



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 111954560 A

(43) 申请公布日 2020.11.17

(21) 申请号 201980025038.5

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
72002

(22) 申请日 2019.02.13

代理人 张晓威

(30) 优先权数据

62/630,190 2018.02.13 US

62/635,461 2018.02.26 US

(51) Int.Cl.

A61P 3/10 (2006.01)

C07C 309/15 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.10.10

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/017833 2019.02.13

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/160940 EN 2019.08.22

(71) 申请人 配体药物公司
地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 智林 I·汉德森 J·卡洛可
M·奥斯特豪特

权利要求书11页 说明书52页 附图40页

(54) 发明名称

胰高血糖素受体拮抗剂

(57) 摘要

本文中提供具有胰高血糖素受体拮抗剂或反向激动剂活性的化合物(包括其对映纯形式以及其药学上可接受的盐或共晶和前药)的固态形式。此外,本文中提供药物组合物以及治疗、预防、改善一种或多种胰高血糖素受体拮抗剂所适用的至少一种病况、疾病或病症,或者延迟其发作时间或降低其发展或进展的风险的方法,所述病况、疾病或病症包括I型和II型糖尿病、胰岛素抵抗、高血糖症、酮症酸中毒或酮症。

1. 表征为形式A的(R)-2-(4-(2-(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-4-基)-3-氧代-3-((2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)丙基)苯甲酰胺基)乙烷-1-磺酸钠的晶体形式。

2. 权利要求1的形式A,其中形式A的特征在于当在室温下用单色K α 1辐射测量时的X射线粉末衍射图谱中的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自:约4.2至约4.8度的峰、约6.7至约7.1度的峰、约9.0至约9.4度的峰、约10.8至约11.2度的峰、约11.1至约11.5度的峰、约11.7至约12.1度的峰、约13.5至约13.9度的峰、约21.2至约21.6度的峰以及约23.6至约24.0度的峰。

3. 权利要求1的形式A,其中形式A的特征在于当在室温下用单色K α 1辐射测量时的X射线粉末衍射图谱中的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自:在约4.7度的峰、在约7.0度的峰、在约9.3度的峰、在约11.0度的峰、在约11.4度的峰、在约11.9度的峰、在约13.8度的峰、在约21.4度的峰以及在约23.8度的峰。

4. 权利要求1的形式A,其中形式A的特征在于当在室温下用单色K α 1辐射测量时的X射线粉末衍射图谱中的在约4.7度的峰、在约7.0度的峰、在约9.3度的峰、在约11.0度的峰、在约11.4度的峰、在约11.9度的峰、在约13.8度的峰、在约21.4度的峰以及在约23.8度的峰。

5. 权利要求1的形式A,其中形式A的特征在于图1的X射线粉末衍射图谱。

6. 权利要求1的形式A,其中形式A的特征在于图29的DSC热分析图。

7. 权利要求1的形式A,其中形式A的特征在于至少约99.0%的纯度。

8. 权利要求7的形式A,其中形式A的特征在于至少约99.5%的纯度。

9. 权利要求8的形式A,其中形式A的特征在于至少约99.8%的纯度。

10. 权利要求9的形式A,其中形式A的特征在于至少99.8%的纯度。

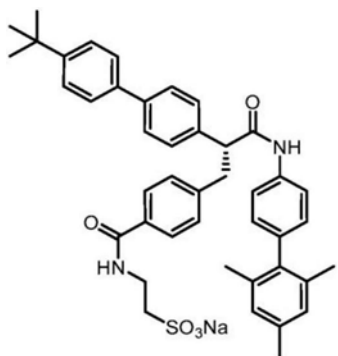
11. 权利要求1的形式A,其中形式A的特征在于不多于约0.08%的杂质A的存在。

12. 权利要求1的形式A,其中形式A的特征在于不多于约0.12%的杂质B的存在。

13. 权利要求1的形式A,其中形式A的特征在于不多于约0.05%的杂质C的存在。

14. 权利要求1的形式A,其中形式A的特征在于下列中的至少一个:约4.39 μ m的D₁₀、约16.10 μ m的D₅₀以及约43.18 μ m的D₉₀。

15. 权利要求1的形式A,其中形式A包含以下式II的化合物:



16. 药物组合物,其包含权利要求1至15中任一项的化合物与一种或多种药学上可接受的稀释剂或载体的组合。

17. 权利要求16的药物组合物,其还包含第二治疗剂。

18. 权利要求17的药物组合物,其中所述第二治疗剂为抗糖尿病剂。

19. 权利要求17的药物组合物,其中所述第二治疗剂为选自下列中的至少一种:胰岛素增敏剂、双胍类、二甲双胍、PPAR激动剂、曲格列酮、吡格列酮、罗格列酮、胰岛素和胰岛素模拟物、促生长素抑制素、 α -葡糖苷酶抑制剂、伏格列波糖、米格列醇、阿卡波糖、二肽基肽酶-4抑制剂、SGLT-2抑制剂、肝X受体调节剂、胰岛素促分泌素、醋酸己脲、氨磺丁脲、氯磺丙脲、格列波脲、格列齐特、格列美脲、格列吡嗪、格列喹酮、格列派特、格列本脲、格列己脲、格列平脲、苯磺丁脲、磺酰脲类、妥拉磺脲、甲苯磺丁脲、甲磺环己脲、那格列奈、瑞格列奈、其他胰高血糖素受体拮抗剂、GLP-1、GLP-1模拟物、艾塞那肽、利拉糖肽、DPP-IV抑制剂、GLP-1受体激动剂、GIP、GIP模拟物、GIP受体激动剂、PACAP、PACAP模拟物、PACAP受体3激动剂、降胆固醇剂、HMG-CoA还原酶抑制剂、他汀类、洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、伊伐他汀、利伐他汀、NK-104、伊伐他汀、尼伐他汀、尼巴他汀、ZD-4522瑞舒伐他汀、阿伐他汀、维他汀、胆固醇吸收抑制剂、依折麦布、螯合剂、烟醇、烟酸及其盐、PPAR α 激动剂、PPAR α/γ 双重激动剂、胆固醇吸收的抑制剂、酰基CoA:胆固醇酰基转移酶抑制剂、抗氧化剂、PPAR δ 激动剂、抗肥胖化合物、回肠胆汁酸转运体抑制剂、抗炎剂以及蛋白酪氨酸磷酸酶-1B (PTP-1B) 抑制剂。

20. 治疗、预防或改善对胰高血糖素受体的调节有响应的病况、病症或疾病或者其一种或多种症状的方法,其包括向需要其的个体给药治疗有效量的权利要求1至15中任一项的化合物。

21. 治疗、预防或改善对胰高血糖素受体的调节有响应的病况、病症或疾病或者其一种或多种症状的方法,其包括向需要其的个体给药治疗有效量的权利要求16至19中任一项的药物组合物。

22. 治疗、预防或改善对肝葡萄糖产生或血糖水平的降低有响应的病况、病症或疾病或者其一种或多种症状的方法,其包括向需要其的个体给药治疗有效量的权利要求1至15中任一项的化合物。

23. 治疗、预防或改善对肝葡萄糖产生或血糖水平的降低有响应的病况、病症或疾病或者其一种或多种症状的方法,其包括向需要其的个体给药治疗有效量的权利要求16至19中任一项的药物组合物。

24. 治疗、预防或改善至少一种病况、病症或疾病或者其一种或多种症状的方法,其中所述病况、病症或疾病选自:I型糖尿病、II型糖尿病、妊娠糖尿病、酮症酸中毒、酮症、非酮症高渗性昏迷、非酮症高血糖症、糖耐量减低(IGT)、胰岛素抵抗综合征、综合征X、低HDL水平、高LDL水平、高血糖症、高胰岛素血症、高脂血症、高甘油三酯血症、高脂蛋白血症、高胆固醇血症、血脂异常、动脉硬化、动脉粥样硬化、胰高血糖素瘤、急性胰腺炎、心血管疾病、高血压、心脏肥大、胃肠道病症、肥胖症、血管再狭窄、胰腺炎、神经变性疾病、视网膜病变、肾病变、神经病、加速的糖异生、过量或大于正常水平的肝葡萄糖排出以及脂质病症,其包括向需要其的个体给药治疗有效量的权利要求1至15中任一项的化合物。

25. 治疗、预防或改善至少一种病况、病症或疾病或者其一种或多种症状的方法,其中所述病况、病症或疾病选自:I型糖尿病、II型糖尿病、妊娠糖尿病、酮症酸中毒、酮症、非酮症高渗性昏迷、非酮症高血糖症、糖耐量减低(IGT)、胰岛素抵抗综合征、综合征X、低HDL水平、高LDL水平、高血糖症、高胰岛素血症、高脂血症、高甘油三酯血症、高脂蛋白血症、高胆固醇血症、血脂异常、动脉硬化、动脉粥样硬化、胰高血糖素瘤、急性胰腺炎、心血管疾病、高

血压、心脏肥大、胃肠道病症、肥胖症、血管再狭窄、胰脏炎、神经变性疾病、视网膜病变、肾病变、神经病、加速的糖异生、过量或大于正常水平的肝葡萄糖排出以及脂质病症,其包括向需要其的个体给药治疗有效量的权利要求16至19中任一项的药物组合物。

26. 权利要求20至25中任一项的方法,其中所述病况、病症或疾病为糖尿病。

27. 权利要求20至25中任一项的方法,其中所述病况、病症或疾病为酮症酸中毒。

28. 权利要求20至27中任一项的方法,其中所述个体为哺乳动物。

29. 权利要求20至28中任一项的方法,其中所述个体为人。

30. 制备(R)-2-(4-(2-(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-4-基)-3-氧代-3-((2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)丙基)苯甲酰胺基)乙烷-1-磺酸钠或其溶剂合物的晶体形式的方法,其包括:

将(R)-2-(4-(2-(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-4-基)-3-氧代-3-((2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)丙基)苯甲酰胺基)乙烷-1-磺酸钠的化合物的无定型形式在第一溶剂中合并以生成第一混合物;

将所述第一混合物加热至约50-80°C的温度持续约10分钟至2小时;

将所述第一混合物过滤;

将NaOH或NaHCO₃在乙醇/水中的溶液添加至所述第一混合物,以生成第二混合物;

将所述混合物冷却;以及

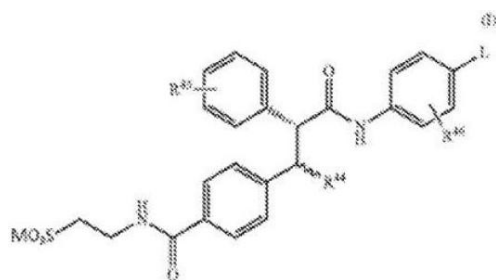
由所述第二混合物分离(R)-2-(4-(2-(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-4-基)-3-氧代-3-((2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)丙基)苯甲酰胺基)乙烷-1-磺酸钠的晶体形式。

31. 权利要求30的方法,其中所述第一溶剂包含乙醇、乙酸乙酯和水。

32. 权利要求31的方法,其中所述第一溶剂包含乙醇、乙酸乙酯和水,其质量比分别为364:9:8。

33. 权利要求30至32中任一项的方法,其中(R)-2-(4-(2-(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-4-基)-3-氧代-3-((2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)丙基)苯甲酰胺基)乙烷-1-磺酸钠的晶体形式表征为形式A。

34. 式I的化合物或其多晶型物形式:



其中:

R⁴⁴为H、CH₃或CH₃CH₂;

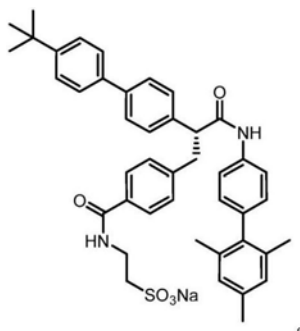
R⁴⁵为C₁₋₆-烷基、烯基、烷氧基、C₃₋₆-环烷基、C₄₋₈-环烯基、C₄₋₈-双环烯基、芳基或杂芳基,其中的任一个可任选地被一个或多个选自下列的取代基取代:C₁₋₆烷基、CF₃、F、CN或OCF₃;

L为苯基、茚基、苯并噁唑-2-基、C₃₋₆-环烷基、C₄₋₈-环烯基或者C₄₋₈-双环烯基,其中的任一个可任选地被一个或多个选自下列的取代基取代:F、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃或CN;

R^{46} 表示一或多个选自下列的取代基:H、F、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃或CN;并且
M为金属离子。

35. 权利要求34的化合物,其中M选自锂、钠、钾、铷、铯、钫、铍、镁、钙、锶、钡和镭。

36. 权利要求34的化合物,其具有式II:



37. 权利要求34的化合物,其中所述多晶型物形式为化合物、其盐、水合物或溶剂合物的晶体形式。

38. 药物组合物,其包含权利要求34至37中任一项的化合物与一种或多种药学上可接受的稀释剂或载体的组合。

39. 权利要求38的药物组合物,其还包含第二治疗剂。

40. 权利要求39的药物组合物,其中所述第二治疗剂为抗糖尿病剂。

41. 权利要求39的药物组合物,其中所述第二治疗剂为选自下列中的至少一种:胰岛素增敏剂、双胍类、二甲双胍、PPAR激动剂、曲格列酮、吡格列酮、罗格列酮、胰岛素和胰岛素模拟物、促生长素抑制素、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、伏格列波糖、米格列醇、阿卡波糖、二肽基肽酶-4抑制剂、SGLT-2抑制剂、肝X受体调节剂、胰岛素促分泌素、醋酸己脲、氨磺丁脲、氯磺丙脲、格列波脲、格列齐特、格列美脲、格列吡嗪、格列喹酮、格列派特、格列本脲、格列己脲、格列平脲、苯磺丁脲、磺酰脲类、妥拉磺脲、甲苯磺丁脲、甲磺环己脲、那格列奈、瑞格列奈、其他胰高血糖素受体拮抗剂、GLP-1、GLP-1模拟物、艾塞那肽、利拉糖肽、DPP-IV抑制剂、GLP-1受体激动剂、GIP、GIP模拟物、GIP受体激动剂、PACAP、PACAP模拟物、PACAP受体3激动剂、降胆固醇剂、HMG-CoA还原酶抑制剂、他汀类、洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、伊伐他汀、利伐他汀、NK-104、伊伐他汀、尼伐他汀、尼巴他汀、ZD-4522瑞舒伐他汀、阿伐他汀、维他汀、胆固醇吸收抑制剂、依折麦布、螯合剂、烟醇、烟酸及其盐、PPAR α 激动剂、PPAR α/γ 双重激动剂、胆固醇吸收的抑制剂、酰基CoA:胆固醇酰基转移酶抑制剂、抗氧化剂、PPAR δ 激动剂、抗肥胖化合物、回肠胆汁酸转运体抑制剂、抗炎剂以及蛋白酪氨酸磷酸酶-1B (PTP-1B) 抑制剂。

42. 治疗、预防或改善对胰高血糖素受体的调节有响应的病况、病症或疾病或者其一种或多种症状的方法,其包括向需要其的个体给药治疗有效量的权利要求34至37中任一项的化合物。

43. 治疗、预防或改善对胰高血糖素受体的调节有响应的病况、病症或疾病或者其一种或多种症状的方法,其包括向需要其的个体给药治疗有效量的权利要求38至41中任一项的药物组合物。

44. 治疗、预防或改善对肝葡萄糖产生或血糖水平的降低有响应的病况、病症或疾病或者其一种或多种症状的方法,其包括向需要其的个体给药治疗有效量的权利要求34至37中

任一项的化合物。

45. 治疗、预防或改善对肝葡萄糖产生或血糖水平的降低有响应的病况、病症或疾病或者其一种或多种症状的方法,其包括向需要其的个体给药治疗有效量的权利要求38至41中任一项的药物组合物。

46. 治疗、预防或改善至少一种病况、病症或疾病或者其一种或多种症状的方法,其中所述病况、病症或疾病选自:I型糖尿病、II型糖尿病、妊娠糖尿病、酮症酸中毒、酮症、非酮症高渗性昏迷、非酮症高血糖症、糖耐量减低(IGT)、胰岛素抵抗综合征、综合征X、低HDL水平、高LDL水平、高血糖症、高胰岛素血症、高脂血症、高甘油三酯血症、高脂蛋白血症、高胆固醇血症、血脂异常、动脉硬化、动脉粥样硬化、胰高血糖素瘤、急性胰腺炎、心血管疾病、高血压、心脏肥大、胃肠道病症、肥胖症、血管再狭窄、胰腺炎、神经变性疾病、视网膜病变、肾病变、神经病、加速的糖异生、过量或大于正常水平的肝葡萄糖排出以及脂质病症,其包括向需要其的个体给药治疗有效量的权利要求34至37中任一项的化合物。

47. 治疗、预防或改善至少一种病况、病症或疾病或者其一种或多种症状的方法,其中所述病况、病症或疾病选自:I型糖尿病、II型糖尿病、妊娠糖尿病、酮症酸中毒、酮症、非酮症高渗性昏迷、非酮症高血糖症、糖耐量减低(IGT)、胰岛素抵抗综合征、综合征X、低HDL水平、高LDL水平、高血糖症、高胰岛素血症、高脂血症、高甘油三酯血症、高脂蛋白血症、高胆固醇血症、血脂异常、动脉硬化、动脉粥样硬化、胰高血糖素瘤、急性胰腺炎、心血管疾病、高血压、心脏肥大、胃肠道病症、肥胖症、血管再狭窄、胰腺炎、神经变性疾病、视网膜病变、肾病变、神经病、加速的糖异生、过量或大于正常水平的肝葡萄糖排出以及脂质病症,其包括向需要其的个体给药治疗有效量的权利要求38至41中任一项的药物组合物。

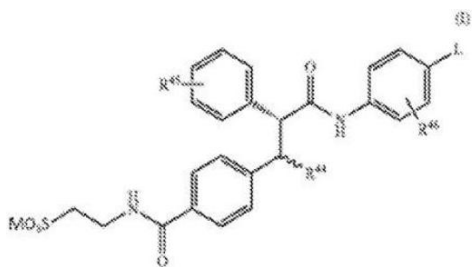
48. 权利要求42至47中任一项的方法,其中所述病况、病症或疾病为糖尿病。

49. 权利要求42至47中任一项的方法,其中所述病况、病症或疾病为酮症酸中毒。

50. 权利要求42至49中任一项的方法,其中所述个体为哺乳动物。

51. 权利要求42至50中任一项的方法,其中所述个体为人。

52. 式I的化合物或其多晶型物形式的制剂,



其中:

R^{44} 为H、CH₃或CH₃CH₂;

R^{45} 为C₁₋₆-烷基、烯基、烷氧基、C₃₋₆-环烷基、C₄₋₈-环烯基、C₄₋₈-双环烯基、芳基或杂芳基,其中的任一个可任选地被一个或多个选自下列的取代基取代:C₁₋₆烷基、CF₃、F、CN或OCF₃;

L为苯基、茚基、苯并噁唑-2-基、C₃₋₆-环烷基、C₄₋₈-环烯基或者C₄₋₈-双环烯基,其中的任一个可任选地被一个或多个选自下列的取代基取代:F、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃或CN;

R^{46} 表示一或多个选自下列的取代基:H、F、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃或CN;并且

M为金属离子;

其中式I的化合物的浓度为约0mg/mL至约10,000mg/mL。

53. 权利要求52的制剂,其还包含至少一种缓冲液,所述缓冲液具有pKa值比所述制剂的pH高或低至少一个单位的可电离基团,并且不具有pKa值在所述制剂的pH的一个单位内的可电离基团。

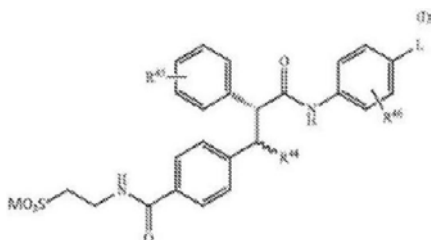
54. 权利要求53的制剂,其中所述缓冲液的pKa范围是3至8。

55. 权利要求53的制剂,其中所述缓冲液将所述制剂的pH维持在pH 4至10。

56. 权利要求52的制剂,其中所述制剂还包含表面活性剂。

57. 权利要求52的药物制剂,其中所述制剂每天给药至少一次。

58. 合成式I的化合物的方法,



其中：

R^{44} 为 H、 CH_3 或 CH_3CH_2 ：

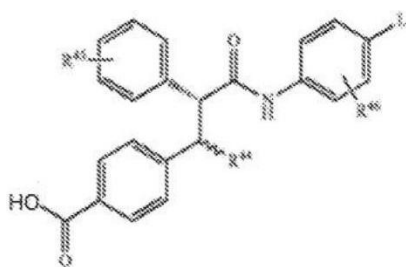
R⁴⁵为C₁₋₆-烷基、烯基、烷氧基、C₃₋₆-环烷基、C₄₋₈-环烯基、C₄₋₈-双环烯基、芳基或杂芳基，其中的任一个可任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：C₁₋₆烷基、CF₃、F、CN或OCF₃；

L为苯基、茛基、苯并噁唑-2-基、C₃₋₆-环烷基、C₄₋₈-环烯基或者C₄₋₈-双环烯基,其中的任一可任选地被一个或多个选自下列的取代基取代:F、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃或CN;

R⁴⁶表示一或多个选自下列的取代基: H、F、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃或CN; 并且

M为金属离子；

其中所述方法包括使式A的化合物:



与式B的化合物反应:



59. 权利要求58的方法,其中所述式I的化合物为多晶型物形式。

60. 权利要求59的方法, 其中所述多晶型物形式为化合物、其盐、水合物或溶剂合物的晶体形式。

61. 权利要求58的方法, 其中M选自锂、钠、钾、铷、铯、钫、铍、镁、钙、锶、钡和镭。

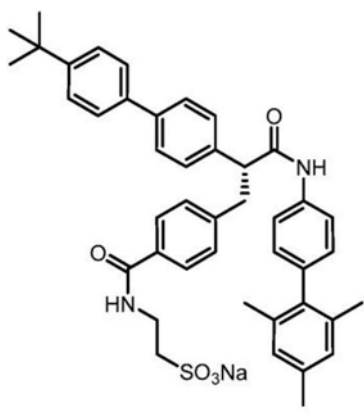
62. 权利要求58的方法,其包括使用水溶性碳二亚胺作为羧基活化剂以偶联至伯胺以得到酰胺键。

63. 权利要求62的方法,其中所述水溶性碳二亚胺为1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳

二亚胺。

64. 权利要求58的方法,其包括使用羟基苯并三唑来抑制式I的单一对映异构体手性分子的消旋化并改善酰胺键形成的效率。

65. 权利要求58的方法,其中所合成的化合物具有式II的化学结构:



66. 表征为形式B的(R)-2-(4-(2-(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-4-基)-3-氧代-3-((2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)丙基)苯甲酰胺基)乙烷-1-磺酸钠的晶体形式。

67. 权利要求66的形式B,其中形式B的特征在于图19的X射线粉末衍射图谱。

68. 权利要求66的形式B,其中形式B的特征在于图20的DSC热分析图。

69. 权利要求66的形式B,其中形式B的特征在于图21的热重分析曲线。

70. 权利要求66的形式B,其中形式B的特征在于至少约99.0%的纯度。

71. 权利要求66的形式B,其中形式B的特征在于至少约99.5%的纯度。

72. 权利要求66的形式B,其中形式B的特征在于至少约99.8%的纯度。

73. 权利要求66的形式B,其中形式B的特征在于至少99.8%的纯度。

74. 药物组合物,其包含权利要求66至73中任一项的化合物与一种或多种药学上可接受的稀释剂或载体的组合。

75. 权利要求74的药物组合物,其还包含第二治疗剂。

76. 权利要求75的药物组合物,其中所述第二治疗剂为抗糖尿病剂。

77. 权利要求75的药物组合物,其中所述第二治疗剂为选自下列中的至少一种:胰岛素增敏剂、双胍类、二甲双胍、PPAR激动剂、曲格列酮、吡格列酮、罗格列酮、胰岛素和胰岛素模拟物、促生长素抑制素、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、伏格列波糖、米格列醇、阿卡波糖、二肽基肽酶-4抑制剂、SGLT-2抑制剂、肝X受体调节剂、胰岛素促分泌素、醋酸己脲、氨磺丁脲、氯磺丙脲、格列波脲、格列齐特、格列美脲、格列吡嗪、格列喹酮、格列派特、格列本脲、格列己脲、格列平脲、苯磺丁脲、磺酰脲类、妥拉磺脲、甲苯磺丁脲、甲磺环己脲、那格列奈、瑞格列奈、其他胰高血糖素受体拮抗剂、GLP-1、GLP-1模拟物、艾塞那肽、利拉糖肽、DPP-IV抑制剂、GLP-1受体激动剂、GIP、GIP模拟物、GIP受体激动剂、PACAP、PACAP模拟物、PACAP受体3激动剂、降胆固醇剂、HMG-CoA还原酶抑制剂、他汀类、洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、伊伐他汀、利伐他汀、NK-104、伊伐他汀、尼伐他汀、尼巴他汀、ZD-4522瑞舒伐他汀、阿伐他汀、维他汀、胆固醇吸收抑制剂、依折麦布、螯合剂、烟醇、烟酸及其盐、PPAR α 激动剂、PPAR α/γ 双重激动剂、胆固醇吸收的抑制剂、酰基CoA:胆固醇酰基转移酶抑制剂、抗氧化剂、PPAR δ 激动剂、抗肥胖化合物、回肠胆汁酸转运体抑制剂、抗炎剂以及蛋白酪氨酸磷酸

酶-1B (PTP-1B) 抑制剂。

78. 治疗、预防或改善对胰高血糖素受体的调节有响应的病况、病症或疾病或者其一种或多种症状的方法,其包括向需要其的个体给药治疗有效量的权利要求66至73中任一项的化合物。

79. 治疗、预防或改善对胰高血糖素受体的调节有响应的病况、病症或疾病或者其一种或多种症状的方法,其包括向需要其的个体给药治疗有效量的权利要求74至78中任一项的药物组合物。

80. 治疗、预防或改善对肝葡萄糖产生或血糖水平的降低有响应的病况、病症或疾病或者其一种或多种症状的方法,其包括向需要其的个体给药治疗有效量的权利要求66至73中任一项的化合物。

81. 治疗、预防或改善对肝葡萄糖产生或血糖水平的降低有响应的病况、病症或疾病或者其一种或多种症状的方法,其包括向需要其的个体给药治疗有效量的权利要求74至78中任一项的药物组合物。

82. 治疗、预防或改善至少一种病况、病症或疾病或者其一种或多种症状的方法,其中所述病况、病症或疾病选自:I型糖尿病、II型糖尿病、妊娠糖尿病、酮症酸中毒、酮症、非酮症高渗性昏迷、非酮症高血糖症、糖耐量减低 (IGT)、胰岛素抵抗综合征、综合征X、低HDL水平、高LDL水平、高血糖症、高胰岛素血症、高脂血症、高甘油三酯血症、高脂蛋白血症、高胆固醇血症、血脂异常、动脉硬化、动脉粥样硬化、胰高血糖素瘤、急性胰腺炎、心血管疾病、高血压、心脏肥大、胃肠道病症、肥胖症、血管再狭窄、胰腺炎、神经变性疾病、视网膜病变、肾病变、神经病、加速的糖异生、过量或大于正常水平的肝葡萄糖排出以及脂质病症,其包括向需要其的个体给药治疗有效量的权利要求66至73中任一项的化合物。

83. 治疗、预防或改善至少一种病况、病症或疾病或者其一种或多种症状的方法,其中所述病况、病症或疾病选自:I型糖尿病、II型糖尿病、妊娠糖尿病、酮症酸中毒、酮症、非酮症高渗性昏迷、非酮症高血糖症、糖耐量减低 (IGT)、胰岛素抵抗综合征、综合征X、低HDL水平、高LDL水平、高血糖症、高胰岛素血症、高脂血症、高甘油三酯血症、高脂蛋白血症、高胆固醇血症、血脂异常、动脉硬化、动脉粥样硬化、胰高血糖素瘤、急性胰腺炎、心血管疾病、高血压、心脏肥大、胃肠道病症、肥胖症、血管再狭窄、胰腺炎、神经变性疾病、视网膜病变、肾病变、神经病、加速的糖异生、过量或大于正常水平的肝葡萄糖排出以及脂质病症,其包括向需要其的个体给药治疗有效量的权利要求74至78中任一项的药物组合物。

84. 权利要求78至83中任一项的方法,其中所述病况、病症或疾病为糖尿病。

85. 权利要求78至83中任一项的方法,其中所述病况、病症或疾病为酮症酸中毒。

86. 权利要求78至85中任一项的方法,其中所述个体为哺乳动物。

87. 权利要求78至85中任一项的方法,其中所述个体为人。

88. 制备 (R) -2-(4-(2-(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-4-基)-3-氧代-3-((2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)丙基)苯甲酰胺基)乙烷-1-磺酸钙或其溶剂合物的晶体形式的方法,其包括:

将 (R) -2-(4-(2-(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-4-基)-3-氧代-3-((2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)丙基)苯甲酰胺基)乙烷-1-磺酸盐的化合物的无定型形式与钙碱性物质在溶剂中合并以生成混合物;

将所述混合物加热至大于25℃的温度持续约30分钟至约3小时；

将所述混合物过滤；以及

由所述混合物分离(R)-2-(4-(2-(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-4-基)-3-氧代-3-((2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)丙基)苯甲酰胺基)乙烷-1-磺酸钙的晶体形式。

89. 权利要求88的方法,其中所述溶剂选自甲醇、2-丙醇和乙醇。

90. 权利要求88的方法,其中所述温度为约25℃至约80℃。

91. 权利要求88的方法,其中所述钙碱性物质为氢氧化钙。

92. 权利要求88至91中任一项的方法,其中所述(R)-2-(4-(2-(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-4-基)-3-氧代-3-((2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)丙基)苯甲酰胺基)乙烷-1-磺酸钙的晶体形式表征为形式B。

93. 表征为形式C的(R)-2-(4-(2-(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-4-基)-3-氧代-3-((2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)丙基)苯甲酰胺基)乙烷-1-磺酸钾的晶体形式。

94. 权利要求93的形式C,其中形式C的特征在于图24的X射线粉末衍射图谱。

95. 权利要求93的形式C,其中形式C的特征在于图25的DSC热分析图。

96. 权利要求93的形式C,其中形式C的特征在于图26的热重分析曲线。

97. 权利要求93的形式C,其中形式C的特征在于至少约99.0%的纯度。

98. 权利要求93的形式C,其中形式C的特征在于至少约99.5%的纯度。

99. 权利要求93的形式C,其中形式C的特征在于至少约99.8%的纯度。

100. 权利要求93的形式C,其中形式C的特征在于至少99.8%的纯度。

101. 药物组合物,其包含权利要求93至100中任一项的化合物与一种或多种药学上可接受的稀释剂或载体的组合。

102. 权利要求101的药物组合物,其还包含第二治疗剂。

103. 权利要求101的药物组合物,其中所述第二治疗剂为抗糖尿病剂。

104. 权利要求101的药物组合物,其中所述第二治疗剂为选自下列中的至少一种:胰岛素增敏剂、双胍类、二甲双胍、PPAR激动剂、曲格列酮、吡格列酮、罗格列酮、胰岛素和胰岛素模拟物、促生长素抑制素、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、伏格列波糖、米格列醇、阿卡波糖、二肽基肽酶-4抑制剂、SGLT-2抑制剂、肝X受体调节剂、胰岛素促分泌素、醋酸己脲、氨磺丁脲、氯磺丙脲、格列波脲、格列齐特、格列美脲、格列吡嗪、格列喹酮、格列派特、格列本脲、格列己脲、格列平脲、苯磺丁脲、磺酰脲类、妥拉磺脲、甲苯磺丁脲、甲磺环己脲、那格列奈、瑞格列奈、其他胰高血糖素受体拮抗剂、GLP-1、GLP-1模拟物、艾塞那肽、利拉糖肽、DPP-IV抑制剂、GLP-1受体激动剂、GIP、GIP模拟物、GIP受体激动剂、PACAP、PACAP模拟物、PACAP受体3激动剂、降胆固醇剂、HMG-CoA还原酶抑制剂、他汀类、洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、伊伐他汀、利伐他汀、NK-104、伊伐他汀、尼伐他汀、尼巴他汀、ZD-4522瑞舒伐他汀、阿伐他汀、维他汀、胆固醇吸收抑制剂、依折麦布、螯合剂、烟醇、烟酸及其盐、PPAR α 激动剂、PPAR α/γ 双重激动剂、胆固醇吸收的抑制剂、酰基CoA:胆固醇酰基转移酶抑制剂、抗氧化剂、PPAR δ 激动剂、抗肥胖化合物、回肠胆汁酸转运体抑制剂、抗炎剂以及蛋白酪氨酸磷酸酶-1B (PTP-1B) 抑制剂。

105. 治疗、预防或改善对胰高血糖素受体的调节有响应的病况、病症或疾病或者其一种或多种症状的方法,其包括向需要其的个体给药治疗有效量的权利要求93至100中任一

项的化合物。

106. 治疗、预防或改善对胰高血糖素受体的调节有响应的病况、病症或疾病或者其一种或多种症状的方法其包括向需要其的个体给药治疗有效量的权利要求101至104中任一项的药物组合物。

107. 治疗、预防或改善对肝葡萄糖产生或血糖水平的降低有响应的病况、病症或疾病或者其一种或多种症状的方法,其包括向需要其的个体给药治疗有效量的权利要求93至100中任一项的化合物。

108. 治疗、预防或改善对肝葡萄糖产生或血糖水平的降低有响应的病况、病症或疾病或者其一种或多种症状的方法,其包括向需要其的个体给药治疗有效量的权利要求101至104中任一项的药物组合物。

109. 治疗、预防或改善至少一种病况、病症或疾病或者其一种或多种症状的方法,其中所述病况、病症或疾病选自:I型糖尿病、II型糖尿病、妊娠糖尿病、酮症酸中毒、酮症、非酮症高渗性昏迷、非酮症高血糖症、糖耐量减低(IGT)、胰岛素抵抗综合征、综合征X、低HDL水平、高LDL水平、高血糖症、高胰岛素血症、高脂血症、高甘油三酯血症、高脂蛋白血症、高胆固醇血症、血脂异常、动脉硬化、动脉粥样硬化、胰高血糖素瘤、急性胰腺炎、心血管疾病、高血压、心脏肥大、胃肠道病症、肥胖症、血管再狭窄、胰腺炎、神经变性疾病、视网膜病变、肾病变、神经病、加速的糖异生、过量或大于正常水平的肝葡萄糖排出以及脂质病症,其包括向需要其的个体给药治疗有效量的权利要求93至100中任一项的化合物。

110. 治疗、预防或改善至少一种病况、病症或疾病或者其一种或多种症状的方法,其中所述病况、病症或疾病选自:I型糖尿病、II型糖尿病、妊娠糖尿病、酮症酸中毒、酮症、非酮症高渗性昏迷、非酮症高血糖症、糖耐量减低(IGT)、胰岛素抵抗综合征、综合征X、低HDL水平、高LDL水平、高血糖症、高胰岛素血症、高脂血症、高甘油三酯血症、高脂蛋白血症、高胆固醇血症、血脂异常、动脉硬化、动脉粥样硬化、胰高血糖素瘤、急性胰腺炎、心血管疾病、高血压、心脏肥大、胃肠道病症、肥胖症、血管再狭窄、胰腺炎、神经变性疾病、视网膜病变、肾病变、神经病、加速的糖异生、过量或大于正常水平的肝葡萄糖排出以及脂质病症,其包括向需要其的个体给药治疗有效量的权利要求101至104中任一项的药物组合物。

111. 权利要求105至110中任一项的方法,其中所述病况、病症或疾病为糖尿病。

112. 权利要求105至110中任一项的方法,其中所述病况、病症或疾病为酮症酸中毒。

113. 权利要求105至112中任一项的方法,其中所述个体为哺乳动物。

114. 权利要求105至113中任一项的方法,其中所述个体为人。

115. 制备(R)-2-(4-(2-(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-4-基)-3-氧代-3-((2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)丙基)苯甲酰胺基)乙烷-1-磺酸钾或其溶剂合物的晶体形式的方法,其包括:

将(R)-2-(4-(2-(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-4-基)-3-氧代-3-((2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)丙基)苯甲酰胺基)乙烷-1-磺酸盐的化合物的无定型形式与钾碱性物质在第一溶剂中合并以生成第一混合物;

将所述第一混合物搅拌约1小时至约16小时;

将所述第一溶剂由所述第一混合物蒸发;

添加第二溶剂以形成第二混合物,并在约50℃至约80℃下搅拌约30分钟至约1小时;

将所述第二混合物在约25℃至约40℃的第二温度下搅拌约1小时至约3小时；

将所述第二混合物过滤；以及

由所述混合物分离(R)-2-(4-(2-(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-4-基)-3-氧代-3-((2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)丙基)苯甲酰胺基)乙烷-1-磺酸钾的晶体形式。

116. 权利要求115的方法，其中在添加所述第二溶剂以形成第二混合物之后，将所述第二混合物在约70℃下搅拌约40分钟。

117. 制备(R)-2-(4-(2-(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-4-基)-3-氧代-3-((2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)丙基)苯甲酰胺基)乙烷-1-磺酸钾或其溶剂合物的晶体形式的方法，其包括：

将(R)-2-(4-(2-(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-4-基)-3-氧代-3-((2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)丙基)苯甲酰胺基)乙烷-1-磺酸盐的化合物的无定型形式与钾碱性物质和水在第一溶剂中合并以生成第一混合物；

将所述第一混合物搅拌约10分钟；

添加二氯甲烷并用二氯甲烷萃取水层；

收集有机层并蒸发所述有机层以得到固体；

向所述固体中添加第二溶剂以形成第二混合物，并在约50℃至约90℃下搅拌约30分钟至约2小时；

将所述第二混合物在约25℃至约40℃的第二温度下搅拌约1小时至约3小时；

将所述第二混合物过滤；以及

由所述混合物分离(R)-2-(4-(2-(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-4-基)-3-氧代-3-((2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)丙基)苯甲酰胺基)乙烷-1-磺酸钾的晶体形式。

118. 权利要求117的方法，其中在添加所述第二溶剂以形成第二混合物之后，将所述第二混合物在约75℃下搅拌约一小时。

119. 权利要求115或117的方法，其中所述第二温度为约25℃，并将所述混合物搅拌约2小时。

120. 权利要求115或117的方法，其中所述第一溶剂为甲醇。

121. 权利要求115或117的方法，其中所述第二溶剂选自2-丙醇、乙醇以及1:1混合的甲醇和水。

122. 权利要求115至121中任一项的方法其中(R)-2-(4-(2-(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-4-基)-3-氧代-3-((2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)丙基)苯甲酰胺基)乙烷-1-磺酸钾的晶体形式表征为形式C。

胰高血糖素受体拮抗剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求美国临时申请第62/630,190号(2018年2月13日提交)及美国临时申请第62/635,461号(2018年2月16日提交)的优先权,将其各自以其整体援引加入本文。

[0003] 领域

[0004] 本发明提供能够充当受体的拮抗剂的化合物。一些实施方案涉及胰高血糖素受体的拮抗剂。在一些实施方案中,提供用于治疗、预防或改善葡萄糖调节或胰高血糖素受体介导的疾病或病症的一种或多种症状、病因或作用的磺酸盐化合物及组合物。

[0005] 背景

[0006] 胰高血糖素被认为是29个氨基酸的胰脏激素,胰脏 α 细胞响应低血糖而分泌至门静脉血液供应中。据观察,其为充作为胰岛素的反向调节激素。胰高血糖素的一些生理效应通过其在肝内与胰高血糖素受体的相互作用,随后活化腺苷酸环化酶以增加细胞内cAMP水平来介导。观察到的结果是糖原分解以及糖异生的增加,伴随着胰岛素抑制这些代谢过程的能力的减弱(Johnson等人,J.Biol.Chem.1972,247,3229-3235)。肝葡萄糖合成以及糖原代谢的总速率可通过胰岛素以及胰高血糖素的全身比率进行控制(Roden等人,J.Clin.Invest.1996,97,642-648;Brand等人,Diabetologia 1994,37,985-993)。

[0007] 糖尿病是以血糖高水平为特征的疾病。不受控制的高血糖症与微血管及大血管疾病(包括例如,肾病、视网膜病变、高血压、中风以及心脏病)的风险增加有关。葡萄糖稳态的控制是治疗糖尿病的主要途径。在健康动物以及I型和II型糖尿病的动物模型上,已证实用选择性且特异性抗体移除循环中的胰高血糖素导致血糖水平的降低。糖尿病以及其他涉及血糖受损的疾病的一种有潜力的治疗法为用胰高血糖素受体拮抗剂阻断胰高血糖素受体以改善胰岛素应答以及降低糖异生的速率和/或通过降低患者的肝葡萄糖排出速率来降低血糖水平。

[0008] 糖尿病酮症酸中毒是以高血糖症、酸中毒以及酮血症为特征的复合的代谢失调状态,并且尽管糖尿病的治疗有所进步,其仍持续有着高发病率及死亡率。DKA通常因为完全或相对的胰岛素缺乏且伴随着反向调节激素(即胰高血糖素、皮质醇、生长激素、儿茶酚胺)的增加而发生。DKA占因糖尿病住院人口的大多数(特别是儿童),且占了与糖尿病有关的死亡的20%(Krane,1988)。DKA特征在于高血糖症(血糖水平高于250mg/dL)、酸中毒(pH小于7.3)以及尿中有酮出现。DKA已被认为指示或甚至诊断为I型糖尿病,但日益确认出有酮症型II型糖尿病的病例。

[0009] 一些被证实具有高度有效生物活性的胰高血糖素受体拮抗剂为羧酸化合物,并且其结合至在跨膜的边缘的别构部位处的胰高血糖素受体。拮抗剂的羧酸基团在结合亲和力及胰高血糖素受体的构形上发挥了作用,其中基于胰高血糖素受体和抑制剂化合物MK-0893的解析X射线结构的键距,羧酸的两个氧原子与受体有氢键相互作用。磺酸盐化合物具有与羧酸盐化合物相当不同的化学及物理性质,因此,磺酸通常不被药物化学家视为羧酸的生物等排体。并非所有是胰高血糖素拮抗剂的化合物都具有提供最佳能力而成为有用治疗剂的特性。一些这些特性包括:对于胰高血糖素受体的高亲和力、拮抗的胰高血糖素受体

的某些构形、受体失活的持续时间、口服生物利用度、组织分布以及稳定性(例如,制剂或结晶的能力、储存期限)。有利的特性可导致改善的安全性、耐受性、疗效、治疗指数、患者顺应性、成本效率、生产方便性等。

[0010] 发明概述

[0011] 本文中提供具有胰高血糖素受体拮抗剂或反向激动剂活性的化合物,包括其对映纯的以及基本上对映纯形式、多晶型物、晶型和药学上可接受的盐或共晶及前药。此外,本文中提供包含其的药物组合物,以及治疗、预防需要一种或多种胰高血糖素受体拮抗剂的疾病或病况、延迟所述疾病或病况的发作时间或者降低所述疾病或病况的发展或进展的风险的方法,所述疾病或病况包括但不限于I型和II型糖尿病、胰岛素抵抗、高血糖症、酮症酸中毒或酮症)。另外,本文中提供制备或制造本文中所公开的化合物(包括其对映纯形式及其药学上可接受的盐或共晶及前药)的方法。出乎意料地发现,本实施方案的化合物的特定立体化学以及官能团呈现出一或多个期望的特性,包括:显著改善的受体结合性质、口服生物利用度和/或提高其用于治疗用途的适合性的其他有益特征。

[0012] 在另一方面中,本文中提供(R)-2-(4-(2-(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-4-基)-3-氧代-3-((2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)丙基)苯甲酰胺基)乙烷-1-磺酸(化合物1)或其盐的固态形式。在一个实施方案中,本文中提供化合物1的钠盐的无定型。在一个实施方案中,本文中提供化合物1的钠盐的结晶多晶型物形式(形式A)。在另一实施方案中,本文中提供化合物1的钙盐的结晶多晶型物形式(形式B)。在另一实施方案中,本文中提供化合物1的钾盐的结晶多晶型物形式(形式C)。

[0013] 在另一方面中,本文中提供制备化合物1或其盐的固态形式的方法。在一个实施方案中,本文中提供制备化合物1的无定型的方法。在一个实施方案中,本文中提供制备化合物1的钠盐的无定型的方法。在另一实施方案中,本文中提供制备化合物1的钠盐的结晶多晶型物形式(形式A)的方法。在另一实施方案中,本文中提供制备化合物1的钙盐的结晶多晶型物形式(形式B)的方法。在另一实施方案中,本文中提供制备化合物1的钾盐的结晶多晶型物形式(形式C)的方法。

[0014] 在另一方面中,本文中提供大规模制备化合物1或其盐的方法。在一个实施方案中,本文中提供大规模制备化合物1的方法。在一个实施方案中,本文中提供大规模制备化合物1的钠盐的方法。在另一实施方案中,本文中提供用于制备化合物1的中间体以及制备所述中间体的方法。

[0015] 在另一方面中,本文中提供包含化合物1或其盐的一种或多种固态形式的药物组合物。在一个实施方案中,本文中提供包含化合物1的无定型的药物组合物。在一个实施方案中,本文中提供包含化合物1的钠盐的无定型的药物组合物。在一个实施方案中,本文中提供包含化合物1的钠盐的结晶多晶型物形式(形式A)的药物组合物。在另一实施方案中,本文中提供包含化合物1的钙盐的结晶多晶型物形式(形式B)的药物组合物。在另一实施方案中,本文中提供包含化合物1的钾盐的结晶多晶型物形式(形式C)的药物组合物。在另一实施方案中,本文中提供药物组合物,其包含选自下列的固态形式的混合物:无定型化合物1、化合物1的无定型钠盐、多晶型物形式A、多晶型物形式B和多晶型物形式C。

[0016] 在另外的方面中,本文中提供制备包含化合物1或其盐的一种或多种固态形式的药物组合物的方法。在一个实施方案中,本文中提供制备包含化合物1的无定型的药物组合

物的方法。在一个实施方案中,本文中提供制备包含化合物1的钠盐的无定型的药物组合物的方法。在一个实施方案中,本文中提供制备包含化合物1的钠盐的结晶多晶型物形式(形式A)的药物组合物的方法。在另一实施方案中,本文中提供制备包含化合物1的钙盐的结晶多晶型物形式(形式B)的药物组合物的方法。在另一实施方案中,本文中提供制备包含化合物1的钾盐的结晶多晶型物形式(形式C)的药物组合物的方法。在另一实施方案中,本文中提供制备药物组合物的方法,其包括选自下列的固态形式的混合物:无定型化合物1、化合物1的无定型钠盐、多晶型物形式A、多晶型物形式B和多晶型物形式C。

[0017] 在另外的方面中,本文中提供治疗、预防或改善与胰高血糖素受体相关的病况、病症或疾病或者其一种或多种症状的方法,其包括向患有、表现出其症状或者疑似患有这样的病况、病症或疾病的个体给药治疗有效量的化合物1或其盐的一种或多种固态形式或者其药物组合物。在一个实施方案中,所述固态形式为化合物1的无定型。在一个实施方案中,所述固态形式为化合物1的钠盐的无定型。在另外的实施方案中,所述固态形式为化合物1的钠盐的结晶多晶型物形式(形式A)。在另外的实施方案中,所述固态形式为化合物1的钙盐的结晶多晶型物形式(形式B)。在另外的实施方案中,所述固态形式为化合物1的钾盐的结晶多晶型物形式(形式C)。

[0018] 在另一方面中,本文中提供治疗、预防或改善对胰高血糖素受体(GCGR)的调节有响应的病况、病症或疾病或者其一种或多种症状的方法,其包括向患有、表现出其症状或者疑似患有这样的病况、病症或疾病的个体给药治疗有效量的化合物1或其盐的一种或多种固态形式或者其药物组合物。在一个实施方案中,所述固态形式为化合物1的无定型。在一个实施方案中,所述固态形式为化合物1的钠盐的无定型。在另一实施方案中,所述固态形式为化合物1的钠盐的结晶多晶型物形式(形式A)。在另一实施方案中,所述固态形式为化合物1的钙盐的结晶多晶型物形式(形式B)。在另一实施方案中,所述固态形式为化合物1的钾盐的结晶多晶型物形式(形式C)。

[0019] 在另一方面中,本文中提供治疗、预防或改善GCGR介导的病况、病症或疾病或者其一种或多种症状的方法,其包括其包括向患有或者疑似患有这样的病况、病症或疾病的个体给药治疗有效量的化合物1或其盐的一种或多种固态形式或者其药物组合物。在一个实施方案中,所述固态形式为化合物1的无定型。在一个实施方案中,所述固态形式为化合物1的钠盐的无定型。在另一实施方案中,所述固态形式为化合物1的钠盐的结晶多晶型物形式(形式A)。在另一实施方案中,所述固态形式为化合物1的钙盐的结晶多晶型物形式(形式B)。在另一实施方案中,所述固态形式为化合物1的钾盐的结晶多晶型物形式(形式C)。

[0020] 在另一方面中,本文中提供治疗、预防或改善对个体的肝葡萄糖产生或血糖水平的降低有响应的病况、病症或疾病或者其一种或多种症状的方法,其包括向个体给药治疗有效量的化合物1或其盐的一种或多种固态形式或者其药物组合物。在一个实施方案中,所述固态形式为化合物1的无定型。在一个实施方案中,所述固态形式为化合物1的钠盐的无定型。在另一实施方案中,所述固态形式为化合物1的钠盐的结晶多晶型物形式(形式A)。在另一实施方案中,所述固态形式为化合物1的钙盐的结晶多晶型物形式(形式B)。在另一实施方案中,所述固态形式为化合物1的钾盐的结晶多晶型物形式(形式C)。

[0021] 在另一方面中,本文中提供调节胰高血糖素受体的生物活性的方法,其包括使所述受体与治疗有效量的化合物1或其盐的一种或多种固态形式或者其药物组合物接触。在

一个实施方案中,所述固态形式为化合物1的无定型。在一个实施方案中,所述固态形式为化合物1的钠盐的无定型。在另一实施方案中,所述固态形式为化合物1的钠盐的结晶多晶型物形式f形式A)。在另一实施方案中,所述固态形式为化合物1的钙盐的结晶多晶型物形式(形式B)。在另一实施方案中,所述固态形式为化合物1的钾盐的结晶多晶型物形式(形式C)。

[0022] 在另一方面中,提供药物组合物,其包含本文中所提供的化合物(例如,式I或II的化合物,包括其单一对映异构体、对映异构体的混合物或者非对映异构体的混合物);式I和II化合物的混合物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药;与一种或多种药学上可接受的载体的组合。

[0023] 本文中还提供治疗、预防或改善与胰高血糖素受体相关的病况、病症或疾病或者其一种或多种症状的方法,其包括向患有、表现出其症状或者疑似患有这样的病况、病症或疾病的个体给药治疗有效量的本文中所提供的化合物(例如,式I或II的化合物(或二者的组合)或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药)。

[0024] 此外,本文中还提供治疗、预防或改善对胰高血糖素受体(GCGR)的调节有响应的病况、病症或疾病或者其一种或多种症状的方法,其包括向患有、表现出其症状或者疑似患有这样的病况、病症或疾病的个体给药治疗有效量的本文中所提供的化合物(例如,式I或II的化合物(或二者的组合)或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药);或者其药物组合物。

[0025] 本文中还提供治疗、预防或改善GCGR介导的病况、病症或疾病或者其一种或多种症状的方法,其包括向患有或者疑似患有这样的病况、病症或疾病的个体给药治疗有效量的本文中所提供的化合物(例如,式I或II的化合物(或二者的组合)或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药);或者其药物组合物。

[0026] 本文中还提供治疗、预防或改善对肝葡萄糖产生或血糖水平的降低有响应的病况、病症或疾病或者其一种或多种症状的方法,其包括向需要其的个体给药治疗有效量的本文中所提供的化合物(例如,式I或II的化合物(或二者的组合)或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药);或者其药物组合物。

[0027] 此外,本文中还提供调节胰高血糖素受体的生物活性的方法,其包括使所述受体与一种或多种本文中所提供的化合物(例如,式I或II的化合物(或二者的组合)或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药);或者其药物组合物接触。

[0028] 参考下文的详细说明,可更加清楚地了解本实施方案的这些及其他方面。

[0029] 附图简述

[0030] 图1为多晶型物形式A的X射线粉末衍射("XRPD")图谱。

[0031] 图2为多晶型物形式A的HPLC色谱图。

[0032] 图3为多晶型物形式A的溶解度试验中的残留物的XRPD叠加(部分1)。

[0033] 图4为多晶型物形式A的溶解度试验中的残留物的XRPD叠加(部分2)。

[0034] 图5为在光下1周及2周后的多晶型物形式A的固体稳定性的HPLC叠加。

[0035] 图6为在光下1周及2周后的多晶型物形式A的固体稳定性的XRPD。

[0036] 图7A显示多晶型物形式A的pH测定(使用80v%MeOH作为初始共溶剂)的离子化图。

[0037] 图7B显示多晶型物形式A的pH测定(使用80v%MeOH作为初始共溶剂)的滴定图。

- [0038] 图8A显示多晶型物形式A的pH测定(使用60v%DMSO作为初始共溶剂)的离子化图。
- [0039] 图8B显示多晶型物形式A的pH测定(使用60v%DMSO作为初始共溶剂)的滴定图。
- [0040] 图9A显示多晶型物形式A的pH测定(使用60v%二氧杂环己烷作为初始共溶剂)的离子化图。
- [0041] 图9B显示多晶型物形式A的pH测定(使用60v%二氧杂环己烷作为初始共溶剂)的滴定图。
- [0042] 图10A显示多晶型物形式A的紫外线测定(使用60v%DMSO作为初始共溶剂)的波长光谱图。
- [0043] 图10B显示多晶型物形式A的紫外线测定(使用60v%DMSO作为初始共溶剂)的pH光谱图。
- [0044] 图10C显示多晶型物形式A的紫外线测定(使用60v%DMSO作为初始共溶剂)的pH光谱图。
- [0045] 图10D显示多晶型物形式A的紫外线测定(使用60v%DMSO作为初始共溶剂)的物种分布图。
- [0046] 图10E显示多晶型物形式A的紫外线测定(使用60v%DMSO作为初始共溶剂)的摩尔吸收图。
- [0047] 图10F显示多晶型物形式A的紫外线测定(使用60v%DMSO作为初始共溶剂)的PCA特征矢量图。
- [0048] 图11显示多晶型物形式A在水中的固有溶出曲线。
- [0049] 图12显示多晶型物形式A在水于20分钟内的固有溶出曲线。
- [0050] 图13A显示多晶型物形式A的动态蒸汽吸附(“DVS”)等温线图。
- [0051] 图13B显示多晶型物形式A质量及湿度的变化(以时间的函数的形式)。
- [0052] 图14为多晶型物形式A在吸湿性试验之前/之后的XRPD叠加。
- [0053] 图15为化合物1于DMSO中的¹H NMR光谱。
- [0054] 图16为化合物1的XRPD图谱。
- [0055] 图17为化合物1的钠盐的无定型的XRPD图谱。
- [0056] 图18为化合物1的钠盐的结晶固体的XRPD图谱。
- [0057] 图19为多晶型物形式B的XRPD。
- [0058] 图20为多晶型物形式B的差示扫描量热法(“DSC”)结果。
- [0059] 图21为多晶型物形式B的热重分析(“TGA”)结果。
- [0060] 图22A显示多晶型物形式B的10,000倍放大率的扫描电子显微镜(“SEM”)影像。
- [0061] 图22B显示多晶型物形式B的18,000倍放大率的SEM影像。
- [0062] 图23A显示多晶型物形式B的DVS等温线实验的循环1。
- [0063] 图23B显示多晶型物形式B的DVS等温线实验的循环2。
- [0064] 图24显示多晶型物形式C的XRPD图谱。
- [0065] 图25显示多晶型物形式C的DSC结果。
- [0066] 图26显示多晶型物形式C的TGA结果。
- [0067] 图27A显示多晶型物形式C的2,300倍放大率的SEM影像。
- [0068] 图27B显示多晶型物形式C的6,000倍放大率的SEM影像。

[0069] 图28A显示多晶型物形式C的DVS等温线实验的循环1。

[0070] 图28B显示多晶型物形式C的DVS等温线实验的循环2。

[0071] 图29显示多晶型物形式A的DSC结果。

[0072] 图30显示多晶型物形式A的粒径分布的图表。

[0073] 图31显示未研磨的多晶型物形式A的XRPD图谱。

[0074] 图32显示研磨的多晶型物形式A的XRPD图谱。

[0075] 图33显示多晶型物形式A的TGA结果。

[0076] 图34显示研磨的多晶型物形式A的DSC结果。

[0077] 图35显示制备多晶型物形式B的第一种操作的流程图。

[0078] 图36显示制备多晶型物形式B的第二种操作的流程图。

[0079] 图37显示制备多晶型物形式C的第一种操作的流程图。

[0080] 图38显示制备多晶型物形式C的第二种操作的流程图。

[0081] 发明详述

[0082] 定义

[0083] 将一些术语定义如下,以促进对于本文中所阐述的公开内容的理解。

[0084] 一般而言,本文中所使用的命名法以及本文中所描述的有机化学、药物化学和药理学的实验操作为公知的且常用于本领域中。除非另有定义,本文中所用的所有技术及科学术语通常具有与本领域技术人员普遍所理解的相同的含有。

[0085] 在本说明书及所附的权利要求书中,单数形式“a”、“an”和“the”包括复数的所指对象,除非上下文中另有明确的说明。术语“a”(或者“an”)以及“一个/种或多个/种”及“至少一个/种”在本文中为可互换地使用。在某些方面中,术语“a”或者“an”意指“单个”。在其他方面中,“a”或者“an”包括“二个/种或更多个/种”或者“多个/种”。

[0086] 此外,本文中所用的“和/或”被视为二个指明特征或组分中的每一个在有或无对方的情况下的具体公开。因此,在本文中,用于诸如“A和/或B”的短语中的术语“和/或”意图包括“A及B”、“A或B”、“A(单独)”以及“B(单独)”。同样地,用于诸如“A、B和/或C”的短语中的术语“和/或”意图涵盖各个下列方面:A、B和C;A、B或C;A或C;A或B;B或C;A和C;A和B;B和C;A(单独);B(单独);以及C(单独)。

[0087] 术语“化合物1”是指单一对映异构体(R)-2-(4-(2-(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-4-基)-3-氧代-3-((2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)丙基)苯甲酰胺基)乙烷-1-磺酸。

[0088] 术语“个体”是指动物,其包括(但不限于):灵长类(例如,人类)、牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔子、大鼠或小鼠。在本文中,在提及例如哺乳动物个体(诸如人类个体)时,术语“个体”及“患者”可互相交换使用。

[0089] 术语“治疗”意指包括改善或排除病症、疾病或病况,或者是与所述病症、疾病或病况有关的一种或多种症状;或者改善或根除所述病症、疾病或病况本身的原因。

[0090] 术语“预防”意指包括延迟和/或避免病症、疾病或病况和/或其伴随的一种或多种症状的发作;阻止个体得病;或者降低个体罹患病症、疾病或病况的风险的方法。

[0091] 术语“治疗有效量”意指包括给药时足以预防被治疗的病症、疾病或病况的一种或多种症状的发展、或者将其改善至一些程度的化合物的量。术语“治疗有效量”还指足以引

起研究人员、兽医、医生或临床医师所寻求的细胞、组织、系统、动物或人类的生物或医学反应的化合物的量。

[0092] 术语“IC₅₀”是指在测量反应的测定中,最大反应的50%抑制所需的化合物的量、浓度或剂量。

[0093] 术语“药学上可接受的载体”、“药学上可接受的赋形剂”、“生理上可接受的载体”或“生理上可接受的赋形剂”是指药学上可接受的材料、组分或媒介物,诸如,液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包囊材料。在一个实施方案中,各组分就可与药制剂内的其他成分相容的方面而言,为“药学上可接受的”,且适用于与人类及动物的组织或器官接触,而没有过度的毒素、刺激性、过敏反应、免疫原性或者其他问题或并发症,与合理的利益/风险比相符。参见:Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第21版,Lippincott Williams&Wilkins:Philadelphia,PA,2005;Handbook of Pharmaceutical Excipients,第5版,Rowe等人编辑,The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association:2005;以及Handbook of Pharmaceutical Additives,第3版,Ash和Ash编辑,Gower Publishing Company:2007;Pharmaceutical Preformulation and Formulation,Gibson编辑,CRC Press LLC:Boca Raton,FL.2004(援引加入本文)。

[0094] 术语“约”或“大约”意指本领域技术人员所确定的对于一特定数值的可接受误差,其部分取决于该数值是如何测量或测定的。在一些实施方案中,“约”或“大约”意指在1、2、3或4个标准偏差内。在某些实施方案中,“约”或“大约”意指在一给定数值或范围的50%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或0.05%内。

[0095] 术语“活性成分”及“活性物质”是指一化合物,将其单独或与一种或多种药学上可接受的赋形剂组合向患者给药,以治疗、预防或改善病况、病症或疾病的一种或多种症状。本文所用的“活性成分”及“活性物质”可为本文中所述的化合物的旋光性异构物。

[0096] 术语“药物”、“治疗剂”以及“化学治疗剂”是指向个体给药以治疗、预防或改善病况、病症或疾病的一种或多种症状的化合物或其药物组合物。

[0097] 术语“胰高血糖素受体”或“GCGR”是指胰高血糖素受体蛋白或其变体,其能够在体外或体内介导细胞对于胰高血糖素的反应。GCGR变体包括与天然GCGR基本上同源的蛋白,例如与天然GCGR的氨基酸序列相比,具有一个或多个天然或非天然存在的氨基酸缺失、插入或取代的蛋白(例如,GCGR衍生物、同源物及片段)。在某些实施方案中,GCGR变体的氨基酸序列与天然GCGR具有至少约80%相同性,至少约90%相同性,或至少约95%相同性。在某些实施方案中,GCGR为人胰高血糖素受体。

[0098] 术语“胰高血糖素受体拮抗剂”或“GCGR拮抗剂”是指,例如,部分或完全阻断、降低、预防、抑制或下调GCGR活性的化合物。这些术语还指结合至GCGR、延迟其激活、使其失活或使其去敏感的化合物。GCGR拮抗剂可通过干扰胰高血糖素与GCGR的相互作用而作用。胰高血糖素受体拮抗剂包括例如:US20040014789、US20040152750A1、W004002480A1、第6,881,746B2号美国专利、W003053938A1、US20030212119、US20030236292、W003048109A1、W003048109A1、W000069810A1、W002040444A1、第6,875,760B2号美国专利、US20070015757A、W004050039A2、US20060116366A1、W004069158A2、W005121097A2、W005121097A2、W007015999A2、US20070203186A1、US20080108620A1、US20060084681A1、W004100875A2、W005065680A1、US20070105930A1、第7,301,036B2号美国专利、

US20080085926A1、W008042223A1、W007047177A1、US20070088071A1、W007111864A2、W006102067A1、W007136577A2、W006104826A2、W005118542A1、W005123668A1、W006086488、W007106181A2、W007114855A2、US200/024%88A1、W007123581A1、W006086488A2、W007120270A2、W007120284A2和US20080125468A1。手性胰高血糖素受体拮抗剂包括例如W02008098244、US8710236、US9169201、US9701626、W02010019830A1、US8907103B2、US9783494B2、W02015191900和US20170216229。

[0099] 术语“GCGR介导的病况、病症或疾病”是指特征在于不适当的，例如低于或大于正常的GCGR活性的病况、病症或疾病。不适当的GCGR功能活性可能是由于下列而发生：胰高血糖素浓度的增加；通常不表达GCGR的细胞内的GCGR表达；导致例如异常的血糖水平的GCGR表达或细胞内活化程度增加；或GCGR表达减少。GCGR介导的病况、病症或疾病可完全或部分通过不适当的GCGR活性介导的。GCGR介导的病况、病症或疾病为其中GCGR的调节导致对潜在的症状、病况、病症或疾病造成一些影响，例如，GCGR拮抗剂对于至少一些被治疗的患者产生一些改善。

[0100] 术语“旋光性”是指具有下列对映体过量的分子集合：不小于约50%、不小于约70%、不小于约80%、不小于约90%、不小于约91%、不小于约92%、不小于约93%、不小于约94%、不小于约95%、不小于约96%、不小于约97%、不小于约98%、不小于约99%、不小于约99.5%或不小于约99.8%。

[0101] 在描述旋光性化合物时，前缀R及S被用来表示分子关于其手性中心的绝对构型。(+)及(-)用来表示化合物的旋光性，即偏振光平面被旋光性化合物所旋转的方向。(-)前缀表示化合物为左旋的，即，化合物向左或者逆时针旋转偏振光平面。(+)前缀表示化合物是右旋的，即化合物向右或者顺时针旋转偏振光平面。然而，旋光性的标记(+)和(-)与分子的绝对构型R和S无关。

[0102] 术语“溶剂合物”是指还包含通过非共价分子间力结合的化学计量或非化学计量的量的溶剂的本文中所提供的化合物或其盐。当所述溶剂为水时，所述溶剂合物即为水合物。当所述溶剂包含乙醇时，所述化合物可为乙醇溶剂合物。

[0103] “结合”意指目标化合物与目标靶(例如受体)的特定缔合。

[0104] 本文所用的术语“结晶/晶体”及相关术语在用于描述物质、组分或产物时，意指所述物质、组分或产物经X射线衍射测定为结晶的/晶体。参见例如Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,Mack Publishing,Easton PA,173(1990);The United States Pharmacopeia,第23版,1843-1844(1995)(援引加入本文)。

[0105] 本文所用的“共晶”意指在室温下由H键合的两种或更多种独特固体所组成的结晶物质。

[0106] “糖尿病”是指与葡萄糖耐受受损有关的异源的病症组。本领域已公知其诊断及表征，包括前驱糖尿病、I型和II型糖尿病以及以葡萄糖耐受受损为特征的多种症状、空腹血糖受损以及异常糖基化的血红蛋白。其特征为：高血糖症、糖尿、酮症酸中毒、神经病或肾病、肝葡萄糖生成增加、在各种组织中的胰岛素抵抗、胰腺中胰岛素分泌不足以及增强或难以控制的胰高血糖素分泌。

[0107] 术语“EC₅₀”是指在测量反应的测定中，观察到最大反应的50%时的化合物的量、浓度或剂量。

[0108] 术语“对映体过量百分比(%ee)”是指光学纯度。其为通过使用下式获得：

$$[0109] \quad \frac{[R] - [S]}{[R] + [S]} \times 100 = \% R - \% S$$

[0110] 其中[R]为R异构物的量,且[S]为S异构物的量。当R为优势的异构物时,此提供% ee。

[0111] 术语“对映纯的”是指以下化合物,其包含:至少约80重量%的指定的对映异构体以及至多约20重量%的其他对映异构体或者一种或多种其他立体异构物、至少约90重量%的指定的对映异构体以及至多约10重量%的其他对映异构体或者一种或多种其他立体异构物、至少约95重量%的指定的对映异构体以及至多约5重量%的其他对映异构体或者一种或多种其他立体异构物、至少约96.6重量%的指定的对映异构体以及至多约3.4重量%的其他对映异构体或者一种或多种其他立体异构物、至少约97重量%的指定的对映异构体以及至多约3重量%的其他对映异构体或者一种或多种其他立体异构物、至少约98重量%的指定的对映异构体以及至多约2重量%的其他对映异构体或者一种或多种其他立体异构物、至少约99重量%的指定的对映异构体以及至多约1重量%的其他对映异构体或者一种或多种其他立体异构物、至少约99.5重量%的指定的对映异构体以及至多约0.5重量%的其他对映异构体或者一种或多种其他立体异构物,或者至少约99.9重量%的指定的对映异构体以及至多约0.1重量%的其他对映异构体或者一种或多种其他立体异构物。在某些实施方案中,重量基于化合物的总重量。

[0112] 本文所用的术语“手性”包括具有与其镜像不重叠的性质的化合物。

[0113] 术语“胰岛素抵抗”在临床上为定义为已知量的外源或内源胰岛素增加全身葡萄糖吸收及利用的能力受损。

[0114] 术语“糖耐量减低(IGT)”是指已知在形成明显2型糖尿病之前的病况。其特征在于餐后异常血糖偏移。糖耐量减低及相关症状的诊断及表征是本领域公知的。

[0115] 术语“酮症”是指以身体组织内的酮体水平升高为特征的代谢状态,其为诸如糖尿病的病况的典型病理,或者可以是碳水化合物的量非常低的饮食的后果。

[0116] 术语“酮症酸中毒”是指与高浓度的酮体(由脂肪酸的分解及氨基酸脱氨作用所形成的)有关的代谢状态。人体内所产生的两种常见酮类为乙酰乙酸以及β-羟基丁酸酯。酮症酸中毒的三个常见原因为酒精、饥饿以及糖尿病,其分别导致酒精性酮症酸中毒、饥饿性酮症酸中毒以及糖尿病酮症酸中毒。在酮症酸中毒中,身体无法充分地调节酮的产生,致使酮酸严重蓄积,而使得血液的pH实质性降低。

[0117] 术语“糖尿病酮症酸中毒”是指于不受控制的糖尿病患者体内观察到的导致酮体(例如,乙酰乙酸及β-羟基丁酸)产生增加的病况。

[0118] 本文提及关于有机基团或化合物的“低级”分别将这样的基团或化合物限定为包含至多6个碳原子(包括6个)。一个方面将有机基团或化合物提供为包含至多4个碳原子(包括4个)。另一个方面提供包含1-3个碳原子的有机基团或化合物。这样的基团可为直链、支链或环状的。

[0119] “代谢病”包括诸如以下疾病和病况:肥胖症、糖尿病和脂质病症例如高胆固醇血症、高脂血症、高甘油三酯血症,以及与脂蛋白、脂质、糖类和胰岛素的异常水平相关的病症例如代谢综合征X、糖尿病、糖耐量减低、动脉粥样硬化、冠状动脉疾病、心血管疾病。关于诊

断和表征这些病况和相关综合征的标准为本领域所熟知。

[0120] 本文所用的术语“多晶型物”是指化合物或者其盐、水合物或溶剂合物的晶体形式,其以特定的晶体堆积排列。所有的多晶型物具有相同的元素组成。本文所用的术语“结晶/晶体”是指由有秩序排列的结构单元所组成的固态形式。相同化合物或者其盐、水合物或溶剂合物的不同晶体形式源自固体状态内的分子的不同堆积,这导致不同的晶体对称性和/或晶胞参数。不同的晶体形式通常具有不同的X射线衍射图谱、红外线光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光学及电子性质、稳定性及溶解度。重结晶溶剂、结晶速率、储存温度及其他因素可导致一种晶体形式占优势。化合物或者其盐、水合物或溶剂合物的各种多晶型物可通过在不同的条件下结晶来制备。

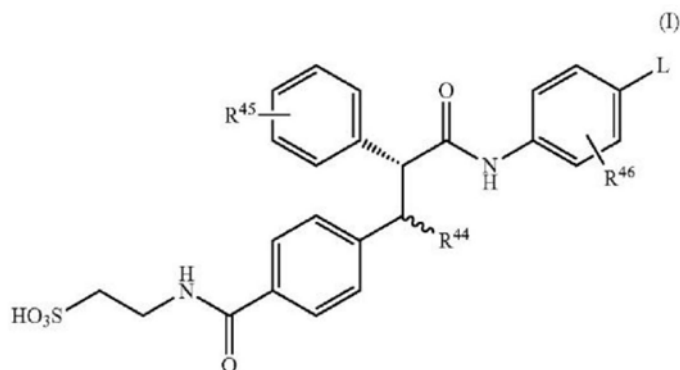
[0121] 晶体形式最常通过X射线粉末衍射(XRPD)来表征。反射的XRPD图谱(峰,通常以2- θ 度数表示)一般被视为特定晶体形式的指纹。XRPD峰的相对强度可特别根据样品制备技术、晶体大小分布、滤器、样品安装程序以及所使用的特定仪器而有大的变化。在一些情况下,根据仪器类型或设定,可能观察到新的峰或者有既存的峰消失。在一些情况下,根据仪器的类型或设定、仪器的敏感度、测量条件和/或晶体形式的纯度,XRPD图谱内的任何特定峰可以单峰、双重峰、三重峰、四重峰或多重峰的形式出现。在一些情况下,XRPD内的任何特定峰可以对称形状或非对称形状(例如,有肩峰)出现。此外,仪器的变化及其他因素可能影响2- θ 值。理解这些变化的本领域技术人员能够使用XRPD以及使用其它已知的理化技术来区分或断定特定晶体形式的定义性特征或特性。

[0122] 本文所用的“前药”是指在给药至生物系统时会因自发的化学反应、酶催化的化学反应和/或代谢化学反应或者其任何组合而产生生物活性化合物的任何化合物。标准的前药使用连接至药物的官能团(例如HO-、HS-、HOOC-、-NHR)的基团而形成,其可在体内断裂。标准的前药包括(但不限于):羧酸酯类(其中所述基团为烷基、芳基、芳烷基、酰氧基烷基、烷氧羰基氧基烷基),还有羟基的酯类、硫醇及胺类(其中连接的基团为酰基基团、烷氧羰基、氨基羰基)、磷酸酯或硫酸酯。所说明的基团仅作为示例,并非穷举,且本领域技术人员可制备其他种类的前药。本文中所公开的式I或II的化合物的这样的前药属于此范围。前药必须进行一些形式的化学转换,以产生具有生物活性或为具有生物活性化合物的前体的化合物。在一些情况下,所述前药具有生物活性(通常为小于药物本身),且用来通过改善的口服生物利用度和/或药效半衰期等,来改善药物功效或安全性。化合物的前药形式可被利用来例如改善生物利用度、改善个体可接受性(诸如通过遮蔽或减少不良的特性,如苦味或胃肠刺激性)、改变溶解度(诸如,供静脉内使用)、提供长期或持续性释药或递送、改善配制的简易度或提供化合物的部位特异性递送。前药描述于:The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action,Richard B.Silverman,Academic Press,San Diego,1992.第8章:"Prodrugs and Drug delivery Systems"pp.352-401;Design of Prodrugs,H.Bundgaard编辑,Elsevier Science,Amsterdam,1985;Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs,E.B.Roche编辑,American Pharmaceutical Association,Washington,1977;以及Drug Delivery Systems,R.L.Juliano编辑,Oxford Univ.Press,Oxford,1980;将其全部援引加入本文。

[0123] a. 化合物

[0124] 一些实施方案涉及以下式I的化合物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药:

[0125]



[0126] 其中

[0127] R^{44} 为H、 CH_3 或 CH_3CH_2 ;

[0128] R^{45} 为 C_{1-6} -烷基、烯基、烷氧基、 C_{3-6} -环烷基、 C_{4-8} -环烯基、 C_{4-8} -双环烯基、芳基或杂芳基,其中的任一个可任选地被一个或多个选自下列的取代基取代: C_{1-6} 烷基、 CF_3 、F、CN或 OCF_3 ;

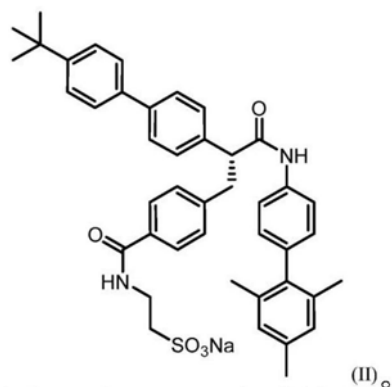
[0129] L为苯基、茚基、苯并噁唑-2-基、 C_{3-6} -环烷基、 C_{4-8} -环烯基或者 C_{4-8} -双环烯基,其中的任一个可任选地被一个或多个选自下列的取代基取代:F、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 或CN;并且

[0130] R^{46} 表示一或多个选自下列的取代基:H、F、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 或CN。

[0131] 术语“烷基”、“烯基”、“烷氧基”、“环烷基”、“环烯基”、“双环烯基”、“芳基”、“杂芳基”、“苯基”、“茚基”以及“任选地被取代”在第10,076,504号专利中定义,将其以其整体援引加入本文。

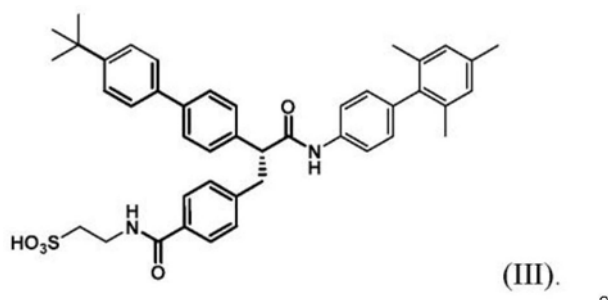
[0132] 一些实施方案涉及以下式II的化合物:

[0133]



[0134] 一些实施方案涉及化合物1,其如以下式III所描绘:

[0135]



[0136] 在一些实施方案中,式I、II或III的化合物包括单一对映异构体。一些实施方案涉及式I、II、或III的化合物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药的特定多晶型物或晶

体结构。一些实施方案涉及化合物(R)-2-(4-(2-(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-4-基)-3-氧代-3-((2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)丙基)苯甲酰胺基)乙烷-1-磺酸钠的形式A,其由图1的XRPD图谱表征。

[0137] 在某些实施方案中,与同一化合物的所有其他对映异构体或组合物中存在的其他非对映异构体的总百分比相比,单一对映异构体为>70%、>80%、>85%、>90%、>91%、>92%、>93%、>94%、>95%、>96%、>97%、>98%或>99%。

[0138] 另一方面提供式I、II或III的化合物的盐(包括药学上可接受的盐)以及包含式I、II或III的化合物的药学上可接受盐的药物组合物。式I、II或III的化合物的盐包括无机碱加成盐(诸如钠、钾、锂、钙、镁、铵、铝盐)或者有机碱加成盐。在一个实施方案中,所述有机碱包括(但不限于):二苄基胺、咪唑、1-(2-羟乙基)吡咯烷、乙二胺、二乙胺、二乙醇胺、苄胺、乙醇胺、甲胺、哌嗪、三(羟甲基)氨基甲烷、二甲基乙醇胺、赖氨酸、精氨酸、牛磺酸、胆碱、N-甲基-D-葡萄糖胺、甜菜碱、苄乙苄胺(benethamine)、二苄基-1-脯氨酸、锂、N-甲基麻黄碱、(S) α甲基苄胺或S-(+)-脯氨酸。

[0139] 在一个实施方案中,式I、II或III的化合物的盐的阳离子与阴离子的摩尔比为约0至约10、约0.1至约9、约0.2至约8、约0.3至约7、约0.4至约6、约0.5至约5、约0.6至约4、约0.7至约3、约0.8至约2及约0.9至约1。在另一实施方案中,式I、II或III的化合物的盐的阳离子与阴离子的摩尔比为约0.1、约0.2、约0.3、约0.4、约0.5、约0.6、约0.7、约0.8、约0.9、约1、约2、约3、约4、约5、约6、约7、约8、约9及约10。

[0140] 另一方面提供式I、II或III的化合物的无水物、水合物及溶剂合物以及包含式I、II或III的化合物的药学上可接受的无水物、水合物或溶剂合物的药物组合物。包括式I、II或III的化合物的游离形式或盐的无水物、水合物或溶剂合物。水合物包括,例如半水合物、单水合物、二水合物、三水合物、四水合物、五水合物以及倍半水合物。

[0141] 式I、II或III的化合物的活性也可根据,例如第9,701,626号美国专利的实施例A的方法,用取代50%的人胰高血糖素受体的放射性标记的胰高血糖素所需的化合物浓度(IC₅₀值)来描述。在一个实施方案中,式I、II或III的化合物的IC₅₀值为小于<10,000nM、9,000nM、8,000nM、7,000nM、6,000nM、5,000nM、4,000nM、3,000nM、2,000nM、1,000nM、900nM、800nM、700nM、600nM、500nM、400nM、300nM、200nM、100nM、90nM、80nM、70nM、60nM、50nM、40nM、30nM、25nM、20nM、15nM、10nM或5nM。

[0142] 另一选择是,式I、II或III的化合物的活性可用各种物种的肝细胞中的胰高血糖素的功能拮抗所需的化合物的浓度来描述。在一个实施方案中,式I、II或III的化合物的EC₅₀值为小于<10,000nM、9,000nM、8,000nM、7,000nM、6,000nM、5,000nM、4,000nM、3,000nM、2,000nM、1,000nM、900nM、800nM、700nM、600nM、500nM、400nM、300nM、200nM、100nM、90nM、80nM、70nM、60nM、50nM、40nM、30nM、25nM、20nM、15nM、10nM或5nM。

[0143] 本文中所公开的式I、II或III的化合物还在动物体内呈现出降低血糖的能力。在某些方面中,禁食或非禁食(自由进食)动物体内的循环血糖可降低10%至100%。降低100%是指血糖水平完全正常,而非0%的血糖水平。大鼠的正常血糖例如为大约80mg/dl(禁食)及大约120mg/dl(进食)。因此,本文中涵盖的是通过给药例如10mg/kg的式I、II或III的化合物,使得禁食或自由进食的动物(例如大鼠)的过量循环血糖水平降低至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%或100%的方法。

[0144] b. 固态形式

[0145] 本公开还涉及化合物1或其盐的固态形式。如同所有的药物化合物及组合物,化合物1或其盐的化学及物理性质就其商业研发而言是重要的。这些性质包括(但不限于):(1)堆积性质(packing properties),诸如摩尔体积、堆密度以及吸湿性,(2)热力学性质,诸如熔点、蒸气压以及溶解度,(3)动力学性质,诸如溶出速率及稳定性(包括在环境条件下的稳定性,特别是对于水分以及在储存条件下的稳定性),(4)表面性质,诸如表面积、润湿性、界面张力及形状,(5)机械性质,诸如,硬度、抗张强度、压实性、处置、流动性及掺合;以及(6)过滤性质。这些性质可影响例如化合物及包含所述化合物的药物组合物的加工及储存。

[0146] 与化合物的其他固态形式相比,在这些性质上的一种或多种有改善的化合物1的固态形式是期望的。分离出可在商业规模上制备并配制的所述化合物的药学上可接受的固态形式一直是个挑战。

[0147] A. 化合物1的无定型游离酸

[0148] 在一个实施方案中,化合物1的游离酸的固态形式为无定型的。在另一实施方案中,化合物1的无定型游离酸的特征为具有基本上如图16所示的XRPD图谱。

[0149] 在一个实施方案中,所述无定型游离酸通过使化合物1的盐与溶剂中的酸反应来制备。在一个实施方案中,化合物1的盐选自:钠盐、钾盐以及钙盐。在一个实施方案中,所述盐为钠盐。在另一实施方案中,反应中所用的酸为盐酸。在一个实施方案中,所述溶剂为(但不限于)水、醇或其混合物。在一个实施方案中,所述溶剂为含水的甲醇、乙醇或异丙醇。

[0150] B. 化合物1的无定型钠盐

[0151] 在一个实施方案中,本文中提供化合物1的无定型钠盐。在另一实施方案中,化合物1的无定型钠盐的特征为具有基本上如图17所示的XRPD图谱。

[0152] 在一个实施方案中,化合物1的无定型钠盐通过使化合物1的游离酸与溶剂中的碱性钠物质反应来制备。在一个实施方案中,所述碱性钠物质为(但不限于)甲醇钠、乙酸钠、氢氧化钠、碳酸氢钠或碳酸钠。在另一实施方案中,所述溶剂为乙醇或乙酸乙酯。

[0153] C. 多晶型物形式A

[0154] 在另一方面中,本文中提供化合物1的钠盐的结晶多晶型物(形式A)。在一个实施方案中,所述多晶型物形式A为溶剂合物。在另一实施方案中,所述多晶型物形式A为乙醇溶剂合物。在另一实施方案中,所述多晶型物形式A为水合物。

[0155] 在一个实施方案中,所述结晶多晶型物形式A的特征在于XRPD图谱中的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自:约4.2至约4.8度的峰、约6.7至约7.1度的峰、约9.0至约9.4度的峰、约10.8至约11.2度的峰、约11.1至约11.5度的峰、约11.7至约12.1度的峰、约13.5至约13.9度的峰、约21.2至约21.6度的峰以及约23.6至约24.0度的峰。

[0156] 在一个实施方案中,所述结晶多晶型物形式A的特征在于XRPD图谱中的一个或多个峰,其中所述一个或多个峰选自:在约4.7度的峰、在约7.0度的峰、在约9.3度的峰、在约11.0度的峰、在约11.4度的峰、在约11.9度的峰、在约13.8度的峰、在约21.4度的峰以及在约23.8度的峰。

[0157] 本领域技术人员会理解,XRPD图谱的一个或多个峰的任何特定峰可以单峰、双重峰或多重峰的形式出现,和/或可以对称形状或非对称形状出现,这取决于仪器的类型或设定、仪器的敏感度、测量条件和/或晶体形式的纯度。例如,在约7.0度的峰可以单峰、双重峰

或带肩的单峰的形式出现。

[0158] 在一个实施方案中,结晶多晶型物形式A的特征在于XRPD图谱中的在约4.7度的峰、在约7.0度的峰、在约9.3度的峰、在约11.0度的峰、在约11.4度的峰、在约11.9度的峰、在约13.8度的峰、在约21.4度的峰以及在约23.8度的峰。

[0159] 在一个实施方案中,当在室温下用Cu Ka1辐射测量时,结晶多晶型物形式A的XRPD图谱的特征在于在 4.7 ± 0.2 、 7.0 ± 0.2 及 11.9 ± 0.2 度 2θ 处的峰。

[0160] 在一个实施方案中,当在室温下用Cu Ka1辐射测量时,结晶多晶型物形式A的XRPD图谱的特征在于在 4.7 ± 0.2 、 7.0 ± 0.2 及 11.9 ± 0.2 度 2θ 处的峰,且进一步特征在于在 9.3 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 11.4 ± 0.2 、 13.8 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 23.8 ± 0.2 度 2θ 中的一个或多个处的峰。

[0161] 在一个实施方案中,当在室温下用Cu Ka1辐射测量时,结晶多晶型物形式A的XRPD图谱的特征在于在 4.7 ± 0.2 、 7.0 ± 0.2 、 11.9 ± 0.2 以及 13.8 ± 0.2 度 2θ 处的峰。

[0162] 在一个实施方案中,当在室温下用Cu Ka1辐射测量时,结晶多晶型物形式A的XRPD图谱的特征在于在 4.7 ± 0.2 、 7.0 ± 0.2 、 11.9 ± 0.2 以及 21.4 ± 0.2 度 2θ 处的峰。

[0163] 在一个实施方案中,当在室温下用Cu Ka1辐射测量时,结晶多晶型物形式A的XRPD图谱的特征在于在 4.7 ± 0.2 、 7.0 ± 0.2 、 11.9 ± 0.2 以及 23.8 ± 0.2 度 2θ 处的峰。

[0164] 在一个实施方案中,当在室温下用Cu Ka1辐射测量时,结晶多晶型物形式A的XRPD图谱的特征在于在 4.7 ± 0.2 、 7.0 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 11.9 ± 0.2 以及 21.4 ± 0.2 度 2θ 处的峰。

[0165] 在一个实施方案中,当在室温下用Cu Ka1辐射测量时,结晶多晶型物形式A的XRPD图谱的特征在于在 4.7 ± 0.2 、 7.0 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 11.9 ± 0.2 以及 23.8 ± 0.2 度 2θ 处的峰。

[0166] 在一个实施方案中,当在室温下用Cu Ka1辐射测量时,结晶多晶型物形式A的XRPD图谱的特征在于在 4.7 ± 0.2 、 7.0 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 11.9 ± 0.2 以及 21.4 ± 0.2 度 2θ 处的峰。

[0167] 在一个实施方案中,当在室温下用Cu Ka1辐射测量时,结晶多晶型物形式A的XRPD图谱的特征在于在 4.7 ± 0.2 、 7.0 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 11.9 ± 0.2 以及 23.8 ± 0.2 度 2θ 处的峰。

[0168] 在一个实施方案中,当在室温下用Cu Ka1辐射测量时,结晶多晶型物形式A的XRPD图谱的特征在于在表1所列出的位置 ± 0.2 度 2θ 处的峰。

[0169] 在一个实施方案中,当在室温下用Cu Ka1辐射测量时,结晶多晶型物形式A的XRPD图谱的特征在于下表A所列出的位置 ± 0.2 度 2θ 处的一个或多个峰。

[0170] 表A

[0171]

峰#	2 θ	相对响 度(%)
1	4.663	13.2
2	6.961	100.0
3	9.278	47.4
4	11.040	49.5
5	11.380	73.2
6	11.919	65.3
7	12.899	15.6
8	13.762	25.9
9	15.097	18.4
10	15.501	12.5
11	16.182	19.4
12	16.645	6.8
13	17.061	5.2
14	17.618	12.7
15	18.323	19.7
16	19.654	5.5
17	20.093	10.5
18	20.760	11.0
19	21.421	22.6
20	22.174	13.7
21	23.022	16.2
22	23.800	22.6
23	24.984	11.4
24	28.346	4.1
25	31.232	4.5
26	31.764	4.7
27	32.420	4.3
28	33.098	6.6
29	36.104	3.4
30	36.755	5.9

[0172] 在一个实施方案中,结晶多晶型物形式A具有基本上如图1所示的XRPD图谱。

[0173] 在一个实施方案中,未研磨的结晶多晶型物形式A具有基本上如图31所示的XRPD图谱。

[0174] 在一个实施方案中,未研磨的结晶多晶型物形式A的XRPD图谱的特征在于下表B所列出的位置 ± 0.2 度 2θ 处的一个或多个峰。

[0175] 表B

[0176]

峰#	2 θ	相对响度(%)
1	4.630°	9.2
2	5.187°	0.7
3	6.928°	100.0
4	6.946°	90.5
5	9.233°	40.0
6	9.497°	8.4
7	10.889°	9.4
8	11.539°	41.7
9	11.947°	11.7
10	13.011°	2.3
11	13.325°	1.7
12	13.858°	10.2
13	15.186°	0.7
14	15.028°	1.0
15	15.299°	2.6
16	16.186°	6.5
17	16.680°	0.7
18	17.434°	1.1
19	18.448°	1.9
20	19.052°	0.9
21	19.812°	1.3
22	20.049°	1.2
23	20.578°	0.8
24	20.844°	3.0
25	21.588°	1.0
26	22.050°	0.9
27	22.553°	0.8
28	23.164°	1.8
29	23.942°	1.3
30	24.589°	1.3
31	24.765°	1.1
32	26.182°	0.8

[0177] 在一个实施方案中,研磨的结晶多晶型物形式A具有基本上如图32所示的XRPD图谱。

[0178] 在一个实施方案中,研磨的结晶多晶型物形式A的XRPD图谱的特征在于下表C所列出的位置 ± 0.2 度 2θ 处的一个或多个峰。

[0179] 表C

[0180]

峰#	2 θ	相对响度(%)
0	5.175	11.5
1	7.122	100.0
2	7.568	5.5
3	9.540	62.5
4	11.378	75.8
5	11.921	66.0
6	13.082	11.7
7	14.268	7.3
8	14.765	21.6
9	15.091	8.9
10	15.960	5.5
11	16.192	14.6
12	16.679	9.1
13	17.214	13.2
14	17.700	9.5
15	17.971	9.0
16	18.406	13.5
17	20.445	9.6
18	20.572	9.7
19	21.493	14.2
20	22.587	11.8
21	23.879	10.5
22	24.544	6.1

[0181] 在一个实施方案中,结晶多晶型物形式A的粒度通过激光衍射分析仪来分析。所述测量提供数值 D_{10} 、 D_{50} 及 D_{90} ,分别代表在所述测量值之下发现有10%、50%及90%的进行测量的产物的颗粒。在一个实施方案中, D_{10} 为 $4\mu\text{m}$ 至约 $5\mu\text{m}$; D_{50} 为约 $15\mu\text{m}$ 至约 $18\mu\text{m}$; D_{90} 为约 $40\mu\text{m}$ 至约 $50\mu\text{m}$ 。在一个实施方案中,结晶多晶型物形式A特征在于以下至少之一:约 $4.39\mu\text{m}$ 的 D_{10} 、约 $16.10\mu\text{m}$ 的 D_{50} 和约 $43.18\mu\text{m}$ 的 D_{90} 。在一个实施方案中,结晶多晶型物形式A特征在于以下至少之一:约 $2.46\mu\text{m}$ 的 D_5 、约 $4.39\mu\text{m}$ 的 D_{10} 、约 $6.02\mu\text{m}$ 的 D_{15} 、约 $7.49\mu\text{m}$ 的 D_{20} 、约 $8.87\mu\text{m}$ 的 D_{25} 、约 $10.24\mu\text{m}$ 的 D_{30} 、约 $11.62\mu\text{m}$ 的 D_{35} 、约 $13.03\mu\text{m}$ 的 D_{40} 、约 $14.50\mu\text{m}$ 的 D_{45} 、约 $16.10\mu\text{m}$ 的 D_{50} 、约 $17.76\mu\text{m}$ 的 D_{55} 、约 $19.70\mu\text{m}$ 的 D_{60} 、约 $21.85\mu\text{m}$ 的 D_{65} 、约 $24.34\mu\text{m}$ 的 D_{70} 、约 $27.46\mu\text{m}$ 的 D_{75} 、约 $31.16\mu\text{m}$ 的 D_{80} 、约 $35.97\mu\text{m}$ 的 D_{85} 、约 $43.18\mu\text{m}$ 的 D_{90} 和约 $55.61\mu\text{m}$ 的 D_{95} 。在一个实施方案中,结晶多晶型物形式A的特征在于图30所显示的粒度。

[0182] 在一个实施方案中,结晶多晶型物形式A在以 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 的速率加热时,具有在约 34°C 至约 133°C 之间显示出约3.3%的重量损失的热重分析曲线。

[0183] 在一个实施方案中,结晶多晶型物形式A具有基本上如图33所示的热重分析曲线。

[0184] 在一个实施方案中,结晶多晶型物形式A在以 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 的速率加热时,具有包含在约 28°C 至约 92°C 之间的第一个吸热的差示扫描量热曲线。

[0185] 在一个实施方案中,结晶多晶型物形式A在以 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 的速率加热时,具有包含在约 60°C 至约 80°C 之间的第一个吸热的差示扫描量热曲线。

[0186] 在一个实施方案中,结晶多晶型物形式A在以10℃/分钟的速率加热时,具有包含在约201℃至约210℃之间的第二个吸热的差示扫描量热曲线。

[0187] 在一个实施方案中,结晶多晶型物形式A在以10℃/分钟的速率加热时,具有包含在约205℃至约208℃之间的第二个吸热的差示扫描量热曲线。

[0188] 在一个实施方案中,结晶多晶型物形式A在以10℃/分钟的速率加热时,具有包含在约225℃至约237℃之间的第三个吸热的差示扫描量热曲线。

[0189] 在一个实施方案中,结晶多晶型物形式A在以10℃/分钟的速率加热时,具有包含在约230℃至约235℃之间的第三个吸热的差示扫描量热曲线。

[0190] 在一个实施方案中,结晶多晶型物形式A在以10℃/分钟的速率加热时,具有包含在约241℃至约248℃之间的第四个吸热的差示扫描量热曲线。

[0191] 在一个实施方案中,结晶多晶型物形式A在以10℃/分钟的速率加热时,具有包含在约244℃至约246℃之间的第四个吸热的差示扫描量热曲线。

[0192] 在一个实施方案中,结晶多晶型物形式A在以10℃/分钟的速率加热时,具有包含起始点在约133.8℃且峰值点在约138.6℃的第一个吸热的差示扫描量热曲线。

[0193] 在一个实施方案中,结晶多晶型物形式A在以10℃/分钟的速率加热时,具有包含起始点在约206.7℃且峰值点在约210.7℃的第二个吸热的差示扫描量热曲线。

[0194] 在一个实施方案中,结晶多晶型物形式A在以10℃/分钟的速率加热时,具有包含起始点在约240.1℃且峰值点在约246.9℃的第三个吸热的差示扫描量热曲线。

[0195] 在一个实施方案中,结晶多晶型物形式A具有基本上如图29所示的差示扫描量热曲线。

[0196] 在一个实施方案中,结晶多晶型物形式A具有基本上如图34所示的差示扫描量热曲线。

[0197] 在一个实施方案中,结晶多晶型物形式A在以10℃/分钟的速率加热时,具有在约34℃至约133℃之间显示出约3.3%的重量损失的热重分析曲线;且具有包含在以10℃/分钟的速率加热时在约28℃至约92℃之间的第一个吸热、以10℃/分钟的速率加热时在约201℃至约210℃之间的第二个吸热、以10℃/分钟的速率加热时在约225℃至约237℃之间的第三个吸热和/或以10℃/分钟的速率加热时在约241℃至约248℃之间的第四个吸热的差示扫描量热曲线。在一个实施方案中,在以10℃/分钟的速率加热时,差示扫描量热曲线包含在约28℃至约92℃之间的第一个吸热。在另一实施方案中,在以10℃/分钟的速率加热时,差示扫描量热曲线包含在约201℃至约210℃之间的第二个吸热。在另一实施方案中,在以10℃/分钟的速率加热时,差示扫描量热曲线包含在约225℃至约237℃之间的第三个吸热。在另一实施方案中,在以10℃/分钟的速率加热时,差示扫描量热曲线包含在约241℃至约248℃之间的第四个吸热。

[0198] 在一个实施方案中,结晶多晶型物形式A在以10℃/分钟的速率加热时,具有在约34℃至约133℃之间显示出约3.3%的重量损失的热重分析曲线;且具有包含在以10℃/分钟的速率加热时在约60℃至约80℃之间的第一个吸热、以10℃/分钟的速率加热时在约205℃至约208℃之间的第二个吸热、以10℃/分钟的速率加热时在约230℃至约235℃之间的第三个吸热和/或以10℃/分钟的速率加热时在约244℃至约246℃之间的第四个吸热的差示扫描量热曲线。在一个实施方案中,在以10℃/分钟的速率加热时,差示扫描量热曲线包含

在约60℃至约80℃之间的第一个吸热。在另一实施方案中,在以10℃/分钟的速率加热时,差示扫描量热曲线包含在约205℃至约208℃之间的第二个吸热。在另一实施方案中,在以10℃/分钟的速率加热时,差示扫描量热曲线包含在约230℃至约235℃之间的第三个吸热。在另一实施方案中,在以10℃/分钟的速率加热时,差示扫描量热曲线包含在约244℃至约246℃之间的第四个吸热。

[0199] 在一个实施方案中,结晶多晶型物形式A在以10℃/分钟的速率加热时,具有在约34℃至约133℃之间显示出约3.3%的重量损失的热重分析曲线;且具有包含以10℃/分钟的速率加热时起始点在约133.8℃且峰值点在约138.6℃的第一个吸热、以10℃/分钟的速率加热时起始点在约206.7℃且峰值点在约210.7℃的第二个吸热和/或以10℃/分钟的速率加热时起始点在约240.1℃且峰值点在约246.9℃的第三个吸热的差示扫描量热曲线。

[0200] 在一个实施方案中,结晶多晶型物形式A具有如前文所描述的X射线衍射图谱,且还具有下列中的至少一个:(a)以10℃/分钟的速率加热时,在约34℃至约133℃之间显示出约3.3%的重量损失的热重分析曲线;以及包含在以10℃/分钟的速率加热时在约60℃至约80℃之间的第一个吸热、以10℃/分钟的速率加热时在约205℃至约208℃之间的第二个吸热、以10℃/分钟的速率加热时在约230℃至约235℃之间的第三个吸热和/或以10℃/分钟的速率加热时在约244℃至约246℃之间的第四个吸热的差示扫描量热曲线。在一个实施方案中,以10℃/分钟的速率加热时,差示扫描量热曲线包含在约60℃至约80℃之间的第一个吸热。在另一实施方案中,以10℃/分钟的速率加热时,差示扫描量热曲线包含在约205℃至约208℃之间的第二个吸热。在另一实施方案中,以10℃/分钟的速率加热时,差示扫描量热曲线包含在约230℃至约235℃之间的第三个吸热。在另一实施方案中,以10℃/分钟的速率加热时,差示扫描量热曲线包含在约244℃至约246℃之间的第四个吸热。

[0201] 在一个实施方案中,结晶多晶型物形式A具有如前文所描述的X射线衍射图谱,且还具有下列中的至少一个:(a)以10℃/分钟的速率加热时,在约34℃至约133℃之间显示出约3.3%的重量损失的热重分析曲线;以及(b)包含以10℃/分钟的速率加热时起始点在约133.8℃且峰值点在约138.6℃的第一个吸热、以10℃/分钟的速率加热时起始点在约206.7℃且峰值点在约210.7℃的第二个吸热和/或以10℃/分钟的速率加热时起始点在约240.1℃且峰值点在约246.9℃的第三个吸热的差示扫描量热曲线。

[0202] 在一个实施方案中,结晶多晶型物形式A具有如前文所述X射线衍射图谱,且还具有以10℃/分钟的速率加热时,在约34℃至约133℃之间显示出约3.3%的重量损失的热重分析曲线。

[0203] 在一个实施方案中,结晶多晶型物形式A具有如前文所述X射线衍射图谱,且还具有包含以10℃/分钟的速率加热时在约28℃至约92℃之间的第一个吸热、以10℃/分钟的速率加热时在约201℃至约210℃之间的第二个吸热、以10℃/分钟的速率加热时在约225℃至约237℃之间的第三个吸热和/或以10℃/分钟的速率加热时在约241℃至约248℃之间的第四个吸热的差示扫描量热曲线。

[0204] 在一个实施方案中,结晶多晶型物形式A具有如前文所述X射线衍射图谱;以10℃/分钟的速率加热时,在约34℃至约133℃之间显示出约3.3%的重量损失的热重分析曲线;和/或包含以10℃/分钟的速率加热时在约28℃至约92℃之间的第一个吸热、以10℃/分钟的速率加热时在约201℃至约210℃之间的第二个吸热、以10℃/分钟的速率加热时在约225

℃至约237℃之间的第三个吸热和/或以10℃/分钟的速率加热时在约241℃至约248℃之间的第四个吸热的差示扫描量热曲线。

[0205] 在一个实施方案中,结晶多晶型物形式A具有如前文所描述的X射线衍射图谱;和/或基本上如图29所示的差示扫描量热曲线。

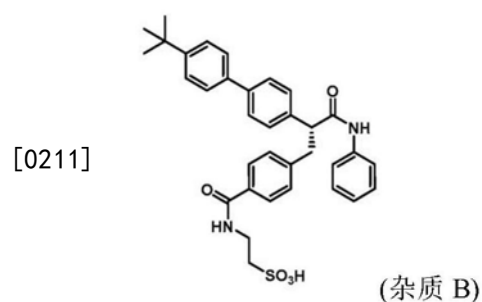
[0206] 在一个实施方案中,结晶多晶型物形式A具有如前文所描述的X射线衍射图谱;基本上如图33所示的热重分析曲线;和/或基本上如图34所示的差示扫描量热曲线。

[0207] 在一个实施方案中,结晶多晶型物形式A特征在于熔点。

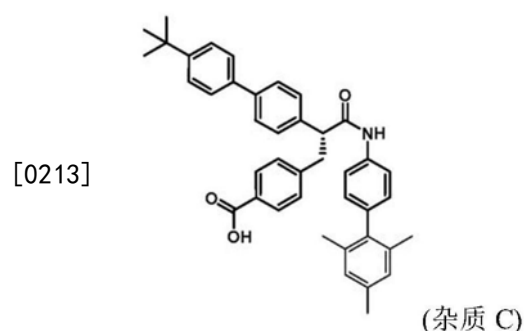
[0208] 在一个方面中,本文中提供制备结晶多晶型物形式A的方法。在一个实施方案中,所述方法包括:将化合物1的钠盐在第一溶剂中合并以生成第一混合物;将所述第一混合物加热至高于室温的温度持续约10分钟至2小时;将所述第一混合物过滤;将NaOH或NaHCO₃在乙醇/水中的溶液添加至所述第一混合物,以生成第二混合物;将所述混合物冷却;以及由所述第二混合物分离结晶多晶型物形式A。在一个实施方案中,化合物1的钠盐为无定型的。在一个实施方案中,所述第一溶剂包括乙醇、乙酸乙酯以及水。在另一实施方案中,所述第一溶剂包含乙醇及水。在优选的实施方案中,所述第一溶剂包含乙醇、乙酸乙酯以及水,质量比分别为364:9:8。在另一实施方案中,所述温度是约50℃至约80℃。

[0209] 在一个实施方案中,通过本文所描述的方法所达到的结晶多晶型物形式A的纯度大于90% (HPLC纯度)。在另一实施方案中,通过本文所描述的方法所达到的结晶多晶型物形式A的纯度大于91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或99.5% (HPLC纯度)。

[0210] 在一个实施方案中,检测出的杂质A的量小于0.1%、0.09%或0.08%。在另一实施方案中,检测出的杂质B的量小于0.2%、0.15%或0.12%。在另一实施方案中,检测出的杂质C的量为小于0.1%、0.08%或0.05%。在一些实施方案中,杂质A、B、或C中的一种或多种为共同检测出的。在实施例6及表6所描述的HPLC中,杂质A的保留时间为6.2分钟。杂质B为以下所描绘的化合物。



[0212] 杂质C为以下所描绘的化合物。



[0214] D. 多晶型物形式B

[0215] 在另一方面中,本文中提供化合物1的钙盐的结晶多晶型物(形式B)。

[0216] 在一个实施方案中,结晶多晶型物形式B具有基本上如图19所示的XRPD图谱。

[0217] 在一个实施方案中,当以20℃/分钟的速率加热时,结晶多晶型物形式B具有显示如下的热重分析曲线:在约110℃至约127℃之间的约3%至约4%的第一个重量损失;在约275℃至约310℃之间的约4%至约6%的第二个重量损失;和/或在约330℃至约500℃之间的约49%至约51%的第三个重量损失。在另一实施方案中,当以20℃/分钟的速率加热时,结晶多晶型物形式B具有显示如下的热重分析曲线:在约110℃至约127℃之间的约3.2%的第一个重量损失;在约275℃至约310℃之间的约5.2%的第二个重量损失;以及在约330℃至约500℃之间的约50.4%的第三个重量损失。

[0218] 在一个实施方案中,结晶多晶型物形式B具有基本上如图21所示的热重分析曲线。

[0219] 在一个实施方案中,结晶多晶型物形式B具有包含起始点在约241℃且峰值点在约244℃的第一个吸热的差示扫描量热曲线。

[0220] 在一个实施方案中,结晶多晶型物形式B具有基本上如图20所示的差示扫描量热曲线。

[0221] 在一个实施方案中,结晶多晶型物形式B具有如前文所描述的X射线衍射图谱,且还具有下列中的至少一个:(a)当以20℃/分钟的速率加热时,显示如下的热重分析曲线:在约110℃至约127℃之间的约3%至约4%的第一个重量损失;在约275℃至约310℃之间的约4%至约6%的第二个重量损失;和/或在约330℃至约500℃之间的约49%至约51%的第三个重量损失;以及(b)包含起始点在约241℃且峰值点在约244℃的第一个吸热的差示扫描量热曲线。

[0222] 在一个实施方案中,结晶多晶型物形式B具有如前文所描述的X射线衍射图谱,且还具有下列中的至少一个:(a)基本上如图21所示的热重分析曲线;以及(b)基本上如图20所示的差示扫描量热曲线。

[0223] 在一个实施方案中,结晶多晶型物形式B的特征在于熔点。

[0224] 在一个方面中,本文中提供制备结晶多晶型物形式B的方法。在一个实施方案中,所述方法包括:将化合物1与钙碱性物质在溶剂中合并;将所述混合物在比室温高的温度下搅拌约30分钟、约1小时或约2小时;然后在室温下搅拌约1小时、约2小时或约3小时;将固体过滤并干燥,以得到结晶多晶型物形式B。在一个实施方案中,所述溶剂选自:甲醇、2-丙醇以及乙醇。在另一实施方案中,所述温度为约60℃。在另一实施方案中,所述钙碱性物质为氢氧化钙。

[0225] 在一个实施方案中,制备结晶多晶型物形式B的方法还包括:在过滤后,用溶剂洗涤固体;将溶剂合并;将溶剂蒸发;以及干燥以得到结晶多晶型物形式B。在一个实施方案中,所述溶剂为甲醇。

[0226] E. 多晶型物形式C

[0227] 在另一方面中,本文中提供化合物1的钾盐的结晶多晶型物(形式C)。

[0228] 在一个实施方案中,结晶多晶型物形式C具有基本上如图24所示的XRPD图谱。

[0229] 在一个实施方案中,当以20℃/分钟的速率加热时,结晶多晶型物形式C具有显示如下的热重分析曲线:在约70℃至约80℃之间的约2%至约3%的第一个重量损失;在约275

℃至约420℃之间的约50%至约60%的第二个重量损失;和/或在约460℃至约480℃之间的约5%至约6%的第三个重量损失。在另一实施方案中,当以20℃/分钟的速率加热时,结晶多晶型物形式C具有显示如下的热重分析曲线:在约70℃至约80℃之间的约2.2%的第一个重量损失;在约275℃至约420℃之间的约55.1%的第二个重量损失;和/或在约460℃至约480℃之间的约5.3%的第三个重量损失。

[0230] 在一个实施方案中,结晶多晶型物形式C具有基本上如图26所示的热重分析曲线。

[0231] 在一个实施方案中,结晶多晶型物形式C具有包含起始点在约194℃且峰值点在约202.5℃的第一个吸热的差示扫描量热曲线。

[0232] 在一个实施方案中,结晶多晶型物形式C具有基本上如图25所示的差示扫描量热曲线。

[0233] 在一个实施方案中,结晶多晶型物形式C具有如前文所描述的X射线衍射图谱,且还具有下列中的至少一个:(a)在约70℃至约80℃之间的约2%至约3%的第一个重量损失;在约275℃至约420℃之间的约50%至约60%的第二个重量损失;和/或在约460℃至约480℃之间的约5%至约6%的第三个重量损失;以及(b)包含起始点在约194℃且峰值点在约202.5℃的第一个吸热的差示扫描量热曲线。

[0234] 在一个实施方案中,结晶多晶型物形式C具有如前文所描述的X射线衍射图谱,且还具有下列中的至少一个:(a)基本上如图26所示的热重分析曲线;以及(b)基本上如图25所示的差示扫描量热曲线。

[0235] 在一个方面中,本文中提供制备结晶多晶型物形式C的方法。在一个实施方案中,所述方法包括:将第一溶剂中的化合物1与钾碱性物质合并;将所述混合物搅拌约1至16小时、约2至15小时、约3至14小时、约4至13小时或者约5至12小时;将第一溶剂蒸发;添加第二溶剂;在约50℃至约80℃、约60℃至约75℃或约65℃至约70℃下,将所述混合物搅拌约0.5至约1小时;在室温下搅拌约1小时至3小时;通过过滤收集固体并进行干燥,以提供结晶多晶型物形式C。在一个实施方案中,将所述混合物在约70℃下搅拌约40分钟。在另一实施方案中,将所述混合物在室温下搅拌约2小时。

[0236] 在一个实施方案中,结晶多晶型物形式C的特征在于熔点。

[0237] 在另一实施方案中,制备结晶多晶型物形式C的方法包括:将第一溶剂中的化合物1与钾碱性物质及水混合;将反应混合物搅拌10分钟;添加二氯甲烷;用二氯甲烷萃取水层;收集有机层并将有机层蒸发,以得到固体;将第二溶剂添加至固体;于约50℃至约90℃、约60℃至约80℃或约70℃至约75℃下,将混合物搅拌约0.5小时至约2小时;在室温下,将所述混合物搅拌约1小时至3小时;通过过滤收集固体并进行干燥,以得到结晶多晶型物形式C。在一个实施方案中,将所述混合物在约75℃下搅拌约1小时。在另一实施方案中,将所述混合物在室温下搅拌约2小时。

[0238] 在一个实施方案中,所述第一溶剂为甲醇。在另一实施方案中,所述第二溶剂选自:2-丙醇、乙醇以及1:1混合的甲醇和水。在一个实施方案中,所述第二溶剂为乙醇。

[0239] c. 药物组合物

[0240] 本文中提供药物组合物,其包含本文中所提供的化合物(例如,式I或II的化合物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药)作为活性成分;与药学上可接受的媒介物、载体、稀释剂、赋形剂或其混合物组合。

[0241] 在另一实施方案中,所述药物组合物包含化合物1或其药学上可接受的盐,或者化合物1的一种或多种固态形式。在一些实施方案中,所述药物组合物包含化合物1或其药学上可接受的盐,或者化合物1或其药学上可接受的盐的一种或多种固态形式,与药学上可接受的媒介物、载体、稀释剂、赋形剂或其混合物组合。

[0242] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含化合物1或其药学上可接受的盐,或者化合物1的无定型游离酸,与药学上可接受的媒介物、载体、稀释剂、赋形剂或其混合物组合。

[0243] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含化合物1或其药学上可接受的盐,或者化合物1的无定型钠盐,与药学上可接受的媒介物、载体、稀释剂、赋形剂或其混合物组合。

[0244] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含化合物1或其药学上可接受的盐,或者结晶多晶型物形式A,与药学上可接受的媒介物、载体、稀释剂、赋形剂或其混合物组合。

[0245] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含化合物1或其药学上可接受的盐,或者结晶多晶型物形式B,与药学上可接受的媒介物、载体、稀释剂、赋形剂或其混合物组合。

[0246] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含化合物1或其药学上可接受的盐,或者结晶多晶型物形式C,与药学上可接受的媒介物、载体、稀释剂、赋形剂或其混合物组合。

[0247] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含约0.1重量%至约99重量%或更多的化合物1的一种或多种固态形式。用于成人治疗的剂量单位组合物内所含化合物1的一种或多种固态形式的量为例如约0.01mg至约2500mg、约0.1mg至约1000mg、约1mg至约1000mg、约1mg至约500mg、约0.1mg至约500mg、约0.1mg至约100mg、约0.5mg至约100mg、约1mg至约100mg、约10mg至约1000mg、约10mg至约500mg或约10mg至约100mg。在另一实施方案中,可以剂量单位形式给药的剂量或亚剂量包含约10mg、约25mg、约50mg、约75mg、约100mg、约250mg、约300mg、约400mg、约500mg、约600mg、约700mg、约800mg、约900mg或约1000mg的化合物1的一种或多种固态形式。

[0248] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含约0.1重量%至约99重量%或更多的多晶型物结晶固态形式的化合物1。在一个实施方案中,多晶型物结晶固态形式的化合物1为形式A。

[0249] 在一个实施方案中,本公开涉及制备药物组合物的方法,所述方法包括:(a)将活性成分(例如,化合物1或其药学上可接受的盐或者固态形式的化合物1)与一种另外的组合物组分的至少一部分混合,以形成干燥的造粒材料;(b)将干燥的造粒材料与剩余的组合物组分混合;以及(c)将所述组合物压缩形成药物组合物。在一个实施方案中,所述药物组合物为片剂。

[0250] 在一个实施方案中,压缩的片剂包含多晶型物结晶固态形式的化合物1。在一个实施方案中,多晶型物结晶固态形式的化合物1为形式A。

[0251] 在一个实施方案中,所述药物组合物为胶囊剂型。在一个实施方案中,所述胶囊剂型包含多晶型物结晶固态形式的化合物1。在一个实施方案中,所述多晶型物结晶固态形式的化合物1为形式A。

[0252] 所述药物组合物可配制成各种剂型,包括但不限于用于口服、胃肠外、皮下、肌肉、跨粘膜、吸入或局部/经皮给药的剂型。药物组合物还可配制为修饰释放的剂型,包括但不限于延迟释放、持续释放、延长释放、缓释、脉冲式释放、控释、加速释放、快速释放、靶向释放、程序化释放和胃内滞留剂型。这些剂型可按照本领域技术人员已知的常规方法和技术

来制备(参见Remington:The Science and Practice of Pharmacy,上述:Modified-Release Drug Deliver Technology,Rathbone等人编辑,Drugs and the Pharmaceutical Science,Marcel Dekker,Inc.:New York,NY,2003;Vol.126)(援引加入本文)。

[0253] 本文中提供的药物组合物可以单位剂型或多剂型提供。本文中所用的单位剂型是指如本领域已知、适合向个体给药的物理上不连续的单位。单位剂型的实例包括安瓿瓶、注射器和单独包装的片剂和胶囊剂。单位剂型可分部份或其倍数进行给药。

[0254] 本文中提供的药物组合物可一次给药或相隔一定时间多次给药。应理解的是,精确的剂量和治疗持续时间可随着被治疗的患者的年龄、重量和病况而变化,并可使用已知的测试方案或通过根据体内或体外测试或诊断数据推断来凭经验确定。还应理解的是,对于任何特定个体而言,特定的给药方案可随着时间根据个体需要和给药本文中提供的药物组合物或负责所述组合物的给药的人员的专业判断来调整。

[0255] 例示性的药物组合物和随其使用的组分描述于第8,907,103号美国专利,其内容援引加入本文。

[0256] d. 给药

[0257] 本文中所提供的药物组合物可通过任何适当的方法,例如,经口、胃肠外、局部、经心室内、通过吸入喷雾、经直肠、经鼻、含服、经阴道或通过植入式储库,进行给药。用于经口给药、胃肠外给药或局部给药的示例性药物组合物描述于第10,076,504号美国专利,其内容援引加入本文。

[0258] A. 口服给药

[0259] 本文中所提供的药物组合物可以固体、半固体或液体剂型提供用于口服给药。本文中所使用的口服给药还包括:含服、经舌及经舌下给药。适当的口服剂型包括(但不限于):片剂、胶囊剂、丸剂、糖锭、锭剂、药片、扁胶囊、丹剂、含药口香糖、颗粒剂、整装散剂、发泡性或非发泡性散剂或颗粒剂、溶液剂、乳剂、混悬剂(例如,水性或油性混悬剂)、薄片剂、撒布剂(sprinkles)、酏剂、糖浆剂、推注剂、药糖剂或糊剂。除了活性成分外,所述药物组合物还可含有一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂,包括(但不限于):粘合剂、填充剂、稀释剂、崩解剂、润湿剂、润滑剂、助流剂、着色剂、染料移动抑制剂、防腐剂、甜味剂及矫味剂。

[0260] B. 胃肠外给药

[0261] 本文中所提供的药物组合物可通过注射、输注或植入进行胃肠外给药,以供局部或全身给药。本文中所用的胃肠外给药包括:静脉内、动脉内、腹膜内、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、颅内、肌内、滑膜内以及皮下给药。

[0262] 本文中所提供的药物组合物可配制为适用于胃肠外给药的任何剂型,包括:溶液剂、混悬剂、乳剂、微团、脂质体、微球、纳米系统以及适合于注射前用液体溶液剂或混悬剂的固体形式。这样的剂型可根据本领域技术人员已知的常规方法制备(参见:Remington:The Science and Practice of Pharmacy,参见上文)。

[0263] C. 局部给药

[0264] 本文中所提供的药物组合物可局部给药至皮肤、开口或黏膜。本文中所用的局部给药包括:皮肤(内)、结膜、角膜内、眼内、眼、耳、经皮、鼻、阴道、尿道、呼吸道及直肠给药。

[0265] 本文中所提供的药物组合物可配制成适用于局部给药的任何剂型以提供局部或

全身效果,其包括:乳剂、溶液剂、混悬剂、乳膏剂、凝胶、水凝胶、软膏剂、扑粉剂、敷料、酞剂、洗剂、混悬剂、酞剂、糊剂、泡沫剂、薄膜剂、气雾剂、灌洗剂、喷雾剂、栓剂、绷带、推注剂、药糖剂、糊剂以及皮肤贴片。本文中所提供的药物组合物的局部制剂还可包括脂质体、微团、微球、纳米系统及其混合物。

[0266] D. 修饰释放

[0267] 本文中所提供的药物组合物可配制为修饰释放剂型。本文中所用的术语“修饰释放”是指在通过相同途径给药时,活性成分的释放速率或部位与立即释放剂型不同的剂型。修饰释放剂型包括:延迟释放、持续释放、延长释放、缓释、脉冲式释放、控释、加速释放和快速释放、靶向释放、程序化释放和胃内滞留剂型。修饰释放剂型中的药物组合物可使用本领域技术人员已知的各种修饰释放装置及方法来制备,包括(但不限于):基质控制释放装置、渗透控制释放装置、多重颗粒控制释放装置、离子交换树脂、肠溶包衣、多层包衣、微粒、微球、脂质体及其组合。活性成分的释放速率还可通过改变活性成分的粒度及多晶性加以修饰。配制为修饰释放剂型的示例性药物组合物描述于第10,076,504号美国专利,其内容援引加入本文。

[0268] e. 使用方法

[0269] 在一个实施方案中,本文中提供治疗、预防或改善与糖耐量减低、代谢综合征或胰高血糖素受体有关的病况、病症或疾病或者其一种或多种症状的方法,其包括向患有或者疑似患有这样的病况、病症或疾病的个体给药治疗有效量的本文中所提供的化合物(例如,式I、II或III的化合物)或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药;或者其药物组合物;或者其一种或多种固态形式。在一个实施方案中,所述个体为哺乳动物。在另一实施方案中,所述个体为人。在一个实施方案中,所述固态形式为化合物1的无定型游离酸。在另一实施方案中,所述固态形式为化合物1的无定型钠盐。在另一实施方案中,所述固态形式为多晶型物形式A。在另一实施方案中,所述固态形式为多晶型物形式B。在另一实施方案中,所述固态形式为多晶型物形式C。

[0270] 在另一实施方案中,本文中提供治疗、预防或改善对肝葡萄糖产生或血糖水平的降低有响应的病况、病症或疾病或者其一种或多种症状的方法,其包括向患有或者疑似患有这样的病况、病症或疾病的个体给药治疗有效量的本文中所提供的化合物(例如,式I、II或III的化合物)或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药;或者其药物组合物;或者其一种或多种固态形式。在一个实施方案中,所述个体为哺乳动物。在另一实施方案中,所述个体为人。在一个实施方案中,所述固态形式为化合物1的无定型游离酸。在另一实施方案中,所述固态形式为化合物1的无定型钠盐。在另一实施方案中,所述固态形式为多晶型物形式A。在另一实施方案中,所述固态形式为多晶型物形式B。在另一实施方案中,所述固态形式为多晶型物形式C。

[0271] 可用本文中所提供的方法治疗的病况及疾病包括(但不限于):I型糖尿病、II型糖尿病、妊娠糖尿病、酮症、酮症酸中毒、非酮症高渗性昏迷(非酮症高血糖症)、糖耐量减低(IGT)、胰岛素抵抗综合征、综合征X、低HDL水平、高LDL水平、高血糖症、高胰岛素血症、高脂血症、高甘油三酯血症、高脂蛋白血症、高胆固醇血症、血脂异常、动脉硬化、动脉粥样硬化、胰高血糖素瘤、急性胰腺炎、心血管疾病、高血压、心脏肥大、胃肠道病症、肥胖症、血管再狭窄、胰腺炎、神经变性疾病、视网膜病变、肾病变、神经病、加速的糖异生、过量(大于正常水

平)的肝葡萄糖排出以及脂质病症。在一些实施方案中,所述酮症酸中毒为糖尿病酮症酸中毒、酒精性酮症酸中毒或饥饿性酮症酸中毒。

[0272] 本文中还提供延迟对降低的肝葡萄糖产生有响应或对降低的血糖水平有响应的疾病或病况的发作时间或者降低所述疾病或病况的发展或进展的风险的方法。

[0273] 根据受治疗的病况、病症或疾病以及个体的状况而定,本文中所提供的化合物可通过口、胃肠外(例如,肌内、腹膜内、静脉内或动脉内(例如,通过导管)、ICV、脑池内注射或输注、皮下注射、或植入)、吸入、鼻、阴道、直肠、舌下和/或局部(例如,经皮或局部)给药途径给药,且可单独配制或者与适用于各给药途径的药理学上可接受的媒介物、载体、稀释剂、赋形剂或其混合物一起配制于适当的剂量单位内。

[0274] 剂量可呈每天于适当间隔给药的一、二、三、四、五、六或更多的亚剂量形式。所述剂量或亚剂量可以每剂量单位含有以下活性成分的剂量单位的形式给药:约0.01至约2500mg、约0.1mg至约1,000mg、约1mg至约1000mg、约1mg至约500mg、约0.1mg至约500mg、约0.1mg至约100mg、约0.5mg至约100mg、约1mg至约100mg、约10mg至约1000mg、约10mg至约500mg或约10mg至约100mg。例如所述剂量或亚剂量可以含有约10mg、约25mg、约50mg、约75mg、约100mg、约250mg、约300mg、约400mg、约500mg、约600mg、约700mg、约800mg、约900mg或约1000mg的活性成分的剂量单位的形式给药。作为另外的选择,若患者的病况需要,所述剂量可以连续输注的方式给药。

[0275] 在某些实施方案中,适当的剂量水平为约0.01至约100mg每kg患者体重每天(mg/kg/天)、约0.01至约50mg/kg/天、约0.01至约25mg/kg/天或约0.05至约10mg/kg/天,可将其以单个或多个剂量给药。适合的剂量水平可为约0.01至约100mg/kg/天、约0.05至约50mg/kg/天或约0.1至约10mg/kg/天。在此范围内,剂量可为约0.01至约0.1、约0.1至约1.0、约1.0至约10或者约10至约50mg/kg/天。

[0276] 就口服给药而言,所述药物组合物可以含有约1.0至约1,000mg的活性成分(例如,约1、约5、约10、约15、约20、约25、约50、约75、约100、约150、约200、约250、约300、约400、约500、约600、约750、约800、约900以及约1,000mg的活性成分)的片剂形式提供,以对症调整给予接受治疗的患者的剂量。所述组合物可以每天1至4次的方案给药,包括每天一次、两次、三次以及四次。在各种实施方案中,所述组合物可在饮食前、饮食后、早上的时间、起床后、晚上的时间和/或睡前给药。

[0277] 然而,应理解的是,任何特定患者的具体剂量水平、频率和给药时机可改变,并取决于各种因素,包括所用特定化合物的活性、该化合物的代谢稳定性和作用时间长度、年龄、体重、一般健康、性别、饮食、给药模式和时间、排泄速率、药物组合、具体病况的严重性和宿主正经历的治疗。

[0278] 在另一实施方案中,本文中提供调节胰高血糖素受体的生物活性的方法,其包括使所述受体与一种或多种本文中所提供的化合物(例如,式I、II或III的化合物(包括其单一对映异构体、对映异构体的混合物或者非对映异构体的混合物))或者其药理学上可接受的盐、溶剂合物或前药;或者其药物组合物;或者其一种或多种固态形式接触。在一个实施方案中,所述胰高血糖素受体由细胞表达。在一个实施方案中,所述固态形式为化合物1的无定型游离酸。在另一实施方案中,所述固态形式为化合物1的无定型钠盐。在另一实施方案中,所述固态形式为多晶型物形式A。在另一实施方案中,所述固态形式为多晶型物形式B。

在另一实施方案中,所述固态形式为多晶型物形式C。

[0279] 本文中所提供的化合物还可互相或与可用于治疗、预防、或者改善本文中所提供的化合物有用的病况、病症或疾病的一种或多种症状的其他治疗剂组合或联合使用。本文所使用的术语“联合”包括使用一种以上的治疗剂。然而,术语“联合”的使用并不限制治疗剂向患有病况、病症或疾病的个体给药的顺序。第一治疗剂(例如,如本文中所提供的化合物的治疗剂)可在另一治疗剂向接受治疗的患者给药之前(例如,5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周或12周之前);相伴地;或之后(例如,5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周或12周之后)给药。

[0280] 当本文中所提供的化合物与一种或多种另外的治疗剂同时使用时,可利用除了本文中所提供的化合物外,还含有这样的其他药剂的药物组合物,但非必须。因此,本文中所提供的药物组合物除了本文中所提供的化合物外还包含一种或多种其他治疗剂。

[0281] 在一个实施方案中,所述其他治疗剂为抗糖尿病剂。适合的抗糖尿病剂包括(但不限于):胰岛素增敏剂、双胍类(例如二甲双胍)、PPAR激动剂(例如曲格列酮、吡格列酮以及罗格列酮)、胰岛素和胰岛素模拟物、促生长素抑制素、 α -葡萄糖苷酶抑制剂(例如伏格列波糖、米格列醇以及阿卡波糖)、二肽基肽酶-4抑制剂、SGLT-2抑制剂、肝X受体调节剂、胰岛素促分泌素(例如醋酸己脲、氨磺丁脲、氯磺丙脲、格列波脲、格列齐特、格列美脲、格列吡嗪、格列喹酮(gliquidine)、格列派特、格列本脲、格列己脲、格列平脲、苯磺丁脲、磺酰脲类、妥拉磺脲、甲苯磺丁脲、甲磺环己脲、那格列奈以及瑞格列奈)、其他胰高血糖素受体拮抗剂、GLP-1、GLP-1模拟物(例如,艾塞那肽、利拉糖肽、DPP-IV抑制剂)、GLP-1受体激动剂、GIP、GIP模拟物、GIP受体激动剂、PACAP、PACAP模拟物、PACAP受体3激动剂、降胆固醇剂、HMG-CoA还原酶抑制剂(例如他汀类,诸如洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、伊伐他汀、利伐他汀、NK-104(还被称作伊伐他汀、尼伐他汀及尼巴他汀)以及ZD-4522(还被称作瑞舒伐他汀、阿伐他汀以及维他汀)、胆固醇吸收抑制剂(例如依折麦布)、螯合剂、烟醇、烟酸及其盐、PPAR α 激动剂、PPAR α/γ 双重激动剂、胆固醇吸收的抑制剂、酰基CoA:胆固醇酰基转移酶抑制剂、抗氧化剂、PPAR δ 激动剂、抗肥胖化合物、回肠胆汁酸转运体抑制剂、抗炎剂以及蛋白酪氨酸磷酸酶-1B(PTP-1B)抑制剂。

[0282] 所给剂量取决于药物的吸收速率、失活速率和排泄速率以及本领域技术人员已知的其它因素。要注意的是,剂量值也随着待减轻的病况的严重性变化。还要理解的是,对于任何特定个体,特定给药方案和时间表应随着时间根据个体需要和给药组合物或负责给药组合物的人员的专业判断来调整。

[0283] 本文中所提供的化合物与第二种活性成分的重量比取决于各成分的有效剂量。通常,使用每一种的有效剂量。因此,例如当本文提供的化合物与PPAR激动剂组合时,本文提供的化合物与PPAR激动剂的重量比范围通常为约1000:1-约1:1000或约200:1-约1:200。本文提供的化合物与其它活性成分的组合通常也在前述范围之内,但在每一种情况下,应使用各活性成分的有效剂量。

[0284] f. 化合物及其盐的合成

[0285] 化合物1及其盐首先在国际申请W02010/019830A1中公开,将其以其整体援引加入

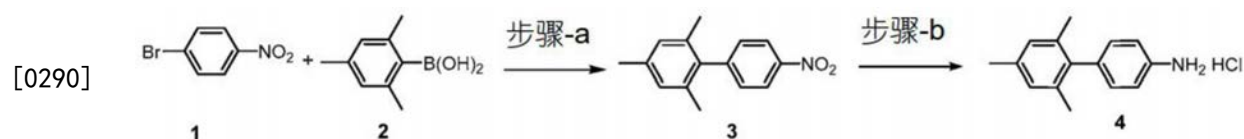
本文。然而,化合物1或其盐的分离及商业规模制备,以及化合物1或其盐的固态形式的制备却构成挑战,至少是因为化合物1的手性中心的差向异构化以及由于-SO₃M基团(例如M为钠阳离子或铵阳离子)的存在所造成的化合物1的盐的如清洁剂的性质。因此,需要有改善方法以供商业规模制备化合物1或其盐以及化合物1或其盐的固态形式的制备。

[0286] 本公开的式I、II或III的化合物及其盐类可根据下列通用路线所概括列出的方法或具有对于本领域技术人员明显的这些路线的修改,或者本领域技术人员易于知道的其他方法,来制备得。

[0287] 在下面的部分中,使用了下列缩写:THF:四氢呋喃;DBU:1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯;DCM:二氯甲烷;DIPEA:N,N-二异丙基乙胺;DME:1,2-二甲氧基乙烷;DMF:N,N-二甲基甲酰胺;DCC:N,N'-二环己基碳二亚胺;EDCI或EDC:1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐;LiHMDS:六甲基二硅基胺基锂;HOBt:1-羟基苯并三唑;EtOAc/EA:乙酸乙酯;EtOH:乙醇;IPA:异丙醇;ACN:乙腈;DIPEA:N,N-二异丙基-乙基胺;以及MTBE:甲基叔丁基醚;TEA:三甲基胺;TFA:三氟乙酸。

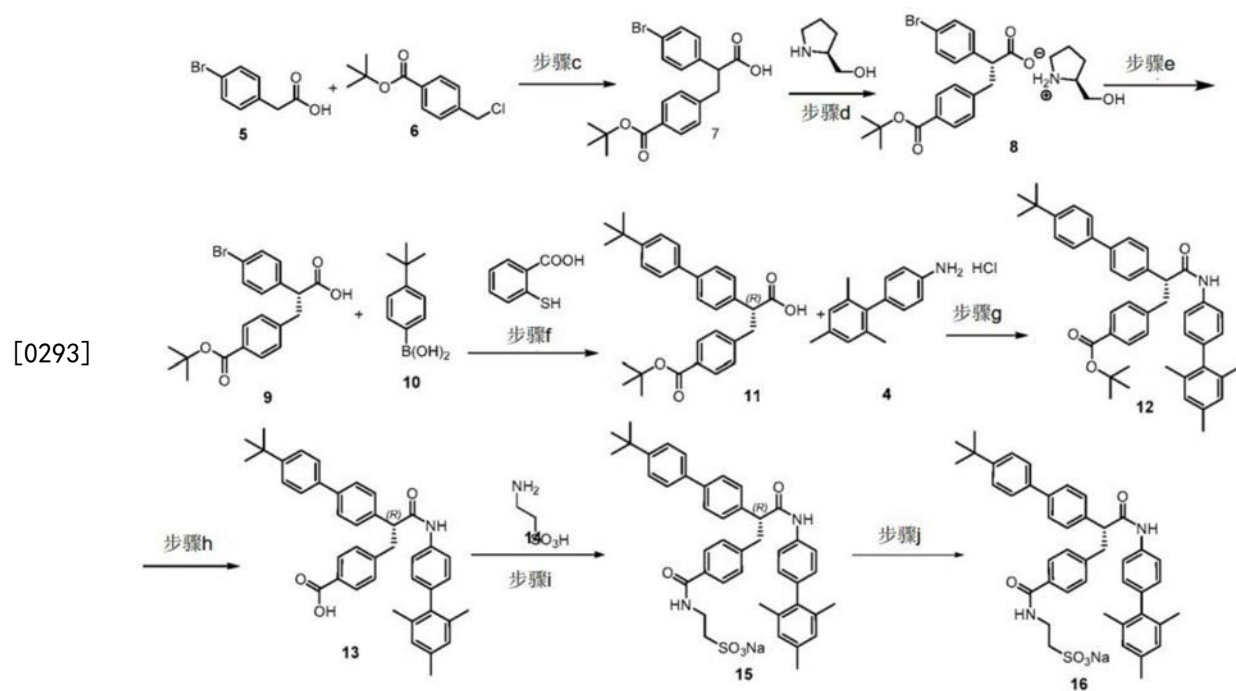
[0288] 式I、II或III的化合物或其盐可使用路线1-5所示的合成策略生成。路线1和2提供制备千克级的式III的化合物的多晶型物形式A的合成路线。路线3提供制备式I的化合物的盐的合成路线。路线4和5提供制备式III的化合物的盐的两种不同的合成路线。在路线4和5中,羧酸在水溶性碳二亚胺存在下与所示的伯胺偶联。

[0289] 路线1



[0291] 中间体4可通过路线1中所说明的两步反应制备。第一个步骤为通过原料1和2的Suzuki偶联来进行。第二个步骤将中间体3的硝基转化为NH₂基团。

[0292] 路线2



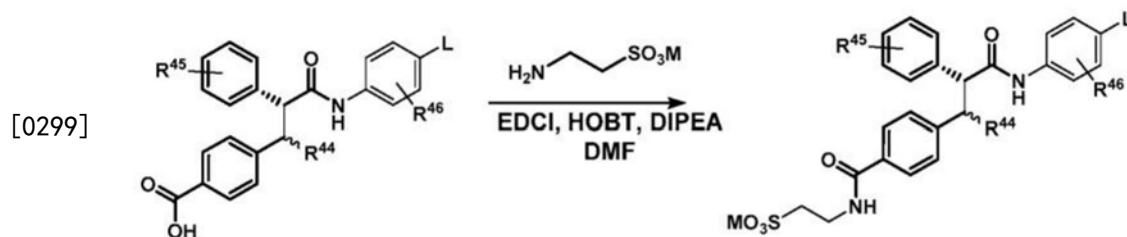
[0294] 化合物15及16可通过路线2中所说明的多个步骤生成。消旋中间体7可通过原料5与碱(诸如二异丙基胺基锂或六甲基二硅基胺基锂)于适当的溶剂(诸如, THF、DMF或DME)中反应,接着与原料6反应,来制备。手性中间体9可通过使消旋中间体7与手性胺(诸如, (S)-吡咯烷-2-基甲醇)于适当的溶剂(诸如, THF或EtOAc)中反应以生成中间体8的沉淀,然后通过使用酸(诸如, 甲酸), 于适当的溶剂(诸如, EtOAc)内将中间体8酸化来制备。

[0295] 中间体11可通过中间体9及10于催化剂(诸如, $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{o-Tol})_3]_2$)存在下的Suzuki偶联反应, 制备。当反应规模为千克水平时, 反应中Pd催化剂的存在构成须加以移除以符合良好生产规范(“GMP”)要求的挑战。出乎意料地, 如本发明所公开地, 2-巯基苯甲酸在移除Pd催化剂上显示出预料不到的效果。Pd催化剂含量显著减少且通过此路线制备的化合物15及16符合GMP要求。

[0296] 中间体12可通过已知的酰胺键形成反应的方法制备。举例而言, 在活化剂(例如, HATU、DCC、或EDCI, 有或无催化剂(诸如DMAP或HOBT))存在下, 使中间体11与中间体4于适当溶剂(诸如, DCM或THF)中与碱(诸如TEA、DIPEA或DBU)反应, 来制备中间体12。

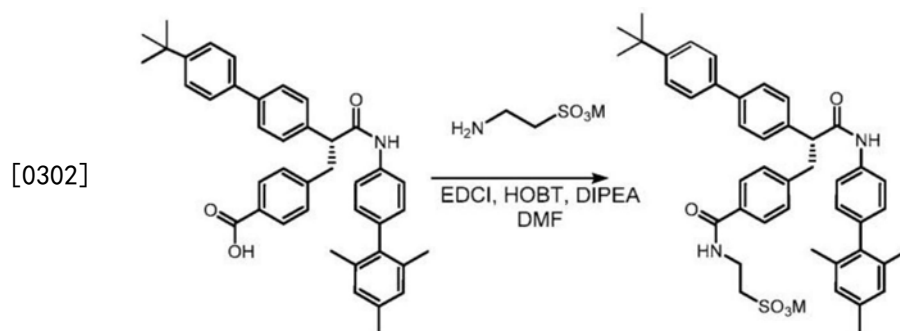
[0297] 中间体13可通过使中间体12与酸(诸如, HCl或TFA)于适当溶剂(诸如, DCM或乙醇)中反应来制备。当采用不同的酸时, 反应时间会改变。例如, 当使用HCl于乙醇中的溶液时, 反应需花较长的时间。此外, 中间体13的对映体过量(“ee”)的维持是挑战性的。当使用HCl时, 观察到ee的一些受损。在使用TFA时, 出乎意料地维持了中间体13的ee。使用标准的酰胺键形成反应, 通过使中间体13与牛磺酸衍生物反应可制备化合物15。结晶化合物16可通过使化合物15于适当溶剂(诸如, EtOAc、EtOH和/或 H_2O)中重结晶而来生成。

[0298] 路线3



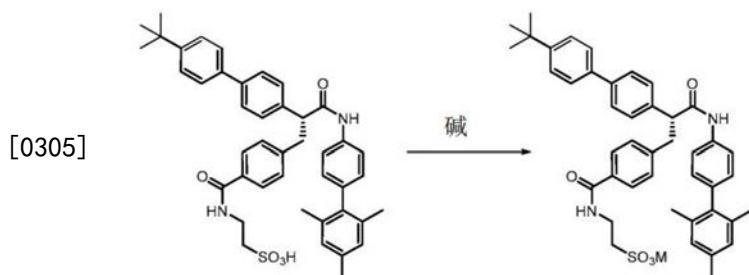
[0300] 在一个实施方案中, M为金属阳离子。在一个实施方案中, M为钠阳离子。

[0301] 路线4



[0303] 在一些实施方案中, 所述反应在15℃下进行24小时。在一个实施方案中, M为金属阳离子。在一个实施方案中, M选自钠阳离子、钙阳离子和钾阳离子。

[0304] 路线5



[0306] 在一个实施方案中,M为金属。在一个实施方案中,M选自钠、钙和钾。

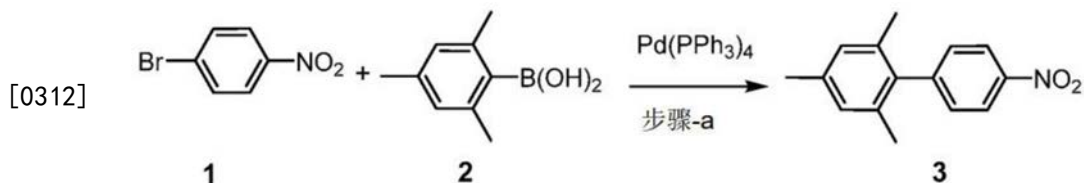
[0307] 现已完全描述了本发明,本领域技术人员会理解,在条件、配制及其他参数的宽广且等同范围内同样可实施,而不致于影响本发明或其任何实施方案的范围。

[0308] 提供下文的实施例以使得本公开可获更加充分的理解。它们不应以任何方式解释为限制本公开。

[0309] 实施例1

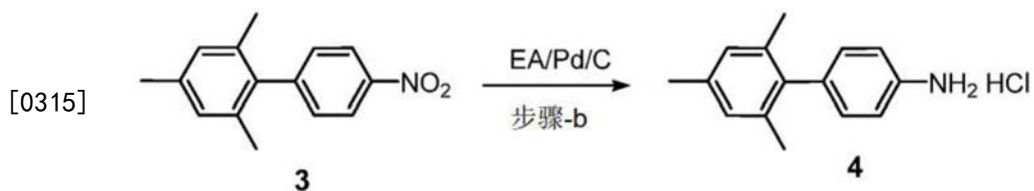
[0310] 千克级的(R)-2-(4-(2-(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-4-基)-3-氧代-3-((2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)丙基)苯甲酰胺基)乙烷-1-磺酸钠的制备

[0311] 步骤a:2,4,6-三苯基-4'-硝基-1,1'-联苯(中间体3)的制备



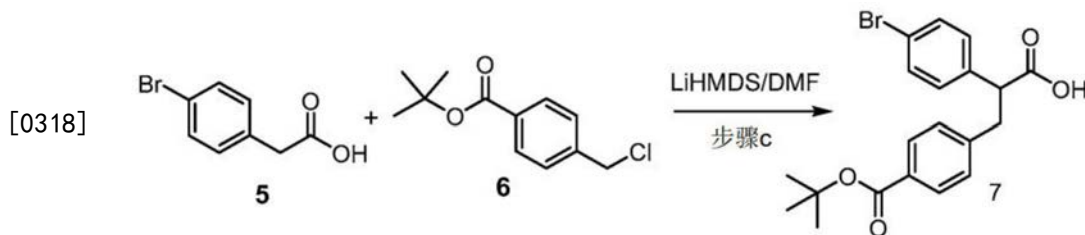
[0313] 将1-溴-4-硝基苯(试剂1,9.0Kg,1.0X,1.0eq)以及2,4,6-三甲苯基硼酸(试剂2,8.0Kg,0.87-0.89X,1.1eq)添加至反应器1。先将 Na_2CO_3 (13.4Kg,1.47-1.50X,2.8eq),接着将DMAc(17.0Kg,1.87-1.90X)及工艺用水(73Kg,8.0-8.1X)添加至该混合物中。然后,用 N_2 将反应器脱气两次。将 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.03Kg,0.112-0.116X,2%eq)添加至该混合物。用 N_2 将该反应器脱气两次。然后,将反应器1加热至95-110℃(内部温度)(所有的固体都溶解且有黑色混合物形成),并且在95-110℃下,将混合物搅拌18-20小时。HPLC显示试剂1/中间体3的比例为2.3%。将反应器冷却至30-40℃。将工艺用水(45Kg,3.0-5.0X)及EtOAc(50Kg,4.5-5.5X)添加至该混合物。使所得到的浆液通过硅藻土过滤。分离出滤液,然后用EtOAc(42.0Kg,4.5-5.5X)萃取水层。将所有的有机层合并并用 Na_2SO_4 (4.5-5.5X,46Kg每次)洗涤两次。在40℃以下,将有机溶液浓缩至2-4X。将EtOH(70Kg,7.5-8.5X)添加至该混合物中。在40℃以下,将所得到的溶液浓缩至2-4X。然后添加另一批次的EtOH(70Kg,7.5-8.5X)。在40℃以下,将所得到的溶液浓缩至6-8X。将混合物的温度调整至20-30℃。将混合物搅拌20-30分钟。测试混合物内残留的EtOAc(约0.008%)。将工艺用水(14Kg,1.4-1.6X)加入反应器内。于20-30℃下,将所得到的混合物搅拌1-2小时。通过离心收集固体并且于减压、40-50℃下干燥8-12小时,以得到期望的产物2,4,6-三苯基-4'-硝基-1,1'-联苯(7.45Kg,纯度99%,EtOH=0.4%,KF=0.1%)。

[0314] 步骤b:2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-4-胺盐酸盐(中间体4)的制备



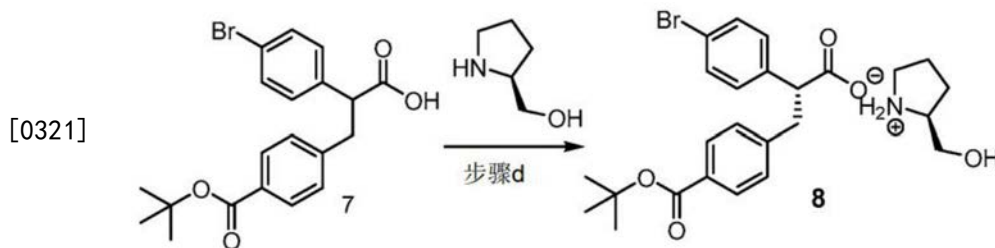
[0316] 将EtOAc (32Kg, 3.2-4.2X) 及2,4,6-三甲基-4'-硝基-1,1'-联苯(中间体3, 7.44Kg, 1.0X, 1.0eq) 添加至反应器。将混合物搅拌至所有的固体都溶解。将Pd/C (0.71Kg, 0.09-0.11X, 10%, 50%水) 添加至该溶液内。用N₂将混合物脱气两次并且于H₂气氛(0.30-0.35MPa) 在35-45℃下搅拌20-30小时。HPLC显示中间体3/中间体4的比例为1.0%。通过硅藻土(4Kg) 过滤出反应器中的混合物。于15-25℃下, 将2-巯基苯甲酸(2.30Kg, 0.30-0.34X) 添加至第二个反应器。通过滤筒, 将滤液转移至第二个反应器。于20-25℃下, 将所得到的混合物搅拌2-3小时。然后, 将其与Na₂CO₃水溶液(45Kg, 5-6X, 5%w/w) 一起搅拌20-40分钟三次。每次将水层分离除去。最后两次水层的pH为约8。HPLC显示2-巯基苯甲酸/中间体4的比例为约0.4%。将约4mol/L的HCl/EtOAc溶液(12Kg, 1.5-1.6X) 添加至第二个反应器, 缓慢地调整pH=1-2。在0-10℃下, 将混合物搅拌1-2小时。通过离心收集固体并于减压、40-50℃下干燥, 以得到呈米白色固体的中间体4(6.60Kg, 纯度100%, 收率101.4%)。

[0317] 步骤c: 2-(4-溴苯基)-3-(4-(叔丁氧羰基)苯基)丙酸(中间体7)的制备



[0319] 将2-(4-溴苯基)乙酸(试剂5, 36.0Kg, 1.0X, 1.0eq)、DMF(237Kg, 6.5-7.0X) 及THF(90Kg, 2.4-2.5X) 添加至反应器内。将反应器冷却至-15-0℃。于-15-0℃下, 将LiHMDS(335Kg, 9.1-9.3X, 1mol/L) 添加至该混合物中。在-15-0℃下, 将混合物搅拌2-3小时。HPLC显示试剂5/中间体7的比例为约3.9%。在-10-10℃下, 通过1N HCl(774Kg, 17-20X) 将反应淬灭并且用EtOAc(351Kg, 9X-10X) 稀释。将混合物搅拌30-60分钟。分离出有机层。用EtOAc(351Kg, 9X-10X) 萃取水层。将有机层合并并用工艺用水(9.5-10.5X) 洗涤三次(370Kg+370Kg+365Kg)。然后, 将有机溶液浓缩至5X-6X。将EtOAc(440Kg, 12X-15X) 添加至反应器内。将有机溶液再次浓缩至5X-6X, 供下一步骤在未进一步纯化下所用(KF=0.2%; 残留THF=1.0%; 残留DMF=0.1%, 中间体7的分析=21.9%)。

[0320] 步骤d: (S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-鎓(R)-2-(4-溴苯基)-3-(4-(叔丁氧羰基)苯基)丙酸盐(中间体8)的制备



[0322] 将EtOAc(256Kg, 6X-8X) 添加至步骤c的有机溶液中。将该混合物温热至65-70℃。

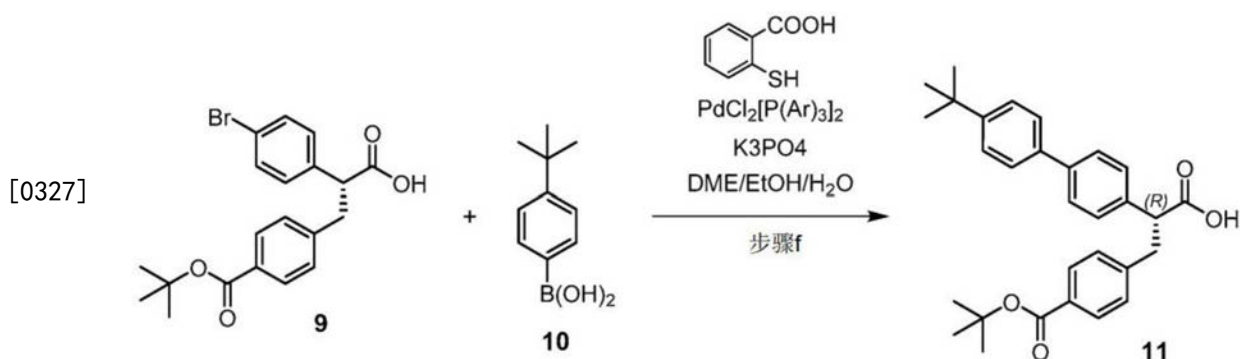
然后,于65-70℃下,将(S)-吡咯烷-2-基甲醇(16.9Kg,0.33X-0.47X)添加至该混合物。在65-70℃下,将所得到的混合物搅拌1-3小时。然后,将该混合物缓慢地冷却至10-20℃并于10-20℃下搅拌4-6小时。过滤收集固体并且将其转移回反应器。将THF(390Kg,5X-11X)添加至该反应器。将反应器温热至60-65℃并搅拌30-60分钟。然后将反应器冷却至30-35℃。将EtOAc(1083Kg,20X-44X)添加至该反应器。将反应器冷却至15-25℃并搅拌30-60分钟。过滤收集固体并将其转移回反应器。将THF(108Kg,3-5X)添加至反应器。将反应器温热至60-65℃并搅拌30-60分钟。然后,将反应器冷却至30-35℃。将EtOAc(433Kg,12-20X)添加至该反应器。将该反应器冷却至15-25℃并搅拌30-60分钟。过滤收集固体并在减压、40-50℃下干燥10-15小时,以得到中间体8(20.50Kg,纯度100%,ee%=99.8%,残留THF=0.01%,残留EtOAc=0.002%)。

[0323] 步骤e: (R)-2-(4-溴苯基)-3-(4-(叔丁氧羰基)苯基)丙酸(中间体9)的制备



[0325] 将中间体8(18.69Kg,1.0X,1.0eq)及EtOAc(181Kg,9.0X-10.0X)添加至反应器。将甲酸水溶液(10%,13.1Kg的甲酸溶于118Kg的工艺用水)添加至混合物,缓慢地调整pH=1-3。在30-35℃下,将混合物搅拌10-20分钟。移除水层。将工艺用水(171Kg,8.0-10.0X)添加至反应器。将混合物搅拌25-35分钟并且移除水层。将工艺用水(158Kg,8.0-10.0X)添加至反应器内。将混合物搅拌25-35分钟并移除水层。将DME(120Kg,6.0-7.0X)添加至有机相。然后,于≤30℃、减压下,将有机溶液浓缩至4.0X-5.0X,在未进一步纯化的情况下供下一个步骤所用。

[0326] 步骤f: (R)-3-(4-(叔丁氧羰基)苯基)-2-(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙酸(中间体11)的制备

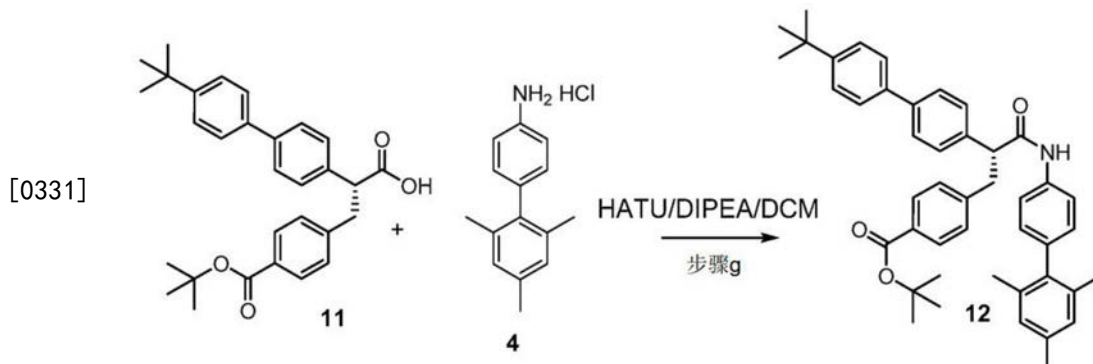


[0328] 将DME(122Kg,6.0-7.0X)添加至来自步骤e的混合物。在≤30℃、减压下,将所得到的溶液浓缩至4.0X-5.0X。测试残留的EtOAc(约2.2%)。将DME(25Kg,1.0-2.0X)、EtOH(36Kg,1.8-2.0X)、工艺用水(22Kg,1.1-1.3X)、4-(叔丁基)苯基硼酸(试剂10,9.9Kg,0.52-0.54X)、K₃PO₄·3H₂O(28.95Kg,1.47-1.55X)以及PdCl₂[P(o-Tol)₃]₂(0.59Kg,0.031-0.032X)添加至混合物。于60-65℃下,将该混合物搅拌2-3小时。HPLC显示中间体9/中间体11的比例为约0.03%。将反应液冷却至20-30℃。于≤30℃、减压下,将混合物浓缩到1-5X-

6X,并且转移至槽内。用EtOAc (180Kg,9-10X) 洗涤反应器。将EtOAc溶液转移至槽内。用工艺用水 (190Kg,10-12X) 进一步洗涤反应器。将水溶液转移至槽内。将槽内的混合物转移至第二个反应器。将甲酸 (50.1Kg,2.2-2.8X) 缓慢地添加至第二个反应器。在30-35℃下,将所得到的混合物搅拌10分钟。移除水层。将EtOAc (20Kg,2-4X) 添加至第二个反应器。移除水层。将有机层通过硅藻土过滤 (14Kg,0.3-1.0X)。将EtOAc (84Kg,3-6X) 散布在滤饼上。用水 (164Kg,8-10X) 洗涤合并的有机相。

[0329] 将2-巯基苯甲酸 (2.95Kg,0.14-0.16X) 添加至有机相内。在20-25℃下,将混合物搅拌2-3小时。将Na₂CO₃水溶液 (5%,223Kg,10X-12X) 添加至该溶液内。于20-25℃下,将所得到的溶液搅拌30分钟。移除水相。添加另一批次的Na₂CO₃水溶液 (5%,224Kg,10X-12X) 并且在20-25℃下,将混合物搅拌30分钟。移除水相。HPLC显示2-巯基苯甲酸不超过0.9%。将工艺用水 (150Kg,8-10X) 及甲酸 (9.7Kg,0.50-0.55X) 添加至有机相。于20-25℃下,将混合物搅拌30-60分钟。移除水相。用工艺用水 (150Kg,8-10X) 洗涤有机相,并将其通过硅藻土过滤并浓缩至约4X-5X。将正庚烷 (120Kg,6-7X) 添加至有机相,并将混合物浓缩至4X-5X。将溶剂调换过程重复另外两次。在混合物浓缩至4X-5X之后,于5-15℃下,将其搅拌30-60分钟。过滤收集固体并且用正庚烷 (1-3X) 洗涤。然后将固体与NaHCO₃水溶液 (7%,170Kg,9.0-10.0X) 混合并在20-25℃下搅拌60-90分钟。过滤收集固体并于真空、40-50℃下干燥,以得到呈白色固体的中间体11 (16.14Kg,>99%纯度,ee%=99.9%,95%收率)。

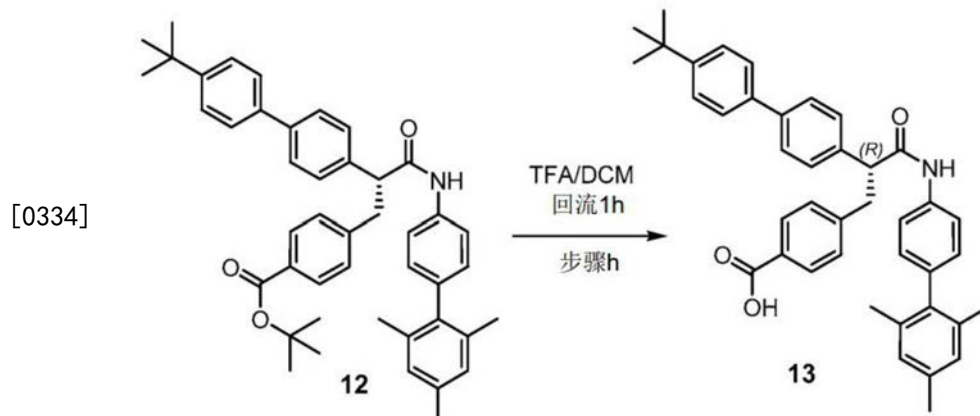
[0330] 步骤g: (R)-4-(2-(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-4-基)-3-氧代-3-((2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)丙基)苯甲酸叔丁酯(中间体12)的制备



[0332] 将(R)-3-(4-(叔丁氧羰基)苯基)-2-(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙酸(中间体11,11.89Kg,1.0X)、2',4',6'-三苯基-[1,1'-联苯]-4-胺盐酸盐(中间体4,6.55Kg,0.55-0.59X)以及DCM(160Kg,13-14X)添加至反应器内。将混合物冷却至-10-0℃。将DIPEA (9.5Kg,0.8-0.9X)添加至反应器并于-10-0℃下,将混合物搅拌20分钟。然后添加HATU (14.8Kg,1.23-1.27X)。在-10-0℃下,将反应物搅拌1-3小时。HPLC显示中间体11/中间体12比例为约0.04%。将工艺用水 (20Kg,1.7-1.8X)添加至反应混合物并于-5-10℃下,将混合物搅拌10分钟。于≤25℃、减压下,将其浓缩至8X-9X。添加乙醇 (30Kg,2.5-2.7X)以及工艺用水 (11Kg,0.8-0.9X)。于≤25℃、减压下,将所得到的混合物浓缩至8X-9X,并于0-5℃下搅拌1-2小时。过滤收集固体并用乙醇 (35Kg,1-3X)洗涤。样品检验显示纯度=83%;ee%=98%;残留HATU(面积%)=17%。将固体与乙醇 (60Kg,4.0-5.0X)及工艺用水 (48Kg,3.0-4.0X)混合。于0-5℃下,将所得到的混合物搅拌30-60分钟。过滤收集固体。样品检验显示残留HATU(面积%)=13%。然后于真空、40-45℃下,将混合物干燥,在未进一步纯化下得到呈

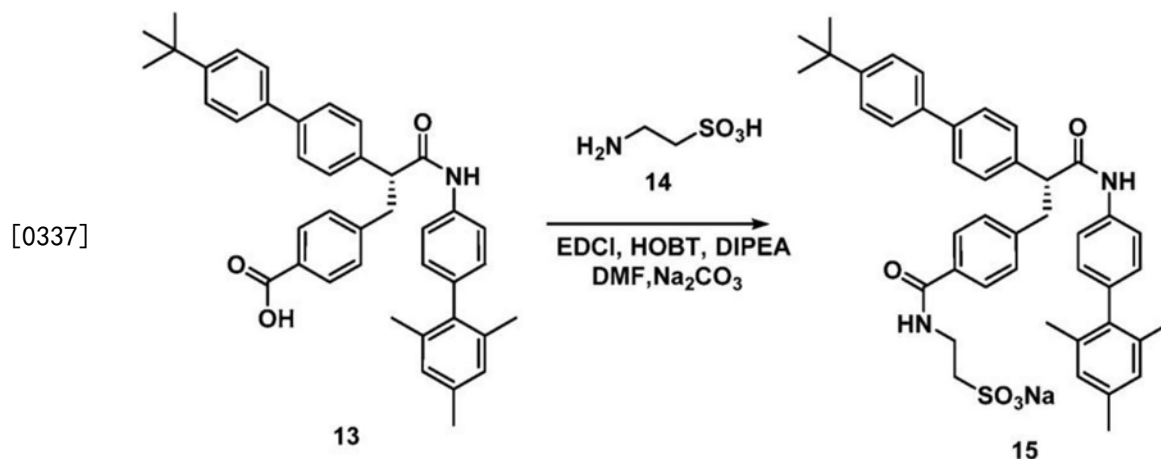
白色固体的中间体12 (20.18Kg, 80.7%测定, 99%纯度, 98%ee)。

[0333] 步骤h: (R)-4-(2-(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-4-基)-3-氧代-3-((2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)丙基)苯甲酸(中间体13)的制备



[0335] 将(R)-4-(2-(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-4-基)-3-氧代-3-((2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)丙基)苯甲酸叔丁酯(中间体12, 16.3Kg, 1.0X)、DCM (162Kg, 9.8-10X) 和CF₃COOH (94.6Kg, 5.7-5.9X) 于DCM (81Kg, 4.8-5.0X) 的溶液添加至反应器内。在35-45℃下, 将混合物搅拌1-3小时。HPLC显示无法检测到中间体12。将混合物浓缩至5-6X。将DCM (227Kg, 13-14X) 添加至反应器。将所得到的混合物浓缩至5-6X。然后将正庚烷 (100Kg, 6-7X) 添加至反应器。将所得到的混合物浓缩至5-6X, 并将另一批次的正庚烷 (100Kg, 6-7X) 添加至反应器。将所得到的混合物浓缩至5-6X。在0-10℃下, 将所得到的混合物搅拌0.5-1.0小时。过滤收集固体并用正庚烷 (36 Kg, 2X-4X) 洗涤。样品检验显示固体的纯度:F%=84.4%。将固体与工艺用水 (245Kg, 10.0-15.0X) 混合, 并于15-25℃下搅拌1-3小时。样品检验显示固体的纯度:F%=99%, 残留HATU=3%。将混合物在15-25℃下再搅拌1-3小时。样品检验显示固体的纯度:F%=100%; 残留HATU=2%。添加另一批次工艺用水 (180Kg, 10.0-12.0X) 至反应器。于15-25℃下, 将混合物搅拌1-2小时。过滤收集固体并用工艺用水 (160Kg, 5-10X) 洗涤, 且于40-50℃、真空下干燥, 以得到米白色固体的中间体13 (14.7Kg, F%=100%; F(%w/w)=99.0%; ee%=100%; 残留HATU=0.4%)。

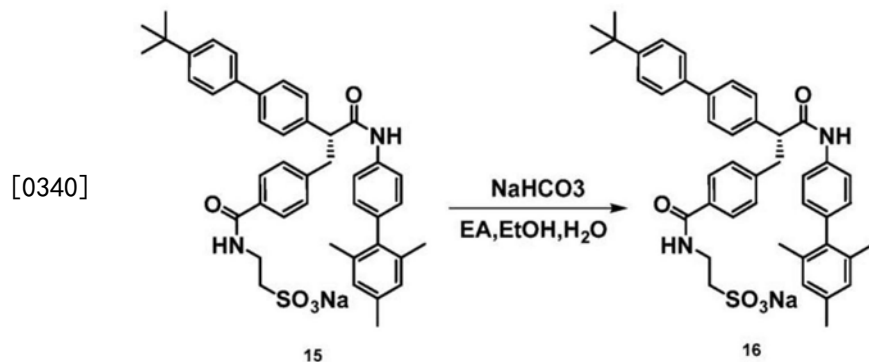
[0336] 步骤i: (R)-2-(4-(2-(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-4-基)-3-氧代-3-((2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)丙基)苯甲酰胺基)乙烷-1-磺酸钠(化合物15)的制备



[0338] 将(R)-4-(2-(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-4-基)-3-氧代-3-((2',4',6'-三甲基-

[1,1'-联苯]-4-基)氨基)丙基)苯甲酸(中间体13,12.0Kg,1.0X)、DMF(58Kg,4.7-4.8X)、HOBt(4.80Kg,0.38-0.40X)、牛磺酸(3.95Kg,0.31-0.33X)以及DIPEA(13.0Kg,1.0-1.1X)添加至反应器。于10-20℃下,将混合物搅拌10-20分钟。在10-20℃下,将EDCI(5.00Kg,0.39-0.43X)添加至该混合物。在15-25℃下,将混合物搅拌18-24小时。HPLC显示中间体13与化合物15的比例为约0.01%。然后,在5-10℃下,将HCl水溶液(72Kg,1N,6-7X)添加至反应器,接着添加2-Me-THF(100Kg,6.6-8.6X)及工艺用水(30Kg,1.0-6.0X)。将混合物搅拌20-30分钟。将有机层分离。用2-Me-THF(101Kg,5.0-9.0X)萃取水相一次。用HCl水溶液(1N,6X-7X)洗涤合并的有机相两次。将有机相添加至反应器并且浓缩至10-12X。将温度调节至5-20℃。将NaOMe于EtOH中的溶液(44Kg,10%,2.0-8.0X)缓慢地添加至反应器,以将pH调节至8.0-9.0。将工艺用水(24Kg,1.0-2.0X)添加至反应器。将混合物浓缩至4X-6X。将反应器冷却至5-20℃。添加EtOH(120Kg,7.9-10.0X),并将混合物浓缩至5X-10X。将EtOH(99Kg,7.9-10.0X)添加至混合物,并将混合物浓缩至5X-10X。将混合物冷却至0-10℃。并搅拌1-3小时。通过离心过滤固体(纯度检查:96.6%)。将滤饼转移回反应器。添加EtOH(131Kg,8.0X-13.0X),然后添加工艺用水(12Kg,0.7X-1.0X)。将温度调整至65-80℃。于65-80℃下,将混合物搅拌1-2小时。然后冷却至0-5℃,并通过离心过滤固体(纯度检查:99.0%)。将滤饼转移至另一个反应器。将EtOH(96Kg,7.7-8.3X)、工艺用水(12.2Kg,1.00-1.03X)及EtOAc(27Kg,2.1-2.3X)添加至该反应器内。于65-80℃下,将混合物搅拌0.5-1小时。将混合物冷却至0-10℃,并通过离心进行过滤(手性纯度:88%)。将滤饼转移回反应器且重复前述处理两次,以提供手性纯度98.7%的滤饼。自湿滤饼取出复合的样品,于45-55℃下干燥3-10小时,然后进行残留原料检测。未检测到原料14和中间体13。将湿滤饼(10.67Kg)转移至圆桶并储存在2-8℃下。

[0339] 步骤j: (R)-2-(4-(2-(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-4-基)-3-氧代-3-((2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)丙基)苯甲酰胺基)乙烷-1-磺酸钠的重结晶



[0341] 用N₂冲洗反应器。将化合物15(10.2Kg,1.0X)、乙醇(102Kg,8.0-10.0X)、乙酸乙酯(27Kg,2.0-2.6X)及水(19Kg,1.5-1.9X)添加至该反应器内。将混合物加热至60-80℃并在此温度下搅拌1-3小时。通过温热过滤,将溶液转移至另一个反应器。于70-90℃、常压下,将溶液浓缩至9.0-11.0X。在70-80℃下,向所述溶液中添加NaHCO₃(0.10Kg,0.01X)于纯水(1.25Kg,0.12X)及EtOH(6.0Kg,0.6X)中的溶液,随后加入EtOH(50Kg,3-5X)。在常压、70-90℃下,将溶液浓缩至9.0-11.0X。将溶液冷却至65-80℃,并取样进行检测(KF=6.9%)。然后在5-7小时的时间内,以每10分钟2℃的速率,将混合物冷却至10-15℃。于10-15℃下,将所得到的白色浆液搅拌10-16小时。通过离心过滤固体并用乙醇(22Kg,1.0-3.0X)洗涤。于减

压、45-55℃下干燥24-30小时,然后进行筛分,以得到期望的产物(6.90Kg)。

[0342] 千克批次的XRPD、TGA及DSC分析。

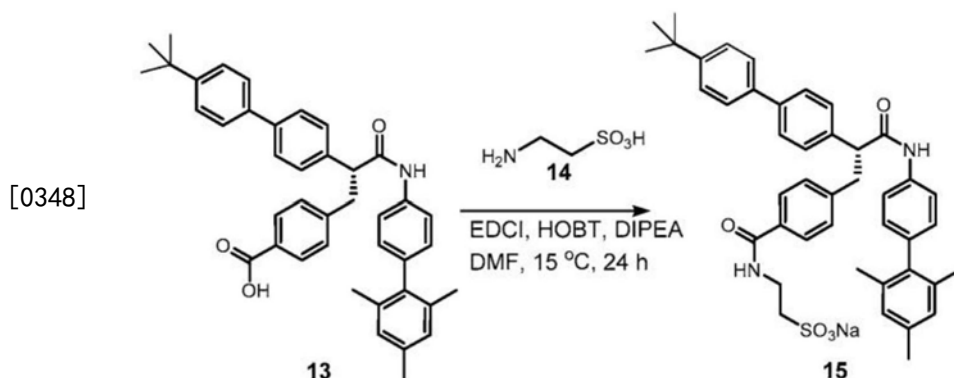
[0343] TGA/DSC分析使用Mettler-Toledo TGA/DSC3+分析仪进行。使用铟、锡及锌进行温度及焓的调整,然后用铟检验。使用草酸钙验证天平。将样品置于开放式的铝盘上。将该盘气密封,盖子穿孔,然后插入TG炉内。将配置为样品盘的已称重铝盘置于参考平台上。将炉于50mL/min的氮气下加热。样品以10℃/min在25-350℃之间运行。

[0344] 将通过上文的方法所得到的结晶多晶型物形式A通过X射线衍射、TGA及DSC分析,其中图31显示未研磨的结晶多晶型物形式A的XRPD图谱,图32显示研磨的结晶多晶型物形式A的XRPD图谱、图33显示结晶多晶型物形式A的TGA图谱,并且图34显示结晶多晶型物形式A的DSC图谱。

[0345] 实施例2

[0346] (R)-2-(4-(2-(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-4-基)-3-氧代-3-((2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)丙基)苯甲酰胺基)乙烷-1-磺酸钠的制备

[0347] 根据下列的反应路线合成式III的化合物的钠盐(化合物15)：



[0349] 将(R)-2-(4-(2-(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-4-基)-3-氧代-3-((2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)丙基)苯甲酸(中间体13,1.0X)装入反应器。将DMF(4.75X)装入反应器。将HOBt(0.39X)装入反应器。将牛磺酸(试剂14,0.32X)装入反应器。于10-20℃下,将DIEA(1.09X)添加至反应器。在10-20℃下,将混合物在反应器内搅拌10分钟。在10-20℃下,将EDCI(0.39X)装入反应器。然后在15-25℃下,将混合物在反应器内搅拌18-24小时。通过HPLC监测反应,直到中间体13与化合物15的比例小于0.1%为止。然后在5-10℃下,将1NHCl(6X-7X)添加至反应物内。将2-Me-THF(6.6X-8.6X)添加至反应器。将水(4X-6X)添加至反应器。将混合物在反应器内搅拌20-30分钟。分离有机相。用2-Me-THF(8X-9X)萃取水相一次。将有机层合并,并用1N HCl(6X-7X)洗涤两次。将有机层通过(3X)硅胶过滤两次。将新批次的硅胶(3X)用于过滤有机层。将有机相添加至反应器,并浓缩至10-12X。将10%NaOMe于EtOH中的溶液(1X-10X)添加至反应器。将水(1X-2X)添加至反应器。将反应器中的所得到的混合物浓缩至4X-6X,并冷却至5-20℃。将EtOH(8X-10X)添加至反应器。将反应器中的混合物浓缩至10X-12X。将EtOH(8X-10X)添加至反应器。然后将混合物浓缩至10X-12X。将混合物冷却至0-10℃,并搅拌1-3小时。反应器内出现浆液,将其过滤。用EtOH(2X-4X)洗涤滤饼。滤饼的纯度大于98.5%。否则,将滤饼悬浮于65-80℃的92%的EtOH水溶液(9X-13X),且若纯度不大于98.5%,可重复前述处理直到纯度达到要求为止。将滤饼直接用于下一步骤。纯度:98.0%。

[0350] 实施例3

[0351] (R)-2-(4-(2-(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-4-基)-3-氧代-3-((2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)丙基)苯甲酰胺基)乙烷磺酸钠的结晶

[0352] 将机械搅拌器、有氮气入口的加料漏斗、冷凝器以及温度计装备于5L的圆底烧瓶(R1)。用氮气冲洗R1。然后将(R)-2-(4-(2-(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-4-基)-3-氧代-3-((2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)丙基)苯甲酰胺基)乙烷磺酸钠(化合物15, 230g, 1.0X)装入R1。将乙醇(1820g, 7.91X, 10.0vol)添加至R1, 接着添加乙酸乙酯(450g, 2.0X, 2.17vol)及水(400g, 1.74X, 1.74vol)。将混合物加热至60-70℃, 并在60-70℃下搅拌0.5小时。趁热将悬浮液过滤至另一个5L圆底烧瓶(R2)。将黄色溶液加热至70-90℃, 并于大气压力下蒸馏至2000mL(内部温度:70-90℃)。在70-80℃下, 将乙醇(78g, 0.34X)及水(10g, 0.044X)中的NaOH(0.55g, 0.0024X)逐滴添加至该溶液。然后在5小时内, 以每5-10分钟1℃的速率, 将混合物冷却至10-15℃。于10-15℃下, 将混合物搅拌20小时, 然后于氮气下过滤混合物。通过HPLC检查母液中的化合物1-3的残留。用乙醇(100g, 0.43X)润洗R2。用润洗的乙醇洗涤滤饼。取样进行HPLC纯度测试及ee纯度测试。在真空、50-55℃下, 于10小时内将湿饼干燥, 以得到多晶型物形式A。

[0353] 通过X射线衍射分析(R)-2-(4-(2-(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-4-基)-3-氧代-3-((2',4',6'-三甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)丙基)苯甲酰胺基)乙烷磺酸钠的多晶型物形式A, 图1显示X射线衍射图谱。表1显示多晶型物形式A的分析结果。

[0354] 用于测试的XRPD方法的汇总如下:

[0355] -X射线发生器:Cu, ka1, ($\lambda=1.54056\text{\AA}$)

[0356] -管电压:40kV, 管电流:40mA

[0357] -DivSlit:1度

[0358] -DivH.L.Slit:10mm

[0359] -SctSlit:1度

[0360] -RecSlit:0.15mm

[0361] -单色仪:固定的单色仪

[0362] -扫描范围:4-40度

[0363] -扫描步距:10度/分钟

[0364] 用于测试的DSC方法的细节汇总如下:

[0365] -25-400℃10℃/分钟

[0366] -Dt 1.00s

[0367] -启用同步

[0368] -反应气体:N₂:50mL/分钟

[0369] -保护气体:N₂:80mL/分钟

[0370] 表1

[0371] 多晶型物形式A的分析

[0372]

测试项目	规格限度	结果
颜色及外观	报告结果	白色粉末
¹ HNMR 的鉴定	与参考波谱相符	相符
含水量(KF)	报告结果	2.1%
纯度(HPLC)	NLT 98.0 面积%	99.8%
杂质(HPLC)		
单个杂质	NMT 1.00 面积%	RRT0.46 (杂质 A): 0.08% RRT0.64 (杂质 B): 0.12% RRT1.26 (C10080915-F): 0.05%
总杂质	NMT 2.00 面积%	0.25%
分析(HPLC)	NLT 97.0 重量%	98.8%
e.e.% (HPLC)	NLT 98.0 峰面积%	99.9%
微量金属		
钠	报告结果	29422 ppm
Pd	NMT 10 ppm	< 10 ppm
XRPD	报告结果	2-θ: 4.663、6.961、9.278、11.040、 11.380、11.919、13.762、21.421、 23.800
残留溶剂(GC)		
乙醇	NMT 0.5 重量%	0.4%
乙酸乙酯	NMT 0.5 重量%	N.D. (0.005%)
2-甲基四氢呋喃	NMT 0.06 重量%	N.D. (<0.0025%)
二氯甲烷	NMT 0.06 重量%	N.D. (<0.01%)
正庚烷	NMT 0.5 重量%	N.D. (<0.001%)
N,N-二甲基甲酰胺	NMT 0.088 重量%	N.D. (<0.005%)
燃烧残渣	报告结果	9.6%
重金属	NMT 20 ppm	< 20 ppm
PSD	报告结果	D ₁₀ : 4.93 um D ₅₀ : 16.10 um D ₉₀ : 43.18 um
DSC	报告结果	峰 1: 起始: 27.99°C 峰值: 75.08°C 结束: 91.51°C 峰 2: 起始: 200.83°C 峰值: 207.40°C 结束: 210.14°C 峰 3: 起始: 225.26°C 峰值: 233.42°C 结束: 236.57°C

[0373]

		峰 4: 起始: 240.66°C 峰值: 245.03°C 结束: 248.07°C
--	--	--

[0374] 实施例4

[0375] 多晶型物形式A的稳定性数据

[0376] 多晶型物形式A的稳定性数据汇总于表2-4。

[0377] 表2

[0378] 加速稳定性数据

名称：多晶型物形式 A		批量：1260 g		容器/封闭体： 双层 LDPE 袋 纤维板 圆桶			
储存条件： 40°C/75% RH							
测试类别	规格限度		时间(月)				
			0	1	2	3	6
外观	报告结果		白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末
测定(无水重量%)	≥97.0		101.3	102.0	103.4	103.4	103.7
纯度(面积%)	≥98.0		99.8	99.8	99.7	99.8	99.8
单个相关物质 (面积%, w/w)	≤1.0	RRT					
		0.46	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08
		0.64	0.12	0.11	0.12	0.11	0.12
		1.26	0.05	0.05	0.06	0.05	0.05
总相关物质 (面积%, w/w)	≤2.0		0.25	0.24	0.26	0.24	0.25
手性纯度(面积%)	≥98.0		99.9	99.8	99.8	100.0	100.0
含水量(%)	报告结果		2.1	8.1	9.8	10.0	10.0
XRPD	报告结果		记录	NA	NA	相同形式	相同形式
LDPE =低密度聚乙烯							
NA = 不适用							
RH = 相对湿度							
RRT = 相对保留时间							
XRPD = X 射线粉末衍射							
w/w =重量/重量							

[0379]

[0380] *表示变化

[0381] 表3

[0382] 长期稳定性数据

名称:多晶型物形式 A		批量: 1260 g				容器/封闭体: 双层 LDPE 袋 纤维板 圆桶			
储存条件: 25°C/60% RH									
*测试类别	规格限度	时间(月)							
		0	3	6	9	12	18	24	*36
外观	报告结果	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末
测定(无水重量%)	≥97.0	101.3	102.5	101.1	101.1	101.0	100.9	101.6	101.4
纯度(面积%)	≥98.0	99.8	99.8	99.8	99.8	99.8	99.7	99.7	99.7

[0383]

[0384]

*单个相关物质 (面积%, w/w)	≤1.0	RRT 0.31 0.46 0.64 1.20	0.08 0.08 0.12 0.05	0.08 0.08 0.12 0.05	0.08 0.08 0.11 0.05	0.08 0.08 0.12 0.05	0.08 0.08 0.11 0.05	0.08 0.08 0.12 0.06	0.05 0.08 0.12 0.07
总相关物质	≤2.0	0.25	0.25	0.24	0.25	0.24	0.26	0.27	0.30
手性纯度(面积%)	≥98.0	99.9	99.8	99.8	99.6	99.4	99.5	100.0	99.8
含水量(%)	报告结果	2.1	6.1	6.5	6.7	7.0	6.9	7.4	7.5
XRPD	报告结果	记录	NA	相同形式	NA	相同形式	NA	相同形式	相同形式
LDPE =低密度聚乙烯 NA = 不适用 RH = 相对湿度 RRT = 相对保留时间 XRPD = X 射线粉末衍射 w/w =重量/重量									

[0385] *表示变化

[0386] 表4

[0387] 光稳定性数据

[0388]

名称：多晶型物形式 A		批量：1260 g		容器/封闭体：开放式	
储存条件： 5000 Lux					
测试类别	规格限度	时间(周)			
		0	1	2	
外观	报告结果	白色粉末	白色粉末	白色粉末	
纯度(面积%)	≥98.0	99.8	99.2	99.2	
总相关物质 (面积%, w/w)	≤2.0	0.25	0.25	0.25	
XRPD	报告结果	记录	相同形式	相同形式	
LDPE =低密度聚乙烯 NA = 不适用 RH = 相对湿度 RRT = 相对保留时间 XRPD = X 射线粉末衍射 w/w =重量/重量					

[0389] 实施例5

[0390] 多晶型物形式A稳定性分析及结论

[0391] 多晶型物形式A是以1.26Kg的规模,在符合良好生产规范(GMP)的条件下制备的。批次的容器封闭体由置于纤维板圆桶内的双衬垫的低密度聚乙烯袋所构成,且将批次在25℃/60%相对湿度(RH)及40℃/75%RH的储存条件下是ICH稳定的。稳定性时间表提供于表5。在整个36个月间隔的长期稳定性数据以及在整个6个月间隔的加速稳定性数据示于表2和3。

[0392] 表5

[0393] 稳定性方案批次PT-C10080915-GF12001

[0394]

储存条件	测试间隔(月)									
	0	1	2	3	6	9	12	18	24	36
长期 (25°C ± 2°C/ 60% ± 5% RH)	C			C	P	P	C	P	C	C
加速 (40°C ± 2°C/ 75% ± 5% RH)	C	P	P	C	C					
C=外观, 测定(高效液相色谱法[HPLC]), 手性纯度(手性HPLC), 单个和总相关物质(HPLC), 含水量和X射线粉末衍射(XRPD)图谱; P=外观, 测定(HPLC), 手性纯度(手性HPLC), 单个和总相关物质(HPLC)和含水量; RH=相对湿度										

[0395] 根据相同的方案(表5)以及与药物相同的规格,测试稳定性样品。总结了由储存于25°C/60%RH及40°C/75%RH的样品所得到的稳定性数据。

[0396] 对于储存于25°C/60%RH及40°C/75%RH的药物而言,在测定值、总相关物质、物理描述或固态形式(基于XRPD图谱)上没有显著变化。总相关物质维持恒定在0.25%左右,且在0.05%的定量限(L0Q)以上未检测到新杂质。在额外水分吸收的校正之后,整个36个月间隔的长期条件下,无水测定值维持恒定在101%左右(释放时的数值)。在长期稳定性中,含水量由2.1%增加至7.5%,且在40°C/75%RH下2个月间隔之后,似乎稳定在大约10%的水平,这与药物物质的吸湿性质一致。

[0397] 光稳定性

[0398] 光稳定性试验于5000lux的光条件、样品保持在室温下,以1-和2-周的间隔,对多晶型物形式A进行。对样品进行外观、纯度(HPLC)、总相关物质(TRS)和XRPD的试验。数据汇总于表4。在光稳定性样品上观察到的唯一变化为纯度在1周间隔降低了0.6%。

[0399] 在光条件(5000lux)下2周,药物物质在测定值、总相关物质、物理描述或XRPD图谱上没有显著的变化。

[0400] 稳定性结论

[0401] 多晶型物形式A的稳定性数据已符合药物物质以及完成的I期临床试验的持续期间的规格。

[0402] 实施例6

[0403] 多晶型物形式A的处方设计前工作

[0404] 1. 介绍

[0405] 该处方设计前工作研究的目的包括多晶型物形式A的水溶性、固体稳定性、pKa、LogP/D、固有溶出速率(IDR)以及吸湿性。

[0406] 2. 材料&仪器

[0407] 2.1 化合物:多晶型物形式A

[0408] 2.2 试剂:乙腈(ACN),HPLC等级,Merck,Lot No.IH1IF61419;四氢呋喃(THF):AR等级,SCRC,Lot No.T20110928;二甲亚砜(DMSO):HPLC等级,Merck,Lot No.SB0S600084;甲醇(MeOH):HPLC等级,Merck,Lot No.SC2SF62167;1,4-二氧杂环己烷:AR等级,Jiangsu Qiangsheng Gongneng Chemical Co.,Ltd.(JQGCC),Lot No.20120201。

[0409] pH 4.0邻苯二甲酸盐缓冲液(USP):依次将0.2M邻苯二甲酸氢钾(C₈H₅KO₄)水溶液(25mL)及0.2M盐酸(HCl)溶液(0.05mL)添加至100mL容量瓶内。用蒸馏水将所得到的溶液稀释至达到总体积100mL。

[0410] pH 6.8磷酸盐缓冲液 (USP) :依次将0.2M磷酸二氢钾 (KH_2PO_4) 溶液 (25mL) 及0.2M氢氧化钠 (NaOH) 水溶液 (11.2mL) 添加至100mL容量瓶内。用蒸馏水将所得到的溶液稀释至达到总体积100mL。

[0411] pH 7.4磷酸盐缓冲液 (USP) :依次将0.2M磷酸二氢钾 (KH_2PO_4) 溶液 (25mL) 及0.2M氢氧化钠 (NaOH) 水溶液 (19.55mL) 添加至100mL容量瓶内。用蒸馏水将所得到的溶液稀释至达到总体积100mL。

[0412] pH 10.0硼酸盐缓冲液 (USP) :依次将0.2M硼酸 (H_3BO_3) 及氯化钾 (KCl) 水溶液 (25mL) 及0.2M氢氧化钠 (NaOH) 水溶液 (21.85mL) 添加至100mL容量瓶内。用蒸馏水将所得到的溶液稀释至达到总体积100mL。

[0413] SGF (pH 1.2) :将2.0g氯化钠 (NaCl) 添加至蒸馏水 (1000mL) ,并通过添加10N盐酸 (HCl) 水溶液来将所得到的溶液调节至pH 1.2。

[0414] FaSSIF (pH 6.5) :步骤1 (空白FaSSIF的制备) :将1.74g氢氧化钠 (球丸) 、19.77g磷酸二氢钠单水合物或17.19g无水磷酸二氢钠以及30.93g氯化钠溶于5L纯水。使用1N氢氧化钠或1N盐酸将pH调整至正好6.5。步骤2 (FaSSIF的制备) :将3.3g牛磺胆酸钠溶于500mL空白FaSSIF。将11.8mL的含有100mg/mL卵磷脂的溶液添加至二氯甲烷中,形成乳液。于真空中、约40℃下,将二氯甲烷去除。于250毫巴下,抽真空15分钟,接着在100毫巴下进行15分钟。这导致产生没有可察觉的二氯甲烷味道的澄清、胶束溶液。冷却至室温后,用空白FaSSIF将体积调整至2L。

[0415] FeSSIF (pH 5.0) :步骤1 (空白FeSSIF的制备) :将20.2g氢氧化钠 (球丸) 、43.25g冰乙酸以及59.37g氯化钠溶于5L纯水中。使用1N氢氧化钠或1N盐酸将pH调整至正好5.0。步骤2 (FeSSIF的制备) :将16.5g的牛磺酸钠溶于500mL空白FeSSIF中。将59.08mL的含有100mg/mL卵磷脂的溶液添加至二氯甲烷中,形成乳液。于真空中、约40℃下,将二氯甲烷去除。于250毫巴下,抽真空15分钟,接着在100毫巴下进行15分钟。这导致产生没有可察觉的二氯甲烷味道的澄清至轻微混浊、胶束溶液。冷却至室温后,用空白FaSSIF将体积调整至2L。

[0416] 2.3仪器

[0417] Sartorius CP 225D天平;Mettler-Toledo MX5天平;Rigaku D/MAX 2200X射线粉末衍射仪;DVS Advantage 1;Milli-Q Direct 8水纯化设备;Agilent 1260HPLC;Mettler Toledo SevenMulti pH计;Sirius T3。

[0418] 3.XRPD、吸湿性及HPLC方法

[0419] 3.1 XRPD方法

[0420] 用于测试的XRPD方法的细节汇总如下:

[0421] -X射线发生器:Cu, ka1 , ($\lambda=1.54056\text{\AA}$)

[0422] -管电压:40kV,管电流:40mA

[0423] -DivSlit:1度

[0424] -DivH.L.Slit:10mm

[0425] -SctSlit:1度

[0426] -RecSlit:0.15mm

[0427] -单色仪:固定的单色仪

[0428] -扫描范围:4-40度

[0429] -扫描步距:10度/分钟

[0430] 3.2吸湿性

[0431] 用于测试的DVS方法的细节汇总如下:

[0432] -于25℃、0-90%相对湿度下,测试受试化合物的吸附/解吸附曲线。

[0433] 3.3 HPLC方法

[0434] HPLC的色谱条件汇总于下表6中。多晶型物形式A的典型保留时间为13.5分钟。多晶型物形式A标准溶液的色谱图在图2中显示。

[0435] 表6

[0436]	仪器	Agilent HPLC 1260		
	柱	Waters XBridge C18, 4.6*150 mm, 3.5 μm		
	柱温	30℃		
	流动相	A: 0.1% TFA (于水中, v/v) B: 0.1% TFA (于乙腈中, v/v)		
	梯度程序	时间(分钟)	A%	B%
		0.01	60	40
		15.00	5	95
		25.00	5	95
		25.01	60	40
	运行时间	25 分钟		
	后清洁时间(Post time)	10 分钟		
	流速	1.0 mL/分钟		
	检测波长	258 nm		
	注射体积	5 μL		
	稀释剂	ACN:水=80 : 20 (v/v)		

[0437] 4. 实验

[0438] 4.1水溶解度

[0439] 4.1.1实验

[0440] 试验介质:水,pH 4.0、6.8、7.4,10.0USP缓冲液(50mM),0.1N HCl,0.01N HCl,SGF,FaSSIF,FeSSIF。

[0441] 称取约10mg的多晶型物形式A,并添加至1.5mL小瓶中,然后将1.0mL的介质水溶液添加至该小瓶中。于25℃下将小瓶摇晃24小时。在平衡24小时之后,将混合物于14000rpm下离心10分钟。通过HPLC检查上清液的浓度,并通过XRPD检查残留物。记录上清液的最终pH。实验一式两份进行。

[0442] 4.1.2结果

[0443] 结果示于表12以及图3至图4。根据溶解度结果,多晶型物形式A几乎不溶于pH 4.0缓冲液、pH 6.8缓冲液、pH 7.4缓冲液、pH 10.0缓冲液、0.1N HCl、0.01N HCl以及SGF(<0.1mg/mL),极微溶于水以及FaSSIF(>0.1mg/mL,<1mg/mL),且微溶于FeSSIF(>1mg/mL,<10mg/mL)。

[0444] 关于XRPD结果,未发现有新的形式。在2θ角度21.9°(pH 4.0)、28.4°(pH 10及FaSSIF)以及31.8°(FeSSIF)的额外峰是由于用于试验介质的残留无机盐所造成的。

[0445] 4.2固体稳定性

[0446] 4.2.1实验

[0447] 将约3mg的多晶型物形式A称重于玻璃小瓶内,并在光条件(5000lx)下,分别储存

样品1周和2周。将另外20mg的试验化合物称重于玻璃小瓶内,并在光的条件下,分别储存样品1周和2周。将原始化合物储存于-20℃下作为对照。第一周结束以及第二周结束时,检查物理外观、分析、总相关物质 (TRS) 以及XRPD图谱。

[0448] 4.2.2结果

[0449] 结果列于表13以及图4至图5。当多晶型物形式A于光的条件下储存二周之后,没有观察到TRS%有显著的增加或回收%有显著降低。

[0450] 4.3 pKa测量

[0451] 4.3.1通过Sirius T3Dt测定pKa的原理

[0452] 用于pKa测量的Sirius T3上有两种方法:电位滴定以及光谱 (UV) 滴定。

[0453] 4.3.2电位滴定 (pH-度量pKa)

[0454] 电位滴定法是适用于任何可电离的化合物,并且其标准工作范围是pH 3.0至pH 11.0。其通常局限于表现出充足水溶性 (通常大于0.5mM) 的化合物。如果这无法达成,则使用有机共溶剂以增加溶解度。

[0455] 由检查所得到的滴定曲线的形状,并将化合物的离子化特性的适当理论模型拟合于滴定数据,以测定pKa值。理论模型含有导致样品内的碱性/酸性杂质、非理想的样品纯度以及溶解的碳酸盐 (呈碳酸形式) 的存在的组分。

[0456] 4.3.3分光光度法 (UV-度量pKa)

[0457] 其可用的pH范围通常在0.5至13.5之间。通常使用50μM的化合物浓度,即,比pH度量法低10倍。当接受测定的化合物在所有其他的条件下都保持不溶时,也可进行共溶剂测定。

[0458] 通过监测化合物在进行离子化时随着pH的UV吸收变化来测定pKa。该信息产生了pH相对于波长相对于吸收数据的3D矩阵。将数学技术 (目标因子分析) 用于该矩阵,以产生溶液内所出现的不同吸光物种的摩尔吸收曲线,还显示各物种的比例如何随着pH变化的物种分布图。如果UV方法要成功,试验物质的可电离基团必须与UV发色团相距5个键长以内。对于不符合这些标准的化合物,必须使用pH-度量途径以测定非UV-活性的pKa。

[0459] 当共溶剂溶液用于pH度量法或UV度量法时,使用Yasuda-Shedlovsky外推程序,将pKa数值外推至0%有机含量,这得到外推的含水pKa值以及斜率信息,其可用于确定可电离基团的酸性/碱性特性。

[0460] 4.3.4 Yasuda-Shedlovsky外推程序

[0461] 根据下列等式,Sirius T3软件线性拟合Yasuda-Shedlovsky数据。

[0462]
$$Y_i = C + mX_i$$

[0463] 其中

[0464]
$$Y_i \text{ 计算为 } pK_a + \log [H_2O]$$

[0465] $\rightarrow pK_a$ 表示于水/共溶剂混合物内测量的化合物的表观pKa值

[0466] $\rightarrow [H_2O]$ 表示共溶剂比例 (以共溶剂的重量%的形式)

[0467]
$$X_i \text{ 系计算为 } 1/\epsilon_i$$

[0468] $\rightarrow \epsilon_i$ 表示水/共溶剂混合物的介电常数

[0469] 然而,拟合的质量取决于实验数据的质量。

[0470] 4.3.5 pKa测定的操作

[0471] 4.3.5.1通过pH度量法的pKa测定

[0472] 将约1mg的多晶型物形式A称重于样品小瓶内,手动地将1.5mL共溶剂(60体积% DMSO、80体积%甲醇或60体积%二氧杂环己烷)添加至小瓶内,然后用酸或碱滴定至得到与共溶剂及水一起的pKa值,并且外推得到含水pKa值。下表7-9以及图7A至9B提供通过pH度量法的pKa测定的结果。

[0473] 表7

滴定	甲醇重量%	方向	结果类型	介电常数	[H ₂ O]	离子强度	温度
点61-98	37.77%	向上	pH-度量	61.2	31.2M	0.183M	27.4°C
点29-60	50.82%	向上	pH-度量	55.3	23.9M	0.175M	27.2°C
点4-28	65.56%	向上	pH-度量	48.6	16.2M	0.162M	26.2°C

[0475] 表8

滴定	DMSO重量%	方向	结果类型	介电常数	[H ₂ O]	离子强度	温度
点76-114	27.82%	向上	pH-度量	76.1	40.9M	0.196M	27.8°C
点38-75	35.67%	向上	pH-度量	75.7	36.8M	0.191M	27.2°C
点4-37	44.34%	向上	pH-度量	74.8	32.1M	0.180M	27.3°C

[0477] 表9

滴定	二氧杂环己烷重量%	方向	结果类型	介电常数	[H ₂ O]	离子强度	温度
点 84-128	38.50%	Up	pH-度量	43.5	34.4 M	0.173 M	27.9 °C
点 44-83	48.76%	Up	pH-度量	34.4	28.7 M	0.166 M	27.5 °C
点 4-43	56.62%	Up	pH-度量	27.8	24.4 M	0.157 M	26.8 °C

[0479] 4.3.5.2通过UV度量法的pKa测定

[0480] 将约10μL样品储备溶液(10mmol/L,于DMSO中)和25μL UV缓冲液中吸移至样品小瓶中,将约1.50mL的60v%DMSO共溶剂添加至该样品小瓶中,并且用酸或碱滴定三次,以外推得到含水pKa值。下表10以及图10A至10F提供通过UV度量法的pKa测定的结果。

[0481] 表10

RMSD	0.025
卡方 (Chi Squared)	0.0431
pKa的PCA计算数目	3
平均离子强度	0.177M
平均温度	26.5°C
分析物浓度范围	28.7μM至24.5μM
DSMO重量%	43.8%
介电常数	75.1
水浓度	32.4M
pKa来源的数目	预测的
波长限幅	250.0nm至450.0nm
pH限幅	3.003至11.002

[0483] 4.3.6结果

[0484] pKa分析结果显示于表14和图7A至图10Fo由于化合物1的钠盐的低溶解度以及在

低pH下的噪声干扰,未检测通过pH度量或UV度量方法在pH 1.0至pH 11.0之间的pKa。

[0485] 4.4 LogP/D

[0486] 4.4.1 LogP/D测定的操作

[0487] 首先,制备多晶型物形式A的样品储备溶液(100mmol/L,于DMSO中)。将20μL各个样品DMSO储备溶液添加至4mL小瓶,然后分配至各种pH下的990μL的1-辛醇饱和的缓冲液及990μL的缓冲液饱和的1-辛醇中,涡旋3分钟,且在880ppm下摇晃1小时,然后,在2500rpm下离心2分钟,以去除溶液中的气泡。最后,将缓冲液层样品及1-辛醇层样品分离,然后,将缓冲液层样品和1-辛醇层样品注射入HPLC,积分色谱图,并计算缓冲液和1-辛醇相中的样品浓度比率。通过以下等式得到LogP/D结果:

$$[0488] \quad \text{Log P/D} = \text{Log}_{10} \frac{[\text{辛醇层样品浓度}]}{[\text{缓冲液层样品浓度}]}$$

[0489] 4.4.2. Log P/D结果

[0490] 使用HPLC系统,通过摇瓶法,得到多晶型物形式A的Log P/D值。由于缓冲液层中的多晶型物形式A的浓度过低而无法分析,基于空白及标准溶液的比较(S/N=5),缓冲液层中使用0.05μmol/L以计算Log D。

[0491] 结果示于表15。多晶型物形式A显示出LogD值大于4.32(在1.0至11.0的pH范围内)的亲脂性。

[0492] 4.5固有溶出速率(IDR)

[0493] 4.5.1实验

[0494] 试验介质:水,0.1N HCl,pH 6.8 USP缓冲液

[0495] 将约200mg多晶型物形式A称重于固有溶出装置(直径:0.795cm)中,并以1吨的压缩力压缩1分钟,以使材料紧实。将固有溶出装置滑入溶出试验卡盘并卡紧。调整转轴内的轴,以确保压缩片剂的暴露表面在降低时距离容器的底部3.8cm。室内水的温度为设定为37℃,轴旋以100rpm旋转,且取样时间点为2、5、10、15、20、30、45、60、90及120分钟。在各时间点取样5mL的溶液,并用0.45μm过滤器过滤样品。滤液的浓度通过HPLC分析。

[0496] 4.5.2结果

[0497] 结果显示于表16以及图11至图12中。多晶型物形式A于2分钟内,在试验介质内快速溶胀,且在45分钟内落下至杯子底部。由于溶解度低,在5分钟内在空中(<LOQ, LOQ=305.1ng/mL),且在总共120分钟内于0.1N HCl和pH 6.8缓冲液内,没有检测到多晶型物形式A。选择10分钟、15分钟以及20分钟于水中的数据,来计算固有溶出速率。

[0498] 4.6吸湿性

[0499] 4.6.1实验

[0500] 称重约10mg的多晶型物形式A,并将吸附/解吸附曲线设定于25℃、0-90%相对湿度下。化合物在试验后还进行XRPD试验,以测定在暴露于湿度变化循环后是否有任何多晶型物变化。

[0501] 4.6.2结果

[0502] 结果示于图13A、图13B、图14以及表11中。XRPD结果显示在吸湿性试验后多晶型物形式A没有变化。表11为DVS等温线分析报告。

[0503] 表11

[0504] DVS等温线分析报告

[0505]

	目标% P/P ₀	质量变化(%) - ref		
		吸附	解吸附	滞后
循环 1	0.0	0.00	0.20	
	10.0	1.35	1.64	0.29
	20.0	2.34	2.73	0.39
	30.0	3.58	4.08	0.50
	40.0	4.85	5.48	0.63
	50.0	6.11	6.98	0.87
	60.0	7.69	8.08	0.39
	70.0	9.21	13.12	3.90
	80.0	15.09	16.12	1.04
	90.0	20.08	20.08	

[0506] 根据吸湿性结果,依照下面的定义,多晶型物形式A可被归类为非常吸湿的(自0至90%RH增重20.08%):

[0507] • 易潮解的:吸收充足的水以形成液体。

[0508] • 非常吸湿的:质量的增加等于或大于15%。

[0509] • 吸湿的:质量的增加小于15%且等于或大于2%。

[0510] • 稍微吸湿的:质量增加小于2%且等于或大于0.2%。

[0511] • 非吸湿的:质量增加小于0.2%。

[0512] 5. 结论

[0513] 多晶型物形式A在水性介质内显示出差溶解度,最佳的溶解度为于FeSSIF测得的6.54mg/mL。XRPD图谱在溶解度试验后没有变化。

[0514] 就固体稳定性而言,多晶型物形式A在光条件下为相对稳定的(TRS%没有显著增加或者回收%没有显著降低)。

[0515] 由于多晶型物形式A的低溶解度以及在低pH的噪声干扰,无法检测到pKa,且其显示出Log D值大于4.32(在1.0至11.0的pH范围内)的亲脂性。

[0516] 在IDR结果中,多晶型物形式A在120分钟内无法在0.1N HCl、pH6.8USP缓冲液内检测到。固有溶出速率在水中为0.9681mg/cm²/分钟,但因为其溶胀且落下,仅有在10分钟、15分钟及20分钟的数据可使用。

[0517] 如DVS图所示,多晶型物形式A为非常吸湿的(自0至90%RH增重20.08%)。

[0518] 表12

[0519] 多晶型物形式A于不同水性介质中的溶解度的汇总(n=2)

[0520]

含水	起始 pH	最终 pH	外观	溶解度 (mg/mL)	形式
水	6.34	6.48	混浊+许多颗粒	0.21±0.01	形式 A
pH 4.0 缓冲液	4.05	4.13	混浊+许多颗粒	0.05±0.01	形式 A
pH 6.8 缓冲液	6.84	6.87	混浊+许多颗粒	0.05±0.00	形式 A
pH 7.4 缓冲液	7.43	7.46	混浊+许多颗粒	0.06±0.01	形式 A
pH 10.0 缓冲液	10.02	10.00	混浊+许多颗粒	0.04±0.00	形式 A
0.1N HCl	1.02	1.08	混浊+许多颗粒	0.06±0.00	形式 A
0.01N HCl	1.97	2.24	混浊+许多颗粒	0.07±0.00	形式 A
SGF	1.22	1.37	混浊+许多颗粒	0.04±0.01	形式 A
FaSSIF	6.48	6.48	混浊+许多颗粒	0.21±0.00	形式 A
FeSSIF	4.98	5.06	混浊+许多颗粒	6.54±0.19	形式 A

[0521] 表13

[0522] 多晶型物形式A在光中1周及2周的固体稳定性

条件	时间	外观	TRS %	回收%	XRPD 图谱
-20°C	0 天	白色粉末	0.25	-	形式 A
光	1 周	白色粉末	0.25	99.23	形式 A
	2 周	白色粉末	0.25	99.16	形式 A

[0524] 表14

[0525] 多晶型物形式A的pKa结果

项目	pH 度量法			UV 度量法	最终 pKa 结果
	(使用 80 v% 甲醇作为初始共溶剂)	(使用 60 v% DMSO 作为初始共溶剂)	(使用 60 v% 二氧杂环己烷作为初始共溶剂)	(使用 60 v% DMSO 作为初始共溶剂)	
pKa	-	-	-	-	-

[0527] 表15

[0528] 通过摇瓶法测定的Log D/P

pH	Log D 结果		
	Rep. 1	Rep. 2	平均
1.0	>4.32	>4.32	>4.32
1.5	>4.32	>4.32	>4.32
2.0	>4.32	>4.32	>4.32
3.0	>4.32	>4.32	>4.32
4.0	>4.32	>4.32	>4.32
7.4	>4.32	>4.32	>4.32
11.0	>4.32	>4.32	>4.32

[0531] 表16

[0532] 固有溶出速率的结果

试验介质	固有溶出速率 (mg/cm ² /分钟)
水	0.9681
0.1 N HCl	-
pH 6.8 缓冲液	-

[0534] 实施例7

[0535] 化合物1的盐筛选研究

[0536] I. 工作的项目范围:

[0537] 盐筛选方案包括约20种药学上可接受酸,以供酸性化合物的结晶盐选择。

[0538] 1. 盐选择

[0539] 将化合物1的酸游离形式溶于适当溶剂,使得达到合理的浓度(大约0.1至0.5M)。在与对于化合物1所选择的溶剂互溶的溶剂中制备反荷离子的溶液。将化合物1的酸游离形式与反荷离子溶液混合,以达到期望的盐化学计量。然后,将这些混合物依次针对一溶剂列表进行筛选,并以表格格式记录结果。

[0540] 2. 溶剂

[0541] 在结晶筛选过程中,常见有机溶剂可以纯的形式或组合使用。可使用其他的溶剂。

[0542] 3. 药物候选盐的物理特性:

[0543] 提供SEM影像连同其详细的固态化学分析。根据需要, 还进行吸湿试验。根据需要, 详细的水合物和溶剂也可进行。

[0544] 4. 结晶操作:

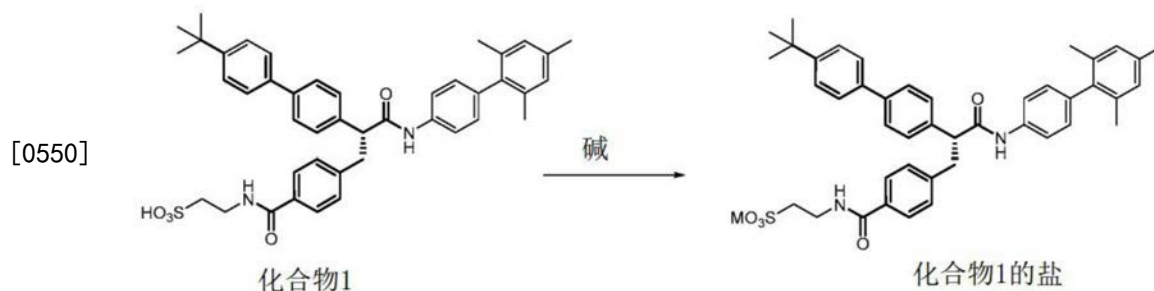
[0545] 对选择的盐提供详细工艺描述。

[0546] 5. 工艺流程图

[0547] 为各晶体形成工艺提供工艺流程图。

[0548] II. 结果及讨论

[0549] 在该研究中, 化合物1的盐筛选在常规的盐筛选方案下进行。该方案含有供酸性及二酸化合物的结晶盐选择所用的药学上可接受的碱。术语“药学上可接受的盐形式”意指所述盐的反荷离子已被FDA批准为药用物质。



[0551] 化合物1通过化合物1的钠盐与盐酸在含水的甲醇中反应合成得到, 且结构已通过¹H NMR表征 (图15)。

[0552] 基于XRPD (图16), 化合物1为无定型的。化合物1的盐筛选结果呈现于表17。在所筛选的药学上可接受的碱中, 化合物1的钠盐、化合物1的钾盐以及化合物1的钙盐得到良好固态形式, 并提供额外的药学候选物。通过HPLC分析这些化合物的化学纯度且将结果示于表18。

[0553] 表17

[0554] 化合物1的盐筛选的结果

[0555]

项目	盐	结果
1	化合物1的钠盐	良好结晶盐
2	化合物1的钙盐	良好结晶盐
3	化合物1的钾盐	良好结晶盐

[0556] 表18

[0557] 化合物1和化合物1的盐的化学纯度

[0558]

化合物名称	纯度
化合物1的钠盐	97.104
化合物1	98.335
化合物1的钾盐	98.467
化合物1的钙盐	99.611

[0559] A. 化合物1的钠盐的结晶

[0560] 基于图17的XRPD, 化合物1的钠盐为无定型的。将化合物1的无定型钠盐自甲醇结

晶得到结晶固体。图18描绘该结晶固体的XRPD图谱。

[0561] B. 化合物1的钙盐的结晶

[0562] 1. 溶剂选择

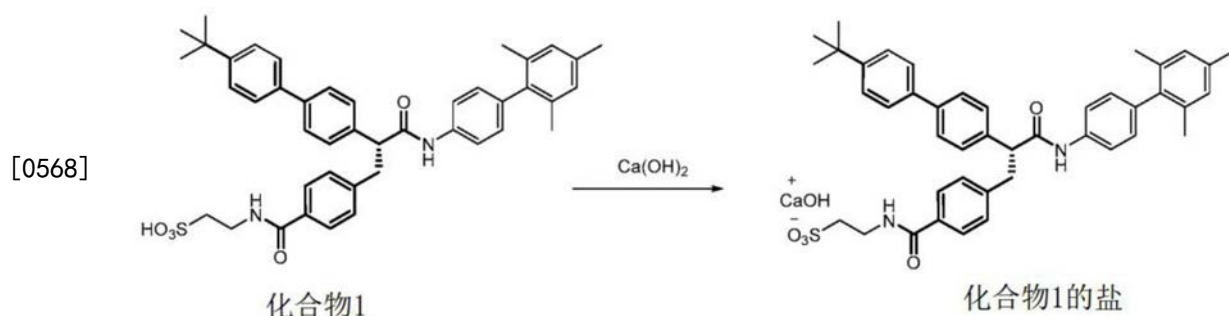
[0563] 为了找到形成化合物1的钙盐的最佳溶剂系统,筛选了数个溶剂系统(表19)。在这当中,甲醇被鉴定为结晶工艺的最佳溶剂。

[0564] 表19

[0565] 化合物1的钙盐的结晶的溶剂筛选

[0566]	反应No.	溶剂	结果
	1	甲醇	良好固体
	2	2-丙醇	沉淀
	3	乙醇	沉淀

[0567] 2. 结晶操作



[0569] 操作1:

[0570] 将氢氧化钙(2.41mg, 0.032mmol, 1.4eq)添加至化合物1(15.5mg, 0.022mmol, 1eq)于甲醇(0.3mL)中的溶液。于60℃下,将该反应混合物搅拌30分钟,然后,于室温下搅拌2小时。将浆液过滤,并于真空下干燥至恒重,以得到多晶型物形式B。操作在图35所示的流程图中说明。

[0571] 操作2:

[0572] 将氢氧化钙(21mg, 0.28mmol, 3.98eq)添加至化合物1(50mg, 0.071mmol, 1eq)于甲醇(2.4mL)中的溶液。于60℃下,将该反应混合物搅拌30分钟,然后,于室温下搅拌2小时。将固体过滤并用甲醇洗涤两次(2x0.3mL)。将合并的甲醇蒸发以得到白色固体,将其在真空中干燥,以得到56mg多晶型物形式B。操作在图36所示的流程图中说明。

[0573] 3. 多晶型物形式B的物理表征

[0574] 化合物1与钙的化学计量比例经元素分析测定为1:1。元素分析: $C_{43}H_{46}CaN_2O_6S$, 理论值:Ca, 5.28; 实测值:Ca: 5.28。盐的结晶性经XRPD(图19)证实且进一步由DSC(图20)所支持(表明其为多晶型物形式B, 起始温度在240.7℃且峰值在244.0℃)。TGA(图21)显示在达到130℃的重量损失为约3.16%。图22A及图22B的SEM表明盐的形态。

[0575] 4. 多晶型物形式B的动态蒸汽吸附研究

[0576] 通过动态蒸汽吸附法研究多晶型物形式B的水分吸附/解吸附曲线。图23A及图23B的结果显示在室温及正常的湿度范围内,盐可吸收约4%的水,但其在高湿度条件下,于室温下,可持续吸收高达20%的水。

[0577] C. 化合物1的钾盐的结晶

[0578] 1. 溶剂选择

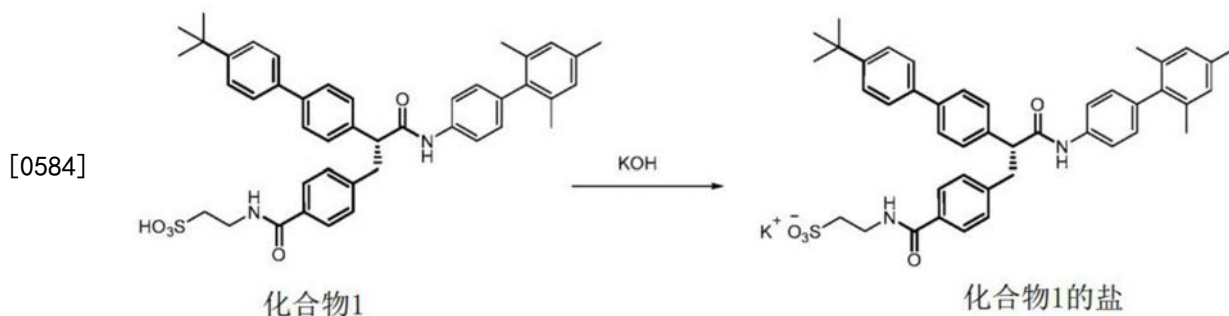
[0579] 为了找到形成化合物1的钾盐的最佳溶剂系统,筛选了数个溶剂系统(表20)。在这当中,乙醇被鉴定为结晶工艺的最佳溶剂。

[0580] 表20

[0581] 化合物1的钾盐的结晶的溶剂筛选

反应No.	溶剂	结果
1	甲醇/水 (1:1)	沉淀
2	2-丙醇	沉淀
3	乙醇	良好固体

[0583] 2. 代表性结晶操作



[0585] 操作1:

[0586] 将在甲醇及氢氧化钾水溶液 (0.2mL, 0.1M, 0.02mmol, 1eq) 中的化合物1 (0.2mL, 0.1M, 0.020mmol, 1eq) 装入烧瓶中。在将浆液搅拌过夜并将溶剂蒸发后,添加乙醇 (0.4mL)。于70℃下,将混合物搅拌40分钟,然后,于室温下搅拌2小时。过滤收集固体并进行干燥,以得到呈米白色晶体的多晶型物形式C。操作在图37所示的流程图中说明。

[0587] 操作2:

[0588] 将化合物1 (75mg, 0.107mmol, 1eq) 及甲醇 (2.5mL) 装入烧瓶中,接着添加氢氧化钾水溶液 (0.32mL, 1M, 0.32mmol, 3eq) 和水 (1mL)。在将反应混合物搅拌10分钟之后,添加二氯甲烷 (1.5mL)。自水层分离出有机层,然后,用二氯甲烷萃取水层两次 (2*2.0mL)。用水 (1mL) 洗涤合并的有机层并蒸发以得到固体。将乙醇 (2mL) 添加至所述固体。于75℃下搅拌浆液1小时,然后,于室温下搅拌2小时。过滤收集固体并干燥,以得到呈米白色晶体的多晶型物C (49mg, 62%)。操作在图38所示的流程图中说明。

[0589] 3. 多晶型物形式C的物理表征

[0590] 化合物1与钾的化学计量比例经元素分析测定为接近1:1。元素分析: $C_{43}H_{46}KN_2O_6S$ 理论值: K, 5.28; 实测值: K, 4.70。盐的结晶性经XRPD (图24) 证实,且进一步由DSC (图25) 所支持 (表明所述盐的起始温度在194.41℃且峰值在202.48℃)。TGA (图26) 显示在达到约100℃的重量损失为约2.23%。SEM影像显示化合物1的钾盐具有棒状的晶体形状 (图27A和图27B)。

[0591] 4. 多晶型物形式C的动态蒸汽吸附研究

[0592] 通过动态蒸汽吸附法研究多晶型物形式C的水分吸附/解吸附曲线。结果显示在室温及正常的湿度范围内,盐可吸收约6%的水 (图28A及图28B),但其在高湿度条件下,于室温下,可持续吸收高达约25%的水分。

[0593] 提供上述实施例,以向本领域普通技术人员作出完整公开和描述如何进行和使用要求保护的实施方案,并且并不意图限制本文所公开的范围。意图将对本领域技术人员显而易见的改变包括在所附权利要求范围之内。

[0594] 本说明书所引用的所有出版物、专利和专利申请都以其整体援引加入本文,如同指明各个这样的出版物、专利或专利申请都具体且单独地援引加入。

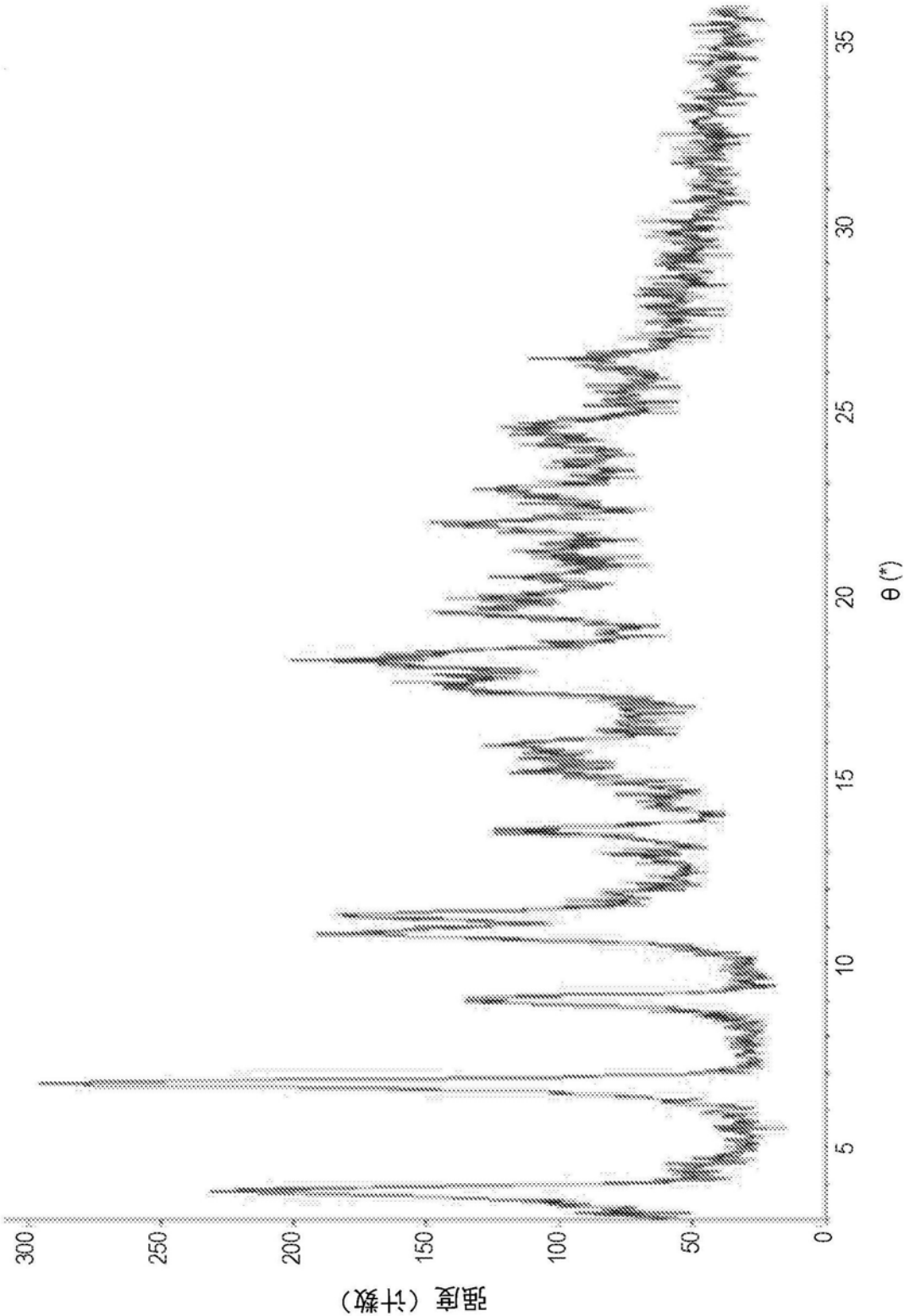


图1

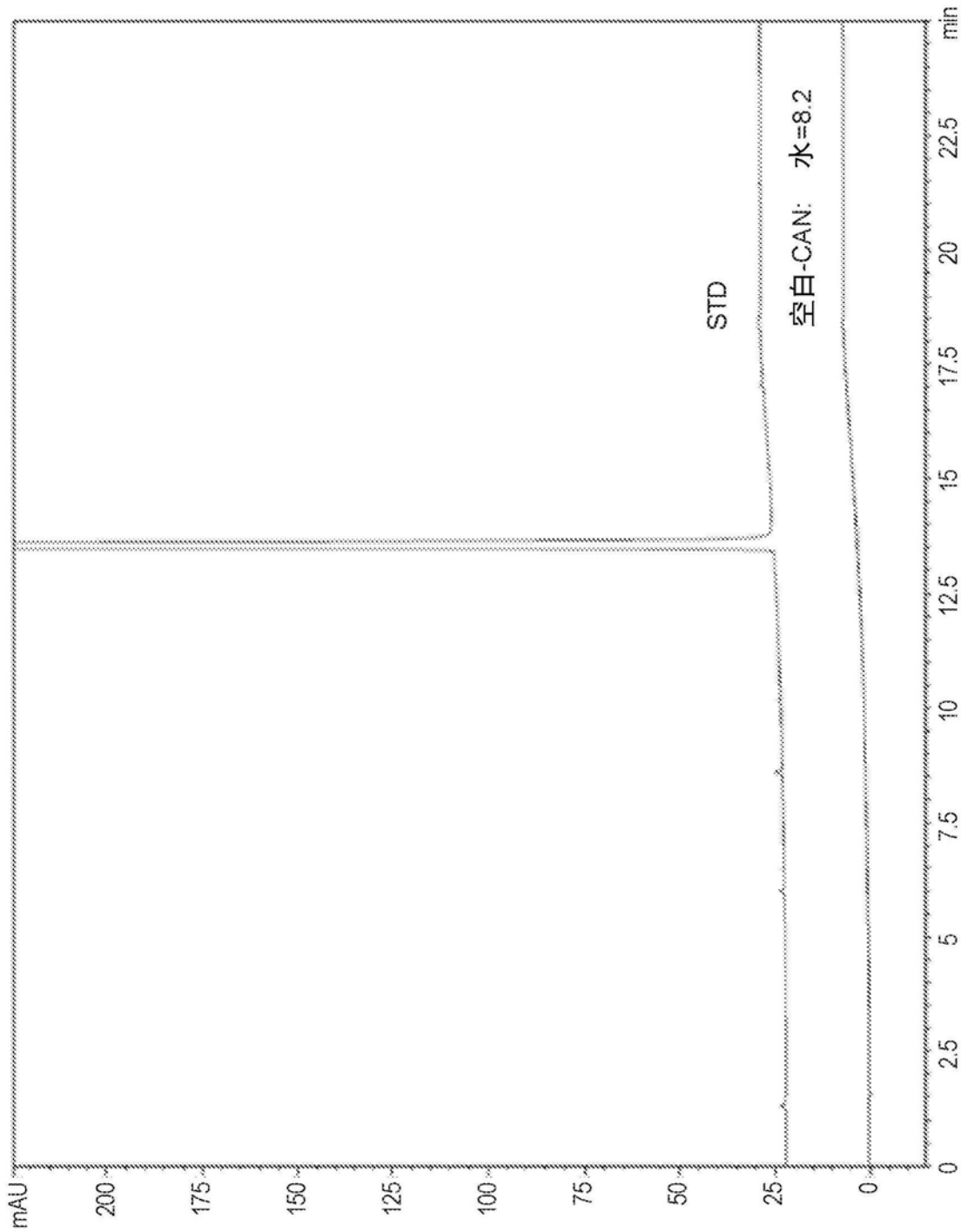


图2

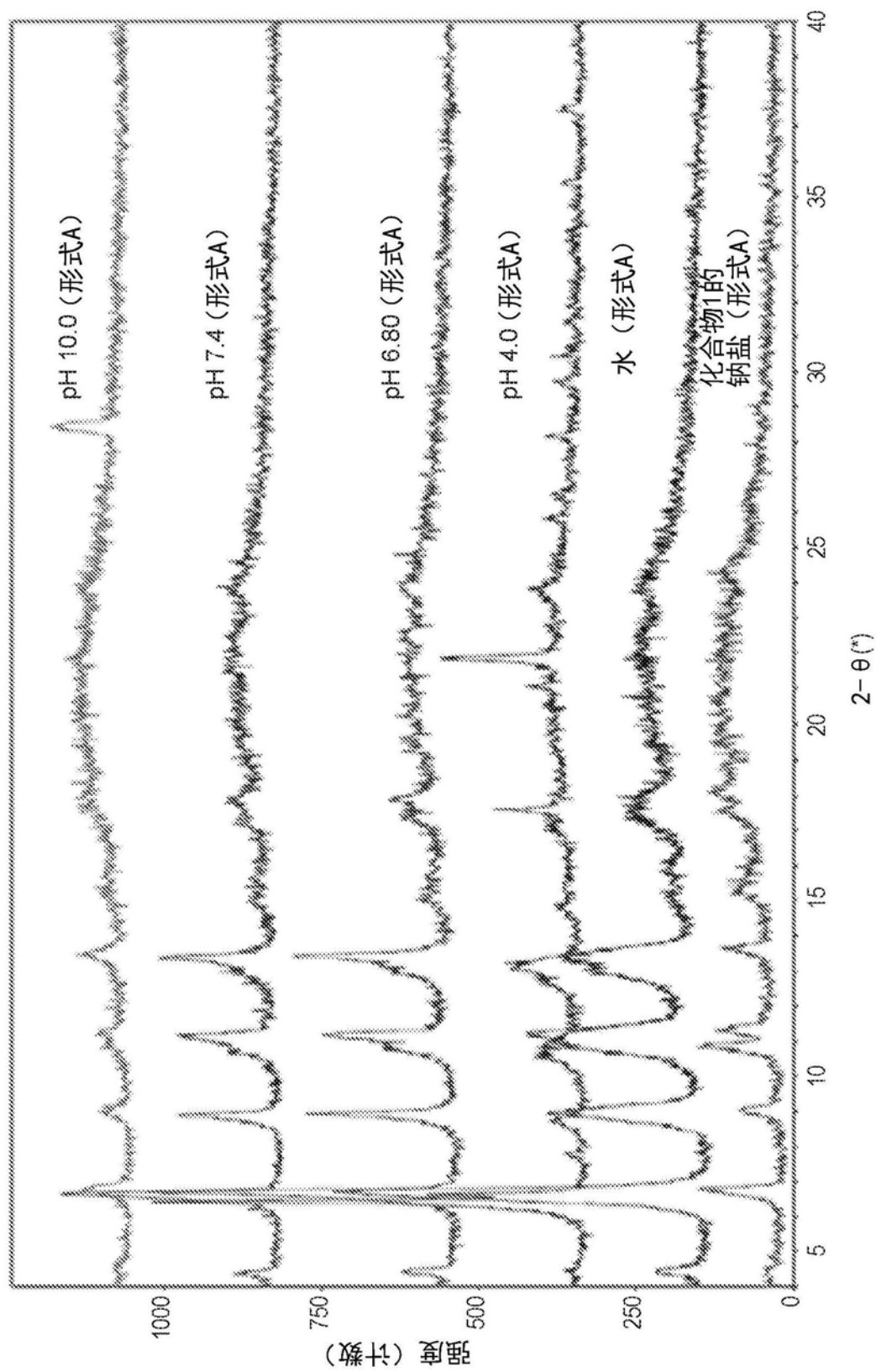


图3

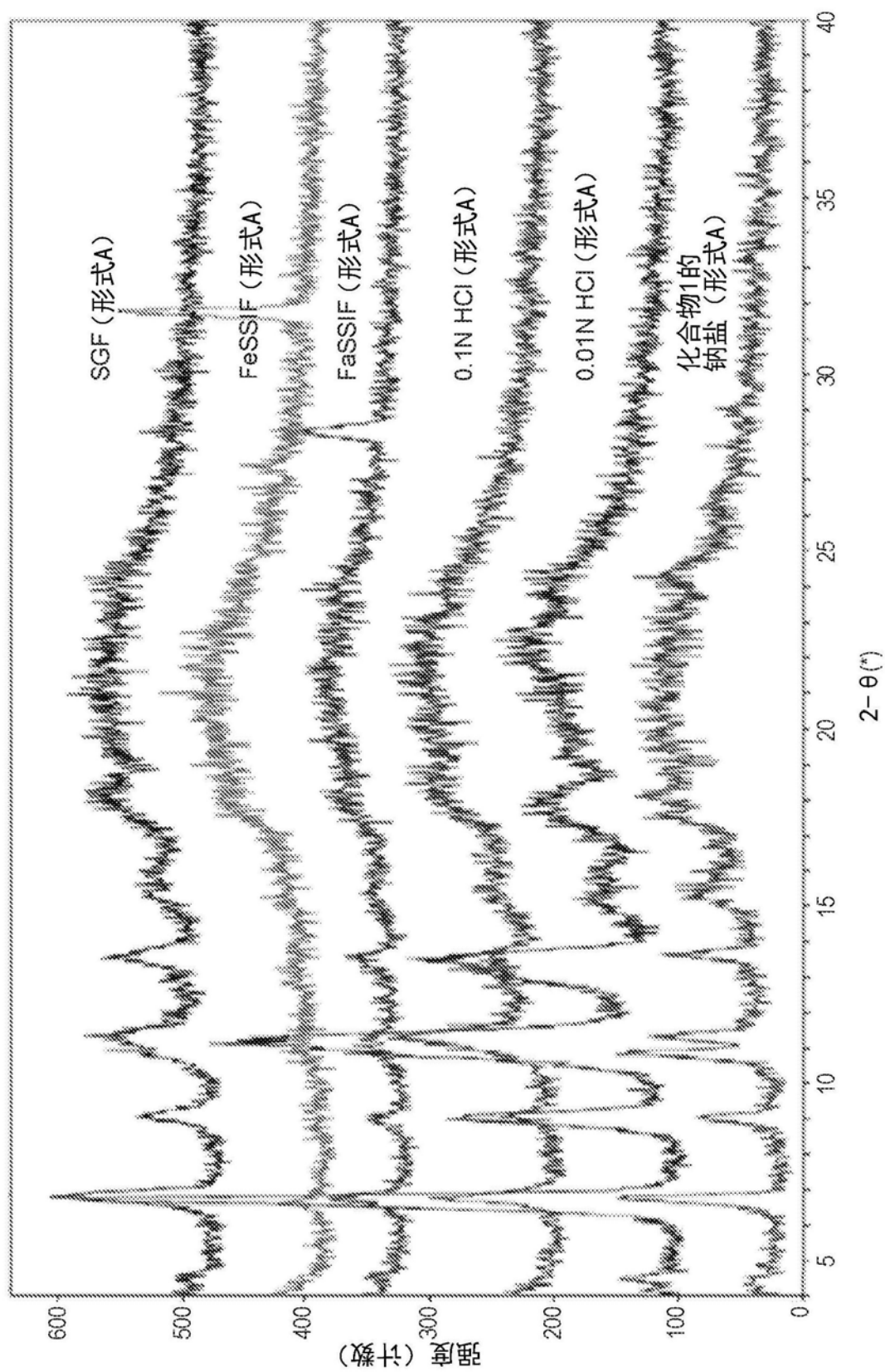


图4

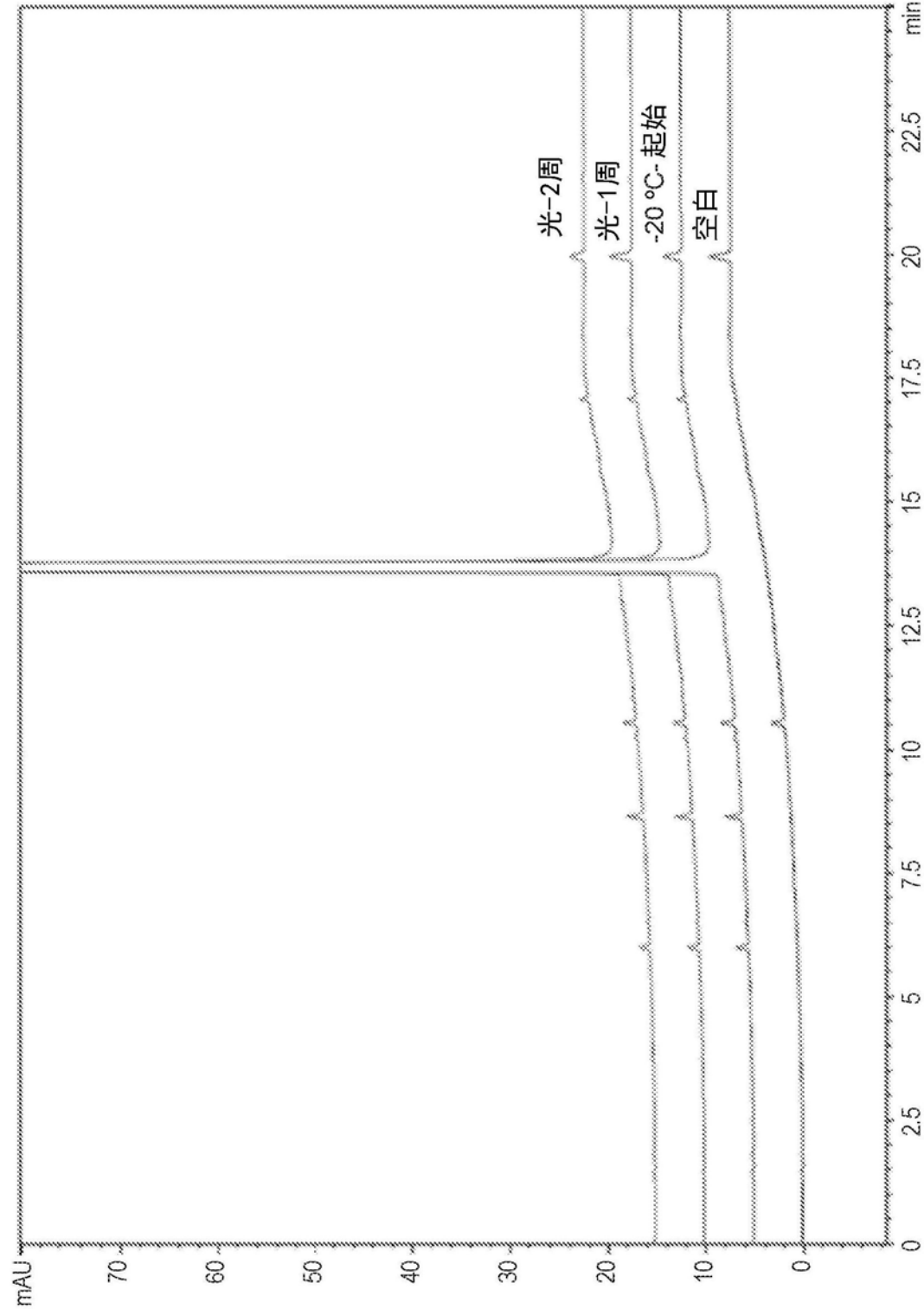


图5

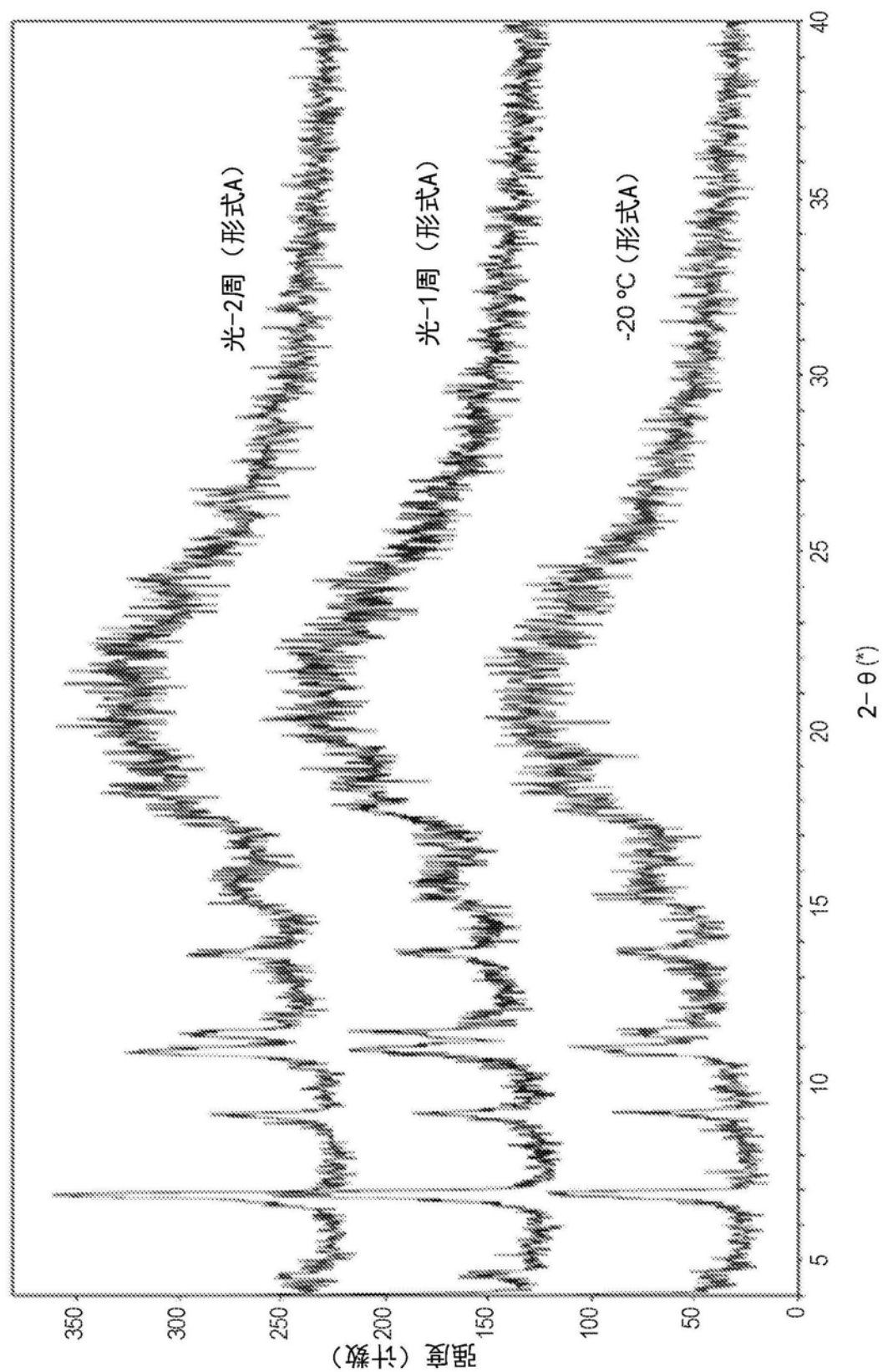


图6

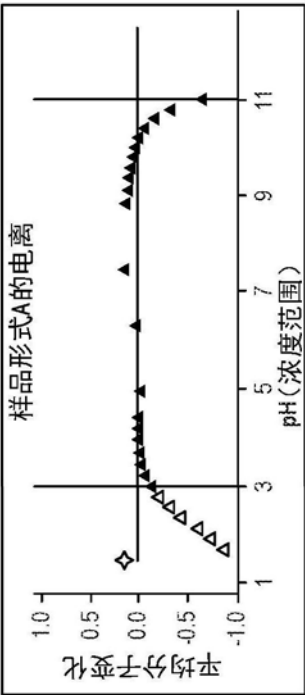


图7A

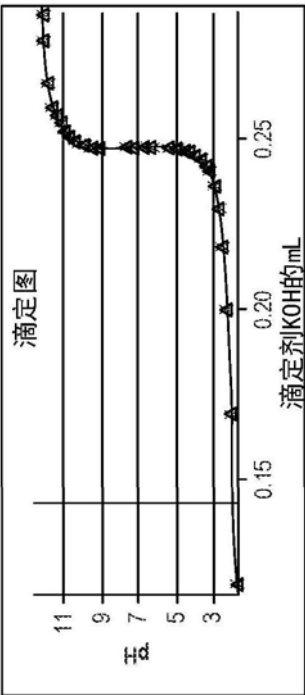


图7B

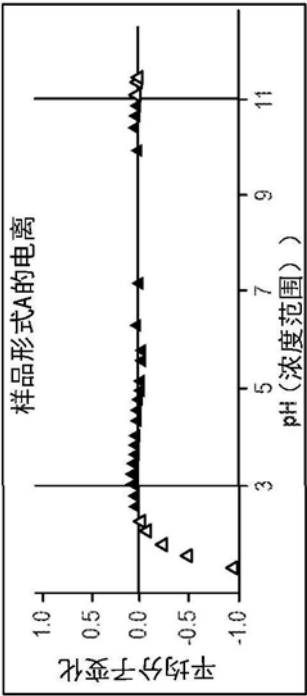


图8A

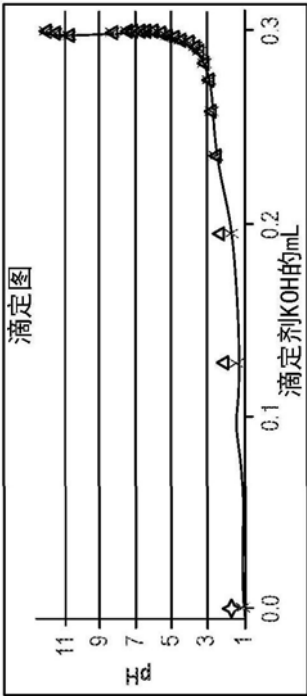


图8B

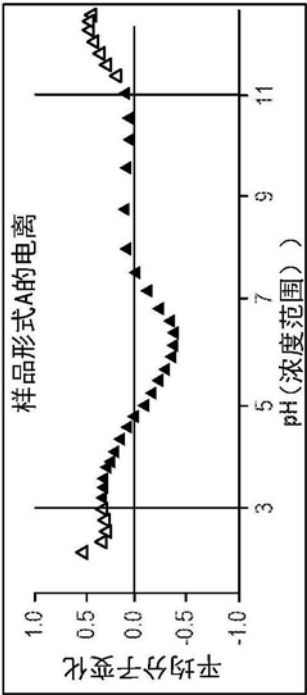


图9A

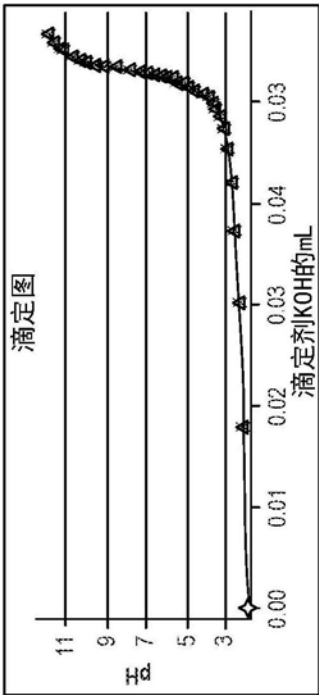


图9B

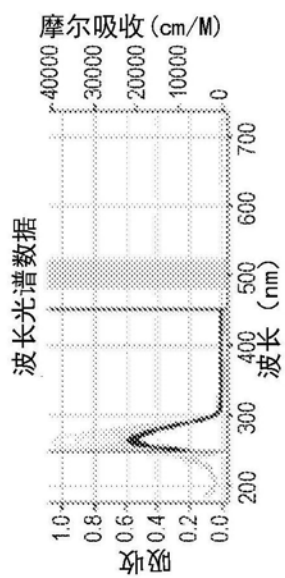


图10A

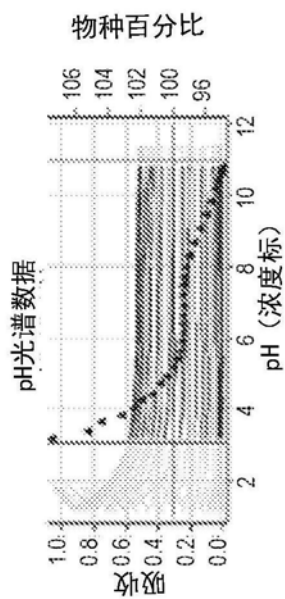


图10B

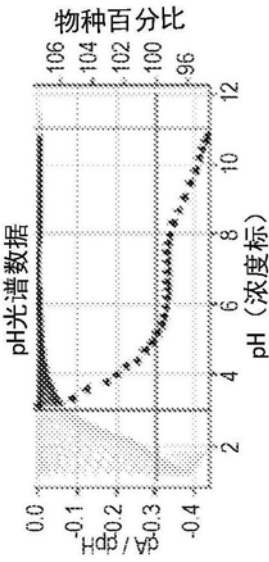


图10C

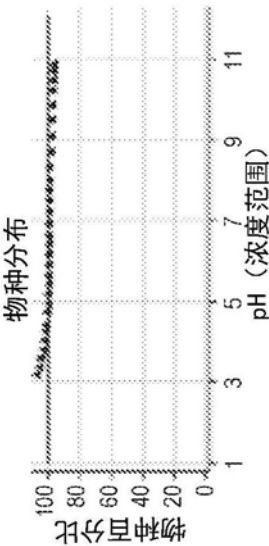


图10D

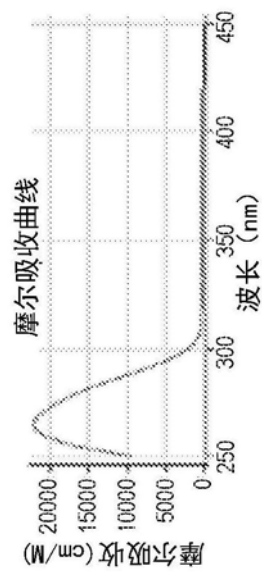


图10E

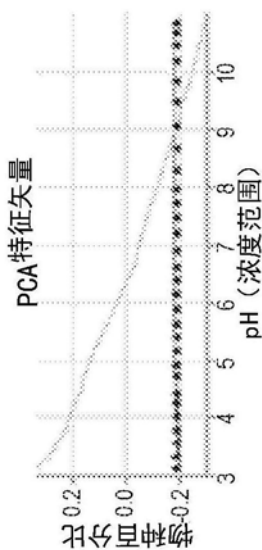


图10F

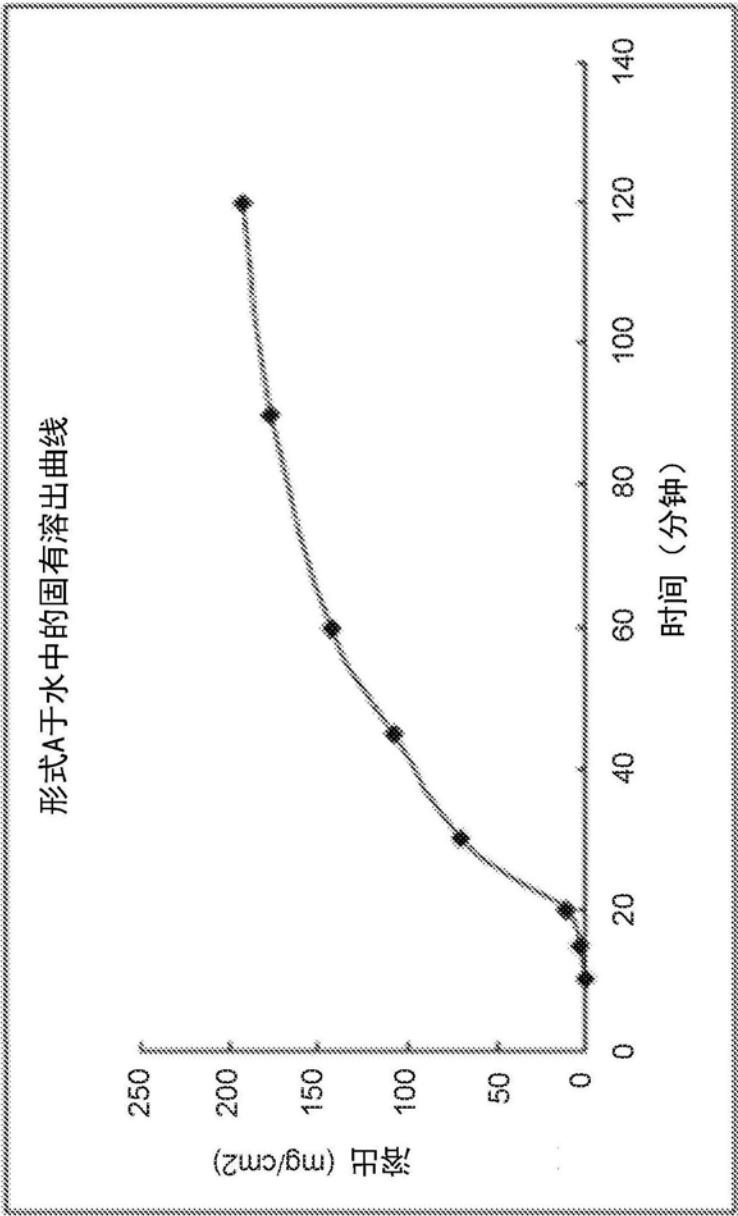


图11

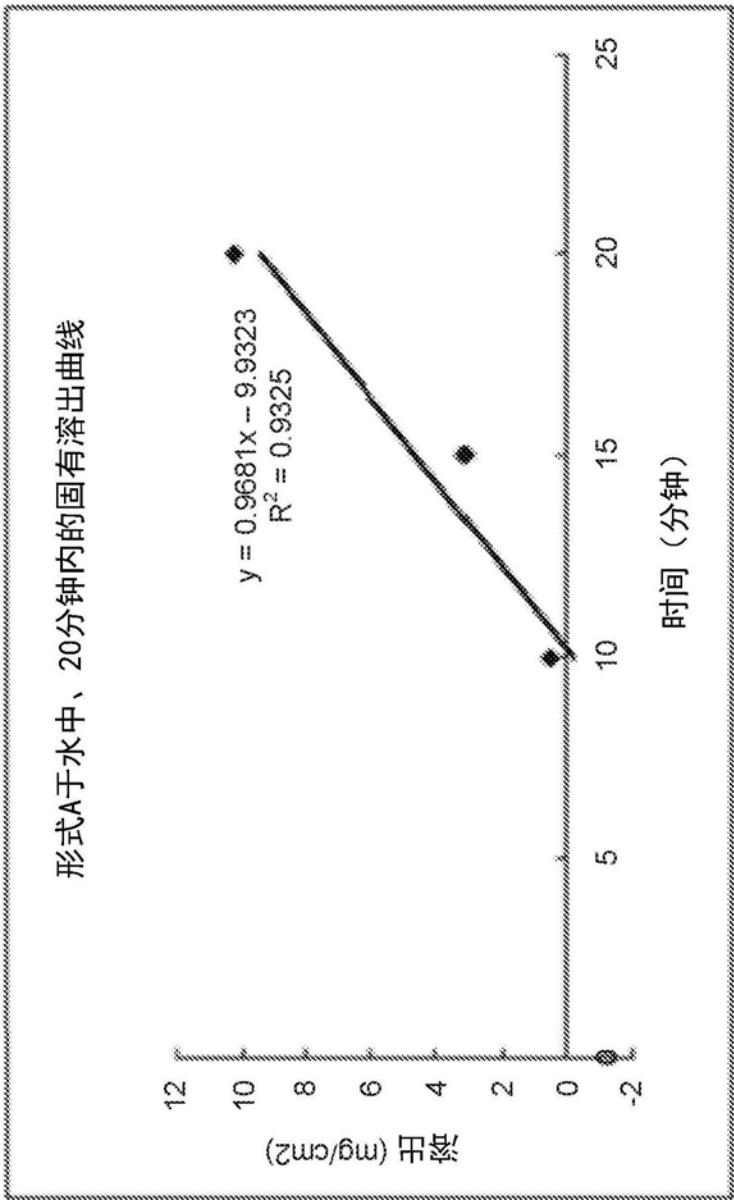
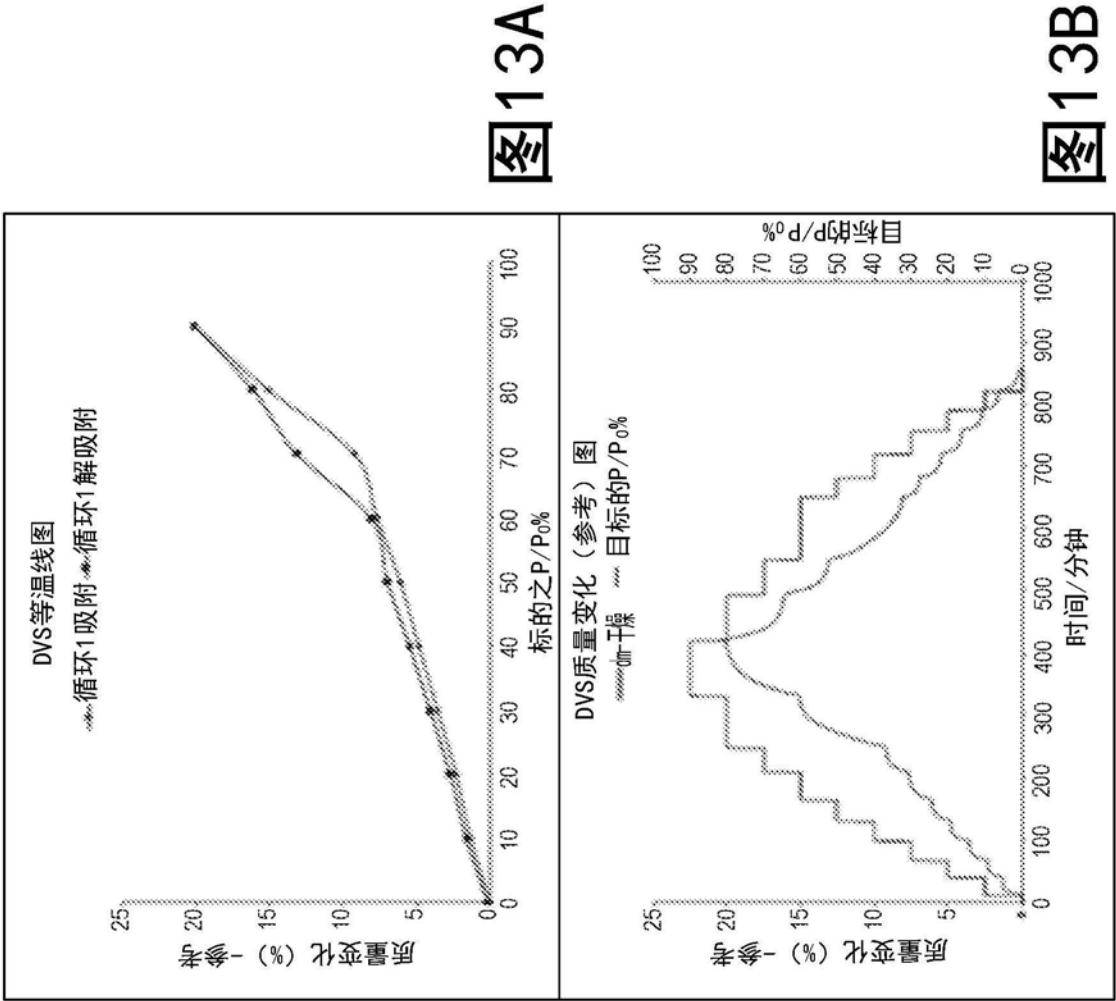


图12



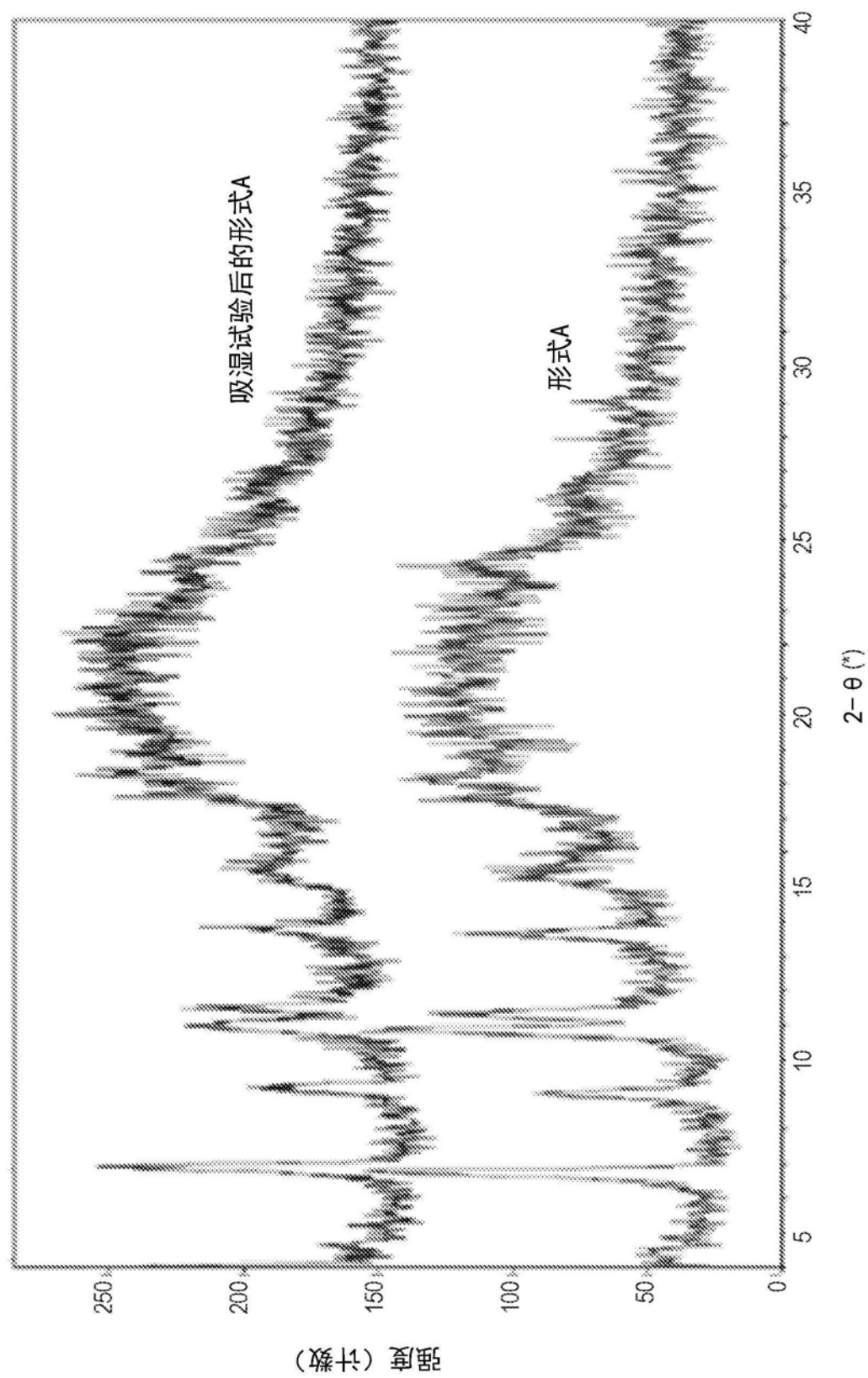


图14

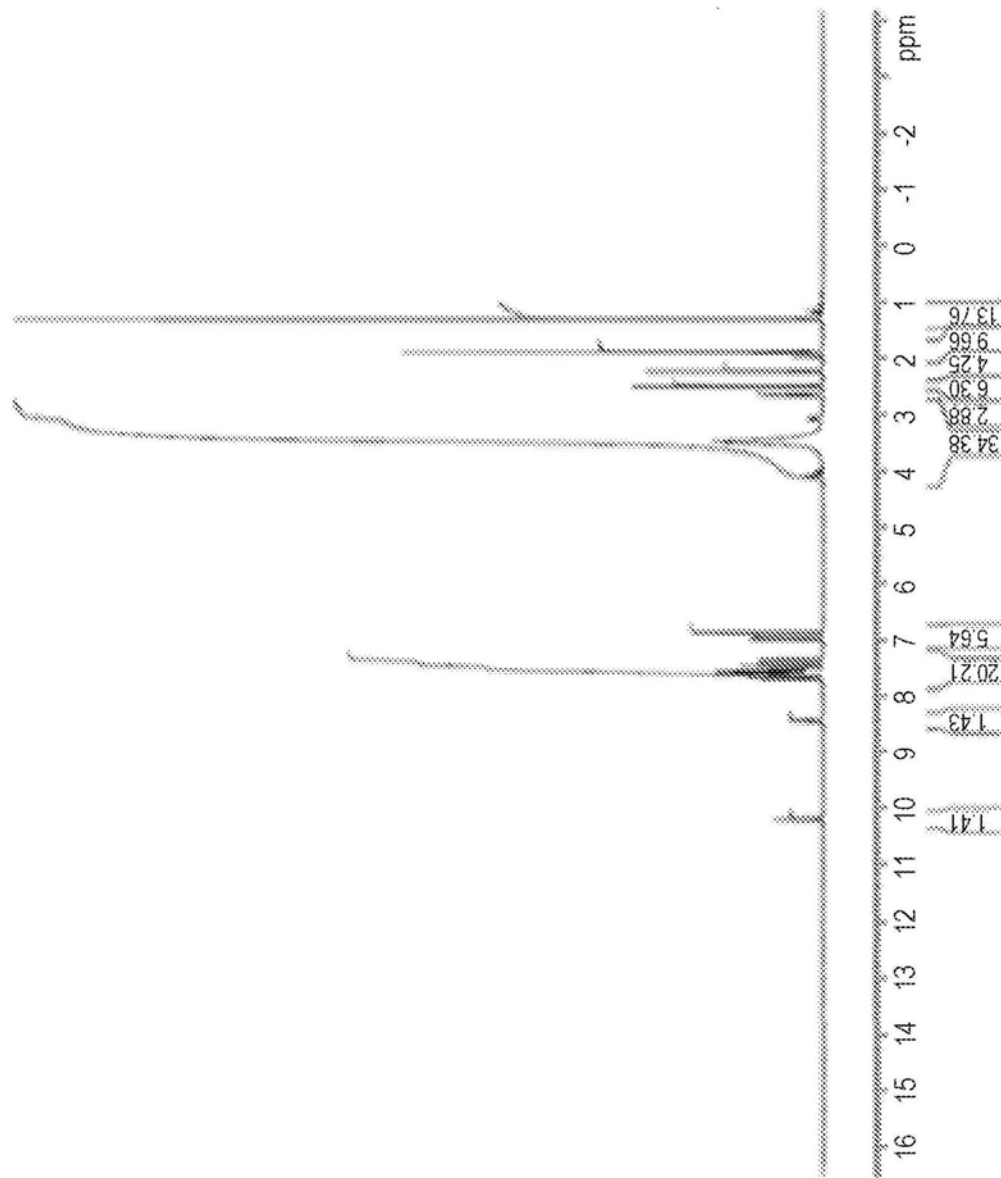


图15

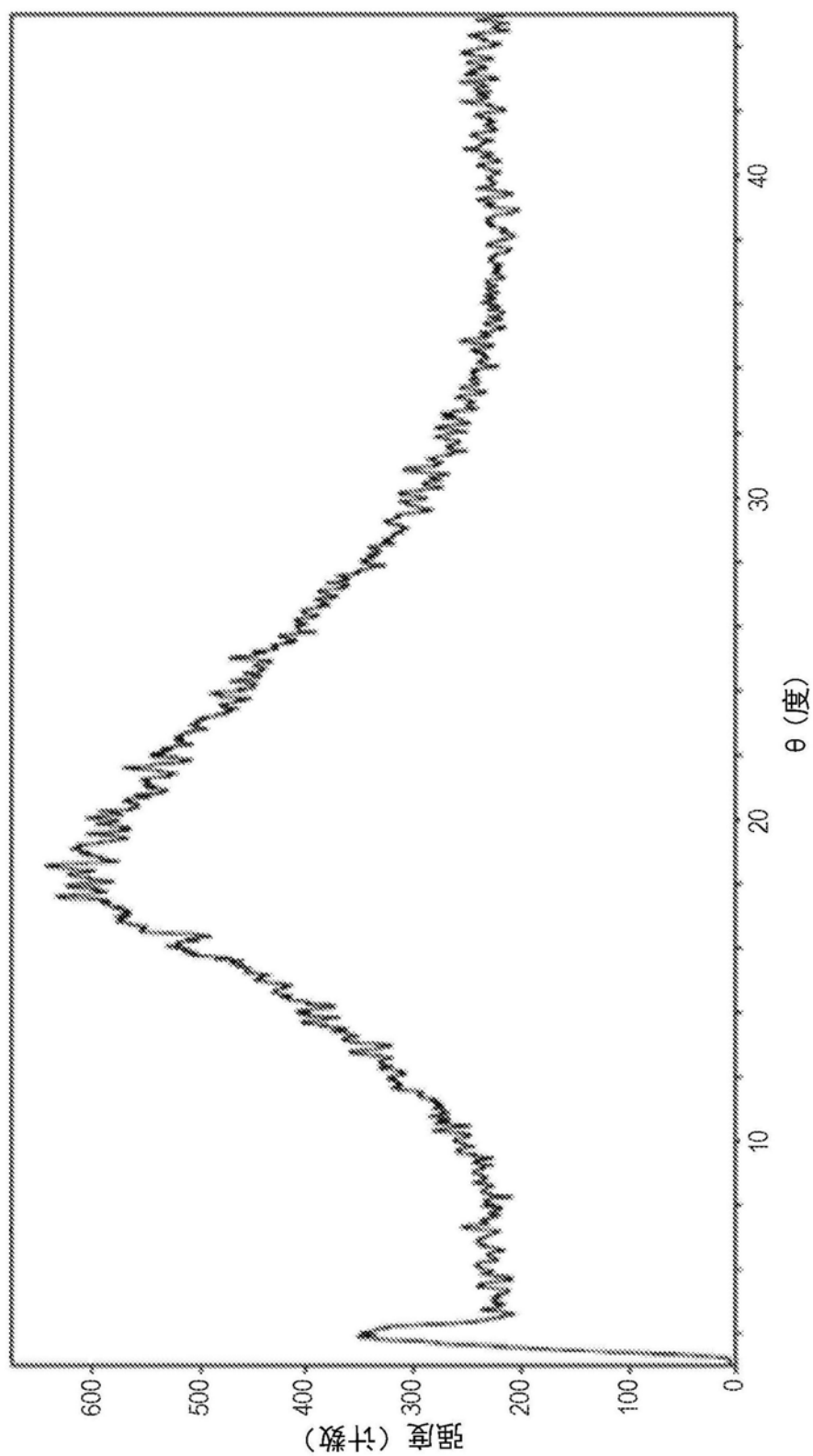


图16

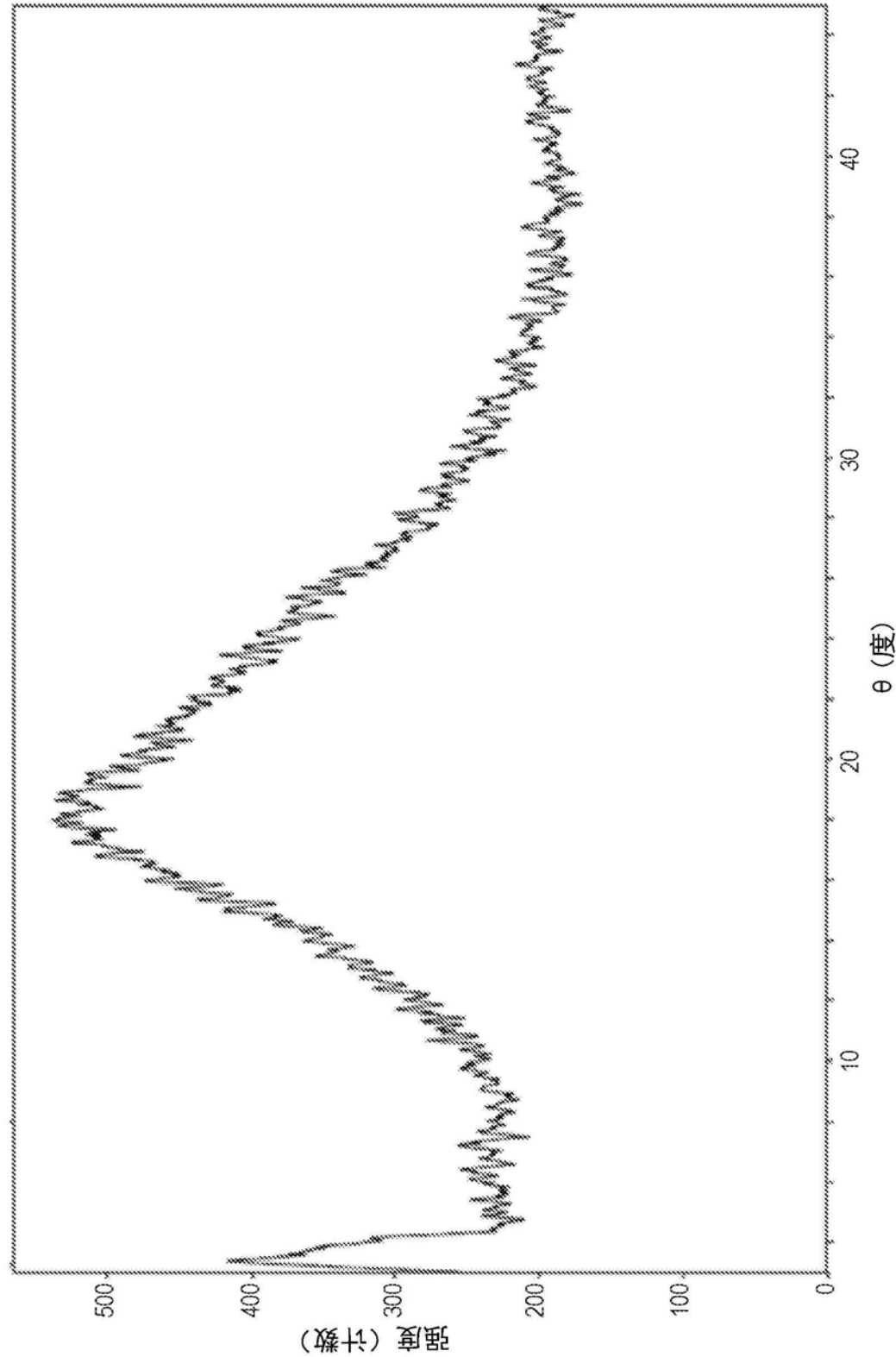


图17

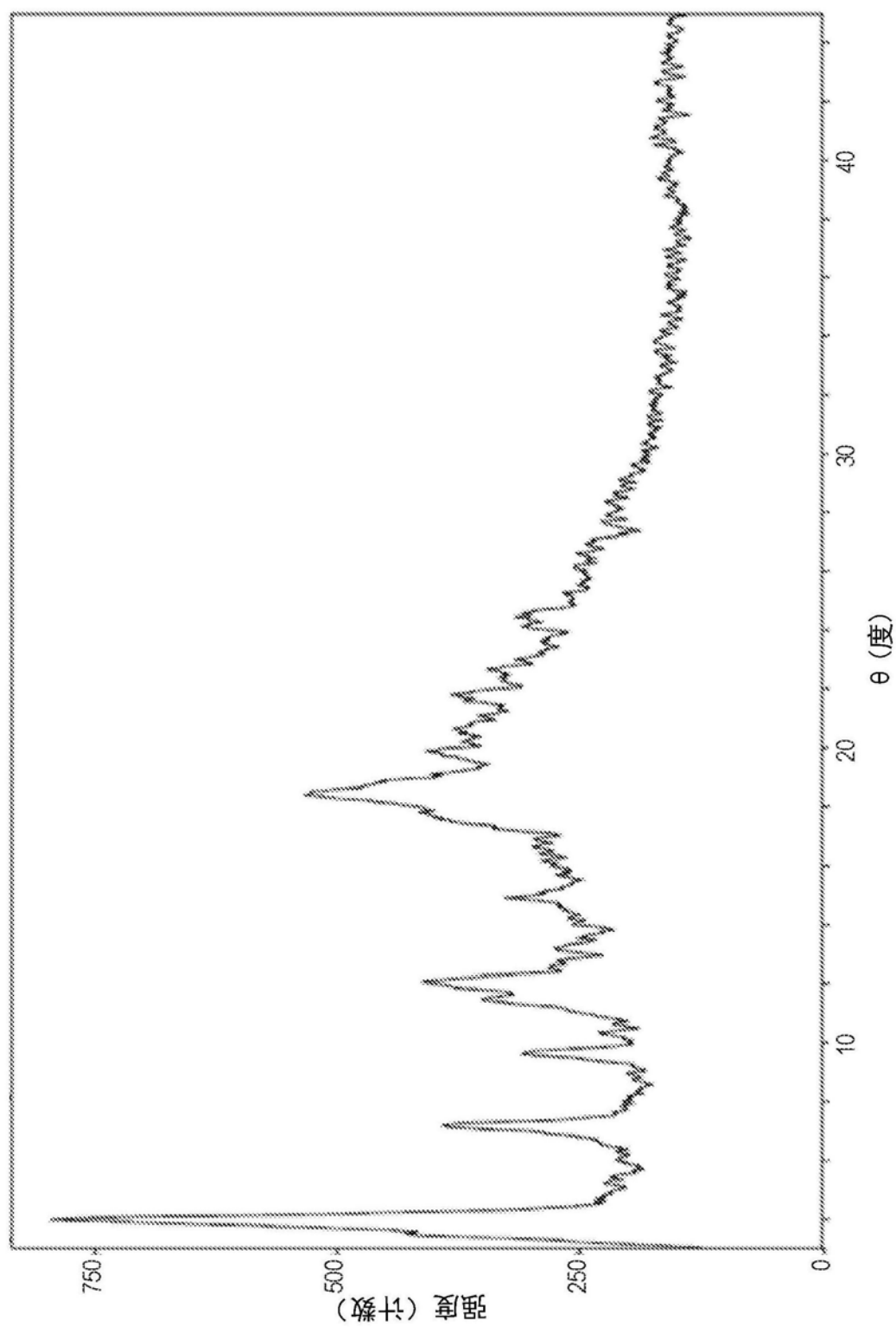


图18

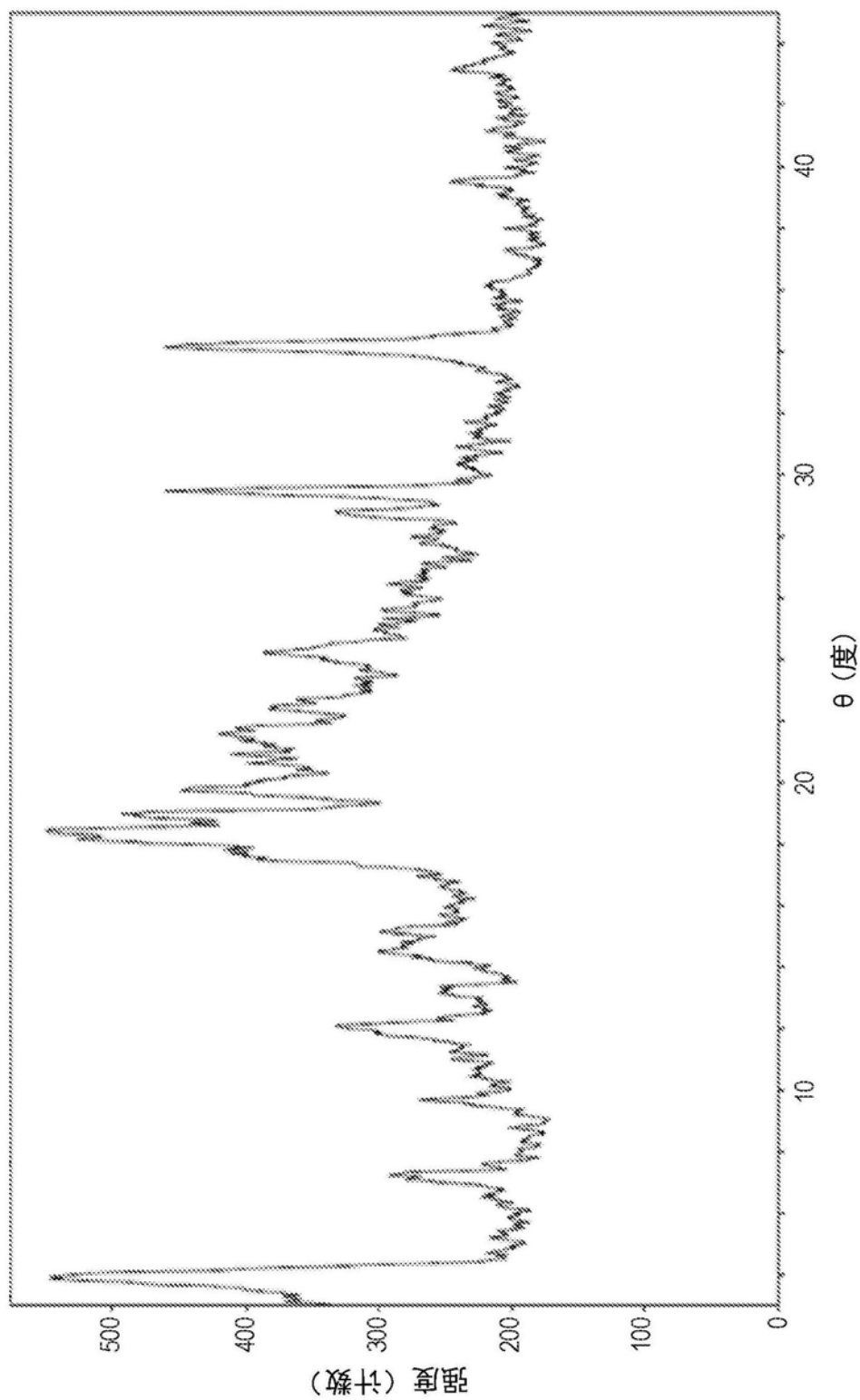


图19

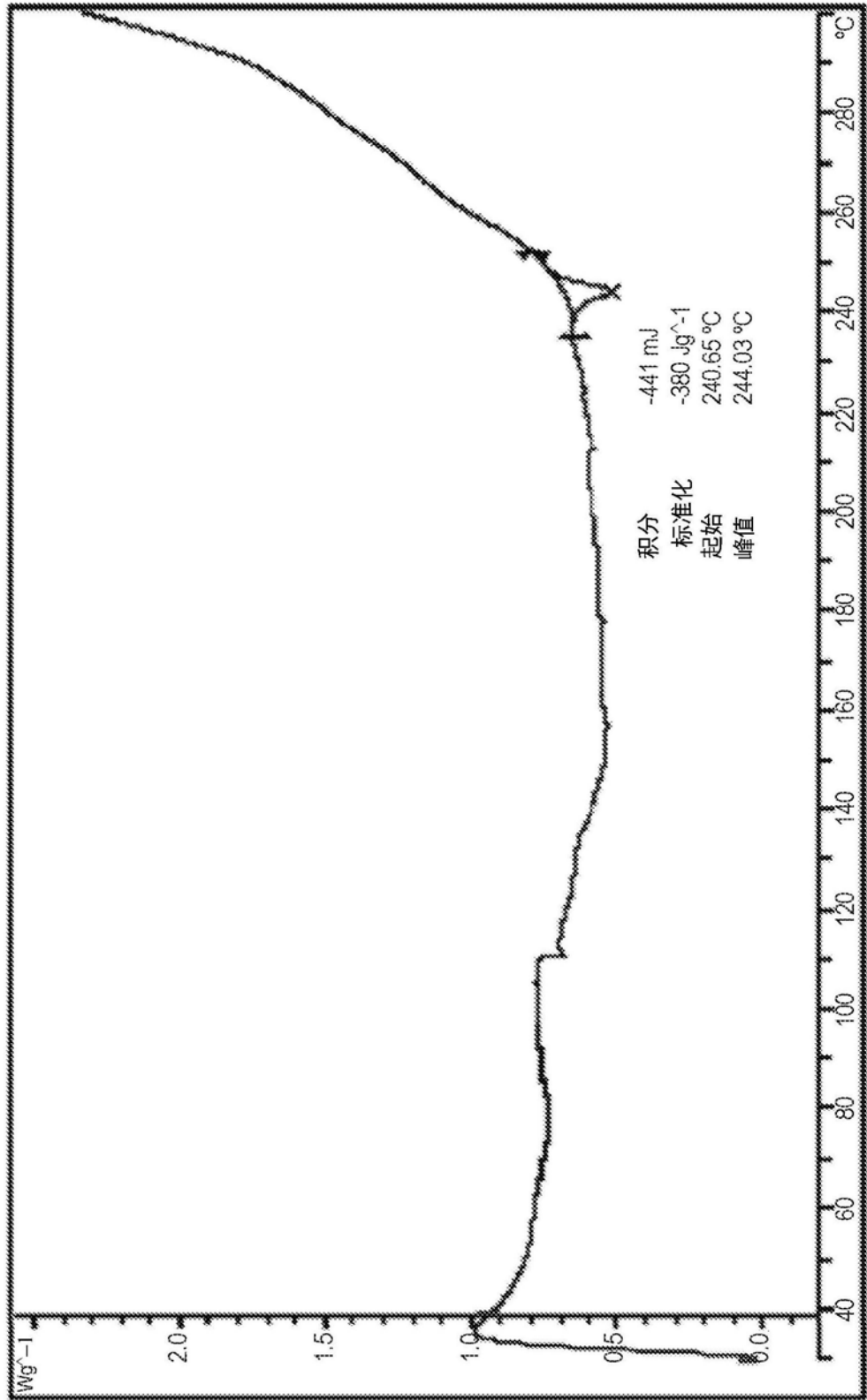


图20

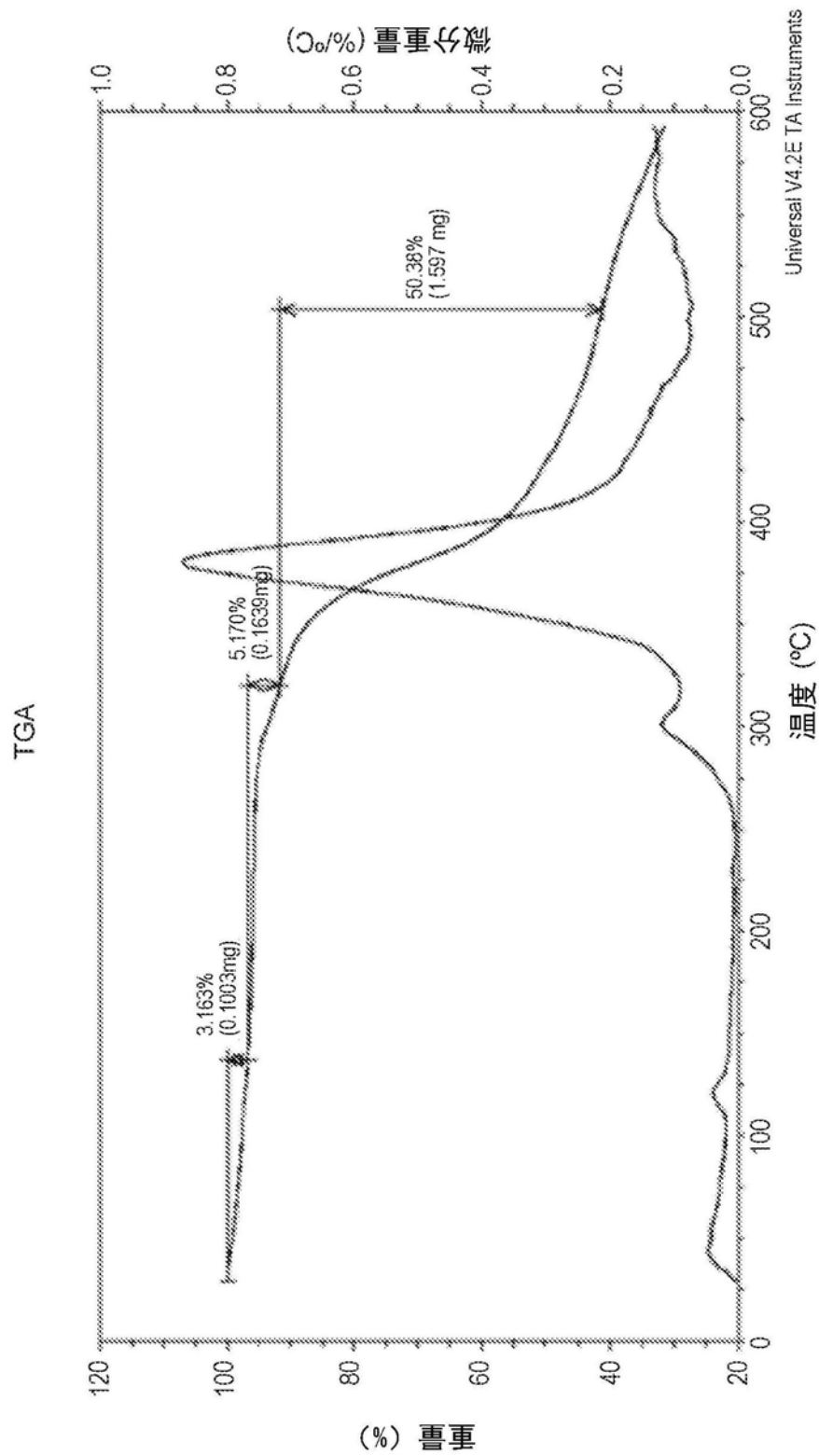


图21

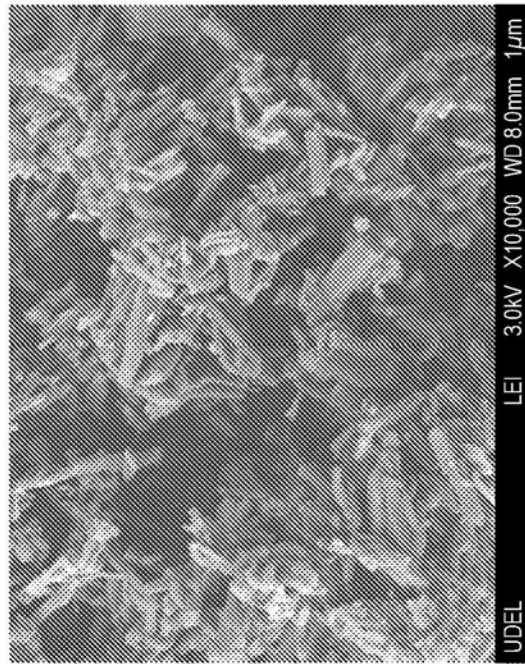


图22A

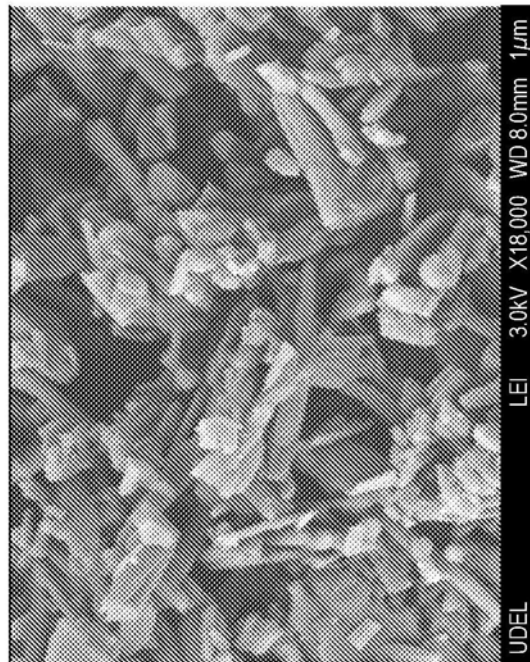
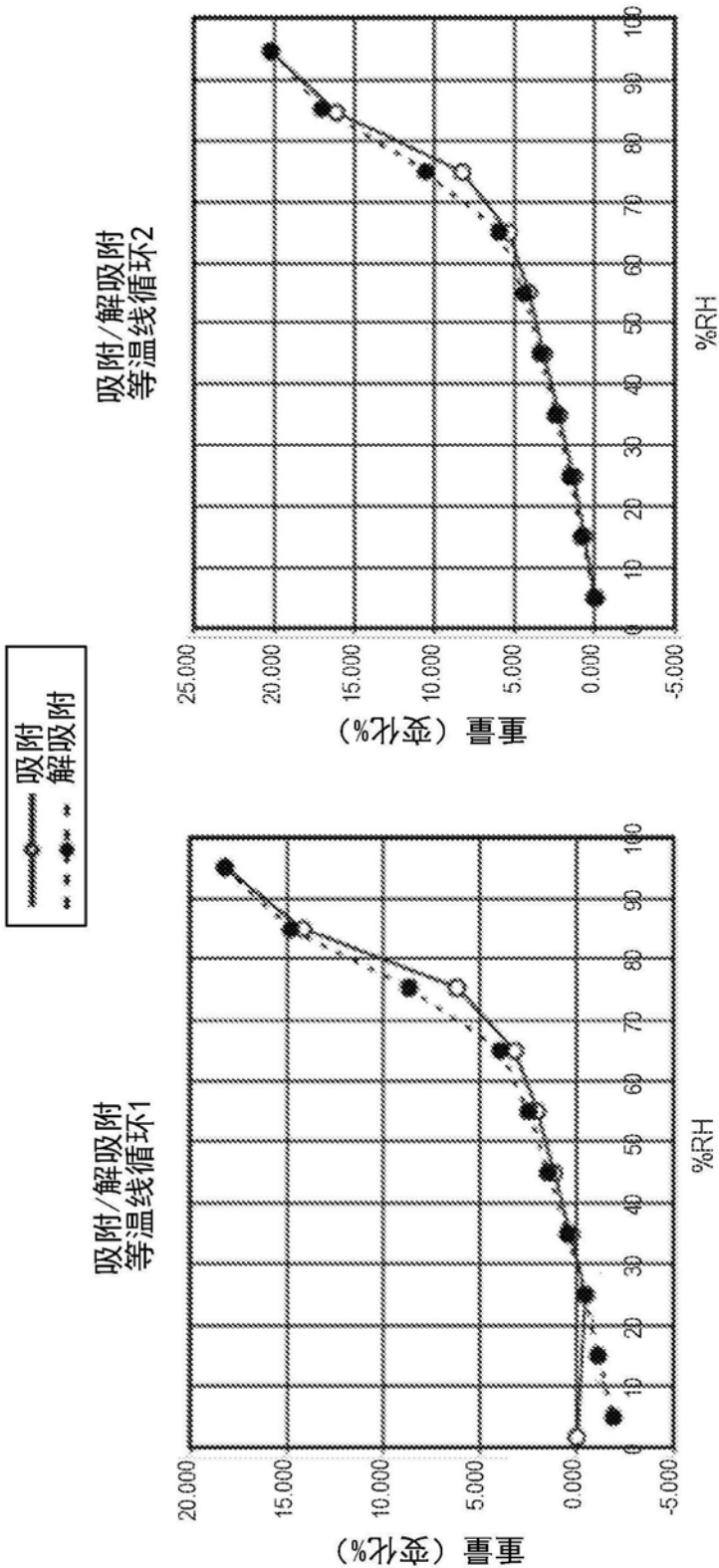


图22B



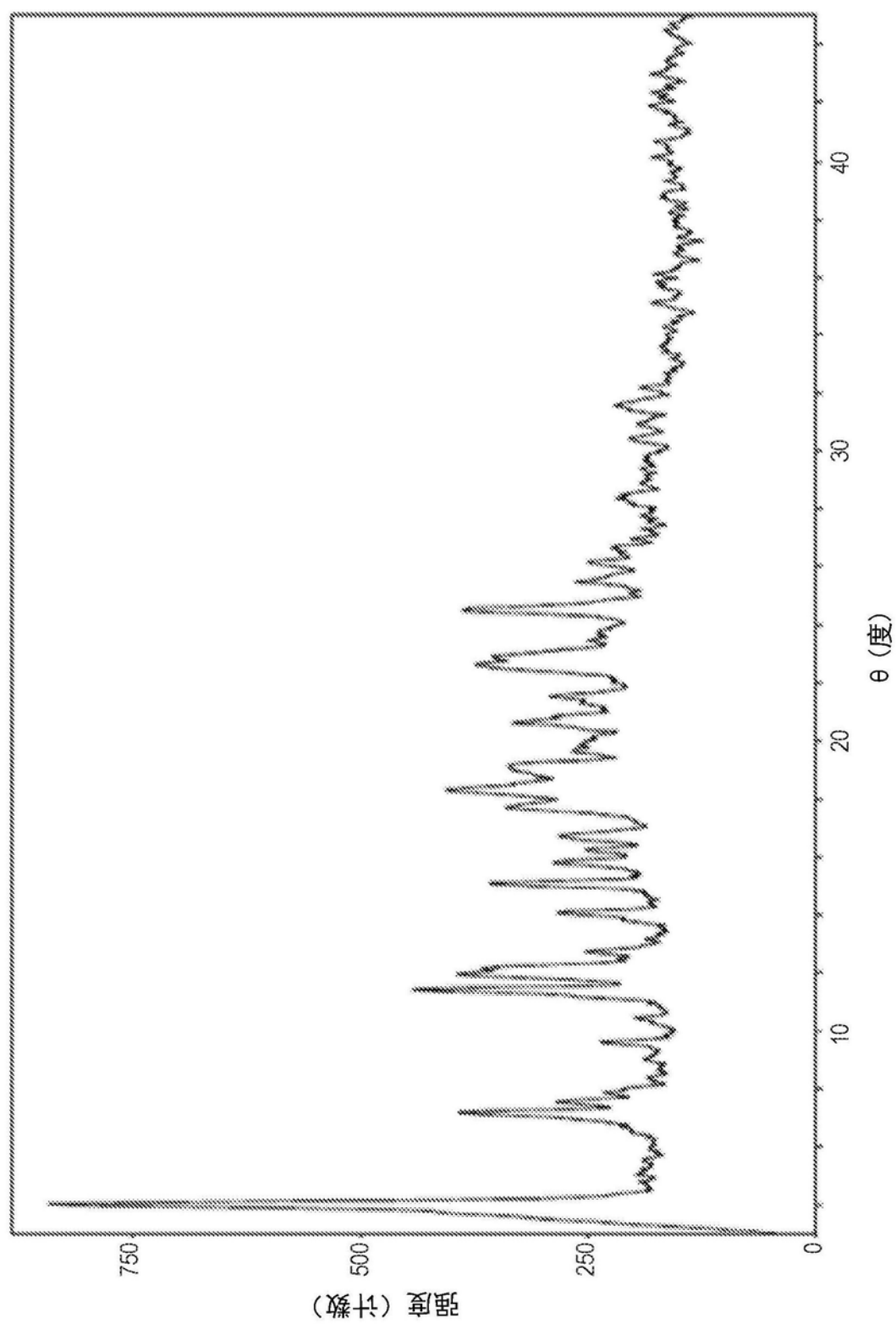


图24

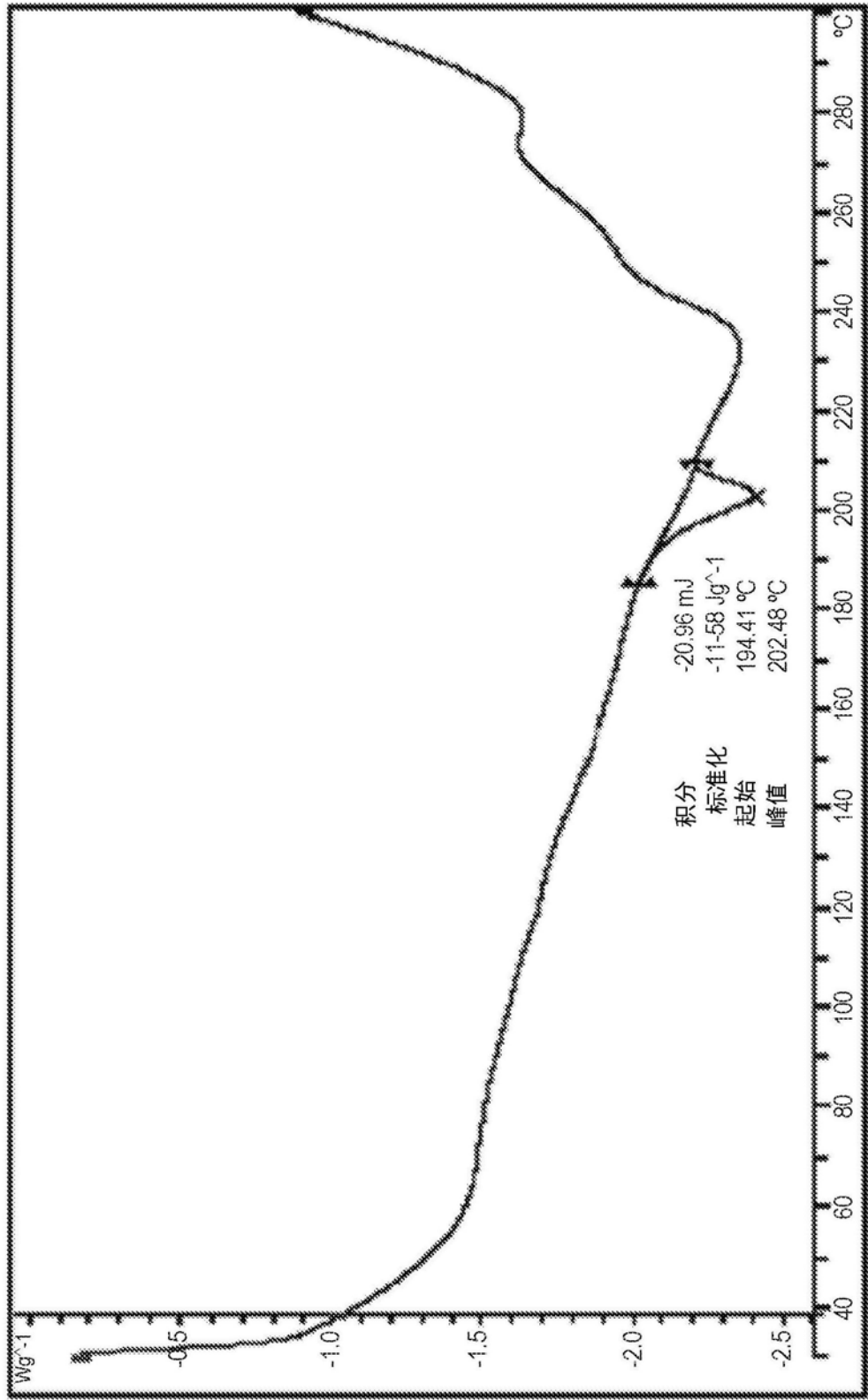


图25

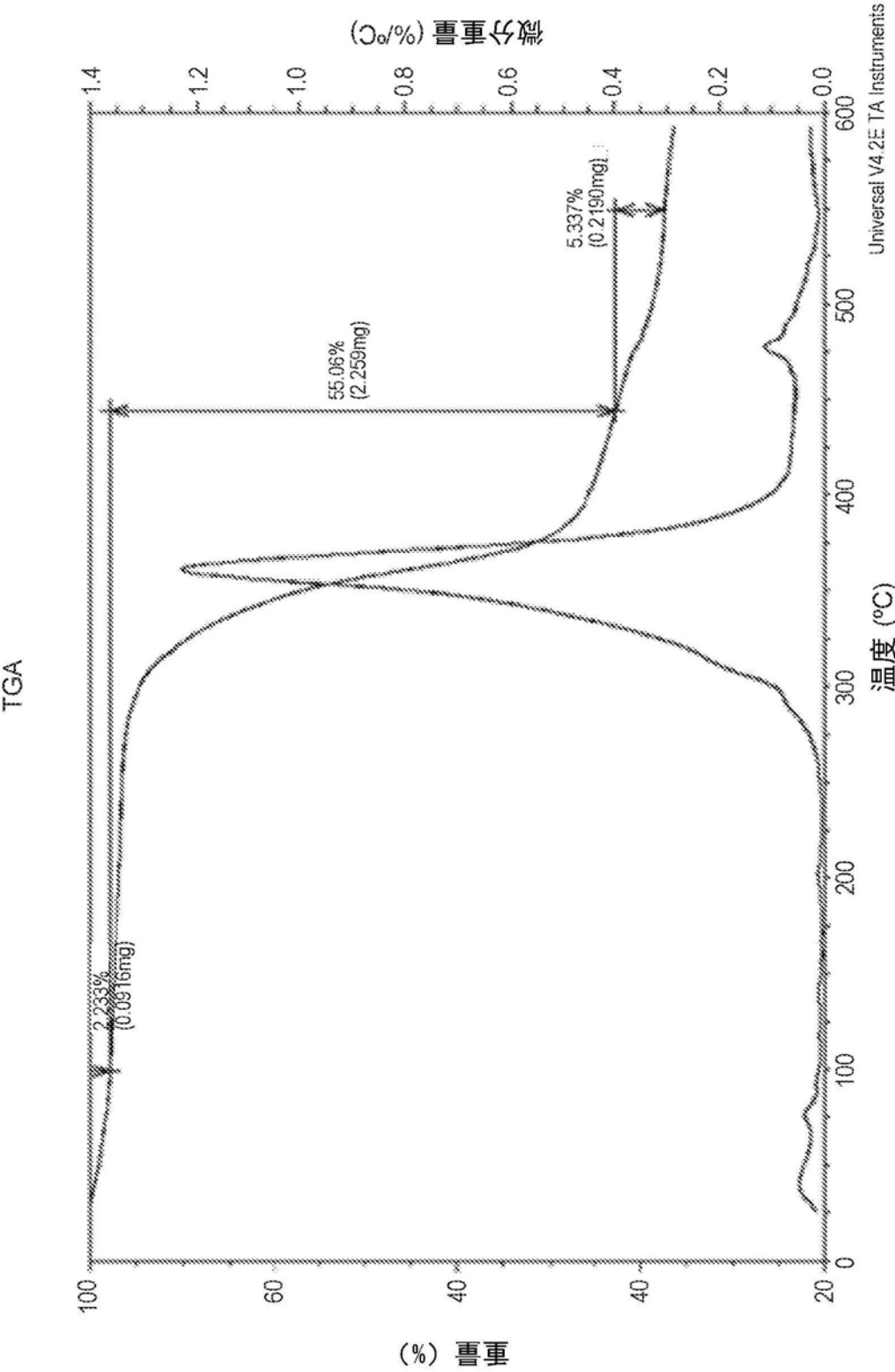


图26

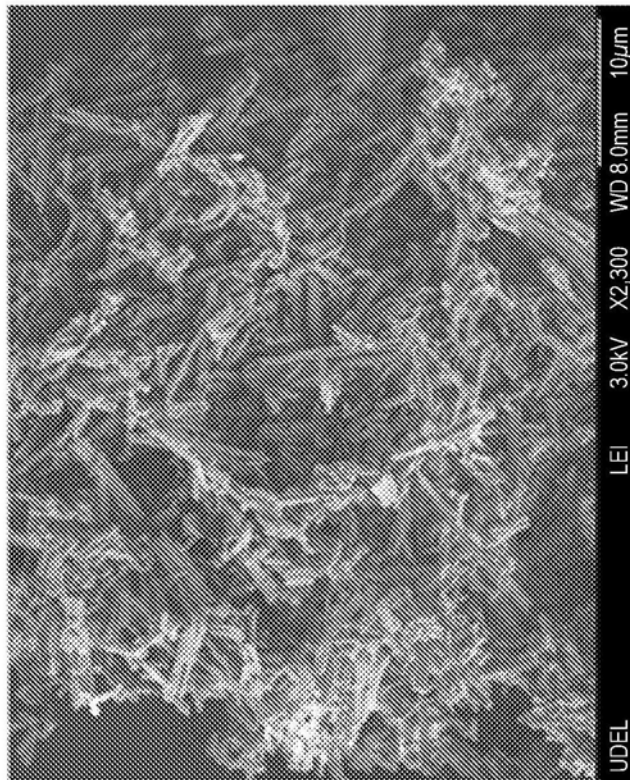


图27A

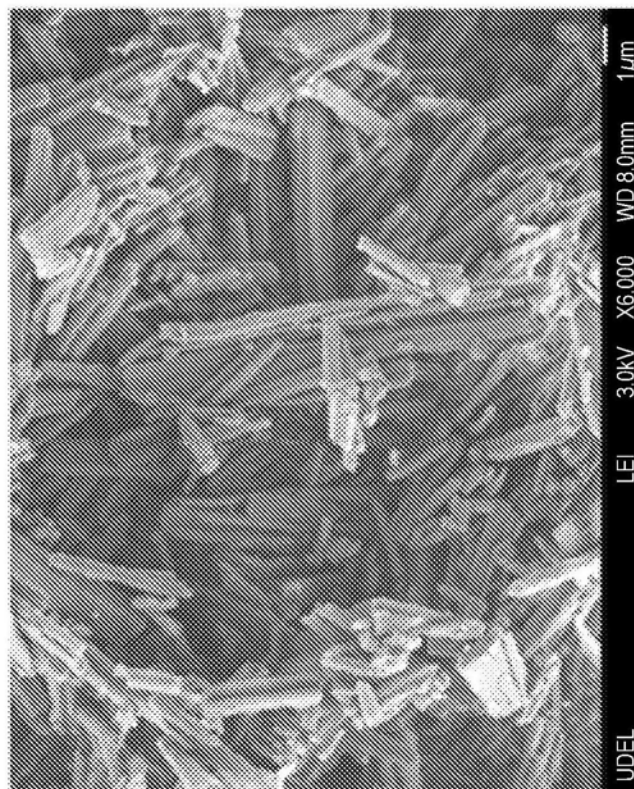
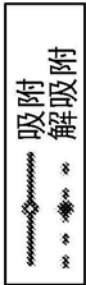


图27B



吸附/解吸
等温线循环1

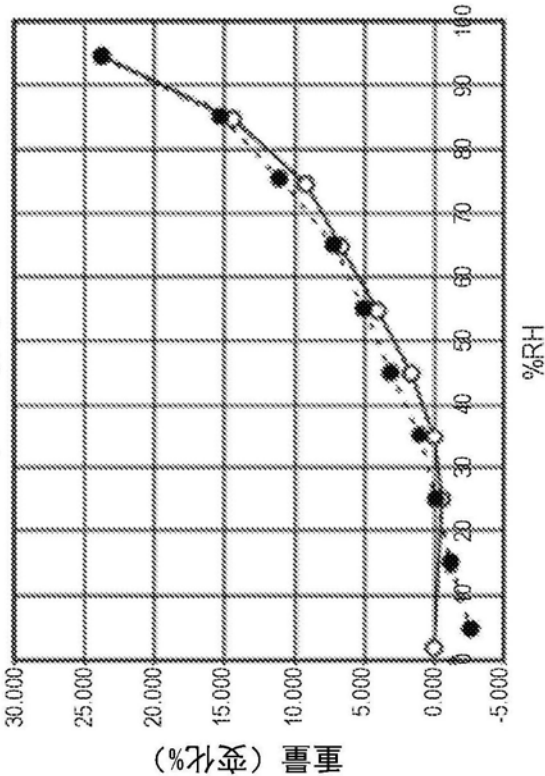


图28A

吸附/解吸
等温线循环2

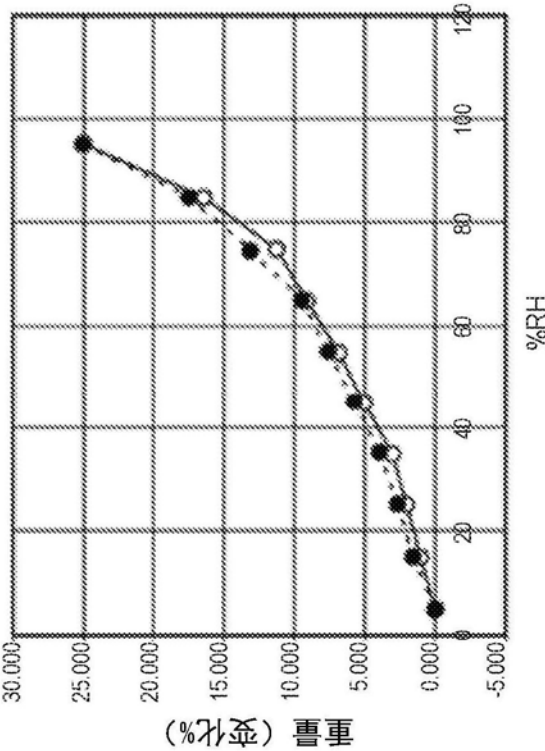


图28B

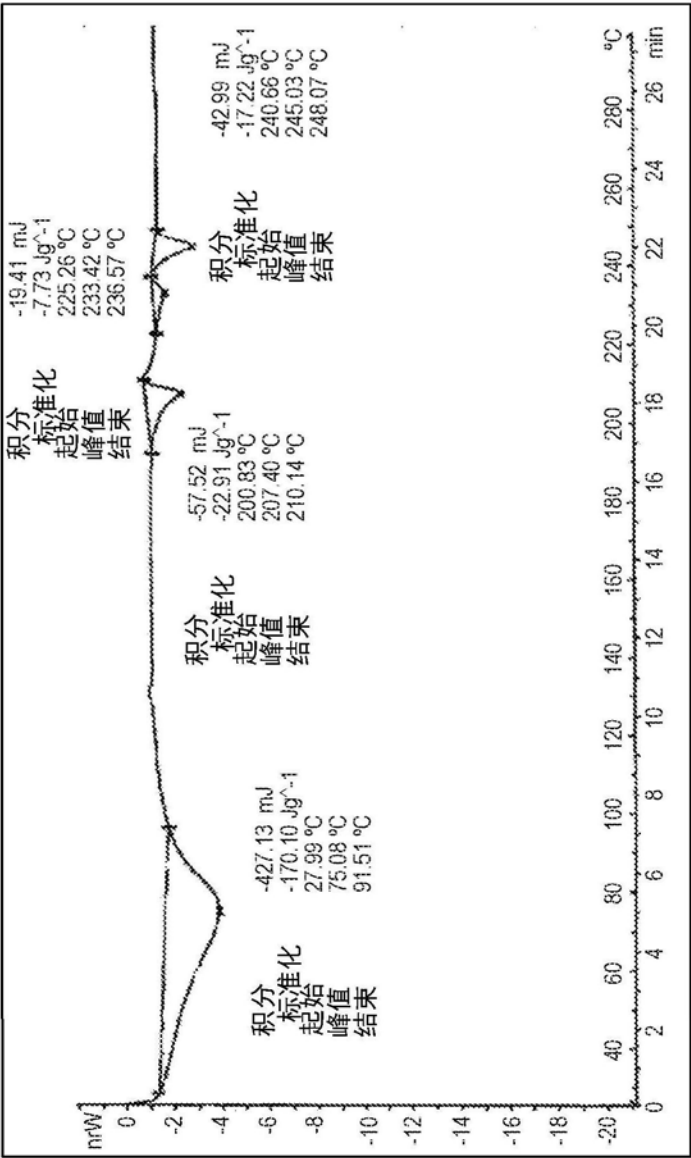


图29

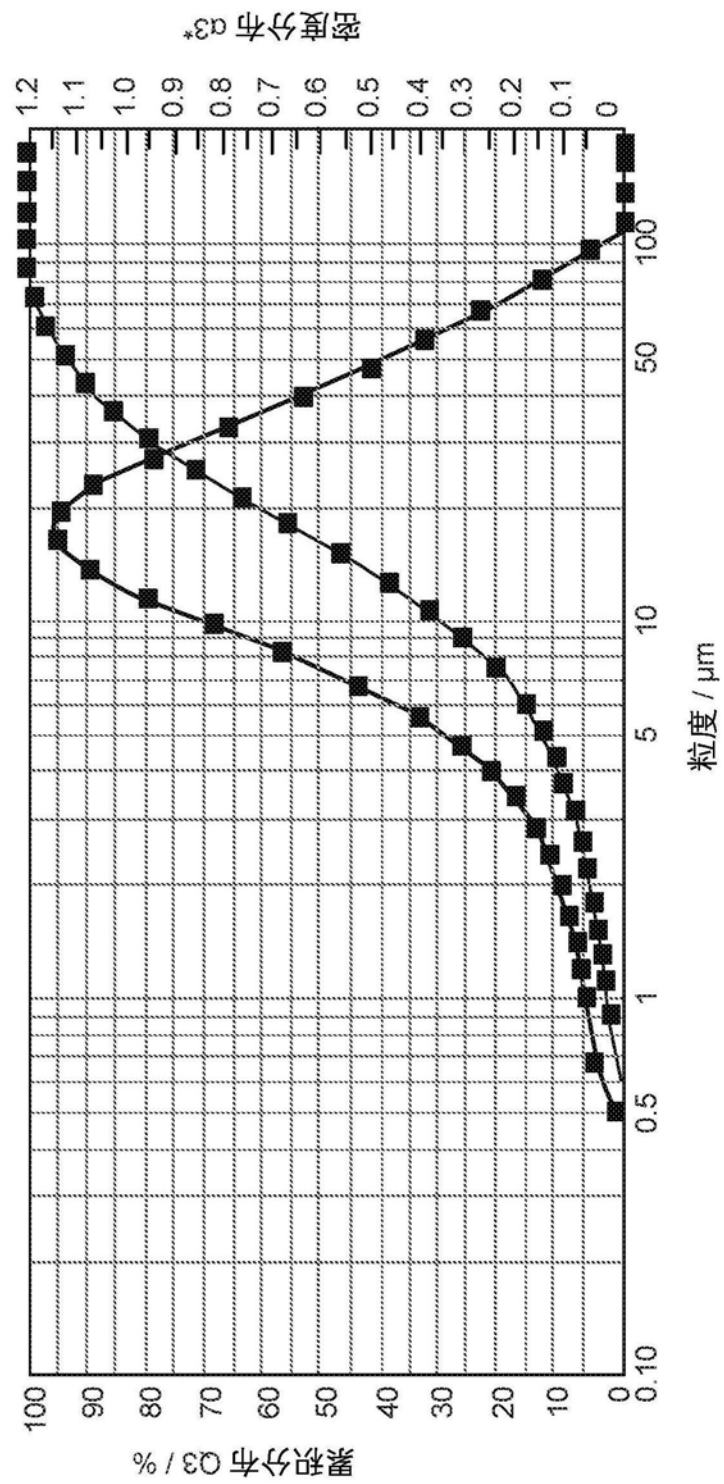


图30

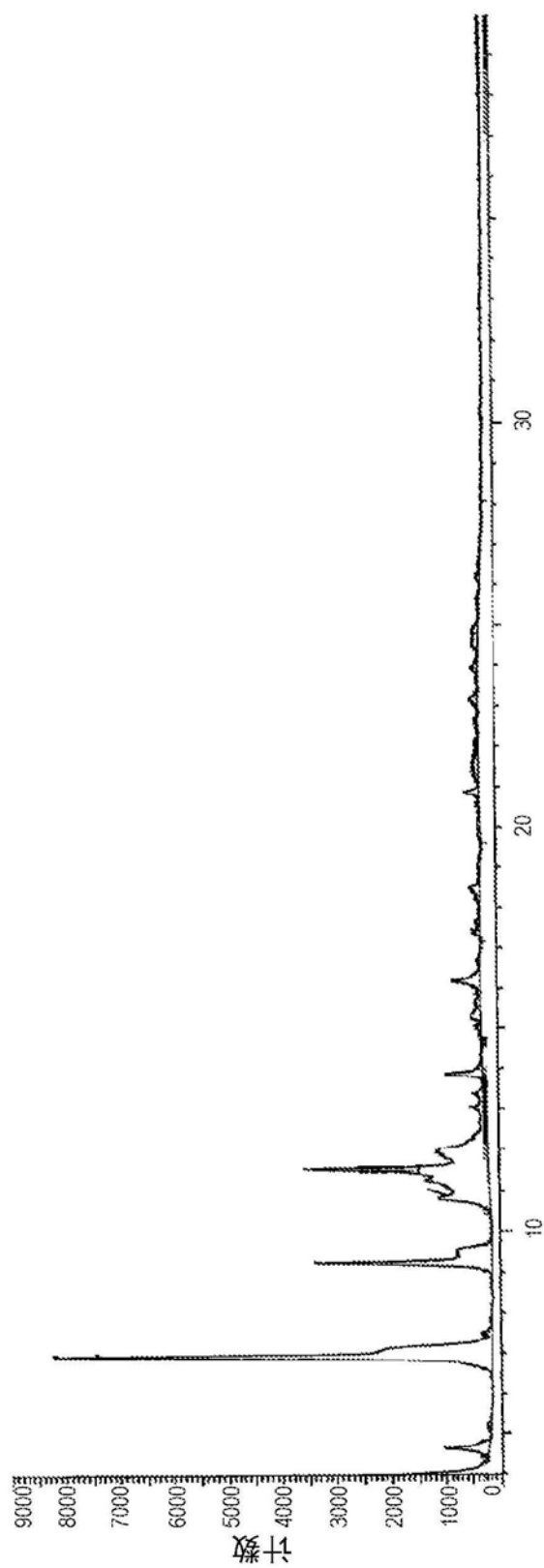


图31

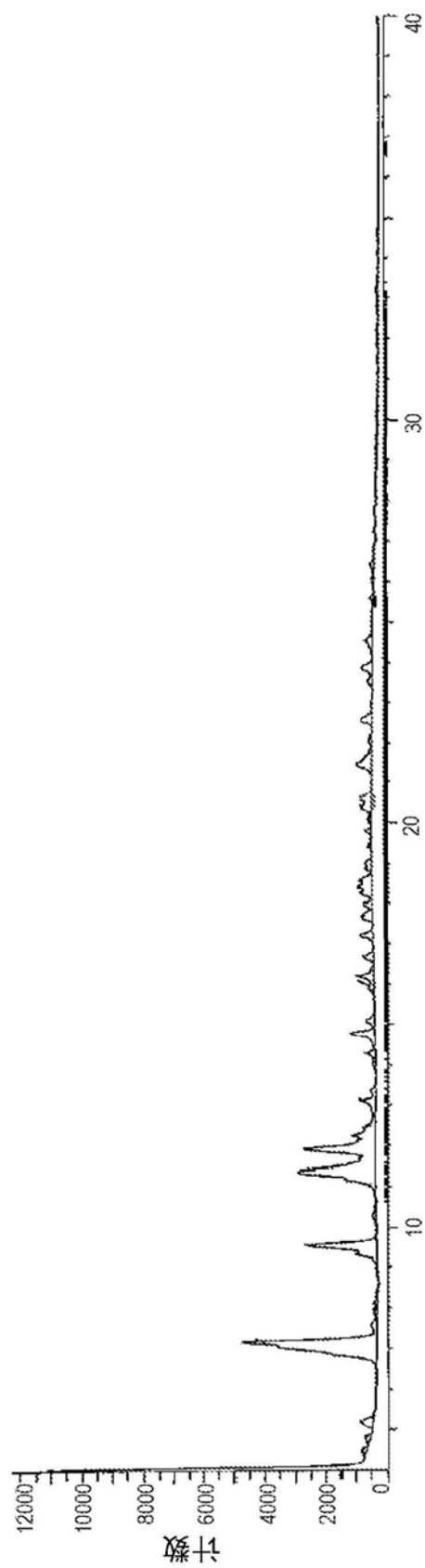


图32

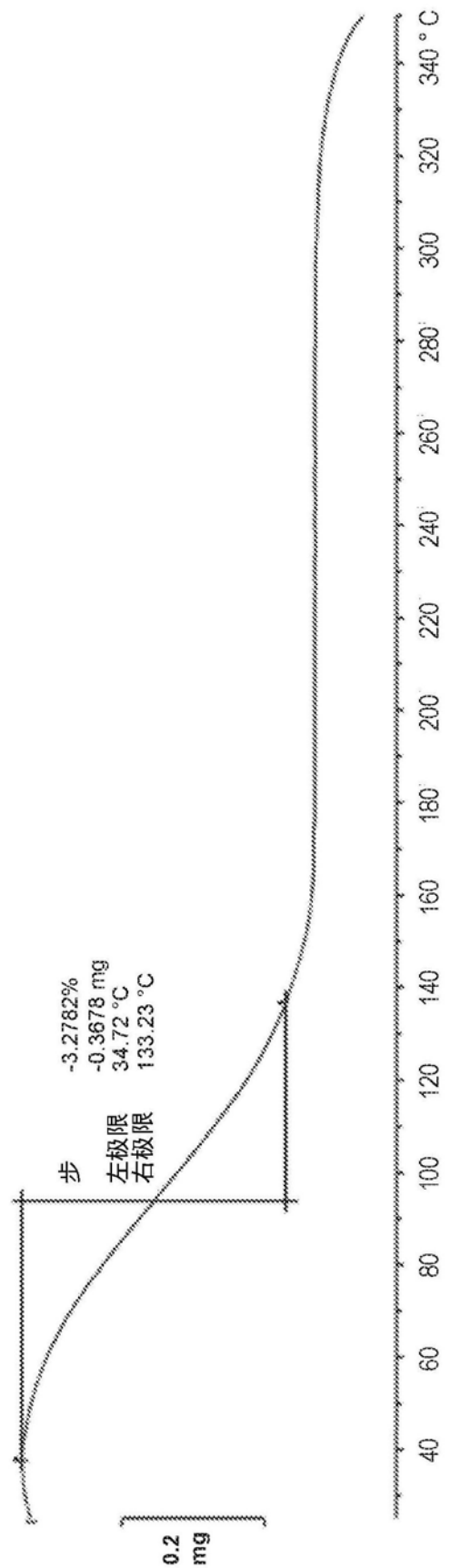


图33

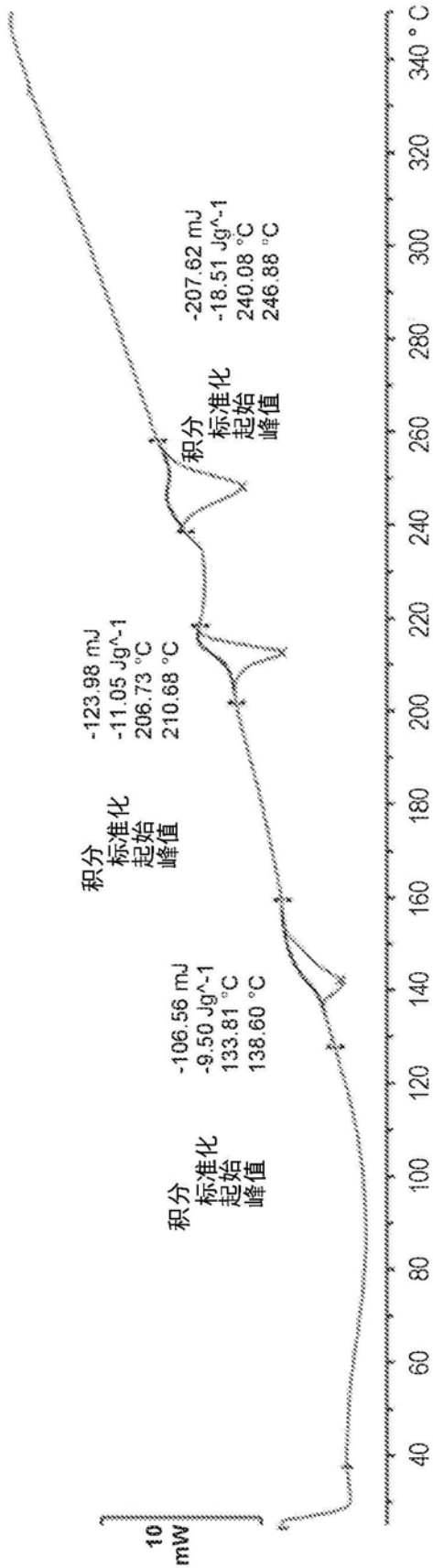


图34

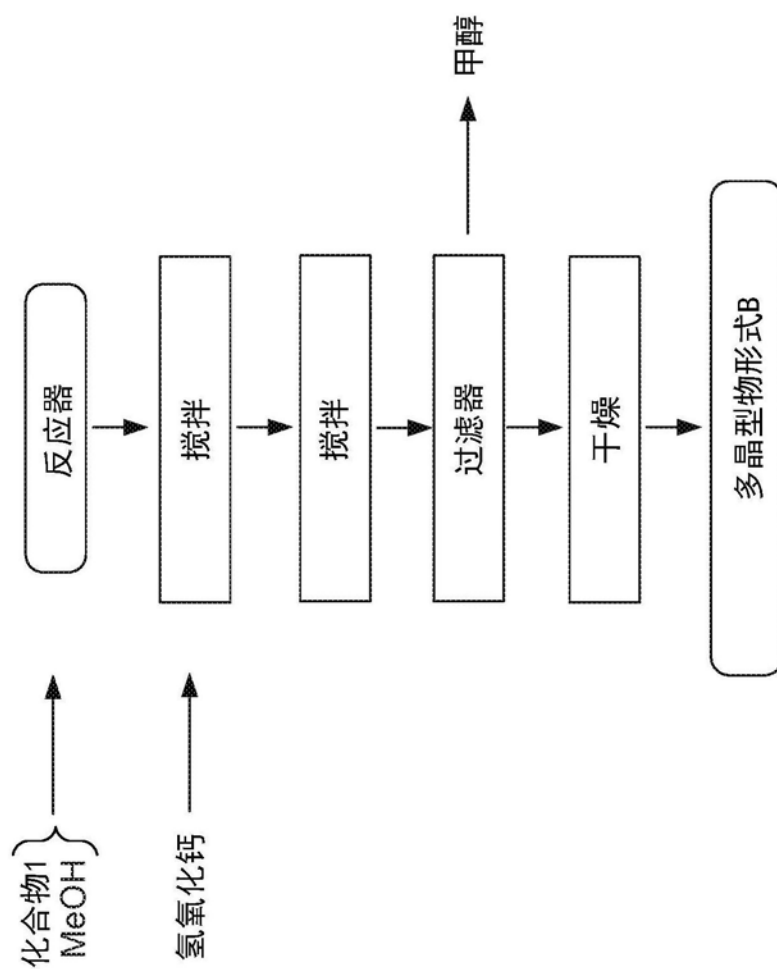


图35

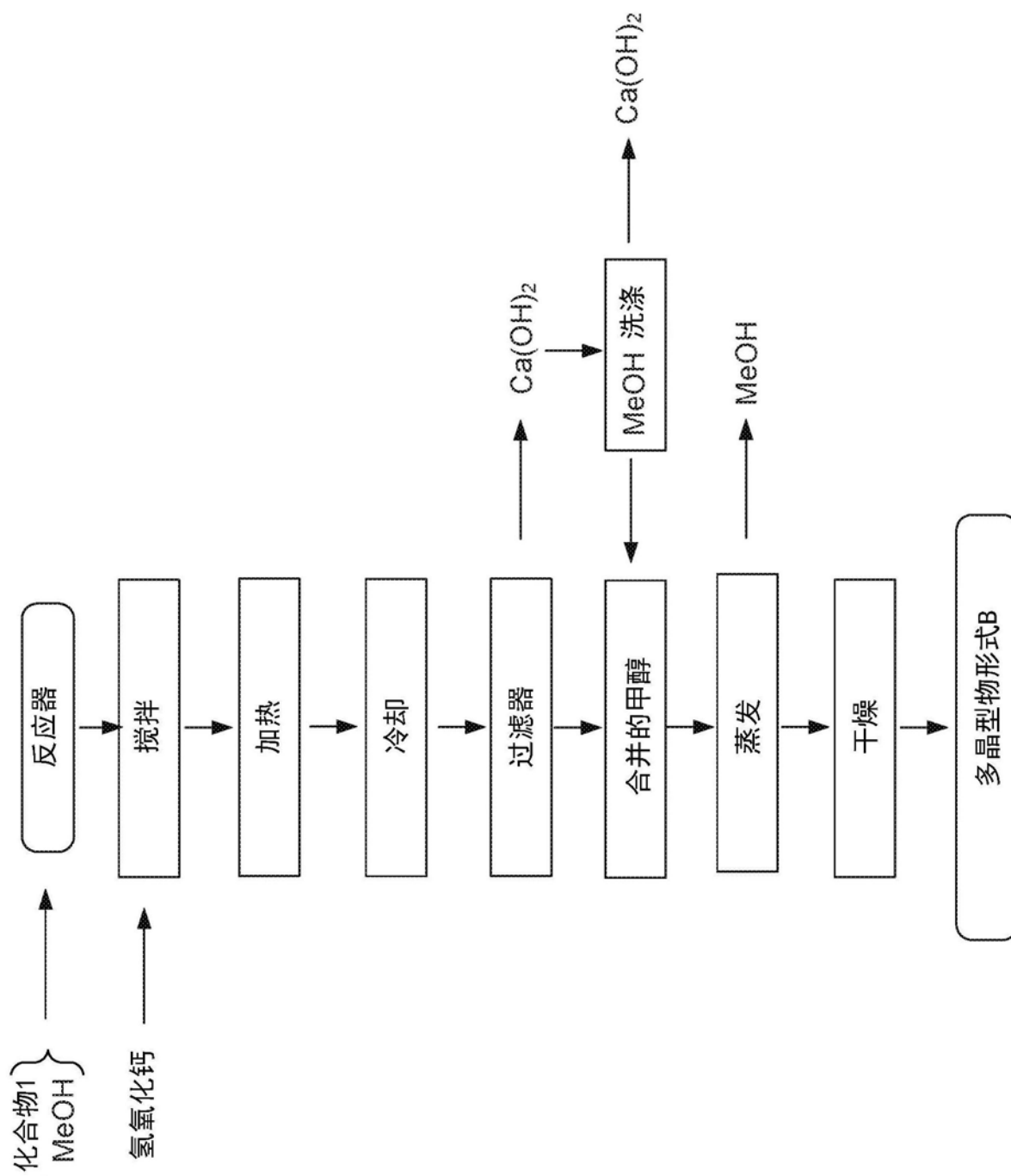


图36

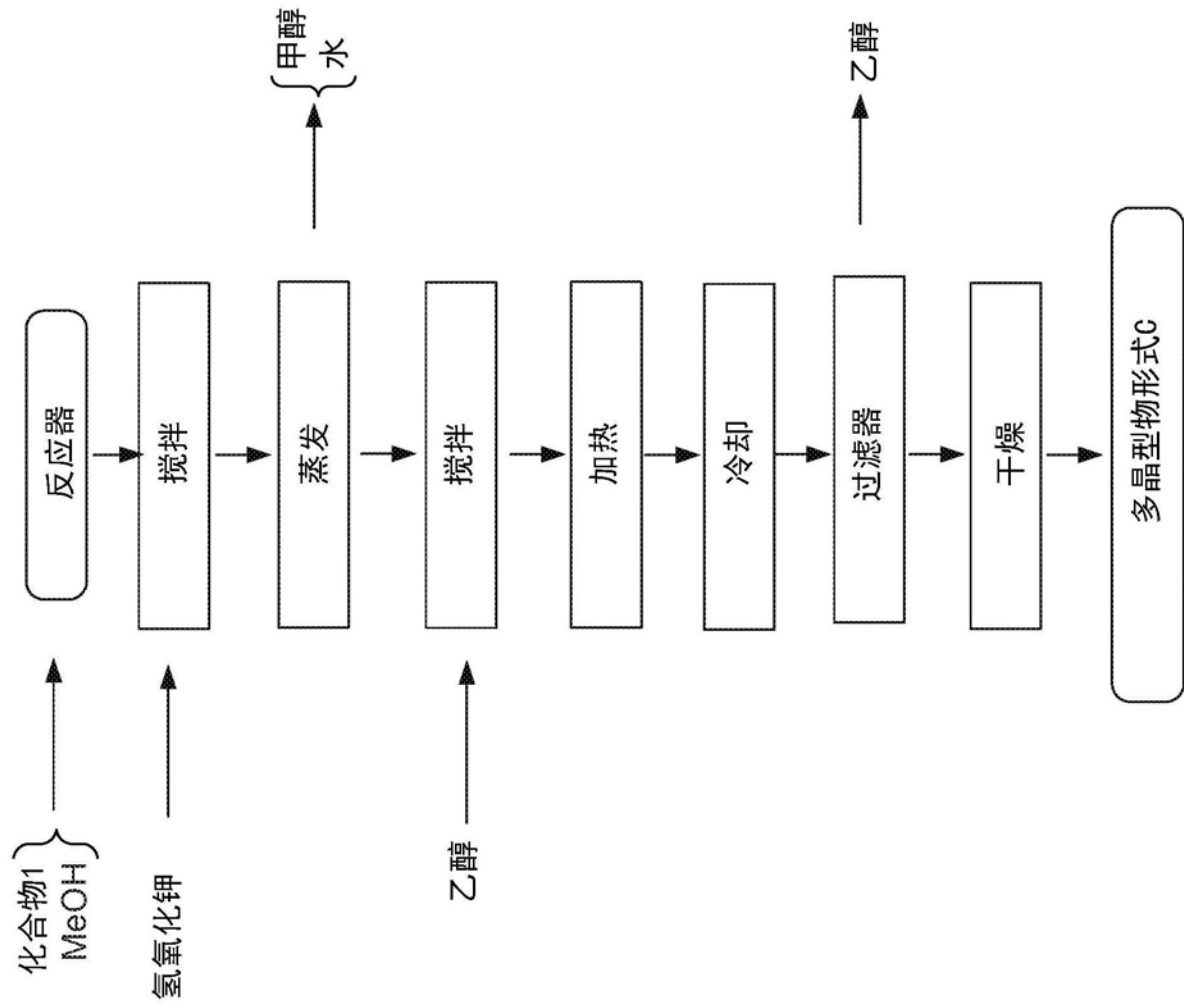


图37

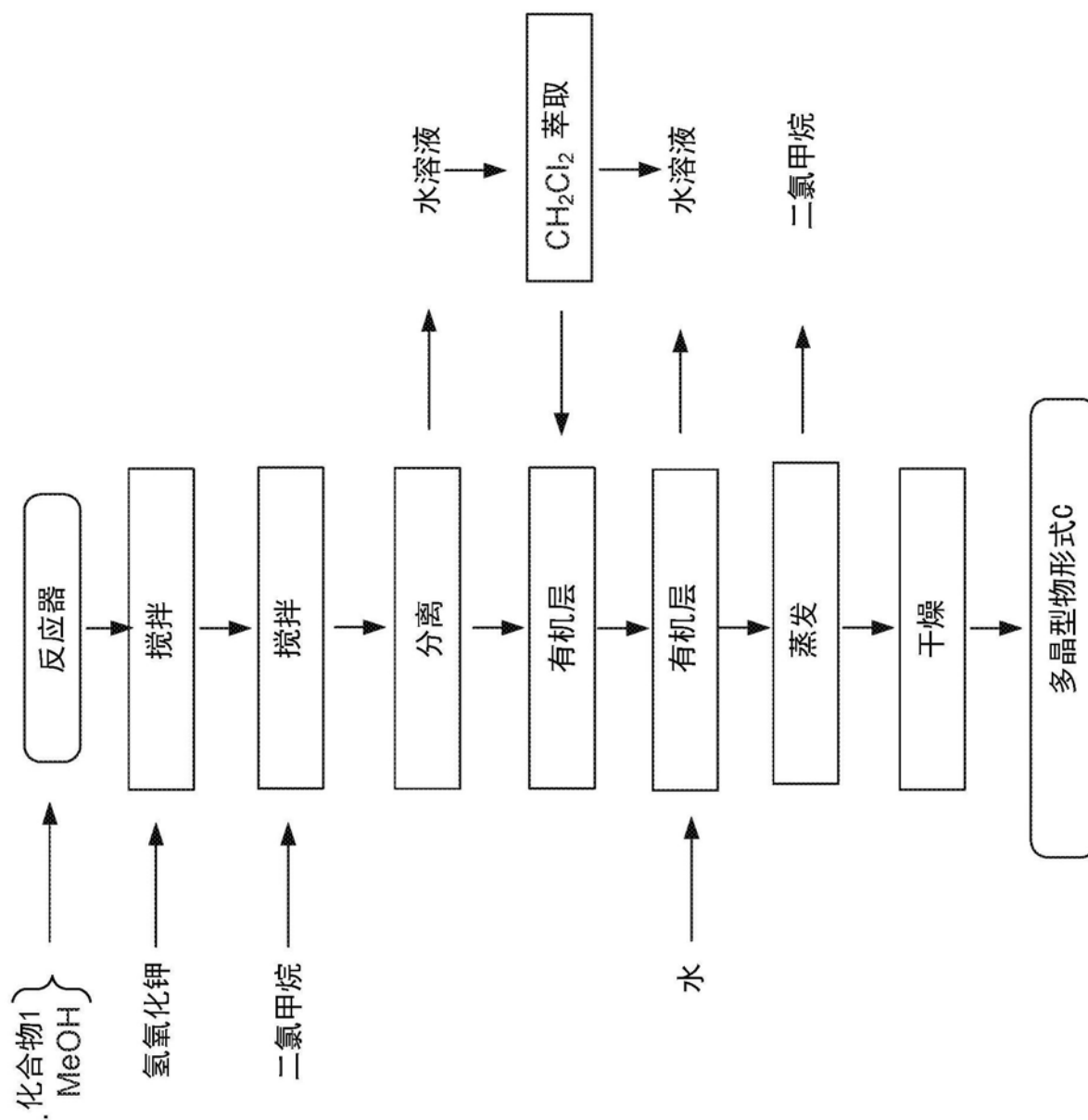


图38