



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104870431 B

(45)授权公告日 2017.07.18

(21)申请号 201480003563.4
 (22)申请日 2014.01.06
 (65)同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 104870431 A
 (43)申请公布日 2015.08.26
 (30)优先权数据
 61/746,945 2012.12.28 US
 (85)PCT国际申请进入国家阶段日
 2015.06.17
 (86)PCT国际申请的申请数据
 PCT/JP2014/000010 2014.01.06
 (87)PCT国际申请的公布数据
 W02014/104414 EN 2014.07.03
 (73)专利权人 株式会社AskAt
 地址 日本爱知县
 (72)发明人 奥村祥征 岩田康弘 沼田丰治
 须藤正树 奥村贵子
 (74)专利代理机构 中原信达知识产权代理有限
 责任公司 11219
 代理人 刘慧 杨青

(51)Int.Cl.
C07D 311/66(2006.01)
A61K 31/352(2006.01)
A61P 9/00(2006.01)
A61P 11/06(2006.01)
A61P 17/06(2006.01)
A61P 19/00(2006.01)
A61P 19/02(2006.01)
A61P 19/06(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 43/00(2006.01)
 (56)对比文件
 W0 2006/011047 A1,2006.02.02,权利要求
 12.
 W0 2008/065502 A1,2008.06.05,权利要求
 23.
 审查员 李磊

权利要求书1页 说明书18页 附图6页

(54)发明名称

盐形式及晶体形式

(57)摘要

本发明涉及化合物A,即作为环氧合酶-2抑制剂的(S)-6-氯-7-(1,1-二甲基乙基)-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸的盐形式及晶体形式。本发明提供化合物A的盐及其晶体形式、所述盐及所述盐的药物组合物的制备方法及其用途。本发明的化合物A的盐和/或共结晶具有较高的水溶性、优异的固有溶解速率、优异的结晶度、优异的热稳定性、较低的吸湿性等优异的剂型特性。

1. (S)-6-氯-7-(1,1-二甲基乙基)-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸的钾盐的晶体形式,所述钾盐的晶体形式通过由Cu-K α 放射线辐射获得的粉末X-射线衍射图谱(PXRD)来表征,所述图谱包括2-Theta 3.8°,11.4°,12.7°,14.7°,15.8°,16.5°,17.4°,18.9°,19.5°和21.8°位置的主峰,其中,每个峰具有+/-0.2°的误差幅度,以及所述钾盐为一水合物。

2. 一种药物组合物,所述药物组合物包含药学上可接受的载体以及权利要求1定义的所述钾盐的晶体形式。

3. 一种制备药物组合物的方法,其中,所述方法包含将权利要求1定义的所述钾盐的晶体形式和药学上可接受的载体进行组合的步骤。

4. 根据权利要求3所述的制备方法,其中,所述方法包含:将权利要求1定义的所述钾盐的晶体形式和至少一种载体进行组合的步骤;以及对所述组合物实施磨碎、制粉、筛分、混合、干燥或造粒加工的步骤。

5. 根据权利要求3或4所述的制备方法,其中,所述方法还包含对所述药物组合物进行压制来制备固体剂型的步骤。

6. 一种制备权利要求1定义的钾盐的晶体形式的方法,其中,相对于(S)-6-氯-7-(1,1-二甲基乙基)-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸的游离酸,结晶化用溶剂混合物的含水量小于1.5摩尔当量。

7. 根据权利要求6所述的制备方法,其中所述含水量是1至1.5。

8. 根据权利要求6所述的制备方法,其中所述含水量是1至1.2。

9. 根据权利要求6所述的制备方法,其中所述含水量是1至1.1。

10. 根据权利要求6所述的制备方法,其中所述含水量是1至1.05。

11. 一种权利要求2所述的药物组合物在制造用于治疗 and/或预防由环氧合酶-2介导的疾病患者的药物中的用途。

12. 根据权利要求11所述的用途,所述疾病选自由以下所构成的组中的一种以上的疾病:炎症、疼痛、癌症、热病、神经变性疾病、心血管疾病、骨质疏松症、哮喘、狼疮及银屑病、早产、青光眼、痛风、热烧伤、扭伤以及挫伤。

13. 根据权利要求11所述的用途,其中所述疾病选自由以下所构成的组中的一种以上的疾病:关节炎、强直性脊柱炎、滑囊炎、偏头痛和痛经。

14. 根据权利要求11所述的用途,其中所述疾病是类风湿关节炎。

盐形式及晶体形式

技术领域

[0001] 本发明涉及作为环氧合酶-2抑制剂的(S)-6-氯-7-(1,1-二甲基乙基)-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸的盐形式及晶体形式,所述化合物在本说明书中统称为化合物A。

背景技术

[0002] 前列腺素类在炎症反应过程中执行重要的作用,阻碍前列腺素尤其是 PGG_2 、 PGH_2 及 PGE_2 的生成是消炎剂的研发中共同的目标。但是,起到减轻在炎症反应过程中产生的肿胀和由前列腺素诱发的疼痛的作用的通常的非甾体抗炎药(NSAID)还对与炎症反应过程无关的前列腺素起作用的其他过程带来影响。因此,使用大量最常用的NSAID的行为有可能引起潜在治疗性极低的包括危及生命水准的溃疡在内的严重副作用。作为NSAID的替代方案,可以使用皮质类固醇,但皮质类固醇反而有可能诱发更严重的副作用,尤其在治疗期间延长时,其诱发可能性也更高。

[0003] NSAID在人花生四烯酸/前列腺素通道中抑制包含酵素环氧合酶(COX)在内的酶,从而防止前列腺素的生成。环氧合酶-2(COX-2)的表达尤其在炎症、疼痛、癌症等病理状态下容易诱发,与如上病症的生成及维持有关。因此,研发出了塞来昔布、罗非昔布、伐地昔布、帕瑞昔布及依托昔布等被称作昔布的一系列药物。

[0004] 专利文献1中公开有化合物A,与环氧合酶-1相比,其选择性抑制环氧合酶-2。化合物A具有比传统药物中最广泛使用的异丁苯丙酸更强的镇痛效果。再者,通过临床前试验证实了化合物A对肾脏障碍的危险性较低这一事实,这是以往COX-2抑制剂及NSAID最关注的问题。

[0005] 昔布类药物在由环氧合酶-2介导的疾病,例如,炎症、疼痛、癌症、热病、关节炎、类风湿关节炎、偏头痛、神经变性疾病、心血管疾病、骨质疏松症、哮喘、狼疮及银屑病、痛经、早产、青光眼、痛风、强直性脊柱炎、滑囊炎、热烧伤、扭伤以及挫伤等的治疗中 useful。

[0006] 一般,昔布类药物的活性成分具有磺酰胺基。另一方面,化合物A为独特的化学结构,其具有羧酸基而不是磺酰胺基或烷基磺酰胺基。本说明书中,将不具有磺酰胺基或烷基磺酰胺基,但具有羧酸基的昔布类药物或昔布类化合物统称为第三代昔布类药物或第三代昔布类化合物。化合物A在化学结构内具有羧酸基,因此在较低pH下的溶解度比中性条件或碱性条件下的溶解度差。因此,根据胃内滞留时间,溶解度问题可能诱发紧接化合物沉淀的吸收不足,其结果,导致血药浓度与生物利用度下降。这种异常事件常发现在本说明书中定义的第三代昔布类药物或第三代昔布类化合物中。

[0007] 实际上,当以标准片剂配方给药本说明书的化合物A时,有与以溶液(OPC, Oral Powder Constitution:简单溶解活性成分的溶液)给药时相比给药之后的初始血药浓度相对较低的临床研究结果。

[0008] 在这种背景下,一直对制备稳定性和/或溶解性得到改善的环氧合酶-2抑制剂的药物组合物的方法进行了研究。即,专利文献2中公开了“一种新型的注入型药物组合物,其

将至少一种COX-2抑制剂或NSAID或COX/LOX抑制剂或其互变异构形式、或其类似物、异构体、多形体、溶剂化物、前体药物、或其盐作为活性成分,以0.1%至80%w/v的含量包含,以及将包含乙二醇类混合物的溶剂类以1%至80%v/v的含量包含;根据需要,包含其他药学上可接受的赋形剂”,并且公开了“根据权利要求1所述的组合物,所述组合物还将至少一种碱化剂以0.2%至60%v/v的含量包含”。但是,该药物组合物为注入剂,因此必须开发出能够解决上述问题的有效方法,即口服制剂。并且,还要求能够解决上述问题的其他技术。

[0009] 作为维持第三代昔布类药物的碱度的方法,尝试了将碳酸钙、氢氧化钙、碳酸镁、硅酸镁及铝酸镁等的碱基作为赋形剂添加的方法,尽管将上述的碱性碱土金属盐添加到化合物A中,但还是未得到较佳的结果。

[0010] {参考文献}

[0011] {专利文献}

[0012] {PL1} 日本专利第4577534号

[0013] {PL2} 日本公开专利(PCT译文) 2008-542260号

发明内容

[0014] 本发明的目的在于提供化合物A的盐、其晶体形式以及含有所述盐的药物组合物,该药物组合物具有优异的剂型特性,并且解决了上述的所有缺点。而且,本发明的目的还在于提供所述盐及其药物组合物的制备方法及其用途。

[0015] 考虑到上述的情况,以识别出具有优异的剂型特性即较高的水溶性、优异的结晶度、优异的热稳定性、较低的吸湿性等特性的化合物A的盐和/或共结晶为目标,进行详尽的深入研究,其结果,本发明的发明人意想不到地成功发现葡甲胺盐和钾盐。本发明还提供其晶体形式、所述盐及其药物组合物的制备方法及其用途。

[0016] 尽管在化合物A中添加各种碱基作为赋形剂,但还是未得到较佳的结果。如在背景技术中所提及,碱基的例子包括氢氧化钠、碳酸钙、氢氧化钙、碳酸镁、硅酸镁、铝酸镁等。另外,氨、L-精氨酸、苜蓿碱、甜菜碱、氢氧化钙、氢氧化胆碱、二乙胺、烟酰胺、L-酒石酸等不适于盐形成或剂型化。

[0017] 在本发明中,从所选盐的结晶化、可制备性相关研究(湿度、可变温度下的稳定性及浆液试验)或生物利用度相关研究(溶解度及溶解速率)的观点来看,化合物A的两种盐即葡甲胺盐及钾盐比其他盐更适于剂型化。

[0018] 葡甲胺盐

[0019] 葡甲胺盐可以通过乙醇及异丙醇中的结晶化实验轻松获得。若添加溶剂则固体立即沉淀。实施了可变温度及湿度XRPD实验及浆液实验等所有稳定性实验,其结果葡甲胺盐在物理上、化学上均稳定,手性纯度基本保持不变。因此,从制备观点来看,葡甲胺盐是非常适合的备选盐,在实验对象盐当中显示出最优异的性质。

[0020] 从溶解度/溶解速率的观点来看,与化合物A的游离酸相比,化合物A的葡甲胺盐溶解度较高,溶解速率较快。因此,在溶解度/溶解速率方面,葡甲胺盐适合作为化合物A的药物组合物的活性药物成分。通过使用葡甲胺盐,可以改善化合物A的生物利用度。本发明以意想不到的发现为基础。另外,如图10所示,当在狗-药物动力学实验中给药葡甲胺盐时,可以观测到与给药化合物A的游离羧酸时相比,起效更快,药效维持更久。

[0021] 钾盐

[0022] 化合物A的钾盐可以在水溶性溶剂混合物中获得。获得化合物A的钾盐并不是很难,但要获得钙盐的稳定的单一晶体形式并非易事。这是因为在结晶化过程中,溶剂混合物的含水量对结晶形成的影响十分敏感。因此,调节含水量是获得稳定的单一晶体形式的最重要的因素,多余的水必须在共沸条件下使用甲苯、醋酸乙酯及乙醇等合适的溶剂来去除。含水量相对于游离酸为1至1.5摩尔当量,优选为1至1.2摩尔当量,更优选为1至1.1摩尔当量,最优选为1至1.05摩尔当量。若含水量相对于游离酸超出1.5摩尔当量,则绝对无法获得目标单一晶体形式。钾盐在固态稳定性实验中显示出化学性及对映异构体性质非常稳定。

[0023] 钾盐的溶解度在中性至碱性环境下为120mg/mL以上。就溶解速率而言,钾盐在中性溶质中15分钟以内完全溶解,尤其在水中5分钟以内溶解,与此相对,化合物A的游离酸的溶解速率十分有限。本发明以意想不到的发现为基础。另外,如图10所示,当在狗-药物动力学实验中给药钾盐时,可以观测到与同时给药化合物A的游离羧酸和葡甲胺盐时相比,起效更快,药效维持更久。

[0024] 更具体而言,本发明公开以下内容:

[0025] [1] (S)-6-氯-7-(1,1-二甲基乙基)-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸的盐,其特征在于,所述盐选自葡甲胺盐和钾盐所构成的组;

[0026] [2] 根据[1]所述的盐,其中,所述钾盐为水合物;

[0027] [3] 根据[1]所述的盐,其中,所述钾盐为一水合物;

[0028] [4] 根据[1]所述的葡甲胺盐的晶体形式,其通过由Cu-K α 放射线辐射获得的粉末X-射线衍射图谱(PXRD)来表征,所述谱图包括2-Theta 4.6, 8.9, 10.1, 13.8, 16.0, 16.7, 17.3, 18.0, 19.5, 22.4和23.2($^{\circ}$)位置的主峰,其中,每个峰具有 ± 0.2 ($^{\circ}$)的误差幅度;

[0029] [5] 根据[1]至[3]中任一项所述的钾盐的晶体形式,其通过由Cu-K α 放射线辐射获得的粉末X-射线衍射图谱(PXRD)来表征,所述图谱包括2-Theta 3.8, 11.4, 12.7, 14.7, 15.8, 16.5, 17.4, 18.9, 19.5和21.8($^{\circ}$)位置的主峰,其中,每个峰具有 ± 0.2 ($^{\circ}$)的误差幅度;

[0030] [6] 一种药物组合物,所述药物组合物包含药学上可接受的载体以及[1]至[5]中任一项定义的所述盐;

[0031] [7] 一种制备药物组合物的方法,其中,所述方法包含将[1]至[5]中任一项定义的所述盐与药学上可接受的载体进行组合的步骤;

[0032] [8] 根据[7]所述的药物组合物的制备方法,其中,所述方法包含将[1]至[5]中任一项定义的所述盐和至少一种载体进行组合的步骤;以及对所述组合物实施磨碎、制粉、筛分、混合、干燥或造粒等加工的步骤;

[0033] [9] 根据[7]或[8]所述的制备方法,其中,所述方法还包含对所述药物组合物进行压制来制备固体剂型的步骤;

[0034] [10] 根据[1]、[3]、[4]及[5]中任一项定义的钾盐的制备方法,其中,所述方法包含相对于游离的(S)-6-氯-7-(1,1-二甲基乙基)-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸,结晶化用溶剂混合物的含水量小于1.5摩尔当量;

[0035] [11] 根据[10]所述的制备方法,其中,所述含水量选自以下:

[0036] a) 1至1.5;

[0037] b) 1至1.2;

[0038] c) 1至1.1;以及

[0039] d) 1至1.05;

[0040] [12] 一种[6]所述的药物组合物在制造用于治疗 and/或预防由环氧合酶-2介导的疾病患者的药物中的用途;以及

[0041] [13] 根据[12]所述的用途,所述疾病选自由以下所构成的组中的一种以上的疾病:炎症、疼痛、癌症、热病、关节炎、类风湿关节炎、偏头痛、神经变性疾病、心血管疾病、骨质疏松症、哮喘、狼疮及银屑病、痛经、早产、青光眼、痛风、强直性脊柱炎、滑囊炎、热烧伤、扭伤以及挫伤。

[0042] 发明效果

[0043] 本发明提供化合物A的盐、其多晶型形式、所述盐和所述盐的药物组合物的制备方法及其用途。本发明的化合物A的盐和/或共结晶具有较高的水溶性、优异的结晶度、优异的热稳定性、较低的吸湿性等优异的剂型特性。

附图说明

[0044] 图1是表示(S)-6-氯-7-(1,1-二甲基乙基)-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸葡甲胺盐的NMR光谱。

[0045] 图2是表示(S)-6-氯-7-(1,1-二甲基乙基)-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸葡甲胺盐的XRPD图谱。

[0046] 图3是表示(S)-6-氯-7-(1,1-二甲基乙基)-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸葡甲胺盐的FTIR光谱。

[0047] 图4是表示(S)-6-氯-7-(1,1-二甲基乙基)-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸钾盐的NMR光谱。

[0048] 图5是表示(S)-6-氯-7-(1,1-二甲基乙基)-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸钾盐的XRPD图谱。

[0049] 图6是表示(S)-6-氯-7-(1,1-二甲基乙基)-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸钾盐的FTIR光谱。

[0050] 图7是表示盐的溶解度。

[0051] 图8是表示在pH6.8的缓冲液中测定的固体的浓度对时间的比率。

[0052] 图9是表示在水中测定的固体的浓度对时间的比率。

[0053] 图10是表示对雄性比格犬口服给药API(游离酸)、钾盐及葡甲胺盐的胶囊型之后的平均血浆浓度的经时变化。

具体实施方式

[0054] (化合物A)

[0055] 化合物A能够通过周知方法进行制备。

[0056] 作为一例,在专利文献1即日本专利第4577534号中记载有化合物A。

[0057] 基于本发明的循环系统疾病治疗用药物组合物中所包含的本发明的盐的含量没有特别限定。但是,剂量必须为足以治疗、改善或减轻循环系统疾病相关病状的量。基于本

发明的循环系统疾病治疗用药物组合物的剂量取决于使用方法、年龄、性别及患者病症。例如,本发明的盐可以在约1mg至1000mg的范围内含于剂型中。优选将约5mg至500mg的本发明的盐含于剂型中。

[0058] (药物组合物的制备方法)

[0059] 本发明的药物组合物可以通过湿式造粒、干燥造粒和直接压片等传统方法进行制备,但并未限定于此。

[0060] 本发明的药物组合物的制备方法,其特征在于,所述方法包含将葡甲胺或氢氧化钾与作为活性药物成分的化合物A进行组合的工序。

[0061] 在直接压片工序中,药物组合物的制备方法包含将本发明的盐与至少一种载体进行组合,其中,所述载体直接与本发明的盐进行混合。根据需要,将一种以上的其他赋形剂添加到所述药物组合物中,其产物被压制成片剂、丸剂、颗粒剂等固体药物组合物。优选固体药物组合物压制成片剂。

[0062] 与直接压片工序类似地,湿式造粒方法包含在作为剂型化对象的上述药物组合物中添加适当量的水之后揉捏,其后,所述药物组合物会经适当的其他工序。颗粒状药物组合物在适当的条件下干燥,被调整粒径之后,经过压制成型而成为片剂。

[0063] 也与直接压片工序类似地,干燥造粒工序包含用适当的压片机对作为剂型化对象的所述药物组合物进行压制来制作成板形并通过粉碎机粉碎作为产物获得的板,接着调整粒径并压制成型为片剂的压制成型工序。

[0064] 本说明书中使用的氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钙、氢氧化钙、碳酸镁、硅酸镁、铝酸镁、氨、L-精氨酸、苄星青、甜菜碱、氢氧化钙、氢氧化胆碱、二乙胺、氢氧化钾、葡甲胺、烟酰胺及L-酒石酸等物质为市售品。

[0065] 本发明的盐可以单独使用,或者与化合物A的一种或两种以上的盐组合使用。葡甲胺或氢氧化钾以液体、固体或悬浮液的形式添加。

[0066] 本发明的口服药物组合物中通常以约1至60% (w/w) 的范围含有本发明的盐。

[0067] 本发明的药物组合物能够以任何形式口服,但优选为固体组合物。更优选将本发明的药物组合物通过成型(例如造粒及加压)压制成型为固体组合物。适当的固体剂型包括但不限于片剂、丸剂、颗粒剂、胶囊、粉末剂及小药囊等。其中尤其优选为片剂。

[0068] 当所述药物组合物为固体剂型时,剂型能够通过结合本发明的盐,接着成型混合物的方式进行制造。结合工序使用混合、揉捏、制块、筛分、搅拌等在医药品领域中一般采用的方法实施。例如,可以将药学上可接受的载体与本发明的盐直接混合(以粉末状态添加),或者将溶剂添加到混合物中,并按照传统方式实施揉捏、造粒及干燥。或者,将载体溶解在适当的溶剂中之后,将该溶液与活性成分均匀混合,接着按照传统方式实施揉捏、造粒及干燥(以液体状态添加)。当以液体状态添加时,溶剂不能是对活性成分带来不必要影响的物质,例如可以采用水、二甲基甲酰胺、丙酮、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、二氯甲烷、三氯乙烷等作为溶剂。混合之后,对材料实施传统的加压下的成型工序来制造含有活性成分的片剂。加压下的成型是指在加压下将材料压制成为所希望的形态,一般是指片剂化。

[0069] 还可以在适当的步骤中添加本发明的固体药物组合物(例如固体制剂)的制备中采用的各种载体。例如,包括但不限于填充剂、稀释剂、崩解剂、助流剂、赋形剂、结合剂、润滑剂、着色剂、调味剂、气味改善剂、润湿剂等。

[0070] 适当的填充剂及稀释剂包括但未限定于粉状纤维素、微晶纤维素(例如Avicel(注册商标))、微细纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素盐、其他取代/未取代纤维素等纤维素-衍生物;淀粉;预胶化淀粉;乳糖;滑石;蜡;糖类;甘露醇及山梨糖醇等糖醇;丙烯酸酯聚合物及共聚物;葡萄糖结合剂(dextrates);糊精;葡萄糖;麦芽糖糊精;果胶;明胶;碳酸钙、磷酸氢钙二水合物、磷酸三钙、碳酸镁、氧化镁、氯化钠及其他制药工业中使用的其他稀释剂等无机稀释剂等。

[0071] 适当的崩解剂包括但未限定于交联羧甲基纤维素钠(例如Ac Di Sol(注册商标)、Primellose(注册商标))、交联聚维酮(例如,Kollidon(注册商标)、Polyplasdone(注册商标))、微晶纤维素、波拉克林钾、粉状纤维素、预胶化淀粉、羧甲基淀粉钠(例如,Explotab(注册商标)、Primoljel(注册商标))及淀粉等。

[0072] 助流剂是为了在压制前提高固体组合物的流动性,尤其在压制及填充胶囊中提高剂量的精确度而添加的物质。作为助流剂发挥作用的赋形剂包括但未限定于胶体二氧化硅、三硅酸镁、粉状纤维素、滑石等。

[0073] 可以添加到剂型的适当的赋形剂包括但未限定于微晶纤维素(例如,Avicel PH101、PH101(Asahi Kasei Corporation制造))、羧甲基纤维素钙、玉米淀粉、小麦淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、硫酸钙、磷酸钙、氯化钠等。另外,所述种赋形剂包括防腐剂、表面活性剂、抗氧化剂、其他制药工业中一般使用的其他赋形剂。

[0074] 可以添加到剂型的适当的结合剂包括但未限定于水、乙醇、丙醇、单糖浆、葡萄糖溶液、淀粉溶液、明胶溶液、阿拉伯树胶、明胶、海藻酸钠、甲基纤维素、羧甲基纤维素、虫漆、聚乙烯吡咯烷酮、交联聚维酮、羟丙基纤维素(以下统称为“HPC”)、羟丙基甲基纤维素等。另外,所述结合剂还包括在湿式造粒及干燥造粒、直接压片片剂化工序中使用的其他结合剂。

[0075] 可以添加到剂型的适当的润滑剂包括但未限定于硬脂酸镁、滑石、合成硅酸铝、十二烷基硫酸钠、硼酸、氧化镁、石蜡等。另外,还能够添加着色剂、调味剂、气味改善剂、润湿剂等。

[0076] 顺便提一下,当使用比重比活性药物成分相对较少的结晶化合物时,优选将该化合物预先分散在含有HPC和水等结合剂的高浓度液体中。再者,本发明的固体药物组合物能够制备成包衣片剂。

[0077] 涂布能够通过周知的方法实施。作为涂布剂可以使用传统的涂布剂(例如,羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮等),作为涂布助剂,例如使用聚乙二醇6000、聚山梨醇酯(例如,Tween80等)、二氧化钛及氧化铁红等颜料。

[0078] 当在动物(例如,人、狗、兔、鼠)的由环氧合酶-2介导的疾病治疗中使用本发明的药物组合物时,能够以片剂等口服给药。剂量的范围以活性药物成分为单位,为每天0.0075至15mgA/kg,优选为每天0.07至7.2mgA/kg(其中,mgA是指以游离酸为基准的活性药物成分的mg重量)。剂量可根据疾病或病症有所增减。

[0079] 在本发明的化合物或其他药物有效地发挥作用的疾病或病症的治疗、预防、调节、改善、风险减少等中,组合使用药物比单独使用稳定或更加有效时,本发明的化合物可以与一种以上的其他药物组合使用。所述其他药物能够以通常使用的途径或剂量,与本发明的化合物同时或紧接其后给药。

[0080] 当本发明的化合物与一种以上的其他药物同时使用时,可以想到含有所述其他药

物与本发明的化合物的单位剂量型药物组合物。但是,组合治疗也可以包括将本发明的化合物与一种以上的其他药物按相互重叠的时间表分开给药的治疗过程。当与一种以上的其他活性成分组合使用时,本发明的化合物与其他活性成分应该以与单独使用时相比较少的剂量使用。

[0081] 因此,本发明的药物组合物包含除了含有本发明的化合物以外还含有一种以上的其他活性成分的所述药物。所述组合不仅包含本发明的化合物与一种其他活性成分的组合,还包含本发明的化合物与两种以上其他活性成分的组合。

[0082] 如此,本发明的化合物可以与在本发明的化合物有效地发挥作用的疾病或病症的预防、治疗、调节、改善、风险减少等中使用的其他药物结合使用。所述其他药物能够以通常使用的途径或剂量,与本发明的化合物同时或紧接其后给药。当本发明的化合物与一种以上的其他药物同时使用时,可以想到除了含有本发明的化合物以外还含有所述其他药物的药物组合物。因此,本发明的药物组合物包含当然含有本发明的化合物还含有一种以上其他活性成分的所述药物。

[0083] 本发明的化合物与第2活性成分的重量比取决于各成分的有效剂量,并随此发生变化。一般,使用各自的有效剂量。因此,作为一例,当本发明的化合物与其他物质组合时,本发明的化合物与其他物质的重量比一般为约1000:1至约1:1000的范围,所述范围包括约200:1至约1:200。通常,本发明的化合物与其他活性成分的组合也将在上述的范围内,但此时应使用各活性成分的有效剂量。本发明的化合物与其他活性物质的组合可以分开或同时给药。另外,某一成分的给药可以在给药其他物质之前进行,也可以并行给药,或者紧接其后给药。

[0084] 上述定义的其盐形式或晶体形式能够与选自下述的一种以上的物质组合、同时、紧接其后或分开给药。

[0085] -阿片类镇痛药,例如吗啡、海洛因、氢吗啡酮、氧吗啡酮、羟甲左吗喃、烯丙左吗喃、美沙酮、哌替啶、芬太奴、可卡因、可待因、双氢可待因、羟考酮、氢可酮、丙氧酚、纳美芬、纳洛芬、纳洛酮、纳曲酮、丁丙诺菲、布托啡诺、纳布啡或戊唑辛;

[0086] -非甾体类抗炎药物(NSAID),例如阿司匹林、双氯高灭酸、二氟尼柳、依托度酸、芬布芬、非诺洛芬、氟苯沙酸、氟联苯丙酸、布洛芬、萘甲新、苯酮苯丙酸、酮咯酸、甲氯灭酸、甲灭酸、美洛昔康、萘普酮、萘普生、尼美舒利、硝基氟比洛芬、奥沙拉嗪、噁丙嗪、苯基丁氮酮、吡罗昔康、硫氮磺胺吡啶、舒林酸、托美丁或佐美酸;

[0087] -巴比妥类镇静剂,例如异戊巴比妥、阿普比妥、仲丁巴比妥、布他比妥、甲苯巴比妥、美沙比妥、美索比妥、戊巴比妥、苯巴比妥、司可巴比妥、他布比妥、硫戊巴比妥或戊硫代巴比妥;

[0088] -具有镇静作用的苯二氮,例如氯氮卓、氯卓酸盐、苯甲二氮卓、氟胺安定、萝拉西洋、奥沙西洋、替马西洋或三唑仑;

[0089] -具有镇静作用的H1拮抗剂,例如苯海拉明、吡拉明、异丙嗪、氯屈米或氯环嗪;

[0090] -镇静剂,例如格鲁米特、甲丙胺酯、安眠酮或氯醛比林;

[0091] -骨骼肌肉松弛剂,例如巴氯芬、卡立普多、氯唑沙宗、环苯扎林、美索巴莫或奥芬那君(orphenadrine);

[0092] -NMDA受体拮抗剂,例如右美沙芬((+)-3-羟基-N-甲基吗啡烷)或其代谢物右啡烷

((+)-3-羟基-N-甲基吗啡烷)、克他命、美金刚、吡咯并喹啉奎宁,顺-4-(膦酰基甲基)-2-哌啶羧酸、布地品、EN-3231 (MorphiDex (注册商标)、吗啡与右美沙芬的组合剂型)、托吡酯、奈拉美生(neramexane)或包括NR2B拮抗剂在内的伯井弗帖(perzinfotel),例如艾芬地尔、曲索罗地或(-)-(R)-6-{2-[4-(3-氟苯基)-4-羟基-1-哌啶基]-1-羟基乙基}-3,4-二氢-2(1H)-喹啉酮;

[0093] -alpha-肾上腺素,例如多沙唑嗪、坦舒罗新、氯压定、胍法新、右美托咪定、莫达非尼或4-胺基-6,7-二甲氧基-2-(5-甲烷-磺酰胺基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5-(2-吡啶基)喹唑啉;

[0094] -三环抗抑郁剂,例如地昔帕明、丙咪嗪、阿米替林或去甲替林;

[0095] -抗惊厥剂,例如卡马西平、拉莫三嗪、托吡酯或丙戊酸盐;

[0096] -速激肽(NK)拮抗剂,具体为NK-3、NK-2或NK-1拮抗剂,例如(alpha R,9R)-7-[3,5-双(三氟甲基)苄基]-8,9,10,11-四氢-9-甲基-5-(4-甲基苯基)-7H-[1,4]二氮芳辛[2,1-g][1,7]-二氮杂萘-6,13-二酮(TAK-637)、5-[[2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙氧基-3-(4-氟苯基)-4-吗啉基]甲基]-1,2-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(MK-869)、阿瑞匹坦、拉奈匹坦、达匹坦或3-[[2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基]-甲基胺基]-2-苯基哌啶(2S,3S);

[0097] -毒蕈碱拮抗剂,例如奥昔布宁、托特罗定、丙哌维林、曲司氯铵、达非那新、索非那新、替米维林和异丙托铵;

[0098] -COX-2选择性抑制剂,例如塞来考昔、罗非考昔、帕瑞考昔、伐地考昔、地拉考昔、艾托考昔或罗美昔布;

[0099] -煤焦油镇痛剂,具体而言为,扑热息痛;

[0100] -精神抑制药,例如氟哌利多、氯丙嗪、氟哌啶醇、奋乃静、甲硫哒嗪、美索达嗪、三氟啦嗪、氟非那嗪、氯氮平、奥氮平、利哌酮、齐拉西酮、喹硫平、施立碟、阿立哌唑、索奈哌唑、布南色林、伊潘立酮、哌罗匹隆、雷氯必利、佐替平、联苯芦诺(bifeprunox)、阿莫沙平、盐酸鲁拉西酮、氨磺必利、帕潘立酮、派林多(palindore)、依利色林、奥沙奈坦、利莫那班、美兰那坦、Miraxion(注册商标)或沙立佐坦;

[0101] -辣椒素受体激动剂(例如,树脂脂毒素)或拮抗剂(例如,抗辣椒碱);

[0102] -瞬态受体电位阳离子通道亚型(V1、V2、V3、V4、M8、M2、A1)激动剂或拮抗剂;

[0103] -beta-肾上腺素,例如普萘洛尔;

[0104] -局部麻醉剂,例如美西律;

[0105] -皮质类固醇,例如地塞米松;

[0106] -5-HT受体激动剂或拮抗剂,尤其是5-HT1B/1D激动剂,例如依来曲坦、舒马曲坦、那拉曲坦、佐米曲坦或利扎曲坦;

[0107] -5-HT2A受体拮抗剂,例如R(+)-alpha-(2,3-二甲氧基-苯基)-1-[2-(4-氟苯基乙基)]-4-哌啶甲醇(MDL-100907);

[0108] -胆碱能(烟碱酸)镇痛剂,例如伊普尼可林(TC-1734)、(E)-N-甲基-4-(3-吡啶基)-3-丁烯-1-胺(RJR-2403)、(R)-5-(2-氮杂环丁基甲氧基)-2-氯代吡啶(ABT-594)或尼古丁;

[0109] -Tramadol(注册商标)

[0110] -PDEV抑制剂,例如,5-[2-乙氧基-5-(4-甲基-1-哌嗪基磺酰基)苯基]-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(昔多芬)、(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-六氢-2-甲基-6-(3,4-亚甲基二氧基苯基)-吡嗪并[2',1':6,1]-吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮(IC-351或他达拉非)、2-[2-乙氧基-5-(4-乙基-哌嗪-1-基-磺酰基)-苯基]-5-甲基-7-丙基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(伐地那非)、5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-(5-乙酰基-2-丙氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-异丙基-3-氮杂环丁基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-[2-甲氧基乙基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、4-[(3-氯-4-甲氧基苄基)胺基]-2-[(2S)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基]-N-(嘧啶-2-基甲基)嘧啶-5-羧酰胺、3-(1-甲基-7-氧-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-N-[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]-4-丙氧基苯磺酰胺;

[0111] -alpha-2-delta配体,例如加巴喷丁、普加巴林、3-甲基加巴喷丁、(3-(胺基甲基)-双环[3.2.0]庚-3-基)-乙酸、(3S,5R)-3-(胺基甲基)-5-甲基庚酸、(3S,5R)-3-胺基-5-甲基庚酸、(3S,5R)-3-胺基-5-甲基辛酸、(2S,4S)-4-(3-氯苯氧基)脯氨酸、(2S,4S)-4-(3-氟苄基)-脯氨酸、[(1R,5R,6S)-6-(胺基甲基)双环[3.2.0]庚-6-基]乙酸、3-((1-胺基甲基)环己基)甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮、C-[1-((1H-四唑-5-基)甲基)-环庚基]-甲胺、(3S,4S)-(1-(胺基甲基)-3,4-二甲基环戊基)-乙酸、(3S,5R)-3-(胺基甲基)-5-甲基辛酸、(3S,5R)-3-胺基-5-甲基壬酸、(3S,5R)-3-胺基-5-甲基辛酸、(3R,4R,5R)-3-胺基-4,5-二甲基庚酸以及(3R,4R,5R)-3-胺基-4,5-二甲基辛酸;

[0112] -大麻素;

[0113] -代谢型麸氨酸亚型1受体(mGluR1)拮抗剂;

[0114] -血清素再吸收抑制剂,例如舍曲林、舍曲林代谢物去甲基舍曲林、氟西汀、诺氟西汀(氟西汀去甲基代谢物)、氟伏沙明、帕罗西汀、西酞普兰、西酞普兰代谢物去甲基西酞普兰、依他普仑、d,1-氟苯丙胺、苯哌甲氧苯、伊福西汀、氰基度硫平、利托西汀、达泊西汀、奈法唑酮、西克拉明和曲拉唑酮;

[0115] -去甲肾上腺素(降肾上腺素)再吸收抑制剂,例如马普替林、洛非帕明、米氮平、羟丙替林、非唑拉明、托莫西汀、米塞林、安非他酮、安非他酮代谢物羟基安非拉酮、诺米芬新和维洛沙嗪(Vivalan(注册商标)),尤其是选择性去甲肾上腺素再吸收抑制剂,例如瑞波西汀,具体为(S,S)-瑞波西汀;

[0116] -双血清素-去甲肾上腺素再吸收抑制剂,例如文拉法辛、文拉法辛代谢物O-去甲基文拉法辛、氯米帕明、氯米帕明代谢物去甲基氯米帕明、度洛西汀、米那普伦和丙咪嗪;

[0117] -可诱导的一氧化氮合酶(iNOS)抑制剂,例如

[0118] S-[2-[(1-亚胺基乙基)胺基]乙基]-L-高半胱氨酸、

[0119] S-[2-[(1-亚胺基乙基)-胺基]乙基]-4,4-二氧化-L-半胱氨酸、

[0120] S-[2-[(1-亚胺基乙基)胺基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸、

[0121] (2S,5Z)-2-胺基-2-甲基-7-[(1-亚胺基乙基)胺基]-5-庚烯酸、

[0122] 2-[[[(1R,3S)-3-胺基-4-羟基-1-(5-噻唑基)-丁基]硫代]-5-氯代-3-吡啶腈];

[0123] 2-[[[(1R,3S)-3-胺基-4-羟基-1-(5-噻唑基)丁基]硫代]-4-氯代苯基腈、

- [0124] (2S,4R)-2-氨基-4-[[2-氯代-5-(三氟甲基)苯基]硫代]-5-噻唑丁醇、
- [0125] 2-[[[(1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-(5-噻唑基)丁基]硫代]-6-(三氟甲基)-3吡啶腈、
- [0126] 2-[[[(1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-(5-噻唑基)丁基]硫代]-5-氯代苯基脒、
- [0127] N-[4-[2-(3-氯苄基氨基)乙基]苯基]噻吩-2-甲脒(carboxamidine),或
- [0128] 胍基乙基二硫化物;
- [0129] -乙酰基胆碱酯酶抑制剂,例如多奈哌齐;
- [0130] -前列腺素E2亚型4(EP4)拮抗剂,例如N-[(2-[4-(2-乙基-4,6-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基]乙基)氨基]羰基]-4-甲基苯磺酰胺或4-[(1S)-1-({[5-氯-2-(3-氟代苯氧基)吡啶-3-基]羰基}氨基)乙基]苯甲酸;
- [0131] -白三烯B4拮抗剂,例如1-(3-联苯基-4-基甲基-4-羟基-色满-7-基)-环戊烷羧酸(CP-105696)、5-[2-(2-羧基乙基)-3-[6-(4-甲氧基苯基)-5E-己烯基]氧苯氧基]-戊酸(ONO-4057)或DPC-11870;
- [0132] -5-脂加氧酶抑制剂,例如弃留通、6-[(3-氟-5-[4-甲氧基-3,4,5,6-四氢-2H-吡喃-4-基])苯氧基-甲基]-1-甲基-2-喹诺酮(ZD-2138)、或2,3,5-三甲基-6-(3-吡啶基甲基)、1,4-苯醌(CV-6504);
- [0133] -钠通道阻断剂,例如利多卡因;
- [0134] -钙通道阻断剂,例如齐考诺肽、唑尼沙胺、米贝地尔;
- [0135] -5-HT₃拮抗剂,例如昂丹司琼;
- [0136] -化疗剂,例如奥沙利铂、5-氟脲嘧啶、甲酰四氢叶酸、紫杉酚;
- [0137] -降钙素基因相关肽(CGRP)拮抗剂;
- [0138] -缓激肽(BK1和BK2)拮抗剂;
- [0139] -电压门控钠依赖性通道阻断剂(Na_v1.3、Na_v1.7、Na_v1.8);
- [0140] -电压依赖性钙通道阻断剂(N-型、T-型);
- [0141] -P2X(离子通道型ATP受体)拮抗剂;
- [0142] -酸-敏感离子通道(ASIC1a、ASIC3)拮抗剂;
- [0143] -血管紧张素AT₂拮抗剂;
- [0144] -趋化因子CCR2B受体拮抗剂;
- [0145] -组织蛋白酶(B、S、K)抑制剂;
- [0146] -sigma1受体激动剂或拮抗剂;及
- [0147] 其药学上可接受的盐及溶剂化物。
- [0148] 这种组合在疗法中提供包括协同活性在内的显着优点。
- [0149] 可以适当地在环境温度及大气压中通过混合而制备的本发明的药物组合物通常适用于口服、非口服或直肠给药,随此其本身可以是片剂、胶囊、口服液剂、粉末剂、颗粒剂、锭剂、可重构的粉末(reconstitutable powders)、注射或注入溶液或悬浮液或栓剂的形式。一般优选将组合物口服给药。口服给药用片剂及胶囊可以是单位剂量型,也可以含有以下通常的赋形剂:结合剂(例如,预胶化玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素);填充剂(例如,乳糖、微晶纤维素或磷酸氢钙);压片润滑剂(例如,硬脂酸镁、滑石或硅石);崩解剂(例如,马铃薯淀粉或羧基乙酸淀粉钠);及可接受的润湿剂(例如,十二烷基硫

酸钠)。片剂可以按照标准药学实践中的周知方法来涂布。

[0150] 口服液剂例如可以是水性或油性悬浮液、溶液、乳液、糖浆或酞剂形态、或者也可以是在使用前用于由水或其他适当的媒介物进行重构的干燥产物形式。所述液剂可以含有悬浮剂(例如,山梨醇糖浆、纤维素衍生物或食用氢化油脂)、乳化剂(例如,卵磷脂或阿拉伯胶)、非水性媒介物(可含食用油,例如杏仁油、含油酯、乙醇或分馏植物性油等)、防腐剂(例如,对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯或山梨酸)、及根据需要可以含有以往的调味剂、着色剂、缓冲盐以及根据情况可以含有甜味剂之类的传统的添加剂。口服给药用制剂可以适当地配制为赋予活性化合物或其药学上可接受的盐的经控制的释放。

[0151] 为了非口服给药,使用本发明的化合物A的盐或其晶体形式以及无菌媒介物来制备流体单位剂型。可以一同使用本发明的化合物A的盐或其晶体形式以及无菌媒介物与任意添加的防腐剂来以单位剂型例如安瓿瓶或多剂量方式提供注射用剂型。所述组合物可以采取油性或水性媒介物中的悬浮液、溶液或乳液等形式,可以含有如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂等剂型助剂(formulatory agent)。或者,活性成分可以是在使用前溶于适当的媒介物例如无菌无热原水的粉末形式。根据所使用的媒介物或浓度,所述化合物可以悬浮或溶解于媒介物中。制备溶剂时,所述化合物可被溶解用于注射,并且在填充及密封于适当的玻璃药瓶或安瓿瓶之前过滤灭菌。优选地,局部麻醉剂、防腐剂及缓冲剂等佐剂溶解于媒介物中。为了增进稳定性,该组合物可以在填充于小药瓶后冷冻,而水在真空中去除。化合物悬浮于媒介物而不是溶解于媒介物中且无法通过过滤来实现灭菌,除此之外,实际上通过相同的方法来制备非口服用悬浮液。该化合物在悬浮于无菌媒介物之前可以暴露在环氧乙烷来灭菌。优选地,为了促进化合物的均匀分布,将表面活性剂或润湿剂包含于所述组合物中。

[0152] 可以用水性或油性基质配制乳液,一般还会含有一种以上的乳化剂、稳定剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂或着色剂。还可以用包含一种以上的分散剂、稳定剂、可溶化剂或悬浮剂的水性或非水性基质配制滴剂。该等还可以含有防腐剂。

[0153] 化合物A的盐或其晶体形式还可以用栓剂或保留灌肠剂例如,含有如可可脂或其他甘油酯之类的以往的栓剂基质的直肠组合物进行配制。

[0154] 本发明的化合物A的盐或其晶体形式还可以配制为埋植剂。这种长效剂型可以通过移植(例如,皮下或肌肉内)或通过肌肉内注射来给药。因此,例如,本发明的化合物A的盐或其晶体形式可以用适当的高分子或疏水性材料(例如,作为可接受的油中的乳液)或离子交换树脂来进行配制或者配制为难溶性衍生物例如难溶性盐。

[0155] 为了鼻腔内给药,本发明的化合物A的盐或其晶体形式可以被配制为通过适当的计量型或单一剂量装置给药的液剂,或者可以用适当的载体配制为粉末混合物而用于利用适当的递送装置的给药。本发明的化合物A的盐或其晶体形式可以被配制为用于口服、颊部、非口服、局部(包括眼和鼻)、埋植或直肠给药或者适于吸入或吹入(通过嘴或鼻)给药的形式。化合物A的盐及其晶体形式可以被配制为用于以软膏、霜剂、凝胶剂、乳液、阴道栓、气溶胶或滴剂(例如,眼、耳或鼻滴剂)等形式局部给药。软膏及霜剂例如可以使用水性或油性基质,添加适当的增稠剂和/或胶凝剂来配制。用于眼部给药的软膏可以利用无菌成分以灭菌方式制造。

[0156] 当药物组合物的剂型为胶囊时,胶囊可以将本发明的药物组合物以未压制或压制

颗粒或粉末混合物等形式含有。胶囊上包覆硬壳或软壳中的其中一种。壳体通常由明胶制造,但未限于此,根据需要含有甘油及山梨糖醇等增塑剂、乳浊剂或着色剂等。

[0157] 本发明中的用于治疗由环氧合酶-2介导的疾病的药物组合物的给药方法没有特别限定,可以根据患者的年龄、性别、症状,以各种方式给药。作为药物组合物的适当的给药途径一般优选口服、颊部、直肠或其他途径。在各情况下最优的给药方式根据治疗中的疾病的性质和严重程度而不同,但在本发明中,最优的给药途径为口服。为了方便,将剂量表示为单位剂量型,其能够通过制药领域中的周知方法进行制备。

[0158] 目前为止,参照优选实施方式对本发明进行了说明,但若考虑说明书的内容,其以外的实施方式对于本领域技术人员来讲也显而易见。参照以下实施例,对本发明进行更详细说明。但是,实施例仅仅为例示,并不限定本发明。只要不脱离本发明宗旨,就可以对材料和方法实施各种修改及变更,这对本领域技术人员而言也为显而易见的事实。

[0159] {实施例}

[0160] 以下,参考参照例及实施例,对本发明进行更具体说明。但参照例及实施例只不过是通常的示例,不能解释为限定的示例。

[0161] 化合物A能够利用本领域中的周知方法进行制备(例如,专利文献1,日本专利第4577534号)。

[0162] 定义及略语

[0163] 溶剂及抗衡离子略语:

[0164] AcN:乙腈

[0165] EtOH:乙醇

[0166] EtOAc:醋酸乙酯

[0167] IPA:异丙醇

[0168] MeOH:甲醇

[0169] 2-MeTHF:2-甲基四氢呋喃

[0170] MTBE:甲基第三丁基醚

[0171] TFA:三氟乙酸

[0172] 其他略语(字母顺序):

[0173] API:活性药物成分,即(S)-6-氯-7-(1,1-二甲基乙基)-2-三氟甲基-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸

[0174] DSC:差示扫描量热分析

[0175] FTIR:傅里叶变换红外光谱分析

[0176] HPLC:高效液相色谱法

[0177] LCMS:液相色谱法-质谱法联用分析

[0178] MS:质谱分析

[0179] RH:相对湿度

[0180] XRPD:X-射线粉末衍射

[0181] 分析

[0182] 1.X-射线粉末衍射

[0183] 利用Crystallics T2high-throughput XRPD set-up获得XRPD图谱。将板放置在

安装有Hi-Star面检测仪的Bruker公司的GADDS衍射仪上。对于长d-距离,使用山嵛酸银,对于短d-距离,使用刚玉来调整XRPD平台。

[0184] 在室温下,利用单色Cu-K α (alpha)放射线,在1.5°至41.5°之间的2 θ 区域收集资料。该区域为XRPD图谱中最具特色的部分。将帧分别暴露90秒,从两个2 θ 区域(第1帧为1.5° \leq 2 θ \leq 21.5°,第2帧为19.5° \leq 2 θ \leq 41.5°)收集各孔的衍射图谱。对于该XRPD图谱,未适用背景减除或曲线平滑化。在XRPD分析中使用的载体相对于X射线为透明,对背景几乎没有产生影响。

[0185] 2. 高分辨率X-射线粉末衍射

[0186] 在安装有LynxEye固态检测仪的Bragg-Brentano几何光学适用型D8Advance system中收集高分辨率X-射线粉末衍射图谱。用于资料收集的放射线为通过锗晶体单色化的Cu-K α 1射线($\lambda=1.54056\text{\AA}$)。包含未进行进一步处理就在0.016°2 θ 范围内收集的步骤,在4至41.5°2 θ 区域收集图谱。所有图谱是在室温、约295K下获得的。将物质放置于直径为0.3mm的硼玻璃毛细管中。

[0187] 在可变湿度及可变温度下的实验中使用ANSYCO HT腔室。在安装于腔室内部的固定样品夹板上放置物质。在10至80% (露点) 范围内局部且可变地适用湿度。温度变化率为10°C/min。

[0188] 3. 热分析

[0189] 在通过热通量DSC822e检测仪(Mettler-Toledo GmbH制造,瑞士)记录的DSC温谱图中获得熔化性质。用小块钢调整DSC822e的温度和焓(enthalpy) (m.p. = 156.6°C; $\Delta H_f = 28.45\text{J}\cdot\text{g}^{-1}$)。将样品密封在标准型40 μ l铝盘中,开设针孔之后,在DSC中以10°Cmin $^{-1}$ 的加热速度从25°C加热至300°C。使用流速为50ml min $^{-1}$ 的干燥N $_2$ 气体对测定中的DSC设备进行净化。

[0190] 4. DVS分析

[0191] 使用Surface Measurement Systems (英国伦敦)的DVS-1system,以0.1 μ g的精度获得小规模样品的吸湿等温线。关于相对湿度,在25°C的恒定温度下循环45~95%RH(吸附)、95至0%RH(解吸)以及0至45%(吸附)的周期。各步骤(10%相对湿度步骤)的待机时间为60分钟。在DVS实验的最后阶段,通过XRPD对样品进行测定。

[0192] 5. FTIR

[0193] 通过ThermoFischer Scientific公司的FT-IR:Nicolet 6700记录FTIR光谱。报导的值为四舍五入值,因此,报导的值应被认为是近似值。

[0194] 6. NMR

[0195] 通过DMSO-d $_6$ 下的 ^1H NMR光谱分析实施化合物的完整性分析。只要没有特别指定,对于作为内部标准的四甲基硅烷(TMS),在室温下利用标准脉冲序列通过500MHz检测仪以百万分之一(ppm)单位进行记录;所使用的通常的略语如下:s=单线、d=双重线、t=三重线、q=四重线、m=多重线、br=广域等。

[0196] 7. HPLC分析方法

[0197] 在以下条件下,通过安装有Agilent 1100API-ES MSD VL-type的Agilent 1200system获得化学纯度。

[0198] 色谱柱:Waters Sunfire C18 (100 \times 4.6mm;3.5 μ m)

- [0199] 洗脱剂:0.1%TFA/AcN=35/65-5/95
- [0200] UV检测:235nm
- [0201] MS检测:阳性
- [0202] 流速:1mL/min
- [0203] 色谱柱温度:40°C
- [0204] 在以下条件下,通过Agilent 1200system获得手性纯度。
- [0205] 色谱柱:Chiralpak AD-RH(4.6mmx 150mm 5 μ m)
- [0206] 洗脱剂:EtOH/H₂O/乙磺酸=80/20/0.1
- [0207] 检测:235nm
- [0208] 流速:0.5mL/min
- [0209] 色谱柱温度:40°C
- [0210] {实施例1}
- [0211] 将API (253mg) 和葡甲胺 (166mg) 填充到8ml玻璃药瓶中。接着,添加异丙醇 (5ml)。混合物浑浊,在几分钟以内产生沉淀。搅拌17小时之后剩下浆液。随后,通过离心分离来分离固体和液体。用吸管去除液体,在真空下将固体干燥24小时。在固体中添加500 μ l的水。将混合物摇晃5分钟。通过离心分离使固体与溶剂分离,用吸管去除水之后,在真空中干燥24小时,从而提供葡甲胺盐 (404mg,96%的收率)。
- [0212] NMR (图1):¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :7.16 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.64 (q, J=7.5Hz, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.45-3.42 (m, 1H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.27-2.90 (m, 6H), 2.77-2.62 (m, 2H), 1.18 (s, 9H)。
- [0213] XRPD (图2):2-Theta 4.6,8.9,10.1,13.8,16.0,16.7,17.3,18.0,19.5,22.4和23.2(°)位置的主峰。每个峰具有+/-0.2(°)的误差幅度。
- [0214] FTIR (图3):534,549,638,647,678,765,782,852,881,929,1033,1053,1089,1115,1139,1174,1338,1356,1377,1477,1560,1649和2362cm⁻¹。每个峰具有+/-2cm⁻¹的误差幅度。
- [0215] m.p. (DSC峰):186°C
- [0216] 进行HPLC分析的结果,化学纯度及手性纯度均为 \geq 99.9%。
- [0217] 进行DVS分析的结果,最大水分吸收率在95%RH下为2.0%。在DVS测定之后,样品的XRPD图谱也未发生变化。
- [0218] 代替异丙醇使用乙醇来获得葡甲胺盐。
- [0219] {实施例2}
- [0220] 在将温度从25°C提高(加热)至160°C并且再次下降至(冷却)25°C的条件下,以葡甲胺盐为对象,实施可变温度XRPD (VT-XRPD) 测定。在整个加热-冷却循环期间,葡甲胺盐均未发生任何变化。
- [0221] {实施例3}
- [0222] 在60至80%RH(第1次吸附)、80至10%RH(解吸)以及10至50%RH(第2次吸附)的条件下,以葡甲胺盐为对象,实施可变湿度XRPD (VH-XRPD) 测定。在整个吸附-解吸-吸附循环期间,葡甲胺盐未发生任何变化。
- [0223] {实施例4}

[0224] 以葡甲胺盐为对象,实施浆液试验。将该物质(15~30mg)装入1.8ml玻璃药瓶中,在放入搅拌棒和溶剂(乙醇、醋酸乙酯以及正庚烷)之后,在25℃下搅拌浆液。两周之后,对浆液实施离心分离,用吸管去除液体。萃取一部分固体,通过XRPD分析,定义为“潮湿”固体。接着,在室温下,以200mbar将剩余固体干燥5天。对于剩余固体,均通过XRPD进行分析的结果为“干燥”固体。

[0225] 葡甲胺盐的“潮湿”固体和“干燥”固体在两周之后,也均在三种溶剂中物理上稳定。

[0226] {实施例5}

[0227] 将API(753mg)和氢氧化钾(161mg)填充到40ml玻璃药瓶中。添加水/异丙醇50/50(V/V)的混合物(5ml)。在环境温度下将溶液搅拌1小时,并在真空下放置。溶剂缓慢蒸发。通过XRPD对固体进行分析。随后,用200 μ l的水弄湿产物固体,在搅拌15分钟之后,在环境条件下,放置于全真空中,从而提供钾盐(822mg,92%的收率)。

[0228] NMR(图4):¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 7.32(s,1H), 7.14(s,1H), 6.93(s,1H), 5.89(q, J=7.7Hz,1H), 1.41(s,9H)。

[0229] XRPD(图5)。2-Theta 3.8,11.4,12.7,14.7,15.8,16.5,17.4,18.9,19.5和21.8(°)位置的主峰。每个峰具有 ± 0.2 (°)的误差幅度。

[0230] FTIR(图6):480,548,581,648,669,679,708,772,848,861,882,960,1095,1116,1130,1164,1225,1275,1373,1483,1559,1647,2342和2361 cm^{-1} 。每个峰具有 $\pm 2\text{cm}^{-1}$ 的误差幅度。

[0231] DSC峰:117℃

[0232] 进行HPLC分析的结果,化学纯度和手性纯度均非常高($\geq 99.9\%$)。

[0233] 确认到按照Karl-Fischer方法获得的钾盐为一水合物。

[0234] {实施例6}

[0235] 如下评价固态稳定性。在40℃的温度以及75%的相对湿度下,将装有约5mg物质的HPLC玻璃药瓶放置于人工气候室中。通过XRPD以及HPLC,在第1、2、3以及4周对样品进行分析(纯度和手性)。作为每周的检查对象,另外准备玻璃药瓶。

[0236] 在所述期间,葡甲胺盐在物理上、化学上均稳定。葡甲胺盐的对映纯度维持 $\geq 99.9\%$ 。

[0237] 钾盐的化学纯度以及对映纯度均非常高($\geq 99.9\%$)。

[0238] {实施例7}

[0239] 对游离酸、葡甲胺盐以及钾盐实施定量溶解度评价。在pH6.8的磷酸盐缓冲液(0.05M)及水中执行该测定。

[0240] 在标准型1.8ml的螺纹盖玻璃药瓶中放入该物质、各溶剂(介质)以及磁性搅拌棒。随后盖住玻璃药瓶,在搅拌期间在环境温度下维持24小时均衡状态。

[0241] 用注射器去除液体部分并进行过滤(0.5micron过滤器)。用按照校正曲线选定的两种稀释液对分离的母液进行稀释。通过HPLC分析(DAD)判定稀释溶液的API含量。校正曲线通过将API放入50%水/50%乙腈来另行制备的两种贮备溶液中获得。

[0242] 以下图7表示溶解度。本发明的盐的溶解度远远高于游离酸。

[0243] {实施例8}

[0244] 对于游离酸、葡甲胺盐以及钾盐,实施固有溶解速率试验。在pH6.8的磷酸盐缓冲液(0.05M)及水中执行该测定。

[0245] 用于固有溶解速率测定用片剂的冲压机为mini-IDR compression system(pION/Heath Scientific公司)。在钝化处理的不锈钢模具的圆筒形孔中冲压约11mg的物质而制造成具有0.072cm²的露出面积且均匀平坦的平面。在3~5分钟期间施加的压力为约50bar。将样品插入到基部嵌入有磁性搅拌棒的圆筒形的铁氟龙旋转盘载体。在平底玻璃药瓶内放置模具/搅拌棒组件,以用于溶解速率分析。

[0246] 在20ml的溶剂(介质)中测定溶解速率。UV强度计的路径长度为2mm。测定中的搅拌速度为100rpm。在20℃下实施测定。

[0247] 图8表示在pH6.8的缓冲液中测定的所有固体的浓度对时间比。

[0248] 游离酸的浓度在一小时之后达到27μg/ml。浓度在测定时间区间内线性增加。

[0249] 葡甲胺盐的浓度在前45min线性增加,在约250μg/ml达到稳定水平(停滞期)。稳定水平是由片剂的完全溶解而引起的,因此浓度不会发生变化。

[0250] 钾盐的浓度在15分钟以内达到370μg/ml(片剂完全溶解)。

[0251] 图9表示在水中测定的所有固体的浓度对时间比。

[0252] 游离酸的溶解速率极差,在经过一小时之后浓度为约1μg/ml。

[0253] 葡甲胺盐的浓度在前9min快速增加,达到约210μg/ml,之后溶解速率减小。浓度在1小时25分钟以内最终达到250μg/ml,其后,未观测到浓度变化。稳定水平是由片剂的完全溶解而引起的,因此浓度不会发生变化。

[0254] 钾盐的浓度在5分钟以内达到400μg/ml(片剂完全溶解)。

[0255] 与游离酸相比,葡甲胺盐以及钾盐的固有溶解速率非常优异。尤其是钾盐,在所有情况下最快速溶解。

[0256] {实施例9}

[0257] 将API(2.0g)和葡甲胺(1.17g,1.0当量)装填到安装有搅拌棒的圆底烧瓶中。装填MeOH(30ml),利用加热套将生成的混合物加热至50℃,以使所述混合物形成澄清溶液。用注射器将MTBE(30ml)添加到该溶液中,形成浓浆液。将浆液冷却至室温(约20℃),并在室温下搅拌一夜。过滤浆液,在室温/真空下对第1过滤固体进行干燥而提供葡甲胺盐(2.443g,77%的收率)。

[0258] ¹H-NMR(CD₃OD):delta:7.38(s,1H),7.22(s,1H),7.01(s,1H),5.82(q,J=7.5Hz,1H),4.06-4.00(m,1H),3.83-3.81(m,1H),3.80-3.75(m,1H),3.70-3.62(m,3H),3.16-3.14(m,2H),3.27(s,3H),1.46(s,9H)。

[0259] XRPD:X-射线粉末衍射图谱与实施例1的产物相同。

[0260] m.p.(DSC峰):187.1℃

[0261] HPLC面积%(化学纯度):≥99.9%

[0262] HPLC面积%(手性纯度):≥99.9%

[0263] {实施例10}

[0264] 将API(2.0g)装填到安装有搅拌棒的圆底烧瓶中。添加2-MeTHF(20.0ml)使固体溶解。将2.0M氢氧化钾的MeOH(3.0ml)溶液添加到2-MeTHF溶液中,将生成的混合物搅拌约5分钟。在旋转式蒸发器中将溶液蒸发至干燥状态。接着,添加MTBE(40ml)使干燥物质溶解,并

再次将溶液蒸发至干燥状态。反复进行三次MTBE的添加和蒸发干燥,来完全去除MeOH。在圆底烧瓶中放入2-MeTHF (8ml) 来使泡沫状残留物溶解之后,使用加热套将溶液加热至50℃。将共160ml的正庚烷按照如下方法分5次添加。

[0265] 1. 第一次添加10ml的正庚烷。此时,在溶液中添加钾盐的晶种约5mg。晶种不溶解而残留。可以观测到由于溶剂蒸发,在晶种形成于圆底烧瓶侧面之前就开始沉淀。

[0266] 2. 进一步添加10ml的正庚烷。沉淀进展迅速,形成浓浆液。

[0267] 3. 第三次添加正庚烷 (20ml), 以能够搅拌浆液。

[0268] 4. 第四次添加正庚烷 (80ml), 以20℃/h的速度开始进行冷却, 并冷却至室温。

[0269] 5. 当浆液的温度达到环境温度, 则第五次添加正庚烷 (40ml), 在室温下搅拌一夜。

[0270] 将样品从浆液中等分之后过滤, 并通过XRPD进行分析。样品的XRPD暗示较低的结晶度和一些可能存在的水合物形式。添加钾盐的晶种 (100.7mg, 5wt%; XRPD图谱与实施例5相同), 并将混合物搅拌一夜。第二天, 将样品等分并通过XRPD进行分析。XRPD表示结晶度仍未得到改善。假设水合物的形成被水合物的形成所需的湿气不足而被抑制。因此, 将80μL的水 (4.0wt%) 添加到浆液中, 并将混合物搅拌一夜。第二天等分的样品的XRPD与基准样品一致。过滤反应物并且在真空下干燥, 从而得到白色固体钾盐 (2.322g, 98.7%)。

[0271] NMR: ¹H-NMR光谱与实施例5的产物相同。

[0272] XRPD: X-射线粉末衍射图谱与实施例5的产物相同。

[0273] m. p. (DSC峰): 291.3℃

[0274] HPLC面积% (化学纯度): ≥99.9%

[0275] HPLC面积% (手性纯度): ≥99.9%

[0276] {实施例11}

[0277] 按照实施例10中所记载的顺序形成盐。将API (2.0g) 装填到安装有搅拌棒的圆底烧瓶中。添加2-MeTHF (20.0ml) 使固体溶解。添加2.0M氢氧化钾的MeOH (3.0ml) 溶液, 并将生成的混合物搅拌约5分钟。在旋转式蒸发器中将溶液蒸发至干燥状态。接着, 添加MTBE (40ml) 使干燥物质溶解, 并再次将溶液蒸发至干燥状态。反复进行三次MTBE的添加和蒸发干燥, 来完全去除MeOH。在圆底烧瓶中放入2-MeTHF (8ml) 来使泡沫状残留物溶解之后, 使用加热套将溶液加热至50℃。将共160ml的正庚烷按照如下方法分5次添加。

[0278] 1. 第一次添加5.0ml的正庚烷。此时, 在溶液中投入钾盐的晶种。晶种溶解至能够用肉眼观察到的程度。沉淀未被观测到。

[0279] 2. 在5分钟之后进一步添加5.0ml的正庚烷。溶液变浑浊。

[0280] 3. 逐渐开始产生沉淀。每5分钟添加5.0ml的正庚烷, 直至成为共40ml。

[0281] 4. 将80ml的正庚烷添加20分钟, 每次添加20ml。将浆液冷却至室温。

[0282] 5. 浆液被冷却至室温之后添加40ml的正庚烷, 在室温下搅拌一夜。

[0283] 将样品等分之后过滤, 并通过XRPD进行分析。等分的样品的XRPD与基准样品一致。过滤反应物并且在真空下干燥, 从而得到白色固体钾盐 (2.198g, 97.4%)。

[0284] NMR: ¹H-NMR光谱与实施例5的产物相同。

[0285] XRPD: X-射线粉末衍射图谱与实施例5的产物相同。

[0286] m. p. (DSC峰): 291.4℃

[0287] HPLC面积% (化学纯度): ≥99.9%

[0288] HPLC面积% (手性纯度) : $\geq 99.9\%$

[0289] {实施例12}

[0290] 用比格犬实施体内药物动力学实验。

[0291] (方法)

[0292] 对雄性比格犬,以5mg/kg的剂量口服给药一次明胶胶囊型。待给药于各动物的明胶胶囊内的试验对象物质的实际重量以给药之前测定的体重为基础进行计算。

[0293] 接着,在给药后经过0、0.25、0.5、1、2、4、6、8、12、24、48、72、96、120、144、168、216、216、288及360小时的时间点,从各动物的颈外静脉采取血液。使用含有肝素-Na的管采取的血液为约1mL。

[0294] 给药当天,自血液采取起经过6小时之后给动物喂食。

[0295] 狗血浆中的药物浓度经由有效的生化学分析程序判定。PK参数用非隔室分析(non-compartmental analysis)决定。

[0296] (结果)

[0297] 图10表示对雄性比格犬口服给药API (游离酸)、钾盐以及葡甲胺盐的胶囊型后的平均血浆浓度的经时变化。与口服给药API相比,在口服给药钙盐及葡甲胺盐之后血浆浓度急剧增加。

[0298] 如表1所示,与给药API相比,在给药钾盐及葡甲胺盐之后, C_{max} 以及 AUC_{0-24h} 值增加。

[0299] 在利用狗的药物动力学实验中,揭示了钾盐以及葡甲胺盐的独特特性。

[0300] {表1}

[0301]

	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng • hr/mL)
游离酸	19,700	287,000
钾盐	28,200	436,000
葡甲胺盐	28,200	381,000

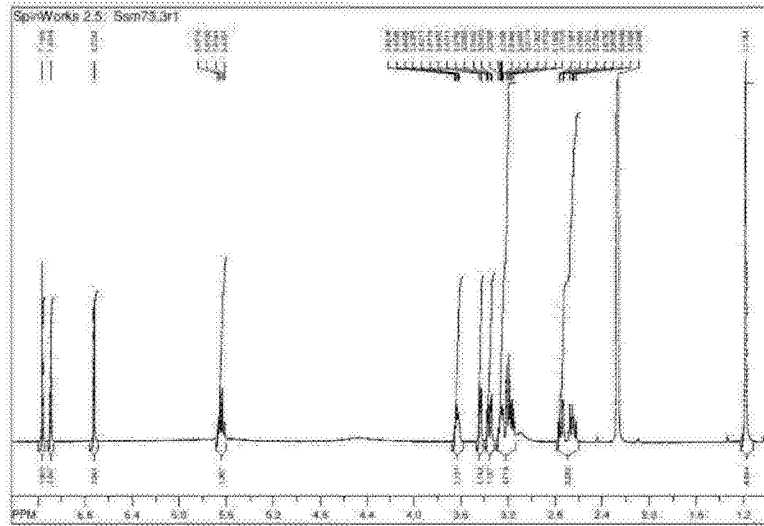


图1

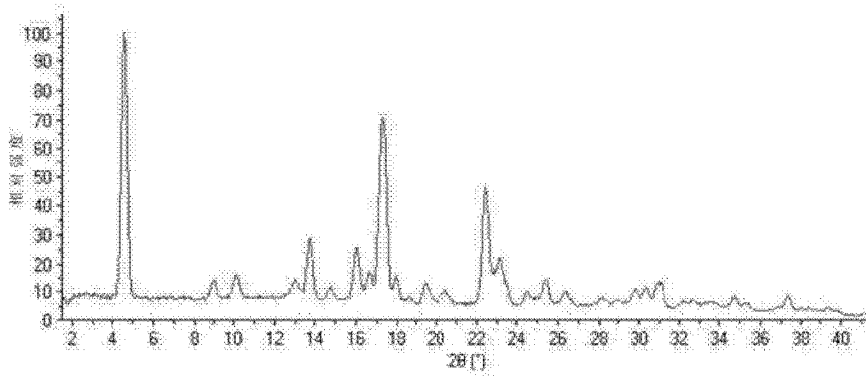


图2

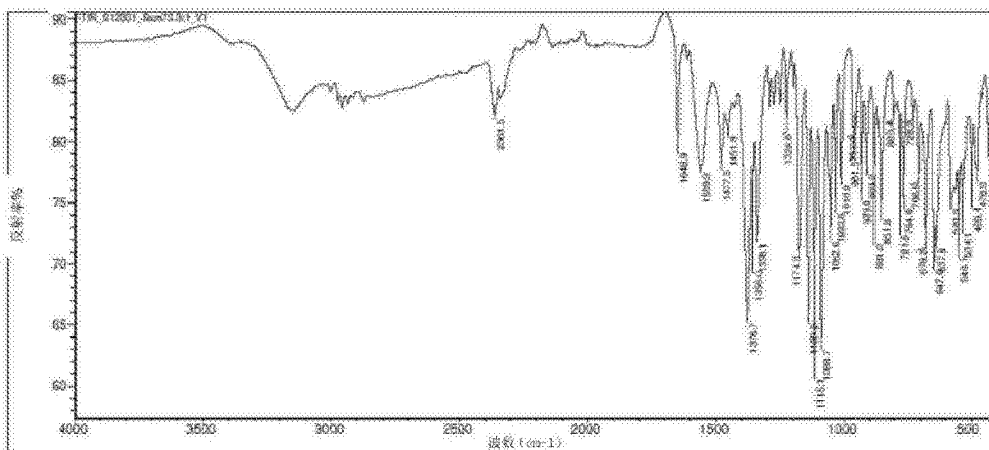


图3

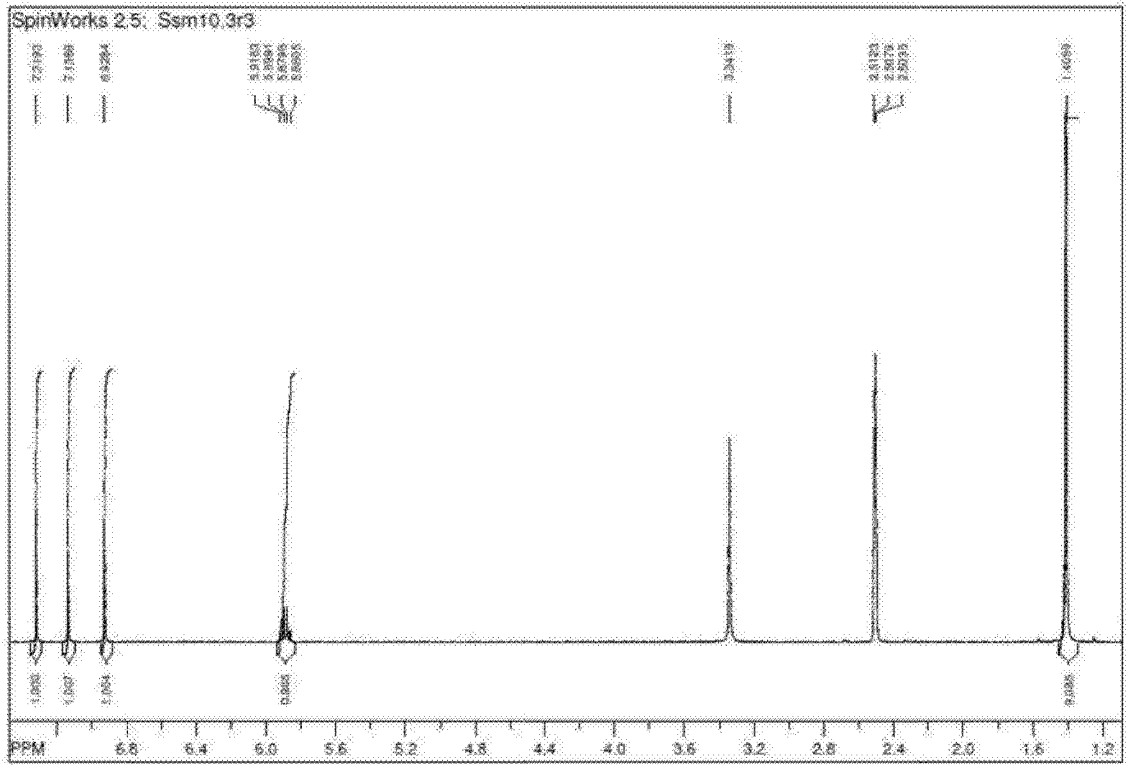


图4

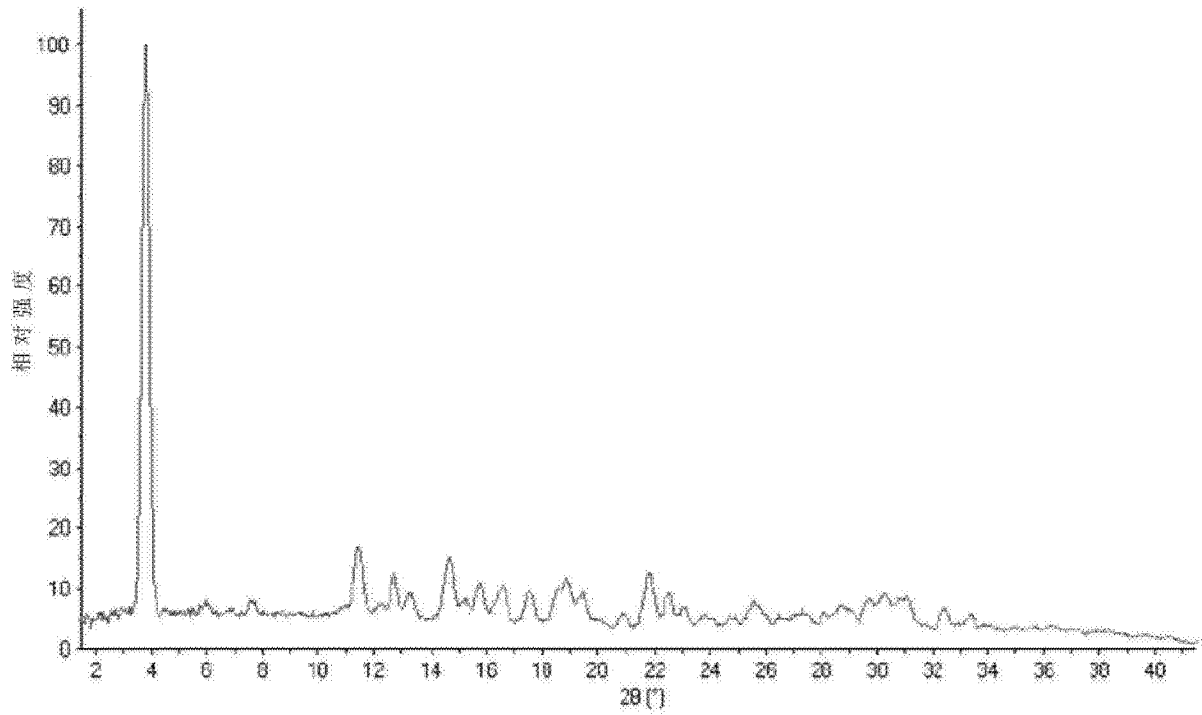


图5

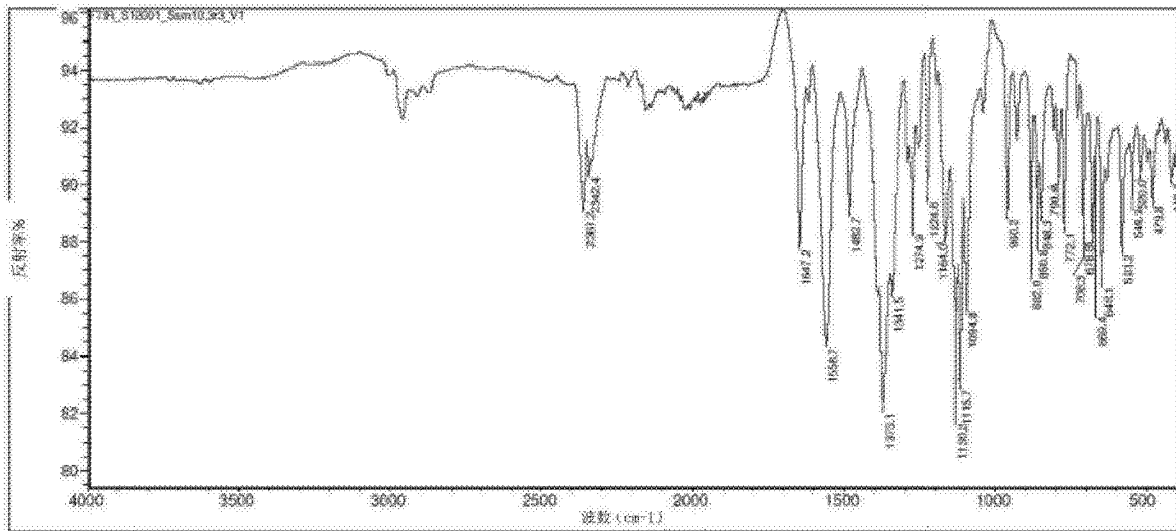


图6

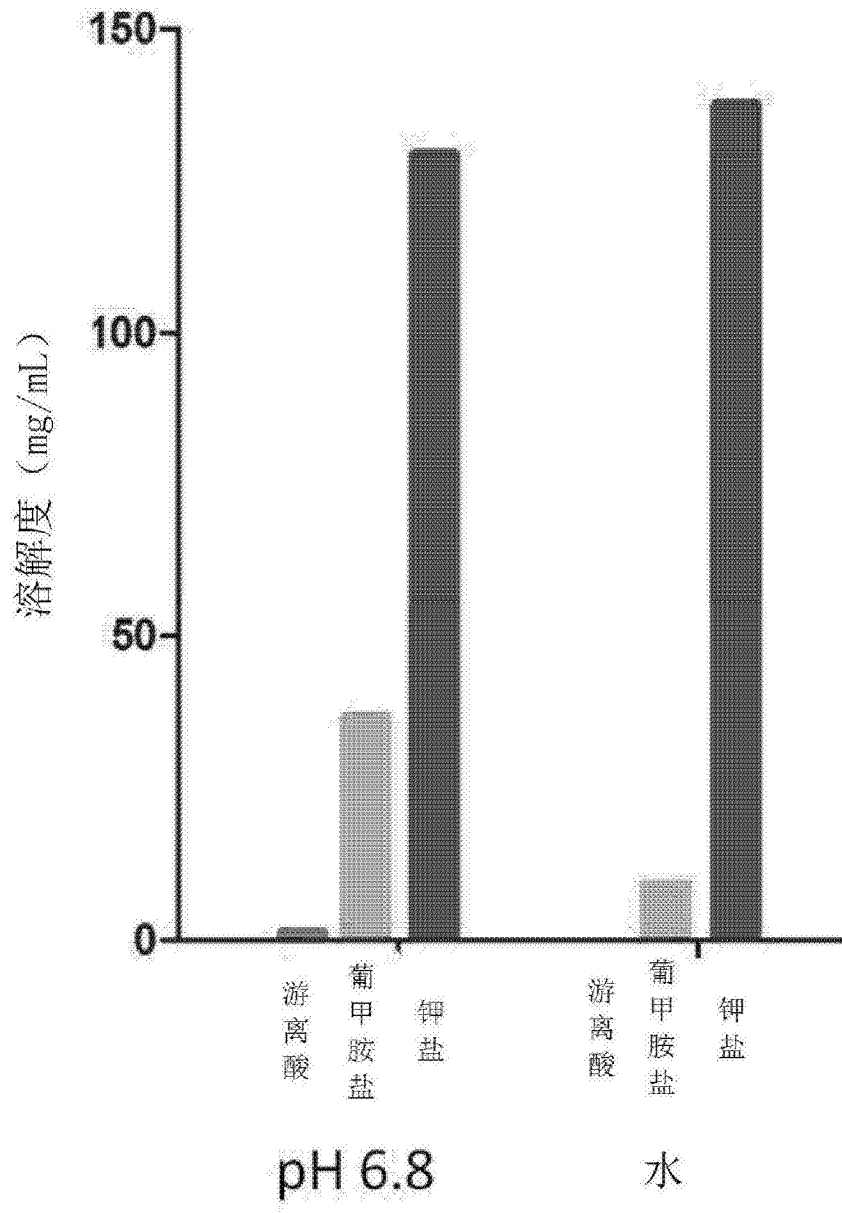


图7

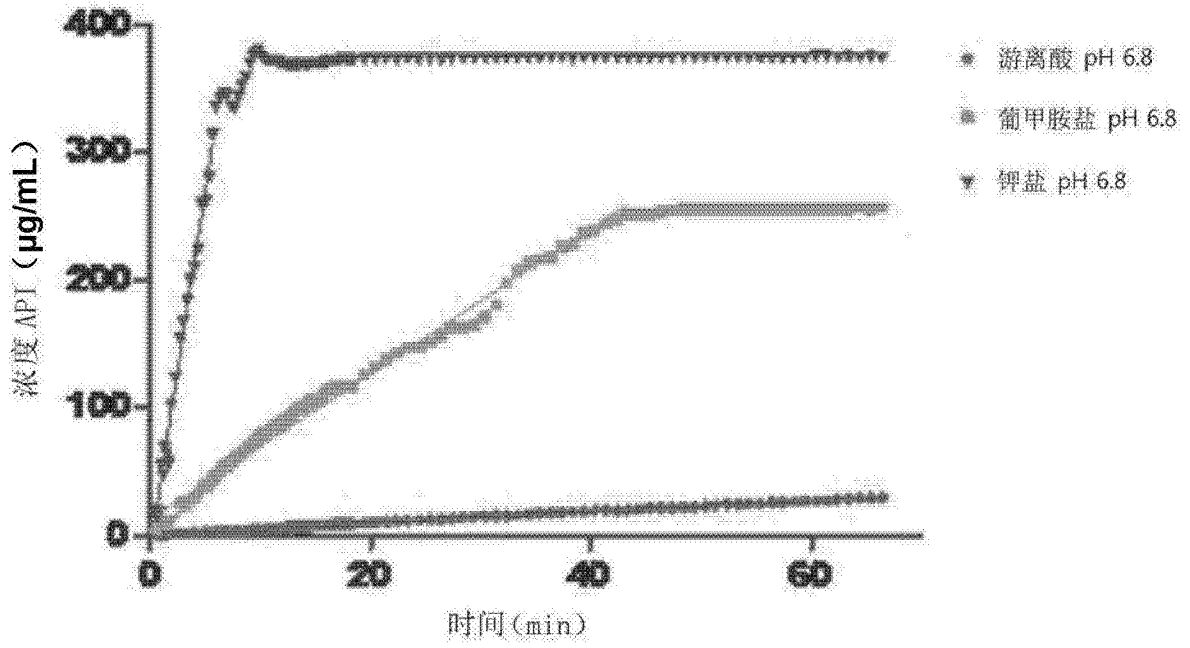


图8

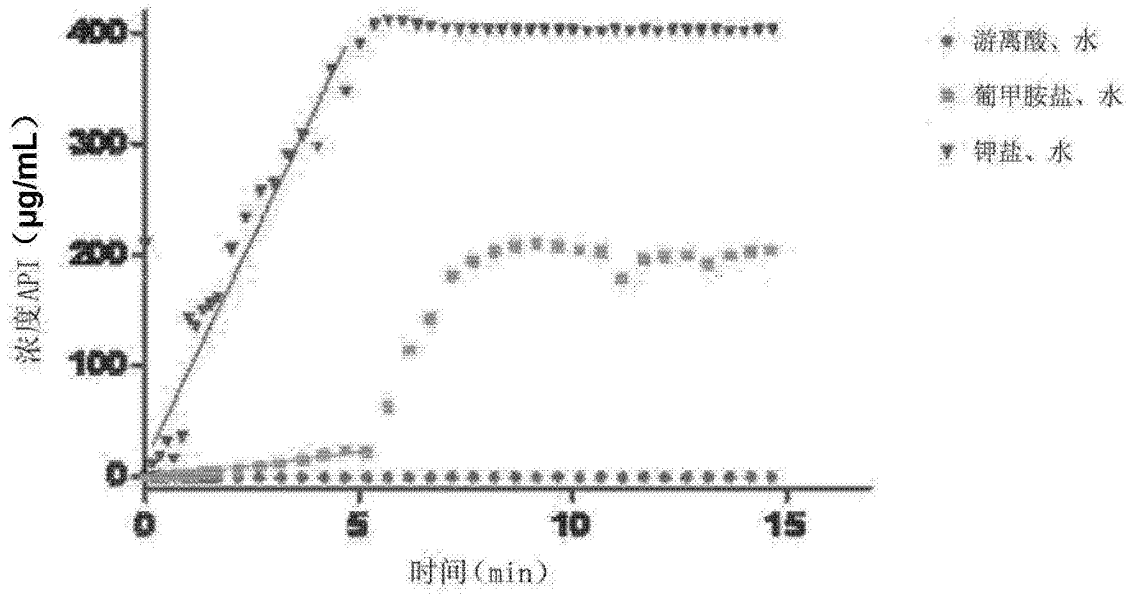


图9

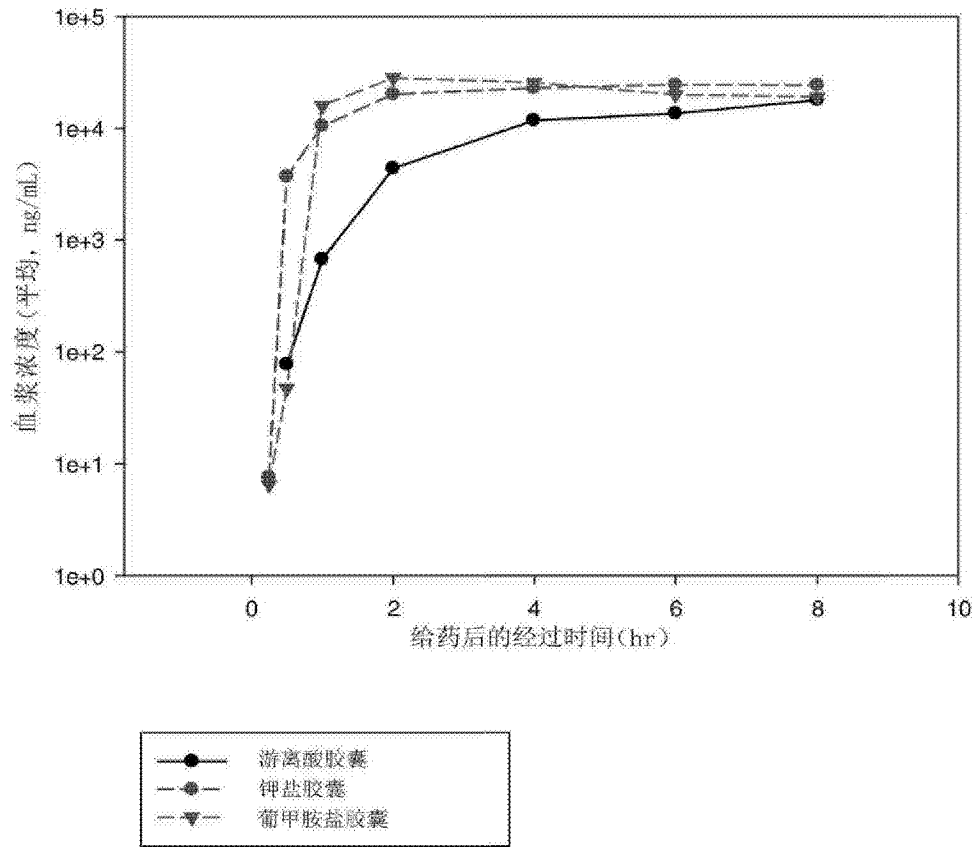


图10