



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I762770 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：108106759

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 02 月 27 日

(51)Int. Cl. : C07K5/117 (2006.01)

C07K5/097 (2006.01)

A61K38/06 (2006.01)

A61K38/07 (2006.01)

(30)優先權：2018/02/28 美國

62/636,552

(71)申請人：韓商畢利吉生物科技股份有限公司 (南韓) BRIDGE BIOTHERAPEUTICS, INC.

(KR)

南韓

(72)發明人：姜相旭 KANG, SANG UK (KR)

(74)代理人：李世章；彭國洋

(56)參考文獻：

US 4471115

US 2017/0008924A1

期刊韓 Richard J. Bastin, et al. 韓."Salt Selection and Optimisation Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities", 韓 Org. Proc. Res. 韓 Dev. 2000, 韓 4, 5, 韓 427~435. 韓-韓

期刊韓 Lokesh Kumar, et al. 韓."An overview of automated systems relevant in pharmaceutical salt screening", 韓 Drug Discovery Today, 韓 Volume 12, 韓 Numbers 23/24, 韓 December 2007. 韓-韓

網路文獻韓 Palmitoyl proline, 韓 59441-32-6, 韓 韓 韓 [http://](http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1684311.html)

www.thegoodscentcompany.com/data/rw1684311.html, 韓 2013/12/12 韓-韓-

網路文獻韓 Sodium palmitoyl proline, 韓 58725-33-0, 韓 韓 韓 [http://](http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1684221.html)

www.thegoodscentcompany.com/data/rw1684221.html, 韓 2013/12/10 韓-韓-

審查人員：吳祖漢

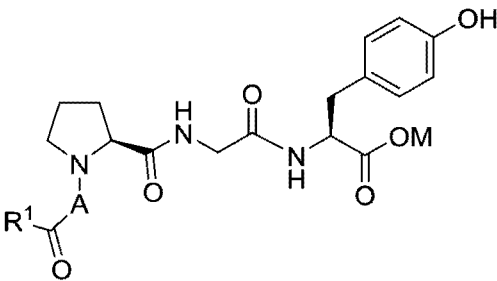
申請專利範圍項數：1 項 圖式數：15 共 112 頁

(54)名稱

脂化肽的水溶性鹽以及製備與使用其的方法

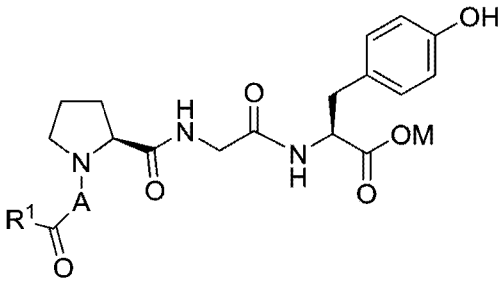
(57)摘要

本文提供式 I 之水溶性鹽，其中 R¹、A 及 M 如本文所定義。本文亦提供製備式 I 之該等鹽的方法，及使用其之方法。



式 I

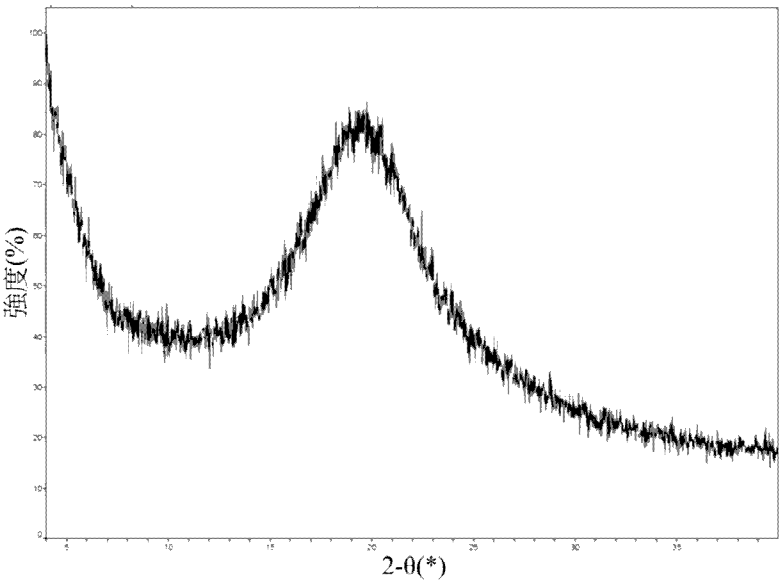
Provided herein are water soluble salts of Formula I, wherein R^1 , A, and M are defined herein. Also provided herein are methods of preparing the salts of Formula I and methods of using the same.



Formula I

指定代表圖：

第3圖





I762770

【發明摘要】

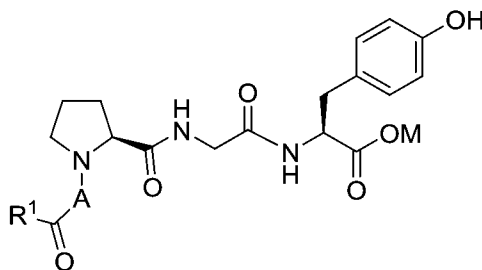
【中文發明名稱】脂化肽的水溶性鹽以及製備與使用其的方法

【英文發明名稱】WATER SOLUBLE SALTS OF LIPIDATED PEPTIDES AND METHODS FOR PREPARING AND USING THE SAME

【中文】

本文提供式 I 之水溶性鹽，其中 R^1 、A 及 M 如本文所定義。

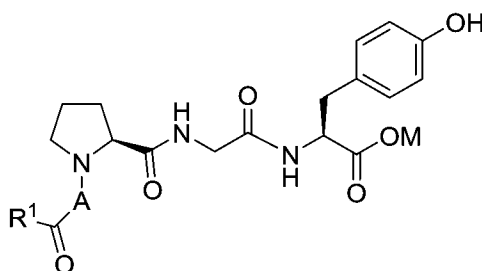
本文亦提供製備式 I 之該等鹽的方法，及使用其之方法。



式 I

【英文】

Provided herein are water soluble salts of Formula I, wherein R^1 , A, and M are defined herein. Also provided herein are methods of preparing the salts of Formula I and methods of using the same.



Formula I

【指定代表圖】第 (3) 圖。

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】脂化肽的水溶性鹽以及製備與使用其的方法

【英文發明名稱】WATER SOLUBLE SALTS OF LIPIDATED PEPTIDES
AND METHODS FOR PREPARING AND USING THE SAME

【技術領域】

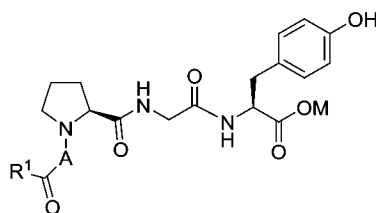
【0001】 在各種實施例中，本發明大體係關於脂化肽及擬肽物的新穎水溶性醫藥學上可接受之鹽，以及製備與使用其的方法。

【先前技術】

【0002】 各種疾病或病症係由Pellino-1誘導之炎症信號轉導複合物諸如MyD88及/或RIP1之形成所介導。如公開為US2017/0008924之美國申請案第15/205,853號所示，展示諸如吡咯啉-甲醯胺基衍生物之某些脂化肽及擬肽物能有效調節Pellino-1誘導之生物途徑，且因此能有效治療各種自體免疫及炎症性疾病。然而，脂化肽及擬肽物大部分不溶於水介質，且因此根據生物藥劑學分類系統屬於IV類(Biopharmaceutics Classification System; BCS IV)藥物。由於候選藥物在水中之溶解度係藥物開發之重要考慮因素，故存在對製備具有改良之水溶解度的脂化肽及擬肽物之需要。

【發明內容】

【0003】 在各種實施例中，本發明係關於式I之新穎水溶性鹽，例如，式I之實質上純的化合物，



式 I

其中 M、A 及 R¹ 如本文所定義。在一些實施例中，本發明亦係關於包含式I之化合物的醫藥組合物。在一些實施例中，本發明進一步係關於製備式I之化合物及/或醫藥組合物之方法，及使用其之方法。

【0004】 某些實施例係針對式I之實質上純的化合物。在一些實施例中，式I之實質上純的化合物為鈉鹽或鉀鹽或鋰鹽。在一些實施例中，實質上純的化合物具有基於式I的各別理論鈉或鉀或鋰含量的約80%至約125%的鈉或鉀或鋰含量。在一些實施例中，式I之實質上純的化合物具有以重量計及/或以HPLC面積計至少90%的純度。在一些實施例中，實質上純的化合物為實質上純的軟脂醯基-L-脯胺醯基-L-脯胺醯甘胺醯基-L-酪胺酸鈉(化合物I-1)。在一些實施例中，實質上純的化合物I-1具有以重量計約2%至約5%之鈉含量。

【0005】 某些實施例係針對包含式I之化合物(例如，本文之實質上純的化合物)的醫藥組合物。在一些實施例中，式I之化合物係以(例如)對於治療本文所述之疾病或病症(例如，炎症性腸病)在治療上有效之量存在。在一些

實施例中，醫藥組合物可經調配成經口、鼻、肺、直腸、頰內、陰道、眼、局部、非經腸或經皮投與。在一些實施例中，醫藥組合物可為固體或液體。在一些實施例中，醫藥組合物可為膠囊或錠劑。在本文描述之實施例中之任一者中，醫藥組合物可為腸溶包衣的。

【0006】 在一些實施例中，醫藥組合物可包含(例如)對於治療本文描述之疾病或病症(例如，炎症性腸病)治療上有效量之化合物I-1。在一些實施例中，醫藥組合物中之化合物I-1係呈選自非晶形、形式A、形式B、形式C、形式D、形式E及形式F中之一或多者之形式。在本文描述之實施例中之任一者中，醫藥組合物中之化合物I-1可呈非晶形。

【0007】 在一些實施例中，醫藥組合物可為儲存穩定的。在一些實施例中，醫藥組合物包含非晶化合物I-1，其中在40℃下在75%之相對濕度下或在25℃下在60%之相對濕度下儲存歷時1個月或更長(例如，1個月或6個月)之後，醫藥組合物實質上不含呈晶形之化合物I-1。在一些實施例中，醫藥組合物包含非晶化合物I-1，且實質上不含化合物I-1之形式A、形式B、形式C、形式D、形式E及形式F中之一或多者。

【0008】 在一些實施例中，醫藥組合物包含治療有效量的化合物I-2至I-10中之任何一或多者。在一些實施例中，醫藥組合物包含化合物I-2。在一些實施例中，化合物I-2係呈晶形A2。在一些實施例中，醫藥組合物之活性

成分基本上由化合物 I-1 組成。在一些實施例中，醫藥組合物之活性成分基本上由化合物 I-2 組成。在一些實施例中，醫藥組合物之活性成分基本上由化合物 I-3 組成。

【0009】 醫藥組合物亦可表徵為活體外 (*in vitro*) 溶解曲線，例如，本文描述之彼等活體外溶解曲線中之任一者。

【0010】 某些實施例亦係針對治療本文描述之各種疾病或病症的方法。在一些實施例中，該方法係用於治療有此需要之受檢者的炎症性腸病(諸如潰瘍性結腸炎、白塞氏病 (*Behcet's disease*) 及 / 或克隆氏病 (*Crohn's disease*))。在一些實施例中，該方法包含向該受檢者投與治療有效量的本文之實質上純的化合物中之任一者或本文描述之醫藥組合物中之任一者。投藥之適合量及途徑包括本文描述之彼等中之任一者。

【0011】 在一些實施例中，該方法係用於治療在有此需要之受檢者中由 *Pellino-1* 誘導之炎症信號轉導複合物諸如 *MyD88* 及 / 或 *RIP1* 之形成所介導的疾病或病症。在一些實施例中，該方法包含向受檢者投與治療有效量的本文之實質上純的化合物中之任一者或本文描述之醫藥組合物中之任一者。在一些實施例中，疾病或病症為以下中之一或多者：多發性硬化症、乾癬、敗血症、地圖狀萎縮、濕性年齡相關之黃斑病、乾性年齡相關之黃斑病、糖尿病視網膜病變、傳染性肺病、細菌性肺炎、病毒性肺炎、彌漫性大 B 細胞淋巴瘤、病毒性感染、自體免疫病、肥胖、

包括淋巴瘤之血癌、及內臟中之腫瘤。投藥之適合量及途徑包括本文描述之彼等中之任一者。

【0012】 在一些實施例中，該方法係用於治療有此需要之受檢者的禿髮。在一些實施例中，該方法包含向受檢者投與治療有效量的本文之實質上純的化合物中之任一者或本文描述之醫藥組合物中之任一者。投藥之適合量及途徑包括本文描述之彼等中之任一者。

【0013】 在一些實施例中，該方法係用於治療有此需要之受檢者的地圖狀萎縮、濕性年齡相關之黃斑病、乾性年齡相關之黃斑病及/或糖尿病視網膜病變。在一些實施例中，該方法包含向受檢者投與治療有效量的本文之實質上純的化合物中之任一者或本文描述之醫藥組合物中之任一者。投藥之適合量及途徑包括本文描述之彼等中之任一者。

【0014】 在一些實施例中，本發明亦提供以下各項之方法：抑制炎症信號轉導複合物 MyD88 之形成、由 Pellino-1 介導之炎症信號轉導複合物之形成或炎症信號轉導複合物 Rip1 之形成；遏制選自由 G-CSF、IL-2、SCF、VEGF、CX3CL1、IGFBP5、IGFBP6、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-9、MCP-1、MIP-3 α 、IL12p40/70、MIG、TNF- α 及 VCAM-1 組成之群組的至少一種蛋白質之表現；及/或遏制細胞中 NF- κ B 之活性。在一些實施例中，該方法包含使細胞與有效量的本文之實質上純的化合物中之任一者或本文描述之醫藥組合

物中之任一者接觸。投藥之適合量及途徑包括本文描述之彼等中之任一者。

【0015】 某些實施例亦係針對包含式I之化合物(例如，化合物I-1或I-2)的含水組合物。在一些實施例中，含水組合物包含化合物I-1或I-2。在一些實施例中，化合物I-1或I-2之濃度為至少50 mg/ml(例如，至少100 mg/ml、至少200 mg/ml)之組合物。在一些實施例中，化合物I-1或I-2之濃度為0.1 mg/mL至50 mg/mL之組合物。在一些實施例中，較低濃度之組合物可藉由稀釋本文之較高濃度之組合物來製備。在一些實施例中，含水組合物包含以下中之一或多者：磷酸鈉、氯化鈉、聚山梨醇酯、蔗糖、葡甲胺、Cremophor RH40、Tween 80、HPβCD及HPMC E3。舉例而言，在一些實施例中，含水組合物包含葡甲胺及Cremophor RH40，其中葡甲胺與Cremophor RH40之重量比為約1:5至約5:1。在一些實施例中，含水組合物包含(例如)在約2%至約5%之濃度(重量體積比)下之葡甲胺。在一些實施例中，含水組合物包含在至少200 mg/ml之濃度下之化合物I-1及在約2%至約5%之濃度(重量體積比)下之葡甲胺。在一些實施例中，含水組合物包含化合物I-1(例如，在至少200 mg/ml之濃度下)，且葡甲胺(例如，在約2%至約5%之濃度(重量體積比)下)在25℃下時為儲存穩定的。舉例而言，在一些實施例中，該種組合物在25℃下儲存歷時1週或2週之後基本上無沉澱。含水組合物或由其稀釋之組合

物可包括於醫藥組合物中並且可用於本文之方法中之任一者。

【圖式簡單說明】

【0016】 第1A圖提供呈形式1之化合物I-1-酸(Compound I-1-Acid)的示範性X射線粉末繞射(X-ray powder diffraction; XRPD)光譜。第1B圖呈現展示呈形式1之化合物I-1-酸的熱重分析(thermogravimetric analysis; TGA)及微差掃描量熱法(differential scanning calorimetry; DSC)分析之圖。

【0017】 第2圖提供呈非晶形之化合物I-1-酸的示範性XRPD光譜。

【0018】 第3圖提供呈非晶形之化合物I-1的示範性XRPD光譜。

【0019】 第4A圖提供化合物I-1之形式A的兩個示範性XRPD光譜，一者係針對由小比例獲得之固體，且另一者係針對由增大比例獲得之固體。第4B圖呈現展示化合物I-1之形式A的TGA及DSC分析之圖。

【0020】 第5圖呈現展示化合物I-1之形式B的TGA及DSC分析之圖。

【0021】 第6A圖提供與化合物I-1之形式A重疊的化合物I-1之形式C的示範性XRPD光譜。第6B圖呈現展示化合物I-1之形式C的TGA及DSC分析之圖。

【0022】 第7圖提供與化合物I-1之形式A重疊的化合物I-1之形式D在溶解度測試中識別出的固體形式之示範性XRPD光譜。第7圖亦展示在乾燥之後，形式D轉化成形式A。

【0023】 第8A圖提供與化合物I-1之形式A及C重疊的化合物I-1之形式E的示範性XRPD光譜。第8B圖呈現展示化合物I-1之形式E的TGA及DSC分析之圖。

【0024】 第9A圖提供與化合物I-1之形式A及E重疊的化合物I-1之形式F的示範性XRPD光譜。第9B圖呈現展示化合物I-1之形式F的TGA及DSC分析之圖。

【0025】 第10A圖提供化合物I-2之形式A2的針對由小比例或增大比例獲得之固體的示範性XRPD光譜。第10B圖呈現展示化合物I-2之形式A2的TGA及DSC分析之圖。

【0026】 第11圖展示在使用有機溶劑(例如，THF)溶解及蒸發之後製備的非晶化合物I-2的示範性XRPD光譜，及在儲存於室溫下4天及12天之後的非晶化合物I-2的XRPD光譜。出於比較目的，第11圖亦展示化合物I-2之形式A2(圖案A)及B2(圖案B)的XRPD光譜。

【0027】 第12圖展示來自含有非晶化合物I-1之膠囊的粉末之X射線繞射圖。該等繞射圖展示當膠囊在25℃/60% RH或40℃/75% RH(相對濕度)之條件下儲存6個月之後未觀察到晶體轉化。

【0028】 第13圖展示藉由以下步驟所製備的非晶化合物I-1-酸鈣鹽之XRPD光譜：採用在乙醇或IPA中呈1:1之莫耳比的化合物I-1-酸與 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ，攪拌該溶液直至其變為透明的且接著在室溫下蒸發該溶液以獲得所要形式，或在室溫下將乙腈作為抗溶劑添加至溶液中以獲得所要形式。

【0029】 第14圖展示藉由以下步驟所製備的化合物I-1-酸鎂鹽之XRPD光譜：採用呈1:1之莫耳比的化合物I-1-酸與 MgSO_4 ，溶解 $\text{pH}=12$ 之溶液並且成漿1-2天以獲得所要產物。

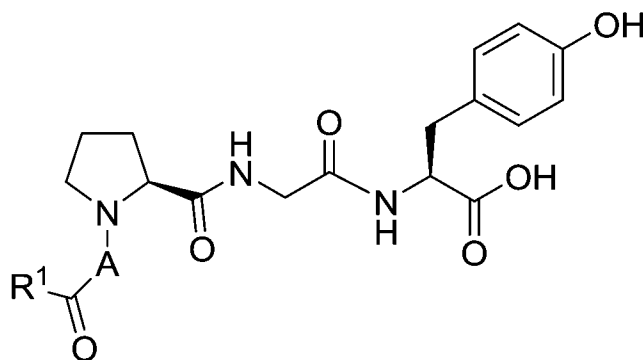
【0030】 第15圖展示藉由以下步驟所製備的化合物I-1-酸鋅鹽之XRPD光譜：採用呈1:1之莫耳比的化合物I-1-酸與 ZnSO_4 ，溶解 $\text{pH}=12$ 之溶液並且成漿1-2天以獲得所要產物。

【實施方式】

【0031】 在各種實施例中，本發明係關於一些脂化肽及擬肽物之水溶性鹽的發現。藉由選擇適當的鹽及添加劑，一些脂化肽及擬肽物之水溶解度可顯著地改良多達50,000倍或更多。因而，在各種實施例中，本發明提供可具有經改良之水溶解度的脂化肽及擬肽物的鹽，以及製備該等鹽之方法及使用該等鹽之方法。

鹽

【0032】 在一些實施例中，本發明提供具有式 I - 酸之化合物的鹽：

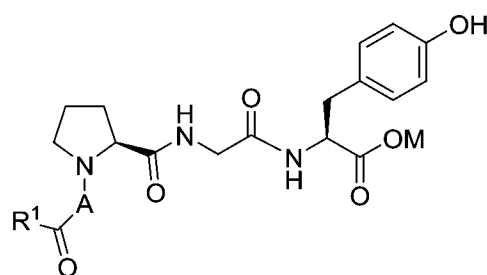


式 I - 酸

其旋光異構物、其溶劑合物或水合物、或其前驅藥，其中 A 及 R¹ 如本文所定義。在一些實施例中，鹽為鋰 (Li)、鈉 (Na)、鉀 (K)、銦 (Sr)、鎂 (Mg)、鈣 (Ca)、鋅 (Zn)、葡甲胺、精胺酸或離胺酸鹽。在一些實施例中，鹽為實質上純的分離鹽，例如，具有以重量計至少 70% (例如，至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95% 或至少 97%) 的純度。在一些實施例中，鹽為具有以重量計約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 97%、約 99% 或介於指定值之間的任何範圍之純度的分離鹽。在一些實施例中，鹽具有約 50% ee 或更高之鏡像異構物純度 (表示為鏡像異構物過量或 ee)，例如約 60% ee、約 65% ee、約 70% ee、約 75% ee、約 80% ee、約 85% ee、約 90% ee、約 91% ee、約 92% ee、約 93% ee、約 94% ee、約 95% ee、約 96% ee、約 97% ee、約 98% ee、約 99% ee、約 99.5% ee 或更高、及高達 100% ee。在一些實施例中，鹽具有約 50% de

或更高之非鏡像異構物純度(表示為非鏡像異構物過量或 de)，例如約 60 % de、約 65 % de、約 70 % de、約 75 % de、約 80 % de、約 85 % de、約 90 % de、約 91 % de、約 92 % de、約 93 % de、約 94 % de、約 95 % de、約 96 % de、約 97 % de、約 98 % de、約 99 % de、約 99.5 % de 或更高、及高達 100 % de。在一些實施例中，鹽為實質上不含(例如，小於 5 %、小於 2 %、小於 1 % 或不可偵測的)除式 I- 酸中所示的立體異構物之外的立體異構物之鹽。如本文所用，本文之實質上純的化合物或鹽係指具有以重量計至少 60 % (例如，至少 65 %、至少 70 %、至少 75 %、至少 80 %、至少 85 %、至少 90 %、至少 95 % 或至少 97 %) 之純度的化合物或鹽。除非自上下文另外顯而易見的，否則出於計算實質上純的化合物或鹽中之化合物 / 鹽的重量百分比之目的，除了化合物或鹽，或其溶劑合物或水合物形式的任何東西皆被視為雜質，其包括(例如)殘留溶劑、水分、鏡像異構物、非鏡像異構物等。為避免疑問，包含本文中實質上純的化合物或鹽及一或多種其他成分的組合物應理解為藉由將本文中實質上純的化合物或鹽與該一或多種其他成分(諸如水、醫藥學上可接受之賦形劑等)混合直接或間接地獲得的組合物。

【0033】 在一些實施例中，本發明提供具有式 I 之實質上純的化合物，



式 I

其中

M 為單價陽離子，諸如鹼金屬陽離子，例如，Li、Na 或 K，

或 M 為與適當相對離子平衡的多價陽離子，諸如 SrX、MgX、CaX 或 ZnX，其中 X 為單價陰離子或式 I- 酸之單價陰離子；

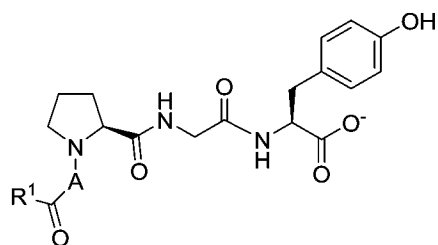
A 為一鍵，或

A 表示單肽或雙肽連接子，其中單肽或雙肽係由一個或兩個胺基酸單元構成，各自獨立地選自由以下各者組成之群組：丙胺酸 (Ala, A)、精胺酸 (Arg, R)、天冬醯胺酸 (Asn, N)、天冬胺酸 (Asp, D)、半胱胺酸 (Cys, C)、麩胺酸 (Glu, E)、麩醯胺 (Gln, Q)、甘胺酸 (Gly, G)、組胺酸 (His, H)、異白胺酸 (Ile, I)、白胺酸 (Leu, L)、離胺酸 (Lys, K)、甲硫胺酸 (Met, M)、苯丙胺酸 (Phe, F)、脯胺酸 (Pro, P)、絲胺酸 (Ser, S)、蘇胺酸 (Thr, T)、色胺酸 (Trp, W)、酪胺酸 (Tyr, Y) 及纈胺酸 (Val, V)，其中單肽或雙肽之 N 端及 C 端經由醯胺鍵分別連接至 R¹C(=O) 及吡咯啉氮原子；且

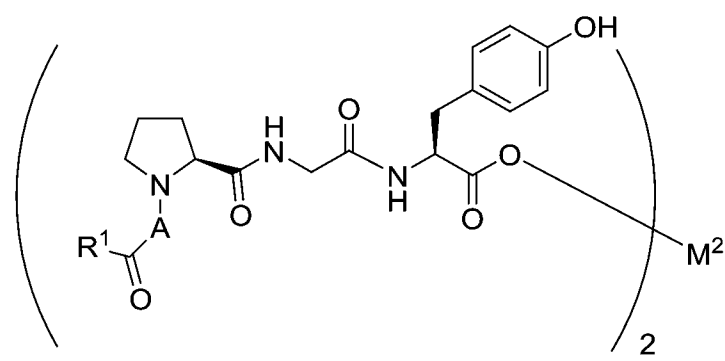
R^1 為直鏈或支鏈 C_{1-36} 烷基、直鏈或支鏈 C_{2-36} 烯基、或直鏈或支鏈 C_{2-36} 炔基。烷基、烯基或炔基鏈可視情況經取代。在一些實施例中，式 I 之化合物可以溶劑合物或水合物之形式存在。舉例而言，在一些實施例中，式 I 之化合物以醫藥學上可接受之溶劑合物形式存在。在一些實施例中，式 I 之化合物呈水合物形式。在一些實施例中，式 I 之化合物呈無水形式。

【0034】 在一些實施例中，M 為單價陽離子。在一些特定實施例中，M 為 Na。在一些特定實施例中，M 為 K。其他單價陽離子亦為適合的，例如，基於銨離子之彼等陽離子，或由有機胺（例如，葡甲胺）或胺基酸（諸如，離胺酸）形成之陽離子。

【0035】 在一些實施例中，M 亦可為與適當相對離子平衡之多價陽離子。在一些實施例中，M 為與一個單價陰離子平衡之二價陽離子。舉例而言，M 可為 SrX 、 MgX 、 CaX 或 ZnX ，其中 X 為單價陰離子，其可為醫藥學上可接受之單價陰離子。在一些實施例中，X 為



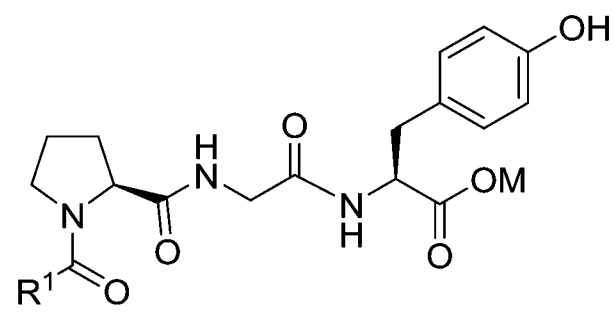
，其中 R^1 及 A 如本文所定義。在一些實施例中，X 係如此以使得兩個相同羧酸酯附接至式 I 中之二價陽離子。舉例而言，在一些實施例中，式 I 之鹽具有式 I-A：



(式 I - A)

其中 M^2 為 Sr、Mg、Ca 或 Zn， R^1 及 A 如本文所定義。

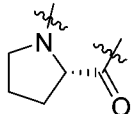
【0036】 在一些實施例中，A 為一鍵，且化合物經表徵為具有式 I - B：

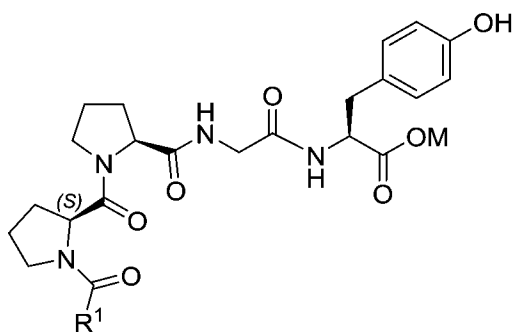


式 I - B

其中 M 及 R^1 如本文所定義。

【0037】 在一些實施例中，A 為單肽 (亦即，單胺基酸) 或雙肽連接子。如本文所用，單肽連接子亦可表現為胺基酸連接子。舉例而言，在一些實施例中，A 可為 L - 胺基酸連接子。如本文所用，單肽或雙肽連接子藉由醯胺鍵經由單肽或雙肽之 N 端及 C 端分別連接至式 I 之 $R^1C(=O)$ 及吡咯啉氮原子。舉例而言，在一些實施例中，A 可為 L - 脯胺

酸連接子 ，且式 I 之化合物具有式 I - C：



式 I - C

其中 M 及 R^1 如本文所定義。在一些實施例中， A 可為甘胺酸連接子。在一些實施例中， A 可為 L -苯丙胺酸連接子。在一些實施例中， A 可為 L -丙胺酸連接子。在一些實施例中， A 可為 L -纈胺酸連接子。本文中描述用於 A 之其他適合基團。

【0038】 各種 R^1 基團為適合的。在一些實施例中， R^1 為直鏈或支鏈 C_{1-36} 烷基（例如，直鏈 C_5 、 C_7 、 C_9 、 C_{15} 或 C_{17} 烷基）。在一些實施例中， R^1 為直鏈或支鏈 C_{2-36} 烯基（例如，含有 1、2、3、4、5 或 6 個雙鍵）。舉例而言， R^1 可為具有 1 個雙鍵之直鏈 C_{17} 烯基。在本文之實施例中之任一者中，烷基、烯基或炔基可未經取代。然而，在一些實施例中，烷基、烯基或炔基亦可視情況經取代。

【0039】 在一些實施例中，具有式 I（例如，式 I-B 或 I-C）之實質上純的化合物之特徵在於：以重量計及 / 或以 HPLC 面積計至少 70%（例如，至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95% 或至少 97%）之純度。在一些實施例中，具有式 I（例如，式 I-B 或 I-C）之實質上純的化合物之特徵在於：以重量計及 / 或以 HPLC 面積計約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約

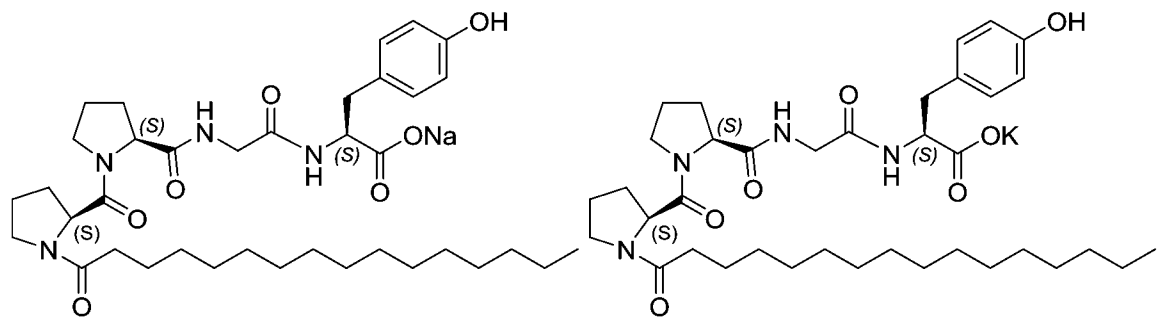
97%、約99%或介於指定值之間的任何範圍之純度。在一些實施例中，具有式I(例如，式I-B或I-C)之實質上純的化合物具有約50% ee或更高之鏡像異構物純度，例如，約60% ee、約65% ee、約70% ee、約75% ee、約80% ee、約85% ee、約90% ee、約91% ee、約92% ee、約93% ee、約94% ee、約95% ee、約96% ee、約97% ee、約98% ee、約99% ee、約99.5% ee或更高、及高達100% ee。在一些實施例中，具有式I(例如，式I-B或I-C)之實質上純的化合物具有如下之非鏡像異構物純度：約50% de或更高(例如，約60% de、約65% de、約70% de、約75% de)、80% de或更高(例如，約85% de、約90% de、約91% de、約92% de、約93% de、約94% de、約95% de、約96% de、約97% de、約98% de、約99% de、約99.5% de或更高、及高達100%)。在一些實施例中，該鹽實質上不含(例如，小於5%、小於2%、小於1%或不可偵測的)除式I(例如，式I-B或I-C)中所示之立體異構物之外的立體異構物。用於測定鏡像異構物或非鏡像異構物純度之方法為此項技術中已知的(例如，藉由HPLC)。

【0040】 在一些實施例中，具有式I(例如，式I-B或I-C)之實質上純的化合物之特徵在於：實質上類似於基於式I之理論含量的M含量。舉例而言，在一些實施例中，其中M為Na或K，且實質上純的化合物具有基於式I之各別理論鈉或鉀含量的約60%至約130%(例如，約80%至

約 125%) 之鈉或鉀含量。用於測定 Na 或 K 含量之方法為此項技術中已知的(例如，使用離子層析法)。

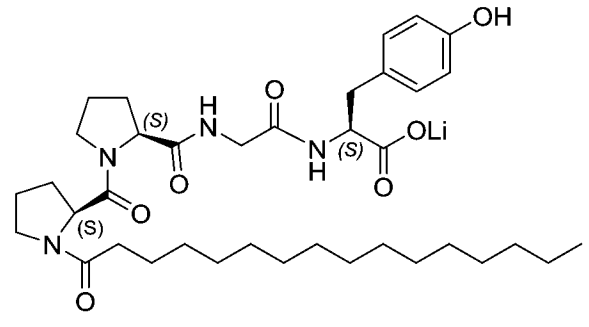
化合物 I - 1

【0041】 本發明之某些實施例係針對式 I 之特定化合物，例如，如下所示之化合物 I - 1 至 I - 10。

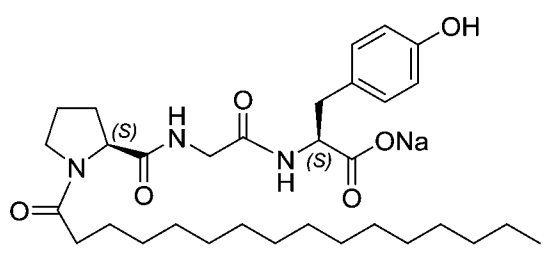


化合物 I - 1

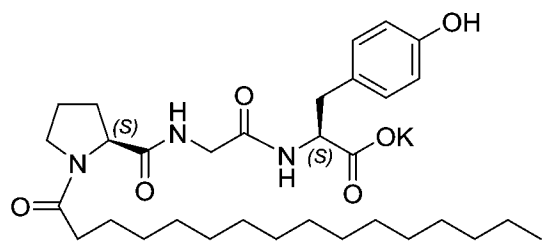
化合物 I - 2



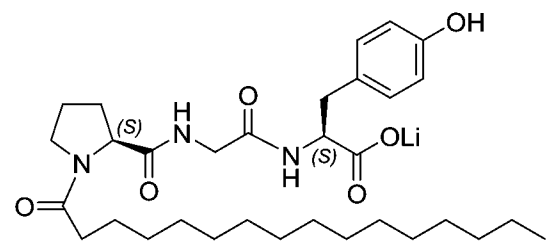
化合物 I - 3



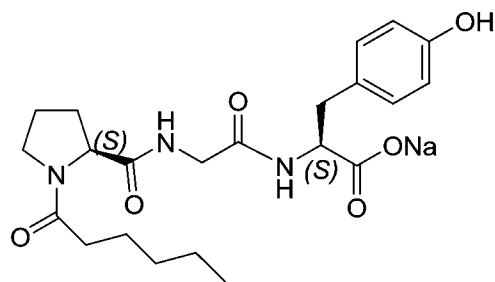
化合物 I - 4



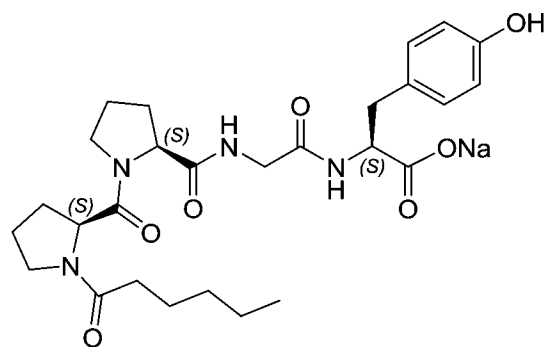
化合物 I - 5



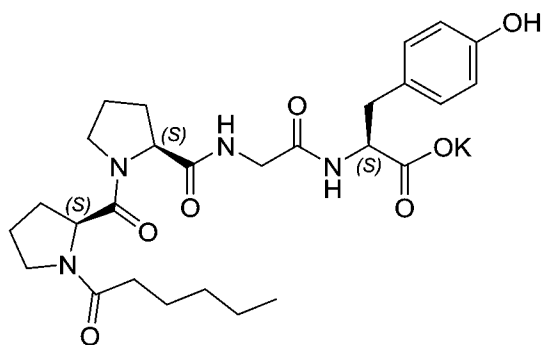
化合物 I - 6



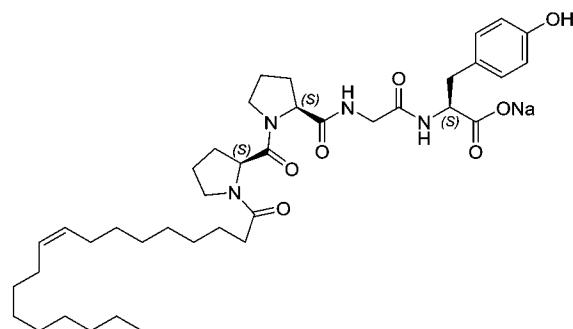
化合物 I - 7



化合物 I - 8



化合物 I - 9



化合物 I - 10

【0042】 在一些特定實施例中，本發明係針對化合物 I-1。在一些實施例中，本發明提供實質上純的化合物 I-1。在一些實施例中，實質上純的化合物 I-1 具有以重量計及 / 或以 HPLC 面積計至少 60 % (例如，至少 65 %、至少 70 %、至少 75 %、至少 80 %、至少 85 %、至少 90 %、至少 95 % 或至少 97 %) 之純度。在一些實施例中，實質上純的化合物 I-1 具有以重量計及 / 或以 HPLC 面積計約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、約 97 %、約 99 % 或介於指定值之間的任何範圍之純度。實質上純的化合物 I-1 之鏡像異構物純度通常較高，例如，具有約 50 %、約 60 %、約 70 %、約 80 %、約 90 %、約 95 %、約 98 %、約 99 %、約 99.5 % 或更高、及高達 100 % 之鏡像異構物過量 (ee)。實質上純的化合物

I-1 之非鏡像異構物純度通常亦較高，例如，具有約 50 %、約 60 %、約 70 %、約 80 %、約 90 %、約 95 %、約 98 %、約 99 %、約 99.5 % 或更高、及高達 100 % 之非鏡像異構物過量 (d e)。在本文之實施例中之任一者中，實質上純的化合物 I-1 實質上不含 (例如，小於 5 %、小於 2 %、小於 1 % 或不可偵測的) 除如化合物 I-1 中所示之立體異構物之外的立體異構物。在本文之實施例中之任一者中，實質上純的化合物 I-1 亦可表徵為：具有以重量計至少 90 % (例如，至少 95 %、至少 98 %) 之純度，以 HPLC 面積計至少 90 % (例如，至少 95 %、至少 98 %) 之純度，或這兩者。

【0043】 實質上純的化合物 I-1 可由實質上純的化合物 I-1-酸 (Compound I-1-Acid) 來製備。根據本文揭露之過程，化合物 I-1-酸可以高純度製備。通常，根據本文之過程所製備之化合物 I-1-酸具有如藉由 HPLC 所量測小於 30 % (例如，小於 20 %、小於 1 %、小於 0.5 %、小於 0.2 %) 之總雜質。在一些實施例中，化合物 I-1-酸不含有如藉由 HPLC 所量測含量大於 5 % 之單一雜質 (例如，不大於 4 %、不大於 1 %、不大於 0.5 %、不大於 0.05 %)。如實例部分中所示，化合物 I-1-酸亦可經製備為非晶形或晶形 (例如，形式 1)。在一些實施例中，實質上純的化合物 I-1 係由非晶化合物 I-1-酸製備。在一些實施例中，實質上純的化合物 I-1 係由化合物 I-1-酸之形式 1 製備。在一些實施例中，實質上純的化合物 I-1 係由非

晶化合物 I-1-酸、化合物 I-1-酸之形式 1 或其組合製備。如本文所用，形式 1 係指化合物 I-1-酸之晶形，其可表徵為與第 1 A 圖實質上相同之 XRPD 圖案或具有第 1 A 圖之主峰的 XRPD 光譜。在一些實施例中，形式 1 可進一步表徵為與第 1 B 圖所示實質上相同之 DSC 曲線、與第 1 B 圖所示實質上相同之 TGA 曲線、或其組合。如本文所用之 XRPD 光譜之主峰係指具有在 4 度至 40 度 ($2\theta(\text{theta})$) 之間的繞射角及 10 % 或以上之相對強度的峰。在一些實施例中，XRPD 光譜之主峰可指代具有 20 % 或以上、30 % 或以上、40 % 或以上、50 % 或以上、60 % 或以上、70 % 或以上、80 % 或以上、或 90 % 或以上之相對強度的峰。

【0044】 本文之實質上純的化合物 I-1 通常具有接近於基於化合物 I-1 之式所計算的理論鈉含量之鈉含量。在一些實施例中，實質上純的化合物 I-1 之特徵為化合物 I-1 之鈉與羧酸酯部分約 1:1 之莫耳比。在一些實施例中，實質上純的化合物 I-1 具有理論鈉含量約 80 % 至約 125 % 之鈉含量。在一些實施例中，實質上純的化合物 I-1 具有以重量計約 2 % 至約 5 % 之鈉含量。

【0045】 本文之實質上純的化合物 I-1 可不含或實質上不含化合物 I-1-酸，及/或可不含或實質上不含化合物 I-1-酸之其他鹽。在一些實施例中，實質上純的化合物 I-1 實質上不含化合物 I-1-酸，例如，具有以重量計小於 5 % (例如，小於 3 %、小於 1 %、小於 0.2 %、小於 0.1 % 或小於 0.05 %) 之量。在一些實施例中，實質上純的化合

物 I-1 不含化合物 I-1-酸，除了可經由平衡存在之量外。在一些實施例中，實質上純的化合物 I-1 不具有可偵測量之化合物 I-1-酸。在一些實施例中，實質上純的化合物 I-1 實質上不含化合物 I-1-酸之其他鹽，例如，具有以重量計小於 20 % (例如，小於 10 %、小於 1 %、小於 0.2 %、小於 0.1 % 或小於 0.05 %) 之量。在一些實施例中，實質上純的化合物 I-1 不包括可偵測量之化合物 I-1-酸之其他鹽。

【0046】 化合物 I-1 可以適用於調配及 / 或製造過程之不同固態存在。在一些實施例中，本發明亦提供化合物 I-1 之不同固態。在一些實施例中，提供非晶化合物 I-1。在一些實施例中，提供包含非晶化合物 I-1 之組合物 (例如，醫藥組合物)。在一些實施例中，組合物實質上不含 (例如，小於 10 % 或 XRPD 偵測不到的) 化合物 I-1 之晶形。非晶化合物 I-1 可為吸濕性的。然而，如在實例部分中詳細描述的，非晶化合物 I-1 可為儲存穩定的，例如，在 25 °C / 60 % RH 或 40 °C / 75 % RH 下歷時 2 週或更長 (例如，2 週、1 個月、6 個月或更長)。在本文描述之實施例中之任一者中，化合物 I-1 可為非晶化合物 I-1。在本文描述之實施例中之任一者中，非晶化合物 I-1 可表徵為與第 3 圖實質上相同之 XRPD 光譜。

【0047】 化合物 I-1 亦可以晶形存在。在一些實施例中，晶形為化合物 I-1 之形式 A、形式 B、形式 C、形式 D、形式 E、或形式 F。如本文所用，形式 A 係指可表徵如下

的化合物 I-1 之晶形：與第 4 A 圖實質上相同之 XRPD 圖案或具有第 4 A 圖之主峰的 XRPD 光譜。在一些實施例中，形式 A 可進一步表徵為與第 4 B 圖所示實質上相同之 DSC 曲線、與第 4 B 圖所示實質上相同之 TGA 曲線、或其組合。如本文所用，形式 B 係指可表徵如下的化合物 I-1 之晶形：與第 5 圖所示實質上相同之 DSC 曲線、與第 5 圖所示實質上相同之 TGA 曲線、或其組合。如本文所用，形式 C 係指可表徵如下的化合物 I-1 之晶形：與第 6 A 圖實質上相同之 XRPD 圖案或具有第 6 A 圖之主峰的 XRPD 光譜。在一些實施例中，形式 C 可進一步表徵為與第 6 B 圖所示實質上相同之 DSC 曲線、與第 6 B 圖所示實質上相同之 TGA 曲線、或其組合。如本文所用，形式 D 係指可表徵如下的化合物 I-1 之晶形：與第 7 圖實質上相同之 XRPD 圖案或具有第 7 圖之主峰的 XRPD 光譜(標記為形式 D)。如本文所用，形式 E 係指可表徵如下的化合物 I-1 之晶形：與第 8 A 圖實質上相同之 XRPD 圖案(標記為圖案 E)或具有第 8 A 圖之主峰的 XRPD 光譜(標記為圖案 E)。在一些實施例中，形式 E 可進一步表徵為與第 8 B 圖所示實質上相同之 DSC 曲線、與第 8 B 圖所示實質上相同之 TGA 曲線、或其組合。如本文所用，形式 F 係指可表徵如下的化合物 I-1 之晶形：與第 9 A 圖實質上相同之 XRPD 圖案(圖案 F)或具有第 9 A 圖之主峰的 XRPD 光譜(圖案 F)。在一些實施例中，形式 F 可進一步表徵為與第 9 B 圖所示實質上

相同之 D S C 曲線、與第 9 B 圖所示實質上相同之 T G A 曲線、或其組合。

【0048】 本文之組合物可包括化合物 I-1 之各種形式中之一或多者。在一些實施例中，組合物(例如，醫藥組合物)包含化合物 I-1 之非晶形、形式 A、形式 B、形式 C、形式 D、形式 E、或形式 F、或其任何組合。在一些實施例中，組合物(例如，醫藥組合物)可包含選自化合物 I-1 之非晶形、形式 A、形式 B、形式 C、形式 D、形式 E、及形式 F 中之僅一種或兩種形式，且實質上不含(例如，X R P D 偵測不到的)化合物 I-1 之其他形式。在一些實施例中，組合物(例如，醫藥組合物)可包含非晶化合物 I-1，且亦實質上不含(例如，X R P D 偵測不到的)化合物 I-1 之形式 A、形式 B、形式 C、形式 D、形式 E、或形式 F、或其任何組合。在一些實施例中，組合物實質上不含化合物 I-1-酸。然而，在一些實施例中，組合物亦可包含化合物 I-1-酸，例如，化合物 I-1-酸之非晶形或形式 1。在本文描述之實施例中之任一者中，實質上純的化合物 I-1 可呈非晶形、形式 A、形式 B、形式 C、形式 D、形式 E、形式 F、或其組合。

【0049】 在一些實施例中，化合物 I-1 亦可包括在水溶液中。如實例部分中所示，游離酸化合物 I-1-酸具有小於 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 之水溶解度。藉由將酸轉化成鈉鹽，水溶解度大大地提高。因此，使用如本文所述之鈉鹽之優點中之一者為可製備具有高濃度之活性成分(例如，化合物 I-1)

的溶液。此等高濃度溶液可按原樣使用或可進一步稀釋。在一些實施例中，水溶液可表徵為高濃度之化合物 I-1，例如，至少 50 mg/ml (例如，至少 100 mg/ml、至少 150 mg/ml、至少 200 mg/ml)。在一些實施例中，水溶液具有以下濃度：約 50 mg/ml、約 100 mg/ml、約 150 mg/ml、約 200 mg/ml、約 250 mg/ml、約 270 mg/ml、或介於指定值之間的任何範圍。在一些實施例中，水溶液亦可具有小於 50 mg/ml 之濃度，例如，約 0.1 mg/ml、約 1 mg/ml、約 10 mg/ml、約 20 mg/ml、約 30 mg/ml、約 40 mg/ml、約 50 mg/ml、或介於指定值之間的任何範圍。在一些實施例中，可藉由稀釋具有高於 50 mg/ml 之濃度的水溶液來製備具有小於 50 mg/ml 之濃度的水溶液。在一些實施例中，亦可藉由將固體形式之化合物 I-1 (例如，非晶化合物 I-1) 溶解於水介質中來製備具有小於 50 mg/ml 之濃度的水溶液。如本文所用，除非自上下文另外顯而易見的，否則化合物 I-1 之濃度表示為每毫升介質 (例如用於水溶液之水) 的化合物 I-1 之毫克數。

【0050】 本發明之某些實施例亦係針對具有一或多種穩定劑之化合物 I-1 之水溶液。如在實例部分中詳細描述的，化合物 I-1 具有在水中之高動力學溶解度。然而，在高濃度下，在儲存之後沉澱開始形成。已發現，添加某些成分可使具有高濃度之化合物 I-1 的水溶液穩定。舉例而言，在一些實施例中，化合物 I-1 之水溶液包含以下中之

一或多者：磷酸鈉、氯化鈉、聚山梨醇酯、蔗糖、葡甲胺、Cremophor RH40、Tween 80、HP β CD及HPMCE3。在一些實施例中，化合物I-1之水溶液包含葡甲胺及Cremophor RH40。在一些實施例中，葡甲胺與Cremophor RH40之重量比為約1:5至約5:1。

【0051】 在各種濃度下之葡甲胺可使(例如)具有高濃度之化合物I-1的化合物I-1之水溶液穩定。在一些實施例中，化合物I-1之水溶液包含在約2%至約5%(例如，約2%、約3%、約4%、約5%或介於指定值之間的任何範圍)之濃度(重量體積比)下的葡甲胺。在一些實施例中，化合物I-1之水溶液亦可包含在低於2%之濃度(重量體積比)下的葡甲胺。在一些實施例中，化合物I-1之水溶液亦可包含在大於5%(諸如10%)之濃度(重量體積比)下的葡甲胺。在此等實施例中之任一者中，水溶液可具有至少50 mg/ml(例如，至少100 mg/ml、至少150 mg/ml、至少200 mg/ml)之化合物I-1的濃度。在一些實施例中，水溶液具有約50 mg/ml、約100 mg/ml、約150 mg/ml、約200 mg/ml、約250 mg/ml、約270 mg/ml或介於指定值之間的任何範圍的化合物I-1之濃度。

【0052】 已發現，在約3%及以上之濃度下的葡甲胺能有效使具有高濃度之化合物I-1的水溶液穩定。因此，在一些實施例中，本發明亦提供包含在至少200 mg/ml之濃度下的化合物I-1及在約3%或以上之濃度(重量體積

比)下的葡甲胺之水溶液。在一些實施例中，水溶液經表徵為在25℃下儲存(例如)1週或2週之後實質上無沉澱。

【0053】 在一些實施例中，具有較低濃度之化合物I-1的水溶液係合乎需要的。如上所論述，該種水溶液可藉由稀釋具有高濃度之化合物I-1(例如，具有200 mg/ml之濃度)的水溶液中之任一者而容易地製備，或可藉由將化合物I-1(例如，非晶化合物I-1及/或以任何其他固體形式)在有或無穩定劑(例如，葡甲胺)下直接溶解於水中來製備。

化合物I-2

【0054】 在一些特定實施例中，本發明係針對化合物I-2。在一些實施例中，本發明提供實質上純的化合物I-2。在一些實施例中，實質上純的化合物I-2具有以重量計或以HPLC計至少70%(例如，至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少97%)之純度。在一些實施例中，實質上純的化合物I-2具有以重量計或以HPLC計約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約97%、約99%或介於指定值之間的任何範圍之純度。化合物I-2之鏡像異構物純度為約50% ee或更多，例如約60% ee、約65% ee、約70% ee、約75% ee、約80% ee、約85% ee、約90% ee、約91% ee、約92% ee、約93% ee、約94% ee、約95% ee、約96% ee、約97% ee、約98% ee、約99% ee、約99.5% ee或更多、及高達100% ee。化合物I-2之非

鏡像異構物純度為約50% de或更多，例如約60% de、約65% de、約70% de、約75% de、約80% de、約85% de、約90% de、約91% de、約92% de、約93% de、約94% de、約95% de、約96% de、約97% de、約98% de、約99% de、約99.5% de或更多、及高達100% de。在本文之實施例中之任一者中，實質上純的化合物I-2實質上不含(例如，小於5%、小於2%、小於1%或不可偵測的)除了如化合物I-2所示之立體異構物之外的立體異構物。在本文之實施例中之任一者中，實質上純的化合物I-2亦可表徵為具有以重量計至少90%(例如，至少95%、至少98%)之純度、以HPLC面積計為至少90%(例如，至少95%、至少98%)之純度、或這兩者。

【0055】 實質上純的化合物I-2亦可類似於用於製備化合物I-1所描述之彼等過程，由實質上純的化合物I-1-酸製備。在一些實施例中，實質上純的化合物I-2係由非晶化合物I-1-酸製備。在一些實施例中，實質上純的化合物I-2係由化合物I-1-酸之形式1製備。在一些實施例中，實質上純的化合物I-2係由非晶化合物I-1-酸、化合物I-1-酸之形式1或其組合製備。

【0056】 本文之實質上純的化合物I-2通常具有接近於基於化合物I-2之式所計算的理論鉀含量之鉀含量。在一些實施例中，實質上純的化合物I-2之特徵為化合物I-2之鉀與羧酸酯部分約1:1之莫耳比。在一些實施例

中，實質上純的化合物 I-2 具有理論鉀含量約 80 % 至約 125 % 之鉀含量。

【0057】 本文之實質上純的化合物 I-2 亦可不含或實質上不含化合物 I-1-酸，及/或可不含或實質上不含化合物 I-1-酸之其他鹽。在一些實施例中，實質上純的化合物 I-2 實質上不含化合物 I-1-酸，例如，具有以重量計小於 20 % (例如，小於 13 %、小於 1 %、小於 0.2 %、小於 0.1 % 或小於 0.05 %) 之量。在一些實施例中，實質上純的化合物 I-2 不含除了可經由平衡存在之量之外的化合物 I-1-酸。在一些實施例中，實質上純的化合物 I-2 不具有可偵測量之化合物 I-1-酸。在一些實施例中，實質上純的化合物 I-2 實質上不含化合物 I-1-酸之其他鹽，例如，具有以重量計小於 20 % (例如，小於 13 %、小於 1 %、小於 0.2 %、小於 0.1 % 或小於 0.05 %) 之量。在一些實施例中，實質上純的化合物 I-2 不包括可偵測量之化合物 I-1-酸之其他鹽。

【0058】 化合物 I-2 可以包括非晶形之不同固態存在，該等固態適用於調配及/或製造過程。在一些實施例中，本發明提供化合物 I-2 之形式 A2。在一些實施例中，本發明亦提供包含化合物 I-2 之形式 A2 的組合物(例如，醫藥組合物)。如本文所用，形式 A2 係指可表徵如下的化合物 I-2 之晶形：與第 10A 圖實質上相同之 XRPD 圖案或具有第 10A 圖之主峰的 XRPD 光譜。在一些實施例中，形式 A2 可進一步表徵為與第 10B 圖所示實質上相同之

DSC 曲線、與第 10B 圖實質上相同之 TGA 曲線、或其組合。在本文描述之實施例中之任一者中，實質上純的化合物 I-2 中之化合物 I-2 可為形式 A2 及/或非晶形。

【0059】 在一些實施例中，本發明亦提供包含化合物 I-2 之水溶液。鉀鹽化合物 I-2 之水溶解度與相應游離酸相比亦大大地提高。在一些實施例中，水溶液之特徵為：化合物 I-2 之高濃度，例如至少 50 mg/ml (例如，至少 100 mg/ml、至少 150 mg/ml、至少 200 mg/ml)。在一些實施例中，水溶液具有約 50 mg/ml、約 100 mg/ml、約 150 mg/ml、約 200 mg/ml、約 250 mg/ml、約 270 mg/ml 或介於指定值之間的任何範圍的化合物 I-2 之濃度。在一些實施例中，水溶液亦可具有小於 50 mg/ml (例如，約 0.1 mg/ml、約 1 mg/ml、約 10 mg/ml、約 20 mg/ml、約 30 mg/ml、約 40 mg/ml、約 50 mg/ml 或介於指定值之間的任何範圍) 的化合物 I-2 之濃度。在一些實施例中，具有小於 50 mg/ml 之濃度的水溶液係藉由稀釋具有高於 50 mg/ml 之濃度的水溶液來製備。在一些實施例中，具有小於 50 mg/ml 之濃度的水溶液亦可藉由將化合物 I-2 之固體形式 (例如，形式 A2) 溶解於水介質中來製備。如本文所用，除非由上下文另外顯而易見，否則化合物 I-2 之濃度表示為每毫升介質 (例如用於水溶液之水) 的化合物 I-2 之毫克數。

【0060】 化合物 I-2 之水溶液亦可包含一或多種穩定劑。在一些實施例中，化合物 I-2 之水溶液包含以下中之

一或多者：磷酸鈉、氯化鈉、聚山梨醇酯、蔗糖、葡甲胺、Cremophor RH40、Tween 80、HP β CD及HPMCE3。在一些實施例中，化合物I-2之水溶液包含葡甲胺及Cremophor RH40。在一些實施例中，葡甲胺與Cremophor RH40之重量比為約1:5至約5:1。

【0061】 一些實施例亦係針對化合物I-3，其可為實質上純的。實質上純的化合物I-3亦可類似於用於製備化合物I-1所述之彼等過程，由實質上純的化合物I-1-酸製備。在一些實施例中，實質上純的化合物I-3係由非晶化合物I-1-酸製備。在一些實施例中，實質上純的化合物I-3係由化合物I-1-酸之形式1製備。在一些實施例中，實質上純的化合物I-3係由非晶化合物I-1-酸、化合物I-1-酸之形式1或其組合製備。

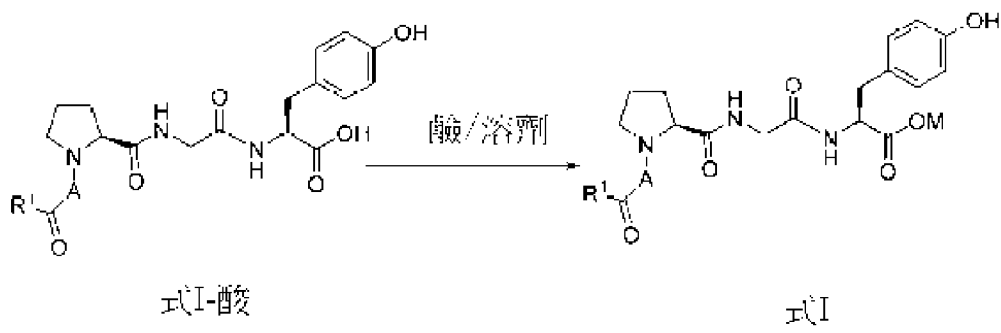
【0062】 本文之實質上純的化合物I-3通常具有接近於基於化合物I-3之式所計算的理論鋰含量之鋰含量。在一些實施例中，實質上純的化合物I-3之特徵為化合物I-3之鋰與羧酸酯部分約1:1之莫耳比。在一些實施例中，實質上純的化合物I-3具有理論鋰含量約80%至約125%之鋰含量。

製備鹽之方法

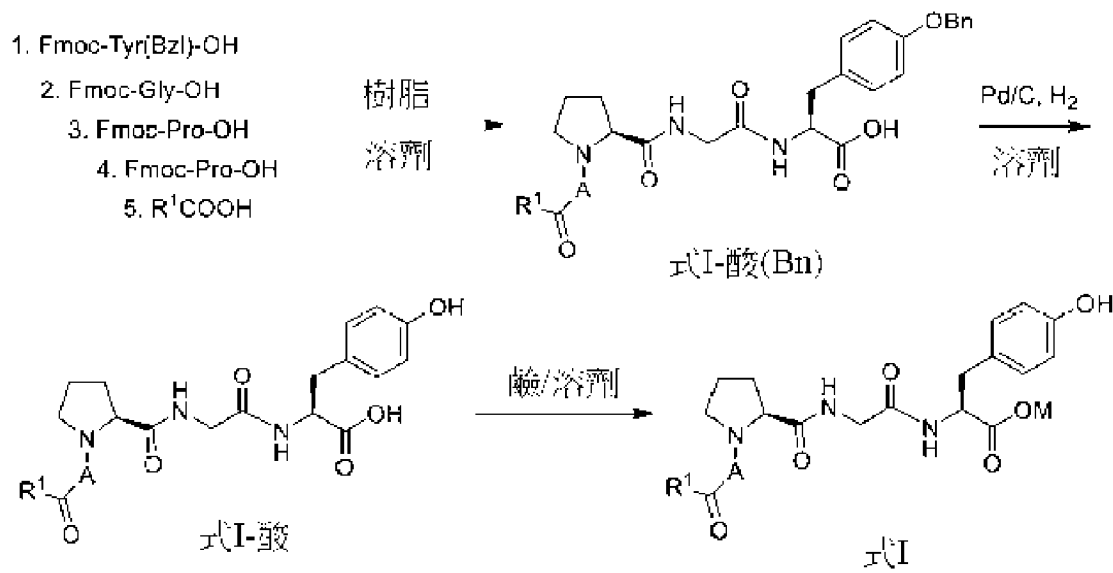
【0063】 在一些態樣中，本發明提供一種用於製備由式1表示之化合物的方法。在一些實施例中，該方法可包含（如由以下方案1或方案2所說明）：使式I-酸之化合物與

適合的鹼在適合的溶劑中反應以提供式 I 之化合物，其中 R^1 、A 及 M 如本文所定義。

方案1



方案2



【0064】 基於將要製備之鹽，可使用各種鹼。舉例而言，無機鹼之非限制性有用實例包括氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鋰、碳酸鈉、碳酸鉀等等。

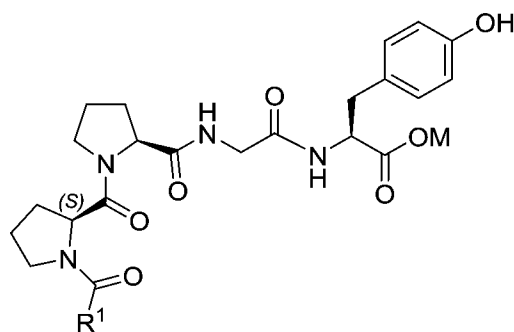
【0065】 各種溶劑適用於轉化。溶劑之非限制性有用實例包括：醚類（例如，四氫呋喃 (tetrahydrofuran; THF)、二噁烷、乙醚及 1,2-二甲氧基乙烷)、醇類（例如，甲醇、乙醇、丙醇及丁醇）、二甲基甲醯胺 (dimethylformamide; DMF)、二甲亞砜

(dimethylsulfoxide; DMSO)、二氯甲烷(dichloromethane; DCM)、二氯乙烷、水、丙酮。溶劑可單獨或組合使用。

【0066】由各別脂化肽及擬肽物製造鹽的合成方法之非限制性實例如下。(a)將化合物 I-酸與鹼(例如, NaOH、KOH、NaHCO₃、Na₂CO₃等)之一或多種正規化等效物(例如,多達10種等效物)混合於諸如水、乙醇、異丙醇(isopropyl alcohol;「IPA」)、乙酸乙酯(「EtOAc」)或其他溶劑之溶劑中;攪拌該混合物直至其變成溶液;且接著在室溫下移除溶劑以獲得所要鹽。b)自(a)獲得之鹽可經由再結晶進一步純化。在一個實例中,鹽可進一步溶於水或其他溶劑中,且在低溫下再結晶以得到經純化之鹽。或者,再結晶亦可經由溶劑在室溫下蒸發或允許其在室溫下靜置幾天來執行。(c)可使用有機溶劑將所獲得之晶體鹽轉化成非晶形。亦在實例部分中展示非限制性製造實例。

【0067】在一些實施例中,所要鹽亦可經由鹽交換反應製備。在一些實施例中,所要鹽亦可經由化合物 I-1-酸(例如,方案3中之化合物C)之酯形式的水解而無需分離化合物 I-1-酸來直接製備。用於執行鹽交換之一般方法為此項技術中已知的。

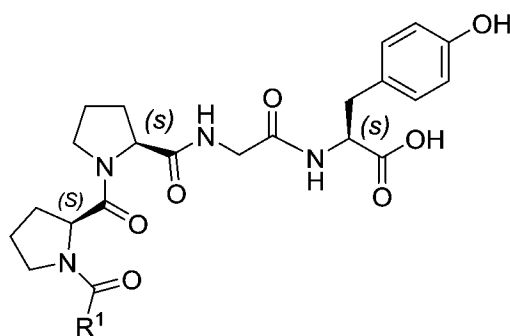
【0068】在一些實施例中,本發明提供一種製備具有式 I-C 之化合物的方法,



式 I - C

其包含以下步驟

(a) 提供在水中包含化合物 I - C - 酸之混合物；



化合物 I - C - 酸

(b) 將 M_2CO_3 、 $MHCO_3$ 或 MOH 添加至步驟 (a) 之混合物中；

(c) 加熱並且攪拌步驟 (b) 之混合物；

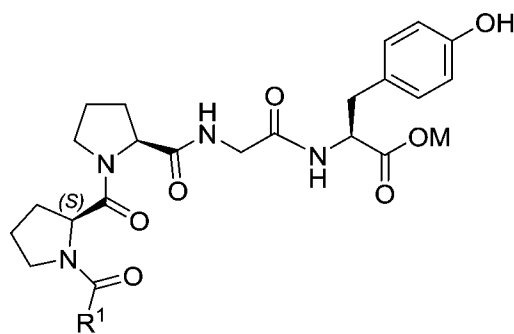
(d) 冷卻步驟 (c) 之混合物；及

(e) 過濾步驟 (d) 之混合物，

其中 M 為 Li、Na 或 K；且

R^1 為直鏈或支鏈 C_{1-36} 烷基、直鏈或支鏈 C_{2-36} 烯基、或直鏈或支鏈 C_{2-36} 炔基。在一些特定實施例中，M 為 Na。

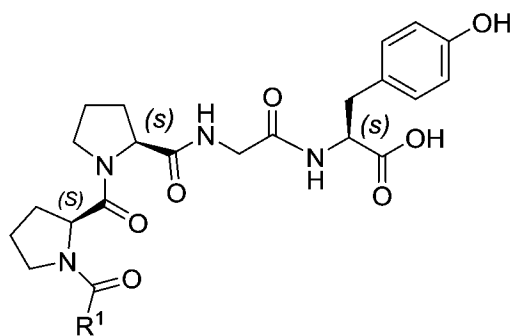
【0069】 在一些實施例中，本發明提供一種製備具有式 I - C 之化合物的方法，



式 I - C

其包含以下步驟：

(a) 提供在有水或無水之質子性有機溶劑中包含化合物 I - C - 酸之混合物；



化合物 I - C - 酸

(b) 將 M_2CO_3 、 $MHCO_3$ 或 MOH 添加至步驟 (a) 之混合物中；

(c) 攪拌步驟 (b) 之混合物；

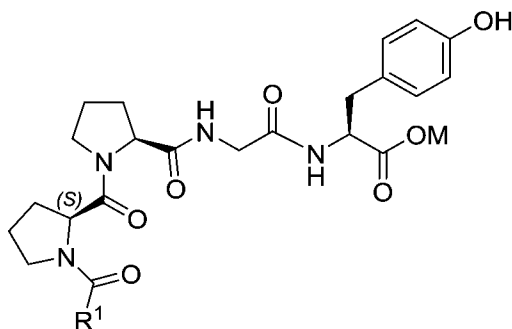
(d) 在減壓下自步驟 (c) 之混合物中移除溶劑；及

(e) 藉由冷凍乾燥自步驟 (d) 之混合物中移除水，

其中 M 為 Li、Na 或 K；且

R^1 為直鏈或支鏈 C_{1-36} 烷基、直鏈或支鏈 C_{2-36} 烯基、或直鏈或支鏈 C_{2-36} 炔基。在一些特定實施例中，M 為 Na。
製備非晶形之化合物的方法

【0070】 在一些實施例中，本發明提供一種製備具有式 I - C 之化合物之非晶形的方法，



式 I - C

其包含以下步驟：

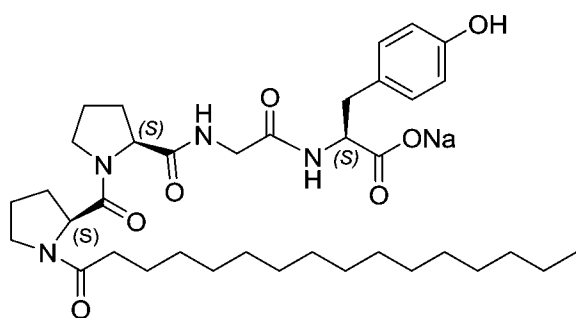
- (a) 提供在有機溶劑中的式 I - C 之晶形；
- (b) 加熱並且攪拌步驟 (a) 之混合物；及
- (c) 自步驟 (b) 之混合物中移除有機溶劑以提供具有式 I - C 之非晶形的化合物，

其中 M 為 Li、Na 或 K；且

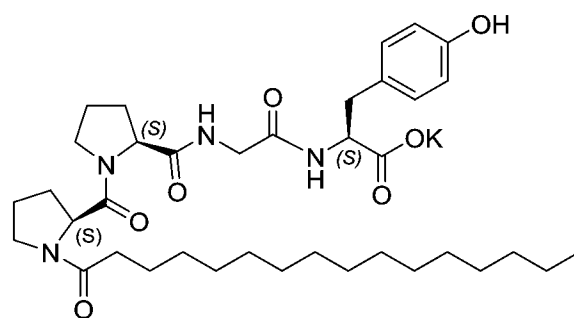
R¹ 為直鏈或支鏈 C₁₋₃₆ 烷基、直鏈或支鏈 C₂₋₃₆ 烯基、或直鏈或支鏈 C₂₋₃₆ 炔基。在一些特定實施例中，M 為 Na。包含該鹽之醫藥組合物

【0071】 在一些實施例中，本發明提供一種包含式 I 之化合物（例如，式 I - B 或 I - C 之化合物，或化合物 I - 1 至 I - 10 中之任一者）的醫藥組合物。在一些實施例中，式 I 之化合物為如本文描述之實質上純的化合物。

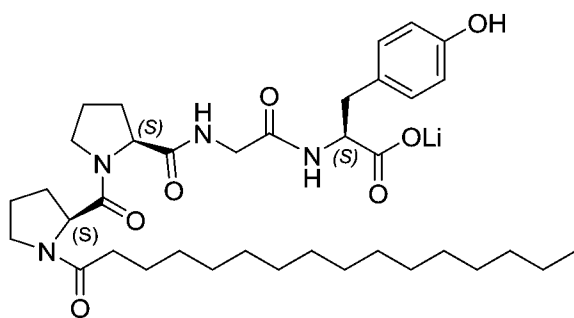
【0072】 舉例而言，在一些實施例中，醫藥組合物包含化合物 I - 1、I - 2、I - 3、I - 4、I - 5 及 / 或 I - 6，



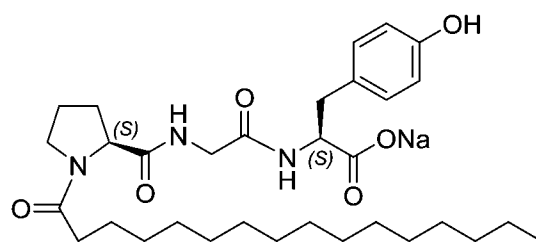
化合物 I - 1



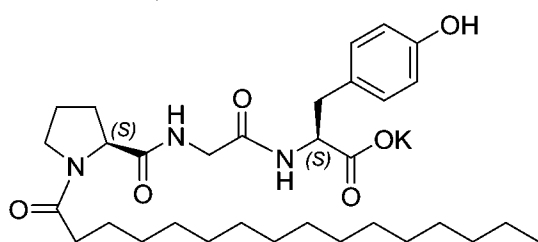
化合物 I - 2



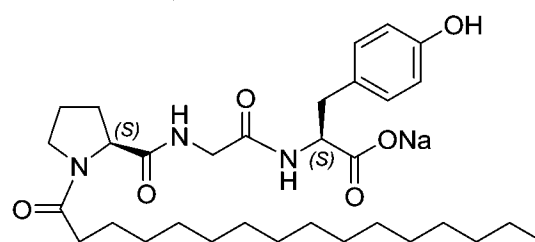
化合物 I - 3



化合物 I - 4



化合物 I - 5



化合物 I - 6

【0073】 在一些特定實施例中，醫藥組合物包含化合物 I - 1。在一些實施例中，化合物 I - 1 可為如本文描述之實質上純的化合物 I - 1。

【0074】 通常，式 I 之化合物可以治療有效量包括於醫藥組合物中。在一些實施例中，醫藥組合物可包含有效治療藉由 Pellino - 1 誘導之炎症信號轉導複合物諸如 MyD88 及 / 或 RIP1 之形成所介導的疾病或病症之量的式 I 之化合物，例如，該疾病或病症可為以下中之一或多者：多發性硬化症、乾癬、敗血症、地圖狀萎縮、濕性年齡相關之黃斑病、乾性年齡相關之黃斑病、糖尿病視網膜

病變、傳染性肺病、細菌性肺炎、病毒性肺炎、彌漫性大B細胞淋巴瘤、病毒性感染、自體免疫病、肥胖、包括淋巴瘤之血癌、及內臟中之腫瘤。在一些實施例中，醫藥組合物可包含有效治療炎症性腸病(例如，潰瘍性結腸炎、白塞氏病(Behcet's disease)及/或克隆氏病(Crohn's disease)之量的式I之化合物。在一些實施例中，醫藥組合物可包含有效治療禿髮之量的式I之化合物。在一些實施例中，醫藥組合物中之活性成分基本上由式I之化合物組成。在一些實施例中，醫藥組合物亦可包括(例如)有效治療本文描述之疾病或病症中之一或多者之量的一或多種額外活性成分。

【0075】醫藥組合物可經調配以用於不同投藥途徑，包括(但不限於)經口、鼻、肺、直腸、頰內、陰道、眼、局部、非經腸或經皮投與。在一些實施例中，醫藥組合物可經調配以用於經口投與。在一些實施例中，醫藥組合物可經調配以用於注射，諸如靜脈內注射或玻璃體內注射。

【0076】醫藥組合物可以各種形式存在。在一些實施例中，醫藥組合物可為固體或液體。在一些實施例中，醫藥組合物可為溶液、懸浮液、半液體、半固體、凝膠、乳液、軟膏、膠囊、錠劑或霜劑。在一些實施例中，醫藥組合物呈膠囊或錠劑之形式。在一些實施例中，醫藥組合物可呈溶液之形式，諸如口服溶液或可注射溶液。用於製備諸如膠囊、錠劑及溶液之配方的一般方法為此項技術中已知

的，且可適用於本文之醫藥組合物。實例部分亦描述根據本揭露之示範性醫藥組合物的製備。

【0077】 本文描述之醫藥組合物可視情況包括一或多種醫藥學上可接受之賦形劑或載劑，該等賦形劑或載劑可基於醫藥組合物之投與途徑來選擇。舉例而言，在一些實施例中，醫藥組合物可包含選自以下之一或多種（例如，兩種或兩種以上，例如，2、3、4、5、6、7、8或更多種）醫藥學上可接受之賦形劑或載劑：抗氧化劑、穩定劑、防腐劑、pH值調節劑及/或緩衝劑、張力調節劑、增稠劑、懸浮劑、黏合劑、黏度增加劑及其類似物。在一些實施例中，醫藥組合物可包含處理劑、藥物輸送改質劑及/或增強劑，諸如，磷酸鈣、硬脂酸鎂、滑石、單醣、雙醣、澱粉、明膠、纖維素、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、葡萄糖、羥丙基-β-環糊精（HPβCD）、聚乙烯吡咯啉酮、低熔蠟、離子交換樹脂及其類似物、及其任何組合。可使用任何適量之此等賦形劑及載劑。在一些實施例中，賦形劑及載劑係以各別賦形劑或載劑的美國食品與藥物管理局（US Food and Drug Administration）或其他相應主管機構已確定對人類使用安全的上限量或低於上限量之量使用。本文描述醫藥學上可接受之賦形劑及載劑之適合實例。額外的適合實例可見於「Remington's Pharmaceutical Sciences,」 Mack Pub. Co., New Jersey (1991)及「Remington: The Science and Practice of Pharmacy,」 Lippincott

Williams & Wilkins, Philadelphia 第 20 版 (2003) 及第 21 版 (2005) 中，其內容全部以引用之方式併入本文中。

包含化合物 I-1 之劑型

【0078】 本發明之某些實施例係針對一種醫藥組合物，其包含治療有效量之化合物 I-1 及視情況選用之醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。在一些實施例中，包含化合物 I-1 之醫藥組合物可經調配以用於經口、鼻、肺、直腸、頰內、陰道、眼、局部、非經腸或經皮投與。舉例而言，在一些實施例中，醫藥組合物包含呈口服配方之化合物 I-1，諸如膠囊、錠劑或水溶液。

【0079】 醫藥組合物中之化合物 I-1 可呈不同固態。舉例而言，在本文描述之實施例中之任一者中，化合物 I-1 可呈非晶形。在一些實施例中，醫藥組合物亦可包含化合物 I-1 之一或多種晶形。舉例而言，在一些實施例中，醫藥組合物可包含化合物 I-1 之形式 A、形式 B、形式 C、形式 D、形式 E 及 / 或形式 F。在一些實施例中，醫藥組合物包含化合物 I-1 之形式 A。在一些實施例中，醫藥組合物包含化合物 I-1 之形式 C。在一些實施例中，醫藥組合物包含化合物 I-1 之形式 E。在一些實施例中，醫藥組合物可包含非晶化合物 I-1 及化合物 I-1 之晶形、形式 A、形式 B、形式 C、形式 D、形式 E 及 / 或形式 F 中之一或多者。

【0080】 在一些實施例中，包含非晶化合物 I-1 之醫藥組合物為儲存穩定的。舉例而言，在一些實施例中，在

40℃下在75%之相對濕度下或在25℃下在60%之相對濕度下儲存1個月或更長(例如,1個月、6個月或更長)之後,包含非晶化合物I-1之醫藥組合物實質上不含(例如,小於10%或由XRPD偵測不到)呈晶形之化合物I-1。在一些實施例中,在40℃下在75%之相對濕度下儲存1個月或更長(例如,1個月、6個月或更長)之後,醫藥組合物可表徵為在各別時間點下與第12圖所示實質上相同之X射線粉末繞射(X-ray powder diffraction; XRPD)圖案。

【0081】 因此,在一些實施例中,包含非晶化合物I-1之醫藥組合物可實質上不含(例如,小於10%或XRPD偵測不到的)化合物I-1之晶形。在一些實施例中,包含非晶化合物I-1之醫藥組合物實質上不含化合物I-1之形式A。在一些實施例中,包含非晶化合物I-1之醫藥組合物實質上不含化合物I-1之形式C。在一些實施例中,包含非晶化合物I-1之醫藥組合物實質上不含化合物I-1之形式D。在一些實施例中,包含非晶化合物I-1之醫藥組合物實質上不含化合物I-1之形式E。在一些實施例中,包含非晶化合物I-1之醫藥組合物實質上不含化合物I-1之形式F。在一些實施例中,包含非晶化合物I-1之醫藥組合物實質上不含化合物I-1之形式A、形式B、形式C、形式D、形式E及形式F中之一或多者。

【0082】 在一些實施例中,包含化合物I-1之醫藥組合物經調配成固體劑型。在本文描述之實施例中之任一者

中，醫藥組合物可為腸溶包衣的。在一些實施例中，固體劑型為口服固體劑型。在一些實施例中，固體劑型為膠囊或錠劑。在一些實施例中，膠囊或錠劑為腸溶包衣的。

【0083】各種腸溶衣為適合的。使用膠囊及錠劑作為實例，在一些實施例中，膠囊或錠劑可包含含有化合物 I-1 之腸溶包衣顆粒。應注意，腸溶包衣顆粒自身亦為本發明之特徵。在一些實施例中，膠囊或錠劑之外表面可為腸溶包衣的。因而，化合物 I-1 之顆粒無需分開地經腸溶包衣。然而，在一些實施例中，膠囊或錠劑可包含具有腸溶衣外表面的含有化合物 I-1 之腸溶包衣顆粒。用於腸溶包衣之一般方法為此項技術中已知的，且可適用於本文之固體劑型。用於腸溶包衣之適合材料亦為此項技術中已知的。舉例而言，在一些實施例中，腸溶衣包括一或多種甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物。在一些實施例中，腸溶衣包括甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯(1:1 或 1:2 比率)共聚物中之一或多者，其分別在商標 Eudragit® L 100 或 Eudragit® S 100 下市售。

【0084】包含化合物 I-1 (例如，非晶化合物 I-1) 之醫藥組合物亦可表徵為活體外 (*in vitro*) 溶解曲線。如本文所論述，化合物 I-1 展示意外地高的動力學溶解度。不希望受任何理論束縛，此高動力學溶解度亦賦予某些劑型之所要活體外溶解曲線，其在各種應用中 (例如，在如本文描述之治療方法中) 係有用的。

【0085】 在一些實施例中，活體外溶解曲線包括以下中之一或多者：(1)在將組合物置於使用II型漿在37℃下在500 ml 0.1 N HCl中在100 rpm下的包含USP溶解法之活體外溶解測試中之後，在測試中在約2小時至約4小時之時(例如，在約2小時之時)實質上無化合物I-1或游離酸形式自組合物中釋放；及(2)在將組合物置於使用II型漿在37℃下在pH 7.4下在大致1000 ml介質中在100 rpm下的包含USP溶解法之活體外溶解測試中之後，在測試中在約1小時之時約20%或更多(例如，約20%至65%，約40%至65%)之化合物I-1自組合物中釋放，在測試中在約2小時至約4小時之時約65%至100%(例如，約80%至100%)之化合物I-1自組合物中釋放。在一些實施例中，活體外溶解曲線包括以下中之一或多者：(1)在將組合物置於使用II型漿在37℃下在500 ml 0.1 N HCl中在100 rpm下的包含USP溶解法之活體外溶解測試中之後，在測試中在約2小時至約4小時之時(例如，在約2小時之時)實質上無化合物I-1或游離酸形式自組合物中釋放；及(2)在將組合物置於使用II型漿在37℃下在pH 7.4下在大致1000 ml介質中在100 rpm下的包含USP溶解法之活體外溶解測試中之後，在測試中在約1小時至約4小時之時至少80%(例如，基本上全部)化合物I-1自組合物中釋放。在一些實施例中，活體外溶解曲線包括以下中之一或多者：(1)在將組合物置於使用II型漿在37℃下在500 ml 0.1 N HCl中在100 rpm下的包含

USP 溶解法之活體外溶解測試中之後，在測試中在約 2 小時至約 4 小時之時（例如，在約 2 小時之時）實質上無化合物 I-1 或游離酸形式自組合物中釋放；及（2）在將組合物置於使用 II 型漿在 37 °C 下在 pH 7.4 下在大致 1000 ml 介質中在 100 rpm 下的包含 USP 溶解法之活體外溶解測試中之後，在測試中在約 1 小時至約 4 小時之時實質上全部化合物 I-1 自組合物中釋放。

【0086】 在一些實施例中，活體外溶解測試實質上係根據以下之溶解研究程序 A。

溶解研究程序 A：

- 1) 設置溶解浴。
- 2) 確保溫度在 37.0 ± 0.5 °C 下。
- 3) 在各容器中偏移置放一個單位以允許取樣時間的足夠精度。
- 4) 在各取樣時間點之前大約 1 分鐘時藉由抽出至少 2 ml 介質並將樣本丟棄回至容器中來啟動過濾器。在各取樣時間點之後更換過濾器。
- 5) 在說明書中列出之各取樣時間點下，等分 1 ml 並轉移至小瓶中。可藉由 HPLC 量測所釋放的化合物 I-1 之量。
- 6) 溶解系統如下。

介質：	500 ml之HCl 0.1N用於酸性階段
	在2小時之時，添加250 ml儲備緩衝液，使用5N HCl調節至pH 6.0
	在pH 6.0中1小時後，添加250 ml儲備緩衝液，使用5N HCl調節至pH 7.4
浴溫度：	37.0 ± 0.5°C
裝置：	II (漿)
速度：	100 rpm

取樣時間：	時間	介質
	2小時	酸性階段
	2.5小時 (在緩衝液1中0.5小時)	緩衝液1階段
	3小時 (在緩衝液1中1小時)	
	3.5小時 (在緩衝液2中0.5小時)	緩衝液2階段
	4小時 (在緩衝液2中1小時)	
取樣體積：	1 ml	
過濾器：	0.45 μm GHP (在各時間點之後更換過濾器)	

【0087】 在一些實施例中，化合物 I-1 亦可包括在包含水溶液之醫藥組合物中。適用於醫藥組合物的化合物 I-1 之水溶液包括本文描述之彼等中之任一者。舉例而言，水溶液可包括在至少 200 mg/ml 之濃度下的化合物 I-1。在一些實施例中，在約 0.1 mg/ml 至約 200 mg/ml 之濃度下的化合物 I-1 之經稀釋之水溶液亦可用於醫藥組合物。

【0088】 在一些實施例中，醫藥組合物中之活性成分可基本上由化合物 I-1 組成。舉例而言，本文之醫藥組合物可包括化合物 I-1 以及其游離酸形式作為僅有的活性成分。儘管化合物 I-1 為鈉鹽，但熟習此項技術者將理解某些游離酸形式可(例如)經由平衡存在於醫藥組合物中。在一些實施例中，醫藥組合物包括化合物 I-1 以及其游離酸形式作為僅有的活性成分。通常，醫藥組合物實質上不含化合物 I-1-酸，例如，具有以重量計小於 5% (例如，小於 3%、小於 1%、小於 0.2%、小於 0.1%、小於 0.05% 或不可偵測) 之量。在一些實施例中，醫藥組合物亦實質上不含化合物 I-1-酸之其他鹽，例如，具有以重量計小於 5% (例如，小於 3%、小於 1%、小於 0.2%、小於 0.1%、

小於0.05%或不可偵測)之量。然而，在一些實施例中，本文之醫藥組合物亦可包括其他活性成分，例如，本文描述之其他化合物或對於治療本文描述之疾病或病症(諸如炎症性腸病)有用的其他活性成分。

【0089】 本文之醫藥組合物可包括呈各種量之化合物I-1，例如，呈對於治療本文描述之疾病或病症(諸如炎症性腸病)有效之量。在本文中描述其他適合量。

包含其他化合物之劑型

【0090】 本文描述之其他化合物(例如，化合物I-2至I-10中之任一或多者)可類似於本文針對化合物I-1所述之彼等來調配。舉例而言，此等化合物亦可以固體劑型(例如，腸溶包衣錠劑或膠囊)或以溶液形式(例如，水溶液)來調配。

【0091】 舉例而言，化合物I-2可包括在其中化合物I-1經指示為適合的醫藥組合物之任一者中。如本文所論述，化合物I-2類似地展示意外地高的動力學溶解度。在一些實施例中，化合物I-2可在其中化合物I-1經指示為適合的醫藥組合物之任一者中替代化合物I-1作為活性成分(例如，本文描述之固體或溶液配方中之任一者)。在一些實施例中，化合物I-2之形式A2包括於醫藥組合物中。在一些實施例中，非晶化合物I-2包括於醫藥組合物中。在一些實施例中，醫藥組合物中之化合物I-2呈形式A2，且實質上不含其他固態形式。

【0092】 在一些實施例中，醫藥組合物中之活性成分可基本上由化合物I-2組成。舉例而言，本文之醫藥組合物可包括化合物I-2以及其游離酸形式作為僅有的活性成分。儘管化合物I-2為鉀鹽，但熟習此項技術者將理解某些游離酸形式可(例如)經由平衡存在於醫藥組合物中。在一些實施例中，醫藥組合物包括化合物I-2以及其游離酸形式作為僅有的活性成分。通常，醫藥組合物實質上不含化合物I-1-酸，例如，具有以重量計小於5%(例如，小於3%、小於1%、小於0.2%、小於0.1%或小於0.05%或不可偵測)之量。在一些實施例中，醫藥組合物亦實質上不含化合物I-1-酸之其他鹽，例如，具有以重量計小於5%(例如，小於3%、小於1%、小於0.2%、小於0.1%、小於0.05%或不可偵測)之量。然而，在一些實施例中，本文之醫藥組合物亦可包括其他活性成分，例如，本文描述之其他化合物或對於治療本文描述之疾病或病症(諸如炎症性腸病)有用的其他活性成分。

【0093】 本文之醫藥組合物可包括各種量之化合物I-2，例如，對於治療本文描述之疾病或病症(諸如炎症性腸病)有效之量。在本文中描述其他適含量。

某些特定配方

【0094】 在一些實施例中，本發明亦提供某些特定配方。

【0095】 在一些實施例中，配方包括呈腸溶包衣膠囊的式I之化合物。此類配方之典型實例展示如下：

配方 1：在包衣膠囊中(例如，HPMC 膠囊)中之 API

成分	% w/w
活性成分：例如，非晶化合物 I-1	70 ~ 100(例如，99%)
潤滑劑：例如，硬脂酸鎂	0 ~ 30(例如，1%)
HPMC膠囊包衣	
腸溶衣：例如，Eudragit L/S100/檸檬酸三乙酯/滑石/乙醇	

【0096】 在一些實施例中，配方包括包含式 I 之化合物的腸溶包衣顆粒，式 I 之化合物可接著視情況封裝於包衣或未包衣之膠囊中。此類配方之典型實例展示如下：

配方 2：在膠囊中(例如，HPMC 膠囊)中經包衣之 API

成分	典型 % w/w	較佳 % w/w
活性成分：例如，非晶化合物 I-1	50 ~ 90	60 ~ 80 (例如，60%)
腸溶衣：例如，Eudragit L/S100/檸檬酸三乙酯/滑石	10 ~ 50	20 ~ 40 (例如，40)
潤滑劑：例如，硬脂酸鎂	0 ~ 10	0-1 (例如，0)
其他	0 ~ 10	0-4 (例如，0)

【0097】 在一些實施例中，配方包括包含式 I 之化合物的粒狀顆粒，式 I 之化合物可接著視情況封裝於包衣或未包衣之膠囊中。此類配方之典型實例展示如下：

配方 3：在膠囊(例如，HPMC 膠囊)中之粒狀顆粒

粒化(例如，流體床)	
成分	% w/w
內相	
活性成分：例如，非晶化合物 I-1	50 ~ 90 (例如，75)
腸溶衣：例如，Eudragit S 100	10 ~ 30 (例如，20)
穩定劑：例如，HPMC (Pharmacoat 606)	0 ~ 10 (例如，4)
粒化液體：乙醇或其他醇類	
外相	
潤滑劑：例如，硬脂酸鎂	1 ~ 10 (例如，1)

【0098】 在一些實施例中，配方包括呈錠劑(諸如直接壓製錠劑)的式 I 之化合物，式 I 之化合物可接著視情況經腸溶包衣。此類配方之典型實例展示如下：

配方 4：經腸溶包衣之錠劑(例如，直接壓製/腸溶乾燥包衣)

成分	%w/w
活性成分：例如，非晶化合物 I-1	20 ~ 60 (例如，40)
腸溶衣：例如，Eudragit S 100	10 ~ 40 (例如，20)
壓製助劑及/或崩散劑：例如，微晶纖維素，諸如矽化微晶纖維素	20 ~ 49 (例如，39)
潤滑劑：例如，硬脂酸鎂	1 ~ 10 (例如，1)

治療方法

【0099】 本文描述之式 I 之化合物(例如，式 I-B 或 I-C，或化合物 I-1 至 I-10 中之任一者)適用於治療本文論述之各種疾病或病症。如先前在公開為 US 2017/0008924 之美國申請案第 15/205,853 號中所說明，展示相應酸(式 I-酸)能有效遏制炎症性細胞介素(例如，IL-6)及趨化介素之表現及活性，且能夠在目標組織/細胞中保持足夠高的濃度，同時較少暴露於血液。此外，展示此等化合物破壞諸如骨髓分化初級反應基因(MyD88)及/或受體相互作用蛋白 1(receptor-interaction protein 1; RIP1)之炎症信號轉導複合物的形成，該複合物作用於涉及類鐸受體 2/4 及 IL-1 β 之信號途徑的下游，且可藉由使 I κ B 穩定來抑制 NF- κ B 之活性。進一步說明，相應酸在以下各項中係有效的：治療炎症性腸病；抑制炎症信號轉導複合物 MyD88 之形成；抑制由 Pellino-1 介導之炎症信號轉導複合物的形成；抑制炎症信號轉導複合物 Rip1 之形成；遏制選自由 G-CSF、IL-2、SCF、VEGF、CX3CL1、IGFBP5、IGFBP6、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-9、

MCP-1、MIP-3 α 、IL12p40/70、MIG、TNF- α 及VCAM-1組成之群組的至少一種蛋白質之表現；及/或遏制NF- κ B之活性。另外，展示有效濃度之酸化合物可保持在目標組織（例如，小腸組織、大腸組織、闌尾組織）中持續足夠時間。在各種實例中，美國申請案第15/205,853號亦展示化合物I-1-酸在治療諸如炎症性腸病、多發性硬化症及敗血病之各種疾病上係有效的。熟習此項技術者將期望化合物I-1-酸（諸如化合物I-1）之鹽類似地有效。在一個實例中，發現含有化合物I-1之配方當在類似於美國申請案第15/205,853號中所述彼等之DSS誘發之結腸炎動物模型中測試時係有效的，在總的結腸炎評分中有統計上顯著之改良。

【0100】 因此，在一些實施例中，本發明亦提供一種治療有此需要之受檢者的藉由Pellino-1誘導之炎症信號轉導複合物諸如MyD88及/或RIP1之形成而介導的疾病或病症之方法。在一些實施例中，該方法包含向受檢者投與治療有效量的本文描述之式I之化合物中之任一者（例如，式I-B或I-C，或化合物I-1至I-10中之任一者），諸如式I之實質上純的化合物，或本文描述之醫藥組合物中之任一者（諸如包含非晶化合物I-1之腸溶包衣組合物）。在一些實施例中，本文描述之式I之化合物或醫藥組合物係經由經口、鼻、肺、直腸、頰內、陰道、眼、局部、非經腸或經皮途徑向受檢者投與。在一些實施例中，本文描述之式I之化合物（例如，式I-B或I-C，或化合物I-1

至 I-10 中之任一者) 或醫藥組合物以足以實現以下各項之量向受檢者投與：(1) 抑制炎症信號轉導複合物 MyD88 之形成；(2) 抑制由 Pellino-1 介導之炎症信號轉導複合物的形成；(3) 抑制炎症信號轉導複合物 Rip1 之形成；(4) 遏制選自由 G-CSF、IL-2、SCF、VEGF、CX3CL1、IGFBP5、IGFBP6、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-9、MCP-1、MIP-3 α 、IL12p40/70、MIG、TNF- α 及 VCAM-1 組成之群組的至少一種蛋白質之表現；及/或(5) 遏制受檢者中 NF- κ B 之活性。在一些實施例中，該疾病或病症為以下中之一或多者：多發性硬化症、乾癬、敗血症、地圖狀萎縮、濕性年齡相關之黃斑病、乾性年齡相關之黃斑病、糖尿病視網膜病變、傳染性肺病、細菌性肺炎、病毒性肺炎、彌漫性大 B 細胞淋巴瘤、病毒性感染、自體免疫病、肥胖、包括淋巴瘤之血癌、及內臟中之腫瘤。

【0101】 在一些實施例中，本發明亦提供一種治療有此需要之受檢者的炎症性腸病之方法。在一些實施例中，該方法包含向受檢者投與治療有效量的本文描述之式 I 之化合物中之任一者(例如，式 I-B 或 I-C，或化合物 I-1 至 I-10 中之任一者)，諸如本文描述之式 I 之實質上純的化合物，或醫藥組合物中之任一者(諸如包含非晶化合物 I-1 之腸溶包衣組合物)。在一些實施例中，本文描述之式 I 之化合物或醫藥組合物係經由經口途徑或直腸途徑向受檢者投與。在一些實施例中，本文描述之式 I 之化合物(例如，式 I-B 或 I-C，或化合物 I-1 至 I-10 中之任一者)

或醫藥組合物以足以實現以下各項之量向受檢者投與：

(1) 抑制炎症信號轉導複合物 **MyD88** 之形成；(2) 抑制由 **Pellino-1** 介導之炎症信號轉導複合物的形成；(3) 抑制炎症信號轉導複合物 **Rip1** 之形成；(4) 遏制選自由 **G-CSF**、**IL-2**、**SCF**、**VEGF**、**CX3CL1**、**IGFBP5**、**IGFBP6**、**IL-1 α** 、**IL-1 β** 、**IL-6**、**IL-9**、**MCP-1**、**MIP-3 α** 、**IL12p40/70**、**MIG**、**TNF- α** 及 **VCAM-1** 組成之群組的至少一種蛋白質之表現；及/或(5) 遏制受檢者中 **NF- κ B** 之活性。在一些實施例中，炎症性腸病為潰瘍性結腸炎、白塞氏病(**Behcet's disease**)及/或克隆氏病(**Crohn's disease**)。

【0102】 在一些實施例中，本發明提供一種治療有此需要之受檢者的地圖狀萎縮、濕性年齡相關之黃斑病、乾性年齡相關之黃斑病、及/或糖尿病視網膜病變之方法。在一些實施例中，該方法包含向受檢者投與治療有效量的本文描述之式I之化合物中之任一者(例如，式I-B或I-C，或化合物I-1至I-10中之任一者)，諸如式I之實質上純的化合物，或包含非晶化合物I-1的本文描述之醫藥組合物中之任一者。在一些實施例中，本文描述之式I之化合物或醫藥組合物係經由經口、鼻、肺、直腸、頰內、陰道、眼、局部、非經腸或經皮途徑向受檢者投與。在一些實施例中，本文描述之式I之化合物(例如，式I-B或I-C，或化合物I-1至I-10中之任一者)或醫藥組合物以足以實現以下各項之量向受檢者投與：(1) 抑制選自由 **Nox-4**、

VEGF、VEGFR1、VEGFR2、Ang2、EPO及EPOR組成之群組的至少一種蛋白質在視網膜色素上皮細胞中之表現；(2)增加Ang1、Tie2或這兩者在視網膜色素上皮細胞中之表現。

【0103】 在一些實施例中，本發明提供一種治療有此需要之受檢者的禿髮之方法。在一些實施例中，該方法包含向受檢者投與治療有效量的本文描述之式I之化合物中之任一者(例如，式I-B或I-C，或化合物I-1至I-10中之任一者)，諸如式I之實質上純的化合物，或包含非晶化合物I-1的本文描述之醫藥組合物中之任一者。在一些實施例中，本文描述之式I之化合物或醫藥組合物係經由經口、鼻、肺、直腸、頰內、陰道、眼、局部、非經腸或經皮途徑向受檢者投與。在一些實施例中，本文描述之式I之化合物(例如，式I-B或I-C，或化合物I-1至I-10中之任一者)或醫藥組合物以足以抑制IL-6在頭皮及毛囊中之表現的量向受檢者投與。

【0104】 在一些實施例中，本文描述之式I之化合物或醫藥組合物亦可用於抑制由MyD88(myddo小體複合物(myddosome complex))及/或RIP1介導之炎症信號途徑中I κ B之分解，藉此防止NF- κ B轉運至細胞核中，從而抑制細胞介素及趨化介素(例如，G-CSF、IL-2、SCF、VEGF、CX3CL1、IGFBP5、IGFBP6、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-9、MCP-1、MIP-3 α 、IL12p40/70、MIG、TNF- α 及VCAM-1)之表現，並

且防止否則可由其表現引起之炎症反應。因此，在一些實施例中，本發明亦提供一種實現以下各項之方法：(1)抑制炎症信號轉導複合物 **MyD88** 之形成；(2)抑制由 **Pellino-1** 介導之炎症信號轉導複合物的形成；(3)抑制炎症信號轉導複合物 **Rip1** 之形成；(4)遏制選自由 **G-CSF**、**IL-2**、**SCF**、**VEGF**、**CX3CL1**、**IGFBP5**、**IGFBP6**、**IL-1 α** 、**IL-1 β** 、**IL-6**、**IL-9**、**MCP-1**、**MIP-3 α** 、**IL12p40/70**、**MIG**、**TNF- α** 及 **VCAM-1** 組成之群組的至少一種蛋白質之表現；及/或(5)遏制細胞中 **NF- κ B** 之活性。在一些實施例中，該方法包含使細胞與有效量的以下各者接觸：本文描述之式 I 之化合物中之任一者(例如，式 I-B 或 I-C，或化合物 I-1 至 I-10 中之任一者)，諸如式 I 之實質上純的化合物，或本文描述之醫藥組合物中之任一者(諸如包含非晶化合物 I-1 之腸溶包衣組合物)。

【0105】 本文描述之式 I 之化合物或醫藥組合物可用作本文之方法的唯一介入。然而，在一些實施例中，本文描述之式 I 之化合物或醫藥組合物亦可結合另一療法或藥療以用於各別方法。舉例而言，本文描述之式 I 之化合物或醫藥組合物可組合另一藥物使用，兩者同時、依次或以其他方式共投與。

定義

【0106】 除非另有定義，否則本文使用之所有技術及科學術語皆具有熟習本揭露所屬領域之技術者通常理解之

含義。以下參考文獻為熟習此項技術者提供本發明中使用之許多術語的一般定義：劍橋科技詞典（沃克版，1988）（The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker ed., 1988)）；遺傳學詞匯（第5版，R. Rieger等人（編），斯普林格（1991））（The Glossary of Genetics, 5th Ed., R. Rieger et al. (eds.), Springer Verlag (1991)）；及Hale及Marham之哈珀·柯林斯生物學詞典（1991）（Hale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991)）。除非另有指定，否則如本文所用之以下術語具有下文中歸屬於其之含義。

【0107】除非特別指出或自上下文顯而易見，否則如本文所用之術語「或」應理解為包括性的。除非特別指出或自上下文顯而易見，否則如本文所用之術語「一」及「該」應理解為單數或複數。舉例而言，「一化合物」包括此類化合物之混合物；「一載劑」包括兩種或兩種以上載劑之混合物。

【0108】除非特別指出或自上下文顯而易見，否則如本文所用之術語「約」應理解為在此項技術中之普通公差範圍內，例如在平均值之2個標準差內。在一個實施例中，「約」可理解為在所述值之20%內。如本文所用，「約」特定值亦包括特定值，例如，約10%包括10%。除非自上下文另外清楚，否則本文提供之所有數值皆由術語「約」修飾。

【0109】術語「活性劑」、「藥物」及「藥劑」在本文中可互換地用於指代當藉由本文描述之任何構件向受檢者(例如，人類或動物)投與時引發所要藥理學效果(例如，諸如炎症減輕)的化學物質或化合物。

【0110】如本文所用之「添加劑」係指可添加至本文描述之組合物及式中的任何額外組分。舉例而言，添加劑可包括賦形劑(例如，一或多種賦形劑)、抗氧化劑(例如，一或多種抗氧化劑)、穩定劑(例如，一或多種穩定劑)、防腐劑(例如，一或多種防腐劑)、pH值調節劑及/或緩衝劑(例如，一或多種pH值調節劑及/或緩衝劑)、張力調節劑(例如，一或多種張力調節劑)、增稠劑(例如，一或多種增稠劑)、懸浮劑(例如，一或多種懸浮劑)、黏合劑(例如，一或多種黏合劑)、黏度增加劑(例如，一或多種黏度增加劑)及其類似物，限制條件為額外組分係用於待治療之具體病狀的醫藥學上可接受之。添加劑亦可包括處理劑及藥物輸送改質劑及增強劑，諸如，磷酸鈣、硬脂酸鎂、滑石、單醣、雙醣、澱粉、明膠、纖維素、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、葡萄糖、羥丙基- β -環糊精、聚乙烯吡咯啉酮、低熔蠟、離子交換樹脂及其類似物，以及其任何兩者或兩者以上之組合。在「Remington's Pharmaceutical Sciences,」Mack Pub. Co., New Jersey (1991)及「Remington: The Science and Practice of Pharmacy,」Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 第20版(2003)

及第 21 版 (2005) 中描述其他適合的醫藥學上可接受之賦形劑，該等文獻以引用之方式併入本文中。本文描述之添加劑可以任何適合量使用。

【0111】 如本文所用，術語「投與」不限於任何特定途徑。舉例而言，「投與」可包括向受檢者經口投與、以栓劑形式投與、局部投與、靜脈內、非經腸、腹膜內、肌內、病灶內、鞘內、鼻內、玻璃體內或皮下投與，或緩慢釋放裝置(例如，微型滲透泵)之植入。在一些實施例中，投與包括非經腸及經黏膜輸送，例如經口、鼻、肺、直腸、頰內、陰道、眼、局部或經皮途徑。

【0112】 如本文所用，「抗氧化劑」包括可防止或延遲一些類型之細胞損傷及/或氧化之人造或天然物質。抗氧化劑見於包括水果及蔬菜之許多食物中。其亦可用作膳食補充劑。示範性抗氧化劑可包括： β -胡蘿蔔素、葉黃素、番茄紅素、硒、維生素 A、維生素 C 及維生素 E。亦可使用熟習此項技術者已知之其他抗氧化劑。本文描述之抗氧化劑可以任何適合量使用。

【0113】 「共投與」意謂本文描述之化合物或組合物在投與本文描述之額外療法或活性劑或添加劑之同時、剛好之前或剛好之後的投與。本揭露之化合物或組合物可向患者單獨投與或共投與。共投與意欲包括化合物個別地或組合地(一種以上化合物或試劑)同時或依次投與。製劑亦可與(當需要時)其他活性物質組合。

【0114】 如本文所用，「合併投與」包括在持續時間中至少部分地重疊。舉例而言，當兩種試劑(例如，本文描述之具有生物活性之試劑或試劑類中之任一者)合併地投與時，其投與發生在某一所要時間內。試劑之投與可在同一天開始及結束。一種試劑之投與亦可在第二試劑之投與的前一天或幾天，只要兩種試劑至少一次在同一天服用。類似地，一種試劑之投與可延長超出第二試劑之投與，只要兩種試劑至少一次在同一天服用。一或多種生物活性劑不必每天同時服用以包括合併投與。

【0115】 如本文所用，「有效量」或「治療有效量」為足以實現所要生物效果(諸如包括臨床結果之有益結果)之量。因而，「有效量」視其所施用之情況而定。有效量可根據此項技術中已知之因素而變化，諸如所治療之受檢者之疾病狀態、年齡、性別及體重。若干分次劑量可每天投與，或劑量可如由治療情況之緊急度所指示成比例地減少。另外，本揭露之組合物/配方可在必要時盡可能頻繁地投與以達成治療量。

【0116】 如本文所用之術語「凝膠」係指呈不易流動之液體且不為固體的材料。凝膠可由天然存在或合成之材料形成。凝膠可為非有序至稍有序的，從而展示一定雙折射液晶特性。凝膠可局部投與。

【0117】 如本文所用之術語「炎症性腸病」具有其尋常之醫學含義，且係指結腸及/或小腸之炎症性病狀之群組。示範性炎症性腸病可包括(但不限於)克隆氏病

(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、牛副結核病 (Johne's disease)、白塞氏症候群 (Behcet's syndrome)、膠原性結腸炎、轉流性結腸炎、未定型結腸炎、感染性結腸炎、缺血性結腸炎、淋巴球性結腸炎、及胃腸道之緊密相關之疾病及病症。

【0118】如本文所用之術語「抑制」或「遏制」係指化合物或組合物減少、減慢、停止或阻止特定生物過程之活性的能力。舉例而言，抑制生物過程之活性可意謂使活性降低了至少約10%、至少約25%、至少約30%、至少約40%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約75%、至少約80%或至少約100%。

【0119】根據本揭露之「膠凍」為一類凝膠，其為由液體滲透之小無機顆粒或大有機分子構成之懸浮液組成的半固體系統，其中結構相關基質含有高比例之液體，通常為水。

【0120】如本文所用，在劑型之情境下的「液體」係指由呈液態之組合物組成的劑型。在一個實施例中，「液體」為可傾倒的；且在室溫下可流動並與其容器相貼合。液體顯示牛頓或擬塑性流動行為。在實施例中，如本文所用之「半液體」可具有液體與另一配方(亦即，懸浮液、乳液、溶液、霜劑、凝膠、膠凍及其類似物)兩者之性質。

【0121】「骨髓分化初級反應基因88」或「MYD88」為人體中由MYD88基因編碼之蛋白質。MyD88在先天及自適應免疫反應中起中心作用。此蛋白質充當白細胞介

素-1及類鐸受體信號途徑中之必要信號轉導物。此等途徑調節許多促炎症基因之活化。經編碼之蛋白質係由N端死亡域及C端鐸白細胞介素1受體域組成。

【0122】如本文所用，術語「軟膏」係指高黏性液體或半液體配方，其可用於疾病、症候群或病狀(亦即，炎症性腸病)之治療處理。

【0123】如本文所用，「醫藥學上可接受之載劑」包括任何及所有溶劑、分散介質、包衣、抗細菌及抗真菌劑、等滲劑及吸收延遲劑、及其生理上相容之類似物。載劑之類型可基於意欲投藥途徑來選擇。舉例而言，醫藥學上可接受之載劑包括無菌水溶液或分散體及用於無菌局部溶液或分散體之即時製劑的無菌粉末。用於醫藥活性物質之此類介質及試劑之使用為此項技術中熟知的。預期(例如)在眼用組合物中使用任何習知介質或試劑，除非此類介質或試劑與本文描述之化合物、組合物或配方不相容。

【0124】如本文所用之「醫藥載劑」或「載劑」包括醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或穩定劑，其對以所用之劑量及濃度暴露於的細胞或哺乳動物無毒。在一些實施例中，生理上可接受之載劑為含水pH緩衝溶液。生理上可接受之載劑之實例包括：緩衝液，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；包括抗壞血酸之抗氧化劑；低分子量(小於約10個殘基)多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啉酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺、天冬醯胺酸、精胺酸或離胺酸；

單醣、雙醣及包括葡萄糖、甘露糖或糊精之其他碳水化合物；螯合劑，諸如EDTA；糖醇，諸如甘露醇或山梨醇；成鹽相對離子，諸如鈉；及/或非離子型界面活性劑，諸如TweenTM、聚乙二醇(PEG)及PluronicTM。在一些實施例中，「醫藥學上可接受之」成分(活性成分或賦形劑或載劑)意謂該成分係由美國聯邦或州政府之管制機構或非美國國家之相應機構批准或核准，或在美國藥典(U.S. Pharmacopoeia)或其他公認藥典中列出，用於動物，且更具體而言用於人類。

【0125】如本文所用之術語「pH試劑」或「緩衝劑」係指作為pH值調節劑有用之化合物或緩衝液。其包括(但不限於)甘油緩衝液、檸檬酸鹽緩衝液、硼酸鹽緩衝液、乙酸鹽緩衝液、葡糖酸鹽緩衝液、磷酸鹽緩衝液，或亦可包括檸檬酸-磷酸鹽緩衝液。pH試劑或緩衝劑可以任何適含量使用。

【0126】如本文描述之術語「防腐劑」係指防止本文描述之化合物或組合物或式之不良化學變化的物質或化學品。適合的防腐劑可包括(例如)氯化苄烷銨、乙汞硫柳酸鈉、氯丁醇、對羥苯甲酸甲酯、對羥苯甲酸丙酯、苯基乙醇、雌二醇山梨酸二鈉、Onamer M聚季銨(Onamer M Polyquat)、溴鯨蠟烷、氯化十六烷基吡啶、苄基溴、EDTA、硝酸苯汞、乙酸苯汞、乙汞硫柳酸鈉、硫柳汞鈉、苯汞乙酸及硼酸鹽、多黏菌素B硫酸鹽、對羥苯甲酸甲酯及丙酯、氯化第四銨、苯甲酸鈉、丙酸鈉、及過硼酸鈉、

及熟習此項技術者已知之其他試劑，或其組合。防腐劑可以任何適合量使用。

【0127】 本文提供之範圍應理解為範圍內的所有值之簡寫。舉例而言，1至50之範圍應理解為包括來自由1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50組成之群組的任何數、數之組合或子範圍，以及介於上述整數之間的所有中間小數值，諸如1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8及1.9。關於「子範圍」，尤其預期自範圍之任一端點延伸的「巢套子範圍」。舉例而言，1至50之示範性範圍的巢套子範圍可包含在一個方向上之1至10、1至20、1至30及1至40，或在另一方向上之50至40、50至30、50至20及50至10。

【0128】 範圍可在本文中表述為自「約」一個特定值，及/或至「約」另一個特定值。當表述此範圍時，另一態樣包括自該一個特定值及/或至該另一個特定值。類似地，當值表述為近似值時，藉由使用前述詞「約」，應理解特定值形成另一態樣。進一步應理解，範圍中之各者之端點是顯著的，與另一端點相關，及獨立於另一端點兩者。亦應理解，許多值在本文揭露，且各值亦在本文揭露為「約」該特定值加上該值本身。亦應理解，貫穿本申請案，資料以許多不同格式提供，且此資料表示端點及用於

資料點之任何組合的起始點及範圍。舉例而言，若揭露特定資料點「10」及特定資料點「15」，則應理解考慮為揭露大於、大於或等於、小於、小於或等於、及等於10及15，以及介於10與15之間。亦應理解，亦揭露兩個特定單元之間的各單元。舉例而言，若揭露10及15，則亦揭露11、12、13及14。

【0129】如本文所用之「受體相互作用蛋白」或「RIP1」描述作為細胞生存及死亡之關鍵調節物的蛋白激酶。RIP1及RIP2亦載有屬於死亡域超家族之C-端域，從而允許對引發不同信號途徑之大蛋白質複合物的募集。

【0130】根據本揭露之「半固體凝膠」為半固體。半固體配方之表觀黏度可隨濃度而增加。

【0131】如本文所用，「依次投與」包括兩種試劑(例如，本文描述之化合物或組合物)之投與在同一天分開地發生，或不在同一天發生(例如，在連續日發生)。

【0132】根據本披露之「溶液」可為含有溶於溶劑或相互可混溶劑之混合物中的一或多種化學物質之澄清均相液體劑型。在一個實施例中，溶液為含有在適合的溶劑或相互可混溶劑之混合物中的一或多種溶解的化學物質之液體製劑。因為藥物物質之分子在溶液中係均勻分散的，故使用溶液作為劑型通常提供對在溶液經稀釋或以其他方式混合時均勻之投藥劑量及劑量之良好準確度的保證。

【0133】 如本文所用之術語「溶劑」可為含水或無水的。含水溶劑可僅由水組成，或可由水加上一或多種可混溶劑組成，且可含有諸如糖、緩衝液、鹽或其他賦形劑之溶解溶質。在一些實施例中，無水溶劑可包括短鏈有機醇類(諸如甲醇、乙醇、丙醇)、短鏈酮類(諸如丙酮)、及聚合醇類(諸如甘油)。溶劑可以任何適合量存在。

【0134】 「受檢者」或「患者」意謂人類或動物，諸如哺乳動物。「受檢者」可包括任何動物，包括馬、狗、貓、豬、山羊、兔、倉鼠、猴、豚鼠、大鼠、小鼠、蜥蜴、蛇、綿羊、牛、魚及鳥類。人類受檢者可稱作患者。

【0135】 如本文所用之「懸浮液」為含有分散在液體媒介物中之固體顆粒的液體劑型。

【0136】 如本文所用，術語「症候群」係指共同一致地發生之症狀群組或表徵為一組關聯症狀之病狀。症候群(例如，炎症性腸症候群)可為彼此相關聯的且常常與特定疾病相關聯之一組醫學體征及症狀。另一方面，疾病可為在其後具有清楚界定之原因的健康狀況。然而，症候群(來自意謂「一起進行」之希臘詞)可產生許多症狀而無可確認之原因。症候群可提示潛在疾病之可能性或甚至發展疾病之機會。

【0137】 如本文所用之術語「治療」及其他語法等效者包括緩和、減弱、改善或防止疾病、病狀(例如，炎症性腸病)或症狀；防止額外症狀；改善或防止症狀之潛在代謝原因；抑制疾病或病狀(例如，阻止疾病或病狀之發展、

緩解疾病或病狀、使得疾病或病狀復原、緩解由疾病或病狀引起之病狀、或停止疾病或病狀之症狀)，且意欲包括預防。該等術語進一步包括達成治療益處及/或預防益處。治療益處意謂所治療之潛在病症之根除或改善。此外，治療益處係由與潛在病症相關聯之一或多種生理症狀之根除或改善來達成，使得在患者中觀察到改良，儘管患者可仍罹患該潛在病症。

【0138】如本文所用，「黏度」係指流體流動之阻力。黏度劑包括(例如)聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素、羧甲基纖維素、羥丙基纖維素、熟習此項技術者已知之其他試劑，或其組合。

實例

【0139】下文之實例僅為說明之目的而提出，且不應以任何方式理解為限制本發明之範疇。

實例1. 一般方法

【0140】某些起始材料及試劑可經由商業來源購得且可按原樣使用。舉例而言，Cremophor RH40、Tween 80、葡甲胺係經由Sigma(總辦公處，密爾沃基(Milwaukee))購得。

【0141】本文之實施例之各種起始材料、中間物及化合物可在適當時使用諸如沉澱、過濾、結晶、蒸發、蒸餾及層析之習知技術分離及純化。此等化合物之表徵可使用諸

如藉由熔點、質譜、核磁共振及各種其他光譜分析之習知方法執行。

【0142】 本文之各種固體形式之X-射線分析可使用來自德國布魯克(Bruker), D8 advance之X射線粉末繞射儀來執行。示範性方法展示如下：管：Cu:K- α ($\lambda=1.54179\text{ \AA}$)；發生器：電壓：40 kV；電流：40 mA；掃描範圍：4度至40度；樣本旋轉速度：15 rpm；掃描速率：10度/分鐘。結果係以 $2\theta\pm0.2^\circ$ 報告。

【0143】 可使用TA儀器之Q2000型來進行微差掃描量熱法(Differential Scanning Calorimetry; DSC)分析。在示範性方法中，樣本以 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 自 30°C 加熱至 300°C 。

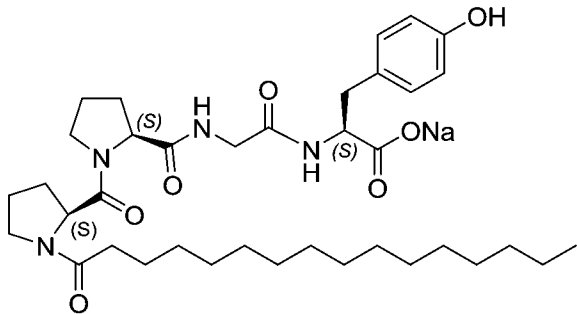
【0144】 可使用TA儀器之Q5000IR型來進行熱重分析法(Thermal Gravimetric Analysis; TGA)分析。在示範性方法中，樣本以 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 自室溫加熱至 300°C 。

【0145】 HPLC分析可使用Agilent之Zorbax SB-C8 (250*4.6 mm, 5 μm)的Agilent系統來完成。示範性移動相包括乙腈(0.2% TFA)及水(0.2% TFA)，其中梯度根據下表且流動速率為約1毫升/分鐘：

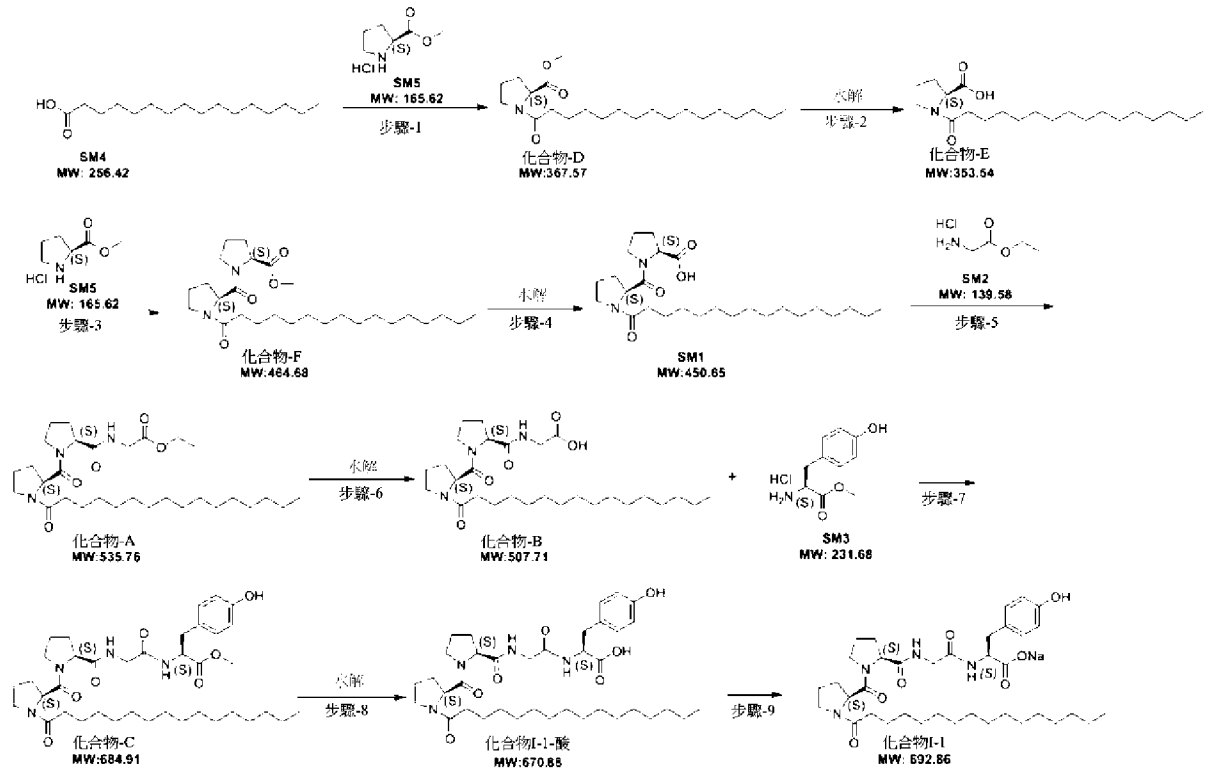
時間 (分鐘)	A : 0.2% TFA在水中 (v/v)	B : 0.2% TFA 在ACN中 (v/v)
0.00	90	10
5.00	30	70
20.00	5	95
20.10	90	10
25	90	10

可使用不同波長用於偵測，例如，在 220 nm 下。熟習此項技術者可在適當時調整 HPLC 方法。

實例 2 A．化合物 I-1 之製備



【0146】 根據以下方案 3 合成化合物 I-1：



(方案 3)

【0147】 根據在公開為 US 2017/0008924 之美國專利申請案第 15/205,853 號中描述之程序自 SM4 及 SM5 開始來製備化合物 I-1-酸，該專利內容之全文以引用之方式併入本文中。

中間物之再結晶

【0148】藉由再結晶純化方案3中得到化合物I-1-酸之若干中間物。具體而言，在乙酸乙酯(EtOAc)與正庚烷之混合物中再結晶化合物E。在用NaOH水解化合物D之後，進行酸處理。接著使用EtOAc來萃取酸化合物-E。在此之後，用水及接著鹽水洗滌EtOAc溶液以產生EtOAc溶液中之粗產物。接著將正庚烷添加至粗產物溶液中，調整溶劑之量以使得EtOAc/正庚烷之比率為約1:4至1:2，且化合物E之濃度約為約1 g化合物E/4-6 ml溶劑。接著在將EtOAc/庚烷混合物冷卻至約20℃至25℃之前在65℃至75℃下加熱約0.5至2小時。收集並乾燥所形成之固體以獲得晶體化合物-E，其具有以HPLC面積計97.8%之純度。

【0149】亦使用EtOAc及正庚烷對化合物B進行再結晶。此處，在約50℃至55℃下加熱EtOAc溶液中之粗產物(約1 g化合物B/4-6 ml溶液)約0.5至2小時。接著在約50℃至55℃下將正庚烷添加至EtOAc溶液中。將EtOAc與正庚烷之最終比率調節至約1:4至1:2。隨後在將EtOAc/庚烷混合物冷卻至約15℃至20℃之前將其維持在50℃至55℃下歷時約0.5至1小時。收集並乾燥所形成之固體以獲得晶體化合物-B，其具有以HPLC面積計97.7%之純度。

化合物I-1-酸之再結晶及同質異晶物

【0150】亦再結晶化合物I-1-酸。在用NaOH水解化合物C之後，進行酸處理。獲得呈固體狀之粗化合物I-1-

酸，將其用水、丙酮及甲基叔丁基醚 (methyl tert-Butyl ether; MTBE) 洗滌且乾燥。經乾燥之化合物 I-1-酸接著在醋酸中再結晶 (約 1 g 化合物 I-1-酸在約 6-10 mL 醋酸中)：藉由將該混合物加熱至 55 °C 至 65 °C，並維持在該溫度下歷時約 30 分鐘至 40 分鐘。在將該混合物冷卻至約 15 °C 至 25 °C 之後，過濾所得到之晶體，用 MTBE 洗滌，且乾燥以提供化合物 I-1-酸，其具有以 HPLC 面積計 97.8 % 之純度。

【0151】亦對化合物 I-1-酸進行同質異晶物篩選研究，其經識別為形式 1。在第 1A 圖中展示形式 1 之 XRPD 分析。第 1B 圖展示呈形式 1 之化合物 I-1-酸的 TGA 及 DSC 分析。如第 1B 圖所示，存在在 145.4 °C 及 172.2 °C 處開始的兩個吸熱峰。自 25 °C 至 120 °C 有約 0.25 % 之重量損失，且自 120 °C 至 150 °C 有約 0.42 % 之重量損失。藉由動態蒸汽吸附系統 (Dynamic Vapor Sorption System; DVS) 發現形式 1 為非吸濕性的 (自 0 至 80 % RH 有 0.09 % 之重量增加)。在 DVS 測試之後，XRPD 圖案未改變。

【0152】亦製備非晶形之化合物 I-1-酸。特定而言，在 40 °C 下使用 160 mL 之 THF:H₂O = 1:1 溶解約 2 g 之化合物 I-1-酸，且經由 0.45 μm 尼龍注射式過濾器過濾至乾淨的燒瓶中。接著冷凍乾燥上清液以提供白色固體。藉由 XRPD 分析展示固體呈非晶形 (第 2 圖)。

【0153】 非晶化合物 I-1-酸可易於轉化成晶形 1。舉例而言，當將約 20 mg 非晶化合物 I-1-酸懸浮於甲醇或乙醇中並且在 40 °C 下保持振動歷時 3 天時，所獲得之固體（在過濾及乾燥之後）具有根據形式 1 之 XRPD 圖案。

化合物 I-1 之製備

【0154】 化合物 I-1-酸經由使用諸如 Na_2CO_3 、 NaHCO_3 或 NaOH 之鹼處理而轉化成化合物 I-1。特定而言，將化合物 I-1-酸（250 g，1 當量）及水（200 mL）添加至圓底燒瓶中。接著添加水中之 NaHCO_3 （94 g，3 當量）。將混合物加熱至 45 °C 至 50 °C，且接著攪拌若干小時。在冷卻至 0 至 5 °C 之後，過濾所得到之固體。隨後將固體與丙酮一起研磨。在過濾混合物並乾燥之後，獲得晶體單鈉鹽化合物 I-1，其可經由利用水或有機溶劑再結晶來進一步純化。

【0155】 將燒瓶中之化合物 I-1 及水加熱至 50 °C，直至其溶解。接著將此溶液冷卻至 0 至 5 °C，攪拌若干小時。在過濾混合物並乾燥之後，獲得經進一步純化之晶體單鈉鹽化合物 I-1，其可藉由有機溶劑處理進一步加工成非晶形。

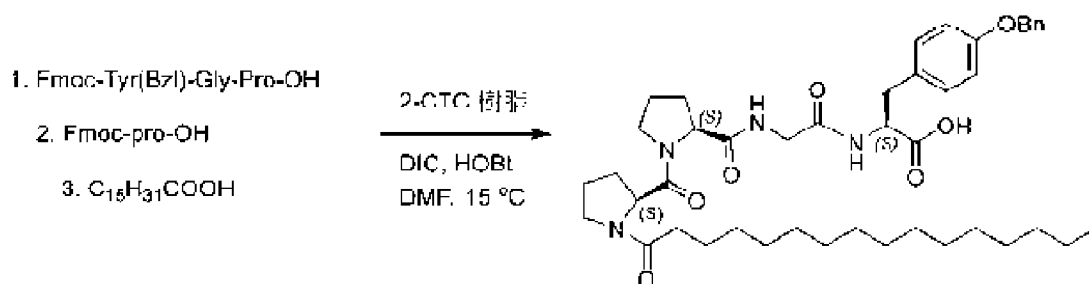
【0156】 具體而言，將化合物 I-1（230.00 g）溶解於 THF（1 L）中。接著在減壓下在 40 °C 至 50 °C 下濃縮該混合物；重複此過程 3 次。隨後使用 MTBE（1 L）代替 THF 重複此程序 3 次。在此之後，在減壓下在 40 °C 至 50 °C 下

乾燥所獲得之固體歷時 2 小時，以提供非晶化合物 I-1 (203.00 g)。

實例 2B. 化合物 I-1 之替代製備

【0157】 或者，可經由固相肽合成及液相合成之組合來製備化合物 I-1。

【0158】 步驟 1. 化合物 I-1-酸 (Bn) 之製備



【0159】 1. 將樹脂上之 FmocTyr(Bzl)-Gly-Pro-OH (5 mmol)、FmocPro-OH (2.53 g, 7.50 mmol) 及 HOBT (1.35 g, 10.0 mmol) 添加至 100 mL 固相反應器中。向該混合物中添加 DMF (50 mL) 及 DIC (1.26 g, 10.0 mmol)。在 15 °C 下維持 N₂ 噴吹歷時 2 小時且將溶劑抽走。用 DMF (20 mL × 5) 洗滌樹脂。

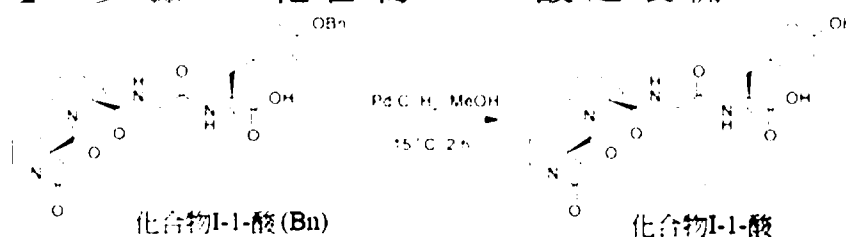
【0160】 2. 將 DMF 中之 20% 吡啶 (25 mL, v/v) 添加至反應器中。繼續 N₂ 噴吹歷時 30 分鐘且移除溶劑。用 DMF (50 mL × 5) 洗滌樹脂。

【0161】 3. 將棕櫚酸 (1.92 g, 7.49 mmol) 及 HOBT (1.35 g, 9.99 mmol) 添加至反應器中。向該混合物中添加 DMF (50 mL) 及 DIC (1.26 g, 9.99

mmol)。維持 N_2 噴吹歷時 2 小時。將溶劑抽走且用 DMF (50 mL $\times$ 3)、EtOH (25 mL $\times$ 2) 洗滌樹脂。

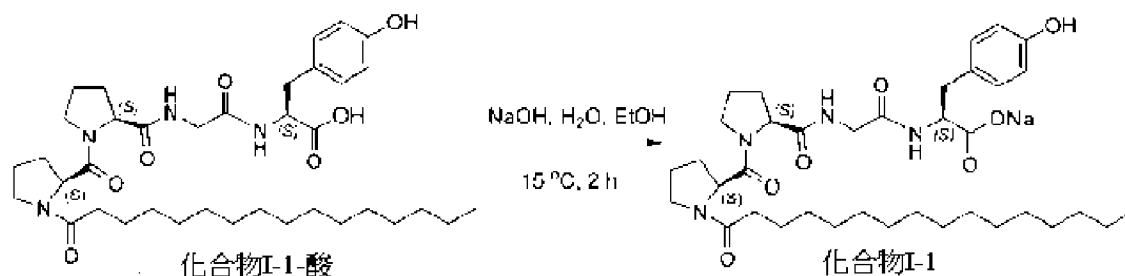
【0162】 4. 使用相同量之起始材料及試劑以相同方式製備另一批次。合併該兩個批次且將樹脂轉移至 100 mL 燒瓶中，且將 DCM 中之 20% 之 CF_3COOH (50 mL, v/v) 添加至燒瓶中。攪拌 30 分鐘之後，過濾該混合物。再一次重複此程序，且用 DCM (20 mL $\times$ 2) 洗滌樹脂。在減壓下濃縮經合併之濾液以得到粗產物 (5.50 g)。將一部分粗產物 (5.00 g) 直接用於下一步。藉由製備型 -HPLC (prep-HPLC) (0.1% TFA 作為添加劑) 純化另一部分粗產物 (500 mg) 以得到呈白色固體狀之化合物 **I-1-酸 (Bn)** (40 mg)。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.92 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.20-1.40 (24H, m), 1.52-1.66 (2H, m), 1.78-2.44 (10H, m), 2.89-3.21 (2H, m), 3.40-4.07 (6H, m), 4.32-4.71 (3H, m), 5.06 (2H, s), 6.94-6.98 (2H, m), 7.10-7.21 (2H, m), 7.27-7.49 (5H, m), 7.99-8.11 (1H, m)。LC-MS 計算值：760.5，實測值：761.4 $[M+H]^+$ 。

【0163】 步驟 2. 化合物 **I-1-酸** 之製備



【0164】 在 N_2 下向化合物 **I-1-酸** (**Bn**) (2.50 g, 3.29 mmol) 於 MeOH (20 mL) 中之溶液中添加 Pd/C (250 mg, 10% 濕, 10% mol)。用 H_2 對懸浮液吹洗若干次且在 $15^\circ C$ 下在 H_2 (15 psi) 下攪拌 2 小時。過濾該混合物，在減壓下濃縮，藉由製備型-HPLC 純化以得到呈淡紅固體狀之化合物 **I-1-酸** (400 mg)。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.92 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.20-1.40 (24H, m), 1.51-1.69 (2H, m), 1.79-2.47 (10H, m), 2.82-3.51 (2H, m), 3.38-4.11 (6H, m), 4.33-4.73 (3H, m), 6.63-6.76 (2H, m), 6.98-7.10 (2H, m), 7.83-8.16 (1H, m), 8.30-8.72 (1H, m)。

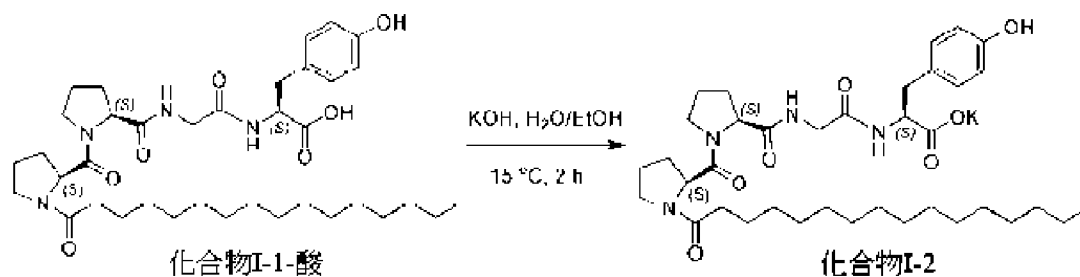
【0165】 步驟 3. 化合物 **I-1** 之製備



【0166】 向化合物 **I-1-酸** (100 mg, 0.149 mmol) 於 EtOH (1 mL) 及 H_2O (1 mL) 中之溶液中添加 NaOH (0.1 M 在水中, 1.49 mL)。在 $15^\circ C$ 下攪拌混合物 2 小時。在減壓下移除 EtOH。藉由凍乾移除剩餘的水以得到呈白色固體狀之化合物 **I-1** (60 mg)。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.85 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.13-1.30 (24H, m), 1.34-1.52 (2H, m),

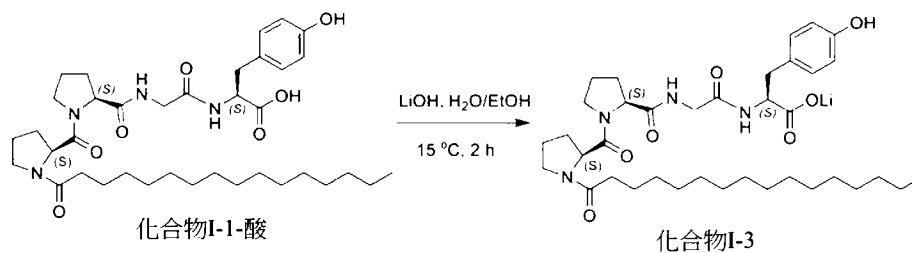
1.58 - 2.31 (10 H, m), 2.70 - 2.83 (1 H, m),
 2.84 - 2.96 (1 H, m), 3.43 - 3.54 (3 H, m),
 3.55 - 3.77 (3 H, m, 與水信號重疊), 3.87 - 4.75 (3 H, m),
 6.54 - 6.58 (2 H, m), 6.86 - 6.93 (2 H, m),
 7.33 - 7.58 (1 H, m), 8.06 - 8.24 (1 H, m), 9.21
 (1 H, brs)。LC-MS; 計算值: 692.4, 實測值: 671.4 (游離酸之 $[MH]^+$)

實例 2 C. 化合物 I-2 之製備



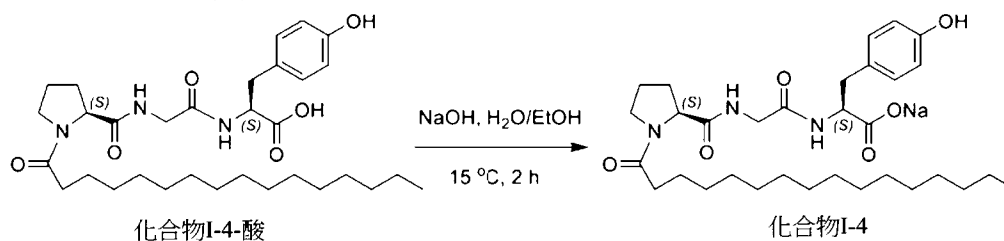
【0167】 遵循用於實例 2 B 中所示之化合物 I-1 的幾乎相同之程序來合成化合物 I-2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 0.86 (3 H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.13 - 1.54 (26 H, m), 1.58 - 2.31 (10 H, m), 2.70 - 3.00 (2 H, m), 3.21 - 3.62 (6 H, m), 3.80 - 4.75 (3 H, m), 6.53 - 6.59 (2 H, m), 6.85 - 6.91 (2 H, m), 7.26 - 7.47 (1 H, m), 8.05 - 8.25 (1 H, m), 9.36 (1 H, brs)。LC-MS; 計算值: 708.4, 實測值: 671.4 (游離酸之 $[MH]^+$)。

實例 2 D. 化合物 I-3 之製備



【0168】 遵循用於實例2B中所示之化合物I-1的幾乎相同之程序來合成化合物I-3。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 0.86 (3H, t, *J* = 6.8 Hz), 1.09-1.51 (26H, m), 1.58-2.31 (10H, m), 2.70-3.04 (2H, m), 3.19-3.58 (6H, m), 3.87-4.75 (3H, m), 6.55-6.60 (2H, m), 6.86-6.94 (2H, m), 7.29-7.58 (1H, m), 7.90-8.25 (1H, m), 9.26 (1H, brs)。LC-MS; 計算值: 676.4, 實測值: 671.4 (游離酸之[MH]⁺)。

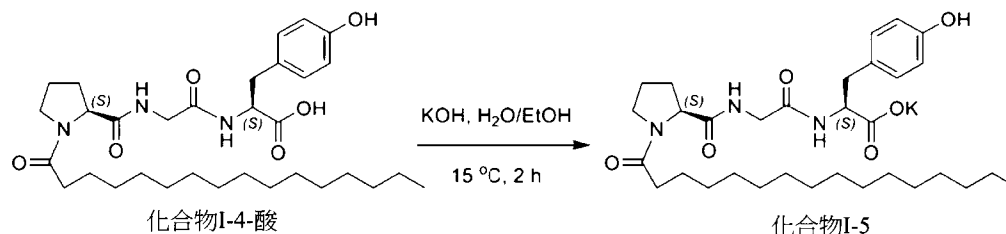
實例2E. 化合物I-4之製備



【0169】 遵循用於實例2B中所示之化合物I-1的幾乎相同之程序來合成化合物I-4。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.79-0.90 (3H, t, *J* = 6.8 Hz), 1.15-1.33 (24H, m), 1.36-1.53 (2H, m), 1.74-2.05 (4H, m), 2.08-3.30 (2H, m), 2.73-2.85 (1H, m), 2.87-2.95 (1H, m), 3.41-3.71 (4H, m, 與水信號重疊), 3.84-3.95 (1H, m), 4.20-4.37 (1H, m), 6.50-6.67 (2H, m),

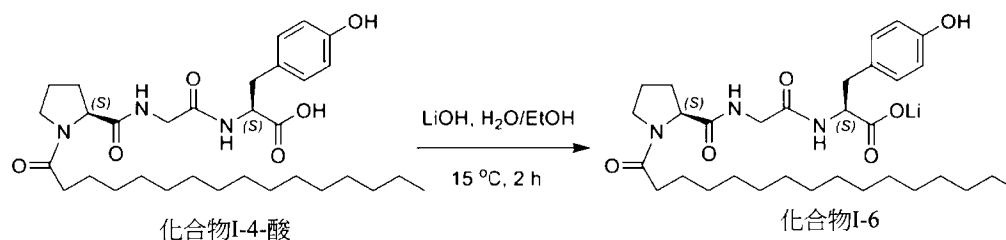
6.81 - 7.02 (2H, m), 7.22 - 7.37 (1H, m),
8.13 - 8.38 (1H, m), 9.00 - 9.20 (1H, brs)。LC-MS
計算值：579.4，實測值：574.3(游離酸之 $[MH]^+$)。

實例 2 F. 化合物 I-5 之製備



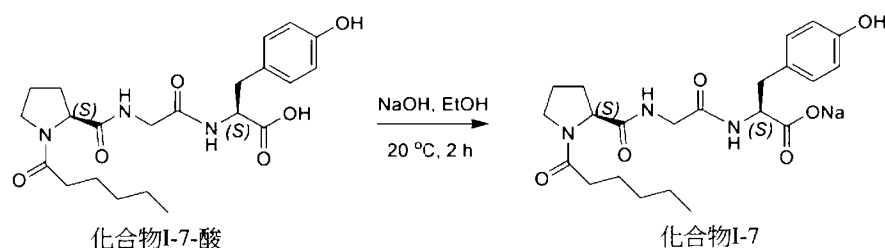
【0170】 遵循用於實例 2 B 中所示之化合物 I-1 的幾乎相同之程序來合成化合物 I-5。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.79 - 0.90 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.15 - 1.33 (24H, m), 1.36 - 1.53 (2H, m), 1.74 - 2.05 (4H, m), 2.08 - 3.30 (2H, m), 2.73 - 2.85 (1H, m), 2.87 - 2.95 (1H, m), 3.41 - 3.71 (4H, m), 3.84 - 3.95 (1H, m), 4.20 - 4.37 (1H, m), 6.50 - 6.67 (2H, m), 6.81 - 7.02 (2H, m), 7.22 - 7.37 (1H, m), 8.13 - 8.38 (1H, m), 9.00 - 9.20 (1H, brs)。LC-MS；計算值：579.4，實測值：574.3(游離酸之 $[MH]^+$)。

實例 2 G. 化合物 I-6 之製備



【0171】 遵循用於實例2B中所示之化合物I-1的幾乎相同之程序來合成化合物I-6。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.79-0.90 (3H, t, *J* = 6.8 Hz), 1.15-1.33 (24H, m), 1.36-1.53 (2H, m), 1.74-2.05 (4H, m), 2.08-3.30 (2H, m), 2.73-2.85 (1H, m), 2.87-2.95 (1H, m), 3.41-3.71 (4H, m, 與水信號重疊), 3.84-3.95 (1H, m), 4.20-4.37 (1H, m), 6.50-6.67 (2H, m), 6.81-7.02 (2H, m), 7.22-7.37 (1H, m), 8.13-8.38 (1H, m), 9.00-9.20 (1H, brs)。LC-MS 計算值：579.4，實測值：574.3 (游離酸之[MH]⁺)。

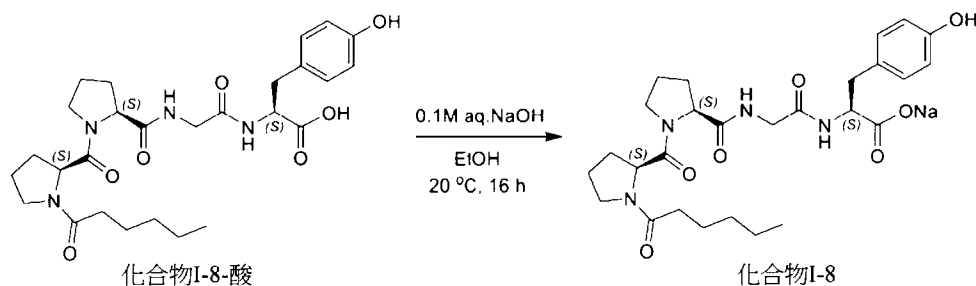
實例2H. 化合物I-7之製備



【0172】 遵循用於實例2B中所示之化合物I-1的幾乎相同之程序來合成化合物I-7。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.80-0.98 (3H, m), 1.22-1.38 (4H, m), 1.46-1.54 (2H, m), 1.67-1.86 (1H, m), 1.92-2.30 (5H, m), 2.77-2.82 (1H, m), 2.86-2.94 (1H, m), 3.35-3.67 (4H, m), 3.85-3.94 (1H, m), 4.23-4.39 (1H, m), 6.41-6.49 (2H, m), 6.79-6.88 (2H, m),

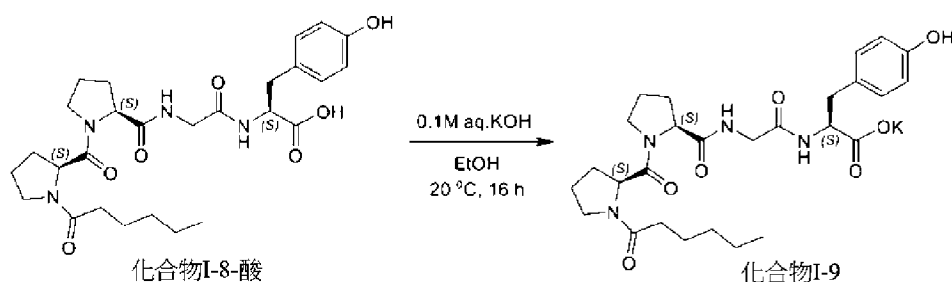
6.93 - 7.23 (1H, brs), 8.18 - 8.45 (1H, m)。LC-MS 計算值：455.2，實測值：434.2 (游離酸之 $[MH]^+$)。

實例 2 I. 化合物 I-8 之製備



【0173】 遵循用於實例 2 B 中所示之化合物 I-1 的幾乎相同之程序來合成化合物 I-8。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.84 - 0.86 (3H, m), 1.21 - 1.26 (4H, m), 1.43 - 1.47 (2H, m), 1.68 - 2.23 (10H, m), 2.74 - 2.94 (2H, m), 3.45 - 3.63 (6H, m), 4.01 - 4.70 (3H, m), 6.54 - 6.58 (2H, m), 6.86 - 6.91 (2H, m), 7.49 (1H, brs), 8.14 (1H, brs), 9.19 (1H, brs)。LC-MS 計算值：530.2，實測值：531.2 (游離酸之 $[MH]^+$)。

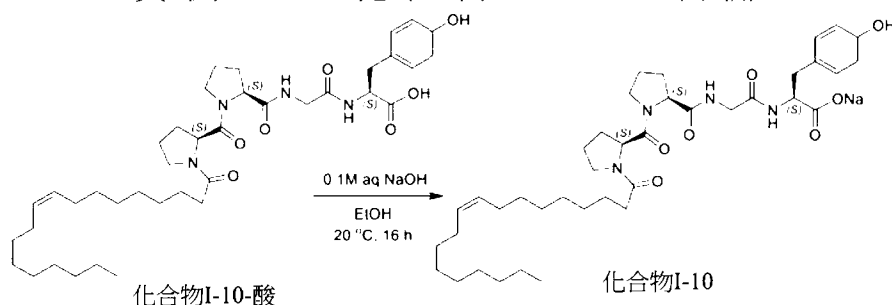
實例 2 J. 化合物 I-9 之製備



【0174】 遵循用於實例 2 B 中所示之化合物 I-1 的幾乎相同之程序來合成化合物 I-9。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.81 - 0.86 (3H, m), 1.21 - 1.25 (4H, m), 1.43 - 1.48 (2H, m), 1.84 - 2.23 (10H, m),

2.75 - 2.93 (2H, m), 3.43 - 3.68 (6H, m),
4.02 - 4.70 (3H, m), 6.54 - 6.58 (2H, m),
6.87 - 6.92 (2H, m), 7.57 (1H, brs), 8.14 (1H,
brs), 9.14 (1H, brs)。LC-MS 計算值：530.2，實
測值：531.3 (游離酸之 $[MH]^+$)。

實例 2 K. 化合物 I-10 之製備



【0175】 遵循用於實例 2 B 中所示之化合物 I-1 的幾乎
相同之程序來合成化合物 I-10。 1H NMR (400 MHz,
DMSO- d_6) δ 0.85 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.24 - 1.28
(20H, m), 1.42 - 1.46 (2H, m), 1.83 - 2.22 (12H,
m), 2.78 - 2.92 (4H, m), 3.45 - 3.83 (7H, m),
4.27 - 4.67 (2H, m), 5.30 - 5.33 (2H, m),
6.52 - 6.54 (2H, m), 6.85 - 6.87 (2H, m), 7.29
(1H, brs), 8.09 (1H, brs), 9.05 (1H, brs)。
LC-MS 計算值：696.4，實測值：697.4 (游離酸之
 $[MH]^+$)。

實例 3. 對化合物 I-1 之同質異晶物篩選研究

【0176】 如下文詳細描述，在此研究中識別非晶形及六
種晶體同質異晶物，形式 A 至 F。

非晶化合物 I-1

【0177】 在 40 °C 下，在 250 mL 玻璃瓶中用 170 mL 之 MeOH 完全溶解約 5 g 之化合物 I-1-酸，且接著根據 1:1 莫耳比，將預溶解於 MeOH 中之適當 NaOH 溶液添加至游離酸溶液中。隨後在室溫下攪拌混合物。當攪拌隔夜之後該混合物變成澄清溶液時，藉由旋轉蒸發乾燥該溶液以提供白色固體。在 30 °C 下在真空下乾燥該固體 1 小時以提供非晶化合物 I-1。XRPD 分析證實此固體呈非晶形，參見第 3 圖。

化合物 I-1 之形式 A

【0178】 可經由各種方法獲得形式 A。在一個實例中，在 60 °C 下將大約 1 g 化合物 I-1 溶解於 10 mL 之水:丙酮 (1:6, V/V) 中。接著將澄清溶液儲存在 5 °C 之冰箱中 1 小時以形成沉澱。隨後添加五毫升丙酮且在室溫下在 500 rpm 下攪拌 4 天。接著收集所沉澱之固體且在真空烘箱中在 30 °C 下乾燥隔夜，並進行分析。第 4 A 圖展示形式 A 之 XRPD 分析。使用 TGA-MS 及 DSC (第 4 B 圖) 之熱研究指示形式 A 具有歸因於吸附水損失的初始較小寬吸熱，及隨後歸因於約 3.1 % 之結合水損失的在 107 °C 下之較大吸熱。此亦得到加熱實驗之支持，其中發現形式 A 可經脫水且在加熱至 120 °C 之後轉化成非晶。此等結果表明形式 A 為水合物形式。

化合物 I-1 之形式 B

【0179】 亦可經由各種方法獲得形式 B。在一個實例中，在 40 °C 下將化合物 I-1 溶解於 IPA-丙酮 (1:2) 中，

且接著經由 $0.45\ \mu\text{m}$ 尼龍注射式過濾器將所形成之溶液過濾至乾淨的容器中。接著在通風櫃中蒸發溶劑隔夜以形成沉澱。隨後收集所沉澱之固體且在真空烘箱中在 $30\ ^\circ\text{C}$ 下乾燥隔夜，並進行分析。形式 B 顯示部分地在偏光顯微鏡 (PLM) 下之雙折射，此指示其為非晶形與晶形之混合物形式。如第 5 圖所示，TGA 及 DSC 分析展示存在兩個重量損失：約 0.87% ，歸因於殘留溶劑或水；及約 1.1% ，對應於 $110\ ^\circ\text{C}$ 下之吸熱峰。

化合物 I-1 之形式 C

【0180】 由加熱形式 A 至 $70\ ^\circ\text{C}$ 獲得形式 C。第 6 A 圖展示形式 C 之 XRPD 分析。形式 C 顯示在 PLM 下伴有一定聚集之雙折射及不規則形狀。使用 DSC 及 TGA 之熱研究 (第 6 B 圖) 指示其具有歸因於 2.9% 之水損失在 $101\ ^\circ\text{C}$ 下之單個吸熱。此外，形式 C 可在 $25\ ^\circ\text{C}$ 下儲存若干天之後轉化成形式 A，表明其可能為介穩形式。

化合物 I-1 之形式 D

【0181】 形式 D 首先在非晶化合物 I-1 於鹼性 USP 緩衝液中之 pH-溶解度研究中觀察到，然而，其易於在 $25\ ^\circ\text{C}$ 下真空乾燥隔夜之後轉化成形式 A。第 7 圖展示比較形式 A 與形式 D 之 XRPD 分析。第 7 圖亦展示在乾燥後，形式 D 轉化回為形式 A。

化合物 I-1 之形式 E

【0182】 藉由將形式 A 或非晶形在 $60\ ^\circ\text{C}$ 及 $40\ ^\circ\text{C}$ / $75\% \text{ RH}$ 下儲存 2 週而獲得形式 E。其確實具有在

DSC/TGA 資料(第8B圖)上與形式A及形式C類似之資料，但具有不同XRPD圖案(參見第8A圖)。

化合物 I-1 之形式 F

【0183】 當水活性在40℃下為0.3時，自形式A及形式E之競爭性研究獲得形式F。將約10 mg之形式A及10 mg之形式E各自稱重至乙腈/水(98:2)之飽和溶液中(水活性為0.3)。接著在40℃下使懸浮液成漿歷時2天或6天。在30℃下在真空烘箱中乾燥所獲得之固體隔夜，且接著藉由XRPD檢查(第9A圖)。使用TGA及DSC之熱研究(第9B圖)指示形式F具有在約5.6%之重量損失下的初始較大寬吸熱，及接著在110℃下之較小吸熱。

非晶化合物 I-1 之穩定性

【0184】 亦根據ICH指南指導非晶化合物I-1之穩定性。發現化合物I-1在 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ / $60 \pm 5\% \text{RH}$ 及 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ / $75 \pm 5\% \text{RH}$ 下穩定歷時6個月或更長。

【0185】 基於XRPD分析，在所有測試條件下均未觀察到非晶化合物I-1之形式轉換，除了其可在高濕度條件下歷時1週轉移成形式A之外。此展示非晶化合物I-1可在受到良好保護以免受濕氣、60℃及周圍環境之情況下在40℃ / 75% RH下穩定儲存，而無同質異晶物變化。

實例4. 化合物 I-1 - 酸之溶解度

【0186】 此實例展示在周圍實驗室溫度下在不同溶劑中進行的化合物I-1-酸之近似溶解度測試。藉由手動稀釋與目視觀察相結合來進行溶解度測試。如下所示，化合

物 I - 1 - 酸在大多數有機溶劑及水中具有不良溶解度 (< 1 m g / m L) (表 1) 。

【 0 1 8 7 】 表 1 . 在室溫下近似溶解度之結果

溶劑	溶解度 (mg/mL)	溶劑	溶解度 (mg/mL)
甲醇	1 - 5	庚烷	< 1
乙醇	< 1	環己烷	< 1
異丙醇	< 1	1,4-二噁烷	< 1
1-丁醇	< 1	DMSO	10 - 25
乙腈	< 1	DMF	1 - 5
丙酮	< 1	N-甲基吡咯啉酮	1 - 5
甲基乙基酮	< 1	水	< 1
甲基異丁基酮	< 1	MeOH-H ₂ O (1:1)	< 1
乙酸乙酯	< 1	MeOH-H ₂ O (3:1)	< 1
乙酸異丙酯	< 1	EtOH-H ₂ O (1:1)	< 1
甲基叔丁基醚	< 1	EtOH-H ₂ O (3:1)	< 1
四氫呋喃	< 1	ACN-H ₂ O (1:1)	< 1
2-甲基四氫呋喃	< 1	丙酮-H ₂ O (1:2)	< 1
甲苯	< 1	THF-H ₂ O (1:1)	1 - 5

【 0 1 8 8 】 進一步之研究揭示化合物 I - 1 - 酸之水溶解度小於 2 μ g / m L 。

實例 5 . 對化合物 I - 1 之溶解度研究

【 0 1 8 9 】 在此實例中，在周圍實驗室溫度下在不同溶劑中進行化合物 I - 1 (非晶) 之近似溶解度測試。亦藉由手動稀釋與目視觀察相結合來測試溶解度。特定而言，對已知量之化合物 I - 1 稱重並添加至小瓶中。將已知量之溶劑在恆定攪拌下逐漸添加至小瓶中。溶劑添加保持在極慢速率下，以最小化超出完全溶解固體所需的量之任何過量試劑。為了反覆核對溶解度，將少量化合物 I - 1 添加至小瓶中以確認溶液變為混濁的。結果展示於表 2 中。

【 0 1 9 0 】 表 2 . 化合物 I - 1 (非晶) 之溶解度

溶劑	溶解度 (mg/mL)	溶劑	溶解度 (mg/mL)
甲醇	> 100	庚烷	< 1
乙醇	50 - 100	環己烷	< 1
異丙醇	50 - 100	1,4-二噁烷	33.3 - 50
1-丁醇	50 - 100	DMSO	50 - 100
乙腈	< 1	DMF	20 - 33.3
丙酮	< 1	N-甲基吡咯啉酮	50 - 100
甲基乙基酮	3.3 - 5.0	水	> 100
甲基異丁基酮	1.2 - 1.4	甲醇:H ₂ O (1:1)	> 100
乙酸乙酯	< 1	甲醇:H ₂ O (3:1)	> 100
乙酸異丙酯	< 1	乙醇:H ₂ O (1:1)	50 - 100
甲基叔丁基醚	< 1	乙醇:H ₂ O (3:1)	50 - 100
四氫呋喃	> 100	乙腈:H ₂ O (1:1)	50 - 100
2-甲基四氫呋喃	> 100	丙酮:H ₂ O (1:2)	50 - 100
甲苯	50 - 100	四氫呋喃:H ₂ O (1:1)	50 - 100

化合物 I-1 之非晶形、形式 A 及 E 的溶解度比較

【0191】 進一步研究化合物 I-1 之非晶形、形式 A 或 E 在水中之溶解度。具體而言，約 250 mg 呈非晶、形式 A 及 E 之化合物 I-1 各自懸浮於具有 0.9 mL 水的 2 mL 之 HPLC 小瓶中。接著在 25 °C 下在 1000 rpm 下振動各懸浮液。在 1 h 及 24 h 時分析懸浮液。特定而言，在 1 h 或 24 h 之時間點處，將漿料離心並藉由 HPLC 分析。量測母液之 pH 值，且藉由 XRPD 表徵殘餘物。

【0192】 此研究展示非晶形在 25 °C 下 1 小時之時在水中可達到比形式 A 及 E (約 180 mg/mL) 更高之溶解度 (> 200 mg/mL)，但非晶形之溶解度此後在約 24 小時之時降至約 180 mg/mL。參見下文之表 3

表 3. 呈非晶形、形式 A 及 E 之化合物 I-1 之溶解度的結果

化合物 I-1	時間點 (小時)	在25°C下之溶解度 (mg/mL)	最終 pH值	XRPD 圖案(濕)
非晶形	1	239.1	9.05	D
	24	180.1	9.03	大部分D

形式 A	1	184.5	8.91	A+D
	24	208.6	8.70	-
形式 E	1	171.3	9.08	A+D
	24	199.4	8.70	-

【0193】 上文展示化合物 I-1 (鈉鹽) 之動力學溶解度在 25 °C 下可驚人地極高 (約 200 mg/mL)。進一步之研究揭示鉀鹽化合物 I-2 具有與鈉鹽類似之溶解度，在 25 °C 下為約 166 至 200 mg/mL 之動力學溶解度。

實例 6. 化合物 I-1 之溶解度提高

【0194】 化合物 I-1 可用多種醫藥學上可接受之賦形劑來調配。在此實例中，研究在各種賦形劑存在下化合物 I-1 之水溶解度。

【0195】 具體而言，將約 50 mg 之化合物 I-1 稱重至 1.5 mL 之 HPLC 小瓶中，且接著將 0.2 mL 之不同介質添加至各小瓶中。在 25 °C 下在 700 rpm 下振動該混合物。在 24 小時振動之後，將漿料離心兩次並進行分析。藉由 HPLC 分析上清液。溶解度結果示於表 4 中。

【0196】 表 4. 有賦形劑時化合物 I-1 於水中之溶解度

賦形劑	水中之含量 (w/v%)	溶解度 (mg/mL)
葡甲胺	1 %	190
	2 %	> 250*
	5 %	> 250*
	10 %	> 270
Cremophor RH 40	1%	231
	10%	209
Tween 80	1%	215
	10%	198
HPβCD	5%	< 250*
HPMC E3	5%	< 250*
葡甲胺 :Cremophor RH40 (1:1, w/w)	10%	> 250*

* 資料係基於藉由目視觀察得到之近似溶解度，而非藉由 H P L C 分析。

化合物 I - 1 在葡甲胺溶液中之溶解度

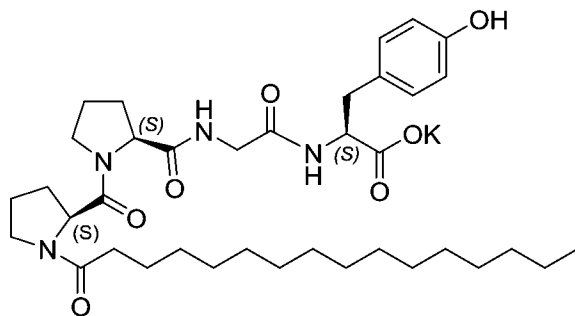
【 0 1 9 7 】 由於葡甲胺展示在提高化合物 I - 1 之溶解度上之前景，故測試化合物 I - 1 在葡甲胺溶液中之物理穩定性。此研究展示 (表 5) 化合物 I - 1 配方在 2 0 0 m g / m L 之濃度下在具有 3 % 、 4 % 或 5 % 或更多葡甲胺之水中表現出當儲存在 2 5 ° C 下時的良好物理穩定性 (即使在儲存 1 3 天之後亦如此) 。此結果指示添加 3 % 葡甲胺對於溶液配方將為有用的，尤其在化合物 I - 1 之濃度較高時。相比之下，化合物 I - 1 之濃度為 2 0 0 m g / m L 之水配方在無葡甲胺下當在 2 5 ° C 下儲存 1 天之後開始形成沉澱。發現化合物 I - 1 之溶液穩定性為溫度敏感的。當在 5 ° C 下儲存時，化合物 I - 1 之溶液即使在 5 m g / m L 之溶液配方下在不同濃度之葡甲胺 (2 % 至 5 %) 下仍係物理上不穩定的。

【 0 1 9 8 】 表 5 . 在 2 5 ° C 下在不同葡甲胺濃度 (重量體積比) 下的溶液穩定性

化合物	媒介物	濃度， mg/mL	外觀
化合物I-1	水	約200	在1天後沉澱
	葡甲胺， 2%	200	在2天後沉澱
	葡甲胺， 2%	250	在1天後沉澱
	葡甲胺， 3%	200	至3週才有沉澱
	葡甲胺， 4%	200	至3週才有沉澱
	葡甲胺， 5%	200	至3週才有沉澱
	葡甲胺，	250	在5天後沉澱

	5%	300	在3天後沉澱
	葡甲胺， 5%		

實例 7. 化合物 I-2：製備及溶解度研究



【0199】 此實例展示化合物 I-1-酸之鉀鹽的非限制性製造程序。

【0200】 特定而言，在 40 °C 下，在 500 mL 燒瓶中用 200 mL 甲醇完全溶解 5 g 之化合物 I-1-酸。接著，將預溶解於甲醇 (38.46 mg/mL) 中之 14 mL KOH 溶液添加至化合物 I-1-酸之溶液中。在室溫下攪拌混合物 3 小時直至其變成澄清溶液。接著藉由旋轉蒸發器移除溶劑以提供呈白色固體狀之單鉀鹽 (化合物 I-2)。

【0201】 可在溶解及蒸發過程之後經由在 50 °C 下處理無水 THF 來獲得非晶化合物 I-2。

化合物 I-2 之同質異晶物

【0202】 化合物 I-2 可具有不同晶形。識別兩種不同同質異晶物，形式 A2 及 B2。形式 A2 可如下製備。具體而言，將以上獲得之化合物 I-2 之白色固體溶解於 30 mL THF: 水 (95:5, v/v) 中。接著緩慢地添加 MTBE (200 mL)，產生大量白色固體沉澱。接著允許在室溫下攪拌懸浮液隔夜。在此之後，過濾固體，用 THF:

水：MTBE = 7.5 : 1 : 53 (25 mL * 3) 洗滌以移除過量 KOH，且接著在 25 °C 下在真空下乾燥隔夜以提供形式 A2。在第 10A 圖中展示形式 A2 之 XRPD 分析。使用 TGA-MS 及 DSC 之熱研究 (第 10B 圖) 指示歸因於約 6.0 % 之水損失，形式 A2 具有在 82 °C 及 92 °C 下之兩個吸熱峰。基於 DVS 等溫曲線，形式 A2 為吸濕性的 (約 8 % 之吸水率)，但在 DVS 研究之後未觀察到無形式改變。

【0203】 進一步之研究亦展示形式 A2 具有良好的晶體穩定性，且在存儲在三種不同條件下 (25 °C / 92.5 % RH，40 °C / 75 % RH，60 °C) 時為穩定的 (即使歷時 25 天)。

【0204】 化合物 I-2 之形式 B2 可製備如下。在 50 °C 下，在 8 mL 玻璃小瓶中用 3 mL 之丙酮：水 (1 : 1) 溶解約 300 mg 化合物 I-2。並且將溶液過濾至乾淨的小瓶中，接著在通風櫃中蒸發以沉澱固體。XRPD 指示不同於形式 A2 之晶體形式。形式 B2 表現為介穩形式且為不良晶體形式。

化合物 I-2 之溶解度研究

【0205】 使用類似於在實例 4 及 5 中描述之方法的方法來測試化合物 I-2 (非晶形) 在室溫下之溶解度。溶解度測試結果描述於表 6 中。

【0206】 表 6. 化合物 I-2 (非晶形) 在室溫下之溶解度

溶劑	溶解度 (mg/mL)	溶劑	溶解度 (mg/mL)
甲醇	> 100	庚烷	< 1
乙醇	50 - 100	環己烷	< 1
異丙醇	1 - 5	1,4-二噁烷	< 1
1-丁醇	1 - 5	DMSO	50 - 100

溶劑	溶解度 (mg/mL)	溶劑	溶解度 (mg/mL)
乙腈	< 1	DMF	50 - 100
丙酮	< 1	N-甲基吡咯啉酮	50 - 100
甲基乙基酮	< 1	水	> 100
甲基異丁基酮	< 1	甲醇:H ₂ O (95:5)	> 100
乙酸乙酯	< 1	甲醇:H ₂ O (90:10)	> 100
乙酸異丙酯	< 1	乙醇:H ₂ O (95:5)	25 - 50
甲基叔丁基醚	< 1	乙醇:H ₂ O (90:10)	25 - 50
四氫呋喃	< 1	乙腈:H ₂ O (95:5)	< 1
2-甲基四氫呋喃	< 1	丙酮:H ₂ O (97:3)	< 1
甲苯	< 1	四氫呋喃:H ₂ O (95:5)	50 - 100

實例 8. 化合物 I - 1 - 酸之鹽選擇研究

【0207】 在搜尋在水中具有非凡溶解度之鹽或共晶體時，在乙醇、IPA、90% IPA、乙腈、四氫呋喃 (THF) 及 PH 12 溶液 (使用 NaOH 製備) 中執行鹽篩選。使用類似蒸發及成漿之通用技術來進行篩選過程，且用於共晶體 / 鹽之非限制性試劑包括：乙酸、4 - 胺柳酸、氯化銨、苯磺酸、咖啡因、氯化鈣、氫氧化鈣、1R - (-) - 10 - 樟腦磺酸、1S - (+) - 10 - 樟腦磺酸、檸檬酸、硫酸銅、1,2 - 乙烷二磺酸、乙磺酸、鹽酸、4 - 羥苯甲酸、1 - 羥基 - 2 - 萘甲酸、硫酸鎂、甲磺酸、1,5 - 奈二磺酸、2 - 萘磺酸、菸鹼鹽胺、氫氧化鈉、碳酸鈉、碳酸氫鈉、氫氧化鋰、碳酸鋰、碳酸氫鋰、磷酸、對甲苯磺酸、硝酸銀、硫酸鈉、蔗糖、硫酸、三氟乙酸、氧化鋅、硫酸鋅、己二酸、天冬胺酸、反丁烯二酸、沒食子酸、葡萄糖酸、麩胺酸、甘胺酸、羥基乙酸、乳酸、白胺酸、順丁烯二酸、蘋果酸、丙二酸、苦杏仁酸、黏液酸、乙二酸、三甲基乙酸、柳酸、丁二酸、酒石酸、

硫酸鉀、葡甲胺、精胺酸、離胺酸、氫氧化鉀、碳酸鉀、碳酸氫鉀。幾個實例示於表 7 中。

【 0 2 0 8 】 表 7 . 製 備 化 合 物 I - 1 - 酸 之 不 同 鹽 形 式 之 實 例

編號	試劑	結晶方法	製備方法
1	NaOH	反溶劑結晶	藉由將乙酸乙酯添加至化合物I-1-酸與NaOH (1:1)在90% IPA溶液中之溶液中且允許其在室溫下靜置幾天而獲得結晶產物。
2	Ca(OH) ₂	蒸發或反溶劑結晶	(a)採用在乙醇或IPA中莫耳比為1:1之化合物I-1-酸與Ca(OH) ₂ ，攪拌溶液直至其變澄清且接著在室溫下蒸發溶液以獲得所要形式。 (b)採用在乙醇或IPA中莫耳比為1:1之化合物I-1-酸與Ca(OH) ₂ ，攪拌溶液直至其變澄清且接著在室溫下將乙腈作為反溶劑添加至溶液中以獲得所要形式。
3	Na ₂ SO ₄	蒸發方法	將25 mg化合物I-1-酸與Na ₂ SO ₄ 以1:1之莫耳比溶解於5 mL PH 12溶液中以形成澄清溶液。在室溫下蒸發該澄清溶液以獲得所要產物。
4	CaCl ₂	成漿	(a)將100 mg化合物I-1-酸與CaCl ₂ 以1:1之莫耳比添加至10 mL之pH 12 溶液中。攪拌該溶液1至2天以獲得所要產物。 (b)為獲得無水形式，在70°C下在熱板上加熱所得晶體10至15分鐘。
5	MgSO ₄	成漿	(a)將100 mg化合物I-1-酸與MgSO ₄ 以1:1之莫耳比添加至10 mL之pH 12 溶液中。攪拌該溶液1至2天以獲得所要產物。 (b)為獲得無水形式，在70°C下在熱板上加熱所得晶體10至15分鐘。
6	ZnSO ₄	成漿	(a)將100 mg化合物I-1-酸與ZnSO ₄ 以1:1之莫耳比添加至10 mL之pH 12 溶液中。攪拌該溶液1至2天以獲得所要產物。 (b)為獲得無水形式，在70°C下在熱板上加熱所得晶體10至15分鐘。
7	ZnO	成漿	採用莫耳比1:1之化合物I-1-酸與ZnO，且在PH 12溶液中成漿(使用NaOH製備)歷時4天以獲得所要產物。
8	甘胺酸	蒸發	將25 mg化合物I-1-酸與甘胺酸以1:1之莫耳比溶解於5 mL之PH 12溶液中以形成澄清溶液。在室溫下蒸發該澄清溶液以獲得所要產物。

配方實例 1 . 配 方 A ， 在 腸 溶 包 衣 膠 囊 中 之 化 合 物 I - 1

【 0 2 0 9 】 在 此 實 例 中 非 晶 化 合 物 I - 1 係 用 於 不 同 配 方 。

【 0 2 1 0 】 在 配 方 A 中 ， 以 約 9 9 : 1 (化 合 物 I - 1 比 硬 脂 酸 鎂) 之 重 量 比 使 非 晶 化 合 物 I - 1 與 硬 脂 酸 鎂 混 合 。 接 著 將

該混合物封裝入腸溶包衣之 HPM C 膠囊中。腸溶衣包括 Eudragit L/S 100、檸檬酸三乙酯、滑石及乙醇之混合物。

【0211】 關於穩定性及溶解對此腸溶包衣膠囊配方進行測試。已發現，在 75 % RH 下在 40 °C 下儲存 1 個月之後，該配方展示無化合物 I-1 之量的劣化、無化合物 I-1 相關雜質之量的增加且無非晶化合物 I-1 變為晶形(參見第 12 圖)，但該配方之水含量稍微增加。因此，此配方可為儲存穩定的。

【0212】 遵循溶解研究程序 A 對配方 A 進行活體外溶解測試。結果展示在 0.1 N HCl 溶液中 2 小時之後，所有膠囊係完整的。在將膠囊置放於用 Na₃PO₄ 緩衝液使 pH 值調節至 7.4 之溶解介質中之後，對於所有測試膠囊，基本上所有化合物 I-1 在 2 小時內釋放，且對於一些膠囊，基本上所有化合物 I-1 在 1 小時內釋放。當配方 A 在大約製備其之時或在 75 % RH 下在 40 °C 下儲存 1 個月之後，獲得實質上類似之結果。因此，配方 A 可延遲化合物 I-1 之釋放，直至其抵達非酸性環境，其可接著快速釋放實質上所有化合物 I-1。此特徵對於治療諸如本文描述之炎症性腸病之疾病將為有利的，其中需要諸如化合物 I-1 之活性成分向下部胃腸道或結腸之輸送。

配方實例 2. 配方 B，在膠囊中之包衣 API

【0213】 在此實例中非晶化合物 I-1 係用於不同配方。

【0214】 在配方B中，使用腸溶衣對非晶化合物I-1進行腸溶包衣，該腸溶衣包括Eudragit L/S 100、檸檬酸三乙酯、滑石及乙醇之混合物。化合物I-1與腸溶衣之重量比為約60:40。接著將該腸溶包衣化合物I-1封裝入HPMC膠囊中。

【0215】 亦關於穩定性及溶解對此膠囊配方進行測試。已發現，在75%RH下在40℃下儲存1個月之後，該配方展示無化合物I-1之量的劣化、無化合物I-1相關雜質之量的增加且無非晶化合物I-1變為晶形，但該配方之水含量稍微增加。因此，配方B亦為儲存穩定的。

【0216】 遵循溶解研究程序A對配方B進行活體外溶解測試。結果展示在0.1N HCl溶液中2小時之後，所有膠囊部分地崩解或膨潤。在將膠囊置放於用Na₃PO₄緩衝液使pH值調節至7.4之溶解介質中之後，對於所有測試膠囊，基本上所有化合物I-1在2小時內釋放，且對於一些膠囊，基本上所有化合物I-1在1小時內釋放。當配方B在大約製備其之時或在75%RH下在40℃下儲存1個月之後，獲得實質上類似之結果。因此，配方B亦可延遲化合物I-1之釋放，直至其抵達非酸性環境，其可接著快速釋放實質上所有化合物I-1。因而，配方B亦可尤其適用於治療諸如本文描述之炎症性腸病之疾病，其中需要諸如化合物I-1之活性成分向下部胃腸道或結腸之輸送。

配方實例3. 配方C，在膠囊中之粒狀API

【0217】 在此實例中非晶化合物I-1係用於不同配方。

【0218】 在配方C中，將非晶化合物I-1首先與Eudragit S 100(甲基丙烯酸共聚物)及Pharmacoat Hypromellose 606(HPMC)混合。接著使此混合物經受採用頂部噴嘴之流體床粒化過程，其中使用乙醇作為粒化液體。在一個實例中，流體床粒化參數設置如下：入口空氣溫度為60℃至72℃；出口溫度為約38℃至42℃；產物溫度為約38℃至42℃；露點為約10℃至20℃；空氣體積為約50 m³/h至150 m³/h；噴霧壓力為1.8巴至2.2巴，且濾袋振動為約10秒振動/60秒不振動，GPCG模式。在噴射完所有乙醇之後，使空氣體積降低至50 m³/H，且將濕潤粒化乾燥至約38℃至42℃之產物溫度。在一個實例中，使用顆卓粉碎機模型197單元(Quadro Comil Model 197 Unit)(配備有圓葉輪，粉碎圓1016微米篩屏，0.05吋+0.1吋隔片，總共為0.15吋，速度為450 rpm)來篩選經乾燥之粒料。在此之後，將粒料與硬脂酸鎂混合，且在一些實例中，亦使用600微米之篩子手動地篩選，且接著封裝入HPMC膠囊中。重量百分比(排除HPMC膠囊)如下：化合物1，約75%；Eudragit S 100，約20%；Pharmacoat Hypromellose 606(約4%)；及硬脂酸鎂(約1%)。

【0219】 亦關於穩定性及溶解對此膠囊配方進行測試。已發現，在75%RH下在40℃下儲存6個月之後，該配方為儲存穩定的：無化合物I-1之量的劣化、無化合物

I-1 相關雜質之量的增加且無非晶化合物 I-1 變為晶形，但該配方之水含量稍微增加。

【0220】 遵循溶解研究程序 A 對配方 C 進行活體外溶解測試。結果展示在 0.1 N HCl 溶液中 2 小時之後，所有測試膠囊（除一個之外）部分地崩解。在將膠囊置放於用 Na_3PO_4 緩衝液使 pH 值調節至 7.4 之溶解介質中之後，對於所有測試膠囊，基本上所有化合物 I-1 在 1 小時內釋放。當配方 C 在大約製備其之時或在 75% RH 下在 40 °C 下儲存 1 個月之後，獲得實質上類似之結果。因此，配方 C 亦可延遲化合物 I-1 之釋放，直至其抵達非酸性環境，其可接著快速釋放實質上所有化合物 I-1。因而，配方 C 亦可尤其適用於治療諸如本文描述之炎症性腸病之疾病，其中需要諸如化合物 I-1 之活性成分向下部胃腸道或結腸之輸送。

配方實例 4. 配方 D，具有腸溶包衣之直接壓製錠劑

【0221】 在此實例中非晶化合物 I-1 係用於不同配方。

【0222】 在配方 D 中，使用非晶化合物 I-1、Eudragit S 100（甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯 1:2 共聚物）、矽化微晶纖維素及硬脂酸鎂之混合物來製備具腸溶包衣之直接壓製錠劑。錠劑之重量百分比如下：化合物 1，約 40%；Eudragit S 100，約 20%；矽化微晶纖維素，約 39%；及硬脂酸鎂，約 1%。

【0223】 亦關於穩定性及溶解對此錠劑配方進行測試。已發現，在 75% RH 下在 40 °C 下儲存 1 個月之後，該

配方為穩定的：無化合物 I-1 之量的劣化、無化合物 I-1 相關雜質之量的增加且無非晶化合物 I-1 變為晶形，但該配方之水含量稍微增加。

【0224】 類似地，遵循溶解研究程序 A 對配方 D 進行活體外溶解測試。結果展示在 0.1 N HCl 溶液中 2 小時之後，所有錠劑部分地崩解。且在將錠劑置放於用 Na_3PO_4 緩衝液使 pH 值調節至 7.4 之溶解介質中之後，約 40% 至 65% 之化合物 I-1 在 1 小時之時釋放；約 80% 至 100% 之化合物 I-1 在 2 小時之時釋放，且基本上所有化合物 I-1 在 4 小時內釋放。當配方 D 在大約製備其之時或在 75% RH 下在 40 °C 下儲存 1 個月之後，獲得實質上類似之結果。因此，配方 D 具有與配方 A 至 C 之延遲釋放特徵類似的延遲釋放特徵。因而，配方 D 亦良好地適用於治療諸如本文描述之炎症性腸病之疾病，其中需要諸如化合物 I-1 之活性成分向下部胃腸道或結腸之輸送。

【0225】 應瞭解，實施方式部分(且非發明內容及發明摘要部分)意欲用以解釋申請專利範圍。發明內容及發明摘要部分可闡述如由發明者預期的本發明之一或多個而非所有示範性實施例，且因此不意欲以任何方式限制本發明及隨附申請專利範圍。

【0226】 本發明已在上文藉助功能構建塊描述，功能構建塊說明特定功能之實施及其關係。出於描述便利之目的，已在本文任意地定義此等功能構建塊之邊界。可定義替代邊界，只要特定功能及其關係適當地執行。

【0227】 特定實施例之先前描述如此完整地揭露本發明之一般性質，使得其他者可在無不當實驗之情況下藉由應用此項技術內之知識針對各種應用容易地修改及/或調適此等特定實施例，而不脫離本發明之一般概念。因此，基於本文提出之教導及指導，此等調適及修改意欲在所揭露之實施例之等效者之意義及範圍內。應理解，本文之措辭或術語係為了描述而非限制之目的，使得本說明書之術語或措辭由熟練技術人員根據教導及指導來解釋。

【符號說明】

【0228】

無

【生物材料寄存】

【0229】 國內寄存資訊 (請依寄存機構、日期、號碼順序註記)

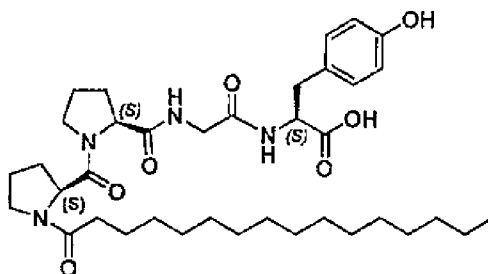
無

【0230】 國外寄存資訊 (請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記)

無

【發明申請專利範圍】

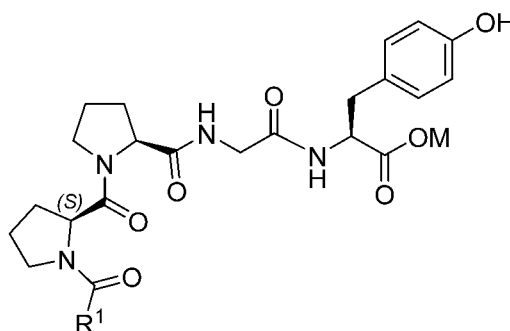
【第1項】 一種穩定化合物 I-1-酸的方法，



化合物 I-1-酸

包含將化合物 I-1-酸轉換為非晶形的化合物 I-1 的以下步驟：

(a) 在一適當的溶劑中將化合物 I-1-酸與 NaOH 反應，以提供呈晶形的一式 I-C 化合物；



式 I-C

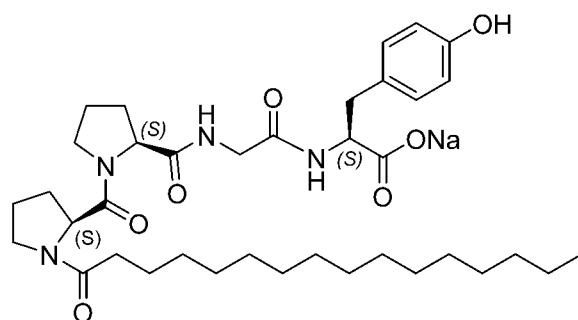
其中 M 為 Na；且

R¹ 為一直鏈 C₁₅ 烷基；

(b) 在有機溶劑中提供呈晶形的該式 I-C 化合物；

(c) 加熱並攪拌步驟 (b) 之混合物；以及

(d) 自步驟 (c) 之混合物中移除有機溶劑，以提供具有非晶形的式 I-C 化合物，亦即非晶形的化合物 I-1，

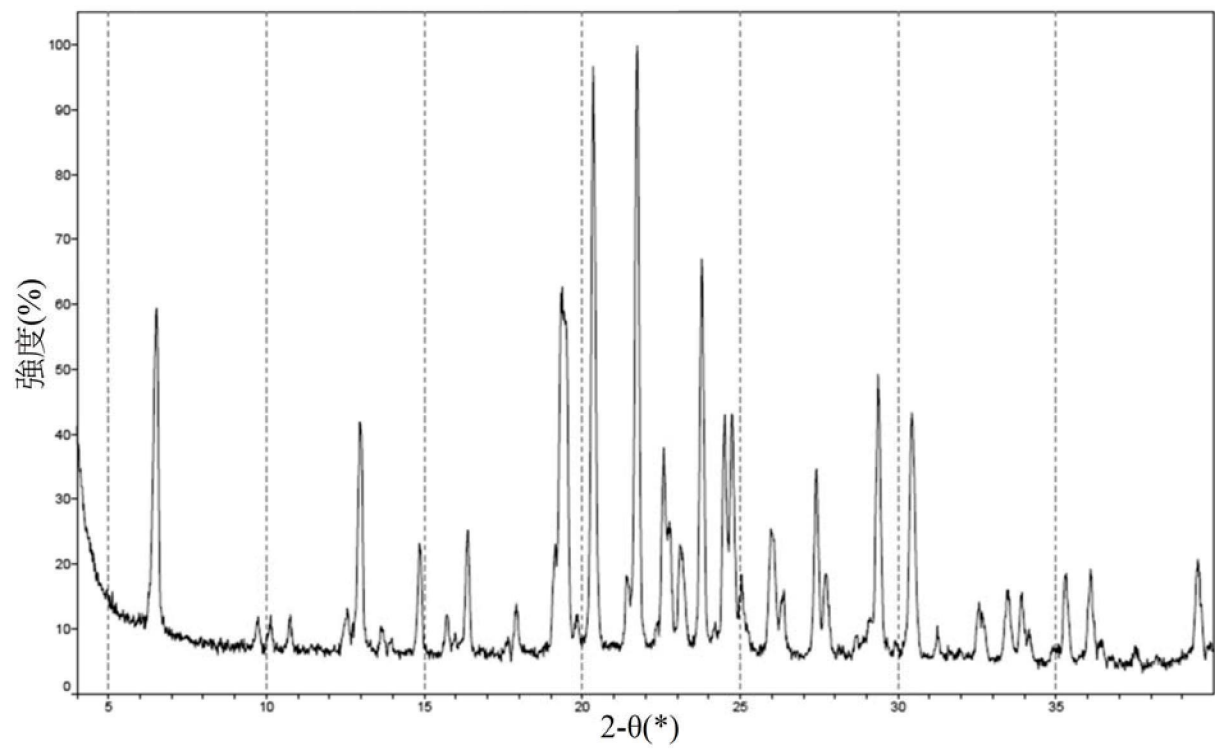


化 合 物 I - 1

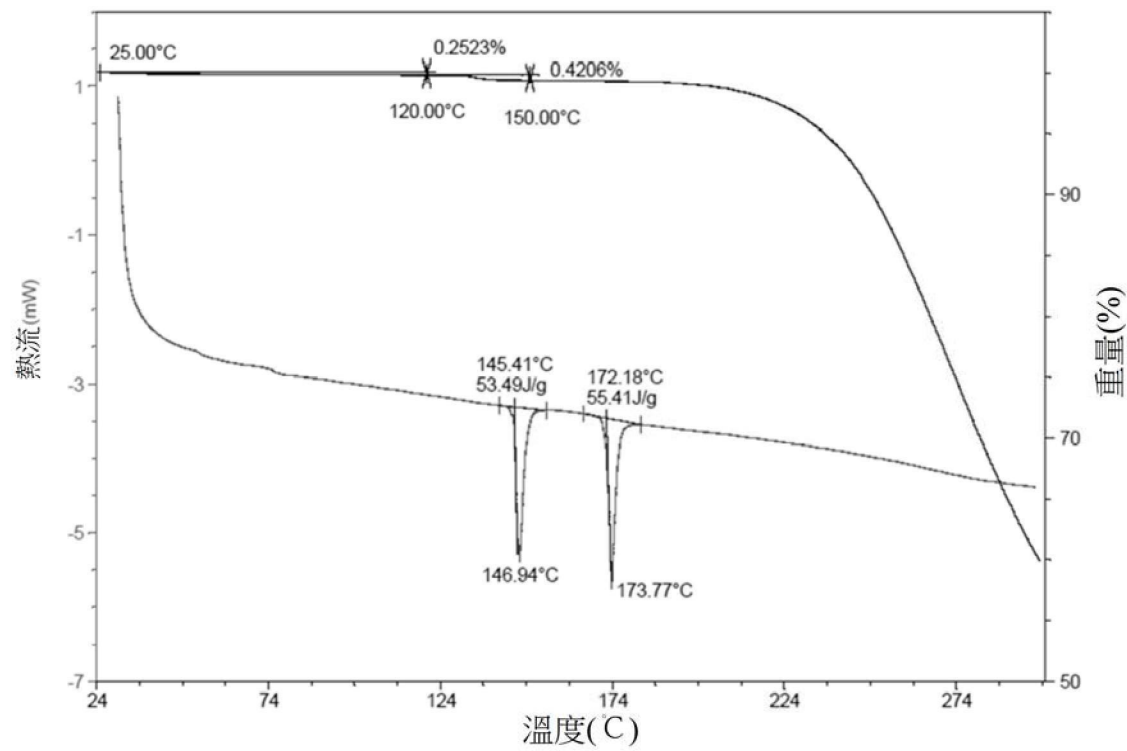
其中該非晶形的化合物 I - 1 在 $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $60 \pm 5\% \text{RH}$ 及 $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $75 \pm 5\% \text{RH}$ 下穩定歷時 6 個月或更長。

【發明圖式】

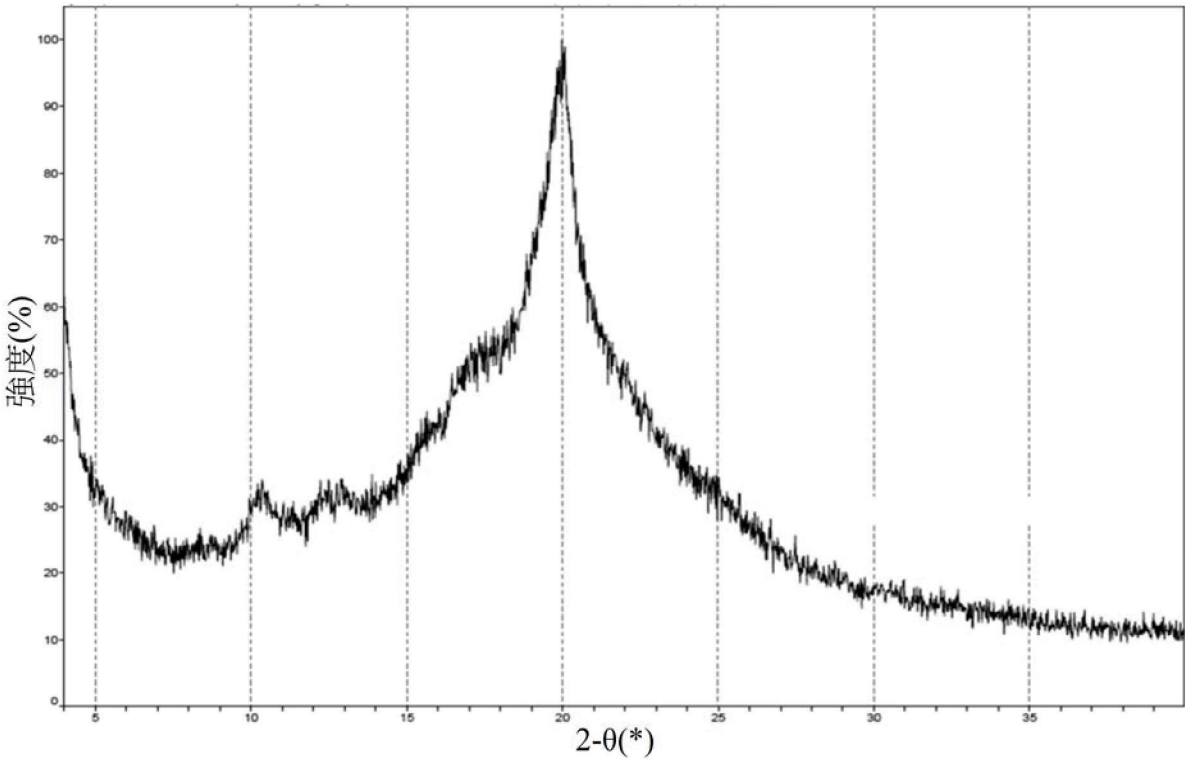
第1A圖



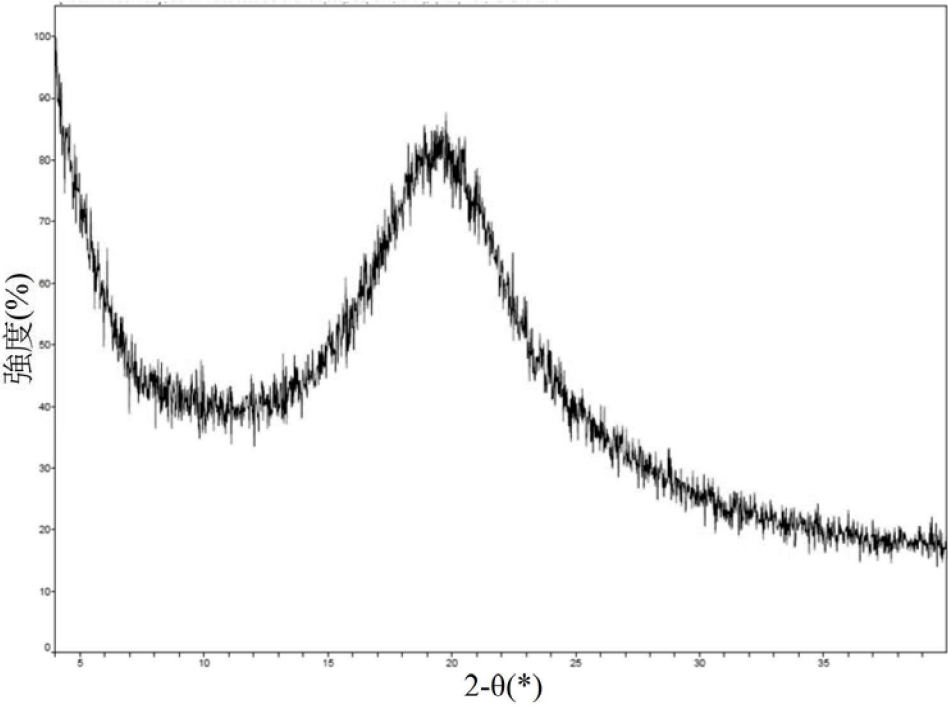
第1B圖



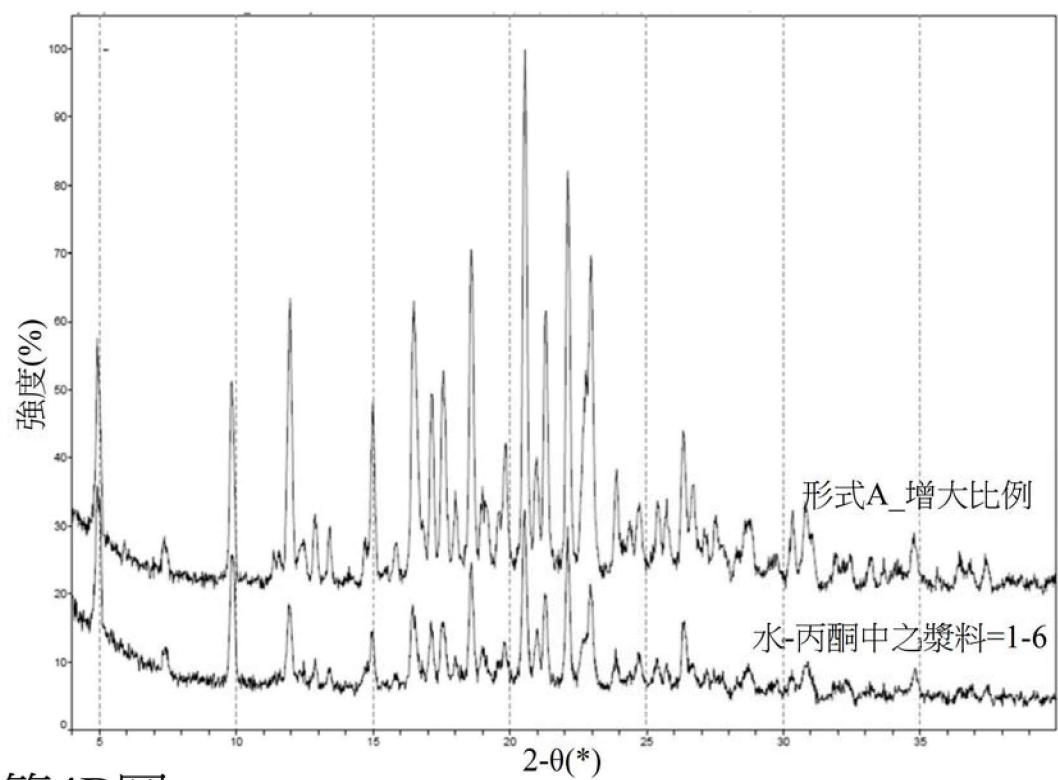
第2圖



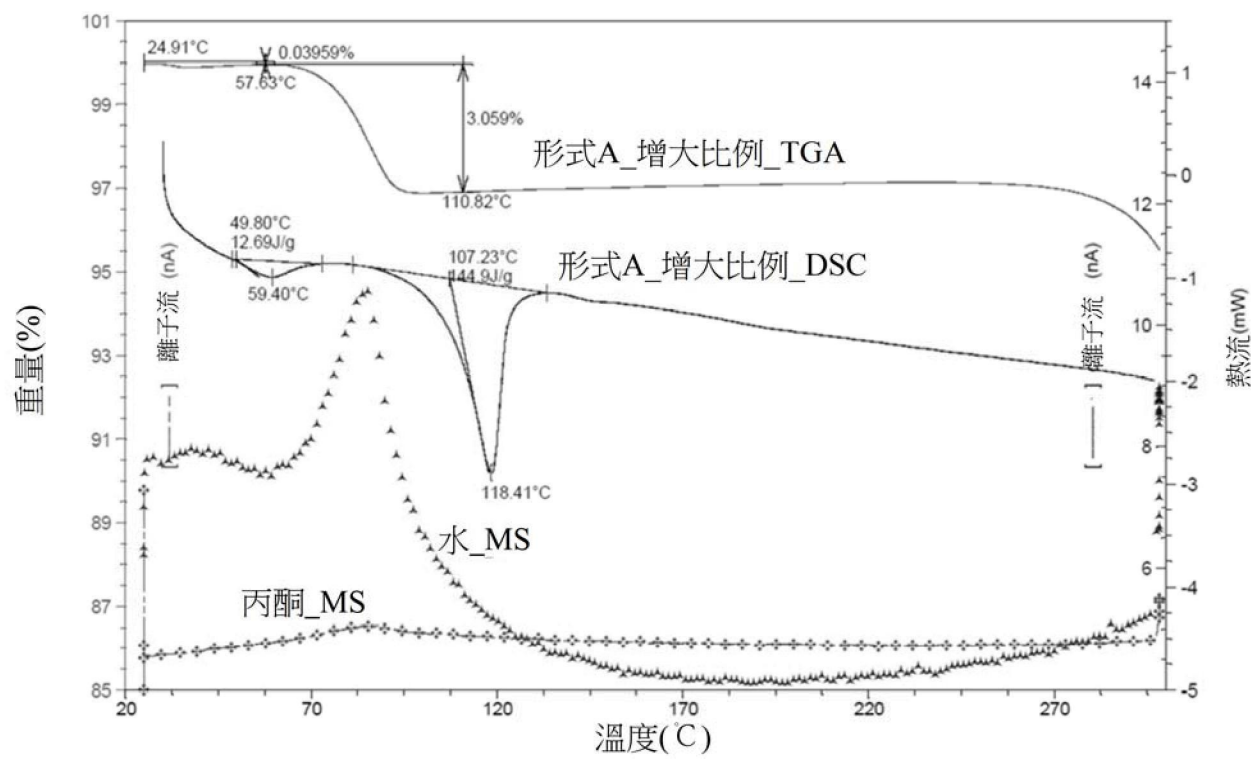
第3圖



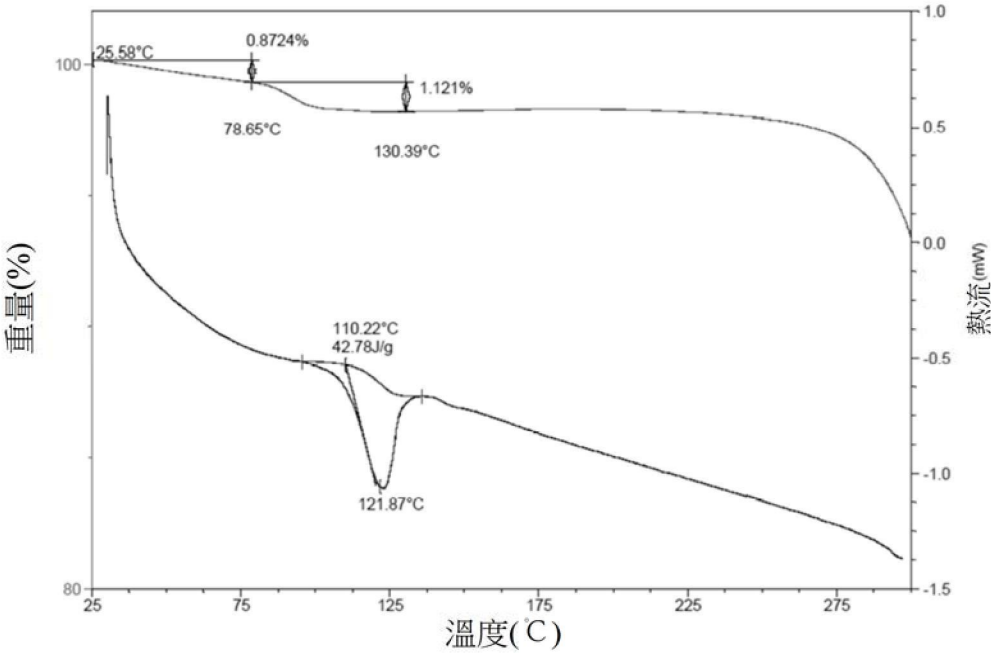
第4A圖



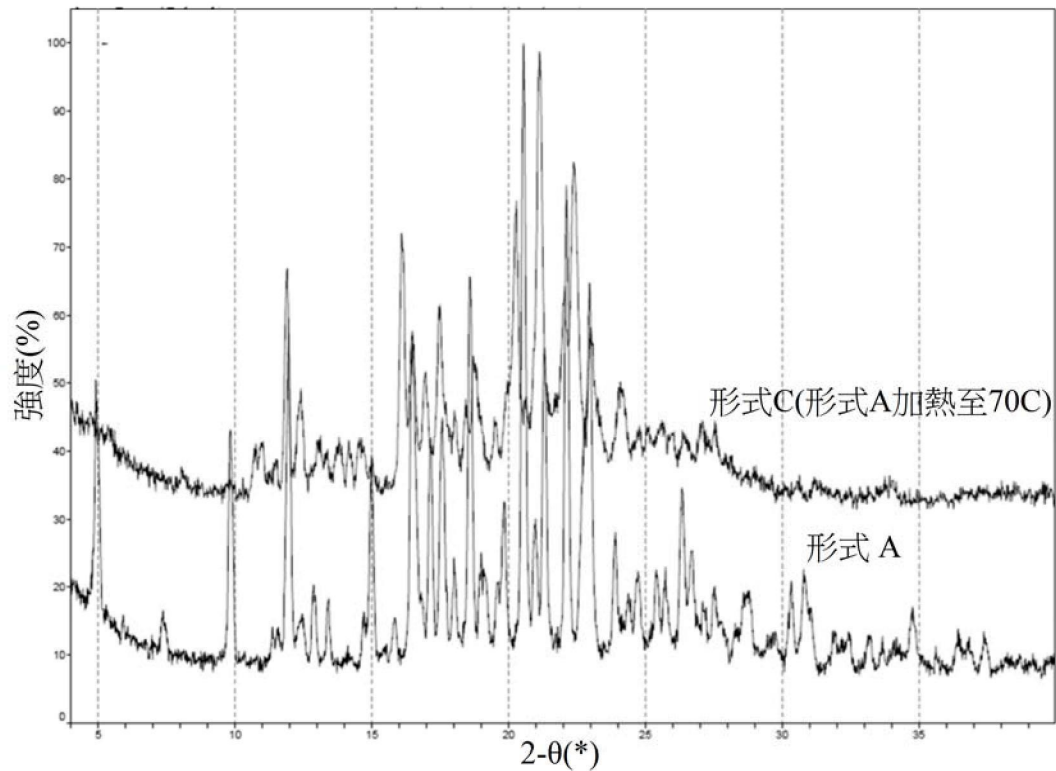
第4B圖



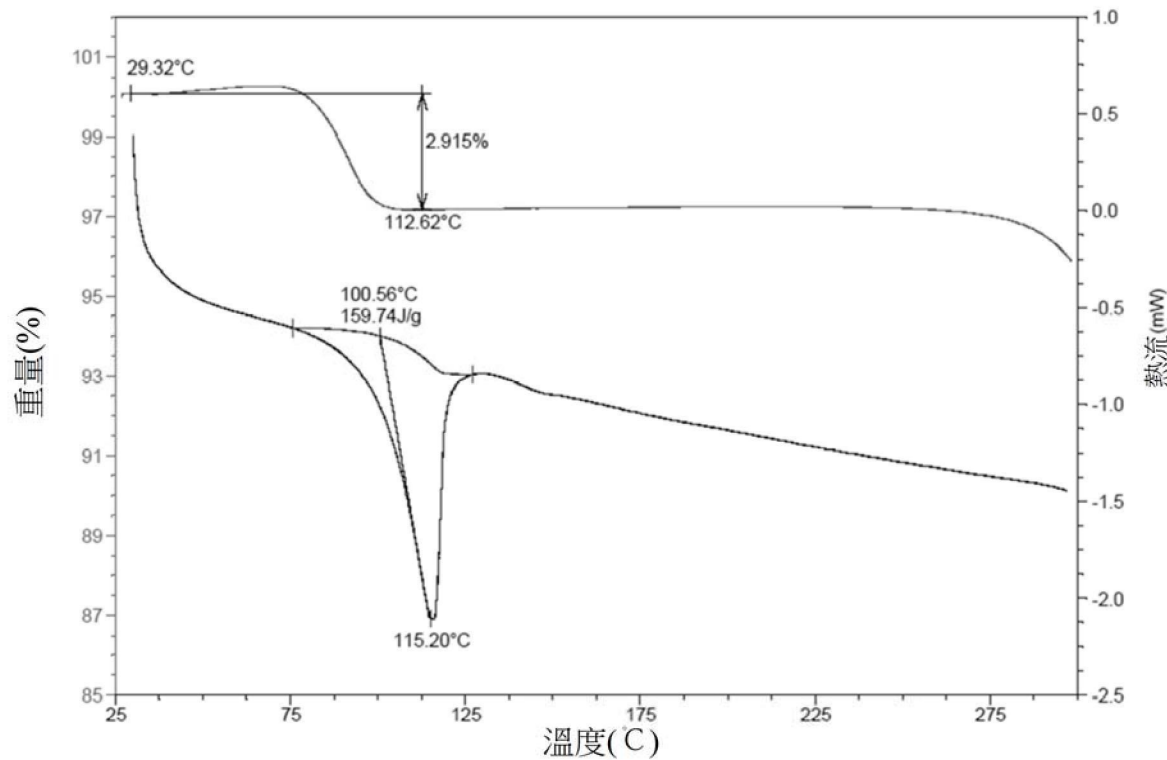
第5圖



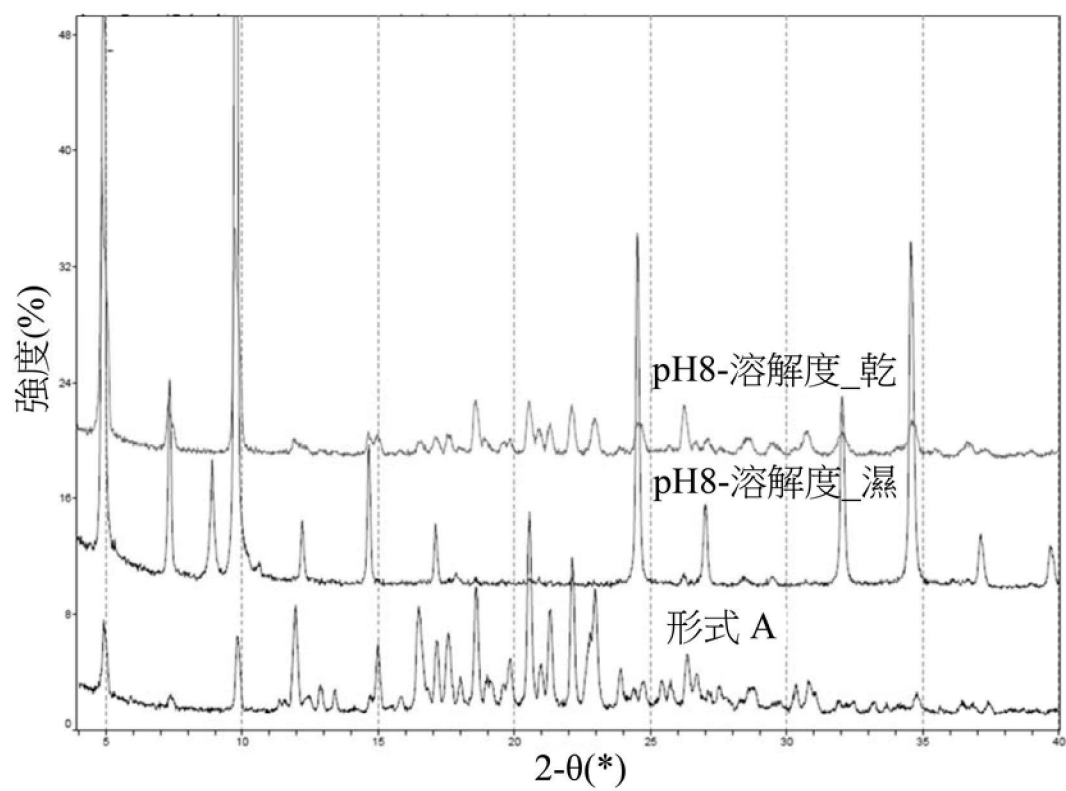
第6A圖



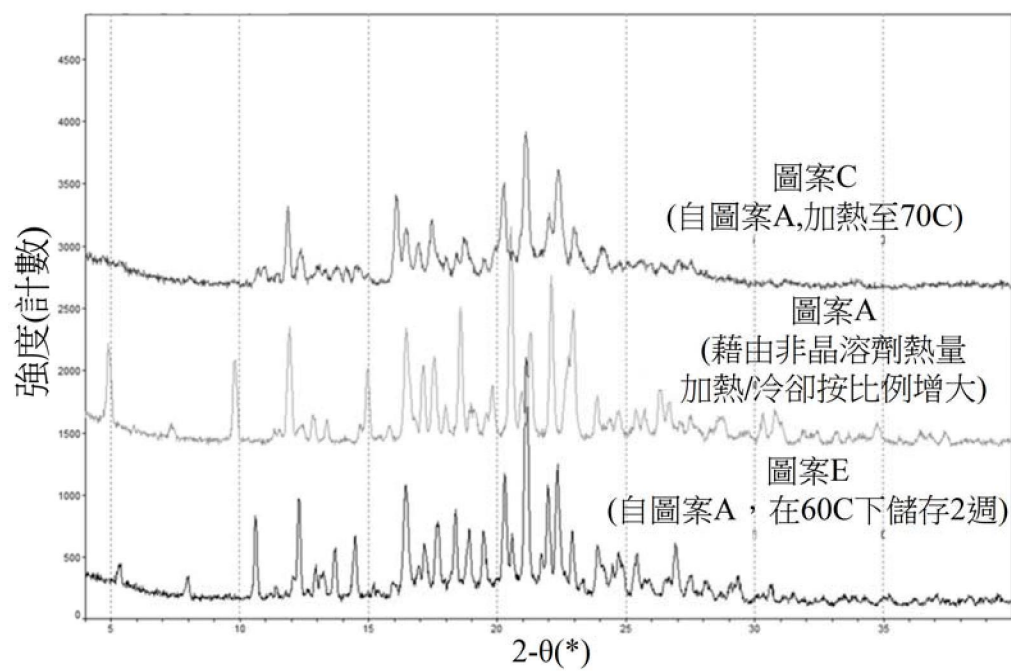
第6B圖



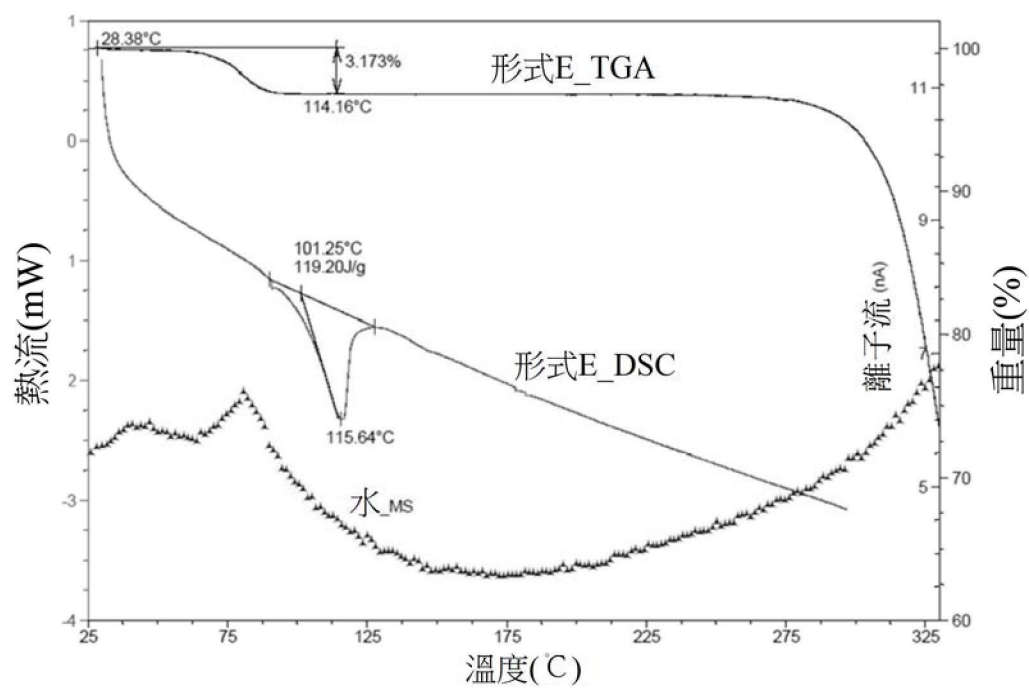
第7圖



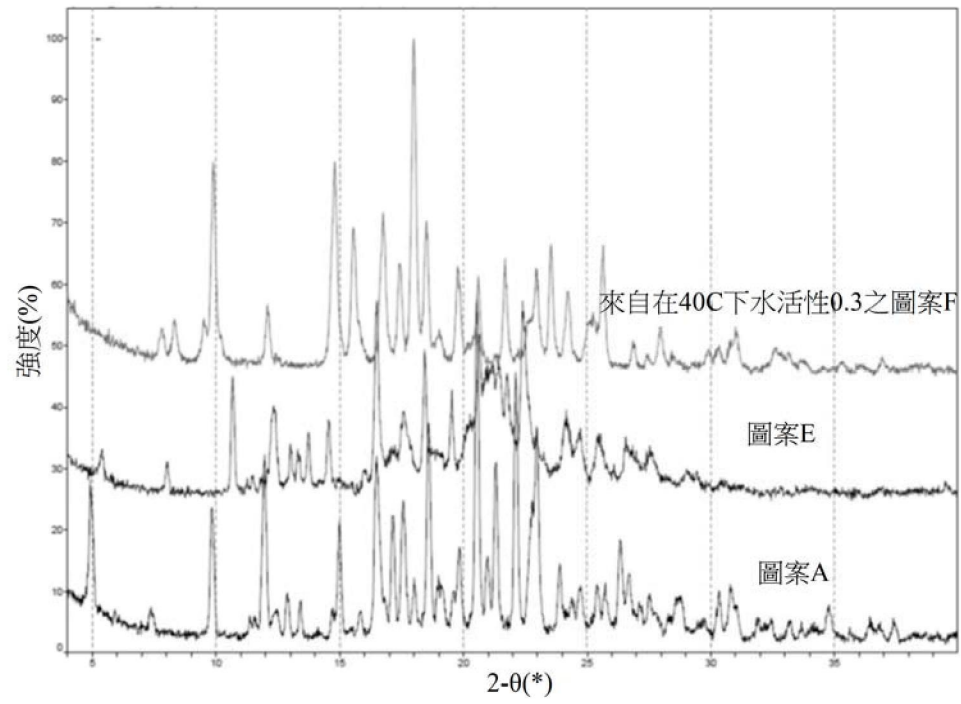
第8A圖



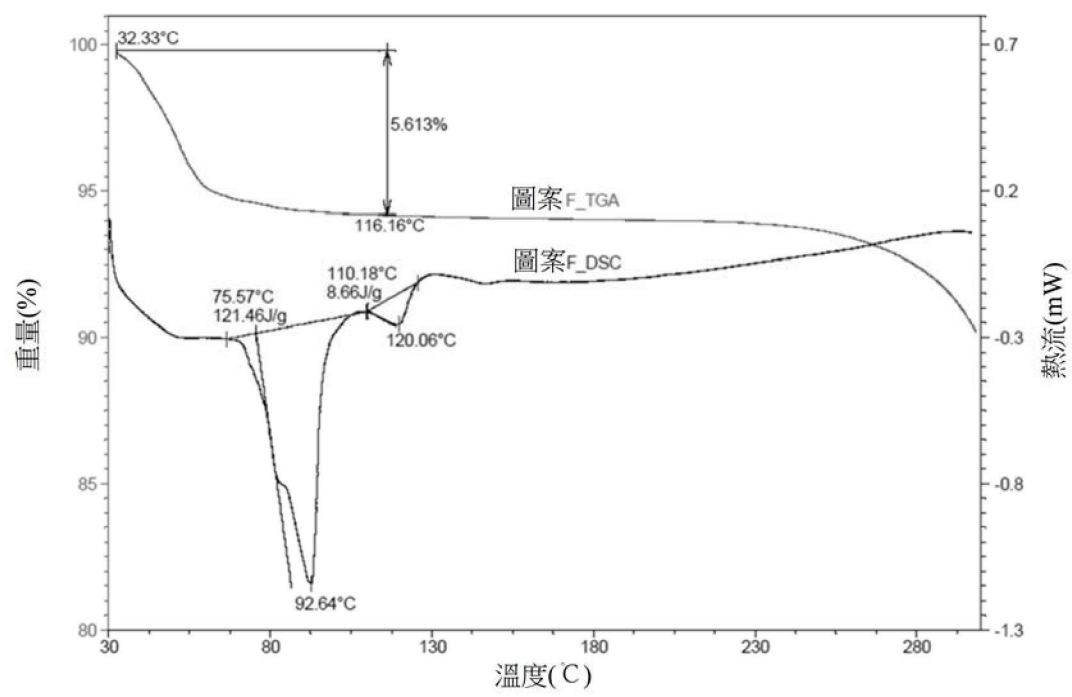
第8B圖



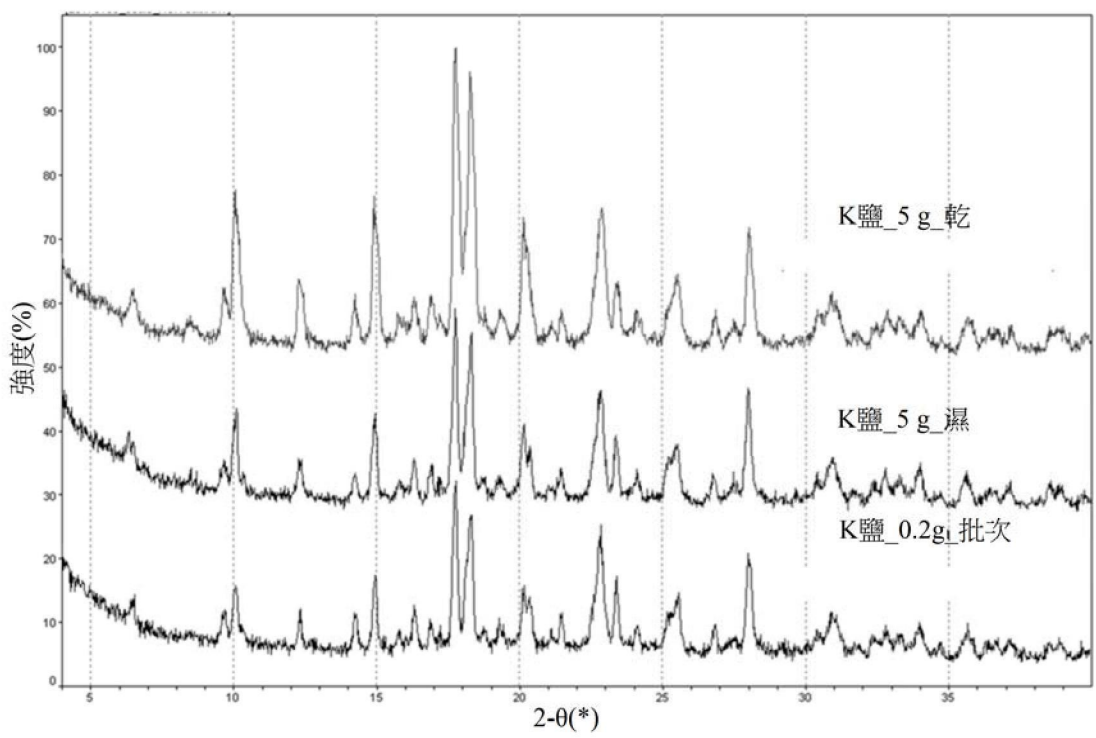
第9A圖



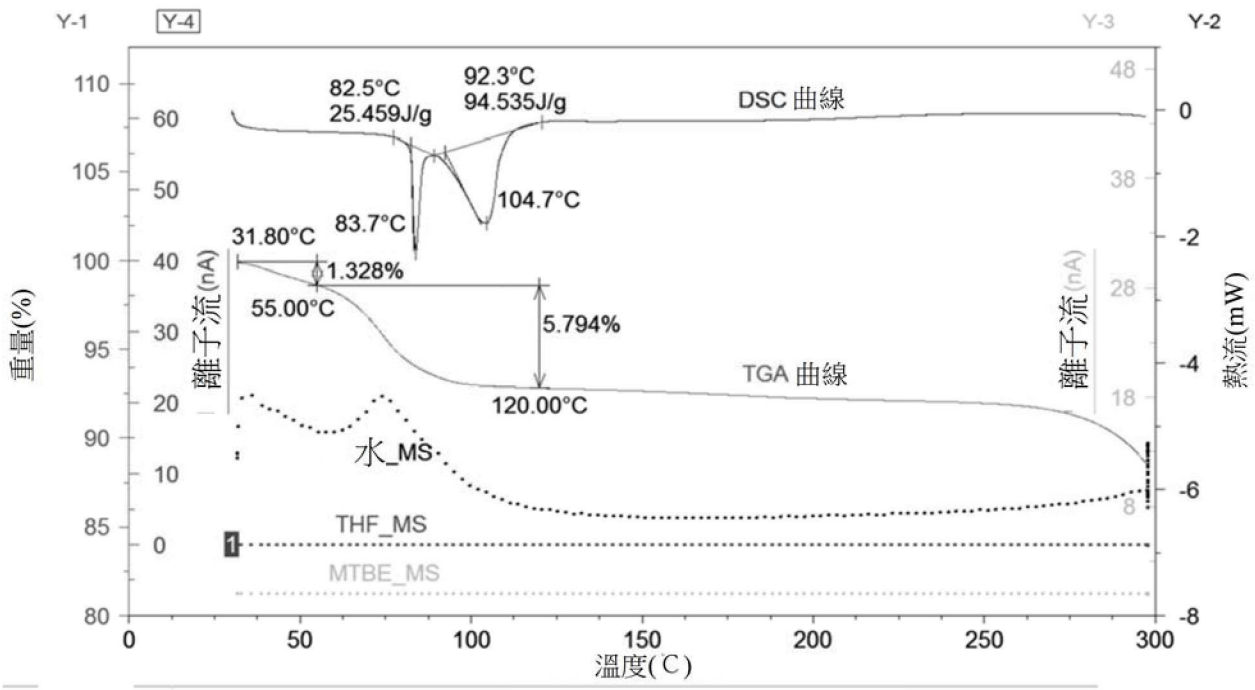
第9B圖



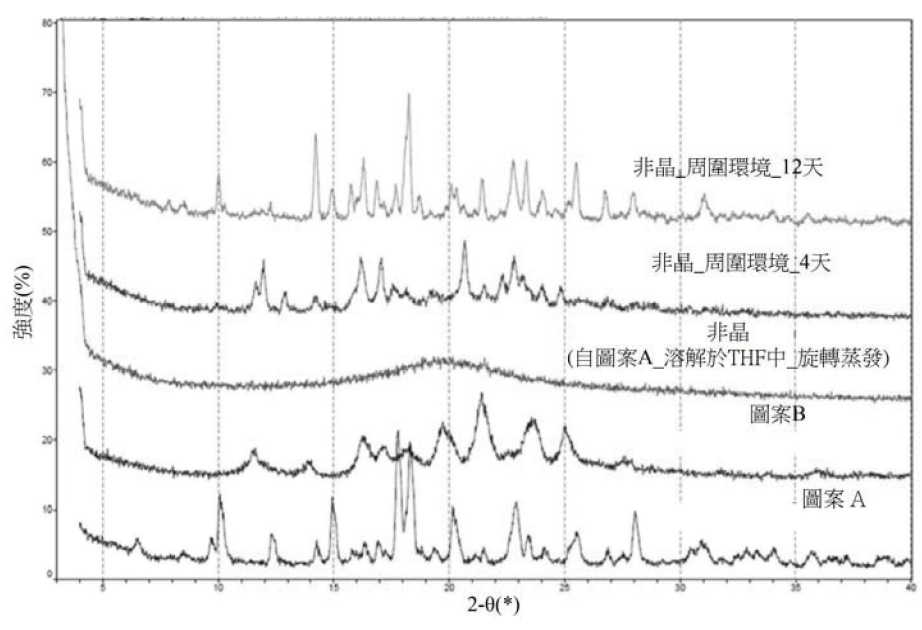
第10A圖



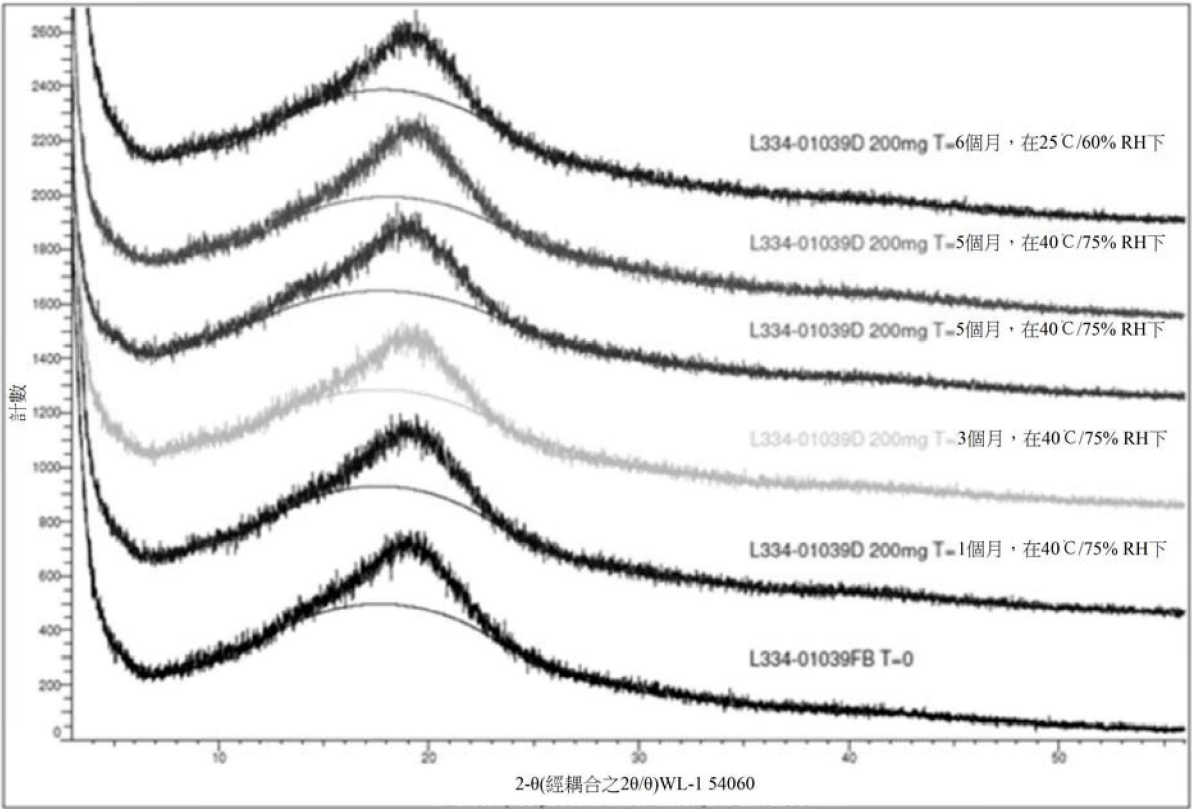
第10B圖



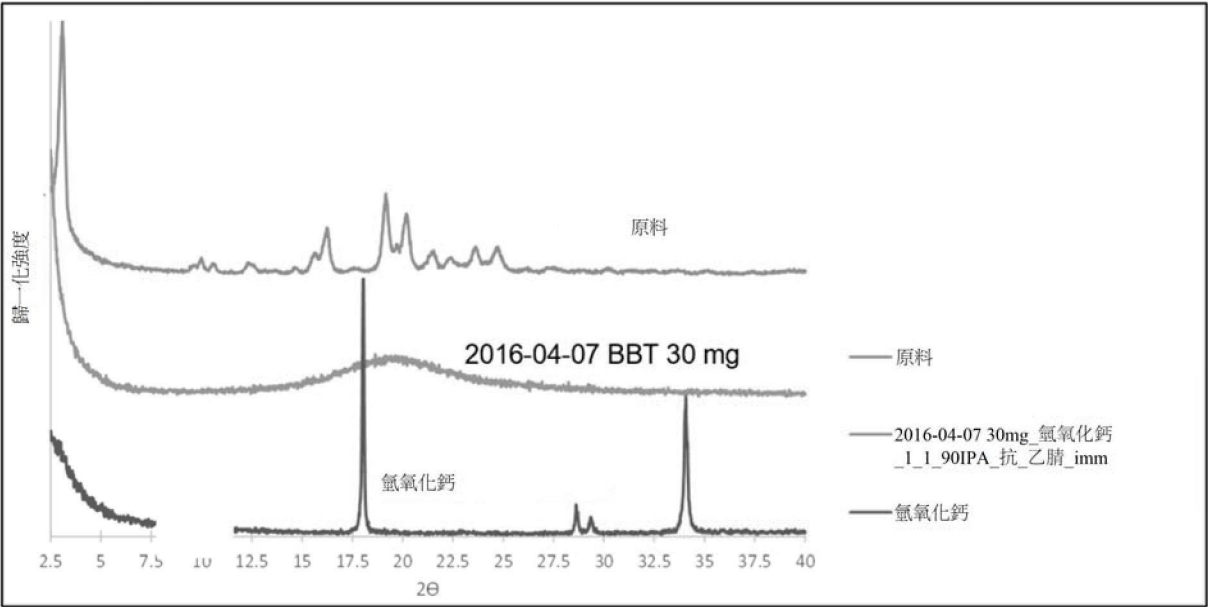
第11圖



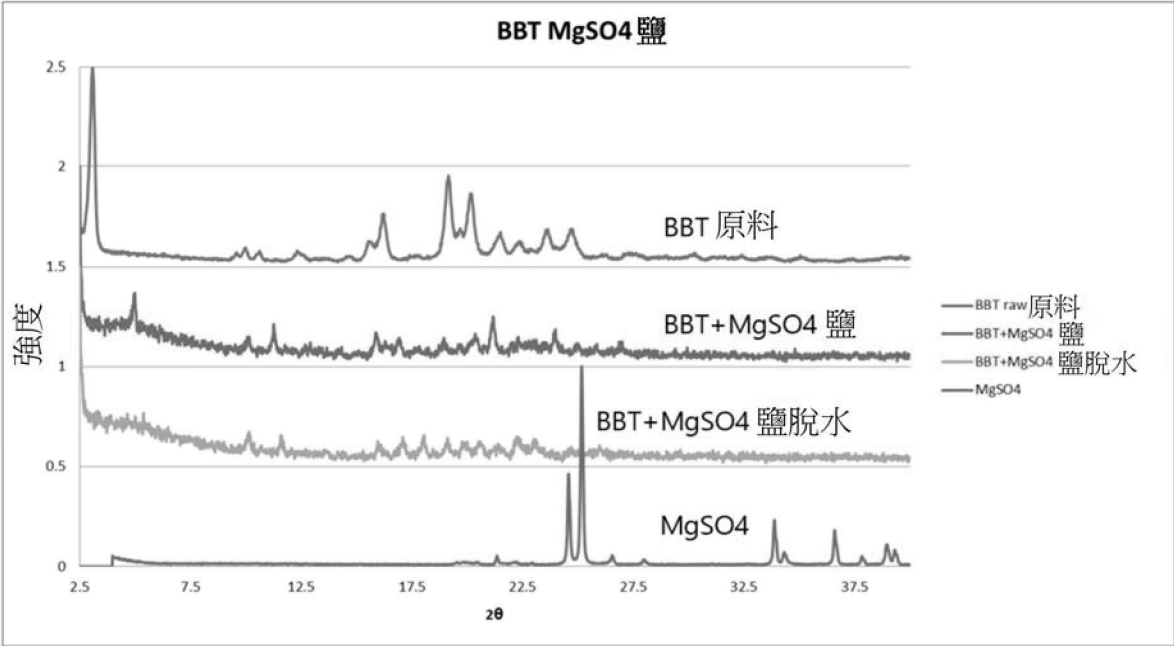
第12圖



第13圖



第14圖



第15圖

