



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111635353 A

(43)申请公布日 2020.09.08

(21)申请号 202010516675.7

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2014.07.11

C07D 209/70(2006.01)

(30)优先权数据

61/856,240 2013.07.19 US

(62)分案原申请数据

201480026785.8 2014.07.11

(71)申请人 西佳技术公司

地址 美国纽约

(72)发明人 珊莎库马尔·R·雅瓦纳吉玛特

NK彼得·塞缪尔 约瑟夫·帕斯

谭英 丹尼斯·E·赫鲁比

(74)专利代理机构 中原信达知识产权代理有限
责任公司 11219

代理人 刘慧 金海霞

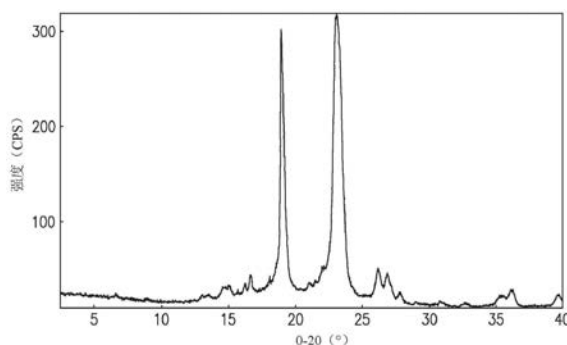
权利要求书1页 说明书11页 附图1页

(54)发明名称

非晶形特考韦瑞制备

(57)摘要

本发明涉及非晶形特考韦瑞制备。特别涉及一种用于制造非晶形N-[(3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-八氢-1,3-二氧代-4,6-亚乙烯基环丙[f]异吡啶-2(1H)-基]-4-(三氟甲基)-苯甲酰胺(特考韦瑞)的方法,所述方法包含:(a)将固体形式的特考韦瑞在至少约196°C的温度下加热;以及(b)将所述熔融形式特考韦瑞冷却,且由此制造非晶形特考韦瑞,其中所述固体形式是特考韦瑞的多晶型物形式I。



1. 一种用于制造非晶形N-[(3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-八氢-1,3-二氧代-4,6-亚乙烯基环丙[f]异吡啶-2(1H)-基]-4-(三氟甲基)-苯甲酰胺的方法,所述方法包含:

(a) 将固体形式的N-[(3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-八氢-1,3-二氧代-4,6-亚乙烯基环丙[f]异吡啶-2(1H)-基]-4-(三氟甲基)-苯甲酰胺在至少约196℃的温度下加热;以及

(b) 将所述熔融形式的N-[(3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-八氢-1,3-二氧代-4,6-亚乙烯基环丙[f]异吡啶-2(1H)-基]-4-(三氟甲基)-苯甲酰胺冷却,且由此制造非晶形N-[(3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-八氢-1,3-二氧代-4,6-亚乙烯基环丙[f]异吡啶-2(1H)-基]-4-(三氟甲基)-苯甲酰胺,

其中所述固体形式是N-[(3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-八氢-1,3-二氧代-4,6-亚乙烯基环丙[f]异吡啶-2(1H)-基]-4-(三氟甲基)-苯甲酰胺的多晶型物形式I,其展示在约7.63°、10.04°、11.47°、14.73°、15.21°、15.47°、16.06°、16.67°、16.98°、18.93°、19.96°、20.52°、20.79°、22.80°、25.16°、26.53°、27.20°、27.60°、29.60°、30.23°、30.49°、30.68°、31.14°、33.65°、34.33°、35.29°、35.56°、36.30°、37.36°、38.42°、38.66°的反射角2θ下具有特征峰的X射线粉末衍射图。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述加热在最多约230℃的温度下进行。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中所述多晶型物是一水合物。

4. 根据权利要求1所述的方法,其中所述冷却步骤在低于约0℃的温度下进行,例如,所述冷却步骤在低于约-50℃的温度下进行。

5. 根据权利要求1所述的方法,其中所述冷却步骤在液氮中进行。

非晶形特考韦瑞制备

[0001] 本申请为国际申请PCT/US2014/046340于2015年11月11日进入中国国家阶段、申请号为201480026785.8、发明名称为“非晶形特考韦瑞制备”的分案申请。

[0002] 相关申请案的交叉引用

[0003] 本申请案要求2013年7月19日提交的美国临时专利申请案第61/856,240号的优先权,其特此以全文引用的方式且出于所有目的并入本文中。

技术领域

[0004] 本文描述了用于制备供治疗或预防病毒感染和与其相关的疾病、尤其由正痘病毒引起的那些病毒感染和相关疾病用的非晶形特考韦瑞(Tecovirimat)的方法。特考韦瑞(专利商品名ST-246[®])的化学名是N-[(3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-八氢-1,3-二氧代-4,6-亚乙烯基环丙[f]异吡啶-2(1H)-基]-4-(三氟甲基)-苯甲酰胺。

[0005] 关于联邦赞助研究或研发的声明

[0006] 本发明是在美国政府支持下在由生物医学高等研究和开发部门(Biomedical Advanced Research and Development Authority, BARDA)授予的合同号:HHS0100201100001C下进行的。美国政府拥有本发明的某些权利。

背景技术

[0007] 正痘病毒属(正痘病毒科(Orthopoxviridae))是痘病毒科(Poxviridae family)和脊椎动物痘病毒亚科(Choropoxivirinae subfamily)的成员。所述属由人类和动物群体中引起重要疾病的许多病毒组成。正痘病毒属中的病毒包括牛痘(cowpox)、猴痘、牛痘(vaccinia)和天花(痘症),它们均可感染人类。

[0008] 痘症(天花)病毒为特定重要的。新近对将天花病毒用作生物武器的关注已强调了开发靶向正痘病毒属的小分子治疗剂的必要性。天花病毒(Variola virus)是高度可传染的且在人类中引起导致高死亡率的严重疾病(亨德森(Henderson)等人(1999)美国医学会杂志(JAMA).281:2127-2137)。此外,存在天花病毒用作生物武器的先例。在法国人和印地安人战争期间(1754-1765),为了引发流行病,英国士兵给美国印地安人分发天花患者使用过的毛毯(施特恩E.W.(Stern,E.W.)和施特恩A.E.(Stern,A.E.)1945.天花对美洲印第安人命运的影响(The effect of smallpox on the destiny of the Amerindian).波士顿(Boston))。所引起的爆发导致在一些印地安人部落中的死亡率为50%(施特恩E.W.和施特恩A.E.)。最近,苏维埃政府启动了一个项目,生产在雾化悬浮液中的高度毒性的武器化形式的天花(亨德森,同上)。更为关注的为观察到已经开发的痘病毒的重组形式在经疫苗接种的动物中具有引起疾病的潜能(杰克逊(Jackson)等人(2001)病毒学杂志(J.Virol.),75:1205-1210)。

[0009] 天花疫苗项目在1972年终止;因此,许多个体不再对天花感染免疫。即使经疫苗接种的个体可能也不再受到完全地保护,特别是对病毒的强毒株或重组株(唐尼(Downie)和麦卡锡(McCarthy).(1958)卫生学杂志(J Hyg.)56:479-487;杰克逊,同上)。因此,如果天

花病毒被有意地或意外地再引入人群,那么死亡率将是高的。

[0010] 天花病毒天然经由雾化液滴传播到呼吸道粘膜,在那里的淋巴组织中的复制产生持续1-3天的无症状感染。病毒通过淋巴向皮肤播散,在那里的小的真皮血管中进行复制以及随后感染和使相邻表皮细胞发生溶胞,产生皮肤损伤(摩斯B (Moss, B.) (1990) 痘病毒科和其复制(Poxviridae and Their Replication), 2079-2111. B.N. 菲尔兹(B.N. Fields)和.M. 奈普(D.M. Knipe) (编), 区域病毒学(Fields Virology). 雷文出版有限公司(Raven Press, Ltd.), 纽约(New York))。两种形式的疾病与天花病毒感染相关; 重型天花, 最常见的疾病形式, 其产生30%死亡率, 和轻型天花, 其流行率较低并且很少导致死亡(<1%)。死亡为播散的血管内凝血、低血压和心血管性虚脱的结果, 其可通过天花的罕见出血性类型的凝血缺陷而加剧(摩斯, 同上)。

[0011] 最近猴痘病毒的爆发加强了对开发靶向正痘病毒属的病毒的小分子治疗剂的需求。猴痘在美国的出现表示新兴的感染。猴痘和天花在人类引起相似的疾病, 然而猴痘的死亡率较低(1%)。

[0012] 疫苗接种是目前用于预防正痘病毒疾病, 特别是天花疾病的手段。使用牛痘病毒的减毒株开发了天花疫苗, 其局部复制且在大于95%的经疫苗接种个体中提供针对天花病毒的保护性免疫(默德林(Modlin) (2001) 发病率和死亡率每周报导(MMWR (Morb Mort Wkly Rep)) 50:1-25)。与疫苗接种相关的不良事件经常发生(1:5000) 且包括全身性牛痘以及牛痘从疫苗接种部位的无意转移。更严重的并发症如脑炎以1:300,000的比率出现, 这通常为致命的(默德林, 同上)。不良事件的风险在免疫功能不全个体中甚至更显著(恩格勒(Engler) 等人(2002) 过敏临床免疫学杂志(J Allergy Clin Immunol.) 110:357-365)。因此, 疫苗接种对患有AIDS或过敏性皮肤病的人为禁忌的(恩格勒(Engler) 等人)。尽管保护性免疫持续多年, 但响应于天花疫苗接种的抗体在接种后10到15年显著减少(唐尼, 同上)。另外, 疫苗接种可能对正痘病毒的重组形式没有保护性。最近的研究展示出表达IL-4的鼠痘病毒的重组形式引起经疫苗接种小鼠死亡(杰克逊, 同上)。考虑到与疫苗接种、免疫功能不全个体的禁忌症和不能抵御重组病毒株相关的副作用, 需要用于治疗天花病毒感染的更好的预防法和/或新的治疗剂。

[0013] 已经将痘苗病毒免疫球蛋白(VIG) 用于治疗疫苗接种后的并发症。VIG是来源于接受牛痘病毒疫苗的个体的血浆免疫球蛋白级分的等渗无菌溶液。其用于治疗牛痘性湿疹和一些形式的进行性痘苗。因为此产品限量可用且难以获得, 所以尚未指示将其用于大规模天花爆发的事件(默德林, 同上)。

[0014] 西多福韦(Cidofovir) ([(S) -1- (3-羟基-2-膦酰基甲氧基丙基) 胞嘧啶] [HBMPC]) 是被批准用于治疗AIDS患者中的CMV视网膜炎的核苷类似物。已经展示西多福韦具有体外对抗多个含DNA的病毒(包括腺病毒、疱疹病毒、肝炎病毒、多瘤病毒、乳突状瘤病毒和正痘病毒属) 的活性(布兰森(Bronson) 等人(1990) 实验医学与生物学进展(Adv. Exp. Med. Biol.) 278:277-83; 德克莱克(De Clercq) 等人(1987) 抗病毒研究(Antiviral Res.) 8:261-272; 德奥利维亚(de Oliveira) 等人(1996) 抗病毒研究31:165-172; 斯诺艾克(Snoeck) 等人(2001) 临床感染疾病(Clin Infect. Dis.) 33:597-602)。也已经发现西多福韦抑制真正的天花病毒复制(斯密(Smee) 等人(2002) 抗微生物剂与化学疗法(Antimicrob. Agents Chemother.) 46:1329-1335)。

[0015] 然而,西多福韦投与与许多问题相关。西多福韦生物利用度差且必须静脉内投与(莱扎瑞(Laezari)等人(1997)内科学年鉴(Ann.Intern.Med.)126:257-263)。此外,西多福韦在静脉内投与时产生剂量限制性肾毒性(莱扎瑞等人)。另外,已经注意到多个病毒具有西多福韦抗性。通过在存在药物的情况下重复传代已经在实验室分离出西多福韦抗性的牛痘、猴痘、牛痘和骆驼痘病毒变异体(斯密,同上)。西多福韦抗性表示使用此化合物治疗正痘病毒复制的显著限制。因此,生物利用度差、需要静脉内投与以及抗性病毒的流行都强调了对于开发治疗正痘病毒感染的额外和替代疗法的需求。

[0016] 除了病毒聚合酶抑制剂如西多福韦之外,已经报导许多其它化合物抑制正痘病毒复制(德克莱克(2001)临床微生物学综述(Clin Microbiol.Rev.)14:382-397)。历史上讲,已经将美替沙脞(methisazone)(原型氨硫脞)用于天花感染的预防性治疗(保尔(Bauer)等人(1969)美国流行病学杂志(Am.J Epidemiol.)90:130-145)。然而,此化合物类别因为根除天花的通常不可接受的副作用如严重恶心和呕吐,未获得许多关注。作用机制研究表明美替沙脞干扰L基因的翻译(德克莱克(2001),同上)。如同西多福韦,美替沙脞是相对非特异性的抗病毒化合物且可抑制许多其它病毒,包括腺病毒、小核糖核酸病毒、呼肠孤病毒、虫媒病毒和粘性病毒(同上)。

[0017] 可能适用于治疗痘病毒的另一类别的化合物由S-腺苷高半胱氨酸水解酶(SAH)的抑制剂代表。此酶负责S-腺苷高半胱氨酸向腺苷和高半胱氨酸的转化,这是病毒mRNA的甲基化和成熟必需的步骤。已展示此酶的抑制剂在体外和体内抑制痘苗病毒的功效(德克莱克等人(1998)核苷核苷酸(Nucleosides Nucleotides.)17:625-634)。结构上,迄今为止报导的所有活性抑制剂为核苷腺苷的类似物。许多为碳环衍生物,通过瓶菌素A(Neplanacin A)和3-去氮杂瓶菌素A所例示。虽然这些化合物已在动物模型中展示一些功效,但是如同许多核苷类似物,其遭受全身毒性和/或较差药物动力学特性(克伦布(Coulombe)等人(1995)欧洲药物代谢与药物动力学杂志(Eur.J Drug Metab Pharmacokinet.)20:197-202;奥巴拉(Obara)等人(1996)医学化学杂志(J Med.Chem.)39:3847-3852)。这些化合物不大可能经口投与,且目前不清楚其是否可针对天花感染预防性地起作用。鉴别SAH水解酶的非核苷抑制剂和其它化学易处理的天花病毒基因组靶点,其具有口服生物利用度且具有理想的药物动力学(PK)和吸收、分布、代谢、排泄(ADME)特性,这将对经报导的核苷类似物的显著改进。总之,目前可获得的抑制天花病毒复制的化合物通常为非特异性的且遭受使用限制毒性和/或可疑的功效。

[0018] 在美国专利第6,433,016号(2002年8月13日)和美国申请公开案2002/0193443A1(2002年12月19日公开)中,描述了一系列适用于正痘病毒感染的亚氨二磺酰胺衍生物。

[0019] 明显需要由正痘病毒感染引起的感染和疾病的新的疗法和预防法。

[0020] 共同拥有的PCT公开案W0 2004/112718(2004年12月29日公开)公开了二环、三环和四环酰基酰肼衍生物和类似物以及含有它们的医药组合物用于治疗或预防病毒感染和与其相关的疾病,特别是由正痘病毒引起的那些病毒感染和相关疾病的用途。共同拥有的美国专利公开案2008/0004452(2008年1月3日公开)进一步公开了一种用于制造ST-246的方法。最后,共同拥有的PCT公开案W0 2011/119698公开了制备ST-246的多种结晶形式的方法。

[0021] ST-246的非晶形式提供优于结晶形式的优势:溶解速率较快、实现过饱和且由此

允许减少剂量的可能性,且还可避免食物效应以及降低药物动力学变化性。因此,需要开发制造非晶形ST-246(尤其从结晶形式制造)的有效方法。

发明内容

[0022] 本发明提供一种用于制造非晶形N-[(3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-八氢-1,3-二氧化-4,6-亚乙烯基环丙[f]异吲哚-2(1H)-基]-4-(三氟甲基)-苯甲酰胺的方法,所述方法包含:

[0023] (a) 将固体形式的N-[(3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-八氢-1,3-二氧化-4,6-亚乙烯基环丙[f]异吲哚-2(1H)-基]-4-(三氟甲基)-苯甲酰胺在足以引起熔融的温度下加热;以及

[0024] (b) 将所述熔融形式的N-[(3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-八氢-1,3-二氧化-4,6-亚乙烯基环丙[f]异吲哚-2(1H)-基]-4-(三氟甲基)-苯甲酰胺冷却,且由此制造非晶形N-[(3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-八氢-1,3-二氧化-4,6-亚乙烯基环丙[f]异吲哚-2(1H)-基]-4-(三氟甲基)-苯甲酰胺。

[0025] 本发明还提供一种用于制造N-[(3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-八氢-1,3-二氧化-4,6-亚乙烯基环丙[f]异吲哚-2(1H)-基]-4-(三氟甲基)-苯甲酰胺的非晶形固态分散体的方法,所述方法包含:

[0026] (a) 制备包含N-[(3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-八氢-1,3-二氧化-4,6-亚乙烯基环丙[f]异吲哚-2(1H)-基]-4-(三氟甲基)-苯甲酰胺、至少一种聚合物和溶剂的液体溶液;以及

[0027] (b) 喷雾干燥所述液体溶液,由此制造所述非晶形固态分散体。

[0028] 本发明进一步提供一种用于制造N-[(3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-八氢-1,3-二氧化-4,6-亚乙烯基环丙[f]异吲哚-2(1H)-基]-4-(三氟甲基)-苯甲酰胺的非晶形固态分散体的方法,所述方法包含:

[0029] (a) 制备包含N-[(3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-八氢-1,3-二氧化-4,6-亚乙烯基环丙[f]异吲哚-2(1H)-基]-4-(三氟甲基)-苯甲酰胺、至少一种聚合物和溶剂的液体溶液;以及

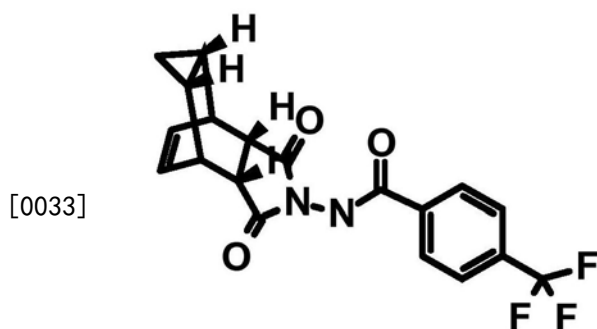
[0030] (b) 喷雾干燥所述液体溶液,由此制造所述非晶形固态分散体。

附图说明

[0031] 图1展示如实例7中所述的非晶形ST-246和PEG-4000固态分散体的XRPD衍射图。

具体实施方式

[0032] 本文中描述用于制造ST-246的方法。ST-246的化学名是N-[(3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-八氢-1,3-二氧化-4,6-亚乙烯基环丙[f]异吲哚-2(1H)-基]-4-(三氟甲基)-苯甲酰胺且具有下式:



ST-246。

[0034] 定义

[0035] 根据此详细描述,应用以下缩写和定义。必须指出,除非上下文另外明确规定,否则如本文所用,单数形式“一(a/an)”和“所述(the)”包括多个指示物。

[0036] 术语“ST-246的多晶形式、多晶型物、多晶型物形式、晶形、物理形式或结晶多晶型物”在本发明中是指ST-246的晶体变形,其可以通过如X射线粉末衍射图(XRPD)、差示扫描热量测定(DSC)的分析方法,通过其熔点分析或红外光谱分析(FTIR)或偏光显微镜来表征。

[0037] 如本文所用的术语“水合物”意指进一步包括通过非共价分子间力结合的化学计量或非化学计量的水的化合物或其盐。水合物通过将个或多个水分子与水在其中保持水H₂O的分子状态的物质中的一者组合形成,所述组合能够形成一种或多种水合物。如本文所用的术语“半水合物”是指每分子物质具有0.5个分子的H₂O的固体。

[0038] 术语“医药组合物”或“医药调配物”打算涵盖包括活性成分、构成载剂的医药学上可接受的赋形剂以及直接或间接从所述成分中的任何两个或更多个的组合、络合或聚集产生的任何产物的药品。因此,本发明的医药组合物涵盖通过混合活性成分、活性成分分散体或复合物、额外的活性成分和医药学上可接受的赋形剂来制得的任何组合物。

[0039] PCT公开案W0 2011/119698公开了具有不同水化程度的ST-246的6种多晶型物或晶体结构。如上文所论述,ST-246的非晶形式与结晶形式相比更理想,因为其具有较快溶解速率且可以实现过饱和浓度。因此,现已发现非晶形ST-246可以通过在足以引起熔融的温度下加热ST-246的固体或晶体形式接着快速冷却来制备。ST-246的熔融温度是约196℃。

[0040] 优选地,ST-246的固体或晶体形式的加热在至少约196℃并且最多约230℃的温度下进行以使ST-246的任何热降解减到最少。

[0041] 此外优选地,熔融ST-246的冷却步骤在低于约0℃的温度下、更优选地在低于约-50℃的温度下、最优选地在液氮中进行。

[0042] 再次优选地,ST-246的起始物质包含多晶型物,如一水合多晶型物。所述多晶型物水合物的实例包括ST-246的多晶型物形式I,其展示在约7.63°、10.04°、11.47°、14.73°、15.21°、15.47°、16.06°、16.67°、16.98°、18.93°、19.96°、20.52°、20.79°、22.80°、25.16°、26.53°、27.20°、27.60°、29.60°、30.23°、30.49°、30.68°、31.14°、33.65°、34.33°、35.29°、35.56°、36.30°、37.36°、38.42°、38.66°的反射角2θ下具有特征峰的X射线粉末衍射图;和ST-246的多晶型物形式III,其展示在约6.71°、9.05°、12.49°、13.03°、13.79°、14.87°、15.72°、16.26°、16.74°、18.10°、18.43°、19.94°、21.04°、21.51°、23.15°、23.51°、25.32°、26.24°、26.87°、27.32°、27.72°、28.55°、29.08°、29.50°、29.84°、31.27°、33.48°、35.36°、

39.56°的反射角2θ下具有特征峰的X射线粉末衍射图。

[0043] 此外已发现,N-[(3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS) -3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-八氢-1,3-二氧代-4,6-亚乙烯基环丙[f]异吡啶-2(1H)-基]-4-(三氟甲基)-苯甲酰胺的非晶形固态分散体可以通过以下方式制备:(a) 制备包含N-[(3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS) -3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-八氢-1,3-二氧代-4,6-亚乙烯基环丙[f]异吡啶-2(1H)-基]-4-(三氟甲基)-苯甲酰胺、至少一种聚合物和溶剂的液体溶液;以及(b) 喷雾干燥所述液体溶液,由此制造所述非晶形固态分散体。用于喷雾干燥的典型仪器为商业上可获得的且包括(但不限于)由布氏公司(Buchi Corporation)制得的Büchi B290。

[0044] 优选地,液体溶液包含至少一种选自由以下各者组成的群组的溶剂:四氢呋喃、乙醇、乙酸乙酯、甲基醚酮、二氯甲烷、水和其混合物。更优选地,溶剂是四氢呋喃、甲醇或丙酮。

[0045] 此外优选地,聚合物选自由以下各者组成的群组:甲基丙烯酸共聚物、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、HPMCP-H55、CAP、PVAP、HPMCAS-L、HPMCAS-M、HPMCAS-H、羟丙甲纤维素、普维酮(Povidone)、共聚普维酮(Copovidone)、HPC、泊洛沙姆(Poloxamer)、PVP-VA、PVP(中性)、克鲁色(Klucel)、甲基纤维素(Methocel)、乙基纤维素(Ethocel)、聚维酮(Plasdone)和其混合物。更优选地,聚合物是(羟丙基)甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯。

[0046] 再优选地,液体溶液包含表面活性剂。更优选地,表面活性剂选自由以下各者组成的群组:聚山梨醇酯、克列莫佛(Cremophor)和克利佛(Kolliphor)。

[0047] 此外优选地,所述溶液中的N-[(3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS) -3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-八氢-1,3-二氧代-4,6-亚乙烯基环丙[f]异吡啶-2(1H)-基]-4-(三氟甲基)-苯甲酰胺与所述聚合物的重量比率是约1:50到约1:1,更优选地是约1:9或约1:2。

[0048] 进一步已发现,N-[(3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS) -3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-八氢-1,3-二氧代-4,6-亚乙烯基环丙[f]异吡啶-2(1H)-基]-4-(三氟甲基)-苯甲酰胺的非晶形固态分散体可以通过以下方式制备:(a) 在至少一种聚合物存在下在足以引起熔融的温度下加热N-[(3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS) -3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-八氢-1,3-二氧代-4,6-亚乙烯基环丙[f]异吡啶-2(1H)-基]-4-(三氟甲基)-苯甲酰胺的固体形式,且制造液体溶液;以及(b) 冷却所述步骤(a)的溶液且由此制造所述非晶形分散体。

[0049] 优选地,聚合物选自由以下各者组成的群组:聚乙二醇、月桂酸聚乙二醇甘油酯(Gelucire)、单硬脂酸甘油和二硬脂酸甘油、甲基丙烯酸共聚物、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、HPMCP-H55、CAP、PVAP、HPMCAS-L、HPMCAS-M、HPMCAS-H、羟丙甲纤维素、普维酮、共聚普维酮、HPC、泊洛沙姆、PVP-VA、PVP(中性)、克鲁色、甲基纤维素、乙基纤维素、聚维酮和其混合物。更优选地,聚合物是聚乙二醇。

[0050] 再优选地,液体溶液包含表面活性剂。更优选地,表面活性剂选自由以下各者组成的群组:聚山梨醇酯、克列莫佛和克利佛。

[0051] 此外优选地,所述溶液中的N-[(3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS) -3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-八氢-1,3-二氧代-4,6-亚乙烯基环丙[f]异吡啶-2(1H)-基]-4-(三氟甲基)-苯甲酰胺与所述聚合物的重量比率是约1:50到约1:1,更优选地是约1:9或约1:2。

[0052] 此外优选地,熔融ST-246的冷却步骤在低于约0°C的温度下、更优选地在低于约-50°C的温度下、最优选地在液氮中进行。

[0053] 本发明此外提供一种医药组合物,其包含经纯化或经分离的非晶形N-[(3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-八氢-1,3-二氧代-4,6-亚乙烯基环丙[f]异吡啶-2(1H)-基]-4-(三氟甲基)-苯甲酰胺,并且进一步包含一种或多种选自以下各者组成的群组的医药学上可接受的成分:载剂、赋形剂、稀释剂、添加剂、填充剂、润滑剂和粘合剂,其中至少90%、优选地至少95%的所述N-[(3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-八氢-1,3-二氧代-4,6-亚乙烯基环丙[f]异吡啶-2(1H)-基]-4-(三氟甲基)-苯甲酰胺是非晶形。优选地,医药组合物经调配用于经口投与。

[0054] 本发明进一步提供一种治疗正痘病毒感染或牛痘性湿疹的方法,其包含向对其有需要的患者投与治疗有效量的经纯化非晶形N-[(3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-八氢-1,3-二氧代-4,6-亚乙烯基环丙[f]异吡啶-2(1H)-基]-4-(三氟甲基)-苯甲酰胺,其中至少90%、优选地至少95%的所述N-[(3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-八氢-1,3-二氧代-4,6-亚乙烯基环丙[f]异吡啶-2(1H)-基]-4-(三氟甲基)-苯甲酰胺是非晶形。

[0055] 调配物和投与

[0056] 非晶形ST-246的调配物可通过药剂学领域中已知的方法制备。给到以下实例(下文)以允许所属领域的技术人员更清楚地了解且实施本发明。其不应被视为限制本发明的范围,而仅为本发明的说明和代表。

[0057] 本发明的非晶形盐可以多种口服和肠胃外剂型形式投与。口服剂型可以是片剂、包衣片剂、硬明胶胶囊和软明胶胶囊、溶液、乳液、糖浆剂或悬浮液。肠胃外投与包括静脉内、肌内、皮内、皮下、十二指肠内的或腹膜内投与。另外,本发明的盐可以通过经皮(其可以包括渗透增强试剂)、颊内、经鼻和栓剂途径投与。

[0058] 为了从本发明的化合物制备医药组合物,医药学上可接受的载剂可以是固体或液体。固体形式制剂包括散剂、片剂、丸剂、硬明胶胶囊和软明胶胶囊、扁胶剂、栓剂和可分散颗粒。固体载剂可为一种或多种物质,其还可充当稀释剂、调味剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂或囊封材料。

[0059] 呈散剂形式时,载剂是细粉状固体,它与细粉状活性组分在一个混合物中。呈片剂形式时,活性组分与具有所需结合性质的载剂以合适的比例混合并且压成所希望的形状和大小。

[0060] 片剂、包衣片剂和硬明胶胶囊的适合的赋形剂例如微晶纤维素、乳糖、玉米淀粉和其衍生物、碳酸镁、硬脂酸镁、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、滑石和脂肪酸或其盐,例如硬脂酸。必要时,片剂或胶囊可为肠包衣或持续释放调配物。软明胶胶囊的适合赋形剂例如植物油、蜡、脂肪、半固体和液体多元醇。液体形式制剂包括溶液、悬浮液、保留灌肠剂和乳液。为进行肠胃外注射,液体制剂可在水溶液或水/聚乙二醇溶液中调配。

[0061] 适用于经口使用的水溶液可通过将活性组分溶解于水中且按需要添加适合的着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂来制备。适用于经口使用的水性悬浮液可通过将细粉状活性组分与粘性材料(如天然或合成树胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和其它熟知悬浮剂)一起分散于水中来制得。

[0062] 除了活性组分之外,组合物还可含有着色剂、调味剂、稳定剂、缓冲剂、人造和天然

甜味剂、分散剂、增稠剂、防腐剂、湿润剂、乳化剂、调节渗透压的盐、掩蔽剂、抗氧化剂等。

[0063] 本发明的化合物可以在生理盐水溶液(例如缓冲到约3到8的pH)中静脉内投与。常规缓冲剂(如磷酸盐、碳酸氢盐或柠檬酸盐)可用于本发明组合物。

[0064] 还包括固体形式制剂,欲在使用前不久将其转化成液体形式制剂以经口投与。所述液体形式包括溶液、悬浮液和乳液。为了制备栓剂,适合的赋形剂包括天然和硬化油、蜡、脂肪酸甘油酯、半液体或液体多元醇。然后将熔融的均匀混合物倒入适宜大小的模具中,使其冷却并且由此固化。适合的医药载剂、赋形剂和其调配物描述在雷明顿:医药科学和实践(Remington:The Science and Practice of Pharmacy)1995,由E.W.马丁(E.W.Martin)编,马克出版公司(Mack Publishing Company),第19版,宾夕法尼亚州伊斯顿(Easton, Pa)。

[0065] 剂量可以在宽界限值内变化,且当然将在每一特定情况中调节到患者的个别需求和待治疗病况的严重度。典型制剂将含有约5%到约95%的活性化合物(w/w)。关于经口投与,在每日约0.01与约100mg/kg体重之间的每日剂量应在单一疗法中和/或在组合疗法中为适当的。优选的每日剂量在每日约0.1与约300mg/kg体重之间,更优选在每日1与约100mg/kg体重之间且最优选在每日1.0与约50mg/kg体重之间。

[0066] 一般来说,治疗以比化合物的最佳剂量小的剂量起始。其后,剂量以小增量增加直到达到在这些情况下的最优作用。每日剂量可以单一剂量或以分次剂量投与,典型地在每日1个剂量与5个剂量之间。

[0067] 医药制剂优选地呈单位剂型。以所述形式,将制剂再分为含有适量活性组分的单位剂量。单位剂型可为经封装的制剂,所述封装含有个别量的制剂,如经封包的片剂、胶囊和在小瓶或安瓿中的散剂。此外,单位剂型可为胶囊、片剂、扁囊剂或口含片自身,或其可为适当数目的呈封装形式的这些单位剂型中的任一者。

[0068] 所属领域的技术人员将容易了解适当剂量。应了解,需要用于治疗的本发明的多晶型物的量将随着待治疗病况的性质和患者的年龄和情况变化,且将最终由主治医师或兽医判断。本发明的多晶型物可以与其它抗菌药物如青霉素、头孢菌素、磺酰胺或红霉素组合使用。

[0069] 上文提及的组合可方便地呈现以便以医药调配物形式使用,且由此包含如上文所定义的组合以及医药学上可接受的载剂或赋形剂的医药调配物构成本发明的另一个方面。所述组合的个别组分可依序或同时在单独或组合的医药调配物中通过任何方便的途径投与。

[0070] 当依序投与时,本发明的非晶形ST-246化合物或第二治疗剂可首先投与。当同时投与时,组合可在相同或不同医药组合物中投与。

[0071] 使用上文描述的投与途径和方法以及下文中描述的剂量形式,本发明的ST-246的非晶形式可用于预防和治疗人类的不同疾病和病况。通过举例且并非限制性地,在正痘病毒感染和相关疾病的情况下,此通过向需要所述治疗的罹患正痘病毒感染的患者投与一种组合物来实现,所述组合物含有非晶形ST-246,实质上不含多晶型物形式或多晶型物混合物以及惰性载剂或稀释液,所述组合物以预防或治疗所述病毒感染的有效量投与。

[0072] 根据本发明,实质上不含多晶型物形式或多晶型物形式的混合物的非晶形ST-246

以预防或治疗正痘病毒感染的有效量投与。预防或治疗所述病毒感染所需的实质上不含多晶型物形式或多晶型物形式混合物的所述非晶形式的任何有效量可以用于此组合物。一般来说,在口服剂型情况下,使用每天约0.5mg/kg体重到约5.0mg/kg体重的剂量。然而,待投与的口服单位剂量中的实质上不含多晶型物形式或多晶型物形式混合物的所述非晶形式的量将在很大程度上取决于病毒感染的情况和患者的体重,且当然受制于医师的判断。

[0073] 根据本发明,含有实质上不含多晶型物形式或多晶型物形式混合物的既定非晶形式的口服单位剂型可优选地以每天约30mg到800mg、更优选地每天约50mg到约600mg、最优选地每天约300mg或400mg的剂量投与,在当天期间或视需要投与一次到三次。

[0074] 在本发明的一些方面中,本发明的非晶形式也可与以下各者组合使用:(1)疫苗;(2)西多福韦(Cidofovir),一种可注射抗病毒药物,其是非环状核苷磷酸酯,且因此与通过病毒酶的磷酸化来治疗牛痘性湿疹(EV)(一种牛痘病毒感染的危及生命的并发症)和其它相关病症无关;和/或(3)CMX001(十六烷氧基丙基-西多福韦),天然存在的脂质溶血卵磷脂的模拟物,通过将脂质3-十六烷氧基-1-丙醇键联到西多福韦的磷酸酯基团来形成。

[0075] 本发明还提供包含填充有ST-246的非晶形式的一个或多个容器的医药学包装或试剂盒。任选地与所述容器相关的可以是呈由管理医药或生物产品的制造、使用或销售的政府机构规定的形式的注意事项,所述注意事项反映由用于人类投与的制造、使用或销售的机构的认可。

[0076] 实例1:通过熔融和骤冷冷却制备非晶形ST-246

[0077] 将约20g ST-246一水合物(多晶型物形式I)在具有Drierite的干燥器中在真空中在50℃干燥烘箱中脱水2天,得到脱水的ST-246。

[0078] 在手套工作箱中在氮气氛(RH<5%)下,将5.2g脱水的ST-246称重到烧杯中且在浴温维持在215℃下的硅酮油浴中加热且保持5分钟或直到材料完全熔融。从硅酮油浴中移出烧杯,且紧接着通过浸没在液氮中骤冷。将烧杯在液氮中保持1分钟,紧接着在氮气氛下转移到手套工作箱中(RH<5%)。将产物从玻璃烧杯转移到10mL琥珀色玻璃瓶中且用PTFE加衬的盖子密封。将其储存在-20℃冷冻机中。产物的颜色是淡黄色。产量是5.1g。

[0079] 骤冷冷却的ST-246使用以下分析表征:通过卡尔费舍尔滴定(Karl Fischer titration)的水含量、偏光显微镜、通过HPLC的纯度和XRPD。产物的水分含量测量在0.09%下。最终产物的样品在偏光下展示无双折射,表明产物是非晶形。纯度根据HPLC是99.1%(在224nm下面积%)。最后,XRPD衍射图展示无峰的环晕图案,表明产物是非晶形。

[0080] 实例2:通过熔融制备非晶形ST-246

[0081] 将约5.0g ST-246一水合物称重到25mL Pyrex试管中,且置放于环境温度下的硅酮油浴中。经2小时的时程将硅酮油浴加热到210℃。在加热过程期间使用Tygon管道将低流速氮气传递到试管中。当油浴温度达到202℃时,ST-246开始熔融。当油浴温度达到210℃时,ST-246熔融成澄清无色液体。接着,将ST-246从加热移出,且紧接着将试管置放于冰浴中且保持5分钟,同时继续将低流速氮气吹到试管中。接着,将其从冰浴移出,且在氮气大气压(<10%RH)下转移到手套工作箱中。接着,将产物转移到用PTFE加衬的盖子密封的琥珀色玻璃瓶中。将其储存在-20℃冷冻机中。产物是玻璃样无色固体。

[0082] 分析产物的纯度,所述纯度根据HPLC是97.9%。

[0083] 实例3:通过熔融和骤冷冷却制备非晶形ST-246

[0084] 将约2.00g ST-246一水合物添加到钢烧杯中且置放于室温下的硅酮油浴中。将油浴加热且使用搅拌热板搅拌。加热的油浴温度经2小时的时程达到160℃,接着经25分钟增加到205℃。当浴温达到205℃时,ST-246开始缓慢熔融。接着,浴温经接下来的20分钟升高到215℃。当油浴温度达到215℃时,ST-246完全熔融。烧杯接着来自油浴且置放于液氮中且保持约1分钟。烧杯内的产物的颜色是黄色且紧接着硬化。接着,将含有产物的烧杯在氮气氛下置放于手套工作箱(相对湿度低于10%)中。接着,将产物转移到琥珀色玻璃瓶中且用PTFE加衬的盖子密封。产量为1.8g产物。产物是黄色玻璃。将其储存在-20℃冷冻机中。纯度根据HPLC是98.1%(在224nm下面积%)。XRPD衍射图展示无峰的环晕图案,表明产物是非晶形。

[0085] 实例4:用PVP制备非晶形ST-246喷雾干燥分散体

[0086] 将约2.0g ST-246一水合物和4.0g Kollidon 30 (PVP) 溶解于45mL甲醇中。使用设定为以下参数的Buchi B290微型喷雾干燥器和Buchi B-295插入环路喷雾干燥所得溶液:

[0087] 抽风机:100%;氮气流速:30m³/hr;供给率:30%;以及入口温度:65℃。

[0088] 所得产物是白色蓬松粉末。纯度根据HPLC是99.9%(在224nm下面积%)。接着,将产物转移到用PTFE加衬的盖子密封的琥珀色玻璃瓶中。将其储存在-20℃冷冻机中。XRPD衍射图展示无峰的环晕图案,表明产物是非晶形。

[0089] 实例5:用HPMCAS-M制备非晶形ST-246喷雾干燥分散体

[0090] 将约0.50g ST-246一水合物和4.50g HPMCAS-M溶解于约300mL 95:5THF:水(v/v)中。溶液接着使用设定为以下参数的Buchi B290微型喷雾干燥器和Buchi B-295插入环路喷雾干燥:

[0091] 抽风机:100%;氮气流速:40m³/hr;供给率:40%;以及入口温度:60℃。

[0092] 产物是根据HPLC纯度为99.8%(在224nm下面积%)的白色蓬松粉末。接着,将产物转移到用PTFE加衬的盖子密封的琥珀色玻璃瓶中。将其储存在-20℃冷冻机中。XRPD衍射图展示无峰的环晕图案,表明产物是非晶形。

[0093] 实例6:用HPMC制备非晶形ST-246喷雾干燥分散体

[0094] 将约4.50g (羟丙基) 甲基纤维素(粘度2600-5600cp) 溶解于约400mL THF 100ml水中。在另一烧瓶中,将约0.50g ST-246一水合物溶解于10mL THF中。将ST-246溶液添加到HPMC溶液中。所得溶液使用设定为以下参数的Buchi B290微型喷雾干燥器和Buchi B-295插入环路喷雾干燥:

[0095] 抽风机:100%;氮气流速:40m³/hr;供给率:40%;以及入口温度:65℃。

[0096] 产物是根据HPLC纯度为99.8%(在224nm下面积%)的白色蓬松粉末。接着,将产物转移到用PTFE加衬的盖子密封的琥珀色玻璃瓶中。将其储存在-20℃冷冻机中。XRPD衍射图展示无峰的环晕图案,表明产物是非晶形。

[0097] 实例7:用PEG-4000通过热熔挤出(HMS)制备非晶形ST-246

[0098] 将约4.0g聚(乙二醇)m.w.4000转移到125mL钢烧杯中且在搅拌下置放在设定为150℃的搅拌热板上。PEG4000快速熔融。接着添加约1.0g ST-246一水合物,且继续搅拌,同时遮盖10分钟。其后,将温度升高到175℃。在175℃下搅拌30分钟后,获得澄清溶液。溶液从加热移出且紧接着置放于液氮中的烧杯中且保持约2分钟。

[0099] 产物是根据HPLC纯度为99.7%(在224nm下面积%)的白色半透明玻璃。接着,将产

物转移到用PTFE加衬的盖子密封的琥珀色玻璃瓶中。将其储存在-20℃冷冻机中。图1的XRPD衍射图展示高度缺陷峰,表明产物是无序结晶物质或介相。

[0100] 本文中引用的所有参考文献都以引用的方式整体并入本文中用于所有目的。

[0101] 本发明已就其优选实施例描述,但更广泛地可如所属领域的技术人员将了解般应用。本发明的范围仅受权利要求书限制。

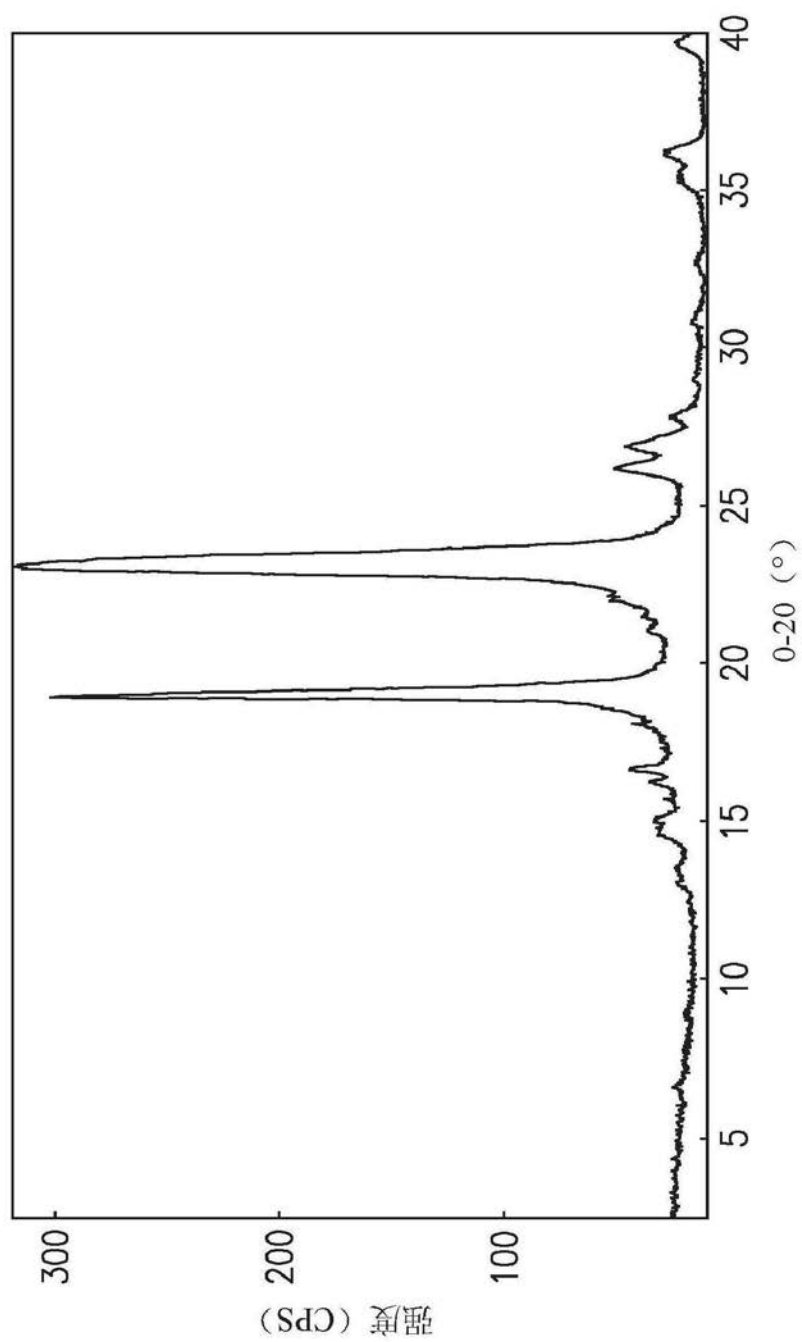


图1