

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880005490.7

[51] Int. Cl.

A61K 31/5377 (2006.01)

C07D 295/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[43] 公开日 2010 年 1 月 27 日

[11] 公开号 CN 101636162A

[22] 申请日 2008.2.28

[21] 申请号 200880005490.7

[30] 优先权

[32] 2007.3.1 [33] EP [31] 07103346.8

[86] 国际申请 PCT/EP2008/052443 2008.2.28

[87] 国际公布 WO2008/104595 英 2008.9.4

[85] 进入国家阶段日期 2009.8.19

[71] 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

共同申请人 弗纳里斯研发有限公司

[72] 发明人 M·J·德莱斯代尔

B·W·迪莫克 C·克雷尔

M·马兹 H·彼得森 W·郑

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

权利要求书 3 页 说明书 12 页 附图 13 页

[54] 发明名称

5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噻唑-3-甲酸乙基酰胺的酸加成盐、水合物和多晶型物以及包含这些形式的制剂

[57] 摘要

本发明涉及 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噻唑-3-甲酸乙基酰胺的新的盐形式,特别是其甲磺酸盐、盐酸盐、酒石酸盐、磷酸盐和半富马酸盐;本发明还涉及此类盐的结晶形式;涉及 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噻唑-3-甲酸乙基酰胺的多晶型物;涉及以上提及的新的盐形式的水合物和多晶型物;涉及以上提及的新的盐形式在制备用于治疗 Hsp90 介导的障碍的药物中的用途;涉及应用新的盐形式治疗 Hsp90 介导的障碍的方法;涉及包含此类盐形式的制剂,特别是适合静脉内施用的水溶液

;以及涉及填充有此类制剂的琥珀玻璃容器。

1. 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐、5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺盐酸盐、5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺酒石酸盐、5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺磷酸盐或5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺半富马酸盐在制备用于治疗 Hsp90 介导的障碍的药物中的用途。

2. 权利要求 1 的用途，其中应用 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐。

3. 权利要求 2 的用途，其中药物是静脉内施用的。

4. 治疗 Hsp90 介导的障碍的方法，该方法包括给需要的温血动物施用治疗活性量的 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐、5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺盐酸盐、5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺酒石酸盐、5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺磷酸盐或 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺半富马酸盐。

5. 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐。

6. 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺盐酸盐。

7. 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺酒石酸盐。

8. 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺磷酸盐。

9. 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-

甲酸乙基酰胺半富马酸盐。

10. 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐的结晶形式。

11. 权利要求 10 的结晶形式, 其是无水 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐。

12. 无水 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐的结晶形式 I。

13. 权利要求 13 的结晶形式, 其显示图 7 中所示类型的 X-射线衍射图谱, 其中每个峰的相对峰强度不偏离大于图 7 所示的图谱中的相对峰强度的 10%。

14. 权利要求 10 的结晶形式, 其是 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐的水合物。

15. 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐的水合物形式 H_A。

16. 权利要求 15 的水合物形式, 其显示图 8 中所示类型的 X-射线衍射图谱, 其中每个峰的相对峰强度不偏离大于图 8 所示的图谱中的相对峰强度的 10%。

17. 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐的水合物形式 H_B。

18. 权利要求 17 的水合物形式, 其显示图 9 中所示类型的 X-射线衍射图谱, 其中每个峰的相对峰强度不偏离大于图 9 所示的图谱中的相对峰强度的 10%。

19. 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺盐酸盐的结晶形式。

20. 权利要求 19 的结晶形式, 其显示图 10 中所示类型的 X-射线衍射图谱, 其中每个峰的相对峰强度不偏离大于图 10 所示的图谱中的相对峰强度的 10%。

21. 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺酒石酸盐的结晶形式。

22. 权利要求 21 的结晶形式, 其显示图 11 中所示类型的 X-射线衍射图谱, 其中每个峰的相对峰强度不偏离大于图 11 所示的图谱中的相对峰强度的 10%。

23. 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺磷酸盐的结晶形式。

24. 权利要求 23 的结晶形式, 其显示图 12 中所示类型的 X-射线衍射图谱, 其中每个峰的相对峰强度不偏离大于图 12 所示的图谱中的相对峰强度的 10%。

25. 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺半富马酸盐的结晶形式。

26. 权利要求 25 的结晶形式, 其显示图 13 中所示类型的 X-射线衍射图谱, 其中每个峰的相对峰强度不偏离大于图 13 所示的图谱中的相对峰强度的 10%。

27. 制剂, 该制剂包含 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐。

28. 权利要求 27 的制剂, 其是包含 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐、无任何其它盐的水溶液。

29. 权利要求 28 的制剂, 其 pH 为 3.2 至 5.2。

30. 制剂, 该制剂包含 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐和 5%w/w 葡萄糖的等渗水溶液。

31. 制剂, 该制剂包含 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐和 5%w/w 甘露醇的等渗水溶液。

32. 权利要求 28 至 30 中任意一项的制剂, 其包含约 4.8 至 5.2 mg/mL 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐。

33. 填充有权利要求 27 至 31 中任意一项的制剂的琥珀玻璃容器。

5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺的酸加成盐、水合物和多晶型物以及包含这些形式的制剂

本发明涉及 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺的新的盐形式和多晶型物, 涉及此类新的盐形式的水合物和多晶型物, 以及涉及包含此类盐形式的新的制剂。

分子伴侣的 Hsp90 家族包含四个已知的成员: 在细胞溶胶中的 Hsp90 α 和 Hsp90 β 、在内质网中的 grp94 以及在线粒体中的 trap-1。Hsp90 是要求变性或“未折叠”的蛋白的 ATP 依赖性重折叠和涉及细胞对细胞外因素的生长响应的多种关键蛋白的构象成熟的一类丰富的细胞分子伴侣。这些蛋白(称为客户蛋白(client protein))包括类固醇受体和多种蛋白激酶。Hsp90 对于真核细胞存活非常重要并且在很多肿瘤中过表达。癌细胞似乎对于 Hsp90 ATP 酶的活性的短暂抑制敏感, 这表明 Hsp90 抑制剂可以具有作为新的抗癌药物的潜力。每个 Hsp90 家族成员在其 N 末端区域具有保守的 ATP 结合位点, 该结合位点在其它 ATP 结合蛋白中很少发现。Hsp90 的弱 ATP 酶活性被其与多种共分子伴侣蛋白的相互作用刺激。数种天然的化合物例如格尔德霉素或根赤壳素在 Hsp90 的 ATP 结合位点结合, 抑制其 ATP 酶活性。在细胞体系和体内, 这些基于与 Hsp90 结合的药物防止了客户蛋白的折叠, 然后其在蛋白酶体中降解。17-烯丙基氨基-17-去甲氧基-格尔德霉素(17-AAG)(格尔德霉素衍生物)在 I 期临床试验中试验。17-AAG 最初的临床经验提供了初步的证据证明在预临床体系中与活性相关的药物浓度可以在人类中获得, 具有可耐受的毒性, 并且提供了在至少某些替代和肿瘤区室中靶向调节的早期证据。17-AAG 的剂量限制毒性是肝毒性。17-AAG 的溶解度差使得其很难配制/施用并且其合成困难(其通常通过发酵获得)。因此需要具有更好的理化性质并且可能具有更高的特异性(17-AAG 抑制所有这四种 Hsp90 种内同源基因)的替代化合物。WO 2004/072051 公开了此类替代化合物, 更特别的是一系列异噁唑衍生物,

其对于热休克蛋白具有抑制性质。

5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺是 Hsp90 抑制剂，其在 WO 2004/072051(实施例 78)中描述。化合物可以例如如该公布中公开的制备。5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺是水溶性差的化合物，其在水中显示出溶解度小于 0.1 mg/mL。在 0.1 N HCl 中游离碱的溶解度为约 1-2.5 mg/mL。另外，游离碱略微吸湿，其在 80%相对湿度(r.h.)、25℃下显示出最大吸收为 1.8%的水。

令人惊奇的是，发现的 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺的新的盐形式包括盐酸盐、酒石酸盐、磷酸盐、半富马酸盐和甲磺酸盐。发现这些盐和游离碱可以结晶，使得这些形式特别适合用于药物开发。

发现 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐和 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺盐酸盐都不具有吸湿性。

另外，发现 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐与游离碱以及其它盐在溶解度方面比较具有优越性。除了显示出高水溶解度的优点外，甲磺酸盐还适合以明确的酸碱比例可重复制备。这个发现使得甲磺酸盐特别适合在用于口服以及用于静脉内制剂的液体制剂中应用。

与游离碱相比，所有的 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺盐均显示出更高的溶解度。

盐酸盐在水中的溶解度为 2.5-5 mg/mL，在 pH 5 时，溶解度为约 1-2.5 mg/mL 并且在 0.1 N HCl 中溶解度小于 1 mg/mL。

酒石酸盐在水中的溶解度大于 2 mg/mL。

磷酸盐在水中的溶解度为约 0.5-1.0 mg/mL。

半富马酸盐在水中的溶解度为约 0.1-0.25 mg/mL。

甲磺酸盐在 pH 5 时的溶解度为约 1-2.5 mg/mL 并且在 0.1 N HCl 中的溶解度为 10-20 mg/mL。发现在 pH 4 的水中的溶解度为 33.5 mg/mL。

除了上述,已经发现 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐可以以水合物的形式获得。修饰 A 是 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐的无水形式并且形式 H_A 和 H_B 是 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐的水合物形式。

作为本发明的另一方面,已经发现可以获得 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺的游离碱和甲磺酸盐的不同的结晶形式。

最后,发现结晶形式 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺盐酸盐在混悬液中的平衡不随应用条件的范围而改变。对于为开发为药物而设计的固体形式,多晶现象的缺少是有益的性质。

因此,第一方面,本发明涉及 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺的新的盐,更特别的是涉及 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐、5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺盐酸盐、5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺酒石酸盐、5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺磷酸盐和 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺半富马酸盐。

第二方面,本发明涉及 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐的结晶形式和水合物。

第三方面,本发明涉及 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺游离碱的新的结晶形式。

另外,本发明涉及 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐、5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺盐酸盐、5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺半富马酸盐。

基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺酒石酸盐、5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺磷酸盐和 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺半富马酸盐在制备用于治疗 Hsp90 介导的障碍的药物中的用途。

上下文中所用的通用术语优选在本公开的上下文内具有以下含义，除非另外说明。

本文所用的表达“Hsp90 介导的障碍”表示障碍，例如肿瘤疾病，其由于 Hsp90 的过表达、活化或失调产生，或者其中此类过表达、活化或失调起到重要的作用。

本文所用的表达“无任何其它盐”指的是任何衍生自无机或有机酸的盐(例如氯化钠，作为等渗剂)和任何缓冲盐都不存在。观察到在其存在下，其它盐晶体迟早形成，这使得 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐的溶液不稳定并且其对于用于静脉内施用而设计的制剂具有特别的不可接受的风险。

本文所用的表达“化学稳定”指的是 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺不进行任何化学反应，例如溶剂解(特别是非水解)、重排或氧化。

附图简述

图 1-13 是 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺的游离碱、甲磺酸盐、盐酸盐、酒石酸盐、磷酸盐和半富马酸盐的结晶形式的 X-射线衍射图谱。在 X-射线图谱中，折射角 2θ 在横轴(x-轴)上绘出并且相对线强度(背景校正峰强度)在纵轴(y-轴)上绘出。X-射线粉末衍射图谱用 Cu K α 辐射源(K α 1 辐射，波长 $\lambda = 1.54060$ 埃)测量。

图 1 是 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺游离碱、形式 I 的 X-射线衍射图谱。

图 2 是 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺游离碱、形式 II 的 X-射线衍射图谱。

图3是5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺游离碱、形式 III 的 X-射线衍射图谱。

图4是5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺游离碱、形式 IV 的 X-射线衍射图谱。

图5是5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺游离碱、形式 V 的 X-射线衍射图谱。

图6是5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺游离碱、形式 VII 的 X-射线衍射图谱。

图7是5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐的形式 I 的 X-射线衍射图谱。

图8是5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐的水合物形式 H_A 的 X-射线衍射图谱。

图9是5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐的水合物形式 H_B 的 X-射线衍射图谱。

图10是5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺盐酸盐的 X-射线衍射图谱。

图11是5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺酒石酸盐的 X-射线衍射图谱。

图12是5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺磷酸盐的 X-射线衍射图谱。

图13是5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺半富马酸盐的 X-射线衍射图谱。

在优选的实施方案中，基本纯的 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺的甲磺酸盐的形式 I 显示图 7 中所示的 X-射线衍射图谱。

还高度优选的是 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐的形式 I，其显示图 7 中所示类型的 X-射线衍射图谱，显著的峰强度的 2 θ 角值为：16.7、19.4 和 22.7 $\pm$ 0.2 度。在无任何另外的物质(其它晶体形式、水合物、赋形剂)的样品中，可能观

察到以下 2 θ 角值: 8.0、11.9、13.9、14.2、16.7、18.5、19.4、22.7、23.3 $\pm$ 0.2 度。

在另外优选的实施方案中, 基本纯的 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐的形式 H_A 显示图 8 中所示的 X-射线衍射图谱。

还高度优选的是 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐的形式 H_A, 其显示图 8 中所示类型的 X-射线衍射图谱, 显著的峰强度的 2 θ 角值为: 18.1 和 20.5 $\pm$ 0.2 度。在无任何另外的物质(其它晶体形式、水合物、赋形剂)的样品中, 可能观察到以下 2 θ 角值: 11.0、11.6、14.1、18.1、20.1、20.5、21.1、21.7、21.9、25.8 $\pm$ 0.2 度。

在其它优选的实施方案中, 基本纯的 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐的形式 H_B 显示图 9 中所示的 X-射线衍射图谱。

还高度优选的是 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐的形式 H_B, 其显示图 9 中所示类型的 X-射线衍射图谱, 显著的峰强度的 2 θ 角值为: 25.4 $\pm$ 0.2 度。在无任何另外的物质(其它晶体形式、水合物、赋形剂)的样品中, 可能观察到以下 2 θ 角值: 6.2、10.1、12.6、14.5、18.0、18.5、19.0、20.4、20.9、21.8、22.2、25.4 $\pm$ 0.2 度。

在其它优选的实施方案中, 基本纯的 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺盐酸盐显示图 10 中所示的 X-射线衍射图谱。

还高度优选的是 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺盐酸盐, 其显示图 10 中所示类型的 X-射线衍射图谱。

在另外优选的实施方案中, 基本纯的 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺酒石酸盐显示图 11 中所示的 X-射线衍射图谱。

还高度优选的是 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺酒石酸盐, 其显示图 11 中所示类型的 X-射线衍射图谱。

在另外优选的实施方案中, 基本纯的 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺磷酸盐显示图 12 中所示的 X-射线衍射图谱。

还高度优选的是 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺磷酸盐, 其显示图 12 中所示类型的 X-射线衍射图谱。

在另外优选的实施方案中, 基本纯的 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺富马酸盐显示图 13 中所示的 X-射线衍射图谱。

还高度优选的是 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺富马酸盐, 其显示图 13 中所示类型的 X-射线衍射图谱。

术语“基本纯”在本发明的上下文中被理解为特别表示 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺的酸加成盐的晶体重量的至少 90%、优选至少 95%并且最优选至少 99%以本发明的晶体形式存在。

在本发明进一步的方面提供了包含 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐的新的制剂。更特别的是, 本发明提供了包含 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐的、无任何其它盐的水溶液。优选的是, 水溶液的 pH 为 3.2 至 5.2。

优选的是, 制剂包含约 4.8 至 5.2 mg/mL 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐的溶液、更优选 5.0 mg/mL 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐的溶液。此类溶液的 pH 为约 4.2, 并且因此处于甲磺酸盐的稳定最大值。该令人惊奇的发现使得该溶液特别适合药

物应用。特别的是，其允许应用无任何其它赋形剂的溶液，所述的赋形剂例如缓冲剂，用于稳定药物。另外，鉴于其高稳定性，包含约 4.8 至 5.2 mg/mL 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐溶液的溶液可以进行高压灭菌(例如，通过在约 2 bar 的压力下加热至约 120℃达 20 至 40 分钟、例如 30 分钟)，不引起任何颜色变化或降解产物。

在一个实施方案中，制剂包含 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐的等渗溶液和 5%w/w 葡萄糖或甘露醇。后一个实施方案具有进一步的优势，该晶体形成可以甚至在更长的贮存期、例如数月后避免。另外，甲磺酸盐在该制剂中是化学稳定的。另外，在 5%葡萄糖溶液的高压灭菌过程中，此类溶液的 pH 防止了 Maillard 反应，该反应将引起在中性 pH 处脱色。

鉴于以上列出的令人惊奇的发现，本发明提供了

- 包含 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐的制剂，该制剂优选是包含 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐、无任何其它盐的水溶液，优选的 pH 为 3.2 至 5.2;

- 特别是包含 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐和 5%w/w 葡萄糖或甘露醇的等渗水溶液的制剂;

- 并且特别是包含 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐、浓度为约 4.8 至 5.2 mg/mL 的水性制剂。

上文所述的水溶液特别用于 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐的静脉内施用。

另外，令人惊奇地发现 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐作为固体和在溶液中是光敏感。因此，在进一步的实施方案中，本发明提供了琥珀玻璃容器，该容器中填充上文所述的药物或水性制剂。

另外, 本发明提供了用于治疗 Hsp90 介导的障碍的方法, 该方法包括给需要的温血动物施用治疗活性量的 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐或 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺盐酸盐。

实施例

以下实施例说明本发明。

温度以摄氏度(°C)测量。除非另外说明, 否则反应在室温下进行。

缩略语

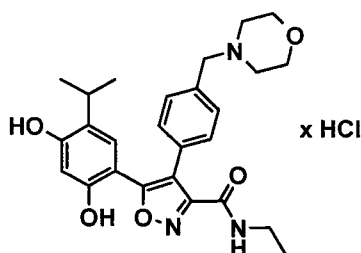
EtOAc 乙酸乙酯

r.h. 相对湿度

RT 室温

TBME 叔丁基甲基醚

实施例 1: 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺盐酸盐

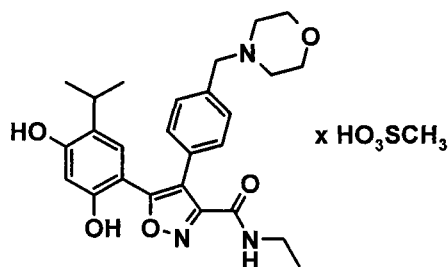


在温和温热下, 将 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺(4.19 g, 9 mmol)溶于无水醇(19.7 mL)中。搅拌 5 分钟后, 在室温(约 25°C)下加入 6 N 盐酸水溶液(1.5 mL, 9 mmol)。在澄清溶液中加入少量的 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺盐酸盐晶种并且加入乙酸乙酯(2 mL), 混合物缓慢变浑浊。1 小时后, 分批加入 EtOAc(5 mL), 并且将悬浮液在室温下搅拌过夜。加入更多的 EtOAc(2 mL)。将悬浮液搅拌约 5 小时并且过滤。将滤饼用无水醇/EtOAc 1:1(v/v)洗涤并且在 45°C、减压下干燥 16 小时, 产生标题化合物, 为白色粉末。

熔点(DSC): 237°C

实施例 2: 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异

噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐-条件(A)



将在丙酮(15 mL)中的 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺(7.76 g, 15 mmol, 包含约 9 wt%TBME)的搅拌的悬浮液温至 35℃。历经 20 分钟, 在混合物中加入甲磺酸(1.43 g, 14.85 mmol)的水(3.33 g)溶液。15 分钟后, 将溶液温至 45℃并且过滤至温热的烧瓶(约 45℃)中。将滤器用丙酮/水 9:1(v/v, 12 mL)冲洗。历经 30 分钟, 将 45℃温热的滤液用丙酮(53 mL)稀释并且加入 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐(4 mg)晶种, 从而结晶开始。1 小时后, 在 45℃下加入丙酮(30 mL)。将悬浮液在 45℃下搅拌 1 小时, 然后历经 90 分钟将其冷却至 24℃。加入 TBME(20 mL), 并且将悬浮液在约 24℃下搅拌 15 小时。加入另外两批 TBME(每批 20 mL), 每次加入后搅拌 2 小时。然后, 将悬浮液冷却至 0-5℃并且搅拌 3 小时, 然后过滤。将滤饼用丙酮/叔丁基甲基醚 3:1(v/v)洗涤并且在 50℃下减压干燥约 17 小时, 得到 7.18 g(85%)标题化合物, 为白色结晶粉末。

熔点: 233℃

当不考虑加入晶种时, 形成的晶体是相同形式, 但是可以包含至多 1.5 wt%丙酮。

实施例 3: 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐-条件(B)

将 186.2 mg(0.4 mmol) 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸溶于 0.75 mL 丙酮中。在室温下加入 154 mg 甲磺酸(0.4 mmol)的水溶液(25%w/w), 产生蓝色溶液。搅拌 2 小时后, 加入 3.5 mL 丙酮和 0.5 mL TBME。将溶液进一步搅拌 12 小时后, 缓慢加入另外的 3.5 mL TBME, 并且继续搅拌 12 小时。将获得的乳液过

滤并且将获得的固体用 0.5 mL TBME 洗涤。将固体在 50℃、20 mbar 下干燥 16 小时，得到 180 mg 标题化合物。

实施例 4: 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺的游离碱、甲磺酸盐和盐酸盐的吸湿度

应用 Dynamic Water Sorption(DVS)装置测量吸湿度。测量是在 25℃ 下应用约 8-10 mg 物质进行的。相对湿度以 10% 相对湿度的步骤改变如下: 40-0-95-0-40% 相对湿度。最小阶段时间为 60 分钟，最大为 180 分钟。如果质量在 10 分钟内改变小于 0.002%/分钟，那么相对湿度转至下一步。

发现 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐和 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺盐酸盐均无吸湿性。游离碱略微吸湿，在 80% 相对湿度(r.h.)、25℃ 下显示出最大吸收为 1.8% 水。

实施例 5: 在安瓿中制备 50 mg/10 mL 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐液体

将 391.95 g AUY922 甲磺酸盐(其相应于 325 g 游离碱)和 3.25 kg 葡萄糖溶于 65 L 注射用水中。获得无色至略微淡黄色溶液，在 20℃ 下密度为 1.018 ± 0.005 g/mL，重量克分子渗透浓度为 315 ± 15 mOsm/kg 并且 pH 为 4.2 ± 1.0 。将溶液通过 0.22 μ m 过滤。将 10.5 ± 0.4 mL 溶液填充入琥珀玻璃安瓿中。将安瓿在氮气气氛下密封并且在 121℃ 下高压灭菌 30 分钟。

实施例 6: 将实施例 5 的 50 mg/10 mL 浓缩液稀释

将实施例 5 的 10 mL 50 mg/10 mL 安瓿用可商购获得的 250 mL 5% 葡萄糖溶液稀释并且通过重量输注线静脉内施用于患者。

实施例 7: 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐的溶解度

确定 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺(AUY922)甲磺酸盐在不同的水性介质中的溶解度并且发现如下: 水(饱和溶液的 pH=3.6) 37.5 mg/mL; 0.9% NaCl 溶液 12.8 mg/mL; 5% 葡萄糖溶液 39 mg/mL; 5% 甘露醇溶液 39 mg/mL; pH 4 的 5% 葡萄糖溶液 35.6 mg/mL; pH 7 的 5% 葡萄糖溶液 37.5 mg/mL; 缓冲溶液 pH 4.0(乙

酸盐缓冲液)14.6 mg/mL; pH 5.0(乙酸盐缓冲液)3.2 mg/mL; pH 6.0(磷酸盐缓冲液)0.6 mg/mL; pH 7.0(磷酸盐缓冲液)0.7 mg/mL; pH 8.0(硼酸盐缓冲液)1.8 mg/mL。

在葡萄糖和甘露醇溶液中发现高溶解度。在缓冲溶液中, pH 为 4 引起最高的溶解度。

实施例 8: 在 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙基酰胺甲磺酸盐的溶液或悬浮液中的强化(stress)试验

AUY922 甲磺酸盐在不同水性介质中的稳定性是在强化条件下(在 50 °C 下 4 周)确定的并且发现以下外观/含量回收/副产物和降解产物的总和:

水: 无色溶液/97.0%/0.32%; 0.9%NaCl 溶液: 无色溶液/98.5%/0.34%; 5%葡萄糖溶液: 无色溶液/99.6%/0.34%。

缓冲溶液 pH 1.0(HCl): 无色溶液/96.7%/2.83%; pH 2.0(柠檬酸盐缓冲液): 无色溶液/97.8%/0.58%; pH 3.0(柠檬酸盐缓冲液): 无色溶液/99.2%/0.47%; pH 4.0(乙酸盐缓冲液): 无色溶液/100.5%/0.36%; pH 5.0(乙酸盐缓冲液): 无色溶液/99.1%/0.50%; pH 6.0(磷酸盐缓冲液): 无色悬浮液/96.2%/0.49%; pH 6.8(磷酸盐缓冲液): 无色悬浮液/96.3%/0.79%; pH 8.0(硼酸盐缓冲液): 无色悬浮液/88.5%/0.26%。

该数据说明在 pH 4 时, AUY922 甲磺酸盐的稳定性最大。其进一步显示 5%葡萄糖溶液与其它水性介质比较产生最大的稳定性。

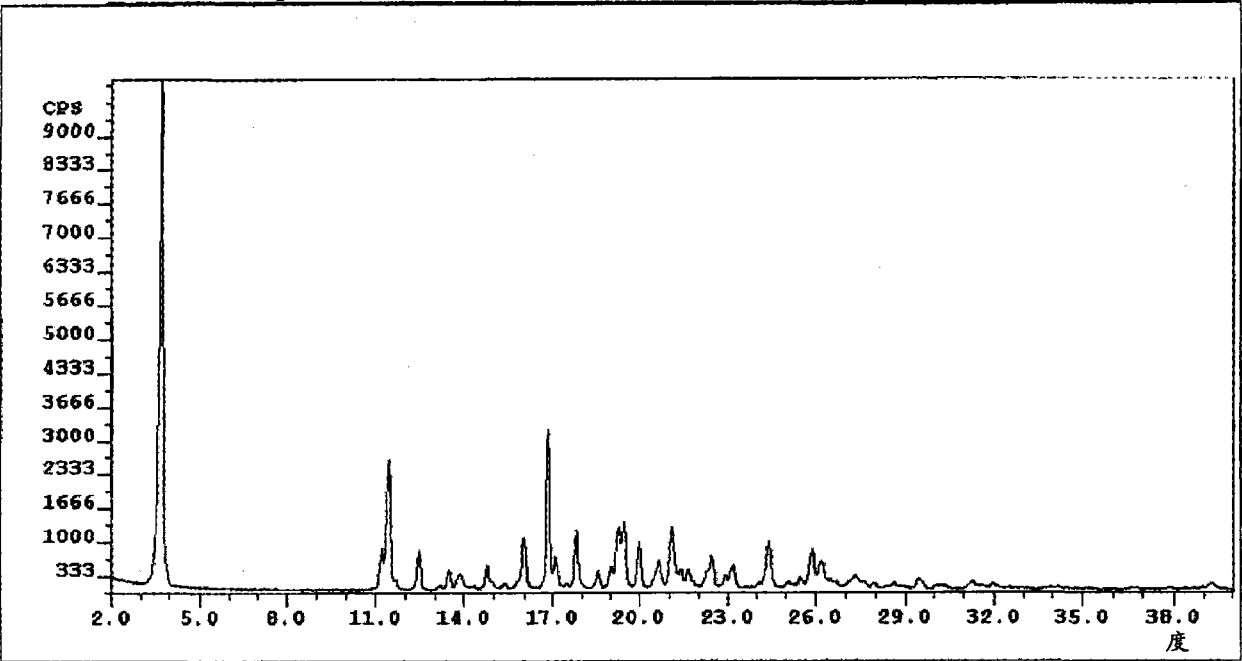
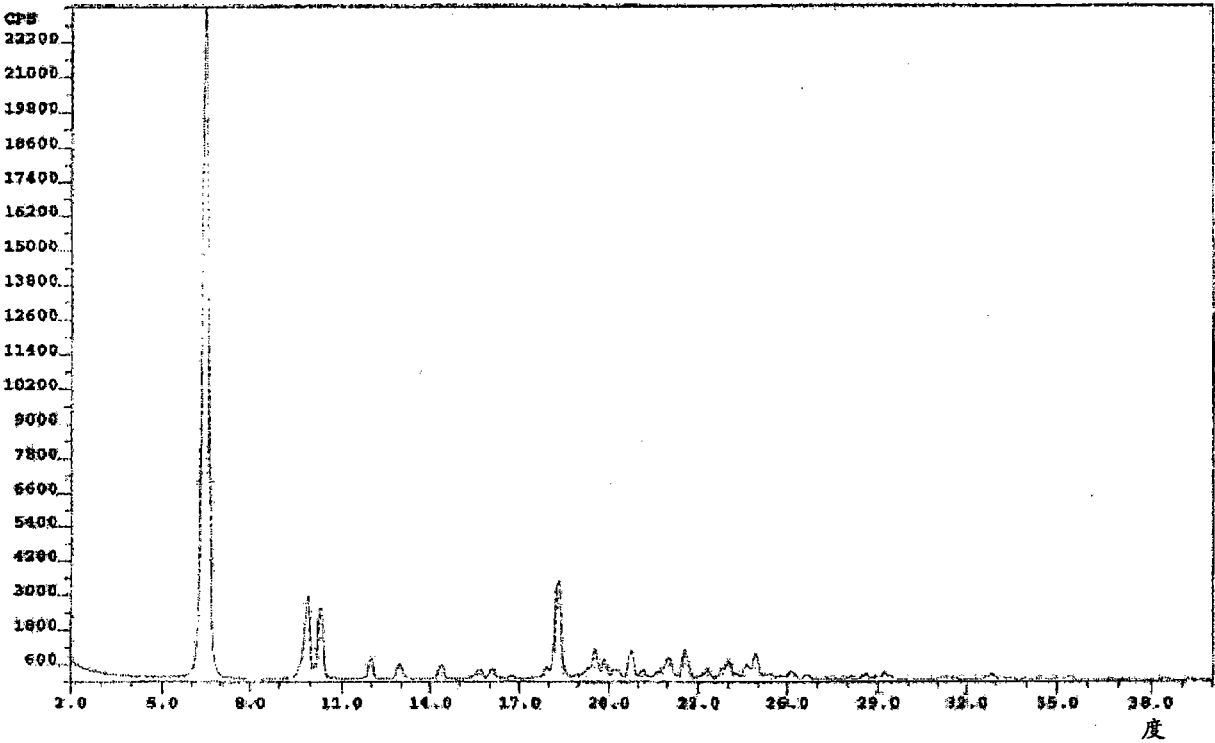


图1



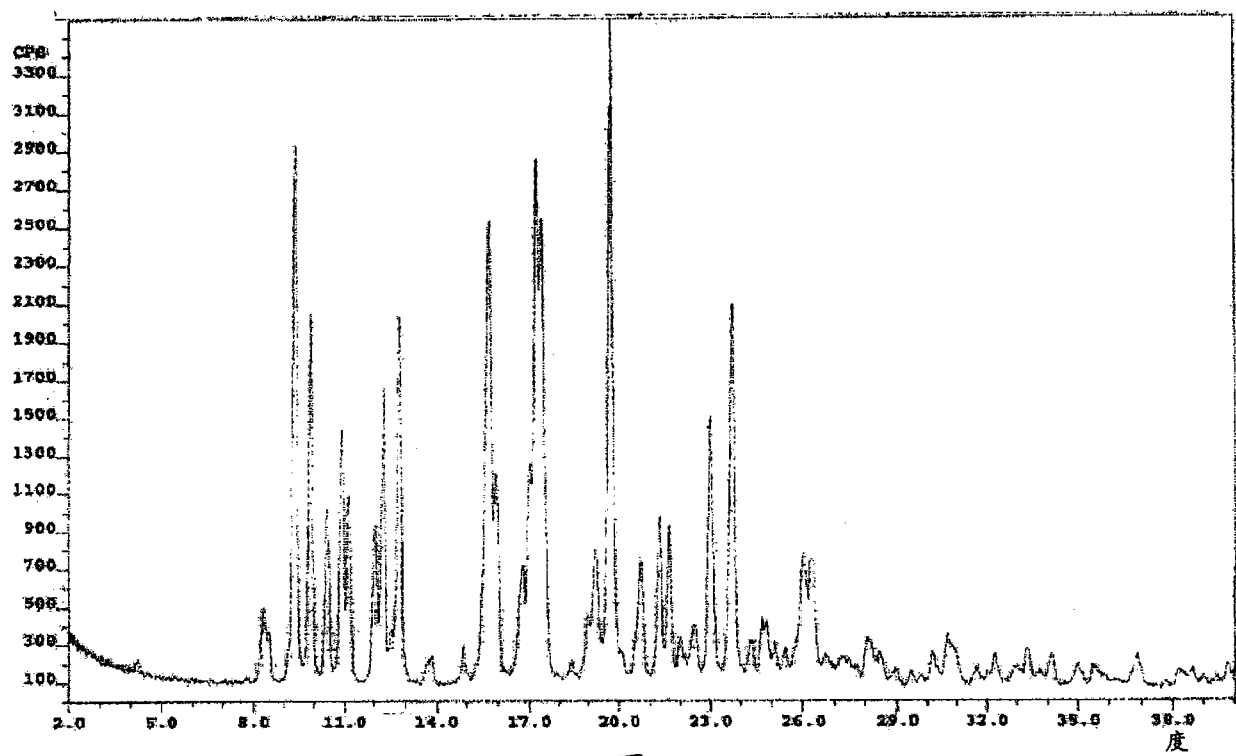


图3

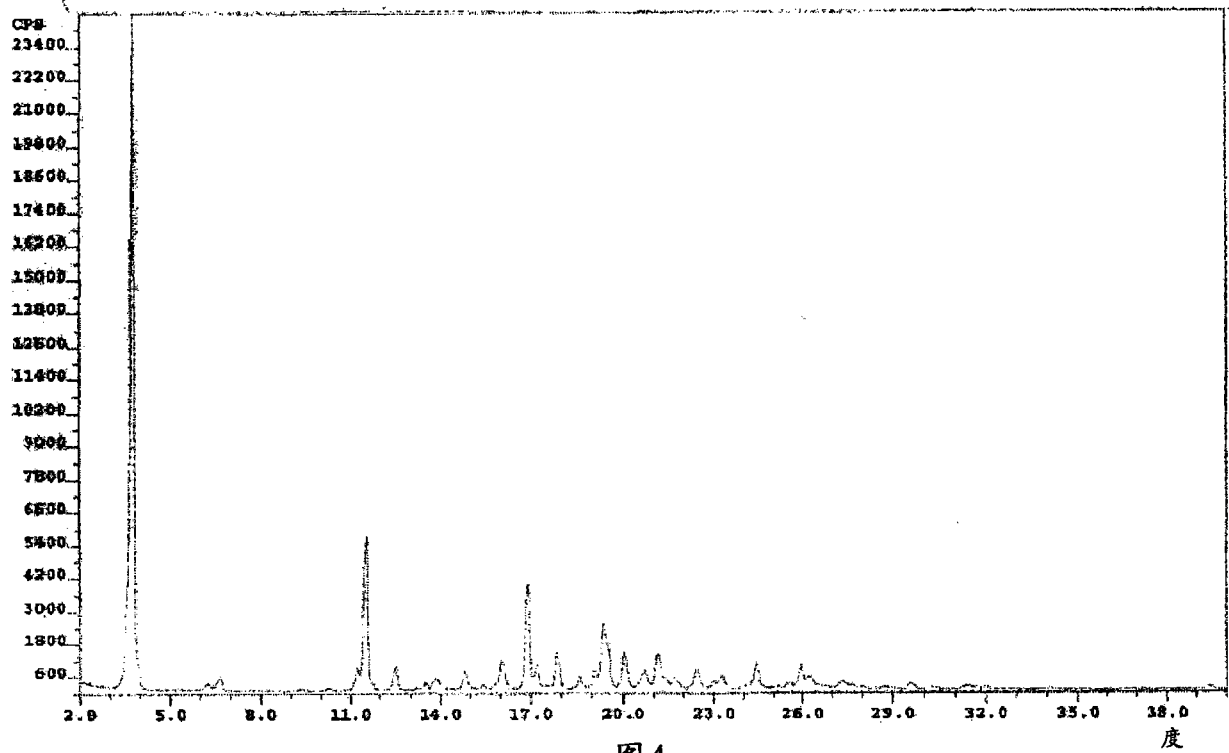


图4

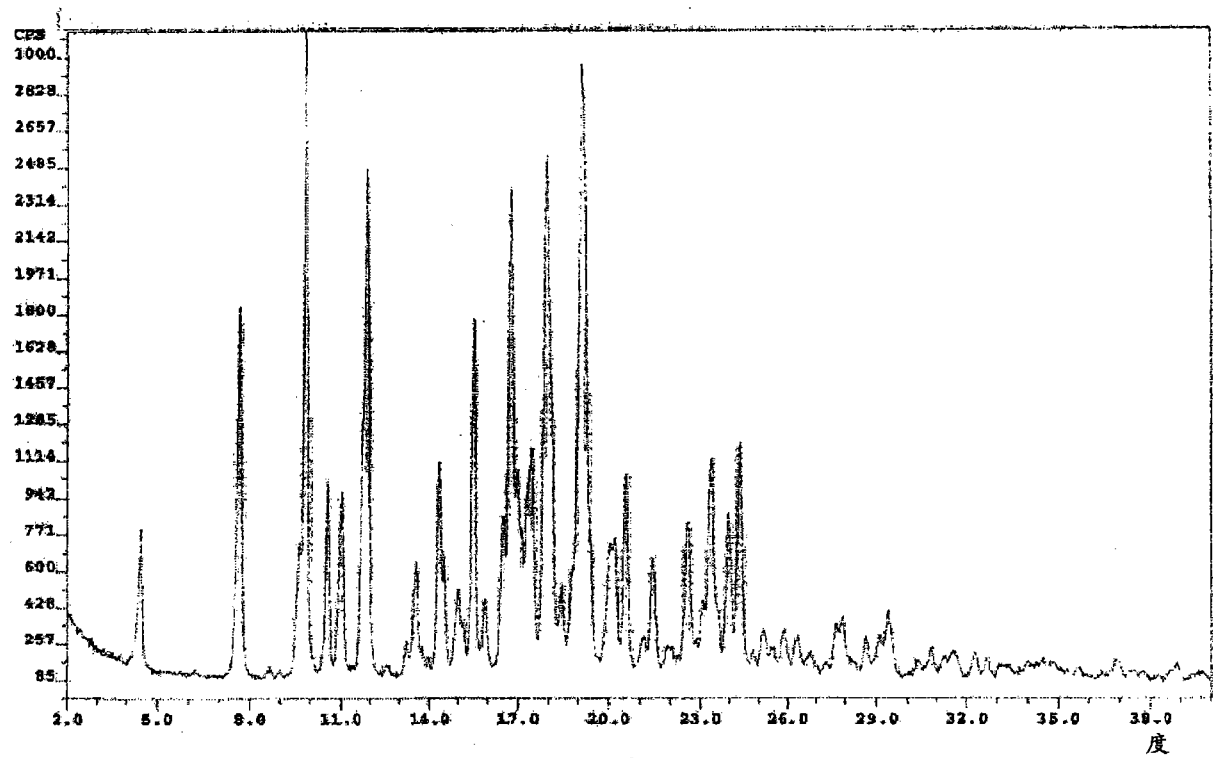


图5

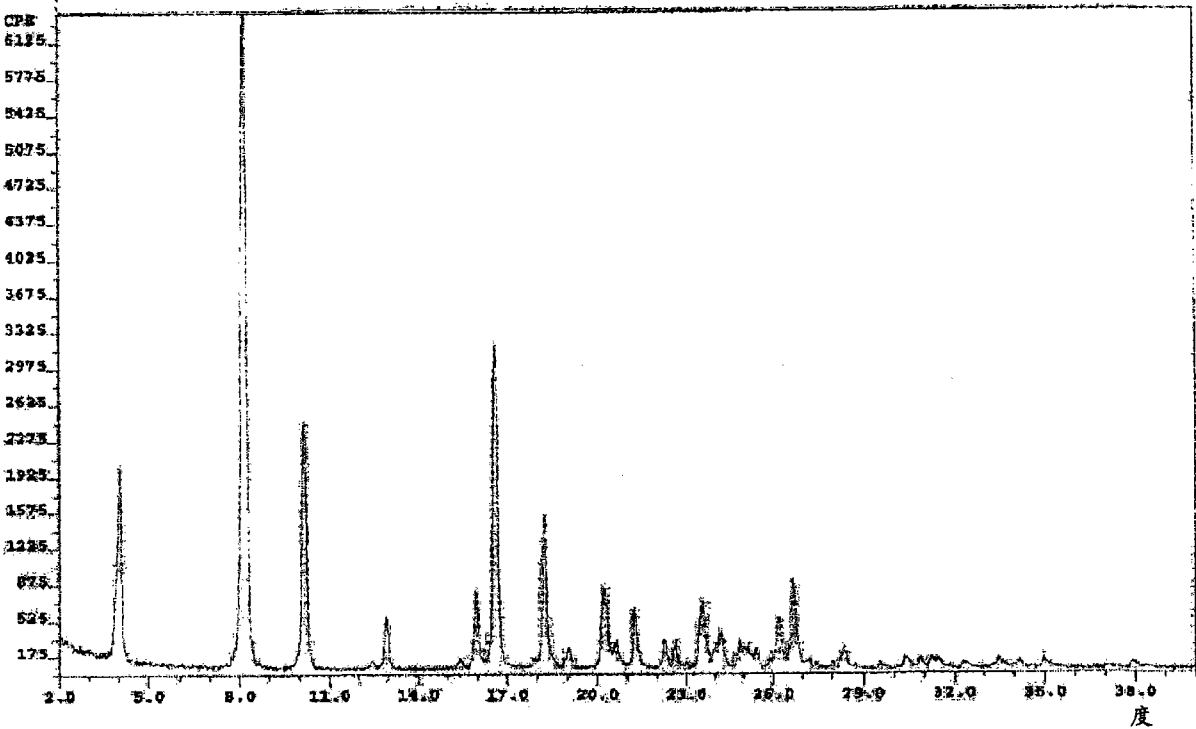


图6

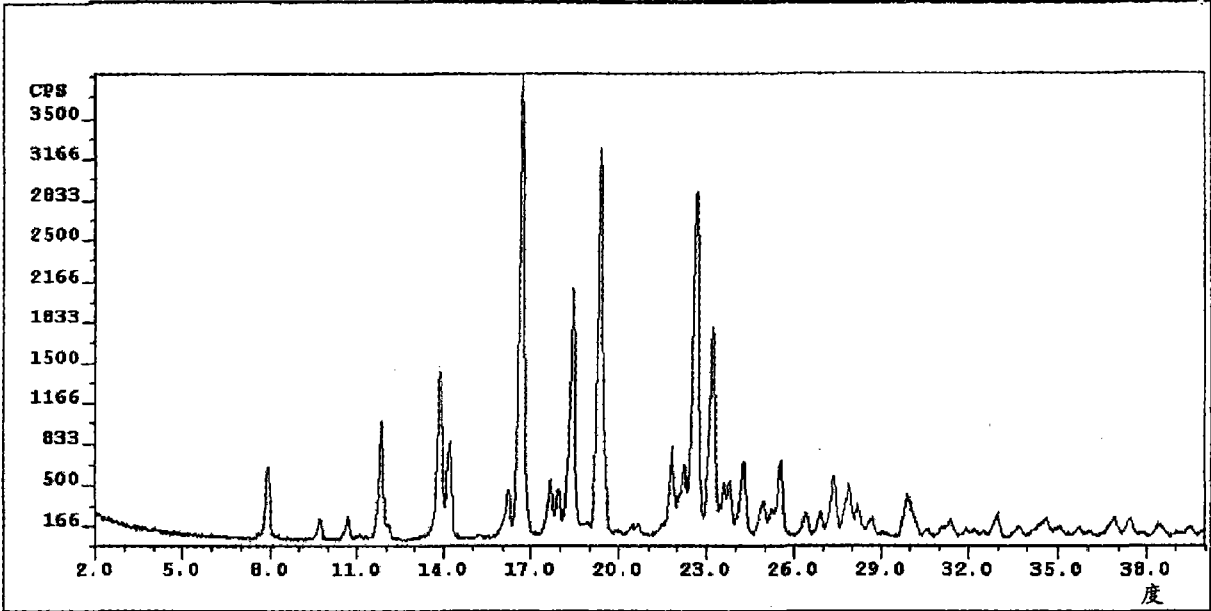


图7

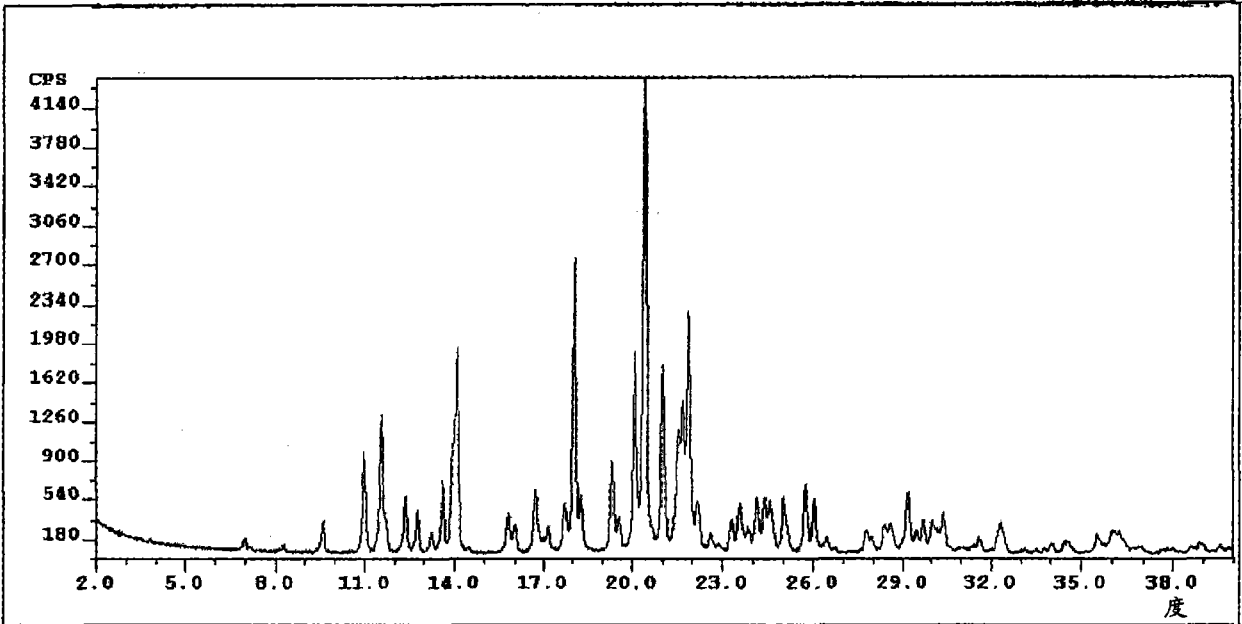


图 8

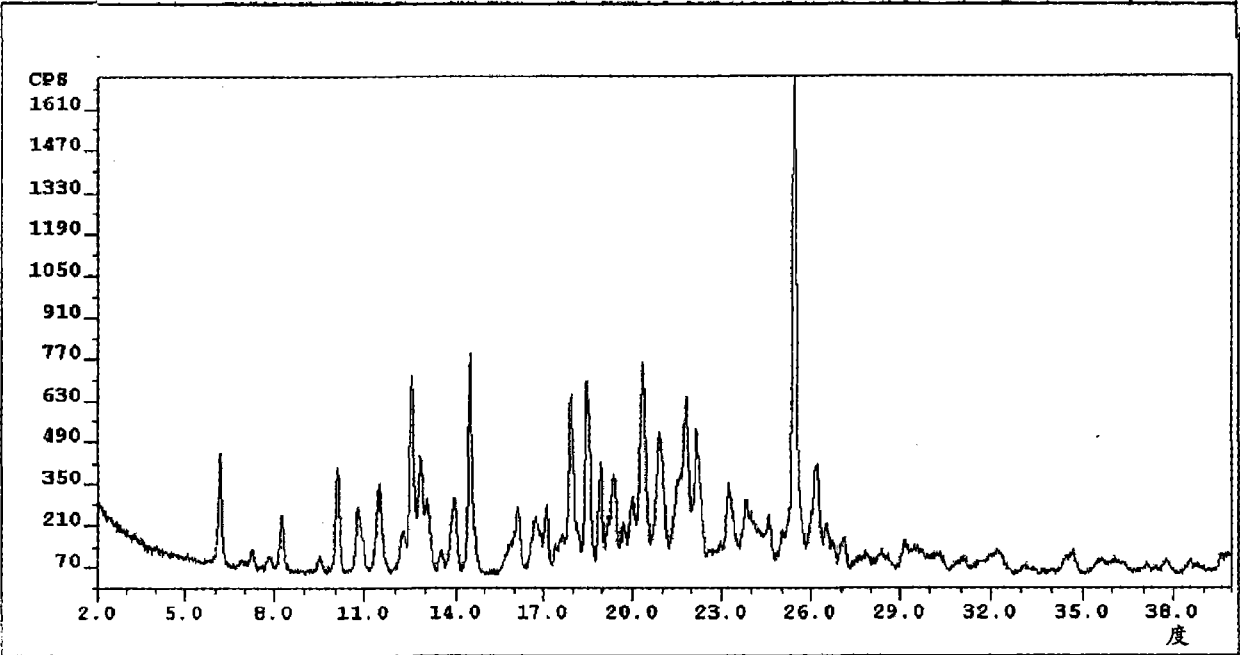


图9

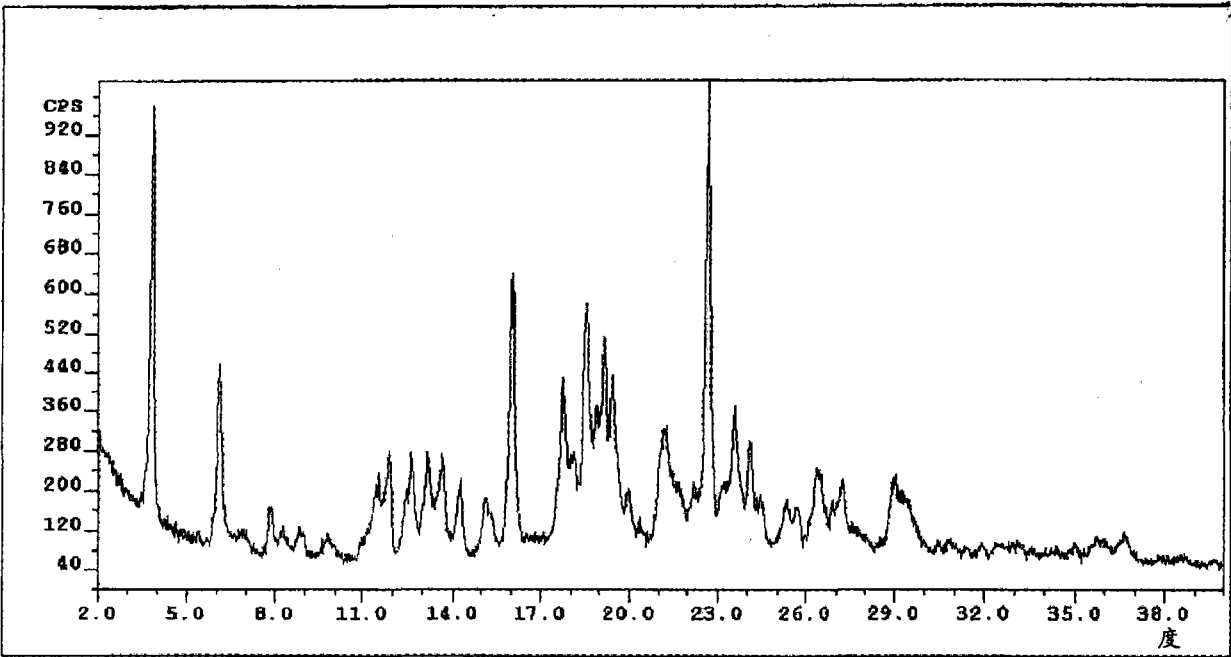


图10

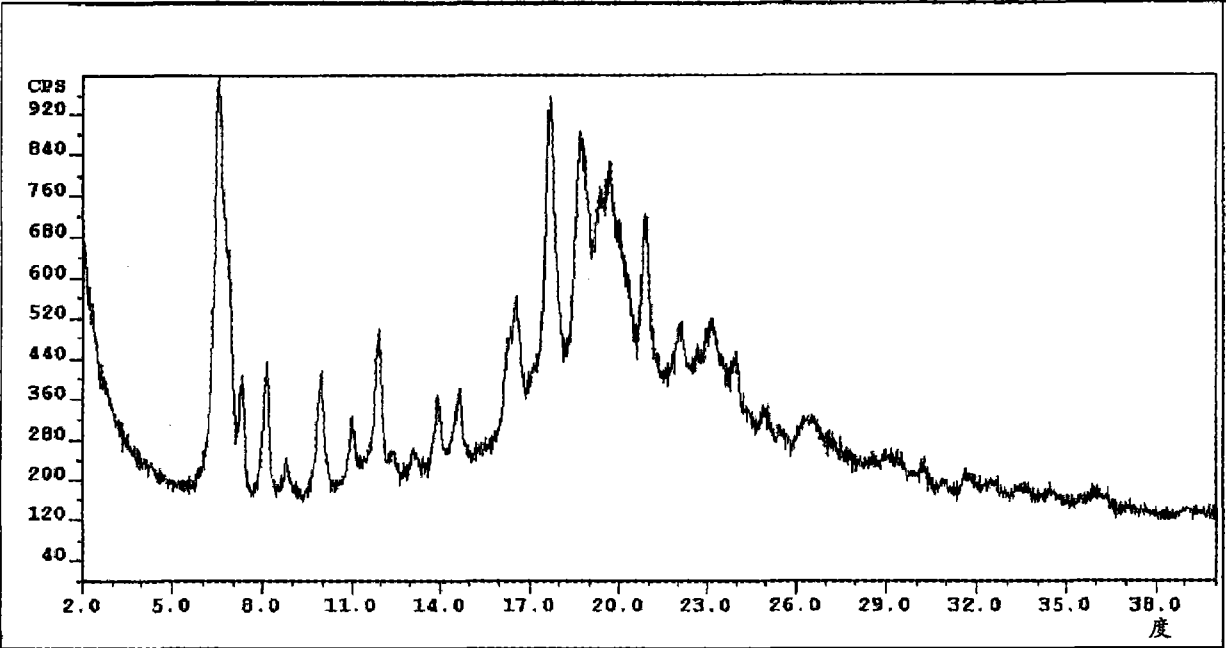


图11

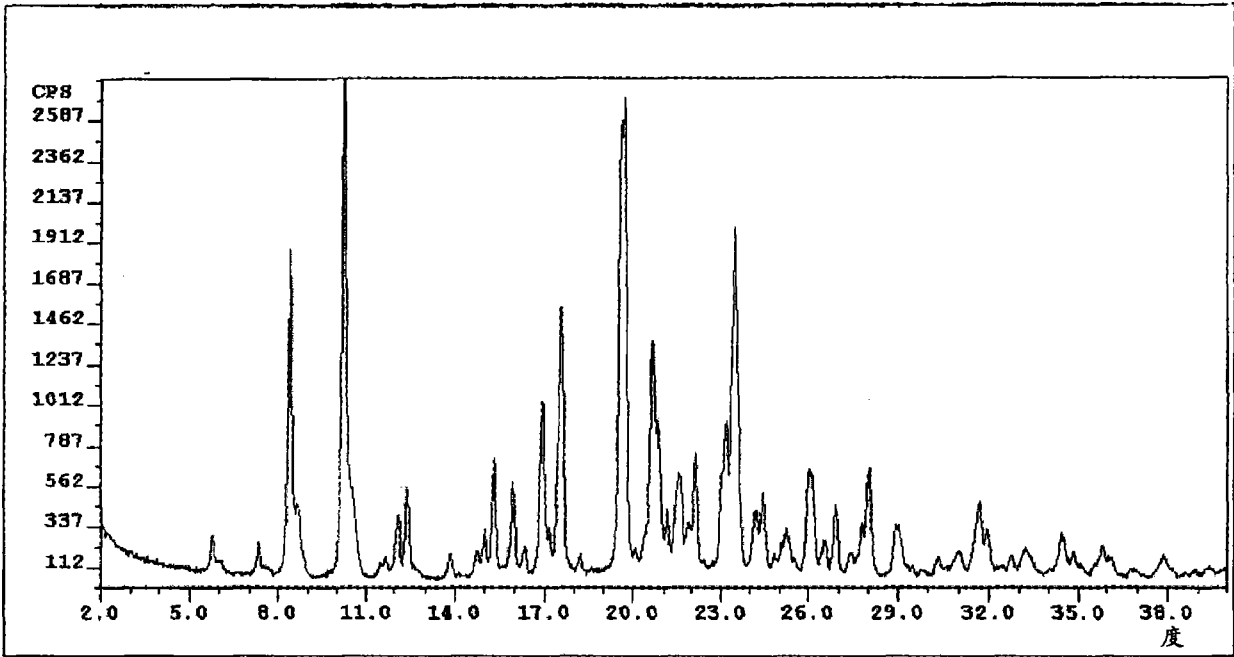


图12

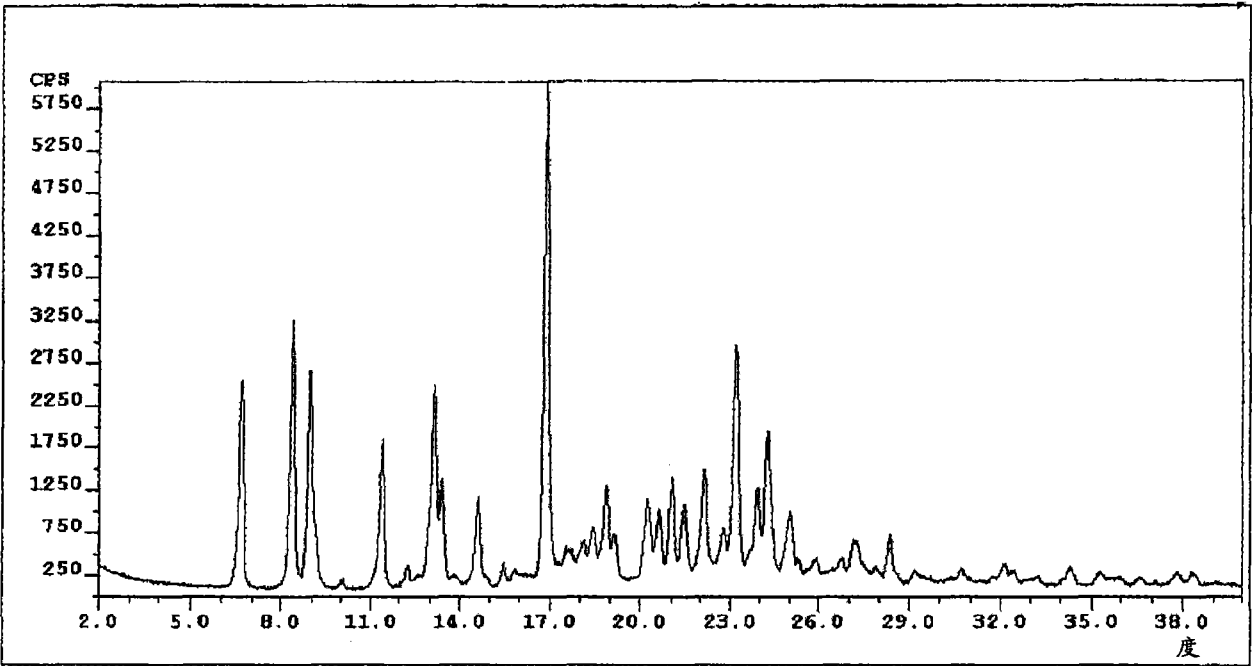


图13