



# (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108367002 A

(43)申请公布日 2018.08.03

(21)申请号 201680067707.1

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(22)申请日 2016.09.21

代理人 李志强 万雪松

(30)优先权数据

62/221,531 2015.09.21 US

62/238,511 2015.10.07 US

62/348,855 2016.06.10 US

(51)Int.Cl.

A61K 31/47(2006.01)

C07D 215/56(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.05.18

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/052922 2016.09.21

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/053455 EN 2017.03.30

(71)申请人 弗特克斯药品欧洲有限公司

地址 英国牛津郡

(72)发明人 V.布拉曼

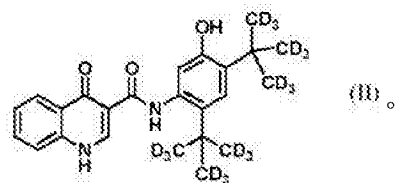
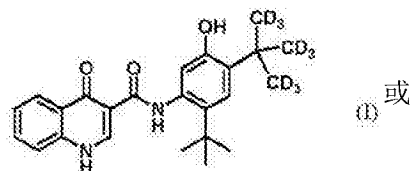
权利要求书1页 说明书16页 附图11页

(54)发明名称

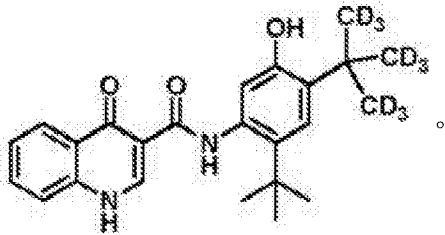
氟化CFTR增强剂的给予

(57)摘要

公开了在受试者中治疗通过给予CFTR增强剂有益地治疗的疾病和病症的治疗方法。所述方法包括一天一次给予所述受试者约50 mg-约200 mg范围内的量的化合物(I)或(II)或其药学上可接受的盐。本发明还提供包含化合物(I)或(II)的组合物以及这种组合物在方法中的用途。



1. 一种在受试者中治疗由CFTR介导的病症的方法,所述方法包括每天一次给予所述受试者50 mg-200 mg范围内的量的由以下结构式表示的化合物或其药学上可接受的盐:



2. 权利要求1的方法,其中所述病症为囊性纤维化。

3. 权利要求1-2中任一项的方法,所述方法包括每天给予所述受试者100 mg的化合物(I)或其药学上可接受的盐。

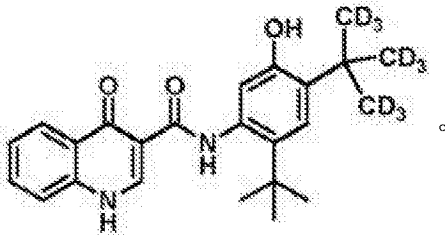
4. 权利要求1-3中任一项的方法,其中所述化合物口服给予。

5. 权利要求4的方法,其中所述化合物以作为片剂的药用制剂给予。

6. 权利要求4的方法,其中所述化合物以作为颗粒剂的药用制剂给予。

7. 权利要求1-6中任一项的方法,其中在以上所示的任一实施方案中未被标示为氘的任何原子以其天然同位素丰度存在。

8. 一种药用组合物,所述组合物包含药学上可接受的载体或稀释剂和50 mg-200 mg由以下结构式表示的化合物或其药学上可接受的盐:



9. 权利要求8的药用组合物,所述组合物包含100 mg的化合物(I)。

10. 权利要求8或9的药用组合物,其中所述药用组合物适合于口服给予。

11. 权利要求8或9的药用组合物,其中所述组合物为片剂。

12. 权利要求8或9的药用组合物,其中所述组合物为颗粒剂。

13. 权利要求8-12中任一项的药用组合物,其中所述组合物被一天一次给予。

## 氘化CFTR增强剂的给予

### [0001] 相关申请

本申请要求2015年9月21日递交的美国临时专利申请第62/221531号、2015年10月7日递交的美国临时专利申请第62/238511号和2016年6月10日递交的美国临时专利申请第62/348855号的权益和优先权。前述申请的内容在此通过参照以其全部结合。

### [0002] 发明背景

目前许多药物具有不佳的吸收、分布、代谢和/或排泄 (ADME) 性质,这阻碍其更广泛的使用或限制其在某些适应症中的使用。ADME性质不佳也为临床试验中候选药物失败的主要原因。尽管在某些情况下可采用制剂技术和前药策略来改善某些ADME性质,但是这些方法通常无法解决许多药物和候选药物存在的基础性ADME问题。一个这种问题为快速代谢,这导致一些药物从体内清除太快,否则其应当对于治疗疾病高度有效。快速药物清除的一个可能解决方案为频繁或高剂量给药以达到足够高的血浆药物水平。然而,这引起一些潜在的治疗问题,比如患者对给药方案的顺应性不佳、对较高剂量变得更严重的副作用及治疗成本增加。快速代谢的药物还可使患者暴露于不期望的毒性或反应性代谢物。

[0003] 影响许多药物的另一个ADME限制为形成毒性或生物反应性代谢物。结果,一些接受药物的患者可能会经历毒性,或者这种药物的安全给药可能受到限制,使得患者接受亚适量的活性剂。在某些情况下,修改给药间隔或配制方法可助于减少临床不良反应,但是通常这种不期望的代谢物的形成是化合物代谢所固有的。

[0004] 在某些选定情况下,代谢抑制剂将与清除太快的药物共同给予。用于治疗HIV感染的蛋白酶抑制剂类药物就是这种情况。FDA建议将这些药物与利托那韦 (ritonavir) 共同给药,利托那韦为细胞色素P450酶3A4 (CYP3A4) 的抑制剂,CYP3A4是一般地负责其代谢的酶(参见Kempf, D.J. 等人, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 1997, 41 (3): 654-60)。然而,利托那韦导致不良反应,并且增加已经必须服用不同药物组合的HIV患者的药物负担 (pill burden)。类似地,CYP2D6抑制剂奎尼丁已被加入到右美沙芬中,目的是减少右美沙芬在假性延髓情绪 (pseudobulbar affect) 治疗中的快速CYP2D6代谢。然而奎尼丁具有不必要的副作用,这极大地限制其在潜在组合治疗中的使用(参见Wang, L 等人, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1994, 56 (6 Pt 1): 659-67;以及 [www.accessdata.fda.gov](http://www.accessdata.fda.gov) 的奎尼丁的FDA标签)。

[0005] 通常,组合药物与细胞色素P450抑制剂并不是降低药物清除率的令人满意的策略。CYP酶活性的抑制可影响经同一酶代谢的其他药物的代谢和清除率。CYP抑制可导致其他药物在体内累积至毒性水平。

[0006] 用于改善药物代谢性质的潜在有吸引力的策略为氘修饰。在该方法中,试图通过用氘原子置换一个或多个氢原子来减缓CYP介导的药物代谢或减少不期望的代谢物形成。氘是一种安全、稳定、非放射性的氢同位素。与氢相比,氘与碳形成更强的键。在选定情况下,由氘赋予的键强度增加可积极地影响药物的ADME性质,产生改善的药效、安全性和/或耐受性的可能性。同时,因为氘的大小和形状与氢基本相同,所以与仅含有氢的初始化学实体相比,用氘置换氢预计不会影响药物的生物化学效力和选择性。

[0007] 在过去的35年中,报道了很小百分比的被批准药物的氘取代对代谢速率的影响(参见例如Blake, MI 等人, J Pharm Sci, 1975, 64:367-91; Foster, AB, Adv Drug Res, 1985, 14:1-40 (“Foster”); Kushner, DJ 等人, Can J Physiol Pharmacol, 1999, 79-88; Fisher, MB 等人, Curr Opin Drug Discov Devel, 2006, 9:101-09 (“Fisher”))。结果为可变的和不可预测的。对于某些化合物,氘化导致降低体内代谢清除率。对于其他化合物,代谢没有变化。又有其他化合物显示代谢清除率增加。氘效应的变化性还导致专家质疑或不考虑氘修饰作为抑制不良代谢的可行药物设计策略(参见Foster第35页和Fisher第101页)。

[0008] 甚至在将氘原子掺入已知代谢位点时,氘修饰对药物代谢性质的影响也是不可预测的。只有通过实际制备和测试氘化药物,才能确定代谢速率与其非氘化对应物是否以及如何不同。参见例如Fukuto 等人 (J. Med. Chem., 1991, 34, 2871-76)。许多药物具有多个可能代谢的位点。需要氘取代的位点和观察到对代谢的影响所必要的氘化程度(如果有的话)对于每种药物均是不同的。

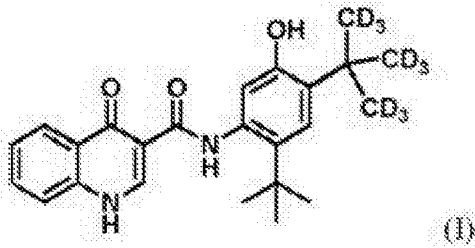
[0009] 本发明涉及新的依伐卡托(ivacaftor)衍生物及其药学上可接受的盐。本发明还提供包含本发明化合物的组合物和这种组合物在治疗通过给予CFTR(囊性纤维化跨膜传导调节因子(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator))增强剂有益地治疗的疾病和病症的方法中的用途。

[0010] 依伐卡托还称为VX-770,化学名为N-(2,4-二叔丁基-5-羟基苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺,起CFTR增强剂作用。依伐卡托在携带至少一个G551D-CFTR突变拷贝的囊性纤维化患者中的III期试验结果证实,肺功能和其他关键疾病指标(包括汗液氯化物水平、肺部恶化的可能性和体重)的显著水平改善。依伐卡托于2012年被FDA批准用于治疗具有G551D-CFTR突变的患者的囊性纤维化。2014年,依伐卡托被批准用于治疗具有CFTR基因中8种另外突变(G178R、S549N、S549R、G551S、G1244E、S1251N、S1255P和G1349D)之一的患者的囊性纤维化。2015年,依伐卡托被批准用于治疗具有CFTR基因中10种突变(G551D、G1244E、G1349D、G178R、G551S、S1251N、S1255P、S549N、S549R和R117H)之一的患者的囊性纤维化。依伐卡托分别在2006年和2007年被FDA授予紧密跟踪标示和罕用药标示,并以商品名Kalydeco®销售。依伐卡托还被批准与VX-809(还称为鲁玛卡托(lumacaftor),一种CFTR校正剂(corrector))组合用于口服治疗携带更常见的ΔF508-CFTR突变的囊性纤维化患者,该组合以商品名Orkambi®销售。

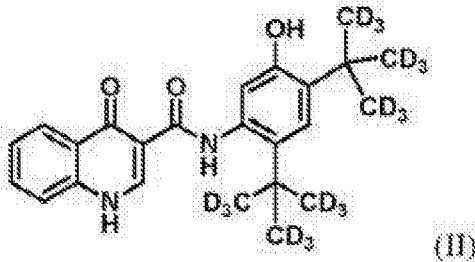
[0011] 尽管依伐卡托的有益活性,仍然继续需要新化合物来治疗上述疾病和病症。

[0012] 发明概述

现已发现,与依伐卡托相比,依伐卡托的氘化类似物(包括还称为CTP-656、D9-依伐卡托或化合物106的化合物(I)以及还称为化合物105或D18-依伐卡托的化合物(II))当给予受试者时具有增强的代谢概况。特别是,化合物(I)的母体与代谢物比率大于依伐卡托存在的概况。化合物(I)由以下结构式表示:



或其药学上可接受的盐。化合物 (II) 由以下结构式表示：



或其药学上可接受的盐。

[0013] 化合物 (I) 相对于依伐卡托增强的药代动力学概况表明, 化合物 (I) 以一天一次约 50-约 200 mg 范围内的剂量可以是有效的。基于这些发现, 本文公开了使用化合物 (I) 或 (II) 或其药学上可接受的盐用于在受试者中治疗由 CFTR 介导的病症的新给药方案。

[0014] 本发明的第一实施方案为用于治疗可通过增强 CFTR 活性的化合物治疗的病症的方法。方法包括一天一次给予受试者一定量的化合物 (I) 或 (II) 或其药学上可接受的盐, 其中化合物 (I) 或 (II) 或其药学上可接受的盐的量在约 50 mg-约 200 mg 的范围内, 例如约 50 mg、约 60 mg、约 70 mg、约 80 mg、约 90 mg、约 100 mg、约 110 mg、约 120 mg、约 130 mg、约 140 mg、约 150 mg、约 160 mg、约 170 mg、约 180 mg、约 190 mg 或约 200 mg。特别是, 受试者为人。在该实施方案的一个方面, 受试者为 6 岁龄或更大的人。优选地, 化合物 (I) 或 (II) 或其药学上可接受的盐以任何前述剂量口服给予。在某些实施方案中, 化合物 (I) 或 (II) 或其药学上可接受的盐以药用制剂中的任何前述剂量口服给予, 所述药用制剂为片剂 (包括本文公开的任何片剂制剂或生物等效片剂) 或颗粒剂。在该实施方案的某些方面, 化合物为化合物 (I)。在该实施方案的其他方面, 化合物为化合物 (II)。

[0015] 在备选的第一实施方案中, 方法包括一天一次给予受试者一定量的化合物 (I) 或 (II) 或其药学上可接受的盐, 其中化合物 (I) 或 (II) 或其药学上可接受的盐的量在约 25 mg-约 75 mg 的范围内, 例如约 25 mg、约 37.5 mg、约 50 mg、约 62.5 mg 或约 75 mg, 其中受试者为 2-小于 6 岁龄且不足 14 kg 的人, 或者备选地为 2-小于 6 岁龄且 14 kg 或更重的人。在一个方面, 用于 2-小于 6 岁龄且不足 14 kg 的人的剂量为 25 mg。在一个方面, 用于 2-小于 6 岁龄且重于 14 kg 的人的剂量为 37.5 mg。优选地, 化合物 (I) 或 (II) 或其药学上可接受的盐以任何前述剂量口服给予。优选地, 化合物 (I) 或 (II) 或其药学上可接受的盐以药用制剂中的任何前述剂量口服给予, 所述药用制剂为颗粒剂。在该实施方案的某些方面, 化合物为化合物 (I)。在该实施方案的其他方面, 化合物为化合物 (II)。

[0016] 第二实施方案为用于治疗可通过增强 CFTR 活性的化合物治疗的病症的化合物 (I) 或 (II) 或其药学上可接受的盐。化合物可以本文公开的给药方案给予。在该实施方案的某些方面, 化合物为化合物 (I)。在该实施方案的其他方面, 化合物为化合物 (II)。

[0017] 本发明的第三实施方案为化合物(I)或(II)或其药学上可接受的盐在制备用于治疗可通过增强CFTR活性的化合物治疗的病症的药物中的用途。化合物可以本文公开的给药方案给予,例如以50 mg-200 mg范围内的量,每天一次。在该实施方案的某些方面,化合物为化合物(I)。在该实施方案的其他方面,化合物为化合物(II)。

[0018] 本发明的第四实施方案为药用组合物,所述组合物包含药学上可接受的载体或稀释剂和约50 mg-约200 mg的化合物(I)或(II)或其药学上可接受的盐。具体地讲,药用组合物包含约50 mg、约60 mg、约70 mg、约80 mg、约90 mg、约100 mg、约110 mg、约120 mg、约130 mg、约140 mg、约150 mg、约160 mg、约170 mg、约180 mg、约190 mg或约200 mg的化合物(I)或(II)或其药学上可接受的盐。更具体地讲,例如药用组合物包含75、100或150 mg的化合物I,每天给予一次。在一个特定实施方案中,药用组合物包含100-150 mg的化合物I,每天给予一次。在一个特定实施方案中,药用组合物包含100 mg的化合物I,每天给予一次。在一个特定方面,药用组合物为片剂。备选的第四实施方案为一种药物组合物,所述组合物包含药学上可接受的载体或稀释剂和约25 mg-约75 mg的化合物(I)或(II)或其药学上可接受的盐。具体地讲,药用组合物包含约25 mg、约37.5 mg、约50 mg、约62.5 mg或约75 mg的化合物(I)或(II)或其药学上可接受的盐。在一个特定方面,药用组合物为颗粒剂。在该实施方案的某些方面,化合物为化合物(I)。在该实施方案的其他方面,化合物为化合物(II)。

[0019] 下文描述本发明的另外的实施方案。

[0020] 附图简述

图1A描绘单次递增剂量研究中CTP-656和依伐卡托的平均血浆浓度(ng/mL)。

[0021] 图1B描绘单次递增剂量研究中CTP-656和依伐卡托的平均血浆浓度(ng/mL)。

[0022] 图2描绘在150 mg口服剂量后CTP-656和依伐卡托的平均血浆浓度(ng/mL)。

[0023] 图3描绘在150 mg口服剂量后(a) CTP-656和(b) 依伐卡托(Kalydeco)的母体与代谢物的药代动力学概况关系。

[0024] 图4A描绘通过依序加入受试物品而增强的峰值电流。

[0025] 图4B描绘增强剂响应的AUC。

[0026] 图4C描绘依伐卡托、CTP-656和D18-依伐卡托的增强剂响应的 $\Delta I_{sc}$ 。

[0027] 图5为单次递增剂量研究的示意图。

[0028] 图6为依伐卡托和CTP-656的代谢物的示意图。

[0029] 图7A为D9-依伐卡托和D18-依伐卡托的交叉(crossover)研究示意图。

[0030] 图7B描绘在25 mg口服剂量后D9-依伐卡托和D18-依伐卡托的平均血浆浓度(ng/mL)。

[0031] 图8显示CTP-656 (D9-依伐卡托)的多次递增剂量试验的设计示意图。部分A:150 mg CTP-656 (2x 75 mg片剂)与150 mg依伐卡托的单次剂量药代动力学比较(伴随交叉)。部分B:3种剂量的CTP-656 (75 mg、150 mg和225 mg)或安慰剂,每天一次给药7天的评价。

[0032] 图9为显示单次剂量的CTP-656或依伐卡托之后CTP-656和依伐卡托的血浆浓度的图表。

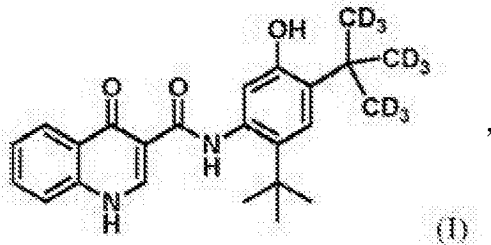
[0033] 图10为单次剂量的CTP-656或依伐卡托之后显示CTP-656和代谢物的血浆浓度的图表(左图)和显示依伐卡托和代谢物的血浆浓度的图表(右图)。

[0034] 图11为显示多次给予(每天一次持续7天) CTP-656之后CTP-656和代谢物的血浆浓度的图表。

[0035] 发明详述

本发明在一个实施方案中涉及化合物(I)或(II)或其药学上可接受的盐的使用方法,涉及某些给药方案和包含化合物(I)或(II)或其药学上可接受的盐的某些药用组合物。药用组合物和给药方案可用于治疗由CFTR(囊性纤维化跨膜传导调节因子)介导的病症。特别是,化合物(I)或(II)或其药学上可接受的盐及药用组合物和方法可用于治疗可通过增强CFTR活性的化合物治疗的病症。

[0036] 在一个实施方案中,本发明提供一种用于治疗可通过增强CFTR活性的化合物治疗的病症的方法。方法包括一天一次给予受试者在50 mg-200 mg范围内的量的化合物(I)或(II)或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,本发明提供一种在受试者中治疗由CFTR介导的病症的方法,该方法包括给予受试者包含化合物I或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体的组合物:



其中所给予的化合物的量在50 mg/天-200 mg/天的范围内,并且组合物被每天一次给予。具体地讲,在以上实施方案中,例如可每天一次给予50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、90 mg、100 mg、110 mg、120 mg、130 mg、140 mg、150 mg、160 mg、170 mg、180 mg、190 mg或200 mg化合物I。更具体地讲,例如,可每天一次给予75、100或150 mg的化合物I。在一个特定实施方案中,可每天一次给予100-150 mg的化合物I。在一个特定实施方案中,可每天一次给予100 mg的化合物I。在特定实施方案中,受试者为人。或者,该方法包括一天一次给予受试者一定量的化合物(I)或(II)或其药学上可接受的盐,其中化合物(I)或(II)或其药学上可接受的盐的量在25 mg-75 mg的范围内,例如25 mg、37.5 mg、50 mg、62.5 mg或75 mg,其中受试者为2-小于6岁龄且不足14 kg的人,或者备选地为2-小于6岁龄且14 kg或更重的人。在一个方面,用于2-小于6岁龄且不足14 kg的人的剂量为25 mg。在一个方面,用于2-小于6岁龄且重于14 kg的人的剂量为37.5 mg。

[0037] 可通过本文公开的方法治疗的病症包括囊性纤维化、遗传性肺气肿、遗传性血色病、凝血-纤维蛋白溶解缺陷症比如蛋白C缺陷症、I型遗传性血管性水肿、脂质加工缺陷症比如家族性高胆固醇血症、I型乳糜微粒血症、无 $\beta$ 脂蛋白血症、溶酶体贮积病比如I-细胞病(I-cell disease)/假性Hurler病(Pseudo-Hurler)、粘多糖贮积症、桑德霍夫病/泰-萨病、II型克里格勒-纳贾尔、多内分泌腺病/高胰岛素血症、糖尿病、拉伦侏儒症、髓过氧化物酶缺陷症、原发性甲状旁腺功能减退症、黑色素瘤、I型聚糖病CDG、遗传性肺气肿、先天性甲状旁腺功能亢进症、成骨不全症、遗传性低纤维蛋白原血症、ACT缺陷症、尿崩症(DI)、神经生长性DI、肾性DI、Charcot-Marie-Tooth综合征、Perliaeus-Merzbacher病、神经退行性疾病比如阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化症、进行性核上性麻痹、皮克氏病、几种多

聚谷氨酰胺神经障碍比如亨廷顿舞蹈病、I型脊髓小脑性共济失调、脊髓延髓肌肉萎缩症、齿状核红核苍白球路易体萎缩症和强直性肌营养不良症,以及海绵状脑病比如遗传性克-雅氏病、法布里病、Straussler-Scheinker综合征、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、干眼病、斯耶格伦氏病和胆管障碍或肾离子通道障碍,包括(但不限于)巴特综合征和登特氏病。

[0038] 在一个具体实施方案中,病症为有需要的受试者比如人患者的囊性纤维化。在另一个具体实施方案中,病症为有需要的受试者比如人患者的慢性阻塞性肺疾病。在某些实施方案中,受试者为具有G551D-CFTR突变的人患者。在某些实施方案中,受试者为在CFTR基因中具有以下突变之一的人患者:G178R、S549N、S549R、G551S、G1244E、S1251N、S1255P或G1349D。在某些实施方案中,受试者为在CFTR基因中具有以下突变之一的人患者:G551D、G1244E、G1349D、G178R、G551S、S1251N、S1255P、S549N、S549R和R117H。在前述实施方案的另一个实例中,一天一次口服给予化合物。

[0039] 在前述实施方案中,化合物任选地与第二药物组合给予。在某些实施方案中,受试者为具有 $\Delta$ F508-CFTR突变的人患者。第二药物的实例包括CFTR校正剂,比如鲁玛卡托(VX-809)或替扎卡托(tezacaftor, VX-661)。在化合物(I)或(II)或其药学上可接受的盐任选地与第二药物组合给予的一些实施方案中,化合物(I)或(II)或其药学上可接受的盐的量以每次50 mg-200 mg,例如以50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、90 mg、100 mg、110 mg、120 mg、130 mg、140 mg、150 mg、160 mg、170 mg、180 mg、190 mg或200 mg每天一次给予。或者,其中化合物(I)或(II)或其药学上可接受的盐任选地与第二药物组合给予,化合物(I)或(II)或其药学上可接受的盐的量以每次25 mg-75 mg,例如25 mg、37.5 mg、50 mg、62.5 mg或75 mg每天一次给予。

[0040] 如本领域技术人员认识到的那样,有效剂量也会有所不同,取决于所治疗的疾病、疾病的严重程度、给予途径、受试者的性别、年龄和一般健康状况、赋形剂使用、与其他治疗性治疗(比如使用其他药物)共同使用的可能性和治疗医生的判断。

[0041] 对于包含第二治疗药物的药用组合物,第二治疗药物的有效量在仅使用该药物的单一疗法方案中通常使用的剂量的约20%-100%之间。优选地,有效量在通常单一疗法剂量的约70%-100%之间。这些第二治疗药物的通常单一疗法剂量为本领域熟知的。参见例如Wells等人,编辑,Pharmacotherapy Handbook,第2版,Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000),这些参考文献各自在此通过参照以其全部结合。

[0042] 预期以上提及的一些第二治疗药物将与本发明的化合物协同起作用。当这种情况发生时,它将允许第二治疗药物和/或化合物(I)或(II)或其药学上可接受的盐的有效剂量从单一疗法中所需要的剂量减少。这具有使第二治疗药物或者化合物(I)或(II)或其药学上可接受的盐的毒副作用最小化、协同改善功效、改善给予或使用的容易性和/或减少化合物制备或配制的总体费用的优点。

[0043] 在另一个实施方案中,任何以上治疗方法包括共同给予有需要的受试者一种或多种第二治疗药物的另外步骤。第二治疗药物可从已知可用于与依伐卡托共同给予的任何第二治疗药物选择。第二治疗药物的选择还取决于待治疗的特定疾病或病症。可在本发明方法中采用的第二治疗药物的实例为以上对于与包含化合物(I)或(II)或其药学上可接受的



盐和第二治疗药物的组合物组合使用所示的那些。

[0044] 特别是,本发明的组合疗法包括将化合物(I)或(II)或其药学上可接受的盐或其药学上可接受的盐和第二治疗药物比如VX-809(鲁玛卡托)或VX-661(替扎卡托)共同给予有需要的受试者进行治疗。在某些实施方案中,受试者为具有 $\Delta$ F508-CFTR突变的人患者(特别是对F508del突变纯合的人患者)。

[0045] 本文使用的术语“共同给予”意指第二治疗药物可作为单一剂型(比如以上描述的包含本发明的化合物和第二治疗药物的本发明组合物)的部分或者作为单独的多剂型,与化合物(I)或(II)或其药学上可接受的盐一起给予。或者,另外的药物可在给予化合物(I)或(II)或其药学上可接受的盐之前、连续或之后给予。在这种组合疗法治疗中,化合物(I)或(II)或其药学上可接受的盐和第二治疗药物两者通过常规方法给予。给予受试者包含化合物(I)或(II)或其药学上可接受的盐和第二治疗药物两者的本发明组合物并不排除在治疗过程期间的另一个时间单独给予所述受试者相同治疗药物、任何其他第二治疗药物或者化合物(I)或(II)或其药学上可接受的盐。

[0046] 这些第二治疗药物的有效量为本领域技术人员熟知的,并且给药指南可见于本文提及的专利和公开的专利申请,以及Wells等人,编辑,Pharmacotherapy Handbook,第2版,Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000)以及其他医学教科书。然而,确定第二治疗药物的最佳有效量范围完全处于技术人员的能力范围内。

[0047] 在本发明的一个实施方案中,第二治疗药物的有效量小于不给予化合物(I)或(II)或其药学上可接受的盐时的其有效量。这样,可使与高剂量的任一种药物相关的不期望的副作用最小化。其他潜在优点(非限制性地包括改善给药方案和/或降低药物成本)对于本领域技术人员将是显而易见的。

[0048] 在又一方面,本发明提供化合物(I)或(II)或其药学上可接受的盐单独或者与一种或多种以上描述的第二治疗药物一起,在制备作为单一组合物或作为单独的剂型,用于在受试者中治疗或预防以上所示的疾病、障碍或症状的药物中的用途。本发明的另一方面为用于在受试者中治疗或预防本文描述的疾病、障碍或其症状的化合物(I)或(II)或其药学上可接受的盐。

[0049] 在一个实施方案中,任何未被标示为氘的原子在化合物(I)或(II)或其药学上可接受的盐中以其天然同位素丰度存在。

[0050] 化合物(I)或(II)或其药学上可接受的盐的合成可通过美国专利第8865902号描述的方法容易地实现,该专利的教导在此通过参照结合。特别是,美国专利第8865902号的实施例3描述了化合物(I)的合成和实施例4描述了化合物(II)的合成。

[0051] 这种方法可使用相应的氘化和任选使用其他含有同位素的试剂和/或中间体来合成本文描述的化合物,或者援引本领域已知的用于将同位素原子引入到化学结构的标准合成方案来实施。

[0052] 本发明还提供包含有效量的化合物(I)或(II)或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体的药用组合物。就与制剂的其他成分相容的意义而言,载体为“可接受的”,并且在药学上可接受的载体的情况下,在药物中使用的量对其接受者无害。

[0053] 可用于本发明药用组合物的药理学上可接受的载体、佐剂和媒介物包括(但不限于)离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白比如人血清白蛋白、缓冲物质比如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的部分甘油酯的混合物、水、盐或电解质比如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾 (potassium hydrogen phosphate)、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

[0054] 如果需要,药用组合物中的本发明化合物的溶解度和生物利用度可通过本领域熟知的方法来提高。一种方法包括在制剂中使用脂质赋形剂。参见“Oral Lipid-Based Formulations: Enhancing the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs (Drugs and the Pharmaceutical Sciences),”David J. Hauss, ed. Informa Healthcare, 2007; 和“Role of Lipid Excipients in Modifying Oral and Parenteral Drug Delivery: Basic Principles and Biological Examples,”Kishor M. Wasan, ed. Wiley-Interscience, 2006。

[0055] 提高生物利用度的另一种已知方法为使用任选地用泊洛沙姆比如LUTROL™和 PLURONIC™ (BASF Corporation) 或者环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物配制的本发明化合物的无定形形式。参见美国专利7014866及美国专利公开20060094744和20060079502。

[0056] 本发明的药用组合物包括适合于口服给予的那些。其他制剂可便利地以单位剂型例如片剂、缓释胶囊剂、颗粒剂和脂质体存在,并且可通过药学领域熟知的任何方法制备。参见例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD (第20版, 2000)。

[0057] 这种制备方法包括使待给予的分子与成分比如构成一种或多种辅助成分的载体缔合的步骤。通常,通过将活性成分与液体载体、脂质体或细分的固体载体或两者均匀和紧密地缔合在一起,然后视需要将产物成形,来制备组合物。

[0058] 在某些实施方案中,口服给予化合物。适合于口服给予的本发明组合物可作为离散单位存在,比如各自含有预定量的活性成分的胶囊剂、香囊剂(sachet)或片剂;散剂或颗粒剂;在水性液体或非水性液体中的溶液剂或混悬剂;水包油液体乳剂;油包水液体乳剂;包装在脂质体中;或者作为大丸剂(bolus)等。软明胶胶囊可用于含有这种混悬剂,这可有益于提高化合物吸收的速率。在一个具体实施方案中,化合物作为片剂口服给予。备选地,化合物作为颗粒剂口服给予。

[0059] 在用于口服使用的片剂情况下,通常使用的载体包括乳糖和玉米淀粉。一般地还加入润滑剂比如硬脂酸镁。对于以胶囊剂形式口服给予,有用的稀释剂包括乳糖和干玉米淀粉。当水性混悬剂口服给予时,活性成分与乳化剂和助悬剂组合。如果期望,可加入某些甜味剂和/或矫味剂和/或着色剂。在另一个实施方案中,组合物以片剂形式存在。在某些实施方案中,片剂的示例性制剂在美国专利第8754224号中公开,该专利的教导在此通过参照结合。

[0060] 在一个特定实施方案中,片剂含有150 mg的化合物(I)或(II)或其药理学上可接受的盐及以下非活性成分:胶体二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、乳糖单水合物、硬脂酸镁、微晶纤维素和月桂基硫酸钠。在某些实施方案中,片剂薄膜包衣含有巴西棕榈蜡、FD&C Blue #2、PEG 3350、聚乙烯醇、滑石和二氧化钛。在某些实施方案

中,片剂用印刷油墨印刷,印刷油墨可含有氢氧化铵、氧化铁黑、丙二醇和虫胶。在另一个特定实施方案中,片剂含有与以下非活性成分一起的75 mg的化合物I (CTP-656, D9-依伐卡托):微晶纤维素、乳糖单水合物、胶体二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁和月桂基硫酸钠。可给予多个片剂以提供合适的每天一次剂量(例如一起给予两个75 mg片剂,用于150 mg每天一次剂量)。在另一个特定实施方案中,片剂包含用超粒状材料压制的颗粒,颗粒占化合物I的无定形分散体的约17.1% (按片剂的重量计) (其中无定形分散体包含按分散体的重量计约80%的基本上无定形的化合物I、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMCAS) (按分散体的重量计约19.5%) 和月桂基硫酸钠(按分散体的重量计约0.5%)、压制助剂比如微晶纤维素(例如Avicel PH101) (按片剂的重量计约39.0%)、稀释剂/填充剂比如乳糖单水合物316 (按片剂的重量计约38.9%)、表面活性剂比如月桂基硫酸钠(SLS) (按片剂的重量计约0.50%)、崩解剂比如交联羧甲基纤维素钠(例如Ac-di-sol) (按片剂的重量计约1.50%) 和润滑剂比如Hyqual硬脂酸镁(按片剂的重量计约0.20%),并且细胞外基质包含崩解剂比如交联羧甲基纤维素钠(例如Ac-di-sol) (按片剂的重量计约1.50%)、助流剂比如胶体二氧化硅(按片剂的重量计约0.50%) 和另外的润滑剂比如硬脂酸镁(例如Hyqual (按片剂的重量计约0.80%))。因此,在一个实施方案中,本发明提供一种药用组合物,所述组合物包含按组合物的重量计约17.1 wt%的固体分散体,其中分散体包含按分散体的重量计约80 wt%的基本上无定形的化合物I (CTP-656)、按分散体的重量计约19.5 wt%的醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMCAS) 和按分散体的重量计约0.5 wt%的SLS;按组合物的重量计约39.0 wt%的微晶纤维素;按组合物的重量计约38.9 wt%的乳糖单水合物;按组合物的重量计约3 wt%的交联羧甲基纤维素钠;按组合物的重量计约0.5 wt%的SLS;按组合物的重量计约0.5 wt%的胶体二氧化硅;和按组合物的重量计约0.8 wt%的硬脂酸镁。在某些实施方案中,片剂包含75 mg的化合物I (CTP-656)。在其他实施方案中,片剂包含100 mg的化合物I (CTP-656)。在仍然其他实施方案中,片剂包含150 mg的化合物I (CTP-656)。

[0061] 在另一个特定实施方案中,将颗粒剂封装在含有25 mg、50 mg或75 mg的化合物(I)或(II)或其药学上可接受的盐的单位剂量袋中。化合物(I)或(II)口服颗粒剂的各单位剂量袋含有25 mg的化合物(I)或(II)、50 mg的化合物(I)或(II)或者75 mg的化合物(I)或(II)和以下非活性成分:胶体二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、乳糖单水合物、硬脂酸镁、甘露醇、三氯蔗糖和月桂基硫酸钠。在另一个实施方案中,组合物以颗粒剂形式存在。在某些实施方案中,颗粒剂的示例性制剂在美国专利第8883206号中公开,该专利的教导在此通过参照结合。

[0062] 在另一个实施方案中,本发明的组合物进一步包含第二治疗药物。第二治疗药物可选自当与具有与依伐卡托相同的作用机制的化合物一起给予时,已知具有或呈现出有利性质的任何化合物或治疗药物。

[0063] 优选地,第二治疗药物为用于治疗多种病症的药物,所述病症包括囊性纤维化、遗传性肺气肿、遗传性血色病、凝血-纤维蛋白溶解缺陷症比如蛋白C缺陷症、I型遗传性血管性水肿、脂质加工缺陷症比如家族性高胆固醇血症、I型乳糜微粒血症、无 $\beta$ 脂蛋白血症、溶酶体贮积病比如I-细胞病(I-cell disease)/假性Hurler病(Pseudo-Hurler)、粘多糖贮积症、桑德霍夫病/泰-萨病、II型克里格勒-纳贾尔、多内分泌腺病/高胰岛素血症、糖尿病、拉伦侏儒症、髓过氧化物酶缺陷症、原发性甲状旁腺功能减退症、黑色素瘤、I型聚糖病CDG、遗

传性肺气肿、先天性甲状腺功能亢进症、成骨不全症、遗传性低纤维蛋白原血症、ACT缺陷症、尿崩症(DI)、神经生长性DI、肾性DI、Charcot-Marie-Tooth综合征、Perliaeus-Merzbacher病、神经退行性疾病比如阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化症、进行性核上性麻痹、皮克氏病、几种多聚谷氨酰胺神经障碍比如亨廷顿舞蹈病、I型脊髓小脑性共济失调、脊髓延髓肌肉萎缩症、齿状核红核苍白球路易体萎缩症和强直性肌营养不良症,以及海绵状脑病比如遗传性克-雅氏病、法布里病、Straussler-Scheinker综合征、COPD、干眼病、斯耶格伦氏病和胆管障碍或肾离子通道障碍,包括(但不限于)巴特综合征和登特氏病。

[0064] 在一个具体实施方案中,第二治疗药物为用于治疗囊性纤维化的药物。在某些实施方案中,第二治疗药物为用于在具有G551D-CFTR突变的人患者中治疗囊性纤维化的药物。在某些实施方案中,第二治疗药物为用于在CFTR基因中具有任何以下突变的人患者中治疗囊性纤维化的药物:G178R、S549N、S549R、G551S、G1244E、S1251N、S1255P或G1349D。在某些实施方案中,第二治疗药物为用于在CFTR基因中具有任何以下突变的人患者中治疗囊性纤维化的药物:G551D、G1244E、G1349D、G178R、G551S、S1251N、S1255P、S549N、S549R和R117H。

[0065] 在一个实施方案中,第二治疗药物为VX-809(鲁玛卡托)或VX-661(替扎卡托)。在某些实施方案中,受试者为具有 $\Delta$ F508-CFTR突变的人患者(特别是对F508del突变纯合的人患者)。

[0066] 在另一个实施方案中,本发明提供化合物(I)或(II)或其药学上可接受的盐和一种或多种任何以上描述的第二治疗药物的单独剂型,其中化合物(I)或(II)或其药学上可接受的盐和第三治疗药物彼此缔合。本文使用的术语“彼此缔合”意指将单独剂型包装在一起或者彼此以其他方式关联,使得易于显而易见的是单独剂型旨在一起出售和给予(在彼此不到24小时之内、连续或同时)。

[0067] 在本发明的药用组合物中,化合物(I)或(II)或其药学上可接受的盐以有效量存在。本文使用的术语“有效量”指的是当以适当的给药方案给予时足以治疗目标障碍的量。

[0068] 本发明还提供一种产品,其包括a)以50 mg-200 mg范围内的量包含化合物I或II或其盐的药用组合物;和b)用于给予化合物I或II或其盐的处方信息。处方信息包括每天一次给予需要这种治疗的受试者(例如患有或易患由CFTR介导的病症比如囊性纤维化的受试者)50 mg-200 mg的化合物I或II或其盐的说明书。

[0069] Freireich 等人, *Cancer Chemother. Rep*, 1966, 50: 219中描述了用于动物和人的剂量(基于毫克每平方米体表)的相互关系。体表面积可近似地由受试者的身高和体重来确定。参见例如Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y., 1970, 537。

[0070] 定义

术语“治疗”意指降低、抑制、减弱、减少、阻止或稳定疾病(例如本文描述的疾病或障碍)的发展或进展,减轻疾病的严重程度或改善与疾病相关的症状。

[0071] “疾病”意指损害或干扰细胞、组织或器官正常功能的任何病症或障碍。

[0072] 应该认识到,在合成化合物中发生天然同位素丰度的一些变化,这取决于合成中使用的化学材料的来源。因此,依伐卡托的制备将固有地含有少量氘化同位素体

(isotopologue)。尽管存在这种变化,但是天然丰富稳定的氢和碳同位素的浓度与本发明化合物的稳定同位素取代程度相比小且不重要。参见例如Wada, E 等人, Seikagaku, 1994, 66:15; Gannes, LZ 等人, Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol, 1998, 119:725。

[0073] 在化合物(I)或(II)中,没有具体标示为特定同位素的任何原子意指表示所述原子的任何稳定同位素。除非另外说明,当位置被具体标示为“H”或“氢”时,该位置被理解为以其天然丰度同位素组成具有氢。同样除非另外说明,当位置被具体标示为“D”或“氘”时,该位置被理解为以氘的天然丰度(其为0.015%)的至少3000倍大的丰度具有氘(即掺入至少45%的氘)。

[0074] 本文使用的术语“同位素富集因子”意指指定同位素的同位素丰度与天然丰度之间的比率。

[0075] 在其他实施方案中,本发明的化合物(即化合物I或化合物II)对于每个标示的氘原子具有至少3500(在每个标示的氘原子掺入52.5%的氘)、至少4000(掺入60%的氘)、至少4500(掺入67.5%的氘)、至少5000(75%的氘)、至少5500(掺入82.5%的氘)、至少6000(掺入90%的氘)、至少6333.3(掺入95%的氘)、至少6466.7(掺入97%的氘)、至少6600(掺入99%的氘)或至少6633.3(掺入99.5%的氘)的同位素富集因子。

[0076] 术语“同位素体”指的是化学结构仅在其同位素组成方面与化合物(I)或(II)不同的物类。

[0077] 当提及本发明化合物时,术语“化合物”指的是具有相同化学结构的分子集合,除了分子的组成原子之间可能存在同位素变化。因此,本领域技术人员将清楚的是,由含有所示氘原子的特定化学结构表示的化合物还将含有较少量的在所述结构的一个或多个标示氘位置具有氢原子的同位素体。这种同位素体在本发明化合物中的相对量取决于一些因素,包括用于制备化合物的氘化试剂的同位素纯度和在用于制备化合物的各种合成步骤中掺入氘的效率。

[0078] 本发明还提供化合物(I)或(II)的盐。本发明化合物的盐在酸和化合物的碱性基团(比如氨基官能团)之间,或者在碱和化合物的酸性基团(比如羧基官能团)之间形成。根据另一个实施方案,化合物为药学上可接受的酸加成盐。

[0079] 本文使用的术语“药学上可接受的”指的是在合理的医学判断范围内适合用于与人和其他哺乳动物的组织接触而没有不适当的毒性、刺激、变态反应等,并且与合理的效益/风险比相称的组分。“药学上可接受的盐”意指任何非毒性盐,其在给予接受者时能够直接或间接地提供本发明的化合物。“药学上可接受的平衡离子”为在给予接受者后从盐释放时无毒性的盐的离子部分。

[0080] 通常用于形成药学上可接受的盐的酸包括无机酸比如氢二硫化物(hydrogen bisulfide)、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸和磷酸,以及有机酸比如对甲苯磺酸、水杨酸、酒石酸、酸式酒石酸(bitartaric acid)、抗坏血酸、马来酸、苯磺酸、富马酸、葡糖酸、葡糖醛酸、甲酸、谷氨酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、乳酸、草酸、对溴苯磺酸、碳酸、琥珀酸、枸橼酸、苯甲酸和乙酸,以及相关的无机和有机酸。因此这种药学上可接受的盐包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐,癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、癸

酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐 (propiolate)、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐,己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、对苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、枸橼酸盐、乳酸盐、 $\beta$ -羟基丁酸盐、乙醇酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、扁桃酸盐和其他盐。在一个实施方案中,药学上可接受的酸加成盐包括与矿物酸比如盐酸和氢溴酸形成的那些盐,并且尤其是与有机酸比如马来酸形成的那些盐。

[0081] 本文使用的术语“稳定化合物”指的是具有足以允许其制备的稳定性并且保持化合物的完整性足够的时间段以用于本文详述的目的(例如配制成治疗产品、用于产生治疗化合物的中间体、可分离或可储存的中间体化合物、治疗对治疗药物有响应的疾病或病症)的化合物。

[0082] 本文使用的术语“生物等效的”意指当在适当设计的研究中于类似条件下以相同摩尔剂量给予时,活性成分或与药物产品等效的药物中的活性部分在药物作用部位变得可用的速率和程度不显示显著差异的药物产品,其中“显著差异”意指受试药物产品的90%置信区间(CI)必须符合参考药物产品的80%-125%(参见Online Training Seminar: “The FDA Process for Approving Generic Drugs”; [www.fda.gov/Training/ForHealthProfessionals/ucm090320.htm](http://www.fda.gov/Training/ForHealthProfessionals/ucm090320.htm))。美国食品与药品管理局(FDA)已经发布了关于生物等效药物产品的指南,包括关于药物产品中非活性成分的可容许变化的具体建议,这种变化可能使其成为药用等效形式。参见例如FDA’s Guidance for Industry: Submission of Summary Bioequivalence Data for ANDAs from May 2011,其全部内容结合到本文中。

[0083] “D”和“d”两者指的是氘。“立体异构体”指的是对映体和非对映体两者。“Tert”和“t-”指的是叔的。“US”指的是美利坚合众国。

[0084] “用氘取代”指的是用相应数目的氘原子置换一个或多个氢原子。

## 实施例

[0085] 实施例1. 1期单次递增剂量(SAD)临床试验

10名健康男性和女性志愿者参加了3种剂量的CTP-656 (75、150和300 mg)的单次递增剂量研究,交叉比较150 mg CTP-656和150 mg Kalydeco® (商品名依伐卡托) (图5)。各剂量的CTP-656作为水性混悬剂给予,和Kalydeco作为片剂给予。所有剂量的CTP-656和Kalydeco均在含高脂早餐开始之后30分钟内给予。剂量之间有7天的洗出(washout)。研究的目的是比较单次递增剂量(75、150和300 mg) CTP-656的药代动力学,比较单次剂量150 mg CTP-656和150 mg Kalydeco的药代动力学,并评价 CTP-656的安全性和耐受性。

[0086] 总体而言,在健康男性和女性受试者中,以剂量75 mg、150 mg和300 mg (在高脂肪餐之后)作为单次剂量给予的CTP-656通常耐受性良好。作为150 mg单次口服剂量(在高脂肪餐之后)给予的Kalydeco® 片剂在健康男性和女性受试者中通常耐受性也良好。

[0087] 在CTP-656 (75 mg、150 mg和300 mg)和Kalydeco® (150 mg)之间的安全性评价没有临床显著差异,并且在CTP-656之后在受试者中没有明显的剂量相关趋势。

[0088] CTP-656的 $T_{max}$ 在每种治疗之间类似,表观终末半衰期为14-17小时。150 mg

Kalydeco® (11.18小时)的表观终末半衰期比CTP-656短。

[0089] 对于CTP-656,使用对数-对数回归分析发现,剂量与暴露之间的关系近似地呈线性,暴露的增加在整个剂量水平(75 mg、150 mg和300 mg)大于剂量比例(图1a和1b)。

[0090] CTP-656和Kalydeco的药代动力学性质的概述呈现在下表中:

给药药物	CTP-656 75 mg	CTP-656 150 mg	Kalydeco 150 mg	CTP-656 300 mg
PK 参数	平均(CV%)			
$T_{max}$ (hr) <sup>a</sup>	5.08 (5.08-12.00)	5.00 (5.00-10.00)	5.00 (3.00-12.00)	5.00 (5.00-10.00)
$C_{max}$ (ng/mL)	838 (22)	2212 (26)	1101 (46)	4968 (23)
$C_{24hr}$ (ng/mL)	270 (36)	712 (40)	169 (38)	1546 (39)
$AUC_{0-24hr}$ (ng*hr/mL)	16581 (31)	44916 (36)	12925 (32)	105179 (34)
$T_{1/2}$ (hr)	14.3 (17)	13.0 (21)	11.2 (16)	17.3 (14)
CL/F (L/hr)	4.9 (29)	3.8 (44)	13.3 (49)	3.2 (36)

<sup>a</sup>中位数(范围),对于150 mg的CTP-656, $C_{max}$ 为约2倍, $AUC_{0-24hr}$ 为约3.5倍,和 $C_{24hr}$ 为Kalydeco®片剂的4.2倍。CTP-656的CL/F(清除率/生物利用度,口服给予药物清除率的一种量度)为Kalydeco®的约30%(图2)。

[0091] 150剂量的CTP-656和Kalydeco的药代动力学性质的比较呈现在下表中:

给药药物	CTP-656 (n=9)	Kalydeco (n=9)	CTP-656与 Kalydeco 的 比率
PK 参数	平均(CV%)		
$T_{max}$ (hr)	5.0-10.0 <sup>a</sup>	3.0-10.0 <sup>a</sup>	—
$C_{1hr}$ (ng/mL)	1368.7 (27)	412.8 (35)	3.2
$C_{2hr}$ (ng/mL)	712.2 (40)	168.9 (58)	4.2
$AUC_{0-24hr}$ (ng*hr/mL)	27289.0 (29)	9876.4 (33)	2.8
$C_{24hr}$ (ng/mL)	2212.2 (36)	1101.0 (46)	2.0
$T_{1/2}$ (hr)	15.00 (21)	11.18 (16)	1.3

<sup>a</sup>范围

因此,基于CTP-656相对于Kalydeco®的PK概况增强,CTP-656在50-200 mg QD(每天一次)范围内的剂量下有显示效力的潜力。

[0092] 实施例2. 母体与代谢物药代动力学概况的关系

如图3中显示的那样,在单次剂量之后,与依伐卡托相比,氟化显著影响氟化依伐卡托类似物CTP-656的代谢。依伐卡托、CTP-656及其代谢物显示在图6中。相对于从依伐卡托产

生代谢物M1和M6,从CTP-656产生代谢物D8-M1和D6-M6显著减少。因此,同依伐卡托与M1比率为0.58相比,CTP-656/D8-M1的AUC<sub>0-24hr</sub>的母体与M1比率为2.0。同依伐卡托/M1分别为0.54和0.55相比,CTP-656/D8-M1的C<sub>max</sub>和C<sub>24hr</sub>的母体与M1比率分别为2.1和2.2。进一步地,同依伐卡托与M6的比率为1.5相比,CTP-656/D6-M6的AUC<sub>0-24hr</sub>的母体与M6比率为4.0。同依伐卡托/M6分别为1.4和0.97相比,CTP-656/D6-M6的C<sub>max</sub>和C<sub>24hr</sub>的母体与M6比率分别为4.3和2.5。如图3(a)中可见的那样,与依伐卡托(b)(其中M1代谢物在2小时之后占优势,并且M6代谢物的水平在约8小时之后达到依伐卡托的水平)形成对比,CTP-656在所有测量时间的血浆中是最丰富的物类。因此,最具药理活性的物类(即母体)对CTP-656为最丰富的物类,但对依伐卡托不是。

CTP-656 PK 参数: 母体/代谢物比率			
	AUC <sub>0-24hr</sub>	C <sub>max</sub>	C <sub>24hr</sub>
CTP-656/D8-M1	2.0	2.1	2.2
CTP-656/D6-M6	4.0	4.3	2.5
依伐卡托 PK 参数: 母体/代谢物比率			
	AUC <sub>0-24hr</sub>	C <sub>max</sub>	C <sub>24hr</sub>
依伐卡托/M1	0.58	0.54	0.55
依伐卡托/M6	1.5	1.4	0.97

[0093] 总之,与Kalydeco(目前用于治疗囊性纤维化患者的标准护理)相比,CTP-656呈现出优异的药代动力学概况。1期试验的结果还显示CTP-656耐受性良好,并且其安全性概况与Kalydeco类似。在CTP-656与Kalydeco的1期交叉比较中,CTP-656与Kalydeco相比呈现出优异的药代动力学概况,包括清除速率降低、半衰期较长、暴露显著增加和24小时血浆水平更高。血浆中代谢物的分析还显示,CTP-656的总体暴露概况与Kalydeco的不同之处在于,在CTP-656的情况下大多数血浆暴露是由于母体药物引起的,而对于Kalydeco大多数血浆暴露是由于活性较低的代谢物引起的,并且还观察到约等量的非活性代谢物。相信对CTP-656测量的较长半衰期和较低代谢物水平为患者提供给药优势。

[0094] 实施例3-测量CTP-656和依伐卡托活性

在Fischer大鼠甲状腺细胞中过表达的G551D-CFTR的氯离子转运(Chloride transport)在Ussing室装置中测量。在用100 μM两性霉素进行基底外侧透化和用10 μM毛喉素激活CFTR之后监测短路电流(I<sub>sc</sub>)。测试在存在氯离子梯度的情况下于35°C下实施。将受试物品以相加和依序方式,与加入0.5 μL、2.0 μL、0.5 μL和2.5 μL的DMSO媒介物一起,以0.0008 μM、0.004 μM、0.02 μM和0.1 μM应用于上皮细胞。数值为应用于6种上皮细胞的每种测试浓度的响应的平均值(图4A)。

[0095] 纯合F508del-CFTR人支气管上皮细胞单层(患者代码CFFT027G)的氯离子转运在Using室装置中测量。在用30 μM阿米洛利阻断钠电流通过上皮钠通道(ENaC)并用10 μM毛喉素激活CFTR之后监测短路电流(I<sub>sc</sub>)。27°C的均衡的生理盐水溶液用于F508del-CFTR的温度校正。将受试物品以相加和依序方式,与加入0.5 μL、2.0 μL、0.5 μL和2.5 μL的DMSO媒介物一起,以0.0008 μM、0.004 μM、0.02 μM和0.1 μM应用于上皮细胞。数值为应用于6种上皮细胞的每种测试浓度的响应的平均值(图4B和图4C)。

[0096] 因此,D9-、D18-依伐卡托和依伐卡托提供了等效的体外CFTR增强。

[0097] 实施例4-D9-依伐卡托和D18-依伐卡托的人交叉研究



6名健康志愿者参加了25 mg D9-依伐卡托 (CTP-656) 和25 mg D18-依伐卡托的交叉比较(图7A)。研究的目的是比较单次剂量的25 mg D9-依伐卡托和25 mg D18-依伐卡托的药代动力学。D9-依伐卡托 (CTP-656) 和D18-依伐卡托的剂量作为水性混悬剂给予。将所有剂量的D9-依伐卡托 (CTP-656) 和D18-依伐卡托给予禁食的受试者(每组3名受试者)。剂量之间有7天的洗出。

[0098] D9-依伐卡托与D18-依伐卡托的药代动力学性质的比较呈现在下表中:

PK 参数	D9-依伐卡托	D18-依伐卡托
	平均(CV%)	
$T_{max}$ (hr) <sup>a</sup>	3.0 (2.0-4.0)	2.5 (2.0-3.0)
$C_{max}$ (ng/ml)	270 (24)	233 (18)
$C_{min}$ (ng/ml)	52.6 (28)	42.3 (16)
$AUC_{0-24hr}$ (ng*hr/ml)	3,812 (26)	3,198 (15)

<sup>a</sup>中位数(范围)

发现D9-依伐卡托与D18-依伐卡托相比,显示出优异的PK概况(图7B)。

[0099] 实施例5-片剂形式的制备

将CTP-656 (D9-依伐卡托) (按80%无定形分散体的重量计17.1%)与微晶纤维素(Avicel PH101) (按重量计39.00%)、乳糖单水合物316 (按重量计38.9%)、月桂基硫酸钠(按重量计0.50%)、交联羧甲基纤维素钠(Ac-di-sol) (按重量计1.50%)和Hyqual硬脂酸镁(按重量计0.20%)在混合瓶中混合。将混合物压实并研磨以形成颗粒,其通过#20和#80目筛进行筛分。将颗粒和剩余的细粉与另外的交联羧甲基纤维素钠(Ac-di-sol) (按重量计1.50%)、胶体二氧化硅(按重量计0.50%)和另外的Hyqual硬脂酸镁(按重量计0.80%)混合,并使用旋转式压机将最终混合物压制成片剂。每片含有75 mg CTP-656 (D9-依伐卡托)。

[0100] 实施例6-D9-依伐卡托和依伐卡托的人交叉研究

健康志愿者参加了150 mg D9-依伐卡托 (CTP-656) 和150 mg依伐卡托 (Kalydeco) 的交叉比较(图8,左图)。研究的目的是比较单次剂量150 mg D9-依伐卡托和150 mg依伐卡托的安全性、耐受性和药代动力学。D9-依伐卡托 (CTP-656) 和依伐卡托的剂量作为片剂给予(D9-依伐卡托作为两个75 mg片剂给予)。将所有剂量的D9-依伐卡托 (CTP-656) 和D18-依伐卡托给予进食的受试者(高脂肪早餐) (每个顺序4名受试者)。剂量之间有7天的洗出。每隔一段时间采集血液样品。

[0101] 结果显示在图9和10中。发现与依伐卡托相比,CTP-656具有约3倍增强的 $C_{24hr}$ 和 $AUC_{0-24hr}$  (图9)。CTP-656的口服清除率约为依伐卡托的三分之一。CTP-656的半衰期约为15小时,比依伐卡托的半衰期(约11小时)长约40%。进一步地,CTP-656与代谢物D-M1和D-M6的比率(参见图6)高于依伐卡托与代谢物M1和M6的比率(图10)。

[0102] 实施例7-D9-依伐卡托的人多次递增剂量研究

健康志愿者参加了D9-依伐卡托 (CTP-656) 的多次递增剂量研究(图8,右图)。研究的目的是比较3种剂量的D9-依伐卡托与安慰剂相比的安全性、耐受性和药代动力学,持续7天。

D9-依伐卡托 (CTP-656) 和安慰剂的剂量作为片剂给予 (D9-依伐卡托作为1、2或3个75 mg片剂给予, 剂量为75 mg、150 mg或225 mg)。将所有剂量的D9-依伐卡托 (CTP-656) 给予进食的受试者 (高脂肪早餐) (每个顺序8名受试者接受CTP-656, 每个顺序两名受试者接受安慰剂)。剂量之间有7天的洗出。每隔一段时间采集血液样品和CTP-656的血浆浓度。

[0103] 结果显示在图11中。发现在给药约3天之后达到CTP-656的稳态血浆水平。相对于75 mg剂量, 150 mg剂量CTP-656的重复给药显示出与剂量成比例的暴露增加。225 mg剂量组显示高于剂量比例的暴露。血浆中CTP-656与代谢物D-M1和D-M6的比率大于1。对于关键暴露参数 $C_{24hr}$ 和 $AUC_{0-24hr}$ , CTP-656和D-M1的累积比为约1-6至1.8。没有报告严重不良事件, 报告的大多数不良事件严重程度轻微。

[0104] 没有进一步的描述, 相信本领域的普通技术人员可使用前述描述和说明性实例来制备和使用本发明的化合物以及实践所要求保护的方法。应该理解, 前述讨论和实例仅呈现某些优选实施方案的详述。对于本领域的普通技术人员显而易见的是, 可做出各种修改和等同替换而不背离本发明的精神和范围。

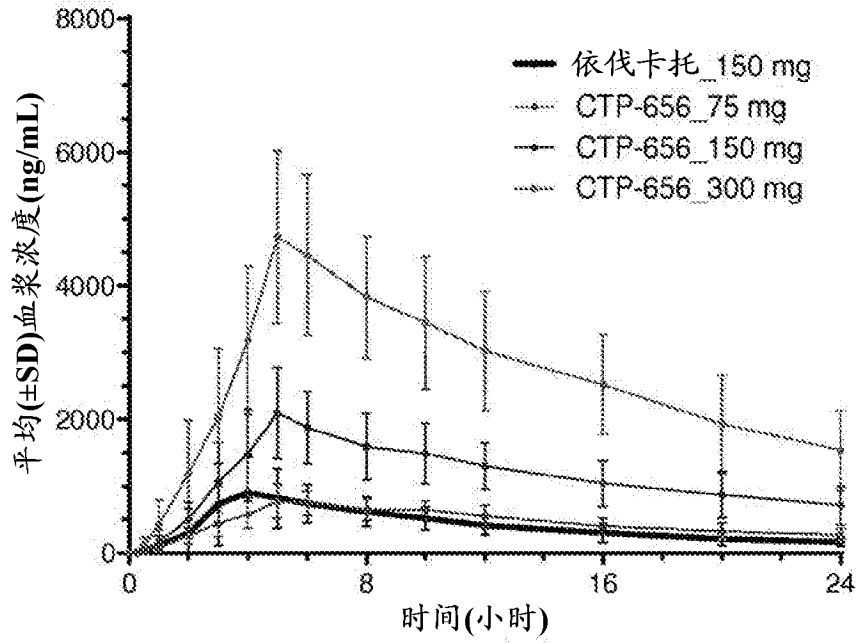


图 1A

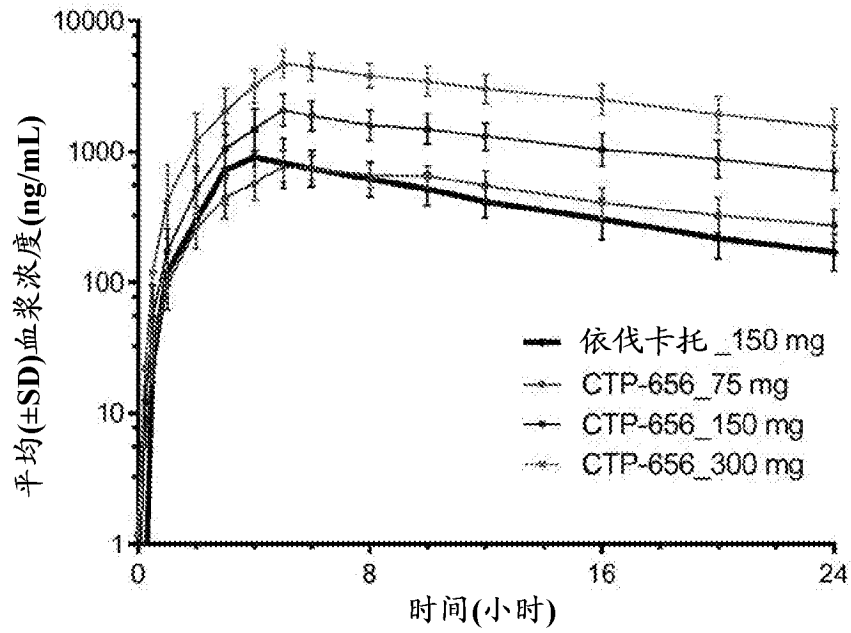


图 1B

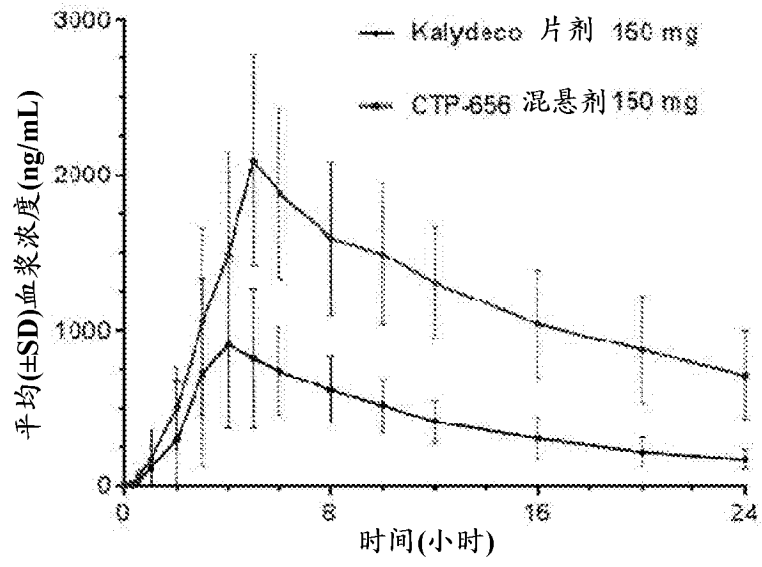


图 2

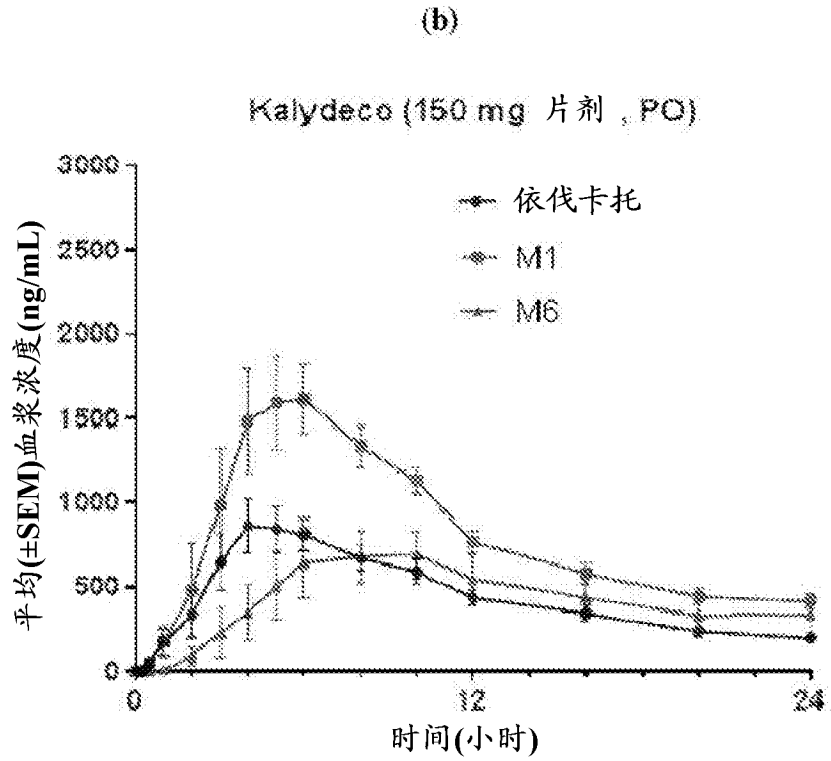
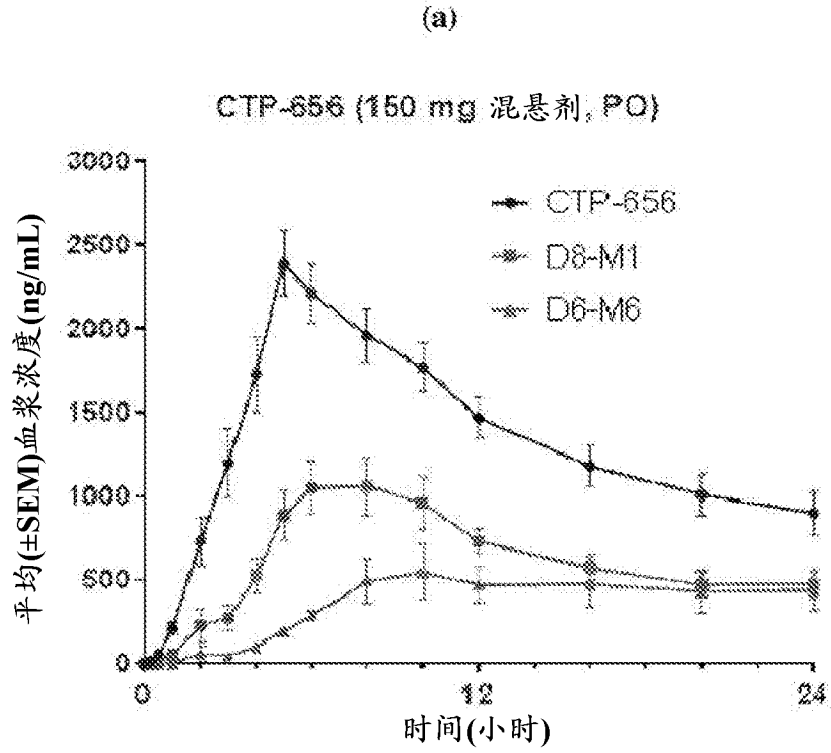


图 3

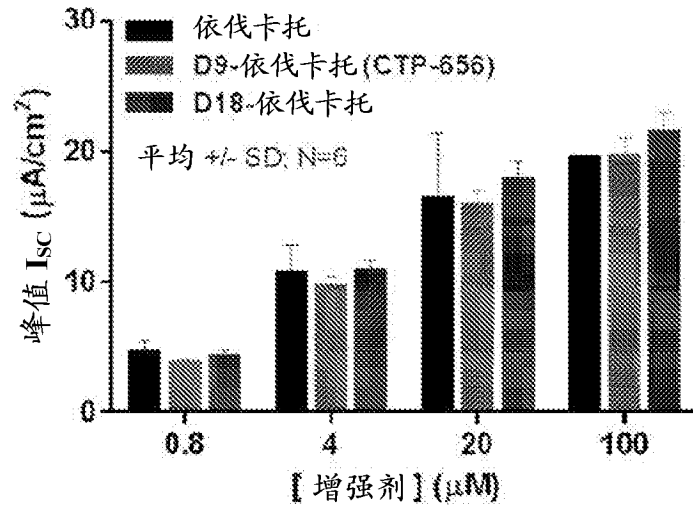


图 4A

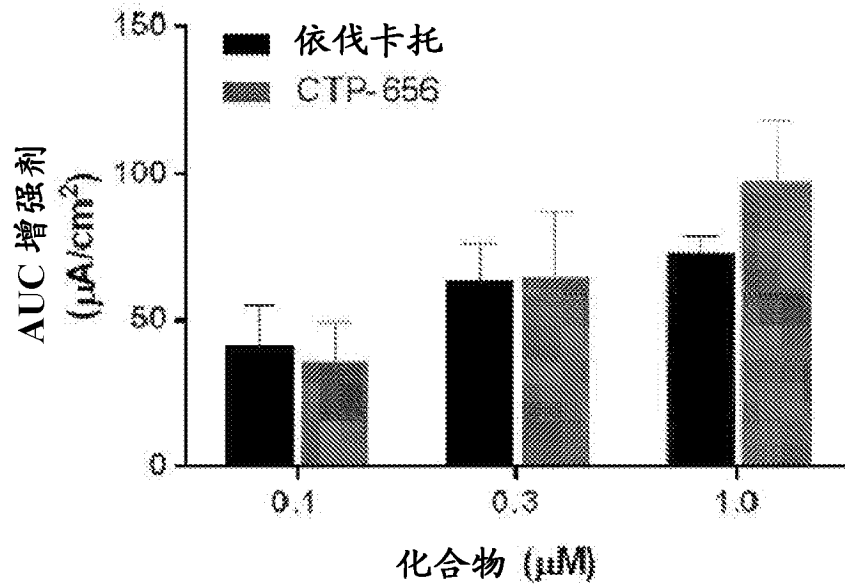


图 4B

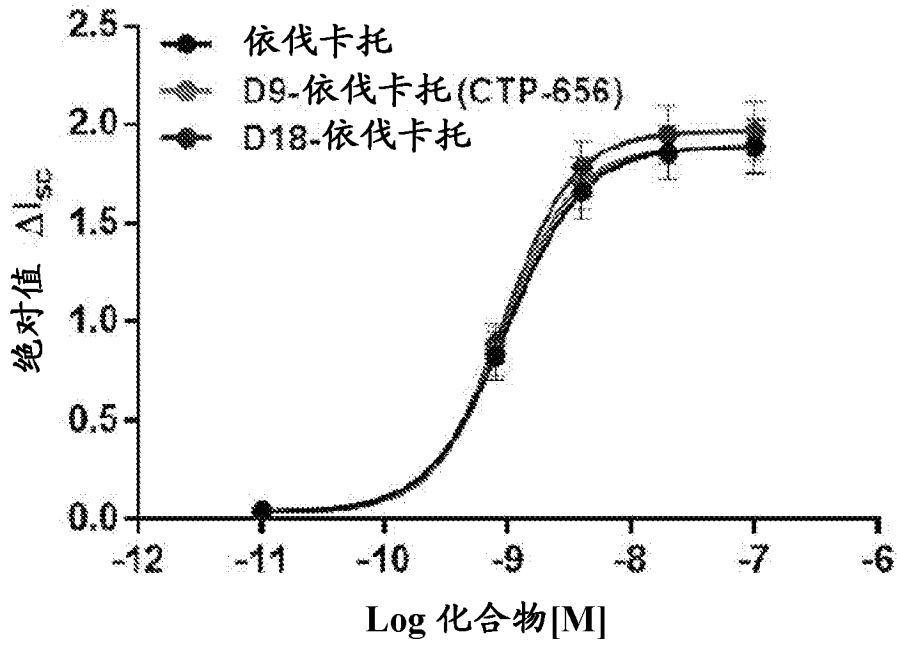


图 4C

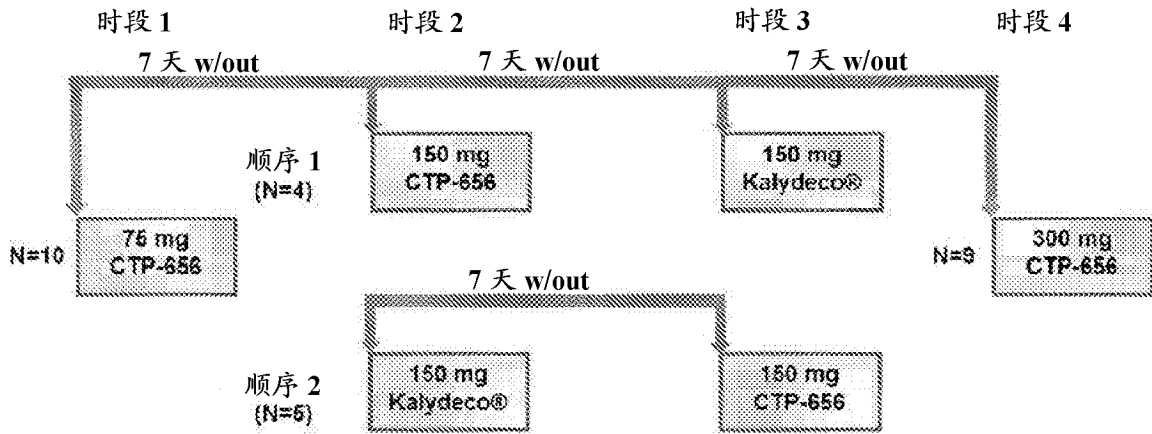


图 5

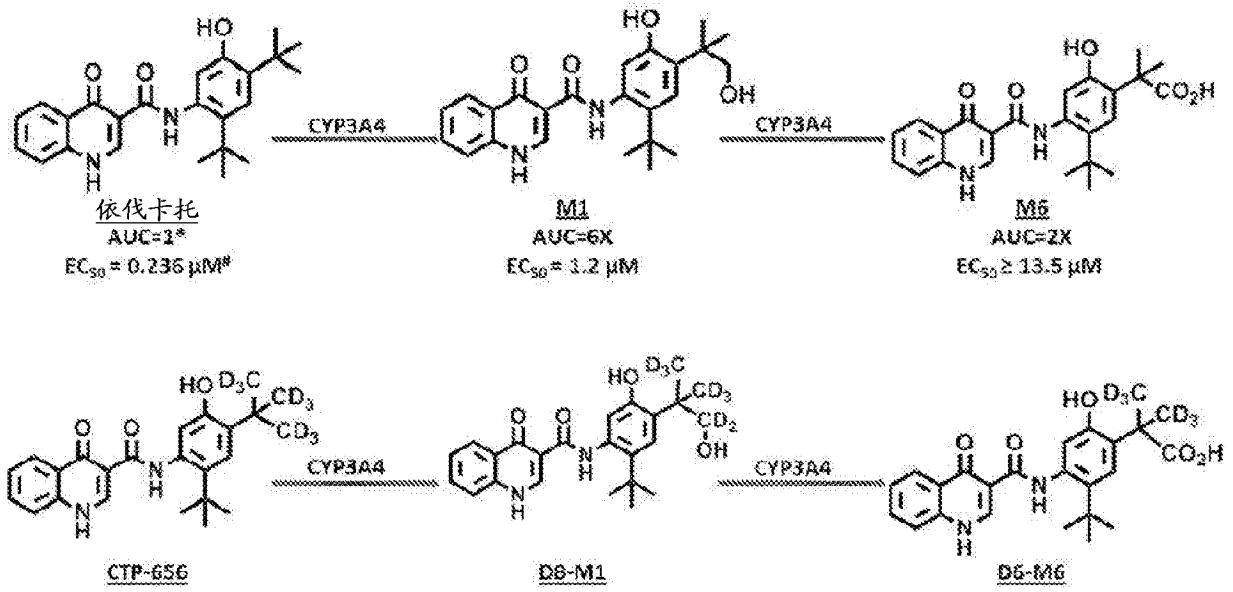


图 6

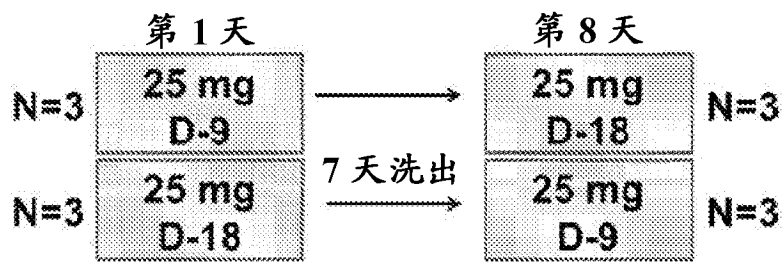


图 7A



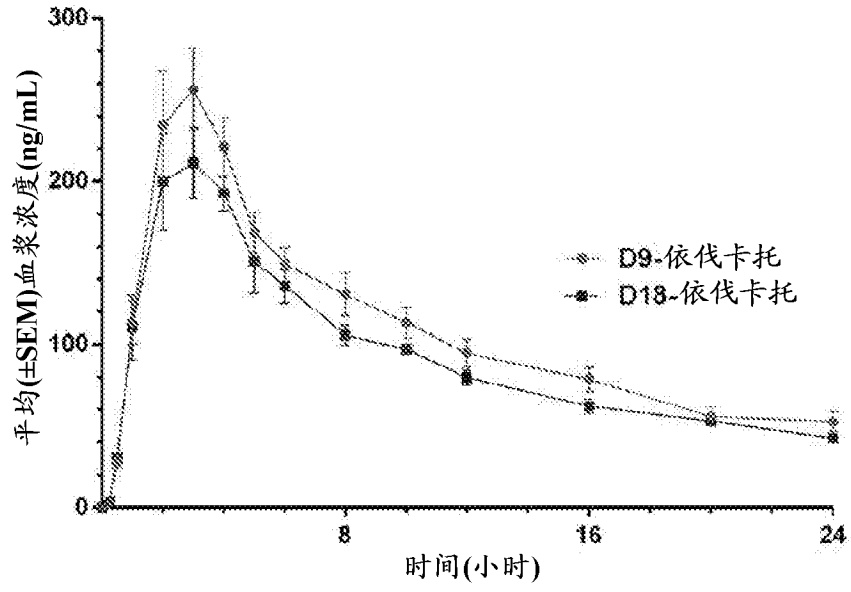
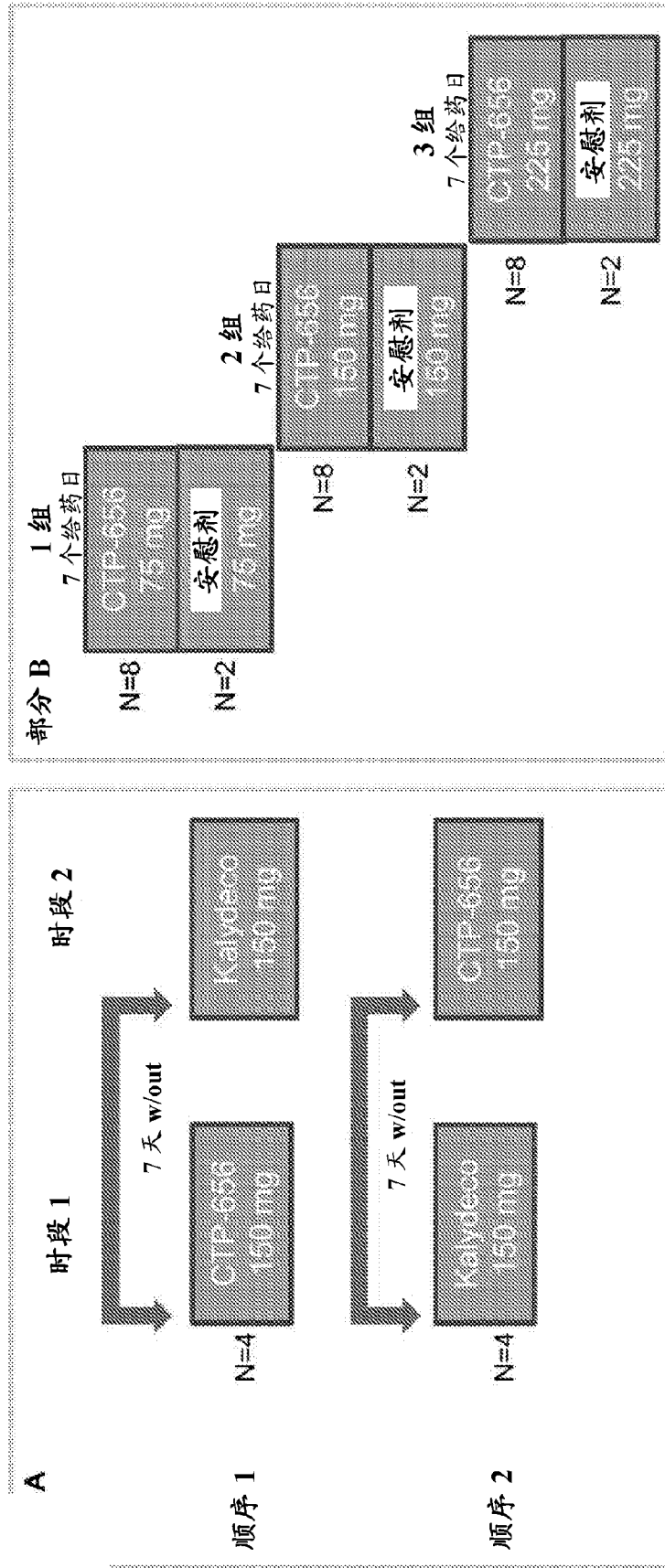


图 7B

# CTP-656 1 期多次递增剂量试验



※ 设计为在健康志愿者中评估安全性、耐受性和药代动力学

※ 两部分设计

▨ 150 mg CTP-656 与 Kalydeco 的片剂制剂的单次剂量 PK 比较

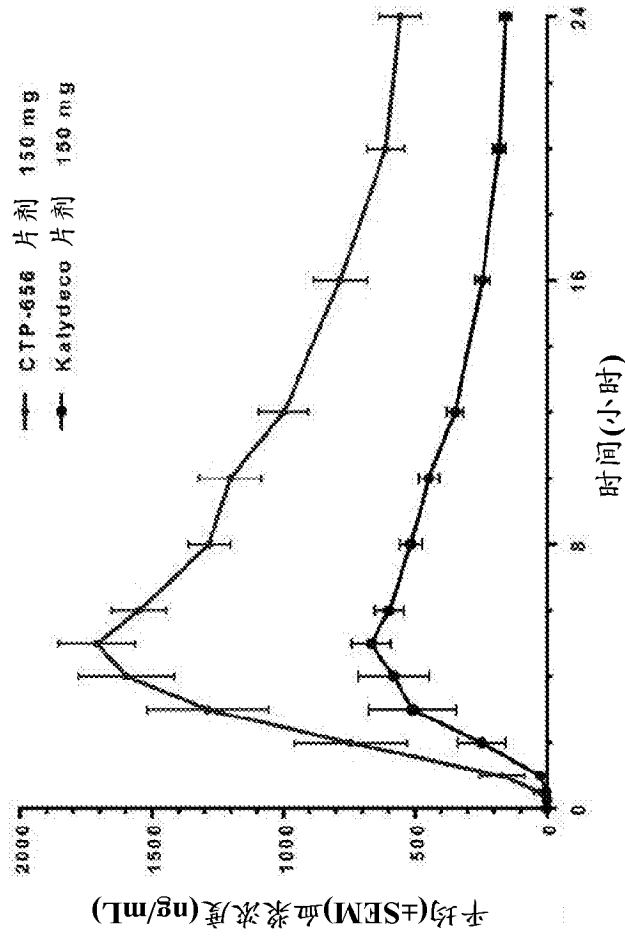
▨ 3 种剂量 7 天与安慰剂相比

▨ 在进食状态给药(高脂肪早餐)

图 8

# CTP-656 具有相对于 Kalydeco 优异的 PK 概况

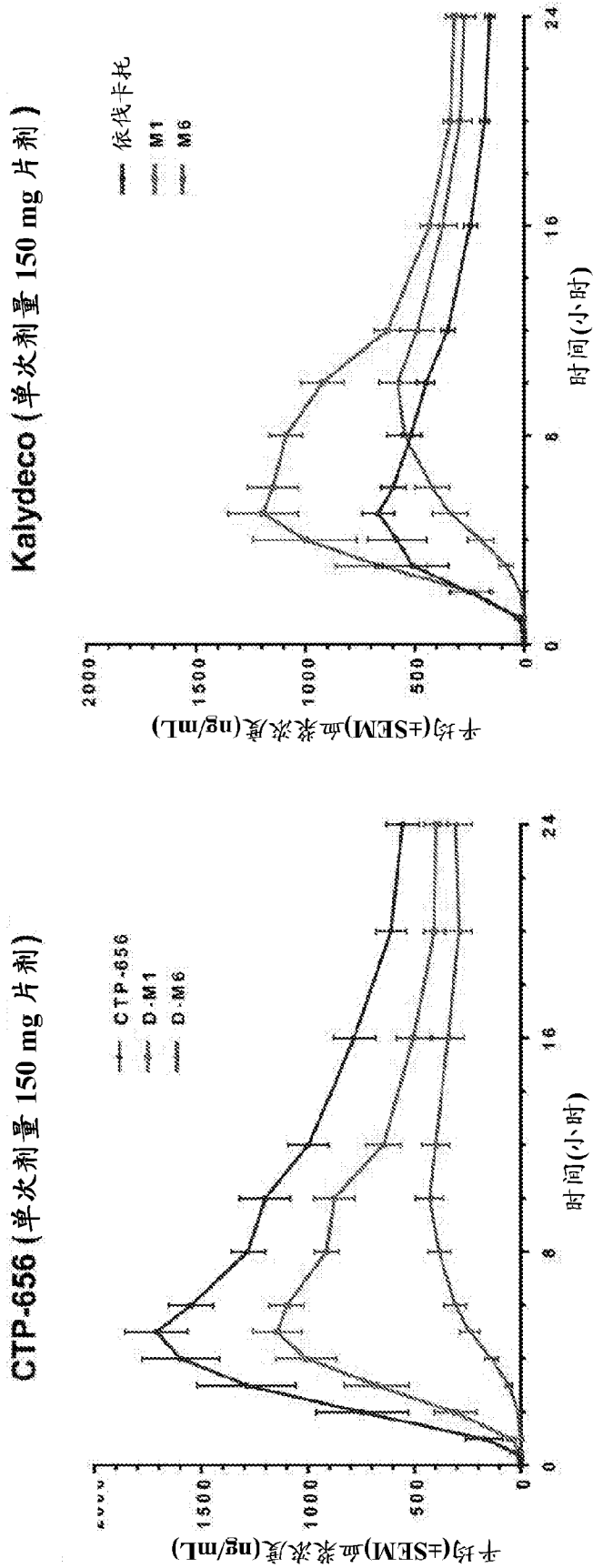
## 1 期片剂交叉



- CTP-656 关键暴露参数  $C_{24hr}$  和  $AUC_{0-24hr}$  提高~3 倍
- CTP-656 口服清除率为依伐卡托的~1/3
- CTP-656 平均半衰期(~15 小时)比依伐卡托(~11 小时)长 40%

图 9

对于 CTP-656, 气修饰极大地增加母体药物与代谢物比率



- CTP-656/代谢物暴露比率 >> 依伐卡托/代谢物暴露比率
- CTP-656/D-M1 比率~1.5; 依伐卡托/M1 比率~0.5
- CTP-656/D-M6 比率~2-4.5; 依伐卡托/M6 比率~1.0

图 10

### CTP-656 多次剂量 PK 概况支持每天一次给药

■ 在给药~3 天之后达到稳态

■ CTP-656/代谢物比率 >> 1

■ 对于关键暴露参数  $C_{24hr}$  和  $AUC_{0-24hr}$ , CTP-656 和 M1 累积比率为~1.6-1.8

■ 没有报告严重不良事件

■ 报告的大多数不良事件  
严重程度轻微

#### CTP-656 150 mg 第 7 天

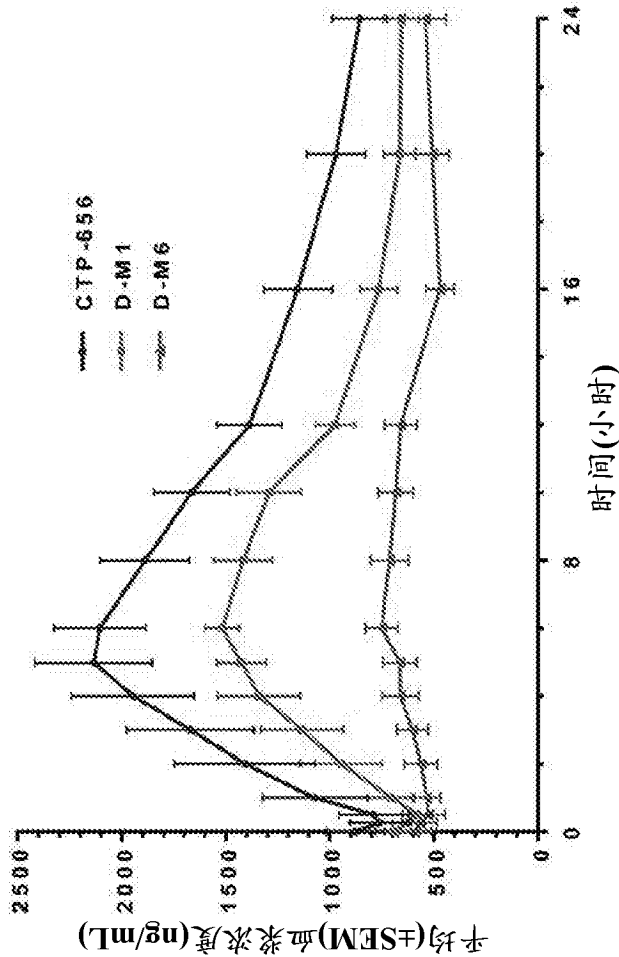


图 11