



(10) 授权公告号 CN 110840847 B

(45) 授权公告日 2022.07.29

(21) 申请号 201911280903.9

(22) 申请日 2015.04.14

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 110840847 A

(43) 申请公布日 2020.02.28

(30) 优先权数据  
61/979,848 2014.04.15 US  
62/059,287 2014.10.03 US

(62) 分案原申请数据  
201580019513.X 2015.04.14

(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 B·D·费尼克斯  
L·J-C·巴格诺尔 G·G·布罗德  
S·钱德兰 E·多考  
L·A·费里斯 D·克内日奇  
K·L·麦卡蒂 A·梅德克  
S·A·瓦格杰纳尔

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所  
有限公司 11038  
专利代理师 谭玮

(51) Int.Cl.  
A61K 9/14 (2006.01)  
A61K 9/20 (2006.01)  
A61K 47/38 (2006.01)  
A61K 45/06 (2006.01)  
A61K 31/404 (2006.01)  
A61K 31/47 (2006.01)  
A61P 43/00 (2006.01)

(56) 对比文件  
WO 2011/133951 A1, 2011.10.27  
CN 102892764 A, 2013.01.23  
CN 103153287 A, 2013.06.12  
WO 2011/146901 A1, 2011.11.24  
WO 2013/185112 A1, 2013.12.12  
WO 2014/014841 A1, 2014.01.23

审查员 蔡维

权利要求书2页 说明书113页 附图15页

(54) 发明名称

用于治疗囊性纤维化跨膜传导调节因子介  
导的疾病的药物组合物

(57) 摘要

本发明的特征在于包含多种治疗剂的组合物,其中存在的一种治疗剂可提高至少另一种治疗剂的特性。在一个实施方案中,所述治疗剂是囊性纤维化跨膜传导调节因子(CFTR),例如用于治疗介导的疾病CFTR、例如囊性纤维化的CFTR纠正剂或CFTR增效剂。还公开了其方法和药盒。

1. 固体分散体, 包含(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺和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,

其中(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺与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-甲酰胺的重量比为1:3—1:1,

其中所述固体分散体基本上是无定形的, 不含聚合物, 且包含低于15%的结晶度。

2. 权利要求1所述的固体分散体, 其中所述(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺和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-甲酰胺用溶剂共同喷雾干燥。

3. 权利要求1所述的固体分散体, 其中所述固体分散体还包含表面活性剂。

4. 权利要求3所述的固体分散体, 其中所述表面活性剂是相对于所述固体分散体的总重0.5wt%至5wt%的量的十二烷基硫酸钠。

5. 固体分散体, 包含(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺、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(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺与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-甲酰胺的重量比为1:1—2:1,

其中所述聚合物选自醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素, 且其中所述固体分散体基本上是无定形的, 且包含低于15%的结晶度。

6. 权利要求5所述的固体分散体, 其中所述(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺、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-甲酰胺和聚合物用溶剂共同喷雾干燥。

7. 权利要求5所述的固体分散体, 其中所述固体分散体包含35wt%—60wt%的(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺。

8. 权利要求5所述的固体分散体, 其中所述固体分散体包含20wt%—45wt%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。

9. 权利要求1的所述的固体分散体, 其中(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺与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-甲酰胺的重量比为2:3。

10. 药物组合物, 包含权利要求1或5所述的固体分散体, 其中剂型是片剂。

11. 权利要求10所述的药物组合物, 其中所述药物组合物包含相对于所述药物组合物的总重5wt%—15wt%的(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺。

12. 权利要求10所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含相对于所述药物组合物的总重15wt%—45wt%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。

13. 权利要求10所述的药物组合物,其中所述药物组合物还包含一种或多种赋形剂,其选自填充剂、助流剂、崩解剂、润滑剂、粘合剂、表面活性剂及其任意的组合。

14. 权利要求13所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含30wt%至50wt%的填充剂、1wt%至10wt%的崩解剂和/或1wt%的润滑剂。

15. 权利要求13所述的药物组合物,其中所述填充剂包含微晶纤维素,其中所述崩解剂包含交联羧甲基纤维素钠,和/或其中所述润滑剂包含硬脂酸镁。

16. 权利要求10所述的药物组合物,其中所述药物组合物还包含另一种治疗剂。

17. 权利要求16所述的药物组合物,其中所述另一种治疗剂选自粘液溶解剂、支气管扩张剂、抗感染药、CFTR调节剂和抗炎剂。

18. 权利要求17所述的药物组合物,其中所述抗感染药是抗生素。

19. 权利要求16所述的药物组合物,其中所述另一种治疗剂是CFTR调节剂。

20. 权利要求10所述的药物组合物在制备药物中的用途,所述药物用于在患者中治疗囊性纤维化。

## 用于治疗囊性纤维化跨膜传导调节因子介导的疾病的药物组合物

[0001] 本申请是申请日为2015年4月14日、申请号为201580019513.X、发明名称为“用于治疗囊性纤维化跨膜传导调节因子介导的疾病的药物组合物”的中国发明专利申请的分案申请。

[0002] 本PCT申请要求如下美国临时专利申请顺序号的优先权：2014年4月15日提交的61/979,848和2014年10月3日提交的62/059,287。将这两篇对比文件完整地引入本文参考。

### 技术领域

[0003] 本发明的特征在于治疗涉及囊性纤维化跨膜传导调节因子 (CFTR) 介导的疾病的联用组合物和方法。

### 背景技术

[0004] 囊性纤维化 (CF) 是一种隐性遗传疾病,其在美国影响大约30,000儿童和成年人,并在欧洲影响大约30,000儿童和成年人。尽管CF的治疗取得了进展,仍然不可治愈。

[0005] 在患有CF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患者死亡。除了呼吸疾病以外,CF患者典型地还遭受胃肠问题和胰腺功能不全的痛苦,其如果不经治疗,会导致死亡。另外,大多数患有囊性纤维化的男性不能生育,而患有囊性纤维化的女性生育力下降。与两个拷贝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出对霍乱和因腹泻所致脱水的抗性的增加—也许这解释了人群中相对高频率的CF基因的原因。

[0006] CF染色体的CFTR基因的序列分析已经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; 和 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个致病性突变 (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/app>)。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。

[0007]  $\Delta F508$ -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的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。

[0008] 因此,对于CFTR介导的疾病的新治疗方法存在需求。

## 发明内容

[0009] 本发明涉及药物组合物,其中一种治疗剂的特性因存在另一种治疗剂而得到改善,本发明还涉及药盒及其治疗方法。在一个实施方案中,本发明的特征在于包含(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺(化合物1)和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2)的药物组合物,其中该组合物具有改善的特性。

[0010] 在一个方面,本发明的特征在于包含多种治疗剂的喷雾干燥的分散体,其中该分散体基本上不含聚合物。

[0011] 在一个实施方案中,所述多种治疗剂由第一种治疗剂和第二种治疗剂组成。

[0012] 在一个实施方案中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:10—约10:1重量。在一个实施方案中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:1重量。在一个实施方案中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:3重量。在一个实施方案中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:6重量。在一个实施方案中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约2:3重量。

[0013] 在一个实施方案中,第一种活性剂是CFTR纠正剂。在一个实施方案中,第二种活性剂是CFTR增效剂。在一个实施方案中,第一种活性剂是CFTR纠正剂,且第二种活性剂是CFTR增效剂。在一个实施方案中,第一种活性剂是(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺。在一个实施方案中,第二种活性剂是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。在一个实施方案中,第一种活性剂是(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺,且第二种活性剂是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。

[0014] 在一个实施方案中,所述喷雾干燥的分散体具有约80℃—约180℃的T<sub>g</sub>。

[0015] 在一个实施方案中,所述喷雾干燥的分散体基本上是无定形的。

[0016] 本发明的另一个方面的特征在于由多种治疗剂组成的喷雾干燥的分散体。

[0017] 在一个实施方案中,存在两种治疗剂,即第一种治疗剂和第二种治疗剂。

[0018] 在一个实施方案中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:10—约10:1重量。在一个实施方案中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:1重量。在一个实施方案中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:3重量。在一个实施方案中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:6重量。在一个实施方案中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约2:3重量。

[0019] 在一个实施方案中,第一种活性剂是CFTR纠正剂。在一个实施方案中,第二种活性剂是CFTR增效剂。在一个实施方案中,第一种活性剂是CFTR纠正剂,且第二种活性剂是CFTR增效剂。在一个实施方案中,第一种活性剂是(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊

烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺。在一个实施方案中,第二种活性剂是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。在一个实施方案中,第一种活性剂是(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺,且第二种活性剂是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。

[0020] 在一个方面,本发明的特征在于包含颗粒的喷雾干燥的分散体,其中所述颗粒包含多种治疗剂,且所述颗粒基本上不含聚合物。

[0021] 在一个实施方案中,所述颗粒主要由第一种治疗剂和第二种治疗剂组成。

[0022] 在一个实施方案中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:10—约10:1重量。在一个实施方案中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:1重量。在一个实施方案中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:3重量。在一个实施方案中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:6重量。在一个实施方案中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约2:3重量。

[0023] 在一个实施方案中,第一种活性剂是CFTR纠正剂。在一个实施方案中,第二种活性剂是CFTR增效剂。在一个实施方案中,第一种活性剂是CFTR纠正剂,且第二种活性剂是CFTR增效剂。在一个实施方案中,第一种活性剂是(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺。在一个实施方案中,第二种活性剂是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。在一个实施方案中,第一种活性剂是(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺,且第二种活性剂是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。

[0024] 在一个实施方案中,所述颗粒具有5微米—约100微米的平均粒径。在一个实施方案中,所述颗粒具有约5微米—约30微米的平均粒径。在一个实施方案中,所述颗粒具有约15微米的平均粒径。

[0025] 在一个实施方案中,所述喷雾干燥的分散体具有约80℃—约180℃的T<sub>g</sub>。

[0026] 在一个实施方案中,所述喷雾干燥的分散体基本上是无定形的。

[0027] 在一个方面,本发明的特征在于药物组合物,其包含本发明的上述喷雾干燥的分散体的任意种。

[0028] 在一个实施方案中,所述药物组合物是片剂。

[0029] 在一个实施方案中,所述片剂包含约25mg—约125mg的化合物1。在一个实施方案中,所述片剂包含约100mg的化合物1。在一个实施方案中,所述片剂包含约50mg的化合物1。

[0030] 在一个实施方案中,所述片剂包含约100mg—约200mg的化合物2。在一个实施方案中,所述片剂包含约150mg的化合物2。

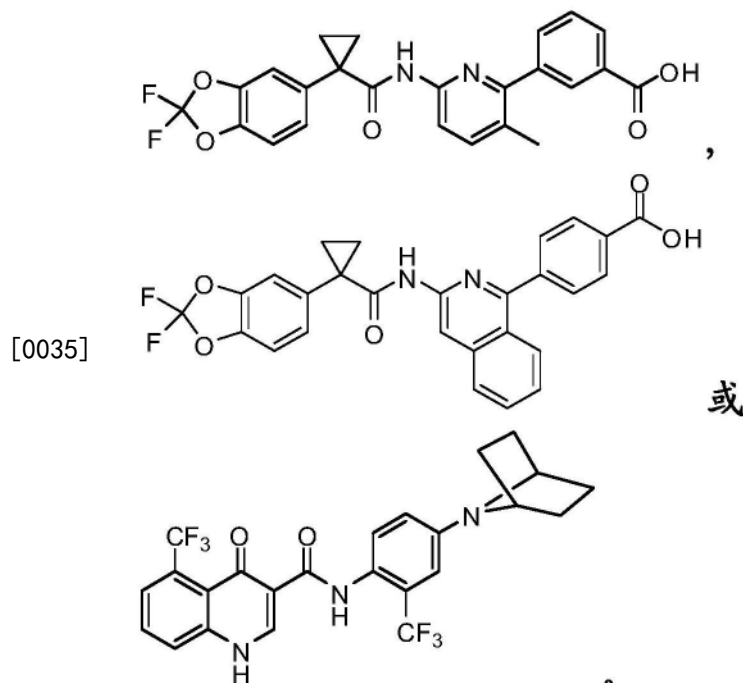
[0031] 在一个实施方案中,所述片剂包含一种或多种赋形剂,其选自填充剂、崩解剂、润滑剂或其任意的组合。在一个实施方案中,所述片剂包含约100mg—约300mg的填充剂。在一个实施方案中,所述填充剂包含微晶纤维素。在一个实施方案中,所述片剂包含约12mg—约36mg的崩解剂。在一个实施方案中,所述崩解剂包含交联羧甲基纤维素钠。在一个实施方案

中,所述片剂包含约1mg—约5mg的润滑剂。在一个实施方案中,所述润滑剂包含硬脂酸镁。

[0032] 在一个实施方案中,所述片剂包含另一种治疗剂。

[0033] 在一个实施方案中,所述另一种治疗剂是非化合物1的另一种CFTR纠正剂。在一个实施方案中,所述另一种治疗剂是非化合物2的另一种CFTR增效剂。

[0034] 在一个实施方案中,所述另一种治疗剂选自



[0036] 在方面中,本发明的特征在于药物组合物,其包含化合物1的无定形形式和化合物2的无定形形式。

[0037] 在一个实施方案中,所述药物组合物是片剂。

[0038] 在一个实施方案中,所述片剂包含约25mg—约125mg的化合物1。在一个实施方案中,所述片剂包含约100mg的化合物1。在一个实施方案中,所述片剂包含约50mg的化合物1。

[0039] 在一个实施方案中,所述片剂包含约100mg—约200mg的化合物2。在一个实施方案中,所述片剂包含约150mg的化合物2。

[0040] 在一个实施方案中,化合物1与化合物2之比为约1:10—约10:1重量。在一个实施方案中,化合物1与化合物2之比为约1:1重量。在一个实施方案中,化合物1与化合物2之比为约1:3重量。在一个实施方案中,化合物1与化合物2之比为约1:6重量。在一个实施方案中,化合物1与化合物2之比为约2:3重量。

[0041] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含约5wt%—约15wt%的化合物1。在一个实施方案中,所述药物组合物包含约15wt%—约45wt%的化合物2。

[0042] 在一个实施方案中,所述药物组合物还包含一种或多种赋形剂,其选自填充剂、崩解剂、润滑剂或其任意的组合。

[0043] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含约30wt%—约50wt%的填充剂。在一个实施方案中,所述填充剂包含微晶纤维素。在一个实施方案中,所述药物组合物包含约1wt%—约10wt%的崩解剂。在一个实施方案中,所述崩解剂包含交联羧甲基纤维素钠。在一个实施方案中,所述药物组合物包含约1wt%的润滑剂。在一个实施方案中,所述润滑剂

包含硬脂酸镁。

[0044] 在另一个方面,本发明的特征在于药物组合物,其包含第一种喷雾干燥的分散体和第二种喷雾干燥的分散体,其中第一种喷雾干燥的分散体包含化合物1的无定形形式,且第二种喷雾干燥的分散体包含化合物2的无定形形式。

[0045] 在一个实施方案中,第一种喷雾干燥的分散体还包含聚合物。在一个实施方案中,第一种喷雾干燥的分散体包含约70wt%—约90wt%的化合物1和约10wt%—约30wt%的聚合物。在一个实施方案中,所述聚合物包含羟丙基甲基纤维素。

[0046] 在一个实施方案中,第二种喷雾干燥的分散体还包含聚合物。在一个实施方案中,第二种喷雾干燥的分散体包含约70wt%—约90wt%的化合物2和约10wt%—约30wt%的聚合物。

[0047] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含约5wt%—约20wt%的第一种喷雾干燥的分散体。在一个实施方案中,所述药物组合物包含约15wt%—约60wt%的第二种喷雾干燥的分散体。

[0048] 在一个实施方案中,所述药物组合物是片剂。在一个实施方案中,所述片剂包含约25mg—125mg的化合物1。在一个实施方案中,所述片剂包含约100mg的化合物1。在一个实施方案中,所述片剂包含约50mg的化合物1。在一个实施方案中,所述片剂包含约100mg—200mg的化合物2。在一个实施方案中,所述片剂包含约150mg的化合物2。

[0049] 在一个实施方案中,所述片剂包含一种或多种赋形剂,其选自填充剂、崩解剂、润滑剂或其任意的组合。

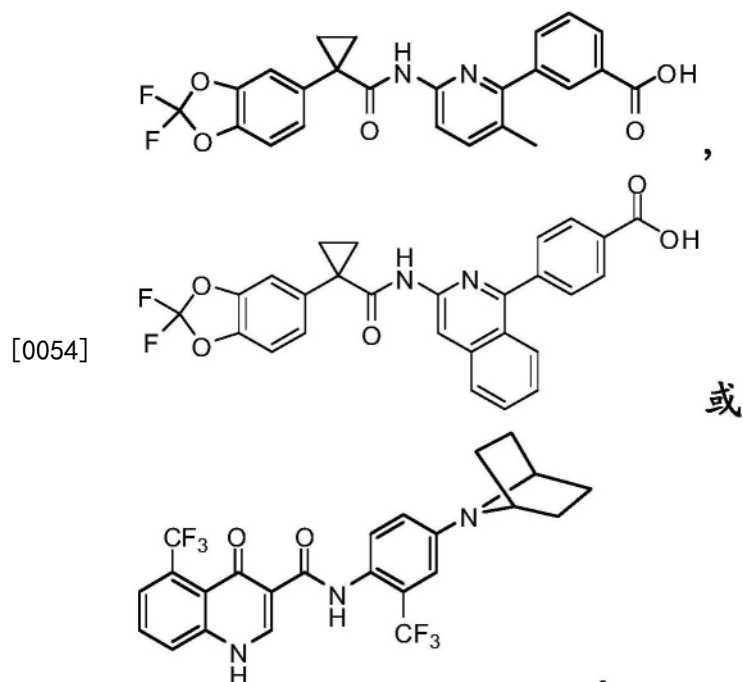
[0050] 在一个实施方案中,所述片剂包含约30wt%—约50wt%的填充剂。在一个实施方案中,所述填充剂包含微晶纤维素。在一个实施方案中,所述片剂包含约1wt%—约10wt%的崩解剂。在一个实施方案中,所述崩解剂包含交联羧甲基纤维素钠。在一个实施方案中,所述片剂包含约1wt%的润滑剂。在一个实施方案中,所述润滑剂包含硬脂酸镁。

[0051] 在一个实施方案中,所述片剂包含约30mg—约85mg的第一种喷雾干燥的分散体。在一个实施方案中,所述片剂包含约150mg—约250mg的第二种喷雾干燥的分散体。

[0052] 在一个实施方案中,所述片剂包含约100mg—约300mg的填充剂。在一个实施方案中,所述片剂包含约12mg—约36mg的崩解剂。在一个实施方案中,所述片剂包含约1mg—约5mg的润滑剂。

[0053] 在一个实施方案中,所述药物组合物还包含另一种治疗剂。在一个实施方案中,所述另一种治疗剂是非化合物1的另一种CFTR纠正剂。在一个实施方案中,所述另一种治疗剂是非化合物2的另一种CFTR增效剂。在一个实施方案中,所述另一种治疗剂选自





[0055] 在一个方面,本发明的特征在于治疗患者的囊性纤维化的方法,包含对该患者施用上述任意种喷雾干燥的分散体或药物组合物。

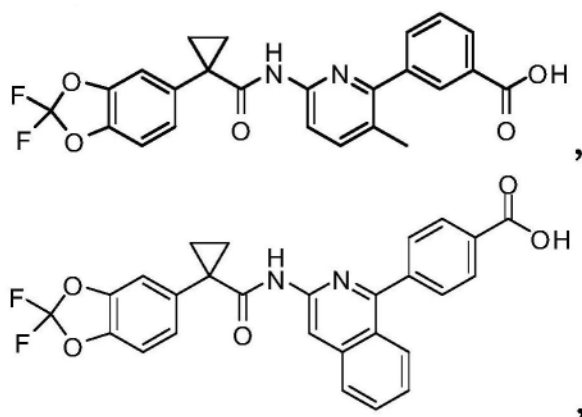
[0056] 在一个实施方案中,给所述患者口服施用所述喷雾干燥的分散体或药物组合物。

[0057] 在一个实施方案中,给所述患者进一步施用另一种治疗剂。在一个实施方案中,在上述任意种喷雾干燥的分散体或药物组合物之前、之后或与之同时施用所述另一种治疗剂。

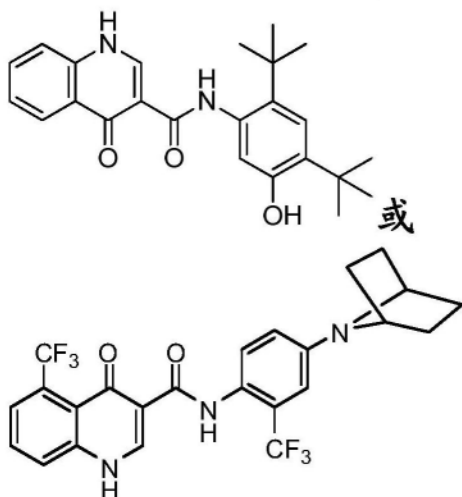
[0058] 在一个实施方案中,所述患者在  $\Delta F508$  CFTR突变中是纯合型的。在一个实施方案中,所述患者在  $\Delta F508$  CFTR突变中是杂合型的。

[0059] 在一个方面,本发明的特征在于药盒,其包含上述任意种喷雾干燥的分散体或药物组合物。

[0060] 在一个实施方案中,所述药盒还包含另一种治疗剂。在一个实施方案中,所述另一种治疗剂是CFTR纠正剂。在一个实施方案中,所述另一种治疗剂是CFTR增效剂。在一个实施方案中,所述另一种治疗剂选自



[0061]



[0062] 在一个实施方案中,所述另一种治疗剂和上述任意种喷雾干燥的分散体或药物组合物被储存在单独的容器中。在一个实施方案中,所述另一种治疗剂和上述任意种喷雾干燥的分散体或药物组合物被储存在同一容器中。

[0063] 在一个实施方案中,所述容器是瓶子、小瓶、泡罩包或其任意的组合。

[0064] 在一个方面,本发明的特征在于生产喷雾干燥的分散体的方法,包含:提供多种治疗剂和溶剂的混合物,其中该混合物基本上不含聚合物;和促使该混合物在喷雾干燥条件下通过喷嘴,以产生喷雾干燥的分散体。

[0065] 在一个实施方案中,所述多种治疗剂由第一种活性剂和第二种活性剂组成。

[0066] 在一个实施方案中,所述混合物中第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:10—约10:1重量。在一个实施方案中,所述混合物中第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:1重量。在一个实施方案中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:3重量。在一个实施方案中,所述混合物中第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:6重量。在一个实施方案中,所述混合物中第一种活性剂与第二种活性剂之比为约2:3重量。

[0067] 在一个实施方案中,第一种活性剂是CFTR纠正剂。在一个实施方案中,第二种活性剂是CFTR增效剂。在一个实施方案中,第一种活性剂是CFTR纠正剂,且第二种活性剂是CFTR增效剂。在一个实施方案中,第一种活性剂是(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺。在一个实施方案中,第二种活性剂是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。在一个实施方案中,第一种活性剂是(R)-1-(2,2-二

氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺,且第二种活性剂是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。

[0068] 在一个实施方案中,所述方法还包含在促使其通过喷嘴之前过滤所述混合物。在一个实施方案中,所述方法还包含对所述混合物在其进入喷嘴时施加热量。在一个实施方案中,所述喷嘴包含入口和出口,且将入口加热至大于溶剂沸点的温度。应当理解,在一些实施方案中,该温度可以低于溶剂的沸点,例如在高压条件下。

[0069] 在一个实施方案中,将喷雾干燥器加热至约50℃—约150℃的温度。在一个实施方案中,将喷雾干燥器加热至约90℃—约150℃的温度。在一个实施方案中,用加压气体促使所述混合物通过喷嘴。在一个实施方案中,所述加压气体对于第一种活性剂、第二种活性剂和溶剂而言是惰性的。在一个实施方案中,所述加压气体包含分子氮。在一个实施方案中,所述加压气体具有约1,000psi—约2,000psi的正压。在一个实施方案中,所述加压气体具有约1,500psi的正压。在一个实施方案中,所述加压气体具有约90psi—约150psi的正压。在一个实施方案中,所述加压气体具有约120psi的正压。

[0070] 在一个实施方案中,所述方法还包含干燥所述喷雾干燥的分散体。在一个实施方案中,减压干燥所述喷雾干燥的分散体。在一个实施方案中,在约50℃—约100℃的温度下干燥所述喷雾干燥的分散体。

[0071] 在一个实施方案中,所述溶剂包含极性有机溶剂。在一个实施方案中,所述极性有机溶剂包含甲基乙基酮、甲基叔丁基醚、甲醇、IPA、THF、DCM或其任意的组合。在一个实施方案中,所述溶剂还包含水。在一个实施方案中,所述极性有机溶剂与水之比为约70:30—约95:5体积。在一个实施方案中,所述极性有机溶剂与水之比为约90:10体积。

[0072] 在另一个方面,本发明的特征在于喷雾干燥的分散体,其包含多种颗粒,该颗粒基本上不含聚合物,其中所述颗粒包含CFTR纠正剂和CFTR增效剂,其中CFTR纠正剂与CFTR增效剂之比为约10:1—约1:10;所述颗粒具有约15微米或以上的平均粒径;所述颗粒具有约80℃—约180℃的T<sub>g</sub>;所述颗粒基本上是无定形的;且所述多颗粒基本上不含聚合物。

[0073] 在另一个方面,本发明的特征在于喷雾干燥的分散体,其通过下列步骤生产:提供主要由多种治疗剂和溶剂组成的混合物;和促使该混合物在喷雾干燥条件下通过喷嘴,以产生喷雾干燥的分散体,其中所述混合物基本上不含聚合物。

[0074] 在另一个方面,本发明的特征在于包含化合物1和化合物2的生物介质。在一个实施方案中,所述生物介质是体外生物介质。在一个实施方案中,所述生物介质是体内生物介质。

#### [0075] 附图简述

[0076] 下列附图仅作为实例提供且不希望用它们限制要求保护的发明的范围。

[0077] 图1是使用1:1重量比的化合物1和化合物2配制的本发明基本上不含聚合物的净喷雾干燥的分散体的XRPD图案。

[0078] 图2是通过对使用1:1重量比的化合物1和化合物2配制的本发明基本上不含聚合物的净喷雾干燥的分散体进行示差扫描量热法(DSC)分析生成的热流量作为温度函数的示意图,其显示玻璃转化温度(T<sub>g</sub>)为124℃。

[0079] 图3A)描述使用1:1重量比的化合物1和化合物2配制的本发明基本上不含聚合物

的净喷雾干燥的分散体的固态<sup>1</sup>H NMR光谱,通过化合物1上的氟原子与质子的交叉极化生成;和B)描述化合物1上的氟原子与质子之间的交叉极化和化合物1与化合物2之间的自旋扩散的示意图。

[0080] 图4描述基本上不含聚合物的净喷雾干燥的分散体和使用1:1重量比配制的低温研磨(cryoground)/低温磨碎(cryomilled)化合物1和化合物2的固态<sup>13</sup>C NMR光谱的重叠;和使用1:1重量比的化合物1和化合物2配制的本发明基本上不含聚合物的净喷雾干燥的分散体的<sup>19</sup>F NMR(下部)光谱。

[0081] 图5是使用1:1重量比的化合物1和化合物2配制的本发明基本上不含聚合物的净喷雾干燥的分散体在5000x下的SEM影像。

[0082] 图6是使用1:3重量比的化合物1和化合物2配制的本发明基本上不含聚合物的净喷雾干燥的分散体的XRPD图案。

[0083] 图7是通过对使用1:3重量比的化合物1和化合物2配制的本发明基本上不含聚合物的净喷雾干燥的分散体进行示差扫描量热法(DSC)分析生成的热流量作为温度函数的示意图,其显示T<sub>g</sub>为155°C。

[0084] 图8是使用1:3重量比的化合物1和化合物2配制的本发明基本上不含聚合物的净喷雾干燥的分散体在5000x下的SEM影像。

[0085] 图9描述化合物1在喂养状态的人工肠液(FedSIF)溶液中、在基本上不含聚合物的净coSDD中的化合物2的存在下和单独地根据浓度与时间关系确定的动力学溶出实验结果。

[0086] 图10描述化合物2在FedSIF溶液中、在基本上不含聚合物的净coSDD中的化合物1的存在下和单独地根据浓度与时间关系确定的动力学溶出实验结果。

[0087] 图11描述化合物2在禁食人工肠液中和在基本上不含聚合物的净coSDD中的化合物1的存在下的溶出数据。

[0088] 图12比较化合物1在不包含化合物2的片剂(圆圈)、喷雾干燥的分散体(正方形)和包含化合物2的片剂(三角形)中时在80°C和75%相对湿度下的结晶动力学。

[0089] 图13比较化合物1在不包含化合物2的片剂(圆圈)、喷雾干燥的分散体(正方形)和包含化合物2的片剂(三角形)中时在70°C和75%相对湿度下的结晶动力学。

[0090] 图14描述包含化合物1的喷雾干燥的分散体和化合物2的喷雾干燥的分散体的共混物的片剂在70°C和75%相对湿度下的固态<sup>1</sup>H NMR光谱。上部的光谱是鉴定片剂成分的参比<sup>1</sup>H NMR光谱,且下部光谱通过化合物1上的氟原子与质子的交叉极化以及化合物1与化合物2之间的自旋扩散生成,导致化合物2的峰生长。

[0091] 详细描述

[0092] 本发明提供用于治疗囊性纤维化的药物制剂和组合物。

[0093] I. 定义

[0094] 本文所用的“CFTR”表示囊性纤维化跨膜传导调节因子。

[0095] 本文所用的“突变”可以指CFTR基因或CFTR蛋白质中的突变。“CFTR突变”是指CFTR基因中的突变,而“CFTR突变”是指CFTR蛋白质中的.基因中核苷酸的遗传缺陷或突变或改变通常导致从该基因翻译的CFTR蛋白质中的突变。

[0096] 本文所用的“ΔF508突变”或“F508-de1突变”是CFTR蛋白质内的突变。该突变是包含氨基酸苯丙氨酸的密码子的三个核苷酸在位置508位的缺失,从而产生不含该苯丙氨酸

残基的CFTR蛋白质。

[0097] 本文所用的术语“CFTR门控突变”是指导致CFTR蛋白质产生的CFTR突变,该蛋白质的主要缺陷在于与正常CFTR相比的低通道开放可能性(Van Goor,F.,Hadida S.和Grootenhuis P.,“Pharmacological Rescue of Mutant CFTR function for the Treatment of Cystic Fibrosis”,Top.Med.Chem.3:91-120(2008))。门控突变包括、但不限于G551D、G178R、S549N、S549R、G551S、G970R、G1244E、S1251N、S1255P和G1349D。

[0098] 本文所用的对于特定突变、例如 $\Delta$ F508为“纯合型”的患者在每个等位基因上具有相同突变。

[0099] 本文所用的对于特定突变、例如 $\Delta$ F508为“杂合型”的患者在一个等位基因上具有这种突变,而在另一个等位基因上具有不同突变。

[0100] 本文所用的术语“CFTR纠正剂”是指增加细胞表面功能性CFTR蛋白质的量从而导致离子转运增强的化合物。

[0101] 本文所用的术语“CFTR增效剂”是指增加位于细胞表面的CFTR蛋白质的通道活性从而导致离子转运增强的化合物。

[0102] 本文所用的在作为诱导CFTR活性中的术语“诱导”是指增加CFTR活性,无论是纠正剂、增效剂、还是其它机制。

[0103] 本文所用的术语“活性药物成分”、“API”和“治疗剂”与生物活性化合物可以互换使用。

[0104] “患者”、“受试者”或“个体”可以互换使用并且指的是人或非人的动物。该术语包括哺乳动物,例如人。

[0105] 本文所用的术语“溶剂系统”是指包含能够溶解化合物1和化合物2的有机溶剂的系统。

[0106] 本文所用的术语“生物介质”是指真的或人工的胃肠液。人工胃肠液可以是体外胃肠液,例如,喂养状态人工肠液(FedSIF)。真的胃肠液可以是体内胃肠液,例如存在于患者体内的胃肠液。

[0107] 术语“有效剂量”或“有效量”可以互换使用并且指的是施用时产生期望的效果(例如,CF或CF症状改善或减轻CF或CF症状严重性)的用量。确切用量取决于治疗目的,且可以由本领域技术人员使用已知技术确定(参见,例如Lloyd(1999)The Art,Science and Technology of Pharmaceutical Compounding)。

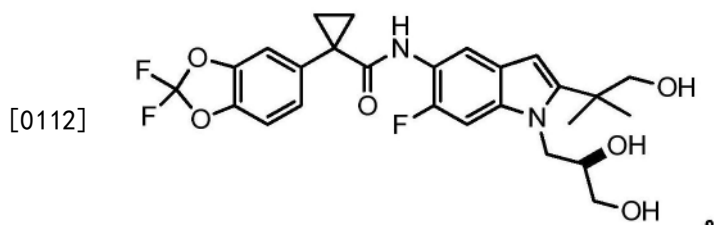
[0108] 本文所用的术语“治疗”等通常是指受试者的CF或其症状改善或减轻CF或其症状的严重性。本文所用的“治疗”包括、但不限于如下:受试者增加生长、体重增长、肺中粘液减少、胰腺和/或肝功能改善、胸部感染减轻和/或咳嗽或呼吸短促情况减轻。这些病症的任意种的严重性改善或减轻易于根据本领域公知的标准方法和技术评价。

[0109] 本文所用的术语“与...组合”在涉及两种或多种化合物或活性剂时是指施用次序包括将所述化合物或活性剂在彼此之前、彼此同时或在彼此之后对患者施用。

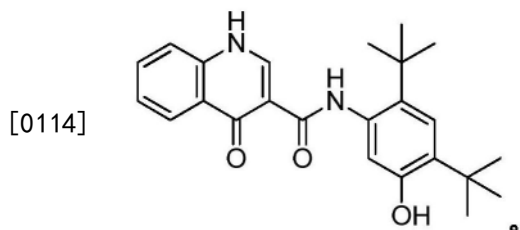
[0110] 术语“约”和“大约”在与组合物或剂型的成分剂量、用量或重量百分比组合使用时是指本领域技术人员认可用于提供与得自特定剂量、用量或重量百分比等效的药理学作用的剂量、用量或重量百分比。具体地,术语“约”和“大约”是指如本领域技术人员测定的具体值的可接受的误差,其部分取决于所测量或测定的值为多少。在一些实施方案中,术语“约”

和“大约”是指在1、2、3或4的标准偏差范围内。在一些实施方案中,术语“约”和“大约”是指在指定数值或范围的30%、25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%或0.05%的范围内。

[0111] 本文所用的“化合物1”和“Cmpd 1”可以互换使用,是指化合物(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺。该化合物具有如下结构:



[0113] 本文所用的“化合物2”和“Cmpd 2”可以互换使用,是指化合物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。该化合物具有如下结构:



[0115] 本文所用的术语“基本上不含”和“净”可以互换使用,是指具有低于约1wt% (例如低于约0.5wt%、低于约0.1wt%、低于约1000ppm或低于约500ppm) 的另一种掺杂物、化合物、杂质或材料 (例如聚合物) 的混合物或材料。在该混合物或材料基本上不含所述化合物、杂质或材料 (例如聚合物) 时掺杂物、化合物、杂质或材料 (聚合物) 不存在于混合物或材料中。例如,基本上不含聚合物的混合物或分散体具有低于约1wt% (例如,低于约0.5wt%、低于约0.1wt%、低于约1000ppm或低于约500ppm) 的聚合物的浓度。

[0116] 本文所用的“玻璃转化温度”或“T<sub>g</sub>”是指低于该温度则无定形材料的物理特性按照与固相 (玻璃态) 的那些类似的方式改变的温度,而高于该温度,无定形材料的性质则类似于液体 (橡胶态)。

[0117] 本文所用的术语“无定形”是指在其分子位置上不具有长距秩序排列的固体材料。无定形固体通常是过冷液,其中分子按照随机方式排列,使得不存在充分确定的排列,例如分子填充和无长距秩序。无定形固体通常是等向性的,即它显示出在所有方向上的类似特性并且不具有确定的熔点。例如,无定形材料是在其X-射线粉末衍射图案 (XRPD) 中不具有尖锐的特征结晶峰 (即不是如通过XRPD测定的结晶)。而是一个或几个宽峰 (例如卤素) 出现在其XRPD图案上。宽峰是无定形固体的特征。参见,US 2004/0006237有关无定形材料和结晶材料的XRPDs对比。

[0118] 本文所用的术语“基本上无定形的”是指在其分子位置中具有很少或不具有长距秩序排列的固体材料。例如,基本上无定形的材料具有低于约15%的结晶度 (例如低于约10%的结晶度或低于约5%的结晶度)。还应注意,术语“基本上无定形的”包括描述语“无定形的”,其是指不具有 (0%) 结晶度的材料。

[0119] 本文所用的术语“分散体”是指分散系统,其中一种物质 (即分散相) 以分散单元分

布于第二种物质(连续相或媒介物)中。分散相的大小可以显著改变(例如纳米尺寸的胶体颗粒至数微米大小)。通常,分散相可以为固体、液体或气体。在固体分散体的情况中,分散相和连续相均为固体。在制药应用中,固体分散体可以包括在无定形聚合物(连续相)中的结晶药物(分散相);或者,在无定形聚合物(连续相)中的无定形药物(分散相)。在一些实施方案中,固体分散体包括构成分散相的聚合物和构成连续相的药物。或者,固体分散体包括构成分散相的药物和构成连续相的聚合物。

[0120] 本文所用的“赋形剂”包括药物组合物中的功能性和无活性成分。赋形剂的实例包括填充剂或稀释剂、湿润剂(例如表面活性剂)、粘合剂、助流剂、润滑剂、崩解剂等。

[0121] 本文所用的“崩解剂”是水合药物组合物并有助于片剂分散的赋形剂。崩解剂的实例包括交联羧甲基纤维素钠和/或羟基乙酸淀粉钠。

[0122] 如本文所用,“稀释剂”或“填充剂”是为药物组合物增添膨松度的赋形剂。填充剂的实例包括乳糖、山梨醇、纤维素、磷酸钙、淀粉、糖类(例如甘露糖醇、蔗糖等)或其任意的组合。

[0123] 本文所用的“润滑剂”是加入到压成片剂的药物组合物中的赋形剂。润滑剂有助于将颗粒压成片剂并使药物组合物的片剂从模压机中射出。润滑剂的实例包括硬脂酸镁。

[0124] 本文所用的“湿润剂”或“表面活性剂”是赋予药物组合物增强的溶解性和/或可湿性的赋形剂。湿润剂的实例包括、但不限于十二烷基硫酸钠(SLS)、硬脂酰富马酸钠(SSF)、聚氧乙烯20脱水山梨醇单油酸(例如Tween™)或其任意的组合。

[0125] 本文所用的“粘合剂”是赋予药物组合物增强的粘合力或拉伸强度(例如硬度)的赋形剂。粘合剂的实例包括磷酸氢钙、蔗糖、玉米(玉蜀黍)淀粉、微晶纤维素和改性纤维素(例如羟甲基纤维素)。

[0126] 本文所用的“助流剂”是赋予药物组合物增强的流动性的赋形剂。助流剂的实例包括胶体二氧化硅和/或滑石粉。

[0127] II.基本上不含聚合物的喷雾干燥的分散体

[0128] A.喷雾干燥的分散体

[0129] 本发明提供喷雾干燥的分散体,其包含多种治疗剂,其中该分散体基本上不含聚合物。

[0130] 在一些实施方案中,所述多种治疗剂由第一种治疗剂和第二种治疗剂组成。

[0131] 在一些实施方案中,第一种活性剂是CFTR纠正剂。例如,第一种活性剂是(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺。

[0132] 在一些实施方案中,第二种活性剂是CFTR增效剂。例如,第二种活性剂是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。

[0133] 并且,在一些实施方案中,第一种活性剂是CFTR纠正剂,且第二种活性剂是CFTR增效剂。例如,第一种活性剂是(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺,且第二种活性剂是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。

[0134] 在一些实施方案中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:10—约10:1重量。

例如,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:1重量。在另外的实例中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:3重量。在一些实例中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:6重量。在一些实例中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约2:3重量。

[0135] 在一些实施方案中,所述喷雾干燥的分散体具有约80℃—约180℃的玻璃转化温度(Tg)。

[0136] 在一些实施方案中,所述喷雾干燥的分散体包含具有约5—约100微米平均粒径的多颗粒。在一些实施方案中,所述喷雾干燥的分散体包含具有约5—约30微米平均粒径的多颗粒。在一些实施方案中,所述喷雾干燥的分散体包含具有约15微米平均粒径的多颗粒。

[0137] 在一些实施方案中,所述喷雾干燥的分散体是基本上无定形的。

[0138] 本发明的另一个方面提供由多种治疗剂组成的喷雾干燥的分散体。

[0139] 在一些实施方案中,所述喷雾干燥的分散体由两种治疗剂即第一种治疗剂和第二种治疗剂组成。

[0140] 在一些实施方案中,第一种活性剂是CFTR纠正剂。例如,第一种活性剂是(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺。

[0141] 在一些实施方案中,第二种活性剂是CFTR增效剂。例如,第二种活性剂是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。

[0142] 并且,在一些实施方案中,第一种活性剂是CFTR纠正剂,且第二种活性剂是CFTR增效剂。例如,第一种活性剂是(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺,且第二种活性剂是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。

[0143] 在一些实施方案中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:10—约10:1重量。例如,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:1重量。在另外的实例中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:3重量。在一些实例中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:6重量。在一些实例中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约2:3重量。

[0144] 在一些实施方案中,所述喷雾干燥的分散体具有约80℃—约180℃的玻璃转化温度(Tg)。

[0145] 在一些实施方案中,所述喷雾干燥的分散体包含具有约5—约100微米平均粒径的多颗粒。在一些实施方案中,所述喷雾干燥的分散体包含具有约5—约30微米平均粒径的多颗粒。在一些实施方案中,所述喷雾干燥的分散体包含具有约15微米平均粒径的多颗粒。

[0146] 本发明的另一个方面提供由包含颗粒的喷雾干燥的分散体,其中该颗粒包含多种治疗剂,且该颗粒基本上不含聚合物。

[0147] 在一些实施方案中,所述颗粒主要由第一种活性剂和第二种活性剂组成。

[0148] 在一些实施方案中,第一种活性剂是CFTR纠正剂。例如,第一种活性剂是(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺。

[0149] 在一些实施方案中,第二种活性剂是CFTR增效剂。例如,第二种活性剂是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。



[0150] 并且,在一些实施方案中,第一种活性剂是CFTR纠正剂,且第二种活性剂是CFTR增效剂。例如,第一种活性剂是(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺,且第二种活性剂是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。

[0151] 在一些实施方案中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:10—约10:1重量。例如,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:1重量。在另外的实例中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:3重量。在一些实例中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:6重量。在一些实例中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约2:3重量。

[0152] 在一些实施方案中,所述喷雾干燥的分散体具有约80℃—约180℃的玻璃转化温度(Tg)。

[0153] 在一些实施方案中,所述喷雾干燥的分散体包含具有约5—约100微米平均粒径的多颗粒。在一些实施方案中,所述喷雾干燥的分散体包含具有约5—约30微米平均粒径的多颗粒。在一些实施方案中,所述喷雾干燥的分散体包含具有约15微米平均粒径的多颗粒。

[0154] 在一些实施方案中,所述喷雾干燥的分散体基本上是无定形的。

[0155] 本发明的另一个方面提供包含喷雾干燥的分散体的药物组合物,其中所述喷雾干燥的分散体包含主要由无定形的第一种活性剂组成的第一种颗粒和主要由无定形的第二种活性剂组成的第二种颗粒。

[0156] 在一些实施方案中,第一种活性剂是CFTR纠正剂。例如,第一种活性剂是(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺。

[0157] 在一些实施方案中,第二种活性剂是CFTR增效剂。例如,第二种活性剂是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。

[0158] 并且,在一些实施方案中,第一种活性剂是CFTR纠正剂,且第二种活性剂是CFTR增效剂。例如,第一种活性剂是(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺,且第二种活性剂是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。

[0159] 在一些实施方案中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:10—约10:1重量。例如,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:1重量。在另外的实例中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:3重量。在一些实例中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:6重量。在一些实例中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约2:3重量。

[0160] 在一些实施方案中,所述喷雾干燥的分散体包含具有约5—约100微米平均粒径的多颗粒。在一些实施方案中,第一种颗粒、第二种颗粒或两种颗粒均具有约5—约30微米的平均粒径。在一些实施方案中,第一种颗粒、第二种颗粒或两种颗粒均具有约15微米的平均粒径。

[0161] B. 制备不含聚合物的喷雾干燥的分散体的方法

[0162] 以化合物1或化合物2为原料,可以通过喷雾干燥方法制备化合物1或化合物2的无定形形式。喷雾干燥是将液体进料转化成干燥的颗粒形式的方法。任选地,可以用第二种干

干燥方法、例如流化床干燥或真空干燥将残留溶剂减少至药学上可接受的水平。典型地,喷雾干燥包括接触高度分散的液体混悬液或溶液和足够体积的热空气以产生蒸发,并且干燥液滴。喷雾干燥的制剂可以是任意的溶液、粗混悬液、浆液、胶体分散体或糊剂,其可以使用选择的喷雾干燥设备雾化。在一种方法中,将制剂喷入蒸发溶剂的热滤的气流,并且将干燥的产物输送至采集器(例如旋风分离器)。然后用溶剂耗尽消耗的气体,或者将消耗的空气传送到冷凝器以俘获和潜在地再循环溶剂。商购类型的设备可以用于进行喷雾干燥。例如,商购的喷雾干燥器由Buchi Ltd.和Niro制造(例如由Niro制造的PSD线喷雾干燥器)(参见,US 2004/0105820;US 2003/0144257)。

[0163] 用于喷雾干燥的技术和方法可以在Perry的Chemical Engineering Handbook,第6版,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)中找到。将全部3篇参考文献完整地引入本文参考。

[0164] 除去溶剂可能需要随后的干燥步骤,例如托盘干燥、流化床干燥(例如约室温—约100℃)、真空干燥、微波干燥、转鼓式干燥或双圆锥体真空干燥(例如约室温—约200℃)。

[0165] 在一个实施方案中,将所述固体分散体进行流化床干燥。

[0166] 在一种方法中,溶剂包括挥发性溶剂,例如具有低于约100℃沸点的溶剂。在一些实施方案中,溶剂包括溶剂混合物,例如挥发性溶剂混合物或挥发性和不挥发性溶剂的混合物。如果采用溶剂混合物,则该混合物包括一种或多种不挥发性溶剂,例如,其中不挥发性溶剂以低于约15%、例如低于约12%、低于约10%、低于约8%、低于约5%、低于约3%或低于约2%存在于混合物中。

[0167] 在一些方法中,溶剂是这样一些溶剂,其中化合物1和化合物2具有至少约10mg/ml、(例如至少约15mg/ml、20mg/ml、25mg/ml、30mg/ml、35mg/ml、40mg/ml、45mg/ml、50mg/ml或以上)的溶解度。在其它方法中,溶剂包括这样一些溶剂,其中化合物1具有至少约20mg/ml的溶解度。

[0168] 可以测试的示例性溶剂包括丙酮、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)、二噁烷、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(MTBE)、四氢呋喃(THF)、戊烷、乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇、乙酸异丙酯、DCM和甲苯。示例性的共溶剂包括丙酮/DMSO、丙酮/DMF、丙酮/水、MEK/水、THF/水、二噁烷/水。在两种溶剂系统中,溶剂可以以约0.1%—约99.9%存在。在一些优选的实施方案中,水与丙酮是共溶剂,其中水以约0.1%—约15%、例如约9%—约11%、例如约10%存在。在一些优选的实施方案中,水与MEK是共溶剂,其中水以约0.1%—约15%、例如约9%—约11%、例如约10%存在。在一些实施方案中,溶剂系统包括3种溶剂。在其中无定形化合物1是固体无定形分散体的成分的情况下,优选的溶剂溶解化合物1和聚合物两者。适合的溶剂包括上述那些,例如,MEK、DCM、水、甲醇、IPA及其混合物。

[0169] 可以改变粒径和温度干燥范围以制备最佳的固体分散体。正如本领域技术人员可以理解的,小粒径可以使得溶剂的除去得以改善。然而,申请人已经发现,较小的颗粒可以产生蓬松颗粒,在一些情况下,这些颗粒不会提供用于下游加工例如压片的最佳固体分散体。在较高温度下,可能发生化合物1或化合物2的结晶或化学降解。在较低温度下,不可能

除去足量的溶剂。本文的方法提供了最佳的粒径和最佳的干燥温度。

[0170] 本实施方案的基本上不含聚合物的喷雾干燥的分散体可以任选地包括表面活性剂。表面活性剂或表面活性剂混合物通常可以降低固体分散体与水性介质之间的界面张力。适合的表面活性剂或表面活性剂混合物还可以提高化合物1或化合物2从固体分散体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括、但不限于山梨糖醇酐脂肪酸酯类(例如**Spans®**)、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯类(例如**Tweens®**)、十二烷基硫酸钠(SLS)、十二烷基苯磺酸钠(SDBS)、丁二酸二辛基磺酸钠(多库酯钠)、二氧基胆酸钠盐(DOSS)、硬脂山梨坦、三硬脂山梨坦、溴化十六烷基三甲基铵(HTAB)、N-月桂酰肌氨酸钠、油酸钠、肉豆蔻酸钠、硬脂酸钠、棕榈酸钠、Gelucire 44/14、乙二胺四乙酸(EDTA)、维生素E d-δ生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯(TPGS)、卵磷脂、MW 677-692、一水合谷氨酸一钠、辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯(Labrasol)、PEG 8辛酸/癸酸甘油酯类、卡必醇(Transcutol)、二甘醇单乙醚、Solutol HS-15、聚乙二醇/羟基硬脂酸酯、牛磺胆酸、普郎尼克F68、普郎尼克F108和普郎尼克F127(或任意其它聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物(**Pluronic®**)或饱和聚乙二醇化甘油酯类(saturated polyglycolized glycerides) (**Gelucirs®**))。这类可以与本发明结合使用的表面活性剂的具体实例包括、但不限于司盘65、司盘25、吐温20、Capryol 90、普郎尼克F108、十二烷基硫酸钠(SLS)、维生素E TPGS、普郎尼克类和共聚物。通常优选SLS。

[0171] 表面活性剂(例如SLS)相对于固体分散体总重的量可以为0.1-15%。优选约0.5%—约10%、更优选约0.5—约5%、例如约0.5—4%、约0.5—3%、约0.5—2%、约0.5—1%或约0.5%。

[0172] 在一些实施方案中,表面活性剂相对于固体分散体总重的量可以至少约为0.1%、优选至少约0.5%。在一些实施方案中,表面活性剂可以以约15%且优选不超过约12%、约11%、约10%、约9%、约8%、约7%、约6%、约5%、约4%、约3%、约2%或约1%的量存在。优选一种实施方案,其中表面活性剂的量约为0.5%重量。

[0173] 可以按照与测试聚合物所述类似的方式测试候选表面活性剂(或其它成分)用于本发明的适合性。

[0174] 本发明的一个方面提供生产喷雾干燥的分散体的方法,包含(i)提供治疗剂和溶剂的混合物,其中该混合物基本上不含聚合物;和(ii)促使该混合物在喷雾干燥条件下通过喷嘴,以生成喷雾干燥的分散体。

[0175] 在一些实施方式中,所述多种治疗剂由第一种活性剂和第二种活性剂组成。

[0176] 在一些实施方式中,所述混合物中第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:10—约10:1重量。例如,所述混合物中第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:1重量。在另外的实例中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:3重量。在一些实例中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:6重量。在一些实例中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约2:3重量。

[0177] 在一些实施方式中,第一种活性剂是CFTR纠正剂。例如,第一种活性剂是(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺。

[0178] 在一些实施方式中,第二种活性剂是CFTR增效剂。例如,第二种活性剂是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。

[0179] 在一些实施方式中,第一种活性剂是CFTR纠正剂,且第二种活性剂是CFTR增效剂。例如,第一种活性剂是(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺,且第二种活性剂是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。

[0180] 一些实施方式还包含在迫使其通过喷嘴之前过滤该混合物。这类过滤可以使用具有适合孔径(例如20 $\mu$ m或以下)的任意适合的过滤介质进行。

[0181] 一些实施方式还包含将热量施加于所述混合物(在其进入喷嘴时)。这种加热可以使用任意适合的加热元件进行。

[0182] 在一些实施方式中,所述喷嘴包含入口和出口,且将入口加热至低于溶剂的沸点的温度。例如,将入口加热至约90 $^{\circ}$ C—约150 $^{\circ}$ C的温度。

[0183] 在一些实施方式中,通过加压气体迫使所述混合物通过喷嘴。适合的加压气体的实例包括对于第一种活性剂、第二种活性剂和溶剂而言是惰性的那些加压气体。在一个实例中,所述加压气体包含元素氮。

[0184] 在一些实施方式中,所述加压气体具有约90psi—约150psi的正压。

[0185] 一些实施方式还包含干燥喷雾干燥的分散体。例如,减压干燥所述喷雾干燥的分散体。在另外的实例中,在约50 $^{\circ}$ C—约100 $^{\circ}$ C的温度下干燥所述喷雾干燥的分散体。

[0186] 在一些实施方式中,所述溶剂包含极性有机溶剂。极性有机溶剂的实例包括甲基乙基酮、THF、DCM、甲醇或IPA或其任意的组合,例如DCM/甲醇。在另外的实例中,所述溶剂包含水。在另外的实例中,所述溶剂还包含水。例如,所述溶剂可以是甲基乙基酮/水、THF/水或甲基乙基酮/水/IPA。例如,极性有机溶剂与水之比为约70:30—约95:5体积。在另外的实例中,极性有机溶剂与水之比为约90:10体积。

[0187] 本发明的另一个方面提供生产喷雾干燥的分散体的方法,包含:(i)提供溶剂和多种治疗剂的混合物;和(ii)促使该混合物在喷雾干燥条件下通过喷嘴,以生成喷雾干燥的分散体。

[0188] 在一些实施方式中,所述多种治疗剂由第一种活性剂和第二种活性剂组成。

[0189] 在一些实施方式中,所述混合物中第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:10—约10:1重量。例如,所述混合物中第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:1重量。在另外的实例中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:3重量。在一些实例中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:6重量。在一些实例中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约2:3重量。

[0190] 在一些实施方式中,第一种活性剂是CFTR纠正剂。例如,第一种活性剂是(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺。

[0191] 在一些实施方式中,第二种活性剂是CFTR增效剂。例如,第二种活性剂是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。

[0192] 在一些实施方式中,第一种活性剂是CFTR纠正剂,且第二种活性剂是CFTR增效剂。例如,第一种活性剂是(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺,且第二种

活性剂是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。

[0193] 一些实施方式还包含过滤该混合物,然后迫使其通过喷嘴。这类过滤可以使用具有适合孔径(例如20 $\mu$ m或以下)的任意适合的过滤介质进行。

[0194] 一些实施方式还包含将热量施加于所述混合物(在其进入喷嘴时)。这种加热可以使用任意适合的加热元件进行。

[0195] 在一些实施方式中,所述喷嘴包含入口和出口,且将入口加热至低于溶剂的沸点的温度。例如,将入口加热至约90 $^{\circ}$ C—约150 $^{\circ}$ C的温度。

[0196] 在一些实施方式中,通过加压气体迫使所述混合物通过喷嘴。适合的加压气体的实例包括对于第一种活性剂、第二种活性剂和溶剂而言是惰性的那些加压气体。在一个实例中,所述加压气体包含元素氮。

[0197] 在一些实施方式中,所述加压气体具有约90psi—约150psi的正压。

[0198] 一些实施方式还包含干燥喷雾干燥的分散体。例如,减压干燥所述喷雾干燥的分散体。在另外的实例中,在约50 $^{\circ}$ C—约100 $^{\circ}$ C的温度下干燥所述喷雾干燥的分散体。

[0199] 在一些实施方式中,所述溶剂包含极性有机溶剂。极性有机溶剂的实例包括甲基乙基酮、THF、DCM、甲醇或IPA或其任意的组合,例如DCM/甲醇。在另外的实例中,所述溶剂包含水。在另外的实例中,所述溶剂还包含水。例如,所述溶剂可以是甲基乙基酮/水、THF/水或甲基乙基酮/水/IPA。例如,极性有机溶剂与水之比为约70:30—约95:5体积。在另外的实例中,极性有机溶剂与水之比为约90:10体积。

[0200] 本发明的另一个方面提供生产喷雾干燥的分散体的方法,包含:(i)将混合物喷过喷嘴,其中该混合物包含多种治疗剂和溶剂;和(ii)促使该混合物在喷雾干燥条件下通过喷嘴,以生成包含多种治疗剂的颗粒。

[0201] 在一些实施方式中,所述多种治疗剂包含第一种活性剂和第二种活性剂。在其它实施方式中,所述多种治疗剂由第一种活性剂和第二种活性剂组成。

[0202] 在一些实施方式中,所述混合物中第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:10—约10:1重量。例如,所述混合物中第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:1重量。在另外的实例中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:3重量。在一些实例中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:6重量。在一些实例中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约2:3重量。

[0203] 在一些实施方式中,第一种活性剂是CFTR纠正剂。例如,第一种活性剂是(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺。

[0204] 在一些实施方式中,第二种活性剂是CFTR增效剂。例如,第二种活性剂是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。

[0205] 在一些实施方式中,第一种活性剂是CFTR纠正剂,且第二种活性剂是CFTR增效剂。例如,第一种活性剂是(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺,且第二种活性剂是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。

[0206] 一些实施方式还包含过滤该混合物,然后迫使其通过喷嘴。这类过滤可以使用具有适合孔径(例如20 $\mu$ m或以下)的任意适合的过滤介质进行。

[0207] 一些实施方式还包含将热量施加于所述混合物(在其进入喷嘴时)。这种加热可以使用任意适合的加热元件进行。

[0208] 在一些实施方式中,所述喷嘴包含入口和出口,且将入口加热至低于溶剂的沸点的温度。例如,将入口加热至约90℃—约150℃的温度。

[0209] 在一些实施方式中,通过加压气体迫使所述混合物通过喷嘴。适合的加压气体的实例包括对于第一种活性剂、第二种活性剂和溶剂而言是惰性的那些加压气体。在一个实例中,所述加压气体包含元素氮。

[0210] 在一些实施方式中,所述加压气体具有约90psi—约150psi的正压。

[0211] 一些实施方式还包含干燥喷雾干燥的分散体。例如,减压干燥所述喷雾干燥的分散体。在另外的实例中,在约50℃—约100℃的温度下干燥所述喷雾干燥的分散体。

[0212] 在一些实施方式中,所述溶剂包含极性有机溶剂。极性有机溶剂的实例包括甲基乙基酮、THF、DCM、甲醇或IPA或其任意的组合,例如DCM/甲醇。在另外的实例中,所述溶剂包含水。在另外的实例中,所述溶剂还包含水。例如,所述溶剂可以是甲基乙基酮/水、THF/水或甲基乙基酮/水/IPA。例如,极性有机溶剂与水之比为约70:30—约95:5体积。在另外的实例中,极性有机溶剂与水之比为约90:10体积。

[0213] 本发明的另一个方面提供包含多种治疗剂的喷雾干燥的分散体,其中该分散体基本上不含聚合物,且其中所述喷雾干燥的分散体通过下列步骤生产:(i)提供主要由多种治疗剂和溶剂组成的混合物;和(ii)迫使该混合物在喷雾干燥条件下通过喷嘴,以生成喷雾干燥的分散体。

[0214] 在一些实施方案中,所述多种治疗剂包含第一种活性剂和第二种活性剂。在一些实施方式中,所述多种治疗剂由第一种活性剂和第二种活性剂组成。

[0215] 在一些实施方案中,所述混合物中第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:10—约10:1重量。例如,所述混合物中第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:1重量。在另外的实例中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:3重量。在一些实例中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:6重量。在一些实例中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约2:3重量。

[0216] 在一些实施方案中,第一种活性剂是CFTR纠正剂。例如,第一种活性剂是(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺。

[0217] 在一些实施方案中,第二种活性剂是CFTR增效剂。例如,第二种活性剂是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。

[0218] 在一些实施方案中,第一种活性剂是CFTR纠正剂,且第二种活性剂是CFTR增效剂。例如,第一种活性剂是(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺,且第二种活性剂是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。

[0219] 一些实施方案还包含过滤该混合物,然后迫使其通过喷嘴。这类过滤可以使用具有适合孔径(例如20μm或以下)的任意适合的过滤介质进行。

[0220] 一些实施方式还包含将热量施加于所述混合物(在其进入喷嘴时)。这种加热可以使用任意适合的加热元件进行。

[0221] 在一些实施方案中,所述喷嘴包含入口和出口,且将入口加热至低于溶剂的沸点的温度。例如,将入口加热至约90℃—约150℃的温度。

[0222] 在一些实施方案中,通过加压气体迫使所述混合物通过喷嘴。适合的加压气体的实例包括对于第一种活性剂、第二种活性剂和溶剂而言是惰性的那些加压气体。在一个实例中,所述加压气体包含元素氮。

[0223] 在一些实施方案中,所述加压气体具有约90psi—约150psi的正压。

[0224] 一些实施方式还包含干燥喷雾干燥的分散体。例如,减压干燥所述喷雾干燥的分散体。在另外的实例中,在约50℃—约100℃的温度下干燥所述喷雾干燥的分散体。

[0225] 在一些实施方式中,所述溶剂包含极性有机溶剂。极性有机溶剂的实例包括甲基乙基酮、THF、DCM、甲醇或IPA或其任意的组合,例如DCM/甲醇。在另外的实例中,所述溶剂包含水。在另外的实例中,所述溶剂还包含水。例如,所述溶剂可以是甲基乙基酮/水、THF/水或甲基乙基酮/水/IPA。例如,极性有机溶剂与水之比为约70:30—约95:5体积。在另外的实例中,极性有机溶剂与水之比为约90:10体积。

[0226] 本发明的另一个方面提供由多种治疗剂组成的喷雾干燥的分散体,其中该分散体基本上不含聚合物,且其中所述喷雾干燥的分散体通过下列步骤生产:(i)提供由多种治疗剂和溶剂组成的混合物;和(ii)迫使该混合物在喷雾干燥条件下通过喷嘴,以生成喷雾干燥的分散体。

[0227] 在一些实施方案中,所述多种治疗剂由第一种活性剂和第二种活性剂组成。

[0228] 在一些实施方案中,所述混合物中第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:10—约10:1重量。例如,所述混合物中第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:1重量。在另外的实例中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:3重量。在一些实例中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:6重量。在一些实例中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约2:3重量。

[0229] 在一些实施方案中,第一种活性剂是CFTR纠正剂。例如,第一种活性剂是(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺。

[0230] 在一些实施方案中,第二种活性剂是CFTR增效剂。例如,第二种活性剂是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。

[0231] 在一些实施方案中,第一种活性剂是CFTR纠正剂,且第二种活性剂是CFTR增效剂。例如,第一种活性剂是(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺,且第二种活性剂是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。

[0232] 一些实施方案还包含过滤该混合物,然后迫使其通过喷嘴。这类过滤可以使用具有适合孔径(例如20μm或以下)的任意适合的过滤介质进行。

[0233] 一些实施方案还包含将热量施加于所述混合物(在其进入喷嘴时)。这种加热可以使用任意适合的加热元件进行。

[0234] 在一些实施方案中,所述喷嘴包含入口和出口,且将入口加热至低于溶剂的沸点的温度。例如,将入口加热至约90℃—约150℃的温度。

[0235] 在一些实施方案中,通过加压气体迫使所述混合物通过喷嘴。适合的加压气体的

实例包括对于第一种活性剂、第二种活性剂和溶剂而言是惰性的那些加压气体。在一个实例中,所述加压气体包含元素氮。

[0236] 在一些实施方案中,所述加压气体具有约90psi—约150psi的正压。

[0237] 一些实施方案还包含干燥喷雾干燥的分散体。例如,减压干燥所述喷雾干燥的分散体。在另外的实例中,在约50℃—约100℃的温度下干燥所述喷雾干燥的分散体。

[0238] 在一些实施方式中,所述溶剂包含极性有机溶剂。极性有机溶剂的实例包括甲基乙基酮、THF、DCM、甲醇或IPA或其任意的组合,例如DCM/甲醇。在另外的实例中,所述溶剂包含水。在另外的实例中,所述溶剂还包含水。例如,所述溶剂可以是甲基乙基酮/水、THF/水或甲基乙基酮/水/IPA。例如,极性有机溶剂与水之比为约70:30—约95:5体积。在另外的实例中,极性有机溶剂与水之比为约90:10体积。

[0239] 本发明的另一个方面提供包含颗粒的喷雾干燥的分散体,其中该颗粒包含多种治疗剂,且该颗粒基本上不含聚合物,且其中所述喷雾干燥的分散体通过下列步骤生产:(i)将该混合物喷过喷嘴,其中该混合物包含多种治疗剂和溶剂;和(ii)迫使该混合物在喷雾干燥条件下通过喷嘴,以生成喷雾干燥的分散体。

[0240] 在一些实施方案中,所述多种治疗剂包含第一种活性剂和第二种活性剂。在一些实施方式中,所述多种治疗剂由第一种活性剂和第二种活性剂组成。

[0241] 在一些实施方案中,所述混合物中第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:10—约10:1重量。例如,所述混合物中第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:1重量。在另外的实例中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:3重量。在一些实例中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:6重量。在一些实例中,第一种活性剂与第二种活性剂之比为约2:3重量。

[0242] 在一些实施方案中,第一种活性剂是CFTR纠正剂。例如,第一种活性剂是(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺。

[0243] 在一些实施方案中,第二种活性剂是CFTR增效剂。例如,第二种活性剂是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。

[0244] 在一些实施方案中,第一种活性剂是CFTR纠正剂,且第二种活性剂是CFTR增效剂。例如,第一种活性剂是(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺,且第二种活性剂是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。

[0245] 一些实施方案还包含过滤该混合物,然后迫使其通过喷嘴。这类过滤可以使用具有适合孔径(例如20 $\mu$ m或以下)的任意适合的过滤介质进行。

[0246] 一些实施方案还包含将热量施加于所述混合物(在其进入喷嘴时)。这种加热可以使用任意适合的加热元件进行。

[0247] 在一些实施方案中,所述喷嘴包含入口和出口,且将入口加热至低于溶剂的沸点的温度。例如,将入口加热至约90℃—约150℃的温度。

[0248] 在一些实施方案中,通过加压气体迫使所述混合物通过喷嘴。适合的加压气体的实例包括对于第一种活性剂、第二种活性剂和溶剂而言是惰性的那些加压气体。在一个实例中,所述加压气体包含元素氮。



[0249] 在一些实施方案中,所述加压气体具有约90psi—约150psi的正压。

[0250] 一些实施方案还包含干燥喷雾干燥的分散体。例如,减压干燥所述喷雾干燥的分散体。在另外的实例中,在约50℃—约100℃的温度下干燥所述喷雾干燥的分散体。

[0251] 在一些实施方式中,所述溶剂包含极性有机溶剂。极性有机溶剂的实例包括甲基乙基酮、THF、DCM、甲醇或IPA或其任意的组合,例如DCM/甲醇。在另外的实例中,所述溶剂包含水。在另外的实例中,所述溶剂还包含水。例如,所述溶剂可以是甲基乙基酮/水、THF/水或甲基乙基酮/水/IPA。例如,极性有机溶剂与水之比为约70:30—约95:5体积。在另外的实例中,极性有机溶剂与水之比为约90:10体积。

[0252] 在一些实施方式中,可以通过非喷雾干燥技术制备包含无定形化合物1和化合物2的基本上不含聚合物的组合物,例如,低温研磨/低温磨碎技术。图4(上部)公开了通过本文所述喷雾干燥技术和低温研磨/低温磨碎技术制备的基本上不含聚合物的无定形化合物1与化合物2之间的<sup>13</sup>C光谱的净相同重叠。在本实例中,在液氮温度下将1:1重量比的化合物1和化合物2样品以15个循环/分钟低温研磨/低温磨碎100分钟。还可以通过热熔挤出技术制备包含无定形化合物1和化合物2的组合物。

[0253] C.基本上不含聚合物的喷雾干燥的分散体的有益特性

[0254] 本发明的特征在于组合物,其中当一种治疗剂与另一种治疗剂共同存在时,例如物理稳定性和溶出速率这样的特性得以改善。例如,化合物1和化合物2的共同存在令人意外地显示出超过单个制剂的改善特性。图9描述化合物1在喂养状态下的人工肠液(FedSIF)中的流体稳定性。棒形图标记的净1:1coSDD组是以本发明为特征的基本上不含聚合物的化合物1和化合物2的纯净的coSDD。沿着y轴是以mg/ml计的化合物1浓度,且每个棒形图沿着x周表示时间:0.5h、1h、3h、5h、29h和72h。

[0255] 72h内化合物1在本发明化合物1和化合物2的纯净的coSDD中的稳定性与标记的化合物1SDD(50%HPMCAS)的棒形图组比较,所述标记的化合物1SDD为在具有聚合物HPMCAS的50%重量SDD中单独的化合物1。在没有聚合物的存在下实现这种稳定性是令人惊奇的,因为聚合物被视为本领域得到稳定的喷雾干燥的分散体必不可少的。事实是实现更大和更一致性的稳定性确实是令人意外的。这类喷雾干燥的分散体对于高药物载量制剂而言具有优势,因为可以在没有额外体积的聚合物的情况下配制更多的药物。

[0256] 正如可以在图10中的类似一组实验中观察到的,对于化合物2存在相同的令人意外的现象。图10描述本发明组合物中化合物2在FedSIF中的流体稳定性。标记的纯净的1:1coSDD的一组棒形图是以本发明为特征的基本上不含聚合物的化合物1和化合物2的纯净的coSDD。

[0257] 与图9中的化合物1一样,可以观察到72h内化合物2在本发明化合物1和化合物2的纯净的coSDD中的稳定性与标记的化合物2SDD(20%HPMCAS)的棒形图组相比增加,所述标记的化合物2SDD为在具有聚合物HPMCAS的20%重量SDD中单独的化合物2。

[0258] 除在溶液中的物理稳定性增加外,本发明组合物中的化合物2具有令人意外的溶出速率增加。图11描述包含化合物1和化合物2的纯净的共同喷雾干燥的分散体的片剂(圆圈)和包含单独的化合物2和聚合物的喷雾干燥的分散体的片剂(三角形)的溶出速率实验结果。化合物1和化合物2的纯净的共同喷雾干燥的分散体显示出化合物2的溶出速率比没有化合物1存在下的化合物2溶出速率显著增加。溶出速率增加解释为化合物2在体内的暴

露具有统计学显著性的增加。表1显示化合物2在本发明化合物1和化合物2的纯净coSDD片剂中相对于单独的化合物2的片剂的dog pK结果。

[0259] 表1.

[0260]		相对比较 (比值)	特性	几何平均比 值	下限 90%	上限 90%
	化合物 2	纯净 coSDD/	Cmax wt 基准	172.93	121.95	245.20
[0261]		单个片剂	AUC wt 基准	146.73	101.19	212.75

[0262] 当化合物2在有化合物1存在时,最大浓度和曲线下的面积相对于单独的化合物2分别为73%和47%。

[0263] 不受理论约束,发明人认为,化合物1在化合物2的存在下令人意外地发生相互作用至这样的程度,即即使在介质中,它们也不完全象单独那样起作用。图1描述化合物1和化合物2作为无定形实体的1:1纯净的共同喷雾干燥的分散体的XRPD图案。图2描述显示出在124℃Tg下的一种转变的化合物1和化合物2的1:1纯净的coSDD的示差扫描量热法(DSC)痕迹。有意义地,图3描述1:1化合物1与化合物2纯净的共同喷雾干燥的分散体的固态NMR光谱,其分别显示不同化合物上的质子之间的自旋扩散作用。图6描述化合物1和化合物2作为无定形实体的1:3纯净的coSDD的XRPD图案。图7描述显示出在155℃Tg下的一种转变的化合物1和化合物2的1:3纯净的coSDD的示差扫描量热法(DSC)痕迹。

[0264] III. 包含无定形治疗剂的喷雾干燥的分散体

[0265] A. 喷雾干燥的分散体

[0266] 不同于上述基本上不含聚合物的实施方案,本实施方案的喷雾干燥的分散体可以包含聚合物。以化合物1或化合物2为原料,可以通过上述喷雾干燥方法制备化合物1或化合物2的无定形形式,但是除了可能存在聚合物以外。

[0267] 本文还包括固体分散体,其包括无定形化合物1和化合物2和聚合物(或固态载体)。例如,化合物1和化合物2作为无定形化合物、作为固体无定形分散体的成分存在。固体无定形分散体通常包括化合物1和化合物2和聚合物。示例性的聚合物包括纤维质聚合物,例如HPMC、HPMCAS或吡咯烷酮,其包含聚合物,例如PVP/VA。在一些实施方案中,固体无定形分散体包括一种或多种另外的赋形剂,例如表面活性剂。

[0268] 在一个实施方案中,聚合物能够溶于水性介质。聚合物的溶解度可以是不依赖于pH的或依赖于pH的。后者包括一种或多种聚合物。术语“肠溶聚合物”是指相对于更具酸性的胃环境优先溶于酸性较低的肠环境中的聚合物,例如,不溶于酸性水介质、但在pH高于5-6时可溶的聚合物。适合的聚合物应当是化学和生物学惰性的。为了改善固体分散体的物理学稳定性,聚合物的玻璃转化温度(Tg)应当尽可能高。例如,聚合物具有至少等于或大于药物(即化合物1)的玻璃转化温度的玻璃转化温度。其它聚合物具有药物(即化合物1)的约10—约15℃范围内的玻璃转化温度。聚合物的适合的玻璃转化温度的实例包括至少约90℃、至少约95℃、至少约100℃、至少约105℃、至少约110℃、至少约115℃、至少约120℃、至少约125℃、至少约130℃、至少约135℃、至少约140℃、至少约145℃、至少约150℃、至少约155℃、至少约160℃、至少约165℃、至少约170℃或至少约175℃(正如在干燥条件下测定

的)。不希望受到理论约束,认为潜在的机制在于具有较高T<sub>g</sub>的聚合物在室温下通常具有较低的分子流动性,这可能是无定形固体分散体的物理学稳定性中的关键因素。

[0269] 另外,聚合物的吸湿性应当低,例如低于约10%。为了本申请中的比较目的,聚合物或组合物的吸湿性的特征为在约60%相对湿度下。在一些优选的实施方案中,聚合物具有低于约10%的吸水率,例如低于约9%、低于约8%、低于约7%、低于约6%、低于约5%、低于约4%、低于约3%或低于约2%吸水率。吸湿性还可以影响固体分散体的物理学稳定性。通常,聚合物中吸收的湿度可以显著地降低聚合物和得到的固体分散体的T<sub>g</sub>,这将进一步降低如上所述的固体分散体的物理学稳定性。

[0270] 在一个实施方案中,所述聚合物是一种或多种水溶性聚合物或部分水溶性聚合物。水溶性聚合物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)、羟基丙基纤维素(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);丙烯酸酯类,例如聚甲基丙烯酸酯(例如**Eudragit®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(聚乙烯吡咯烷酮-醋酸乙烯酯)。

[0271] 在一些实施方案中,所述聚合物是羟丙基甲基纤维素(HPMC),例如HPMC E50、HPMC E15或HPMC E3。

[0272] 如上所述,所述聚合物可以是pH-依赖性的肠溶聚合物。这类pH-依赖性肠溶聚合物包括、但不限于纤维素衍生物(例如醋酸邻苯二甲酸纤维素(CAP))、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCP)、醋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,例如(CMC-Na));醋酸偏苯三酸纤维素(CAT)、醋酸邻苯二甲酸羟丙基纤维素(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)或聚甲基丙烯酸酯类(例如**Eudragit®S**)。在一些实施方案中,所述聚合物是醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS)。在一些实施方案中,所述聚合物是醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素HG级(HPMCAS-HG)。

[0273] 在另一个实施方案中,所述聚合物是聚乙烯吡咯烷酮共聚物,例如,乙烯基吡咯烷酮/醋酸乙烯酯共聚物(PVP/VA)。

[0274] 在其中化合物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,聚合物相对于固体分散体总重的用量约为0.1%—99%重量。除非另有指定,否则所述的分散体内的药物、聚合物和另外的赋形剂的百分比以重量百分比给出。聚合物的用量典型地至少约为20%且优选至少约30%,例如,至少约35%、至少约40%、至少约45%或约50%(例如49.5%)。该用量典型地约为99%或以下,且优选约80%或以下,例如约75%或以下、约70%或以下、约65%或以下、约60%或以下或约55%或以下。在一个实施方案中,所述聚合物的用量占分散体总重的至多约50%(且甚至更具体地约为40%—50%,例如约49%、约49.5%或约50%)。HPMCAS以众多种类得到,包括AS-LF、AS-MF、AS-HF、AS-LG、AS-MG、AS-HG。这些等级各自随醋酸酯和琥珀酸酯的取代百分比的不同而改变。

[0275] 在一些实施方案中,化合物1或化合物2和聚合物以近似相等的用量存在,例如,聚合物和药物各自构成分散体重量百分比的大约一半。例如,聚合物以约49.5%存在且化合物1或化合物2以约50%存在。在另一个实施方案中,化合物1或化合物2以大于分散体重量百分比一半的用量存在。例如,聚合物以约20%存在且化合物1或化合物2以约80%存在。

[0276] 在一些实施方案中,合并的化合物1或化合物2和聚合物在喷雾干燥前占1%-20% w/w的非固体分散体的总固体含量。在一些实施方案中,合并的化合物1或化合物2和聚合物在喷雾干燥前占5%-15% w/w的非固体分散体的总固体含量。在一些实施方案中,合并的化合物1或化合物2和聚合物在喷雾干燥前占11% w/w的非固体分散体的总固体含量。

[0277] 在一些实施方案中,所述分散体还包括其它少量的成分,例如,表面活性剂(例如SLS)。在一些实施方案中,所述表面活性剂以低于分散体的约10%存在,例如低于约9%、低于约8%、低于约7%、低于约6%、低于约5%、低于约4%、低于约3%、低于约2%、约1%或约0.5%。

[0278] 在包括聚合物的实施方案中,所述聚合物应当以有效稳定固体分散体的用量存在。稳定包括抑制或防止化合物1或化合物2结晶。这类稳定可以抑制化合物1或化合物2从无定形转化成晶型。例如,所述聚合物可以防止至少部分(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%或以上)的化合物1或化合物2从无定形转化成晶型。例如,可以通过测定固体分散体的玻璃转化温度、测定无定形材料的弛豫率或通过测定化合物1或化合物2的溶解度或生物利用度确定稳定性。

[0279] 用于与化合物1或化合物2组合、例如形成固体分散体(例如无定形固体分散体)的适合的聚合物应当具有如下特性的一种或多种:

[0280] 所述聚合物的玻璃转化温度应当具有不低于约10-15℃的温度,该温度低于化合物1或化合物2的玻璃转化温度。在一些情况中,所述聚合物的玻璃转化温度高于化合物1或化合物2的玻璃转化温度,且通常高于药物产品的储存温度至少50℃。例如,至少约100℃、至少约105℃、至少约105℃、至少约110℃、至少约120℃、至少约130℃、至少约140℃、至少约150℃、至少约160℃、至少约160℃或以上。

[0281] 所述聚合物在适合于喷雾干燥方法的溶剂中应当具有与化合物1或化合物2类似或更好的溶解度。在一些实施方案中,所述聚合物溶于与化合物1或化合物2相同的溶剂或溶剂系统的一种或多种。

[0282] 聚合物在与化合物1或化合物2、例如合并于固体分散体或液体混悬液中时,应当增加化合物1(相对于化合物1或化合物2在没有聚合物存在下的溶解度,或相对于化合物1或化合物2在与参比聚合物合并时的溶解度)在水和生理相关介质中的溶解度。例如,通过减少从固体无定形分散体或从液体混悬液转化成结晶化合物1或化合物2的无定形化合物1或化合物2的用量,所述聚合物可以增加无定形化合物1或化合物2的溶解度。

[0283] 所述聚合物应当降低无定形物质的弛豫率。

[0284] 所述聚合物应当增加化合物1或化合物2的物理和/或化学稳定性。

[0285] 所述聚合物应当改善化合物1或化合物2的可制造性。

[0286] 所述聚合物应当改善化合物1或化合物2的操作性、施用或储存特性的一种或多种。

[0287] 所述聚合物不应当与其它药物成分、例如赋形剂发生不适宜的相互作用。

[0288] 可以使用本文所述用于形成无定形组合物的喷雾干燥方法(或其它方法)测试候选聚合物(或其它成分)的适合性。比较候选组合物的稳定性、抗结晶形成性或其它特性,并且与参比制剂比较,例如纯净无定形化合物1或化合物2制剂。例如,可以测试候选组合物以

便确定它是否可以抑制溶剂为介体的结晶发生的时间或在指定时间和受控条件下至少50%、75%或100%的百分比转化率,并且可以测试参比制剂或候选组合物以便确定它相对于结晶化合物1或化合物2是否具有改善的生物利用度或溶解度。

[0289] 本实施方案的喷雾干燥的分散体可以包括如上所述的表面活性剂。

[0290] 本发明的另一个方面提供喷雾干燥的分散体,其包含第一种治疗剂和第二种治疗剂,其中第一种治疗剂是CFTR纠正剂的无定形形式,且第二种治疗剂是CFTR增效剂的无定形形式。

[0291] 在一些实施方案中,第一种活性剂是(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺的无定形形式。

[0292] 在一些实施方案中,第二种活性剂是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-甲酰胺的无定形形式。

[0293] B. 喷雾干燥的分散体的共混物

[0294] 在一个方面,本发明提供药物组合物,其包含第一种喷雾干燥的分散体和第二种喷雾干燥的分散体的混合物,其中第一种喷雾干燥的分散体包含无定形(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺,且第二种喷雾干燥的分散体包含无定形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。

[0295] 在一些实施方案中,所述药物组合物包含约1:10—约10:1重量比的无定形(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺与无定形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。例如,无定形(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺与无定形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-甲酰胺之比为约1:1重量。在另外的实例中,无定形(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺与无定形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-甲酰胺之比为约1:3重量。在一些实例中,无定形(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺与无定形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-甲酰胺之比为约1:6重量。在一些实例中,无定形(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺与无定形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-甲酰胺之比为约2:3重量。

[0296] 在一些实施方案中,所述药物组合物包含约1:10—约10:1重量比的第一种喷雾干燥的分散体与第二种喷雾干燥的分散体。例如,第一种喷雾干燥的分散体与第二种喷雾干燥的分散体之比为约1:1重量。在另外的实例中,第一种喷雾干燥的分散体与第二种喷雾干燥的分散体之比为约1:3重量。在一些实例中,第一种喷雾干燥的分散体与第二种喷雾干燥的分散体之比为约1:6重量。在一些实例中,第一种喷雾干燥的分散体与第二种喷雾干燥的

分散体之比为约2:3重量。

[0297] 在一些实施方案中,第一种喷雾干燥的分散体还包含纤维素聚合物。例如,第一种喷雾干燥的分散体还包含羟丙基甲基纤维素(HPMC)。例如,第一种喷雾干燥的分散体包含约1:10—约1:1之比的HPMC与无定形(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺。在一些情况中,HPMC与无定形(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺之比为约1:3—约1:5。

[0298] 在另外的实施方案中,第二种喷雾干燥的分散体还包含纤维素聚合物。例如,第二种喷雾干燥的分散体还包含醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS)。

[0299] 在一些实施方案中,所述喷雾干燥的分散体包含具有约5—约100微米平均粒径的多颗粒。在一些实施方案中,第一种喷雾干燥的分散体包含具有约5—约30微米平均粒径的颗粒。在一些实施方案中,第二种喷雾干燥的分散体包含具有约15微米平均粒径的颗粒。

[0300] 在一些实施方案中,所述喷雾干燥的分散体包含具有约5—约100微米平均粒径的多颗粒。在一些实施方案中,第二种喷雾干燥的分散体包含具有约5—约30微米平均粒径的颗粒。在一些实施方案中,第二种喷雾干燥的分散体包含具有约15微米平均粒径的颗粒。

[0301] 在一些实施方案中,第一种喷雾干燥的分散体包含约70wt%—约95wt%(例如约75wt%—约85wt%)的化合物1。

[0302] 在一些实施方案中,第二种喷雾干燥的分散体包含约70wt%—约95wt%(例如约75wt%—约85wt%)的化合物2。

[0303] 本发明的一个方面提供药物组合物,其包含第一种喷雾干燥的分散体和第二种喷雾干燥的分散体的混合物,其通过合并第一种喷雾干燥的分散体和第二种喷雾干燥的分散体生成,其中第一种喷雾干燥的分散体包含无定形(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺(化合物1),且第二种喷雾干燥的分散体包含无定形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(化合物2)。

[0304] 在一些实施方案中,所述药物组合物包含约1:10—约10:1重量比的无定形化合物1与无定形化合物2。例如,无定形化合物1与无定形化合物2之比为约1:1重量。在另外的实例中,无定形化合物1与无定形化合物2之比为约1:3重量。在一些实例中,无定形化合物1与无定形化合物2之比为约1:6重量。在一些实例中,无定形化合物1与无定形化合物2之比为约2:3重量。

[0305] 在一些实施方案中,第一种喷雾干燥的分散体还包含纤维素聚合物。例如,第一种喷雾干燥的分散体还包含羟丙基甲基纤维素(HPMC)。

[0306] 在另外的实施方案中,第二种喷雾干燥的分散体还包含纤维素聚合物。例如,第二种喷雾干燥的分散体还包含醋酸琥珀酸羟丙基纤维素(HPMCAS)。

[0307] 本发明的一个方面提供生产药物组合物的方法,包含:(i)提供包含化合物1、纤维素聚合物和溶剂的第一种混合物;(ii)在喷雾干燥条件下迫使第一种混合物通过喷嘴,以生成包含无定形化合物1的第一种喷雾干燥的分散体;(iii)提供包含化合物2、纤维素聚合物和溶剂的第二种混合物;(iv)在喷雾干燥条件下迫使第二种混合物通过喷嘴,以生成包

含无定形化合物2的第二种喷雾干燥的分散体;和(v)合并第一种喷雾干燥的分散体和第二种喷雾干燥的分散体。

[0308] 在一些实施方式中,第一种混合物的纤维素聚合物是HPMC。

[0309] 在一些实施方式中,第一种混合物包含约1:10—约1:1重量比的HPMC与化合物1。例如,HPMC与化合物1之比为约1:3—约1:5(例如约1:4)重量。

[0310] 在一些实施方式中,第一种混合物还包含溶剂,且该溶剂包含极性有机溶剂。极性有机溶剂的实例包括甲基乙基酮、THF、甲醇、DCM或IPA或其任意的组合,例如,DCM/甲醇混合物。在另外的实例中,所述溶剂还包含水。在另外的实例中,所述溶剂还包含水。例如,所述溶剂可以是甲基乙基酮/水、THF/水、甲醇/水或甲基乙基酮/水/IPA。例如,所述极性有机溶剂与水之比为约70:30—约95:5体积。在另外的实例中,所述极性有机溶剂与水之比为约90:10体积。

[0311] 在另外的实施方式中,第二种混合物的纤维素聚合物是HPMCAS。

[0312] 在一些实施方式中,第二种混合物包含约1:14—约1:2重量比的HPMCAS与化合物2。例如,HPMCAS与化合物2之比为约1:4—约1:6(例如约1:5)重量。

[0313] 在一些实施方式中,第二种混合物还包含溶剂,且该溶剂包含极性有机溶剂。极性有机溶剂的实例包括甲基乙基酮、THF、甲醇、DCM或IPA或其任意的组合,例如,DCM/甲醇混合物。在另外的实例中,所述溶剂还包含水。在另外的实例中,所述溶剂还包含水。例如,所述溶剂可以是甲基乙基酮/水、THF/水、甲醇/水或甲基乙基酮/水/IPA。例如,所述极性有机溶剂与水之比为约70:30—约95:5体积。在另外的实例中,所述极性有机溶剂与水之比为约90:10体积。

[0314] 一些实施方式还包含在迫使第一种混合物通过喷嘴之前使其过滤。这类过滤可以使用任意适合的具有适当孔径(例如20 $\mu$ m或以下)的过滤介质进行。同样,也可以在迫使第二种混合物通过喷嘴之前使其过滤。

[0315] 一些实施方式还包含干燥第一种喷雾干燥的分散体、第二种喷雾干燥的分散体或它们两者。例如,减压干燥所述喷雾干燥的分散体,即第一种喷雾干燥的分散体、第二种喷雾干燥的分散体或它们两种。在另外的实例中,在约30 $^{\circ}$ C—约60 $^{\circ}$ C的温度下干燥所述喷雾干燥的分散体。

[0316] 图12和13显示在化合物2的存在下化合物1的相同的令人惊奇的稳定性甚至存在于两种单独的喷雾干燥的分散体的共混物中。图12和13描述化合物1分别在75%相对湿度以及80 $^{\circ}$ C和70 $^{\circ}$ C下的结晶动力学。三角形表示化合物1和化合物2的两种单独的喷雾干燥的分散体的共混物的片剂。圆圈表示仅仅不含化合物2的相同片剂。正方形表示化合物1的单独的喷雾干燥的分散体。比较片剂共混物制剂与不含化合物2的片剂,可以发现化合物1在化合物2的存在下对于结晶明显地更稳定。化合物1在含有化合物2的片剂中也比单独的化合物1的喷雾干燥的分散体更稳定。

[0317] 这种现象的一种解释如图14中所示。正如在基本上不含聚合物的化合物1和化合物2的共同喷雾干燥的分散体中观察到的(图3A),包含化合物1和化合物2的两种喷雾干燥的分散体的共混物导致两种化合物在分子水平上发生相互作用。图14描述包含化合物1的喷雾干燥的分散体和化合物2的喷雾干燥的分散体的共混物的片剂在70 $^{\circ}$ C和75%相对湿度下的固态 $^1$ H NMR光谱。上部光谱是鉴定片剂成分的参比 $^1$ H NMR光谱,而下部光谱由化合物1

上的氟原子与质子的交叉极化以及化合物1和化合物2上的质子之间的自旋扩散(导致化合物2的峰生长)生成。令人惊奇地,化合物1与化合物2之间的分子相互作用在高于T<sub>g</sub>的温度下存在于所述共混物中并且存在于基本上不含聚合物的共同喷雾干燥的分散体中。

[0318] C. 包含多种APIs的共同喷雾干燥的分散体

[0319] 本发明的一个方面提供包含无定形化合物1和无定形化合物2的喷雾干燥的分散体,通过共同喷雾干燥化合物1、化合物2、溶剂和聚合物的混合物制备。

[0320] 在一些实施方案中,所述喷雾干燥的分散体包含约1:10—约10:1重量比的无定形化合物1与无定形化合物2。例如,无定形化合物1与无定形化合物2之比为约1:1重量。在另外的实例中,无定形化合物1与无定形化合物2之比为约1:3重量。在一些实例中,无定形化合物1与无定形化合物2之比为约1:6重量。在一些实例中,无定形化合物1与无定形化合物2之比为约2:3重量。

[0321] 在一些实施方案中,所述喷雾干燥的分散体还包含纤维素聚合物。例如,所述喷雾干燥的分散体包含HPMC、HPMCAS或其任意的组合。

[0322] 在一些实施方案中,所述喷雾干燥的分散体包含约35wt%—约60wt%的无定形化合物1。

[0323] 在一些实施方案中,所述喷雾干燥的分散体包含约20wt%—约45wt%的无定形化合物2。

[0324] 本发明的另一个方面提供药物组合物,其包含喷雾干燥的分散体和一种或多种赋形剂,其选自填充剂;崩解剂;表面活性剂;粘合剂;湿润剂;润滑剂;或其任意的组合,其中所述喷雾干燥的分散体包含无定形化合物1和无定形化合物2。

[0325] 在一些实施方案中,所述喷雾干燥的分散体具有约80℃—约180℃的玻璃转化温度(T<sub>g</sub>)。

[0326] 在一些实施方案中,所述喷雾干燥的分散体包含具有约5—约100微米平均粒径的多颗粒。在一些实施方案中,所述喷雾干燥的分散体包含具有约5—约30微米平均粒径的多颗粒。在一些实施方案中,所述喷雾干燥的分散体包含具有约15微米平均粒径的多颗粒。

[0327] 在一些实施方案中,所述喷雾干燥的分散体基本上是无定形的。

[0328] 本发明的一个方面提供包含无定形化合物1和无定形化合物2的喷雾干燥的分散体,其中所述喷雾干燥的分散体通过下列步骤生成:(i) 提供包含化合物1、化合物2和溶剂的混合物;和(ii) 在喷雾干燥条件下迫使所述混合物通过喷嘴,以便生成喷雾干燥的分散体。

[0329] 在一些实施方式中,第二种混合物还包含溶剂,且该溶剂包含极性有机溶剂。极性有机溶剂的实例包括甲基乙基酮、THF、甲醇、DCM或IPA或其任意的组合,例如,DCM/甲醇混合物。在另外的实例中,所述溶剂还包含水。在另外的实例中,所述溶剂还包含水。例如,所述溶剂可以是甲基乙基酮/水、THF/水、甲醇/水或甲基乙基酮/水/IPA。例如,所述极性有机溶剂与水之比为约70:30—约95:5体积。在另外的实例中,所述极性有机溶剂与水之比为约90:10体积。

[0330] 一些实施方式还包含在迫使所述混合物通过喷嘴之前使其过滤。这类过滤可以使用任意适合的具有适当孔径(例如20μm或以下)的过滤介质进行。

[0331] 一些实施方式还包含干燥喷雾干燥的分散体。例如,减压干燥所述喷雾干燥的分



散体。在另外的实例中，在约30℃—约60℃的温度下干燥所述喷雾干燥的分散体。

[0332] D. 无定形APIs的喷雾干燥的分散体的有益特性

[0333] 一种治疗剂在另一种治疗剂存在下具有改善的特性的现象不限于纯净的共同喷雾干燥的基本上不含上述聚合物的分散体。这种现象在两种单独的喷雾干燥的分散体的共混物的本实施方案中得以证实。例如，化合物1在化合物1喷雾干燥的分散体和化合物2的喷雾干燥的分散体的共混物中具有增加的物理学稳定性，正如表2和3中所示的。表2列出了在80℃、在75%相对湿度下、在化合物2不存在下化合物1的80%重量SDD随时间的结晶%。表3列出了在80℃、在75%相对湿度下、在化合物2存在下的包含化合物1SDD和化合物2SDD的共混物的本发明片剂中化合物1的结晶%。

[0334] 表2.

[0335]

时间	结晶
(Hrs.)	(%)
0	0
5.2	0
6	0
9	0.7
14.7	5
25	46.4
168	88

[0336]

[0337] 表3.

[0338]

时间	结晶
(Hrs.)	(%)
0	0
7	3
14	6
21	8
26	10

[0339] 在约25小时时，在没有化合物2存在下，46%的化合物1结晶，当化合物2存在时，仅有10%的化合物1结晶。

[0340] 当一种治疗剂在另一种治疗剂存在下稳定性增加的现象也在本实施方案中得以证实，其中两种治疗剂从同一溶剂中共同喷雾干燥。参见图9，最右侧上的3组棒形图显示，

在化合物2存在下化合物1令人意外的稳定性不限于化合物1和化合物2的纯净的共同喷雾干燥的分散体,也不限于两种单独的喷雾干燥的分散体的共混物。这些组棒形图标记的化合物1SDD (50%HPMCAS) 的第一组是化合物1和HPMCAS的不含化合物2的喷雾干燥的分散体。其余2组棒形图表示化合物1、化合物2和聚合物的共同喷雾干燥的分散体内的化合物1的浓度。比较标记1:1coSDD (20%HPMCAS) 的棒形图(为1:1之比的化合物1与化合物2的喷雾干燥的分散体,含有HPMCAS) 中的化合物1浓度与标记的化合物1SDD (50%HPMCAS) 的棒形图(为单独的化合物1与HPMCAS的喷雾干燥的分散体,含有HPMCAS) 中的化合物1浓度,可以发现,化合物1的浓度稳定性在化合物2存在时在72h内更高。在2:1coSDD (20%HPMCAS) 组的棒形图(为2:1之比的化合物1与化合物2的喷雾干燥的分散体,含有HPMCAS) 中还可以观察到更高的稳定性,其中化合物1的浓度比化合物1的喷雾干燥的分散体 (50%HPMCAS) 制剂中的浓度更一致。

[0341] 与化合物1和化合物2的纯净的喷雾干燥的分散体一样,在FedSIF溶液中的令人意外的稳定性不限于化合物1。在图10中,最右侧上标记的化合物2SDD (20%HPMCAS) 的第一组棒形图是喷雾干燥的化合物2和HPMCAS分散体,不含化合物1。其余2组棒形图表示化合物1、化合物2和聚合物的共同喷雾干燥的分散体内的化合物2的浓度。比较标记1:1coSDD (20%HPMCAS) 的棒形图(为1:1之比的化合物1与化合物2的喷雾干燥的分散体,含有HPMCAS) 中的化合物2浓度与标记的化合物2SDD (20%HPMCAS) 的棒形图(为单独的化合物2与HPMCAS的喷雾干燥的分散体,含有HPMCAS) 中的化合物2浓度,可以发现,化合物2的浓度稳定性在化合物1存在时在72h内更高。在2:1coSDD (20%HPMCAS) 组的棒形图(为2:1之比的化合物1与化合物2的喷雾干燥的分散体,含有HPMCAS) 中还可以观察到更高的稳定性,其中化合物2的浓度比化合物2SDD (20%HPMCAS) 制剂中的浓度更一致。

[0342] 不受理论约束,当接触溶剂系统时,例如在体外溶剂系统中,例如FedSIF,或体内溶剂系统,例如在化合物2之前、之后或与之同时摄取化合物1后的患者体内,发明人认为化合物1和化合物2起阻止它们彼此核化的作用。这类现象有时称作中毒性核化,是不可根据结构预测的。

#### [0343] IV. 药物组合物

[0344] 本发明的另一个方面提供药物组合物,其包含任意种上述喷雾干燥的分散体或喷雾干燥的分散体的组合和药学上可接受的媒介物、辅料或载体。

##### [0345] A. 药学上可接受的媒介物、辅料和载体

[0346] 如上所述,本发明的药物组合物还包含本文所用的药学上可接受的载体、辅料或媒介物,它们包括任意和所有的溶剂、稀释剂或其它液体媒介物、分散或混悬助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂等,正如适合于特定剂型所期望的。Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia; 和 Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick 和 J.C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York, 将这些文献各自的内容引入本文参考, 这些文献公开了用于配制药学上可接受的组合物的各种载体和用于其制备的已知技术。除与本发明化合物不相容的任意常规的载体介质外(例如, 通过产生任何不期望的生物学效应, 或者以有害方式与药学上可接受的组合物的任意其它成分发生相互作用), 其应用在本发明关注的范围内。

[0347] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含填充剂、崩解剂和润滑剂。

[0348] 适合于本发明的填充剂与所述药物组合物的成分相容,即它们基本上不降低所述药物组合物的溶解度、硬度、化学稳定性、物理学稳定性或生物活性。示例性的填充剂包括纤维素、改性纤维素(例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素羟甲基纤维素、羟丙基纤维素)、醋酸纤维素、微晶纤维素、磷酸钙、二碱式磷酸钙、淀粉(例如玉米淀粉、马铃薯淀粉)、糖类(例如山梨醇、乳糖、蔗糖等)或其任意的组合。在一个实施方案中,所述填充剂是微晶纤维素。

[0349] 因此,在一个实施方案中,所述药物组合物包含至少一种填充剂,其用量占组合物重量的至少5wt%(例如至少约20wt%、至少约30wt%或至少约40wt%)。例如,所述药物组合物包含占组合物重量约10wt%—约60wt%(例如约20wt%—约55wt%、约25wt%—约50wt%或约27wt%—约45wt%)的填充剂。在另一个实例中,所述药物组合物包含占组合物重量至少约20wt%(例如至少30wt%或至少40wt%)的微晶纤维素,例如MCC Avicel PH102。在另一个实例中,所述药物组合物包含占组合物重量约10wt%—约60wt%(例如约20wt%—约55wt%或约25wt%—约45wt%)的微晶纤维素。

[0350] 适合于本发明的崩解剂增强该药物组合物的分散性并且与该药物组合物的成分相容,即它们基本上不降低所述药物组合物的化学稳定性、物理学稳定性、硬度或生物活性。示例性的崩解剂包括交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠或其组合。在一个实施方案中,所述崩解剂是交联羧甲基纤维素钠。

[0351] 因此,在一个实施方案中,所述药物组合物包含占组合物重量约10wt%或以下(例如约7wt%或以下、约6wt%或以下或约5wt%或以下)用量的崩解剂。例如,所述药物组合物包含占组合物重量约1wt%—约10wt%(例如约1.5wt%—约7.5wt%或约2.5wt%—约6wt%)的崩解剂。在另一个实例中,所述药物组合物包含占组合物重量约10wt%或以下(例如7wt%或以下,6wt%或以下或5wt%或以下)的交联羧甲基纤维素钠。在另一个实例中,所述药物组合物包含占组合物重量约1wt%—约10wt%(例如约1.5wt%—约7.5wt%或约2.5wt%—约6wt%)的交联羧甲基纤维素钠。在一些实例中,所述药物组合物包含占组合物重量约0.1%—约10wt%(例如约0.5wt%—约7.5wt%或约1.5wt%—约6wt%)的崩解剂。在另外的实例中,所述药物组合物包含占组合物重量约0.5%—约10wt%(例如约1.5wt%—约7.5wt%或约2.5wt%—约6wt%)的崩解剂。

[0352] 在一些实施方案中,所述药物组合物可以包括口服固体药物剂型,其可以包含能够防止颗粒-珠混合物粘附表面(例如混合钵、压制模头和/或钻孔器表面)的润滑剂。润滑剂还可以减少颗粒内的颗粒间摩擦力并且改善压制的药物组合物从模压机中的射出。润滑剂还与所述药物组合物的成分相容,即它们基本上不降低所述药物组合物的溶解度、硬度或生物活性。示例性的润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂酸钠、硬脂酸、硬脂酸铝、亮氨酸、山嵛酸甘油酯、氢化植物油或其任意的组合。在一个实施方案中,所述润滑剂是硬脂酸镁。

[0353] 因此,在一个实施方案中,所述药物组合物包含占组合物重量5wt%或以下(例如4.75wt%、4.0wt%或以下或3.00wt%或以下或2.0wt%或以下)用量的润滑剂。例如,所述药物组合物包含占组合物重量约5wt%—约0.10wt%(例如约4.5wt%—约0.5wt%或约3wt%—约1wt%)的润滑剂。在另一个实例中,所述药物组合物包含占组合物重量5wt%或以下(例如4.0wt%或以下,3.0wt%或以下或2.0wt%或以下或1.0wt%或以下)的硬脂酸

镁。在另一个实例中,所述药物组合物包含占组合物重量约5wt%—约0.10wt%(例如约4.5wt%—约0.15wt%或约3.0wt%—约0.50wt%)的硬脂酸镁。

[0354] 本发明的药物组合物可以任选地包含一种或多种着色剂、矫味剂和/或香料,以便增强该组合物的视觉吸引力、味道和/或香味。适合的着色剂、矫味剂或香料与所述药物组合物的成分相容,即它们基本上不降低所述药物组合物的溶解度、化学稳定性、物理学稳定性、硬度或生物活性。在一个实施方案中,所述药物组合物包含着色剂、矫味剂和/或香料。

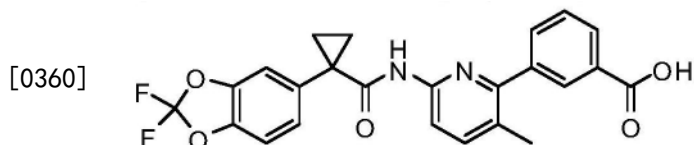
[0355] 在一些实施方案中,所述药物组合物包括或可以制成片剂,并且可以用着色剂给该片剂包衣,且任选地用标志、其它图像和/或文字使用适合的墨水标记。在另外的实施方案中,所述药物组合物包括或可以制成片剂,并且可以用着色剂给该片剂包衣,上蜡且任选地用标志、其它图像和/或文字使用适合的墨水标记。适合的着色剂和墨水与所述药物组合物的成分相容,即它们基本上不降低所述药物组合物的溶解度、化学稳定性、物理学稳定性、硬度或生物活性。适合的着色剂和墨水可以是任意的颜色并且是基于水的或基于溶剂的。在一个实施方案中,用着色剂给由所述药物组合物制成的片剂包衣,且然后用标志、其它图像和/或文字使用适合的墨水标记。例如,可以用约3wt%(例如低于约6wt%或低于约4wt%)的包含着色剂的薄膜衣料给包含如本文所述的药物组合物的片剂包衣。可以用表示片剂中的活性成分浓度的标志和文字、使用适合的墨水标记着色的片剂。在另一个实例中,可以用约3wt%(例如低于约6wt%或低于约4wt%)的包含着色剂的薄膜衣料给包含如本文所述的药物组合物的片剂包衣。

[0356] 在另一个实施方案中,用着色剂给由所述药物组合物制成的片剂包衣,上蜡,且然后用标志、其它图像和/或文字使用适合的墨水标记。例如,可以用约3wt%(例如低于约6wt%或低于约4wt%)的包含着色剂的薄膜衣料给包含如本文所述的药物组合物的片剂包衣。可以用称重约为0.01%w/w的起始片芯重量的用量的巴西棕榈蜡粉末给着色的片剂上蜡。可以用表示片剂中活性成分浓度的标志和文字、使用适合的墨水标记上蜡的片剂。在另一个实例中,可以用约3wt%(例如低于约6wt%或低于约4wt%)的包含着色剂的薄膜衣料给包含如本文所述的药物组合物的片剂包衣。可以用称重约为0.01%w/w的起始片芯重量的用量的巴西棕榈蜡粉末给着色的片剂上蜡。可以用表示片剂中活性成分浓度的标志和文字、使用药用级墨水例如黑色墨水(例如**Opacode®**S-1-17823,一种基于溶剂的墨水,商购自West Point,PA.的Colorcon,Inc.)标记上蜡的片剂。

#### [0357] B. 另外的治疗剂

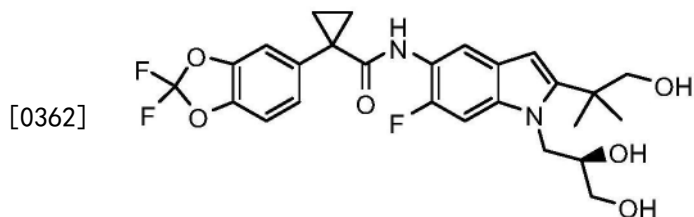
[0358] 在另一个实施方案中,本发明的药物组合物还包含另一种治疗剂。在一个实施方案中,所述另一种治疗剂是CFTR调节剂。在一个实施方案中,所述另一种治疗剂是CFTR纠正剂。在一个实施方案中,所述另一种治疗剂是CFTR增效剂。在另一个实施方案中,所述药物组合物包含本发明的喷雾干燥的分散体和如下另外的治疗剂的一种或多种。

[0359] 在另一个实施方案中,所述另一种治疗剂选自:

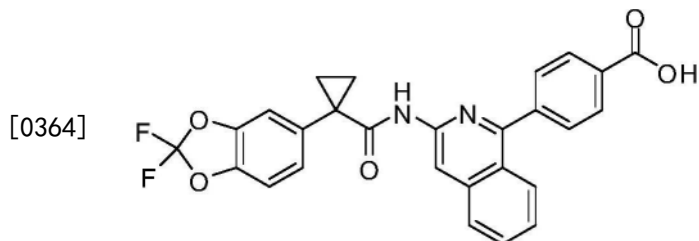


[0361] 3-(6-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰氨基)-3-甲

基吡啶-2-基) 苯甲酸或其药学上可接受的盐;



[0363] (R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺或其药学上可接受的盐;或



[0365] 4-(3-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰氨基)异喹啉-1-基)苯甲酸或其药学上可接受的盐。

[0366] 在另一个实施方案中,本发明的药物组合物包含本发明的喷雾干燥的分散体和3-(6-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰氨基)-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸或其药学上可接受的盐。

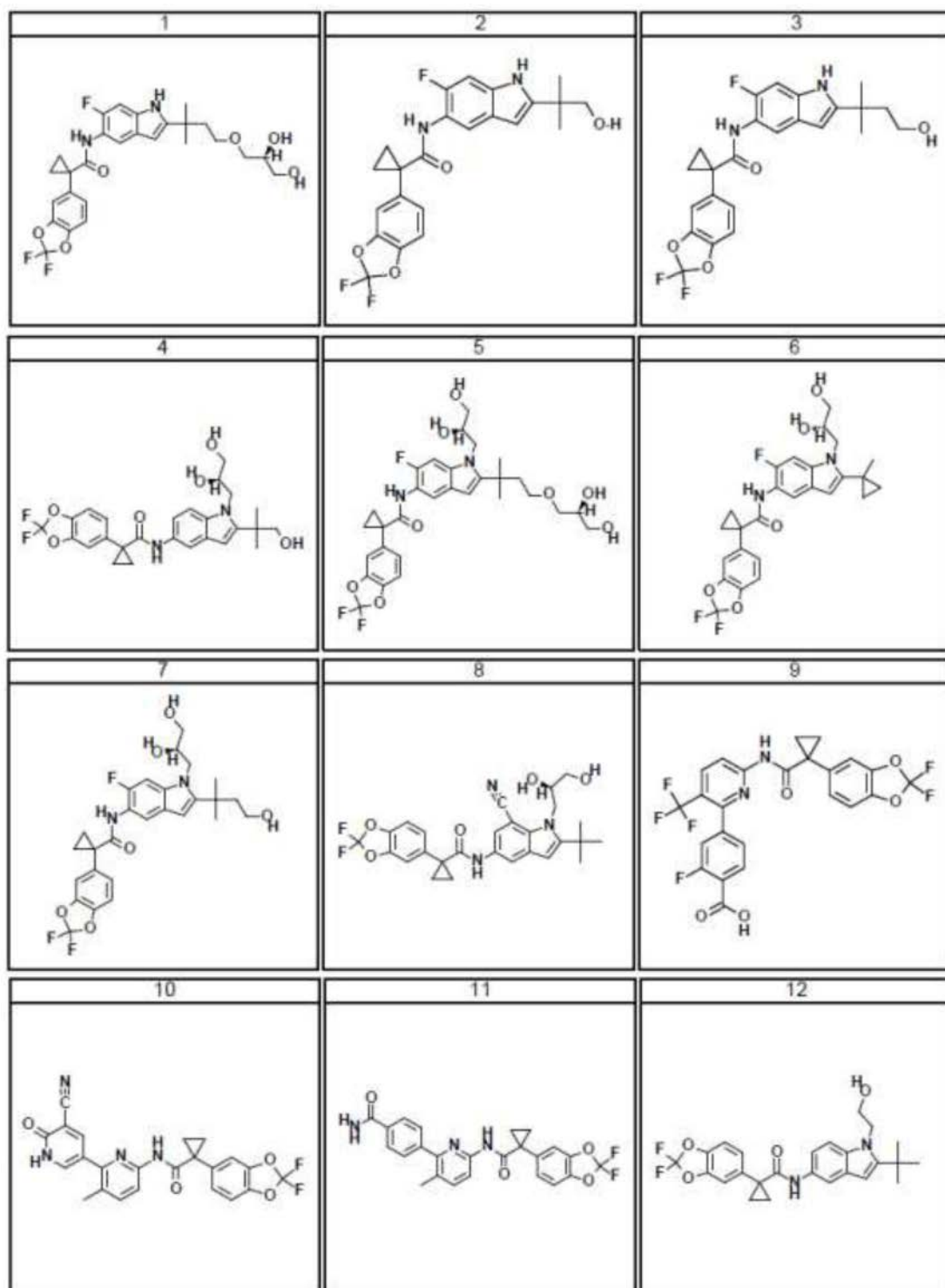
[0367] 在另一个实施方案中,本发明的药物组合物包含本发明的喷雾干燥的分散体和(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺或其药学上可接受的盐。

[0368] 在另一个实施方案中,本发明的药物组合物包含本发明的喷雾干燥的分散体和4-(3-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰氨基)异喹啉-1-基)苯甲酸或其药学上可接受的盐。

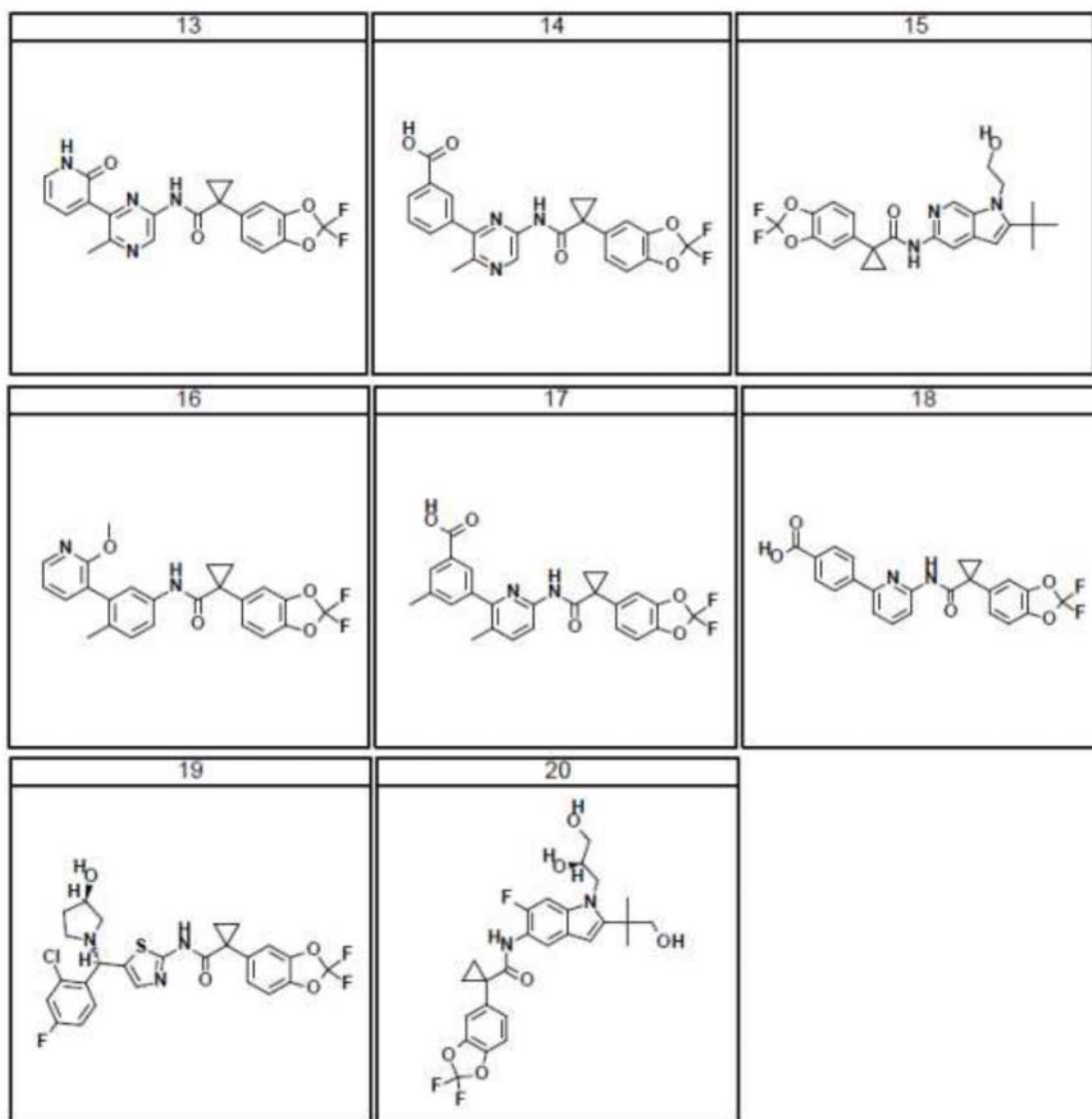
[0369] 在另一个实施方案中,所述另一种治疗剂选自表4。

[0370] 表4:用于联合疗法的另外的活性剂。

[0371]



[0372]



[0373] 在一个实施方案中,所述另一种治疗剂选自表5,将全部美国专利、公布的美国专利申请和公布的国际专利申请完整地引入本文参考。

[0374] 表5:用于联合疗法的另外的活性剂(通过引用并入本文)。

[0375]	<b>表 5</b>
	公开在美国专利号 US7, 407, 976 中的化合物 (第 13 栏, 第 35 行-第 66 栏, 第 67 行; 表 1 中化合物 1-100, 第 67 栏, 第 1 行-第 127 栏, 第 42 行)
	公开在美国专利号 US7, 645, 789 中的化合物 (第 16 栏, 第 52 行-第 50 栏, 第 22 行; 表 1 中化合物 1-322, 第 50 栏, 第 24 行-第 167 栏, 第 42 行)
	公开在美国专利号 US7, 659, 268 中的化合物 (第 16 栏, 第 20 行-第 70 栏, 第 52 行; 表 1 中化合物 1-528, 第 70 栏, 第 53 行-第 331 栏, 第 34 行)
	公开在美国专利号 US7, 671, 221 中的化合物 (第 16 栏, 第 12 行-第 54 栏, 第 48 行)

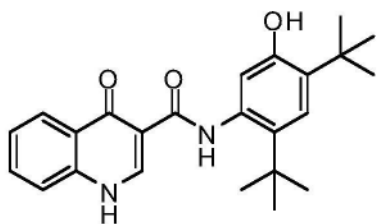
[0376]

行; 表 1 中化合物 1-1216, 第 54 栏, 第 49 行-第 699 栏, 第 27 行)
公开在美国专利号 US7, 691, 902 中的化合物(第 16 栏, 第 11 行-第 54 栏, 第 29 行; 表 1 中化合物 1-959, 第 54 栏, 第 29 行-第 683 栏, 第 44 行)
公开在美国专利号 US 中的化合物 7, 741, 321 (第 16 栏, 第 25 行-第 72 栏, 第 17 行; 表 1 中化合物 1-422, 第 72 栏, 第 20 行-第 279 栏, 第 15 行)
公开在美国专利号 US7, 754, 739 中的化合物(第 16 栏, 第 1 行-第 22 栏, 第 47 行; 表 1 中化合物 1-2, 第 18 栏, 第 26-65 行)
公开在美国专利号 US7, 776, 905 中的化合物 (第 16 栏, 第 23 行-第 38 栏, 第 40 行; 表 1 中化合物 1-306, 第 38 栏, 第 45 行-第 96 栏, 第 40 行)
公开在美国专利号 US7, 973, 169 中的化合物(第 9 栏, 第 16 行-第 40 栏, 第 40 行; 表 1 中化合物 1-289, 第 40 栏, 第 41 行-第 289 栏, 第 39 行)
公开在美国专利号 US7, 977, 322 中的化合物(第 6 栏, 第 26 行-第 37 栏, 第 47 行; 表 1 中化合物 1-498, 第 37 栏, 第 50 行-第 141 栏, 第 40 行)
公开在美国专利号 US7, 999, 113 中的化合物 (第 6 栏, 第 13 行-第 10 栏, 第 67 行; 表 1 中化合物 1-13, 第 11 栏, 第 5 行-第 13 栏, 第 65 行)
公开在美国专利号 US8, 227, 615 中的化合物(第 6 栏, 第 10 行-第 29 栏, 第 66 行; 表 1 中化合物 1-78, 第 30 栏, 第 1 行-第 46 栏, 第 48 行)
公开在美国专利号 US8, 299, 099 中的化合物(第 6 栏, 第 10 行-第 34 栏, 第 18 行; 表 1 中化合物 1-47, 第 34 栏, 第 20 行-第 42 栏, 第 35 行)
公开在美国公布的申请号 US2006-0052358 中的化合物( [0034]-[0056]; [0077]-[0240]段; [0241]段的表 1 中的化合物 1-320)
公开在美国公布的申请号 US 2009-0143381 中的化合物( [0102]-[0263]段; 表 1 中 [0264]段的化合物 1-28)
公开在美国公布的申请号 US2009-0170905 中的化合物( [0012]-[0013]; [0030]-[0051]段)
公开在美国公布的申请号 US2009-0253736 中的化合物( [0031]-[0162]段; [0163]段表 1 中的化合物 1-15)
公开在美国公布的申请号 US 2011-0263654 中的化合物( [0012]-[0013]; [0066]-[0141]段)
公开在美国公布的申请号 US2011-0251253 中的化合物( [0012]-[0013]; [0054]-[0079]段)
公开在 PCT 申请 W02008141119 中的表 1 中化合物( [0100]-[0339]段; [0340]的段化合物 1-117)
公开在美国申请号 US11/047, 361 中的化合物
公开在美国公布的申请号 US2013-0116238 中的化合物( [0028]-[0044]; [0117]-[0128]段)或其组合

[0377] 在另一个实施方案中,所述另一种治疗剂选自

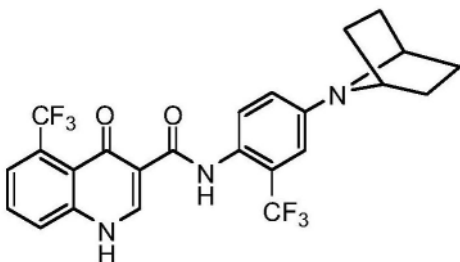


[0378]



[0379] N-(5-羟基-2,4-二叔丁基-苯基)-4-氧代-1H-喹啉-3-甲酰胺或其药学上可接受的盐;或

[0380]



[0381] N-(4-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)-2-(三氟甲基)苯基)-4-氧代-5-(三氟甲基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺或其药学上可接受的盐。

[0382] 在另一个实施方案中,本发明的特征在于药物组合物,其包含:a)本发明的喷雾干燥的分散体;b)选自3-(6-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰氨基)-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸,(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺或4-(3-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰氨基)异喹啉-1-基)苯甲酸的化合物;和c)选自N-(5-羟基-2,4-二叔丁基-苯基)-4-氧代-1H-喹啉-3-甲酰胺或N-(4-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)-2-(三氟甲基)苯基)-4-氧代-5-(三氟甲基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺的化合物。

[0383] 在另一个实施方案中,本发明的特征在于药物组合物,其包含:a)本发明的喷雾干燥的分散体;b)3-(6-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰氨基)-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸;和c)N-(5-羟基-2,4-二叔丁基-苯基)-4-氧代-1H-喹啉-3-甲酰胺。

[0384] 在另一个实施方案中,本发明的特征在于药物组合物,其包含:a)本发明的喷雾干燥的分散体;b)(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺;和c)N-(5-羟基-2,4-二叔丁基-苯基)-4-氧代-1H-喹啉-3-甲酰胺。

[0385] 在另一个实施方案中,本发明的特征在于药物组合物,其包含:a)本发明的喷雾干燥的分散体;b)4-(3-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰氨基)异喹啉-1-基)苯甲酸;和c)N-(5-羟基-2,4-二叔丁基-苯基)-4-氧代-1H-喹啉-3-甲酰胺。

[0386] 在另一个实施方案中,所述另一种治疗剂选自表6。将全部美国专利、公布的美国专利申请和公布的国际专利申请完整地引入本文参考。

[0387] 表6:用于联合疗法的另外的活性剂(通过引用并入本文)。

[0388]	表 2
	公开在美国公布的申请号 US2005-0113423 中的化合物 ( [00146]段; [0391]-[0392]段的表 1 和 2 中的化合物 IA-1-IA-136 和化合物 I-1-I-21)
	公开在美国公布的申请号 US2005-0059687 中的化合物 ( [00100]-[00101]段; [0169]段的表 1 中的化合物 1-405)
	美国专利号 US7, 598, 412 中公开的化合物 1-108 (第 22 栏, 第 14 行-第 79 栏, 第 20 行; 表 1)
	美国专利号 US7, 495, 103 中公开的化合物 1-485 (第 51 栏, 第 1 行-第 63 栏, 第 43 行; 表 1)
	美国专利号 US8, 354, 427 中公开的化合物 1-718 (第 51 栏, 第 3 行-第 71 栏, 第 46 行; 表 1)
	美国公布的申请号 US2007-0105833 中公开的化合物 1-233 ( [00145]段; 表 1)
	美国专利号 US8, 242, 149 中公开的化合物 1-26 (第 46 栏, 第 47 行-第 57 栏, 第 37 行; 表 1)
	美国专利号 US8, 314, 256 中公开的化合物 1-18 (第 21 栏, 第 1 行-第 26 栏, 第 19 行)
	美国专利号 US8, 399, 479 中公开的化合物 1-14 (第 36 栏, 第 20 行-第 38 栏, 第 40 行; 表 1)
	美国专利号 US8, 188, 283 中公开的化合物 1-18 (第 38 栏, 第 43 行-第 43 栏, 第 36 行; 表 1)
	美国公布的申请号 US2010-0249180 中公开的化合物 1-16 ( [0173]段; 表 1)
	美国公布的申请号 US2011-0008259 中公开的化合物 1-19 ( [0172]段; 表 1)
	美国专利号 US8, 367, 660 中公开的化合物 1-129 (第 57 栏, 第 31 行-第 81 栏, 第 24 行; 表 1)

[0389] 在一个实施方案中,所述另一种治疗剂选自粘液溶解剂、支气管扩张剂、抗生素、抗感染药、CFTR调节剂或抗炎剂。

[0390] 在一个实施方案中,所述另一种治疗剂为抗生素。可用于本文的示例性抗生素包括妥布霉素(包括妥布霉素吸入粉末(TIP))、阿奇霉素、氨曲南(包括雾化形式的氨曲南)、阿米卡星(包括其脂质体制剂)、环丙沙星(包括其适于吸入给药的制剂)、左氧氟沙星(包括其雾化制剂)以及两种抗生素的组合(例如磷霉素和妥布霉素)。

[0391] 在另一个实施方案中,所述另一种治疗剂为粘液溶解剂(mucolyte)。可用于本文的示例性粘液溶解剂包括**Pulmozyme®**。

[0392] 在另一个实施方案中,所述另一种治疗剂为支气管扩张剂。示例性支气管扩张剂包括沙丁胺醇、硫酸奥西那林(metaprotenerol sulfate)、醋酸吡布特罗、沙美特罗或硫酸特布他林(tetrabuline sulfate)。

[0393] 在另一个实施方案中,所述另一种治疗剂对于恢复肺气管表面液体有效。此类药剂改善盐进出细胞,从而使得在肺气管中的粘液更加水化,并因此更容易地清除。示例性的此类药剂包括高渗盐水、地纽福索钠([[(3S,5R)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1-基)-3-羟基氧杂戊环-2-基]甲氧基-羟基磷酰基][[(2R,3S,4R,5R)-5-(2,4-二氧代嘧啶-1-基)-3,4-二羟基氧杂戊环-2-基]甲氧基-羟基磷酰基]氧杂-羟基磷酰基]磷酸氢盐)或bronchitol(甘

露糖醇的吸入制剂)。

[0394] 在另一个实施方案中,所述另一种治疗剂为抗炎剂,即,可减少肺部炎症的药剂。可用于本文的示例性的此类药剂包括:布洛芬、二十二碳六烯酸(DHA)、西地那非、吸入的谷胱甘肽、吡格列酮、羟基氯喹或辛伐他汀。

[0395] 在另一个实施方案中,所述另一种治疗剂是诱导CFTR活性的非式I的化合物的化合物。示例性的此类药剂包括阿他卢仑("PTC124®"; 3-[5-(2-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯甲酸)、西那普肽、兰可夫肽、地来司他(人重组中性白细胞弹性蛋白酶抑制剂)和考前列酮(7-{(2R,4aR,5R,7aR)-2-[(3S)-1,1-二氟-3-甲基戊基]-2-羟基-6-氧代八氢环戊[b]吡喃-5-基}庚酸)。

[0396] 在另一个实施方案中,所述另一种治疗剂为营养剂。示例性营养剂包括胰脂肪酶(胰腺酶替代物),包括Pancrease®、Pancreacarb®、

Ultrase®或 Creon®、Liprotomase®(之前为 Trizyte®), Aquadeks® 或谷胱甘肽吸入剂。在一个实施方案中,该另外的营养剂为胰脂肪酶。

[0397] 在另一个实施方案中,所述另一种治疗剂为选自以下的化合物:庆大霉素、姜黄素、环磷酸胺、4-苯基丁酸酯、麦格司他、非洛地平、尼莫地平、Philoxin B、染料木黄酮、芹菜素、cAMP/cGMP增强剂或诱导剂例如咯利普兰、西地那非、米力农、他达拉非、氨力农、异丙肾上腺素、沙丁胺醇和沙美特罗、脱氧精肌菌素、HSP 90抑制剂、HSP 70抑制剂、蛋白体抑制剂例如环氧霉素(epoxomicin)、乳胞素等。

[0398] 在另外的实施方案中,所述另一种治疗剂是公开在W0 2004028480、W0 2004110352、W0 2005094374、W0 2005120497或W0 2006101740的化合物,各专利均整体以引用方式并入本文。在另一个实施方案中,该另外的活性剂是表现出CFTR诱导或增强活性的苯并[c]喹啉鎓衍生物或表现出CFTR诱导或增强活性的苯并吡喃衍生物。在另一个实施方案中,该另外的活性剂是在美国专利号US7,202,262、美国专利号US6,992,096、US20060148864、US20060148863、US20060035943、US20050164973、W02006110483、W02006044456、W02006044682、W02006044505、W02006044503、W02006044502或W02004091502中公开的化合物,各专利文献均整体以引用方式并入本文。在另一个实施方案中,该另外的活性剂是在W02004080972、W02004111014、W02005035514、W02005049018、W02006099256、W02006127588或W02007044560中公开的化合物,各专利文献均整体以引用方式并入本文。

[0399] 在另一个实施方案中,所述另一种治疗剂选自ENaC类抑制剂、肾上腺素能β激动剂、抗胆碱药、皮质类固醇、PDE4-抑制剂、LTD4-拮抗剂、EGFR-抑制剂、多巴胺激动剂、H1-抗组胺药、PAF-拮抗剂、MAP-激酶抑制剂、MPR4-抑制剂、iNOS-抑制剂或SYK-抑制剂或其双重或三重组合。

[0400] 在另一个实施方案中,所述另一种治疗剂是ENaC抑制剂,其选自3-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基}-苯磺酰基氨基)-丙酸二丙基氨基甲酰基甲酯;[4-(3-{2-[(Z)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸[(2-羟基-乙基)-甲基-氨基甲酰基]-甲酯;[4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三

氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸环己氧基羰基甲酯;3-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基}-苯磺酰基氨基)-丙酸环己氧基羰基甲酯;[4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸二甲基氨基甲酰基甲酯;[4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸二丙基氨基甲酰基甲酯;[4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸叔丁氧基羰基甲酯;[4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸苄氧基羰基甲酯;[4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸二乙基氨基甲酰基甲酯;[4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸2-氧代-2-哌啶-1-基-乙酯;[2-氯-4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸二丙基氨基甲酰基甲酯;3-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基}-苯磺酰基氨基)-丙酸2-氧代-2-(2-三氟甲基-吡咯烷-1-基)-乙酯;[2-氯-4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸2-(2-氧代-哌啶-1-基)-乙酯;[4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸2-吗啉-4-基-2-氧代-乙酯;1-[(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基}-苯磺酰基氨基)-甲基]-环丁烷甲酸二丙基氨基甲酰基甲酯;3-[3-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基}-苯基)-脲基]-丙酸二丙基氨基甲酰基甲酯;和1-[(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基}-苯磺酰基氨基)-甲基]-环丁烷甲酸2-氧代-2-(2-三氟甲基-吡咯烷-1-基)-乙酯;或其药学上可接受的盐或溶剂合物。在另一个实施方案中,所述另一种治疗剂是3-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基}-苯磺酰基氨基)-丙酸二丙基氨基甲酰基甲酯。在另一个实施方案中,所述另一种活性剂是美国专利US8,247,436和国际PCT公开号W0 2011113894中公开的化合物,将所述文献完整地引入本文参考。在另一个实施方案中,所述另一种活性剂是美国公开号US20130316981中公开的化合物,将该文献完整地引入本文参考。

[0401] 在另一个实施方案中,所述另一种治疗剂是肾上腺素能 $\beta$ 激动剂,其选自沙丁胺醇、阿福特罗、班布特罗、比托特罗、溴沙特罗、卡布特罗、克仑特罗、非诺特罗、福莫特罗、海索那林、异丁特罗、异他林、异丙肾上腺素、左沙丁胺醇、马布特罗、美芦君、奥西那林、米维特罗、Orciprenaline、吡布特罗、丙卡特罗、瑞普特罗、利米特罗、利托君、沙甲胺醇、沙美特罗、索特瑞醇、Sulphonterole、特布他林、噻拉米特、Tolubuterole、净特罗、诺洛米罗和1-(2-氯-4-羟基苯基)-叔丁基氨基乙醇;(-)-2-[7(S)-[2(R)-羟基-2-(4-羟基苯基)-乙基氨基]-5,6,7,8-四氢-2-萘基氧基]-N,N-二甲基乙酰胺盐酸盐一水合物;3-(4-{6-[2-羟基-2-(4-羟基-3-羟基甲基-苯基)-乙基氨基]-己基-氧基}-丁基)-苄基-磺酰胺;5-[2-(5,6-二乙基-茛满-2-基氨基)-1-羟基-乙基]-8-羟基-1H-喹啉-2-酮;4-羟基-7-[2-{[2-{[3-

(2-苯基乙氧基)丙基]磺酰基}乙基]-氨基}乙基]-2(3H)-苯并噻唑酮;1-(2-氟-4-羟基苯基)-2-[4-(1-苯并咪唑基)-2-甲基-2-丁基氨基]乙醇;1-[3-(4-甲氧基苄基-氨基)-4-羟基苯基]-2-[4-(1-苯并咪唑基)-2-甲基-2-丁基氨基]乙醇;1-[2H-5-羟基-3-氧代-4H-1,4-苯并噁嗪-8-基]-2-[3-(4-N,N-二甲基氨基苯基)-2-甲基-2-丙基氨基]乙醇;1-[2H-5-羟基-3-氧代-4H-1,4-苯并噁嗪-8-基]-2-[3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-2-丙基氨基]乙醇;1-[2H-5-羟基-3-氧代-4H-1,4-苯并噁嗪-8-基]-2-[3-(4-正-丁氧基苯基)-2-甲基-2-丙基氨基]乙醇;1-[2H-5-羟基-3-氧代-4H-1,4-苯并噁嗪-8-基]-2-{4-[3-(4-甲氧基苯基)-1,2,4-三唑-3-基]-2-甲基-2-丁基氨基}乙醇;5-羟基-8-(1-羟基-2-异丙基氨基丁基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3-(4H)-酮;1-(4-氨基-3-氯-5-三氟甲基苯基)-2-叔丁基氨基乙醇;6-羟基-8-{1-羟基-2-[2-(4-甲氧基-苯基)-1,1-二甲基-乙基氨基]-乙基}-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮;6-羟基-8-{1-羟基-2-[2-(4-苯氧基-乙酸乙酯)-1,1-二甲基-乙基氨基]-乙基}-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮;6-羟基-8-{1-羟基-2-[2-(4-苯氧基-乙酸)-1,1-二甲基-乙基氨基]-乙基}-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮;8-{2-[1,1-二甲基-2-(2,4,6-三甲基苯基)-乙基氨基]-1-羟基-乙基}-6-羟基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮;6-羟基-8-{1-羟基-2-[2-(4-羟基-苯基)-1,1-二甲基-乙基氨基]-乙基}-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮;6-羟基-8-{1-羟基-2-[2-(4-异丙基-苯基)-1,1-二甲基-乙基氨基]-乙基}-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮;8-{2-[2-(4-乙基-苯基)-1,1-二甲基-乙基氨基]-1-羟基-乙基}-6-羟基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮;8-{2-[2-(4-乙氧基-苯基)-1,1-二甲基-乙基氨基]-1-羟基-乙基}-6-羟基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮;4-(4-{2-[2-羟基-2-(6-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-8-基)-乙基氨基]-2-甲基-丙基}-苯氧基)-丁酸;8-{2-[2-(3,4-二氟-苯基)-1,1-二甲基-乙基氨基]-1-羟基-乙基}-6-羟基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮;1-(4-乙氧基-羰基氨基-3-氰基-5-氟苯基)-2-(叔丁基氨基)乙醇;N-[2-羟基-5-(1-羟基-2-{2-[4-(2-羟基-2-苯基-乙基氨基)-苯基]-乙基氨基}-乙基)-苯基]-甲酰胺;8-羟基-5-(1-羟基-2-{2-[4-(6-甲氧基-联苯-3-基氨基)-苯基]-乙基氨基}-乙基)-1H-喹啉-2-酮;8-羟基-5-[1-羟基-2-(6-苯乙基氨基-己基氨基)-乙基]-1H-喹啉-2-酮;5-[2-(2-{4-[4-(2-氨基-2-甲基-丙氧基)-苯基氨基]-苯基}-乙基氨基)-1-羟基-乙基]-8-羟基-1H-喹啉-2-酮;[3-(4-{6-[2-羟基-2-(4-羟基-3-羟基甲基-苯基)-乙基氨基]己基-氧基}-丁基)-5-甲基-苯基]-脲;4-(2-{6-[2-(2,6-二氯-苄氧基)-乙氧基]-己基氨基}-1-羟基-乙基)-2-羟基甲基-苯酚;3-(4-{6-[2-羟基-2-(4-羟基-3-羟基甲基-苯基)-乙基氨基]-己基-氧基}-丁基)-苯磺酰胺;3-(3-{7-[2-羟基-2-(4-羟基-3-羟基甲基-苯基)-乙基氨基]-庚基氧基}-丙基)-苯磺酰胺;4-(2-{6-[4-(3-环戊烷磺酰基-苯基)-丁氧基]-己基氨基}-1-羟基-乙基)-2-羟基甲基-苯酚;N-金刚烷-2-基-2-(3-{2-[2-羟基-2-(4-羟基-3-羟基甲基-苯基)-乙基氨基]-丙基}-苯基)-乙酰胺;(R,S)-4-(2-{[6-(2,2-二氟-4-苯基丁氧基)己基]氨基}-1-羟基-乙基)-2-(羟基甲基)苯酚;(R,S)-4-(2-{[6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)己基]氨基}-1-羟基-乙基)-2-(羟基甲基)苯酚;(R,S)-4-(2-{[4,4-二氟-6-(4-苯基丁氧基)己基]氨基}-1-羟基-乙基)-2-(羟基-甲基)苯酚;(R,S)-4-(2-{[6-(4,4-二氟-4-苯基丁氧基)己基]氨基}-1-羟基-乙基)-2-(羟基甲基)苯酚;(R,S)-5-(2-{[6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)己基]氨基}-1-羟基-乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮;(R,S)-[2-({6-[2,2-二氟-2-(3-甲基苯基)乙氧基]己基}氨基)-1-羟基乙基]-2-(羟基甲基)苯酚;4-(1R)-2-{[6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)己基]氨基}-1-羟基乙基]-2-(羟基甲基)苯酚;4-(1R)-2-{[6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)己基]氨基}-1-羟基乙基]-2-(羟基甲基)苯酚;

基]氨基}-1-羟基乙基)-2-(羟基甲基)苯酚;(R,S)-2-(羟基甲基)-4-(1-羟基-2-{[4,4,515-四氟-6-(3-苯基丙氧基)-己基]氨基}乙基)苯酚;(R,S)-[5-(2-{[6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)己基]氨基}-1-羟基-乙基)-2-羟基-苯基]甲酰胺;(R,S)-4-[2-({6-[2-(3-溴苯基)-2,2-二氟乙氧基]己基}氨基)-1-羟基乙基]-2-(羟基甲基)苯酚;(R,S)-N-[3-(1,1-二氟-2-{[6-({2-羟基-2-[4-羟基-3-(羟基甲基)-苯基]-乙基}氨基)己基]氧基}乙基)苯基]脲;3-[3-(1,1-二氟-2-{[6-({2-羟基-2-[4-羟基-3-(羟基甲基)苯基]乙基}-氨基)己基]氧基}乙基)苯基]咪唑烷-2,4-二酮;(R,S)-4-[2-({6-[2,2-二氟-2-(3-甲氧基苯基)乙氧基]己基}氨基)-1-羟基乙基]-2-(羟基甲基)苯酚;5-((1R)-2-{[6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)己基]氨基}-1-羟基乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮;4-((1R)-2-{[4,4-二氟-6-(4-苯基丁氧基)己基]氨基}-1-羟基-乙基)-2-(羟基甲基)苯酚;(R,S)-4-(2-{[6-(3,3-二氟-3-苯基丙氧基)己基]氨基}-1-羟基-乙基)-2-(羟基甲基)苯酚;(R,S)-(2-{[6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)-4,4-二氟己基]氨基}-1-羟基乙基)-2-(羟基甲基)苯酚;(R,S)-4-(2-{[6-(2,2-二氟-3-苯基丙氧基)己基]氨基}-1-羟基乙基)-2-(羟基甲基)苯酚;3-[2-(3-氯-苯基)-乙氧基]-N-(2-二乙基氨基-乙基)-N-{2-[2-(4-羟基-2-氧代-2,3-二氢-苯并噻唑-7-基)-乙基氨基]-乙基}丙酰胺;N-(2-二乙基氨基-乙基)-N-{2-[2-(4-羟基-2-氧代-2,3-二氢-苯并噻唑-7-基)-乙基氨基]-乙基}-3-(2-萘-1-基-乙氧基)-丙酰胺;7-[2-(2-{3-[2-(2-氯-苯基)-乙基氨基]-丙基硫烷基}-乙基氨基)-1-羟基-乙基]-4-羟基-3H-苯并噻唑-2-酮;或7-[(1R)-2-(2-{3-[2-(2-氯-苯基)-乙基氨基]-丙基硫烷基}乙基氨基)-1-羟基乙基]-4-羟基-3H-苯并噻唑-2-酮;它们任选地为外消旋形式、对映体、非对映异构体或药学上可接受的盐、溶剂合物或水合物形式。优选的盐选自盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸氢盐、磷酸氢盐、甲磺酸氢盐、硝酸氢盐、马来酸氢盐、乙酸氢盐、柠檬酸氢盐、富马酸氢盐、酒石酸氢盐、草酸氢盐、琥珀酸氢盐、苯甲酸氢盐和对甲苯磺酸氢盐。

[0402] 在一个实施方案中,所述另一种治疗剂是抗胆碱能药,其选自噻托溴铵盐,优选氢溴酸盐;氧托品盐,优选氢溴酸盐;氟托(Flutropium)盐,优选氢溴酸盐;异丙托铵盐,优选氢溴酸盐;Aclidinium盐,优选氢溴酸盐;葡萄糖吡咯盐,优选氢溴酸盐;Trospium盐,优选盐酸盐;Tolterodin。从上述举出的盐中,药物活性部分是阳离子,可能的阴离子氯离子、碘离子、硫酸根离子、磷酸根离子、甲磺酸根离子、硝酸根离子、马来酸根离子、乙酸根离子、柠檬酸根离子、富马酸根离子、酒石酸根离子、草酸根离子、琥珀酸根离子、苯甲酸根离子或对甲苯磺酸根离子。优选的抗胆碱能药的另外的实例选自2,2-二苯基丙酸tropenole酯-甲溴化物;2,2-二苯基丙酸东莨菪碱酯-甲溴化物;2-氟-2,2-二苯基乙酸东莨菪碱酯-甲溴化物;2-氟-2,2-二苯基乙酸tropenole酯-甲溴化物;3,3',4,4'-四氟苯偶酰酸tropenole酯-甲溴化物;3,3',4,4'-四氟苯偶酰酸东莨菪碱酯-甲溴化物;4,4'-二氟苯偶酰酸tropenole酯-甲溴化物;4,4'-二氟苯偶酰酸东莨菪碱酯-甲溴化物;3,3'-二氟苯偶酰酸tropenole酯-甲溴化物;3,3'-二氟苯偶酰酸东莨菪碱酯-甲溴化物;9-羟基-苄-9-碳酸tropenole酯-甲溴化物;9-氟-苄-9-碳酸tropenole酯-甲溴化物;9-羟基-苄-9-碳酸东莨菪碱酯-甲溴化物;9-氟-苄-9-碳酸东莨菪碱酯甲溴化物;9-甲基-苄-9-碳酸tropenole酯甲溴化物;9-甲基-苄-9-碳酸东莨菪碱酯甲溴化物;苯偶酰酸环丙基莨菪碱酯-甲溴化物;2,2-二苯基丙酸环丙基莨菪碱酯-甲溴化物;9-羟基-咕吨-9-碳酸环丙基莨菪碱酯-甲溴化物;9-甲基-苄-9-碳酸环丙基莨菪碱酯-甲溴化物;9-甲基-咕吨-9-碳酸环丙基莨菪碱酯-甲溴化物;9-羟

基-苄-9-碳酸环丙基莨菪碱酯-甲溴化物;4,4'-二氟苯偶酰胺甲酯环丙基莨菪碱酯-甲溴化物;9-羟基-咕吨-9-碳酸tropenole酯-甲溴化物;9-羟基-咕吨-9-碳酸东莨菪碱酯甲溴化物;9-甲基-咕吨-9-碳酸tropenole酯-甲溴化物;9-甲基-咕吨-9-碳酸东莨菪碱酯甲溴化物;9-乙基-咕吨-9-碳酸tropenole酯甲溴化物;9-二氟甲基-咕吨-9-碳酸tropenole酯-甲溴化物;或9-羟基甲基-咕吨-9-碳酸东莨菪碱酯甲溴化物。

[0403] 在一个实施方案中,所述另一种治疗剂是皮质类固醇,其选自倍氯米松、倍他米松、布地奈德、布替可特、环索奈德、地夫可特、地塞米松、Etiprednole、氟尼缩松、氟替卡松、氯替泼诺、莫米松、泼尼松龙、泼尼松、罗氟奈德、曲安西龙、替泼尼旦、{20R-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -[亚丁基双(氧基)]-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -二氟-11 $\beta$ -羟基-17 $\beta$ -(甲硫基)雄-4-烯-3-酮};9-氟-11 $\beta$ ,17,21-三羟基-16 $\alpha$ -甲基孕-1,4-二烯-3,20-二酮21-环己烷甲酸酯17-环丙烷甲酸酯;16,17-亚丁基二氧基-6,9-二氟-11-羟基-17-(甲硫基)雄-4-烯-3-酮;氟尼缩松-21-[4'-(硝基氧基甲基)苯甲酸酯];6,9-二氟-17-[(2-呋喃基羰基)氧基]-11-羟基-16-甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17-硫代羧酸(S)-氟甲酯;6,9-二氟-11-羟基-16-甲基-3-氧代-17-丙酰氧基-雄-1,4-二烯-17-硫代羧酸(S)-(2-氧代-四氢-呋喃-3S-基)酯;或6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -二氟-11 $\beta$ -羟基-16 $\alpha$ -甲基-3-氧代-17 $\alpha$ -(2,2,3,3-四甲基环丙基羰基)氧基-雄-1,4-二烯-17 $\beta$ -甲酸氟基甲酯;它们任选地为外消旋形式、对映体、非对映异构体或药学上可接受的盐、溶剂合物或水合物形式。优选的盐和衍生物的实例是碱式盐,即钠或钾盐;磺基苯甲酸盐、磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、二氯乙酸盐、丙酸盐、二氢磷酸盐、棕榈酸盐、新戊酸盐或糠酸盐。

[0404] 在一个实施方案中,所述另一种治疗剂是PDE4-抑制剂,其选自恩丙茶碱、茶碱、Roflumilaste、Ariflo(Cilomilaste)、Tofimilaste、普马芬群、Lirimilaste、Apremilaste、阿罗茶碱、Atizorame、Oglemilastum、Tetomilaste;5-[N-(2,5-二氯-3-吡啶基)-甲酰胺]-8-甲氧基-喹啉;5-[N-(3,5-二氯-1-氧化-4-吡啶基)-甲酰胺]-8-甲氧基-2-(三氟甲基)-喹啉;N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-[1-(4-氟苄基)-5-羟基-吡啶-3-基]乙醛酰基酰胺;9-[ (2-氟苄基) 甲基]-N-甲基-2-(三氟甲基)-9H-嘌呤-6-胺;4-[(2R)-2-[3-(环戊基氧基)-4-甲氧基苄基]-2-苄基乙基]-吡啶;N-[(3R)-3,4,6,7-四氢-9-甲基-4-氧代-1-苯基吡咯并[3,2,1-jk-][1,4]苯并二吡啶因-3-基]-4-吡啶甲酰胺;4-[6,7-二乙氧基-2,3-双(羟基甲基)-1-萘基]-1-(2-甲氧基乙基)-2(1H)-吡啶酮;2-[4-[6,7-二乙氧基-2,3-双(羟基甲基)-1-萘基]-2-吡啶基]-4-(3-吡啶基)-1(2H)-酞嗪酮;(3-(3-环戊氧基(cyclopentyloxy)-4-甲氧基苄基)-6-乙基氨基-8-异丙基-3H-嘌呤; $\beta$ -[3-(环戊基氧基)-4-甲氧基苄基]-1,3-二氢-1,3-二氧代-2H-异吡啶-2-丙酰胺;9-乙基-2-甲氧基-7-甲基-5-丙基-咪唑并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]吡嗪-6(-5H)-酮;5-[3-(环戊基氧基)-4-甲氧基苄基]-3-[ (3-甲基苄基) 甲基] (3S,5S)-2-哌啶酮;4-[1-[3,4-双(二氟甲氧基)苄基]-2-(3-甲基-1-氧化-4-吡啶基)乙基]- $\alpha,\alpha$ -双(三氟甲基)-苯甲醇;N-(3,5-二氯-1-氧化-吡啶-4-基)-4-二氟甲氧基-3-环丙基甲氧基-苯甲酰胺;(-)对-[ (4aR\*,10bS\*)-9-乙氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢-8-甲氧基-2-甲基-苯并[s][1,6]萘啶-6-基]-N,N-二异丙基苯甲酰胺;(R)-(+)-1-(4-溴苄基)-4-[(3-环戊基氧基)-4-甲氧基苄基]-2-吡咯烷酮;3-(环戊氧基-4-甲氧基苄基)-1-(4-N'-[N-2-氰基-S-甲基-异硫脲基]-苄基)-2-吡咯烷酮;顺式[4-氰基-4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苄基)环己烷-1-羧酸];2-甲酯基-4-氰基-4-(3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苄基)-环己烷-1-酮;顺式[4-氰基-4-(3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苄基)-环己烷-1-酮];

基)环己-1-醇];(R)-(+)-乙基[4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-2-亚基]乙酸酯;(S)-(-)-乙基[4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-2-亚基]碳酸酯;9-环戊基-5,6-二氢-7-乙基-3-(2-噻吩基)-9H-吡啶并[3,4-c]-1,2,4-三唑并[4,3-a]吡啶;或9-环戊基-5,6-二氢-7-乙基-3-(叔丁基)-9H-吡啶并[3,4-c]-1,2,4-三唑并[4,3-a]吡啶;它们任选地为外消旋形式、对映体、非对映异构体或药学上可接受的盐、溶剂合物或水合物形式。优选的盐选自盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸氢盐、磷酸氢盐、甲磺酸氢盐、硝酸氢盐、马来酸氢盐、乙酸氢盐、柠檬酸氢盐、富马酸氢盐、酒石酸氢盐、草酸氢盐、琥珀酸氢盐、苯甲酸氢盐和对甲苯磺酸氢盐。

[0405] 在一个实施方案中,所述另一种治疗剂是LTD4-拮抗剂,其选自孟鲁司特、普仑司特、扎鲁司特、Masikulast、L-733321(参见D.Guay等人,Bioorg.Med.Chem.Lett.8(1998)453-458的化合物2ab);(E)-8-[2-[4-[4-(4-氟苯基)丁氧基]苯基]乙烯基]-2-(1H-四唑-5-基)-4H-1-苯并吡喃-4-酮;4-[6-乙酰基-3-[3-(4-乙酰基-3-羟基-2-苯基硫代)丙氧基]-2-丙基-苯氧基]-丁酸;1-(((R)-(3-(2-(6,7-二氟-2-喹啉基)乙烯基)苯基)-3-(2-(2-羟基-2-丙基)苯基)硫代)甲基环丙烷-乙酸;1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-5-基)-(E)-乙烯基)苯基)-3-(2-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基)丙基)硫代)甲基)环丙烷乙酸;或[2-[[2-(4-叔丁基-2-噻唑基)-5-苯并呋喃基]氧基甲基]苯基]乙酸;它们任选地为外消旋形式、对映体、非对映异构体或药学上可接受的盐、溶剂合物或水合物形式。优选的盐选自盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸氢盐、磷酸氢盐、甲磺酸氢盐、硝酸氢盐、马来酸氢盐、乙酸氢盐、柠檬酸氢盐、富马酸氢盐、酒石酸氢盐、草酸氢盐、琥珀酸氢盐、苯甲酸氢盐和对甲苯磺酸氢盐。任选的优选盐和衍生物的另外的实例是碱式盐,即钠或钾盐;磺基苯甲酸盐、磷酸盐、异烟酸、乙酸盐、二氢乙酸盐、二氢磷酸盐、棕榈酸盐、新戊酸盐或糠酸盐。

[0406] 在一个实施方案中,所述另一种治疗剂是EGFR-抑制剂,其选自西妥昔单抗;曲妥珠单抗;帕木单抗;吉非替尼;卡纽替尼;厄洛替尼;Mab ICR-62;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[[4-(吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[[4-(N,N-二乙基氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[[4-(N,N-二甲基氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉;4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-6-[[4-(吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基]-7-环戊氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[[4-((R)-6-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[[4-((R)-6-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基]-7-[(S)-(四氢呋喃-3-基)氧基]-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[[4-((R)-2-甲氧基甲基-6-氧代-吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[[2-((S)-6-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-乙氧基]-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-((4-[N-(2-甲氧基-乙基)-N-甲基-氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[[4-(N,N-二甲基氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基]-7-环戊氧基-喹唑啉;4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-6-[[4-(N,N-双-(2-甲氧基-乙基)-氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉;4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-6-((4-[N-(2-甲氧基-乙基)-N-乙基-氨基]-



1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉;4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-6-({4-[N-(2-甲氧基-乙基)-N-甲基-氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉;4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-6-({4-[N-(四氢吡喃-4-基)-N-甲基-氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{{4-[N,N-二甲基氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基}-7-((R)-四氢呋喃-3-基氧基)-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{{4-[N,N-二甲基氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基}-7-((S)-四氢呋喃-3-基氧基)-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[N-(2-甲氧基-乙基)-N-甲基-氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环戊氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{{4-[N-环丙基-N-甲基-氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基}-7-环戊氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{{4-[N,N-二甲基氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基}-7-[(R)-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{{4-[N,N-二甲基氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基}-7-[(S)-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-喹唑啉;4-[(3-乙炔基-苯基)氨基]-6,7-双-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-(吗啉-4-基)-丙基氧基]-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉;4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-6-(4-羟基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶;3-氰基-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{{4-[N,N-二甲基氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基}-7-乙氧基-喹唑啉;4-{{[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]氨基}-6-(5-{{(2-甲磺酰基-乙基)氨基}甲基}-呋喃-2-基)喹唑啉;4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-6-{{4-[(R)-6-甲基-2-氧代-吗啉-4-基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基}-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{{4-(吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基}-7-[(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[N,N-双-(2-甲氧基-乙基)-氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-[(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-喹唑啉;4-[(3-乙炔基-苯基)氨基]-6-{{4-(5,5-二甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基}-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-(2,2-二甲基-6-氧代-吗啉-4-基)-乙氧基]-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-(2,2-二甲基-6-氧代-吗啉-4-基)-乙氧基]-7-[(R)-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[2-(2,2-二甲基-6-氧代-吗啉-4-基)-乙氧基]-6-[(S)-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-[4-(2-氧代-吗啉-4-基)-哌啶-1-基]-乙氧基]-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[1-(叔丁氧基羰基)-哌啶-4-基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(反式-4-氨基-环己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(反式-4-甲磺酰基氨基-环己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(四氢吡喃-3-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[吗啉-4-基]羰基}-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(甲氧基甲基)羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(哌啶-3-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[1-(2-乙酰基氨基-乙基)-哌啶-4-基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(四氢吡喃-4-基氧基)-7-乙氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-((S)-四氢呋喃-3-基氧基)-7-羟基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(四氢吡喃-4-基氧基)-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{反式-4-[(二甲基氨基)磺酰

基氨基]-环己烷-1-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{反式-4-[(吗啉-4-基)羰基氨基]-环己烷-1-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{反式-4-[(吗啉-4-基)磺酰基氨基]-环己烷-1-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(四氢吡喃-4-基氧基)-7-(2-乙酰基-氨基-乙氧基)-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(四氢吡喃-4-基氧基)-7-(2-甲磺酰基氨基-乙氧基)-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(哌啶-1-基)羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(1-氨基羰基甲基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(顺式-4-{N-[(四氢吡喃-4-基)羰基]-N-甲基-氨基}-环己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(顺式-4-{N-[(吗啉-4-基)羰基]-N-甲基-氨基}-环己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(顺式-4-{N-[(吗啉-4-基)磺酰基]-N-甲基-氨基}-环己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(反式-4-乙磺酰基氨基-环己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基氧基)-7-乙氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基氧基)-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[1-(2-甲氧基-乙酰基)-哌啶-4-基-氧基]-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(顺式-4-乙酰基氨基-环己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-乙炔基-苯基)氨基]-6-[1-(叔丁氧基羰基)-哌啶-4-基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-乙炔基-苯基)氨基]-6-(四氢吡喃-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(顺式-4-{N-[(哌啶-1-基)羰基]-N-甲基-氨基}-环己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(顺式-4-{N-[(4-甲基-哌啶-1-基)-羰基]-N-甲基-氨基}-环己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{顺式-4-[(吗啉-4-基)羰基氨基]-环己烷-1-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(吗啉-4-基)羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉;4-[(3-乙炔基-苯基)氨基]-6-(1-乙酰基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-乙炔基-苯基)氨基]-6-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-乙炔基-苯基)氨基]-6-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(1-异丙氧基羰基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(顺式-4-甲基氨基-环己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-chinazoline;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{顺式-4-[N-(2-甲氧基-乙酰基)-N-甲基-氨基]-环己烷-1-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-乙炔基-苯基)氨基]-6-(哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-乙炔基-苯基)氨基]-6-[1-(2-甲氧基-乙酰基)-哌啶-4-基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-乙炔基-苯基)氨基]-6-{1-[(吗啉-4-基)羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[顺式-2,6-二甲基-吗啉-4-基)-羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(2-甲基-吗啉-4-基)羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(S,S)-(2-氧杂-5-氮杂-双环[2.2.1]-庚-5-基)羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(N-甲基-N-2-甲氧基乙基-氨基)-羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉

基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(1-乙基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(2-甲氧基乙基)羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(3-甲氧基丙基-氨基)-羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[顺式-4-(N-甲磺酰基-N-甲基-氨基)-环己烷-1-基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[顺式-4-(N-乙酰基-N-甲基-氨基)-环己烷-1-基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(反式-4-甲基氨基-环己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[反式-4-(N-甲磺酰基-N-甲基-氨基)-环己烷-1-基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(反式-4-二甲基氨基-环己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(反式-4-{N-[(吗啉-4-基)羰基]-N-甲基-氨基}-环己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-(2,2-二甲基-6-氧代-吗啉-4-基)-乙氧基]-7-[S)-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉;或4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(1-氰基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉;它们任选地为外消旋形式、对映体、非对映异构体或药学上可接受的盐、溶剂合物或水合物形式。优选的盐选自盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸氢盐、磷酸氢盐、甲磺酸氢盐、硝酸氢盐、马来酸氢盐、乙酸氢盐、柠檬酸氢盐、富马酸氢盐、酒石酸氢盐、草酸氢盐、琥珀酸氢盐、苯甲酸氢盐和对甲苯磺酸氢盐。

[0407] 在另一个实施方案中,所述另一种治疗剂是多巴胺拮抗剂,其选自溴隐亭、卡麦角林、 $\alpha$ -双氢麦角隐亭、利舒脲、培高莱、普拉克索、罗克咧啉、罗匹尼罗、他利克索、特麦角脲和Viozane,它们任选地为外消旋形式、对映体、非对映异构体或药学上可接受的盐、溶剂合物或水合物形式。优选的盐选自盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸氢盐、磷酸氢盐、甲磺酸氢盐、硝酸氢盐、马来酸氢盐、乙酸氢盐、柠檬酸氢盐、富马酸氢盐、酒石酸氢盐、草酸氢盐、琥珀酸氢盐、苯甲酸氢盐和对甲苯磺酸氢盐。

[0408] 在另一个实施方案中,所述另一种治疗剂是抗过敏药,其选自依匹斯汀、西替利嗪、氮卓斯汀、非索非那定、左卡巴斯汀、氯雷他定、咪唑斯汀、酮替芬、依美斯汀、二甲茚定、氯马斯汀、巴米品、Cexchlorpheniramine、非尼拉敏、多西拉敏、氯苯沙明、茶苯海明、苯海拉明、异丙嗪、依巴斯汀、奥洛他定、地氯雷他定和美克洛嗪,它们任选地为外消旋形式、对映体、非对映异构体或药学上可接受的盐、溶剂合物或水合物形式。优选的盐选自盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸氢盐、磷酸氢盐、甲磺酸氢盐、硝酸氢盐、马来酸氢盐、乙酸氢盐、柠檬酸氢盐、富马酸氢盐、酒石酸氢盐、草酸氢盐、琥珀酸氢盐、苯甲酸氢盐和对甲苯磺酸氢盐。

[0409] 在一个实施方案中,所述另一种治疗剂是MAP激酶抑制剂,其选自贝马莫德、度马莫德、5-氨基甲酰基吡啶、6-[(氨基羰基)(2,6-二氟苯基)氨基]-2-(2,4-二氟苯基)-3-吡啶甲酰胺、 $\alpha$ -[2-[[2-(3-吡啶基)乙基]氨基]-4-嘧啶基]-2-苯并噻唑乙腈、9,12-环氧-1H-二吡啶并[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]吡咯并[3,4-i][1,6]苯并二吡辛因-10-甲酸或4-[3-(4-氯苯基)-5-(1-甲基-4-哌啶基)-1H-吡唑-4-基]-嘧啶,它们任选地为外消旋形式、对映体、非对映异构体或药学上可接受的盐、溶剂合物或水合物形式。优选的盐选自盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸氢盐、磷酸氢盐、甲磺酸氢盐、硝酸氢盐、马来酸氢盐、乙酸氢盐、柠檬酸氢盐、富马酸氢盐、酒石酸氢盐、草酸氢盐、琥珀酸氢盐、苯甲酸氢盐和对甲苯磺酸氢

盐。

[0410] 在一个实施方案中,所述另一种治疗剂是MRP4-抑制剂,其选自N-乙酰基-二硝基苯基-半胱氨酸、cGMP、胆盐、双氯芬酸、去氢表雄酮-3-葡萄糖苷酸、去氢表雄酮-3-硫酸盐、地拉卓、二硝基苯基-S-谷胱甘肽、雌二醇-17-β-葡萄糖苷酸、雌二醇-3,17-二硫酸盐、雌二醇-3-葡萄糖苷酸、雌二醇-3-硫酸盐、雌酮-3-硫酸盐、氟比洛芬、叶酸、N5-乙酰基-四氢叶酸、甘胆酸盐、葡萄糖石胆酸硫酸盐、布洛芬、吡喹酮、吡喹酮洛芬、酮洛芬、石胆酸硫酸盐、甲氨蝶呤、(E)-3-[[[3-[2-(7-氯-2-喹啉基)乙烯基]苯基]-[3-二甲基氨基]-3-氧代丙基]硫代]甲基]硫代]-丙酸、α-萘基-β-D-葡萄糖苷酸、硝基苄基疏嘌呤苷、丙磺舒、伐司朴达、西地那非、磺吡酮、牛磺酸鹅去氧胆酸盐、牛磺胆酸盐、牛磺脱氧胆酸盐、牛磺石胆酸盐、牛磺石胆酸硫酸盐、托泊替康、曲唑酮、扎普司特或双嘧达莫,它们任选地为外消旋形式、对映体、非对映异构体或药学上可接受的盐、溶剂合物或水合物形式。优选的盐选自盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸氢盐、磷酸氢盐、甲磺酸氢盐、硝酸氢盐、马来酸氢盐、乙酸氢盐、柠檬酸氢盐、富马酸氢盐、酒石酸氢盐、草酸氢盐、琥珀酸氢盐、苯甲酸氢盐和对甲苯磺酸氢盐。

[0411] 在一个实施方案中,所述另外的治疗剂是iNOS-抑制剂,其选自S-(2-氨基乙基)异硫脲-脒、氨基胍、2-氨基甲基吡啶、5,6-二氢-6-甲基-4H-1,3-噻嗪-2-胺(AMT)、L-刀豆氨酸、2-亚氨基哌啶、S-异丙基异硫脲、S-甲基异硫脲、S-乙基异硫脲、S-甲硫基瓜氨酸、S-乙基硫基瓜氨酸、L-NA(N<sup>ω</sup>-硝基-L-精氨酸)、L-NAME(N<sup>ω</sup>-硝基-L-精氨酸甲酯)、L-NMMA(N<sup>ω</sup>-一甲基-L-精氨酸)、L-NIO(N<sup>ω</sup>-亚氨基乙基-L-鸟氨酸)、L-NIL(N<sup>ω</sup>-亚氨基乙基-赖氨酸)、(S)-6-乙酰亚氨基酰基氨基-2-氨基-己酸(1H-四唑-5-基)-酰胺;N-[[3-(氨基甲基)苯基]甲基]-乙酰亚胺(ethanimidamide);(S)-4-(2-乙酰亚氨基酰基氨基-乙基硫烷基)-2-氨基-丁酸;2-[2-(4-甲氧基-吡啶-2-基)-乙基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;2-((R)-3-氨基-1-苯基-丙氧基)-4-氯-5-氟苄腈;2-((1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-噻唑-5-基-丁基硫烷基)-6-三氟甲基-烟腈;2-((1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-噻唑-5-基-丁基硫烷基)-4-氯-苄腈;2-((1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-噻唑-5-基-丁基硫烷基)-5-氯-苄腈;(2S,4R)-2-氨基-4-(2-氯-5-三氟甲基-苯基硫烷基)-4-噻唑-5-基-丁-1-醇;2-((1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-噻唑-5-基-丁基硫烷基)-5-氯-烟腈;4-((S)-3-氨基-4-羟基-1-苯基-丁基硫烷基)-6-甲氧基-烟腈;或取代的3-苯基-3,4-二氢-1-异喹啉胺,例如1S,5S,6R)-7-氯-5-甲基-2-氮杂-双环[4.1.0]庚-2-烯-3-基胺(4R,5R)-5-乙基-4-甲基-噻唑烷-2-亚基胺、(1S,5S,6R)-7-氯-5-甲基-2-氮杂-双环[4.1.0]庚-2-烯-3-基胺、(4R,5R)-5-乙基-4-甲基-噻唑烷-2-亚基胺、(4R,5R)-5-乙基-4-甲基-selenazolidine-2-亚基胺、4-氨基四氢生物蝶呤(biopterine)、(E)-3-(4-氯-苯基)-N-(1-{2-氧代-2-[4-(6-三氟甲基-嘧啶-4-基氧基)-哌啶-1-基]-乙基氨基甲酰基}-2-吡啶-2-基-乙基)-丙烯酰胺、3-(2,4-二氟-苯基)-6-[2-(4-咪唑-1-基甲基-苯氧基)-乙氧基]-2-苯基-吡啶、3-[[ (苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基)-氨基甲酰基]-甲基]-4-(2-咪唑-1-基-嘧啶-4-基)-哌嗪-1-碳酸甲酯或(R)-1-(2-咪唑-1-基-6-甲基-嘧啶-4-基)-吡咯烷-2-碳酸(2-苯并[1,3]二氧代1-5-基-乙基)-酰胺,它们任选地为外消旋形式、对映体、非对映异构体或药学上可接受的盐、溶剂合物或水合物形式。优选的盐选自盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸氢盐、磷酸氢盐、甲磺酸氢盐、硝酸氢盐、马来酸氢盐、乙酸氢盐、柠檬酸氢盐、富马酸氢盐、酒石酸氢盐、草酸氢盐、琥珀酸氢盐、苯甲酸氢盐和对甲苯磺酸氢盐。可以举出的优选的iNOS-抑制剂的另外的实例包括反义-寡核苷酸,尤其是结

合iNOS-编码核酸的那些反义-寡核苷酸,因此,实例公开在WO 01/52902中,将该文献完整地引入本文参考。

[0412] 在另一个实施方案中,所述另一种治疗剂是SYK-抑制剂,其选自2-[(2-氨基乙基)氨基]-4-[(3-溴苯基)氨基]-5-嘧啶甲酰胺;2-[[7-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基]氨基]-3-吡啶甲酰胺;6-[[5-氟-2-[3,4,5-三甲氧基苯基)氨基]-4-嘧啶基]氨基]-2,2-二甲基-2H-吡啶并[3,2-b]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮;N-[3-溴-7-(4-甲氧基苯基)-1,6-萘啶-5-基]-1,3-丙二胺;7-(4-甲氧基苯基)-N-甲基-1,6-萘啶-5-胺;N-[7-(4-甲氧基苯基)-1,6-萘啶-5-基]-1,3-丙二胺;N-[7-(2-噻吩基)-1,6-萘啶-5-基]-1,3-丙二胺;N-[7-[4-(二甲基氨基)苯基]-1,6-萘啶-5-基]-1,2-乙二胺;N-[7-(4-甲氧基苯基)-2-(三氟甲基)-1,6-萘啶-5-基]-1,3-丙二胺;N-[7-(4-甲氧基苯基)-3-苯基-1,6-萘啶-5-基]-1,3-丙二胺;N-(7-苯基-1,6-萘啶-5-基)-1,3-丙二胺;N-[7-(3-氟苯基)-1,6-萘啶-5-基]-1,3-丙二胺;N-[7-(3-氯苯基)-1,6-萘啶-5-基]-1,3-丙二胺;N-[7-[3-(三氟甲氧基)苯基]-1,6-萘啶-5基]-1,3-丙二胺;N-[7-(4-氟苯基)-1,6-萘啶-5-基]-1,3-丙二胺;N-[7-(4-氟苯基)-1,6-萘啶-5-基]-1,3-丙二胺;N-[7-(4-氯苯基)-1,6-萘啶-5-基]-1,3-丙二胺;N-[7-(4'-甲基[1,1'-联苯]-4-基)-1,6-萘啶-1,3-丙二胺;N-[7-[4-(二甲基氨基)苯基]-1,6-萘啶-5-基]-1,3-丙二胺;N-[7-[4-(二乙基氨基)苯基]-1,6-萘啶-5-基]-1,3-丙二胺;N-[7-[4-(4-吗啉基)苯基]-1,6-萘啶-5-基]-1,3-丙二胺;N-[7-[4-[[2-(二甲基氨基)乙基]甲基氨基]苯基]-1,6-萘啶-5-基]-1,3-丙二胺;N-[7-(4-溴苯基)-1,6-萘啶-5-基]-1,3-丙二胺;N-[7-(4-甲基苯基)-1,6-萘啶-5-基]-1,3-丙二胺;N-[7-[4-(甲硫基)苯基]-1,6-萘啶-5-基]-1,3-丙二胺;N-[7-[4-(1-甲基乙基)苯基]-1,6-萘啶-5-基]-1,3-丙二胺;7-[4-(二甲基氨基)苯基]-N-甲基-1,6-萘啶-5-胺;7-[4-(二甲基氨基)苯基]-N,N-二甲基-1,6-萘啶-5-胺;N-[7-[4-(二甲基氨基)苯基]-1,6-萘啶-5-基]-1,4-丁二胺;N-[7-[4-(二甲基氨基)苯基]-1,6-萘啶-5-基]-1,5-戊二胺;3-[[7-[4-(二甲基氨基)苯基]-1,6-萘啶-5-基]氧基]-1-丙醇;4-[5-(4-氨基丁氧基)-1,6-萘啶-7-基]-N,N-二甲基-苯胺;4-[[7-[4-(二甲基氨基)苯基]-1,6-萘啶-5-基]氨基]-1-丁醇;N-[7-[4-(二甲基氨基)苯基]-1,6-萘啶-5-基]-N-甲基-1,3-丙二胺;N-[7-[4-(二甲基氨基)苯基]-1,6-萘啶-5-基]-N,N'-二甲基-1,3-丙二胺;1-氨基-3-[[7-[4-(二甲基氨基)苯基]-1,6-萘啶-5-基]氨基]-2-丙醇;N-[7-[4-(二甲基氨基)苯基]-1,6-萘啶-5-基]-2,2-二甲基-1,3-丙二胺;7-[4-(二甲基氨基)苯基]-N-(3-吡啶基甲基)-1,6-萘啶-5-胺;N-[(2-氨基苯基)甲基]-7-[4-(二甲基氨基)苯基]-1,6-萘啶-5-胺;N-[7-[6-(二甲基氨基)[1,1'-联苯]-3-基]-1,6-萘啶-5-基]-1,3-丙二胺;N-[7-[3-氯-4-(二乙基氨基)苯基]-1,6-萘啶-5-基]-1,3-丙二胺;N-[7-[4-(二甲基氨基)-3-甲氧基苯基]-1,6-萘啶-5-基]-1,3-丙二胺;N-[7-[4-(二乙基氨基)苯基]-3-甲基-1,6-萘啶-5-基]-1,3-丙二胺;N-[7-(3'-氟[1,1'-联苯]-3-基)-1,6-萘啶-5-基]-1,2-乙二胺;N-[7-(4-甲氧基苯基)-1,6-萘啶-5-基]-1,6-萘啶-1,3-丙二胺;N,N'-双(3-氨基丙基)-7-(4-甲氧基苯基)-2,5-二胺;N-[7-(4-甲氧基苯基)-2-(苯基甲氧基)-1,6-萘啶-5-基]-1,6-萘啶-1,3-丙二胺;N5-(3-氨基丙基)-7-(4-甲氧基苯基)-N2-(苯基甲基)-2,5-二胺;N-[7-(2-萘基)-1,6-萘啶-5-基]-1,3-丙二胺;N-[7-(2'-氟[1,1'-联苯]-4-基)-1,6-萘啶-5-基]-1,3-丙二胺;N-[7-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,6-萘啶-5-基]-1,3-丙二胺;

N-[7-(3,4-二甲基苯基)-1,6-萘啶-5-基]-1,3-丙二胺;1-氨基-3-[[7-(2-萘基)-1,6-萘啶-5-基]氨基]-2-丙醇;1-氨基-3-[[7-(2'-氟[1,1'-联苯]-4-基)-1,6-萘啶-5-基]氨基]-2-丙醇;1-氨基-3-[[7-(4'-甲氧基[1,1'-联苯]-4-基)-1,6-萘啶-5-基]氨基]-2-丙醇;1-氨基-3-[[7-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,6-萘啶-5-基]氨基]-2-丙醇;1-氨基-3-[[7-(4-溴苯基)-1,6-萘啶-5-基]氨基]-2-丙醇;N-[7-(4'-甲氧基[1,1'-联苯]-4-基)-1,6-萘啶-5-基]-2,2-二甲基-1,3-丙二胺;1-[[7-[4-(二甲基氨基)苯基]-1,6-萘啶-5-基]氨基]-2-丙醇;2-[[2-[[7-[4-(二甲基氨基)苯基]-1,6-萘啶-5-基]氨基]-乙基]硫代]-乙醇;7-[4-(二甲基氨基)苯基]-N-(3-甲基-5-异噁唑基)-1,6-萘啶-5-胺;7-[4-(二甲基氨基)苯基]-N-4-嘧啶基-1,6-萘啶-5-胺;N-[7-[4-(二甲基氨基)苯基]-1,6-萘啶-5-基]-1,3-环己二胺;N,N-二甲基-4-[5-(1-哌嗪基)-1,6-萘啶-7-基]-苯胺;4-[5-(2-甲氧基乙氧基)-1,6-萘啶-7-基]-N,N-二甲基-苯胺;1-[7-[4-(二甲基氨基)苯基]-1,6-萘啶-5-基]-4-哌啶醇;1-[7-[4-(二甲基氨基)苯基]-1,6-萘啶-5-基]-3-吡咯烷醇;7-[4-(二甲基氨基)苯基]-N-(2-呋喃基甲基)-1,6-萘啶-5-胺;7-[4-(二甲基氨基)苯基]-N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-1,6-萘啶-5-胺;1-[7-[4-(二甲基氨基)苯基]-1,6-萘啶-5-基]-4-哌啶甲酰胺;1-[3-[[7-[4-(二甲基氨基)苯基]-1,6-萘啶-5-基]氨基]丙基]-2-吡咯烷酮;N-[3'-[5-[(3-氨基丙基)氨基]-1,6-萘啶-7-基][1,1'-联苯]-3-基]-乙酰胺;N-[7-(4'-氟[1,1'-联苯]-4-基)-1,6-萘啶-5-基]-1,3-丙二胺;N-[4'-[5-[(3-氨基丙基)氨基]-1,6-萘啶-7-基][1,1'-联苯]-3-基]-乙酰胺;N-[7-[4-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)苯基]-1,6-萘啶-5-基]-1,3-丙二胺;N-[7-[4-(2-噻吩基)苯基]-1,6-萘啶-5-基]-1,3-丙二胺;N-[7-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,6-萘啶-5-基]-1,3-丙二胺;N-[7-[4-(3-吡啶基)苯基]-1,6-萘啶-5-基]-1,3-丙二胺;N-[7-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-1,6-萘啶-5-基]-1,3-丙二胺;N-[7-(6-甲氧基-2-萘基)-1,6-萘啶-5-基]-1,3-丙二胺;7-[4-(二甲基氨基)苯基]-N-(4-吡啶基甲基)-1,6-萘啶-5-胺;3-[[7-[4-(二甲基氨基)苯基]-1,6-萘啶-5-基]甲基氨基]-戊腈;7-[4-(二甲基氨基)苯基]-N-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]-1,6-萘啶-5-胺;N-[7-[4-(二甲基氨基)苯基]-1,6-萘啶-5-基]-1,2-环己二胺;N-[7-[4-(二甲基氨基)苯基]-1,6-萘啶-5-基]-1,2-环己二胺,(1R,2S)-rel-;N-[7-[4-(二甲基氨基)苯基]-1,6-萘啶-5-基]-1,2-苯二甲胺;N-[7-[4-(二乙基氨基)苯基]-1,6-萘啶-5-基]-1,4-丁二胺;N-[7-[3',5'-双(三氟甲基)[1,1'-联苯]-4-基]-1,6-萘啶-5-基]-,3-丙二胺;N-[7-(3'-甲氧基[1,1'-联苯]-4-基)-1,6-萘啶-5-基]-1,3-丙二胺;N-[7-(3'-氟[1,1'-联苯]-4-基)-1,6-萘啶-5-基]-1,3-丙二胺;4-[[7-[4-(二甲基氨基)苯基]-1,6-萘啶-5-基]氧基]-1-丁醇;N-[7-[4-(二甲基氨基)苯基]-1,6-萘啶-5-基]-1,4-环己二胺;7-[4-(二甲基氨基)苯基]-N-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)-1,6-萘啶-5-胺;N-[7-[3-溴-4-(二甲基氨基)苯基]-1,6-萘啶-5-基]-1,3-丙二胺;N-[7-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1,6-萘啶-5-基]-1,3-丙二胺;N-[7-[3-(三氟甲基)苯基]-1,6-萘啶-5-基]-1,3-丙二胺;N-[7-[4-(三氟甲基)苯基]-1,6-萘啶-5-基]-1,3-丙二胺;N-[7-(3-溴-4-甲氧基苯基)-1,6-萘啶-5-基]-1,3-丙二胺;N-[7-[4-[[3-(二甲基氨基)丙基]甲基氨基]苯基]-1,6-萘啶-5-基]-1,4-环己二胺;N-[7-[4-[[2-(二甲基氨基)乙基]甲基氨基]苯基]-1,6-萘啶-5-基]-1,4-环己二胺;N-[7-[4-(二甲基氨基)-3-甲氧基苯基]-1,6-萘啶-5-基]-1,4-环己二胺;N-[7-[4-(4-吗啉基)苯基]-1,6-萘啶-5-基]-1,4-环己二胺;N-[7-[3-溴-4-(4-吗啉基)苯基]-1,6-萘啶-

5-基]-1,4-环己-二胺;4-[[7-[4-[[2-(二甲基氨基)乙基]甲基氨基]苯基]-1,6-萘啶-5-基]氧基]-环己醇;N-[7-[3-溴-4-(4-吗啉基)苯基]-1,6-萘啶-5-基]-1,3-丙-二胺;N,N-二甲基-4-[5-(4-甲基-1-哌嗪基)-1,6-萘啶-7-基]-苯胺;4-[[7-[4-[[3-(二甲基氨基)丙基]甲基氨基]苯基]-1,6-萘啶-5-基]氧基]-环己醇;N-[7-[4-[[2-(二甲基氨基)乙基]甲基氨基]苯基]-1,6-萘啶-5-基]-1,4-丁二胺;或[3-[[5-[(3-氨基丙基)氨基]-7-(4-甲氧基苯基)-1,6-萘啶-2-基]-氨基]丙基]-氨基甲酸-1,1-二甲基乙酯,它们任选地为外消旋形式、对映体、非对映异构体或药学上可接受的盐、溶剂合物或水合物形式。优选的盐选自盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸氢盐、磷酸氢盐、甲磺酸氢盐、硝酸氢盐、马来酸氢盐、乙酸氢盐、柠檬酸氢盐、富马酸氢盐、酒石酸氢盐、草酸氢盐、琥珀酸氢盐、苯甲酸氢盐和对甲苯磺酸氢盐。

[0413] 可以将这些药物组合物作为包含约25mg、50mg、100mg、125mg、150mg、200mg、250mg、300mg或400mg的化合物1、化合物2的化合物或它们两者的口服制剂施用。在该方面,所述药物组合物还包含填充剂;崩解剂;或润滑剂;或其组合。

[0414] 还应当理解,本发明的药物组合物可以用于联合疗法;即所述组合物可以与一种或多种另外期望的治疗剂或医疗方法同时、在其之前或在其之后施用。

[0415] 本发明的一个方面提供包含片剂的药物组合物,其中所述片剂包含化合物1和化合物2和一种或多种赋形剂的喷雾干燥的分散体,所述赋形剂选自填充剂;崩解剂;表面活性剂;粘合剂;湿润剂;和润滑剂。

[0416] 在一些实施方案中,所述片剂包含约25mg—约75mg的化合物1。

[0417] 在一些实施方案中,所述片剂包含约100mg—约200mg的化合物2。

[0418] 并且,在一些实施方案中,所述片剂包含一种或多种赋形剂,其选自填充剂、崩解剂、润滑剂、粘合剂或其任意的组合。例如,所述片剂包含约100mg—约300mg的填充剂。在一些情况中,所述填充剂包含微晶纤维素。在另外的实例中,所述片剂包含约12mg—约36mg的崩解剂。在一些情况中,所述崩解剂包含交联羧甲基纤维素钠。在一些实例中,所述片剂包含约1mg—约5mg的润滑剂。在一些情况中,所述润滑剂包含硬脂酸镁。并且,在一些实例中,所述片剂包含约25mg—约75mg的粘合剂。在一些情况中,所述粘合剂包含羟丙基甲基纤维素。

[0419] 本发明的一个方面提供包含第一种活性剂和第二种活性剂的药物组合物,其中第一种活性剂包含化合物1的无定形形式,且第二种活性剂包含化合物2的无定形形式。

[0420] 在一些实施方案中,第一种活性剂还包含含有化合物1和粘合剂的第一种喷雾干燥的分散体。例如,第一种喷雾干燥的分散体包含约70wt%—约90wt%的化合物1和约10wt%—约30wt%的粘合剂。在一些实例中,所述粘合剂包含羟丙基甲基纤维素。

[0421] 在一些实施方案中,第二种活性剂还包含含有化合物2和粘合剂的第二种喷雾干燥的分散体。例如,第二种喷雾干燥的分散体包含约70wt%—约90wt%的化合物2和约10wt%—约30wt%的粘合剂。

[0422] 在一些实施方案中,所述药物组合物还包含约5wt%—约20wt%的第一种活性剂。

[0423] 在一些实施方案中,所述药物组合物还包含约15wt%—约60wt%的第二种活性剂。

[0424] 在一些实施方案中,所述药物组合物还包含一种或多种赋形剂,其选自填充剂、崩

解剂、润滑剂、粘合剂或其任意的组合。例如,所述药物组合物还包含约30wt%—约50wt%的填充剂。在一些情况中,所述填充剂包含微晶纤维素。

[0425] 在一些实施方案中,所述药物组合物还包含约1wt%—约10wt%的崩解剂。在一些实例中,所述崩解剂包含交联羧甲基纤维素钠。

[0426] 在一些实施方案中,所述药物组合物还包含低于约1wt%的润滑剂。在一些实例中,所述润滑剂包含硬脂酸镁。

[0427] 在一些实施方案中,所述药物组合物包含片剂。

[0428] 在一些实施方案中,所述片剂包含约30mg—约85mg的第一种活性剂。

[0429] 在一些实施方案中,所述片剂包含约150mg—约250mg的第二种活性剂。

[0430] 在一些实施方案中,所述片剂包含一种或多种赋形剂,其选自填充剂、崩解剂、润滑剂、粘合剂或其任意的组合。例如,所述片剂包含约100mg—约300mg的填充剂。在一些情况中,所述填充剂包含微晶纤维素。在另外的实例中,所述片剂包含约12mg—约36mg的崩解剂。在一些情况中,所述崩解剂包含交联羧甲基纤维素钠。在一些实例中,所述片剂包含约1mg—约5mg的润滑剂。例如,所述润滑剂包含硬脂酸镁。

[0431] 在一些实施方案中,所述药物组合物还包含另一种治疗剂(例如本文所述的另外的APIs的任意种)。在一些实例中,所述另一种治疗剂是非化合物1的另一种CFTR纠正剂(例如本文所述的CFTR纠正剂的任意种)。在另外的实例中,所述另一种治疗剂是非化合物2的另一种CFTR增效剂(例如本文所述的CFTR增效剂的任意种)。

[0432] 可以通过在形成适合的三维形状(例如片剂)的压力下压紧或压制混合物或组合物、例如粉末或颗粒生产本发明的片剂。本文所用的“片剂”包括所有形状和大小的压制的单位药物剂型,无论是包衣的还是不包衣的。

[0433] 制粒和压制

[0434] 在一些实施方案中,可以将固体形式、包括包含活性剂无定形化合物1和无定形化合物2以及包括的药学上可接受的赋形剂(例如填充剂、稀释剂、崩解剂、表面活性剂、助流剂、粘合剂、润滑剂或其任意的组合)的粉末进行干法制粒工艺。该干法制粒工艺导致粉末聚集成具有适合于进一步加工的大小的较大颗粒。干法制粒可以改善混合物的流动性,以便生产符合质量变化或含量均一性要求的片剂。

[0435] 可以使用一种或多种混合和干法制粒步骤生产如本文所述的制剂。混合和制粒步骤的次序和次数显然并不关键。然而,所述赋形剂的至少一种以及无定形化合物1和无定形化合物2可以进行干法制粒或高剪切湿法制粒,然后压制成片剂。在片剂压制之前一起形成的无定形化合物1和无定形化合物2以及所述赋形剂的干法制粒显然是提供本发明组合物和制剂成分之间紧密物理接触的令人惊奇地简单、低廉和有效方式,且由此导致片剂具有良好的稳定性。干法制粒可以通过机械方法进行,与也是本文关注的湿法制粒相反,该方法可以在不使用任何液体物质的情况下将能量转移至所述混合物(不是水溶液、基于有机溶质的溶液或其混合物的形式)。通常,机械方法需要压紧,例如通过滚压提供的压紧。用于干法制粒的可选方法的实例是重击。

[0436] 在一些实施方案中,滚压是包含对一种或多种物质进行高强度机械压紧的方法。在一些实施方案中,在两个反向旋转的滚筒之间压制包含粉末混合物的药物组合物,即将其滚压,形成固体片层,随后将其在筛中压碎,形成颗粒物质。在这种颗粒物质中,可以得到



所述成分之间的紧密机械接触。滚压设备的实例是来自Gerteis Maschinen+Processengineering AG的**Minipactor®** a Gerteis 3W-Polygran。

[0437] 在一些实施方案中,本发明的片剂压制可以在不使用任何液体物质的情况下进行(不是水溶液、基于有机溶质的溶液或其混合物的形式),即干法制粒工艺。在一个典型的实施方案中,得到的芯或片剂具有约1kp—约15kP的抗压强度;例如1.5—12.5kP,优选2—10kP。

#### [0438] 简单制造方法

[0439] 在一些实施方案中,根据本文列出的配方称重所述成分。接下来,将全部颗粒内成分过筛并且充分混合。用适合的润滑剂、例如硬脂酸镁润滑所述成分。下一步可以包含将粉末混合物和过筛的成分压紧/压缩。接下来,将压紧或压缩的共混物研磨成颗粒并且过筛,得到期望的大小。接下来,可以用例如硬脂酸镁润滑该颗粒。接下来,用适合的穿孔器将本发明的颗粒组合物压制成本发明的不同药物制剂。任选地,可以用薄膜、着色剂或其它包衣衣料给片剂包衣。

[0440] 本发明的另一个方面提供用于生产药物组合物的方法,包含:混合包含无定形化合物1和无定形化合物2以及一种或多种赋形剂的组合物,所述赋形剂选自:填充剂、稀释剂、粘合剂、助流剂、表面活性剂、润滑剂、崩解剂;和将所述组合物压制成具有在约30分钟内至少约50%的溶出度的片剂。

[0441] 在另一个实施方案中,进行湿法制粒工艺,以便由粉状和液体成分生产本发明的药物制剂。例如,根据本文列出的配方称重药物组合物,其包含含有无定形化合物1和无定形化合物2以及一种或多种赋形剂的组合物的混合物,所述赋形剂选自:填充剂、稀释剂、粘合剂、助流剂、表面活性剂、润滑剂、崩解剂。接下来,将全部颗粒内成分过筛,并且在高剪切或低剪切制粒机中使用水、或水与表面活性剂、或水与粘合剂、或水与表面活性剂和粘合剂混合,以便将粉末共混物制粒。还可以使用非水的液体与或不与表面活性剂和/或粘合剂,以便将粉末共混物制粒。接下来,可以任选地使用适合的研磨机研磨湿颗粒。接下来,可以任选地通过按照任意适合的方式干燥所述成分从所述混合物中除去水。接下来,可以任选地将干燥的颗粒研磨成所需大小。接下来可以通过共混加入颗粒外赋形剂(例如填充剂、稀释剂和崩解剂)。接下来,还可以用硬脂酸镁和崩解剂、例如交联羧甲基纤维素钠润滑过筛的颗粒。接下来,可以过筛本发明的颗粒组合物足够的时间,以便得到正确的大小,且然后用适合的穿孔器压制成本发明的不同药物制剂。任选地,可以用薄膜、着色剂或其它包衣衣料给片剂包衣。

[0442] 这种示例性的混合物的成分各自如上所述和在下文的实施例中所述。此外,所述混合物可以包含任选的添加剂,例如如上所述患者下文实施例中所述的一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂和/或一种或多种香料。在一些实施方案中,这些成分(和任意任选的添加剂)各自在所述混合物中的相对浓度(例如wt%)也在上文和下文的实施例中呈现。构成所述混合物的成分可以依次或以任意添加的组合方式提供;并且,所述成分或成分的组合可以以任意次序提供。在一个实施方案中,润滑剂是最后添加到所述混合物中的成分。

[0443] 在另一个实施方案中,所述混合物包含无定形化合物1和无定形化合物2以及任意一种或多种赋形剂的组合物,所述赋形剂包括粘合剂、助流剂、表面活性剂、稀释剂、润滑剂、崩解剂和填充剂;其中这些成分各自以粉末形式提供(例如,正如通过光散射测定的,作

为具有250 $\mu\text{m}$ 或以下(例如150 $\mu\text{m}$ 或以下、100 $\mu\text{m}$ 或以下、50 $\mu\text{m}$ 或以下、45 $\mu\text{m}$ 或以下、40 $\mu\text{m}$ 或以下或35 $\mu\text{m}$ 或以下)平均直径的颗粒提供)。例如,所述混合物包含无定形化合物1和无定形化合物2以及稀释剂、助流剂、表面活性剂、润滑剂、崩解剂和填充剂的组合物;其中这些成分各自以粉末形式提供(例如,正如通过光散射测定的,作为具有250 $\mu\text{m}$ 或以下(例如150 $\mu\text{m}$ 或以下、100 $\mu\text{m}$ 或以下、50 $\mu\text{m}$ 或以下、45 $\mu\text{m}$ 或以下、40 $\mu\text{m}$ 或以下或35 $\mu\text{m}$ 或以下)平均直径的颗粒提供)。在另一个实例中,所述混合物包含无定形化合物1、无定形化合物2、稀释剂、粘合剂、表面活性剂、润滑剂、崩解剂和填充剂的组合物;其中这些成分各自以粉末形式提供(例如,正如通过光散射测定的,作为具有250 $\mu\text{m}$ 或以下(例如150 $\mu\text{m}$ 或以下、100 $\mu\text{m}$ 或以下、50 $\mu\text{m}$ 或以下、45 $\mu\text{m}$ 或以下、40 $\mu\text{m}$ 或以下或35 $\mu\text{m}$ 或以下)平均直径的颗粒提供)。

[0444] 在另一个实施方案中,所述混合物包含无定形化合物1、无定形化合物2以及粘合剂、助流剂、稀释剂、表面活性剂、润滑剂、崩解剂和填充剂的任意组合的组合物;其中这些成分各自基本上不含水。所述成分各自包含占该成分重量低于5wt% (例如低于2wt%、低于1wt%、低于0.75wt%、低于0.5wt%或低于0.25wt%)的水。例如,所述混合物包含无定形化合物1、无定形化合物2以及稀释剂、助流剂、表面活性剂、润滑剂、崩解剂和填充剂的组合物;其中这些成分各自基本上不含水。所述成分各自包含占该成分重量低于5wt% (例如低于2wt%、低于1wt%、低于0.75wt%、低于0.5wt%或低于0.25wt%)的水。

[0445] 在另一个实施方案中,通过用所述混合物填充一种形式(例如塑模)并且给混合物施加压力将该混合物压制成片剂。该过程可以使用模压机或另外类似的设备进行。在一些实施方案中,可以首先将无定形化合物1、无定形化合物2以及赋形剂的混合物压制成颗粒形式。然后将颗粒过筛并且压制成片剂或根据制药领域的公知方法配制用于包囊。还应当注意,给所述形式中的混合物施加压力可以在每次压制过程中使用相同的压力或在压制过程中使用不同的压力重复进行。在另一个实例中,可以使用模压机压制粉状成分或颗粒的混合物,该模压机可以施加足够的压力以便形成在约30分钟时具有约50%或以上(例如在约30分钟时约55%或以上、或在约30分钟时约60%或以上)溶出度的片剂。例如,使用模压机压制所述混合物,以便生产硬度为至少约5kP(至少约5.5kP、至少约6kP、至少约7kP、至少约10kP或至少15kP)的片剂。在一些情况中,压制所述混合物以便生产约5—20kP硬度的片剂。

[0446] 在一些实施方案中,可以用约3.0wt%的片剂重量的包含着色剂的薄膜衣料给包含如本文所述的药物组合物的片剂包衣。在一些情况中,用于包衣片剂的着色剂混悬液或溶液包含约20%w/w的固体重量的着色剂混悬液或溶液。在另一种情况中,可以用标志、其它图像或文字标记包衣片。

[0447] 在另一个实施方案中,用于生产药物组合物的方法包含:提供固体形式的混合物,例如分钟和/或液体成分的混合物,该混合物包含无定形化合物1、无定形化合物2以及选自如下的赋形剂的一种或多种:粘合剂、助流剂、稀释剂、表面活性剂、润滑剂、崩解剂和填充剂;将该混合物混合至基本上均匀;和将所述混合物压制或压紧成颗粒形式。然后可以将包含无定形化合物1和无定形化合物2的颗粒组合物压制成如上所述或下文实施例所述的片剂。或者,用于生产药物组合物的方法包含:提供无定形化合物1、无定形化合物2以及一种或多种赋形剂的混合物,所述赋形剂例如为粘合剂、助流剂、稀释剂、表面活性剂、润滑剂、崩解剂和填充剂;将该混合物混合至基本上均匀;和使用滚压机、应用如下文实施例中

举出的干法制粒组合物将所述混合物压制/压紧成颗粒形式,或者,使用如下文实施例中举出的高剪切湿颗粒压紧法压制/压紧成颗粒。可以使用所制备的掺入无定形化合物1和无定形化合物2与本文所述的选择的赋形剂的颗粒制备药物制剂,例如,如本文所述的片剂。

[0448] 在一些实施方案中,通过搅拌、共混、振摇等,应用手动混合、混合器、搅拌机、其任意的组合等混合所述混合物。当依次添加成分或成分组合时,混合可以在两次顺序添加之间、在成分添加的自始至终连续、在添加全部成分或成分组合之后进行或其任意的组合。将所述混合物混合至它具有基本上均匀的组成。

[0449] 在另一个实施方案中,本发明包含在适合的常规研磨设备中、使用适合于生产具有0.1微米—50微米的较大粒径部分的颗粒的空气压力对无定形化合物1和无定形化合物2进行气流粉碎。在另一个实施方案中,所述粒径为0.1微米—20微米。在另一个实施方案中,所述粒径为0.1微米—10微米。在另一个实施方案中,所述粒径为1.0微米—5微米。在另一个实施方案中,无定形化合物1和无定形化合物2具有约5—约100微米的粒径D50。在另一个实施方案中,无定形化合物1和无定形化合物2具有约5—约30微米的粒径D50。在另一个实施方案中,无定形化合物1和无定形化合物2具有15微米的粒径D50。

[0450] 在不同的实施方案中,可以将另外的治疗剂与无定形化合物1和无定形化合物2一起配制,形成单元或单一剂型,例如,片剂。

[0451] 可以根据美国药典29,United States Pharmacopeial Convention,Inc., Rockville,Md.,2005("USP")中的Test 711"Dissolution"对如上所述制备的片剂进行体外溶出评价,以便测定活性物质从所述剂型中释放的速率。便利地通过例如高效液相色谱法(HPLC)这样的技术测定活性物质的含量和杂质水平。

[0452] 在一些实施方案中,本发明包括包装材料的应用,例如容器和高密度聚乙烯(HDPE)、低密度聚乙烯(LDPE)和或聚丙烯和/或玻璃、玻璃纸、铝袋和由铝或高密度聚氯乙烯(PVC)(任选地包括干燥剂)、聚乙烯(PE)、聚偏氯乙烯(PVDC)、PVC/PE/PVDC等构成的泡罩包或条袋的封装物。这些包装材料可以用于在使用常用于制药领域的化学或物理灭菌技术对该包装及其内容物适当灭菌后以无菌方式储存不同的药物组合物和制剂。

[0453] V. 治疗囊性纤维化的方法

[0454] 上述喷雾干燥的分散体和药物组合物用于治疗囊性纤维化。因此,本发明的一个方面提供治疗患者的囊性纤维化的方法,包含对该患者施用上述喷雾干燥的分散体或药物组合物的任意种。

[0455] 在一些实施方式中,给所述患者施用所述喷雾干燥的分散体或药物组合物。

[0456] 并且,一些实施方式还包含对该患者施用另一种治疗剂,其不存在于上述喷雾干燥的分散体或药物组合物中。

[0457] 在一些实施方式中,在上述喷雾干燥的分散体或药物组合物之前、之后或与之同时施用所述另一种治疗剂。

[0458] A. 突变

[0459] 在一个方面,本发明提供治疗患者的CFTR-介导的疾病的方法,包含对该患者施用上述喷雾干燥的分散体或药物组合物的任意种,其中所述患者具有人CFTR突变,其选自G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R、S1251N、E193K、F1052V、G1069R、R117C、D110H、R347H、R352Q、E56K、P67L、L206W、A455E、D579G、S1235R、S945L、

R1070W、F1074L、D110E、D1270N、D1152H、1717-1G->A、621+1G->T、3120+1G->A、1898+1G->A、711+1G->T、2622+1G->A、405+1G->A、406-1G->A、4005+1G->A、1812-1G->A、1525-1G->A、712-1G->T、1248+1G->A、1341+1G->A、3121-1G->A、4374+1G->T、3850-1G->A、2789+5G->A、3849+10kbC->T、3272-26A->G、711+5G->A、3120G->A、1811+1.6kbA->G、711+3A->G、1898+3A->G、1717-8G->A、1342-2A->C、405+3A->C、1716G/A、1811+1G->C、1898+5G->T、3850-3T->G、IVS14b+5G->A、1898+1G->T、4005+2T->C和621+3A->G。

[0460] 在一个方面,本发明提供治疗患者的CFTR-介导的疾病的方法,包含对该患者施用上述喷雾干燥的分散体或药物组合物的任意种,其中所述患者具有人CFTR突变,其选自G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R、S1251N、E193K、F1052V和G1069R。在该方面的一种实施方式中,本发明提供治疗CFTR-介导的疾病的方法,其中所述患者具有人CFTR突变,其选自G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R和S1251N。在该方面的另一种实施方式中,本发明提供治疗CFTR-介导的疾病的方法,其中所述患者具有人CFTR突变,其选自E193K、F1052V和G1069R。在该方面的一些实施方式中,所述方法产生相对于基线氯离子转运大于10-倍的氯离子转运增加。

[0461] 在一个方面,本发明提供治疗患者的CFTR-介导的疾病的方法,包含对该患者施用上述喷雾干燥的分散体或药物组合物的任意种,其中所述患者具有人CFTR突变,其选自R117C、D110H、R347H、R352Q、E56K、P67L、L206W、A455E、D579G、S1235R、S945L、R1070W、F1074L、D110E、D1270N和D1152H。在该方面的一种实施方式中,所述方法产生相对于基线氯离子转运大于或等于10%以上的氯离子转运增加。

[0462] 在一个方面,本发明提供治疗患者的CFTR-介导的疾病的方法,包含对该患者施用上述喷雾干燥的分散体或药物组合物的任意种,其中所述患者具有人CFTR突变,其选自1717-1G->A、621+1G->T、3120+1G->A、1898+1G->A、711+1G->T、2622+1G->A、405+1G->A、406-1G->A、4005+1G->A、1812-1G->A、1525-1G->A、712-1G->T、1248+1G->A、1341+1G->A、3121-1G->A、4374+1G->T、3850-1G->A、2789+5G->A、3849+10kbC->T、3272-26A->G、711+5G->A、3120G->A、1811+1.6kbA->G、711+3A->G、1898+3A->G、1717-8G->A、1342-2A->C、405+3A->C、1716G/A、1811+1G->C、1898+5G->T、3850-3T->G、IVS14b+5G->A、1898+1G->T、4005+2T->C和621+3A->G。在该方面的一种实施方式中,所述患者具有选自1717-1G->A、1811+1.6kbA->G、2789+5G->A、3272-26A->G和3849+10kbC->T的人CFTR突变。在该方面的另一种实施方式中,所述患者具有选自2789+5G->A和3272-26A->G的人CFTR突变。

[0463] 在一个方面,本发明提供治疗患者的CFTR-介导的疾病的方法,包含对该患者施用上述喷雾干燥的分散体或药物组合物的任意种,其中所述患者具有选自G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R、S1251N、E193K、F1052V、G1069R、R117C、D110H、R347H、R352Q、E56K、P67L、L206W、A455E、D579G、S1235R、S945L、R1070W、F1074L、D110E、D1270N、D1152H、1717-1G->A、621+1G->T、3120+1G->A、1898+1G->A、711+1G->T、2622+1G->A、405+1G->A、406-1G->A、4005+1G->A、1812-1G->A、1525-1G->A、712-1G->T、1248+1G->A、1341+1G->A、3121-1G->A、4374+1G->T、3850-1G->A、2789+5G->A、3849+10kbC->T、3272-26A->G、711+5G->A、3120G->A、1811+1.6kbA->G、711+3A->G、1898+3A->G、1717-8G->A、1342-2A->C、405+3A->C、1716G/A、1811+1G->C、1898+5G->T、3850-3T->G、IVS14b+5G->A、1898+1G->T、4005+2T->C和621+3A->G的人CFTR突变和选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR

突变。

[0464] 在一个方面,本发明提供治疗患者的CFTR-介导的疾病的方法,包含对该患者施用上述喷雾干燥的分散体或药物组合物的任意种,其中所述患者具有选自G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R、S1251N、E193K、F1052V和G1069R和选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。在该方面的一种实施方式中,本发明提供治疗CFTR-介导的疾病的方法,其中所述患者具有人CFTR突变,其选自G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R和S1251N的人CFTR突变和选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。在该方面的另一种实施方式中,本发明提供治疗CFTR-介导的疾病的方法,其中所述患者具有选自E193K、F1052V和G1069R的人CFTR突变和选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。在该方面的一些实施方式中,所述方法产生相对于基线氯离子转运大于10-倍的氯离子转运增加。

[0465] 在一个方面,本发明提供治疗患者的CFTR-介导的疾病的方法,包含对该患者施用上述喷雾干燥的分散体或药物组合物的任意种,其中所述患者具有选自R117C、D110H、R347H、R352Q、E56K、P67L、L206W、A455E、D579G、S1235R、S945L、R1070W、F1074L、D110E、D1270N和D1152H的人CFTR突变和选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。在该方面的一种实施方式中,所述方法产生大于或等于基线氯离子转运10%以上的氯离子转运增加。

[0466] 在一个方面,本发明提供治疗患者的CFTR-介导的疾病的方法,包含对该患者施用上述喷雾干燥的分散体或药物组合物的任意种,其中所述患者具有选自1717-1G $\rightarrow$ A、621+1G $\rightarrow$ T、3120+1G $\rightarrow$ A、1898+1G $\rightarrow$ A、711+1G $\rightarrow$ T、2622+1G $\rightarrow$ A、405+1G $\rightarrow$ A、406-1G $\rightarrow$ A、4005+1G $\rightarrow$ A、1812-1G $\rightarrow$ A、1525-1G $\rightarrow$ A、712-1G $\rightarrow$ T、1248+1G $\rightarrow$ A、1341+1G $\rightarrow$ A、3121-1G $\rightarrow$ A、4374+1G $\rightarrow$ T、3850-1G $\rightarrow$ A、2789+5G $\rightarrow$ A、3849+10kbC $\rightarrow$ T、3272-26A $\rightarrow$ G、711+5G $\rightarrow$ A、3120G $\rightarrow$ A、1811+1.6kba $\rightarrow$ G、711+3A $\rightarrow$ G、1898+3A $\rightarrow$ G、1717-8G $\rightarrow$ A、1342-2A $\rightarrow$ C、405+3A $\rightarrow$ C、1716G/A、1811+1G $\rightarrow$ C、1898+5G $\rightarrow$ T、3850-3T $\rightarrow$ G、IVS14b+5G $\rightarrow$ A、1898+1G $\rightarrow$ T、4005+2T $\rightarrow$ C和621+3A $\rightarrow$ G的人CFTR突变和选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。在该方面的一种实施方式中,所述患者具有选自1717-1G $\rightarrow$ A、1811+1.6kba $\rightarrow$ G、2789+5G $\rightarrow$ A、3272-26A $\rightarrow$ G和3849+10kbC $\rightarrow$ T的人CFTR突变和选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。在该方面的另一种实施方式中,所述患者具有选自2789+5G $\rightarrow$ A和3272-26A $\rightarrow$ G的人CFTR突变和选自 $\Delta$ F508、R117H的人CFTR突变。

[0467] 在一个方面,本发明提供治疗患者的CFTR-介导的疾病的方法,包含对该患者施用上述喷雾干燥的分散体或药物组合物的任意种,其中所述患者具有一种或多种选自G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R、S1251N、E193K、F1052V、G1069R、R117C、D110H、R347H、R352Q、E56K、P67L、L206W、A455E、D579G、S1235R、S945L、R1070W、F1074L、D110E、D1270N、D1152H、1717-1G $\rightarrow$ A、621+1G $\rightarrow$ T、3120+1G $\rightarrow$ A、1898+1G $\rightarrow$ A、711+1G $\rightarrow$ T、2622+1G $\rightarrow$ A、405+1G $\rightarrow$ A、406-1G $\rightarrow$ A、4005+1G $\rightarrow$ A、1812-1G $\rightarrow$ A、1525-1G $\rightarrow$ A、712-1G $\rightarrow$ T、1248+1G $\rightarrow$ A、1341+1G $\rightarrow$ A、3121-1G $\rightarrow$ A、4374+1G $\rightarrow$ T、3850-1G $\rightarrow$ A、2789+5G $\rightarrow$ A、3849+10kbC $\rightarrow$ T、3272-26A $\rightarrow$ G、711+5G $\rightarrow$ A、3120G $\rightarrow$ A、1811+1.6kba $\rightarrow$ G、711+3A $\rightarrow$ G、1898+3A $\rightarrow$ G、1717-8G $\rightarrow$ A、1342-2A $\rightarrow$ C、405+3A $\rightarrow$ C、1716G/A、1811+1G $\rightarrow$ C、1898+5G $\rightarrow$ T、3850-3T $\rightarrow$ G、IVS14b+5G $\rightarrow$ A、1898+1G $\rightarrow$ T、4005+2T $\rightarrow$ C的人CFTR突变和621+3A $\rightarrow$ G和选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0468] 在一个方面,本发明提供治疗患者的CFTR-介导的疾病的方法,包含对该患者施用上述喷雾干燥的分散体或药物组合物的任意种,其中所述患者具有一种或多种选自G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R、S1251N、E193K、F1052V和G1069R的人CFTR突变。在该方面的一种实施方式中,所述患者具有一种或多种选自G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R和S1251N的人CFTR突变。在该方面的另一种实施方式中,所述患者具有一种或多种选自E193K、F1052V和G1069R的人CFTR突变。在该方面的一些实施方式中,所述方法产生相对于基线氯离子转运大于10-倍的氯离子转运增加。

[0469] 在一个方面,本发明提供治疗患者的CFTR-介导的疾病的方法,包含对该患者施用上述喷雾干燥的分散体或药物组合物的任意种,其中所述患者具有一种或多种选自R117C、D110H、R347H、R352Q、E56K、P67L、L206W、A455E、D579G、S1235R、S945L、R1070W、F1074L、D110E、D1270N和D1152H的人CFTR突变。在该方面的一种实施方式中,所述方法产生大于或等于基线氯离子转运10%以上的氯离子转运增加。

[0470] 在一个方面,本发明提供治疗患者的CFTR-介导的疾病的方法,包含对该患者施用上述喷雾干燥的分散体或药物组合物的任意种,其中所述患者具有一种或多种选自1717-1G->A、621+1G->T、3120+1G->A、1898+1G->A、711+1G->T、2622+1G->A、405+1G->A、406-1G->A、4005+1G->A、1812-1G->A、1525-1G->A、712-1G->T、1248+1G->A、1341+1G->A、3121-1G->A、4374+1G->T、3850-1G->A、2789+5G->A、3849+10kbC->T、3272-26A->G、711+5G->A、3120G->A、1811+1.6kbA->G、711+3A->G、1898+3A->G、1717-8G->A、1342-2A->C、405+3A->C、1716G/A、1811+1G->C、1898+5G->T、3850-3T->G、IVS14b+5G->A、1898+1G->T、4005+2T->C和621+3A->G的人CFTR突变。在该方面的一种实施方式中,所述患者具有一种或多种选自1717-1G->A、1811+1.6kbA->G、2789+5G->A、3272-26A->G和3849+10kbC->T的人CFTR突变。在该方面的另一种实施方式中,所述患者具有一种或多种选自2789+5G->A和3272-26A->G的人CFTR突变。

[0471] 在一个方面,本发明提供治疗患者的CFTR-介导的疾病的方法,包含对该患者施用上述喷雾干燥的分散体或药物组合物的任意种,其中所述患者具有一种或多种选自G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R、S1251N、E193K、F1052V、G1069R、R117C、D110H、R347H、R352Q、E56K、P67L、L206W、A455E、D579G、S1235R、S945L、R1070W、F1074L、D110E、D1270N、D1152H、1717-1G->A、621+1G->T、3120+1G->A、1898+1G->A、711+1G->T、2622+1G->A、405+1G->A、406-1G->A、4005+1G->A、1812-1G->A、1525-1G->A、712-1G->T、1248+1G->A、1341+1G->A、3121-1G->A、4374+1G->T、3850-1G->A、2789+5G->A、3849+10kbC->T、3272-26A->G、711+5G->A、3120G->A、1811+1.6kbA->G、711+3A->G、1898+3A->G、1717-8G->A、1342-2A->C、405+3A->C、1716G/A、1811+1G->C、1898+5G->T、3850-3T->G、IVS14b+5G->A、1898+1G->T、4005+2T->C和621+3A->G的人CFTR突变和选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变和一种或多种选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0472] 在一个方面,本发明提供治疗患者的CFTR-介导的疾病的方法,包含对该患者施用上述喷雾干燥的分散体或药物组合物的任意种,其中所述患者具有一种或多种选自G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R、S1251N、E193K、F1052V和G1069R的人CFTR突变和一种或多种选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。在该方面的一种实施方式中,所述患者具有一种或多种选自G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、

S549R和S1251N的人CFTR突变和一种或多种选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。在该方面的另一种实施方式中,所述患者具有一种或多种选自E193K、F1052V和G1069R的人CFTR突变和一种或多种选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。在该方面的一些实施方式中,所述方法产生相对于基线氯离子转运大于10-倍的氯离子转运增加。

[0473] 在一个方面,本发明提供治疗患者的CFTR-介导的疾病的方法,包含对该患者施用上述喷雾干燥的分散体或药物组合物的任意种,其中所述患者具有一种或多种选自R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N和D1152H的人CFTR突变和一种或多种选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。在该方面的一种实施方式中,所述方法产生大于或等于基线氯离子转运10%以上的氯离子转运增加。

[0474] 在一个方面,本发明提供治疗患者的CFTR-介导的疾病的方法,包含对该患者施用上述喷雾干燥的分散体或药物组合物的任意种,其中所述患者具有一种或多种选自1717-1G->A、621+1G->T、3120+1G->A、1898+1G->A、711+1G->T、2622+1G->A、405+1G->A、406-1G->A、4005+1G->A、1812-1G->A、1525-1G->A、712-1G->T、1248+1G->A、1341+1G->A、3121-1G->A、4374+1G->T、3850-1G->A、2789+5G->A、3849+10kbC->T、3272-26A->G、711+5G->A、3120G->A、1811+1.6kbA->G、711+3A->G、1898+3A->G、1717-8G->A、1342-2A->C、405+3A->C、1716G/A、1811+1G->C、1898+5G->T、3850-3T->G、IVS14b+5G->A、1898+1G->T、4005+2T->C和621+3A->G的人CFTR突变和一种或多种选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。在该方面的一种实施方式中,所述患者具有一种或多种选自1717-1G->A、1811+1.6kbA->G、2789+5G->A、3272-26A->G和3849+10kbC->T的人CFTR突变和一种或多种选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。在该方面的另一种实施方式中,所述患者具有一种或多种选自2789+5G->A和3272-26A->G的人CFTR突变和一种或多种选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0475] 在另一个方面,本发明提供治疗患者的CFTR-介导的疾病的方法,包含对所述患者施用上述喷雾干燥的分散体或药物组合物的任意种,其中所述患者具有人CFTR突变,其选自R74W、R668C、S977F、L997F、K1060T、A1067T、R1070Q、R1066H、T338I、R334W、G85E、A46D、I336K、H1054D、M1V、E92K、V520F、H1085R、R560T、L927P、R560S、N1303K、M1101K、L1077P、R1066M、R1066C、L1065P、Y569D、A561E、A559T、S492F、L467P、R347P和S341P。

[0476] 在一种实施方式中,人CFTR突变选自R74W、R668C、S977F、L997F、K1060T、A1067T和R1070Q。

[0477] 在一种实施方式中,人CFTR突变选自R1066H、T338I、R334W、G85E、A46D、I336K、H1054D、M1V、E92K、V520F、H1085R、R560T、L927P、R560S、N1303K、M1101K、L1077P、R1066M、R1066C、L1065P、Y569D、A561E、A559T、S492F、L467P、R347P和S341P。

[0478] 在另一种实施方式中,人CFTR突变选自R1066H、T338I、R334W、I336K、H1054D、M1V、E92K和L927P。在另一个方面,所述患者具有选自R74W、R668C、S977F、L997F、K1060T、A1067T、R1070Q、R1066H、T338I、R334W、G85E、A46D、I336K、H1054D、M1V、E92K、V520F、H1085R、R560T、L927P、R560S、N1303K、M1101K、L1077P、R1066M、R1066C、L1065P、Y569D、A561E、A559T、S492F、L467P、R347P和S341P的人CFTR突变和选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0479] 在一种实施方式中,所述患者具有选自R74W、R668C、S977F、L997F、K1060T、A1067T

和R1070Q的人CFTR突变和选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0480] 在一种实施方式中,所述患者具有选自R1066H、T338I、R334W、G85E、A46D、I336K、H1054D、M1V、E92K、V520F、H1085R、R560T、L927P、R560S、N1303K、M1101K、L1077P、R1066M、R1066C、L1065P、Y569D、A561E、A559T、S492F、L467P、R347P和S341P的人CFTR突变和选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0481] 在另一种实施方式中,所述患者具有选自R1066H、T338I、R334W、I336K、H1054D、M1V、E92K和L927P的人CFTR突变和选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0482] 在另一个方面,本发明包括治疗患者的CFTR-介导的疾病的方法,包含对患者施用上述喷雾干燥的分散体或药物组合物的任意种,其中所述患者具有一种或多种选自R74W、R668C、S977F、L997F、K1060T、A1067T、R1070Q、R1066H、T338I、R334W、G85E、A46D、I336K、H1054D、M1V、E92K、V520F、H1085R、R560T、L927P、R560S、N1303K、M1101K、L1077P、R1066M、R1066C、L1065P、Y569D、A561E、A559T、S492F、L467P、R347P和S341P的人CFTR突变。

[0483] 在一种实施方式中,所述患者具有一种或多种人CFTR突变,其选自R74W、R668C、S977F、L997F、K1060T、A1067T和R1070Q。

[0484] 在一种实施方式中,所述患者具有一种或多种人CFTR突变,其选自R1066H、T338I、R334W、E85E、A46D、I336K、H1054D、M1V、E92K、V520F、H1085R、R560T、L927P、R560S、N1303K、M1101K、L1077P、R1066M、R1066C、L1065P、Y569D、A561E、A559T、S492F、L467P、R347P和S341P。

[0485] 在另一种实施方式中,所述患者具有一种或多种选自R1066H、T338I、R334W、I336K、H1054D、M1V、E92K和L927P的人CFTR突变。

[0486] 在另一个方面,本发明包括治疗患者的CFTR-介导的疾病的方法,包含对所述患者施用上述喷雾干燥的分散体或药物组合物的任意种,其中所述患者具有一种或多种选自R74W、R668C、S977F、L997F、K1060T、A1067T、R1070Q、R1066H、T338I、R334W、G85E、A46D、I336K、H1054D、M1V、E92K、V520F、H1085R、R560T、L927P、R560S、N1303K、M1101K、L1077P、R1066M、R1066C、L1065P、Y569D、A561E、A559T、S492F、L467P、R347P和S341P的人CFTR突变和一种或多种选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0487] 在一种实施方式中,所述患者具有一种或多种选自R74W、R668C、S977F、L997F、K1060T、A1067T和R1070Q的人CFTR突变和一种或多种选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0488] 在一种实施方式中,所述患者具有一种或多种选自R1066H、T338I、R334W、G85E、A46D、I336K、H1054D、M1V、E92K、V520F、H1085R、R560T、L927P、R560S、N1303K、M1101K、L1077P、R1066M、R1066C、L1065P、Y569D、A561E、A559T、S492F、L467P、R347P和S341P的人CFTR突变其和一种或多种选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0489] 在另一种实施方式中,所述患者具有一种或多种选自R1066H、T338I、R334W、I336K、H1054D、M1V、E92K和L927P的人CFTR突变和一种或多种选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0490] 在一个方面,本发明包括治疗患者的CFTR-介导的疾病的方法,包含对所述患者施用上述喷雾干燥的分散体或药物组合物的任意种,其中所述患者具有人CFTR突变,其选自R74W、R668C、S977F、L997F、K1060T、A1067T、R1070Q、R1066H、T338I、R334W、G85E、A46D、



I336K、H1054D、M1V、E92K、V520F、H1085R、R560T、L927P、R560S、N1303K、M1101K、L1077P、R1066M、R1066C、L1065P、Y569D、A561E、A559T、S492F、L467P、R347P和S341P。

[0491] 在一种实施方式中，人CFTR突变选自R74W、R668C、S977F、L997F、K1060T、A1067T和R1070Q。

[0492] 在一种实施方式中，人CFTR突变选自R1066H、T338I、R334W、G85E、A46D、I336K、H1054D、M1V、E92K、V520F、H1085R、R560T、L927P、R560S、N1303K、M1101K、L1077P、R1066M、R1066C、L1065P、Y569D、A561E、A559T、S492F、L467P、R347P和S341P。

[0493] 在另一种实施方式中，人CFTR突变选自R1066H、T338I、R334W、I336K、H1054D、M1V、E92K和L927P。

[0494] 在另一个方面，本发明包括治疗患者的CFTR-介导的疾病的方法，包含对所述患者施用上述喷雾干燥的分散体或药物组合物的任意种，其中所述患者具有选自R74W、R668C、S977F、L997F、K1060T、A1067T、R1070Q、R1066H、T338I、R334W、G85E、A46D、I336K、H1054D、M1V、E92K、V520F、H1085R、R560T、L927P、R560S、N1303K、M1101K、L1077P、R1066M、R1066C、L1065P、Y569D、A561E、A559T、S492F、L467P、R347P和S341P的人CFTR突变和选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0495] 在一种实施方式中，所述患者具有选自R74W、R668C、S977F、L997F、K1060T、A1067T和R1070Q和选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0496] 在一种实施方式中，所述患者具有选自R1066H、T338I、R334W、G85E、A46D、I336K、H1054D、M1V、E92K、V520F、H1085R、R560T、L927P、R560S、N1303K、M1101K、L1077P、R1066M、R1066C、L1065P、Y569D、A561E、A559T、S492F、L467P、R347P和S341P的人CFTR突变和选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0497] 在另一种实施方式中，所述患者具有选自R1066H、T338I、R334W、I336K、H1054D、M1V、E92K和L927P的人CFTR突变和选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0498] 在另一个方面，本发明包括治疗患者的CFTR-介导的疾病的方法，包含对所述患者施用上述喷雾干燥的分散体或药物组合物的任意种，其中所述患者具有一种或多种选自R74W、R668C、S977F、L997F、K1060T、A1067T、R1070Q、R1066H、T338I、R334W、G85E、A46D、I336K、H1054D、M1V、E92K、V520F、H1085R、R560T、L927P、R560S、N1303K、M1101K、L1077P、R1066M、R1066C、L1065P、Y569D、A561E、A559T、S492F、L467P、R347P和S341P的人CFTR突变。

[0499] 在一种实施方式中，所述患者具有一种或多种人CFTR突变，其选自R74W、R668C、S977F、L997F、K1060T、A1067T和R1070Q。

[0500] 在一种实施方式中，所述患者具有一种或多种人CFTR突变，其选自R1066H、T338I、R334W、G85E、A46D、I336K、H1054D、M1V、E92K、V520F、H1085R、R560T、L927P、R560S、N1303K、M1101K、L1077P、R1066M、R1066C、L1065P、Y569D、A561E、A559T、S492F、L467P、R347P和S341P。

[0501] 在另一种实施方式中，所述患者具有一种或多种选自R1066H、T338I、R334W、I336K、H1054D、M1V、E92K和L927P的人CFTR突变。

[0502] 在另一个方面，本发明包括治疗患者的CFTR-介导的疾病的方法，包含对所述患者施用上述喷雾干燥的分散体或药物组合物的任意种，其中所述患者具有一种或多种选自R74W、R668C、S977F、L997F、K1060T、A1067T、R1070Q、R1066H、T338I、R334W、G85E、A46D、

I336K、H1054D、M1V、E92K、V520F、H1085R、R560T、L927P、R560S、N1303K、M1101K、L1077P、R1066M、R1066C、L1065P、Y569D、A561E、A559T、S492F、L467P、R347P和S341P的人CFTR突变和一种或多种选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0503] 在一种实施方式中,所述患者具有一种或多种选自R74W、R668C、S977F、L997F、K1060T、A1067T和R1070Q的人CFTR突变和一种或多种选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0504] 在一种实施方式中,所述患者具有一种或多种选自R1066H、T338I、R334W、G85E、A46D、I336K、H1054D、M1V、E92K、V520F、H1085R、R560T、L927P、R560S、N1303K、M1101K、L1077P、R1066M、R1066C、L1065P、Y569D、A561E、A559T、S492F、L467P、R347P和S341P的人CFTR突变和一种或多种选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0505] 在另一种实施方式中,所述患者具有一种或多种选自R1066H、T338I、R334W、I336K、H1054D、M1V、E92K和L927P的人CFTR突变和一种或多种选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0506] 在一个方面,本发明包括治疗患者的CFTR-介导的疾病的方法,包含对所述患者施用上述喷雾干燥的分散体或药物组合物的任意种,其中所述患者具有人CFTR突变,其选自R74W、R668C、S977F、L997F、K1060T、A1067T、R1070Q、R1066H、T338I、R334W、G85E、A46D、I336K、H1054D、M1V、E92K、V520F、H1085R、R560T、L927P、R560S、N1303K、M1101K、L1077P、R1066M、R1066C、L1065P、Y569D、A561E、A559T、S492F、L467P、R347P和S341P。

[0507] 在一种实施方式中,人CFTR突变选自R74W、R668C、S977F、L997F、K1060T、A1067T和R1070Q。

[0508] 在一种实施方式中,人CFTR突变选自R1066H、T338I、R334W、G85E、A46D、I336K、H1054D、M1V、E92K、V520F、H1085R、R560T、L927P、R560S、N1303K、M1101K、L1077P、R1066M、R1066C、L1065P、Y569D、A561E、A559T、S492F、L467P、R347P和S341P。

[0509] 在另一种实施方式中,人CFTR突变选自R1066H、T338I、R334W、I336K、H1054D、M1V、E92K和L927P。

[0510] 在另一个方面,本发明包括治疗患者的CFTR-介导的疾病的方法,包含对所述患者施用上述喷雾干燥的分散体或药物组合物的任意种,其中所述患者具有选自R74W、R668C、S977F、L997F、K1060T、A1067T、R1070Q、R1066H、T338I、R334W、G85E、A46D、I336K、H1054D、M1V、E92K、V520F、H1085R、R560T、L927P、R560S、N1303K、M1101K、L1077P、R1066M、R1066C、L1065P、Y569D、A561E、A559T、S492F、L467P、R347P和S341P的人CFTR突变和选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0511] 在一种实施方式中,所述患者具有选自R74W、R668C、S977F、L997F、K1060T、A1067T和R1070Q和选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0512] 在一种实施方式中,所述患者具有选自R1066H、T338I、R334W、G85E、A46D、I336K、H1054D、M1V、E92K、V520F、H1085R、R560T、L927P、R560S、N1303K、M1101K、L1077P、R1066M、R1066C、L1065P、Y569D、A561E、A559T、S492F、L467P、R347P和S341P的人CFTR突变和选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0513] 在另一种实施方式中,所述患者具有选自R1066H、T338I、R334W、I336K、H1054D、M1V、E92K和L927P的人CFTR突变和选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0514] 在另一个方面,本发明包括治疗患者的CFTR-介导的疾病的方法,对该患者施用上述喷雾干燥的分散体或药物组合物的任意种,其中所述患者具有一种或多种选自R74W、R668C、S977F、L997F、K1060T、A1067T、R1070Q、R1066H、T338I、R334W、G85E、A46D、I336K、H1054D、M1V、E92K、V520F、H1085R、R560T、L927P、R560S、N1303K、M1101K、L1077P、R1066M、R1066C、L1065P、Y569D、A561E、A559T、S492F、L467P、R347P和S341P的人CFTR突变。

[0515] 在一种实施方式中,所述患者具有一种或多种人CFTR突变,其选自R74W、R668C、S977F、L997F、K1060T、A1067T和R1070Q。

[0516] 在一种实施方式中,所述患者具有一种或多种人CFTR突变,其选自R1066H、T338I、R334W、G85E、A46D、I336K、H1054D、M1V、E92K、V520F、H1085R、R560T、L927P、R560S、N1303K、M1101K、L1077P、R1066M、R1066C、L1065P、Y569D、A561E、A559T、S492F、L467P、R347P和S341P。

[0517] 在另一种实施方式中,所述患者具有一种或多种选自R1066H、T338I、R334W、I336K、H1054D、M1V、E92K和L927P的人CFTR突变。

[0518] 在另一个方面,本发明包括治疗患者的CFTR-介导的疾病的方法,包含对所述患者施用上述喷雾干燥的分散体或药物组合物的任意种,其中所述患者具有一种或多种选自R74W、R668C、S977F、L997F、K1060T、A1067T、R1070Q、R1066H、T338I、R334W、G85E、A46D、I336K、H1054D、M1V、E92K、V520F、H1085R、R560T、L927P、R560S、N1303K、M1101K、L1077P、R1066M、R1066C、L1065P、Y569D、A561E、A559T、S492F、L467P、R347P和S341P的人CFTR突变和一种或多种选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0519] 在一种实施方式中,所述患者具有一种或多种选自R74W、R668C、S977F、L997F、K1060T、A1067T和R1070Q的人CFTR突变和一种或多种选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0520] 在一种实施方式中,所述患者具有一种或多种选自R1066H、T338I、R334W、G85E、A46D、I336K、H1054D、M1V、E92K、V520F、H1085R、R560T、L927P、R560S、N1303K、M1101K、L1077P、R1066M、R1066C、L1065P、Y569D、A561E、A559T、S492F、L467P、R347P和S341P的人CFTR突变和一种或多种选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0521] 在另一种实施方式中,所述患者具有一种或多种选自R1066H、T338I、R334W、I336K、H1054D、M1V、E92K和L927P的人CFTR突变和一种或多种选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0522] 在一个方面,本发明包括治疗患者的CFTR-介导的疾病的方法,包含对所述患者施用上述喷雾干燥的分散体或药物组合物的任意种,其中所述患者具有人CFTR突变,其选自R74W、R668C、S977F、L997F、K1060T、A1067T、R1070Q、R1066H、T338I、R334W、G85E、A46D、I336K、H1054D、M1V、E92K、V520F、H1085R、R560T、L927P、R560S、N1303K、M1101K、L1077P、R1066M、R1066C、L1065P、Y569D、A561E、A559T、S492F、L467P、R347P、S341P、I507del、G1061R、G542X、W1282X和2184InsA。

[0523] 在该方面的一种实施方式中,人CFTR突变选自R74W、R668C、S977F、L997F、K1060T、A1067T、R1070Q、I507del、G1061R、G542X、W1282X和2184InsA。

[0524] 在该方面的另一种实施方式中,人CFTR突变选自R1066H、T338I、R334W、G85E、A46D、I336K、H1054D、M1V、E92K、V520F、H1085R、R560T、L927P、R560S、N1303K、M1101K、

L1077P、R1066M、R1066C、L1065P、Y569D、A561E、A559T、S492F、L467P、R347P、S341P、I507del、G1061R、G542X、W1282X和2184InsA。

[0525] 在该方面的另一种实施方式中，人CFTR突变选自R1066H、T338I、R334W、I336K、H1054D、M1V、E92K、L927P、I507del、G1061R、G542X、W1282X和2184InsA。

[0526] 在一个方面，本发明包括治疗患者的CFTR-介导的疾病的方法，包含对所述患者施用上述喷雾干燥的分散体或药物组合物的任意种，其中所述患者具有选自R74W、R668C、S977F、L997F、K1060T、A1067T、R1070Q、R1066H、T338I、R334W、G85E、A46D、I336K、H1054D、M1V、E92K、V520F、H1085R、R560T、L927P、R560S、N1303K、M1101K、L1077P、R1066M、R1066C、L1065P、Y569D、A561E、A559T、S492F、L467P、R347P、S341P、I507del、G1061R、G542X、W1282X和2184InsA的人CFTR突变和选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0527] 在该方面的一种实施方式中，所述患者具有选自R74W、R668C、S977F、L997F、K1060T、A1067T、R1070Q、I507del、G1061R、G542X、W1282X和2184InsA的人CFTR突变和选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0528] 在该方面的另一种实施方式中，所述患者具有选自R1066H、T338I、R334W、G85E、A46D、I336K、H1054D、M1V、E92K、V520F、H1085R、R560T、L927P、R560S、N1303K、M1101K、L1077P、R1066M、R1066C、L1065P、Y569D、A561E、A559T、S492F、L467P、R347P、S341P、I507del、G1061R、G542X、W1282X和2184InsA的人CFTR突变和选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0529] 在该方面的另一种实施方式中，所述患者具有选自R1066H、T338I、R334W、I336K、H1054D、M1V、E92K、L927P、I507del、G1061R、G542X、W1282X和2184InsA的人CFTR突变和选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0530] 在一个方面，本发明包括治疗患者的CFTR-介导的疾病的方法，包含对所述患者施用上述喷雾干燥的分散体或药物组合物的任意种，其中所述患者具有一种或多种选自R74W、R668C、S977F、L997F、K1060T、A1067T、R1070Q、R1066H、T338I、R334W、G85E、A46D、I336K、H1054D、M1V、E92K、V520F、H1085R、R560T、L927P、R560S、N1303K、M1101K、L1077P、R1066M、R1066C、L1065P、Y569D、A561E、A559T、S492F、L467P、R347P、S341P、I507del、G1061R、G542X、W1282X和2184InsA的人CFTR突变。

[0531] 在该方面的一种实施方式中，所述患者具有一种或多种选自R74W、R668C、S977F、L997F、K1060T、A1067T、R1070Q、I507del、G1061R、G542X、W1282X和2184InsA的人CFTR突变。

[0532] 在该方面的另一种实施方式中，所述患者具有一种或多种选自R1066H、T338I、R334W、G85E、A46D、I336K、H1054D、M1V、E92K、V520F、H1085R、R560T、L927P、R560S、N1303K、M1101K、L1077P、R1066M、R1066C、L1065P、Y569D、A561E、A559T、S492F、L467P、R347P、S341P、I507del、G1061R、G542X、W1282X和2184InsA的人CFTR突变。

[0533] 在该方面的另一种实施方式中，所述患者具有一种或多种选自R1066H、T338I、R334W、I336K、H1054D、M1V、E92K、L927P、I507del、G1061R、G542X、W1282X和2184InsA的人CFTR突变。

[0534] 在一个方面，本发明包括治疗患者的CFTR-介导的疾病的方法，包含对所述患者施用上述喷雾干燥的分散体或药物组合物的任意种，其中所述患者具有一种或多种选自R74W、R668C、S977F、L997F、K1060T、A1067T、R1070Q、R1066H、T338I、R334W、G85E、A46D、

I336K、H1054D、M1V、E92K、V520F、H1085R、R560T、L927P、R560S、N1303K、M1101K、L1077P、R1066M、R1066C、L1065P、Y569D、A561E、A559T、S492F、L467P、R347P、S341P、I507del、G1061R、G542X、W1282X和2184InsA的人CFTR突变和一种或多种选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0535] 在该方面的一种实施方式中,所述患者具有一种或多种选自R74W、R668C、S977F、L997F、K1060T、A1067T、R1070Q、I507del、G1061R、G542X、W1282X和2184InsA的人CFTR突变和一种或多种选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0536] 在该方面的另一种实施方式中,所述患者具有一种或多种选自R1066H、T338I、R334W、G85E、A46D、I336K、H1054D、M1V、E92K、V520F、H1085R、R560T、L927P、R560S、N1303K、M1101K、L1077P、R1066M、R1066C、L1065P、Y569D、A561E、A559T、S492F、L467P、R347P、S341P、I507del、G1061R、G542X、W1282X和2184InsA的人CFTR突变和一种或多种选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0537] 在该方面的另一种实施方式中,所述患者具有一种或多种选自R1066H、T338I、R334W、I336K、H1054D、M1V、E92K、L927P、I507del、G1061R、G542X、W1282X和2184InsA的人CFTR突变和一种或多种选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0538] 在一个方面,本发明包括治疗患者的CFTR-介导的疾病的方法,包含对所述患者施用上述喷雾干燥的分散体或药物组合物的任意种,其中所述患者具有人CFTR突变,其选自R74W、R668C、S977F、L997F、K1060T、A1067T、R1070Q、R1066H、T338I、R334W、G85E、A46D、I336K、H1054D、M1V、E92K、V520F、H1085R、R560T、L927P、R560S、N1303K、M1101K、L1077P、R1066M、R1066C、L1065P、Y569D、A561E、A559T、S492F、L467P、R347P、S341P、I507del、G1061R、G542X、W1282X和2184InsA。

[0539] 在该方面的一种实施方式中,人CFTR突变选自R74W、R668C、S977F、L997F、K1060T、A1067T、R1070Q、I507del、G1061R、G542X、W1282X和2184InsA。

[0540] 在该方面的另一种实施方式中,人CFTR突变选自R1066H、T338I、R334W、G85E、A46D、I336K、H1054D、M1V、E92K、V520F、H1085R、R560T、L927P、R560S、N1303K、M1101K、L1077P、R1066M、R1066C、L1065P、Y569D、A561E、A559T、S492F、L467P、R347P、S341P、I507del、G1061R、G542X、W1282X和2184InsA。

[0541] 在该方面的另一种实施方式中,人CFTR突变选自R1066H、T338I、R334W、I336K、H1054D、M1V、E92K、L927P、I507del、G1061R、G542X、W1282X和2184InsA。

[0542] 在一个方面,本发明包括治疗患者的CFTR-介导的疾病的方法,包含对所述患者施用上述喷雾干燥的分散体或药物组合物的任意种,其中所述患者具有选自R74W、R668C、S977F、L997F、K1060T、A1067T、R1070Q、R1066H、T338I、R334W、G85E、A46D、I336K、H1054D、M1V、E92K、V520F、H1085R、R560T、L927P、R560S、N1303K、M1101K、L1077P、R1066M、R1066C、L1065P、Y569D、A561E、A559T、S492F、L467P、R347P、S341P、I507del、G1061R、G542X、W1282X和2184InsA的人CFTR突变和选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0543] 在该方面的一种实施方式中,所述患者具有选自R74W、R668C、S977F、L997F、K1060T、A1067T、R1070Q、I507del、G1061R、G542X、W1282X和2184InsA的人CFTR突变和选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0544] 在该方面的另一种实施方式中,所述患者具有选自R1066H、T338I、R334W、G85E、

A46D、I336K、H1054D、M1V、E92K、V520F、H1085R、R560T、L927P、R560S、N1303K、M1101K、L1077P、R1066M、R1066C、L1065P、Y569D、A561E、A559T、S492F、L467P、R347P、S341P、I507del、G1061R、G542X、W1282X和2184InsA的人CFTR突变和选自  $\Delta$  F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0545] 在该方面的另一种实施方式中,所述患者具有选自R1066H、T338I、R334W、I336K、H1054D、M1V、E92K、L927P、I507del、G1061R、G542X、W1282X和2184InsA的人CFTR突变和选自  $\Delta$  F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0546] 在一个方面,本发明包括治疗患者的CFTR-介导的疾病的方法,包含对所述患者施用上述喷雾干燥的分散体或药物组合物的任意种,其中所述患者具有一种或多种选自R74W、R668C、S977F、L997F、K1060T、A1067T、R1070Q、R1066H、T338I、R334W、G85E、A46D、I336K、H1054D、M1V、E92K、V520F、H1085R、R560T、L927P、R560S、N1303K、M1101K、L1077P、R1066M、R1066C、L1065P、Y569D、A561E、A559T、S492F、L467P、R347P、S341P、I507del、G1061R、G542X、W1282X和2184InsA的人CFTR突变。

[0547] 在该方面的一种实施方式中,所述患者具有一种或多种选自R74W、R668C、S977F、L997F、K1060T、A1067T、R1070Q、I507del、G1061R、G542X、W1282X和2184InsA的人CFTR突变。

[0548] 在该方面的另一种实施方式中,所述患者具有一种或多种选自R1066H、T338I、R334W、G85E、A46D、I336K、H1054D、M1V、E92K、V520F、H1085R、R560T、L927P、R560S、N1303K、M1101K、L1077P、R1066M、R1066C、L1065P、Y569D、A561E、A559T、S492F、L467P、R347P、S341P、I507del、G1061R、G542X、W1282X和2184InsA的人CFTR突变。

[0549] 在该方面的另一种实施方式中,其中所述患者具有一种或多种选自R1066H、T338I、R334W、I336K、H1054D、M1V、E92K、L927P、I507del、G1061R、G542X、W1282X和2184InsA的人CFTR突变。

[0550] 在一个方面,本发明包括治疗患者的CFTR-介导的疾病的方法,包含对所述患者施用上述喷雾干燥的分散体或药物组合物的任意种,其中所述患者具有一种或多种选自R74W、R668C、S977F、L997F、K1060T、A1067T、R1070Q、R1066H、T338I、R334W、G85E、A46D、I336K、H1054D、M1V、E92K、V520F、H1085R、R560T、L927P、R560S、N1303K、M1101K、L1077P、R1066M、R1066C、L1065P、Y569D、A561E、A559T、S492F、L467P、R347P、S341P、I507del、G1061R、G542X、W1282X和2184InsA的人CFTR突变和一种或多种选自  $\Delta$  F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0551] 在该方面的一种实施方式中,所述患者具有一种或多种选自R74W、R668C、S977F、L997F、K1060T、A1067T、R1070Q、I507del、G1061R、G542X、W1282X和2184InsA的人CFTR突变和一种或多种选自  $\Delta$  F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0552] 在该方面的另一种实施方式中,所述患者具有一种或多种选自R1066H、T338I、R334W、G85E、A46D、I336K、H1054D、M1V、E92K、V520F、H1085R、R560T、L927P、R560S、N1303K、M1101K、L1077P、R1066M、R1066C、L1065P、Y569D、A561E、A559T、S492F、L467P、R347P、S341P、I507del、G1061R、G542X、W1282X和2184InsA的人CFTR突变和一种或多种选自  $\Delta$  F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0553] 在该方面的另一种实施方式中,所述患者具有一种或多种选自R1066H、T338I、R334W、I336K、H1054D、M1V、E92K、L927P、I507del、G1061R、G542X、W1282X和2184InsA的人

CFTR突变和一种或多种选自  $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0554] 在一个方面,本发明包括治疗患者的CFTR-介导的疾病的方法,包含对所述患者施用上述喷雾干燥的分散体或药物组合物的任意种,其中所述患者具有人CFTR突变,其选自R74W、R668C、S977F、L997F、K1060T、A1067T、R1070Q、R1066H、T338I、R334W、G85E、A46D、I336K、H1054D、M1V、E92K、V520F、H1085R、R560T、L927P、R560S、N1303K、M1101K、L1077P、R1066M、R1066C、L1065P、Y569D、A561E、A559T、S492F、L467P、R347P、S341P、I507del、G1061R、G542X、W1282X和2184InsA。

[0555] 在该方面的一种实施方式中,人CFTR突变选自R74W、R668C、S977F、L997F、K1060T、A1067T、R1070Q、I507del、G1061R、G542X、W1282X和2184InsA。

[0556] 在该方面的另一种实施方式中,人CFTR突变选自R1066H、T338I、R334W、G85E、A46D、I336K、H1054D、M1V、E92K、V520F、H1085R、R560T、L927P、R560S、N1303K、M1101K、L1077P、R1066M、R1066C、L1065P、Y569D、A561E、A559T、S492F、L467P、R347P、S341P、I507del、G1061R、G542X、W1282X和2184InsA。

[0557] 在该方面的另一种实施方式中,人CFTR突变选自R1066H、T338I、R334W、I336K、H1054D、M1V、E92K、L927P、I507del、G1061R、G542X、W1282X和2184InsA。

[0558] 在一个方面,本发明包括治疗患者的CFTR-介导的疾病的方法,包含对所述患者施用上述喷雾干燥的分散体或药物组合物的任意种,其中所述患者具有选自R74W、R668C、S977F、L997F、K1060T、A1067T、R1070Q、R1066H、T338I、R334W、G85E、A46D、I336K、H1054D、M1V、E92K、V520F、H1085R、R560T、L927P、R560S、N1303K、M1101K、L1077P、R1066M、R1066C、L1065P、Y569D、A561E、A559T、S492F、L467P、R347P、S341P、I507del、G1061R、G542X、W1282X和2184InsA的人CFTR突变和选自  $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0559] 在该方面的一种实施方式中,所述患者具有选自R74W、R668C、S977F、L997F、K1060T、A1067T、R1070Q、I507del、G1061R、G542X、W1282X和2184InsA的人CFTR突变和选自  $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0560] 在该方面的另一种实施方式中,所述患者具有选自R1066H、T338I、R334W、G85E、A46D、I336K、H1054D、M1V、E92K、V520F、H1085R、R560T、L927P、R560S、N1303K、M1101K、L1077P、R1066M、R1066C、L1065P、Y569D、A561E、A559T、S492F、L467P、R347P、S341P、I507del、G1061R、G542X、W1282X和2184InsA的人CFTR突变和选自  $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0561] 在该方面的另一种实施方式中,所述患者具有选自R1066H、T338I、R334W、I336K、H1054D、M1V、E92K、L927P、I507del、G1061R、G542X、W1282X和2184InsA的人CFTR突变和选自  $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0562] 在一个方面,本发明包括治疗患者的CFTR-介导的疾病的方法,包含对所述患者施用上述喷雾干燥的分散体或药物组合物的任意种,其中所述患者具有一种或多种选自R74W、R668C、S977F、L997F、K1060T、A1067T、R1070Q、R1066H、T338I、R334W、G85E、A46D、I336K、H1054D、M1V、E92K、V520F、H1085R、R560T、L927P、R560S、N1303K、M1101K、L1077P、R1066M、R1066C、L1065P、Y569D、A561E、A559T、S492F、L467P、R347P、S341P、I507del、G1061R、G542X、W1282X和2184InsA的人CFTR突变。

[0563] 在该方面的一种实施方式中,所述患者具有一种或多种选自R74W、R668C、S977F、

L997F、K1060T、A1067T、R1070Q、I507del、G1061R、G542X、W1282X和2184InsA的人CFTR突变。

[0564] 在该方面的另一种实施方式中,所述患者具有一种或多种选自R1066H、T338I、R334W、G85E、A46D、I336K、H1054D、M1V、E92K、V520F、H1085R、R560T、L927P、R560S、N1303K、M1101K、L1077P、R1066M、R1066C、L1065P、Y569D、A561E、A559T、S492F、L467P、R347P、S341P、I507del、G1061R、G542X、W1282X和2184InsA的人CFTR突变。

[0565] 在该方面的另一种实施方式中,所述患者具有一种或多种选自R1066H、T338I、R334W、I336K、H1054D、M1V、E92K、L927P、I507del、G1061R、G542X、W1282X和2184InsA的人CFTR突变。

[0566] 在一个方面,本发明包括治疗患者的CFTR-介导的疾病的方法,包含对所述患者施用上述喷雾干燥的分散体或药物组合物的任意种,其中所述患者具有一种或多种选自R74W、R668C、S977F、L997F、K1060T、A1067T、R1070Q、R1066H、T338I、R334W、G85E、A46D、I336K、H1054D、M1V、E92K、V520F、H1085R、R560T、L927P、R560S、N1303K、M1101K、L1077P、R1066M、R1066C、L1065P、Y569D、A561E、A559T、S492F、L467P、R347P、S341P、I507del、G1061R、G542X、W1282X和2184InsA的人CFTR突变和一种或多种选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0567] 在该方面的一种实施方式中,所述患者具有一种或多种选自R74W、R668C、S977F、L997F、K1060T、A1067T、R1070Q、I507del、G1061R、G542X、W1282X和2184InsA的人CFTR突变和一种或多种选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0568] 在该方面的另一种实施方式中,所述患者具有一种或多种选自R1066H、T338I、R334W、G85E、A46D、I336K、H1054D、M1V、E92K、V520F、H1085R、R560T、L927P、R560S、N1303K、M1101K、L1077P、R1066M、R1066C、L1065P、Y569D、A561E、A559T、S492F、L467P、R347P、S341P、I507del、G1061R、G542X、W1282X和2184InsA的人CFTR突变和一种或多种选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0569] 在该方面的另一种实施方式中,所述患者具有一种或多种选自R1066H、T338I、R334W、I336K、H1054D、M1V、E92K、L927P、I507del、G1061R、G542X、W1282X和2184InsA的人CFTR突变和一种或多种选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0570] 在一个方面,本发明还提供治疗患者的疾病、减轻所述疾病的严重性或对症治疗所述疾病的方法,该方法包含对所述患者、优选哺乳动物施用有效量的本发明的喷雾干燥的分散体或药物组合物,其中该疾病选自:囊性纤维化、哮喘、吸烟诱发的COPD、慢性支气管炎、鼻窦炎、便秘、胰腺炎、胰腺功能不全、先天性双侧输精管缺失(CBAVD)导致的男性不育症、轻度肺病、特发性胰腺炎、变应性支气管肺曲菌病(ABPA)、肝病、遗传性肺气肿、遗传性血色病、凝血-纤溶缺陷(例如蛋白C缺乏症)、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、无 $\beta$ 脂蛋白血症、溶酶体贮积症(例如I-细胞病/假性赫尔勒综合征)、粘多糖症、桑德霍夫/泰-萨克斯病、克-纳综合征II型、多内分泌腺病/高胰岛素血症、糖尿病、拉伦侏儒症、髓过氧化物酶缺乏症、原发性甲状旁腺功能减退、黑素瘤、聚糖病CDG 1型、先天性甲状腺功能亢进症、成骨不全、遗传性低纤维蛋白原血症、ACT缺乏症、尿崩症(DI)、神经生长性DI、肾性DI、夏-马-图综合征、佩-梅病、神经变性疾病(例如阿尔茨海默病)、帕金森病、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性障碍(例如亨廷顿病)、I型脊髓小脑性共济失调、脊髓与延髓肌肉萎缩症、齿状核



红核苍白球丘脑下部核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(由朊病毒蛋白加工缺陷导致)、法布里病、格-斯-施综合征、COPD、干眼病或斯耶格伦氏综合征、骨质疏松症、骨质减少、骨愈合与骨生长(包括骨修复、骨再生、骨吸收减少和骨吸收增加)、戈勒姆综合征、氯离子通道病变例如先天性肌强直(汤姆森和贝克尔型)、巴特综合征III型、登特病、过度惊跳症、癫痫症、溶酶体贮存病、安格曼综合征和原发性纤毛运动障碍(PCD)(用于纤毛结构和/或功能遗传障碍的术语),包括具有左右转位的PCD(也称作卡特金纳综合征)、没有左右转位的PCD和纤毛发育不良。

[0571] 在一个方面,本发明还提供治疗患者的疾病、减轻所述疾病的严重性或对症治疗所述疾病的方法,该方法包含对所述患者、优选哺乳动物施用有效量的本发明的喷雾干燥的分散体或药物组合物,其中该疾病选自:全面性癫痫伴热性惊厥附加症(GEFS+)、全面性癫痫伴热性和非热性惊厥、肌强直、先天性副肌强直、钾加重肌强直、高钾型周期性麻痹、LQTS、LQTS/布鲁加综合征、常染色体显性LQTS伴耳聋、常染色体隐性LQTS、LQTS伴生理缺陷、先天性和获得性LQTS、提摩西综合征、持续性幼儿型胰岛素过度分泌低血糖症、扩张型心肌病、常染色体显性LQTS、Dent病、骨硬化病、巴特综合征III型、中央轴空病、恶性高热和儿茶酚胺敏感性多形性心动过速。

[0572] 在一个方面,本发明涉及治疗患者的囊性纤维化、减轻其严重性或对症治疗其囊性纤维化的方法,包含对所述患者、优选哺乳动物施用有效量的本发明的喷雾干燥的分散体或药物组合物,其中所述患者具有CFTR遗传突变N1303K、 $\Delta$  I507或R560T。

[0573] 在一个方面,本发明涉及治疗患者的囊性纤维化、减轻其严重性或对症治疗其囊性纤维化的方法,包含对所述患者、优选哺乳动物施用有效量的本发明的喷雾干燥的分散体或药物组合物,其中所述患者具有CFTR遗传突变G551D。在另一种实施方式中,所述患者在G551D方面是纯合型的。在另一种实施方式中,所述患者在G551D方面是杂合型的,其中另一种CFTR遗传突变是 $\Delta$  F508、G542X、N1303K、W1282X、R117H、R553X、1717-1G->A、621+1G->T、2789+5G->A、3849+10kbC->T、R1162X、G85E、3120+1G->A、 $\Delta$  I507、1898+1G->A、3659delC、R347P、R560T、R334W、A455E、2184delA或711+1G->T的任意一种。

[0574] 在一个方面,本发明涉及治疗患者的囊性纤维化、减轻其严重性或对症治疗其囊性纤维化的方法,包含对所述患者、优选哺乳动物施用有效量的本发明的喷雾干燥的分散体或药物组合物,其中所述患者具有CFTR遗传突变 $\Delta$  F508。在另一种实施方式中,所述患者在 $\Delta$  F508方面是纯合型的。在另一种实施方式中,所述患者在 $\Delta$  F508方面是杂合型的,其中另一种CFTR遗传突变是G551D、G542X、N1303K、W1282X、R117H、R553X、1717-1G->A、621+1G->T、2789+5G->A、3849+10kbC->T、R1162X、G85E、3120+1G->A、 $\Delta$  I507、1898+1G->A、3659delC、R347P、R560T、R334W、A455E、2184delA或711+1G->T的任意一种。

[0575] 在一个方面,本发明涉及治疗患者的囊性纤维化、减轻其严重性或对症治疗其囊性纤维化的方法,包含对所述患者、优选哺乳动物施用有效量的本发明的喷雾干燥的分散体或药物组合物,其中所述患者具有选自G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R、S1251N、E193K、F1052V、G1069R、R117C、D110H、R347H、R352Q、E56K、P67L、L206W、A455E、D579G、S1235R、S945L、R1070W、F1074L、D110E、D1270N、D1152H、1717-1G->A、621+1G->T、3120+1G->A、1898+1G->A、711+1G->T、2622+1G->A、405+1G->A、406-1G->A、4005+1G->A、1812-1G->A、1525-1G->A、712-1G->T、1248+1G->A、1341+1G->A、3121-1G->A、4374+

1G->T、3850-1G->A、2789+5G->A、3849+10kbC->T、3272-26A->G、711+5G->A、3120G->A、1811+1.6kbA->G、711+3A->G、1898+3A->G、1717-8G->A、1342-2A->C、405+3A->C、1716G/A、1811+1G->C、1898+5G->T、3850-3T->G、IVS14b+5G->A、1898+1G->T、4005+2T->C和621+3A->G的CFTR遗传。

[0576] 在一个方面,本发明涉及治疗患者的囊性纤维化、减轻其严重性或对症治疗其囊性纤维化的方法,包含对所述患者、优选哺乳动物施用有效量的本发明的喷雾干燥的分散体或药物组合物,其中所述患者具有选自G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R、S1251N、E193K、F1052V和G1069R的CFTR遗传突变。在该方面的一种实施方式中,本发明提供治疗CFTR-介导的疾病的方法,包含对患者施用如上所述的喷雾干燥的分散体,所述患者具有选自G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R和S1251N的人CFTR突变。在一个方面,本发明涉及治疗患者的囊性纤维化、减轻其严重性或对症治疗其囊性纤维化的方法,包含对所述患者、优选哺乳动物施用有效量的本发明的喷雾干燥的分散体或药物组合物,其中所述患者具有选自E193K、F1052V和G1069R的CFTR遗传。在该方面的一些实施方式中,所述方法产生相对于基线氯离子转运大于10-倍的氯离子转运增加。

[0577] 在一个方面,本发明涉及治疗患者的囊性纤维化、减轻其严重性或对症治疗其囊性纤维化的方法,包含对所述患者、优选哺乳动物施用有效量的本发明的喷雾干燥的分散体或药物组合物,其中所述患者具有选自R117C、D110H、R347H、R352Q、E56K、P67L、L206W、A455E、D579G、S1235R、S945L、R1070W、F1074L、D110E、D1270N和D1152H的CFTR遗传突变。在该方面的一个实施方案中,所述方法产生大于或等于基线氯离子转运10%以上的氯离子转运增加。

[0578] 在一个方面,本发明涉及治疗患者的囊性纤维化、减轻其严重性或对症治疗其囊性纤维化的方法,包含对所述患者、优选哺乳动物施用有效量的本发明的喷雾干燥的分散体或药物组合物,其中所述患者具有选自1717-1G->A、621+1G->T、3120+1G->A、1898+1G->A、711+1G->T、2622+1G->A、405+1G->A、406-1G->A、4005+1G->A、1812-1G->A、1525-1G->A、712-1G->T、1248+1G->A、1341+1G->A、3121-1G->A、4374+1G->T、3850-1G->A、2789+5G->A、3849+10kbC->T、3272-26A->G、711+5G->A、3120G->A、1811+1.6kbA->G、711+3A->G、1898+3A->G、1717-8G->A、1342-2A->C、405+3A->C、1716G/A、1811+1G->C、1898+5G->T、3850-3T->G、IVS14b+5G->A、1898+1G->T、4005+2T->C和621+3A->G的CFTR遗传。在一个方面,本发明涉及治疗患者的囊性纤维化、减轻其严重性或对症治疗其囊性纤维化的方法,包含对所述患者、优选哺乳动物施用有效量的本发明的喷雾干燥的分散体或药物组合物,其中所述患者具有选自1717-1G->A、1811+1.6kbA->G、2789+5G->A、3272-26A->G和3849+10kbC->T的CFTR遗传突变。在一个方面,本发明涉及治疗患者的囊性纤维化、减轻其严重性或对症治疗其囊性纤维化的方法,包含对所述患者、优选哺乳动物施用有效量的本发明的喷雾干燥的分散体或药物组合物,其中所述患者具有选自2789+5G->A和3272-26A->G的CFTR遗传。

[0579] 在一个方面,本发明涉及治疗患者的囊性纤维化、减轻其严重性或对症治疗其囊性纤维化的方法,包含对所述患者、优选哺乳动物施用有效量的本发明的喷雾干燥的分散体或药物组合物,其中所述患者具有选自G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R、S1251N、E193K、F1052V、G1069R、R117C、D110H、R347H、R352Q、E56K、P67L、L206W、A455E、D579G、S1235R、S945L、R1070W、F1074L、D110E、D1270N、D1152H、1717-1G->A、

621+1G->T、3120+1G->A、1898+1G->A、711+1G->T、2622+1G->A、405+1G->A、406-1G->A、4005+1G->A、1812-1G->A、1525-1G->A、712-1G->T、1248+1G->A、1341+1G->A、3121-1G->A、4374+1G->T、3850-1G->A、2789+5G->A、3849+10kbC->T、3272-26A->G、711+5G->A、3120G->A、1811+1.6kbA->G、711+3A->G、1898+3A->G、1717-8G->A、1342-2A->C、405+3A->C、1716G/A、1811+1G->C、1898+5G->T、3850-3T->G、IVS14b+5G->A、1898+1G->T、4005+2T->C和621+3A->G的CFTR遗传突变和选自ΔF508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0580] 在一个方面,本发明涉及治疗患者的囊性纤维化、减轻其严重性或对症治疗其囊性纤维化的方法,包含对所述患者、优选哺乳动物施用有效量的本发明的喷雾干燥的分散体或药物组合物,其中所述患者具有选自G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R、S1251N、E193K、F1052V和G1069R的CFTR遗传突变和选自ΔF508、R117H和G551D的人CFTR突变。在一个方面,本发明涉及治疗患者的囊性纤维化、减轻其严重性或对症治疗其囊性纤维化的方法,包含对所述患者、优选哺乳动物施用有效量的本发明的喷雾干燥的分散体或药物组合物,其中所述患者具有选自G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R和S1251N的CFTR遗传突变和选自ΔF508、R117H和G551D的人CFTR突变。在一个方面,本发明涉及治疗患者的囊性纤维化、减轻其严重性或对症治疗其囊性纤维化的方法,包含对所述患者、优选哺乳动物施用有效量的本发明的喷雾干燥的分散体或药物组合物,其中所述患者具有选自E193K、F1052V和G1069R的CFTR遗传突变和选自ΔF508、R117H和G551D的人CFTR突变。在该方面的一些实施方案中,所述方法产生相对于基线氯离子转运大于10-倍的氯离子转运增加。

[0581] 在一个方面,本发明涉及治疗患者的囊性纤维化、减轻其严重性或对症治疗其囊性纤维化的方法,包含对所述患者、优选哺乳动物施用有效量的本发明的喷雾干燥的分散体或药物组合物,其中所述患者具有选自R117C、D110H、R347H、R352Q、E56K、P67L、L206W、A455E、D579G、S1235R、S945L、R1070W、F1074L、D110E、D1270N和D1152H的CFTR遗传突变和选自ΔF508、R117H和G551D的人CFTR突变。在该方面的一个实施方案中,所述方法产生大于或等于基线氯离子转运10%以上的氯离子转运增加。

[0582] 在一个方面,本发明涉及治疗患者的囊性纤维化、减轻其严重性或对症治疗其囊性纤维化的方法,包含对所述患者、优选哺乳动物施用有效量的本发明的喷雾干燥的分散体或药物组合物,其中所述患者具有选自1717-1G->A、621+1G->T、3120+1G->A、1898+1G->A、711+1G->T、2622+1G->A、405+1G->A、406-1G->A、4005+1G->A、1812-1G->A、1525-1G->A、712-1G->T、1248+1G->A、1341+1G->A、3121-1G->A、4374+1G->T、3850-1G->A、2789+5G->A、3849+10kbC->T、3272-26A->G、711+5G->A、3120G->A、1811+1.6kbA->G、711+3A->G、1898+3A->G、1717-8G->A、1342-2A->C、405+3A->C、1716G/A、1811+1G->C、1898+5G->T、3850-3T->G、IVS14b+5G->A、1898+1G->T、4005+2T->C和621+3A->G的CFTR遗传突变和选自ΔF508、R117H和G551D的人CFTR突变。在一个方面,本发明涉及治疗患者的囊性纤维化、减轻其严重性或对症治疗其囊性纤维化的方法,包含对所述患者、优选哺乳动物施用有效量的本发明的喷雾干燥的分散体或药物组合物,其中所述患者具有选自1717-1G->A、1811+1.6kbA->G、2789+5G->A、3272-26A->G和3849+10kbC->T的CFTR遗传突变和选自ΔF508、R117H和G551D的人CFTR突变。在一个方面,本发明涉及治疗患者的囊性纤维化、减轻其严重性或对症治疗其囊性纤维化的方法,包含对所述患者、优选哺乳动物施用有效量的本发明的喷雾干燥的

分散体或药物组合物,其中所述患者具有选自2789+5G->A和3272-26A->G的CFTR遗传突变和选自 $\Delta$ F508、R117H突变的人CFTR突变。

[0583] 在一个方面,本发明涉及治疗患者的囊性纤维化、减轻其严重性或对症治疗其囊性纤维化的方法,包含对所述患者、优选哺乳动物施用有效量的本发明的喷雾干燥的分散体或药物组合物,其中所述患者具有选自G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R、S1251N、E193K、F1052V、G1069R、R117C、D110H、R347H、R352Q、E56K、P67L、L206W、A455E、D579G、S1235R、S945L、R1070W、F1074L、D110E、D1270N、D1152H、1717-1G->A、621+1G->T、3120+1G->A、1898+1G->A、711+1G->T、2622+1G->A、405+1G->A、406-1G->A、4005+1G->A、1812-1G->A、1525-1G->A、712-1G->T、1248+1G->A、1341+1G->A、3121-1G->A、4374+1G->T、3850-1G->A、2789+5G->A、3849+10kbC->T、3272-26A->G、711+5G->A、3120G->A、1811+1.6kbA->G、711+3A->G、1898+3A->G、1717-8G->A、1342-2A->C、405+3A->C、1716G/A、1811+1G->C、1898+5G->T、3850-3T->G、IVS14b+5G->A、1898+1G->T、4005+2T->C和621+3A->G的CFTR遗传突变和选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0584] 在一个方面,本发明涉及治疗患者的囊性纤维化、减轻其严重性或对症治疗其囊性纤维化的方法,包含对所述患者、优选哺乳动物施用有效量的本发明的喷雾干燥的分散体或药物组合物,其中所述患者具有选自G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R、S1251N、E193K、F1052V和G1069R突变的CFTR遗传突变。在一个方面,本发明涉及治疗患者的囊性纤维化、减轻其严重性或对症治疗其囊性纤维化的方法,包含对所述患者、优选哺乳动物施用有效量的本发明的喷雾干燥的分散体或药物组合物,其中所述患者具有选自G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R和S1251N的CFTR遗传突变。在一个方面,本发明涉及治疗患者的囊性纤维化、减轻其严重性或对症治疗其囊性纤维化的方法,包含对所述患者、优选哺乳动物施用有效量的本发明的喷雾干燥的分散体或药物组合物,其中所述患者具有选自E193K、F1052V和G1069R的CFTR遗传突变。在该方面的一些实施方案中,所述方法产生相对于基线氯离子转运大于10-倍的氯离子转运增加。

[0585] 在一个方面,本发明涉及治疗患者的囊性纤维化、减轻其严重性或对症治疗其囊性纤维化的方法,包含对所述患者、优选哺乳动物施用有效量的本发明的喷雾干燥的分散体或药物组合物,其中所述患者具有选自R117C、D110H、R347H、R352Q、E56K、P67L、L206W、A455E、D579G、S1235R、S945L、R1070W、F1074L、D110E、D1270N和D1152H的CFTR遗传突变。在该方面的一个实施方案中,所述方法产生大于或等于基线氯离子转运10%以上的氯离子转运增加。

[0586] 在一个方面,本发明涉及治疗患者的囊性纤维化、减轻其严重性或对症治疗其囊性纤维化的方法,包含对所述患者、优选哺乳动物施用有效量的本发明的喷雾干燥的分散体或药物组合物,其中所述患者具有选自1717-1G->A、621+1G->T、3120+1G->A、1898+1G->A、711+1G->T、2622+1G->A、405+1G->A、406-1G->A、4005+1G->A、1812-1G->A、1525-1G->A、712-1G->T、1248+1G->A、1341+1G->A、3121-1G->A、4374+1G->T、3850-1G->A、2789+5G->A、3849+10kbC->T、3272-26A->G、711+5G->A、3120G->A、1811+1.6kbA->G、711+3A->G、1898+3A->G、1717-8G->A、1342-2A->C、405+3A->C、1716G/A、1811+1G->C、1898+5G->T、3850-3T->G、IVS14b+5G->A、1898+1G->T、4005+2T->C和621+3A->G的CFTR遗传突变。在一个方面,本发明涉及治疗患者的囊性纤维化、减轻其严重性或对症治疗其囊性纤维化的方法,包含对所

述患者、优选哺乳动物施用有效量的本发明的喷雾干燥的分散体或药物组合物,其中所述患者具有选自1717-1G->A、1811+1.6kba->G、2789+5G->A、3272-26A->G和3849+10kbc->T的CFTR遗传突变。在一个方面,本发明涉及治疗患者的囊性纤维化、减轻其严重性或对症治疗其囊性纤维化的方法,包含对所述患者、优选哺乳动物施用有效量的本发明的喷雾干燥的分散体或药物组合物,其中所述患者具有选自2789+5G->A和3272-26A->G的CFTR遗传突变。

[0587] 在一个方面,本发明涉及治疗患者的囊性纤维化、减轻其严重性或对症治疗其囊性纤维化的方法,包含对所述患者、优选哺乳动物施用有效量的本发明的喷雾干燥的分散体或药物组合物,其中所述患者具有选自G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R、S1251N、E193K、F1052V、G1069R、R117C、D110H、R347H、R352Q、E56K、P67L、L206W、A455E、D579G、S1235R、S945L、R1070W、F1074L、D110E、D1270N、D1152H、1717-1G->A、621+1G->T、3120+1G->A、1898+1G->A、711+1G->T、2622+1G->A、405+1G->A、406-1G->A、4005+1G->A、1812-1G->A、1525-1G->A、712-1G->T、1248+1G->A、1341+1G->A、3121-1G->A、4374+1G->T、3850-1G->A、2789+5G->A、3849+10kbc->T、3272-26A->G、711+5G->A、3120G->A、1811+1.6kba->G、711+3A->G、1898+3A->G、1717-8G->A、1342-2A->C、405+3A->C、1716G/A、1811+1G->C、1898+5G->T、3850-3T->G、IVS14b+5G->A、1898+1G->T、4005+2T->C和621+3A->G的CFTR遗传突变和选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变和一种或多种选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0588] 在一个方面,本发明涉及治疗患者的囊性纤维化、减轻其严重性或对症治疗其囊性纤维化的方法,包含对所述患者、优选哺乳动物施用有效量的本发明的喷雾干燥的分散体或药物组合物,其中所述患者具有选自G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R、S1251N、E193K、F1052V和G1069R的CFTR遗传突变和一种或多种选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。在一个方面,本发明涉及治疗患者的囊性纤维化、减轻其严重性或对症治疗其囊性纤维化的方法,包含对所述患者、优选哺乳动物施用有效量的本发明的喷雾干燥的分散体或药物组合物,其中所述患者具有选自G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R和S1251N的CFTR遗传突变和一种或多种选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。在一个方面,本发明涉及治疗患者的囊性纤维化、减轻其严重性或对症治疗其囊性纤维化的方法,包含对所述患者、优选哺乳动物施用有效量的本发明的喷雾干燥的分散体或药物组合物,其中所述患者具有选自E193K、F1052V和G1069R的CFTR遗传突变和一种或多种选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。在该方面的一些实施方案中,所述方法产生相对于基线氯离子转运大于10-倍的氯离子转运增加。

[0589] 在一个方面,本发明涉及治疗患者的囊性纤维化、减轻其严重性或对症治疗其囊性纤维化的方法,包含对所述患者、优选哺乳动物施用有效量的本发明的喷雾干燥的分散体或药物组合物,其中所述患者具有选自R117C、D110H、R347H、R352Q、E56K、P67L、L206W、A455E、D579G、S1235R、S945L、R1070W、F1074L、D110E、D1270N和D1152H的CFTR遗传突变和一种或多种选自 $\Delta$ F508、R117H和G551D的人CFTR突变。在该方面的一个实施方案中,所述方法产生大于或等于基线氯离子转运10%以上的氯离子转运增加。

[0590] 在一个方面,本发明涉及治疗患者的囊性纤维化、减轻其严重性或对症治疗其囊性纤维化的方法,包含对所述患者、优选哺乳动物施用有效量的本发明的喷雾干燥的分散体或药物组合物,其中所述患者具有选自1717-1G->A、621+1G->T、3120+1G->A、1898+1G->

A、711+1G-→T、2622+1G-→A、405+1G-→A、406-1G-→A、4005+1G-→A、1812-1G-→A、1525-1G-→A、712-1G-→T、1248+1G-→A、1341+1G-→A、3121-1G-→A、4374+1G-→T、3850-1G-→A、2789+5G-→A、3849+10kbC-→T、3272-26A-→G、711+5G-→A、3120G-→A、1811+1.6kbA-→G、711+3A-→G、1898+3A-→G、1717-8G-→A、1342-2A-→C、405+3A-→C、1716G/A、1811+1G-→C、1898+5G-→T、3850-3T-→G、IVS14b+5G-→A、1898+1G-→T、4005+2T-→C和621+3A-→G的CFTR遗传突变和一种或多种选自ΔF508、R117H和G551D的人CFTR突变。在一个方面，本发明涉及治疗患者的囊性纤维化、减轻其严重性或对症治疗其囊性纤维化的方法，包含对所述患者、优选哺乳动物施用有效量的本发明的喷雾干燥的分散体或药物组合物，其中所述患者具有选自1717-1G-→A、1811+1.6kbA-→G、2789+5G-→A、3272-26A-→G和3849+10kbC-→T的CFTR遗传突变和一种或多种选自ΔF508、R117H和G551D的人CFTR突变。在一个方面，本发明涉及治疗患者的囊性纤维化、减轻其严重性或对症治疗其囊性纤维化的方法，包含对所述患者、优选哺乳动物施用有效量的本发明的喷雾干燥的分散体或药物组合物，其中所述患者具有选自2789+5G-→A和3272-26A-→G的CFTR遗传突变和一种或多种选自ΔF508、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0591] 1. 纯合型突变

[0592] 在一些实施方式中，所述患者在上述突变的任意种中是纯合型的。

[0593] 在一些实施方式中，所述患者在ΔF508人CFTR突变中是纯合型的。

[0594] 在一些实施方式中，所述患者在非ΔF508 CFTR突变的人突变中是纯合型的。

[0595] 2. 杂合型突变

[0596] 在一些实施方式中，所述患者在上述突变的任意种中是杂合型的。

[0597] 在一些实施方式中，所述患者在ΔF508人CFTR突变中是杂合型的。例如，所述患者在ΔF508人CFTR突变和选自G551D、G178R、S549N、S549R、G551S、G970R、G1244E、S1251N、S1255P和G1349D的门控突变中是杂合型的。

[0598] 在一些实施方式中，所述患者在ΔF508人CFTR突变和残留功能突变中是杂合型的，所述残留功能突变选自R117H、A455E、D1152H、L206W、R347H、P67L、R117C、S945L、S1235R、I1027T、R668C、R352Q、G576A、M470V、D110H、D1270N、L997F、R75Q、R74W、D579G、R1070Q、F1052V、R1070W、R31C、D614G、S977F、G1069R、R1162L、E56K、F1074L、D110E、F1074L、E56K、D110E、A1067T、E193K或K1060T。

[0599] 在一些实施方式中，所述患者在人CFTR突变ΔF508和残留突变R117H中是杂合型的。

[0600] 在一些实施方式中，所述患者在人CFTR突变ΔF508和选自2789+5G-→A、3120G-→A、5T、711+3A-→G、711+5G-→A、7T、1717-8G-→A、1898+3A-→G、1811+1.6kbA-→G、3272-26A-→G和3849+10kbC-→T的剪接突变中是杂合型的。

[0601] 在一些实施方式中，所述患者在非ΔF508的突变和选自G551D、G178R、S549N、S549R、G551S、G970R、G1244E、S1251N、S1255P和G1349D的门控突变中是杂合型的。

[0602] 在一些实施方式中，所述患者在非ΔF508的突变和选自R117H、A455E、D1152H、L206W、R347H、P67L、R117C、S945L、S1235R、I1027T、R668C、R352Q、G576A、M470V、D110H、D1270N、L997F、R75Q、R74W、D579G、R1070Q、F1052V、R1070W、R31C、D614G、S977F、G1069R、R1162L、E56K、F1074L、D110E、F1074L、E56K、D110E、A1067T、E193K或K1060T的残留功能突变中是杂合型的。例如，所述患者在非ΔF508的突变和残留突变R117H中是杂合型的。

[0603] 在一些实施方式中,所述患者在非  $\Delta F508$  的突变和选自 2789+5G->A、3120G->A、5T、711+3A->G、711+5G->A、7T、1717-8G->A、1898+3A->G、1811+1.6kbA->G、3272-26A->G 或 3849+10kbC->T 的剪接突变中是杂合型的。

#### [0604] B. 剂量方案

[0605] 在一个实施方案中,可以将 50mg 的基本上无定形化合物 1 和 150mg 的基本上无定形化合物 2 施用于有此需要的受试者。在这些实施方案中,可以通过施用本发明的一片或多片片剂达到所述剂量。例如,可以通过施用包含 50mg 的基本上无定形化合物 1 和 150mg 的基本上无定形化合物 2 的一片来施用 50mg 的基本上无定形化合物 1 和 150mg 的基本上无定形化合物 2。施用期限可以持续至达到改善所述疾病或直到受试者的临床医师的建议,例如施用期限可以少于 1 周、2 周、3 周、4 周 (28 天) 或一个月或更长时间期限。在一个实施方案中,将每个包含 50mg 的基本上无定形化合物 1 和 150mg 的基本上无定形化合物 2 的两片片剂每天施用于患者。在另一个实施方案中,可以在当天的相同时间或不同时间施用两片片剂。在另一个实施方案中,可以每日施用 1 片 (qd)。在另一个实施方案中,可以施用每日 2 次,每次 1 片 (bid)。在另一个实施方案中,每隔 12 小时施用 1 片 (q12h)。在另一个实施方案中,每日施用 2 片 (qd)。在另一个实施方案中,每日施用 2 次,每次 2 片 (bid)。在另一个实施方案中,每隔 12 小时施用 2 片 (q12h)。

[0606] 在另一个实施方案中,可以通过在所述药物组合物之前、之后或与之同时添加化合物 1 或化合物 2 补充本发明药物组合物 (例如片剂) 的施用。例如,可以施用本发明的片剂,然后施用单独地施用化合物 1 或化合物 2。在一个实施方案中,将本发明的片剂每日施用 1 次 (qd),然后每日 1 次施用 150mg 的化合物 2 (qd)。在一个实施方案中,将本发明的片剂每日施用 1 次 (qd),然后每日 1 次施用 Kalydeco<sup>TM</sup> 片剂 (qd)。

[0607] 在另一个实施方案中,可以向患者施用有效量的本发明的组合物,其中所述患者为 1-5 岁。在另一个实施方案中,所述患者为 6-11 岁。在另一个实施方案中,所述患者为 12-18 岁。在另一个实施方案中,所述患者为 18 岁或以上。在另一个实施方案中,所述患者在之前的实施方案中正在服用有效量的本发明组合物用于治疗囊性纤维化。

#### [0608] VI. 药盒

[0609] 本发明的另一个方面提供药盒,其包含本发明的药物组合物及其使用说明书。

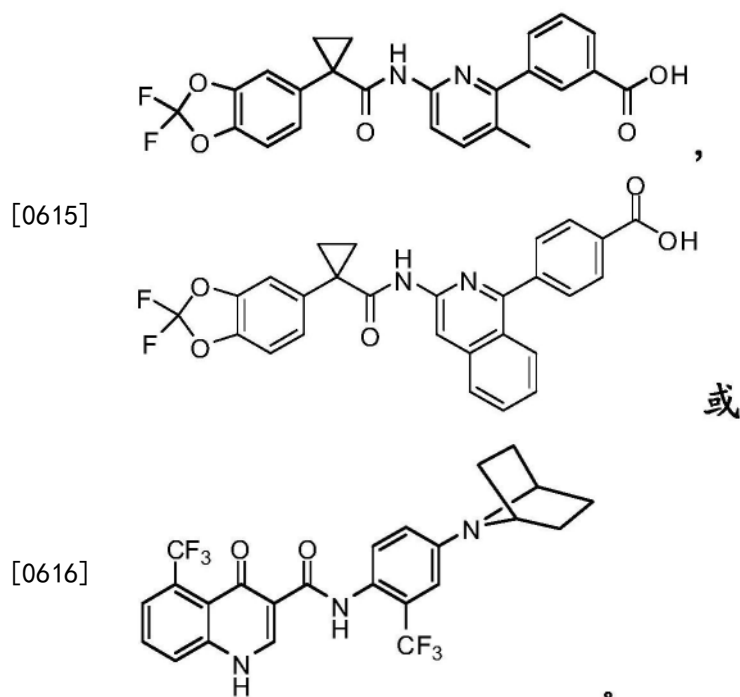
[0610] 在一些实施方案中,所述药盒还包含另一种治疗剂,其不存在于上述喷雾干燥的分散体或药物组合物中。

[0611] 在一些实施方案中,所述另一种治疗剂选自上述另一种治疗剂的任意种。

[0612] 在一些实施方案中,所述另一种治疗剂是另一种非第一种活性剂的 CFTR 纠正剂。

[0613] 在一些实施方案中,所述另一种治疗剂是另一种非第二种活性剂的 CFTR 增效剂。

[0614] 并且,在一些实施方案中,所述另一种治疗剂选自



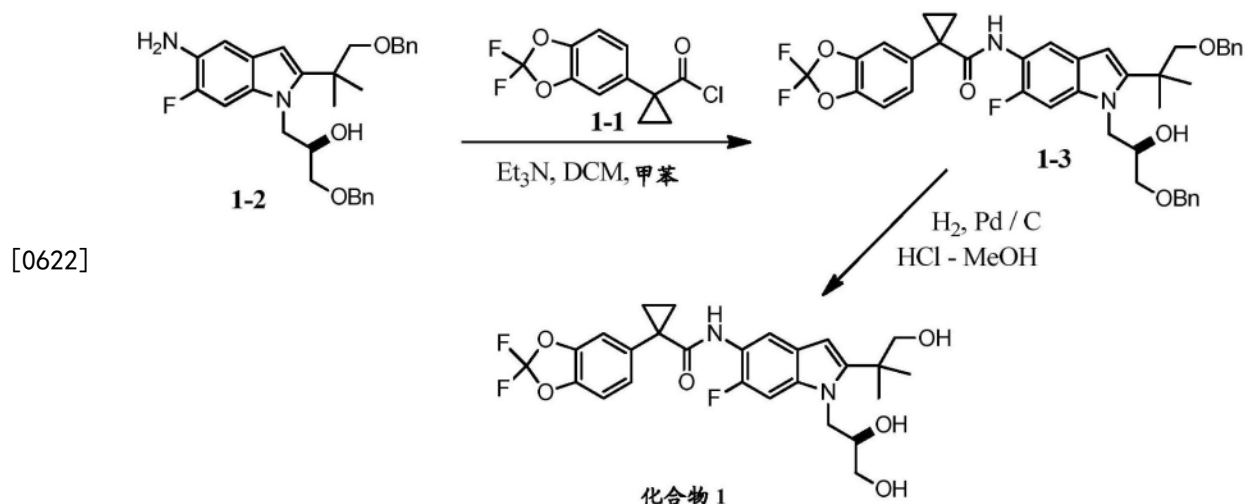
[0617] 在一些实施方案中,本发明的另一种治疗剂和药物组合物被储存在同一容器中。在一些实例中,本发明的药物组合物和所述另一种治疗剂被储存在同一容器中,且该容器是瓶子、小瓶或泡罩包。

[0618] 在另外的实施方案中,本发明的另一种治疗剂和药物组合物被储存在单独(分别)的容器中。例如,本发明的药物组合物被储存在瓶子、小瓶或泡罩包中,且另一种治疗剂被储存在单独的瓶子、小瓶或泡罩包中。

[0619] VII. 通用合成方案

[0620] 可以通过使酰卤部分1-1与胺部分1-2偶合形成化合物1-3,然后根据方案1脱保护制备化合物1。

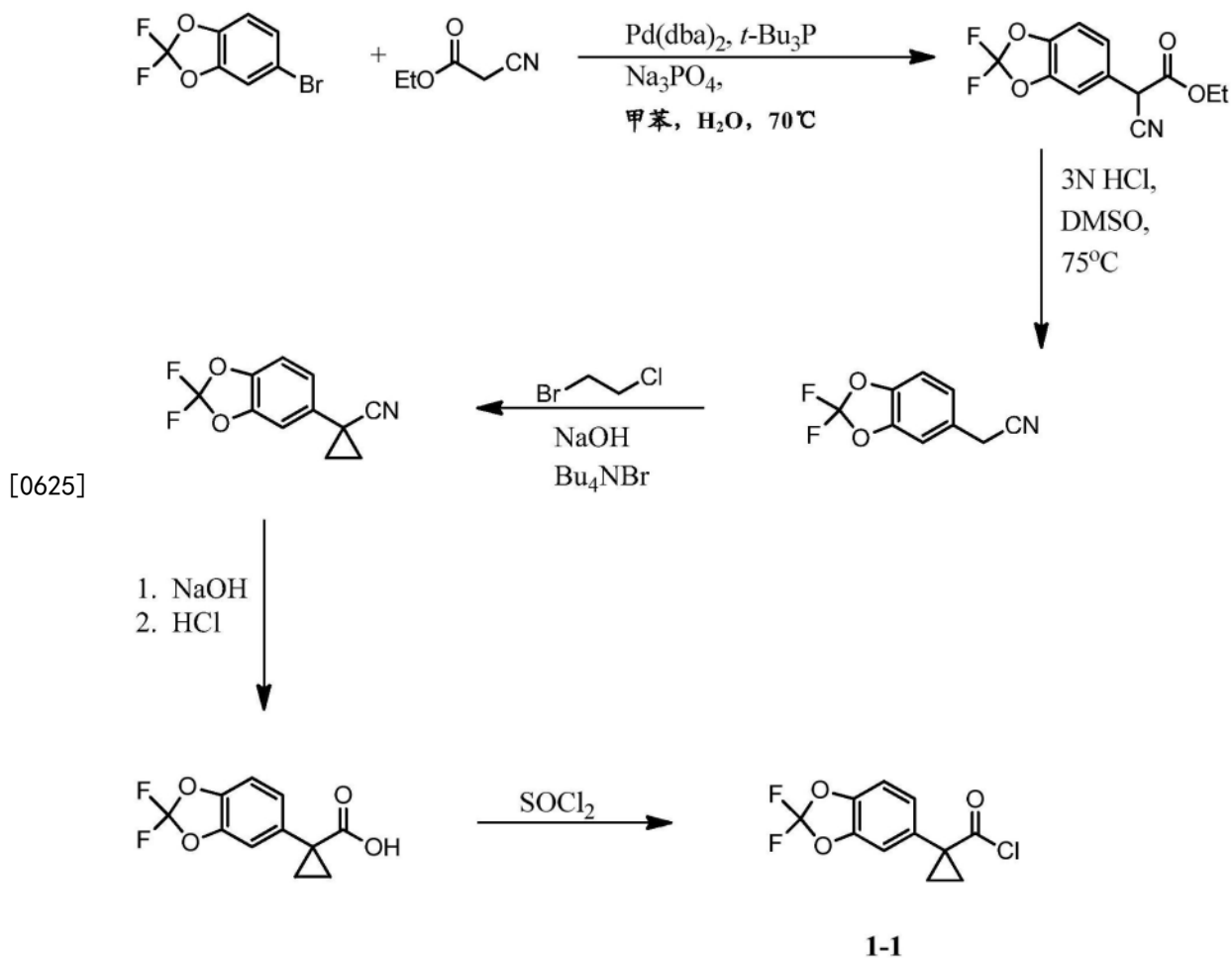
[0621] 方案1: 化合物1的制备。



[0623] 根据方案2制备化合物1-1。

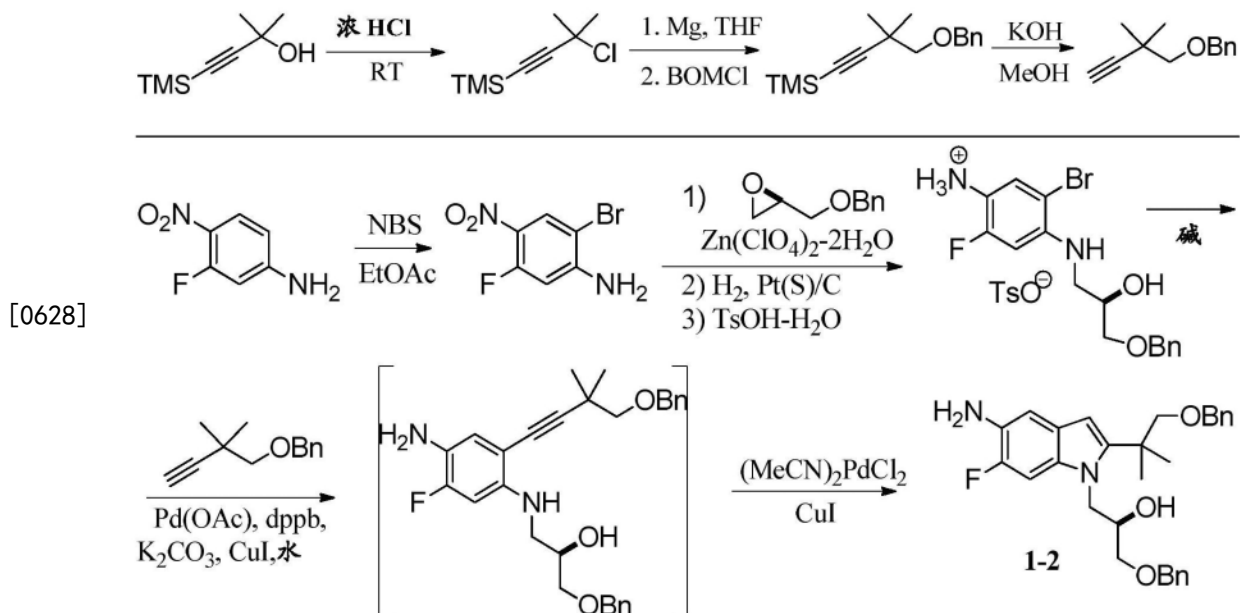
[0624] 方案2: 化合物1-1的制备





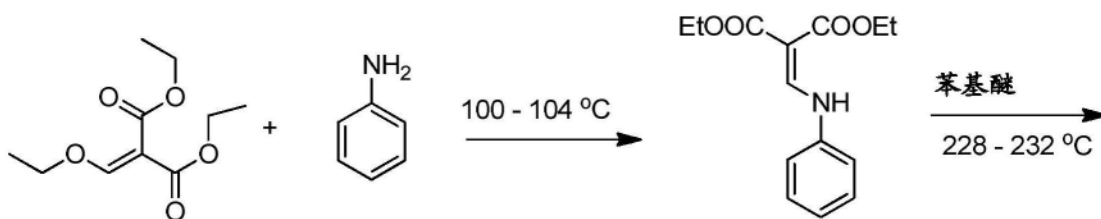
[0626] 根据方案3制备化合物1-2。

[0627] 方案3: 化合物1-2的制备

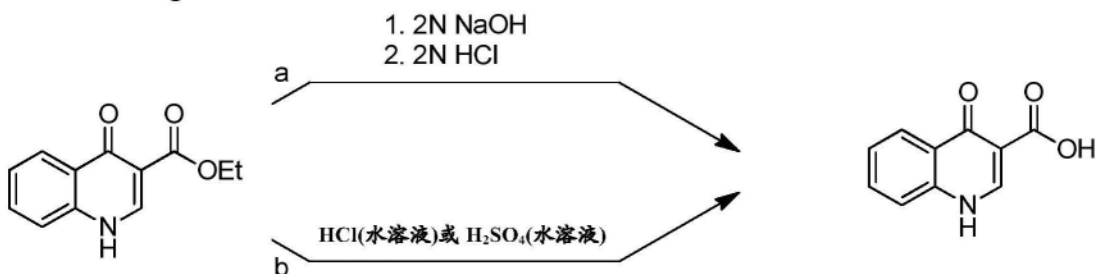


[0629] 可以通过使4-氧代-二氢喹啉甲酸部分与胺部分根据方案4-6偶合制备化合物2。

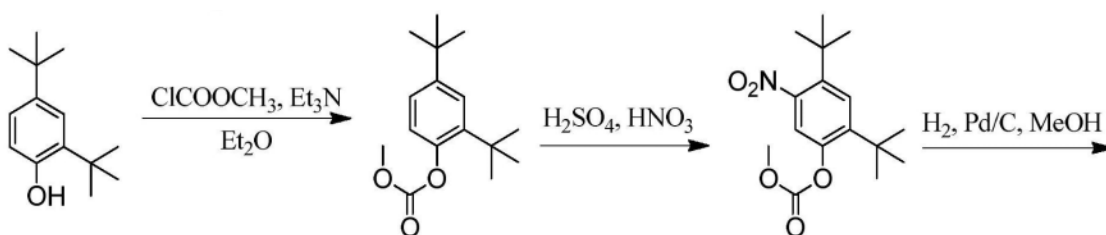
[0630] 方案4: 4-氧代-二氢喹啉甲酸部分的合成。



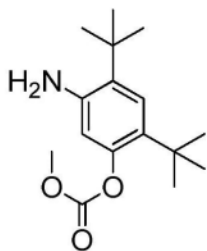
[0631]



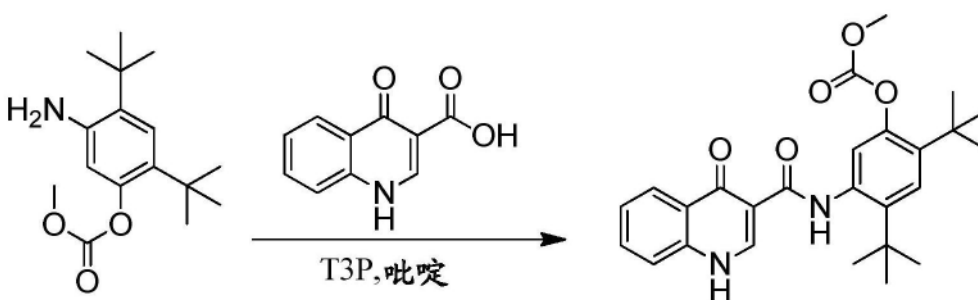
[0632] 方案5:胺部分的合成。



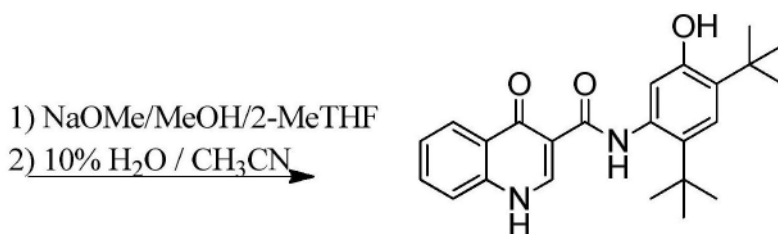
[0633]



[0634] 方案6:4-氧代-二氢喹啉甲酸部分与胺部分的偶合。



[0635]



[0636]

化合物 2

[0637] VIII. 实施例

[0638] 分析方法

[0639] 1. 示差扫描量热法 (DSC)

[0640] 涉及图2和7,使用DSC Q2000 (TA Instruments, New Castle, DE) 采集本发明喷雾干燥的分散体的示差扫描量热法 (DSC) 数据。使用钢校准温度并且使用蓝宝石校准热容量。将8-15mg样品称入使用带有1个针孔的盖旋紧的T-零点铝盘。以2°C/min的加热速率和50ml/min氮气吹扫在20°C-250°C扫描样品。报道的数值表示单次分析。

[0641] 2. 热重量分析 (TGA)

[0642] 使用TGA Q500 V6.3 Build 189 (TA Instruments, New Castle, DE) 进行热重量分析 (TGA)。使用使用镍的居里点平衡温度。以10°C/min的加热速率在25°C-350°C扫描10-20mg样品。使用10ml/min氮气平衡吹扫和90ml/min样品净化。用2.2.0.248版Advantage Q Series™软件采集数据,并且用4.1D版Universal Analysis软件 (TA Instruments, New Castle, DE) 分析。报道的数值表示单次分析。

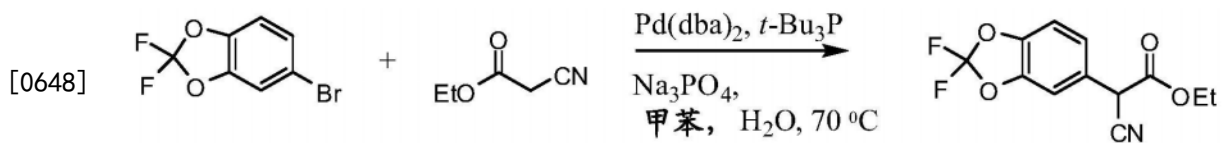
[0643] 3. XRPD (X-射线粉末衍射)

[0644] 参见图1和6,使用带有Vantec-1检测器的Bruker Advance采集本发明喷雾干燥的分散体的X-射线衍射 (XRD) 数据。以40kV、40mA使用具有K $\alpha$ 射线的Cu密封管。在25°C将样品置于零-背景的硅晶片上。对于每一样品,2 $\theta$ 角度范围为:3°-40°,总计12分钟扫描时间。

[0645] 实施例1: 化合物1的合成: (R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基) 环丙烷甲酰胺。

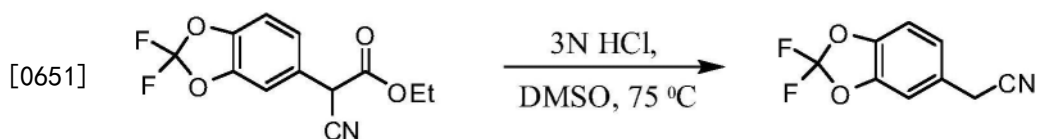
[0646] 酸部分

[0647] (2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-1-乙酸乙酯-乙腈的合成



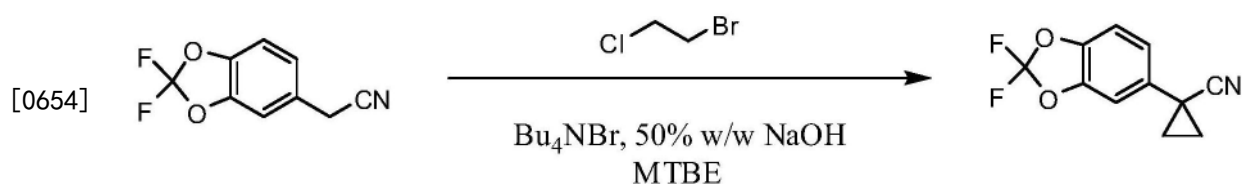
[0649] 用氮气吹扫反应器,加入900mL甲苯。通过喷射氮气给溶剂脱气不少于16h。然后向该反应器在加入 $\text{Na}_3\text{PO}_4$  (155.7g, 949.5mmol), 然后加入双(二亚苄基丙酮) 钯 (0) (7.28g, 12.66mmol)。在23°C在10min内通过加液漏斗加入10%w/w叔丁基膦在己烷中的溶液 (51.23g, 25.32mmol)。将该混合物搅拌50min,此时在1min内加入5-溴-2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯 (75g, 316.5mmol)。再搅拌50min后,在5min内向该混合物中加入氰基乙酸乙酯 (71.6g, 633.0mmol), 然后一次性加入水 (4.5mL)。在40min内将该混合物加热至70°C, 每隔1-2h通过HPLC分析反应物向产物的转化百分比。在观察到完全转化后 (典型地5-8h后100%转化率), 将该混合物冷却至20-25°C, 通过C盐垫过滤。用甲苯 (2×450mL) 冲洗C盐垫, 在60-65°C将合并的有机层真空浓缩至300mL。向浓缩物中加入225mL DMSO, 在70-80°C真空浓缩至溶剂的有效蒸馏停止。将该溶液冷却至20-25°C, 用DMSO稀释至900mL用于步骤2的制备。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.16-7.10 (m, 2H), 7.03 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 4.63 (s, 1H), 4.19 (m, 2H), 1.23 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H)。

[0650] (2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-乙腈的合成。



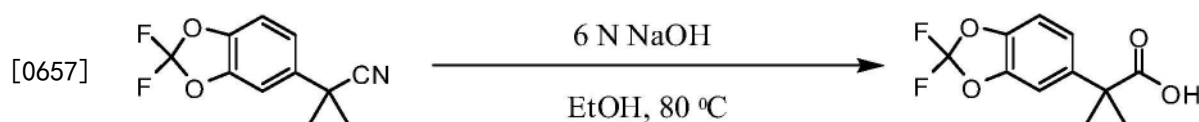
[0652] 在20min内向得自上述步骤的(2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-1-乙酸乙酯-乙腈的DMSO溶液中加入3N HCl (617.3mL, 1.85mol), 同时维持内部温度<40℃。然后将该混合物在1h内加热至75℃, 每隔1-2h通过HPLC分析转化百分比。当观察到转化率>99%时(典型地在5-6h后), 将该反应体系冷却至20-25℃, 用MTBE (2×525mL) 萃取, 进行足以使得在萃取过程中完全相分离的时间。用5%NaCl (2×375mL) 洗涤合并的有机萃取物。然后将该溶液转至适合于1.5-2.5托真空蒸馏的设备, 该设备安装有冷却的接收烧瓶。在<60℃真空浓缩该溶液以除去溶剂。然后在125-130℃(烘箱温度) 和1.5-2.0托下从得到的油状物中蒸馏(2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-乙腈。从5-溴-2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯中分离(2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-乙腈(2步), 为澄清油状物, 收率为66%, 且HPLC纯度为91.5%AUC(相当于95%的w/w测定值)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO) δ7.44 (br s, 1H), 7.43 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.22 (dd, J=8.2, 1.8Hz, 1H), 4.07 (s, 2H)。

[0653] (2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-环丙烷甲腈的合成。



[0655] 通过氮气吹扫给50%w/w NaOH的储备溶液脱气不少于16h。类似地给适量的MTBE脱气几小时。向用氮气吹扫的反应器中加入脱气的MTBE (143mL), 然后加入(2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-乙腈 (40.95g, 207.7mmol) 和溴化四丁基铵 (2.25g, 10.38mmol)。关注混合物的体积, 通过氮气吹扫30min给该混合物脱气。加入充分脱气的MTBE以使该混合物恢复至原始体积, 然后脱气。在23℃在10min内向搅拌的混合物中加入脱气的50%w/w NaOH (143mL), 然后在30min内加入1-溴-2-氯乙烷 (44.7g, 311.6mmol)。在1h间隔通过HPLC分析该反应体系的转化%。在采样前, 停止搅拌, 使相分离。对上部有机相采样用于分析。当观察到转化百分比>99%时(典型地在2.5-3h后), 将该反应混合物冷却至10℃, 以维持温度<25℃这样的速率加入水 (461mL)。将温度调至20-25℃, 相分离。注意: 时间应当足以完成相分离。用MTBE (123mL) 萃取水相, 用1N HCl (163mL) 和5%NaCl (163mL) 洗涤合并的有机相。在40-50℃将(2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-环丙烷甲腈在MTBE中的溶液浓缩至164mL。向该溶液中加入乙醇 (256mL), 在50-60℃再浓缩至164mL。加入乙醇 (256mL), 在50-60℃真空浓缩该混合物至164mL。将得到的混合物冷却至20-25℃, 用乙醇稀释至266mL用于下一步制备。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO) δ7.43 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.40 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.30 (dd, J=8.4, 1.9Hz, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.53 (m, 2H)。

[0656] 1-(2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-环丙烷甲酸的合成。



[0658] 在20min内向来自上述步骤的(2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-环丙烷甲腈在乙醇中的溶液中加入6N NaOH (277mL), 在45min内加热至内部温度为77-78℃。16h后通过HPLC监测反应进程。注意: 监测(2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-环丙烷甲腈和得自(2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-环丙烷甲腈的部分水解的伯酰胺

两者的消耗。当观察到转化百分比>99%时(典型地在16h后为100%转化率),将该反应混合物冷却至25℃,加入乙醇(41mL)和DCM(164mL)。将该溶液冷却至10℃,以维持温度<25℃这样的速率加入6N HCl(290mL)。在温热至20-25℃后,使相分离。采集底部的有机相,用DCM(164mL)反萃取上部的水相。注意:在萃取前后,因高浓度的无机盐而导致水相存在一定程度的混浊。合并有机相,真空浓缩至164mL。加入甲苯(328mL),在70-75℃将该混合物浓缩至164mL。将该混合物冷却至45℃,加入MTBE(364mL),在60℃搅拌20min。将该溶液冷却至25℃,精滤以除去残留的无机盐。MTBE(123mL)用于冲洗反应器和采集的固体。将合并的有机相转入澄清的反应器用于下一步制备。

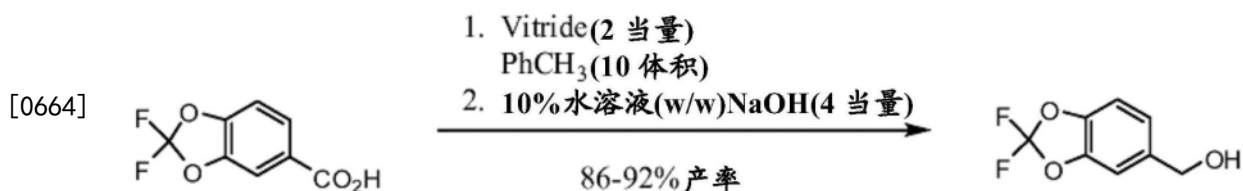
[0659] 1-(2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-环丙烷甲酸的分离。



[0661] 将来自上述步骤的1-(2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-环丙烷甲酸的溶液真空浓缩至164mL,加入甲苯(328mL),在70-75℃浓缩至164mL。然后将该混合物加热至100-105℃,得到均匀溶液。在该温度下搅拌30min后,将该溶液在2小时内冷却至5℃,在5℃维持3小时。然后过滤该混合物,用冷1:1甲苯/正庚烷(2×123mL)洗涤采集的固体。在55℃真空干燥该材料17小时,得到1-(2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-环丙烷甲酸,为灰白色结晶固体。从(2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-乙腈中分离1-(2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-环丙烷甲酸,收率为79%(3步,包括分离),且HPLC纯度为99.0%AUC。ESI-MS m/z计算值242.04,测定值241.58 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO) δ 12.40 (s, 1H), 7.40 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.17 (dd, J=8.3, 1.7Hz, 1H), 1.46 (m, 2H), 1.17 (m, 2H)。

[0662] 酸部分的另一种合成方法

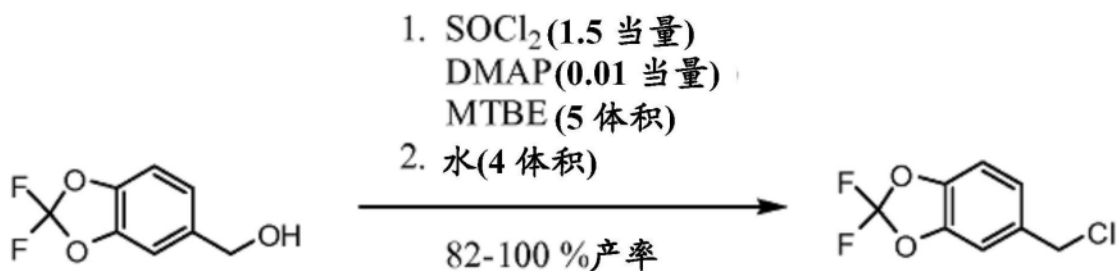
[0663] (2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-甲醇的合成。



[0665] 使市售2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-甲酸(1.0当量)在甲苯(10倍体积)中浆化。将**Vitride®**(2当量)经由加料漏斗以将温度维持在15-25℃的速率加入。在添加结束时,将温度增至40℃维持2h,然后将10%(w/w)的NaOH水溶液(4.0当量)经由加料漏斗小心加入,将温度维持在40-50℃。再搅拌30分钟后,让各层在40℃下分离。将有机相冷却到20℃,然后用水(2×1.5倍体积)洗涤、干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、过滤并浓缩得到直接用于下一步的粗(2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-甲醇。

[0666] 5-氯甲基-2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯的合成。

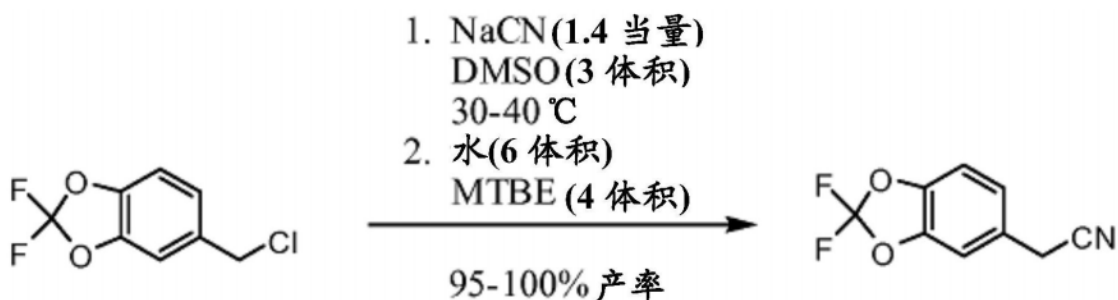
[0667]



[0668] 将(2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-甲醇(1.0当量)溶于MTBE(5倍体积)。将催化量的DMAP(1mol%)加入并经由加料漏斗将 $\text{SOCl}_2$ (1.2当量)加入。将 $\text{SOCl}_2$ 以将反应器中的温度维持在15-25℃的速率加入。将温度增至30℃保持1小时,然后冷却到20℃。将水(4倍体积)经加料漏斗加入,同时将温度维持在30℃以下。再搅拌30分钟后,进行层分离。对有机层进行搅拌,并将10%(w/v)的NaOH水溶液(4.4倍体积)加入。搅拌15至20分钟后,进行层分离。然后对有机相进行干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、过滤并浓缩,得到直接用于下一步的粗5-氯甲基-2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯。

[0669] (2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-乙腈的合成。

[0670]



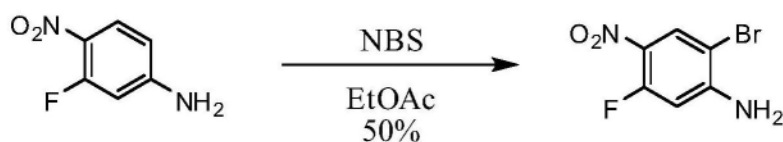
[0671] 将5-氯甲基-2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯(1当量)在DMSO(1.25倍体积)中的溶液加入NaCN(1.4当量)在DMSO(3倍体积)中的浆液,同时将温度维持在30-40℃之间。将混合物搅拌1小时,然后将水(6倍体积)加入,再将MTBE(4倍体积)加入。搅拌30min后,进行层分离。将含水层用MTBE(1.8倍体积)萃取。将合并的有机层用水(1.8倍体积)洗涤、干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、过滤并浓缩得到直接用于下一步的粗(2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-乙腈(95%)。

[0672] 其余步骤与上述酸部分合成所述相同。

[0673] 胺部分

[0674] 2-溴-5-氟-4-硝基苯胺的合成。

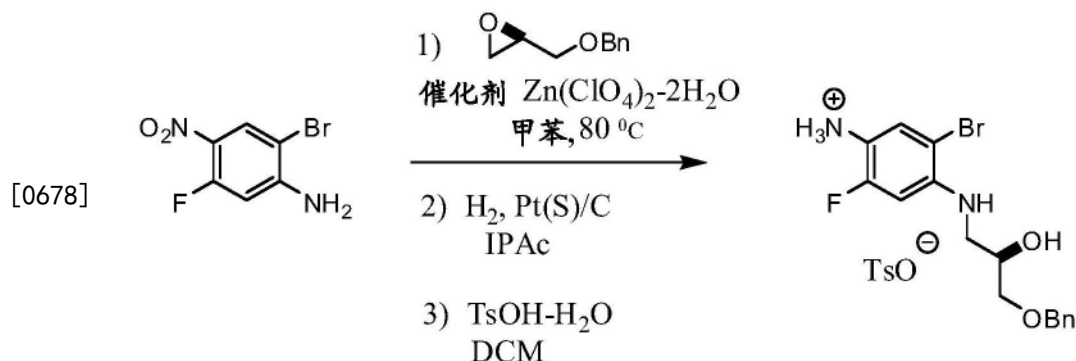
[0675]



[0676] 向烧瓶中加入3-氟-4-硝基苯胺(1.0当量),然后加入乙酸乙酯(10倍体积),搅拌以溶解全部固体。分次加入N-溴琥珀酰亚胺(1.0当量)以维持内部温度为22℃。在反应结束时,用旋转蒸发器真空浓缩该反应混合物。将残余物在蒸馏水(5倍体积)中搅拌成浆液,以溶解和除去琥珀酰亚胺。(也可以通过水后处理方法除去琥珀酰亚胺。)淬析水,将固体在2-丙醇(5倍体积)中搅拌成浆液过夜。过滤得到的浆液,用2-丙醇洗涤湿饼状物,在50℃与 $\text{N}_2$ 吹扫下真空烘箱干燥过夜,直到达到恒重。分离黄褐色固体(50%收率,97.5%AUC)。另外的

杂质为溴-区域异构体 (1.4%AUC) 和二-溴加合物 (1.1%AUC)。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$  8.19 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.06 (br. s, 2H), 6.64 (d, 1H,  $J=14.3\text{Hz}$ ) .

[0677] (R)-1-((4-氨基-2-溴-5-氟苯基)氨基)-3-(苄氧基)丙-2-醇的对-甲苯磺酸盐的合成。



[0679] 在 $\text{N}_2$ 气氛中向充分干燥的烧瓶中加入如下成分:活化粉状4A分子筛(基于2-溴-5-氟-4-硝基苯胺50wt%)、2-溴-5-氟-4-硝基苯胺(1.0当量)、二水合高氯酸锌(20mol%)和甲苯(8倍体积)。将该混合物在室温下搅拌NMT 30min。最终在稳态气流中加入在甲苯(2倍体积)中的(R)-苄基缩水甘油基醚(2.0当量)。将该反应体系加热至 $80^\circ\text{C}$ (内部温度),搅拌约7小时或直到2-溴-5-氟-4-硝基苯胺<5%AUC。

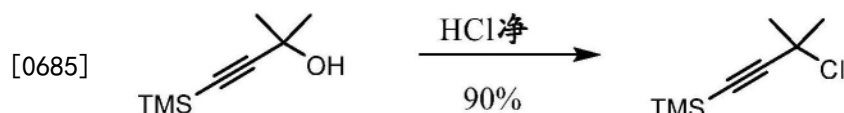
[0680] 将该反应体系冷却至室温,加入C盐(50wt%),然后加入乙酸乙酯(10倍体积)。过滤得到的混合物,以除去C盐和分子筛,用乙酸乙酯(2倍体积)洗涤。用氯化铵溶液(4倍体积,20%w/v)洗涤滤液。用碳酸氢钠溶液(4倍体积 $\times$ 2.5%w/v)洗涤有机层。用旋转蒸发器真空浓缩有机层。将得到的浆液溶于乙酸异丙酯(10倍体积),将该溶液转至Buchi氢化器。

[0681] 向氢化器中加入5wt%Pt(S)/C(1.5mol%),将该混合物在 $\text{N}_2$ 气氛中在 $30^\circ\text{C}$ (内部温度)下搅拌。用 $\text{N}_2$ 净化该反应体系,然后加入氢。将氢化器压力调整至1巴氢,快速搅拌该混合物(>1200rpm)。在反应结束时,通过C盐垫过滤催化剂,用二氯甲烷(10倍体积)洗涤。真空浓缩滤液。用二氯甲烷(2倍体积)处理任何剩余的乙酸异丙酯,用旋转蒸发器浓缩至干。

[0682] 将得到的残余物溶于二氯甲烷(10倍体积)。加入一水合对-甲苯磺酸(1.2当量),搅拌过夜。过滤产物,用二氯甲烷(2倍体积)洗涤,抽干。将湿饼状物转入干燥盘,放入真空烘箱,在 $45^\circ\text{C}$ 与 $\text{N}_2$ 吹扫下干燥至达到恒重。分离(R)-1-((4-氨基-2-溴-5-氟苯基)氨基)-3-(苄氧基)丙-2-醇的对-甲苯磺酸盐,为黄白色固体。

[0683] 将手性纯度测定为>97%ee。

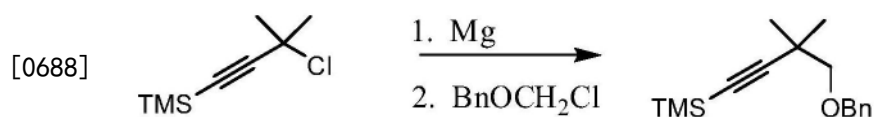
[0684] (3-氯-3-甲基丁-1-炔基)三甲基硅烷的合成。



[0686] 将丙炔醇(1.0当量)加入到容器中。加入盐酸水溶液(37%,3.75倍体积),搅拌开始。在溶解固体醇的过程中,观察到适度放热( $5-6^\circ\text{C}$ )。将得到的混合物搅拌过夜(16h),缓慢地变成深红色。向30L加套容器中加入水(5倍体积),然后冷却至 $10^\circ\text{C}$ 。用真空将该反应混合物缓慢地转入水,维持该混合物的内部温度低于 $25^\circ\text{C}$ 。加入己烷(3倍体积),将得到的混合物搅拌0.5h。各相沉降,流出水相(pH<1),弃去。使用旋转蒸发器真空浓缩有机相,得到产

物,为红色油状物。

[0687] (4-(苄氧基)-3,3-二甲基丁-1-炔基)三甲基硅烷的合成。



[0689] 方法1A.

[0690] 在该部分中描述的所有当量和体积均基于250g反应。向3L 4-颈反应器中加入镁粉(69.5g, 2.86mol, 2.0当量), 用磁搅拌器在氮气气氛中搅拌0.5h。将反应器浸入冰-水浴。向反应器中缓慢地加入炔丙基氯(250g, 1.43mol, 1.0当量)在THF(1.8L, 7.2倍体积)中的溶液, 同时搅拌, 直到观察到开始放热( $\sim 10^{\circ}\text{C}$ )。通过IPC、使用 $^1\text{H}$ -NMR光谱法证实格利雅试剂形成。一旦放热减退, 则缓慢地加入其余的溶液, 维持该批量的温度 $< 15^{\circ}\text{C}$ 。添加需要 $\sim 3.5\text{h}$ 。将得到的深绿色混合物淬析入2L加盖的瓶子。

[0691] 在该部分中描述的所有当量和体积均基于500g反应。向22L反应器中加入苄基氯甲基醚(95%, 375g, 2.31mol, 0.8当量)在THF(1.5L, 3倍体积)中的溶液。用冰-水浴冷却反应器。合并如上所述制备的2个格利雅试剂批量, 然后通过加液漏斗缓慢地加入到苄基氯甲基醚溶液中, 维持该批量的温度低于 $25^{\circ}\text{C}$ 。添加需要1.5h。将该反应混合物搅拌过夜(16h)。

[0692] 在该部分中描述的所有当量和体积均基于1kg反应。在30L加套反应器中制备15%氯化铵溶液(1.5kg在8.5kg水中, 10倍体积)。将该溶液冷却至 $5^{\circ}\text{C}$ 。合并如上所述制备的两种格利雅反应混合物, 然后通过前导容器转入氯化铵溶液。在该步骤停止时观察到放热, 以这样的速率进行以保持内部温度低于 $25^{\circ}\text{C}$ 。一旦转移完成, 则将容器加套温度设定至 $25^{\circ}\text{C}$ 。加入己烷(8L, 8倍体积), 将该混合物搅拌0.5h。各相沉降后, 流出水相(pH 9), 弃去。用水(2L, 2倍体积)洗涤剩余的有机相。使用22L旋转蒸发器真空浓缩有机相, 得到粗产物, 为橙色油状物。

[0693] 方法1B.

[0694] 将镁粉(106g, 4.35mol, 1.0当量)加入到22L反应器中, 然后混悬于THF(760mL, 1倍体积)。用冰-水浴冷却容器, 使得该批量温度达到 $2^{\circ}\text{C}$ 。向反应器中缓慢地进入炔丙基氯(760g, 4.35mol, 1.0当量)在THF(4.5L, 6倍体积)中的溶液。加入100mL后, 停止添加, 将该混合物搅拌至观察到 $13^{\circ}\text{C}$ 放热, 表示格利雅试剂出现。一旦放热减弱, 则再缓慢地加入500mL炔丙基氯溶液, 维持该批量温度 $< 20^{\circ}\text{C}$ 。通过IPC、使用 $^1\text{H}$ -NMR光谱法证实格利雅试剂形成。缓慢地加入其余的炔丙基氯溶液, 维持该批量温度 $< 20^{\circ}\text{C}$ 。添加需要 $\sim 1.5\text{h}$ 。将得到的深绿色溶液搅拌0.5h。通过IPC、使用 $^1\text{H}$ -NMR光谱法证实格利雅试剂形成。向反应器加液漏斗中加入纯净的苄基氯甲基醚, 然后滴入反应器, 维持该批量温度低于 $25^{\circ}\text{C}$ 。添加需要1.0h。将该反应混合物搅拌过夜。使用与方法A相同的方法和相对量的材料进行水后处理和浓缩, 得到产物, 为橙色油状物。

[0695] 4-苄氧基-3,3-二甲基丁-1-炔的合成。



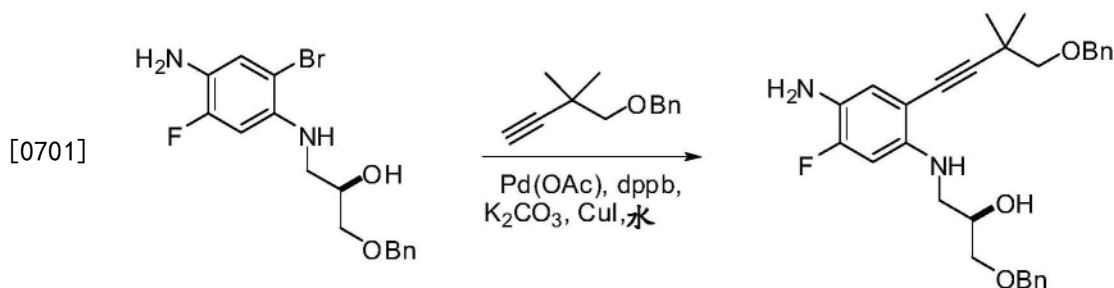


[0697] 向30L加套反应器中加入甲醇(6倍体积),然后冷却至5℃。向反应器中加入氢氧化钾(85%,1.3当量)。当氢氧化钾溶解时,观察到15-20℃放热。将加套温度设定至25℃。加入4-苄氧基-3,3-二甲基-1-三甲基甲硅烷基丁-1-炔(1.0当量)在甲醇(2倍体积)中的溶液,将得到的混合物搅拌至反应完成,正如通过HPLC监测到的。在25℃的典型反应时间为3-4h。用水(8倍体积)稀释该反应混合物,然后搅拌0.5h。加入己烷(6倍体积),将得到的混合物搅拌0.5h。使各相沉降,然后流出水相(pH 10-11),弃去。用KOH(85%、0.4当量)的水(8倍体积)溶液、然后用水(8倍体积)洗涤有机相。然后使用旋转蒸发器将有机相浓缩减少,得到黄-橙色油状物的标题材料。该材料的典型纯度为80%左右,主要存在单一杂质。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ7.28 (d, 2H, J=7.4Hz), 7.18 (t, 2H, J=7.2Hz), 7.10 (d, 1H, J=7.2Hz), 4.35 (s, 2H), 3.24 (s, 2H), 1.91 (s, 1H), 1.25 (s, 6H)。

[0698] N-苄基乙二醇化-5-氨基-2-(2-苄氧基-1,1-二甲基乙基)-6-氟吡啶的合成。

[0699] 方法1C.

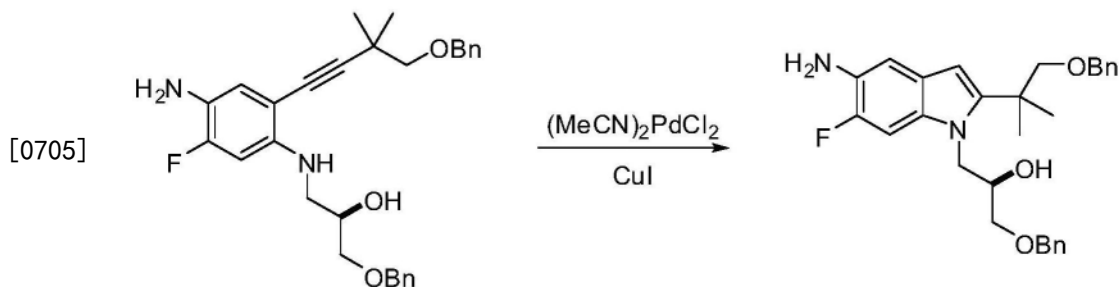
[0700] (R)-1-((4-氨基-2-(4-(苄氧基)-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-氟苯基)氨基)-3-(苄氧基)丙-2-醇的合成。



[0702] 通过在二氯甲烷(5倍体积)和饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液(5倍体积)中搅拌固体至得到澄清有机层游离碱化(R)-1-((4-氨基-2-溴-5-氟苯基)氨基)-3-(苄氧基)丙-2-醇的对-甲苯磺酸盐。分离得到的层,用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液(5倍体积)、然后用盐水洗涤有机层,真空浓缩,得到(R)-1-((4-氨基-2-溴-5-氟苯基)氨基)-3-(苄氧基)丙-2-醇游离基,为油状物。

[0703] 将乙酸钯(0.01当量)、dppb(0.015当量)、CuI(0.015当量)和碳酸钾(3当量)混悬于乙腈(1.2倍体积)。在搅拌15分钟后,加入4-苄氧基-3,3-二甲基丁-1-炔(1.1当量)在乙腈(0.2倍体积)中的溶液。向该混合物中喷射氮气1h,然后加入(R)-1-((4-氨基-2-溴-5-氟苯基)氨基)-3-(苄氧基)丙-2-醇游离基(1当量)在乙腈(4.1倍体积)中的溶液。向该混合物中再喷射氮气1小时,然后加热至80℃。通过HPLC监测反应进程,该反应通常在3-5h内完成。将该混合物冷却至室温,然后通过C盐过滤。用乙腈(4倍体积)洗涤饼状物。将合并的滤液共沸至干,然后将该混合物精滤入下一个反应器。将(R)-1-((4-氨基-2-(4-(苄氧基)-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-氟苯基)氨基)-3-(苄氧基)丙-2-醇的乙腈溶液不经进一步操作直接用于下一步操作(环化)。

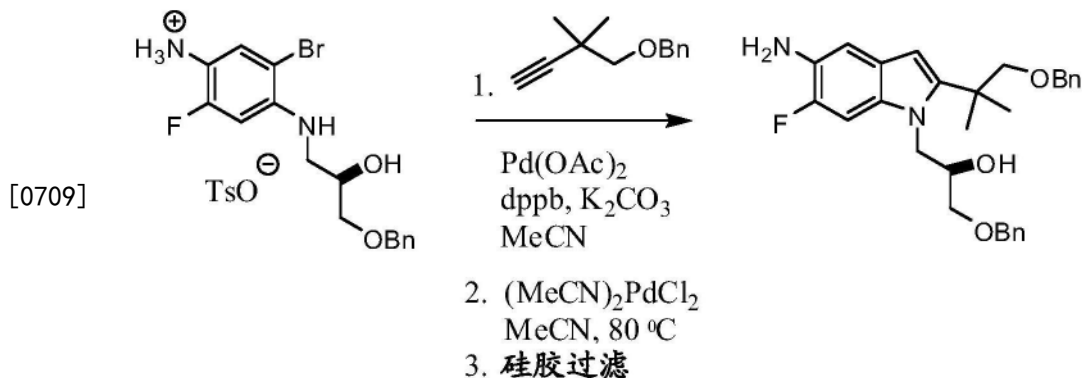
[0704] N-苄基乙二醇化-5-氨基-2-(2-苄氧基-1,1-二甲基乙基)-6-氟吡啶的合成。



[0706] 将双-乙腈二氯钯(0.1当量)和CuI(0.1当量)加入到反应器中,然后混悬于上述得到的(R)-1-((4-氨基-2-(4-(苄氧基)-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-氟苯基)氨基)-3-(苄氧基)丙-2-醇(1当量)在乙腈(总计9.5倍体积)中的溶液中。向该混合物中喷射氮气1h,然后加热至80℃。通过HPLC监测反应进程,该反应典型地在1-3h内完成。通过C盐过滤该混合物,用乙腈洗涤饼状物。将溶剂交换成乙酸乙酯(7.5倍体积)。用NH<sub>3</sub>-NH<sub>4</sub>Cl水溶液(2×2.5倍体积)、然后用10%盐水(2.5倍体积)洗涤乙酸乙酯溶液。然后将乙酸乙酯溶液与硅胶(1.8wt当量)和Si-TMT(0.1wt当量)一起搅拌6h。过滤后,浓缩得到的溶液。将残留油状物溶于DCM/庚烷(4倍体积),然后通过柱色谱法纯化。然后使得到的油状物从25%EtOAc/庚烷(4倍体积)中结晶。典型地得到结晶(R)-1-(5-氨基-2-(1-(苄氧基)-2-甲基丙-2-基)-6-氟-1H-吡啶-1-基)-3-(苄氧基)丙-2-醇,收率为27-38%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ7.38-7.34(m,4H),7.32-7.23(m,6H),7.21(d,1H,J=12.8Hz),6.77(d,1H,J=9.0Hz),6.06(s,1H),5.13(d,1H,J=4.9Hz),4.54(s,2H),4.46(br.s,2H),4.45(s,2H),4.33(d,1H,J=12.4Hz),4.09-4.04(m,2H),3.63(d,1H,J=9.2Hz),3.56(d,1H,J=9.2Hz),3.49(dd,1H,J=9.8,4.4Hz),3.43(dd,1H,J=9.8,5.7Hz),1.40(s,6H)。

[0707] N-苄基乙二醇化-5-氨基-2-(2-苄氧基-1,1-二甲基乙基)-6-氟吡啶的合成。

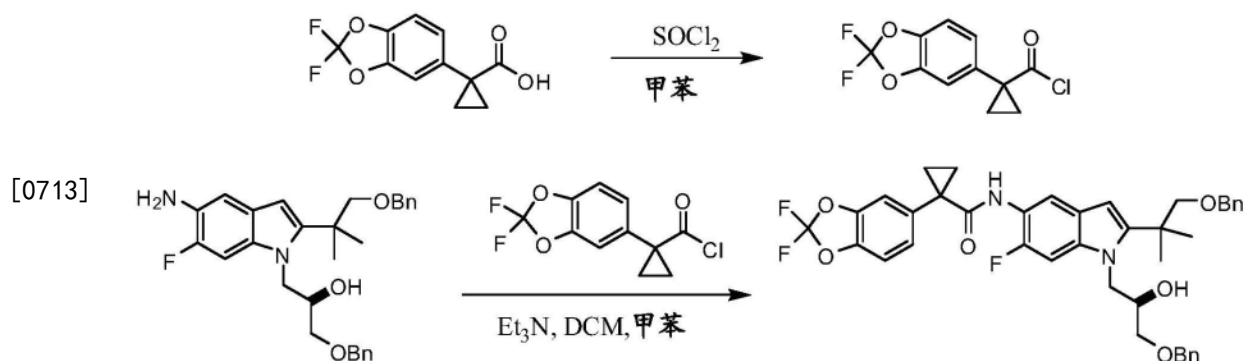
[0708] 方法1D.



[0710] 将乙酸钯(33g,0.04当量)、dppb(94g,0.06当量)和碳酸钾(1.5kg,3.0当量)加入到反应器中。将以游离状态为基础的苄基乙二醇化4-胺-2-溴-5-氟苯胺油状物(1.5kg,1.0当量)溶于乙腈(8.2L,4.1倍体积),然后加入到反应器中。用氮气喷射扫该混合物NLT 1h。将4-苄氧基-3,3-二甲基丁-1-炔(70%,1.1kg,1.05当量)在乙腈中的溶液加入到该混合物中,然后向其中喷射氮气NLT 1h。将该混合物加热至80℃,然后搅拌过夜。通过HPLC进行IPC,16h后确定反应完成。将该混合物冷却至环境温度,然后通过C盐(228g)垫过滤。用乙腈(2×2L,2倍体积)洗涤反应器和C盐垫。用22L旋转蒸发器将合并的相浓缩至采集到8L溶剂,得到在7L(3.5倍体积)乙腈中的粗产物。

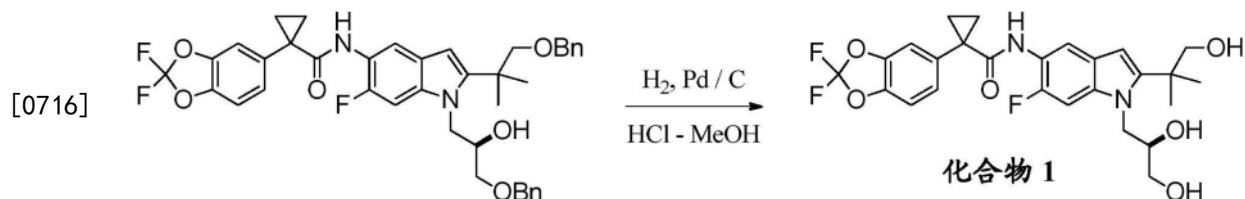
[0711] 将双-乙腈二氯钯(144g, 0.15当量)加入到反应器中。使粗溶液返回至反应器中, 用乙腈(4L, 2倍体积)洗涤旋转蒸发器球管。给合并的溶液喷射氮气NLT 1h。将该反应混合物加热至80℃NLT 16h。在通过HPLC控制的过程中, 显示原料耗尽。通过C盐(300g)过滤该反应混合物。用乙腈(3L, 1.5倍体积)洗涤反应器和滤饼。通过旋转蒸发将合并的滤液浓缩至得到油状物。将该油状物溶于乙酸乙酯(8.8L, 4.4倍体积)。用20%氯化铵(5L, 2.5倍体积)、然后用5%盐水(5L, 2.5倍体积)洗涤该溶液。将硅胶(3.5kg, 1.8wt. 当量)加入到有机相中, 搅拌过夜。加入Deloxan THP II金属净化剂(358g)和庚烷(17.6L), 将得到的混合物搅拌NLT 3h。通过烧结玻璃漏斗过滤该混合物。用30%乙酸乙酯的庚烷溶液(25L)洗涤滤饼。减压浓缩合并的滤液, 得到N-苄基乙二醇化-5-氨基-2-(2-苄氧基-1,1-二甲基乙基)-6-氟吡啶, 为棕色糊状物(1.4kg)。

[0712] 苄基保护的化合物1的合成。



[0714] 将1-(2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-环丙烷甲酸(1.3当量)在甲苯(2.5倍体积, 基于1-(2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-环丙烷甲酸)中搅拌成浆液。通过加液漏斗加入亚硫酰氯( $\text{SOCl}_2$ , 1.7当量), 将该混合物加热至60℃。将得到的混合物搅拌2h。使用旋转蒸发器蒸馏出甲苯和过量的 $\text{SOCl}_2$ 。再加入甲苯(2.5倍体积, 基于1-(2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-环丙烷甲酸), 将该化合物的体积蒸馏降至1倍体积的甲苯。将(R)-1-(5-氨基-2-(1-(苄氧基)-2-甲基丙-2-基)-6-氟-1H-吡啶-1-基)-3-(苄氧基)丙-2-醇(1当量)和三乙胺(3当量)在DCM(4倍体积)中的溶液冷却至0℃。加入酰氯的甲苯溶液(1倍体积), 同时维持该批量温度低于10℃。通过HPLC监测反应进程, 反应通常在数分钟内完成。在温热至25℃后, 用5%  $\text{NaHCO}_3$  (3.5倍体积)、1M  $\text{NaOH}$  (3.5倍体积) 和1M  $\text{HCl}$  (5倍体积) 洗涤该反应混合物。将溶剂交换成甲醇(2倍体积), 不进行另外的操作, 将得到的(R)-N-(1-(3-(苄氧基)-2-羟基丙基)-2-(1-(苄氧基)-2-甲基丙-2-基)-6-氟-1H-吡啶-5-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺在甲醇中的溶液用于下一步(氢解)。

[0715] 化合物1的合成。



[0717] 将5%披钯活性炭(~50%湿, 0.01当量)加入到适合的氢化容器中。谨慎地加入上

述得到的(R)-N-(1-(3-(苄氧基)-2-羟基丙基)-2-(1-(苄氧基)-2-甲基丙-2-基)-6-氟-1H-吡啶-5-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺的甲醇(2倍体积)溶液,然后加入3M HCl的甲醇溶液。用氮气吹扫容器,然后用氢气吹扫该容器。将该混合物剧烈搅拌至反应完成,正如通过HPLC分析确定的。典型反应时间为3-5h。通过C盐过滤该反应混合物,用甲醇(2倍体积)洗涤饼状物。使溶剂交换成异丙醇(3倍体积)。使粗化合物1从75%IPA-庚烷中结晶(4倍体积,即1倍体积庚烷加入至3倍体积的IPA中),将得到的结晶在50%IPA-庚烷中熟化(即2倍体积的庚烷加入到该混合物中)。来自2步酰化/氢解操作的化合物4的典型收率为68%-84%。恰好按照上述相同方法使化合物4从IPA-庚烷中重结晶。

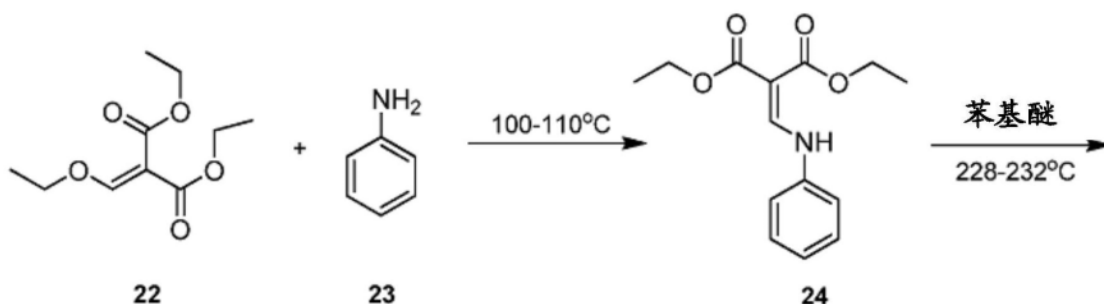
[0718] 还可以通过美国公布的专利申请US20090131492中公开的几种合成路径之一制备化合物1,将该文献引入本文参考。

[0719] 表7. 化合物1的物理数据。

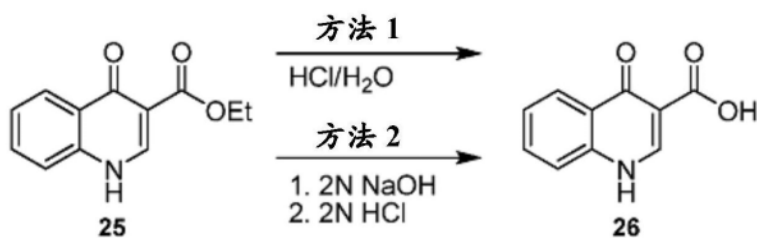
化合物 编号	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
[0720] 1	521.5	1.69	<p><sup>1</sup>H NMR (400.0 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 7.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 1.7, 8.3 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.32 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.15 – 4.09 (m, 1H), 3.89 (dd, J = 6.0, 11.5 Hz, 1H), 3.63 – 3.52 (m, 3H), 3.42 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 6.2, 7.2 Hz, 1H), 3.04 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 1.59 (dd, J = 3.8, 6.8 Hz, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.33 (s, 3H) 和 1.18 (dd, J = 3.7, 6.8 Hz, 2H) ppm.</p>

[0721] 实施例2: 化合物2的合成: 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。

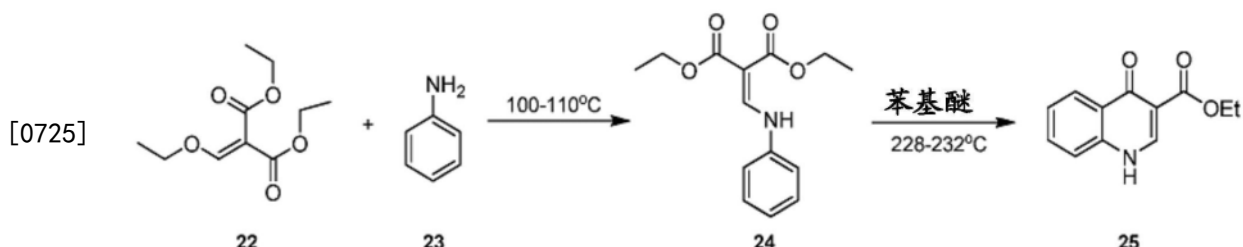
[0722] 4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸(26)的合成。



[0723]

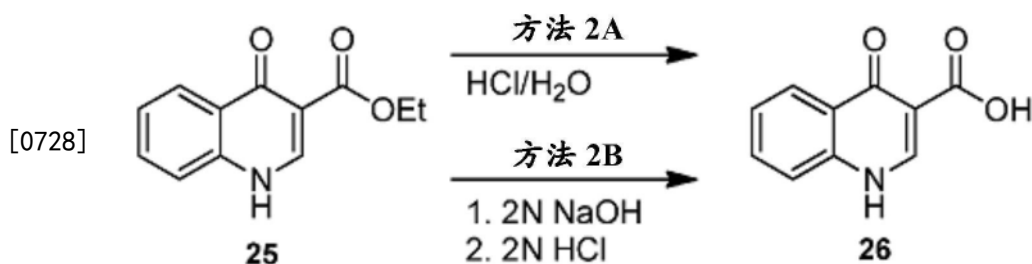


[0724] 制备4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸乙酯 (25) 的方法.



[0726] 将化合物23 (4.77g, 47.7mmol) 滴加到化合物22 (10g, 46.3mmol) 中, 下面通 $\text{N}_2$ 气流以驱除乙醇, 低于 $30^{\circ}\text{C}$  0.5小时。然后将该溶液加热至 $100-110^{\circ}\text{C}$ , 搅拌2.5小时。将该混合物冷却至低于 $60^{\circ}\text{C}$ 后, 加入二苯醚。将得到的溶液滴加到已经加热至 $228-232^{\circ}\text{C}$  1.5小时的二苯醚中, 下面通 $\text{N}_2$ 气流以驱除乙醇。将该混合物在 $228-232^{\circ}\text{C}$ 再搅拌2小时, 冷却至低于 $100^{\circ}\text{C}$ , 然后加入庚烷以沉淀产物。将得到的浆液在 $30^{\circ}\text{C}$ 搅拌0.5小时。然后过滤固体, 用庚烷洗涤饼状物, 真空干燥, 得到化合物25, 为棕色固体。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 400MHz)  $\delta$  12.25 (s),  $\delta$  8.49 (d),  $\delta$  8.10 (m),  $\delta$  7.64 (m),  $\delta$  7.55 (m),  $\delta$  7.34 (m),  $\delta$  4.16 (q),  $\delta$  1.23 (t)。

[0727] 制备4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸 (26) 的方法.



[0729] 方法2A.

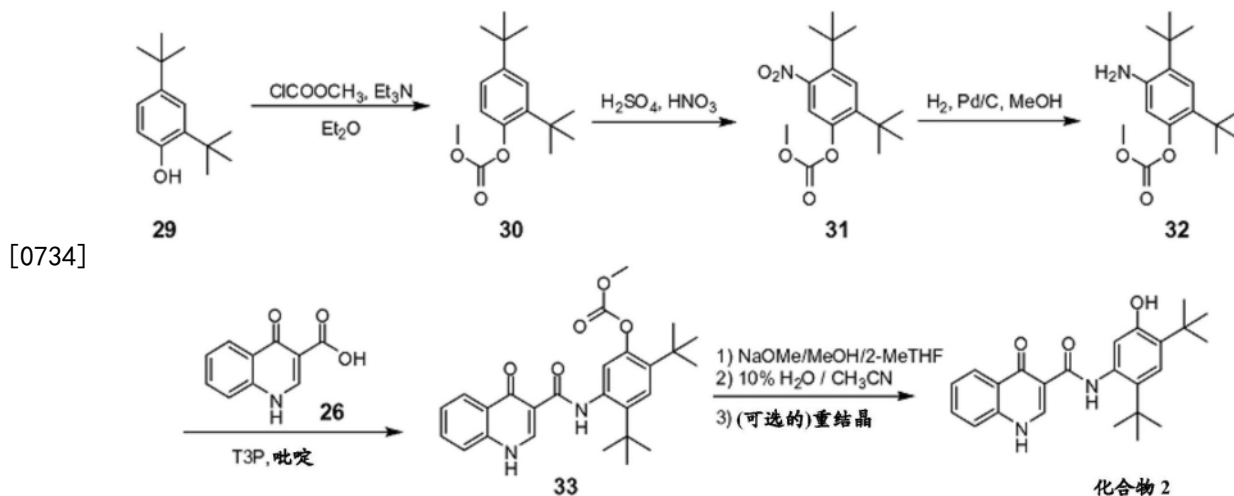
[0730] 将化合物25 (1.0当量) 混悬于HCl (10.0当量) 和 $\text{H}_2\text{O}$  (11.6倍体积) 的溶液。将该浆液加热至 $85-90^{\circ}\text{C}$ , 不过, 可选温度也适合于该水解步骤。例如, 水解可以选择在约 $75-100^{\circ}\text{C}$ 的温度下进行。在一些情况中, 水解在约 $80-95^{\circ}\text{C}$ 的温度下进行。在其它情况中, 水解步骤在约 $82-93^{\circ}\text{C}$  (例如, 约 $82.5-92.5^{\circ}\text{C}$ 或约 $86-89^{\circ}\text{C}$ ) 的温度下进行。在 $85-90^{\circ}\text{C}$

℃搅拌约6.5小时后,反应完成,对反应体系采样。可以在适合于水解的任意温度下进行搅拌。然后将该溶液冷却至20-25℃,过滤。用H<sub>2</sub>O (2倍体积x 2) 冲洗反应器/饼状物。然后用2倍体积H<sub>2</sub>O洗涤饼状物至pH≥3.0。然后在60℃真空干燥该饼状物,得到化合物26。

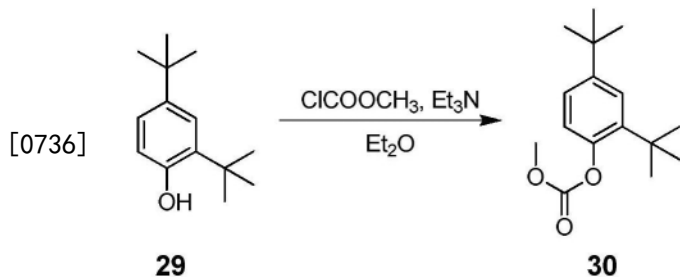
[0731] 方法2B.

[0732] 将化合物25 (11.3g, 52mmol) 加入到10%NaOH(aq) (10mL) 和乙醇(100mL) 的混合物中。将该溶液加热至回流16小时,冷却至20-25℃,然后用8%HCl将pH调整至2-3。然后将该混合物搅拌0.5小时,过滤。用水(50mL) 洗涤饼状物,然后真空干燥,得到化合物26,为棕色固体。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>; 400MHz) δ15.33 (s), δ13.39 (s), δ8.87 (s), δ8.26 (m), δ7.87 (m), δ7.80 (m), δ7.56 (m) .

[0733] N-(2,4-二叔丁基-5-羟基苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺(化合物2) 的总体合成。



[0735] 制备2,4-二叔丁基苯基甲基碳酸酯(30)的方法.



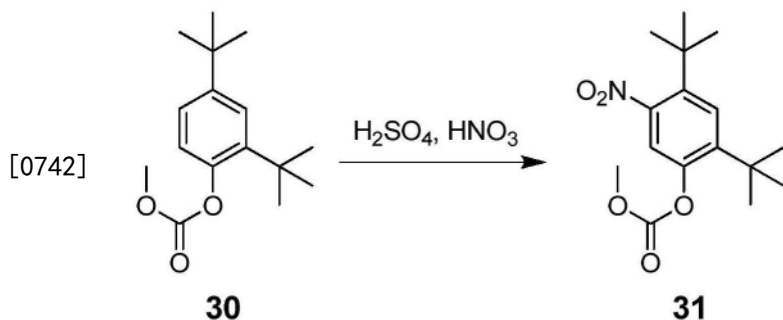
[0737] 方法2C.

[0738] 在0℃向2,4-二叔丁基苯酚29 (10g, 48.5mmol) 在乙醚(100mL) 和三乙胺(10.1mL, 72.8mmol) 中的溶液中滴加氯甲酸甲酯(7.46mL, 97mmol)。然后将该混合物温至室温,再搅拌2小时。然后再加入5mL三乙胺和3.7mL氯甲酸甲酯,将该反应体系搅拌过夜。然后过滤该反应体系,将滤液冷却至0℃,然后再加入5mL三乙胺和3.7mL氯甲酸甲酯,将该反应体系温至室温,然后再搅拌1小时。此时,反应几乎完成,通过过滤后处理,然后用水(2x)、再用盐水洗涤。然后浓缩该溶液,得到黄色油状物,使用柱色谱法纯化,得到化合物30。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.35 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.30 (s, 9H), 1.29 (s, 9H) .

[0739] 方法2D.

[0740] 向反应器容器中加入4-二甲基氨基吡啶(DMAP, 3.16g, 25.7mmol)和2,4-二叔丁基苯酚(化合物29, 103.5g, 501.6mmol), 加入二氯甲烷(415g, 313mL), 将该溶液搅拌至全部固体溶解。然后加入三乙胺(76g, 751mmol), 将该溶液冷却至0-5℃。然后在2.5-4小时内滴加氯甲酸甲酯(52g, 550.3mmol), 同时保持该溶液温度在0-5℃。然后将该反应混合物缓慢地加热至23-28℃, 搅拌20小时。然后将该反应体系冷却至10-15℃, 加入150mL水。将该混合物在15-20℃搅拌35-45分钟, 然后分离水层, 用150mL二氯甲烷萃取。合并有机层, 用2.5% HCl (水溶液) 在5-20℃温度中和, 得到最终pH为5-6。然后用水洗涤有机层, 在低于20℃温度下真空浓缩至150mL, 得到在二氯甲烷中的化合物30。

[0741] 制备5-硝基-2,4-二叔丁基苯基甲基碳酸酯(31)的方法。



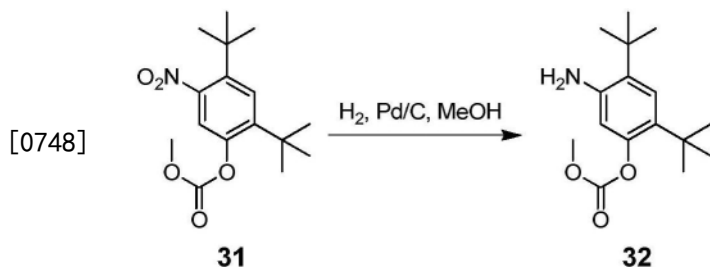
[0743] 方法2E.

[0744] 在0℃向搅拌的化合物30溶液(6.77g, 25.6mmol)中滴加6mL 1:1的硫酸和硝酸混合物。将该混合物温至室温, 搅拌1小时。使用液相色谱法纯化产物(ISC0, 120g, 0-7% EtOAc/己烷, 38min), 产生约8:1-10:1的化合物31的区域异构体混合物, 为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.63 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.32 (s, 9H). HPLC保留时间3.92min 10-99% CH<sub>3</sub>CN, 5min运行; ESI-MS 310m/z (MH)<sup>+</sup>.

[0745] 方法2F.

[0746] 向化合物30(100g, 378mmol)中加入DCM(540g, 408mL)。将该混合物搅拌至全部固体溶解, 然后冷却至-5至0℃。然后滴加浓硫酸(163g), 同时维持反应的内部温度, 将该混合物搅拌4.5小时。然后在2-4小时内滴加硝酸(62g), 同时维持反应的内部温度, 然后在该温度下再搅拌4.5小时。然后将该反应混合物缓慢地加入到冷水中, 维持温度低于5℃。然后将猝灭的反应体系加热至25℃, 取出水层, 用二氯甲烷萃取。用水洗涤合并的有机层, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 浓缩至124-155mL。加入己烷(48g), 将得到的混合物再浓缩至124-155mL。随后向该混合物中再加入己烷(160g)。然后将该混合物在23-27℃搅拌15.5小时, 然后过滤。向滤饼中加入己烷(115g), 将得到的混合物加热至回流, 搅拌2-2.5小时。然后将该混合物冷却至3-7℃, 再搅拌1-1.5小时, 过滤, 得到化合物31, 为淡黄色固体。

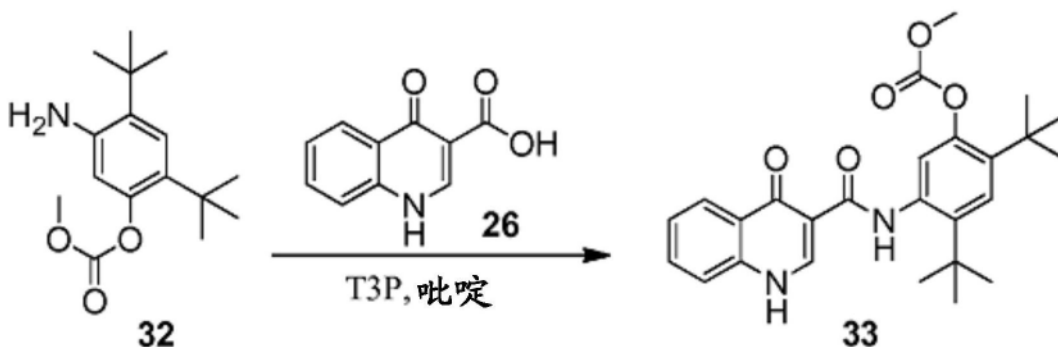
[0747] 制备5-氨基-2,4-二叔丁基苯基甲基碳酸酯(32)的方法。



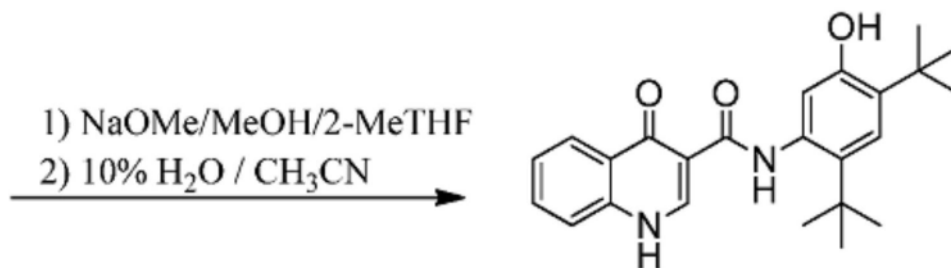
[0749] 将2,4-二叔丁基-5-硝基苯基甲基碳酸酯(1.00当量)加入到适合的氢化反应器中,再加入5%Pd/C(基于干重2.50wt%,Johnson-Matthey Type 37)。向反应器中加入MeOH(15.0倍体积),密封该系统。向该系统中充N<sub>2</sub>(g),然后用H<sub>2</sub>(g)加压至2.0巴。在25℃+/-5℃反应温度下进行反应。当完成时,过滤该反应体系,用MeOH(4.00倍体积)洗涤反应器/饼状物。在不超过50℃真空蒸馏得到的滤液至8.00倍体积。在45℃+/-5℃加入水(2.00倍体积)。将得到的浆液冷却至0℃+/-5℃。将浆液保持在0℃+/-5℃不少于1小时,过滤。用0℃+/-5℃ MeOH/H<sub>2</sub>O(8:2)(2.00倍体积)将饼状物洗涤1次。在35℃-40℃真空干燥(-0.90巴和-0.86巴)饼状物,得到化合物32。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.05(s,1H),6.39(s,1H),4.80(s,2H),3.82(s,3H),1.33(s,9H),1.23(s,9H)。

[0750] 一旦反应完成,则用约5—10倍体积的MeOH(例如,约6—约9倍体积的MeOH、约7—约8.5倍体积的MeOH、约7.5—约8倍体积的MeOH或约7.7倍体积的MeOH)稀释得到的混合物,加热至约 $35\pm 5^{\circ}\text{C}$ 的温度,如上所述过滤,洗涤,干燥。

[0751] N-(2,4-二叔丁基-5-羟基苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺(化合物2)的制备.



[0752]



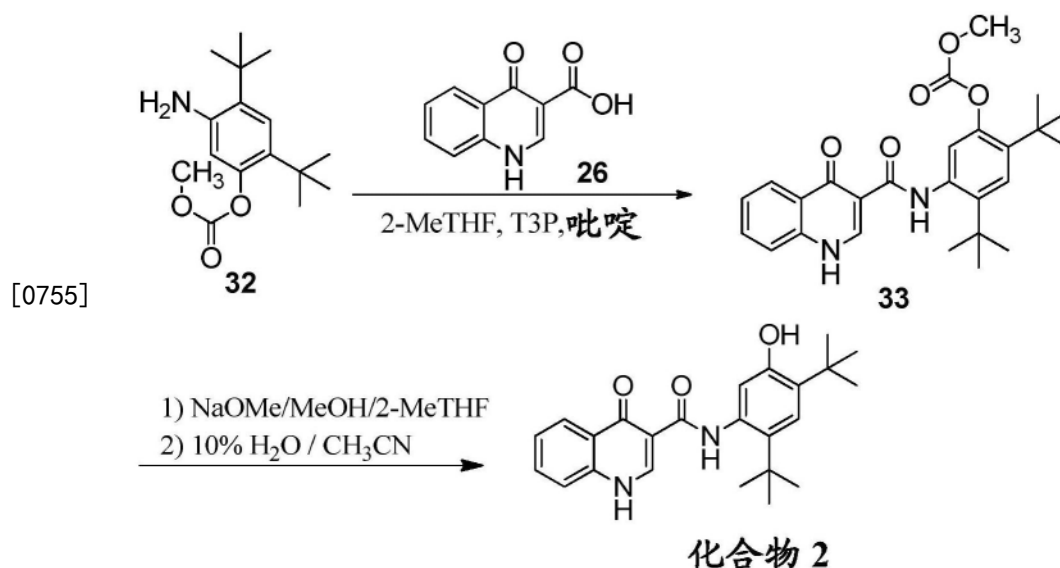
化合物 2

[0753] 将4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸26 (1.0当量) 和5-氨基-2,4-二叔丁基苯基甲基碳酸酯32 (1.1当量) 加入到反应器中。加入2-MeTHF (4.0倍体积, 相对于酸), 再加入 **T3P®** 50%在2-MeTHF中的溶液 (1.7当量)。将添加T3P的容器用2-MeTHF (0.6倍体积) 洗涤。然后加入吡啶 (2.0当量), 将得到的混悬液加热至47.5+/-5.0℃, 保持在该温度下8小时。取样, 通过HPLC检查完成。一旦完成, 则将得到的混合物冷却至25.0℃+/-2.5℃。加入2-MeTHF (12.5倍体积) 以稀释该混合物。用水 (10.0倍体积) 将该反应混合物洗涤2次, 加入2-MeTHF使反应的总体积达到40.0倍体积 (~16.5倍加入的体积)。向该溶液中加入NaOMe/MeOH (1.7当量) 以进行甲醇解。将该反应体系搅拌不少于1.0小时, 通过HPLC检查完成。一旦完成, 则用1N HCl (10.0倍体积) 使反应停止, 用0.1N HCl (10.0倍体积) 洗涤。精滤有机溶液以除去任何颗



颗粒物,放入第二个容器中。将过滤的溶液在不超过35℃下(夹套温度)和不低于8.0℃(内部反应温度),在减压下浓缩至20倍体积。加入CH<sub>3</sub>CN至40倍体积,在不超过35℃下(夹套温度)和不低于8.0℃(内部反应温度)下浓缩该溶液至20倍体积。将添加CH<sub>3</sub>CN和浓缩循环重复2次以上,总计添加3次CH<sub>3</sub>CN,4次浓缩至20倍体积。最终浓缩至20倍体积后,加入16.0倍体积的CH<sub>3</sub>CN,再加入4.0倍体积的H<sub>2</sub>O,制成最终浓度为相对于起始酸40倍体积的10% H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN。将该浆液加热至78.0℃+/-5.0℃(回流)。然后将该浆液搅拌不少于5小时。将该浆液在5小时内冷却至0.0℃+/-5.0℃,过滤。用0.0℃+/-5.0℃CH<sub>3</sub>CN(5倍体积)将饼状物洗涤4次。在50.0℃+/-5.0℃在真空炉中干燥得到的固体(化合物2)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.8(s, 1H), 11.8(s, 1H), 9.2(s, 1H), 8.9(s, 1H), 8.3(s, 1H), 7.2(s, 1H), 7.9(t, 1H), 7.8(d, 1H), 7.5(t, 1H), 7.1(s, 1H), 1.4(s, 9H), 1.4(s, 9H)。

[0754] N-(2,4-二叔丁基-5-羟基苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺(化合物2)的可选制备。

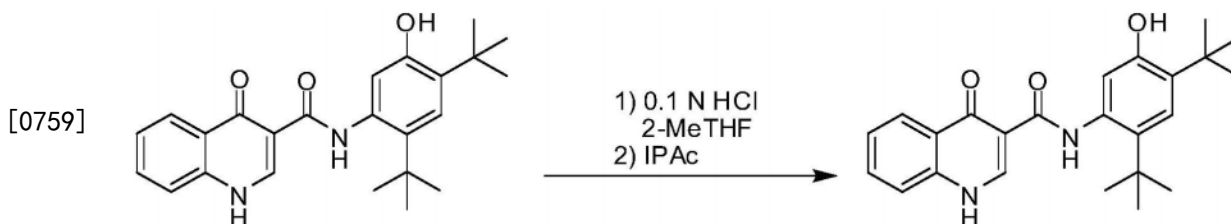


[0756] 将4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸26(1.0当量)和5-氨基-2,4-二叔丁基苯基甲基碳酸酯32(1.1当量)加入到反应器中。加入2-MeTHF(4.0倍体积,相对于酸),然后加入T3P® 50%在2-MeTHF中的溶液(1.7当量)。用2-MeTHF(0.6倍体积)洗涤T3P加入容器。然后加入吡啶(2.0当量),将得到的混悬液加热至47.5+/-5.0℃,保持在该温度下8小时。取样,通过HPLC检查反应完成。一旦完成,则将得到的混合物冷却至20℃+/-5℃。加入2-MeTHF(12.5倍体积)以稀释该混合物。用水(10.0倍体积)将该反应混合物洗涤2次,将2-MeTHF(16.5倍体积)加入到反应器中。向该溶液中加入30%w/w NaOMe/MeOH(1.7当量)以进行甲醇分解。将该反应体系在25.0℃+/-5.0℃搅拌不少于1.0小时,通过HPLC检查反应完成。一旦完成,则用1.2N HCl/H<sub>2</sub>O(10.0倍体积)使反应停止,用0.1N HCl/H<sub>2</sub>O(10.0倍体积)洗涤。精滤该有机溶液,以除去任何颗粒物,放入第二个反应器。

[0757] 将过滤的溶液在不超过35℃(夹套温度)和不低于8.0℃(内部反应温度)下减压浓缩,至20倍体积。将CH<sub>3</sub>CN加入到40倍体积中,将该溶液在不超过35℃(夹套温度)和不低于8.0℃(内部反应温度)下浓缩至20倍体积。将添加CH<sub>3</sub>CN和浓缩循环重复2次以上,总计3次添加CH<sub>3</sub>CN和4次浓缩至20倍体积。在最终浓缩至20倍体积后,加入16.0倍体积的CH<sub>3</sub>CN,然后

加入4.0倍体积的H<sub>2</sub>O,制成相对于起始酸40倍体积的10% H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN的终浓度。将该浆液加热至78.0°C+/-5.0°C (回流)。然后将该浆液搅拌不少于5小时。将该浆液在5小时内冷却至20-25°C,过滤。用加热至20-25°C的CH<sub>3</sub>CN (5倍体积) 洗涤饼状物4次。在真空烘箱中在50.0°C+/-5.0°C干燥得到的固体(化合物2)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.8 (s, 1H), 11.8 (s, 1H), 9.2 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.9 (t, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.5 (t, 1H), 7.1 (s, 1H), 1.4 (s, 9H), 1.4 (s, 9H)。

[0758] N-(2,4-二叔丁基-5-羟基苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺(化合物2)的重结晶方法。



[0760] 将化合物2 (1.0当量) 加入到反应器中。加入2-MeTHF (20.0倍体积), 再加入0.1N HCl (5.0倍体积)。搅拌双相溶液, 分离, 再用0.1N HCl (5.0倍体积) 将上部的有机相洗涤2次。精滤有机溶液, 以除去任何颗粒物, 放入第二个反应器。在不超过35°C下 (夹套温度) 和不超过8.0°C (内部反应温度), 在减压下浓缩过滤溶液至10倍体积。加入乙酸异丙酯 (IPAc) (10倍体积), 在不超过35°C下 (夹套温度) 和不超过8.0°C (内部反应温度) 下浓缩该溶液至10倍体积。将添加IPAc和浓缩重复2次以上, 总计添加3次IPAc和4次浓缩, 至10倍体积。最终浓缩后, 加入10倍体积IPAc, 将浆液加热至回流, 维持在该温度下5小时。将浆液在5小时内冷却至0.0°C+/-5°C, 过滤, 用IPAc (5倍体积) 将饼状物洗涤1次。在50.0°C+/-5.0°C在真空炉中干燥得到的固体。

[0761] 实施例3:基本上不含聚合物的无定形化合物1和无定形化合物2 (1:1) 的固体分散体的制备。

[0762] 在2L琥珀色瓶中将56.5g化合物1和56.5g化合物2加入到895.9g 90:10的甲基乙基酮 (MEK):水中。将所述材料搅拌至两种化合物溶解, 并且使用设定至下述表8中的参数的Buchi小型喷雾干燥器进行喷雾干燥:

[0763] 表8:50/50喷雾干燥的分散体的加工参数。

[0764]	配制描述:	化合物1/化合物2 (50/50)
	T入口 (选点)	115°C
	T出口 (起始)	56°C
	T出口 (结束)	42°C
	氮气压力	120psi
	抽吸器	100%
	泵	40%
	旋转流量计	40mm
	过滤压力	-60mbar
	冷凝器温度	-20°C
	运行时间	1h 17min

[0765] 将所述材料在真空烘箱中,在氮气吹扫下在60℃二次干燥2小时,并且在80℃干燥过夜。图5呈现这种喷雾干燥的分散体的SEM影像。参见图1和2,通过XRPD和DSC证实无定形式,其显示玻璃转化温度为124℃。

[0766] 参见图3,所述喷雾干燥的分散体进行化合物1和化合物2上的 $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ 自旋扩散的固态NMR分析。对于图3中的NMR光谱,使用如下固态NMR参数:

[0767]  $^{19}\text{F}$   $T_1$  (自旋晶格弛豫时间): 7-9秒

[0768] 自旋: 12.5kHz

[0769] 温度(K): 275

[0770] 参比物: 29.5ppm金刚烷

[0771] D20: 0.1-50ms

[0772] 正如图3中的固态NMR光谱中所示例的,化合物1和化合物2以分子水平接触。

[0773] 参见图4,记录化合物1和化合物2的喷雾干燥的分散体的 $^{19}\text{F}$ 和 $^{13}\text{C}$ 固态NMR光谱。图4(上部)是峰A和峰B的重叠。图4(下部)是峰C。

[0774] PEAK A:  $^{13}\text{C}$  CPMAS

[0775] 样品制备: 将化合物1和化合物2低温研磨/低温磨碎100min。

[0776]  $^1\text{H}$   $T_1$ : 0.85s

[0777] 自旋: 12.0kHz

[0778] 参比物: 29.5ppm金刚烷

[0779] 温度(K): 275

[0780] PEAK B:  $^{13}\text{C}$  CPMAS

[0781] 样品制备: 将喷雾干燥的分散体干燥72hr。

[0782]  $^1\text{H}$   $T_1$ : 0.85s

[0783] 自旋: 12.0kHz

[0784] 参比物: 29.5ppm金刚烷

[0785] 温度(K): 275

[0786] PEAK C:  $^{19}\text{F}$  MAS

[0787] 样品制备: 将喷雾干燥的分散体干燥72hr。

[0788]  $^{19}\text{F}$   $T_1$ : 7-9s

[0789] 自旋: 12.5kHz

[0790] 参比物: 29.5ppm金刚烷

[0791] 温度(K): 275

[0792] RD: 2s

[0793] 对进行如下加工处理的喷雾干燥的分散体进行热重量分析:

[0794] 样品A: 在90℃真空3天,然后 $\text{N}_2$ 吹扫。

[0795] 样品B: 在40℃3天。

[0796] 图5呈现这种喷雾干燥的分散体的SEM影像。

[0797] 实施例4: 基本上不含聚合物的无定形化合物1和无定形化合物2(1:3)的固体分散体的制备。

[0798] 在2L琥珀色瓶中将29.94g化合物1和90.01g化合物2加入到955.7g 90:10的甲基

乙基酮 (MEK) : 水中。将所述材料搅拌至两种化合物溶解, 并且使用设定至下述表9中的参数的小型喷雾干燥器进行喷雾干燥:

[0799] 表9: 25/75喷雾干燥的分散体的加工参数.

[0800]	配制描述:	化合物1/化合物2 (25/75)
	T入口 (选点)	115°C
	T出口 (起始)	57°C
	T出口 (结束)	47°C
	氮气压力	120psi
	抽吸器	100%
	泵	40%
	旋转流量计	40mm
	过滤压力	-45mbar
	冷凝器温度	0°C
	运行时间	25min

[0801] 喷雾干燥700g溶液。将所述材料在真空烘箱中, 在氮气吹扫下在80°C二次干燥过夜。回收约20g无定形化合物1和化合物2 (26%收率)。图8呈现这种喷雾干燥的分散体的SEM影像。参见图6和7, 通过XRPD和DSC证实无定形形式, 其显示玻璃转化温度为155°C。

[0802] 实施例5: 基本上不含聚合物的无定形化合物1和无定形化合物2 (1:10) 的固体分散体的制备。

[0803] 在0.5L琥珀色瓶中将2.03g化合物1和20.08g化合物2加入到234.1g 90:10的甲基乙基酮 (MEK) : 水中。将所述材料搅拌至两种化合物溶解, 并且使用设定至下述表10中的参数的Buchi小型喷雾干燥器进行喷雾干燥:

[0804] 表10: 9/91喷雾干燥的分散体的加工参数.

[0805]	配制描述:	化合物1/化合物2 (9/91)
	T入口 (选点)	120°C
	T出口 (起始)	57°C
	T出口 (结束)	56°C
	氮气压力	120psi
	抽吸器	100%
	泵	35%
	旋转流量计	40mm
	过滤压力	-50mbar
	冷凝器温度	2°C
	运行时间	21min

[0806] 回收约15g无定形化合物1和化合物2 (68%收率)。将所述材料在真空烘箱中, 在60°C二次干燥3天。

[0807] 实施例6: 基本上不含聚合物的无定形化合物1和无定形化合物2 (10:1) 的固体分散体的制备。

[0808] 在0.5L琥珀色瓶中将20.03g化合物1和2.04g化合物2加入到231.1g 90:10的甲基

乙基酮 (MEK) : 水中。将所述材料搅拌至两种化合物溶解, 并且使用设定至下述表11中的参数的Buchi小型喷雾干燥器进行喷雾干燥:

[0809] 表11:9/91喷雾干燥的分散体的加工参数。

[0810]	配制描述:	化合物1/化合物2 (91/9)
	T入口 (选点)	105°C
	T出口 (起始)	48°C
	T出口 (结束)	44°C
	氮气压力	150psi
	抽吸器	100%
	泵	35%
	旋转流量计	35mm
	过滤压力	-50mbar
	冷凝器温度	2°C
	运行时间	20min

[0811] 回收约11g无定形化合物1和化合物2 (50%收率)。将所述材料在真空烘箱中, 在60°C二次干燥3天。通过XRPD和DSC证实无定形式。

[0812] 实施例7:通过热压/热温法制备无定形化合物1和无定形化合物2 (1:3) 的固体分散体。

[0813] 按照1:3之比 (25wt%化合物1/75wt%化合物2), 使用由甲醇组成的溶剂系统喷雾干燥化合物1和化合物2。得到的混合物包含5%固体载量。将用于该方法的材料的实际用量列在表12中。

[0814] 表12:喷雾干燥的材料和用量。

[0815]	材料	用量 (g)
	化合物1	140
	化合物2	46.7
	甲醇	3553.0

[0816] 在室温下, 在适当大小的容器中, 将化合物1和化合物2加入到甲醇中, 形成混悬液。通过高压泵将该混悬液递送至热交换器。然后将该固体在目标温度下在热交换器中溶解, 然后使其进入喷嘴。

[0817] 用PSD1喷雾干燥器, 应用Bend研究快速雾化器 (flash atomizer) 喷雾干燥得到的混悬液。将喷雾干燥器的操作参数列在表13中。

[0818] 表13:喷雾干燥器操作参数。

[0819]	功能	参数设置
	雾化器套气压 (psi)	50
	进料压力 (psi)	283
	进料速率 (g/min)	129
	入口温度 (°C)	130
	出口温度 (°C)	51

[0820] 采集湿SDD,并且因可能的氧化风险将其放入具有氮气吹扫气体的真空托盘干燥器。在24hr内测试甲醇的残留水平,直到检测到低水平(<10ppm)。分析干燥的材料的堆积密度和粒径,分别得到0.24g/mL和D50 6 $\mu$ m的值。

[0821] 实施例8:包含基本上无定形化合物1和HPMC聚合物的固体分散体的制备。

[0822] 根据80wt%DCM/20wt%MeOH之比,在适当大小的安装磁搅拌器和搅拌板的容器中,配制二氯甲烷(DCM)和甲醇(MeOH)的溶剂系统。按照20wt%羟丙甲纤维素/80wt%化合物1之比,向该溶剂系统中加入羟丙甲纤维素聚合物(HPMC,E15级)和化合物1。得到的混合物包含12.5wt%固体。用于生成该混合物的成分和溶剂的实际用量如下表14中所述:

[0823] 表14:无定形化合物1的固体喷雾分散体成分。

	单位	批量
化合物 1	g	2400
HPMC	g	600
总固体	g	3000
DCM	g	16800
MeOH	g	4200
总溶剂	g	21000
总喷雾溶液重量	g	24000

[0825] 将该混合物混合至基本上为均匀的并且全部成分基本上溶解。

[0826] 在标准喷雾干燥模式下,按照下表15中所述的喷雾干燥加工参数使用喷雾干燥器,即Anhydro MS-35喷雾干燥器,其安装有两个流体0.8mm喷嘴(Schlick series 970/0S4)。

[0827] 表15:生成无定形化合物1的固体喷雾分散体的喷雾干燥分散体加工参数。

参数:	值:
加工气体流速	34Kg/hr
喷嘴气体流速	4.2Kg/hr
进料流速	2Kg/hr
入口温度	96-108°C
出口温度	40°C
真空干燥器温度	45°C
真空干燥时间	24-72小时

[0829] 高效率旋风分离器从喷雾气体和溶剂蒸汽中分离湿产物。将湿产物转入托盘并且放入真空干燥器,以便干燥至将残留溶剂减少至MeOH低于约3000ppm和DCM低于600ppm的水平,并且生成无定形化合物1的干燥的喷雾干燥分散体,其包含<0.02%MeOH和<0.06%DCM。

[0830] 实施例9:包含基本上无定形化合物2和HPMCAS聚合物的固体分散体的制备。

[0831] 将按照90wt%MEK/10wt%DI水之比配制的MEK和DI水的溶剂系统在配备磁搅拌器

和热力循环的反应器中加热至20-30℃的温度。按照19.5wt%醋酸琥珀酸羟丙甲纤维素/0.5wt%SLS/80wt%化合物2之比向该溶剂系统中加入醋酸琥珀酸羟丙甲纤维素聚合物(HPMCAS)(HG级)、SLS和化合物2。得到的混合物包含10.5wt%固体。用于生成该混合物的成分和溶剂的实际用量如表16下中所述。

[0832] 表16:无定形化合物2的固体分散体成分。

	单位	批量
化合物 2	Kg	70.0
HPMCAS	Kg	17.1
SLS	Kg	0.438
[0833] 总固体	Kg	87.5
MEK	Kg	671
水	Kg	74.6
总溶剂	Kg	746
总喷雾溶液重量	Kg	833

[0834] 将该混合物温度调整至20-45℃的范围并且混合至基本上均匀且全部成分基本上溶解。

[0835] 在标准喷雾干燥模式下,按照下表17中所述的干燥喷雾加工参数使用喷雾干燥器,即Niro PSD4商用喷雾干燥器,其安装有压力喷嘴(具有孔口/芯尺寸54/21的Spray Systems Maximum Passage系列SK-MFP),所述喷嘴上配备抗须状形成的帽。

[0836] 表17:生成无定形化合物2的固体喷雾分散体的喷雾干燥分散体加工参数。

[0837]	参数:	值:
	进料压力	20巴
	进料流速	92-100Kg/hr
	入口温度	93-99℃
	出口温度	53-57℃
	真空干燥器温度	80℃2小时,然后110℃(+/-5℃)
	真空干燥时间	20-24小时

[0838] 高效率旋风分离器从喷雾气体和溶剂蒸汽中分离湿产物。所述湿产物包含8.5-9.7%MEK和0.56-0.83%水并且具有17-19μm的平均粒径和0.27-0.33g/cc的堆积密度。将湿产物转入4000L不锈钢双锥形真空干燥器,以便干燥至将残留溶剂减少至低于约5000ppm的水平,并且生成无定形化合物2的干燥的喷雾干燥分散体,其包含<0.03%MEK和0.3%水。

[0839] 实施例10:无定形化合物1和无定形化合物2(1:1)的固体分散体的制备。

[0840] 按照1:1之比(40wt%化合物1/40wt%化合物2)与20wt%醋酸琥珀酸羟丙甲纤维素聚合物(HPMCAS,HG级),使用由90wt%甲基乙基酮(MEK)/10wt%DI水组成的溶剂系统喷雾干燥化合物1和化合物2。得到的混合物包含11%固体载量。将用于该方法的材料的实际

用量列在表18中。

[0841] 表18:喷雾干燥材料和用量。

[0842]	材料	用量 (g)
	化合物1	30.1
	化合物2	30
	HPMCAS-HG	15
	MEK	546.1
	水	60.7

[0843] 在室温下,在适当大小的容器中,采用磁搅拌棒混合MEK和水。将化合物2加入到MEK/水混合物中,并且搅拌至溶解。然后加入化合物1并且搅拌至溶解。最终加入HPMCAS-HG并且搅拌至溶解。

[0844] 用采用2个1.5mm流体喷嘴的Buchi B-290喷雾干燥器喷雾干燥得到的混合物。将喷雾干燥器操作参数列在表19中。

[0845] 表19:喷雾干燥器操作参数。

[0846]	功能	参数设置
	入口温度(°C)	122
	出口温度(°C)*	52
	旋转流量计(mm)	30
	溶液泵(%)	60
	过滤压力(psi)*	-10
	氮气压力(psi)	120
	抽吸器(%)	100
	冷凝器温度(°C)	2

[0847] \*观察条件,无设置的参数。

[0848] 采集湿SDD,并且在环境温度下放入真空烘箱中,且使其干燥至残留MEK水平<5000ppm。分析干燥的材料的堆积密度和粒径,分别得到0.33g/mL和D50 4.092μm的值。

[0849] 实施例11:无定形化合物1和无定形化合物2(2:1)的固体分散体的制备。

[0850] 按照2:1之比(53wt%化合物1/27wt%化合物2)与20wt%醋酸琥珀酸羟丙甲纤维素聚合物(HPMCAS,HG级),使用由90wt%甲基乙基酮(MEK)/10wt%DI水组成的溶剂系统喷雾干燥化合物1和化合物2。得到的混合物包含11%固体载量。将用于该方法的材料的实际用量列在表20中。

[0851] 表20:喷雾干燥材料和用量。

[0852]	材料	用量 (g)
	化合物1	40
	化合物2	20
	HPMCAS-HG	15
	MEK	546.1
	水	60.7



[0853] 在室温下,在适当大小的容器中,采用磁搅拌棒混合MEK和水。将化合物2加入到MEK/水混合物中,并且搅拌至溶解。然后加入化合物1并且搅拌至溶解。最终加入HPMCAS-HG并且搅拌至溶解。

[0854] 用采用2个1.5mm流体喷嘴的Buchi B-290喷雾干燥器喷雾干燥得到的混合物。将喷雾干燥器操作参数列在表21中。

[0855] 表21:喷雾干燥器操作参数。

功能	参数设置
入口温度(°C)	119
出口温度(°C)*	54
旋转流量计(mm)	40
溶液泵(%)	60
过滤压力(psi)*	-10
氮气压力(psi)	120
抽吸器(%)	100
冷凝器温度(°C)	2

[0857] \*观察条件,无设置的参数。

[0858] 采集湿SDD并且在环境温度下放入真空烘箱,且使其干燥至残留MEK水平<5000ppm。分析干燥的材料的堆积密度和粒径,分别得到0.35g/mL和D50 4.682μm的值。

[0859] 实施例12:由干法制粒滚压法制备片剂。

[0860] 设备:

[0861] Turbula搅拌机、V形壳搅拌机或箱式搅拌机、Gerteis滚压机、Piccola压片机。

[0862] 过筛/称重:

[0863] 可以在称出之前或之后将包含基本上无定形化合物1的固体分散体、包含基本上无定形化合物2的固体分散体和赋形剂过筛。适合的筛号为30目或60目。

[0864] 共混:

[0865] 可以将包含基本上无定形化合物1的固体分散体、包含基本上无定形化合物2的固体分散体和赋形剂按照不同次序加入到搅拌机中。可能还需要润滑步骤。共混和润滑可以在Turbula搅拌机、V形壳搅拌机或箱式搅拌机中进行。可以将所述成分共混10分钟或可以将它们润滑4分钟。

[0866] 干法制粒:

[0867] 可以使用Gerteis滚压机将共混物制粒。可以使用组合的平滑/平滑滚筒和带有小型转子和桨式搅拌器的集成0.8mm筛目研磨筛将共混物制粒。可以以2mm辊缝、4kNcm滚筒压力、2rpm滚筒速度、搅拌器速度15rpm、80/80rpm顺时针方向/逆时针方向制粒速度和330/360度顺时针方向/逆时针方向振动操作Gerteis滚压机。可以用安装0.8mm筛目的集成研磨机研磨产生的条状物。

[0868] 共混:

[0869] 可以使用Turbula搅拌机、V形壳搅拌机或箱式搅拌机将滚筒压紧的颗粒与颗粒外赋形剂(例如填充剂、崩解剂和,如果需要的话,润滑剂)一起共混。共混时间可以为10分钟或可以润滑4分钟。

[0870] 压制:

[0871] 可以使用固定式或旋转式压片机、例如Piccola压片机、应用Tooling Size D Caplet Tooling (0.568"×0.2885")将压制用共混物压制成片剂。50mg的基本上无定形化合物1和150mg的基本上无定形化合物2的剂量的片重可以约为400或600mg。

[0872] 表22. 包含50mg化合物1和150mg化合物2的片剂.

	成分	量/片 (mg)
颗粒内	化合物1SDD	62.5
	化合物2SDD	187.5
	微晶纤维素	116.35
	交联羧甲基纤维素钠	17.31
	硬脂酸镁	0.96
	总计	384.62
颗粒外	微晶纤维素	87.74
	交联羧甲基纤维素钠	7.21
	硬脂酸镁	1.20
	总计	96.15

[0874] 实施例13: 由于法制粒滚压法制备100mg化合物1和150mg化合物2片剂.

[0875] 设备:

[0876] Turbula搅拌机、V形壳搅拌机或箱式搅拌机、Gerteis滚压机、MTS通用测试系统

[0877] 过筛/称重:

[0878] 可以在称出之前或之后将包含基本上无定形化合物1的固体分散体、包含基本上无定形化合物2的固体分散体和赋形剂过筛。适合的筛号为30目或60目。

[0879] 共混:

[0880] 可以将包含基本上无定形化合物1的固体分散体、包含基本上无定形化合物2的固体分散体和赋形剂按照不同次序加入到搅拌机中。可能还需要润滑步骤。共混和润滑可以在Turbula搅拌机、V形壳搅拌机或箱式搅拌机中进行。可以将所述成分共混10分钟或可以将它们润滑4分钟。

[0881] 干法制粒:

[0882] 可以使用Gerteis滚压机将共混物制粒。可以使用组合的平滑/平滑滚筒和带有小型转子和桨式搅拌器的集成0.8mm筛目研磨筛将共混物制粒。可以以2mm辊缝、4kNcm滚筒压力、2rpm滚筒速度、搅拌器速度15rpm、80/80rpm顺时针方向/逆时针方向制粒速度和330/360度顺时针方向/逆时针方向振动操作Gerteis滚压机。可以用安装0.8mm筛目的集成研磨机研磨产生的条状物。

[0883] 共混:

[0884] 可以使用Turbula搅拌机、V形壳搅拌机或箱式搅拌机将滚筒压紧的颗粒与颗粒外赋形剂例如填充剂、崩解剂和(如果需要)润滑剂一起共混。共混时间可以为10分钟或可以将它们润滑4分钟。

[0885] 压制:

[0886] 可以使用固定式或旋转式压片机、例如MTS通用测试系统、应用Tooling Size D

Caplet Tooling (0.65"×0.33") 将压制共混物压制成片剂。100mg的基本上无定形化合物1和150mg的基本上无定形化合物2的剂量的片重可以约为500-700mg。

[0887] 表23. 包含100mg化合物1和150mg化合物2的片剂。

	成分	量/片 (mg)
颗粒内	化合物1SDD	125
	化合物2SDD	187.5
	微晶纤维素	145.45
	交联羧甲基纤维素钠	21.65
	硬脂酸镁	1.20
	总计	480.80
颗粒外	微晶纤维素	109.68
	交联羧甲基纤维素钠	9.02
	硬脂酸镁	1.50
	总计	120.20

[0889] 实施例14: 由干法制粒滚压法制备100mg化合物1和150mg化合物2片剂形式。

[0890] 设备:

[0891] Turbula搅拌机、V形壳搅拌机或箱式搅拌机、Gerteis滚压机、Courtoy压片机、 $\omega$ 包衣系统

[0892] 过筛/称重:

[0893] 可以在称出之前或之后将包含基本上无定形化合物1的固体分散体、包含基本上无定形化合物2的固体分散体和赋形剂过筛。适合的筛号为24R或60目。

[0894] 共混:

[0895] 可以将包含基本上无定形化合物1的固体分散体、包含基本上无定形化合物2的固体分散体和赋形剂按照不同次序加入到搅拌机中。共混可以在Turbula搅拌机、V形壳搅拌机或箱式搅拌机中进行。可以将所述成分共混25分钟。

[0896] 干法制粒:

[0897] 可以使用Gerteis滚压机将共混物制粒。可以使用组合的平滑/平滑滚筒和带有小型转子和桨式搅拌器的集成0.8mm筛目研磨筛将共混物制粒。可以以3mm辊缝、10kNcm滚筒压力、8rpm滚筒速度、搅拌器速度15rpm、150/150rpm顺时针方向/逆时针方向制粒速度和375/375度顺时针方向/逆时针方向振动操作Gerteis滚压机。可以用安装0.8mm筛目的集成研磨机研磨产生的条状物。

[0898] 共混:

[0899] 可以使用Turbula搅拌机、V形壳搅拌机或箱式搅拌机将滚筒压紧的颗粒与颗粒外赋形剂例如填充剂和(如果需要)润滑剂一起共混。共混时间可以为7分钟或可以润滑5分钟。

[0900] 压制:

[0901] 可以使用单一固定式或旋转式压片机、例如Courtoy压片机、应用Tooling Size D Caplet Tooling (0.625"×0.334") 将压制共混物压制成片剂。100mg的基本上无定形化合物1和150mg的基本上无定形化合物2的剂量的片重可以约为500-700mg。

[0902] 包衣:

[0903] 使用连续平锅式  $\omega$  包衣锅将片芯进行薄膜包衣。通过将欧巴代黄色20A120010粉末添加到纯水中制备薄膜衣混悬液。将所需量的薄膜包衣混悬液(3%的片重)喷在片剂上,得到期望的重量增加。

[0904] 表24. 包含100mg化合物1和150mg化合物2的片剂。

[0905]		成分	量/片 (mg)
	颗粒内	化合物1SDD	125
		化合物2SDD	187.5
		微晶纤维素	131.4
		交联羧甲基纤维素钠	29.6
		总计	473.5
	颗粒外	微晶纤维素	112.5
		硬脂酸镁	5.9
		总计	118.4
	总未包衣片		591.9
	薄膜衣	欧巴代	17.7
	总包衣片		609.6

[0906] 其它实施方案

[0907] 本公开中提及的所有出版物和专利均以引用方式并入本文,达到如同各个出版物或专利申请具体且单独地表明以引用方式并入的相同程度。以引用方式并入的任何专利或出版物中的术语的含义与本公开中所用的术语的含义冲突时,旨在以本公开中的术语的含义为准。此外,前述讨论公开和描述的仅仅是本发明的示例性实施方案。本领域的技术人员将容易从这些讨论中以及从附图和权利要求中认识到:在不背离如下权利要求书中所定义的本发明的精神和范围的情况下可以做出各种变化、修改和变更。

[0908] 本申请包括下述具体实施方案:

[0909] 1. 喷雾干燥的分散体,包含多种治疗剂,其中该分散体基本上不含聚合物。

[0910] 2. 具体实施方案1的喷雾干燥的分散体,其中所述多种治疗剂由第一种治疗剂和第二种治疗剂组成。

[0911] 3. 具体实施方案2的喷雾干燥的分散体,其中第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:10—约10:1重量。

[0912] 4. 具体实施方案3的喷雾干燥的分散体,其中第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:1重量。

[0913] 5. 具体实施方案3的喷雾干燥的分散体,其中第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:3重量。

[0914] 6. 具体实施方案3的喷雾干燥的分散体,其中第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:6重量。

[0915] 7. 具体实施方案3的喷雾干燥的分散体,其中第一种活性剂与第二种活性剂之比为约2:3重量。

[0916] 8. 具体实施方案2-7任一项的喷雾干燥的分散体,其中第一种活性剂是CFTR纠正

剂。

[0917] 9.具体实施方案2-7任一项的喷雾干燥的分散体,其中第二种活性剂是CFTR增效剂。

[0918] 10.具体实施方案2-7任一项的喷雾干燥的分散体,其中第一种活性剂是CFTR纠正剂,且第二种活性剂是CFTR增效剂。

[0919] 11.具体实施方案2-10任一项的喷雾干燥的分散体,其中第一种活性剂是(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺。

[0920] 12.具体实施方案2-10任一项的喷雾干燥的分散体,其中第二种活性剂是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。

[0921] 13.具体实施方案2-10任一项的喷雾干燥的分散体,其中第一种活性剂是(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺,且第二种活性剂是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。

[0922] 14.具体实施方案1-13任一项的喷雾干燥的分散体,具有约80℃—约180℃的T<sub>g</sub>。

[0923] 15.具体实施方案1-14任一项的喷雾干燥的分散体,其中该喷雾干燥的分散体基本上是无定形的。

[0924] 16.喷雾干燥的分散体,由多种治疗剂组成。

[0925] 17.具体实施方案16的喷雾干燥的分散体,其中存在两种治疗剂,即第一种治疗剂和第二种治疗剂。

[0926] 18.具体实施方案17的喷雾干燥的分散体,其中第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:10—约10:1重量。

[0927] 19.具体实施方案18的喷雾干燥的分散体,其中第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:1重量。

[0928] 20.具体实施方案18的喷雾干燥的分散体,其中第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:3重量。

[0929] 21.具体实施方案18的喷雾干燥的分散体,其中第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:6重量。

[0930] 22.具体实施方案18的喷雾干燥的分散体,其中第一种活性剂与第二种活性剂之比为约2:3重量。

[0931] 23.具体实施方案17-22任一项的喷雾干燥的分散体,其中第一种活性剂是CFTR纠正剂。

[0932] 24.具体实施方案17-22任一项的喷雾干燥的分散体,其中第二种活性剂是CFTR增效剂。

[0933] 25.具体实施方案17-22任一项的喷雾干燥的分散体,其中第一种活性剂是CFTR纠正剂,且第二种活性剂是CFTR增效剂。

[0934] 26.具体实施方案17-25任一项的喷雾干燥的分散体,其中第一种活性剂是(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺。

- [0935] 27.具体实施方案17-25任一项的喷雾干燥的分散体,其中第二种活性剂是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。
- [0936] 28.具体实施方案17-25任一项的喷雾干燥的分散体,其中第一种活性剂是(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺;且第二种活性剂是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。
- [0937] 29.喷雾干燥的分散体,该分散体包含颗粒,其中该颗粒包含多种治疗剂,且该颗粒基本上不含聚合物。
- [0938] 30.具体实施方案29的喷雾干燥的分散体,其中所述颗粒主要由第一种活性剂和第二种活性剂组成。
- [0939] 31.具体实施方案30的喷雾干燥的分散体,其中第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:10—约10:1重量。
- [0940] 32.具体实施方案31的喷雾干燥的分散体,其中第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:1重量。
- [0941] 33.具体实施方案31的喷雾干燥的分散体,其中第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:3重量。
- [0942] 34.具体实施方案31的喷雾干燥的分散体,其中第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:6重量。
- [0943] 35.具体实施方案31的喷雾干燥的分散体,其中第一种活性剂与第二种活性剂之比为约2:3重量。
- [0944] 36.具体实施方案31-35任一项的喷雾干燥的分散体,其中第一种活性剂是CFTR纠正剂。
- [0945] 37.具体实施方案31-35任一项的喷雾干燥的分散体,其中第二种活性剂是CFTR增效剂。
- [0946] 38.具体实施方案30-35任一项的喷雾干燥的分散体,其中第一种活性剂是CFTR纠正剂,且第二种活性剂是CFTR增效剂。
- [0947] 39.具体实施方案30-35任一项的喷雾干燥的分散体,其中第一种活性剂是(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺。
- [0948] 40.具体实施方案30-35任一项的喷雾干燥的分散体,其中第二种活性剂是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。
- [0949] 41.具体实施方案30-35任一项的喷雾干燥的分散体,其中第一种活性剂是(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺,且第二种活性剂是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。
- [0950] 42.具体实施方案29-41任一项的喷雾干燥的分散体,其中所述颗粒具有约15微米的平均粒径。
- [0951] 43.具体实施方案29-42任一项的喷雾干燥的分散体,具有约80℃—约180℃的T<sub>g</sub>。
- [0952] 44.具体实施方案29-43任一项的喷雾干燥的分散体,其中该喷雾干燥的分散体基

本上是无定形的。

[0953] 45. 药物组合物, 包含具体实施方案1-44任一项的喷雾干燥的分散体。

[0954] 46. 具体实施方案45的药物组合物, 其中该药物组合物包含片剂。

[0955] 47. 具体实施方案46的药物组合物, 其中所述片剂包含约25mg—约125mg的化合物1。

[0956] 48. 具体实施方案46或47任一项的药物组合物, 其中所述片剂包含约100mg—约200mg的化合物2。

[0957] 49. 具体实施方案46-48任一项的药物组合物, 其中所述片剂包含一种或多种赋形剂, 其选自填充剂、崩解剂、润滑剂或其任意的组合。

[0958] 50. 具体实施方案49的药物组合物, 其中所述片剂包含约100mg—约300mg的填充剂。

[0959] 51. 具体实施方案50的药物组合物, 其中所述填充剂包含微晶纤维素。

[0960] 52. 具体实施方案46-51任一项的药物组合物, 其中所述片剂包含约12mg—约36mg的崩解剂。

[0961] 53. 具体实施方案52的药物组合物, 其中所述崩解剂包含交联羧甲基纤维素钠。

[0962] 54. 具体实施方案46-53任一项的药物组合物, 其中所述片剂包含约1mg—约5mg的润滑剂。

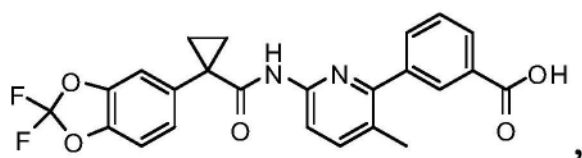
[0963] 55. 具体实施方案54的药物组合物, 其中所述润滑剂包含硬脂酸镁。

[0964] 56. 具体实施方案45-55任一项的药物组合物, 还包含另一种治疗剂。

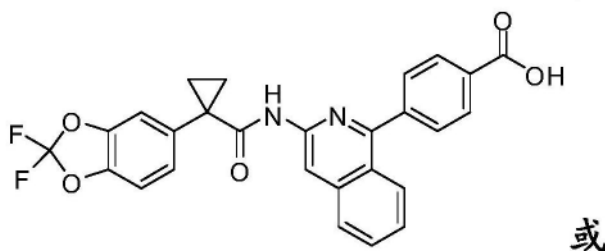
[0965] 57. 具体实施方案56的药物组合物, 其中所述另一种治疗剂是不同于化合物1的另一种CFTR纠正剂。

[0966] 58. 具体实施方案56的药物组合物, 其中所述另一种治疗剂是不同于化合物2的另一种CFTR增效剂。

[0967] 59. 具体实施方案56的药物组合物, 其中所述另一种治疗剂选自

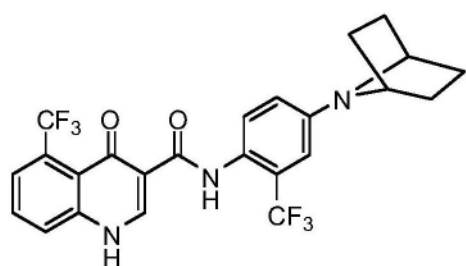


[0968]



或

[0969]

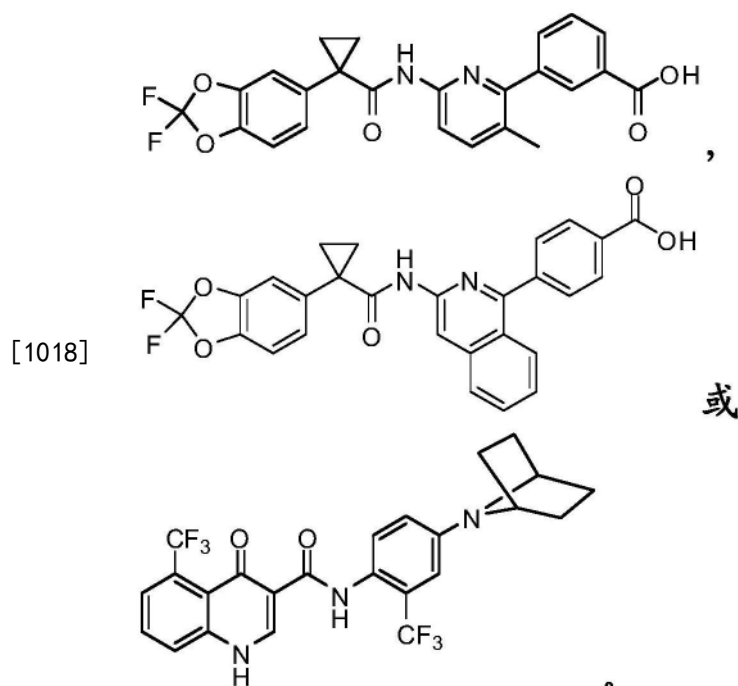


。

- [0970] 60. 药物组合物, 包含:
- [0971] 无定形形式的化合物1; 和
- [0972] 无定形形式的化合物2。
- [0973] 61. 具体实施方案60的药物组合物, 其中该药物组合物是片剂。
- [0974] 62. 具体实施方案61的药物组合物, 其中所述片剂包含约25mg—约125mg的化合物1。
- [0975] 63. 具体实施方案61的药物组合物, 其中所述片剂包含约100mg—约200mg的化合物2。
- [0976] 64. 具体实施方案60的药物组合物, 其中化合物1与化合物2之比为约1:10—约10:1重量。
- [0977] 65. 具体实施方案64的药物组合物, 其中化合物1与化合物2之比为约1:1重量。
- [0978] 66. 具体实施方案64的药物组合物, 其中化合物1与化合物2之比为约1:3重量。
- [0979] 67. 具体实施方案64的药物组合物, 其中化合物1与化合物2之比为约1:6重量。
- [0980] 68. 具体实施方案64的药物组合物, 其中化合物1与化合物2之比为约2:3重量。
- [0981] 69. 具体实施方案60的药物组合物, 包含约5wt%—约15wt%的化合物1。
- [0982] 70. 具体实施方案60的药物组合物, 包含约15wt%—约45wt%的化合物2。
- [0983] 71. 具体实施方案60-70任一项的药物组合物, 还包含一种或多种赋形剂, 其选自填充剂、崩解剂、润滑剂或其任意的组合。
- [0984] 72. 具体实施方案71的药物组合物, 包含约30wt%—约50wt%的填充剂。
- [0985] 73. 具体实施方案71的药物组合物, 其中所述填充剂包含微晶纤维素。
- [0986] 74. 具体实施方案60-73任一项的药物组合物, 包含约1wt%—约10wt%的崩解剂。
- [0987] 75. 具体实施方案74的药物组合物, 其中所述崩解剂包含交联羧甲基纤维素钠。
- [0988] 76. 具体实施方案60-75任一项的药物组合物, 包含约1wt%的润滑剂。
- [0989] 77. 具体实施方案76的药物组合物, 其中所述润滑剂包含硬脂酸镁。
- [0990] 78. 药物组合物, 包含:
- [0991] 第一种喷雾干燥的分散体和第二种喷雾干燥的分散体, 其中第一种喷雾干燥的分散体包含无定形形式的化合物1, 且第二种喷雾干燥的分散体包含无定形形式的化合物2。
- [0992] 79. 具体实施方案78的药物组合物, 其中第一种喷雾干燥的分散体还包含聚合物。
- [0993] 80. 具体实施方案78的药物组合物, 其中第一种喷雾干燥的分散体包含约70wt%—约90wt%的化合物1和约10wt%—约30wt%的聚合物。
- [0994] 81. 具体实施方案79或80的药物组合物, 其中所述聚合物包含羟丙基甲基纤维素。
- [0995] 82. 具体实施方案78的药物组合物, 其中第二种喷雾干燥的分散体还包含聚合物。
- [0996] 83. 具体实施方案82的药物组合物, 其中第二种喷雾干燥的分散体包含约70wt%—约90wt%的化合物2和约10wt%—约30wt%的聚合物。
- [0997] 84. 具体实施方案78-83任一项的药物组合物, 包含约5wt%—约20wt%的第一种喷雾干燥的分散体。
- [0998] 85. 具体实施方案78-84任一项的药物组合物, 包含约15wt%—约60wt%的第二种喷雾干燥的分散体。
- [0999] 86. 具体实施方案78-85任一项的药物组合物, 其中该药物组合物是片剂。



- [1000] 87. 具体实施方案86的药物组合物, 其中所述片剂包含约25mg—125mg的化合物1。
- [1001] 88. 具体实施方案86的药物组合物, 其中所述片剂包含约100mg—200mg的化合物2。
- [1002] 89. 具体实施方案86的药物组合物, 包含一种或多种赋形剂, 其选自填充剂、崩解剂、润滑剂或其任意的组合。
- [1003] 90. 具体实施方案86的药物组合物, 包含约30wt%—约50wt%的填充剂。
- [1004] 91. 具体实施方案90的药物组合物, 其中该填充剂包含微晶纤维素。
- [1005] 92. 具体实施方案86-91任一项的药物组合物, 包含约1wt%—约10wt%的崩解剂。
- [1006] 93. 具体实施方案92的药物组合物, 其中所述崩解剂包含交联羧甲基纤维素钠。
- [1007] 94. 具体实施方案86-93任一项的药物组合物, 包含约1wt%的润滑剂。
- [1008] 95. 具体实施方案94的药物组合物, 其中所述润滑剂包含硬脂酸镁。
- [1009] 96. 具体实施方案86的药物组合物, 其中所述片剂包含约30mg—约85mg的第一种喷雾干燥的分散体。
- [1010] 97. 具体实施方案86或96任一项的药物组合物, 其中所述片剂包含约150mg—约250mg的第二种喷雾干燥的分散体。
- [1011] 98. 具体实施方案86-97任一项的药物组合物, 其中所述片剂包含约100mg—约300mg的填充剂。
- [1012] 99. 具体实施方案86-98任一项的药物组合物, 其中所述片剂包含约12mg—约36mg的崩解剂。
- [1013] 100. 具体实施方案86-99任一项的药物组合物, 其中所述片剂包含约1mg—约5mg的润滑剂。
- [1014] 101. 具体实施方案86-100任一项的药物组合物, 还包含另一种治疗剂。
- [1015] 102. 具体实施方案101的药物组合物, 其中所述另一种治疗剂是不同于化合物1的另一种CFTR纠正剂。
- [1016] 103. 具体实施方案101的药物组合物, 其中所述另一种治疗剂是不同于化合物2的另一种CFTR增效剂。
- [1017] 104. 具体实施方案101的药物组合物, 其中所述另一种治疗剂选自



[1019] 105. 治疗患者的囊性纤维化的方法, 包含对该患者施用具体实施方案1-44任一项的喷雾干燥的分散体或具体实施方案45-104任一项的药物组合物。

[1020] 106. 具体实施方案105的方法, 其中对所述患者口服施用所述喷雾干燥的分散体或药物组合物。

[1021] 107. 具体实施方案105或106任一项的方法, 还包含对所述患者施用另一种治疗剂。

[1022] 108. 具体实施方案107的方法, 其中在具体实施方案1-44任一项的喷雾干燥的分散体或具体实施方案45-104任一项的药物组合物之前、之后或与之同时施用所述另一种治疗剂。

[1023] 109. 具体实施方案105-108任一项的方法, 其中所述患者在  $\Delta F508$  CFTR突变方面为纯合型的。

[1024] 110. 具体实施方案105-108任一项的方法, 其中所述患者在  $\Delta F508$  CFTR突变方面为杂合型的。

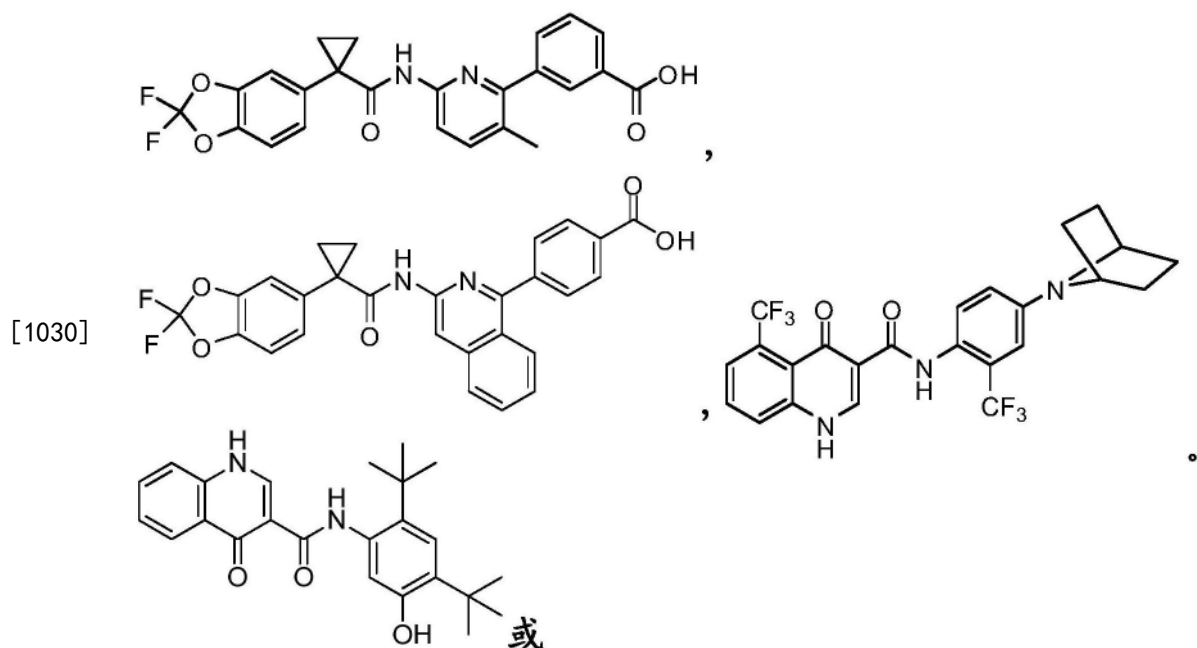
[1025] 111. 药盒, 包含具体实施方案1-44任一项的喷雾干燥的分散体或具体实施方案45-104任一项的药物组合物。

[1026] 112. 具体实施方案111的药盒, 还包含另一种治疗剂。

[1027] 113. 具体实施方案112的药盒, 其中所述另一种治疗剂是CFTR纠正剂。

[1028] 114. 具体实施方案112的药盒, 其中所述另一种治疗剂是CFTR增效剂。

[1029] 115. 具体实施方案112的药盒, 其中所述另一种治疗剂选自



[1031] 116.具体实施方案112-115任一项的药盒,其中所述另一种治疗剂和具体实施方案1-44任一项的喷雾干燥的分散体或具体实施方案45-104任一项的药物组合物被储存在各自的容器中。

[1032] 117.具体实施方案112-115任一项的药盒,其中所述另一种治疗剂和具体实施方案1-44任一项的喷雾干燥的分散体或具体实施方案45-104任一项的药物组合物被储存在同一容器中。

[1033] 118.具体实施方案116或117任一项的药盒,其中所述容器是瓶子、小瓶、泡罩包装或其任意的组合。

[1034] 119.生产喷雾干燥的分散体的方法,包含:

[1035] 提供多种治疗剂和溶剂的混合物,其中该混合物基本上不含聚合物;和

[1036] 促使该混合物在喷雾干燥条件下通过喷嘴以生成喷雾干燥的分散体。

[1037] 120.具体实施方案119的方法,其中所述多种治疗剂由第一种活性剂和第二种活性剂组成。

[1038] 121.具体实施方案120的方法,其中所述混合物中第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:10—约10:1重量。

[1039] 122.具体实施方案121的方法,其中所述混合物中第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:1重量。

[1040] 123.具体实施方案121的方法,其中第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:3重量。

[1041] 124.具体实施方案121的方法,其中所述混合物中第一种活性剂与第二种活性剂之比为约1:6重量。

[1042] 125.具体实施方案121的方法,其中所述混合物中第一种活性剂与第二种活性剂之比为约2:3重量。

[1043] 126.具体实施方案119-125任一项的方法,其中第一种活性剂是CFTR纠正剂。

[1044] 127.具体实施方案119-125任一项的方法,其中第二种活性剂是CFTR增效剂。

- [1045] 128.具体实施方案119-125任一项的方法,其中第一种活性剂是CFTR纠正剂,且第二种活性剂是CFTR增效剂。
- [1046] 129.具体实施方案119-125任一项的方法,其中第一种活性剂是(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺。
- [1047] 130.具体实施方案119-125任一项的方法,其中第二种活性剂是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。
- [1048] 131.具体实施方案119-130任一项的方法,其中所述溶剂包含极性有机溶剂。
- [1049] 132.具体实施方案131的方法,其中所述极性有机溶剂包含甲基乙基酮、甲基叔丁基醚、甲醇、IPA、THF、DCM或其任意的组合。
- [1050] 133.具体实施方案131或132任一项的方法,其中所述溶剂还包含水。
- [1051] 134.具体实施方案133的方法,其中所述极性有机溶剂与水之比为约70:30—约95:5,按体积。
- [1052] 135.具体实施方案133的方法,其中所述极性有机溶剂与水之比为约90:10,按体积。
- [1053] 136.喷雾干燥的分散体,它包含基本上不含聚合物的多颗粒,其中
- [1054] 所述颗粒包含CFTR纠正剂和CFTR增效剂两者,其中CFTR纠正剂与CFTR增效剂之比为约10:1—约1:10;
- [1055] 所述颗粒具有约15微米或更大的平均粒径;
- [1056] 所述颗粒具有约80℃—约180℃的T<sub>g</sub>;
- [1057] 所述颗粒基本上是无定形的;且
- [1058] 所述多颗粒基本上不含聚合物。
- [1059] 137.喷雾干燥的分散体,通过下列步骤生产:
- [1060] 提供主要由多种治疗剂和溶剂组成的混合物;和
- [1061] 促使所述混合物在喷雾干燥条件下通过喷嘴,以产生喷雾干燥的分散体,
- [1062] 其中所述混合物基本上不含聚合物。
- [1063] 138.生物介质,它包含化合物1和化合物2。
- [1064] 139.具体实施方案138的生物介质,其中该生物介质是体外生物介质。
- [1065] 140.具体实施方案138的生物介质,其中该生物介质是体内生物介质。

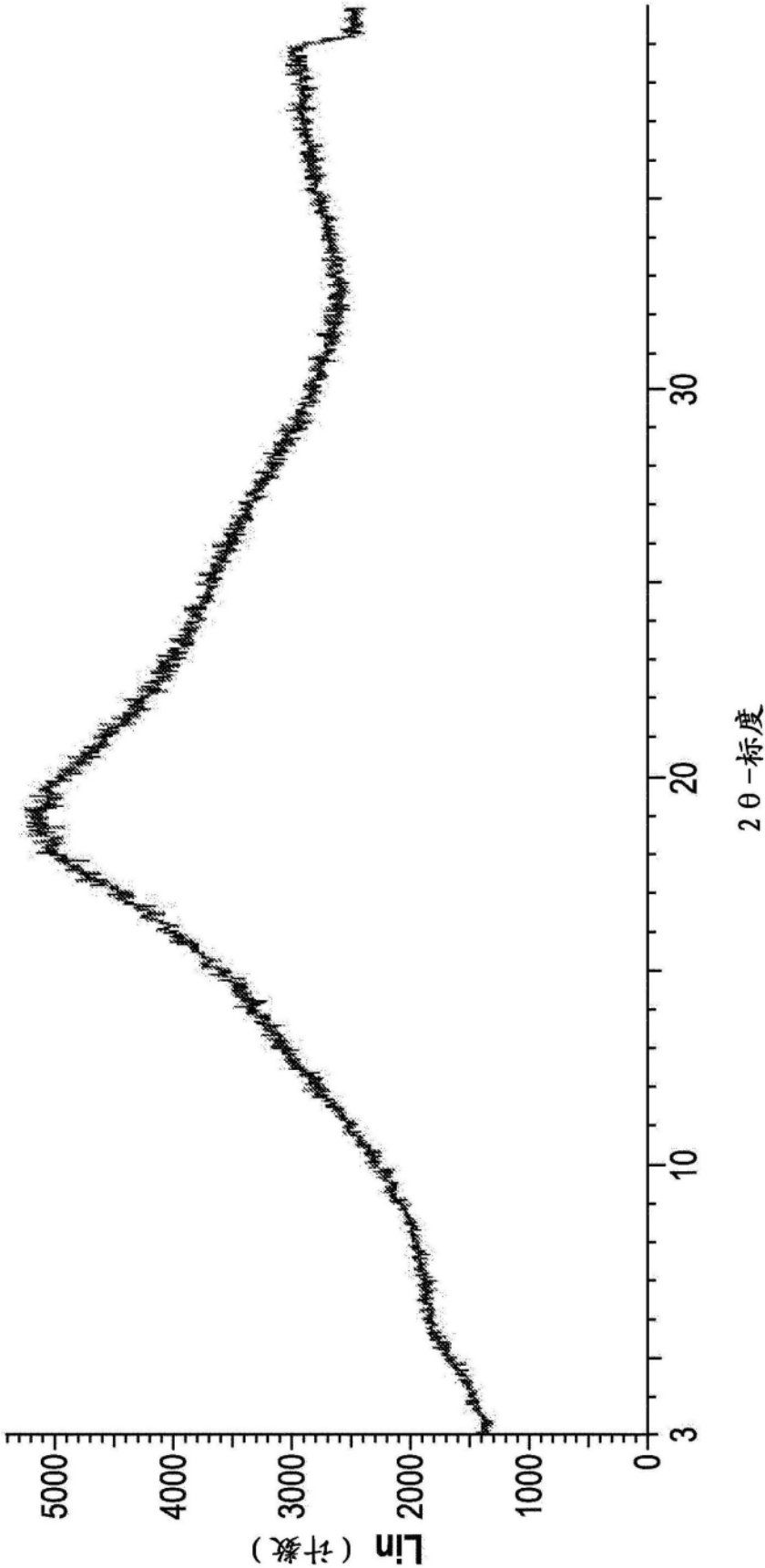


图1

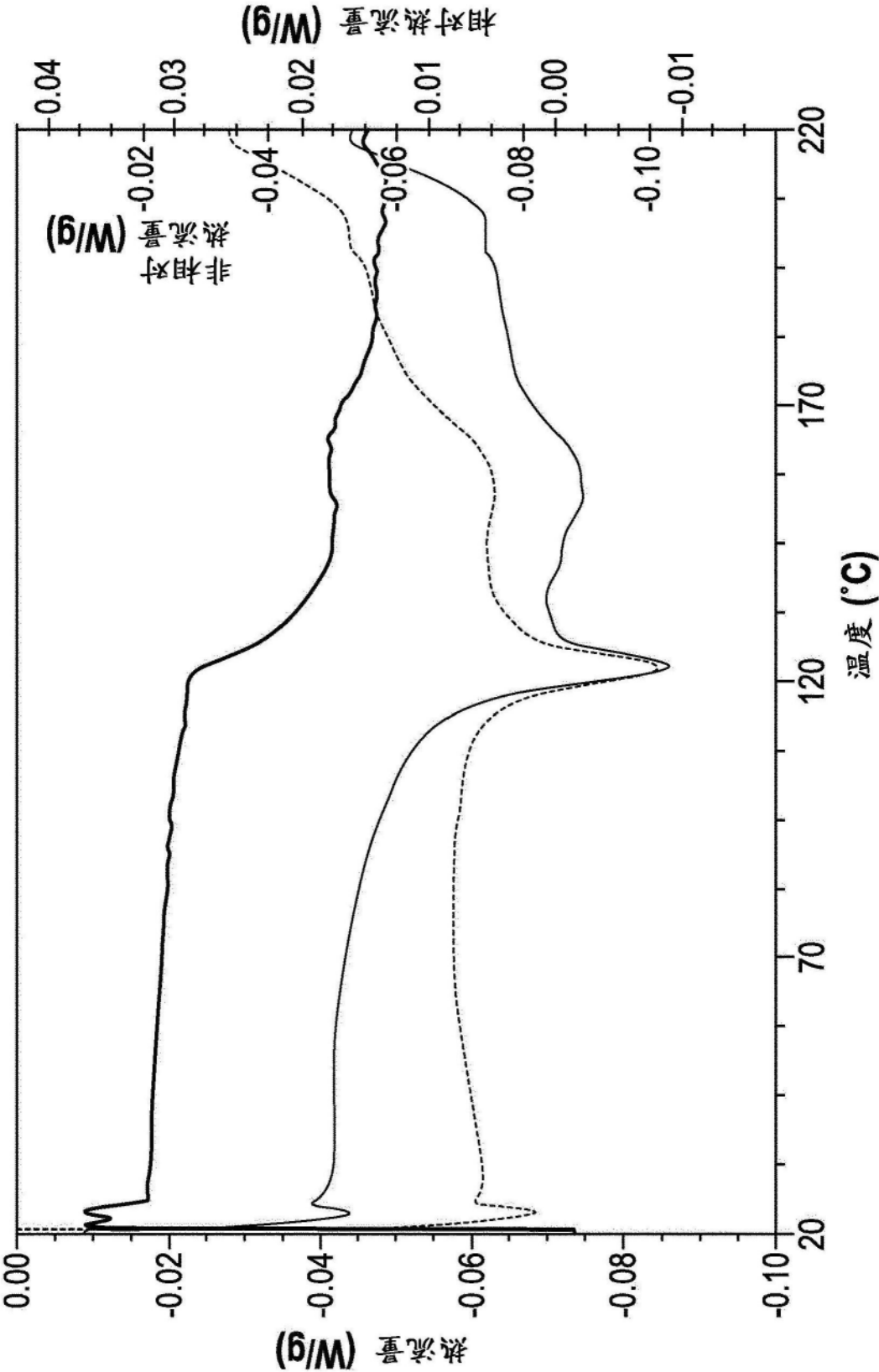


图2

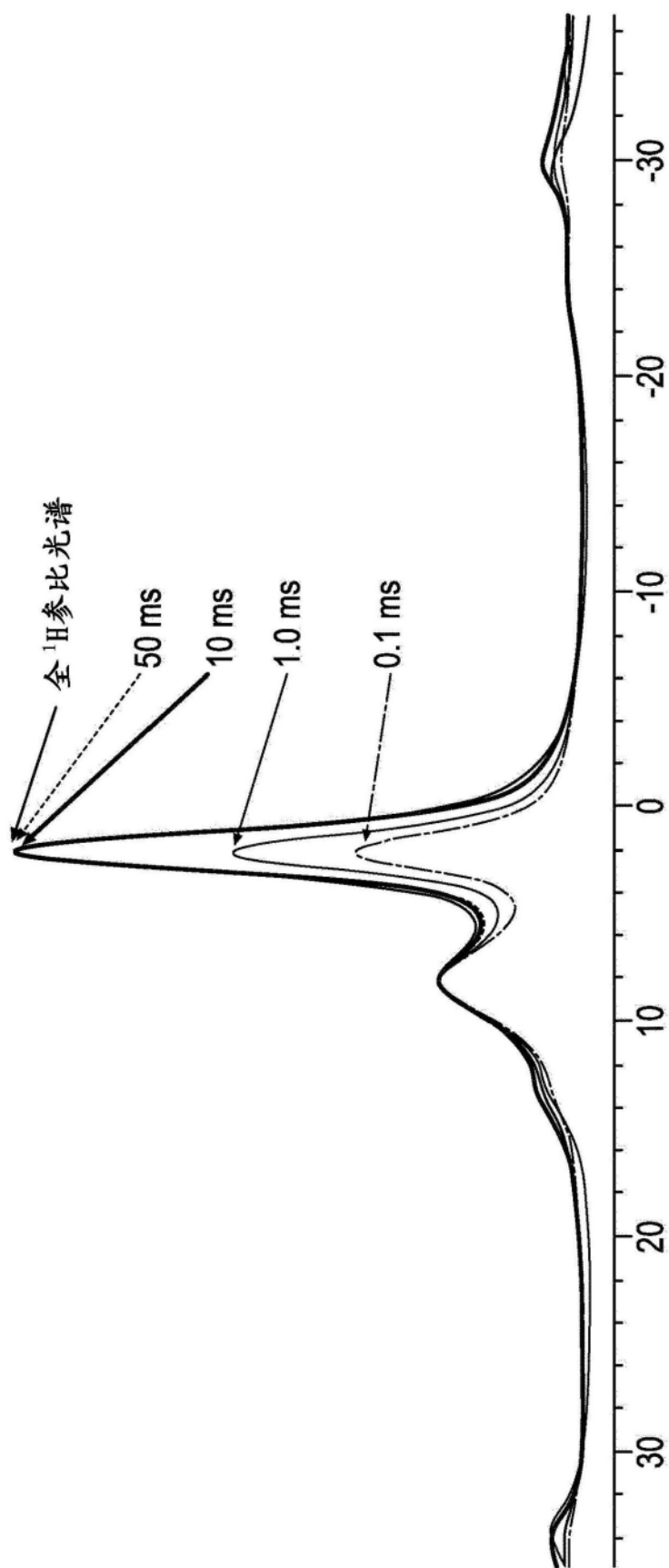


图3A

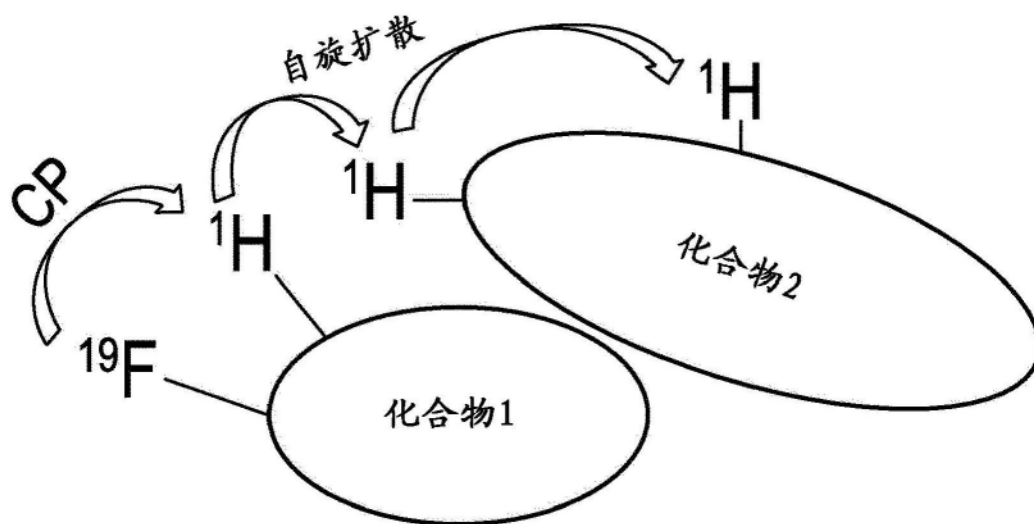


图3B



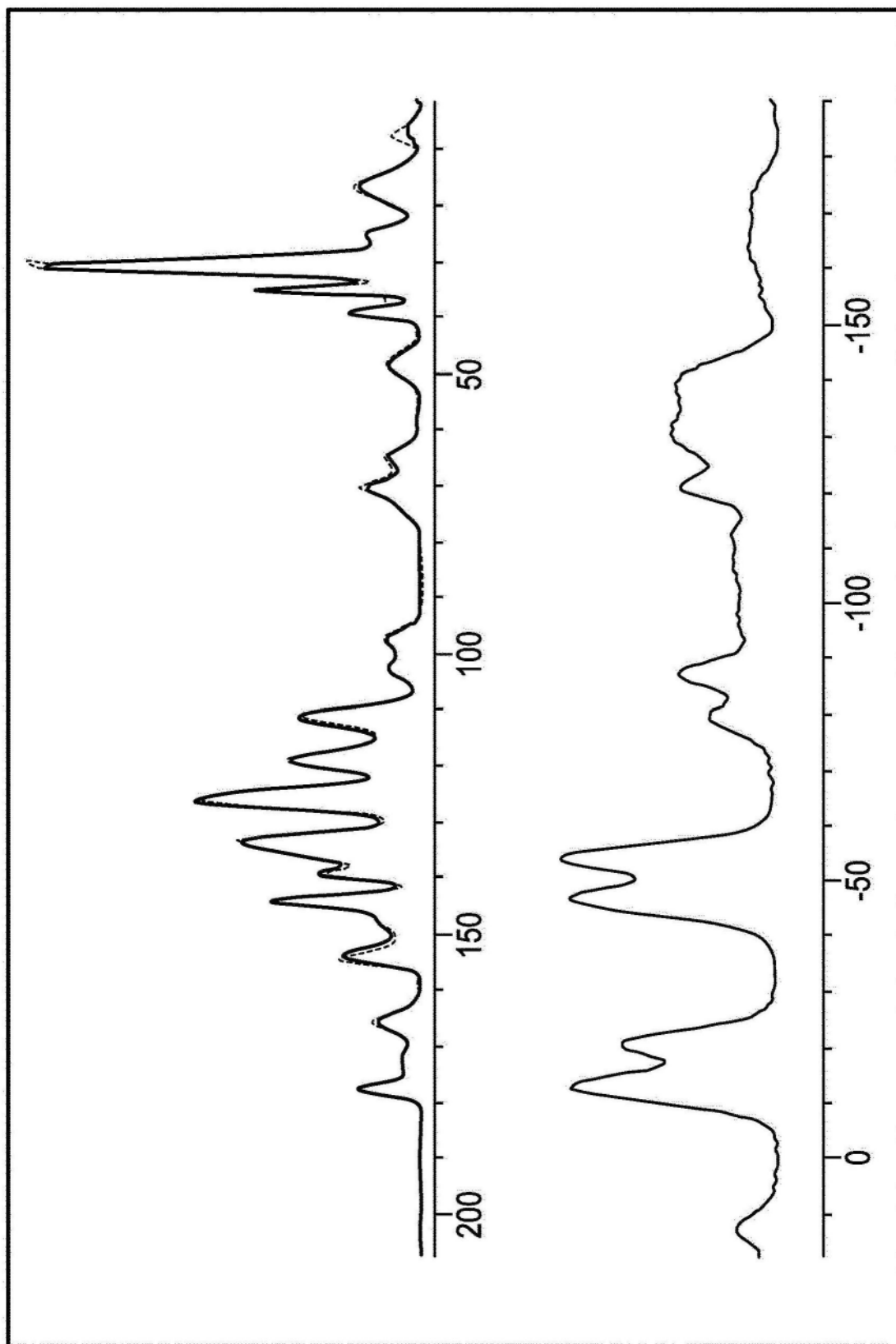


图4

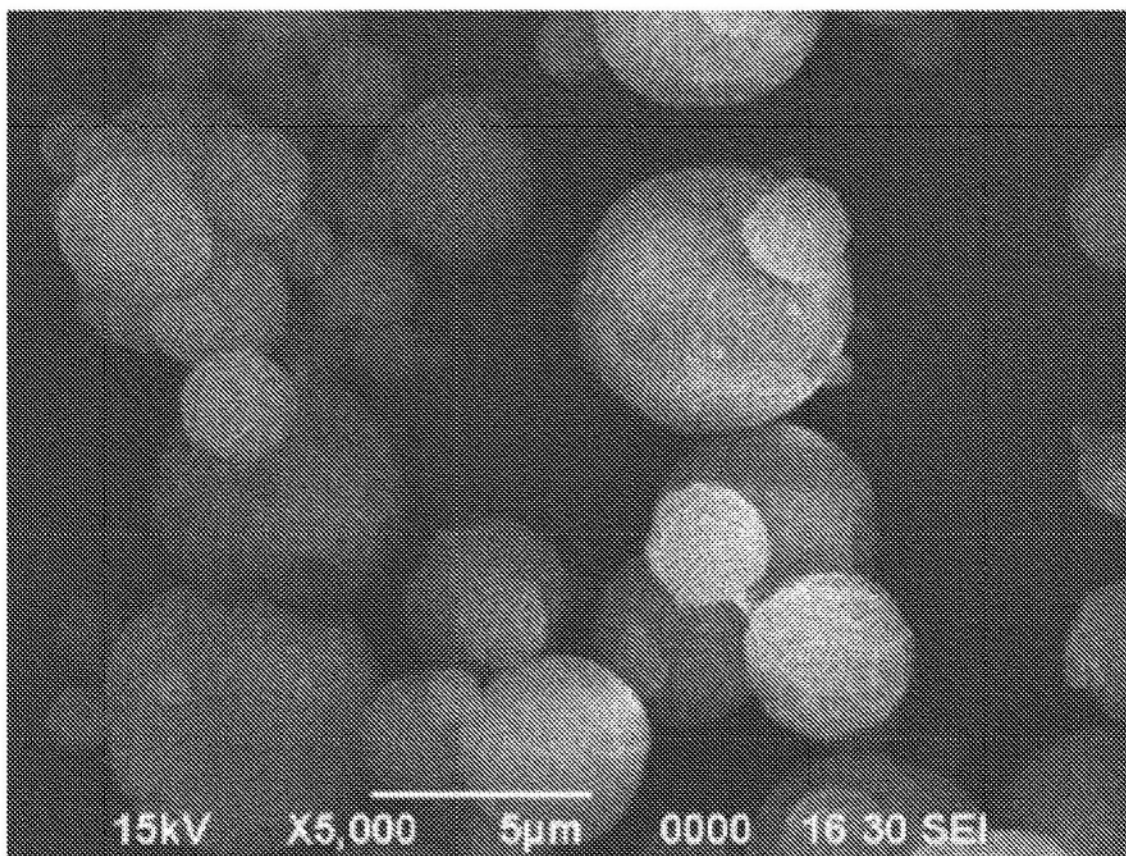


图5

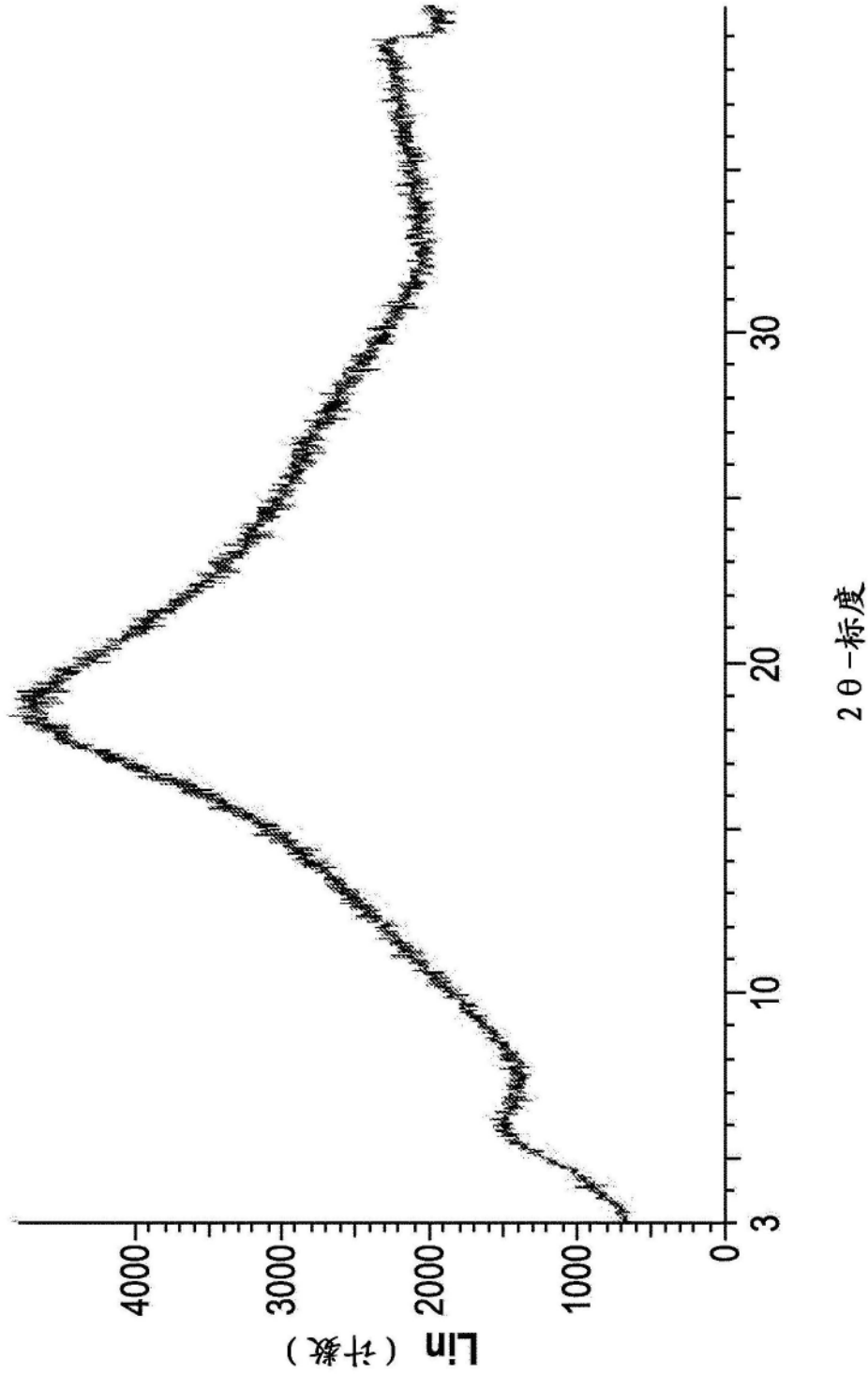


图6

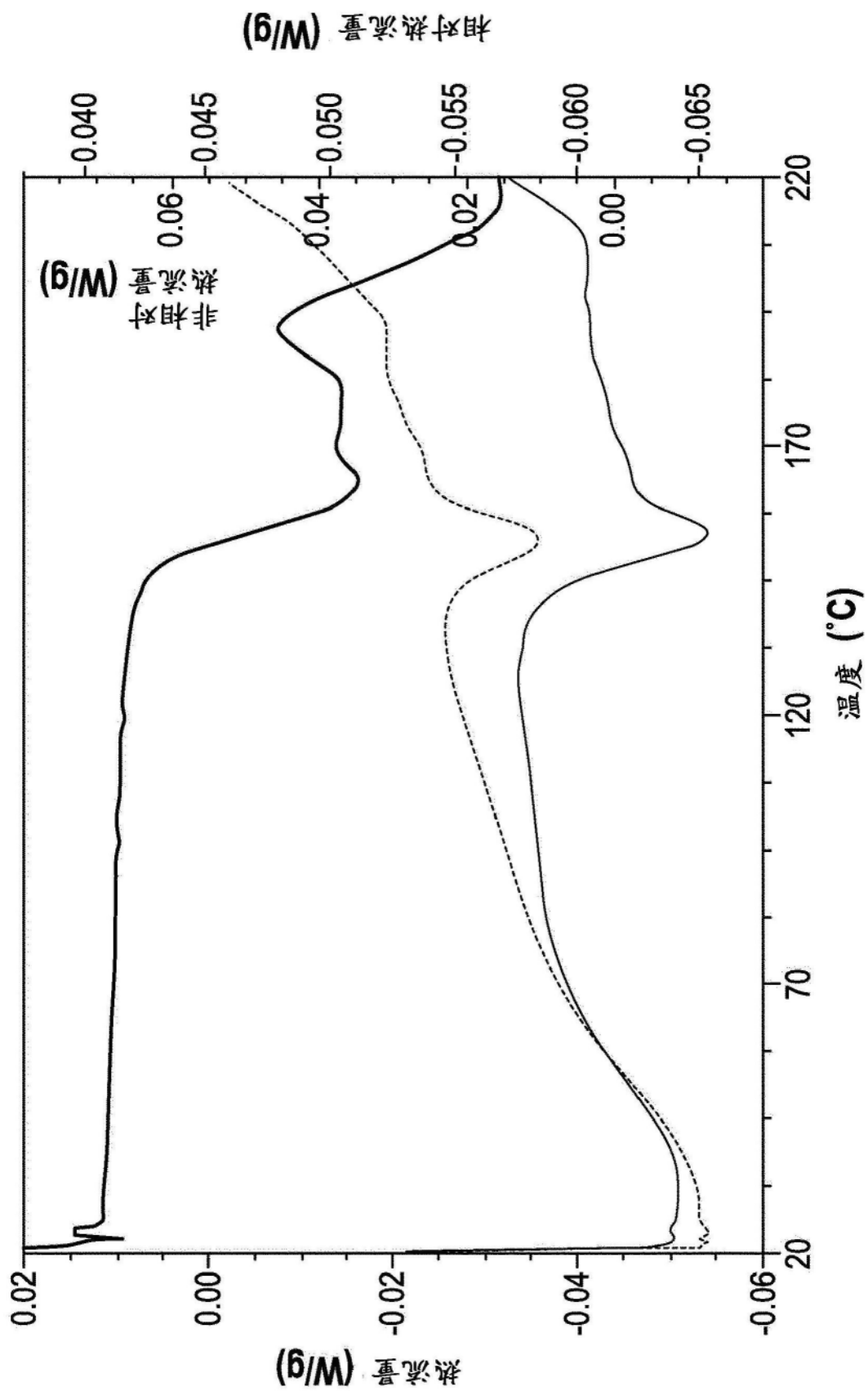


图7

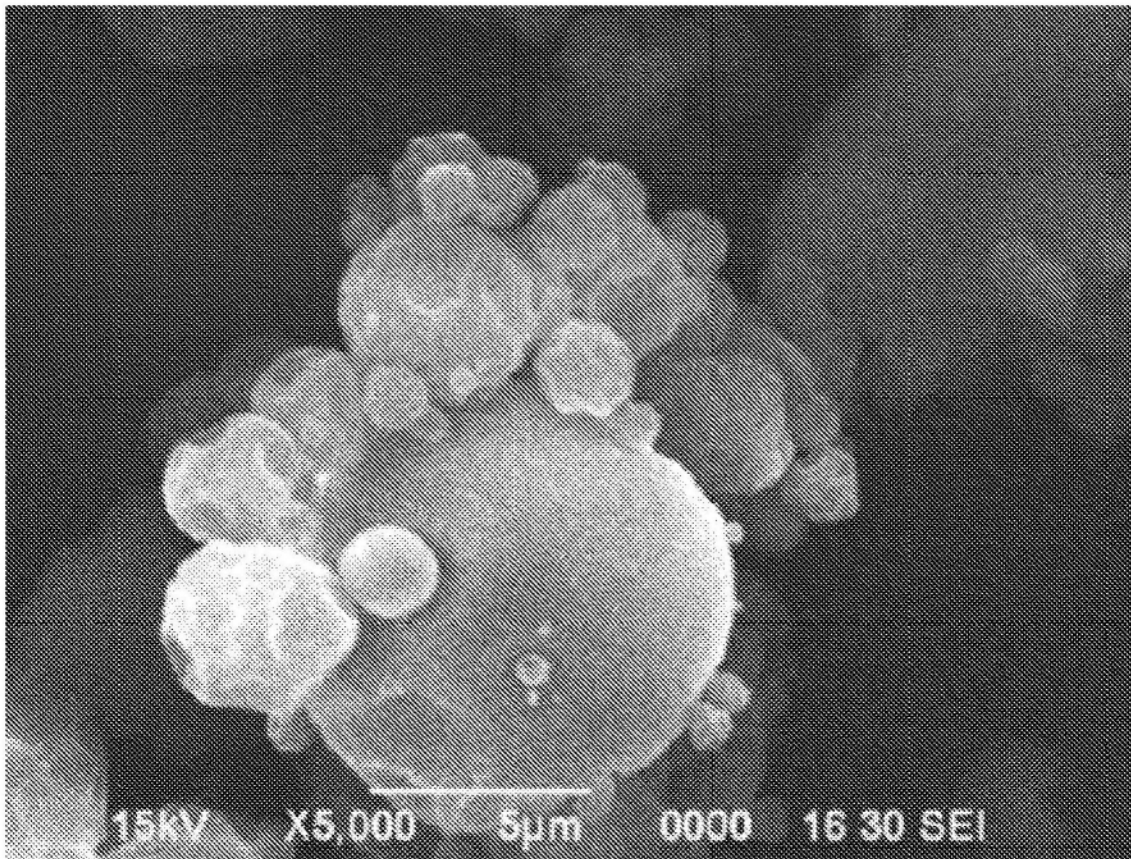


图8

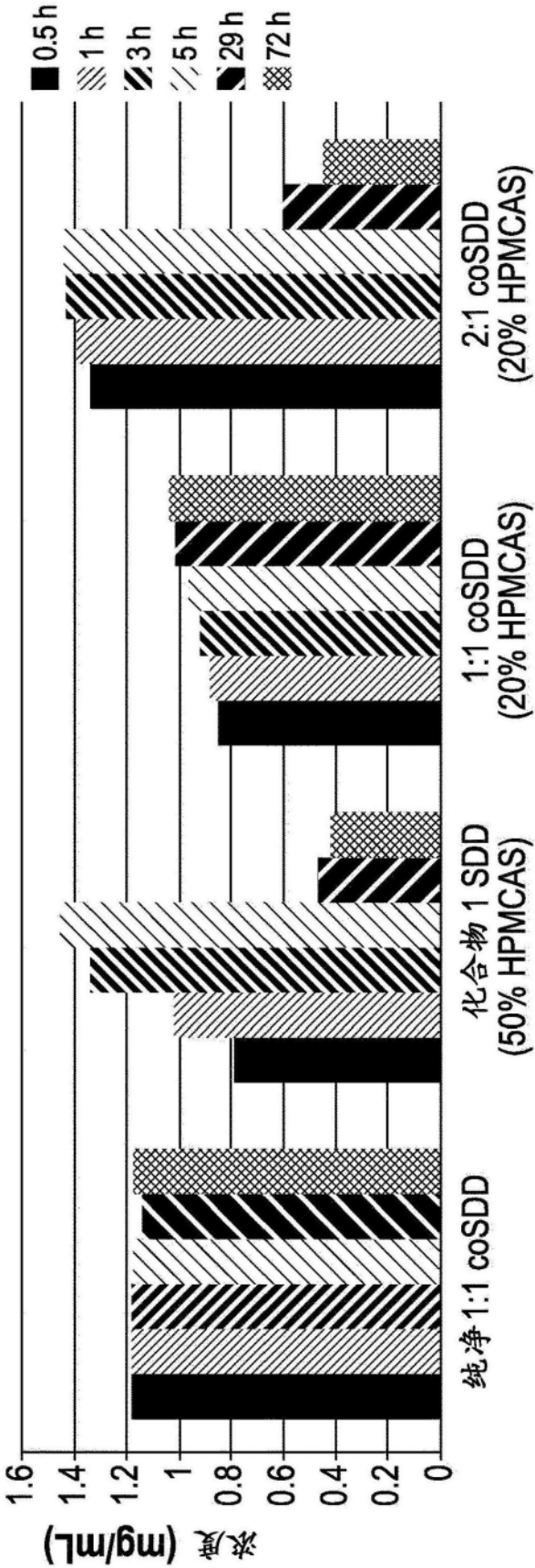


图9

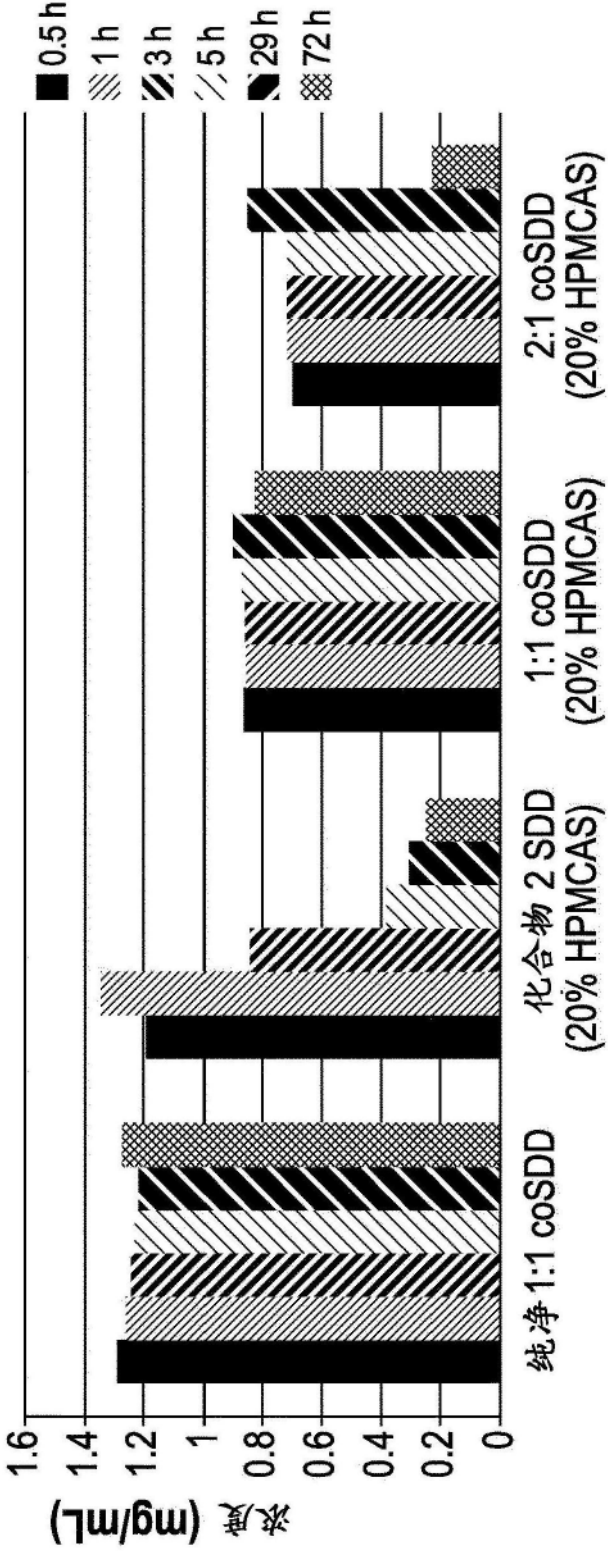


图10

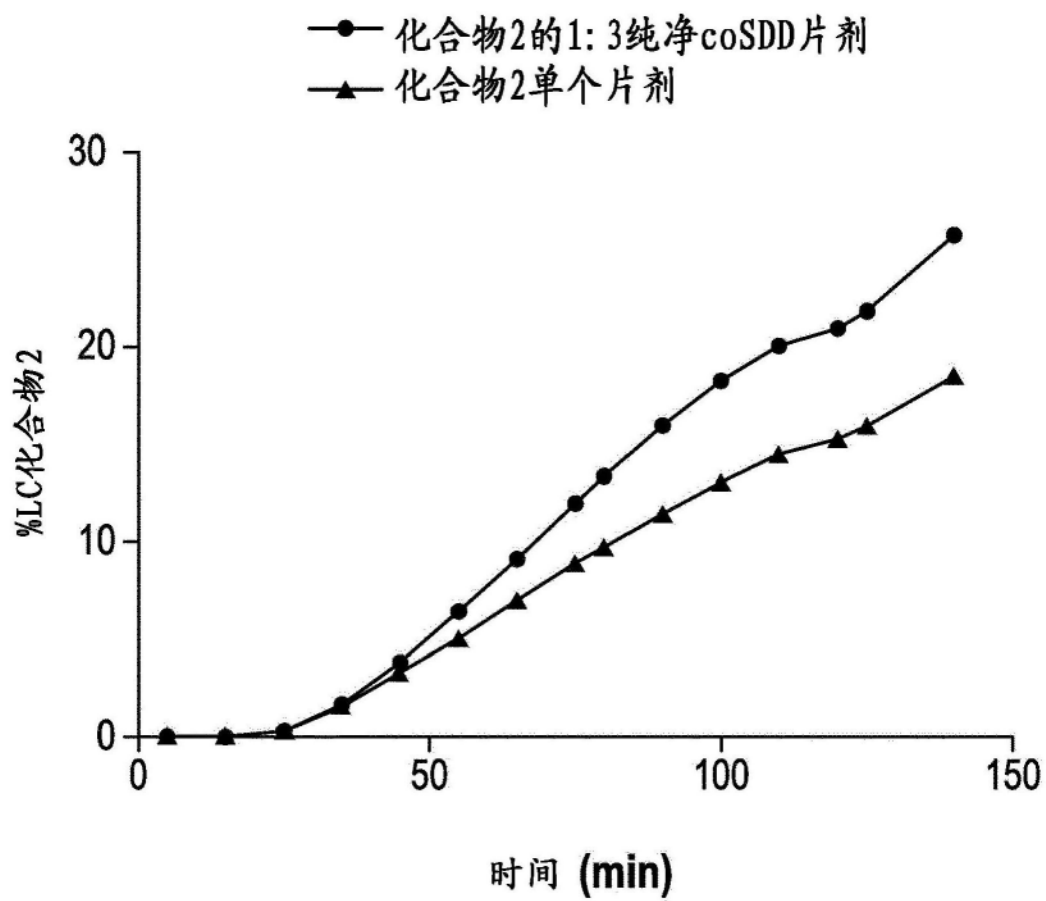


图11



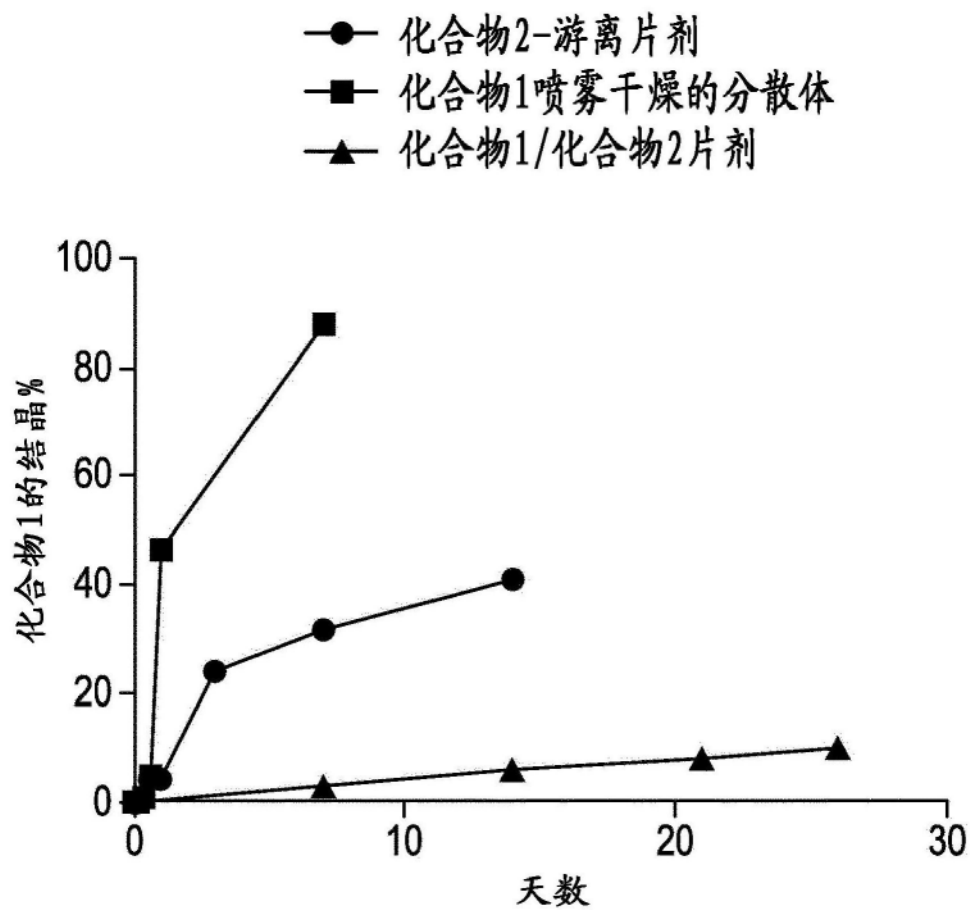


图12

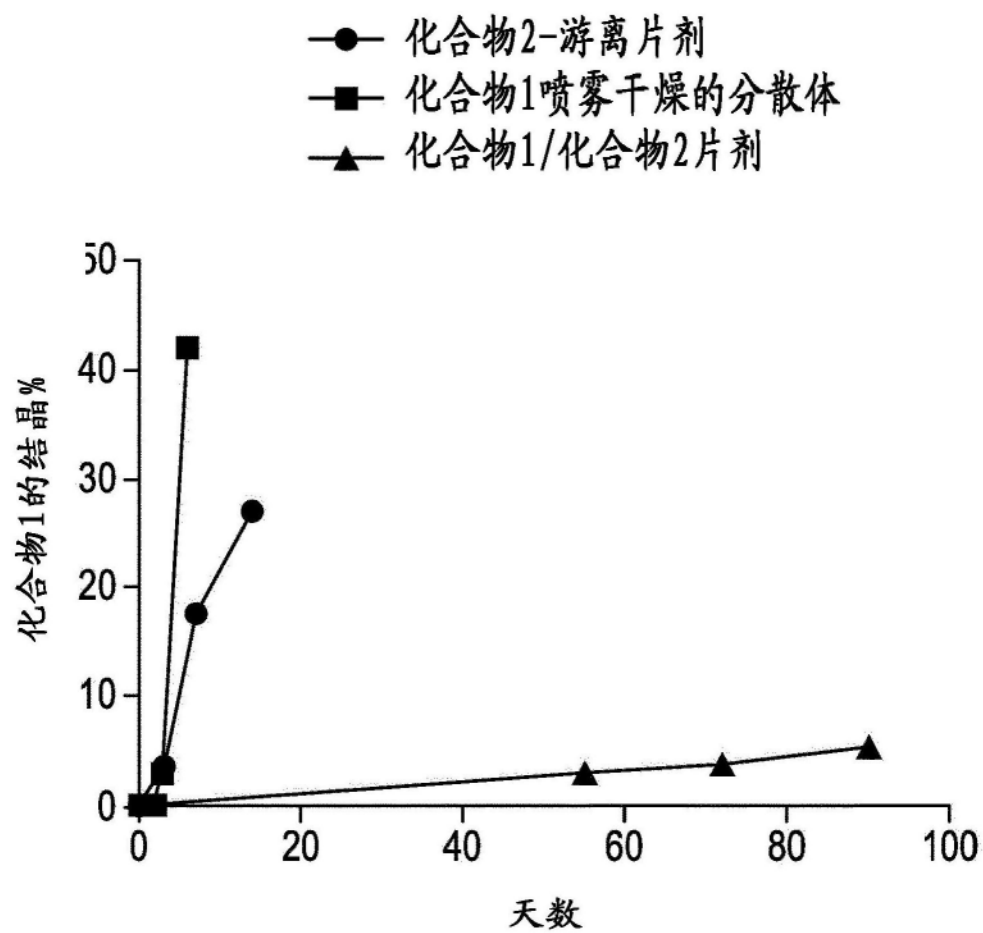


图13

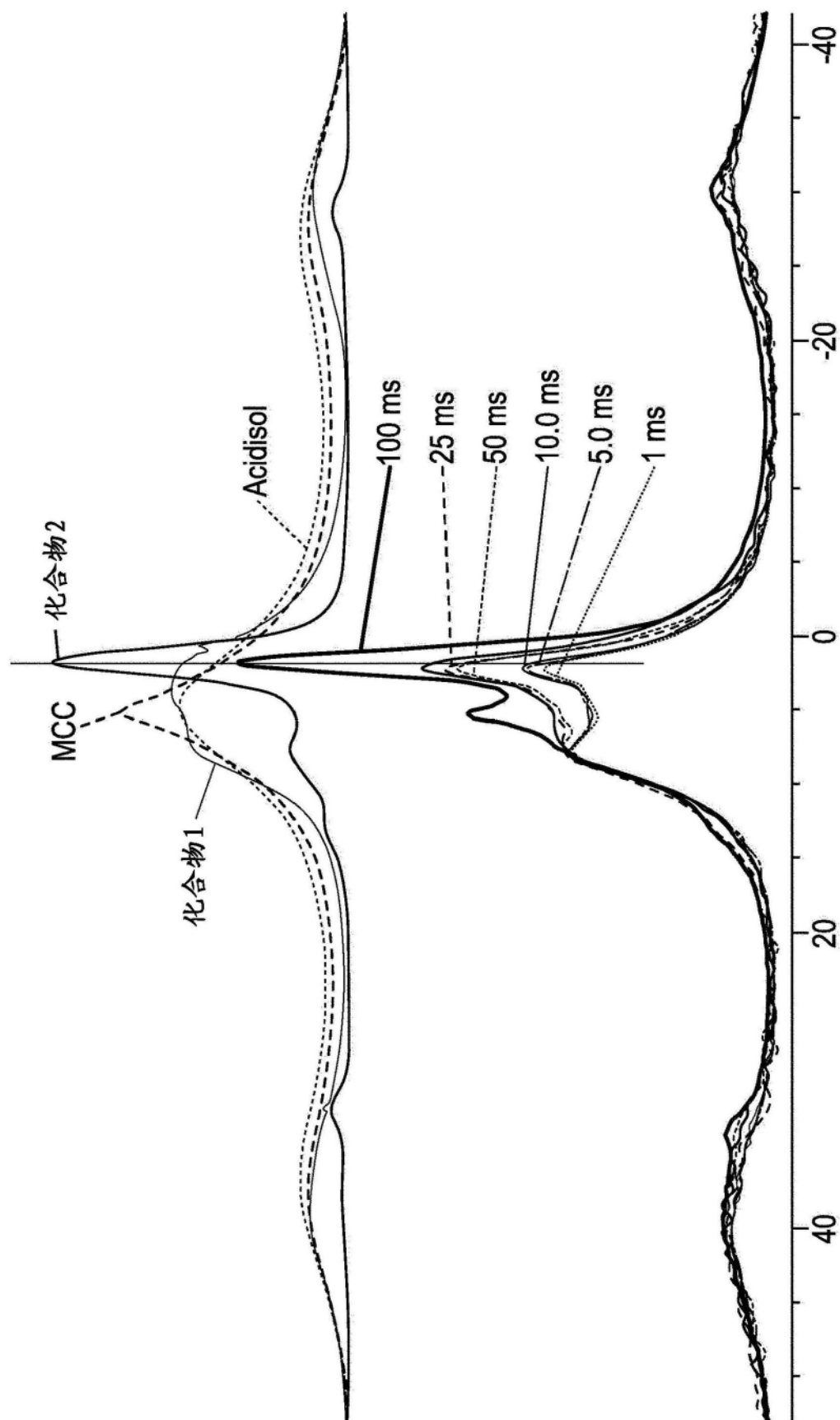


图14