中所述 CETP 抑制剂是式 II 的化合物或其药学上可接受的盐:



CETP 抑制剂的聚合物制剂

技术领域

本发明涉及一类 CETP 抑制化合物的固体制剂，当将它们给予患者时，其提供改善的生物利用度。

背景技术

动脉粥样硬化及其临床后果、冠心病(CHD)、中风和外周血管疾病代表对工业化世界的健康护理系统的真正巨大负担。仅在美国，约 1 千 3 百万患者已经确诊为患有 CHD，并且每年有多于五十万的死者是由于 CHD 所致。此外，随着该人群平均年龄的增加以及由于肥胖症和糖尿病的流行继续增长，预计这种疾病的死亡人数在下一个四分之一世纪中将会持续增长。

胆固醇酯转移蛋白(CETP)的抑制是减少动脉粥样硬化发病率的一种有希望的新方法。通过减少 LDL-胆固醇("坏的胆固醇")，他汀类在减少 CHD 发病率方面是重要的，但是在提高 HDL-胆固醇("好的胆固醇")方面是相对无效的。CETP 抑制剂提高 HDL-胆固醇并且还可以降低 LDL-胆固醇，因此在一般人群中可以提供一种减少 CHD 和动脉粥样硬化的有效新工具。使用 CETP 抑制剂和他汀类的联合治疗还可以变成一种控制 HDL 和 LDL 水平的有价值的工具，其使得可以同时治疗和预防动脉粥样硬化成为可能，并且也许甚至反转动脉粥样硬化斑块的形成。辉瑞的 torcetrapib 退出 III 期临床试验，因为在长期结果研究中，与对照组相比较，它在服用该药的组中显示死亡率增加。死亡率增加的原因目前还没有确定，该机理至今还不能归责于死亡率增加。

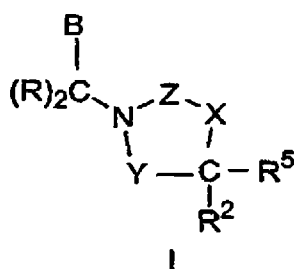
CETP 抑制剂通常是非常亲脂性的。该化合物通常在水中和在含水液体中几乎是不溶解的。使用常规片剂制剂的 CETP 抑制剂的生物利用度通常是弱的。因此，需要开发口服制剂，当它们给予患者时，其将使得该化合物更容易被生物利用。此外，包含高不溶性亲脂性化合物的许多常规制剂，例如在此使用的 CETP 抑制剂，表现出显著的"食物效应"，其中取决于当患者在最后进食之后马上口服给药以及患者是否与食物一起服药，药物吸收到体内的数量和速率存在很大的差异。通常，口服

给药后观察到吸收的显著差异，取决于患者是否处于禁食状态，以及如果患者没有处于禁食状态，那么取决于患者什么时候吃的以及吃的什么东西。在专利和非专利文献中已经提倡了若干改善生物利用度的方法。这些方法包括乳剂、微乳剂、乳剂和微乳剂预浓缩物，亦称为自乳化给药体系(SEDD 's)和自微乳化给药体系(SMEDD 's)，纳米颗粒，和载体中的无定形分散体。在此所述的是固体剂型，其是特别有效的一类 CETP 抑制剂的无定形分散体，其中化合物以非晶态溶解或分散在聚合物中。

发明内容

发明概述

本发明提供一种下列类型的式 I 表示的 CETP 抑制剂的可口服生物利用的固体剂型，包括药学上可接受的盐：



本发明的固体剂型包含：

(1)如本申请如上面以及下文所述的式 I-Ij 和 II 的活性化合物，或其药学上可接受的盐；

(2)提高浓度的聚合物，其中该聚合物增加活性药物的生物利用度，并且是水可溶的或容易分散在水中，例如乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCP)、乙酸邻苯二甲酸纤维素(CAP)、乙酸偏苯三酸纤维素(CAT)、乙酸邻苯二甲酸甲基纤维素、乙酸邻苯二甲酸羟丙基纤维素、乙酸对苯二甲酸纤维素、乙酸间苯二甲酸纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物、以及丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯共聚物；和

(3)任选一种或多种表面活性剂，其可以是离子型表面活性剂或非离子型表面活性剂。

在式 I 的化合物中，

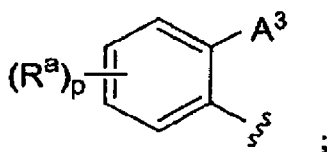
Y 选自 -C(=O)- 和 -(CRR¹)-；

X 选自 -O-、-NH-、-N(C₁-C₅ 烷基)-和-(CRR⁶)-;

Z 选自 -C(=O)-、-S(O)₂-和-C(=N-R⁹)-, 其中 R⁹ 选自 H、-CN 和任选被 1-11 个卤素取代的 C₁-C₅ 烷基;

每个 R 独立地选自 H、-C₁-C₅ 烷基和卤素, 其中 -C₁-C₅ 烷基任选被 1-11 个卤素取代;

B 选自 A¹ 和 A², 其中 A¹ 具有下面的结构:



R¹ 和 R⁶ 每个独立地选自 H、-C₁-C₅ 烷基、卤素和-(C(R)₂)_nA², 其中 -C₁-C₅ 烷基任选被 1-11 个卤素取代;

R² 选自 H、-C₁-C₅ 烷基、卤素、A¹ 和-(C(R)₂)_nA², 其中 -C₁-C₅ 烷基任选被 1-11 个卤素取代;

其中 B 和 R² 之一是 A¹; 以及 B、R¹、R² 和 R⁶ 之一是 A² 或-(C(R)₂)_nA²; 以便式 I 的化合物包含一个基团 A¹ 和一个基团 A²;

A³ 选自:

- (a) 选自苯基和萘基的芳环;
- (b) 与 5-7 元非芳香族环烷基环稠合的苯环, 其任选包含 1-2 个双键;
- (c) 具有 1-4 个独立地选自 N、S、O 和-N(O)-的杂原子的 5-6-元杂环, 并且任选还包含 1-3 个双键和羰基, 其中 A³ 与 A³ 与之相连的苯环的连接点是碳原子; 和

(d) 包含与 5-6-元杂环稠合的苯环的苯并杂环, 所述 5-6-元杂环具有 1-2 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子, 并且任选还具有 1-2 个双键(除稠合苯环的双键外), 其中 A³ 与 A³ 与之其相连的苯环的连接点是碳原子;

A² 选自:

- (a) 选自苯基和萘基的芳环;
- (b) 与 5-7 元非芳香族环烷基环稠合的苯环, 其任选包含 1-2 个双键;
- (c) 具有 1-4 个独立地选自 N、S、O 和-N(O)-的杂原子的 5-6-元杂环, 并且任选还包含 1-3 个双键和羰基;
- (d) 包含与 5-6-元杂环稠合的苯环的苯并杂环, 所述 5-6-元杂环具有

1-2 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子，并且任选还具有 1-2 个双键(除稠合苯环的双键外)；和

(e) 任选具有 1-3 个双键的 C₃-C₈ 环烷基环；

其中 A³ 和 A² 每个任选被 1-5 个独立地选自 R^a 的取代基取代；

每个 R^a 独立地选自 -C₁-C₆ 烷基、-C₂-C₆ 链烯基、-C₂-C₆ 炔基、任选具有 1-3 个双键的 C₃-C₈ 环烷基、-OC₁-C₆ 烷基、-OC₂-C₆ 链烯基、-OC₂-C₆ 炔基、任选具有 1-3 个双键的 -OC₃-C₈ 环烷基、-C(=O)C₁-C₆ 烷基、-C(=O)C₃-C₈ 环烷基、-C(=O)H、-CO₂H、-CO₂C₁-C₆ 烷基、-C(=O)SC₁-C₆ 烷基、-OH、-NR³R⁴、-C(=O)NR³R⁴、-NR³C(=O)OC₁-C₆ 烷基、-NR³C(=O)NR³R⁴、-S(O)_xC₁-C₆ 烷基、-S(O)_yNR³R⁴、-NR³S(O)_yNR³R⁴、卤素、-CN、-NO₂、和具有 1-4 个独立地选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-6-元杂环，所述杂环还任选包含羰基和还任选包含 1-3 个双键，其中所述杂环与 R^a 与之相连的环的连接点是碳原子，其中所述杂环任选被 1-5 个独立地选自卤素、-C₁-C₃ 烷基和 -OC₁-C₃ 烷基的取代基取代，其中 -C₁-C₃ 烷基和 -OC₁-C₃ 烷基任选被 1-7 个卤素取代；

其中对于化合物，其中 R^a 选自 -C₁-C₆ 烷基、-C₂-C₆ 链烯基、-C₂-C₆ 炔基、任选具有 1-3 个双键的 -C₃-C₈ 环烷基、-OC₁-C₆ 烷基、-OC₂-C₆ 链烯基、-OC₂-C₆ 炔基、任选具有 1-3 个双键的 -OC₃-C₈ 环烷基、-C(=O)C₁-C₆ 烷基、-C(=O)C₃-C₈ 环烷基、-CO₂C₁-C₆ 烷基、-C(=O)SC₁-C₆ 烷基、-NR³C(=O)OC₁-C₆ 烷基和 -S(O)_xC₁-C₆ 烷基，R^a 任选被 1-15 个卤素取代并且还任选被 1-3 个取代基取代，所述取代基独立地选自 (a)-OH、(b)-CN、(c)-NR³R⁴、(d) 任选具有 1-3 个双键并任选被 1-15 个卤素取代的 C₃-C₈ 环烷基，(e) 任选被 1-9 个卤素取代以及还任选被 1-2 个独立地选自 -OC₁-C₂ 烷基和苯基的取代基取代的 -OC₁-C₄ 烷基，(f) 任选具有 1-3 个双键并任选被 1-15 个卤素取代的 OC₃-C₈ 环烷基，(g)-CO₂H、(h)-C(=O)CH₃、(i) 任选被 1-9 个卤素取代的 -CO₂C₁-C₄ 烷基，和 (j) 任选被 1-3 个独立地选自卤素、-CH₃、-CF₃、-OCH₃ 和 -OCF₃ 的基团取代的苯基；

条件是当 B 是 A¹，以及 X 和 Y 是 -CH₂-，以及 Z 是 -C(=O)-，以及 R² 是在 4-位具有取代基 R^a 的苯基，其中 R^a 是任选如上所述取代的 -OC₁-C₆ 烷基时，那么在 R² 上没有其它的 R^a 取代基，其中 R^a 选自 -OH、-OC₁-C₆ 烷基、-OC₂-C₆ 链烯基、-OC₂-C₆ 炔基和任选具有 1-3 个双键的 -OC₃-C₈ 环烷基，其所有都是任选如上所述取代的；

n 是 0 或 1;

p 是 0-4 的整数;

x 是 0、1 或 2;

y 是 1 或 2;

R^3 和 R^4 每个独立地选自 H、 $-C_1-C_5$ 烷基、 $-C(=O)C_1-C_5$ 烷基和 $-S(O)_yC_1-C_5$ 烷基, 其中在所有情况中 $-C_1-C_5$ 烷基任选被 1-11 个卤素取代; 和

R^5 选自 H、 $-OH$ 、 $-C_1-C_5$ 烷基和卤素, 其中 $-C_1-C_5$ 烷基任选被 1-11 个卤素取代。

在式 I 化合物和化合物的随后组中, 除非另有说明, 烷基、链烯基和炔基可以是线性的或分枝的。

发明的详细描述

提高浓度的聚合物是与不溶于水或几乎完全不溶于水的活性药物组分(API's)形成无定形分散体的那些聚合物, 通过(a)将 API 溶解或(b)与 API 以这样一种方法相互作用, 以致 API 在聚合物中不形成晶体或晶体区域。提高浓度的聚合物是水溶性的或容易分散在水中的, 以便当聚合物放在水或含水环境中(例如胃肠(GI)道中的液体或模拟 GI 液体)时, API 的溶解度和/或生物利用度相对于在没有聚合物的情况下的溶解度或生物利用度得到增加。

固态分散体通过适合于引起化合物(药物)在聚合物中形成分散体(也称为无定形分散体)的方法进行制备, 这样药物通常是无定形的或溶于聚合物或组合物的成分如表面活性剂中。所述分散体是稳定的, 以及所述药物不形成晶体或其它不溶性颗粒。这些方法包括溶液法, 例如喷雾干燥, 喷涂, 冷冻干燥, 以及在真空中共溶剂的蒸发或通过加热聚合物和药物的溶液。这些方法还包括将固体药物与聚合物在熔融状态中掺合的方法, 例如热熔挤出, 以及将固体非熔融聚合物和药物在加热和加压下混合以制备分散体的方法。

相对于包含相当数量的 CETP 抑制剂没有聚合物的对照组合, 包含提高浓度的聚合物的组合物提高了 CETP 抑制剂在含水环境中的浓度, 例如水, 胃肠(GI)道或为体外实验室测试所制备的模拟 GI 液体。相对于具有相同浓度的 CETP 抑制剂但没有提高浓度的聚合物的对照组合

物，一旦将组合物引入到含水环境中，包含提高浓度的聚合物和 CETP 抑制剂的组合物提供 CETP 抑制剂更大的最大含水浓度。为了保持 CETP 抑制剂在与包含聚合物的组合物相同的浓度，可以在对照组中放入惰性填料以代替该聚合物。相对于对照组合物，该聚合物优选使 CETP 抑制剂在水溶液中的最大浓度增加至少 25%，更优选至少 50%，更优选增加药物浓度到至少 2 倍，或者相对于对照组合物，药物浓度增加到至少 5 倍高，或者药物浓度增加至少 10 倍。为了通过口服给药使极端水不溶性的 CETP 抑制剂达到有效的血液水平，这些浓度大的增强可能是必须的。这些水溶液通常相对于 CETP 抑制剂是过饱和溶液。

在体内药物动力学测量中，其中在将制剂给予试验动物后，血液或血清中的药物浓度作为时间的函数进行测量，本申请组合物表现出大于对照组合物的最大浓度 C_{max} 和浓度对时间曲线下面积(AUC)，所述对照组合物包含相当数量的胆固醇酯转移蛋白抑制剂但没有提高浓度的聚合物。与含有相同数量药物但没有聚合物的对照组合物相比，浓度对时间曲线下面积(AUC)优选比对照组合物至少大 25%，更优选比对照组合物至少大 50%，更优选该面积是对照组合物的至少两倍大，或至少 5 倍大，或至少 10 倍大。与没有聚合物的对照组合物的药物浓度相比，在给予试验动物或患者后，本申请的药物组合物 C_{max} 也提高了，优选提高至少 25%，更优选提高至少 50%，更优选 C_{max} 增加到相对于对照组合物的至少两倍，或提高到相对于对照组合物的至少 5 倍大，或提高到至少 10 倍大。

与没有提高浓度的聚合物的制剂相比较，在此公开的组合物表现出改善的 CETP 抑制剂的体内生物利用度。在口服给药这些制剂后，活性 CETP 抑制剂被更快速地吸收。当将制剂给予患者时，在血液或血清中药物的 AUC 和药物的最大浓度提高了。

提高浓度的聚合物适合于本发明使用的一类聚合物包含中性非纤维素聚合物。示范性的聚合物包括：乙烯基聚合物和具有取代基羟基、烷基、酰氧基和环酰胺的共聚物。这些包括具有至少一部分其重复单元为不水解(乙酸乙烯酯)形式的聚乙烯醇(例如聚乙烯醇-聚乙酸乙烯酯共聚物)；聚乙烯吡咯烷酮；聚乙烯聚乙醇共聚物；和聚乙烯吡咯烷酮-聚乙酸乙烯酯共聚物。优选的一类非纤维素非离子型聚合物包含聚乙烯吡咯烷酮和聚乙烯吡咯烷酮共聚物，例如聚乙烯吡咯烷酮-聚乙酸乙烯酯

共聚物,可以 Kollidon 聚合物和共聚物得到。代表性的共聚物是 Kollidon VA64(copovidone)。

适合于本发明使用的另一类聚合物包含可离子化的非纤维素聚合物。示范性的聚合物包括:羧酸官能化的乙烯基聚合物,例如羧酸官能化聚甲基丙烯酸酯和羧酸官能化聚丙烯酸酯,例如 EUDRAGITS 共聚物,由 Rohm Tech Inc., of Malden, Massachusetts 制造;胺官能化的聚丙烯酸酯和聚甲基丙烯酸酯;蛋白质;以及羧酸官能化的淀粉例如淀粉羟乙酸盐。

提高浓度的聚合物还可以是两性(amphiphilic)的非纤维素聚合物,其是相对亲水性的单体和相对疏水性的单体的共聚物。实例包括之前提及的丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯共聚物(EUDRAGITS)。两性聚合物的另一实例是氧化乙烯(或二醇)和氧化丙烯(或二醇)的嵌段共聚物,其中所述聚(丙二醇)低聚物单元是相对疏水性的以及所述聚(乙二醇)单元是相对亲水性的。这些聚合物通常以 Poloxamer 商标名出售。

一类优选的聚合物包含可离子化的和中性纤维素聚合物,其具有至少一个酯-和/或醚-连接取代基,其中对于每个取代基,所述聚合物具有至少 0.1 的取代度。在此使用的名称中,醚-连接的取代基如"纤维素"之前所述那样,是通过醚键附着于纤维素骨架上的部分;例如,"乙基苯甲酸纤维素"具有在纤维素骨架上的乙氧基苯甲酸取代基。类似地,酯-连接的取代基在"纤维素"后被描述成羧酸酯;例如,"邻苯二甲酸纤维素"在与聚合物酯连接的每个邻苯二甲酸酯部分具有一个羧酸,其中邻苯二甲酸酯基团的另一个羧酸基团剩下作为游离羧酸基团。

也应注意,聚合物名称例如"乙酸邻苯二甲酸纤维素"(CAP)是指任何家族的纤维素聚合物,其具有通过酯键与纤维素聚合物的羟基的重要部分连接的乙酸酯和邻苯二甲酸酯基团。一般地,每一取代基的取代度可以在 0.1-2.9 的范围内,只要符合聚合物的其它标准。"取代度"是指纤维素链上每个糖重复单元的三个羟基被取代的平均数。例如,如果纤维素链上所有的羟基被邻苯二甲酸酯取代,那么邻苯二甲酸酯取代度是 3。

同样包括在每一聚合物家族类型内的是纤维素聚合物,其具有额外的取代基,其加入量相对小并且基本上不改变聚合物的性能。

两性纤维素可以通过用至少一种相对疏水性取代基取代纤维素在存在于每一糖重复单元上的任何或所有 3 个羟基取代基而制备。疏水性

取代基可以是基本上任何取代基，其如果在足够高的水平或取代度被取代的话，可以使得纤维素聚合物基本上是水不溶性的。聚合物的亲水性区域可以是相对未取代的那些部分，因为未取代的羟基本身是相对亲水性的，或者是被亲水性取代基取代的那些区域。疏水性取代基的实例包括醚-连接的烷基例如甲基、乙基、丙基、丁基等；或酯-连接的烷基例如乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯等；以及醚-和/或酯-连接的芳基例如苯基、苯甲酸酯或苯醚。亲水基团包括醚-或酯-连接的非离子化基团例如羟烷基取代基如羟乙基、羟丙基，以及烷基醚基团例如乙氧基乙氧基或甲氧基乙氧基。特别优选的亲水性取代基是醚-或酯-连接的可离子化基团的那些，例如羧酸类、硫代羧酸类、取代苯氧基基团、胺类、磷酸酯类或磺酸酯类。

一类纤维素聚合物包含中性聚合物，是指该聚合物在水溶液中是基本上非离子化的。这些聚合物含有非离子化的取代基，其可以是醚-连接的或酯-连接的。示范性的醚连接的非离子化取代基包括：烷基，例如甲基、乙基、丙基、丁基等；羟烷基例如羟甲基、羟乙基、羟丙基等；以及芳基例如苯基。示范性的酯-连接的非离子化基团包括：烷基，例如乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯等；以及芳基例如苯醚。但是，当芳基被包括时，聚合物可能需要包括足量的亲水性取代基，以便聚合物在 1-8 的任何生理学相关的 pH 下都具有至少一定的水溶性。

可以用作聚合物的示范性的非离子化聚合物包括：乙酸羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羟乙基甲基纤维素、乙酸羟乙基纤维素和羟乙基乙基纤维素。

中性纤维素聚合物的一个优选组是两性的那些。示范性的聚合物包括羟丙基甲基纤维素和乙酸羟丙基纤维素，其中相对于未取代羟基或羟丙基取代基具有相对高数目甲基或乙酸酯取代基的纤维素重复单元相对于聚合物上的其它重复单元构成疏水性区域。

一类优选的纤维素聚合物包含在生理学相关 pH 下至少部分可离子化并且包括至少一个可离子化取代基的聚合物，其可以是醚-连接的或酯-连接的。示范性的醚-连接的可离子化取代基包括：羧酸类，例如乙酸、丙酸、苯甲酸、水杨酸、烷氧基苯甲酸例如乙氧基苯甲酸或丙氧基苯甲酸，烷氧基邻苯二甲酸的各种异构体例如乙氧基邻苯二甲酸和乙氧基间苯二甲酸，烷氧基烟酸的各种异构体，例如乙氧基烟酸，以及吡啶甲酸

的各种异构体例如乙氧基吡啶甲酸等；硫代羧酸类，例如5-硫代乙酸；取代的苯氧基，例如羟基苯氧基，等；胺，例如氨基乙氧基，二乙氨基乙氧基，三甲氨基乙氧基，等；磷酸酯，例如磷酸酯乙氧基；以及磺酸酯，例如磺酸酯乙氧基。示范性的酯连接的可离子化取代基包括：羧酸类，例如琥珀酸酯、柠檬酸酯、邻苯二甲酸酯、对苯二甲酸酯、间苯二甲酸酯、偏苯三酸酯，以及吡啶二羧酸的各种异构体等；硫代羧酸类，例如硫代琥珀酸酯；取代的苯氧基，例如氨基水杨酸；胺类，例如天然或合成的氨基酸，例如丙氨酸或苯丙氨酸；磷酸酯类，例如乙酰磷酸酯；以及磺酸酯类，例如乙酰磺酸酯。对于芳香族取代的聚合物也应具有必要的水溶性，还希望足够的亲水基团例如羟丙基或羧酸官能团附着于聚合物，以便至少在任何可离子化基团被离子化的 pH 值下该聚合物是水溶性的。在一些情况中，该芳香族基团本身可以是可离子化的，例如邻苯二甲酸酯或偏苯三酸酯取代基。

在生理学相关的 pH 处至少部分电离的示范性纤维素聚合物包括：乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、琥珀酸羟丙基甲基纤维素、乙酸琥珀酸羟丙基纤维素、琥珀酸羟乙基甲基纤维素、乙酸琥珀酸羟乙基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、乙酸琥珀酸羟乙基甲基纤维素、乙酸邻苯二甲酸羟乙基甲基纤维素、羧乙基纤维素、羧甲基纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、乙酸邻苯二甲酸甲基纤维素、醋酸邻苯二甲酸乙基纤维素、乙酸邻苯二甲酸羟丙基纤维素、乙酸邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、乙酸邻苯二甲酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、琥珀酸邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、丙酸邻苯二甲酸纤维素、丁酸邻苯二甲酸羟丙基纤维素、乙酸偏苯三酸纤维素、乙酸偏苯三酸甲基纤维素、乙酸偏苯三酸乙基纤维素、乙酸偏苯三酸羟丙基纤维素、乙酸偏苯三酸羟丙基甲基纤维素、乙酸偏苯三酸琥珀酸羟丙基纤维素、丙酸偏苯三酸纤维素、丁酸偏苯三酸纤维素、乙酸对苯二甲酸纤维素、乙酸间苯二甲酸纤维素、乙酸吡啶二羧酸纤维素、水杨酸乙酸纤维素、乙酸羟丙基水杨酸纤维素、乙酸乙基苯甲酸纤维素、乙酸羟丙基乙基苯甲酸纤维素、乙酸乙基邻苯二甲酸纤维素、乙酸乙基烟酸纤维素和乙酸乙基吡啶甲酸纤维素。

符合两性定义的、具有亲水性和疏水性区域的示范性纤维素聚合物包括聚合物例如乙酸邻苯二甲酸纤维素和乙酸偏苯三酸纤维素，其中具

有一个或多个乙酸酯取代基的纤维素重复单元相对于没有乙酸酯取代基的那些或具有一个或多个离子化邻苯二甲酸酯或偏苯三酸酯取代基的那些是疏水性的。

纤维素可离子化聚合物的特别优选子集是具有羧酸官能化芳香族取代基和烷基化取代基两者并由此是两性的那些。示范性的聚合物包括乙酸邻苯二甲酸纤维素、乙酸邻苯二甲酸甲基纤维素、乙酸邻苯二甲酸乙基纤维素、乙酸邻苯二甲酸羟丙基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、乙酸邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、乙酸邻苯二甲酸琥珀酸羟丙基纤维素、丙酸邻苯二甲酸纤维素、丁酸邻苯二甲酸羟丙基纤维素、乙酸偏苯三酸纤维素、乙酸偏苯三酸甲基纤维素、乙酸偏苯三酸乙基纤维素、乙酸偏苯三酸羟丙基纤维素、乙酸偏苯三酸羟丙基甲基纤维素、乙酸偏苯三酸琥珀酸羟丙基纤维素、丙酸偏苯三酸纤维素、丁酸偏苯三酸纤维素、乙酸对苯二甲酸纤维素、乙酸间苯二甲酸纤维素、乙酸吡啶二羧酸纤维素、乙酸水杨酸纤维素、乙酸羟丙基水杨酸纤维素、乙酸乙基苯甲酸纤维素、乙酸羟丙基乙基苯甲酸纤维素、乙酸乙基邻苯二甲酸纤维素、乙酸乙基烟酸纤维素和乙酸乙基吡啶甲酸纤维素。

纤维素可离子化聚合物的另一特别优选子集是具有非芳香族羧酸酯取代基的那些。示范性的聚合物包括乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、琥珀酸羟丙基甲基纤维素、乙酸琥珀酸羟丙基纤维素、乙酸琥珀酸羟乙基甲基纤维素酯、琥珀酸羟乙基甲基纤维素和乙酸琥珀酸羟乙基纤维素。

如上面所列那样，宽范围的聚合物可以用来形成 CETP 抑制剂的无定形分散体。一个优选的子组包含在其非离子状态下是水溶性以及在其离子状态下也是水溶性的纤维素聚合物。这些聚合物的具体子类是所谓的"肠"聚合物，其包括，例如，某些等级的乙酸邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素和乙酸偏苯三酸纤维素。在溶解试验中，相对于晶体药物对照物，由这些聚合物形成的分散体通常表现出极大增强的最大药物浓度。此外，由于在 CETP 抑制剂类型内物理性质的相似性，非肠等级的这些聚合物以及密切相关的纤维素聚合物将预期表现良好。

尤其优选的一组纤维素聚合物包含乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素 (HPMCAS)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素 (HPMCP)、乙酸邻苯二甲酸纤维素 (CAP)、乙酸偏苯三酸纤维素 (CAT)、乙酸邻苯二甲酸甲基纤维

素、乙酸邻苯二甲酸羟丙基纤维素、乙酸对苯二甲酸纤维素和乙酸间苯二甲酸纤维素。最优的聚合物是乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素和乙酸偏苯三酸纤维素。

当将适合于在本发明的组合物中使用的特定的聚合物进行掺合时，这些聚合物的掺合物也可以是合适的。因此，除单一物种的聚合物外，术语"聚合物"是用来包括聚合物的掺合物。

式 I 的 CETP 抑制剂和提高浓度的聚合物的无定形分散体可以根据任何已知方法进行制备，所述方法将产生至少主要部分(至少 60%，优选至少 80%，更优选至少 90%)是非晶形态的 CETP 抑制剂。这些包括机械方法，例如研磨和挤出；熔融方法，例如高温融合，热熔挤出，溶剂改性融合，和熔融凝结方法；以及溶剂方法，包括非溶剂沉淀方法，喷涂，和喷雾干燥。虽然本发明的分散体可以通过这些方法中的任何方法进行制备，但是在所述无定形分散体中，它通常优选 CETP 抑制剂是基本上无定形的并且基本上均匀地分布在整个聚合物中。式 I 的 CETP 抑制剂的晶体形式和无定形形式的相对含量可以通过若干分析方法进行测定，包括差示扫描量热法(DSC)和 X-射线粉末衍射(XRPD)。

在提高浓度的聚合物中制备式 I 化合物的无定形分散体的优选方法包括(a)热熔挤出和(b)喷雾干燥。在这些方法中使用的优选聚合物是聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮-聚乙酸乙烯酯共聚物(例如 Kollidon)、HPC、HPMCAS、HPMC、HPMCP、CAP 和 CAT。在热熔挤出中使用的优选聚合物是聚乙烯吡咯烷酮和聚乙烯吡咯烷酮-聚乙酸乙烯酯共聚物(Kollidon)，其中 Kollidon VA64(copovidone)是最优选的聚合物，用于喷雾干燥的优选的聚合物包括 HPC、HPMCAS、HPMC、HPMCP、CAP 和 CAT，其中 HPMCAS 是最优选的聚合物。这些方法中的两者在本领域中都是公知的。在喷雾干燥中，将聚合物、活性化合物以及其它任选组分如表面活性剂溶于溶剂中，然后通过喷嘴喷雾成细微雾送至室内，在该室内，溶剂被迅速蒸发，以得到包含聚合物、药物和任选其它组分的细微颗粒。所述溶剂是组合物中所有组分在其中都是可溶的任何溶剂，并且所述溶剂在喷雾干燥器中很容易被蒸发。该溶剂还应该适合于在制备药物组合物中使用。示范性的溶剂是丙酮、甲醇和乙醇。甲醇和丙酮是优选的。在热熔挤出中，将聚合物、药物和任选表面活性剂在

湿法制粒过程中或其它混合过程中混合在一起，然后将聚合物、药物和表面活性剂的混合物送入挤出机的室中，优选双螺杆挤出机，以获得良好的混合，然后充分熔融和混合以制备一种无定形分散体。

所述无定形分散体可以任选具有一种或多种包括在该制剂内的表面活性剂。通过促进润湿，该表面活性剂可以增加溶解速度，由此增加溶解药物的最大浓度。该表面活性剂还可以使分散体容易加工。通过这些机理如络合、形成包合络合物、形成胶束以及与固体药物表面吸附，表面活性剂通过与溶解药物的相互作用抑制该药物的结晶或沉淀，这样所述的表面活性剂还可以稳定该无定形分散体。合适的表面活性剂包括阳离子型、阴离子型和非离子型表面活性剂。这些包括例如脂肪酸和烷基磺酸盐；阳离子表面活性剂如苯扎氯铵(Hyamine 1622, 由 Lonza, Inc., Fairlawn, New Jersey 获得)；阴离子表面活性剂，例如磺基琥珀酸二辛酯钠盐(Docusate Sodium, 由 Mallinckrodt Spec. Chem., St. Louis, Missouri 获得)和月桂基硫酸钠(十二烷基硫酸钠)；山梨糖醇酐脂肪酸酯(表面活性剂的 SPAN 系列)；维生素 E TPGS；聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯(表面活性剂的 Tween 系列, 由 ICI Americas Inc., Wilmington, Delaware 获得)；聚氧乙烯蓖麻油类和氢化蓖麻油类例如 Cremophor RH-40 和 Cremopher EL；Liposorb P-20, 由 Lipochem Inc., Patterson New Jersey 获得；Capmul POE-0, 由 Abitec Corp., Janesville, Wisconsin 获得)，以及天然表面活性剂例如牛磺胆酸钠、1-棕榈酰基-2-油酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱、卵磷脂、以及其它磷脂和单-和二酸甘油酯。

在此公开的制剂可用于治疗那些可用 CETP 抑制剂治疗的疾病，包括动脉粥样硬化、外周血管疾病、血脂异常、高 β -脂蛋白血症、 α 低脂蛋白血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、家族性高胆固醇血症、心血管疾病、心绞痛、局部缺血、心肌缺血、中风、心肌梗死、再灌注损伤、血管成形再狭窄、高血压、糖尿病的血管并发症、肥胖症和内毒素血症，其中每种疾病通过给予需要治疗所述疾病的患者在此公开的制剂进行治疗，其中所述制剂以对具体疾病具有治疗作用的数量给药。

在此公开的制剂还用于制造用于治疗如上所述疾病的药物。

在某些疾病如动脉粥样硬化、外周血管疾病、心血管疾病、局部缺血、心肌缺血、中风、心肌梗死、再灌注损伤、血管成形再狭窄和糖尿病的血管并发症的情况下，所述制剂可以适合于在处于形成该疾病风险

中的患者中预防所述疾病或延迟所述疾病的发病。所述制剂还可用于预防或延迟某些疾病或不良事件的复发，例如心肌梗死、局部缺血、心肌缺血和中风。

包含式 I-Ij 和 II 化合物的制剂还可用于在升高 LDL 胆固醇的患者中降低 LDL 胆固醇。所述制剂还可用于在低 HDL 胆固醇的患者中提高 HDL 胆固醇。通过提高 HDL 胆固醇和减少 LDL 胆固醇，由此增加 HDL:LDL 胆固醇的比值，所述制剂对患者尤其是有益的。HDL:LDL 胆固醇比值增加通常被认为降低心脏病发作风险的一个指标。还已经观察到，在此公开的制剂没有提高血压，而在服用 torcetrapib 的一些患者中出现血压升高。

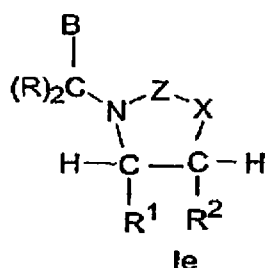
关于 CETP 抑制剂的类型，式 I 的化合物的许多实施方案描述如下：

在式 I 化合物的优选子集中，X 选自 -O-、-NH- 和 -N(C₁-C₃ 烷基)-。

X 还可以选自 -O-、-NH- 和 -N(CH₃)。在非常优选的子集中，X 是 O。

在许多实施方案中，Z 是 -C(=O)。

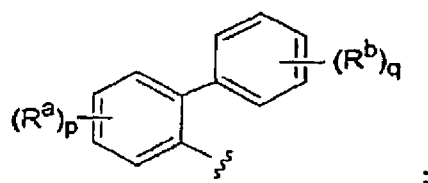
化合物的优选子组具有式 Ie 的结构，包括其药学上可接受的盐



在式 Ie 的化合物中，X 选自 -O-、-NH-、-N(C₁-C₅ 烷基)- 和 -(CH₂)-；
Z 选自 -C(=O)-、-S(O)₂- 和 -C(=N-R⁹)-，其中 R⁹ 选自 H、-CN 和任选被 1-11 个卤素取代的 C₁-C₅ 烷基；

每个 R 独立地选自 H 和 -CH₃；

B 选自 A¹ 和 A²，其中 A¹ 具有下面的结构：



R^1 选自 H、 $-C_1-C_5$ 烷基和 $-(C(R)_2)_nA^2$ ，其中 C_1-C_5 烷基任选被 1-11 个卤素取代；

R^2 选自 H、 $-C_1-C_5$ 烷基、 A^1 和 $-(C(R)_2)_nA^2$ ，其中 $-C_1-C_5$ 烷基任选被 1-11 个卤素取代；

其中 B 和 R^2 之一是 A^1 ；以及 B、 R^1 和 R^2 之一是 A^2 或 $-(C(R)_2)_nA^2$ ；以便式 Ie 化合物包含一个基团 A^1 和一个基团 A^2 ；

A^2 选自苯基、环己基和吡啶基，其中 A^2 任选被 1-2 个独立地选自卤素、 $-C_1-C_4$ 烷基和 CN 的取代基取代，其中 $-C_1-C_4$ 烷基任选被 1-3 个卤素取代；

每个 R^a 独立地选自 $-C_1-C_3$ 烷基和卤素，其中 C_1-C_3 烷基任选被 1-3 个卤素取代；

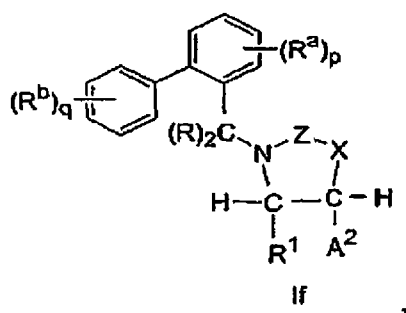
每个 R^b 独立地选自 Cl、F、 $-C_1-C_4$ 烷基和 OC_1-C_4 烷基，其中 $-C_1-C_4$ 烷基和 $-OC_1-C_4$ 烷基任选被 1-5 个 F 取代；

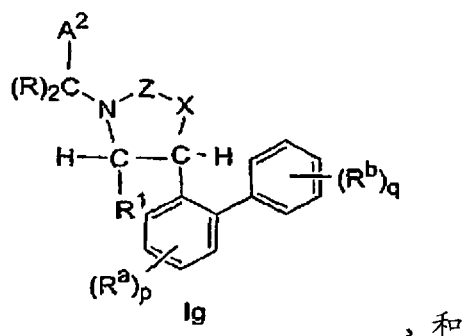
n 是 0 或 1；

p 是 0-2 的整数；和

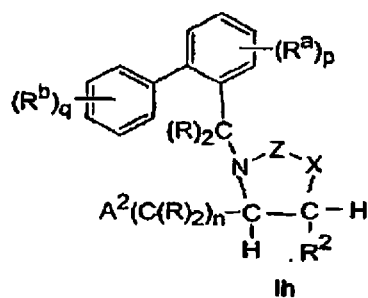
q 是 0-3 的整数。

式 Ie 化合物的子集包括式 If、Ig 和 Ih 的化合物及其药学上可接受的盐：





, 和



在式 If、Ig 和 Ih 的化合物中， R^1 和 R^2 每个独立地选自 H 和 $-C_1-C_5$ 烷基，其中 $-C_1-C_5$ 烷基任选被 1-11 个卤素取代。其它基团如之前所定义。

在如上所述化合物的子集中， A^2 可以选自苯基、环己基和吡啶基，其中 A^2 任选被 1-2 个独立地选自卤素、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 和 $-CN$ 的取代基取代。

在如上所述化合物的子集中，每个 R^a 独立地选自 $-CF_3$ 和 Cl。

在如上所述化合物的子集中，每个 R^b 独立地选自 $-C_1-C_3$ 烷基、 $-OCH_3$ 和 F。

在如上所述化合物的子集中， R^1 和 R^2 每个独立地选自 H 和 $-C_1-C_2$ 烷基。

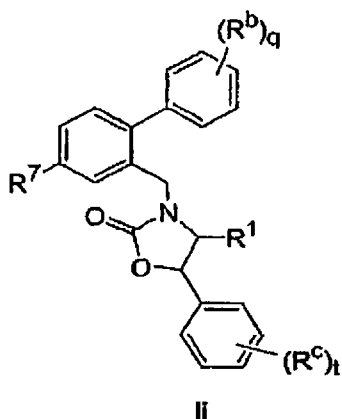
在如上所述化合物的子集中，X 选自 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$ 和 $-CH_2-$ 。

在如上所述化合物的子集中，Z 选自 $-C(=O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 和 $-C(=N-CN)-$ 。

在如上所述化合物的子集中，p 是 1。

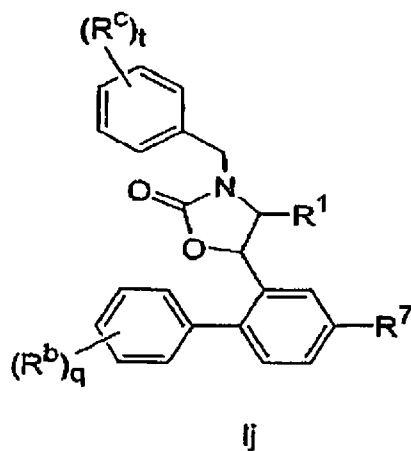
在如上所述化合物的子集中，q 是 2 或 3。

之前定义的化合物的子集包含式 Ii 的化合物及其药学上可接受的盐：



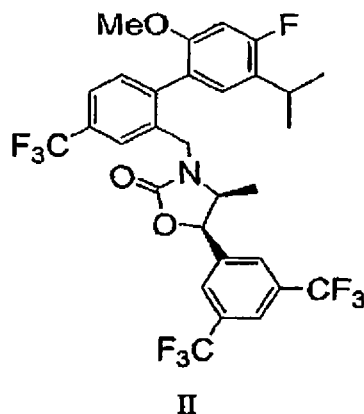
在式 II 中， R^7 选自 Cl 和 $-CF_3$ ；
 R^c 选自卤素、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 和 $-CN$ ；和
 t 是 0-2 的整数。其它基团如之前所定义。

之前定义的化合物的子集包含式 Ij 的化合物或其药学上可接受的盐：



在式 Ij 中， R^7 选自 Cl 和 $-CF_3$ ；
 R^c 选自卤素、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 和 $-CN$ ；和
 t 是 0-2 的整数。其它基团如之前所定义。

本发明的特别优选实施方案涉及式 II 的化合物，包括其药学上可接受的盐：



如上所述化合物的类型，包括式 II 化合物，在共同转让的 PCT 申请号 WO2006/014413 和 WO2006/014357 中描述。这些化合物的合成在上面所引用的申请中提供。化合物 II 及相关化合物的合成还在下面提供。

定义

在本申请通篇所使用的术语，特别是在实施例中所使用的术语，通常是在方法研究和药物研究领域工作的化学家所公知的。这些术语中的一些如下面所定义：

"EDC"是 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺。

"DIPEA"是二异丙基乙胺。

"卤素"包括氟、氯、溴和碘。

"HOBT"是 1-羟基苯并三唑。

"IPAC"是乙酸异丙酯。

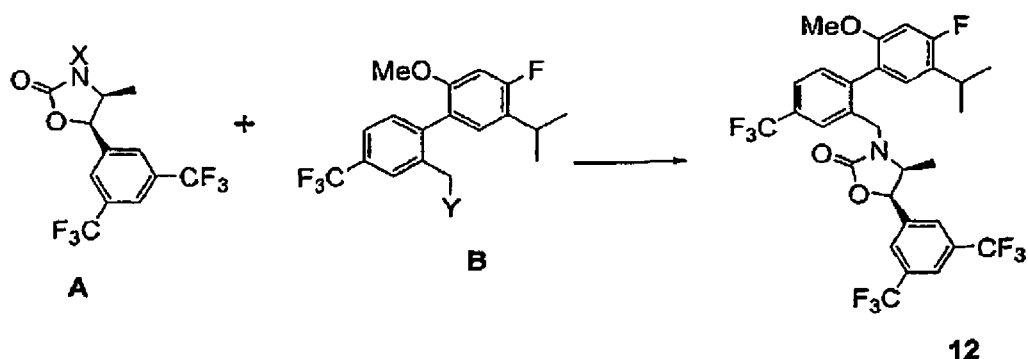
"Me"表示甲基。

"NaHMDS"是六甲基二硅氮烷(hexamethydisilazide)钠盐。

"Weinreb 胺"是 N,O-二甲基羟胺。

化合物 II 和相关化合物的合成

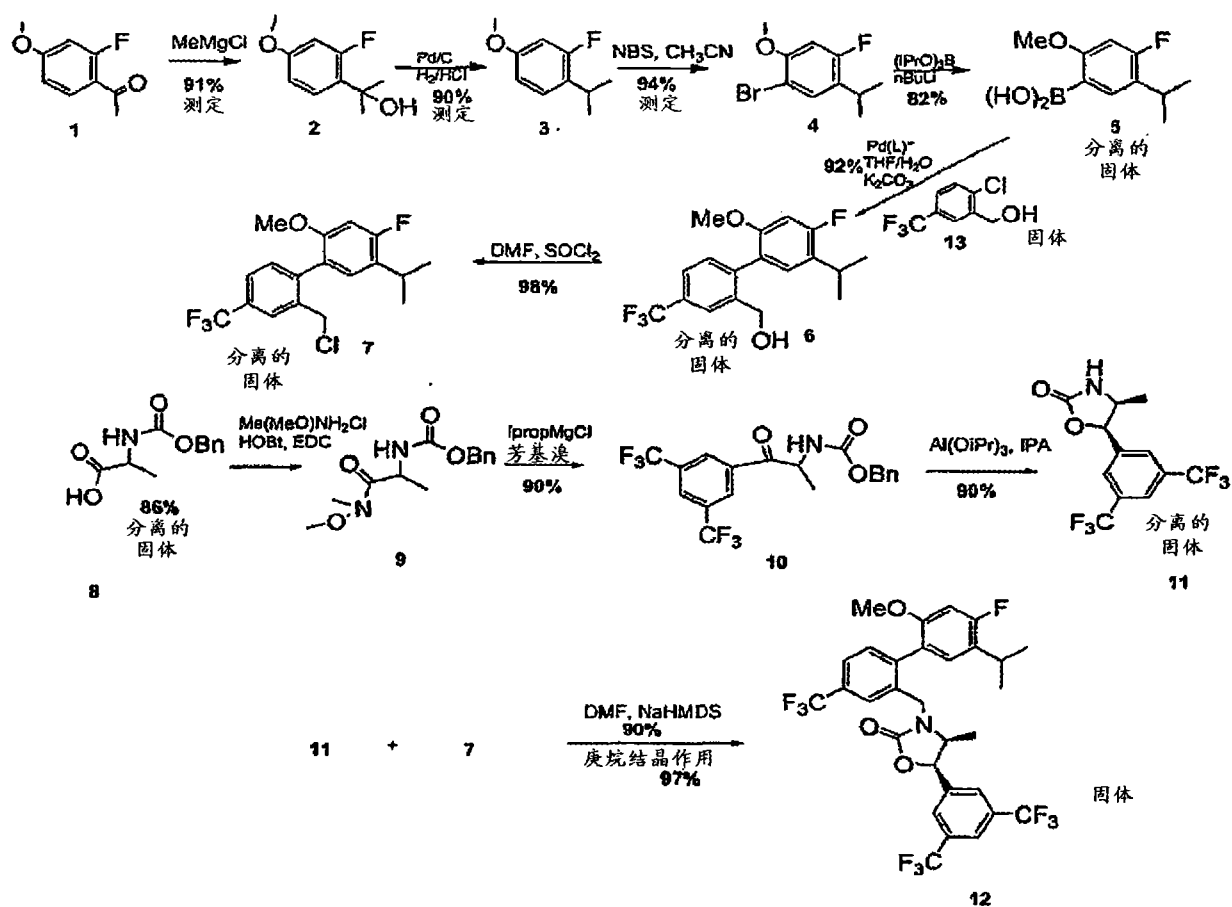
在本申请中被制成制剂的 CETP 抑制剂通过高度汇集的合成方法进行制备，式 I 的化合物表示在下面的方程中，其作为化合物 12 在下面方案中确定。该合成包含两个关键中间体 A 和 B 的合成。然后，关键中间体 A 和 B 在噁唑烷酮的烷基化反应中偶合，用 Y 取代二苯基烷基，得到最终产物 12。



在上面顺序中，在中间体 A 中，X 是 H 或胺共轭碱上第 I 族金属的阳离子(例如 Na、K、Li 或 Cs)，其可以通过金属氢化物或烷基金属化合物与游离胺反应获得。实例包括作为反应物的游离咪唑烷酮(X = H)，或去除质子化咪唑烷酮的 Na、K、Li 或 Cs 盐，其将通过咪唑烷酮与这些试剂如氨基钠、NaHMDS 或 KHMDS 反应制备。优选的 X 基团是 H 和 Na。对于这种特定的反应，最优选的基团是 Na。

Y 是离去基团(即可容易置换的基团)。在将其置换后，离去基团通常是阴离子的。最普通的离去基团是卤素，例如 Cl、Br、I 或 F。离去基团还可以是有机酸的去除质子化形式，例如三氟甲磺酸根或三氟乙酸根。最优选的离去基团 Y 是卤素 Br、Cl 和 I。化合物 12 的全合成如下所示。这种化合物和相关 CETP 抑制剂化合物的合成提供在共同转让的 PCT 申请号 US/2005/023775 和 US 申请号 11/173295 中。

方案1

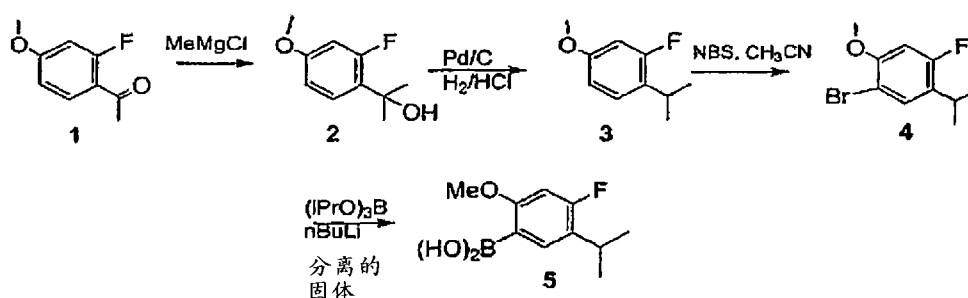


中间体 7 的合成

中间体 7 在 6 个步骤中由容易得到的物质制备。该合成以硼酸 (boronic acid) 中间体 5 的 4-步合成总结在下面，其以固体物质的形式被分离。然后，将该硼酸以两步或更多步得到关键中间体 7，其也以固体产物的形式被分离。

硼酸中间体以如下所示的 4 步被合成并总结在方案 2 中。收率同样表示在方案 2 中。

方案 2



1 转化为 2:

在室温下,将 THF(24 L)加入到 100L 圆筒形容器中。向其中加入 2.75 kg 的 CeCl_3 。将所得淤浆在室温下熟化 1.5 小时。然后,在显微镜下观察样品,以证实所需形式已发生改变。将该淤浆冷却至 9°C ,接着加入 MeMgCl 。调节加入速度,以保持内部温度低于 19°C 。将混合物冷却至 -11°C ,滴加苯乙酮 1 溶液(4.0kg 用 THF 稀释至 10L),同时保持内部温度低于 0°C 。然后,反应混合物在低于 0°C 的温度下熟化 1 小时。反应用 5.7L 3N HCl 以滴加方式淬灭,同时保持内部温度低于 15°C 。然后,将淬灭后的反应混合物在 $5\text{-}10^\circ\text{C}$ 下熟化 1.5 小时,接着通过 Solka Flocc 塞过滤。

2 氢化成 3:

将 2 的 THF 溶液进行溶剂转换成乙醇(~18L 体积),加入 1.9L HCl,接着加入 190gm 的 10%Pd/C(50%水)。将混合物在 40°C 在 15 psi 氢气下放置,直到基于 HPLC 分析获知反应完成为止。将混合物冷却至室温。使用 Solka-Flok 作为助滤剂过滤除去催化剂。然后,将在乙醇中的苯甲醚产品溶剂转换成下一步中使用的乙腈。

3 溴化成 4:

将苯甲醚 3 稀释在乙腈(1.72 L, 4mL MeCN/mMol 3)中。将该混合物温热至 35°C ,以单一固体加入形式加入 NBS(1.1 eq, 84 g)。将反应保持在 35°C 并在 2-4 小时内完成反应。将溶液浓缩至 400 mL 总体积,接着用 1L 甲苯稀释。然后,溶液用硫代硫酸钠和水洗涤,除去琥珀酰亚胺副产物。然后,将有机层浓缩,接着溶剂转换为甲苯。

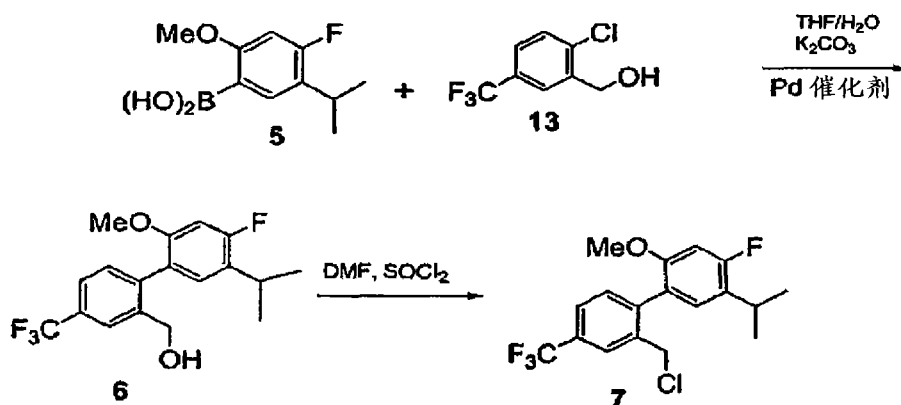
芳基溴 4 转化为硼酸 5:

在 75 L 玻璃反应容器中装入 1.87 kg 的芳基溴 4(7.6 Mol),其以 6.4 kg 在甲苯中的 29.1 wt%溶液的形式加入。将此溶液用 5.6 L THF 稀释。所述容器用氮气冲洗,接着加入硼酸三异丙酯(1.35 eq, 2.35 L, 10.3 Mol)。将混合物冷却至 $<-70^\circ\text{C}$ 。然后,在 4 小时内,缓慢加入 5.9L 在己烷中的 1.6 M 正丁基锂(9.5 Mol),同时保持温度 $<-55^\circ\text{C}$ 。在加毕正丁基锂后 30 分钟,通过 LC 分析测定反应已经完成。将反应温热至 -35°C ,

接着猝灭到 3.0 M H_2SO_4 溶液(5.6 L)中。猝灭后,水相应是酸性的(pH ~ 2)。将 MTBE(7.5 L)加入到混合物中以稀释有机层。将混合物搅拌(15 min),接着抛弃水层。有机层用另外 5.6 L 3.0 M H_2SO_4 溶液洗涤(15 min)。再次分离层后,将有机 MTBE/甲苯层用 1 M KOH(15.1 L 首先,然后 7.6 L)萃取两次。将两次 KOH 萃取液合并,用 2-丙醇(6.4 L)稀释,接着冷却至 15 $^\circ\text{C}$ 。然后,使用 3.0 M 硫酸(~ 7.6 L)将该溶液缓慢酸化至 pH ~ 2,同时保持温度在 15-20 $^\circ\text{C}$ 之间。将所得淤浆搅拌 1h,然后过滤。滤饼用水(2 x 6 L)洗涤,在空气流下干燥 1 天。将过滤后的固体放于 50 $^\circ\text{C}$ 真空烘箱中 2-3 天,分解二芳基杂质和干燥灰白色结晶固体,其是硼酸 5。

然后,在两步中将硼酸 5 转化为二芳基中间体 7,其总结在下面的方案 3 中并在随后的步骤中详细描述。

方案 3



步骤 1: 硼酸 5 和芳基氯 13 的 Suzuki 偶合反应以得到 6:

通过将 4.71 kg 的固体 K_2CO_3 加入到 10.3 L 水中,制备 3 M K_2CO_3 溶液。冷却以保持该溶液在 20-25 $^\circ\text{C}$ 之间。将 THF(12 L)、芳基氯 13(2.69 kg)和硼酸 5(2.74kg)加入到该 K_2CO_3 中,接着用 1 L THF 冲洗。用 HPLC 分析来证实 1.00/1.00 比的 5/13。通过鼓入氮气 70 min,对该溶液进行脱气。以固体形式加入催化剂,1,1 二(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钨(42g),接着用脱气 THF 冲洗(1.5 L)。有机层立即转变为暗褐色。在剧烈搅拌下,将双相混合物在 36 $^\circ\text{C}$ -40 $^\circ\text{C}$ 下进行熟化。在 HPLC 显示完全转化(15-18h)后,将混合物冷却至 rt,接着除去水层。向该有机层中加入庚烷(25.6L)和水(25.6 L),接着将层分开。有机层用水(19L)洗涤。有机层

用 680 g Darco KB-B 在室温下处理 60 min, 通过 solka-floc 过滤, 用 10%THF/庚烷冲洗(~ 15 L)。在~ 45-50°C 下, 将溶剂转换为庚烷(~ 35 L), 直到剩余<0.5v%的 THF 为止。加入更多的庚烷, 以使总体积达到~ 45-50 L。如果没有形成晶床的话, 将溶液用早先运行获得的晶体接种。将淤浆缓慢冷却至 rt, 然后冷却至-15°C。在-15°C 熟化 1-2 h 后, 上清液的 LC 表明在上清液中产物有~ 2g/l 的损失, 将淤浆过滤, 产物用冷的庚烷(~ 25 L)洗涤, 得到化合物 6。

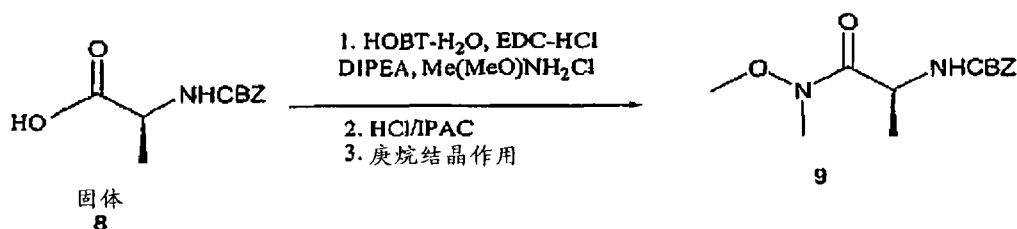
步骤 2: 将 6 氯化成 7:

向维持在 10°C 的二芳基化合物 6(3.4 kg)在 DMF(17L)中的溶液中加入亚硫酸氯(940ml), 然后将混合物温热至室温。将混合物熟化, 直到通过 HPLC 测定转化率>99.8%为止。然后, 加入水(3.4 L)。加入晶种(1wt%), 接着将混合物熟化 30 min, 接着在~ 1hr 内缓慢加入 5.1 L 额外水。将固体过滤, 首先用 20 L 1:1 DMF:水洗涤, 然后用 3x 20L 水洗涤。固体产物 7 在 20°C 干燥, 直到剩余的水<0.1wt%为止。

(4S,5R)-5-[3,5-二(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑烷-2-酮(11)的手性合成

噁唑烷酮中间体 11 直接由手性起始物料 CBZ-L-丙氨酸(8)通过如下所示的 3-步路线制备。这种化合物(4R,5S)-5-[3,5-二(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑烷-2-酮的对映体可以通过类似路线由 CBZ-D-丙氨酸出发进行制备。

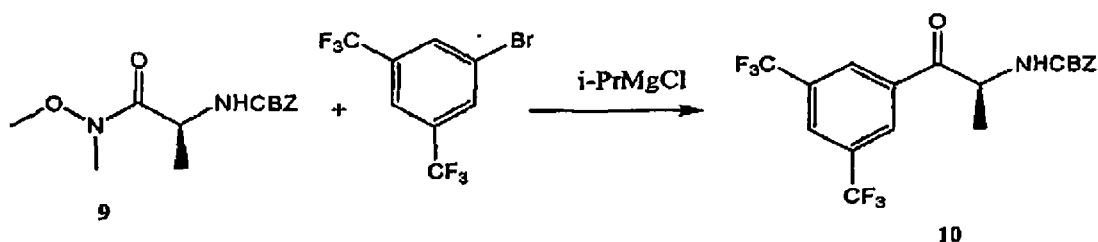
步骤 1: 8 转化为 9:



在氮气中, 将 CBZ-L-丙氨酸(6.5 kg, 28.5 mol)、HOBT-水合物(4.8 kg, 34.8 mol)、Weinreb 胺-HCl 盐(3.4 kg, 36.2 mol)和 THF(32 L)加入到干净

烧瓶中。将混合物冷却至 0-10℃，然后在温度小于 25℃ 下缓慢加入 DIPEA(12.4L)。然后，在 15℃-25℃ 冷却下缓慢加入 EDC-HCl(7kg, 36.2 mol)。将淤浆在 20℃-25℃ 下熟化过夜。然后，将混合物冷却至 0℃-10℃，接着缓慢加入 3 N HCl(12L)。然后，加入 IPAC(32 L)，接着分离层。有机层用 HCl(13L)洗涤一次，接着用 8% NaHCO₃(13L)洗涤两次(小心：起泡沫)。然后，在 50℃，将有机层在真空中浓缩至约 15L。将透明溶液缓慢冷却至室温，使产物结晶。然后，缓慢加入庚烷(~ 70L)。将淤浆过滤，用庚烷(18L)洗涤，在室温下在过滤坩锅中干燥。获得通过手性 HPLC 测得>99.9%ee 的产物。

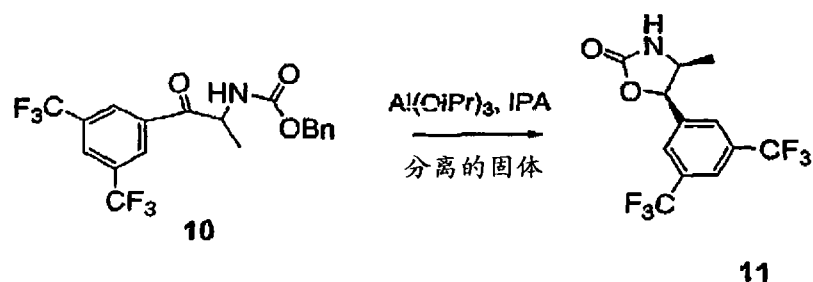
步骤 2: 9 转化为 10



将来自前面步骤的 Weinreb 酰胺 9(6kg, 22.5 mol)和 3,5-二(三氟甲基)溴苯(4.85L, 28.1 mol)溶于无水 THF(24L)中。溶液用氮气吹扫以除去氧气。此时，水含量应该<500ppm。如果必要的话，进行常压蒸馏以共沸除去水。将溶液冷却至-10℃，在保持反应温度≤5℃的情况下，通过加料漏斗向反应中缓慢(2小时)加入在 THF 中的异-PrMgCl(56.4 mol)。将溶液温热至 20℃，接着在 20℃ 下熟化过夜，直到酰胺为<0.5 LCAP 为止。然后，在氮气中将反应冷却至 10℃，在维持 0-5℃ 的温度下，在 2 小时内缓慢猝灭到 5N HCl(14L)中。加入 MTBE(12L)，接着将双相混合物搅拌 5 min。温热至 20℃-25℃ 后，将它沉积 30 min，然后分离层。有机层用水洗涤两次(12L)。

将有机层通过 1-微米串联(in-line)PTFE 过滤器真空转移到蒸馏烧瓶中，然后在真空中(内部温度<40℃)将其浓缩至~12L 至最小搅动体积。然后，溶液用甲苯共沸干燥，并再次至最小搅动体积。含酮 10 的溶液直接用于下一步。

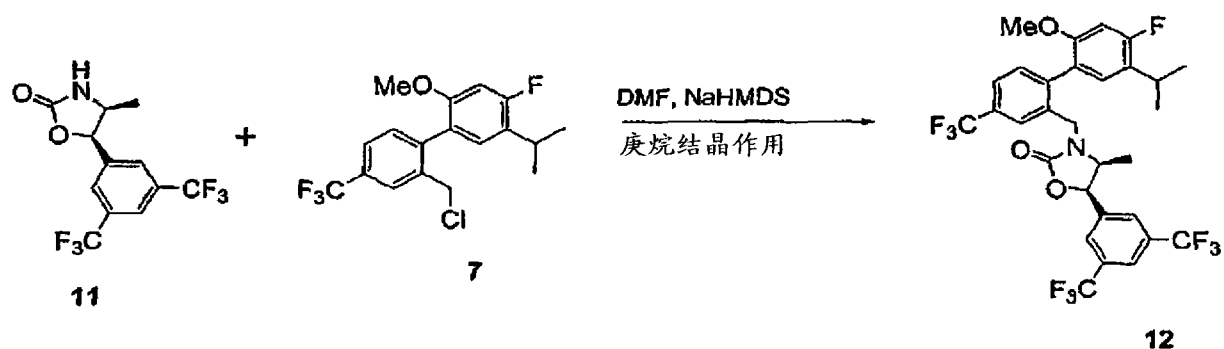
步骤 3: 酮 10 还原成手性噁唑烷酮 11:



将酮 10(6 kg)与 0.3 eq 的 Al(O-i-Pr)_3 (790 g)一起在 12L IPA 和 18 L 甲苯中在 50°C 下加热 15.5 小时。将该溶液冷却至环境温度, 剧烈搅拌下缓慢加入固体 KOH 丸片(1.35 kg), 同时保持温度 $< 25^\circ\text{C}$ 。在约 2 小时后, 当 HPLC 表明 $> 99.5\%$ 成环时, 加入 33L 1N HCl 溶液以猝灭反应, 其保持在 $< 25^\circ\text{C}$ 。如果形成固体的破碎层, 那么应该将它滤掉。该破碎层是外消旋的噁唑烷酮, 除去增加了对映异构体过量。然后, 有机层首先用 36L 0.5N HCl 洗涤, 然后用 6L IPA 和 45L 水的混合物洗涤, 最后用 6L IPA 和 36L 水的混合物洗涤。将有机层通过串联过滤器转移。在 $\sim 40^\circ\text{C}$ 下, 将溶剂转换为庚烷(目标体积是 $\sim 42\text{L}$), 直到剩余 $< 2\text{v}\%$ 甲苯为止。在 rt 下熟化 2h, 得到固体产物 11。

用 7 进行噁唑烷酮 11 的烷基化

用 7 对噁唑烷酮 11 进行烷基化, 得到所需产物, (4S,5R)-5-[3,5-二(三氟甲基)苯基]-3-{[4'-氟-5'-异丙基-2'-甲氧基-4-(三氟甲基)联苯基-2-基]甲基}-4-甲基-1,3-噁唑烷-2-酮(12):



将如上制得的手性中间体(4S,5R)-5-[3,5-二(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑烷-2-酮(11)溶于 DMF(2.8 kg 在 32.7 L 中)中, 接着冷却至 -15°C 。

然后, 在 1.5 hr 内, 加入 2.0 M NaHMDS(3.92 L, 1.05eq), 接着加入在 DMF 中的二芳基氯化物 7(2.8kg)。将混合物温热至+12°C, 接着熟化, 直到发生完全转化。然后, 加入 5N HCl(3.4L), 接着加入 16L 的 10%IPAC/庚烷和 34L 的水, 同时保持温度在 10°C 至 20°C 之间。将层分离, 有机层用 14L 的 1:1 DMF:水洗涤两次, 接着用两个 14L 水洗涤。有机层测定收率, 然后通过 2.4 kg 硅胶过滤以除去过量的噁唑烷酮至<0.5%。所述二氧化硅用 5% IPAC/庚烷洗涤。合并的有机溶液蒸馏以除去 IPAC 至<1%。然后, 将温热庚烷溶液缓慢转移到含有 10 wt%晶种的 20°C 庚烷溶液中。然后, 将淤浆冷却至-20°C, 接着过滤。滤饼用冷庚烷洗涤, 然后干燥, 得到所需产物 12。

具体实施方式

实施例

提供下列实施例以更充分地说明本发明, 并且不应被理解为限制本发明的范围, 本发明的范围由所附的权利要求书进行限定。

下面提供制备药物制剂的例子。活性药物组分(API)的试验制剂和/或其它制剂以 1 mg/kg 的 API 剂量体内给予猕猴(通常每次试验三只猴子), 然后测定作为时间函数 API 在血清或血液中的数量, 这样可以体内测得生物利用度。与含有相同数量和相同浓度 API 的其它制剂进行比较, 例如常规赋形剂的固体制剂或含有相等重量份吐温 80 和 Cremophor EL 并改变 API 数量的液体填充明胶胶囊。所述的 API 是式 I-Ij 的任何化合物, 并且最经常是化合物 II。

可以观察到该制剂溶解在水中或模拟的胃液中, 并且使用本发明的制剂或其它制剂测量以确定活性 CETP 抑制剂在该液体中的浓度和溶解速度, 包括含常规赋形剂的制剂作为对照以测定使用本发明的制剂在溶解度方面的改善。

实施例 1: 喷雾干燥制剂

制剂 1:

该喷雾干燥制剂包含化合物 II(10-20% w/w); 任选表面活性剂, 例如(1)2-4% SDS(十二烷基硫酸钠), (2)5%维生素 E TPGS, (3)2%吐温 80, (4)2%斯潘 80, 或(5)2% Cremophor EL, 或这些表面活性剂的两种或多

种的混合物；以及其余是 HPMCAS-L(以 AQOAT 购自 Shin Etsu)。将所述组分溶解或悬浮在丙酮或甲醇中(0.5-18% w/v 固体)，然后如下所述进行喷雾干燥。

制剂 2:

所述喷雾干燥制剂包含化合物 II(20% w/w)；10% SDS(十二烷基硫酸钠)；以及余量是 copovidone(以 Kollidon VA64 购自 BASF)。将所述组分溶解或悬浮在甲醇中(0.5% w/v 固体)，然后如下所述进行喷雾干燥。

制剂 3:

所述喷雾干燥制剂包含化合物 II(10% w/w)；2% SDS(十二烷基硫酸钠)；以及余量是邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(以 HPMCP 购自 Shin Etsu)。将所述组分溶解或悬浮在丙酮中(1% w/v 固体)，然后如下所述进行喷雾干燥。

制剂 4:

所述喷雾干燥制剂包含化合物 II(10% w/w)；5-10% 维生素 E TPGS；以及余量是羟丙基甲基纤维素(以 HPMC 购自 Shin Etsu)。将所述组分溶解或悬浮在甲醇中(1-10% w/v 固体)，然后如下所述进行喷雾干燥。

溶液制剂:

将化合物 II、任选的表面活性剂或表面活性剂(们)和聚合物与丙酮或甲醇一起如下混合，得到一种溶液(其可以是一种结构化混悬液)。在加入其它组分之前，将聚合物溶于溶剂中。聚合物溶解缓慢，需要在剧烈搅拌下在较长时间内加入到溶剂中，例如使用高剪切混合机或磁性搅拌棒和搅拌桨。在聚合物溶于溶剂中(基于目测外观；可以是雾状的或云状的)后，再搅拌至少一个小时以上。那么，以按类似方式将表面活性剂溶于聚合物溶液/混悬液中，最后加入药物。将表面活性剂和药物完全溶解。在喷雾干燥前，将所得溶液/混悬液再搅拌至少 30 min。

喷雾干燥法 1:

喷雾干燥在 Niro SD Micro 喷雾干燥器中进行。将热干燥氮气和制

剂溶液同时送入两液喷嘴(30°角),然后以喷雾形式与其它加热气体一起放出到干燥室中,产生快速蒸发以形成颗粒。将干燥的颗粒由加工气体送入旋风器中,然后送入布袋过滤器室中进行收集。控制和监测三种加工速率:1)溶液进料速度,2)工艺氮气流速,和3)雾化氮气流速。该溶液进料速度通过外部蠕动泵控制,在实验室规模上为~5-20 ml/min。雾化氮气流速和工艺氮气流速为:对于雾化氮气2-3 kg/hr,对于工艺氮气20-30 kg/hr。在干燥室出口处的目标工艺气体温度为溶剂的沸点或稍低于溶剂的沸点,虽然温度在44-70°C的范围内已经表现出足够的,并调节进口室温度(喷嘴的出口处)以获得所需的出口温度。进口温度设定值典型地为80-90°C。产物中残余溶剂水平典型地较低(<1% w/w)。

喷雾干燥法 2:

加工构型类似于工艺1,所不同的是喷雾干燥在装备有1 mm孔口的两液喷嘴的Niro PSD-1 延续室喷雾干燥器中进行。控制或监测下列工艺条件:制剂溶液进料速度(2-7.6 kg/hr),工艺气体流速(35-38 mm H₂O),雾化比(雾化气体流速与进料速度的比值)(0.9-2.8),雾化压力(0.25-1.5 巴),出口气体温度(43-70°C),和入口气体温度(61-134°C)。

后喷雾干燥法:

在较小生产规模时,物质收集在两个区域中进行,旋风器和布袋过滤器室。源于喷雾干燥法1的典型平均粒径在1-30 μM的范围内,其中单个颗粒测量在<1 μM和>100 μM之间,样品来自旋风器收集区。布袋过滤器中的大部分颗粒为1 μM或更小,虽然所述颗粒是高度凝聚的。在喷雾干燥法2条件下,颗粒仅从旋风器收集室中采集,典型的平均粒径可能是非常大的,典型地在5-70 μM的范围内。

将喷雾干燥后的颗粒如下制备成颗粒剂。将所述颗粒在合适的搅拌机(V或Bohle)中与微晶纤维素如Avicel(一种填充剂)、乳糖(一种填充剂)、交联羧甲基纤维素钠(一种崩解剂)和硬脂酸镁(一种润滑剂)一起混合。然后,将混合后的粉末滚筒压缩为颗粒剂,进行额外颗粒润滑,接着填充到胶囊中。

将如上所述由8.8%(w/w)化合物II、35.2%HPMCAS-LF、25.75%乳糖一水合物、25.75%微晶纤维素(Avicel PH 102)、3%交联羧甲基纤维素

钠、0.5%胶体二氧化硅和 1%硬脂酸镁组成的制剂转入到胶囊(568 mg 填充重量)中, 每颗胶囊含有 5 mg 的化合物 II。这种组合物的药物动力学曲线在三只一组的禁食猕猴中以 1 mg/kg 的单次剂量进行测试。24 小时血液中化合物 II 的药物动力学测量值如下所示: AUC_{0-24} 为 $1.99 \pm 1.10 \mu M \cdot hr$; C_{max} 是 $0.12 \pm 0.08 \mu M$; 和 T_{max} 是 $6.7 \pm 2.3 hr$ 。

为了进行比较, 如下制备含有化合物 II 而没有聚合物的制剂并进行测试。非聚合物制剂含有 5% 化合物 II、5% SDS 表面活性剂、1.5% HPC-EXF、1% 交联羧甲基纤维素钠和 87.5% 乳糖, 并且通过湿法制粒制备并用于干燥-填充的胶囊中。这种组合物的药物动力学曲线通过给予三只一组禁食猕猴单一剂量 1 mg/kg 进行测定, 然后至少 24 小时的时间内测定猕猴血液中化合物 II 的数量。该药物动力学数据如下所示: AUC_{0-24} 为 $0.67 \pm 0.032 \mu M \cdot hr$, C_{max} 为 $0.04 \pm 0.03 \mu M$, 和 T_{max} 为 $18.7 \pm 9.2 hr$ 。"常规"制剂的药物动力学并不像聚合物制剂一样好, 虽然"常规"制剂用作包括表面活性剂的对照物。

通常, 包含 HPMCAS、API 以及任选的表面活性剂的制剂包含 4%-30% 的 API 和 0-12% 的表面活性剂, 该制剂的余量为 HPMCAS。

实施例 2: 热熔融挤出

下列两种制剂通过热熔融挤出制备。数量用 wt% 表示。KollidonVA64 是聚乙烯吡咯烷酮和聚乙酸乙烯酯的共聚物, 其共聚单体比为约 1.2:1。它也称为 copovidone。它具有约 110°C 的玻璃化温度(T_g)并在约 140°C 下熔融。每一制剂在 200g 规模上制备。

(1) 化合物 II, 30%; 维生素 E TPGS, 15%; Kollidon VA64, 55%。

(2) 化合物 II, 20%; 吐温 80, 1.5%; 斯潘 80, 1.5%; Cremophor EL, 1.5%; Kollidon VA64, 75.5%。

制剂 1

首先制备预挤出混合物, 其是组分的颗粒状混合物, 然后将该颗粒状混合物送入双螺杆挤出机中, 这样制得制剂 1。在室温下, 在装备有 4 号滚筒(bowl)(2L)的 Bohle BMG 造粒机中, 将 KollidonVA64 聚合物和化合物 II 混合, 然后在混合物在造粒机搅拌的同时, 向混合物中滴加颗粒状液体形式的熔融维生素 E TPGS, 这样制得颗粒状的混合物。将维

生素 E TPGS 加热至稍微高于约 40℃ 的熔融温度，以便它可以以液体的形式被加入。切碎机速度是 1000 rpm，叶片速度是 400 rpm。

将该预挤出混合物送入 Thermo Prism 16mm L/D 40:1 热熔融双螺杆挤出机中。该挤出机的桶具有数目为 1-10 的 10 个温度区，其中区 1 位于该桶的入口端，而区 10 仅位于模具前头。区 1 没有加热并且没有温度测量。区 2-10 每个具有温度控制，这些区中的每一个的温度可以进行测量。模具的温度没有被控制但可以测量。进料通过进料喉被引入温度区 2。设定螺杆以便在两个位置出现混合，跨越区 6 和 7 并再次跨越区 8 和 9。混合结束后立即通过排出孔。将颗粒状的预挤出混合物由 K-Tron 进料机以约 10 g/min 进入挤出机的进料口。螺杆速度是 100 rpm。

挤出机中对于区 2-10 的温度设定点的曲线是：区 2-5, 20℃；区 6-10, 130℃。这些区的实际温度是：区 2-3, 22-23℃；区 4, 28℃；区 5, 48℃；区 6-9, 130℃；区 10, 133℃。区 10 起初设为 150℃ 以避免启动期间的压力，然后一旦挤出开始，将温度设定点降低至 130℃。从模具中出来的熔融聚合物的温度是 107-108℃。模具压力没有明显增长。挤出物是透明的，并且它似乎是均匀的。

然后，使用带刀构型的、Impact forward、带 1722-0033 滤网的菲兹微粉碎机(Fitz Mill)以 7500 rpm 对固体挤出聚合物研磨。

制剂 2

制剂 2 使用与制剂 1 所用相同的步骤进行制备，所不同的是当制备预挤出混合物时，在继续搅拌颗粒状混合物的同时，三种表面活性剂中的每个单独滴加到造粒机中。斯潘 80 和吐温 80 在室温下是液体，因此，在将它们加入到在造粒机中搅拌下的混合物之前不用加热。

挤出在如制剂 1 挤出相同的一般条件下进行。唯一变化是区 10 的温度设为 145℃。从模具出来的熔融挤出物的温度是 121-125℃。模具压力是 1-5 巴。挤出物使用如制剂 1 所用的相同方法进行研磨。

实施例 3: 通过 HME 做成的片剂制剂

用于制备含有 12%、10% 和 8% 化合物 II 的片剂的三种制剂的组成表示在下表中。最后 3 行总结所获得的药物动力学数据，通过将所述制剂以单一剂量以 1 mg/kg 的剂量给予三只一组禁食猕猴，在至少 24 小时

的时间内测定血液中化合物 II 的浓度。所述组成可以更广泛地改变以获得所需的性能，将终结在表后。

组分	数量(总制剂的wt%)		
化合物II	12%	10%	8%
Copovidone	42%	35%	28%
维生素 E TPGS	6%	5%	4%
微晶纤维素 (填充剂)	22.16%	29%	35.7%
乳糖(填充剂)	11.08%	14.5%	17.8%
交联羧甲基纤维素钠 (崩解剂)	6%	6%	6%
硬脂酸镁 (润滑剂)	0.5%	0.5%	0.5%
胶体二氧化硅 * (助流剂)	0.25%	0.25%	0.25%
AUC (0-24 hrs)	2.29 ± 0.21	1.62 ± 0.27	1.73 ± 0.28
C _{max} (μM x hr)	0.13±0.01	0.10±0.01	0.10±0.01
T _{max} (hrs)	6.7±1.2	5.3±2.0	4.0±2.0

可以使用的组分数量的代表性范围和它们的功能如下所示：API，0.5-15%；copovidone(HME 聚合物)，2-60%；维生素 E TPGS(表面活性剂)，0.25-10%；微晶纤维素(填充剂)，5-95%；乳糖(填充剂)，5-95%；交联羧甲基纤维素钠(崩解剂)，1-15%；硬脂酸镁(润滑剂)，0.1-2%；和胶体二氧化硅(助流剂)，0-1%。令人吃惊地发现，在没有影响崩解时间的情况下，胶体二氧化硅增强了片剂的拉伸强度。API、copovidone 和维生素 E TPGS 数量的代表性范围分别是 1-35%、5-90%和 0.5-25%。

如上所述的聚合物和赋形剂的替代物包括，但不局限于，下列聚合物和赋形剂。特别地，如果使用商品名或商标名，还包括具有其它商标或商品名的相同物质：HME 聚合物-Eudragits(丙烯酸酯-甲基丙烯酸酯共聚物)，PVP，HPC，HPMC，HPMCP，HPMCAS，CAS，CAP 和 CAT；表面活性剂-SDS，Cremophors(各种规格)，聚山梨酸酯(各种规格)，Solutol，Gelucires，Spans(各种规格)，PEG's；填充剂-磷酸二钙，硅酸化微晶纤维素，淀粉，甘露醇；崩解剂-聚乙烯聚吡咯烷酮(crospovidone)，淀粉羟基乙酸钠，硅酸钙，淀粉；任选的着色剂-氧化铁红颜料，黄色氧

化铁, 氧化铁黑颜料, 二氧化钛, FD & C 蓝#2; 以及任选的包衣材料-欧巴代 I, 欧巴代 II, 欧巴代 II HP。

上表中的制剂由下列步骤通过热熔融挤出制备。化合物 II 使用 Ktron K20 双螺杆粉末加料器在挤出机料筒区 1 通过桶部分的顶部加料口进料 (2 kg/hr)。聚合物(Kollidon VA64)使用 Ktron K20 双螺杆粉末加料器在挤出机料筒区 2 通过双螺杆 Leistritz side stuffer 在桶部分的顶部出口进料 (7 kg/hr)。熔融维生素 E TPGS 使用 Zenith 齿轮泵通过加热不锈钢管进料, 使用 coriolis 测量计测定串联流速以及压力表与串联温度探针一起评价液体进料稳定性(还有安全性)。液体通过标准 Leistritz 液体喷射喷嘴在桶区 3 的顶部使用 0.5 mm 直径喷嘴泵入挤出机中。液体以约 100 °C 和 1kg/hr 注入。

出口(或两出口)位于桶区 7、8 和/或 9。这些是周围出口的以除去水蒸汽。剩余的桶部分是封闭的。所有进料器位于测压元件上以连续监测重量变化。桶温度在区 1 为室温, 区 3 或 4 的温度约 130 °C。将区 5-10 加热至约 130 °C。

使用常规模具接头以在线转换 NIR 和拉曼测量值, 以便可以连续在线测定药物浓度、TPGS 浓度、潜在的产品质量和其它性质。四孔股模具用来将材料挤出到由 ThermoElectron 制造的激冷轧辊装置上。该激冷轧辊装置使用冷却水以产生易碎的片状挤出物, 其然后通过"破碎机"切成颗粒(主要是具有垂直针的滚筒压在随滚筒传送的易碎片上)。

对于第一个 3-4 区, 挤出机的螺杆设计主要是 1.5D 螺距向前传送充分啮合元件, 接着由 10 个向前 30 度搅拌桨组成的、10 个向前 60 度搅拌桨和 25 个 90 度搅拌桨组成的长单一混合区。经过此混合区后, 存在简单的主要由 1D 螺距充分啮合元件组成的传送区域。

从在进行下游加工/压片前, 上面破碎机中出来的颗粒使用菲兹微粉碎机进行研磨。然后, 在合适的搅拌器(V 或 Tote)中, 将研磨后的挤出物与微晶纤维素(例如 Avicel)(一种填充剂)、乳糖(一种填充剂)、交联羧甲基纤维素钠(一种崩解剂)和胶态氧化硅(一种助流剂)一起混合。在混合前, 胶态氧化硅可以单独过筛或与填充剂一起过筛。

然后, 将混合物用硬脂酸镁润滑。润滑后的混合物压缩成片剂。该压制片剂可以任选进行包衣。

实施例 4

使用如实施例 1 中所述的喷雾干燥的 HPMCAS, 100mg 片剂的制剂如下所示:

mg每单位 (片剂)	组分	重量%
100.0	化合物 II	15.0
400.0	HPMCAS	60.0
115.0	乳糖, 一水合物	17.3
40.0	交联羧甲基纤维素钠	6.0
5.0	胶质二氧化硅	0.75
6.7	硬脂酸镁	1.0
	666.7 mg 每单位(片剂)	100.0

使用如实施例 1 中所述的喷雾干燥的 HPMCAS, 150mg 片剂的制剂如下所示:

mg每单位 (片剂)	组分	重量%
150.0	化合物 II	15.0
600.0	HPMCAS	60.0
172.5	乳糖, 一水合物	17.3
60.0	交联羧甲基纤维素钠1	6.0
7.5	胶质二氧化硅	0.75
10.0	硬脂酸镁	1.0
	1000.0 mg 每单位(片剂)	100.0