



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110494415 A

(43)申请公布日 2019.11.22

(21)申请号 201880021207.3

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

(22)申请日 2018.03.02

代理人 封新琴

(30)优先权数据

62/466,955 2017.03.03 US

(51)Int.Cl.

C07C 217/18(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/195(2006.01)

2019.09.25

A61K 47/14(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61K 47/18(2006.01)

PCT/US2018/020797 2018.03.02

A61K 47/44(2017.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

A61K 9/00(2006.01)

W02018/161054 EN 2018.09.07

A61K 9/107(2006.01)

(71)申请人 睿治尼斯公司

A61P 35/00(2006.01)

地址 美国纽约

A61P 35/02(2006.01)

(72)发明人 E·马丁内斯 P·里克斯

权利要求书20页 说明书42页

E·葛鲁夫

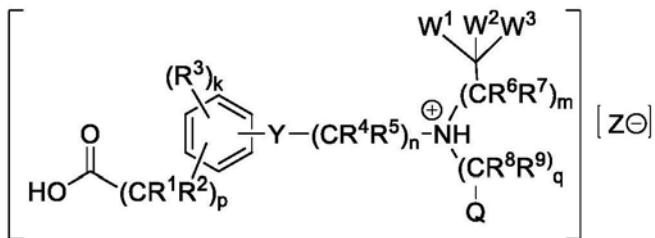
(54)发明名称

具有改善的稳定性的制剂

(57)摘要

具有改善的稳定性的含有药物活性化合物的制剂。

1. 一种式I的药学上可接受的盐：



I,

其中：

Z⁻是脂肪酸羧酸盐；

Y选自-O-、-S-、-N(R¹²)-和-C(R⁴)(R⁵)-；

W¹选自C₁-C₆烷基、C₀-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、芳基和Het，其中所述C₁-C₈烷基、C₃-C₈环烷基、Ar和Het任选未被取代或被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤基、氰基、硝基、C₁-C₆烷基、C₃-C₆烯基、C₃-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-C(0)SR¹²、-C₀-C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-C₀-C₆烷基-OR¹²、-C₀-C₆烷基-SO₃H、-C₀-C₆烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-SOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OC(0)NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-OC(0)OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C(0)OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C(0)NR¹³R¹⁴和-C₀-C₆烷基-NR¹³COR¹⁵，其中所述C₁-C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

W²选自H、卤基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-C₀-C₆烷基-OR¹²、-C₀-C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-C(0)SR¹²、-C₀-C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-NR¹³CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-NR¹³COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-Het、-C₀-C₆烷基-Ar和-C₀-C₆烷基-C₃-C₇环烷基，其中所述C₁-C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代，且其中所述-C₀-C₆烷基-Het、-C₀-C₆烷基-Ar和-C₀-C₆烷基-C₃-C₇环烷基的C₃-C₇环烷基、Ar和Het部分任选未被取代或被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤基、氰基、硝基、C₁-C₆烷基、C₃-C₆烯基、C₃-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-C(0)SR¹²、-C₀-C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-C₀-C₆烷基-OR¹²、-C₀-C₆烷基-SO₃H、-C₀-C₆烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-SOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OC(0)NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-OC(0)OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C(0)OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C(0)NR¹³R¹⁴和-C₀-C₆烷基-NR¹³COR¹⁵，其中所述C₁-C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

W³选自由以下组成的组：H、卤基、C₁-C₆烷基、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-C₀-C₆烷基-OR¹²、-C₀-C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-C(0)SR¹²、-C₀-C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-NR¹³CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-NR¹³COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-Het、-C₁-C₆烷基-Ar和-C₁-C₆烷基-C₃-C₇环烷基，其中所述C₁-C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

Q选自C₃-C₈环烷基、Ar和Het；其中所述C₃-C₈环烷基、Ar和Het任选未被取代或被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤基、氰基、硝基、C₁-C₆烷基、C₃-C₆烯基、C₃-C₆炔基、-C₀-C₆

烷基CO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-C(0)SR¹²、-C₀-C₆烷基CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-COR¹⁵、-C₀-C₆烷基NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-C₀-C₆烷基-OR¹²、-C₀-C₆烷基-SO₃H、-C₀-C₆烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-SOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OC(0)NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-OC(0)OR¹⁵、-C₀-C₆烷基NR¹³C(0)OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C(0)NR¹³R¹⁴和-C₀-C₆烷基-NR¹³COR¹⁵，其中所述C₁-C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

p为0-8；

n为2-8；

m为0或1；

q为0或1；

各R¹和R²独立地选自H、卤基、C₁-C₆烷基、C₃-C₆烯基、C₃-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-OR¹²、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-C₁-C₆烷基-Het、-C₁-C₆烷基-Ar和-C₁-C₆烷基-C₃-C₇环烷基，或R¹和R²与其所连接的碳一起形成3-5元碳环或杂环，其中所述杂环含有一个或多个选自N、O和S的杂原子，其中所述C₁-C₆烷基中的任一个任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

各R³是相同或不同的且独立地选自卤基、氰基、硝基、C₁-C₆烷基、C₃-C₆烯基、C₃-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-Ar、-C₀-C₆烷基-Het、-C₀-C₆烷基-C₃-C₇环烷基、-C₀-C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-C(0)SR¹²、-C₀-C₆烷基-COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-C₀-C₆烷基-OR¹²、-C₀-C₆烷基-SO₃H、-C₀-C₆烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-SOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OC(0)NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-OC(0)OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C(0)OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C(0)NR¹³R¹⁴和-C₀-C₆烷基-NR¹³COR¹⁵，其中所述C₁-C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

各R⁴和R⁵独立地选自H、卤基、C₁-C₆烷基、-C₀-C₆烷基-Het、-C₀-C₆烷基-Ar和-C₀-C₆烷基-C₃-C₇环烷基；

R⁶和R⁷各自独立地选自H、卤基、C₁-C₆烷基、-C₀-C₆烷基-Het、-C₀-C₆烷基-Ar和-C₀-C₆烷基-C₃-C₇环烷基；

R⁸和R⁹各自独立地选自H、卤基、C₁-C₆烷基、-C₀-C₆烷基-Het、-C₀-C₆烷基-Ar和-C₀-C₆烷基-C₃-C₇环烷基；

R¹⁰和R¹¹各自独立地选自H、C₁-C₁₂烷基、C₃-C₁₂烯基、C₃-C₁₂炔基、

-C₀-C₈烷基-Ar、-C₀-C₈烷基-Het、-C₀-C₈烷基-C₃-C₇环烷基、-C₀-C₈烷基-0-Ar、-C₀-C₈烷基-0-Het、-C₀-C₈烷基-0-C₃-C₇环烷基、-C₀-C₈烷基-S(0)_x-C₀-C₆烷基、-C₀-C₈烷基-S(0)_x-Ar、-C₀-C₈烷基-S(0)_x-Het、-C₀-C₈烷基-S(0)_x-C₃-C₇环烷基、-C₀-C₈烷基-NH-Ar、-C₀-C₈烷基-NH-Het、-C₀-C₈烷基-NH-C₃-C₇环烷基、-C₀-C₈烷基-N(C₁-C₄烷基)-Ar、-C₀-C₈烷基-N(C₁-C₄烷基)-Het、-C₀-C₈烷基-N(C₁-C₄烷基)-C₃-C₇环烷基、-C₀-C₈烷基-Ar、-C₀-C₈烷基-Het和-C₀-C₈烷基-C₃-C₇环烷基，其中x为0、1或2，或R¹⁰和R¹¹与其所连接的氮一起形成4-7元杂环，其任选含有一个或多个选自N、O和S的额外杂原子，其中所述C₁-C₁₂烷基、C₃-C₁₂烯基或C₃-C₁₂炔基任选被一个或多个独立地选自以下基团的取代基取代：卤基、-OH、-SH、-NH₂、-NH(未被取代的C₁-C₆烷基)、-N(未被取代的C₁-C₆烷基)(未被取代的C₁-C₆烷基)、未被取代的-OC₁-C₆烷基、-CO₂H、-CO₂(未被取代的C₁-C₆烷基)、-CONH₂、-CONH(未被取代的C₁-C₆烷基)、-CON(未被取代的C₁-C₆烷基)(未被取代的C₁-C₆烷基)、-SO₃H、-SO₂NH₂、-SO₂NH(未被取代的C₁-C₆烷基)和-

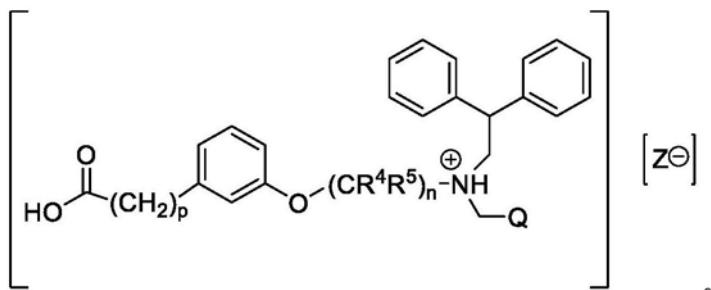
SO_2N (未被取代的C₁-C₆烷基)(未被取代的C₁-C₆烷基)；

R^{12} 选自H、C₁-C₆烷基、C₃-C₆烯基、C₃-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-Ar、-C₀-C₆烷基-Het和-C₀-C₆烷基-C₃-C₇环烷基；

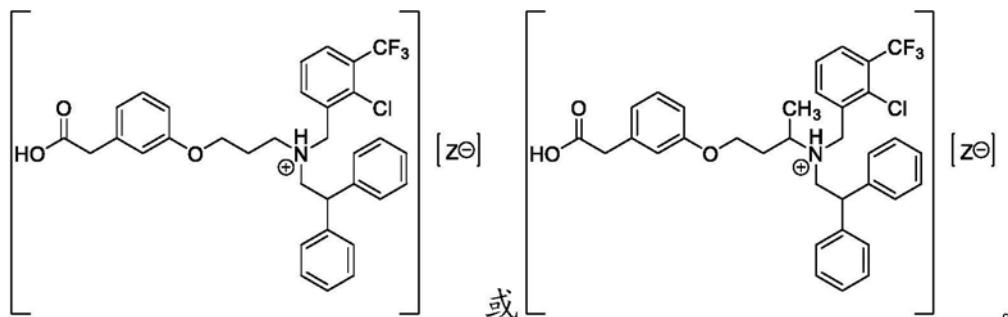
各R¹³和各R¹⁴独立地选自H、C₁-C₆烷基、C₃-C₆烯基、C₃-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-Ar、-C₀-C₆烷基-Het和-C₀-C₆烷基-C₃-C₇环烷基,或R¹³和R¹⁴与其所连接的氮一起形成4-7元杂环,其任选含有一个或多个选自N、O和S的额外杂原子;并且

R^{15} 选自C₁-C₆烷基、C₃-C₆烯基、C₃-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-Ar、-C₀-C₆烷基-Het和-C₀-C₆烷基-C₃-C₇环烷基。

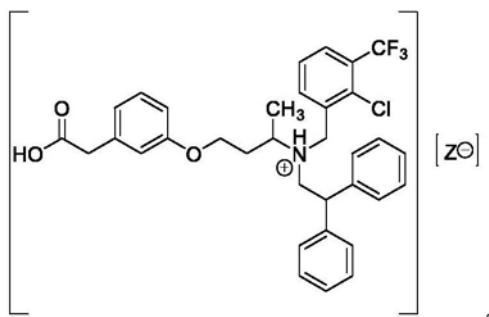
2. 如权利要求1所述的药学上可接受的盐,其具有以下结构:



3. 如权利要求1所述的药学上可接受的盐,其具有以下结构:



4. 如权利要求1所述的药学上可接受的盐,其具有以下结构:



5. 如权利要求1-4中任一项所述的药学上可接受的盐,其中所述脂肪酸羧酸盐是中链或长链脂肪酸羧酸盐。

6. 如权利要求5所述的药学上可接受的盐,其中所述中链或长链脂肪酸羧酸盐是选自以下的饱和脂肪酸羧酸盐:棕榈酸盐、辛酸盐、癸酸盐、月桂酸盐和/或硬脂酸盐。

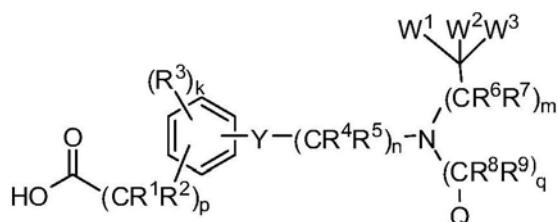
7. 如权利要求5所述的药学上可接受的盐,其中所述中链或长链脂肪酸羧酸盐是选自以下的不饱和脂肪酸羧酸盐:十四碳烯酸盐、亚油酸盐、亚麻酸盐、花生四烯酸盐、二十碳烯酸盐、棕榈油酸盐、十六碳烯酸盐、油酸盐、反油酸盐和/或十八碳烯酸盐。

8. 如权利要求4所述的药学上可接受的盐,其中所述脂肪酸羧酸盐是油酸盐。
9. 一种制剂,其包含:
如权利要求1-8中任一项所述的药学上可接受的盐,
缓冲剂;及
亲脂性媒介物,
其中所述亲脂性媒介物包含:
脂质赋形剂;和/或
表面活性剂。
10. 如权利要求9所述的制剂,其中所述脂质赋形剂包括甘油单酯、甘油二酯和/或甘油三酯。
11. 如权利要求10所述的制剂,其中所述脂质赋形剂包括至少一种甘油亚油酸酯。
12. 如权利要求9-11中任一项所述的制剂,其中所述表面活性剂包括至少一种月桂酰基聚乙二醇-32甘油酯。
13. 如权利要求9-12中任一项所述的制剂,其中所述缓冲剂包括脂质可溶性或部分可溶性羧酸盐。
14. 如权利要求9-13中任一项所述的制剂,其中所述缓冲剂包括油酸钠。
15. 如权利要求9-14中任一项所述的制剂,其还包含稳定剂。
16. 如权利要求15所述的制剂,其中所述稳定剂包括EDTA(乙二胺四乙酸)、柠檬酸钠、BHA(丁基化羟基茴香醚)和/或BHT(丁基化羟基甲苯)。
17. 如权利要求9-16中任一项所述的制剂,其为半固体悬浮液。
18. 如权利要求9-17中任一项所述的制剂,其是自乳化的。
19. 如权利要求9-18中任一项所述的制剂,其被配制用于经口施用。
20. 如权利要求9-19中任一项所述的制剂,其中:
所述亲脂性媒介物的脂质赋形剂含量为约40重量%至约80重量%;
所述亲脂性媒介物的表面活性剂含量为约20重量%至约60重量%;
所述制剂的约0.2重量%至约5重量%是脂质可溶性羧酸盐;并且
所述药学上可接受的盐的量为所述制剂的约2重量%至约10重量%。
21. 如权利要求15-20中任一项所述的制剂,其还包含约0.2重量%至2重量%的所述稳定剂。
22. 如权利要求9-21中任一项所述的制剂,其中所述制剂的pH为约4和至约8。
23. 如权利要求22所述的制剂,其中所述制剂的pH为约5和至约7。
24. 如权利要求9至23中任一项所述的制剂,其中所述制剂与不含亲脂性媒介物的包含式I的结构的制剂相比在经口施用后具有提高的全身生物利用度。
25. 如权利要求24所述的制剂,其中所述无机盐是氯盐。
26. 如权利要求9-25中任一项所述的制剂,其中在40°C的温度和75%的相对湿度下储存1周、3周、3个月或6个月之后,所述药学上可接受的盐在所述制剂中的量减少了小于约2%。
27. 一种胶囊,其包含如权利要求9-26中任一项所述的制剂。
28. 如权利要求27所述的胶囊,其中所述胶囊是明胶胶囊。

29. 如权利要求28所述的胶囊,其中所述明胶胶囊是硬明胶胶囊或软明胶胶囊。
30. 如权利要求27所述的胶囊,其是HPMC(羟丙基甲基纤维素)胶囊。
31. 如权利要求27所述的胶囊,其是非明胶软壳胶囊。
32. 如权利要求1-8中任一项所述的药学上可接受的盐或如权利要求9-26中任一项所述的制剂或根据权利要求27-31中任一项所述的胶囊用于治疗癌症的用途。
33. 如权利要求32所述的用途,其中所述癌症是卵巢癌、乳腺癌、肺癌、成胶质细胞瘤、黑素瘤、膀胱癌、头颈癌、肾细胞癌、结肠直肠癌、淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤、肝细胞癌、高级别神经内分泌肿瘤和/或小细胞癌,如肺癌。
34. 如权利要求1-8中任一项所述的药学上可接受的盐或如权利要求9-26中任一项所述的制剂或根据权利要求27-31中任一项所述的胶囊,其用于治疗癌症或用于制备用于治疗癌症的剂型。
35. 如权利要求1-8中任一项所述的药学上可接受的盐或如权利要求9-26中任一项所述的制剂或根据权利要求27-31中任一项所述的胶囊,其用于治疗卵巢癌、乳腺癌、肺癌、成胶质细胞瘤、黑素瘤、膀胱癌、头颈癌、肾细胞癌、结肠直肠癌、淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤、肝细胞癌、高级别神经内分泌肿瘤和/或小细胞癌,如肺癌;或用于制备用于治疗以下疾病的剂型:卵巢癌、乳腺癌、肺癌、成胶质细胞瘤、黑素瘤、膀胱癌、头颈癌、肾细胞癌、结肠直肠癌、淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤、肝细胞癌、高级别神经内分泌肿瘤和/或小细胞癌,如肺癌。

36. 一种生产制剂的方法,所述方法包括:

将包含脂质赋形剂和/或表面活性剂的亲脂性媒介物与式II的化合物:



II,

或其药学上可接受的盐混合,

其中:

Y选自-0-、-S-、-N(R¹²)-和-C(R⁴)(R⁵)-;

W¹选自C₁-C₆烷基、C₀-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、芳基和Het,其中所述C₁-C₈烷基、C₃-C₈环烷基、Ar和Het任选未被取代或被一个或多个独立地选自以下的基团取代:卤基、氰基、硝基、C₁-C₆烷基、C₃-C₆烯基、C₃-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-C(O)SR¹²、-C₀-C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-C₀-C₆烷基-0R¹²、-C₀-C₆烷基-SO₃H、-C₀-C₆烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-SOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OC(O)NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-OC(O)OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C(O)OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴和-C₀-C₆烷基-NR¹³COR¹⁵,其中所述C₁-C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代;

W²选自H、卤基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-

C_0-C_6 烷基- OR^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- CO_2R^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $C(O)SR^{12}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $CONR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- COR^{15} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $OCOR^{15}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $OCONR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{13}CONR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{13}COR^{15}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基-Het、 $-C_0-C_6$ 烷基-Ar和 $-C_0-C_6$ 烷基- C_3-C_7 环烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代,且其中所述 $-C_0-C_6$ 烷基-Het、 $-C_0-C_6$ 烷基-Ar和 $-C_0-C_6$ 烷基- C_3-C_7 环烷基的 C_3-C_7 环烷基、Ar和Het部分任选未被取代或被一个或多个独立地选自以下的基团取代:卤基、氰基、硝基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 $-C_0-C_6$ 烷基- CO_2R^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $C(O)SR^{12}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $CONR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- COR^{15} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- SR^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- OR^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- SO_3H 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- SO_2R^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- SOR^{15} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $OCOR^{15}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $OC(O)OR^{15}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{13}C(O)OR^{15}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{13}R^{14}$ 和 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{13}COR^{15}$,其中所述 C_1-C_6 烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代;

W^3 选自由以下组成的组:H、卤基、 C_1-C_6 烷基、 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- SR^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- OR^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- CO_2R^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $C(O)SR^{12}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $CONR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- COR^{15} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $OCOR^{15}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $OCONR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{13}CONR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{13}COR^{15}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基-Het、 $-C_1-C_6$ 烷基-Ar和 $-C_1-C_6$ 烷基- C_3-C_7 环烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代;

Q 选自 C_3-C_8 环烷基、Ar和Het;其中所述 C_3-C_8 环烷基、Ar和Het任选未被取代或被一个或多个独立地选自以下的基团取代:卤基、氰基、硝基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 $-C_0-C_6$ 烷基- CO_2R^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $C(O)SR^{12}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $CONR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- COR^{15} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- SR^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- OR^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- SO_3H 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- SO_2R^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- SOR^{15} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $OCOR^{15}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $OC(O)OR^{15}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{13}C(O)OR^{15}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{13}R^{14}$ 和 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{13}COR^{15}$,其中所述 C_1-C_6 烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代;

p 为0-8;

n 为2-8;

m 为0或1;

q 为0或1;

各 R^1 和 R^2 独立地选自H、卤基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- OR^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- SR^{12} 、 $-C_1-C_6$ 烷基-Het、 $-C_1-C_6$ 烷基-Ar和 $-C_1-C_6$ 烷基- C_3-C_7 环烷基,或 R^1 和 R^2 与其所连接的碳一起形成3-5元碳环或杂环,其中所述杂环含有一个或多个选自N、O和S的杂原子,其中所述 C_1-C_6 烷基中的任一个任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代;

各 R^3 是相同或不同的且独立地选自卤基、氰基、硝基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 $-C_0-C_6$ 烷基-Ar、 $-C_0-C_6$ 烷基-Het、 $-C_0-C_6$ 烷基- C_3-C_7 环烷基、 $-C_0-C_6$ 烷基- CO_2R^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $C(O)SR^{12}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $CONR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- COR^{15} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- SR^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- OR^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- SO_3H 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- SO_2R^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- SOR^{15} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $OCOR^{15}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $OC(O)OR^{15}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{13}C(O)OR^{15}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{13}R^{14}$ 和 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{13}COR^{15}$,其中所述 C_1-C_6 烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代;

各R⁴和R⁵各自独立地选自H、卤基、C₁—C₆烷基、-C₀—C₆烷基—Het、-C₀—C₆烷基—Ar和-C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基；

R⁶和R⁷各自独立地选自H、卤基、C₁—C₆烷基、-C₀—C₆烷基—Het、-C₀—C₆烷基—Ar和-C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基；

R⁸和R⁹各自独立地选自H、卤基、C₁—C₆烷基、-C₀—C₆烷基—Het、-C₀—C₆烷基—Ar和-C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基；

R¹⁰和R¹¹各自独立地选自H、C₁—C₁₂烷基、C₃—C₁₂烯基、C₃—C₁₂炔基、-C₀—C₈烷基—Ar、-C₀—C₈烷基—Het、-C₀—C₈烷基—C₃—C₇环烷基、-C₀—C₈烷基—0—Ar、-C₀—C₈烷基—0—Het、-C₀—C₈烷基—0—C₃—C₇环烷基、-C₀—C₈烷基—S(0)_x—C₀—C₆烷基、-C₀—C₈烷基—S(0)_x—Ar、-C₀—C₈烷基—S(0)_x—Het、-C₀—C₈烷基—S(0)_x—C₃—C₇环烷基、-C₀—C₈烷基—NH—Ar、-C₀—C₈烷基—NH—Het、-C₀—C₈烷基—NH—C₃—C₇环烷基、-C₀—C₈烷基—N(C₁—C₄烷基)—Ar、-C₀—C₈烷基—N(C₁—C₄烷基)—Het、-C₀—C₈烷基—N(C₁—C₄烷基—C₃—C₇环烷基、-C₀—C₈烷基—Ar、-C₀—C₈烷基—Het和-C₀—C₈烷基—C₃—C₇环烷基，其中x为0、1或2，或R¹⁰和R¹¹与其所连接的氮一起形成4—7元杂环，其任选含有一个或多个选自N、O和S的额外杂原子，其中所述C₁—C₁₂烷基、C₃—C₁₂烯基或C₃—C₁₂炔基任选被一个或多个独立地选自以下基团的取代基取代：卤基、-OH、-SH、-NH₂、-NH(未被取代的C₁—C₆烷基)、-N(未被取代的C₁—C₆烷基)(未被取代的C₁—C₆烷基)、未被取代的-OC₁—C₆烷基、-CO₂H、-CO₂(未被取代的C₁—C₆烷基)、-CONH₂、-CONH(未被取代的C₁—C₆烷基)、-CON(未被取代的C₁—C₆烷基)(未被取代的C₁—C₆烷基)、-SO₃H、-SO₂NH₂、-SO₂NH(未被取代的C₁—C₆烷基)和-SO₂N(未被取代的C₁—C₆烷基)(未被取代的C₁—C₆烷基)；

R¹²选自H、C₁—C₆烷基、C₃—C₆烯基、C₃—C₆炔基、-C₀—C₆烷基—Ar、-C₀—C₆烷基—Het和-C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基；

各R¹³和各R¹⁴各自独立地选自H、C₁—C₆烷基、C₃—C₆烯基、C₃—C₆炔基、-C₀—C₆烷基—Ar、-C₀—C₆烷基—Het和-C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基，或R¹³和R¹⁴与其所连接的氮一起形成4—7元杂环，其任选含有一个或多个选自N、O和S的额外杂原子；并且

R¹⁵选自C₁—C₆烷基、C₃—C₆烯基、C₃—C₆炔基、-C₀—C₆烷基—Ar、-C₀—C₆烷基—Het和-C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基。

37. 如权利要求36所述的方法，其包括将所述式II的化合物或其药学上可接受的盐溶于所述亲脂性媒介物中。

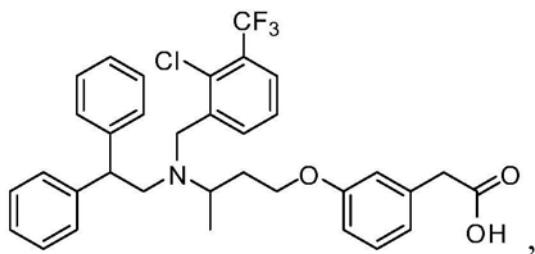
38. 如权利要求36或37所述的方法，其中所述方法还包括添加脂肪酸的钠盐。

39. 如权利要求36—38中任一项所述的方法，其中将所述脂肪酸的钠盐在所述式II的化合物或其药学上可接受的盐之前添加到所述亲脂性媒介物中。

40. 如权利要求36—39中任一项所述的方法，其中氯化钠在添加所述脂肪酸的钠盐后沉淀。

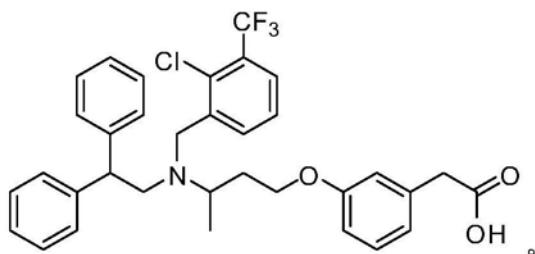
41. 如权利要求36—40中任一项所述的方法，其中所述方法还包括添加稳定剂。

42. 如权利要求36—41中任一项所述的方法，其中所述化合物是：



或其药学上可接受的盐。

43. 如权利要求36-42中任一项所述的方法,其中所述化合物是以下式的盐酸盐:



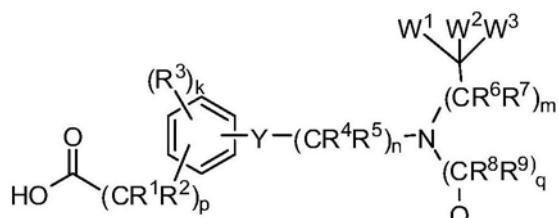
44. 如权利要求36-43中任一项所述的方法,其中所述亲脂性媒介物包括至少一种甘油亚油酸酯。

45. 如权利要求36-44中任一项所述的方法,其中所述亲脂性媒介物包括至少一种月桂酰基聚乙二醇-32甘油酯。

46. 如权利要求36-45中任一项所述的方法,其中所述稳定剂包括EDTA和/或柠檬酸钠。

47. 一种制剂,其包含:

式II的化合物:



II,

或其药学上可接受的盐,

其中:

Y选自-O-、-S-、-N(R¹²)-和-C(R⁴)(R⁵)-;

W¹选自C₁-C₆烷基、C₀-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、芳基和Het,其中所述C₁-C₈烷基、C₃-C₈环烷基、Ar和Het任选未被取代或被一个或多个独立地选自以下的基团取代:卤基、氰基、硝基、C₁-C₆烷基、C₃-C₆烯基、C₃-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-C(0)SR¹²、-C₀-C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-C₀-C₆烷基-OR¹²、-C₀-C₆烷基-SO₃H、-C₀-C₆烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-SOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OC(0)NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-OC(0)OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C(0)OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C(0)NR¹³R¹⁴和-C₀-C₆烷基-NR¹³COR¹⁵,其中所述C₁-C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代;

W²选自H、卤基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-

C_0-C_6 烷基- OR^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- CO_2R^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $C(O)SR^{12}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $CONR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- COR^{15} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $OCOR^{15}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $OCONR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{13}CONR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{13}COR^{15}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基-Het、 $-C_0-C_6$ 烷基-Ar和 $-C_0-C_6$ 烷基- C_3-C_7 环烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代,且其中所述 $-C_0-C_6$ 烷基-Het、 $-C_0-C_6$ 烷基-Ar和 $-C_0-C_6$ 烷基- C_3-C_7 环烷基的 C_3-C_7 环烷基、Ar和Het部分任选未被取代或被一个或多个独立地选自以下的基团取代:卤基、氰基、硝基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 $-C_0-C_6$ 烷基- CO_2R^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $C(O)SR^{12}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $CONR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- COR^{15} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- SR^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- OR^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- SO_3H 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- SO_2R^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- SOR^{15} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $OCOR^{15}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $OC(O)OR^{15}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{13}C(O)OR^{15}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{13}R^{14}$ 和 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{13}COR^{15}$,其中所述 C_1-C_6 烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代;

W^3 选自由以下组成的组:H、卤基、 C_1-C_6 烷基、 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- SR^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- OR^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- CO_2R^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $C(O)SR^{12}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $CONR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- COR^{15} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $OCOR^{15}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $OCONR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{13}CONR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{13}COR^{15}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基-Het、 $-C_1-C_6$ 烷基-Ar和 $-C_1-C_6$ 烷基- C_3-C_7 环烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代;

Q 选自 C_3-C_8 环烷基、Ar和Het;其中所述 C_3-C_8 环烷基、Ar和Het任选未被取代或被一个或多个独立地选自以下的基团取代:卤基、氰基、硝基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 $-C_0-C_6$ 烷基- CO_2R^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $C(O)SR^{12}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $CONR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- COR^{15} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- SR^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- OR^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- SO_3H 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- SO_2R^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- SOR^{15} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $OCOR^{15}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $OC(O)OR^{15}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{13}C(O)OR^{15}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{13}R^{14}$ 和 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{13}COR^{15}$,其中所述 C_1-C_6 烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代;

p 为0-8;

n 为2-8;

m 为0或1;

q 为0或1;

各 R^1 和 R^2 独立地选自H、卤基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- OR^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- SR^{12} 、 $-C_1-C_6$ 烷基-Het、 $-C_1-C_6$ 烷基-Ar和 $-C_1-C_6$ 烷基- C_3-C_7 环烷基,或 R^1 和 R^2 与其所连接的碳一起形成3-5元碳环或杂环,其中所述杂环含有一个或多个选自N、O和S的杂原子,其中所述 C_1-C_6 烷基中的任一个任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代;

各 R^3 是相同或不同的且独立地选自卤基、氰基、硝基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 $-C_0-C_6$ 烷基-Ar、 $-C_0-C_6$ 烷基-Het、 $-C_0-C_6$ 烷基- C_3-C_7 环烷基、 $-C_0-C_6$ 烷基- CO_2R^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $C(O)SR^{12}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $CONR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- COR^{15} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- SR^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- OR^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- SO_3H 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- SO_2R^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- SOR^{15} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $OCOR^{15}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $OC(O)OR^{15}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{13}C(O)OR^{15}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{13}R^{14}$ 和 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{13}COR^{15}$,其中所述 C_1-C_6 烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代;

各R⁴和R⁵各自独立地选自H、卤基、C₁—C₆烷基、-C₀—C₆烷基—Het、-C₀—C₆烷基—Ar和-C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基；

R⁶和R⁷各自独立地选自H、卤基、C₁—C₆烷基、-C₀—C₆烷基—Het、-C₀—C₆烷基—Ar和-C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基；

R⁸和R⁹各自独立地选自H、卤基、C₁—C₆烷基、-C₀—C₆烷基—Het、-C₀—C₆烷基—Ar和-C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基；

R¹⁰和R¹¹各自独立地选自H、C₁—C₁₂烷基、C₃—C₁₂烯基、C₃—C₁₂炔基、-C₀—C₈烷基—Ar、-C₀—C₈烷基—Het、-C₀—C₈烷基—C₃—C₇环烷基、-C₀—C₈烷基—0—Ar、-C₀—C₈烷基—0—Het、-C₀—C₈烷基—0—C₃—C₇环烷基、-C₀—C₈烷基—S(0)_x—C₀—C₆烷基、-C₀—C₈烷基—S(0)_x—Ar、-C₀—C₈烷基—S(0)_x—Het、-C₀—C₈烷基—S(0)_x—C₃—C₇环烷基、-C₀—C₈烷基—NH—Ar、-C₀—C₈烷基—NH—Het、-C₀—C₈烷基—NH—C₃—C₇环烷基、-C₀—C₈烷基—N(C₁—C₄烷基)—Ar、-C₀—C₈烷基—N(C₁—C₄烷基)—Het、-C₀—C₈烷基—N(C₁—C₄烷基—C₃—C₇环烷基、-C₀—C₈烷基—Ar、-C₀—C₈烷基—Het和-C₀—C₈烷基—C₃—C₇环烷基，其中x为0、1或2，或R¹⁰和R¹¹与其所连接的氮一起形成4—7元杂环，其任选含有一个或多个选自N、O和S的额外杂原子，其中所述C₁—C₁₂烷基、C₃—C₁₂烯基或C₃—C₁₂炔基任选被一个或多个独立地选自以下基团的取代基取代：卤基、-OH、-SH、-NH₂、-NH(未被取代的C₁—C₆烷基)、-N(未被取代的C₁—C₆烷基)(未被取代的C₁—C₆烷基)、未被取代的-OC₁—C₆烷基、-CO₂H、-CO₂(未被取代的C₁—C₆烷基)、-CONH₂、-CONH(未被取代的C₁—C₆烷基)、-CON(未被取代的C₁—C₆烷基)(未被取代的C₁—C₆烷基)、-SO₃H、-SO₂NH₂、-SO₂NH(未被取代的C₁—C₆烷基)和-SO₂N(未被取代的C₁—C₆烷基)(未被取代的C₁—C₆烷基)；

R¹²选自H、C₁—C₆烷基、C₃—C₆烯基、C₃—C₆炔基、-C₀—C₆烷基—Ar、-C₀—C₆烷基—Het和-C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基；

各R¹³和各R¹⁴各自独立地选自H、C₁—C₆烷基、C₃—C₆烯基、C₃—C₆炔基、-C₀—C₆烷基—Ar、-C₀—C₆烷基—Het和-C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基，或R¹³和R¹⁴与其所连接的氮一起形成4—7元杂环，其任选含有一个或多个选自N、O和S的额外杂原子；并且

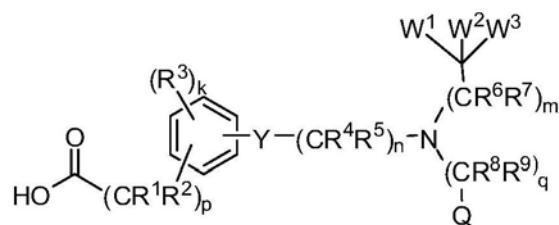
R¹⁵选自C₁—C₆烷基、C₃—C₆烯基、C₃—C₆炔基、-C₀—C₆烷基—Ar、-C₀—C₆烷基—Het和-C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基；及

亲脂性媒介物，其包含至少一种亲脂性赋形剂，所述式II的化合物或其药学上可接受的盐可溶于其中，

其中所述制剂的pH为约pH 4至约pH 8。

48. 一种制剂，其包含：

式II的化合物：



II,

或其药学上可接受的盐，

其中：

Y选自-O-、-S-、-N(R¹²)-和-C(R⁴)(R⁵)-；

W¹选自C₁-C₆烷基、C₀-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、芳基和Het，其中所述C₁-C₈烷基、C₃-C₈环烷基、Ar和Het任选未被取代或被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤基、氰基、硝基、C₁-C₆烷基、C₃-C₆烯基、C₃-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-C(0)SR¹²、-C₀-C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-C₀-C₆烷基-OR¹²、-C₀-C₆烷基-SO₃H、-C₀-C₆烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-SOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OC(0)NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-OC(0)OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C(0)OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C(0)NR¹³R¹⁴和-C₀-C₆烷基-NR¹³COR¹⁵，其中所述C₁-C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

W²选自H、卤基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-C₀-C₆烷基-OR¹²、-C₀-C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-C(0)SR¹²、-C₀-C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-NR¹³CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-NR¹³COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-Het、-C₀-C₆烷基-Ar和-C₀-C₆烷基-C₃-C₇环烷基，其中所述C₁-C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代，且其中所述-C₀-C₆烷基-Het、-C₀-C₆烷基-Ar和-C₀-C₆烷基-C₃-C₇环烷基的C₃-C₇环烷基、Ar和Het部分任选未被取代或被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤基、氰基、硝基、C₁-C₆烷基、C₃-C₆烯基、C₃-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-C(0)SR¹²、-C₀-C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-NR¹³CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-NR¹³COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-Het、-C₀-C₆烷基-Ar和-C₀-C₆烷基-C₃-C₇环烷基，其中所述C₁-C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

W³选自由以下组成的组：H、卤基、C₁-C₆烷基、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-C₀-C₆烷基-OR¹²、-C₀-C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-C(0)SR¹²、-C₀-C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-NR¹³CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-NR¹³COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-Het、-C₁-C₆烷基-Ar和-C₁-C₆烷基-C₃-C₇环烷基，其中所述C₁-C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

Q选自C₃-C₈环烷基、Ar和Het；其中所述C₃-C₈环烷基、Ar和Het任选未被取代或被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤基、氰基、硝基、C₁-C₆烷基、C₃-C₆烯基、C₃-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-C(0)SR¹²、-C₀-C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-C₀-C₆烷基-OR¹²、-C₀-C₆烷基-SO₃H、-C₀-C₆烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-SOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OC(0)NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-OC(0)OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C(0)OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C(0)NR¹³R¹⁴和-C₀-C₆烷基-NR¹³COR¹⁵，其中所述C₁-C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

p为0-8；

n为2-8；

m为0或1；

q为0或1；

各R¹和R²独立地选自H、卤基、C₁-C₆烷基、C₃-C₆烯基、C₃-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-

C_6 烷基- OR^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- SR^{12} 、 $-C_1-C_6$ 烷基- Het 、 $-C_1-C_6$ 烷基- Ar 和 $-C_1-C_6$ 烷基- C_3-C_7 环烷基，或 R^1 和 R^2 与其所连接的碳一起形成3-5元碳环或杂环，其中所述杂环含有一个或多个选自N、O和S的杂原子，其中所述 C_1-C_6 烷基中的任一个任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

各 R^3 是相同或不同的且独立地选自卤基、氰基、硝基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 $-C_0-C_6$ 烷基- Ar 、 $-C_0-C_6$ 烷基- Het 、 $-C_0-C_6$ 烷基- C_3-C_7 环烷基、 $-C_0-C_6$ 烷基- CO_2R^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $C(0)SR^{12}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $CONR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- COR^{15} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- SR^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- OR^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- SO_3H 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- SO_2R^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- SOR^{15} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $OCOR^{15}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $OC(0)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $OC(0)OR^{15}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{13}C(0)OR^{15}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{13}C(0)NR^{13}R^{14}$ 和 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{13}COR^{15}$ ，其中所述 C_1-C_6 烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

各 R^4 和 R^5 独立地选自H、卤基、 C_1-C_6 烷基、 $-C_0-C_6$ 烷基- Het 、 $-C_0-C_6$ 烷基- Ar 和 $-C_0-C_6$ 烷基- C_3-C_7 环烷基；

R^6 和 R^7 各自独立地选自H、卤基、 C_1-C_6 烷基、 $-C_0-C_6$ 烷基- Het 、 $-C_0-C_6$ 烷基- Ar 和 $-C_0-C_6$ 烷基- C_3-C_7 环烷基；

R^8 和 R^9 各自独立地选自H、卤基、 C_1-C_6 烷基、 $-C_0-C_6$ 烷基- Het 、 $-C_0-C_6$ 烷基- Ar 和 $-C_0-C_6$ 烷基- C_3-C_7 环烷基；

R^{10} 和 R^{11} 各自独立地选自H、 C_1-C_{12} 烷基、 C_3-C_{12} 烯基、 C_3-C_{12} 炔基、 $-C_0-C_8$ 烷基- Ar 、 $-C_0-C_8$ 烷基- Het 、 $-C_0-C_8$ 烷基- C_3-C_7 环烷基、 $-C_0-C_8$ 烷基- $0-Ar$ 、 $-C_0-C_8$ 烷基- $0-Het$ 、 $-C_0-C_8$ 烷基- $0-C_3-C_7$ 环烷基、 $-C_0-C_8$ 烷基- $S(0)_x-C_0-C_6$ 烷基、 $-C_0-C_8$ 烷基- $S(0)_x-Ar$ 、 $-C_0-C_8$ 烷基- $S(0)_x-Het$ 、 $-C_0-C_8$ 烷基- $S(0)_x-C_3-C_7$ 环烷基、 $-C_0-C_8$ 烷基- $N(C_1-C_4$ 烷基)- Ar 、 $-C_0-C_8$ 烷基- $N(C_1-C_4$ 烷基)- Het 、 $-C_0-C_8$ 烷基- $N(C_1-C_4$ 烷基)- C_3-C_7 环烷基、 $-C_0-C_8$ 烷基- Ar 、 $-C_0-C_8$ 烷基- Het 和 $-C_0-C_8$ 烷基- C_3-C_7 环烷基，其中 x 为0、1或2，或 R^{10} 和 R^{11} 与其所连接的氮一起形成4-7元杂环，其任选含有一个或多个选自N、O和S的额外杂原子，其中所述 C_1-C_{12} 烷基、 C_3-C_{12} 烯基或 C_3-C_{12} 炔基任选被一个或多个独立地选自以下基团的取代基取代：卤基、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$ （未被取代的 C_1-C_6 烷基）、 $-N$ （未被取代的 C_1-C_6 烷基）（未被取代的 C_1-C_6 烷基）、未被取代的 $-OC_1-C_6$ 烷基、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ （未被取代的 C_1-C_6 烷基）、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ （未被取代的 C_1-C_6 烷基）、 $-CON$ （未被取代的 C_1-C_6 烷基）（未被取代的 C_1-C_6 烷基）、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH$ （未被取代的 C_1-C_6 烷基）和 $-SO_2N$ （未被取代的 C_1-C_6 烷基）（未被取代的 C_1-C_6 烷基）；

R^{12} 选自H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 $-C_0-C_6$ 烷基- Ar 、 $-C_0-C_6$ 烷基- Het 和 $-C_0-C_6$ 烷基- C_3-C_7 环烷基；

各 R^{13} 和各 R^{14} 独立地选自H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 $-C_0-C_6$ 烷基- Ar 、 $-C_0-C_6$ 烷基- Het 和 $-C_0-C_6$ 烷基- C_3-C_7 环烷基，或 R^{13} 和 R^{14} 与其所连接的氮一起形成4-7元杂环，其任选含有一个或多个选自N、O和S的额外杂原子；并且

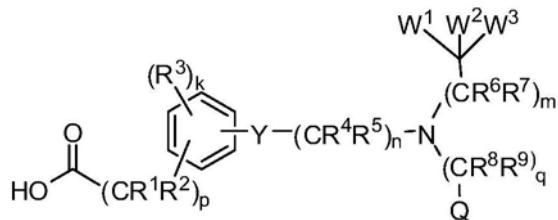
R^{15} 选自 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 $-C_0-C_6$ 烷基- Ar 、 $-C_0-C_6$ 烷基- Het 和 $-C_0-C_6$ 烷基- C_3-C_7 环烷基；及

亲脂性媒介物，其包含至少一种亲脂性赋形剂，所述式II的化合物或其药学上可接受的盐可溶于其中，

其中在40℃的温度和75%的相对湿度下储存1周、3周、3个月或6个月之后,所述式II的化合物或其药学上可接受的盐在所述制剂中的量减少了小于约2%。

49. 一种制剂,其包含:

式II的化合物:



II,

或其药学上可接受的盐,

其中:

Y选自-O-、-S-、-N (R¹²) -和-C (R⁴) (R⁵) -;

W¹选自C₁-C₆烷基、C₀-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、芳基和Het,其中所述C₁-C₈烷基、C₃-C₈环烷基、Ar和Het任选未被取代或被一个或多个独立地选自以下的基团取代:卤基、氰基、硝基、C₁-C₆烷基、C₃-C₆烯基、C₃-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-C (O) SR¹²、-C₀-C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-C₀-C₆烷基-OR¹²、-C₀-C₆烷基-SO₃H、-C₀-C₆烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-SOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OC (O) NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-OC (O) OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C (O) OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C (O) NR¹³R¹⁴和-C₀-C₆烷基-NR¹³COR¹⁵,其中所述C₁-C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代;

W²选自H、卤基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-C₀-C₆烷基-OR¹²、-C₀-C₆烷基CO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-C (O) SR¹²、-C₀-C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-NR¹³CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-NR¹³COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-Het、-C₀-C₆烷基-Ar和-C₀-C₆烷基-C₃-C₇环烷基,其中所述C₁-C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代,且其中所述-C₀-C₆烷基-Het、-C₀-C₆烷基-Ar和-C₀-C₆烷基-C₃-C₇环烷基的C₃-C₇环烷基、Ar和Het部分任选未被取代或被一个或多个独立地选自以下的基团取代:卤基、氰基、硝基、C₁-C₆烷基、C₃-C₆烯基、C₃-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-C (O) SR¹²、-C₀-C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-C₀-C₆烷基-OR¹²、-C₀-C₆烷基-SO₃H、-C₀-C₆烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-SOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OC (O) NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-OC (O) OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C (O) OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C (O) NR¹³R¹⁴和-C₀-C₆烷基-NR¹³COR¹⁵,其中所述C₁-C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代;

W³选自由以下组成的组:H、卤基、C₁-C₆烷基、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-C₀-C₆烷基-OR¹²、-C₀-C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-C (O) SR¹²、-C₀-C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-NR¹³CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-NR¹³COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-Het、-C₁-C₆烷基-Ar和-C₁-C₆烷基-C₃-C₇环烷基,其中所述C₁-C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代;

Q选自C₃–C₈环烷基、Ar和Het；其中所述C₃–C₈环烷基、Ar和Het任选未被取代或被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤基、氰基、硝基、C₁–C₆烷基、C₃–C₆烯基、C₃–C₆炔基、-C₀–C₆烷基CO₂R¹²、-C₀–C₆烷基-C(0)SR¹²、-C₀–C₆烷基CONR¹³R¹⁴、-C₀–C₆烷基-COR¹⁵、-C₀–C₆烷基NR¹³R¹⁴、-C₀–C₆烷基-SR¹²、-C₀–C₆烷基-OR¹²、-C₀–C₆烷基-SO₃H、-C₀–C₆烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀–C₆烷基-SO₂R¹²、-C₀–C₆烷基-SOR¹⁵、-C₀–C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀–C₆烷基-OC(0)NR¹³R¹⁴、-C₀–C₆烷基-OC(0)OR¹⁵、-C₀–C₆烷基NR¹³C(0)OR¹⁵、-C₀–C₆烷基-NR¹³C(0)NR¹³R¹⁴和-C₀–C₆烷基-NR¹³COR¹⁵，其中所述C₁–C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

p为0–8；

n为2–8；

m为0或1；

q为0或1；

各R¹和R²独立地选自H、卤基、C₁–C₆烷基、C₃–C₆烯基、C₃–C₆炔基、-C₀–C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀–C₆烷基-OR¹²、-C₀–C₆烷基-SR¹²、-C₁–C₆烷基-Het、-C₁–C₆烷基-Ar和-C₁–C₆烷基-C₃–C₇环烷基，或R¹和R²与其所连接的碳一起形成3–5元碳环或杂环，其中所述杂环含有一个或多个选自N、O和S的杂原子，其中所述C₁–C₆烷基中的任一个任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

各R³是相同或不同的且独立地选自卤基、氰基、硝基、C₁–C₆烷基、C₃–C₆烯基、C₃–C₆炔基、-C₀–C₆烷基-Ar、-C₀–C₆烷基-Het、-C₀–C₆烷基-C₃–C₇环烷基、-C₀–C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀–C₆烷基-C(0)SR¹²、-C₀–C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀–C₆烷基-COR¹⁵、-C₀–C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀–C₆烷基-SR¹²、-C₀–C₆烷基-OR¹²、-C₀–C₆烷基-SO₃H、-C₀–C₆烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀–C₆烷基-SO₂R¹²、-C₀–C₆烷基-SOR¹⁵、-C₀–C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀–C₆烷基-OC(0)NR¹³R¹⁴、-C₀–C₆烷基-OC(0)OR¹⁵、-C₀–C₆烷基-NR¹³C(0)OR¹⁵、-C₀–C₆烷基-NR¹³C(0)NR¹³R¹⁴和-C₀–C₆烷基-NR¹³COR¹⁵，其中所述C₁–C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

各R⁴和R⁵独立地选自H、卤基、C₁–C₆烷基、-C₀–C₆烷基-Het、-C₀–C₆烷基-Ar和-C₀–C₆烷基-C₃–C₇环烷基；

R⁶和R⁷各自独立地选自H、卤基、C₁–C₆烷基、-C₀–C₆烷基-Het、-C₀–C₆烷基-Ar和-C₀–C₆烷基-C₃–C₇环烷基；

R⁸和R⁹各自独立地选自H、卤基、C₁–C₆烷基、-C₀–C₆烷基-Het、-C₀–C₆烷基-Ar和-C₀–C₆烷基-C₃–C₇环烷基；

R¹⁰和R¹¹各自独立地选自H、C₁–C₁₂烷基、C₃–C₁₂烯基、C₃–C₁₂炔基、-C₀–C₈烷基-Ar、-C₀–C₈烷基-Het、-C₀–C₈烷基-C₃–C₇环烷基、-C₀–C₈烷基-C₃–C₇环烷基、-C₀–C₈烷基-0–Ar、-C₀–C₈烷基-0–Het、-C₀–C₈烷基-0–C₃–C₇环烷基、-C₀–C₈烷基-S(0)_x–C₀–C₆烷基、-C₀–C₈烷基-S(0)_x–Ar、-C₀–C₈烷基-S(0)_x–Het、-C₀–C₈烷基-S(0)_x–C₃–C₇环烷基、-C₀–C₈烷基-N(C₁–C₄烷基)–Ar、-C₀–C₈烷基-N(C₁–C₄烷基)–Het、-C₀–C₈烷基-N(C₁–C₄烷基)–C₃–C₇环烷基、-C₀–C₈烷基-Ar、-C₀–C₈烷基-Het和-C₀–C₈烷基-C₃–C₇环烷基，其中x为0、1或2，或R¹⁰和R¹¹与其所连接的氮一起形成4–7元杂环，其任选含有一个或多个选自N、O和S的额外杂原子，其中所述C₁–C₁₂烷基、C₃–C₁₂烯基或C₃–C₁₂炔基任选被一个或多个独立地选自以下基团的取代基取代：卤基、-OH、-SH、-NH₂、-NH(未被取代的C₁–C₆烷基)、-N(未被取代的C₁–C₆烷基)(未被取代的C₁–C₆烷基)、未被取代的-OC₁–C₆烷基、-CO₂H、-CO₂(未被取代的C₁–C₆烷基)、-

CONH₂、-CONH(未被取代的C₁—C₆烷基)、-CON(未被取代的C₁—C₆烷基)(未被取代的C₁—C₆烷基)、-SO₃H、-SO₂NH₂、-SO₂NH(未被取代的C₁—C₆烷基)和-SO₂N(未被取代的C₁—C₆烷基)(未被取代的C₁—C₆烷基)；

R¹²选自H、C₁—C₆烷基、C₃—C₆烯基、C₃—C₆炔基、-C₀—C₆烷基—Ar、-C₀—C₆烷基—Het和-C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基；

各R¹³和各R¹⁴独立地选自H、C₁—C₆烷基、C₃—C₆烯基、C₃—C₆炔基、-C₀—C₆烷基—Ar、-C₀—C₆烷基—Het和-C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基，或R¹³和R¹⁴与其所连接的氮一起形成4—7元杂环，其任选含有一个或多个选自N、O和S的额外杂原子；并且

R¹⁵选自C₁—C₆烷基、C₃—C₆烯基、C₃—C₆炔基、-C₀—C₆烷基—Ar、-C₀—C₆烷基—Het和-C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基；及

亲脂性媒介物，其包含至少一种亲脂性赋形剂，所述式II的化合物或其药学上可接受的盐可溶于其中，

其中所述亲脂性媒介物包含至少一种脂质赋形剂和至少一种表面活性剂。

50. 如权利要求47—49中任一项所述的制剂，其中所述至少一种亲脂性赋形剂包括脂质赋形剂。

51. 如权利要求47、48和50中任一项所述的制剂，其中所述至少一种亲脂性赋形剂包括表面活性剂。

52. 如权利要求47、48、50和51中任一项所述的制剂，其中所述亲脂性媒介物包含至少一种脂质赋形剂和至少一种表面活性剂。

53. 如权利要求47—52中任一项所述的制剂，其中亲脂性媒介物含量为所述制剂的总重量的至少60重量%、至少约70重量%、或至少约80重量%。

54. 如权利要求47—53中任一项所述的制剂，其还包含缓冲剂。

55. 如权利要求54中任一项所述的制剂，其中所述缓冲剂是弱碱。

56. 如权利要求55所述的制剂，其中所述弱碱是脂质可溶性或部分可溶性羧酸盐。

57. 如权利要求56所述的制剂，其中所述脂质可溶性羧酸盐是选自由以下组成的组的至少一种：辛酸、癸酸、月桂酸、硬脂酸、肉豆蔻脑酸、亚油酸、亚麻酸、花生四烯酸、二十烯酸、棕榈油酸、十六碳烯酸、油酸、反油酸和/或十八碳烯酸的钠、钾、镁和/或钙盐。

58. 如权利要求47—57中任一项所述的制剂，其包含油酸钠。

59. 如权利要求56或57所述的制剂，其中脂质可溶性羧酸盐含量相对于所述式II的化合物或其药学上可接受的盐为约1.1摩尔当量至约3摩尔当量。

60. 如权利要求58所述的制剂，其中油酸钠含量相对于所述式II的化合物或其药学上可接受的盐为至少约1.1摩尔当量。

61. 如权利要求47—60中任一项所述的制剂，其中所述制剂的pH为约pH 5至约pH 7。

62. 如权利要求47—61中任一项所述的制剂，其中所述亲脂性媒介物的脂质赋形剂含量为约40重量%至约80重量%。

63. 如权利要求47—62中任一项所述的制剂，其中所述脂质赋形剂包括甘油单酯、甘油二酯和/或甘油三酯。

64. 如权利要求47—63中任一项所述的制剂，其中所述脂质赋形剂包括至少一种甘油亚油酸酯。

65. 如权利要求47-64中任一项所述的制剂,其中所述亲脂性媒介物的表面活性剂含量为约20重量%至约60重量%。

66. 如权利要求47-65中任一项所述的制剂,其中所述亲脂性媒介物的表面活性剂含量为约80重量%至约100重量%。

67. 如权利要求47-66中任一项所述的制剂,其中所述表面活性剂包括至少一种月桂酰基聚乙二醇-32甘油酯。

68. 如权利要求47-67中任一项所述的制剂,其还包含稳定剂。

69. 如权利要求68所述的制剂,其中所述稳定剂是抗氧化剂。

70. 如权利要求69所述的制剂,其中所述抗氧化剂是以下至少一种:柠檬酸钠、BHT(丁基化羟基甲苯)和BHA(丁基化羟基茴香醚)。

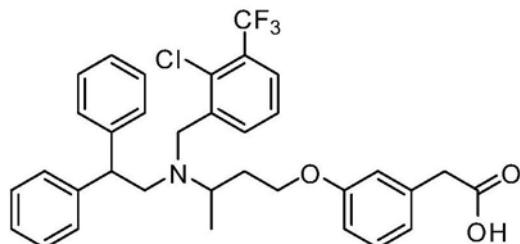
71. 如权利要求68所述的制剂,其中所述稳定剂是以下至少一种:维生素E-TPGS(D- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯)和EDTA(乙二胺四乙酸)。

72. 如权利要求47-71中任一项所述的制剂,其中所述式II的化合物是盐酸盐。

73. 如权利要求47-71中任一项所述的制剂,其中所述式II的化合物是脂肪酸羧酸盐。

74. 如权利要求47-71或73中任一项所述的制剂,其中所述式II的化合物是油酸盐。

75. 如权利要求47-70中任一项所述的制剂,其中所述式II的化合物包括化合物(I):



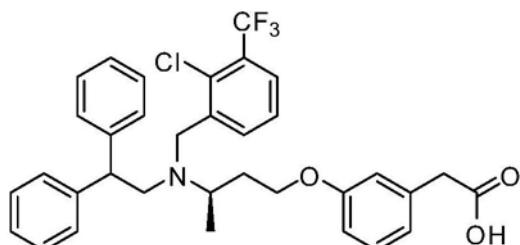
或其药学上可接受的盐。

76. 如权利要求75所述的制剂,其中所述式II的化合物包括所述化合物(I)的盐酸盐。

77. 如权利要求75所述的制剂,其中所述式II的化合物包括所述化合物(I)的脂肪酸羧酸盐。

78. 如权利要求77所述的制剂,其中所述式II的化合物包括化合物(I)的油酸盐。

79. 如权利要求47-71中任一项所述的制剂,其中所述式II的化合物包括化合物(II):



或其药学上可接受的盐。

80. 如权利要求79所述的制剂,其中所述式II的化合物包括所述化合物(II)的盐酸盐。

81. 如权利要求79所述的制剂,其中所述式II的化合物包括所述化合物(II)的脂肪酸羧酸盐。

82. 如权利要求81所述的制剂,其中所述式II的化合物包括所述化合物(II)的油酸盐。

83. 如权利要求79-82中任一项所述的制剂,其包含约10mg至约200mg、约10mg至约

100mg、或约10mg至约40mg的所述化合物(II)或其药学上可接受的盐。

84. 如权利要求83所述的制剂,其中:

所述亲脂性媒介物的脂质赋形剂含量为约40重量%至约80重量%;

所述亲脂性媒介物的表面活性剂含量为约20重量%至约60重量%;并且

所述制剂的约2重量%至所述制剂的约10重量%是脂质可溶性羧酸盐。

85. 如权利要求84所述的制剂,其包含约10mg至约40mg的所述化合物(II)或其药学上可接受的盐。

86. 如权利要求83或84所述的制剂,其还包含:

约0.1重量%至约1重量%EDTA;和/或

约0.1重量%至约1重量%柠檬酸钠。

87. 如权利要求83-86中任一项所述的制剂,其中所述脂质赋形剂包括至少一种甘油亚油酸酯。

88. 如权利要求85-87中任一项所述的制剂,其中所述表面活性剂包括至少一种月桂酰基聚乙二醇-32甘油酯。

89. 如权利要求83-88中任一项所述的制剂,其中所述脂质可溶性羧酸盐是油酸钠。

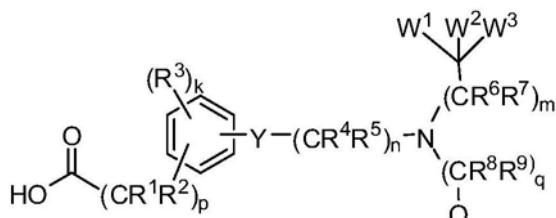
90. 如权利要求47-89中任一项所述的制剂,其中所述式II的化合物或其药学上可接受的盐溶于所述亲脂性媒介物中。

91. 如权利要求47-90中任一项所述的制剂,其是自乳化的。

92. 如权利要求47-91中任一项所述的制剂,其中所述制剂是半固体悬浮液。

93. 一种制剂,其通过包括以下步骤的方法产生:

将包含至少一种亲脂性赋形剂的亲脂性媒介物与式II的化合物:



II,

或其药学上可接受的盐混合,

其中:

Y选自-O-、-S-、-N(R¹²)-和-C(R⁴)(R⁵)-;

W¹选自C₁-C₆烷基、C₀-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、芳基和Het,其中所述C₁-C₈烷基、C₃-C₈环烷基、Ar和Het任选未被取代或被一个或多个独立地选自以下的基团取代:卤基、氰基、硝基、C₁-C₆烷基、C₃-C₆烯基、C₃-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-C(0)SR¹²、-C₀-C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-C₀-C₆烷基-0R¹²、-C₀-C₆烷基-SO₃H、-C₀-C₆烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-SOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OC(0)NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-OC(0)OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C(0)OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C(0)NR¹³R¹⁴和-C₀-C₆烷基-NR¹³COR¹⁵,其中所述C₁-C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代;

W^2 选自H、卤基、C₁—C₆烷基、C₂—C₆烯基、C₂—C₆炔基、—C₀—C₆烷基—NR¹³R¹⁴、—C₀—C₆烷基—SR¹²、—C₀—C₆烷基—OR¹²、—C₀—C₆烷基CO₂R¹²、—C₀—C₆烷基—C(O)SR¹²、—C₀—C₆烷基CONR¹³R¹⁴、—C₀—C₆烷基—COR¹⁵、—C₀—C₆烷基OCOR¹⁵、—C₀—C₆烷基—OCONR¹³R¹⁴、—C₀—C₆烷基—NR¹³CONR¹³R¹⁴、—C₀—C₆烷基—NR¹³COR¹⁵、—C₀—C₆烷基—Het、—C₀—C₆烷基—Ar和—C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基，其中所述C₁—C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代，且其中所述—C₀—C₆烷基—Het、—C₀—C₆烷基—Ar和—C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基的C₃—C₇环烷基、Ar和Het部分任选未被取代或被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤基、氰基、硝基、C₁—C₆烷基、C₃—C₆烯基、C₃—C₆炔基、—C₀—C₆烷基—CO₂R¹²、—C₀—C₆烷基—C(O)SR¹²、—C₀—C₆烷基—CONR¹³R¹⁴、—C₀—C₆烷基—COR¹⁵、—C₀—C₆烷基—NR¹³R¹⁴、—C₀—C₆烷基—SR¹²、—C₀—C₆烷基—OR¹²、—C₀—C₆烷基—SO₃H、—C₀—C₆烷基—SO₂NR¹³R¹⁴、—C₀—C₆烷基—SO₂R¹²、—C₀—C₆烷基—SOR¹⁵、—C₀—C₆烷基—OCOR¹⁵、—C₀—C₆烷基—OC(O)NR¹³R¹⁴、—C₀—C₆烷基—OC(O)OR¹⁵、—C₀—C₆烷基—NR¹³C(O)OR¹⁵、—C₀—C₆烷基—NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴和—C₀—C₆烷基—NR¹³COR¹⁵，其中所述C₁—C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

W^3 选自由以下组成的组：H、卤基、C₁—C₆烷基、—C₀—C₆烷基—NR¹³R¹⁴、—C₀—C₆烷基—SR¹²、—C₀—C₆烷基—OR¹²、—C₀—C₆烷基—CO₂R¹²、—C₀—C₆烷基—C(O)SR¹²、—C₀—C₆烷基—CONR¹³R¹⁴、—C₀—C₆烷基—COR¹⁵、—C₀—C₆烷基—OCOR¹⁵、—C₀—C₆烷基—OCONR¹³R¹⁴、—C₀—C₆烷基—NR¹³CONR¹³R¹⁴、—C₀—C₆烷基—NR¹³COR¹⁵、—C₀—C₆烷基—Het、—C₁—C₆烷基—Ar和—C₁—C₆烷基—C₃—C₇环烷基，其中所述C₁—C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

Q 选自C₃—C₈环烷基、Ar和Het；其中所述C₃—C₈环烷基、Ar和Het任选未被取代或被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤基、氰基、硝基、C₁—C₆烷基、C₃—C₆烯基、C₃—C₆炔基、—C₀—C₆烷基—CO₂R¹²、—C₀—C₆烷基—C(O)SR¹²、—C₀—C₆烷基—CONR¹³R¹⁴、—C₀—C₆烷基—COR¹⁵、—C₀—C₆烷基—NR¹³R¹⁴、—C₀—C₆烷基—SR¹²、—C₀—C₆烷基—OR¹²、—C₀—C₆烷基—SO₃H、—C₀—C₆烷基—SO₂NR¹³R¹⁴、—C₀—C₆烷基—SO₂R¹²、—C₀—C₆烷基—SOR¹⁵、—C₀—C₆烷基—OCOR¹⁵、—C₀—C₆烷基—OC(O)NR¹³R¹⁴、—C₀—C₆烷基—OC(O)OR¹⁵、—C₀—C₆烷基—NR¹³C(O)OR¹⁵、—C₀—C₆烷基—NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴和—C₀—C₆烷基—NR¹³COR¹⁵，其中所述C₁—C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

p为0—8；

n为2—8；

m为0或1；

q为0或1；

各R¹和R²独立地选自H、卤基、C₁—C₆烷基、C₃—C₆烯基、C₃—C₆炔基、—C₀—C₆烷基—NR¹³R¹⁴、—C₀—C₆烷基—OR¹²、—C₀—C₆烷基—SR¹²、—C₁—C₆烷基—Het、—C₁—C₆烷基—Ar和—C₁—C₆烷基—C₃—C₇环烷基，或R¹和R²与其所连接的碳一起形成3—5元碳环或杂环，其中所述杂环含有一个或多个选自N、O和S的杂原子，其中所述C₁—C₆烷基中的任一个任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

各R³是相同或不同的且独立地选自卤基、氰基、硝基、C₁—C₆烷基、C₃—C₆烯基、C₃—C₆炔基、—C₀—C₆烷基—Ar、—C₀—C₆烷基—Het、—C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基、—C₀—C₆烷基—CO₂R¹²、—C₀—C₆烷基—C(O)SR¹²、—C₀—C₆烷基—CONR¹³R¹⁴、—C₀—C₆烷基—COR¹⁵、—C₀—C₆烷基—NR¹³R¹⁴、—C₀—C₆烷基—SR¹²、—C₀—C₆烷基—OR¹²、—C₀—C₆烷基—SO₃H、—C₀—C₆烷基—SO₂NR¹³R¹⁴、—C₀—C₆烷基—SO₂R¹²、—C₀—C₆烷基—SOR¹⁵、—C₀—C₆烷基—OCOR¹⁵、—C₀—C₆烷基—OC(O)NR¹³R¹⁴、—C₀—C₆烷基—OC(O)OR¹⁵、—C₀—C₆烷基—NR¹³C(O)OR¹⁵、—C₀—C₆烷基—NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴和—C₀—C₆烷基—NR¹³COR¹⁵，其中所述C₁—C₆烷基任选未被取代

或被一个或多个卤基取代基取代；

各R⁴和R⁵独立地选自H、卤基、C₁—C₆烷基、-C₀—C₆烷基—Het、-C₀—C₆烷基—Ar和-C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基；

R⁶和R⁷各自独立地选自H、卤基、C₁—C₆烷基、-C₀—C₆烷基—Het、-C₀—C₆烷基—Ar和-C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基；

R⁸和R⁹各自独立地选自H、卤基、C₁—C₆烷基、-C₀—C₆烷基—Het、-C₀—C₆烷基—Ar和-C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基；

R¹⁰和R¹¹各自独立地选自H、C₁—C₁₂烷基、C₃—C₁₂烯基、C₃—C₁₂炔基、-C₀—C₈烷基—Ar、-C₀—C₈烷基—Het、-C₀—C₈烷基—C₃—C₇环烷基、-C₀—C₈烷基—0—Ar、-C₀—C₈烷基—0—Het、-C₀—C₈烷基—0—C₃—C₇环烷基、-C₀—C₈烷基—S(0)_x—C₀—C₆烷基、-C₀—C₈烷基—S(0)_x—Ar、-C₀—C₈烷基—S(0)_x—Het、-C₀—C₈烷基—S(0)_x—C₃—C₇环烷基、-C₀—C₈烷基—NH—Ar、-C₀—C₈烷基—NH—Het、-C₀—C₈烷基—NH—C₃—C₇环烷基、-C₀—C₈烷基—N(C₁—C₄烷基)—Ar、-C₀—C₈烷基—N(C₁—C₄烷基)—Het、-C₀—C₈烷基—N(C₁—C₄烷基—C₃—C₇环烷基、-C₀—C₈烷基—Ar、-C₀—C₈烷基—Het和-C₀—C₈烷基—C₃—C₇环烷基，其中x为0、1或2，或R¹⁰和R¹¹与其所连接的氮一起形成4—7元杂环，其任选含有一个或多个选自N、O和S的额外杂原子，其中所述C₁—C₁₂烷基、C₃—C₁₂烯基或C₃—C₁₂炔基任选被一个或多个独立地选自以下基团的取代基取代：卤基、-OH、-SH、-NH₂、-NH(未被取代的C₁—C₆烷基)、-N(未被取代的C₁—C₆烷基)(未被取代的C₁—C₆烷基)、未被取代的-OC₁—C₆烷基、-CO₂H、-CO₂(未被取代的C₁—C₆烷基)、-CONH₂、-CONH(未被取代的C₁—C₆烷基)、-CON(未被取代的C₁—C₆烷基)(未被取代的C₁—C₆烷基)、-SO₃H、-SO₂NH₂、-SO₂NH(未被取代的C₁—C₆烷基)和-SO₂N(未被取代的C₁—C₆烷基)(未被取代的C₁—C₆烷基)；

R¹²选自H、C₁—C₆烷基、C₃—C₆烯基、C₃—C₆炔基、-C₀—C₆烷基—Ar、-C₀—C₆烷基—Het和-C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基；

各R¹³和各R¹⁴独立地选自H、C₁—C₆烷基、C₃—C₆烯基、C₃—C₆炔基、-C₀—C₆烷基—Ar、-C₀—C₆烷基—Het和-C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基，或R¹³和R¹⁴与其所连接的氮一起形成4—7元杂环，其任选含有一个或多个选自N、O和S的额外杂原子；并且

R¹⁵选自C₁—C₆烷基、C₃—C₆烯基、C₃—C₆炔基、-C₀—C₆烷基—Ar、-C₀—C₆烷基—Het和-C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基。

94. 如权利要求93所述的制剂，其中所述方法包括将所述式II的化合物或其药学上可接受的盐溶于所述亲脂性媒介物中。

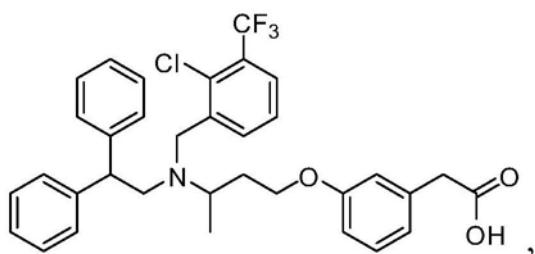
95. 如权利要求93或94所述的制剂，其中所述方法还包括添加脂肪酸的钠盐。

96. 如权利要求95所述的制剂，其中将所述脂肪酸的钠盐在所述式II的化合物或其药学上可接受的盐之前添加到所述亲脂性媒介物中。

97. 如权利要求95或96所述的制剂，其中在添加所述脂肪酸的钠盐后，氯化钠沉淀。

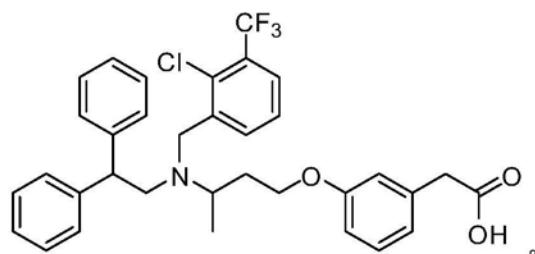
98. 如权利要求93—97中任一项所述的制剂，其中所述方法还包括添加稳定剂。

99. 如权利要求93—98中任一项所述的制剂，其中所述化合物是：



或其药学上可接受的盐。

100. 如权利要求93-99中任一项所述的制剂,其中所述化合物是以下式的盐酸盐:



101. 如权利要求93-100中任一项所述的制剂,其中所述亲脂性媒介物包括至少一种甘油亚油酸酯。

102. 如权利要求93-101中任一项所述的制剂,其中所述亲脂性媒介物包括至少一种月桂酰基聚乙二醇-32甘油酯。

103. 如权利要求93-101中任一项所述的制剂,其中所述稳定剂包括EDTA和/或柠檬酸钠。

104. 一种胶囊,其含有根据权利要求47-103中任一项所述的制剂。

105. 如权利要求104所述的胶囊,其中所述胶囊是明胶胶囊。

106. 如权利要求105所述的胶囊,其中所述明胶胶囊是硬明胶胶囊或软明胶胶囊。

107. 如权利要求104所述的胶囊,其是HPMC(羟丙基甲基纤维素)胶囊。

108. 如权利要求104所述的胶囊,其是非明胶软壳胶囊。

109. 一种治疗方法,其包括施用根据权利要求47-103中任一项所述的制剂或根据权利要求104-108中任一项所述的胶囊。

110. 如权利要求47-103中任一项所述的制剂或根据权利要求104-108中任一项所述的胶囊用于治疗癌症的用途。

111. 如权利要求110所述的用途,其中所述癌症是卵巢癌、乳腺癌、肺癌、成胶质细胞瘤、黑素瘤、膀胱癌、头颈癌、肾细胞癌、结肠直肠癌、淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤、肝细胞癌、高级别神经内分泌肿瘤和/或小细胞癌,如肺癌。

112. 根据权利要求47-103所述的制剂或根据权利要求104-108所述的胶囊,其包含所述化合物(II)或其药学上可接受的盐,其用于治疗癌症或用于制备用于治疗癌症的剂型。

113. 根据权利要求47-103所述的制剂或根据权利要求104-108所述的胶囊,其包含化合物(II)或其药学上可接受的盐,其用于治疗卵巢癌、乳腺癌、肺癌、成胶质细胞瘤、黑素瘤、膀胱癌、头颈癌、肾细胞癌、结肠直肠癌、淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤、肝细胞癌、高级别神经内分泌肿瘤和/或小细胞癌,如肺癌;或用于制备用于治疗以下疾病的剂型:卵巢癌、乳腺癌、肺癌、成胶质细胞瘤、黑素瘤、膀胱癌、头颈癌、肾细胞癌、结肠直肠癌、淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤、肝细胞癌、高级别神经内分泌肿瘤和/或小细胞癌,如肺癌。

具有改善的稳定性的制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2017年3月3日提交的临时申请号62/466,955的权益,该申请以引用的方式整体并入本文。

发明领域

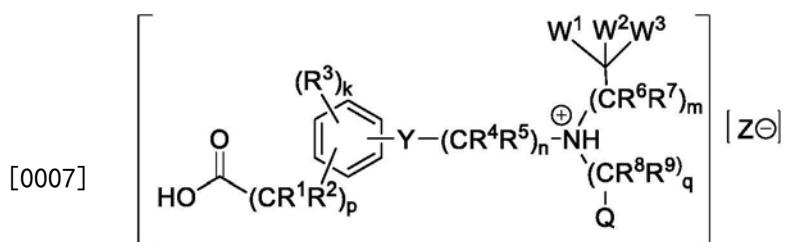
[0003] 本发明涉及具有改善的稳定性的制剂。

[0004] 发明背景

[0005] 肝脏X受体(LXR)是核受体转录因子。已经发现LXR调节剂适用于治疗包括癌症在内的多种疾病。需要提供具有改善的稳定性的含有这类化合物的制剂。

发明内容

[0006] 本发明的一方面涉及式I的药学上可接受的盐:



I,

[0008] 其中:

[0009] $Z\Theta$ 是脂肪酸羧酸盐;

[0010] Y 选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{12})-$ 和 $-C(R^4)(R^5)-$;

[0011] W^1 选自 C_1-C_6 烷基、 C_0-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、芳基和Het,其中所述 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 环烷基、Ar和Het任选未被取代或被一个或多个独立地选自以下的基团取代:卤基、氰基、硝基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 $-C_0-C_6$ 烷基 $-CO_2R^{12}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)SR^{12}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $-CONR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $-COR^{15}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $-SR^{12}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $-OR^{12}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $-SO_3H$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $-SO_2R^{12}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $-SOR^{15}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $-OCOR^{15}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $-OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $-OC(O)OR^{15}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{13}C(O)OR^{15}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 和 $-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{13}COR^{15}$,其中所述 C_1-C_6 烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代;

[0012] W^2 选自H、卤基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 $-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $-SR^{12}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $-OR^{12}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 CO_2R^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)SR^{12}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $CONR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $-COR^{15}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OCOR^{15}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $-OCONR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{13}CONR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{13}COR^{15}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $-Het$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $-Ar$ 和 $-C_0-C_6$ 烷基 $-C_3-C_7$ 环烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代,且其中所述 $-C_0-C_6$ 烷基 $-Het$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $-Ar$ 和 $-C_0-C_6$ 烷基 $-C_3-C_7$ 环烷基的 C_3-C_7 环烷基、Ar和Het部分任选未被取代或被一个或多

个独立地选自以下的基团取代：卤基、氰基、硝基、C₁—C₆烷基、C₃—C₆烯基、C₃—C₆炔基、—C₀—C₆烷基—CO₂R¹²、—C₀—C₆烷基—C(0)SR¹²、—C₀—C₆烷基—CONR¹³R¹⁴、—C₀—C₆烷基—COR¹⁵、—C₀—C₆烷基—NR¹³R¹⁴、—C₀—C₆烷基—SR¹²、—C₀—C₆烷基—OR¹²、—C₀—C₆烷基—SO₃H、—C₀—C₆烷基—SO₂NR¹³R¹⁴、—C₀—C₆烷基—SO₂R¹²、—C₀—C₆烷基—SOR¹⁵、—C₀—C₆烷基—OCOR¹⁵、—C₀—C₆烷基—OC(0)NR¹³R¹⁴、—C₀—C₆烷基—OC(0)OR¹⁵、—C₀—C₆烷基—NR¹³C(0)OR¹⁵、—C₀—C₆烷基—NR¹³C(0)NR¹³R¹⁴和—C₀—C₆烷基—NR¹³COR¹⁵，其中所述C₁—C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

[0013] W³选自由以下组成的组：H、卤基、C₁—C₆烷基、—C₀—C₆烷基—NR¹³R¹⁴、—C₀—C₆烷基—SR¹²、—C₀—C₆烷基—OR¹²、—C₀—C₆烷基—CO₂R¹²、—C₀—C₆烷基—C(0)SR¹²、—C₀—C₆烷基—CONR¹³R¹⁴、—C₀—C₆烷基—COR¹⁵、—C₀—C₆烷基—OCOR¹⁵、—C₀—C₆烷基—OCONR¹³R¹⁴、—C₀—C₆烷基—NR¹³CONR¹³R¹⁴、—C₀—C₆烷基—NR¹³COR¹⁵、—C₀—C₆烷基—Het、—C₁—C₆烷基—Ar和—C₁—C₆烷基—C₃—C₇环烷基，其中所述C₁—C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

[0014] Q选自C₃—C₈环烷基、Ar和Het；其中所述C₃—C₈环烷基、Ar和Het任选未被取代或被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤基、氰基、硝基、C₁—C₆烷基、C₃—C₆烯基、C₃—C₆炔基、—C₀—C₆烷基CO₂R¹²、—C₀—C₆烷基—C(0)SR¹²、—C₀—C₆烷基—CONR¹³R¹⁴、—C₀—C₆烷基—COR¹⁵、—C₀—C₆烷基—NR¹³R¹⁴、—C₀—C₆烷基—SR¹²、—C₀—C₆烷基—OR¹²、—C₀—C₆烷基—SO₃H、—C₀—C₆烷基—SO₂NR¹³R¹⁴、—C₀—C₆烷基—SO₂R¹²、—C₀—C₆烷基—SOR¹⁵、—C₀—C₆烷基—OCOR¹⁵、—C₀—C₆烷基—OC(0)NR¹³R¹⁴、—C₀—C₆烷基—OC(0)OR¹⁵、—C₀—C₆烷基—NR¹³C(0)OR¹⁵、—C₀—C₆烷基—NR¹³C(0)NR¹³R¹⁴和—C₀—C₆烷基—NR¹³COR¹⁵，其中所述C₁—C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

[0015] p为0—8；

[0016] n为2—8；

[0017] m为0或1；

[0018] q为0或1；

[0019] 各R¹和R²独立地选自H、卤基、C₁—C₆烷基、C₃—C₆烯基、C₃—C₆炔基、—C₀—C₆烷基—NR¹³R¹⁴、—C₀—C₆烷基—OR¹²、—C₀—C₆烷基—SR¹²、—C₁—C₆烷基—Het、—C₁—C₆烷基—Ar和—C₁—C₆烷基—C₃—C₇环烷基，或R¹和R²与其所连接的碳一起形成3—5元碳环或杂环，其中所述杂环含有一个或多个选自N、O和S的杂原子，其中所述C₁—C₆烷基中的任一个任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

[0020] 各R³是相同或不同的且独立地选自卤基、氰基、硝基、C₁—C₆烷基、C₃—C₆烯基、C₃—C₆炔基、—C₀—C₆烷基—Ar、—C₀—C₆烷基—Het、—C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基、—C₀—C₆烷基—CO₂R¹²、—C₀—C₆烷基—C(0)SR¹²、—C₀—C₆烷基—CONR¹³R¹⁴、—C₀—C₆烷基—COR¹⁵、—C₀—C₆烷基—NR¹³R¹⁴、—C₀—C₆烷基—SR¹²、—C₀—C₆烷基—OR¹²、—C₀—C₆烷基—SO₃H、—C₀—C₆烷基—SO₂NR¹³R¹⁴、—C₀—C₆烷基—SO₂R¹²、—C₀—C₆烷基—SOR¹⁵、—C₀—C₆烷基—OCOR¹⁵、—C₀—C₆烷基—OC(0)NR¹³R¹⁴、—C₀—C₆烷基—OC(0)OR¹⁵、—C₀—C₆烷基—NR¹³C(0)OR¹⁵、—C₀—C₆烷基—NR¹³C(0)NR¹³R¹⁴和—C₀—C₆烷基—NR¹³COR¹⁵，其中所述C₁—C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

[0021] 各R⁴和R⁵独立地选自H、卤基、C₁—C₆烷基、—C₀—C₆烷基—Het、—C₀—C₆烷基—Ar和—C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基；R⁶和R⁷各自独立地选自H、卤基、C₁—C₆烷基、—C₀—C₆烷基—Het、—C₀—C₆烷基—Ar和—C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基；

[0022] R⁸和R⁹各自独立地选自H、卤基、C₁—C₆烷基、—C₀—C₆烷基—Het、—C₀—C₆烷基—Ar和—C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基；

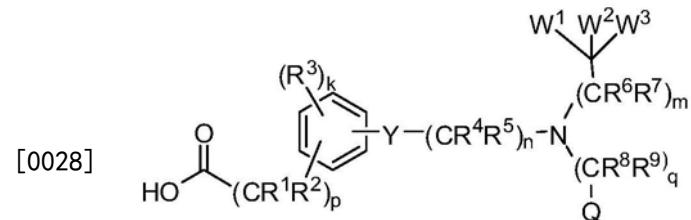
[0023] R^{10} 和 R^{11} 各自独立地选自H、 C_1-C_{12} 烷基、 C_3-C_{12} 烯基、 C_3-C_{12} 炔基、 $-C_0-C_8$ 烷基-Ar、 $-C_0-C_8$ 烷基-Het、 $-C_0-C_8$ 烷基- C_3-C_7 环烷基、 $-C_0-C_8$ 烷基-0-Ar、 $-C_0-C_8$ 烷基-0-Het、 $-C_0-C_8$ 烷基-0- C_3-C_7 环烷基、 $-C_0-C_8$ 烷基-S(0)_x- C_0-C_6 烷基、 $-C_0-C_8$ 烷基-S(0)_x-Ar、 $-C_0-C_8$ 烷基-S(0)_x-Het、 $-C_0-C_8$ 烷基-S(0)_x- C_3-C_7 环烷基、 $-C_0-C_8$ 烷基-NH-Ar、 $-C_0-C_8$ 烷基-NH-Het、 $-C_0-C_8$ 烷基-NH- C_3-C_7 环烷基、 $-C_0-C_8$ 烷基-N(C₁-C₄烷基)-Ar、 $-C_0-C_8$ 烷基-N(C₁-C₄烷基)-Het、 $-C_0-C_8$ 烷基-N(C₁-C₄烷基)- C_3-C_7 环烷基，其中x为0、1或2，或 R^{10} 和 R^{11} 与其所连接的氮一起形成4-7元杂环，其任选含有一个或多个选自N、O和S的额外杂原子，其中所述 C_1-C_{12} 烷基、 C_3-C_{12} 烯基或 C_3-C_{12} 炔基任选被一个或多个独立地选自以下基团的取代基取代：卤基、-OH、-SH、-NH₂、-NH(未被取代的 C_1-C_6 烷基)、-N(未被取代的 C_1-C_6 烷基)(未被取代的 C_1-C_6 烷基)、未被取代的-OC₁-C₆烷基、-CO₂H、-CO₂(未被取代的 C_1-C_6 烷基)、-CONH₂、-CONH(未被取代的 C_1-C_6 烷基)、-CON(未被取代的 C_1-C_6 烷基)(未被取代的 C_1-C_6 烷基)、-SO₃H、-SO₂NH₂、-SO₂NH(未被取代的 C_1-C_6 烷基)和-SO₂N(未被取代的 C_1-C_6 烷基)(未被取代的 C_1-C_6 烷基)；

[0024] R^{12} 选自H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 $-C_0-C_6$ 烷基-Ar、 $-C_0-C_6$ 烷基-Het和 $-C_0-C_6$ 烷基- C_3-C_7 环烷基；

[0025] 各 R^{13} 和各 R^{14} 独立地选自H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 $-C_0-C_6$ 烷基-Ar、 $-C_0-C_6$ 烷基-Het和 $-C_0-C_6$ 烷基- C_3-C_7 环烷基，或 R^{13} 和 R^{14} 与其所连接的氮一起形成4-7元杂环，其任选含有一个或多个选自N、O和S的额外杂原子；并且

[0026] R^{15} 选自 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 $-C_0-C_6$ 烷基-Ar、 $-C_0-C_6$ 烷基-Het和 $-C_0-C_6$ 烷基- C_3-C_7 环烷基。

[0027] 本发明的另一方面涉及一种制剂，其包含式II的化合物：



II,

[0029] 或其药学上可接受的盐，

[0030] 其中：

[0031] Y选自-0-、-S-、-N(R¹²)-和-C(R⁴)(R⁵)-；

[0032] W^1 选自 C_1-C_6 烷基、 C_0-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、芳基和Het，其中所述 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 环烷基、Ar和Het任选未被取代或被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤基、氰基、硝基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 $-C_0-C_6$ 烷基-CO₂R¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-C(0)SR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-CONR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-COR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-SR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-OR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-SO₃H、 $-C_0-C_6$ 烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-SO₂R¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-SOR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-OCOR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-OC(0)NR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-OC(0)OR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³C(0)OR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³C(0)NR¹³R¹⁴和 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³COR¹⁵，其中所述 C_1-C_6 烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

[0033] W^2 选自H、卤基、C₁—C₆烷基、C₂—C₆烯基、C₂—C₆炔基、-C₀—C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基-SR¹²、-C₀—C₆烷基-OR¹²、-C₀—C₆烷基CO₂R¹²、-C₀—C₆烷基-C(0)SR¹²、-C₀—C₆烷基CONR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基-COR¹⁵、-C₀—C₆烷基OCOR¹⁵、-C₀—C₆烷基-OCONR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基-NR¹³CONR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基-NR¹³COR¹⁵、-C₀—C₆烷基-Het、-C₀—C₆烷基-Ar和-C₀—C₆烷基-C₃—C₇环烷基，其中所述C₁—C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代，且其中所述-C₀—C₆烷基-Het、-C₀—C₆烷基-Ar和-C₀—C₆烷基-C₃—C₇环烷基的C₃—C₇环烷基、Ar和Het部分任选未被取代或被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤基、氰基、硝基、C₁—C₆烷基、C₃—C₆烯基、C₃—C₆炔基、-C₀—C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀—C₆烷基-C(0)SR¹²、-C₀—C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基-COR¹⁵、-C₀—C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基-SR¹²、-C₀—C₆烷基-OR¹²、-C₀—C₆烷基-SO₃H、-C₀—C₆烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基-SO₂R¹²、-C₀—C₆烷基-SOR¹⁵、-C₀—C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀—C₆烷基-OC(0)NR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基-OC(0)OR¹⁵、-C₀—C₆烷基-NR¹³C(0)OR¹⁵、-C₀—C₆烷基-NR¹³C(0)NR¹³R¹⁴和-C₀—C₆烷基-NR¹³COR¹⁵，其中所述C₁—C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

[0034] W^3 选自由以下组成的组：H、卤基、C₁—C₆烷基、-C₀—C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基-SR¹²、-C₀—C₆烷基-OR¹²、-C₀—C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀—C₆烷基-C(0)SR¹²、-C₀—C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基-COR¹⁵、-C₀—C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀—C₆烷基-OCONR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基-NR¹³CONR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基-NR¹³COR¹⁵、-C₀—C₆烷基-Het、-C₁—C₆烷基-Ar和-C₁—C₆烷基-C₃—C₇环烷基，其中所述C₁—C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

[0035] Q选自C₃—C₈环烷基、Ar和Het；其中所述C₃—C₈环烷基、Ar和Het任选未被取代或被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤基、氰基、硝基、C₁—C₆烷基、C₃—C₆烯基、C₃—C₆炔基、-C₀—C₆烷基CO₂R¹²、-C₀—C₆烷基-C(0)SR¹²、-C₀—C₆烷基CONR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基-COR¹⁵、-C₀—C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基-SR¹²、-C₀—C₆烷基-OR¹²、-C₀—C₆烷基-SO₃H、-C₀—C₆烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基-SO₂R¹²、-C₀—C₆烷基-SOR¹⁵、-C₀—C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀—C₆烷基-OC(0)NR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基-OC(0)OR¹⁵、-C₀—C₆烷基-NR¹³C(0)OR¹⁵、-C₀—C₆烷基-NR¹³C(0)NR¹³R¹⁴和-C₀—C₆烷基-NR¹³COR¹⁵，其中所述C₁—C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

[0036] p为0—8；

[0037] n为2—8；

[0038] m为0或1；

[0039] q为0或1；

[0040] 各R¹和R²独立地选自H、卤基、C₁—C₆烷基、C₃—C₆烯基、C₃—C₆炔基、-C₀—C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基-OR¹²、-C₀—C₆烷基-SR¹²、-C₁—C₆烷基-Het、-C₁—C₆烷基-Ar和-C₁—C₆烷基-C₃—C₇环烷基，或R¹和R²与其所连接的碳一起形成3—5元碳环或杂环，其中所述杂环含有一个或多个选自N、O和S的杂原子，其中所述C₁—C₆烷基中的任一个任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；各R³是相同或不同的且独立地选自卤基、氰基、硝基、C₁—C₆烷基、C₃—C₆烯基、C₃—C₆炔基、-C₀—C₆烷基-Ar、-C₀—C₆烷基-Het、-C₀—C₆烷基-C₃—C₇环烷基、-C₀—C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀—C₆烷基-C(0)SR¹²、-C₀—C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基-COR¹⁵、-C₀—C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基-SR¹²、-C₀—C₆烷基-OR¹²、-C₀—C₆烷基-SO₃H、-C₀—C₆烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基-SO₂R¹²、-C₀—C₆烷基-SOR¹⁵、-C₀—C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀—C₆烷基-OC(0)NR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基-OC(0)OR¹⁵、-C₀—C₆烷基-NR¹³C(0)OR¹⁵、-C₀—C₆烷基-NR¹³C(0)NR¹³R¹⁴和-C₀—C₆烷基-NR¹³COR¹⁵，其中所述C₁—C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

[0041] 各R⁴和R⁵独立地选自H、卤基、C₁—C₆烷基、-C₀—C₆烷基—Het、-C₀—C₆烷基—Ar和-C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基；R⁶和R⁷各自独立地选自H、卤基、C₁—C₆烷基、-C₀—C₆烷基—Het、-C₀—C₆烷基—Ar和-C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基；

[0042] R⁸和R⁹各自独立地选自H、卤基、C₁—C₆烷基、-C₀—C₆烷基—Het、-C₀—C₆烷基—Ar和-C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基；

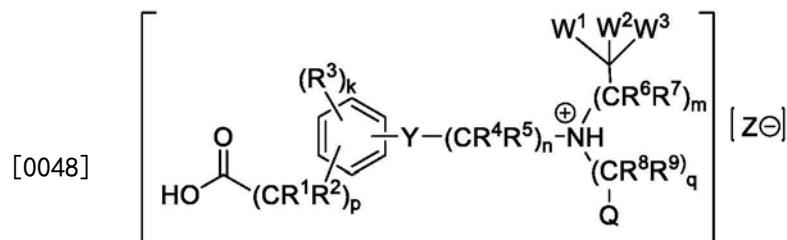
[0043] R¹⁰和R¹¹各自独立地选自H、C₁—C₁₂烷基、C₃—C₁₂烯基、C₃—C₁₂炔基、-C₀—C₈烷基—Ar、-C₀—C₈烷基—Het、-C₀—C₈烷基—C₃—C₇环烷基、-C₀—C₈烷基—0—Ar、-C₀—C₈烷基—0—Het、-C₀—C₈烷基—0—C₃—C₇环烷基、-C₀—C₈烷基—S(0)_x—C₀—C₆烷基、-C₀—C₈烷基—S(0)_x—Ar、-C₀—C₈烷基—S(0)_x—Het、-C₀—C₈烷基—S(0)_x—C₃—C₇环烷基、-C₀—C₈烷基—NH—Ar、-C₀—C₈烷基—NH—Het、-C₀—C₈烷基—NH—C₃—C₇环烷基、-C₀—C₈烷基—N(C₁—C₄烷基)—Ar、-C₀—C₈烷基—N(C₁—C₄烷基)—Het、-C₀—C₈烷基—N(C₁—C₄烷基)—C₃—C₇环烷基、-C₀—C₈烷基—Ar、-C₀—C₈烷基—Het和-C₀—C₈烷基—C₃—C₇环烷基，其中x为0、1或2，或R¹⁰和R¹¹与其所连接的氮一起形成4—7元杂环，其任选含有一个或多个选自N、O和S的额外杂原子，其中所述C₁—C₁₂烷基、C₃—C₁₂烯基或C₃—C₁₂炔基任选被一个或多个独立地选自以下基团的取代基取代：卤基、-OH、-SH、-NH₂、-NH(未被取代的C₁—C₆烷基)、-N(未被取代的C₁—C₆烷基)(未被取代的C₁—C₆烷基)、未被取代的-OC₁—C₆烷基、-CO₂H、-CO₂(未被取代的C₁—C₆烷基)、-CONH₂、-CONH(未被取代的C₁—C₆烷基)、-CON(未被取代的C₁—C₆烷基)(未被取代的C₁—C₆烷基)、-SO₃H、-SO₂NH₂、-SO₂NH(未被取代的C₁—C₆烷基)和-SO₂N(未被取代的C₁—C₆烷基)(未被取代的C₁—C₆烷基)；

[0044] R¹²选自H、C₁—C₆烷基、C₃—C₆烯基、C₃—C₆炔基、-C₀—C₆烷基—Ar、-C₀—C₆烷基—Het和-C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基；

[0045] 各R¹³和各R¹⁴独立地选自H、C₁—C₆烷基、C₃—C₆烯基、C₃—C₆炔基、-C₀—C₆烷基—Ar、-C₀—C₆烷基—Het和-C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基，或R¹³和R¹⁴与其所连接的氮一起形成4—7元杂环，其任选含有一个或多个选自N、O和S的额外杂原子；并且

[0046] R¹⁵选自C₁—C₆烷基、C₃—C₆烯基、C₃—C₆炔基、-C₀—C₆烷基—Ar、-C₀—C₆烷基—Het和-C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基，及亲脂性媒介物，其包含至少一种亲脂性赋形剂，式II的化合物或其药学上可接受的盐可溶于其中；其中所述制剂的pH为约pH 4至约pH 8。

[0047] 在本发明的一方面中，本发明特征是式I的药学上可接受的盐：



I,

[0049] 其中：

[0050] Z⁻是脂肪酸羧酸盐；

[0051] Y选自-O-、-S-、-N(R¹²)-和-C(R⁴)(R⁵)-；

[0052] W¹选自C₁—C₆烷基、C₀—C₆烷基、C₃—C₆环烷基、芳基和Het，其中所述C₁—C₆烷基、C₃—C₆环烷基、Ar和Het任选未被取代或被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤基、氰基、硝

基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 $-C_0-C_6$ 烷基- CO_2R^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基-C(0)SR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基- $CONR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基-COR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-SR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-OR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-SO₃H、 $-C_0-C_6$ 烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-SO₂R¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-SOR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-OCOR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-OC(0)NR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-OC(0)OR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³C(0)OR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³C(0)NR¹³R¹⁴和 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³COR¹⁵，其中所述 C_1-C_6 烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

[0053] W^2 选自H、卤基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-SR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-OR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-CO₂R¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-C(0)SR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-CONR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-COR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-OCOR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-OCONR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³CONR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³COR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-Het、 $-C_0-C_6$ 烷基-Ar和 $-C_0-C_6$ 烷基-C₃-C₇环烷基，其中所述 C_1-C_6 烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代，且其中所述 $-C_0-C_6$ 烷基-Het、 $-C_0-C_6$ 烷基-Ar和 $-C_0-C_6$ 烷基-C₃-C₇环烷基的C₃-C₇环烷基、Ar和Het部分任选未被取代或被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤基、氰基、硝基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 $-C_0-C_6$ 烷基-CO₂R¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-C(0)SR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-CONR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-COR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-SR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-OR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-SO₃H、 $-C_0-C_6$ 烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-SO₂R¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-SOR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-OCOR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-OC(0)NR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-OC(0)OR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³C(0)OR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³C(0)NR¹³R¹⁴和 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³COR¹⁵，其中所述 C_1-C_6 烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

[0054] W^3 选自由以下组成的组：H、卤基、 C_1-C_6 烷基、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-SR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-OR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-CO₂R¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-C(0)SR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-CONR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-COR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-OCOR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-OCONR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³CONR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³COR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-Het、 $-C_1-C_6$ 烷基-Ar和 $-C_1-C_6$ 烷基-C₃-C₇环烷基，其中所述 C_1-C_6 烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

[0055] Q选自C₃-C₈环烷基、Ar和Het；其中所述C₃-C₈环烷基、Ar和Het任选未被取代或被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤基、氰基、硝基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 $-C_0-C_6$ 烷基-CO₂R¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-C(0)SR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-CONR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-COR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-SR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-OR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-SO₃H、 $-C_0-C_6$ 烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-SO₂R¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-SOR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-OCOR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-OC(0)NR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-OC(0)OR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³C(0)OR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³C(0)NR¹³R¹⁴和 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³COR¹⁵，其中所述 C_1-C_6 烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

[0056] p为0-8；

[0057] n为2-8；

[0058] m为0或1；

[0059] q为0或1；

[0060] 各R¹和R²独立地选自H、卤基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-OR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-SR¹²、 $-C_1-C_6$ 烷基-Het、 $-C_1-C_6$ 烷基-Ar和 $-C_1-C_6$ 烷基-C₃-C₇环烷基，或R¹和R²与其所连接的碳一起形成3-5元碳环或杂环，其中所述杂环含有一个或多个选自N、O和S的杂原子，其中所述 C_1-C_6 烷基中的任一个任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

[0061] 各R³是相同或不同的且独立地选自卤基、氰基、硝基、C₁—C₆烷基、C₃—C₆烯基、C₃—C₆炔基、-C₀—C₆烷基—Ar、-C₀—C₆烷基—Het、-C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基、-C₀—C₆烷基—C₀—R¹²、-C₀—C₆烷基—C(0)SR¹²、-C₀—C₆烷基—CONR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基—COR¹⁵、-C₀—C₆烷基—NR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基—SR¹²、-C₀—C₆烷基—OR¹²、-C₀—C₆烷基—SO₃H、-C₀—C₆烷基—SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基—SO₂R¹²、-C₀—C₆烷基—SOR¹⁵、-C₀—C₆烷基—OCOR¹⁵、-C₀—C₆烷基—OC(0)NR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基—OC(0)OR¹⁵、-C₀—C₆烷基—NR¹³C(0)OR¹⁵、-C₀—C₆烷基—NR¹³C(0)NR¹³R¹⁴和-C₀—C₆烷基—NR¹³COR¹⁵，其中所述C₁—C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

[0062] 各R⁴和R⁵独立地选自H、卤基、C₁—C₆烷基、-C₀—C₆烷基—Het、-C₀—C₆烷基—Ar和-C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基；

[0063] R⁶和R⁷各自独立地选自H、卤基、C₁—C₆烷基、-C₀—C₆烷基—Het、-C₀—C₆烷基—Ar和-C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基；

[0064] R⁸和R⁹各自独立地选自H、卤基、C₁—C₆烷基、-C₀—C₆烷基—Het、-C₀—C₆烷基—Ar和-C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基；

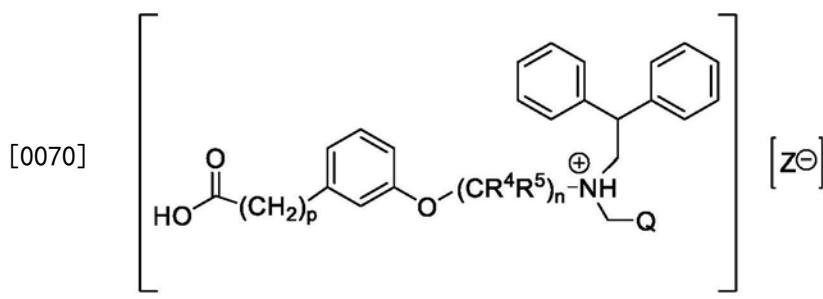
[0065] R¹⁰和R¹¹各自独立地选自H、C₁—C₁₂烷基、C₃—C₁₂烯基、C₃—C₁₂炔基、-C₀—C₈烷基—Ar、-C₀—C₈烷基—Het、-C₀—C₈烷基—C₃—C₇环烷基、-C₀—C₈烷基—O—Ar、-C₀—C₈烷基—O—Het、-C₀—C₈烷基—O—C₃—C₇环烷基、-C₀—C₈烷基—S(0)_x—C₀—C₆烷基、-C₀—C₈烷基—S(0)_x—Ar、-C₀—C₈烷基—S(0)_x—Het、-C₀—C₈烷基—S(0)_x—C₃—C₇环烷基、-C₀—C₈烷基—NH—Ar、-C₀—C₈烷基—NH—Het、-C₀—C₈烷基—NH—C₃—C₇环烷基、-C₀—C₈烷基—N(C₁—C₄烷基)—Ar、-C₀—C₈烷基—N(C₁—C₄烷基)—Het、-C₀—C₈烷基—N(C₁—C₄烷基)—C₃—C₇环烷基、-C₀—C₈烷基—Ar、-C₀—C₈烷基—Het和-C₀—C₈烷基—C₃—C₇环烷基，其中x为0、1或2，或R¹⁰和R¹¹与其所连接的氮一起形成4—7元杂环，其任选含有一个或多个选自N、O和S的额外杂原子，其中所述C₁—C₁₂烷基、C₃—C₁₂烯基或C₃—C₁₂炔基任选被一个或多个独立地选自以下基团的取代基取代：卤基、-OH、-SH、-NH₂、-NH(未被取代的C₁—C₆烷基)、-N(未被取代的C₁—C₆烷基)(未被取代的C₁—C₆烷基)、-O—C₁—C₆烷基、-CO₂H、-CO₂(未被取代的C₁—C₆烷基)、-CONH₂、-CONH(未被取代的C₁—C₆烷基)、-CON(未被取代的C₁—C₆烷基)(未被取代的C₁—C₆烷基)、-SO₃H、-SO₂NH₂、-SO₂NH(未被取代的C₁—C₆烷基)和-SO₂N(未被取代的C₁—C₆烷基)(未被取代的C₁—C₆烷基)；

[0066] R¹²选自H、C₁—C₆烷基、C₃—C₆烯基、C₃—C₆炔基、-C₀—C₆烷基—Ar、-C₀—C₆烷基—Het和-C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基；

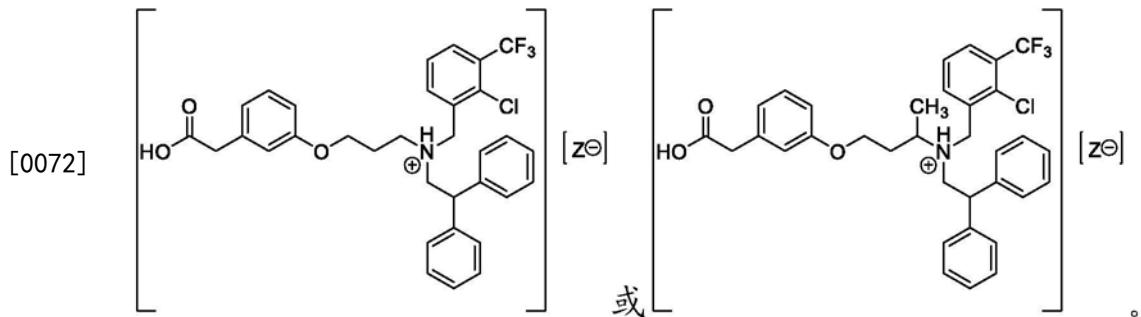
[0067] 各R¹³和各R¹⁴独立地选自H、C₁—C₆烷基、C₃—C₆烯基、C₃—C₆炔基、-C₀—C₆烷基—Ar、-C₀—C₆烷基—Het和-C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基，或R¹³和R¹⁴与其所连接的氮一起形成4—7元杂环，其任选含有一个或多个选自N、O和S的额外杂原子；并且

[0068] R¹⁵选自C₁—C₆烷基、C₃—C₆烯基、C₃—C₆炔基、-C₀—C₆烷基—Ar、-C₀—C₆烷基—Het和-C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基。

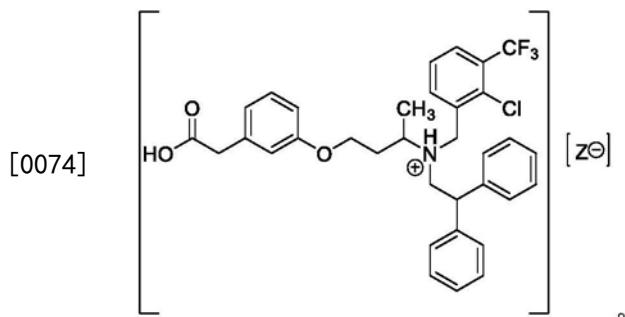
[0069] 在一些实施方案中，式I的药学上可接受的盐具有以下结构：



[0071] 在一些实施方案中,式I的药学上可接受的盐具有以下结构:



[0073] 在一些实施方案中,式I的药学上可接受的盐具有以下结构:



[0075] 在一些实施方案中,脂肪酸羧酸盐是短链脂肪酸羧酸盐、中链脂肪酸羧酸盐、长链脂肪酸羧酸盐或极长链脂肪酸羧酸盐。在一些实施方案中,脂肪酸羧酸盐是中链或长链脂肪酸羧酸盐。在一些实施方案中,脂肪酸羧酸盐是长链脂肪酸羧酸盐。在一些实施方案中,脂肪酸羧酸盐是选自棕榈酸盐、辛酸盐、癸酸盐、月桂酸盐和/或硬脂酸盐的饱和脂肪酸羧酸盐或选自十四碳烯酸盐、亚油酸盐、亚麻酸盐、花生四烯酸盐、二十碳烯酸盐、棕榈油酸盐、十六碳烯酸盐(sapienate)、油酸盐、反油酸盐和/或十八碳烯酸盐的不饱和脂肪酸羧酸盐。在一些实施方案中,脂肪酸羧酸盐是油酸盐。

[0076] 一方面,本发明特征是一种制剂,其包含以下任一种:上述药学上可接受的盐;缓冲剂(例如,脂质可溶性羧酸,如油酸钠);及亲脂性媒介物,其中所述亲脂性媒介物包含:脂质赋形剂(例如,脂质赋形剂包括甘油单酯、甘油二酯和/或甘油三酯,如甘油亚油酸酯);和/或表面活性剂(例如,表面活性剂包括至少一种聚乙二醇化甘油酯,如月桂酰基聚乙二醇-32甘油酯)。

[0077] 在一些实施方案中,所述制剂还包含稳定剂,例如,包括以下的稳定剂:EDTA(乙二胺四乙酸)、柠檬酸钠、BHA(丁基化羟基茴香醚)和/或BHT(丁基化羟基甲苯)。

[0078] 在一些实施方案中,所述制剂是半固体悬浮液。在一些实施方案中,所述制剂是自乳化的。在一些实施方案中,所述制剂被配制用于经口施用。

[0079] 在一些实施方案中,制剂,亲脂性媒介物的脂质赋形剂含量为约40重量%至约80重量%;亲脂性媒介物的表面活性剂含量为约20重量%至约60重量%;约0.2重量%至约5重量%的制剂是脂质可溶性羧酸盐;且药学上可接受的盐的量为所述制剂的约2重量%至约10重量%。在一些实施方案中,所述制剂还包含约0.2重量%至2重量%的稳定剂。

[0080] 在一些实施方案中,制剂的pH为约4和至约8,例如约5和至约7。

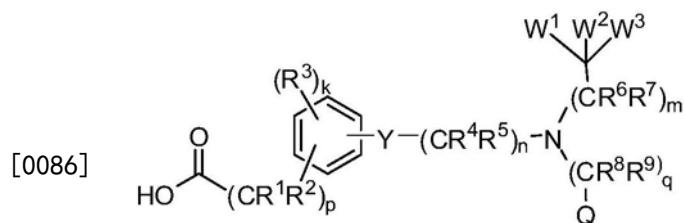
[0081] 在一些实施方案中,所述制剂与包含式I的结构的制剂相比在经口施用后具有提高的生物利用度,在式I的结构中 $Z\Theta$ 是无机盐,例如氯盐。例如,在一些实施方案中,所述制剂与包含式I的结构的制剂相比在经口施用后具有提高的生物利用度,在式I的结构中 $Z\Theta$ 是盐酸盐且所述盐酸盐如Collins等人J.Med.Chem.,2002,45:1963-1966中所述来配制,其配制方法以引用的方式并入本文。在一些实施方案中,所述制剂与不含亲脂性媒介物的包含式I的结构的制剂相比在经口施用后具有提高的生物利用度。

[0082] 在一些实施方案中,在40°C的温度和75%的相对湿度下储存1周、3周、3个月或6个月之后,药学上可接受的盐在制剂中的量减少了小于约2%。

[0083] 一方面,本发明特征是一种胶囊,其包含上述制剂中的任一种。在一些实施方案中,所述胶囊是明胶胶囊,例如硬明胶胶囊或软明胶胶囊,如HPMC(羟丙基甲基纤维素)胶囊或非明胶软壳胶囊。

[0084] 一方面,本发明特征是一种治疗癌症的方法,所述癌症例如,卵巢癌、乳腺癌、肺癌、成胶质细胞瘤、黑素瘤、膀胱癌、头颈癌、肾细胞癌、结肠直肠癌、淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤、肝细胞癌、高级别神经内分泌肿瘤和/或小细胞癌,如肺癌。此方法包括向有此需要的受试者施用有效量的上述药学上可接受的盐、制剂或胶囊中的任一种。

[0085] 一方面,本发明特征是一种生产制剂的方法。此方法包括将包含脂质赋形剂和/或表面活性剂的亲脂性媒介物与式II的化合物:



II,

[0087] 或其药学上可接受的盐混合,

[0088] 其中:

[0089] Y选自-0-、-S-、-N(R¹²)-和-C(R⁴)(R⁵)-;

[0090] W¹选自C₁-C₆烷基、C₀-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、芳基和Het,其中所述C₁-C₈烷基、C₃-C₈环烷基、Ar和Het任选未被取代或被一个或多个独立地选自以下的基团取代:卤基、氰基、硝基、C₁-C₆烷基、C₃-C₆烯基、C₃-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-C(0)SR¹²、-C₀-C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-C₀-C₆烷基-0R¹²、-C₀-C₆烷基-SO₃H、-C₀-C₆烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-SOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OC(0)NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-OC(0)OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C(0)OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C(0)NR¹³R¹⁴和-C₀-C₆烷基-NR¹³COR¹⁵,其中所述C₁-C₆烷基任选未被取代或被一个或多

个卤基取代基取代；

[0091] W^2 选自H、卤基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-SR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-OR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基CO₂R¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-C(O)SR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基CONR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-COR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基OCOR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-OCONR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³CONR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³COR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-Het、 $-C_0-C_6$ 烷基-Ar和 $-C_0-C_6$ 烷基-C₃-C₇环烷基，其中所述 C_1-C_6 烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代，且其中所述 $-C_0-C_6$ 烷基-Het、 $-C_0-C_6$ 烷基-Ar和 $-C_0-C_6$ 烷基-C₃-C₇环烷基的C₃-C₇环烷基、Ar和Het部分任选未被取代或被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤基、氰基、硝基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 $-C_0-C_6$ 烷基-CO₂R¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-C(O)SR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-CONR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-COR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-SR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-OR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-SO₃H、 $-C_0-C_6$ 烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-SO₂R¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-SOR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-OCOR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-OC(O)NR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-OC(O)OR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³C(O)OR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴和 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³COR¹⁵，其中所述 C_1-C_6 烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

[0092] W^3 选自由以下组成的组：H、卤基、 C_1-C_6 烷基、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-SR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-OR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-CO₂R¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-C(O)SR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-CONR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-COR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-OCOR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-OCONR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基NR¹³CONR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³COR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-Het、 $-C_1-C_6$ 烷基-Ar和 $-C_1-C_6$ 烷基-C₃-C₇环烷基，其中所述 C_1-C_6 烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

[0093] Q选自C₃-C₈环烷基、Ar和Het；其中所述C₃-C₈环烷基、Ar和Het任选未被取代或被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤基、氰基、硝基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 $-C_0-C_6$ 烷基CO₂R¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-C(O)SR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基CONR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-COR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-SR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-OR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-SO₃H、 $-C_0-C_6$ 烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-SO₂R¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-SOR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-OCOR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-OC(O)NR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-OC(O)OR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³C(O)OR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴和 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³COR¹⁵，其中所述 C_1-C_6 烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

[0094] p为0-8；

[0095] n为2-8；

[0096] m为0或1；

[0097] q为0或1；

[0098] 各R¹和R²独立地选自H、卤基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-OR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-SR¹²、 $-C_1-C_6$ 烷基-Het、 $-C_1-C_6$ 烷基-Ar和 $-C_1-C_6$ 烷基-C₃-C₇环烷基，或R¹和R²与其所连接的碳一起形成3-5元碳环或杂环，其中所述杂环含有一个或多个选自N、O和S的杂原子，其中所述 C_1-C_6 烷基中的任一个任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

[0099] 各R³是相同或不同的且独立地选自卤基、氰基、硝基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 $-C_0-C_6$ 烷基-Ar、 $-C_0-C_6$ 烷基-Het、 $-C_0-C_6$ 烷基-C₃-C₇环烷基、 $-C_0-C_6$ 烷基-CO₂R¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-C(O)SR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-CONR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-COR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-SR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-OR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-SO₃H、 $-C_0-C_6$ 烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-SO₂R¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-SOR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-OCOR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-OC(O)NR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-OC(O)OR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³C(O)OR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴和 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³COR¹⁵，其中所述 C_1-C_6 烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

NR¹³C(O)OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴和-C₀-C₆烷基-NR¹³COR¹⁵,其中所述C₁-C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代;

[0100] 各R⁴和R⁵独立地选自H、卤基、C₁-C₆烷基、-C₀-C₆烷基-Het、-C₀-C₆烷基-Ar和-C₀-C₆烷基-C₃-C₇环烷基;

[0101] R⁶和R⁷各自独立地选自H、卤基、C₁-C₆烷基、-C₀-C₆烷基-Het、-C₀-C₆烷基-Ar和-C₀-C₆烷基-C₃-C₇环烷基;

[0102] R⁸和R⁹各自独立地选自H、卤基、C₁-C₆烷基、-C₀-C₆烷基-Het、-C₀-C₆烷基-Ar和-C₀-C₆烷基-C₃-C₇环烷基;

[0103] R¹⁰和R¹¹各自独立地选自H、C₁-C₁₂烷基、C₃-C₁₂烯基、C₃-C₁₂炔基、-C₀-C₈烷基-Ar、-C₀-C₈烷基-Het、-C₀-C₈烷基-C₃-C₇环烷基、-C₀-C₈烷基-0-Ar、-C₀-C₈烷基-0-Het、-C₀-C₈烷基-0-C₃-C₇环烷基、-C₀-C₈烷基-S(0)_x-C₀-C₆烷基、-C₀-C₈烷基-S(0)_x-Ar、-C₀-C₈烷基-S(0)_x-Het、-C₀-C₈烷基-S(0)_x-C₃-C₇环烷基、-C₀-C₈烷基-NH-Ar、-C₀-C₈烷基-NH-Het、-C₀-C₈烷基-NH-C₃-C₇环烷基、-C₀-C₈烷基-N(C₁-C₄烷基)-Ar、-C₀-C₈烷基-N(C₁-C₄烷基)-Het、-C₀-C₈烷基-N(C₁-C₄烷基)-C₃-C₇环烷基、-C₀-C₈烷基-Ar、-C₀-C₈烷基-Het和-C₀-C₈烷基-C₃-C₇环烷基,其中x为0、1或2,或R¹⁰和R¹¹与其所连接的氮一起形成4-7元杂环,其任选含有一个或多个选自N、O和S的额外杂原子,其中所述C₁-C₁₂烷基、C₃-C₁₂烯基或C₃-C₁₂炔基任选被一个或多个独立地选自以下基团的取代基取代:卤基、-OH、-SH、-NH₂、-NH(未被取代的C₁-C₆烷基)、-N(未被取代的C₁-C₆烷基)(未被取代的C₁-C₆烷基)、未被取代的-OC₁-C₆烷基、-CO₂H、-CO₂(未被取代的C₁-C₆烷基)、-CONH₂、-CONH(未被取代的C₁-C₆烷基)、-CON(未被取代的C₁-C₆烷基)(未被取代的C₁-C₆烷基)、-SO₃H、-SO₂NH₂、-SO₂NH(未被取代的C₁-C₆烷基)和-SO₂N(未被取代的C₁-C₆烷基)(未被取代的C₁-C₆烷基);

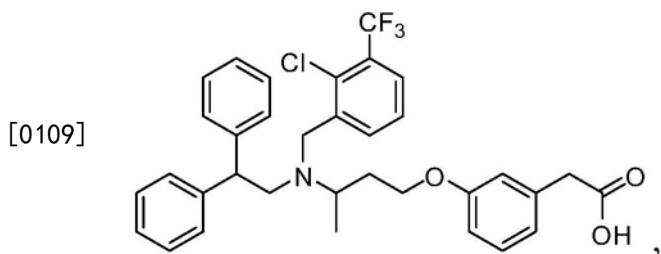
[0104] R¹²选自H、C₁-C₆烷基、C₃-C₆烯基、C₃-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-Ar、-C₀-C₆烷基-Het和-C₀-C₆烷基-C₃-C₇环烷基;

[0105] 各R¹³和各R¹⁴独立地选自H、C₁-C₆烷基、C₃-C₆烯基、C₃-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-Ar、-C₀-C₆烷基-Het和-C₀-C₆烷基-C₃-C₇环烷基,或R¹³和R¹⁴与其所连接的氮一起形成4-7元杂环,其任选含有一个或多个选自N、O和S的额外杂原子;并且

[0106] R¹⁵选自C₁-C₆烷基、C₃-C₆烯基、C₃-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-Ar、-C₀-C₆烷基-Het和-C₀-C₆烷基-C₃-C₇环烷基。

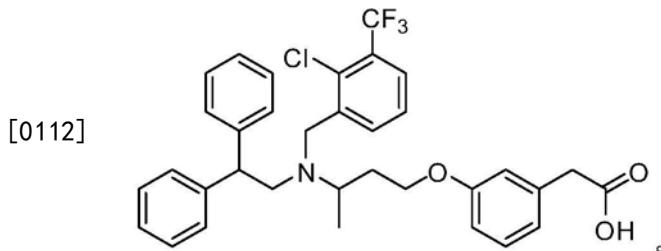
[0107] 在一些实施方案中,所述方法包括将式II的化合物或其药学上可接受的盐溶于亲脂性媒介物中。在一些实施方案中,所述方法还包括添加脂肪酸的钠盐。在一些实施方案中,将脂肪酸的钠盐在式II的化合物或其药学上可接受的盐之前添加到亲脂性媒介物中。在一些实施方案中,氯化钠在添加脂肪酸的钠盐后沉淀。在一些实施方案中,所述方法还包括添加稳定剂。

[0108] 在一些实施方案中,所述化合物是:



[0110] 或其药学上可接受的盐。

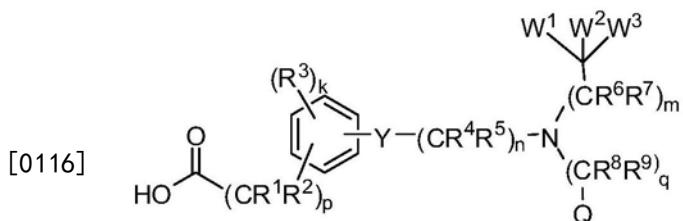
[0111] 在一些实施方案中,所述化合物是下式的盐酸盐:



[0113] 在一些实施方案中,亲脂性媒介物包括至少一种甘油脂肪酸酯,例如,甘油亚油酸酯。在一些实施方案中,亲脂性媒介物包括至少一种聚乙二醇化甘油酯,例如,月桂酰基聚乙二醇-32甘油酯。在一些实施方案中,稳定剂包括EDTA和/或柠檬酸钠。

[0114] 一方面,本发明特征是一种制剂,其包含:

[0115] 式II的化合物:



II,

[0117] 或其药学上可接受的盐,

[0118] 其中:

[0119] Y选自-0-、-S-、-N(R¹²)-和-C(R⁴)(R⁵)-;

[0120] W¹选自C₁-C₆烷基、C₀-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、芳基和Het,其中所述C₁-C₈烷基、C₃-C₈环烷基、Ar和Het任选未被取代或被一个或多个独立地选自以下的基团取代:卤基、氰基、硝基、C₁-C₆烷基、C₃-C₆烯基、C₃-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-C(0)SR¹²、-C₀-C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-C₀-C₆烷基-0R¹²、-C₀-C₆烷基-SO₃H、-C₀-C₆烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-SOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OC(0)NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-OC(0)OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C(0)OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C(0)NR¹³R¹⁴和-C₀-C₆烷基-NR¹³COR¹⁵,其中所述C₁-C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代;

[0121] W²选自H、卤基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-C₀-C₆烷基-0R¹²、-C₀-C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-C(0)SR¹²、-C₀-C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OC(0)NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-NR¹³CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷

基-NR¹³COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-Het、-C₀-C₆烷基-Ar和-C₀-C₆烷基-C₃-C₇环烷基,其中所述C₁-C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代,且其中所述-C₀-C₆烷基-Het、-C₀-C₆烷基-Ar和-C₀-C₆烷基-C₃-C₇环烷基的C₃-C₇环烷基、Ar和Het部分任选未被取代或被一个或多个独立地选自以下的基团取代:卤基、氰基、硝基、C₁-C₆烷基、C₃-C₆烯基、C₃-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-C(0)SR¹²、-C₀-C₆烷基-CNR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-C₀-C₆烷基-OR¹²、-C₀-C₆烷基-SO₃H、-C₀-C₆烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-SOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OC(0)NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-OC(0)OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C(0)OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C(0)NR¹³R¹⁴和-C₀-C₆烷基-NR¹³COR¹⁵,其中所述C₁-C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代;

[0122] W³选自由以下组成的组:H、卤基、C₁-C₆烷基、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-C₀-C₆烷基-OR¹²、-C₀-C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-C(0)SR¹²、-C₀-C₆烷基-CNR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCNR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-NR¹³CNR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-NR¹³COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-Het、-C₁-C₆烷基-Ar和-C₁-C₆烷基-C₃-C₇环烷基,其中所述C₁-C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代;

[0123] Q选自C₃-C₈环烷基、Ar和Het;其中所述C₃-C₈环烷基、Ar和Het任选未被取代或被一个或多个独立地选自以下的基团取代:卤基、氰基、硝基、C₁-C₆烷基、C₃-C₆烯基、C₃-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-C(0)SR¹²、-C₀-C₆烷基-CNR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-C₀-C₆烷基-OR¹²、-C₀-C₆烷基-SO₃H、-C₀-C₆烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-SOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OC(0)NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-OC(0)OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C(0)OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C(0)NR¹³R¹⁴和-C₀-C₆烷基-NR¹³COR¹⁵,其中所述C₁-C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代;

[0124] p为0-8;

[0125] n为2-8;

[0126] m为0或1;

[0127] q为0或1;

[0128] 各R¹和R²独立地选自H、卤基、C₁-C₆烷基、C₃-C₆烯基、C₃-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-OR¹²、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-C₁-C₆烷基-Het、-C₁-C₆烷基-Ar和-C₁-C₆烷基-C₃-C₇环烷基,或R¹和R²与其所连接的碳一起形成3-5元碳环或杂环,其中所述杂环含有一个或多个选自N、O和S的杂原子,其中所述C₁-C₆烷基中的任一个任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代;

[0129] 各R³是相同或不同的且独立地选自卤基、氰基、硝基、C₁-C₆烷基、C₃-C₆烯基、C₃-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-Ar、-C₀-C₆烷基-Het、-C₀-C₆烷基-C₃-C₇环烷基、-C₀-C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-C(0)SR¹²、-C₀-C₆烷基-CNR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-C₀-C₆烷基-OR¹²、-C₀-C₆烷基-SO₃H、-C₀-C₆烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-SOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OC(0)NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-OC(0)OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C(0)OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C(0)NR¹³R¹⁴和-C₀-C₆烷基-NR¹³COR¹⁵,其中所述C₁-C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代;

[0130] 各R⁴和R⁵独立地选自H、卤基、C₁-C₆烷基、-C₀-C₆烷基-Het、-C₀-C₆烷基-Ar和-C₀-C₆烷基-C₃-C₇环烷基;

[0131] R^6 和 R^7 各自独立地选自H、卤基、 C_1-C_6 烷基、 $-C_0-C_6$ 烷基-Het、 $-C_0-C_6$ 烷基-Ar和 $-C_0-C_6$ 烷基- C_3-C_7 环烷基；

[0132] R^8 和 R^9 各自独立地选自H、卤基、 C_1-C_6 烷基、 $-C_0-C_6$ 烷基-Het、 $-C_0-C_6$ 烷基-Ar和 $-C_0-C_6$ 烷基- C_3-C_7 环烷基；

[0133] R^{10} 和 R^{11} 各自独立地选自H、 C_1-C_{12} 烷基、 C_3-C_{12} 烯基、 C_3-C_{12} 炔基、 $-C_0-C_8$ 烷基-Ar、 $-C_0-C_8$ 烷基-Het、 $-C_0-C_8$ 烷基- C_3-C_7 环烷基、 $-C_0-C_8$ 烷基-0-Ar、 $-C_0-C_8$ 烷基-0-Het、 $-C_0-C_8$ 烷基-0- C_3-C_7 环烷基、 $-C_0-C_8$ 烷基-S(0)_x- C_0-C_6 烷基、 $-C_0-C_8$ 烷基-S(0)_x-Ar、 $-C_0-C_8$ 烷基-S(0)_x-Het、 $-C_0-C_8$ 烷基-S(0)_x- C_3-C_7 环烷基、 $-C_0-C_8$ 烷基-NH-Ar、 $-C_0-C_8$ 烷基-NH-Het、 $-C_0-C_8$ 烷基-NH- C_3-C_7 环烷基、 $-C_0-C_8$ 烷基-N(C_1-C_4 烷基)-Ar、 $-C_0-C_8$ 烷基-N(C_1-C_4 烷基)-Het、 $-C_0-C_8$ 烷基-N(C_1-C_4 烷基)- C_3-C_7 环烷基、 $-C_0-C_8$ 烷基-Ar、 $-C_0-C_8$ 烷基-Het和 $-C_0-C_8$ 烷基- C_3-C_7 环烷基，其中x为0、1或2，或 R^{10} 和 R^{11} 与其所连接的氮一起形成4-7元杂环，其任选含有一个或多个选自N、O和S的额外杂原子，其中所述 C_1-C_{12} 烷基、 C_3-C_{12} 烯基或 C_3-C_{12} 炔基任选被一个或多个独立地选自以下基团的取代基取代：卤基、-OH、-SH、-NH₂、-NH(未被取代的 C_1-C_6 烷基)、-N(未被取代的 C_1-C_6 烷基)(未被取代的 C_1-C_6 烷基)、未被取代的- OC_1-C_6 烷基、- CO_2H 、- CO_2 (未被取代的 C_1-C_6 烷基)、-CONH₂、-CONH(未被取代的 C_1-C_6 烷基)、-CON(未被取代的 C_1-C_6 烷基)(未被取代的 C_1-C_6 烷基)、-SO₃H、-SO₂NH₂、-SO₂NH(未被取代的 C_1-C_6 烷基)和-SO₂N(未被取代的 C_1-C_6 烷基)(未被取代的 C_1-C_6 烷基)；

[0134] R^{12} 选自H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 $-C_0-C_6$ 烷基-Ar、 $-C_0-C_6$ 烷基-Het和 $-C_0-C_6$ 烷基- C_3-C_7 环烷基；

[0135] 各 R^{13} 和各 R^{14} 独立地选自H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 $-C_0-C_6$ 烷基-Ar、 $-C_0-C_6$ 烷基-Het和 $-C_0-C_6$ 烷基- C_3-C_7 环烷基，或 R^{13} 和 R^{14} 与其所连接的氮一起形成4-7元杂环，其任选含有一个或多个选自N、O和S的额外杂原子；并且

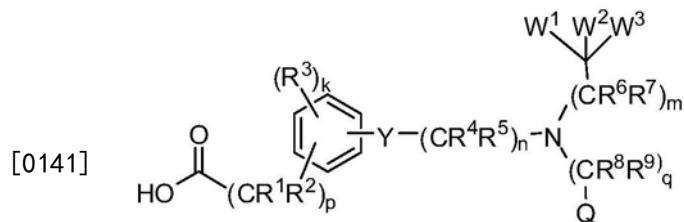
[0136] R^{15} 选自 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 $-C_0-C_6$ 烷基-Ar、 $-C_0-C_6$ 烷基-Het和 $-C_0-C_6$ 烷基- C_3-C_7 环烷基；以及

[0137] 亲脂性媒介物，其包含至少一种亲脂性赋形剂，所述式II的化合物或其药学上可接受的盐可溶于其中，

[0138] 其中所述制剂的pH为约pH 4至约pH 8。

[0139] 一方面，本发明特征为一种制剂，其包含：

[0140] 式II的化合物：



II,

[0142] 或其药学上可接受的盐，

[0143] 其中：

[0144] Y选自-0-、-S-、-N(R^{12})-和-C(R^4)(R^5)-；

[0145] W^1 选自C₁–C₆烷基、C₀–C₆烷基、C₃–C₆环烷基、芳基和Het，其中所述C₁–C₈烷基、C₃–C₈环烷基、Ar和Het任选未被取代或被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤基、氰基、硝基、C₁–C₆烷基、C₃–C₆烯基、C₃–C₆炔基、-C₀–C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀–C₆烷基-C(0)SR¹²、-C₀–C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀–C₆烷基-COR¹⁵、-C₀–C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀–C₆烷基-SR¹²、-C₀–C₆烷基-0R¹²、-C₀–C₆烷基-SO₃H、-C₀–C₆烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀–C₆烷基-SO₂R¹²、-C₀–C₆烷基-SOR¹⁵、-C₀–C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀–C₆烷基-OC(0)NR¹³R¹⁴、-C₀–C₆烷基-OC(0)OR¹⁵、-C₀–C₆烷基-NR¹³C(0)OR¹⁵、-C₀–C₆烷基-NR¹³C(0)NR¹³R¹⁴和-C₀–C₆烷基-NR¹³COR¹⁵，其中所述C₁–C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

[0146] W^2 选自H、卤基、C₁–C₆烷基、C₂–C₆烯基、C₂–C₆炔基、-C₀–C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀–C₆烷基-SR¹²、-C₀–C₆烷基-0R¹²、-C₀–C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀–C₆烷基-C(0)SR¹²、-C₀–C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀–C₆烷基-COR¹⁵、-C₀–C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀–C₆烷基-OCONR¹³R¹⁴、-C₀–C₆烷基-NR¹³CONR¹³R¹⁴、-C₀–C₆烷基-NR¹³COR¹⁵、-C₀–C₆烷基-Het、-C₀–C₆烷基-Ar和-C₀–C₆烷基-C₃–C₇环烷基，其中所述C₁–C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代，且其中所述-C₀–C₆烷基-Het、-C₀–C₆烷基-Ar和-C₀–C₆烷基-C₃–C₇环烷基的C₃–C₇环烷基、Ar和Het部分任选未被取代或被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤基、氰基、硝基、C₁–C₆烷基、C₃–C₆烯基、C₃–C₆炔基、-C₀–C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀–C₆烷基-C(0)SR¹²、-C₀–C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀–C₆烷基-COR¹⁵、-C₀–C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀–C₆烷基-OCONR¹³R¹⁴、-C₀–C₆烷基-NR¹³CONR¹³R¹⁴、-C₀–C₆烷基-NR¹³COR¹⁵、-C₀–C₆烷基-Het、-C₀–C₆烷基-Ar和-C₀–C₆烷基-C₃–C₇环烷基，其中所述C₁–C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

[0147] W^3 选自由以下组成的组：H、卤基、C₁–C₆烷基、-C₀–C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀–C₆烷基-SR¹²、-C₀–C₆烷基-0R¹²、-C₀–C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀–C₆烷基-C(0)SR¹²、-C₀–C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀–C₆烷基-COR¹⁵、-C₀–C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀–C₆烷基-OCONR¹³R¹⁴、-C₀–C₆烷基-NR¹³CONR¹³R¹⁴、-C₀–C₆烷基-NR¹³COR¹⁵、-C₀–C₆烷基-Het、-C₁–C₆烷基-Ar和-C₁–C₆烷基-C₃–C₇环烷基，其中所述C₁–C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

[0148] Q选自C₃–C₈环烷基、Ar和Het；其中所述C₃–C₈环烷基、Ar和Het任选未被取代或被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤基、氰基、硝基、C₁–C₆烷基、C₃–C₆烯基、C₃–C₆炔基、-C₀–C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀–C₆烷基-C(0)SR¹²、-C₀–C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀–C₆烷基-COR¹⁵、-C₀–C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀–C₆烷基-OCONR¹³R¹⁴、-C₀–C₆烷基-NR¹³CONR¹³R¹⁴、-C₀–C₆烷基-NR¹³COR¹⁵、-C₀–C₆烷基-Het、-C₁–C₆烷基-Ar和-C₁–C₆烷基-C₃–C₇环烷基，其中所述C₁–C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

[0149] p为0–8；

[0150] n为2–8；

[0151] m为0或1；

[0152] q为0或1；

[0153] 各R¹和R²独立地选自H、卤基、C₁–C₆烷基、C₃–C₆烯基、C₃–C₆炔基、-C₀–C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀–C₆烷基-0R¹²、-C₀–C₆烷基-SR¹²、-C₁–C₆烷基-Het、-C₁–C₆烷基-Ar和-C₁–C₆烷基-C₃–C₇环烷基，或R¹和R²与其所连接的碳一起形成3–5元碳环或杂环，其中所述杂环含有一个

或多个选自N、O和S的杂原子,其中所述C₁—C₆烷基中的任一个任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代;

[0154] 各R³是相同或不同的且独立地选自卤基、氰基、硝基、C₁—C₆烷基、C₃—C₆烯基、C₃—C₆炔基、-C₀—C₆烷基—Ar、-C₀—C₆烷基—Het、-C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基、-C₀—C₆烷基—C₀—R¹²、-C₀—C₆烷基—C(0)SR¹²、-C₀—C₆烷基—CONR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基—COR¹⁵、-C₀—C₆烷基—NR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基—SR¹²、-C₀—C₆烷基—OR¹²、-C₀—C₆烷基—SO₃H、-C₀—C₆烷基—SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基—SO₂R¹²、-C₀—C₆烷基—SOR¹⁵、-C₀—C₆烷基—OCOR¹⁵、-C₀—C₆烷基—OC(0)NR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基—OC(0)OR¹⁵、-C₀—C₆烷基—NR¹³C(0)OR¹⁵、-C₀—C₆烷基—NR¹³C(0)NR¹³R¹⁴和-C₀—C₆烷基—NR¹³COR¹⁵,其中所述C₁—C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代;

[0155] 各R⁴和R⁵独立地选自H、卤基、C₁—C₆烷基、-C₀—C₆烷基—Het、-C₀—C₆烷基—Ar和-C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基;

[0156] R⁶和R⁷各自独立地选自H、卤基、C₁—C₆烷基、-C₀—C₆烷基—Het、-C₀—C₆烷基—Ar和-C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基;

[0157] R⁸和R⁹各自独立地选自H、卤基、C₁—C₆烷基、-C₀—C₆烷基—Het、-C₀—C₆烷基—Ar和-C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基;

[0158] R¹⁰和R¹¹各自独立地选自H、C₁—C₁₂烷基、C₃—C₁₂烯基、C₃—C₁₂炔基、-C₀—C₈烷基—Ar、-C₀—C₈烷基—Het、-C₀—C₈烷基—C₃—C₇环烷基、-C₀—C₈烷基—0—Ar、-C₀—C₈烷基—0—Het、-C₀—C₈烷基—0—C₃—C₇环烷基、-C₀—C₈烷基—S(0)_x—C₀—C₆烷基、-C₀—C₈烷基—S(0)_x—Ar、-C₀—C₈烷基—S(0)_x—Het、-C₀—C₈烷基—S(0)_x—C₃—C₇环烷基、-C₀—C₈烷基—NH—Ar、-C₀—C₈烷基—NH—Het、-C₀—C₈烷基—NH—C₃—C₇环烷基、-C₀—C₈烷基—N(C₁—C₄烷基)—Ar、-C₀—C₈烷基—N(C₁—C₄烷基)—Het、-C₀—C₈烷基—N(C₁—C₄烷基)—C₃—C₇环烷基、-C₀—C₈烷基—Ar、-C₀—C₈烷基—Het和-C₀—C₈烷基—C₃—C₇环烷基,其中x为0、1或2,或R¹⁰和R¹¹与其所连接的氮一起形成4—7元杂环,其任选含有一个或多个选自N、O和S的额外杂原子,其中所述C₁—C₁₂烷基、C₃—C₁₂烯基或C₃—C₁₂炔基任选被一个或多个独立地选自以下基团的取代基取代:卤基、-OH、-SH、-NH₂、-NH(未被取代的C₁—C₆烷基)、-N(未被取代的C₁—C₆烷基)(未被取代的C₁—C₆烷基)、未被取代的-OC₁—C₆烷基、-CO₂H、-CO₂(未被取代的C₁—C₆烷基)、-CONH₂、-CONH(未被取代的C₁—C₆烷基)、-CON(未被取代的C₁—C₆烷基)(未被取代的C₁—C₆烷基)、-SO₃H、-SO₂NH₂、-SO₂NH(未被取代的C₁—C₆烷基)和-SO₂N(未被取代的C₁—C₆烷基)(未被取代的C₁—C₆烷基);

[0159] R¹²选自H、C₁—C₆烷基、C₃—C₆烯基、C₃—C₆炔基、-C₀—C₆烷基—Ar、-C₀—C₆烷基—Het和-C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基;

[0160] 各R¹³和各R¹⁴独立地选自H、C₁—C₆烷基、C₃—C₆烯基、C₃—C₆炔基、-C₀—C₆烷基—Ar、-C₀—C₆烷基—Het和-C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基,或R¹³和R¹⁴与其所连接的氮一起形成4—7元杂环,其任选含有一个或多个选自N、O和S的额外杂原子;并且

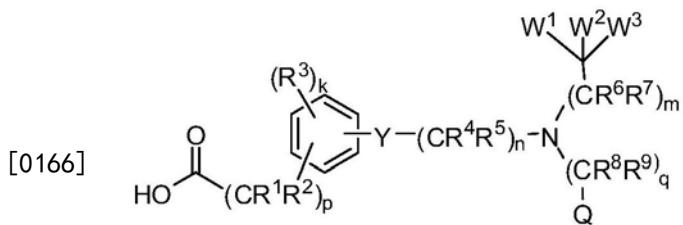
[0161] R¹⁵选自C₁—C₆烷基、C₃—C₆烯基、C₃—C₆炔基、-C₀—C₆烷基—Ar、-C₀—C₆烷基—Het和-C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基;以及

[0162] 亲脂性媒介物,其包含至少一种亲脂性赋形剂,所述式II的化合物或其药学上可接受的盐可溶于其中,

[0163] 其中在40℃的温度和75%的相对湿度下储存1周、3周、3个月或6个月之后,所述式II的化合物或其药学上可接受的盐在所述制剂中的量减少了小于约2%。

[0164] 一方面,本发明特征为一种制剂,其包含:

[0165] 式II的化合物:



II,

[0167] 或其药学上可接受的盐,

[0168] 其中:

[0169] Y选自-0-、-S-、-N (R¹²) -和-C (R⁴) (R⁵) -;

[0170] W¹选自C₁-C₆烷基、C₀-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、芳基和Het,其中所述C₁-C₈烷基、C₃-C₈环烷基、Ar和Het任选未被取代或被一个或多个独立地选自以下的基团取代:卤基、氰基、硝基、C₁-C₆烷基、C₃-C₆烯基、C₃-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-C (O) SR¹²、-C₀-C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-C₀-C₆烷基-OR¹²、-C₀-C₆烷基-SO₃H、-C₀-C₆烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-SOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OC (O) NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-OC (O) OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C (O) OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C (O) NR¹³R¹⁴和-C₀-C₆烷基-NR¹³COR¹⁵,其中所述C₁-C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代;

[0171] W²选自H、卤基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-C₀-C₆烷基-OR¹²、-C₀-C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-C (O) SR¹²、-C₀-C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-NR¹³CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-NR¹³COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-Het、-C₀-C₆烷基-Ar和-C₀-C₆烷基-C₃-C₇环烷基,其中所述C₁-C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代,且其中所述-C₀-C₆烷基-Het、-C₀-C₆烷基-Ar和-C₀-C₆烷基-C₃-C₇环烷基的C₃-C₇环烷基、Ar和Het部分任选未被取代或被一个或多个独立地选自以下的基团取代:卤基、氰基、硝基、C₁-C₆烷基、C₃-C₆烯基、C₃-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-C (O) SR¹²、-C₀-C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-C₀-C₆烷基-OR¹²、-C₀-C₆烷基-SO₃H、-C₀-C₆烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-SOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OC (O) NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-OC (O) OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C (O) OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C (O) NR¹³R¹⁴和-C₀-C₆烷基-NR¹³COR¹⁵,其中所述C₁-C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代;

[0172] W³选自由以下组成的组:H、卤基、C₁-C₆烷基、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-C₀-C₆烷基-OR¹²、-C₀-C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-C (O) SR¹²、-C₀-C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-NR¹³CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-NR¹³COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-Het、-C₁-C₆烷基-Ar和-C₁-C₆烷基-C₃-C₇环烷基,其中所述C₁-C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代;

[0173] Q选自C₃-C₈环烷基、Ar和Het;其中所述C₃-C₈环烷基、Ar和Het任选未被取代或被一个或多个独立地选自以下的基团取代:卤基、氰基、硝基、C₁-C₆烷基、C₃-C₆烯基、C₃-C₆炔基、-

C_0-C_6 烷基 CO_2R^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $C(O)SR^{12}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $CONR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- COR^{15} 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- SR^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- OR^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- SO_3H 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- SO_2R^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- SOR^{15} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $OCOR^{15}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $OC(O)OR^{15}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 和 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{13}COR^{15}$ ，其中所述 C_1-C_6 烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

[0174] p 为0-8；

[0175] n 为2-8；

[0176] m 为0或1；

[0177] q 为0或1；

[0178] 各 R^1 和 R^2 独立地选自H、卤基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- OR^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- SR^{12} 、 $-C_1-C_6$ 烷基- Het 、 $-C_1-C_6$ 烷基- Ar 和 $-C_1-C_6$ 烷基- C_3-C_7 环烷基，或 R^1 和 R^2 与其所连接的碳一起形成3-5元碳环或杂环，其中所述杂环含有一个或多个选自N、O和S的杂原子，其中所述 C_1-C_6 烷基中的任一个任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

[0179] 各 R^3 是相同或不同的且独立地选自卤基、氰基、硝基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 $-C_0-C_6$ 烷基- Ar 、 $-C_0-C_6$ 烷基- Het 、 $-C_0-C_6$ 烷基- C_3-C_7 环烷基、 $-C_0-C_6$ 烷基- CO_2R^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $C(O)SR^{12}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $CONR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- COR^{15} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- SR^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- OR^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- SO_3H 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- SO_2R^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- SOR^{15} 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $OCOR^{15}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $OC(O)OR^{15}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 和 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{13}COR^{15}$ ，其中所述 C_1-C_6 烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

[0180] 各 R^4 和 R^5 独立地选自H、卤基、 C_1-C_6 烷基、 $-C_0-C_6$ 烷基- Het 、 $-C_0-C_6$ 烷基- Ar 和 $-C_0-C_6$ 烷基- C_3-C_7 环烷基；

[0181] R^6 和 R^7 各自独立地选自H、卤基、 C_1-C_6 烷基、 $-C_0-C_6$ 烷基- Het 、 $-C_0-C_6$ 烷基- Ar 和 $-C_0-C_6$ 烷基- C_3-C_7 环烷基；

[0182] R^8 和 R^9 各自独立地选自H、卤基、 C_1-C_6 烷基、 $-C_0-C_6$ 烷基- Het 、 $-C_0-C_6$ 烷基- Ar 和 $-C_0-C_6$ 烷基- C_3-C_7 环烷基；

[0183] R^{10} 和 R^{11} 各自独立地选自H、 C_1-C_{12} 烷基、 C_3-C_{12} 烯基、 C_3-C_{12} 炔基、 $-C_0-C_8$ 烷基- Ar 、 $-C_0-C_8$ 烷基- Het 、 $-C_0-C_8$ 烷基- C_3-C_7 环烷基、 $-C_0-C_8$ 烷基- $0-Ar$ 、 $-C_0-C_8$ 烷基- $0-Het$ 、 $-C_0-C_8$ 烷基- $0-C_3-C_7$ 环烷基、 $-C_0-C_8$ 烷基- $S(O)_x-C_0-C_6$ 烷基、 $-C_0-C_8$ 烷基- $S(O)_x-Ar$ 、 $-C_0-C_8$ 烷基- $S(O)_x-Het$ 、 $-C_0-C_8$ 烷基- $S(O)_x-C_3-C_7$ 环烷基、 $-C_0-C_8$ 烷基- $NH-Ar$ 、 $-C_0-C_8$ 烷基- $NH-Het$ 、 $-C_0-C_8$ 烷基- $NH-C_3-C_7$ 环烷基、 $-C_0-C_8$ 烷基- $N(C_1-C_4$ 烷基)- Ar 、 $-C_0-C_8$ 烷基- $N(C_1-C_4$ 烷基)- Het 、 $-C_0-C_8$ 烷基- $N(C_1-C_4$ 烷基)- C_3-C_7 环烷基、 $-C_0-C_8$ 烷基- Ar 、 $-C_0-C_8$ 烷基- Het 和 $-C_0-C_8$ 烷基- C_3-C_7 环烷基，其中 x 为0、1或2，或 R^{10} 和 R^{11} 与其所连接的氮一起形成4-7元杂环，其任选含有一个或多个选自N、O和S的额外杂原子，其中所述 C_1-C_{12} 烷基、 C_3-C_{12} 烯基或 C_3-C_{12} 炔基任选被一个或多个独立地选自以下基团的取代基取代：卤基、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$ （未被取代的 C_1-C_6 烷基）、 $-N$ （未被取代的 C_1-C_6 烷基）（未被取代的 C_1-C_6 烷基）、未被取代的 $-OC_1-C_6$ 烷基、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ （未被取代的 C_1-C_6 烷基）、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ （未被取代的 C_1-C_6 烷基）、 $-CON$ （未被取代的 C_1-C_6 烷基）（未被取代的 C_1-C_6 烷基）、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH$ （未被取代的 C_1-C_6 烷基）和 $-SO_2N$ （未被取代的 C_1-C_6 烷基）

基) (未被取代的C₁–C₆烷基)；

[0184] R¹²选自H、C₁–C₆烷基、C₃–C₆烯基、C₃–C₆炔基、–C₀–C₆烷基–Ar、–C₀–C₆烷基–Het和–C₀–C₆烷基–C₃–C₇环烷基；

[0185] 各R¹³和各R¹⁴独立地选自H、C₁–C₆烷基、C₃–C₆烯基、C₃–C₆炔基、–C₀–C₆烷基–Ar、–C₀–C₆烷基–Het和–C₀–C₆烷基–C₃–C₇环烷基，或R¹³和R¹⁴与其所连接的氮一起形成4–7元杂环，其任选含有一个或多个选自N、O和S的额外杂原子；并且

[0186] R¹⁵选自C₁–C₆烷基、C₃–C₆烯基、C₃–C₆炔基、–C₀–C₆烷基–Ar、–C₀–C₆烷基–Het和–C₀–C₆烷基–C₃–C₇环烷基；以及

[0187] 亲脂性媒介物，其包含至少一种亲脂性赋形剂，所述式II的化合物或其药学上可接受的盐可溶于其中，

[0188] 其中所述亲脂性媒介物包含至少一种脂质赋形剂和至少一种表面活性剂。

[0189] 在一些实施方案中，至少一种亲脂性赋形剂包括脂质赋形剂。在一些实施方案中，至少一种亲脂性赋形剂包括表面活性剂。在一些实施方案中，亲脂性媒介物包括至少一种脂质赋形剂和至少一种表面活性剂。在一些实施方案中，亲脂性媒介物含量为制剂的总重量的至少60重量%、至少约70重量%、或至少约80重量%。

[0190] 在一些实施方案中，制剂还包含缓冲剂，例如弱碱，如脂质可溶性羧酸盐。在一些实施方案中，脂质可溶性羧酸盐是选自由以下组成的组的至少一种：辛酸、癸酸、月桂酸、硬脂酸、肉豆蔻脑酸、亚油酸、亚麻酸、花生四烯酸、二十烯酸、棕榈油酸、十六碳烯酸(sapienic acid)、油酸、反油酸和/或十八碳烯酸的钠、钾、镁和/或钙盐。在一些实施方案中，所述制剂包含油酸钠。在一些实施方案中，脂质可溶性羧酸盐(例如油酸钠)含量相对于式II的化合物或其药学上可接受的盐为约1.1摩尔当量至约3摩尔当量。

[0191] 在一些实施方案中，制剂的pH为约pH 5至约pH 7。

[0192] 在一些实施方案中，亲脂性媒介物的脂质赋形剂含量为约40重量%至约80重量%。在一些实施方案中，脂质赋形剂包括甘油单酯、甘油二酯和/或甘油三酯(例如至少一种甘油亚油酸酯)。

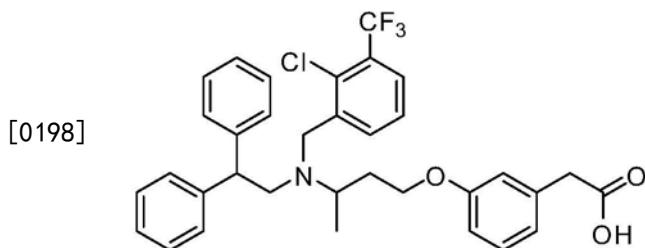
[0193] 在一些实施方案中，亲脂性媒介物的表面活性剂含量为约20重量%至约60重量%。在一些实施方案中，亲脂性媒介物的表面活性剂含量为约80重量%至约100重量%。在一些实施方案中，表面活性剂包括至少一种聚乙二醇化甘油酯，例如，月桂酰基聚乙二醇-32甘油酯。

[0194] 在一些实施方案中，所述制剂还包含稳定剂，例如抗氧化剂，如柠檬酸钠、BHT(丁基化羟基甲苯)和BHA(丁基化羟基茴香醚)中的至少一种；或TPGS化合物(例如，D- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯)和EDTA(乙二胺四乙酸)中的至少一种。

[0195] 在一些实施方案中，式II的化合物是盐酸盐。

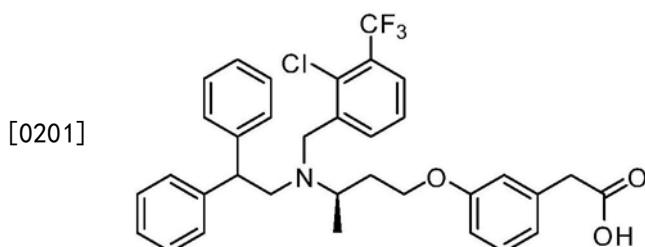
[0196] 在一些实施方案中，式II的化合物是脂肪酸羧酸盐(例如油酸盐)。

[0197] 在一些实施方案中，式II的化合物包括化合物(I)：



[0199] 或其药学上可接受的盐(例如,盐酸盐或油酸盐)。

[0200] 在一些实施方案中,式II的化合物包括化合物(II) :



[0202] 或其药学上可接受的盐(例如,盐酸盐或油酸盐)。

[0203] 在一些实施方案中,制剂包含约10mg至约200mg、约10mg至约100mg、或约10mg至约40mg的化合物(II)或其药学上可接受的盐。

[0204] 在一些实施方案中,亲脂性媒介物的脂质赋形剂含量为约40重量%至约80重量%;亲脂性媒介物的表面活性剂含量为约20重量%至约60重量%;并且约2重量%的制剂至约10重量%的制剂是脂质可溶性羧酸盐。在一些实施方案中,制剂包含约10mg至约40mg的化合物(II)或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,制剂还包含约0.1重量%至约1重量%EDTA;和/或约0.1重量%至约1重量%柠檬酸钠。

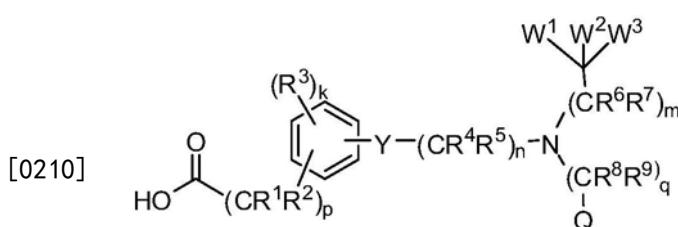
[0205] 在一些实施方案中,脂质赋形剂包括至少一种甘油脂肪酸酯,例如,甘油亚油酸酯。在一些实施方案中,表面活性剂包括至少一种聚乙二醇化甘油酯,例如,月桂酰基聚乙二醇-32甘油酯。在一些实施方案中,脂质可溶性羧酸盐是油酸钠。

[0206] 在一些实施方案中,式II的化合物或其药学上可接受的盐溶于亲脂性媒介物中。

[0207] 在一些实施方案中,所述制剂是自乳化的。在一些实施方案中,所述制剂是半固体悬浮液。

[0208] 一方面,本发明特征为一种通过包括以下步骤的方法产生的制剂:

[0209] 将包含至少一种亲脂性赋形剂的亲脂性媒介物与式II的化合物:



II,

[0211] 或其药学上可接受的盐混合,

[0212] 其中:

[0213] Y选自-0-、-S-、-N(R¹²)-和-C(R⁴)(R⁵)-;

[0214] W^1 选自C₁—C₆烷基、C₀—C₆烷基、C₃—C₆环烷基、芳基和Het，其中所述C₁—C₈烷基、C₃—C₈环烷基、Ar和Het任选未被取代或被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤基、氰基、硝基、C₁—C₆烷基、C₃—C₆烯基、C₃—C₆炔基、-C₀—C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀—C₆烷基-C(0)SR¹²、-C₀—C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基-COR¹⁵、-C₀—C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基-SR¹²、-C₀—C₆烷基-0R¹²、-C₀—C₆烷基-SO₃H、-C₀—C₆烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基-SO₂R¹²、-C₀—C₆烷基-SOR¹⁵、-C₀—C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀—C₆烷基-OC(0)NR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基-OC(0)OR¹⁵、-C₀—C₆烷基-NR¹³C(0)OR¹⁵、-C₀—C₆烷基-NR¹³C(0)NR¹³R¹⁴和-C₀—C₆烷基-NR¹³COR¹⁵，其中所述C₁—C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

[0215] W^2 选自H、卤基、C₁—C₆烷基、C₂—C₆烯基、C₂—C₆炔基、-C₀—C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基-SR¹²、-C₀—C₆烷基-0R¹²、-C₀—C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀—C₆烷基-C(0)SR¹²、-C₀—C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基-COR¹⁵、-C₀—C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀—C₆烷基-OCONR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基-NR¹³CONR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基-NR¹³COR¹⁵、-C₀—C₆烷基-Het、-C₀—C₆烷基-Ar和-C₀—C₆烷基-C₃—C₇环烷基，其中所述C₁—C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代，且其中所述-C₀—C₆烷基-Het、-C₀—C₆烷基-Ar和-C₀—C₆烷基-C₃—C₇环烷基的C₃—C₇环烷基、Ar和Het部分任选未被取代或被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤基、氰基、硝基、C₁—C₆烷基、C₃—C₆烯基、C₃—C₆炔基、-C₀—C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀—C₆烷基-C(0)SR¹²、-C₀—C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基-COR¹⁵、-C₀—C₆烷基-SR¹²、-C₀—C₆烷基-0R¹²、-C₀—C₆烷基-SO₃H、-C₀—C₆烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基-SO₂R¹²、-C₀—C₆烷基-SOR¹⁵、-C₀—C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀—C₆烷基-OC(0)NR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基-OC(0)OR¹⁵、-C₀—C₆烷基-NR¹³C(0)OR¹⁵、-C₀—C₆烷基-NR¹³C(0)NR¹³R¹⁴和-C₀—C₆烷基-NR¹³COR¹⁵，其中所述C₁—C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

[0216] W^3 选自由以下组成的组：H、卤基、C₁—C₆烷基、-C₀—C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基-SR¹²、-C₀—C₆烷基-0R¹²、-C₀—C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀—C₆烷基-C(0)SR¹²、-C₀—C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基-COR¹⁵、-C₀—C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀—C₆烷基-OCONR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基-NR¹³CONR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基-NR¹³COR¹⁵、-C₀—C₆烷基-Het、-C₁—C₆烷基-Ar和-C₁—C₆烷基-C₃—C₇环烷基，其中所述C₁—C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

[0217] Q选自C₃—C₈环烷基、Ar和Het；其中所述C₃—C₈环烷基、Ar和Het任选未被取代或被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤基、氰基、硝基、C₁—C₆烷基、C₃—C₆烯基、C₃—C₆炔基、-C₀—C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀—C₆烷基-C(0)SR¹²、-C₀—C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基-COR¹⁵、-C₀—C₆烷基-SR¹²、-C₀—C₆烷基-0R¹²、-C₀—C₆烷基-SO₃H、-C₀—C₆烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基-SO₂R¹²、-C₀—C₆烷基-SOR¹⁵、-C₀—C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀—C₆烷基-OC(0)NR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基-OC(0)OR¹⁵、-C₀—C₆烷基-NR¹³C(0)OR¹⁵、-C₀—C₆烷基-NR¹³C(0)NR¹³R¹⁴和-C₀—C₆烷基-NR¹³COR¹⁵，其中所述C₁—C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

[0218] p为0—8；

[0219] n为2—8；

[0220] m为0或1；

[0221] q为0或1；

[0222] 各R¹和R²独立地选自H、卤基、C₁—C₆烷基、C₃—C₆烯基、C₃—C₆炔基、-C₀—C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基-0R¹²、-C₀—C₆烷基-SR¹²、-C₁—C₆烷基-Het、-C₁—C₆烷基-Ar和-C₁—C₆烷基-C₃—C₇环烷基，或R¹和R²与其所连接的碳一起形成3—5元碳环或杂环，其中所述杂环含有一个

或多个选自N、O和S的杂原子,其中所述C₁–C₆烷基中的任一个任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代;

[0223] 各R³是相同或不同的且独立地选自卤基、氰基、硝基、C₁–C₆烷基、C₃–C₆烯基、C₃–C₆炔基、-C₀–C₆烷基–Ar、-C₀–C₆烷基–Het、-C₀–C₆烷基–C₃–C₇环烷基、-C₀–C₆烷基–C₀2R¹²、-C₀–C₆烷基–C(0)SR¹²、-C₀–C₆烷基–CONR¹³R¹⁴、-C₀–C₆烷基–COR¹⁵、-C₀–C₆烷基–NR¹³R¹⁴、-C₀–C₆烷基–SR¹²、-C₀–C₆烷基–OR¹²、-C₀–C₆烷基–SO₃H、-C₀–C₆烷基–SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀–C₆烷基–SO₂R¹²、-C₀–C₆烷基–SOR¹⁵、-C₀–C₆烷基–OCOR¹⁵、-C₀–C₆烷基–OC(0)NR¹³R¹⁴、-C₀–C₆烷基–OC(0)OR¹⁵、-C₀–C₆烷基–NR¹³C(0)OR¹⁵、-C₀–C₆烷基–NR¹³C(0)NR¹³R¹⁴和-C₀–C₆烷基–NR¹³COR¹⁵,其中所述C₁–C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代;

[0224] 各R⁴和R⁵独立地选自H、卤基、C₁–C₆烷基、-C₀–C₆烷基–Het、-C₀–C₆烷基–Ar和-C₀–C₆烷基–C₃–C₇环烷基;

[0225] R⁶和R⁷各自独立地选自H、卤基、C₁–C₆烷基、-C₀–C₆烷基–Het、-C₀–C₆烷基–Ar和-C₀–C₆烷基–C₃–C₇环烷基;

[0226] R⁸和R⁹各自独立地选自H、卤基、C₁–C₆烷基、-C₀–C₆烷基–Het、-C₀–C₆烷基–Ar和-C₀–C₆烷基–C₃–C₇环烷基;

[0227] R¹⁰和R¹¹各自独立地选自H、C₁–C₁₂烷基、C₃–C₁₂烯基、C₃–C₁₂炔基、-C₀–C₈烷基–Ar、-C₀–C₈烷基–Het、-C₀–C₈烷基–C₃–C₇环烷基、-C₀–C₈烷基–0–Ar、-C₀–C₈烷基–0–Het、-C₀–C₈烷基–0–C₃–C₇环烷基、-C₀–C₈烷基–S(0)_x–C₀–C₆烷基、-C₀–C₈烷基–S(0)_x–Ar、-C₀–C₈烷基–S(0)_x–Het、-C₀–C₈烷基–S(0)_x–C₃–C₇环烷基、-C₀–C₈烷基–NH–Ar、-C₀–C₈烷基–NH–Het、-C₀–C₈烷基–NH–C₃–C₇环烷基、-C₀–C₈烷基–N(C₁–C₄烷基)–Ar、-C₀–C₈烷基–N(C₁–C₄烷基)–Het、-C₀–C₈烷基–N(C₁–C₄烷基)–C₃–C₇环烷基、-C₀–C₈烷基–Ar、-C₀–C₈烷基–Het和-C₀–C₈烷基–C₃–C₇环烷基,其中x为0、1或2,或R¹⁰和R¹¹与其所连接的氮一起形成4–7元杂环,其任选含有一个或多个选自N、O和S的额外杂原子,其中所述C₁–C₁₂烷基、C₃–C₁₂烯基或C₃–C₁₂炔基任选被一个或多个独立地选自以下基团的取代基取代:卤基、-OH、-SH、-NH₂、-NH(未被取代的C₁–C₆烷基)、-N(未被取代的C₁–C₆烷基)(未被取代的C₁–C₆烷基)、未被取代的-OC₁–C₆烷基、-CO₂H、-CO₂(未被取代的C₁–C₆烷基)、-CONH₂、-CONH(未被取代的C₁–C₆烷基)、-CON(未被取代的C₁–C₆烷基)(未被取代的C₁–C₆烷基)、-SO₃H、-SO₂NH₂、-SO₂NH(未被取代的C₁–C₆烷基)和-SO₂N(未被取代的C₁–C₆烷基)(未被取代的C₁–C₆烷基);

[0228] R¹²选自H、C₁–C₆烷基、C₃–C₆烯基、C₃–C₆炔基、-C₀–C₆烷基–Ar、-C₀–C₆烷基–Het和-C₀–C₆烷基–C₃–C₇环烷基;

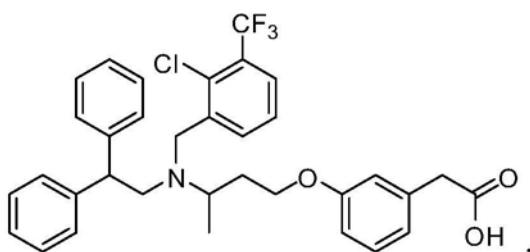
[0229] 各R¹³和各R¹⁴独立地选自H、C₁–C₆烷基、C₃–C₆烯基、C₃–C₆炔基、-C₀–C₆烷基–Ar、-C₀–C₆烷基–Het和-C₀–C₆烷基–C₃–C₇环烷基,或R¹³和R¹⁴与其所连接的氮一起形成4–7元杂环,其任选含有一个或多个选自N、O和S的额外杂原子;并且

[0230] R¹⁵选自C₁–C₆烷基、C₃–C₆烯基、C₃–C₆炔基、-C₀–C₆烷基–Ar、-C₀–C₆烷基–Het和-C₀–C₆烷基–C₃–C₇环烷基。

[0231] 在一些实施方案中,所述方法包括将式II的化合物或其药学上可接受的盐溶于亲脂性媒介物中。在一些实施方案中,所述方法还包括添加脂肪酸的钠盐。在一些实施方案中,将脂肪酸的钠盐在式II的化合物或其药学上可接受的盐之前添加到亲脂性媒介物中。在一些实施方案中,在添加脂肪酸的钠盐后,氯化钠沉淀。在一些实施方案中,所述方法还

包括添加稳定剂。在一些实施方案中,所述化合物是:

[0232]



[0233] 或其药学上可接受的盐(例如,盐酸盐)。

[0234] 在一些实施方案中,亲脂性媒介物包括至少一种甘油脂肪酸酯,例如,甘油亚油酸酯。在一些实施方案中,亲脂性媒介物包括至少一种聚乙二醇化甘油酯,例如,月桂酰基聚乙二醇-32甘油酯。在一些实施方案中,稳定剂包括EDTA和/或柠檬酸钠。

[0235] 一方面,本发明特征为一种胶囊,其含有上述制剂中的任一种。在一些实施方案中,所述胶囊是明胶胶囊(例如,硬明胶胶囊或软明胶胶囊)、HPMC(羟丙基甲基纤维素)胶囊、或非明胶软壳胶囊。

[0236] 一方面,本发明特征为一种治疗方法,其包括施用上述制剂或胶囊中的任一种。

[0237] 一方面,本发明特征为一种治疗癌症的方法,所述癌症例如卵巢癌、乳腺癌、肺癌、成胶质细胞瘤、黑素瘤、膀胱癌、头颈癌、肾细胞癌、结肠直肠癌、淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤、肝细胞癌、高级别神经内分泌肿瘤和/或小细胞癌,如肺癌。此方法包括向有此需要的受试者施用上述制剂或胶囊中的任一种,它们包含治疗有效量的化合物(II)或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,与式II的化合物的其他盐或制剂相比,上述药学上可接受的盐、制剂或胶囊中的任一种具有改善的性质。例如,在一些实施方案中,上述药学上可接受的盐、制剂或胶囊中的任一种具有提高的稳定性(例如,与没有自乳化脂质媒介物或没有脂肪酸盐形式的化合物的制剂相比,在40℃和75%相对湿度下储存约3个月、6个月或2年之后,式II的化合物在制剂中降解所造成的损失减少)和/或提高的口服生物利用度(例如,与没有自乳化脂质媒介物或没有脂肪酸盐形式的化合物的制剂相比的生物利用度(例如F_{abs}或F_{rel})。在一些实施方案中,上述药学上可接受的盐、制剂或胶囊中的任一种与如Collins等人“Identification of a nonsteroidal liver X receptor agonist through parallel array synthesis of tertiary amines”J.Med.Chem.,2002,45:1963-1966(其中的配制方法以引用的方式并入本文)中所述配制的式II的化合物的盐酸盐相比具有改善的生物利用度(例如,F_{abs}或F_{rel})。在一些实施方案中,所述制剂与不含亲脂性媒介物的包含式I的结构的制剂相比在经口施用后具有提高的生物利用度。

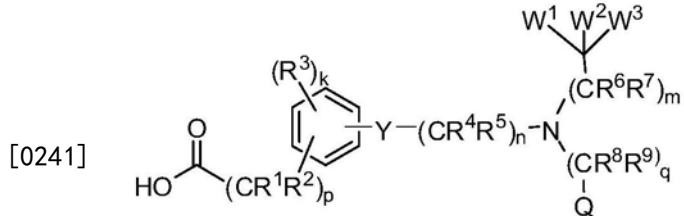
[0238] 本发明的进一步特征将从以下描述和所附权利要求中更加显而易见。

具体实施方式

[0239] 现已发现化合物如式II的那些化合物可以是LXR调节剂,其提出了特别的配制挑战。这些挑战涉及制剂的稳定性及施用后且具体说来经口施用后的全身生物利用度。例如,这些化合物或其药学上可接受的盐可具有相当的酸性(例如,形成约pH 1的溶液)。这可造成在活性化合物与赋形剂及制剂的其他组分之间发生降解反应,由此可导致不稳定性、降解和/或降低的全身生物利用度且因此消极地影响功效。本发明提供了具有改善的稳定性

的式II的化合物(及其药学上可接受的盐)的制剂,所述改善的性质可有助于减少这些问题。在一些实施方案中,与式II的化合物的其他盐或制剂相比,本发明的药学上可接受的盐和制剂具有改善的性质。例如,在一些实施方案中,本发明的药学上可接受的盐或制剂具有提高的稳定性和/或提高的生物利用度。

[0240] 一方面,本发明提供了一种制剂,其包含式II的化合物:



II,

[0242] 或其药学上可接受的盐,

[0243] 其中:

[0244] Y选自-0-、-S-、-N (R¹²) -和-C (R⁴) (R⁵) -;

[0245] W¹选自C₁-C₆烷基、C₀-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、芳基和Het,其中所述C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、Ar和Het任选未被取代或被一个或多个独立地选自以下的基团取代:卤基、氰基、硝基、C₁-C₆烷基、C₃-C₆烯基、C₃-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-C (O) SR¹²、-C₀-C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-C₀-C₆烷基-OR¹²、-C₀-C₆烷基-SO₃H、-C₀-C₆烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-SOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OC (O) NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-OC (O) OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C (O) OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C (O) NR¹³R¹⁴和-C₀-C₆烷基-NR¹³COR¹⁵,其中所述C₁-C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代;

[0246] W²选自H、卤基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-C₀-C₆烷基-OR¹²、-C₀-C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-C (O) SR¹²、-C₀-C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-NR¹³CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-NR¹³COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-Het、-C₀-C₆烷基-Ar和-C₀-C₆烷基-C₃-C₇环烷基,其中所述C₁-C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代,且其中所述-C₀-C₆烷基-Het、-C₀-C₆烷基-Ar和-C₀-C₆烷基-C₃-C₇环烷基的C₃-C₇环烷基、Ar和Het部分任选未被取代或被一个或多个独立地选自以下的基团取代:卤基、氰基、硝基、C₁-C₆烷基、C₃-C₆烯基、C₃-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-C (O) SR¹²、-C₀-C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-C₀-C₆烷基-OR¹²、-C₀-C₆烷基-SO₃H、-C₀-C₆烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-SOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OC (O) NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-OC (O) OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C (O) OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C (O) NR¹³R¹⁴和-C₀-C₆烷基-NR¹³COR¹⁵,其中所述C₁-C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代;

[0247] W³选自由以下组成的组:H、卤基、C₁-C₆烷基、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-C₀-C₆烷基-OR¹²、-C₀-C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-C (O) SR¹²、-C₀-C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-NR¹³CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-NR¹³COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-Het、-C₁-C₆烷基-Ar和-C₁-C₆烷基-C₃-C₇环烷基,其中所述C₁-C₆烷基任

选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

[0248] Q选自C₃–C₈环烷基、Ar和Het；其中所述C₃–C₈环烷基、Ar和Het任选未被取代或被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤基、氰基、硝基、C₁–C₆烷基、C₃–C₆烯基、C₃–C₆炔基、-C₀–C₆烷基CO₂R¹²、-C₀–C₆烷基-C(O)SR¹²、-C₀–C₆烷基CONR¹³R¹⁴、-C₀–C₆烷基-COR¹⁵、-C₀–C₆烷基NR¹³R¹⁴、-C₀–C₆烷基-SR¹²、-C₀–C₆烷基-OR¹²、-C₀–C₆烷基-SO₃H、-C₀–C₆烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀–C₆烷基-SO₂R¹²、-C₀–C₆烷基-SOR¹⁵、-C₀–C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀–C₆烷基-OC(O)NR¹³R¹⁴、-C₀–C₆烷基-OC(O)OR¹⁵、-C₀–C₆烷基NR¹³C(O)OR¹⁵、-C₀–C₆烷基-NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴和-C₀–C₆烷基-NR¹³COR¹⁵，其中所述C₁–C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

[0249] p为0–8；

[0250] n为2–8；

[0251] m为0或1；

[0252] q为0或1；

[0253] 各R¹和R²独立地选自H、卤基、C₁–C₆烷基、C₃–C₆烯基、C₃–C₆炔基、-C₀–C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀–C₆烷基-OR¹²、-C₀–C₆烷基-SR¹²、-C₁–C₆烷基-Het、-C₁–C₆烷基-Ar和-C₁–C₆烷基-C₃–C₇环烷基，或R¹和R²与其所连接的碳一起形成3–5元碳环或杂环，其中所述杂环含有一个或多个选自N、O和S的杂原子，其中所述C₁–C₆烷基中的任一个任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；各R³是相同或不同的且独立地选自卤基、氰基、硝基、C₁–C₆烷基、C₃–C₆烯基、C₃–C₆炔基、-C₀–C₆烷基-Ar、-C₀–C₆烷基-Het、-C₀–C₆烷基-C₃–C₇环烷基、-C₀–C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀–C₆烷基-C(O)SR¹²、-C₀–C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀–C₆烷基-COR¹⁵、-C₀–C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀–C₆烷基-SR¹²、-C₀–C₆烷基-OR¹²、-C₀–C₆烷基-SO₃H、-C₀–C₆烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀–C₆烷基-SO₂R¹²、-C₀–C₆烷基-SOR¹⁵、-C₀–C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀–C₆烷基-OC(O)NR¹³R¹⁴、-C₀–C₆烷基-OC(O)OR¹⁵、-C₀–C₆烷基-NR¹³C(O)OR¹⁵、-C₀–C₆烷基-NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴和-C₀–C₆烷基-NR¹³COR¹⁵，其中所述C₁–C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

[0254] 各R⁴和R⁵独立地选自H、卤基、C₁–C₆烷基、-C₀–C₆烷基-Het、-C₀–C₆烷基-Ar和-C₀–C₆烷基-C₃–C₇环烷基；R⁶和R⁷各自独立地选自H、卤基、C₁–C₆烷基、-C₀–C₆烷基-Het、-C₀–C₆烷基-Ar和-C₀–C₆烷基-C₃–C₇环烷基；R⁸和R⁹各自独立地选自H、卤基、C₁–C₆烷基、-C₀–C₆烷基-Het、-C₀–C₆烷基-Ar和-C₀–C₆烷基-C₃–C₇环烷基；

[0255] R¹⁰和R¹¹各自独立地选自H、C₁–C₁₂烷基、C₃–C₁₂烯基、C₃–C₁₂炔基、-C₀–C₈烷基-Ar、-C₀–C₈烷基-Het、-C₀–C₈烷基-C₃–C₇环烷基、-C₀–C₈烷基-0-Ar、-C₀–C₈烷基-0-Het、-C₀–C₈烷基-0-C₃–C₇环烷基、-C₀–C₈烷基-S(0)_x-C₀–C₆烷基、-C₀–C₈烷基-S(0)_x-Ar、-C₀–C₈烷基-S(0)_x-Het、-C₀–C₈烷基-S(0)_x-C₃–C₇环烷基、-C₀–C₈烷基-NH-Ar、-C₀–C₈烷基-NH-Het、-C₀–C₈烷基-NH-C₃–C₇环烷基、-C₀–C₈烷基-N(C₁–C₄烷基)-Ar、-C₀–C₈烷基-N(C₁–C₄烷基)-Het、-C₀–C₈烷基-N(C₁–C₄烷基)-C₃–C₇环烷基、-C₀–C₈烷基-Ar、-C₀–C₈烷基-Het和-C₀–C₈烷基-C₃–C₇环烷基，其中x为0、1或2，或R¹⁰和R¹¹与其所连接的氮一起形成4–7元杂环，其任选含有一个或多个选自N、O和S的额外杂原子，其中所述C₁–C₁₂烷基、C₃–C₁₂烯基或C₃–C₁₂炔基任选被一个或多个独立地选自以下基团的取代基取代：卤基、-OH、-SH、-NH₂、-NH(未被取代的C₁–C₆烷基)、-N(未被取代的C₁–C₆烷基)(未被取代的C₁–C₆烷基)、未被取代的-OC₁–C₆烷基、-CO₂H、-CO₂(未被取代的C₁–C₆烷基)、-CONH₂、-CONH(未被取代的C₁–C₆烷基)、-CON(未被取代的C₁–C₆烷基)(未被取代的C₁–C₆烷基)、-SO₃H、-SO₂NH₂、-SO₂NH(未被取代的C₁–C₆烷基)和-SO₂N(未被取代的C₁–C₆烷基)

基) (未被取代的C₁–C₆烷基)；

[0256] R¹²选自H、C₁–C₆烷基、C₃–C₆烯基、C₃–C₆炔基、–C₀–C₆烷基–Ar、–C₀–C₆烷基–Het和–C₀–C₆烷基–C₃–C₇环烷基；

[0257] 各R¹³和各R¹⁴独立地选自H、C₁–C₆烷基、C₃–C₆烯基、C₃–C₆炔基、–C₀–C₆烷基–Ar、–C₀–C₆烷基–Het和–C₀–C₆烷基–C₃–C₇环烷基, 或R¹³和R¹⁴与其所连接的氮一起形成4–7元杂环, 其任选含有一个或多个选自N、O和S的额外杂原子; 并且

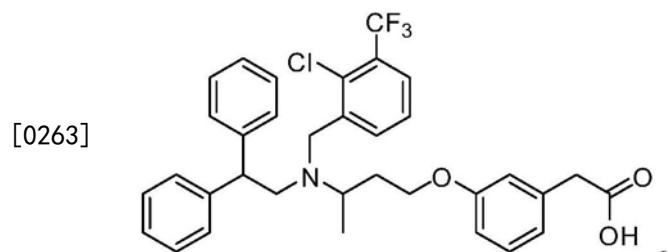
[0258] R¹⁵选自C₁–C₆烷基、C₃–C₆烯基、C₃–C₆炔基、–C₀–C₆烷基–Ar、–C₀–C₆烷基–Het和–C₀–C₆烷基–C₃–C₇环烷基。

[0259] 式II的化合物可通过本领域中已知的方法合成, 例如如美国专利号7,365,085和7,560,586中所述, 这些专利以引用的方式并入本文。

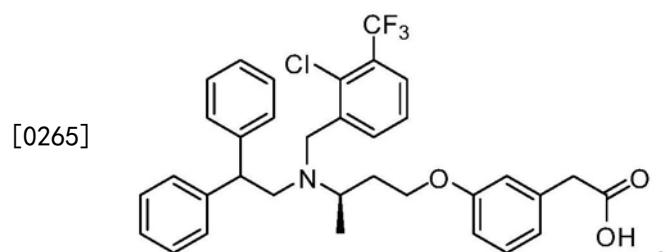
[0260] 式II的化合物可呈任何合适的形式。例如, 其可为结晶的、无定形的、或结晶与无定形形式的组合。式II的化合物也可呈游离碱形式或衍生物形式, 如呈药学上可接受的盐形式。除非另外指出, 水合物、溶剂合物和/或共晶形以及其他衍生物也参考式II的化合物(或其药学上可接受的盐)涵盖于本公开中。一种以上式II的化合物或其药学上可接受的盐可存在于制剂中。

[0261] 式II的化合物可为单一对映异构体(即, R对映异构体或S对映异构体)或可为对映异构体(例如外消旋体)的混合物。如果存在多种非对映异构体, 那么式II的化合物可为单一非对映异构体或非对映异构体的混合物。除非另外指出, 提及化合物旨在涵盖这些形式中的任一种。

[0262] 例如, 式II的化合物可为2–{3–[3–({[2–氯–3–(三氟甲基)苯基]甲基} (2,2–二苯基乙基)氨基)丁氧基]苯基}乙酸(化合物(I)) (CAS号610318–54–2), 其结构是:



[0264] 化合物(I)可为单一对映异构体(即, R对映异构体或S对映异构体)或可为对映异构体(例如外消旋体)的混合物。例如, 化合物(I)的R对映异构体为2–{3–[(3R)–3–({[2–氯–3–(三氟甲基)苯基]甲基} (2,2–二苯基乙基)氨基)丁氧基]苯基}乙酸(化合物(II)) (CAS号610318–03–1), 其结构是:



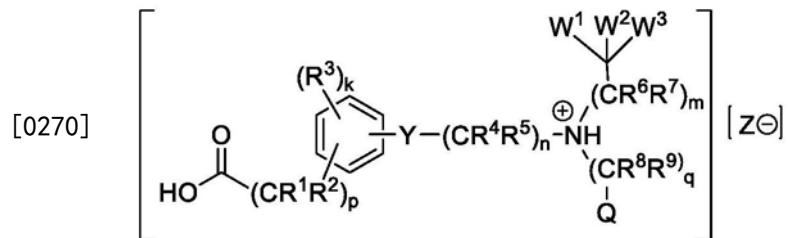
[0266] 化合物(II)例如可呈游离碱形式和/或盐形式; 如盐酸(HCl)盐形式或脂肪酸羧酸盐形式。“脂肪酸羧酸盐”意指脂肪酸的去质子化形式, 即具有饱和或不饱和的长脂肪链的羧酸。脂肪酸的非限制性实例包括肉豆蔻酸、棕榈油酸、十六碳烯酸、油酸、反油酸、十八

碳烯酸、亚油酸、反式亚油酸、花生四烯酸、二十碳五烯酸、芥子酸、二十二碳六烯酸、辛酸、癸酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、花生酸、山嵛酸、二十四酸和蜡酸。

[0267] 可与本文所述的组合物、制剂和方法一起使用的其他LXR调节剂公开于例如美国专利号7,247,748、7,323,494、7,365,085和7,560,586中,其各自的公开内容以引用的方式并入本文。

[0268] 制剂可适于经由本领域中已知的途径中的至少一种来施用,例如胃肠外、局部、舌下或经口施用。优选地,制剂适于至少经口施用。

[0269] 如本文所用的术语“药学上可接受的盐”是指能够经历质子转移的两种或更多种化学物质之间的任何加合物。因而,术语“药学上可接受的盐”涵盖其中发生完整质子转移的加合物、其中发生部分质子转移(例如,其中形成带电与不带电物质的平衡混合物)的加合物、和/或其中没有发生质子转移但化学物质通过例如氢键缔合的加合物。应理解,术语“药学上可接受的盐”还涵盖其中存在紧密离子对的加合物。还应理解,术语“药学上可接受的盐”涵盖其中发生完整质子转移以形成离散离子的那些加合物和/或其中两种物质缔合但没有发生或仅部分发生质子转移的加合物之间的加合物的连续体(continuum)。参见,例如Aitipamula等人Mol. Pharmaceutics, 2007, 4 (3), 第323-338页。给定的药学上可接受的盐可含有在此连续体上的一种或多种加合物。例如,式I的药学上可接受的盐的表示,其结构是:



[0271] 涵盖在离散离子与其中没有发生自Z基团的质子转移的加合物之间的连续体上的一种或多种物质。

[0272] 所述制剂包含能够携带式II的化合物(或其药学上可接受的盐)的媒介物。

[0273] 媒介物可为亲脂性媒介物,其包含至少一种亲脂性赋形剂,且式II的化合物或其药学上可接受的盐优选地可溶于其中。具体说来,亲脂性媒介物可包含至少一种脂质赋形剂,式II的化合物可溶于其中。一方面,亲脂性媒介物包含至少一种脂质赋形剂和/或至少一种表面活性剂。

[0274] 如本文所用的术语“可溶”是指在存在或不存在其他物质如表面活性剂或增溶剂的给定介质中至少约25mg/mL,例如50mg/mL、72mg/mL、100mg/mL、150mg/mL、200mg/mL的溶解度。优选地,式II的化合物(或其药学上可接受的盐)在至少一种亲脂性赋形剂中具有至少100mg/mL的溶解度。

[0275] 如本文所用的术语“亲脂性”是指倾向于溶于如脂肪、油类和脂质的物质中的物质。

[0276] 优选地,为了获得更佳的稳定性,制剂的pH是至少约4。例如,pH可为约4至约8、约4至约7、约4至约6、约5至约8、约5至约7、约5至约6。已发现达到这样的pH值可造成在制剂储存期间式II的化合物的降解减少。优选地,制剂的pH为约5至约7。如本文所用的术语“pH”是指表观pH,也就是通过以下程序使用pH试纸(例如,MCOLORPHAST™ pH 0-6.0或Universal

Indicator 0-14) 测量的pH: 将pH试纸用水润湿, 将一滴(大约20 μ L)制剂施加至pH试纸上, 并将颜色变化与pH试纸制造商的pH比色图表相比。

[0277] 优选地, 制剂是如此以使得式II的化合物或其药学上可接受的盐的量在40°C的温度(如本公开中所用, 温度变化可为+/-2°C)和75%的相对湿度(如本公开中所用, 相对湿度变化可为+/-5%)下储存至少1周(例如, 至少2周、至少3周、至少6周、至少3个月或至少6个月)之后减少小于约2% (例如, 小于约1.5%、小于约1%、小于约0.5%)。本文中所有储存条件指的是在大气压下(在或在约1atm下)的储存。

[0278] 一方面, 亲脂性赋形剂包含脂质赋形剂。另一方面, 亲脂性赋形剂包含表面活性剂。亲脂性媒介物还可包含至少一种脂质赋形剂和至少一种表面活性剂。亲脂性媒介物可为制剂总重量的至少50%、至少60%、至少70%或至少80%。

[0279] 脂质赋形剂可包括脂质或脂质的混合物。例如, 脂质赋形剂可包括甘油单酯、甘油二酯和/或甘油三酯。优选地, 脂质溶解式II的化合物或其药学上可接受的盐并且还可有助于其吸收到淋巴系统中。可适用于本发明制剂中的合适的脂质的非限制性实例包括甘油脂肪酸酯, 如甘油亚油酸酯、甘油硬脂酸酯、甘油油酸酯、甘油乙基己酸酯、甘油辛酸酯、甘油山嵛酸酯和甘油月桂酸脂。如本领域中已知, 脂肪酸的甘油酯是脂肪酸和甘油或聚甘油的酯及其衍生物。脂肪酸的甘油酯包括甘油脂肪酸酯、甘油乙酸脂肪酸酯、甘油乳酸脂肪酸酯、甘油柠檬酸脂肪酸酯、甘油丁二酸脂肪酸酯、甘油二乙酰酒石酸脂肪酸酯、甘油乙酸酯、聚甘油脂肪酸酯、及聚甘油缩合蓖麻油酸酯。含有甘油亚油酸酯的媒介物的商业来源包括但不限于来自Gattefosse的Maisine 35-1和来自Croda的Cithrol GMO HP。从味道或气味的观点来看, 脂质链长度和/或不饱和度可在提供更有利的制剂方面起作用, 或具有毒理效应。在一个实施方案中, 脂质赋形剂为亲脂性媒介物的约40重量%至约80重量%、或亲脂性媒介物的约50重量%至约80重量%、或亲脂性媒介物的约60重量%至约80重量%、或亲脂性媒介物的约60重量%至约70重量%、或亲脂性媒介物的约50重量%至约70重量%。在一个实施方案中, 制剂包含约20重量%至约32重量%甘油单亚油酸酯、约25重量%至约34重量%甘油二亚油酸酯及约3重量%至约12重量%甘油三亚油酸酯。

[0280] 合适的表面活性剂包括亲脂性和/或非离子型表面活性剂及其混合物。这类表面活性剂可具有以下亲水亲油平衡(HLB)值: 约14或更小; 或约12或更小; 或约10或更小; 或约8或更小。在一些实施方案中, 表面活性剂是聚乙二醇化甘油酯。“聚乙二醇化甘油酯”指的是聚乙二醇甘油酯单酯、聚乙二醇甘油酯二酯、聚乙二醇甘油酯三酯、或含有可变量的游离聚乙二醇的其混合物, 如聚乙二醇-油酯交换产物。聚乙二醇化甘油酯可包括预定尺寸或尺寸范围的单分散(即单分子量)或多分散聚乙二醇部分(例如PEG2至PEG 40)。聚乙二醇甘油酯包括例如: PEG甘油癸酸酯、PEG甘油辛酸酯、PEG-20甘油月桂酸酯(Tagat® L, Goldschmidt)、PEG-30甘油月桂酸酯(Tagat® L2, Goldschmidt)、PEG-15甘油月桂酸酯(Glycerox L系列, Croda)、PEG-40甘油月桂酸酯(Glycerox L系列, Croda)、PEG-20甘油硬脂酸酯(Capmul® EMG, ABITEC)和Aldo® MS-20KFG, Lonza)、PEG-20甘油油酸酯(Tagat® 0, Goldschmidt)、及PEG-30甘油油酸酯(Tagat® 02, Goldschmidt)。辛癸酰基PEG甘油酯包括例如: 辛酸/癸酸PEG-8甘油酯(Labrasol®, Gattefosse)、辛酸/癸酸PEG-4甘油

酯 (Labrafac® Hydro, Gattefosse)、及辛酸/癸酸PEG-6甘油酯 (SOFTIGEN®767, Huls)。油酰基PEG甘油酯包括例如油酰基PEG-6甘油酯 (Labrafil M1944 CS, Gattefosse)。月桂酰基PEG甘油酯包括例如月桂酰基PEG-32甘油酯 (Gelucire® ELUCIRE 44/14, Gattefosse)。硬脂酰基PEG甘油酯包括例如硬脂酰基PEG-32甘油酯 (Gelucire 50/13, Gelucire 53/10, Gattefosse)。PEG蓖麻油包括PEG-3蓖麻油 (Nikkol CO-3, Nikko)、PEG-5、9和16蓖麻油 (ACCONON CA系列, ABITEC)、PEG-20蓖麻油 (Emalex C-20, Nihon Emulsion)、PEG-23蓖麻油 (Emulgante EL23)、PEG-30蓖麻油 (Incrocas 30, Croda)、PEG-35蓖麻油 (Incrocas-35, Croda)、PEG-38蓖麻油 (Emulgante EL 65, Condea)、PEG-40蓖麻油 (Emalex C-40, Nihon Emulsion)、PEG-50蓖麻油 (Emalex C-50, Nihon Emulsion)、PEG-56蓖麻油 (Eumulgin® PRT 56, Pulcra SA)、PEG-60蓖麻油 (Nikkol CO-60TX, Nikko)、PEG-100蓖麻油、PEG-200蓖麻油 (Eumulgin® PRT 200, Pulcra SA)、PEG-5氢化蓖麻油 (Nikkol HC0-5, Nikko)、PEG-7氢化蓖麻油 (Cremophor W07, BASF)、PEG-10氢化蓖麻油 (Nikkol HC0-10, Nikko)、PEG-20氢化蓖麻油 (Nikkol HC0-20, Nikko)、PEG-25氢化蓖麻油 (Simulsol® 1292, Seppic)、PEG-30氢化蓖麻油 (Nikkol HC0-30, Nikko)、PEG-40氢化蓖麻油 (Cremophor RH 40, BASF)、PEG-45氢化蓖麻油 (Cerex ELS 450, Auschem Spa)、PEG-50氢化蓖麻油 (Emalex HC-50, Nihon Emulsion)、PEG-60氢化蓖麻油 (Nikkol HC0-60, Nikko)、PEG-80氢化蓖麻油 (Nikkol HC0-80, Nikko)、及PEG-100氢化蓖麻油 (Nikkol HC0-100, Nikko)。额外的聚乙二醇-油酯交换产物包括例如硬脂酰基PEG甘油酯 (Gelucire® 50/13, Gattefosse)。适用于本发明制剂中的聚乙二醇化甘油酯可包括以下各酸的聚乙二醇甘油酯单酯、二酯和/或三酯：乙酸、丙酸、丁酸、戊酸、己酸、庚酸、辛酸、壬酸、癸酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、十七酸、硬脂酸、花生酸、山嵛酸、二十四酸、 α -亚麻酸、十八碳四烯酸、二十碳五烯酸、二十二碳六烯酸、亚油酸、 γ -亚麻酸、二高- γ -亚麻酸、花生四烯酸、油酸、反油酸、二十碳烯酸、芥酸、或神经酸、或其混合物。聚乙二醇化甘油酯中的聚乙二醇部分可为多分散的；也就是说，它们可具有多种分子量。合适的表面活性剂的实例包括脂肪酸聚乙二醇-32甘油酯，如月桂酰基聚乙二醇-32甘油酯 (月桂酰基聚氧甘油酯)。月桂酰基聚乙二醇-32甘油酯的商业来源包括来自Gattefosse的Gelucire 44/14。合适的表面活性剂包括脂肪酸聚乙二醇-6甘油酯和丙二醇的脂肪酸酯。在制剂与胃肠液接触后，表面活性剂 (或表面活性剂的混合物) 能够促进乳液的形成。在一个实施方案中，表面活性剂为亲脂性媒介物或其他含水体系约20重量%至约60重量%。在其他实施方案中，表面活性剂可为亲脂性媒介物的约80重量%至约100重量%。在一些实施方案中，表面活性剂可通过溶解式II的化合物或其药学上可接受的盐及充当表面活性剂而发挥双重作用。

[0281] 制剂还可包含能够提高制剂的pH的剂。此剂可为弱碱和/或缓冲剂。弱碱是在水溶液中不能完全离子化的碱。在一些实施方案中，弱碱可充当缓冲剂并且在制剂中形成缓冲系统。应理解，当弱碱在制剂中充当缓冲剂时，其作为其质子化与未质子化形式的平衡混合物 (即作为弱酸及其共轭碱的混合物) 存在于制剂中。式II的化合物的质子化与未质子化形式也可参与缓冲系统。合适的弱碱包括具有合适的抗衡离子如钠、钾、镁和/或钙的脂质可溶性羧酸盐。短羧酸的可溶性盐是合适的。短羧酸可具有2至7个碳。举例来说，乙酸、丙酸、

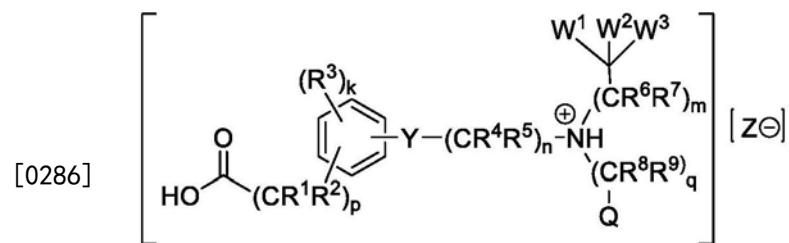
丁酸、异丁酸、戊酸、特戊酸、苯甲酸和/或被取代的苯甲酸的盐。短链脂肪酸、中链脂肪酸、长链脂肪酸或极长链脂肪酸的盐也是合适的。在一些实施方案中，弱碱是长链脂肪酸的盐。如本领域中已知，长链脂肪酸是具有介于13个碳原子与21个碳原子之间的脂肪酸。举例来说，饱和脂肪酸如辛酸、癸酸、棕榈酸、月桂酸和/或硬脂酸的盐是合适的。不饱和脂肪酸如肉豆蔻酸、亚油酸、亚麻酸、花生四烯酸、二十烯酸、棕榈油酸、十六碳烯酸、油酸、反油酸和/或十八碳烯酸的盐也是合适的。具有22个碳原子或更多的极长链脂肪酸也可以是合适的。优选地，弱碱包括油酸钠。

[0282] 不希望受具体理论约束，据信如果制剂的pH太低（例如，由于式II的酸性化合物），那么式II的化合物与赋形剂中的醇基之间可发生反应，如羧酸基团与甘油的酯化反应。通过添加弱碱，制剂的pH可升高至例如约pH 5至约pH 7，以便使这种降解反应减到最少。

[0283] 弱碱如脂质可溶性羧酸盐的含量可为制剂的约2重量%至约10重量%、或制剂的约2重量%至约5重量%、或制剂的约5重量%至约10重量%、或制剂的约0.2重量%至约5重量%、或制剂的约0.2重量%至约10重量%。例如，制剂的约5重量%至制剂的约7重量%。不希望受具体理论约束，据信弱碱的盐如脂肪酸的钠盐可与式II的化合物（或其药学上可接受的盐）反应以形成式II的化合物的脂肪酸盐。据信这种脂肪酸盐改善式II的化合物的全身生物利用度和稳定性。

[0284] 在一些实施方案中，例如，当脂质可溶性羧酸盐是脂肪酸的盐（如油酸钠）时，脂质可溶性羧酸盐可用作表面活性剂以及缓冲剂。如果缓冲剂不是脂肪酸的盐，那么可为有利的是将额外的表面活性剂包括在制剂中。

[0285] 如果制剂中使用的式II的化合物的形式是盐（例如，质子化形式，如盐酸盐），那么相对于式II的化合物至少1.1摩尔当量的脂质可溶性羧酸盐可包括在制剂中。例如，约1.1摩尔当量至约3摩尔当量、约1.1摩尔当量至约2摩尔当量、约1.1摩尔当量至约1.5摩尔当量、约1.5摩尔当量至约3摩尔当量、或约1.5摩尔当量至约2摩尔当量。不希望受具体理论约束，认为第一当量的脂质可溶性羧酸盐实现与质子化的式II的化合物的离子交换（例如，盐酸盐的氯离子与脂质可溶性羧酸盐的羧酸根如油酸钠中的油酸根发生离子交换）且其他量与式II的化合物的羧酸基团平衡以形成缓冲系统。例如，这导致形成式I的药学上可接受的盐：



I,

[0287] 其中：

[0288] Z^- 是脂肪酸羧酸盐；

[0289] Y 选自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12})-$ 和 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-$ ；

[0290] W^1 选自 C_1-C_6 烷基、 C_0-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、芳基和Het，其中所述 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 环烷基、Ar和Het任选未被取代或被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤基、氰基、硝

基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 $-C_0-C_6$ 烷基- CO_2R^{12} 、 $-C_0-C_6$ 烷基-C(0)SR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基- $CONR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基-COR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-SR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-OR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-SO₃H、 $-C_0-C_6$ 烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-SO₂R¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-SOR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-OCOR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-OC(0)NR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-OC(0)OR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³C(0)OR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³C(0)NR¹³R¹⁴和 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³COR¹⁵，其中所述 C_1-C_6 烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

[0291] W^2 选自H、卤基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-SR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-OR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-CO₂R¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-C(0)SR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-CONR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-COR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-OCOR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-OCONR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³CONR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³COR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-Het、 $-C_0-C_6$ 烷基-Ar和 $-C_0-C_6$ 烷基-C₃-C₇环烷基，其中所述 C_1-C_6 烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代，且其中所述 $-C_0-C_6$ 烷基-Het、 $-C_0-C_6$ 烷基-Ar和 $-C_0-C_6$ 烷基-C₃-C₇环烷基的C₃-C₇环烷基、Ar和Het部分任选未被取代或被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤基、氰基、硝基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 $-C_0-C_6$ 烷基-CO₂R¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-C(0)SR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-CONR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-COR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-SR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-OR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-SO₃H、 $-C_0-C_6$ 烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-SO₂R¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-SOR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-OCOR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-OC(0)NR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-OC(0)OR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³C(0)OR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³C(0)NR¹³R¹⁴和 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³COR¹⁵，其中所述 C_1-C_6 烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

[0292] W^3 选自由以下组成的组：H、卤基、 C_1-C_6 烷基、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-SR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-OR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-CO₂R¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-C(0)SR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-CONR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-COR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-OCOR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-OCONR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³CONR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³COR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-Het、 $-C_1-C_6$ 烷基-Ar和 $-C_1-C_6$ 烷基-C₃-C₇环烷基，其中所述 C_1-C_6 烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

[0293] Q选自C₃-C₈环烷基、Ar和Het；其中所述C₃-C₈环烷基、Ar和Het任选未被取代或被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤基、氰基、硝基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 $-C_0-C_6$ 烷基-CO₂R¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-C(0)SR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-CONR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-COR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-SR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-OR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-SO₃H、 $-C_0-C_6$ 烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-SO₂R¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-SOR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-OCOR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-OC(0)NR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-OC(0)OR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³C(0)OR¹⁵、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³C(0)NR¹³R¹⁴和 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³COR¹⁵，其中所述 C_1-C_6 烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

[0294] p为0-8；

[0295] n为2-8；

[0296] m为0或1；

[0297] q为0或1；

[0298] 各R¹和R²独立地选自H、卤基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 $-C_0-C_6$ 烷基-NR¹³R¹⁴、 $-C_0-C_6$ 烷基-OR¹²、 $-C_0-C_6$ 烷基-SR¹²、 $-C_1-C_6$ 烷基-Het、 $-C_1-C_6$ 烷基-Ar和 $-C_1-C_6$ 烷基-C₃-C₇环烷基，或R¹和R²与其所连接的碳一起形成3-5元碳环或杂环，其中所述杂环含有一个或多个选自N、O和S的杂原子，其中所述 C_1-C_6 烷基中的任一个任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

[0299] 各R³是相同或不同的且独立地选自卤基、氰基、硝基、C₁—C₆烷基、C₃—C₆烯基、C₃—C₆炔基、-C₀—C₆烷基—Ar、-C₀—C₆烷基—Het、-C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基、-C₀—C₆烷基—C₀—R¹²、-C₀—C₆烷基—C(0)SR¹²、-C₀—C₆烷基—CONR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基—COR¹⁵、-C₀—C₆烷基—NR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基—SR¹²、-C₀—C₆烷基—OR¹²、-C₀—C₆烷基—SO₃H、-C₀—C₆烷基—SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基—SO₂R¹²、-C₀—C₆烷基—SOR¹⁵、-C₀—C₆烷基—OCOR¹⁵、-C₀—C₆烷基—OC(0)NR¹³R¹⁴、-C₀—C₆烷基—OC(0)OR¹⁵、-C₀—C₆烷基—NR¹³C(0)OR¹⁵、-C₀—C₆烷基—NR¹³C(0)NR¹³R¹⁴和-C₀—C₆烷基—NR¹³COR¹⁵，其中所述C₁—C₆烷基任选未被取代或被一个或多个卤基取代基取代；

[0300] 各R⁴和R⁵独立地选自H、卤基、C₁—C₆烷基、-C₀—C₆烷基—Het、-C₀—C₆烷基—Ar和-C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基；R⁶和R⁷各自独立地选自H、卤基、C₁—C₆烷基、-C₀—C₆烷基—Het、-C₀—C₆烷基—Ar和-C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基；

[0301] R⁸和R⁹各自独立地选自H、卤基、C₁—C₆烷基、-C₀—C₆烷基—Het、-C₀—C₆烷基—Ar和-C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基；

[0302] R¹⁰和R¹¹各自独立地选自H、C₁—C₁₂烷基、C₃—C₁₂烯基、C₃—C₁₂炔基、-C₀—C₈烷基—Ar、-C₀—C₈烷基—Het、-C₀—C₈烷基—C₃—C₇环烷基、-C₀—C₈烷基—0—Ar、-C₀—C₈烷基—0—Het、-C₀—C₈烷基—0—C₃—C₇环烷基、-C₀—C₈烷基—S(0)_x—C₀—C₆烷基、-C₀—C₈烷基—S(0)_x—Ar、-C₀—C₈烷基—S(0)_x—Het、-C₀—C₈烷基—S(0)_x—C₃—C₇环烷基、-C₀—C₈烷基—NH—Ar、-C₀—C₈烷基—NH—Het、-C₀—C₈烷基—NH—C₃—C₇环烷基、-C₀—C₈烷基—N(C₁—C₄烷基)—Ar、-C₀—C₈烷基—N(C₁—C₄烷基)—Het、-C₀—C₈烷基—N(C₁—C₄烷基)—C₃—C₇环烷基、-C₀—C₈烷基—Ar、-C₀—C₈烷基—Het和-C₀—C₈烷基—C₃—C₇环烷基，其中x为0、1或2，或R¹⁰和R¹¹与其所连接的氮一起形成4—7元杂环，其任选含有一个或多个选自N、O和S的额外杂原子，其中所述C₁—C₁₂烷基、C₃—C₁₂烯基或C₃—C₁₂炔基任选被一个或多个独立地选自以下基团的取代基取代：卤基、-OH、-SH、-NH₂、-NH(未被取代的C₁—C₆烷基)、-N(未被取代的C₁—C₆烷基)(未被取代的C₁—C₆烷基)、未被取代的-OC₁—C₆烷基、-CO₂H、-CO₂(未被取代的C₁—C₆烷基)、-CONH₂、-CONH(未被取代的C₁—C₆烷基)、-CON(未被取代的C₁—C₆烷基)(未被取代的C₁—C₆烷基)、-SO₃H、-SO₂NH₂、-SO₂NH(未被取代的C₁—C₆烷基)和-SO₂N(未被取代的C₁—C₆烷基)(未被取代的C₁—C₆烷基)；

[0303] R¹²选自H、C₁—C₆烷基、C₃—C₆烯基、C₃—C₆炔基、-C₀—C₆烷基—Ar、-C₀—C₆烷基—Het和-C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基；

[0304] 各R¹³和各R¹⁴独立地选自H、C₁—C₆烷基、C₃—C₆烯基、C₃—C₆炔基、-C₀—C₆烷基—Ar、-C₀—C₆烷基—Het和-C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基，或R¹³和R¹⁴与其所连接的氮一起形成4—7元杂环，其任选含有一个或多个选自N、O和S的额外杂原子；并且

[0305] R¹⁵选自C₁—C₆烷基、C₃—C₆烯基、C₃—C₆炔基、-C₀—C₆烷基—Ar、-C₀—C₆烷基—Het和-C₀—C₆烷基—C₃—C₇环烷基。

[0306] 在其他实施方案中，当关于式II的化合物有大于1.1摩尔当量的脂质可溶性羧酸盐包括在制剂中时，这可能有利于进一步提高制剂的pH。在制造期间，脂质可溶性羧酸盐优先地在式II的化合物之前添加到制剂中以便使式II的化合物的甘油酯的形成减到最少，该形成可在低pH下发生。甘油酯的形成也可通过使混合物的温度降低至例如40—45℃而减到最少。

[0307] 一种或多种稳定剂也可存在于制剂中，如抗氧化剂和金属螯合剂。合适的抗氧化剂包括柠檬酸钠、BHT和BHA。抗氧化剂可以如下含量包括在制剂中：按制剂的重量计至少约

50ppm至按制剂的重量计约2%、或按制剂的重量计约50ppm至按制剂的重量计约1%、或按制剂的重量计约100ppm至按制剂的重量计约2%、或按制剂的重量计约200ppm至按制剂的重量计约2%、或按制剂的重量计约0.1%至按制剂的重量计约2%、或按制剂的重量计约0.1%至按制剂的重量计约1%、或按制剂的重量计约200ppm至按制剂的重量计约1%。其他稳定剂包括例如柠檬酸钠、TPGS化合物和EDTA。EDTA可以其钠盐即二钠-EDTA形式使用。这些稳定剂可有助于减少储存期间式II的化合物的降解,所述降解归因于如氧化的过程。螯合剂如EDTA也被认为可通过螯合金属离子来减缓降解,而金属离子可催化式II的化合物的氧化。TPGS化合物可以制剂的约5重量%至约25重量%包括在内。EDTA可以制剂的约0.1重量%至约2重量%、或制剂的约0.1重量%至约1重量%包括在内。“TPGS化合物”意指含有一个或多个经由接头(例如二羧酸或三羧酸)键结至(例如通过酯键、酰胺键或硫酯键)一个或多个聚乙二醇(PEG)部分上的维生素E部分(例如,生育酚、生育单烯酚、生育二烯酚或生育三烯酚)的化合物或化合物的混合物。维生素E部分可以是任何天然存在的或合成形式的维生素E,包括 α -、 β -、 γ -和 δ -同种型以及生育酚、生育单烯酚、生育二烯酚和生育三烯酚的所有立体异构体。接头包括例如二羧酸(例如,丁二酸、癸二酸、十二烷二酸、辛二酸、或壬二酸、柠檬酸、甲基柠檬酸、衣康酸、马来酸、戊二酸、戊烯二酸、富马酸和邻苯二甲酸)。示例性生育酚聚乙二醇二酯是TPGS、生育酚癸二酸酯聚乙二醇、生育酚十二烷二酸酯聚乙二醇、生育酚辛二酸酯聚乙二醇、生育酚壬二酸酯聚乙二醇、生育酚柠檬酸酯聚乙二醇、生育酚甲基柠檬酸酯聚乙二醇、生育酚衣康酸酯聚乙二醇、生育酚马来酸酯聚乙二醇、生育酚戊二酸酯聚乙二醇、生育酚戊烯二酸酯聚乙二醇和生育酚邻苯二甲酸酯聚乙二醇。TPGS化合物的每个PEG部分各自可为任何聚乙二醇或任何PEG衍生物,并且可具有200-6000kDa(例如,400-4000kDa、500-2000kDa、750-1500kDa、800-1200kDa、900-1100kDa或约1000kDa)的分子量。PEG部分可以是多分散的;也就是说,它们可具有多种分子量。PEG衍生物包括例如甲基化PEG、丙二醇、PEG-NHS、PEG-醛、PEG-SH、PEG-NH₂、PEG-CO₂H、PEG-OMe及其他醚、分支PEG、及PEG共聚物(例如PEG-b-PPG-b-PEG-1100、PEG-PPG-PEG-1900、PPG-PEG-MBE-1700和PPG-PEG-PPG-2000)。TPGS化合物的任何已知来源都可用于本发明中。示例性TPGS化合物是生育酚PEG-1000琥珀酸酯(TPGS-1000),其具有分子量为1000kDa的PEG部分。食品级TPGS-1000可例如以商品名称Eastman Vitamin E **TPGS®**(Eastman Chemical Company, Kingsport, Tennessee)获得。此TPGS是水溶性形式的天然来源维生素E,其是通过结晶D- α -生育酚琥珀酸酯与聚乙二醇1000(PEG 1000)的酯化来制备,并且含有260与300mg/g之间的总生育酚。另一示例性TPGS化合物是水溶性天然维生素E(ZMC-USA, The Woodlands, Texas)。制备TPGS的方法描述于美国专利号2,680,749和3,102,078及美国公布号2007/0184117和2007/0141203中,这些专利以引用的方式并入本文。TPGS化合物还包括TPGS类似物,其由于一个或多个原子、亚甲基(CH₂)_n单位或官能团的取代、添加或移除而在化学组成上不同于TPGS。TPGS类似物还包括色原醇衍生物(例如,6-色原醇PEG-1000琥珀酸酯和6-色原醇PEG-400琥珀酸酯)、类固醇衍生物(例如,胆固醇基PEG-1000琥珀酸酯、胆酸PEG-1000、二氢胆酸PEG-1000、石胆酸PEG-1000、熊去氧胆酸PEG-1000、鹅去氧胆酸PEG-1000),以及其他(例如,吲哚美辛PEG-1000、色酮-2-羧酸PEG-1000、色酮-2-羧酸PEG-1100-OMe、色酮-2-羧酸PEG-1500、色酮-2-羧酸PEG-2000、萘普生PEG-1000、丙磺舒PEG-1000、7-羧基甲氧基-4-甲基-香豆素PEG-1000、5-(4-氯苯基)-2-糠酸PEG-1000、丙磺舒生育酚PEG-1000琥珀酸酯、石胆酸PEG-1000)。

1000、及色酮-3-羧酸PEG-1000、7-羟基-香豆素基-4-乙酸PEG-1000)。

[0308] 在一个实施方案中,式II的化合物以每单位剂量10-200mg、或每单位剂量10-100mg、或每单位剂量10-40mg存在。

[0309] 在所述制剂的一个实施方案中:

[0310] (1) 亲脂性媒介物的脂质赋形剂含量为约40重量%至约80重量% (例如,约40重量%至约60重量%、约50重量%至约70重量%、约60重量%至约80重量%);

[0311] (2) 亲脂性媒介物的表面活性剂含量为约20重量%至约60重量% (例如,约20重量%至约40重量%、约30重量%至50重量%、约40重量%至约60重量%);且所述制剂包含:

[0312] (3) 约2重量%至约10重量% (例如,约2重量%至5重量%、约3重量%至7重量%、约5重量%至约10重量%) 的脂质可溶性羧酸盐;

[0313] (4) 10-200mg (例如,约10-50mg、约30-70mg、约50-100mg、约70-125mg、约100-150mg、约100-200mg) 的化合物(II) (或同等有效量,如果使用化合物(II)的盐的话)。

[0314] 在所述制剂的另一实施方案中:

[0315] (1) 亲脂性媒介物的甘油亚油酸酯含量为约40重量%至约80重量% (例如,约40重量%至约60重量%、约50重量%至70重量%、约60重量%至80重量%);

[0316] (2) 亲脂性媒介物的月桂酰基聚乙二醇-32甘油酯含量为约20重量%至约60重量% (例如,约20重量%至约40重量%、约30重量%至50重量%、约40重量%至约60重量%);且所述制剂包含:

[0317] (3) 约2重量%至约10重量% (例如,约2重量%至5重量%、约3重量%至7重量%、约5重量%至约10重量%) 的油酸钠;

[0318] (4) 10-100mg (例如,约10-50mg、约30-70mg、约50-100mg、约70-125mg、约100-150mg) 的化合物(II) (或同等有效量,如果使用化合物(II)的盐的话)。所述盐可为HCl盐。

[0319] 在所述制剂的另一实施方案中:

[0320] (1) 亲脂性媒介物的甘油亚油酸酯含量为约40重量%至约80重量% (例如,约40重量%至约60重量%、约50重量%至70重量%、约60重量%至80重量%);

[0321] (2) 亲脂性媒介物的月桂酰基聚乙二醇-32甘油酯含量为约20重量%至约60重量% (例如,约20重量%至约40重量%、约30重量%至50重量%、约40重量%至约60重量%);且所述制剂包含:

[0322] (3) 约2重量%至约10重量% (例如,约2重量%至5重量%、约3重量%至7重量%、约5重量%至约10重量%) 的油酸钠;

[0323] (4) 10-40mg (例如,约10-20mg、约15-25mg、约20-30mg、约25-35mg、约30-40mg) 的化合物(II) (或同等有效量,如果使用化合物(II)的盐的话)。所述盐可为HCl盐。

[0324] 在所述制剂的另一实施方案中:

[0325] (1) 亲脂性媒介物的甘油亚油酸酯含量为约40重量%至约80重量% (例如,约40重量%至约60重量%、约50重量%至约70重量%、约60重量%至约80重量%);

[0326] (2) 亲脂性媒介物的月桂酰基聚乙二醇-32甘油酯含量为约20重量%至约60重量% (例如,约20重量%至约40重量%、约30重量%至50重量%、约40重量%至约60重量%);且所述制剂包含:

[0327] (3) 约2重量%至约10重量% (例如,约2重量%至5重量%、约3重量%至7重量%、

约5重量%至约10重量%)的油酸钠;

[0328] (4) 10-40mg (例如,约10-20mg、约15-25mg、约20-30mg、约25-35mg、约30-40mg) 的化合物(II) (或同等有效量,如果使用化合物(II)的盐的话)。所述盐可为HCl盐;且所述制剂任选地包含

[0329] (5) 约0.1重量%至约1重量% (例如,约0.1重量%至约0.5重量%、约0.3至约0.7重量%、约0.5重量%至约1重量%) 的EDTA;和/或

[0330] (6) 约0.1重量%至约1重量% (例如,约0.1重量%至约0.5重量%、约0.3至约0.7重量%、约0.5重量%至约1重量%) 的柠檬酸钠。

[0331] 制剂可为半固体悬浮液,式II的化合物或其药学上可接受的盐溶解于其中。如本文所用的术语“半固体”是指具有介于固体与液体之间的中等粘度和刚性的材料(例如像软膏、乳膏、凝胶、胶状物或糊状物)。认为在一些实施方案中,制剂可充当自乳化药物递送系统(SEDDS)、自微乳化药物递送系统(SMEDDS)和/或自纳米乳化药物递送系统(SNEDDS)。术语“自乳化”是指当被水或其他含水介质稀释并轻轻地混合时产生稳定的油/水乳液的制剂。当在经口施用制剂之后在胃肠道中形成这样一种乳液时,其可促进式II的化合物在淋巴系统中的吸收且由此提高其全身生物利用度。

[0332] 制剂可装载到胶囊中用于经口施用。“胶囊”意指包括形成两部分的胶囊形容器的膜的胶囊,所述容器能够载运药物、添加剂及任选赋形剂的固体、半固体或液体有效负荷。合适的胶囊包括硬壳和软壳明胶胶囊;HPMC(羟丙基甲基纤维素)胶囊;及其他非明胶软凝胶胶囊。合适的非明胶软凝胶胶囊的一个实例是可获自Catalent的OptishellTM。其他合适的实例描述于美国专利号6,582,727、6,340,473、6,884,060、8,231,896和8,377,470中,其公开内容以引用的方式并入本文。

[0333] 胶囊可包含约10mg至约200mg、约10mg至约150mg、约10mg至约100mg、或约10mg至约40mg的化合物(II) (或同等有效量,如果使用化合物(II)的盐的话)。

[0334] 本文所述的化合物(II)的制剂(及包含这种制剂的胶囊)可用于通过向患有疾病的患者施用来治疗这种疾病。这些疾病包括癌症,如卵巢癌、乳腺癌、肺癌、成胶质细胞瘤、黑素瘤、膀胱癌、头颈癌、肾细胞癌、结肠直肠癌、淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤、肝细胞癌、高级别神经内分泌肿瘤和/或小细胞癌,如肺癌。制剂(及包含这种制剂的胶囊)也可用于制备用于治疗包括以下癌症的疾病的剂型:如卵巢癌、乳腺癌、肺癌、成胶质细胞瘤、黑素瘤、膀胱癌、头颈癌、肾细胞癌、结肠直肠癌、淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤、肝细胞癌、高级别神经内分泌肿瘤和/或小细胞癌,如肺癌。

[0335] 实施例

[0336] 实施例1-化合物(II)的溶解性研究

[0337] 使用脂质赋形剂和表面活性剂进行化合物(II)的溶解性研究。将化合物(II) HCl和化合物(II)游离碱称重到小瓶中并添加适量的赋形剂以达到所需浓度。必要时,使用加热和超声处理,以获得澄清溶液。化合物(II)游离碱和化合物(II) HCl(无定形形式)的溶解度极限示于表1中。

[0338] 表1

赋形剂	化合物 (II) (mg/mL)	注释	化合物(II) HCl 盐 (mg/mL)	注释
[0339]	Labrafac Lipo WL 1349	>200	RT	不溶
	Labrafac PG	>200	RT	不溶
	Peceol	>200	20 min H&S	150
[0340]	Maisine 35-1	>200	10 min H&S	150
	Labrasol	>200	澄清	150
	Capmul MCM			50
	Gelucire 44/14	>200	5 min H&S	100
	Labrafil M 2130 CS	>200	5 min H&S	25
	Labrafil M 1944 CS	>200	RT	25
	Labrafil M 2125 CS	>200	RT	25
	Gelucire 50/13	150	10 min H&S	50
	Capryol 90	>200	RT	150
	Capryol PGMC	>200	RT	150
	Lauroglycol 90	>200	RT	150
	Lauroglycol FCC	>200	RT	100
	Plurol Oleique CC 497	>200	20 min H&S	50
	乙醇	>200	RT	200
	丙二醇	>200	5 min H&S	200
	PEG-200	>200	RT	200
	Transcutol	>200	RT	150
	PEG-300	>200	RT	200
	PEG-400	>200	5 min H&S	200
	Tween-20	>200	5 min H&S	200
	Tween-80	>200	5 min H&S	200
	Phosal 50-PG	>200	5 min H&S	200
	Phosal 53 MCT	>200	5 min H&S	150
	VitE-TPGS	>200	20 min H&S	150
	Cremophor EL	>200	20 min H&S	150
	Cremophor RH-40	>200	20 min H&S	150

[0341] RT=在室温下涡旋;H&S=加热和超声处理

[0342] 使用脂质赋形剂和表面活性剂进行化合物(II)的另一项溶解性研究。对Maisine 35-1(甘油亚油酸酯):Gelucire 44/14(月桂酰基聚乙二醇-32甘油酯):Lauroglycol 90(丙二醇单月桂酸酯)混合物进行测试以探究最优组合。测试每种物质的以下范围:(1) 40-

80% (w/w) Maisine 35-1; (2) 20-40% (w/w) Gelucire 44/14; 及 (3) 0-20% (w/w) Lauroglycol 90。总而言之: 化合物 (II) 游离碱表现出高溶解度>250mg/mL; 化合物 (II) HCl 盐表现出良好的溶解度150-200mg/mL; Gelucire 44/14降低HCl盐的溶解度; 且 Lauroglycol 90显示出对溶解度无明显影响。

[0343] 实施例2-化合物 (II) 的乳化研究

[0344] 在乳化研究中测试化合物 (II) 于Maisine 35-1、Gelucire 44/14和Lauroglycol 90混合物中可实现的最高浓度。将混合物用1N HCl (作为模拟胃液的替代品) 稀释且测试以下稀释度:1/10、1/30和1/100。

[0345] 概括地说, Gelucire 44/14明显地产生细腻乳液, 其随着此赋形剂浓度的提高而变得更细腻。Lauroglycol 90显示对乳液形成没有明显影响。所有稀释水平均形成漂亮的乳液。然而, 通过1/10稀释度形成的乳液更快速地分离。

[0346] 基于溶解度和乳化研究的结果, 选择化合物 (II) 与Maisine 35-1和Gelucire 44/14的制剂以检查其稳定性。

[0347] 实施例3-化合物 (II) 制剂的相容性和稳定性研究

[0348] 通过二元应力-稳定性研究 (40°C / 75% RH) 用以下溶解/乳化赋形剂建立化合物 (II) 与所用赋形剂的相容性: Maisine 35-1; Gelucire 44/14; 油酸钠; 硬脂酸钠; 维生素E TPGS; 赖氨酸; 和EDTA钠。

[0349] 结果表明化合物 (II) 与Maisine 35-1和Gelucire 44/14 (70:30w/w) 接触的短期稳定性在室温 (即约20°C) 下可接受持续8天, 然后到第15天时发生了大约9%降解。在-20°C 下储存15天之后没有发现显著降解。

[0350] 将油酸钠 (5%w/w) 添加到Maisine/Gelucire制剂中以提高制剂组分的溶混性, 并且缓冲溶液的酸性性质, 发现由此提高稳定性。所用的油酸钠的量相对于化合物 (II) HCl是1.5当量。此可证明1.0当量的油酸钠淬灭HCl, 形成化合物 (II) 、油酸和NaCl。剩余的0.5当量与化合物 (II) 的羧酸平衡以形成缓冲体系, 所述缓冲体系抑制化合物 (II) 的甘油酯降解产物的形成。

[0351] 实施例4-含有柠檬酸钠或EDTA的化合物 (II) 制剂的稳定性 (40°C / 75% RH)

[0352] 为了进一步减小制剂氧化的可能性, 评价丁基化羟基茴香醚 (BHA) 和柠檬酸钠与化合物 (II) 的相容性, 以及它们减少在制剂中的降解的能力。由于痕量金属离子催化化合物 (II) 氧化降解的可能性, 还评价了EDTA二钠作为Maisine 35-1/Gelucire 44/14制剂中的稳定剂。还测试了含有Maisine 35-1/Gelucire (44/14) /维生素E TPGS/油酸钠 (75/10/10/5w/w/w) 的制剂。

[0353] 将含有BHA、柠檬酸钠或EDTA的化合物 (II) 制剂的稳定性与不含这些添加剂的对照制剂相比。表2中概述的结果表明在40°C / 75% RH下储存四天之后抗氧化剂和EDTA都提高化合物 (II) 制剂的稳定性, 证实柠檬酸钠 (1mg/g) 优于BHA (0.2mg/g) 。

[0354] 表2

制剂	时间(0)		第4天	
	测定(%)	测定(%)	杂质1 (%) (RT 8.32)	杂质2 (%) (RT 8.58)
[0355] 化合物(II) (100 mg) + 1 g Maisine 35-1/Gelucire (44/14)/TPGS/油酸钠 (75/10/10/5) (A)	95.33	91.01	0.10	1.23
化合物(II) (100 mg) + 1 g Maisine 35-1/Gelucire (44/14)/油酸钠 (75/20/5) (B)	95.53	91.21	0.08	1.10
A + 0.2 mg BHA	95.33	92.45	0.06	0.78
B + 0.2 mg BHA	95.76	92.83	0.14	0.76
A + 1 mg EDTA	95.31	94.24	0.07	0.23
B + 1 mg EDTA	95.44	95.09	0.20	0.40

制剂	时间(0)		第4天	
	测定(%)	测定(%)	杂质1 (%) (RT 8.32)	杂质2 (%) (RT 8.58)
[0356] A + 1 mg 柠檬酸钠	95.14	94.95	0.27	0.45
B + 1 mg 柠檬酸钠	94.94	93.76	0.16	0.39

[0357] 实施例5-含有柠檬酸钠和EDTA的化合物(II)制剂的稳定性(40°C/75%RH)

[0358] 在此实施例中,将含有柠檬酸钠和EDTA的化合物(II)制剂的稳定性与不含这些添加剂的对照制剂相比。表3中概述的结果表明含有油酸钠、柠檬酸钠和EDTA的组合的制剂在40°C/75%RH下储存三天之后比不含这些赋形剂的制剂显著更稳定。由油酸钠赋予的额外稳定性可能是由于缓冲能力(通过添加油酸钠使溶液的pH从pH 1升至pH 5)。

[0359] 表3

[0360]

制剂	时间(0)	第3天
	测定(%)	测定(%)
化合物(II) (100 mg) + 1 g Maisine 35-1/Gelucire (44/14)/TPGS/油酸钠(75/10/10/5) (A)	97.73	85.73
化合物(II) (100 mg) + 1 g Maisine 35-1/Gelucire(44/14)/油酸钠(75/20/5) (B)	97.70	95.20
A + 1 mg EDTA + 1 mg 柠檬酸钠	98.23	90.88
B + 1 mg EDTA + 1 mg 柠檬酸钠	98.08	97.79
A + 1 mg EDTA + 2 mg 柠檬酸钠	98.18	92.82
B + 1 mg EDTA + 2 mg 柠檬酸钠	97.91	97.59

[0361] 实施例6-封装化合物(II)制剂的稳定性

[0362] 在此实施例中,对含有化合物(II)、Maisine 35-1、油酸钠、EDTA、柠檬酸钠、和Gelucire 44/14和/或维生素E TPGS的制剂进行6周稳定性研究(参见表4和5)。除测试共混物(仅测定)之外,还用每种共混物手动填充明胶和HPMC胶囊以评价在25°C/60%RH和40°C/75%RH下储存6周之后的相容性和稳定性。

[0363] 表4和5中概述的结果表明每种共混物在25°C/60%RH和40°C/75%RH下6周之后保持基本上未改变。在明胶胶囊中在40°C下储存的样品在6周之后没有显示任何明显的降解趋势,但在HPMC胶囊中保存的制剂B和C在更高的温度储存条件下表现出测定值的1-2%减小。

[0364] 表4测试制剂:

[0365]

组分	供应商	批次/目录	制剂1(A)	制剂2(B)	制剂3(C)
化合物(II) HCl	Sponsor	ELS-70-10 6-70	7.90% 5 g	7.90% 5 g	7.90% 5 g
Maisine TM 35-1	Gattefossé	N/A	62.20% 1 g	62.20% 1 g	62.20% 1 g
Gelucire [®] 44/14	Gattefossé	N/A	24.20% 1 g	12.10% 5 g	0% 0 g
Vit-E-TPGS	Isochem	318300	0% 0 g	12.10% 5 g	24.20% 1 g
油酸钠	Pfaltz & Bauer	S06450	5.50% 5 g	5.50% 5 g	5.50% 5 g
EDTA二钠	Fisher	S311-100	0.10% 5 g	0.10% 5 g	0.10% 5 g
柠檬酸钠	Fisher	S279-500	0.10% 5 g	0.10% 5 g	0.10% 5 g
总计			100% 55 g	100% 55 g	100% 55 g

[0366] 表5稳定性结果:

制剂	测定 (%) 最初	测定(%) 25°C/60% RH			测定(%) 40°C/75% RH		
		第1周	第3周	第6周	第1周	第3周	第6周
A(仅共 混物)	97.4	97.0	---	---	98.0	97.7	97.5
A(明胶 胶囊)	98.0	97.7	96.7	98.7	97.8	97.9	98.4
A (HPMC)	97.0	97.2	97.8	98.1	97.6	97.4	97.1

制剂	测定 (%) 最初	测定(%) 25°C/60% RH			测定(%) 40°C/75% RH		
		第1周	第3周	第6周	第1周	第3周	第6周
胶囊)							
B(仅共 混物)	97.3	96.8	---	---	97.7	97.5	96.4
B(明胶 胶囊)	97.5	97.1	97.7	98.6	97.8	97.8	98.0
B (HPMC 胶囊)	97.7	97.2	97.5	98.0	97.4	96.8	95.5
C(仅共 混物)	97.5	97.7	---	---	97.2	97.4	96.6
C(明胶 胶囊)	97.7	97.2	97.3	98.3	97.4	97.5	97.2
C (HPMC 胶囊)	97.4	97.3	97.2	97.3	96.7	96.4	95.6

[0369] 实施例7-化合物(II)的示例性药物制剂

[0370] 表6

[0371]

组分	量/10 mg 胶囊(mg)	重量 (%)	量/40 mg 胶囊(mg)	重量 (%)	量/80 mg 胶囊(mg)	重量 (%)
化合物(II) HCl	10.99	7.90 ¹	43.97	7.90 ¹	87.90	15.8
Maisine TM 35-1 (甘油亚 油酸酯)	86.52	62.20	346.21	62.20	292.5	52.5
Gelucire [®] 44/14 (月桂 酰基聚乙二 醇-32 甘油 酯)	33.66	24.20	134.70	24.20	113.8	20.4
油酸钠	7.65	5.50	30.61	5.50	61.7	11.1
EDTA 二钠 二水合物	0.14	0.10	0.56	0.10	0.56	0.1
柠檬酸钠二 水合物	0.14	0.10	0.56	0.10	0.56	0.1
总计(共混物)	139.10	100	556.60	100	557	100
0 号白胶囊	---	---	96.0	---	96.0	---
4 号白胶囊	38.0	---	---	---	---	---

[0372]

组分	量/10 mg 胶囊(mg)	重量 (%)	量/40 mg 胶囊(mg)	重量 (%)	量/80 mg 胶囊(mg)	重量 (%)
总计(药物产 品胶囊)	177.10	---	652.60	---	653	---

[0373] ¹“按原样”基础,配方是基于在具有72:28比率的Maisine与Gelucire的游离碱含量的基础上获得7.2wt%

[0374] 实施例8-制造含有化合物 (II) 制剂的胶囊

[0375] 此实施例描述了含有化合物 (II) 制剂的胶囊的一个示例性制造过程,所述制剂包含化合物 (II) 盐酸盐、Maisine 35-1、Gelucire 44/14、油酸钠和EDTA。

[0376] 制造过程从熔化Maisine 35-1开始。然后将液体Maisine 35-1添加到已经加热至40-45℃的混合釜中。添加预筛选的油酸钠并且在40-45℃下搅拌混合物最少30分钟。缓慢添加EDTA二钠和柠檬酸钠,并且在40-45℃下搅拌混合物最少30分钟。紧接着添加化合物 (II) HCl,并且在40-45℃下搅拌悬浮液最少4小时。将同样已经预熔化的Gelucire 44/14在搅拌下添加到混合物中。在40-45℃下搅拌所生成的共混物至少20分钟。所述制剂保持微混浊(推测是精细分散的氯化钠)。

[0377] 将热的散装的共混物转移到具有在线过滤的封装料斗中。在40-45℃下用液体共混物填充标准的白硬明胶胶囊。然后使用明胶/聚山梨醇酯80封口溶液(banding solution)对胶囊进行封口,冷却至环境温度,随后干燥至少12小时。将散装胶囊填充到HDPE瓶中。

[0378] 虽然本发明已参考示例性实施方案进行描述,但应理解本发明不限于此。

[0379] 已用于以上说明书中的术语和表达在本文中用作描述术语而非限制,且不意图在

使用这些术语和表达时,排除所示或所述特征的等效物或其部分,认识到本发明的范围是限定的并且仅受以下权利要求的限制。