



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113330011 A

(43) 申请公布日 2021.08.31

(21) 申请号 202080010548.8

(22) 申请日 2020.01.23

(66) 本国优先权数据

PCT/CN2019/073254 2019.01.25 CN

PCT/CN2019/095227 2019.07.09 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.07.22

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2020/073944 2020.01.23

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/151756 EN 2020.07.30

(71) 申请人 百济神州有限公司

地址 英属开曼群岛大开曼岛卡玛纳海湾索
纳瑞斯大道94号

(72) 发明人 张国良 周昌友 孙焜彬

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 陈桢

(51) Int.Cl.

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(54) 发明名称

B-RAF激酶二聚体抑制剂的稳定的固体分散
体、制备方法及其用途

(57) 摘要

本文公开了一种物理上稳定的固体分散体，其包含化合物1，即B-RAF激酶二聚体抑制剂1-((1S,1aS,6bS)-5-((7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-4-基)氧基)-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-基)-3-(2,4,5-三氟苯基)脲，和特定的稳定聚合物，其制备方法以及所述固体分散体的用途。本文还公开了化合物1的结晶形式。

权利要求书7页 说明书44页 附图17页

1. 一种包含化合物1和稳定聚合物的稳定无定形固体分散体,其中化合物1以其固态、分子地分散在由所述稳定聚合物形成的聚合物基质内。

2. 根据权利要求1所述的无定形固体分散体,其中所述稳定聚合物是乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素 (HPMCAS), 优选具有高琥珀酰基取代与乙酰基取代比率 (S/A比率) 的HPMCAS。

3. 根据权利要求1所述的无定形固体分散体,其中所述稳定聚合物是HPMCAS-LF、HPMCAS-MF或HPMCAS-HF中的任一种,或者上述物质的两种或更多种的混合物。

4. 根据权利要求1所述的无定形固体分散体,其中呈游离碱形式的化合物1和所述聚合物的重量比在约1:9和约9:1之间;优选约1:4至约2:3之间;优选约3:7或约1:4;更优选约1:4。

5. 根据权利要求1所述的无定形固体分散体,其中所述稳定的无定形固体分散体的载药量为约10%至40%。

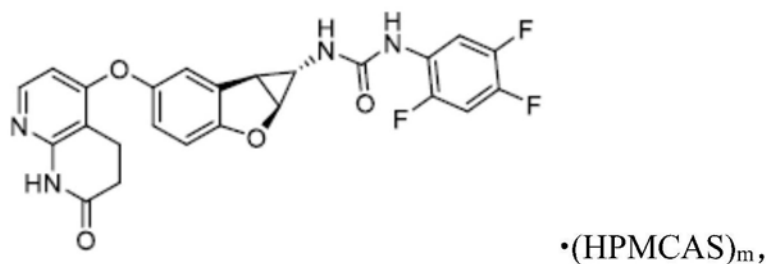
6. 根据权利要求1所述的无定形固体分散体,其中所述稳定的无定形固体分散体包含重量比为3:7的呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS-MF;或重量比为2:3的呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS-MF;重量比为1:4的呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS-MF;重量比为1:9的呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS-LF;重量比为1:4的呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS-LF;重量比为3:7的呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS-LF;重量比为2:3的呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS-LF;或重量比为1:4的呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS-HF。

7. 根据权利要求1所述的无定形固体分散体,其中所述稳定的无定形固体分散体通过微沉淀块状粉末 (MBP) 技术制备。

8. 根据权利要求1所述的无定形固体分散体,其中所述稳定的无定形固体分散体的玻璃态转变温度为约110℃-115℃,优选约111℃。

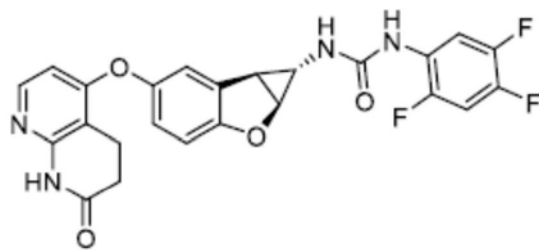
9. 根据权利要求1所述的无定形固体分散体,其中所述稳定的无定形固体分散体被配制为口服施用的配制品,例如片剂或胶囊。

10. 一种具有式 (I) 的络合物,其包含化合物1和HPMCAS,



式 I

其中HPMCAs是乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素,化合物1是



并且m是数字,使得所述络合物内呈游离碱形式

;

的化合物1和HPMCAS的重量比在约1:9和约9:1之间。

11. 根据权利要求10所述的络合物, 其中HPMCAS具有高琥珀酰基取代与乙酰基取代比率(S/A比率)。

12. 根据权利要求10所述的络合物, 其中HPMCAS是HPMCAS-LF、HPMCAS-MF或HPMCAS-HF, 或者上述物质的两种或更多种的混合物。

13. 根据权利要求10所述的络合物, 其中m是数字, 使得所述络合物内呈游离碱形式的化合物1和所述聚合物的重量比优选在约1:4至约2:3之间; 优选约3:7或约1:4; 更优选约1:4。

14. 根据权利要求10所述的络合物, 其中所述络合物包含重量比为3:7的呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS-MF; 或重量比为2:3的呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS-MF; 重量比为1:4的呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS-MF; 重量比为1:9的呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS-LF; 重量比为1:4的呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS-LF; 重量比为3:7的呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS-LF; 重量比为2:3的呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS-LF; 或重量比为1:4的呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS-HF。

15. 根据权利要求10所述的络合物, 其中所述络合物呈无定形形式。

16. 根据权利要求10所述的络合物, 其中所述络合物通过微沉淀块状粉末(MBP)技术制备。

17. 根据权利要求10所述的络合物, 所述络合物的玻璃态转变温度为约110°C-115°C, 优选约111°C。

18. 根据权利要求10所述的络合物, 其中所述络合物被配制为口服施用的配制品, 例如片剂或胶囊。

19. 一种化合物1的结晶形式, 所述结晶形式是形式A, 其特征在于包含至少三个、四个、五个或六个具有独立选自下组 2θ 角值的衍射峰的XRPD图, 该组由以下组成: 4.7 ± 0.2 、 9.4 ± 0.2 、 13.6 ± 0.2 、 14.0 ± 0.2 、 14.9 ± 0.2 、和 $15.6 \pm 0.2^\circ$ 。

20. 根据权利要求19所述的结晶形式, 其中所述结晶形式是形式A, 其特征在于包含至少三个、四个、五个或六个具有独立选自下组 2θ 角值的衍射峰的XRPD图, 该组由以下组成: 4.7 ± 0.2 、 9.4 ± 0.2 、 13.6 ± 0.2 、 14.0 ± 0.2 、 14.9 ± 0.2 、 15.6 ± 0.2 、 21.2 ± 0.2 、 24.3 ± 0.2 、 24.7 ± 0.2 、 25.1 ± 0.2 、和 $29.1 \pm 0.2^\circ$ 。

21. 根据权利要求19所述的结晶形式, 其中所述结晶形式是形式A, 其特征在于包含具有独立选自下组 2θ 角值的衍射峰的XRPD图, 该组由以下组成: 4.7 ± 0.2 、 9.4 ± 0.2 、 10.2 ± 0.2 、 13.6 ± 0.2 、 14.0 ± 0.2 、 14.9 ± 0.2 、 15.6 ± 0.2 、 17.2 ± 0.2 、 17.4 ± 0.2 、 18.7 ± 0.2 、 20.0 ± 0.2 、 20.4 ± 0.2 、 21.2 ± 0.2 、 22.3 ± 0.2 、 24.3 ± 0.2 、 24.7 ± 0.2 、 25.1 ± 0.2 、 25.5 ± 0.2 、 26.8 ± 0.2 、 27.4 ± 0.2 、 27.8 ± 0.2 、 28.6 ± 0.2 、 29.1 ± 0.2 、 30.2 ± 0.2 、 31.8 ± 0.2 、 32.0 ± 0.2 、 33.1 ± 0.2 、 34.1 ± 0.2 、和 $34.6 \pm 0.2^\circ$ 。

22. 根据权利要求19所述的结晶形式, 其中所述结晶形式是形式A, 其特征在于基本上如图1中所示的XRPD图。

23. 一种化合物1的结晶形式, 所述结晶形式是形式A*, 其特征在于包含至少三个、四个、五个或六个具有独立选自下组 2θ 角值的衍射峰的XRPD图, 该组由以下组成: 9.2 ± 0.2 、 14.0 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 18.7 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 24.0 ± 0.2 、和 $24.9 \pm 0.2^\circ$ 。

24. 根据权利要求19所述的结晶形式, 其中所述结晶形式是形式A*, 其特征在于包含具

有独立选自下组 2θ 角值的衍射峰的XRPD图,该组由以下组成: 9.2 ± 0.2 、 10.8 ± 0.2 、 12.3 ± 0.2 、 14.0 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 16.5 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 18.7 ± 0.2 、 19.3 ± 0.2 、 19.8 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 、 22.3 ± 0.2 、 23.2 ± 0.2 、 24.0 ± 0.2 、 24.9 ± 0.2 、 26.7 ± 0.2 、 27.8 ± 0.2 、 28.7 ± 0.2 、 29.4 ± 0.2 、 30.9 ± 0.2 、 33.2 ± 0.2 、 37.9 ± 0.2 、和 $38.2\pm 0.2^\circ$ 。

25.根据权利要求19所述的结晶形式,其中所述结晶形式是形式A*,其特征在于基本上如图2中所示的XRPD图。

26.一种化合物1的单晶,其基本上如图3-6中所示例。

27.一种用于制备本文公开的稳定的无定形固体分散体或络合物的方法,所述方法包括共沉淀化合物1和HPMCAS的步骤。

28.根据权利要求27所述的方法,其中化合物1和HPMCAS同时沉淀出来,以在由HPMCAS形成的基质中形成化合物1的分子分散体。

29.根据权利要求27所述的方法,所述方法包括溶剂控制沉淀的步骤。

30.根据权利要求27所述的方法,所述方法包括微沉淀块状粉末(MBP)技术的步骤。

31.根据权利要求27-30中任一项所述的方法,其中HPMCAS具有高琥珀酰基取代与乙酰基取代比率(S/A比率)。

32.根据权利要求27-30中任一项所述的方法,其中HPMCAS是HPMCAS-LF、HPMCAS-MF或HPMCAS-HF,或者上述物质的两种或更多种的混合物。

33.根据权利要求27-30中任一项所述的方法,其中化合物1呈结晶形式或无定形形式;优选如本文公开的形式A。

34.根据权利要求27-30中任一项所述的方法,其中呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS的重量比在约1:9至约9:1之间,优选约1:4至约2:3之间;优选约3:7或约1:4;更优选约1:4。

35.根据权利要求27-30中任一项所述的方法,其中HPMCAS是HPMCAS-LF、或HPMCAS-MF、或HPMCAS-HF;并且呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS-MF的重量比为3:7;或呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS-MF的重量比为2:3;呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS-MF的重量比为1:4;呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS-LF的重量比为1:9;呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS-LF的重量比为1:4;呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS-LF的重量比为3:7;呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS-LF的重量比为2:3;或呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS-HF重量比为1:4。

36.根据权利要求27-30中任一项所述的方法,所述方法包括将化合物1和HPMCAS溶解在有机溶剂中。

37.根据权利要求36所述的方法,其中所述有机溶剂是N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺(DMAc)、二甲基亚砷(DMSO)、或N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)。

38.根据权利要求27-30中任一项所述的方法,其中将化合物1和HPMCAS的所得溶液添加至水或酸性水溶液中,由此化合物1和HPMCAS同时沉淀出来,以形成本文公开的固体分散体或络合物。

39.根据权利要求38所述的方法,其中所述酸性水溶液是盐酸水溶液(HCl)。

40.根据权利要求39所述的方法,其中任选地将水或所述酸性水溶液冷却。

41.根据权利要求40所述的方法,其中任选地将水或所述酸性水溶液冷却至 2°C - 8°C 。

42.根据权利要求38所述的方法,其中将所得固体干燥,以给出呈MBP的无定形固体分

散体或络合物。

43. 根据权利要求42所述的方法, 其中将所得固体进一步任选地通过例如气流粉碎进行微粉化, 以给出具有适于药物配制的粒度的粉末, 例如小于 $150\mu\text{m}$ 或 $200\mu\text{m}$ 的 D_{90} 的粒度的粉末。

44. 根据权利要求43所述的方法, 其中所述固体分散体或所述络合物呈无定形形式。

45. 根据权利要求43所述的方法, 其中所述固体分散体或所述络合物的玻璃态转变温度为约 110°C - 115°C , 优选约 111°C 。

46. 根据权利要求27所述的方法, 所述方法包括:

- a) 将化合物1和HPMCAS溶解在有机溶剂中;
- b) 通过将a) 的溶液添加至水或酸性水溶液中来共沉淀化合物1和HPMCAS; 以及
- c) 用水和/或盐酸水溶液洗涤所得固体以去除所述有机溶剂。

47. 一种用于治疗或预防对受试者中Raf激酶的抑制有响应的疾病或病症的方法, 所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的化合物1, 其中化合物1呈根据权利要求1-9中任一项所述的无定形固体分散体、或呈根据权利要求10-18中任一项所述的络合物、或呈根据权利要求19-25中任一项所述的结晶形式。

48. 根据权利要求47所述的方法, 其中所述疾病或病症是选自下组的癌症, 该组由以下组成: 脑癌、肺癌、肾癌、骨癌、肝癌、膀胱癌、乳腺癌、头颈癌、卵巢癌、黑素瘤、皮肤癌、肾上腺癌、宫颈癌、淋巴瘤或甲状腺肿瘤及其并发症。

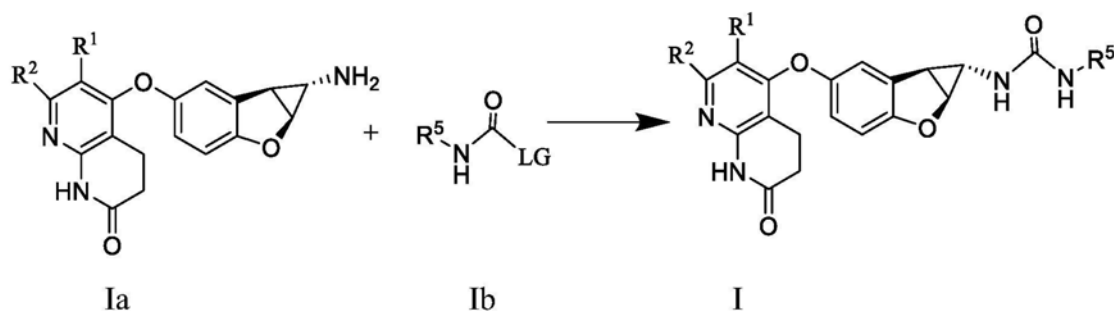
49. 根据权利要求47所述的方法, 其中所述疾病是选自以下的BRAF (V600E或非V600E) 或NRAS或KRAS突变癌症: 脑癌、肺癌、肾癌、骨癌、肝癌、膀胱癌、乳腺癌、头颈癌、卵巢癌、黑素瘤、皮肤癌、肾上腺癌、宫颈癌、淋巴瘤或甲状腺肿瘤及其并发症。

50. 根据权利要求47所述的方法, 其中化合物1的施用剂量为1-200mg/天, 并且施用频率为每天一至三次。

51. 根据权利要求47所述的方法, 其中化合物1的施用剂量为2.5-100mg/天, 并且施用频率为每天一至三次。

52. 根据权利要求47所述的方法, 其中化合物1的施用剂量为5-50mg/天, 并且施用频率为每天一次。

53. 一种用于制备具有式I的化合物的方法, 所述方法包括: 对具有式Ia的胺与具有式Ib的受保护的氨基甲酰化合物进行缩合反应, 以获得具有式I的化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

R^1 和 R^2 , 可相同或不同, 各自独立地选自氢、卤素、烷基、烯基、环烷基、芳基、杂环基、杂

芳基、炔基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{COR}^6$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^6)\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^6\text{COR}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{CONR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^6\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ 和 $-\text{NR}^6\text{SO}_2$ 芳基,其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、杂芳基、芳基和杂环基各自独立地任选地被一个或两个或三个取代基 R^9 取代;

R^5 选自烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其各自独立地任选地被一个或两个或三个取代基 R^9 取代;

LG为离去基团;

R^6 、 R^7 和 R^8 ,可相同或不同,各自独立地选自H、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;或(R^6 和 R^7)和/或(R^7 和 R^8)与它们所连接的一个或多个原子一起,各自形成选自杂环基和杂芳基环的环,所述环任选地被一个或两个或三个取代基 R^9 取代;

R^9 选自卤素、卤代烷基、烷基、烯基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、炔基、氧代、 $-\text{烷基}-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{COR}^a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、硝基、 $-\text{NR}^a\text{COR}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{CO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2$ 芳基、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ 和 $-\text{NR}^a\text{SO}_2$ 芳基,其中所述环烷基、芳基、杂芳基或杂环基各自独立地被一个或两个或三个选自卤素、烷基和卤代烷基的取代基取代,其中 R^a 、 R^b 和 R^c 各自独立地选自H、卤代烷基、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,或(R^a 和 R^b)和/或(R^b 和 R^c)与它们所连接的一个或多个原子一起,各自形成选自杂环基和杂芳基环的环,所述环任选地被卤素和烷基取代。

54. 根据权利要求53所述的方法,其中具有式Ia的胺与具有式Ib的受保护的氨基甲酰化合物的缩合反应在有机溶剂中进行。

55. 根据权利要求53所述的方法,其中所述有机溶剂选自下组,该组由以下组成:非极性溶剂、极性质子溶剂和极性非质子溶剂,或者它们的混合物。

56. 根据权利要求55所述的方法,其中所述极性非质子溶剂选自N-甲基吡咯烷酮、N-甲基吗啉、甲基异丁基酮、甲基乙基酮、四氢呋喃、二氯甲烷、乙酸乙酯、丙酮、N,N-二甲基甲酰胺、乙腈和二甲基亚砷;所述极性质子溶剂选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、叔丁醇和乙酸;所述非极性溶剂选自二噁烷、甲苯、己烷、环己烷和乙醚。

57. 根据权利要求53-56中任一项所述的方法,其中所述缩合反应在真空中进行。

58. 根据权利要求53-56中任一项所述的方法,其中所述缩合反应在约 10°C 至 50°C 的温度或者在约 15°C 至 25°C 的温度进行。

59. 根据权利要求53-58中任一项所述的方法,其中所述缩合反应进行至少约0.5小时、至少约1小时、至少约2小时、至少约3小时、至少约4小时。

60. 根据权利要求53-59中任一项所述的方法,其中 R^1 和 R^2 均为氢。

61. 根据权利要求53-60中任一项所述的方法,其中 R^5 是芳基,其任选地被一个或两个或三个取代基 R^9 取代;优选地 R^5 是苯基,其任选地被一个或两个或三个卤素取代;更优选地 R^5 是2,4,5-三氟苯基。

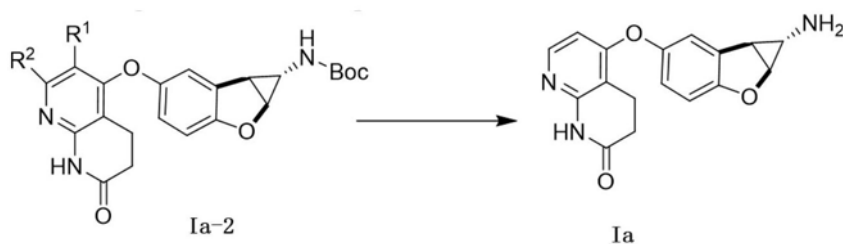
62. 根据权利要求53-61中任一项所述的方法,其中LG是烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基或 $-\text{OR}^a$,其中所述烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被选自卤素、硝基、羟基或烷氧基的一个或多个取代基取代,并且其中 R^a 是烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基,它们任选地被选自卤素、硝基、 $-\text{CN}$ 、羟基或烷氧基的一个或多个取代基取代。

63. 根据权利要求62所述的方法,其中LG是 $-\text{OR}^a$,其中 R^a 是苯基,其任选地被选自卤素、

硝基、-CN、羟基或烷氧基的一个或多个取代基取代。

64. 根据权利要求63所述的方法, 其中LG为未取代的苯氧基。

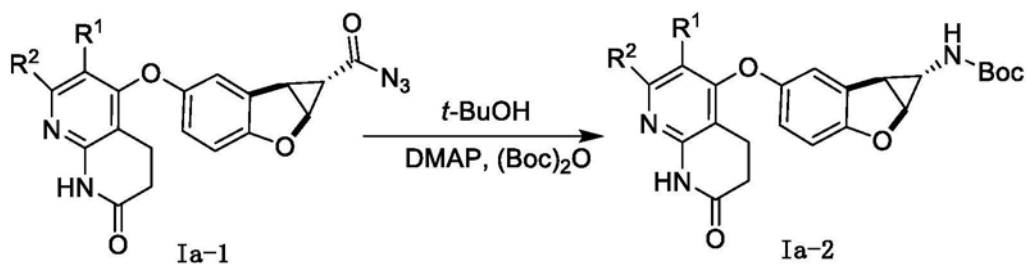
65. 根据权利要求53-64中任一项所述的方法, 其中所述具有式Ia-2的化合物是通过使具有式Ia-2的化合物在有机溶剂中在酸的存在下反应而制备的,



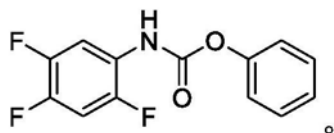
66. 根据权利要求65所述的方法, 其中所述有机溶剂选自下组, 该组由以下组成: 非极性溶剂、极性质子溶剂和极性非质子溶剂, 或者它们的混合物。

67. 根据权利要求66所述的方法, 其中所述酸是无机酸或有机酸。

68. 根据权利要求65-67中任一项所述的方法, 其中所述具有式Ia-2的化合物是通过使具有式Ia-1的化合物在 $(\text{Boc})_2\text{O}/t\text{-BuOH}$ 中在催化剂的存在下反应而制备的,



69. 根据权利要求61所述的方法, 其中所述具有式Ib的化合物是

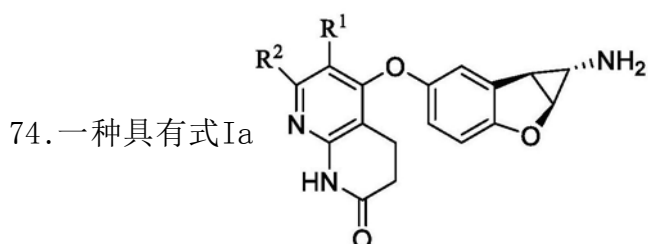


70. 根据权利要求53-69中任一项所述的方法, 其中所述具有式I的化合物是1-((1S, 1aS, 6bS)-5-((7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-4-基)氧基)-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-基)-3-(2,4,5-三氟苯基)脲或其药学上可接受的盐。

71. 根据权利要求70所述的方法, 其中所述缩合反应的产物中杂质-1的含量小于约0.5% (通过HPLC检测)。

72. 根据权利要求70所述的方法, 其中所述缩合反应的产物中杂质-1的含量小于约0.2% (通过HPLC检测)。

73. 根据权利要求70所述的方法, 其中所述缩合反应的产物中杂质-1的含量小于约0.05% (通过HPLC检测)。



74. 一种具有式Ia的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

R^1 和 R^2 如在权利要求53中所定义。

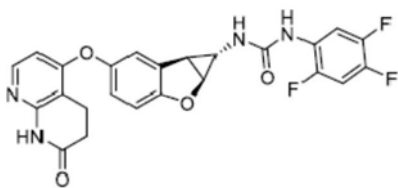
B-RAF激酶二聚体抑制剂的稳定的固体分散体、制备方法及其用途

技术领域

[0001] 本文公开了一种物理上稳定的固体分散体,其包含化合物1,即B-RAF激酶二聚体抑制剂1-((1S,1aS,6bS)-5-((7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-4-基)氧基)-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-基)-3-(2,4,5-三氟苯基)脲,和特定的稳定聚合物,其制备方法以及所述固体分散体的用途。本文还公开了化合物1的稳定结晶形式,即形式A,和化合物1的纯无定形形式,制备它们的方法。本文还公开了大规模生产本文公开的B-RAF激酶二聚体抑制剂的方法。

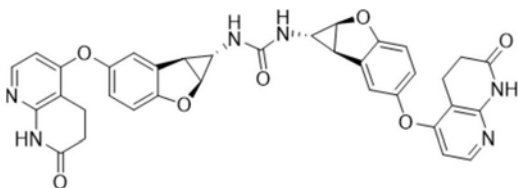
背景技术

[0002] 已公开了作为第二代B-RAF抑制剂的1-((1S,1aS,6bS)-5-((7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-4-基)氧基)-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-基)-3-(2,4,5-三氟苯基)脲(在整个申请中有时称为化合物1)(参见WO 2014/206343 A1)。化合物1的结构如下所示:



化合物 1

[0003] 由1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-羰基叠氮化合物(中间体I)与取代的苯胺反应来制备WO 2014/206343 A1的B-RAF抑制剂。然而,在报告的WO 2014/206343 A1的合成路线(例如,第34页的由化合物10和苯胺制备具有式I的化合物,或者具体地第51页的步骤K)中,通常产生数量范围从百分之几至甚至50%的二聚体杂质,即杂质-1,且所述杂质不能通过常见重结晶方法完全去除。



杂质-1

[0004] 发现杂质-1形成的主要原因归因于反应系统中存在的水分。即使严格控制反应系统中的水分含量,发现杂质-1的量仍是显著的(>>1%)。此外,杂质-1在水和其他常见重结晶溶剂中的溶解度非常低,使得通过重结晶程序不能将其控制在低于0.5%(良好API质量的最低要求)。由于化合物1和杂质-1的极性相似,必须采用重复柱色谱程序才能从化合物1中完全去除杂质-1。这种昂贵且费力的柱色谱方法仅能小规模(毫克或克)产生纯化合物1。为了大工业规模地制造高质量的化合物1,迫切需要一种无需采用柱色谱的新方法。

[0005] 作为第二代B-RAF抑制剂,化合物1已证明对丝氨酸/苏氨酸激酶的RAF家族,尤其是对BRAF/CRAF二聚体具有强效抑制活性。所述化合物是用于治疗MAPK通道异常(包括B-RAF突变和K-RAS/N-RAS突变)的癌症的分子靶向治疗剂,并且已证明其相比于第一代B-RAF抑制剂,例如威罗菲尼(vemurafenib)和达拉非尼(dabrafenib),得到了改进。

[0006] 然而,化合物1本身(呈结晶形式或纯无定形形式)已显示在水中或在各种溶液(包括0.1HCl和不同pH值的缓冲溶液)中具有较差的溶解度。如DVS测试所证实,呈结晶形式的化合物1也显示出适度吸湿性,所述DVS测试表明呈水合物的结晶形式的化合物1是适度吸湿的,在80%相对湿度下样品重量增加4.96%。

[0007] 此外,初步药物代谢与药代动力学(DMPK)研究表明,化合物1的结晶形式在大鼠中的口服吸收相对较差,其中生物利用度为约20%。系统地筛选出生物利用度更好的化合物1的适宜盐形式。不幸的是,也未能鉴定出稳定的结晶盐,这可能是由于化合物1的弱碱性。

[0008] 对于水溶性较差的化合物,此类化合物的结晶纳米粒子在储存时可充当诱导结晶的晶种,结晶导致结构顺序随时间增加且溶解度降低。对于一些水溶性较差的化合物,其无定形形式可具有高结晶倾向,使得它们容易在微型化实验(例如,大规模生产)中结晶。

[0009] 已经开发了若干种技术来改进那些溶解性较差的药物化合物的所需特性,包括但不限于粒度减小(微粉化)、脂质配制、共溶剂、络合、共结晶和固体分散体。

[0010] 除其他技术之外,已报道固体分散体(其中溶解性较差的活性药物化合物以固态分散在聚合物基质中)在胃液和肠液中提供快速溶解速率和/或表观溶解度。参见,例如A T M Serajuddin, J. Pharm. Sci. [药物科学杂志] 88(10):1058-1066(1999)和M J Habib, Pharmaceutical Solid Dispersion Technology [药物固体分散技术], Technomic Publishing Co., Inc. (泰克诺米克出版公司) 2001。活性药物化合物能以无定形或微结晶形式存在于混合物中。已使用不同方法来制备固体分散体,包括共沉淀和喷雾干燥。尽管通过不同方法制备的固体分散体可导致不同的物理化学特性,但文献中没有证据表明一种方法比另一种方法优于获得所需的药代动力学曲线。参见, US20080293787A1。

[0011] 具体地,已报道包含分散在聚合物基质中的溶解性较差的化合物的固体分散体的无定形形式提供稳定的无定形配制品,例如美国专利号6,350,786;或提供改进的溶解度和更好的生物利用度,例如美国专利号6,548,555。

[0012] 然而,存在许多可影响固体分散体的无定形形式的稳定性的关键因素。例如, Navnit Shah等人(International Journal of Pharmaceutics [国际制药学杂志], 438(2012) 53-60, "Development of novel microprecipitated bulk powder (MBP) technology for manufacturing stable amorphous formulations of poorly soluble drugs [开发新型微沉淀块状粉末 (MBP) 技术用于制造溶解性较差的药物的稳定无定形配制品]") 将无定形形式的稳定性的关键决定因素总结如下:

- API特性, 例如T_g、T_m、log P、熔化热、分子量和离子性质;

- 使聚合物稳定的特性, 例如离子性质、T_g、分子量、氢键供体/受体、和相互作用势;

- 固体分散体中的载药量;

- 方法的选择, 例如有机溶剂中API和聚合物的溶解度、沉淀/固化速率、相互作用的可行性、无定形材料的物理特性(体积密度、孔隙度和粒度)。

[0013] US 20080293787A1公开了一种药物组合物,其包含分散在聚合物基质中的溶解性较差的药物,即(2S,3S)-2-{(R)-4-[4-(2-羟基-乙氧基)-苯基]-2,5-二氧化-咪唑烷-1-基}-3-苯基-N-(4-丙酰基-噻唑-2-基)-丁酰胺(HEP)。US 20080293787A1公开了通过不同方法制备的固体分散体可具有不同的特性。例如,通过喷雾干燥制备的固体分散体没有提供药物的无定形形式。与通过共沉淀制备的含有相同组分的固体分散体相比,通过热熔挤出制备的包含API和HPMCAS的固体分散体显示出更高的生物利用度、更优的剂量比例性和物理稳定性。实际上,API开始在水性悬浮液(2%羟丙基纤维素)中的共沉淀产物中结晶。

[0014] WO 2010114928A3(也作为EP 2955180A1公开)公开了包含不同比率的API、丙烷-1-磺酸{3-[5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基}-酰胺、和不同聚合物的固体分散体可形成稳定的无定形固体分散体。

[0015] 尽管多种配制工具可用于制药工业中,但不能容易地确定含某种赋形剂的活性药物化合物是否可以被形成稳定的无定形配制品,所述无定形配制品还表明改进的生物利用度和长期稳定性并且可以被大规模生产。

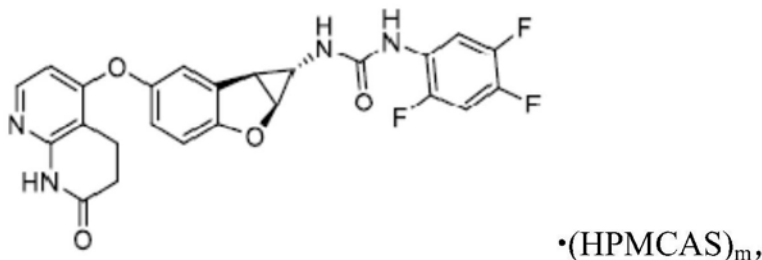
[0016] 极需要一种新形式的特殊的水溶性较差的化合物(即化合物1),其显示出更好的生物利用度并在该药物的配制和储存期间具有化学和物理稳定性。还需要一种形式的化合物1(例如,结晶形式或无定形形式),其具有稳定的物理化学特性并适于药物制造,并且需要一种大规模生产本文公开的B-RAF激酶二聚体抑制剂的方法。因此,还需要一种制备化合物1的新方法,其可用于大规模制备化合物1,其中杂质-1的含量被控制在低于0.5%,甚至小于0.05%,并通过避免使用昂贵的柱色谱而大大降低生产成本。

发明内容

[0017] 本申请的发明人已经发现,与化合物1的结晶形式或化合物1的纯无定形形式相比,通过微沉淀块状粉末(MBP)技术制备的无定形固体分散体(其包含作为水溶性较差的药物的化合物1和稳定聚合物)显示出优异的口服生物利用度(90%以上)。本申请的无定形固体分散体还具有意外的和非凡的长期物理化学稳定性(例如,在RT下几乎长达2年)和药物加工性(例如,高Tg和良好的流动性)。通过本申请的MBP制备的无定形固体分散体的高生物利用度、长期稳定性和非凡的药物加工性表明,呈MBP的无定形固体分散体适于在临床研究中制造药物产品和大规模商业用途。

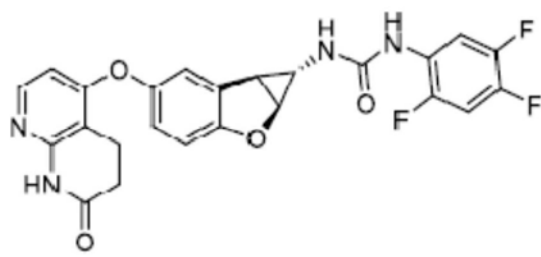
[0018] 在第一方面,本文公开了包含化合物1和稳定聚合物的稳定的无定形固体分散体,其中化合物1以其固态、分子地分散在由稳定聚合物形成的聚合物基质内。

[0019] 在第二方面,本文公开了具有式(I)的络合物,其包含化合物1和HPMCAS,



式 I

其中 H P M C A s 是 乙 酸 琥 珀 酸 羟 丙 基 甲 基 纤 维 素, 化 合 物 1 是



并且m是数字,使得所述络合物内呈游离碱形式的

;

化合物1和HPMCAS的重量比在约1:9和约9:1之间。

[0020] 在第三方面,本文公开了化合物1的结晶形式。

[0021] 在第四方面,本文公开了用于制备本文公开的稳定的无定形固体分散体或络合物的方法,所述方法包括共沉淀化合物1和HPMCAS的步骤。

[0022] 在第五方面,本文公开了化合物1的无定形形式。

[0023] 在第六方面,本文公开了用于制备化合物1的无定形形式的方法。

[0024] 在第七方面,本文公开了大规模生产本文公开的B-RAF激酶二聚体抑制剂的方法。

[0025] 在第八方面,本文公开了用于治疗或预防受试者中的疾病或病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的化合物1,其中化合物1呈如本文公开的无定形固体分散体、或呈如本文公开的络合物、或呈本文公开的结晶形式、或呈本文公开的纯无定形形式。

附图说明

[0026] 图1显示化合物1的一种结晶形式(形式A)的XRPD图(从异丙醇/水中结晶)。

[0027] 图2显示化合物1的另一种结晶形式(形式A*)的XRPD图。

[0028] 图3显示化合物1的单晶(形式A**) (通过从乙酸乙酯/庚烷中结晶获得的单晶)的绝对结构。

[0029] 图4显示化合物1的单晶(形式A**)的晶体堆积。

[0030] 图5示例了化合物1的单晶(形式A**)的氢键。

[0031] 图6显示使用MERCURY软件计算的化合物1的单晶(形式A**)的理论XRPD图。

[0032] 图7显示化合物1的纯无定形形式(形式B)的XRPD图。

[0033] 图8显示来自3:7比率的化合物1:HPMCAS-MF的、化合物1的呈MBP的无定形固体分散体(形式C)的XRPD图。

[0034] 图9显示来自2:3比率的化合物1:HPMCAS-MF的、化合物1的呈MBP的无定形固体分散体(形式D)的XRPD图。

[0035] 图10显示来自1:9比率的化合物1:HPMCAS-LF的、化合物1的呈MBP的无定形固体分散体(形式E)的XRPD图。

[0036] 图11显示来自1:4比率的化合物1:HPMCAS-LF的、化合物1的呈MBP的无定形固体分散体(形式F)的XRPD图。

[0037] 图12显示来自3:7比率的化合物1:HPMCAS-LF的、化合物1的呈MBP的无定形固体分散体(形式G)的XRPD图。

[0038] 图13显示来自2:3比率的化合物1:HPMCAS-LF的、化合物1的呈MBP的无定形固体分散体(形式H)的XRPD图。

[0039] 图14显示来自1:4比率的化合物1:HPMCAS-HF的、化合物1的呈MBP的无定形固体分散体(形式I)的XRPD图。

[0040] 图15显示来自1:4比率的化合物1:HPMCAS-MF的、化合物1的呈MBP的无定形固体分散体(形式J)的XRPD图。

[0041] 图16显示化合物1的结晶形式(形式A)的¹H-NMR谱。

[0042] 图17显示化合物1的结晶形式(形式A)的¹³C-NMR谱。

[0043] 图18显示化合物1的呈MBP的无定形固体分散体(形式F)(化合物1:LF=1:4)的¹H-NMR谱。

[0044] 图19显示化合物1的结晶形式(形式A)的DVS吸湿性(即水分吸收)。

[0045] 图20显示化合物1的呈MBP的无定形固体分散体(形式F)(化合物1:HPMCAS-LF=1:4)的DVS吸湿性(即水分吸收)。

[0046] 图21显示化合物1的纯无定形形式(形式B)的¹H-NMR谱。

[0047] 图22显示化合物1的呈MBP的无定形固体分散体(形式C)(化合物1:MF=3:7)的¹H-NMR谱。

[0048] 图23显示化合物1的呈MBP的无定形固体分散体(形式D)(化合物1:MF=2:3)的¹H-NMR谱。

[0049] 图24显示化合物1的呈MBP的无定形固体分散体(形式E)(化合物1:LF=1:9)的¹H-NMR谱。

[0050] 图25显示化合物1的呈MBP的无定形固体分散体(形式G)(化合物1:LF=3:7)的¹H-NMR谱。

[0051] 图26显示化合物1的呈MBP的无定形固体分散体(形式H)(化合物1:LF=2:3)的¹H-NMR谱。

[0052] 图27显示化合物1的呈MBP的无定形固体分散体(形式I)(化合物1:HF=1:4)的¹H-NMR谱。

[0053] 图28显示化合物1的呈MBP的无定形固体分散体(形式J)(化合物1:MF=1:4)的¹H-NMR谱。

[0054] 图29显示化合物1的纯无定形形式(形式B)的XRPD重叠。

[0055] 图30显示来自3:7比率的化合物1:HPMCAS-MF的、化合物1的呈MBP的无定形固体分散体(形式C)的XRPD重叠。

[0056] 图31显示来自2:3比率的化合物1:HPMCAS-MF的、化合物1的呈MBP的无定形固体分散体(形式D)的XRPD重叠。

[0057] 图32显示来自1:9比率的化合物1:HPMCAS-LF的、化合物1的呈MBP的无定形固体分散体(形式E)的XRPD重叠。

[0058] 图33显示形式F的已回收沉淀物的XRPD。

具体实施方式

[0059] 在第一方面,本文公开了包含化合物1和稳定聚合物的稳定的无定形固体分散体,其中化合物1以其固态、分子地分散在由稳定聚合物形成的聚合物基质内。

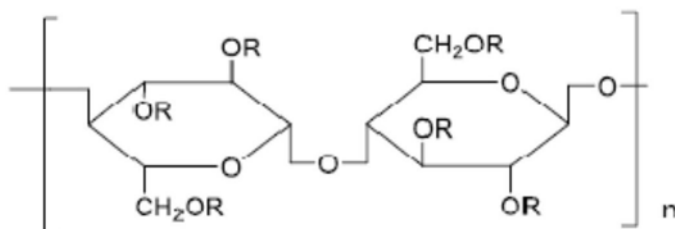
[0060] 已报道许多聚合物作为稳定聚合物赋形剂用于药物配制。参见,US

20080293787A1, 美国专利号6,350,786和美国专利号6,548,555。用于此目的的那些聚合物为阳离子或阴离子聚合物,具有高于约80,000D的分子量、等于或大于约50℃的玻璃态转变温度,相对不溶于水,并且优选具有pH依赖性溶解度。此类聚合物的实例包括聚丙烯酸酯(例如, **Eudragit®**, 美国罗姆公司 (Rohm America))、壳聚糖、**Carbopol®** (百路驰公司 (BF Goodrich))、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、邻苯二甲酸乙酸纤维素、聚氰基丙烯酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、对苯二甲酸乙酸纤维素、羟丙基甲基纤维素乙酰琥珀酸酯、羧甲基纤维素和低取代的羟丙基纤维素。然而, API本身的特性可影响所得固体分散体的特性。

[0061] 本申请的发明人发现, 本文公开的化合物1甚至不能分散在**Eudragit®**L100-55 (甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物) 中, 尽管后者是一种常规的稳定聚合物赋形剂。

[0062] 出乎意料地, 本申请的发明人发现, 作为用于肠溶或缓释配制品的肠溶包衣材料的HPMCAS (乙酸琥珀酸羟丙基纤维素或乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素) 可以与具体的API (本文公开的化合物1) 共沉淀, 以形成呈MBP的稳定无定形固体分散体, 其表现出高生物利用度、长期稳定性和非凡的药物加工性。

[0063] HPMCAS的结构如下所示:



$R = -H, -CH_3, -COCH_3, -CH_2CH(CH_3)OH, -COCH_2CH_2COOH, -CH_2CH(CH_3)OCOCH_3, -CH_2CH(CH_3)OCOCH_2CH_2COOH$

[0064] 由于聚合物中乙酰基和琥珀酰基基团的含量不同, 存在若干种类型的HPMCAS, 它们在不同的pH水平下溶解。LF型具有高琥珀酰基取代与乙酰基取代比率(S/A比率), 而HF型具有低S/A比率且MF型具有中等S/A比率。与对于MF型 $pH \geq 6.0$ 和对于HF型 $pH \geq 6.8$ 相比, 具有高S/A比率的HPMCAS-LF在更低的 $pH (\geq 5.5)$ 下溶解。LF型通常具有5.0%-9.0%的乙酰基基团和14.0%-18.0%的琥珀酰基基团; MF型通常具有7.0%-11.0%的乙酰基基团和10.0%-14.0%的琥珀酰基基团; 并且HF型通常具有10.0%-14.0%的乙酰基基团和4.0%-8.0%的琥珀酰基基团。

[0065] LF、MF和HF的具体成分总结如下:

取代基	HPMCAS-LF	HPMCAS-MF	HPMCAS-HF
$-CH_3$	20.0%-24.0%	21.0%-25.0%	22.0%-26.0%
$-CH_2CH(CH_3)OH$	5.0%-9.0%	5.0%-9.0%	6.0%-10.0%
$-COCH_3$	5.0%-9.0%	7.0%-11.0%	10.0%-14.0%
$-COCH_2CH_2COOH$	14.0%-18.0%	10.0%-14.0%	4.0%-8.0%

[0066] 在一个实施方案中, 所述稳定聚合物是乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素 (HPMCAS), 优选具有高琥珀酰基取代与乙酰基取代比率(S/A比率)的HPMCAS。在其他实施方案中, 所述稳定聚合物是HPMCAS-LF、HPMCAS-MF或HPMCAS-HF中的任一种, 或者上述物质的两种或更多种的混合物。

[0067] 在一个实施方案中,呈游离碱形式的化合物1和所述聚合物的重量比在约1:9和约9:1之间;优选约1:4至约2:3之间;优选约3:7或约1:4;更优选约1:4。除非另有说明,否则化合物1:HPMCAS的比率为重量/重量(w/w)。

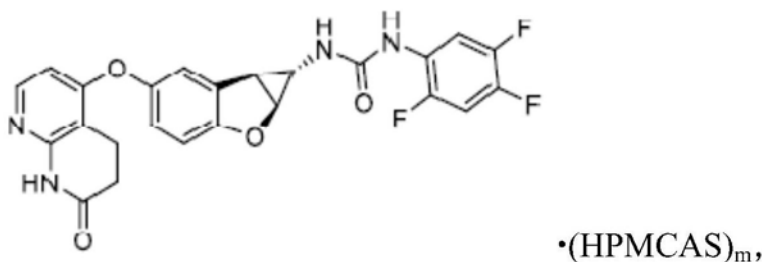
[0068] 在一个实施方案中,所述稳定的无定形固体分散体的载药量为约10%至40%。在一个优选的实施方案中,化合物1和所述聚合物的重量比为约1:4,并且所得分散体的载药量为约20%。在甚至更优选的实施方案中,所述稳定的无定形固体分散体包含重量比为3:7的呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS-MF;或重量比为2:3的呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS-MF;重量比为1:4的呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS-MF;重量比为1:9的呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS-LF;重量比为1:4的呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS-LF;重量比为3:7的呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS-LF;重量比为2:3的呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS-LF;或重量比为1:4的呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS-HF。

[0069] 在一个实施方案中,所述稳定的无定形固体分散体通过微沉淀块状粉末(microprecipitated bulk powder, MBP)技术制备。

[0070] 在一个实施方案中,所述稳定的无定形固体分散体的玻璃态转变温度为约110℃-115℃,优选约111℃。

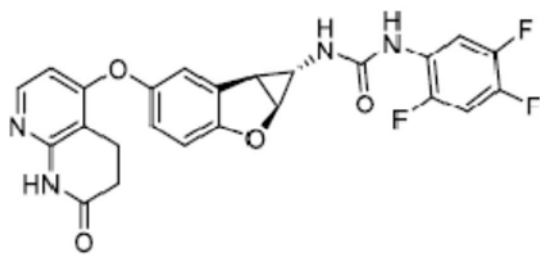
[0071] 在一个实施方案中,所述稳定的无定形固体分散体被配制为口服施用的配制品,例如片剂或胶囊。

[0072] 在第二方面,本文公开了具有式(I)的络合物,其包含化合物1和HPMCAS,



式 I

其中 H P M C A s 是 乙 酸 琥 珀 酸 羟 丙 基 甲 基 纤 维 素, 化 合 物 1 是



并且m是数字,使得所述络合物内呈游离碱形式的

;

化合物1和HPMCAS的重量比在约1:9和约9:1之间。

[0073] 在一个实施方案中,HPMCAS具有高琥珀酰基取代与乙酰基取代比率(S/A比率)。在其他实施方案中,HPMCAS是HPMCAS-LF、HPMCAS-MF或HPMCAS-HF,或者上述物质的两种或更多的混合物。

[0074] 在一个实施方案中,m是数字,使得所述络合物内呈游离碱形式的化合物1和聚合物的重量比优选在约1:4至约2:3之间;优选约3:7或约1:4;更优选约1:4。在甚至更优选的实施方案中,所述络合物包含重量比为3:7的呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS-MF;或重量

比为2:3的呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS-MF;重量比为1:4的呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS-MF;重量比为1:9的呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS-LF;重量比为1:4的呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS-LF;重量比为3:7的呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS-LF;重量比为2:3的呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS-LF;或重量比为1:4的呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS-HF。

[0075] 在一个实施方案中,所述络合物呈无定形形式。

[0076] 在一个实施方案中,所述络合物通过微沉淀块状粉末 (MBP) 技术制备。

[0077] 在一个实施方案中,所述络合物的玻璃态转变温度为约110℃-115℃,优选约111℃。

[0078] 在一个实施方案中,所述络合物被配制为口服施用的配制品,例如片剂或胶囊。

[0079] 在第三方面,本文公开了化合物1的结晶形式,其表现出长期稳定性。例如,所述化合物1的稳定结晶形式在25℃/60%RH储存长达12个月时未显示任何显著的化学纯度变化,并且在25℃/60%RH储存长达12个月和在40℃/75%RH条件下储存长达6个月时无光学纯度变化,这表明所述稳定结晶形式是用于纯化API的良好候选物并且用作用于制造无定形固体分散体的起始材料。

[0080] 在一个实施方案中,所述结晶形式是形式A,其特征在于包含至少三个、四个、五个或六个具有独立选自下组2 θ 角值的衍射峰的XRPD图,该组由以下组成:4.7 $\pm$ 0.2、9.4 $\pm$ 0.2、13.6 $\pm$ 0.2、14.0 $\pm$ 0.2、14.9 $\pm$ 0.2、和15.6 $\pm$ 0.2°。优选地,所述结晶形式是形式A,其特征在于包含至少三个、四个、五个或六个具有独立选自下组2 θ 角值的衍射峰的XRPD图,该组由以下组成:4.7 $\pm$ 0.2、9.4 $\pm$ 0.2、13.6 $\pm$ 0.2、14.0 $\pm$ 0.2、14.9 $\pm$ 0.2、15.6 $\pm$ 0.2、21.2 $\pm$ 0.2、24.3 $\pm$ 0.2、24.7 $\pm$ 0.2、25.1 $\pm$ 0.2、和29.1 $\pm$ 0.2°。更优选地,所述结晶形式是形式A,其特征在于包含具有独立选自下组2 θ 角值的衍射峰的XRPD图,该组由以下组成:4.7 $\pm$ 0.2、9.4 $\pm$ 0.2、10.2 $\pm$ 0.2、13.6 $\pm$ 0.2、14.0 $\pm$ 0.2、14.9 $\pm$ 0.2、15.6 $\pm$ 0.2、17.2 $\pm$ 0.2、17.4 $\pm$ 0.2、18.7 $\pm$ 0.2、20.0 $\pm$ 0.2、20.4 $\pm$ 0.2、21.2 $\pm$ 0.2、22.3 $\pm$ 0.2、24.3 $\pm$ 0.2、24.7 $\pm$ 0.2、25.1 $\pm$ 0.2、25.5 $\pm$ 0.2、26.8 $\pm$ 0.2、27.4 $\pm$ 0.2、27.8 $\pm$ 0.2、28.6 $\pm$ 0.2、29.1 $\pm$ 0.2、30.2 $\pm$ 0.2、31.8 $\pm$ 0.2、32.0 $\pm$ 0.2、33.1 $\pm$ 0.2、34.1 $\pm$ 0.2、和34.6 $\pm$ 0.2°。

[0081] 在一个实施方案中,所述结晶形式是形式A,其特征在于基本上如图1中所示的XRPD图。

[0082] 在其他实施方案中,所述结晶形式是形式A*,其特征在于包含至少三个、四个、五个或六个具有独立选自下组2 θ 角值的衍射峰的XRPD图,该组由以下组成:9.2 $\pm$ 0.2、14.0 $\pm$ 0.2、15.4 $\pm$ 0.2、18.7 $\pm$ 0.2、20.5 $\pm$ 0.2、24.0 $\pm$ 0.2、和24.9 $\pm$ 0.2°。优选地,所述结晶形式是形式A*,其特征在于包含具有独立选自下组2 θ 角值的衍射峰的XRPD图,该组由以下组成:9.2 $\pm$ 0.2、10.8 $\pm$ 0.2、12.3 $\pm$ 0.2、14.0 $\pm$ 0.2、15.4 $\pm$ 0.2、16.5 $\pm$ 0.2、18.1 $\pm$ 0.2、18.7 $\pm$ 0.2、19.3 $\pm$ 0.2、19.8 $\pm$ 0.2、20.5 $\pm$ 0.2、21.6 $\pm$ 0.2、22.3 $\pm$ 0.2、23.2 $\pm$ 0.2、24.0 $\pm$ 0.2、24.9 $\pm$ 0.2、26.7 $\pm$ 0.2、27.8 $\pm$ 0.2、28.7 $\pm$ 0.2、29.4 $\pm$ 0.2、30.9 $\pm$ 0.2、33.2 $\pm$ 0.2、37.9 $\pm$ 0.2、和38.2 $\pm$ 0.2°。

[0083] 在一个实施方案中,形式A在DSC中的起始温度为168.7℃。

[0084] 在一个实施方案中,形式A具有在约50至约70 μ m内,优选约62 μ m的D₉₀的粒度。

[0085] 在一个实施方案中,形式A的特征在于基本上如图19中所示的DVS。

[0086] 在一个实施方案中,所述结晶形式是形式A*,其特征在于基本上如图2中所示的XRPD图。

[0087] 在一个实施方案中,所述结晶形式是形式A**,其是基本上如图3-6中所示例的单晶。

[0088] 在一个实施方案中,所述结晶形式是单晶,即形式A**,其特征在于基本上如图6中所示的实验性或计算的XRPD图。

[0089] 在一个实施方案中,所述单晶形式A**具有如下晶胞参数:

$$\begin{aligned} a &= 8.7232(5) \text{ \AA} \\ b &= 12.9311(7) \text{ \AA} \\ c &= 24.0303(14) \text{ \AA} \\ \alpha &= 90^\circ \\ \beta &= 99.513(2)^\circ \\ \gamma &= 90^\circ \end{aligned}$$

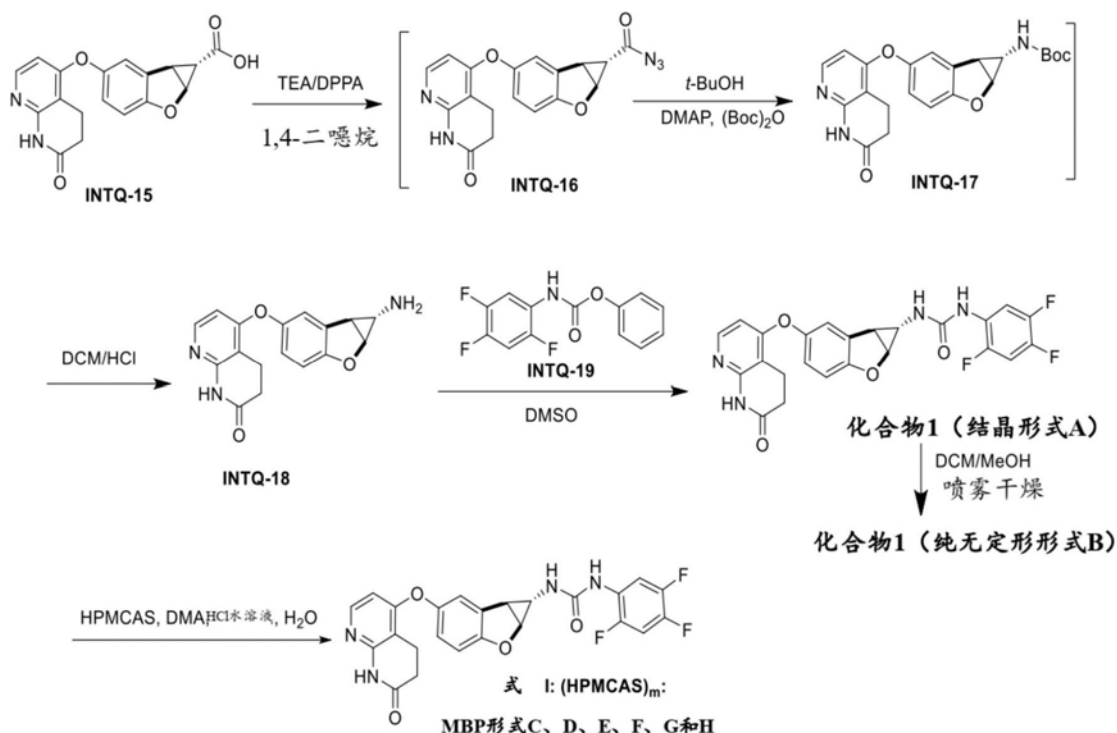
[0090] 在一个实施方案中,所述单晶形式A**具有单斜 $P2_1$ 的晶胞空间。

[0091] 在一个实施方案中,化合物1呈纯无定形形式,其特征在于不包含具有 2θ 角值的衍射峰的XRPD图。

[0092] 还公开了用于制备结晶形式A的方法。所述制备结晶形式A的方法包括结晶(包括冷却结晶、蒸发结晶、真空结晶、反应结晶和盐析结晶)、重结晶、分步结晶等。在一个实施方案中,结晶形式A通过浆化方法制备,所述浆化方法包括将化合物1在溶剂中浆化。所述方法进一步包括在浆化方法过程中搅拌,如搅拌1-4小时或更久,优选搅拌至少4小时,如5小时等。所述方法还包括分离含有化合物1的沉淀物的浆料。在一个实施方案中,所述溶剂是极性溶剂,如醚类、羧酸酯类、腈类、酮类、酰胺类、矾类、亚矾类或卤代烃类;更优选地,所述极性溶剂包括但不限于乙酸、丙酮、乙腈、苯、氯仿、四氯化碳、二氯甲烷、二甲基亚砷、1,4-二噁烷、乙醇、乙酸乙酯、丁醇、叔丁醇、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、甲酰胺、甲酸、庚烷、己烷、异丙醇、甲醇、甲基乙基酮、1-甲基-2-吡咯烷酮、均三甲苯、硝基甲烷、聚乙二醇、丙醇、2-丙酮、吡啶、四氢呋喃、甲苯、二甲苯、它们的混合物等。

[0093] 在一个实施方案中,本发明提供了根据方案1中描述的程序制备或纯化的化合物1的结晶形式(形式A)。值得注意的是,本文公开的方法尤其适用于可再现地、商业规模地制造高质量和良好产率的化合物1。

方案1



[0094] 化合物1的游离碱在合成方法过程中以结晶形式A获得,所述结晶形式A是适度吸湿的,从0至80%RH下水增加4.96%。动态蒸汽吸附(DVS)后,结晶形式A变为结晶形式A*。

[0095] 本发明的结晶形式的结晶也可以在含有至少一种溶剂的适当的溶剂系统中通过溶剂蒸发、冷却和/或通过添加反溶剂(不太能够溶解化合物1的溶剂,包括但不限于本文描述的那些)来进行,以在溶剂系统中达到过饱和。

[0096] 结晶可以在含或不含晶种下进行,这在本发明中有所描述。

[0097] 本发明提供的各个结晶形式在特定条件下形成,这取决于结晶过程的具体的热力学特性和平衡特性。因此,本领域技术人员知晓,形成的晶体是结晶过程的动力学特性和热力学特性的结果。在某些条件(例如,溶剂、温度、压力和化合物的浓度)下,一种特定的结晶形式可能比另一种结晶形式更稳定(或者实际上比任何其他结晶形式都更稳定)。然而,具有相对较低的热力学稳定性的特定的晶体可具有有利的动力学稳定性。除动力学之外的另外的因素(如时间、杂质分布、搅拌、以及存在或不存在晶种等)也可影响结晶形式。

[0098] 在第四方面,本文公开了用于制备本文公开的稳定的无定形固体分散体或络合物的方法,所述方法包括共沉淀化合物1和HPMCAS的步骤。

[0099] 在一个实施方案中,化合物1和HPMCAS同时沉淀出来,以在由HPMCAS形成的基质中形成化合物1的分子分散体。

[0100] 在一个实施方案中,所述方法包括溶剂控制沉淀(solvent controlled precipitation)的步骤。在一个优选的实施方案中,所述方法包括微沉淀块状粉末(MBP)技术的步骤。

[0101] 在一个实施方案中,HPMCAS具有高琥珀酰基取代与乙酰基取代比率(S/A比率)。在其他实施方案中,HPMCAS是HPMCAS-LF、HPMCAS-MF或HPMCAS-HF,或者上述物质的两种或更多的混合物。

[0102] 在一个实施方案中,化合物1呈结晶形式或无定形形式。在一个优选的实施方案

中,化合物1是如本文公开的形式A。

[0103] 在一个实施方案中,呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS的重量比在约1:9至约9:1之间,优选约1:4至约2:3之间;优选约3:7或约1:4;更优选约1:4。

[0104] 在一个实施方案中,HPMCAS是HPMCAS-LF、或HPMCAS-MF、或HPMCAS-HF;并且呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS-MF的重量比为3:7;或呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS-MF的重量比为2:3;呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS-MF的重量比为1:4;呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS-LF的重量比为1:9;呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS-LF的重量比为1:4;呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS-LF的重量比为3:7;呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS-LF的重量比为2:3;或呈游离碱形式的化合物1和HPMCAS-HF重量比为1:4。

[0105] 在一个实施方案中,所述方法包括将化合物1和HPMCAS溶解在有机溶剂中。在一个优选的实施方案中,所述有机溶剂是N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺(DMAc)、二甲基亚砜(DMSO)、或N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)。

[0106] 在一个实施方案中,将化合物1和HPMCAS的所得溶液添加至水或酸性水溶液中,由此化合物1和HPMCAS同时沉淀出来,以形成本文公开的固体分散体或络合物。在一个优选的实施方案中,所述酸性水溶液是盐酸水溶液(HCl)。在一个优选的实施方案中,任选地将水或酸性水溶液冷却。在一个甚至优选的实施方案中,将水或酸性水溶液任选地冷却至2°C-8°C。

[0107] 在一个实施方案中,将所得固体干燥,以给出呈MBP的无定形固体分散体或络合物。

[0108] 在一个实施方案中,将所得固体进一步任选地通过例如气流粉碎进行微粉化,以给出具有适于药物配制的粒度的粉末,例如小于150 μ m或200 μ m的D₉₀粒度的粉末。

[0109] 在一个实施方案中,所述固体分散体或所述络合物呈无定形形式。

[0110] 在一个实施方案中,所述固体分散体或所述络合物的玻璃态转变温度为约110°C-115°C,优选约111°C。

[0111] 在一个实施方案中,本文公开的方法包括:

- a) 将化合物1和HPMCAS溶解在有机溶剂中;
- b) 通过将a)的溶液添加至水或酸性水溶液中来共沉淀化合物1和HPMCAS;以及
- c) 用水和/或盐酸水溶液洗涤所得固体以去除所述有机溶剂。

[0112] 在一个实施方案中,本文公开的无定形固体分散体也可以通过喷雾干燥来制备。

[0113] 在第五方面,本文公开了化合物1的纯无定形形式。本文公开的化合物1的纯无定形形式在药物配制中具有潜在用途,因为(1)在14天的测试期期间,它未显示结晶形式的任何变化,即在14天时未显示结晶峰;和(2)相比结晶形式A,它显示出相对更高的生物利用度。

[0114] 在一个实施方案中,本文公开的化合物1的纯无定形形式的特征在于基本上如图7中所示的不具有峰衍射角的XRPD图。

[0115] 在一个实施方案中,本文公开的化合物1的纯无定形形式的特征在于基本上如图21中所示的¹H-NMR图。

[0116] 在一个实施方案中,本文公开的化合物1的纯无定形形式的玻璃态转变温度为在约135°C至143°C之间,优选约138.3°C。

[0117] 在一个实施方案中,本文公开的化合物1的纯无定形式具有在约60至约80 μm 内的 D_{90} 的粒度分布,在约2至约6 μm 内的 D_{50} 的粒度分布,在约1至约2 μm 内的 D_{10} 的粒度分布;优选为约69.9 μm 的 D_{90} 的粒度分布,为3.5 μm 的 D_{50} 的粒度分布,为1.4 μm 的 D_{10} 的粒度分布。

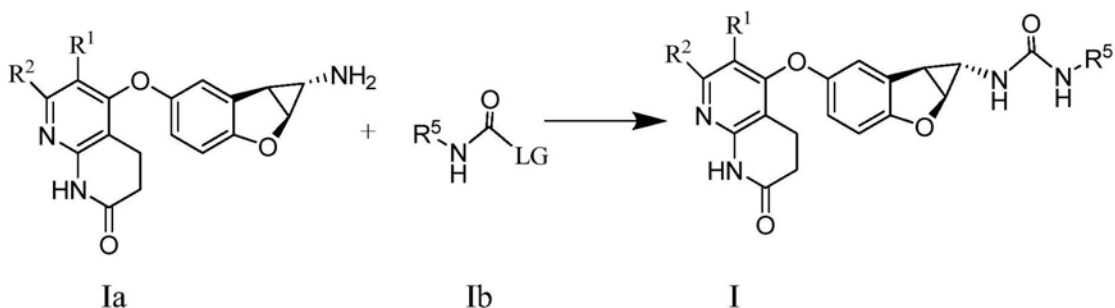
[0118] 本文还公开了用于制备化合物1的纯无定形式的方法,所述方法包括对在极性溶剂中的化合物1的结晶形式进行喷雾干燥,以获得粉末状物质。

[0119] 优选地,所述极性溶剂包含醚类、羧酸酯类、腈类、酮类、酰胺类、砜类、亚砜类或卤代烃类。更优选地,所述极性溶剂包含但不限于乙酸、丙酮、乙腈、苯、氯仿、四氯化碳、二氯甲烷、二甲基亚砜、1,4-二噁烷、乙醇、乙酸乙酯、丁醇、叔丁醇、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、甲酰胺、甲酸、庚烷、己烷、异丙醇、甲醇、甲基乙基酮、1-甲基-2-吡咯烷酮、均三甲苯、硝基甲烷、聚乙二醇、丙醇、2-丙酮、吡啶、四氢呋喃、甲苯、二甲苯、它们的混合物等。优选地,所述极性溶剂是卤代烃/酰胺的混合物,如DCM/MeOH的混合物。

[0120] 优选地,通过喷雾干燥器进行喷雾干燥。优选地,所述喷雾干燥器的入口温度设定为约50 $^{\circ}\text{C}$ 至70 $^{\circ}\text{C}$,并且所述喷雾干燥器的出口温度设定为约25 $^{\circ}\text{C}$ 至45 $^{\circ}\text{C}$ 。更优选地,所述喷雾干燥器的入口温度设定为约60 $^{\circ}\text{C}$,并且所述喷雾干燥器的出口温度设定为约35 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0121] 在第七方面,本文公开了大规模生产本文公开的B-RAF激酶二聚体抑制剂的方法。具体地,本文公开的方法适于以高质量高产率可再现的、商业规模的方式制备本文公开的B-RAF激酶二聚体抑制剂,尤其是化合物1。本文公开的方法通过阻止使用昂贵的柱色谱而大大降低了生产成本,并且在本文公开的条件下将杂质-1的含量控制在低于0.5%,在最佳条件下甚至小于0.05%。

[0122] 在一个实施方案中,所述方法包括:对具有式Ia的胺与具有式Ib的受保护的氨基甲酰化合物进行缩合反应,以获得具有式I的化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

R^1 和 R^2 ,可相同或不同,各自独立地选自氢、卤素、烷基、烯基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、炔基、-CN、- NR^6R^7 、- OR^6 、- COR^6 、- CO_2R^6 、- CONR^6R^7 、- $\text{C}(=\text{NR}^6)\text{NR}^7\text{R}^8$ 、- NR^6COR^7 、- $\text{NR}^6\text{CONR}^7\text{R}^8$ 、- $\text{NR}^6\text{CO}_2\text{R}^7$ 、- SO_2R^6 、- $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 、- $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ 和- NR^6SO_2 芳基,其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、杂芳基、芳基和杂环基各自独立地任选地被一个或两个或三个取代基 R^9 取代;

R^5 选自烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其各自独立地任选地被一个或两个或三个取代基 R^9 取代;

LG为离去基团;

R^6 、 R^7 和 R^8 ,可相同或不同,各自独立地选自H、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;或(R^6 和 R^7)和/或(R^7 和 R^8)与它们所连接的一个或多个原子一起,各自形成选

自杂环基和杂芳基环的环,所述环任选地被一个或两个或三个取代基 R^9 取代;

R^9 选自卤素、卤代烷基、烷基、烯基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、炔基、氧代、-烷基、 $-NR^aR^b$ 、 $-CN$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-C(=NR^a)NR^bR^c$ 、硝基、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-NR^aCONR^aR^b$ 、 $-NR^aCO_2R^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2$ 芳基、 $-NR^aSO_2NR^bR^c$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 和 $-NR^aSO_2$ 芳基,其中所述环烷基、芳基、杂芳基或杂环基各自独立地被一个或两个或三个选自卤素、烷基和卤代烷基的取代基取代,其中 R^a 、 R^b 和 R^c 各自独立地选自H、卤代烷基、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,或(R^a 和 R^b)和/或(R^b 和 R^c)与它们所连接的一个或多个原子一起,各自形成选自杂环基和杂芳基环的环,所述环任选地被卤素和烷基取代。

[0123] 在一个实施方案中,具有式Ia的胺与具有式Ib的受保护的氨基甲酰化合物的缩合反应在有机溶剂中进行。在一个实施方案中,使具有式Ia的胺于有机溶剂中的溶液与具有式Ib的受保护的氨基甲酰化合物进行缩合反应。在一个实施方案中,使具有式Ia的胺与具有式Ib的受保护的氨基甲酰化合物于有机溶剂中的溶液进行缩合反应。

[0124] 在一个实施方案中,所述缩合反应在无水条件下进行。在一个实施方案中,通过将具有式Ib的受保护的氨基甲酰化合物添加至具有式Ia的胺于有机溶剂中的溶液中进行缩合反应。

[0125] 在一个实施方案中,所述有机溶剂典型地选自下组,该组由以下组成:非极性溶剂、极性质子溶剂和极性非质子溶剂,或者它们的混合物。适合的极性非质子溶剂包括但不限于N-甲基吡咯烷酮、N-甲基吗啉、甲基异丁基酮、甲基乙基酮、四氢呋喃、二氯甲烷、乙酸乙酯、丙酮、N,N-二甲基甲酰胺、乙腈和二甲基亚砜。适合的极性质子溶剂包括但不限于甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、叔丁醇和乙酸。适合的非极性溶剂包括但不限于二噁烷、甲苯、己烷、环己烷和乙醚。

[0126] 在进一步的实施方案中,所述有机溶剂是极性非质子溶剂。在更进一步的实施方案中,所述有机溶剂是N-甲基吡咯烷酮、N-甲基吗啉、甲基异丁基酮、甲基乙基酮、四氢呋喃、二氯甲烷、乙酸乙酯、丙酮、N,N-二甲基甲酰胺、乙腈和二甲基亚砜,或者两种或更多种的混合物。在进一步的实施方案中,所述有机溶剂是N-甲基吗啉、二甲基亚砜、或两者的混合物。

[0127] 在一个实施方案中,对所述有机溶剂的量没有具体限制,条件是能充分溶解所述具有式Ia的胺。

[0128] 在一个实施方案中,所述缩合反应在真空中进行。在进一步的实施方案中,所述缩合反应在低至约-0.10MPa的真空中进行。

[0129] 在一个实施方案中,所述缩合反应在约10°C至50°C的温度或者在约15°C至25°C的温度进行。在进一步的实施方案中,所述缩合反应在约20°C $\pm$ 5°C的温度进行。

[0130] 在一个实施方案中,所述缩合反应进行至少约0.5小时、至少约1小时、至少约2小时、至少约3小时、至少约4小时。在进一步的实施方案中,所述缩合反应进行约3小时。

[0131] 在一个实施方案中,在最佳模式下,所述缩合反应的产物中杂质-1的含量低于0.5%,甚至小于0.05%(经HPLC检测)。

[0132] 在一个实施方案中, R^1 和 R^2 均为氢。

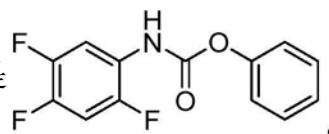
[0133] 在一个实施方案中, R^5 是芳基,其任选地被一个或两个或三个取代基 R^9 取代。在进一步的实施方案中, R^5 是苯基,其任选地被一个或两个或三个卤素取代。在更进一步的实施

方案中, R^5 是 2,4,5-三氟苯基。

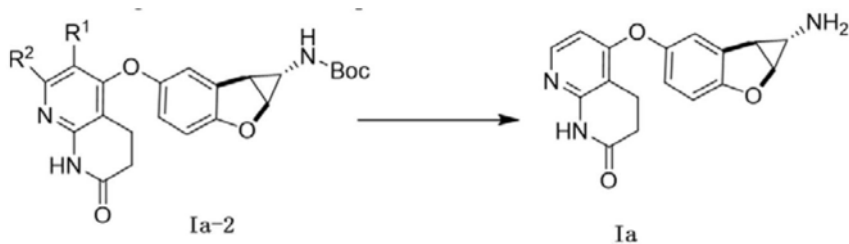
[0134] 在一个实施方案中, 所述具有式 I 的化合物是 1-((1S,1aS,6bS)-5-((7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-4-基)氧基)-1a,6b-二氢-1H-环丙并[b]苯并呋喃-1-基)-3-(2,4,5-三氟苯基)脲或其药学上可接受的盐。

[0135] 尽管对所述离去基团没有具体限制, 但是在一个实施方案中, LG 是烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基或 $-OR^a$, 其中所述烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被选自卤素、硝基、羟基或烷氧基的一个或多个取代基取代, 并且其中 R^a 是烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基, 它们任选地被选自卤素、硝基、 $-CN$ 、羟基或烷氧基的一个或多个取代基取代。在进一步的实施方案中, LG 是 $-OR^a$, 其中 R^a 是苯基, 其任选地被选自卤素、硝基、 $-CN$ 、羟基或烷氧基的一个或多个取代基取代。在更进一步的实施方案中, LG 为未取代的苯氧基。

[0136] 在更进一步的实施方案中, 所述具有式 Ib 的化合物是



[0137] 在一个实施方案中, 所述具有式 Ia 的化合物是通过使具有式 Ia-2 的化合物在有机溶剂中在酸的存在下反应而制备的,

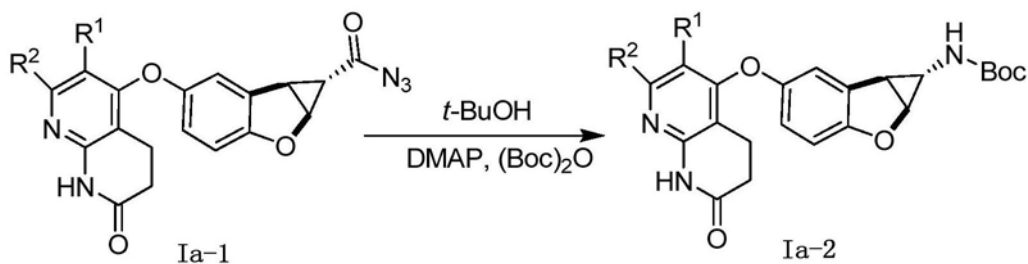


[0138] 在进一步的实施方案中, 所述有机溶剂选自下组, 该组由以下组成: 非极性溶剂、极性质子溶剂和极性非质子溶剂, 或者它们的混合物。适合的极性非质子溶剂包括但不限于 N-甲基吡咯烷酮、N-甲基吗啉、甲基异丁基酮、甲基乙基酮、四氢呋喃、二氯甲烷、乙酸乙酯、丙酮、N,N-二甲基甲酰胺、乙腈和二甲基亚砷。适合的极性质子溶剂包括但不限于甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、叔丁醇和乙酸。适合的非极性溶剂包括但不限于二噁英烷烃 (dioxins Alkane)、甲苯、己烷、环己烷和乙醚。在更进一步的实施方案中, 所述溶剂为乙醇或二氯甲烷。

[0139] 在进一步的实施方案中, 所述酸为无机酸, 例如选自由以下组成的组: 盐酸、磷酸、氢溴酸、硫酸、亚硫酸和硝酸; 以及有机酸, 例如选自由以下组成的组: 苹果酸、马来酸和富马酸、酒石酸、琥珀酸、柠檬酸、乳酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、2-羟基乙磺酸、苯甲酸、水杨酸、硬脂酸、链烷酸 (如乙酸和 $HOOCH-(CH_2)_n-COOH$, 其中 n 选自 0-4)。

[0140] 对所述反应温度没有具体限制, 其通常在室温进行。

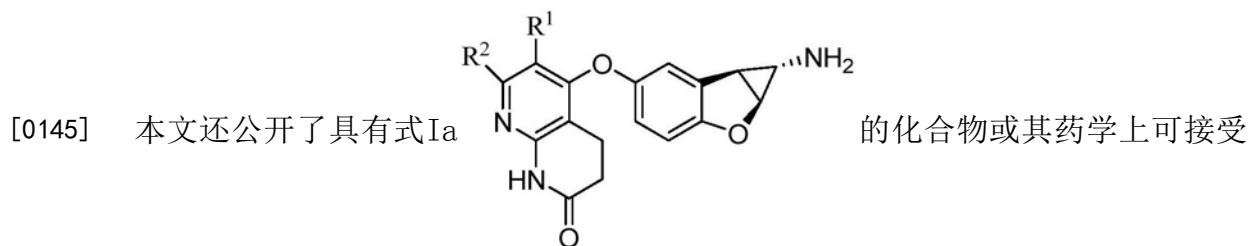
[0141] 在一个实施方案中, 所述具有式 Ia-2 的化合物是通过使具有式 Ia-1 的化合物在 $(Boc)_2O/t-BuOH$ 中在催化剂的存在下反应而制备的,



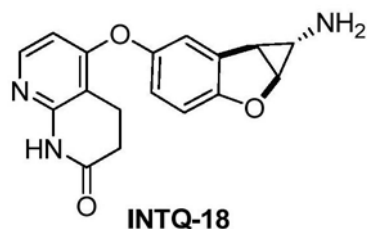
[0142] 从具有式Ia-1的化合物制备具有式Ia-2的化合物通常在约70℃-100℃的温度,优选约85℃±5℃进行。

[0143] 尽管在具有式Ia-1的酰基叠氮化合物和叔丁醇发生柯蒂斯 (Curtis) 重排反应的过程中也会形成杂质-1,但是杂质-1的溶解度和极性与式Ia-2相差很大。因此,可以在所述反应中通过用硅胶垫过滤而容易地去除杂质-1,从而得到不含杂质的具有式Ia的中间体胺。在一个实施方案中,可以在从具有式Ia-1的酰基叠氮化合物形成具有式Ia-2的氨基甲酸叔丁酯之后去除杂质-1。在另一个实施方案中,可以在从具有式Ia-2的氨基甲酸叔丁酯形成具有式Ia的胺之后去除杂质-1,这进一步降低了成本且更加便利。去除杂质-1的方法包括常规的方法,如硅胶垫或硅藻土过滤以及其他合适的工业程序。

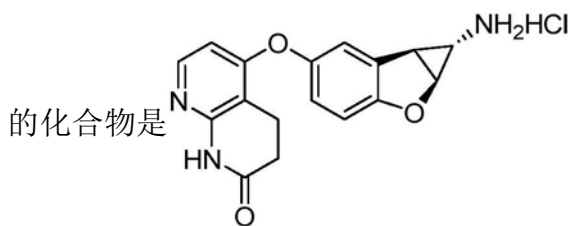
[0144] 在一个实施方案中,所述催化剂为DMAP。



的盐,其中R¹和R²如上文所定义。在一个实施方案中,所述具有式Ia的化合物是



或其药学上可接受的盐。在进一步的实施方案中,所述具有式Ia



[0146] 在第八方面,本文公开了用于治疗或预防对受试者中Raf激酶的抑制有响应的疾病或病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的化合物1,其中化合物1呈如本文公开的无定形固体分散体、或呈如本文公开的络合物、或呈本文公开的结晶形式、或呈本文公开的纯无定形形式。

[0147] 在一个实施方案中,所述疾病或病症是选自下组的癌症,该组由以下组成:脑癌、肺癌、肾癌、骨癌、肝癌、膀胱癌、乳腺癌、头颈癌、卵巢癌、黑素瘤、皮肤癌、肾上腺癌、宫颈

癌、淋巴瘤或甲状腺肿瘤及其并发症。

[0148] 在另一个实施方案中,所述疾病是选自以下的BRAF (V600E或非V600E) 或NRAS或KRAS突变癌症:脑癌、肺癌、肾癌、骨癌、肝癌、膀胱癌、乳腺癌、头颈癌、卵巢癌、黑素瘤、皮肤癌、肾上腺癌、宫颈癌、淋巴瘤或甲状腺肿瘤及其并发症。

[0149] 在另一个实施方案中,化合物1的施用剂量为1-200mg/天,并且施用频率为每天一至三次。

[0150] 在另一个实施方案中,化合物1的施用剂量为2.5-100mg/天,并且施用频率为每天一至三次。

[0151] 在另一个实施方案中,化合物1的施用剂量为5-50mg/天,并且施用频率为每天一次。

[0152] 在一个实施方案中,所述受试者是大鼠、犬或人。

[0153] 在第六方面,本文公开了药物组合物,其包含有效量的化合物1,具体是呈本文公开的形式A、A*、A**、B、C、D、E、F、G、H、I、J或K中的任一种的化合物1。一种或多种活性化合物可占所述组合物的1%-99% (按重量计),优选1%-50% (按重量计),或更优选1%-30% (按重量计),或最优选1%-20% (按重量计)。

[0154] 药物组合物能以如胶囊、片剂、丸剂、粉末等形式口服施用,以如无菌溶液、悬浮液或乳液等形式的缓释注射剂施用;通过如糊剂、乳霜或软膏等局部治疗形式施用;或通过如栓剂等直肠形式施用。药物组合物可以呈适合于精确剂量应用的单位剂型。

[0155] 适合的药物载体包括水、各种有机溶剂和各种惰性稀释剂或填充剂。如果需要,药物组合物可含有各种添加剂,如香料、粘合剂和赋形剂。对于口服施用,片剂和胶囊可含有各种赋形剂如柠檬酸,各种崩解剂如淀粉、海藻酸和一些硅酸盐,以及各种粘合剂如蔗糖、明胶和阿拉伯胶。此外,包括硬脂酸镁和滑石填充剂的润滑剂通常用于片剂的生产。相同类型的固体组分也可用于配制软和硬明胶胶囊。当口服施用需要水性悬浮液时,活性化合物可与各种甜味剂或调味剂、色素或染料组合进行混合。如果需要,可以使用各种乳化剂或产生悬浮液;可以使用稀释剂,如水、乙醇、丙二醇、甘油或它们的组合。

[0156] 上述药物组合物优选口服施用。

[0157] 上述药物组合物优选呈胶囊或片剂形式。

[0158] 如本文所用,以下词语、短语和符号通常旨在具有如下文所述的含义,除非使用它们的上下文另有说明。以下缩写和术语具有贯穿全文的所指明的含义:

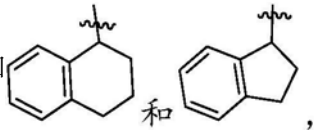
[0159] 本文中,术语“烷基”是指以下烃基团,所述烃基团选自包含从1至18个,如从1至12个,进一步如从1至10个,更进一步如从1至6个碳原子的直链和支链饱和烃基团。烷基基团的实例可选自甲基、乙基、1-丙基或正丙基(“n-Pr”)、2-丙基或异丙基(“i-Pr”)、1-丁基或正丁基(“n-Bu”)、2-甲基-1-丙基或异丁基(“i-Bu”)、1-甲基丙基或仲丁基(“s-Bu”)、以及1,1-二甲基乙基或叔丁基(“t-Bu”)。烷基基团的其他实例可选自1-戊基(正戊基、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃)、3-戊基(-CH(CH₂CH₃)₂)、2-甲基-2-丁基(-C(CH₃)₂CH₂CH₃)、3-甲基-2-丁基(-CH(CH₃)CH(CH₃)₂)、3-甲基-1-丁基(-CH₂CH₂CH(CH₃)₂)、2-甲基-1-丁基(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃)、1-己基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-己基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃)、3-己基(-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃))、2-甲基-2-戊基(-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃)、3-甲基-2-戊基(-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃)、4-甲基-2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂)、3-甲基-3-戊

基(-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂)、2-甲基-3-戊基(-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂)、2,3-二甲基-2-丁基(-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂)、和3,3-二甲基-2-丁基(-CH(CH₃)C(CH₃)₃)基团。

[0160] 本文中,术语“烯基”是指以下烃基团,所述烃基团选自包含至少一个C=C双键和从2至18个如从2至6个碳原子的直链和支链烃基团。烯基基团的实例可选自乙烯基(ethenyl或vinyl)(-CH=CH₂)、丙-1-烯基(-CH=CHCH₃)、丙-2-烯基(-CH₂CH=CH₂)、2-甲基丙-1-烯基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、丁-1,3-二烯基、2-甲基丁-1,3-二烯基、己-1-烯基、己-2-烯基、己-3-烯基、己-4-烯基、和己-1,3-二烯基基团。

[0161] 本文中,术语“炔基”是指以下烃基团,所述烃基团选自包含至少一个C≡C三键和从2至18个如从2至6个碳原子的直链和支链烃基团。炔基基团的实例包括乙炔基(-C≡CH)、1-丙炔基(-C≡CCH₃)、2-丙炔基(炔丙基,-CH₂C≡CH)、1-丁炔基、2-丁炔基、和3-丁炔基基团。

[0162] 本文中,术语“环烷基”是指以下烃基团,所述烃基团选自包含单环和多环(例如,二环和三环)基团的饱和和部分不饱和环状烃基团。例如,环烷基基团可包含从3至12个,如3至8个,进一步如3至6个、3至5个或3至4个碳原子。甚至进一步例如,环烷基基团可选自包含从3至12个,如3至8个、3至6个碳原子的单环基团。单环环烷基基团的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基和环十二烷基基团。二环环烷基基团的实例包括具有从7至12个环原子的那些,其排列成选自[4,4]、[4,5]、[5,5]、[5,6]和[6,6]环系统的二环,或排列成选自二环[2.2.1]庚烷、二环[2.2.2]辛烷和二环[3.2.2]壬烷的桥接二环。二环环烷基基团的其他实例包括排列成选自[5,6]和[6,6]环系

统的二环的那些,如 其中波浪线表示连接点。所述环可为饱和的或具

有至少一个双键(即部分不饱和的),但不完全共轭,且是非芳族的,芳族如本文所定义。

[0163] 本文中,术语“芳基”是指选自以下的基团:

5元和6元碳环芳族环,例如苯基;

二环环系统,如7至12元二环环系统,其中至少一个环为碳环和芳族环,例如选自萘、茛满和1,2,3,4-四氢喹啉;以及

三环环系统,如10至15元三环环系统,其中至少一个环为碳环和芳族环,例如茛。

[0164] 术语“卤素”或“卤代”是指F、Cl、Br或I。

[0165] 本文中,术语“杂芳基”是指选自以下的基团:

5至7元芳族单环,其包含至少一个选自N、O和S的杂原子,例如从1至4个,或者在一些实施方案中为从1至3个,剩余环原子为碳;

8至12元二环,其包含至少一个选自N、O和S的杂原子,例如从1至4个,或者在一些实施方案中为从1至3个,或者在其他实施方案中为1个或2个,剩余环原子为碳,并且其中至少一个环为芳族的且芳族环中存在至少一个杂原子;以及

11至14元三环,其包含至少一个选自N、O和S的杂原子,例如从1至4个,或者在一些实施方案中为从1至3个,或者在其他实施方案中为1个或2个,剩余环原子为碳,并且其中至少一个环为芳族的且芳族环中存在至少一个杂原子。

[0166] 例如,所述杂芳基基团包括稠合至5至7元环烷基环的5至7元杂环芳族环。对于其

中只有一个环包含至少一个杂原子的此类稠合二环杂芳基环系统来说,连接点可在杂芳族环或在环烷基环。

[0167] 当杂芳基基团中S和O原子的总数超过1时,那些杂原子彼此不相邻。在一些实施方案中,杂芳基基团中S和O原子的总数不超过2。在一些实施方案中,芳族杂环中S和O原子的总数不超过1。

[0168] 杂芳基基团的实例包括但不限于(如从指定为优先次序1的连接位置开始编号):吡啶基(如2-吡啶基、3-吡啶基或4-吡啶基)、噌啉基、吡嗪基、2,4-嘧啶基、3,5-嘧啶基、2,4-咪唑基、咪唑并吡啶基、异噁唑基、噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、四唑基、噻吩基、三嗪基、苯并噻吩基(benzothieryl)、呋喃基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、吲哚基、异吲哚基、二氢吲哚基、酞嗪基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、三唑基、喹啉基、异喹啉基、吡唑基、吡咯并吡啶基(如1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)、吡唑并吡啶基(如1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)、苯并噁唑基(如苯并[d]噁唑-6-基)、蝶啶基、嘌呤基、1-氧杂-2,3-二唑基、1-氧杂-2,4-二唑基、1-氧杂-2,5-二唑基、1-氧杂-3,4-二唑基、1-硫杂-2,3-二唑基、1-硫杂-2,4-二唑基、1-硫杂-2,5-二唑基、1-硫杂-3,4-二唑基、呋咱基、苯并呋咱基、苯并噻吩基(benzothiophenyl)、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹唑啉基、喹喔啉基、二氮杂萘基、呋喃并吡啶基、苯并噻唑基(如苯并[d]噻唑-6-基)、吲唑基(如1H-吲唑-5-基)、和5,6,7,8-四氢异喹啉。

[0169] 本文中,术语“杂环的”或“杂环”或“杂环基”是指选自4至12元单环、二环和三环饱和及部分不饱和环的环,所述环除了至少一个选自氧、硫和氮的杂原子(如从1-4个杂原子、进一步如从1-3个、或者进一步如1个或2个杂原子)之外还包含至少一个碳原子。本文中“杂环”还指与5元、6元和/或7元环烷基、碳环芳族环或杂芳族环稠合的5至7元杂环,其包含至少一个选自N、O和S的杂原子,条件是当所述杂环与碳环芳族环或杂芳族环稠合时,连接点位于杂环,并且当所述杂环与环烷基稠合时,连接点可位于环烷基或杂环。本文中“杂环”还指包含至少一个选自N、O和S的杂原子的脂族螺环,条件是连接点位于所述杂环。所述环可为饱和的或具有至少一个双键(即部分不饱和的)。所述杂环可被氧代取代。所述连接点可为所述杂环中的碳或杂原子。杂环不是如本文所定义的杂芳基。

[0170] 杂环的实例包括但不限于(如从指定为优先次序1的连接位置开始编号):1-吡咯烷基、2-吡咯烷基、2,4-咪唑烷基、2,3-吡唑烷基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、2,5-哌嗪基、吡喃基、2-吗啉基、3-吗啉基、环氧乙烷基、氮杂环丙基、硫杂环丙基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、1,2-二硫杂环丁基、1,3-二硫杂环丁基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、硫吗啉基、氧硫杂环己基、哌嗪基、高哌嗪基、高哌啶基、氮杂环庚基、氧杂环庚基、硫杂环庚基、1,4-氧硫杂环己基、1,4-二氧杂环庚基、1,4-氧硫杂环庚基、1,4-氧氮杂环庚基、1,4-二硫杂环庚基、1,4-硫氮杂环庚基和1,4-二氮杂环庚基、1,4-二噻烷基、1,4-氮硫杂环己基、氧氮杂萘基、二氮杂萘基、硫氮杂萘基、二氢噻吩基、二氢吡喃基、二氢呋喃基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氢吲哚基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、1,4-二噁烷基、1,3-二氧杂环戊基、吡唑啉基、吡唑烷基、二噻烷基、二硫杂环戊基、吡唑烷基、咪唑啉基、嘧啶酮基、1,1-二氧化-硫吗啉基、3-氮杂二环[3.1.0]己烷基、3-氮杂二环[4.1.0]庚烷基、和氮杂二环[2.2.2]己烷基。经取代的杂环还包括被一个或多个氧代部分取代的环系统,如哌啶基N-氧化物、吗啉基-N-氧化物、

1-氧代-1-硫吗啉基、和1,1-二氧代-1-硫吗啉基。

[0171] 除非另有说明,否则如本文所用的术语“约”表示数字(例如,温度、pH、体积等)可在 $\pm 10\%$ 内变化,优选在 $\pm 5\%$ 内变化。

[0172] 以下合成方法、特定实例和功效测试进一步描述了本发明的某些方面。它们不应以任何方式限制或限定本发明的范围。

实例

[0173] 以下实例旨在是示例性的,并且尽管已经做出努力以确保关于所使用的数字(例如,量、温度等)的准确性,但是应该考虑一些实验误差和偏差。除非另有说明,否则温度为摄氏度。试剂购自商业供应商,如西格玛奥德里奇公司(Sigma-Aldrich)、阿法埃莎公司(Alfa Aesar)或TCI公司,并且除非另有说明,否则无需进一步纯化即可使用。

[0174] 除非另有说明,否则下文所述的反应在氮气或氩气的正压力下或在无水溶剂中用干燥管进行;反应烧瓶配有橡胶隔片,用于通过注射器引入底物和试剂;并将玻璃器皿进行烘箱干燥和/或加热干燥。

[0175] 除非另有说明,否则柱色谱纯化在具有硅胶柱的Biotage系统(制造商:Dyax公司(Dyax Corporation))上或在二氧化硅SepPak柱(沃特世公司(Waters))上进行,或者在使用预填充硅胶柱的Teledyne IscoCombiflash纯化系统上进行。

[0176] 在400MHz操作的Varian仪器上记录 ^1H NMR谱和 ^{13}C NMR。

[0177] 使用Bruker APEX-II CCD衍射仪($\text{Cu K}\alpha$ 辐射, $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$)在173(2) K处测量来自无色板状晶体的X射线强度数据。在室温捕获偏振光显微镜照片。

[0178] 在以下实例中,可以使用以下缩写:

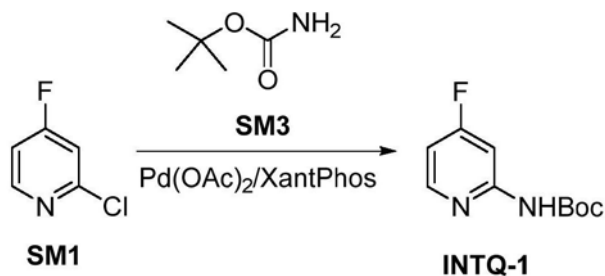
AcOH	乙酸
ACN	乙腈
API	活性药物成分
Aq	水性/水溶液
Brine	饱和氯化钠水溶液
Bn	苄基
BnBr	苄基溴
CH_2Cl_2	二氯甲烷
DMA	N,N-二甲基乙酰胺
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
Dppf	1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁
DBU	1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一-7-烯
DIEA或DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
DMAP	4-N,N-二甲基氨基吡啶
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
Et_2O 或ether	乙醚

g	克
h或hr	小时
HATU	0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐
HCl	盐酸
HPLC	高效液相色谱
HPMCAS	乙酸琥珀酸羟丙甲纤维素
IPA或i-PrOH	2-丙醇或异丙醇
mg	毫克
mL	毫升
Mmol	毫摩尔
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
Min	分钟
ms或MS	质谱
Na ₂ SO ₄	硫酸钠
PE	石油醚
PPA	多聚磷酸
Rt	保留时间
Rt或rt	室温
TBAF	四丁基氟化铵
TBSCl	叔丁基二甲基氯硅烷
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱
TMSCl	三甲基氯硅烷
μL	微升
XRPD	X-射线粉末衍射

实例1

实例1A-化合物1结晶形式A的制备

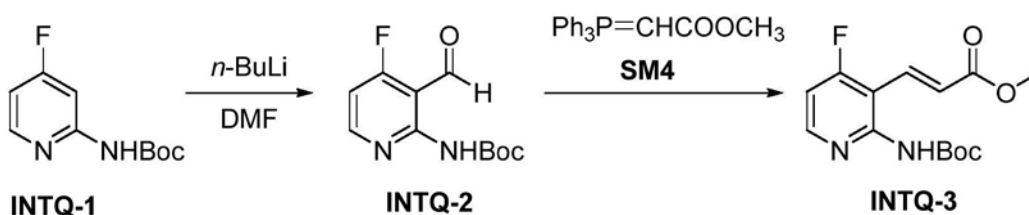
[0179] 步骤1: INTQ-1的合成



[0180] 将1,4-二噁烷(1.5体积)添加至2L的4颈圆底烧瓶中,并且将烧瓶抽空并用氮气冲洗三次。然后将Pd(OAc)₂(2wt%,0.50kg)和XantPhos(9wt%,2.25kg)添加至烧瓶中,并且将烧瓶抽空并用氮气冲洗三次。将混合物在氮气气氛下在室温搅拌0.5-1小时。将NaOH

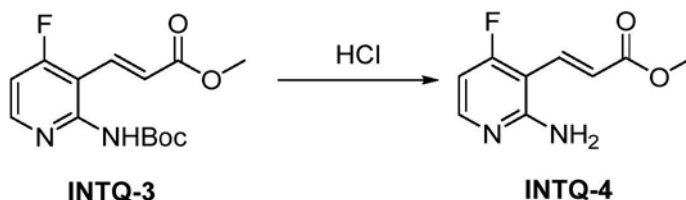
(12.25kg, 1.6当量)、H₂O (1体积, 25L) 和1,4-二噁烷 (8体积, 200L) 加入20L反应器中。将混合物搅拌直至澄清, 然后将SM3 (26.75kg, 1.2当量) 添加至混合物中。在氮气气氛下将催化剂溶液转移到上述反应器中。然后将SM1 (25.00kg, 1.0当量) 逐滴添加至反应器中。将系统加热至65℃±5℃并保持在65℃±5℃至少5小时。HPLC用于监测反应直至SM1的含量不超过1.0%。将反应混合物冷却至30℃±5℃, 然后过滤, 并将滤饼用1,4-二噁烷 (1.0体积) 洗涤。将H₂O (4体积) 添加至滤液中并浓缩至5体积。然后将H₂O (2体积) 添加至残余物中并浓缩至5体积。将残余物冷却至室温并过滤。将滤饼用H₂O (2体积) 洗涤。然后将滤饼用IPA (2体积) 在25℃±5℃浆化3小时。过滤混合物, 并将滤饼用IPA (0.5体积) 洗涤。将固体在减压下在烘箱中干燥。

[0181] 步骤2和3: INTQ-3的合成



[0182] 将THF (25体积) 和INTQ-1 (16.00kg, 1.0当量) 加入反应器中。搅拌混合物并冷却至-80℃到-70℃。然后在-80℃至-70℃将n-BuLi (正己烷溶液, 2.5M, 51.20kg, 2.5当量) 逐滴添加至混合物中。在-80℃至-70℃反应1-2小时后, 通过TLC监测反应。然后在-80℃至-70℃将DMF (9.92kg, 1.8当量) 于THF (1.4体积) 中的溶液逐滴添加至反应系统中。在-80℃至-70℃反应1-2小时后, 通过TLC监测反应。在-80℃至-70℃将AcOH于THF (1.4体积) 中的溶液逐滴添加至混合物中, 以将PH值调节至6-7。然后在-80℃至-70℃将TEA (8.00kg, 1.05当量) 加入反应中。将甲基三苯基亚正膦基乙酸酯 (26.4kg, 1.05当量) 在DCM (19体积) 中的溶液逐滴添加至反应混合物中。将混合物在-80℃至-70℃搅拌10小时, 然后通过TLC监测反应。将H₂O (10.5体积) 和柠檬酸 (32.00kg, 2.1当量) 加入另一个反应器中。将混合物搅拌至溶解并冷却至0℃-5℃。将温度冷却至-20℃并将溶液转移到上述3L的4颈圆底烧瓶中。然后将混合物在低于20℃搅拌1小时, 并确认pH值在4-7之间。分离有机层并用25%NaCl (17体积) 洗涤。然后将有机相浓缩至5体积, 并将EtOAc (17体积) 加入混合物中并浓缩至5体积。将EtOAc (17体积) 加入混合物中并浓缩至5体积。将溶液直接用于下一步骤。

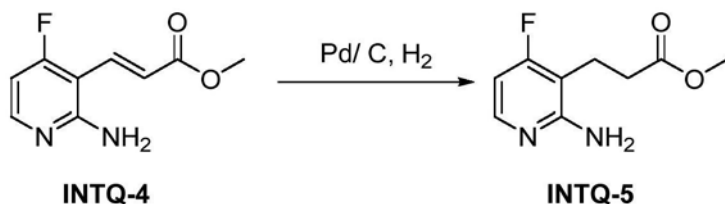
[0183] 步骤4: INTQ-4的合成



[0184] 将INTQ-3于EtOAc中的溶液加入反应器中。搅拌溶液并冷却至-5℃至5℃。在-5℃至5℃将HCl引入混合物中保持2小时。然后将混合物加热至20℃-30℃。在反应5小时后, 每2小时使用HPLC监测反应, 直至INTQ-3的含量小于0.5%。将反应混合物浓缩至10体积并冷却至0℃-5℃。将残余物在0℃-5℃搅拌1小时。过滤混合物, 并将滤饼加入H₂O (15体积) 中。将混合物在20℃-30℃搅拌2小时。过滤混合物, 并将滤饼用H₂O (3体积) 洗涤。然后将滤液转移到另一个反应器中, 并将Na₂CO₃加入混合物中以将PH值调节至8-9。然后过滤混合物, 并将滤

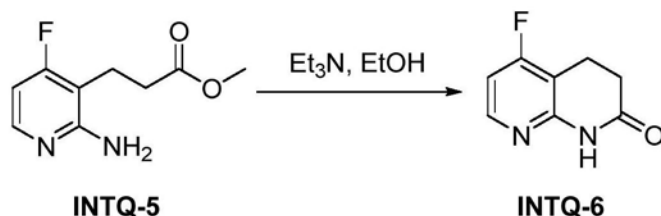
饼用H₂O (4体积) 洗涤。在真空烘箱中干燥后,给出20.73kg (产率:69.0%,纯度:95.0%) 的INTQ-4。

[0185] 步骤5:INTQ-5的合成



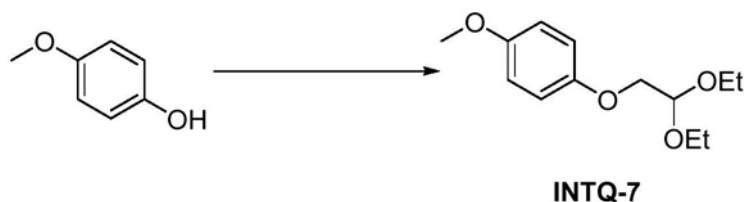
[0186] 将INTQ-4 (10.40kg, 1.0当量)、Pd/C (15%wt, 1.25kg) 和THF (11体积) 加入反应器中。搅拌混合物并加热至30℃-35℃。加入氢气至10atm的压力。在反应15小时后,每2小时使用HPLC监测反应,直至INTQ-4的含量小于0.5%。将反应混合物冷却至20℃-30℃并通过硅藻土 (0.2wt) 过滤。将滤饼用THF (2体积) 洗涤。将滤液浓缩至3体积并将EtOH (6体积) 添加至混合物中。将溶液浓缩至3体积并将EtOH (6体积) 加入混合物中。将混合物浓缩至3体积并直接用于下一步骤。

[0187] 步骤6:BGB-INTQ-6的合成



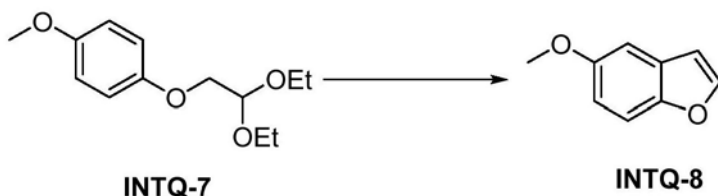
[0188] 将INTQ-5 (来自前一步骤) 于EtOH (3体积)、EtOH (7体积) 和Et₃N (22%wt, 2.29kg) 中的溶液加入反应器中。将溶液加热至70℃-80℃。在反应15小时后,每2小时使用HPLC监测反应,直至INTQ-5的含量小于1.0%。将反应混合物冷却至30℃-40℃并浓缩至5体积。将混合物冷却至-5℃到0℃并搅拌2小时。过滤混合物,并将滤饼用EtOH (1体积) 洗涤。在45℃±5℃的烘箱中干燥后,给出7.58kg (产率:87.1%,纯度:99.5%) 的INTQ-6。

[0189] 步骤7:INTQ-7的合成



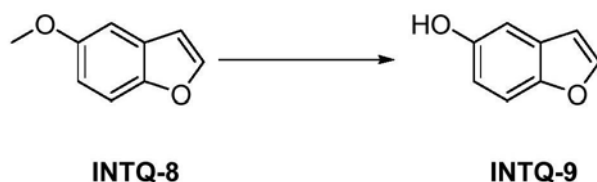
[0190] 将氢氧化钾 (49.9Kg, 1.7当量) 添加至4-甲氧基苯酚 (65Kg, 1.0当量) 于DMSO (65L, 1体积) 中的溶液中。将系统加热至120℃。逐滴添加溴乙醛二乙缩醛 (123.8Kg, 1.2当量), 同时保持温度在120℃-140℃。在如通过HPLC监测的反应完成后,将反应混合物冷却至20℃-40℃。将正庚烷 (2体积) 和水 (2体积) 加入反应混合物中。将混合物通过硅藻土 (0.2wt) 过滤,并将滤饼用正庚烷 (0.5体积) 洗涤。将滤液静置至少30分钟。分离有机层,并用正庚烷 (2体积) 萃取水层。将合并的有机层用2N NaOH水溶液 (2体积) 洗涤。将有机层用15%NaCl水溶液 (2体积) 洗涤两次。将有机层浓缩至3体积。添加甲苯 (3体积) 并继续浓缩至3体积。将INTQ-7的甲苯溶液直接用于下一步骤。

[0191] 步骤8:INTQ-8的合成



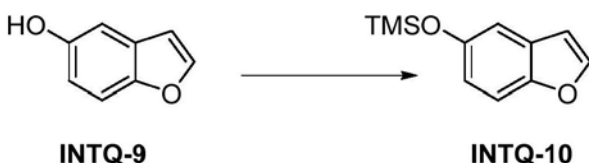
[0192] 将Amberlyst-15 (3.8Kg, 0.1wt) 添加至甲苯 (760L, 20体积) 中。在 N_2 保护下将系统加热至 110°C 。逐滴添加INTQ-7 (38Kg/批, 3批, 1.0当量) 于甲苯中的溶液, 同时保持温度在 105°C - 110°C 。反应1小时后, 将反应系统在 105°C - 110°C 的恒定压力下浓缩至17体积。将甲苯 (3体积) 加入系统中。在如通过HPLC监测的反应完成后, 将反应混合物冷却至 20°C - 40°C 。将混合物通过硅藻土 (0.1wt) 过滤, 并将滤饼用甲苯 (0.5体积) 洗涤。将滤液用2N NaOH水溶液 (2体积) 洗涤。将有机层用20%NaCl水溶液 (2体积) 洗涤两次。将有机层浓缩至2体积。将粗产物在低于 110°C 蒸馏, 以给出呈灰白色固体的INTQ-8 (43Kg, 产率=61.2%, 纯度 $\geq 98.0\%$)。

[0193] 步骤9: INTQ-9的合成



[0194] 将1-十二烷硫醇 (147.0Kg, 3.5当量) 添加至INTQ-8 (43Kg, 1.0当量) 于NMP (260L, 6体积) 中的溶液中。将系统加热至 $75^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ 。分批添加乙醇钠 (69.0Kg, 3.5当量), 同时保持温度低于 120°C 。将反应混合物加热至 $130^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ 。每小时对混合物取样用于HPLC, 直至在 $130^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ 反应16小时后INTQ-8的含量 $\leq 3.0\%$ 。将反应混合物冷却至 $60^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$, 然后将8体积水加入混合物中。将反应混合物冷却至 $25^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$, 然后将3体积石油醚加入混合物中。将混合物搅拌至少30分钟并静置至少30分钟, 分离。临时储存有机相。将水相用6N HCl调节至 $\text{pH}=1-2$ 。分别用5体积和3体积乙酸乙酯萃取水相。将残余物水溶液与临时有机相合并, 然后加入4体积乙醇和4体积石油醚。将混合物搅拌至少30分钟并静置至少30分钟, 然后分离。将水相用6N HCl调节至 $\text{pH}=1-2$ 。用5体积乙酸乙酯萃取水相。将乙酸乙酯的有机相合并, 并在低于 50°C 下在压力下浓缩至3体积。将5体积正庚烷加入残余物中, 并将混合物用5%NaOH调节至 $\text{pH}=9-10$ 。将混合物搅拌至少30分钟并静置至少30分钟, 分离。将水相用6N HCl调节至 $\text{pH}=1-2$ 。分别用5体积和3体积乙酸乙酯萃取水相。然后将乙酸乙酯的有机相合并, 并用6体积10% H_2O_2 和浓HCl (0.15wt) 洗涤。然后将有机相用6体积5% H_2O_2 和浓HCl (0.15wt) 洗涤。将有机层用4体积5% Na_2SO_3 洗涤。将有机层用3体积盐水洗涤三次。将有机层浓缩至3体积。添加二氯甲烷 (5体积) 并继续浓缩至无明显级分。将INTQ-9的粗产物直接用于下一步骤。

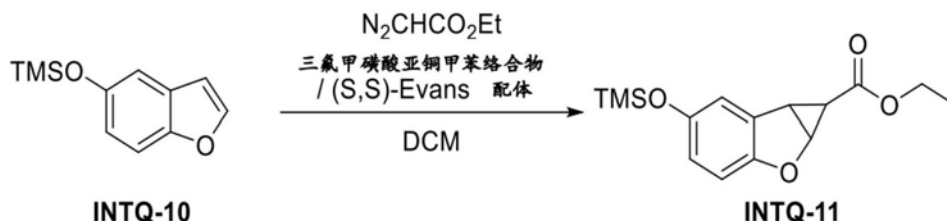
[0195] 步骤10: INTQ-10的合成



[0196] 将 Et_3N (48.2Kg, 2.0当量) 添加至低于 40°C 的INTQ-9 (32Kg, 1.0当量) 于二氯甲烷

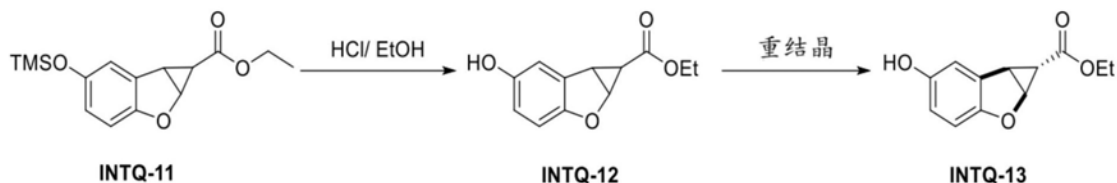
(10体积)中的溶液中。将混合物冷却至 $-5^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 。逐滴添加于二氯甲烷(1体积)中的TMSCl(1.3当量),同时保持温度在 $-5^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 。每小时对混合物取样用于气相色谱,直至在 $-5^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 反应1小时后INTQ-9的含量 $\leq 2.0\%$ 。将混合物在低于 40°C 下在压力下浓缩至3体积。将15体积的正己烷加入残余物中,并将混合物搅拌至少30分钟。过滤混合物,并将滤液在低于 40°C 下在压力下浓缩至无明显级分。将粗产物在低于 120°C 蒸馏,以给出呈浅黄色油状物的INTQ-10(40Kg,产率=81.4%,纯度 $\geq 97.5\%$)。

[0197] 步骤11:INTQ-11的合成



[0198] 将于二氯甲烷(5体积)中的INTQ-10(20Kg/批,2批,1.0当量)与CuI(0.1wt)在 $25^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 浆化2-3小时。在 N_2 气氛下,在 $20^{\circ}\text{C} - 30^{\circ}\text{C}$,将三氟甲磺酸亚铜(I)(与甲苯的2:1络合物,0.11%wt)和(S,S)-2,2-双(4-苯基-2-噁唑啉-2-基)丙烷(0.15%wt)于二氯甲烷(4体积)中搅拌2-3小时。通过微孔过滤器添加INTQ-10于二氯甲烷中的溶液,在 $20^{\circ}\text{C} - 30^{\circ}\text{C}$ 在15-25小时内缓慢逐滴添加重氮乙酸乙酯(2.0当量)于二氯甲烷(10体积)中的溶液。将混合物在 $20^{\circ}\text{C} - 30^{\circ}\text{C}$ 搅拌30-60分钟,将混合物在 $20^{\circ}\text{C} - 30^{\circ}\text{C}$ 用4体积0.05N乙二胺四乙酸二钠二水合物洗涤三次。将有机部分用3体积25%NaCl水溶液洗涤两次。将有机部分在低于 35°C 的真空下浓缩,直至系统不超过3体积。将INTQ-11的粗产物直接用于下一步骤。

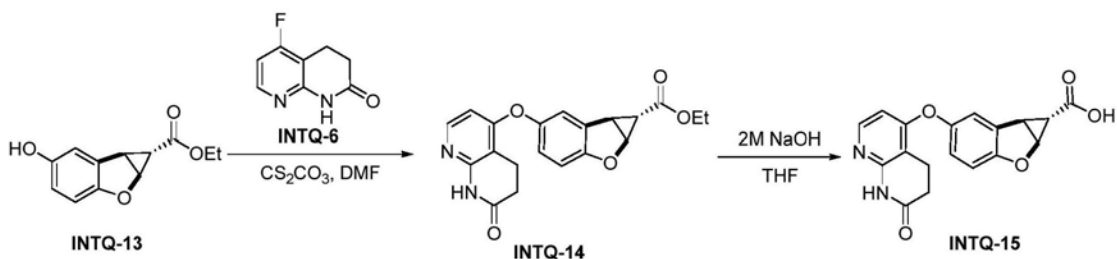
[0199] 步骤12和13:INTQ-13的合成



[0200] 步骤12:将INTQ-11的粗产物溶解在甲醇(3体积)中,将在EtOH中的38% HCl (0.1体积)添加至混合物中并在 $20^{\circ}\text{C} - 30^{\circ}\text{C}$ 搅拌2-3小时。将 Et_3N 逐滴添加至混合物中以调节 $\text{PH} = 7$ 。将混合物在压力下浓缩至2体积。加入乙酸乙酯(2体积)并继续在压力下浓缩至2体积。加入正庚烷(2体积)并继续在压力下浓缩至2体积。加入二氯甲烷(2体积)使所述物质完全溶解。将残余物通过硅胶色谱纯化(用 $\text{EtOAc}:\text{PE} = 1:5$ 洗脱,总共约100体积),以给出呈黄色固体的INTQ-12。

[0201] 步骤13:将INTQ-12加入 EtOAc (1.5体积)和正庚烷(20体积)中,将混合物加热至 $75^{\circ}\text{C} - 85^{\circ}\text{C}$ 直至澄清。将澄清溶液在 $75^{\circ}\text{C} - 85^{\circ}\text{C}$ 搅拌1小时,然后逐渐冷却至 $15^{\circ}\text{C} - 20^{\circ}\text{C}$ 。将混合物过滤并用正庚烷(2体积)洗涤,以提供产物。将湿产物在 $55^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 干燥至少16小时,以给出呈浅黄色至灰白色固体的INTQ-13。

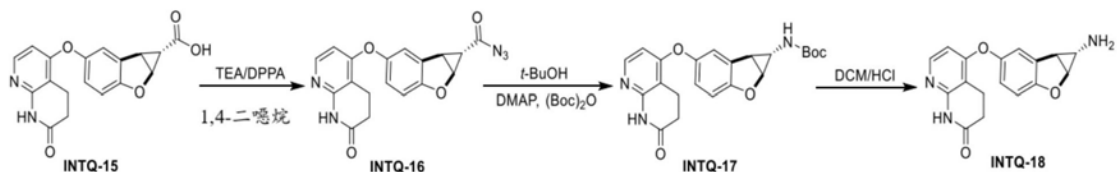
[0202] 步骤14和15:INTQ-15的合成



[0203] 步骤14:将INTQ-13 (16Kg, 1.0当量) 和INTQ-6 (12.7Kg, 1.05当量) 添加至DMF (5体积) 中。将系统加热至 $55^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 。添加碳酸铯 (29.6Kg, 1.25当量)。将反应混合物加热至 $110^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 。每小时对混合物取样用于HPLC, 直至在 $110^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 反应2小时后INTQ-13的含量 $\leq 0.5\%$ 。将反应混合物冷却至 $30^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$, 然后用乙酸 (5wt) 在 $30^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 调节至 $\text{pH}=6$ 。在 $25^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 将水 (30体积) 添加至混合物中。将混合物搅拌1-2小时并过滤, 以提供湿产物。将湿产物与水 (5体积) 再浆化。将滤饼直接用于下一步骤。

[0204] 步骤15:将INTQ-14的湿产物添加至1N NaOH (10体积) 和THF (20体积) 的混合物中。将系统在 $25^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 搅拌。每小时取样用于HPLC, 直至在 $25^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 反应4小时后INTQ-14的含量 $\leq 0.5\%$ 。将系统用4N HCl在 $25^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 调节至 $\text{pH}=4-5$ 并搅拌1小时。在低于 50°C 下在压力下将系统浓缩至8体积, 然后过滤, 以提供湿产物。将湿产物与THF (10体积) 再浆化。将混合物搅拌1-2小时并过滤, 以提供湿产物。将湿产物在 $55^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 干燥至少30小时, 以给出呈浅棕色至灰白色固体的INTQ-15。

[0205] 步骤16和17和18: INTQ-18的合成



[0206] 将反应器抽真空至 $\leq -0.08\text{MPa}$, 然后向气氛中加入惰性氮气。将1,4-二噁烷 (10.0体积)、INTQ-15 (3.6kg, 1.0当量) 添加至反应器中。将混合物在低于 50°C 浓缩至6.0-6.5体积, 并对混合物取样以获得水的含量。将Et₃N (1.1当量) 加入反应器中。将混合物加热至 $30^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$, 并将DPPA (1.1当量) 逐滴添加至反应器中。在 $30^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 反应2小时后, 对混合物取样用于HPLC分析, 直至INTQ-15的含量 $\leq 1.0\%$ 。获得了INTQ-16的溶液。

[0207] 将另一个反应器抽真空至 $\leq -0.08\text{MPa}$, 然后向气氛中加入惰性氮气。将t-BuOH (20.0体积)、(Boc)₂O (0.5当量) 和DMAP (0.02当量) 加入反应器中。将混合物加热至 $85^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$, 搅拌2-3小时, 并对混合物取样以获得水的含量。标准是KF $\leq 0.01\%$ 。在 $85^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$, 将INTQ-16的溶液逐滴添加至t-BuOH系统的上述反应器中 (持续时间为至少3小时)。在 $85^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 反应2小时后, 对混合物取样用于HPLC分析, 直至INTQ-16的含量 $\leq 1.0\%$ 。然后将混合物冷却至低于 50°C , 并在低于 50°C 浓缩至3.0-4.0体积。

[0208] 将DCM (10.0体积 $\times 2$) 加入残余物中, 并将混合物在低于 50°C 浓缩至3.0-4.0体积。将DCM (10.0体积) 加入残余物中。然后将1wt% NaOH水溶液 (20.0体积) 加入反应器中并在 $25^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 搅拌至少1小时。将混合物通过硅藻土过滤, 然后分离。将有机相用水 (5.0体积) 洗涤并分离。将有机相用25wt% 盐水 (5.0体积) 进一步洗涤, 并通过硅胶分离以去除一些杂质。将有机相在低于 40°C 浓缩至6.0-7.0体积。加入DCM至7.0体积。然后将混合物冷却至不

超过15℃,并在不超过15℃的温度将盐酸(1.2体积)逐滴添加至反应器中。在15℃±5℃反应3小时后,对混合物取样用于HPLC分析,直至INTQ-17的含量≤4.0%。将混合物加热至25℃±5℃,将水(3.0体积)添加至反应器中。

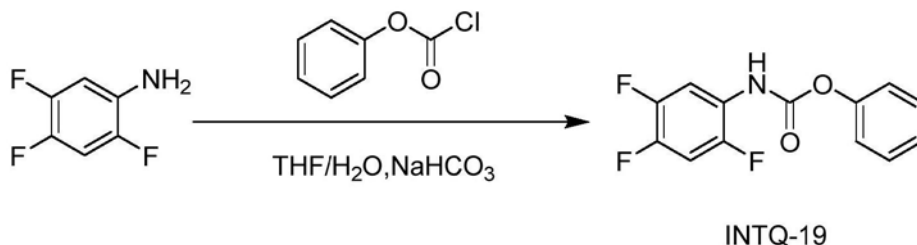
[0209] INTQ-16: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.48 (s, 1H), 7.95 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.05 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.00 (dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.25 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 5.42 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 3.56 (dd, $J=5.2, 2.8\text{Hz}$, 1H), 2.92 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.54 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 1.51 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H)。MS: M/e 364 ($M+1$) $^+$ 。

[0210] INTQ-17: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.49 (s, 1H), 7.94 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.96-6.83 (m, 2H), 6.22 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.86 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 2.92 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.86 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 2.54 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.12 (s, 1H), 1.39 (s, 9H)。MS: M/e 410 ($M+1$) $^+$ 。

[0211] pH调节过程:将4wt%NaOH水溶液逐滴添加至反应器中,以将pH值调节至2.7-3.1。如果pH>3.1,则加入盐酸(0.2体积),然后将4wt%NaOH水溶液逐滴添加至反应器中,以将pH值调节至2.7-3.1(精密pH试纸,范围2.7-4.7);分离混合物,并收集乳液相作为水相。将混合物通过硅藻土过滤,并将所得水相用DCM(2.0体积)洗涤一次。向反应器中的剩余水相中加入DCM(6.0体积)和EtOH(5.0体积)。在25℃±5℃,将10.0wt%Na₂CO₃溶液逐滴添加至反应中,以将pH值调节至8-9。将混合物搅拌10-15min并静置10-15min。分离混合物,并将水相用DCM(4.0体积)萃取2次。将有机相合并,并用水(2.0体积)洗涤,分离,并且将有机相用25wt%盐水(5.0体积)洗涤一次。将有机相在低于45℃浓缩至3.0-4.0体积,然后将正庚烷(4.0体积)加入残余物中。将混合物在低于45℃浓缩至3.0-4.0体积,然后将正庚烷(4.0体积)加入残余物中。将混合物在低于45℃浓缩至3.0-4.0体积。将残余物冷却至25℃±5℃,然后离心,并且将固体用正庚烷(2.0体积)洗涤。将滤饼转移到真空烘箱中,并且在45℃±5℃(箱温)干燥4小时后,对混合物取样用于干燥失重(LOD),直至LOD≤1.0%。报道了INTQ-18(2.25kg)的纯度。将产物包装在双LDPE塑料袋中并在2℃-30℃储存。

[0212] INTQ-18: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.81 (s, 1H), 8.87 (s, 3H), 8.05 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.33 (t, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 7.07-6.95 (m, 2H), 6.34 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 5.24 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 3.32 (dd, $J=6.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 2.97 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.59 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.46 (s, 1H)。MS: M/e 310 ($M+1$) $^+$ 。

[0213] 步骤19:INTQ-19的合成

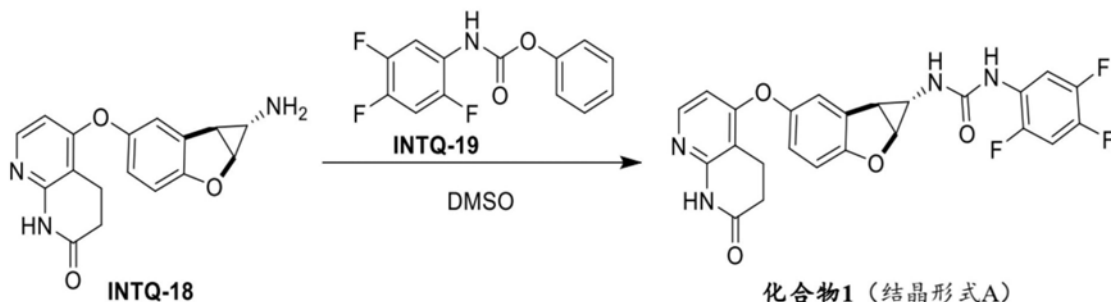


[0214] 将反应器抽真空至≤-0.08MPa,然后向气氛中加入惰性氮气。将THF(6.0体积)、H₂O(3.0体积)、2,4,5-三氟苯胺(1.0当量)、NaHCO₃(1.2当量)加入反应器中。将混合物冷却至0℃,在0℃±5℃缓慢添加氯甲酸苯酯。将混合物搅拌至少2小时。对混合物取样用于LCMS,直至2,4,5-三氟苯胺≤0.2%。然后添加EA(15.0体积)。将有机相用H₂O(5.0体积)洗涤,然后用5wt%HCl水溶液(5.0体积)洗涤2次,用饱和NaCl(5.0体积)洗涤2次。将有机相在

低于45℃浓缩至10.0体积。将正庚烷(10.0体积)加入残余物中。将混合物浓缩至10.0体积,然后将正庚烷(10.0体积)加入残余物中。将混合物浓缩至10.0体积并离心,并且将固体用正庚烷(2.0体积)洗涤。对滤饼取样用于LCMS分析,其中标准是INTQ-19>99%。然后将滤饼转移到真空烘箱中,并在35℃±5℃(箱温)干燥10小时后对滤饼取样用于LOD,直至LOD≤2.0%。报道了INTQ-19的纯度。将产物包装在双LDPE塑料袋中并在2℃-30℃储存。

[0215] INTQ-19: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.20 (s, 1H), 7.82 (dt, $J=12.0, 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.66 (td, $J=10.8, 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.44 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.33-7.20 (m, 3H)。

[0216] 步骤20:化合物1的结晶形式(形式A)的合成



[0217] 将反应器抽真空至≤-0.08MPa,然后向气氛中加入惰性氮气。将DMSO(9.0体积)、INTQ-18(1.63kg, 1.0当量)和N-甲基吗啉(1.0当量)加入反应器中。将混合物在20℃±5℃搅拌至少0.5小时。在20℃±5℃,将INTQ-19(1.27kg, 0.9当量)加入反应器中。在20℃±5℃反应3小时后,对混合物取样用于HPLC分析,直至INTQ-19的含量≤0.3%。反应完成后,将化合物1的混合物通过微量过滤器逐滴添加至0.5%盐酸溶液中,所述溶液也在20℃±5℃通过微米过滤器(30.0体积)缓慢过滤。将混合物搅拌至少4小时并离心。将滤饼用纯净水(5.0体积×2)洗涤。

[0218] 浆化程序:将DMSO(9.0体积)和0.5%盐酸通过微米过滤器(30.0体积)加入反应器中,并将滤饼加入反应器中,并将混合物在20℃±5℃搅拌至少4小时,然后离心。将滤饼用纯净水(5.0体积×2)洗涤。对滤饼取样用于HPLC分析,其中标准是化合物1≥98.0%。如果化合物1<98.0%,则重复“浆化程序”。将纯净水(40.0体积)和滤饼加入反应器中,并将混合物在20℃±5℃搅拌至少4小时,然后离心。将滤饼用纯净水(5.0体积×2)洗涤。然后将滤饼在45℃±5℃下在真空下干燥至少8小时,直至LOD≤3.0%。如果溶剂残余物不符合标准,则通过浆化去除残余溶剂:将纯净水(40.0体积)和产物加入反应器中,并将混合物在20℃±5℃搅拌至少4小时,然后离心。将滤饼用纯净水(5.0体积×2)洗涤。将滤饼在45℃±5℃下在真空下干燥至少8小时,直至LOD≤3.0%。对滤饼取样以获得溶剂残余物。如果溶剂残余物不符合标准,则重复“通过浆化去除残余溶剂”的程序,直至溶剂残余物符合标准。对材料取样用于HPLC分析,其中标准是化合物1≥98.0%纯度(2.02kg),且标准是杂质-1小于0.5%。HPLC分析表明,此处杂质-1的含量小于0.1%。将产物包装在带有干燥剂的双LDPE袋中,在室温储存。

[0219] 化合物1: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.47 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.23-8.07 (m, 1H), 7.96 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.65-7.51 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.01 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.96-6.87 (m, 2H), 6.25 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.98 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 2.97 (dd, $J=5.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 2.93 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.54 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.26 (s, 1H)。

[0220] 通过X射线粉末衍射 (XRPD) 图技术评价实例1中制备的所得粉末的无定形或结晶性质。如通过图1中XRPD图中的结晶峰所证明的,实例1中制备的所得粉末被确定为结晶(在整个申请中有时称为“形式A”)。所得粉末也通过¹H-NMR谱和¹³C-NMR谱表征,分别如图16和图17所示。

[0221] 化合物1的结晶形式(形式A)的XRPD图具有以下特征峰衍射角(其中“间距”在图1中显示为“d值”):

表1:化合物1的结晶形式(形式A)的XRPD图

峰编号	衍射角 (2-θ)	间距	相对强度
1	4.709	18.75067	17.7
2	9.364	9.43727	95.9
3	10.189	8.6743	8.4
4	13.636	6.48883	23.4
5	14.042	6.30209	100
6	14.884	5.94706	44.6
7	15.59	5.67936	26.3
8	17.226	5.14372	11.8
9	17.417	5.08759	12.1
10	18.747	4.72958	21.3
11	19.966	4.44356	20.2
12	20.396	4.35075	22.9
13	21.176	4.1922	67.1
14	22.311	3.98139	27.9
15	24.346	3.65307	59.1
16	24.665	3.60654	51.5
17	25.071	3.54907	43.5
18	25.492	3.49136	32.1
19	26.756	3.32928	17.2
20	27.347	3.25857	19.1
21	27.77	3.20988	18.1
22	28.584	3.12038	18
23	29.081	3.06817	44.4
24	30.199	2.95703	22.2
25	31.826	2.80946	12
26	31.992	2.79533	10.3
27	33.119	2.70273	8.8
28	34.099	2.62723	11.3
29	34.61	2.58964	13.1

[0222] 形式A

[0223] 形式A

40°C/
75%R
H 条
件 下
储 存
长达6
个 月
时,未
观 察
到 光
学 纯
度 变
化。测
试 样
品 的
XRP
D 数

据表明,形式A在40℃/75%RH条件下在6个月时是稳定的,并且形式A在25℃/60%RH条件下在6个月时也是稳定的,但是在12个月时变为结晶形式(有时被称为“形式A*”)。

[0224] 形式A*的XRPD如图2所示。形式A*的XRPD图具有以下特征峰衍射角(其中“间距”在图2中显示为“d值”):

表2:化合物1的另一种结晶形式(形式A*)的XRPD图

峰编号	衍射角 (2-θ)	间距	相对强度
1	9.21	9.59050	76.3%
2	10.76	8.21514	2.4%
3	12.26	7.21638	1.3%
4	13.95	6.34232	100.0%
5	15.37	5.75948	41.0%
6	16.46	5.38091	3.2%
7	18.14	4.88565	6.1%
8	18.72	4.73555	17.7%
9	19.29	4.59811	8.6%
10	19.79	4.48301	9.9%
11	20.53	4.32170	41.1%
12	21.64	4.10256	5.7%
13	22.31	3.98220	5.8%
14	23.17	3.83593	1.8%
15	23.97	3.70913	30.0%
16	24.93	3.56837	30.0%
17	26.69	3.33777	3.9%
18	27.80	3.20666	2.7%
19	28.72	3.10596	14.7%
20	29.37	3.03820	14.9%
21	30.92	2.88941	2.2%
22	33.23	2.69417	1.9%
23	37.87	2.37384	1.1%
24	38.15	2.35726	1.1%

[0225] 稳定性研究表明,形式A是化学稳定的并且可以储存超过12个月而没有明显的分解。

[0226] 如图19所示,还通过动态蒸汽吸附 (DVS) 评估形式A的吸湿性。图19显示形式A是适度吸湿的,在80%RH下重量增加4.96%。

[0227] 如以下临床前研究中所讨论的,形式A在大鼠中的口服吸收相对较差,其中生物利用度为21%,部分原因是形式A的溶解度较低(发现在水中的溶解度为小于0.1 μ g/mL)。

[0228] 由于在临床前研究中观察到的低生物利用度,因此形式A有限地用于直接药物配制。然而,由于上述形式A的长期稳定性(即,当在25 $^{\circ}$ C/60%RH储存长达24个月时,没有发生显著的化学纯度变化;并且当在25 $^{\circ}$ C/60%RH储存长达24个月和在40 $^{\circ}$ C/75%RH条件下储存长达6个月时,未观察到光学纯度变化),形式A是用于纯化API的良好候选物,并且用作用于制造无定形固体分散体的起始材料。尽管在上述条件下在12个月时已观察到结晶形式的变化(即从形式A至形式A*),但长期储存(即24个月)对后来的无定形MBP制造没有影响,因为化合物1无论如何会在共沉淀发生之前溶解在DMA中。

[0229] 实例1中制备的形式A的物理化学特性总结于表3中。

表3:形式A的主要物理化学特性

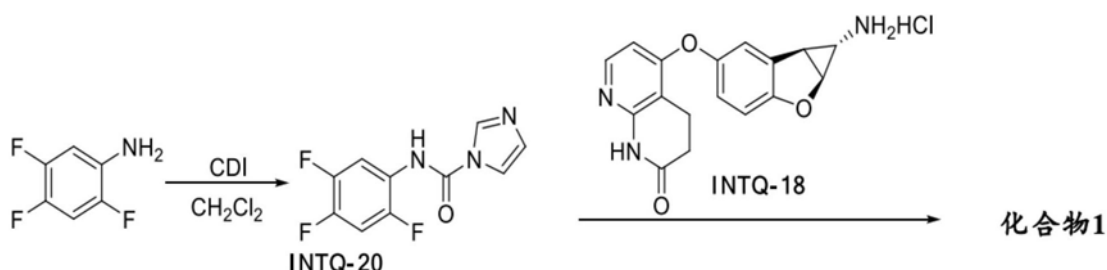
特性	白色至灰白色固体
溶解度*	在 0.1 N HCl 和 pH 1.2 缓冲溶液中的溶解度分别为 0.02 mg/mL 和 0.015 mg/mL, 而在水、pH 4.5 缓冲溶液、pH 6.8 缓冲溶液、pH 7.4 缓冲溶液、5% Pluronic F68 和正庚烷中的溶解度小于 0.1 μ g/mL。已发现表面活性剂在一定程度上改善了溶解度,尤其是十二烷基硫酸钠 (SLS) 和十六烷基三甲基溴化铵 (HTAB), 5% SLS 和 5% HTAB 将溶解度提高至 1 mg/mL 和 0.96 mg/mL。20%羟丙基- β -环糊精(称为 HP- β -CD)可使形式 A 的溶解度提高至 0.55 mg/mL。在 20%磺丁基醚- β -环糊精(缩写为 SBE- β -CD)中的溶解度为 0.55 mg/mL。在 DMSO 和 DMA 两者中,形式 A 的样品在 2 小时内完全溶解,其中浓度分别大于 95.42 mg/mL (DMSO) 和 371.83 mg/mL (DMA)。
吸湿性	DVS 结果显示形式 A 是适度吸湿的,在 80%相对湿度下样品重量增加 4.96%。

热重分析 (TGA) 和 差示扫描量热法 (DSC)	TGA 结果显示在样品分解之前总共有 2.23% 的重量损失 (两个重量损失, 分别为 1.482% 和 0.7509%)。DSC 图显示了多个热事件。
	XRPD (XRPD): 化合物 1 结晶形式 A 具有独特的衍射峰。
粒度分布	D90 = 62.382 μm

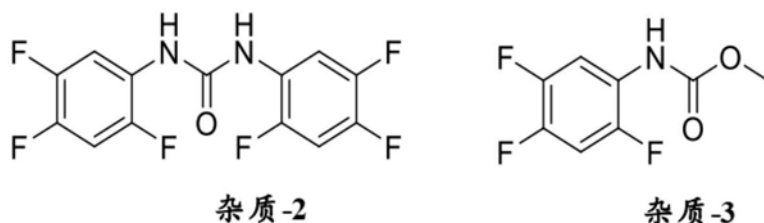
*测量溶解度的程序: 将约 5mg 的药物物质称量到 4mL 样品小瓶中, 然后分别添加 1mL 的水、0.1N HCl 溶液和缓冲液 (pH 1.2、pH 4.5、pH 6.8 和 pH 7.4)。将样品置于振荡器中, 并在 25°C 以 200rpm 的速率保持振动。在 2 小时和 24 小时, 将样品过滤并稀释至适当浓度。然后通过 HPLC 分析药物物质的溶解度。

实例 1B

[0230] 以与实例 1A 的步骤 19 类似的方式合成中间体 INTQ-20, 然后使其与中间体 INTQ-18 进行缩合反应以获得化合物 1。



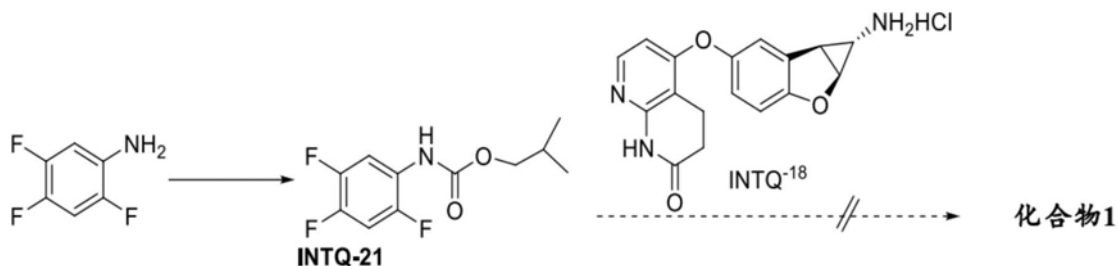
[0231] 然而, INTQ-20 是不稳定的, 并且包含 INTQ-20 的大多数产物是副产物杂质-2, 以及副产物杂质-3 (这可能是由于在用于分离中间体 INTQ-20 的 LCMS 流动相中使用的甲醇的反应)。



[0232] 尽管对合成路线进行了优化, 即对中间体 INTQ-20 反应溶液和中间体 INTQ-18 直接进行了一锅法反应, 但是产物仍含有大量的杂质-2。

实例 1C

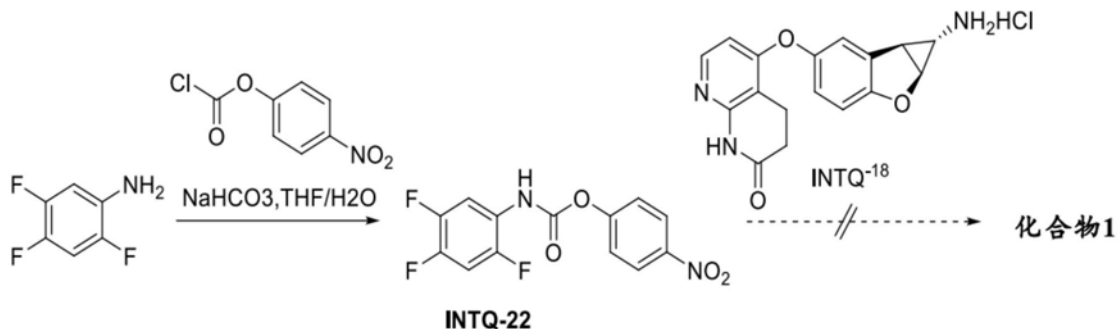
[0233] 以与实例 1A 的步骤 19 类似的方式合成中间体 INTQ-21, 然后使其与中间体 INTQ-18 进行缩合反应以获得化合物 1。



[0234] 然而,当使中间体INTQ-21与中间体INTQ-18进行缩合反应时,在室温未检测到化合物1的形成;即使在100℃的温度进行所述反应,也未发现化合物1。

实例1D

[0235] 以与实例1A的步骤19类似的方式合成中间体INTQ-22,然后使其与中间体INTQ-18进行缩合反应以获得化合物1。



[0236] 然而,没有成功地从中间体INTQ-22的合成中分离出INTQ-22。分离的产物主要是杂质-2(这可能是由于可容易地去除对硝基苯酚基团使得杂质-2可容易地由活性酯和其他三氟苯胺分子形成原因)和对硝基苯酚。

实例2

化合物1的单晶 (形式A**)

[0237] 用于单晶X-射线衍射学表征的化合物1EtOAc溶剂化物的板状单晶通过缓慢蒸发从EtOAc溶剂中结晶。实验细节详述如下。首先,将1.8mg化合物1称量到3mL玻璃小瓶中,其中添加0.5mL EtOAc溶剂。在涡旋上振荡并超声摇动以加速溶解后,将悬浮液通过PTFE过滤膜(0.45μm)过滤,并且将滤液转移到干净的4mL壳瓶(44.6mm x 14.65mm)中。随后,将壳瓶用其上有一个针孔的PE塞子密封,并放置在通风橱中,以在环境温度和湿度下缓慢蒸发。六天后,获得板状晶体样品(CP ID:810323-A4)。

[0238] 使用从在EtOAc中缓慢冷却生长的单晶收集的一组衍射数据确定板状晶体的结构,并将其称为化合物1的单晶或形式A**。图3-6中列出了形式A**的晶体数据和结构精整。

表4:形式A**的单晶数据和结构精整

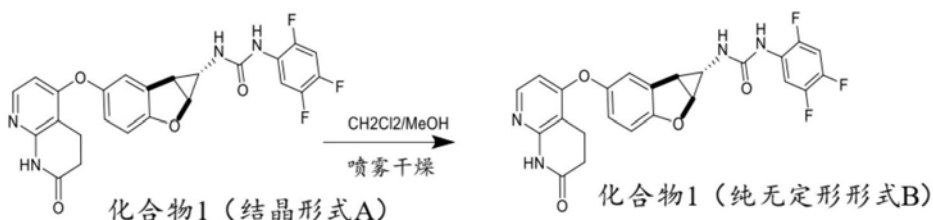
标识码	810323-07-A4
经验式	$\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4 \cdot \text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$
分子量	570.52
温度	119.97 K
波长	$\text{Cu/K}\alpha$ ($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$)
晶体系统, 空间群	单斜, $P2_1$
晶胞参数	$a = 8.7232(5) \text{ \AA}$ $b = 12.9311(7) \text{ \AA}$ $c = 24.0303(14) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $\beta = 99.513(2)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
体积	$2673.4(3) \text{ \AA}^3$
Z, 计算密度	4, 1.417 g/cm^3
吸收系数	0.979 mm^{-1}
$F(000)$	1184.0
晶粒尺寸	$0.35 \times 0.25 \times 0.03 \text{ mm}^3$
数据收集用的 2θ 范围	7.788° 至 133.368°
极限指数	$-9 \leq h \leq 10$ $-14 \leq k \leq 15$ $-26 \leq l \leq 28$
收集的反射/独立反射	38790/8431 [$R_{\text{int}} = 0.0573$, $R_{\text{sigma}} = 0.0439$]

完整性	88.85%
精整方法	对 F^2 的全矩阵最小二乘法
数据/保留/参数	8431/61/741
对 F^2 的拟合优度	1.032
最终 R 指数 [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0883$, $wR_2 = 0.2419$
最终 R 指数 [所有数据]	$R_1 = 0.1064$, $wR_2 = 0.2610$
最大的差异峰和洞	0.89/-0.51 e.Å ⁻³
Flack 参数	-0.03(7)
对 Bijvoet 差分的 Bayesian 统计 ¹	Hooft $y = -0.01(6)$, P2(正确)=1.000, P3(正确)=1.000, P3(rac-twin)=0.3E-15, P3(错误)=0.5E-59, 校正系数=0.999

[0239] 如图3所示,单一结构的不对称单元由两个独立的化合物1分子和两个EtOAc溶剂分子组成,这表明所述晶体是化合物1的EtOAc溶剂化物。单晶结构测定证实,当以化合物1分子作为实例时,化合物1的绝对构型为{C15(S), C16(S), C17(S)}。单晶的晶胞由四个化合物1分子和四个EtOAc溶剂分子组成,如图4所示。单晶结构中潜在的经典H键示于图5中。使用MERCURY软件计算的化合物1的单晶形式(即形式A**)的理论XRPD图示于图6中。

实例3

化合物1的纯无定形式(形式B)的制备



[0240] 对化合物1的形式A在DCM/MeOH (2:1) 中的溶液进行喷雾干燥,以给出白色粉末。喷雾干燥的条件如下:将化合物1的形式A (2.0g) 在100mL混合溶剂 (DCM/MeOH=2:1,按体积计) 中的溶液通过喷雾干燥器 (BUCHI-290和BUCHI-295) 进行喷雾。将产物的粉末通过红外灯在50℃干燥16小时。获得1.06g粉末。喷雾干燥器 (BUCHI-290和BUCHI-295) 的操作参数如下:入口温度:60℃;出口温度:35℃,抽气器:100%泵%;15%;喷嘴清洁剂:2。

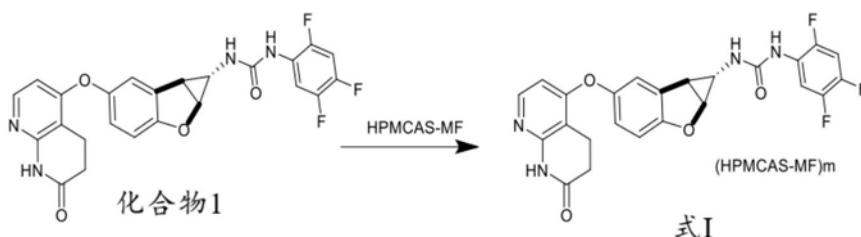
[0241] 使用XRPD图方法表征所得粉末的结构,所述结构被证实为无定形的,因为图7不具任何峰衍射角。在整个申请中,化合物1的无定形式被称为化合物1的纯无定形式或形式B。形式B的¹H-NMR谱示于图21中。形式B的玻璃态转变温度确定为138.3℃。样品为白色粉末,其粒度为D90=69.9μm、D50=3.5μm、D10=1.4μm。测试样品的XRPD数据表明,形式B在40℃/75%RH条件下在14天时是稳定的,因为图29中的测试样品在14天时的XRPD图数据未显示任何结晶峰。

[0242] 尽管发现化合物1的纯无定形式与结晶形式(即形式A)相比具有相对较高的生物利用度,但形式B的长期稳定性尚不确定。

[0243] 在整个本申请的说明书中,除非另有说明,否则HPMCAS-LF、HPMCAS-MF和HPMCAS-HF可商购自信越化学工业株式会社(Shin-Etsu Chemical Co.Ltd)。

实例4

化合物1的无定形固体分散体(形式C)的制备

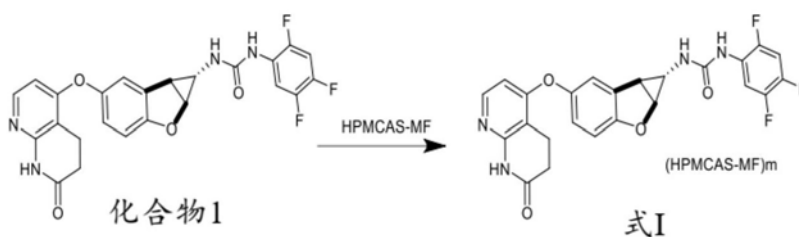


[0244] 如下制备化合物1的呈微沉淀块状粉末的无定形固体分散体:将作为溶解性较差药物的化合物1的形式A和乙酸琥珀酸羟丙甲纤维素(HPMCAS-MF)(比率为3:7(w/w))溶解在DMA或DMF中。将所得溶液添加至在2℃-8℃冷却的搅拌酸性水溶液(0.01N HCl)中。然后将所述药物与HPMCAS从酸性水溶液中共沉淀出来。在进一步搅拌且过滤后,将所得固体用0.01N HCl溶液和水洗涤几次,然后在低于50℃下在真空下干燥,以给出适于药物产品制造的微沉淀块状粉末。

[0245] 通过XRPD图技术评价所得粉末,以确定其无定形性质。由于图8未显示任何结晶峰,所以所述粉末被确定为是无定形的(称为形式C,或化合物1的无定形固体分散体形式C)。形式C的玻璃态转变温度确定为112.5℃。载药量确定为29.0%。粒度为D90=173.3μm、D50=60μm、D10=12.3μm。形式C的¹H-NMR谱示于图22中。测试样品的XRPD图数据表明,形式C在40℃/75%RH条件下在1个月是稳定的,因为图30中的测试样品在14天的XRPD图数据未显示任何结晶峰。

实例5

化合物1的无定形固体分散体(形式D)的制备



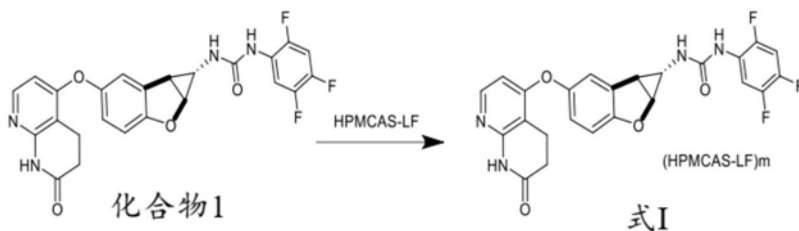
[0246] 如下制备化合物1的呈微沉淀块状粉末的无定形固体分散体:将作为溶解性较差药物的化合物1的形式A和乙酸琥珀酸羟丙甲纤维素(HPMCAS-MF)(比率为2:3(w/w))溶解在DMA或DMF中。将所得溶液添加至在2℃-8℃冷却的搅拌酸性水溶液(0.01N HCl)中。然后将所述药物与HPMCAS从酸性水溶液中共沉淀出来。在进一步搅拌且过滤后,将固体用0.01N HCl溶液和水洗涤几次,然后在低于50℃下在真空下干燥,以给出适于药物产品制造的微沉淀块状粉末。

[0247] 通过XRPD图技术评价所得粉末,以确定其无定形性质。由于图9未显示任何结晶峰,所以所述粉末被确定为是无定形的(称为形式D,或化合物1的无定形固体分散体形式D)。形式D的玻璃态转变温度确定为113.1℃。载药量确定为38.1%。粒度为D90=244.8μm、D50=81.4μm、D10=16.2μm。形式D的¹H-NMR谱示于图23中。测试样品的XRPD数据表明,形式

D在40℃/75%RH条件下在7天时是稳定的,因为图31中的测试样品在7天时的XRPD图数据未显示任何结晶峰。

实例6

化合物1的无定形固体分散体(形式E)的制备

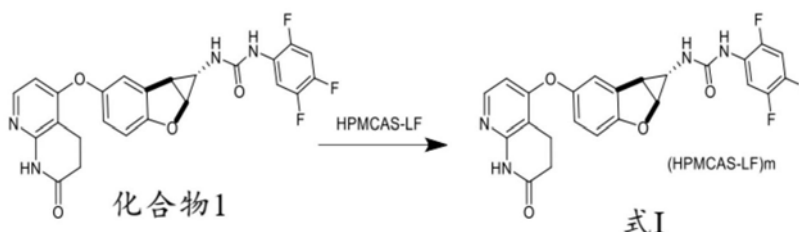


[0248] 如下制备化合物1的呈微沉淀块状粉末的无定形固体分散体:将作为溶解性较差药物的化合物1的形式A和乙酸琥珀酸羟丙甲纤维素(HPMCAS-LF)(比率为1:9(w/w))溶解在DMA或DMF中。将所得溶液添加至在2℃-8℃冷却的搅拌酸性水溶液(0.01N HCl)中。然后将所述药物与HPMCAS从酸性水溶液中共沉淀出来。在进一步搅拌且过滤后,将固体用0.01N HCl溶液和水洗涤几次,然后在低于50℃下在真空下干燥,以给出适于药物产品制造的微沉淀块状粉末。

[0249] 通过XRPD图技术评价所得粉末,以确定其无定形性质。由于图10未显示任何结晶峰,所以所述粉末被确定为是无定形的(称为形式E,或化合物1的无定形固体分散体形式E)。形式E的玻璃态转变温度确定为113.8℃。载药量确定为9.3%。粒度为D90=575.8μm、D50=265.9μm、D10=101.4μm。形式E的¹H-NMR谱示于图24中。测试样品的XRPD数据表明,形式E在40℃/75%RH条件下在4个月时是稳定的,因为图32中的测试样品在4个月时的XRPD数据未显示任何结晶峰。

实例7

化合物1的无定形固体分散体(形式F)的制备



[0250] 如下制备化合物1的呈微沉淀块状粉末的无定形固体分散体。

[0251] 将反应器1抽真空至≤-0.08MPa,然后向气氛中加入惰性氮气。将DMAc(32.9kg, 25.0体积)和乙酸琥珀酸羟丙甲纤维素(HPMCAS-LF)(5.6kg, 4.0wt)通过0.2μm微米过滤器加入反应器中。将混合物在20℃±5℃搅拌至少2小时,直至混合物变得澄清。然后将化合物1(1.4kg, 1.0wt)加入反应器中,在20℃±5℃搅拌至少10小时直至系统变得澄清,标记为系统A。

[0252] 将反应器2抽真空至≤-0.08MPa,然后向气氛中加入惰性氮气。将0.01mol/L盐酸通过0.2μm微米过滤器加入反应器中,冷却至0℃-5℃,标记为系统B。

[0253] 固化:在0℃-5℃将系统A缓慢加入系统B中。将混合物搅拌至少2小时,然后离心。将滤饼用纯净水(10.0体积)洗涤。

[0254] 用稀盐酸浆化:将0.01mol/L盐酸(125.0体积)通过0.2μm微米过滤器加入反应器

中。将上述滤饼加入反应器中,并在 $10^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$ 搅拌至少2小时。将混合物离心,并将滤饼用纯净水(10.0体积)洗涤。再重复一次用稀盐酸浆化。

[0255] 用纯净水浆化:将纯净水(125.0体积)加入反应器中。将上述滤饼加入反应器中,并在 $10^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$ 搅拌至少2小时。将混合物离心,并将滤饼用纯净水(10.0体积)洗涤。

[0256] 然后将滤饼在 $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 用 N_2 流干燥至少10小时,并对其取样用于卡尔费歇尔滴定法(Karl-Fischer Titration Method)直至含水量 $\leq 1.0\%$,并对其取样以获得溶剂残余物,其中标准是DMAc $\leq 1090\text{ppm}$ 。如果溶剂残余物不符合标准,则将滤饼在 $50^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下在真空下再次干燥,直至溶剂残余物符合标准。

[0257] 干燥后对收集的材料取样用于HPLC分析,其中标准是载药量(%w/w)在19%-21%之间。将MBP的粗产物研磨并通过60目筛过滤,然后将其进行气流粉碎至 $\text{D}_{90} < 200\mu\text{m}$ 。对材料取样用于XRPD图分析,以确定所述粉末的无定形性质。将产物包装在用扎线带密封的双LDPE袋中,包封在带有干燥剂的热封铝箔袋中,并在 $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ 储存。

[0258] 载药量确定为20.2%。由于图11未显示任何结晶峰,所以所述粉末被确定为是无定形的(称为形式F,或化合物1的无定形固体分散体形式F)。形式F的 ^1H -NMR谱示于图18中。形式F的DVS吸湿性(即水分吸收)示于图20中。

[0259] 形式F的长期稳定性研究表明,当在 $25^{\circ}\text{C}/60\%\text{RH}$ 储存长达24个月(总杂质: $\text{T}_0 = 1.0\%$ 且 $\text{T}_{24} = 0.9\%$)和在 $40^{\circ}\text{C}/75\%\text{RH}$ 条件下储存长达6个月(总杂质: $\text{T}_0 = 1.0\%$ 且 $\text{T}_6 = 1.1\%$)时,没有发生显著的化学纯度变化。此外,当在 $25^{\circ}\text{C}/60\%\text{RH}$ 储存长达24个月和在 $40^{\circ}\text{C}/75\%\text{RH}$ 条件下储存长达6个月时,未观察到光学纯度变化。当在 $25^{\circ}\text{C}/60\%\text{RH}$ 储存长达24个月时,手性纯度和多晶型结果没有变化。形式F的含水量报告为0.70%(初始和第0个月)、0.80%(第1个月)、1.39%(第3个月)、1.86%(第6个月)、0.62%(第9个月)、0.89%(第12个月)、2.35%(第18个月)和0.55%(第24个月),并且发现在24个月的储存期期间,含水量的变化与环境湿度的变化一致且事实上没有实质性的变化。

[0260] XRPD数据表明,在 $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ 或 $25^{\circ}\text{C}/60\%\text{RH}$ 长期储存24个月和在 $40^{\circ}\text{C}/75\%\text{RH}$ 条件下长期储存6个月后,未发生无定形式向结晶形式的转化。

[0261] 为了模拟口服给药期间GI系统中的吸收环境,将老化的MBP样品在pH 6.8的缓冲液中搅拌2小时,将剩余的沉淀物过滤,用水洗涤并在真空中干燥。已回收的沉淀物的XRPD表明,图33中没有无定形式的变化。相反,在相同条件下将纯HPMCAS-LF完全溶解在相同缓冲液中。形式F的这种非凡的无定形式稳定性加上良好的物理化学和机械特性使其高度适于临床试验材料的药物产品制造或商业用途。

表5:形式F样品在 37°C 的pH 6.8缓冲液中的物理稳定性

样品	样品重量	在 37°C 在 pH 6.8 缓冲液中搅拌 2 h	沉淀物分析
HPMCAS-LF	500 mg	完全溶解在 200 mL 的缓冲液中	
形式 F(在 2°C-8°C 储存 15 个月；通 过 HPLC 进行的初 始测定：19.2%)	250 mg	部分溶解在 100 mL 的缓冲液中。 将沉淀物过滤、洗 涤并在 50°C 在真 空中干燥	通过以下分析已回收固体： 1) XRPD：无定形形式 2) 测定：通过 HPLC 测定的 从 19.2%增加到 31.1%

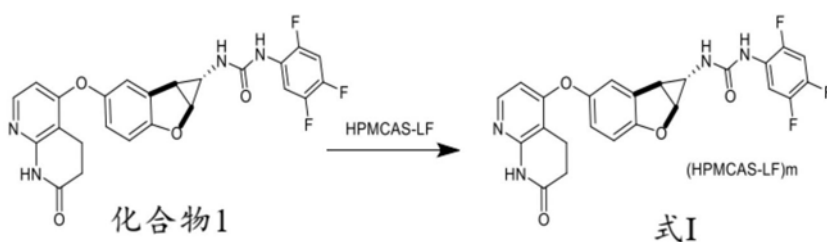
[0262] 得出的结论是，无定形固体分散体形式F不是化合物1和HPMCAS的简单物理混合物，并且它具有如表6中所总结的独特的物理化学特性。

表6：形式F的主要物理化学特性

特性	白色至灰白色固体
溶解度	样品的溶解度与溶液的 pH 直接相关，其中在 0.1 N HCl 中的溶解度为 0.24 mg/mL，且在 pH 4.5 缓冲液和 pH 6.8 缓冲液中的溶解度均小于 5 µg/mL。表面活性剂在很大程度上改善了溶解度，尤其是十二烷基硫酸钠 (SLS) 和十六烷基三甲基溴化铵 (HTAB)，1% SLS 和 0.5% HTAB 将溶解度提高至 0.45 mg/mL 和 0.31 mg/mL。同时，不同浓度的 HTAB 对溶解度的影响也不同。
吸湿性	在 80%相对湿度 (RH) 下，样品的实际水分为 81.5%且水分吸收为约 5.425%；所述样品是适度吸湿的。
热重分析 (TGA) 和差示扫描量热法 (DSC)	在 TGA 和 DSC 谱中，样品在 100°C 之前的重量损失为 1.438%，且玻璃态转变温度为 111.07°C。
结晶形式	在偏振光显微镜下，样品呈不规则形状。XRPD (XRPD)：MBP 形式 F 是无定形固体。
粒度分布	D90 = 118 µm
流动性	良好
稳定性	在长期条件 (25°C/60%RH) 下 24 个月以及在促进条件 (40°C/75%RH) 下 6 个月，形式 F 呈无定形形式
体积密度	0.25 g/mL
振实密度	0.42 g/mL

实例8

化合物1的无定形固体分散体 (形式G) 的制备

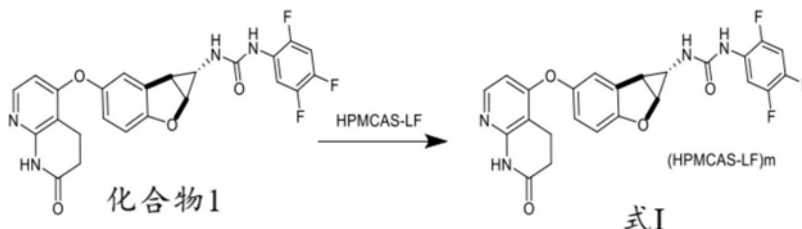


[0263] 如下制备化合物1的呈微沉淀块状粉末的无定形固体分散体：将作为溶解性较差药物的化合物1的形式A和乙酸琥珀酸羟丙甲纤维素 (HPMCAS-LF) (比率为3:7 (w/w)) 溶解在DMA或DMF中。将所得溶液添加至在2°C - 8°C冷却的搅拌酸性水溶液 (0.01N HCl) 中。然后将所述药物与HPMCAS从酸性水溶液中共沉淀出来。在进一步搅拌且过滤后，将固体用0.01N HCl溶液和水洗涤几次，然后在低于50°C下在真空下干燥，以给出适于药物产品制造的微沉淀块状粉末。

[0264] 通过XRPD图技术评价所得粉末,以确定其无定形性质。由于图12未显示任何结晶峰,所以所述粉末被确定为是无定形的(称为形式G,或化合物1的无定形固体分散体形式G)。形式G的玻璃态转变温度确定为111.5℃。载药量确定为30.3%。粒度为D90=181.6μm、D50=74.1μm、D10=16.4μm。形式G的¹H-NMR谱示于图25中。

实例9

化合物1的无定形固体分散体(形式H)的制备

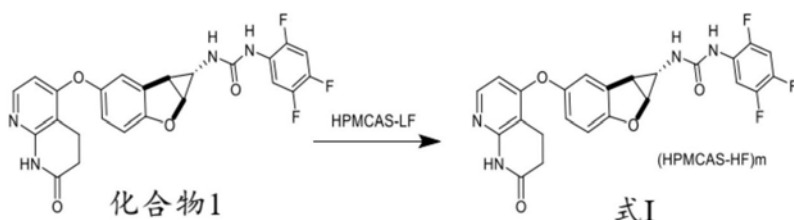


[0265] 如下制备化合物1的呈微沉淀块状粉末的无定形固体分散体:将作为溶解性较差药物的化合物1的形式A和乙酸琥珀酸羟丙甲纤维素(HPMCAS-LF)(比率为2:3(w/w))溶解在DMA或DMF中。将所得溶液添加至在2℃-8℃冷却的搅拌酸性水溶液(0.01N HCl)中。然后将所述药物与HPMCAS从酸性水溶液中共沉淀出来。在进一步搅拌且过滤后,将固体用0.01N HCl溶液和水洗涤几次,然后在低于50℃下在真空下干燥,以给出适于药物产品制造的微沉淀块状粉末。

[0266] 通过XRPD图技术评价所得粉末,以确定其无定形性质。由于图13未显示任何结晶峰,所以所述粉末被确定为是无定形的(称为形式G,或化合物1的无定形固体分散体形式G)。形式G的玻璃态转变温度确定为114.2℃。载药量确定为39.4%。粒度为D90=180.4μm、D50=62.4μm、D10=13.6μm。形式G的¹H-NMR谱示于图26中。

实例10

化合物1的无定形固体分散体(形式I)的制备

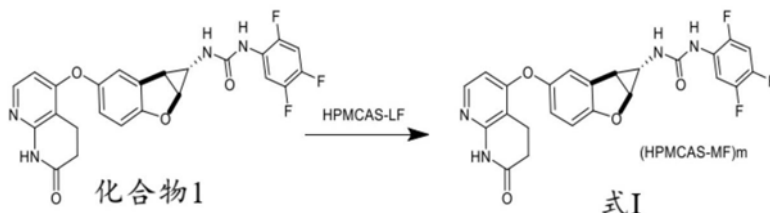


[0267] 如下制备化合物1的呈微沉淀块状粉末的无定形固体分散体:将作为溶解性较差药物的化合物1的形式A和乙酸琥珀酸羟丙甲纤维素(HPMCAS-HF)(比率为1:4(w/w))溶解在DMA或DMF中。将所得溶液添加至在2℃-8℃冷却的搅拌酸性水溶液(0.01N HCl)中。然后将所述药物与HPMCAS从酸性水溶液中共沉淀出来。在进一步搅拌且过滤后,将固体用0.01N HCl溶液和水洗涤几次,然后在低于50℃下在真空下干燥,以给出适于药物产品制造的微沉淀块状粉末。

[0268] 通过XRPD图技术评价所得粉末,以确定其无定形性质。由于图14未显示任何结晶峰,所以所述粉末被确定为是无定形的(称为形式I,或化合物1的无定形固体分散体形式I)。形式I的玻璃态转变温度确定为111.6℃。载药量确定为19.5%。粒度为D90=217.4μm、D50=84.4μm、D10=21μm。形式I的¹H-NMR谱示于图27中。

实例11

化合物1的无定形固体分散体(形式J)的制备

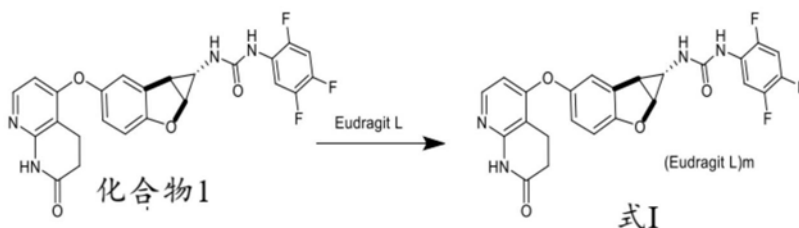


[0269] 如下制备化合物1的呈微沉淀块状粉末的无定形固体分散体:将作为溶解性较差药物的化合物1的形式A和乙酸琥珀酸羟丙甲纤维素(HPMCAS-MF)(比率为1:4(w/w))溶解在DMA或DMF中。将所得溶液添加至在2℃-8℃冷却的搅拌酸性水溶液(0.01N HCl)中。然后将所述药物与HPMCAS从酸性水溶液中共沉淀出来。在进一步搅拌且过滤后,将固体用0.01N HCl溶液和水洗涤几次,然后在低于50℃下在真空下干燥,以给出适于药物产品制造的微沉淀块状粉末。

[0270] 通过XRPD图技术评价所得粉末,以确定其无定形性质。由于图15未显示任何结晶峰,所以所述粉末被确定为是无定形的(称为形式J,或化合物1的无定形固体分散体形式J)。形式J的玻璃态转变温度确定为115.3℃。载药量确定为18.2%。粒度为D90=273.1μm、D50=116.8μm、D10=32.9μm。形式J的¹H-NMR谱示于图28中。

实例12

化合物1的无定形固体分散体(形式K)的制备



[0271] 如下制备化合物1的呈微沉淀块状粉末的无定形固体分散体:将作为溶解性较差药物的化合物1的形式A(2.0g)和Eudragit® L100-55(8.0g)在DMA(80mL)中的混合物搅拌16小时,以给出澄清溶液A(浓溶液)。将所得溶液A通过滴液漏斗逐滴添加至5℃机械搅拌的HCl水溶液(0.01N,800mL)中。一旦添加完成,所有固体都粘附在搅拌器上且无法分散在溶液中。使用Eudragit® L100-55不能制备化合物1的无定形固体分散体。

实例13

化合物1的呈MBP的无定形固体分散体(形式F)的药代动力学

[0272] 经完全验证的LC-MS/MS方法可很好地用于单次和多次剂量施用后,化合物1的呈MBP的无定形固体分散体(形式F)在斯普拉-道来(Sprague-Dawley)大鼠和比格犬中的药代动力学(PK)研究。

[0273] 化合物1的呈MBP的无定形固体分散体(形式F)在大鼠(18.4%至74.8%)和犬(68.6%至112%)中均具有高口服生物利用度。口服施用后,其消除半衰期的范围在大鼠中为从1.7至3.2小时,并且在犬中为从12至28小时。

[0274] 在大鼠中的0.5至5mg/kg和犬中的0.2至2mg/kg的剂量范围内,动力学呈线性。多次给药后,在大鼠中观察到累积(约1.5倍)。这种轻微累积在雌性大鼠中是统计学上显著

的,但在雄性大鼠中不是。多次给药后在犬中未记录到累积。

实例14

形式A、B、C、D、E、F、G和H在大鼠中的药代动力学比较。

1. 药物和试剂:

[0275] 微粉化后粒度为 $D_{90}=62.4\mu\text{m}$ 的形式A的粉末。材料含量(纯度)不小于98.0%。

[0276] 微粉化后粒度为 $D_{90}=69.9\mu\text{m}$ 、 $D_{10}=3.5\mu\text{m}$ 、 $D_{50}=1.4\mu\text{m}$ 的形式B的粉末。材料含量(纯度)不小于98.0%。

[0277] 微粉化后粒度为 $D_{90}<600\mu\text{m}$ 的形式C、D、E、F、G和H的粉末。材料含量(纯度)不小于98.0%。

2. 实验动物:

[0278] 该研究中使用了雄性和雌性大鼠。

3. 药物制剂:

[0279] 将适当量的每种物质称重并分散在0.5%羧甲基纤维素钠中。针对每种物质,在化合物1的所需浓度下制备悬浮液。在该研究中,用游离碱计算化合物1的所有剂量和浓度。

4. 施用和样品收集:

[0280] 在剂量施用前新鲜制备给药溶液。相应记录实际体重和实际注射量。将大鼠禁食过夜,并在给药后四小时允许进食。将每种悬浮液以范围为0.5至5mg/kg的剂量口服施用至大鼠。在给药前和给药后长达36小时的不同时间通过头静脉丛收集血样(约1.0mL)。通过离心处理全血,并收集血浆样品且在分析前将其保存在冰箱中。通过蛋白质沉淀来处理血浆样品。使用经验证的液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)法确定血浆样品中化合物1的浓度。使用Pharsight WinNonlin使用非房室模型分析血浆浓度-时间数据。每种物质的 C_{max} 和浓度-时间曲线下面积示于表7中。

表7:化合物1的形式A、B、C、D、E、F、G和H在大鼠中的PK曲线

化合物 1	形式 A	形式 A	形式 B	形式 C (化合物 1: MF = 3: 7)	形式 D (化合物 1: MF = 4: 6)	形式 E (化合物 1: LF = 1: 9)	形式 F (化合物 1: LF = 1: 4)	形式 G (化合物 1: LF = 3: 7)	形式 H (化合物 1: LF = 2: 3)
剂量 (mpk)	1 (IV)	5 (PO)	5 (PO)	5 (PO)	5 (PO)	5 (PO)	5 (PO)	5 (PO)	5 (PO)
T _{1/2} (h)	4.2	2.94	2.47	2.7	2.8				
V _{dss} (L/kg)	1.15								
CL (mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	3.15								
C _{max} (ng/mL)		832	2324	2971	2728	1895	3057	2095	2201
AUC _{0-t} (h·ng·mL ⁻¹)	5332	5716	13134	19135	19888	15146	16019	15843	18213
F (%)	100	21	49	72	75	57	60	59	69

[0281] 与结晶形式(形式A)相比,化合物1的纯无定形形式(形式B)也表现出更高的 C_{max}

(ng/mL)、 $AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL) 和 F (%)。化合物1的纯无定形形式 (形式B) 的口服生物利用度是静脉注射生物利用度的约50%，而形式A的口服生物利用度是静脉注射生物利用度的约20%。另外，上述实验表明，形式C、D、E、F、G和H (即呈MBP的无定形固体分散体固体) 的 C_{max} (ng/mL) 和 $AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL) 高达形式A (即结晶形式) 的约2-4倍。与结晶形式相比，化合物1的纯无定形形式 (形式B) 也表现出更高的 C_{max} (ng/mL) 和 $AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)。然而，形式B的 C_{max} (ng/mL) 值和 $AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL) 值低于那些无定形固体分散体固体中的任一者。因此，与化合物1的结晶形式和纯无定形形式相比，本申请的呈MBP的无定形固体分散体固体具有显著更好的相对生物利用度。

实例15

形式A和形式F在犬中的药代动力学比较。

1. 药物和试剂：

[0282] 微粉化后粒度为 $D_{90}=62.4\mu m$ 的形式A的粉末。材料含量 (纯度) 不小于98.0%。

[0283] 微粉化后粒度为 $D_{90}=69.9\mu m$ 、 $D_{10}=3.5\mu m$ 、 $D_{50}=1.4\mu m$ 的形式B的粉末。材料含量 (纯度) 不小于98.0%。

[0284] 微粉化后粒度为 $D_{90}<200\mu m$ 的形式F的粉末。材料含量 (纯度) 不小于98.0%。

2. 实验动物：

[0285] 该研究中使用了雄性和雌性比格犬。

3. 药物制剂：

[0286] 将适当量的每种物质称重并分散在0.5%羧甲基纤维素钠中。针对每种物质，在化合物1的所需浓度下制备悬浮液。在该研究中，用游离碱计算化合物1的所有剂量和浓度。

4. 施用和样品收集：

[0287] 在剂量施用前新鲜制备给药溶液。相应记录实际体重和实际注射量。将犬禁食过夜，并在给药后四小时允许进食。将每种悬浮液以范围为0.5至5mg/kg的剂量口服施用至犬。在给药前和给药后长达36小时的不同时间通过头静脉丛收集血样 (约1.0mL)。通过离心处理全血，并收集血浆样品且在分析前将其保存在冰箱中。通过蛋白质沉淀来处理血浆样品。使用经验证的液相色谱-串联质谱 (LC-MS/MS) 法确定血浆样品中化合物1的浓度。使用Pharsight WinNonlin使用非房室模型分析血浆浓度-时间数据。每种化合物的 C_{max} 和浓度-时间曲线下面积示于表8中。

表8:形式A和形式F在犬中的PK曲线

化合物 1	形式 A	形式 A	形式 F (化合物 1 : LF=1 : 4)
剂量 (mpk)	0.5 (IV)	5 (PO)	5 (PO)
T _{1/2} (h)	11	11	13
V _{dss} (L/kg)	0.97		
CL (mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	1.22		

$C_{\max}$ (ng/mL)		1121	3738
AUC_{0-t} (h·ng·mL ⁻¹)	6874	23367	63598
F (%)	100	34	92.5

[0288] 上述实验表明,与化合物1的结晶形式(形式A)相比,呈形式F(即呈MBP的无定形固体分散体)的化合物1的 $C_{\max}$ (ng/mL) 和 AUC_{0-inf} (ng · h/mL) 得到显著改善。因此,与结晶形式相比,形式F及其对应的药物产品具有显著更好的相对生物利用度,这表明了化合物1的无定形固体分散体在临床应用中的作用。

[0289] 前述实例和某些实施方案的描述应被视为是说明性的,而非限制由权利要求书所限定的本发明。如将容易理解的,在不脱离如权利要求书中所阐述的本发明的情况下,可以使用上述特征的许多变化和组合。所有这些变化都意图包括在本发明的范围之内。引用的所有参考文献都通过引用以其全文并入本文。

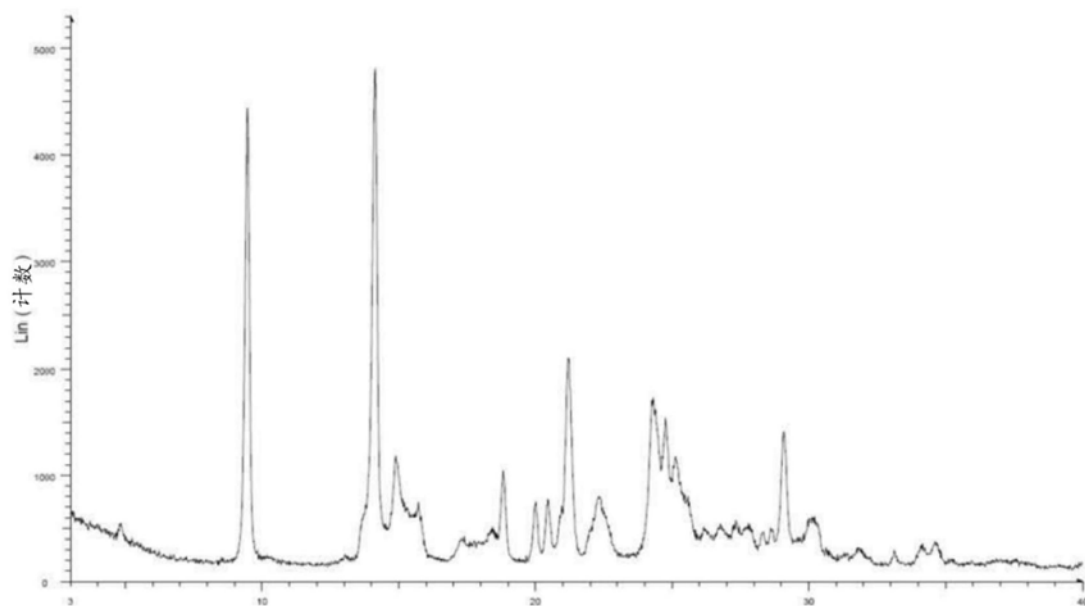


图1

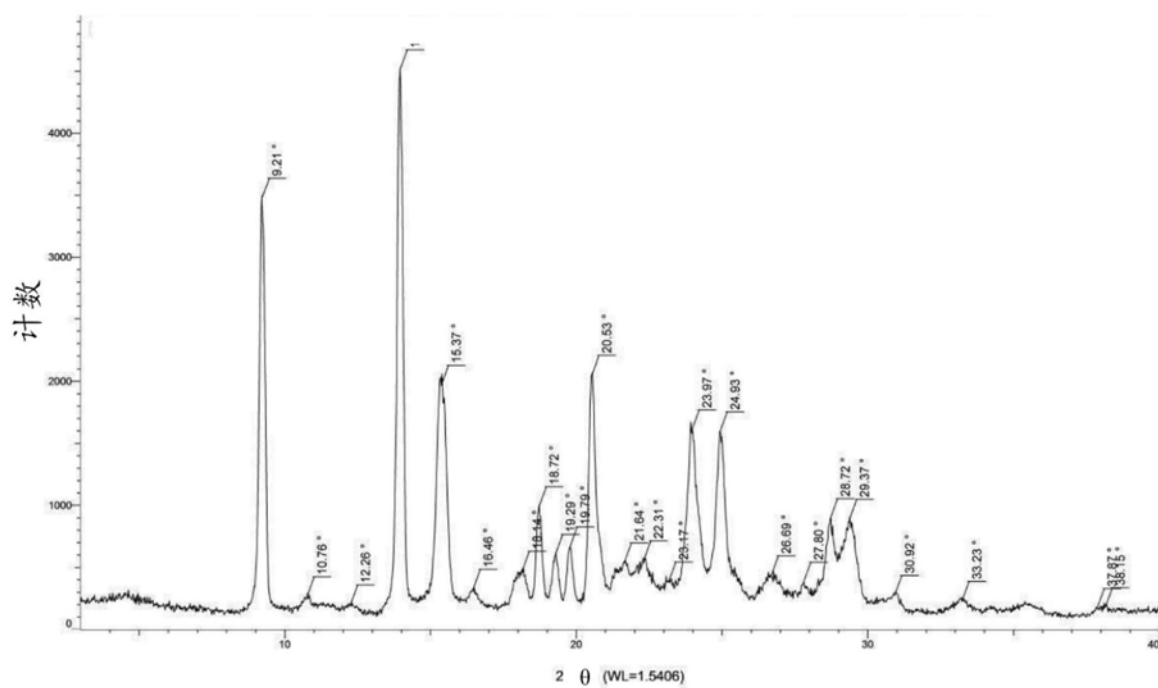


图2

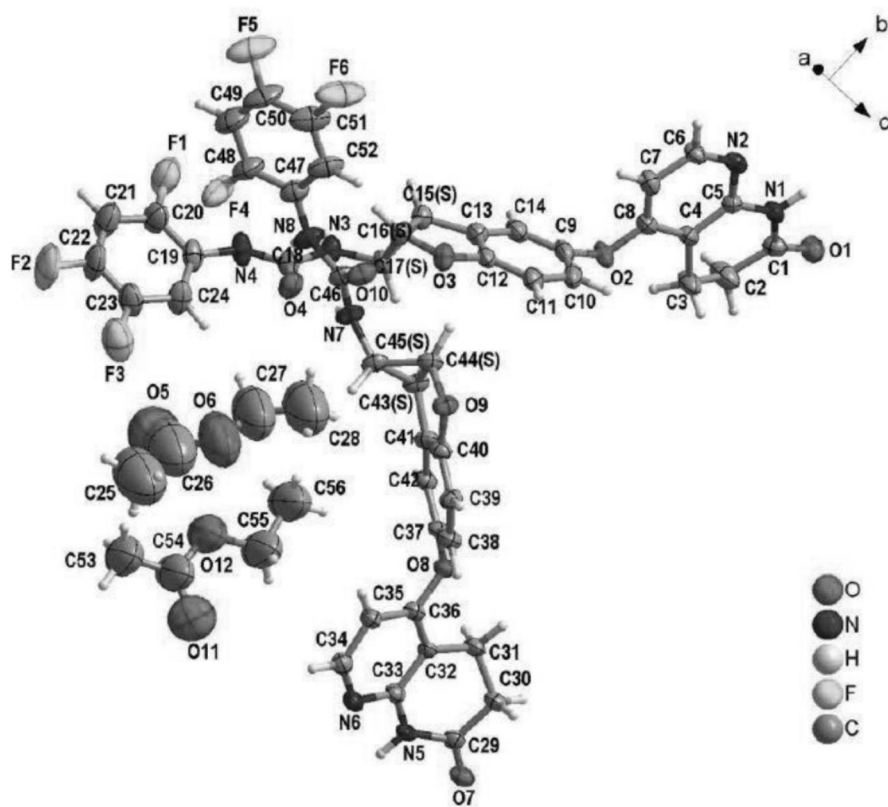


图3

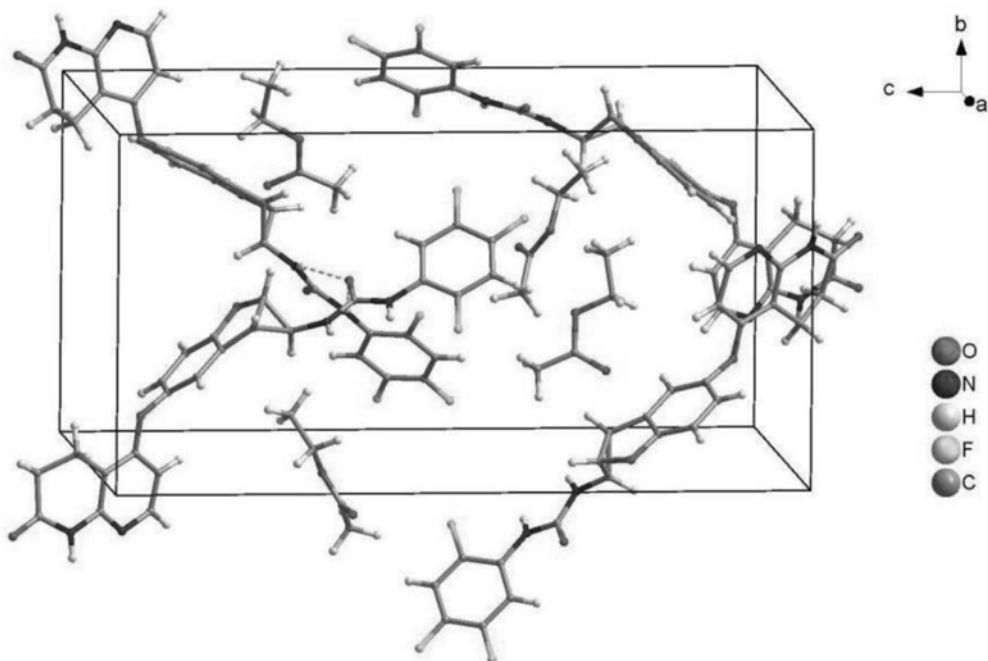


图4

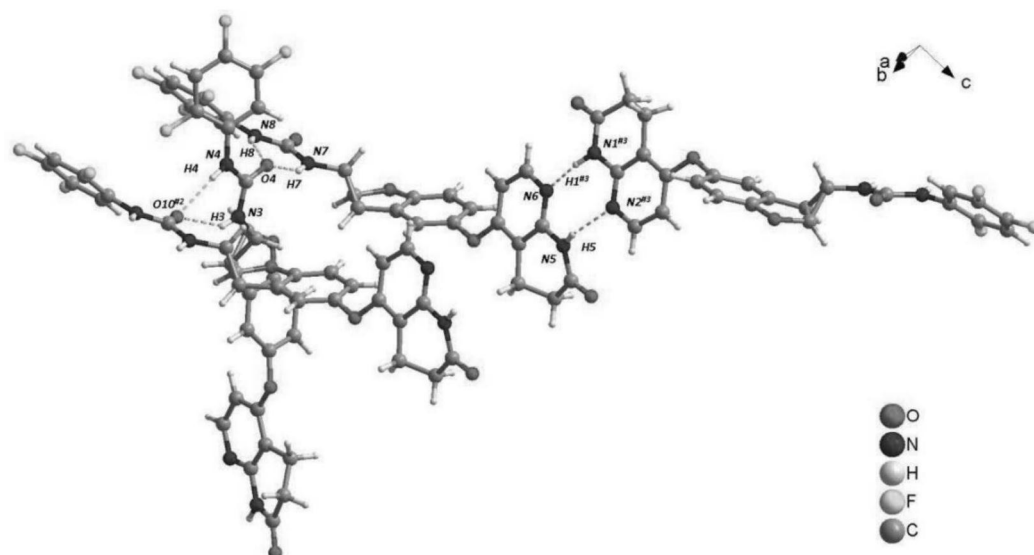


图5

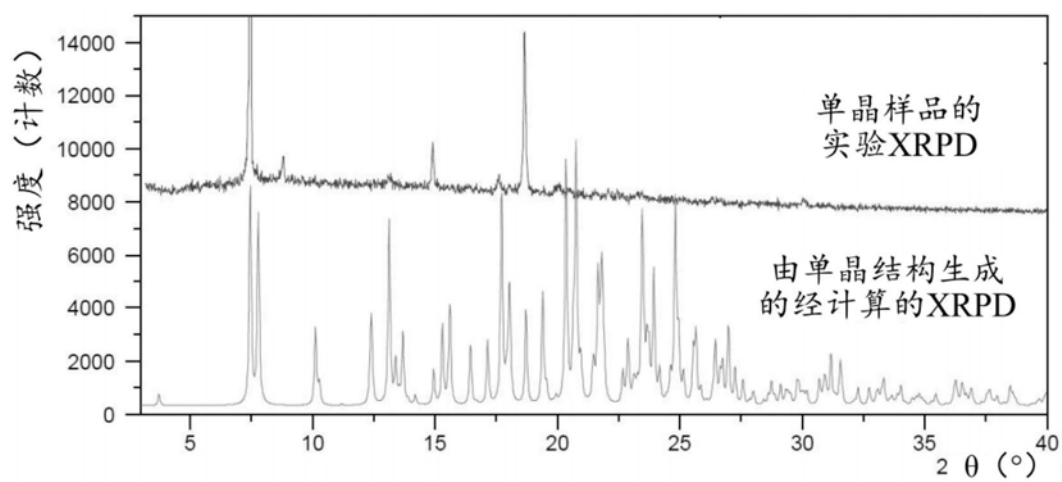


图6

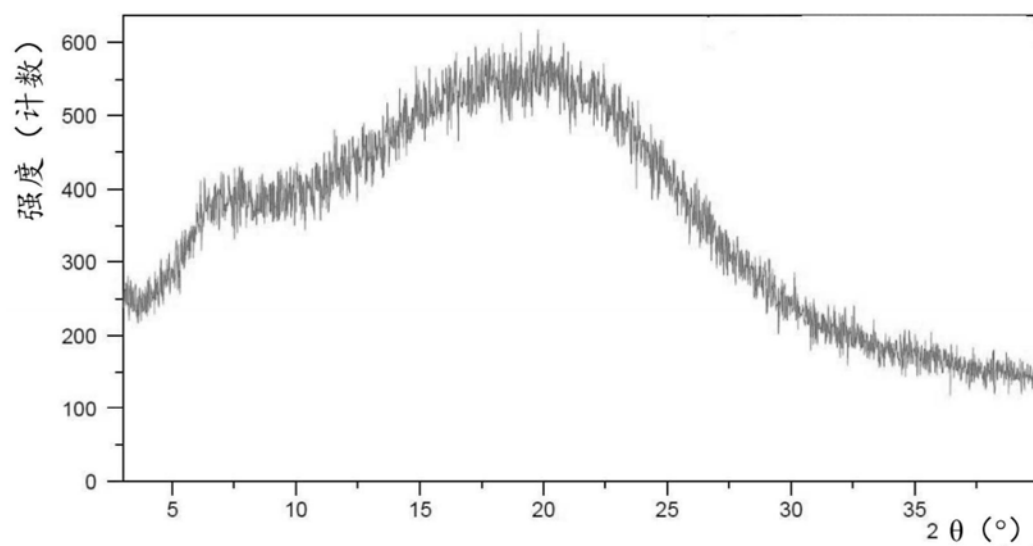


图7

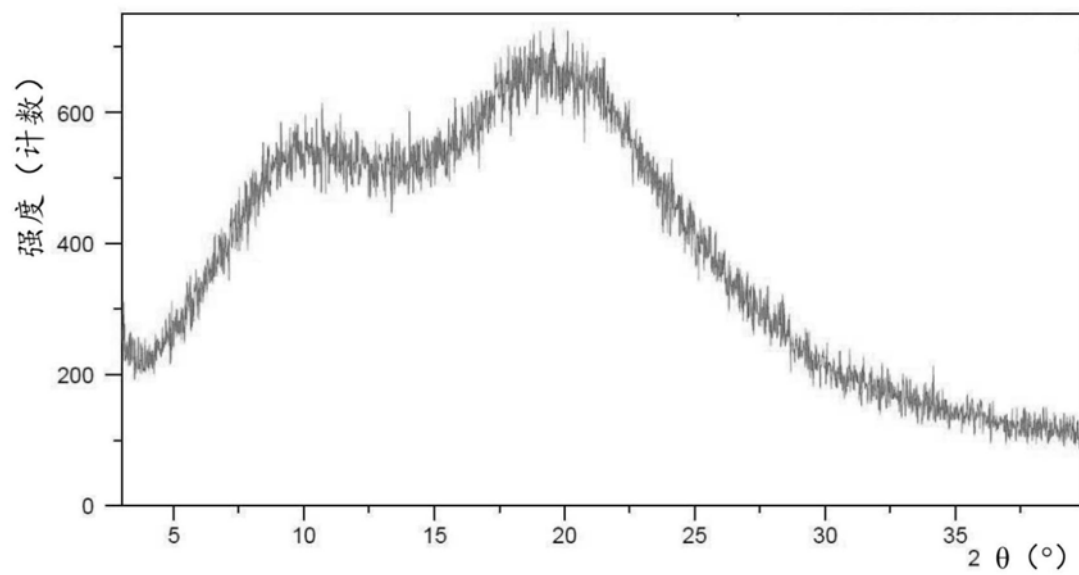


图8

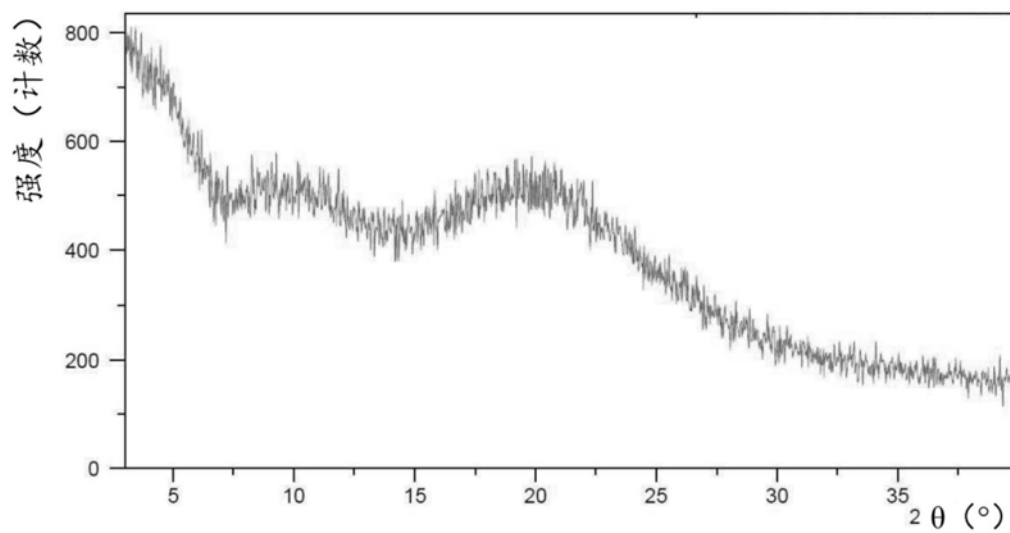


图9

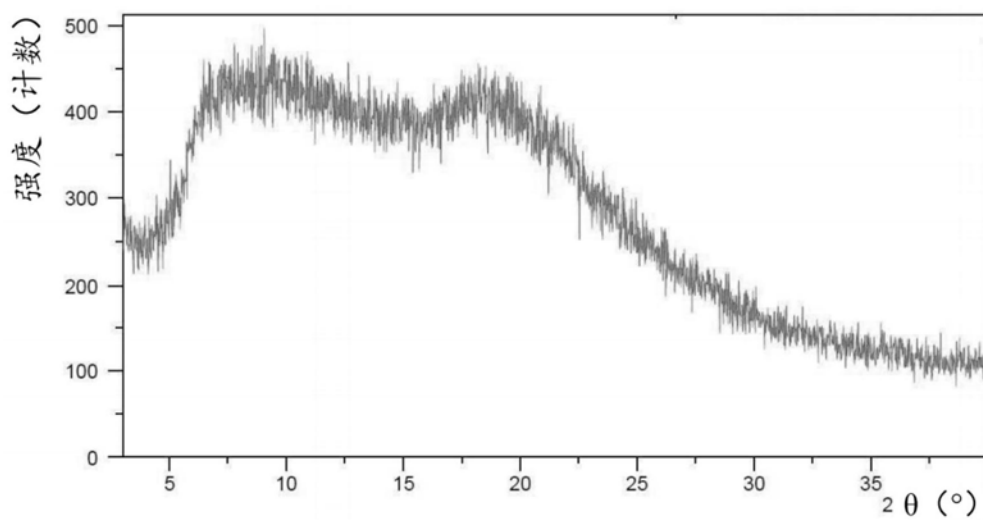


图10

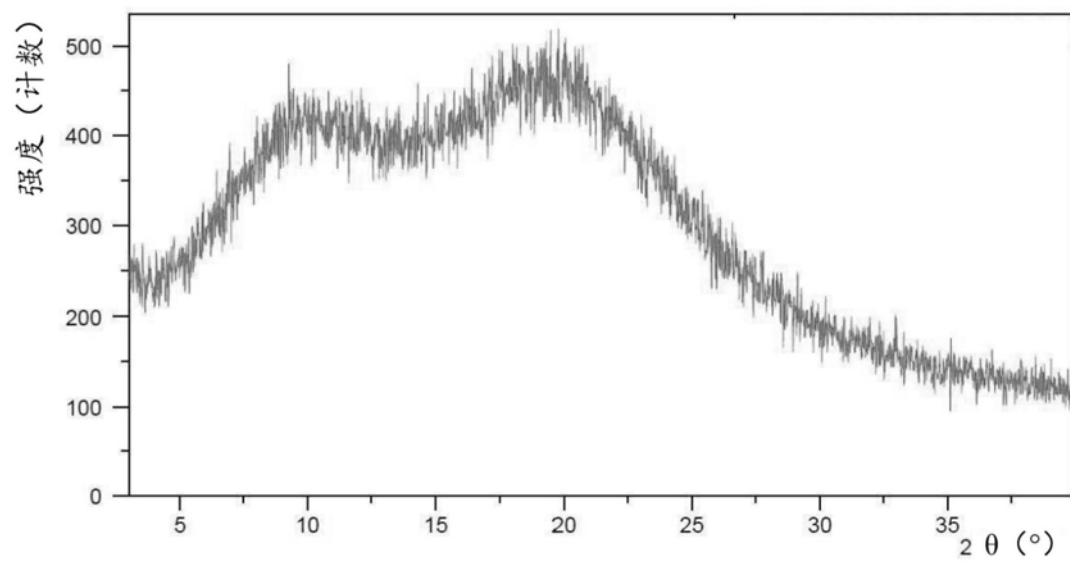


图11

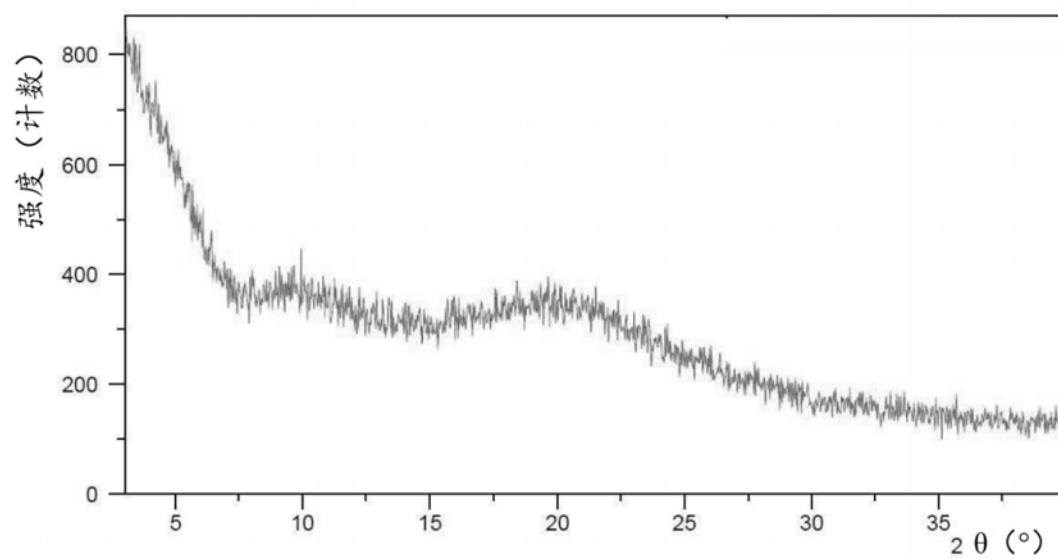


图12

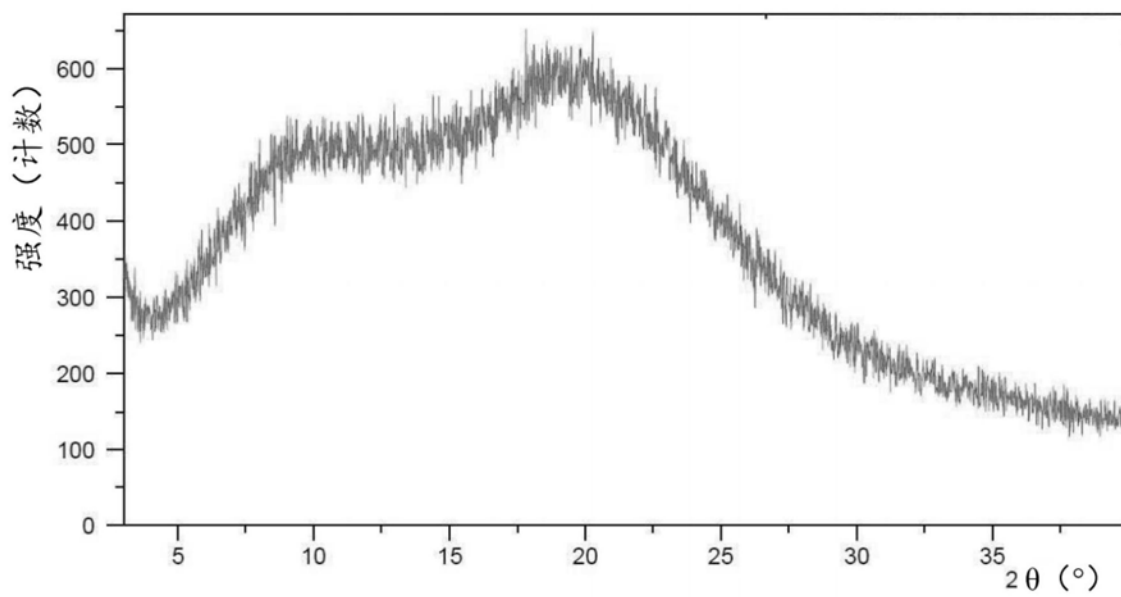


图13

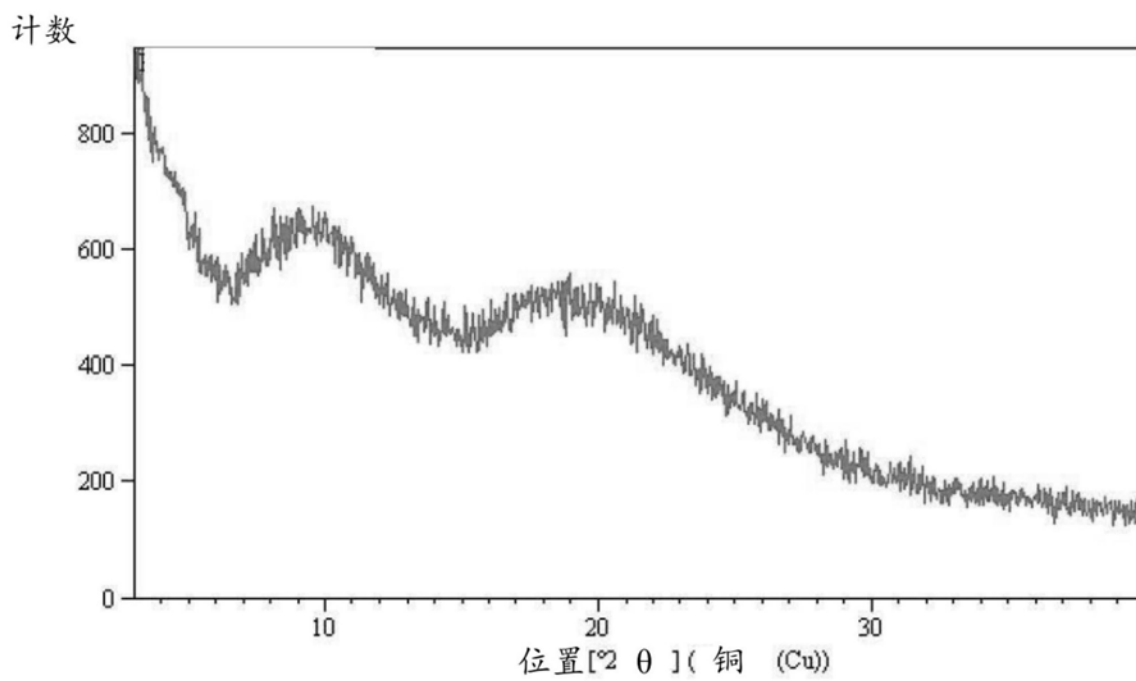


图14

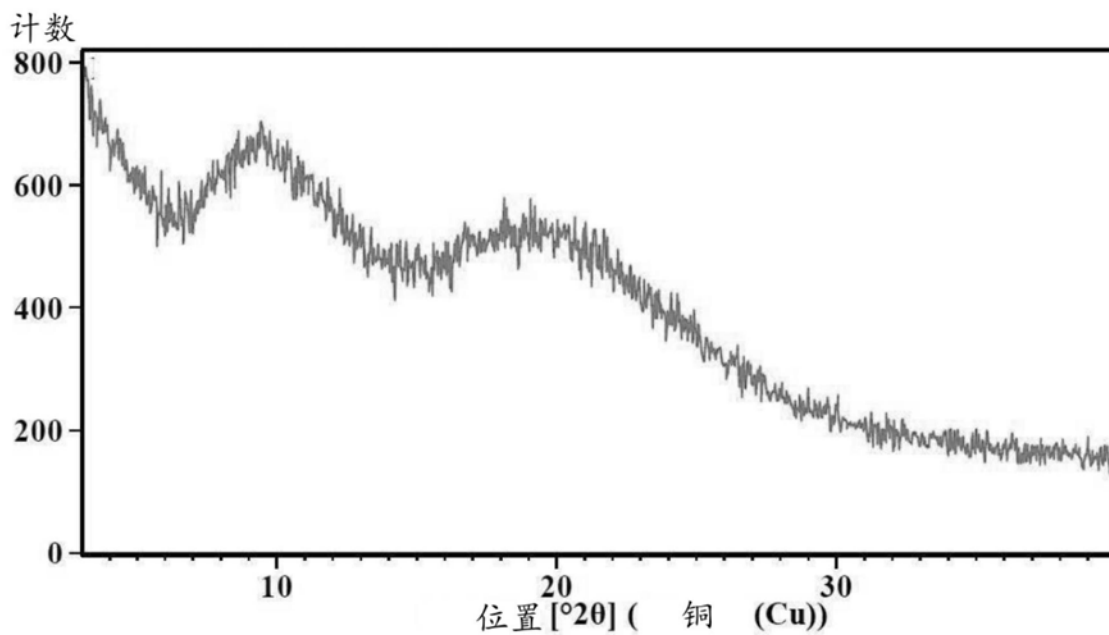


图15

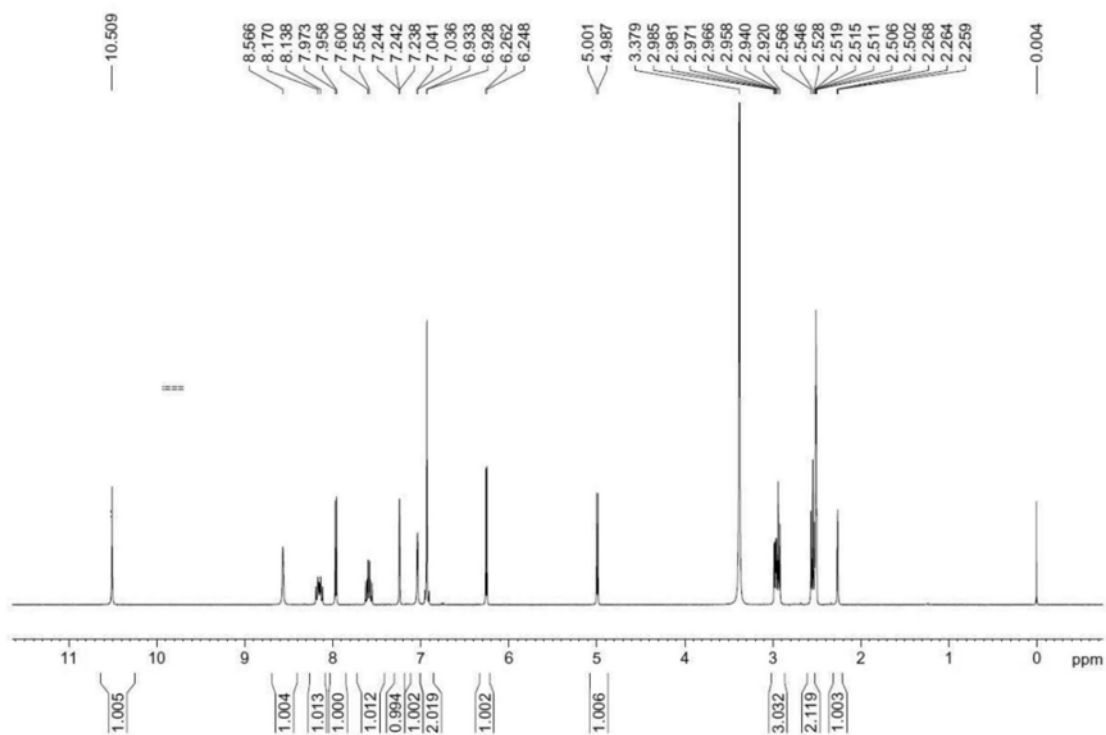


图16

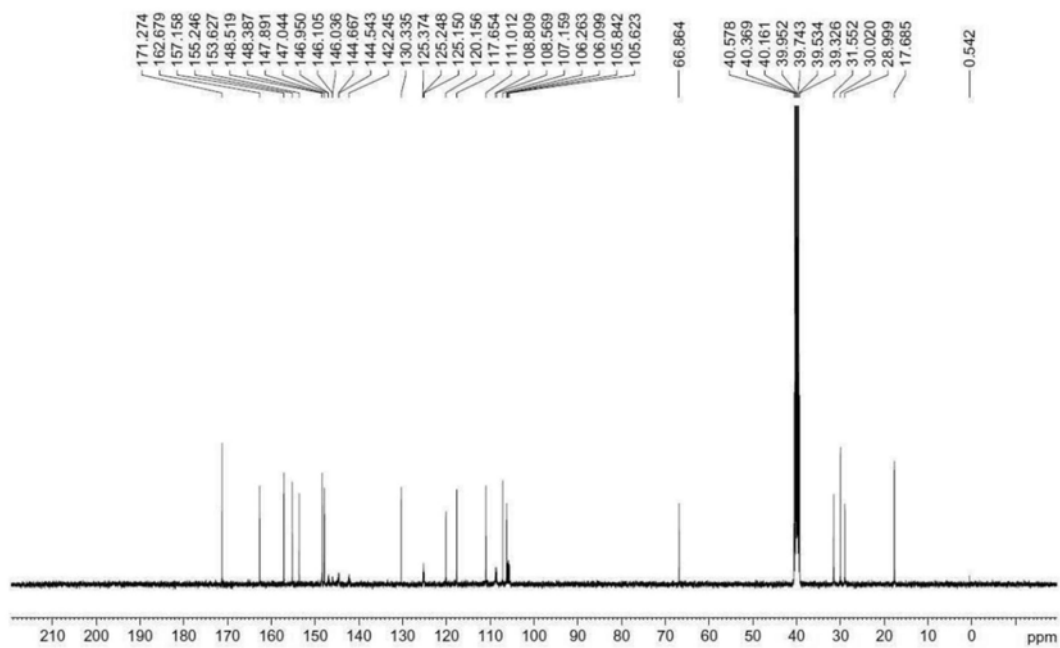


图17

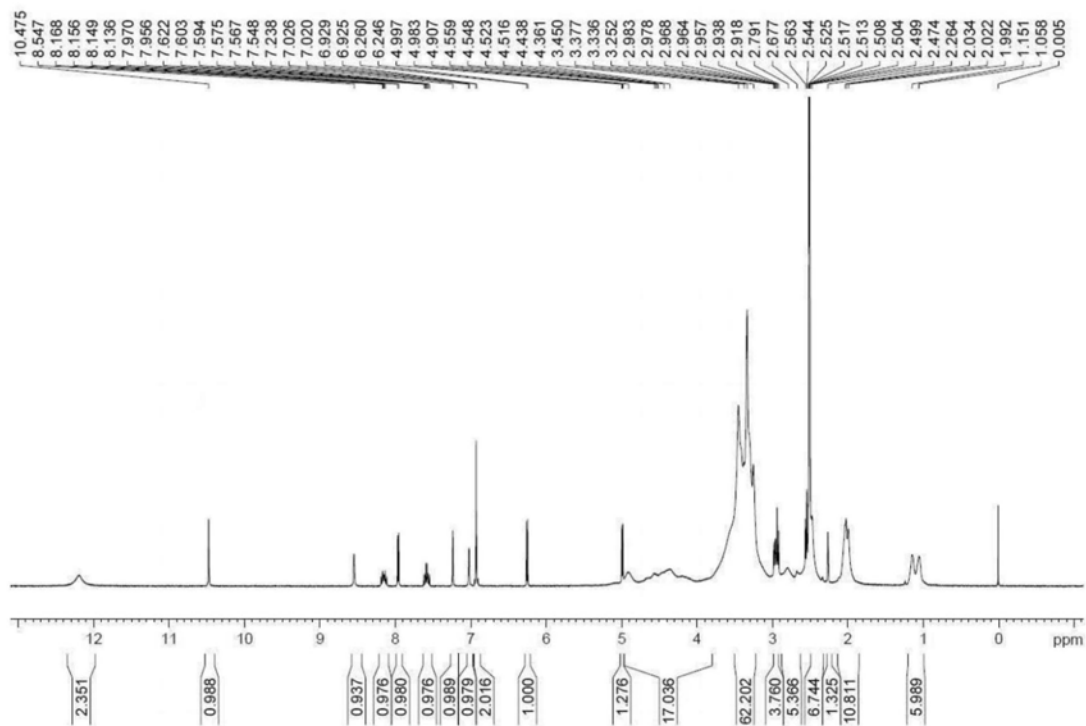


图18

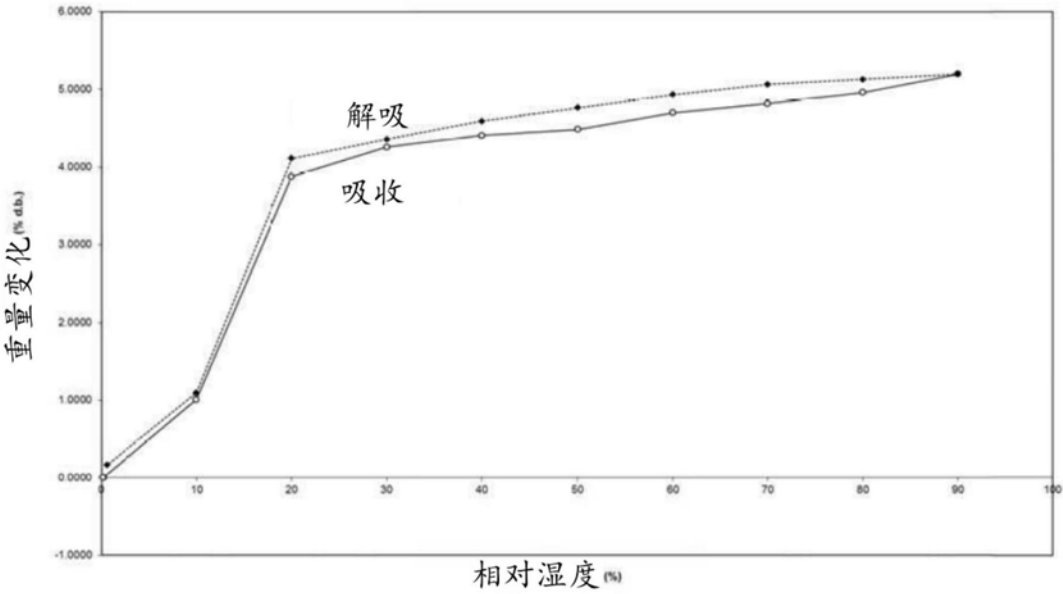


图19

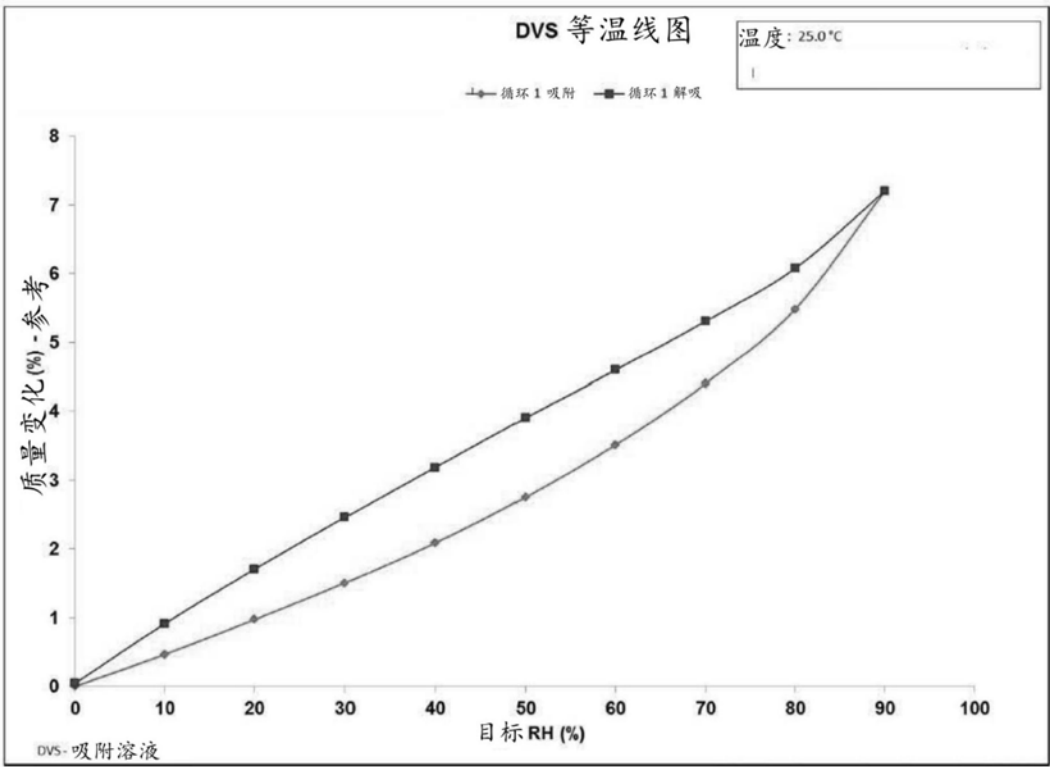


图20

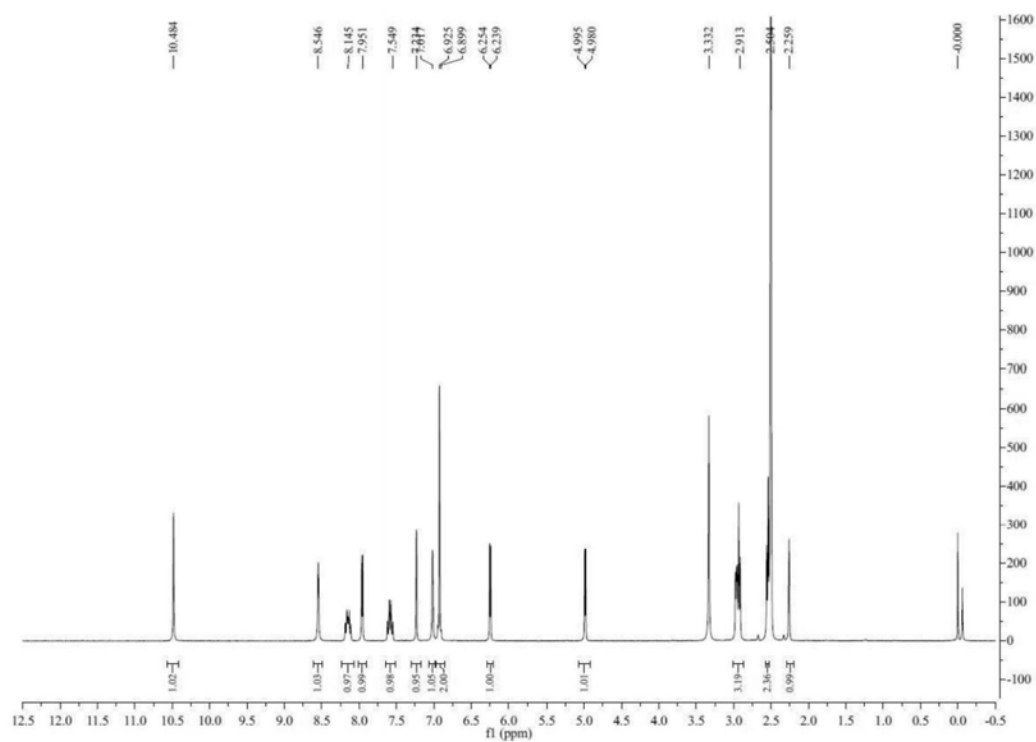


图21

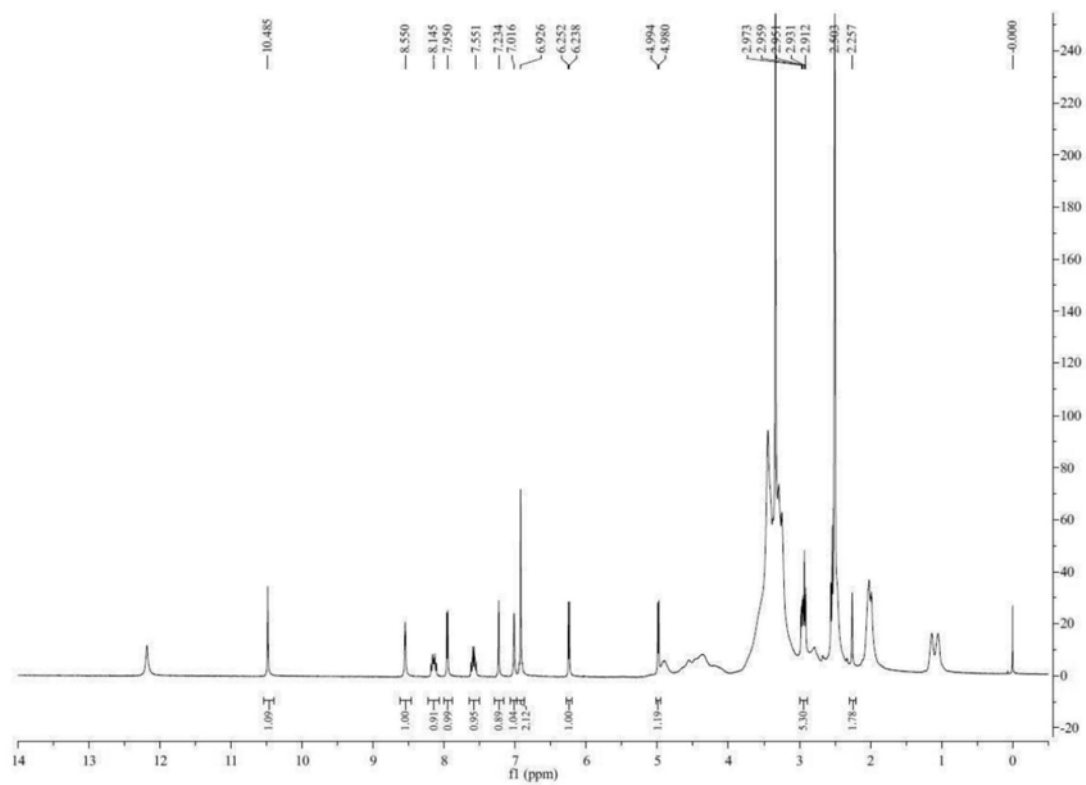


图22

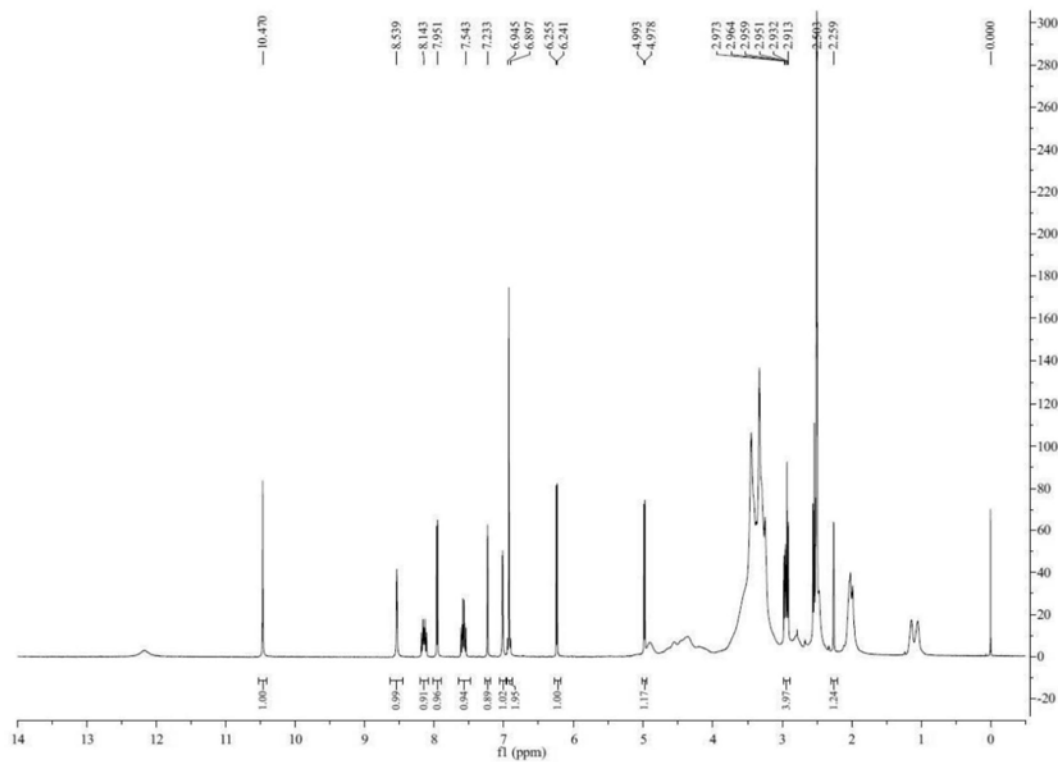


图23

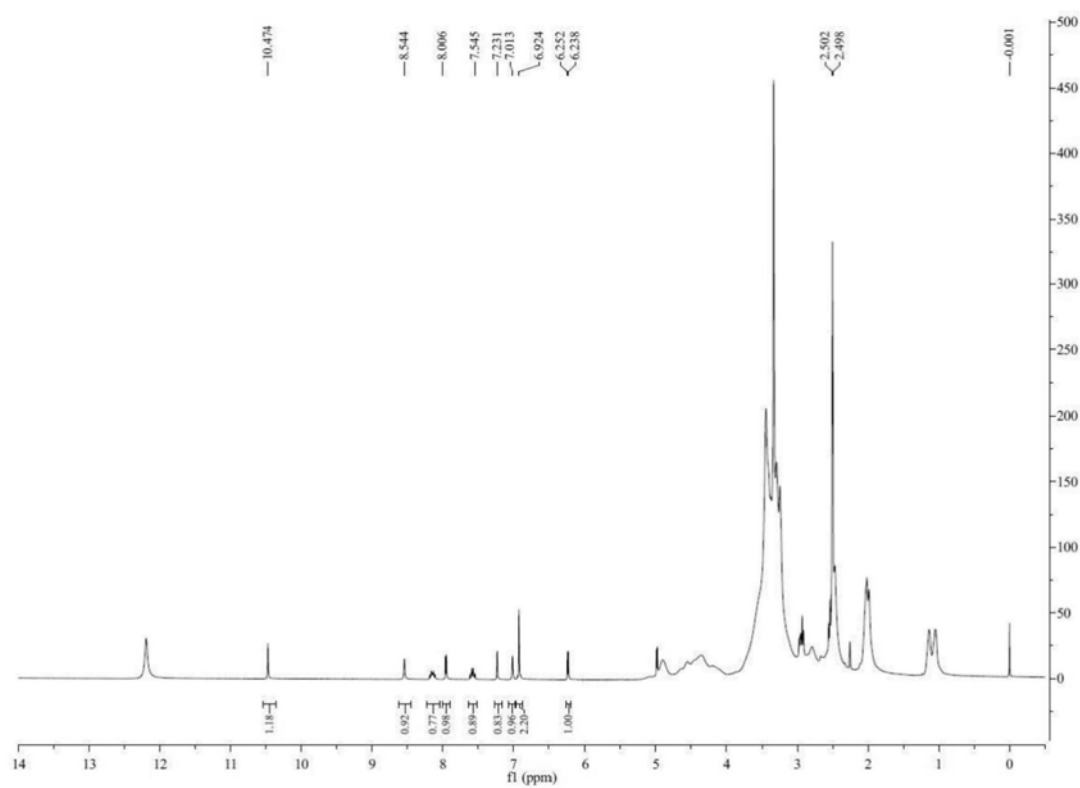


图24

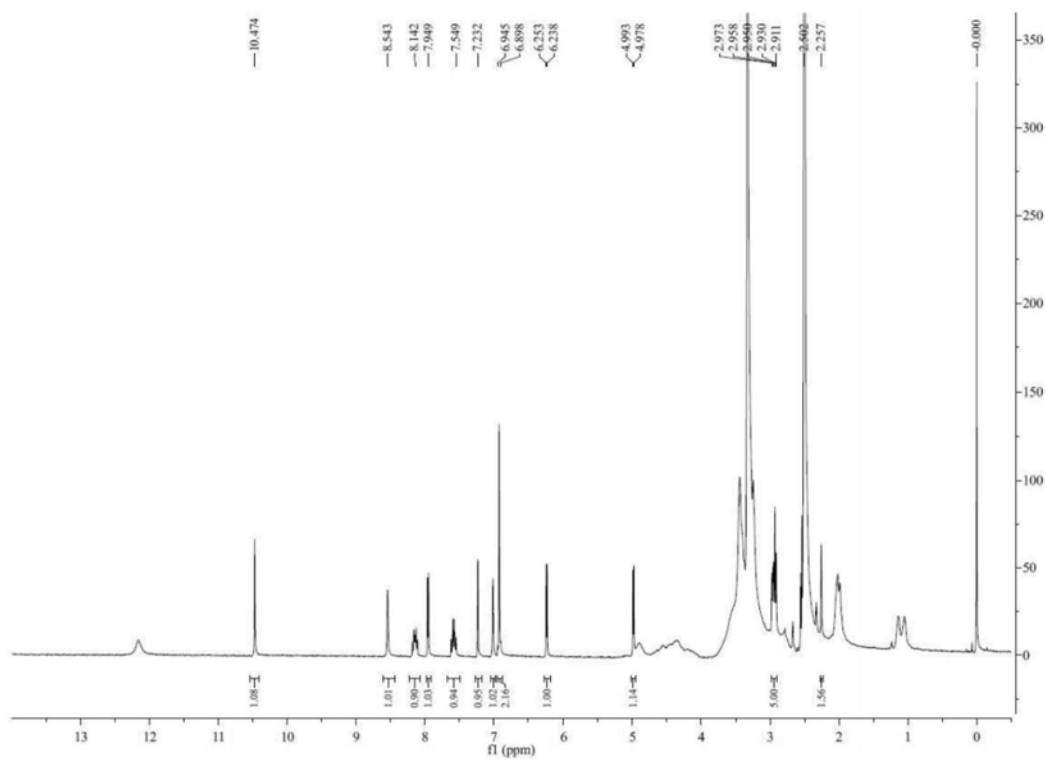


图25

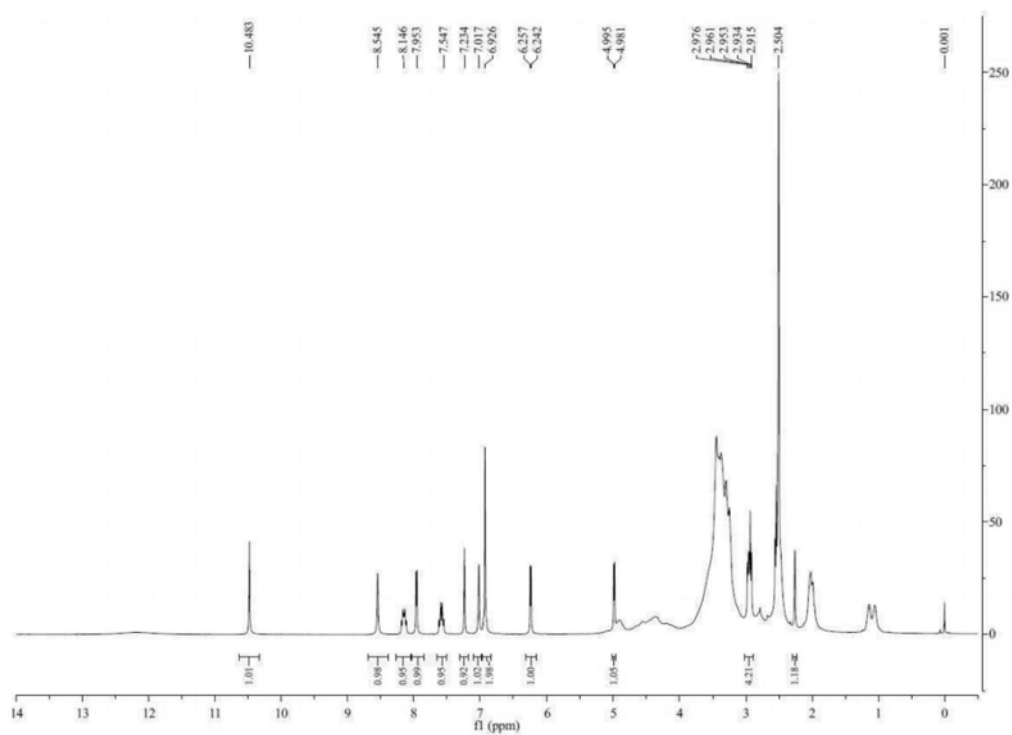


图26

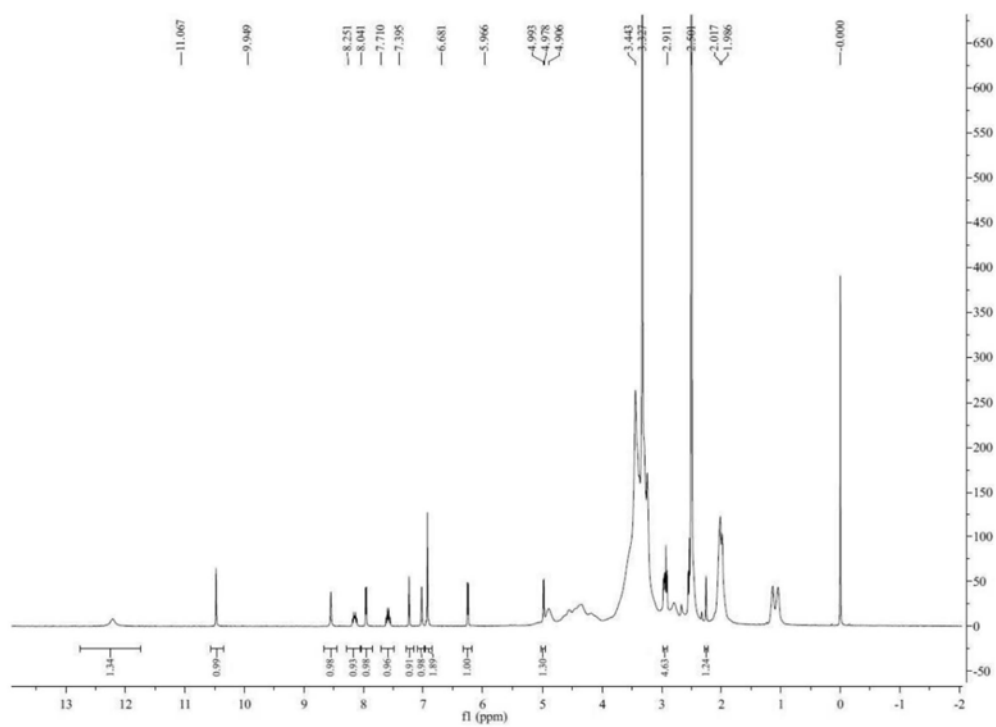


图27

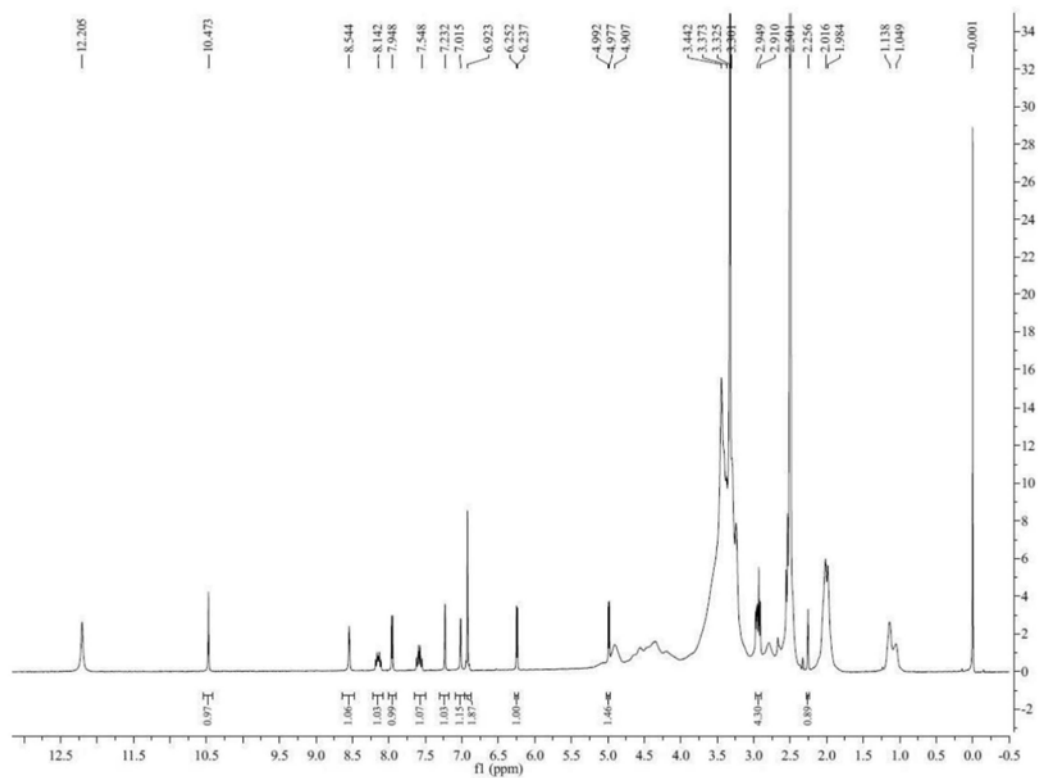


图28

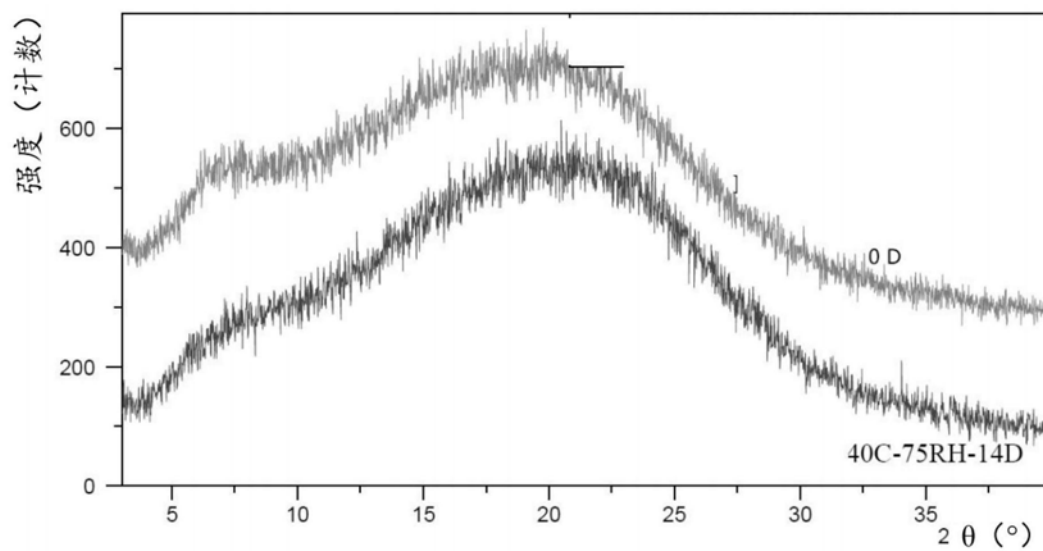


图29

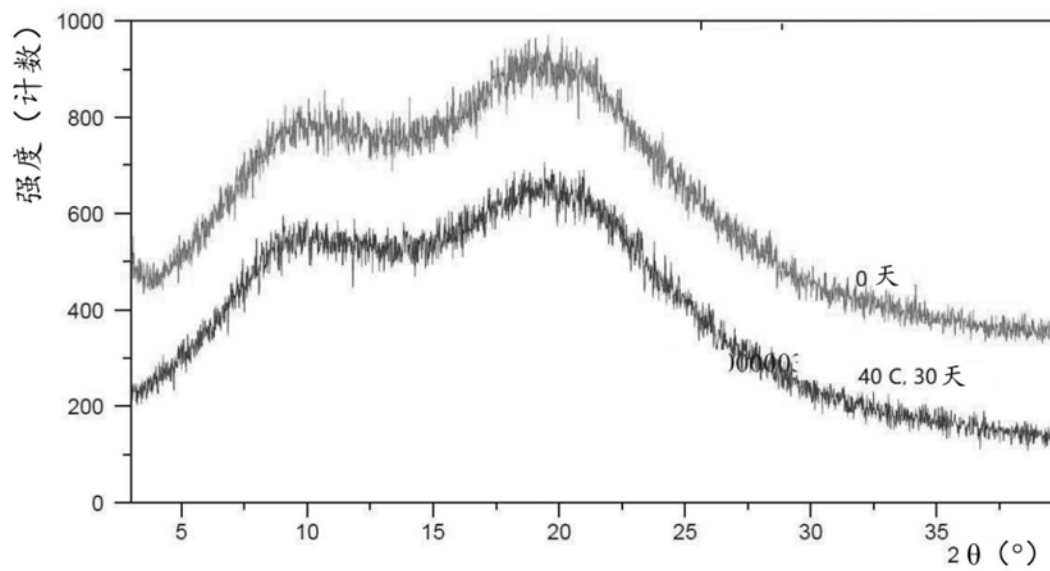


图30

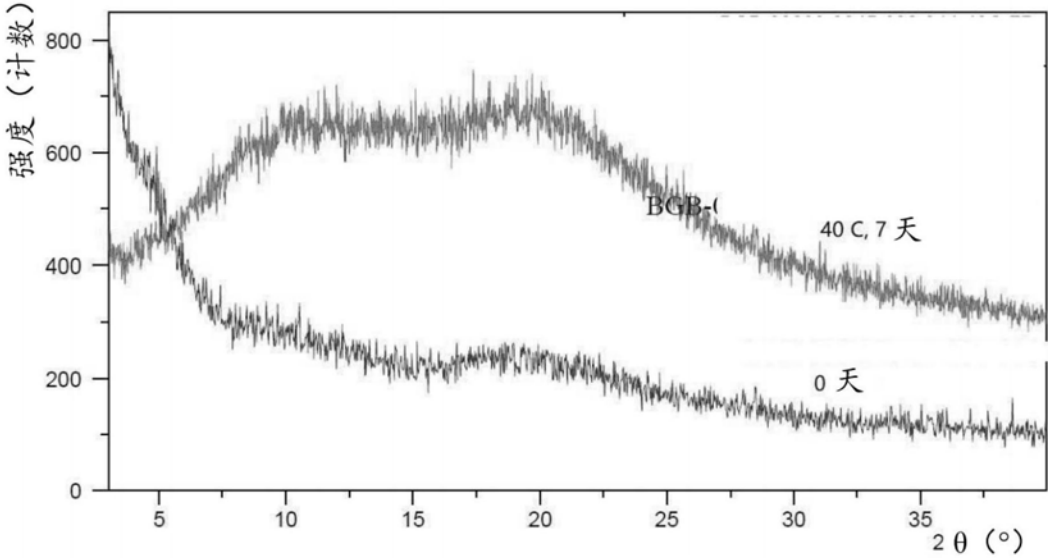


图31

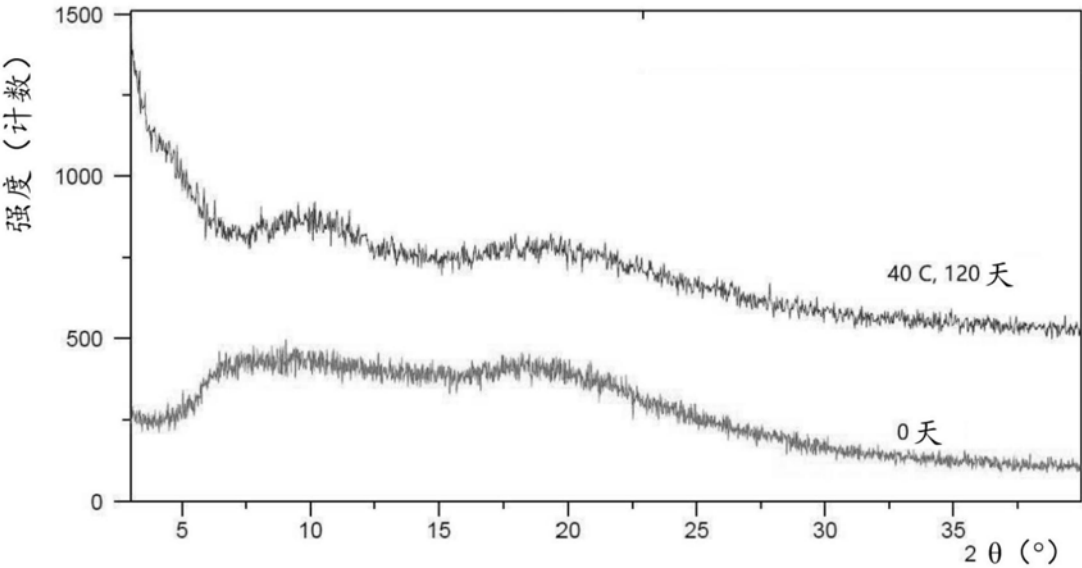


图32

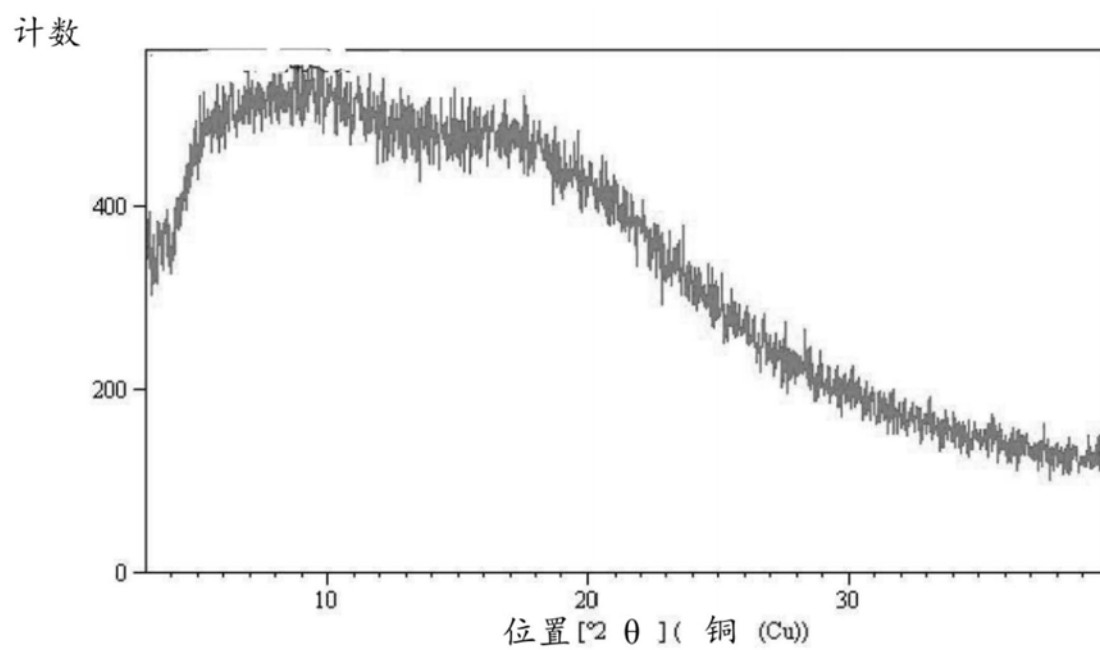


图33