



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201238611 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：100130218

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 08 月 23 日

(51)Int. Cl.：

A61K9/20 (2006.01)

A61K31/404 (2006.01)

C07D209/30 (2006.01)

C07D317/00 (2006.01)

C07D405/12 (2006.01)

A61P1/16 (2006.01)

A61P1/18 (2006.01)

A61P11/00 (2006.01)

A61P15/08 (2006.01)

A61P19/10 (2006.01)

(30)優先權：2010/08/23 美國

61/375,976

2011/07/11 美國

61/506,220

(71)申請人：維泰克斯製藥公司 (美國) VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
(US)

美國

(72)發明人：艾拉葛法 羅西塔 古歐吉瓦 ALARGOVA, ROSSITZA GUEORGUIEVA (US)；
敦巴 克雷格 安東尼 DUNBAR, CRAIG ANTONY (US)；卡迪亞拉 艾琳納
妮可萊娜 KADIYALA, IRINA NIKOLAEVNA (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：68 項 圖式數：14 共 151 頁

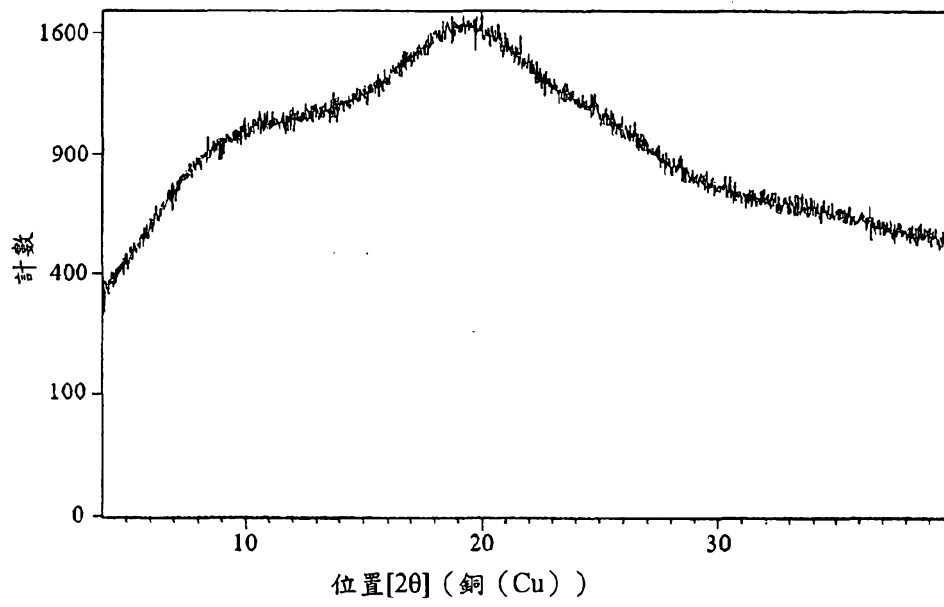
(54)名稱

(R)-1-(2,2-二氟苯并[D][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羥基丙基)-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)環丙烷羧醯胺之醫藥組合物及其投藥方法

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF (R)-1-(2,2-DIFLUOROBENZO[D][1,3]DIOXOL-5-YL)-N-(1-(2,3-DIHYDROXYPROPYL)-6-FLUORO-2-(1-HYDROXY-2-METHYLPROPAN-2-YL)-1H-INDOL-5-YL)CYCLOPROPANECARBOXAMIDE AND ADMINISTRATION THEREOF

(57)摘要

本發明揭示一種醫藥組合物，其包含化合物 1，(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羥基丙基)-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)環丙烷羧醯胺，及選自填充劑、稀釋劑、崩解劑、界面活性劑、滑動劑及潤滑劑之至少一種賦形劑，該組合物適於經口投與有需要之患者以治療 CFTR 介導之疾病，諸如囊腫性纖維化。亦揭示治療有需要之患者之方法，其包括投與化合物 1 之醫藥組合物。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201238611 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：100130218

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 08 月 23 日

(51)Int. Cl.：

A61K9/20 (2006.01)

A61K31/404 (2006.01)

C07D209/30 (2006.01)

C07D317/00 (2006.01)

C07D405/12 (2006.01)

A61P1/16 (2006.01)

A61P1/18 (2006.01)

A61P11/00 (2006.01)

A61P15/08 (2006.01)

A61P19/10 (2006.01)

(30)優先權：2010/08/23 美國

61/375,976

2011/07/11 美國

61/506,220

(71)申請人：維泰克斯製藥公司 (美國) VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
(US)

美國

(72)發明人：艾拉葛法 羅西塔 古歐吉瓦 ALARGOVA, ROSSITZA GUEORGUIEVA (US)；
敦巴 克雷格 安東尼 DUNBAR, CRAIG ANTONY (US)；卡迪亞拉 艾琳納
妮可萊娜 KADIYALA, IRINA NIKOLAEVNA (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：68 項 圖式數：14 共 151 頁

(54)名稱

(R)-1-(2,2-二氟苯并[D][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羥基丙基)-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)環丙烷羧醯胺之醫藥組合物及其投藥方法

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF (R)-1-(2,2-DIFLUOROBENZO[D][1,3]DIOXOL-5-YL)-N-(1-(2,3-DIHYDROXYPROPYL)-6-FLUORO-2-(1-HYDROXY-2-METHYLPROPAN-2-YL)-1H-INDOL-5-YL)CYCLOPROPANECARBOXAMIDE AND ADMINISTRATION THEREOF

(57)摘要

本發明揭示一種醫藥組合物，其包含化合物 1，(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羥基丙基)-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)環丙烷羧醯胺，及選自填充劑、稀釋劑、崩解劑、界面活性劑、滑動劑及潤滑劑之至少一種賦形劑，該組合物適於經口投與有需要之患者以治療 CFTR 介導之疾病，諸如囊腫性纖維化。亦揭示治療有需要之患者之方法，其包括投與化合物 1 之醫藥組合物。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於包含(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羥基丙基)-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)環丙烷羧醯胺(化合物1)之醫藥組合物，製備該等組合物之方法及投與包含該化合物之醫藥組合物之方法。

本申請案主張2010年8月23日申請之美國臨時專利申請案第61/375,976號及2011年7月11日申請之第61/506,220號之優先權，該兩個申請案之全部內容以引用的方式併入本文中。

【先前技術】

CFTR為cAMP/ATP介導之陰離子通道，其表現於多種細胞類型中，包括吸收性及分泌性上皮細胞，其中CFTR調節穿過細胞膜之陰離子通量以及其他離子通道及蛋白質之活性。在上皮細胞中，CFTR之正常功能對維持全身(包括呼吸組織及消化組織)之電解質轉運至關重要。CFTR由約1480個胺基酸構成，該等胺基酸編碼由各自含有6個跨膜螺旋及1個核苷酸結合域之跨膜域的串聯重複構成的蛋白質。該兩個跨膜域由具有多個調節通道活性及細胞運輸之磷酸化位點的大型極性調節(R)域連接。

已鑑別出編碼CFTR之基因且對其進行了定序(參見Gregory, R. J.等人(1990) Nature 347:382-386; Rich, D. P.等人(1990) Nature 347:358-362)，(Riordan, J. R.等人

(1989) *Science* 245:1066-1073)。此基因之缺陷引起CFTR突變，從而導致囊腫性纖維化(cystic fibrosis；「CF」)，其為人類中最常見的致命性遺傳疾病。在美國，約每2,500名嬰兒中便有1名受囊腫性纖維化影響。在全部美國人口中，多達1千萬人攜帶缺陷基因之單一複本而無明顯有害作用。相比之下，具有兩個複本之CF相關基因的個體遭受CF之致虛弱及致命作用，包括慢性肺病。

在患有囊腫性纖維化之患者中，內源性表現於呼吸上皮中之CFTR的突變導致頂端陰離子分泌減少，從而引起離子及流體轉運不平衡。所引起之陰離子轉運減少促成肺中的黏液積聚及伴隨之微生物感染增強，最終引起CF患者死亡。除呼吸道疾病外，CF患者通常遭受胃腸道問題及胰臟功能不全，若不進行治療則會引起死亡。此外，大部分患有囊腫性纖維化之男性不育且患有囊腫性纖維化之女性生育力降低。與兩個複本CF相關基因之嚴重作用相對比，攜帶單一複本CF相關基因之個體顯示對霍亂及由腹瀉引起之脫水之抗性增強--此或許可解釋該群體內為何具有相對較高頻率之CF基因。

CF染色體之CFTR基因之序列分析揭示多種引起疾病之突變(Cutting, G. R.等人(1990) *Nature* 346:366-369；Dean, M.等人(1990) *Cell* 61:863-870；及Kerem, B-S.等人(1989) *Science* 245:1073-1080；Kerem, B-S等人(1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:8447-8451)。迄今為止，如科學及醫學文獻所報導，已在CF基因中鑑別出超過1000種引起疾病之

突變。最普遍突變為CFTR胺基酸序列之508位處苯丙胺酸之缺失且通常稱為 $\Delta F508$ -CFTR。該突變在約70%囊腫性纖維化病例中存在且與嚴重疾病相關。其他突變包括R117H及G551D。

$\Delta F508$ -CFTR中殘基508之缺失阻止初生蛋白質正確摺疊。此會導致突變型蛋白質不能離開ER及運輸至質膜。因此，細胞膜中存在之通道的數目遠少於在表現野生型CFTR之細胞中觀測到的數目。除運輸異常外，突變亦會引起通道閘控缺陷。細胞膜中通道數目減少與閘控缺陷一起導致穿過上皮之陰離子轉運減少，從而引起離子及流體轉運缺陷。(Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4: 2709-2727)。然而，研究表明，細胞膜中數目減少之 $\Delta F508$ -CFTR仍具功能性，雖然弱於野生型CFTR。(Dalemans等人 (1991), Nature Lond. 354: 526-528；Denning等人，同上文；Pasyk及Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347-50)。除 $\Delta F508$ -CFTR外，CFTR中引起運輸、合成及/或通道閘控缺陷之其他引起疾病之突變可受到上調或下調以改變陰離子分泌及改變疾病進展及/或嚴重性。

儘管除陰離子外CFTR亦轉運多種分子，但顯然該作用(轉運陰離子)代表轉運離子及水穿過上皮之重要機制中的一個要素。其他要素包括上皮 Na^+ 通道、ENaC、 $\text{Na}^+ / 2\text{Cl}^- / \text{K}^+$ 共轉運體、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶泵及基側膜 K^+ 通道，其負責將氯離子攝取至細胞中。

該等要素一起起作用以經由其在細胞內之選擇性表現及

定位來達成穿過上皮之定向轉運。氯離子吸收藉由存在於頂膜上之ENaC及CFTR以及 Na^+ - K^+ -ATP酶泵以及表現於細胞基側表面上之 Cl^- 通道的協調活性進行。氯離子自內腔側之次級主動轉運使氯離子在細胞內積聚，接著氯離子可經 Cl^- 通道被動離開細胞，引起向量轉運。基側表面上 $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$ 共轉運體、 Na^+ - K^+ -ATP酶泵及基側膜 K^+ 通道以及內腔側上CFTR之配置協調氯離子經由內腔側上CFTR的分泌。因為水本身可能從不主動轉運，所以其穿過上皮之流動依賴於鈉及氯離子之總體流動所產生的微小跨上皮滲透壓梯度。

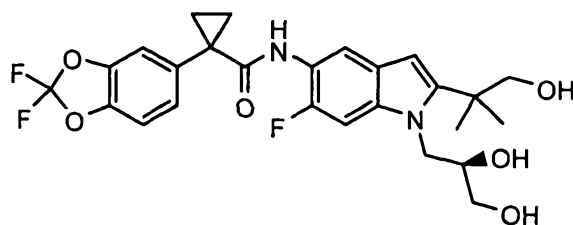
如上文所論述，咸信 ΔF508 -CFTR中殘基508之缺失阻止初生蛋白質正確摺疊，從而導致此突變型蛋白質不能離開ER及運輸至質膜。因此，質膜處成熟蛋白質之量不足且上皮組織內的氯離子轉運顯著減少。實際上，已顯示內質網(ER)機構對ATP結合卡匣(ATP-binding cassette; ABC)轉運體之ER加工缺陷的此細胞現象不僅為CF疾病之內在基礎，而且亦為多種其他孤立性及遺傳性疾病的內在基礎。ER機構可能發生功能異常之兩種方式為蛋白質與ER輸出之偶合喪失從而導致降解，或該等缺陷/錯誤摺疊蛋白質之ER積聚[Aridor M等人, *Nature Med.*, 5(7), 第745-751頁(1999); Shastry, B.S.等人, *Neurochem. International*, 43, 第1-7頁(2003); Rutishauser, J.等人, *Swiss Med Wkly*, 132, 第211-222頁(2002); Morello, JP等人, *TIPS*, 21, 第466-469頁(2000); Bross P.等人, *Human Mut.*, 14, 第186-198頁

(1999)]。

(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羥基丙基)-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)環丙烷羧醯胺在國際PCT公開案WO 2010053471及WO 2010054138(該等公開案以全文引用的方式併入本文中)中揭示為CFTR活性之調節劑且因此適用於治療CFTR介導之疾病，諸如囊腫性纖維化。(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羥基丙基)-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)環丙烷羧醯胺之形式A及非晶形形式揭示於2010年3月25日申請之美國臨時專利申請案第61/317,376號、2010年4月1日申請之美國臨時專利申請案第61/319,953號、2010年4月7日申請之美國臨時專利申請案第61/321,561號及2010年4月7日申請之美國臨時專利申請案第61/321,636號中，該等申請案均以全文引用的方式併入本文中。然而，仍然需要易於製備且適合用作治療劑之包含化合物1之醫藥組合物。

【發明內容】

本發明係關於包含具有以下結構之(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羥基丙基)-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)環丙烷羧醯胺(化合物1)之醫藥組合物、醫藥製劑及固體劑型：



1。

在一態樣中，本發明提供用於經口投與之錠劑，其包含：a)化合物1；b)填充劑；c)稀釋劑；d)崩解劑；e)潤滑劑；及f)滑動劑。

在一些實施例中，化合物1呈實質上非晶形形式(化合物1非晶形形式)。在其他實施例中，化合物1呈實質上結晶固體形式。在一實施例中，化合物1呈實質上結晶形式A(化合物1形式A)。在其他實施例中，化合物1為固體(亦即非晶形及結晶)形式之混合物。

在一實施例中，化合物1或化合物1非晶形形式以約1 mg至約250 mg範圍內之量存在於錠劑中。在一實施例中，化合物1或化合物1非晶形形式以約10 mg至約250 mg範圍內之量存在於錠劑中。在一實施例中，化合物1或化合物1非晶形形式以約25 mg至約250 mg範圍內之量存在於錠劑中。在一實施例中，化合物1或化合物1非晶形形式以約50 mg至約200 mg之量存在於錠劑中。在一實施例中，化合物1或化合物1非晶形形式以約10 mg之量存在於錠劑中。在一實施例中，化合物1或化合物1非晶形形式以約50 mg之量存在於錠劑中。在一實施例中，化合物1或化合物1非晶形形式以約100 mg之量存在於錠劑中。

在一實施例中，錠劑中化合物1或化合物1非晶形形式之

量以錠劑重量計在約1重量%至約80重量%範圍內。在一實施例中，錠劑中化合物1或化合物1非晶形形式之量以錠劑重量計在約4重量%至約50重量%範圍內。在一實施例中，錠劑中化合物1或化合物1非晶形形式之量以錠劑重量計在約10重量%至約50重量%範圍內。在一實施例中，錠劑中化合物1或化合物1非晶形形式之量以錠劑重量計在約20重量%至約30重量%範圍內。在一實施例中，錠劑中化合物1或化合物1非晶形形式之量為錠劑之約5重量%。在一實施例中，錠劑中化合物1或化合物1非晶形形式之量為錠劑之約25重量%。

在一實施例中，填充劑係選自纖維素、改質纖維素、羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素、羥甲基纖維素、羥丙基纖維素、乙酸纖維素、微晶纖維素、磷酸氫鈣、蔗糖、乳糖、玉米澱粉、馬鈴薯澱粉或其任何組合。在一實施例中，填充劑為微晶纖維素(MCC)且以錠劑重量計以約10重量%至約90重量%範圍內之量存在於錠劑中。在一實施例中，填充劑為微晶纖維素(MCC)且以錠劑重量計以約10重量%至約45重量%範圍內之量存在於錠劑中。

在一實施例中，稀釋劑係選自乳糖單水合物、甘露糖醇、山梨糖醇、纖維素、磷酸鈣、澱粉、糖或其任何組合。在一實施例中，稀釋劑為乳糖單水合物且以錠劑重量計以約10重量%至約90重量%範圍內之量存在於錠劑中。在一實施例中，稀釋劑為乳糖單水合物且以錠劑重量計以約10重量%至約45重量%範圍內之量存在於錠劑中。

在一實施例中，崩解劑係選自瓊脂、褐藻膠、碳酸鈣、羧甲基纖維素、纖維素、羥丙基纖維素、低取代羥丙基纖維素、黏土、交聯羧甲纖維素鈉、交聯聚維酮、樹膠、矽酸鎂鋁、甲基纖維素、波拉克林鉀(polacrillin potassium)、褐藻酸鈉、羥基乙酸澱粉鈉、玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、木薯澱粉或其任何組合。在一實施例中，崩解劑為交聯羧甲纖維素鈉且以錠劑重量之6重量%或6重量%以下之濃度存在於錠劑中。

在一實施例中，潤滑劑係選自硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、硬脂酸鈉、硬脂酸、硬脂酸鋁、白胺酸、蘿酸甘油酯、氫化植物油、硬脂基反丁烯二酸鈉或其任何組合。在一實施例中，潤滑劑為硬脂酸鎂且具有以錠劑重量計小於2重量%之濃度。

在一實施例中，滑動劑係選自膠態二氧化矽、滑石、玉米澱粉或其組合。在一實施例中，滑動劑為膠態二氧化矽且具有以錠劑重量計3重量%或3重量%以下之濃度。

在一實施例中，錠劑進一步包含著色劑。

在一態樣中，本發明提供包含複數個顆粒之錠劑，組合物包含：a)以組合物重量計約10重量%至約50重量%範圍內之量的化合物1非晶形形式；b)以組合物重量計約10重量%至約30重量%範圍內之量的填充劑；c)以組合物重量計約10重量%至約30重量%範圍內之量的稀釋劑；d)以組合物重量計約1重量%至約5重量%範圍內之量的崩解劑；e)以組合物重量計約0.3重量%至約3重量%範圍內之量的潤

滑劑；及f)以組合物重量計約0.3重量%至約3重量%範圍內之量的滑動劑。

在一實施例中，化合物1為化合物1非晶形形式且處於噴霧乾燥分散體中。在一實施例中，噴霧乾燥分散體包含聚合物。在一實施例中，聚合物為羥丙基甲基纖維素(HPMC)。在一實施例中，聚合物為丁二酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)。

在一實施例中，聚合物以20重量%至70重量%之量存在。在一實施例中，聚合物以30重量%至60重量%之量存在。在一實施例中，聚合物以約49.5重量%之量存在。

在一實施例中，錠劑進一步包含界面活性劑。在一實施例中，界面活性劑為月桂基硫酸鈉。在一實施例中，界面活性劑以0.1重量%至5重量%之量存在。在一實施例中，界面活性劑以約0.5重量%之量存在。

在另一態樣中，本發明提供表1中所述之調配物之錠劑。

表 1.

組分	功能	最終摻合物組成 % w/w	錠劑(毫克/錠劑)
50%化合物1/49.5% HPMCAS-HG/0.5%月 桂基硫酸鈉	噴霧乾燥分散體 (SSD)形式之活性劑	50.00	200.0 SDD (100.00化合物1)
微晶纖維素	填充劑	22.63	90.5
乳糖單水合物	稀釋劑	22.63	90.5
交聯羧甲纖維素鈉	崩解劑	3.00	12.0
硬脂酸鎂	潤滑劑	0.25	1.0
膠態二氧化矽	滑動劑	1.00	4.0

	顆粒內含量	99.5	
顆粒外摻合物			
膠態二氧化矽	滑動劑	0.25	1.0
硬脂酸鎂	潤滑劑	0.25	1.0
	顆粒外含量	0.5	
	總計	100.00	400.0

在另一態樣中，本發明提供表2中所述之調配物之錠劑。

表 2.

組分	功能	最終摻合物組成 % w/w	錠劑(毫克/錠劑)
50%化合物1/49.5% HPMCAS-HG/0.5%月 桂基硫酸鈉	噴霧乾燥分散體 (SSD)形式之活性劑	50.00	100.0 SDD (50.00化合物1)
微晶纖維素	填充劑	22.62	45.20
乳糖單水合物	稀釋劑	22.63	45.30
交聯羧甲纖維素鈉	崩解劑	3.00	6.0
硬脂酸鎂	潤滑劑	0.25	0.5
膠態二氧化矽	滑動劑	1.00	2.0
	顆粒內含量	99.5	
顆粒外摻合物			
膠態二氧化矽	滑動劑	0.25	0.5
硬脂酸鎂	潤滑劑	0.25	0.5
	顆粒外含量	0.5	
	總計	100.00	200.0

在另一態樣中，本發明提供表3中所述之調配物之錠劑。

表 3.

組分	功能	最終摻合物組成 % w/w	錠劑(毫克/錠劑)
50%化合物1/49.5% HPMCAS-HG/0.5%月 桂基硫酸鈉	噴霧乾燥分散體 (SSD)形式之活性劑	9.53	20.00 SDD (10.00化合物1)
微晶纖維素	填充劑	43.24	90.80
乳糖單水合物	稀釋劑	43.24	90.80
交聯羧甲纖維素鈉	崩解劑	3.00	6.30
硬脂酸鎂	潤滑劑	0.50	1.05
膠態二氧化矽	滑動劑	0.50	1.05
	總計	100.00	210.0

在另一態樣中，本發明提供呈錠劑形式之醫藥組合物，其包含化合物1及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑，例如填充劑、崩解劑、界面活性劑、稀釋劑、滑動劑及潤滑劑及其任何組合，其中該錠劑在約30分鐘內溶解至少約50%。在另一實施例中，溶解速率為約30分鐘內溶解至少約75%。在另一實施例中，溶解速率為約30分鐘內溶解至少約90%。

在另一態樣中，本發明提供呈包含粉末摻合物或顆粒之錠劑形式之醫藥組合物，該粉末摻合物或顆粒包含化合物1及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑，例如填充劑、崩解劑、界面活性劑、稀釋劑、滑動劑及潤滑劑，其中該錠劑之硬度為至少約5 kP(kP = 千克力(kilo Ponds); 1 kP=約9.8 N)。在另一實施例中，錠劑具有400次旋轉後小於1.0%之目標脆度。

在另一態樣中，本發明提供如本文中所描述之錠劑，其進一步包含其他治療劑。在一實施例中，其他治療劑係選

自黏液溶解劑、支氣管擴張劑、抗生素、抗感染劑、消炎劑、除化合物1以外的CFTR調節劑或營養劑。在一些實施例中，其他治療劑為N-(5-羥基-2,4-二第三丁基-苯基)-4-側氧基-1H-喹啉-3-羧醯胺。

在一態樣中，本發明提供投與錠劑之方法，其包含每天至少一次向患者經口投與包含以下之錠劑：a)約25至200 mg化合物1非晶形形式；b)填充劑；c)稀釋劑；d)崩解劑；e)界面活性劑；f)滑動劑；及g)潤滑劑。在一實施例中，錠劑包含約2.5 mg化合物1非晶形形式。在一實施例中，錠劑包含約5 mg化合物1非晶形形式。在一實施例中，錠劑包含約10 mg化合物1非晶形形式。在一實施例中，錠劑包含約25 mg化合物1非晶形形式。在一實施例中，錠劑包含約50 mg化合物1非晶形形式。在一實施例中，錠劑包含約100 mg化合物1非晶形形式。在一實施例中，錠劑包含約150 mg化合物1非晶形形式。在一實施例中，錠劑包含約200 mg化合物1非晶形形式。

在一態樣中，本發明提供投與錠劑之方法，其包含每天兩次向患者經口投與包含以下之錠劑：a)約2.5至200 mg化合物1非晶形形式；b)填充劑；c)稀釋劑；d)崩解劑；e)界面活性劑；f)滑動劑；及g)潤滑劑。在一實施例中，錠劑包含約2.5 mg化合物1非晶形形式。在一實施例中，錠劑包含約5 mg化合物1非晶形形式。在一實施例中，錠劑包含約10 mg化合物1非晶形形式。在一實施例中，錠劑包含約25 mg化合物1非晶形形式。在一實施例中，錠劑包含約

50 mg化合物1非晶形形式。在一實施例中，錠劑包含約100 mg化合物1非晶形形式。在一實施例中，錠劑包含約150 mg化合物1非晶形形式。在一實施例中，錠劑包含約200 mg化合物1非晶形形式。

在一態樣中，本發明提供投與錠劑之方法，其包含每12小時一次向患者經口投與包含以下之錠劑：a)約2.5至200 mg化合物1非晶形形式；b)填充劑；c)稀釋劑；d)崩解劑；e)界面活性劑；f)滑動劑；及g)潤滑劑。在一實施例中，錠劑包含約2.5 mg化合物1非晶形形式。在一實施例中，錠劑包含約5 mg化合物1非晶形形式。在一實施例中，錠劑包含約10 mg化合物1非晶型。在一實施例中，錠劑包含約25 mg化合物1非晶形形式。在一實施例中，錠劑包含約50 mg化合物1非晶形形式。在一實施例中，錠劑包含約100 mg化合物1非晶形形式。在一實施例中，錠劑包含約200 mg化合物1非晶形形式。

在一態樣中，本發明提供治療個體之疾病或減輕其嚴重性之方法，其包含向該個體投與本發明之錠劑，其中該疾病係選自囊腫性纖維化、哮喘、吸菸誘發之COPD、慢性支氣管炎、鼻竇炎、便秘、胰臟炎、胰臟功能不全、由先天性兩側無輸精管(congenital bilateral absence of the vas deferens; CBAVD)引起之男性不育症、輕度肺部疾病、特發性胰臟炎、過敏性支氣管與肺麴菌病(allergic bronchopulmonary aspergillosis; ABPA)、肝病、遺傳性肺氣腫、遺傳性血色素沈著症、凝血-纖維蛋白溶解缺乏

症、蛋白質C缺乏症、I型遺傳性血管性水腫、脂質加工缺乏症、家族性高膽固醇血症、I型乳糜微粒血症、無 β 脂蛋白血症、溶酶體儲積症、I-細胞病/假性賀勒氏疾病(pseudo-Hurler)、黏多糖病、山多夫氏病(Sandhof)/泰-薩二氏症(Tay-Sachs)、II型克里格勒-納賈爾症候群(Crigler-Najjar type II)、多內分泌病變/高胰島素血症、糖尿病、拉隆氏侏儒症(Laron dwarfism)、髓過氧化物酶缺乏症、原發性副甲狀腺低能症、黑素瘤、I型糖酵解CDG、先天性甲狀腺高能症、成骨不全、遺傳性低纖維蛋白原血症、ACT缺乏症、尿崩症(Diabetes insipidus ; DI)、神經生理性DI、腎性DI、恰克-馬利-杜斯氏症候群(Charcot-Marie Tooth syndrome)、佩梅氏病(Perlizaesus-Merzbacher disease)、神經退化性疾病、阿茲海默症(Alzheimer's disease)、帕金森病(Parkinson's disease)、肌萎縮性側索硬化、進行性核上麻痺、匹克氏病(Pick's disease)、若干聚麩醯胺酸性神經病症、亨廷頓病(Huntington's)、I型小腦萎縮症、脊髓延髓肌肉萎縮症、齒狀核紅核蒼白球丘腦下部萎縮、肌緊張性營養障礙、海綿樣腦病、遺傳性庫賈氏病(hereditary Creutzfeldt-Jakob disease)(由普里昂蛋白加工缺陷導致)、法布里氏病(Fabry disease)、斯脫司勒-史茵克症候群(Straussler-Scheinker syndrome)、COPD、乾眼病、休格連氏病(Sjogren's disease)、骨質疏鬆症、骨質減少、哥罕氏症候群(Gorham's Syndrome)、氯離子通道病變、先天性肌強直(湯姆遜(Thomson)型及貝克爾(Becker)型)、III型巴特

氏症候群(Bartter's syndrome type III)、鄧特氏病(Dent's disease)、驚跳症、癲癇症、驚跳症、溶酶體儲積症、安格曼氏症候群(Angelman syndrome)、原發性纖毛運動障礙(Primary Ciliary Dyskinesia; PCD)、遺傳性纖毛結構及/或功能病症、伴有內臟位置逆轉之PCD(亦稱為卡塔格內症候群(Kartagener syndrome))、無內臟位置逆轉之PCD或纖毛發育不全。

在一實施例中，疾病為囊腫性纖維化、肺氣腫、COPD或骨質疏鬆症。在一實施例中，疾病為囊腫性纖維化。

在一實施例中，個體具有含 $\Delta F508$ 突變之囊腫性纖維化跨膜受體(CFTR)。在一實施例中，個體具有含R117H突變之囊腫性纖維化跨膜受體(CFTR)。在一實施例中，個體具有含G551D突變之囊腫性纖維化跨膜受體(CFTR)。

在一實施例中，該方法包含投與其他治療劑。在一實施例中，其他治療劑係選自黏液溶解劑、支氣管擴張劑、抗生素、抗感染劑、消炎劑、除化合物1以外的CFTR調節劑或營養劑。在一些實施例中，其他治療劑為N-(5-羥基-2,4-二第三丁基-苯基)-4-側氧基-1H-喹啉-3-羧醯胺。

【實施方式】

定義

如本文中所用之術語「CFTR」意謂囊腫性纖維化跨膜傳導調節因子或其具有調節因子活性之突變，包括(但不限於) $\Delta F508$ CFTR及G551D CFTR(關於CFTR突變，請參見例如 <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>)。

如本文中所用之術語「非晶形」係指由分子之無序排列組成且不具有可分辨之晶格的固體形式。

如本文中所用之「結晶」係指結構單元以固定幾何圖案或晶格排列使得結晶固體具有剛性長程有序之化合物或組合物。構成品體結構之結構單元可為原子、分子或離子。結晶固體顯示明確熔點。

如本文中所用之術語「調節」意謂使例如活性增加或降低可量測之量。

如本文中所用之術語「化學穩定」意謂化合物1之固體形式經受指定條件(例如 40°C /75%相對濕度)持續特定時間(例如 1天、2天、3天、1週、2週或2週以上)時不分解為一或多種不同化合物。在一些實施例中，少於25%的化合物1之固體形式分解，在一些實施例中少於約20%、少於約15%、少於約10%、少於約5%、少於約3%、少於約1%、少於約0.5%的化合物1之形式在指定條件下分解。在一些實施例中，不存在可偵測之量的化合物1之固體形式分解。

如本文中所用之術語「物理穩定」意謂化合物1之固體形式經受特定條件(例如 40°C /75%相對濕度)持續特定時間(例如 1天、2天、3天、1週、2週或2週以上)時不變為化合物1之一或多種不同物理形式(例如不同固體形式，如藉由 XRPD、DSC等所量測)。在一些實施例中，當經受指定條件時，少於25%的化合物1之固體形式變為一或多種不同物理形式。在一些實施例中，當經受指定條件時，少於約

20%、少於約15%、少於約10%、少於約5%、少於約3%、少於約1%、少於約0.5%的化合物1之固體形式變為化合物1之一或多種不同物理形式。在一些實施例中，不存在可偵測之量的化合物1之固體形式變為化合物1之一或多種物理上不同的固體形式。

當指稱化合物1之指定固體形式(例如本文中所描述之非晶形或結晶形式)時，術語「實質上不含」(如在片語「實質上不含形式X」中)意謂存在少於20%(以重量計)之指定形式或共形式(例如化合物1之結晶或非晶形形式)，更佳存在少於10%(以重量計)之指定形式，更佳存在少於5%(以重量計)之指定形式且最佳存在少於1%(以重量計)之指定形式。

如本文中所用，「分散體」係指一種物質(分散相)以離散單元形式分散遍及第二物質(連續相或媒劑)之分散系統。分散相之大小可顯著不同(例如大小為奈米尺寸至數微米之膠體粒子)。通常，分散相可為固體、液體或氣體。在固態分散體之情況下，分散相及連續相均為固體。在醫藥應用中，固態分散體可包括非晶形聚合物(連續相)中之結晶藥物(分散相)或者非晶形聚合物(連續相)中之非晶形藥物(分散相)。在一些實施例中，非晶形固態分散體包括構成分散相之聚合物及構成連續相之藥物。在一些實施例中，分散體包括非晶形化合物1或實質上非晶形化合物1。

術語「固態非晶形分散體」通常指兩種或兩種以上組分

(通常為藥物及聚合物，但可能含有其他組分，諸如界面活性劑或其他醫藥賦形劑)之固態分散體，其中化合物1為非晶形或實質上非晶形(例如實質上不含結晶化合物1)且非晶形藥物之物理穩定性及/或溶解及/或溶解性由其他組分增強。

縮寫「MTBE」及「DCM」分別表示甲基第三丁基醚及二氯甲烷。

縮寫「XRPD」表示X射線粉末繞射。

縮寫「DSC」表示差示掃描熱量測定。

縮寫「TGA」表示熱解重量分析。

如本文中所用，術語「活性醫藥成分」或「API」係指生物活性化合物。例示性API包括(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羥基丙基)-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)環丙烷羧醯胺(化合物1)。

當在本文中用於指稱(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羥基丙基)-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)環丙烷羧醯胺(化合物1)時，術語「固體形式」及相關術語係指包含不主要呈液態或氣態之化合物1的固體形式，例如非晶形粉末或晶體及其類似物。

如本文中所用，術語「實質上非晶形」係指在分子位置中具有極少或不具有長程有序之固體物質。舉例而言，實質上非晶形物質具有小於約15%的結晶度(例如小於約10%

的結晶度或小於約5%的結晶度)。亦應注意，術語「實質上非晶形」包括描述符「非晶形」，其係指不具有(0%)結晶度之物質。

如本文中所用，術語「實質上結晶」(如在片語實質上結晶化合物1形式A中)係指在分子位置中具有顯著長程有序之固體物質。舉例而言，實質上結晶物質具有超過約85%的結晶度(例如超過約90%的結晶度或超過約95%的結晶度)。亦應注意，術語「實質上結晶」包括描述符「結晶」，其係指具有100%結晶度之物質。

當用於描述物質、組分、產物或形式時，本文中使用之術語「結晶」及相關術語意謂該物質、組分或產物為實質上結晶，如藉由X射線繞射所測定。(參見例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Md. (2003); The United States Pharmacopeia, 第23版, 1843-1844 (1995))。

如本文中所用，術語「組合物」通常指兩種或兩種以上組分(通常為一或多種藥物(例如一種藥物(例如化合物1非晶形式))及一或多種醫藥賦形劑)之組合物。

如本文中所用，術語「固體劑型」通常指醫藥組合物，當以經口投藥模式使用時其包括膠囊、錠劑、丸劑、散劑及顆粒劑。在該等固體劑型中，活性化合物與至少一種醫藥學上可接受之惰性賦形劑或載劑混合。

如本文中所用，「賦形劑」包括醫藥組合物中之功能性及非功能性成分。

如本文中所用，「崩解劑」為錠劑分散體中使醫藥組合物及助劑水合之賦形劑。如本文中所用，「稀釋劑」或「填充劑」為增加醫藥組合物之膨鬆度的賦形劑。

如本文中所用，「界面活性劑」為使醫藥組合物具有增強之溶解性及/或可濕性之賦形劑。

如本文中所用，「黏合劑」為使醫藥組合物具有增強之內聚性或拉伸強度(例如硬度)之賦形劑。

如本文中所用，「滑動劑」為使醫藥組合物具有增強之流動性質之賦形劑。

如本文中所用，「著色劑」為使醫藥組合物具有所需顏色之賦形劑。著色劑之實例包括市售顏料，諸如FD&C Blue # 1鋁色澱、FD&C Blue # 2、其他FD&C Blue顏料、二氧化鈦、氧化鐵及/或其組合。在一實施例中，本發明提供之醫藥組合物為紫色。

如本文中所用，「潤滑劑」為添加至壓製為錠劑之醫藥組合物中之賦形劑。潤滑劑有助於將顆粒壓縮為錠劑及自模壓機排出醫藥組合物之錠劑。

如本文中所用，「立方公分」及「cc」可互換使用以表示體積單位。應注意，1 cc=1 mL。

如本文中所用，「千克力(kiloPond)」及「kP」可互換使用且指力之量度，其中1 kP=約9.8牛頓(Newton)。

如本文中所用，「脆度」係指錠劑在經受外部壓力時保持完整及保持其形式之性質。脆度可使用方程式1中提供之數學表達式進行定量：

$$\% \text{脆度} = 100 \times \frac{(W_0 - W_f)}{W_0} \quad (1)$$

其中 W_0 為錠劑之原始重量且 W_f 為錠劑穿過脆度測定器後之最終重量。使用標準 USP 測試裝置 (其使實驗錠劑滾動 100 或 400 次旋轉) 量測脆度。一些本發明錠劑之脆度小於 5.0%。在另一實施例中，脆度小於 2.0%。在另一實施例中，目標脆度為 400 次旋轉後小於 1.0%。

如本文中所用，「平均粒徑」為如使用諸如雷射光散射、影像分析或篩分析之技術所量測的平均粒子直徑。在一實施例中，用於製備本發明提供之醫藥組合物之顆粒的平均粒徑小於 1.0 mm。

如本文中所用，「容積密度」為材料粒子之質量除以粒子佔用之總體積。總體積包括粒子體積、粒子間空隙體積及內部孔隙體積。容積密度不為材料之固有性質；其可視材料經受何種處理而變化。在一實施例中，用於製備本發明提供之醫藥組合物之顆粒的容積密度為約 0.5-0.7 g/cc。

本發明之藥物化合物之有效量或「治療有效量」可根據諸如個體之疾病病況、年齡及體重以及本發明化合物在個體中引發所需反應之能力的因素而變化。可調節給藥方案以提供最佳治療反應。有效量亦為治療有益作用勝過本發明化合物之任何有毒或有害作用 (例如副作用) 之量。

如本文中所用且除非另有說明，否則術語化合物之「治療有效量」及「有效量」意謂足以在疾病或病症之治療或管理中提供治療效益或延緩或最小化與疾病或病症相關之

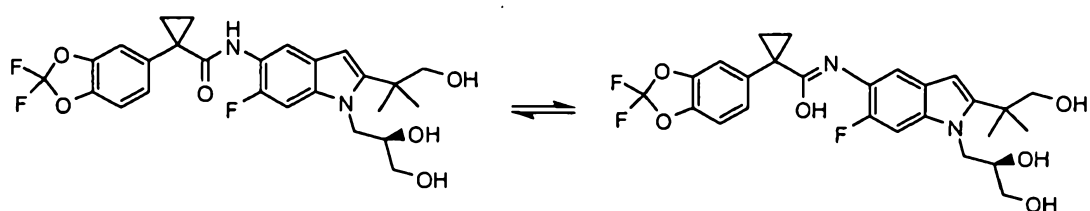
一或多種症狀的量。化合物之「治療有效量」及「有效量」意謂在疾病或病症之治療或管理中提供治療效益之治療劑(單獨或與一或多種其他藥劑組合)的量。術語「治療有效量」及「有效量」可涵蓋改良整體療法、降低或避免疾病或病症之症狀或起因或增強另一種治療劑之治療功效的量。

如片語「實質上純化合物1非晶形形式」中所用之「實質上純」意謂純度大於約90%。在另一實施例中，實質上純係指純度大於約95%。在另一實施例中，實質上純係指純度大於約98%。在另一實施例中，實質上純係指純度大於約99%。

對於化合物1(亦即化合物1非晶形形式或化合物1形式A)，當與組合物或劑型之劑量、量或成分之重量百分比結合使用時，術語「約」及「大約」意謂一般技術者認可提供與由指定劑量、量或重量百分比獲得之作用等效之藥理學作用的劑量、量或重量百分比。特定言之，術語「約」或「大約」意謂如一般技術者所測定之特定值之可接受誤差，其部分視量測或測定該值之方式而定。在某些實施例中，術語「約」或「大約」意謂在1、2、3或4個標準偏差以內。在某些實施例中，術語「約」或「大約」意謂在指定值或範圍之30%、25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%或0.05%以內。

除非另有說明，否則本文所述之結構亦意欲包括該結構

之所有異構(例如對映異構、非對映異構及幾何異構(或構形異構))形式，例如各不對稱中心之R及S組態、(Z)及(E)雙鍵異構體以及(Z)及(E)構形異構體。因此，本發明化合物之單一立體化學異構體以及對映異構、非對映異構及幾何異構(或構形異構)混合物在本發明之範疇內。本文中包括化合物1之所有互變異構形式。舉例而言，化合物1可以互變異構體形式存在，本文中包括其兩者：



此外，除非另有說明，否則本文所述之結構亦意欲包括不同之處僅為存在一或多個同位素增濃原子的化合物。舉例而言，一或多個氫原子經氘或氚置換或一或多個碳原子經 ^{13}C -或 ^{14}C -增濃碳置換之化合物1在本發明之範疇內。該等化合物適用作例如分析工具、生物檢定中之探針或具有改良之治療型態的化合物。

醫藥組合物

本發明提供包含化合物1非晶形式或化合物1形式A之醫藥組合物、醫藥調配物及固體劑型，諸如錠劑。在該態樣之一些實施例中，醫藥組合物中化合物1之量為2.5 mg、5 mg、10 mg、25 mg、50 mg、75 mg、100 mg、125 mg、150 mg或200 mg。在該態樣之一些實施例中，醫藥組合物中所存在之化合物1之重量/重量相對百分比為10%至50%。在該等及其他實施例中，化合物1以實質上純化

化合物1非晶形形式存在。「實質上純」意謂純度大於90%；較佳純度大於95%；更佳純度大於99.5%(亦即未與化合物1之結晶形式混合)。

因此在一態樣中，本發明提供醫藥組合物，其包含：

- a. 化合物1非晶形形式；
- b. 填充劑；
- c. 崩解劑；
- d. 稀釋劑；
- e. 潤滑劑；及
- g. 滑動劑。

在該態樣之一實施例中，醫藥組合物包含2.5 mg化合物1非晶形形式。在該態樣之一實施例中，醫藥組合物包含5 mg化合物1非晶形形式。在該態樣之一實施例中，醫藥組合物包含10 mg化合物1非晶形形式。在該態樣之一實施例中，醫藥組合物包含25 mg化合物1非晶形形式。在該態樣之另一實施例中，醫藥組合物包含50 mg化合物1非晶形形式。在該態樣之另一實施例中，醫藥組合物包含100 mg化合物1非晶形形式。在該態樣之另一實施例中，醫藥組合物包含125 mg化合物1非晶形形式。在該態樣之另一實施例中，醫藥組合物包含150 mg化合物1非晶形形式。在該態樣之另一實施例中，醫藥組合物包含200 mg化合物1非晶形形式。

在一些實施例中，醫藥組合物包含化合物1非晶形形式，其中化合物1非晶形形式以組合物重量計以至少4重量

%(例如至少5重量%、至少10重量%、至少20重量%、至少30重量%、至少40重量%、至少50重量%或至少60重量%)之量存在。

在一些實施例中，醫藥組合物包含化合物1非晶形形式、填充劑、稀釋劑、崩解劑、滑動劑及潤滑劑。在該實施例中，組合物包含以組合物重量計約4重量%至約50重量%(例如約10-45重量%)之化合物1非晶形形式，且更通常以組合物重量計20重量%至約40重量%(例如約25-30重量%)之化合物1非晶形形式。

在一些實施例中，醫藥組合物包含化合物1非晶形形式、填充劑、稀釋劑、崩解劑、滑動劑及潤滑劑。在該實施例中，組合物包含以組合物重量計約4重量%至約50重量%(例如約10-45重量%)之化合物1非晶形形式，且更通常以組合物重量計20重量%至約40重量%(例如約25-30重量%)之化合物1非晶形形式。

組合物中化合物1非晶形形式之濃度視若干因素而定，諸如提供所需量之化合物1非晶形形式所需要之醫藥組合物的量及醫藥組合物之所需溶解概況。

在另一實施例中，醫藥組合物包含化合物1，其中呈固體形式之化合物1藉由光散射(例如使用可自英格蘭之Malvern Instruments獲得之Malvern Mastersizer)所量測的平均粒徑為0.1微米至10微米。在另一實施例中，化合物1之粒度為1微米至5微米。在另一實施例中，化合物1之粒度D50為2.0微米。

如所指示，除化合物1非晶形式外，在本發明之一些實施例中，為口服調配物之醫藥組合物亦包含一或多種賦形劑，諸如填充劑、崩解劑、界面活性劑、稀釋劑、滑動劑、潤滑劑、著色劑或芳香劑及其任何組合。

適用於本發明之填充劑與醫藥組合物之成分相容，亦即其不會實質上降低醫藥組合物之溶解性、硬度、化學穩定性、物理穩定性或生物活性。例示性填充劑包括：纖維素、改質纖維素(例如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素、羥甲基纖維素、羥丙基纖維素)、乙酸纖維素、微晶纖維素、磷酸鈣、磷酸氫鈣、澱粉(例如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉)、糖(例如山梨糖醇)、乳糖、蔗糖或其類似物或其任何組合。

因此，在一實施例中，醫藥組合物包含以組合物重量計至少5重量%(例如至少約20重量%、至少約30重量%或至少約40重量%)之量的至少一種填充劑。舉例而言，醫藥組合物包含以組合物重量計約10重量%至約60重量%(例如約10重量%至約55重量%、約15重量%至約30重量%或約20重量%至約25重量%)之填充劑。在另一實例中，醫藥組合物包含以組合物重量計至少約20重量%(例如至少20重量%或至少20重量%)之微晶纖維素，例如MCC Avicel PH102。

適用於本發明之崩解劑增強醫藥組合物之分散且與醫藥組合物之成分相容，亦即其不會實質上降低醫藥組合物之化學穩定性、物理穩定性、硬度或生物活性。例示性崩解劑包括交聯羧甲基纖維素鈉、羥基乙酸澱粉鈉或其組合。

因此，在一實施例中，醫藥組合物包含以組合物重量計約10重量%或10重量%以下(例如約7重量%或7重量%以下、約6重量%或6重量%以下或約5重量%或5重量%以下)之量的崩解劑。舉例而言，醫藥組合物包含以組合物重量計約1重量%至約10重量%(例如約1.5重量%至約7.5重量%或約2.5重量%至約6重量%)之崩解劑。在一些實例中，醫藥組合物包含以組合物重量計約0.1%至約10重量%(例如約0.5重量%至約7.5重量%或約1.5重量%至約6重量%)之崩解劑。在其他實例中，醫藥組合物包含以組合物重量計約0.5%至約10重量%(例如約1.5重量%至約7.5重量%或約2.5重量%至約6重量%)之崩解劑。

適用於本發明之界面活性劑增強醫藥組合物之可濕性且與醫藥組合物之成分相容，亦即其不會實質上降低醫藥組合物之化學穩定性、物理穩定性、硬度或生物活性。例示性界面活性劑包括月桂基硫酸鈉(SLS)、硬脂基反丁烯二酸鈉(SSF)、聚氧乙烯20脫水山梨糖醇單油酸酯(例如Tween™)、其任何組合或其類似物。

因此，在一實施例中，醫藥組合物包含以組合物重量計約10重量%或10重量%以下(例如約5重量%或5重量%以下、約2重量%或2重量%以下、約1重量%或1重量%以下、約0.8重量%或0.8重量%以下或約0.6重量%或0.6重量%以下)之量的界面活性劑。舉例而言，醫藥組合物包括以組合物重量計約10重量%至約0.1重量%(例如約5重量%至約0.2重量%或約2重量%至約0.3重量%)之界面活性劑。在又一

實例中，醫藥組合物包含以組合物重量計約10重量%至約0.1重量%(例如約5重量%至約0.2重量%或約2重量%至約0.3重量%)之月桂基硫酸鈉。

適用於本發明之稀釋劑可增加調配物製備所需大小之錠劑所必需的體積且通常與醫藥組合物之成分相容，亦即其不會實質上降低醫藥組合物之溶解性、硬度、化學穩定性、物理穩定性或生物活性。例示性稀釋劑包括：糖(例如糖粉、可壓縮糖、葡萄糖結合劑、糊精、右旋糖、乳糖、乳糖單水合物、甘露糖醇、山梨糖醇)、纖維素及改質纖維素(例如粉狀纖維素)、滑石、磷酸鈣、澱粉或其任何組合。

因此，在一實施例中，醫藥組合物包含以組合物重量計40重量%或40重量%以下(例如35重量%或35重量%以下、30重量%或30重量%以下、或25重量%或25重量%以下、或20重量%或20重量%以下、或15重量%或15重量%以下、或10重量%或10重量%以下)之量的稀釋劑。舉例而言，醫藥組合物包含以組合物重量計約40重量%至約1重量%(例如約35重量%至約5重量%或約30重量%至約7重量%、約25重量%至約15重量%)之稀釋劑。在另一實例中，醫藥組合物包含以組合物重量計40重量%或40重量%以下(例如35重量%或35重量%以下或25重量%或25重量%以下)之乳糖單水合物。在又一實例中，醫藥組合物包含以組合物重量計約35重量%至約1重量%(例如約30重量%至約5重量%或約25重量%至約10重量%)之乳糖單水合物。

適用於本發明之滑動劑增強醫藥組合物之流動性質且與醫藥組合物之成分相容，亦即其不會實質上降低醫藥組合物之溶解性、硬度、化學穩定性、物理穩定性或生物活性。例示性滑動劑包括膠態二氧化矽、滑石或其組合。

因此，在一實施例中，醫藥組合物包含以組合物重量計2重量%或2重量%以下(例如1.75重量%、1.25重量%或1.25重量%以下或1.00重量%或1.00重量%以下)之量的滑動劑。舉例而言，醫藥組合物包含以組合物重量計約2重量%至約0.05重量%(例如約1.5重量%至約0.07重量%或約1.0重量%至約0.09重量%)之滑動劑。在另一實例中，醫藥組合物包含以組合物重量計2重量%或2重量%以下(例如1.75重量%、1.25重量%或1.25重量%以下、或1.00重量%或1.00重量%以下)之膠態二氧化矽。在又一實例中，醫藥組合物包含以組合物重量計約2重量%至約0.05重量%(例如約1.5重量%至約0.07重量%或約1.0重量%至約0.09重量%)之膠態二氧化矽。

在一些實施例中，醫藥組合物可包括口服固體醫藥劑型，其可包含可防止顆粒-珠粒混合物黏著至表面(例如攪拌缸、模壓機及/或衝頭之表面)之潤滑劑。潤滑劑亦可減小顆粒內的粒子間摩擦且改良壓縮及經壓縮醫藥組合物自模壓機之排出。潤滑劑亦與醫藥組合物之成分相容，亦即其不會實質上降低醫藥組合物之溶解性、硬度或生物活性。例示性潤滑劑包括硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、硬脂酸鈉、硬脂酸、硬脂酸鋁、白胺酸、蘿酸甘油酯、氫

化植物油或其任何組合。在一實施例中，醫藥組合物包含以組合物重量計5重量%或5重量%以下(例如4.75重量%、4.0重量%或4.0重量%以下、或3.00重量%或3.00重量%以下、或2.0重量%或2.0重量%以下)之量的潤滑劑。舉例而言，醫藥組合物包含以組合物重量計約5重量%至約0.10重量%(例如約4.5重量%至約0.5重量%或約3重量%至約0.5重量%)之潤滑劑。在另一實例中，醫藥組合物包含以組合物重量計5重量%或5重量%以下(例如4.0重量%或4.0重量%以下、3.0重量%或3.0重量%以下、或2.0重量%或2.0重量%以下、或1.0重量%或1.0重量%以下)之硬脂酸鎂。在又一實例中，醫藥組合物包含以組合物重量計約5重量%至約0.10重量%(例如約4.5重量%至約0.15重量%或約3.0重量%至約0.50重量%)之硬脂酸鎂。

本發明之醫藥組合物可視情況包含一或多種著色劑、香料及/或芳香劑以增強組合物之視覺吸引力、味道及/或氣味。合適著色劑、香料或芳香劑與醫藥組合物之成分相容，亦即其不會實質上降低醫藥組合物之溶解性、化學穩定性、物理穩定性、硬度或生物活性。在一實施例中，醫藥組合物包含著色劑、香料及/或芳香劑。在一實施例中，本發明提供之醫藥組合物為紫色。

在一些實施例中，醫藥組合物包括或可製成錠劑且錠劑可經著色劑塗佈且視情況使用合適墨水以標誌、其他影像及/或文字標記。在其他實施例中，醫藥組合物包括或可製成錠劑且錠劑可經著色劑塗佈、上蠟且視情況使用合適

墨水以標誌、其他影像及/或文字標記。合適著色劑及墨水與醫藥組合物之成分相容，亦即其不會實質上降低醫藥組合物之溶解性、化學穩定性、物理穩定性、硬度或生物活性。合適著色劑及墨水可為任何顏色且以水為基礎或以溶劑為基礎。在一實施例中，由醫藥組合物製成之錠劑經著色劑塗佈且接著使用合適墨水以標誌、其他影像及/或文字標記。舉例而言，包含如本文中所描述之醫藥組合物之錠劑可塗有約3重量%(例如少於約6重量%或少於約4重量%)包含著色劑之膜塗層。著色錠劑可使用合適墨水以指示錠劑中活性成分之強度的標誌及文字標記。在另一實例中，包含如本文中所描述之醫藥組合物之錠劑可塗有約3重量%(例如少於約6重量%或少於約4重量%)包含著色劑之膜塗層。

在另一實施例中，由醫藥組合物製成之錠劑經著色劑塗佈、上蠟且接著使用合適墨水以標誌、其他影像及/或文字標記。舉例而言，包含如本文中所描述之醫藥組合物之錠劑可塗有約3重量%(例如少於約6重量%或少於約4重量%)包含著色劑之膜塗層。著色錠劑可用經稱量為起始錠劑核心重量之約0.01% w/w之量的巴西棕櫚蠟(Carnauba wax)粉末上蠟。可使用合適墨水以指示錠劑中活性成分之強度的標誌及文字標記經上蠟錠劑。在另一實例中，包含如本文中所描述之醫藥組合物之錠劑可塗有約3重量%(例如少於約6重量%或少於約4重量%)包含著色劑之膜塗層。著色錠劑可用經稱量為起始錠劑核心重量之約0.01% w/w之量

的巴西棕櫚蠟粉末上蠟。可使用醫藥級墨水(諸如黑墨水(例如 Opacode® S-1-17823, 溶劑基墨水, 可自 Colorcon, Inc.(West Point, PA.)購得))以指示錠劑中活性成分之強度的標誌及文字標記經上蠟錠劑。

一種例示性醫藥組合物包含以組合物重量計約4重量%至約70重量%(例如約10重量%至約60重量%、約15重量%至約50重量%、約25重量%至約50重量%、或約20重量%至約70重量%、或約30重量%至約70重量%、或約40重量%至約70重量%、或約50重量%至約70重量%)之化合物1非晶形式。上述組合物亦可包括一或多種醫藥學上可接受之賦形劑, 例如約20重量%至約50重量%填充劑; 約1重量%至約5重量%崩解劑; 約2重量%至約0.25重量%界面活性劑; 約1重量%至約30重量%稀釋劑; 約2重量%至約0.05重量%滑動劑; 及約5重量%至約0.1重量%潤滑劑。或者, 醫藥組合物包含含有以下之組合物: 以組合物重量計約15重量%至約70重量%(例如約20重量%至約60重量%、約25重量%至約55重量%或約30重量%至約50重量%)之化合物1非晶形式; 及一或多種賦形劑, 例如約20重量%至約50重量%填充劑; 約1重量%至約5重量%崩解劑; 約2重量%至約0.25重量%界面活性劑; 約1重量%至約30重量%稀釋劑; 約2重量%至約0.05重量%滑動劑; 及約5重量%至約0.1重量%潤滑劑。

另一例示性醫藥組合物包含以組合物重量計約4重量%至約70重量%(例如約10重量%至約60重量%、約15重量%

至約50重量%、或約25重量%至約50重量%、或約20重量%至約70重量%、或約30重量%至約70重量%、或約40重量%至約70重量%、或約50重量%至約70重量%)之化合物1非晶形式及一或多種賦形劑，例如約20重量%至約50重量%填充劑；約1重量%至約5重量%崩解劑；約2重量%至約0.25重量%界面活性劑；約1重量%至約30重量%稀釋劑；約2重量%至約0.05重量%滑動劑；及約2重量%至約0.1重量%潤滑劑。

在一實施例中，本發明為乾燥摻合物或顆粒狀醫藥組合物，其包含：

- a. 以組合物重量計約25重量%之化合物1非晶形式；
- b. 以組合物重量計約22.5重量%之微晶纖維素；
- c. 以組合物重量計約22.5重量%之乳糖單水合物；
- d. 以組合物重量計約3重量%之交聯羧甲纖維素鈉；
- e. 以組合物重量計約0.25重量%之月桂基硫酸鈉；
- f. 以組合物重量計約0.5重量%之硬脂酸鎂；及
- g. 以組合物重量計約1.25重量%之膠態二氧化矽。

在一實施例中，本發明為乾燥摻合物或顆粒狀醫藥組合物，其包含：

- a. 以組合物重量計約25重量%之化合物1非晶形式；
- b. 以組合物重量計約22.5重量%之微晶纖維素；
- c. 以組合物重量計約22.5重量%之乳糖單水合物；
- d. 以組合物重量計約3重量%之交聯羧甲纖維素鈉；
- e. 以組合物重量計約0.25重量%之月桂基硫酸鈉；

- f. 以組合物重量計約0.5重量%之硬脂酸鎂；
- g. 以組合物重量計約1.25重量%之膠態二氧化矽；及
- h. 約25重量%之聚合物。

在一實施例中，本發明為乾燥摻合物或顆粒狀醫藥組合物，其包含：

- a. 以組合物重量計約5重量%之化合物1非晶形形式；
- b. 以組合物重量計約42.9重量%之微晶纖維素；
- c. 以組合物重量計約42.9重量%之乳糖單水合物；
- d. 以組合物重量計約3重量%之交聯羧甲纖維素鈉；
- e. 以組合物重量計約0.5重量%之硬脂酸鎂；
- g. 以組合物重量計約1.25重量%之膠態二氧化矽；及
- h. 約5重量%之聚合物。

在另一實施例中，聚合物為HPMCAS。

本發明之醫藥組合物可加工為錠劑形式、膠囊形式、藥囊形式、口含錠形式或其他適於經口投與之固體形式。因此在一些實施例中，醫藥組合物呈錠劑形式。

在本發明之另一醫藥口服調配物中，初始硬度為5-21 kP \pm 20%之成形醫藥錠劑組合物包含：約25重量%之化合物1非晶形形式；以組合物重量計約22.5重量%之微晶纖維素；以組合物重量計約22.5重量%之乳糖單水合物；以組合物重量計約3重量%之交聯羧甲纖維素鈉；以組合物重量計約0.25重量%之月桂基硫酸鈉；以組合物重量計約0.5重量%之硬脂酸鎂；及以組合物重量計約1.25重量%之膠態二氧化矽。其中成形醫藥錠劑中化合物1非晶形形式之

量在約 25 mg 至約 200 mg 範圍內，例如每片錠劑 50 mg 或 75 mg 或 100 mg 或 150 mg 或 200 mg 化合物 1 非晶形形式。

在某些實施例中，成形醫藥錠劑含有約 10 mg 化合物 1 非晶形形式。在某些實施例中，成形醫藥錠劑含有約 50 mg 化合物 1 非晶形形式。在某些實施例中，成形醫藥錠劑含有約 100 mg 化合物 1 非晶形形式。

本發明之另一態樣提供由錠劑或膠囊組成之醫藥調配物，該錠劑或膠囊包括化合物 1 非晶形形式及其他賦形劑（例如填充劑、崩解劑、界面活性劑、滑動劑、著色劑、潤滑劑或其任何組合），其中各組分描述於上文及以下實例中，其中錠劑在約 30 分鐘內溶解至少約 50%（例如至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、至少約 90% 或至少約 99%）。在一實例中，醫藥組合物由錠劑組成，該錠劑包括 25 mg 至 200 mg 範圍內之量（例如 25 mg 或 50 mg 或 75 mg 或 100 mg 或 150 mg 或 200 mg）的化合物 1 非晶形形式及一或多種賦形劑（例如填充劑、崩解劑、界面活性劑、滑動劑、著色劑、潤滑劑或其任何組合），其中各組分描述於上文及以下實例中，其中該錠劑在約 30 分鐘內溶解約 50% 至約 100%（例如約 55% 至約 95% 或約 60% 至約 90%）。

在一實施例中，錠劑包含組合物，該組合物包含至少約 10 mg（例如至少約 25 mg、至少約 30 mg、至少約 40 mg 或至少約 50 mg）化合物 1 非晶形形式；及一或多種以下賦形劑：填充劑、稀釋劑、崩解劑、界面活性劑、滑動劑及潤滑劑。在另一實施例中，錠劑包含組合物，該組合物包含

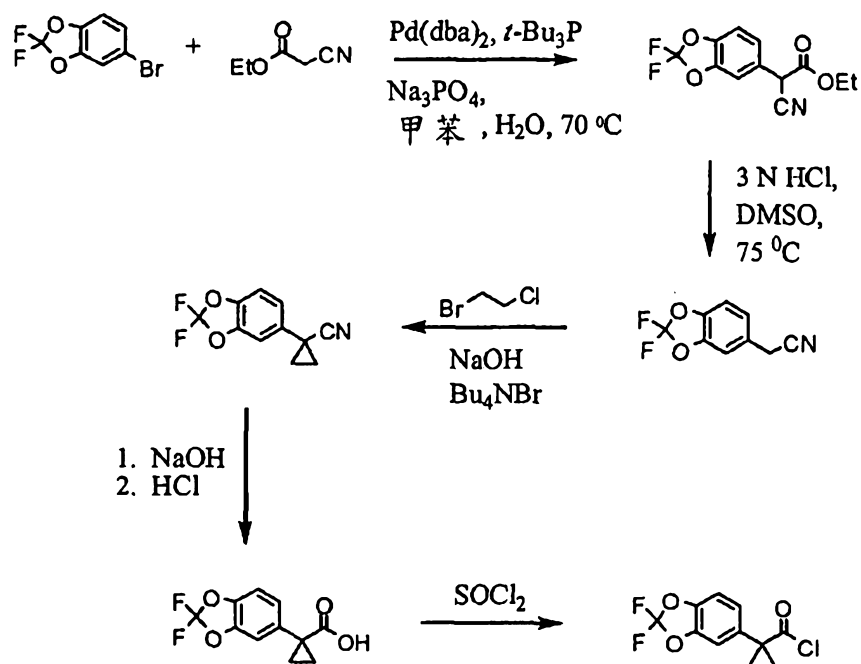
至少約 10 mg(例如至少約 25 mg、至少約 30 mg、至少約 40 mg、至少約 50 mg、至少約 100 mg或至少約 150 mg)化合物 1 非晶形形式及一或多種以下賦形劑：填充劑、稀釋劑、崩解劑、界面活性劑、滑動劑及潤滑劑。

溶解可用使用 0.1% CTAB 溶解於 900 mL DI 水中且以 50 mM 磷酸二氫鉀緩衝至 pH 6.8 作為溶解介質的標準 USP II 型裝置在約 37°C 之溫度下以約 50-75 rpm 攪拌下進行量測。在裝置之各測試容器中測試單一實驗錠劑。溶解亦可用使用 0.7% 月桂基硫酸鈉溶解於 900 mL 50 mM 磷酸鈉緩衝液 (pH 6.8) 中作為溶解介質的標準 USP II 型裝置在約 37°C 之溫度下以約 65 rpm 攪拌下進行量測。在裝置之各測試容器中測試單一實驗錠劑。溶解亦可用使用 0.5% 月桂基硫酸鈉溶解於 900 mL 50 mM 磷酸鈉緩衝液 (pH 6.8) 中作為溶解介質的標準 USP II 型裝置在約 37°C 之溫度下以約 65 rpm 攪拌下進行量測。在裝置之各測試容器中測試單一實驗錠劑。

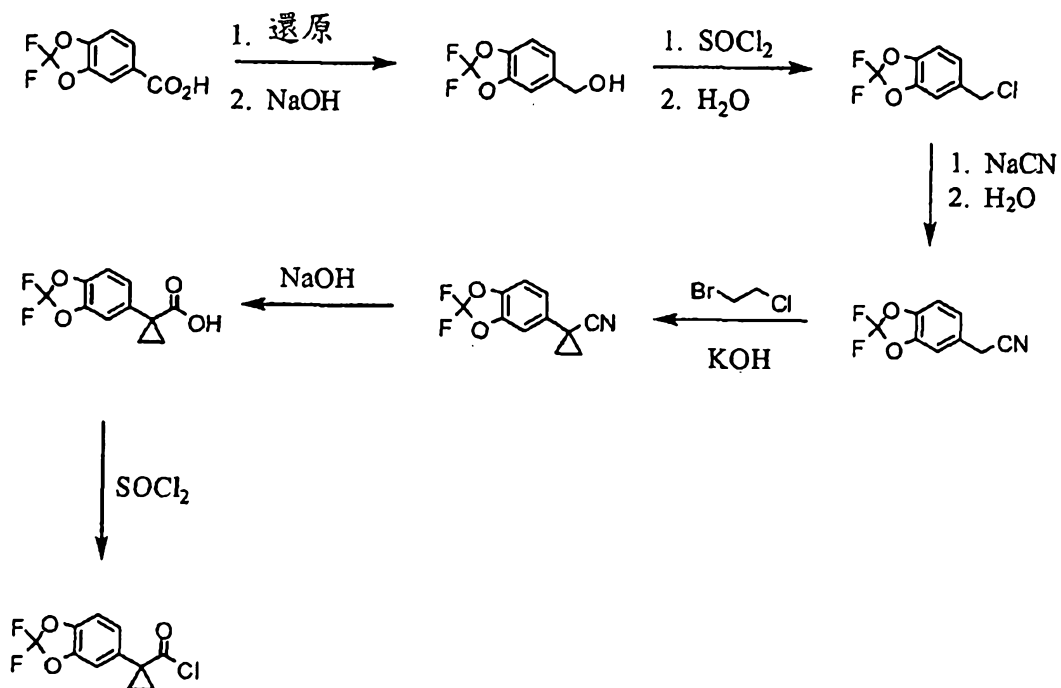
製備化合物 1 非晶形形式及化合物 1 形式 A 之方法

化合物 1 為起點且在一實施例中可藉由根據流程 1-4 使酸氯化物部分與胺部分偶合來製備。

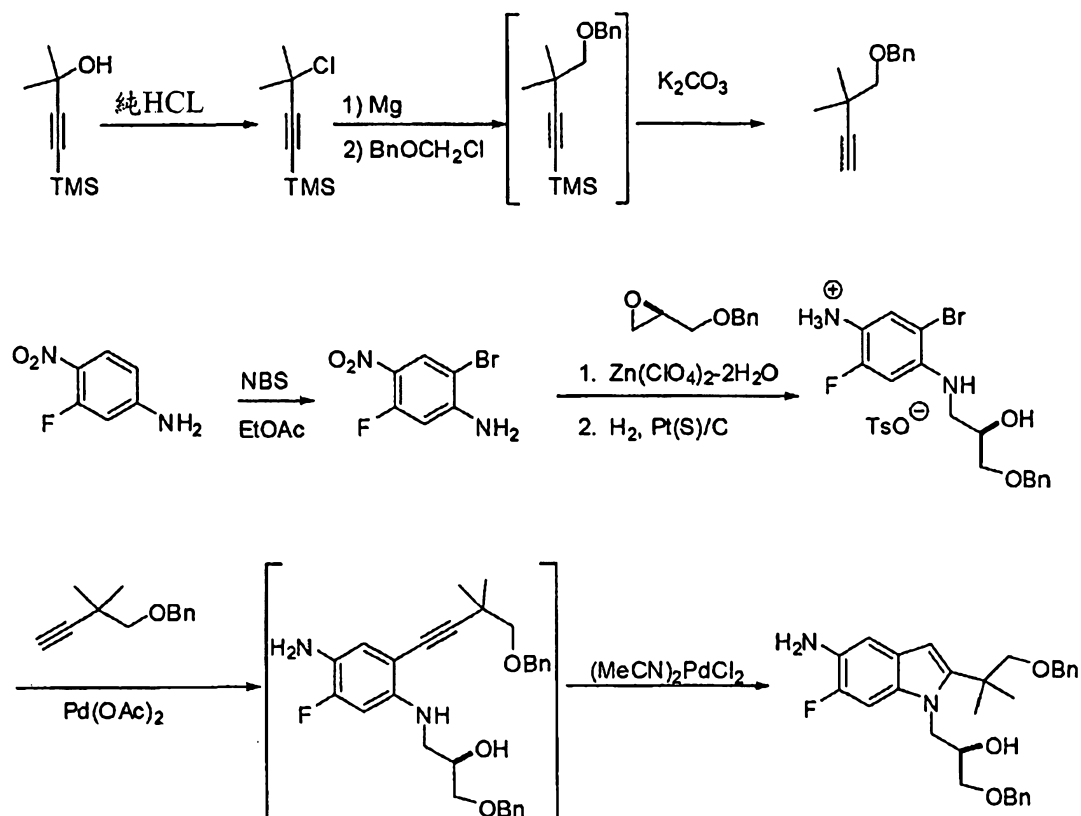
流程1. 合成酸氯化物部分



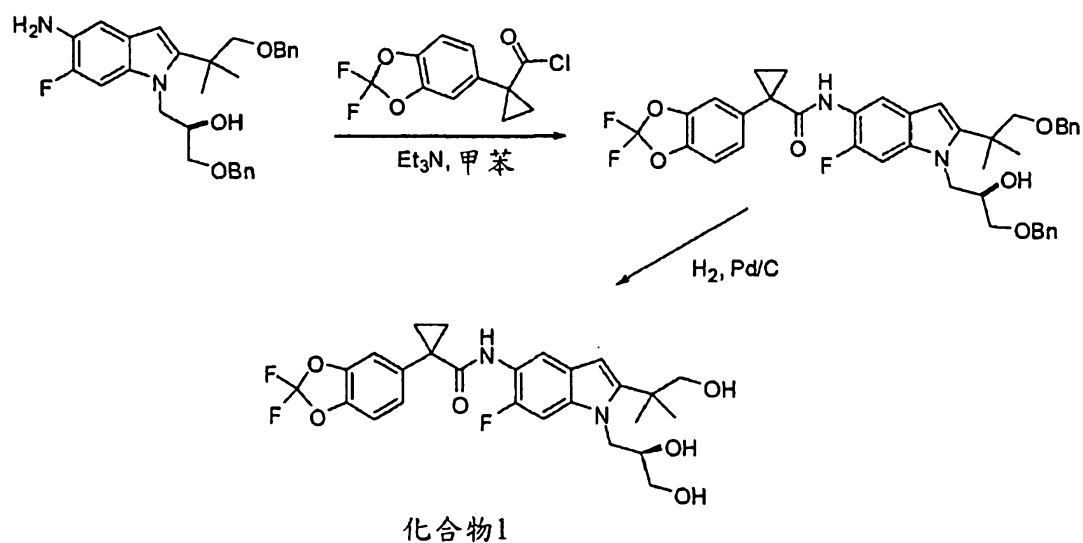
流程2. 合成酸氯化物部分-替代性合成



流程3. 合成胺部分



流程4. 形成化合物1



製備化合物1非晶形式之方法

以化合物1或甚至化合物1之結晶形式為起始物質，可藉由旋轉蒸發或噴霧乾燥方法製備化合物1非晶形式。

化合物1溶解於適當溶劑(如甲醇)中且旋轉蒸發甲醇留下泡沫狀物產生化合物1非晶形形式。在一些實施例中，使用溫水浴來加快蒸發。

亦可使用噴霧乾燥方法自化合物1製備化合物1非晶形形式。噴霧乾燥為使液態進料轉化為乾燥顆粒形式之製程。可視情況使用二次乾燥製程(諸如流體化床乾燥或真空乾燥)使殘餘溶劑降至醫藥學上可接受之含量。通常，噴霧乾燥包含使高度分散之液體懸浮液或溶液與足夠體積之熱空氣接觸以使液滴蒸發及乾燥。待噴霧乾燥之製劑可為任何可使用所選噴霧乾燥裝置霧化之溶液、粗懸浮液、漿液、膠態分散體或糊狀物。在標準程序中，將製劑噴灑至溫暖過濾空氣流中，該空氣流蒸發溶劑且將乾燥產物運送至收集器(例如旋風器)。接著將廢氣與溶劑一起排出，或者將廢氣傳送至冷凝器以捕捉及可能再循環溶劑。可使用市售類型之裝置進行噴霧乾燥。舉例而言，市售噴霧乾燥器由Buchi Ltd.及Niro製造(例如由Niro製造之PSD系列噴霧乾燥器)(參見US 2004/0105820；US 2003/0144257)。

噴霧乾燥通常採用約3重量%至約30重量%、約4重量%至約20重量%、較佳至少約10重量%之固體材料負載量(亦即藥物及賦形劑)。通常，固體負載量之上限取決於所得溶液之黏度(例如泵汲能力)及溶液中組分之溶解度。通常，溶液之黏度可決定所得粉末產物中粒子之大小。

噴霧乾燥之技術及方法可見於Perry's Chemical Engineering Handbook, 第6版, R. H. Perry, D. W. Green & J. O.

Maloney 編), McGraw-Hill book co. (1984); 及 Marshall 「Atomization and Spray-Drying」 50, Chem. Eng. Prog. Monogr. 第2套叢書(1954)中。一般而言, 噴霧乾燥在約 60°C 至約 200°C, 例如約 95°C 至約 185°C、約 110°C 至約 182°C、約 96°C 至約 180°C, 例如約 145°C 之入口溫度下進行。通常在約 30°C 至約 90°C, 例如約 40°C 至約 80°C、約 45°C 至約 80°C, 例如約 75°C 之出口溫度下進行噴霧乾燥。霧化流動速率通常為約 4 kg/h 至約 12 kg/h, 例如約 4.3 kg/h 至約 10.5 kg/h, 例如約 6 kg/h 或約 10.5 kg/h。進料流動速率通常為約 3 kg/h 至約 10 kg/h, 例如約 3.5 kg/h 至約 9.0 kg/h, 例如約 8 kg/h 或約 7.1 kg/h。霧化率通常為約 0.3 至 1.7, 例如約 0.5 至 1.5, 例如約 0.8 或約 1.5。

移除溶劑可能需要後續乾燥步驟, 諸如塔盤乾燥、流體化床乾燥(例如約室溫至約 100°C)、真空乾燥、微波乾燥、轉筒乾燥或雙錐真空乾燥(例如約室溫至約 200°C)。

在一實施例中, 固態分散體經流體化床乾燥。

在一方法中, 溶劑包括揮發性溶劑, 例如沸點低於約 100°C 之溶劑。在一些實施例中, 溶劑包括溶劑混合物, 例如揮發性溶劑混合物或揮發性溶劑與非揮發性溶劑之混合物。當使用溶劑混合物時, 混合物可包括一或多種非揮發性溶劑, 例如非揮發性溶劑以少於約 15%, 例如少於約 12%、少於約 10%、少於約 8%、少於約 5%、少於約 3% 或少於約 2% 之量存在於混合物中。

較佳溶劑為化合物 1 之溶解度為至少約 10 mg/mL(例如至

少約 15 mg/mL、20 mg/mL、25 mg/mL、30 mg/mL、35 mg/mL、40 mg/mL、45 mg/mL、50 mg/mL或50 mg/mL以上)之溶劑。更佳溶劑包括化合物1之溶解度為至少約20 mg/mL之溶劑。

可測試之例示性溶劑包括丙酮、環己烷、二氯甲烷、N,N-二甲基乙醯胺(DMA)、N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮(DMI)、二甲亞砜(DMSO)、二噁烷、乙酸乙酯、乙醚、冰乙酸(HAc)、甲基乙基酮(MEK)、N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)、甲基第三丁基醚(MTBE)、四氫呋喃(THF)、戊烷、乙腈、甲醇、乙醇、異丙醇、乙酸異丙酯及甲苯。例示性共溶劑包括丙酮/DMSO、丙酮/DMF、丙酮/水、MEK/水、THF/水、二噁烷/水。在雙溶劑系統中，溶劑可以約0.1%至約99.9%存在。在一些較佳實施例中，水與丙酮為共溶劑，其中水以約0.1%至約15%，例如約9%至約11%，例如約10%存在。在一些較佳實施例中，水與MEK為共溶劑，其中水以約0.1%至約15%，例如約9%至約11%，例如約10%存在。在一些實施例中，溶劑溶液包括三種溶劑。舉例而言，丙酮及水可與第三種溶劑(諸如DMA、DMF、DMI、DMSO或HAc)混合。在非晶形化合物1為固態非晶形分散體之組分之實施例中，較佳溶劑溶解化合物1及聚合物兩者。合適溶劑包括上述溶劑，例如MEK、丙酮、水、甲醇及其混合物。

可修改粒度及溫度乾燥範圍以製備最佳固態分散體。如熟練此項技術者所瞭解，小粒度將產生改良之溶劑移除。

然而，申請人發現較小粒子可產生疏鬆粒子，其在一些環境下不能提供用於下游加工(諸如製錠)之最佳固態分散體。在較高溫度下，化合物1可能發生結晶或化學降解。在較低溫度下，可能不能移除足量溶劑。本文中之方法提供最佳粒度及最佳乾燥溫度。

通常，粒度為使得D10(μm)小於約5，例如小於約4.5、小於約4.0或小於約3.5，D50(μm)通常小於約17，例如小於約16、小於約15、小於約14、小於約13且D90(μm)通常小於約175，例如小於約170、小於約170、小於約150、小於約125、小於約100、小於約90、小於約80、小於約70、小於約60或小於約50之粒度。通常，噴霧乾燥粒子之容積密度為約0.08 g/cc至約0.20 g/cc，例如約0.10至約0.15 g/cc，例如約0.11 g/cc或約0.14 g/cc。噴霧乾燥粒子之敲緊密度通常在10次敲緊下在約0.08 g/cc至約0.20 g/cc範圍內，例如約0.10 g/cc至約0.15 g/cc，例如約0.11 g/cc或約0.14 g/cc；在500次敲緊下在0.10 g/cc至約0.25 g/cc範圍內，例如約0.11 g/cc至約0.21 g/cc，例如約0.15 g/cc、約0.19 g/cc或約0.21 g/cc；在1250次敲緊下在0.15 g/cc至約0.27 g/cc範圍內，例如約0.18 g/cc至約0.24 g/cc，例如約0.18 g/cc、約0.19 g/cc、約0.20 g/cc或約0.24 g/cc；及在2500次敲緊下在0.15 g/cc至約0.27 g/cc範圍內，例如約0.18 g/cc至約0.24 g/cc，例如約0.18 g/cc、約0.21 g/cc、約0.23 g/cc或約0.24 g/cc。

聚合物

包括化合物1非晶形式及聚合物(或固態載劑)之固態分散體亦包括於本文中。舉例而言，化合物1以非晶形化合物形式存在作為固態非晶形分散體之組分。固態非晶形分散體通常包括化合物1及聚合物。例示性聚合物包括纖維素聚合物(諸如HPMC或HPMCAS)及含吡咯啉酮聚合物(諸如PVP/VA)。在一些實施例中，固態非晶形分散體包括一或多種其他賦形劑，諸如界面活性劑。

在一實施例中，聚合物能夠溶解於水性介質中。聚合物之溶解度可與pH值無關或具pH值依賴性。溶解度具pH值依賴性之聚合物包括一或多種腸溶性聚合物。術語「腸溶性聚合物」係指相對於酸性較強之胃環境可在酸性較弱之腸環境中優先溶解的聚合物，例如在酸性水性介質中不可溶但當pH值高於5-6時可溶之聚合物。合適聚合物應為化學及生物學惰性聚合物。為改良固態分散體之物理穩定性，聚合物之玻璃轉移溫度(T_g)應儘可能高。舉例而言，較佳聚合物之玻璃轉移溫度至少等於或高於藥物(亦即化合物1)之玻璃轉移溫度。其他較佳聚合物具有與藥物(亦即化合物1)之玻璃轉移溫度相差不超過約10°C至約15°C之玻璃轉移溫度。聚合物之合適玻璃轉移溫度之實例包括至少約90°C、至少約95°C、至少約100°C、至少約105°C、至少約110°C、至少約115°C、至少約120°C、至少約125°C、至少約130°C、至少約135°C、至少約140°C、至少約145°C、至少約150°C、至少約155°C、至少約160°C、至少約165°C、至少約170°C或至少約175°C(如在乾燥條件下所量

測)。不希望受理論約束，咸信內在機制為具有較高 T_g 之聚合物通常在室溫下具有較低分子運動性，其可為穩定非晶形固態分散體之物理穩定性之關鍵因素。

此外，聚合物之吸濕性應較低，例如低於約10%。出於在本申請案中比較之目的，在約60%相對濕度下表徵聚合物或組合物之吸濕性。在一些較佳實施例中，聚合物之吸水率低於約10%，例如吸水率低於約9%、低於約8%、低於約7%、低於約6%、低於約5%、低於約4%、低於約3%或低於約2%。吸濕性亦可影響固態分散體之物理穩定性。通常，聚合物中吸附之濕氣可極大降低聚合物以及所得固態分散體之 T_g ，從而將進一步降低如上文所描述之固態分散體之物理穩定性。

在一實施例中，聚合物為一或多種水溶性聚合物或部分水溶性聚合物。水溶性或部分水溶性聚合物包括(但不限於)纖維素衍生物(例如羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥丙基纖維素(HPC))或乙基纖維素；聚乙烯吡咯啉酮(PVP)；聚乙二醇(PEG)；聚乙烯醇(PVA)；丙烯酸酯，諸如聚甲基丙烯酸酯(例如Eudragit® E)；環糊精(例如 β -環糊精)及其共聚物及衍生物，包括例如PVP-VA(聚乙烯吡咯啉酮-乙酸乙烯酯)。

在一些實施例中，聚合物為羥丙基甲基纖維素(HPMC)，諸如HPMC E50、HPMC E15或HPMC 60SH50。

如本文中所論述，聚合物可為pH值依賴性腸溶性聚合物。該等pH值依賴性腸溶性聚合物包括(但不限於)纖維素

衍生物(例如鄰苯二甲酸乙酸纖維素(CAP))、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素(HPMCP)、丁二酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)、羧甲基纖維素(CMC)或其鹽(例如鈉鹽, 諸如(CMC-Na)); 苯偏三酸乙酸纖維素(CAT)、鄰苯二甲酸乙酸羥丙基纖維素(HPCAP)、鄰苯二甲酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAP)及鄰苯二甲酸乙酸甲基纖維素(MCAP)或聚甲基丙烯酸酯(例如Eudragit® S)。在一些實施例中, 聚合物為丁二酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)。在一些實施例中, 聚合物為HG級丁二酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS-HG)。

在又一實施例中, 聚合物為聚乙烯吡咯啉酮共聚物, 例如乙基吡咯啉酮/乙酸乙烯酯共聚物(PVP/VA)。

在化合物1與聚合物, 例如與HPMC、HPMCAS或PVP/VA聚合物形成固態分散體之實施例中, 相對於固態分散體之總重量, 聚合物之量在約0.1重量%至99重量%範圍內。除非另有說明, 否則分散體內所描述之藥物、聚合物及其他賦形劑之百分比以重量百分比給出。聚合物之量通常為至少約20%且較佳為至少約30%, 例如至少約35%、至少約40%、至少約45%或約50%(例如49.5%)。該量通常為約99%或99%以下且較佳為約80%或80%以下, 例如約75%或75%以下、約70%或70%以下、約65%或65%以下、約60%或60%以下或約55%或55%以下。在一實施例中, 聚合物之量多達分散體總重量之約50%(且甚至更特定言之, 介於約40%與50%之間, 諸如約49%、約49.5%或約

50%)。可自 ShinEtsu 獲得多種等級之 HPMC 及 HPMCAS，例如可獲得多種品種之 HPMCAS，包括 AS-LF、AS-MF、AS-HF、AS-LG、AS-MG、AS-HG。該等等級各自之乙酸酯及丁二酸酯之取代百分比不同。

在一些實施例中，化合物 1 與聚合物以大致相等之量存在，例如聚合物及藥物各自佔分散體之約 50 重量%。舉例而言，聚合物以約 49.5% 存在且藥物以約 50% 存在。

在一些實施例中，在噴霧乾燥前，化合物 1 及聚合物共佔非固態分散體總固體含量之 1% 至 20% w/w。在一些實施例中，在噴霧乾燥前，化合物 1 及聚合物共佔非固態分散體總固體含量之 5% 至 15% w/w。在一些實施例中，在噴霧乾燥前，化合物 1 及聚合物共佔非固態分散體總固體含量之約 11% w/w。

在一些實施例中，分散體進一步包括其他次要成分，諸如界面活性劑(例如 SLS)。在一些實施例中，界面活性劑以少於分散體之約 10% 存在，例如少於約 9%、少於約 8%、少於約 7%、少於約 6%、少於約 5%、少於約 4%、少於約 3%、少於約 2%、約 1% 或約 0.5%。

在包括聚合物之實施例中，聚合物應以有效穩定固態分散體之量存在。穩定包括抑制或阻止化合物 1 結晶。該穩定作用將抑制化合物 1 自非晶形轉化為結晶形式。舉例而言，聚合物將阻止至少一部分(例如約 5%、約 10%、約 15%、約 20%、約 25%、約 30%、約 35%、約 40%、約 45%、約 50%、約 55%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%

或75%以上)化合物1自非晶形轉化為結晶形式。可例如藉由量測固態分散體之玻璃轉移溫度、量測非晶形材料之鬆弛速率或量測化合物1之溶解度或生物可用性來量測穩定作用。

與化合物1組合使用例如以形成固態分散體(諸如非晶形固態分散體)之合適聚合物應具有以下性質中之一或多者：

聚合物之玻璃轉移溫度應為比化合物1之玻璃轉移溫度低不超過約10°C-15°C之溫度。聚合物之玻璃轉移溫度較佳高於化合物1之玻璃轉移溫度且通常比藥物產品之所需儲存溫度高至少50°C。舉例而言，至少約100°C、至少約105°C、至少約105°C、至少約110°C、至少約120°C、至少約130°C、至少約140°C、至少約150°C、至少約160°C、至少約160°C或160°C以上。

聚合物應相對不吸濕。舉例而言，當在標準條件下儲存時，聚合物應吸收少於約10%水，例如少於約9%、少於約8%、少於約7%、少於約6%或少於約5%、少於約4%或少於約3%水。較佳為當在標準條件下儲存時，聚合物將實質上不含吸收之水。

相對於化合物1之溶解度，聚合物於適於噴霧乾燥製程之溶劑中應具有類似或更佳溶解度。在較佳實施例中，聚合物將與化合物1溶解於一或多種相同之溶劑或溶劑系統中。聚合物較佳可溶於至少一種不含羥基之溶劑(諸如二氯甲烷、丙酮或其組合)中。

當與化合物1組合時(例如於固態分散體或液體懸浮液中)，相對於無聚合物存在下化合物1之溶解度或相對於與參考聚合物組合時化合物1之溶解度，聚合物應使化合物1於水性及生理學相關介質中之溶解度增加。舉例而言，聚合物可藉由減少自固態非晶形分散體或液體懸浮液轉化為結晶化合物1之非晶形化合物1的量來增加非晶形化合物1之溶解度。

聚合物應降低非晶形物質之鬆弛速率。

聚合物應增強化合物1之物理穩定性及/或化學穩定性。

聚合物應改良化合物1之可製造性。

聚合物應改良化合物1之處理、投藥或儲存性質中之一或多者。

聚合物應不與其他醫藥組分(例如賦形劑)發生不良相互作用。

可使用本文中所描述之噴霧乾燥法(或其他方法)測試候選聚合物(或其他組分)用於形成非晶形組合物之適合性。可比較候選組合物之穩定性、對形成晶體之抗性或其他性質，且與參考製劑(例如純非晶形化合物1或結晶化合物1之製劑)進行比較。舉例而言，可測試候選組合物以確定其是否抑制溶劑介導之結晶的發生時間或在指定時間內在控制條件抑制轉化百分比達參考製劑之至少50%、75%、100%或110%，或可測試候選組合物以確定其相對於結晶化合物1是否具有改良之生物可用性或溶解度。

界面活性劑

固態分散體或其他組合物可包括界面活性劑。界面活性劑或界面活性劑混合物將通常降低固態分散體與水性介質之間的界面張力。適當界面活性劑或界面活性劑混合物亦可增強來自固態分散體之化合物1之水溶性及生物可用性。與本發明結合使用之界面活性劑包括(但不限於)脫水山梨糖醇脂肪酸酯(例如 Spans®)、聚氧乙烯脫水山梨糖醇脂肪酸酯(例如 Tweens®)、月桂基硫酸鈉(SLS)、十二烷基苯磺酸鈉(SDBS)、磺基丁二酸二辛酯鈉(多庫酯(Docusate))、二氧基膽酸鈉鹽(DOSS)、脫水山梨醇單硬脂酸酯、脫水山梨糖醇三硬脂酸酯、溴化六癸基三甲基銨(HTAB)、N-月桂醯基肌胺酸鈉、油酸鈉、十四酸鈉、硬脂酸鈉、棕櫚酸鈉、Gelucire 44/14、乙二胺四乙酸(EDTA)、維生素E d- α 生育酚聚乙二醇1000丁二酸酯(TPGS)、卵磷脂、MW 677-692、谷胺酸單鈉單水合物、拉巴索(Labrasol)、PEG 8辛酸/癸酸甘油酯、二乙二醇單乙醚(Transcutol)、二乙二醇單乙基醚、Solutol HS-15、聚乙二醇/羥基硬脂酸酯、牛磺膽酸、普洛尼克F68(Pluronic F68)、普洛尼克F108及普洛尼克F127(或任何其他聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物(Pluronics®)或飽和聚乙二醇化甘油酯(Gelucirs®))。該等可與本發明結合使用之界面活性劑之特定實例包括(但不限於)Span 65、Span 25、Tween 20、Capryol 90、普洛尼克F108、月桂基硫酸鈉(SLS)、維生素E TPGS、普洛尼克(pluronics)及共聚物。SLS通常較佳。

相對於固態分散體之總重量，界面活性劑(例如SLS)之

量可介於0.1%-15%之間。其較佳為約0.5%至約10%，更佳為約0.5%至約5%，例如約0.5%至4%、約0.5%至3%、約0.5%至2%、約0.5%至1%或約0.5%。

在某些實施例中，相對於固態分散體之總重量，界面活性劑之量為至少約0.1%，較佳為約0.5%。在該等實施例中，界面活性劑將以不超過約15%且較佳不超過約12%、約11%、約10%、約9%、約8%、約7%、約6%、約5%、約4%、約3%、約2%或約1%之量存在。界面活性劑之量為約0.5重量%之實施例較佳。

可以與關於測試聚合物所描述類似之方式測試候選界面活性劑(或其他組分)用於本發明之適合性。

形成化合物1形式A之方法

在一實施例中，藉由將化合物1於適當溶劑中製成漿液持續有效量之時間來製備化合物1形式A。在另一實施例中，適當溶劑為乙酸乙酯、二氯甲烷、MTBE、乙酸異丙酯、各種比率之水/乙醇溶液、各種比率之水/乙腈溶液、各種比率之水/甲醇溶液或各種比率之水/異丙醇溶液。舉例而言，各種比率之水/乙醇溶液包括水/乙醇1:9(體積/體積)、水/乙醇1:1(體積/體積)及水/乙醇9:1(體積/體積)。各種比率之水/乙腈溶液包括水/乙腈1:9(體積/體積)、水/乙腈1:1(體積/體積)及水/乙腈9:1(體積/體積)。各種比率之水/甲醇溶液包括水/甲醇1:9(體積/體積)、水/甲醇1:1(體積/體積)及水/甲醇9:1(體積/體積)。各種比率之水/異丙醇溶液包括水/異丙醇1:9(體積/體積)、水/異丙醇1:1(體積/體積)

及水/異丙醇9:1(體積/體積)。

通常，約40 mg化合物1在室溫下於約1.5 mL適當溶劑中製成漿液(目標濃度為26.7 mg/mL)持續有效量之時間。在一些實施例中，有效量之時間為約24小時至約2週。在一些實施例中，有效量之時間為約24小時至約1週。在一些實施例中，有效量之時間為約24小時至約72小時。接著收集固體。

在另一實施例中，藉由於適當溶劑中溶解化合物1且接著蒸發溶劑來製備化合物1形式A。在一實施例中，適當溶劑為化合物1之溶解度大於20 mg/mL之溶劑。舉例而言，該等溶劑包括乙腈、甲醇、乙醇、異丙醇、丙酮及其類似物。

通常，將化合物1溶解於適當溶劑中，過濾且接著進行緩慢蒸發或快速蒸發。緩慢蒸發之實例為用中間戳有一個孔之封口膜(parafilm)覆蓋包含化合物1溶液之容器，諸如小瓶。快速蒸發之實例為保持包含化合物1之容器(諸如小瓶)不被覆蓋。接著收集固體。

在另一態樣中，本發明提供製備化合物1形式A之方法，其包含於第一溶劑中溶解化合物1且添加化合物1於其中具有弱溶解度(溶解度 <1 mg/mL)之第二溶劑。舉例而言，第一溶劑可為化合物1於其中具有大於20 mg/mL溶解度之溶劑，例如乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或丙酮。第二溶劑可為例如庚烷或水。

通常，將化合物1溶解於第一溶劑中且進行過濾以移除

任何晶種。在攪拌下緩慢添加第二溶劑。固體沈澱且藉由過濾收集。

製備醫藥組合物之方法

可藉由在壓力下壓實或壓縮混合物或組合物(例如粉末或顆粒)以形成穩定三維形狀(例如錠劑)來製備本發明之單位劑型。如本文中所用,「錠劑」包括所有形狀及大小之壓縮醫藥單位劑型(無論經包衣包覆或未經包衣包覆)。

如本文中所用之表述「單位劑型」係指適於待治療患者之藥劑之物理個別單元。通常,壓實混合物之密度大於混合物在壓實之前的密度。本發明之單位劑型可具有幾乎任何形狀,包括凹面及/或凸面、圓角或角形角及圓形至直線形狀。在一些實施例中,本發明之壓縮劑型包含具有平坦表面之圓形錠劑。可藉由一般技術者已知的形成壓縮固體醫藥劑型之任何壓實及壓縮方法製備本發明之固體醫藥劑型。在特定實施例中,可使用熟習醫藥調配領域之技術者已知的習知方法(如例如相關教科書中所描述)製備本文中提供之調配物。參見例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 21 版, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Md. (2003); Ansel 等人, Pharmaceutical Dosage Forms And Drug Delivery Systems, 第 7 版, Lippincott Williams & Wilkins, (1999); The Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第 4 版, Rowe 等人編, American Pharmaceuticals Association (2003); Gibson, Pharmaceutical Preformulation And Formulation, CRC Press (2001), 該等

參考文獻均以全文引用的方式併入本文中。

造粒及壓縮

在一些實施例中，包含活性劑、化合物1非晶形形式及所包括之醫藥學上可接受之賦形劑(例如填充劑、稀釋劑、崩解劑、界面活性劑、滑動劑、潤滑劑或其任何組合)之固體形式(包括粉末)可經受乾式造粒製程。乾式造粒製程使粉末聚結為具有適於進一步加工之大小的較大粒子。乾式造粒可改良混合物之流動性以能夠產生符合質量變化或含量均一性之要求的錠劑。

可使用一或多個混合及乾式造粒步驟產生本文中所描述之調配物。混合及造粒步驟之順序及數目似乎並非關鍵。然而，在壓縮為錠劑前，賦形劑及化合物1中之至少一者可經受乾式造粒或濕式高剪切造粒。在錠劑壓縮前對化合物1非晶形形式及賦形劑一起進行乾式造粒似乎意外地為提供本發明組合物與調配物之成分之間緊密實體接觸的簡單、廉價且有效之方法且因此產生具有優良穩定性性質之錠劑調配物。乾式造粒可藉由機械製程進行，其與亦涵蓋於本文中之濕式造粒製程相比在不使用任何液體物質下(不呈水溶液、基於有機溶質之溶液或其混合物形式)轉移能量至混合物。通常，機械製程需要進行壓實，諸如藉由滾輪壓實進行之壓實。乾式造粒之替代性方法之一實例為乾壓。

在一些實施例中，滾輪壓實為包含高強度機械壓實一或多種物質之造粒製程。在一些實施例中，在2個對轉滾輪

之間壓縮(亦即滾輪壓實)包含粉末混合物之醫藥組合物以產生固體薄片，接著將固體薄片壓入篩網中以形成顆粒物質。在此顆粒物質中，可獲得成分之間的緊密機械接觸。滾輪壓實設備之一實例為來自 Gerteis Maschinen+Processengineering AG之Minipactor® Gerteis 3W-Polygran。

在一些實施例中，本發明之錠劑壓縮可在不使用任何液體物質下(不呈水溶液、基於有機溶質之溶液或其混合物形式)進行，亦即乾式造粒製程。在一典型實施例中，所得核心或錠劑之抗壓強度在1至15 kP範圍內；諸如1.5至12.5 kP，較佳在2至10 kP範圍內。

簡要製造程序

在一些實施例中，根據本文中設定之配方稱量成分。接著，篩分所有顆粒內成分且充分混合。成分可用合適潤滑劑(例如硬脂酸鎂)潤滑。下一步驟可包含粉末混合物及具有一定大小之成分之壓實/乾壓。接著，將壓實或乾壓之摻合物研磨為顆粒且進行篩分以獲得所需大小。接著，顆粒可用例如硬脂酸鎂進一步潤滑。接著，可用合適衝頭將本發明之顆粒狀組合物壓縮為本發明之各種醫藥調配物。錠劑可視情況經膜、著色劑或其他塗層塗佈。

本發明之另一態樣提供製備醫藥組合物之方法，其包含提供包含化合物1非晶形式之組合物與選自填充劑、稀釋劑、滑動劑、界面活性劑、潤滑劑、崩解劑之一或多種賦形劑的混合物，及將組合物壓縮為在約30分鐘內溶解至少約50%之錠劑。

在另一實施例中，進行濕式造粒製程以自粉狀及液體成分之混合物製備本發明之醫藥調配物。舉例而言，根據本文中設定之配方稱量包含含有化合物1非晶形式之組合物與選自填充劑、稀釋劑、滑動劑、界面活性劑、潤滑劑、崩解劑之一或多種賦形劑之混合物的醫藥組合物。接著，篩分所有顆粒內成分且於高剪切或低剪切造粒機中使用水或水與界面活性劑或水與黏合劑或水與界面活性劑及黏合劑進行混合以粒化粉狀摻合物。亦可在具有或不具有界面活性劑及/或黏合劑下使用除水以外的流體粒化粉狀摻合物。接著，可視情況使用合適研磨機研磨濕顆粒。接著，可視情況藉由以任何合適方式乾燥成分自混合物移除水。接著，可視情況將乾燥之顆粒研磨為所需大小。接著，可藉由摻合添加額外顆粒狀賦形劑(例如填充劑、稀釋劑及崩解劑)。接著，具有一定大小之顆粒可用硬脂酸鎂及崩解劑(例如交聯羧甲纖維素鈉)進一步潤滑。接著可篩分本發明之顆粒狀組合物持續足夠時間以獲得正確大小且接著用合適衝頭壓縮為本發明之各種醫藥調配物。錠劑可視情況經膜、著色劑或其他塗層塗佈。

此例示性混合物之成分中之每一者描述於上文及以下實例中。此外，混合物可包含視情況選用之添加劑，諸如上文及以下實例中描述之一或多種著色劑、一或多種香料及/或一或多種芳香劑。在一些實施例中，混合物中該等成分(及任何視情況選用之添加劑)各自之相對濃度(例如重量%)亦提供於上文及以下實例中。構成混合物之成分可依序或以

任何添加組合提供；且成分或成分之組合可以任何順序提供。在一實施例中，潤滑劑為最後添加至混合物中之組分。

在另一實施例中，混合物包含化合物1非晶形形式之組合物及以下賦形劑中之任一或多者；滑動劑、界面活性劑、稀釋劑、潤滑劑、崩解劑及填充劑，其中該等成分中之每一者均以粉末形式提供(例如以藉由光散射測得之平均直徑為250 μm 或250 μm 以下(例如150 μm 或150 μm 以下、100 μm 或100 μm 以下、50 μm 或50 μm 以下、45 μm 或45 μm 以下、40 μm 或40 μm 以下或35 μm 或35 μm 以下)之粒子形式提供)。舉例而言，混合物包含化合物1非晶形形式之組合物、稀釋劑、滑動劑、界面活性劑、潤滑劑、崩解劑及填充劑，其中該等成分中之每一者均以粉末形式提供(例如以藉由光散射測得之平均直徑為250 μm 或250 μm 以下(例如150 μm 或150 μm 以下、100 μm 或100 μm 以下、50 μm 或50 μm 以下、45 μm 或45 μm 以下、40 μm 或40 μm 以下或35 μm 或35 μm 以下)之粒子形式提供)。在另一實施例中，混合物包含化合物1非晶形形式之組合物、稀釋劑、界面活性劑、潤滑劑、崩解劑及填充劑，其中該等成分中之每一者均以粉末形式提供(例如以藉由光散射測得之平均直徑為250 μm 或250 μm 以下(例如150 μm 或150 μm 以下、100 μm 或100 μm 以下、50 μm 或50 μm 以下、45 μm 或45 μm 以下、40 μm 或40 μm 以下或35 μm 或35 μm 以下)之粒子形式提供)。

在另一實施例中，混合物包含化合物1非晶形形式之組

合物以及滑動劑、稀釋劑、界面活性劑、潤滑劑、崩解劑及填充劑之任何組合，其中該等成分中之每一者均實質上不含水。各成分包含以該成分之重量計少於5重量%(例如少於2重量%、少於1重量%、少於0.75重量%、少於0.5重量%或少於0.25重量%)之水。舉例而言，混合物包含化合物1非晶形形式之組合物、稀釋劑、滑動劑、界面活性劑、潤滑劑、崩解劑及填充劑，其中該等成分中之每一者均實質上不含水。在一些實施例中，各成分包含以該成分之重量計少於5重量%(例如少於2重量%、少於1重量%、少於0.75重量%、少於0.5重量%或少於0.25重量%)之水。

在另一實施例中，藉由用混合物填充模型(例如模具)且對混合物施加壓力來將混合物壓縮為錠劑。此可使用模壓機或其他類似裝置來完成。在一些實施例中，化合物1非晶形形式及賦形劑之混合物可首先加工為顆粒形式。接著可根據醫藥技術中已知之方法對顆粒按大小分級且壓縮為錠劑或調配以用於囊封。亦應注意，可在各次壓縮期間使用相同壓力或在壓縮期間使用不同壓力反覆對模型中之混合物施加壓力。在另一實例中，可使用施加足夠壓力之模壓機壓縮粉狀成分或顆粒之混合物以形成在約30分鐘時溶解約50%或50%以上(例如在約30分鐘時溶解約55%或55%以上或在約30分鐘時溶解約60%或60%以上)之錠劑。舉例而言，使用模壓機壓縮混合物以產生硬度為至少約5 kP(至少約5.5 kP、至少約6 kP、至少約7 kP、至少約10 kP或至少15 kP)之錠劑。在一些情況下，壓縮混合物以產生硬度

介於約 5 kP 與 20 kP 之間的錠劑。

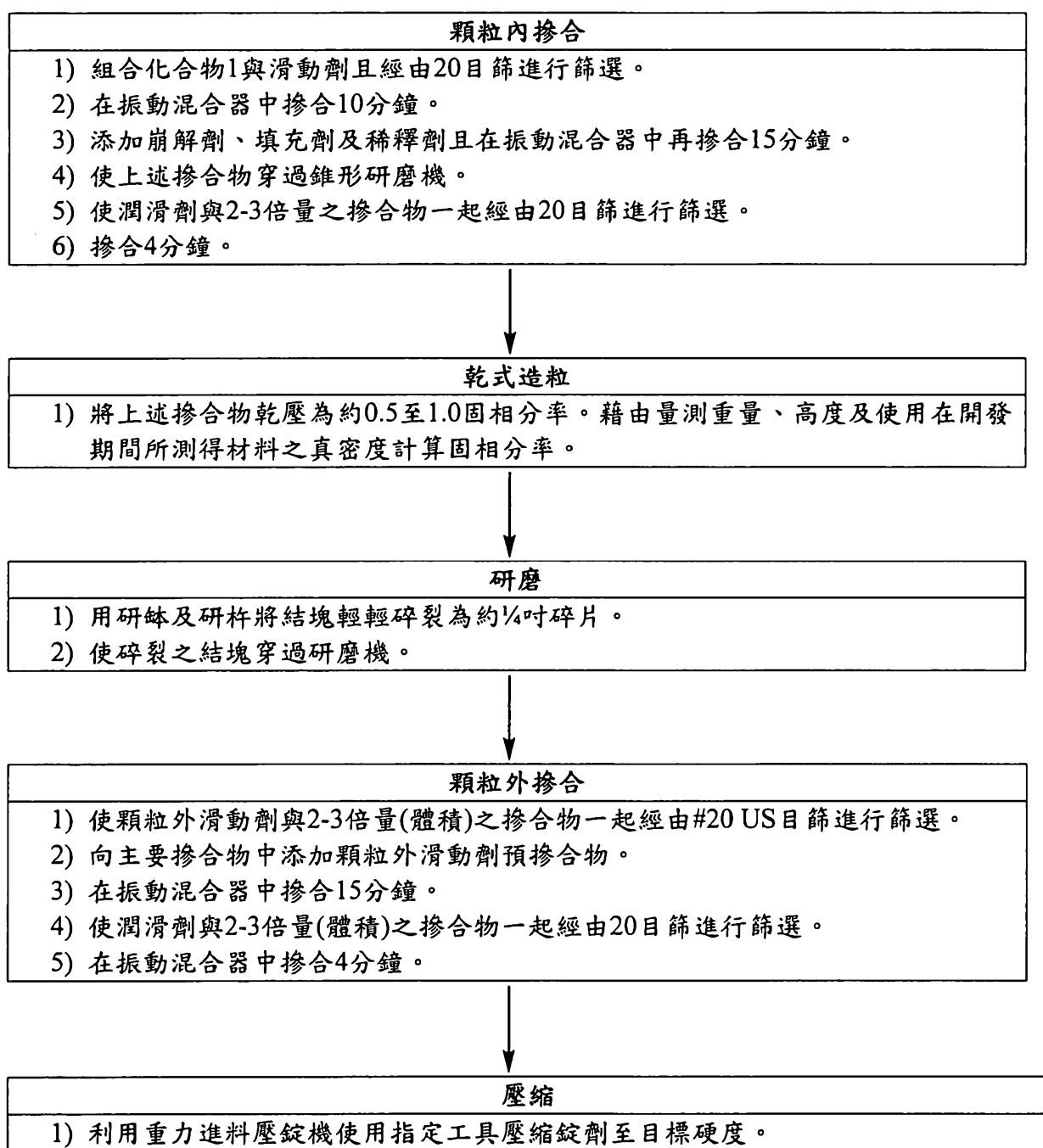
在一些實施例中，包含本文中所描述之醫藥組合物之錠劑可塗有以錠劑重量計約 3.0 重量% 包含著色劑之膜塗層。在某些情況下，用於塗佈錠劑之著色劑懸浮液或溶液包含以著色劑懸浮液或溶液之重量計約 20% w/w 之固體。在其他實例中，經塗佈錠劑可經標誌、其他影像或文字標記。

在另一實施例中，製備醫藥組合物之方法包含提供固體形式之混合物，例如粉狀及/或液體成分之混合物，該混合物包含化合物 1 非晶形式及選自滑動劑、稀釋劑、界面活性劑、潤滑劑、崩解劑及填充劑之一或多種賦形劑；混合該混合物直至混合物實質上均勻，及將混合物壓縮或壓實為顆粒形式。接著，如上文或以下實例中所描述，包含化合物 1 非晶形式之顆粒狀組合物可壓縮為錠劑或調配為膠囊。或者，製備醫藥組合物之方法包含提供化合物 1 非晶形式與一或多種賦形劑(例如滑動劑、稀釋劑、界面活性劑、潤滑劑、崩解劑及填充劑)之混合物；混合該混合物直至混合物實質上均勻，及使用滾輪壓實機使用如以下實例中所述之乾式造粒組合物將混合物壓縮/壓實為顆粒形式，或者使用如以下實例中所述之高剪切濕式顆粒壓實製程壓縮/壓實為顆粒。可使用所製備之併有化合物 1 非晶形式以及所選擇之本文中所描述之賦形劑的顆粒製備醫藥調配物，例如本文中所描述之錠劑。

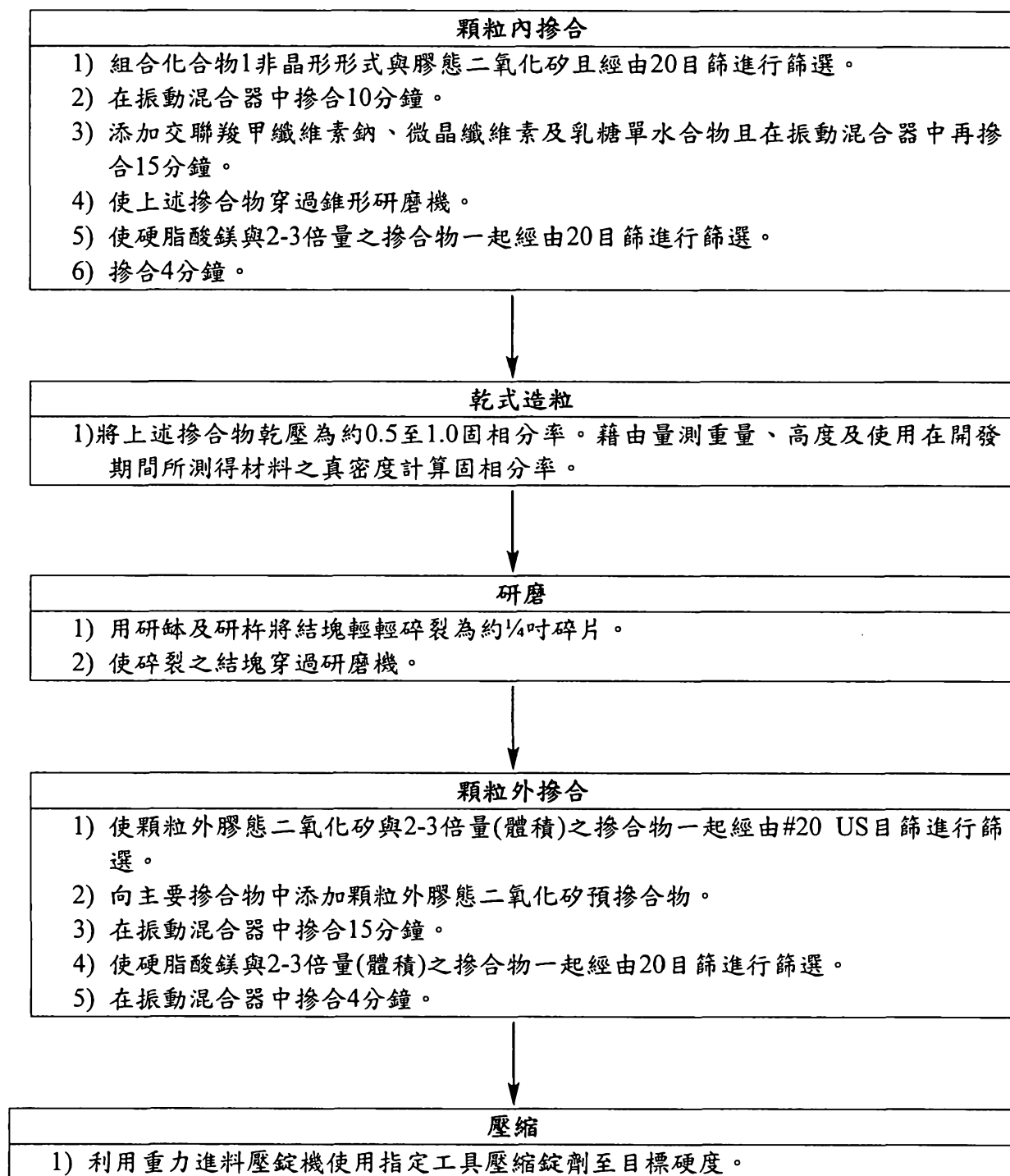
在一些實施例中，使用手動混合、混合器、摻合器、其任何組合或其類似物藉由攪拌、摻合、振動或其類似方法

對混合物進行混合。當依序添加成分或成分之組合時，混合可在連續添加之間進行、在整個成分添加過程中連續進行、在添加完所有成分或成分之組合後進行、或其任何組合。對混合物進行混合直至其具有實質上均勻之組成。

在一實施例中，可根據以下流程圖製備本發明之醫藥組合物：



在另一實施例中，可根據以下流程圖製備本發明之醫藥組合物：



在另一實施例中，可根據以下流程圖製備本發明之醫藥組合物：

乾式摻合

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1) 化合物1非晶形式經由20目篩進行篩選。 2) 微晶纖維素、乳糖單水合物、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂分別經由30目篩進行篩選。 3) 稱量所需量之膠態矽，與經篩選之乳糖預混合且一起經由#30目不鏽鋼標準篩進行篩選。 4) 向摻合器中添加組分且按以下順序混合： <ol style="list-style-type: none"> a. 向摻合器中添加約1/3量的微晶纖維素且使摻合器旋轉48轉以塗佈殼層內表面。此程序防止SDD黏著至摻合器內壁。 b. 將化合物1非晶形式裝入摻合器中且保持用微晶纖維素沖洗容器以防止活性劑流失至容器壁。 c. 用剩餘量之微晶纖維素沖洗化合物1非晶形式容器且添加至摻合器中。 d. 閉合摻合器且混合總共360轉。 e. 向摻合器中添加乳糖單水合物與膠態矽之混合物及交聯羧甲纖維素鈉且摻合360轉。 f. 向摻合器中添加經篩分硬脂酸鎂且摻合96轉。 |
|--|



壓縮

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1) 利用重力進料壓錠機使用指定工具壓縮錠劑至目標硬度。 |
|--|

在另一實施例中，化合物1非晶形式呈與聚合物及界面活性劑之50重量%混合物形式，所用膠態二氧化矽滑動劑之品牌為Cabot M5P，所用交聯羧甲纖維素鈉之品牌為AcDiSol，所用微晶纖維素填充劑之品牌為Avicel PH101且所用乳糖單水合物稀釋劑之品牌為Foremost 310。在另一實施例中，化合物1非晶形式聚合物為羥丙基甲基纖維素(HPMC)且界面活性劑為月桂基硫酸鈉。在另一實施例中，化合物1非晶形式聚合物為丁二酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)。在另一實施例中，化合物1非晶形式聚合物為高級丁二酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS-HG)。

在各種實施例中，第二治療劑可與化合物1非晶形式調配到一起以形成單位或單一劑型，例如錠劑或膠囊。

如上製備之劑型可根據美國藥典 29(United States Pharmacopoeia 29), United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, Md., 2005(「USP」)中之測試 711「溶解」進行活體外溶解評估以測定自劑型釋放活性物質之速率。活性物質之含量及雜質含量宜藉由諸如高效液相層析(HPLC)之技術進行量測。

在一些實施例中，本發明包括使用包裝材料，諸如高密度聚乙烯(HDPE)、低密度聚乙烯(LDPE)及/或聚丙烯及/或及/或玻璃、玻璃箔、鋁袋及由鋁或高密度聚氯乙烯(PVC)構成之泡殼或條帶的容器及外殼，視情況包括乾燥劑、聚乙烯(PE)、聚偏二氯乙烯(PVDC)、PVC/PE/PVDC及其類似物。該等包裝材料可用於在使用醫藥技術中通常採用之化學或物理滅菌技術對包裝及其內含物進行適當滅菌後以無菌方式儲存各種醫藥組合物及調配物。

投與醫藥組合物之方法

在一態樣中，可每天一次或約每24小時一次向患者投與本發明之醫藥組合物。或者，可每天兩次或約每12小時一次向患者投與本發明之醫藥組合物。該等醫藥組合物以含有約 2.5 mg、5 mg、10 mg、25 mg、50 mg、100 mg、125 mg、150 mg或200 mg化合物1非晶形形式之口服調配物形式投與。在此態樣中，除化合物1非晶形形式外，醫藥組合物亦包含填充劑、稀釋劑、崩解劑、界面活性劑、滑動劑、及潤滑劑。

亦應瞭解，本發明之化合物及醫藥學上可接受之組合物

及調配物可用於組合療法中；亦即化合物1非晶形形式及其醫藥學上可接受之組合物可與一或多種其他所需治療劑或醫療程序同時、之前或之後投與。用於組合方案中之療法(治療劑或程序)之特定組合將考慮所需治療劑及/或程序之相容性及待達成之所需治療作用。亦應瞭解，所用療法可對相同病症達成所需作用(例如本發明之化合物可與另一用於治療相同病症之活性劑同時投與)或其可達成不同作用(例如控制任何不良作用)。如本文中所用，通常投與以治療或預防特定疾病(例如CFTR介導之疾病)或病狀之其他治療劑稱為「適於所治療之疾病或病狀」。

在一實施例中，其他藥劑係選自黏液溶解劑、支氣管擴張劑、抗生素、抗感染劑、消炎劑、除本發明之化合物1以外的CFTR調節劑或營養劑。

在一實施例中，其他治療劑為抗生素。適用於本文之例示性抗生素包括托普黴素(tobramycin)(包括托普黴素吸入散劑(tobramycin inhaled powder ; TIP))、阿奇黴素(azithromycin)、安曲南(aztreonam)(包括安曲南之霧化形式)、丁胺卡那黴素(amikacin)(包括其脂質體調配物)、環丙沙星(ciprofloxacin)(包括其適於藉由吸入投與之調配物)、左氧氟沙星(levofloxacin)(包括其霧化調配物)及兩種抗生素之組合(例如磷黴素(fosfomycin)與托普黴素)。

在另一實施例中，其他藥劑為黏液溶解劑(mucolyte)。適用於本文之例示性黏液溶解劑包括Pulmozyme®。

在另一實施例中，其他藥劑為支氣管擴張劑。例示性支

氣管擴張劑包括舒喘寧(albuterol)、硫酸間羟異丙腎上腺素(metaprotenerol sulfate)、乙酸吡布特羅(pirbuterol acetate)、沙美特羅(salmeterol)或硫酸四布林(tetrabuline sulfate)。

在另一實施例中，其他藥劑有效恢復肺氣管表面液體。該等藥劑改良細胞中及細胞外鹽之運動，允許肺氣管中之黏液更大程度地水合且因此更易於清除。例示性該等藥劑包括高張生理食鹽水、登福索四鈉(denufosol tetrasodium) ([[(3S,5R)-5-(4-胺基-2-側氧基嘧啶-1-基)-3-羥基氧雜環戊烷-2-基]甲氧基-羥基磷醯基][[(2R,3S,4R,5R)-5-(2,4-二側氧基嘧啶-1-基)-3,4-二羥基氧雜環戊烷-2-基]甲氧基-羥基磷醯基]氧基-羥基磷醯基]磷酸氫鹽)或布諾托(bronchitol)(甘露糖醇之吸入調配物)。

在另一實施例中，其他藥劑為消炎劑，亦即可減弱肺部炎症之藥劑。適用於本文之例示性該等藥劑包括布洛芬(ibuprofen)、二十二碳六烯酸(DHA)、西地那非(sildenafil)、吸入麩胱甘肽、吡格列酮(pioglitazone)、羥基氯喹(hydroxychloroquine)或辛伐他汀(simvastatin)。

在另一實施例中，其他藥劑為除化合物1以外的CFTR調節劑，亦即具有調節CFTR活性之作用的藥劑。例示性該等藥劑包括阿塔盧壬(ataluren)(「PTC124®」；3-[5-(2-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯甲酸)、西那普肽(sinapultide)、蘭考韋泰(lancovutide)、地來司他(depelestat)(人類重組嗜中性白血球彈性蛋白酶抑制劑)及考比斯通(cobiprostone)

(7-{(2R,4aR,5R,7aR)-2-[(3S)-1,1-二氟-3-甲基戊基]-2-羥基-6-側氧基八氫環戊二烯并[b]呋喃-5-基}庚酸)。

在另一實施例中，其他藥劑為營養劑。例示性營養劑包括胰脂肪酶(pancrelipase)(胰酶替代物)，包括Pancrease®、Pancreacarb®、Ultrase®或Creon®、Liprotomase®(先前為Trizyte®)、Aquadeks®或麩胱甘肽吸入劑。在一實施例中，其他營養劑為胰脂肪酶。

在另一實施例中，其他藥劑為選自以下之化合物：慶大黴素(gentamicin)、薑黃素(curcumin)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、4-苯基丁酸酯、美格魯特(miglustat)、非洛地平(felodipine)、尼莫地平(nimodipine)、非絡辛B(Philoxin B)、染料木素(genistein)、芹菜素(Apigenin)、cAMP/cGMP調節劑(諸如洛利普南(rolipram)、西地那非、米利酮(milrinone)、他達拉非(tadalafil)、安利酮(amrinone)、異丙基腎上腺素、舒喘甯及阿美特羅(almeterol))、去氧史帕胍淋(deoxyspergualin)、HSP 90抑制劑、HSP 70抑制劑、蛋白酶體抑制劑(諸如埃普黴素(epoxomicin)、雷克塔西汀(lactacystin))等。

在另一實施例中，其他藥劑為WO 2004028480、WO 2004110352、WO 2005094374、WO 2005120497或WO 2006101740中揭示之化合物。在另一實施例中，其他藥劑為顯示CFTR調節活性之苯并(c)喹啉鎘衍生物或顯示CFTR調節活性之苯并呋喃衍生物。在另一實施例中，其他藥劑為美國專利第7,202,262號、美國專利第6,992,096號、US

20060148864、US 20060148863、US 20060035943、US 20050164973、WO 2006110483、WO 2006044456、WO 2006044682、WO 2006044505、WO 2006044503、WO 2006044502或WO 2004091502中揭示之化合物。在另一實施例中，其他藥劑為WO 2004080972、WO 2004111014、WO 2005035514、WO 2005049018、WO 2006099256、WO 2006127588或WO 2007044560中揭示之化合物。在另一實施例中，其他藥劑為N-(5-羥基-2,4-二第三丁基-苯基)-4-側氧基-1H-喹啉-3-羧醯胺。

在一實施例中，可向有需要之個體投與100 mg化合物1，接著共投與150 mg N-(5-羥基-2,4-二第三丁基-苯基)-4-側氧基-1H-喹啉-3-羧醯胺(化合物2)。在另一實施例中，可向有需要之個體投與100 mg化合物1，接著共投與250 mg化合物2。在該等實施例中，可藉由投與本發明之一或多個錠劑達成劑量。化合物2可以包含化合物2及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物形式投與。投藥持續時間可持續直至疾病得到改善或直至個體之醫師建議停止，例如投藥持續時間可為短於1週、1週、2週、3週或1個月或1個月以上。在共投藥期前可存在僅單獨投與化合物1之投藥期。舉例而言，可投與100 mg化合物1持續2週，接著再共投與150 mg或250 mg化合物2持續1週。

在一實施例中，可每天一次向有需要之個體投與100 mg化合物1，接著每天一次共投與150 mg化合物2。在另一實施例中，可每天一次向有需要之個體投與100 mg化合物

1，接著每天一次共投與250 mg化合物2。在該等實施例中，可藉由投與本發明之一或多個錠劑達成劑量。化合物2可以包含化合物2及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物形式投與。投藥持續時間可持續直至疾病得到改善或直至個體之醫師建議停止，例如投藥持續時間可為短於1週、1週、2週、3週或1個月或1個月以上。在共投藥期前可存在僅單獨投與化合物1之投藥期。舉例而言，可投與100 mg化合物1持續2週，接著再共投與150 mg或250 mg化合物2持續1週。

在一實施例中，可每天一次向有需要之個體投與100 mg化合物1，接著每12小時一次共投與150 mg化合物2。在另一實施例中，可每天一次向有需要之個體投與100 mg化合物1，接著每12小時一次共投與250 mg化合物2。在該等實施例中，可藉由投與本發明之一或多個錠劑達成劑量。化合物2可以包含化合物2及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物形式投與。投藥持續時間可持續直至疾病得到改善或直至個體之醫師建議停止，例如投藥持續時間可為短於1週、1週、2週、3週或1個月或1個月以上。在共投藥期前可存在僅單獨投與化合物1之投藥期。舉例而言，可投與100 mg化合物1持續2週，接著再共投與150 mg或250 mg化合物2持續1週。

該等組合適用於治療本文中所描述之疾病，包括囊腫性纖維化。該等組合亦適用於本文中所描述之套組。

存在於本發明組合物中之其他治療劑的量將不超過一般

在包含該治療劑作為唯一活性劑之組合物中所投與的量。目前所揭示之組合物中其他治療劑之量較佳將在包含該藥劑作為唯一治療活性劑之組合物中通常存在之量之約50%至100%的範圍內。

醫藥組合物之治療用途

在某些實施例中，包含化合物1非晶形形式及視情況選用之其他藥劑的醫藥學上可接受之組合物適用於治療在呼吸及非呼吸上皮之頂膜中呈現殘餘CFTR活性之患者的囊腫性纖維化或減輕其嚴重性。可使用此項技術中已知的方法，例如標準電生理學、生物化學或組織化學技術，容易地偵測上皮表面處殘餘CFTR活性之存在。該等方法使用活體內或離體電生理學技術、量測汗液或唾液 Cl^- 濃度或用於監測細胞表面密度之離體生物化學或組織化學技術來鑑別CFTR活性。使用該等方法，可在多種不同突變異型接合或同型接合之患者(包括最常見突變 ΔF508 以及其他突變(諸如G551D突變或R117H突變)同型接合或異型接合之患者)中容易地偵測殘餘CFTR活性。

在一實施例中，如本文中所描述之化合物1非晶形形式或其醫藥學上可接受之組合物適用於治療呈現殘餘CFTR活性之某些基因型(例如III類突變(調節或閘控異常)、IV類突變(傳導性改變)或V類突變(合成減少))之患者的囊腫性纖維化或減輕其嚴重性(Lee R. Choo-Kang, Pamela L., Zeitlin, *Type I, II, III, IV, and V cystic fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Defects and Opportunities of*

Therapy; Current Opinion in Pulmonary Medicine 6:521-529, 2000)。呈現殘餘CFTR活性之其他患者基因型包括該等類別中之一者同型接合或與任何其他類別突變(包括I類突變、II類突變或未分類突變)異型接合之患者。

在一實施例中，如本文中所描述之化合物1非晶形形式或其醫藥學上可接受之組合物適用於治療某些臨床表型(例如通常與上皮頂膜中殘餘CFTR活性量相關之中度至輕度臨床表型)之患者的囊腫性纖維化或減輕其嚴重性。該等表型包括呈現胰臟功能不全之患者或診斷患有特發性胰臟炎及先天性兩側無輸精管或輕度肺病之患者。

所需確切量將隨個體不同，視個體之物種、年齡及一般狀況、感染之嚴重性、特定藥劑、其投藥模式及類似因素而變化。本發明之化合物較佳以單位劑型調配以便於投藥及達成劑量均一性。如本文中使用之表述「單位劑型」係指適於所治療患者之藥劑的物理個別單元。然而，應理解，本發明之化合物及組合物之每日總用量將由主治醫師在正確醫學判斷範疇內決定。用於任何特定患者或生物體之特定有效劑量將視多種因素而定，包括所治療之病症及病症之嚴重性；所用特定化合物之活性；所用特定組合物；患者之年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食；所用特定化合物之投藥時間、投藥途徑及排出速率；治療持續時間；與所用特定化合物組合使用或同時使用的藥物；及醫學技術中熟知之類似因素。如本文中所用之術語「患者」意謂動物，較佳為哺乳動物且最佳為人類。

實例

方法與材料

調變差示掃描熱量測定(MDSC)及差示掃描熱量測定(DSC)

使用調變差示掃描熱量測定(MDSC)來測試化合物之非晶形形式及噴霧乾燥分散體之玻璃轉移溫度。使用差示掃描熱量測定(DSC)來測定結晶材料之熔點及辨別不同多晶型物。使用TA DSC Q2000差示掃描熱量計(TA Instruments, New Castle, DE)收集資料。儀器用鈹校準。約1-5 mg樣品稱量至使用具有1個孔洞之蓋子咬邊封蓋之鋁密封罐中。對於MDSC，樣品在每60秒 $\pm 1^{\circ}\text{C}$ 調變下以 $2^{\circ}\text{C}/\text{分鐘}$ 加熱速率自 -20°C 掃描至 220°C 。對於DSC，樣品以 $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 之加熱速率自 25°C 掃描至 220°C 。資料藉由Thermal Advantage Q SeriesTM軟體(版本：2.7.0.380)收集且利用Universal Analysis軟體(版本：4.4A，建立號：4.4.0.5)(TA Instruments, New Castle, DE)進行分析。

XRPD(X射線粉末繞射)

使用X射線粉末繞射表徵迄今為止產生之批料(lots)之物理形式及表徵所鑑別之不同多晶型。用PANalytical X'pert Pro Powder X射線繞射儀(Almelo, the Netherlands)收集化合物之XRPD資料。在室溫下在銅輻射(1.54060 \AA)下記錄XRPD圖。使用Cu密封管在45 kV、40 mA下利用鎳 $K\beta$ 抑制濾波器產生X射線。入射束光學部件包含可變發散狹縫以確保樣品及繞射束側面上之恆定受照長度；快速線性固態

偵測器以根據掃描模式量測之 2θ 之有效長度使用。粉末樣品裝填於無背景矽固持器之凹入區域上且進行旋轉以獲得較佳統計。在 0.017° 步長及15.5秒掃描時間步長下自 $4-40^\circ 2\theta$ 量測對稱掃描。資料收集軟體為X'pert Data Collector(版本2.2e)。資料分析軟體為X'pert Data Viewer(版本1.2d)或X'pert Highscore(版本：2.2c)。

熱解重量分析(TGA)

使用TGA研究所表徵批料中殘餘溶劑之存在及鑑別樣品發生分解時之溫度。用TA Q500熱重量分析儀(TA Instruments, New Castle, DE)收集TGA資料。重量為約2-5 mg之樣品以 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 之加熱速率自 25°C 掃描至 300°C 。資料藉由Thermal Advantage Q SeriesTM軟體(版本2.5.0.255)收集且利用Universal Analysis軟體(版本：4.4A，建立號：4.4.0.5)(TA Instruments, New Castle, DE)進行分析。

化合物1形式A單晶結構測定

用配備有密封管Cu K α 源及Apex II CCD偵測器之Bruker Apex II繞射計獲得繞射資料。解析結構且使用SHELX程式(Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122)修正。基於強度統計及系統消光(systematic absence)，解析結構且於C2空間群中修正。使用異常繞射(anomalous diffraction)測定絕對組態。弗萊克參數(Flack parameter)修正為0.00(18)，指示模型代表正確對映異構體[(R)]。

固態NMR

用配備有Bruker-Biospin 4 mm HFX探針之Bruker-

Biospin 400 MHz大孔光譜儀進行固態NMR。樣品裝填至4 mm ZrO₂轉子中且在魔角旋轉(Magic Angle Spinning; MAS)條件下以12.5 kHz之旋轉速度旋轉。首先使用¹H MAS T₁飽和恢復鬆弛實驗量測質子鬆弛時間以建立¹³C交叉極化(CP)MAS實驗之適當再循環延遲。碳CPMAS實驗之CP接觸時間設定為2 ms。採用具有線性勻變(50%至100%)之CP質子脈衝。針對外部參考樣品(甘胺酸)對哈特曼-哈恩匹配(Hartmann-Hahn match)進行最佳化。在質子去偶合下記錄氟MAS譜。使用TPPM15去偶合序列，其中用於¹³C及¹⁹F擷取之場強度均為約100 kHz。

試劑及化合物

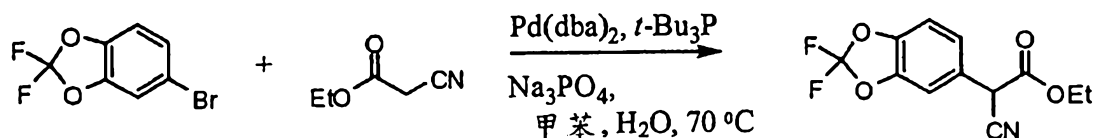
Vitride®(氫化鈉雙(2-甲氧基乙氧基)鋁[或NaAlH₂(OCH₂CH₂OCH₃)₂]，65重量%甲苯溶液)自Aldrich Chemicals購得。3-氟-4-硝基苯胺自Capot Chemicals購得。5-溴-2,2-二氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯自Alfa Aesar購得。2,2-二氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-甲酸自Saltigo (Lanxess Corporation旗下)購得。

在本申請案中之任何地方，若化合物之名稱未能正確描述化合物之結構，則以結構替代名稱且以結構為準。

合成化合物1

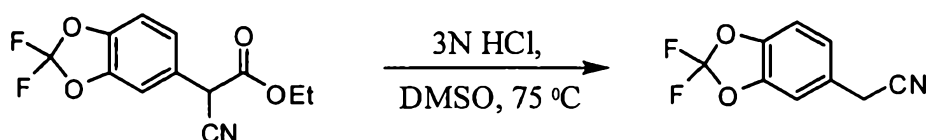
酸氯化物部分

合成(2,2-二氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)-1-乙酸乙酯-乙腈



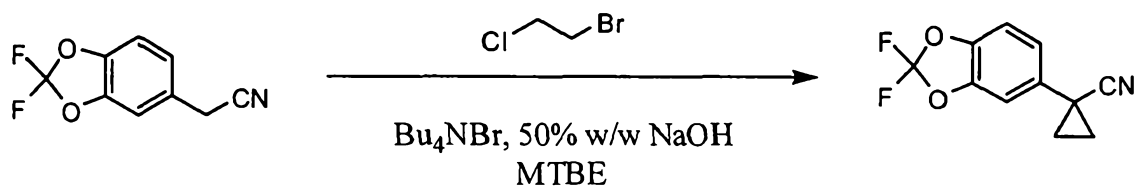
反應器用氮氣淨化且向其中裝入 900 mL 甲苯。溶劑經由氮氣噴射脫氣不少於 16 小時。接著相繼向反應器中裝入 Na_3PO_4 (155.7 g, 949.5 mmol) 及雙(二苯亞甲基丙酮)鈀(0) (7.28 g, 12.66 mmol)。在 23°C 下經 10 分鐘自經氮氣淨化之加料漏斗添加第三丁基膦於己烷中之 10% w/w 溶液 (51.23 g, 25.32 mmol)。攪拌混合物 50 分鐘，此時經 1 分鐘添加 5-溴-2,2-二氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯 (75 g, 316.5 mmol)。再攪拌 50 分鐘後，經 5 分鐘向混合物中添加氰基乙酸乙酯 (71.6 g, 633.0 mmol)，接著整份添加水 (4.5 mL)。混合物經 40 分鐘加熱至 70°C 且每 1-2 小時藉由 HPLC 分析反應物轉化為產物之百分比。在觀測到完全轉化後(通常在 5-8 小時後 100% 轉化)，冷卻混合物至 20°C - 25°C 且經由矽藻土墊過濾。矽藻土墊用甲苯 (2×450 mL) 沖洗且在真空下在 60°C - 65°C 下濃縮合併之有機物至 300 mL。向濃縮物中添加 225 mL DMSO 且在真空下在 70°C - 80°C 下濃縮，直至溶劑之有效蒸餾停止。冷卻溶液至 20°C - 25°C 且用 DMSO 稀釋至 900 mL 以備用於步驟 2。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.16 - 7.10 (m, 2H), 7.03 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.19 (m, 2H), 1.23 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。

合成 (2,2-二氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)-乙腈



經20分鐘向以上(2,2-二氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)-1-乙酸乙酯-乙腈之DMSO溶液中添加3 N HCl(617.3 mL, 1.85 mol), 同時維持內部溫度<40°C。接著混合物經1小時加熱至75°C且每1-2小時藉由HPLC分析轉化百分比。當觀測到轉化>99%時(通常在5-6小時後), 冷卻反應物至20°C-25°C且用MTBE(2×525 mL)萃取足夠時間以容許萃取期間完全相分離。合併之有機萃取物用5% NaCl(2×375 mL)洗滌。接著溶液轉移至配備有冷卻接收燒瓶之適於1.5-2.5托真空蒸餾之設備中。在真空下在低於60°C下濃縮溶液以移除溶劑。接著在125°C-130°C(烘箱溫度)及1.5-2.0托下自所得油狀物蒸餾(2,2-二氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)-乙腈。自5-溴-2,2-二氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯分離出呈透明油狀之(2,2-二氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)-乙腈, 產率為66%(2個步驟)且HPLC純度為91.5% AUC(對應於95%之w/w檢定)。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.44 (br s, 1H), 7.43 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J*=8.2, 1.8 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H)。

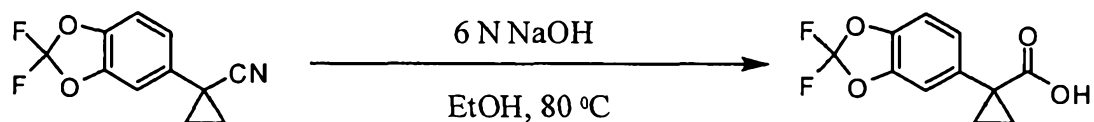
合成(2,2-二氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)-環丙烷甲腈



50% w/w NaOH儲備溶液經由氮氣噴射脫氣不少於16小時。適量MTBE類似地脫氣若干小時。向經氮氣淨化之反應器中裝入經脫氣之MTBE(143 mL), 隨後裝入(2,2-二氟-

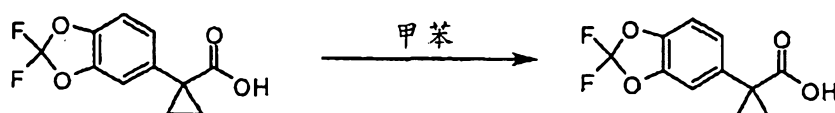
1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)-乙腈(40.95 g, 207.7 mmol)及溴化四丁基銨(2.25 g, 10.38 mmol)。記錄混合物之體積且混合物經由氮氣噴射脫氣30分鐘。裝入足夠經脫氣之MTBE, 以使混合物恢復至脫氣前的原始體積。在23.0°C下經10分鐘向攪拌之混合物中添加經脫氣之50% w/w NaOH(143 mL), 接著經30分鐘添加1-溴-2-氯乙烷(44.7 g, 311.6 mmol)。以1小時時間間隔藉由HPLC分析反應之轉化百分比。在取樣前, 停止攪拌且使各相分離。對頂部有機相進行取樣以供分析。當觀測到轉化百分比>99%時(通常在2.5-3小時後), 冷卻反應混合物至10°C且以維持溫度低於25°C之速率添加水(461 mL)。調節溫度至20°C-25°C且分離各相。注意: 時間應充足, 以允許完全相分離。水相用MTBE(123 mL)萃取且合併之有機相用1 N HCl(163 mL)及5% NaCl(163 mL)洗滌。在真空下在40°C-50°C下濃縮(2,2-二氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)-環丙烷甲腈於MTBE中之溶液至164 mL。向溶液中添加乙醇(256 mL)且在真空下在50°C-60°C下再濃縮至164 mL。添加乙醇(256 mL)且在真空下在50°C-60°C下濃縮混合物至164 mL。冷卻所得混合物至20°C-25°C且用乙醇稀釋至266 mL以備用於下一步驟。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.43 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J=8.4, 1.9$ Hz, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.53 (m, 2H)。

合成 1-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)-環丙烷
甲酸



經 20 分鐘向前一步驟之(2,2-二氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)-環丙烷甲腈之乙醇溶液中添加 6 N NaOH(277 mL) 且經 45 分鐘加熱至內部溫度為 77°C -78°C。16 小時後藉由 HPLC 監測反應進展。注意：監測(2,2-二氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)-環丙烷甲腈與由(2,2-二氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)-環丙烷甲腈部分水解產生之一級鹽胺兩者的消耗。當觀測到轉化百分比>99%時(通常在 16 小時後 100% 轉化)，冷卻反應混合物至 25°C 且添加乙醇(41 mL)及 DCM(164 mL)。冷卻溶液至 10°C 且以維持溫度低於 25°C 之速率添加 6 N HCl(290 mL)。升溫至 20°C -25°C 後，分離各相。收集底部有機相且用 DCM(164 mL)反萃取頂部水相。注意：由於無機鹽之濃度高，所以在萃取之前及之後，水相略微渾濁。合併有機物且在真空下濃縮至 164 mL。添加甲苯(328 mL)且混合物在 70°C -75°C 下濃縮至 164 mL。冷卻混合物至 45°C，添加 MTBE(364 mL)且在 60°C 下攪拌 20 分鐘。冷卻溶液至 25°C 且精緻過濾以移除殘餘無機鹽。使用 MTBE(123 mL)沖洗反應器且收集固體。合併之有機物轉移至潔淨反應器中以備用於下一步驟。

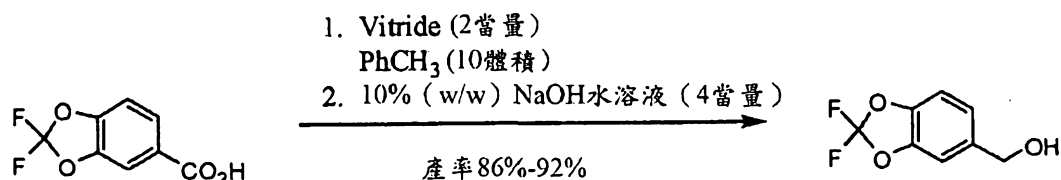
分離 1-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)-環丙烷甲酸



在真空下濃縮前一步驟之1-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)-環丙烷甲酸溶液至164 mL，添加甲苯(328 mL)且在70°C-75°C下濃縮至164 mL。接著加熱混合物至100°C-105°C，得到均勻溶液。在該溫度下攪拌30分鐘後，經2小時冷卻溶液至5°C且於5°C下維持3小時。接著過濾混合物且用冷1:1甲苯/正庚烷(2×123 mL)洗滌反應器及收集之固體。在真空下在55°C下乾燥該物質17小時，得到呈灰白色結晶固體狀之1-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)-環丙烷甲酸。自(2,2-二氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)-乙腈分離出1-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)-環丙烷甲酸，產率為79%(3個步驟，包括分離)且HPLC純度為99.0% AUC。ESI-MS m/z 計算值242.04，實驗值241.58 (M+1)⁺；¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.40 (s, 1H), 7.40 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J=8.3, 1.7$ Hz, 1H), 1.46 (m, 2H), 1.17 (m, 2H)。

酸氯化物部分之替代性合成

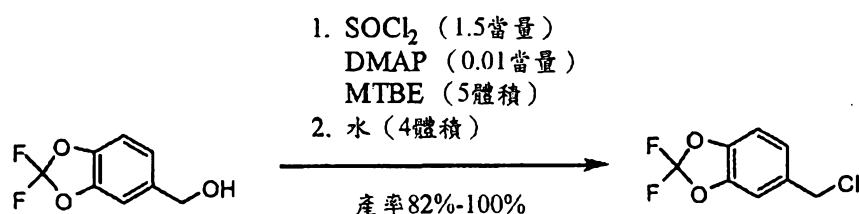
合成(2,2-二氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)-甲醇



將市售2,2-二氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-甲酸(1.0當量)在甲苯(10體積)中製成漿液。經由加料漏斗以使溫度維持在15°C-25°C之速率添加Vitride®(2當量)。添加結束時，使溫度升至40°C維持2小時，接著經由加料漏斗小心添加

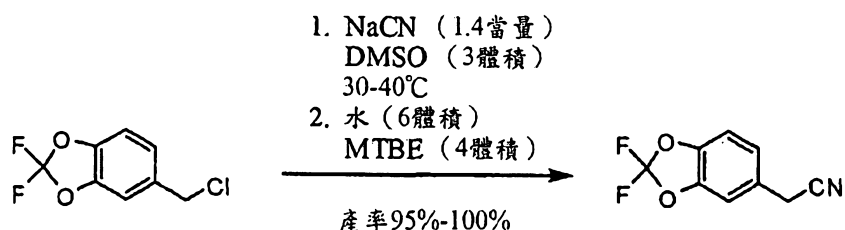
10%(w/w)NaOH水溶液(4.0當量)，同時維持溫度為40℃-50℃。再攪拌30分鐘後，在40℃下分離各層。冷卻有機相至20℃，接著用水(2×1.5體積)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮，得到粗(2,2-二氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)-甲醇，其直接用於下一步驟。

合成5-氯甲基-2,2-二氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯



將(2,2-二氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)-甲醇(1.0當量)溶解於MTBE(5體積)中。添加催化量之DMAP(1莫耳%)且經由加料漏斗添加 SOCl_2 (1.2當量)。以使反應器中之溫度維持在15℃-25℃之速率添加 SOCl_2 。使溫度升至30℃維持1小時，接著冷卻至20℃，接著經由加料漏斗添加水(4體積)，同時維持溫度低於30℃。再攪拌30分鐘後，分離各層。攪拌有機層且添加10%(w/v)NaOH水溶液(4.4體積)。攪拌15至20分鐘後，分離各層。接著乾燥(Na_2SO_4)有機相，過濾且濃縮，得到粗5-氯甲基-2,2-二氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯，其直接用於下一步驟。

合成(2,2-二氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)-乙腈

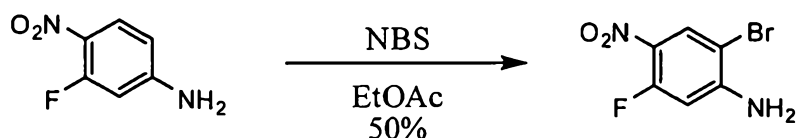


將 5-氯甲基-2,2-二氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯(1當量)於 DMSO(1.25 體積)中之溶液添加至 NaCN(1.4 當量)於 DMSO(3 體積)中之漿液中，同時維持溫度介於 30°C -40°C 之間。攪拌混合物 1 小時，接著相繼添加水(6 體積)及 MTBE(4 體積)。攪拌 30 分鐘後，分離各層。水層用 MTBE(1.8 體積)萃取。合併之有機層用水(1.8 體積)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮，得到粗(2,2-二氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)-乙腈(95%)，其直接用於下一步驟。

其餘步驟與上文關於合成酸部分所描述相同。

胺部分

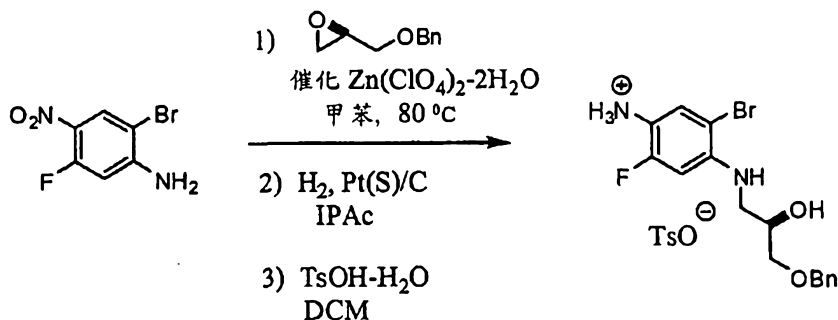
合成 2-溴-5-氟-4-硝基苯胺



向燒瓶中相繼裝入 3-氟-4-硝基苯胺(1.0 當量)及乙酸乙酯(10 體積)且攪拌以溶解所有固體。逐份添加 N-溴代丁二醯亞胺(1.0 當量)以使內部溫度維持在 22°C。反應結束時，在旋轉蒸發器上在真空中濃縮反應混合物。殘餘物在蒸餾水(5 體積)中製成漿液以溶解及移除丁二醯亞胺。(亦可藉由水處理程序移除丁二醯亞胺)。傾析水且固體在 2-丙醇(5 體積)中製成漿液隔夜。過濾所得漿液且濕濾餅用 2-丙醇洗滌，在真空烘箱中在 50°C 下利用 N_2 流乾燥隔夜，直至達成恆定重量。分離出黃褐色固體(產率 50%，97.5% AUC)。其他雜質為溴區位異構體(1.4% AUC)及二溴加合物(1.1% AUC)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.19 (1 H, d, $J=8.1$

Hz), 7.06 (br. s, 2 H), 6.64 (d, 1 H, $J=14.3$ Hz)。

合成苯甲基乙醇酸化-4-銨-2-溴-5-氟苯胺甲苯磺酸鹽



在 N_2 下向充分乾燥之燒瓶中裝入以下物質：活性粉狀4A分子篩(50重量%，以2-溴-5-氟-4-硝基苯胺計)、2-溴-5-氟-4-硝基苯胺(1.0當量)、二水合過氯酸鋅(20莫耳%)及甲苯(8體積)。在室溫下攪拌混合物30分鐘以用於NMT。最後，以穩定物流形式添加含(R)-苯甲基縮水甘油醚(2.0當量)之甲苯(2體積)。加熱反應物至 80°C (內部溫度)且攪拌約7小時或直至2-溴-5-氟-4-硝基苯胺少於5% AUC。

冷卻反應物至室溫且相繼添加矽藻土(50重量%)及乙酸乙酯(10體積)。過濾所得混合物以移除矽藻土及分子篩且用乙酸乙酯(2體積)洗滌。濾液用氯化銨溶液(4體積，20% w/v)洗滌。有機層用碳酸氫鈉溶液(4體積 \times 2.5% w/v)洗滌。在旋轉蒸發器上在真空中濃縮有機層。所得漿液溶解於乙酸異丙酯(10體積)中且將此溶液轉移至布氏氫化器(Buchi hydrogenator)中。

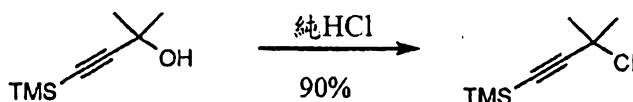
向氫化器中裝入5重量% $\text{Pt}(\text{S})/\text{C}$ (1.5莫耳%)且在 30°C 下(內部溫度)在 N_2 下攪拌混合物。相繼用 N_2 及氫氣吹拂反應物。氫化器壓力調節為1巴氫氣且快速攪拌混合物(>1200

rpm)。反應結束時，經由矽藻土墊過濾催化劑且用二氯甲烷(10體積)洗滌。在真空中濃縮濾液。用二氯甲烷(2體積)捕捉任何殘餘乙酸異丙酯且在旋轉蒸發器上濃縮至乾燥。

將所得殘餘物溶解於二氯甲烷(10體積)中。添加單水合對甲苯磺酸(1.2當量)且攪拌隔夜。過濾產物且用二氯甲烷(2體積)洗滌並抽吸乾燥。將濕濾餅轉移至乾燥盤中且置於真空烘箱中並在45°C下利用N₂流乾燥，直至達成恆定重量。分離出呈灰白色固體狀之苯甲基乙醇酸化-4-銨-2-溴-5-氟苯胺甲苯磺酸鹽。

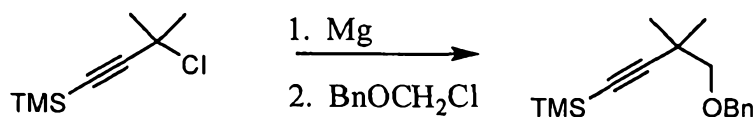
測得對掌性純度為>97% ee。

合成(3-氯-3-甲基丁-1-炔基)三甲基矽烷



向容器中裝入炔丙醇(1.0當量)。添加鹽酸水溶液(37%，3.75體積)且開始攪拌。在固體醇溶解期間觀測到適度吸熱(5°C -6°C)。攪拌所得混合物隔夜(16小時)，混合物緩慢變為深紅色。向30 L夾套式容器中裝入水(5體積)，接著冷卻至10°C。在真空下將反應混合物緩慢轉移至水中，維持混合物之內部溫度低於25°C。添加己烷(3體積)且攪拌所得混合物0.5小時。使各相沈降且排出水相(pH<1)並丟棄。使用旋轉蒸發器在真空中濃縮有機相，得到呈紅色油狀之產物。

合成(4-(苯甲氧基)-3,3-二甲基丁-1-炔基)三甲基矽烷



方法 A

此部分中之所有當量及體積描述符均以 250 g 反應物計。將鎂旋屑(69.5 g, 2.86 mol, 2.0當量)裝入 3 L 四頸反應器中且用磁性攪拌器在氮氣下攪拌 0.5 小時。反應器浸於冰水浴中。在攪拌下向反應器中緩慢添加炔丙基氯(250 g, 1.43 mol, 1.0當量)於 THF(1.8 L, 7.2 體積)中之溶液，直至觀測到開始放熱(約 10°C)。使用 ^1H -NMR 光譜法藉由 IPC 確認格林納試劑(Grignard reagent)形成。放熱停止後，緩慢添加剩餘溶液，同時維持批料溫度低於 15°C。添加需要約 3.5 小時。所得深綠色混合物傾析至 2 L 加蓋瓶中。

此部分中之所有當量及體積描述符均以 500 g 反應物計。向 22 L 反應器中裝入苯甲基氯甲基醚(95%, 375 g, 2.31 mol, 0.8當量)於 THF(1.5 L, 3 體積)中之溶液。在冰水浴中冷卻反應器。合併如上所述製備之兩批格林納試劑，接著經由加料漏斗緩慢添加至苯甲基氯甲基醚溶液中，維持批料溫度低於 25°C。添加需要 1.5 小時。攪拌反應混合物隔夜(16 小時)。

此部分中之所有當量及體積描述符均以 1 kg 反應物計。在 30 L 夾套反應器中製備 15% 氯化銨溶液(1.5 kg 於 8.5 kg 水中, 10 體積)。冷卻溶液至 5°C。合併如上所述製備之兩批格林納反應混合物，接著經由集管容器轉移至氯化銨溶液

中。在此淬滅中觀測到放熱，使其以保持內部溫度低於25℃之速率進行。轉移完成後，容器夾套溫度設定為25℃。添加己烷(8 L，8體積)且攪拌混合物0.5小時。各相沈降後，排出水相(pH 9)並丟棄。剩餘有機相用水(2 L，2體積)洗滌。使用22 L旋轉蒸發器在真空中濃縮有機相，得到呈橙色油狀之粗產物。

方法B

將鎂旋屑(106 g，4.35 mol，1.0當量)裝入22 L反應器中，接著懸浮於THF(760 mL，1體積)中。在冰水浴中冷卻容器，使批料溫度達到2℃。緩慢添加炔丙基氯(760 g，4.35 mol，1.0當量)於THF(4.5 L，6體積)中之溶液至反應器中。在添加100 mL後，停止添加且攪拌混合物，直至觀測到13℃放熱，表明開始產生格林納試劑。放熱停止後，再緩慢添加500 mL炔丙基氯溶液，維持批料溫度低於20℃。使用¹H-NMR光譜法藉由IPC確認格林納試劑形成。緩慢添加剩餘炔丙基氯溶液，維持批料溫度低於20℃。添加需要約1.5小時。攪拌所得深綠色溶液0.5小時。使用¹H-NMR光譜法藉由IPC確認格林納試劑形成。將純苯甲基氯甲基醚裝入反應器加料漏斗中，且接著逐滴添加至反應器中，維持批料溫度低於25℃。添加需要1.0小時。攪拌反應混合物隔夜。使用與方法A中相同之程序及相對物質質量進行水性處理及濃縮，得到呈橙色油狀之產物。

合成4-苯甲氧基-3,3-二甲基丁-1-炔

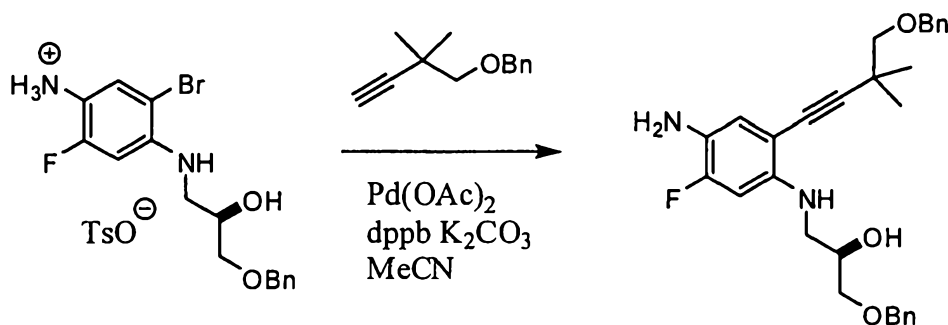


向 30 L 夾套反應器中裝入甲醇(6體積)，接著冷卻至 5°C。添加氫氧化鉀(85%，1.3當量)至反應器中。在氫氧化鉀溶解時觀測到 15°C -20°C 放熱。夾套溫度設定為 25°C。添加 4-苯甲氧基-3,3-二甲基-1-三甲基矽烷基丁-1-炔(1.0當量)於甲醇(2體積)中之溶液且攪拌所得混合物，直至如藉由 HPLC 所監測反應完成。在 25°C 下典型反應時間為 3-4 小時。反應混合物用水(8體積)稀釋，接著攪拌 0.5 小時。添加己烷(6體積)且攪拌所得混合物 0.5 小時。使各相沈降，接著排出水相 (pH 10-11) 並丟棄。相繼用 KOH(85%，0.4當量)於水(8體積)中之溶液及水(8體積)洗滌有機相。接著使用旋轉蒸發器濃縮有機相，得到呈黃橙色油狀之標題物質。此物質之典型純度在 80% 範圍內，其中主要存在單一雜質。¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.28 (d, 2 H, *J*=7.4 Hz), 7.18 (t, 2 H, *J*=7.2 Hz), 7.10 (d, 1H, *J*=7.2 Hz), 4.35 (s, 2 H), 3.24 (s, 2 H), 1.91 (s, 1 H), 1.25 (s, 6 H)。

合成 *N*-苯甲基乙醇酸化-5-胺基-2-(2-苯甲氧基-1,1-二甲基乙基)-6-氟吡啶

方法 A

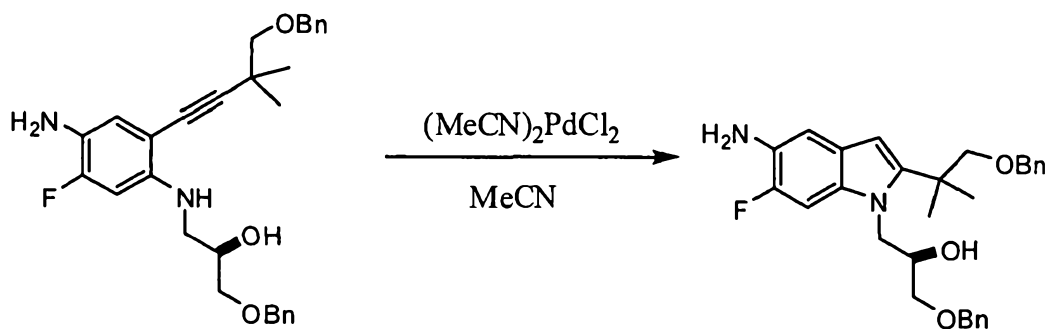
合成 苯甲基乙醇酸化 4-胺基-2-(4-苯甲氧基-3,3-二甲基丁-1-炔基)-5-氟苯胺



藉由在 EtOAc (5 體積) 及飽和 NaHCO_3 溶液 (5 體積) 中攪拌苯甲基乙醇酸化 4-銨-2-溴-5-氟苯胺甲苯磺酸鹽固體直至獲得澄清有機層來使其游離鹼化。分離所得各層，且相繼用飽和 NaHCO_3 溶液 (5 體積) 及鹽水洗滌有機層並在真空中濃縮，獲得呈油狀之苯甲基乙醇酸化 4-銨-2-溴-5-氟苯胺甲苯磺酸鹽。

接著，苯甲基乙醇酸化 4-銨-2-溴-5-氟苯胺甲苯磺酸鹽 (游離鹼，1.0 當量)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4.0 莫耳%)、dppb (6.0 莫耳%) 及粉狀 K_2CO_3 (3.0 當量) 裝入燒瓶中且與乙腈 (6 體積) 一起在室溫下攪拌。藉由在通風下以 N_2 鼓泡使所得反應混合物脫氣約 30 分鐘。接著以快速物流方式添加溶解於乙腈 (2 體積) 中之 4-苯甲氧基-3,3-二甲基丁-1-炔 (1.1 當量) 且加熱至 80°C 且攪拌直至 4-銨-2-溴-5-氟苯胺甲苯磺酸鹽完全消耗。冷卻反應漿液至室溫且經由矽藻土墊過濾且用乙腈 (2 體積) 洗滌。在真空中濃縮濾液且殘餘物再溶解於 EtOAc (6 體積) 中。有機層用 NH_4Cl 溶液 (20% w/v, 4 體積) 及鹽水 (6 體積) 洗滌 2 次。濃縮所得有機層得到棕色油狀物且按原樣用於下一反應中。

合成 N-苯甲基乙醇酸化-5-胺基-2-(2-苯甲氧基-1,1-二甲基乙基)-6-氟吡啶



苯甲基乙醇酸化4-胺基-2-(4-苯甲氧基-3,3-二甲基丁-1-炔基)-5-氟苯胺之粗油溶解於乙腈(6體積)中且在室溫下添加 $(\text{MeCN})_2\text{PdCl}_2$ (15莫耳%)。在通風下使用 N_2 使所得混合物脫氣約30分鐘。接著在 80°C 下在 N_2 層下攪拌反應混合物隔夜。冷卻反應混合物至室溫且經由矽藻土墊過濾且濾餅用乙腈(1體積)洗滌。在真空中濃縮所得濾液且再溶解於 EtOAc (5體積) 中。添加 Deloxane-II THP (以 N-苯甲基乙醇酸化-5-胺基-2-(2-苯甲氧基-1,1-二甲基乙基)-6-氟吡啶之理論產量計5重量%) 且在室溫下攪拌隔夜。接著混合物經由二氧化矽墊(深度2.5吋，直徑6吋之過濾器)過濾且用 EtOAc (4體積) 洗滌。濃縮濾液得到深褐色殘餘物且按原樣用於下一反應中。

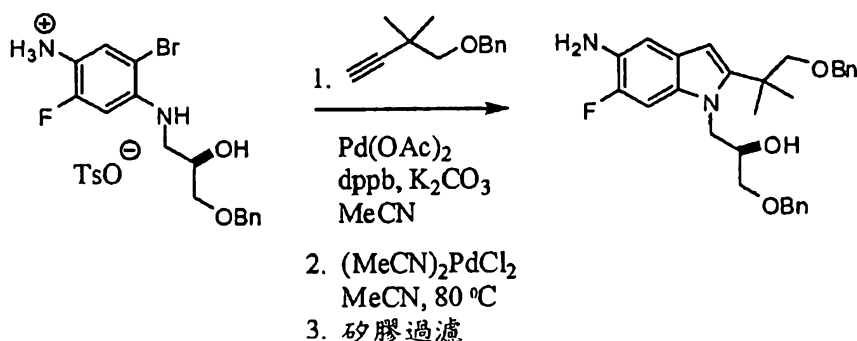
再純化粗 N-苯甲基乙醇酸化-5-胺基-2-(2-苯甲氧基-1,1-二甲基乙基)-6-氟吡啶：

粗 N-苯甲基乙醇酸化-5-胺基-2-(2-苯甲氧基-1,1-二甲基乙基)-6-氟吡啶溶解於二氯甲烷(約1.5體積)中且使用30% EtOAc /庚烷經由二氧化矽墊過濾，其中丟棄雜質。接著用50% EtOAc /庚烷洗滌二氧化矽墊以分離 N-苯甲基乙醇酸化-5-胺基-2-(2-苯甲氧基-1,1-二甲基乙基)-6-氟吡啶直至濾液中觀測到淡色。在真空中濃縮該濾液得到棕色油狀

物，其在室溫下靜置時結晶。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.38-7.34 (m, 4 H), 7.32-7.23 (m, 6 H), 7.21 (d, 1 H, $J=12.8$ Hz), 6.77 (d, 1H, $J=9.0$ Hz), 6.06 (s, 1 H), 5.13 (d, 1H, $J=4.9$ Hz), 4.54 (s, 2 H), 4.46 (br. s, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 4.33 (d, 1 H, $J=12.4$ Hz), 4.09-4.04 (m, 2 H), 3.63 (d, 1H, $J=9.2$ Hz), 3.56 (d, 1H, $J=9.2$ Hz), 3.49 (dd, 1H, $J=9.8$, 4.4 Hz), 3.43 (dd, 1H, $J=9.8$, 5.7 Hz), 1.40 (s, 6 H)。

合成 N-苯甲基乙醇酸化-5-胺基-2-(2-苯甲氧基-1,1-二甲基乙基)-6-氟吡啶

方法 B



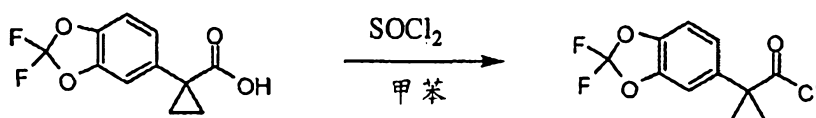
將乙酸鈣(33 g, 0.04當量)、dppb(94 g, 0.06當量)及碳酸鉀(1.5 kg, 3.0當量)裝入反應器中。將游離鹼化之油狀物苯甲基乙醇酸化4-胺-2-溴-5-氟苯胺(1.5 kg, 1.0當量)溶解於乙腈(8.2 L, 4.1體積)中，且接著添加至反應器中。用氮氣噴射混合物1小時以用於NLT。將4-苯甲氧基-3,3-二甲基丁-1-炔(70%, 1.1 kg, 1.05當量)於乙腈中之溶液添加至混合物中，接著用氮氣噴射混合物1小時以用於NLT。加熱混合物至 80°C 且接著攪拌隔夜。藉由HPLC進行IPC且16小時後測得反應完成。冷卻混合物至環境溫度且接著經

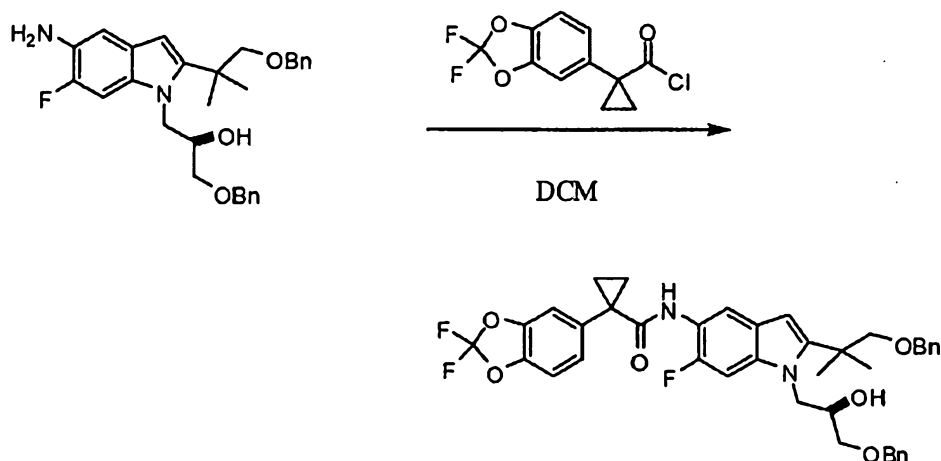
由矽藻土墊(228 g)過濾。反應器及矽藻土墊用乙腈(2×2 L, 2體積)洗滌。用22 L旋轉蒸發器濃縮合併之相, 直至收集到8 L溶劑, 粗產物留於7 L(3.5體積)乙腈中。

將雙乙腈二氯鈹(144 g, 0.15當量)裝入反應器中。粗溶液轉移回反應器中且用乙腈(4 L, 2體積)洗滌旋轉蒸發器球。用氮氣噴射合併之溶液1小時以用於NLT。加熱反應混合物至80℃, 保持16小時, 以用於NLT。藉由HPLC進行之製程控制顯示起始物質完全耗盡。反應混合物經由矽藻土(300 g)過濾。反應器及濾餅用乙腈(3 L, 1.5體積)洗滌。藉由旋轉蒸發使合併之濾液濃縮為油狀物。將該油狀物溶解於乙酸乙酯(8.8 L, 4.4體積)中。相繼用20%氯化銨(5 L, 2.5體積)及5%鹽水(5 L, 2.5體積)洗滌溶液。將矽膠之矽膠(3.5 kg, 1.8重量當量)添加至有機相中, 攪拌隔夜。添加Deloxan THP II金屬清除劑(358 g)及庚烷(17.6 L)且攪拌所得混合物3小時以用於NLT。混合物經由燒結玻璃漏斗過濾。濾餅用含30%乙酸乙酯之庚烷(25 L)洗滌。在減壓下濃縮合併之濾液, 得到呈棕色糊狀之N-苯甲基乙醇酸化-5-胺基-2-(2-苯甲氧基-1,1-二甲基乙基)-6-氟吡啶(1.4 kg)。

合成化合物 1

合成苯甲基保護之化合物 1





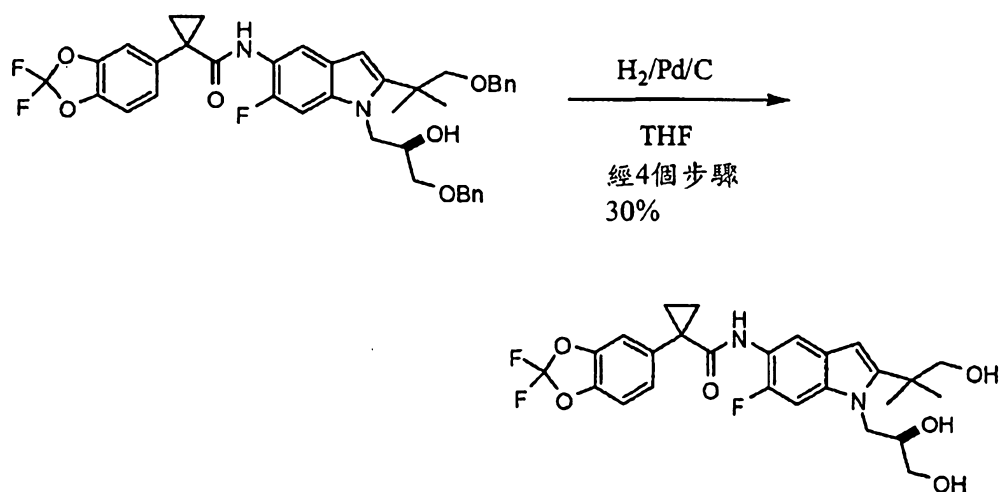
使 1-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)-環丙烷甲酸 (1.3 當量) 在甲苯 (2.5 體積，以 1-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)-環丙烷甲酸計) 中製成漿液且加熱混合物至 60°C。經由加料漏斗添加 SOCl₂ (1.7 當量)。攪拌所得混合物 2 小時。使用旋轉蒸發器蒸餾出甲苯及過量 SOCl₂。再添加甲苯 (2.5 體積，以 1-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)-環丙烷甲酸計) 且再進行蒸餾。粗酸氯化物溶解於二氯甲烷 (2 體積) 中且經由加料漏斗添加至 N-苯甲基乙醇酸化-5-胺基-2-(2-苯甲氧基-1,1-二甲基乙基)-6-氟吡啶 (1.0 當量) 及三乙胺 (2.0 當量) 於二氯甲烷 (7 體積) 中之混合物中同時保持在 0-3°C (內部溫度)。在 0°C 下攪拌所得混合物 4 小時且接著升溫至室溫隔夜。添加蒸餾水 (5 體積) 至反應混合物中且攪拌 30 分鐘以用於 NLT 且分離各層。有機相相繼用 20 重量 % K₂CO₃ (4 體積 × 2) 及鹽水洗滌液 (4 體積) 洗滌且濃縮得到呈濃稠棕色油狀之粗苯甲基保護之化合物 1，該化合物使用二氧化矽墊過濾進一步純化。

矽膠墊過濾：在活性碳 Darco-G (10 重量%，以苯甲基保

護之化合物1之理論產量計)存在下粗苯甲基保護之化合物1溶解於乙酸乙酯(3體積)中。向該混合物中添加庚烷(3體積)且經由矽膠墊(粗苯甲基保護之化合物1之2倍重量)過濾。二氧化矽墊用乙酸乙酯/庚烷(1:1, 6體積)洗滌或直至偵測到濾液幾乎無色。在真空中濃縮濾液得到呈黏性紅棕色油狀之苯甲基保護之化合物1且直接用於下一步驟中。

再純化：苯甲基保護之化合物1再溶解於二氯甲烷(1體積，以苯甲基保護之化合物1之理論產量計)中且裝載於矽膠墊(粗苯甲基保護之化合物1之2倍重量)上。二氧化矽墊用二氯甲烷(2體積，以苯甲基保護之化合物1之理論產量計)洗滌且丟棄濾液。二氧化矽墊用30%乙酸乙酯/庚烷(5體積)洗滌且在真空中濃縮濾液，得到呈黏性紅橙色油狀之苯甲基保護之化合物1且直接用於下一步驟中。

合成化合物1



方法 A

20 L高壓釜用氮氣吹拂3次且接著裝入披鉑碳(Evonik E 101 NN/W, 5% Pd, 60%濕度, 200 g, 0.075 mol, 0.04當

量)。接著用氮氣吹拂高壓釜3次。粗苯甲基保護之化合物1(1.3 kg, 約1.9 mol)於THF(8 L, 6體積)中之溶液經由抽吸添加至高壓釜中。蓋上容器且接著用氮氣吹拂3次。在溫和攪拌下用氮氣吹拂容器3次, 藉由用氮氣稀釋排放至大氣中。用氮氣使高壓釜加壓至3巴且攪拌速率增至800 rpm。觀測到快速氮吸收(溶解)。一旦吸收停止, 即將容器加熱至50°C。

出於安全性目的, 在每一工作日結束時關閉恆溫器。用氮氣使容器加壓至4巴且接著自氮氣箱分離。

在反應2整天後, 再向混合物中添加Pd/C(60 g, 0.023 mol, 0.01當量)。此舉藉由用氮氣吹拂3次且接著經由固體添加埠添加催化劑達成。如前所述恢復反應。4整天後, 藉由HPLC根據不僅起始物質而且對應於單苯甲基化中間物之峰均消失確定反應完成。

經由矽藻土墊過濾反應混合物。容器及濾餅用THF(2 L, 1.5體積)洗滌。接著用水濕潤矽藻土墊且適當丟棄濾餅。使用旋轉蒸發器濃縮合併之濾液及THF洗滌液得到1 kg呈黑色油狀之粗產物。

以下純化中之當量及體積以1 kg粗物質計。粗黑色油狀物溶解於1:1乙酸乙酯-庚烷中。混合物裝入燒結漏斗中之矽膠墊(1.5 kg, 1.5重量當量, 經1:1乙酸乙酯-庚烷飽和)中。二氧化矽墊相繼用1:1乙酸乙酯-庚烷(6 L, 6體積)及純乙酸乙酯(14 L, 14體積)沖洗。溶離劑收集於4份溶離份中藉由HPLC進行分析。

以下純化中之當量及體積以0.6 kg粗物質計。藉由旋轉蒸發濃縮溶離份3得到棕色泡沫狀物(600 g)且接著再溶解於MTBE(1.8 L, 3體積)中。在環境溫度下攪拌深褐色溶液隔夜, 其間發生結晶。添加庚烷(55 mL, 0.1體積)且攪拌混合物隔夜。使用布赫納漏斗(Buchner funnel)過濾混合物且用3:1 MTBE-庚烷(900 mL, 1.5體積)洗滌濾餅。風乾濾餅1小時且接著在環境溫度下真空乾燥16小時, 得到253 g呈灰白色固體狀之化合物1。

以下純化中之當量及體積以1.4 kg粗物質計。合併來自以上矽膠過濾之溶離份2及3以及來自前一反應之物質且濃縮得到1.4 kg黑色油狀物。混合物再進行上述矽膠過濾(1.5 kg矽膠, 相繼用3.5 L, 2.3體積1:1乙酸乙酯-庚烷及9 L, 6體積純乙酸乙酯溶離), 濃縮後得到棕褐色泡沫狀固體(390 g)。

以下純化中之當量及體積以390 g粗物質計。棕褐色固體不溶於MTBE中, 因此溶解於甲醇(1.2 L, 3體積)中。使用配備有長程蒸餾頭之4 L莫耳頓反應器(Morton reactor), 將混合物蒸餾至2體積。添加MTBE(1.2 L, 3體積)且混合物再蒸餾至2體積。添加第二份MTBE(1.6 L, 4體積)且混合物再蒸餾至2體積。添加第三份MTBE(1.2 L, 3體積)且混合物再蒸餾至3體積。藉由GC分析餾出物, 揭示其包含約6%甲醇。恆溫器設定為48°C(低於MTBE-甲醇共沸物之沸騰溫度(52°C))。經2小時冷卻混合物至20°C, 其間發生相對快速之結晶。攪拌混合物2小時後, 添加庚烷(20

mL，0.05體積)且攪拌混合物隔夜(16小時)。使用布赫納漏斗過濾混合物且用3:1 MTBE-庚烷(800 mL，2體積)洗滌濾餅。風乾濾餅1小時且接著在環境溫度下真空乾燥16小時，得到130 g呈灰白色固體狀之化合物1。

方法B

苯甲基保護之化合物1溶解於THF(3體積)中且接著汽提至乾燥以移除任何殘餘溶劑。苯甲基保護之化合物1再溶解於THF(4體積)中且添加至含有5重量% Pd/C(2.5莫耳%，60%濕度，Degussa E5 E101 NN/W)之氫化器中。反應物之內部溫度調節至50℃且相繼用N₂(×5)及氫(×3)吹拂。氫化器壓力調節為3巴氫且快速攪拌混合物(>1100 rpm)。反應結束時，經由矽藻土墊過濾催化劑且用THF(1體積)洗滌。在真空中濃縮濾液得到棕色泡沫狀殘餘物。所得殘餘物溶解於MTBE(5體積)及0.5 N HCl溶液(2體積)中且添加蒸餾水(1體積)。攪拌混合物30分鐘以用於NLT且分離所得各層。相繼用10重量% K₂CO₃溶液(2體積×2)及鹽水洗滌液洗滌有機相。有機層添加至含有矽膠(25重量%)、Deloxan-THP II(5重量%，75%濕度)及Na₂SO₄之燒瓶中且攪拌隔夜。所得混合物經由矽藻土墊過濾且用10% THF/MTBE(3體積)洗滌。在真空中濃縮濾液得到呈淡棕褐色泡沫狀之粗化合物1。

自母液回收化合物1：方案A

矽膠墊過濾：在真空中濃縮母液得到棕色泡沫狀物，溶解於二氯甲烷(2體積)中且經由二氧化矽墊(3倍粗化合物1

重量)過濾。二氧化矽墊用乙酸乙酯/庚烷(1:1, 13體積)洗滌且丟棄濾液。二氧化矽墊用10% THF/乙酸乙酯(10體積)洗滌且在真空中濃縮濾液, 得到呈淡棕褐色泡沫狀之化合物1。進行以上結晶程序以分離剩餘化合物1。

自母液回收化合物1：方案B

矽膠管柱層析：矽膠層析(50%乙酸乙酯/己烷至100%乙酸乙酯)後, 分離到呈淡棕褐色泡沫狀之所需化合物。進行以上結晶程序以分離剩餘化合物1。

化合物1之額外再結晶

固態化合物1(1.35 kg)懸浮於IPA(5.4 L, 4體積)中且接著加熱至82°C。完全溶解(目視)時, 緩慢添加庚烷(540 mL, 0.4體積)。冷卻混合物至58°C。接著緩慢冷卻混合物至51°C, 其間發生結晶。移除熱源且自然冷卻再結晶混合物隔夜。使用台式布赫納漏斗過濾混合物且用IPA(2.7 L, 2體積)洗滌濾餅。濾餅於漏斗中在氣流下乾燥8小時且接著在真空中45°C -50°C下烘箱乾燥隔夜, 得到1.02 kg再結晶之化合物1。

亦可藉由美國公開專利申請案US 20090131492中揭示之若干合成途徑之一製備化合物1, 該申請案以引用的方式併入本文中。

下表4陳述化合物1之分析資料。

表 4.

化合物 編號	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
1	521.5	1.69	¹ H NMR (400.0 MHz, CD ₃ 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)及1.18 (dd, J=3.7, 6.8 Hz, 2H) ppm。

合成化合物1非晶形式

噴霧乾燥方法

9.95 g HG級丁二酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS-HG)與50 mg月桂基硫酸鈉(SLS)一起稱量至500 mL燒杯中。混合MeOH(200 mL)與固體。攪拌物質4小時。為確保最大溶解，攪拌2小時後，音波處理溶液5分鐘，接著再繼續攪拌2小時。HPMCAS之極精細懸浮液保留於溶液中。然而，傾斜容器後，目測確定無膠狀部分保留於容器壁上或黏著至底部。

化合物1(10 g)傾入500 mL燒杯中且繼續攪拌系統。使用以下參數噴霧乾燥溶液：

調配物描述： 化合物1形式A/HPMCAS/SLS
(50/49.5/0.5)

Buchi小型噴霧乾燥器

入口溫度(設定值) 145°C

出口溫度(開始) 75°C

出口溫度(結束) 55°C

氮氣壓力	75 psi
抽風機	100%
泵	35 %
旋轉流量計	40 mm
過濾器壓力	65毫巴
冷凝器溫度	-3℃
操作時間	1 h

回收約 16 g 化合物 1 非晶形形式 (產率 80%)。藉由 XRPD (圖 1) 及 DSC (圖 2) 確認化合物 1 非晶形形式。

化合物 1 非晶形形式之固態 ^{13}C NMR 譜展示於圖 3 中。表 5 提供相關峰之化學位移。

表 5.

峰編號	化合物 1 非晶形形式 ^{13}C 化學位移	
	F1 [ppm]	強度
1	171.6	26.33
2	147.9	41.9
3	144.0	100
4	135.8	70.41
5	127.3	38.04
6	123.8	62.66
7	119.8	42.09
8	111.2	68.11
9	102.4	37.01
10	97.5	37.47
11	70.0	65.02
12	64.7	37.94
13	48.3	38.16
14	39.1	80.54
15	31.1	92.01
16	25.1	58.68
17	16.5	78.97

化合物1非晶形形式之固態¹⁹F NMR譜展示於圖4中。帶星號之峰表示旋轉側頻帶。表6提供相關峰之化學位移。

表 6.

化合物1非晶形形式 ¹⁹ F化學位移		
峰編號	F1 [ppm]	強度
1	-46.1	100
2	-53.1	94.9
3	-139.4	76.05

旋轉蒸發方法

化合物1(約10 g)溶解於180 mL MeOH中且於50°C浴中旋轉蒸發成泡沫狀物。XRPD(圖5)及DSC(圖6)確認化合物1之非晶形形式。

合成化合物1形式A

漿液方法

對於EtOAc、MTBE、乙酸異丙酯或DCM，約40 mg化合物1與1-2 mL以上溶劑中之任一者一起添加至小瓶中。在室溫下攪拌漿液24小時至2週且藉由離心懸浮液(利用過濾器)收集化合物1形式A。圖7揭示使用DCM作為溶劑藉由此方法獲得之化合物1形式A之實際XRPD圖。表7列舉圖7之峰。

表 7.

峰編號	2θ角 [度]	相對強度 [%]
1	19.5	100.0
2	21.7	88.2
3	17.1	85.1
4	20.4	80.9

峰編號	2 θ 角 [度]	相對強度 [%]
5	18.8	51.0
6	24.7	40.8
7	10.0	40.7
8	5.0	39.0
9	24.2	35.4
10	18.5	35.0
11	18.0	29.0
12	20.9	27.0
13	14.8	19.9
14	14.1	19.2
15	12.4	18.2
16	8.4	14.1

由化合物 1 形式 A 之單晶結構計算之 X 射線繞射圖展示於圖 8 中。表 8 列舉圖 8 之計算峰。

表 8.

峰編號	2 θ 角 [度]	相對強度 [%]
1	19.4	100.0
2	21.6	81.9
3	17.1	71.4
4	5.0	56.1
5	20.3	49.6
6	18.8	43.4
7	24.7	36.6
8	18.4	33.9
9	10.0	31.2
10	24.2	24.0
11	14.0	20.7
12	20.9	19.9
13	8.4	18.4
14	14.7	18.2
15	18.0	16.0
16	12.4	14.9

化合物 1 形式 A 之 DSC 跡線展示於圖 9 中。化合物 1 形式 A 之熔點存在約 172°C - 178°C。

對於 EtOH/水溶液，約 40 mg 化合物 1 添加至三個獨立小

瓶中。在第一小瓶中，添加1.35 mL EtOH及0.15 mL水。在第二小瓶中，添加0.75 mL EtOH及0.75 mL水。在第三小瓶中，添加0.15 mL EtOH及1.35 mL水。所有三個小瓶在室溫下攪拌24小時。接著分別離心各懸浮液(利用過濾器)收集化合物1形式A。

對於異丙醇/水溶液，約40 mg化合物1添加至三個獨立小瓶中。在第一小瓶中，添加1.35 mL異丙醇及0.15 mL水。在第二小瓶中，添加0.75 mL異丙醇及0.75 mL水。在第三小瓶中，添加0.15 mL異丙醇及1.35 mL水。所有三個小瓶在室溫下攪拌24小時。接著分別離心各懸浮液(利用過濾器)收集化合物1形式A。

對於甲醇/水溶液，約40 mg化合物1添加至小瓶中。添加0.5 mL甲醇及1 mL水且懸浮液在室溫下攪拌24小時。離心懸浮液(利用過濾器)收集化合物1形式A。

對於乙腈，約50 mg化合物1與2.0 mL乙腈一起添加至小瓶中。懸浮液在室溫下攪拌24小時且藉由離心(利用過濾器)收集化合物1形式A。

對於乙腈/水溶液，約50 mg化合物1溶解於2.5 mL乙腈中，在音波處理後得到澄清溶液。過濾溶液且抽取1 mL溶液至小瓶中。添加2.25 mL水得到渾濁懸浮液。懸浮液在室溫下攪拌24小時且藉由離心(利用過濾器)收集化合物1形式A。

緩慢蒸發方法

約55 mg化合物1溶解於0.5 mL丙酮中，在音波處理後得

到澄清溶液。過濾溶液且抽取0.2 mL溶液至小瓶中。用中間戳有一個孔之封口膜覆蓋小瓶且靜置。藉由過濾收集再結晶之化合物1形式A。

快速蒸發方法

對於異丙醇，約43 mg化合物1溶解於2.1 mL異丙醇中，在音波處理後得到澄清溶液。溶液過濾至小瓶中且在未覆蓋下靜置。藉由過濾收集再結晶之化合物1形式A。

對於甲醇，約58 mg化合物1溶解於0.5 mL甲醇中，在音波處理後得到澄清溶液。過濾溶液且抽取0.2 mL溶液至未覆蓋小瓶中且靜置。藉由過濾收集再結晶之化合物1形式A。

對於乙腈，約51 mg化合物1溶解於2.5 mL乙腈中，在音波處理後得到澄清溶液。過濾溶液且抽取一半溶液至未覆蓋小瓶中且靜置。藉由過濾收集再結晶之化合物1形式A。圖10揭示藉由此方法製備之化合物1形式A之XRPD圖。

反溶劑方法

對於EtOAc/庚烷，約30 mg化合物1溶解於1.5 mL EtOAc中，在音波處理後得到澄清溶液。過濾溶液且在緩慢攪拌下添加2.0 mL庚烷至經過濾溶液中。再攪拌溶液10分鐘且靜置。藉由過濾收集再結晶之化合物1形式A。圖11揭示藉由此方法製備之化合物1形式A之XRPD圖。

對於異丙醇/水，約21 mg化合物1溶解於1.0 mL異丙醇中，在音波處理後得到澄清溶液。過濾溶液得到0.8 mL溶液。在緩慢攪拌下添加1.8 mL水。再添加0.2 mL水得到渾

濁懸浮液。停止攪拌5分鐘得到澄清溶液。再攪拌溶液2分鐘且靜置。藉由過濾收集再結晶之化合物1形式A。

對於乙醇/水，約40 mg化合物1溶解於1.0 mL乙醇中，在音波處理後得到澄清溶液。過濾溶液且添加1.0 mL水。在室溫下攪拌溶液1天。藉由過濾收集再結晶之化合物1形式A。

對於丙酮/水，約55 mg化合物1溶解於0.5 mL丙酮中，在音波處理後得到澄清溶液。過濾溶液且抽取0.2 mL溶液至小瓶中。添加1.5 mL水且接著再添加0.5 mL水得到渾濁懸浮液。在室溫下攪拌懸浮液1天。藉由過濾收集化合物1形式A。

下表9概述用於形成化合物1形式A之各種技術。

表 9.

媒劑	再結晶方法	所得殘餘固體
ACN	快速蒸發	形式A
甲醇	快速蒸發	形式A
乙醇	N/A	N/A
IPA	快速蒸發	形式A
丙酮	緩慢蒸發	形式A
EtOAc	漿液	形式A
DCM	漿液	形式A
MTBE	漿液	形式A
乙酸異丙酯	漿液	形式A
水/乙醇 1:9	N/A	N/A
水/乙醇 1:1	漿液	形式A
水/乙醇 9:1	漿液	形式A
水/ACN 9:4	漿液	形式A
水/甲醇 2:1	漿液	形式A
水/IPA 1:9	N/A	N/A
水/IPA 9:1	漿液	形式A
水/IPA 7:3	漿液	形式A

媒劑	再結晶方法	所得殘餘固體
甲醇/水 4:3	漿液	形式A
EtOAc/庚烷 3:4	反溶劑	形式A
IPA/水 2:5	反溶劑	形式A
乙醇/水 1:1	反溶劑	形式A
丙酮/水 1:10	反溶劑	形式A
乙醇/水 5:6	反溶劑	N/A
甲苯	N/A	N/A
MEK	N/A	N/A
水	N/A	N/A

獲得化合物 1 形式 A 之單晶資料，提供關於晶體結構之其他詳情，包括晶格大小及填充。

晶體製備

藉由自濃縮之甲醇溶液 (10 mg/mL) 緩慢蒸發獲得化合物 1 形式 A 之晶體。選擇尺寸為 $0.20 \times 0.05 \times 0.05$ mm 之化合物 1 形式 A 之無色晶體，使用礦物油清潔，安裝於顯微載片 (MicroMount) 上且置放於 Bruker APEXII 繞射計中心。獲得於互反空間中分離之三個 40 個框架批次以提供定向矩陣及初始晶胞參數。獲得最終晶胞參數且基於完整資料集合進行修正。

實驗

對於各框架，在 30 秒暴露下使用 0.5° 步進獲得解析度為 0.83 \AA 之互反空間繞射資料集合。在室溫下 [295(2) K] 收集資料。使用 APEXII 軟體完成強度積分及晶胞參數修正。資料收集後晶體之觀測顯示無分解跡象。

表 10. 化合物 1 形式 A 之晶體資料

$\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6$	$F(000)=1088$
$M_r=520.50$	$D_x=1.397 \text{ Mg m}^{-3}$
單斜，C2	Cu $K\alpha$ 輻射， $\lambda=1.54178 \text{ \AA}$

霍爾(Hall)符號：C 2y	來自3945反射之晶胞參數
$a=21.0952(16) \text{ \AA}$	$\theta=2.5^\circ$
$b=6.6287(5) \text{ \AA}$	$\mu=0.97 \text{ mm}^{-1}$
$c=17.7917(15) \text{ \AA}$	$T=295 \text{ K}$
$\beta=95.867(6)^\circ$	稜鏡
$V=2474.8(3) \text{ \AA}^3$	$0.20 \times 0.05 \times 0.05 \text{ mm}$
$Z=4$	

幾何形狀：使用全協方差矩陣估算所有標準偏差(兩個最小平方平面(l.s. plane)之間二面角中之標準偏差除外)。在標準偏差之估算中個別考慮晶胞標準偏差之距離、角度及扭轉角；晶胞參數中標準偏差之間的相關性僅當其由晶體對稱性定義時使用。使用晶胞標準偏差之近似(各向同性)處理來估算涉及最小平方平面之標準偏差。

表 11. 化合物 1 形式 A 晶體之資料收集參數

APEX II繞射計	$R_{\text{int}}=0.027$
輻射源：細焦點密封管	$\theta_{\text{max}}=67.8^\circ$, $\theta_{\text{min}}=2.5^\circ$
石墨	$h=-25 \rightarrow 24$
8766量測之反射	$k=-7 \rightarrow 7$
3945獨立性反射	$l=-19 \rightarrow 16$
$I > 2\sigma(I)$ 下之3510反射	

資料收集：Apex II；晶胞修正：Apex II；資料簡化：Apex II；用於解析結構之程式：SHELXS97 (Sheldrick, 1990)；用於修正結構之程式：SHELXL97 (Sheldrick, 1997)；分子圖：汞；用於製備公開材料之軟體：publCIF。

表 12. 化合物 1 形式 A 晶體之修正參數

F^2 修正	氫位點位置：自鄰位推斷
最小平方矩陣：全	由獨立修正及約束修正之組合處理之H原子
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]=0.043$	$w=1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0821P)^2 + 0.2233P]$ 其中 $P=(F_o^2 + 2F_c^2)/3$

$wR(F^2)=0.119$	$(\Delta/\sigma)_{\max} < 0.001$
$S=1.05$	$\Delta_{\max}=0.14 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
3945反射	$\Delta_{\min}=-0.13 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
443參數	消光校正： <i>SHELXL</i> ， $F_c^* = kFc[1+0.001 \times Fc^2\lambda^3/\sin(2\theta)]^{-1/4}$
1約束	消光係數：0.00016 (15)
0約束	絕對結構：Flack H D (1983), <i>Acta Cryst.</i> A39, 876-881
一級原子位點位置：結構恆定直接方法	弗萊克(Flack)參數：0.00 (18)
二級原子位點位置：差值傅里葉映射 (difference Fourier map)	

修正：針對 ALL 反射之 F^2 修正。加權 R 因子 wR 及適合度 S 係基於 F^2 ，習知 R 因子 R 係基於 F ，其中在負性 F^2 下 F 設定為零。 $F^2 > 2\sigma(F^2)$ 之臨限表述僅用於計算 R 因子 (gt) 等且與用於修正之反射選擇無關。基於 F^2 之 R 因子在統計學上約為基於 F 之 R 因子的 2 倍大且基於 ALL 資料之 R 因子將甚至更大。

基於單晶 X 射線分析之化合物 1 形式 A 之構形圖展示於圖 12 中。晶體結構揭示分子之緻密填充。化合物 1 形式 A 為單斜晶體，C2 空間群，具有以下晶胞尺寸： $a=21.0952(16) \text{ \AA}$ ， $b=6.6287(5) \text{ \AA}$ ， $c=17.7917(15) \text{ \AA}$ ， $\beta=95.867(6)^\circ$ ， $\gamma=90^\circ$ 。

化合物 1 形式 A 之固態 ^{13}C NMR 譜展示於圖 13 中。表 13 提供相關峰之化學位移。

表 13.

化合物 1 形式 A ^{13}C 化學位移		
峰編號	F1 [ppm]	強度
1	175.3	2.9
2	155.4	0.54

3	153.3	0.81
4	144.3	3.35
5	143.7	4.16
6	143.0	4.24
7	139.0	2.86
8	135.8	5.19
9	128.2	5.39
10	123.3	5.68
11	120.0	4.55
12	115.8	2.66
13	114.9	4.2
14	111.3	5.17
15	102.8	5.93
16	73.8	10
17	69.8	7.06
18	64.5	8.29
19	51.6	4.96
20	39.1	9.83
21	30.5	7.97
22	26.8	6.94
23	24.4	9.19
24	16.3	5.58
25	15.8	6.33

化合物1形式A之固態 ^{19}F NMR譜展示於圖14中。帶星號之峰表示旋轉側頻帶。表14提供相關峰之化學位移。

表 14.

化合物1形式A ^{19}F 化學位移		
峰編號	F1 [ppm]	強度
1	-45.9	9.48
2	-51.4	7.48
3	-53.3	4.92
4	-126.5	11.44
5	-128.4	12.5

包含化合物1之例示性口服醫藥調配物

製備具有表15-17中所列組分及量之錠劑。

表 15.

組分	功能	最終摻合物組成 % w/w	錠劑(毫克/錠劑)
50%化合物1/49.5% HPMCAS-HG/0.5% SLS	噴霧乾燥分散體 (SSD)形式之活性劑	50.00	200.0 SDD (100.00化合物1)
微晶纖維素(Avicel PH101)	填充劑	22.63	90.5
乳糖單水合物 (Foremost 310)	稀釋劑	22.63	90.5
交聯羧甲纖維素鈉 (AcDiSol)	崩解劑	3.00	12.0
硬脂酸鎂	潤滑劑	0.25	1.0
膠態二氧化矽(Cabot MSP)	滑動劑	1.00	4.0
	顆粒內含量	99.5	
顆粒外摻合物			
膠態二氧化矽(Cabot MSP)	滑動劑	0.25	1.0
硬脂酸鎂	潤滑劑	0.25	1.0
	顆粒外含量	0.5	
	總計	100.00	400.0

表 16.

組分	功能	最終摻合物組成 % w/w	錠劑(毫克/錠劑)
50%化合物1/49.5% HPMCAS-HG/0.5% SLS	噴霧乾燥分散體 (SSD)形式之活性劑	50.00	100.0 SDD (50.00化合物1)
微晶纖維素(Avicel PH101)	填充劑	22.63	45.25
乳糖單水合物 (Foremost 310)	稀釋劑	22.63	45.25
交聯羧甲纖維素鈉 (AcDiSol)	崩解劑	3.00	6.0
硬脂酸鎂	潤滑劑	0.25	0.5
膠態二氧化矽(Cabot MSP)	滑動劑	1.00	2.0
	顆粒內含量	99.5	
顆粒外摻合物			

膠態二氧化矽 (Cabot MSP)	滑動劑	0.25	0.5
硬脂酸鎂	潤滑劑	0.25	0.5
	顆粒外含量	0.5	
	總計	100.00	200.0

表 17.

組分	功能	最終摻合物組成 % w/w	錠劑(毫克/錠劑)
50%化合物1/49.5% HPMCAS-HG/0.5%月 桂基硫酸鈉	噴霧乾燥分散體 (SSD)形式之活性劑	9.53	20.00 SDD(10.00 化合物1)
微晶纖維素	填充劑	43.24	90.80
乳糖單水合物	稀釋劑	43.24	90.80
交聯羧甲纖維素鈉	崩解劑	3.00	6.30
硬脂酸鎂	潤滑劑	0.50	1.05
膠態二氧化矽	滑動劑	0.50	1.05
	總計	100.00	210.0

自滾輪壓實顆粒組合物形成錠劑

設備/方法

設備

設備	描述/註釋
天平(mg至kg標度)	稱量粉末及個別錠劑。
篩選及摻合設備 1. 2-L Turbula T2F振動混合器 2. Quadro Comill 197 3. 手篩：第20號US目篩	去塊/摻合/潤滑。 製備用於乾式造粒及製錠 之摻合物。
乾式造粒設備 1. 製錠機：具有重力進料架½吋直徑，圓形，平坦面 工具之Korsch XL100旋轉製錠機	製備固相分率為0.72-0.77 之結塊
研磨 1. 研鉢/研杵 2. Quadro co-mill(U5/193) 3. Fitzpatrick(Fitzmill L1A)	粒度減小。
錠劑壓縮 1. 製錠機：具有重力進料架之Korsch XL100旋轉製錠 機(具有0.2839"×0.5879"改進型橢圓形工具)。	單工具壓縮。 錠劑製造。

其他用於測定之輔助設備	
1. 硬度計	
2. 重量分類器	
3. 脆度計	
4. 除塵器	
5. 金屬檢驗器	

篩選/稱量

組合呈固態噴霧乾燥分散體形式之化合物1非晶形式及Cabot M5P且經由20目篩篩選，且於2 L Turbula T2F振動混合器中在32 RPM下摻合10分鐘。

顆粒內摻合

添加AcDiSol、Avicel PH101及Foremost 310且再摻合15分鐘。接著使摻合物穿過Quadro Comill 197(篩網：0.032"R；葉輪：1607；RPM：1000 RPM)。手動使硬脂酸鎂與2-3倍量(體積)之以上摻合物一起經由20目篩篩選。所得混合物於Turbula混合器中在32 RPM下摻合4分鐘。

滾輪壓實

在Korsch XL100旋轉壓錠機(重力進料架½"直徑，圓形，平坦面工具)中乾壓以上摻合物至約0.72-0.77固相分率。藉由量測重量、高度及使用在開發期間所測得材料之真密度計算固相分率。對於旋轉壓錠機乾壓製程，壓力將視模具之填充體積及結塊之最終重量而不同。用研鉢及研杵將結塊輕輕碎裂為約¼吋碎片。使碎裂結塊穿過Quadro Comill 197(篩網：0.079"G；葉輪：1607；RPM：1000)。

顆粒外摻合

手動使顆粒外Cabot M5P與2-3倍量(體積)之以上摻合物一起經由20目篩篩選。向主要摻合物中添加該顆粒外

Cabot MSP預摻合物且於2 L Turbula T2F振動混合器中在32 RPM下摻合15分鐘。手動使顆粒外硬脂酸鎂與2-3倍量(體積)之以上摻合物一起經由20目篩篩選。向主要摻合物中添加該顆粒外硬脂酸鎂預摻合物且於Turbular混合器中在32 RPM下摻合4分鐘。

壓縮

使用具有重力進料架及0.289"×0.5879"改進型橢圓形工具之Korsch XL 100壓縮錠劑至 14.5 ± 3.5 kp之目標硬度。

膜塗佈

可使用盤式塗佈機(諸如O'Hara Labcoat)對錠劑進行膜塗佈。

印刷

用例如Hartnett Delta印表機在經膜塗佈錠劑之1個或2個錠劑表面上印刷字母組合。

給藥投藥時程

在另一態樣中，本發明係關於治療個體之CFTR介導之疾病之方法，其包含向有需要之個體投與有效量之本發明提供之醫藥組合物。在另一實施例中，每兩週一次向個體投與醫藥組合物。在另一實施例中，每週一次向個體投與醫藥組合物。在另一實施例中，每三天一次向個體投與醫藥組合物。在另一實施例中，每天一次向個體投與醫藥組合物。在一實施例中，當醫藥組合物為根據表1、2或3之錠劑時，每天給藥一次。

檢定

偵測及量測化合物之 $\Delta F508$ -CFTR校正性質之檢定

用於檢定化合物之 $\Delta F508$ -CFTR調節性質之膜電位光學方法。

光學膜電位檢定利用由 Gonzalez 及 Tsien 描述之壓敏 FRET 感測器 (參見 Gonzalez, J. E. 及 R. Y. Tsien (1995) 「Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells」 *Biophys J* 69(4): 1272-80, 及 Gonzalez, J. E. 及 R. Y. Tsien (1997) 「Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer」 *Chem Biol* 4(4): 269-77) 與用於量測螢光變化之儀器 (諸如電壓 / 離子探針讀取器 (VIPR)) (參見 Gonzalez, J. E., K. Oades 等人, (1999) 「Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets」 *Drug Discov Today* 4(9): 431-439) 的組合。

該等壓敏檢定係基於膜溶性之壓敏染料 DiSBAC₂(3) 與連接至質膜外層且充當 FRET 供體之螢光磷脂 CC2-DMPE 之間的螢光共振能量傳遞 (FRET) 之變化。膜電位 (V_m) 之變化引起帶負電荷 DiSBAC₂(3) 在質膜上重新分佈且自 CC2-DMPE 之能量傳遞相應地發生變化。使用 VIPRTM II 監測螢光發射之變化, VIPRTM II 為經設計以在 96 孔或 384 孔微量滴定盤中進行基於細胞之篩檢的整合式液體處置器及螢光偵測器。

1. 鑑別校正化合物

為鑑別校正與 $\Delta F508$ -CFTR 相關之運輸缺陷的小分子,

開發單添加HTS檢定格式。細胞在37°C下於無血清培養基中在存在或不存在(陰性對照)測試化合物下培育16小時。作為陽性對照，塗鋪於384孔盤中之細胞在27°C下培育16小時以「溫度校正」 $\Delta F508$ -CFTR。接著細胞用克雷布斯林格氏溶液(Krebs Ringers solution)沖洗3次且負載壓敏染料。為活化 $\Delta F508$ -CFTR，向各孔中添加10 μM 弗斯可林(forskolin)及CFTR增強劑染料木素(20 μM)以及無 Cl^- 培養基。添加無 Cl^- 培養基可促進 Cl^- 回應於 $\Delta F508$ -CFTR活化而流出且使用基於FRET之電壓感測器染料以光學方法監測所引起之膜去極化。

2. 鑑別增強劑化合物

為鑑別 $\Delta F508$ -CFTR之增強劑，開發雙添加HTS檢定格式。在第一次添加期間，具有或不具有測試化合物之無 Cl^- 培養基添加至各孔中。22秒後，第二次添加含有2-10 μM 弗斯可林之無 Cl^- 培養基以活化 $\Delta F508$ -CFTR。兩次添加後之細胞外 Cl^- 濃度為28 mM，其促進 Cl^- 回應於 $\Delta F508$ -CFTR活化而流出，且使用基於FRET之電壓感測器染料以光學方法監測所引起之膜去極化。

3. 溶液

電解液#1：(mM)NaCl 160、KCl 4.5、CaCl₂ 2、MgCl₂ 1、HEPES 10，使用NaOH調節至pH 7.4。

無氯離子電解液：用葡糖酸鹽取代電解液#1中之氯化物鹽。

CC2-DMPE：製備成於DMSO中之10 mM儲備溶液且

在 -20°C 下儲存。

DiSBAC₂(3)：製備成於 DMSO 中之 10 mM 儲備溶液且在 -20°C 下儲存。

4. 細胞培養

使用穩定表現 $\Delta\text{F508-CFTR}$ 之 NIH3T3 小鼠纖維母細胞進行膜電位之光學量測。細胞在 37°C 、5% CO_2 及 90% 濕度下維持於 175 cm^2 培養瓶中補充有 2 mM 麩醯胺酸、10% 胎牛血清、1 X NEAA、 β -ME、1 X 青黴素/鏈黴素及 25 mM HEPES 之杜貝克改良伊格爾培養基 (Dulbecco's modified Eagle's medium) 中。對於所有光學檢定，細胞以 30,000 個/孔接種於塗有基質膠 (matrigel) 之 384 孔盤中且在 37°C 下培養 2 小時，接著在 27°C 下培養 24 小時以用於增強劑檢定。對於校正檢定，細胞在 27°C 或 37°C 下在存在及不存在化合物下培養 16-24 小時。

用於檢定化合物之 $\Delta\text{F508-CFTR}$ 調節性質的電生理學檢定

1. 尤斯室檢定 (Ussing Chamber Assay)

對表現 $\Delta\text{F508-CFTR}$ 之極化上皮細胞進行尤斯室實驗以進一步表徵光學檢定中所鑑別之 $\Delta\text{F508-CFTR}$ 調節劑。將生長於 Costar Snapwell 細胞培養插入皿上之 $\text{FRT}^{\Delta\text{F508-CFTR}}$ 上皮細胞裝入尤斯室 (Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA) 中，且使用電壓鉗系統 (Department of Bioengineering, University of Iowa, IA 及 Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA) 使單層連續短路。藉由施加 2 mV 脈衝量測跨上皮電阻。在該等條件下，FRT 上皮顯

示 $4\text{ K}\Omega/\text{cm}^2$ 或 $4\text{ K}\Omega/\text{cm}^2$ 以上之電阻。溶液維持於 27°C 下且用空氣鼓泡。使用無細胞之插入皿校正電極偏移電位及流體電阻。在該等條件下，電流反映穿過頂膜中所表現之 $\Delta\text{F508-CFTR}$ 之 Cl^- 的流量。使用 MP100A-CE 介面及 AcqKnowledge 軟體 (v3.2.6 ; BIOPAC Systems, Santa Barbara, CA) 以數位方式獲取 I_{sc} 。

2. 鑑別校正化合物

典型方案利用基側膜至頂膜之 Cl^- 濃度梯度。為建立此梯度，基側膜上使用正常林格氏溶液，而頂端 NaCl 則用等莫耳濃度葡糖酸鈉(用 NaOH 滴定至 $\text{pH } 7.4$) 置換以得到跨越上皮之大 Cl^- 濃度梯度。所有實驗均用完整單層進行。為充分活化 $\Delta\text{F508-CFTR}$ ，施加弗斯可林 ($10\text{ }\mu\text{M}$) 及 PDE 抑制劑 IBMX ($100\text{ }\mu\text{M}$)，接著添加 CFTR 增強劑染料木素 ($50\text{ }\mu\text{M}$)。

如在其他細胞類型中所觀測，在低溫下培育穩定表現 $\Delta\text{F508-CFTR}$ 之 FRT 細胞使質膜中 CFTR 之功能密度增加。為測定校正化合物之活性，將細胞與 $10\text{ }\mu\text{M}$ 測試化合物一起在 37°C 下培育 24 小時且接著洗滌 3 次，隨後進行記錄。將經化合物處理之細胞中的 cAMP 及染料木素介導之 I_{sc} 相對於 27°C 及 37°C 對照組進行校正且表示為活性百分比。與 37°C 對照組相比，細胞與校正化合物一起預培育可顯著增加 cAMP 及染料木素介導之 I_{sc} 。

3. 鑑別增強劑化合物

典型方案利用基側膜至頂膜之 Cl^- 濃度梯度。為建立此梯度，基側膜上使用正常林格氏溶液且用耐絲菌素

(nystatin)(360 $\mu\text{g/mL}$)進行滲透化處理，而頂端NaCl則用等莫耳濃度葡糖酸鈉(用NaOH滴定至pH 7.4)置換以得到跨越上皮之大 Cl^- 濃度梯度。所有實驗均在耐絲菌素滲透化處理後30分鐘進行。弗斯可林(10 μM)及所有測試化合物添加至細胞培養插入皿之兩側。比較推定 $\Delta\text{F508-CFTR}$ 增強劑與已知增強劑染料木素之功效。

4. 溶液

基側溶液(mM)：NaCl(135)、 CaCl_2 (1.2)、 MgCl_2 (1.2)、 K_2HPO_4 (2.4)、 KH_2PO_4 (0.6)、N-2-羥基乙基哌嗪-N'-2-乙烷磺酸(HEPES)(10)及右旋糖(10)。溶液用NaOH滴定至pH 7.4。

頂端溶液(mM)：與基側溶液相同，其中用葡糖酸鈉(135)置換NaCl。

5. 細胞培養

表現 $\Delta\text{F508-CFTR}$ 之費氏大鼠(Fisher rat)上皮(FRT)細胞($\text{FRT}^{\Delta\text{F508-CFTR}}$)用於由吾人之光學檢定鑑別之推定 $\Delta\text{F508-CFTR}$ 調節劑的尤斯室實驗。細胞在Costar Snapwell細胞培養插入皿上培養且在補充有5%胎牛血清、100 U/mL青黴素及100 $\mu\text{g/mL}$ 鏈黴素之庫恩改良哈姆F-12培養基(Coon's modified Ham's F-12 medium)中在37°C及5% CO_2 下培養5天。在用於表徵化合物之增強劑活性前，細胞在27°C下培育16-48小時以校正 $\Delta\text{F508-CFTR}$ 。為測定校正化合物之活性，細胞在27°C或37°C下在存在及不存在化合物下培育24小時。

6. 全細胞記錄

使用穿孔膜片全細胞記錄監測穩定表現 $\Delta F508$ -CFTR之經溫度及測試化合物校正之NIH3T3細胞中的宏觀 $\Delta F508$ -CFTR電流($I_{\Delta F508}$)。簡言之，使用Axopatch 200B膜片鉗放大器(Axon Instruments Inc., Foster City, CA)在室溫下進行 $I_{\Delta F508}$ 之電壓鉗記錄。所有記錄均在10 kHz取樣頻率下獲取且以1 kHz進行低通過濾。當填充有細胞內溶液時，滴液管之電阻為5-6 M Ω 。在該等記錄條件下，室溫下Cl⁻之逆轉電位計算值(E_{Cl})為-28 mV。所有記錄之封接電阻(seal resistance)大於20 G Ω 且串聯電阻小於15 M Ω 。使用配備有Digidata 1320 A/D介面以及Clampex 8(Axon Instruments Inc.)之PC進行脈衝產生、資料擷取及分析。浴槽含有低於250 μ l之生理食鹽水且使用重力驅動灌注系統以2 mL/min之速率連續灌注。

7. 鑑別校正化合物

為測定校正化合物增加質膜中功能性 $\Delta F508$ -CFTR之密度的活性，使用上述穿孔膜片記錄技術量測用校正化合物處理24小時後的電流密度。為充分活化 $\Delta F508$ -CFTR，添加10 μ M弗斯可林及20 μ M染料木素至細胞中。在吾人之記錄條件下，在27 $^{\circ}$ C下培育24小時後之電流密度高於在37 $^{\circ}$ C下培育24小時後所觀測的電流密度。該等結果與已知的低溫培育對質膜中 $\Delta F508$ -CFTR密度之作用一致。為測定校正化合物對CFTR電流密度之作用，細胞與10 μ M測試化合物一起在37 $^{\circ}$ C下培育24小時且將電流密度與27 $^{\circ}$ C及

37°C 對照組進行比較(活性%)。在記錄前，細胞用細胞外記錄培養基洗滌3次以移除任何殘餘測試化合物。與37°C 對照組相比，與10 μ M校正化合物一起預培育可顯著增加cAMP及染料木素依賴性電流。

8. 鑑別增強劑化合物

亦使用穿孔膜片記錄技術研究 Δ F508-CFTR增強劑增加穩定表現 Δ F508-CFTR之NIH3T3細胞中宏觀 Δ F508-CFTR Cl^- 電流($I_{\Delta\text{F508}}$)之能力。由光學檢定鑑別之增強劑引起 $I_{\Delta\text{F508}}$ 之劑量依賴性增加，其中在光學檢定中觀測到類似效能及功效。在所有所檢驗之細胞中，增強劑施加前及施加期間之逆轉電位為約-30 mV，其為 E_{Cl} 計算值(-28 mV)。

9. 溶液

細胞內溶液(mM)：天冬胺酸鈉(90)、CsCl(50)、 MgCl_2 (1)、HEPES(10)及240 $\mu\text{g/mL}$ 兩性黴素-B(amphotericin-B)(pH值用CsOH調節至7.35)。

細胞外溶液(mM)：N-甲基-D-還原葡糖胺(NMDG)-Cl(150)、 MgCl_2 (2)、 CaCl_2 (2)、HEPES(10)(pH值用HCl調節至7.35)。

10. 細胞培養

使用穩定表現 Δ F508-CFTR之NIH3T3小鼠纖維母細胞進行全細胞記錄。細胞在37°C、5% CO_2 及90%濕度下維持於175 cm^2 培養瓶中補充有2 mM麩醯胺酸、10%胎牛血清、1 X NEAA、 β -ME、1 X青黴素/鏈黴素及25 mM HEPES之杜貝克改良伊格爾培養基中。對於全細胞記錄，將2,500-

5,000個細胞接種於經聚-L-離胺酸塗佈之玻璃蓋玻片上且在27°C下培養24-48小時，隨後用於測試增強劑之活性；且在37°C下在存在或不存在校正化合物下培育以用於量測校正劑之活性。

11. 單通道記錄

使用切除之內面外向式膜片觀測穩定表現於NIH3T3細胞中之經溫度校正之 $\Delta F508$ -CFTR的單通道活性及增強劑化合物之活性。簡言之，用Axopatch 200B膜片鉗放大器(Axon Instruments Inc.)在室溫下進行單通道活性之電壓鉗記錄。所有記錄均在10 kHz取樣頻率下獲取且以400 Hz進行低通過濾。膜片滴液管由Corning Kovar Sealing #7052玻璃(World Precision Instruments, Inc., Sarasota, FL)製造且當填充有細胞外溶液時電阻為5-8 M Ω 。在切除後藉由添加1 mM Mg-ATP及75 nM cAMP依賴性蛋白質激酶催化次單元(PKA; Promega Corp. Madison, WI)來活化 $\Delta F508$ -CFTR。在通道活性穩定後，使用重力驅動微灌注系統對膜片進行灌注。流入與膜片相鄰安置，使得在1-2秒內發生完全溶液交換。為在快速灌注期間維持 $\Delta F508$ -CFTR活性，向電解液中添加非特異性磷酸酶抑制劑F⁻(10 mM NaF)。在該等記錄條件下，通道活性在整個膜片記錄期間(長達60分鐘)保持恆定。由自細胞內溶液移動至細胞外溶液之正電荷(陰離子以相反方向移動)產生之電流顯示為正電流。滴液管電位(V_p)維持在80 mV。

由含有 ≤ 2 個活性通道之膜片分析通道活性。同時開放之

最大數目決定實驗過程期間活性通道之數目。為測定單通道電流振幅，在100 Hz下「離線」過濾自120秒 $\Delta F508$ -CFTR活性記錄之資料，且接著用於建構全點振幅直方圖，使用Bio-Patch分析軟體(Bio-Logic Comp. France)以多高斯函數對該等直方圖進行擬合。自120秒通道活性測定總宏觀電流及開放機率(P_o)。使用Bio-Patch軟體或由關係 $P_o = I/i(N)$ 測定 P_o ，其中 I =平均電流， i =單通道電流振幅且 N =膜片中活性通道之數目。

12. 溶液

細胞外溶液(mM)：NMDG(150)、天冬胺酸(150)、 CaCl_2 (5)、 MgCl_2 (2)及HEPES(10)(pH值用Tris鹼調節至7.35)。

細胞內溶液(mM)：NMDG-Cl(150)、 MgCl_2 (2)、EGTA(5)、TES(10)及Tris鹼(14)(pH值用HCl調節至7.35)。

13. 細胞培養

使用穩定表現 $\Delta F508$ -CFTR之NIH3T3小鼠纖維母細胞進行切除之膜片鉗記錄。細胞在37°C、5% CO_2 及90%濕度下維持於175 cm^2 培養瓶中補充有2 mM麩醯胺酸、10%胎牛血清、1 X NEAA、 β -ME、1 X青黴素/鏈黴素及25 mM HEPES之杜貝克改良伊格爾培養基中。對於單通道記錄，將2,500-5,000個細胞接種於經聚-L-離胺酸塗佈之玻璃蓋玻片上且在使用前在27°C下培養24-48小時。

使用上述程序量測化合物1之活性(亦即EC50)且展示於表18中。

表 18.

IC ₅₀ /EC ₅₀ 區間：+++ ≤ 2.0 < ++ ≤ 5.0 < +		
活性百分比區間：+ ≤ 25.0 < ++ ≤ 100.0 < +++		
化合物編號	EC50所處區間	最大功效所處區間
1	+++	+++

其他實施例

本揭示案中提及之所有公開案及專利以引用的方式併入本文中，程度仿佛各個別公開案或專利申請案明確且個別地指示以引用的方式併入本文中一般。當以引用的方式併入之任何專利或公開案中之術語的含義與本揭示案中所用術語之含義衝突時，應以本揭示案中術語之含義為準。此外，前述論述僅揭示及描述本發明之例示性實施例。熟習此項技術者將容易地自該論述及隨附圖式及申請專利範圍認識到，可在不偏離如以下申請專利範圍中界定之本發明之精神及範疇下對本發明做出各種改變、修改及變化。

【圖式簡單說明】

圖1為藉由噴霧乾燥方法製備之化合物1非晶形形式之X射線粉末繞射圖。

圖2為藉由噴霧乾燥方法製備之化合物1非晶形形式之調變差示掃描熱量測定(MDSC)跡線。

圖3為化合物1非晶形形式之固態¹³C NMR譜(15.0 kHz旋轉)。

圖4為化合物1非晶形形式之固態¹⁹F NMR譜(12.5 kHz旋轉)。

圖5為藉由旋轉蒸發法製備之化合物1非晶形形式之X射

線粉末繞射圖。

圖 6 為藉由旋轉蒸發法製備之化合物 1 非晶形形式之調變差示掃描熱量測定 (MDSC) 跡線。

圖 7 為藉由漿液技術 (2 週) 使用 DCM 作為溶劑製備之化合物 1 形式 A 之實際 X 射線粉末繞射圖。

圖 8 為由化合物 1 形式 A 之單晶計算之 X 射線粉末繞射圖。

圖 9 為化合物 1 形式 A 之差示掃描熱量測定 (DSC) 跡線。

圖 10 為藉由自乙腈快速蒸發方法製備之化合物 1 形式 A 之實際 X 射線粉末繞射圖。

圖 11 為使用 EtOAc 及庚烷藉由反溶劑方法製備之化合物 1 形式 A 之實際 X 射線粉末繞射圖。

圖 12 為基於單晶 X 射線分析之化合物 1 形式 A 之構形圖。

圖 13 為化合物 1 形式 A 之固態 ^{13}C NMR 譜 (15.0 kHz 旋轉)。

圖 14 為化合物 1 形式 A 之固態 ^{19}F NMR 譜 (12.5 kHz 旋轉)。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※請參閱A61K 9/20 (2006.01); A61K 31/404 (2006.01);)

※申請案號：100130218

※申請日：100.8.23

※IPC 分類：

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
C07D 209/30 (2006.01)
C07D 317/00 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 1/18 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 15/08 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

(R)-1-(2,2-二氟苯并[D][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羥基丙基)-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)環丙烷羧醯胺之醫藥組合物及其投藥方法

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF (R)-1-(2,2-DIFLUOROBENZO[D][1,3]DIOXOL-5-YL)-N-(1-(2,3-DIHYDROXYPROPYL)-6-FLUORO-2-(1-HYDROXY-2-METHYLPROPAN-2-YL)-1H-INDOL-5-YL)CYCLOPROPANECARBOXAMIDE AND ADMINISTRATION THEREOF

二、中文發明摘要：

本發明揭示一種醫藥組合物，其包含化合物1，(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羥基丙基)-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)環丙烷羧醯胺，及選自填充劑、稀釋劑、崩解劑、界面活性劑、滑動劑及潤滑劑之至少一種賦形劑，該組合物適於經口投與有需要之患者以治療CFTR介導之疾病，諸如囊腫性纖維化。亦揭示治療有需要之患者之方法，其包括投與化合物1之醫藥組合物。

三、英文發明摘要：

A pharmaceutical composition comprising Compound 1, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-N-(1-(2,3-dihydroxypropyl)-6-fluoro-2-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-1H-indol-5-yl)cyclopropanecarboxamide, and at least one excipient selected from: a filler, a diluent, a disintegrant, a surfactant, a glidant and a lubricant, the composition being suitable for oral administration to a patient in need thereof to treat a CFTR mediated disease such as Cystic Fibrosis. Methods for treating a patient in need thereof include administering the pharmaceutical composition of Compound 1 are also disclosed.

七、申請專利範圍：

1. 一種用於經口投與之錠劑，其包含：
 - a. 化合物 1；
 - b. 填充劑；
 - c. 稀釋劑；
 - d. 崩解劑；
 - e. 潤滑劑；及
 - f. 滑動劑。
2. 如請求項 1 之錠劑，其中化合物 1 呈化合物 1 非晶形形式。
3. 如請求項 1 或 2 之錠劑，其中化合物 1 或化合物 1 非晶形形式以約 1 mg 至約 250 mg 範圍內之量存在於該錠劑中。
4. 如請求項 1 之錠劑，其中化合物 1 或化合物 1 非晶形形式以約 10 mg 至約 250 mg 範圍內之量存在於該錠劑中。
5. 如請求項 1 之錠劑，其中化合物 1 或化合物 1 非晶形形式以約 25 mg 至約 250 mg 範圍內之量存在於該錠劑中。
6. 如請求項 1 之錠劑，其中化合物 1 或化合物 1 非晶形形式以約 50 mg 至約 200 mg 之量存在於該錠劑中。
7. 如請求項 1 之錠劑，其中化合物 1 或化合物 1 非晶形形式以約 10 mg 之量存在於該錠劑中。
8. 如請求項 1 之錠劑，其中化合物 1 或化合物 1 非晶形形式以約 50 mg 之量存在於該錠劑中。
9. 如請求項 1 之錠劑，其中化合物 1 或化合物 1 非晶形形式以約 100 mg 之量存在於該錠劑中。

10. 如請求項1之錠劑，其中該錠劑中化合物1或化合物1非晶形式之量以該錠劑之重量計在約1重量%至約80重量%範圍內。
11. 如請求項1之錠劑，其中該錠劑中化合物1或化合物1非晶形式之量以該錠劑之重量計在約10重量%至約50重量%範圍內。
12. 如請求項1之錠劑，其中該錠劑中化合物1或化合物1非晶形式之量以該錠劑之重量計在約20重量%至約30重量%範圍內。
13. 如請求項1之錠劑，其中該錠劑中化合物1或化合物1非晶形式之量為該錠劑之約4重量%。
14. 如請求項1之錠劑，其中該錠劑中化合物1或化合物1非晶形式之量為該錠劑之約25重量%。
15. 如請求項1之錠劑，其中該填充劑係選自纖維素、改質纖維素、羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素、羥甲基纖維素、羥丙基纖維素、乙酸纖維素、微晶纖維素、磷酸氫鈣、蔗糖、乳糖、玉米澱粉、馬鈴薯澱粉或其任何組合。
16. 如請求項1之錠劑，其中該填充劑為微晶纖維素(MCC)且以該錠劑之重量計以約10重量%至約90重量%範圍內之量存在於該錠劑中。
17. 如請求項1之錠劑，其中該稀釋劑係選自乳糖單水合物、甘露糖醇、山梨糖醇、纖維素、磷酸鈣、澱粉、糖或其任何組合。

18. 如請求項1之錠劑，其中該稀釋劑為乳糖單水合物且以該錠劑之重量計以約10重量%至約90重量%範圍內之量存在於該錠劑中。
19. 如請求項1之錠劑，其中該崩解劑係選自瓊脂、褐藻膠、碳酸鈣、羧甲基纖維素、纖維素、羥丙基纖維素、低取代羥丙基纖維素、黏土、交聯羧甲纖維素鈉、交聯聚維酮、樹膠、矽酸鎂鋁、甲基纖維素、波拉克林鉀 (polacrillin potassium)、褐藻酸鈉、羥基乙酸澱粉鈉、玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、木薯澱粉或其任何組合。
20. 如請求項1之錠劑，其中該崩解劑為交聯羧甲纖維素鈉且以該錠劑之重量計以6重量%或6重量%以下之濃度存在於該錠劑中。
21. 如請求項1之錠劑，其中該潤滑劑係選自硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、硬脂酸鈉、硬脂酸、硬脂酸鋁、白胺酸、蘿酸甘油酯、氫化植物油、硬脂基反丁烯二酸鈉或其任何組合。
22. 如請求項1之錠劑，其中該潤滑劑為硬脂酸鎂且具有以該錠劑之重量計小於2重量%之濃度。
23. 如請求項1之錠劑，其中該滑動劑係選自膠態二氧化矽、滑石、玉米澱粉或其組合。
24. 如請求項1之錠劑，其中該滑動劑為膠態二氧化矽且具有以該錠劑之重量計3重量%或3重量%以下之濃度。
25. 如請求項1之錠劑，其中該錠劑進一步包含著色劑。
26. 一種錠劑，其包含複數個顆粒，該錠劑包含：

- a. 以該錠劑之重量計約4重量%至約50重量%範圍內之量的化合物1非晶形式；
 - b. 以該錠劑之重量計約10重量%至約45重量%範圍內之量的填充劑；
 - c. 以該錠劑之重量計約10重量%至約45重量%範圍內之量的稀釋劑；
 - d. 以該錠劑之重量計約1重量%至約5重量%範圍內之量的崩解劑；
 - e. 以該錠劑之重量計約0.3重量%至約3重量%範圍內之量的潤滑劑；及
 - f. 以該錠劑之重量計約0.3重量%至約3重量%範圍內之量的滑動劑。
27. 如請求項1之錠劑，其中化合物1為化合物1非晶形式且處於噴霧乾燥分散體中。
28. 如請求項27之錠劑，其中該噴霧乾燥分散體包含聚合物。
29. 如請求項28之錠劑，其中該聚合物為羥丙基甲基纖維素(HPMC)。
30. 如請求項29之錠劑，其中該聚合物為丁二酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)。
31. 如請求項28之錠劑，其中該聚合物以20重量%至70重量%之量存在。
32. 如請求項28之錠劑，其中該聚合物以30重量%至60重量%之量存在。

33. 如請求項28之錠劑，其中該聚合物以約49.5重量%之量存在。
34. 如請求項27之錠劑，其進一步包含界面活性劑。
35. 如請求項34之錠劑，其中該界面活性劑為月桂基硫酸鈉。
36. 如請求項34之錠劑，其中該界面活性劑以0.1重量%至5重量%之量存在。
37. 如請求項34之錠劑，其中該界面活性劑以約0.5重量%之量存在。
38. 一種下表中所述之調配物之錠劑：

組分	功能	最終摻合物組成 % w/w	錠劑 (毫克/錠劑)
50%化合物1/49.5% HPMCAS-HG/0.5%月 桂基硫酸鈉	噴霧乾燥分散體 (SSD)形式活性劑	50.00	200.0 SDD(100.00 化合物1)
微晶纖維素	填充劑	22.63	90.5
乳糖單水合物	稀釋劑	22.63	90.5
交聯羧甲纖維素鈉	崩解劑	3.00	12.0
硬脂酸鎂	潤滑劑	0.25	1.0
膠態二氧化矽	滑動劑	1.00	4.0
	顆粒內含量	99.5	
顆粒外摻合物			
膠態二氧化矽	滑動劑	0.25	1.0
硬脂酸鎂	潤滑劑	0.25	1.0
	顆粒外含量	0.5	
	總計	100.00	400.0

39. 一種下表中所述之調配物之錠劑：

組分	功能	最終摻合物組成 % w/w	錠劑\ (毫克/錠劑)
50%化合物1/49.5% HPMCAS-HG/0.5%月 桂基硫酸鈉	噴霧乾燥分散體 (SSD)形式之活性劑	50.00	100.0 SDD(50.00 化合物1)
微晶纖維素	填充劑	22.62	45.20
乳糖單水合物	稀釋劑	22.63	45.30
交聯羧甲纖維素鈉	崩解劑	3.00	6.0
硬脂酸鎂	潤滑劑	0.25	0.5
膠態二氧化矽	滑動劑	1.00	2.0
	顆粒內含量	99.5	
顆粒外摻合物			
膠態二氧化矽	滑動劑	0.25	0.5
硬脂酸鎂	潤滑劑	0.25	0.5
	顆粒外含量	0.5	
	總計	100.00	200.0

40. 一種下表中所述之調配物之錠劑：

組分	功能	最終摻合物組成 % w/w	錠劑 (毫克/錠劑)
50%化合物1/49.5% HPMCAS-HG/0.5%月 桂基硫酸鈉	噴霧乾燥分散體 (SSD)形式之活性劑	9.53	20.00 SDD(10.00 化合物1)
微晶纖維素	填充劑	43.24	90.80
乳糖單水合物	稀釋劑	43.24	90.80
交聯羧甲纖維素鈉	崩解劑	3.00	6.30
硬脂酸鎂	潤滑劑	0.50	1.05
膠態二氧化矽	滑動劑	0.50	1.05
	總計	100.00	210.0

41. 一種錠劑之用途，其係用於製造用以每天至少一次經口投與患者之藥劑，其中該錠劑包含：

- 約1至200 mg化合物1非晶形形式；
- 填充劑；
- 稀釋劑；

- d. 崩解劑；
- e. 界面活性劑；
- f. 滑動劑；及
- g. 潤滑劑。

42. 如請求項41之用途，其中該錠劑包含約10 mg化合物1非晶形形式。

43. 如請求項41之用途，其中該錠劑包含約25 mg化合物1非晶形形式。

44. 如請求項41之用途，其中該錠劑包含約50 mg化合物1非晶形形式。

45. 如請求項41之用途，其中該錠劑包含約100 mg化合物1非晶形形式。

46. 如請求項41之用途，其中該錠劑包含約150 mg化合物1非晶形形式。

47. 如請求項41之用途，其中該錠劑包含約200 mg化合物1非晶形形式。

48. 一種錠劑之用途，其係用於製造用以每天兩次經口投與患者之藥劑，其中該錠劑包含：

- a. 約1至200 mg化合物1非晶形形式；
- b. 填充劑；
- c. 稀釋劑；
- d. 崩解劑；
- e. 界面活性劑；
- f. 滑動劑；及

g. 潤滑劑。

49. 如請求項48之用途，其中該錠劑包含約10 mg化合物1非晶形形式。

50. 如請求項48之用途，其中該錠劑包含約25 mg化合物1非晶形形式。

51. 如請求項48之用途，其中該錠劑包含約50 mg化合物1非晶形形式。

52. 如請求項48之用途，其中該錠劑包含約100 mg化合物1非晶形形式。

53. 如請求項48之用途，其中該錠劑包含約150 mg化合物1非晶形形式。

54. 如請求項48之用途，其中該錠劑包含約200 mg化合物1非晶形形式。

55. 一種錠劑之用途，其係用於製造用以每12小時一次經口投與患者之藥劑，其中該錠劑包含：

a. 約1至200 mg化合物1非晶形形式；

b. 填充劑；

c. 稀釋劑；

d. 崩解劑；

e. 界面活性劑；

f. 滑動劑；及

g. 潤滑劑。

56. 如請求項55之用途，其中該錠劑包含約10 mg化合物1非晶形形式。

57. 如請求項55之用途，其中該錠劑包含約25 mg化合物1非晶形形式。
58. 如請求項55之用途，其中該錠劑包含約50 mg化合物1非晶形形式。
59. 如請求項55之用途，其中該錠劑包含約100 mg化合物1非晶形形式。
60. 如請求項55之用途，其中該錠劑包含約200 mg化合物1非晶形形式。
61. 一種如請求項1至40中任一項之錠劑或醫藥組合物之用途，其係用於製造用以治療個體之疾病或減輕其嚴重性的藥劑，其中該疾病係選自囊腫性纖維化、哮喘、吸菸誘發之COPD、慢性支氣管炎、鼻竇炎、便秘、胰臟炎、胰臟功能不全、由先天性兩側無輸精管(congenital bilateral absence of the vas deferens; CBAVD)引起之男性不育症、輕度肺部疾病、特發性胰臟炎、過敏性支氣管與肺麴菌病(allergic bronchopulmonary aspergillosis; ABPA)、肝病、遺傳性肺氣腫、遺傳性血色素沈著症、凝血-纖維蛋白溶解缺乏症、蛋白質C缺乏症、I型遺傳性血管性水腫、脂質加工缺乏症、家族性高膽固醇血症、I型乳糜微粒血症、無 β 脂蛋白血症、溶酶體儲積症、I-細胞病/假性賀勒氏疾病(pseudo-Hurler)、黏多醣病、山多夫氏病(Sandhof)/泰-薩二氏症(Tay-Sachs)、II型克里格勒-納賈爾症候群(Crigler-Najjar type II)、多內分泌病變/高胰島素血症、糖尿病、拉隆氏侏儒症(Laron dwarfism)、

髓過氧化物酶缺乏症、原發性副甲狀腺低能症、黑素瘤、I型糖酵解CDG、先天性甲狀腺高能症、成骨不全、遺傳性低纖維蛋白原血症、ACT缺乏症、尿崩症(Diabetes insipidus; DI)、神經生理性DI、腎性DI、恰克-馬利-杜斯氏症候群(Charcot-Marie Tooth syndrome)、佩梅氏病(Perlizaesus-Merzbacher disease)、神經退化性疾病、阿茲海默症(Alzheimer's disease)、帕金森病(Parkinson's disease)、肌萎縮性側索硬化、進行性核上麻痺、匹克氏病(Pick's disease)、若干聚麩醯胺酸性神經病症、亨廷頓病(Huntington's)、I型小腦萎縮症、脊髓延髓肌肉萎縮症、齒狀核紅核蒼白球丘腦下部萎縮、肌緊張性營養障礙、海綿樣腦病、由普里昂蛋白加工缺陷導致之遺傳性庫賈氏病(hereditary Creutzfeldt-Jakob disease)、法布里氏病(Fabry disease)、斯脫司勒-史茵克症候群(Straussler-Scheinker syndrome)、COPD、乾眼病、休格連氏病(Sjogren's disease)、骨質疏鬆症、骨質減少、哥罕氏症候群(Gorham's Syndrome)、氯離子通道病變、先天性肌強直(湯姆遜(Thomson)型及貝克爾(Becker)型)、III型巴特氏症候群(Bartter's syndrome type III)、鄧特氏病(Dent's disease)、驚跳症、癲癇症、驚跳症、溶酶體儲積症、安格曼氏症候群(Angelman syndrome)、原發性纖毛運動障礙(Primary Ciliary Dyskinesia; PCD)、遺傳性纖毛結構及/或功能病症、伴有內臟位置逆轉之PCD(亦稱為卡塔格內症候群

(Kartagener syndrome))、無內臟位置逆轉之PCD或纖毛發育不全。

62. 如請求項61之用途，其中該疾病為囊腫性纖維化、肺氣腫、乾眼病、COPD或骨質疏鬆症。
63. 如請求項61之用途，其中該疾病為囊腫性纖維化。
64. 如請求項61之用途，其中該個體具有含 $\Delta F508$ 突變之囊腫性纖維化跨膜受體(CFTR)。
65. 如請求項61之用途，其中該個體具有含R117H突變之囊腫性纖維化跨膜受體(CFTR)。
66. 如請求項61之用途，其中該個體具有含G551D突變之囊腫性纖維化跨膜受體(CFTR)。
67. 如請求項61之用途，其中該藥劑包含其他治療劑。
68. 如請求項67之用途，其中該其他治療劑為黏液溶解劑、支氣管擴張劑、抗生素、抗感染劑、消炎劑、除化合物1以外的CFTR調節劑或營養劑。

八、圖式：

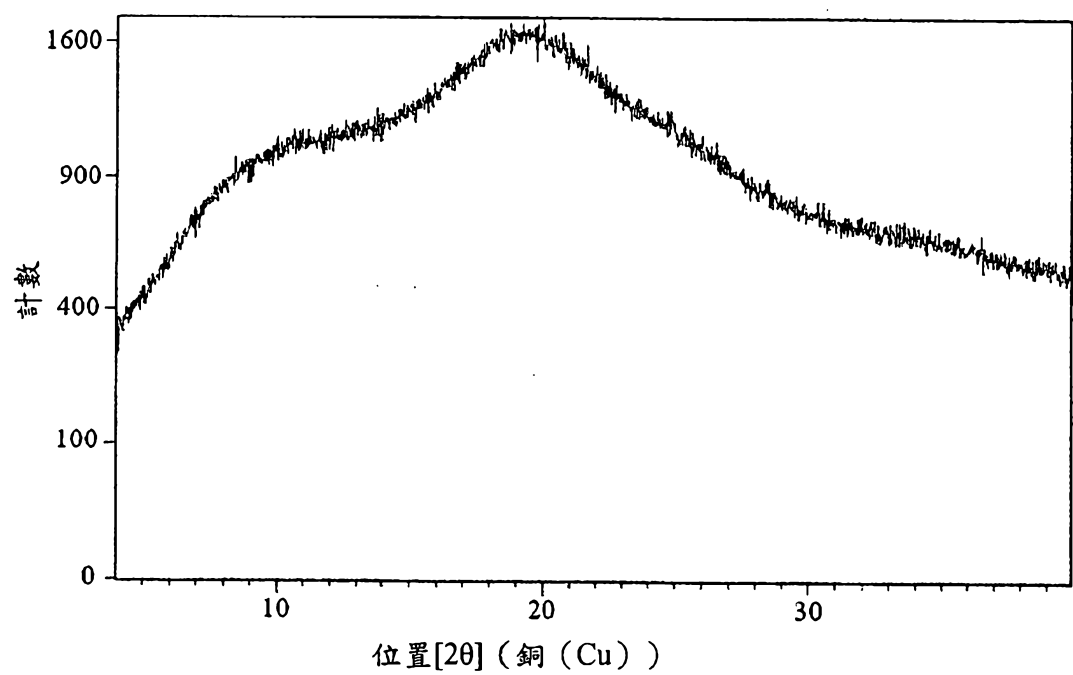


圖 1

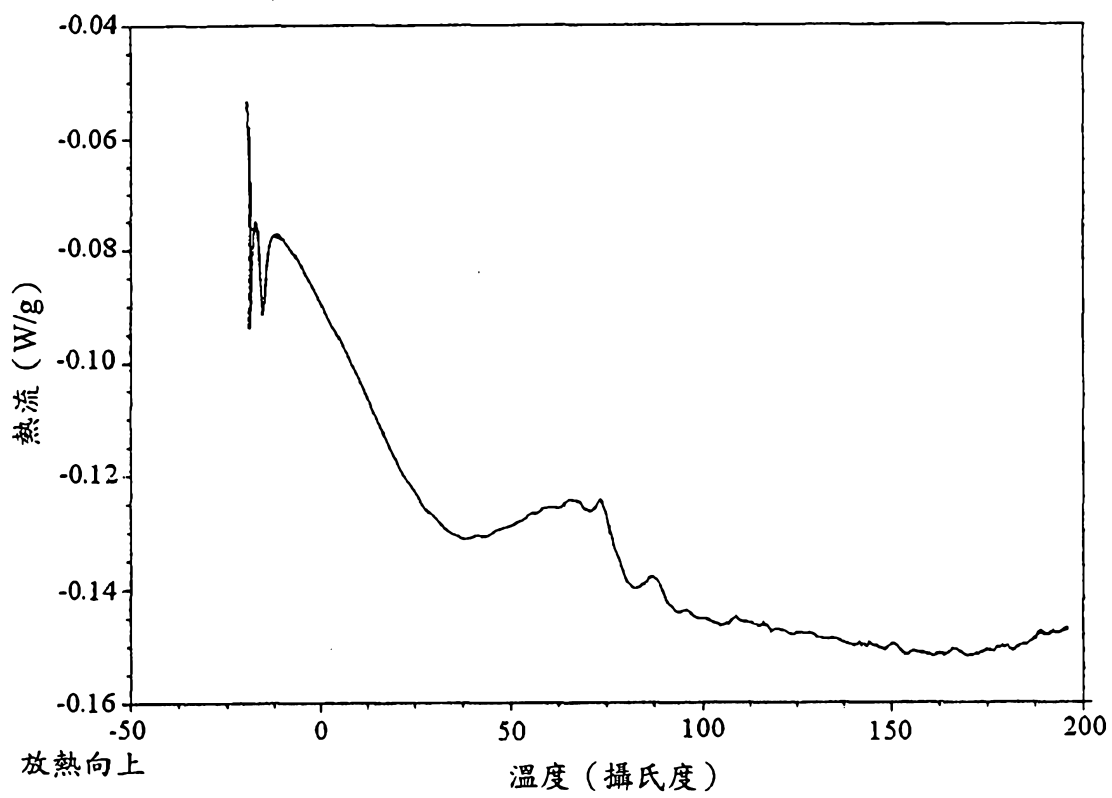


圖2

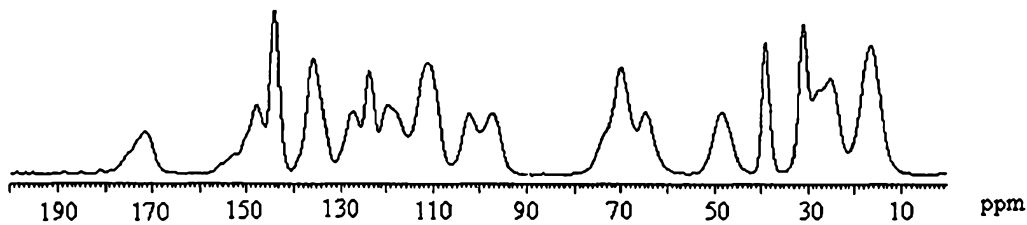


圖3

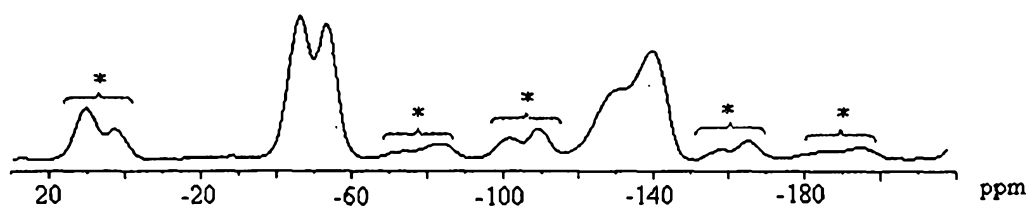


圖 4

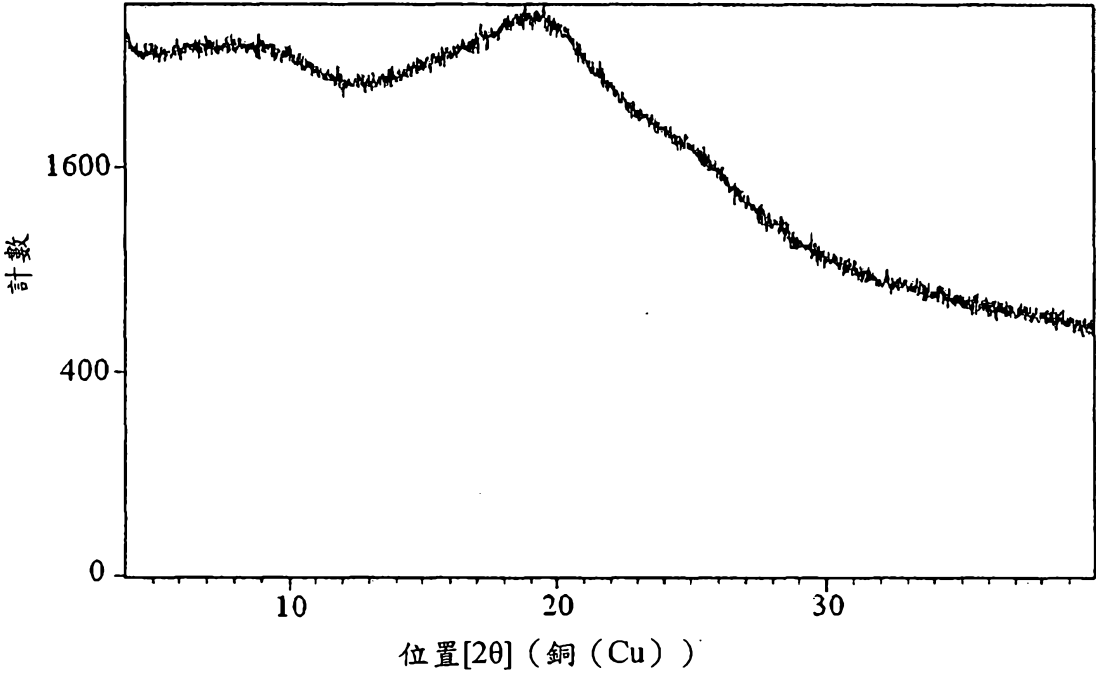


圖5

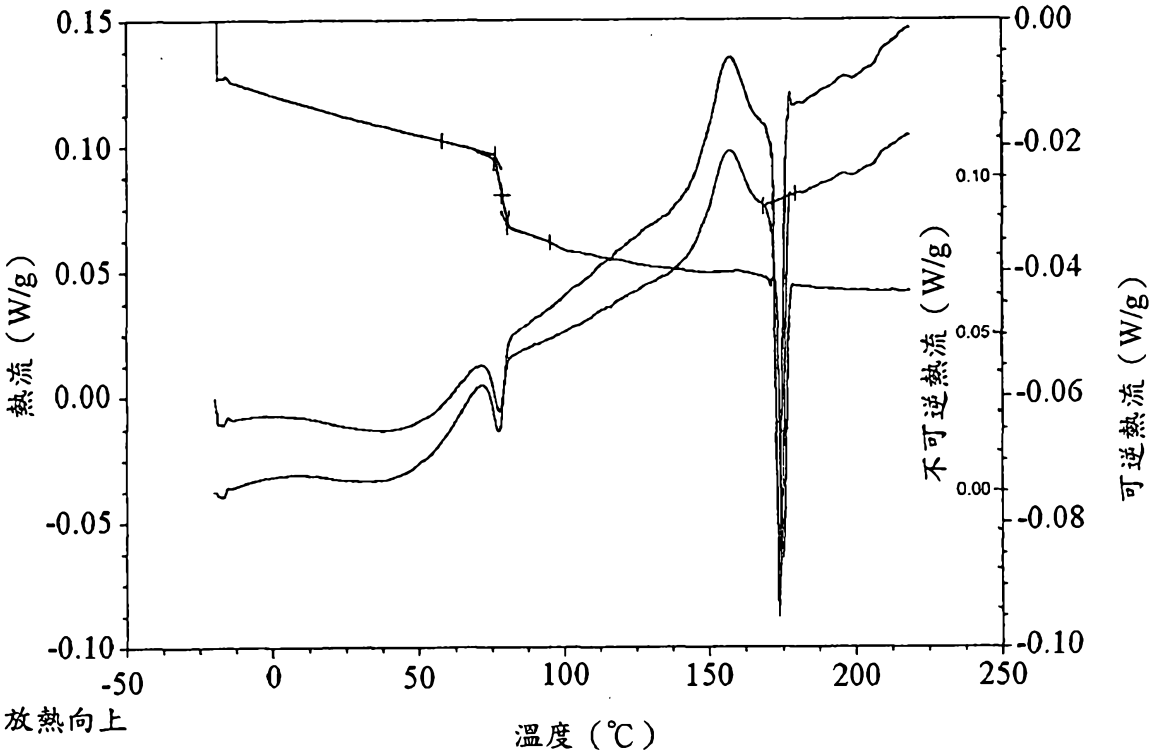


圖6

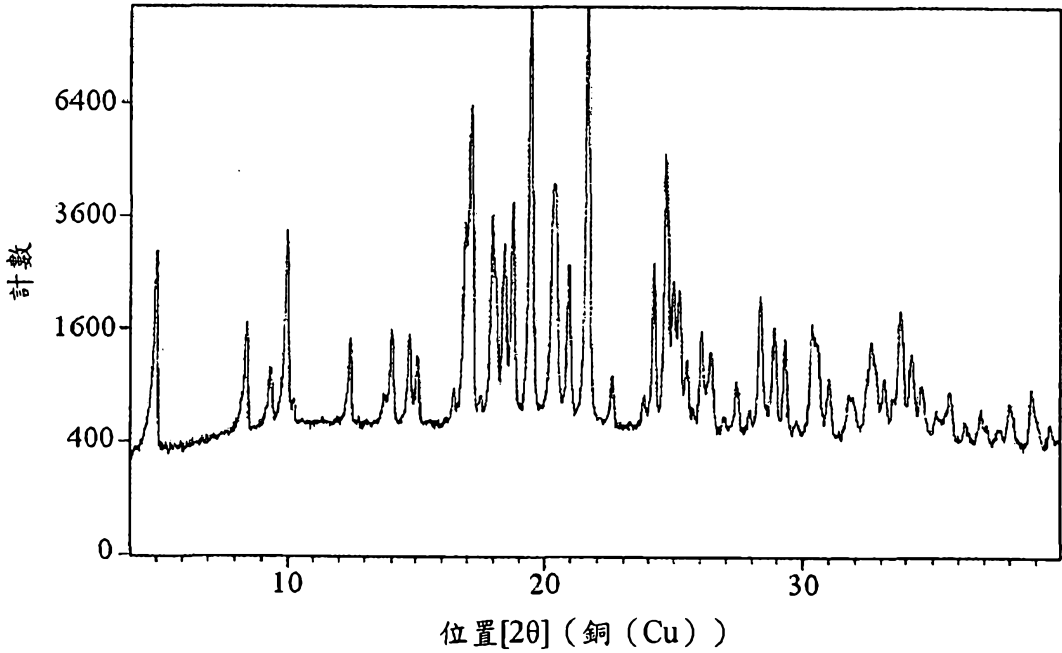


圖7

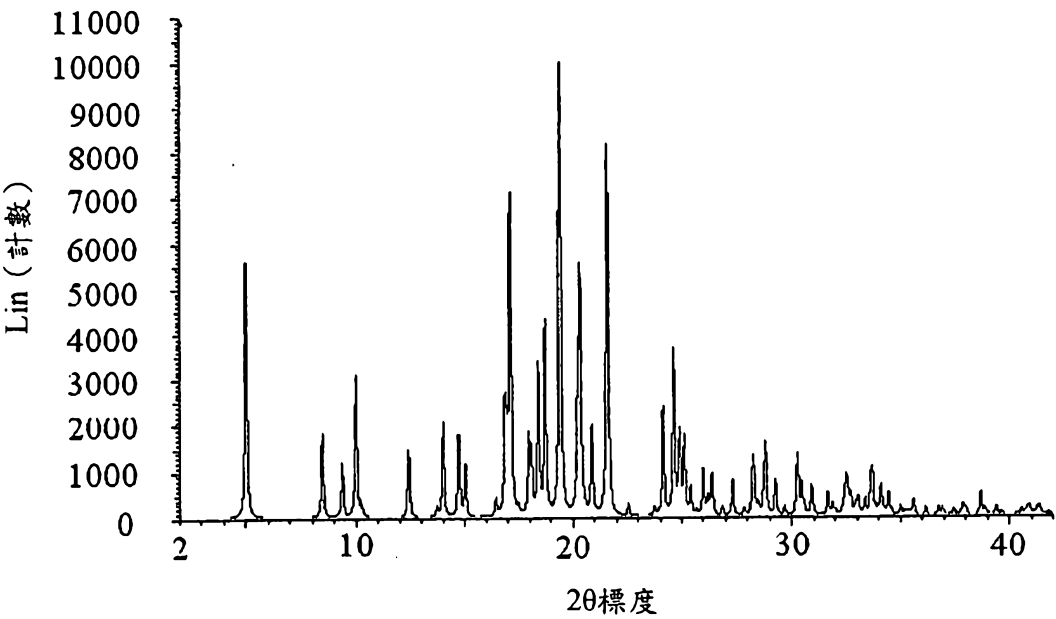


圖8

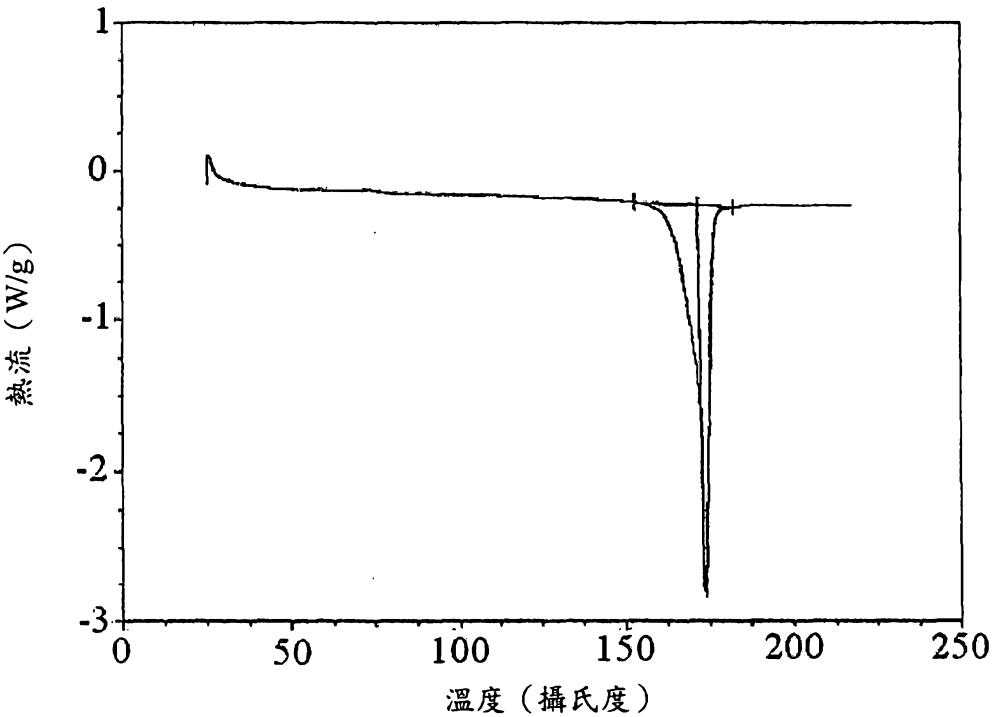


圖9

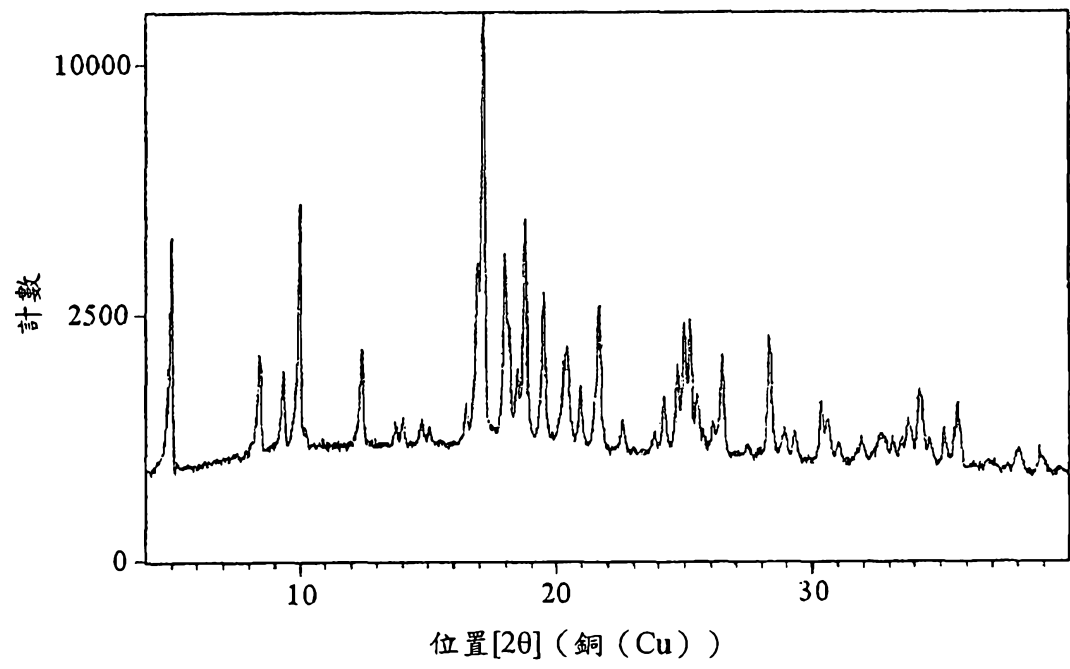


圖10

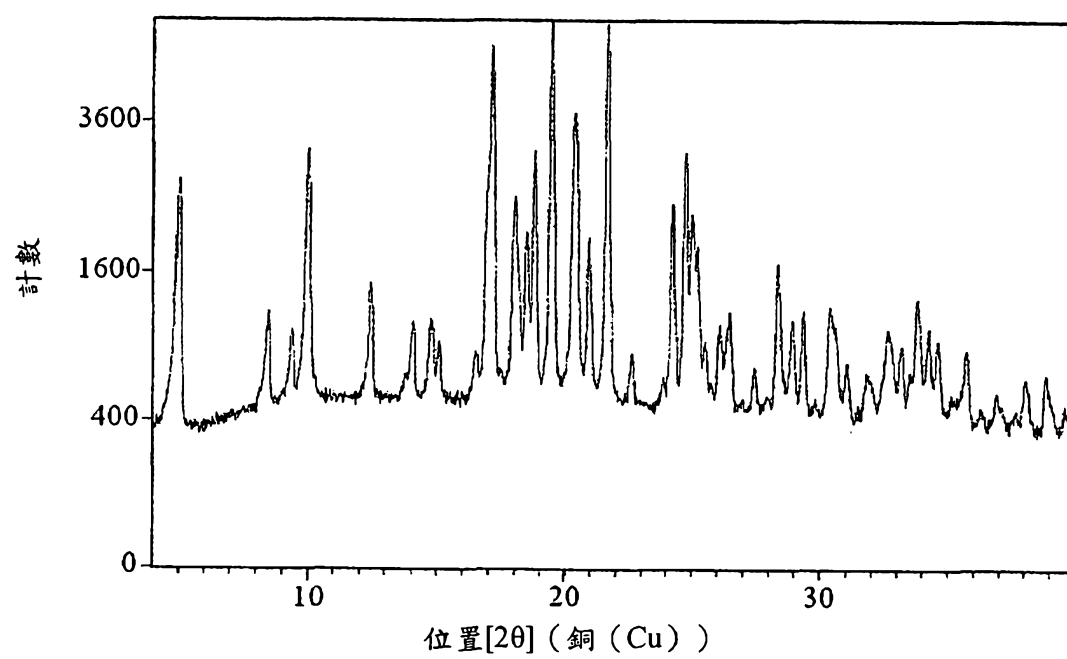


圖 11

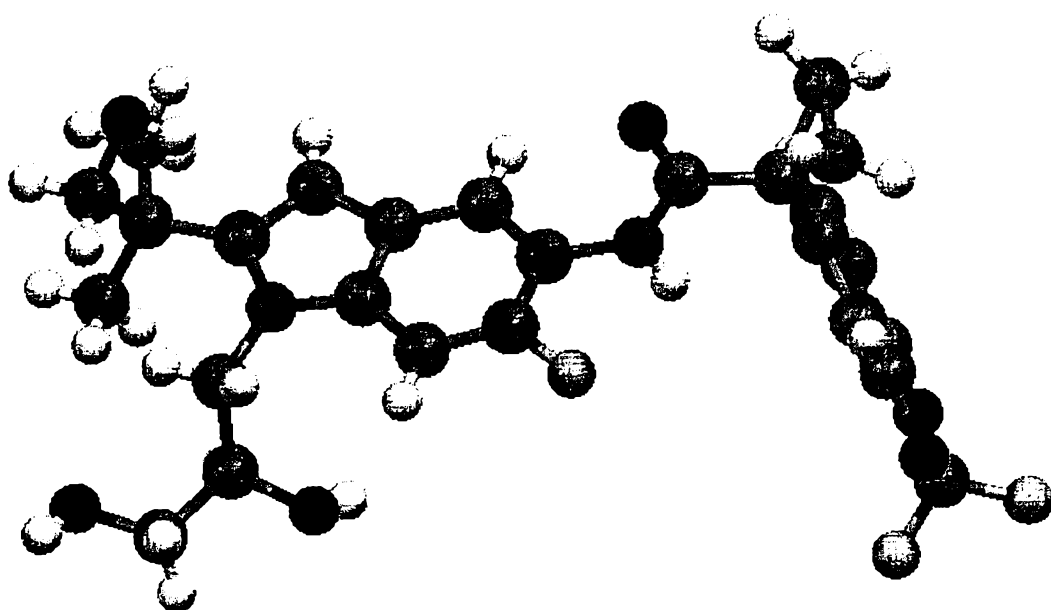


圖 12

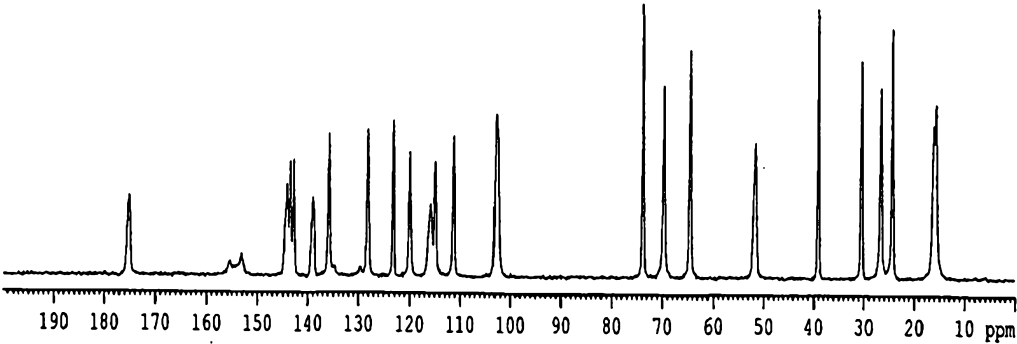


圖13

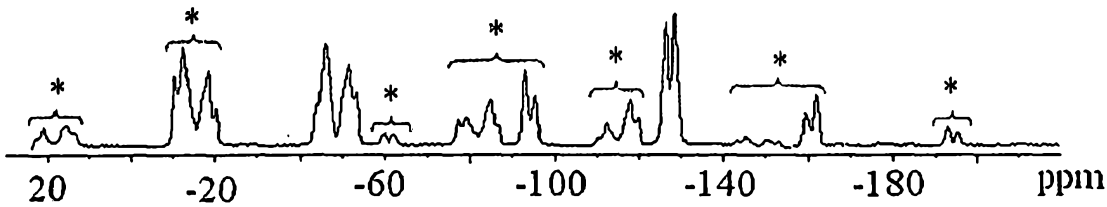


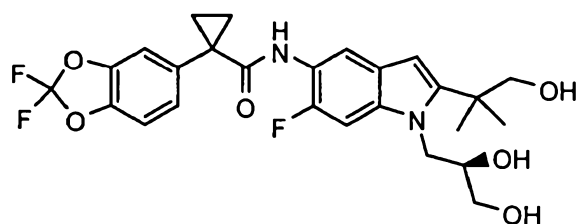
圖14

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)



1