



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111004167 B

(45) 授权公告日 2024. 03. 22

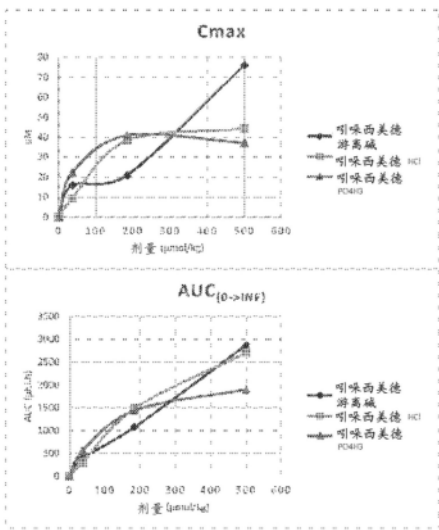
(21) 申请号 201911070622.0
(22) 申请日 2016.06.02
(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111004167 A
(43) 申请公布日 2020.04.14
(30) 优先权数据
62/196,671 2015.07.24 US
62/305,748 2016.03.09 US
(62) 分案原申请数据
201680036956.4 2016.06.02
(73) 专利权人 新联基因公司
地址 美国艾奥瓦州
(72) 发明人 M·莫蒂诺 S·库马尔
F·贾普里 J·瓦尔多
H·普特蒂里 H·庄
(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.
C07D 209/24 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07F 9/6574 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61K 38/05 (2006.01)
C07K 5/062 (2006.01)
C07K 5/065 (2006.01)
C07K 5/068 (2006.01)
C07K 5/072 (2006.01)
(56) 对比文件
WO 2008100562 A2,2008.08.21
US 2004234623 A1,2004.11.25
US 2012277217 A1,2012.11.01
芦金荣 等.28.2.2前药原理.《化学药物》.
东南大学出版社,2013,第441-443页.
审查员 卢伟

权利要求书1页 说明书95页 附图6页

(54) 发明名称
1-甲基-D-色氨酸的盐和前药

(57) 摘要
本发明提供了吲哚西美德前药和盐化合物及包含吲哚西美德盐和前药的药物组合物,其在需要由吲哚胺-2,3-双加氧酶途径介导的免疫抑制治疗的患者,诸如患有癌症或慢性传染病的患者中,相较于直接施用吲哚西美德产生了提高的血浆浓度和吲哚西美德暴露。



以胶囊形式经口给药后大鼠中吲哚西美德及其盐的Cmax和AUC的剂量依赖性

1. 一种吲哚西美德的前药或其药学上可接受的盐,其选自:
N^α- (L-亮氨酸)-1-甲基-D-色氨酸乙酯或其HCl、H₃PO₄、CH₃SO₃H或苯磺酸盐;
N^α- (L-甲硫氨酸)-1-甲基-D-色氨酸乙酯或其HCl或H₃PO₄盐;
1-甲基-D-色氨酸2,3-二羟丙酯或其HCl、H₃PO₄或H₂SO₄盐;
N^α- (L-亮氨酸)-1-甲基-D-色氨酸或其HCl盐;
N^α- (L-甲硫氨酸)-1-甲基-D-色氨酸或其HCl或H₃PO₄盐;
N^α- (L-异亮氨酸)-1-甲基-D-色氨酸乙酯或其HCl盐;
N^α- (L-甘氨酸)-1-甲基-D-色氨酸或其HCl或H₃PO₄盐;
(S)-5-氨基-6-(((R)-1-羧基-2-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-6-氧代己酸或其HCl盐;
N^α- (L-谷酰氨基)-1-甲基-D-色氨酸乙酯或其HCl、CH₃SO₃H或H₂SO₄盐;
1-甲基-D-色氨酸2-(二甲基氨基)乙酯或其HCl盐;
1-甲基-D-色氨酸(2-乙氧基-2-氧桥-1,3,2-二氧杂磷杂环戊烷-4-基)甲酯或其HCl盐;
1-甲基-D-色氨酸2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酯或其HCl盐;和
1-甲基-D-色氨酸乙酯或其HCl盐。
2. 如权利要求1所述的前药,其中所述前药是N^α- (L-亮氨酸)-1-甲基-D-色氨酸乙酯或其HCl、H₃PO₄、CH₃SO₃H或苯磺酸盐。
3. 如权利要求1所述的前药,其中所述前药是N^α- (L-亮氨酸)-1-甲基-D-色氨酸乙酯或其HCl盐。
4. 如权利要求1所述的前药,其中所述药学上可接受的盐是HCl盐。
5. 一种吲哚西美德的前药,所述前药是1-甲基-D-色氨酸异丙酯。
6. 一种药物组合物,其包含如权利要求1-5中任一项所述的前药或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。
7. 如权利要求6所述的药物组合物,其中所述组合物是固体胶囊剂、片剂或丸剂。
8. 如权利要求6或7所述的药物组合物,其中所述组合物是可溶性胶囊剂。
9. 如权利要求6-8中任一项所述的药物组合物在制备用于治疗吲哚胺-2,3-双加氧酶(IDO)相关癌症的药物中的用途。
10. 如权利要求9所述的用途,其中所述癌症是黑素瘤、结肠癌、肺癌或乳腺癌。
11. 如权利要求9所述的用途,其中所述癌症是黑素瘤。

1-甲基-D-色氨酸的盐和前药

[0001] 本申请是申请日为2016年6月2日、申请号为201680036956.4 (国际申请号为PCT/US2016/035391)、名称为“1-甲基-D-色氨酸的盐和前药”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2015年7月24日提交的美国临时申请序列号62/196,671和2016年3月9日提交的美国临时申请序列号62/305,748的优先权,其全部内容通过引用在此整体并入。

[0004] 发明背景

发明领域

[0005] 本公开涉及用于抑制吲哚胺-2,3-双加氧酶途径的化合物,特别是具有相对于吲哚西美德(indoximod)具有增强的药代动力学特性的吲哚西美德的盐和前药

[0006] 相关技术的概述

[0007] 色氨酸降解成犬尿氨酸通过由类浆细胞树突细胞、胎盘细胞、上皮细胞和肿瘤细胞表达的吲哚胺-2,3-双加氧酶(IDO1)介导,并通过主要由肝脏和肿瘤细胞表达的色氨酸-2,3-双加氧酶(TDO2)介导。

[0008] IDO1通过在反应性效应T细胞上引发无反应性并通过调节调节性T细胞(Treg)的分化和活化来在调节免疫应答中起重要作用。从更一般的观点来看,IDO酶参与包括所有直接或间接有助于调节依赖于IDO活性的免疫抑制功能的蛋白质(包括介导IDO表达诱导、由还原酶激活酶促活性、调节活性的翻译后修饰、蛋白质降解以及由低浓度Trp和存在Trp分解代谢物[统称为犬尿氨酸(Kyns)]引发的信号的解译和传播)的途径,包括整合到通用控制非阻抑-2(GCN2)途径、芳基羟受体(AhR)途径和哺乳动物雷帕霉素靶标(mTOR)途径的分解代谢应激传感器。这个在中心处具有IDO的整合下游调控途径的概念已经出现在由多个研究组进行的多个模型系统的研究中,并且这个注释对于了解IDO途径如何被诱导、IDO如何发挥下游效应以及直接靶向IDO或靶向IDO途径的其它组件的IDO途径抑制剂的作用机制可能是非常关键的[1,2]。

[0009] 因此,直接药理学抑制IDO1酶促活性或抑制激活IDO1酶的上游因子或抑制IDO1酶促活性的下游效应应通过多个机制刺激免疫应答,所述机制可能涉及阻止效应T细胞的无反应性、重新激活无反应性效应T细胞、预防调节性T细胞的激活、促进Treg至促炎症TH17细胞的表型转化,并促进免疫抑制树突细胞至免疫刺激树突细胞的表型重编程。

[0010] 由于这些原因,许多IDO的酶促抑制剂已经被描述,并正在开发用于治疗或预防IDO相关疾病,诸如癌症和传染性疾病。文献中已经描述了作为竞争性或非竞争性抑制剂来抑制IDO酶促活性的许多分子,例如在专利申请W02012142237、W02014159248、W02011056652、W02009132238、W02009073620、W02008115804、W0 2014150646、W0 2014150677、W0 2015002918、W0 2015006520、W0 2014141110、W0 2014/186035、W0 2014/081689、US7714139、US8476454、US7705022、US 8993605、US 8846726、US 8951536、US7598287中。

[0011] 临床前模型中研究的第一IDO途径抑制剂之一是1-甲基-DL-色氨酸(1mT),一种对

映异构体的外消旋混合物,其显示可介导小鼠中同种异体胎儿的免疫依赖性排斥[3]和化疗和放疗的抗肿瘤活性的免疫依赖性增强[4]。这些对映异构体的每一种显示了不同的生物特性。已经证明L-甲基-L-色氨酸(L1mT)在使用纯化的重组IDO1酶的无细胞测定中和在用INF γ 处理的肿瘤细胞中或在异源启动子控制下编码IDO1的表达载体转染的肿瘤细胞系中抑制IDO1酶促活性($K_i = 34\mu\text{M}$, [5]),而D异构体(吲哚西美德)在这些类型的测定中不抑制酶促活性[6]。尽管如此,两种异构体都能够在使用IDO+树突细胞作为刺激细胞的MLR测定中或者使用从肿瘤引流淋巴结分离的IDO+DC进行的同基因抗原依赖性T细胞增殖测定恢复T细胞增殖[6]。在存在IDO+DC的这种类型的测定中,T细胞不增殖。然而,这些抑制剂对IDO途径的抑制恢复了T细胞的增殖能力。有趣的是,两种异构体在该测定中显示不同的效力,其中吲哚西美德比L1mT($EC_{50} = 80-100\mu\text{M}$)或外消旋混合物($80-100\mu\text{M}$)更有效($EC_{50} = 30\mu\text{M}$) [6]。此外,尽管事实上吲哚西美德在其它类型的测定中不显示出酶促活性的抑制,但是其显示出在这种共培养测定中抑制酶促活性,如通过降低的Trp降解和Kyn合成所见。

[0012] 一个有点令人困惑的问题是,吲哚西美德在体外不显示IDO1酶促活性的抑制,但是以某种方式模拟在体内或在基于细胞的测定中的IDO1抑制的生物学后果。许多研究实验室的实验证据指出,吲哚西美德参与了IDO1途径的抑制。这可能发生的几种可能的机制是: 1) 抑制IDO1的同种型, 2) 抑制IDO2, 3) 可替代形成吲哚西美德-衍生的代谢物, 4) 吲哚西美德外消旋化为L1mT, 5) 抑制Trp转运, 6) 通过形成吲哚西美德-tRNA复合物抑制GCN2途径, 7) 抑制参与Trp感应的酶诸如WARS1或WARS2, 8) 在氨基酸耗竭诱导的应激条件下自噬的改变或9) 在氨基酸缺乏条件下失活mTOR的旁路机制[7]。这些机制未必是相互排斥的,并且到目前为止与当前的实验数据是相容的。需要进一步的研究来阐明这些生物化学机制中的哪一种负责吲哚西美德的生物活性。

[0013] 吲哚西美德在体内和体外解除免疫抑制的生物学活性得到了在许多实验室中在小鼠临床前模型中进行的研究所支持。吲哚西美德已经在以下生物学测定中证明了活性:

[0014] 1. 联合化疗, 吲哚西美德在异位黑素瘤、结肠肿瘤和肺肿瘤的动物模型中以及原位和内生乳腺肿瘤模型中表现出抗肿瘤作用。吲哚西美德的抗肿瘤作用在裸小鼠和IDO1-KO小鼠中丧失[6]。

[0015] 2. 吲哚西美德可以预防体内成熟Treg的活化过程,并促进Treg的体外和体内反式分化为促炎性TH17样T细胞[8,9]。

[0016] 3. 在肿瘤疫苗接种方案中,两种不同抗肿瘤疫苗与吲哚西美德的组合可有效将较高比例的Treg细胞转化成TH17样T细胞,同时具有抗肿瘤作用[9]。

[0017] 4. 在黑素瘤模型中,抗CTLA4(伊匹单抗)和吲哚西美德的组合导致协同抗肿瘤作用[10]。

[0018] 5. 在体内,当在可移植的黑素瘤及可移植(4T1)和内生(mmTV-neu)乳腺癌的小鼠模型中测试时,吲哚西美德在使用环磷酰胺、紫杉醇或吉西他滨的化学-免疫治疗方案中作为抗癌剂更有效[6]。

[0019] 6. IDO1通过依赖于GCN2的机制经由Trp耗竭和Trp分解代谢物存在的综合作用也参与了将初始CD4⁺ T细胞分化成Treg[11,12]。在吲哚西美德的存在下,这种转化在体内中断。

[0020] 7. 类似地,IDO+pDC也参与体内成熟Treg的激活,这也需要在Treg群体中完整的

GCN2途径。这种现象可以通过过量的Trp或吲哚西美德来防止[8]。

[0021] 8.除了防止成熟的Treg细胞的激活外,吲哚西美德可以在体外和体内介导抑制性FoxP3⁺Treg转化为促炎性TH17细胞。Treg至TH17细胞的这种转化需要在pDC中存在抗原或B7接合,以及在pDC中存在功能性IDO1和GCN2基因。吲哚西美德能够模拟IDO1或GCN2基因消融的表型结果[9],因此支持其在IDO途径抑制中的作用。

[0022] 9.使用IDO1-KO小鼠或源自IDO1-KO小鼠的pDC的抗肿瘤和免疫学研究表明,在缺乏功能性IDO1的遗传背景的情况下,吲哚西美德的有益作用丧失[6]。特别地,观察到IDO1-KO小鼠发展肿瘤,其对于用吲哚西美德治疗联合化疗不敏感。另外,源自IDO1-KO小鼠的肿瘤引流淋巴结的pDC能够刺激培养物中T细胞的增殖至与IDO(-)APC相同的程度。这些观察结果被解释为IDO1作为吲哚西美德药理学靶标的遗传验证。然而,这也可以解释为吲哚西美德阻断IDO途径内的一些其它作用点。

[0023] 10.还通过施用其它有据记录的IDO1抑制剂(即在体外和基于细胞的测定中抑制IDO1的促酶活性的分子),诸如5-Br-芸苔宁、甲萘醌、甲基-硫代乙内酰脲-色氨酸及苯基咪唑类似物(未公布),来重现通过施用吲哚西美德获得的抗肿瘤和免疫学观察结果,从而验证了IDO1途径作为药理学靶标[4,13,14]。

[0024] 11.在临床前动物模型中,吲哚西美德的体内药效动力学作用主要在肿瘤引流淋巴结中发现,其中该作用被认为是CD8 α ⁺细胞的激活和增殖、FoxP3⁺Treg的数量减少、Treg(CD40L⁻)重编程为免疫刺激T细胞(CD40L⁺),并将IDO⁺抗原呈递细胞从CD11c⁺/CD80/86⁻重编程为CD80/86⁺表型。

[0025] 由于这些原因,正在癌症适应症的人类临床试验中研究吲哚西美德。已经在几种癌症适应症中研究了与不同的化学治疗剂和生物学免疫治疗剂、诸如多西他赛、紫杉醇、吉西他滨、Nab-紫杉醇、替莫唑胺、伊匹单抗、西普鲁塞-T或疫苗组合的吲哚西美德。

[0026] 吲哚西美德是可经口生物利用的,具有有利的药代动力学(PK)特性(T_{max}:约3h;半衰期:约10h)和优异的安全性。患者的药代动力学研究表明,吲哚西美德显示了在高达800mg/剂量的剂量下的线性PK曲线,最大血浆浓度(C_{max})为15 μ M且药物暴露(AUC_(0-最后))水平为约100 μ M.h。然而,增加剂量超过800mg/剂量至2000mg/剂量,不会导致C_{max}或药物暴露的线性或成比例增加,因此潜在地限制了该研究药物的治疗活性。

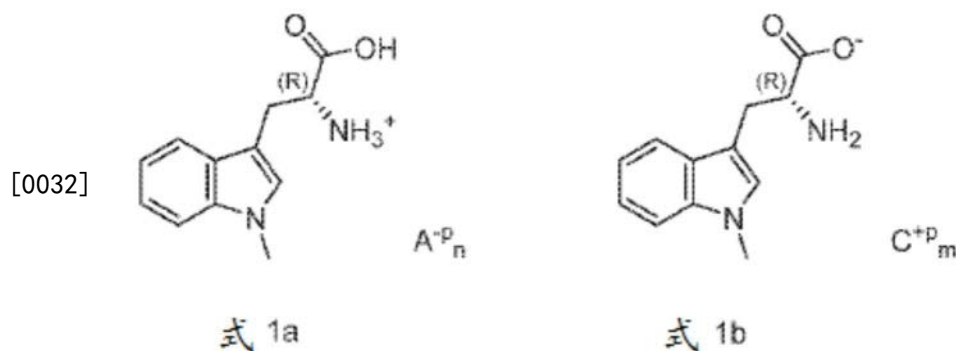
[0027] 混合淋巴细胞应答(MLR)T细胞增殖测定显示,在高于30 μ M的吲哚西美德浓度下,处于IDO⁺环境中的T细胞恢复其增殖能力的约50%。鼠抗肿瘤实验表明,当向小鼠用于饮用水中的吲哚西美德以3mg/mL(约500mg/kg/天)给药或以200mg/kg bid经口给药,导致C_{max}高于20 μ M且暴露大于300 μ M.h时,观察到吲哚西美德的生物学作用。由于这些原因,希望在人临床试验中将C_{max}和暴露于吲哚西美德增加,以使其达到治疗活性所需的水平。然而,该药物的非线性药代动力学曲线使得不可能通过增加给予患者的剂量来解决这个问题。

[0028] 由于上述原因,我们研究了不同的吲哚西美德制剂诸如喷雾干燥分散体或盐或吲哚西美德前药(呈不同盐形式)是否会增加溶解度和吸收率,或将血液清除率降低至增加最大浓度和暴露于吲哚西美德的水平。此外,我们寻找当经口且以丸剂(胶囊剂或片剂)剂量制剂给药时可能导致暴露参数增加的前药及其盐。

[0029] 这些研究的结果表明,几种选定前药导致暴露参数增加;并且体外溶解度和体内暴露的增加可以通过经口施用后的几种吲哚西美德盐来实现。

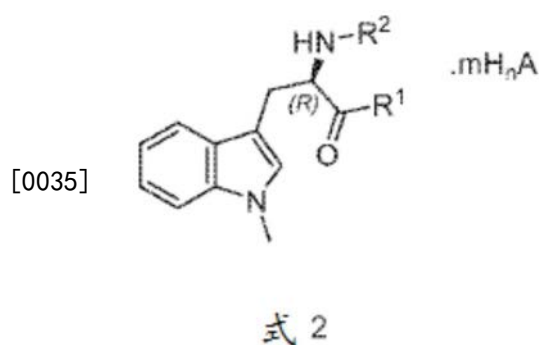
[0030] 发明概述

[0031] 一方面,本发明描述了根据式1a和1b的化合物和包含化合物的药物组合物



[0033] 其中 A^{-p}_n 是无机或有机阴离子且 C^{+p}_m 是如本文所定义的无机阳离子。

[0034] 另一方面,本发明包括根据式(2)的化合物和包含化合物的药物组合物



[0036] 其中 R^1 、 R^2 和 mH_nA 在本文中定义

[0037] 另一方面,本公开提供了

[0038] a) 包含式1a、1b或式2的化合物的药物组合物,其导致在经口施用至受试者后相较于施用等摩尔剂量的配制为游离碱的吲哚西美德升高的至1-甲基-D-色氨酸(吲哚西美德)的暴露和最大浓度。

[0039] b) 在有需要的受试者中使用包含式1a、1b或2的化合物的组合物调节吲哚胺-2,3-双加氧酶途径活性的方法,所述方法包括向此类受试者经口施用在适当的药物形式或媒介物中的足够量的此类组合物。

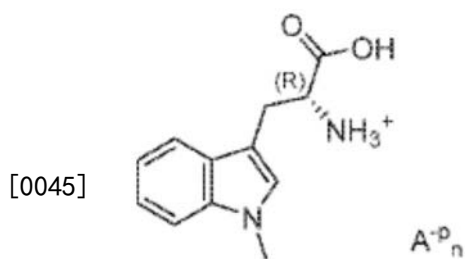
[0040] c) 在有需要的受试者中使用包含式1a、1b或2的化合物的组合物治疗癌症的方法,所述方法包括向此类受试者经口施用在适当的药物形式或媒介物中的足够量的此类组合物。

[0041] d) 在有需要的受试者中使用包含式1a、1b或2的化合物的组合物治疗与癌症相关的肿瘤-特异性免疫抑制的方法,所述方法包括向此类受试者经口施用在适当的药物形式或媒介物中的足够量的此类组合物。

[0042] e) 在有需要的受试者中使用包含式1a、1b或2的化合物的组合物治疗与传染病(如HIV-1感染、流感)相关的免疫抑制的方法,所述方法包括向此类受试者经口施用在适当的药物形式或媒介物中的足够量的此类组合物。

[0043] 本发明还涉及以下方面:

[0044] 项1.一种根据式1a的吲哚西美德的盐:



式 1a

[0046] 其中 A^{-p}_n 是呈电离态 $-p$ 的无机或有机阴离子,所述阴离子以确保分子电中性的化学计量比 n 存在。

[0047] 项2.如项1所述的盐,其中 A^{-p}_n 是选自由以下组成的组的阴离子:氯离子、磷酸根、硫酸根、甲磺酸根、苯磺酸根、乙酸根、抗坏血酸根、天冬氨酸根、谷氨酸根、戊二酸根、乳酸根、马来酸根、丙二酸根、草酸根、丁二酸根、富马酸根、酒石酸根和柠檬酸根,其中所述电离态 $-p$ 分别是 -1 、 -2 或 -3 且所述化学计量比 n 分别是 1 、 $1/2$ 或 $1/3$,使得其满足电中性的化学计量条件。

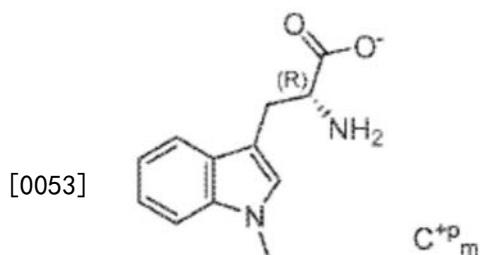
[0048] 项3.如项2所述的盐,其中所述磷酸根是 HPO_4^{-2} ,所述 HPO_4^{-2} 以 0.5 的化学计量比 n 存在。

[0049] 项4.如项2所述的盐,其中所述磷酸根是 HPO_4^{-} ,所述 HPO_4^{-} 以 1 的化学计量比 n 存在。

[0050] 项5.如项1所述的盐,其中所述阴离子 A^{-pn} 是 Cl^{-} ,所述 Cl^{-} 以 1 的化学计量比 n 存在。

[0051] 项6.如项2所述的盐,其中所述甲磺酸根是 $CH_3SO_3^{-}$,所述 $CH_3SO_3^{-}$ 以 1 的化学计量比 n 存在。

[0052] 项7.一种根据式1b的吲哚西美德的盐:

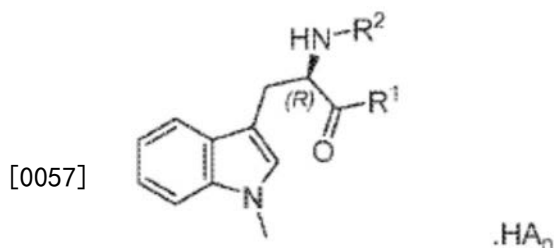


式 1b

[0054] 其中 C^{+p}_m 是呈电离态 $+p$ 的无机阳离子,所述阳离子以确保所述盐的分子电中性的化学计量比 m 存在。

[0055] 项8.如项7所述的盐,其中 C^{+p}_m 选自由以下组成的组: Li^{+} 、 Na^{+} 、 K^{+} 、 Mg^{+2} 和 Ca^{+2} ,其中当 p 是 $+1$ 时 m 是 1 ,并且当 p 是 $+2$ 时 m 是 $1/2$ 。

[0056] 项9.一种根据式2的呈游离碱或盐形式的吲哚西美德的前药:

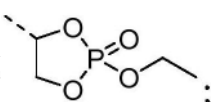


式 2

[0058] 其中:

[0059] (a) R^1 是 $-OH$ 、 $-OC_{2-3}$ 烷基、 $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 、 $-OC_{1-3}$ 烷基- R^3 、 $-NHC^{(S)}HR^4(COOH)$ 、 $-NHC^{(R)}HR^4(COOH)$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷基 R^6 、 $-OC_{1-2}$ 烷基- $C^{(S)}H(NH_2)(COOH)$ 或 $-OC_{1-2}$ 烷基- $C^{(R)}H(NH_2)(COOH)$;

[0060] (b) R^2 是 H 、 $-C(O)C^{(S)}H(NH_2)R^4$ 、 $-C(O)C^{(R)}H(NH_2)R^4$ 、 $-C(O)CH_2C^{(S)}H(NH_2)$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OR^5$ 或 $-C(O)NHR^5$;

[0061] (c) R^3 是四氢吡喃或 

[0062] (d) R^4 是 H 、 $-C_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_{1-2}SH$ 、 C_{1-5} 烷基 SC_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷基 OC_{1-5} 烷基、 $-CH_2-R^6$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-(CH_2)_{1-2}C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{1-4}NH_2$ 或 $-(CH_2)_{1-3}NC(=NH_2)NH_2$;

[0063] (e) 当 R^4 不是 H 时 $C^{(S)}$ 和 $C^{(R)}$ 分别是具有 S 或 R 立体化学的碳;

[0064] (f) R^5 是 H 、 C_{1-6} 烷基 R^6 或 R^6

[0065] (g) R^6 是 H 、芳基、烷基芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基, 其中所述芳基、烷基芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基被一个、两个或三个 R^7 基团任选地取代;

[0066] (h) 每个 R^7 独立地是卤素、氰基、硝基、 $-OR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)OR$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)OR$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2OR$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 或 $-N(R)C(O)N(R)_2$, 其中 R 是 H 或 C_{1-4} 烷基;

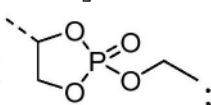
[0067] 前提是当 R^2 是 H 时 R^1 不能是 $-OH$, 并且所述化合物不能是 N^α -叔丁氧基羰基-1-甲基-D-色氨酸、 N^α -苄基-1-甲基-D-色氨酸乙酯或 N^α -(叔丁氧基羰基)-1-甲基-D-色氨酸苄酯; 且

[0068] HA_n 是选自由以下组成的组的酸: PO_4H_3 (磷酸)、 SO_4H_2 (硫酸)、 HCl (盐酸)、 HSO_3CH_3 (甲基磺酸)、 $C_6H_5SO_3H$ (苄基磺酸)、乙酸、抗坏血酸、天冬氨酸、谷氨酸、戊二酸、乳酸、马来酸、丙二酸、草酸、丁二酸、富马酸、酒石酸和柠檬酸, 其中所述酸的化学计量比 n 是 0、0.5、1 或 2, 使得所述前药是电中性的。

[0069] 项 10. 如项 9 所述的前药, 其中:

[0070] (a) R^1 是 $-OH$ 、 $-OC_{2-3}$ 烷基、 $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 或 $-OC_{1-3}$ 烷基- R^3 ;

[0071] (b) R^2 是 H 或 $-C(O)C^{(S)}H(NH_2)R^4$,

[0072] (c) R^3 是四氢吡喃或 

[0073] (d) R^4 是 H、 $-C_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_{1-2}SH$ 、 $-(CH_2)_{1-3}SCH_3$ 、 $-(CH_2)_{1-3}OCH_3-CH_2-R^6$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-(CH_2)_{1-2}C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{1-4}NH_2$ 或 $-(CH_2)_{1-3}NC(=NH_2)NH_2$;

[0074] (e) 当 R^4 不是 H 时, $C^{(S)}$ 是具有 S 立体化学的碳;

[0075] (f) R^6 是 H、芳基、烷基芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基, 其中所述芳基、烷基芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基被一个、两个或三个 R^7 基团任选地取代;

[0076] (g) 每个 R^7 独立地是卤素、氰基、硝基、 $-OR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)OR$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)OR$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2OR$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 或 $-N(R)C(O)N(R)_2$, 其中 R 是 H 或 C_{1-4} 烷基;

[0077] 前提是当 R^2 是 H 时 R^1 不能是 $-OH$; 且

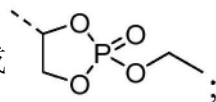
[0078] HA_n 是选自由以下组成的组的酸: PO_4H_3 (磷酸)、 SO_4H_2 (硫酸)、 HCl (盐酸)、 HSO_3CH_3 (甲基磺酸)、 $C_6H_5SO_3H$ (苄基磺酸)、乙酸、抗坏血酸、天冬氨酸、谷氨酸、戊二酸、乳酸、马来酸、丙二酸、草酸、丁二酸、富马酸、酒石酸和柠檬酸, 其中所述化学计量比 n 是 0、0.5、1 或 2, 使得所述前药是电中性的。

[0079] 项 11. 如项 9 所述的前药, 其中:

[0080] (a) R^1 是 $-OH$ 、 $-OC_{2-3}$ 烷基、 $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 或 $-OC_{1-3}$ 烷基- R^3 ;

[0081] (b) R^2 是 H 或 $-C(O)C^{(S)}H(NH_2)R^4$;

[0082] (c) R^3 是四氢吡喃或



[0083] (d) R^4 是 H、 $-C_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_2SCH_3$ 、 $-CH_2-R^6$ 、 $-(CH_2)_{1-2}C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)OH$ 或 $-(CH_2)_{1-4}NH_2$;

[0084] (e) 当 R^4 不是 H 时, $C^{(S)}$ 是具有 S 立体化学的碳;

[0085] (f) R^6 是 H、芳基、烷基芳基或杂芳基, 其中所述芳基、烷基芳基或杂芳基被一个 R^7 基团任选地取代;

[0086] (g) 每个 R^7 独立地是卤素、氰基、硝基、 $-OR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)OR$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)OR$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2OR$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 或 $-N(R)C(O)N(R)_2$, 其中 R 是 H 或 C_{1-4} 烷基;

[0087] 前提是当 R^2 是 H 时 R^1 不能是 $-OH$;

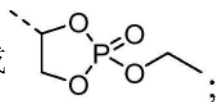
[0088] HA_n 是选自以下组的酸: PO_4H_3 (磷酸)、 SO_4H_2 (硫酸)、 HCl (盐酸)、 HSO_3CH_3 (甲基磺酸)、 $C_6H_5SO_3H$ (苄基磺酸), 其中所述酸的化学计量比 n 是 0、0.5、1 或 2, 使得所述前药是电中性的。

[0089] 项 12. 如项 9 所述的前药, 其中

[0090] (a) R^1 是 $-OH$ 、 $-OC_{2-3}$ 烷基、 $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 或 $-OC_{1-3}$ 烷基- R^3 ;

[0091] (b) R^2 是 H 或 $-C(O)C^{(S)}H(NH_2)R^4$;

[0092] (c) R^3 是四氢吡喃或



[0093] (d) R^4 是 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_2SCH_3$ 、 $-C^{(S)}H(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-CH_2-R^6$ 、 $-(CH_2)_2C(O)NH_2$ 、-

$(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 或 $(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$;

[0094] (e) $\text{C}^{(\text{S})}$ 是具有S立体化学的碳;

[0095] (f) R^6 是苯基;

[0096] 前提是当 R^2 是H时 R^1 不能是 $-\text{OH}$;

[0097] HA_n 是选自以下组的酸: PO_4H_3 (磷酸)、 SO_4H_2 (硫酸)、 HCl (盐酸)、 HSO_3CH_3 (甲基磺酸)、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3\text{H}$ (苄基磺酸),并且其中所述酸的化学计量比n是0、0.5、1或2,使得所述前药是电中性的。

[0098] 项13.如项9所述的前药,其中:

[0099] (a) R^1 是 $-\text{OC}_{2-3}$ 烷基或 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$;

[0100] (b) R^2 是H或 $-\text{C}(\text{O})\text{C}^{(\text{S})}\text{H}(\text{NH}_2)\text{R}^4$;

[0101] (c) R^4 是 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$ 或 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$;

[0102] (d) $\text{C}^{(\text{S})}$ 是具有S立体化学的碳;

[0103] 前提是当 R^2 是H时 R^1 不能是 $-\text{OH}$;

[0104] HA_n 是选自以下组的酸: PO_4H_3 (磷酸)、 SO_4H_2 (硫酸)、 HCl (盐酸)、 HSO_3CH_3 (甲基磺酸)或 $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3\text{H}$ (苄基磺酸);并且其中所述酸的化学计量比n是0、0.5、1或2,使得所述前药是电中性的。

[0105] 项14.一种包含以下化合物中一种的前药:

[0106] N^α -(L-亮氨酰)-1-甲基-D-色氨酸乙酯;

[0107] N^α -(L-甲硫氨酰)-1-甲基-D-色氨酸乙酯;

[0108] 1-甲基-D-色氨酸2,3-二羟丙酯;

[0109] N^α -(L-亮氨酰)-1-甲基-D-色氨酸;

[0110] N^α -(L-甲硫氨酰)-1-甲基-D-色氨酸;

[0111] N^α -(L-异亮氨酰)-1-甲基-D-色氨酸乙酯;

[0112] N^α -(L-甘氨酰)-1-甲基-D-色氨酸;

[0113] (S)-5-氨基-6-(((R)-1-羧基-2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基)氨基)-6-氧代己酸;

[0114] N^α -(L-赖氨酰)-1-甲基-D-色氨酸;

[0115] N^α -(L-苯基丙氨酰)-1-甲基-D-色氨酸;

[0116] N^α -(L-谷氨酰)-1-甲基-D-色氨酸乙酯;

[0117] 1-甲基-D-色氨酸2-(二甲基氨基)乙酯;

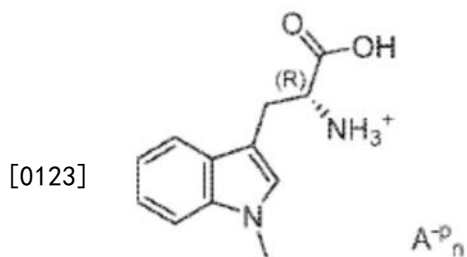
[0118] 1-甲基-D-色氨酸(2-乙氧基-2-氧桥-1,3,2-二氧杂磷杂环戊烷-4-基)甲酯;

[0119] 1-甲基-D-色氨酸2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酯;

[0120] 1-甲基-D-色氨酸乙酯;或

[0121] 1-甲基-D-色氨酸异丙酯。

[0122] 项15.一种根据式1a的吡啶西美德的药物组合物:



式 1a

[0124] 其中 A^{p-}_n 是呈电离态 $-p$ 的无机或有机阴离子,所述阴离子以确保分子电中性的化学计量比 n 存在。

[0125] 项16.如项15所述的药物组合物,其中 A^{p-}_n 是选自由以下组成的组的阴离子:氯离子、磷酸根、硫酸根、甲磺酸根、苯磺酸根、乙酸根、抗坏血酸根、天冬氨酸根、谷氨酸根、戊二酸根、乳酸根、马来酸根、丙二酸根、草酸根、丁二酸根、富马酸根、酒石酸根和柠檬酸根,其中所述电离态 p 分别是 -1 、 -2 或 -3 且所述化学计量比 n 分别是 1 、 $1/2$ 或 $1/3$,使得其满足电中性的化学计量条件。

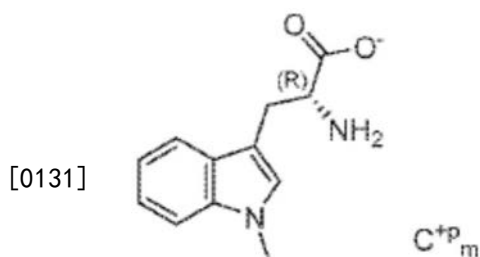
[0126] 项17.如项16所述的药物组合物,其中所述磷酸根是 HPO_4^{-2} ,所述 HPO_4^{-2} 以 0.5 的化学计量比 n 存在。

[0127] 项18.如项16所述的药物组合物,其中所述磷酸根是 HPO_4^{-} ,所述 HPO_4^{-} 以 1 的化学计量比 n 存在。

[0128] 项19.如项15所述的药物组合物,其中所述阴离子 A^{pn-} 是 Cl^{-} ,所述 Cl^{-} 以 1 的化学计量比 n 存在。

[0129] 项20.如项16所述的药物组合物,其中所述甲磺酸根是 $CH_3SO_3^{-}$,所述 $CH_3SO_3^{-}$ 以 1 的化学计量比 n 存在。

[0130] 项21.一种根据式1b的吲哚西美德的药物组合物:

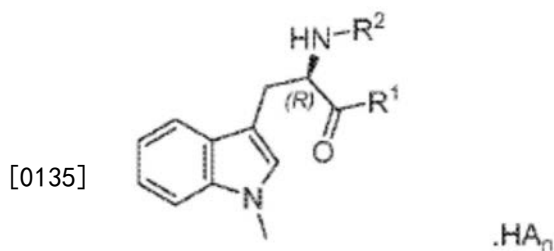


式 1b

[0132] 其中 C^{p+}_m 是呈电离态 $+p$ 的阳离子,所述阳离子以确保所述盐的分子电中性的化学计量比 m 存在。

[0133] 项22.如项21所述的药物组合物,其中 C^{p+}_m 选自由以下组成的组: Li^{+} 、 Na^{+} 、 K^{+} 、 Mg^{+2} 和 Ca^{+2} ,其中当 p 是 $+1$ 时 m 是 1 且当 p 是 $+2$ 时 m 是 $1/2$ 。

[0134] 项23.一种根据式2的呈游离碱或盐形式的吲哚西美德的药物组合物:



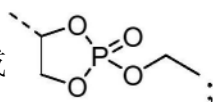
式 2

[0136] 其中:

[0137] (a) R^1 是 $-OH$ 、 $-OC_{2-3}$ 烷基、 $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 、 $-OC_{1-3}$ 烷基- R^3 、 $-NHC^{(S)}HR^4(COOH)$ 、 $-NHC^{(R)}HR^4(COOH)$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷基 R^6 、 $-OC_{1-2}$ 烷基- $C^{(S)}H(NH_2)(COOH)$ 或 $-OC_{1-2}$ 烷基- $C^{(R)}H(NH_2)(COOH)$;

[0138] (b) R^2 是 H 、 $-C(O)C^{(S)}H(NH_2)R^4$ 、 $-C(O)C^{(R)}H(NH_2)R^4$ 、 $-C(O)CH_2C^{(S)}H(NH_2)$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OR^5$ 或 $-C(O)NHR^5$;

[0139] (c) R^3 是四氢吡喃或



[0140] (d) R^4 是 H 、 $-C_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_{1-2}SH$ 、 C_{1-5} 烷基 SC_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷基 OC_{1-5} 烷基、 $-CH_2-R^6$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-(CH_2)_{1-2}C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{1-4}NH_2$ 或 $-(CH_2)_{1-3}NC(=NH_2)NH_2$;

[0141] (e) 当 R^4 不是 H 时, $C^{(S)}$ 和 $C^{(R)}$ 分别是具有 S 或 R 立体化学的碳;

[0142] (f) R^5 是 H 、 C_{1-6} 烷基 R^6 或 R^6

[0143] (g) R^6 是 H 、芳基、烷基芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基, 其中所述芳基、烷基芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基被一个、两个或三个 R^7 基团任选地取代;

[0144] (h) 每个 R^7 独立地是卤素、氰基、硝基、 $-OR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)OR$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)OR$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2OR$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 或 $-N(R)C(O)N(R)_2$, 其中 R 是 H 或 C_{1-4} 烷基;

[0145] 前提是当 R^2 是 H 时 R^1 不能是 $-OH$, 并且所述化合物不能是 N^α -叔丁氧基羰基-1-甲基-D-色氨酸、 N^α -苄基-1-甲基-D-色氨酸乙酯或 N^α -(叔丁氧基羰基)-1-甲基-D-色氨酸苄酯; 且

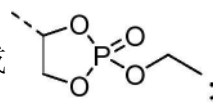
[0146] HA_n 是选自由以下组成的组的酸: PO_4H_3 (磷酸)、 SO_4H_2 (硫酸)、 HCl (盐酸)、 HSO_3CH_3 (甲基磺酸)、 $C_6H_5SO_3H$ (苄基磺酸)、乙酸、抗坏血酸、天冬氨酸、谷氨酸、戊二酸、乳酸、马来酸、丙二酸、草酸、丁二酸、富马酸、酒石酸和柠檬酸, 其中所述酸的化学计量比 n 是 0、0.5、1 或 2, 使得所述前药是电中性的。

[0147] 项 24. 如项 23 所述的药物组合物, 其中:

[0148] (a) R^1 是 $-OH$ 、 $-OC_{2-3}$ 烷基、 $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 或 $-OC_{1-3}$ 烷基- R^3 ;

[0149] (b) R^2 是 H 或 $-C(O)C^{(S)}H(NH_2)R^4$,

[0150] (c) R^3 是四氢吡喃或



[0151] (d) R^4 是 H、 $-C_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_{1-2}SH$ 、 $-(CH_2)_{1-3}SCH_3$ 、 $-(CH_2)_{1-3}OCH_3$ 、 $-CH_2-R^6$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-(CH_2)_{1-2}C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{1-4}NH_2$ 或 $-(CH_2)_{1-3}NC(=NH_2)NH_2$;

[0152] (e) 当 R^4 不是 H 时 $C^{(S)}$ 是具有 S 立体化学的碳;

[0153] (f) R^6 是 H、芳基、烷基芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基, 其中所述芳基、烷基芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基被一个、两个或三个 R^7 基团任选地取代;

[0154] (g) 每个 R^7 独立地是卤素、氰基、硝基、 $-OR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)OR$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)OR$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2OR$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 或 $-N(R)C(O)N(R)_2$, 其中 R 是 H 或 C_{1-4} 烷基;

[0155] 前提是当 R^2 是 H 时 R^1 不能是 $-OH$; 且

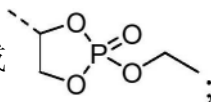
[0156] HA_n 是选自由以下组成的组的酸: PO_4H_3 (磷酸)、 SO_4H_2 (硫酸)、 HCl (盐酸)、 HSO_3CH_3 (甲基磺酸)、 $C_6H_5SO_3H$ (苄基磺酸)、乙酸、抗坏血酸、天冬氨酸、谷氨酸、戊二酸、乳酸、马来酸、丙二酸、草酸、丁二酸、富马酸、酒石酸和柠檬酸, 其中所述化学计量比 n 是 0、0.5、1 或 2, 使得所述前药是电中性的。

[0157] 项 25. 如项 23 所述的药物组合物, 其中:

[0158] (a) R^1 是 $-OH$ 、 $-OC_{2-3}$ 烷基、 $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 或 $-OC_{1-3}$ 烷基- R^3 ;

[0159] (b) R^2 是 H 或 $-C(O)C^{(S)}H(NH_2)R^4$;

[0160] (c) R^3 是四氢吡喃或



[0161] (d) R^4 是 H、 $-C_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_2SCH_3$ 、 $-CH_2-R^6$ 、 $-(CH_2)_{1-2}C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)OH$ 或 $-(CH_2)_{1-4}NH_2$;

[0162] (e) 当 R^4 不是 H 时, $C^{(S)}$ 是具有 S 立体化学的碳;

[0163] (f) R^6 是 H、芳基、烷基芳基或杂芳基, 其中所述芳基、烷基芳基或杂芳基被一个 R^7 基团任选地取代;

[0164] (g) 每个 R^7 独立地是卤素、氰基、硝基、 $-OR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)OR$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)OR$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2OR$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 和 $-N(R)C(O)N(R)_2$, 其中 R 是 H 或 C_{1-4} 烷基;

[0165] 前提是当 R^2 是 H 时 R^1 不能是 $-OH$;

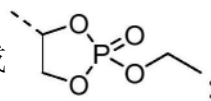
[0166] HA_n 是选自由以下组成的组的酸: PO_4H_3 (磷酸)、 SO_4H_2 (硫酸)、 HCl (盐酸)、 HSO_3CH_3 (甲基磺酸) 和 $C_6H_5SO_3H$ (苄基磺酸), 其中所述酸的化学计量比 n 是 0、0.5、1 或 2, 使得所述前药是电中性的。

[0167] 项 26. 如项 23 所述的药物组合物, 其中:

[0168] (a) R^1 是 $-OH$ 、 $-OC_{2-3}$ 烷基、 $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 或 $-OC_{1-3}$ 烷基- R^3 ;

[0169] (b) R^2 是 H 或 $-C(O)C^{(S)}H(NH_2)R^4$;

[0170] (c) R^3 是四氢吡喃或



[0171] (d) R^4 是 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_2SCH_3$ 、 $-C^{(S)}H(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-CH_2-R^6$ 、 $-(CH_2)_2C(O)NH_2$ 、

$(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 或 $(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$;

[0172] (e) $\text{C}^{(\text{S})}$ 是具有S立体化学的碳;

[0173] (f) R^6 是苯基;

[0174] 前提是当 R^2 是H时 R^1 不能是 $-\text{OH}$;

[0175] HA_n 是选自由以下组成的组的酸: PO_4H_3 (磷酸)、 SO_4H_2 (硫酸)、 HCl (盐酸)、 HSO_3CH_3 (甲基磺酸)和 $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3\text{H}$ (苄基磺酸),并且其中所述酸的化学计量比n是0、0.5、1或2,使得所述前药是电中性的。

[0176] 项27.如项23所述的药物组合物,其中:

[0177] (e) R^1 是 $-\text{OC}_{2-3}$ 烷基或 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$;

[0178] (f) R^2 是H或 $-\text{C}(\text{O})\text{C}^{(\text{S})}\text{H}(\text{NH}_2)\text{R}^4$;

[0179] (g) R^4 是 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$ 或 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$;

[0180] (h) $\text{C}^{(\text{S})}$ 是具有S立体化学的碳;

[0181] 前提是当 R^2 是H时 R^1 不能是 $-\text{OH}$,

[0182] HA_n 是选自以下组的酸: PO_4H_3 (磷酸)、 SO_4H_2 (硫酸)、 HCl (盐酸)、 HSO_3CH_3 (甲基磺酸)或 $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3\text{H}$ (苄基磺酸);并且其中所述酸的化学计量比n是0、0.5、1或2,使得所述前药是电中性的。

[0183] 项28.一种包含以下化合物中一种的药物组合物:

[0184] N^α -(L-亮氨酰)-1-甲基-D-色氨酸乙酯;

[0185] N^α -(L-甲硫氨酰)-1-甲基-D-色氨酸乙酯;

[0186] 1-甲基-D-色氨酸2,3-二羟丙酯;

[0187] N^α -(L-亮氨酰)-1-甲基-D-色氨酸;

[0188] N^α -(L-甲硫氨酰)-1-甲基-D-色氨酸;

[0189] N^α -(L-异亮氨酰)-1-甲基-D-色氨酸乙酯;

[0190] N^α -(L-甘氨酰)-1-甲基-D-色氨酸;

[0191] (S)-5-氨基-6-(((R)-1-羧基-2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基)氨基)-6-氧代己酸;

[0192] N^α -(L-赖氨酰)-1-甲基-D-色氨酸;

[0193] N^α -(L-苯基丙氨酰)-1-甲基-D-色氨酸;

[0194] N^α -(L-谷氨酰)-1-甲基-D-色氨酸乙酯;

[0195] 1-甲基-D-色氨酸2-(二甲基氨基)乙酯;

[0196] 1-甲基-D-色氨酸(2-乙氧基-2-氧桥-1,3,2-二氧杂磷杂环戊烷-4-基)甲酯;

[0197] 1-甲基-D-色氨酸2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酯;

[0198] 1-甲基-D-色氨酸乙酯;或

[0199] 1-甲基-D-色氨酸异丙酯。

[0200] 项29.如项15-28中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物是固体胶囊剂、片剂或丸剂。

[0201] 项30.如项15-28中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物是可溶性胶囊剂。

[0202] 项31.一种在有需要的受试者中使用如项15-30中任一项所述的药物组合物调节吡啶胺-2,3-双加氧酶途径活性的方法,所述方法包括向所述受试者经口施用在适当的药

物形式或媒介物中的治疗有效量的所述组合物。

[0203] 项32.一种在有需要的受试者中使用如项15-30中任一项所述的药物组合物治疗癌症的方法,所述方法包括向所述受试者经口施用在适当的药物形式或媒介物中的治疗有效量的所述组合物。

[0204] 项33.一种在有需要的受试者中使用如项15-30中任一项所述的药物组合物治疗与癌症相关的肿瘤-特异性免疫抑制的方法,所述方法包括向所述受试者经口施用在适当的药物形式或媒介物中的足够量的所述组合物。

[0205] 项34.一种在有需要的受试者中使用如项15-30中任一项所述的药物组合物治疗与传染病(如HIV-1感染、流感)相关的免疫抑制的方法,所述方法包括向所述受试者经口施用在适当的药物形式或媒介物中的足够量的所述组合物。

[0206] 附图简述

[0207] 图1显示了呈游离碱及其盐酸盐形式的吲哚西美德的XRPD谱图。

[0208] 图2显示了吲哚西美德盐酸盐的热重(TGA)和差示扫描量热法(DSC)分析。

[0209] 图3显示了呈游离碱及其磷酸盐形式的吲哚西美德的XRPD谱图。

[0210] 图4显示了吲哚西美德磷酸盐的热重(TGA)和差示扫描量热法(DSC)分析。

[0211] 图5显示了于各种溶剂溶液和刺激生物流体中的吲哚西美德及其盐相对于pH的测量溶解度曲线。

[0212] 图6显示了以经口胶囊形式给予大鼠的吲哚西美德相对于摩尔剂量的吲哚西美德、吲哚西美德盐酸盐或吲哚西美德磷酸盐的最大血浆浓度(C_{max})和暴露(AUC_{0-inf})。

[0213] 发明详述

[0214] 吲哚西美德(1-甲基-D-色氨酸,D1mT)是研究的吲哚胺-2,3-双加氧酶(IDO)途径的抑制剂,其结合标准和实验化疗剂和免疫调节剂以及主动免疫疗法在多种癌症适应症的若干人类临床试验中进行了测试。

[0215] 在IDO⁺树突细胞的存在下,CD8⁺效应T细胞变得无反应性且不能增殖。此外,调节性T细胞(CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺) 在IDO⁺DC的存在下被激活,并且能够介导对肿瘤或病毒抗原的全身免疫抑制。吲哚西美德能够恢复这些过程,从而允许效应T细胞增殖并引导Treg重新编程为TH17辅助样表型。在体外测定中,这些作用由吲哚西美德介导,EC₅₀为约30μM[6]。在临床前鼠肿瘤模型中,抗肿瘤作用、刺激效应T细胞和Treg在引流淋巴结中的重编程需要约500mg/kg的每日剂量,且暴露>300μM.h。

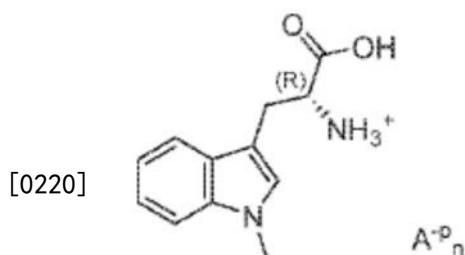
[0216] 在范围为200mg至2000mg/剂量的经口剂量下的人药代动力学实验已经显示药代动力学参数 C_{max} 和暴露(AUC_{0-inf}) 在高达约800mg/剂量的范围内随剂量线性增加。在这些剂量下,血浆中的 C_{max} 达到约15μM的平均值,且 AUC_{0-inf} 达到约100μM.h。 C_{max} 和AUC参数在高达2000mg/剂量的较高剂量下,不会显著增加高于这些值。因此,为了获得与在鼠模型中产生免疫调节和抗肿瘤治疗效果的那些吲哚西美德浓度和暴露水平相当的吲哚西美德浓度和暴露水平,增加吲哚西美德的 C_{max} 和暴露水平将是有益的。

[0217] 本发明描述了式1a、1b和式2的化合物,其在经口施用产生相较于经口施用等摩尔剂量的吲哚西美德更高的吲哚西美德暴露和最大血清浓度。

[0218] 吲哚西美德的盐

[0219] 在一个实施方案中,公开了吲哚西美德的盐。在一个实施方案中,所述盐具有根据

式1a的结构:

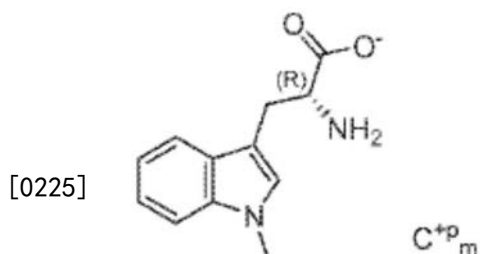


[0221] 其中 A^{p_n} 是无机或有机阴离子呈电离态 $-p$ 。在一个实施方案中,阴离子以确保分子电中性的化学计量比 n 存在。

[0222] 在一个实施方案中,阴离子 A^{p_n} 选自由以下组成的组:氯离子、磷酸根、硫酸根、甲磺酸根、苯磺酸根、乙酸根、抗坏血酸根、天冬氨酸根、谷氨酸根、戊二酸根、乳酸根、马来酸根、丙二酸根、草酸根、丁二酸根、富马酸根、酒石酸根和柠檬酸根。在一个实施方案中,阴离子以化学计量比 n 存在,使得所得的盐是电中性的。因此,在一个实施方案中,阴离子分别具有 -1 、 -2 或 -3 的电离态 p ,并且分别以 1 、 $1/2$ 或 $1/3$ 的化学计量比 n 存在,使得满足电中性的化学计量条件。在一个实施方案中,磷酸根是 HPO_4^{-2} 且 HPO_4^{-2} 以 0.5 的化学计量比 n 存在。在一个实施方案中,磷酸根是 HPO_4^{-} 且 HPO_4^{-} 以 1 的化学计量比 n 存在。在一个实施方案中,硫酸根是 SO_4^{-2} 且 SO_4^{-2} 以 0.5 的化学计量比 n 存在。在一个实施方案中,甲磺酸根是 $CH_3SO_3^{-}$ 且 $CH_3SO_3^{-}$ 以 0.5 的化学计量比 n 存在。

[0223] 在另一个实施方案中,阴离子 A^{p_n} 是化学计量比 n 为 1 的 Cl^{-} 。在另一个优选的实施方案中,阴离子 A^{p_n} 是在化学计量比 n 为 1 下的 Cl^{-} 且晶形是形式 1 的无水同种型。

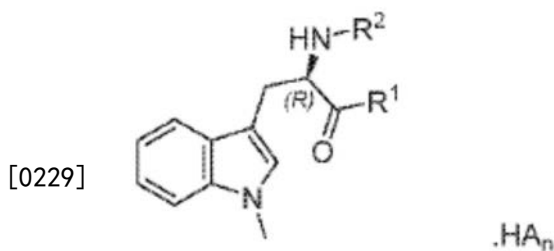
[0224] 在一个实施方案中,所述盐具有根据式1b的结构:



[0226] 其中 C^{p_m} 是呈电离态 $+p$ 的阳离子。在一个实施方案中,阳离子以确保分子电中性的化学计量比 m 存在。在一个实施方案中, C^{p_m} 选自由以下组成的组: Li^{+} 、 Na^{+} 、 K^{+} 、 Mg^{+2} 和 Ca^{+2} 。在一个实施方案中,当 p 是 $+1$ 时 m 是 1 且当 p 是 $+2$ 时 m 是 $1/2$ 。

[0227] 吲哚西美德前药

[0228] 在一个实施方案中,公开了吲哚西美德的前药。在一个实施方案中,呈游离碱或盐形式的前药的结构以式2提供:

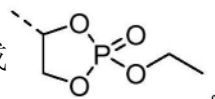


式 2

[0230] 在一个实施方案中, R¹是 -OH、-OC₂₋₃烷基、-OCH₂CH(OH)CH₂OH、-O(CH₂)₂N(CH₃)₂、-OC₁₋₃烷基-R³、-NHC^(S)HR⁴(COOH)、-NHC^(R)HR⁴(COOH)、-OC₁₋₆烷基R⁶、-OC₁₋₂烷基-C^(S)H(NH₂)(COOH)或-OC₁₋₂烷基-C^(R)H(NH₂)(COOH)。在一个实施方案中, R¹是 -NHC^(S)HR⁴(COOCH₃)或 -NHC^(R)HR⁴(COOCH₃)。

[0231] 在一个实施方案中, R²是 -H、-C(O)C^(S)H(NH₂)R⁴、-C(O)C^(R)H(NH₂)R⁴、-C(O)CH₂C^(S)H(NH₂)-C(O)OCH₃、-C(O)OR⁵或 -C(O)NHR⁵。

[0232] 在一个实施方案中, R³是四氢吡喃或



[0233] 在一个实施方案中, R⁴是 -H、-C₁₋₅烷基、-(CH₂)₁₋₂SH、-C₁₋₅烷基SC₁₋₅烷基、-C₁₋₅烷基OC₁₋₅烷基、-CH₂-R⁶、-CH₂OH、-CH(OH)CH₃、-(CH₂)₁₋₂C(O)NH₂、-(CH₂)₁₋₃C(O)OH、-(CH₂)₁₋₄NH₂或-(CH₂)₁₋₃NC(=NH₂)NH₂。

[0234] 在一个实施方案中, 当R⁴不是-H时, C^(S)和C^(R)分别是具有S或R立体化学的碳。

[0235] 在一个实施方案中, R⁵是 -H、C₁₋₆烷基R⁶或R⁶。在一个实施方案中, R⁶是选自以下组成的组: -H、芳基、烷基芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基, 其中芳基、烷基芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基被一个、两个或三个R⁷基团任选地取代。

[0236] 在一个实施方案中, 每个R⁷独立地是卤素、氰基、硝基、-OR、-N(R)₂、-SR、-C(O)OR、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-C(O)N(R)₂、-C(O)R、-S(O)R、-S(O)OR、-S(O)N(R)₂、-S(O)₂R、-S(O)₂OR、-S(O)₂N(R)₂、-OC(O)R、-OC(O)OR、-OC(O)N(R)₂、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR或 -N(R)C(O)N(R)₂, 其中R是H或C₁₋₄烷基。

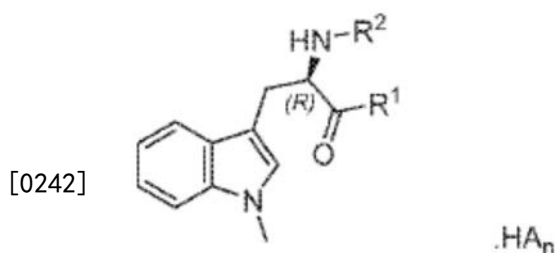
[0237] 在式2的前药的一些实施方案中, 当R²是H时R¹不能是 -OH。

[0238] 此外, 在所有实施方案中, 前药不可能是N^α-叔丁氧基羰基-1-甲基-D-色氨酸、N^α-苄基-1-甲基-D-色氨酸乙酯或N^α-(叔丁氧基羰基)-1-甲基-D-色氨酸苄酯。

[0239] 在一个实施方案中, HA_n是酸。在一个实施方案中, 酸HA_n选自由以下组成的组: PO₄H₃(磷酸)、SO₄H₂(硫酸)、HCl(盐酸)、HSO₃CH₃(甲基磺酸)、C₆H₅SO₃H(苄基磺酸)、乙酸、抗坏血酸、天冬氨酸、谷氨酸、戊二酸、乳酸、马来酸、丙二酸、草酸、丁二酸、富马酸、酒石酸和柠檬酸。

[0240] 在一个实施方案中, 酸HA_n以化学计量比n存在, 使得所得前药是电中性的。因此, 在一个实施方案中, 酸HA_n的化学计量比n是0、0.5、1或2, 使得前药是电中性的。

[0241] 本发明还提供了呈其游离碱或盐形式的哌西美德的前药。在一个实施方案中, 哌西美德的前药由式2的化合物表示,



式 2

[0243] 其中

[0244] R^1 是 -OH、-OC₂₋₃ 烷基、-OCH₂CH(OH)CH₂OH、-O(CH₂)₂N(CH₃)₂、-OC₁₋₃ 烷基- R^3 、-NHC^(S)HR⁴(COOH)、-NHC^(R)HR⁴(COOH)、-OC₁₋₆ 烷基 R^6 、-OC₁₋₂ 烷基、-C^(S)H(NH₂)(COOH) 或 -OC₁₋₂ 烷基-C^(R)H(NH₂)(COOH)；

[0245] R^2 是 -H、-C(O)C^(S)H(NH₂) R^4 、-C(O)C^(R)H(NH₂) R^4 、-C(O)CH₂C^(S)H(NH₂)-C(O)OCH₃、-C(O)OR⁵ 或 -C(O)NHR⁵、

[0246] R^3 是四氢吡喃或

[0247] 其中 R^4 是H、-C₁₋₅烷基、-(CH₂)₁₋₂SH、C₁₋₅烷基SC₁₋₅烷基、-C₁₋₅烷基OC₁₋₅烷基、-CH₂- R^6 、-CH₂OH、-CH(OH)CH₃、-(CH₂)₁₋₂C(O)NH₂、-(CH₂)₁₋₃C(O)OH、-(CH₂)₁₋₄NH₂或-(CH₂)₁₋₃NC(=NH₂)NH₂；

[0248] 其中当 R^4 不是-H时，C^(S)和C^(R)分别表示具有S或R立体化学的碳；其中 R^5 是-H、C₁₋₆烷基 R^6 ；或 R^6

[0249] 其中 R^6 是H、芳基、烷基芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基，其中此类芳基、烷基芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基被一个、两个或三个 R^7 基团任选地取代；

[0250] 其中每个 R^7 独立地选自卤素、氰基、硝基、-OR、-N(R)₂、-SR、-C(O)OR、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-C(O)N(R)₂、-C(O)R、-S(O)R、-S(O)OR、-S(O)N(R)₂、-S(O)₂R、-S(O)₂OR、-S(O)₂N(R)₂、-OC(O)R、-OC(O)OR、-OC(O)N(R)₂、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR或-N(R)C(O)N(R)₂；

[0251] 其中R是-H或C₁₋₄烷基；

[0252] 前提是当 R^2 是-H时 R^1 不能是-OH，并且所述化合物不能是

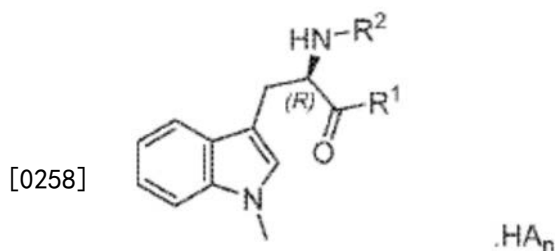
[0253] N^α-叔丁氧基羰基-1-甲基-D-色氨酸

[0254] N^α-苄基-1-甲基-D-色氨酸乙酯

[0255] N^α-(叔丁氧基羰基)-1-甲基-D-色氨酸苄酯

[0256] HA_n是选自由以下组成的组的酸：PO₄H₃（磷酸）、SO₄H₂（硫酸）、HCl（盐酸）、HSO₃CH₃（甲基磺酸）、C₆H₅SO₃H（苄基磺酸）、乙酸、抗坏血酸、天冬氨酸、谷氨酸、戊二酸、乳酸、马来酸、丙二酸、草酸、丁二酸、富马酸、酒石酸和柠檬酸；且n是确保所得盐的电中性的0、0.5、1或2的化学计量比。

[0257] 在另一个实施方案中，本发明提供了如由式2化合物表示的呈其游离碱或盐形式的吲哚西美德的前药，



式 2

[0259] 其中R¹是-OH、-OC₂₋₃烷基、-OCH₂CH(OH)CH₂OH、-O(CH₂)₂N(CH₃)₂或-OC₁₋₃烷基-R³、-

[0260] R²是H或-C(O)C^(S)H(NH₂)R⁴、

[0261] R³是四氢吡喃或

[0262] 其中R⁴是H、-C₁₋₅烷基、-(CH₂)₁₋₂SH、-(CH₂)₁₋₃SCH₃、-(CH₂)₁₋₃OCH₃、-CH₂-R⁶、-CH₂OH、-CH(OH)CH₃、-(CH₂)₁₋₂C(O)NH₂、-(CH₂)₁₋₃C(O)OH、-(CH₂)₁₋₄NH₂或-(CH₂)₁₋₃NC(=NH₂)NH₂；

[0263] 其中当R⁴不是H时C^(S)表示具有S立体化学的碳；

[0264] 其中R⁶是H、芳基、烷基芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基，其中此类芳基、烷基芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基被一个、两个或三个R⁷基团任选地取代；

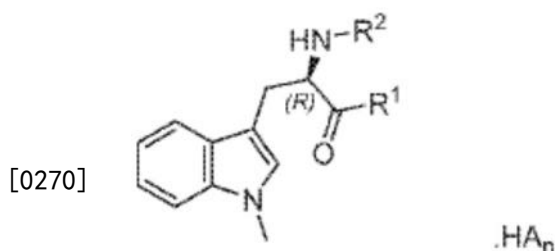
[0265] 其中每个R⁷独立地是卤素、氰基、硝基、-OR、-N(R)₂、-SR、-C(O)OR、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-C(O)N(R)₂、-C(O)R、-S(O)R、-S(O)OR、-S(O)N(R)₂、-S(O)₂R、-S(O)₂OR、-S(O)₂N(R)₂、-OC(O)R、-OC(O)OR、-OC(O)N(R)₂、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR或-N(R)C(O)N(R)₂；

[0266] 其中R是H或C₁₋₄烷基；

[0267] 前提是当R²是H时R¹不能是-OH；

[0268] HA_n是选自由以下组成的组的酸：PO₄H₃（磷酸）、SO₄H₂（硫酸）、HCl（盐酸）、HSO₃CH₃（甲基磺酸）、C₆H₅SO₃H（苄基磺酸）、乙酸、抗坏血酸、天冬氨酸、谷氨酸、戊二酸、乳酸、马来酸、丙二酸、草酸、丁二酸、富马酸、酒石酸和柠檬酸；并且n是确保所得盐的电中性的0、0.5、1或2的化学计量比。

[0269] 在一个优选的实施方案中，本发明提供了如由式2化合物表示的呈其游离碱或盐形式的吲哚西美德的前药，

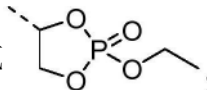


式 2

[0271] 其中

[0272] R¹是-OH、-OC₂₋₃烷基、-OCH₂CH(OH)CH₂OH、-O(CH₂)₂N(CH₃)₂或-OC₁₋₃烷基-R³、

[0273] R²是H或-C(O)C^(S)H(NH₂)R⁴、

[0274] R^3 是四氢吡喃或 ;

[0275] 其中 R^4 是H、 $-C_{1-5}$ 烷基、 $-CH_2-R^6$ 、 $-(CH_2)_{1-2}C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_2SCH_3$ 、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)OH$ 或 $-(CH_2)_{1-4}NH_2$

[0276] 其中当 R^4 不是-H时 $C^{(S)}$ 表示具有S立体化学的碳；

[0277] 其中 R^6 是-H、芳基、烷基芳基或杂芳基，其中此类芳基、烷基芳基或杂芳基被一个 R^7 基团任选地取代；

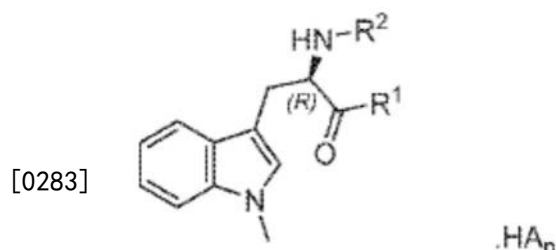
[0278] 其中 R^7 选自卤素、氰基、硝基、 $-OR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)OR$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)OR$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2OR$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 或 $-N(R)C(O)N(R)_2$ ；

[0279] 其中R是-H或 C_{1-4} 烷基；

[0280] 前提是当 R^2 是H时 R^1 不能是-OH；

[0281] HA_n 是选自以下组的酸： PO_4H_3 (磷酸)、 SO_4H_2 (硫酸)、HCl (盐酸)、 HSO_3CH_3 (甲基磺酸) 或 $C_6H_5SO_3H$ (苄基磺酸)；且n是确保所得盐的电中性的0、0.5、1或2的化学计量比。

[0282] 在另一个优选的实施方案中，本发明提供了如由式2化合物表示的呈其游离碱或盐形式的吲哚西美德的前药，

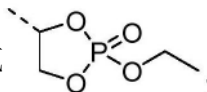


式 2

[0284] 其中

[0285] R^1 是-OH、 $-OC_{2-3}$ 烷基、 $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 或 $-OC_{1-3}$ 烷基- R^3 ，

[0286] R^2 是H或 $-C(O)C^{(S)}H(NH_2)R^4$ ，

[0287] R^3 是四氢吡喃或 ;

[0288] 其中 R^4 是 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C^{(S)}H(CH)_3CH_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_2SCH_3$ 、 $-CH_2-R^6$ 、 $-(CH_2)_2C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_3C(O)OH$ 或 $-(CH_2)_4NH_2$ ；

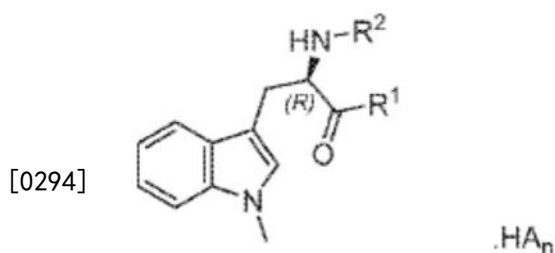
[0289] 其中 $C^{(S)}$ 表示具有S立体化学的碳；

[0290] 其中 R^6 是苯基；

[0291] 前提是当 R^2 是H时 R^1 不能是-OH；

[0292] HA_n 是选自由以下组成的组的酸： PO_4H_3 (磷酸)、 SO_4H_2 (硫酸)、HCl (盐酸)、 HSO_3CH_3 (甲基磺酸) 和 $C_6H_5SO_3H$ (苄基磺酸)，并且n是确保所得盐电中性的0、0.5、1或2的化学计量比。

[0293] 在最优选的实施方案中，本发明提供了如由式2化合物表示的呈其游离碱或盐形式的吲哚西美德的前药，



式 2

[0295] 其中

[0296] R^1 是 $-OC_2$ 烷基或 $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$,

[0297] R^2 是 H 或 $-C(O)C^{(S)}H(NH_2)R^4$,

[0298] 其中R⁴是-CH₂CH(CH₃)₂、-(CH₂)₂SCH₃或-(CH₂)₂C(O)NH₂;

[0299] 其中C^(S)表示具有S立体化学的碳

[0300] 前提是当 R^2 是H时 R^1 不能是-OH,

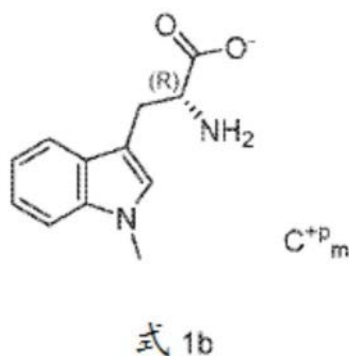
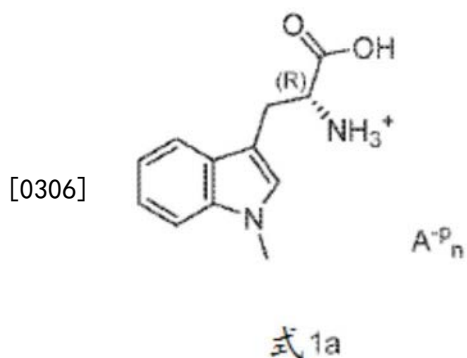
[0301] HA是选自以下组的酸： PO_4H_3 (磷酸)、 SO_4H_2 (硫酸)、 HCl (盐酸)、 HSO_3CH_3 (甲基磺酸) 或 $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3\text{H}$ (苄基磺酸)；且n是确保所得盐电中性的0、0.5、1或2的化学计量比。

[0302] 在一个优选的实施方案中,本发明提供了如由表1中呈现的式2化合物表示的呈游离碱或药学上适当的盐形式的吡啶西美德的前药。

[0303] 在一个实施方案中,所述前药基本上包括以下化合物中的至少一种:(i)N^α-(L-亮氨酸)-1-甲基-D-色氨酸乙酯;(ii)1-甲基-D-色氨酸2,3-二羟丙酯;(iii)N^α-(L-亮氨酸)-1-甲基-D-色氨酸;(iv)N^α-(L-异亮氨酸)-1-甲基-D-色氨酸乙酯;(v)N^α-(L-甘氨酸)-1-甲基-D-色氨酸;(vi)(S)-5-氨基-6-(((R)-1-羧基-2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基)氨基)-6-氧代己酸;(vii)N^α-(L-赖氨酸)-1-甲基-D-色氨酸;(viii)N^α-(L-苯基丙氨酸)-1-甲基-D-色氨酸;(ix)N^α-(L-谷氨酰胺)-1-甲基-D-色氨酸乙酯;(x)1-甲基-D-色氨酸2-(二甲氨基)乙酯;(xi)1-甲基-D-色氨酸(2-乙氧基-2-氧桥-1,3,2-二氧杂磷杂环戊烷-4-基)甲酯;(xii)1-甲基-D-色氨酸2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酯;(xiii)1-甲基-D-色氨酸乙酯;(xiv)1-甲基-D-色氨酸异丙酯;(xv)N^α-(L-甲硫氨酸)-1-甲基-D-色氨酸;或(xvi)N^α-(L-甲硫氨酸)-1-甲基-D-色氨酸乙酯。

[0304] 吡啶西美德盐和前药的药物组合物

[0305] 一方面,本发明提供了包含如由式1a和1b的化合物表示的吡啶西美德的盐的药物组合物,



[0307] 其中 A_n^- 是无机或有机阴离子且 C_m^{+p} 是呈电离态且在确保分子电中性的化学计量比下的无机阳离子。

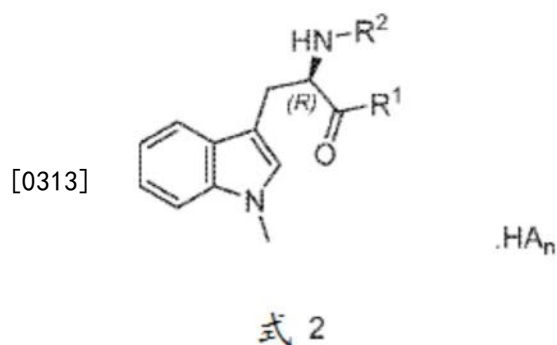
[0308] 在第一方面的第二个实施方案中,本发明提供了包含如由式1a的化合物表示的吲哚西美德的盐的药物组合物,其中 A_n^- 是选自由以下组成的组的阴离子:氯离子、磷酸根、硫酸根、甲磺酸根、苯磺酸根、乙酸根、抗坏血酸根、天冬氨酸根、谷氨酸根、戊二酸根、乳酸根、马来酸根、丙二酸根、草酸根、丁二酸根、富马酸根、酒石酸根和柠檬酸根,其中在化学计量比n为1、1/2或1/3下,负电荷p分别是-1、-2或-3,使得其满足电中性的化学计量条件。

[0309] 在第一方面的第三个实施方案中,本发明提供了包含如由式1b的化合物表示的吲哚西美德的盐的药物组合物,其中 C_m^{+p} 是选自以下组的阳离子: Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{+2} 或 Ca^{+2} ,其中在化学计量比m为1或1/2下,正电荷p分别是+1或+2,使得其满足电中性的化学计量条件。

[0310] 在第一方面的第四个实施方案中,本发明提供了包含如由式1a的化合物表示的吲哚西美德的盐的药物组合物,其中在化学计量比n分别为0.5、0.5、1或1下, A_n^- 是选自由以下组成的组的阴离子: HPO_4^{-2} (磷酸根)、 SO_4^{-2} (硫酸根)、 $H_2PO_4^-$ (磷酸根)、 Cl^- 和 $CH_3SO_3^-$ (甲磺酸根)。

[0311] 在第一方面的优选的第五个实施方案中,本发明提供了包含如由式1a的化合物表示的吲哚西美德的盐的药物组合物,其中 A_n^- 是在化学计量比n为1下的 Cl^- 。

[0312] 在第一方面的最优选的第五个实施方案中,本发明提供了包含如由式1a的化合物表示的吲哚西美德的盐的药物组合物,其中 A_n^- 是在化学计量比n为1下的 Cl^- 且晶形是形式1的无水同种型。在第二方面,本发明提供了包含呈其游离碱或盐形式的吲哚西美德的前药的药物组合物。在一个实施方案中,吲哚西美德的前药由式2的化合物表示,



[0314] 其中

[0315] R^1 是-OH、-OC₂₋₃烷基、-OCH₂CH(OH)CH₂OH、-O(CH₂)₂N(CH₃)₂、-OC₁₋₃烷基- R^3 、-NHC^(S)HR⁴(COOH)、-NHC^(R)HR⁴(COOH)、-OC₁₋₆烷基 R^6 、-OC₁₋₂烷基、-C^(S)H(NH₂)(COOH)或-OC₁₋₂烷基-C^(R)H(NH₂)(COOH);

[0316] R^2 是-H、-C(O)C^(S)H(NH₂) R^4 、-C(O)C^(R)H(NH₂) R^4 、-C(O)CH₂C^(S)H(NH₂)-C(O)OCH₃、-C(O)OR⁵或-C(O)NHR⁵,

[0317] R^3 是四氢吡喃或

[0318] 其中 R^4 是H、-C₁₋₅烷基、-(CH₂)₁₋₂SH、C₁₋₅烷基SC₁₋₅烷基、-C₁₋₅烷基OC₁₋₅烷基、-CH₂- R^6 、-CH₂OH、-CH(OH)CH₃、-(CH₂)₁₋₂C(O)NH₂、-(CH₂)₁₋₃C(O)OH、-(CH₂)₁₋₄NH₂或-(CH₂)₁₋₃NC(=NH₂)NH₂;

[0319] 其中当 R^4 不是-H时, $C^{(S)}$ 和 $C^{(R)}$ 分别表示具有S或R立体化学的碳;其中 R^5 是-H、 C_{1-6} 烷基 R^6 ;或 R^6

[0320] 其中 R^6 是H、芳基、烷基芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基,其中此类芳基、烷基芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基被一个、两个或三个 R^7 基团任选地取代;

[0321] 其中每个 R^7 独立地选自卤素、氰基、硝基、-OR、-N(R)₂、-SR、-C(O)OR、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、-C(O)N(R)₂、-C(O)R、-S(O)R、-S(O)OR、-S(O)N(R)₂、-S(O)₂R、-S(O)₂OR、-S(O)₂N(R)₂、-OC(O)R、-OC(O)OR、-OC(O)N(R)₂、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR或-N(R)C(O)N(R)₂;

[0322] 其中R是-H或 C_{1-4} 烷基;

[0323] 前提是当 R^2 是-H时 R^1 不能是-OH,且所述化合物不能是

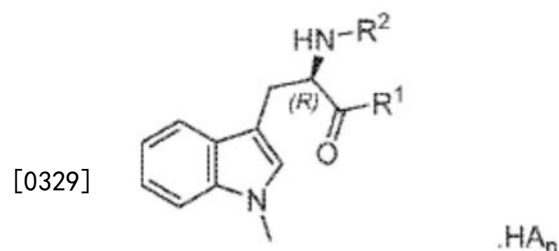
[0324] N^{α} -叔丁氧基羰基-1-甲基-D-色氨酸

[0325] N^{α} -苄基-1-甲基-D-色氨酸乙酯

[0326] N^{α} -(叔丁氧基羰基)-1-甲基-D-色氨酸苄酯

[0327] HA_n 是选自由以下组成的组的酸: PO_4H_3 (磷酸)、 SO_4H_2 (硫酸)、HCl(盐酸)、 HSO_3CH_3 (甲基磺酸)、 $C_6H_5SO_3H$ (苄基磺酸)、乙酸、抗坏血酸、天冬氨酸、谷氨酸、戊二酸、乳酸、马来酸、丙二酸、草酸、丁二酸、富马酸、酒石酸和柠檬酸;且n是确保所得盐电中性的0、0.5、1或2的化学计量比。

[0328] 在第二方面的另一个实施方案中,本发明提供了包含如由式2化合物表示的呈其游离碱或盐形式的吲哚西美德的前药的药物组合物。

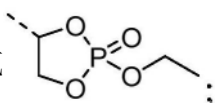


式 2

[0330] 其中 R^1 是-OH、-OC₂₋₃烷基、-OCH₂CH(OH)CH₂OH、-O(CH₂)₂N(CH₃)₂或-OC₁₋₃烷基- R^3 、-

[0331] R^2 是H或-C(O)C^(S)H(NH₂) R^4 ,

[0332] R^3 是四氢吡喃或



[0333] 其中 R^4 是H、- C_{1-5} 烷基、-(CH₂)₁₋₂SH、-(CH₂)₁₋₃SCH₃、-(CH₂)₁₋₃OCH₃、-CH₂- R^6 、-CH₂OH、-CH(OH)CH₃、-(CH₂)₁₋₂C(O)NH₂、-(CH₂)₁₋₃C(O)OH、-(CH₂)₁₋₄NH₂或-(CH₂)₁₋₃NC(=NH₂)NH₂;

[0334] 其中当 R^4 不是H时, $C^{(S)}$ 表示具有S立体化学的碳;

[0335] 其中 R^6 是H、芳基、烷基芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基,其中此类芳基、烷基芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基被一个、两个或三个 R^7 基团任选地取代;

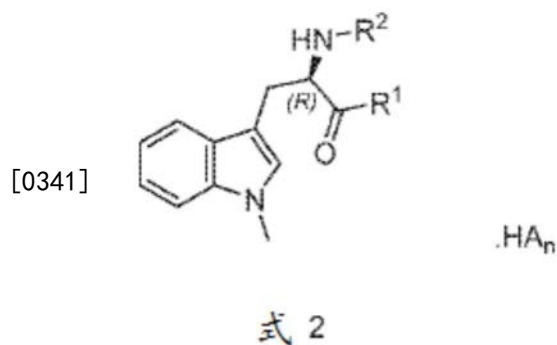
[0336] 其中每个 R^7 独立地是卤素、氰基、硝基、-OR、-N(R)₂、-SR、-C(O)OR、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、-C(O)N(R)₂、-C(O)R、-S(O)R、-S(O)OR、-S(O)N(R)₂、-S(O)₂R、-S(O)₂OR、-S(O)₂N(R)₂、-OC(O)R、-OC(O)OR、-OC(O)N(R)₂、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR或-N(R)C(O)N(R)₂;

[0337] 其中R是H或 C_{1-4} 烷基;

[0338] 前提是当 R^2 是H时 R^1 不能是-OH;

[0339] HA_n 是选自由以下组成的组的酸: PO_4H_3 (磷酸)、 SO_4H_2 (硫酸)、HCl (盐酸)、 HSO_3CH_3 (甲基磺酸)、 $C_6H_5SO_3H$ (苄基磺酸)、乙酸、抗坏血酸、天冬氨酸、谷氨酸、戊二酸、乳酸、马来酸、丙二酸、草酸、丁二酸、富马酸、酒石酸和柠檬酸;且n是确保所得盐电中性的0、0.5、1或2的化学计量比。

[0340] 在第二方面的一个优选的实施方案中,本发明提供了包含如由式2化合物表示的呈其游离碱或盐形式的吲哚西美德的前药的药物组合物,



[0342] 其中

[0343] R^1 是-OH、-OC₂₋₃烷基、-OCH₂CH(OH)CH₂OH、-O(CH₂)₂N(CH₃)₂或-OC₁₋₃烷基- R^3 ,

[0344] R^2 是H或-C(O)C^(S)H(NH₂) R^4 ,

[0345] R^3 是四氢吡喃或

[0346] 其中 R^4 是H、-C₁₋₅烷基、-CH₂- R^6 、-(CH₂)₁₋₂C(O)NH₂、-(CH₂)₂SCH₃、-(CH₂)₁₋₃C(O)OH或-(CH₂)₁₋₄NH₂

[0347] 其中当 R^4 不是-H时,C^(S)表示具有S立体化学的碳;

[0348] 其中 R^6 是-H、芳基、烷基芳基或杂芳基,其中此类芳基、烷基芳基或杂芳基被一个 R^7 基团任选地取代;

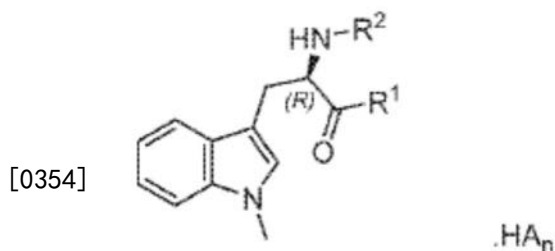
[0349] 其中 R^7 选自卤素、氰基、硝基、-OR、-N(R)₂、-SR、-C(O)OR、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-C(O)N(R)₂、-C(O)R、-S(O)R、-S(O)OR、-S(O)N(R)₂、-S(O)₂R、-S(O)₂OR、-S(O)₂N(R)₂、-OC(O)R、-OC(O)OR、-OC(O)N(R)₂、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR或-N(R)C(O)N(R)₂;

[0350] 其中R是-H或C₁₋₄烷基;

[0351] 前提是当 R^2 是H时, R^1 不能是-OH;

[0352] HA_n 是选自以下组的酸: PO_4H_3 (磷酸)、 SO_4H_2 (硫酸)、HCl (盐酸)、 HSO_3CH_3 (甲基磺酸)或 $C_6H_5SO_3H$ (苄基磺酸);且n是确保所得盐电中性的0、0.5、1或2的化学计量比。

[0353] 在第二方面的一个最优选的实施方案中,本发明提供了包含如由式2化合物表示的呈其游离碱或盐形式的吲哚西美德的前药的药物组合物



式 2

[0355] 其中

[0356] R^1 是 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{2-3}$ 烷基、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{OC}_{1-3}$ 烷基- R^3 ,

[0357] R^2 是 H 或 $-\text{C}(\text{O})\text{C}^{(\text{S})}\text{H}(\text{NH}_2)\text{R}^4$,

[0358] R^3 是四氢吡喃或

[0359] 其中 R^4 是 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}^{(\text{S})}\text{H}(\text{CH})_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{R}^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 或 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$;

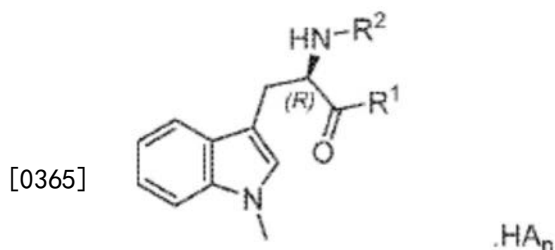
[0360] 其中 $\text{C}^{(\text{S})}$ 表示具有S立体化学的碳;

[0361] 其中 R^6 是苯基;

[0362] 前提是当 R^2 是 H 时, R^1 不能是 $-\text{OH}$;

[0363] HA_n 是选自由以下组成的组的酸: PO_4H_3 (磷酸)、 SO_4H_2 (硫酸)、 HCl (盐酸)、 HSO_3CH_3 (甲基磺酸)和 $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3\text{H}$ (苄基磺酸),且 n 是确保所得盐电中性的0、0.5、1或2的化学计量比。

[0364] 在第二方面的一个最优选的实施方案中,本发明提供了包含如由式2化合物表示的呈其游离碱或盐形式的哌啶西美德的前药的药物组合物,



式 2

[0366] 其中

[0367] R^1 是 $-\text{OC}_{2-3}$ 烷基或 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$,

[0368] R^2 是 H 或 $-\text{C}(\text{O})\text{C}^{(\text{S})}\text{H}(\text{NH}_2)\text{R}^4$,

[0369] 其中 R^4 是 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$ 或 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$;

[0370] 其中 $\text{C}^{(\text{S})}$ 表示具有S立体化学的碳

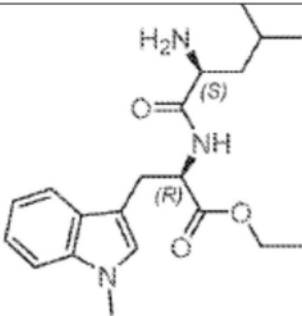
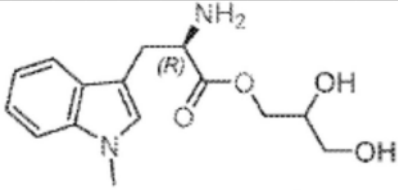
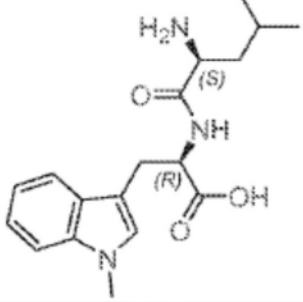
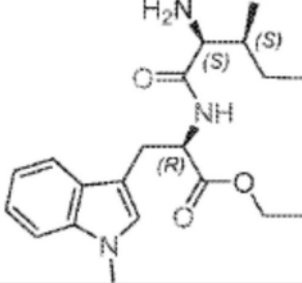
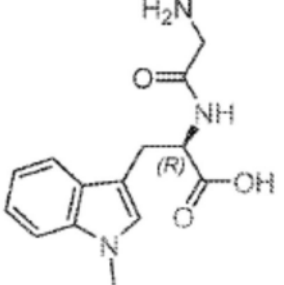
[0371] 前提是当 R^2 是 H 时, R^1 不能是 $-\text{OH}$,

[0372] HA 是选自由以下组的酸: PO_4H_3 (磷酸)、 SO_4H_2 (硫酸)、 HCl (盐酸)、 HSO_3CH_3 (甲基磺酸)或 $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3\text{H}$ (苄基磺酸);且 n 是确保所得盐电中性的0、0.5、1或2的化学计量比。

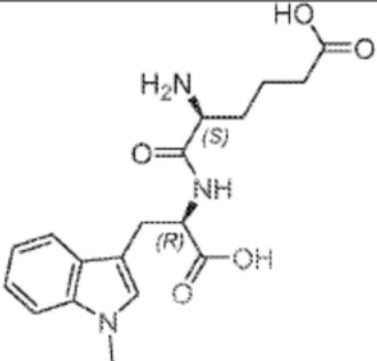
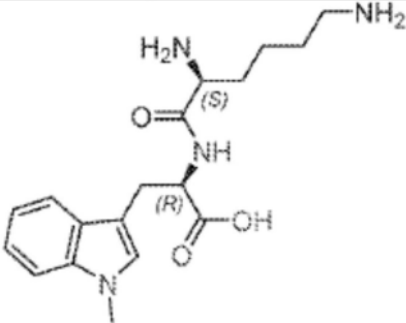
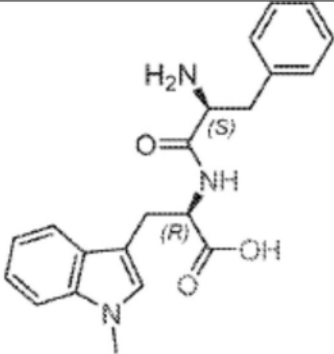
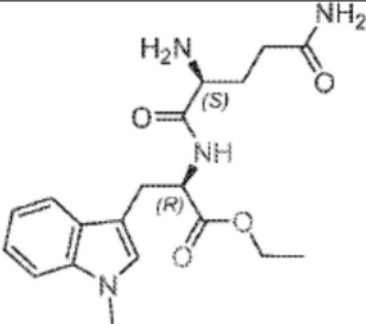
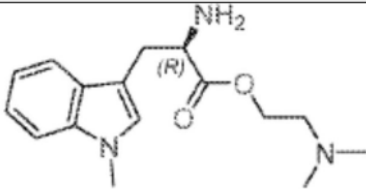
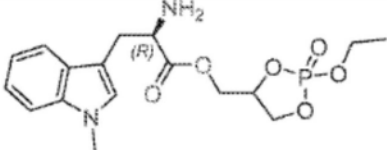
[0373] 在一个优选的实施方案中,本发明提供了包含如由表1中呈现的式2化合物表示的

呈其游离碱或呈药学上适当的盐形式的吲哚西美德的前药的药物组合物。

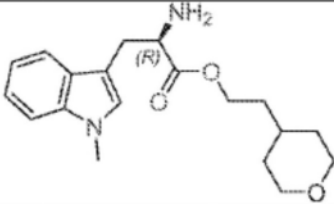
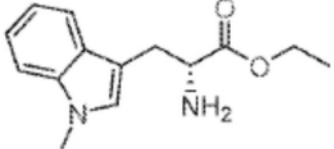
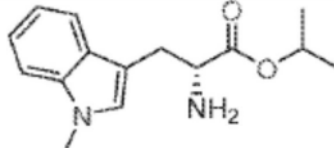
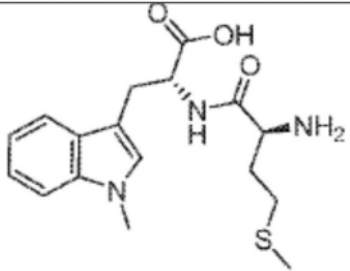
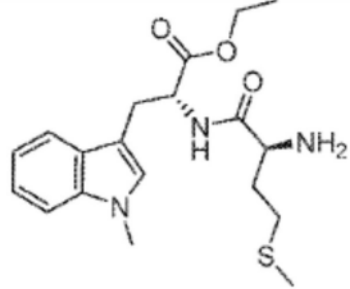
[0374] 表1. 吲哚西美德的前药

化合物 编号	结构	名称
01		<i>N</i> ^α -(<i>L</i> -亮氨酸)-1-甲基- <i>D</i> -色氨酸乙酯
02		1-甲基- <i>D</i> -色氨酸 2,3-二羟丙酯
03		<i>N</i> ^α -(<i>L</i> -亮氨酸)-1-甲基- <i>D</i> -色氨酸
04		<i>N</i> ^α -(<i>L</i> -异亮氨酸)-1-甲基- <i>D</i> -色氨酸乙酯
05		<i>N</i> ^α -(<i>L</i> -甘氨酸)-1-甲基- <i>D</i> -色氨酸

[0376]

06		(S)-5-氨基-6-(((R)-1-羧基-2-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡咯-3-基)乙基)氨基)-6-氧代己酸
07		N^{α} -(L-赖氨酸)-1-甲基-D-色氨酸
08		N^{α} -(L-苯基丙氨酸)-1-甲基-D-色氨酸
09		N^{α} -(L-谷氨酸)-1-甲基-D-色氨酸乙酯
10		1-甲基-D-色氨酸 2-(二甲基氨基)乙酯
11		1-甲基-D-色氨酸(2-乙氧基-2-氧桥-1,3,2-二氧杂磷杂环戊烷-4-基)甲酯

[0377]

12		1-甲基-D-色氨酸 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酯
13		1-甲基-D-色氨酸乙酯
14		1-甲基-D-色氨酸异丙酯
15		N ^α -(L-甲硫氨酰)-1-甲基-D-色氨酸
16		N ^α -(L-甲硫氨酰)-1-甲基-D-色氨酸乙酯

[0378] 另一方面,本发明提供了在有需要的受试者中使用式1或2的组合物调节吲哚胺-2,3-双加氧酶途径活性的方法,所述方法包括向此类受试者经口施用在适当的药物形式或媒介物中的治疗有效量的此类组合物。

[0379] 另一方面,本发明提供了在有需要的受试者中使用式1a、1b和2的化合物治疗癌症的方法,所述方法包括向此类受试者经口施用在适当的药物形式或媒介物中的治疗有效量的此类组合物。

[0380] 另一方面,本发明提供了在有需要的受试者中使用式1a、1b和2的化合物治疗与癌症相关的肿瘤-特异性免疫抑制的方法,所述方法包括向此类受试者经口施用在适当的药物形式或媒介物中的足够量的此类组合物。

[0381] 另一方面,本发明提供了在有需要的受试者中使用包含式1a、1b或2的化合物的组合物治疗与传染病(如HIV-1感染、流感)相关的免疫抑制的方法,所述方法包括向此类受试者经口施用在适当的药物形式或媒介物中的足够量的此类组合物。

[0382] 在一个实施方案中,于药物组合物中包含吲哚西美德的盐和/或前药,且所述组合物被包含于固体胶囊、明胶胶囊、片剂或丸剂中。在一个实施方案中,所述盐和/或前药被包含于可溶性胶囊中。

[0383] 在特定的实施方案中,本发明的组合物可另外地含有药物组合物中常见的其领域确定的使用水平的其它辅助剂组分。因此,例如,所述组合物可以含有用于物理配制本发明组合物的各种剂型的另外材料,诸如染料、调味剂、防腐剂、抗氧化剂、遮光剂、增稠剂和稳定剂。所述制剂可以灭菌,并且如果需要,与不与制剂的一种或多种寡核苷酸有害地相互作用的辅助剂(如润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、用于影响渗透压的盐、缓冲剂、着色剂、调味剂和/或芳香物等)混合。

[0384] 在某些实施方案中,本发明的药物组合物包含一种或多种赋形剂。在某些此类实施方案中,赋形剂选自水、盐溶液、醇、聚乙二醇、明胶、乳糖、乳糖一水合物、淀粉酶、硬脂酸镁、滑石、硅酸、粘性石蜡、羟甲基纤维素、微晶纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。

[0385] 在某些实施方案中,本发明的药物组合物是使用已知技术制备的,包括但不限于混合、溶解、制粒、制糖衣丸、磨细、乳化、包封、包埋或压片过程。

[0386] 另外的实施方案涉及药物制剂,其中所述制剂选自由以下组成的组:固体、粉末、液体和凝胶。在某些实施方案中,本发明的药物组合物是液体(如,悬浮液、酏剂和/或溶液)。在某些此类实施方案中,液体药物组合物是使用本领域已知的成分制备的,包括但不限于水、二醇、油、醇、调味剂、防腐剂和着色剂。

[0387] 在某些实施方案中,本发明的药物组合物是固体的(如,粉末、片剂和/或胶囊)。在某些此类实施方案中,固体药物组合物包含本领域已知的一种或多种成分,包括但不限于淀粉、糖、稀释剂、粒化剂、润滑剂、粘合剂和崩解剂。

[0388] 在某些实施方案中,本发明的药物组合物包含递送系统。递送系统的实例包括但不限于脂质体和乳剂。某些递送系统对于制备某些药物组合物是有用的,包括那些包含疏水化合物的药物组合物。在某些实施方案中,使用某些有机溶剂诸如二甲基亚砜。

[0389] 在某些实施方案中,本发明的药物组合物包含共溶剂体系。某些此类共溶剂系统包括例如苧基醇、非极性表面活性剂、水混溶性有机聚合物和水相。在某些实施方案中,此类共溶剂系统用于疏水化合物。此类共溶剂系统的非限制性实例是VPD共溶剂系统,其是包含3%w/v苧基醇、8%w/v非极性表面活性剂聚山梨醇酯80及65%w/v聚乙二醇300的无水乙醇溶液。此类共溶剂系统的比例可以相当大地变化,而不显著改变其溶解度和毒性特征。此外,可以改变共溶剂组分的特性:例如,可以使用其它表面活性剂代替聚山梨醇酯80;聚乙二醇的级分大小可以变化;其它生物相容性聚合物可以代替聚乙二醇,例如聚乙烯吡咯烷酮;并且其它糖或多糖可代替葡萄糖。

[0390] 在某些实施方案中,本发明的药物组合物包含持续释放系统。此类缓释系统的非限制性实例是固体疏水型聚合物的半透性基质。在某些实施方案中,持续释放系统根据其化学性质可能会在数小时、数天、数周或数月的时间内释放试剂。

[0391] 在某些实施方案中,本发明的药物组合物经制备用于经口施用。在某些此类实施方案中,药物组合物通过合并一种或多种试剂和药学上可接受的载体来配制。某些此类载体使得药物组合物能够被配制成片剂、丸剂、糖衣丸、胶囊剂、液体剂、凝胶剂、糖浆剂、浆料、混悬剂等,用于受试者口服摄取。适合的赋形剂包括但不限于填充剂,诸如糖,包括乳糖、乳糖一水合物、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇;纤维素制剂,诸如,例如玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、微晶纤维素和/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。在某些实施方案中,此类混合物经任选研磨,

并且可任选地添加辅剂。在某些实施方案中,形成药物组合物以获得片剂或糖衣丸芯。在某些实施方案中,加入崩解剂(如,交联的羧甲基纤维素,诸如交联羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐,诸如藻酸钠)。

[0392] 在某些实施方案中,对糖衣丸芯作包衣。在某些此类实施方案中,可以使用浓糖溶液,其可任选地含有阿拉伯胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液和适合的有机溶剂或溶剂混合物。可向片剂或糖衣丸包衣中加入染料或色素。

[0393] 在某些实施方案中,用于经口施用的药物组合物是由明胶制成的推入适配胶囊。某些此类推入适配胶囊包含与一种或多种填充剂(诸如乳糖)、粘合剂(诸如淀粉)和/或润滑剂(诸如滑石或硬脂酸镁)以及任选的稳定剂掺混的本发明的一种或多种药物试剂。在某些实施方案中,用于经口施用的药物组合物是由明胶和增塑剂(诸如甘油或山梨糖醇)制成的密封软胶囊。在某些软胶囊中,将本发明的一种或多种药物试剂溶解或混悬在诸如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇的适合液体中。此外,可以加入稳定剂。

[0394] 在某些实施方案中,药物组合物经制备用于经颊施用。某些此类药物组合物是以常规方式配制的片剂或锭剂。

[0395] 在某些实施方案中,药物组合物经制备用于通过注射(如静脉内、皮下、肌肉内等)施用。在某些此类实施方案中,药物组合物包含载体并且在水溶液、诸如水或生理上相容的缓冲液、诸如汉克斯溶液(Hanks's solution)、林格氏溶液(Ringer's solution)或生理盐水缓冲液中配制。在某些实施方案中,包含其他成分(例如,有助于溶解性或用作防腐剂的成分)。在某些实施方案中,使用适当的液体载体、助悬剂等制备可注射的混悬液。用于注射的某些药物组合物以单位剂量形式呈现,例如在安瓿或多剂量容器中。某些用于注射的药物组合物是在油性或含水媒介物中的混悬液、溶液或乳液,并且可以含有诸如助悬剂、稳定剂和/或分散剂的配方剂。适用于注射用药物组合物的某些溶剂包括但不限于亲脂性溶剂和脂肪油,诸如芝麻油、合成脂肪酸酯,诸如油酸乙酯或甘油三酯,以及脂质体。水性注射混悬液可含有增加混悬液粘度的物质,诸如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或葡聚糖。任选地,此类悬浮液还可以含有适合的稳定剂或增加药物试剂的溶解度的试剂以允许制备高浓度溶液。

[0396] 在某些实施方案中,本发明的药物组合物可以是泡腾片剂或粒化剂。泡腾片剂最通常由可溶性酸源和碳酸盐源组成,以产生二氧化碳气体,后者作为崩解剂。泡腾反应所需的酸度可源自食品酸、酸酐和酸性盐。食品酸可例如是柠檬酸、酒石酸、苹果酸、富马酸、己二酸或丁二酸。酸酐可以是丁二酸酐或柠檬酸酐等。酸性盐可以是例如磷酸二氢钠(磷酸一钠)、焦磷酸二氢二钠(酸式焦磷酸钠)、柠檬酸盐(柠檬酸二氢钠和柠檬酸氢二钠)、酸式亚硫酸钠(亚硫酸氢钠)。适合的碳酸酯源是例如碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸氢钾、碳酸钾、倍半碳酸钠(等摩尔量的碳酸钠和碳酸氢钠的混合物)、碳酸甘氨酸、碳酸L-赖氨酸、碳酸精氨酸、碳酸钙。

[0397] 也可以通过形成其它气体(诸如氧)来诱导泡腾,如从过硼酸钠中释放或从在与水混合时产生活性氧的过氧化物(如过硼酸钠一水合物或过碳酸钠)和在与水接触时释放次氯酸根的氯化物(如二氯异氰尿酸钠或次氯酸钙)的组合释放。

[0398] 本发明的药物组合物可根据本领域已知的标准方法制造。根据本发明的颗粒和泡腾片可通过干式压实或湿法制粒获得。这些颗粒随后可以与例如适合的崩解剂、助流剂和

润滑剂混合,并压制成片剂或填充到例如适合大小的小袋中。也可以通过直接压制适合的粉末混合物,即没有任何先前的赋形剂制粒来获得泡腾片剂。

[0399] 根据本发明的适合的粉末或颗粒混合物也可通过喷雾干燥(如,通过热法喷雾干燥或通过基础喷雾干燥)、冻干、熔融挤出、丸粒分层、包被活性药物成分或任何其它适合的方法获得。优选地,选择条件诸如以防止活性药物成分的非晶化。如此获得的粉末或颗粒可以与一种或多种适合的成分混合,并可将所得的混合物压制以形成泡腾片或填充到小袋中。

[0400] 所有出版物、专利和专利申请,包括其中的任何附图和附录,出于所有目的通过引用整体并入,其程度如同每个单独的出版物、专利和专利申请、附图或附录具体地和单独地被指示为出于所有目的通过引用整体并入。

[0401] 定义

[0402] 本文中使用的术语可以在单划线“-”或双划线“=”之前和/或之后,以表示命名的取代基与其母体部分之间的键的键顺序;单划线表示单键且双划线表示双键或在螺取代基的情况下表示一对单键。在单划线或双划线不存在下,应当理解,在取代基与其母体部分之间形成单键;此外,取代基旨在从“从左到右”读出,除非划线另有说明。例如, C_{1-6} 烷氧基羰基氧基和 $-OC(O)C_{1-6}$ 烷基表示相同的官能团;类似地,芳基烷基、芳基烷基-和-烷基芳基表示相同的官能团。

[0403] 此外,本文中的某些术语可用作如本领域技术人员熟悉的单价和二价连接基团,以及根据它们在两个其它部分之间呈现连接使用。例如,烷基基团可以是一价基团或二价基团;在后一种情况下,对于本领域技术人员显而易见的是,从单价烷基基团去除另外的氢原子以提供适合的二价部分。

[0404] 除非另有说明,否则如本文所用的术语“烯基”意指含有2至10碳并含有至少一个碳碳双键的直链或支链烃。烯基的代表性实例包括但不限于乙烯基、2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、3-丁烯基、4-戊烯基、5-己烯基、2-庚烯基、2-甲基-1-庚烯基、3-癸烯基和3,7-二甲基辛2,6-二烯基。

[0405] 如本文所用的术语“烷氧基”意指通过氧原子附加到母体分子部分的如本文所定义的烷基基团。烷氧基的代表性实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊基氧基和己基氧基。

[0406] 除非另有说明,否则如本文所用的术语“烷基”意指含有1至10个碳原子的直链或支链烃。烷基的代表性实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、3-甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,3-二甲基戊基、正庚基、正辛基、正壬基和正癸基。当“烷基”基团是两个其它部分之间的连接基团时,则其也可以是直链或支链;实例包括但不限于 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2-$ 。

[0407] 术语 C_{1-5} 烷基是指1至5个碳原子的直链或支链烷基。

[0408] 术语 C_{1-6} 烷基是指1至6个碳原子的直链或支链烷基。

[0409] 如本文所用的术语“芳基”意指苯基(即单环芳基)或含有至少一个苯基环的双环体系或在芳香族双环体系中仅含有碳原子的芳香族双环。双环芳基可以是稠合至单环烷基、单环烯基或单环杂环基的萘基、萘基或苯基。双环芳基通过双环体系的苯基部分内所

含的任何碳原子或者萘基环或萘基环内的任何碳原子连接在母体分子部分上。双环芳基的稠合单环环烷基或单环杂环基部分被一个或两个氧代和/或硫杂基基团任选取代。双环芳基的代表性实例包括但不限于萘基、萘基、二氢茛-1-基、二氢茛-2-基、二氢茛-3-基、二氢茛-4-基、2,3-二氢吡啶-4-基、2,3-二氢吡啶-5-基、2,3-二氢吡啶-6-基、2,3-二氢吡啶-7-基、茛-1-基、茛-2-基、茛-3-基、茛-4-基、二氢萘-2-基、二氢萘-3-基、二氢萘-4-基、二氢萘-1-基、5,6,7,8-四氢萘-1-基、5,6,7,8-四氢萘-2-基、2,3-二氢苯并呋喃-4-基、2,3-二氢苯并呋喃-5-基、2,3-二氢苯并呋喃-6-基、2,3-二氢苯并呋喃-7-基、苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基、苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基、2H-色烯-2-酮-5-基、2H-色烯-2-酮-6-基、2H-色烯-2-酮-7-基、2H-色烯-2-酮-8-基、异吡啶啉-1,3-二酮-4-基、异吡啶啉-1,3-二酮-5-基、茛-1-酮-4-基、茛-1-酮-5-基、茛-1-酮-6-基、茛-1-酮-7-基、2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-5-基、2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基、2H-苯并[b][1,4]噁嗪3(4h)-酮-5-基、2H-苯并[b][1,4]噁嗪3(4h)-酮-6-基、2H-苯并[b][1,4]噁嗪3(4h)-酮-7-基、2H-苯并[b][1,4]噁嗪3(4h)-酮-8-基、苯并[d]噁嗪-2(3H)-酮-5-基、苯并[d]噁嗪-2(3H)-酮-6-基、苯并[d]噁嗪-2(3H)-酮-7-基、苯并[d]噁嗪-2(3H)-酮-8-基、喹啉-4(3H)-酮-5-基、喹啉-4(3H)-酮-6-基、喹啉-4(3H)-酮-7-基、喹啉-4(3H)-酮-8-基、喹啉-2(1H)-酮-5-基、喹啉-2(1H)-酮-6-基、喹啉-2(1H)-酮-7-基、喹啉-2(1H)-酮-8-基、苯并[d]噻唑-2(3H)-酮-4-基、苯并[d]噻唑-2(3H)-酮-5-基、苯并[d]噻唑-2(3H)-酮-6-基和苯并[d]噻唑-2(3H)-酮-7-基。在某些实施方案中，双环芳基是稠合至5或6元单环环烷基、5或6元单环环烯基或者5或6元单环杂环基的(i)萘基环或(ii)苯基环，其中稠合的环烷基、环烯基和杂环基基团被独立为氧代或硫杂的一个或两个基团任选取代。

[0410] 如本文所用的术语“芳基烷基”、“烷基芳基”和“芳基烷基”意指通过如本文定义的烷基基团附加至母体分子部分的如本文所定义的芳基基团。芳基烷基的代表性实例包括但不限于苄基、2-苯基乙基、3-苯基丙基和2-萘-2-基乙基。

[0411] 如本文所用的术语“氰基”和“腈”意指-CN基团。

[0412] 如本文所用的术语“环烷基”意指单环或双环环烷基环体系。单环环体系是含有3至8个碳原子的环状烃基团，其中此类基团可以是饱和的或不饱和的，但不是芳香族的。在某些实施方案中，环烷基基团是完全饱和的。单环环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基和环辛基。双环环烷基环体系是桥接单环或稠合双环。桥接单环含有单环环烷基环，其中单环的两个不相邻碳原子由一个和另外三个碳原子之间的亚烷基桥(即形式 $-(CH_2)_w-$ 的桥接基团，其中w是1、2或3)连接。双环环体系的代表性实例包括但不限于双环[3.1.1]庚烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[3.2.2]壬烷、双环[3.3.1]壬烷和双环[4.2.1]壬烷。稠合的双环环烷基环体系含有稠合至苯基、单环环烷基、单环环烯基、单环杂环基或单环杂基的单环环烷基环。桥连或稠合双环环烷基通过单环环烷基环中包含的任何碳原子连接到母体分子部分。环烷基基团被一个或两个独立为氧代或硫杂的基团任选取代。在某些实施方案中，稠合双环环烷基是与苯基环、5或6元单环环烷基、5或6元单环环烯基、5或6元单环杂环基或5或6元单环杂芳基稠合的5或6元单环环烷基环，其中稠合双环环烷基被一个或两个独立地为氧代或硫杂的基团任选取代。

[0413] 如本文所用的“环烯基”是指单环或双环环烯基环体系。单环环体系是含有3至8个碳原子的环状烃基团，其中此类基团是不饱和的(即含有至少一个环形碳碳双键)，但不是

芳香族的。单环体系的实例包括环戊烯基和环己烯基。双环烯基环是桥接单环或稠合双环。桥接单环含有单环烯基环,其中单环的两个不相邻的碳原子由一个和另外三个碳原子之间的亚烷基桥(即形式 $-(CH_2)_w-$ 的桥接基团,其中 w 是1、2或3)连接。双环烯基的代表性实例包括但不限于降冰片烯基和双环[2.2.2]辛-2-烯基。稠合的双环烯基环体系含有稠合至苯基、单环烷基、单环烯基、单环杂环基或单环杂芳基的单环烯基环。桥连或稠合双环烯基通过单环烯基环中包含的任何碳原子连接到母体分子部分。环烯基基团任选被一个或两个独立地为氧代或硫杂的基团任选取代。

[0414] 如本文所用的术语“卤代”或“卤素”意指Cl、Br、I或F。

[0415] 如本文所用的术语“卤代烷基”意指通过如本文所定义的烷基基团附加到母体分子部分的如本文所定义的至少一种卤素。卤代烷基的代表性实例包括但不限于氯甲基、2-氟乙基、三氟甲基、五氟乙基和2-氯-3-氟戊基。

[0416] 如本文所用的术语“杂芳基”意指单环杂芳基或含有至少一个杂芳环的双环体系。单环杂芳基可以是5或6元环。5元环由两个双键和一个、两个、三个或四个氮原子和任选的一个氧或硫原子组成。6元环由三个双键和一个、两个、三个或四个氮原子组成。5或6元杂芳基通过任何碳原子或杂芳基中含有的任何氮原子连接到母体分子部分。单环杂芳基的代表性实例包括但不限于呋喃基、咪唑基、吡啶基、1-甲基-吡啶基、异噻唑基、噻唑基、噻二唑基、噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基和三嗪基。双环杂芳基由稠合至苯基、单环烷基、单环烯基、单环杂环基或单环杂芳基的单环杂芳基组成。双环杂芳基基团的稠合环烷基或杂环基部分被一个或两个独立为氧代或硫杂的基团任选取代。当双环杂芳基含有稠合环烷基环、环烯基环或杂环基环时,则双环杂芳基基团通过双环体系的单环杂芳基部分内含有的任何碳或氮原子连接至母体分子部分。当双环杂芳基是稠合至苯基环或单环杂芳基的单环杂基时,则双环杂芳基基团通过双环体系内的任何碳原子或氮原子连接到母体分子部分。双环杂芳基的代表性实例包括但不限于苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、噌啉基、5,6-二氢喹啉-2-基、5,6-二氢异喹啉-1-基、呋喃并吡啶基、吡啶基、吡啶基、异喹啉基、萘啶基、喹啉基、嘌呤基、5,6,7,8-四氢喹啉-2-基、5,6,7,8-四氢喹啉-3-基、5,6,7,8-四氢喹啉-4-基、5,6,7,8-四氢异喹啉-1-基、噻吩并吡啶基、4,5,6,7-四氢苯并[c][1,2,5]噻二唑基和6,7-二氢苯并[c][1,2,5]噻二唑-4(5H)-酮基。在某些实施方案中,稠合双环杂芳基是稠合至苯基环、5或6元单环烷基、5或6元单环烯基、5或6元单环杂环基或5或6元单环杂芳基的5或6元单环杂芳基环,其中稠合环烷基、环烯基和杂环基基团被一个或两个独立为氧代或硫杂的基团任选取代。

[0417] 如本文所用的术语“杂芳基烷基”和“烷基杂芳基”意指通过如本所定义的烷基基团附加至母体分子部分的如本文所定义的杂芳基。杂芳基烷基的代表性实例包括但不限于呋喃-3-基甲基、1H-咪唑-2-基甲基、1H-咪唑-4-基甲基、1-(吡啶-4-基)乙基、吡啶-3-基甲基、吡啶-4-基甲基、嘧啶-5-基甲基、2-(嘧啶-2-基)丙基、噻吩-2-基甲基和噻吩-3-基甲基。

[0418] 如本文所用的术语“杂环基”或“杂环烷基”意指单环杂环或双环杂环。单环杂环是含有至少一个独立选自O、N和S组成的组的杂原子的3、4、5、6或7元环,其中所述环是饱和的或不饱和的,而不是芳香族的。3或4元环含有1个选自O、N和S组成的组的杂原子。5元环

可含有零或一个双键及一个、两个或三个选自O、N和S组成的组的杂原子。6或7元环含有零个、一个或两个双键及一个、两个或三个选自O、N和S组成的组的杂原子。单环杂环通过单环杂环中含有的任何碳原子或任何氮原子连接到母体分子部分。单环杂环的代表性实例包括但不限于氮杂环丁基、氮杂环庚烷基、氮丙啶基、二氮杂环庚烷基、1,3-二噁烷基、1,3-二氧杂环戊烷基、1,3-二硫戊环基、1,3-二噻烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑啉基、异噻唑烷基、异噻唑啉基、异噻唑烷基、吗啉基、噁二唑啉基、噁二唑烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、哌嗪基、哌啶基、吡喃基、吡唑啉基、吡唑烷基、吡咯啉基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、噻二唑啉基、噻二唑烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、硫代吗啉基、1,1-二氧桥硫代吗啉基(硫代吗啉酮)、硫代吡喃基和三噻烷基。双环杂环是稠合至苯基、单环环烷基、单环环烯基、单环杂环或单环杂芳基的单环杂环。将双环杂环通过双环体系的单环杂环部分内所含的任何碳原子或任何氮原子连接至母体分子部分。双环杂环基的代表性实例包括但不限于2,3-二氢苯并呋喃-2-基、2,3-二氢苯并呋喃-3-基、吡啶-1-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、2,3-二氢苯并噻吩-2-基、十氢喹啉基、十氢异喹啉基、八氢-1H-吡啶基和八氢苯并呋喃基。杂环基基团被一个或两个独立为氧代或硫杂的基团任选取代。在某些实施方案中,双环杂环基是稠合至苯基环、5或6元单环环烷基、5或6元单环环烯基、5或6元单环杂环基或5或6元单环杂芳基的5或6元单环杂环基环,其中双环杂环基被一个或两个独立为氧代或硫杂的基团任选取代。

[0419] 如本文所用的术语“羟基”意指-OH基团。

[0420] 如本文所用的术语“硝基”意指-NO₂基团。

[0421] 如本文所用的术语“氧代”意指=O基团。

[0422] 如本文所用的术语“硫杂”意指-S-基团。

[0423] 如本文所用的术语“饱和”意指引用的化学结构不含任何多个碳-碳键。例如,如本文定义的饱和环烷基基团包括环己基、环丙基等。

[0424] 如本文所用的术语“不饱和”意指参考的化学结构含有至少一个多碳碳键,但不是芳香族的。例如,如本文所定义的不饱和环烷基基团包括环己烯基、环戊烯基、环己二烯基等。

[0425] 如本文所用,可互换使用的术语“个体”或“患者”是指任何动物,包括哺乳动物,优选小鼠、大鼠、其它啮齿动物、兔、狗、猫、猪、牛、绵羊、马或灵长类动物,且最优选人。

[0426] 如本文所用,短语“治疗有效量”是指研究人员、兽医、医师或其它临床医生在组织、系统、动物、个体或人类中寻求的引起生物或药物应答的活性化合物或试剂的量。

[0427] 在某些实施方案中,治疗有效量可以是适用于以下目的的量:

[0428] (1) 预防疾病;例如,预防可能易患疾病、病状或病症但尚未经历或显示疾病的病理或症状的个体的疾病、病状或病症;

[0429] (2) 抑制疾病;例如,抑制正在经历或显示疾病、病状或病症的病理或症状的个体中的疾病、病状或病症;或

[0430] (3) 缓解疾病;例如,缓解正在经历或显示疾病、病状或病症的病理或症状的个体中的疾病、病状或病症(即逆转病理和/或症状),例如降低疾病的严重程度。

[0431] 如本文所用,术语“治疗(treatment, treating)”意指(i) 缓解参考的疾病状态,例如缓解正在经历或显示疾病、病状或病症的病理或症状的个体中的疾病、病状或病症(即逆

转或改善病理和/或症状), 诸如降低疾病的严重程度; 或(ii) 引发参考的生物学作用(如, IDO调节或色氨酸降解抑制)。

[0432] 使用潜在的IDO介导的免疫抑制来表现疾病状况的缓解可能需要同时或依次施用额外的治疗剂, 诸如在癌症情况下的抗肿瘤剂, 或者在病毒性疾病情况下的抗逆转录病毒剂。例如, 当用作单一试剂时, 用于治疗癌症的IDO抑制剂的施用并不总是产生直接的抗癌作用。然而, 当与化疗药物(抗肿瘤剂)组合时, 观察到的抗肿瘤作用高于单独的每种试剂的作用之和。

[0433] 如本文所用, 术语“催化袋”、“催化位点”、“活性位点”共同和不明确地是指酶的含有负责底物结合(电荷、疏水性、空间位阻)的氨基酸残基与作为质子供体或受体或负责结合辅因子并参与化学反应催化的催化氨基酸残基的区域。

[0434] 如本文所用, 短语“药学上可接受的盐”是指药学上可接受的酸和碱加成盐和溶剂化物两者。此类药学上可接受的盐包括以下酸的盐, 诸如盐酸、磷酸、氢溴酸、硫酸、亚磺酸、甲酸、甲苯磺酸、甲磺酸、硝酸、苯甲酸、柠檬酸、酒石酸、马来酸、氢碘酸、链烷酸诸如乙酸、其中n是0-4的 $\text{HOO}(\text{C}-\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ 等。非毒性药用碱加成盐包括碱的盐, 诸如钠盐、钾盐、钙盐、铵盐等。本领域技术人员将认识到各种各样的无毒药学上可接受的加成盐。

[0435] 如本文所用, 术语“吲哚西美德”是指1-甲基-D-色氨酸, 也被称为D-1MT或D1mT。

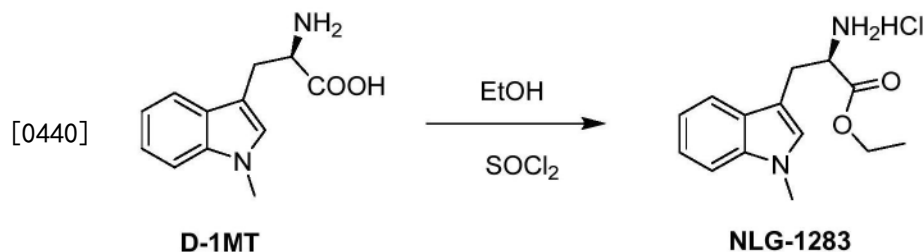
[0436] 如本文所用, 术语“吲哚西美德的前药”是指在体内施用之后被代谢以产生吲哚西美德作为主要代谢物之一的任何物质。

实施例

[0437] 实施例1: 试剂和合成方法

[0438] 所有试剂和溶剂均购自商业来源。所有商业试剂和溶剂无需进一步纯化直接使用。使用具有0.25mm EM Science硅胶板(60F-254)的分析薄层色谱(TLC)监测反应。将显影的TLC板通过短波UV光(254nm)或浸在高锰酸钾溶液中显色, 随后在热板上加热。使用粒径为32-63 μm 的Selecto Scientific硅胶进行快速色谱。所有反应在氮气氛下在火焰或烘箱干燥的玻璃器皿中进行。除非另有说明, 否则将所有反应物都在环境温度下磁力搅拌。使用Bruker DRX400、Varian VXR400或VXR300获得 ^1H NMR谱。相对于作为内部参照的TMS(0.0)、 $\text{DMSO}-d_6$ (2.50)或 CD_3OD (4.80), 以百万分之一(δ)报道 ^1H NMR谱。除非另有说明, 否则所有 ^1H NMR谱均在 CDCl_3 中取得。

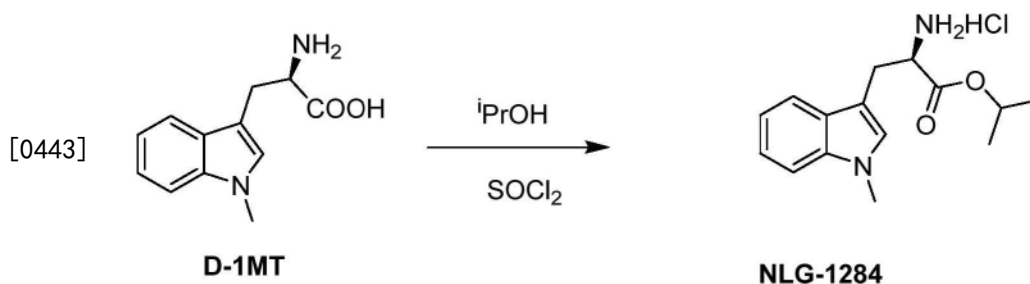
[0439] 合成1-甲基-D-色氨酸乙酯盐酸盐(NLG-1283)



[0441] 在0℃下向D-1MT(4.00g, 18.3mmol)于乙醇(50mL)中的混悬液中加入 SOCl_2 (1.34mL, 18.3mmol), 并将混合物在80℃下搅拌过夜。冷却至室温后, 蒸馏除去溶剂, 并将粗物质用二乙醚(100mL)稀释, 将白色固体滤掉, 并用无水乙醚洗涤, 得到所需产物(5.1g,

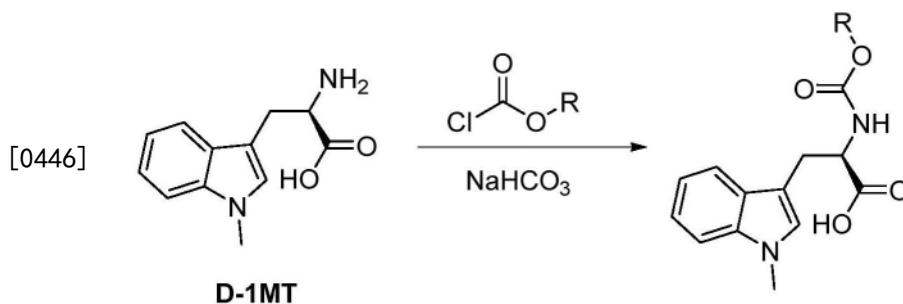
98%)。

[0442] 合成1-甲基-D-色氨酸异丙酯盐酸盐 (NLG-1284)



[0444] 在0℃室温下向D-1MT (0.500g, 2.29mmol) 于异丙醇 (15mL) 中的混悬液中加入 SOCl_2 (0.167mL, 2.29mmol), 并将混合物在80℃下搅拌过夜。冷却至室温后, 蒸馏除去溶剂, 并将粗产物用25% NaHCO_3 水溶液 (20mL) 碱化, 将产物用 CH_2Cl_2 萃取, 将合并的有机萃取物经 Na_2SO_4 干燥, 并将溶剂减压蒸馏除去。游离碱通过在二噁烷中加入无水HCl而转化为HCl盐, 减压下去除溶剂, 得到呈白色固体的所需产物 (0.252g, 37%)。

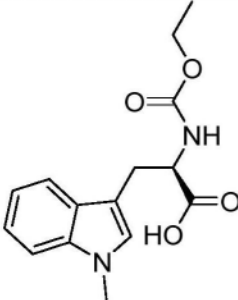
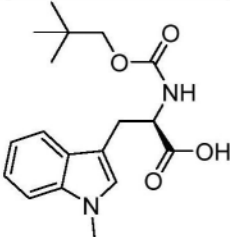
[0445] 合成氨基甲酸酯的一般方法



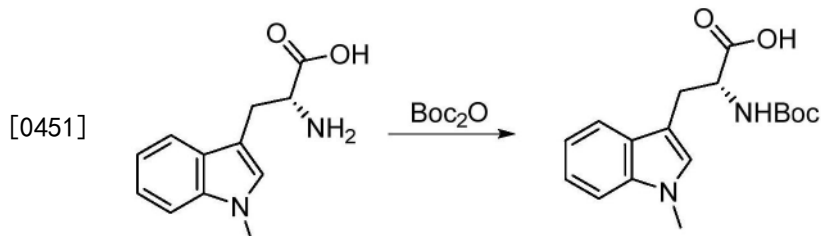
[0447] 向D-1MT (0.150g, 0.687mmol) 于1:1THF/1M NaHCO_3 (2.75mL, 2.75mmol) 中的搅拌溶液中逐滴加入适当的氯甲酸酯。将混合物搅拌30分钟, 并且将溶液用水稀释并用乙醚萃取2次。将水层冷却至0℃, 并加入浓HCl溶液将pH调节至约1。立即用乙酸乙酯萃取冷水层, 并将合并的有机层用水、盐水洗涤并干燥。减压下去除溶剂以提供粗制氨基甲酸酯。将粗物质通过柱色谱纯化并用活性炭处理, 以得到纯氨基甲酸酯。

[0448]

#	化合物	名称	产率
---	-----	----	----

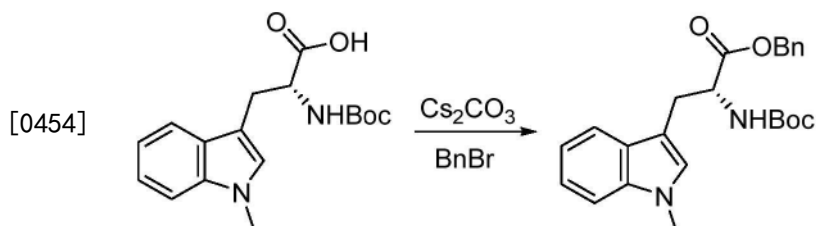
			(%)
[0449]	NLG-1277 	N ^α -(乙氧基羰基)-1-甲基-D-色氨酸	81
	1.23 (t, 3H, J = 6.8 Hz), 3.63-3.71 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.07-4.12 (m, 2H), 4.69 (dd, 1H, J = 6.7, 11.6 Hz), 5.20 (dd, 1H, J = 6.9, 11.5 Hz), 6.9 (s, 1H), 7.07 (t, 1H, 6.9 Hz), 7.21-7.48 (m, 2H), 7.57 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 9.07 (br s, 1H)		
	NLG-1278 	1-甲基-N ^α -((新戊基氧基)羰基)-D-色氨酸	72
	0.90 (s, 9H), 3.34 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.73 (t, 1H, J = 6.8 Hz), 4.75 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 5.23 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 6.89 (s, 1H), 7.07 (t, 1H, J = 8.2 Hz), 7.25-7.59 (m 与 CHCl ₃ 重叠, 2H), 7.58 (d, 1H, 7.8 Hz), 8.4 (br s, 2H)		

[0450] 合成N^α-(叔丁氧基羰基)-1-甲基-D-色氨酸



[0452] 在0℃下向D-1MT (3.0g, 13.75mmol) 于二噁烷 (70mL) 中的混合物中加入NaOH (550mg溶解在30mL去离子水中), 然后加入Boc₂O。将反应物在0℃下搅拌4小时, 并在室温下搅拌过夜。将溶液在减压下浓缩至原始体积的约三分之一。将反应物在0℃下用1N HCl酸化, 并将产物用EtOAc萃取。将有机萃取物用盐水洗涤, 并经Na₂SO₄干燥, 减压下蒸发溶剂以得到产物, 其无需进一步纯化直接用于下一步 (4.3g, 98%)。

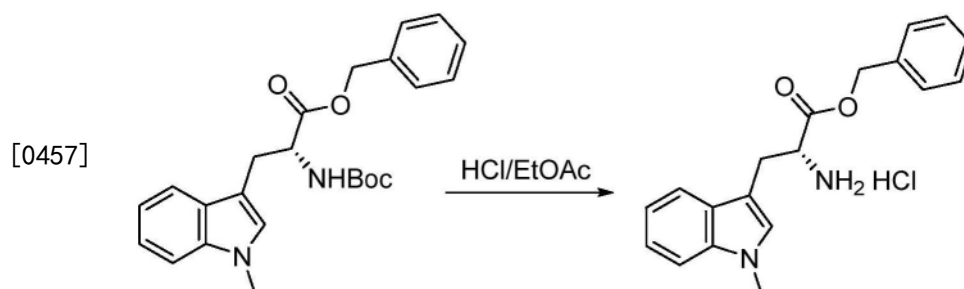
[0453] 合成N^α-(叔丁氧基羰基)-1-甲基-D-色氨酸苄酯



[0455] 在60mL DMF中溶解N^α-(叔丁氧基羰基)-1-甲基-D-色氨酸 (3.00g, 9.42mmol), 向其中加入Cs₂CO₃ (1.78g, 5.47mmol) 和苄基溴 (1.61mL, 9.42mmol)。使所得的混悬液在室温下

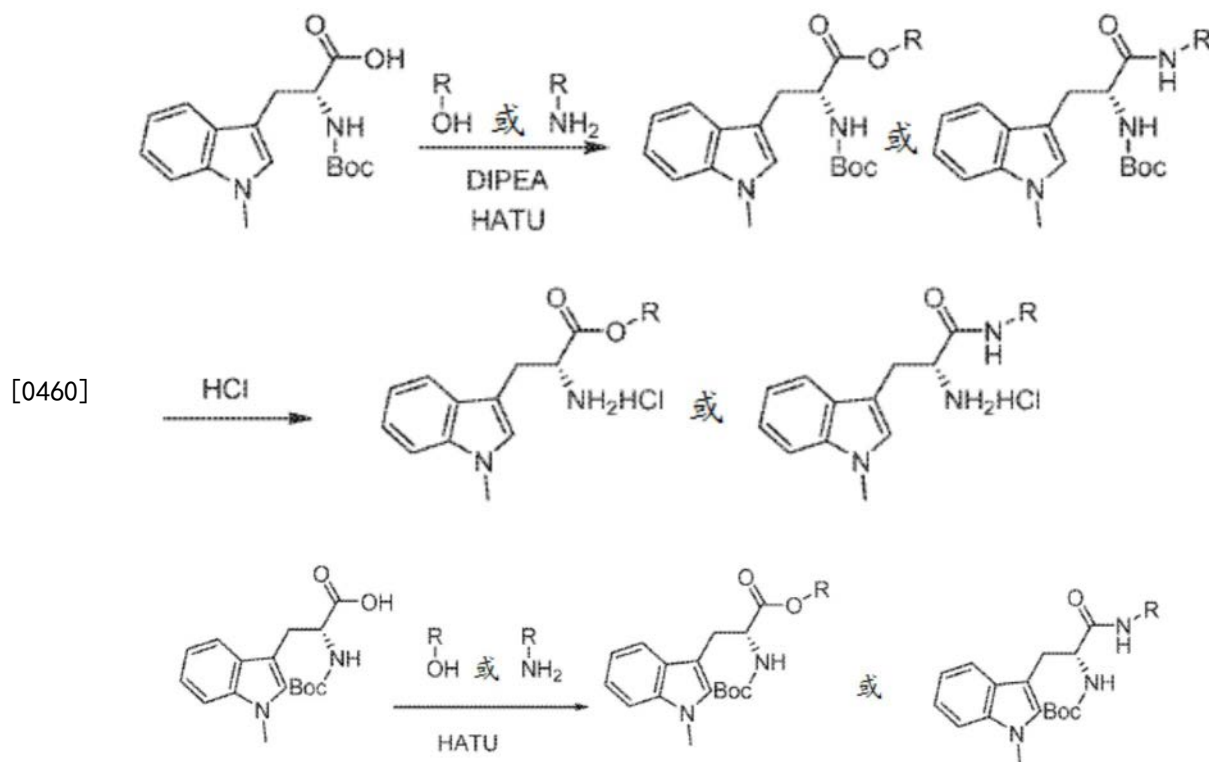
搅拌2小时。反应(TLC)结束后,减压下除去DMF,然后将残余物混悬在甲苯/乙酸乙酯中,之后用蒸馏水(3x 50mL)和盐水洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化(3.5g, 91%)。

[0456] 合成1-甲基-D-色氨酸苄酯盐酸盐(NLG-1338)



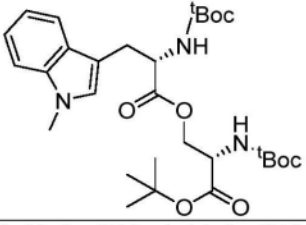
[0458] 在搅拌下,在冰浴中冷却装备有隔片和针孔的RB烧瓶中的乙酸乙酯(26.9mL)和MeOH(8.9mL)。缓慢加入乙酰氯(14.22mL)。将所得溶液在0℃下搅拌20分钟,并加入MeOH(0.5mL)。将含有N^α-(叔丁氧基羰基)-1-甲基-D-色氨酸苄酯(3.5g, 8.6mmol)的烧瓶置于冰浴中,并将冷的新鲜制备的HCl(4M于EtOAc中)慢慢倾入含有N^α-(叔丁氧基羰基)-1-甲基-D-色氨酸苄酯的烧瓶中。在0℃下将溶液剧烈搅拌15分钟,其中观察到白色混悬液形成,并将烧瓶从冰浴中取出。将混悬液剧烈搅拌2.5小时。将溶液在用乙醚(50mL)稀释的冰浴中冷却,并且过滤悬浮液,并将固体滤饼用冷乙醚洗涤。将固体在高真空下干燥,并分离出呈无色固体的所需产物(6.45g, 88%)。¹H NMR (d₆-dmdso); 3.28(dd, 2H, J=5.6, 15.2Hz), 3.70(s, 3H), 4.26-4.29(m, 1H), 5.08(d, 1H, J=12.4Hz), 5.13(d, 1H, J=12.4Hz), 7.04(t, 1H, J=7.6Hz), 7.06(s, 1H), 7.10-7.18(m, 3H), 7.30-7.35(m, 3H), 7.42(d, 1H, J=8Hz), 7.53(d, 1H, J=8Hz)。

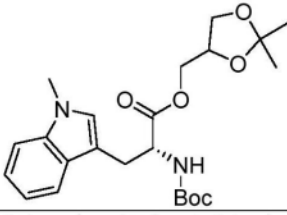
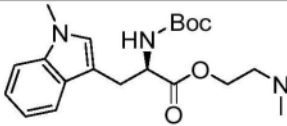
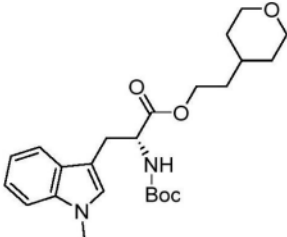
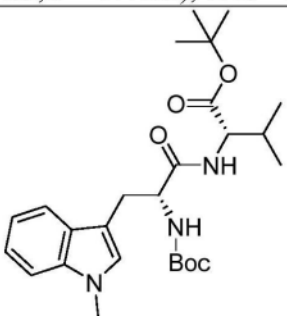
[0459] D-1MT的-COOH基团的衍生化的一般方案



[0461] 向N-(叔丁氧基羰基)-1-甲基-D-色氨酸(3.14mmol)、适当的醇或胺(3.14mmol)和HATU(3.14mmol)在乙腈(30mL)中的溶液中加入DIPEA(9.42mmol),并使溶液升温至室温。搅拌过夜(17小时)后,将反应物用水(50mL)稀释,并将产物用CH₂Cl₂(3x 50mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(25mLx1)、盐水(25mLx1)洗涤,经Na₂SO₄干燥并减压浓缩,以得到粗物质。色谱纯化得到所需产品。

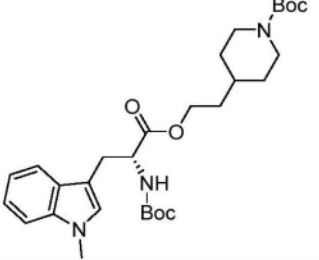
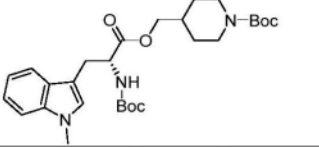
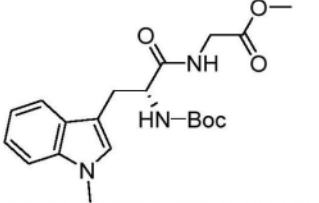
[0462]

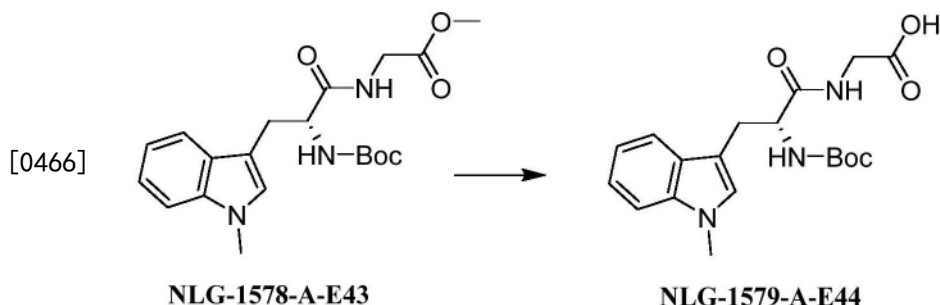
#	化合物	名称	产率(%)
NLG-1 551-B.1 -E15		(S)-N-(叔丁氧基羰基)-1-甲基-D-色氨酸 3-(叔丁氧基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氧代丙酯	40
	1.41 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 3.16 (dd, 1H, J = 15.3, 4.8 Hz), 3.29 (dd, 1H, J = 15.3, 4.8 Hz), 3.75 (s, 3H), 4.35-4.52 (m, 3H), 4.61 (d,		

		1H, J = 6.3 Hz), 4.99 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 5.28 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 6.87 (s, 1H), 7.11 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 7.22 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 7.29 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 7.8 Hz)。	
NLG-1 558-A- E23		N-(叔丁氧基羰基)-1-甲基 -D-色氨酸(2,2-二甲基-1,3- 二氧杂环戊烷-4-基)甲酯	78
		1.27 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.35 (s, 9 H), 3.21 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 3.44-3.50 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.80-3.86 (m, 1H), 3.99-4.03 (m, 2H), 4.07-4.12 (m, 1H), 4.58 (q, 1H, J = 6.5 Hz), 4.99 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 6.82 (s, 1H), 7.03 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.14 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.21 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.47 (d, 1H, J = 8.0 Hz)。	
NLG-1 557-B- E14		N ^α -(叔丁氧基羰基)-1-甲基 -D-色氨酸 2-(二甲基氨基) 乙酯	38
		1.33 (s, 1H), 1.43 (s, 8H), 2.23 (s, 5H), 2.29 (s, 1H), 2.43 - 2.60 (m, 4H), 3.27 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.1 - 4.23 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.10 (ddd, J = 8.0, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J = 8.0, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H)。	
NLG-1 572-A- E39		N ^α -(叔丁氧基羰基)-1-甲基 -D-色氨酸 2-(四氢-2H-吡喃 -4-基)乙酯	60
		1.29 - 1.35 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.60-1.67 (m, 5H), 3.17 - 3.35 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.84 - 3.93 (m, 2H), 4.10 (dq, 2H, J = 10.4, 6.4 Hz), 4.55 - 4.65 (m, 1H), 5.06 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 6.86 (s, 1H), 7.09 (ddd, 1H, J = 8.0, 7.0, 1.1 Hz), 7.21 (ddd, 1H, J = 8.2, 6.9, 1.1 Hz), 7.28 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.48 - 7.59 (m, 1H)	
NLG-1 556-A- E22		N ^α -(叔丁氧基羰基)-1-甲基 -D-色氨酸-L-缬氨酸叔丁酯	91
		0.69 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 0.75 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.42 (s, 18H), 1.98-2.03 (m, 1H), 3.18 (dd, 1H, J = 14.4, 7.2 Hz), 3.27-3.35 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.35-4.39 (m, 1H), 4.50 (br s, 1H), 5.07 (br s, 1H), 6.31	

[0463]

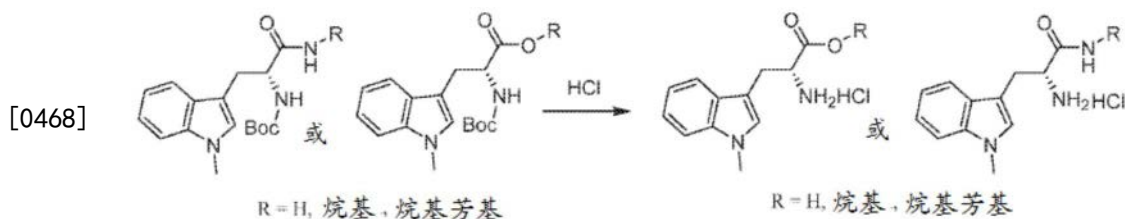
[0464]

	(d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.92 (s, 1H), 7.12 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.22 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.28 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.64 (d, 1H, J = 8.0 Hz)	
NLG-1 561-A- E29		4-(2-((N ^α -(叔丁氧基羰基)-1-甲基-D-色氨酸)氧基)乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 92
	0.95-1.05 (m, 2H), 1.47 (s, 18H), 1.32-1.40 (m, 3H), 1.55 (d, 2H, J = 2.4 Hz), 2.59 (dt, 2H, J = 2.7, 12.8 Hz), 3.25 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 3.74 (s, 3H), 3.99-4.05 (m, 2H), 4.94-5.00 (m, 2H), 5.08 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.52 (br s, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.09 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.21 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.28 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 8.0 Hz)。	
NLG-1 563-A- E30		4-(((N ^α -(叔丁氧基羰基)-1-甲基-D-色氨酸)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 83
	0.93-1.10 (m, 2H), 1.29-1.32 (m, 1H), 1.45 (s, 18H), 1.63-1.69 (m, 2H), 2.59 (tt, 2H, J = 2.4, 13.2 Hz), 3.25 (t, 2H, J = 5.4 Hz), 3.75 (s, 3H), 3.84-3.92 (m, 2H), 4.01-4.06 (m, 2H), 5.06 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.35 (br s, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.10 (dt, 1H, J = 1.2, 6.8 Hz), 7.24 (dt, 1H, J = 1.2, 6.8 Hz), 7.28 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 8.0 Hz)	
NLG-1 578-A- E43		N ^α -(叔丁氧基羰基)-1-甲基-D-色氨酸甘氨酸甲酯 91
	1.25 (s, 9H), 3.15-3.25 (m, 2H), 3.67 和 3.69 (两个 s, 3H), 3.70 和 3.71 (两个 s, 3H), 3.90-3.92 (m, 2H), 5.21 和 4.48 (s, 1H), 6.54-6.52 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 1H), 7.14 - 7.30 (m, 2H), 7.59 (d, 1H, J = 8.0 Hz)。	

[0465] 合成N^α-(叔丁氧基羰基)-1-甲基-D-色氨酸甘氨酸(NLG-1579-A-E44)

[0467] 向NLG-1578-A-E43 (300mg, 0.770mmol) 于THF (10mL) 中的溶液添加水 (2mL) 和锂—水合物 (49mg, 1.16mmol), 并将混合物在环境温度下搅拌2.0小时。将混合物用1M HCl (在0℃下) 中和并倾倒入冰冷水 (20mL) 中。将水层用EtOAc (3x 35mL) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩。将粗产物通过快速柱色谱纯化以得到呈白色固体的所需产物 (260mg,

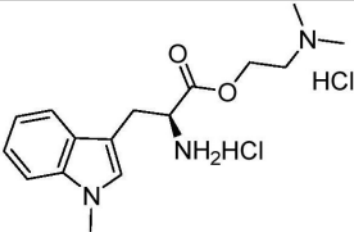
90%)。¹H NMR: 1.25和1.39 (两个s, 9H), 3.18-3.24 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.8₁₋₄.05 (m, 2H), 4.55 (s, 1H), 5.20-5.33 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.10 (t, 1H, J=7.2Hz), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.59 (dt, 1H, J=7.9Hz)



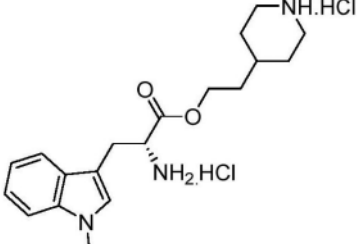
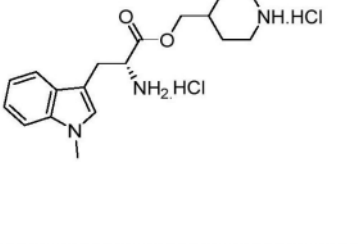
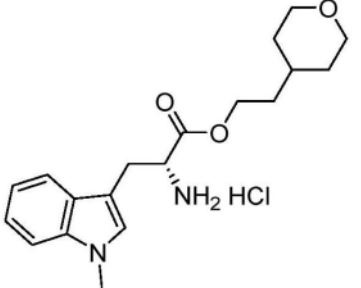
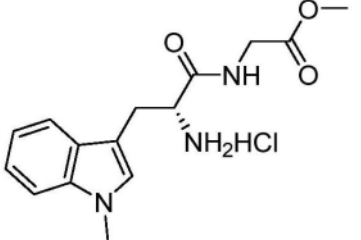
[0469] 在室温下,向于二噁烷 (15mL) 中的tBoc保护的胺 (1.57mmol) 的混合物中加入HCl (4mL, 4.0M溶液于二噁烷中)。搅拌2.5小时后,减压下蒸馏除去溶剂。将残余物与甲基叔丁醚 (10mL) 一起搅拌,将固体过滤并在减压下干燥,以得到所需产物。

[0470] 按照以上部分所述的程序合成以下化合物。

[0471]

#	化合物	名称	产率 (%)
NLG-15 57		1-甲基-D-色氨酸 2-(二甲基氨基)乙酯二盐酸盐	42
	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄): 2.69 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.46 (dd, <i>J</i> = 6.7, 2.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.35 (m, 1H), 4.46 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.54 (m, Hz, 1H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 8.0 1.2 Hz, 1H), 7.18 - 7.25 (m, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.0), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.0, 1H)。		

[0472]

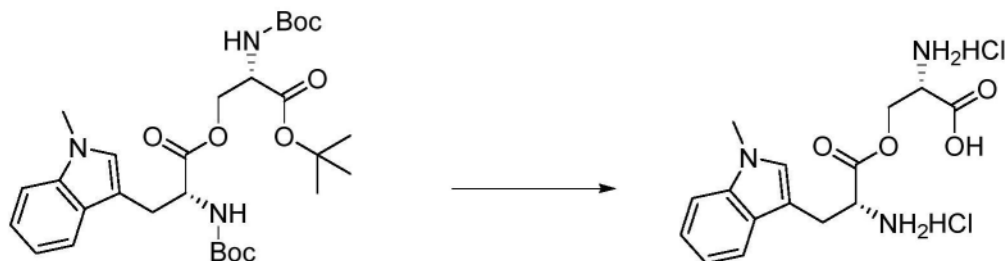
NLG-15 61		1-甲基-D-色氨酸 2-(哌啶-4-基)乙酯二盐酸盐	64
		(DMSO-d ₆) 1.24-1.45 (m, 5H), 1.60 (d, 2H, J = 13.2 Hz), 2.64-2.72 (m, 2H), 3.1 ₁ -3.14 (m, 2H), 3.25 (dd, 1H, J = 14.4, 7.6 Hz), 3.33-3.83 (m, 1H, 与来自 DMSO 的 HO 合并), 3.75 (s, 3H), 3.99-4.08 (m, 2H), 4.15 (t, 1H, J = 6.6 Hz), 7.04 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.16 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.24 (s, 1H), 7.42 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.75 (br s, 3H), 8.95 (br s, 1H), 9.16 (br s, 1H)	
NLG-15 63		1-甲基-D-色氨酸哌啶-4-基甲酯二盐酸盐	50
		(DMSO-d ₆) 1.16-1.34 (m, 2H), 1.41 (d, 1H, J = 13.6 Hz), 1.53 (d, 1H, J = 13.6 Hz), 1.61-1.66 (m, 1H), 2.66-2.70 (m, 2H), 3.08-3.16 (m, 2H), 3.2 ₂ -3.28 (m, 1H), 3.36-3.44 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.78-3.88 (m, 2H), 4.12-4.17 (m, 1H), 7.05 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.15 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.24 (s, 1H), 7.40 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.55 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.83 (br s, 3H), 9.06 (br s, 1H), 9.34 (br s, 1H)	
NLG-15 72		1-甲基-D-色氨酸 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酯盐酸盐	94
		¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ = 0.93 - 1.11 (m, 2H), 1.18 (d, 1H, J = 6.2 Hz), 1.26 - 1.43 (m, 4H), 3.14 (d, 2H, J = 11.2 Hz), 3.23 (dd, 1H, J = 14.7, 7.7 Hz), 3.29 - 3.39 (m, 2H), 3.69-3.78 (m, 4H), 4.04 (d, 2H, J = 6.2 Hz), 4.17 (t, 1H, J = 6.6 Hz), 7.04 (ddd, 1H, J = 8.0, 7.1, 1.0 Hz), 7.16 (ddd, 1H, J = 8.3, 7.0, 1.2 Hz), 7.23 (s, 1H), 7.42 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.53 (dd, 1H, J = 8.1, 1.4 Hz), 8.69 (br s, 3H)。	
NLG-15 78		1-甲基-D-色氨酸酰甘氨酸甲酯盐酸盐	93

[0473]

3.12 (dd, 1H, $J = 14.7, 7.8$ Hz), 3.25 (dd, 1H, $J = 14.7, 5.7$ Hz), 3.64 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.93 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 3.97-4.06 (m, 1H), 7.03 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.14 (t, 1H, $J = 7.20$ Hz), 7.19 (s, 1H), 7.39 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.71 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 8.21 (s, 2H), 9.15 (m, 1H)。

[0474] 合成O-(1-甲基-D-色氨酰)-L-丝氨酸二盐酸盐(NL-G1551)

[0475]



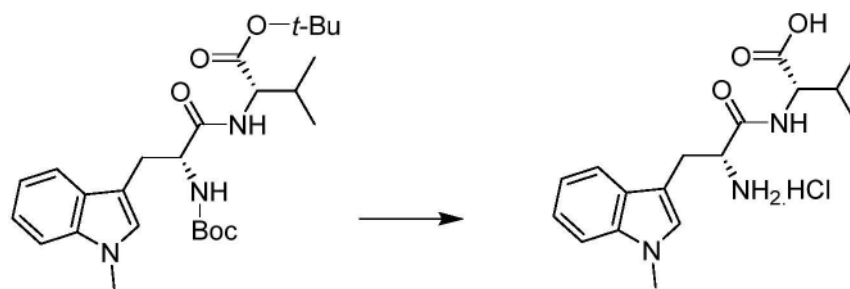
NLG-1551-B.1-E15

NLG-1551

[0476] 在0℃下向NLG-1551-B.1-E15(0.450g, 824.66mmol)于CH₂Cl₂(10mL)中的溶液添加HCl(2mL, 4M溶液于二噁烷中),并使溶液升温至室温。在搅拌5小时后,蒸发溶剂并将反应物用三氟乙酸(8mL)稀释,并将溶液在室温下搅拌7小时。在蒸发三氟乙酸后,将反应物用无水HCl溶液(1mL, 4M溶液于二噁烷中)稀释并将混合物搅拌10分钟。减压下蒸发溶剂,将产物用乙醇:乙醚(10:90, 15mL)研磨,并且将产物过滤并用无水乙醚(10mL)洗涤。减压下干燥产物(0.190g, 61%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD): 3.2₂₋₃.28(m, 1H), 3.43(dd, 1H, $J = 15.4, 4.7$ Hz), 3.70(s, 3H), 4.23(t, 1H, $J = 3.9$ Hz), 4.35(dd, 1H, $J = 8.0, 4.9$ Hz), 4.60(d, 2H, $J = 3.8$ Hz), 6.99-7.04(m, 1H), 7.05(s, 1H), 7.09-7.16(m, 1H), 7.29(d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.50(d, 1H, $J = 7.9$ Hz)。

[0477] 合成1-甲基-D-色氨酰-L-缬氨酸盐酸盐(NLG-1556)

[0478]



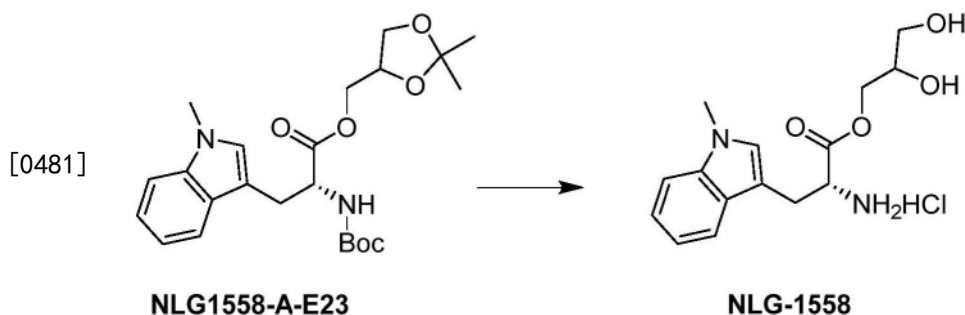
NLG-1556-A-E22

NLG-1556

[0479] 将于装备有隔片和针孔的RB烧瓶中的二噁烷(7mL)和MeOH(1.20mL, 28.6mmol)在冰浴中搅拌冷却。缓慢添加乙酰氯(2.00mL, 28.6mmol)。将所得溶液在0℃下搅拌20分钟并添加MeOH(0.1mL)。将含有NLG-1556-A-E22(678mg, 1.43mmol)的烧瓶放置于冰浴中,并将冷的新鲜制备的HCl(4M于二噁烷中)缓慢倾倒至含有NLG-1556-A-E22的烧瓶中。使溶液升温至室温并剧烈搅拌18小时。使用旋转蒸发仪去除溶剂以得到纯白色固体(205mg, 40%)。 (DMSO-d₆) 0.71-0.77(m, 6H), 1.9₁₋₂.00(m, 1H), 3.08(dd, 1H, $J = 14.4, 8.4$ Hz), 3.23(dd, 1H, $J = 14.4, 8.4$ Hz), 3.73(s, 3H), 4.12-4.17(m, 2H), 7.06(t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.17(t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.20(s, 1H), 7.40(d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.74(d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 8.2(br s, 3H), 8.74

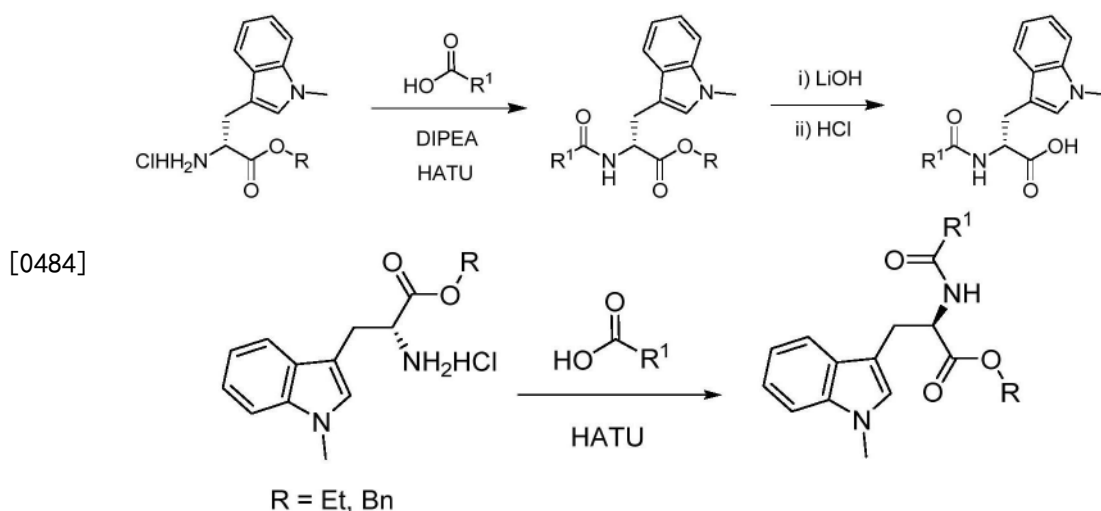
(d, 1H, J=8.4Hz)

[0480] 合成1-甲基-D-色氨酸2,3-二羟丙酯盐酸盐 (NLG-1558)



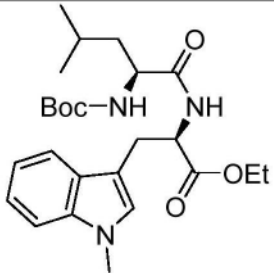
[0482] 在0℃下向NLG1558-A-E23 (11.5g, 26.59mmol) 于THF (100mL) 中的溶液添加TFA (16.3mL, 212.7mmol) 和水 (0.958g, 53.18mmol) 并去除冷却浴, 将混合物在室温下搅拌2小时。添加HCl (13.3mL, 53.18mmol; 4.0M溶液于二噁烷中) 并继续搅拌1小时。将反应物在40℃下搅拌45分钟。将沉淀的白色固体过滤并用MTBE洗涤以得到盐酸盐 (4.5g, 51%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 3.3₂₋₃.40 (m, 1H), 3.44-3.52 (m, 3H), 3.76-3.86 (m, 4H), 4.16-4.37 (m, 3H), 7.10 (t, 1H, J=7.4Hz), 7.14 (s, 1H), 7.19 (t, 1H, J=7.6Hz), 7.38 (d, 1H, J=8.2Hz), 7.58 (d, 1H, J=7.9Hz)。

[0483] D-1MT的-NH₂和-COOH基团的衍生化的一般方案

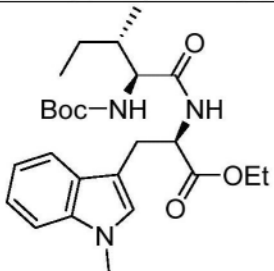
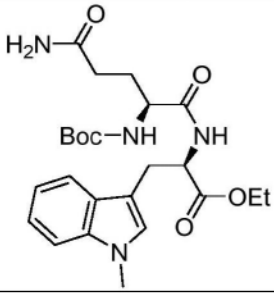
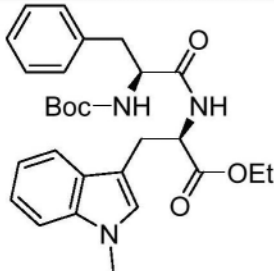


[0485] 将适当的D-色氨酸酯盐酸盐酯 (1.0g, 3.54mmol) 和适当的酸 (3.54mmol) 在0℃下在乙腈 (50mL) 中搅拌。添加HATU (1.48g, 3.89mmol) 和iPr₂Net (2.46mL, 14.15mmol), 并将反应物在室温下搅拌过夜。减压下去除溶剂并将粗物质用水 (50mL) 和二氯甲烷 (50mL) 稀释。分离有机层并将水层用二氯甲烷 (3x 50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤、经Na₂SO₄干燥并减压浓缩。将粗产物通过快速柱色谱纯化, 以得到所需产物。

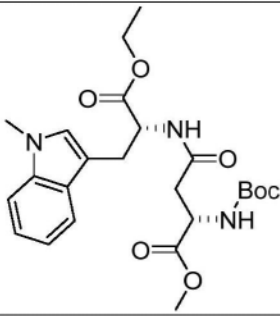
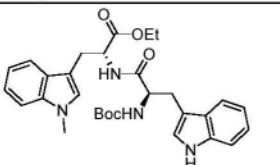
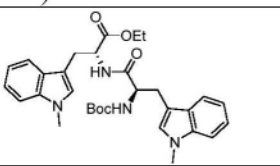
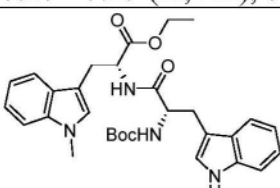
[0486]

#	化合物	名称	产率(%)
NLG-156 4-B-E31		N ^α -((叔丁氧基羰基)-L-亮氨酸酰)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	92

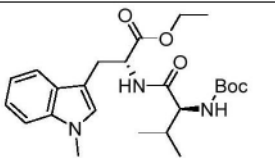
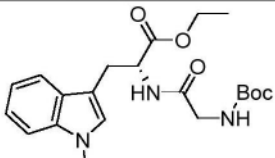
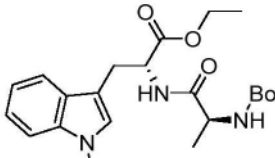
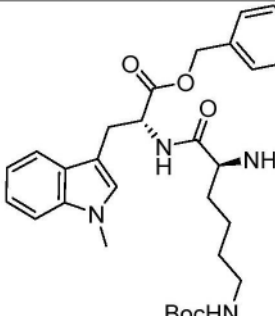
[0487]

	0.86 (dd, 6H, $J = 6.2, 2.1$ Hz), 1.20 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 1.39 (s, 9H), 1.55-1.58 (m, 2H), 3.29 (d, 2H, $J = 5.7$ Hz), 3.74 (s, 3H), 4.03-4.18 (m, 3H), 4.79-4.86 (m, 2H), 6.60 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.87 (s, 1H), 7.09 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.20 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.26 (s, 1H), 7.52 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz)		
NLG-156 5-A-E32		N ^α -((叔丁氧基羰基)-L-异亮氨酸)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	93
	0.80-0.84 (m, 6H), 1.02 - 0.91 (m, 2H), 1.19 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 1.40 (s, 9 H), 1.87 (m, 1H), 3.28 (t, 2H, $J = 5.4$ Hz), 3.72 (s, 3H), 4.00 - 4.04 (m, 1H), 4.05- 4.16 (m, 2H), 4.85 (q, 1H, $J = 6.4$ Hz), 4.95 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 6.46 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 6.87 (s, 1H), 7.10 (ddd, 1H, $J = 8.0, 6.8, 1.1$ Hz), 7.20 (ddd, 1H, $J = 8.2, 6.9, 1.2$ Hz), 7.26 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.53 (dt, 1H, $J = 7.9, 1.0$ Hz)		
NLG-156 6-A-E37		N ^α -((叔丁氧基羰基)-L-谷氨酰基)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	90
	1.16 (t, 3H, $J = 7.1$ H), 1.33 (s, 9H), 1.79 - 1.99 (m, 2H), 2.05 (ddd, 1H, $J = 15.2, 6.9, 5.7$ Hz), 2.18 (ddd, 1H, $J = 14.8, 8.6, 5.9$ Hz), 3.21 (d, 2H, $J = 5.9$ Hz), 3.68 (s, 3H), 4.00 - 4.14 (m, 3H), 4.75 (dt, 1H, $J = 7.7, 5.9$ Hz), 5.22 (s, 1H), 5.55 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz), 5.90 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.87 - 6.93 (m, 1H), 7.04 (ddd, 1H, $J = 8.0, 6.9, 1.1$ Hz), 7.14 (ddd, 1H, $J = 8.2, 6.9, 1.1$ Hz), 7.17 - 7.21 (m, 1H), 7.45 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz)。		
NLG-157 4-A-E40		N ^α -((叔丁氧基羰基)-L-苯基丙氨酸)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	80
	1.14 (t, 3H, $J = 7.1$ H), 1.29 (s, 9H), 2.82 (s, 2H), 2.9 ₁ -3.02 (m, 1H), 3.03-3.10 (m, 2H), 3.25 (dd, 1H, $J = 14.78, 5.2$ Hz), 3.67 (s, 3H), 3.99 - 4.07 (m, 2H), 4.33 (br s, 1H), 4.79 (q, 1H, $J = 6.2$ Hz), 6.37 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.57 (s, 1H), 7.06 (ddd, 1H, $J = 8.0, 6.8, 1.2$ Hz), 7.14 - 7.25 (m, 6H), 7.41 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz)。		

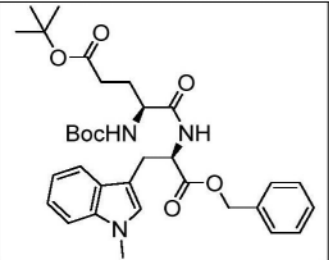
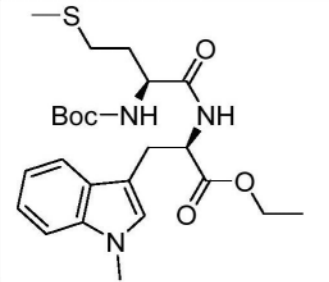
[0488]

NLG-158 5-A-E45		N ² -(叔丁氧基羰基)-N ⁴ -((R)-1-乙氧基-3-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-1-氧代丙烷-2-基)-L-天冬酰胺甲酯	71
1.18 (t, 3H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 1.39 (s, 9H), 2.63 (dd, 1H, <i>J</i> = 17.1, 6.1 Hz), 2.95 (dd, 1H, <i>J</i> = 17.2, 4.4 Hz), 3.29 (d, 2H, <i>J</i> = 5.8 Hz), 3.62 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.03-4.13 (m, 2H), 4.53 (br s, 1H), 4.79-4.83 (m, 1H), 5.61 (d, 1H, <i>J</i> = 9.0 Hz), 6.88 (s, 1H), 7.01-7.10 (m, 2H), 7.19 (ddd, 1H, <i>J</i> = 8.2, 6.9, 1.2 Hz), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.51 (m, 1H)。			
NLG-154 6-B-E20		Nα-((叔丁氧基羰基)-D-色氨酸)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	97
1.18 (t, 3H, <i>J</i> = 7.1 Hz), 1.38 (s, 9H), 1.73 (br s, 1H), 3.13 (dd, 2H, <i>J</i> = 5.4, 2.5 Hz), 3.32 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 4.05 (dd, 2H, <i>J</i> = 17.2, 7.2 Hz), 4.43 (s, 1H), 4.72 - 4.80 (m, 1H), 5.07 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.04 - 7.25 (m, 5H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H)			
NLG-154 9-A-E26		Nα-(Nα-(叔丁氧基羰基)-1-甲基-D-色氨酸)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	95
1.16 (t, 3H, <i>J</i> = 7.1 Hz), 1.37 (s, 9H), 3.02 - 3.20 (m, 3H), 3.35 (d, 1H, <i>J</i> = 15.0 Hz), 3.57 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.94 - 4.10 (m, 2H), 4.42 (br s, 1H), 4.75 (d, 1H, <i>J</i> = 6.8 Hz), 5.04 (s, 1H), 6.24 (br s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.84 (br s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.08-7.18 (m, 3H), 7.17 - 7.25 (m, 2H), 7.27 - 7.33 (m, 1H), 7.65 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz)			
NLG-156 0-B-E28		Nα-((叔丁氧基羰基)-L-色氨酸)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	97
1.12 (t, 3H, <i>J</i> = 7.1 Hz), 1.39 (s, 9H), 2.90 (d, 1H, <i>J</i> = 15.2 Hz), 3.05 - 3.32 (m, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.91 - 4.10 (m, 2H), 4.44 (br s, 1H), 4.75 (br s, 1H), 5.15 (br s, 1H), 6.18 (d, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 6.27 (s, 1H), 6.86 (d, 1H, <i>J</i> = 2.3 Hz), 7.04 (ddd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 6.8, 1.2 Hz), 7.14 (ddd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 7.1, 1.2 Hz), 7.16 - 7.27 (m, 3H), 7.30 (dt, 1H, <i>J</i> = 8.1, 1.0 Hz), 7.37 (d, 1H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.68 (d, 1H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.80 (s, 1H)			

[0489]

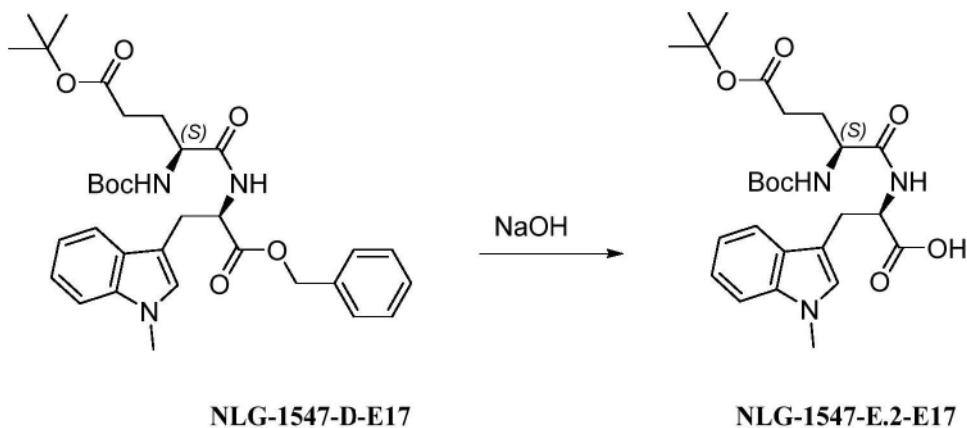
NLG-155 3-B-E21		N ^α -((叔丁氧基羰基)-L-缬氨酰)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	95
0.80 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 0.87 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.19 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.40 (s, 9H), 2.09-2.17 (m, 1H), 3.25-3.32 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.94-3.97 (m, 1H), 4.09-4.15 (m, 2H), 4.84-4.89 (m, 1H), 4.93-4.95 (m, 1H), 6.45 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.87 (s, 1H), 7.10 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.21 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.27 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.53 (dd, 1H, J = 8.0, 1.2 Hz)			
NLG-155 4-A-E25		N ^α -((叔丁氧基羰基)甘氨酸)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	94
1.22 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.42 (s, 9H), 3.31 (d, 2H, J = 5.2 Hz), 3.72-3.77 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.07-4.17 (m, 2H), 4.86-4.91 (m, 1H), 5.04 (br s, 1H), 6.50 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.86 (s, 1H), 7.10 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.21 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.28 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.50 (d, 1H, J = 7.6 Hz)			
NLG-155 5-A-E27		N ^α -((叔丁氧基羰基)-L-丙氨酸)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	95
1.20 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 1.29 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 1.40 (s, 9H), 3.30 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 3.75 (s, 3H), 4.09-4.16 (m, 3H), 4.81-4.86 (m, 1H), 4.93 (br s, 1H), 6.61 (br s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.09 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.21 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.27 (d, 1H, J = 8.4 Hz, 与氯仿合并), 7.52 (d, 1H, J = 8.0 Hz)			
NLG-154 8-A-E18		N ^α -(N ² ,N ⁶ -双(叔丁氧基羰基)-L-赖氨酸)-1-甲基-D-色氨酸苄酯	91
¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 1.25 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.47 - 1.55 (m, 1H), 1.67 - 1.80 (m, 2H), 3.02 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.29 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.04 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.90 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 5.09 (q, J = 12.2 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.08 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 - 7.29 (m, 4H 与 CHCl ₃ 重叠), 7.30 - 7.39 (m, 3H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H).			

[0490]

NLG-154 7-D-E17		(S)-5-(((R)-1-(苄基氧基)-3-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-氧代戊酸叔丁酯	93
		δ 1.38 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.76 - 1.91 (m, 1H), 1.94 - 2.09 (m, 1H), 2.20 (dt, J = 16.6, 7.0 Hz, 1H), 2.31 (dt, J = 16.6, 7.3 Hz, 1H), 3.19 - 3.36 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 4.90 (dt, J = 8.1, 5.6 Hz, 1H), 5.00 - 5.14 (m, 2H), 5.19 (s, 1H), 6.70 (s 重叠 m, 2H), 7.08 (ddd, J = 8.0, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.18 - 7.28 (m, 4H), 7.29 - 7.37 (m, 2H), 7.50 (dt, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H)。	
DD-00508 -B-E078		N^{α} -((叔丁氧基羰基)-L-甲硫氨酰)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	84
		δ 1.21 (t, J =7.2 Hz, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.79 - 1.89 (m, 1H), 1.94 - 2.00 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 2.31-2.36 (m, 1H), 2.36-2.46 (m, 1H), 3.30 (dd, J =5.7, 3.6 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.12 (q, J =7.2 Hz, 2H), 4.26 (d, J =7.5 Hz, 1H), 4.84 (q, J =6.4 Hz, 1H), 5.17 (d, J =8.3 Hz, 1H), 6.67 (d, J =7.2 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.10 (t, J =7.4 Hz, 1H), 7.21 (t, J =7.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J =7.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J =7.9 Hz, 1H)。	

[0491] 合成 N^{α} -((S)-5-(叔丁氧基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-氧代戊酰)-1-甲基-D-色氨酸(NLG-1547-E.2-E17)

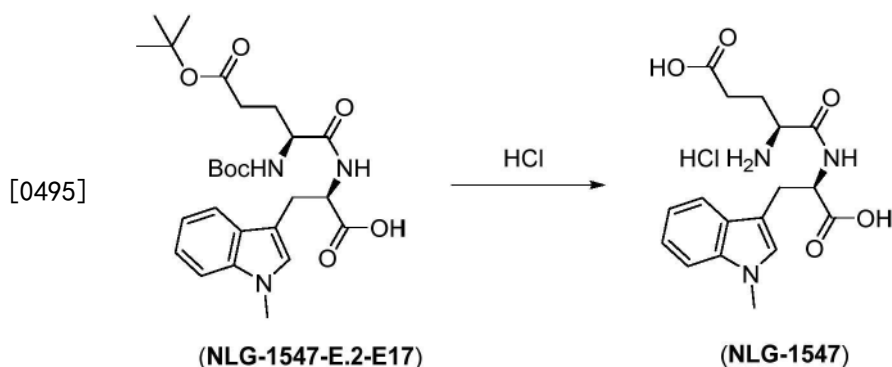
[0492]



[0493] 将(S)-5-(((R)-1-(苄基氧基)-3-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-氧代戊酸叔丁酯(800mg, 1.38mmol)混悬于MeOH(8mL)和THF(8mL)中。冷却至0℃后,添加NaOH溶液(2.4mL, 2M)并将反应物搅拌1小时。将溶液用1M HCl酸化至pH=4,并将溶剂减压(40℃)浓缩。将溶液在分液漏斗内的水和DCM之间分配,并收集有机层。将水层用DCM(2x 15mL)萃取,并将合并的有机层用水和盐水洗涤。色谱纯化得

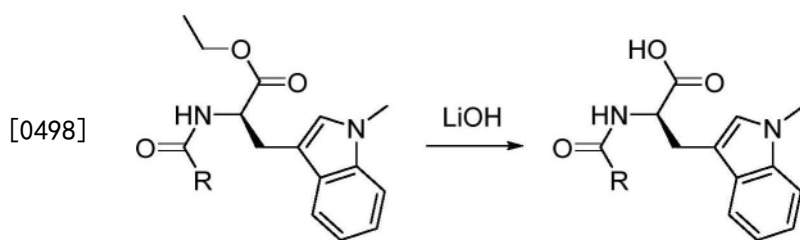
到所需产物 (0.502g, 72%)。 ^1H NMR (氯仿- d , 400MHz): δ = 1.38 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.68-1.81 (m, 1H), 1.84-1.99 (m, 1H), 2.12-2.33 (m, 3H), 3.23-3.42 (m, 2H), 4.23 (s, 3H), 4.86 (d, 1H, J = 6.9Hz), 5.41 (d, 1H, J = 8.6Hz), 6.83 (d, 1H, J = 7.5Hz), 6.93 (s, 1H), 7.09 (dt, 1H, J = 8.0, 1.2Hz), 7.18 (t, 1H, J = 7.8Hz), 7.23 (显著的d与 CDCl_3 重叠, 1H), 7.60 (d, 1H, J = 7.9Hz)。

[0494] 合成 (S)-4-氨基-5-(((R)-1-羧基-2-(1-甲基-1H-吡咯-3-基)乙基)氨基)-5-氧代戊酸盐 (NLG-1547)



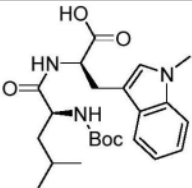
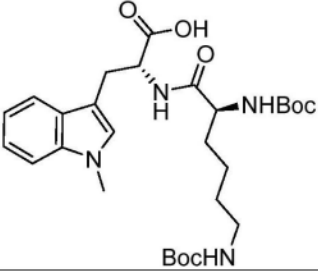
[0496] 向 N^α -((S)-5-(叔丁氧基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-氧代戊酰)-1-甲基-D-色氨酸 (470mg, 0.93mmol) 添加HCl (4M于二噁烷中) (4.7mL)。将所得溶液在室温下搅拌5小时。将溶液浓缩,并将固体溶解于MeOH中,并且用活性炭处理并加热至60°C保持1小时。将溶液通过硅藻土过滤,并将滤液浓缩,以得到呈米色固体的所需产物 (0.304, 85%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): (旋转异构体的混合物) 1.73-2.21 (m, 4H), 2.93-3.12 (m, 1H), 3.14-3.27 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.83 (q, 1H, J = 5.8Hz), 4.53-4.72 (m, 1H), 7.01 (tt, 1H, J = 7.3, 3.7Hz), 7.07-7.19 (m, 2H), 7.35 (dt, 1H, J = 7.5, 3.5Hz), 7.44-7.61 (m, 1H), 8.42 (br s, 3H), 8.83-9.10 (m, 1H)。

[0497] 水解经取代的D-1MT乙酯的一般方法

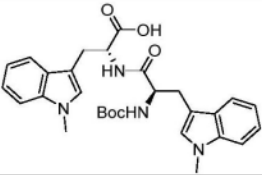
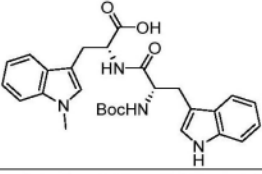
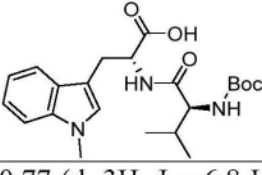
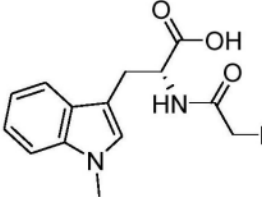


[0499] 向适当酰胺 (0.991mmol) 于THF (10mL) 中的溶液中加入水 (3mL) 和锂一水合物 (67mg, 1.59mmol), 并将混合物在环境温度下搅拌2小时。将混合物用1M HCl (在0°C下) 中和并倾倒入冰冷水 (20mL) 中。将水层用EtOAc (3x 35mL) 萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将粗产物通过快速柱色谱纯化,以得到所需产物。

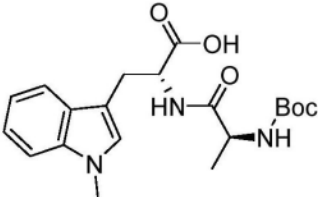
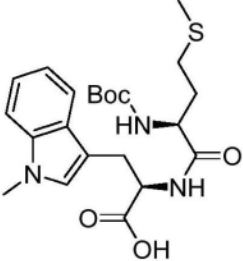
[0500]

#	化合物	名称	产率 (%)
NLG-1570-A-E33		N ^α -((叔丁氧基羰基)-L-亮氨酸)-1-甲基-D-色氨酸	87
	0.76 - 0.96 (m, 6H), 1.39 (s, 9H), 1.40-1.54 (m, 3H), 3.29 (dd, 1H, <i>J</i> = 15.1, 5.3 Hz), 3.40 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.9, 5.7 Hz), 3.70 (s, 3H), 4.41 (td, 1H, <i>J</i> = 9.3, 5.4 Hz), 4.86 (q, 1H, <i>J</i> = 6.7, 5.8 Hz), 5.26 (d, 1H, <i>J</i> = 9.1 Hz), 6.88 (br s, 1H), 7.05 - 7.11 (m, 1H), 7.14 - 7.28 (m, 3H), 7.59 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz)		
NLG-1548-B-E18		N ^α -(N ² ,N ⁶ -双(叔丁氧基羰基)-L-赖氨酸)-1-甲基-D-色氨酸	91
	1.05 - 1.20 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.65 - 1.80 (m, 2H), 2.98 (br d, 2H), 3.15 - 3.51 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.84 - 4.04 (m, 1H), 4.15 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 4.69 (s, 1H), 4.85 (d, 1H, <i>J</i> = 6.6 Hz), 5.43 (s, 1H), 5.73 - 6.18 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.06 (t, 1H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.18 (t, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.24 (d, 1H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 7.60 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz)。		

[0502]

		Hz), 7.64 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 8.09 - 8.35 (m, 1H)	
NLG-1549-B-E26		N^{α} -(N^{α} -(叔丁氧基羰基)-1-甲基-D-色氨酸)-1-甲基-D-色氨酸	40
		1.27 (s, 9H), 2.99 (dd, 1H, $J = 14.7, 5.4$ Hz), 3.09 (dd, 1H, $J = 14.3, 6.7$ Hz), 3.16 (dd, 1H, $J = 14.8, 5.2$ Hz), 3.25 - 3.44 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 4.39 (br s, 1H), 4.76 (dt, 1H, $J = 8.1, 5.5$ Hz), 5.01 (br s, 1H), 6.29 (br s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.79 (br s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.97 (br s, 2H), 7.07 - 7.18 (m, 2H), 7.20 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.21 - 7.34 (m 与 $CDCl_3$ 重叠, 2H), 7.62 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz)	
NLG-1560-C.1-E28		N^{α} -((叔丁氧基羰基)-L-色氨酸)-1-甲基-D-色氨酸	91
		1.35 (s, 9H), 3.08 (2.79 - 3.25, 4H), 3.50 (s, 3H), 3.71 - 3.79 (m, 1H), 4.31 - 4.55 (m, 1H), 4.62 - 4.96 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.70 - 6.91 (m, 1H), 6.98 - 7.06 (m, 1H), 7.08 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.12 - 7.25 (m, 4H), 7.44 (q, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.56 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.02 (br s, 1H).	
NLG-1553-C-E21		N^{α} -((叔丁氧基羰基)-L-缬氨酸)-1-甲基-D-色氨酸	100
		0.77 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 0.81 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz), 1.38 (s, 9H), 1.84-1.92 (m, 1H), 3.30-3.32 (m, 1H), 3.66-3.77 (m, 4H), 4.08-4.12 (m, 1H), 4.88-4.92 (m, 1H), 5.23 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 6.66 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 6.92 (s, 1H), 7.09 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.20 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.26 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, 与氯仿合并), 7.62 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz)	
NLG-1554-B-E25		N^{α} -((叔丁氧基羰基)甘氨酸)-1-甲基-D-色氨酸	83
		1.39 (s, 9H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.2-3.74 (m, 5H), 4.85-4.90 (m, 1H), 5.21 (br s, 1H), 6.63 (br s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.08 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.17-7.27 (m, 2H, 与氯仿合并), 7.55 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz)	

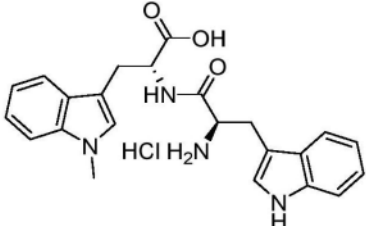
[0503]

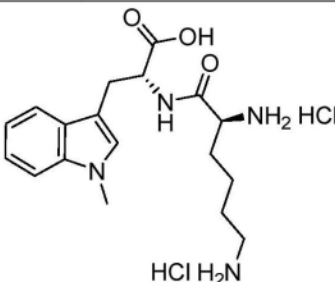
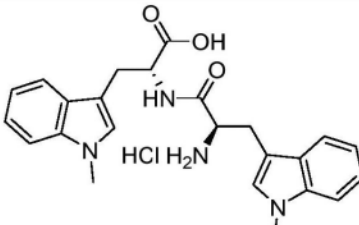
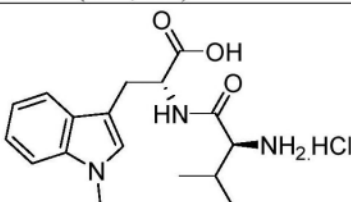
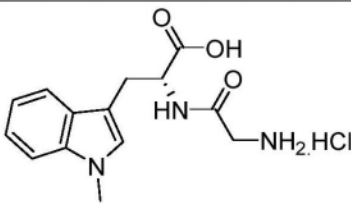
NLG-1555-B-E27		N^a -((叔丁氧基羰基)-L-丙氨酰)-1-甲基-D-色氨酸	86
	1.21 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.38 (s, 9H), 3.19-3.38 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.22-4.27 (m, 1H), 4.84 (br s, 1H), 6.77 (br s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.08 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.19 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.24 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, 与氯仿合并), 7.57 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz)		
DD00510-A-E079		N^a -((叔丁氧基羰基)-L-甲硫氨酰)-1-甲基-D-色氨酸	92
	1.36 (s, 9H), 1.68 - 1.87 (m, 2H), 1.94 和 2.01 (s, 3H), 2.25-2.43 (两个 m, 2H), 3.23 (dd, $J=14.9, 6.5$ Hz, 1H), 3.36 (dd, $J=14.6, 4.8$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.23-4.34 (两个 m, 1H), 4.82-4.94 (两个 m, 1H), 5.52 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 6.79 - 6.99 (m, 2H), 7.09 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)		

[0504] t Boc脱保护的一般方法。

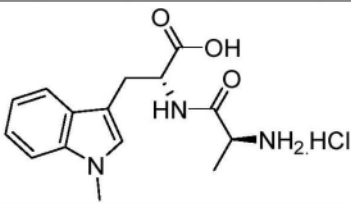
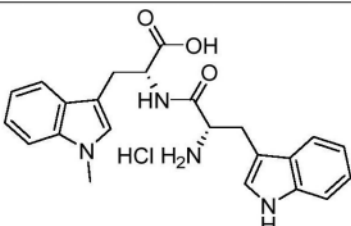
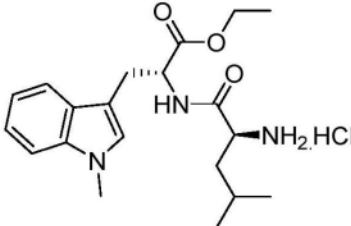
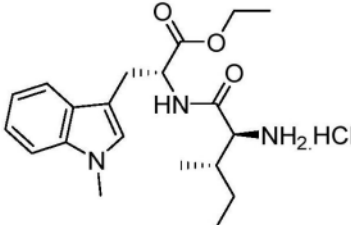
[0505] 在0℃下,向适当的 t Boc保护的胺(0.707mmol)于二噁烷(2mL)中的溶液加入HCl溶液(1.77mL, 4.0M溶液于二噁烷中)。使溶液升温至室温并剧烈搅拌2.5-18小时。使用旋转蒸发仪除去溶剂。将固体用无水乙醚(15mL)稀释,并过滤产物以得到粗产物。将粗物质在高真空下干燥,得到所需产物。

[0506]

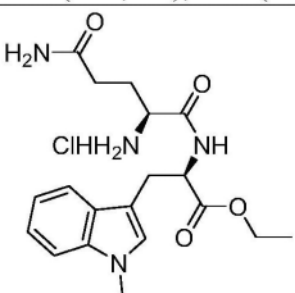
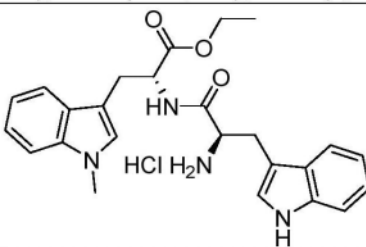
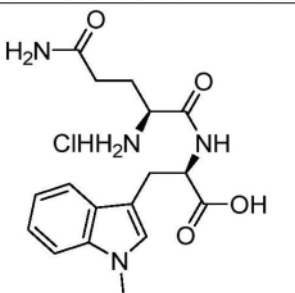
#	化合物	名称	产率(%)
NLG-1546		N^a -(D-色氨酰)-1-甲基-D-色氨酸盐酸盐	95
	^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 3.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.36 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz), 3.37 - 3.41 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.06 (t, 1H, $J = 3.6$ Hz), 4.74 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.02 (t, 1H, $J = 6.2$ Hz), 7.04 - 7.07 (m, 1H), 7.14 (td, 2H, $J = 7.9, 1.7$ Hz), 7.20 (s, 1H),		

	7.22 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.30 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.38 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.56 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.65 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.70 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz)		
NLG-1 548		N^{α} -(L-赖氨酰)-1-甲基-D-色氨酸二盐酸盐	87
	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 0.88 - 1.13 (m, 2H), 1.33 - 1.56 (m, 4H), 2.54 (t, 2H, $J = 7.1$ Hz), 2.95 - 3.10 (m, 1H), 3.15 - 3.24 (m, 1H), 3.42 (显著的 q 与 H_2O 重叠, 1H, $J = 7.0$ Hz), 3.73 (s, 3H), 4.50 - 4.67 (m, 1H), 7.01 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.06 - 7.18 (m, 2H), 7.38 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.55 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.02 (br s, 3H), 8.20 (br s, 3H), 8.83 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 12.93 (br s, 1H)		
NLG-1 549		1-甲基- N^{α} -(1-甲基-D-色氨酰)-D-色氨酸盐酸盐	92
[0507]	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 3.10 (td, 2H, $J = 15.5, 7.9$ Hz), 3.24 (ddd, 2H, $J = 17.5, 15.1, 5.9$ Hz), 3.72 (s, 2H), 3.73 (s, 4H), 4.02 (dd, 1H, $J = 8.3, 5.1$ Hz), 4.58 (q, 1H, $J = 7.0$ Hz), 7.04 (td, 2H, $J = 7.4, 4.2$ Hz), 7.09 - 7.23 (m, 4H), 7.40 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.58 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.74 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.11 (s, 1H), 8.97 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 12.82 (br s, 1H)		
NLG-1 553		N^{α} -(L-缬氨酰)-1-甲基-D-色氨酸盐酸盐	92
	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 0.54 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 0.72 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 1.89-1.94 (m, 1H), 3.01 (dd, 1H, $J = 14.8, 9.6$ Hz), 3.22 (dd, 1H, $J = 14.6, 5.0$ Hz), 3.56-3.65 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.61-4.66 (m, 1H), 7.01 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.12 (s, 1H), 7.12 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.36 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.56 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 8.09 (br s, 3H), 8.78 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 12.8 (br s, 1H)		
NLG-1 554		N^{α} -甘氨酰-1-甲基-D-色氨酸盐酸盐	87
	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 3.02-3.08 (m, 1H), 3.17-3.22 (m, 1H),		

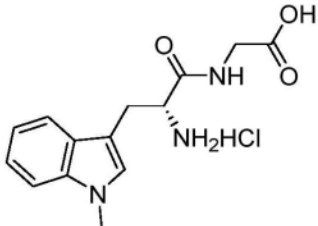
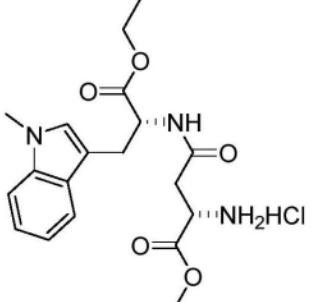
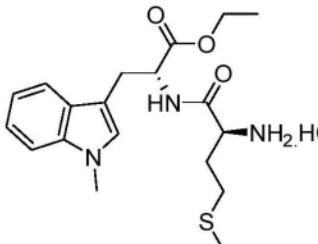
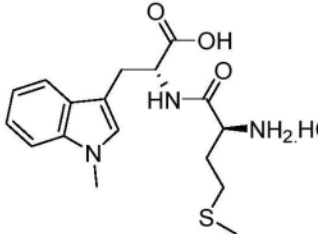
[0508]

	3.48-3.60 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.55-4.58 (m, 1H), 7.03 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.12-7.18 (m, 2H), 7.38 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.55 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 8.13 (br s, 3H), 8.76 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 12.87 (br s, 1H)		
NLG-1 555		N^a -(L-丙氨酰)-1-甲基-D-色氨酸盐酸盐	44
	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1.18 (d, 3H), 3.0 _{2-3.06} (m, 1H), 3.17-3.23 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.05-4.09 (m, 1H), 4.57-4.62 (m, 1H), 7.02 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.12-7.15 (m, 2H), 7.38 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.52 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 8.16 (br s, 3H), 8.88-8.92 (m, 1H)		
NLG-1 560		N^a -(L-色氨酰)-1-甲基-D-色氨酸盐酸盐	90
	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2.88$ (dd, 1H, $J = 14.7, 8.2$ Hz), 2.98 (dd, 1H, $J = 14.5, 7.9$ Hz), 3.08 (dt, 2H, $J = 14.7, 5.0$ Hz), 3.63 (s, 3H), 4.06 (br s, 1H), 4.55 (q, 1H, $J = 7.9$), 6.87 (dd, 1H, $J = 8.0, 7.0$ Hz), 6.97 (s, 1H), 7.01 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.06 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.08 - 7.15 (m, 2H), 7.34 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.56 (dd, 2H, $J = 8.0, 5.1$ Hz), 8.09 (s, 3H), 8.95 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 11.02 (s, 1H)		
NLG-1 564		N^a -(L-亮氨酰)-1-甲基-D-色氨酸乙酯盐酸盐	93
	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 0.70 (t, 6H, $J = 5.7$ Hz), 1.13 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 1.38 - 1.23 (m, 3H), 3.01 (dd, 1H, $J = 14.5, 9.4$ Hz), 3.18 (dd, 1H, $J = 14.5, 5.2$ Hz), 3.70 (s, 3H), 4.08 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 4.62 - 4.53 (m, 1H), 7.00 (ddd, 1H, $J = 7.8, 7.0, 1.0$ Hz), 7.09-7.13 (m, 2H), 7.36 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.50 (dd, 1H, $J = 7.6, 1.1$ Hz), 8.18 (br s, 3H), 8.99 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz)。		
NLG-1 565		N^a -(L-异亮氨酰)-1-甲基-D-色氨酸乙酯盐酸盐	93
	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 0.60 - 0.66 (m, 6H), 0.75 - 0.82 (m, 2H), 1.12 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, 4H), 1.63 (br s, 1H), 3.02 (dd, 1H, $J = 14.6, 9.4$ Hz), 3.17 (dd, 1H, $J = 14.6, 5.2$ Hz), 3.61 (br s, 1H), 3.69 (s,		

[0509]

	3H), 4.07 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 4.62 (br s, 1H), 7.01 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.10 - 7.14 (m, 2H), 7.36 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.49 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.00 (br s, 2H), 8.85 (br s, 1H)。		
NLG-1 566		N^a -(L-谷酰氨基)-1-甲基-D-色氨酸乙酯盐酸盐	59
	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1.08 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 1.81-1.97 (m, 2H), 2.0 ₁₋₂ .12 (m, 2H), 3.07 (dd, 1H, $J = 14.4, 8.4$ Hz), 3.16 (dd, 1H, $J = 14.4, 6.0$ Hz), 3.70 (s, 3H), 3.82 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz), 4.03 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 4.53 (q, 1H, $J = 7.0$ Hz), 6.93 (s, 1H), 7.02 (ddd, 1H, $J = 7.9, 7.0, 1.0$ Hz), 7.09-7.14 (m, 2H), 7.35 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.40 (s, 1H), 8.24 (br s, 3H), 9.01 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz)。		
NLG-1 567		N^a -(D-色氨酸)-1-甲基-D-色氨酸乙酯盐酸盐	97
	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1.19 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 1.91 (br s, 2H), 2.87 (m, 1H), 3.25 (d, 2H, $J = 5.6$ Hz), 3.33 (dd, 1H, $J = 14.5, 4.4$ Hz), 3.66 (s, 3H), 3.70 (dd, 1H, $J = 9.0, 4.7$ Hz), 4.10 (m, 1H), 4.87 (dt, 1H, $J = 8.5, 5.5$ Hz), 6.71 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 6.95 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz), 7.00 - 7.10 (m, 2H), 7.12 - 7.22 (m, 2H), 7.24 (d, 2H, $J = 6.1$ Hz), 7.32 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.51 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.60 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.66 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 8.15 (s, 1H)。		
NLG-1 569		N^a -(L-谷酰氨基)-1-甲基-D-色氨酸盐酸盐	97
	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1.79-1.84 (m, 2H), 1.95-2.06 (m, 2H), 3.04 (dd, 1H, $J = 14.6, 8.5$ Hz), 3.19 (dd, 1H, $J = 14.6, 5.2$ Hz), 3.49 - 3.35 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.78 - 3.88 (m, 1H), 4.53 (td, 1H, $J = 8.3, 5.2$ Hz), 6.93 (s, 1H), 7.00 (ddd, 1H, $J = 8.0, 7.0, 1.0$ Hz), 7.16 - 7.07 (m, 2H), 7.35 (dt, 1H, $J = 8.3, 0.9$ Hz), 7.38 (s, 1H), 7.54 (dt, 1H, $J = 7.9, 1.0$ Hz), 8.28 (d, 2H, $J = 4.2$ Hz), 8.87 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz)。		

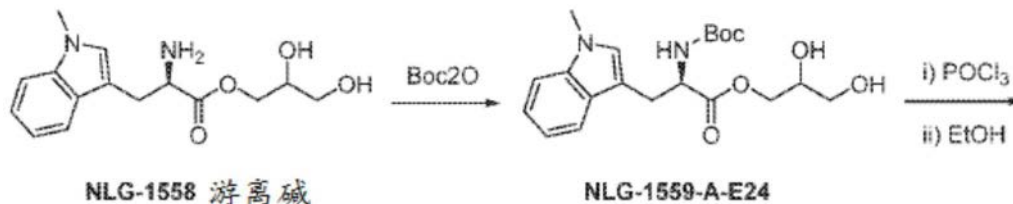
[0511]

NLG-1 579		1-甲基-D-色氨酸甘氨酸 盐酸盐	90
¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄): 3.25 (dd, 2H, <i>J</i> = 14.8, 7.9 Hz), 3.43 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.8, 6.1 Hz), 3.77 (s, 3H), 3.92 (d, 2H, <i>J</i> = 5.5 Hz), 4.14-4.19(m, 1H), 7.09 (t, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.16- 7.24 (m, 2H), 7.36 (d, 1H, <i>J</i> = 8.1 Hz), 7.67 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz)。			
NLG-1 585		N ⁴ -((R)-1-乙氧基-3-(1-甲 基-1H-吲哚-3-基)-1-氧代 丙烷-2-基)-L-天冬酰胺 甲酯盐酸盐	92
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 1.12 (t, 3H, <i>J</i> = 7.1 Hz), 2.64-2.76 (m, 2H), 3.06 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.5, 8.2 Hz), 3.17 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.6, 5.9 Hz), 3.58 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.04-4.13 (m, 3H), 4.57 (td, 1H, <i>J</i> = 8.0, 5.9 Hz), 7.02 (ddd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 7.0, 1.0 Hz), 7.12-7.16 (m, 2H), 7.39 (dt, 1H, <i>J</i> = 8.3, 0.9 Hz), 7.51 (dt, 1H, <i>J</i> = 8.0, 1.0 Hz), 8.27 (s, 3H), 9.00 (d, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz)			
NLG-3 272-01		N ^α -(L-甲硫氨酸)-1-甲基-D- 色氨酸乙酯盐酸盐	90
¹ H NMR(DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): δ (ppm) 1.69 (t, <i>J</i> =7.1 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.61 - 2.82 (m, 2H), 3.59 (dd, <i>J</i> =14.5, 9.5 Hz, 1H), 3.74 (dd, <i>J</i> =14.6, 5.0 Hz, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.37 (s, 1H), 4.63 (q, <i>J</i> =7.1 Hz, 2H), 5.05 - 5.22 (m, 1H), 7.56 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 7.62 - 7.75 (m, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 8.86 (s, 2H), 9.60 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H)。			
NLG-3 380-01		N ^α -(L-甲硫氨酸)-1-甲基-D- 色氨酸盐酸盐	76
¹ H NMR(DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): δ (ppm) 1.73-1.77 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 2.1 ₁₋₂ .17 (m, 2H), 3.03 (dd, <i>J</i> =14.6, 9.3 Hz, 1H), 3.24 (dd, <i>J</i> =14.6, 4.7 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.78 (t, <i>J</i> =5.7 Hz, 1H), 4.51 - 4.67 (m, 1H),			

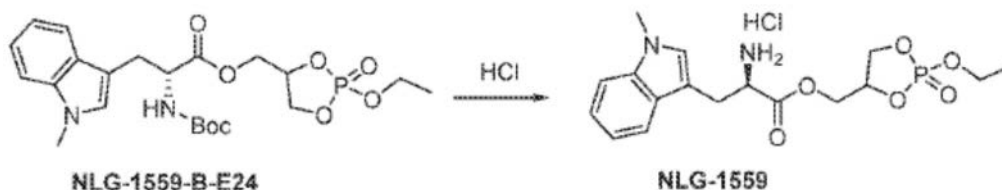
[0512]

7.02 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.37 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.78 (br s, 1H)
--

[0513] 合成1-甲基-D-色氨酸(2-乙氧基-2-氧桥-1,3,2-二氧杂磷杂环戊烷-4-基)甲酯盐酸盐(NLG-1559)



[0514]



[0515] N^{α} -(叔丁氧基羰基)-1-甲基-D-色氨酸2,3-二羟丙酯(NLG-1559-A-E24)

[0516] 在0℃下向NLG-1558游离碱(0.750mg, 2.57mmol)于乙腈(10mL)中的溶液中添加Boc₂O(560mg, 2.57mmol),并使反应物升温至室温并搅拌4小时。减压下去除溶剂并将粗产物通过柱色谱纯化,得到所需产物(760mg, 75%)。¹H NMR: 1.34(s, 9H), 3.13-3.23(m, 2H), 3.35-3.38(m, 1H), 3.4₂₋₃.45(m, 1H), 3.67-3.72(m, 4H), 4.0₁₋₄.08(m, 2H), 5.0₁₋₅.04(m, 1H), 6.83(s, 1H), 7.05(t, 1H, $J=7.4$ Hz), 7.16(t, 1H, $J=7.3$ Hz), 7.23(d, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.49(d, 1H, $J=7.9$ Hz)。

[0517] Na-(叔丁氧基羰基)-1-甲基-D-色氨酸(2-乙氧基-2-氧桥-1,3,2-二氧杂磷杂环戊烷-4-基)甲酯(NLG-1559-B-E24)

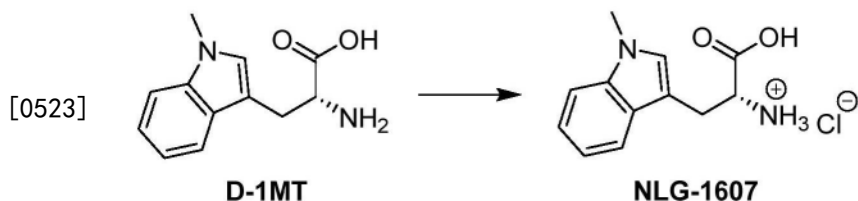
[0518] 在0℃下向NLG-1559-A-E24(650mg, 1.66mmol)于无水吡啶(2mL)中的溶液中加入POCl₃,并使溶液升温至室温。搅拌过夜(18小时)后,加入乙醇(1.5mL),并且继续反应4小时。减压下去除溶剂,并将粗产物通过柱色谱纯化(460mg, 57%)。¹H NMR: 1.13(t, 3H, $J=7.0$ Hz), 1.30(s, 9H), 3.10-3.20(m, 2H), 3.47-3.55(m, 1H), 3.60(s, 3H), 4.19-4.44(m, 3H), 4.55-4.57(m, 1H), 5.23-5.27(m, 1H), 6.79和6.83(两个s, 1H), 7.01(t, 1H, $J=7.4$ Hz), 7.12(t, 1H, $J=7.2$ Hz), 7.18(d, 1H, $J=9.2$ Hz), 7.46(d, 1H, $J=7.7$ Hz)。

[0519] 1-甲基-D-色氨酸(2-乙氧基-2-氧桥-1,3,2-二氧杂磷杂环戊烷-4-基)甲酯盐酸盐(NLG-1559)

[0520] 在0℃下向NLG-1559-B-E24(550mg, 1.14mmol)于无水CH₂Cl₂(10mL)中的溶液中加入无水HCl(1.4mL, 4M溶液于二噁烷中),并使混合物升温至室温。搅拌2小时后,减压下去除溶剂并将粗物质用无水乙醚(3x 15mL)洗涤。过滤白色固体并减压干燥产物(0.241g, 61%)。(CD3OD-d₄) 1.20(td, 3H, $J=7.1, 4.3$ Hz), 3.26-3.42(m, 2H), 3.44(dd, 1H, $J=5.1, 3.0$ Hz), 3.48-3.56(m, 1H), 3.71(s, 3H), 3.95(h, 2H, $J=7.1$ Hz), 4.2₁₋₄.36(m, 3H), 4.37-4.53(m, 1H), 7.02(t, 1H, $J=7.4$ Hz), 7.07(d, 1H, $J=4.0$ Hz), 7.10-7.17(m, 1H), 7.30(d, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.49(d, 1H, $J=7.4$ Hz)。

[0521] 一种或多种药学上可接受的盐组合物

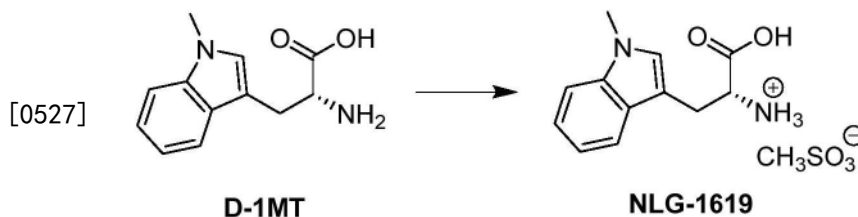
[0522] 合成(R)-1-羧基-2-(1-甲基-1H-吡咯-3-基)乙-1-铵氯化物(NLG-1607)



[0524] 向冰冷HCl (15.5mL, 30.9mmol; 2M) 水溶液添加D1MT (4.5g, 20.6mmol)。搅拌30分钟后,减压下蒸发澄清溶液,并将粗物质用乙醇(40mL)蒸发三次。将粗物质在乙醇和叔丁基甲基醚中搅拌并过滤得到所需产物(4.25g, 81%)。

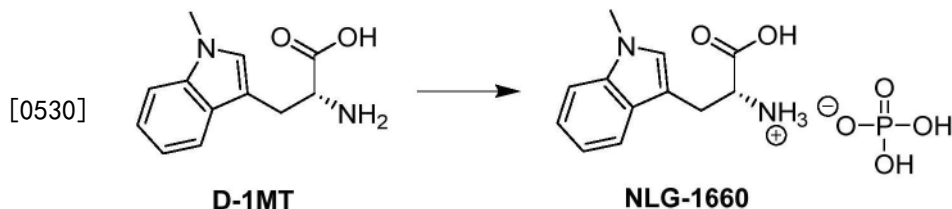
[0525] 开发了一种可替代的方法,其中将约10g D-1MT混悬于具有100mL乙腈的250mL玻璃瓶中。将10mL预先溶解在乙腈中的HCl溶液(511.2mg/mL)根据游离碱:酸的1:1摩尔比加入到D-1MT游离形式溶液中,然后在室温下保持振摇以形成盐。将过滤的固体在30℃下真空干燥过夜。通过上述工艺获得白色粉末(11.1g),并用XRPD、DSC和TGA表征(图₁₋₂)。基于HPLC分析,纯度为99.7%面积,并且通过ELSD分析化学计量,计算出的摩尔比(API:HCl酸)为1:1.0。如通过偏振光显微术(PLM)和X射线粉末分散光谱(XRPD,图1)所评估,该粉末是结晶。如通过热重分析(TGA)和差示扫描量热法(DSC)(图2)所评估,所述盐是无水的。

[0526] 合成(R)-1-羧基-2-(1-甲基-1H-吡咯-3-基)乙-1-铵甲磺酸盐(NLG-1619)



[0528] 向甲磺酸(1.50mL, 22.9mmol)于DI水(50mL)中的搅拌溶液中以100mg分批加入D-1MT(1.0g, 4.48mmol)。将溶液在75℃下剧烈搅拌3小时,直到溶液均匀。将溶液减压浓缩,并收集固体(1.38g, 96%)。¹H NMR(甲醇-d₄, 400MHz): δ=2.69(s, 3H), 3.32-3.39(m, 1H), 3.49(dd, 1H, J=15.3, 4.9Hz), 3.80(s, 3H), 4.25(dd, 1H, J=7.8, 4.9Hz), 7.10(ddd, 1H, J=8.0, 7.0, 1.0Hz), 7.14(s, 1H), 7.21(ddd, 1H, J=8.2, 7.0, 1.1Hz), 7.38(dd, 1H, J=8.3, 1.1Hz), 7.62(dt, 1H, J=8.0, 0.9Hz)

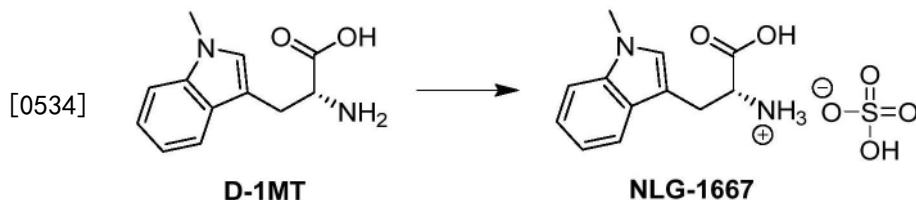
[0529] 合成(R)-1-羧基-2-(1-甲基-1H-吡咯-3-基)乙-1-铵磷酸二氢盐(NLG-1660)



[0531] 在50℃下向磷酸(0.673g, 6.87mmol)于去离子水(30mL)中的溶液中分批加入D-1MT(0.5g, 2.29),并使混合物在50℃下搅拌过夜。然后将溶液浓缩至其原始体积的一半,并使其在室温下静置过夜。将所得沉淀过滤、用冷乙醇洗涤并干燥以得到呈白色固体的NLG-1660(0.250, 34%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ2.95(dd, 1H, J=15.1, 8.6Hz), 3.22-3.29(m, 1H), 3.46(dd, 1H, J=8.6, 4.2Hz), 3.71(s, 3H), 7.00(ddd, 1H, J=8.0, 7.1, 1.0Hz), 7.09-7.15(m, 2H), 7.37(d, 1H, J=8.4Hz), 7.55(d, 1H, J=7.9Hz)。

[0532] 开发了一种可替代的方法,其中将约10g D-1MT混悬在具有100mL THF的500mL玻璃瓶中。将20ml预先溶解在THF中的 H_3PO_4 溶液(792.3mg/mL)根据1:3的游离碱:酸摩尔比加入到D-1MT游离形式溶液中,然后在室温下保持振摇过夜,以形成盐。将过滤的固体在30℃下真空干燥过夜,通过XRPD、DSC、TGA和ELSD检查。获得白色粉末(11.1g),其通过PLM和XRPD图案显示为结晶(图3)。基于DSC和TGA数据,盐是无水的(图4)。纯度为99.8%,并通过ELSD分析化学计量,计算的摩尔比(游离碱:磷酸)为1:0.57。

[0533] 合成(R)-1-羧基-2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)乙-1-铵硫酸氢盐(NLG-1667)

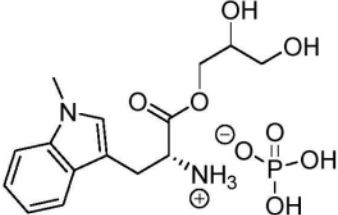
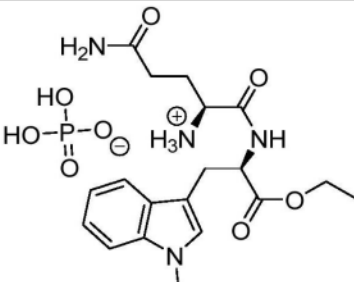


[0535] 在室温下向D-1MT(1.00g, 4.58mmol)于水/THF(4:1, 100mL)中的混悬液中加入0.5M H_2SO_4 (9.16mL, 4.58mmol),并将混合物在室温下搅拌过夜。将白色固体滤掉,并用冷THF洗涤,得到D-1MT的硫酸盐(0.429g, 34%)。(DMSO- d_6) 3.17(dd, 1H, $J=15.1, 7.2$ Hz), 3.27(dd, 1H, $J=15.0, 5.3$ Hz), 3.74(s, 3H), 3.96(t, 1H, $J=6.2$ Hz), 7.04(t, 1H, $J=7.4$ Hz), 7.12-7.21(m, 2H), 7.41(d, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.58(d, 1H, $J=8.0$ Hz), 8.52(br s, 4H)。

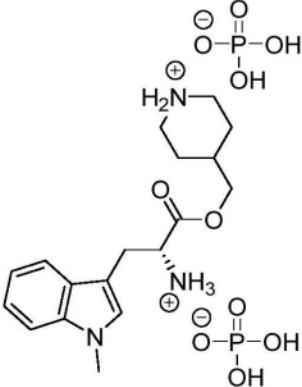
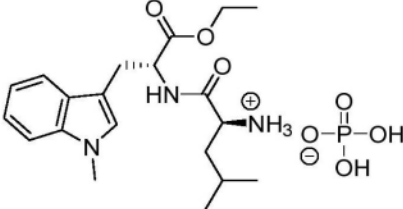
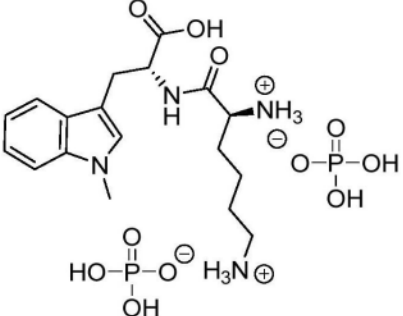
[0536] 产生吡啶西美德前药的单磷酸盐和二磷酸盐的一般方法。

[0537] 在0℃下向游离碱(0.747mmol)于EtOH(5ml)中的溶液添加磷酸(0.747mmol;于EtOH中的溶液1mL)或(在二胺的情况下, 1.494mmol),并使混合物升温至室温并搅拌5-18小时。减压下去除溶剂并将残余物用甲基叔丁醚(10mL)稀释,搅拌₁₋₅小时后,将固体过滤并在减压下干燥,得到所需产物。对于NLG-03380-02,使用离子交换树脂从NLG-03380-01产生游离碱。

[0538]

#	化合物	名称	产率 (%)
NLG-1 626		(2R)-1-(2,3-二羟基丙氧基)-3-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-1-氧代丙烷-2-铵磷酸二氢盐	44
	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): 3.07-3.15 (m, 2H), 3.27-3.38 和 3.43-3.50 (m, 2H), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 3.60-3.68 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.84 (br s, 1H), 3.90-3.96 (m, 1H), 4.02-4.12 (m, 1H), 6.95 (br s, 3H), 7.02 (ddd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 7.0, 1.0 Hz), 7.11-7.19 (m, 2H), 7.38 (dt, 1H, <i>J</i> = 8.3, 0.9 Hz), 7.49-7.56 (m, 1H)。		
NLG-1 629		(S)-5-氨基-1-(((R)-1-乙氧基-3-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1,5-二氧代戊-2-铵磷酸二氢盐	59
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 1.10 (t, 3H, <i>J</i> = 7.0 Hz), 1.64-1.70 (m, 1H), 1.75-1.85 (m, 1H), 2.06 (t, 2H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 3.06-3.18 (m, 2H), 3.44 (br s 1H), 3.72 (s, 3H), 4.04 (q, 2H, <i>J</i> =		

[0539]

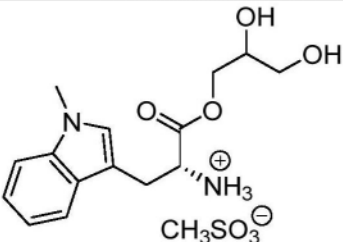
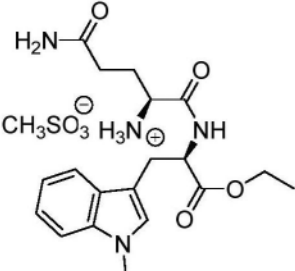
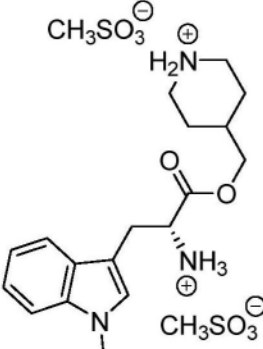
	7.1 Hz), 4.52 (q, 1H, $J = 7.1$ Hz), 6.80 (s, 1H), 7.02 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.11- 7.16 (m, 2H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.50 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.82 (br s, 3H), 8.57 (s, 1H)。		
NLG-1 664		(R)-4-(((2- 铵基-3-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)丙酰基)氨基)甲基)哌啶-1-鎗磷酸二氢盐	31
	(DMSO- d_6) 1.35-1.56 (m, 4H), 1.63-1.68 (m, 1H), 2.61-2.73 (m, 2H), 3.09-3.26 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.81 (dd, 1H, $J = 5.1, 10.9$ Hz), 3.88 (dd, 1H, $J = 5.1, 11.1$ Hz), 3.95 (t, 1H, $J = 6.7$ Hz), 7.02 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.09-7.17 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.38 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.49 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.44 (br s, 10H)		
NLG-1 665		(S)-1-(((R)-1-乙氧基-3-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-铵磷酸二氢盐	59
	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 0.77 (dd, 6H, $J = 6.5, 6\text{H}, 2.2$ Hz), 1.1 (t, 3H, $J = 7.1, 7.1$ Hz), 1.18-1.32 (m, 1H), 1.39-1.50 (m, 1H), 1.39 - 1.49 (m, 1H), 3.06 (dd, 1H, $J = 14.5, 8.4$ Hz), 3.17 (dd, 1H, $J = 14.4, 5.4$ Hz), 3.40 (dd, 1H, $J = 8.6, 5.7$ Hz), 3.72 (s, 3H), 4.06 (q, 2H, $J = 7.1, 7.1, 7.1$ Hz), 4.55 (td, 1H, $J = 8.1, 8.1, 5.5$ Hz), 5.52 (bs, 8H), 7.02 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.10 - 7.15 (m, 2H), 7.38 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.51 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.62 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz)。		
NLG-1 670		(S)-6-(((R)-1-羧基-2-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-6-氧代己-1,5-二铵磷酸二氢盐	81
	^1H NMR(氧化氮, 400 MHz): $\delta = 0.39 - 0.78$ (m, 2H), 1.21 (ddd, 2H, $J = 9.1, 6.8, 2.6$ Hz), 1.28 - 1.49 (m, 2H), 2.39 (td, 2H, $J = 7.4, 3.8$ Hz), 3.08 (dd, 1H, $J = 15.0, 10.9$ Hz), 3.45 (ddd, 1H, $J = 15.1, 4.5, 1.0$ Hz), 3.74 (s, 3H), 3.79 (t, 1H, $J = 6.7$ Hz), 4.68 - 4.77 (m, 1H), 7.14 (d, 1H, $J = 0.8$ Hz), 7.14 - 7.20 (m, 1H), 7.28 (ddd, 1H, J		

	= 8.3, 7.1, 1.1 Hz), 7.41 - 7.47 (m, 1H), 7.70 (dd, 1H, $J = 7.9, 0.9$ Hz) ppm		
NLG-1 677		(R)-2-(((1-羧基-2-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-2-氧代乙-1-铵磷酸二氢盐	80
	(DMSO- d_6) 3.0 _{1-3.05} (m, 1H), 3.18-3.22 (m, 1H), 3.4 _{2-3.56} (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.42-4.50 (m, 1H), 7.01-7.14 (m, 3H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.51-7.55 (m, 1H), 8.44 (br s, 9H), 8.65 (s, 1H)		
NLG-0 3272-0 2		(S)-1-(((R)-1-乙氧基-3-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-4-(甲基磺基)-1-氧代丁-2-铵磷酸二氢盐	75
	¹ H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm) 1.13 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.64-1.72 (m, 1H), 1.73 - 1.84 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 2.28 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 3.08 (dd, $J=14.6, 8.5$ Hz, 1H), 3.18 (dd, $J=14.5, 5.2$ Hz, 1H), 3.54 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.07 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.56 (q, $J=6.8, 6.1$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.07 - 7.23 (m, 2H), 7.38 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.98 (br s, 5H), 8.68 (d, $J=7.7$ Hz, 1H)		
NLG-0 3380-0 2		(S)-1-(((R)-1-羧基-2-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-4-(甲基磺基)-1-氧代丁-2-铵磷酸二氢盐	78
	¹ H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm) 1.63 - 1.79 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 2.13 (t, $J=8.1$ Hz, 2H), 3.01 (dd, $J=14.6, 9.0$ Hz, 1H), 3.23 (dd, $J=14.7, 4.6$ Hz, 1H), 3.72 (s, 4H), 4.51 (s, 1H), 7.00 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.06 - 7.20 (m, 2H), 7.36 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.63 (s, 6H)		

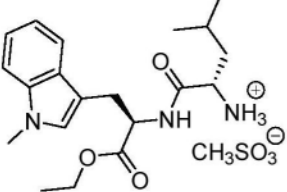
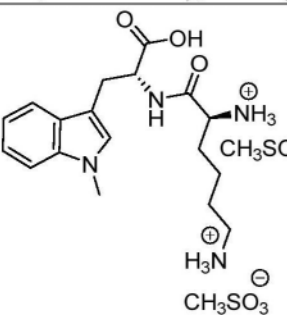
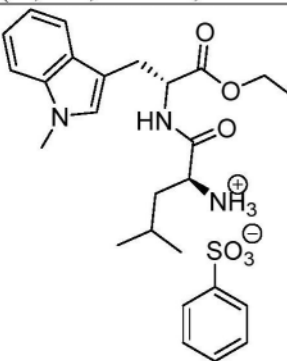
[0540]

[0541] 产生吲哚西美德前药的单甲磺酸盐和二甲磺酸盐以及苯磺酸盐的一般方法。

[0542] 在室温下向游离碱(0.25g, 0.723mmol)于乙醇(10mL)中的溶液中加入甲磺酸或苯磺酸(在二胺的情况下, 0.723mmol或1.446mmol), 并将混合物在室温下搅拌过夜。将乙醇蒸发, 并将粗产物在甲基叔丁醚中搅拌₁₋₅小时。将沉淀过滤并干燥, 得到相应的甲磺酸盐或苯磺酸盐。

#	化合物	名称	产率(%)
NLG-1 627		(2R)-1-(2,3-二羟基丙氧基)-3-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-1-氧代丙烷-2-铵甲磺酸盐	41
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 2.31 (s, 3H), 3.24- 3.29 (m, 2H), 3.29-3.41 (m, 2H), 3.65-3.68 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.04 (dd, 1H, <i>J</i> = 11.1, 6.3 Hz), 4.16 (dd, 1H, <i>J</i> = 11.0, 4.0 Hz), 4.28 (br s, 1H), 7.06 (ddd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 7.1, 1.0 Hz), 7.17 (ddd, 1H, <i>J</i> = 8.2, 7.1, 1.1 Hz), 7.21 (s, 1H), 7.39-7.46 (m, 1H), 7.54 (dt, 1H, <i>J</i> = 8.1, 0.9 Hz), 8.29 (br s, 3H)。		
NLG-1 631		((S)-5-氨基-1-(((R)-1-乙氧基-3-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1,5-二氧代戊-2-铵甲磺酸盐	78
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 1.11 (t, 3H, <i>J</i> = 7.1 Hz), 1.80-1.86 (m, 2H), 1.97- 2.13 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 3.08 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.5, 8.2 Hz), 3.18 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.5, 6.0 Hz), 3.72 (s, 3H), 3.85 (q, 1H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 4.06 (q, 2H, <i>J</i> = 7.1 Hz), 4.59 (td, 1H, <i>J</i> = 8.0, 6.0 Hz), 6.98 (s, 1H), 7.03 (ddd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 6.9, 1.0 Hz), 7.09-7.18 (m, 2H), 7.34-7.42 (m, 2H), 7.52 (dt, 1H, <i>J</i> = 7.9, 1.0 Hz), 8.12 (d, 3H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 8.93 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz)。		
NLG-1 662		(R)-4-(((2-铵基-3-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)丙酰基)氧基)甲基)哌啶-1-鎓甲磺酸盐	32
	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) 1.25 (dt, 2H, <i>J</i> = 8.3, 34.3 Hz), 1.49 (ddd, 3H, <i>J</i> = 8.0, 12.1, 23.2 Hz), 2.50 (s, 6H), 2.54-2.69 (m, 2H), 3.0 ₁₋₃ .15 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.70 (dd, 1H, <i>J</i> = 4.2, 11.0 Hz), 3.79 (dd, 1H, <i>J</i> = 4.1, 11.0 Hz), 3.96-4.07 (m, 1H), 6.88 (t, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 6.95-7.03 (m, 2H), 7.12 (d, 1H, <i>J</i> = 8.1 Hz), 7.31 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 8.13-8.33 (m, 3H), 8.59 (t,		

[0543]

	1H, $J = 10.5$ Hz)		
NLG-1 666		(S)-1-(((R)-1-乙氧基-3-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-铵甲磺酸盐	69
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 0.73 (dd, 6H, $J = 8.2, 6.3$ Hz, 6H), 1.16 (t, 3H, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 3H), 1.24 (t, 2H, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 2H), 1.32 (dt, 1H, $J = 13.0, 6.7, 6.7$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 3.03 (dd, 1H, $J = 14.5, 9.3$ Hz, 1H), 3.20 (dd, 1H, $J = 14.5, 5.3$ Hz), 3.72 (s, 3H), 4.11 (q, 2H, $J = 7.1, 7.1, 7.1$ Hz), 4.64 (td, 1H, $J = 8.8, 8.8, 5.5$ Hz), 7.02 (t, 1H, $J = 7.5, 7.5$ Hz), 7.13 (d, 2H, $J = 9.8$ Hz), 7.38 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.52 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.01 (s, 3H), 8.92 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, 1H).		
NLG-1 668		(S)-6-(((R)-1-羧基-2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基)氨基)-6-氧代己-1,5-二铵甲磺酸盐	79
[0544]	¹ H NMR(甲醇- <i>d</i> ₄ , 400 MHz): $\delta = 0.82 - 0.98$ (m, 2H), 1.26 - 1.40 (m, 2H), 1.42 - 1.56 (m, 2H), 1.73 (dt, 1H, $J = 15.3, 7.5$ Hz), 1.96 (dddd, 1H, $J = 26.4, 16.4, 12.9, 6.1$ Hz), 2.53 (ddd, 2H, $J = 13.0, 6.6, 4.6$ Hz), 2.71 (s, 6H), 3.14 (dd, 1H, $J = 14.9, 10.0$ Hz), 3.44 (ddd, 1H, $J = 14.9, 4.6, 1.0$ Hz), 3.78 (s, 3H), 3.81 (t, 1H, $J = 6.5$ Hz), 7.03 - 7.11 (m, 2H), 7.19 (ddd, 1H, $J = 8.3, 7.1, 1.2$ Hz), 7.36 (dt, 1H, $J = 8.3, 0.9$ Hz), 7.60 (dt, 1H, $J = 8.0, 1.0$ Hz) ppm		
NLG-1 671		N ^a -((S)-2-(λ ⁴ -氮烷基)-4-甲基戊酰基)-1-甲基-D-色氨酸乙酯苯磺酸盐	68
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 0.73 (dd, 6H, $J = 8.2, 6.3$ Hz), 1.16 (t, 3H, $J = 7.1, 7.1$ Hz), 1.24 (t, 2H, $J = 7.3, 7.3$ Hz), 1.32 (dt, 1H, $J = 13.0, 6.5, 6.5$ Hz), 2.98 - 3.09 (m, 1H), 3.20 (dd, 1H, $J = 14.5, 5.2$ Hz), 3.72 (s, 3H), 4.11 (q, 2H, $J = 7.1, 7.1, 7.1$ Hz), 4.64 (td, 1H, $J = 8.9, 8.9, 5.4$ Hz), 6.99 - 7.05 (m, 1H), 7.09 - 7.17 (m, 2H), 7.26 - 7.35 (m, 3H), 7.38 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.52 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.59 (dd, 2H, $J = 7.7, 1.9$ Hz), 8.00 (s, 3H), 8.92 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz).		

[0545] 产生吡啶西美德前药的单硫酸盐、二硫酸盐和硫酸氢盐的一般方法。

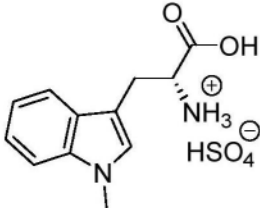
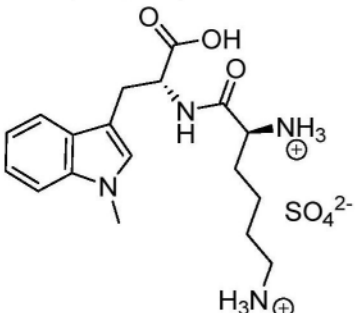
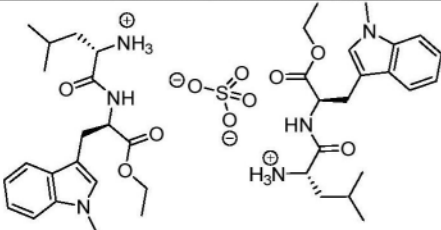
[0546] 在0℃下向游离碱(1.22mmol)于无水THF(10mL)中的溶液中加入作为于THF中的溶

液(2mL)形式的硫酸(0.611mmol或1.22mmol),并将溶液升温至室温。搅拌2-6小后,蒸馏除去溶剂,并将粗物质用甲基叔丁醚搅拌,将固体过滤并真空干燥以产生所需产物。

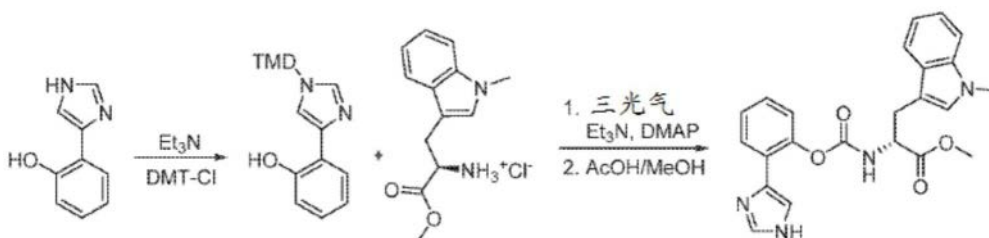
#	化合物	名称	产率 (%)
NLG-1628		(2R)-1-(2,3-二羟基丙氧基)-3-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-1-氧代丙烷-2-铵硫酸盐	43
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 3.05-3.19 (m, 2H), 3.29 - 3.40 和 3.44-3.55 (两个 m, 2H), 3.6 ₂ -3.69 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.89-3.99 (m, 2H), 4.07 - 4.12 (m, 1H), 6.25 (br s, 2H), 7.03 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.11-7.21 (m, 2H), 7.40 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.51-7.57 (m, 1H)。		
NLG-1630		(S)-5-氨基-1-(((R)-1-乙氧基-3-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基)-1,5-二氧代戊-2-铵硫酸盐	83
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : 1.10 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.63-1.74 (m, 1H), 1.75-1.86 (m, 1H), 2.02-2.07 (m, 2H), 3.13 (qd, 2H, J = 14.5, 6.8 Hz), 3.52 (dd, 1H, J = 7.4, 5.0 Hz), 3.72 (s, 3H), 4.04 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.55 (q, 1H, J = 1.6 Hz), 6.47 (br s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.03 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.10 - 7.19 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.38 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.51 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 8.59 (d, 1H, J = 7.9 Hz)。		
NLG-1663		(R)-4-(((2-铵基-3-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)丙酰基)氧基)甲基)哌啶-1-鎓硫酸氢盐	25
	(DMSO-d ₆) 1.08-1.30 (m, 2H), 1.42-1.59 (m, 2H), 1.64-.178 (m, 1H), 2.64-2.84 (m, 2H), 3.1 ₁ -3.35 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.8 ₁ -3.90 (m, 2H), 4.22-4.27 (m, 1H), 5.79 (br s, 7H), 7.06 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.11-7.24 (m, 2H), 7.43 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.51 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 8.17 (s, 1H), 8.39 (s, 2H), 8.51 (s, 1H)		

[0547]

[0548]

NLG-1667		(R)-1-羧基-2-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)乙-1-铵硫酸氢盐	30
	(DMSO- d_6) 3.17 (dd, 1H, $J = 15.1, 7.2$ Hz), 3.27 (dd, 1H, $J = 15.0, 5.3$ Hz), 3.74 (s, 3H), 3.96 (t, 1H, $J = 6.2$ Hz), 7.04 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.12-7.21 (m, 2H), 7.41 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.58 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 8.52 (br s, 4H)		
NLG-1669		(S)-6-(((R)-1-羧基-2-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-6-氧代己-1,5-二铵硫酸盐	82
	^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta = 1.08 - 1.58$ (m, 7H), 2.55 - 2.71 (m, 2H), 3.03 (dd, 1H, $J = 14.6, 8.8$ Hz), 3.21 (dd, 1H, $J = 14.6, 4.9$ Hz), 3.63 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.53 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.02 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.09 - 7.18 (m, 2H), 7.37 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.56 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.25 (br s, 6H) ppm		
NLG-1691		N^a -((S)-2-(λ^4 -氮烷基)-4-甲基戊酰基)-1-甲基-D-色氨酸乙酯硫酸盐	29
	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 0.72 - 0.78 (m, 6H), 1.11 (t, 3H, $J = 7.2, 7.2$ Hz), 1.14 - 1.18 (m, 1H), 1.22 - 1.30 (m, 1H), 1.45 (dt, 1H, $J = 13.5, 6.8, 6.8$ Hz), 3.00 - 3.08 (m, 1H), 3.15 (dd, 1H, $J = 14.5, 5.6$ Hz), 3.70 (s, 3H), 4.05 (q, 2H, $J = 7.1, 7.1, 7.1$ Hz), 4.54 (q, 1H, $J = 7.5, 7.5, 7.4$ Hz), 7.00 (t, 1H, $J = 7.5, 7.5$ Hz), 7.11 (m, 2H), 7.36 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.49 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.48 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz).		

[0549]



[0550] 合成(R)-2-(((2-(1H-咪唑-4-基)苯氧基)羰基)氨基)-3-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)丙酸甲酯(NLG-1264)

[0551] 向2-(1H-咪唑-4-基)苯酚(1.0mmol)(根据J. Med. Chem., 2008, 51(16), 第4968-4977页制备)于DMF(3mL)中的溶液添加三乙胺(1.1mmol)。搅拌10分钟后,滴加4,4'-二甲氧

基三苯甲基氯 (1.0mmol) 于DMF中的溶液 (2mL)。在氮气氛下搅拌过夜后,将反应混合物倾入冰水 (10mL) 中。将固体滤掉,用冷水洗涤并溶于乙酸乙酯中。将有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩,粗产物不经进一步纯化就用于下一步。在0℃下向(R)-2-氨基-3-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)丙酸甲酯 (0.5mmol) (如根据Paul Cox,Donald Craig,Stephanos Ioannidis,Volker S.Rahn,Tetrahedron Letters 2005,46,4687所述制备) 于DCM(3mL) 中的混悬液中,加入三光气 (0.5mmol) 和Et₃N (2.0mmol)。将溶液搅拌1小时,并浓缩至干。将粗残余物立即用于下一步而不进行纯化。将粗残余物溶于DCM (5mL) 中,加入苯基咪唑衍生物 (0.5mmol) 和DMAP (1.5mmol)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。减压下去除溶剂,并将粗残余物通过硅胶塞过滤并浓缩。向残余物中加入MeOH (3mL) 和AcOH (2mL),并将溶液在室温下搅拌30分钟。将溶液用水稀释,并用固体K₂CO₃制成碱性 (pH约8-9)。用EtOAc萃取水层,将合并的有机层用水、盐水洗涤并干燥 (Na₂SO₄)。将粗残余物通过硅胶柱色谱纯化,得到化合物 (21%产率)。¹H NMR: 3.20-3.48 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.6₁₋₄.75 (m, 1H), 6.57 (d, 1H, J=7.2Hz), 6.90-7.30 (m, 7H), 7.50-7.58 (m, 1H), 7.10-7.76 (m, 2H)。

[0552] 实施例2:吡啶西美德游离碱的固体形式的表征

[0553] D-1MT (HPLC纯度99.6%) 游离碱为白色粉末,并且其在偏振光显微镜 (PLM) 下且通过X射线粉末分散光谱 (XRPD) 显示为双折射针状和结晶外观 (图1)。其仅显示了通过热重分析 (TGA) 和差示扫描量热法 (DSC) 获得的在293.8℃下开始的单熔体吸热峰,和30-200℃的约0.01%重量损失,表明其是一种无水形式。该晶形是非吸湿性 (从0-80%RH有0.09%重量增加),并且在动态蒸汽吸附法 (DVS) 之后不显示变化。此外,固体粉末形式的稳定性研究表明,D-1MT在测试条件 (25℃/60%RH, 40℃, 40℃/75%RH, 60℃和70℃) 下持续4周是化学稳定的。另外,其在25℃下在24小时内在含0.1N HCl和50mM磷酸盐缓冲液pH 2-8的溶液中也是稳定的而其在含0.3%H₂O₂的pH2和pH 8缓冲液中显示出较少的降解 (0.45%-3.3%) (大部分杂质是RRT=0.58)。

[0554] 实施例3:吡啶西美德游离碱溶解度的表征

[0555] 呈游离碱的吡啶西美德在缓冲或非缓冲溶液以及模拟生物流体 (SGF、FaSSIF或FeSSIF) 中的溶解度示于图5中 (开放式符号)。吡啶西美德在pH 2-8的水溶液中的溶解度为1.8-2.0mg/mL,其中在pH<1.5或>10下溶解度较高。在中性pH范围内的这种低溶解度可能是由于呈晶体的吡啶西美德的高分子堆积能 (packing energy),这由293.8℃的非常高的熔点反映。吡啶西美德在对应于肠pH的pH范围内的这种低溶解度可能部分地解释了人体内在高于800mg的剂量下有限的剂量吸收。因此,我们研究了吡啶西美德的盐或喷雾无水分散体在口服给药后可以增加溶解度和暴露。

[0556] 实施例4:吡啶西美德盐及其溶解度的表征

[0557] 制造若干种吡啶西美德盐并评价其物理化学性质 (表2)。盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐、半-磷酸盐、甲磺酸盐和半-甲磺酸盐是白色固体粉末,其显示结晶性质 (通过PLM和XRPD) 且是无水的 (通过TGA)。这些盐显示比游离碱更低的熔点,表明在>1.5至<10的pH范围内水中溶解度增加。这些盐中的大多数显示出于水中的溶解度增加至约4.7-8.6mg/mL和于SGF中的溶解度增加至5.5-10.6mg/mL,其中盐酸盐显示出于水或SGF中非常显著增加至>200mg/mL。

[0558] 测试的另一种吡啶西美德盐是马来酸盐,其显示194℃的低熔点和较差结晶度 (通

过PLM和XRPD)。这种盐具有水合物或溶剂化物形式的粘性白色粉末的外观(4.5%重量损失,通过TGA)。

[0559] 甲苯磺酸盐显示了褐色油状物的外观,这可能是有利的,因为这可能提高活性成分的肠吸收。

[0560] 其它盐具有不太有利的物理化学性质。例如,乳酸盐和N-甲基葡萄糖胺不与吡哌西美德形成盐,并且该晶体显示了吡哌西美德游离碱晶体和N-甲基葡萄糖胺或乳酸盐晶体的混合物。

[0561] 钠盐不显示结晶形态,它是具有非常低熔点和多个分解峰(通过TGA或DSC)的水合物或溶剂化物,因此没有对其进行进一步表征。

[0562]

表 2： 吲哚西美德及其盐的物理化学性质

盐	外观	DSC (熔点或分解点)	TGA (重量损失)	化学计 量比 (API: 酸)	纯度	结晶度		吸水性 (0-80% RH)	溶解度 (25℃, mg/mL)	
						PLM	XRPD		水(pH)	SGF (pH)
游离碱	无水白色 粉末	293.80℃	约 0.01% (30 - 20 0℃)	-	99.6	是	是(游离碱)	0.09	1.8 (6.03)	3.6 (2.32)
HCl 盐	无水白色 粉末	230.59℃	约 0.13% (30 - 12 0℃)	1:1.05	99.7	是	HCl 盐形式 1	0.017	> 200 (1.06) 03)	> 200 (1.
硫酸盐	无水白色 粉末	225.86℃	约 1.89% (26 - 12 0℃)	1:0.51	99.6	是	硫酸盐形式 1	3.4	4.7 (2.03)	5.5 (1.68)
半 - 磷 酸盐	无水白色 粉末	216.1℃	约 0.6% (30 - 15 0℃)	1:0.60	99.0	是	磷酸盐形式 1	-	8.6 (2.42)	10.6 (2.05)
磷酸盐	无水白色 粉末	225.09℃	约 0.15% (30 - 15 0℃)	1:1.01	98.9	是	磷酸盐形式 1	1.7	8.32 (NA)	9.83 (NA)
半 - 甲 磺酸盐	无水白色 粉末	266.2℃	约 0.3% (30 - 150℃)	1:0.56	99.7	是	不良结晶	-	5.5 (2.34)	6.0 (1.84)
甲磺酸 盐	无水白色 粉末	209.71℃	约 0.18% (30 - 15 0℃)	1:0.98	99.5	是	甲磺酸盐 + 游离碱	0.12*	5.1 (1.84)	6.0 (1.43)
马来酸 盐	水合物或 溶剂化物	102.6℃ 194.3℃	约 4.5% (25 - 15	1:0.50	99.3	是	马来酸盐形式 1	-	-	-

热至110℃,和基础喷雾干燥-制剂pH在喷雾干燥前升高至约11.5(室温)。通过模拟胃缓冲液(GB)和模拟肠液(SIF)的体外溶出测试研究了每种SDD制剂的表现。如表3所示, $C_{\max\text{GB}}$ 表示当足够的SDD制剂在GB中溶解30分钟时吡哌西美德在溶液中的最大浓度; $C_{\max90}$ 表示当SDD在SIF中溶解90分钟时的最大吡哌西美德浓度; $\text{Ultra}C_{90}$ 表示溶解90分钟后接着通过超速离心除去任何颗粒的SIF中的浓度且 $\text{Ultra}C_{1200}$ 表示溶解1200分钟后接着通过超速离心除去任何颗粒的SIF中的浓度。预期当用SDD制剂在动物以及人类中给药时,GB和SIF中吡哌西美德的浓度提高增加了吡哌西美德吸收。评价这些SDD制剂的另一个标准是这些制剂中吡哌西美德的物理和化学稳定性。发现通过热法喷雾药物方法制备的SDD制剂通常比通过基础处理喷雾干燥制成的那些制剂更稳定。此外,粉末中较高的载药量是优选的,因为它可能降低最终制剂的剂量。基于所有这些标准,选择两种SDD制剂用于猴中的进一步体内PK研究。第一种是50%吡哌西美德/50%PVPVA-64,其显示预测的肠浓度是吡哌西美德的1.8倍($\text{Ultra}C_{90}$ 3293ng/mL对1849ng/mL);且第二种是50%吡哌西美德/50%Affinisol 126,其显示预测的肠浓度是吡哌西美德的2.3倍($\text{Ultra}C_{90}$ 4340ng/mL对1849ng/mL)。这些SDD通过热法喷雾干燥制备,其显示出更佳的安全性性质。

[0566] 表3:吡哌西美德的喷雾无水分散体制剂的溶出测试

[0567]	组成	处理方法	$C_{\max\text{GB}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{\max90}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$\text{Ultra}C_{90}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$\text{Ultra}C_{1200}$ ($\mu\text{g/mL}$)
	吡哌西美德 API (对照)	NA	5,154	2,213	1,849	1,854

[0568]	10% 吲哚西 美德/ 90% Affinisol 126	热法喷雾干燥	6,253	3,027	2,982	3,392
	25% 吲哚西 美德/ 75% Affinisol 126	基础喷雾干燥	7,466	4,064	3,023	3,096
	25% 吲哚西 美德/ 75% HPMC-E3	基础喷雾干燥	17,281	7,313	3,943	3,171
	25% 吲哚西 美德/ 75% PVPVA-64	基础喷雾干燥	20,116	9,349	2,531	2,908
	25% 吲哚西 美德/ 75% Affinisol 126	热法喷雾干燥	6,831	3,932	3,892	3,976
	25% 吲哚西 美德/ 75% Eudragit L100	热法喷雾干燥	4,015	2,487	2,494	2,598
	25% 吲哚西 美德/ 75% PVPVA-64	热法喷雾干燥	8,488	3,623	3,372	2,840
	50% 吲哚西 美德/ 50% PVPVA-64	基础喷雾干燥	10,442	4,745	4,828	2635
	50% 吲哚西 美德/ 50% HPMC E3	基础喷雾干燥	9,967	4,630	4,802	3,067
	50% 吲哚西 美德/ 50% Affinisol 126	热法喷雾干燥	6,078	3,455	3,690	3,471
	50% 吲哚西 美德/ 50% Affinisol 912	热法喷雾干燥	5,931	3,352	3,599	3,228
	50% 吲哚西 美德/ 50% PVPVA-64	热法喷雾干燥	8,481	3,695	3,293	3,018
	50% 吲哚西 美德/ 50% Affinisol 126	热法喷雾干燥	8,995	4,187	4,340	4,194

[0569] 实施例5:吲哚西美德游离碱、吲哚西美德盐和吲哚西美德SDD在食蟹猴中的药代动力学比较

[0570] 为了确定与吲哚西美德游离碱相比显示溶解度增加的盐或SDD是否导致吲哚西美德的最大浓度 (C_{max}) 和总暴露 (AUC_{0-∞}) 增加,我们在食蟹猴中进行了比较性交叉药代动力学研究,食蟹猴是用于预测人类口服生物利用度的常见物种。向每组4只猴子的两组 (全是雄性) 以275μmol/kg (组1) 或825μmol/kg (组2) 经口给药:1) 吲哚西美德游离碱胶囊;2) 吲哚

西美德盐酸盐胶囊;3) 吡啶西美德半磷酸盐胶囊;4) SDD1混悬液(吡啶西美德50%/50% PVPVA-64, (w/w))和5) SDD2混悬液(吡啶西美德50%/Affinisol 126 50% (w/w))。每7天一次用5个剂量制剂的每一种向每只猴子给药,并且在0、0.25小时、0.5小时、1小时、2小时、4小时、6小时、8小时、12小时、24小时、36小时和48小时获得血液样品。通过经过验证的LC-MS/MS分析方法从血浆中测定吡啶西美德的浓度。 C_{max} 和 $AUC_{(0-48h)}$ 通过使用WinNonLin软件(Certara)的非隔室分析计算。对于胶囊制剂中的吡啶西美德,向组1中的动物用3粒胶囊A经口给药,并向组2中的动物用4粒胶囊B给药。胶囊A和B的组成示于表4中。对于SDD制剂中的吡啶西美德,向组1中的动物用4mL/kg的15mg吡啶西美德/mL混悬液给药,并向组2中的动物用4mL/kg的45mg吡啶西美德/mL混悬液给药。在0.5%甲基纤维素(Methocel)中制备SDD混悬液制剂。

[0571] 表4:用于经口给药至食蟹猴的含呈其游离碱或盐形式的吡啶西美德的胶囊的组成

	吡啶西美德游离碱		吡啶西美德 HCl		吡啶西美德 0.5 PO ₄ H ₃	
MW (g/mol)	218.26		254.76		267.3	
成分(mg)	Cap A	Cap B	Cap A	Cap B	Cap A	Cap B
[0572] 活性成分(mg)	100	225	116.7	262.5	122.4	275.5
Avicel PH101(mg)	17.9	40.2	20.8	46.9	21.9	49.2
甘露醇(mg)	17.9	40.2	20.8	46.9	21.9	49.2
交联羧甲基纤维素钠(mg)	7.1	16.1	8.3	18.8	8.7	19.7
[0573] 总计	142.9	321.4	166.7	375	174.9	393.6

[0574] 表5中显示了在用每种吡啶西美德制剂给药后获得的每组中观察到的平均 C_{max} 和 $AUC_{(0-48h)}$ 参数值。表5中显示了获得的用于每种制剂相对吡啶西美德游离碱的比较大的这些值的增加百分比以及P值。相较于吡啶西美德游离碱胶囊的给药,吡啶西美德HCl胶囊的给药导致在测试的两种剂量水平下, C_{max} (3₁₋₆5%) 和暴露 (37-53%) 显著增加。类似地,吡啶西美德半磷酸盐胶囊产生显著的 C_{max} (7-44%) 和暴露 (27-34%) 增加。相反,SDD1或SDD2制剂中的吡啶西美德产生相较于吡啶西美德游离碱胶囊显著的 C_{max} (15-94%) 增加,但是不能增加总暴露。出于这些原因,呈其盐酸盐、半-磷酸盐或磷酸盐的吡啶西美德盐优于呈其游离碱形式的吡啶西美德,无论是呈胶囊还是呈喷雾无水分散体。

[0575] 表5:猴中吡啶西美德游离碱相对于其盐或喷雾无水分散体的 C_{max} 和总暴露($AUC_{0-\infty}$)的比较

	吲哚西美德 游离碱	吲哚西美德 HCl	吲哚西美德 0.5.H ₃ PO ₄	吲哚西美德 PVPV A-64	吲哚西美德 Affiniso 1 126
剂量	275 μmol/kg				
动物数	4	4	4	4	4
C _{max} , 平均值 (μM)	12.9±3.3	21.3±8.9	18.5±4.8	25±5	21.3±5
相对于吲哚西美德 FB 的增加%	NA	65	44	94	65
P 值	NA	0.047	0.033	0.010	0.017
AUC(0->48h)(μ M.h)	66±17	101±18	89±15	72.5±18	83±25
相对于吲哚西美德 FB 的增加%	NA	53	34	9	26
P 值	NA	0.043	0.065	0.36	0.2
剂量	825 μmol/kg				
动物数	4	4	4	4	4
C _{max} , 平均值 (μM)	25.6±12.8	33.4±12	23.4±12.7	29.4±10	33.7±8.4
相对于吲哚西美德 FB 的增加%	NA	31	7	15	32
P 值	NA	0.010	0.042	0.041	0.025
AUC(0->48h)(μ M.h)	127±73	173±75	161±81	141±61	136±57
相对于吲哚西美德 FB 的增加%	NA	37	27	11	7
P 值	NA	0.012	0.015	0.18	0.29

[0578] 本研究显示,在275-825μmol/kg的剂量范围内,吲哚西美德的盐酸盐和磷酸盐相对于游离碱可以产生C_{max}和AUC药代动力学参数的增加。

[0579] 实施例6:大鼠中胶囊制剂内的吲哚西美德盐的药代动力学测试

[0580] 为了确定盐形成是否增加大鼠中吲哚西美德的最大浓度(C_{max})和总暴露(AUC_{0-∞}),我们测试了吲哚西美德的盐酸盐、磷酸盐、硫酸盐和甲磺酸盐,并通过将它们与适当的赋形剂混合将其配制成胶囊。研究了三个剂量水平:37、185或500μmol/kg。

[0581] 以表6.1-6.3中显示的比例制备明胶胶囊(Torpac,20mg容量),其含有11.4、28.6或50μmol吲哚西美德或其盐/胶囊,有或没有由微晶纤维素、乳糖一水合物、交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁组成的赋形剂。手动填充胶囊,并通过重量和LC-MS/MS验证来自每批的代表性胶囊样品的组成均匀性以确定平均吲哚西美德含量。

[0582] 表6.1:用于以37μmol/kg向大鼠经口给药的含呈其游离碱或盐形式的吲哚西美德的胶囊A的组成

[0583]

	吲哚西美德 游离碱	吲哚西美德 HCl	吲哚西美德 H ₃ PO ₄	吲哚西美德 H ₂ SO ₄	吲哚西美德 CH ₃ SO ₃ H
MW (g/mol)	218.26	254.76	316.25	316.33	314.36

[0584]

	(mg)	%(w/w)	(mg)	%(w/w)	(mg)	%(w/w)	(mg)	%(w/w)	(mg)	%(w/w)
活性成分	2.50	12.50	2.92	14.59	3.62	18.11	3.62	18.11	3.60	18.00
微晶纤维素	7.45	37.25	7.3	36.50	7.1	35.50	7.1	35.49	7.1	35.50
乳糖一水合物	7.45	37.25	7.3	36.50	7.1	35.50	7.1	35.49	7.1	35.50
交联羧甲纤维素钠	2.4	12.00	2.28	11.40	1.98	9.90	1.98	9.90	2	10.00
硬脂酸镁	0.2	1.00	0.2	1.00	0.2	1.00	0.2	1.00	0.2	1.00
总计	20.00	100	20.00	100	20.00	100	20.00	100	20.00	100
μmol/ 胶囊	11.4		11.4		11.4		11.4		11.4	
胶囊/ 动物	1		1		1		1		1	
μmol/kg	37		37		37		37		37	
mg 游离碱/kg	8		8		8		8		8	

[0585] 表6.2:用于以185μmol/kg向大鼠经口给药的含呈其游离碱或盐形式的吲哚西美德的胶囊B的组成

[0586]

	吲哚西美德 游离碱		吲哚西美德 HCl		D1mT 0.5. H ₃ PO ₄	
MW (g/mol)	218.26		254.76		267.3	
	(mg)	%(w/w)	(mg)	%(w/w)	(mg)	%(w/w)
活性成分	6.25	31%	7.3	37%	7.65	38%
微晶纤维素	5.55	28%	5.1	26%	5.05	25%
乳糖一水合物	5.55	28%	5.1	26%	5.05	25%
交联羧甲纤维素钠	2.45	12%	2.3	12%	2.05	10%
硬脂酸镁	0.2	1%	0.2	1%	0.2	1%
总计	20.00	100	20.00	100	20.00	100
μmol/胶囊	28.6		28.6		28.6	
胶囊/动物	2		2		2	
μmol/kg	185		185		185	
mg 游离碱/kg	40		40		40	

[0587] 表6.3:用于以500μmol/kg向大鼠经口给药的含呈其游离碱或盐形式的吲哚西美德的胶囊C的组成

	吲哚西美德 游离碱 218.26	吲哚西美德 HCl 254.76	D1mT 0.5. H ₃ PO ₄ 267.3
	(mg) %(w/w)	(mg) %(w/w)	(mg) %(w/w)
[0588] 活性成分	10.83 100%	12.6 100%	13.27 100%
总计	10.83 100	12.6 100	13.27 100
μmol/胶囊	50	50	50
胶囊/动物	3	3	3
μmol/kg	500	500	500
mg 游离碱/kg	110	110	110

[0589] 为了测试通过以呈其游离碱或盐形式的吲哚西美德给药而获得的药代动力学曲线,通过用1粒胶囊A、2粒胶囊B或3粒胶囊C胃内递送来给药以达到37、185和500μmol/kg的剂量水平(分别相当于8、40和110mg/kg吲哚西美德)。在给药前,将大鼠禁食16小时以消除任何混杂的食物影响,并在给药后2小时返回食物。在给药后0分钟、15分钟、30分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、10小时、24小时、48小时和72小时,从每只大鼠获得血液样品。通过LC-MS/MS测定血浆中吲哚西美德的浓度,并使用软件WinNonLin (Certara) 计算药代动力学参数。

[0590] 评价的最相关的药代动力学参数是吲哚西美德的最大浓度(C_{max})和总暴露(AUC_{0-∞})。表7.1-7.3和图6显示了实验结果的概述。

[0591] 吲哚西美德盐酸盐形式导致在低剂量水平下C_{max}非统计学上显著降低,在中间剂量下统计学上显著增加和在高水平下统计学显著降低。盐酸盐的药物暴露(AUC)在低剂量和高剂量水平下没有显示出显著变化,但在中间水平下显示出显著增加。与灵长类动物相比,吲哚西美德盐酸盐在啮齿类动物中的不同行为基于该盐的溶解度和溶出曲线是意想不到的,并且其不遵循剂量依赖性趋势,这突出了进行物种特异性和剂量依赖性测试对于预测人体内的药代动力学曲线的重要性。

[0592] 吲哚西美德磷酸盐和半磷酸盐在低和中等剂量水平下显示出C_{max}和AUC显著增加,但在最高剂量水平下显示出C_{max}显著降低和暴露非统计学上显著降低。

[0593] 图6中显示了游离碱、HCl和PO₄H₃形式的吲哚西美德的C_{max}和AUC的剂量依赖性相关性。该图显示了HCl和PO₄H₃盐相对于游离碱在低和中等剂量水平下的C_{max}增加,但是在最高剂量水平下在C_{max}剂量-响应曲线中饱和,这未在游离碱中看到。AUC的剂量-响应曲线显示了AUC随着剂量更线性地增加,除了在测试的最高剂量水平下似乎不太与剂量成比例增加的PO₄H₃盐外。

[0594] 类似地,其它盐形式的吲哚西美德诸如硫酸盐或甲磺酸盐当以37μmol/kg测试时将C_{max}和AUC增加了约30-40%。

[0595] 这些测试表明,吲哚西美德的盐酸盐和磷酸盐相对于游离碱形式增加了溶解度,并展现出增加的C_{max}和AUC参数值。

[0596] 表7.1:以37μmol/kg给药的大鼠中吲哚西美德游离碱相对于其盐形式的C_{max}和总暴露(AUC_{0-∞})的比较

[0597]

剂量: 37 $\mu\text{mol/kg}$	吲哚西美德 游离碱	吲哚西美德 HCl	吲哚西美德 H ₃ PO ₄	吲哚西美德 H ₂ SO ₄	吲哚西美德 CH ₃ SO ₃ H
动物数	11	4	10	4	4
C _{max} , 平均值 (μM)	15.9 $\pm$ 8	9.5 $\pm$ 2	22.3 $\pm$ 9	22.6 $\pm$ 7	20.3 $\pm$ 2
相对于吲哚西美德 游离碱的增加%	NA	-40	40	42	28
P 值	NA	0.069	0.044	0.077	0.18
AUC(0- ∞)($\mu\text{M}\cdot\text{h}$)	390 $\pm$ 166	299 $\pm$ 77	558 $\pm$ 185	553 $\pm$ 196	537 $\pm$ 194
相对于吲哚西美德 游离碱的增加%	NA	-23	43	42	38
P 值	NA	0.159	0.018	0.065	0.2

[0598] 表7.2:以185 $\mu\text{mol/kg}$ 给药的大鼠中吲哚西美德游离碱相对于其盐形式的C_{max}和总暴露(AUC_{0- ∞})的比较

[0599]

剂量: 185 $\mu\text{mol/kg}$	吲哚西美德 游离碱	吲哚西美德 HCl	吲哚西美德 H ₃ PO ₄
动物数	8	6	6
C _{max} , 平均值(μM)	20.8 $\pm$ 4	38.4 $\pm$ 10	40.9 $\pm$ 5
相对于吲哚西美德游离碱的 增加%	NA	84	96
P 值	NA	<0.0001	<0.0001
AUC(0- ∞)($\mu\text{M}\cdot\text{h}$)	1080 $\pm$ 478	1493 $\pm$ 728	1446 $\pm$ 645
相对于吲哚西美德游离碱的 增加%	NA	38	34
P 值	NA	<0.0001	<0.0001

[0600] 表7.3:以500 $\mu\text{mol/kg}$ 给药的大鼠中吲哚西美德游离碱相对于其盐形式的C_{max}和总暴露(AUC_{0- ∞})的比较

[0601]

剂量: 500 $\mu\text{mol/kg}$	吲哚西美德 游离碱	吲哚西美德 HCl	吲哚西美德 H ₃ PO ₄
动物数	6	5	6
C _{max} , 平均值(μM)	76.2 $\pm$ 25	44.4 $\pm$ 8	37.2 $\pm$ 10
相对于吲哚西美德游离碱的 增加%	NA	-42	-51
P 值	NA	0.012	0.0027
AUC(0- ∞)($\mu\text{M}\cdot\text{h}$)	2871 $\pm$ 1379	2706 $\pm$ 847	1902 $\pm$ 1288
相对于吲哚西美德游离碱的 增加%	NA	-6	-34
P 值	NA	0.41	0.12

[0602] 实施例7:液体制剂中的吡哌西美德前药的药代动力学测试

[0603] 在经口施用几种吡哌西美德前药后获得的吡哌西美德的药代动力学曲线以以下这样的方式进行测试:仅反映肠通透性和前药向吡哌西美德体内转化的差异而不反映固态形式的差异,诸如可能影响不同前药的溶解度或增溶率的多晶型晶体或无定形固体的差异。因此,吡哌西美德及其每种前药溶出于适当的媒介物中,所述媒介物为盐水溶液、Cremaphor[®]:乙醇:盐水(10:10:80)或Chremaphor:EtOH:盐水:HCl(10:10:80:0.1N)。吡哌西美德或其前药以1mg/mL的浓度溶解并通过经口灌胃以10mL/kg向大鼠给药以达到最终剂量为10mg/kg;或以25mg/mL溶解,并通过经口灌胃以2mL/kg向大鼠给药以达到最终剂量为50mg/kg;或以10mg/mL的浓度溶解并且以5mL/kg经口向小鼠给药以达到最终剂量为50mg/kg。从大鼠的股动脉端口,或者通过眼窝后抽血从小鼠收集血液样品(0.1-0.2mL),并通过离心立即收集血浆,并将其储存在干冰上,以避免血浆收集后的前药水解。在给药后0分钟、15分钟、30分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、10小时、24小时、48小时和72小时从大鼠收集血液样品,或在给药后0分钟、30分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、16小时和24小时从小鼠收集血液样品。通过LC-MS/MS测定血浆中吡哌西美德和每种前药的浓度,并计算吡哌西美德及其前药的药代动力学参数。药代动力学参数反映了从每只单独的大鼠(n)获得的各参数值的平均值,或从由一组小鼠(n)获得的血液样品的单个药代动力学曲线推断出的一个常见的参数。

[0604] 表8.1和8.2显示了在用吡哌西美德或每一种测试前药给药后获得的吡哌西美德C_{max}和AUC_(0-∞)。由于所有大鼠以相同剂量10mg/kg经口给药,但每种前药具有不同的分子量,为了比较用每种前药给药相对于用呈游离碱的吡哌西美德给药后获得的C_{max}和AUC_(0-∞)的值,将测量的C_{max}和AUC_(0-∞)通过将它们乘以 $\frac{MW_{\text{前药}}}{MW_{\text{吡哌西美德}}}$ 的比例归一化,因此假定在约2倍剂量范围内的线性药代动力学。

[0605] 表8.1显示一些前药导致C_{max}、AUC或两种药代动力学参数有效增加。由于前药以完全可溶形式施用,这表明那些显示血浆中吡哌西美德提高的C_{max}和/或AUC的前药是通过涉及包括前药通过肠细胞壁的通透性增强、前药相对于吡哌西美德清除率降低及前药至吡哌西美德体内转化率良好在内的因素的组合的机制来实现的。并不是每一种吡哌西美德前药形式相较于施用吡哌西美德都导致吡哌西美德的最大浓度和暴露提高。特别地,当用NLG-1563、NLG-1564、NLG-1566、NLG-1548、NLG-1572、NLG-1557、NLG-1559、NLG-1570、NLG-1565、NLG-1554、NLG-1558、NLG-1551和NLG-1547给药时,对吡哌西美德的暴露(AUC)似乎提高,而当用NLG-1557、NLG-1558、NLG-1554、NLG-1566、NLG-1570、NLG-1283和NLG-1263给药时,吡哌西美德C_{max}似乎提高。

[0606] 表8.2显示当以10mg/kg向大鼠经口给药时不会导致吡哌西美德C_{max}或吡哌西美德暴露有效增加的前药,表明这些化学取代中的一些可能通过不导致转化为吡哌西美德的途径来降低吡哌西美德的通透性或转化率或者增加前药清除率或这些作用的组合。

[0607] 表8.3显示通过以50mg/kg向大鼠口服给药进行测试的前药。NLG-1283当以50mg/kg向大鼠给药时,引起C_{max}和AUC增加。然而,这种前药当以50mg/kg向小鼠给药时导致C_{max}和AUC降低。相反,高度相似的分子NLG-1284当以50mg/kg向大鼠口服给药时,不产生显著的C_{max}或AUC增加,但是其确实小鼠中产生显著的C_{max}或AUC增加,表明不同的物种对这些前药具有不同的吸收速率、消除速率和代谢速率并且分子结构的最小变化可影响不同物种

的结果。在小鼠中进行剂量依赖性PK,向小鼠用10、50和100mg/kg的吡啶西美德或类似剂量的前药NLG-1626或NLG-1665给药。对于给药前药相对于呈游离碱的吡啶西美德之间的比较,值得注意的是,前药完全溶于给药制剂中,而吡啶西美德在50和100mg/kg的剂量下不溶。这可能导致吡啶西美德的时间依赖性控制释放效应,这可能导致比以完全可溶形式给药时更低的C_{max}、但更高的AUC。相较于当用于混悬液中的所有测试剂量的吡啶西美德给药时的观察结果,NLG-1626和NLG-1665导致吡啶西美德C_{max}显著增加。然而,NLG-1626显示对于吡啶西美德,AUC剂量依赖性增加,其中AUC增加的百分比在较高的剂量下降低。表8.3还表明,在吡啶西美德的氨基基团上形成氨基甲酸盐,其产生针对吡啶西美德的药代动力学参数显著降低的前药。

[0608] 实施例8:大鼠中固体胶囊制剂中的吡啶西美德前药盐的药代动力学测试

[0609] 为了测试哪种前药具有在以胶囊制剂经口给药后达到更大的吡啶西美德血浆浓度和增加的吡啶西美德暴露所需的最佳的药理学性质(对吡啶西美德的溶解速率、溶解度、肠通透性、清除率和代谢速率)组合,将当呈溶液给药时显示出提高的吡啶西美德C_{max}或暴露的前药制备为呈几种盐形式,并与赋形剂混合以形成粉末掺混物。配制这些混合物使得每粒胶囊含有与每种前药相同的摩尔剂量。在由微晶纤维素、乳糖一水合物、交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁组成的赋形剂掺混物中,以表9.1a和9.1b所示比例,制备含11μmol/胶囊A、28μmol/胶囊B或50μmol/胶囊C的吡啶西美德游离碱(分别为2.5、6.3或11.4mg/胶囊)或呈多种盐形式的其前药的明胶胶囊(Torpac,20mg容量)。通过重量和LC-MS/MS验证来自每批的胶囊的代表性样品的组成和均匀性,以确定平均吡啶西美德或前药含量。

[0610] 为了测试通过用呈不同的盐形式的吡啶西美德前药给药获得的药代动力学曲线,通过胃内递送用1粒胶囊A(11μmol/胶囊)或2粒胶囊B(28μmol/胶囊)或3粒胶囊C(50μmol/胶囊)向大鼠给药。测试的剂量水平等效于当用1粒11μmol/胶囊的胶囊A给药时8mg/kg(37μmol/kg)的吡啶西美德等效物,当用2粒28μmol/胶囊的胶囊B给药时40mg/kg(185μmol/kg)的吡啶西美德等效物及当用3粒50μmol/胶囊的胶囊C给药时110mg/kg(500μmol/kg)的吡啶西美德等效物。在给药前,将大鼠禁食16小时以消除任何混杂的食物影响,并在给药后2小时返回食物。在给药后0分钟、15分钟、30分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、10小时、24小时、48小时和72小时,从每只大鼠获得血液样品。通过LC-MS/MS测定血浆中吡啶西美德的浓度,并使用软件WinNonLin(Certara)计算药代动力学参数。

[0611] 最相关的经评价的药代动力学参数是吡啶西美德的最大浓度(C_{max})和总吡啶西美德暴露(AUC_{0-∞})。表10.1和10.2显示了实验结果的概述。

[0612] 药代动力学参数的统计学比较表明,以37-185μmol/kg给药的呈其盐酸盐(NLG-1564)、磷酸盐(NLG-1665)、甲磺酸根盐(NLG-1666)或苯磺酸盐(NLG-1671)形式的N^α-(L-亮氨酸)-1-甲基-D-色氨酸乙酯能将吡啶西美德暴露显著(p<0.05)增加33-127%,而其硫酸盐(NLG-1691)在那些剂量下没有导致C_{max}或AUC显著增加。类似地,观察到NLG-1564、NLG-1665和NLG-1666的C_{max}显著增加。在500μmol/kg的剂量下,与吡啶西美德相比,NLG-1564盐酸盐显示出C_{max}和AUC略有增加。

[0613] 表10.2显示呈其磷酸盐(NLG-1626)的1-甲基-D-色氨酸2,3-二羟丙酯导致C_{max}(37-153%)和AUC(46-75%)显著增加,而其盐酸盐(NLG-1558)和硫酸盐(NLG-1628)导致C_{max}和AUC不太显著增加。有趣的是,1-甲基-D-色氨酸2,3-二羟丙酯(NLG-1627)的甲磺酸

盐导致C_{max}和AUC降低,尽管这种降低没有统计学意义。

[0614] 表10.2还显示N^α-(L-甲硫氨酰)-1-甲基-D-色氨酸乙酯(HCl和磷酸盐,NLG-3272)显示出在37-500μmol/kg的剂量下C_{max}和AUC统计学上显著增加。

[0615] 研究的其它前药包括:a)N^α-(L-谷酰氨基)-1-甲基-D-色氨酸乙酯(游离碱,HCl,磷酸盐或甲磺酸盐),b)N^α-甘氨酰-1-甲基-D-色氨酸(HCl或磷酸盐),c)N⁴-((R)-1-乙氧基-3-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-1-氧代丙烷-2-基)-L-天冬酰胺甲酯(HCl形式)和d)N^α-(L-赖氨酰)-1-甲基-D-色氨酸(游离碱,HCl,硫酸盐或磷酸盐)。与等摩尔剂量的吡啶西美德相比,这些前药导致吡啶西美德的C_{max}或AUC略微变化和非统计学上显著变化(表10.3)。

[0616] 有趣的是,呈其HCl或磷酸盐形式(NLG-1563和NLG-1664)的1-甲基-D-色氨酸哌啶-4-基甲酯导致吡啶西美德的C_{max}(69-79%,p<0.004)和AUC(54-64%,p<0.014)的统计学上显著降低。由于当通过经口溶液施用该化合物显示出C_{max}(24%)和AUC(75%)增加,增溶速率或最终溶解度的差异可以解释当以粉末形式施用观察到的差异。

[0617] 实施例9:食蟹猴中固体胶囊制剂中的吡啶西美德前药盐的药代动力学测试

[0618] 由于随着吡啶西美德的剂量高达100mg/kg,大鼠显示出暴露的不饱和线性增加,而人类在高于10mg/kg剂量下显示出可饱和暴露,我们决定在灵长类动物中评价前药中的两种,其可能构成预测人类药代动力学的更好模型。在交叉研究设计中,以92、275或875μmol/kg的剂量,用吡啶西美德、NLG-1564HCl或NLG-3272HCl向食蟹猴(4.5-5kg)给药,其中每只动物每7天接受相同的摩尔剂量的吡啶西美德、NLG1564 HCl或NLG-3272HCl。根据表9.2所述的配方制备胶囊。用1粒或3粒胶囊A(458μmol/胶囊)或4粒胶囊B(1032μmol/胶囊)向猴子经口给药。在给药后0分钟、5分钟、15分钟、30分钟、1小时、2小时、4小时、8小时、12小时、24小时、26小时和48小时收集血液样品,并通过经验证的LC-MSMS方法分析前药和吡啶西美德的浓度。

[0619] 表11.1中的数据显示,NLG-1564HCl以统计学显著的方式将吡啶西美德的C_{max}从约230-500%提高,并将AUC从195-518%提高。类似地,NLG-3272HCl以统计学显著的方式将C_{max}从约305-411%提高,并将AUC从136-393%提高。灵长类动物中的药效动力学指标的增加值出乎意料地优于在大鼠中观察到的结果,表明在灵长类动物中,本发明的吡啶西美德的前药可提供最大浓度和对吡啶西美德的暴露的显著提高,并预期在人类患者中提高对药物的暴露和治疗效能。

[0620]

表 8.1: 用 吲哚西美德 或其前药的溶液向大鼠经口给药后 吲哚西美德的 C_{max} 和 AUC

前药 ID	名称	盐形式	MW (g/mol)	剂量 (mg/kg)	n	C _{max} (μM)	归一化 C _{max} (μM)	归一化 C _{max} 变化 %	AUC _(0-∞) (μM.h)	归一化 AUC _(0-∞) (μM.h)	归一化 AUC 变化 %
吲哚西美德	1-甲基-D-色氨酸	HCl	218	10	5	17.3	17.3	0	508	508	0
NLG-1563	1-甲基-D-色氨酸吡啶-4-基甲酯	HCl	389	10	5	12.1	21.5	24	500	889	75
NLG-1564	N ^α -(L-亮氨酸)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	HCl	396	10	3	9.3	16.2	-6	490	888	75
NLG-1566	N ^α -(L-谷氨酰胺)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	HCl	411	10	5	13	24.4	41	428	806	58
NLG-1548	N ^α -(L-赖氨酸)-1-甲基-D-色氨酸	HCl	419	10	5	8.7	16.7	-3	414	795	56
NLG-1572	1-甲基-D-色氨酸 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酯	HCl	367	10	3	8.9	15	-14	460	774	52
NLG-1557	1-甲基-D-色氨酸 2-(二甲基氨基)乙酯	HCl	362	10	3	23.8	39.5	128	440	731	44
NLG-1559	1-甲基-D-色氨酸(2-乙氧基-1,3,2-二氧杂磷杂环戊烷-4-基)甲酯	HCl	419	10	3	8.8	16.9	-2	327	628	23
NLG-1570	N ^α -(L-亮氨酸)-1-甲基-D-色氨酸	HCl	368	10	3	14.5	24.4	41	366	617	21
NLG-1565	N ^α -(L-异亮氨酸)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	HCl	396	10	3	7.1	12.8	-26	334	606	19
NLG-1554	N ^α -甘氨酸-1-甲基-D-色氨酸盐酸盐	HCl	312	10	3	19.6	28	62	419	599	18
NLG-1558	1-甲基-D-色氨酸 2,3-二羟丙酯	HCl	329	10	5	22.1	33.3	92	395	595	17
NLG-1551	O-(1-甲基-D-色氨酸)-L-丝氨酸	HCl	378	10	3	7.7	13.3	-23	339	588	16
NLG-1547	N ^α -(L-谷氨酰胺)-1-甲基-D-色氨酸	HCl	384	10	3	10	17.6	2	326	574	13
NLG-1283	1-甲基-D-色氨酸乙酯	HCl	283	10	3	17	22	27	350	454	-11

表 8.2: 用 吲哚西美德 或其前药的溶液向大鼠经口给药后 吲哚西美德的 C_{max} 和 AUC

[0621]

前药 ID	名称	盐形式	MW (g/mol)	剂量 (mg/kg)	n	C _{max} (μM)	归一化 C _{max} (μM)	归一化 AUC _(0-∞) (μM.h)	归一化 AUC _(0-∞) (μM.h)	归一化 AUC 变 化%
咪唑西美德	1-甲基-D-色氨酸	HCl	218	10	5	17.3	17.3	508	508	0
NLG-1575	N ^α -(L-苯基丙氨酸)-1-甲基-D-色氨酸	HCl	402	10	3	6.4	11.9	231	425	-16
NLG-1560	N ^α -(L-色氨酸)-1-甲基-D-色氨酸	HCl	368	10	3	7.1	12	246	415	-18
NLG-1569	N ^α -(L-谷胱氨酸)-1-甲基-D-色氨酸	HCl	383	10	3	4.8	8.5	212	372	-27
NLG-1553	N ^α -(L-缬氨酸)-1-甲基-D-色氨酸	HCl	354	10	3	8.8	14.2	209	338	-33
NLG-1574	N ^α -(L-苯基丙氨酸)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	HCl	430	10	3	4	7.9	167	329	-35
NLG-1571	N ^α -(L-异亮氨酸)-1-甲基-D-色氨酸	HCl	368	10	3	7.4	12.5	187	316	-38
NLG-1555	N ^α -(L-丙氨酸)-1-甲基-D-色氨酸	HCl	326	10	3	9	13.4	207	310	-39
NLG-1549	1-甲基-N ^α -(1-甲基-D-色氨酸)-D-色氨酸	HCl	455	10	3	1.5	3	126	262	-48
NLG-1556	1-甲基-D-色氨酸-L-缬氨酸	HCl	354	10	3	1	1.6	125	202	-60
NLG-1546	N ^α -(D-色氨酸)-1-甲基-D-色氨酸	HCl	441	10	3	1.6	3.2	90	182	-64
NLG-1561	1-甲基-D-色氨酸 2-(哌啶-4-基)乙酯	HCl	402	10	3	1.3	2.4	59.9	110	-78
NLG-1567	N ^α -(D-色氨酸)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	HCl	469	10	3	0	0	0	0	-100

n: 用于测定平均药代动力学参数的大鼠数。

C_{max} (μM): 血浆中观察到的咪唑西美德的最大浓度。值是 n 值的平均值。

归一化 C_{max} (μM): 通过将观察到的血浆中咪唑西美德的 C_{max} 乘以每种前药 MW 与咪唑西美德 MW 的比以及咪唑西美德与前药的剂量比(以 mg/kg 计)来计算咪唑西美德的最大平均浓度。这将 C_{max} 归一化为

[0622]

相同的摩尔剂量($\mu\text{mol/kg}$)。

归一化 Cmax 变化%: 计算为 $[\text{Cmax (来自前药的 吲哚西美德)} / \text{Cmax (来自 吲哚西美德的 吲哚西美德)} - 1] \times 100$

$\text{AUC}_{(0 \rightarrow \infty)}(\mu\text{M.h})$: 曲线下的面积[吲哚西美德]相对于血浆中观察到的时间。值是 n 值的平均值。

归一化 $\text{AUC}_{(0 \rightarrow \infty)}(\mu\text{M.h})$: 通过将观察到的血浆中吲哚西美德的 $\text{AUC}_{(0 \rightarrow \infty)}$ 乘以每种前药 MW 与吲哚西美德 MW 的比以及吲哚西美德与前药的剂量比(以 mg/kg 计)来计算平均 AUC。这将 AUC 归一化为相同的摩尔剂量($\mu\text{mol/kg}$)。

$\text{AUC}_{(0 \rightarrow \infty)}$ 变化%: 计算为 $[\text{AUC}_{(0 \rightarrow \infty)}(\text{来自前药的 吲哚西美德}) / \text{AUC}_{(0 \rightarrow \infty)}(\text{来自 吲哚西美德的 吲哚西美德}) - 1] \times 100$

表 8.3: 用 吲哚西美德或其前药的溶液向小鼠或大鼠经口给药后 吲哚西美德的药代动力学参数

药物/前药	名称	盐形式	MW (g/mol)	剂量 (mg/kg)	途径	物种	n	Tmax (h)	t _{1/2} (h)	Cmax (μM)	归一化 Cmax (μM)	归一化 $\text{AUC}_{(0 \rightarrow \infty)}$ ($\mu\text{M.h}$)	归一化 $\text{AUC}_{(0 \rightarrow \infty)}$ ($\mu\text{M.h}$)	归一化 AUC 增加 %
吲哚西美德	1-甲基-D-色氨酸	HCl	218	50	PO	大鼠	1	8	28	27	27	1323	1323	0%
NLG-1277	N ^α -(乙氧基羰基)-1-甲基-D-色氨酸	FB	290	50	PO	大鼠	1	4	25	4.5	6.0	172	229	-83%
NLG-1278	1-甲基-N ^α -((新戊氧基)羰基)-D-色氨酸	FB	333	50	PO	大鼠	1	2	27.4	0.10	0.15	3.6	5.5	-100%

[0623]

NLG-1280	1-甲基-N ^ε -((新戊基氧基)羰基)-D-色氨酸	290	50	PO	大鼠	1	8	30	5.4	7.2	-73%	281	374	-72%
NLG-1283	1-甲基-D-色氨酸乙酯	246	50	PO	大鼠	1	6	27	58	66	143%	2645	2988	126%
NLG-1284	1-甲基-D-色氨酸异丙酯	261	50	PO	大鼠	1	6	21	23.4	28	4%	877	1051	-21%
NLG-1338	1-甲基-D-色氨酸苄酯	345	50	PO	大鼠	1	8	20	17.8	28	4%	650	1028	-22%
NLG-1546	N ^ε -(D-色氨酸酰)-1-甲基-D-色氨酸 HCl	441	50	PO	大鼠	3	10	58	1.6	3.2	-88%	90	182	-86%
吡哌西美德	1-甲基-D-色氨酸	218	10	PO	小鼠	10	0.5	1.8	9	9	0%	34	34	0%
吡哌西美德	1-甲基-D-色氨酸	218	50	PO	小鼠	10	1	2.7	30	30	0%	137	137	0%
吡哌西美德	1-甲基-D-色氨酸	218	50	PO	小鼠	7	1	2.2	16	16	-47%	61	61	-55%
吡哌西美德	1-甲基-D-色氨酸	218	100	PO	小鼠	10	1	3.5	43	43	0%	325	325	0%
NLG-1626	1-甲基-D-色氨酸 2,3-二羟丙酯 H ₃ PO ₄	390	13.3	PO	小鼠	10	0.5	4.6	13.3	18	99%	44	59	74%
NLG-1626	1-甲基-D-色氨酸 2,3-二羟丙酯 H ₃ PO ₄	390	66.5	PO	小鼠	10	0.75	4.4	49.1	66	120%	162	218	59%
NLG-1626	1-甲基-D-色氨酸 2,3-二羟丙酯 H ₃ PO ₄	390	133	PO	小鼠	10	0.75	3.7	71	96	122%	242	326	0%
NLG-1665	N ^ε -(L-亮氨酸)-1-甲基-D-色氨酸 H ₃ PO ₄	457	14	PO	小鼠	10	0.5	1.5	6.5	10	8%	19	28	-18%
NLG-1665	N ^ε -(L-亮氨酸)-1-甲基-D-色氨酸 H ₃ PO ₄	457	70	PO	小鼠	10	0.75	2.3	33.3	50	66%	98	147	7%
NLG-1665	N ^ε -(L-亮氨酸)-1-甲基-D-色氨酸 H ₃ PO ₄	457	140	PO	小鼠	10	0.5	2.7	77.6	116	170%	168	252	-23%
NLG-1277	N ^ε -(乙氧基羰基)-1-甲基-D-色氨酸	290	50	PO	小鼠	7	0.5	1.1	0.13	0.17	-99%	0.29	0.39	-100%
NLG-1280	1-甲基-N ^ε -((新戊基氧基)羰基)-D-色氨酸	290	50	PO	小鼠	7	NA	NA	BLQ	BLQ	-100%	0	0.0	-100%
NLG-1283	1-甲基-D-色氨酸乙酯	246	50	PO	小鼠	7	0.25	3.9	24	27.1	-10%	27	30.5	-78%
NLG-1284	1-甲基-D-色氨酸异丙酯	261	50	PO	小鼠	7	0.5	4.4	70	84	180%	218	261	91%

[0624]

表9.1a:胶囊组合物-大鼠经口给药

[0625]

活性成分	名称	盐形式	剂量 ($\mu\text{mol}/\text{胶囊}$)	胶囊数/大鼠	% w/w				
					活性成分	微晶纤维素	乳糖-水合物	交联羧甲基纤维素	硬脂酸镁
吲哚西美德	1-甲基-D-色氨酸	游离碱	11	1	12.5	37.3	37.3	12.0	1.0
吲哚西美德	1-甲基-D-色氨酸	游离碱	28	2	31.3	27.8	27.8	12.3	1.0
吲哚西美德	1-甲基-D-色氨酸	游离碱	50	3	100	0	0	0	0
NLG-1676	N ^α -(L-赖氨酰)-1-甲基-D-色氨酸	游离碱	11	1	19.8	33.0	33.0	13.2	1.0
NLG-1548	N ^α -(L-赖氨酰)-1-甲基-D-色氨酸	HCl	11	1	24.0	32.5	32.5	10.0	1.0
NLG-1669	N ^α -(L-赖氨酰)-1-甲基-D-色氨酸	H ₂ SO ₄	11	1	25.5	31.5	31.5	10.5	1.0
NLG-1670	N ^α -(L-赖氨酰)-1-甲基-D-色氨酸	H ₃ PO ₄	11	1	31.1	29.0	29.0	9.9	1.0
NLG-1564	N ^α -(L-亮氨酰)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	HCl	11	1	22.7	32.0	32.0	12.3	1.0
NLG-1564	N ^α -(L-亮氨酰)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	HCl	28	2	57.6	16.2	16.2	10.0	1.0
NLG-1564	N ^α -(L-亮氨酰)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	HCl	50	3	100	0	0	0	0
NLG-1665	N ^α -(L-亮氨酰)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	H ₃ PO ₄	11	1	26.0	30.8	30.8	11.5	1.0
NLG-1665	N ^α -(L-亮氨酰)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	H ₃ PO ₄	28	2	53.1	17.7	17.7	10.5	1.0
NLG-1666	N ^α -(L-亮氨酰)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	CH ₃ SO ₃ H	11	1	25.3	31.3	31.3	11.2	1.0
NLG-1671	N ^α -(L-亮氨酰)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	苯磺酸盐	11	1	29.6	30.0	30.0	9.4	1.0
NLG-1691	N ^α -(L-亮氨酰)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	H ₂ SO ₄	11	1	23.4	31.5	31.5	12.6	1.0
NLG-1558	1-甲基-D-色氨酸 2,3-二羟丙酯	HCl	11	1	18.8	33.5	33.5	13.2	1.0
NLG-1626	1-甲基-D-色氨酸 2,3-二羟丙酯	H ₃ PO ₄	11	1	22.4	32.5	32.5	11.6	1.0
NLG-1626	1-甲基-D-色氨酸 2,3-二羟丙酯	H ₃ PO ₄	28	2	55.9	16.7	16.7	9.6	1.0
NLG-1627	1-甲基-D-色氨酸 2,3-二羟丙酯	CH ₃ SO ₃ H	11	1	22.2	32.3	32.3	12.3	1.0
NLG-1628	1-甲基-D-色氨酸 2,3-二羟丙酯	H ₂ SO ₄	11	1	19.6	33.5	33.5	12.4	1.0

[0626]

活性成分	名称	盐形式	剂量 ($\mu\text{mol}/\text{胶囊}$)	胶囊数/大鼠	% w/w				
					活性成分	微晶纤维素	乳糖-水合物	交联羧甲基纤维素	硬脂酸镁
NLG-1672	N ^α -(L-谷酰氨基)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	游离碱	11	1	21.4	32.5	32.5	12.5	1.0
NLG-1566	N ^α -(L-谷酰氨基)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	HCl	11	1	23.5	31.3	31.3	13.0	1.0
NLG-1629	N ^α -(L-谷酰氨基)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	H ₃ PO ₄	11	1	27.1	30.5	30.5	10.9	1.0
NLG-1630	N ^α -(L-谷酰氨基)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	H ₂ SO ₄	11	1	24.3	31.2	31.2	12.2	1.0
NLG-1631	N ^α -(L-谷酰氨基)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	CH ₃ SO ₃ H	11	1	26.9	30.0	30.0	12.1	1.0

[0627] 表9.1b:胶囊组合物-大鼠经口给药

[0628]

活性成分	名称	盐形式	剂量 ($\mu\text{mol}/\text{胶囊}$)	胶囊数/大鼠	% w/w				
					活性成分	微晶纤维素	乳糖-水合物	交联羧甲基纤维素	硬脂酸镁
NLG-1563	1-甲基-D-色氨酸吡啶-4-基甲酯	HCl	11	1	22.2	32.0	32.0	12.8	1.0
NLG-1664	1-甲基-D-色氨酸吡啶-4-基甲酯	H ₃ PO ₄	11	1	29.3	28.8	28.8	12.2	1.0
NLG-1663	1-甲基-D-色氨酸吡啶-4-基甲酯	H ₂ SO ₄	11	1	27.6	29.5	29.5	12.5	0.9
NLG-1585	N ¹ -((R)-1-乙氧基-3-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-3-基)-1-氧代丙烷-2-基)-L-天冬酰胺甲酯	HCl	11	1	23.6	31.5	31.5	12.4	1.0
NLG-1554	N ^α -甘氨酸-1-甲基-D-色氨酸盐酸盐	HCl	11	1	17.9	33.5	33.5	14.1	1.0
NLG-1677	N ^α -甘氨酸-1-甲基-D-色氨酸盐酸盐	H ₃ PO ₄	11	1	22.2	31.7	31.7	13.4	0.9
NLG-3272	N ^α -(L-甲硫氨酸)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	H ₃ PO ₄	11	1	27.2	30.4	30.4	11.0	1.0
NLG-3272	N ^α -(L-甲硫氨酸)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	H ₃ PO ₄	28	2	48.3	21.6	21.6	7.8	0.7
NLG-3272	N ^α -(L-甲硫氨酸)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	HCl	11	1	23.7	31.9	31.9	11.5	1.0
NLG-3272	N ^α -(L-甲硫氨酸)-1-甲基	HCl	28	2	43.7	23.5	23.5	8.5	0.8

[0629]

活性成分	名称	盐形式	剂量 ($\mu\text{mol}/\text{胶囊}$)	胶囊数/大鼠	% w/w				
					活性成分	微晶纤维素	乳糖-水合物	交联羧甲基纤维素	硬脂酸镁
NLG-3272	N ^α -(L-甲硫氨酰)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	HCl	50	3	100	0	0	0	0
NLG-3380	N ^α -(L-甲硫氨酰)-1-甲基-D-色氨酸	HCl	11	1	23.3	32.0	32.0	11.5	1.0
NLG-3380	N ^α -(L-甲硫氨酰)-1-甲基-D-色氨酸	HCl	28	2	42	24.2	24.2	8.8	0.8
NLG-3380	N ^α -(L-甲硫氨酰)-1-甲基-D-色氨酸	H ₃ PO ₄	28	2	45.6	22.7	22.7	8.2	0.7

[0630] 表9.2:胶囊组合物-猴经口给药

[0631]

活性成分	名称	盐形式	剂量 ($\mu\text{mol}/\text{胶囊}$)	给药的胶囊数	% w/w				
					活性成分	微晶纤维素	甘露醇	交联羧甲基纤维素	硬脂酸镁
吲哚西美德	1-甲基-D-色氨酸	游离碱	458	1, 3	70	12.5	12.5	5.0	0.0
吲哚西美德	1-甲基-D-色氨酸	游离碱	1032	4	70	12.5	12.5	5.0	0.0
NLG-15 64	N ^α -(L-亮氨酰)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	HCl	458	1, 3	70	12.5	12.5	5.0	0.0
NLG-15 64	N ^α -(L-亮氨酰)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	HCl	1032	4	70	12.5	12.5	5.0	0.0
NLG-32 72	N ^α -(L-甲硫氨酰)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	HCl	458	1, 3	70	12.5	12.5	5.0	0.0
NLG-32 72	N ^α -(L-甲硫氨酰)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	HCl	1032	4	70	12.5	12.5	5.0	0.0

[0632]

表 10.1: 用胶囊向大鼠经口给药后明哌西美德游离碱相对于呈不同盐形式的其前药的 C_{max} 和总暴露 (AUC_(0-∞)) 的比较

药物/前药 ID	名称	盐形式	剂量 (μmol/kg)	n	C _{max} (μM)	C _{max} 变化 %	p 值	AUC _(0-∞) (μM.h)	AUC 变化 %	p 值
明哌西美德	1-甲基-D-色氨酸	游离碱	37	11	15.9±8	0		390±166	0	
明哌西美德	1-甲基-D-色氨酸	游离碱	185	8	20.8±4	0		1080±478	0	
明哌西美德	1-甲基-D-色氨酸	游离碱	500	6	76.2±25	0		2871±1379	0	
NLG-1676	N ^α -(L-赖氨酸)-1-甲基-D-色氨酸	游离碱	37	4	13.3±2	-17	0.26	340±57	-13	0.28
NLG-1548	N ^α -(L-赖氨酸)-1-甲基-D-色氨酸	HCl	37	4	17.2±9	8	0.39	350±83	-10	0.33
NLG-1669	N ^α -(L-赖氨酸)-1-甲基-D-色氨酸	H ₂ SO ₄	37	4	15.3±5	-4	0.44	446±101	10	0.27
NLG-1670	N ^α -(L-赖氨酸)-1-甲基-D-色氨酸	H ₃ PO ₄	37	4	11.5±4	4	0.15	325±61	-17	0.23
NLG-1564	N ^α -(L-亮氨酸)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	HCl	37	4	30.4±10	92	0.005	664±134	70	0.006
NLG-1564	N ^α -(L-亮氨酸)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	HCl	185	8	44.2±10	112	<0.0001	1860±609	87	<0.0001
NLG-1564	N ^α -(L-亮氨酸)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	HCl	500	6	80.0±22	5	0.39	3300±391	15	0.26

[0633]

药物 / 前药 ID	名称	盐形式	剂量 ($\mu\text{mol/kg}$)	n	C _{max} (μM)	C _{max} 变化 化%	p 值	AUC _(0-∞) ($\mu\text{M.h}$)	AUC 变 化%	p 值
NLG-1665	N ^α -(L-亮氨酸)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	H ₃ PO ₄	37	7	29.2±13	84	0.008	628±145	61	0.003
NLG-1665	N ^α -(L-亮氨酸)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	H ₃ PO ₄	185	10	35.3±7	69	0.0001	1433±858	33	0.024
NLG-1666	N ^α -(L-亮氨酸)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	CH ₃ SO ₃ H	37	4	33.6±3	111	0.0004	886±273	127	0.0004
NLG-1671	N ^α -(L-亮氨酸)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	苯磺酸盐	37	4	20.5±2	29	0.14	565±82	45	0.034
NLG-1691	N ^α -(L-亮氨酸)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	H ₂ SO ₄	37	4	12.2±4	-23	0.19	369±145	-5	0.41

表 10.2: 用胶囊向大鼠经口给药后吗啡西美德游离碱相对于呈不同盐形式的其前药的 C_{max} 和总暴露 (AUC_{0- ∞}) 的比较

药物 / 前药 ID	名称	盐形式	剂量 ($\mu\text{mol/kg}$)	n	C _{max} (μM)	C _{max} 变化 化%	p 值	AUC _(0-∞) ($\mu\text{M.h}$)	AUC 变 化%	p 值
吗啡西美德	1-甲基-D-色氨酸	游离碱	37	11	15.9±8	0		390±166	0	
吗啡西美德	1-甲基-D-色氨酸	游离碱	185	8	20.8±4	0		1080±478	0	
吗啡西美德	1-甲基-D-色氨酸	游离碱	500	6	76.2±25	0		2871±1379	0	
NLG-1558	1-甲基-D-色氨酸 2,3-二羟丙酯	HCl	37	4	20.2±5	28	0.16	472±58	21	0.18
NLG-1626	1-甲基-D-色氨酸 2,3-二羟丙酯	H ₃ PO ₄	37	8	21.7±3	37	0.032	571±95	46	0.0067
NLG-1626	1-甲基-D-色氨酸 2,3-二羟丙酯	H ₃ PO ₄	185	7	52.8±23	153	0.0002	1896±765	75	0.014

[0634]

药物 / 前药	名称	盐形式	剂量 ($\mu\text{mol/kg}$)	n	Cmax (μM)	Cmax 变化%	p 值	AUC _(0-∞) ($\mu\text{M.h}$)	AUC 变 化%	P 值
NLG-1627	1-甲基-D-色氨酸 2,3-二羟丙酯	CH ₃ SO ₃ H	37	4	11.6 $\pm$ 5	-27	0.16	285 $\pm$ 39	-27	0.12
NLG-1628	1-甲基-D-色氨酸 2,3-二羟丙酯	H ₂ SO ₄	37	4	17.6 $\pm$ 2	2	0.34	472 $\pm$ 120	21	0.19
NLG-3380	N ^{α} -(L-甲硫氨酸)-1-甲基-D-色氨酸	HCl	37	8	18.4 $\pm$ 7	16	0.25	485 $\pm$ 130	24	0.099
NLG-3380	N ^{α} -(L-甲硫氨酸)-1-甲基-D-色氨酸	HCl	185	8	92.7 $\pm$ 69	345	0.005	3043 $\pm$ 2700	181	0.003
NLG-3380	N ^{α} -(L-甲硫氨酸)-1-甲基-D-色氨酸	H ₃ PO ₄	185	2	45.4 $\pm$ 15	118	0.0009	1794 $\pm$ 761	66	0.00002
NLG-3272	N ^{α} -(L-甲硫氨酸)-1-甲基-D-色氨酸 乙酯	H ₃ PO ₄	37	8	21.0 $\pm$ 11	32	0.13	400 $\pm$ 136	2	0.45
NLG-3272	N ^{α} -(L-甲硫氨酸)-1-甲基-D-色氨酸 乙酯	H ₃ PO ₄	185	8	31.1 $\pm$ 8	49	0.003	1236 $\pm$ 498	14	0.27
NLG-3272	N ^{α} -(L-甲硫氨酸)-1-甲基-D-色氨酸 乙酯	HCl	37	8	19.2 $\pm$ 6	21	0.16	439 $\pm$ 114	13	0.24
NLG-3272	N ^{α} -(L-甲硫氨酸)-1-甲基-D-色氨酸 乙酯	HCl	185	8	52.4 $\pm$ 15	152	<0.0001	1898 $\pm$ 852	76	0.017
NLG-3272	N ^{α} -(L-甲硫氨酸)-1-甲基-D-色氨酸 乙酯	HCl	500	6	121 $\pm$ 46	59	0.031	4269 $\pm$ 1255	49	0.048

[0635]

表 10.3: 用胶囊向大鼠经口给药后 吲哚西美德游离碱 相对于呈不同盐形式的其前药的 C_{max} 和总暴露 (AUC_{0-∞}) 的比较

药物/前药 ID	名称	盐形式	剂量 (μmol/kg)	n	C _{max} (μM)	C _{max} 变化%	p 值	AUC _{0-∞} (μM.h)	AUC 变 化%	P 值
吲哚西美德	1-甲基-D-色氨酸	游离碱	37	11	15.9±8			390±166		
吲哚西美德	1-甲基-D-色氨酸	游离碱	185	8	20.8±4			1080±478		
吲哚西美德	1-甲基-D-色氨酸	游离碱	500	6	76.2±25			2871±1379		
NLG-1672	N ^α -(L-谷酰胺基)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	游离碱	37	4	16.7±9	5	0.43	327±12	-16	0.24
NLG-1566	N ^α -(L-谷酰胺基)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	HCl	37	4	17.8±4	12	0.33	386±89	-1	0.48
NLG-1629	N ^α -(L-谷酰胺基)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	H ₃ PO ₄	37	4	10.9±3	-32	0.12	280±21	-28	0.11
NLG-1630	N ^α -(L-谷酰胺基)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	H ₂ SO ₄	37	4	19±8	20	0.25	314±105	-20	0.21
NLG-1631	N ^α -(L-谷酰胺基)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	CH ₃ SO ₃ H	37	4	16.5±6	4	0.45	342±97	-12	0.3
NLG-1563	1-甲基-D-色氨酸哌啶-4-基甲酯	HCl	37	4	4.9±0.4	-69	0.008	180±18	-54	0.014
NLG-1664	1-甲基-D-色氨酸哌啶-4-基甲酯	H ₃ PO ₄	37	4	3.3±1	-79	0.004	141±45	-64	0.006
NLG-1585	N ⁴ -(R)-1-乙氧基-3-(1-甲基-1 <i>H</i> -吲哚-3-基)-1-氧代丙烷-2-基)- <i>L</i> -天冬酰胺甲酯	HCl	37	4	19.9±6	25	0.18			
NLG-1554	N ^α -甘氨酸-1-甲基-D-色氨酸盐酸盐	HCl	37	4	17.5±2	10	0.35	394±103	1	0.48
NLG-1677	N ^α -甘氨酸-1-甲基-D-色氨酸盐酸盐	H ₃ PO ₄	37	4	15.4±5	-3	0.45	403±153	3	0.45

表 11.1: 用胶囊向食蟹猴经口给药后 吲哚西美德游离碱 相对于呈不同盐形式的其前药的 C_{max} 和总暴露 (AUC_{0-∞}) 的比较

[0636]

药物/前药 ID	名称	盐形式	剂量 ($\mu\text{mol/kg}$)	n	C _{max} (μM)	C _{max} 变化%	p 值	AUC _(0-∞) ($\mu\text{M}\cdot\text{h}$)	AUC 变 化%	P 值
吲哚西美德	1-甲基-D-色氨酸	游离碱	92	3	8.2 $\pm$ 0.4			38.5 $\pm$ 4		
吲哚西美德	1-甲基-D-色氨酸	游离碱	275	3	17.5 $\pm$ 3			74.9 $\pm$ 5		
吲哚西美德	1-甲基-D-色氨酸	游离碱	875	3	27.8 $\pm$ 8			165 $\pm$ 52		
NLG-1564	N ^{α} -(L-亮氨酸)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	HCl	92	3	50.6 $\pm$ 8	518	0.0004	114 $\pm$ 2	195	<0.0001
NLG-1564	N ^{α} -(L-亮氨酸)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	HCl	275	3	101 $\pm$ 28	476	0.003	463 $\pm$ 36	518	<0.0001
NLG-1564	N ^{α} -(L-亮氨酸)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	HCl	875	2	92 $\pm$ 17	230	0.005	853 $\pm$ 349	416	0.017
NLG-3272	N ^{α} -(L-甲硫氨酸)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	HCl	92	3	33 $\pm$ 5	305	0.0005	90.7 $\pm$ 11	136	0.0007
NLG-3272	N ^{α} -(L-甲硫氨酸)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	HCl	275	3	88 $\pm$ 32	402	0.009	370 $\pm$ 113	393	0.005
NLG-3272	N ^{α} -(L-甲硫氨酸)-1-甲基-D-色氨酸乙酯	HCl	875	3	142 $\pm$ 57	411	0.013	761 $\pm$ 516	369	0.059

[0637] 参考文献

[0638] 1.McGaha,T.L.,et al.,Amino acid catabolism:a pivotal regulator of innate and adaptive immunity.Immunol Rev,2012,249(1):p.135-57.

[0639] 2.Li,L.,et al.,Altered tryptophan metabolism as a paradigm for good and bad aspects of immune privilege in chronic inflammatory diseases.Front

Immunol,2012.3:p.109.

[0640] 3.Munn,D.H.,et al.,Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism.science,1998.281(5380):p.1191-3.

[0641] 4.Muller,A.I.,et al.,Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase,an immunoregulatory target of the cancer suppression gene Bin1,potentiates cancer chemotherapy.Nat Med,2005.11(3):p.312-9.

[0642] 5.Peterson,A.C.,et al.,Evaluation of functionalized tryptophan derivatives and related compounds as competitive inhibitors of indoleamine 2,3-dioxygenase.Medicinal Chemistry Research,1994.3:p.531-544.

[0643] 6.Hou,D.Y.,et al.,Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase in dendritic cells by stereoisomers of 1-methyl-tryptophan correlates with antitumor responses.Cancer Res,2007.67(2):p.792-801.

[0644] 7.Metz,R.,et al.,IDO inhibits a tryptophan sufficiency signal that stimulates mTOR:A novel IDO effector pathway targeted by D-1-methyl-tryptophan.Oncoimmunology,2012.1(9):p.1460-1468.

[0645] 8.Sharma,M.D.,et al.,Plasmacytoid dendritic cells from mouse tumor-draining lymph nodes directly activate mature Tregs via indoleamine 2,3-dioxygenase.J Clin Invest,2007.117(9):p.2570-82.

[0646] 9.Sharma,M.D.,et al.,Indoleamine 2,3-dioxygenase controls conversion of Foxp3⁺Tregs to TH17-like cells in tumor-draining lymph nodes.Blood,2009.

[0647] 10.Holmgaard,R.B.,et al.,indoleamine 2,3-dioxygenase is a critical resistance mechanism in antitumor T cell Immunotherapy targeting CTLA-4.J Exp Med,2013.210(7):p.1389-402.

[0648] 11.Munn,D.H.,et al.,GCN2 kinase in T cells mediates proliferative arrest and anergy induction in response to indoleamine 2,3-dioxygenase.Immunity,2005.22(5):p.633-42.

[0649] 12.Fallarino,F.,et al.,The combined effects of tryptophan starvation and tryptophan catabolites down-regulate T cell receptor zeta-chain and induce a regulatory phenotype in naive T cells.JImmunol,2006.176(11):p.6752-61.

[0650] 13.Kumar,S.,et al.,Structure based development of phenylimidazole-derived inhibitors of indoleamine 2,3-dioxygenase.J Med Chem,2008.51(16):p.4968-77.

[0651] 14.Banerjee,T.,et al.,A key in vivo antitumor mechanism of action of natural product-based brassinins is inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase.Oncogene,2008.27(20):p.2851-7.

吡啶西美德和吡啶西美德HCl的XRPD

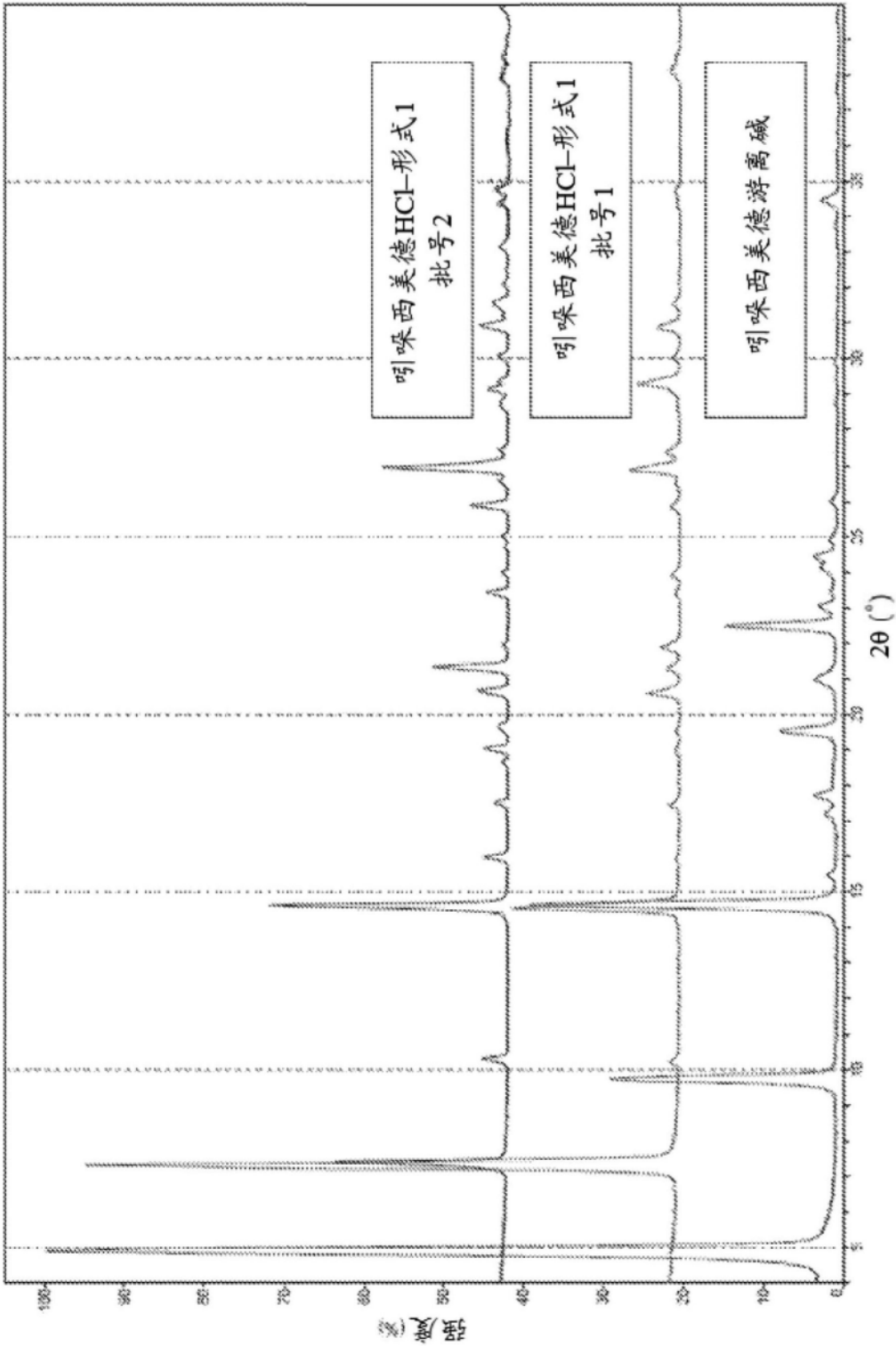


图1

吡啶西美德HCl的TGA和DSC分析

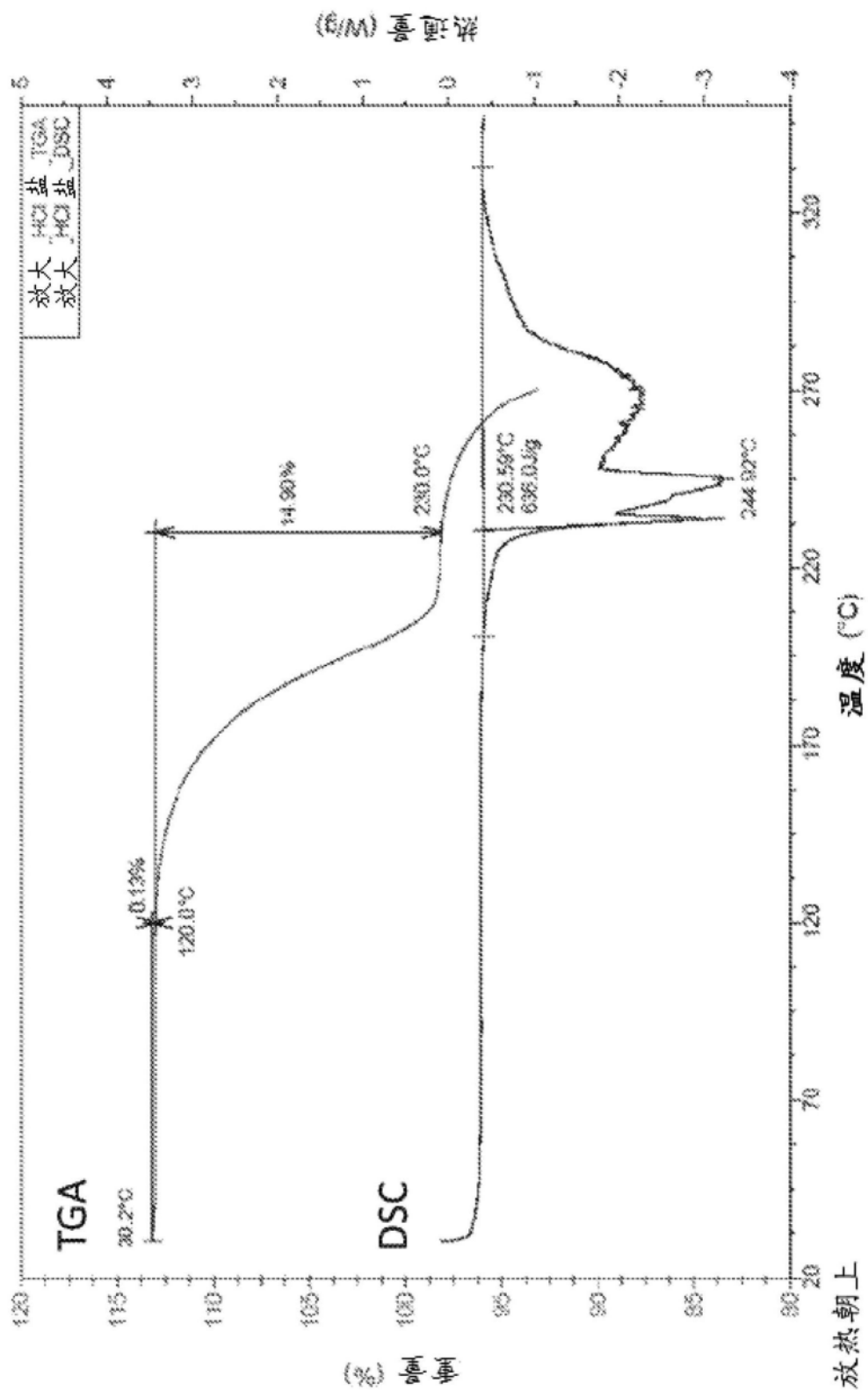


图2

吡啶西美德和吡啶西美德磷酸盐的XRPD

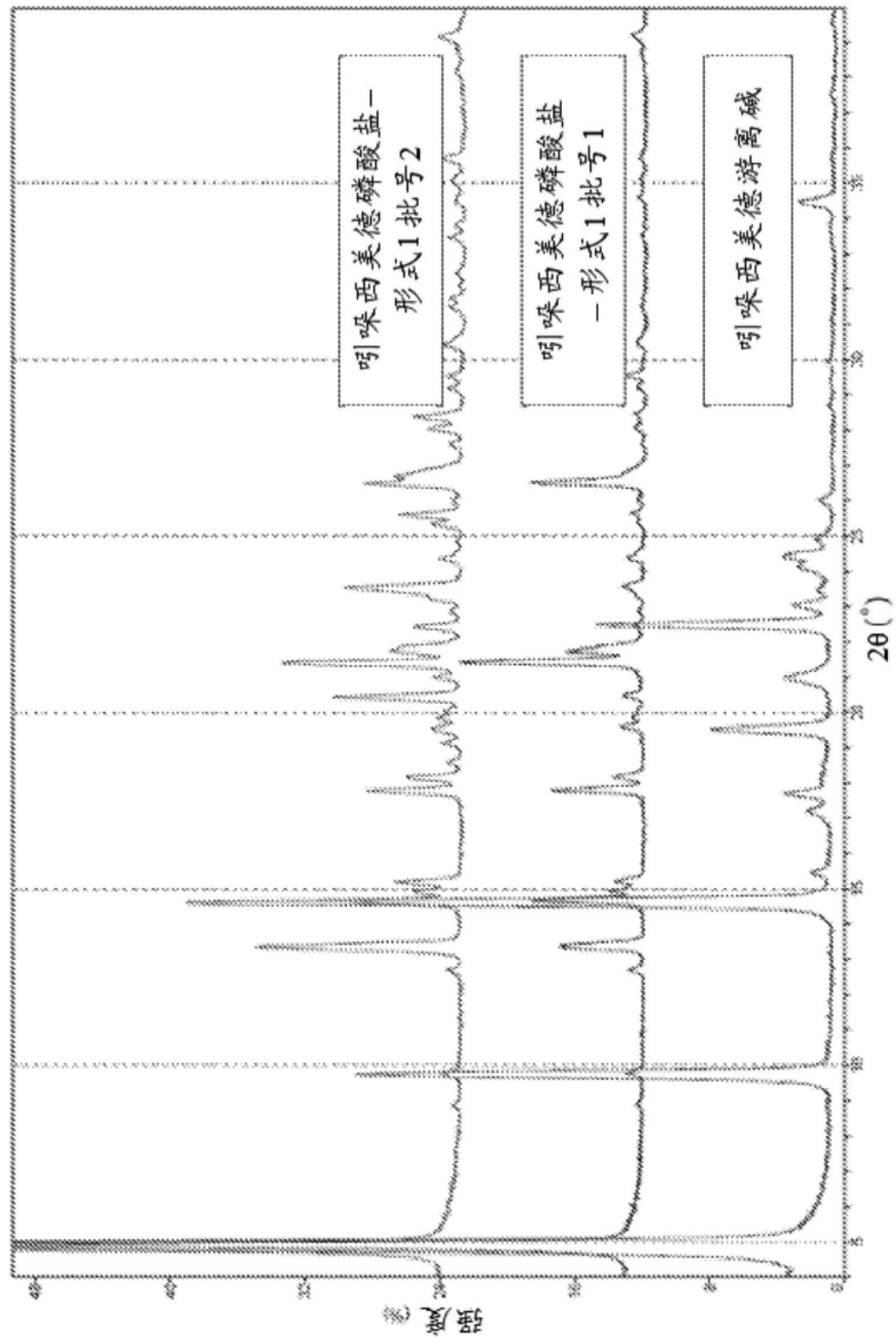


图3

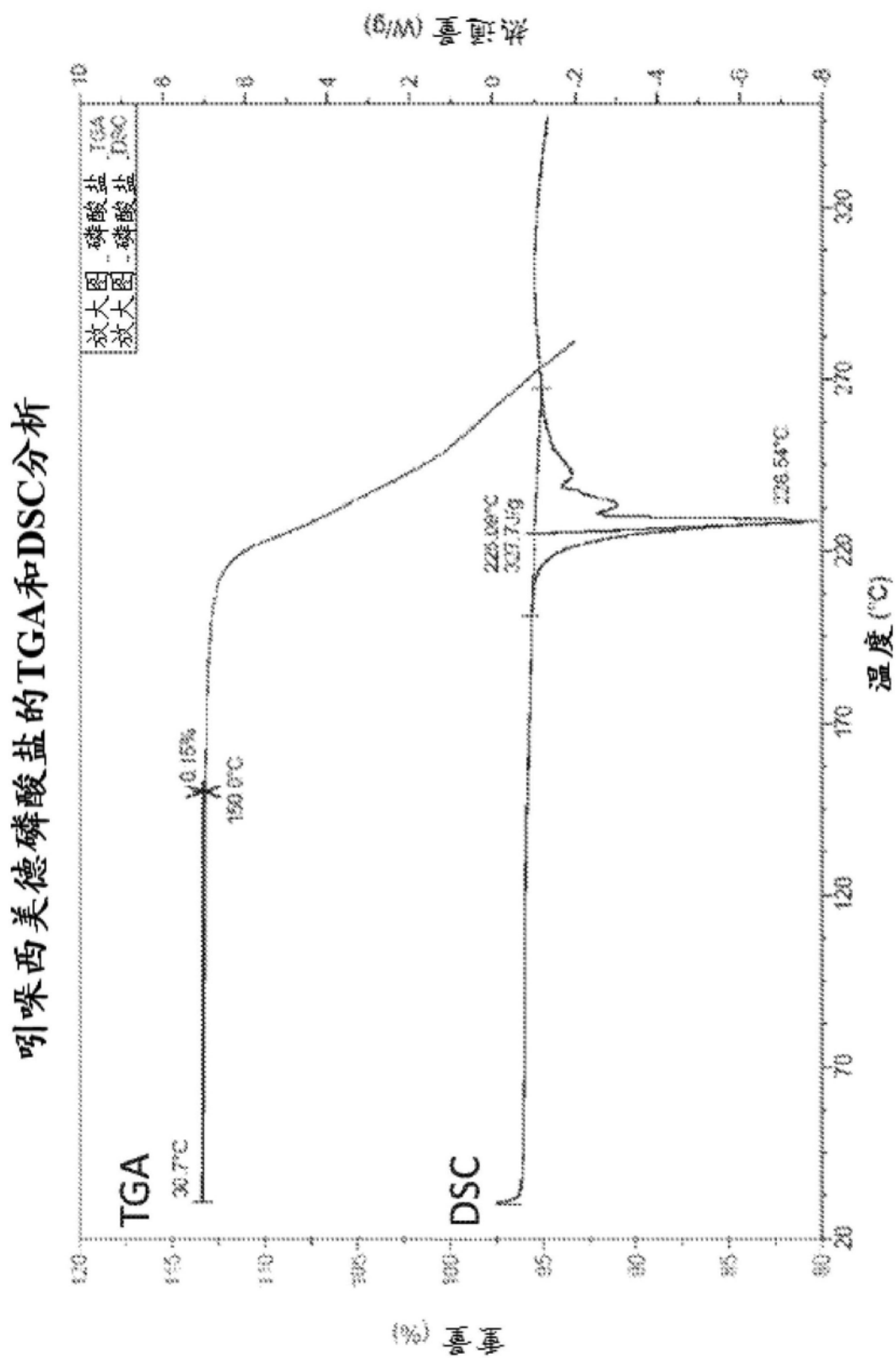


图4

吡啶西美德及其盐在不同溶剂中的溶解度

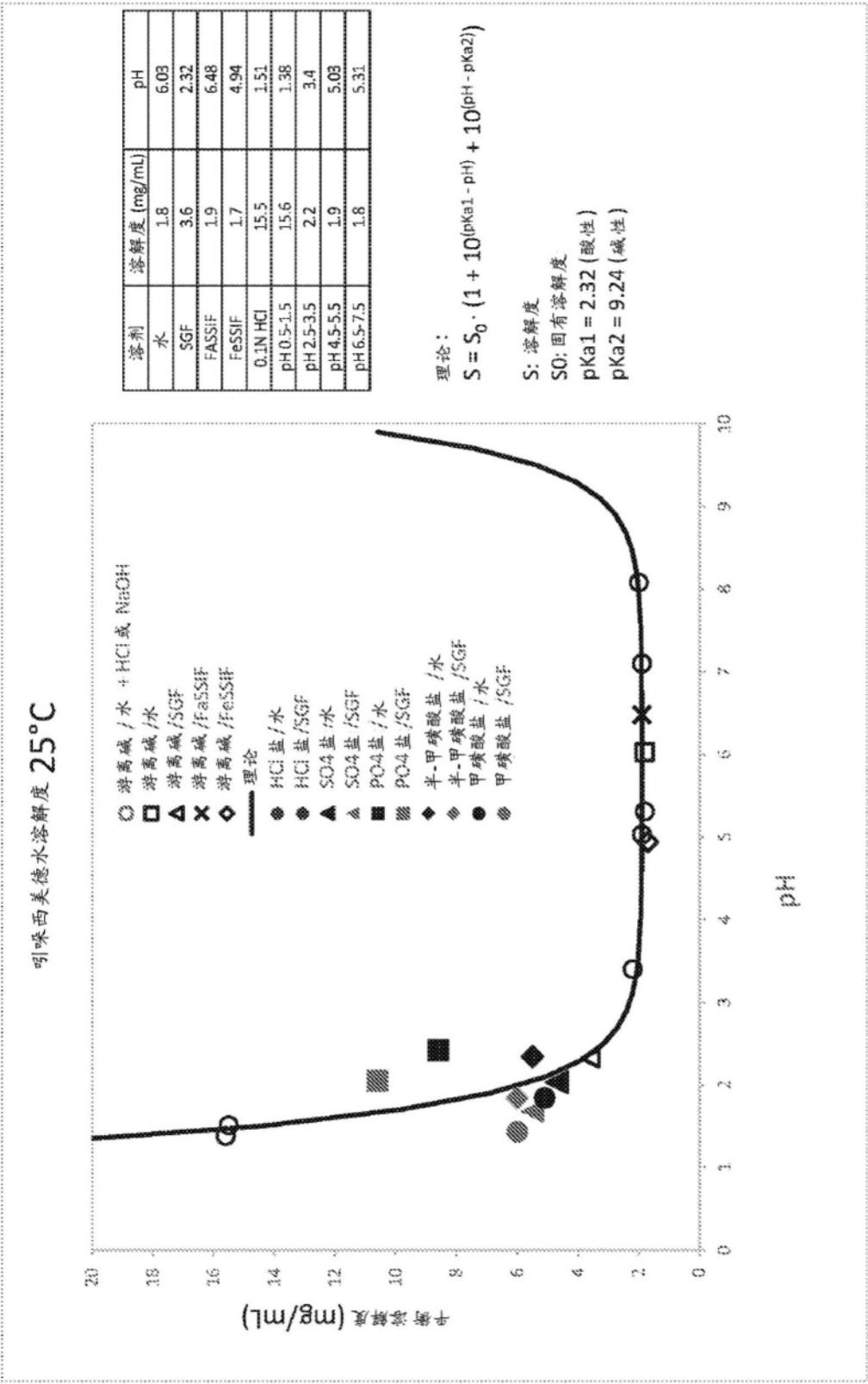


图5

以胶囊形式经口给药后大鼠中吡哌西美德及其盐的Cmax和AUC的剂量依赖性

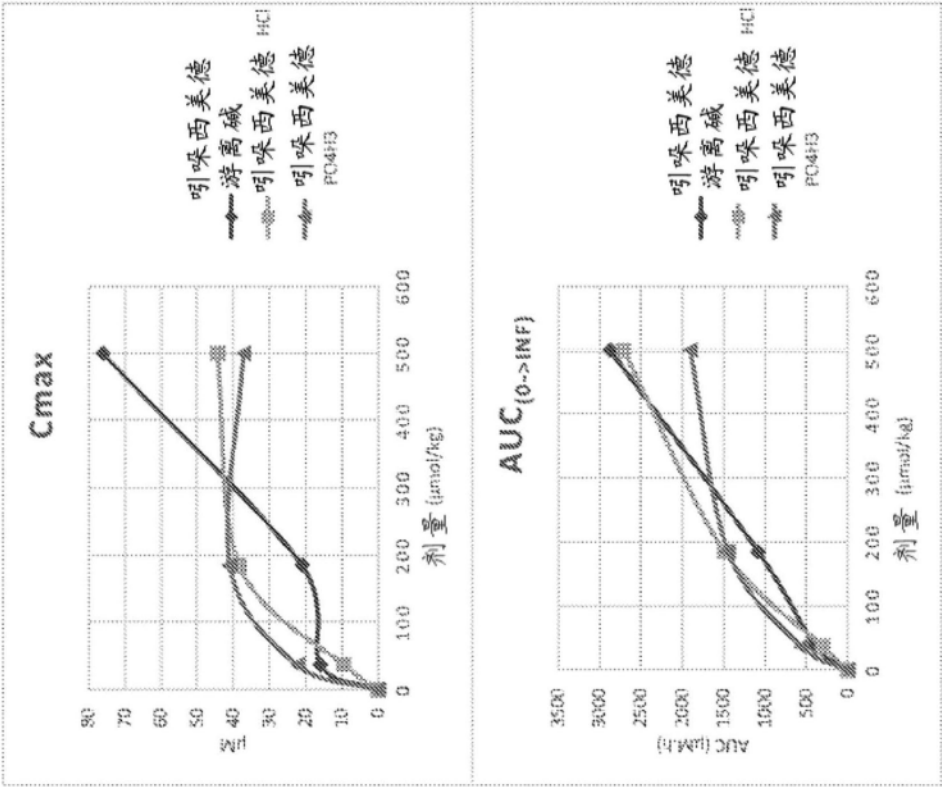


图6