



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105813643 A

(43)申请公布日 2016.07.27

(21)申请号 201480065214.5

(22)申请日 2014.11.26

(30)优先权数据

61/909,599 2013.11.27 US

62/012,042 2014.06.13 US

62/080,779 2014.11.17 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.05.27

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2014/075707 2014.11.26

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/078928 EN 2015.06.04

(71)申请人 翁科埃斯克斯有限公司

地址 瑞士卢塞恩

(72)发明人 马利亚·E·里韦罗

埃里克·雷蒙德

(74)专利代理机构 北京天昊联合知识产权代理有限公司 11112

代理人 王静 丁业平

(51)Int.Cl.

A61K 31/551(2006.01)

A61K 9/14(2006.01)

A61K 9/16(2006.01)

A61K 47/02(2006.01)

A61K 47/32(2006.01)

A61K 9/10(2006.01)

A61K 47/38(2006.01)

A61K 9/48(2006.01)

(续)

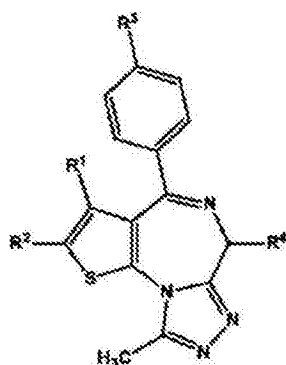
权利要求书2页 说明书35页 附图26页

(54)发明名称

利用含有噻吩并三唑二氮杂萘化合物的药物制剂治疗非小细胞肺癌的方法

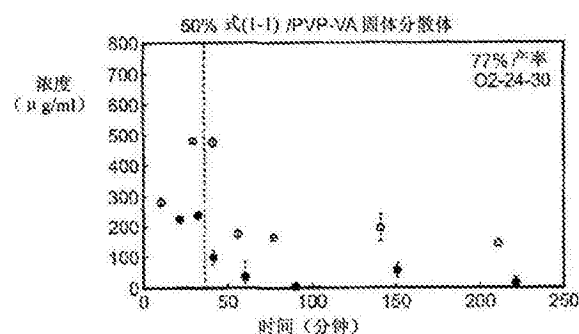
(57)摘要

一种治疗哺乳动物非小细胞肺癌的方法,通过向需要的患者施用药学可接受的量的式(1)表示的噻吩并三唑二氮杂萘化合物,或其可药用的盐、或其水合物或溶剂化物:

其中R¹为具有1至4个

碳的烷基;R²为氢原子、卤素原子、或任选地被卤素原子或羟基取代的具有1至4个碳的烷基;R³为卤素原子;任选地被卤素原子、具有1至4个碳的烷基、具有1至4个碳的烷氧基、或氰基取代的苯基;—NR⁵—(CH₂)_m—R⁶,其中R⁵为氢原子、或具有

1至4个碳的烷基,m为0至4的整数,并且R⁶为任选地被卤素原子取代的苯基或吡啶基;或—NR⁷—CO—(CH₂)_n—R⁸,其中R⁷为氢原子或具有1至4个碳的烷基,n为0至2的整数,并且R⁸为任选地被卤素原子取代的苯基或吡啶基;并且R⁴为—(CH₂)_a—CO—NH—R⁹,其中a为1至4的整数,并且R⁹为具有1至4个碳的烷基;具有1至4个碳的羟烷基;具有1至4个碳的烷氧基;或任选地被具有1至4个碳的烷基、具有1至4个碳的烷氧基、氨基或羟基取代的苯基或吡啶基;或—(CH₂)_b—COOR¹⁰,其中b为1至4的整数,并且R¹⁰为具有1至4个碳的烷基。



[转续页]

[接上页]

(51) Int. Cl.

A61K 31/436(2006.01)

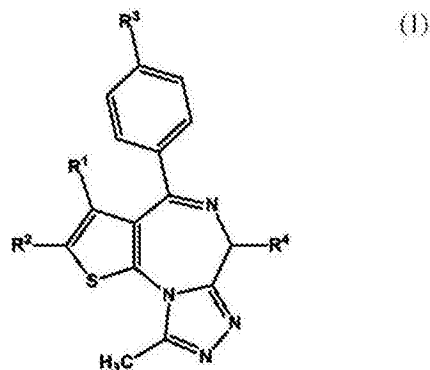
A61P 35/00(2006.01)

A61K 31/4545(2006.01)

A61K 45/06(2006.01)

1. 一种治疗哺乳动物非小细胞肺癌的方法,包括以下步骤:

向需要的患者施用药学可接受的量的式(1)的噻吩并三唑二氮杂萆化合物,或其可药用的盐、或其水合物或溶剂化物:



其中 R^1 为具有1至4个碳的烷基; R^2 为氢原子、卤素原子、或任选地被卤素原子或羟基取代的具有1至4个碳的烷基; R^3 为卤素原子;任选地被卤素原子、具有1至4个碳的烷基、具有1至4个碳的烷氧基、或氰基取代的苯基; $-NR^5-(CH_2)_m-R^6$,其中 R^5 为氢原子、或具有1至4个碳的烷基, m 为0至4的整数,并且 R^6 为任选地被卤素原子取代的苯基或吡啶基;或 $-NR^7-CO-(CH_2)_n-R^8$,其中 R^7 为氢原子或具有1至4个碳的烷基, n 为0至2的整数,并且 R^8 为任选地被卤素原子取代的苯基或吡啶基;并且 R^4 为 $-(CH_2)_a-CO-NH-R^9$,其中 a 为1至4的整数,并且 R^9 为具有1至4个碳的烷基;具有1至4个碳的羟烷基;具有1至4个碳的烷氧基;或任选地被具有1至4个碳的烷基、具有1至4个碳的烷氧基、氨基或羟基取代的苯基或吡啶基;或 $-(CH_2)_b-COOR^{10}$,其中 b 为1至4的整数,并且 R^{10} 为具有1至4个碳的烷基。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中由式(1)表示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物独立地选自以下化合物构成的组:

(i)(S)-2-[4-(4-氯代苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂卓-6-基]-N-(4-羟苯基)乙酰胺或其二水合物;(ii)(S)-{4-(3'-氰基联苯-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂卓-6-基}乙酸甲酯;(iii)(S)-{2,3,9-三甲基-4-(4-苯基氨基苯基)-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂卓-6-基}乙酸甲酯;以及(iv)(S)-{2,3,9-三甲基-4-[4-(3-苯基丙酰基氨基)苯基]-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂卓-6-基}乙酸甲酯。

3. 根据权利要求1或2所述的方法,其中所述噻吩并三唑二氮杂萆化合物为(S)-2-(4-(4-氯代苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂卓-6-基)-N-(4-羟苯基)乙酰胺二水合物。

4. 根据权利要求1或2所述的方法,其中所述由式(1)表示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物为(S)-2-(4-(4-氯代苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂卓-6-基)-N-(4-羟苯基)乙酰胺。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的方法,其中所述噻吩并三唑二氮杂萆化合物形成固体分散体。

6. 根据权利要求5所述的方法,其中所述固体分散体含有无定形的式(1)表示的噻吩并

三唑二氮杂萆化合物和其可药用的盐、或其水合物；以及可药用的聚合物。

7. 根据权利要求5或6所述的方法，其中所述固体分散体展示出基本不存在与结晶的式(1)表示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物有关的衍射线的X射线粉末衍射图案。

8. 根据权利要求5或6所述的方法，其中所述固体分散体展示出基本不存在与结晶的噻吩并三唑二氮杂萆化合物有关的衍射线的X射线粉末衍射图案，所述结晶的噻吩并三唑二氮杂萆化合物为(S)-2-[4-(4-氯代苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,-4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂卓-6-基]-N-(4-羟苯基)乙酰胺二水合物。

9. 根据权利要求6至8中任一项所述的方法，其中所述可药用的聚合物为醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯，其中噻吩并三唑二氮杂萆化合物与醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)的重量比为1:3至1:1。

10. 根据权利要求5至9中任一项所述的方法，其中所述固体分散体表现出约130℃至约140℃的单一的玻璃化转变温度(T_g)拐点。

11. 根据权利要求1至10中任一项所述的方法，还包括向所述患者施用mTOR抑制剂。

12. 根据权利要求11所述的方法，其中所述mTOR抑制剂为依维莫司。

13. 根据权利要求1至12中任一项所述的方法，还包括向所述患者施用ALK抑制剂。

14. 根据权利要求13所述的方法，其中所述ALK抑制剂为克唑替尼。

15. 根据权利要求1至14中任一项所述的方法，其中所述非小细胞肺癌为EML4-ALK阳性。

16. 根据权利要求1至15中任一项所述的方法，其中所述非小细胞肺癌在治疗后示出N-MYC mRNA水平的下调。

17. 根据权利要求1至16中任一项所述的方法，其中所述非小细胞肺癌表达BRD4/3/2、c-MYC、BCL-2、p21和细胞周期蛋白D1。

18. 根据权利要求1至17中任一项所述的方法，其中所述治疗诱导STAT3的暂时上调，随后在暴露24小时至至多72小时下调。

19. 根据权利要求1至18中任一项所述的方法，其中所述非小细胞肺癌为EML4-ALK阴性。

20. 根据权利要求19所述的方法，其中所述非小细胞肺癌表达BRD4/3/2、c-MYC、BCL-2、p21和细胞周期蛋白D1。

21. 根据权利要求19至20中任一项所述的方法，其中所述治疗诱导STAT3的暂时上调，随后在暴露24小时至至多72小时下调。

22. 根据权利要求1至21中任一项所述的方法，其中所述非小细胞肺癌在KRAS基因中有突变。

23. 根据权利要求1至22中任一项所述的方法，其中所述非小细胞肺癌在LKB1基因中有突变。

24. 根据权利要求1至23中任一项所述的方法，其中NMYC下调。

25. 根据权利要求1至24中任一项所述的方法，其中HEXIM上调。

利用含有噻吩并三唑二氮杂萆化合物的药物制剂治疗非小细胞肺癌的方法

[0001] 相关专利申请的交叉引用

[0002] 本专利申请要求2013年11月27日提交的美国临时申请No.61/909,599、2014年6月13日提交的美国临时申请No.62/012,042、以及2014年11月17日提交的美国临时申请No.62/080,779的优先权,所有这些申请的全文均以引用的方式并入本文。

技术领域

[0003] 本发明公开了一种利用噻吩并三唑二氮杂萆化合物治疗非小细胞肺癌的方法,所述化合物具有改善的溶解度和生物利用度,其可以固体分散体的形式提供。

背景技术

[0004] 下文所述的式(1)的化合物已经显示出可抑制乙酰化的组蛋白H4与包含串联的溴结构域(BRD)的转录调节子家族(称为BET(溴结构域和额外末端)蛋白,包括BRD2、BRD3和BRD4)的结合。参见美国专利申请公开No.2010/0286127 A1,其全文以引用的方式并入本文。Denis,G.V.在文献“Bromodomain coactivators in cancer,obesity,type 2diabetes,and inflammation,”Discov Med 2010;10:489-499(该文献的全部内容以引用方式并入本文)中报道了如下内容:BET蛋白作为增殖和分化的主要的表观遗传调节子而出现,并且还与倾向于血脂异常或脂肪生成不当调节、心血管病和2型糖尿病的升高的炎症性质和风险、以及自体免疫疾病(例如类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮)的易感性增加有关。因此,式(II)所示的化合物可以用于治疗多种癌症、心血管疾病、2型糖尿病和自体免疫失调(例如类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮)。

[0005] 下文所述的式(1)的化合物已经显示出可抑制乙酰化的组蛋白H4与包含串联的溴结构域(BRD)的转录调节子家族(称为BET(溴结构域和额外末端)蛋白,包括BRD2、BRD3和BRD4)的结合。参见美国专利申请公开No.2010/0286127A1,其全文以引用的方式并入本文。Denis,G.V.在文献“Bromodomain coactivators in cancer,obesity,type 2diabetes,and inflammation,”Discov Med 2010;10:489-499(该文献的全部内容以引用方式并入本文)中报道了如下内容:BET蛋白作为增殖和分化的主要的表观遗传调节子而出现,并且还与倾向于血脂异常或脂肪生成不当调节、心血管病和2型糖尿病的升高的炎症性质和风险、以及自体免疫疾病(例如类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮)的易感性增加有关。因此,式(II)所示的化合物可以用于治疗多种癌症、心血管疾病、2型糖尿病和自体免疫失调(例如类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮)。

[0006] 下文所述的式(1)的噻吩并三唑二氮杂萆化合物表现出与广泛施用和制备盖伦组合物有关的非常特有的困难,尤其包括药物生物利用度以及患者间和患者内的剂量应答的差异性的特定问题,由此迫切需要针对噻吩并三唑二氮杂萆的几乎不溶于水的性质而开发非常规的剂型。

[0007] 之前,如美国专利申请公开No.20090012064 A1中所报告(该文献的全部内容以引

用方式并入本文),已经发现式(1)的噻吩并三唑二氮杂萆化合物可以使用载体丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-三甲基铵乙基甲基丙烯酸酯氯化物(trimethylammonioethyl methacrylate chloride)的共聚物(Eudragit RS,由Rohm公司生产)来配制,从而提供在下部肠道优先释放药物组分以用于治疗炎性肠病(例如溃疡性结肠炎和克罗恩病)的口服制剂。通过多种实验(包含动物测试),发现就炎性肠病而言,与式(1)的噻吩并三唑二氮杂萆化合物由胃肠道被吸收至循环中相比,式(1)的噻吩并三唑二氮杂萆化合物在病变部位的释放及其对炎性病变的直接作用更为重要。但是,对于许多其他的病症而言,则要求将式(1)的噻吩并三唑二氮杂萆化合物由胃肠道高度吸收至循环中。因此,需要可以使式(1)的噻吩并三唑二氮杂萆化合物由胃肠道高度吸收至循环中的式(1)的噻吩并三唑二氮杂萆化合物的制剂。

[0008] 近来已经研发了靶向BET蛋白活性的各种抑制剂,并且它们在包括非小细胞肺癌(“NSCLC”)的若干肿瘤中示出了有效的抗增殖效应。棘皮动物微管相关蛋白样4(EML4)和间变性淋巴瘤激酶(ALK)基因的融合导致嵌合致癌基因EML4-ALK识别了独特的NSCLC实体,所述NSCLC实体示出对ALK抑制剂的高速率的治疗活性,但是大部分患者都在几个月内获得抗性。在此,我们报导了利用OTX015获得的临床前研究结果,在一组NSCLC细胞系(某些具有融合蛋白EML4-ALK)中的新型口服pan-BET-BRD抑制剂。

发明内容

[0009] 在一个实施方案中,本公开提供了利用本文所述的组合物治疗NSCLC的方法。

[0010] 在一个实施方案中,本公开提供了治疗哺乳动物非小细胞肺癌的方法,包括:向需要的患者施用药学可接受的量的组合物,该组合物包含根据第III、IV、V、VI和VII部分描述的组合物的固体分散体。

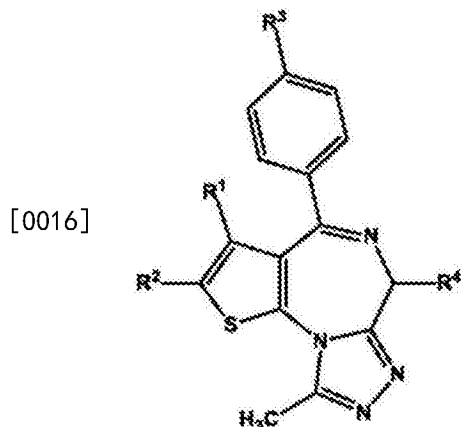
[0011] 在一些实施方案中,本方法还包括向患者施用mTOR抑制剂。在一个这样的实施方案中,mTOR抑制剂选自由雷帕霉素、坦罗莫司、地磷莫司和依维莫司构成的组。在一个这样的实施方案中,mTOR抑制剂为依维莫司。噻吩并三唑二氮杂萆化合物和mTOR抑制剂可以同时或依次施用。在一些实施方案中,噻吩并三唑二氮杂萆化合物和mTOR抑制剂的这种联合产生协同效应。

[0012] 在一些实施方案中,本方法还包括向患者施用ALK抑制剂。在一个这样的实施方案中,ALK抑制剂选自由色瑞替尼和克唑替尼构成的组。在一个这样的实施方案中,ALK抑制剂为克唑替尼。噻吩并三唑二氮杂萆化合物和ALK抑制剂可以同时或依次施用。在一些实施方案中,噻吩并三唑二氮杂萆化合物和ALK抑制剂的这种联合产生协同效应。

[0013] 在一个实施方案中,非小细胞肺癌为EML4-ALK阳性。在一个这样的实施方案中,在治疗后非小细胞肺癌示出N-MYC mRNA水平的下调。在另一个这样的实施方案中,非小细胞肺癌表达BRD4/3/2、c-MYC、BCL-2、p21和细胞周期蛋白D1。在另一个实施方案中,所述治疗诱导STAT3的暂时上调,随后在暴露24小时至至多72小时下调。

[0014] 在另一个实施方案中,非小细胞肺癌为EML4-ALK阴性。在一个这样的实施方案中,非小细胞肺癌表达BRD4/3/2、c-MYC、BCL-2、p21和细胞周期蛋白D1。在另一个这样的实施方案中,所述治疗诱导STAT3的暂时上调,随后在暴露24小时至至多72小时下调。

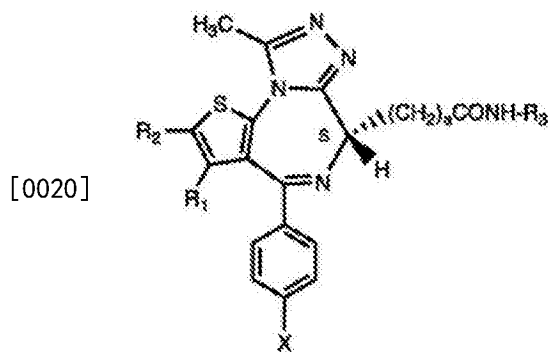
[0015] 在一个实施方案中,本公开提供了利用式(1)的噻吩并三唑二氮杂萆化合物(包括其任意的盐、异构体、对映异构体、消旋物、水合物、溶剂化物、代谢物和多晶型物)治疗 NSCLC 的方法:



[0017] 其中,

[0018] R^1 为具有 1 至 4 个碳的烷基; R^2 为氢原子、卤素原子、或任选地被卤素原子或羟基取代的具有 1 至 4 个碳的烷基; R^3 为卤素原子; 任选地被卤素原子、具有 1 至 4 个碳的烷基、具有 1 至 4 个碳的烷氧基、或氰基取代的苯基; $-NR^5-(CH_2)_m-R^6$, 其中 R^5 为氢原子、或具有 1 至 4 个碳的烷基, m 为 0 至 4 的整数, 并且 R^6 为任选地被卤素原子取代的苯基或吡啶基; 或 $-NR^7-CO-(CH_2)_n-R^8$, 其中 R^7 为氢原子或具有 1 至 4 个碳的烷基, n 为 0 至 2 的整数, 并且 R^8 为任选地被卤素原子取代的苯基或吡啶基; 并且 R^4 为 $-(CH_2)_a-CO-NH-R^9$, 其中 a 为 1 至 4 的整数, 并且 R^9 为具有 1 至 4 个碳的烷基; 具有 1 至 4 个碳的羟烷基; 具有 1 至 4 个碳的烷氧基; 或任选地被具有 1 至 4 个碳的烷基、具有 1 至 4 个碳的烷氧基、氨基或羟基取代的苯基或吡啶基; 或 $-(CH_2)_b-COOR^{10}$, 其中 b 为 1 至 4 的整数, 并且 R^{10} 为具有 1 至 4 个碳的烷基。

[0019] 在一些实施方案中,式(1)选自式(1A),其可药用的盐或水合物;以及可药用的聚合物:



[0021] 其中, X 为卤素, R^1 为 C_1 - C_4 烷基, R^2 为 C_1 - C_4 烷基, a 为 1 至 4 的整数, R^3 为 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 羟烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、任选地具有取代基的苯基、或任选地具有取代基的杂芳基。在一个这样的实施方案中,将噻吩并三唑二氮杂萆化合物配制成含有无定形噻吩并三唑二氮杂萆化合物的固体分散体。

[0022] 在一个实施方案中,式(1A)选自由以下化合物构成的组:(i)(S)-2-[4-(4-氯代苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并-[4,3-a][1,4]二氮杂卓-6-基]-N-(4-羟苯基)乙酰胺或其二水合物;(ii)(S)-{4-(3'-氰基联苯-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻

吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂卓-6-基}乙酸甲酯;(iii)(S)-{2,3,9-三甲基-4-(4-苯基氨基苯基)-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂卓-6-基}乙酸甲酯;以及(iv)(S)-{2,3,9-三甲基-4-[4-(3-苯基丙酰基氨基)苯基]-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂卓-6-基}乙酸甲酯。在一个这样的实施方案中,式(1)为(S)-2-[4-(4-氯代苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂卓-6-基]-N-(4-羟苯基)乙酰胺。

[0023] 在一些实施方案中,所述可药用的聚合物为醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。在一些这样的实施方案中,固体分散体中噻吩并三唑二氮杂卓化合物与醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)的重量比为1:3至1:1。在一些这样的实施方案中,所述固体分散体表现出约130℃至约140℃的单一的玻璃化转变温度(T_g)拐点。在一些这样的实施方案中,在40℃下暴露于75%的相对湿度至少一个月之后,噻吩并三唑二氮杂卓化合物的浓度为暴露前无定形噻吩并三唑二氮杂卓化合物浓度的至少90%。

[0024] 在其它实施方案中,可药用的聚合物为PVP。在一些这样的实施方案中,固体分散体中噻吩并三唑二氮杂卓化合物与PVP的重量比为1:3至1:1。在一些这样的实施方案中,所述固体分散体表现出约175℃至约185℃的单一的玻璃化转变温度(T_g)拐点。在一些这样的实施方案中,在40℃下暴露于75%的相对湿度至少一个月之后,噻吩并三唑二氮杂卓化合物的浓度为暴露前无定形噻吩并三唑二氮杂卓化合物浓度的至少90%。

[0025] 在另一个实施方案中,所述固体分散体由喷雾干燥法得到。

[0026] 在另一个实施方案中,在固体分散体的X射线粉末衍射图案中,基本上不存在与结晶的式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂卓化合物有关的衍射线。

[0027] 在又一个实施方案中,当通过静脉施用,由所述固体分散体获得的曲线下面积(AUC)值为由对照组合物获得的相应AUC值的至少0.5倍,其中所述对照组合物包含等价的结晶的式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂卓化合物。

[0028] 在另一个实施方案中,与不包含聚合物时结晶的式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂卓化合物在pH值为5.0至7.0之间的对照体外测试介质中的浓度相比,所述固体分散体在pH值为5.0至7.0之间的水性体外测试介质中具有无定形的噻吩并三唑二氮杂卓化合物的浓度高至少5倍。

[0029] 在又一个实施方案中,与不包含聚合物时结晶的式(1)的噻吩并三唑二氮杂卓化合物在pH值为5.0至7.0之间的体外测试介质中的浓度相比,所述固体分散体在pH值为1.0至2.0之间的水性体外测试介质中具有无定形的噻吩并三唑二氮杂卓化合物的浓度高至少50%。

[0030] 在一个实施方案中,来自式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂卓化合物和可药用的聚合物的固体分散体中的无定形的噻吩并三唑二氮杂卓化合物的浓度比式(1)的噻吩并三唑二氮杂卓化合物的浓度高至少50%,其中所述可药用的聚合物选自以下物质组成的组中:羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯和丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-三甲基铵乙基甲基丙烯酸酯氯化物共聚物,其中各固体分散体被置于pH值为1.0至2.0的水性体外测试介质中。

[0031] 在一个实施方案中,来自式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂卓化合物和可药用的聚合物的固体分散体中的无定形的式(1)的噻吩并三唑二氮杂卓化合物的浓度比式(1)的噻

吩并三唑二氮杂萆化合物的浓度高至少50%，其中所述可药用的聚合物选自以下物质组成的组中：羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯和丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-三甲基铵乙基甲基丙烯酸酯氯化物共聚物，其中各固体分散体被放置在pH值为1.0至2.0的水性体外测试介质中。

[0032] 本公开还提供了一种药物制剂，其包含本文所述的喷雾干燥的固体分散体和一种或多种可药用的赋形剂，所述赋形剂选自由以下化合物构成的组：乳糖一水合物；微晶纤维素；交联羧甲基纤维素钠；胶体二氧化硅；硬脂酸镁；以及它们的组合。在一些实施方案中，所述药物制剂的堆密度在0.55g/cc至0.60g/cc的范围内。在一些实施方案中，所述药物制剂可以为药用胶囊。在一些实施方案中，所述药物制剂可以为药片。

[0033] 本公开还提供了一种药物制剂，其包含根据本文所述的10重量%至15重量%的喷雾干燥的固体分散体和醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)，其中所述噻吩并三唑二氮杂萆化合物在分散体中是无定形的，并且噻吩并三唑二氮杂萆化合物与醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)的重量比为1:3至1:1；45重量%至50重量%的乳糖一水合物；35重量%至40重量%的微晶纤维素；4重量%至6重量%的交联羧甲基纤维素钠；0.8重量%至1.5重量%的胶体二氧化硅；和0.8重量%至1.5重量%硬脂酸镁。

附图说明

[0034] 参照示例性实施方案的附图来阅读时，将会更好的理解前面的发明概述以及下面的对本发明的包含噻吩并三唑二氮杂萆制剂的药物组合物和方法的实施方案的详述。但是，应该理解的是本发明不限于所示的精确设置和手段。

[0035] 在附图中：

[0036] 在本说明书和附图全文中，术语OTX015与化合物(1-1)是同义的。

[0037] 图1A示出了包含固体分散体的比较制剂的溶解情况，其中所述的固体分散体包含25%的化合物(1-1)和Eudragit L100-55。

[0038] 图1B示出了包含固体分散体的比较制剂的溶解情况，其中所述的固体分散体包含50%的化合物(1-1)和Eudragit L100-55。

[0039] 图1C示出了包含固体分散体的示例性制剂的溶解情况，其中所述的固体分散体包含25%的化合物(1-1)和聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。

[0040] 图1D示出了包含固体分散体的示例性制剂的溶解情况，其中所述的固体分散体包含50%的化合物(1-1)和PVP。

[0041] 图1E示出了包含固体分散体的示例性制剂的溶解情况，其中所述的固体分散体包含25%的化合物(1-1)和PVP-乙酸乙烯酯(PVP-VA)。

[0042] 图1F示出了包含固体分散体的示例性制剂的溶解情况，其中所述的固体分散体包含50%的化合物(1-1)和PVP-VA。

[0043] 图1G示出了包含固体分散体的示例性制剂的溶解情况，其中所述的固体分散体包含25%的化合物(1-1)和醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS-M)。

[0044] 图1H示出了包含固体分散体的示例性制剂的溶解情况，其中所述的固体分散体包含50%的化合物(1-1)和HPMCAS-M。

[0045] 图1I示出了包含固体分散体的示例性制剂的溶解情况，其中所述的固体分散体包

含25%的化合物(1-1)和羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP-HP55)。

[0046] 图1J示出了包含固体分散体的示例性制剂的溶解情况,其中所述的固体分散体包含50%的化合物(1-1)和HMCP-HP55。

[0047] 图2A示出了示例性制剂的体内筛选结果,该示例性制剂包含25%化合物(1-1)和PVP的固体分散体。

[0048] 图2B示出了示例性制剂的体内筛选结果,该示例性制剂包含25%化合物(1-1)和HPMCAS-M的固体分散体。

[0049] 图2C示出了示例性制剂的体内筛选结果,该示例性制剂包含50%化合物(1-1)和HPMCAS-M的固体分散体。

[0050] 图3示出了化合物(1-1)的固体分散体的X射线粉末衍射图谱。

[0051] 图4A示出了在环境条件下平衡的25%化合物(1-1)和PVP的固体分散体的修正的差示扫描量热轨迹。

[0052] 图4B示出了在环境条件下平衡的25%化合物(1-1)和HPMCAS-M的固体分散体的修正的差示扫描量热轨迹。

[0053] 图4C示出了在环境条件下平衡的50%化合物(1-1)和HPMCAS-M的固体分散体的修正的差示扫描量热轨迹。

[0054] 图5示出了25%化合物(1-1)和PVP或HPMCAS-M的固体分散体、以及50%化合物(1-1)和HPMCAS-MG的固体分散体的玻璃化转变温度(T_g)对相对湿度(RH)的图。

[0055] 图6示出了在75%相对湿度下平衡的25%化合物(1-1)和PVP的固体分散体的修正的差示扫描量热轨迹。

[0056] 图7A和7B示出了1mg/kg静脉定量给药后的化合物(1-1)(实心矩形)、3mg/kg口服定量给药的25%化合物(1-1):PVP(空心圆圈)、3mg/kg口服定量给药的25%化合物(1-1):HPMCAS-MG(空心三角形)和3mg/kg口服定量给药的50%化合物(1-1):HPMCAS-MG(空心倒三角)的血浆浓度对时间的曲线。插图描绘了在半对数标度上绘制的相同的数据。

[0057] 图8A和8B示出了化合物(1-1)作为25%化合物(1-1):PVP(空心圆圈)、25%化合物(1-1):HPMCAS-MG(空心三角形)和50%化合物(1-1):HPMCAS-MG(空心倒三角)在3mg/kg口服给药后的血浆浓度对时间的曲线。插图描绘了在半对数标度上绘制的相同的数据。

[0058] 图9示出了在稳定性测试时间为0时,化合物(1-1)在HPMCAS-MG中的固体分散体的X射线粉末衍射图谱。

[0059] 图10示出了在40℃和75%相对湿度的环境下暴露1个月后,化合物(1-1)在HPMCAS-MG中的固体分散体的X射线粉末衍射图谱。

[0060] 图11示出了在40℃和75%相对湿度的环境下暴露2个月后,化合物(1-1)在HPMCAS-MG中的固体分散体的X射线粉末衍射图谱。

[0061] 图12示出了在40℃和75%相对湿度的环境下暴露3个月后,化合物(1-1)在HPMCAS-MG中的固体分散体的X射线粉末衍射图谱。

[0062] 图13示出了化合物(1-1)在72小时后对NSCLC细胞的抗增殖效应,以及对NSCLC细胞中发现的常见突变的表征。

[0063] 图14示出了暴露于化合物(1-1)24小时后的S期细胞组分。

[0064] 图15A示出了在NSCLC细胞中BRDs、C-MYC、N-MYC、BCL2和P21mRNA水平,按照化合物

(1-1)敏感度的次序分类(GI₅₀值)。

[0065] 图15B示出了在NSCLC细胞中BRD2、BRD3、C-MYC、N-MYC、P21、BCL2和细胞周期蛋白D1的基底蛋白表达。

[0066] 图16A示出了在暴露于500nM的化合物(1-1)后,HOP62、HOP92、H2228、H3122和A549细胞中的C-MYC mRNA水平。

[0067] 图16B示出了在暴露于500nM的化合物(1-1)后,HOP62、HOP92、H2228、H3122和A549细胞中的N-MYC mRNA水平。

[0068] 图16C示出了在暴露于500nM的化合物(1-1)后,HOP62、HOP92、H2228、H3122和A549细胞中C-MYC蛋白和N-MYC蛋白的调控。

[0069] 图17示出了在NSCLC细胞系中,化合物(1-1)与依维莫司或克唑替尼的联合效果。

[0070] 图18A示出了与用空白对照(vehicle control)处理的小鼠、克唑替尼处理的小鼠相比,化合物(1-1)减缓了具有H3122肿瘤的小鼠的肿瘤进展。

[0071] 图18B示出了在用化合物(1-1)处理3周期间,观察到没有体重减轻。

[0072] 发明详述

[0073] 现在,下文将参照附图和实施例来更全面地描述本发明的主题,所述附图和实施例示出了代表性的实施方案。但是,本发明的主题可以以不同的形式体现,并且不应该解释成局限于本发明列出的实施方案。提供这些实施方案旨在描述并使本领域的技术人员能够实施。除非另有说明,否则本发明所用的所有技术和科学术语都具有所述主题所属技术领域的普通技术人员通常所理解的相同的含义。本发明中所提及的所有公开、专利申请、专利和其他参考文献均以引用的方式全文并入本文中。

[0074] I. 定义

[0075] 本文所用的术语“烷基”是指饱和的直链或支链烃。

[0076] 术语“取代的烷基”是指具有一个或多个取代基的烷基部分,其中所述的取代基替代了烃主链上的氢或者一个或多个碳。

[0077] 无论术语“烯基”是单独使用还是作为取代基的一部分(例如“C₁₋₄烯基(芳基)”)使用,都是指具有至少一个碳-碳双键部分的部分不饱和支链或直链一价烃基团,其中所述的双键是通过由母体烷基分子的两个相邻碳原子的每个碳原子上除去一个氢原子而得到的,并且所述基团是通过由一个碳原子上除去一个氢原子而得到的。原子可以在双键周围以顺式(Z)或反式(E)构象来排布。典型的烯基基团包括但不限于乙烯基、丙烯基、烯丙基(2-丙烯基)、丁烯基等。例子包括C₂₋₈烯基或C₂₋₄烯基。

[0078] 术语“C_(j-k)”(其中j和k为整数,表示碳原子的指定数量)是指烷基以包含j至k个碳原子(包含端值)的前置代号脚注来显示的烷基、烯基、炔基、烷氧基或环烷基基团,或者指基团中的烷基部分。例如C₍₁₋₄₎表示包含1、2、3或4个碳原子的基团。

[0079] 如本文所用,术语“卤代”或“卤素”是指F、Cl、Br或I。

[0080] 术语“可药用的盐”是本领域公认的,并且是指化合物的相对无毒性的无机酸和有机酸加成盐,或者有机碱或无机碱加成盐,包括(例如)在本发明的组合物中所包含的那些。

[0081] 如本文所用,术语“固体分散体”是指一组固体产物,其由至少两种不同的组分组成,通常为亲水性载体和疏水性药品(活性成分)。

[0082] 术语“手性的”是本领域公认的,并且是指具有镜像对应部分的非重叠性性质的分

子,而术语“非手性”是指可重叠在它们镜像对应部分上的分子。“前手性分子”是指在特定的过程中具有转化成手性分子的潜力的分子。

[0083] 符号“=====”用于表示键,其可以是单键、双键或三键。

[0084] 术语“对映异构体”和用于描述对映异构体的结构式意指包含“纯的”对映异构体,其不包含光学异构体以及对映异构体及其光学异构体的混合物,其中对映异构体以对映异构体过量而存在,例如至少10%、25%、50%、75%、90%、95%、98%或99%对映异构体过量。

[0085] 当在本文中使用术语“立体异构体”时,由所有的几何异构体、对映异构体或非对映异构体组成。本发明涵盖了这些化合物和它们的混合物的多种立体异构体。此外,所公开的化合物的构象异构体和旋转异构体也被包括在内。

[0086] 如本文所用,术语“立体选择合成”是指这样的化学或酶反应,其中单一的反应物在建立新的立构中心的过程中或者在转化现有的立构中心的过程中形成了立体异构体的不均匀的混合物,并且这些反应是本领域公知的。立体选择合成涵盖了对映选择性和非对映选择性的转化。例如参见Carreira,E.M.和Kvaerno,L.,Classics in Stereoselective Synthesis,Wiley-VCH:Weinheim,2009。

[0087] 术语“喷雾干燥”是指其中涉及将供料悬液或溶液雾化成小滴并在处理室(其中具有用于蒸发的强驱动力,例如热干气、部分真空或它们的组合)中快速除去混合物中的溶剂的工艺。

[0088] 如本文所用,术语“治疗有效量”是指这样的任何量,与未接受此量的噻吩并三唑二氮杂萘或者任何其他药物活性剂的相应患者相比,该量的本发明的噻吩并三唑二氮杂萘或者任何其他药物活性剂改善性地治疗、治愈、预防或减轻疾病、病症或副作用,或者降低疾病或病症的进展的速度。

[0089] 术语“约”是指 $\pm 10\%$ 。

[0090] 在本申请及随附的权利要求书的全文中,除非上下文中必须另外说明,否则词语“包括”或其变体(例如“包含”或“包含有”)都应该解释为包括所述的整数或步骤、或者一组整数或步骤,并且但不排除任何其他的整数或步骤、或一组整数或步骤。

[0091] 目前已经发现,下文所述的式(1)的噻吩并三唑二氮杂萘化合物可以与可药用的聚合物一同配制为固体分散体,从而提供可以使药物组分由胃肠道高度地吸收至血液循环中的口服制剂。在一个实施方案中,可药用的聚合物为醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(也称为醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯或HPMCAS)。在一个实施方案中,可药用的聚合物为聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。

[0092] 在一些实施方案中,醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)可包括:具有9%乙酰基/11%琥珀酰基的M级(例如,平均粒径10为 $5\mu\text{m}$ 的HPMCAS(即,HPMCAS-MF,细粉级)或平均粒径为1mm的HPMCAS(即,HPMCAS-MG,颗粒级));具有12%乙酰基/6%琥珀酰基的H级(例如,平均粒径为 $5\mu\text{m}$ 的HPMCAS(即,HPMCAS-HF,细粉级)或平均粒径为1mm的HPMCAS(即,HPMCAS-HG,颗粒级));以及具有8%乙酰基/15%琥珀酰基的L级(例如,平均粒径为 $5\mu\text{m}$ 的HPMCAS(即,HPMCAS-LF,细粉级)或平均粒径为1mm的HPMCAS(即,HPMCAS-LG,颗粒级))。

[0093] 在一些实施方案中,聚乙烯吡咯烷酮的分子量可为约2,500(Kollidon®12PF,重均分子量在2,000至3,000之间)、约9,000(Kollidon®17PF,重均分子量在7,000至11,000

之间)、约25,000(Kollidon®25,重均分子量在28,000至34,000之间)、约50,000(Kollidon®30,重均分子量在44,000至54,000之间)和约1,250,000(Kollidon®90或Kollidon®90F,重均分子量在1,000,000至1,500,000之间)。

[0094] II. 治疗方法

[0095] 在一个实施方案中,本公开提供了一种治疗哺乳动物非小细胞肺癌的方法,包括:向需要的患者施用药学可接受的量的组合物,该组合物包含根据第III、IV、V、VI和VII部分描述的组合物的固体分散体。在一个实施方案中,非小细胞肺癌为EML4-ALK阳性。在一个这样的实施方案中,非小细胞肺癌在治疗后示出了N-MYC mRNA水平的下调。在另一个这样的实施方案中,非小细胞肺癌表达BRD4/3/2、c-MYC、BCL-2、p21和细胞周期蛋白D1。在另一个实施方案中,所述治疗诱导STAT3的暂时上调,随后在暴露24小时至至多72小时下调。

[0096] 在一些实施方案中,本方法还包括向患者施用mTOR抑制剂。在一个这样的实施方案中,mTOR抑制剂选自由雷帕霉素、坦罗莫司、地磷莫司和依维莫司构成的组。在一个这样的实施方案中,mTOR抑制剂为依维莫司。噻吩并三唑二氮杂萆化合物和mTOR抑制剂可以同时或依次施用。在一些实施方案中,噻吩并三唑二氮杂萆化合物和mTOR抑制剂的这种联合产生协同效应。

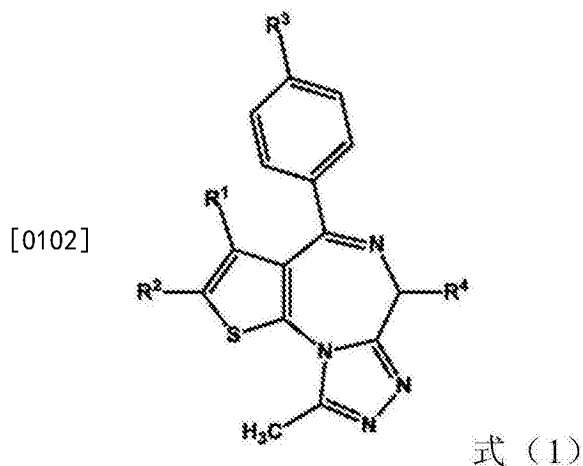
[0097] 在一些实施方案中,本方法还包括向患者施用ALK抑制剂。在一个这样的实施方案中,ALK抑制剂选自由色瑞替尼和克唑替尼构成的组。在一个这样的实施方案中,ALK抑制剂为克唑替尼。噻吩并三唑二氮杂萆化合物和ALK抑制剂可以同时或依次施用。在一些实施方案中,噻吩并三唑二氮杂萆化合物和ALK抑制剂的这种联合产生协同效应。

[0098] 在另一个实施方案中,非小细胞肺癌为EML4-ALK阴性。在一个这样的实施方案中,非小细胞肺癌表达BRD4/3/2、c-MYC、BCL-2、p21和细胞周期蛋白D1。在另一个这样的实施方案中,所述治疗诱导STAT3的暂时上调,随后在暴露24小时至至多72小时下调。

[0099] 在一个实施方案中,非小细胞肺癌在KRAS基因中有突变。在一个实施方案中,非小细胞肺癌在LKB1基因中有突变。在一个实施方案中,非小细胞肺癌在KRAS基因和LKB1基因中都有突变。

[0100] 在一个实施方案中,NMYC下调。在一个实施方案中,HEXIM上调。

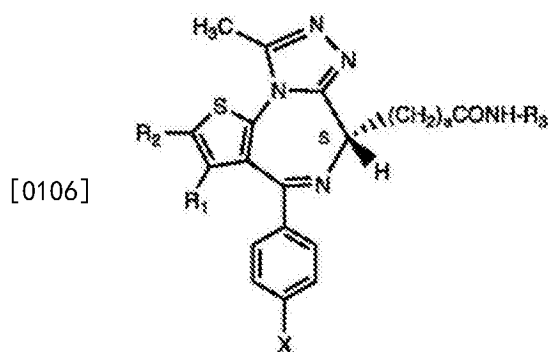
[0101] 在一些实施方案中,所述方法利用式(1)表示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物(包括其任意的盐、异构体、对映异构体、消旋物、水合物、溶剂化物、代谢物和多晶型体),其中:



[0103] 其中:

[0104] R^1 为具有1至4个碳的烷基; R^2 为氢原子、卤素原子、或任选地被卤素原子或羟基取代的具有1至4个碳的烷基; R^3 为卤素原子;任选地被卤素原子、具有1至4个碳的烷基、具有1至4个碳的烷氧基、或氰基取代的苯基; $-(NR^5)-(CH_2)_m-R^6$,其中 R^5 为氢原子、或具有1至4个碳的烷基, m 为0至4的整数,并且 R^6 为任选地被卤素原子取代的苯基或吡啶基;或 $-(NR^7)-CO-(CH_2)_n-R^8$,其中 R^7 为氢原子或具有1至4个碳的烷基, n 为0至2的整数,并且 R^8 为任选地被卤素原子取代的苯基或吡啶基;并且 R^4 为 $-(CH_2)_a-CO-NH-R^9$,其中 a 为1至4的整数,并且 R^9 为具有1至4个碳的烷基;具有1至4个碳的羟烷基;具有1至4个碳的烷氧基;或任选地被具有1至4个碳的烷基、具有1至4个碳的烷氧基、氨基或羟基取代的苯基或吡啶基;或 $-(CH_2)_b-COOR^{10}$,其中 b 为1至4的整数,并且 R^{10} 为具有1至4个碳的烷基。

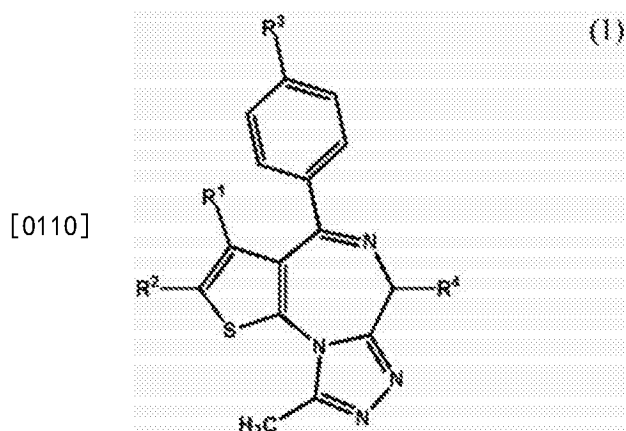
[0105] 在一些实施方案中,式(1)选自式(1A),其可药用的盐或水合物;以及可药用的聚合物:



[0107] 其中, X 为卤素, R^1 为 C_1 - C_4 烷基, R^2 为 C_1 - C_4 烷基, a 为1至4的整数, R^3 为 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 羟烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、任选地具有取代基的苯基、或任选地具有取代基的杂芳基。在一个这样的实施方案中,将噻吩并三唑二氮杂萆化合物配制成含有无定形噻吩并三唑二氮杂萆化合物的固体分散体。

[0108] III.噻吩并三唑二氮杂萆化合物:

[0109] 在一个实施方案中,在本发明的制剂中使用的噻吩并三唑二氮杂萆化合物由式(1)表示(包括其任意的盐、异构体、对映异构体、消旋物、水合物、溶剂化物、代谢物和多型变体):



[0111] 其中 R^1 为具有1至4个碳的烷基; R^2 为氢原子、卤素原子、或任选地被卤素原子或羟基取代的具有1至4个碳的烷基; R^3 为:卤素原子;任选地被卤素原子、具有1至4个碳的烷基、

具有1至4个碳的烷氧基、或氰基取代的苯基； $-\text{NR}^5-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^6$ ，其中 R^5 为氢原子、或具有1至4个碳的烷基， m 为0至4的整数，并且 R^6 为任选地被卤素原子取代的苯基或吡啶基；或 $-\text{NR}^7-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^8$ ，其中 R^7 为氢原子或具有1至4个碳的烷基， n 为0至2的整数，并且 R^8 为任选地被卤素原子取代的苯基或吡啶基；并且 R^4 为： $-(\text{CH}_2)_a-\text{CO}-\text{NH}-\text{R}^9$ ，其中 a 为1至4的整数，并且 R^9 为具有1至4个碳的烷基；具有1至4个碳的羟烷基；具有1至4个碳的烷氧基；或任选地被具有1至4个碳的烷基、具有1至4个碳的烷氧基、氨基或羟基取代的苯基或吡啶基；或 $-(\text{CH}_2)_b-\text{COOR}^{10}$ ，其中 b 为1至4的整数，并且 R^{10} 为具有1至4个碳的烷基。

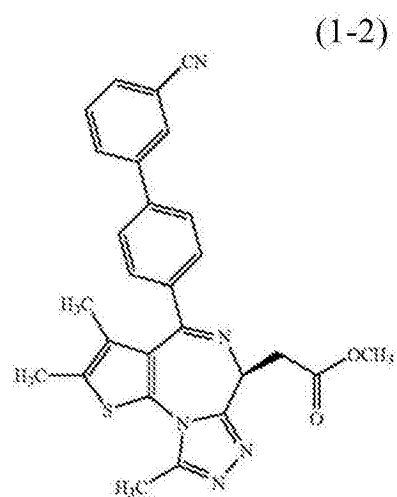
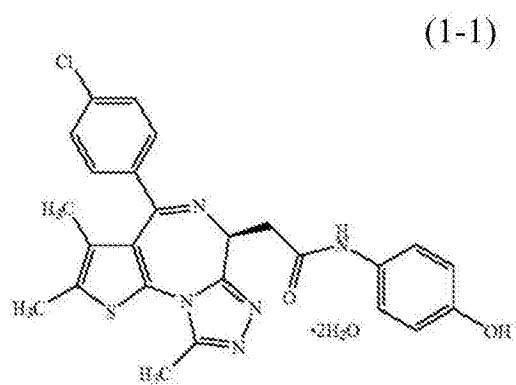
[0112] 在一个实施方案中，合适的烷基包括含有1个碳原子至4个碳原子的直链或支链烷基基团。在一个实施方案中，合适的烷基包括含有1个碳原子至3个碳原子的直链或支链烷基基团。在一个实施方案中，合适的烷基包括含有1个碳原子至2个碳原子的直链或支链烷基基团。在一个实施方案中，示例性的烷基基团包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基。在一个实施方案中，示例性的烷基基团包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、2-甲基-1-丙基和2-甲基-2-丙基。

[0113] 在一些实施方案中，本发明提供了本发明所述的噻吩并三唑二氮杂萆化合物的可药用的盐、溶剂化物(包括水合物)和同位素标记的形式。在一个实施方案中，噻吩并三唑二氮杂萆化合物的可药用的盐包括与无机酸形成的酸加成盐。在一个实施方案中，噻吩并三唑二氮杂萆的可药用的无机酸加成盐包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、磷酸、偏磷酸、硝酸和硫酸的盐。在一个实施方案中，噻吩并三唑二氮杂萆化合物的可药用的盐包括与有机酸形成的酸加成盐。在一个实施方案中，噻吩并三唑二氮杂萆化的可药用的有机酸加成盐包括以下酸的盐：酒石酸、乙酸、三氟乙酸、柠檬酸、苹果酸、乳酸、富马酸、苯甲酸、甲酸、丙酸、乙醇酸、葡萄糖酸、马来酸、琥珀酸、樟脑硫酸、异硫羧酸(isothionic acid)、粘酸、龙胆酸、异烟酸、糖二酸、葡萄糖醛酸、糠酸、谷氨酸、抗坏血酸、邻氨基苯甲酸、水杨酸、苯乙酸、扁桃酸、扑酸(帕莫酸)、甲烷磺酸、乙烷磺酸、泛酸、硬脂酸、磺胺酸、褐藻酸、半乳糖醛酸和芳基磺酸(例如苯磺酸和4-甲基苯磺酸)。

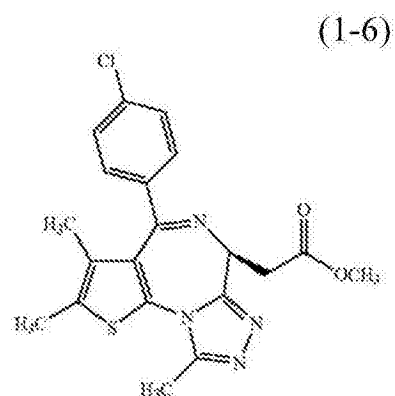
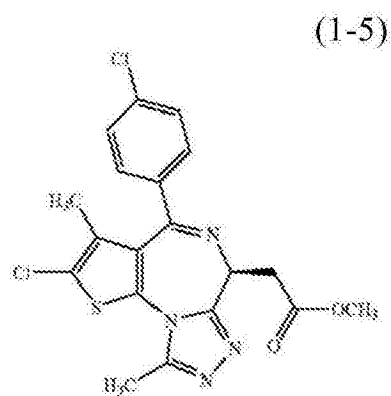
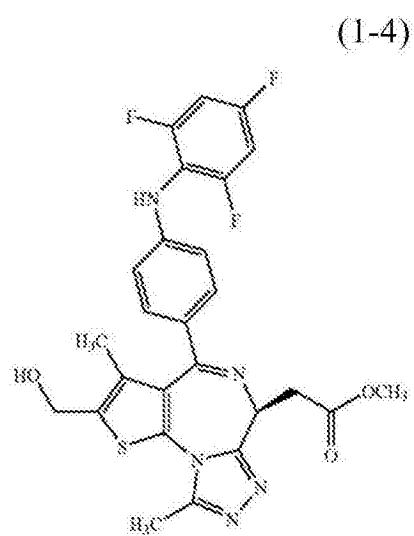
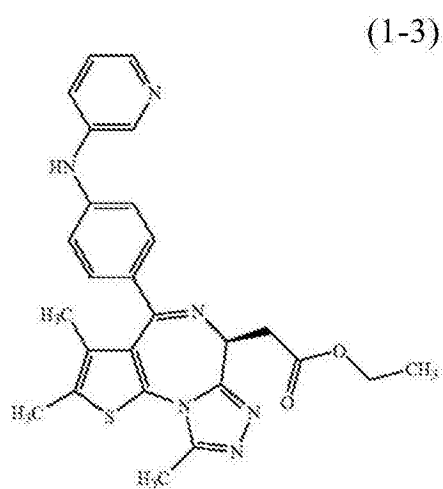
[0114] 式(1)表示的典型噻吩并三唑二氮杂萆化合物包括但不限于噻吩并三唑二氮杂萆化合物(1-1)至(1-18)，其列于下表A中。

[0115] 本文将表A的化合物(1-1)称为OTX-015、OTX015或Y803。

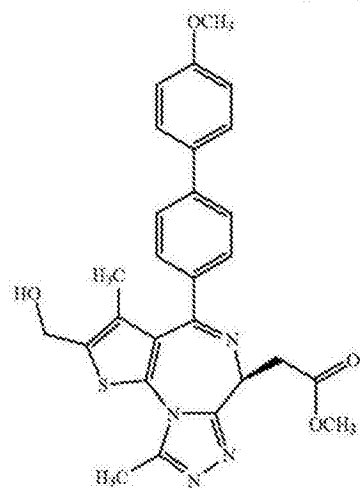
[0116] 表A：本发明的示例性化合物：



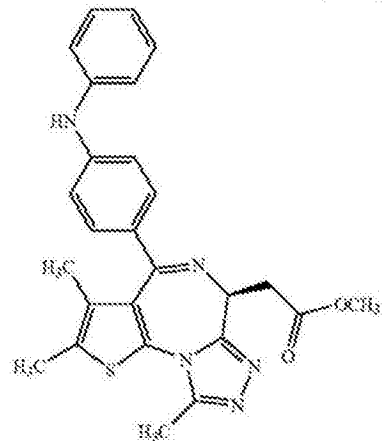
[0117]



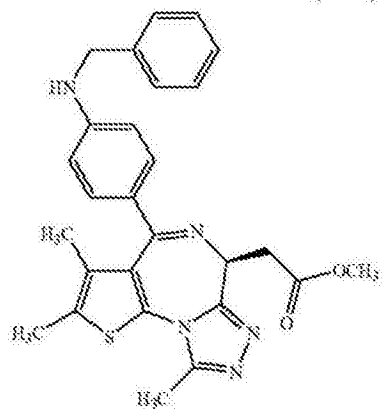
(1-7)



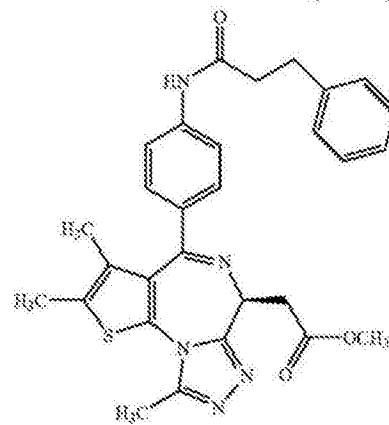
(1-8)



(1-9)

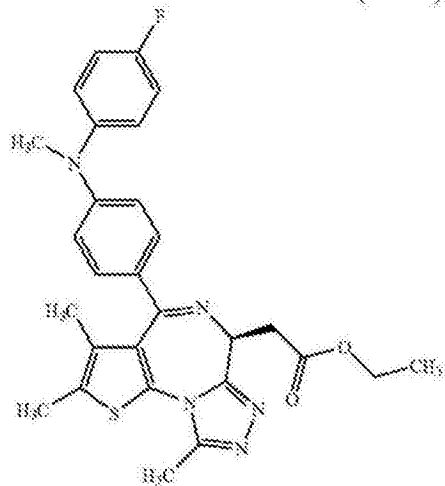


(1-10)

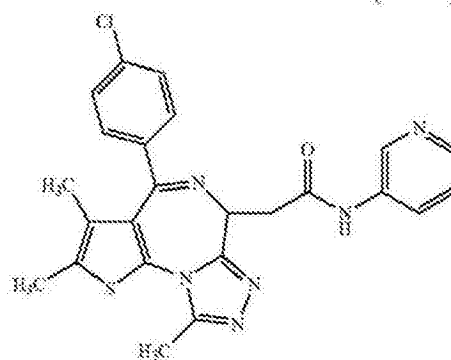


[0118]

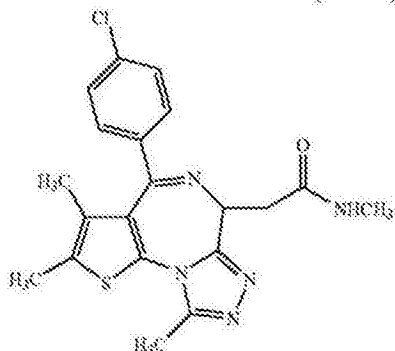
(1-11)



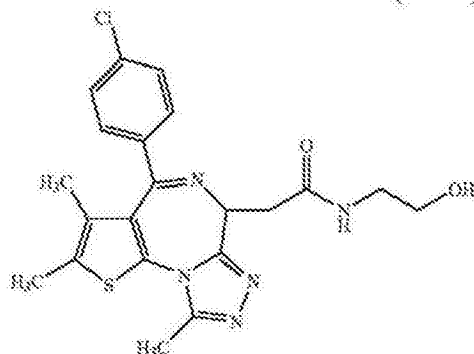
(1-12)



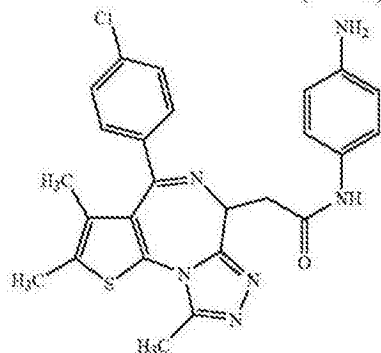
(1-13)



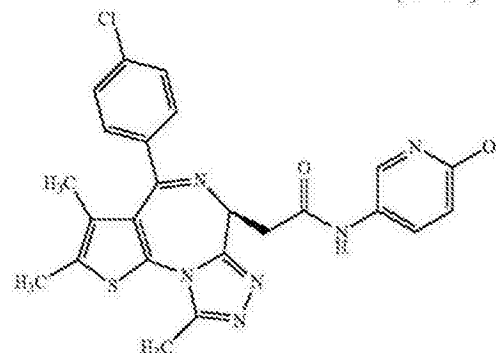
(1-14)



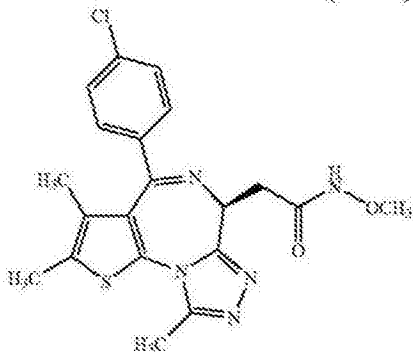
(1-15)



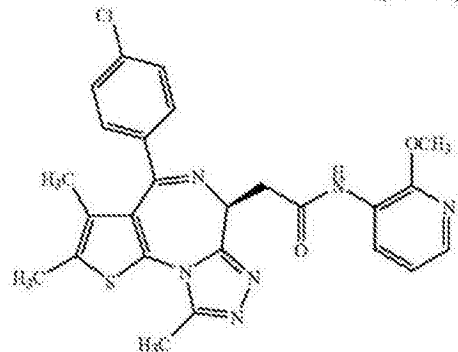
(1-16)



(1-17)



(1-18)



[0119]

[0120] 在一些实施方案中,式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂草化合物包括:(i)(S)-2-[4-(4-氯代苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并-[4,3-a][1,4]二氮杂卓-6-基]-N-(4-羟苯基)乙酰胺或其二水合物;(ii)(S)-{4-(3'-氰基联苯-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂卓-6-基}乙酸甲酯;(iii)(S)-{2,3,9-三甲基-4-(4-苯基氨基苯基)-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂卓-6-基}乙酸甲酯;以及(iv)(S)-{2,3,9-三甲基-4-[4-(3-苯基丙酰基氨基)苯基]-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂卓-6-基}乙酸甲酯。

[0121] 在一些实施方案中,式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂草化合物包括(S)-2-[4-(4-氯代苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,-4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂卓-6-基]-N-(4-羟苯基)乙酰胺二水合物。

[0122] 在一些实施方案中,式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物包括(S)-2-[4-(4-氯代苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,-4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂卓-6-基]-N-(4-羟苯基)乙酰胺。

[0123] IV.制剂:

[0124] 式(1)所示的化合物在盖伦组合物的常规给药和制备方面表现出非常特有的困难,特别包括药物生物利用度以及患者间和患者内的剂量应答的可变性的特定问题,由此需要针对几乎水不溶性的所述化合物开发非常规的剂型。

[0125] 之前,已经发现可以利用载体丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-三甲基铵乙基甲基丙烯酸酯氯化物共聚物(Eudragit RS,由Rohm公司制造)将式(1)所示的化合物配置成固体分散体,从而提供在下肠道中优先释放药物组分以用于治疗炎性肠病(例如溃疡性结肠炎和克罗恩病)的口服制剂(2009年1月8日公开的美国专利申请20090012064 A1)。通过多个实验(包括动物试验),发现就炎性肠病而言,药物在病变部位的释放及其对炎性病变的直接作用比其由胃肠道吸收至循环中更为重要。

[0126] 现在,意外地发现根据式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物、其可药用的盐、溶剂化物(包含水合物)、消旋物、对映异构体以及同位素标记的形式可以使用可药用的聚合物而配制成固体分散体,从而提供口服制剂,该口服制剂能够使药物组分由胃肠道高度吸收至循环中,从而治疗炎性肠病以及其他疾病。在狗和人类中的研究证明,与之前研发的用于治疗炎性肠病的Eudragit固体分散体制剂相比,所述这些固体分散体具有高的口服生物利用度。

[0127] 固体分散体为改善水溶性差的药物的口服生物利用度的一种手段。

[0128] 如本文所用,术语“固体分散体”是指一组固体产物,其包含至少2种不同的成分,通常为亲水性载体和疏水性药物(根据式(1)的噻吩并三唑二氮杂萆化合物)。基于药物在分散体内的分子排布,可以区分为6种不同类型的固体分散体。通常,固体分散体分为:简单低共熔混合物、固溶体、玻璃溶液和悬浮液、以及结晶载体中的无定形沉淀。此外,可存在一些组合,例如在同一样品中,一些分子可以成簇存在,而一些分子以分子形式分散。

[0129] 在一个实施方案中,根据式(1)的噻吩并三唑二氮杂萆化合物可以以分子形式分散于无定形颗粒(簇)中。在另一个实施方案中,根据式(1)的噻吩并三唑二氮杂萆化合物可以以结晶颗粒形式分散。在一个实施方案中,载体可以是结晶的。在另一个实施方案中,载体可以是无定形的。

[0130] 在一个实施方案中,本发明提供了包含固体分散体的药物组合物,其中所述固体分散体由以下形成:根据式(1)的噻吩并三唑二氮杂萆化合物或其可药用的盐、溶剂化物(包括水合物)、消旋物、对映异构体、异构体或其同位素标记形式;以及可药用的聚合物。在一个实施方案中,可药用的聚合物为醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(也称为醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯或HPMCAS)。在一个实施方案中,分散体中噻吩并三唑二氮杂萆化合物与醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)的重量比为1:3至1:1。在一个实施方案中,至少一部分噻吩并三唑二氮杂萆化合物均匀地分散于整个固体分散体中。在另一个实施方案中,噻吩并三唑二氮杂萆化合物均匀地分散于整个固体分散体中。在一些实施方案中,固体分散体表现出单一拐点的玻璃化转变温度(T_g)。在一些实施方案中,单一的T_g在130℃至140℃之间出现。在其他这样的实施方案中,单一的T_g在约135℃出现。在一些这样的实施方案

中,固体分散体在40℃、相对湿度为75%的环境下暴露至少1个月。在一些实施方案中,在固体分散体的X射线粉末衍射图案中,基本上不存在与结晶的式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂草化合物有关的衍射线。就本申请的目的而言,“基本上不存在”是指在约 $21^{\circ}20$ 下,在无定形晕(amorphous halo)上不存在与结晶的式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂草化合物有关的衍射线。在一些实施方案中,醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)可包括:具有9%乙酰基/11%琥珀酰基的M级(例如,平均粒径为5 μm 的HPMCAS(即,HPMCAS-MF,细粉级)或平均粒径为1mm的HPMCAS(即,HPMCAS-MG,颗粒级));具有12%乙酰基/6%琥珀酰基的H级(例如,平均粒径为5 μm 的HPMCAS(即,HPMCAS-HF,细粉级)或平均粒径为1mm的HPMCAS(即,HPMCAS-HG,颗粒级));以及具有8%乙酰基/15%琥珀酰基的L级(例如,平均粒径为5 μm 的HPMCAS(即,HPMCAS-LF,细粉级)或平均粒径为1mm的HPMCAS(即,HPMCAS-LG,颗粒级))。

[0131] 在一个实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包含式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂草化合物或其可药用的盐、溶剂化物(包括水合物)、消旋物、对映异构体、异构体或同位素标记形式在可药用的聚合物中的固体分散体。在一个实施方案中,可药用的聚合物为聚乙烯吡咯烷酮(也称为聚维酮或PVP)。在一个实施方案中,分散体中噻吩并三唑二氮杂草化合物与PVP的重量比为1:3至1:1。在一个实施方案中,至少一部分噻吩并三唑二氮杂草化合物均匀地分散于整个固体分散体中。在另一个实施方案中,噻吩并三唑二氮杂草化合物均匀地分散于整个固体分散体中。在一些实施方案中,固体分散体表现出单一拐点的玻璃化转变温度(T_g)。在一些实施方案中,单一的 T_g 在175℃至约185℃之间出现。在其他此类的实施方案中,单一的 T_g 在约179℃出现。在一些此类的实施方案中,固体分散体在40℃、相对湿度为75%的环境下暴露至少1个月。在一些实施方案中,在固体分散体的X射线粉末衍射图案中,基本上不存在与结晶的式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂草化合物有关的衍射线。就本申请的目的而言,“基本上不存在”是指在约 $21^{\circ}20$ 下,在无定形晕(amorphous halo)上不存在与结晶的式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂草化合物有关的衍射线。在一些实施方案中,聚乙烯吡咯烷酮的分子量可为约2,500(Kollidon®12PF,重均分子量在2,000至3,000之间)、约9,000(Kollidon®17PF,重均分子量在7,000至11,000之间)、约25,000(Kollidon®25,重均分子量在28,000至34,000之间)、约50,000(Kollidon®30,重均分子量在44,000至54,000之间)和约1,250,000(Kollidon®90或Kollidon®90F,重均分子量在1,000,000至1,500,000之间)。

[0132] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含无定形形式的式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂草化合物或其可药用的盐、溶剂化物(包括水合物)、消旋物、对映异构体、异构体或同位素标记形式与可药用的聚合物的固体分散体。在一个实施方案中,可药用的聚合物为醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。在一个实施方案中,式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂草化合物与醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯的重量比为1:3至1:1。在一个实施方案中,至少一部分噻吩并三唑二氮杂草化合物均匀地分散于整个固体分散体中。在另一个实施方案中,噻吩并三唑二氮杂草化合物均匀地分散于整个固体分散体中。在一些实施方案中,固体分散体表现出单一拐点的玻璃化转变温度(T_g)。在一些实施方案中,单一的 T_g 在130℃至140℃之间出现。在其他此类的实施方案中,单一的 T_g 在约135℃出现。在一些此类的实施方案中,固体分散体在40℃、相对湿度为75%的环境下暴露至少1个月。在一些实施方案中,在固体分

散体的X射线粉末衍射图案中,基本上不存在与结晶的式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物有关的衍射线。就本申请的目的而言,“基本上不存在”是指在约 $21^{\circ}20'$ 下,在无定形晕上不存在与结晶的式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物有关的衍射线。

[0133] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含无定形形式的式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物或其可药用的盐、溶剂化物(包括水合物)、消旋物、对映异构体、异构体或同位素标记形式与可药用的聚合物的固体分散体。在一个实施方案中,可药用的聚合物为聚乙烯吡咯烷酮。在一个实施方案中,式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物与聚乙烯吡咯烷酮的重量比为1:3至1:1。在一个实施方案中,至少一部分噻吩并三唑二氮杂萆化合物均匀地分散于整个固体分散体中。在另一个实施方案中,噻吩并三唑二氮杂萆化合物均匀地分散于整个固体分散体中。在一些实施方案中,固体分散体表现出单一拐点的玻璃化转变温度(T_g)。在一些实施方案中,单一的 T_g 在 175°C 至约 185°C 之间出现。在其他此类的实施方案中,单一的 T_g 在约 179°C 下出现。在一些此类的实施方案中,固体分散体在 40°C 、相对湿度为75%的环境下暴露至少1个月。在一些实施方案中,在固体分散体的X射线粉末衍射图案中,基本上不存在与结晶的式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物有关的衍射线。就本申请的目的而言,“基本上不存在”是指在约 $21^{\circ}20'$ 下,在无定形晕上不存在与结晶的式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物有关的衍射线。

[0134] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含结晶形式的式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物或其可药用的盐、溶剂化物(包括水合物)、消旋物、对映异构体、异构体或同位素标记形式与可药用的聚合物的固体分散体。在一个实施方案中,可药用的聚合物为醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。在一个实施方案中,式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物与醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯的重量比为1:3至1:1。

[0135] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含结晶形式的式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物或其可药用的盐、溶剂化物(包括水合物)、消旋物、对映异构体、异构体或同位素标记形式与可药用的聚合物的固体分散体。在一个实施方案中,可药用的聚合物为聚乙烯吡咯烷酮。在一个实施方案中,式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物与聚乙烯吡咯烷酮的重量比为1:3至1:1。

[0136] 在一些实施方案中,通过喷雾干燥来制备包含固体分散体的药物组合物。

[0137] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含喷雾干燥的固体分散体,该固体分散体由以下形成:式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物或其可药用的盐、溶剂化物(包括水合物)、消旋物、对映异构体、异构体或同位素标记形式和可药用的聚合物。在一个实施方案中,可药用的聚合物为醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。在一个实施方案中,化合物(1)与醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯的重量比为1:3至1:1。在一个实施方案中,至少一部分噻吩并三唑二氮杂萆化合物均匀地分散于整个固体分散体中。在另一个实施方案中,噻吩并三唑二氮杂萆化合物均匀地分散于整个固体分散体中。在一些实施方案中,固体分散体表现出单一拐点的玻璃化转变温度(T_g)。在一些实施方案中,单一的 T_g 在 130°C 至 140°C 之间出现。在其他此类的实施方案中,单一的 T_g 在约 135°C 出现。在一些此类的实施方案中,固体分散体在 40°C 、相对湿度为75%的环境下暴露至少1个月。在一些实施方案中,在固体分散体的X射线粉末衍射图案中,基本上不存在与结晶的式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆

化合物有关的衍射线。就本申请的目的而言，“基本上不存在”是指在约 $21^{\circ}20'$ 下，在无定形晕上不存在与结晶的式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物有关的衍射线。

[0138] 在一个实施方案中，本发明的药物组合物包含喷雾干燥的固体分散体，该固体分散体由以下形成：式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物或其可药用的盐、溶剂化物(包括水合物)、消旋物、对映异构体、异构体或同位素标记形式和可药用的聚合物。在一个实施方案中，可药用的聚合物为聚乙烯吡咯烷酮。在一个实施方案中，化合物(1)与聚乙烯吡咯烷酮的重量比为1:3至1:1。在一个实施方案中，至少一部分噻吩并三唑二氮杂萆化合物均匀地分散于整个固体分散体中。在另一个实施方案中，噻吩并三唑二氮杂萆化合物均匀地分散于整个固体分散体中。在一些实施方案中，固体分散体表现出单一拐点的玻璃化转变温度(T_g)。在一些实施方案中，单一的 T_g 在 175°C 至 185°C 之间出现。在其他此类的实施方案中，单一的 T_g 在约 179°C 出现。在一些此类的实施方案中，固体分散体在 40°C 、相对湿度为75%的环境下暴露至少1个月。在一些实施方案中，在固体分散体的X射线粉末衍射图案中，基本上不存在与结晶的式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物有关的衍射线。就本申请的目的而言，“基本上不存在”是指在约 $21^{\circ}20'$ 下，在无定形晕上不存在与结晶的式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物有关的衍射线。

[0139] 在一个实施方案中，本发明的药物组合物包含喷雾干燥的固体分散体，该固体分散体由以下形成：无定形的式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物或其可药用的盐、溶剂化物(包括水合物)、消旋物、对映异构体、异构体或同位素标记形式和可药用的聚合物。在一个实施方案中，可药用的聚合物为醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。在一个实施方案中，式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物与醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯的重量比为1:3至1:1。在一个实施方案中，至少一部分噻吩并三唑二氮杂萆化合物均匀地分散于整个固体分散体中。在另一个实施方案中，噻吩并三唑二氮杂萆化合物均匀地分散于整个固体分散体中。在一些实施方案中，固体分散体表现出单一拐点的玻璃化转变温度(T_g)。在一些实施方案中，单一的 T_g 在 130°C 至 140°C 之间出现。在一些此类的实施方案中，固体分散体在 40°C 、相对湿度为75%的环境下暴露至少1个月。在其他此类的实施方案中，单一的 T_g 在约 135°C 出现。在一些实施方案中，在固体分散体的X射线粉末衍射图案中，基本上不存在与结晶的式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物有关的衍射线。就本申请的目的而言，“基本上不存在”是指在约 $21^{\circ}20'$ 下，在无定形晕上不存在与结晶的式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物有关的衍射线。

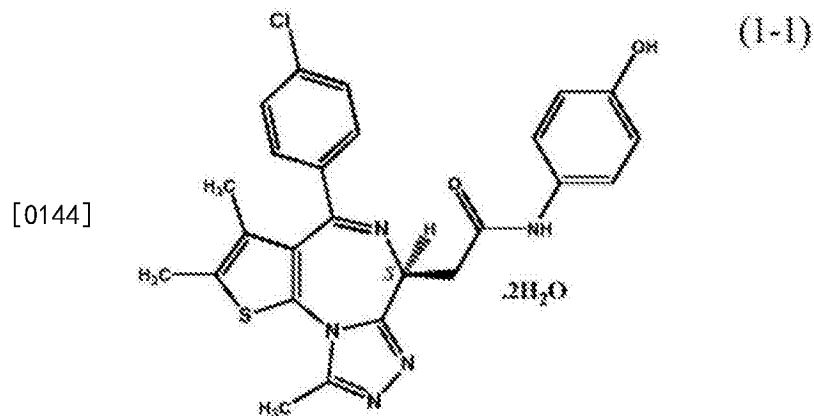
[0140] 在一个实施方案中，本发明的药物组合物包含喷雾干燥的固体分散体，该固体分散体由以下形成：无定形的式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物或其可药用的盐、溶剂化物(包括水合物)、消旋物、对映异构体、异构体或同位素标记形式和可药用的聚合物。在一个实施方案中，可药用的聚合物为聚乙烯吡咯烷酮。在一个实施方案中，式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物与聚乙烯吡咯烷酮的重量比为1:3至1:1。在一个实施方案中，至少一部分噻吩并三唑二氮杂萆化合物均匀地分散于整个固体分散体中。在另一个实施方案中，噻吩并三唑二氮杂萆化合物均匀地分散于整个固体分散体中。在一些实施方案中，固体分散体表现出单一拐点的玻璃化转变温度(T_g)。在一些实施方案中，单一的 T_g 在 175°C 至 185°C 之间出现。在一些此类的实施方案中，固体分散体在 40°C 、相对湿度为75%的环境下

暴露至少1个月。在其他此类的实施方案中,单一的T_g在约179℃出现。在一些实施方案中,在固体分散体的X射线粉末衍射图案中,基本上不存在与结晶的式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物有关的衍射线。就本申请的目的而言,“基本上不存在”是指在约2θ[°] 2θ下,在无定形晕上不存在与结晶的式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物有关的衍射线。

[0141] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含喷雾干燥的固体分散体,该固体分散体由以下形成:结晶形式的式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物或其可药用的盐、溶剂化物(包括水合物)、消旋物、对映异构体、异构体或同位素标记形式和可药用的聚合物。在一个实施方案中,可药用的聚合物为醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。在一个实施方案中,式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物与醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯的重量比为1:3至1:1。

[0142] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含喷雾干燥的固体分散体,该固体分散体由以下形成:结晶形式的式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物或其可药用的盐、溶剂化物(包括水合物)、消旋物、对映异构体、异构体或同位素标记形式和可药用的聚合物。在一个实施方案中,可药用的聚合物为聚乙烯吡咯烷酮。在一个实施方案中,式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物与聚乙烯吡咯烷酮的重量比为1:3至1:1。

[0143] 在一个优选的实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包含固体分散体,该固体分散体由以下形成:2-[(6S)-4-(4-氯代苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f]-[1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂卓-6-基]-N-(4-羟苯基)乙酰胺二水合物(化合物(1-1))或其可药用的盐、溶剂化物(包括水合物)、消旋物、对映异构体、异构体或同位素标记形式;以及可药用的聚合物,其中所述化合物(1-1)如下:



[0145] 在一个实施方案中,可药用的聚合物为HPMCAS。在一个实施方案中,分散体中化合物(1-1)和HPMCAS的重量比为1:3至1:1。在一个实施方案中,至少一部分噻吩并三唑二氮杂萆化合物均匀地分散于整个固体分散体中。在另一个实施方案中,噻吩并三唑二氮杂萆化合物均匀地分散于整个固体分散体中。在一个实施方案中,固体分散体是喷雾干燥的。在一些实施方案中,固体分散体表现出单一拐点的玻璃化转变温度(T_g)。在一些实施方案中,单一的T_g在130℃至140℃之间出现。在其他此类的实施方案中,单一的T_g在约135℃出现。在一些此类的实施方案中,固体分散体在40℃、相对湿度为75%的环境下暴露至少1个月。在一些实施方案中,在固体分散体的X射线粉末衍射图案中,基本上不存在与结晶的式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物有关的衍射线。就本申请的目的而言,“基本上不存在”是

指在约 $21^{\circ}20'$ 下,在无定形晕上不存在与结晶的噻吩并三唑二氮杂萆化合物(1-1)有关的衍射线。

[0146] 在另一个实施方案中,所述药物组合物包含化合物(1-1)或其可药用的盐、溶剂化物(包括水合物)、消旋物、对映异构体、异构体或同位素标记形式;以及可药用的聚合物的固体分散体。在一个实施方案中,可药用的聚合物为PVP。在一个实施方案中,分散体中化合物(1-1)和PVP的重量比为1:3至1:1。在一个实施方案中,至少一部分噻吩并三唑二氮杂萆化合物均匀地分散于整个固体分散体中。在另一个实施方案中,噻吩并三唑二氮杂萆化合物均匀地分散于整个固体分散体中。在一个实施方案中,固体分散体是喷雾干燥的。在一些实施方案中,固体分散体表现出单一拐点的玻璃玻璃化转变温度(T_g)。在一些实施方案中,单一的 T_g 在 175°C 至 185°C 之间出现。在其他此类的实施方案中,单一的 T_g 在约 179°C 出现。在一些此类的实施方案中,固体分散体在 40°C 、相对湿度为75%的环境下暴露至少1个月。在一些实施方案中,在固体分散体的X射线粉末衍射图案中,基本上不存在与结晶的式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物有关的衍射线。就本申请的目的而言,“基本上不存在”是指在约 $21^{\circ}20'$ 下,在无定形晕上不存在与结晶的噻吩并三唑二氮杂萆化合物(1-1)有关的衍射线。

[0147] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含无定形形式的噻吩并三唑二氮杂萆化合物(1-1)或其可药用的盐、溶剂化物(包括水合物)、消旋物、对映异构体、异构体或同位素标记形式;以及可药用的聚合物。在一个实施方案中,可药用的聚合物为HPMCAS。在一个实施方案中,分散体中化合物(1-1)与HPMCAS的重量比为1:3至1:1。在一个实施方案中,至少一部分噻吩并三唑二氮杂萆化合物均匀地分散于整个固体分散体中。在另一个实施方案中,噻吩并三唑二氮杂萆化合物均匀地分散于整个固体分散体中。在一个实施方案中,固体分散体是喷雾干燥的。在一些实施方案中,固体分散体表现出单一拐点的玻璃化转变温度(T_g)。在一些实施方案中,单一的 T_g 在 130°C 至 140°C 之间出现。在其他此类的实施方案中,单一的 T_g 在约 135°C 出现。在一些此类的实施方案中,固体分散体在 40°C 、相对湿度为75%的环境下暴露至少1个月。在一些实施方案中,在固体分散体的X射线粉末衍射图案中,基本上不存在与结晶的式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物有关的衍射线。就本申请的目的而言,“基本上不存在”是指在约 $21^{\circ}20'$ 下,在无定形晕上不存在与结晶的噻吩并三唑二氮杂萆化合物(1-1)有关的衍射线。

[0148] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含无定形形式的噻吩并三唑二氮杂萆化合物(1-1)或其可药用的盐、溶剂化物(包括水合物)、消旋物、对映异构体、异构体或同位素标记形式与可药用的聚合物的固体分散体。在一个实施方案中,可药用的聚合物为PVP。在一个实施方案中,分散体中化合物(1-1)与PVP的重量比为1:3至1:1。在一个实施方案中,至少一部分噻吩并三唑二氮杂萆化合物均匀地分散于整个固体分散体中。在另一个实施方案中,噻吩并三唑二氮杂萆化合物均匀地分散于整个固体分散体中。在一个实施方案中,固体分散体是喷雾干燥的。在一些实施方案中,固体分散体表现出单一拐点的玻璃化转变温度(T_g)。在一些实施方案中,单一的 T_g 在 175°C 至 185°C 之间出现。在其他此类的实施方案中,单一的 T_g 在约 189°C 出现。在一些此类的实施方案中,固体分散体在 40°C 、相对湿度为75%的环境下暴露至少1个月。在一些实施方案中,在固体分散体的X射线粉末衍射图案中,

基本上不存在与结晶的式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物有关的衍射线。就本申请的目的而言,“基本上不存在”是指在约 2θ 下,在无定形晕上不存在与结晶的噻吩并三唑二氮杂萆化合物(1-1)有关的衍射线。

[0149] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含结晶形式的噻吩并三唑二氮杂萆化合物(1-1)或其可药用的盐、溶剂化物(包括水合物)、消旋物、对映异构体、异构体或同位素标记形式与可药用的聚合物的固体分散体。在一个实施方案中,可药用的聚合物为HPMCAS。在一个实施方案中,分散体中化合物(1-1)与HPMCAS的重量比为1:3至1:1。在一个实施方案中,固体分散体是喷雾干燥的。

[0150] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含结晶形式的噻吩并三唑二氮杂萆化合物(1-1)或其可药用的盐、溶剂化物(包括水合物)、消旋物、对映异构体、异构体或同位素标记形式与可药用的聚合物的固体分散体。在一个实施方案中,可药用的聚合物为PVP。在一个实施方案中,分散体中化合物(1-1)与PVP的重量比为1:3至1:1。在一个实施方案中,固体分散体是喷雾干燥的。

[0151] 当经口施用本发明所述的固体分散体时,其表现出特别有利的性质。当在动物或人类的标准生物利用度试验中施用时,所述固体分散体的有利性质的例子包括但不限于一致的且高水平的生物利用度。本发明的固体分散体可以包括含有式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物、聚合物以及添加剂的固体分散体。在一些实施方案中,固体分散体可以实现使式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物吸收入血流中,而这是不可能通过仅仅将式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物与添加剂混合而获得的,这是因为式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物药物在水和大多数水性介质中的溶解度可忽略不计。可以使用多种体外和/或体内研究来测量式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物或者噻吩并三唑二氮杂萆化合物(1-1)的生物利用度。体内研究可以使用例如大鼠、狗或人类来进行。

[0152] 可以通过沿着相对于横坐标(X轴)的时间的纵坐标(Y轴),绘制式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物或者噻吩并三唑二氮杂萆化合物(1-1)的血清或血浆浓度,从而获得曲线下面积(AUC)值,由此测量生物利用度。然后,将所述固体分散体中的式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物或者噻吩并三唑二氮杂萆化合物(1-1)的AUC值与等价浓度的不包含聚合物的结晶的式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物或结晶性的噻吩并三唑二氮杂萆化合物(1-1)的AUC值比较。在一些实施方案中,当将所述固体分散体经口施用给狗时,该固体分散体的曲线下面积(AUC)值选自:由静脉施用给狗的对照组合物的相应AUC值的至少0.4倍、0.5倍、0.6倍、0.8倍、1.0倍,其中所述对照组合物包含等价量的结晶的式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物。

[0153] 可以通过模拟胃环境和肠环境的pH值的体外测试来测量生物利用度。可以通过以下方法进行测量:将式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物或噻吩并三唑二氮杂萆化合物(1-1)的固体分散体悬浮在pH为1.0至2.0之间的水性体外测试介质中,随后将对照体外测试介质的pH值调节为5.0至7.0。可以在pH值调节后的最初2个小时中的任何时间来测量无定形的式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物或无定形噻吩并三唑二氮杂萆化合物(1-1)的浓度。在一些实施方案中,在pH值为5.0至7.0之间的水性体外测试介质中,与不包含聚合物的结晶的式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物或者结晶的噻吩并三唑二氮杂

萆化合物(1-1)的浓度相比,固体分散体使无定形的式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物或者无定形的噻吩并三唑二氮杂萆化合物(1-1)的浓度高至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍或者至少10倍。

[0154] 在其他的实施方案中,在pH值为1.0至2.0的水性体外测试介质中,与不包含聚合物的结晶的式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物的浓度相比,固体分散体中无定形的式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物或无定形噻吩并三唑二氮杂萆化合物(1-1)的浓度高至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%。在一些此类的实施方案中,固体分散体的聚合物为HPMCAS。在一些此类的实施方案中,固体分散体的聚合物为PVP。

[0155] 在其他的实施方案中,所述固体分散体中的无定形的式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物或者无定形噻吩并三唑二氮杂萆化合物(1-1)的浓度是式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物和可药用的聚合物的固体分散体中的式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物的浓度的至少40%、至少50%以上、至少60%、至少70%、至少80%,其中所述可药用的聚合物选自以下物质组成的组中:羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯和丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-三甲基铵乙基甲基丙烯酸酯氯化物共聚物,其中各固体分散体被放置在pH值为1.0至2.0的水性体外测试介质中。在一些此类的实施方案中,固体分散体的聚合物为HPMCAS。在一些此类的实施方案中,固体分散体的聚合物为PVP。

[0156] 在一些实施方案中,当在一定的湿度和温度下暴露一段时间时,本发明所述的固体分散体表现出抵抗式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物或噻吩并三唑二氮杂萆化合物(1-1)的重结晶的稳定性。在一个实施方案中,无定形的式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物或噻吩并三唑二氮杂萆化合物(1-1)的保持无定形的浓度选自:至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%和至少99%。

[0157] V. 剂型:

[0158] 可以用于本发明的固体分散体的合适的剂型包括但不限于胶囊、片剂、小型片剂、珠、微囊剂(beadlet)、丸剂、小颗粒(granule)、粒剂(granulate)和粉末。可以使用例如肠溶衣来包裹合适的剂型。合适的包衣可以包括但不限于邻苯二甲酸乙酸纤维素、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、聚甲基丙烯酸共聚物、或醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)。在一些实施方案中,可存在某些组合,例如,在同一样品中,本发明的噻吩并三唑二氮杂萆的一些分子可以成簇存在,而一些分子则以分子形式分散于载体中。

[0159] 在一些实施方案中,本发明的固体分散体可以配制成片剂、囊片或胶囊。在一些实施方案中,本发明的固体分散体可以配制成小型片剂或倒入口中(pour-into-mouth)的小颗粒、或者成分(constitution)的口服粉末。在一些实施方案中,本发明的固体分散体与其他的赋形剂(例如,抑制重结晶/沉淀的聚合物、掩味成分等)组合并分散于合适的稀释剂中,从而提供即用型的悬浮制剂。在一些实施方案中,本发明的固体分散体可以配制用于儿科治疗。

[0160] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物被配制用于口服给药。在一个实施方案中,所述的药物组合物包含根据本发明所述的多个实施方案的固体分散体,其包含:式(1)

所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物、或其可药用的盐、溶剂化物(包括水合物)、消旋物、对映异构体、异构体或同位素标记的形式;以及聚合物载体。在一个实施方案中,所述的药物组合物还包含一种或多种添加剂,例如崩解剂、润滑剂、助流剂、粘结剂和填料。

[0161] 用于所述的药物组合物含义合适的可药用的润滑剂和可药用的助流剂的实例包括但不限于胶态氧化硅、三硅酸镁、淀粉、滑石、三碱式磷酸钙、硬脂酸镁、硬脂酸铝、硬脂酸钙、碳酸镁、氧化镁、聚乙二醇、粉末状纤维素、甘油二十二烷酸酯、硬脂酸、氢化蓖麻油、单硬脂酸甘油酯和硬脂酰富马酸钠。

[0162] 用于所述的药物组合物的合适的可药用的粘结剂的实例包括但不限于:淀粉、纤维素及其衍生物,例如微晶纤维素(例如AVICEL PH,得自FMC公司)、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素(HPMC,例如METHOCEL,得自Dow Chemical公司);蔗糖、右旋糖、玉米糖浆;多糖和明胶。

[0163] 用于所述的药物组合物的合适的可药用的填料和可药用的稀释剂的实例包括但不限于:糖果制造商的糖、可压缩糖、葡萄糖结合剂、糊精、右旋糖、乳糖、甘露醇、微晶纤维素(MCC)、粉末状纤维素、山梨醇、蔗糖和滑石。

[0164] 在一些实施方案中,在所述的药物组合物中,赋形剂可以发挥多于一种的功能。例如,填料或粘结剂还可以为崩解剂、助流剂、抗粘附剂、润滑剂、甜味剂等。

[0165] 在一些实施方案中,本发明的药物组合物可以还包含添加剂或配料,例如抗氧化剂(例如抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基茴香醚(BHA)、二丁基化羟基甲苯(BHT)、 α -生育酚、丙基没食子酸盐和富马酸)、抗微生物剂、酶抑制剂、稳定剂(例如丙二酸)和/或防腐剂。

[0166] 通常,本发明的药物组合物可以配制成任何合适的固体剂型。在一些实施方案中,本发明的固体分散体混合在单位剂型中,例如作为胶囊或片剂、或者多微粒系统(例如小颗粒或粒剂、或者粉末),以用于给药。

[0167] 在一个实施方案中,药物组合物包含:根据本发明所述的固体分散体的多个实施方案的式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物和醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)的固体分散体,其中所述噻吩并三唑二氮杂萆化合物在固体分散体中是无定形的,并且噻吩并三唑二氮杂萆化合物与醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)的重量比为1:3至1:1;45重量%至50重量%的乳糖一水合物;35重量%至40重量%的微晶纤维素;4重量%至6重量%的交联羧甲基纤维素钠;0.8重量%至1.5重量%的胶体二氧化硅;和0.8重量%至1.5重量%硬脂酸镁。

[0168] VI. 剂量:

[0169] 在一个实施方案中,本发明提供了可以配制成任何合适的固体剂型的药物组合物。在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物包含本发明所述式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆化合物的多种实施方案中的一种或多种,其中所述式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆的剂量为约10mg至约100mg。在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含本发明所述式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆的多种实施方案中的一种或多种,其中所述式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆的剂量选自由如下剂量组成的组:约10mg至约100mg、约10mg至约90mg、约10mg至约80mg、约10mg至约70mg、约10mg至约60mg、约10mg至约50mg、约10mg至约40mg、约10mg至约30mg和约10mg至约20mg。在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含本发明所述式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂萆的多种实施方案中的一种或多种,其中所述式

(1)所示的噻吩并三唑二氮杂草的剂量选自由约10mg、约50mg、约75mg、约100mg构成的组。

[0170] 在一些实施方案中,本发明的方法包括向有需要的受试者施用本发明所述多种实施方案中的一种或多种的式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂草,其剂量选自由如下剂量组成的组:约1mg、约2mg、约2.5mg、约3mg、约4mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg、约100mg、约110mg、约120mg、约130mg、约140mg和约150mg;其剂型选自由以下组成的组:每周一次、每六天一次、每五天一次、每四天一次、每三天一次、每隔一天一次、每天一次、每天两次、每天三次、每天四次、每天五次。在另一个实施方案中,任意前述剂量或剂型可以定期减少或增加。

[0171] 在一些实施方案中,本发明的方法包括向有需要的受试者施用选自由以下化合物构成的组中的噻吩并三唑二氮杂草:化合物(1-1)、(1-2)、(1-3)、(1-4)、(1-5)、(1-6)、(1-7)、(1-8)、(1-9)、(1-10)、(1-11)、(1-12)、(1-13)、(1-14)、(1-15)、(1-16)、(1-17)和(1-18);所述噻吩并三唑二氮杂草的施用剂量选自由以下剂量构成的组:约1mg、约2mg、约2.5mg、约3mg、约4mg、约5mg、约7.5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg、约100mg、约110mg、约120mg、约130mg、约140mg和约150mg;其剂型选自由以下组成的组:每周一次、每六天一次、每五天一次、每四天一次、每三天一次、每隔一天一次、每天一次、每天两次、每天三次、每天四次以及每天五次。在另一个实施方案中,任意前述剂量或剂型可以定期减少或增加。

[0172] 根据特定的治疗目的、治疗阶段等,所述单位剂型适合每日给药1至5次。在一个实施方案中,有需要的受试者可以至少连续两天每日至少1次施用该剂型。在一个实施方案中,有需要的受试者可以至少隔日并每日至少1次施用该剂型。在一个实施方案中,有需要的受试者可以至少每周施用该剂型,并且将该剂型分成相等的和/或不等的剂量。在一个实施方案中,有需要的受试者可以每周施用该剂型,每隔3天和/或每周6次施用。在一个实施方案中,有需要的受试者可以每隔1天、每3天、每4天、每5天、每6天和/或每周以分剂量施用该剂型。在一个实施方案中,有需要的受试者可以每个月服用该剂型的2个或多个等分剂量或非等分剂量。

[0173] 可以使用例如肠溶包衣来包裹所用的剂型(例如胶囊、片剂、小型片剂、珠、微囊剂、丸剂、小颗粒、粒剂或粉末)。合适的包衣可以包括但不限于邻苯二甲酸乙酸钠纤维素、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、聚甲基丙烯酸共聚物、或醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)。

[0174] VII. 工艺:

[0175] 本发明所公开的噻吩并三唑二氮杂草化合物可以以游离碱或酸加成盐的形式存在,其可以根据美国专利申请公开No. 2010/0286127(其全部内容以引用方式并入本文或本申请中)中所述的工序来获得。本发明的噻吩并三唑二氮杂草化合物的各对映异构体和非对映异构体可以由包含不对称中心或立体异构中心的市售可得的起始材料以合成方式制备,或者通过制备外消旋的混合物、然后通过本领域普通技术人员公知的拆分方法来制备。

[0176] 在一些实施方案中,通过溶剂蒸发法来制备所述多种实施方案中的一种或多种的根据式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂草的制剂。在一个实施方案中,溶剂蒸发法包括使根据

式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂草和载体溶解于挥发性溶剂中,然后使挥发性溶剂蒸发。在一个实施方案中,挥发性溶剂可以为一种或多种赋形剂。在一个实施方案中,一种或多种赋形剂包括但不限于抗粘剂、惰性填料、表面活性剂润湿剂、pH调节剂和添加剂。在一个实施方案中,赋形剂可以溶解于挥发性溶剂中,或者在挥发性溶剂中呈悬浮或溶胀状态。

[0177] 在一个实施方案中,根据本发明的固体分散体的制备包括使悬浮于挥发性溶剂中的一种或多种赋形剂干燥。在一个实施方案中,所述的干燥包括真空干燥、使挥发性溶剂在低温下缓慢蒸发、使用旋转蒸发器、喷雾干燥、喷雾制粒、冷冻干燥或使用超临界流体。

[0178] 在一个实施方案中,使用喷雾干燥制备根据式(1)所示的噻吩并三唑二氮杂草组合物的制剂,其包括使所述的组合物的悬液或溶液雾化形成小滴,然后快速从制剂中除去溶剂。在一个实施方案中,根据本发明的制剂的制备涉及喷雾制粒,其中将溶剂中的组合物的溶液或悬液喷雾至合适的化学惰性和/或物理惰性填料(例如乳糖或甘露醇)上。在一个实施方案中,通过双向或三向喷嘴实现所述的组合物的溶液或悬液的喷雾制粒。

[0179] 通常,化合物的最大半抑制浓度(IC-50值)是该化合物抑制生物学或生化功能的有效性的度量。因此,可以认为IC-50值是显示抑制给定生物学过程一半(50%)时需要多少特定药物或任意化学物质的定量度量。然而,有时使用GI-50来表征导致50%生长抑制的浓度值。使用GI-50表明已经校正了时间为0时的细胞计数。作为用于计算GI-50值的一个式子的例子,将GI-50定义为 $100 \times (T - T_0) / (C - T_0) = 50$ 时的测试化合物的浓度,其中例如T为暴露于测试药物48小时后的测试孔的光密度, T_0 为时间为0时测试孔的光密度。

[0180] 通过以下非限定性实施例来说明本发明。

[0181] VIII. 例子:

[0182] 通过以下非限定性实施例来说明本发明。

[0183] 实施例1:化合物(1-1)的固体分散体的体外筛选

[0184] 使用化合物(1-1)以及五种聚合物中的一种来制备十种固体分散体,其中所述聚合物包括醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS-M)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP-HP55)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、PVP-乙酸乙烯酯(PVP-VA)和Eudragit L100-55,并且对于每种聚合物,化合物(1-1)的负载率为25%和50%。使用喷雾干燥,然后在低温对流烘箱中进行二次干燥,从而通过溶剂蒸发法来制备固体分散体。通过非沉降溶解性能测试(non-sink dissolution performance test)来评估各固体分散体的性能,所述测试测量药物的总量和随着时间溶液中所存在的游离药物的量。选择非沉降溶解是由于其能够最好地代表低溶解度化合物在体内的情况。该测试包括在分散体被引入至测试介质后约30分钟至40分钟,分散体由胃pH(0.1N NaCl, pH 1.0)至肠pH(FaFSSIF, pH 6.5)的“胃转移”,从而模拟了体内的情况。[FaFSSIF为禁食状态的人工肠液,其由3mM的牛黄胆酸钠、0.75mM的卵磷脂、0.174g NaOH颗粒、1.977g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、3.093g NaCl和适量纯净水500mL组成]。使用高效液相色谱(HPLC)法和Agilent 1100串联HPLC来定量溶解药物的量。制剂的溶解情况(图1A-1J)表明:相对于在相同介质中的未经配制的化合物而言,在所有的分散体候选物中,药物的溶解度均大幅升高。在所有的固体分散体中,基于在肠pH下释放的游离药物的水平较高这一发现可知,与未经配制的化合物相比,25%化合物(1-1)在PVP中的分散体、25%化合物(1-1)在HPMCAS-M中的分散体、以及50%化合物(1-1)在HPMCAS-M中的分散体对于增强的经口吸收而言是最有前景的候选物。

[0185] 实施例2:化合物(1-1)的固体分散体的体内筛选

[0186] 以更大的规模制备三种最有前景的化合物(1-1)的固体分散体,即25%化合物(1-1)在PVP中的分散体、25%化合物(1-1)在HPMCAS-MG中的分散体、以及50%化合物(1-1)在HPMCAS-M中的分散体,以用于体内研究。各制剂均经过了实施例1所述的体外溶解测试的评估。为了确保这些分散体是无定形且均质的,通过X射线粉末衍射法(PXRD)和修正的差示扫描量热法(mDSC)来评估各分散体。另外,为了了解水对各种分散体的玻璃化转变温度(T_g)的影响,对首先在设定的相对湿度(即,25%、50%和75%RH)下平衡至少18小时的样品进行mDSC。[水可以用作固体分散体的增塑剂,并且由活性化合物或聚合物导致的体系的吸湿性可以影响被这些体系吸收的水的量]。

[0187] 非沉降溶解结果(图2A-2C)与实施例1中分散体的结果相当。PXRD结果(图3)显示没有证据表明任意一种分散体中存在结晶化合物,并且mDSC结果(图4A-4C)显示各分散体均存在单一的玻璃化转变温度(T_g),这表明各分散体是均匀的。X射线衍射计为Bruker D-2 Phaser。对于各分散体,观察到 T_g 与相对湿度之间逆相关(图5)。值得注意的是,对于在75%RH下平衡的25%化合物(1-1)在PVP中的固体分散体,出现了两个 T_g ,这表明发生了相分离,并且该分散体还显示出在75%RH下发生了熔化,这表明在RH平衡过程中发生了结晶(图6)。该发现表明25%化合物(1-1)在PVP中的分散体的稳定性弱于HPMCAS-M分散体。

[0188] 为了评估这三种分散体的生物利用度,向多组雄性猎兔犬(每组3只)给予剂量为3mg/kg的化合物(1-1)的固体分散体的水性悬液(通过口服填喂法给药),或者给予剂量为3mg/kg的溶解于水:乙醇:聚乙二醇(PEG)400(60:20:20)中的化合物(1-1)(并以静脉推注给药至头静脉中)。在静脉给药后的0分钟(服药之前)、5分钟、15分钟和30分钟、和1小时、2小时、4小时、8小时、12小时和24小时,以及在口服填喂给药后的0分钟(服药之前)、15分钟和30分钟、和1小时、2小时、4小时、8小时、12小时和24小时由各动物的颈静脉收集血液样品。使用合格的LC-MS/MS法检测各样品中存在的化合物(1-1)的量,并且量化下限为0.5ng/mL。通过使用线性梯形法则(直至最终可测的浓度,而未将终末消除相外推至无穷大)来测定血浆浓度-时间曲线的曲线下面积(AUC)。通过对对数浓度-时间曲线的终末线性部分进行最小二乘回归分析来计算消除半衰期($t_{1/2}$)。由血浆浓度数据直接得到最大血浆浓度(C_{max})和达到 C_{max} 的时间(t_{max})。通过用口服给药后的剂量归一化的AUC除以静脉给药后的剂量归一化的AUC来计算口服生物利用度(F),并以百分数(%)形式报告。下表1中总结的结果给出了25%化合物(1-1)在PVP中的固体分散体、25%化合物(1-1)在HPMCAS-M中的固体分散体和50%化合物(1-1)在HPMCAS-M中的固体分散体的平均口服生物利用度,分别为58%、49%和74%。

[0189] 表1:狗口服(po)和静脉(iv)给药后的化合物(1-1)的药物动力学参数(数值为3只狗的平均值)

[0190]

化合物(1-1)的制剂	剂量和途径	C _{max} (ng/L)	t _{max} (hr)	AUC (ng•min/mL)	t _{1/2} (hr)	F (%)
水:乙醇: PEG400 (60:20:20)中的溶液	1 mg/kg IV	769	0.083	53,312	1.5	----
25%化合物(1-1)/PVP 固 体分散体的水性悬液	3 mg/kg PO	487	1.0	93,271	1.6	58
25%化合物 (1-1)/HPMCAS-M 固体 分散体的水性悬液	3 mg/kg PO	228	0.5	78,595	2.0	49
50%化合物 (1-1)/HPMCAS-M 固体 分散体的水性悬液	3 mg/kg PO	371	1.0	118,174	1.5	74

[0191] AUC:血浆浓度-时间曲线下的面积;C_{max}:最大血浆浓度;F:生物利用度;HPMCAS:醋酸羟丙基甲基纤维素钠;IV:静脉内;PEG:聚乙二醇;PO:经口,口服;PVP:聚乙烯吡咯烷酮;t_{max}:达到C_{max}的时间;t_{1/2}:血浆消除半衰期

[0192] 实施例3:包含化合物(1-1)的固体分散体的胶囊的制备和临床应用

[0193] 制备10mg强度的明胶胶囊,在患有恶性血液病的患者中进行初步的临床研究。基于实施例1和2中所述的化合物(1-1)的固体分散体的体外和体内测试结果,选择50%化合物(1-1)在HPMCAS-M中的固体分散体用于胶囊的研发。以3号尺寸的硬明胶胶囊,190mg的填充量为目标来开始胶囊的研发,因为这样的构造可以通过填充更大尺寸的胶囊而潜在地增加胶囊的强度,同时保持药物组合物。根据经验,设计了4种胶囊制剂,其中具有不同量的崩解剂并且具有或不具有润湿剂。由于所有4种制剂都显示出相似的崩解测试和溶解测试结果,所以选择最简单的制剂(不具有润湿剂,并具有最少量的崩解剂)用于制造。进行制造工艺的研发和规模扩大的研究,以确定固体分散体的喷雾干燥工艺和干燥后的时间;共混的参数;为获得约0.60g/cc的目标堆密度的共混物的辊压和研磨;以及胶囊填充的条件。

[0194] 将结晶化合物(1-1)和聚合物醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS-M)溶解于丙酮中,并喷雾干燥,从而生产包含50%化合物(1-1)载量的固体分散体中间体(SDI)颗粒。PXRD分析显示SDI是无定形的,mDSC分析显示SDI是均匀的(即在环境条件下具有单一的Tg)。在V型搅拌机的多个段中将50%化合物(1-1)在HPMCAS-M中的固体分散体(1000g)和赋形剂(包括微晶纤维素填料-粘结剂(4428g)、交联羧甲基纤维素钠崩解剂(636g)、胶体二氧化硅分散剂/润滑剂(156g)、硬脂酸镁分散剂/润滑剂(156g)和乳糖一水合物填料(5364g))共混。然后将混合物压制并制粒,从而得到约0.6g/mL的堆密度。使用自动化的填充机将混合物分配至3号尺寸的硬明胶胶囊(目标填充量:190mg)中,并使用胶囊抛光机将制得的胶囊抛光。

[0195] 在口服给药10mg胶囊(包含50%化合物(1-1)在HPMCAS中的固体分散体)后进行药物动力学的评估,并将结果与对健康志愿者口服给药4x 10mg胶囊(其包含化合物(1-1)的Eudragit固体分散体)后进行的药物动力学评估加以对比。

[0196] 在下表2A和2B中提供了这两种药物组合物的比较。之前的Eudragit制剂在2009年1月8日公开的美国专利申请2009/0012064 A1中的实施例5中有所描述。该申请记载:通过在水和乙醇的混合物中溶解和/或分散式(A)所示的噻吩并三唑二氮杂萘和包裹用赋形剂(包含氨溶甲基丙烯酸酯共聚物B型(Eudragit RS)、甲基丙烯酸共聚物C型(Eudragit

L100-55)、滑石和硅酸铝镁)来制备Eudragit固体分散体制剂。然后,使用离心流化床制粒机将上述的非均匀混合物施加在微晶纤维素球(Nonpareil 101,Freund)上,从而生产分配至2号尺寸的羟丙基甲基纤维素胶囊中的颗粒。

[0197] 在这两个临床研究中,使用经验证的LC-MS/MS方法来测定化合物(1-1)的血液水平,并根据在胶囊给药后24小时内各时间点测量的化合物(1-1)的血浆浓度来进行药物动力学分析。下表3中总结的结果显示,根据AUC(924*4/1140,由于给药剂量的差异而改变),HPMCAS-M固体分散体制剂在人中的生物利用度比Eudragit固体分散体制剂高3倍以上。此外,根据观察到的 T_{max} ,HPMCAS制剂的吸收速度快于Eudragit制剂(T_{max} 为1小时vs 4-6小时)。HPMCAS-M固体分散体制剂的在系统暴露方面的明显改善是意料之外的。

[0198] 表2A:用于临床应用的化合物(1-1)的固体分散体胶囊

[0199] 包含化合物(1-1)的50%HPMCAS固体分散体的药物组合物:10mg强度,3号尺寸的硬明胶胶囊

[0200]

组分	功能	胶囊含量	
		mg	重量 %
式(II)所示的化合物	活性剂	10.0*	5.56
醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS-M)	固体分散体的载体	10.0	5.56
乳糖一水合物	填料	85.0	47.22
微晶纤维素	填料-粘结剂	70.0	38.89
交联羧甲基纤维素钠	崩解剂	10.0	5.56
胶体二氧化硅	分散剂/润滑剂	2.5	1.39
硬脂酸镁	分散剂/润滑剂		
总计		190.0	100.0

[0201] 表2B:包含化合物(1-1)的Eudragit L100-55固体分散体的药物组合物:10mg强度,2号尺寸的硬明胶胶囊

[0202]

组分	功能	胶囊含量	
		mg	Wt %
化合物(1-1)	活性剂	10.0*	3.8
芯:			
微晶纤维素球(Nonpareil 101, Freund 公司)	媒介物	100.0	38.5
化合物/聚合物层:			
氨溶甲基丙烯酸酯共聚物 B 型(NF, PhEur)(Eudragit RS, Evonik)	包衣剂	10.8	4.2
甲基丙烯酸共聚物 C 型(NF)/甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(1:1)A 型(PhEur) (Eudragit L100-55, Evonik)	包衣剂	25.2	9.7
滑石	包衣剂	88.2	33.9
硅酸铝镁(Neuslin, Fuji Chemical)	包衣剂	20.0	7.7
柠檬酸三乙酯	增塑剂	5.0	1.9
二氧化硅	流化剂	0.8	0.3
		260.0	100.0

[0203] *为无水形式

[0204] 表3:在将化合物(1-1)的固体分散体经口施用给人后的药物动力学参数

[0205]

化合物(1-1)制剂	# 患者	剂量和途径	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-24h} (ng•h/mL)
Eudragit 固体分散体制剂	7	40 mg PO	83	4 至 6	1140
50% HPMCAS-M 固体分散体制剂	7	10 mg PO	286	1	925

[0206] AUC_{0-24h}:24小时内OTX015血浆浓度对时间曲线下的面积[0207] C_{max}:最大血浆浓度

[0208] hr:小时

[0209] HPMCAS:醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯

[0210] mL:毫升

[0211] ng:纳克

[0212] PO:经口,口服

[0213] T_{max}:达到C_{max}的时间

[0214] 实施例4:在大鼠中的口服暴露

[0215] 在大鼠中测定化合物(1-1)的固体分散体的3种制剂的口服生物利用度。所选的3种分散体为25%化合物(1-1)在PVP中的分散体、25%化合物(1-1)在HPMCAS-MG中的分散体和50%化合物(1-1)在HPMCAS-MG中的分散体。在该研究中使用的动物为得自土尔库大学(芬兰)的中央动物实验室(Central Animal Laboratory)的无特定病体(SPF)的Hsd:

Sprague Dawley大鼠。大鼠最初购自位于荷兰的Harlan。大鼠为雌性,并且为10周龄,12只大鼠用于该研究中。在聚碳酸酯Makrolon II笼中饲养动物(每个笼中3只),动物室温为21 $\pm$ 3 $^{\circ}$ C,动物室内的相对湿度为55 $\pm$ 15%,并且动物室内照明为人工照明,而且为12小时明暗周期的循环(暗周期为18:00至06:00之间)。白杨木屑(Tapvei Oy, Estonia)用于垫料,并且每周至少更换1次垫料。在对动物定量给药之前提供食物和水,但是在定量给药后最初的2个小时中移除食物和水。

[0216] 将预先计算的量的注射用无菌水加入至装有采用合适的量的分散体的容器中,获得化合物(1-1)的浓度为0.75mg/mL,由此制备包含25%化合物(1-1)在PVP中的分散体的口服定量给药溶液、包含25%化合物(1-1)在HPMCAS-MG中的分散体的口服定量给药溶液和包含50%化合物(1-1)在HPMCAS-MG中的分散体的口服定量给药溶液。在每次给药之前,将口服定量给药溶液进行涡旋混合20秒。用于静脉给药的定量给药溶液包含0.25mg/mL的化合物(1-1),该定量给药溶液是通过将5mg的化合物(1-1)溶解于这样的混合物中来制备的,所述混合物包含4mL的平均分子量为400Da的聚乙二醇(PEG400)、4mL的乙醇(96%纯度)和12mL的注射用无菌水。在加入水后的30分钟之内使用含有25%化合物(1-1)在PVP中的分散体的定量给药溶液。在加入水后的60分钟之内使用含有25%化合物(1-1)在HPMCAS-MG中的分散体的定量给药溶液和含有50%化合物(1-1)在HPMCAS-MG中的分散体的定量给药溶液。使用4mL/kg定量给药量,从而使化合物(1-1)的静脉给药的给药水平为1mg/kg,口服给药的给药水平为3mg/kg。定量给药方案在表4中给出。

[0217] 表4. 用于大鼠口服暴露研究的定量给药方案

大鼠	重量	剂量(mL)	测试项目	途径
1	236.5	0.95	化合物(1-1)	静脉
2	221	0.88	化合物(1-1)	静脉
3	237.5	0.95	化合物(1-1)	静脉
4	255.5	1.02	25%化合物(1-1)在 PVP 中的分散体	口服
5	224.2	0.90	25%化合物(1-1)在 PVP 中的分散体	口服
[0218] 6	219.2	0.88	25%化合物(1-1)在 PVP 中的分散体	口服
7	251.6	1.01	25%化合物(1-1)在 HPMCAS-MG 中的分散体	口服
8	240.4	0.96	25%化合物(1-1)在 HPMCAS-MG 中的分散体	口服
9	238	0.95	25%化合物(1-1)在 HPMCAS-MG 中的分散体	口服
10	226.6	0.91	50%化合物(1-1)在 HPMCAS-MG 中的分散体	口服
11	228.4	0.91	50%化合物(1-1)在 HPMCAS-MG 中的分散体	口服
12	228.5	0.91	50%化合物(1-1)在 HPMCAS-MG 中的分散体	口服

[0219] 在定量给药后的0.25小时、0.5小时、1小时、2小时、4小时、8小时、12小时和24小时的时间点,将约50 μ L的血液样品收集至包含5 μ L乙二胺四乙酸(EDTA)溶液的Eppendorf管

中,并且每个样品都是在距所述时间点5分钟时间窗内收集的。由各样品获得20 μ L血浆并储存在干冰温度下以用于分析。使用经验证的液相色谱串联质谱(LC-MS/MS)法对各样品中化合物(1-1)的浓度进行分析,其定量下限为0.5ng/mL。

[0220] 使用Phoenix WinNonlin软件包(6.2.1版,Pharsight Corp公司,CA,USA),采用标准的非房室模型方法来计算药物动力学参数。通过对对数浓度-时间曲线的终末线性部分进行最小二乘回归分析来计算消除半衰期($t_{1/2}$)。通过使用线性梯形法则直至最终可测的浓度,此后将终末消除相外推至无穷大来测定血浆浓度-时间曲线的曲线下面积(AUC)。通过将药物浓度曲线外推至无穷大来计算平均保留时间(MRT),其代表了化合物在房室或系统中保留的平均时间量。由血浆浓度数据直接得到最大血浆浓度(C_{max})和达到 C_{max} 的时间(t_{max})。通过用口服给药后的剂量归一化的AUC除以静脉给药后的剂量归一化的AUC来计算试验性口服生物利用度(F),即 $F = (AUC(\text{口服})/\text{剂量}(\text{口服})) / (AUC(\text{静脉})/\text{剂量}(\text{静脉}))$],并以百分数(%)形式报告。

[0221] 药物动力学参数在表5中给出,血浆浓度对时间的图示于图7和8中。

[0222] 表5.口服和静脉给药后的化合物(1-1)的药物动力学参数。值为得自3只动物的平均值。

[0223]

化合物	参数	1 mg/kg 静脉	3 mg/kg 口服	F(%)
化合物(1-1) 水:乙醇:PEG 400 (60:20:20)	AUC (min*ng/ml) C_{max} (ng/ml) T_{max} (hr) $t_{1/2}$ (hr) 8.5 CI/F (ml/min/kg) MRT (hr)	74698 730 0.25 8.5 13.4 7.4		
25%化合物(1-1) 在 PVP 中的分散 体	AUC (min*ng/ml) C_{max} (ng/ml) T_{max} (hr) $t_{1/2}$ (hr) 8.5 CI/F (ml/min/kg) MRT (hr)		39920 77.9 1 13.8 75.2 18.0	18
25%化合物(1-1) 在 HPMCAS-MG 中的分散体	AUC (min*ng/ml) C_{max} (ng/ml) T_{max} (hr) $t_{1/2}$ (hr) 8.5 CI/F (ml/min/kg) MRT (hr)		35306 48.3 0.5 11.0 85.0 17.1	16
50%化合物(1-1) 在 HPMCAS-MG 中的分散体	AUC (min*ng/ml) C_{max} (ng/ml) T_{max} (hr) $t_{1/2}$ (hr) 8.5 CI/F (ml/min/kg) MRT (hr)		40238 67.0 2 9.5 74.6 12.8	18

[0224] 实施例5.喷雾干燥分散体的制备

[0225] 使用5种所选的聚合物来制备化合物(1-1)的喷雾干燥的分散体,这5种聚合物为:HPMCAS-MG(Shin Etsu Chemical公司)、HPMCP-HP55(Shin Etsu Chemical公司)、PVP(ISP, Ashland公司的部门)、PVP-VA(BASF公司)和Eudragit L100-55(Evonik Industries AG)。使用每种聚合物以25%和50%制备所有的喷雾干燥溶液。除了PVP溶液以外,所有的溶液都是在丙酮中制备的,PVP溶液是在乙醇中制备的。对于各溶液而言,在10g溶剂中制备1.0g固

体(聚合物和化合物(1-1))。使用具有1.5mm喷嘴的Büchi B-290, PE-024喷雾干燥器和Büchi B-295, P-002冷凝器将溶液喷雾干燥。将喷雾干燥器的喷嘴压力设定为80psi, 目标出口温度设定为40℃, 冷却器的温度设定至-20℃, 泵速设定为100%, 并且抽吸器设定为100%。在喷雾干燥后, 收集固体分散体, 并在低温对流烘箱中过夜干燥, 从而除去残余的溶剂。

[0226] 实施例6: 湿度和温度的稳定性

[0227]

表 6

测试	过程	接受标准	T=0 (初始)	T-1 月 (储存在 40°C/75%RH)	T-2 月 (储存在 40°C/75%RH)	T=3 月 (储存在 40°C/75%RH)
外观	AM-0002	白色至灰白色粉末	测试日期/Ref: 06Aug2012/02-41-2 白色粉末	测试日期/Ref: 24Sep2012/02-41-59 白色粉末	测试日期/Ref: 24Oct2012/02-37-106 白色粉末	测试日期/Ref: 17Dec2012/02-37-119 白色粉末
效力 (HPLC)	AM-0028	45.0-55.0 wt%	测试日期/Ref: 25Jul2012/02-37-21 50.0	测试日期/Ref: 25Sep2012/02-4H10 49.4	测试日期/Ref: 24Oct2012/02-37-105 49.8	测试日期/Ref: 29Nov2012/02-34-107 49.2
单个相关 物质 (HPLC)	AM-0029	报告结果	测试日期/Ref: 25Jul2012/02-34-49 RRT %面积 无可报告的相关物质	测试日期/Ref: 26Sep2012/02-41-64 RRT %面积 无可报告的相关物质	测试日期/Ref: 24Oct2012/02-37-105 RRT %面积 0.06 0.77 0.06	测试日期/Ref: 29Nov2012/02-34-107 RRT %面积 0.68 0.07 0.09
总体相关 物质 (HPLC)	AM-0029	报告结果	测试日期/Ref: 25Jul2012/02-34-49 无可报告的相关物质	测试日期/Ref: 26Sep2012/02-41-64 无可报告的相关物质	测试日期/Ref: 24Oct2012/02-37-105 0.12%	测试日期/Ref: 29Nov2012/02-34-107 0.16%
含水量 (KF)	AM-0030 USP <921>	报告结果 (wt%)	测试日期/Ref: 02Aug2012/02-41-1 1.52	测试日期/Ref: 27Sep2012/02-37-99 2.53	测试日期/Ref: 25Oct2012/02-37-110 2.70	测试日期/Ref: 29Nov2012/02-37-116 3.43
X射线粉末 衍射 (XRPD)	USP <941>	符合无定 形形式	测试日期/Ref: 24Jul2012/02-24-131 符合无定形形式, 参见图9	测试日期/Ref: 01Oct2012/02-41-73 符合无定形形式, 参见图10	测试日期/Ref: 24Oct2012/02-37-107 符合无定形形式, 参见图11	测试日期/Ref: 17Dec2012/02-37-120 符合无定形形式, 参见图12
修正的差 示扫描量 热法 (mDSC)	USP <691> (n=2个 重复)	报告单独的 和平均的玻 璃化转变温 度(T _g , °C)	测试日期/Ref: 24Jul2012/02-24-130 重复 1 = 134.30°C, 重复 2 = 134.23°C, 重复 3 = 135.28°C, 平均 = 134.60°C	测试日期/Ref: 26Sep2012/02-37-98 重复 1 = 134.65°C, 重 复 2 = 134.43°C, 平均 = 134.54°C	测试日期/Ref: 24Oct2012/02-37-108 重复 1 = 135.35°C, 重复 2 = 134.93°C, 平均 = 135.14°C	测试日期/Ref: 17Dec2012/02-37-121 重复 1 = 134.36°C, 重复 2 = 137.16°C, 平均 = 135.76°C

[0228] 通过高温下暴露于水分来评估化合物(1-1)在HPMCAS-MG中的喷雾干燥分散体

的稳定性。通过在75%相对湿度和40℃下放置1、2和3个月,来测定作为相对湿度的函数的玻璃化转变温度(T_g)。在HDPE瓶中将喷雾干燥的分散体储存在LDPE袋内,从而模拟散装物品包装。结果总结于表6中。在时间0时, T_g 为134℃,在1个月时 T_g 为134℃,在2个月时 T_g 为135℃,在3个月时 T_g 为134℃,并且在各测量中仅观测到单一的拐点。对每种样品还获得了X射线衍射图谱。图9示出了在稳定性测试的时间0时,化合物(1-1)在HPMCAS-MG中的固体分散体的X射线粉末衍射图谱。图10、11和12示出了分别在暴露于40℃和75%相对湿度1个月、2个月和3个月后,化合物(1-1)在HPMCAS-MG中的固体分散体的X射线粉末衍射图谱。图案未显示与化合物(1-1)有关的任何衍射线。

[0229] 实施例7:对NSCLC细胞系的体外处理

[0230] 将5种已建立的NSCLC细胞系(即H2228、H3122、A549、HOP62和HOP92)暴露于剂量增加的化合物(1-1)(OncoEthix SA,瑞士)。暴露72小时后通过MTT试验确定对细胞存活力的作用。用GraphPad Prism 5.0软件计算生长抑制(GI)50%值。并使用市售抗体通过Western Blot分析蛋白质水平。按照制造商的说明,用Qiagen RNeasy试剂盒提取RNA,并用RT-PCR试剂盒的Superscript第一链合成体系反转录。在StepOnePlus实时PCR系统中利用Fast SYBR Green Master Mix进行RT-PCR。

[0231] 在暴露72小时后,化合物(1-1)在两种EML4-ALK-阳性NSCLC细胞中示出了抗增殖作用,在H2228和H3122细胞中的GI50值分别为629nM和627nM。有趣的是,化合物(1-1)在EML4-ALK-阴性(A49)细胞系中具有活性,GI50值为432nM。在所有细胞系中在蛋白质和mRNA水平表征BRD4/3/2、c-MYC、BCL-2、p21和细胞周期蛋白D1的表达。对化合物(1-1)敏感和抵抗的细胞系中前述蛋白均表现出类似的基础表达水平。在H3122和H2228细胞中分别鉴定了EML4-ALK变体1和3。对抗增殖活性的细胞信号传导途径评价表明,化合物(1-1)诱导STAT3的暂时上调,随后在暴露24小时至至多72小时下调,该途径是抗克唑替尼细胞系中ALK频繁上调的关键的下游效应子。有趣的是,c-MYC蛋白和mRNA水平似乎没有被25化合物(1-1)改变。在化合物(1-1)处理后,EML4-ALK-阳性H3122细胞示出了N-MYC mRNA水平的下调。

[0232] 这些结果表明,具有基因组ALK改变的NSCLC细胞系对通过化合物(1-1)引起的BET-BRD抑制是敏感的,随着下游信号传导途径的抑制伴随明显的抗增殖效应,这表明化合物(1-1)在ALK阳性NSCLC患者中能够作为抗癌剂进行临床开发。

[0233] 实施例8.

[0234] 材料和方法。将5种已建立的具有KRAS、LKB1、TP53和ALK不同致癌突变的NSCLC细胞系(即HOP62、HOP92、A549、H2228和H3122)(图19)暴露于剂量增加的化合物(1-1)(OncoEthix SA,瑞士)72小时,并通过MTT试验评价细胞增殖。结果表示三次进行的至少3次独立试验的平均值 $\pm$ 95%CI。使用市售抗体通过Western Blot分析蛋白质水平。对于细胞周期分析,细胞用PI染色并在处理24小时后用FACScan流式细胞仪分析。在StepOnePlus实时PCR系统中利用Fast SYBR Green Master Mix进行RT-PCR。采用Anova之后进行Dunnett's多重比较检验,结果表示至少2次独立试验的平均值 $\pm$ SD,其中相对于对照细胞(0.1% DMSO)* $p < 0.05$ 。在细胞系中进行联合化合物(1-1)的组合研究,所述细胞系单独暴露于增加剂量的化合物(1-1)或暴露于增加剂量的化合物(1-1)与依维莫司或克唑替尼的联合,并利用Chou&Talalay方法评价。利用CalcuSyn软件通过中效图(median effect plot)分析确定联合指数(CI)。CI < 1 ,协同作用;CI=1,累加作用;以及CI > 1 ,拮抗作用。结果表示三次进行

的3个独立试验的中值和范围。

[0235] 体内研究:5。将 10^6 个H3122细胞注入无胸腺的NMRI雄性裸鼠的侧腹部,当肿瘤体积达到 100mm^3 时随机分成3组(8只小鼠/组);对照(PBS,每天1次,口服,连续)、化合物(1-1)(50mg/kg /每天2次,灌胃,连续)或克唑替尼(25mg/kg /每天2次,灌胃,连续)。

[0236] 结果:化合物(1-1)在5种NSCL细胞系中的4种中示出了抑制细胞生长的作用,其中2种具有融合蛋白EML4-ALK⁺。在A549细胞中,KRAS和LKB1基因同时突变消除了化合物(1-1)的作用。在我们的细胞系组中,暴露于化合物(1-1)72小时后的GI50值的范围在 $0.1\mu\text{M}$ 至 $0.7\mu\text{M}$ 之间,表明化合物(1-1)在NSCLC细胞中具有广泛的活性(图13)。化合物(1-1)治疗也导致S期细胞百分比的减少(图14)。在NSCLC细胞系中,BRD4/3/2、c-MYC、BCL-2、p21和细胞周期蛋白D1的蛋白质水平和mRNA水平表达的表征未示出这些蛋白的基础水平和对化合物(1-1)敏感性之间的任何关系(图15A和15B)。即,对化合物(1-1)敏感性与NSCLC细胞中BRDs、C-MYC、N-MYC、BCL2或P21的基础水平无关。在对化合物(1-1)敏感的细胞系中,我们观察到HOP92细胞中C-MYC mRNA水平和蛋白质水平的快速下调,以及在4小时后HOP62和H3122细胞中N-MYC mRNA水平的快速下调,在24小时后仍然维持这样(图16A至16C)。化合物(1-1)与ALK⁺抑制剂克唑替尼联合,在H2228细胞中共暴露48小时后具有累加作用($\text{CI}=0.9$),在HOP62、HOP92、A549和H2228细胞系中与依维莫司具有累加/协同作用(图17)。在具有H3122肿瘤的小鼠中,化合物(1-1)抑制肿瘤生长的程度类似于EML4-ALK抑制剂克唑替尼(图18)。我们的数据表明包括具有EML4-ALK融合基因或KRAS突变的NSCLC细胞系,在体外和体内对化合物(1-1)BET抑制是敏感的。

[0237] 本领域技术人员应该理解的是,在不脱离本发明的宽泛的发明构思的条件下可以对上文所示的并描述的示例性实施方案进行修改。因此,应该理解的是本发明不限于所示的并描述的示例性实施方案,其旨在涵盖在权利要求书所限定的本发明的精神和范围内的修改。例如,示例性实施方案的特定特征可以为所要求保护的发明的一部分或不是其一部分,并且所公开的实施方案的特征可以结合。除非本发明作出具体说明,术语“一个”、“一种”和“所述”不限于一个元素,而是应该理解为“至少一个”。

[0238] 应该理解的是,本发明的至少一些特征和描述被简化为集中于与清楚地理解本发明有关的元素,同时为了清晰起见,除去了本领域普通技术人员将理解的其他元素(也可以包含本发明的一部分)。但是由于此类元素是本领域公知的,并且由于它们不一定会更有利于更好地理解本发明,所以在本发明中未提供此类元素的描述。

[0239] 此外,所述的方法并非依赖于本发明列出的步骤的特定顺序,就此而言,步骤的特定顺序不应该解释为对权利要求的限定。涉及本发明的方法的权利要求不应该限于书写顺序的步骤的性能,并且本领域的技术人员可以容易理解这些步骤可以改变,并且仍然保持在本发明的精神和范围内。

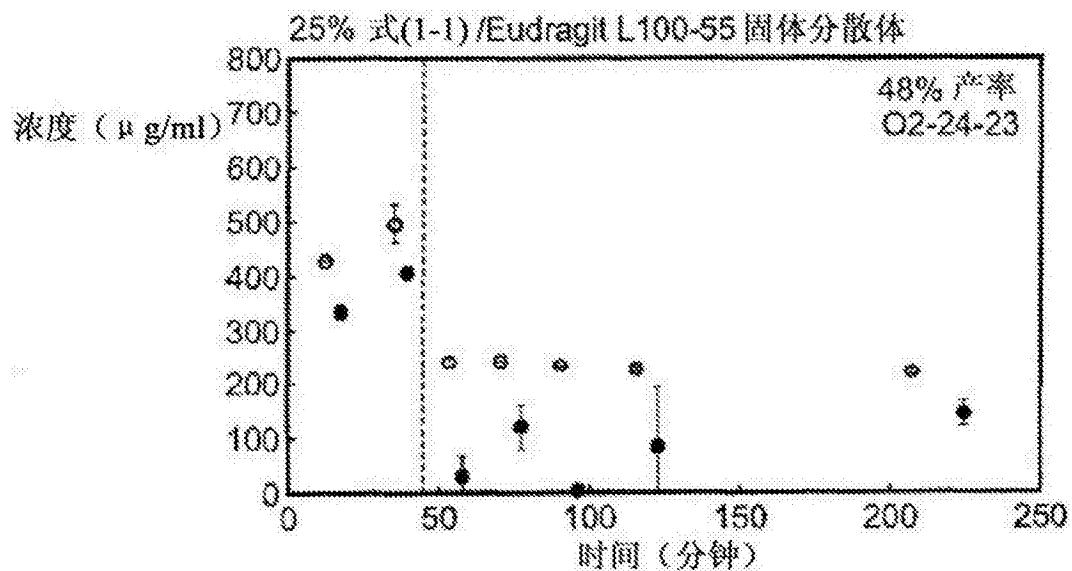


图1A

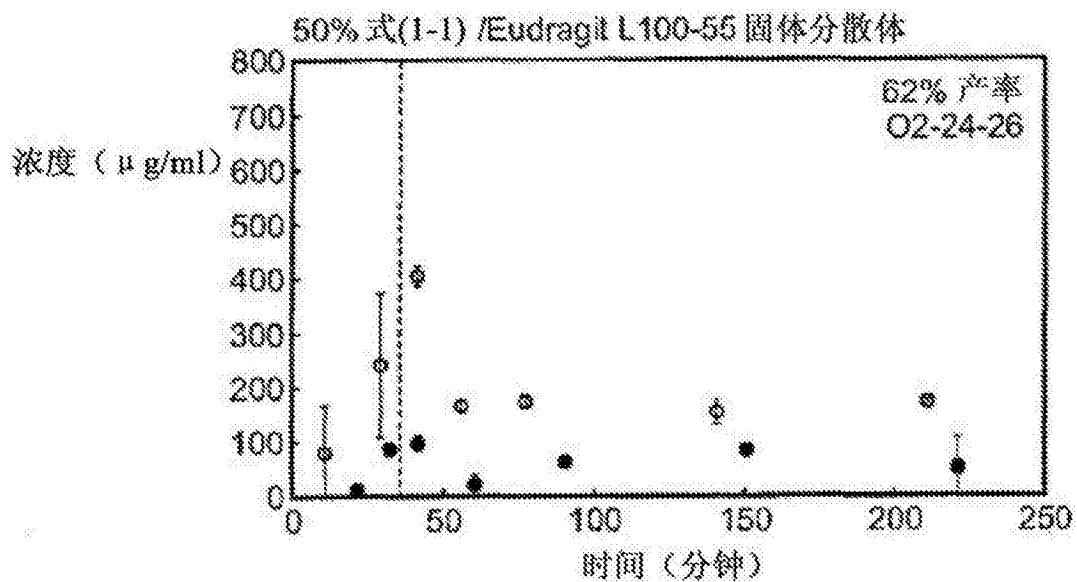


图1B

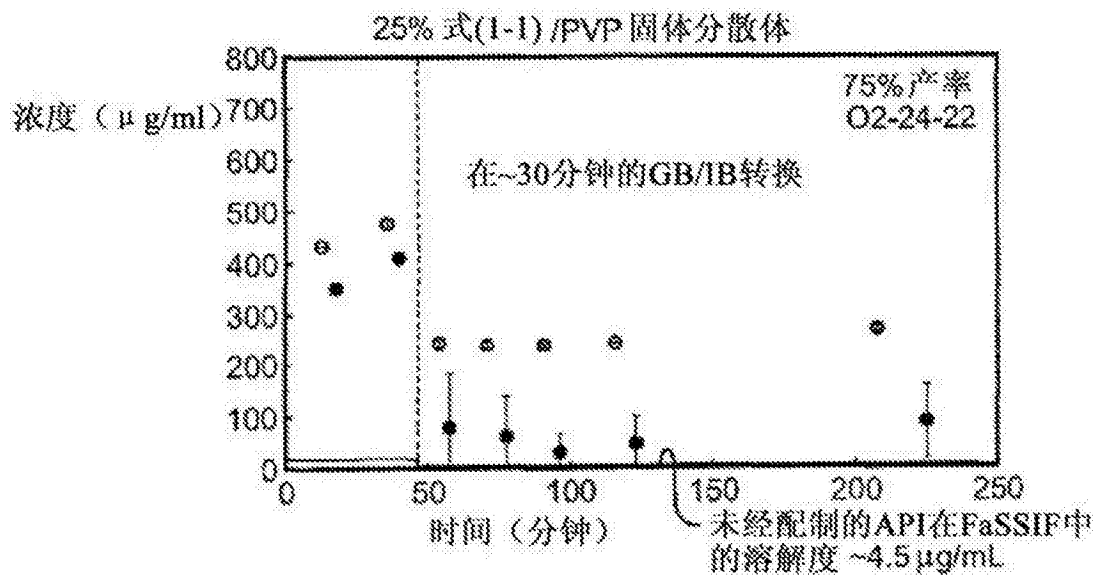


图1C

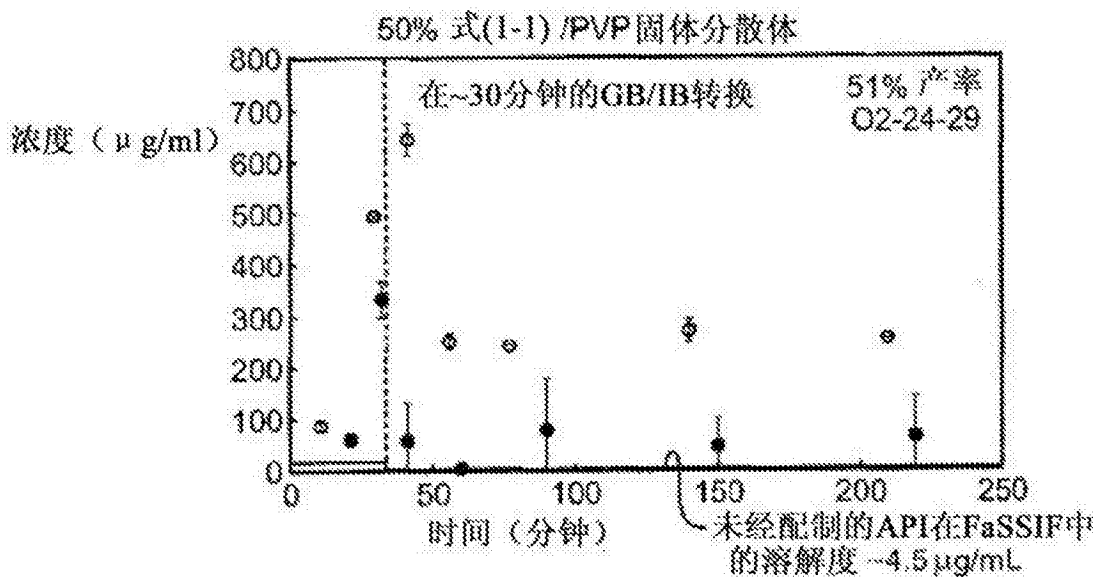


图1D

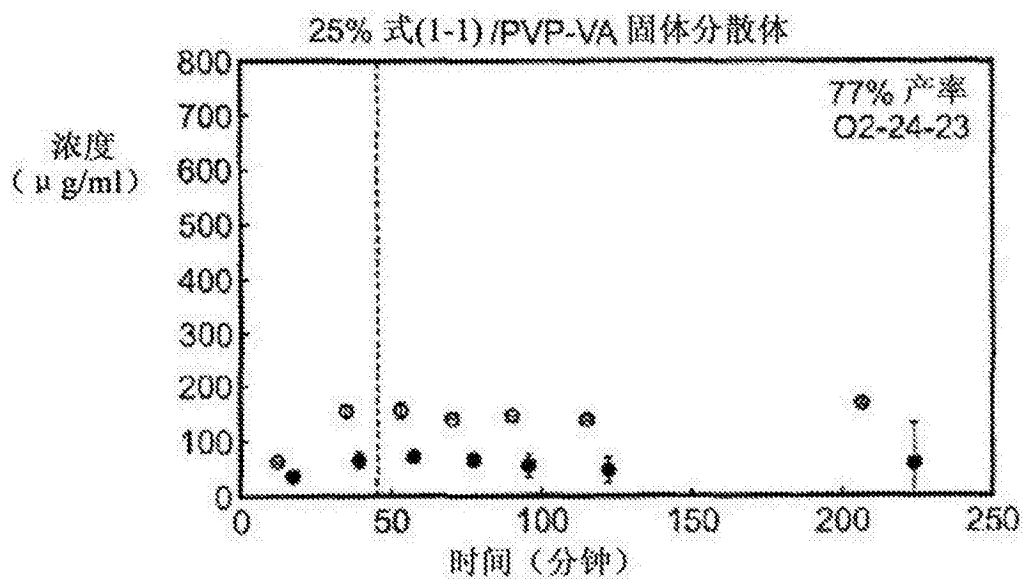


图1E

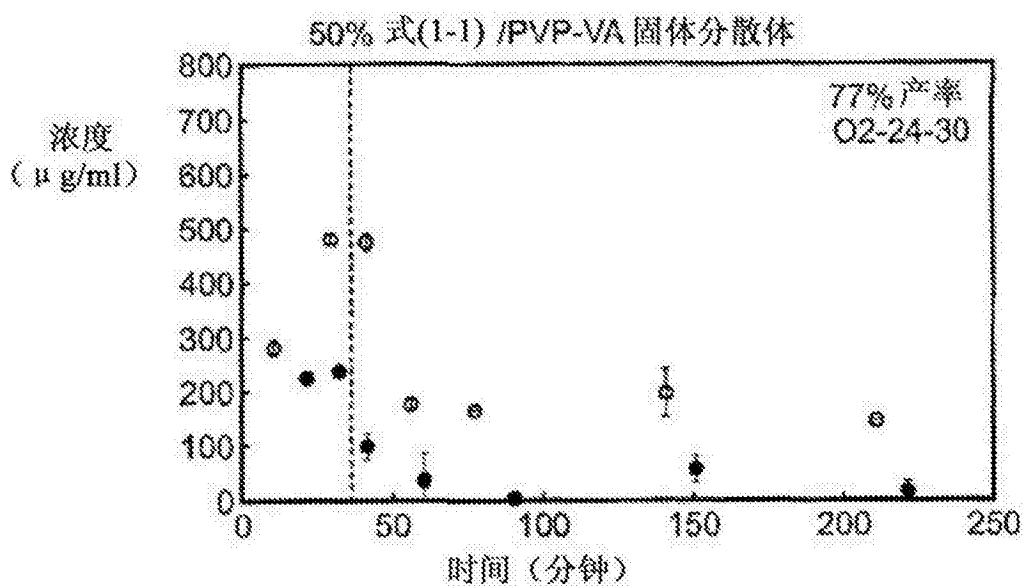


图1F

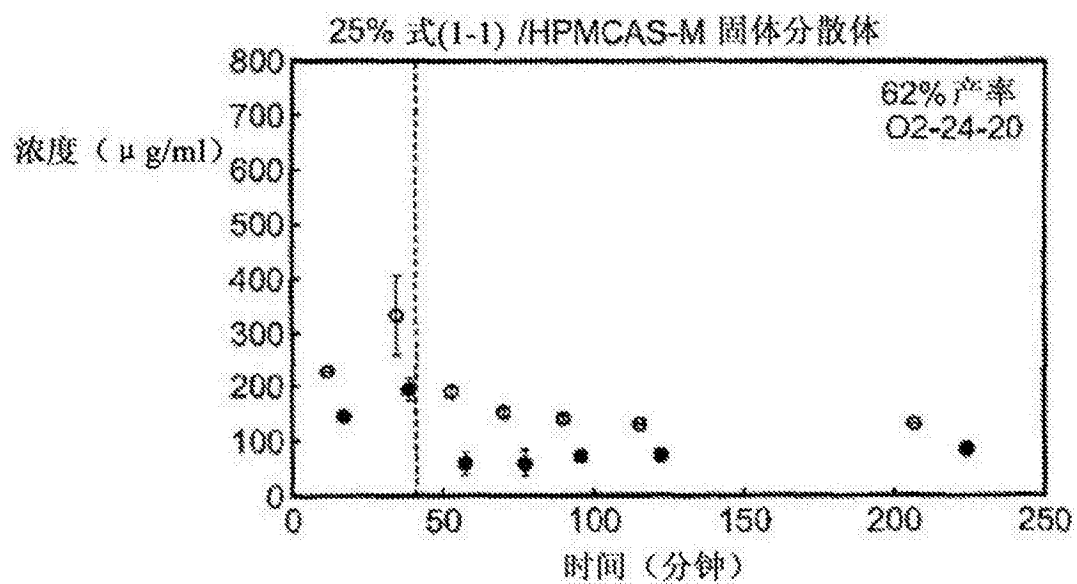


图1G

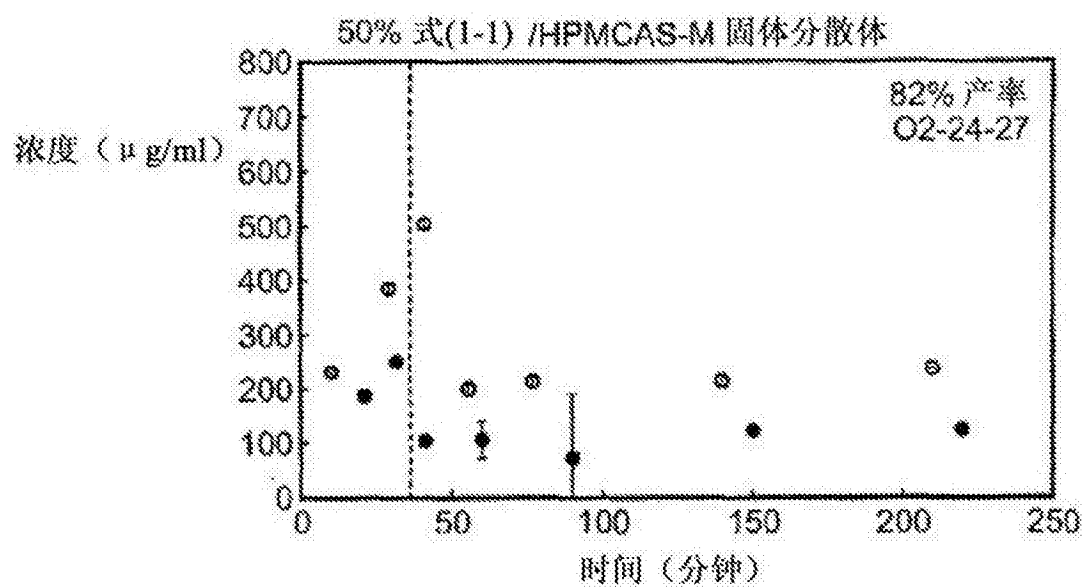


图1H

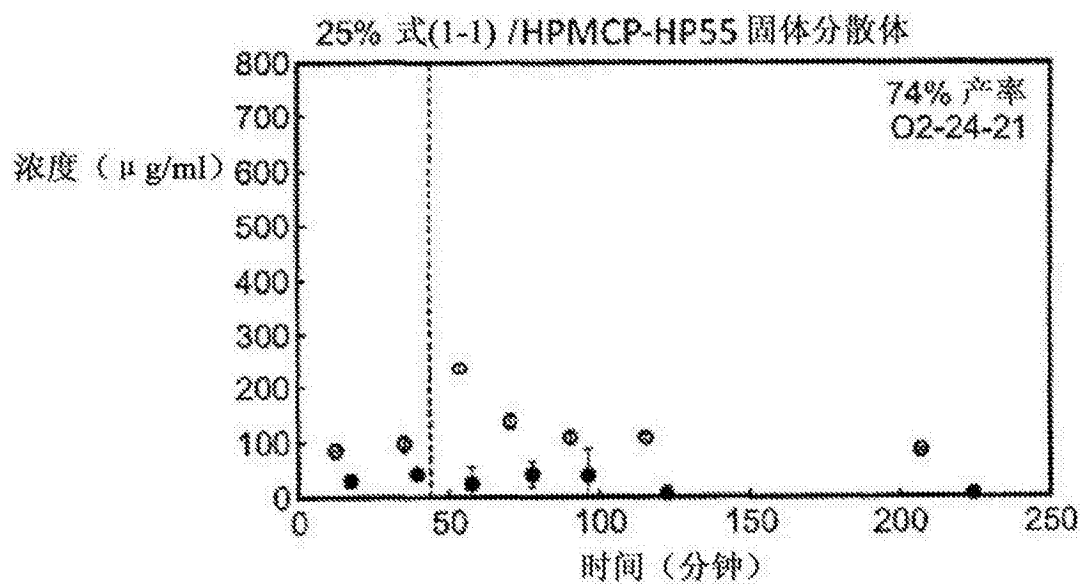


图1I

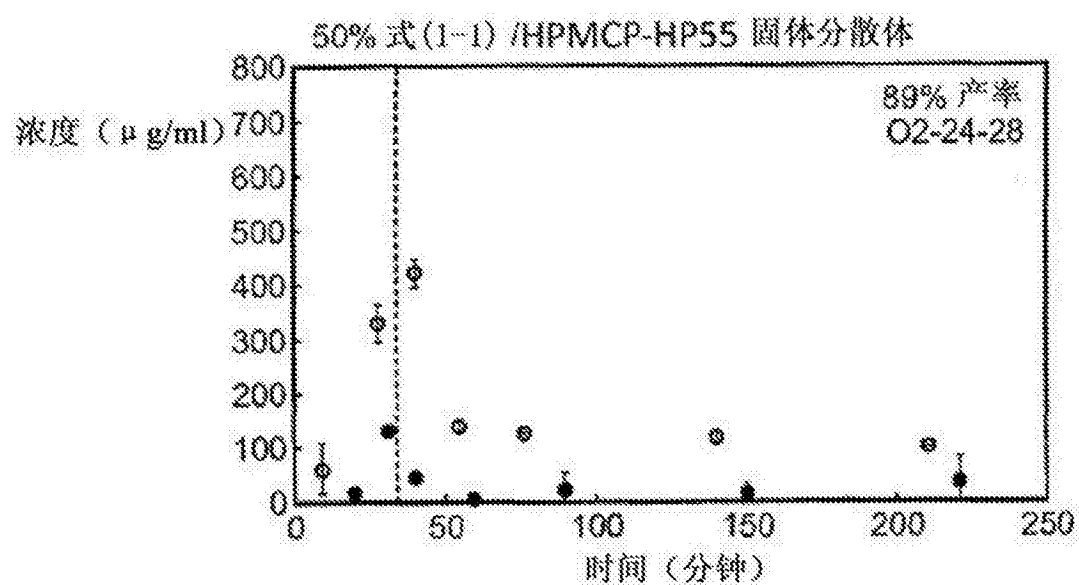


图1J

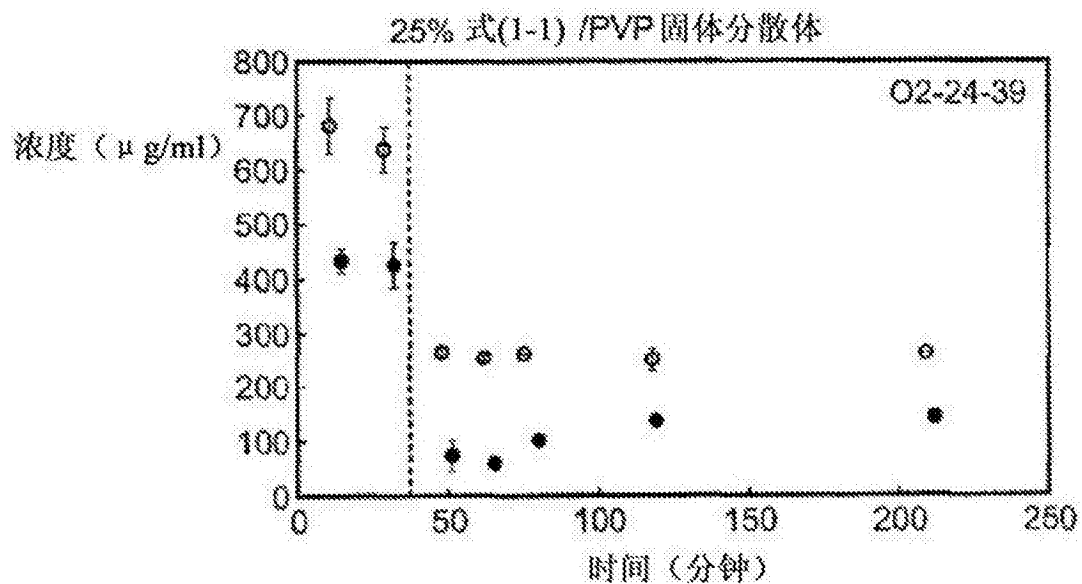


图2A

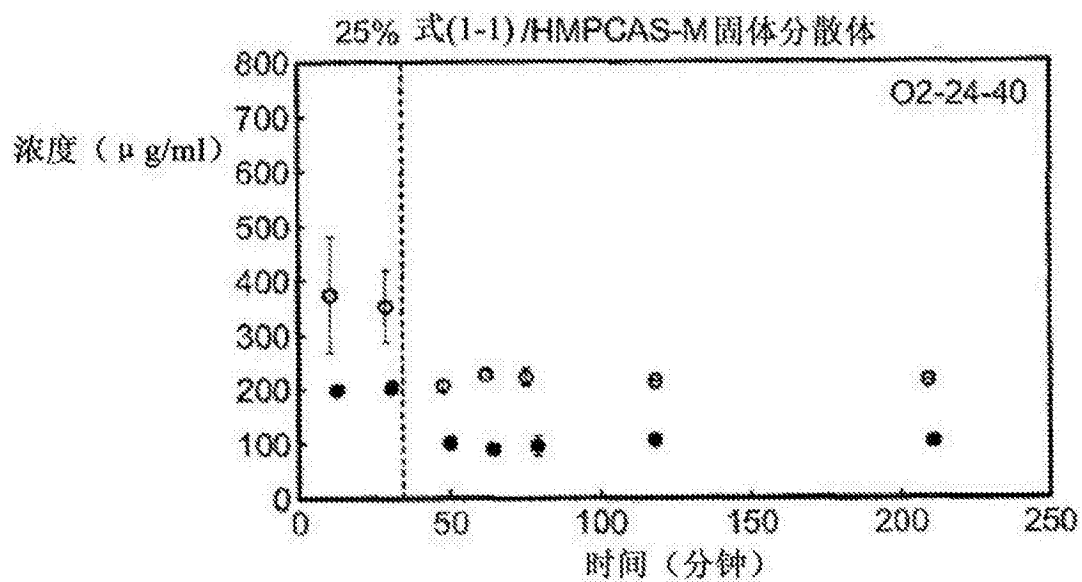


图2B

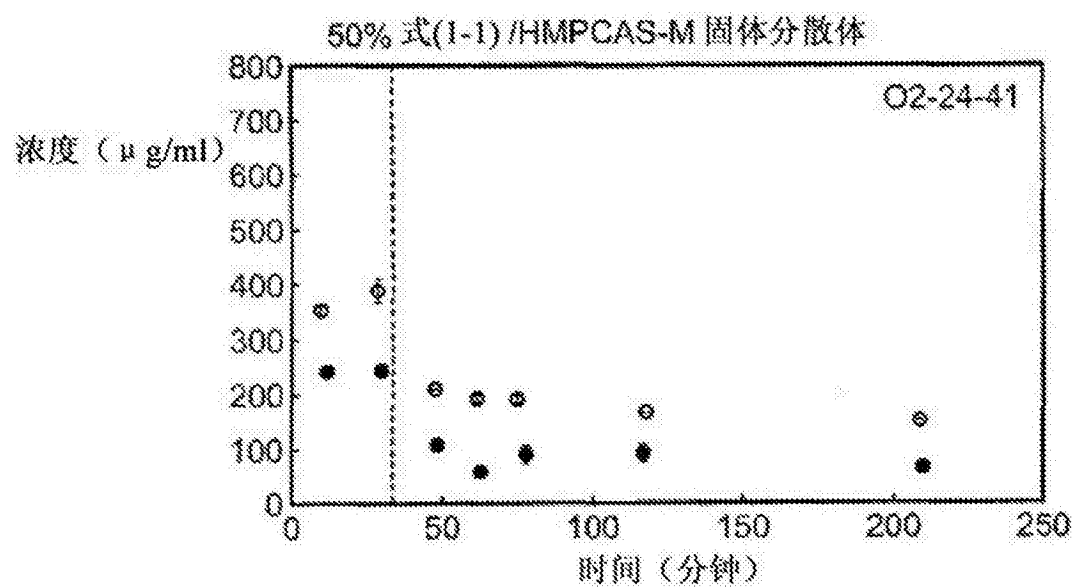


图2C

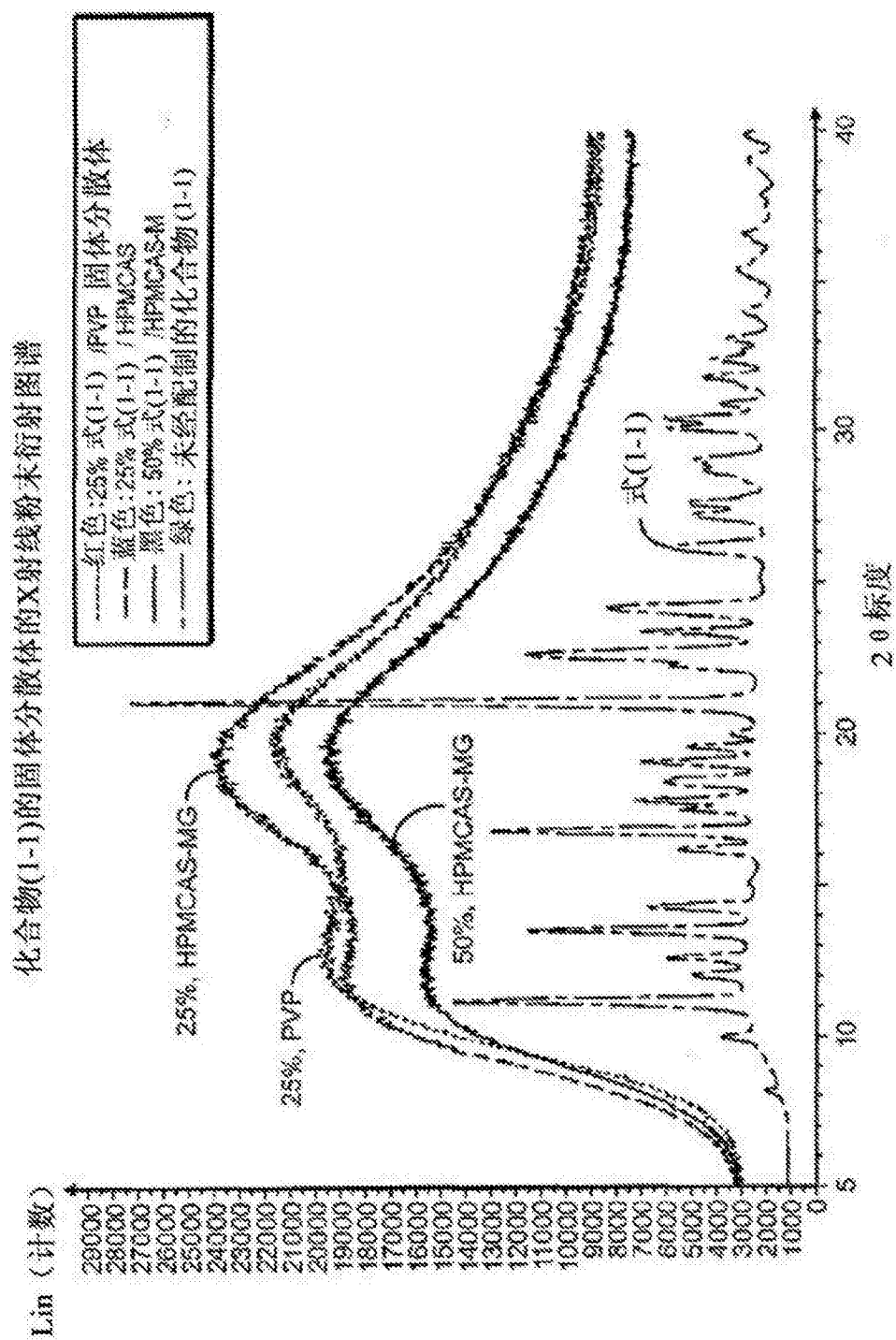


图3

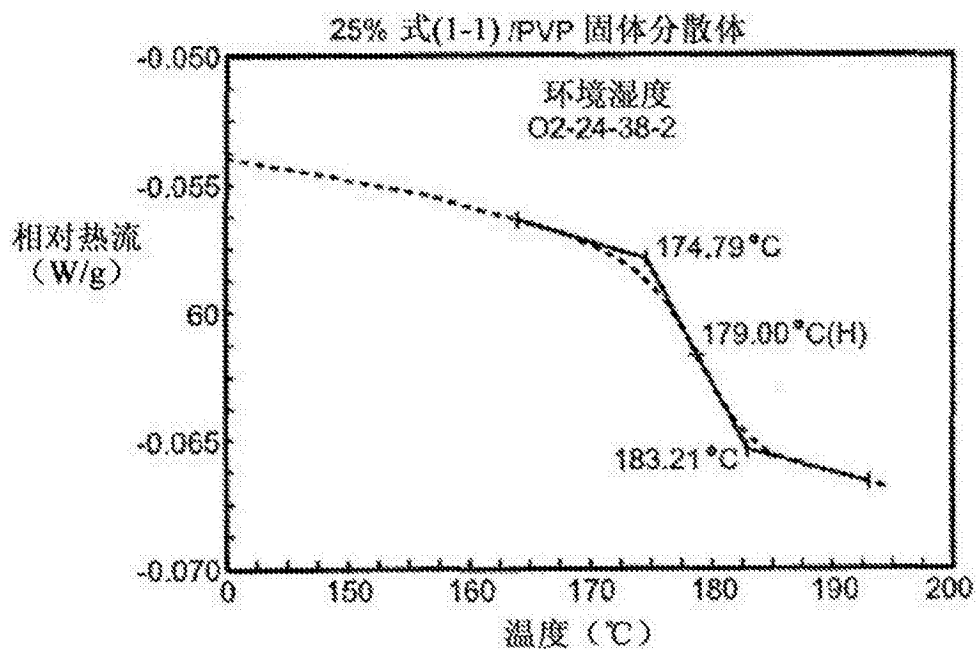


图4A

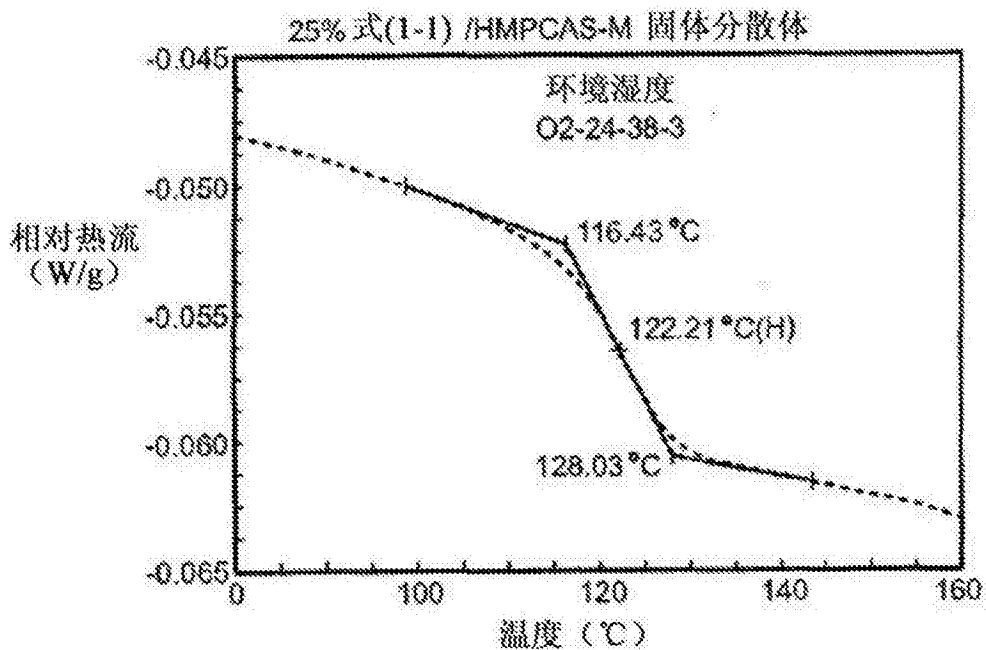


图4B

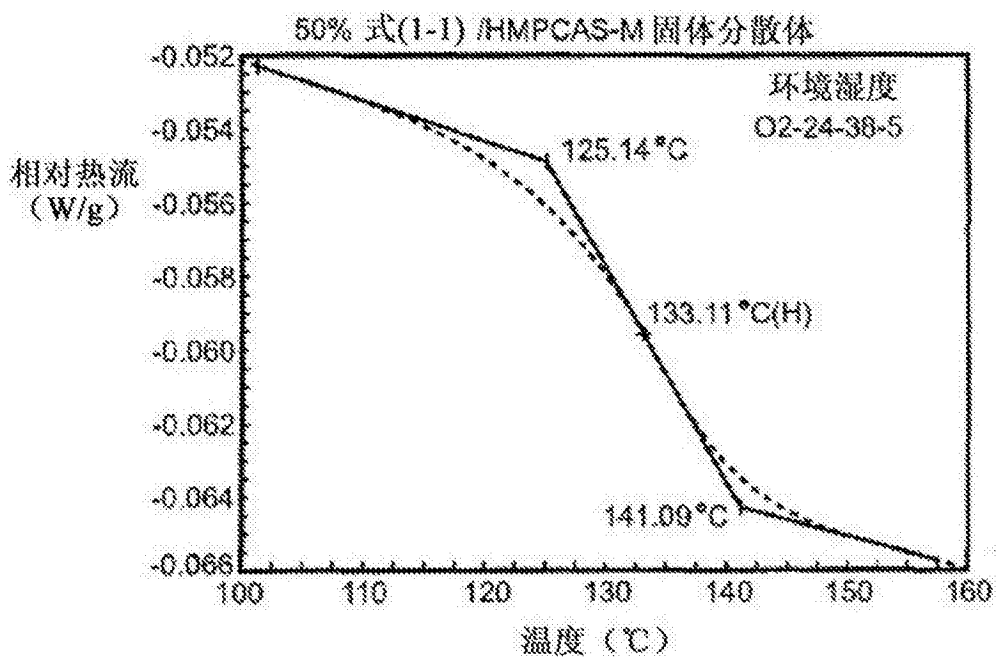


图4C

化合物(1-1)的固体分散体的玻璃化转变温度 (T_g) 对相对湿度 (RH) 的图

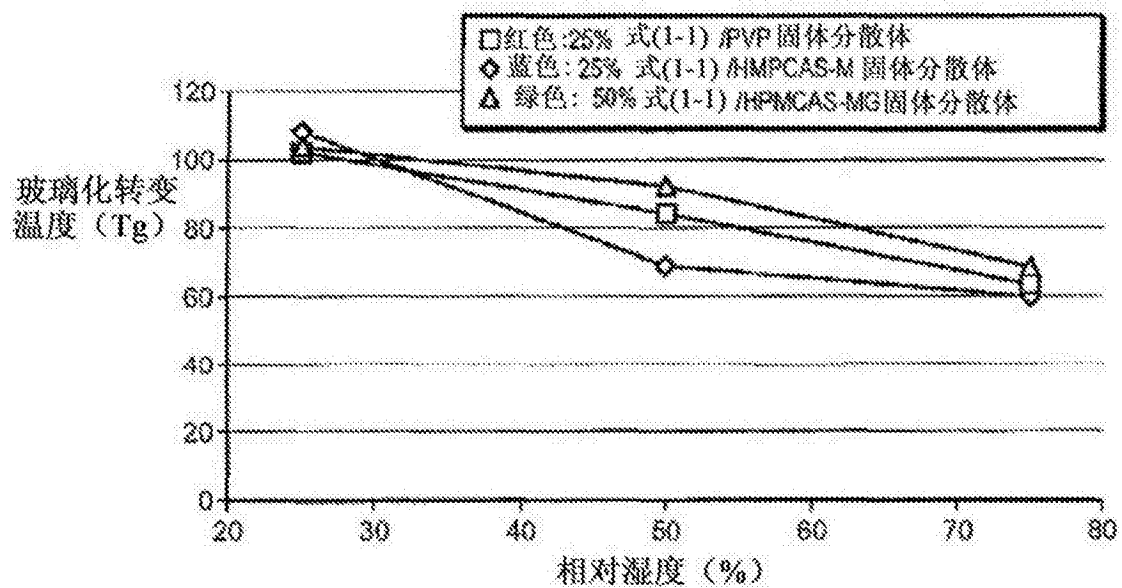


图5

在75%的相对湿度下平衡的化合物(1-1)的25%
式(1-1)/PVP固体分散体的修正的差示扫描量热轨迹

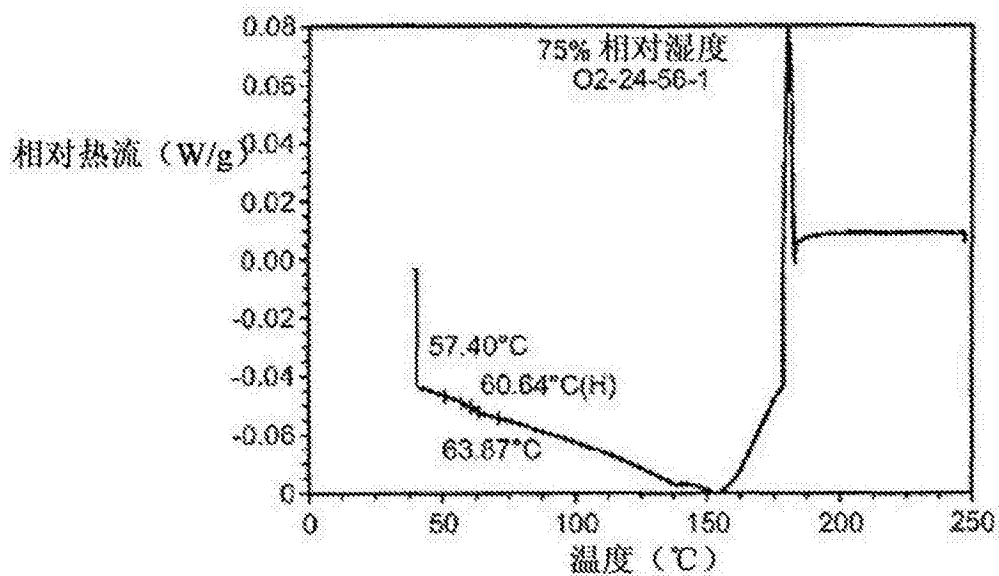


图6

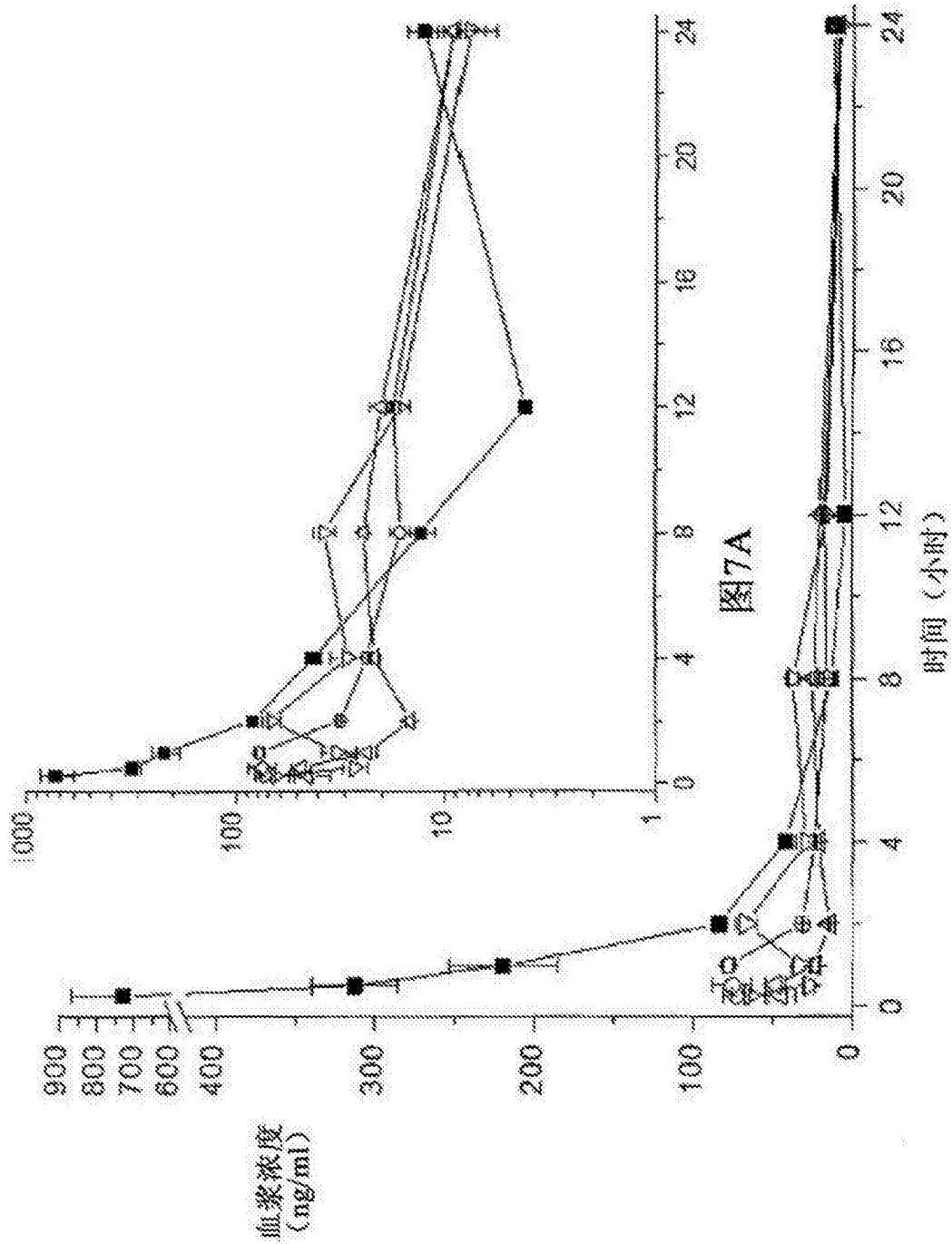
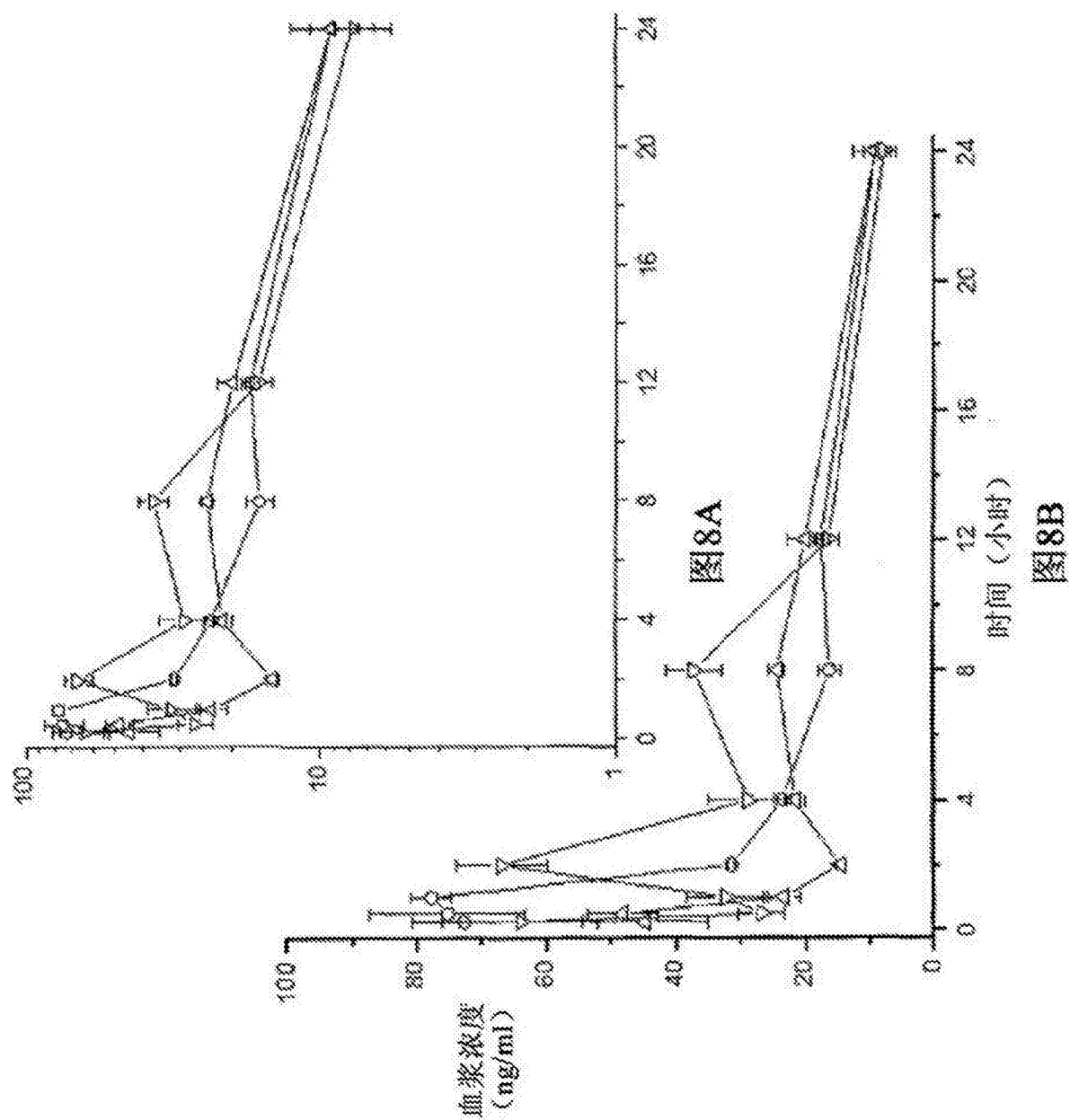


图7B

图7A



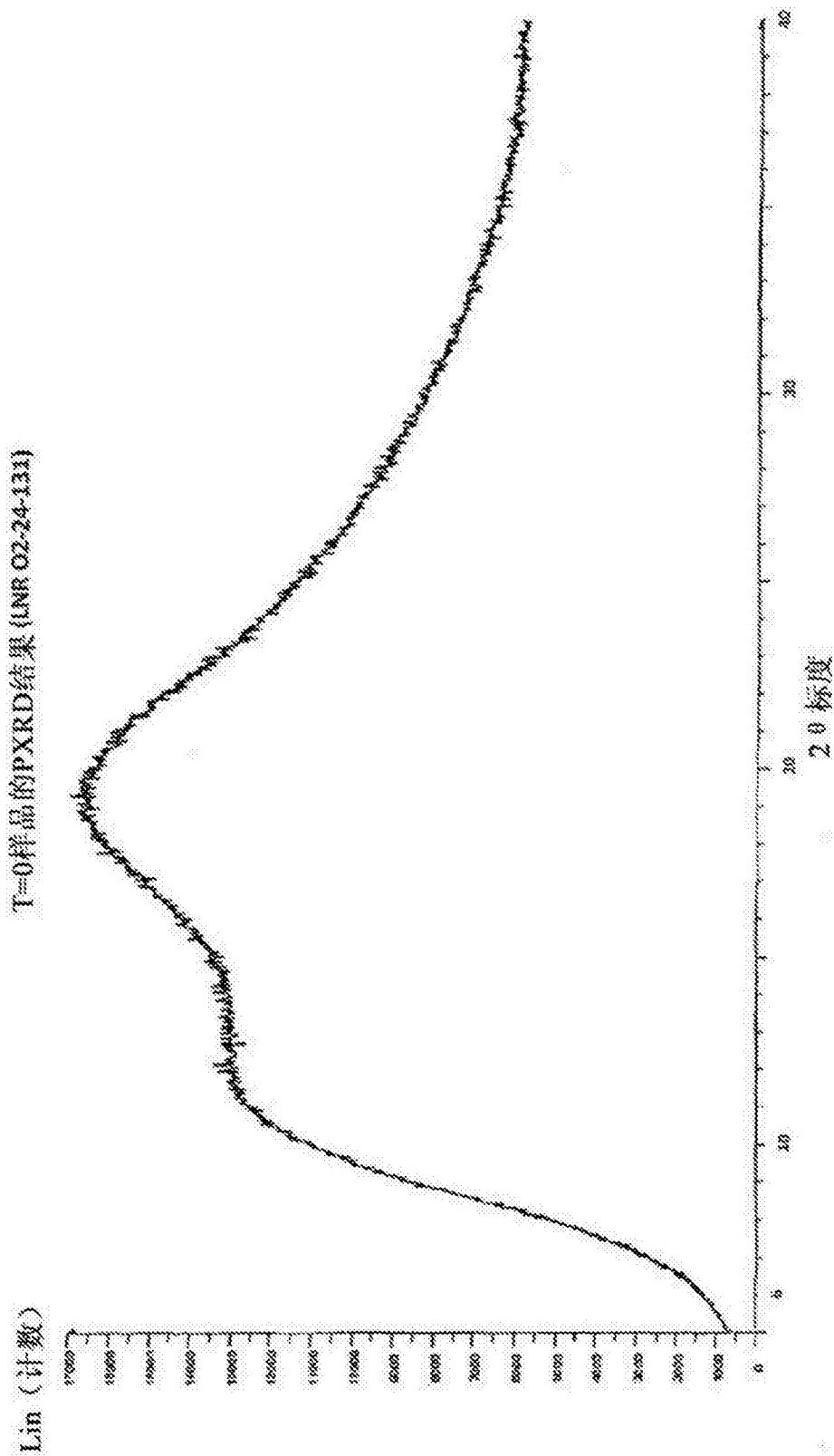


图9

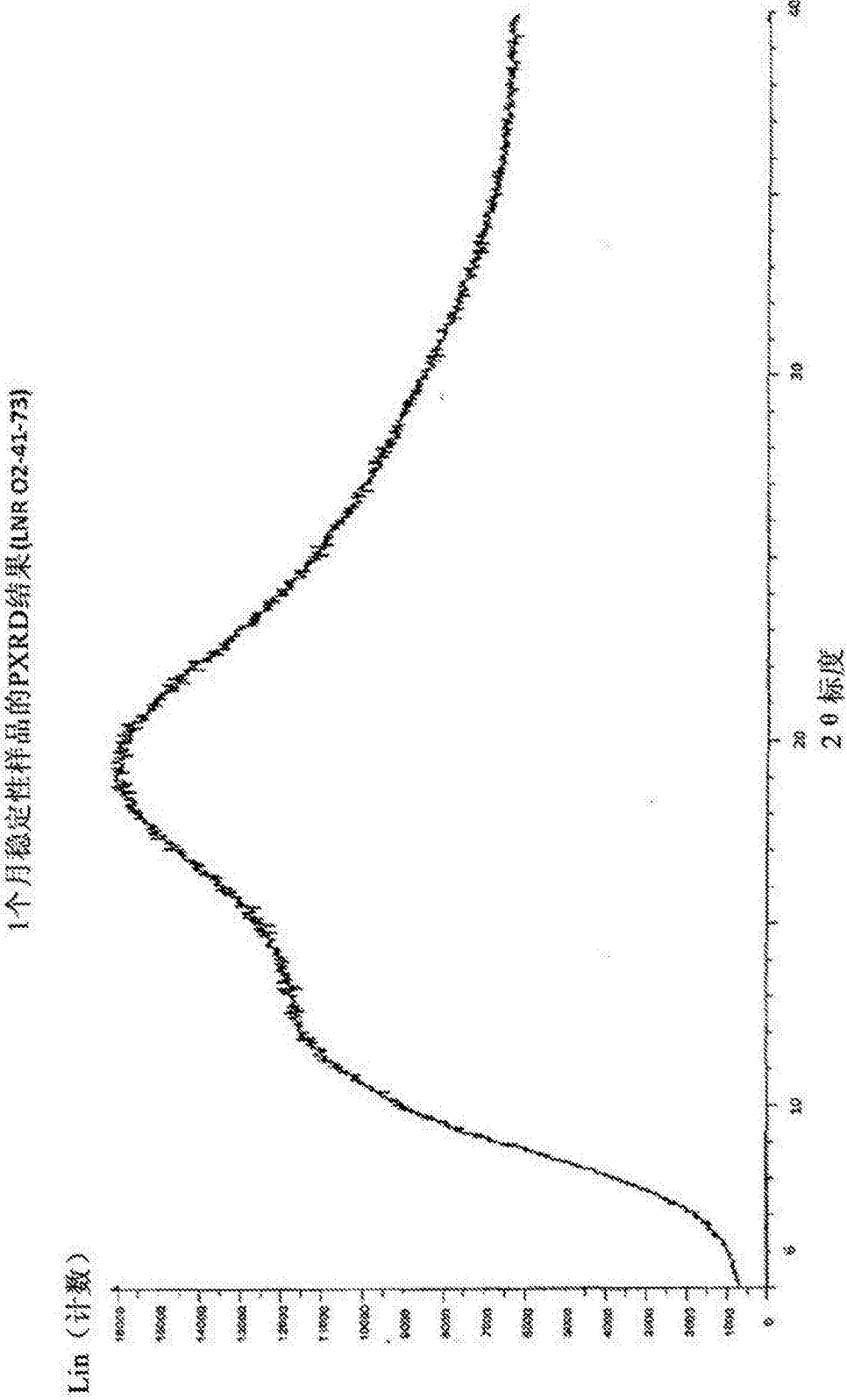


图10

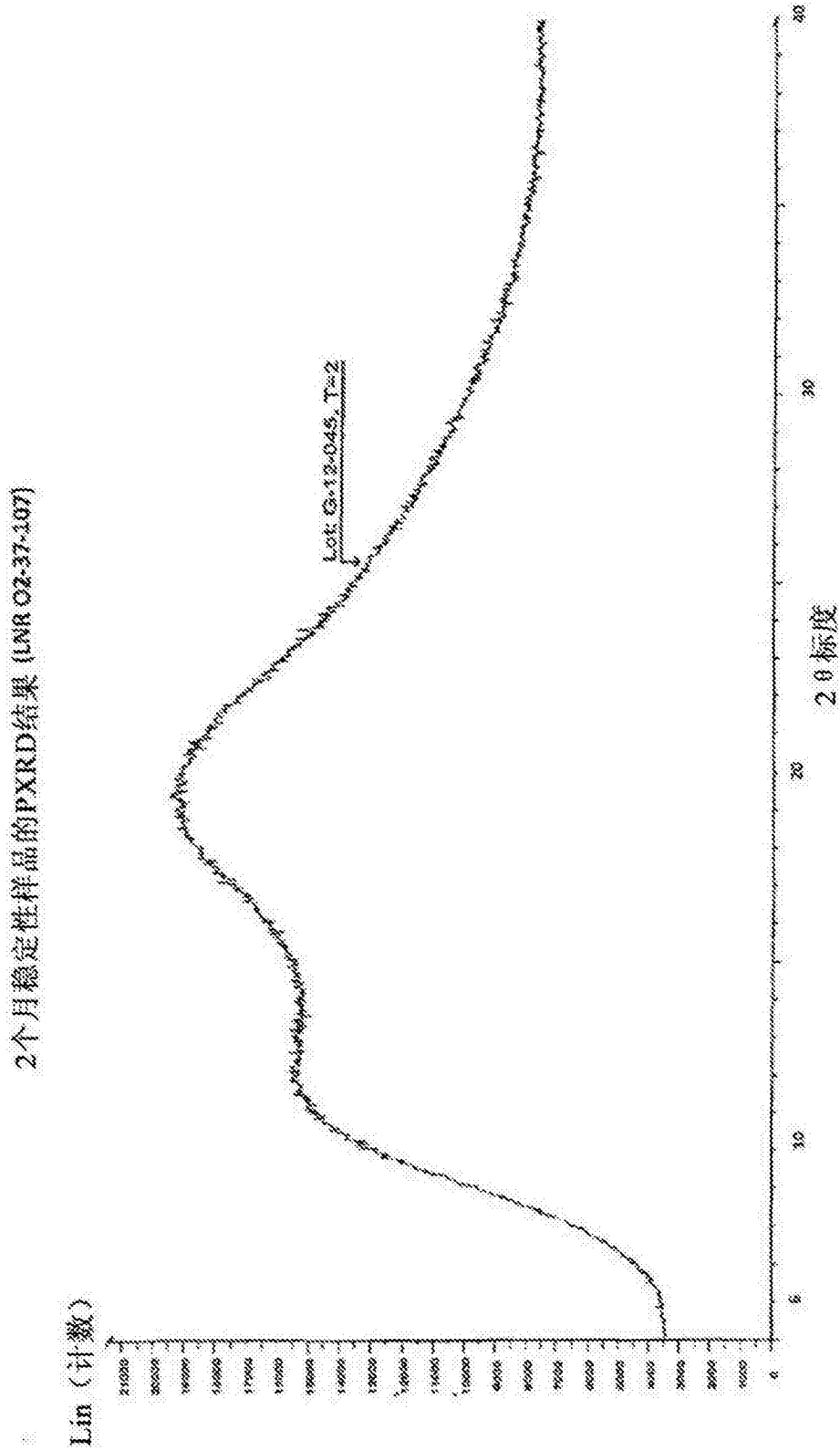


图11

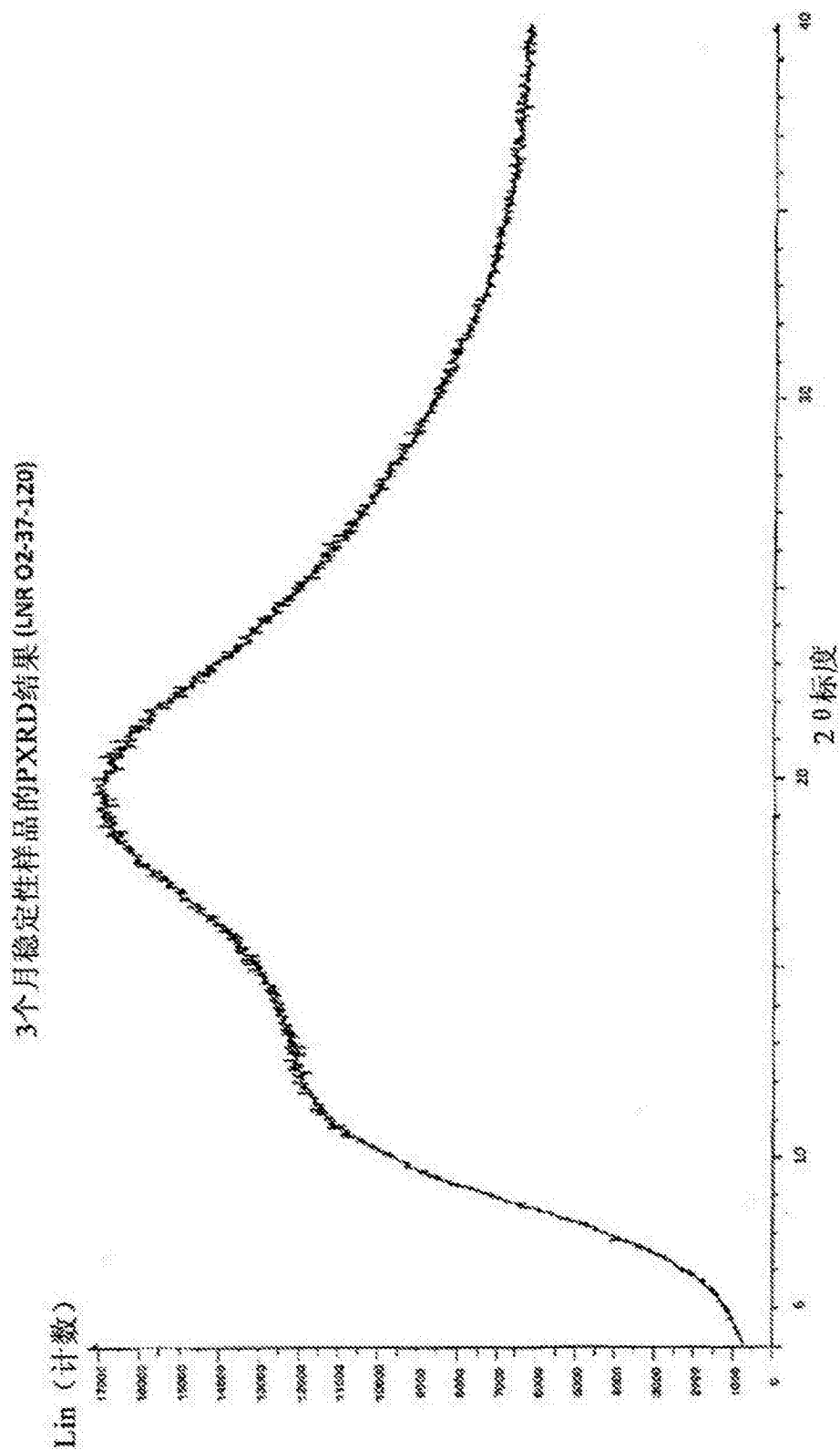


图12

细胞系	OTX015		对NSCLC细胞系中关键蛋白的突变状态的表征				
	GI ₅₀ [μM] (95%IC) 72h	Emax (at 6 μM)	EM14-ALK 融合蛋白	KRAS Exon2	UHRF1 (*)	TP53 (*)	MYC Status (*)
HOP62	0.11 (0.08-0.17)	54	阴性	杂合突变 G34G>T	WT	杂合突变 T673>T67G	WT 无MYC扩增
HOP92	0.10 (0.06-0.16)	58	Negative	WT	WT	杂合突变 错义替换 G128G>T	WT MYC扩增
H2228	0.63 (0.42-0.95)	35	阳性变体3	WT	WT	杂合突变 P91C>T	杂合缺失 移码突变 G3399GAG
H3122	0.70 (0.52-0.93)	41	阳性变体1	NE	NE	NE	NE
A549	>6	82	Negative	杂合突变 G34G>A	突变 无义替换 T309 G>Y	WT	WT 无MYC扩增

(*) <http://www.sanger.ac.uk/perl/genetics/CGP/cosmic>. NE = no tevaluated

图13

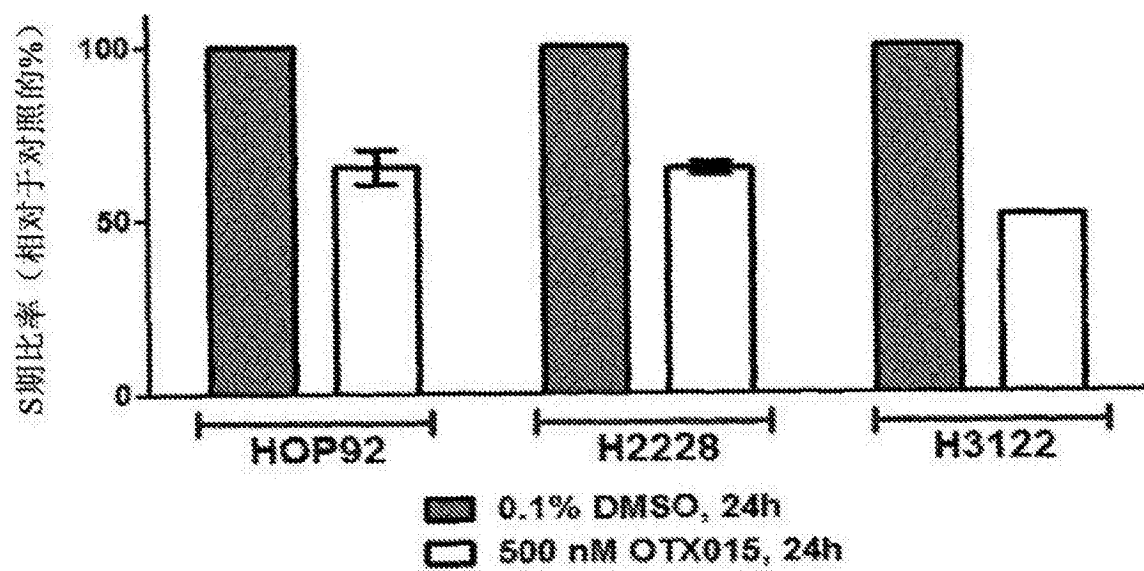


图14

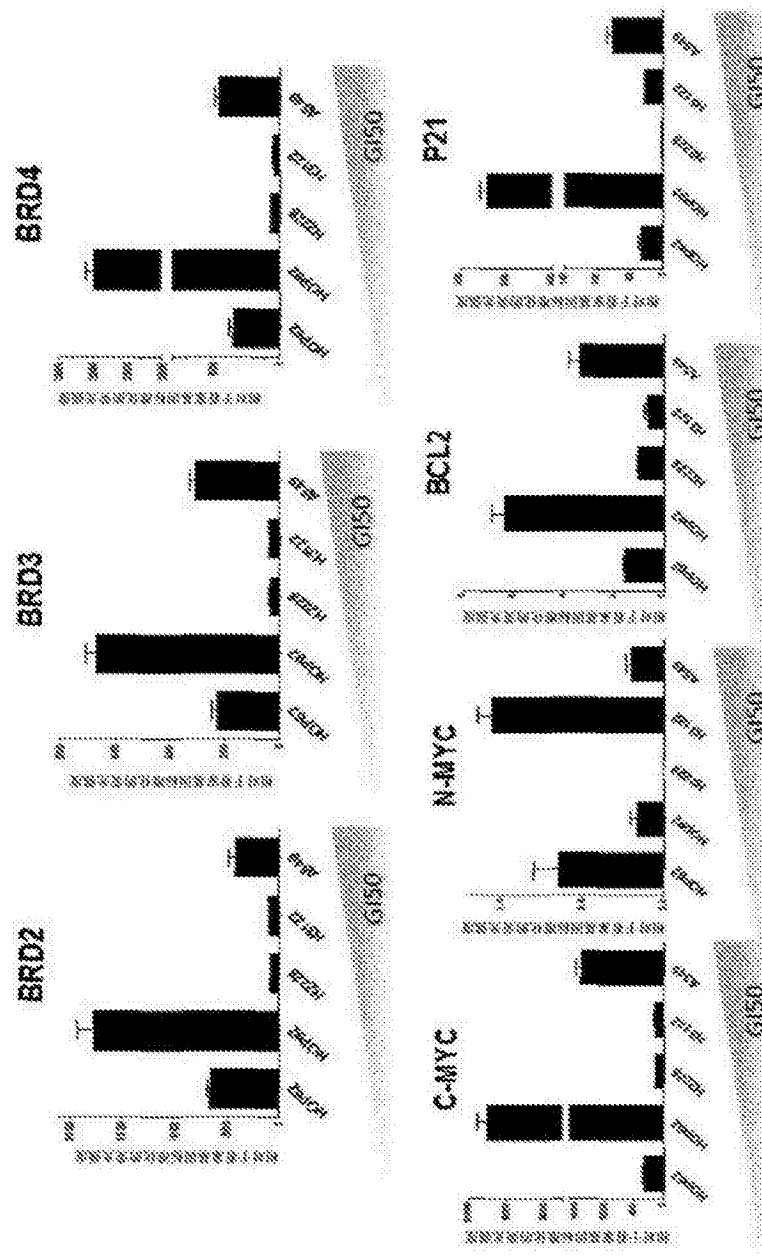


图15A

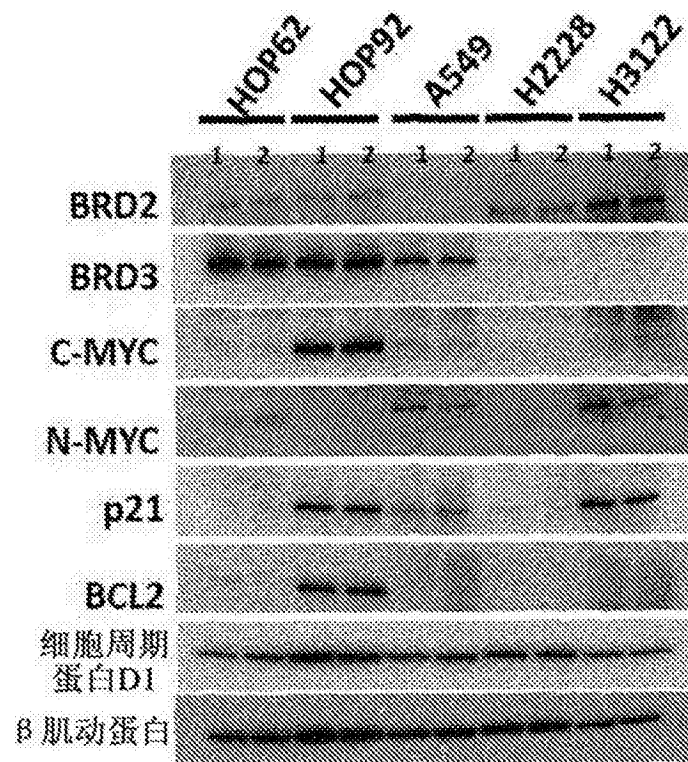


图15B

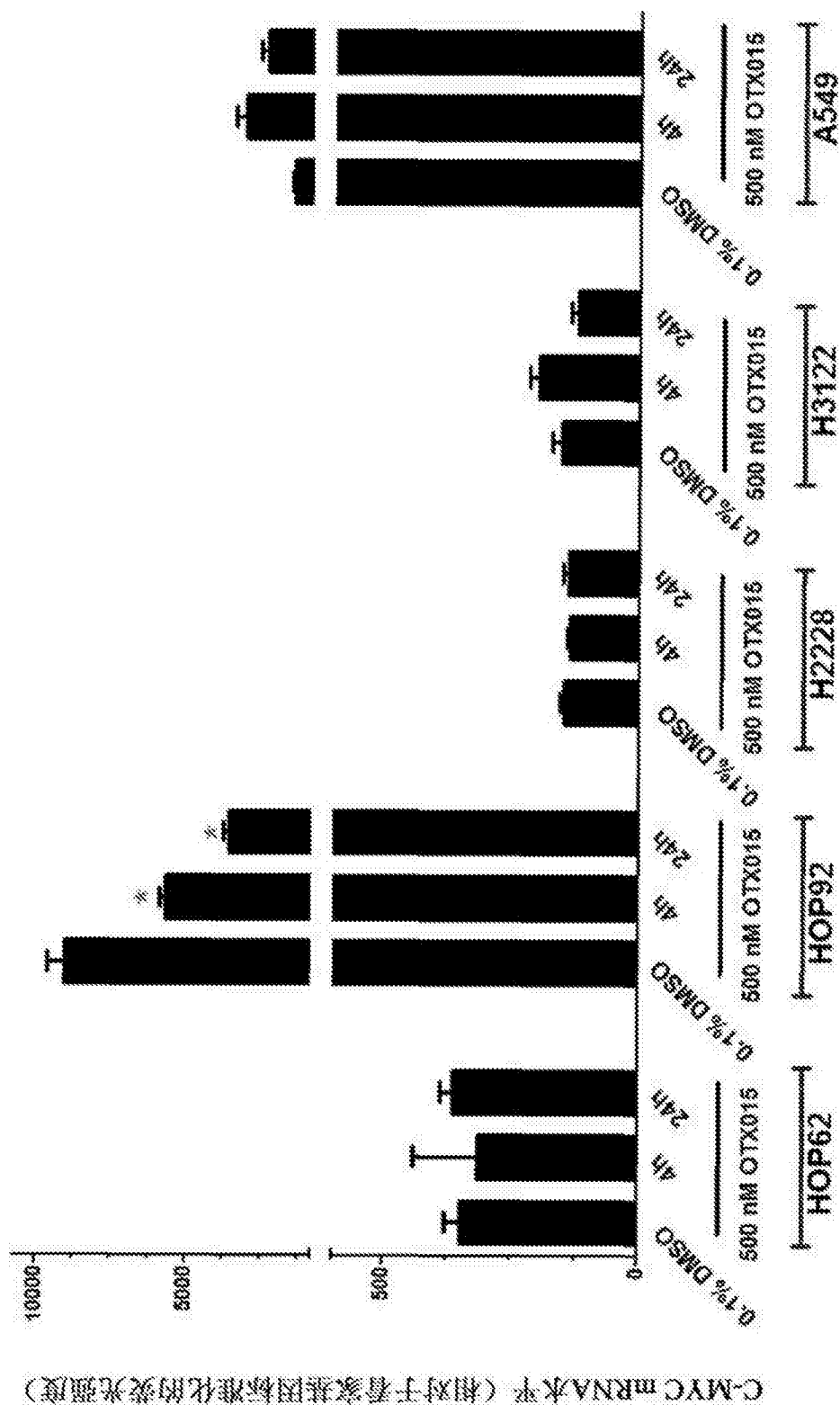


图16A

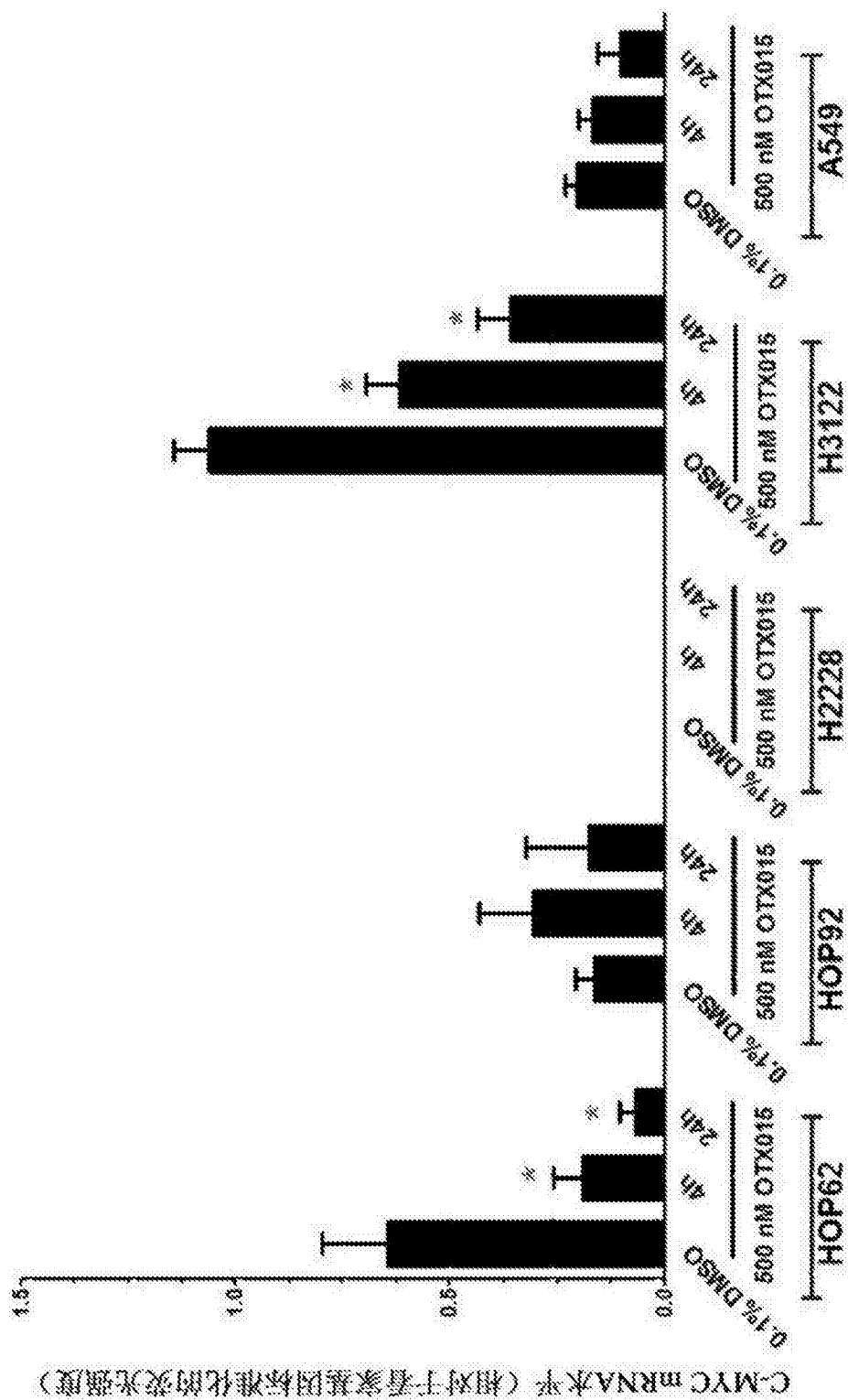


图16B

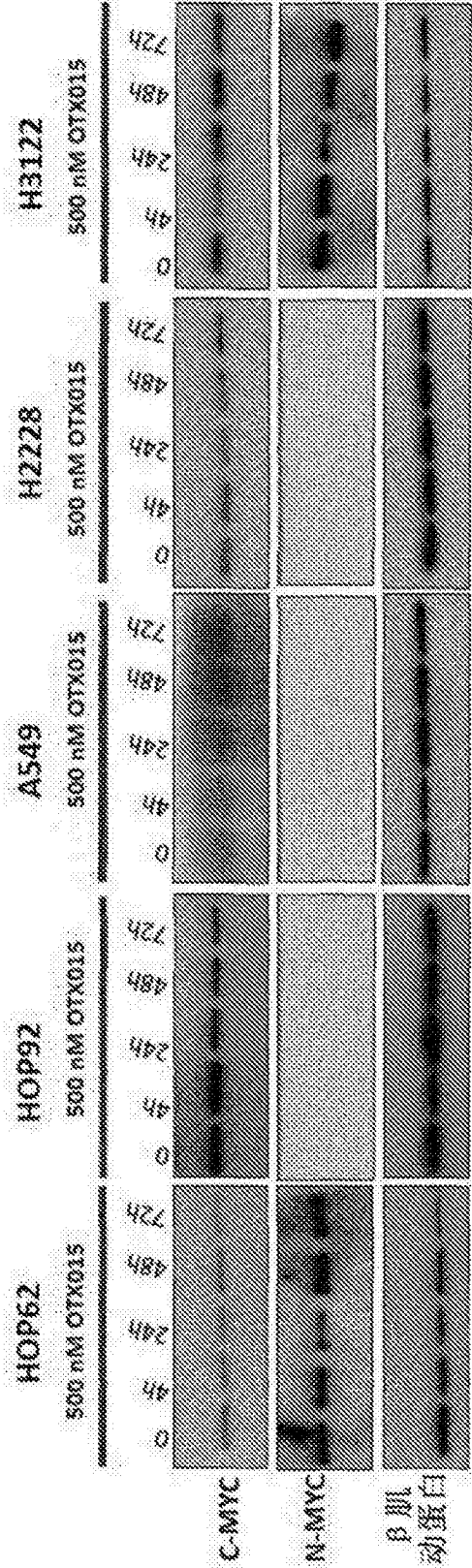


图16C

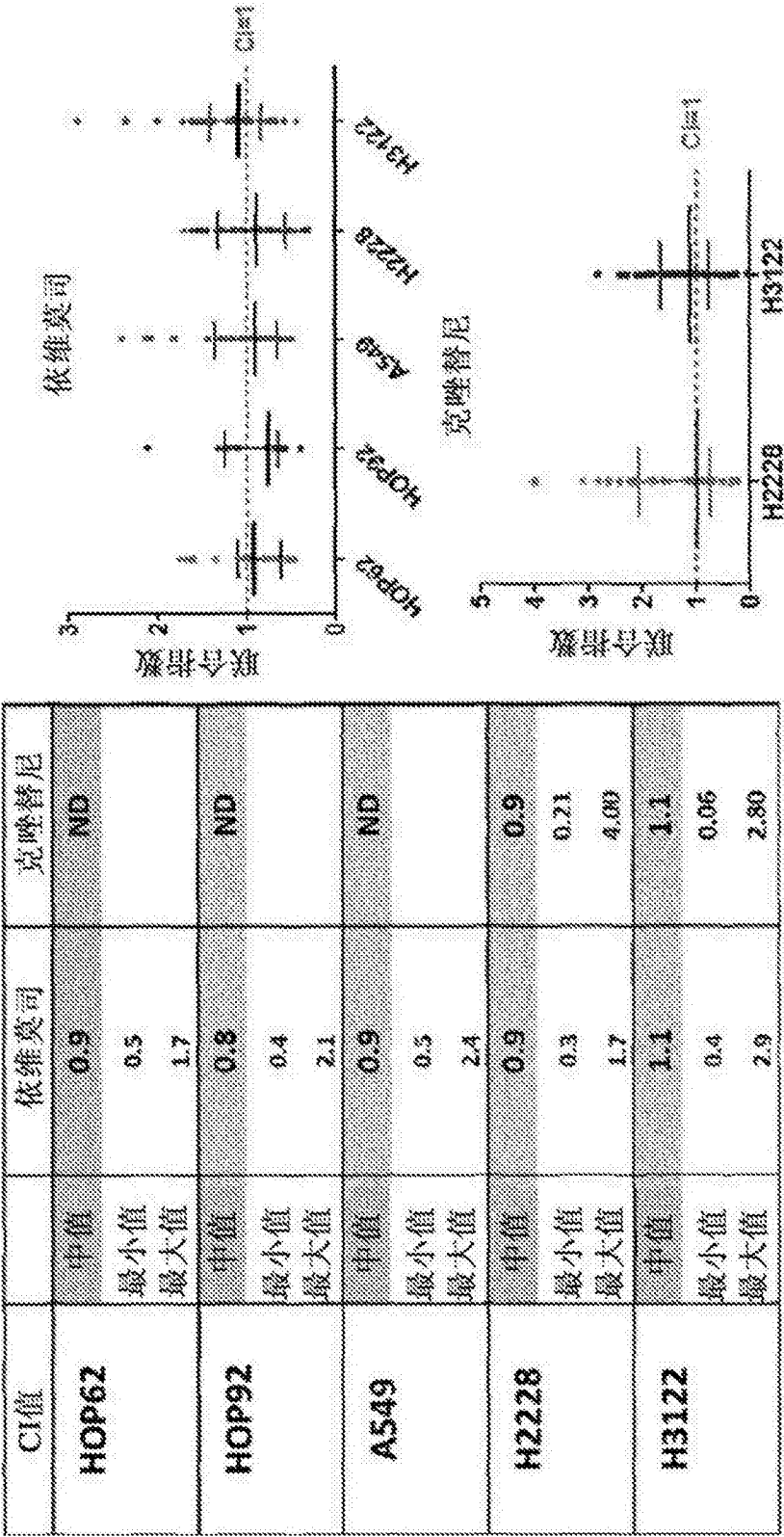


图17

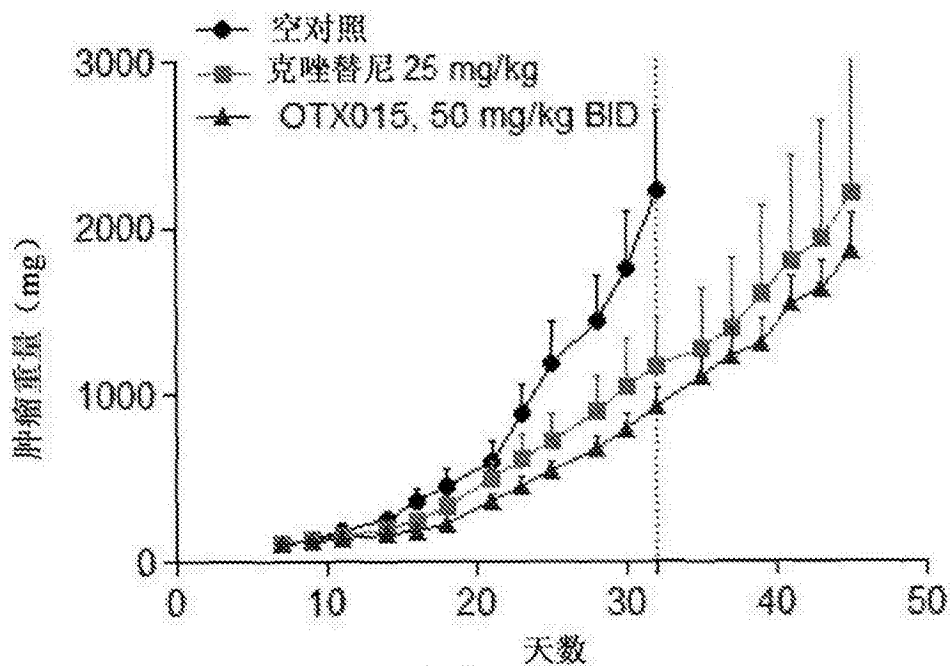


图18A

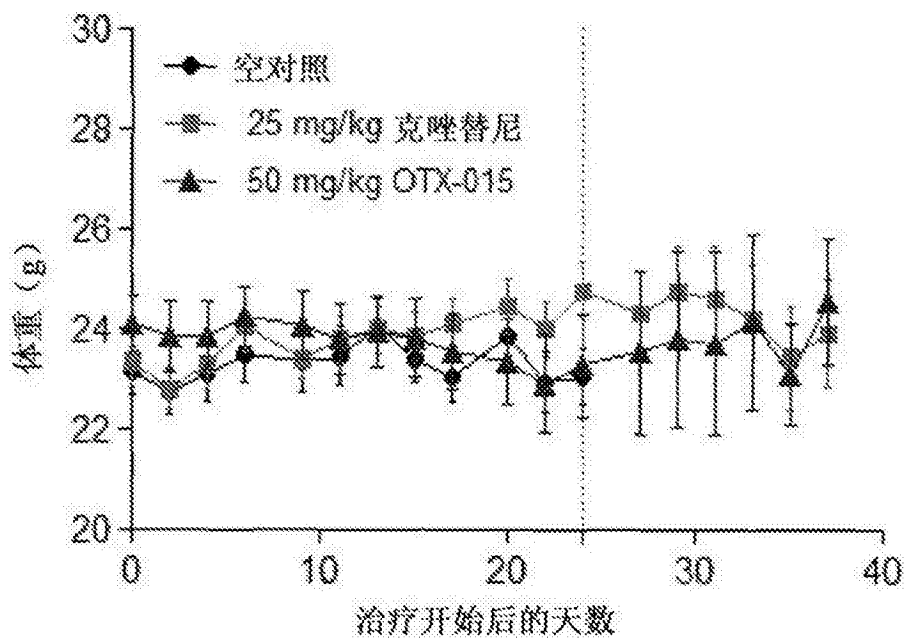


图18B