



(10) 授权公告号 CN 115427112 B

(45) 授权公告日 2024.10.11

(21) 申请号 202180016542.6

(22) 申请日 2021.03.01

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 115427112 A

(43) 申请公布日 2022.12.02

(30) 优先权数据
20159742.4 2020.02.27 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2022.08.24

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2021/055078 2021.03.01

(87) PCT国际申请的公布数据
W02021/170882 EN 2021.09.02

(73) 专利权人 AIC246股份两合公司
地址 德国伍伯塔尔

(72) 发明人 赫尔穆特·布施曼
托马斯·戈德纳尔
乔迪·卡尔斯·赛龙伯特兰

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所
11256
专利代理师 陈文平

(51) Int.Cl.
C07D 239/84 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 31/22 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 104144917 A, 2014.11.12
CN 1784390 A, 2006.06.07
审查员 杨谱

权利要求书2页 说明书16页 附图8页

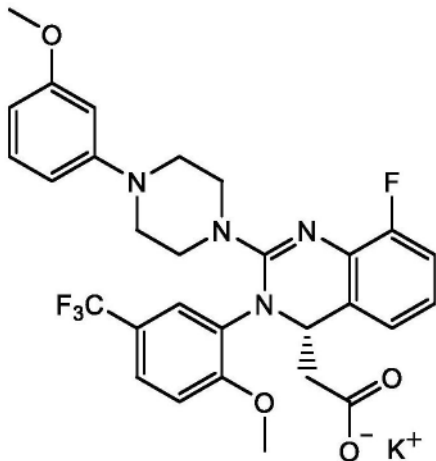
(54) 发明名称

2-[(4S)-8-氟-2-[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-4H-喹啉-4-基]乙酸钾盐

(57) 摘要

本发明涉及2-[(4S)-8-氟-2-[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-4H-喹啉-4-基]乙酸的钾盐及其溶剂合物。本发明还涉及制备所述2-[(4S)-8-氟-2-[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-4H-喹啉-4-基]乙酸的钾盐或其溶剂合物的方法以及包含所述盐的药物组合物。

1. 一种由式(I)所示的结晶莱特莫韦钾盐即2-[(4S)-8-氟-2-[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-4H-喹唑啉-4-基]乙酸钾或其溶剂合物,



(I)。

2. 根据权利要求1所述的结晶莱特莫韦钾盐或其溶剂合物,其中所述溶剂合物是水合物。

3. 根据权利要求1或2所述的结晶莱特莫韦钾盐或其溶剂合物,其中所述溶剂合物是2.5水合物。

4. 根据权利要求1所述的结晶莱特莫韦钾盐或其溶剂合物,其中所述溶剂合物是混合水-乙醇溶剂合物。

5. 根据权利要求3所述的结晶莱特莫韦钾盐或其溶剂合物,其中所述2.5水合物的特征在于它在X射线粉末衍射图中显示在约6.1、9.5、10.7、11.3、12.4、12.9、15.6、16.4、16.8、17.9、19.0、20.0、20.9、21.7、22.4、23.6、25.2、26.0、26.7、27.3、28.2、28.7、29.6、30.2、30.9、31.4、32.2、32.8和33.4°2θ处的特征峰。

6. 根据权利要求4所述的结晶莱特莫韦钾盐或其溶剂合物,其中所述混合水-乙醇溶剂合物的特征在于它在X射线粉末衍射图中显示在约6.1、9.4、10.6、11.2、12.3、12.8、15.5、16.3、16.7、17.8、18.9、19.9、20.8、21.7、22.3、23.5、25.1、25.9、26.6、27.1、28.1、28.5、29.4、30.1、30.8、31.2、32.0、32.6和33.3°2θ处的特征峰。

7. 一种制备权利要求1所述的结晶莱特莫韦钾盐或其溶剂合物的方法,其中所述方法包括以下步骤:

a) 将2-[(4S)-8-氟-2-[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-4H-喹唑啉-4-基]乙酸、或其盐或溶剂合物溶解在第一溶剂中,其中所述第一溶剂包含至少一种C1-C6二烷基醚和至少一种C1-C6醇,所述溶解任选在加热下进行;

b) 向步骤a中获得的溶液中添加氢氧化钾以提供第一混合物;

c) 将步骤b中获得的所述第一混合物在25°C至80°C的温度下搅拌至少5分钟;

d) 将所述第一混合物冷却至0°C至30°C的温度并在所述温度下搅拌所述第一混合物至少10分钟;

e) 除去所述第一溶剂以提供第一固体;

f) 将所述第一固体与包含至少一种C1-C6二烷基醚的第二溶剂接触以提供第二混合

物;

g) 将所述第二混合物在0°C至30°C的温度下搅拌至少1小时;

h) 除去所述第二溶剂以提供第二固体。

8. 根据权利要求7所述的方法,所述方法还包括将所述第二固体在20°C至30°C的温度和至少60%的相对湿度下保持至少1小时的附加后续步骤。

9. 根据权利要求7所述的方法,其中所述C1-C6二烷基醚是二异丙醚。

10. 根据权利要求8所述的方法,其中所述C1-C6二烷基醚是二异丙醚。

11. 根据权利要求7至10中任一项所述的方法,其中所述C1-C6醇是乙醇。

12. 根据权利要求7至10中任一项所述的方法,其中步骤a中C1-C6二烷基醚和C1-C6醇的体积比在3:1至1:3的范围内。

13. 根据权利要求11所述的方法,其中步骤a中C1-C6二烷基醚和C1-C6醇的体积比在3:1至1:3的范围内。

14. 根据权利要求7至10中任一项所述的方法,其中在步骤c中将所述第一混合物在45°C至55°C的温度下搅拌至少30分钟。

15. 根据权利要求11所述的方法,其中在步骤c中将所述第一混合物在45°C至55°C的温度下搅拌至少30分钟。

16. 根据权利要求7至10中任一项所述的方法,其中在步骤d中将所述第一混合物冷却至20°C至30°C的温度并在所述温度下搅拌至少30分钟。

17. 根据权利要求11所述的方法,其中在步骤d中将所述第一混合物冷却至20°C至30°C的温度并在所述温度下搅拌至少30分钟。

18. 根据权利要求7至10中任一项所述的方法,其中在步骤e中通过蒸发除去所述第一溶剂。

19. 根据权利要求11所述的方法,其中在步骤e中通过蒸发除去所述第一溶剂。

20. 根据权利要求7至10中任一项所述的方法,其中在步骤h中通过过滤除去所述第二溶剂。

21. 根据权利要求11所述的方法,其中在步骤h中通过过滤除去所述第二溶剂。

22. 一种药物组合物,其包含权利要求1至6中任一项所述的结晶莱特莫韦钾盐或其溶剂合物以及至少一种药学上可接受的赋形剂和/或稀释剂。

23. 根据权利要求22所述的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防病毒感染的药物中的用途。

24. 根据权利要求23所述的用途,其中所述病毒感染是人巨细胞病毒感染或疱疹病毒中其它成员感染。

2-[(4S)-8-氟-2-[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-4H-喹唑啉-4-基]乙酸钾盐

技术领域

[0001] 本发明涉及2-[(4S)-8-氟-2-[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-4H-喹唑啉-4-基]乙酸的钾盐及其溶剂合物。本发明还涉及制备所述2-[(4S)-8-氟-2-[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-4H-喹唑啉-4-基]乙酸的钾盐或其溶剂合物的方法、以及包含所述盐的药物组合物。所述盐特别可用于治疗和/或预防与巨细胞病毒(CMV)、特别是人巨细胞病毒(HCMV)有关的疾病。

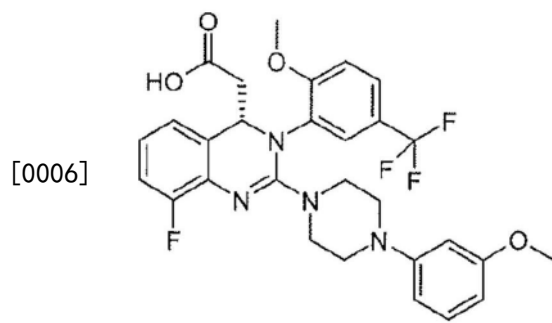
背景技术

[0002] 巨细胞病毒(CMV)是一种常见的机会性感染,在实体器官和同种异体造血干细胞移植后会导致显著的发病和可预防的死亡。

[0003] HCMV是一种病毒,属于被称为疱疹病毒类(Herpesviridae)或疱疹病毒的病毒家族。它通常缩写为HCMV,或被称为人疱疹病毒5(HHV-5)。在疱疹病毒科内,HCMV属于乙型疱疹病毒(Betaherpesvirinae)亚科,该亚科还包括来自其它哺乳动物的巨细胞病毒。

[0004] 莱特莫韦(Letermovir)被称为应对HCMV感染的高活性药物,并在下列文献中广泛描述:Lischka等,新型抗巨细胞病毒化合物莱特莫韦的体外和体内活性(In Vitro and In Vivo Activities of the Novel Anticytomegalovirus Compound Letermovir).Antimicrob.Agents Chemother.2010,54:1290-1297页,和Kaul等,用新型抗CMV化合物莱特莫韦成功治疗多重耐药巨细胞病毒病的首次报道(First report of successful treatment of multidrug-resistant cytomegalovirus disease with the novel anti-CMV compound Letermovir).Am.J.Transplant.2011,11:1079-1084;以及Marschall等,新型抗巨细胞病毒化合物莱特莫韦抗疱疹病毒和其它人类致病病毒活性的体外评价(In Vitro Evaluation of the Activities of the Novel Anticytomegalovirus Compound Letermovir against Herpesviruses and Other Human Pathogenic Viruses).Antimicrob.Agents Chemother.2012,56:1135-1137。

[0005] 莱特莫韦的准确化学名称是2-[(4S)-8-氟-2-[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-4H-喹唑啉-4-基]乙酸,如下图所示:



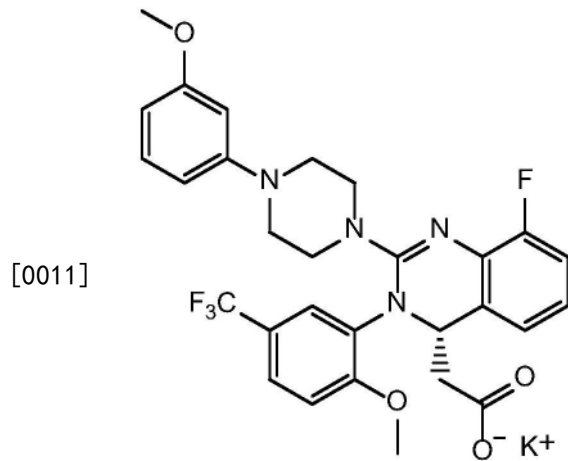
[0007] 申请人开发了莱特莫韦作为抗病毒剂,特别是用于对抗由人巨细胞病毒(HCMV)引起的感染。莱特莫韦的合成公开在WO 2006/133822和WO 2004/096778中。

[0008] 国际公布No.WO 2013/127971中描述了莱特莫韦的盐。特别是,已经以结晶和无定形式制备了莱特莫韦的钠盐和钙盐的一些溶剂合物。在莱特莫韦的钠盐的情况下,获得混合的醇水溶剂合物,如甲醇或乙醇水合物(WO 2013/127971 A1的实施例1),其可以转化为结晶的莱特莫韦钠三水合物(WO 2013/127971 A1的实施例2)。

[0009] 然而,仍然需要一种稳定的结晶的莱特莫韦盐,其可以用可再现和可扩展的工艺制备并且在长时间的储存中保持稳定。

发明内容

[0010] 本发明的第一个方面涉及结晶的下式(I)的莱特莫韦钾盐或其溶剂合物:



(I)。

[0012] 本发明上下文中的结晶莱特莫韦钾盐是单钾盐,其中2-[(4S)-8-氟-2-[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-4H-喹唑啉-4-基]乙酸和钾抗衡离子以等摩尔比(1:1)存在。

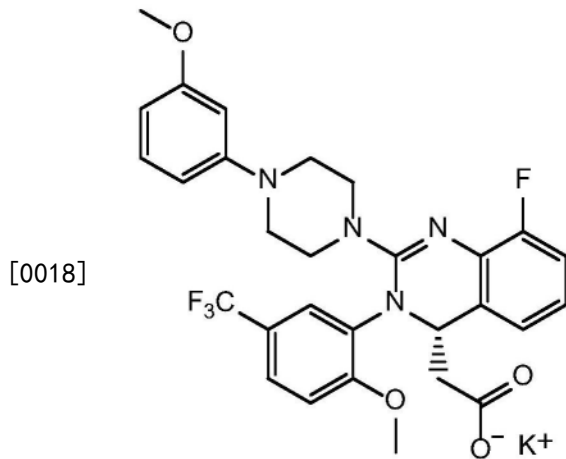
[0013] 从莱特莫韦在二烷基醚和醇的混合物中的溶液中,随着进一步添加氢氧化钾,可以容易地以高产率制备结晶莱特莫韦钾盐。

[0014] 进一步发现,所述结晶莱特莫韦钾盐或其溶剂合物易于溶解,并且还在水性介质中、特别是在生理pH下表现出良好的储存稳定性。特别是,通过溶解所述结晶莱特莫韦钾盐可以达到在水性介质中超过100mg/mL的浓度水平,同时最终溶液的pH值保持在7-8、特别是7.4-7.8的范围内。

[0015] 此外,所述结晶的2-[(4S)-8-氟-2-[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-4H-喹唑啉-4-基]乙酸钾或其溶剂合物不含任何有毒溶剂残留物,从而使所述化合物特别可用于生产药物组合物,以供在治疗和/或预防与巨细胞病毒(CMV)、特别是人巨细胞病毒(HCMV)有关和/或由其引起的疾病的方法中使用。

[0016] 此外,可根据本发明获得的所述结晶的2-[(4S)-8-氟-2-[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-4H-喹唑啉-4-基]乙酸钾或其溶剂合物表现出高纯度。

[0017] 本发明的另一个方面涉及一种制备所述式(I)的莱特莫韦钾盐或其溶剂合物的方法,



(I)

[0019] 所述方法包括以下步骤:

[0020] a) 将2-[(4S)-8-氟-2-[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-4H-喹唑啉-4-基]乙酸、或其盐或溶剂合物溶解在第一溶剂中,其中所述第一溶剂包含至少一种C1-C6二烷基醚和/或至少一种C5-C9烷烃和/或至少一种C5-C9环烷烃以及至少一种C1-C6醇,所述溶解任选在加热下进行;

[0021] b) 向步骤a中获得的溶液添加氢氧化钾以提供第一混合物;

[0022] c) 将步骤b中获得的所述第一混合物在25℃至80℃的温度下搅拌至少5分钟;

[0023] d) 将所述第一混合物冷却至0℃至30℃的温度并在所述温度下搅拌所述第一混合物至少10分钟;

[0024] e) 除去所述第一溶剂以提供第一固体;

[0025] f) 将所述第一固体与包含至少一种C1-C6二烷基醚和/或至少一种C5-C9烷烃和/或至少一种C5-C9环烷烃的第二溶剂接触以提供第二混合物;

[0026] g) 将所述第二混合物在0℃至30℃的温度下搅拌至少1小时;

[0027] h) 除去所述第二溶剂以提供第二固体。

[0028] 本发明的方法具有以下技术优点:

[0029] • 可以直接由莱特莫韦游离碱制备所述莱特莫韦钾盐;

[0030] • 该工艺的反应时间相对较短(几小时);

[0031] • 该工艺直接提供结晶莱特莫韦钾盐,且没有任何有毒溶剂残留物;

[0032] • 该工艺是可再现的并且适合进一步扩大规模。

[0033] 本发明在一个方面进一步涉及一种药物组合物,所述药物组合物包含所述结晶的2-[(4S)-8-氟-2-[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-4H-喹唑啉-4-基]乙酸钾或其溶剂合物。

[0034] 本发明的另一个方面涉及所述结晶的2-[(4S)-8-氟-2-[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-4H-喹唑啉-4-基]乙酸钾或其溶剂合物、或包含所述结晶的2-[(4S)-8-氟-2-[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-4H-喹唑啉-4-基]乙酸钾或其溶剂合物的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防疾病、特别是病毒感染、优选人巨细胞病毒(HCMV)感染或被疱疹病毒类中的其它成员感染的

药物中的用途。

[0035] 本发明的另一个方面涉及一种在有需要的对象中通过施用所述结晶的2-[(4S)-8-氟-2-[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-4H-喹唑啉-4-基]乙酸钾或其溶剂合物、或包含所述结晶的2-[(4S)-8-氟-2-[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-4H-喹唑啉-4-基]乙酸钾或其溶剂合物的药物组合物,来治疗和/或预防病毒感染、优选人巨细胞病毒(HCMV)感染或被疱疹病毒类中的其它成员感染的方法。

具体实施方式

[0036] 应注意,术语“包含”也包括“由……组成”的含义,例如,包含所述成员的一组成员也包括仅由这些成员组成的一组成员。

[0037] 如本文所用的术语“室温”与术语“标准室温”同义,是指在19°C至26°C的温度。例如,“在室温下搅拌所述混合物”是指“在19°C至26°C的温度下搅拌所述混合物”。

[0038] 如本文所用的术语“晶体”是指衍射X射线的任何三维有序分子阵列。

[0039] 如本文所用的术语“晶胞”是指基本平行六面体形状的区域(block)。整个晶体体积可通过规则组装这样的区域来构建。每个晶胞都包含完整表现的图案单元,晶胞的重复堆砌成了晶体。

[0040] 如本文所用的术语“空间群”是指晶体的对称元素的排列。

[0041] 如本文所用的术语“不对称单元”是指可用于产生晶体中整个重复的最小的一组原子坐标。

[0042] 术语“多晶型物”是指可以在固态中以多于一种晶形存在的莱特莫韦钾盐或其溶剂合物的一种特定晶形(即晶格结构)。

[0043] 如本文所用的术语“溶剂合物”是指化合物、特别是2-[(4S)-8-氟-2-[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-4H-喹唑啉-4-基]乙酸钾通过与溶剂分子配位形成络合物的那些形式。水合物是一种在其中与水发生配位的特殊形式的溶剂合物。

[0044] 在本发明的上下文中,术语“稳定的”或“储存稳定的”是指,在根据本发明的莱特莫韦钾盐或其溶剂合物的情况下,当用如“方法和设备”部分中定义的HPLC方法测量所述盐时,在25°C下,它们在至少为2周、优选至少3周、更加优选至少6周、并且最优选12个月的储存期中含有最少比例为>90%、优选>95%、最优选99%的2-[(4S)-8-氟-2-[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-4H-喹唑啉-4-基]乙酸。

[0045] 在本发明的范围内,术语“通过……获得”和“可通过……获得”具有相同的含义并可互换使用。

[0046] 在本发明的范围内,术语“当量”被理解为是指“摩尔当量”。

[0047] 如本文所用的术语“溶剂”是指适合于溶解或溶剂化本文所述的组分或材料的液体或液体混合物。

[0048] 如本文所用的关于两种材料的术语“接触”是指将第一种材料添加到第二种材料中或将第二种材料添加到第一种材料中。特别地,术语“接触”是指将固体添加到溶剂中或将溶剂添加到固体中。

[0049] 如本文所用的术语“二烷基醚”是指式R-O-R的基团,其中每个R基团都是烷基。

[0050] 如本文所用的术语“醇”是指式R-OH的基团,其中R是烷基。

[0051] 如本文所用的术语“烷烃”是指具有指定碳原子数的直链或支链的饱和烃(即C5-C9烷基是指5至9个碳原子)。非限制性实例包括正戊烷、异戊烷、正己烷、正庚烷、正辛烷和正壬烷。

[0052] 如本文所用的术语“烷基”本身或作为另一取代基的一部分是指具有指定碳原子数的烷烃基团(即C1-C6烷基是指1-6个碳原子),并且包括直链和支链。非限制性实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、新戊基和己基。为避免疑问,在基团中存在两个烷基部分的情况下,所述烷基部分可相同或不同。

[0053] 如本文所用的术语“环烷烃”是指含有1至3个环并具有3至12个环碳原子的环状脂族烃。

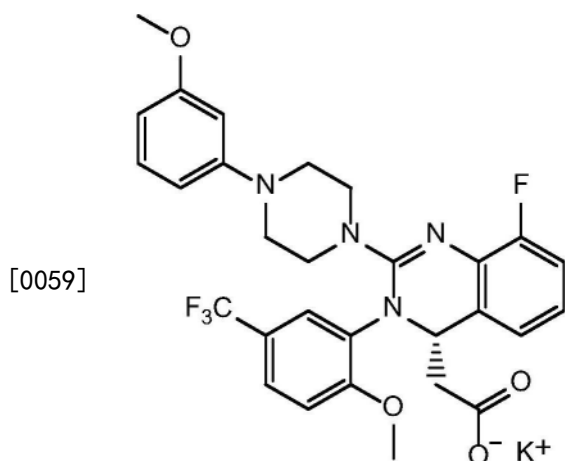
[0054] 如本文所用的术语“治疗”被定义为将治疗剂、例如莱特莫韦钾盐或其溶剂合物(单独或与另一种药剂组合)应用或施用于对象,或将治疗剂应用或施用于从有HCMV感染、HCMV感染症状或发生HCMV感染的可能性的对象分离的组织或细胞系,目的在于治愈、医治、缓解、减轻、改变、救助、改良、改善或影响HCMV感染、HCMV感染症状或发生HCMV感染的可能性。基于从药物基因组学领域得到的知识,可以专门定制或修改这样的治疗。

[0055] 如本文所用的术语“预防”是指病症或疾病如果没有出现的话就不会发展,或者如果病症或疾病已经发展的话不会有进一步的病症或疾病发展。还考虑了人们预防与病症或疾病有关的一些或全部症状的能力。疾病的预防也包括疾病的预防性治疗。

[0056] 如本文所用的术语“对象”是指人类或非人类哺乳动物。非人类哺乳动物包括例如家畜和宠物,如羊、牛、猪、猫、犬和鼠哺乳动物。优选地,所述对象是人。

[0057] 如本文所用的术语“药学上可接受的”是指诸如载体或稀释剂之类的材料,其不会消除化合物的生物活性或性质并且相对无毒,即该材料可以施用于对象而不会引起不希望的生物学效应或以有害方式与包含它的组合物中的任何组分相互作用。

[0058] 本发明涉及结晶的下式(I)的莱特莫韦钾盐或其溶剂合物:



(I)。

[0060] 令人惊讶的是,发明人提供了一种新型的莱特莫韦钾盐,式(I)的2-[(4S)-8-氟-2-[4-(3-甲氧基苯基)吡嗪-1-基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-4H-咪唑啉-4-基]乙

酸钾,其可以通过如下所述获得:将莱特莫韦游离碱溶解在C1-C6二烷基醚和/或C5-C9烷烃和/或C5-C9环烷烃以及醇的混合物中,特别是溶解在二异丙醚和乙醇的混合物中,随后添加氢氧化钾。或者,所述钾盐可以通过将莱特莫韦游离碱溶解在乙酸异丙酯和二异丙醚的混合物中、随后添加加入氢氧化钾而获得。

[0061] 所述结晶的2-[(4S)-8-氟-2-[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-4H-喹唑啉-4-基]乙酸钾或其溶剂合物可以以不同的多晶型物形式存在。多晶型物是相同化合物的不同结晶形式,它们可具有明显不同的物理化学性质,如溶解度、稳定性和生物利用度。原料药多晶型现象的评价在制剂研究中起着至关重要的作用,因为多晶型现象可能影响药物行为。例如,原料药的溶出率影响成品的生物利用度。溶解度又取决于原料药的多晶型性质。不同的多晶型物可具有不同的溶解度,因此相应的药品可具有不同的生物利用度。

[0062] 可以使用不同的方法来检查多晶型物。这样的方法包括显微镜检查、IR光谱、拉曼光谱、固态NMR、TGA、DSC、PXRD、PDF和其它技术。可以应用不同技术的组合。特别地,PXRD是一种用于检查多晶型物的强大技术。只有当光束与晶体中平面之间的角度满足布拉格(Bragg)条件时,X射线才会从晶体反射。晶体中有无数个可能的平面。每个分子重复都产生一组独特的反射,并因此产生独特的图案,可以将其记录为光谱。

[0063] 然而,常规的PXRD分析产生材料的平均结构,例如平均位置、位移参数和占位率,而无法提供有关材料中局部无序的信息。为此,可以使用对分布函数(Pair Distribution Function)(PDF),它给出了在距给定原子一定距离处发现原子的概率。PDF是总散射衍射图案的正弦傅里叶变换,它提供有关平均原子间距离、结构无序或畸变以及平均配位性质的信息。因此,PDF能够区分用常规PXRD分析无法区分的同一化合物的不同固体形式。特别是,可以通过PDF分析来确定以不同的无序程度为特征的不同无定形式(Boetker等 *Pharmaceutics* 2012,4,93-103)。

[0064] 特别地,所述结晶莱特莫韦钾盐或其溶剂合物是水合物。

[0065] 所述结晶莱特莫韦钾盐被鉴定为混合的水-乙醇溶剂合物(形式A)。所述结晶形式A可以特别通过本文所述的方法获得,其中在步骤a中将2-[(4S)-8-氟-2-[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-4H-喹唑啉-4-基]乙酸、或其盐或溶剂合物溶解在C1-C6二烷基醚中。

[0066] 所述莱特莫韦钾盐的结晶形式A通过PXRD、¹H-NMR、DVS、TGA和DSC表征(见图1-4)。所述莱特莫韦钾盐的多晶型物结晶形式A的X射线衍射图案包含以下的2-θ角值:6.1、9.4、10.6、11.2、12.3、12.8、15.5、16.3、16.7、17.8、18.9、19.9、20.8、21.7、22.3、23.5、25.1、25.9、26.6、27.1、28.1、28.5、29.4、30.1、30.8、31.2、32.0、32.6和33.3度,并且所述2-θ角值有±0.1°的正态偏差。

[0067] 除了所述莱特莫韦钾盐的结晶形式A之外,还鉴定了另一种形式的莱特莫韦钾盐,它是2.5水合物(形式B)。所述结晶形式B通过PXRD、¹H-NMR、DVS、TGA和DSC表征(见图5-8)。所述莱特莫韦钾盐的结晶形式B的X射线衍射图案包含以下的2-θ角值:6.1、9.5、10.7、11.3、12.4、12.9、15.6、16.4、16.8、17.9、19.0、20.0、20.9、21.7、22.4、23.6、25.2、26.0、26.7、27.3、28.2、28.7、29.6、30.2、30.9、31.4、32.2、32.8和33.4度,并且所述2-θ角值有±0.1°的正态偏差。

- [0068] 结晶形式B特别可以通过本文所述的方法获得,该方法还包括后续步骤i):
- [0069] i) 将所述第二固体在20°C至30°C的温度和至少60%的相对湿度下保持至少1小时。
- [0070] 或者,结晶形式B特别可以通过包括以下步骤的方法获得:
- [0071] a') 将2-[(4S)-8-氟-2-[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-4H-喹唑啉-4-基]乙酸、或其盐或溶剂合物溶解在第一溶剂中,其中所述第一溶剂包含至少一种C1-C6二烷基醚和至少一种C1-C6醇,所述溶解任选在加热下进行;
- [0072] b') 向步骤a'中获得的溶液添加氢氧化钾以提供第一混合物;
- [0073] c') 将步骤b'中获得的所述第一混合物在25°C至80°C的温度下搅拌至少5分钟;
- [0074] d') 将所述第一混合物冷却至0°C至30°C的温度并在所述温度下搅拌所述第一混合物至少10分钟;
- [0075] e') 除去所述第一溶剂以提供第一固体;
- [0076] f') 将所述第一固体与包含至少一种C1-C6二烷基醚的第二溶剂接触以提供第二混合物;
- [0077] g') 将所述第二混合物在0°C至30°C的温度下搅拌至少1小时;
- [0078] h') 除去所述第二溶剂以提供第二固体;
- [0079] i') 将所述第二固体溶解在包含乙酸异丙酯的第三溶剂中;
- [0080] j') 向步骤i'中获得的溶液添加至少一种C1-C6二烷基醚;
- [0081] k') 任选地搅拌所述混合物;
- [0082] l') 除去所述第三溶剂以提供第三固体。
- [0083] 在一个优选的实施方式中,所述生产结晶莱特莫韦钾盐或其溶剂合物的方法包括以下步骤:
- [0084] a) 将2-[(4S)-8-氟-2-[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-4H-喹唑啉-4-基]乙酸、或其盐或溶剂合物溶解在第一溶剂中,其中所述第一溶剂包含至少一种C1-C6二烷基醚和至少一种C1-C6醇,所述溶解任选在加热下进行;
- [0085] b) 向步骤a)中获得的溶液添加氢氧化钾以提供第一混合物;
- [0086] c) 将步骤b)中获得的所述第一混合物在25°C至80°C的温度下搅拌至少5分钟;
- [0087] d) 将所述第一混合物冷却至0°C至30°C的温度并在所述温度下搅拌所述第一混合物至少10分钟;
- [0088] e) 除去所述第一溶剂以提供第一固体;
- [0089] f) 将所述第一固体与包含至少一种C1-C6二烷基醚的第二溶剂接触以提供第二混合物;
- [0090] g) 将所述第二混合物在0°C至30°C的温度下搅拌至少1小时;
- [0091] h) 除去所述第二溶剂以提供第二固体。
- [0092] 在一个实施方式中,所述方法还可包括下述的后续步骤:将所述第二固体在20°C至30°C的温度和至少60%的相对湿度下保持至少1小时、更优选至少2小时、更加优选至少5小时、更加优选至少10小时、更加优选至少1天、更加优选至少2天、最优选3天。
- [0093] 在一个实施方式中,所述C1-C6二烷基醚是C1-C4二烷基醚,优选二异丙醚。在一个实施方式中,所述C1-C6醇是C1-C4醇,优选乙醇。

[0094] 在一个实施方式中,步骤a或a'中C1-C6二烷基醚和C1-C6醇的体积比在3:1至1:3的范围内。优选地,步骤a或a'中C1-C6二烷基醚和C1-C6醇的体积比在2:1至1:2的范围内。更优选地,步骤a或a'中C1-C6二烷基醚和C1-C6醇的体积比在1.5:1至1:1.5的范围内。最优选地,步骤a中C1-C6二烷基醚和C1-C6醇的体积比为约1:1。

[0095] 在一个实施方式中,在步骤a或a'中将2-[(4S)-8-氟-2-[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-4H-喹啉-4-基]乙酸、或其盐或溶剂合物在20°C至60°C范围内、优选在40°C至60°C范围内、更优选在45°C至55°C范围内、最优选在约50°C的温度下溶解。

[0096] 在一个实施方式中,在步骤b或b'中以相对于莱特莫韦游离碱为1至5当量的量添加氢氧化钾。在一个优选的实施方式中,在步骤b或b'中以相对于莱特莫韦游离碱为1至3当量的量添加氢氧化钾。在一个更优选的实施方式中,在步骤b或b'中以相对于莱特莫韦游离碱为1至2当量的量添加氢氧化钾。最优选地,在步骤b或b'中以相对于莱特莫韦游离碱为约1当量的量添加氢氧化钾。

[0097] 在一个实施方式中,在步骤c或c'中将所述混合物在25°C至80°C范围内、优选在30°C至70°C范围内、更优选在40°C至60°C范围内、更加优选在45°C至55°C范围内、最优选在50°C的温度下搅拌。在一个实施方式中,在步骤c或c'中将所述混合物在所述温度下搅拌至少5分钟、更优选至少10分钟、更加优选至少30分钟、更加优选至少1小时、特别是2小时。在一个实施方式中,在步骤c或c'中将所述混合物在45°C至55°C的温度下搅拌至少30分钟。在一个实施方式中,在步骤c或c'中将所述混合物在45°C至55°C的温度下搅拌至少1小时。在一个实施方式中,在步骤c或c'中将所述混合物在约50°C的温度下搅拌至少30分钟。在一个实施方式中,在步骤c或c'中将所述混合物在约50°C的温度下搅拌至少1小时。

[0098] 在一个实施方式中,在步骤d或d'中将所述混合物冷却到0°C至30°C范围内、更优选10°C至30°C范围内、更加优选20°C至30°C的温度,最优选冷却到室温。在一个实施方式中,在步骤d或d'中将所述混合物在所述温度下搅拌至少5分钟、更优选至少10分钟、更加优选至少30分钟、更加优选至少1小时、特别是2小时。在一个实施方式中,在步骤d或d'中将所述混合物冷却到20°C至30°C的温度并在所述温度下搅拌至少30分钟。在一个实施方式中,在步骤d或d'中将所述混合物冷却到20°C至30°C的温度并在所述温度下搅拌至少1小时。

[0099] 在一个实施方式中,在步骤e或e'中通过蒸发除去所述第一溶剂。

[0100] 在一个实施方式中,在步骤h或h'中通过过滤除去所述第二溶剂。

[0101] 在一个实施方式中,在步骤g或g'中将所述混合物在0°C至30°C范围内、更优选在10°C至30°C范围内、更加优选在20°C至30°C的温度下、最优选在室温下搅拌。在一个实施方式中,在步骤g或g'中将所述混合物在所述温度下搅拌至少1小时、更优选至少2小时、更加优选至少5小时、更加优选至少10小时、特别是1天。

[0102] 在根据本文所述的本发明的另一个优选实施方式中,所述方法还可以包括将所述2-[(4S)-8-氟-2-[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-4H-喹啉-4-基]乙酸钾或其溶剂合物造粒或微粉化的步骤。

[0103] 在一个方面,本发明进一步涉及可通过本文公开的方法获得的结晶莱特莫韦钾盐或其溶剂合物。

[0104] 由于其性质和特征,根据本发明的莱特莫韦钾盐或其溶剂合物可以用于生产适合

用于预防和/或治疗疾病、特别是病毒感染的方法的药物组合物。

[0105] 例如,可以提及以下适应症领域:

[0106] 1) 治疗和预防AIDS对象的HCMV感染(视网膜炎、肺炎、胃肠道感染)。

[0107] 2) 治疗和预防骨髓和器官移植对象的巨细胞病毒感染,所述对象经常染上危及生命的HCMV肺炎或脑炎以及胃肠道和全身HCMV感染。

[0108] 3) 治疗和预防新生儿和婴儿的HCMV感染。

[0109] 4) 治疗妊娠女性的急性HCMV感染。

[0110] 5) 治疗患有癌症并正在接受癌症疗法的免疫抑制对象的HCMV感染。

[0111] 6) 治疗HCMV阳性癌症对象,旨在减缓HCMV介导的肿瘤进展(参考J.Cinat1等,FEMS Microbiology Reviews 2004,28,59-77)。

[0112] 本发明的莱特莫韦钾盐或其溶剂合物优选用于生产适合用于预防和/或治疗疱疹病毒类的代表性成员、特别是巨细胞病毒、特别是人巨细胞病毒感染的药物组合物。

[0113] 由于其药理性质和特性,根据本发明的结晶莱特莫韦钾盐或其溶剂合物可以单独使用,并且如果需要,也可以与其它活性物质、尤其是抗病毒剂联合使用。

[0114] 在另一个方面,本发明涉及一种药物组合物,所述药物组合物包含结晶的式(I)的2-[(4S)-8-氟-2-[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-4H-喹啉-4-基]乙酸钾或其溶剂合物。优选地,所述药物组合物还包含至少一种药学上可接受的载体、赋形剂和/或稀释剂。

[0115] 作为药学上可接受的载体、赋形剂和/或稀释剂,可以使用的是:载体,例如优选惰性载体如乳糖、淀粉、蔗糖、纤维素、硬脂酸镁、磷酸二钙、硫酸钙、滑石粉、甘露糖醇、乙醇(液体填充胶囊);合适的粘合剂包括:淀粉,明胶,天然糖,玉米甜味剂,天然和合成胶如阿拉伯胶,藻酸钠,羧甲基纤维素,聚乙二醇和蜡,糖如蔗糖,源自于小麦、玉米、大米和马铃薯的淀粉,天然胶如阿拉伯胶、明胶和黄蓍胶,海藻的衍生物如藻酸、藻酸钠和藻酸铵钙,纤维素材料如甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和羟丙基甲基纤维素,聚乙烯吡咯烷酮,以及无机化合物如硅酸镁铝;润滑剂,例如硼酸、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、硬脂酸镁、硬脂酸钙、或硬脂酸钾、硬脂酸、高熔点蜡、以及其它水溶性润滑剂如氯化钠、苯甲酸钠、乙酸钠、油酸钠、聚乙二醇和D,L-亮氨酸;崩解剂,例如:淀粉,甲基纤维素,瓜尔胶,改性淀粉如羧甲基淀粉钠,天然和合成胶如刺槐豆胶、刺梧桐胶、瓜尔胶、黄蓍胶和琼脂,纤维素衍生物如甲基纤维素和羧甲基纤维素钠,微晶纤维素,和交联微晶纤维素如交联羧甲基纤维素钠,藻酸盐如藻酸和藻酸钠,粘土如膨润土,以及泡腾混合物;着色剂、甜味剂、调味剂、防腐剂;助流剂是例如二氧化硅和滑石粉;合适的吸附剂是粘土、氧化铝,合适的稀释剂是水或用于肠胃外注射的水/丙二醇溶液,汁液,糖如乳糖、蔗糖、甘露糖醇和山梨糖醇,源自于小麦、玉米、大米和马铃薯的淀粉,以及纤维素如微晶纤维素。

[0116] 本发明的药物组合物可以按已知的方式以合适的剂量水平在常规的固体或液体载体或稀释剂和常规的制药佐剂中制备。优选的制剂适用于口服应用。这些施用形式包括例如丸剂、片剂、薄膜片剂、包衣片剂、胶囊剂、粉末剂和沉积剂(deposit)。

[0117] 此外,本发明还包括用于肠胃外应用的药物制剂,包括皮肤、真皮内(intradermal)、胃内、皮内(intracutan)、血管内、静脉内、肌肉内、腹膜内、鼻内、阴道内、口腔内、经皮、直肠、皮下、舌下、局部或透皮应用,所述制剂除了典型的介质和/或稀释剂外,

还含有2-[(4S)-8-氟-2-[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)-苯基]-4H-喹唑啉-4-基]乙酸钾或其溶剂合物。

[0118] 所述含有根据本发明的2-[(4S)-8-氟-2-[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-4H-喹唑啉-4-基]乙酸钾或其溶剂合物作为活性成分的药物组合物通常将与合适的载体材料一起施用,所述载体材料根据预定施用形式选择并符合常规药学实践,所述预定施用形式即以片剂、胶囊剂(固体填充剂、半固体填充剂或液体填充剂)、用于重构的粉末剂、挤出剂、沉积剂、凝胶剂、酞剂、可分散颗粒剂、糖浆剂、悬浮液等的形式用于口服施用。例如,对于片剂或胶囊剂形式的口服施用,所述活性药物组分可以与任何口服无毒的药学上可接受的载体组合,优选与惰性载体如乳糖、淀粉、蔗糖、纤维素、硬脂酸镁、磷酸二钙、硫酸钙、滑石粉、甘露糖醇、乙醇(液体填充剂)等组合。此外,片剂或胶囊剂中也可纳入合适的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂。粉末剂和片剂可含有约5至约95重量%的本发明式(I)的2-[(4S)-8-氟-2-[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-4H-喹唑啉-4-基]乙酸钾或其溶剂合物作为活性成分。

[0119] 合适的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖、玉米甜味剂、天然和合成胶如阿拉伯胶、藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇和蜡。在合适的润滑剂之中,可提及硼酸、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。合适的崩解剂包括淀粉、甲基纤维素、瓜尔胶等。也可以酌情包含甜味剂和调味剂以及防腐剂。崩解剂、稀释剂、润滑剂、粘合剂等在下面更详细地论述。

[0120] 此外,本发明的药物组合物可配制成持续释放形式,以提供所述组分或活性成分中的任何一种或多种的速率控制释放,从而优化治疗效果,例如抗组胺活性等。用于持续释放的合适剂型包括具有不同崩解速率的层或用活性组分浸渍的控释聚合物基质并形成片剂形式的片剂,或含有这样的浸渍或包封的多孔聚合物基质的胶囊剂。

[0121] 液体形式的制剂包括溶液、悬浮液和乳液。例如,可以提到用于肠胃外注射的水或水/丙二醇溶液,或者还有用于口服溶液、悬浮液和乳液的甜味剂和乳浊剂。液体形式的制剂还可包括用于鼻内施用的溶液。适合于吸入的气溶胶制剂可包括溶液和粉末形式的固体剂,它们可以与药学上可接受的载体如惰性压缩气体、例如氮气相结合存在。为了制备栓剂,首先将低熔点脂肪或蜡、例如脂肪酸甘油酯如可可脂的混合物熔化,然后将活性成分例如通过搅拌均匀地分散在其中。然后将熔融的均匀混合物倒入尺寸适宜的模具中,让其冷却,从而固化。

[0122] 还包括如下所述的固体形式制剂,所述制剂打算在使用前不久转化为用于口服或胃肠外施用的液体形式制剂。这样的液体形式包括溶液、悬浮液和乳液。

[0123] 根据本发明的2-[(4S)-8-氟-2-[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-4H-喹唑啉-4-基]乙酸钾或其溶剂合物也可透皮递送。所述透皮组合物可具有霜剂、洗剂、气雾剂和/或乳液的形式,并且可以包含在本领域为此目的已知的基质或储库类型的透皮贴剂中。

[0124] 如本文所述的术语胶囊是指例如由甲基纤维素、聚乙烯醇或变性明胶或淀粉制成的特定容器或外壳,用于保持或容纳包含活性成分的组合物。具有硬壳的胶囊通常由来自骨头或猪皮的凝胶强度相对较高的明胶掺合而成。胶囊本身可含有少量的染料、遮光剂、增塑剂和/或防腐剂。片剂被理解为压缩或模制的固体剂型,其包含活性成分与合适的稀释剂。片剂可通过对混合物或通过湿法制粒、干法制粒或通过本领域普通技术人员公知的压

制获得的颗粒进行压缩来制备。

[0125] 口服凝胶是指分散或溶解在亲水性半固体基质中的活性成分。用于重构的粉末是指含有活性成分和合适的稀释剂的粉末掺合物,其可以悬浮在例如水或汁液中。

[0126] 合适的稀释剂是通常构成所述组合物或剂型的主要部分的物质。合适的稀释剂包括糖如乳糖、蔗糖、甘露糖醇和山梨糖醇、源自于小麦、玉米、大米和马铃薯的淀粉、以及纤维素如微晶纤维素。所述组合物中稀释剂的量可以在总组合物的约5至约95重量%,优选约25至约75重量%,更优选约30至约60重量%的范围内。

[0127] 术语崩解剂是指添加到所述组合物中以支持分裂(崩解)并释放药物的药物活性成分的材料。合适的崩解剂包括:淀粉,“冷水溶性”改性淀粉如羧甲基淀粉钠,天然和合成胶如刺槐豆胶、刺梧桐胶、瓜尔胶、黄耆胶和琼脂,纤维素衍生物如甲基纤维素和羧甲基纤维素钠,微晶纤维素和交联微晶纤维素如交联羧甲基纤维素钠,藻酸盐如藻酸和藻酸钠,粘土如膨润土,以及泡腾混合物。所述组合物中崩解剂的量可以在组合物的约2至约20重量%,更优选约5至约10重量%的范围内。

[0128] 粘合剂是将粉末粒子粘合或“胶合”在一起并通过形成颗粒使它们有内聚性的物质,因此在制剂中充当“粘着剂”。粘合剂增加了稀释剂或增量剂中已有的内聚强度。合适的粘合剂包括:糖如蔗糖,源自于小麦、玉米、大米和马铃薯的淀粉,天然胶如阿拉伯胶、明胶和黄耆胶,海藻的衍生物如藻酸、藻酸钠和藻酸铵钙,纤维素材料如甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和羟丙基甲基纤维素,聚乙烯吡咯烷酮,以及无机化合物如硅酸镁铝。所述组合物中粘合剂的量可以在组合物的约2至约20重量%,优选约3至约10重量%,更优选约3至约6重量%的范围内。

[0129] 润滑剂是指一类物质,其添加到剂型中,通过减少摩擦或磨损使片剂颗粒等在压缩后能够从模具或模头释放。合适的润滑剂包括金属硬脂酸盐如硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂酸钾、硬脂酸、高熔点蜡、以及其它水溶性润滑剂如氯化钠、苯甲酸钠、乙酸钠、油酸钠、聚乙二醇和D,L-亮氨酸。润滑剂通常在压缩前的最后一步添加,因为它们必须存在于颗粒的表面。所述组合物中润滑剂的量可以在组合物的约0.2至约5重量%,优选约0.5至约2重量%,更优选约0.3至约1.5重量%的范围内。

[0130] 助流剂是预防所述药物组合物的组分结块并改善颗粒的流动特性以使流动顺畅和均匀的材料。合适的助流剂包括二氧化硅和滑石粉。组合物中助流剂的量可以在最终组合物的约0.1至约5重量%,优选约0.5至约2重量%的范围内。

[0131] 着色剂是为所述组合物或所述剂型提供着色的赋形剂。这样的赋形剂可以包括吸附在合适的吸附剂如粘土或氧化铝上的食品级染料。着色剂的量可以为组合物的约0.1至约5重量%,优选约0.1至约1重量%。

[0132] 本发明的莱特莫韦钾盐及其溶剂合物对疱疹病毒类的代表性病毒、最主要的是对巨细胞病毒(CMV)、特别是对人巨细胞病毒(HCMV)表现出抗病毒效果。因此它们适合用于治疗 and 预防疾病的方法,所述疾病尤其是病毒感染、特别是本文提到的病毒和由它们引起的感染性疾病。术语“病毒感染”在此理解为不仅是指病毒感染,而且是指由病毒感染引起的疾病。

[0133] 因此,本发明的另一个方面涉及包含所述结晶的2-[(4S)-8-氟-2-[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-4H-喹唑啉-4-基]乙酸钾或其溶剂合

物的药物组合物,其供用在治疗和/或预防由巨细胞病毒、特别是人巨细胞病毒引起和/或有关的感染性疾病的方法中。

[0134] 在另一个方面,本发明涉及包含所述结晶的2-[(4S)-8-氟-2-[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-4H-喹唑啉-4-基]乙酸钾或其溶剂合物的药物组合物,其用于制备用于治疗 and/或预防疾病、特别是病毒感染、优选人巨细胞病毒(HCMV)感染或疱疹病毒类中的其它成员感染的药物。

[0135] 此外,本发明提供了一种治疗和/或预防与巨细胞病毒(CMV)、特别是人巨细胞病毒(HCMV)有关的和/或由其引起的疾病、或被疱疹病毒类的其它成员感染的方法,所述方法包括向所述对象施用治疗有效量的包含所述结晶的2-[(4S)-8-氟-2-[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-4H-喹唑啉-4-基]乙酸钾或其溶剂合物的药物组合物。

[0136] 术语“有效量”是指化合物的量,当施用于需要这样的治疗的对象时,该量足以

[0137] (i) 治疗或预防特定的疾病、病情或病症;

[0138] (ii) 减轻、改善或消除特定疾病、病情或病症的一种或多种症状;或

[0139] (iii) 预防或延迟本文所述的特定疾病、病情或病症的一种或多种症状的发作。

[0140] 与这样的量相对应的2-[(4S)-8-氟-2-[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-4H-喹唑啉-4-基]乙酸钾或其溶剂合物的量会根据诸如特定化合物、疾病状况及其严重程度、需要治疗的对象本身(例如体重)之类的因素而变化,但仍可以由本领域技术人员按照惯例确定。

[0141] 缩写

[0142]	h	小时
[0143]	DSC	差示扫描量热法
[0144]	DVS	动态蒸汽吸附
[0145]	HPLC	高压液相色谱
[0146]	min.	分钟
[0147]	NMR	核磁共振
[0148]	PDF	对分布函数
[0149]	TGA	热重分析
[0150]	PXRD	粉末X射线衍射

附图说明

[0151] 图1显示了所获得的莱特莫韦钾混合溶剂合物的PXRD。

[0152] 图2显示了莱特莫韦钾混合溶剂合物的¹H-NMR谱。

[0153] 图3显示了莱特莫韦钾混合溶剂合物的DVS。黑色迹线指示样品重量相对于时间的变化,蓝色迹线指示相对湿度相对于时间的变化。

[0154] 图4显示了莱特莫韦钾混合溶剂合物的TGA和DSC分析。

[0155] 图5显示了所获得的莱特莫韦钾水合物的PXRD。

[0156] 图6显示了莱特莫韦钾水合物的¹H-NMR谱。

[0157] 图7莱特莫韦钾水合物的DVS。黑色迹线指示样品重量相对于时间的变化,蓝色迹

线指示相对湿度相对于时间的变化。

[0158] 图8莱特莫韦钾水合物的TGA和DSC分析。

[0159] 图9显示了莱特莫韦钾水合物的单晶X射线结构。一分子莱特莫韦与一个钾原子和两个半水分子一起。图中呈现的一些水分子与毗邻晶胞共有。

[0160] 图10显示了莱特莫韦钾水合物的单晶X射线结构。两分子莱特莫韦与两个钾原子和五个水分子一起存在。

[0161] 图11显示了所获得的莱特莫韦钠混合溶剂合物的PXRD。

[0162] 图12显示了所获得的莱特莫韦钠混合溶剂合物的¹H-NMR谱。

[0163] 图13显示了莱特莫韦钠混合溶剂合物的DVS。黑色迹线指示样品重量相对于时间的变化,蓝色迹线指示相对湿度相对于时间的变化。

[0164] 图14显示了莱特莫韦钠混合溶剂合物的TGA和DSC分析。

[0165] 包括以下实施例以展示本发明的优选实施方式。本领域技术人员应当领会,以下实施例中公开的技术代表了本发明人发现的在实践本发明中起良好作用的技术,因此可以被认为构成了本发明实践的优选模式。然而,根据本公开,本领域技术人员应当领会,在不脱离本发明的精神和范围的情况下,可以对所公开的具体实施方式做出许多改变而仍然获得同样或相似的结果。

[0166] 实施例

[0167] 方法和设备

[0168] 粉末X射线衍射分析 (PXRD): 在标准样品支持器中使用两张聚乙酸酯箔准备约20mg样品。所述样品无需进一步操作即可分析。粉末衍射图案是在D8 Advance Series 2Theta/Theta粉末衍射系统上使用Cu_{Kα1}-辐射(1.54060 Å)以透射几何形式获得的。所述系统配有VÅNTEC-1单光子计数PSD、Germanium单色仪、九十位自动变换器样品台、固定发散狭缝和径向梯子平台。用于生成X射线束的发生器强度设置为40mA和40kV。使用的程序:用DIFFRAC plus XRD Commander V.2.5.1收集数据,用EVA V.14.0.0.0(Bruker-AXS 1996-2007)和EVA V.5.0.0.22(Bruker-AXS 2010-2018)评价。样品在室温下在0.5小时测量内测量,测量范围在2θ为4至40°内,使用角步长(angular step)为0.049°,每步时间为2787秒。

[0169] 质子核磁共振波谱(¹H-NMR):在Bruker Avance 400Ultrashield NMR波谱仪中,在氘化的DMSO(DMSO-d₆)中记录质子核磁共振分析。在0.6mL氘化溶剂中溶解8-10mg样品,获取波谱。

[0170] 差示扫描量热分析(DSC):称取约1-4mg样品(使用MX5 Mettler Toledo微量天平)放入40μL带有针孔盖的铝坩埚中。在Mettler Toledo DSC822e热量计中记录DSC分析。使用的程序:用软件STARe进行数据收集和评价。样品在干燥氮气(流速:50mL/min)下以10°C/min从30°C加热到300°C。

[0171] 热重分析(TGA):称取约1-4mg样品(使用MX5 Mettler Toledo微量天平)放入40μL带有针孔盖的铝坩埚中。在有MT1型天平的Mettler Toledo TGA/SDTA851中记录热重分析。使用的程序:用软件STARe进行数据收集和评价。样品在干燥氮气(流速:10mL/min)下以10°C/min从30°C加热到300°C。

[0172] 动态蒸汽吸附(DVS):称取约10-20mg样品放入150μL的无盖铂坩埚中。所述实验在

配备LF SDTA FRS2传感器并与模块化湿度发生器MHG 32耦合的Mettler Toledo TGA/DSC 1LF仪器中进行。用STARe软件进行数据收集和评价。

[0173] 单晶X射线衍射 (SCXRD) :所测量的晶体使用Zeiss立体显微镜使用偏振光来选择,并在惰性条件下浸入作为操作保护油的全氟聚醚中制备。晶体结构测定使用Rigaku衍射仪进行,所述Rigaku衍射仪配备有Pilatus 200K区域检测器、具有MoK_α辐射的Rigaku MicroMax-007HF微聚焦旋转阳极、共焦Max Flux光学系统和Oxford Cryosystems低温装置Cryostream 700plus (T=-173°C)。随着 ω 和 φ 扫描使用完全球形化(Full-sphere)数据收集。使用的程序:数据收集和整理用CrysAlisPro (Rigaku OD,2015) .V/.60A,吸收校正用Scale3Abspack缩放算法(CrysAlisPro 1.171.39.12b (Rigaku OD,2015))。晶体结构解析是使用计算机程序SHELXT (Sheldrick,G.M.Acta Cryst.2015A71,3-8.)实现的并使用SHELXle程序(C.B.Huebschle,G.M.Sheldrick&B.Dittrich;J.Appl.Cryst.,2011 44,1281-1284)可视化。随后从差值傅里叶合成中定位遗失的原子并将其添加到原子清单中。使用程序SHELXL 2015 (SHELXL;Sheldrick,G.M.Acta Cryst.,2015 A71,3-8),进行使用所有测量的强度对F₀²的最小二乘法修正。所有非氢原子都被修正,包括各向异性位移参数。

[0174] 高效液相色谱 (HPLC) :

- [0175] 仪器: Thermo Scientific Ultimate 3000 UHPLC
 [0176] 柱子: Agilent Zorbax Eclipse XDB C-18,150×4.6mm,5 μ m
 [0177] 流速: 1.0ml/min
 [0178] 溶剂A: 0.1%甲酸水溶液
 [0179] 溶剂B: 含0.1%甲酸的100%甲醇
 [0180] 停止时间: 27分钟
 [0181] 进样量: 10 μ l
 [0182] 柱温: 35°C
 [0183] 波长: 260nm
 [0184] 自动进样器温度: 10°C
 [0185] 表1.RP-HPLC分析期间应用的梯度

[0186]

时间 [min]	洗脱液B [%]
0.00	5.0
1.00	5.0
20.00	95.0
23.00	95.0
23.10	5.0
26.00	5.0

[0187] 实施例1:莱特莫韦钾混合溶剂合物的制备

[0188] 将莱特莫韦游离碱 (10g,17mmol)溶于乙醇和二异丙醚的混合物 (1:1,39mL)中。之后,添加氢氧化钾 (0.922g,16mmol),将所得的混合物加热至50°C并搅拌3小时。将所述混合物冷却至室温并搅拌过夜。将溶剂蒸发 (旋转蒸发器)并将所生成的泡沫状物在室温下与另外的二异丙醚 (25mL)一起搅拌2小时。将所生成的糊状物过夜结晶为混合水-乙醇溶剂合物。所得的固体通过PXRD、¹H-NMR、DVS、TGA和DSC表征 (图1-4)。

[0189] 实施例2:莱特莫韦钾水合物的制备

[0190] 将莱特莫韦钾盐水-乙醇混合溶剂合物(2.75g,实施例1中获得)在25℃和70%相对湿度的气候箱中储存3天。得到不含乙醇的水合形式。所得的固体通过PXRD、¹H-NMR、DVS、TGA和DSC表征(图5-8)。

[0191] 实施例3:莱特莫韦钾水合物单晶的制备

[0192] 将实施例1中得到的莱特莫韦钾盐水-乙醇混合溶剂合物溶解于甲醇(MOH)、乙醇(EOH)、乙酸异丙酯(AIP)、乙酸乙酯(AET)、四氢呋喃(THF)、甲苯(TOL)、2-丁酮(MEC)和乙酸甲酯(MAC)中。添加抗溶剂二异丙醚(DIE),并将样品在室温下放置48h。

[0193] 在使用乙酸异丙酯(AIP)的实验中得到了合适的单晶,并在100K下通过单晶X射线衍射分析确定其结构。

[0194] 单晶X射线结构如图9和10所示。表2中给出了晶胞常数的总结。该单晶结构表明获得的钾盐是具有2.5个水分子的水合物。该不对称单元含有1分子所述有机化合物和2.5个水分子(图9),也可以看作是2分子所述有机化合物和5个水分子(图10)。

[0195] 表2. 100K下莱特莫韦钾水合物的晶胞参数。

晶系:	三方晶系	
空间群:	<i>R</i> 3	
晶胞尺寸:	$a = 28.2667(3)\text{Å}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 28.2667(3)\text{Å}$	$\beta = 90^\circ$
	$c = 10.02900(10)\text{Å}$	$\gamma = 120^\circ$
体积:	$6939.66(16)\text{Å}^3$	
密度(计算值):	1.412 mg/m^3	
最终R指数[$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0276, wR2 = 0.0755$	

[0197] 参比例4:莱特莫韦钠混合溶剂合物的制备

[0198] 将50g的莱特莫韦游离碱溶解在乙醇和二异丙醚的1:1混合物(195mL)中。添加约3g NaOH并将所述混合物加热至50℃并搅拌3h。将所述混合物冷却至室温并搅拌过夜。将所生成的悬浮液的体积减半(在旋转蒸发仪中蒸发)并将所生成的溶液在室温下搅拌2小时。添加另外部分的二异丙醚(37.5mL),并将所生成的悬浮液在室温下搅拌2小时。滤出结晶的固体并在60℃下真空干燥2小时,得到39g(72%)混合的莱特莫韦钠水-乙醇溶剂合物。所得的固体通过PXRD、¹H-NMR、DVS、TGA和DSC表征(图11-14)。

[0199] 实施例5.莱特莫韦钾混合溶剂合物和莱特莫韦钠混合溶剂合物的溶解度比较

[0200] 将过量的莱特莫韦钾混合溶剂合物(实施例1的盐)或莱特莫韦钠混合溶剂合物(参比例4的盐)添加到2mL不同pH的相应缓冲液中。将饱和的悬浮液在室温下搅拌两小时。在固体没有完全溶解并形成悬浮液的情况下,然后通过尼龙注射器式过滤器过滤一小份,并通过HPLC分析获得的溶液以确定溶解的莱特莫韦的量。还确定了所述混合物的最终pH。

[0201] 得到的溶解度测试结果示于表3和4。

[0202] 表3. 钾盐混合溶剂合物的溶解度和最终混合物的pH

pH	溶解度(mg/mL)			最终 pH		
	录入 1	录入 2	录入 3	录入 1	录入 2	录入 3
1	1.10	2.27		4.5	6.6	
2	14.37	10.63		7.2	7.3	
5	14.33	16.50		7.1	7.2	
6	1.27	1.17		6.3	6.3	
7	13.73	11.35	>100	7.1	7.0	7.4
8	>100	>100		7.7	7.6	
9	>100	>100		7.7	7.7	

[0204] 表4. 钠盐混合溶剂合物的溶解度和最终混合物的pH

pH	溶解度(mg/mL)			最终 pH	
	录入 1	录入 2	录入 3	录入 1	录入 2
1	8.75	7.20		1.4	1.2
2	0.18	7.04		4	7.5
5	3.86	21.30		6.8	7.6
6	0.06	0.02		6.3	6.5
7	2.23	>100	>100	7.3	8
8	>100			8.6	-
9	>100			9.3	-

[0206] 从表3可以看出,通过保持生理pH值在7.4-7.8范围内的同时将所述结晶莱特莫韦钾盐溶解在水性介质中,可以实现以莱特莫韦游离碱计超过100mg/mL的浓度水平。当莱特莫韦的浓度达到100mg/mL时,最终溶液的pH被钾离子稳定在7.4-7.8范围内。即使初始缓冲液的pH为8或更高,也会维持所述效果。这些结果展示了以与莱特莫韦游离碱等摩尔比存在的钾离子的惊人缓冲效果的明确证据,这允许在保持pH值稳定在生理范围内的同时,制备具有高浓度的所述活性物质的水溶液。与钠盐的比较实验表明,当莱特莫韦的浓度水平超过100mg/mL时,如果初始缓冲液的pH高于7,则溶液的pH从7增加到8并继续增长(表4)。

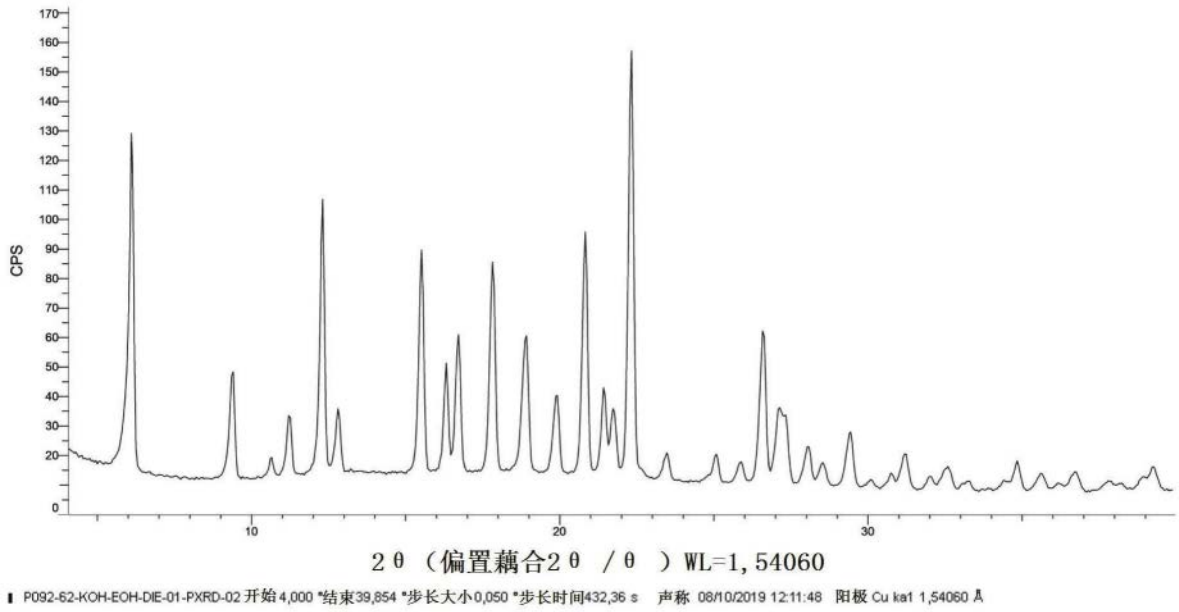


图1

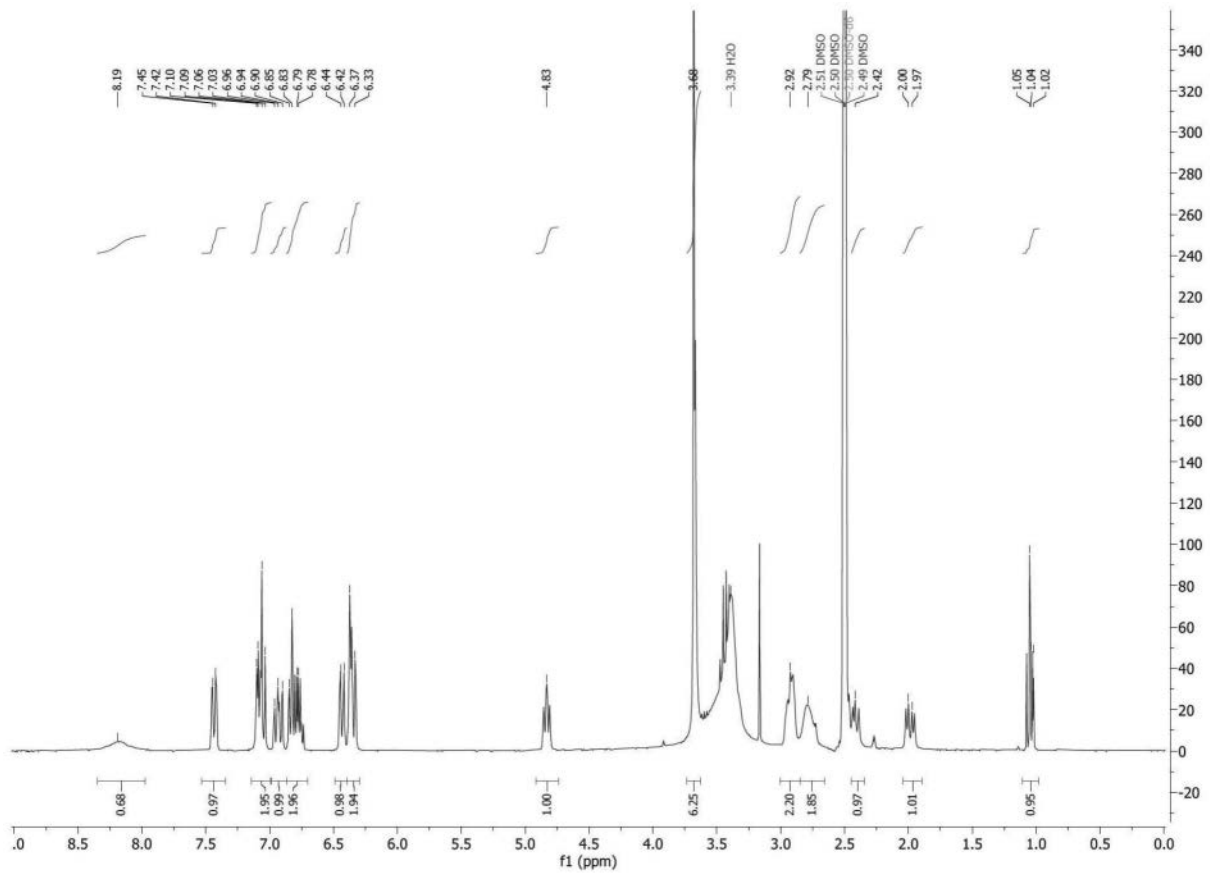


图2

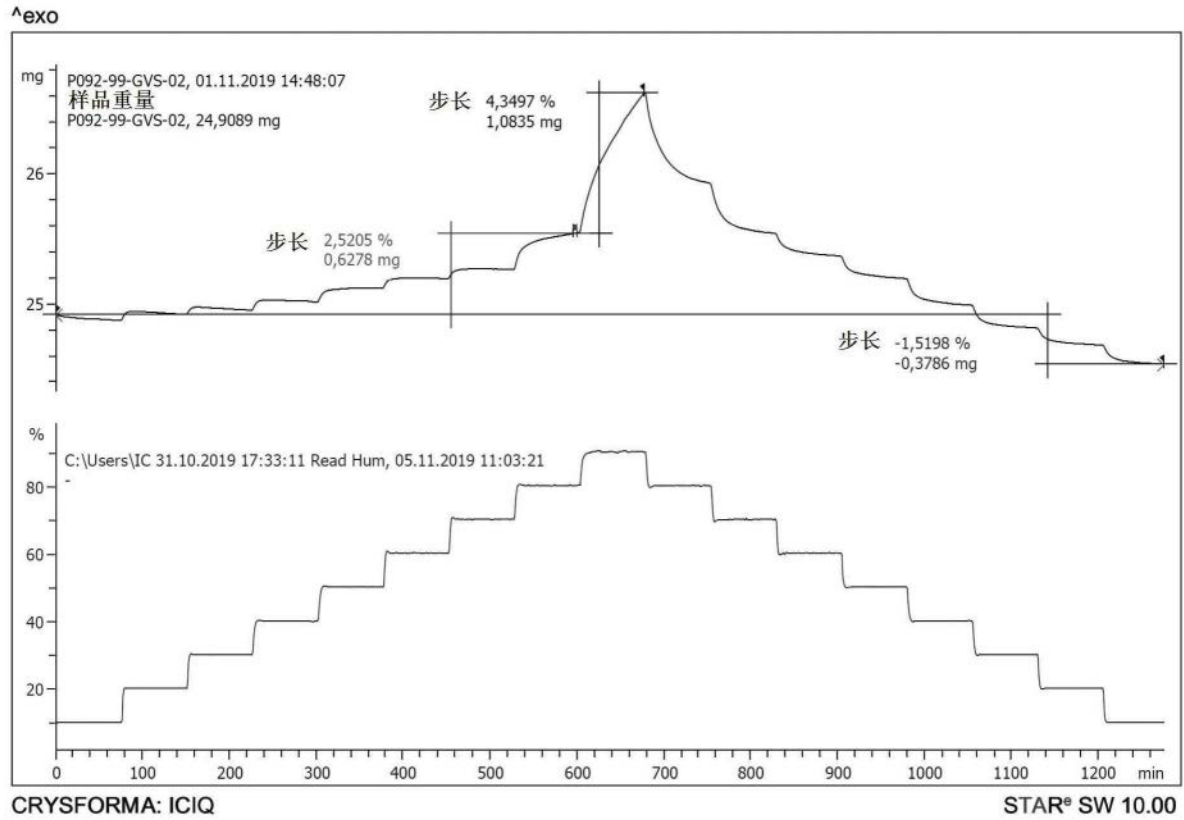


图3

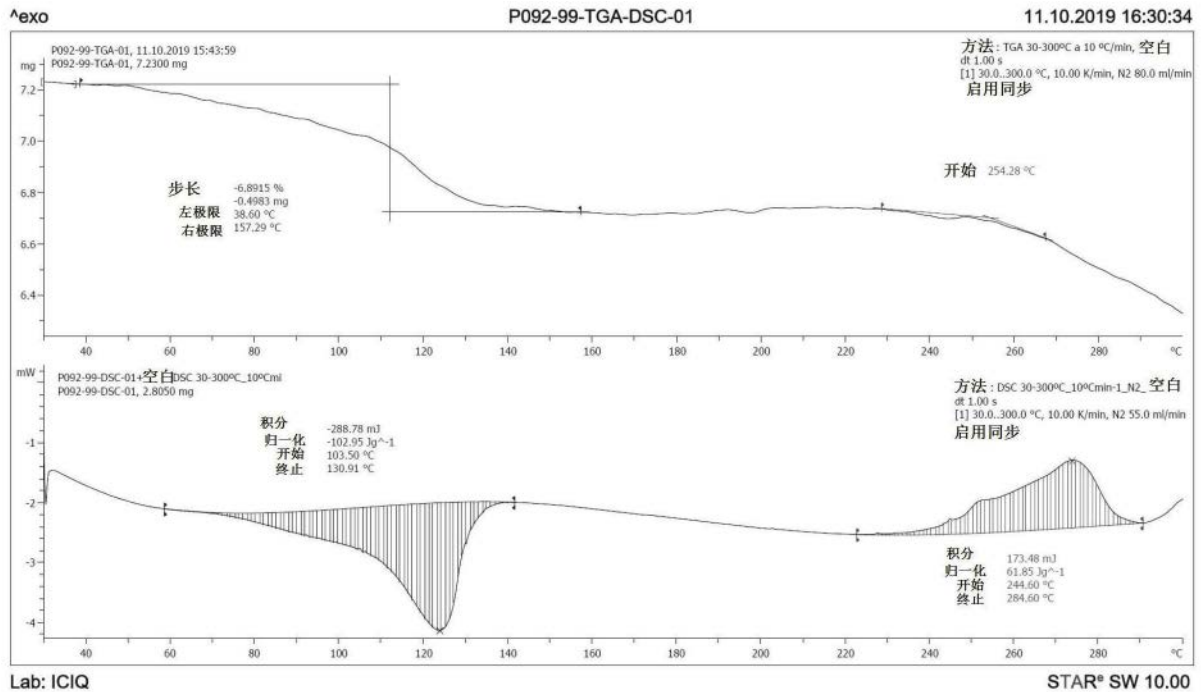
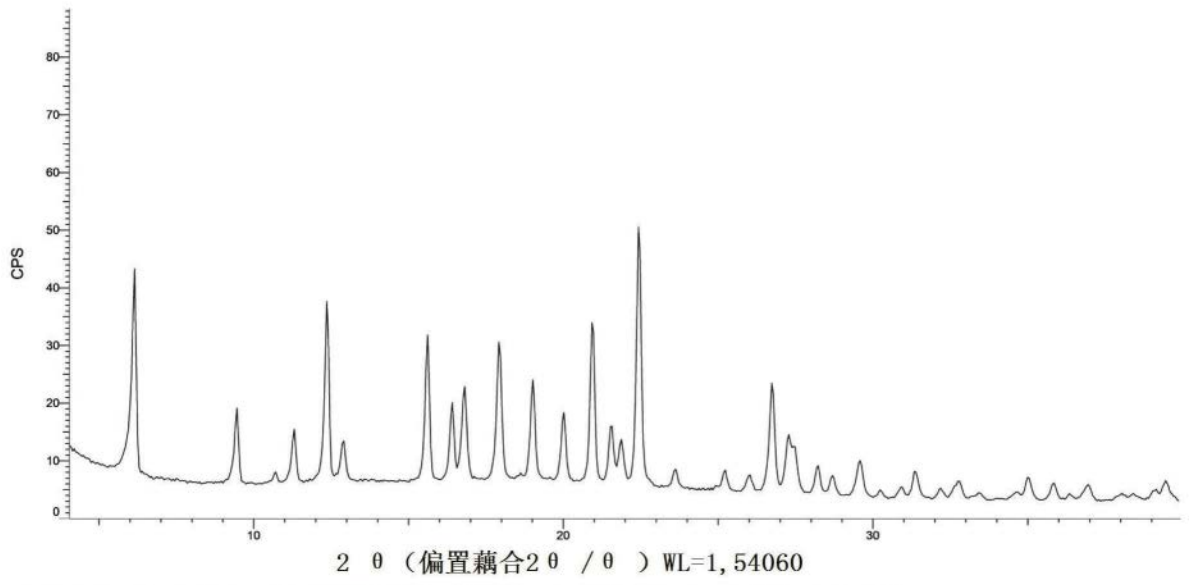


图4



■ P092-99-GVS-02-PXRD-01开始 4,000 *结束39,854 *步长大小0,050 *步长时间432,36 s 声称 05/11/2019 9:48:54 阳极 Cu kat 1,54060 Å

图5

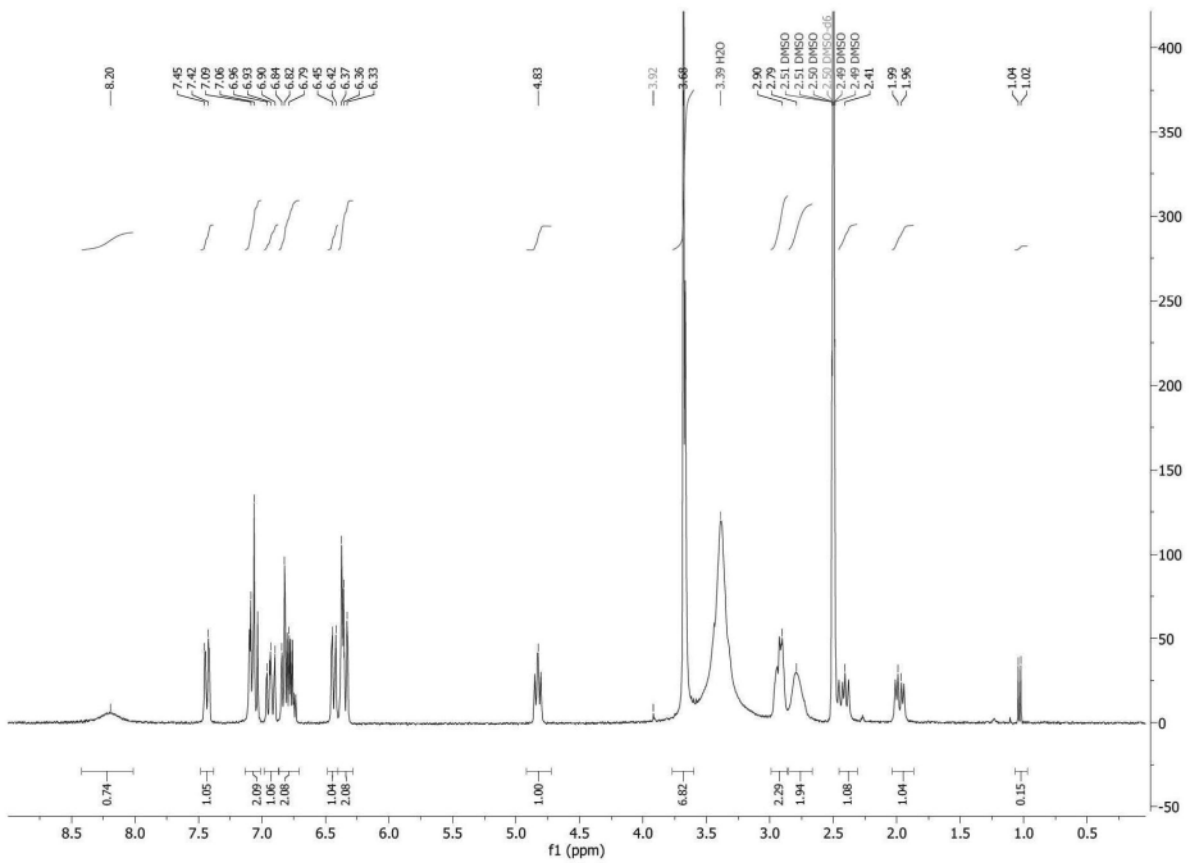


图6

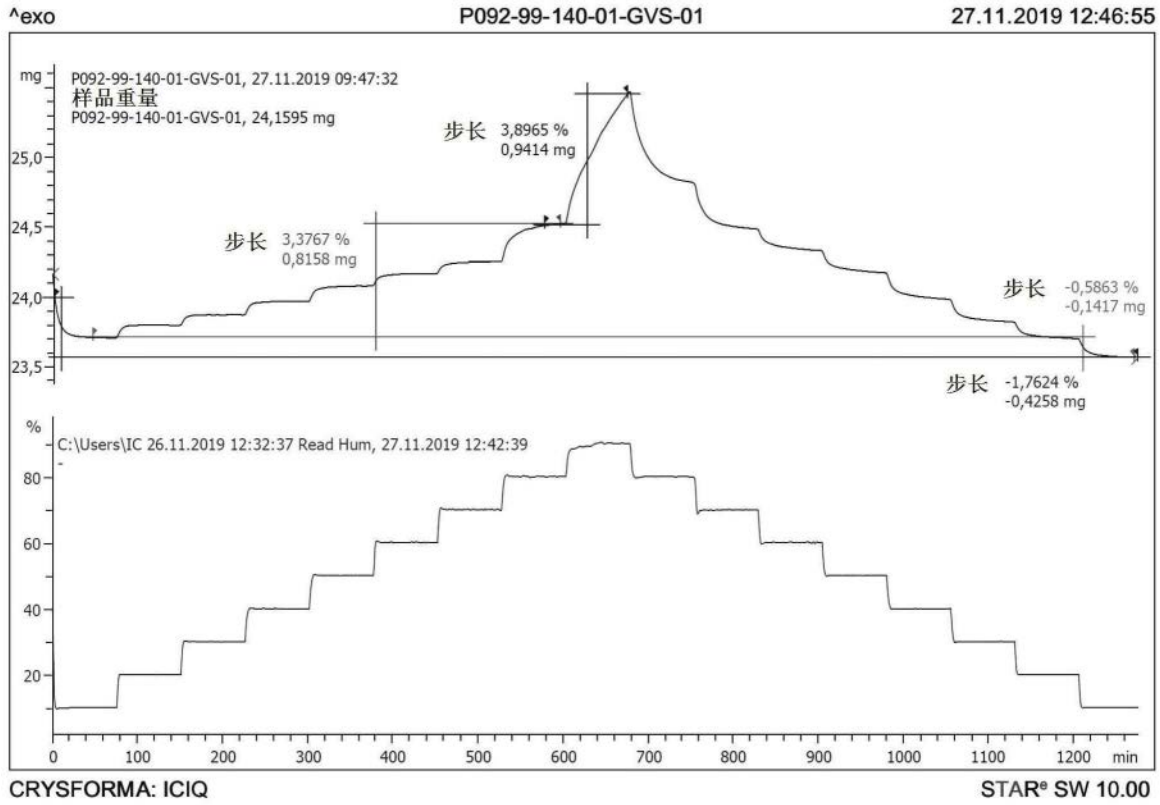


图7

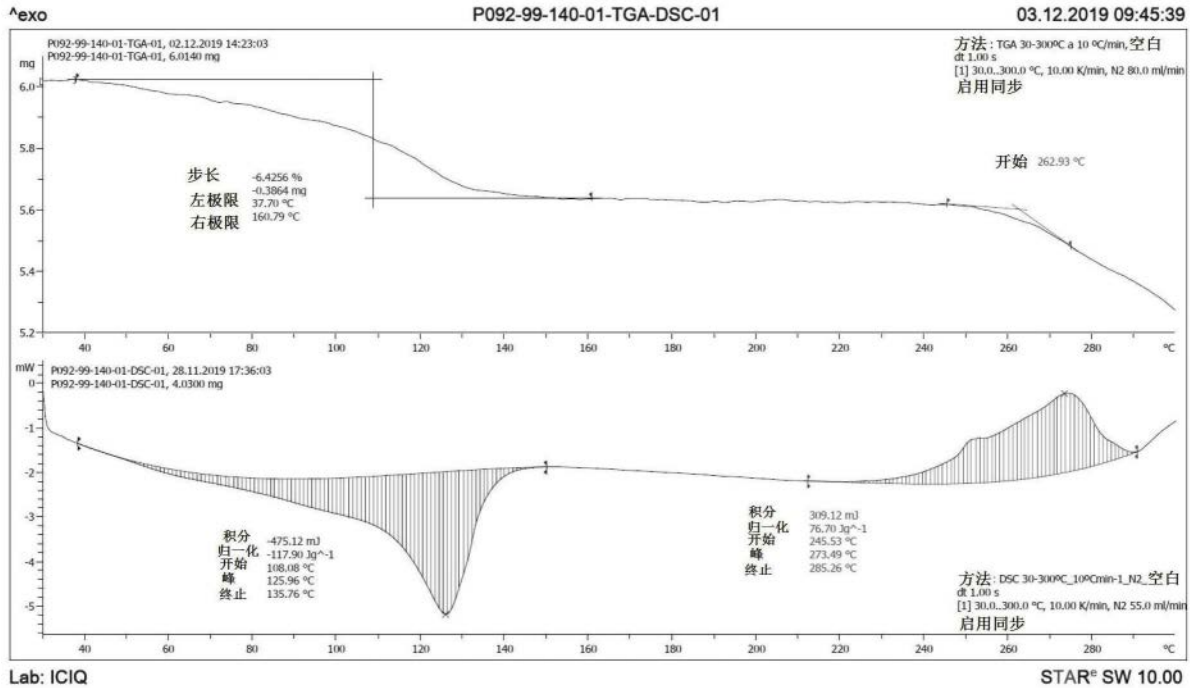


图8

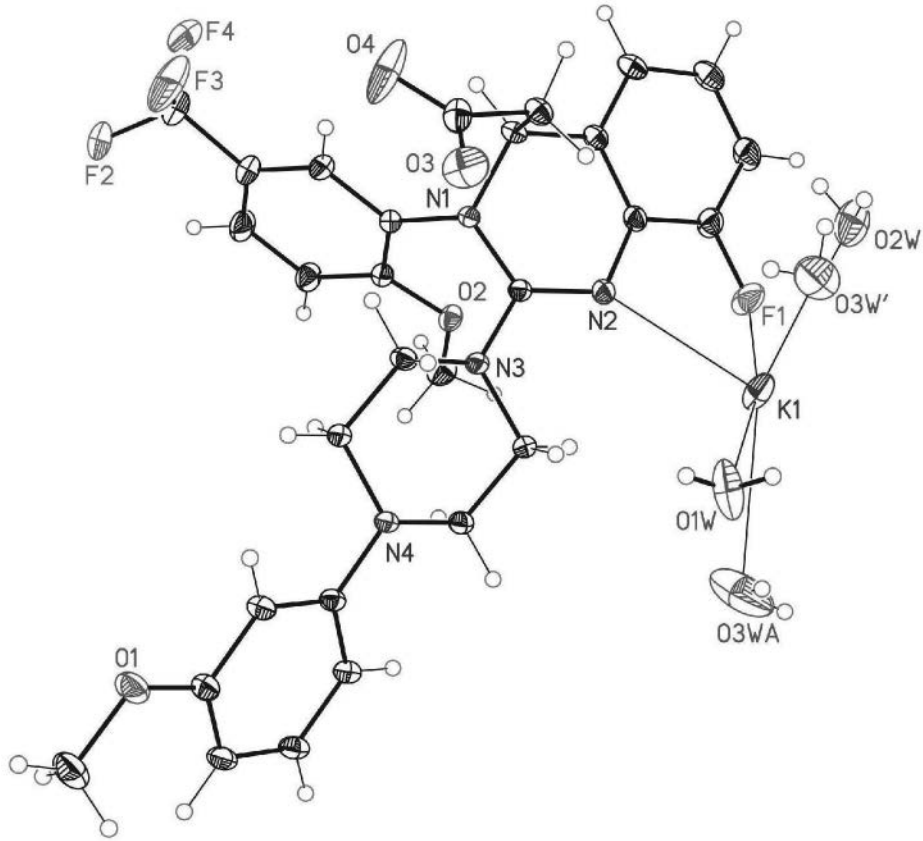


图9

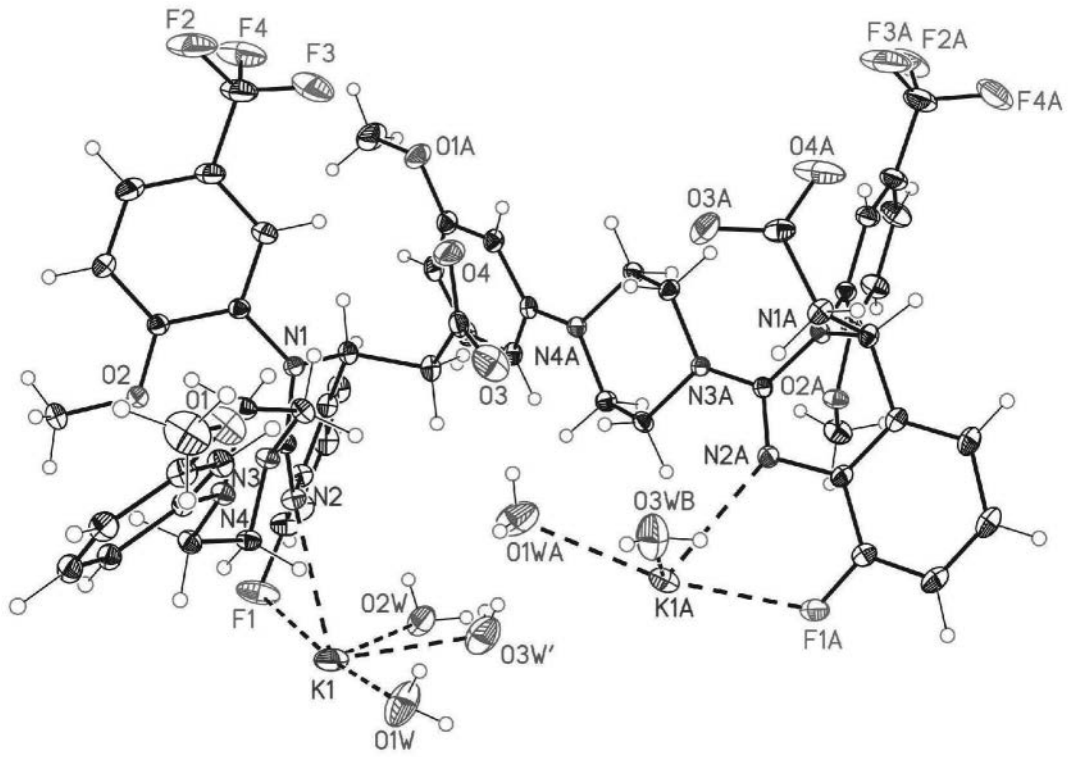


图10

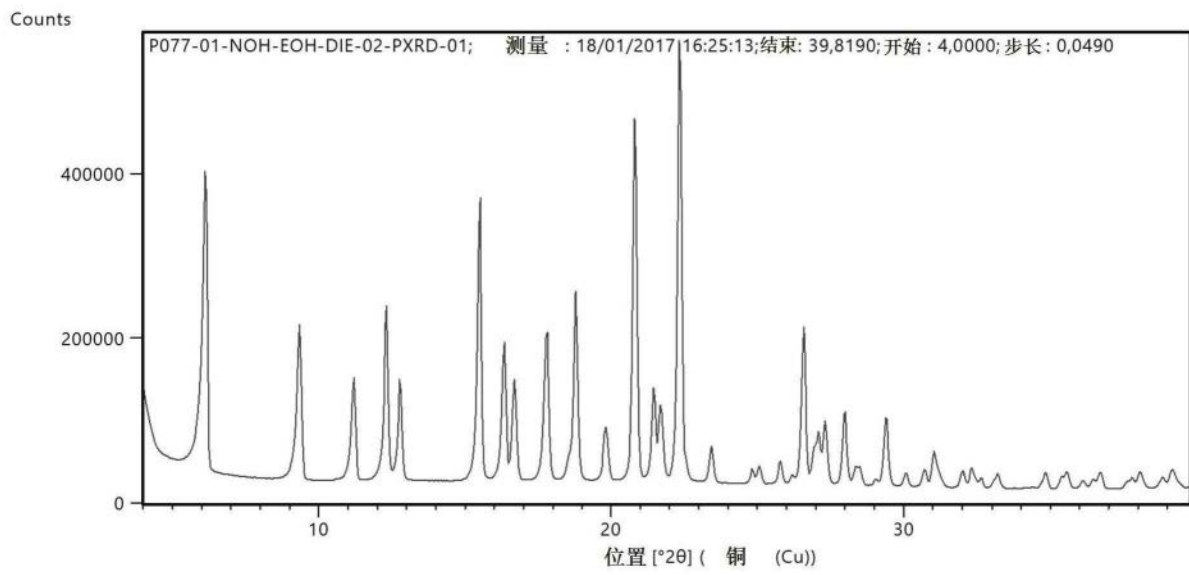


图11

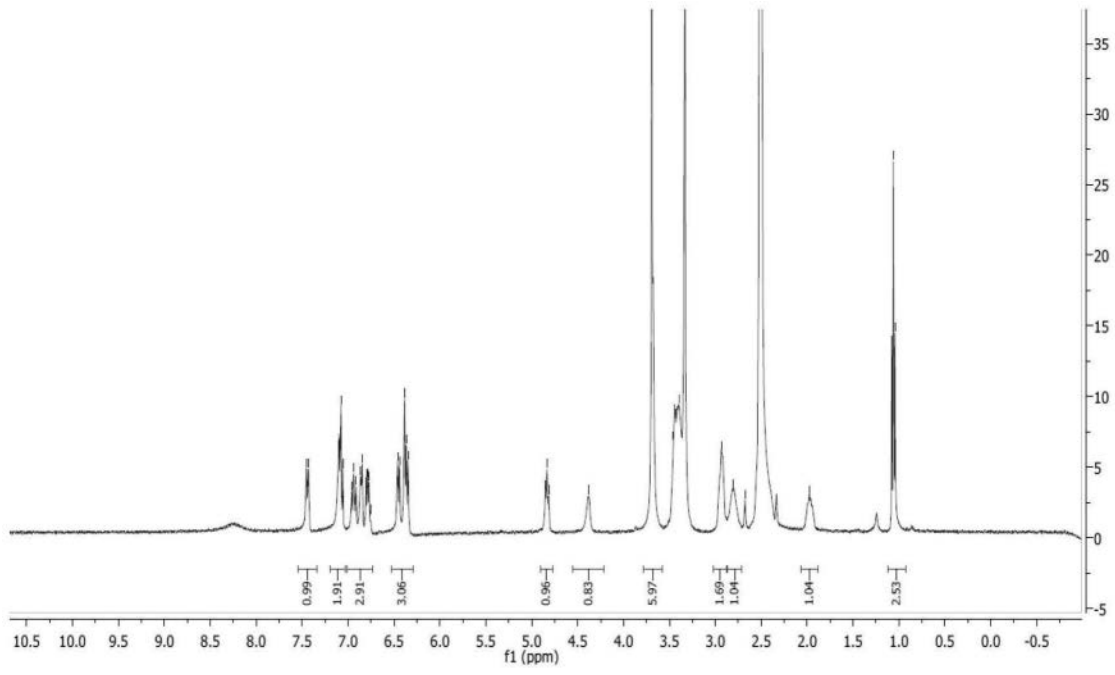


图12

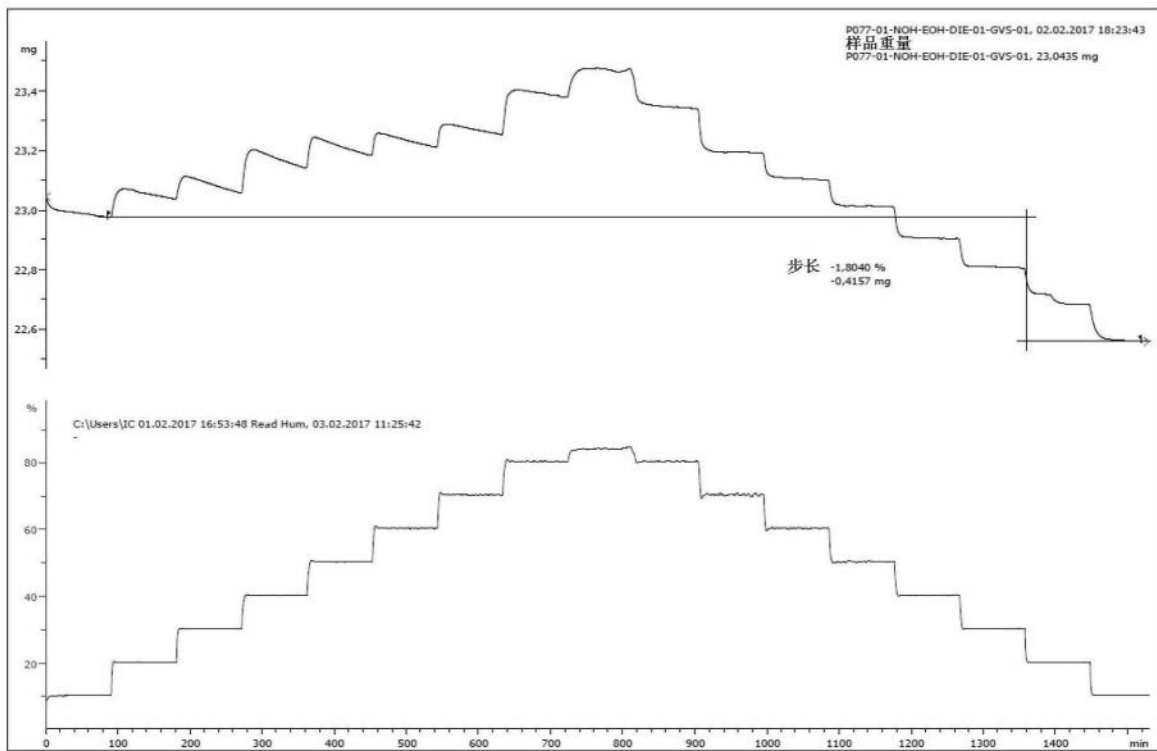


图13

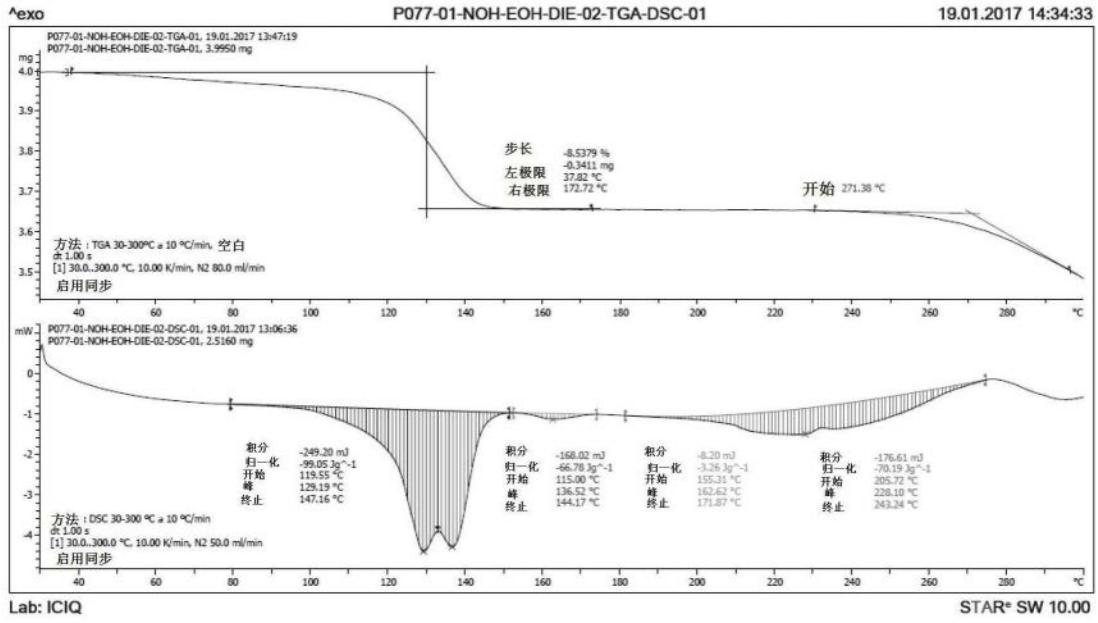


图14