



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101384172 B

(45) 授权公告日 2014. 05. 07

(21) 申请号 200680053206. 4

A61P 1/00 (2006. 01)

(22) 申请日 2006. 12. 28

A61P 3/00 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2008. 08. 21

A61P 25/00 (2006. 01)

A61P 25/16 (2006. 01)

A61P 25/14 (2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2006/049421 2006. 12. 28

(56) 对比文件

WO 2006/002421 A2, 2006. 01. 05,

(87) PCT国际申请的公布数据
W02007/079139 EN 2007. 07. 12

审查员 李虎强

(73) 专利权人 沃泰克斯药物股份有限公司
地址 美国马萨诸塞

(72) 发明人 P·哈特 W·罗维 C·R·容
A·考斯塔克 P·康纳利
M·科拉维克 Y·宫 Y·冯
M·特鲁多

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专
利商标事务所 11038

代理人 袁志明

(51) Int. Cl.

C07D 215/56 (2006. 01)

A61K 31/47 (2006. 01)

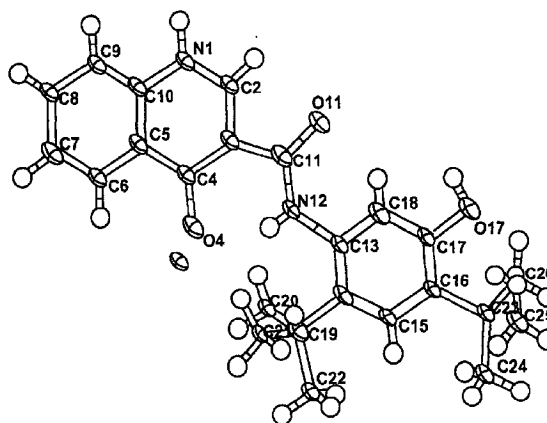
权利要求书1页 说明书36页 附图12页

(54) 发明名称

N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺的固体形式

(57) 摘要

本发明涉及N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺(化合物1)的固体形式、其药物组合物及其使用方法。



1. 一种固体分散体,它包含无定形 N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺和聚合物,其中所述聚合物是醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素,且其中所述无定形 N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺具有如附图 11 中所示的 X 射线粉末衍射特征。

2. 权利要求 1 的固体分散体,其中所述聚合物的含量为 10 重量%至 80 重量%。

3. 权利要求 2 的固体分散体,其中所述聚合物的含量小于 70 重量%。

4. 权利要求 1 的固体分散体,其中 N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺的含量为 10 重量%至 80 重量%。

5. 权利要求 1 的固体分散体,它进一步包含表面活性剂。

6. 权利要求 5 的固体分散体,其中所述表面活性剂是月桂基硫酸钠。

7. 权利要求 5 的固体分散体,其中所述表面活性剂的含量为 0.1%至 5%。

8. 权利要求 7 的固体分散体,其中所述表面活性剂的含量为 0.5%。

9. 权利要求 1 的固体分散体,其中通过喷雾干燥获得该固体分散体。

10. 一种药物组合物,其包含作为固体分散体的无定形 N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺,且其中所述无定形 N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺具有如附图 11 中所示的 X 射线粉末衍射特征。

11. 权利要求 10 的药物组合物,它进一步包含聚合物。

12. 权利要求 11 的药物组合物,其中所述聚合物是至少一种水溶性聚合物或部分水溶性聚合物。

13. 权利要求 11 的药物组合物,其中所述聚合物是羟丙基甲基纤维素或醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素。

14. 一种药物组合物,其包含作为固体分散体的无定形 N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺和聚合物,且其中所述无定形 N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺具有如附图 11 中所示的 X 射线粉末衍射特征。

15. 权利要求 14 的药物组合物,其中所述聚合物是至少一种水溶性聚合物或部分水溶性聚合物。

16. 权利要求 14 的药物组合物,其中所述聚合物是醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素。

N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺的固体形式

优先权声明

根据美国专利法 35USC § 119(e), 本申请要求享有 2005 年 12 月 28 日申请的顺序号为 60/754,381 的美国专利申请的优先权, 在此通过参考将其全部内容并入。

技术领域

[0001] 本发明涉及 N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺的固态形式(例如, 结晶形式和无定形形式)、其药物组合物及其使用方法。

背景技术

[0002] CFTR 是由 cAMP/ATP 介导的阴离子通道, 在多种细胞类型(包括吸收性和分泌性上皮细胞)中表达, 其中它调整通过膜的阴离子流, 以及其它离子通道和蛋白质的活性。在上皮细胞中, CFTR 的正常功能对整个机体(包括呼吸和消化组织)中电解质转运的维持是关键性的。CFTR 由大约 1480 个氨基酸组成, 其编码由串联重复的跨膜结构域组成的蛋白质, 每个跨膜结构域包含六个跨膜螺旋结构(helices)和核苷酸结合结构域。两个跨膜结构域通过具有多个磷酸化位点的大的、极性、调节性(R)-结构域连接, 其调节通道活性和细胞运输。

[0003] 编码 CFTR 的基因已被鉴定和测序(参见 Gregory, R. J. 等人(1990)Nature 347:382-386; Rich, D. P. 等人(1990)Nature 347:358-362), (Riordan, J. R. 等人(1989)Science 245:1066-1073)。该基因的缺陷导致 CFTR 内突变, 该突变引起囊性纤维化(下称“CF”), 囊性纤维化是人类最常见的致命性遗传性疾病。在美国大约每两千五百个婴儿中有一个受囊性纤维化影响。在全部美国人口中, 至多一千万人携带有单拷贝的所述缺陷基因, 而没有明显的疾病效应。相反, 带有两个拷贝 CF 相关基因的个体遭受 CF 的虚弱和致命效应(包括慢性肺病)的痛苦。

[0004] 在囊性纤维化的患者中, 在呼吸上皮细胞中内源性表达的 CFTR 突变引起顶端阴离子分泌减少, 引起离子和流体转运失衡。所引起的阴离子转运减少促进肺中的粘液蓄积增加, 以及伴随的微生物感染, 其最终导致 CF 患者死因。除了呼吸疾病以外, CF 患者典型地还遭受胃肠问题和胰腺机能不全的痛苦, 其如果不经治疗, 会导致死亡。另外, 大多数囊性纤维化的男性不能生育, 并且囊性纤维化的女性育力下降。与两拷贝 CF 相关基因的严重效应相反, 带有单拷贝 CF 相关基因的个体表现对霍乱和因腹泻所致脱水的抗性增加-也许这解释了所述人群中相对高频率的 CF 基因的原因。

[0005] CF 染色体的 CFTR 基因的序列分析揭示, 多种致病性突变(Cutting, G. R. 等人(1990)Nature 346:366-369; Dean, M. 等人(1990)Cell 61:863-870; 以及 Kerem, B-S. 等人(1989)Science 245:1073-1080; Kerem, B-S 等人(1990)Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:8447-8451)。迄今为止, 已鉴定了 CF 基因中超过 1000 个引起疾病的突变(<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>)。最普遍的突变是 CFTR 氨基酸序列的 508 位苯丙氨酸的缺

失,通常将其称为 $\Delta F508$ -CFTR。这种突变发生在大约 70% 的囊性纤维化病例中,并与严重的疾病相关联。

[0006] $\Delta F508$ -CFTR 中 508 位残基的缺失阻止了新生蛋白的正确折叠。这导致该突变蛋白不能退出 ER 和转运至质膜。其结果是,膜中存在的通道数量远少于在表达野生型 CFTR 细胞中所观察到的数量。除了转运受损外,这种突变导致缺陷性通道门控。合起来,膜中通道数量的减少和缺陷性门控导致通过上皮的阴离子转运减少,导致缺陷性离子和流体转运。(Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4 : 2709-2727)。然而,研究表明膜中 $\Delta F508$ -CFTR 数量的减少是功能性的,尽管其比野生型 CFTR 少。(Dalemans 等人 (1991), Nature Lond. 354 : 526-528 ;Denning 等人,同上 ;Pasyk 和 Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270 :12347-50)。除 $\Delta F508$ -CFTR 之外,CFTR 中导致缺陷性转运、合成和 / 或通道门控的其它引起疾病的突变可被上调或下调以改变阴离子分泌,并且改变疾病进程和 / 或严重性。

[0007] 虽然 CFTR 除转运阴离子之外还转运多种分子,但显然这种作用(阴离子转运)是在转运离子和水跨越上皮的重要机理中的一种要素。其它的要素包括上皮 Na^+ 通道、ENaC、 $\text{Na}^+/2\text{Cl}^-/\text{K}^+$ 协同转运蛋白、 Na^+-K^+ -ATP 酶泵和基底外侧膜 K^+ 通道,其负责将氯化物摄入细胞。

[0008] 这些要素经由它们的选择性表达和细胞内定位,共同发挥作用以实现通过上皮的定向转运。氯化物吸收通过存在于顶膜上的 ENaC 和 CFTR 的协调活性以及在细胞基底外侧面表达的 Na^+-K^+ -ATP 酶泵和 Cl^- 通道而发生。氯化物从腔侧的次级主动转运导致细胞内氯化物的蓄积,其然后能够经 Cl^- 通道被动离开细胞,导致向量转运。基底外侧面上的 $\text{Na}^+/2\text{Cl}^-/\text{K}^+$ 协同转运蛋白、 Na^+-K^+ -ATP 酶泵和基底外侧膜 K^+ 通道以及位于腔侧的 CFTR 的排列经由位于腔侧的 CFTR 协调氯化物的分泌。因为水本身可能从不主动转运,所以它跨过上皮的流动依赖于由钠和氯化物大量流动所产生的微小跨上皮渗透梯度。

[0009] 除了囊性纤维化之外,CFTR 活性的调控也可以有益于其它不直接由 CFTR 突变所导致的疾病,例如分泌性疾病和其它由 CFTR 介导的蛋白折叠疾病。这些包括但不限于慢性阻塞性肺病(下称“COPD”)、干眼病和斯耶格伦(**Sjögren**)综合征。COPD 是以气流受限为特征的,它是进行性的,并且不是完全可逆的。气流受限是由于粘液分泌过多、肺气肿和细支气管炎所致。突变或野生型 CFTR 的活化剂提供对粘液分泌过多和 COPD 中常见的粘液纤毛清除率降低的潜在治疗。具体而言,增加跨过 CFTR 的阴离子分泌可以有利于流体转运到气道表面液体中,以水合粘液和最优化的纤周流体粘度。这将引起粘膜纤毛清除率的增强和与 COPD 有关症状的减轻。干眼病的特征在于泪水产生的减少和异常的泪膜脂质、蛋白和粘蛋白特性。导致干眼的原因有多种,其中一些包括年龄、Lasik 眼睛手术、关节炎、药物治疗、化学 / 热灼伤、变态反应和疾病,如囊性纤维化和斯耶格伦综合征。经由 CFTR 增加阴离子分泌将增强从眼睛周围角膜内皮细胞和分泌腺的流体输送以增加角膜水化作用。这有助于减轻与干眼病相关的症状。斯耶格伦综合征是一种自身免疫性疾病,其中免疫系统攻击整个机体(包括眼睛、口、皮肤、呼吸组织、肝、阴道和肠)中产生水份的腺体,症状包括干眼、口和阴道,以及肺病。该疾病还与类风湿性关节炎、系统性狼疮、系统性硬化和多肌炎 / 皮肤肌炎有关。缺陷性蛋白质运输被认为导致了该疾病,对其的治疗选择有限。CFTR 活性的调节剂可以水化被疾病侵袭的各种器官,并且有助于改善相关的症状。

[0010] 如以上所讨论的,现认为 $\Delta F508$ -CFTR 中第 508 残基的缺失阻止了新生蛋白正确

地折叠,导致这种突变体蛋白不能离开 ER 并转运到质膜中。结果是,存在于质膜的成熟蛋白的量不足,并且上皮组织内的氯化物转运显著降低。事实上,已显示这种由 ER 机构进行的 ABC 转运蛋白的缺陷性 ER 处理的细胞现象不仅是 CF 疾病,而且是大量其它单独和遗传疾病的潜在基础。ER 机构可能机能失常的两种路径是丧失与导致降解的蛋白 ER 出口的偶联,或者这些缺陷 / 错折叠蛋白的 ER 的蓄积 [Aridor M, 等人, *Nature Med.*, 5(7), pp 745-751 (1999); Shastry, B. S., 等人, *Neurochem. International*, 43, pp 1-7 (2003); Rutishauser, J., 等人, *Swiss Med Wkly*, 132, pp 211-222 (2002); Morello, JP 等人, *TIPS*, 21, pp. 466-469 (2000); Bross P., 等人, *Human Mut.*, 14, pp. 186-198 (1999)]。与第一类 ER 机能失常相关的疾病是囊性纤维化 (如以上所讨论的,由于 $\Delta F508$ -CFTR 的错折叠)、遗传性肺气肿 (由于 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶;非 Piz 变体)、遗传性色素沉着症、凝血-纤维蛋白溶解缺陷如蛋白 C 缺乏、I 型遗传性血管性水肿、脂质处理缺陷如家族性高胆固醇血症、I 型乳糜微粒血症、 β 脂蛋白缺乏症、溶酶体贮存疾病如 I- 细胞疾病 / 伪-赫尔勒病 (Hurler)、粘多糖病 (由于溶酶体处理酶所致)、山霍夫 (Sandhof) / 泰-萨病 (Tay-Sachs) (由于 β -氨基己糖苷酶所致)、II 型克-纳综合征 (Crigler-Najjar) (由于 UDP-葡萄糖苷酸基-唾液酰基-转移酶所致)、多内分泌腺病 / 高胰岛素血症、糖尿病 (由于胰岛素受体所致)、Laron 侏儒症 (由于生长激素受体所致)、髓过氧化物酶缺陷、原发性甲状旁腺机能减退 (由于前甲状旁腺激素原所致)、黑素瘤 (由于酪氨酸酶所致)。与后一类 ER 机能失常相关的疾病是 I 型聚糖病 (Glycanosis) CDG、遗传性肺气肿 (由于 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶 (PiZ 变异体) 所致)、先天性甲状腺机能亢进、成骨不全 (由于 I、II、III 型前胶原所致)、遗传性低纤维蛋白原血症 (由于纤维蛋白原所致)、ACT 缺陷 (由于 $\alpha 1$ -抗胰凝乳蛋白酶所致)、尿崩症 (DI)、神经生长性 (neurophyseal) DI (由于加压素 / V2-受体所致)、肾源性 DI (由于水通道蛋白 II 所致)、Charcot-Marie Tooth 病 (Charcot-Marie Tooth syndrome) (由于外周髓鞘蛋白 22 所致)、佩-梅 (Perlizaesus-Merzbacher) 病、神经变性疾病如阿尔茨海默氏病 (由于 β APP 和早老蛋白所致)、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化、进行性核上麻痹、皮克 (Pick) 病、几种聚谷氨酰胺神经障碍如亨廷顿舞蹈病、I 型脊髓小脑性共济失调、脊柱和延髓肌肉萎缩、红色齿状核苍白球萎缩 (dentatorubal pallidolulsian) 和肌强直性营养不良、以及海绵状脑病如遗传性克雅 (Creutzfeldt-Jakob) 病 (由于朊病毒蛋白质处理缺陷所致)、法布莱 (Fabry) 病 (由于溶酶体 α -半乳糖苷酶 A 所致) 和斯-施 (Straussler-Scheinker) 综合征 (由于 Prp 处理缺陷所致)。

[0011] 除了上调 CFTR 活性外,通过 CFTR 调节剂降低阴离子分泌对分泌性腹泻的治疗也可能是有益处的,其中由于促分泌素激活的氯化物转运而显著地增加了上皮的水转运。该机理包括提升 cAMP 和刺激 CFTR。

[0012] 虽然引起腹泻有许多原因,但由过度氯化物转运引起的腹泻性疾病的主要后果对其全部来说都是共同的,并且包括脱水、酸中毒、生长受害和死亡。

[0013] 急性和慢性腹泻是在世界许多地方的一个主要医学难题。腹泻既是营养不良的重要因素,又是小于 5 岁儿童死亡 (5,000,000 人死亡 / 年) 的主要原因。

[0014] 分泌性腹泻在获得性免疫缺陷综合征 (AIDS) 和慢性炎症性肠病 (IBD) 患者中也是危险的状态。每年从工业化国家到发展中国家的 1600 万游客发生腹泻,腹泻病例的严重性和数量依旅行的国家和地区而变化。

[0015] 畜舍动物和宠物如奶牛、猪和马、绵羊、山羊、猫和狗的腹泻（亦称家畜腹泻）是这些动物死亡的主要原因。腹泻可以起因于任何主要的转变，如断奶或身体运动，以及应答各种细菌或病毒感染，并且通常在动物生命的最初几小时内发生。

[0016] 最常见引起腹泻的细菌是肠毒性大肠杆菌 (ETEC)，其具有 K99 菌毛抗原。腹泻的常见病毒原因包括轮状病毒和冠状病毒。其它感染因子包括隐孢子虫、兰氏贾第鞭毛虫和沙门氏菌等。

[0017] 轮状病毒感染的症状包括水样便的排泄、脱水和虚弱。冠状病毒在新生动物中引起更严重的疾病，并且比轮状病毒感染具有更高的死亡率。然而，年轻动物常常可能被超过一种病毒感染或同时被病毒和细菌微生物的组合感染。这显著地增加了该疾病的严重性。

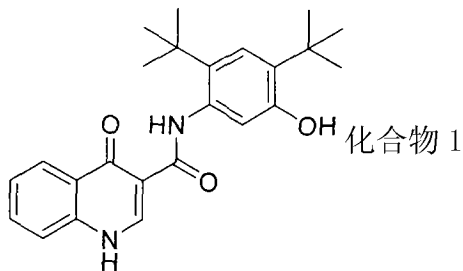
[0018] 因此，需要 CFTR 活性调节剂如化合物 1 的稳定多晶型，其可用于调节哺乳动物细胞膜内 CFTR 的活性。

[0019] 需要使用这类 CFTR 活性的调节剂治疗 CFTR 介导的疾病的方法。

发明内容

概述

[0020] 本发明涉及 N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺（下文称“化合物 1”）的固体形式，其具有以下结构：



[0021] 化合物 1 的固体形式及其药学上可接受的组合物用于治疗各种 CFTR 介导的疾病或减轻其严重性。化合物 1 被称为 N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺，也被称为 N-(5-羟基-2,4-二叔丁基苯基)-4-氧代-1H-喹啉-3-甲酰胺。

[0022] 在一个方面，本发明特征为固体无定形 N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺。在一些实施方案中，固体无定形 N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺包含少于约 15% 的 N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺结晶。

[0023] 在一个方面，本发明的特征为基本上不含 N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺结晶的无定形 N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺的制剂。

[0024] 在一些实施方案中，该制剂还包含表面活性剂、聚合物或惰性药学上可接受的物质。

[0025] 在一些实施方案中，该制剂包含固体分散体、混合物或液体分散体。

[0026] 在一些实施方案中，该制剂包含固体颗粒。

[0027] 在一些实施方案中,该制剂包含少于约 15% 的 N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺结晶。

[0028] 在一些实施方案中,无定形 N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺具有小于 5 μm 的 D10 粒径分布。在一些实施方案中,无定形 N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺具有小于 17 μm 的 D50 粒径分布。在一些实施方案中,无定形 N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺具有小于 100 μm 的 D90 粒径分布。

[0029] 在一个方面,本发明特征为包含无定形 N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺的固体分散体。

[0030] 在一些实施方案中,该固体分散体包含少于约 40% 的 N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺结晶。在一些实施方案中,该固体分散体基本上不含 N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺结晶。

[0031] 在一些实施方案中,该固体分散体进一步包含表面活性剂、聚合物或惰性药学上可接受的物质。例如,该固体分散体包含聚合物,并且聚合物为一种或多种水溶性聚合物或部分水溶性聚合物。

[0032] 在一些实施方案中, N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺较没有聚合物存在的无定形 N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺具有改进的物理或化学稳定性。

[0033] 在一些实施方案中,该固体分散体的玻璃态转化温度比纯净的无定形 N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺的玻璃态转化温度更高。

[0034] 在一些实施方案中,聚合物为羟丙基甲基纤维素 (HPMC)。在一些实施方案中,聚合物为乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素 (HPMCAS)。在一些实施方案中,聚合物为乙烯基吡咯烷酮 / 醋酸乙烯酯共聚物 (PVP/VA)。在一些实施方案中,聚合物存在的量为约 10% (重量) 至约 80% (重量),例如,聚合物存在的量小于约 70% (重量),聚合物存在的量为约 50% (重量),或者聚合物存在的量为约 49.5% (重量)。

[0035] 在一些实施方案中, N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺存在的量为约 10% (重量) 至约 80% (重量),例如, N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺存在的量小于约 70% (重量),或 N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺存在的量为约 50% (重量)。

[0036] 在一些实施方案中,所述固体分散体包含表面活性剂如月桂基硫酸钠。在一些实施方案中,表面活性剂存在的量为约 0.1% 至约 5%,例如,表面活性剂存在的量为 0.5%。

[0037] 在一些实施方案中,至少约 80% 重量的 N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺为无定形形式。在一些实施方案中,实质上所有的 N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺为无定形形式。

[0038] 在一些实施方案中,通过喷雾干燥得到固体分散体。

[0039] 在一个方面,本发明特征为药物组合物,它包含无定形 N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺。在一些实施方案中,无定形 N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺基本不含有结晶 N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺。

[0040] 在一个方面,本发明特征为药物组合物,其包含固体分散体形式的无定形 N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺和一种或多种表面活性剂、聚合物、惰性药学上可接受的物质或药学上可接受的载体。

[0041] 在一些实施方案中,所述固体分散体包含聚合物,其中聚合物为一种或多种水溶性聚合物或部分水溶性聚合物。

[0042] 在一些实施方案中,所述固体分散体的玻璃态转化温度比纯净的无定形 N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺的玻璃态转化温度更高。

[0043] 在一些实施方案中,聚合物为 HPMC。在一些实施方案中,聚合物为 HPMCAS。在一些实施方案中,聚合物为 PVP/VA。

[0044] 在一个方面,本发明特征为药物组合物,其包含 N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺的无定形固体分散体,其中所述 N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺的含量约为药物组合物的 30-75%重量/重量,一种或多种选自 HPMC 和 HPMCAS 的聚合物,其中所述聚合物的含量约为药物组合物的 30-75%重量/重量,以及表面活性剂,其中所述表面活性剂的含量约为药物组合物的 0.25-1%重量/重量。

[0045] 在一些实施方案中,聚合物为 HPMCAS。在一些实施方案中,聚合物为 HPMC。

[0046] 在一些实施方案中,表面活性剂为月桂硫酸钠。

[0047] 在一些实施方案中,所述 N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺的含量约为药物组合物的 50%重量/重量,所述聚合物为 HPMCAS 并且含量约为药物组合物的 49.5%重量/重量,以及所述表面活性剂月桂硫酸钠并且含量约为药物组合物的 0.5%重量/重量。

[0048] 在一个方面,本发明特征为一种药物组合物,其包含;

[0049] 水悬浮液,其包含无定形 N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺颗粒和药学上可接受的载体。

[0050] 在一些实施方案中,药学上可接受的载体为溶液中的聚合物,其选自 HPMC 和 HPMCAS。在一些实施方案中,药学上可接受的载体为溶液中的聚合物,其是 PVP/VA。

[0051] 在一些实施方案中,无定形化合物为固体分散体的形式。

[0052] 在一些实施方案中,药物组合物还包含表面活性剂如 SLS,其在溶液或作为固体分散体的组分。在一些实施方案中,聚合物或是在溶液或是在作为固体分散体颗粒的组分,或者两者都是。在一些实施方案中,水悬浮液包含约 0.1 重量%至约 20 重量%的表面活性剂。在一些实施方案中,水悬浮液包含约 0.1 重量%至约 2.0 重量%的聚合物,例如约 1 重量%的聚合物。

[0053] 在一个方面,本发明特征为一种制备无定形形式 N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺的方法,其包括喷雾-干燥 N-[2,

4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺以提供一种无定形形式N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺。

[0054] 在一些实施方案中,所述方法包括混合N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺和一种合适的溶剂形成混合物,然后喷雾-干燥混合物得到无定形形式N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺。

[0055] 在一些实施方案中,所述混合物为N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺和合适溶剂的溶液。在一些实施方案中,合适的溶剂包括丙酮或MEK。在一些实施方案中,合适的溶剂包括溶剂的混合物,例如丙酮和水的混合物或MEK和水的混合物。在一些实施方案中,存在于溶剂混合物的水为约10%重量。

[0056] 在一些实施方案中,所述方法包括:a)形成包含N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺、聚合物和溶剂的混合物;和b)喷雾-干燥混合物形成包含N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺的固体分散体。

[0057] 在一些实施方案中,所述混合物包含N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺、聚合物和溶剂的溶液。在一些实施方案中,聚合物选自HPMC和HPMCAS。在一些实施方案中,聚合物为PVP/VA。在一些实施方案中,聚合物在固体分散体中存在的量为约30%至约70%重量。在一些实施方案中,混合物还包含表面活性剂如SLS。

[0058] 在一些实施方案中,溶剂包含丙酮,例如丙酮和水的混合物。在一些实施方案中,溶剂的含量约为0%至约20%的水和约70%至约100%的丙酮。

[0059] 在一个方面,本发明特征为根据本文描述的方法制备的固体分散剂体。

[0060] 在一个方面,本发明特征为治疗哺乳动物中CFTR-介导的疾病的方法,其包含给予无定形N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺。在一些实施方案中,该方法包括给予N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺的无定形固体分散体。在一些实施方案中,该方法包括给予另外的治疗剂。

[0061] 在一个方面,本发明特征为包含无定形N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺和药学上可接受载体的药物包装或药剂盒。

[0062] 在一个方面,本发明特征为N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺的晶型,其特征在于位于使用CuK α 射线得到的X射线粉末衍射图中约4.8至约5.2度,例如约5.0度,约15.4至约15.8度,例如约15.6度处的一个或多个峰。在一些实施方案中,N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺晶型的特征进一步在于位于下处的次要(following)峰:约7.6至约8.0,如约7.8度。在一些实施方案中,N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺晶型的特征进一步在于位于下处的次要峰:约8.3至约8.7,如约8.5度。在一些实施方案中,N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺晶型的特征进一步在于位于下处的次要峰:约9.0至约

9.4, 如约 9.2 度。在一些实施方案中, N-[2,4- 双 (1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基苯基]-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 甲酰胺晶型特征进一步在于位于下处的次要峰: 约 9.7 至约 10.1, 如约 9.9 度。在一些实施方案中, N-[2,4- 双 (1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基苯基]-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 甲酰胺晶型的特征进一步在于位于下处的次要峰: 约 11.7 至约 12.1, 如约 11.9 度。在一些实施方案中, N-[2,4- 双 (1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基苯基]-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 甲酰胺晶型的特征进一步在于位于下处的次要峰: 约 12.4 至约 12.8, 如约 12.6 度。在一些实施方案中, N-[2,4- 双 (1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基苯基]-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 甲酰胺晶型的特征进一步在于位于下处的次要峰: 约 13.7 至约 14.1, 如约 13.9 度。在一些实施方案中, N-[2,4- 双 (1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基苯基]-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 甲酰胺晶型的特征进一步在于位于下处的次要峰: 约 14.7 至约 15.1, 如约 14.9 度。在一些实施方案中, N-[2,4- 双 (1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基苯基]-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 甲酰胺晶型的特征进一步在于位于下处的次要峰: 约 16.3 至约 16.7, 如约 16.5 度。在一些实施方案中, N-[2,4- 双 (1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基苯基]-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 甲酰胺晶型的特征进一步在于位于下处的次要峰: 约 17.9 至约 18.3, 如约 18.1 度。在一些实施方案中, N-[2,4- 双 (1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基苯基]-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 甲酰胺晶型的特征进一步在于位于下处的次要峰: 约 18.3 至约 18.7, 如约 18.5 度。在一些实施方案中, N-[2,4- 双 (1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基苯基]-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 甲酰胺晶型的特征进一步在于位于下处的次要峰: 约 20.5 至约 20.9, 如约 20.7 度。在一些实施方案中, N-[2,4- 双 (1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基苯基]-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 甲酰胺晶型的特征进一步在于位于下处的次要峰: 约 21.8 至约 22.2, 如约 22.0 度。在一些实施方案中, N-[2,4- 双 (1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基苯基]-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 甲酰胺晶型的特征进一步在于位于下处的次要峰: 约 23.1 至约 23.7, 如约 23.5 度。在一些实施方案中, N-[2,4- 双 (1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基苯基]-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 甲酰胺晶型的特征进一步在于位于下处的次要峰: 约 25.1 至约 25.5, 如约 25.3 度。在一些实施方案中, N-[2,4- 双 (1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基苯基]-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 甲酰胺晶型的特征进一步在于位于下处的次要峰: 约 27.8 至约 28.2, 如约 28.0 度。在一些实施方案中, N-[2,4- 双 (1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基苯基]-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 甲酰胺晶型的特征进一步在于位于下处的次要峰: 约 29.2 至约 29.6, 如约 29.4 度。在一些实施方案中, N-[2,4- 双 (1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基苯基]-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 甲酰胺晶型的特征进一步在于位于下处的次要峰: 约 30.7 至约 31.1, 如约 30.9 度。在一些实施方案中, N-[2,4- 双 (1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基苯基]-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 甲酰胺的晶型的特征在于使用 CuK α 射线得到的 X 射线粉末衍射图实质上类似于图 4。

[0063] 在一个方面, 本发明特征为药物组合物, 其包含例如如上所述具有 A 型特征的 N-[2,4- 双 (1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基苯基]-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 甲酰胺的晶型和药学上可接受的助剂或载体。

[0064] 在一个方面, 本发明特征为用于制备例如如上所表征的 A 型的 N-[2,4- 双 (1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基苯基]-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 甲酰胺晶型的方法, 其中所述方法包括加热 N-[2,4- 双 (1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基苯基]-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 甲

酰胺至约 250°C 并冷却至室温的步骤。

[0065] 在一个方面,本发明特征为治疗哺乳动物中 CFTR- 介导的疾病的方法,其包含给予例如如上所表征的 A 型的 N-[2,4- 双 (1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基苯基]-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 甲酰胺。在一些实施方案中,N-[2,4- 双 (1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基苯基]-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 甲酰胺为药物组合物的一个组分。在一些实施方案中,该方法包括给予另外的治疗剂。

[0066] 在一个方面,本发明特征为包含例如如上所表征的 A 型的 N-[2,4- 双 (1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基苯基]-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 甲酰胺结晶和药学上可接受载体的药物包装或药剂盒。

[0067] 在一个方面,本发明特征为 N-[2,4- 双 (1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基苯基]-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 甲酰胺的晶型,其特征在于位于使用 CuK α 射线得到的 X 射线粉末衍射图中约 6.2 至约 6.6 度,例如约 6.4 度,约 7.5 至约 7.9 度,例如约 7.7 度,约 12.5 至约 12.9 度,例如约 12.7 度,以及约 17.9 至约 18.3 度,例如约 18.1 度的一个或多个峰。

[0068] 在一些实施方案中,N-[2,4- 双 (1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基苯基]-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 甲酰胺晶型的特征进一步在于位于下处的次要峰:约 8.2 至约 8.6, 如约 8.4 度。在一些实施方案中,N-[2,4- 双 (1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基苯基]-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 甲酰胺晶型的特征进一步在于位于下处的次要峰:约 10.8 至约 11.2, 如约 11.0 度。在一些实施方案中,N-[2,4- 双 (1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基苯基]-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 甲酰胺晶型的特征进一步在于位于下处的次要峰:约 14.6 至约 15.0, 如约 14.8 度。在一些实施方案中,N-[2,4- 双 (1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基苯基]-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 甲酰胺晶型的特征进一步在于位于下处的次要峰:约 15.9 至约 16.3, 如约 16.1 度。在一些实施方案中,N-[2,4- 双 (1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基苯基]-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 甲酰胺晶型的特征进一步在于位于下处的次要峰:约 16.9 至约 17.3, 如约 17.1 度。在一些实施方案中,N-[2,4- 双 (1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基苯基]-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 甲酰胺晶型的特征进一步在于位于下处的次要峰:约 18.4 至约 18.8, 如约 18.6 度。在一些实施方案中,N-[2,4- 双 (1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基苯基]-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 甲酰胺晶型的特征进一步在于位于下处的次要峰:约 19.2 至约 19.6, 如约 19.4 度。在一些实施方案中,N-[2,4- 双 (1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基苯基]-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 甲酰胺晶型的特征进一步在于位于下处的次要峰:约 20.9 至约 21.3, 如约 21.1 度。在一些实施方案中,N-[2,4- 双 (1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基苯基]-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 甲酰胺晶型的特征进一步在于位于下处的次要峰:约 22.4 至约 22.8, 如约 22.6 度。在一些实施方案中,N-[2,4- 双 (1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基苯基]-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 甲酰胺晶型的特征进一步在于位于下处的次要峰:约 23.2 至约 23.6, 如约 23.4 度。在一些实施方案中,N-[2,4- 双 (1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基苯基]-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 甲酰胺晶型的特征进一步在于位于下处的次要峰:约 23.7 至约 24.1, 如约 23.9 度。在一些实施方案中,N-[2,4- 双 (1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基苯基]-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 甲酰胺晶型的特征进一步在于位于下处的次要峰:约 24.7 至约 25.1, 如约 24.9 度。在一些实施方案中,N-[2,4- 双 (1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基苯基]-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 甲酰胺晶型的特征进一步在于位于下处的次要峰:约 25.3 至约 25.7,

如约 25.5 度。在一些实施方案中, N-[2,4- 双 (1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基苯基]-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 甲酰胺晶型的特征进一步在于位于下处的次要峰: 约 26.5 至约 26.9, 如约 26.7 度。在一些实施方案中, N-[2,4- 双 (1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基苯基]-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 甲酰胺晶型的特征进一步在于位于下处的次要峰: 约 27.3 至约 27.7, 如约 27.5 度。在一些实施方案中, N-[2,4- 双 (1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基苯基]-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 甲酰胺晶型的特征进一步在于位于下处的次要峰: 约 29.4 至约 29.8, 如约 29.6 度。在一些实施方案中, N-[2,4- 双 (1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基苯基]-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 甲酰胺晶型的特征进一步在于位于下处的次要峰: 约 33.3 至约 33.7, 如约 33.5 度。在一些实施方案中, N-[2,4- 双 (1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基苯基]-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 甲酰胺晶型的特征进一步在于位于下处的次要峰: 约 36.6 至约 37.0, 如约 36.8 度。在一些实施方案中, N-[2,4- 双 (1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基苯基]-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 甲酰胺的晶型的特征在于实质上类似于图 7 的使用 Cu K α 射线得到的 X 射线粉末衍射图。

[0069] 在一个方面, 本发明特征为 N-[2,4- 双 (1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基苯基]-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 甲酰胺的晶型, 其具有单斜晶系、P21 空间群及其下列晶胞大小:

[0070] $a = 11.8011(7) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$

[0071] $b = 5.9819(3) \text{ \AA}$ $\beta = 105.110(4)^\circ$

[0072] $c = 14.7974(8) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$ 。

[0073] 在一个方面, 本发明特征为药物组合物, 其包含例如如上所表征的 B 型的 N-[2,4- 双 (1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基苯基]-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 甲酰胺的晶型和药学上可接受的助剂或载体。

[0074] 在一个方面, 本发明特征为用于制备例如如上所表征的 B 型的 N-[2,4- 双 (1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基苯基]-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 甲酰胺晶型的方法, 其中所述方法包括交替地加热和冷却化合物 1 和乙腈的浆液的步骤。在一些实施方案中, 该方法包括加热所述浆液至约 50°C 约 12 小时。在一些实施方案中, 所述冷却步骤包括在室温下放置所述浆液约 12 小时, 然后在约 0°C 冷却过夜。

[0075] 在一个方面, 本发明特征为治疗患者中 CFTR- 介导的疾病的方法, 其包括给所述患者施用根据例如如上所表征的 B 型的 N-[2,4- 双 (1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基苯基]-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 甲酰胺晶型或根据例如如上所表征的 B 型的 N-[2,4- 双 (1,1- 二甲基乙基)-5- 羟基苯基]-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 甲酰胺晶型的药物组合物。

[0076] 在一个方面, 本发明特征为治疗疾病的方法, 该疾病选自囊性纤维化、遗传性肺气肿、遗传性血色素沉着症、凝血-纤维蛋白溶解缺陷 (例如 C 蛋白缺陷)、1 型遗传性血管性水肿、脂质加工缺陷 (例如家族性高胆固醇血症)、1 型乳糜微粒血症、 β - 脂蛋白缺乏症、溶酶体贮存疾病 (例如 I- 细胞疾病 / 伪- 赫尔勒病)、粘多糖病、山霍夫 / 泰- 萨病、II 型克- 纳综合征、多内分泌腺病 / 高胰岛素血症、糖尿病、Laron 侏儒症、髓过氧化物酶缺陷、原发性甲状旁腺机能减退、黑素瘤、1 型聚糖病 CDG、遗传性肺气肿、先天性甲状腺功能亢进、成骨不全、遗传性低纤维蛋白原血症、ACT 缺乏、尿崩症 (DI)、后叶激素转运蛋白性 DI、肾源性 DI、Charcot-Marie Tooth 综合征、佩- 梅二氏病、神经变性疾病 (例如阿尔茨海默氏病、帕金森氏症、肌萎缩性侧索硬化、进行性核上性麻痹、皮克病)、若干聚谷氨酰胺神经碍 (例

如亨廷顿舞蹈病、I 型脊髓小脑性共济失调、脊髓与延髓肌肉萎缩、红色齿状核苍白球萎缩和肌强直性营养不良) 以及海绵状脑病(例如遗传性克-雅病、法布莱病、斯-施综合征)、COPD、干眼病和斯耶格伦病,所述治疗方法是通过给予如上所述的化合物 1 的固体形式,例如 A 型、B 型或化合物 1 的无定形,纯净的或作为固体分散体的一种组分。在一些实施方案中,所述疾病是囊性纤维化。

[0077] 本文描述的方法可用于制备本发明的组合物。在这些方法中使用的组分的数量和特性如本文所描述。

[0078] 本文使用的术语“无定形”表示在其分子位置中没有长程次序的固体材料。无定形固体通常是过冷液体,其中分子以随机方式排列,因此没有十分明确的排列(例如分子填充)和没有长程次序。无定形固体通常是各向同性的,也就是在所有方向表现类似的性能,并且不具有确定的熔点。例如无定形材料是在其 X-射线粉末衍射(XRPD)图中没有尖锐特征性结晶峰的固体材料(也就是说根据 XRPD 的测定不是结晶性的)。相反,在它的 XRPD 图中出现了一个或几个宽峰(例如晕圈)。宽峰是无定形固体的特征。参见 US 2004/0006237 关于无定形材料和晶体材料的 XRPD 比较。

[0079] 本文使用的短语“实质上无定形的化合物 1”与短语“实质上不含结晶化合物 1 的无定形化合物 1”可交换使用。在一些实施方案中,实质上无定形化合物 1 具有少于约 30%的结晶化合物 1,例如少于约 30%的结晶化合物 1,少于约 25%的结晶化合物 1,少于约 20%的结晶化合物 1,少于约 15%的结晶化合物 1,少于约 10%的结晶化合物 1,少于约 5%的结晶化合物 1,少于约 2%的结晶化合物 1。在一些优选的实施方案中,化合物 1 具有少于约 1.5%的结晶化合物 1。一些实施方案包括实质上无定形化合物 1(例如如上所述程度的化合物 1 结晶)的制备。

[0080] 本文使用的短语“结晶性固体”指的是结构单元以固定的几何模式或点阵排列的化合物或组合物,因此结晶性固体具有刚性长程次序。组成晶体结构的结构单元可以是原子、分子或离子。结晶性固体显示确定的熔点。

[0081] 本文使用的“分散体”指的是分散系统,其中一种物质(分散相)以离散的单元分布在第二物质(连续相或载体)内。被分散相的大小可以大不相同(例如纳米尺寸至多个微米大小的胶体微粒)。通常,分散相可以是固体、液体或气体。在固体分散体的情况下,分散相和连续相都为固体。在药物应用中,固体分散体可以包括在无定形聚合物(连续相)中的,结晶性药物(被分散相)或者在无定形聚合物(连续相)中的无定形药物(被分散相)。在一些实施方案中,无定形固体分散体包括聚合物构成的分散相,而药物构成连续相。在一些实施方案中,分散体包括无定形化合物 1 或实质上无定形化合物 1。

[0082] 术语“固体无定形分散体”一般指两种或更多种组分的固体分散体,通常是药物和聚合物,但可能包含其它组分(例如表面活性剂或其它药物辅料),这里化合物 1 是无定形或实质上无定形的(例如实质上不含晶体化合物 1),无定形药物的物理稳定性和/或溶出度和/或溶解度得到其它组分的增强。

[0083] 这里提供的固体分散体是本发明特别有利的实施方案。固体分散体一般包括分散在适当的载体介质(如固态载体)中的化合物。在一个实施方案中,根据本发明的载体包含聚合物,优选水溶性聚合物或部分水溶性聚合物。将被理解的是,在本发明固体分散体中可以使用一种或多种水溶性聚合物。

[0084] 典型的固体分散体是 N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺与至少一种聚合物的共沉淀物或共熔化物。“共沉淀物”是将药物和聚合物溶解在溶剂或溶剂混合物,然后除去溶剂或溶剂混合物后所得的产物。有时聚合物可以悬浮在溶剂或溶剂混合物中。溶剂或溶剂混合物包括有机溶剂和超临界流体。“共熔化物”是将药物和聚合物加热至熔化(在存在或不存在溶剂或溶剂混合物下),接着混合(如果适用可除去至少一部分溶剂)并在选择的速率下冷却至室温后得到的产物。有时,通过加入药物和固体聚合物的溶液,继之以混合并除去溶剂来制备固体分散体。可以采用真空干燥、喷雾干燥、托盘干燥、冻干和其它干燥法除去溶剂。使用根据本发明适当的工艺参数,采用任意这些方法,可在最终的固体分散体产品中得到无定形态的 N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺。

附图说明

- [0085] 图 1 是化合物 1 的 X-射线粉末衍射图。
[0086] 图 2 是化合物 1 的 ¹H NMR 谱。
[0087] 图 3 是化合物 1 的 DSC 曲线。
[0088] 图 4 是 A 型的 X-射线粉末衍射图。
[0089] 图 5 是 A 型的 DSC 曲线。
[0090] 图 6 是 A 型的 TGA 曲线。
[0091] 图 7 是 B 型的 X-射线粉末衍射图。
[0092] 图 8 是 B 型的 DSC 曲线。
[0093] 图 9 是 B 型的 TGA 曲线。
[0094] 图 10 是基于单晶 X-射线分析的 B 型构象图。
[0095] 图 11 是无定形形式的 X-射线粉末衍射图。
[0096] 图 12 是无定形形式的 TGA 曲线。
[0097] 图 13 是无定形形式的 DSC 曲线。
[0098] 发明详述
[0099] 化合物 1 的固体形式
[0100] A 型

[0101] 化合物 1 的 A 型的特征在于位于使用 CuK α 射线 (2θ) 得到的 X 射线粉末衍射图中约 4.8 至约 5.2 度,例如约 5.0 度,例如 4.99 度,以及约 15.4 至约 15.8 度,例如约 15.6 度,例如 15.58 度的一个或多个峰。可成为 A 型特征的其它峰 (2θ) 包括下列峰:约 7.6 至约 8.0 度,例如约 7.8 度,例如 7.75 度;约 8.3 至约 8.7 度,例如约 8.5 度,例如 8.46 度;约 9.0 至约 9.4 度,例如约 9.2 度,例如 9.21 度;约 9.7 至约 10.1 度,例如约 9.9 度,例如 9.92 度;约 11.7 至约 12.1 度,例如约 11.9 度,例如 11.93 度;约 12.4 至约 12.8 度,例如约 12.6 度,例如 12.64 度;约 13.7 至约 14.1 度,例如约 13.9 度,例如 13.88 度;约 14.7 至约 15.1 度,例如约 14.9 度,例如 14.91 度;约 16.3 至约 16.7 度,例如约 16.5 度,例如 16.46 度;约 17.9 至约 18.3 度,例如约 18.1 度,例如 18.09 度;约 18.3 至约 18.7 度,例如约 18.5 度,例如 18.52 度;约 21.5 至约 21.9 度,例如约 21.7 度,例如 20.65 度;约 21.8 至约 22.2 度,例如约 22.0 度,例如 21.95 度;约 23.1 至约 23.7 度,例如约 23.5 度,例如 23.49 度;约

25.1 至约 25.5 度,例如约 25.3 度,例如 25.26 度;约 27.8 至约 28.2 度,例如约 28.0 度,例如 28.02 度;约 29.2 至约 29.6 度,例如约 29.4 度,例如 29.35 度;约 30.7 至约 31.1 度,例如约 30.9 度,例如 30.85。例如,A 型特征在于实质上类似于图 4 的使用 CuK α 射线得到的 X 射线粉末衍射图。

[0102] 还描述了包含 A 型和药学上可接受的助剂或载体(例如聚合物或表面活性剂)的药物组合物。在有些情况下,A 型可与另一种治疗剂(例如用于治疗囊性纤维化或其症状的另一种治疗剂)一起配制在药物组合物中。

[0103] 在本文中举例说明了用于制备 A 型的方法。

[0104] 治疗患者中 CFTR 介导的疾病(如囊性纤维化)的方法包括给予所述患者 A 型或包含 A 型的药物组合物。

[0105] B 型

[0106] 化合物 1 的固态晶型 B 的特征在于位于使用 CuK α 射线(2θ)得到的 X 射线粉末衍射图中约 6.0 至约 6.4 度,例如约 6.2 度,例如 6.17 度,约 7.4 至约 7.8 度,例如约 7.6 度,例如 7.61 度,约 12.1 至约 12.5 度,例如约 12.3 度,例如 12.33 度,以及约 17.8 至约 18.2 度,例如约 18.0 度,例如 17.96 度的一个或多个峰。可成为 B 型特征的其它峰(2θ)包括下列峰:约 8.2 至约 8.6 度,例如约 8.4 度,例如 8.40 度;约 10.8 至约 11.2 度,例如约 11.0 度,例如 11.02 度;约 14.6 至约 15.0 度,例如约 14.8 度,例如 14.83 度;约 15.9 至约 16.3 度,例如约 16.1 度,例如 16.14 度;约 16.9 至约 17.3 度,例如约 17.1 度,例如 17.11 度;约 18.4 至约 18.8 度,例如约 18.6 度,例如 18.55 度;约 19.2 至约 19.6 度,例如约 19.4 度,例如 19.43 度;约 20.9 至约 21.3 度,例如约 21.1 度,例如 21.05 度;约 22.4 至约 22.8 度,例如约 22.6 度,例如 22.56 度;约 23.2 至约 23.6 度,例如约 23.4 度,例如 23.37 度;约 23.7 至约 24.1 度,例如约 23.9 度,例如 23.94 度;约 24.7 至约 25.1 度,例如约 24.9 度,例如 24.86 度;约 25.3 至约 25.7 度,例如约 25.5 度,例如 25.50 度;约 26.5 至约 26.9 度,例如约 26.7 度,例如 26.72 度;约 27.3 至约 27.7 度,例如约 27.5 度,例如 27.51 度;约 29.4 至约 29.8 度,例如约 29.6 度,例如 29.60 度;约 33.3 至约 33.7 度,例如约 33.5 度,例如 33.48 度;以及约 36.6 至约 37.0 度,例如约 36.8 度,例如 36.78。例如,B 型特征例如还在于实质上类似于图 7 的使用 CuK α 射线得到的 X 射线粉末衍射图。

[0107] 通过单晶数据的分析申请人已确定晶体结构大小。B 型是具有 $P2_1$ 空间群和如下晶胞大小的单斜晶系: $a = 11.8011(7) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$; $b = 5.9819(3) \text{ \AA}$, $\beta = 105.110(4)^\circ$; $c = 14.7974(8) \text{ \AA}$, $\gamma = 90^\circ$ 。关于 B 型结构和堆积的另外细节在实施例中给出。

[0108] 还描述了包含 B 型和药学上可接受的助剂或载体(例如聚合物或表面活性剂)的药物组合物。在有些情况下,B 型可与另一种治疗剂(例如用于治疗囊性纤维化或其症状的另一种治疗剂)一起配制在药物组合物中。

[0109] 在本文中举例说明了用于制备 B 型的方法。

[0110] 治疗患者中 CFTR 介导的疾病(如囊性纤维化)的方法包括给予所述患者 B 型或包含 B 型的药物组合物。

[0111] 无定形化合物 1

[0112] 化合物 1 可以作为无定形固体存在,例如无定形化合物 1 作为实质上纯净的制剂,

或者无定形化合物 1 作为分散体（例如固体无定形分散体）的一种组分。

[0113] 在一些实施方案中，化合物 1 的无定形形式实质上不含结晶的化合物 1（例如化合物 1 的 A 型、B 型或任意晶型），例如化合物 1 具有少于约 30% 的结晶化合物 1，例如少于约 25% 的结晶化合物 1，少于约 20% 的结晶化合物 1，少于约 15% 的结晶化合物 1，少于约 10% 的结晶化合物 1，少于约 5% 的结晶化合物 1，少于约 2% 的结晶化合物 1。化合物 1 优选少于约 15% 结晶化合物 1。化合物 1 特征在于实质上类似于图 11 的使用 Cu K α 射线得到的 X 射线粉末衍射图。例如，化合物 1 的实质上无定形形式可表征为具有在其 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图（即如通过 XRPD 确定不是结晶）中没有尖锐特征性结晶峰的 XRPD。相反，在其 XRPD 图中表现出一个或几个宽峰（例如，晕圈）。

[0114] 聚合物

[0115] 本发明还包括包含无定形化合物 1 和聚合物（或固态载体）固体分散体。例如，化合物 1 作为无定形化合物以固体无定形分散体的组分形式存在。固体无定形分散体通常包含化合物 1 和聚合物。典型的聚合物包括纤维素聚合物如 HPMC 或 HPMCAS 和含有吡咯烷酮的聚合物如 PVP/VA。在一些实施方案中，固体无定形分散体包含一种或多种额外辅料如表面活性剂。

[0116] 在一个实施方案中，聚合物能够溶于含水介质。聚合物的溶解度可以是 pH-非依赖的或 pH-依赖的。后者包括一种或多种肠溶性聚合物。术语“肠溶性聚合物”指的是相对于胃的更酸性环境优先溶于肠较不酸性环境的聚合物，例如在酸性含水介质中不溶但是在 pH 值在 5-6 以上时可溶的聚合物。合适的聚合物应当是化学和生物学上惰性的。为了改善固体分散体的物理稳定性，聚合物的玻璃态转变温度 (T_g) 应当尽可能的高。例如，优选聚合物的玻璃态转变温度至少等于或大于药物（例如化合物 1）的玻璃态转变温度。其它优选聚合物的玻璃态转变温度在药物（例如化合物 1）的约 10 至约 15°C 内。聚合物合适的玻璃态转变温度的实例包括至少约 90°C，至少约 95°C，至少约 100°C，至少约 105°C，至少约 110°C，至少约 115°C，至少约 120°C，至少约 125°C，至少约 130°C，至少约 135°C，至少约 140°C，至少约 145°C，至少约 150°C，至少约 155°C，至少约 160°C，至少约 165°C，至少约 170°C，或至少约 175°C（如在无水的条件下测定）。不希望受理论束缚，认为潜在的机理是具有更高 T_g 的聚合物在室温下通常具有更低的分子流动性，其是稳定无定形固体分散体的物理稳定性的关键因素。

[0117] 另外，聚合物的吸湿性应当尽量低，例如少于约 10%。为了用于本申请的对照，聚合物或组合物的吸湿性表征为大约 60% 相对湿度。在一些优选的实施方案中，聚合物具有少于约 10% 的吸水率，例如少于约 9%，少于约 8%，少于约 7%，少于约 6%，少于约 5%，少于约 4%，少于约 3%，或少于约 2% 的吸水率。吸湿性还可以影响固体分散体的物理稳定性。通常，在聚合物中吸附的水分可以大大降低聚合物以及得到的固体分散体的 T_g ，其将进一步地降低如上所述固体分散体的物理稳定性。

[0118] 在一个实施方案中，聚合物是一种或多种水溶性聚合物或部分水溶性聚合物。水溶性或部分水溶性聚合物包括但不限于纤维素衍生物（例如羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、羟丙纤维素 (HPC)）或乙基纤维素；聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)；聚乙二醇 (PEG)；聚乙烯醇 (PVA)；丙烯酸酯，例如聚甲基丙烯酸酯（例如 Eudragit $\text{\textcircled{R}}$ E）；环糊精（例如 β -环糊精）及其共聚物和衍生物，包括例如 PVP-VA（聚乙烯吡咯烷-醋酸乙烯酯）。

[0119] 在一些优选的实施方案中, 聚合物是羟丙基甲基纤维素 (HPMC, 如 HPMCE50、HPMCE15 或 HPMC60SH50)。

[0120] 如本文所论述, 聚合物可以是 pH- 依赖性肠溶性聚合物。这些 pH- 依赖性肠溶性聚合物包括但不限于纤维素衍生物 (例如醋酸纤维素 (CAP))、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯 (HPMCP)、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素 (HPMCAS)、羧甲基纤维素 (CMC) 或其盐 (例如钠盐如 (CMC-Na)); 乙酸偏苯三酸酯纤维素 (CAT)、醋酸邻苯二甲酸羟丙纤维素 (HPCAP)、醋酸邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素 (HPMCAP) 和醋酸邻苯二甲酸甲基纤维素 (MCAP) 或聚甲基丙烯酸酯 (例如 Eudragit® E)。在一些优选的实施方案中, 聚合物是乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素 (HPMCAS)。

[0121] 在另一实施方案中, 聚合物是聚乙烯吡咯烷酮共聚合物, 例如是乙烯吡咯烷酮/醋酸乙烯酯共聚合物 (PVP/VA)。

[0122] 在化合物 1 与聚合物 (例如与 HPMC、HPMCAS 或 PVP/VA 聚合物) 形成固体分散体的实施方案中, 聚合物的量相对于固体分散体总重量的范围为约 0.1% 至 99% 重量。除非另作说明, 在分散体内所描述的药物、聚合物和其它辅料的百分比是以重量百分比给出。聚合物的量一般为至少约 20%, 优选至少约 30%, 例如至少约 35%, 至少约 40%, 至少约 45%, 或约 50% (例如 49.5%)。该量一般为约 99% 或更少, 优选约 80% 或更少, 例如约 75% 或更少, 约 70% 或更少, 约 65% 或更少, 约 60% 或更少, 或约 55% 或更少。在一个实施方案中, 聚合物的量至多约分散体总重量的 50% (并且甚至更具体而言为约 40% 和 50% 之间, 如约 49%, 约 49.5% 或约 50%)。从 ShinEtsu 可购买不同等级的 HPMC 和 HPMCAS, 例如可购买不同类型的 HPMCAS, 包括 AS-LF、AS-MF、AS-HF、AS-LG、AS-MG、AS-HG。这些等级各自随乙酸酯和琥珀酸酯取代的百分比变化而变化。

[0123] 在一些优选的实施方案中, 化合物 1 和聚合物以大致相同的数量存在, 例如聚合物和药物各自占据分散体重量百分比的约一半。例如, 聚合物以约 49.5% 存在和药物以约 50% 存在。

[0124] 在一些优选的实施方案中, 分散体进一步包括其它次要成分, 例如表面活性剂 (例如 SLS)。在一些优选的实施方案中, 表面活性剂以少于约分散体的 10% 存在, 例如少于约 9%, 少于约 8%, 少于约 7%, 少于约 6%, 少于约 5%, 少于约 4%, 少于约 3%, 少于约 2%, 约 1% 或约 0.5%。

[0125] 在包含聚合物的实施方案中, 该聚合物应当以稳定固体分散体有效的量存在。稳定包括抑制或阻止化合物 1 的结晶。这种稳定将抑制化合物 1 从无定形转化至晶型。例如, 聚合物将阻止至少一部分 (例如约 5%, 约 10%, 约 15%, 约 20%, 约 25%, 约 30%, 约 35%, 约 40%, 约 45%, 约 50%, 约 55%, 约 60%, 约 65%, 约 70%, 约 75% 或更多) 化合物 1 从无定形转化至晶型。例如可以通过测定固体分散体的玻璃态转变温度、测定无定形材料的松弛速率或通过测定化合物 1 的溶解度或生物利用度来测定稳定性。

[0126] 与化合物 1 结合使用 (例如形成固体分散体如无定形固体分散体) 的合适聚合物应当具有下列性能的一种或多种:

[0127] 聚合物玻璃态转变温度应当具有比化合物 1 玻璃态转变温度低不少于约 10-15°C 的温度。优选聚合物玻璃态转变温度高于化合物 1 玻璃态转变温度, 通常比药物产品理想贮存温度高至少 50°C。例如至少约 100°C, 至少约 105°C, 至少约 110°C, 至少约 120°C, 至

少约 130℃,至少约 140℃,至少约 150℃,至少约 160℃,至少约 160℃或更高。

[0128] 聚合物应当是相对不吸湿的。例如,当在标准条件下贮存时,聚合物应当吸收少于约 10%水,例如少于约 9%,少于约 8%,少于约 7%,少于约 6%,或少于约 5%,少于约 4%,或少于约 3% 水。当在标准条件下贮存时,优选聚合物实质上不含吸收的水。

[0129] 在适于喷雾干燥法的溶剂中,相对于化合物 1,聚合物应当具有类似或更好的溶解度。在优选的实施方案中,如同化合物 1,聚合物溶于一种或多种相同溶剂或溶剂体系。优选聚合物溶于至少一种含非羟基的溶剂如二氯甲烷、丙酮或其组合。

[0130] 聚合物当与化合物 1 结合时(例如在固体分散体或液体悬浮液中),相对于没有聚合物存在下的化合物 1 的溶解度或相对于与参照聚合物结合时化合物 1 的溶解度,应当增加化合物 1 在含水和生理学相关溶媒中的溶解度。例如通过减少从固体无定形分散体或液体悬浮液中转化为结晶化合物 1 的无定形化合物 1 的数量,聚合物可以增加无定形化合物 1 的溶解度。

[0131] 聚合物应当降低无定形物质的松弛速率。

[0132] 聚合物应当增加化合物 1 的物理和 / 或化学稳定性。

[0133] 聚合物应当改善化合物 1 的可制造性。

[0134] 聚合物应当改善化合物 1 的一种或多种处理、给药或贮藏性质。

[0135] 聚合物将不会与其它药物组分(例如辅料)发生不利的交互作用。

[0136] 使用本文中描述的喷雾干燥法(或其它方法)形成无定形组合物可以检测候选聚合物(或其它组分)的适合性。根据稳定性、对晶体形成的抗性或其它性质并与对照制剂(例如,纯净的无定形化合物 1 或结晶化合物 1 的制剂)比较,可以比较试验组合物。例如,可以测试候选组合物以确定它是否抑制溶剂介导结晶的起始时间,或抑制在控制条件下给定时间(至少 50%,75%,100%或 110%以及对照制剂)百分比转化,或者可以测试候选组合物以确定它相对于结晶化合物 1 是否具有改善的生物利用度或溶解度。

[0137] 表面活性剂

[0138] 固体分散体或其它组合物可包含表面活性剂。表面活性剂或表面活性剂混合物通常能降低固体分散体和含水介质之间的界面张力。合适的表面活性剂或表面活性剂混合物还可以增强固体分散体中化合物 1 的水溶性和生物利用度。与本发明结合使用的表面活性剂包含但不局限于山梨糖醇酐脂肪酸酯(例如 Spans[®])、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯(例如 Tweens[®])、月桂基硫酸钠(SLS)、十二烷基苯磺酸钠(SDBS)、磺琥辛酯钠(Docusate)、二氧胆酸钠盐钠(DOSS)、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、三硬脂酸山梨坦、溴化十六烷基三甲基铵(HTAB)、N-月桂酰肌氨酸钠、油酸钠、豆蔻酸钠、硬脂酸钠、棕榈酸钠、Gelucire44/14、乙二胺四乙酸(EDTA)、维生素 E d-α 生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯(TPGS)、卵磷脂、MW 677-692、谷氨酸一钠一水合物、辛酸 / 癸酸聚乙二醇基油酯(Labrasol)、聚乙二醇-8 辛酸 / 癸酸甘油酯、乙二醇单乙醚(Transcutol)、二甘醇单乙醚、Solutol HS-15、聚乙二醇 / 羟基硬脂酸酯、牛磺胆酸、聚氧丙烯 F68、聚氧丙烯(Pluronic) F108 和聚氧丙烯 F1 27(或任意其它聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚合物(Pluronic[®]))或饱和聚乙二醇化甘油酯(Gelucirs[®])。可与本发明结合使用的这类表面活性剂具体的实施例包含但不局限于司盘-65、司盘-25、吐温 20、Capryol 90、聚氧丙烯 F108、月桂基硫酸钠(SLS)、维生素 E TPGS、聚氧丙烯和共聚合物。通常优选 SLS。

[0139] 表面活性剂(例如SLS)的量相对于固体分散体的总重量可在0.1-15%之间。优选约0.5%至约10%，更优选约0.5%至约5%，例如约1%，约2%，约3%，约4%或约5%。

[0140] 在某些实施方案中，表面活性剂的量相对于固体分散体的总重量至少为约0.1，优选约0.5%。在这些实施方案中，表面活性剂存在的量不超过约15%，优选不超过约12%，约11%，约10%，约9%，约8%，约7%，约6%，约5%，约4%，约3%，约2%或约1%。优选其中表面活性剂的量为约0.5%重量的实施方案。

[0141] 以类似于关于测试聚合物所述的方法可以检测候选表面活性剂(或其它组分)在本发明中使用的适合性。

[0142] 制备化合物1固体形式的方法

[0143] 化合物1的固体形式可根据用于制备化合物1的方法而改变。例如，使用制备结晶化合物1(如A型或B型)的方法可以制备化合物1，或者使用制备无定形化合物1的方法可以制备化合物1，例如作为纯净制剂或其中化合物1是分散体(如固体无定形分散体(例如化合物1和聚合物如纤维素聚合物如HPMC或HPMCAS或者吡咯烷酮聚合物如PVP/VA的分散体))中的组分。

[0144] A型

[0145] 可以制备化合物1的A型，例如，通过加热化合物1至其熔点或高于其熔点(例如至约250℃)，然后冷却化合物，从而得到具有A型固态的化合物1。使用XRPD确定的一个或多个特征峰可以表征A型。例如通过在 2θ 处的一个或多个峰来鉴别化合物1为A型，其包括下列一个或多个峰，位于或大约位于：约5.0(例如4.99)；约7.8(例如7.75)；约8.5(例如8.46)；约9.2(例如9.21)；约9.9(例如9.92)；约11.9(例如11.93)；约12.6(例如12.64)；约13.9(例如13.88)；约14.9(例如14.91)；约15.6(例如15.58)；约16.5(例如16.46)；约18.1(例如18.09)；约18.5(例如18.52)；约21.7(例如20.65)；约22.0(例如21.95)；约23.5(例如23.49)；约25.3(例如25.26)；约28.0(例如28.02)；约29.4(例如29.35)；以及约30.9(例如30.85)。

[0146] B型

[0147] 例如，可以通过使化合物1在溶剂中的浆液经受加热和冷却循环制备化合物1的B型。

[0148] 在一些优选的实施方案中，溶剂是在室温下化合物1在其中具有有限溶解度的溶剂(例如，丙酮)。

[0149] 使浆液经受多次加热/冷却循环，其中浆液通常升温至超过室温但低于溶剂沸点的温度(例如约40℃至约60℃，例如约50℃)。浆液通常经受至少2个加热/冷却循环，例如2、3、4、5或6个，优选5个循环。循环各自被定时以持续至少约8小时(例如，加热4小时，然后在室温下4小时，加热6小时然后在室温下6小时，加热8小时然后在室温下8小时，优选加热12小时然后在室温下12小时)。

[0150] 在可替代的实施方案中，化合物1的粗品可以作为在乙腈(例如27体积的乙腈)中的浆液回流24小时。然后冷却混合物(例如，冷却至约室温，例如，冷却至约20℃)。然后分离(例如，通过过滤)得到白色至灰白色的B型。用乙腈(例如，5体积)漂洗产生的湿滤饼，在50℃下真空干燥直至达到恒重。

[0151] 使用XRPD确定的一个或多个特征峰可以表征B型。例如，通过在 2θ 处存在一个

或多个峰来鉴别化合物 1 为 B 型,其包括下列一个或多个峰,位于或大约位于:约 6.2(例如 6.17);约 7.6(例如 7.61);约 8.4(例如 8.40);约 11.0(例如 11.02);约 12.3(例如 12.33);约 14.8(例如 14.83);约 16.1(例如 16.14);约 17.1(例如 17.11);约 18.0(例如 17.96);约 18.6(例如 18.55);约 19.4(例如 19.43);约 21.1(例如 21.05);约 22.6(例如 22.56);约 23.4(例如 23.37);约 23.9(例如 23.94);约 24.9(例如 24.86);约 25.5(例如 25.50);约 26.7(例如 26.72);约 27.5(例如 27.51);约 29.6(例如 29.60);约 33.5(例如 33.48);以及约 36.8(例如 36.78)。

[0152] 无定形化合物 1

[0153] 可以使用多种技术制备无定形化合物 1,其包括,例如喷雾干燥化合物 1 的溶液得到无定形化合物 1(例如,作为纯净固体或固体分散体的一种组分),所述方法利用利用喷雾干燥手段以实现所述转化。例如,通过将化合物 1 的一种形式,例如化合物 1 的晶型,如 A 型或 B 型转化为化合物 1 实质上的无定形形式(例如,通过将化合物溶解在溶液中并喷雾干燥化合物 1 的溶液),从而将化合物 1 的一种形式如结晶化合物 1 转化为无定形化合物 1,可以制备无定形化合物 1。在实施例 1 中叙述的用于制备无定形化合物 1 的典型方法是通过将 B 型转化为化合物 1 实质上无定形形式。

[0154] 可以使用任意获得化合物 1 无定形形式(包括纯净的无定形化合物 1 和化合物 1 的固体无定形分散体),其包括,例如,在 US2003/0186952(参见在段落 1092 中引用的文献)和 US 2003/0185891 中描述的那些方法。通常,可使用的方法包括涉及从混合物迅速除去溶剂或冷却熔融样品的方法。这类方法包括但不局限于旋转蒸发、冷冻干燥(即冻干)、真空干燥、融化凝固和熔融挤出。然而,优选的实施方案包括通过喷雾干燥得到的无定形化合物 1 如纯净制剂或固体分散体。因此,在一些实施方案中,例如,通过喷雾干燥得到的无定形产物需要进一步干燥以除去剩余溶剂。

[0155] 通过喷雾干燥包含化合物 1、适当聚合物和适当溶剂的混合物,可以得到本文公开的制剂(例如,药物组合物)。喷雾干燥是包括雾化液体混合物(其含有例如,固体和溶剂)并除去溶剂的方法。可以进行雾化(例如,通过一个喷嘴或使用旋转盘)

[0156] 喷雾干燥是将液体进料转化为干燥颗粒形式的方法。任选地,可使用二次干燥法如流化床干燥或真空干燥将残留溶剂降低至药学上可接受的水平。一般地,喷雾干燥包括使高度分散的液体悬浮液或溶液与足够量的热空气接触产生蒸气并干燥液滴。待喷雾干燥的制剂可以是任意溶液、粗悬浮液、浆液、胶态分散体或糊剂,使用选择的喷雾干燥器可以将其雾化。在一个标准方法中,将制剂喷雾至温热过滤空气的气流中,其蒸发溶剂并输送干燥产物至收集器(例如旋风分离器)。然后用溶剂将剩余的气体排空,或者将剩余的气体送至冷凝器收集并可能回收溶剂。可以使用可购得类型的装置进行喷雾干燥。例如,Buchi Ltd. 和 Niro(例如 Niro 制造的 PSD 系列喷雾式干燥机)制造的商业喷雾干燥机(参见 US 2004/0105820 ;US 2003/0144257)。

[0157] 喷雾干燥通常使用原料为约重量的 3%至约 30%的固体负载,(即药物和辅料),例如为约重量的 4%至约 20%,优选至少为约 10%。通常,固体负载的上限值由所得溶液的粘度(例如泵送的能力)和溶液中组分的溶解度所决定。通常,溶液的粘度可以决定所得粉末产品颗粒的大小。

[0158] 在 Perry ' s Chemical Engineering Handbook,6th Ed. ,

R. H. Perry, D. W. Green & J. O. Maloney, eds.), McGraw-Hill book co. (1984); 和 Marshall " Atomization and Spray-Drying " 50, Chem. Eng. Prog. Monogr. Series 2(1954) 中公开了喷雾干燥的技术和方法。通常进行喷雾干燥的入口温度为约 60°C 至约 200°C, 例如为约 95°C 至约 185°C, 为约 110°C 至约 182°C, 为约 96°C 至约 108°C, 例如为约 175°C。通常进行喷雾干燥的出口温度为约 30°C 至约 80°C, 例如为约 31°C 至约 72°C, 为约 37°C 至约 41°C, 例如为约 60°C。雾化流速通常为约 4 千克 / 小时至约 12 千克 / 小时, 例如为约 4.3 千克 / 小时至约 10.5 千克 / 小时, 例如为约 6 千克 / 小时至约 10.5 千克 / 小时。进料流速通常为约 3 千克 / 小时至约 10 千克 / 小时, 例如为约 3.5 千克 / 小时至约 9.0 千克 / 小时, 例如为约 8 千克 / 小时至约 7.1 千克 / 小时。雾化率通常为约 0.3 至 1.7, 例如为约 0.5 到 1.5, 例如为约 0.8 或约 1.5。

[0159] 除掉溶剂可能需要随后的干燥步骤如盘式干燥、流化床干燥 (例如约室温至约 100°C)、真空干燥、微波干燥、转筒干燥或双锥真空干燥 (例如约室温至约 200°C)。

[0160] 在一个实施方案中, 用流化床干燥固体分散体。

[0161] 在优选的方法中, 溶剂包括挥发性溶剂 (例如具有沸点小于约 100°C 的溶剂)。在一些实施方案中, 溶剂包括溶剂的混合物 (例如挥发性溶剂混合物或挥发性和不挥发溶剂的混合物)。当使用溶剂的混合物时, 该混合物可以包括一种或多种不挥发的溶剂 (例如, 中存在于混合物中不挥发的溶剂小于约 15%, 例如小于约 12%, 小于约 10%, 小于约 8%, 小于约 5%, 小于约 3%, 或小于约 2%)。

[0162] 优选的溶剂是那些溶剂, 在该溶剂中化合物 1 具有至少约 10 毫克 / 毫升的溶解度 (例如至少约 15 毫克 / 毫升、20 毫克 / 毫升、25 毫克 / 毫升、30 毫克 / 毫升、35 毫克 / 毫升、40 毫克 / 毫升、45 毫克 / 毫升、50 毫克 / 毫升或更多)。更优选的溶剂包括化合物 1 在其中具有至少约 50 毫克 / 毫升的溶解度。

[0163] 可测试的典型溶剂包括丙酮、环己烷、二氯甲烷、N, N- 二甲基乙酰胺 (DMA)、N, N- 二甲基甲酰胺 (DMF)、1,3- 二甲基 -2- 咪唑烷酮 (DMI)、二甲亚砜 (DMSO)、二氧六环、乙酸乙酯、乙醚、冰醋酸 (HAc)、甲基乙基酮 (MEK)、N- 甲基 -2- 吡咯烷酮 (NMP)、甲基叔丁基醚、四氢呋喃 (THF) 和戊烷。典型的共溶剂包括丙酮 / DMSO、丙酮 / DMF、丙酮 / 水、MEK / 水、THF / 水、二氧六环 / 水。在一种二溶剂体系中, 溶剂存在约 0.1% 至约 99.9%。在一些优选实施方案中, 水与丙酮是共溶剂, 其中水存在约 0.1% 至约 15%, 例如约 9% 至约 11%, 例如约 10%。在一些优选实施方案中, 水与 MEK 是共溶剂, 其中水存在约 0.1% 至约 15%, 例如约 9% 至约 11%, 例如约 10%。在一些优选实施方案中, 溶剂溶液包括三种溶剂。例如, 将第三溶剂 (如 DMA、DMF、DMI、DMSO 或 HAc) 与丙酮和水混合。在无定形的化合物 1 是固体无定形分散体的一个组分的情况下, 优选溶剂溶解化合物 1 和聚合物二者。合适的溶剂包括上述溶剂, 例如 MEK、丙酮、水及其混合物。

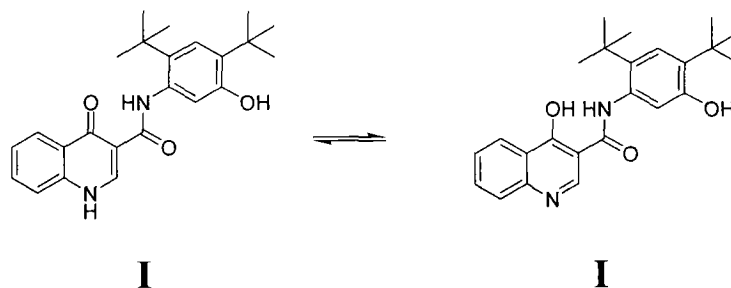
[0164] 可以改进粒径和温度干燥范围以制备最佳固体分散体。本领域技术人员知道, 小粒径导致改善溶剂的除去。然而, 申请人已发现更小的颗粒可导致松散颗粒, 在某些情况下该颗粒不为下游加工如压片提供最佳固体分散体。在较高的温度下, 可发生化合物 1 的结晶或化学降解。在较低的温度下, 可能除不去足够量的溶剂。本文的方法提供了最佳粒径和最佳干燥温度。

[0165] 一般地说, 粒径是这样的, 使得 D10 (μm) 小于约 5, 例如小于约 4.5, 小于约 4.0, 或

小于约 3.5, D50(μm) 通常小于约 17, 例如小于约 16, 小于约 15, 小于约 14, 小于约 13, 以及 D90(μm) 通常小于约 175, 例如小于约 170, 小于约 170, 小于约 150, 小于约 125, 小于约 100, 小于约 90, 小于约 80, 小于约 70, 小于约 60, 或小于约 50。通常喷雾干燥颗粒的松密度为约 0.08 克/立方厘米至约 0.20 克/立方厘米, 例如约 0.10 至约 0.15 克/立方厘米, 例如约 0.11 克/立方厘米或约 0.14 克/立方厘米。振实 10 次时, 通常喷雾干燥颗粒的振实密度为约 0.08 克/立方厘米至约 0.20 克/立方厘米, 例如约 0.10 至约 0.15 克/立方厘米, 例如, 约 0.11 克/立方厘米或约 0.14 克/立方厘米; 振实 500 次时, 0.10 克/立方厘米至约 0.25 克/立方厘米, 例如约 0.11 至约 0.21 克/立方厘米, 约 0.15 克/立方厘米, 约 0.19 克/立方厘米, 或约 0.21 克/立方厘米; 振实 1250 次时, 0.15 克/立方厘米至约 0.27 克/立方厘米, 例如约 0.18 至约 0.24 克/立方厘米, 例如约 0.18 克/立方厘米, 约 0.19 克/立方厘米, 约 0.20 克/立方厘米, 或约 0.24 克/立方厘米; 振实 2500 次时, 以及 0.15 克/立方厘米至约 0.27 克/立方厘米, 例如约 0.18 到约 0.24 克/立方厘米, 例如约 0.18 克/立方厘米, 约 0.21 克/立方厘米, 约 0.23 克/立方厘米, 或约 0.24 克/立方厘米。

[0166] 除非另有说明, 本文描述的结构也意指包括该结构的所有同分异构的(例如对映的、非对映的和几何异构的(或构象的))形式; 例如各个不对称中心的 R 和 S 构型、(Z) 和 (E) 双键异构体和 (Z) 和 (E) 构象异构体。因此, 本发明化合物的单个立体化学的异构体以及对映的、非对映的和几何异构的(或构象的)混合物都在本发明的范围内。本文包括化合物 1 的所有互变异构形式。例如, 化合物 1 可以作为互变异构体存在, 本文包括其二者:

[0167]



[0168] 另外, 除非另有说明, 本文描述的结构也意指包括不同之处仅仅在一个或多个富含同位素原子的化合物。例如在本发明范围内的是式 (I) 化合物, 其中一个或多个氢原子被氘或氚替代, 或一个或多个碳原子被富含 ^{13}C - 或 ^{14}C - 的碳替代。这些化合物可用作例如分析工具、生物测定法中的探针或改善治疗特性的化合物。

[0169] 用途、制剂和给药

[0170] 药学上可接受的组合物

[0171] 在本发明的另一个方面, 提供了药学上可接受的组合物, 其中这些组合物包括本文所述的任意化合物, 并且任选包括药学上可接受的载体、助剂或赋形剂。在一些实施方案中, 这些组合物任选进一步包括一种或多种附加治疗剂。

[0172] 也将被领会的是, 在用于治疗时, 本发明的某些化合物可以游离形式存在, 或者适合时为药学上可接受的衍生物或其前药。根据本发明, 药学上可接受的衍生物或前药包括但不局限于给予有此需要的患者时其能够直接或间接地提供本文其它所述的化合物或其代谢产物或残余物的药学上可接受的盐、酯、该酯的盐, 或任意其它加合物或衍生物。

[0173] 本文使用的术语“药学上可接受的盐”指的是在合理医学判断范围内适合用于与人和低等动物组织接触,没有过度毒性、刺激性、变态反应等,并具有合理的利益/危险比的盐。“药学上可接受的盐”意指任意对接受者给予时能够直接或间接地提供本发明化合物或其抑制活性的代谢产物或残余物的本发明化合物的无毒盐或酯的盐。

[0174] 药学上可接受的盐是本领域所公知的。例如,S. M. Berge 等人在 *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19 中详细描述了药学上可接受的盐,在此引用作为参考。本发明化合物药学上可接受的盐包括衍生自适当无机和有机酸和碱的盐。药学上可接受的无毒酸加成盐的实例是氨基与无机酸(如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸)或与有机酸(如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸)或通过本领域使用的其它方法(如离子交换)形成盐。其它药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、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、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘化物、2-羟基-乙磺酸盐、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、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、乙二酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯丙酸盐、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、十一酸盐、戊酸盐等。衍生于适当碱的盐包括碱金属、碱土金属、铵和 $N^+(C_{1-4} \text{烷基})_4$ 的盐。本发明还设想本文公开的化合物的任意碱性含氮的基团的季铵化。通过该季铵化可以得到水或油溶的或可分散的产物。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。其它药学上可接受的盐包括适合时,使用平衡离子如卤化物、氢氧化物、羧化物、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、低级烷基磺酸盐和芳基磺酸盐形成的无毒铵、季铵和胺阳离子。

[0175] 如上所述,本发明药学上可接受的组合物另外包括药学上可接受的载体、助剂或赋形剂,如本文使用的其包括任意和所有溶剂、稀释剂或其它液体赋形剂、分散或混悬助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂等,其适于想得到的特定剂型。Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 第16版, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) 公开了在制备药学上可接受的组合物中使用的多种载体和用于其制备的已知技术。除了在任意传统的载体介质与本发明化合物不相容的情况下,如通过产生任何不希望的生物效应或其它以有害的方式与药学上可接受的组合物的任何其它组分相互作用,其用途考虑在本发明范围内。可以作为药学上可接受载体的一些材料的实例包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白如人血清蛋白、缓冲物质如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸或山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶态氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酸酯、石蜡、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;纤维素及其衍生物如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素;粉末状黄耆胶;麦芽;明胶;滑石;辅料如可可脂和栓剂蜡;油如花生油、棉籽油;红花油;芝麻油;橄榄油;玉米油和豆油;二醇类;例如丙二醇或聚乙二醇;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;藻酸;无热原的水;等渗盐水;林格氏溶液;乙醇和磷酸盐缓冲液,以及其它无毒相容的润滑剂如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁,以及根据制剂人员判断,在组合物中还可以存在着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和

芳香剂、防腐剂和抗氧化剂。

[0176] 化合物和药学上可接受的组合物的用途

[0177] 另一方面,本发明提供了治疗涉及 CFTR 的状况、疾病或障碍的方法。在特定实施方案中,本发明提供了治疗涉及 CFTR 的状况、疾病或障碍的方法,该方法包括给予需要治疗的受治疗者(优选哺乳动物)包含本文描述的化合物 1 的固态形式(例如化合物 1 的 A 型、B 型或无定形,例如纯净的或作为分散体的一个组分)的组合物。

[0178] 本文所使用的“CFTR-介导的疾病”是一种疾病,其选自囊性纤维化、遗传性肺气肿、遗传性血色素沉着症、凝血-纤维蛋白溶解缺陷如蛋白 C 缺陷、I 型遗传性血管性水肿、脂质处理缺陷如家族性高胆固醇血症、I 型乳糜微粒血症、 β 脂蛋白缺乏症、溶酶体贮存疾病如 I-细胞疾病/伪-赫尔勒病、粘多糖病、山霍夫/泰-萨病、II 型克-纳症、多内分泌腺病/高胰岛素血症、糖尿病、Laron 侏儒症、髓过氧化物酶缺陷、原发性甲状旁腺机能减退、黑素瘤、I 型聚糖病 CDG、遗传性肺气肿、先天性甲状腺机能亢进、成骨不全、遗传性低纤维蛋白原血症、ACT 缺陷、尿崩症(DI)、神经生长性 DI、肾源性 DI、进行性神经病性肌萎缩、佩-梅病、神经变性疾病如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化、进行性核上性麻痹、皮克病、几种聚谷氨酰胺神经碍如亨廷顿舞蹈病、I 型脊髓小脑性共济失调、脊柱和延髓肌肉萎缩、红色齿状核-苍白球萎缩和肌强直性营养不良、以及海绵状脑病如遗传性克-雅病、法布莱病、斯-施二氏综合征、COPD、干眼病和斯耶格伦病。

[0179] 在一些实施方案中,本发明提供了治疗囊性纤维化、遗传性肺气肿、遗传性血色素沉着症、凝血-纤维蛋白溶解缺陷如蛋白 C 缺陷、I 型遗传性血管性水肿、脂质处理缺陷如家族性高胆固醇血症、I 型乳糜微粒血症、 β 脂蛋白缺乏症、溶酶体贮存疾病如 I-细胞疾病/伪-赫尔勒病、粘多糖病、山霍夫/泰-萨病、II 型克-纳综合征、多内分泌腺病/高胰岛素血症、糖尿病、Laron 侏儒症、髓过氧化物酶缺陷、原发性甲状旁腺机能减退、黑素瘤、I 型聚糖病 CDG、先天性甲状腺机能亢进、成骨不全、遗传性低纤维蛋白原血症、ACT 缺陷、尿崩症(DI)、神经生长性 DI、肾源性 DI、进行性神经病性肌萎缩、佩-梅病、神经变性疾病如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化、进行性核上性麻痹、皮克病、几种聚谷氨酰胺神经碍如亨廷顿舞蹈病、I 型脊髓小脑性共济失调、脊柱和延髓肌肉萎缩、红色齿状核苍白球萎缩和肌强直性营养不良、以及海绵状脑病如遗传性克雅病(由于朊病毒蛋白处理缺陷所致)、法布莱病、斯-施二氏综合征、COPD、干眼病和斯耶格伦病的方法,其包括给予所述哺乳动物有效量的包含本文描述的化合物 1 的固态形式(例如化合物 1 的 A 型、B 型或无定形,例如纯净的或作为分散体中一个组分)的组合物步骤。

[0180] 根据另一个优选的实施方案,本发明提供了一种治疗囊性纤维化的方法,其包括给予所述哺乳动物包含本文描述的化合物 1 的固态形式(例如化合物 1 的 A 型、B 型或无定形,例如纯净的或作为分散体中一个组分)的组合物步骤。

[0181] 根据本发明,化合物 1 的固态形式(例如化合物 1 的 A 型、B 型或无定形,例如纯净的或作为分散体中一个组分)或其药学上可接受组合物的“有效量”是有效治疗任意上述疾病或减轻其严重性的量。

[0182] 可以使用有效治疗任意上述疾病或减轻其严重性的任意数量和任意给药途径给予化合物 1 的固态形式(例如化合物 1 的 A 型、B 型或无定形,例如纯净的或作为分散体中一个组分)或其药学上可接受的组合物。

[0183] 在一些实施方案中,本文所述的化合物 1 的固体形式(例如化合物 1 的 A 型、B 型或无定形,例如纯净的或作为分散体中一个组分)或其药学上可接受的组合物适用于在患者中治疗囊性纤维化或减轻其严重性,所述患者在呼吸性和非呼吸性上皮细胞的顶膜中显示出残留的 CFTR 活性。使用本领域已知的方法(例如标准电生理学的、生物化学的或组织化学的技术)可容易地检测出上皮表面残留 CFTR 活性的存在。这些方法使用体内或离体电生理学的技术,测定汗液或唾液 Cl^- 的浓度,或者使用离体生物化学或组织化学技术监控细胞表面密度,鉴定 CFTR 活性。使用这些方法,可以容易地检测患者中残留的 CFTR 活性,所述患者对于各种不同的突变而言为杂合或纯合的,包括对于最常见的突变 ΔF508 而言为杂合或纯合的患者。

[0184] 在一个实施方案中,本文描述的化合物 1 的固态形式(例如化合物 1 的 A 型、B 型或无定形,例如纯净的或作为分散体中一个组分)或其药学上可接受的组合物适用于在患者中治疗囊性纤维化或减轻其严重性,所述患者在一些基因型中显示了残留的 CFTR 活性,例如 III 型突变(调节或门控受损)、IV 型突变(传导性改变)或 V 型突变(合成减少)(Lee R. Choo-Kang, Pamela L., Zeitlin, Type I, II, III, IV, and V cystic fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Defects and Opportunities of Therapy ;Current Opinion in Pulmonary Medicine 6 :521-529, 2000)。显示了残留的 CFTR 活性的其它患者基因型包括对于这些类型之一而言是纯合的患者,或对于任意其它突变类型而言是杂合的患者,包括 I 型突变、II 型突变或未分类的突变。

[0185] 在一个实施方案中,本文描述的化合物 1 的固态形式(例如化合物 1 的 A 型、B 型或无定形,例如纯净的或作为分散体中一个组分)或其药学上可接受的组合物适用于在患者中治疗囊性纤维化或减轻其严重性,所述患者在一些临床表型(例如适中至轻微临床表型)一般与在上皮细胞顶膜中残留的 CFTR 活性的量相关。这类表型包括显示了胰腺功能不全的患者或被诊断为自发性胰腺炎以及先天性双侧输精管缺乏或轻度肺病的患者。

[0186] 所需确切的量将因受治疗者而异,取决于物种、年龄和受治疗者一般状况、感染的严重性、特定药物、其给药的方式等。为了易于给药和剂量的均一性,本发明的化合物优选配制成剂量单元形式。本文使用的表述“剂量单元形式”指的是物理上离散的药物单元,其对所治疗的患者而言是适当的。然而,应当理解的是本发明化合物和组合物的总每日用量将由主治医师在合理的医学判断范围内决定。任意特定患者或生物的具体有效剂量水平将取决于多种因素,包括治疗的病症和该病症的严重性;使用的具体化合物活性、使用的特定组合物;患者的年龄、体重、一般的健康状况、性别和饮食;使用的具体化合物的给药时间、给药途径和排泄速率;治疗的持续时间;与使用的具体化合物联合或同时使用的药物,以及在医疗领域公知的其它因素。本文使用的术语“患者”意指动物,优选哺乳动物,最优选人。

[0187] 本发明药学上可接受的组合物可以经口、直肠、胃肠外、(脑)池内、阴道内、腹膜内、局部(如用粉剂、软膏剂或滴剂)、通过颊粘膜或作为口或鼻用喷雾剂等方式给予人和其它动物,这些取决于所治疗感染的严重性。在一些实施方案中,本发明的化合物可以在约 0.01 毫克/千克至约 50 毫克/千克,优选约 1 毫克/千克至约 25 毫克/千克受治疗者体重/天的剂量水平,一天一次或多次,经口或胃肠外给药,以获得期望的治疗效果。

[0188] 用于口服的液体剂型包括但不限于药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液剂、混悬

剂、糖浆剂和酞剂。除了活性化合物之外，液体剂型还可包含本领域通常使用的惰性稀释剂，例如水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苜醇、苯甲酸苜酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油类（特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油）、丙三醇、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯，以及它们的混合物。除惰性稀释剂外，口服组合物还可以包括助剂如润湿剂、乳化和悬浮剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。

[0189] 可以根据已知技术，使用合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂来配制注射剂（例如无菌的可注射水或油性的混悬剂）。无菌的注射剂还可以是在无毒胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、混悬剂或乳剂，例如作为 1,3-丁二醇中的溶液。在可接受的赋形剂和溶剂中，可以被使用的是水、林格氏溶液，U. S. P. 和等渗氯化钠溶液。此外，无菌的、非挥发性油被常规用作溶剂或悬浮介质。就此目的而言，可以使用任何温和的非挥发油，包括合成的甘油一酯或甘油二酯。此外，脂肪酸，如油酸可用于制备注射剂。

[0190] 在使用前，注射剂可被灭菌，例如通过细菌截留性过滤器过滤或者加入无菌的固体组合物形式的灭菌剂，其可以溶解或分散在无菌水或其它无菌的注射介质中。

[0191] 为了延长本发明化合物的作用，延缓皮下或肌肉注射的化合物吸收通常是需要的。这可以使用具有较小水溶解度的结晶或无定形材料的液体悬浮液来完成。那么化合物的吸收速率取决于其溶解速率，其依次可取决于晶体大小和晶型。可替代地，在油性赋形剂中溶解或悬浮化合物，可延迟胃肠外给予化合物的吸收。通过在生物可降解的聚合物如聚丙交酯-聚乙交酯中生成化合物的微囊基质，制备可注射的贮库形式。根据化合物与聚合物的比率和所用特定聚合物的性质，可以控制化合物释放的速率。其它生物可降解的聚合物的实例包括聚（原酸酯）和聚（酸酐）。也可以通过将化合物包陷于与机体组织兼容的脂质体或微乳剂中来制备贮库型注射剂。

[0192] 用于直肠或阴道给药的组合物优选为栓剂，其可以通过将本发明的化合物与合适的无刺激性赋形剂或载体，如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡混合制备，它们在室温下是固体但在体温下呈液状，因此在直肠或阴道腔体中融化并释放活性化合物。

[0193] 口服的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在这种固体剂型中，将活性化合物与至少一种惰性的、药学上可接受的赋形剂或载体如柠檬酸钠或磷酸二钙和 / 或 a) 填料或增充剂如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸，b) 粘合剂如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶，c) 湿润剂如丙三醇，d) 崩解剂如琼脂—琼脂、碳酸钙、土豆或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠，e) 溶液阻滞剂如石蜡，f) 吸附促进剂如季铵化合物，g) 湿润剂如十六烷醇和单硬脂酸甘油酯，h) 吸附剂如高岭土和膨润土，以及 i) 润滑剂如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物。在胶囊剂、片剂和丸剂情况下，剂型还可以包括缓冲剂。

[0194] 类似类型的固体组合物还可以用作软和硬填料胶囊中的填料，胶囊采用的赋形剂是如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等。可以制备片剂、锭剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂的固体剂型，具有包衣和外壳如肠溶衣及其它药物制剂领域公知的包衣。它们可以任选包含遮光剂，还可以具有仅仅或优先在肠道的某一部分任选以延迟方式释放活性成分的组合物。可以使用的嵌入组合物实例包括聚合物和蜡类。类似类型的固体组合物还可以用作软和硬填料明胶胶囊中的填料，胶囊采用的赋形剂是如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇

等。

[0195] 活性化合物还可装入含上述一种或多种赋形剂的微胶囊形式。可以制备片剂、锭剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂的固体剂型,具有包衣和外壳如肠溶衣、控释包衣及其它药物制剂领域公知的包衣。在该固体剂型中,活性化合物可以与至少一种惰性稀释剂如蔗糖、乳糖或淀粉混合。作为正常实践,该剂型还可以包括除了惰性稀释剂以外的其它物质,例如压片润滑剂和其它压片助剂(如硬脂酸镁和微晶纤维素)。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下,剂型还可以包括缓冲剂。它们可以任选包含遮光剂,还可以具有仅仅或优先在肠道的某一部分任选以延迟方式释放活性成分的组合物。可以使用的嵌入组合物的实例包括聚合物物质和蜡类。

[0196] 本发明化合物局部或透皮给药的剂型包括软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶剂、粉剂、溶液剂、喷雾剂、吸入剂或贴剂。在无菌的环境下用药学上可接受的载体和任何需要的防腐剂或可能需要的缓冲剂混合活性组分。眼科制剂、滴耳剂和滴眼剂考虑在本发明的范围内。另外,本发明预期使用透皮贴剂,其具有将化合物受控传递至体内的附加优点。通过在适当的介质中溶解或分配化合物来制备该剂型。吸收增强剂还可以用来增加化合物透过皮肤的流量。可以通过提供速率控制膜或通过提供在聚合物基质或凝胶中分散化合物来控制该速率。

[0197] 还应当理解,本文描述的化合物 1 的固态形式(例如,A 型或 B 型或无定形化合物 1,例如纯净或作为分散体内的一个组分)或其药学上可接受的组合物可以用于联合治疗,即与一种或多种其它想要的治疗剂或医学方法同时、在其前或其后给予 A 型或 B 型或其药学上可接受的组合物。在组合方案中施用的(疗法或方法)的特定组合要考虑期望的治疗剂和/或方法与要达到的期望治疗作用的兼容性。还应当理解,施用的疗法可以对相同病症(例如,本发明的化合物可以与治疗相同病症的另一种药物同时给药)产生期望效果,或它们可以产生不同的效果(例如控制任何不良作用)。如本文使用的,通常给予用于治疗或预防特定疾病或病症的附加治疗剂被称为“适合于要治疗疾病或病症”。

[0198] 在一个实施方案中,附加治疗剂选自粘液溶解剂、支气管舒张药、抗生素、抗感染剂、抗炎剂、除了本发明化合物以外的 CFTR 调节剂或营养剂。

[0199] 存在于本发明组合物中的附加治疗剂的量不超过通常在包含该治疗剂作为唯一活性剂的组合物中给予的量。优选目前公开组合物所含附加治疗剂的量为通常在包含该治疗剂作为唯一活性剂的组合物中存在的量的约 50% 至 100%。

[0200] 本文描述的化合物 1 的固态形式(例如,A 型或 B 型或无定形化合物 1,例如纯净或作为分散体内的一个组分)或其药学上可接受的组合物可以掺入组合物,用于涂敷可移植的医疗器械如假体、人工瓣膜、血管移植物、支架和导管。因此,本发明在另一个方面包括用于涂敷可移植器械的组合物,其包含本文描述的化合物 1 的固态形式(例如,A 型或 B 型或无定形化合物 1,例如纯净或作为分散体内的一个组分)或其药学上可接受的组合物,以本文的类和亚类,以及适合于涂敷所述可移植器械的载体。在又一个方面中,本发明包括可移植的器械,其涂有包含本文描述的化合物 1 的固态形式(例如,A 型或 B 型或无定形化合物 1,例如纯净或作为分散体内的一个组分)或其药学上可接受组合物的组合物,以及适合于涂敷所述可移植器械的载体。合适的涂层和涂敷的可移植器械的一般制备在美国专利第 6,099,562 ;5,886,026 和 5,304,121 号中描述。涂层一般是生物相容的聚合材料,如水

凝胶聚合物、聚甲基二硅氧烷、聚己酸内酯、聚乙二醇、聚乳酸、乙烯-乙酸乙烯酯及其混合物。此外涂层可以任选用氟硅酮、多糖、聚乙二醇、磷脂或其组合的适当的外涂层覆盖，以在组合物中赋予控释特性。

具体实施方式

[0201] 为了可以更充分地理解在此描述的本发明，提出了以下实施例。很清楚提供这些实施例是作为举例说明，而不被认为以任何方法限制本发明。

[0202] 实施例

[0203] 方法与材料

[0204] 差示扫描量热法 (DSC)

[0205] 使用 DSC Q100 V9.6 Build 290 (TA Instruments, NewCastle, DE) 采集 A 型、B 型和无定形化合物 1 的差示扫描量热法 (DSC) 数据。用钢校准温度，用蓝宝石校准热容量。使用具有 1 个针孔的盖子称重 3-6 毫克的样品至卷边的铝盘中。以 10°C / 分的加热速率，和 50 毫升 / 分的氮气吹扫，在 25°C 至 350°C 之间扫描样品。通过 Thermal Advantage Q Series™ 2.2.0.248 版软件收集数据并通过 4.1D 版通用分析 (Universal Analysis) 软件 (TA Instruments, New Castle, DE) 分析。报告的数字表示单个分析。

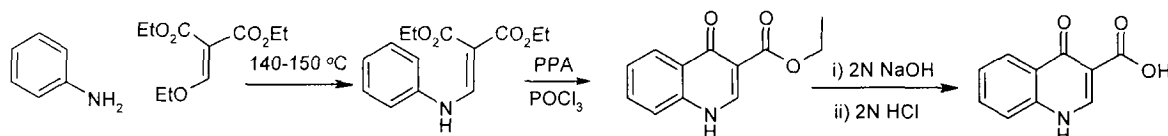
[0206] 热重量分析 (TGA)

[0207] 使用 TGA Q500 V6.3 Build 189 (TA Instruments, NewCastle, DE) 进行热重量分析 (TGA) 用于 TGA 测定。用镍通过居里温度点平衡温度。以 10°C / 分的加热速率，在 25°C 至 350°C 之间扫描 10-20 毫克样品。使用 10 毫升 / 分的氮气平衡吹扫和 90 毫升 / 分的样品吹扫。通过 Thermal Advantage Q Series™ 2.2.0.248 版软件收集数据并通过 4.1D 版通用分析软件 (TA Instruments, New Castle, DE) 分析。报告的数字表示单个分析。

[0208] X-射线粉末衍射 (XRPD)

[0209] 在具有 GADDS 粉末衍射仪 (其具有 HI-STAR 2- 尺寸检测器和平面石墨单色器) 的 Bruker D8 DISCOVER 上收集 A 型、B 型和无定形化合物 1 的 X-射线衍射 (XRD) 数据。在 40kV、35mA 上使用具有 Ka 辐射的铜密封管。在 25°C 下将样品放置于零背景的硅晶片上。对于每个样品，各自在 2 个不同的 2θ 角度: 8° 和 26°、120 秒下收集两个数据帧。采用 GADDS 软件整合帧数据并且采用 DIFFRACT^{plus} EVA 软件合并帧数据。

[0210] N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺 (化合物 1) 的制备:



[0211] 2-苯基氨基亚甲基-丙二酸二乙酯

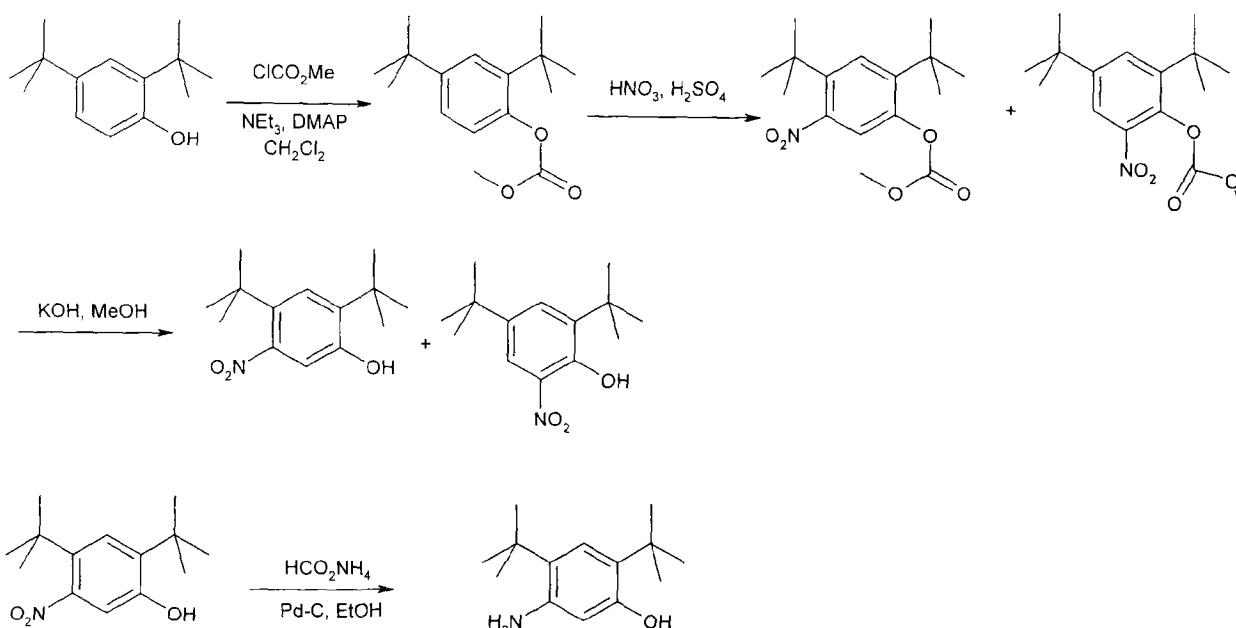
[0212] 在 140-150°C 下加热苯胺 (25.6 克, 0.275 摩尔) 和 2-(乙氧基亚甲基)丙二酸二乙酯 (62.4 克, 0.288 摩尔) 混合物 2 小时。冷却混合物至室温并在减压下干燥得到固体的 2-苯基氨基亚甲基-丙二酸二乙酯, 其在下一步使用而无需进一步纯化。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.00 (d, 1H), 8.54 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 7.36-7.39 (m, 2H), 7.13-7.17 (m, 3H), 4.17-4.33 (m, 4H), 1.18-1.40 (m, 6H)。

[0213] 4-羟基喹啉-3-甲酸乙酯

[0214] 将 2-苯基氨基亚甲基-丙二酸二乙酯 (26.3 克, 0.100 摩尔)、多磷酸 (270 克) 和磷酰氯 (750 克) 装入配备一个机械搅拌器的 1L 的三颈烧瓶中。加热混合物至 70°C 并搅拌 4 小时。冷却混合物至室温并过滤。用 Na₂CO₃ 水溶液处理残余物, 过滤, 用水洗涤并干燥。得到淡棕色固体的 4-羟基喹啉-3-羧酸乙酯 (15.2 克, 70%)。粗品下一步使用而无需进一步纯化。

[0215] 4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸

[0216] 将 4-羟基喹啉-3-甲酸乙酯 (15 克, 69 毫摩尔) 悬浮在氢氧化钠溶液 (2N, 150 毫升) 中, 并在回流下搅拌 2 小时。冷却后, 过滤混合物并用 2N HCl 使滤液酸化至 pH 4。通过过滤收集产生的沉淀, 用水洗涤并在真空下干燥得到淡白色固体的 4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸 (10.5 克, 92%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 15.34 (s, 1H), 13.42 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (m, 1H)。



[0217] 碳酸 2,4-二叔丁基-苯酯甲酯

[0218] 将氯甲酸甲酯 (58 毫升, 750 毫摩尔) 滴加到在冰水浴中冷却至 0°C 的 2,4-二叔丁基-苯酚 (103.2 克, 500 毫摩尔)、Et₃N (139 毫升, 1000 毫摩尔) 和 DMAP (3.05 克, 25 毫摩尔) 在二氯甲烷 (400 毫升) 的溶液中。让混合物加热至室温同时搅拌过夜, 然后使用 10% 乙酸乙酯-己烷 (~4L) 作为洗脱剂通过硅胶 (近似 1L) 过滤。浓缩合并的滤液以得到碳酸 2,4-二叔丁基-苯酯甲酯 (黄色油状物) (132 克, 定量)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.30 (s, 9H), 1.29 (s, 9H)。

[0219] 碳酸 2,4-二叔丁基-5-硝基苯酯甲酯和碳酸 2,4-二叔丁基-6-硝基苯酯甲酯

[0220] 向冰水浴中冷却的碳酸 2,4-二叔丁基苯酯甲酯 (4.76 克, 180 毫摩尔) 在浓硫酸 (2 毫升) 中的搅拌混合物中加入硫酸 (2 毫升) 和硝酸 (2 毫升) 的冷却混合物。为了使反应温度不超过 50°C, 缓慢进行加入。允许搅拌反应 2 小时, 同时加热至室温。然后将反应混合物加入至冰水中, 萃取到乙醚中。干燥 (MgSO₄) 乙醚层, 浓缩并用柱色谱法 (0-10% 乙酸乙酯-己烷) 纯化生产碳酸 2,4-二叔丁基-5-硝基苯酯甲酯 和碳酸 2,4-二叔丁基-6-硝

基苯酯甲酯的混合物,为浅黄色固体(4.28克),其可以直接在下一步使用。

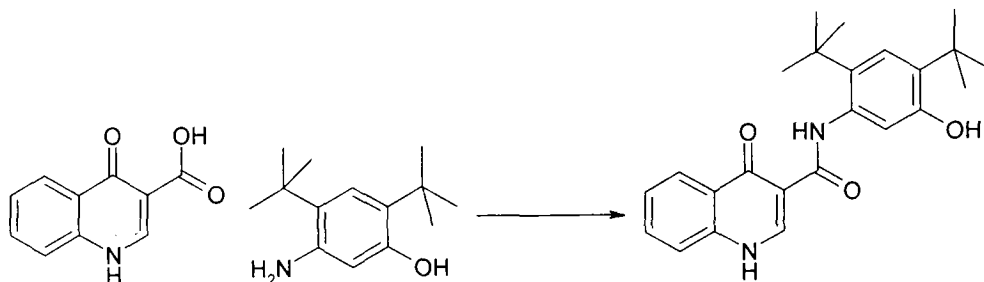
[0221] 2,4-二叔丁基-5-硝基苯酚和2,4-二叔丁基-6-硝基苯酚

[0222] 将碳酸2,4-二叔丁基-5-硝基苯酯甲酯和碳酸2,4-二叔丁基-6-硝基苯酯甲酯的混合物(4.2克,14.0毫摩尔)溶于甲醇(65毫升)中,然后加入KOH(2.0克,36毫摩尔)。在室温下搅拌混合物2小时。然后通过加入浓HCl使反应混合物变为酸性(pH值2-3),然后在水和乙醚之间分配。干燥(MgSO₄)乙醚层,浓缩并用柱色谱法(0-5%乙酸乙酯-己烷)纯化提供2,4-二叔丁基-5-硝基苯酚(1.31克,2步骤后为29%) and 2,4-二叔丁基-6-硝基苯酚。2,4-二叔丁基-5-硝基苯酚:¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.14(s, 1H, OH), 7.34(s, 1H), 6.83(s, 1H), 1.36(s, 9H), 1.30(s, 9H)。2,4-二叔丁基-6-硝基苯酚:¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 11.48(s, 1H), 7.98(d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.66(d, J = 2.4 Hz, 1H), 1.47(s, 9H), 1.34(s, 9H)。

[0223] 5-氨基-2,4-二叔丁基-苯酚

[0224] 向2,4-二叔丁基-5-硝基苯酚(1.86克,7.40毫摩尔)和甲酸铵(1.86克)在乙醇(75毫升)中的回流溶液中加入含5%重量Pd的活性炭(900毫克)。在回流下搅拌反应混合物2小时,冷却至室温并通过硅藻土过滤。用甲醇洗涤硅藻土并浓缩合并的滤液生产灰色固体的5-氨基-2,4-二叔丁基-苯酚(1.66克,定量)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.64(s, 1H, OH), 6.84(s, 1H), 6.08(s, 1H), 4.39(s, 2H, NH₂), 1.27(m, 18H); HPLC 保留时间2.72分钟, 10-99% CH₃CN, 5分钟运行; ESI-MS 222.4 m/z [M+H]⁺。

[0225] N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺



[0226] 在室温下向4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸(35.5克,188毫摩尔)和HBTU(85.7克,226毫摩尔)在DMF(280毫升)中的悬浮液中加入Et₃N(63.0毫升,451毫摩尔)。混合物为均相并搅拌10分钟,然后以小部分加入5-氨基-2,4-二叔丁基-苯酚(50.0克,226毫摩尔)。在室温下允许搅拌混合物过夜。混合物在反应的过程中变成非均相。所有的酸耗尽(LC-MS分析, MH⁺190, 1.71min)后,真空下除去溶剂。向橙色固体物料中加入EtOH,产生浆液。在旋转蒸发器(水浴温度为65°C)上搅拌混合物15分钟,无需将系统放置在真空下。过滤混合物并用己烷洗涤收集的固体,得到一种白色固体即EtOH结晶物。将Et₂O加入到上述得到的材料中直到生成浆液。在旋转蒸发器(水浴温度为25°C)上搅拌混合物15分钟,无需将系统放置在真空下。过滤混合物并收集固体。这个方法总共进行5次。第5次沉淀后将得到的固体放置在真空下过夜得到白色粉状固体N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺(38克,52%)。

[0227] HPLC 保留时间3.45分钟, 10-99% CH₃CN, 5分钟运行; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.88(s, 1H), 11.83(s, 1H), 9.20(s, 1H), 8.87(s, 1H), 8.33(dd, J = 8.2, 1.0Hz, 1H), 7.83-7.79(m, 1H), 7.76(d, J = 7.7Hz, 1H), 7.54-7.50(m, 1H), 7.17(s, 1H), 7.10(s, 1H),

1. 38 (s, 9H), 1. 37 (s, 9H) ;ESI-MS 393. 3 m/z [M+H]⁺。

[0228] 以下提供的是化合物 1 的表征数据。

[0229] 表 2。

[0230]

Cmd No.	LC-MSM+1	LC-RTmin
1	393. 2	3. 71

[0231] 化合物 1 的 XRPD 光谱图如图 1 所示。

[0232] 化合物 1 的 ¹H NMR 数据如图 2 所示。

[0233] 化合物 1 的 DSC 曲线如图 3 所示。

[0234] A 型的制备

[0235] 通过加热作为固体的化合物 1 至 250°C 并冷却至室温得到 A 型。化合物 1 的 DSC 温谱图 (参见图 6) 显示了化合物经历了熔化, 起始温度为 195°C, 然后在 220°C 起始再结晶。

[0236] A 型的 XRPD 光谱在图 4 中显示。

[0237] A 型 DSC 数据在图 5 中显示。

[0238] A 型 TGA 曲线在图 6 中显示。

[0239] B 型的制备

[0240] 粗化合物 1 在乙腈 (27 体积) 中回流 24 小时是一种浆液。24 小时后, 让混合物冷却至 20°C。用过滤分离白色至灰白色的 B 型。用乙腈 (5 体积) 漂洗湿滤饼并在 50°C 下真空干燥直到达到恒重, 由此得到 B 型。

[0241] B 型的 XRPD 光谱在图 7 中显示。

[0242] B 型 DSC 曲线在图 8 中显示。

[0243] B 型 TGA 曲线在图 9 中显示。

[0244] 得到 B 型的单晶数据, 提供了关于晶体结构约详细另外细节, 包括晶格大小和堆积。

[0245] 晶体制备:

[0246] 将 1 克化合物 1 加入到 10 毫升的乙酸异丙醇酯中。加热悬浮液并在 60°C 下保温 3 小时。将悬浮液冷却至室温并保持搅拌过夜。过滤悬浮固体并用乙酸异丙醇酯洗涤。在室温下真空干燥收集的固体。将 300 毫克干固体溶于 5 毫升 10% 乙酸乙酯水溶液中。溶液加热至 70°C 持续 10 分钟, 然后将其冷却至室温。随着时间的过去, 晶体在管形瓶中生长。

[0247] 试验:

[0248] 将 B 型的单晶固定在显微载片环线 (MicroMount loop) 上, 在装备有密封铜 X-射线管和 Apex II CCD 检测器的 Bruker Apex II 衍射仪上居中。开始, 收集 3 套 40 帧以确定初步的晶胞。随后获得由 15 个扫描和 6084 帧组成的全套数据。在 100K 下进行数据收集。使用来自 Bruker AXS Apex II 软件积分和分类数据。积分和分类导致 7528 反射, 其中的 3071 是独特的 [(R(int)) = 0. 0466]。通过直接法在空间群 P2₁ 中使用 SHELXTL 软件解释结构。用完全-基质最小二乘法在 F² 上也使用 SHELXTL 软件进行精修。在精修中使用总共 375 参数, 导致对 8. 19 参数率的反射。最终的精修提供了具有 Flack 参数为 0. 0(3) 的手性结构。最终的精修指数是 wR2 = 0. 1242 和 R1 = 0. 0663 (反射的 wR2 = 0. 1137 和 R1 = 0. 0482, 其 I > 2σ(I))。

[0249] B 型的构象图在图 10 中提供。

[0250] 表 1. 化合物 1 的晶体数据和结构精修。

识别代码	化合物 1
经验式	$C_{24}H_{28}N_2O_3$
分子量	392.48
温度	100(2)K
波长	1.54178 Å
结晶体系	单斜晶系
空间群	$P2_1$
晶胞大小	$a = 11.8011(7)$ Å $\alpha = 90^\circ$ 。 $b = 5.9819(3)$ Å $\beta = 105.110(4)^\circ$ 。 $c = 14.7974(8)$ Å $\gamma = 90^\circ$ 。
体积	1008.48(10) Å ³
Z	2
密度 (计算的)	1.293Mg/m ³
吸收系数	0.681mm ⁻¹
F(000)	420
晶体粒度	0.20x0.08x0.08mm ³
数据收集的 θ 范围	3.09 至 68.67° .
指数范围	$-14 \leq h \leq 14, -7 \leq k \leq 7, -14 \leq l \leq 17$
收集的反射	7528
独立的反射	3071 [R(int) = 0.0466]
θ 的完全性 = 68.67°	94.6%
最大和最小透射	0.9475 和 0.8758
精算方法	对 F ² 的全基质最小二乘法
数据 / 限制 / 参数	3071/1/375
F ² 的拟合度	1.001
最终 R 指数 [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0482, wR2 = 0.1137
R 指数 (全部数据)	R1 = 0.0663, wR2 = 0.1242
绝对结构参数	0.0(3)
削光系数	0.0008(6)
最大差异峰和洞	0.200 和 -0.218e. Å ⁻³

表 2. 化合物 1 的原子坐标 ($\times 10^4$) 和等效各向同性取代参数 ($\text{Å}^2 \times 10^3$)。U(eq) 定义为正交化 U^{ij} 张量的痕迹的三分之一。

	x	y	z	U(eq)
N(1)	11624(2)	-530(5)	8667(2)	33(1)
C(3)	10407(3)	2650(6)	8133(2)	31(1)
C(4)	10335(3)	2115(6)	7158(2)	30(1)
C(5)	11006(3)	150(6)	7013(2)	31(1)
C(2)	11034(3)	1269(6)	8830(2)	32(1)
C(8)	12233(3)	-3643(7)	6701(3)	38(1)
C(7)	11610(3)	-2371(7)	5947(3)	37(1)
C(6)	11015(3)	-530(6)	6093(2)	35(1)
C(9)	12255(3)	-3039(7)	7618(2)	36(1)
C(11)	9786(3)	4549(6)	8431(2)	32(1)
C(15)	6468(3)	9414(6)	7354(2)	30(1)

C(19)	7049(3)	7025(6)	6127(2)	31(1)
C(18)	8461(3)	8580(6)	8706(2)	32(1)
C(13)	8275(3)	7448(6)	7859(2)	29(1)
C(16)	6578(3)	10442(6)	8223(2)	31(1)
C(17)	7639(3)	10044(6)	8889(2)	30(1)
C(14)	7271(3)	7965(6)	7130(2)	30(1)
C(23)	5586(3)	11841(6)	8438(2)	34(1)
C(21)	8075(3)	7722(7)	5705(2)	35(1)
C(22)	5943(3)	8034(7)	5474(2)	35(1)
C(20)	6879(3)	4481(7)	6096(3)	37(1)
C(24)	4478(3)	11888(7)	7605(3)	39(1)
C(25)	5981(3)	14254(7)	8672(3)	39(1)
C(26)	5207(3)	10760(7)	9264(3)	37(1)
N(12)	9082(2)	5775(5)	7752(2)	31(1)
O(11)	9923(2)	4910(4)	9289(2)	37(1)
O(4)	9748(2)	3206(4)	6485(2)	35(1)
O(17)	7888(2)	11078(5)	9758(2)	37(1)
C(10)	11644(3)	-1165(6)	7761(2)	32(1)

表 3. 化合物 1 的键长 [Å] 和角度 [°]。

键	长度(Å)	键	角度(deg)	键	角度(deg)
N(1)-C(2)	1.337(5)	C(2)-N(1)-C(10)	122.0(3)	C(15)-C(16)-C(23)	122.4(3)
N(1)-C(10)	1.400(5)	C(2)-C(3)-C(4)	119.4(3)	C(18)-C(17)-O(17)	118.2(3)
C(3)-C(2)	1.377(5)	C(2)-C(3)-C(11)	116.6(3)	C(18)-C(17)-C(16)	120.9(3)
C(3)-C(4)	1.458(4)	C(4)-C(3)-C(11)	123.9(3)	O(17)-C(17)-C(16)	120.8(3)
C(3)-C(11)	1.481(5)	O(4)-C(4)-C(3)	123.8(3)	C(15)-C(14)-C(13)	116.3(3)
C(4)-O(4)	1.240(4)	O(4)-C(4)-C(5)	120.9(3)	C(15)-C(14)-C(19)	120.1(3)
C(4)-C(5)	1.465(5)	C(3)-C(4)-C(5)	115.3(3)	C(13)-C(14)-C(19)	123.5(3)

C(5)-C(10)	1.406(5)	C(10)-C(5)-C(6)	117.2(3)	C(25)-C(23)-C(16)	110.9(3)
C(5)-C(6)	1.423(5)	C(10)-C(5)-C(4)	122.2(3)	C(25)-C(23)-C(24)	107.9(3)
C(8)-C(7)	1.391(5)	C(6)-C(5)-C(4)	120.6(3)	C(16)-C(23)-C(24)	112.1(3)
C(8)-C(9)	1.398(5)	N(1)-C(2)-C(3)	123.4(3)	C(25)-C(23)-C(26)	110.5(3)
C(7)-C(6)	1.353(5)	C(7)-C(8)-C(9)	120.6(4)	C(16)-C(23)-C(26)	109.2(3)
C(9)-C(10)	1.379(5)	C(6)-C(7)-C(8)	120.3(4)	C(24)-C(23)-C(26)	106.1(3)
C(11)-O(11)	1.255(4)	C(7)-C(6)-C(5)	121.2(3)	C(11)-N(12)-C(13)	127.2(3)
C(11)-N(12)	1.343(4)	C(10)-C(9)-C(8)	118.7(3)	C(9)-C(10)-N(1)	120.5(3)
C(15)-C(14)	1.387(5)	O(11)-C(11)-N(12)	123.7(3)	C(9)-C(10)-C(5)	121.9(3)
C(15)-C(16)	1.399(5)	O(11)-C(11)-C(3)	119.4(3)	N(1)-C(10)-C(5)	117.6(3)
C(19)-C(22)	1.531(4)	N(12)-C(11)-C(3)	117.0(3)		
C(19)-C(20)	1.534(5)	C(14)-C(15)-C(16)	126.1(3)		
C(19)-C(14)	1.544(4)	C(22)-C(19)-C(20)	106.8(3)		
C(19)-C(21)	1.558(5)	C(22)-C(19)-C(14)	111.5(3)		
C(18)-C(17)	1.385(5)	C(20)-C(19)-C(14)	112.2(3)		
C(18)-C(13)	1.390(5)	C(22)-C(19)-C(21)	105.4(3)		
C(13)-C(14)	1.413(4)	C(20)-C(19)-C(21)	111.3(3)		
C(13)-N(12)	1.418(4)	C(14)-C(19)-C(21)	109.4(3)		
C(16)-C(17)	1.397(4)	C(17)-C(18)-C(13)	122.0(3)		
C(16)-C(23)	1.539(5)	C(18)-C(13)-C(14)	119.0(3)		
C(17)-O(17)	1.387(4)	C(18)-C(13)-N(12)	119.4(3)		
C(23)-C(25)	1.528(5)	C(14)-C(13)-N(12)	121.5(3)		
C(23)-C(24)	1.546(5)	C(17)-C(16)-C(15)	115.1(3)		
C(23)-C(26)	1.548(5)	C(17)-C(16)-C(23)	122.4(3)		

用于产生当量原子的对称变换：

表 4. 化合物 1 的各向异性取代参数 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。各向异性取代因子指数使用形式： $-2\pi^2 [h^2 a^* \cdot {}^2U^{11} + \dots + 2hk a^* b^* U^{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
N(1)	42(1)	41(2)	14(2)	5(1)	4(1)	3(1)
C(3)	34(2)	40(2)	16(2)	-1(1)	4(1)	-4(1)
C(4)	34(2)	38(2)	17(2)	0(1)	4(1)	-1(1)
C(5)	34(2)	42(2)	17(2)	-2(1)	6(1)	-6(1)
C(2)	37(2)	42(2)	16(2)	1(1)	5(1)	1(2)
C(8)	44(2)	41(2)	30(2)	-4(2)	10(1)	5(2)
C(7)	46(2)	44(2)	22(2)	-4(1)	9(1)	-5(2)
C(6)	41(2)	40(2)	23(2)	1(2)	9(1)	-1(2)
C(9)	41(2)	40(2)	24(2)	5(1)	4(1)	3(2)
C(11)	35(2)	41(2)	18(2)	1(1)	4(1)	-4(2)
C(15)	37(2)	37(2)	15(2)	4(1)	3(1)	1(1)
C(19)	38(2)	38(2)	14(2)	2(1)	5(1)	4(1)
C(18)	36(2)	42(2)	14(2)	4(1)	0(1)	0(1)
C(13)	39(2)	34(2)	16(2)	2(1)	9(1)	-3(1)
C(16)	46(2)	29(2)	19(2)	1(1)	10(1)	-3(1)
C(17)	43(2)	33(2)	14(2)	-2(1)	7(1)	-6(1)
C(14)	38(2)	38(2)	11(2)	1(1)	3(1)	-3(2)
C(23)	46(2)	40(2)	20(2)	2(1)	13(1)	3(2)
C(21)	51(2)	45(2)	8(2)	2(1)	7(1)	0(2)
C(22)	44(2)	41(2)	16(2)	-7(1)	1(1)	2(2)
C(20)	40(2)	46(2)	20(2)	-1(2)	3(1)	1(2)
C(24)	44(2)	49(2)	24(2)	-2(2)	10(1)	5(2)
C(25)	52(2)	43(2)	24(2)	3(1)	12(2)	9(2)
C(26)	48(2)	40(2)	24(2)	1(1)	14(1)	0(2)
N(12)	40(1)	41(2)	12(2)	0(1)	5(1)	0(1)
O(11)	48(1)	47(1)	13(1)	1(1)	4(1)	5(1)

O(4)	46(1)	46(2)	12(1)	3(1)	4(1)	7(1)
O(17)	44(1)	45(2)	18(1)	-6(1)	4(1)	4(1)
C(10)	37(2)	37(2)	21(2)	0(1)	8(1)	-2(2)

表 5. 化合物 1 的氢坐标 ($\times 10^4$) 和各向同性的取代参数 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。

	x	y	z	U(eq)
H(7)	11560(30)	-2840(70)	5320(30)	35(10)
H(9)	12670(30)	-3980(70)	8120(30)	38(10)
H(8)	12680(30)	-4860(70)	6660(30)	36(10)
H(6)	10550(30)	350(80)	5580(30)	51(13)
H(15)	5770(30)	9730(70)	6900(30)	30(9)
H(18)	9150(20)	8310(50)	9160(20)	12(7)
H(17)	8620(30)	10600(60)	10030(30)	25(9)
H(20A)	7470(30)	3650(70)	6460(30)	32(10)
H(20B)	6130(30)	4320(80)	6280(30)	43(11)
H(21A)	8840(30)	6840(70)	5980(30)	40(11)
H(21B)	8160(30)	9370(80)	5790(30)	42(11)
H(22B)	5990(30)	9620(70)	5480(30)	31(9)
H(22A)	5790(30)	7200(80)	4820(30)	48(12)
H(24A)	3800(40)	12810(90)	7750(30)	57(13)
H(24B)	4210(30)	10410(70)	7420(30)	34(10)
H(25A)	5370(30)	15130(60)	8770(20)	24(9)
H(25B)	6240(30)	15040(70)	8150(30)	41(11)
H(25C)	6690(30)	14100(80)	9230(30)	44(11)
H(26A)	4600(30)	11790(60)	9320(20)	17(8)
H(26B)	5000(30)	9350(70)	9090(30)	28(9)

H(1)	12000(30)	-1450(70)	9140(30)	40(11)
H(2)	11050(40)	1550(80)	9460(40)	56(13)
H(26C)	5950(30)	10770(80)	9820(30)	51(12)
H(24C)	4720(40)	12850(100)	7170(40)	69(15)
H(22C)	5150(40)	7470(70)	5610(30)	42(11)
H(21C)	7820(40)	7310(90)	5040(40)	62(14)
H(20C)	6780(30)	3790(70)	5480(30)	48(12)
H(12)	9030(40)	5290(90)	7280(40)	62(16)

[0251] 从 B 型制备无定形形式

[0252] 本方法中在以下条件下使用 Buchi 喷雾干燥器：入口温度设定值：130℃ 出口温度（运行开始）：55℃ 出口温度（运行结束）：58℃ 氮气压力：120psi 吸气器：100% 泵：40% 过滤器压力：11 毫巴 冷凝器温度：10℃ 运行时间：15 分钟 收率：86.5% 在 25℃ 下真空干燥 24 小时。在上述条件下将 4 克的 B 型溶于 86.4 克丙酮和 9.6 克水中。运行时间是 15 分钟。产品在 25℃ 下真空干燥 24 小时产生无定形形式。

[0253] 无定形的 XRPD 光谱在图 11 中显示。

[0254] 无定形的 TGA 曲线在图 12 中显示。

[0255] 无定形的 DSC 曲线在图 13 中显示。化合物 1 的不同固态形式的 PK 和溶解度

[0256] 在大鼠中评价了 B 晶型、85% 无定形化合物 1 和化合物 1 的 HPMCAS 固体分散体的生物利用度，其结果在以下表 4 中提供。化合物的这些形式以具有包含 0.5% 甲基纤维素 / 0.5% SLS / 99% 水的赋形剂的口服悬浮液给药。与化合物 1 的多组分 IV 溶液相比较，评估不同固体形式的生物利用度。相比于无定形材料的 61-95% 和固体分散体的 109-111%，结晶多晶型物 B 的生物利用度是 3-6%。在 FaSSIF 中，结晶多晶型物 B 具有 1.0 微克 / 毫升的测定溶解度，而 85% 无定形材料具有 67.4 微克 / 毫升的溶解度。当作为 PEG 溶液给药时，结晶物质显示了 67-74% 的生物利用度，表明吸收度是溶解度所限的。

表 4

药物形式	赋形剂	剂量(mg/kg)	AUC (ug*hr/mL)		Tmax (h)		% F	
85% 无定形	0.5% MC/0.5% SLS	50	135.5	27.6	6.0	0.0	95.0	20.0
85% 无定形	0.5% MC/0.5% SLS	200	371.9	46.1	6.0	0.0	61.0	7.0
结晶	0.5% MC/0.5% SLS	50	8.0	1.2	4.0	0.0	5.5	0.8
结晶	0.5% MC/0.5% SLS	200	16.9	3.0	4.7	1.2	3.1	0.3
结晶	PEG	50	135.1	43.0	5.5	1.0	74.0	23.0
结晶	PEG	200	431.5	101.1	14.5	11.0	67.0	16.0
固体 分散体	0.5% MC/0.5% SLS	25	90.1	8.1	6.0	0.0	111.0	10.0
固体 分散体	0.5% MC/0.5% SLS	100	260.8	28.4	6.0	0.0	109.0	12.0

化合物1的XRPD光谱



图 1

化合物 1 的 ^1H NMR 光谱

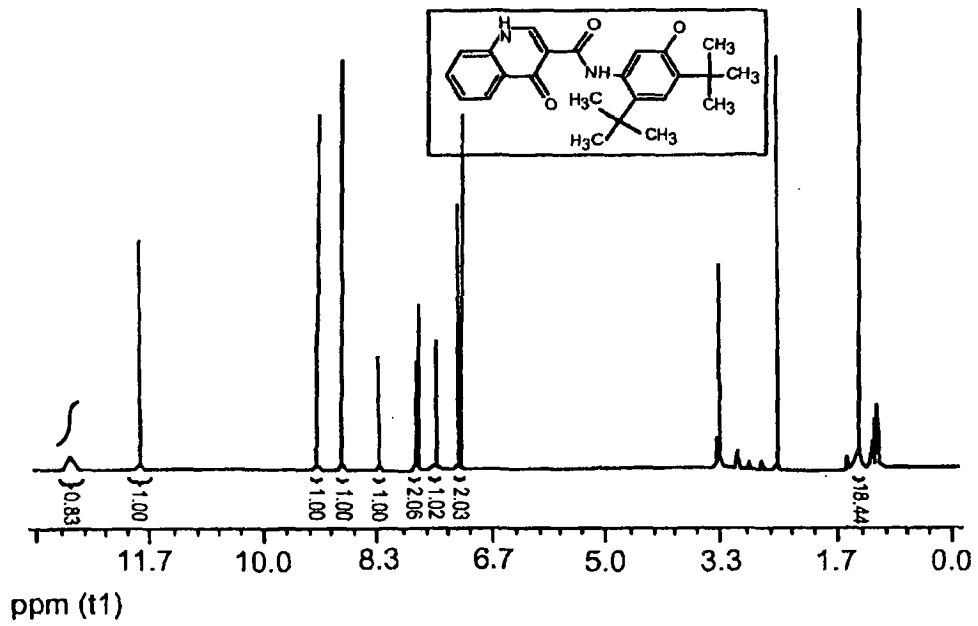


图 2

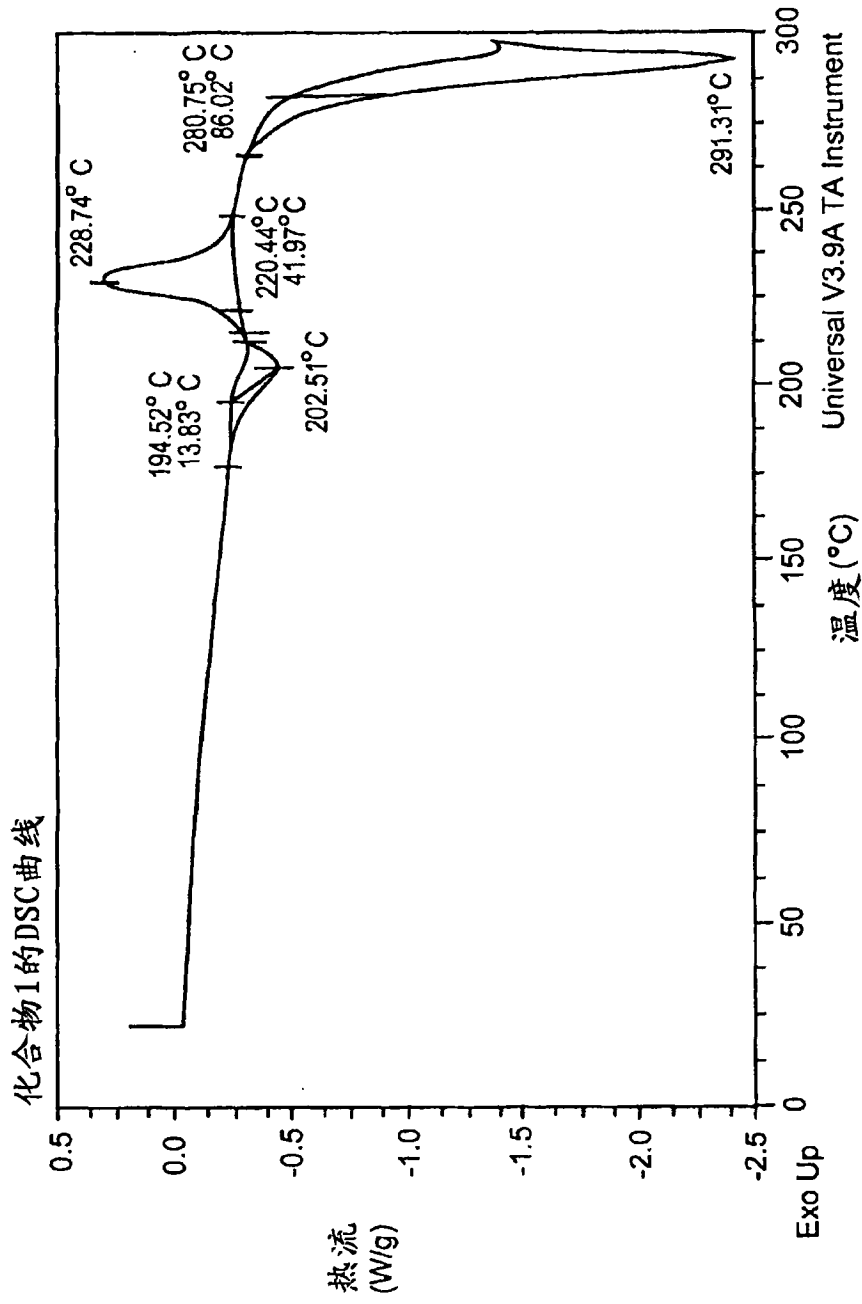


图 3

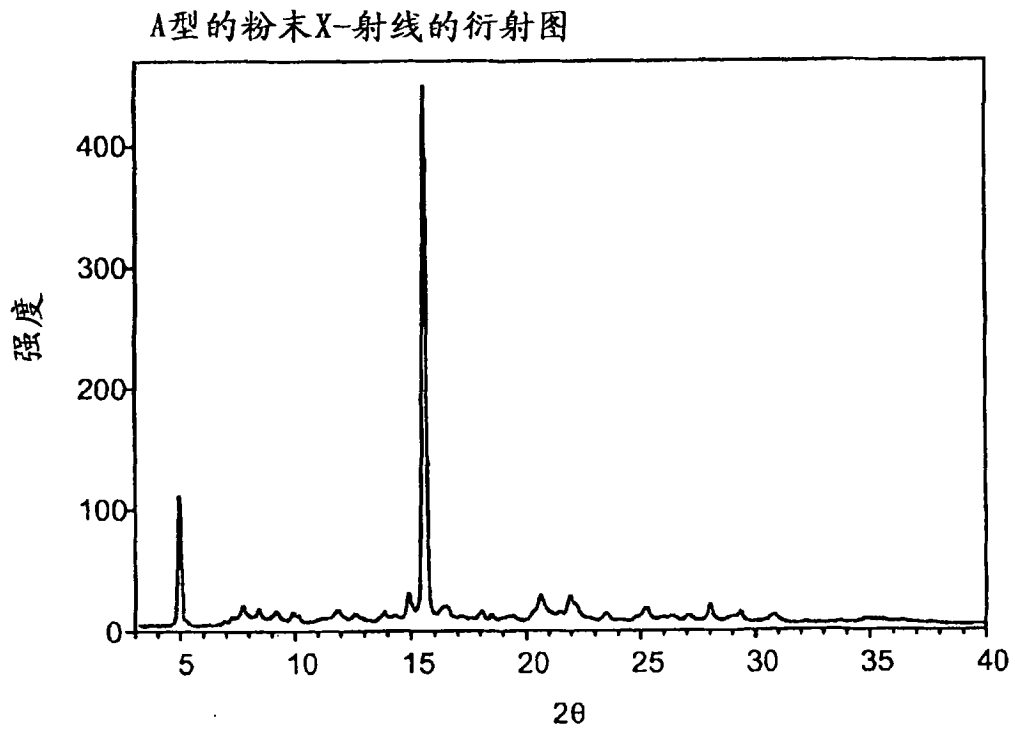


图 4

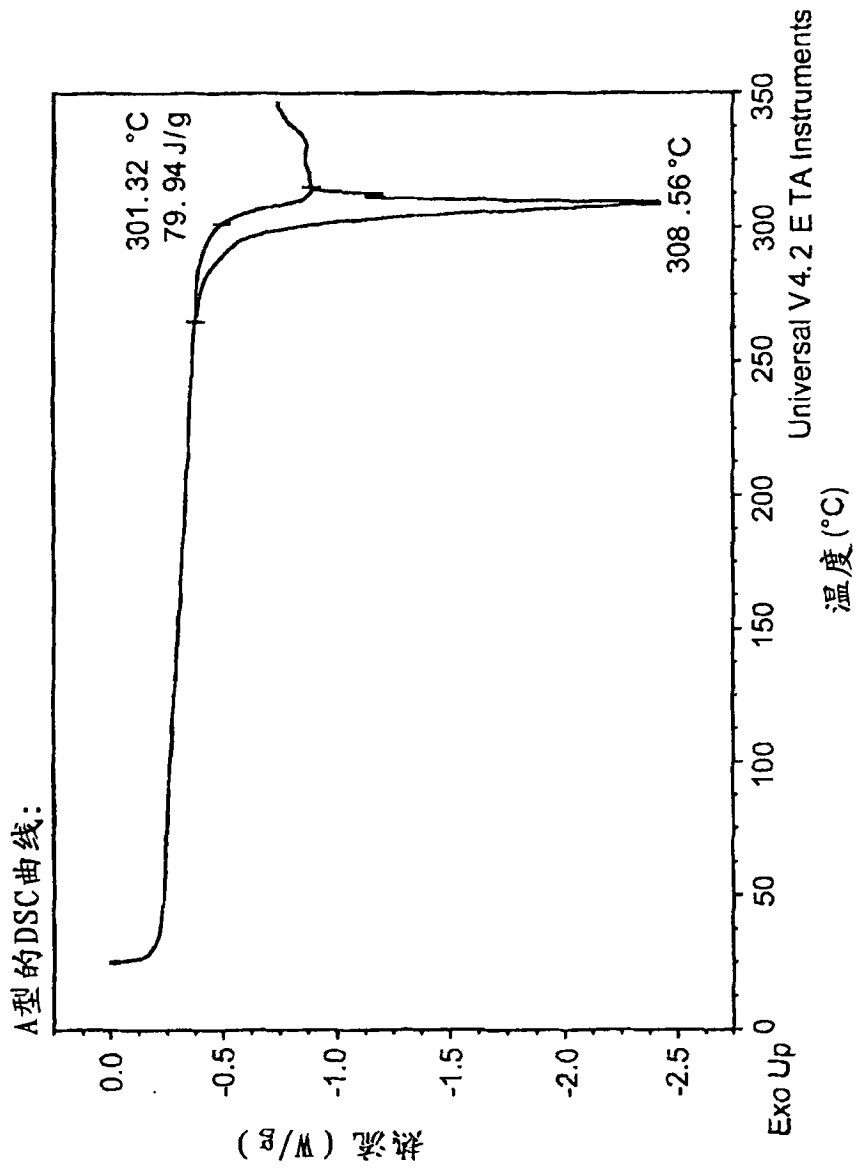


图 5

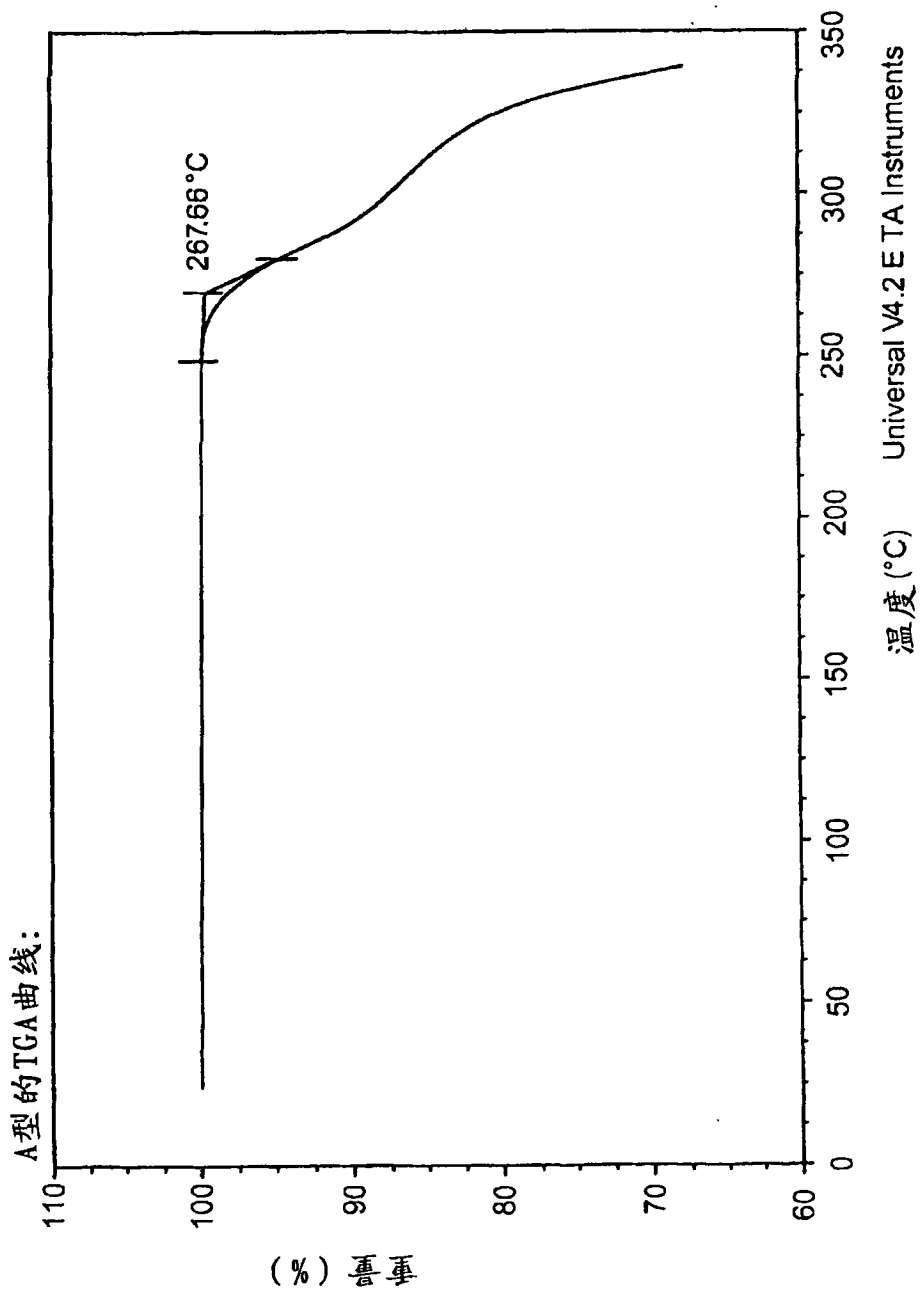


图6

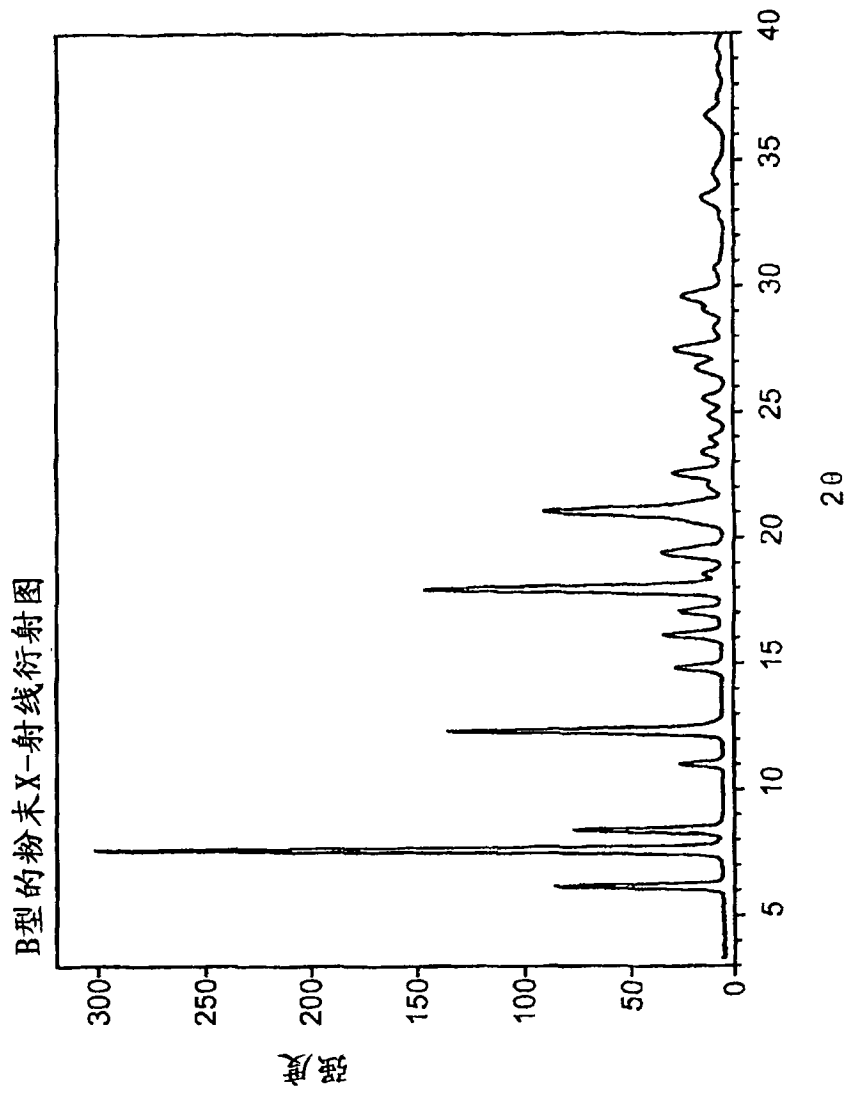


图 7

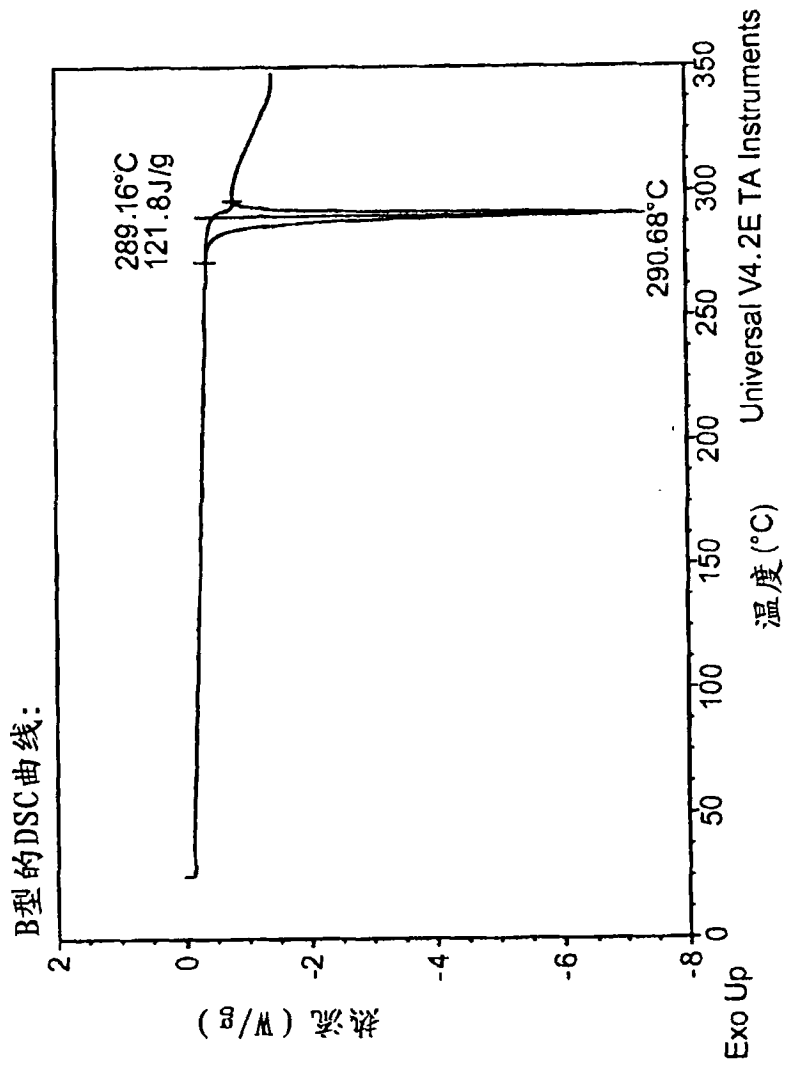


图 8

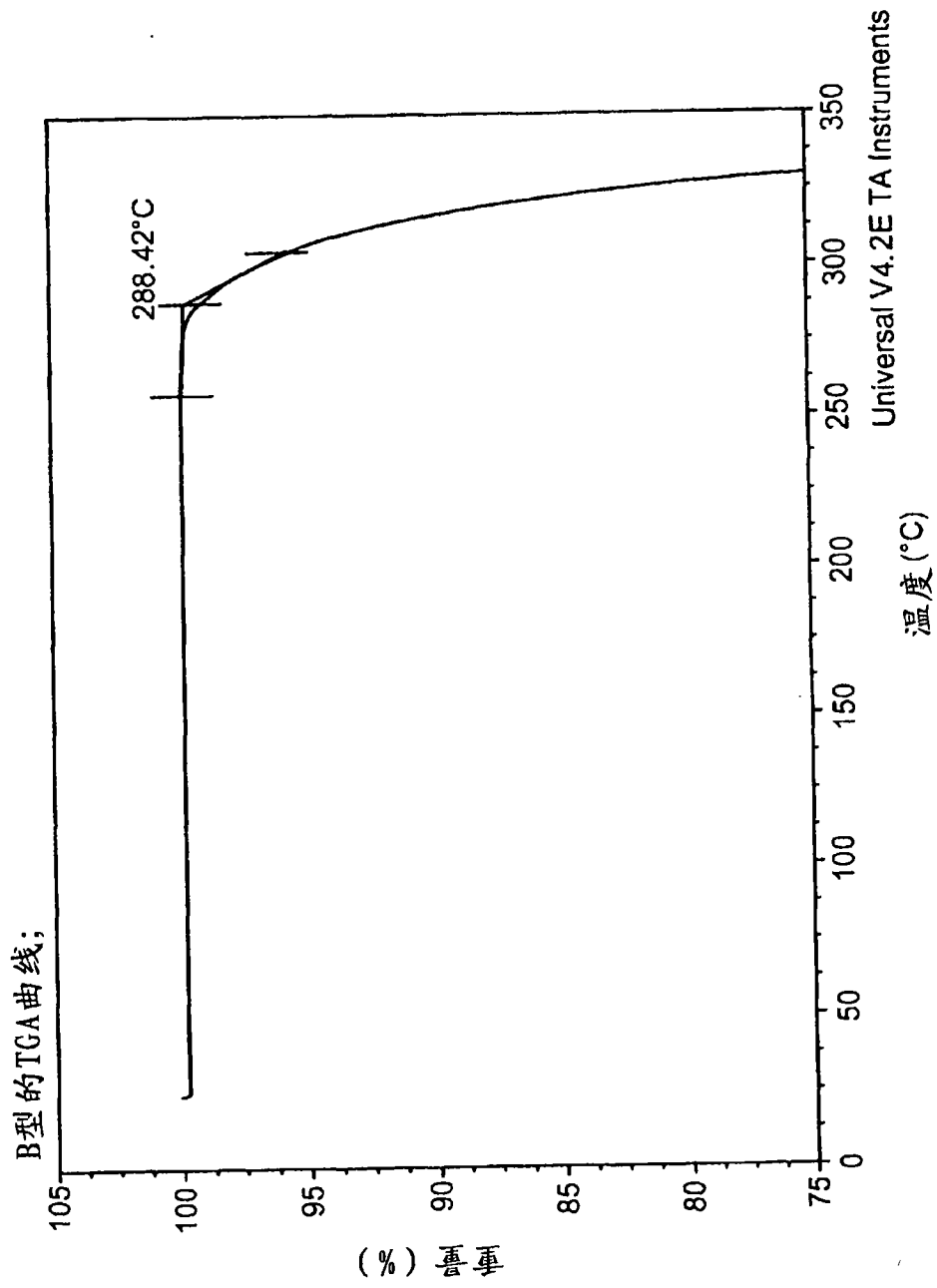


图9

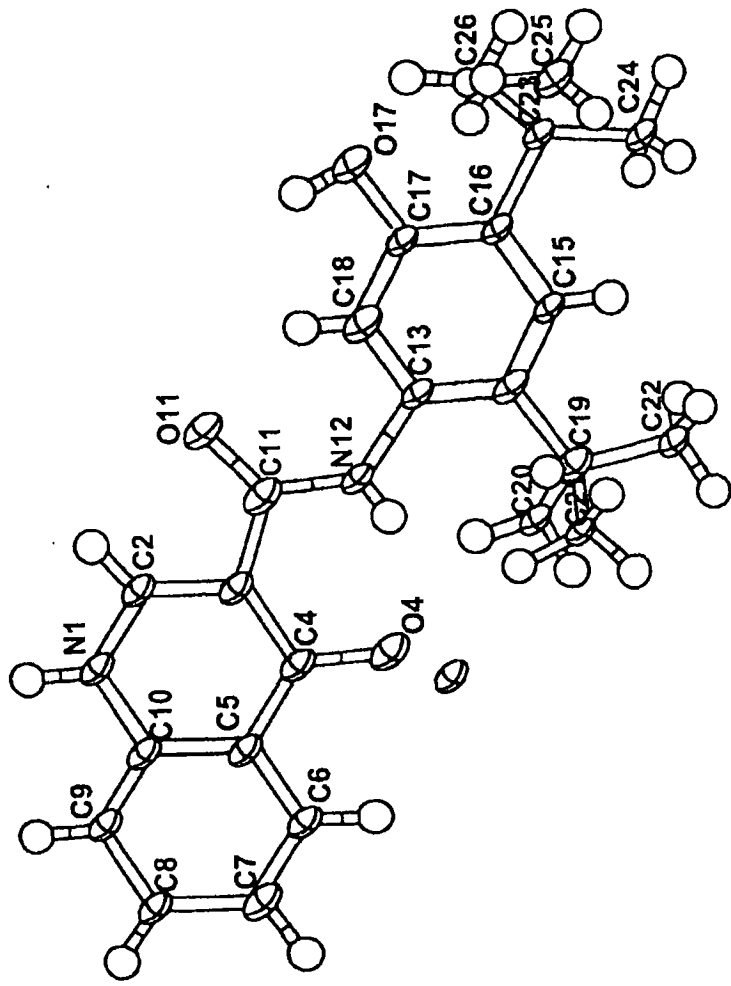


图10

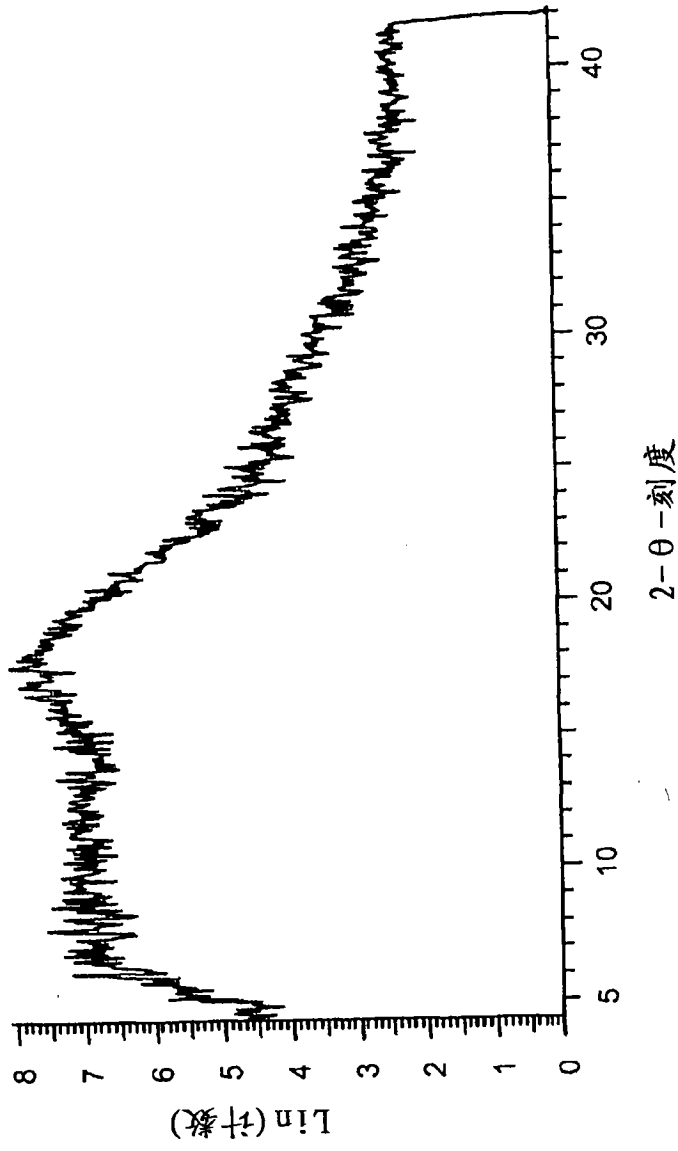


图11

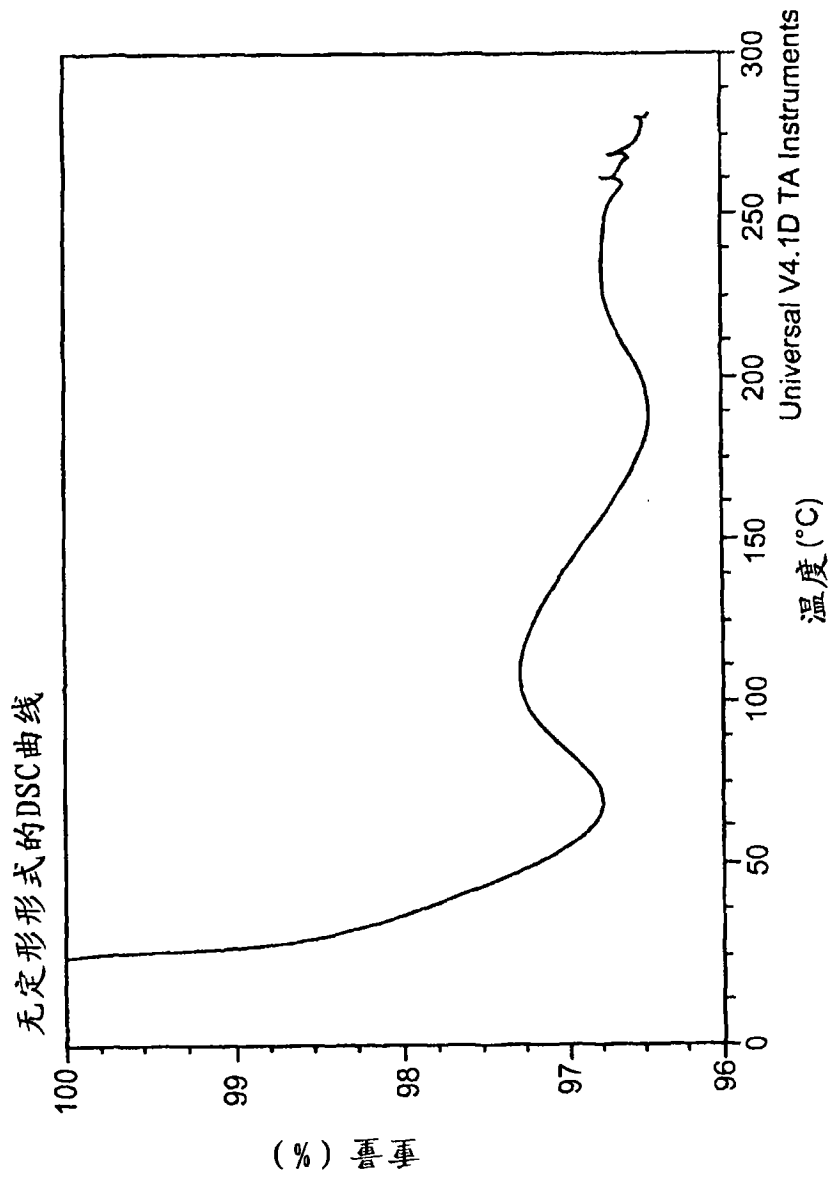


图12

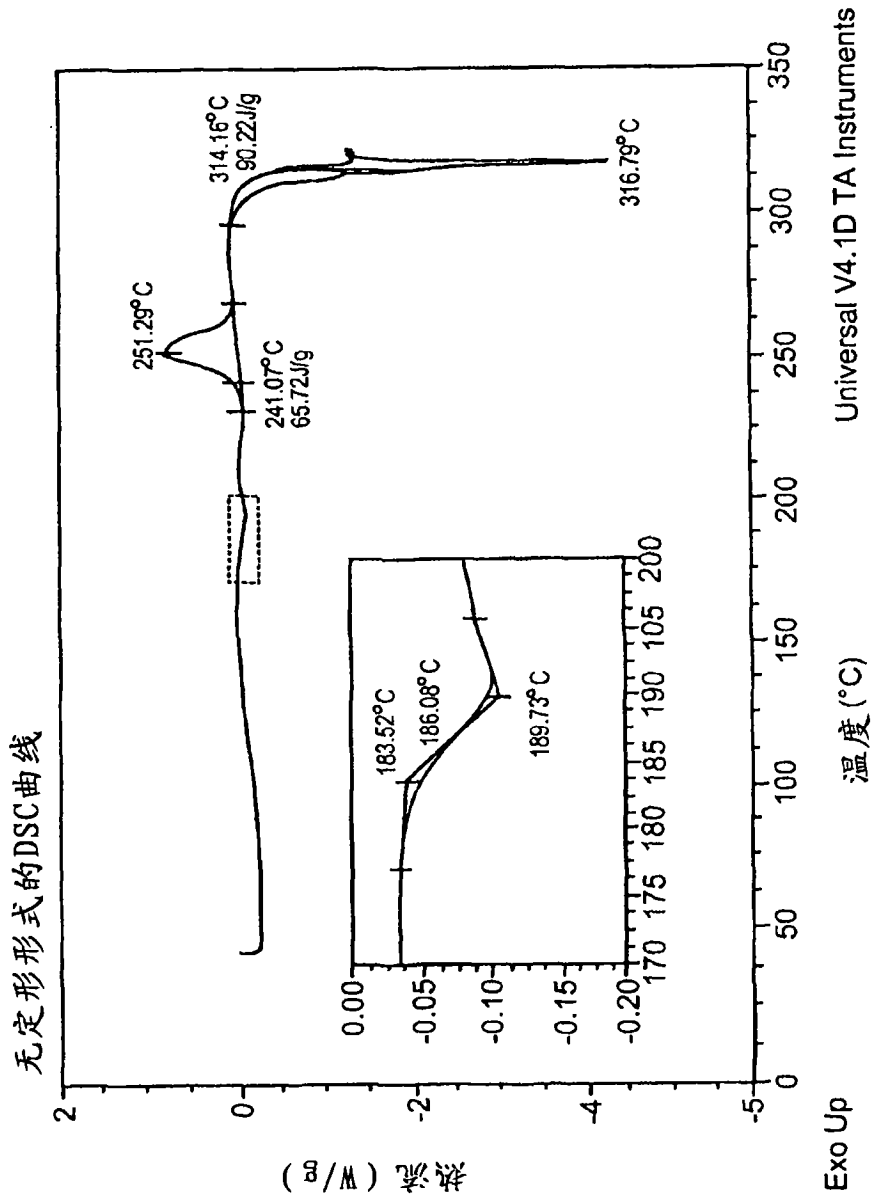


图13