

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2013年10月3日 (03.10.2013)



(10) 国际公布号
WO 2013/143501 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07K 7/56 (2006.01) A61P 31/10 (2006.01)
A61K 38/12 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2013/073516
- (22) 国际申请日: 2013年3月29日 (29.03.2013)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201210090377.1 2012年3月30日 (30.03.2012) CN
- (71) 申请人: 上海天伟生物制药有限公司 (SHANGHAI TECHWELL BIOPHARMACEUTICAL CO., LTD) [CN/CN]; 中国上海市闵行区金都路 4258 号, Shanghai 201108 (CN)。
- (72) 发明人: 刘石东 (LIU, Shidong); 中国上海市闵行区金都路 4258 号, Shanghai 201108 (CN)。 张兆利 (ZHANG, Zhaoli); 中国上海市闵行区金都路 4258 号, Shanghai 201108 (CN)。 王修胜 (WANG, Xiusheng); 中国上海市闵行区金都路 4258 号, Shanghai

201108 (CN)。 张晓 (ZHANG, Xiao); 中国上海市闵行区金都路 4258 号, Shanghai 201108 (CN)。 唐志军 (TANG, Zhijun); 中国上海市闵行区金都路 4258 号, Shanghai 201108 (CN)。 季晓铭 (JI, Xiaoming); 中国上海市闵行区金都路 4258 号, Shanghai 201108 (CN)。

(74) 代理人: 上海一平知识产权代理有限公司 (XU & PARTNERS, LLC.); 中国上海市普陀区真北路 958 号天地科技广场 1 号楼 106 室, Shanghai 200333 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

[见续页]

(54) Title: HYDRATE OF CYCLOPEPTIDE COMPOUND AS WELL AS PREPARATION METHOD AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种环肽类化合物的水合物及其制备方法和用途

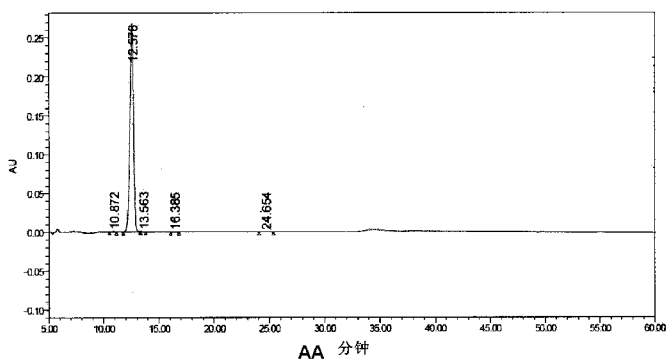
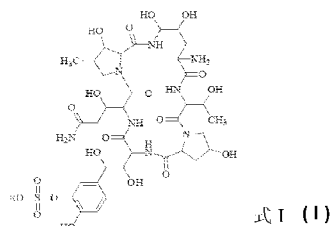


图 1 / Fig. 1



(57) Abstract: Disclosed is a hydrate of a compound as shown in Formula I. In Formula I, R represents H or a cation capable of forming a pharmaceutically acceptable salt. The mass percentage of water in the hydrate is more than 8%. The hydrate has good stability. Moreover, disclosed are a preparation method and a use thereof.

(57) 摘要: 本发明公开了式 I 所示化合物的水合物, 其中, R 表示 H 或者能形成药学上可接受的盐的阳离子, 该水合物中水的质量百分含量大于 8%, 其具有良好稳定性。并且公开了它们的制备方法和用途。



WO 2013/143501 A1



(84) **指定国** (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,

CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

一种环肽类化合物的水合物及其制备方法和用途

技术领域

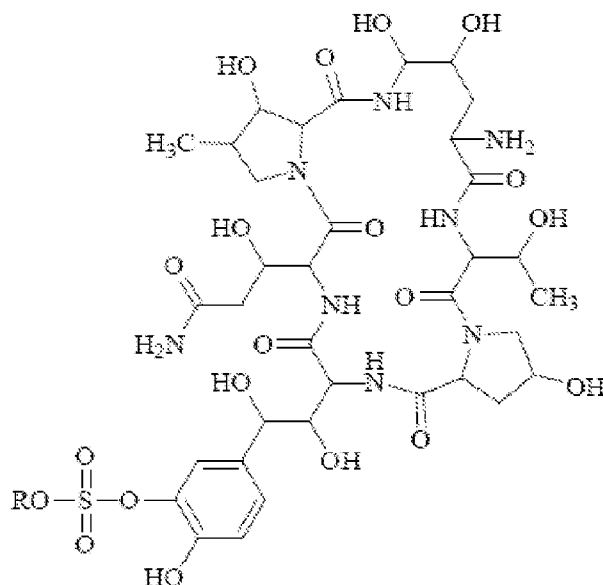
本发明涉及药物组合物,更具体地涉及一种具有良好稳定性的环肽类化合物的水合物的药物组合物及其制备方法和用途。

背景技术

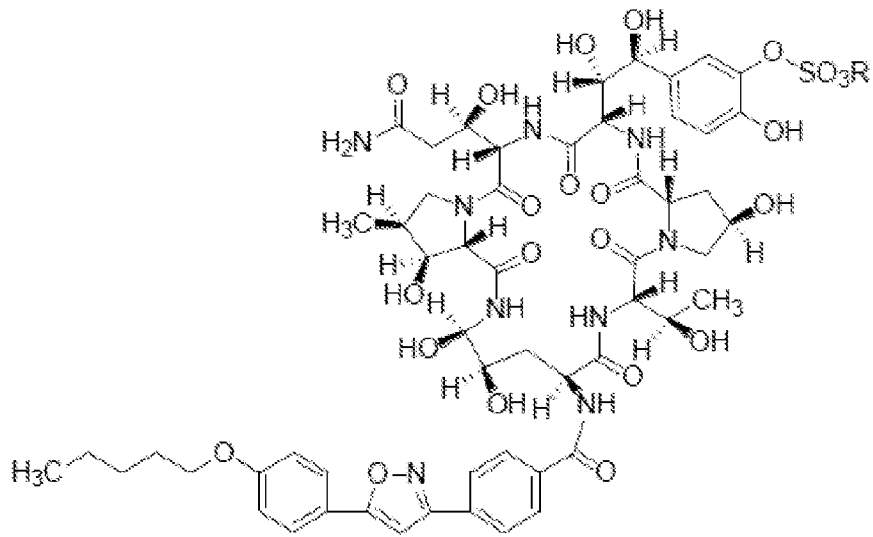
真菌感染已经成为免疫缺陷病人发病率和死亡率居高不下的主要原因。在过去的 20 年里,霉菌感染的发病率显著增加。真菌感染的高危人群包括重症病人,外科病人以及那些患有 HIV 感染,血癌和其它肿瘤疾病的病人。那些经过器官移植的病人同样是真菌感染的高危人群。

棘球白素作为一类新的抗真菌药物,在治疗由念珠菌或曲霉引起的感染方面效果良好。这类药物又以卡泊芬净和米卡芬净为代表。棘球白素类药物通过抑制 1, 3-β 糖苷键的形成来抑制真菌,从而更好地减小了对人体的伤害,在高效的同时尽可能的降低了副作用,因此它们在使用过程中比传统抗真菌药更安全。

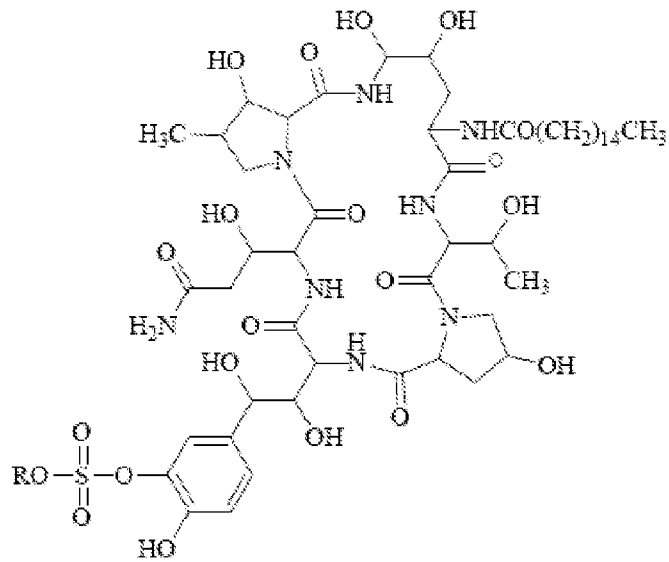
FK463, 又名米卡芬净钠, 为如式 II 所示的化合物 (R 为钠离子), 由日本藤泽公司 (Japan Fujisawa Toyama Co., Ltd, Takaoka Plant) 开发, 其商品名为米开民 (Mycamine), 目前作为静脉给药的抗真菌药在多个国家销售。它是以前体 FR901379, 如式 III 所示化合物 (R 为钠离子或氢离子) 为前体通过酶解除掉侧链后得到 FR179642, 如式 I 所示化合物, (R 为氢离子或钠离子), (具体方法参见美国专利 US5376634, EP0431350 及中国专利 CN1161462C,) 然后经过化学修饰得到的, 具体制备及纯化方法参见专利公开 W09611210、W09857923、W02004014879。



(I)

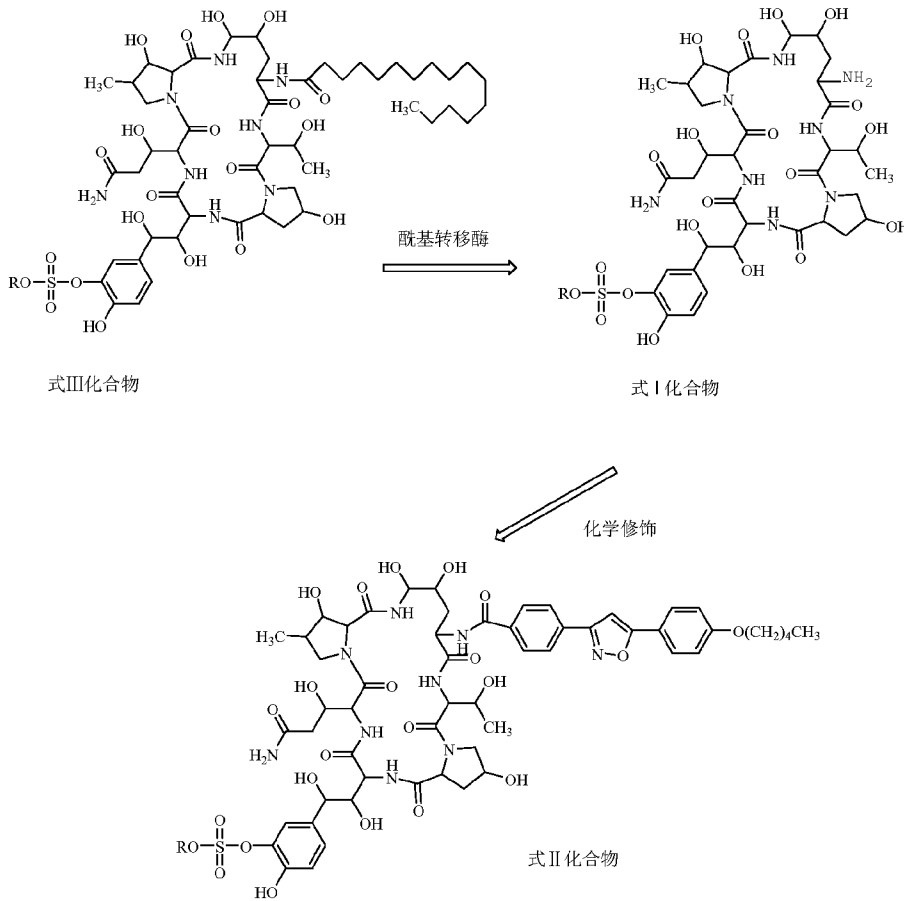


II



III

5 具体路线如下：



本领域众所周知,药物的稳定性与水分含量有着密切的关系。在有关药物稳定性的文献和书籍(例如《药剂学》)中均有报道,水是化学反应的媒介,固体药物吸附了水分以后,在表面形成一层液膜,水解或氧化分解反应就在膜中进行。微量的水均能加速不稳定药物的分解。原料药物如氨苄青霉素的水分含量要控制比较低的水平,一般在1%左右。水分含量越高分解速度越快。

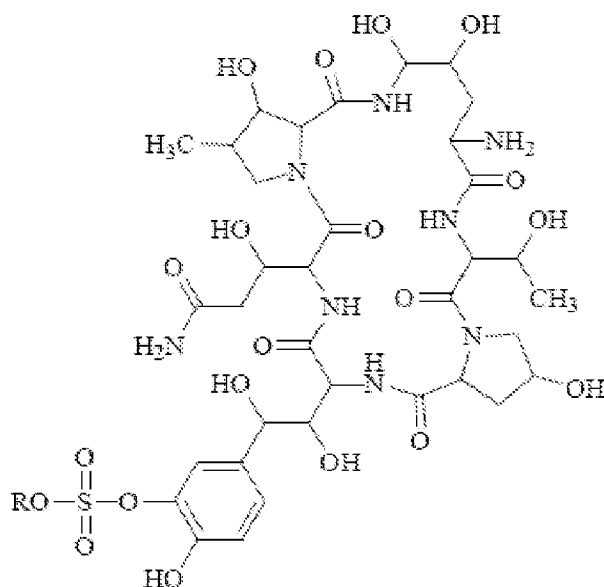
而发明人经过大量研究发现,式I所示化合物的水合物中水含量对式I化合物的稳定性有重要影响。更令人意外的是,对于式I化合物高水分含量不仅没有加速式I化合物的分解,使式I化合物的稳定性变差,反而有效提高了式I化合物的稳定性。如上所述,式I化合物的水分含量低于8%时,式I化合物稳定性明显变差。同时发明人还发现,式I化合物稳定性与其晶型的种类关系不大,水分含量是决定式I化合物稳定性至关重要的因素。这是出乎很多人的意料的,也是发明人经过大量的实验研究得出的结论。

因此,本领域迫切需要提供一种具有优异稳定性的式I所示化合物的水合物,其更加适合运输保藏。

发明内容

一方面,本发明提供一种式I所示化合物的水合物,R表示H或者药学上可接受

的能形成加成盐的阳离子，其特征在于，所述水合物中水的质量百分含量大于 8.0%；
R 优选 H、钠离子或二异丙基乙胺离子；



式 I。

在一个具体实施方式中，所述水的质量百分含量为 8%至 30%。

5 在进一步的实施方式中，所述水的质量百分含量为 9.5%至 28.0%。

在另一实施方式中，所述水合物通过以下步骤制得：

(a) 将式 I 所示化合物溶解在水或与水互溶的有机溶剂 (i) 的水性溶液中，控制含式 I 所示化合物的溶解液的 pH；

10 (b) 通过降温和/或添加与水互溶的有机溶剂 (i) 得到上述含有式 I 所示化合物的水合物；

(c) 离心或过滤得到该水合物；

(d) 真空干燥步骤(c)所得水合物，控制固体中水的质量百分含量。

在进一步的实施方式中，所述有机溶剂 (i) 选自 C1-C4 的低级醇。

15 在还要进一步的实施方式中，所述低级醇选自：甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇中的一种或多种。

在进一步的实施方式中，所述含式 I 化合物的溶液 pH 控制在 2.0-5.0，在还要进一步的实施方式中，所述含式 I 化合物的溶液 pH 控制在 3.5-4.5。

在进一步的实施方式中，所述控制固体中水的质量百分含量大于 8%。

在还要进一步的实施方式中，所述控制固体中水的质量百分含量为 8%至 30%。

20 在还要进一步的实施方式中，所述控制固体中水的质量百分含量为 9.5%至 28.0%。

在另一方面，本发明提供制备式 I 所示化合物的水合物的方法，所述方法包括以下步骤：

(a) 将式 I 所示化合物溶解在水或与水互溶的有机溶剂 (i) 的水性溶液中，控制

含式 I 所示化合物的溶解液的 pH;

(b) 通过降温和/或添加与水互溶的有机溶剂 (i) 得到上述含有式 I 所示化合物的水合物;

(c) 离心或过滤得到该水合物;

5 (d) 真空干燥步骤(c)所得水合物, 控制水合物中水的质量百分含量。

在进一步的实施方式中, 所述有机溶剂 (i) 选自 C1-C4 的低级醇。

在还要进一步的实施方式中, 所述低级醇选自: 甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇中的一种或多种。

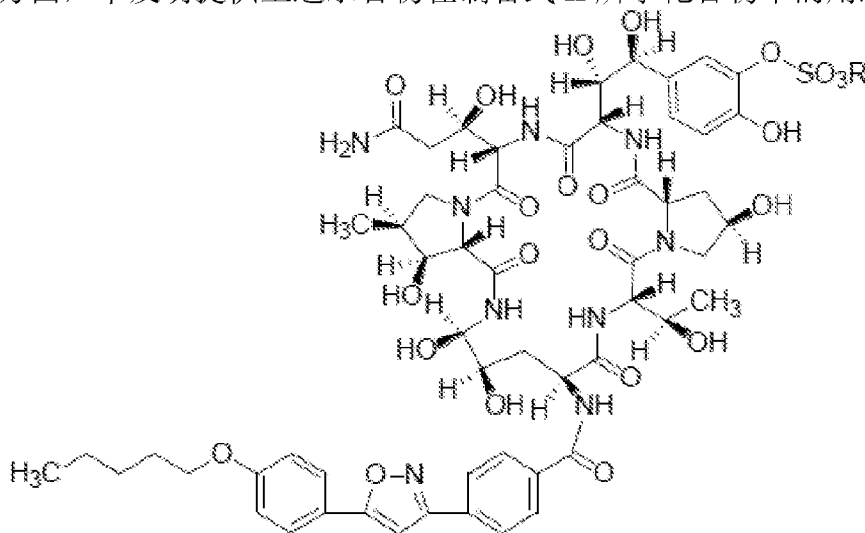
10 在进一步的实施方式中, 所述含式 I 化合物的溶液 pH 控制在 2.0-5.0, 在还要进一步的实施方式中, 所述含式 I 化合物的溶液 pH 控制在 3.5-4.5。

在进一步的实施方式中, 所述控制固体中水的质量百分含量大于 8%。

在还要进一步的实施方式中, 所述控制固体中水的质量百分含量为 8%至 30%。

在还要进一步的实施方式中, 所述控制固体中水的质量百分含量为 9.5%至 28.0%。

15 在另一方面, 本发明提供上述水合物在制备式 II 所示化合物中的用途



II。

在另一方面, 本发明提供上述水合物在制备治疗真菌感染的药物中的用途。

在另一方面, 本发明提供一种药物组合物, 所述药物组合物中含有上述水合物和药学上可接受的载体。

20 在另一方面, 本发明提供一种制备上述药物组合物的方法, 包括: 将上述水合物和药学上可接受的载体混合, 得到上述药物组合物。

在另一方面, 本发明提供上述方法制备得到的水合物。

附图说明

25 图 1 为实施例 2 中的水合物 D 在 25°C 放置 6 个月后的 HPLC 图谱。

图 2 为实施例 6 中的水合物 Y 在 25°C 放置 6 个月后的 HPLC 图谱。

图 3 为水合物 A、B、C、D 和 E 在 25°C 放置 6 个月后的样品杂质含量。

图 4 为水合物 F、G、H、I 和 J 在 25°C 放置 6 个月后的样品杂质含量。

图 5 为水合物 K、L、M、N 和 O 在 25°C 放置 6 个月后的样品杂质含量。

图 6 为水合物 P、Q、R、S 和 T 在 25°C 放置 6 个月后的样品杂质含量。

5 图 7 为水合物 U、V、W、X 和 Y 在 25°C 放置 6 个月后的样品杂质含量。

具体实施方式

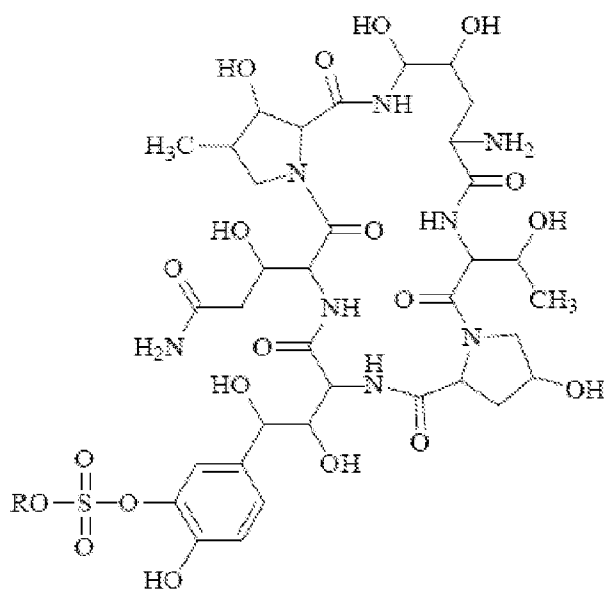
发明人经过大量实验研究,发现将式 I 所示化合物溶解在水或与水互溶的有机溶剂的混合溶液中,含式 I 所示化合物的溶液维持在饱和溶解度附近,这时将溶液的 pH 控制在规定的范围内,可以得到式 I 所示化合物的水合物。更加重要的是,式 I 所示化合物所形成的水合物含有水,而发明人经过大量研究发现,式 I 所示化合物的水合物中水含量对所形成的水合物的稳定性有重要影响。同时,本制备方法在结晶溶剂的筛选方面做了大量细致的工作,其中在甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇中或混合溶液中结晶,式 I 化合物形成形态优异的晶体,控制其含水量在一定范围内可得到稳定性极佳的式 I 化合物。而在像丙酮、乙腈、乙酸乙酯等溶剂中结晶,式 I 化合物形成无定形沉淀,稳定性也会变差,这也是无定形固体物质与晶体物质在物质稳定性的差异所在。但即使是这种无定形固体,当含水量控制在一定的范围内,其稳定性也明显优于其他水分含量时的稳定性。pH 控制范围是式 I 化合物是否能成为晶体形式提高稳定性的另一个关键参数,超过 pH 规定的范围,物质的形态向无定形方向转化。

定义

如本文所用,术语“有效量”是指用于治疗剂给药的载体,包括各种赋形剂和稀释剂。该术语指这样一些药剂载体:它们本身并不是必要的活性成分,且施用没有过分的毒性。合适的载体是本领域普通技术人员所熟知的。在《雷明顿药物科学》(Remington's Pharmaceutical Sciences) (Mack Pub.Co., N.J. 1991)中可找到关于药学上可接受的赋形剂的充分讨论。在组合物中药学上可接受的载体可包括液体,如水、盐水、甘油和乙醇。另外,这些载体中还可能存在辅助性的物质,如崩解剂、润湿剂、乳化剂、pH 缓冲物质等。

30 所述药物组合物可以根据不同给药途径儿制备成各种剂型。这些剂型以下面方式施用:口服、喷雾吸入、直肠用药、鼻腔用药、颊部用药、局部用药、非肠道用药,如皮下、静脉、肌肉、腹膜内、鞘内、心室内、胸骨内和颅内注射或输入,或借助一种外植储器用药。

35 本文所用的“式 I 化合物”,“式 I 所示化合物”和“如式 I 所示的化合物”可互换使用,都是指具有以下结构式的化合物或其药学上可接受的盐:



I

其中，R 表示 H 或者能形成药学上可接受的盐的阳离子。

药学上可接受的盐优选：包括金属盐例如碱金属盐(如钠盐、钾盐)、碱土金属盐(如钙盐、镁盐等)、铵盐、与有机碱形成的盐(如三甲胺盐、三乙胺盐、吡啶盐、甲基吡啶盐、二环己胺盐、N,N'-二苄基乙二胺盐、二异丙基乙胺盐等)等、有机酸加成盐(如甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐等)、无机酸加成盐(如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、磷酸盐等)、与氨基酸(如精氨酸、天冬氨酸、谷氨酸等)形成的盐等；R 最优选 H、钠离子或二异丙基乙胺离子。

10 式 I 所示化合物可以使用本领域常规的方法获得，例如但不限于，专利 WO9611210 报道的该化合物的制备方法；也可以通过商业渠道获得，例如但不限于，如日本藤泽公司。

如本文所用，“C1-C4 的低级醇”是指碳原子数量在 1-4 个的醇类物质。

15 本发明提到的上述特征，或是实施例提到的特征可以任意组合。本案例说明书的所有特征可与任何组合物形式并用，说明书中所揭示的各个特征，可以任何可提供相同、或等或相似目的替代性特征取代。因此除有特别说明，所揭示的特征仅为均等或相似特征的一般性例子。

制备式 I 所示化合物的水合物

20 发明人通过深入研究发现，将式 I 所示化合物溶解在水或与水互溶的有机溶剂的混合溶液中，含有式 I 所示化合物的溶液维持在饱和溶解度附近，这时将溶液的 pH 控制在规定的范围内，并通过变换结晶温度、摩尔浓度、冷却速率或搅拌情况、结晶时间等因素，再通过真空干燥的方式均得到一种稳定的式 I 所示化合物的水合物。

由此，发明人完成了此项发明。

本发明提供了一种稳定的式 I 所示化合物的水合物，其中水的质量百分含量大于 8.0%；更佳的为 8.0%-30%；最佳的为 9.5%-28%。

本发明提供了一种制备所述的式 I 所示化合物的水合物的方法，所述方法包括以下步骤：

5 (a) 将如式 I 所示化合物溶解在水或有机溶剂(i)的水性溶液中，控制溶解液 pH；

(b) 通过降温和/或添加有机溶剂(i)得到式 I 化合物的水合物；

(c) 离心或过滤该水合物；

(d) 真空干燥步骤(c)所得固体，控制该水合物中水的质量百分含量。

10

其中，步骤(a)中所述溶解的温度为 10 至 50℃，优选 20 至 40℃。

其中，步骤(a)中所述有机溶剂(i)的水性溶液中，有机溶剂(i)与水的体积比 0.01 至 100，优选 0.1 至 10，更优选 0.5 至 3.0。

15 其中，步骤(a)中所述溶解液的总体积计，其中含有如式 I 所示化合物 10 至 500mg/ml，优选 100 至 400mg/ml。

其中，步骤(a)中所述溶解液 pH 控制在 2.0-5.0，优选 3.5-4.5。

其中，步骤(b)中所述的降温的温度为-40 至 35℃，优选-10 至 35℃，更优选 -5 至 30℃，最优的 5 至 10℃。

20 其中，步骤(b)中所述有机溶剂(i)与步骤(a)所述溶解液的体积比为 0.1 至 10，优选为 1 至 5。

其中，步骤(a)和/或(b)中所述的有机溶剂(i)为 C1-C4 的低级醇；优选自：甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇中的一种或多种的混合物。

其中，步骤(d)中固体中水的质量百分含量控制在大于 8.0%，更优地控制在 8.0%-30%，最优地控制在 9.5%-28%。

25

一旦结晶完全，即可以通过过滤、倾出溶剂、或其他方法，优选通过过滤来分离水合物。然后可任选洗涤该水合物，最后在真空的条件下，将该水合物干燥得到式 I 所示化合物的水合物。

30 在本发明的一个实施方式中，采用以下步骤来获得式 I 化合物的水合物：

(a) 将如式 I 所示化合物溶解在水中，控制溶解液 pH；

(b) 通过降温得到式 I 化合物的水合物；

(c) 离心或过滤该水合物；

(d) 真空干燥步骤(c)所得固体，控制该水合物中水的质量百分含量；

35 其中，步骤(a)中所述溶解的温度为 10 至 50℃，优选 20 至 40℃。

其中，步骤(a)中所述溶解液的总体积计，其中含有如式 I 所示化合物 10 至

500mg/ml, 优选 100 至 400mg/ml。

其中, 步骤 (a) 中所述溶解液 pH 控制在 2.0-5.0, 优选 3.5-4.5。

其中, 步骤 (b) 中所述的降温的温度为-40 至 35 °C, 优选-10 至 35°C, 更优选-5 至 30 °C, 最优的 5 至 10°C。

5 其中, 步骤 (d) 中固体中水的质量百分含量控制在大于 8.0%, 更优地控制在 8.0%-30%, 最优地控制在 9.5%-28%。

在本发明的另一个实施方式中, 采用下述步骤来获得式 I 化合物的水合物:

(a) 将如式 I 所示化合物溶解在水中, 控制溶解液 pH。

10 (b) 添加有机溶剂(i)得到式 I 化合物的水合物;

(c) 离心或过滤该水合物;

(d) 真空干燥步骤 (c) 所得固体, 控制该水合物中水的质量百分含量;

其中, 步骤 (a) 中所述溶解的温度为 10 至 50°C, 优选 20 至 40 °C。

其中, 步骤 (a) 中所述溶解液的总体积计, 其中含有如式 I 所示化合物 10 至
15 500mg/ml, 优选 50 至 300mg/ml。

其中, 步骤 (a) 中所述溶解液 pH 控制在 2.0-5.0, 优选 3.5-4.5。

其中, 步骤 (b) 中所述的有机溶剂(i)为 C1-C4 的低级醇; 优选自: 甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇中的一种或多种的混合物。

其中, 步骤 (b) 中所述有机溶剂(i)与步骤 (a) 所述溶解液的体积比为
20 0.1 至 10, 优选为 1 至 5。

其中, 步骤 (d) 中固体中水的质量百分含量控制在大于 8.0%, 更优地控制在 8.0%-30%, 最优地控制在 9.5%-28%。

在本发明的另一个实施方式中, 采用下述步骤来获得式 I 化合物的水合物:

25 (a) 将如式 I 所示化合物溶解在水中, 控制溶解液 pH。

(b) 通过降温, 并添加有机溶剂(i)得到式 I 化合物的水合物;

(c) 离心或过滤该水合物;

(d) 真空干燥步骤 (c) 所得固体, 控制该水合物中水的质量百分含量; 其中, 步骤 (a) 中所述溶解的温度为 10 至 50°C, 优选 20 至 40 °C。

30 其中, 步骤 (a) 中所述溶解液的总体积计, 其中含有如式 I 所示化合物 10 至 500mg/ml, 优选 50 至 300mg/ml。

其中, 步骤 (a) 中所述溶解液 pH 控制在 2.0-5.0, 优选 3.5-4.5。

其中, 步骤 (b) 中所述的有机溶剂(i)为 C1-C4 的低级醇; 优选自: 甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇中的一种或多种的混合物。

35 其中, 步骤 (b) 中所述的降温的温度为-40 至 35 °C, 优选-10 至 35°C, 更优选-5 至 30 °C, 最优的 5 至 10°C。

其中，步骤（b）中所述有机溶剂（i）与步骤（a）所述溶解液的体积比为 0.1 至 10，优选为 1 至 5。

其中，步骤（d）中固体中水的质量百分含量控制在大于 8.0%，更优地控制在 8.0%-30%，最优地控制在 9.5%-28%。

5

在本发明的另一个实施方式中，采用下述步骤来获得式 I 化合物的水合物：

（a）将如式 I 所示化合物溶解在有机溶剂（i）的水性溶液中，控制溶解液 pH。

（b）通过降温得到式 I 化合物的水合物；

（c）离心或过滤该水合物；

10 （d）真空干燥步骤（c）所得固体，控制该水合物中水的质量百分含量；

其中，步骤（a）中所述溶解的温度为 10 至 50℃，优选 20 至 40℃。

其中，步骤（a）中所述有机溶剂（i）的水性溶液中，有机溶剂（i）与水的体积比 0.01 至 100，优选 0.1 至 10，更优选 0.5 至 3.0。

15 其中，步骤（a）中所述溶解液的总体积计，其中含有如式 I 所示化合物 10 至 500mg/ml，优选 100 至 400mg/ml。

其中，步骤（a）中所述溶解液 pH 控制在 2.0-5.0，优选 3.5-4.5。

其中，步骤（a）中所述的有机溶剂（i）为 C1-C4 的低级醇；优选自：甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇中的一种或多种的混合物。

20 其中，步骤（b）中所述的降温的温度为-40 至 35℃，优选-10 至 35℃，更优选 -5 至 30℃，最优的 5 至 10℃。

其中，步骤（d）中固体中水的质量百分含量控制在大于 8.0%，更优地控制在 8.0%-30%，最优地控制在 9.5%-28%。

在本发明的另一个实施方式中，采用下述步骤来获得式 I 化合物的水合物：

25 （a）将如式 I 所示化合物溶解在有机溶剂（i）的水性溶液中，控制溶解液 pH。

（b）添加有机溶剂（i）得到式 I 化合物的水合物；

（c）离心或过滤该水合物；

（d）真空干燥步骤（c）所得固体，控制该水合物中水的质量百分含量；

其中，步骤（a）中所述溶解的温度为 10 至 50℃，优选 20 至 40℃。

30 其中，步骤（a）中所述有机溶剂（i）的水性溶液中，有机溶剂（i）与水的体积比 0.01 至 100，优选 0.1 至 10，更优选 0.5 至 3.0。

其中，步骤（a）中所述溶解液的总体积计，其中含有如式 I 所示化合物 10 至 500mg/ml，优选 100 至 400mg/ml。

其中，步骤（a）中所述溶解液 pH 控制在 2.0-5.0，优选 3.5-4.5。

35 其中，步骤（b）中所述有机溶剂（i）与步骤（a）所述溶解液的体积比为 0.1 至 10，优选为 1 至 5。

其中，步骤（a）和（b）中所述的有机溶剂（i）为 C1-C4 的低级醇；优选自：甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇中的一种或多种的混合物。

其中，步骤（d）中固体中水的质量百分含量控制在大于 8.0%，更优地控制在 8.0%-30%，最优地控制在 9.5%-28%。

5

在本发明的另一个实施方式中，采用下述步骤来获得式 I 化合物的水合物：

（a）将如式 I 所示化合物溶解在有机溶剂（i）的水性溶液中，控制溶解液 pH。

（b）通过降温，并添加有机溶剂（i）得到式 I 化合物的水合物；

（c）离心或过滤该水合物；

10 （d）真空干燥步骤（c）所得固体，控制该水合物中水的质量百分含量；

其中，步骤（a）中所述溶解的温度为 10 至 50℃，优选 20 至 40℃。

其中，步骤（a）中所述有机溶剂（i）的水性溶液中，有机溶剂（i）与水的体积比 0.01 至 100，优选 0.1 至 10，更优选 0.5 至 3.0。

15 其中，步骤（a）中所述溶解液的总体积计，其中含有如式 I 所示化合物 10 至 500mg/ml，优选 100 至 400mg/ml。

其中，步骤（a）中所述溶解液 pH 控制在 2.0-5.0，优选 3.5-4.5。

其中，步骤（b）中所述的降温的温度为-40 至 35℃，优选-10 至 35℃，更优选-5 至 30℃，最优的 5 至 10℃。

20 其中，步骤（b）中所述有机溶剂（i）与步骤（a）所述溶解液的体积比为 0.1 至 10，优选为 1 至 5。

其中，步骤（a）和（b）中所述的有机溶剂（i）为 C1-C4 的低级醇；优选自：甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇中的一种或多种的混合物。

其中，步骤（d）中固体中水的质量百分含量控制在大于 8.0%，更优地控制在 8.0%-30%，最优地控制在 9.5%-28%。

25

鉴定和性质

本发明人在获得式 I 所示化合物的水合物后进一步采用多种方式和仪器对其性质进行了研究。

30 在本发明的一个实施方式中，测定组合物中水的质量百分比，采用本领域通用的检测方法。例如使用 Karl Fischer(KF)测定水分含量。

在本发明的另一个实施方式中，采用 HPLC 测得用本发明方法制备的样品的纯度，以及用于样品的稳定性研究，所述的 HPLC 检测方法如下：

高效液相色谱仪：Waters 1525-717-2498

色谱柱：ACE 3 AQ, 150×4.6mm, 3 μm

35 流动相：A：1000ml 水，10ml 甲醇，100 μl 三氟乙酸

B：600 ml 水，400ml 甲醇，100μl 三氟乙酸（所用试剂为 HPLC 级，供应商为

TEDIA company, inc.)

流速: 0.55 ml/min

柱温: 50°C

梯度:

时间 分钟	流动相 A %	流动相 B %
0	100	0
25	100	0
55	55	45
56	0	100
61	0	100
62	100	0
70	100	0

5 进样温度: 5°C

检测波长: 225nm

式 I 所示化合物的水合物的稳定性研究

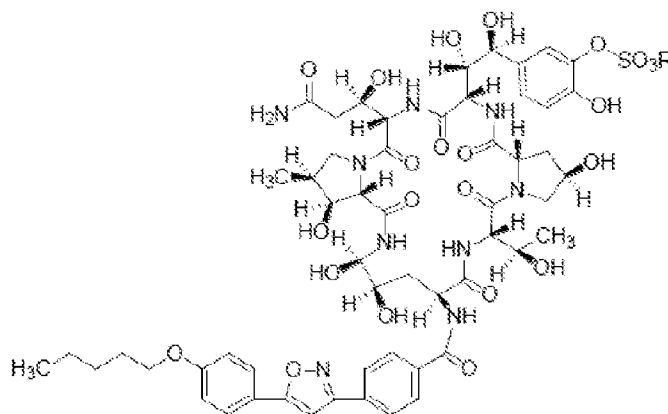
10 本发明的式 I 所示化合物的水合物稳定, 便于工业化生产, 有利于长期保藏。发明人通过稳定性试验确定了本发明方法制备的式 I 所示化合物的水合物具有良好的稳定性。可在 25°C 下长期保存, 同时也很好地解决了原料药的运输难题。

发明人进一步深入研究发现式 I 所示化合物的水合物的稳定性与水分的含量有着密切的关系。当水分高于 8.0% 时, 具有良好的稳定性, 可以长期在 25°C 下的条件下保存;

15 当水分含量低于 8.0% 时, 产品在 0-8°C 的条件下长期保存, 仅发生轻微降解; 但产品在 25°C 的条件下长期保存, 产品的稳定性明显降低, 产品发生显著降解。

用途

20 在本发明中, 提供式 I 所示化合物的水合物的用途。一方面, 其可用于制备式 II 所示化合物; 合成路线在多个专利, 例如 WO9611210、US6291680、WO2004014879 等中均有报道。



II

鉴于此，本发明还可以提供一种药物组合物，它包含式 I 所示化合物的水合物和药学上可接受的载体。

本发明的主要优点在于：

- 5 1. 本发明通过对制备条件的反复多次实验，选择了特定的制备条件，产生了意想不到的技术效果，提供了制备稳定性极高的式 I 化合物水合物的方法，且所述方法非常适合规模化生产。
2. 本发明的式 I 所示化合物的水合物的稳定性优异，显著优于水的质量百分含量小于 8.0% 的式 I 所示化合物及现有技术制备的式 I 所示化合物。
- 10 3. 本发明的工艺操作简单，得到的稳定性高的水合物便于运输和保藏，降低了生产成本，产生了预料不到的技术效果。

下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照
15 常规条件或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则所有的百分数、比率、比例、或份数按重量计。

本发明中的重量体积百分比中的单位是本领域技术人员所熟知的，例如是指
100 毫升的溶液中溶质的重量。

除非另行定义，文中所使用的所有专业与科学用语与本领域熟练人员所熟悉的意义相同。此外，任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法中。
20 文中所述的较佳实施方法与材料仅作示范之用。

实施例 1

制备化合物 I

25 参照美国专利 5376634，实施例 1 的方法制备制得式 I 所示化合物的固体粉末 153g。其使用 Karl Fischer 方法测定式 I 化合物水分含量为 3.4%。取上述所得 2.0g 样品进行稳定性研究。方法如下：密闭置于 0-8℃ 保温放置 6 个月，以及密闭置于 25℃ 下保温放置 6 个月，然后分析样品的杂质含量。式 I 化合物起始杂质含量为 2.4%，
0-8℃ 6 个月样品的杂质含量为 3.0%，25℃ 6 个月样品的杂质含量为 4.9%。

30

实施例 2

制备含有式 I 所示化合物的水合物 A、B、C、D、E

50℃ 下，将 7.0 g 由实施例 1 制得的式 I 所示化合物固体粉末，溶于 10 ml 水和
8 ml 正丙醇的混合溶液中，搅拌 30 分钟，使式 I 所示化合物完全溶解。冰乙酸调 pH
35 至 3.5，将溶液冷却至 25℃，式 I 所示化合物的水合物析出，在 25℃ 继续搅拌 5 小时，
使得式 I 所示化合物的水合物逐渐长大。然后慢慢滴加 36 ml 正丙醇，在 25℃ 继续搅

拌 2 小时，过滤，得到式 I 所示化合物的水合物。在 20°C 至 25°C 下，真空干燥式 I 所示化合物的水合物。干燥 1 小时，取水合物 1.0 g，命名为式 I 所示化合物的水合物 A，测得 A 中水的质量百分比含量为 29.5%。剩下样品继续干燥 0.5 小时，取水合物 1.0 g，命名为式 I 所示化合物的水合物 B，测得 B 中水的质量百分比含量为 27.1%。

5 剩下样品继续干燥 3 小时，取水合物 1.0 g，命名为式 I 所示化合物的水合物 C，测得 C 中水的质量百分比含量为 12.5%。剩下样品继续干燥 1.5 小时，取水合物 1.0 g，命名为式 I 所示化合物的水合物 D，测得 D 中水的质量百分比含量为 9.5%。真空干燥箱中放入五氧化二磷，剩下的样品继续干燥 2 小时，取水合物 1.0 g，命名为式 I 所示化合物的水合物 E，测得 E 中水的质量百分比含量为 6.1%。

10 上述所得样品进行稳定性研究。方法如下：分别取水合物 A、水合物 B、水合物 C、水合物 D、水合物 E，密闭置于 0-8°C 保温放置 6 个月，以及密闭置于 25°C 下保温放置 6 个月，然后分析样品的杂质含量。

水合物 D 在 25°C 放置 6 个月后的 HPLC 图谱（附图 1）的具体数据如下：

	名称	保留时间（分钟）	相对保留时间	峰面积%
1	杂质	10.87	0.87	0.17
2	化合物 I	12.58	1.00	99.60
3	杂质	13.56	1.08	0.08
4	杂质	16.39	1.30	0.07
5	杂质	24.65	1.97	0.08

15 稳定性结果如下：

样品	样品水分含量	样品起始杂质含量	试验条件	
			0-8°C, 6 个月样品杂质含量	25°C, 6 个月样品杂质含量（附图 3）
水合物 A	29.5%	0.4%	0.4%	0.6%
水合物 B	27.1%	0.4%	0.4%	0.5%
水合物 C	12.5%	0.4%	0.4%	0.4%
水合物 D	9.5%	0.4%	0.4%	0.4%
水合物 E	6.1%	0.5%	0.9%	1.9%

实施例 3

制备含有式 I 所示化合物的水合物 F、G、H、I、J

30°C 下，将 16 g 由实施例 1 制得的式 I 所示化合物，溶于 90 ml 水溶液中，搅拌 2 小时，使式 I 所示化合物完全溶解。冰乙酸调 pH 至 2.0，然后慢慢滴加 610 ml 乙醇，式 I 所示化合物的水合物析出，将溶液冷却至 11°C，11°C 下继续搅拌 2 小时。过滤，得到式 I 所示化合物的水合物。在 20°C 至 25°C 下，真空干燥式 I 所示化合物的水合物。干燥 0.5 小时，取水合物 1.0g，命名为式 I 所示化合物的水合物 F，测得 F

中水的质量百分比含量为 31.2%。剩下样品继续干燥 0.5 小时，取水合物 1.0 g，命名为式 I 所示化合物的水合物 G，测得 G 中水的质量百分比含量为 26.2%。剩下样品继续干燥 2 小时，取水合物 1.0 g，命名为式 I 所示化合物的水合物 H，测得 H 中水的质量百分比含量为 14.6%。剩下样品继续干燥 2 小时，取水合物 1.0 g，命名为式 I 所示化合物的水合物 I，测得 I 中水的质量百分比含量为 8.6%。真空干燥箱中放入五氧化二磷，剩下样品继续干燥 1 小时，取水合物 1.0 g，命名为式 I 所示化合物的水合物 J，测得 J 中水的质量百分比含量为 7.2%。

稳定性结果如下：

样品	样品水分含量	样品起始杂质含量	试验条件	
			0-8℃, 6 个月样品杂质含量	25℃, 6 个月样品杂质含量 (附图 4)
水合物 F	31.2%	0.4%	0.7%	1.2%
水合物 G	26.2%	0.4%	0.4%	0.4%
水合物 H	14.6%	0.4%	0.4%	0.5%
水合物 I	8.6%	0.4%	0.5%	0.6%
水合物 J	7.2%	0.5%	0.8%	2.1%

10

实施例 4

制备含有式 I 所示化合物的水合物 K、L、M、N、O

28℃ 下，将 18 g 由实施例 1 制得的式 I 所示化合物，溶于 50 ml 水和 50 ml 异丙醇的混合溶液中，搅拌 1 小时，使式 I 所示化合物完全溶解。冰乙酸调 pH 至 3.6，将溶液冷却至 17℃，式 I 所示化合物的水合物析出，继续降温至 -10℃，搅拌 2 小时以上。过滤，得到式 I 所示化合物的水合物。在 20℃ 至 25℃ 下，真空干燥式 I 所示化合物的水合物。干燥 0.5 小时，取水合物 1.0 g，命名为式 I 所示化合物的水合物 K，测得 K 中水的质量百分比含量为 29.5%。剩下样品继续干燥 0.5 小时，取水合物 1.0 g，命名为式 I 所示化合物的水合物 L，测得 L 中水的质量百分比含量为 27.5%。剩下样品继续干燥 3 小时，取水合物 1.0 g，命名为式 I 所示化合物的水合物 M，测得 M 中水的质量百分比含量为 19.8%。剩下样品继续干燥 4 小时，取水合物 1.0 g，命名为式 I 所示化合物的水合物 N，测得 N 中水的质量百分比含量为 9.6%。真空干燥箱中放入五氧化二磷，剩下样品继续干燥 4 小时，取水合物 1.0 g，命名为式 I 所示化合物的水合物 O，测得 O 中水的质量百分比含量为 4.9%。

25

稳定性结果如下：

样品	样品水分含量	样品起始杂质含量	试验条件	
			0-8℃, 6 个月样	25℃, 6 个月样

			品杂质含量	品杂质含量 (附图 5)
水合物 K	29.5%	0.4%	0.4%	0.6%
水合物 L	27.5%	0.4%	0.4%	0.4%
水合物 M	19.8%	0.4%	0.4%	0.4%
水合物 N	9.6%	0.4%	0.5%	0.5%
水合物 O	4.9%	0.6%	0.9%	2.4%

实施例 5

制备含有式 I 所示化合物的水合物 P、Q、R、S、T

25°C 下, 将 10.0g 由实施例 1 制得的式 I 所示化合物, 溶于 40 ml 水和 64 ml 甲
 5 醇的混合溶液中, 搅拌 2 小时, 使式 I 所示化合物完全溶解。冰乙酸调 pH 至 3.5, 慢慢加甲醇 300ml, 式 I 所示化合物的水合物析出,。过滤, 得到式 I 所示化合物的水合物。在 20°C 至 25°C 下, 真空干燥式 I 所示化合物的水合物, 搅拌 2 小时。干燥 0.5 小时, 取水合物 1.0 g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 P, 测得 P 中水的质量百分比含量为 31.3%。剩下样品继续干燥 0.5 小时, 取水合物 1.0 g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 Q, 测得 Q 中水的质量百分比含量为 27.3%。剩下样品继续干燥 3 小时, 取水合物 1.0 g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 R, 测得 R 中水的质量百分比含量为 19.0%。剩下样品继续干燥 4 小时, 取水合物 1.0 g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 S, 测得 S 中水的质量百分比含量为 9.0%。真空干燥箱中放入五氧化二磷, 剩下样品继续干燥
 10 1 小时, 取水合物 1.0 g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 T, 测得 T 中水的质量百分比含量为 8%。
 15

稳定性结果如下:

样品	样品水分含量	样品起始杂质含量	试验条件	
			0-8°C, 6 个月样品杂质含量	25°C, 6 个月样品杂质含量 (附图 6)
水合物 P	31.3%	0.3%	0.4%	0.9%
水合物 Q	27.3%	0.3%	0.3%	0.4%
水合物 R	19.0%	0.3%	0.3%	0.3%
水合物 S	9.0%	0.4%	0.4%	0.5%
水合物 T	8.0%	0.4%	0.5%	0.6%

实施例 6

制备式含有 I 所示化合物的水合物 U、V、W、X、Y

40°C 下, 将 15 g 由实施例 1 制得的式 I 所示化合物, 溶于 50 ml 水, 搅拌使式 I
 20 所示化合物完全溶解。冰乙酸调 pH 至 4.0, 将溶液冷却至 22°C, 式 I 所示化合物的水合物析出, 再慢慢降温至 5°C, 5°C 下继续搅拌 10 小时。过滤, 得到式 I 所示化合

物的水合物。在 20°C 至 25°C 下，真空干燥式 I 所示化合物的水合物。干燥 1 小时，取水合物 1.0 g，命名为式 I 所示化合物的水合物 U，测得 U 中水的质量百分比含量为 42.0%。剩下样品继续干燥 2 小时，取水合物 1.0 g，命名为式 I 所示化合物的水合物 V，测得 V 中水的质量百分比含量为 30.0%。剩下样品继续干燥 2 小时，取水合物 1.0 g，命名为式 I 所示化合物的水合物 W，测得 W 中水的质量百分比含量为 19.5%。真空干燥箱中放入五氧化二磷，剩下样品继续干燥 2 小时，取水合物 1.0 g，命名为式 I 所示化合物的水合物 X，测得 X 中水的质量百分比含量为 9.6%。真空干燥箱中放入五氧化二磷，剩下样品继续干燥 2 小时，取水合物 1.0 g，命名为式 I 所示化合物的水合物 Y，测得 Y 中水的质量百分比含量为 1.9%。

10 稳定性结果如下：

样品	样品水分含量	样品起始杂质含量	试验条件	
			0-8°C, 6 个月样品杂质含量	25°C, 6 个月样品杂质含量 (附图 7)
水合物 U	42.0%	0.3%	0.7%	1.5%
水合物 V	30.0%	0.3%	0.3%	0.3%
水合物 W	19.5%	0.3%	0.3%	0.3%
水合物 X	9.6%	0.3%	0.3%	0.3%
水合物 Y	1.9%	0.4%	1.0%	2.3%

水合物 Y 在 25°C 放置 6 个月后的 HPLC 图谱 (附图 2) 的具体数据如下：

	名称	保留时间 (分钟)	相对保留时间	峰面积%
1	杂质	10.86	0.87	0.17
2	化合物 I	12.56	1.00	97.69
3	杂质	13.52	1.08	0.08
4	杂质	16.35	1.30	0.07
5	杂质	18.01	1.43	0.02
6	杂质	21.29	1.69	0.04
7	杂质	21.95	1.74	0.13
8	杂质	22.59	1.80	0.15
9	杂质	24.68	1.97	1.65

实施例 7

15 制备式含有 I 所示化合物的水合物 a、b、c

40°C 下，将 15 g 由实施例 1 制得的式 I 所示化合物，溶于 50 ml 水，搅拌使式 I 所示化合物完全溶解。冰乙酸调 pH 至 5.0，将溶液冷却至 22°C，式 I 所示化合物的水合物析出，慢慢加入乙醇 150ml，搅拌 2 小时。过滤，得到式 I 所示化合物的水合物。在 20°C 至 25°C 下，真空干燥式 I 所示化合物的水合物。干燥 1 小时，取水合物 1.0 g，

命名为式 I 所示化合物的水合物 a, 测得 a 中水的质量百分比含量为 42.0%。剩下样品继续干燥 3.5 小时, 取水合物 1.0 g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 b, 测得 b 中水的质量百分比含量为 17.5%。真空干燥箱中放入五氧化二磷, 剩下样品继续干燥 3 小时, 取水合物 1.0 g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 c, 测得 c 中水的质量百分比含量为 6.3%。

稳定性结果如下:

样品	样品水分含量	样品起始杂质含量	试验条件	
			0-8°C, 6 个月样品杂质含量	25°C, 6 个月样品杂质含量
水合物 a	42.0%	0.3%	0.6%	1.0%
水合物 b	17.5%	0.3%	0.3%	0.3%
水合物 c	6.3%	0.3%	0.6%	1.3%

实施例 8

制备式含有 I 所示化合物的水合物 d、e、f

20°C 下, 将 12 g 由实施例 1 制得的式 I 所示化合物, 溶于 40 ml 水, 搅拌使式 I 所示化合物完全溶解。冰乙酸调 pH 至 4.5, 慢慢加入正丙醇 180ml, 搅拌 2 小时, 式 I 所示化合物的水合物析出, 继续搅拌 2 小时以上。过滤, 得到式 I 所示化合物的水合物。在 20°C 至 25°C 下, 真空干燥式 I 所示化合物的水合物。干燥 1 小时, 取水合物 1.0 g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 d, 测得 d 中水的质量百分比含量为 31.0%。剩下样品继续干燥 4 小时, 取水合物 1.0 g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 e, 测得 e 中水的质量百分比含量为 9.2%。真空干燥箱中放入五氧化二磷, 剩下样品继续干燥 4 小时, 取水合物 1.0 g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 f, 测得 f 中水的质量百分比含量为 1.3%。

稳定性结果如下:

样品	样品水分含量	样品起始杂质含量	试验条件	
			0-8°C, 6 个月样品杂质含量	25°C, 6 个月样品杂质含量
水合物 d	31.0%	0.3%	0.5%	0.7%
水合物 e	9.2%	0.3%	0.3%	0.3%
水合物 f	1.3%	0.3%	0.7%	2.2%

通过上述实施例可以得出, 式 I 化合物的水合物在水分含量在 8.0%-30%, 具有优异的稳定性。式 I 化合物的水合物水分含量高于 30% 或者低于 8.0%, 式 I 化合物的水合物稳定性显著下降。

实施例 9

制备式含有 I 所示化合物的水合物 g、h、i (pH 影响)

30°C 下, 将 12 g 由实施例 1 制得的化合物 I, 溶于 60ml 水, 搅拌溶解。用冰乙酸调 pH 至 1.8, 慢慢加入 200ml 乙醇, 化合物 I 的固体析出。继续搅拌 1 小时, 抽滤。在 20°C 至 25°C 下, 真空干燥式 I 所示化合物的水合物。干燥 1 小时, 取水合物 1.0 g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 g, 测得 g 中水的质量百分比含量为 36.0%。剩下样品继续干燥 4 小时, 取水合物 1.0 g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 h, 测得 h 中水的质量百分比含量为 14.5%。真空干燥箱中放入五氧化二磷, 剩下样品继续干燥 4 小时, 取水合物 1.0 g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 i, 测得 i 中水的质量百分比含量为 6.3%。

10 稳定性结果如下:

样品	样品水分含量	样品起始杂质含量	试验条件	
			0-8°C, 6 个月样品杂质含量	25°C, 6 个月样品杂质含量
水合物 g	36.0%	1.7%	2.9%	3.9%
水合物 h	14.5%	1.7%	1.9%	2.6%
水合物 i	6.3%	1.8%	2.9%	4.1%

实施例 10

制备式含有 I 所示化合物的水合物 j、k、l (pH 影响)

30°C 下, 将 12 g 由实施例 1 制得的化合物 I, 溶于 60ml 水, 搅拌溶解。用冰乙酸调 pH 至 5.4, 慢慢加入 200ml 乙醇, 化合物 I 的固体析出。继续搅拌 1 小时, 抽滤, 在 20°C 至 25°C 下, 真空干燥式 I 所示化合物的水合物。干燥 1 小时, 取水合物 1.0 g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 j, 测得 j 中水的质量百分比含量为 35.0%。剩下样品继续干燥 4 小时, 取水合物 1.0 g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 k, 测得 k 中水的质量百分比含量为 14.1%。真空干燥箱中放入五氧化二磷, 剩下样品继续干燥 4 小时, 取水合物 1.0 g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 l, 测得 l 中水的质量百分比含量为 6.6%。

20 稳定性结果如下:

样品	样品水分含量	样品起始杂质含量	试验条件	
			0-8°C, 6 个月样品杂质含量	25°C, 6 个月样品杂质含量
水合物 j	35.0%	1.9%	3.1%	5.6%
水合物 k	14.1%	2.0 %	2.4%	3.0%
水合物 l	6.6%	2.1%	3.2%	5.7%

实施例 11

25 制备式含有 I 所示化合物的水合物 m、n、o (溶剂影响)

20°C 下，将 4.8g 由实施例 1 制得的化合物 I，溶于 14ml 水，冰乙酸调 pH 至 4.0，搅拌 1 小时，使化合物 I 完全溶解。慢慢加入乙腈 35ml 搅拌两小时有固体析出，继续搅拌 2 小时。抽滤，在 20°C 至 25°C 下，真空干燥式 I 所示化合物的水合物。干燥 1 小时，取水合物 1.0 g，命名为式 I 所示化合物的水合物 m，测得 m 中水的质量百分比含量为 25.0%。剩下样品继续干燥 4 小时，取水合物 1.0 g，命名为式 I 所示化合物的水合物 n，测得 n 中水的质量百分比含量为 18.1%。真空干燥箱中放入五氧化二磷，剩下样品继续干燥 4 小时，取水合物 1.0 g，命名为式 I 所示化合物的水合物 o，测得 o 中水的质量百分比含量为 10.2%。

10 稳定性结果如下：

样品	样品水分含量	样品起始杂质含量	试验条件	
			0-8°C, 6 个月样品杂质含量	25°C, 6 个月样品杂质含量
水合物 m	25.0%	2.1%	2.5%	3.2%
水合物 n	18.1%	2.2%	2.5%	3.3%
水合物 o	10.2%	2.2%	2.5%	3.3%

实施例 12

制备式含有 I 所示化合物的水合物 p、q、r(溶剂影响)

18°C 下，将 4.2g 由实施例 1 制得的化合物 I，溶于 14ml 水，冰乙酸调 pH 至 4.0，搅拌 1 小时，使化合物 I 完全溶解。慢慢加入丙酮 40ml 搅拌两小时有固体析出，继续搅拌 2 小时。抽滤，在 20°C 至 25°C 下，真空干燥式 I 所示化合物的水合物。干燥 1 小时，取水合物 1.0 g，命名为式 I 所示化合物的水合物 p，测得 p 中水的质量百分比含量为 23.8%。剩下样品继续干燥 4 小时，取水合物 1.0 g，命名为式 I 所示化合物的水合物 q，测得 q 中水的质量百分比含量为 15.6%。真空干燥箱中放入五氧化二磷，剩下样品继续干燥 4 小时，取水合物 1.0 g，命名为式 I 所示化合物的水合物 r，测得 r 中水的质量百分比含量为 7.6%。

20 稳定性结果如下：

样品	样品水分含量	样品起始杂质含量	试验条件	
			0-8°C, 6 个月样品杂质含量	25°C, 6 个月样品杂质含量
水合物 p	23.8%	2.1%	3.1%	5.2%
水合物 q	15.6%	2.2%	3.1%	5.3%
水合物 r	7.6%	2.2%	4.2%	7.6%

25 通过上述实施例可以得出，pH 和溶剂的选择对于获得具有高稳定性的水合物具

有显著的影响，pH控制在2.0-5.0范围之外或选择本发明以外的溶剂所制备的式I化合物的水合物，其稳定性会显著的下降。但即便如此，式I化合物的水合物在水分含量8.0%-30%时稳定性也明显优于水分含量高于30%或者低于8.0%的水合物。

5 实施例 13

制备式 II 所示化合物

参照 W02004014879 中的米卡芬净合成工艺，由式 I 化合物进行式 II 化合物的合成

10 将本申请实施例 2 获得的含有式 I 所示化合物的水合物 A (1.07 mmol, 1.00 g) 溶解于 DMF 12ml, 冰浴冷却至 0℃ 以下，加入二异丙基乙胺 (0.22g, 1.67mmol)，保持温度在 0℃，缓慢加入 MKC-8 (1-[4-[5-(4-戊氧基苯基)异噁唑-3-基]苯甲酰氧基]-1H-1, 2, 3-苯并三氮唑) (0.53g, 1.14mmol)，反应升温至 2-6℃，反应 4 小时，反应结束后直接将 60ml 乙酸乙酯加入反应液中，继续搅拌 1 小时，过滤，得米卡芬净二异丙基乙胺盐。将该盐溶于丙酮 30ml 和乙酸乙酯 30ml，浆洗，过滤。
15 真空干燥米卡芬净二异丙基乙胺盐去除残留的有机溶剂，HPLC 分析米卡芬净二异丙基乙胺盐纯度为 99.35%，收率 91.9%。

实施例 14

用式 I 所示化合物的水合物 B、C、D、H、N、S 制备式 II 所示化合物

20 参照 W02004014879 中的米卡芬净合成工艺，由式 I 化合物进行式 II 化合物的合成

分别将本申请实施例 2、实施例 3、实施例 4、实施例 5 所得到的式 I 化合物的水合物 B、C、D、H、N、S 各 (1.07mmol, 1.00g) 溶解于 DMF 12ml, 冰浴冷却至 0℃ 以下，各加入二异丙基乙胺 (0.22g, 1.67mmol)，保持温度在 0℃，缓慢各加入 MKC-8 (1-[4-[5-(4-戊氧基苯基)异噁唑-3-基]苯甲酰氧基]-1H-1, 2, 3-苯并三氮唑) (0.53g, 1.14mmol)，反应升温至 2-6℃，反应 4 小时，反应结束后，每反应液中分别加入 60ml 乙酸乙酯，继续搅拌 1 小时，过滤，得米卡芬净二异丙基乙胺盐。分别上述所得到盐用丙酮 30ml 和乙酸乙酯 30ml，浆洗，过滤。真空干燥米卡芬净二异丙基乙胺盐去除残留的有机溶剂，HPLC 分析米卡芬净二异丙基乙胺盐纯
25 度结果和合成收率结果见下表。
30

水合物	B	C	D	H	N	S
HPLC 纯度%	99.42%	99.44%	99.45%	99.42%	99.32%	99.38%
合成收率%	93.2%	95.1%	94.5%	98.0%	93.9%	96.5%

比较例 1

用式 I 所示化合物水分含量小于 8% 的水合物制备式 II 所示化合物

参照 W02004014879 中的米卡芬净合成工艺, 由式 I 化合物进行式 II 化合物的合成

5 分别将实施例 2、实施例 3、实施例 4、实施例 6、实施例 7、实施例 8 所得到的式 I 化合物的水合物 E、J、O、Y、c、f 各 (1.07mmol, 1.00g)。溶解于 DMF12ml, 冰浴冷却至 0℃ 以下, 各加入二异丙基乙胺 (0.22g, 1.67mmol), 保持温度在 0℃, 缓慢各加入 MKC-8 (1-[4-[5-(4-戊氧基苯基)异噁唑-3-基]苯甲酰氧基]-1H-1, 2, 3-苯并三氮唑) (0.53g, 1.14mmol), 反应升温至 2-6℃, 反应 4 小时, 反应结束后, 每反应液中分别加入 60ml 乙酸乙酯, 继续搅拌 1 小时, 过滤, 得米卡芬净二异丙基乙胺盐。分别上述所得到盐用丙酮 30ml 和乙酸乙酯 30ml, 浆洗, 10 过滤。真空干燥米卡芬净二异丙基乙胺盐去除残留的有机溶剂, HPLC 分析米卡芬净二异丙基乙胺盐纯度结果和合成收率结果见下表。

水合物	E	J	O	Y	c	f
HPLC 纯度%	99.10%	99.04%	99.00%	98.82%	99.12%	98.78%
合成收率%	87.9%	85.1%	84.5%	88.0%	83.2%	86.7%

15 通过上述比较例可以得出, 式 I 化合物水分含量小于 8% 的水合物在制备式 II 化合物时, 式 II 化合物的 HPLC 纯度和合成收率都有所降低。

比较例 2

用式 I 所示化合物水分含量大于 30% 的水合物制备式 II 所示化合物

20 参照 W02004014879 中的米卡芬净合成工艺, 由式 I 化合物进行式 II 化合物的合成

分别将实施例 3、实施例 5、实施例 6、实施例 7、实施例 8、实施例 9 所得到的式 I 化合物的水合物 F、P、U、a、d、g 各 (1.07mmol, 1.00g)。溶解于 DMF12ml, 冰浴冷却至 0℃ 以下, 各加入二异丙基乙胺 (0.22g, 1.67mmol), 保持温度在 0℃, 缓慢各加入 MKC-8 (1-[4-[5-(4-戊氧基苯基)异噁唑-3-基]苯甲酰氧基]-1H-1, 2, 3-苯并三氮唑) (0.53g, 1.14mmol), 反应升温至 2-6℃, 反应 4 小时, 反应结束后, 每反应液中分别加入 60ml 乙酸乙酯, 继续搅拌 1 小时, 过滤, 得米卡芬净二异丙基乙胺盐。分别上述所得到盐用丙酮 30ml 和乙酸乙酯 30ml, 浆洗, 25 过滤。真空干燥米卡芬净二异丙基乙胺盐去除残留的有机溶剂, HPLC 分析米卡芬净二异丙基乙胺盐纯度结果和合成收率结果见下表。

水合物	F	P	U	a	d	g
HPLC 纯度%	99.19%	98.99%	99.13%	98.87%	99.06%	98.88%
合成收率%	83.1%	85.6%	80.5%	81.8%	83.2%	76.7%

通过上述比较例可以得出，式 I 化合物水分含量大于 30% 的水合物在制备式 II 化合物时，式 II 化合物的 HPLC 纯度和合成收率都有所降低。

5 比较例 3

用实施例 1 中的式 I 所示化合物水合物制备式 II 所示化合物

参照 W02004014879 中的米卡芬净合成工艺，由式 I 化合物进行式 II 化合物的合成

将实施例 1 获得的含有式 I 所示化合物的水合物(1.07 mmol, 1.00 g)。溶解于
10 DMF 12ml, 冰浴冷却至 0℃ 以下，加入二异丙基乙胺 (0.22g, 1.67mmol)，保持温度在 0℃，缓慢加入 MKC-8 (1-[4-[5-(4-戊氧基苯基)异噁唑-3-基]苯甲酰氧基]-1H-1,2,3-苯并三氮唑) (0.53g, 1.14mmol)，反应升温至 2-6℃，反应 4 小时，反应结束后直接将 60ml 乙酸乙酯加入反应液中，继续搅拌 1 小时，过滤，得米卡芬净二异丙基乙胺盐。将该盐溶于丙酮 30ml 和乙酸乙酯 30ml，浆洗，过滤。真空
15 干燥米卡芬净二异丙基乙胺盐去除残留的有机溶剂，HPLC 分析米卡芬净二异丙基乙胺盐纯度为 95.7%，收率 75.2%。

通过上述比较例可以得出，用实施例 1 中的式 I 所示化合物水合物在制备式 II 化合物时，式 II 化合物的 HPLC 纯度和合成收率都显著降低。

20 实施例 15

用式 I 所示化合物水合物制备式 II 所示化合物

参照 W02004014879 中的米卡芬净合成工艺，由式 I 化合物进行式 II 化合物的合成

分别将实施例 9、实施例 10、实施例 12 所得到的式 I 化合物的水合物 h、i、
25 j、k、q、r 各 (1.07mmol, 1.00g)。溶解于 DMF 12ml, 冰浴冷却至 0℃ 以下，各加入二异丙基乙胺 (0.22g, 1.67mmol)，保持温度在 0℃，缓慢各加入 MKC-8 (1-[4-[5-(4-戊氧基苯基)异噁唑-3-基]苯甲酰氧基]-1H-1,2,3-苯并三氮唑) (0.53g, 1.14mmol)，反应升温至 2-6℃，反应 4 小时，反应结束后，每反应液中分别加入 60ml 乙酸乙酯，继续搅拌 1 小时，过滤，得米卡芬净二异丙基乙胺盐。分
30 别上述所得到盐用丙酮 30ml 和乙酸乙酯 30ml，浆洗，过滤。真空干燥米卡芬净二异丙基乙胺盐去除残留的有机溶剂，HPLC 分析米卡芬净二异丙基乙胺盐纯度结果和合成收率结果见下表。

水合物	h	i	j	k	q	r
HPLC 纯度%	97.49%	97.02%	97.03%	97.57%	97.46%	96.88%
合成收率%	80.1%	76.6%	77.5%	80.0%	80.2%	73.7%

通过上述比较例可以得出，用比较例中的式 I 所示化合物水合物在制备式 II 化合物时，式 II 化合物的 HPLC 纯度和合成收率都显著降低。但式 I 所示化合物水合物水分含量控制在 8.0%-30% 时，制备式 II 化合物的 HPLC 纯度和合成收率，略好于水分含量控制在 8.0%-30% 之外时式 II 化合物的 HPLC 纯度和合成收率。

5

实施例 16

药物组合物的制备

实施例 2 获得的含有式 I 所述化合物的水合物 B	乳糖	无水柠檬酸	氢氧化钠
2.5 g	20 g	适量	适量

10 将 20 g 乳糖在低于 50°C 加热下溶于纯水(200 ml)。冷却至 20°C 以下后，向乳糖溶液中加入实施例 2 获得的含有式 I 所述化合物的水合物 B 2.5 g，在温和搅拌下避免产生气泡。在加入 2% 柠檬酸水溶液(0.95 ml)后，向溶液中加入 0.4% 氢氧化钠水溶液(约 24 ml)，以调节 pH5.5，然后用纯水稀释，产生给定的体积(250 ml)。将所得的溶液分装到 100 个 10ml 体积的管形瓶中，每个管形瓶 2.5 ml。用常规方法，用冻干机将各个管形瓶中的溶液冻干，以获得各含 25 mg 含有式 I 化合物的水合物的冻干组合物。

15

以上所述仅为本发明的较佳实施例而已，并非用以限定本发明的实质技术内容范围，本发明的实质技术内容是广义地定义于申请的权利要求范围中，任何他人完成的技术实体或方法，若是与申请的权利要求范围所定义的完全相同，也或是一种等效的变更，均将被视为涵盖于该权利要求范围之中。

(b) 通过降温和/或添加与水互溶的有机溶剂 (i) 得到上述含有式 I 所示化合物的水合物;

(c) 离心或过滤得到该水合物;

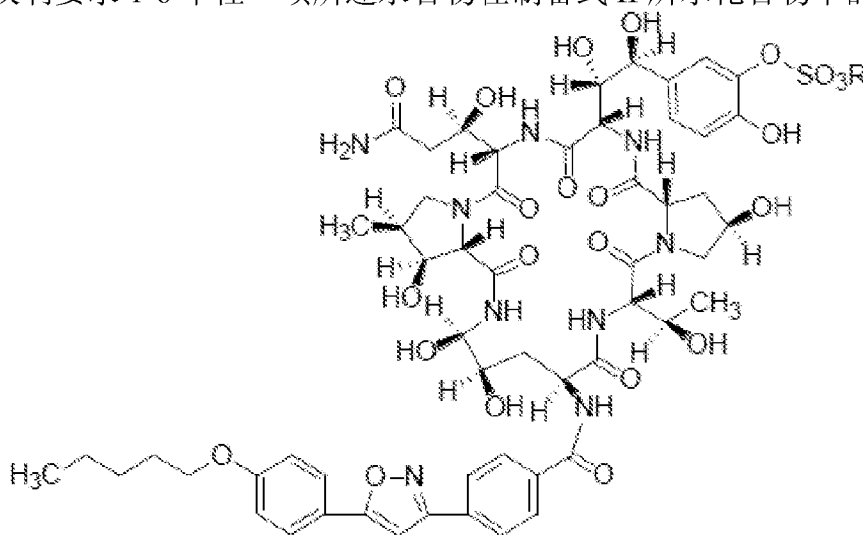
(d) 真空干燥步骤(c)所得水合物, 将水合物中水的质量百分含量控制在所述范

5 围。

8. 如权利要求 7 所述的方法, 其特征在于, 所述有机溶剂 (i) 选自 C1-C4 低级醇。

9. 如权利要求 8 所述的方法, 其特征在于, 所述低级醇选自: 甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇中的一种或多种。

10 10. 如权利要求 1-6 中任一项所述水合物在制备式 II 所示化合物中的用途



II。

11. 如权利要求 1-6 中任一项所述的水合物在制备治疗真菌感染的药物中的用途。

12. 一种药物组合物, 其特征在于, 所述药物组合物中含有如权利要求 1-6 中任
15 一项所述的水合物和药学上可接受的载体。

13. 一种制备如权利要求 12 所述药物组合物的方法, 其特征在于, 所述的方法包括: 将权利要求 1-6 中任一项所述的水合物和药学上可接受的载体混合, 得到如权利要求 12 所述的药物组合物。

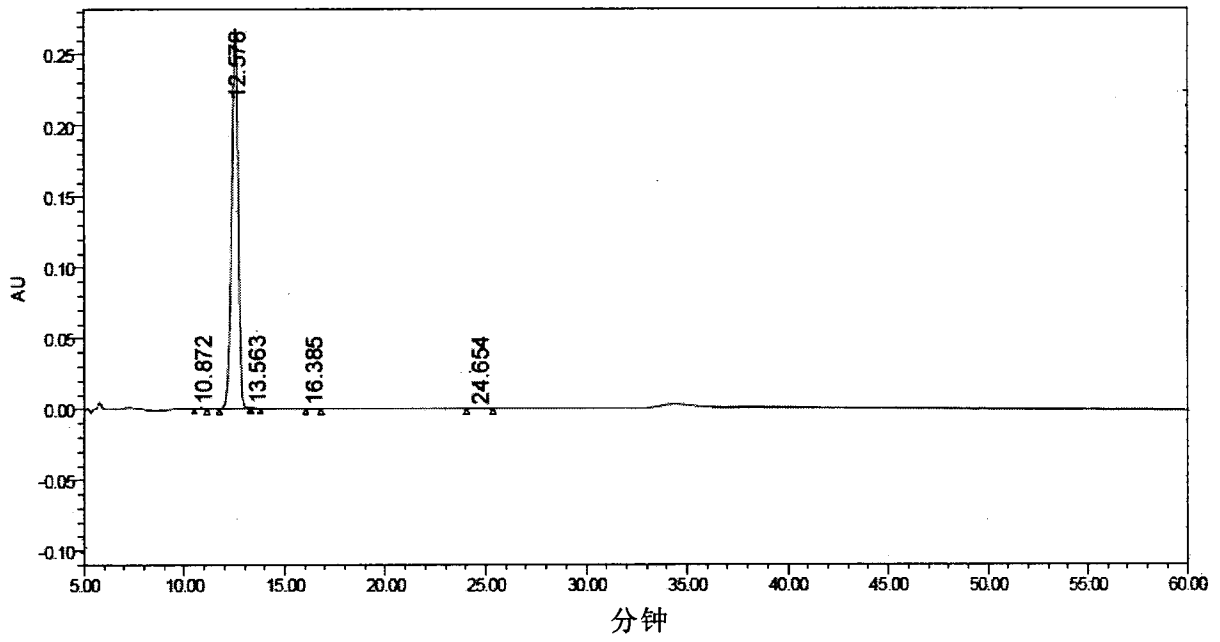


图 1

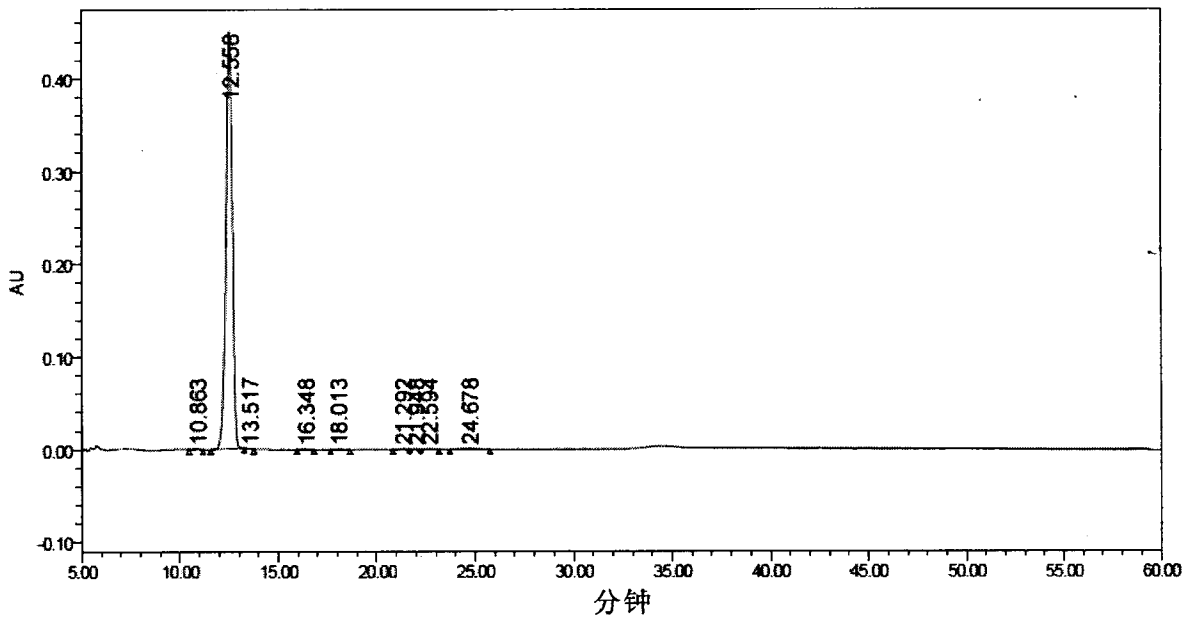


图 2

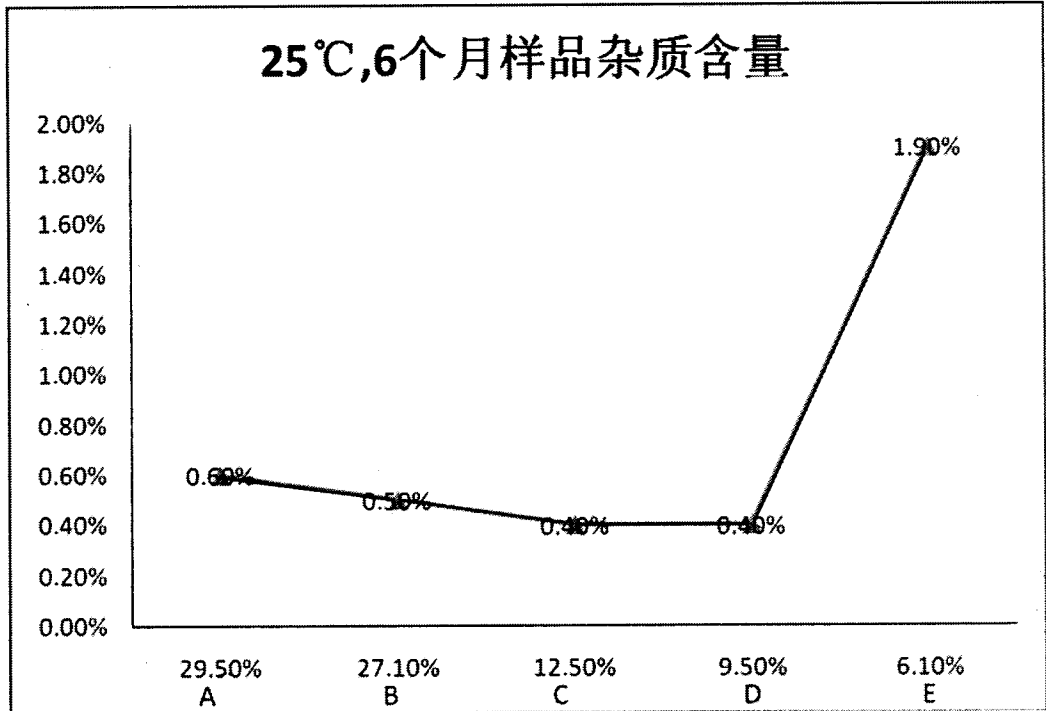


图 3

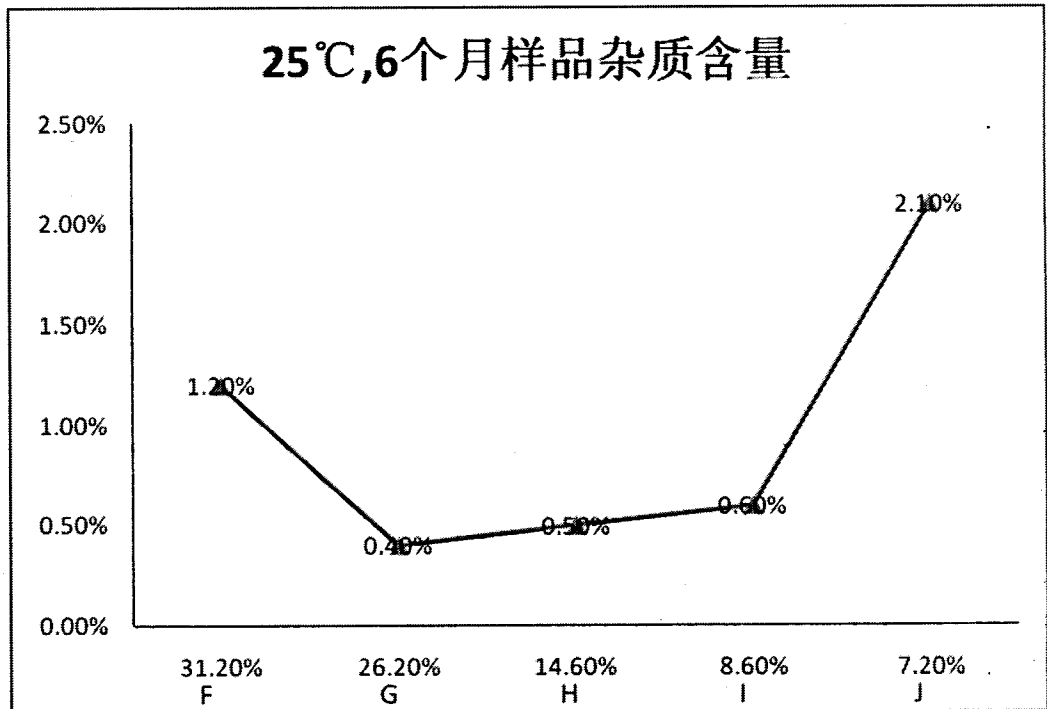


图 4

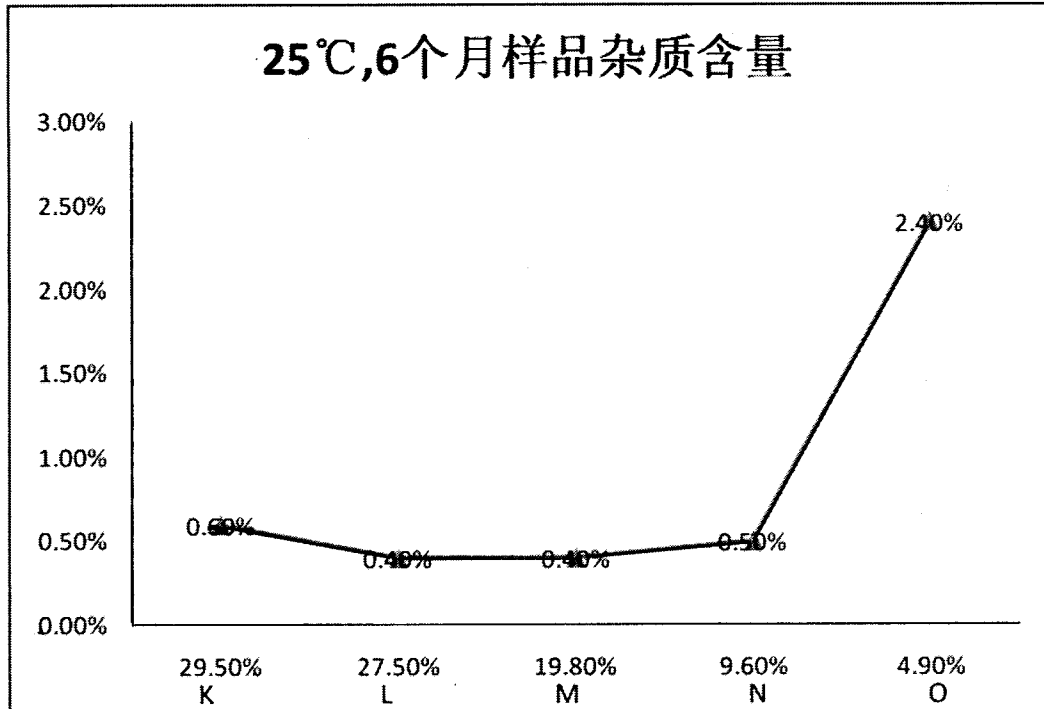


图 5

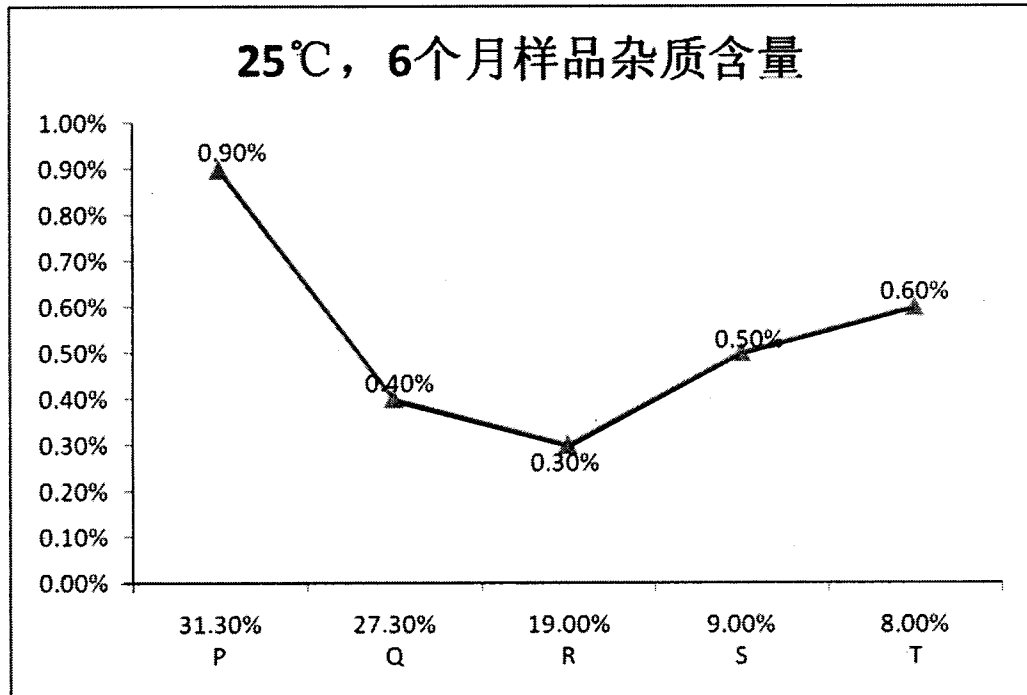


图 6

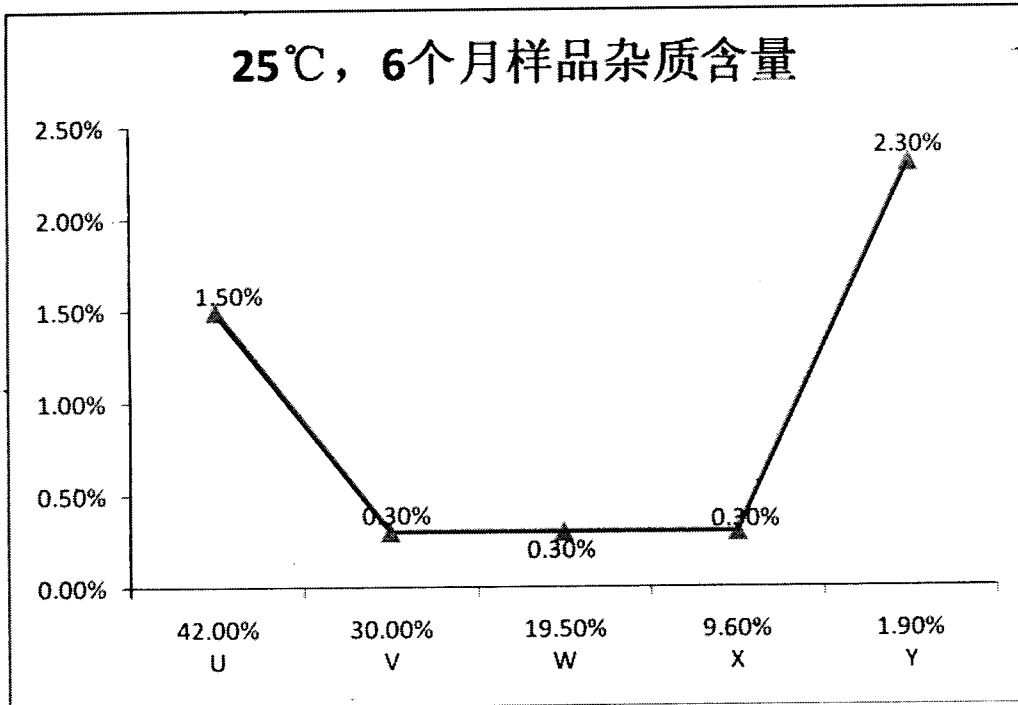


图 7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/073516

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07K 7/- A61K 38/- A61P 31/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI; EPODOC; CNKI; CNPAT; CA: mycamine; micafungin; cyclo peptide; hydrate

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 1059729 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 25 March 1992 (25.03.1992), description, pages 8 and 49-53, and embodiment 1	1-9, 11-13
Y		10
Y	CN 1168675 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 24 December 1997 (24.12.1997), description, pages 139-144	10
PX	CN 102627689 A (SHANGHAI TECHWELL BIOPHARMACEUTICAL CO., LTD.), 08 August 2012 (08.08.2012), claims 1-13	1-13

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>
---	---

<p>Date of the actual completion of the international search</p> <p style="text-align: center;">02 May 2013 (02.05.2013)</p>	<p>Date of mailing of the international search report</p> <p style="text-align: center;">04 July 2013 (04.07.2013)</p>
<p>Name and mailing address of the ISA/CN:</p> <p>State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451</p>	<p>Authorized officer</p> <p style="text-align: center;">HAO, Peng</p> <p>Telephone No.: (86-10) 82246764</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2013/073516

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 1059729 A	25.03.1992	EP 0462531 A	27.12.1991
		NO 912347 A	19.12.1991
		HUT 58108 A	28.01.1992
		CA 2044746 A	19.12.1991
		AU 7843591 A	16.01.1992
		FI 912873 A	19.12.1991
		PT 98023 A	31.03.1992
		ZA 9104677 A	29.04.1992
		JP 4352799 A	07.12.1992
		EP 0462531 A3	04.11.1992
		AU 651347 B	21.07.1994
		US 5376634 A	27.12.1994
		EP 0462531 B1	02.10.1996
		IL 98506 A	12.09.1996
		DE 69122432 E	07.11.1996
		ES 2093658 T3	01.01.1997
		RU 2108342 C1	10.04.1998
		KR 100199535 B1	15.06.1999
		CA 2044746 C	07.08.2001
		JP 3307410 B2	24.07.2002
		IE 82545 B	16.10.2002
		CN 1040541 C	04.11.1998
		CN 1168675 A	24.12.1997
AU 3578095 A	02.05.1996		
ZA 9508458 A	31.07.1996		
BR 9504791 A	22.10.1996		
FI 971397 A	27.05.1997		
N0971544 A	04.06.1997		
EP 0788511 A1	13.08.1997		
MX 9702531 A1	01.06.1997		
JPH 10507174 A	14.07.1998		
HUT 77736 A	28.07.1998		
KR 977007150 A	01.12.1997		
AU 696949 B	24.09.1998		
JP 10324695 A	08.12.1998		
JP 2897427 B2	31.05.1999		
US 6107458 A	22.08.2000		
IL 115484 A	16.07.2000		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2013/073516

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		RU 2165423 C2	20.04.2001
		US 6265536 B1	24.07.2001
		EP 0788511 B1	11.12.2002
		DE 69529172 E	23.01.2003
		KR 100353303 B	15.01.2003
		ES 2187575 T3	16.06.2003
		JP 3518665 B2	12.04.2004
		TW 562808 A	21.11.2003
		MX 220854 B	10.06.2004
		INCHE 9501286 A	25.02.2005
		PH 1199551383 B1	05.05.2005
		CN 1203089 C	25.05.2005
		CA 2202058 C	06.11.2007
		FI 119988 B1	29.05.2009
		IN 210631 B	14.12.2007
		N0328483 B1	01.03.2010
		BR 9504791 B1	05.10.2010
CN 102627689 A	08.08.2012	None	None

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/073516

CONTINUATION: CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07K 7/56 (2006.01) i

A61K 38/12 (2006.01) i

A61P 31/10 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2013/073516

A. 主题的分类		
参见附加页		
按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类		
B. 检索领域		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
IPC: C07K 7/- A61K 38/- A61P 31/-		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))		
WPI; EPODOC; CNKI; CNPAT; CA; 米开民; 米卡芬净; 环肽; 水合物; mycamine; micafungin; cyclo peptide; hydrate		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 1059729 A (藤泽药品工业株式会社) 25. 3 月 1992 (25.03.1992) 说明书第 8 页、第 49-53 页实施例 1	1-9, 11-13
Y		10
Y	CN 1168675 A (藤泽药品工业株式会社) 24. 12 月 1997 (24.12.1997) 说明书第 139-144 页	10
PX	CN 102627689 A (上海天伟生物制药有限公司) 08. 8 月 2012 (08.08.2012) 权利要求 1-13	1-13
<input type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件		“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件
国际检索实际完成的日期 02. 5 月 2013 (02.05.2013)		国际检索报告邮寄日期 04.7 月 2013 (04.07.2013)
ISA/CN 的名称和邮寄地址: 中华人民共和国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号: (86-10)62019451		受权官员 郝鹏 电话号码: (86-10) 82246764

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2013/073516

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN1059729A	25.03.1992	EP0462531A	27.12.1991
		NO912347A	19.12.1991
		HUT58108A	28.01.1992
		CA2044746A	19.12.1991
		AU7843591A	16.01.1992
		FI912873A	19.12.1991
		PT98023A	31.03.1992
		ZA9104677A	29.04.1992
		JP4352799A	07.12.1992
		EP0462531A3	04.11.1992
		AU651347B	21.07.1994
		US5376634A	27.12.1994
		EP0462531B1	02.10.1996
		IL98506A	12.09.1996
		DE69122432E	07.11.1996
		ES2093658T3	01.01.1997
		RU2108342C1	10.04.1998
		KR100199535B1	15.06.1999
		CA2044746C	07.08.2001
		JP3307410B2	24.07.2002
IE82545B	16.10.2002		
CN1040541C	04.11.1998		
CN1168675A	24.12.1997	WO9611210A1	18.04.1996
		AU3578095A	02.05.1996
		ZA9508458A	31.07.1996
		BR9504791A	22.10.1996
		FI971397A	27.05.1997
		NO971544A	04.06.1997
		EP0788511A1	13.08.1997
		MX9702531A1	01.06.1997
		JPH10507174A	14.07.1998
		HUT77736A	28.07.1998
		KR977007150A	01.12.1997
		AU696949B	24.09.1998
		JP10324695A	08.12.1998
		JP2897427B2	31.05.1999
		US6107458A	22.08.2000
		IL115484A	16.07.2000

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2013/073516

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
		RU2165423C2	20.04.2001
		US6265536B1	24.07.2001
		EP0788511B1	11.12.2002
		DE69529172E	23.01.2003
		KR100353303B	15.01.2003
		ES2187575T3	16.06.2003
		JP3518665B2	12.04.2004
		TW562808A	21.11.2003
		MX220854B	10.06.2004
		INCHE9501286A	25.02.2005
		PH1199551383B1	05.05.2005
		CN1203089C	25.05.2005
		CA2202058C	06.11.2007
		FI119988B1	29.05.2009
		IN210631B	14.12.2007
		NO328483B1	01.03.2010
		BR9504791B1	05.10.2010
CN102627689A	08.08.2012	无	无

续：主题的分类

C07K 7/56 (2006.01) i

A61K 38/12 (2006.01) i

A61P 31/10 (2006.01) i