



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102762550 B

(45) 授权公告日 2015. 04. 01

(21) 申请号 201080064120. 8

CN 1523986 A, 2004. 08. 25, 全文.

(22) 申请日 2010. 12. 16

WO 2007025940 A1, 2007. 03. 08, 全文.

(30) 优先权数据

CN 1968922 A, 2007. 05. 23, 全文.

61/287, 683 2009. 12. 17 US

王坚毅, 等. “Xa 因子抑制剂的药效团模型初探”. 《药学进展》. 2003, 第 27 卷 (第 1 期), 第 5-9 页.

(85) PCT 国际申请进入国家阶段日

2012. 08. 17

柯永胜. “新型抗凝药物直接 Xa 因子抑制剂利伐沙班”. 《中国临床药理学与治疗学》. 2009, 第 14 卷 (第 4 期), 第 361-367 页.

(86) PCT 国际申请的申请数据

PCT/US2010/060885 2010. 12. 16

(87) PCT 国际申请的公布数据

W02011/084652 EN 2011. 07. 14

审查员 郭冰洁

(73) 专利权人 米伦纽姆医药公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 A. 潘戴 L. J. 奎甘

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 封新琴

(51) Int. Cl.

C07D 409/14(2006. 01)

A61K 31/4439(2006. 01)

A61P 7/02(2006. 01)

(56) 对比文件

WO 2007131179 A1, 2007. 11. 15, 全文, 尤其
权利要求 29, 说明书第 12-13 页第 [0048] 段.

权利要求书1页 说明书32页 附图27页

(54) 发明名称

XA 因子抑制剂的盐和结晶形式

(57) 摘要

本发明提供化合物 5- 氯 -N-((1-(4-(2- 氧代吡啶 -1(2H)- 基) 苯基)-1H- 咪唑 -4- 基) 甲基) 噻吩 -2- 甲酰胺的盐和结晶形式, 以及其药物组合物和使用方法。

1. 5- 氯 -N-((1-(4-(2- 氧代吡啶 -1(2H)- 基) 苯基)-1H- 咪唑 -4- 基) 甲基) 噻吩 -2- 甲酰胺甲磺酸盐的结晶形式, 其特征在于 X- 射线粉末衍射图具有以下 $2\theta^\circ$ 峰: 6.05 ± 0.2 、 12.05 ± 0.2 、 13.45 ± 0.2 、 14.85 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、 17.35 ± 0.2 、 18.05 ± 0.2 、 18.75 ± 0.2 、 19.20 ± 0.2 、 19.75 ± 0.2 、 20.30 ± 0.2 、 20.95 ± 0.2 、 21.85 ± 0.2 、 23.20 ± 0.2 、 24.5 ± 0.2 、 25.05 ± 0.2 、 26.13 ± 0.2 、 26.85 ± 0.2 、 29.55 ± 0.2 、 30.31 ± 0.2 和 31.75 ± 0.2 。

2. 权利要求 1 的结晶形式, 其特征在于 X- 射线粉末衍射图具有与图 3a 或 3b 的 X- 射线粉末衍射图的峰相比未变化超过 ± 0.2 的 $2\theta^\circ$ 峰。

3. 5- 氯 -N-((1-(4-(2- 氧代吡啶 -1(2H)- 基) 苯基)-1H- 咪唑 -4- 基) 甲基) 噻吩 -2- 甲酰胺的甲磺酸盐, 其中至少一部分所述盐以权利要求 1 的结晶形式存在。

4. 包含药用载体和权利要求 1 的结晶形式或权利要求 3 的盐的药物组合物。

5. 权利要求 1 的结晶形式或权利要求 3 的盐在制备用于预防或治疗哺乳动物中以不良血栓形成为特征的病症的药物中的用途。

6. 权利要求 1 的结晶形式或权利要求 3 的盐在制备用于预防心房颤动患者的中风、预防医学病患者的血栓形成、预防和治疗深度静脉血栓形成、预防急性冠状动脉综合征患者的动脉血栓形成和 / 或二级预防具有前述事件的患者的心肌梗塞、中风或其它血栓形成事件的药物中的用途。

7. 权利要求 1 的结晶形式或权利要求 3 的盐在制备用于抑制血液样品凝固的药物中的用途。

XA 因子抑制剂的盐和结晶形式

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据 35U. S. C § 119(e) 要求 2009 年 12 月 17 日提交的美国临时专利申请 61/287,683 的权益,将其全文以引用的方式并入本申请中。

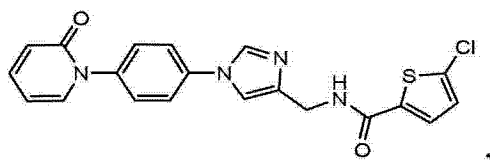
技术领域

[0003] 本发明涉及 Xa 因子抑制剂 5-氯-N-((1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺的盐,Xa 因子抑制剂的结晶形式以及其组合物和方法。

背景技术

[0004] 5-氯-N-((1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺具有化学式:

[0005]

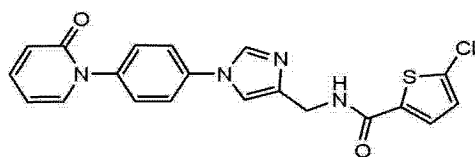


[0006] (本申请统称为“化合物 I”),是美国专利 7,763,608 和 7,767,697(其全文以引用的方式并入本申请中)中所述的 Xa 因子抑制剂,且已经显示具有体内抗凝作用。

发明内容

[0007] 一方面,本发明提供 5-氯-N-((1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺的甲磺酸盐的结晶形式 A,具有化学式:

[0008]



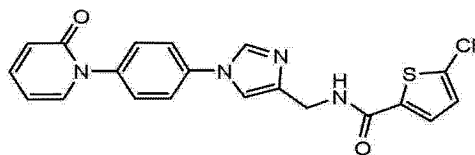
[0009] (也称为化合物 I),其结晶形式的特征在于 X-射线粉末衍射图具有至少六个选自约 18.05、约 20.30、约 20.95、约 21.85、约 23.20、约 26.13 和约 26.85 的 $2\theta^\circ$ 峰。

[0010] 一方面,本发明提供化合物 I 的甲磺酸盐,其中至少一部分盐以结晶形式 A 存在。

[0011] 一方面,本发明提供制备化合物 I 的甲磺酸盐的结晶形式 A 的方法,包括在包含甲基·乙基酮和任选四氢呋喃的溶剂中使化合物 I 的游离碱与至少一当量的甲磺酸混合。

[0012] 一方面,本发明提供 5-氯-N-((1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺的甲磺酸盐的结晶形式 B,具有化学式:

[0013]



[0014] (也称为化合物 I), 其结晶形式的特征在于 X-射线粉末衍射图具有至少六个选自约 16.96、约 18.95、约 20.41、约 21.34、约 21.85、约 22.75、约 25.75 和约 26.65 的 $2\theta^\circ$ 峰。

[0015] 另一方面, 本发明提供化合物 I 的磷酸盐, 其中至少一部分盐以结晶形式 B 存在。

[0016] 一方面, 本发明提供制备化合物 I 的甲磺酸盐的结晶形式 B 的方法, 包括在包含丙酮和任选水和 / 或甲基·乙基酮的溶剂中使化合物 I 的甲磺酸盐重结晶。

[0017] 另一方面, 本发明提供化合物 I 的 1-羟基-2-萘甲酸盐。在一些实施方案中, 至少一部分 1-羟基-2-萘甲酸盐以结晶形式存在。在一些实施方案中, 本发明提供化合物 I 的 1-羟基-2-萘甲酸盐的结晶形式。

[0018] 另一方面, 本发明提供化合物 I 的磷酸盐的结晶形式。在一些实施方案中, 化合物 I 的磷酸盐的结晶形式选自具有基本与下述相同的 X-射线粉末衍射图的结晶形式:

[0019] (1) 具有至少四个选自约 6.5、约 8.0、约 8.8、约 11.0、约 14.5、约 17.3 和约 18.2 的 $2\theta^\circ$ 峰的 X-射线粉末衍射图; 或

[0020] (2) 具有至少四个选自约 4、约 6.5、约 8.2、约 13.9、约 14.5、约 16、约 17.45、约 18.2、约 19.15、约 20.1、约 21.45、约 22.35、约 23.5、约 24.0、约 25.2、约 27.65 和约 28.25 的 $2\theta^\circ$ 峰的 X-射线粉末衍射图。

[0021] 在一些实施方案中, 至少一部分磷酸盐以结晶形式存在。

[0022] 另一方面, 本发明提供包含化合物 I 的盐的药物组合物。

[0023] 另一方面, 本发明提供用于预防或治疗哺乳动物中以不良血栓形成为特征的病症的方法, 其包括给予所述哺乳动物治疗有效量的本申请所述的化合物 I 的盐。

[0024] 该实施方案和其它实施方案将在接下来的正文中进一步描述。

附图说明

[0025] 图 1 提供化合物 I 的甲磺酸盐的核磁共振谱。

[0026] 图 2 提供化合物 I 的甲磺酸盐的红外光谱。

[0027] 图 3a 和 3b 提供化合物 I 的甲磺酸盐的结晶形式 A 的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图。

[0028] 图 4 提供在重量蒸气吸附 (GVS) 前后化合物 I 的甲磺酸盐的结晶形式 A 的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图, 其中形式 A 暴露在 25°C 、多达 90%RH, 并且在短暂的高湿度暴露后, 其显示良好的物理稳定性。

[0029] 图 5 提供化合物 I 的甲磺酸盐的结晶形式 A 的差示扫描量热法 (DSC) 的扫描结果。

[0030] 图 6 提供化合物 I 的甲磺酸盐的结晶形式 B 的 XRPD 图。

[0031] 图 7 提供在 GVS (暴露在 25°C 、多达 90%RH) 前后化合物 I 的甲磺酸盐的结晶形式 B 的 XRPD 图, 其在短暂的高湿度暴露后, 显示良好的物理稳定性。

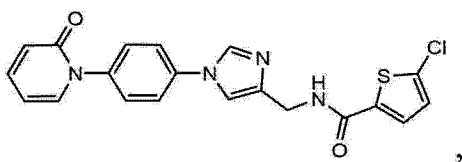
[0032] 图 8a 和 8b 提供化学式化合物的甲磺酸盐的结晶形式 B 的不同样品的 DSC 扫描结果。图 8a 中, 在约 209°C 的第二个峰可能是由于一水合物结晶熔化后的重结晶。

[0033] 图 9 提供化合物 I 的游离碱的 XRPD 图。

- [0034] 图 10a 提供化合物 I 的 1- 羟基 -2- 萘甲酸盐的结晶形式的 XRPD 图。
- [0035] 图 10b 提供在 GVS 前后化合物 I 的 1- 羟基 -2- 萘甲酸盐的结晶形式的 XRPD 图。
- [0036] 图 11 提供化合物 I 的 1- 羟基 -2- 萘甲酸盐的结晶形式的差示扫描量热法 (DSC) 的扫描结果。
- [0037] 图 12 提供化合物 I 的磷酸盐的结晶形式 1 的 XRPD 图。
- [0038] 图 13 提供化合物 I 的磷酸盐的结晶形式 2 的样品的 XRPD 图, 该样品不是特定的结晶, 其可能是磷酸盐的形式 2 有限的表示形式。
- [0039] 图 14 提供化合物 I 的磷酸盐的结晶形式 3 的 XRPD 图。
- [0040] 图 15 提供化合物 I 的硫氰酸盐的结晶形式的 XRPD 图。
- [0041] 图 16 提供化合物 I 的盐酸盐的结晶形式的 XRPD 图。
- [0042] 图 17 提供化合物 I 的马来酸盐的结晶形式的 XRPD 图。
- [0043] 图 18 提供化合物 I 的磷酸盐的结晶形式 3 的 TGA 分析。
- [0044] 图 19 提供化合物 I 的磷酸盐的结晶形式 3 的 DSC 分析。
- [0045] 图 20 提供化合物 I 的磷酸盐的结晶形式 3 的 GVS 等温线图。
- [0046] 图 21 提供化合物 I 的 1- 羟基 -2- 萘甲酸盐的结晶形式的 TGA 分析。
- [0047] 图 22 提供化合物 I 的 1- 羟基 -2- 萘甲酸盐的结晶形式的 GVS 等温线图。
- [0048] 图 23 提供化合物 I 的磷酸盐的结晶形式 2 的 TGA 分析。
- [0049] 图 24 提供化合物 I 的磷酸盐的结晶形式 2 的 DSC 分析。
- [0050] 图 25 提供化合物 I 的磷酸盐的结晶形式 2 的 GVS 等温线图。
- [0051] 图 26 提供化合物 I 的马来酸盐的结晶的 DSC 分析。
- [0052] 图 27 提供化合物 I 的马来酸盐的结晶的 GVS 分析。
- [0053] 图 28 提供化合物 I 的马来酸盐的结晶形式 A 的 GVS 分析。
- [0054] 图 29 提供化合物 I 的盐酸盐的结晶形式的 DSC 分析。
- [0055] 图 30 提供化合物 I 的盐酸盐的结晶形式的 GVS 分析。

具体实施方式

- [0056] 如本申请所使用, 除非另有说明, 否则将应用以下定义。
- [0057] 定义
- [0058] 如本说明书和权利要求书中所使用, 除非上下文另外明确说明, 否则单数形式“一个”、“一种”和“所述”包括复数形式。
- [0059] 如本申请中所使用, 术语“包括”意指组合物和方法包括所列举的要素, 但不排除其它要素。当用于定义组合物和方法时, “基本上由……组成”应指排除其它对组合具有任何本质意义的要素。例如, 基本上由本申请中所定义的要素组成的组合物不会排除其它不会实质影响请求保护的发明的基本和新的特性的要素。“由……组成”应指排除超过痕量的其它成分和所列举的实质性方法步骤。由这些过渡术语中每一个所定义的实施方案都在本发明的范围内。
- [0060] 术语“5- 氯 -N-((1-(4-(2- 氧代吡啶 -1(2H)- 基) 苯基) -1H- 咪唑 -4- 基) 甲基) 噻吩 -2- 甲酰胺”是指如下结构的化合物:
- [0061]



[0062] 其也指的是“化合物 I”。该化合物描述在美国专利 7,763,608 和 7,767,697 中。

[0063] “互变异构体”是指在一个质子的位置上不同的化合物的交替形式,诸如烯醇-酮和亚胺-烯胺互变异构体,或含有同时连接环-NH-部分和环=N-部分的环原子的杂芳基诸如吡唑基、咪唑基、苯并咪唑基、三唑基和四唑基的互变异构形式。例如,化合物 I 的盐的质子可以在分子的咪唑环的不同位置。除非另有说明,化合物 I 的盐包括由于该盐质子的位置导致的所有结构变化。

[0064] “患者”是指哺乳动物并且包括人和非人哺乳动物。

[0065] “无定形”是指包含化合物的组合物,该化合物不含有或含有极少量其结晶内容物,以至于不能通过 XRPD 或其它衍射技术产生可辨别的图像。例如,玻璃材料是一类无定形材料。无定形材料不含有真正的晶格,并且是玻璃状的、技术相似的非常粘稠的非结晶液体。玻璃可更好地描述为准固态的无定形材料。如本领域所知,无定形材料涉及准固态。可通过快速蒸出化合物溶液中的溶剂、或碾磨、磨粉或其它物理加压或研磨结晶态化合物来制备无定形态化合物。

[0066] “结晶”是指含有特定化合物或该化合物盐的物质,其可能是水合的和/或溶剂化的,且具有足够的结晶含量以通过 XRPD 或其它衍射技术显示出可辨别的衍射图。结晶的特征在于其结晶结构(X-射线衍射图)、其热特性(如由 DSC 和 TGA 所确定)、稳定性、溶解性等。X-射线衍射图以特征 $2\theta^\circ$ 峰形式呈现,并且根据多晶型的 X-射线衍射图的特征 $2\theta^\circ$ 峰,本领域的技术人员能够容易地识别化合物或盐的结晶形式。当两个 X-射线衍射图具有至少 4 个,优选至少 6、8 或 10 个 $2\theta^\circ$ 峰,或更优选所有峰,其未变化超过 ± 0.2 、 ± 0.1 、 ± 0.05 或 ± 0.02 度时,X-射线衍射图被认为是大体相同的。在一些实施方案中,特征峰具有 25% 或更大的相对强度。在一些实施方案中,特征峰具有 10% 或更大的相对强度。在一些实施方案中,特征峰具有 5% 或更大的相对强度。

[0067] 化合物或盐的结晶的特征在于包括本申请详细描述的下—个或多个性质:

[0068] • 其 X-射线粉末衍射图(XRPD);

[0069] • 其红外光谱(IR);

[0070] • 其差示扫描量热法(DSC);

[0071] • 其热重量分析(TGA);

[0072] • 其蒸汽吸附曲线,诸如重量蒸气吸附(GVS),和

[0073] • 晶体结构,诸如晶胞结构。

[0074] 在某些情况下,通过溶于溶剂或溶剂混合物或溶液的化合物的直接结晶或通过处于不同结晶状态的结晶互变而获得结晶材料,可能具有包含结晶化中使用的溶剂的结晶。该组合物可称为结晶溶剂化物。当溶剂为水时,该组合物可称为结晶水合物。此外,结晶化进行中统称为结晶条件的特定的溶剂系统和物理实施方案可能会导致具有对于该结晶条件唯一的物理和化学性质的结晶材料。这可能是由于晶体内的化合物之间的化学部分的定向和/或由于晶体材料中化合物的一种特定的多晶型或假多晶型形式的优势作

用所导致。使化合物沉淀和结晶的通常方法可用于制备本申请所述的各种多晶型或假多晶型。这些通常方法为合成有机化学和药物制剂领域的技术人员所熟知,并描述在,例如, J. March “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure”, 第 4 版 (New York: Wiley-InterScience, 1992) 和 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, A. Gennaro, ed., 第 21 版, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, Philadelphia, Pa, 2006。

[0075] “多晶型”或“多晶型形式”是指不同于另一结晶形式但共享相同化学式的物质的结晶形式。相同化合物的不同多晶型形式可对一种或多种物理性质具有影响,诸如稳定性、溶解性、熔点、堆积密度、流动性、生物利用度等。

[0076] “假多晶型”是指化合物的水合物或溶剂化物的结晶形式。与多晶型不同,假多晶型除晶格中结合的水或溶剂的量不同之外,其在化学性质上是一致的。取决于合成和/或结晶过程中使用的溶剂,一些化合物以不同化学计量的比例形成水合物(与水)或溶剂化物(与其它溶剂)。假多晶型可显示不同于多晶型中已知的物理性质如形态、稳定性、溶出速率和生物利用度。

[0077] 应理解为,当列举条件或产率的值时,该值可在诸如 $\pm 5\%$ 、 $\pm 1\%$ 和 $\pm 0.2\%$ 的合理范围内变化。相似地,当在数值的前面使用时,术语“约”表示该值可在诸如 $\pm 5\%$ 、 $\pm 1\%$ 和 $\pm 0.2\%$ 的合理范围内变化。当“约”用在 XRPD 的 $2\theta^\circ$ 峰的前面时,其表示 $2\theta^\circ$ 值可在 $\pm 0.2^\circ$ 、 $\pm 0.1^\circ$ 、 $\pm 0.05^\circ$ 、或 $\pm 0.02^\circ$ 度的范围内变化。

[0078] “治疗”表示对受试者中的疾病或病症的任何治疗,其包括:

[0079] • 预防或防止疾病或病症,也就是引起临床症状不发展;

[0080] • 抑制疾病或病症,也就是阻止或抑制临床症状的发展;和/或

[0081] • 缓解疾病或病症,也就是引起临床症状消退。

[0082] 如本申请所使用的“预防”是指对有这种需要的患者的预防性治疗。预防性治疗可通过对罹患疾病风险的受试者提供适当剂量的治疗剂从而大体上避免疾病发作来完成。

[0083] 本领域的技术人员应了解在人类医学中,由于一种或多种最终诱导事件可为未知的、潜伏的或直到所述事件发生之后患者仍未确认的,因此并非总是可能区分“预防”与“抑制”。因此,如本申请所使用的术语“预防”意欲作为“治疗”的要素以涵盖如本申请所定义的“预防”和“抑制”的两者。如本申请所使用的术语“保护”意在包括“预防”。

[0084] “治疗有效量”是指当向需此治疗的受试者给药时,足以实现治疗(如下所定义)的本发明的化合物的量。治疗有效量将视受试者和待治疗的病症、受试者的体重和年龄、疾病病症的严重性、选择的特定化合物、遵循的给药方案、给药时间、给药方式等而变化,其均易于由本技术领域的普通技术人员来确定。

[0085] “疾病病症”是指使用本发明的化合物、组合物和方法抵抗的疾病状态。

[0086] “血液样品”是指取自受试者的全血,或包括血浆或血清的血液的任何部分。

[0087] 盐、多晶型和假多晶型

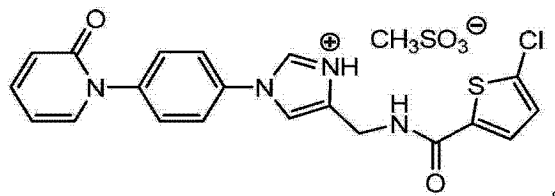
[0088] 一方面,本发明提供化合物 I 的盐、多晶型和假多晶型。形成几种化合物 I 的盐形式,其包括甲磺酸盐、磷酸盐、硫氰酸盐和 1-羟基-2-萘甲酸盐。然而,在试验条件下,化合物 I 不能与某些酸诸如谷氨酸和门冬氨酸形成盐。虽不应被任何理论所束缚,但设想这可能是由于化合物 I 的游离碱溶解性差所导致。进一步地,放大时未再现硫氰酸盐。

[0089] 在一个实施方案中,本发明提供化合物 I 的甲磺酸盐。甲磺酸盐可以无定形形式或结晶形式或无定形形式与结晶形式的混合物或几种多晶型和 / 或假多晶型形式的混合物的形式存在。在一些实施方案中,至少一部分盐以结晶形式存在。

[0090] “化合物 I 的甲磺酸盐”是指化合物 I 与甲磺酸 ($\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$) 之间以例如约 1 比 1 的当量比例形成的盐。

[0091] 在一些实施方案中,“化合物 I 的甲磺酸盐”为下式:

[0092]



[0093] 在一些实施方案中,提供化合物 I 的甲磺酸盐的结晶形式 A 或形式 B。给定化合物的结晶多晶型与含有以同样方式彼此结合的相同原子的化合物的任何其它结晶多晶型在化学性质上是一致的,但在结晶形式上不同。假多晶型除晶格中结合的水或溶剂的量不同之外,其在化学性质上是一致的。取决于合成和 / 或结晶过程中使用的溶剂,一些化合物以不同化学计量的比例形成水合物 (与水) 或溶剂化物 (与其它溶剂)。相同化合物的不同结晶形式可对一种或多种物理性质具有影响,诸如稳定性、溶解性、熔点、堆积密度、流动性、生物利用度等。

[0094] 化合物 I 的甲磺酸盐的形式 A 和形式 B 提供良好的稳定性、溶解性、熔点、堆积密度和流动性。结晶形式 A 具有极好的物理和化学稳定性并且具有比形式 B 更高的熔点。2009 年 12 月 17 日提交的美国临时专利申请 61/287,681 和 2010 年 12 月 16 日提交的美国专利申请 12/ (代理人案号 070545-2051),其题目均为“Xa 因子抑制剂的结晶形式”并均将其全文以引用的方式并入本申请中,其描述了化合物 I 的甲磺酸盐的另外结晶形式 C、D 和 E,其适用于其它用途。这些结晶形式中,形式 A 具有最高的熔点,其在制备适于药学应用的组合物时其可以提供更好的稳定性。

[0095] 多晶型和假多晶型的特征在于其结晶结构 (如由 X-射线衍射图 (XRPD) 所确定)、其热特性 (如由差示扫描量热法 (DSC) 和热重量分析 (TGA) 所确定)、稳定性、溶解性等。在一些实施方案中,化合物 I 的甲磺酸盐的形式 A 的特征在于如图 3a、3b 或 4 所示的 XRPD、如图 5 所示的 DSC 数据和 / 或图 28 所示的 GVS 分析。在一些实施方案中,化合物 I 的甲磺酸盐的形式 B 的特征在于如图 6 或 7 所示的 X-射线衍射图和如图 8a 或图 8b 所示的 DSC 数据。

[0096] 在一些实施方案中,化合物 I 的甲磺酸盐的结晶形式 A 显示具有至少四个选自列于下方表 9 的 $2-\theta$ ($2\theta^\circ$) 峰的 XRPD 图。在一些实施方案中,化合物 I 的甲磺酸盐的结晶形式 A 显示具有至少六个、八个或十个选自列于下方表 9 的 $2\theta^\circ$ 峰的 XRPD 图。在一些实施方案中,化合物 I 的甲磺酸盐的结晶形式 A 显示具有至少六个、八个或十个选自列于下方表 9 的 $2\theta^\circ$ 峰的 XRPD 图,其具有最高相对强度。在一些实施方案中,化合物 I 的甲磺酸盐的结晶形式 A 显示具有所有列于下方表 9 的特征 $2\theta^\circ$ 峰的 XRPD 图。在 40°C 、75% 相对湿度储存 6 个月后,化合物 I 的甲磺酸盐的结晶形式 A 在物理性质上是稳定的。

[0097] 在一些实施方案中,化合物 I 的甲磺酸盐的结晶形式是形式 A,其显示具有至少四

个、六个、八个或十个、或所有选自以下 $2\theta^\circ$ 峰的 XRPD 图：约 14.85、约 17.0、约 17.35、约 18.05、约 20.3、约 20.95、约 21.85、约 23.2、约 26.13、约 26.85 和约 31.75。在一些实施方案中，化合物 I 的甲磺酸盐的结晶形式是形式 A，其显示具有至少以下 $2\theta^\circ$ 峰的 XRPD 图：约 17.0、约 18.05、约 20.3、约 20.95、约 21.85、约 23.2、约 26.13、约 26.85 和约 31.75。在一些实施方案中，化合物 I 的甲磺酸盐的结晶形式是形式 A，其显示具有至少以下 $2\theta^\circ$ 峰的 XRPD 图：约 6.05、约 12.05、约 13.02、约 14.85、约 17.0、约 17.30、约 18.05、约 20.3、约 20.95、约 21.85、约 23.2、约 26.13、约 26.85、约 29.55 和约 31.75。在一些实施方案中，化合物 I 的甲磺酸盐的结晶形式是形式 A，其显示大体上如图 3 的 XRPD 图和 / 或大体上如图 5 的 DSC 图。在一些实施方案中，化合物 I 的甲磺酸盐的结晶形式是形式 A，其显示大体上如图 28 所示的 GVC 分析。

[0098] 在一些实施方案中，化合物 I 的甲磺酸盐的结晶形式 B 是水合物。在一些实施方案中，形式 B 显示具有至少四个选自列于下方表 10 的 $2\theta^\circ$ 峰的 XRPD 图。在一些实施方案中，化合物 I 的甲磺酸盐的结晶形式 B 显示具有至少六个、八个或十个选自列于下方表 10 的 $2\theta^\circ$ ($2\theta^\circ$) 峰的 XRPD 图。在一些实施方案中，化合物 I 的甲磺酸盐的结晶形式 B 显示具有至少六个、八个或十个选自列于下方表 10 的 $2\theta^\circ$ 峰的 XRPD 图，其具有最高相对强度。在一些实施方案中，化合物 I 的甲磺酸盐的结晶形式 B 显示具有列于下方表 10 的特征 $2\theta^\circ$ 峰的 XRPD 图。

[0099] 在一些实施方案中，化合物 I 的甲磺酸盐的结晶形式是形式 B，其显示具有至少四个、六个、八个或十个以下 $2\theta^\circ$ 峰的 XRPD 图：约 12.35、约 13.97、约 16.96、约 18.95、约 20.41、约 21.85、约 22.75、约 25.65、约 25.75 和约 26.65。在一些实施方案中，化合物 I 的甲磺酸盐的结晶形式是形式 B，其显示具有至少以下 $2\theta^\circ$ 峰的 XRPD 图：约 12.35、约 13.97、约 16.96、约 18.95、约 21.30、约 21.85、约 22.75、约 25.75 和约 26.65。在一些实施方案中，化合物 I 的甲磺酸盐的结晶形式是形式 B，其显示具有至少以下 $2\theta^\circ$ 峰的 XRPD 图：约 12.35、约 13.97、约 16.96、约 18.95、约 21.30、约 21.85、约 22.75、约 24.35、约 25.75 和约 26.65。在一些实施方案中，化合物 I 的甲磺酸盐的结晶形式是形式 B，其显示大体上如图 6 的 XRPD 图和 / 或大体上如图 8a 或 8b 的 DSC 图。

[0100] 本技术领域的技术人员将理解，峰高和相对强度依赖于许多实验条件，包括仪器类型、束流强度、采集时间的长度、样品的制备等。本申请提供的 $2\theta^\circ$ 峰可在 $\pm 0.22\theta^\circ$ 、 $\pm 0.12\theta^\circ$ 、 $\pm 0.052\theta^\circ$ 、或 $\pm 0.022\theta^\circ$ 的范围内变化。当两个 XRPD 图具有至少 4 个、至少 6 个、8 个或 10 个 $2\theta^\circ$ 峰，其在位置上和任选在强度上的变化不超过 $\pm 5\%$ 、或 $\pm 1\%$ 或 $\pm 0.2\%$ 时，XRPD 图被认为是大体相同的。在一个实施方案中，该 4、6、8、或 10 个峰是具有最高强度的那些峰。

[0101] 在一些实施方案中，化合物 I 的甲磺酸盐的结晶形式显示大体与图 5、8a 或 8b 中的 DSC 图相同的 DSC 图。当两个 DSC 图具有在位置上 ($^\circ\text{C}$) 和任选在强度上的变化不超过 $\pm 5\%$ 、或 $\pm 1\%$ 或 $\pm 0.2\%$ 的峰时，DSC 图被认为是大体相同的。

[0102] 一方面，本发明提供制备化合物 I 的甲磺酸盐的结晶形式 A 的方法，包括在包含甲基·乙基酮和任选四氢呋喃的溶剂中使化合物 I 的游离碱与至少一当量的甲磺酸混合。在一些实施方案中，该方法进一步包括加热该混合物至约 50°C 或 50°C 以上的温度和冷却至约 20°C 的温度。在一些实施方案中，该方法进一步包括回收结晶形式 A。

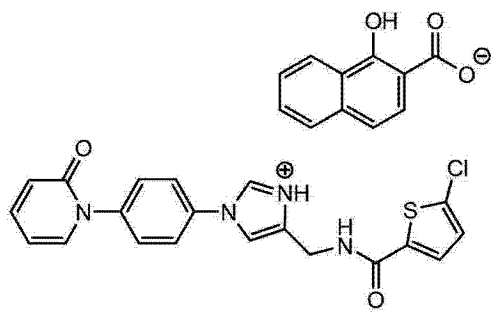
[0103] 一方面,本发明提供制备化合物 I 的甲磺酸盐的结晶形式 B 的方法,包括在包含丙酮和任选水的溶剂中使化合物 I 的甲磺酸盐重结晶。在一些实施方案中,该方法进一步包括加热该混合物至 50-60℃或 50-60℃以上的温度和冷却至约 20±5℃的温度。在一些实施方案中,该方法进一步包括回收结晶形式 B。

[0104] 另一方面,本发明提供化合物 I 的甲磺酸盐,其中至少一部分甲磺酸盐为结晶形式 A 和 / 或形式 B。在一些实施方案中,按重量计约 50% 或大于 50% 的化合物 I 的甲磺酸盐以多晶型形式 A 和 / 或 B 存在。在一些实施方案中,按重量计约 60% 或大于 60%、按重量计约 65% 或大于 65%、按重量计约 70% 或大于 70%、按重量计约 75% 或大于 75%、按重量计约 80% 或大于 80%、按重量计约 85% 或大于 85%、按重量计约 90% 或大于 90%、按重量计约 95% 或大于 95%、或按重量计约 99% 或大于 99% 的化合物 I 的甲磺酸盐以结晶形式 A 和 / 或 B 存在于组合物中。

[0105] 另一方面,本发明涉及化合物 I 的 1-羟基-2-萘甲酸盐。

[0106] 在一个实施方案中,化合物 I 的 1-羟基-2-萘甲酸盐为下式:

[0107]



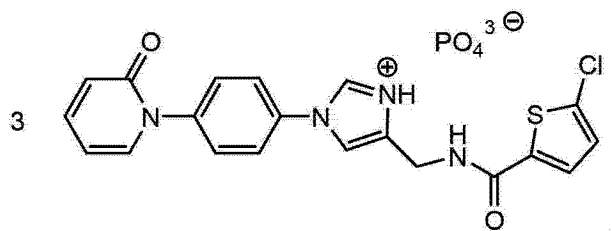
[0108] “化合物 I 的 1-羟基-2-萘甲酸盐”是指化合物 I 与 1-羟基-2-萘甲酸以例如约 1 比 1 的当量比例形成的盐。

[0109] 1-羟基-2-萘甲酸盐可以无定形形式或结晶形式或无定形形式与结晶形式的混合物或几种多晶型和 / 或假多晶型形式的混合物的形式存在。在一些实施方案中,化合物 I 的 1-羟基-2-萘甲酸盐的结晶形式显示具有至少四个、六个、八个或十个、或所有以下 2θ° 峰的 XRPD 图:约 4.3、约 6、约 8.45、约 9、约 10.5、约 12.5、约 15.0、约 15.7、约 17.4、约 18.45、约 24.3 和约 25.05。在一些实施方案中,至少一部分盐为结晶形式。在一些实施方案中,化合物 I 的 1-羟基-2-萘甲酸盐的结晶形式显示大体与图 10a 相同的 XRPD 图。图 10b 显示在 GVS 前后 XRPD 图的重叠,表明在潮湿暴露后化合物 I 的 1-羟基-2-萘甲酸盐的结晶形式大体上是稳定的。在一些实施方案中,化合物 I 的 1-羟基-2-萘甲酸盐的结晶形式显示与图 21、11 和 22 分别表示的 TGA、DSC 和 GVS 分析大体相同的 TGA、DSC 和 / 或 GVS 分析。

[0110] 另一方面,至少一部分化合物 I 的 1-羟基-2-萘甲酸盐为结晶形式。在一些实施方案中,按重量计约 50% 或大于 50% 的化合物 I 的 1-羟基-2-萘甲酸盐为结晶形式。在一些实施方案中,按重量计约 60% 或大于 60%、按重量计约 65% 或大于 65%、按重量计约 70% 或大于 70%、按重量计约 75% 或大于 75%、按重量计约 80% 或大于 80%、按重量计约 85% 或大于 85%、按重量计约 90% 或大于 90%、按重量计约 95% 或大于 95%、或按重量计约 99% 或大于 99% 的化合物 I 的 1-羟基-2-萘甲酸盐为结晶形式。

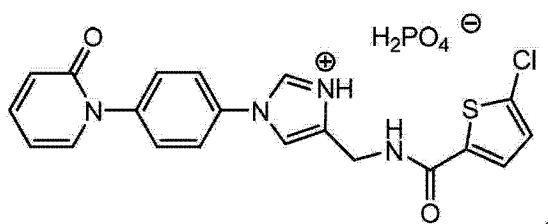
[0111] 另一方面,本发明提供化合物 I 的磷酸盐的结晶形式。在一些实施方案中,化合物 I 的磷酸盐为下式:

[0112]



[0113] 在一些实施方案中,化合物 I 的磷酸盐为下式:

[0114]



[0115] “化合物 I 的磷酸盐”是指化合物 I 与磷酸 (H_3PO_4) 以例如约 1 比 1 的当量比例形成的盐。

[0116] 磷酸盐可以无定形形式或结晶形式或无定形形式与结晶形式的混合物或几种多晶型和 / 或假多晶型形式的混合物的形式存在。在一些实施方案中,至少一部分盐为结晶形式。

[0117] 在一些实施方案中,化合物 I 的磷酸盐的结晶形式为形式 1,显示具有至少四个、六个、八个或十个、或所有以下 $2\theta^\circ$ 峰的 XRPD 图:约 5.4、约 6.5、约 9.5、约 14.7、约 15.6、约 16.8、约 17.9、约 19.2、约 22.2、约 22.8 和约 23.65。在一些实施方案中,化合物 I 的磷酸盐的结晶形式为形式 1,显示大体与图 12 相同的 XRPD 图。放大时,未再现形式 1。

[0118] 在一些实施方案中,化合物 I 的磷酸盐的结晶形式为形式 2,显示具有至少四个、六个、或所有以下 $2\theta^\circ$ 峰的 XRPD 图:约 6.5、约 8、约 8.8、约 11.0、约 14.5、约 17.3 和约 18.2。在一些实施方案中,化合物 I 的磷酸盐的结晶形式为形式 2,显示大体与图 13 相同的 XRPD 图。在一些实施方案中,化合物 I 的磷酸盐的结晶形式 2 显示与图 23、24 和 25 分别表示的 TGA、DSC 和 GVS 分析大体相同的 TGA、DSC 和 / 或 GVS 分析。

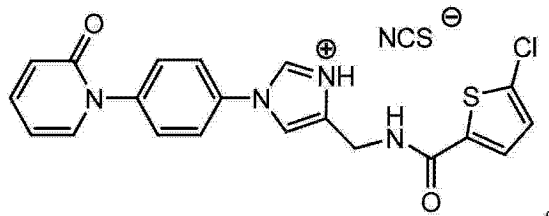
[0119] 在一些实施方案中,化合物 I 的磷酸盐的结晶形式为形式 3,显示具有至少四个、六个、八个或十个、或所有以下 $2\theta^\circ$ 峰的 XRPD 图:约 4、约 6.5、约 8.2、约 13.9、约 14.5、约 16、约 17.45、约 18.2、约 19.15、约 20.1、约 21.45、约 22.35、约 23.5、约 24.0、约 25.2、约 27.65 和约 28.25。在一些实施方案中,化合物 I 的磷酸盐的结晶形式为形式 3,显示大体与图 14 相同的 XRPD 图。在一些实施方案中,化合物 I 的磷酸盐的结晶形式 3 显示与图 18、19 和 20 分别表示的 TGA、DSC 和 GVS 分析大体相同的 TGA、DSC 和 / 或 GVS 分析。

[0120] 另一方面,本发明涉及化合物 I 的磷酸盐,其中至少一部分磷酸盐为结晶形式 1、2 和 / 或 3。在一些实施方案中,按重量计约 50% 或大于 50% 的化合物 I 的磷酸盐以多晶型形式 1、2 和 / 或 3 存在。在一些实施方案中,按重量计约 60% 或大于 60%、按重量计约 65% 或大于 65%、按重量计约 70% 或大于 70%、按重量计约 75% 或大于 75%、按重量计约 80% 或大于

80%、按重量计约 85% 或大于 85%、按重量计约 90% 或大于 90%、按重量计约 95% 或大于 95%、或按重量计约 99% 或大于 99% 的化合物 I 的磷酸盐以结晶形式 1、2 和 / 或 3 存在于组合物中。

[0121] 在另一实施方案中, 化合物 I 的硫氰酸盐为下式:

[0122]



[0123] “化合物 I 的硫氰酸盐”涉及化合物 I 与硫氰酸 (NCSH) 以例如约 1 比 1 的当量比例形成的盐。

[0124] 在另一实施方案中, 本发明提供化合物 I 的硫氰酸盐。硫氰酸盐可以无定形形式或结晶形式或无定形形式与结晶形式的混合物或几种多晶型形式的混合物的形式存在。在一些实施方案中, 化合物 I 的硫氰酸盐的结晶形式显示具有至少四个、六个、八个或十个、或所有以下 $2\theta^\circ$ 峰的 XRPD 图: 约 5.0、约 10.5、约 11.8、约 13.5、约 14.0、约 17.45、约 18.3、约 21.95、约 23.0、约 24.5、约 25.0、约 26.2、约 28.5 和约 29.0。在一些实施方案中, 至少一部分盐为结晶形式。在一些实施方案中, 化合物 I 的硫氰酸盐的结晶形式显示大体与图 15 相同的 XRPD 图。

[0125] 另一方面, 至少一部分化合物 I 的硫氰酸盐为结晶形式。在一些实施方案中, 按重量计约 50% 或大于 50% 的化合物 I 的硫氰酸盐为结晶形式。在一些实施方案中, 按重量计约 60% 或大于 60%、按重量计约 65% 或大于 65%、按重量计约 70% 或大于 70%、按重量计约 75% 或大于 75%、按重量计约 80% 或大于 80%、按重量计约 85% 或大于 85%、按重量计约 90% 或大于 90%、按重量计约 95% 或大于 95%、或按重量计约 99% 或大于 99% 的化合物 I 的硫氰酸盐为结晶形式。

[0126] 在另一实施方案中, 本发明提供化合物 I 的马来酸盐的结晶形式。在一些实施方案中, 化合物 I 的马来酸盐的结晶形式显示大体与图 17 相同的 XRPD 图。在一些实施方案中, 化合物 I 的马来酸盐的结晶形式显示与图 26 和 27 分别表示的 DSC 和 GVS 分析大体相同的 DSC 和 / 或 GVS 分析。

[0127] 另一方面, 至少一部分化合物 I 的马来酸盐为结晶形式。在一些实施方案中, 按重量计约 50% 或大于 50% 的化合物 I 的马来酸盐为结晶形式。在一些实施方案中, 按重量计约 60% 或大于 60%、按重量计约 65% 或大于 65%、按重量计约 70% 或大于 70%、按重量计约 75% 或大于 75%、按重量计约 80% 或大于 80%、按重量计约 85% 或大于 85%、按重量计约 90% 或大于 90%、按重量计约 95% 或大于 95%、或按重量计约 99% 或大于 99% 的化合物 I 的马来酸盐为结晶形式。

[0128] 在另一实施方案中, 本发明提供化合物 I 的盐酸盐的结晶形式。在一些实施方案中, 化合物 I 的盐酸盐的结晶形式显示大体与图 16 相同的 XRPD 图。在一些实施方案中, 化合物 I 的盐酸盐的结晶形式显示与图 29 和 30 分别表示的 DSC 和 GVS 分析大体相同的 DSC 和 / 或 GVS 分析。

[0129] 另一方面,至少一部分化合物 I 的盐酸盐为结晶形式。在一些实施方案中,按重量计约 50% 或大于 50% 的化合物 I 的盐酸盐为结晶形式。在一些实施方案中,按重量计约 60% 或大于 60%、按重量计约 65% 或大于 65%、按重量计约 70% 或大于 70%、按重量计约 75% 或大于 75%、按重量计约 80% 或大于 80%、按重量计约 85% 或大于 85%、按重量计约 90% 或大于 90%、按重量计约 95% 或大于 95%、或按重量计约 99% 或大于 99% 的化合物 I 的盐酸盐为结晶形式。

[0130] 本发明的盐形式的鉴定也能通过核磁共振 (NMR)、傅里叶变换红外光谱 (FTIR) 和质谱 (MS) 确认。纯度和含水量能分别通过反相高效液相色谱 (HPLC) 和卡尔-费歇尔 (Karl Fischer) 滴定法确定。残留溶剂含量能通过气相色谱 (GC) 确定。以下为可用于确定本发明的盐或结晶形式的鉴定、纯度和性质的某些分析方法。这些分析方法的示例性操作描述于下方的实施例 10 中。

[0131] ■ 质子 NMR,

[0132] ■ FTIR,

[0133] ■ 质谱,

[0134] ■ 用于甲磺酸盐含量的 HPLC,

[0135] ■ 根据相对物质确定纯度,

[0136] ■ 用于含水量的卡尔-费歇尔滴定法,

[0137] ■ 痕量金属和硅分析 (感应耦合等离子体 (ICP) 法),

[0138] ■ 通过用于碳、氢、氮的燃烧,通过用于硫的比色滴定和通过用于氯的离子色谱的元素分析,

[0139] ■ 用于残留溶剂的 GC。

[0140] 许多方法适用于制备上述盐且为本领域的技术人员所知。举例来说,化合物 I 与一或多摩尔当量的所需酸诸如盐酸、马来酸、硫氰酸、1- 羟基 -2- 萘甲酸盐、甲磺酸或磷酸在盐不可溶的溶剂或溶剂混合物中、或在例如水的溶剂中反应,之后通过蒸发、蒸馏或冷冻干燥除去溶剂。可替换地,可使化合物 I 经过离子交换树脂以形成所需盐或可利用相同的通用方法将产物的一种盐形式转化为另一种盐形式。本申请提供的结晶形式可通过将化合物 I 的盐直接结晶获得或通过将化合物 I 的盐结晶然后从另一种结晶形式或从无定形物互变获得。示例性步骤在实施例中提供。

[0141] 治疗方法

[0142] 化合物 I 的盐或化合物 I 的盐的结晶形式可用于预防或治疗哺乳动物的以不良血栓形成为特征的病症。在一些实施方案中,向需要该治疗的哺乳动物给予治疗有效量的化合物 I 的盐或该盐的结晶形式。化合物 I 的盐或该盐的结晶形式可单独使用或与药用赋形剂结合使用以预防以不良血栓形成为特征的病症的发作。预防性治疗可通过降低医药治疗和其相关精神和体力消耗以及由于避免患者的长期治疗而引起的直接金钱节省而对处于疾病风险中的患者提供实质性益处。对于未能足够早地检测到病症以预防其发作的患者而言,可通过本发明制备的化合物或盐例如化合物 I 的盐可单独使用或与药用赋形剂结合使用来治疗病症。

[0143] 化合物 I 的特征在于其抑制血栓形成的能力,同时对凝固参数、血小板和血小板功能的典型量度具有可接受的影响且伴有可接受程度的与其使用相关的出血并发症。以不

良血栓形成成为特征的病症可包括涉及动脉和静脉脉管系统的那些病症。

[0144] 关于冠状动脉脉管系统,异常血栓形成的特征在于已确认的动脉粥样硬化斑的破裂,其为急性心肌梗塞和不稳定性心绞痛的主要病因,且其特征也在于因溶血栓疗法或经皮冠状动脉腔内成形术(PTCA)造成的阻塞性冠状动脉血栓形成。

[0145] 关于静脉脉管系统,异常血栓形成的特征在于通常在静脉血管系统中罹患血栓形成而导致流向感染肢的血流减少且倾向于肺栓塞的下肢或腹部区域经历大手术的患者中所观察到的病症。异常血栓形成的另一特征在于弥散性血管内凝血病,其通常在脓毒性休克、某些病毒感染和癌症、其中存在凝血因子和全身凝血的快速消耗从而导致在整个微血管系统中形成危急生命的血栓块从而导致大面积器官衰竭的病症期间发生在两种血管系统中。

[0146] 认为如本申请披露的选择和使用的本发明化合物 I 的盐或化合物 I 的盐的结晶形式适用于预防或治疗以不良血栓形成成为特征的病症,诸如 (a) 治疗或预防任何血栓形成介导的急性冠状动脉综合征,包括心肌梗塞、不稳定性心绞痛、顽固性心绞痛、溶血栓疗法后或冠状动脉血管成形术后发生的阻塞性冠状动脉血栓, (b) 治疗或预防任何血栓形成介导的脑血管综合征,包括栓塞中风、血栓形成中风或短暂性缺血性发作, (c) 治疗或预防任何发生在静脉系统中的血栓形成性综合征,包括自发发生或在恶性肿瘤、手术或外伤的情况下发生的深度静脉血栓形成或肺栓塞, (d) 治疗或预防任何凝血病,包括弥散性血管内凝血(包括脓毒性休克或其它感染、手术、妊娠、外伤或恶性肿瘤的情况且无论是否与多器官衰竭相关)、血栓形成血小板减少性紫癜、血栓闭塞性血管炎或与肝素诱发性血小板减少相关的血栓形成疾病, (e) 治疗或预防与体外循环(例如肾透析、心肺旁路或其它加氧程序、去血浆法)相关的血栓形成并发症, (f) 治疗或预防与仪器(例如心脏或其它血管内导管插入、主动脉内球囊泵、冠状动脉支架或心瓣膜)相关的血栓形成并发症,和 (g) 与假体装置的装配相关的那些病症。

[0147] 在一些实施方案中,化合物 I 的盐和结晶形式适用于治疗血栓形成和与血栓形成有关的病症。因此,预防或治疗哺乳动物的以不良血栓形成成为特征的病症的方法包含向哺乳动物给予治疗有效量的本发明的化合物 I 的盐或该盐的结晶形式。化合物 I 的盐或结晶形式适用于治疗不良血栓形成和/或相关病症,包括但不限于急性冠状动脉综合征、心肌梗塞、不稳定性心绞痛、顽固性心绞痛、溶血栓疗法后或冠状动脉血管成形术后发生的阻塞性冠状动脉血栓、血栓形成介导的脑血管综合征、栓塞中风、血栓形成中风、短暂性缺血性发作、静脉血栓形成、深度静脉血栓形成、肺栓塞、凝血病、弥散性血管内凝血、血栓形成血小板减少性紫癜、血栓闭塞性血管炎、与肝素诱发性血小板减少相关的血栓形成疾病、与体外循环相关的血栓形成并发症、与仪器相关的血栓形成并发症、与假肢器官匹配相关的血栓形成并发症、由溶血栓疗法或经皮冠状动脉成形术产生的阻塞性冠状动脉血栓形成、静脉血管系统中的血栓形成、弥散性血管内凝血病、其中存在凝血因子和全身凝血的快速消耗从而导致在整个微血管系统中形成危急生命的血栓块从而导致大面积器官衰竭的病症、出血性中风、肾透析、血液加氧和心导管插入。

[0148] 在一些实施方案中,病症选自栓塞中风、血栓形成中风、静脉血栓形成、深度静脉血栓形成、急性冠状动脉综合征和心肌梗塞。

[0149] 在一些实施方案中,化合物 I 的盐和结晶形式适用于:心房颤动患者的中风的预

防；医学患者的血栓形成的预防；深度静脉血栓形成的预防和治疗；急性冠状动脉综合征患者的动脉血栓形成的预防；和/或具有前述事件的患者的心肌梗塞、中风或其它血栓形成事件的二级预防。

[0150] 每当需要抑制血液凝固以防止所储存的全血凝固和防止其它供测试或储存的生物样品凝固时，也可使用本发明的化合物 I 的盐或化合物 I 的盐的结晶形式。因此，可将本发明的凝固抑制剂加入储存的全血和任何介质中或与之接触，所述任何介质含有或怀疑含有血浆凝血因子且其中例如当使哺乳动物的血液与选自血管移植物、支架、矫形外科假体、心脏假体和体外循环系统的物质接触时，希望血液凝固得到抑制。

[0151] 除适用于人类治疗外，化合物 I 的盐或化合物 I 的盐的结晶形式还适用于伴侣动物、外来动物和农场动物包括哺乳动物、啮齿动物等的兽医治疗。更优选的动物包括马、犬和猫。

[0152] 药物组合物与给药

[0153] 包含本申请所述的化合物 I 的盐或化合物 I 的盐的结晶形式的药物组合物可用于预防或治疗罹患疾病病症的受试者，其中所述病症以不良血栓形成为特征。在一些实施方案中，所述药物组合物包含药用载体和治疗有效量的化合物 I 的马来酸盐、磷酸盐、1-羟基-2-萘甲酸盐或硫氰酸盐，任选以结晶多晶型形式存在。

[0154] 在血栓形成病症的处理中，化合物 I 的盐或化合物 I 的盐的结晶形式可以诸如用于口服的片剂、胶囊剂、锭剂或酞剂，栓剂、无菌溶液剂或混悬剂或可注射给药等的组合物形式利用或并入成形制品中。可向需要治疗的受试者（通常为哺乳动物）给予将提供最佳功效的剂量的本发明化合物 I 的盐或化合物 I 的盐的结晶形式。给药的剂量和方法将随受试者而变化且取决于诸如以下的因素：所治疗的哺乳动物的类型、其性别、体重、饮食、并用药物、总体临床病症、所使用的特定化合物、使用这些盐或结晶形式的特定用途以及医学领域的技术人员将认识到的其它因素。

[0155] 可并入片剂、胶囊剂、锭剂等的典型辅料是粘合剂诸如阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶，和赋形剂诸如微晶纤维素，崩解剂如玉米淀粉或海藻酸，润滑剂诸如硬脂酸镁，甜味剂诸如蔗糖或乳糖，或调味剂。可根据常规医药实践配制注射用无菌组合物。

[0156] 适用于本发明的胶囊剂可利用诸如 Stroud 等人的美国专利 5,735,105 中所述的常规和已知包封技术制备。胶囊一般为通常圆柱形的中空壳，其具有足够的直径和长度以使得将含有适当剂量活性剂的药物组合物装配到胶囊中。胶囊的内部可包括增塑剂、明胶、变性淀粉、树胶、角叉菜胶和其混合物。本领域的技术人员应了解哪些组合物是合适的。

[0157] 除活性剂以外，用于本发明的片剂可包含填充剂、粘合剂、压缩剂、润滑剂、崩解剂、着色剂、水、滑石和本领域的技术人员公认的其它元素。片剂可为在核心处具有单层的均一片剂，或具有多层以实现优选释放分布。在一些情况下，本发明的片剂可经诸如肠溶衣来包衣。本领域的技术人员应了解其它赋形剂也适用于本发明的片剂。

[0158] 适用于本发明的锭剂包括适量的活性剂以及任何填充剂、粘合剂、崩解剂、溶剂、增溶剂、甜味剂、着色剂和本领域的技术人员视为必需的任何其它成分。本发明的锭剂经设计为当与患者口腔接触时即溶解并释放活性剂。本领域的技术人员应了解其它递送方法也适用于本发明。

[0159] 本发明的盐的制剂是通过将具有所需纯度的化合物与生理学上可接受的载体、

赋形剂、稳定剂等混合来制备以供储存或给药且可以缓释或定时释放制剂来提供。用于治疗用途的可接受的载体或稀释剂在医药领域中众所周知且描述于例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro 编, 1985)。这些物质在所使用的剂量和浓度对接受者来说是无毒的且包括缓冲剂诸如磷酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐和其它有机酸盐; 抗氧化剂诸如抗坏血酸; 低分子量(小于约 10 个残基) 肽诸如聚精氨酸; 蛋白质诸如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白; 亲水聚合物诸如聚乙烯吡咯烷酮; 氨基酸诸如甘氨酸、谷氨酸、天冬氨酸或精氨酸; 单糖、二糖和其它碳水化合物包括纤维素或其衍生物、葡萄糖、甘露糖或糊精; 螯合剂诸如 EDTA; 糖醇诸如甘露醇或山梨醇; 抗衡离子诸如钠; 和 / 或非离子型表面活性剂诸如吐温 (Tween)、普郎尼克 (Pluronic) 或聚乙二醇。

[0160] 用于治疗性给药的本发明的化合物 I 的盐或化合物 I 的盐的结晶形式的剂型可以是无菌的。无菌性易于通过经诸如 0.2 微米膜的无菌膜过滤或由其它常规方法实现。制剂通常将以冻干形式或作为水溶液储存。本发明制剂的 pH 值通常将介于 3 与 11 之间、更优选 5 到 9 且最优选 7 到 8 之间。应了解使用某些前述赋形剂、载体或稳定剂将导致环状多肽盐的形成。给药途径可以是诸如静脉内(推注和 / 或输注)、皮下、肌内、经结肠、经直肠、经鼻或腹膜内注射, 或使用诸如栓剂、植入小片或小筒、气雾剂、口服剂型(诸如片剂、胶囊剂和锭剂) 和局部制剂(诸如软膏剂、滴剂和皮肤贴剂) 的各种剂型。理想的是将本发明的无菌物并入诸如植入剂的成形制品中, 这些植入剂可使用诸如生物可降解聚合物或合成硅酮(例如硅橡胶 (Silastic)、硅酮橡胶或其它市售聚合物) 的惰性物质。

[0161] 本发明的化合物 I 的盐或盐的结晶形式也可以脂质体递送系统诸如单层小囊泡、单层大囊泡和多层囊泡的形式给药。脂质体可由各种脂质诸如胆固醇、硬脂酰胺或磷脂酰胆碱形成。

[0162] 本发明的化合物 I 的盐或盐的结晶形式也可通过使用与盐分子偶联的抗体、抗体片段、生长因子、激素或其它靶标部分来递送。本发明的化合物 I 的盐或盐的结晶形式也可与作为靶标药物载体的合适聚合物偶联。这些聚合物可包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚合物、聚羟基-丙基-甲基丙烯酸酯-苯酚、聚羟基乙基-天冬酰胺-苯酚或聚氧化乙烯-经棕榈酰基残基取代的聚赖氨酸。此外, 本发明的盐或结晶形式可与适用于实现药物控释的一类生物可降解聚合物偶联, 例如聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸与聚乙醇酸的共聚合物、聚 ϵ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶的交联或两亲嵌段共聚合物。聚合物和半渗透性聚合物基质可形成诸如阀门、支架、管、假体等成形制品。

[0163] 在一些实施方案中, 药物组合物包含药用载体和化合物 I 的甲磺酸盐、磷酸盐、1-羟基-2-萘甲酸盐或硫氰酸盐或其结晶形式, 其中药物组合物为固体形式或在液体赋形剂中的混悬液并且化合物 I 的盐或该盐的结晶形式提供改善的热和 / 或水解稳定性、操作性、纯度, 其提供改善的效率和 / 或安全分布。

[0164] 在一些实施方案中, 药物组合物包含药用载体并通过化合物 I 的盐或该盐的结晶形式制备, 其中药物组合物为液体溶液形式并且化合物 I 的盐或结晶形式提供改善的热和水解稳定性、操作性、纯度和溶解性, 其提供改善的效率和 / 或安全分布。举例来说, 可能需要将活性化合物溶解或悬浮于诸如油或合成脂肪媒介物(如油酸乙酯) 的媒介物中或脂质体中来制备化合物 I 的盐和结晶形式的液体制剂。可根据公认医药实践并入缓冲剂、防腐剂、抗氧化剂等。

[0165] 通常将治疗性化合物液体制剂放入具有无菌存取口的容器中,例如具有可由皮下注射针穿孔的塞子的静脉内溶液袋或小瓶。

[0166] 通常将约 0.5 至 500mg 化合物 I 的盐或盐的结晶形式与如可接受的医药实践所需的生理学上可接受的媒介物、载体、赋形剂、粘合剂、防腐剂、稳定剂、染料、香料等复合。这些组合物中活性成分的量为使获得指示范围内的合适剂量。

[0167] 预期化合物 I 的典型剂量将在约 0.001mg/kg 到约 1000mg/kg、优选约 0.01mg/kg 到约 100mg/kg 且更优选约 0.10mg/kg 到约 20mg/kg 范围内。有利的是,本发明的盐或结晶形式可每日给予多次,且其它给药方案也可适用。

[0168] 治疗有效剂量可由体外或体内方法确定。治疗有效剂量的范围将受给药途径、治疗目标和患者的病症影响。对于通过皮下注射,可假定剂量被递送到体液中。对于其它给药途径,吸收效率可能需要由药理学中众所周知的方法针对每种盐或结晶形式来个别确定。因此,可能有必要由治疗专家根据需要滴定剂量和更改给药途径来获得最佳治疗效果。有效剂量水平,即实现所需结果所必需的剂量水平的确定将由本领域的技术人员容易地确定。化合物 I 的施用通常以较低剂量水平开始,其中不断增加剂量水平直到实现想要的效果。

[0169] 实施例

[0170] 除非另作说明,否则整个说明书中所使用的缩写具有以下含义:

[0171] A%= 总面积百分比

[0172] mA= 毫安

[0173] aq. = 含水

[0174] AUC= 曲线下面积

[0175] $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ = 甲磺酸

[0176] cm= 厘米

[0177] CuI= 碘化亚铜(I)

[0178] d= 双重峰

[0179] deg= 度

[0180] DIPEA= 二异丙基乙胺

[0181] DMSO= 二甲基亚砷

[0182] DSC= 差示扫描量热

[0183] EDTA= 乙二胺四乙酸

[0184] eq. or= 当量

[0185] equiv

[0186] Et_3SiH = 三乙基硅烷

[0187] EtOAc= 乙酸乙酯

[0188] EtOH= 乙醇

[0189] g= 克

[0190] H_2SO_4 = 硫酸

[0191] HPLC= 高效液相色谱法

[0192] hr= 小时

- [0193] Hz= 赫兹
- [0194] FTIR= 傅里叶变换红外
- [0195] IC= 离子色谱法
- [0196] ICP= 感应耦合等离子体
- [0197] IPA= 异丙醇
- [0198] IR= 红外
- [0199] J= 偶合常数
- [0200] K_2CO_3 = 碳酸钾
- [0201] kg= 千克
- [0202] L= 升
- [0203] LOD= 检测极限
- [0204] M= 摩尔浓度
- [0205] m= 多重峰
- [0206] Me= 甲基
- [0207] MeCN= 乙腈
- [0208] MEK= 甲基·乙基酮
- [0209] MeO= 甲氧基
- [0210] MeOH= 甲醇
- [0211] MeTHF= 甲基四氢呋喃
- [0212] mg= 毫克
- [0213] min.= 分钟
- [0214] mL= 毫升
- [0215] mm= 毫米
- [0216] mmHg= 毫米汞柱
- [0217] MTBE= 甲基叔丁基醚
- [0218] N= 当量浓度
- [0219] Na_2SO_4 = 硫酸钠
- [0220] NH_3 = 氨
- [0221] nM= 纳摩尔浓度
- [0222] NMR= 核磁共振
- [0223] PhMe= 甲苯
- [0224] ppm= 百万分之一
- [0225] RH= 相对湿度
- [0226] rpm= 每分钟转数
- [0227] r. t.= 室温
- [0228] s= 单峰
- [0229] TGA= 热重量分析
- [0230] TDS= 总溶解固体
- [0231] TFA= 三氟乙酸

[0232] THF= 四氢呋喃

[0233] Wt= 重量

[0234] μ M= 微摩尔浓度

[0235] 2009 年 12 月 17 日提交的美国临时专利申请 61/287,679 和 2010 年 12 月 16 日提交的美国专利申请 12/970,531, 题目均为“制备 Xa 因子抑制剂和其盐的方法”, 以及美国专利 7,763,608, 其描述制备化合物 I 的步骤, 其均将全文以引用的方式并入本申请中。

[0236] 实施例 1: 化合物 C 的制备

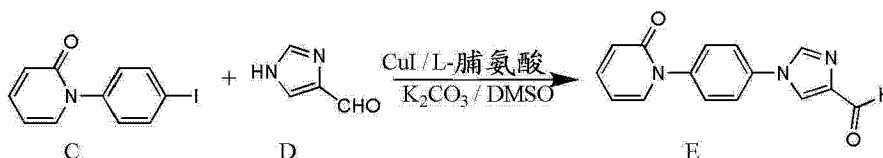
[0237]



[0238] 将固体 1,4-二碘苯 B (121.1kg, 0.367mol) 加入到含有 DMSO 的 200 加仑反应器中, 然后加入 2-羟基吡啶 A (35kg, 0.368mol)、 K_2CO_3 (123kg, 4.8 当量) 和 CuI (7.3kg, 0.1 当量)。将混合物加热至 $120 \pm 5^\circ\text{C}$ 且保持 3 小时。用 HPLC 监测反应完成。冷却后用水和乙酸乙酯 (EtOAc) 淬灭反应混合物。用盐水洗涤有机层, 然后经 Na_2SO_4 干燥。过滤后, 在 85°C 浓缩 EtOAc 层, 然后加入庚烷。然后将淤浆冷却至 20°C 且保持 1 小时, 并通过干净且干燥的离心机进行分离。收集产物, 在 35°C 、约 28mmHg 干燥 16 小时。回收化合物 C (55.1kg, 50% 的收率), AUC 纯度为 85.9%。

[0239] 实施例 2: 化合物 E 的制备

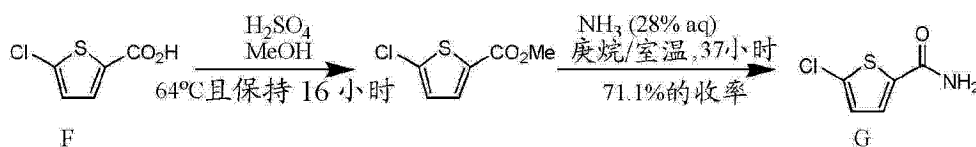
[0240]



[0241] 在 DMSO (253kg) 中使 CuI (2.95kg, 0.20 当量) 和 L-脯氨酸 (1.88kg, 0.20 当量) 混合 15 分钟。向其中加入化合物 C (24kg, 1.0 当量)、 K_2CO_3 (22.8kg, 4.1 当量) 和 4-甲酰基咪唑 D (8.30kg, 1.07 当量)。然后将反应混合物加热至 $120 \pm 5^\circ\text{C}$ 且保持 3.5 小时。HPLC 分析证实反应已完成, 将混合物冷却至 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 。用水 (40 体积) 和二氯甲烷 (DCM) (20 体积) 稀释反应混合物, 搅拌 1 小时, 并离心。然后, 为除去不溶性杂质, 将离心的滤液通过配备有 1 微米滤纸的压力机 (press) 进行抛光过滤。分离各层, 将有机层用 Na_2SO_4 干燥, 然后过滤。常压蒸馏有机滤液以减少容积, 加入乙酸乙酯, 继续蒸馏至内部温度约为 72°C 。将产物淤浆冷却至约 20°C 且保持 2 小时, 分离醛中间化合物 E (6.5kg, 30.4% 的收率)。

[0242] 实施例 3: 化合物 G 的制备

[0243]

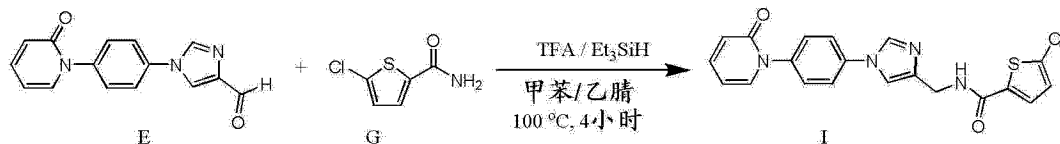


[0244] 在氮气条件下, 将甲醇 (135kg)、5-氯噻吩-2-羧酸 F (12kg, 73.81mol, 1.0 当量) 和硫酸 (6.7kg, 68.31mol) 加入到 200 加仑反应器中。将内容物温热至回流 (64°C) 且保持 16 小时, 用 HPLC 监测反应的完成。将反应器冷却至 40°C , 在 $<50^\circ\text{C}$ 将混合物真空蒸馏成油状

物。将获得的甲酯冷却至 20℃,并将氢氧化铵 (157kg, 2586mol, 35.2 当量) 和庚烷 (10kg) 一起加入到反应器中。在环境温度,反应器内容物混合 36 小时。根据甲酯中间体的消失,用 HPLC 监测反应的完成。将析出的固体离心,然后依次用水和庚烷洗涤。在 45℃,将分离出的固体干燥 14 小时获得化合物 G (8.42kg, 77.1% 的收率)。

[0245] 实施例 4: 化合物 I 的制备

[0246]



[0247] 将甲苯 (202.4kg)、1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-甲醛 (化合物 E, 11.7kg, 1.0 当量) 和 2-酰氨基-5-氯噻吩 (化合物 G, 7.8kg, 1.09 当量) 加入到氮气惰化的 200 加仑反应器中。将内容物混合在一起且保持 15 分钟,然后加入三乙基甲硅烷 (Et_3SiH) (15.3kg, 3.0 当量) 和三氟乙酸 (15.3kg, 3.0 当量)。在 $100 \pm 5^\circ\text{C}$, 将反应混合物加热 4 小时,用 HPLC 分析监测反应。当化合物 E 少于 1% 时,反应完成。将反应混合物冷却至 $40 \pm 5^\circ\text{C}$,加入乙腈 (139.2kg),将反应进一步冷却至 $15 \pm 5^\circ\text{C}$ 。当维持温度在约 35°C 或低于 35°C 时,在 15 分钟内加入二异丙基乙胺 (DIPEA) (18.7kg, 3.3 当量)。在 20°C ,搅拌反应内容物 1 小时,离心分离固体化合物 I。在 45°C 、28mmHg,将收集的化合物 I 的游离碱真空干燥 32 小时。收集褐色固体化合物 I (10.89kg, 60.2% 的收率)。HPLC 记录纯度 (面积 %) 为 :93.5%。通过红外 (IR) 光谱确认结构。

[0248] 实施例 5: 化合物 I 的盐的初步筛选

[0249] 在化合物 I 的盐生成筛选中,研究了在五种溶剂中的五种酸。由于化合物 I 游离碱在一系列有机溶剂中的溶解度低,因此盐的生成以淤浆的形式来实现。用溶剂 (500 μL) 处理化合物 I 游离碱 (20mg, 48 μmol),然后加入表 1 所示的酸 (1.1 当量的溶液 (处于溶剂中) 或固体),将反应混合物置于成熟室中 16 小时。详细条件和结果列于表 2 和 3 中。

[0250] 基于 XRPD 结果所证实的结晶固体,鉴定了硫氰酸盐的一种固体形式、磷酸盐的三种固体形式和 1-羟基-2-萘甲酸盐的一种固体形式。如下所示,在反应条件下,谷氨酸和天冬氨酸反应始终返回游离碱。考虑到其归因于游离碱和游离酸均具有低的溶解度。离子色谱法和 ICP 分析可用于对现存无机阴离子的化学计量以及已形成盐的进一步称重的定量分析。

[0251] 表 1. 在初步筛选中使用的溶剂和酸的系列

[0252]

实施例	酸	溶剂	对溶剂的加入的观察	对酸的加入的观察
1-1	硫氰酸, 1M, 水中	IPA	混悬液	混悬液
1-2	L-天冬氨酸, 固体	IPA	混悬液	混悬液
1-3	磷酸, 1M, THF 中	IPA	混悬液	混悬液
1-4	L-谷氨酸, 固体	IPA	混悬液	混悬液
1-5	1-羟基-2-萘甲酸, 1M, THF 中	IPA	混悬液	混悬液
1-6	硫氰酸, 1M, H ₂ O 中	2-MeTHF	混悬液	混悬液
1-7	L-天冬氨酸, 固体	2-MeTHF	混悬液	混悬液
1-8	磷酸, 1M, THF 中	2-MeTHF	混悬液	混悬液
1-9	L-谷氨酸, 固体	2-MeTHF	混悬液	混悬液
1-10	1-羟基-2-萘甲酸, 1M, THF 中	2-MeTHF	混悬液	混悬液
1-11	硫氰酸, 1M, H ₂ O 中	PhMe	混悬液	混悬液
1-12	L-天冬氨酸, 固体	PhMe	混悬液	混悬液

[0253]

实施例	酸	溶剂	对溶剂的加入的观察	对酸的加入的观察
1-13	磷酸, 1M, THF 中	PhMe	混悬液	混悬液
1-14	L-谷氨酸, 固体	PhMe	混悬液	混悬液
1-15	1-羟基-2-萘甲酸, 1M, THF 中	PhMe	混悬液	混悬液
1-16	硫氰酸, 1M, H ₂ O 中	MEK	混悬液	混悬液
1-17	L-天冬氨酸, 固体	MEK	混悬液	混悬液
1-18	磷酸, 1M, THF 中	MEK	混悬液	混悬液
1-19	L-谷氨酸, 固体	MEK	混悬液	混悬液
1-20	1-羟基-2-萘甲酸, 1M, THF 中	MEK	混悬液	混悬液
1-21	硫氰酸, 1M, H ₂ O 中	MeCN	混悬液	混悬液
1-22	L-天冬氨酸, 固体	MeCN	混悬液	混悬液
1-23	磷酸, 1M, THF 中	MeCN	混悬液	混悬液
1-24	L-谷氨酸, 固体	MeCN	混悬液	混悬液
1-25	1-羟基-2-萘甲酸, 1M, THF 中	MeCN	混悬液	混悬液

[0254] 表 2 初步盐筛选的结果汇总

[0255]

实施例	尝试的盐	XRPD 结果	¹ H NMR 结果
1-1	硫氰酸盐	非游离碱-形式 1	未观察到位移
1-2	天冬氨酸盐	非游离碱或酸	未观察到位移, 未看到酸
1-3	磷酸盐	非游离碱-形式 1	未观察到位移
1-4	谷氨酸盐	游离碱	n/a
1-5	1-羟基-2-萘甲酸盐	游离碱	n/a
1-6	硫氰酸盐	非游离碱-形式 1	n/a
1-7	天冬氨酸盐	与游离碱相似	n/a
1-8	磷酸盐	弱 XRPD-形式 2	未观察到位移
1-9	谷氨酸盐	游离碱	n/a
1-10	1-羟基-2-萘甲酸盐	游离碱	n/a
1-11	硫氰酸盐	非游离碱-形式 1	n/a
1-12	天冬氨酸盐	与游离碱相似	n/a
1-13	磷酸盐	与游离碱相似	n/a
1-14	谷氨酸盐	与游离碱相似	n/a
1-15	1-羟基-2-萘甲酸盐	弱 XRPD	n/a
1-16	硫氰酸盐	非游离碱-形式 1	n/a
1-17	天冬氨酸盐	与游离碱相似	n/a
1-18	磷酸盐	弱 XRPD-形式 2	未观察到位移
1-19	谷氨酸盐	与游离碱相似 + 额外峰	未观察到位移, 未看到酸
1-20	1-羟基-2-萘甲酸盐	游离碱	未观察到位移, 看到痕量酸
1-21	硫氰酸盐	非游离碱-形式 1	n/a
1-22	天冬氨酸盐	与游离碱相似 + 额外峰	未观察到位移, 未看到酸
1-23	磷酸盐	非游离碱-形式 3	未观察到位移

[0256]

实施例	尝试的盐	XRPD 结果	¹ H NMR 结果
1-24	谷氨酸盐	游离碱	n/a
1-25	1-羟基-2-萘甲酸盐	非游离碱-形式 1	未观察到位移, 看到 1 当量酸

[0257] 按照表 3 完成了另一个盐筛选试验。

[0258] 表 3

[0259]

酸	溶剂	化学计量
HCl	THF	1:1
HCl	MEK	1:1

HCl	EtOAc	1:1
HCl	CH ₃ CN	1:1
马来酸	MEK	1:1
马来酸	CH ₃ CN	1:1
甲磺酸	甲苯	1:1
甲磺酸	MEK	1:1
甲磺酸	EtOAc	1:1
甲磺酸	二噁烷	1:1

[0260] 实施例 6 : 化合物 I 盐生成的成熟实验

[0261] 如表 4 所示, 以 100-mg 规模重复化合物 I 的所选盐的生成。未重复硫氰酸盐的生成。硫氰酸盐生成实验 2-1 产生与上述初级筛选不同的结果。获得少量残余物, 确定其既不是游离碱也不是先前鉴定的结晶形式。液体蒸发, 留下树胶状物如糊状物, 其在实验过程中未形成结晶。在成熟实验中, 未能再现磷酸盐的形式 1。在两个实验中, 获得了磷酸盐的形式 3。在 100-mg 规模, 可重现 1- 羟基 -2- 萘甲酸盐的形式 1。结果列于表 5。

[0262] 表 4. 用于 100-mg 成熟实验中的酸与溶剂

[0263]

实施例	酸	溶剂
2-1	硫氰酸	MeCN
2-2	磷酸	IPA
2-3	磷酸	MEK
2-4	磷酸	MeCN
2-5	1- 羟基 -2- 萘甲酸	MeCN

[0264] 表 5. 100-mg 成熟实验的分析数据的汇总

[0265]

实施例	尝试的盐	XRPD 数据	¹ H NMR	ICP 分析	IC 分析	HPLC 纯度	水溶性
2-1	硫氰酸盐	非游离碱, 非形式 1	原料不足	原料不足	原料不足	原料不足	原料不足
2-2	磷酸盐	与游离碱相似	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a

[0266]

2-3	磷酸盐	形式 3	未确定	未确定	1.07 当量 磷酸盐	未确定	未确定
2-4	磷酸盐	形式 3	0.04 当量 乙腈	6.89 和 6.90	1.02 当量 磷酸盐	98.0	6.9 mg.mL ⁻¹ pH = 2.18
2-5	1-羟基-2- 萘甲酸盐	形式 1	无溶剂, 1 当量酸	n/a	n/a	98.2	0.068 mg.mL ⁻¹ pH = 6.50

[0267] 为了评价盐对提高的温度以及湿度的稳定性,将磷酸盐和 1-羟基-2-萘甲酸盐的样品储存在 40°C /75%RH 共计 17 天,期间通过 XRPD 进行分析。也通过 HPLC 评价它们的化学纯度,列于表 6。在开始降解前,磷酸盐和 1-羟基-2-萘甲酸盐均未发现明显的热事件。

[0268] 表 6. 在 40° C/75%RH 前后的 HPLC 纯度

[0269]

原料	分离纯度	在 40° C/75%RH 后的纯度
磷酸盐 2-4	98.0%	97.3%
1-羟基-2-萘甲酸盐 2-5	98.2%	97.7%

[0270] 对磷酸盐的形式 2 和 1-羟基-2-萘甲酸盐的形式 1 均进行 GVS。盐均未显示吸湿性,仅仅 1-羟基-2-萘甲酸盐的形式 1 显示少许滞后性。

[0271] 磷酸盐的形式 2 的 40°C /75%RH 研究显示,就固体形式和化学纯度来说,物质对这些条件是稳定的。1-羟基-2-萘甲酸盐也在这些条件下是稳定的。在 40°C /75%RH 的储存中,磷酸盐的形式 3 的结晶度有所降低,其化学纯度下降 0.7%,但是固体形式未改变。1-羟基-2-萘甲酸盐也显示结晶度有所降低,其化学纯度下降 0.5%,但是固体形式未改变。

[0272] 化合物 I 与五种药用抗衡离子的盐生成尝试导致单磷酸盐和单 1-羟基-2-萘甲酸盐的可再现生成。

[0273] 在这些实验中,鉴定了三种磷酸盐的固体形式。未再现形式 1。通过热分析和 ¹H NMR 分析推断,形式 2 和 3 是无水的。

[0274] 可选择地,在回流条件下进行盐生成。用溶剂 (13mL) 处理化合物 I (300mg),轻微回流。加入酸 (1.1 当量),将反应混合物回流 10 分钟。关掉加热,搅拌条件下将反应混合物冷却至环境温度。结果列于表 7。

[0275] 表 7

[0276]

酸 + 溶剂	收率	XRPD 结果	¹ H NMR	ICP 分析	IC 分析	HPLC 纯度	水溶性
磷酸 MEK	384mg	部分为结 晶, 形式 2	无溶剂	6.62 和 6.65 % P	0.80 当 量 PO ₄	未确定	未确定

[0277]

磷酸 MeCN	349 mg	部分为结 晶, 形式 2	0.04 当 量 MeCN	7.41 和 7.52 % P	0.99 当 量 PO ₄	98.0%	4.1 mg/mL pH = 2.00
1-羟基-2- 萘甲酸 MeCN	409 mg	与形式 1 非 常相似	无溶 剂, 1 当量酸	n/a	n/a	98.1%	0.044 mg/mL pH = 5.99

[0278] 对于根据成熟和回流方法所分析的形式, 盐的热行为是一致的。在分解前, TGA 中所观察到的损失是非常小的, 且分解开始后 DSC 事件才发生。

[0279] 实施例 7 : 化合物 I 的所选盐的溶解度数据

[0280] 如实施例 10 所述, 采用过滤法测量所选盐形式的热力学水溶性。结果列于表 8。

[0281] 表 8

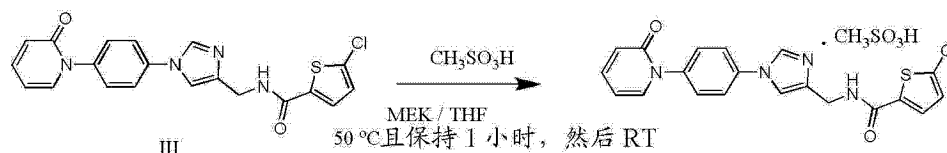
[0282]

盐及形式	水溶性 (mg. mL ⁻¹)	pH
甲磺酸盐形式 A	5.1	1.8
磷酸盐形式 2	4.1	2.0
磷酸盐形式 3	6.9	2.2
1-羟基-2-萘甲酸盐形式 1	0.05	6.0
盐酸盐	0.4	2.4
马来酸盐	0.3	2.7
游离碱	0.0008	7.8

[0283] 经观察, 甲磺酸盐显示最大的改善, 在 pH 1.8 的溶解度为 5.1 mg/mL。对于甲磺酸盐, 在 90%RH, GVS 数据显示无滞后现象的 2.8wt% 的摄取。单氯化物和马来酸盐分别显示 1.1 和 0.45wt% 的较低摄取。磷酸盐的两个固体形式均具有与甲磺酸盐的形式 A 可比较的水溶性。然而, 证据显示磷酸盐有多晶型倾向。1-羟基-2-萘甲酸盐 (其仅仅显示一种固体形式) 显示比甲磺酸盐的形式 A 低得多的水溶性, 预期甲磺酸盐的形式 A 为其抗衡离子。就固体形式和化学纯度来说, 磷酸盐的形式 2 和 3 以及 1-羟基-2-萘甲酸盐的形式 1 对提高的温度以及湿度是稳定的。

[0284] 实施例 8 : 化合物 I 的甲磺酸盐的制备

[0285]



[0286] 将化合物 I 的游离碱 (10.89 kg, 1.0 当量) 在甲基·乙基酮 (MEK, 217 kg) 中的淤浆搅拌 30 分钟。将甲磺酸 (MeSO₃H) (2.72 kg, 1.07 当量) 的 THF 溶液 (27.2 kg, 2.8 体积) 加

入到该淤浆中,并将混合物加热至 50℃且保持 1 小时。将混合物冷却至 20℃,搅拌 30 分钟。将甲磺酸盐离心,用 MEK (32.7kg) 洗涤。在 45℃、28mmHg 真空干燥产物 116 小时,进一步在 61℃干燥 60 小时。干燥后,分离得到以结晶形式 A 存在的化合物 I 的甲磺酸盐 (12.50kg, 95.0% 的收率)。

[0287] 实施例 9 :化合物 I 的甲磺酸盐的制备

[0288] 将化合物 I 的甲磺酸盐 (2.70kg) 加入到搪玻璃反应器中,然后加入丙酮 (39.70kg) 和 USP 水 (4.35kg)。在 58℃回流溶液约 1 小时,然后通过 0.2 微米的筒式过滤器进行热抛光过滤。将抛光的滤液冷却至 20±5℃,然后加入甲基·乙基酮 (MEK) (32.80 kg),在环境温度搅拌 12 小时。将淤浆冷却至 0-5℃且保持超过 2 小时,然后通过过滤漏斗进行过滤。在 50±5℃在真空下,将分离的固体干燥至少 16 小时获得以棕褐色结晶形式 B 存在的化合物 I 的甲磺酸盐 (1.7kg)。

[0289] 实施例 10 :化合物 I 的甲磺酸盐的分析

[0290] 为了确定化合物 I 的甲磺酸盐的结构,进行以下系列的分析。鉴定通过 NMR、傅里叶变换红外光谱 (FTIR) 和质谱确认。

[0291] ■ 质子 NMR,

[0292] ■ FTIR 光谱,

[0293] ■ 质谱 (MS),

[0294] ■ 用于甲磺酸含量的 HPLC,

[0295] ■ 根据相对物质 (HPLC) 确定纯度,和

[0296] ■ 通过用于碳、氢、氮的燃烧,通过用于硫的比色滴定和通过用于氯的离子色谱的元素分析。

[0297] X-射线粉末衍射 (XRPD)

[0298] X-射线粉末衍射图在 Bruker AXS Inc., Madison, WI, USA 提供的 BrukerAXS C2 GADDS 衍射仪和 HiStar 二维平面检测器上进行收集,其中所述 Bruker AXS C2GADDS 衍射仪采用 Cu K α 辐射 (40kV, 40mA)、自动 XYZ 载物台和激光视频显微镜 (laser video microscope) 进行自动采样定位。X-射线光学由带有 0.3mm 的针孔型准直器的单一的 Göbel 多层镜组成。

[0299] 束流发散度,即 X-射线束对样品的有效尺寸约为 4mm。采用具有 20cm 的样品-检测器距离的 $\theta-\theta$ 连续扫描模式,其有效 2θ 范围为 3.2° -29.7°。通常情况下,样品将在 X-射线束下暴露 120 秒。

[0300] 化合物 I 的甲磺酸盐的结晶形式 A 和 B 的 XRPD 图显示在图 3、4、6 和 7 以及表 9 和 10 中。

[0301] 表 9 :甲磺酸盐形式 A 的 XRPD 峰 ($2\theta^\circ$) 和 % 强度

[0302]

角度 ($^\circ 2-\theta$)	强度 %
6.05	5
12.05	10

13.45	5
14.85	25
17.0	25
17.35	25
18.05	50
18.75	15
19.20	15
19.75	15
20.30	100
20.95	35
21.85	35
23.20	80
24.5	10
25.05	15
26.13	50
26.85	60
29.55	10
30.31	15
31.75	20

[0303] 表 10 : 甲磺酸盐形式 B 的 XRPD 峰 ($2\theta^\circ$) 和 % 强度

[0304]

角度 ($2\theta^\circ$)	强度 %
12.35	18
13.97	20

15.52	20
15.55	20
16.96	42
18.55	25
18.95	40
20.41	35
21.30	35
21.85	52
22.75	50
23.45	20
24.35	20
25.65	30
25.75	40
26.65	65
27.4	20

[0305] 化合物 I 的磷酸盐、硫氰酸盐和 1-羟基-萘甲酸盐的结晶形式的 XRPD 显示在图 14 和 16-19 中。表 11 显示化合物 I 的磷酸盐、1-羟基-2-萘甲酸盐和硫氰酸盐的结晶形式的最强峰。

[0306] 表 11

[0307]

盐/形式	磷酸盐 形式 1	磷酸盐 形式 2	磷酸盐 形式 3	1-羟基-2-萘甲酸 盐形式 1	硫氰酸盐 形式 1
角度 °2-θ	5.4	6.5	4	4.3	5.02
	6.5	8.01	6.5	6	10.5
	9.5	8.78	8.2	8.45	11.8
	14.7	11.03	13.9	9	13.5
	15.6	14.5	14.5	10.5	14.01
	16.8	17.3	16	12.5	17.45
	17.9	18.2	17.45	15.01	18.3
	19.2		18.23	15.7	21.95
	22.2		19.15	17.4	23.02
	22.78		20.12	18.45	24.5
	23.65		21.45	24.3	25.01
			22.35	25.05	26.21
			23.5		28.5
			24.02		29.01
			25.2		
			27.65		
			28.25		

[0308] 差示扫描量热法 (DSC)

[0309] 在配备有 50 位点的自动采样器的 Mettler-Toledo Inc., Columbus, OH, USA 提供的 Mettler DSC 823e 上收集 DSC 数据。采用合乎标准的钢对仪器进行能量和温度标定。通常情况下, 将 0.5-3mg 的每个样品在针孔状铝盘中以 10°C /min 从 25°C 加热至 350°C。以 50mL/min 维持样品上的氮气净化。形式 A 和形式 B 的差示扫描量热法 (DSC) 的扫描分别提供在图 5、8a 和 8b 中。仪器控制软件为 TA 仪器 Q1000, 使用 Universal Analysis 2000v4. 3A Build4. 3. 0. 6 分析数据。

[0310] 物理化学特征

[0311] 根据下述操作确定了形式 A 和 B 的物理化学性质, 数据汇总在表 12 中。

[0312] 通过 HPLC (过滤法) 测定的热力学水溶性

[0313] 通过在水中悬浮足够的化合物以产生化合物的母体游离态的最大最终浓度 ($\geq 10\text{mg/mL}$) 来确定水溶性。在 25°C, 将混悬液保持平衡 24 小时, 然后测量 pH。然后通过玻璃纤维 C 过滤器将混悬液过滤至 96 孔板。然后按系数 101 稀释滤液。参照在 DMSO 中约为 0.1mg/mL 的标准溶液, 通过 HPLC 进行定量。注入不同体积的标准样品、稀释样品和未稀释样品。使用在与标准注入的主峰相同的保留时间发现的峰的积分而确定的峰面积来计算溶解度。

[0314] 根据 HPLC (超离心法) 测定的热力学水溶性

[0315] 通过在水中悬浮足够的化合物以产生化合物的母体游离态的最大最终浓度 ($\geq 10\text{mg/mL}$) 来确定水溶性。在 37°C 在轻微搅拌下, 将混合物保持平衡至少 48 小时。每隔 24-48 小时, 移除一个等分试样, 通过在 >60,000rpm 超离心 20 分钟将溶液与固体分开, 然后通过 HPLC 分析上清液中化合物的浓度。平衡时 (达到浓度坪), 其浓度报道为溶解度。这种方法是达到平衡时溶解度确定的优选方法且为热力学溶解度的测量方法。

[0316] 表 12: 化合物 I 的甲磺酸盐的两种结晶形式的物理和化学特征

[0317]

结晶形式	形式 A	形式 B
物理外观	浅黄色至棕褐色结晶固体	浅黄色至棕褐色结晶固体
熔点	209 °C	99 °C
水溶性(超离心法)	水中为 2.0 mg/mL 模拟胃液中为 1.3 mg/mL 模拟肠液中为 0.02 mg/mL	水中为 8.5 mg/mL 模拟胃液中为 12 mg/mL 模拟肠液中为 0.06 mg/mL
饱和溶液的 pH	3.3	2.7
有机溶剂溶解度	易溶于 DMSO; 可溶于 DMF、甲醇; 略溶于 PEG300; 微溶于乙醇、二氯甲烷、乙腈、异丙醇; 极微溶于二噁烷、THF、丙酮; 几乎不溶于或不溶于乙酸乙酯。	与左侧相同
pKa	4.46	未确定
Log P	2.25	未确定
Log D(7.4)	2.85	未确定
吸湿性	按重量计逐渐吸收约 2.5% 的水分, 相对湿度为 0%-90%。	按重量计逐渐吸收约 2.5% 的水分, 相对湿度为 0%-90%。

[0318] pKa 确定和预测:

[0319] 在具有 D-PAS 附加装置的 Sirius Analytical Ltd., UK 提供的 Sirius GlpKa 仪器上收集数据。在 25°C, 通过水溶液中的 UV 和甲醇与水混合物中的电位分析进行测量。滴定介质为经 0.15M KCl(aq) 调节的离子强度 (ISA)。经由 Yasuda-Shedlovsky 外推法将在甲醇和水混合物中得到的值校正为 0% 共溶剂。使用 Refinement Pro 软件 1.0 版精炼数据。使用 ACD pKa 预测软件 9 版预测 pKa 值。

[0320] Log P 和 LogD 确定

[0321] 在 Sirius GlpKa 仪器上, 使用三种比例的辛醇: 离子强度调节 (ISA) 水, 通过电位滴定法收集数据以产生 Log P、Log Pion 和 Log D 值。使用 Refinement Pro 软件 1.0 版精炼数据。使用 ACD 9 版和 Syracuse KOWWIN™1.67 版软件 (Syracuse Research Corp., Syracuse, NY, USA) 预测 pKa 值。

[0322] 重量蒸气吸附 (GVS)

[0323] 吸附等温线使用 Surface Measurement Systems Limited, Middlesex, UK 所提供

的 SMS HT-DVS 水分吸附分析仪获得,并使用 SMS 分析软件包进行控制。通过仪器控制,使样品温度保持在 25° C。通过使总流速为 400mL/min 的干湿氮气流混合来控制湿度。相对湿度通过靠近样品的、校准的光学露点变送器(动态范围为 0.5-100% RH) 进行测量。通过微量天平(精确度为 $\pm 0.005\text{mg}$) 不断监测作为 %RH 函数的样品的重量变化(质量释放)。

[0324] 通常将 5-20mg 样品放置在环境条件下不锈钢锅内的、去了皮重的网状不锈钢衬垫。样品在 40% RH、25° C(典型的室内条件) 进行加载和卸载。

[0325] 水分吸附等温线如在表 13 中(扫描 2 次为 1 个完整的周期) 阐述来进行。标准等温线在 25° C,以 RH 10% 的间隔,在 0.5-90% RH 范围内进行。

[0326] 表 13

[0327]

参数	值
吸附 - 扫描 1	40-90
解吸 / 吸附 - 扫描 2	85- 干燥、干燥 -40
间隔 (%RH)	10
扫描次数	2
流速 ($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$)	400
温度 (° C)	25
稳定性 ($^{\circ} \text{C} \cdot \text{min}^{-1}$)	0.2
吸附时间 (小时)	3

[0328] 等温线完成后将样品回收,且采用 XRPD 重新分析。化合物 I 的游离碱和甲磺酸盐形式 A 在 40° C/75% RH 的条件下储存 6 个月后是物理上稳定的。图 4 显示在 DVS 分析前后的化合物 I 的甲磺酸盐的形式 A 的 XRPD 图(暴露在 25° C、90% RH)。图 7 显示在 DVS 分析前后的化合物 I 的甲磺酸盐的形式 B 的 XRPD 图(暴露在 25° C、90% RH)。这些图表明,形式 A 和形式 B 在短暂的高湿度暴露后具有良好的物理稳定性。

[0329] 热重量分析(TGA)

[0330] 在配备有 16 位点的自动采样器的 Q500TGA(TA Instruments, New Castle, DE, USA) 上收集 TGA 数据。使用认证的 Alumel 对仪器进行温度校准。通常情况下,将 5-30mg 的每个样品装载到预先去了皮重的铂坩埚和铝 DSC 盘上,以 $10^{\circ} \text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ 将其从环境温度加热至 350° C。以 $60\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 维持样品上的氮气净化。

[0331] 仪器控制软件为 Thermal Advantage v4.6.6,使用 Universal Analysis v4.3A 分析数据。

[0332] 其它的本领域已知方法也可以用于表征本发明的盐或结晶形式。

[0333] 实施例 11

[0334] 以下实验使用美国专利 7,763,608 中公开的方法制备的化合物 I 的样品进行,该专利将其全文以引用的方式并入本申请中。

[0335] 将化合物 I 用于大鼠研究。制备化合物 I 的静脉内 (IV) 和口服 (PO) 剂量 (分别为 1.0 和 10mg/kg)。将 IV 剂量溶解于 50% PEG300 中以得到 1.0mg/mL 的最终浓度,其中最终 pH 值为 5.13。将 PO 剂量以 2.0mg/mL 的浓度悬浮于 0.5% 甲基纤维素中,最终 pH 值为 2.70。

[0336] 还使用化合物 I 进行犬和猴的研究。制备化合物 I 的 IV 和 PO 剂量 (分别为 1.0 和 5.0mg/kg)。与大鼠研究中所用相类似地配制 IV 剂量 (50% PEG300 于水中的溶液)。将 PO 剂量以 1.0mg/mL 的浓度悬浮于 0.5% 甲基纤维素中,最终 pH 值大约为 3.50。

[0337] 研究设计

[0338] 利用总共 6 只来自 Charles River Laboratories (Hollister, CA) 的雄性 Sprague-Dawley 大鼠 ($n = 3$ /给药组)、3 只来自 Marshall BioResources (North Rose, NY) 的雄性小猎犬 (beagle dog) 和 3 只雄性恒河猴 (rhesus monkey)。在研究中利用之前 8 天对大鼠执行所有手术程序 (股静脉和颈静脉导管插入) 且在利用之前 5 天使大鼠在室内适应环境。在利用之前至少 7 天使犬在室内适应环境且在研究完成时将其放回群体中。猴研究由非现场合约实验室 (off-site contract laboratory) 进行。

[0339] 自研究开始之前的下午至给药后两个小时 (大约 18 小时),使所有动物禁食。不限量提供水。所有动物房间都处于 12 小时的亮暗循环 (6A.M. 至 6P.M.) 中。在实验当天早上,称量动物体重。使大鼠股和颈 (仅 IV) 静脉血管外露且连接于接取孔 (access ports)。称量犬的体重且在采血和 IV 给药部位 (沿头静脉和隐静脉) 剃毛。

[0340] 根据个体重量,以 5.0mL/kg 的 PO 管饲体积和 1.0mL/kg 的 IV 推注剂量体积对所有动物给药。在大鼠、犬和猴给药后分别经 24、56 和 96 小时的时期,在 3.8% TSC 上获得血液样品 (1:10 稀释度)。对于贫血小板血浆,将血液样品离心且将所得血浆储存于 -20°C 直至进行样品分析。在给药后 0 (整夜)、10 和 24 小时,由 IV 组中的动物于 200 μL 2% 硼酸中收集大鼠尿样。在收集时,记录尿体积和耗水量。将尿样储存于 -20°C 直至进行样品分析。

[0341] 样品分析

[0342] 使用液相色谱串联质谱法 (LC/MS/MS) 分析血浆和尿样中化合物 I 的浓度。简言之,在 96 孔 CaptivaTM 过滤板 (0.2 μm , Varian, Inc., Palo Alto, CA) 中加工血浆和尿样。使用含有 500ng/mL 内标物 N-(2-(5-氯吡啶-2-基氨基甲酰基)-4-甲氧基苯基)-4-(N,N-二甲基甲脒基)-2-氟苯甲酰胺的乙腈使血浆样品的等分试样沉淀。在与含有内标物的乙腈混合之前,用血浆稀释尿样的等分试样。将混合物涡旋,在 4°C 冷藏 30 分钟以使得蛋白质完全沉淀。将混合物过滤于 96 孔收集板中。将滤液注入到配备有涡轮离子喷射源的 Sciex API 3000 LC/MS/MS。将化合物 I 和 N-(2-(5-氯吡啶-2-基氨基甲酰基)-4-甲氧基苯基)-4-(N,N-二甲基甲脒基)-2-氟苯甲酰胺在 Thermo Hypersil-Keystone Betasil C_{18} 柱 (4.6 $\times$ 100mm, 5 μm ; Fisher Scientific, Houston, TX) 上分离。流动相梯度混合物为 90% 流动相 A (0.5% 甲酸于水中的溶液) 和 10% 流动相 B (0.5% 甲酸于 90% 乙腈中的溶液) 至 40% 流动相 (渐进式,历时 2.8 分钟)。以正离子模式对照 m/z 470 $\rightarrow$ 342 产物离子 (N-(2-(5-氯吡啶-2-基氨基甲酰基)-4-甲氧基苯基)-4-(N,N-二甲基甲脒基)-2-氟苯甲酰胺) 的峰面积来测量 m/z 411 $\rightarrow$ 250 产物离子 (化合物 I) 的峰面积。分析范围为 0.500 至 10,000ng/

mL。

[0343] 数据分析

[0344] 定量下限 (LLQ) 以下的样品化合物 I 的浓度记录为 <0.500ng/mL。将这些值处理为零以用于药物代谢动力学计算。

[0345] 使用 Watson LIMS 软件 (版本 7.1), 通过血浆浓度 - 时间数据的非房室分析 (noncompartmental analysis) 来计算化合物 I 的药物代谢动力学参数值。根据血浆浓度 - 时间曲线终末阶段的血药浓度对时间的自然对数 (ln) 的线性回归斜率的绝对值来计算终末消除速率常数 (k)。根据 $\ln(2)/k$ 来计算表观终末半衰期 ($T_{1/2}$) 值。使用线性梯形法则估算血浆浓度 - 时间曲线下面积 (AUC) 值。计算由时间 0 至最后可检出浓度的时间的 AUC_{all} 值。根据相应的 AUC_{all} 与最后可检出浓度的和除以 k 来计算 $AUC_{(0-inf)}$ 值。通过 IV 剂量 / $AUC_{(0-inf)}$ 计算总清除率 (CL)。通过 IV 剂量 / $[k \cdot AUC_{(0-inf)}]$ 计算分布容积 (V_z)。通过 $CL \cdot$ 平均滞留时间计算稳态分布容积 (V_{ss})。观测时记录最大血浆浓度 (C_{max}) 和达到 C_{max} 的时间 (T_{max})。通过 PO 和 IV 给药后获得的剂量标准化 $AUC_{(0-inf)}$ 值 (AUC/D) 的比率来计算口服生物利用度百分比。结果显示在表 14 和 15 中。

[0346] 表 14. 静脉内给药后通过非房室分析确定的大鼠、犬和猴中化合物 I 的药物代谢动力学参数

[0347]

参数	单位	平均值 $\pm$ SD		
		大鼠	犬	猴
剂量	mg/kg	1	1	1
$T_{1/2}$	hr	2.86 ± 1.40		
AUC_{all}	ng*hr/mL	5376 ± 1186	1615 ± 360	12550 ± 5995
$AUC_{(0-inf)}$	ng*hr/mL	5404 ± 1163	1622 ± 363	12560 ± 5998
V_z	L/kg	0.757 ± 0.328	2.73 ± 2.45	2.31 ± 1.71
CL	mL/min/kg	3.19 ± 0.734	10.7 ± 2.69	1.66 ± 1.06
V_{ss}	L/kg	0.368 ± 0.026	0.843 ± 0.288	0.353 ± 0.059
以原形经尿排出的剂量	%	0.248 ± 0.019		

[0348] 使用 Watson LIMS 软件 (版本 7.1) 进行非房室分析。

[0349] $T_{1/2}$: 终末半衰期

[0350] AUC: 血浆浓度对时间曲线下面积

[0351] V_z : 分布容积

[0352] CL: 总清除率

[0353] V_{ss} : 稳态分布容积

[0354] 表 15. 口服给药后通过非房室分析确定的大鼠、犬和猴中化合物 I 的药物代谢动力学参数

	参数	单位	平均值±SD		
			大鼠	犬	猴
	剂量	mg/kg	10	5	5
[0355]	$T_{1/2}$	hr	2.72 ± 0.29		
	T_{max}	hr	0.250 ± 0.00	0.583 ± 0.382	2.00 ± 0.00
	C_{max}	ng/mL	28890 ± 2084	2717 ± 474	6041 ± 1877
	AUC_{all}	ng*hr/mL	68510 ± 12510	5464 ± 1471	42140 ± 17240
	$AUC_{(0-inf)}$	ng*hr/mL	68590 ± 12490	5475 ± 1475	42150 ± 17250
	AUC/D	kg*hr/mL	6859 ± 1249	1095 ± 295	8430 ± 3449
	F	%	127 ± 23.1	68.5 ± 15.5	71.6 ± 18.1

[0356] 使用 Watson LIMS 软件（版本 7.1）进行非房室分析。

[0357] $T_{1/2}$: 终末半衰期

[0358] T_{max} : 达到最大血浆浓度的时间

[0359] C_{max} : 最大血浆浓度

[0360] AUC: 血浆浓度对时间曲线下面积

[0361] %F: 绝对生物利用度

[0362] 虽然为了理解清楚的目的, 上述发明经示例说明和举例的方式已经详细地描述, 但是本领域技术人员应当理解, 可在随附的权利要求的范围内进行某些改变或修饰。此外, 以如同其以引用的方式各自并入本申请的同等的程度, 本申请提供的各参考文献将其全部内容以引用的方式并入本申请中。

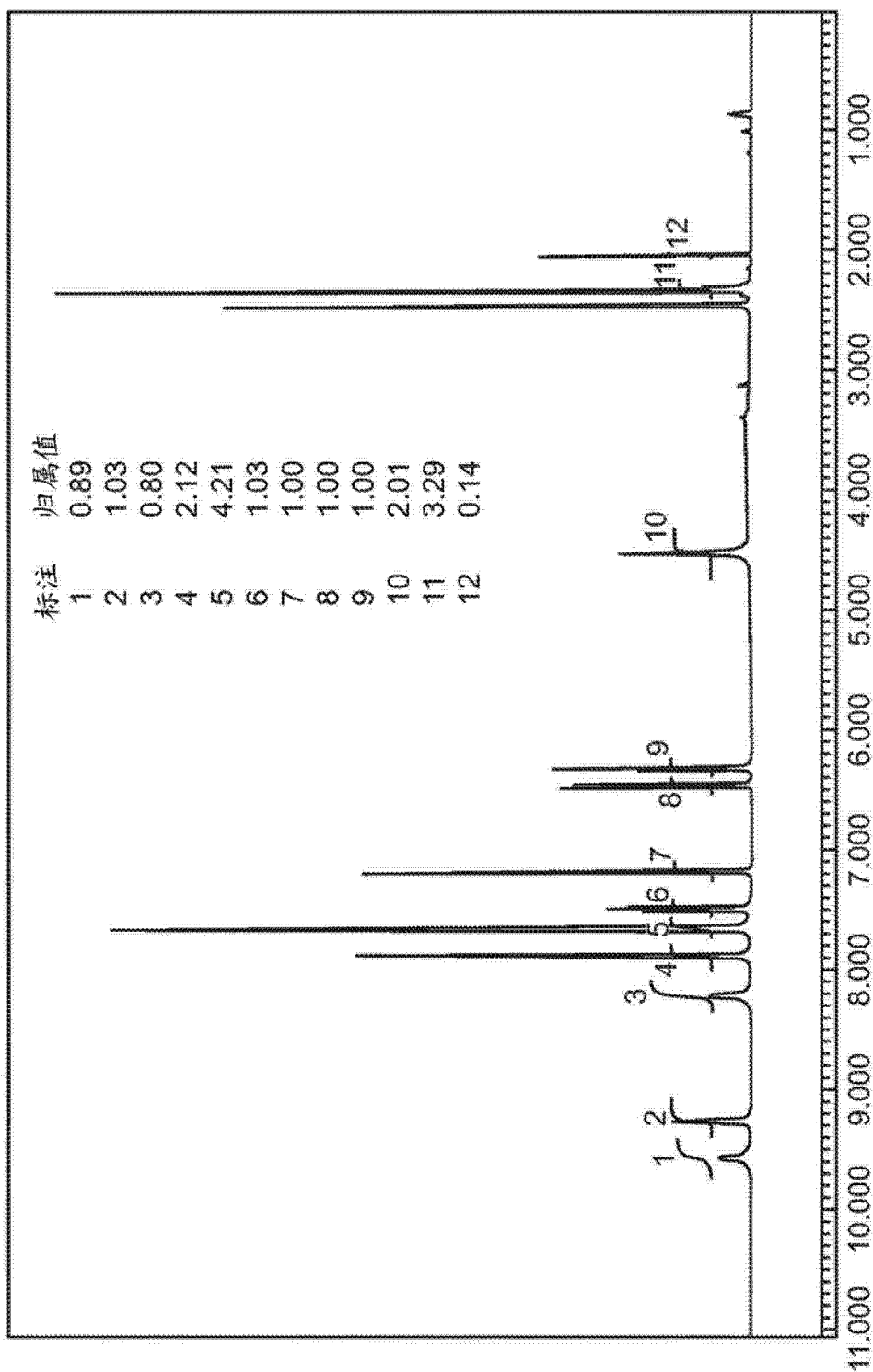


图 1

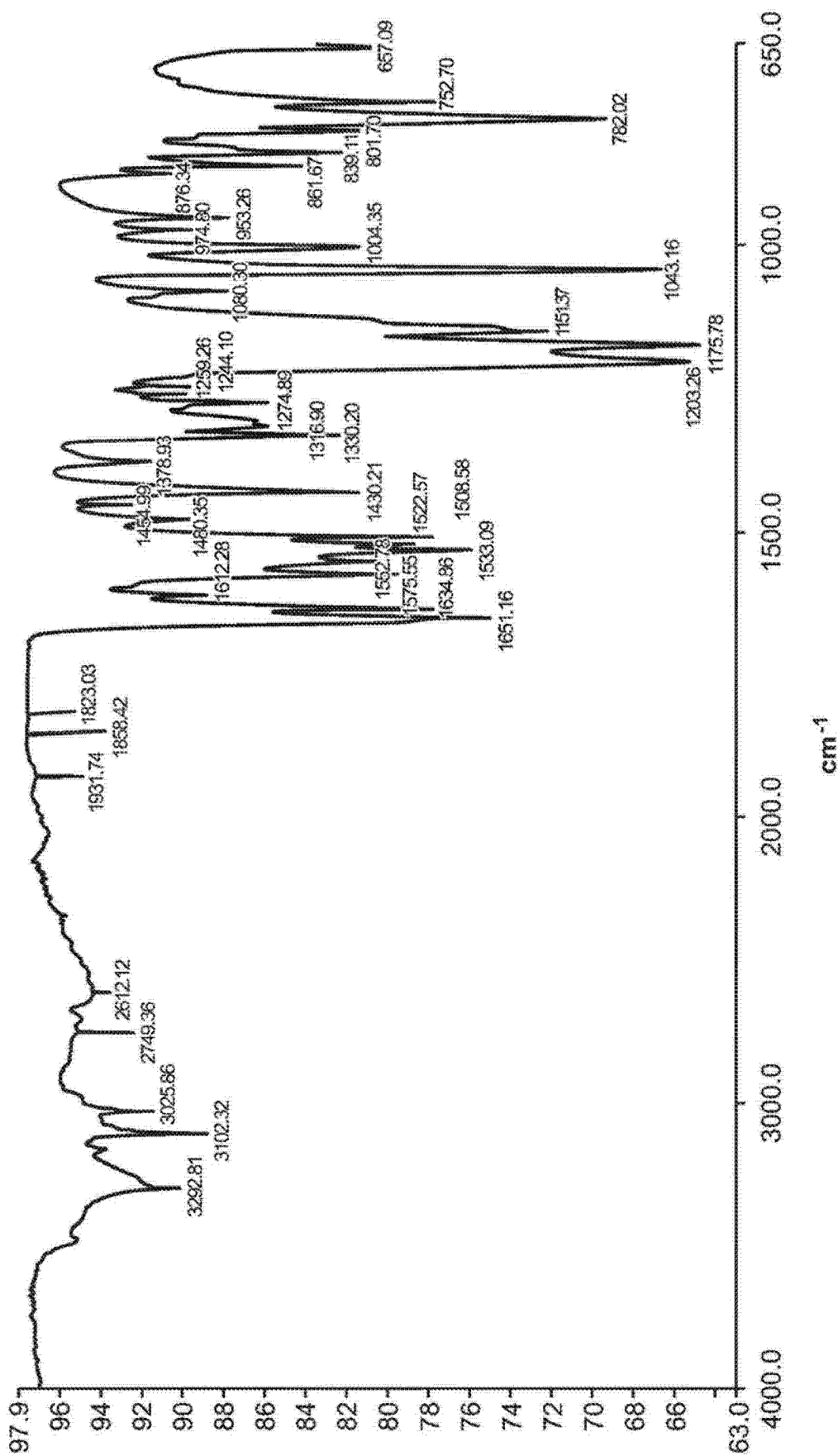


图 2

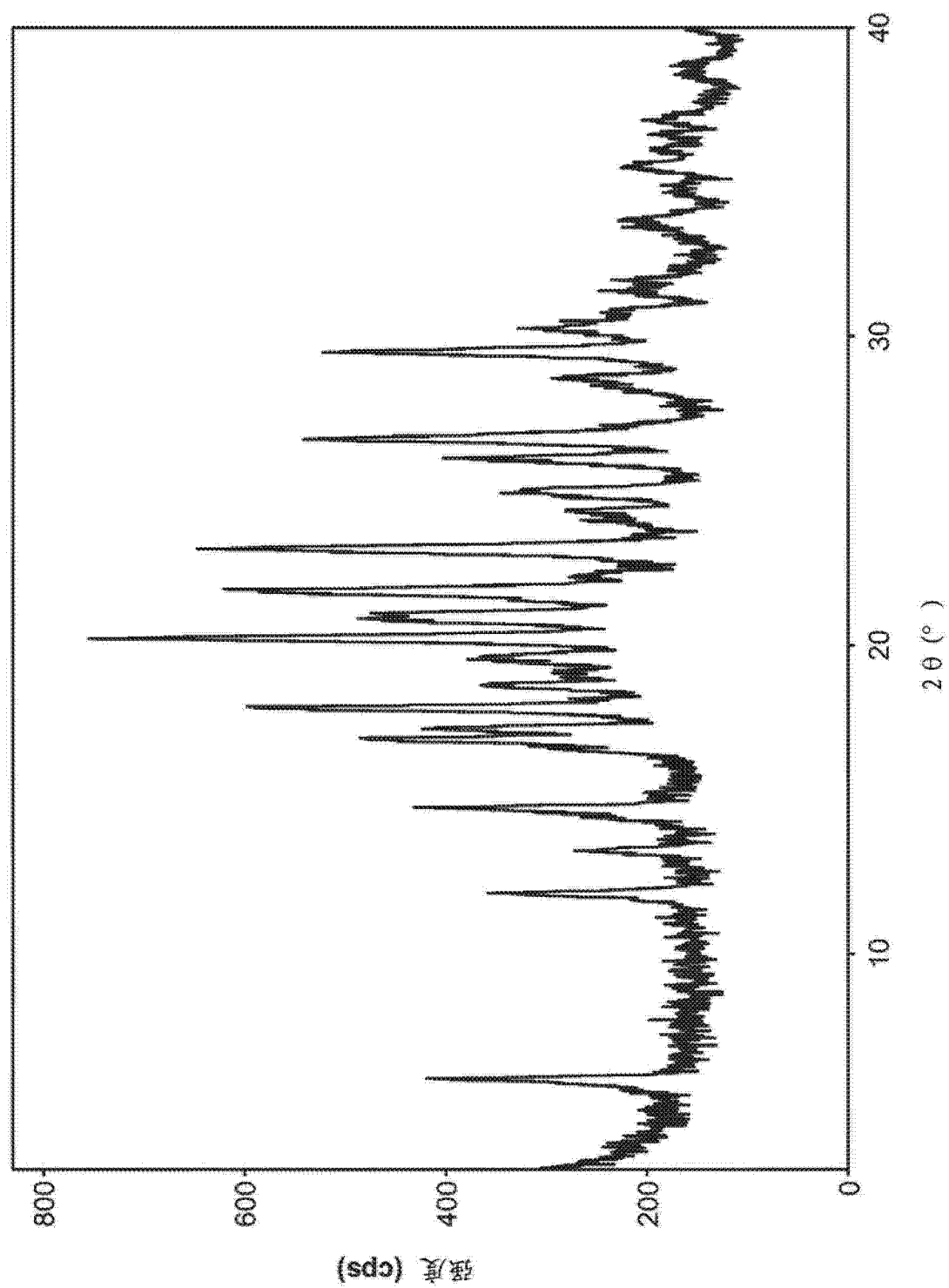


图 3a

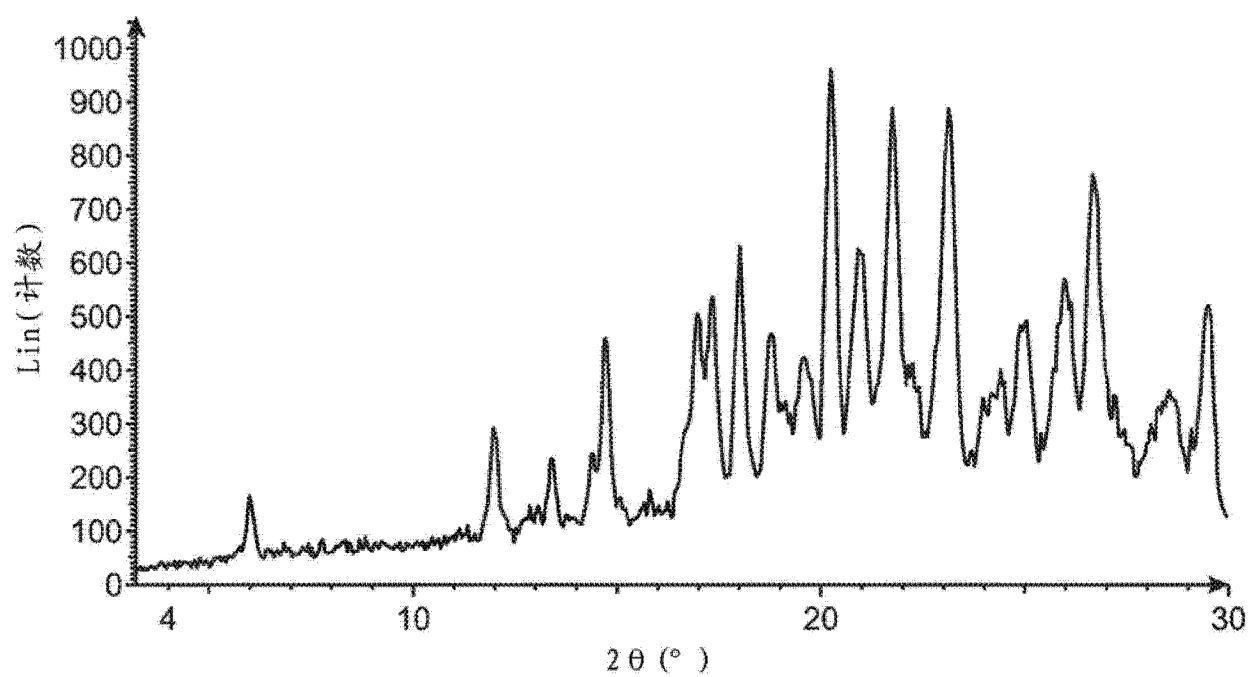


图 3b

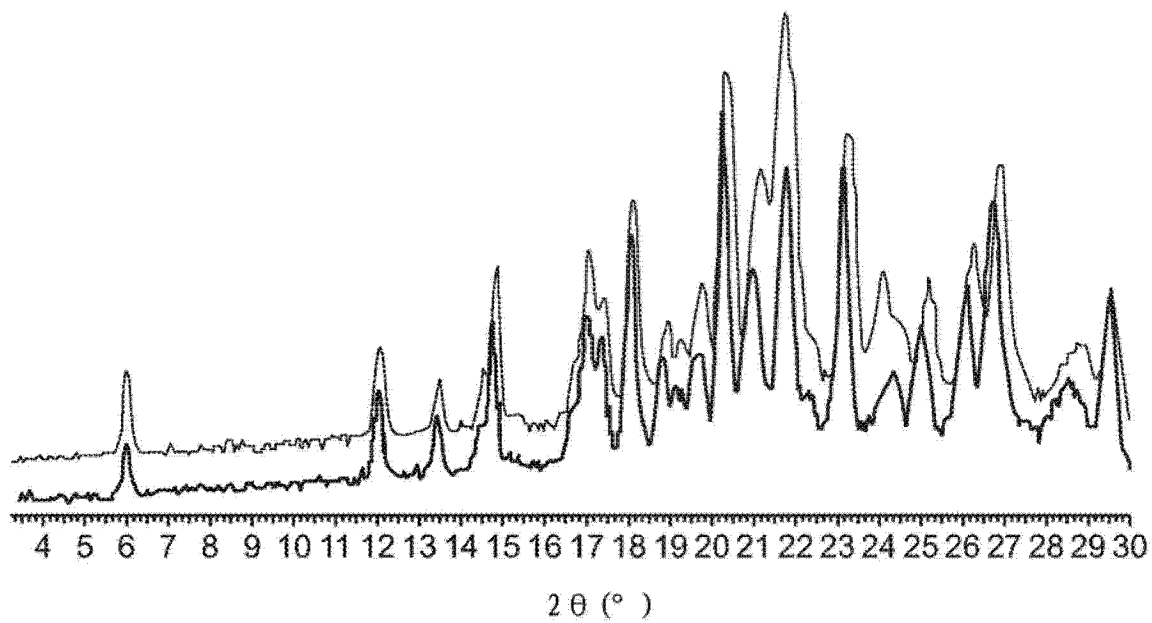


图 4

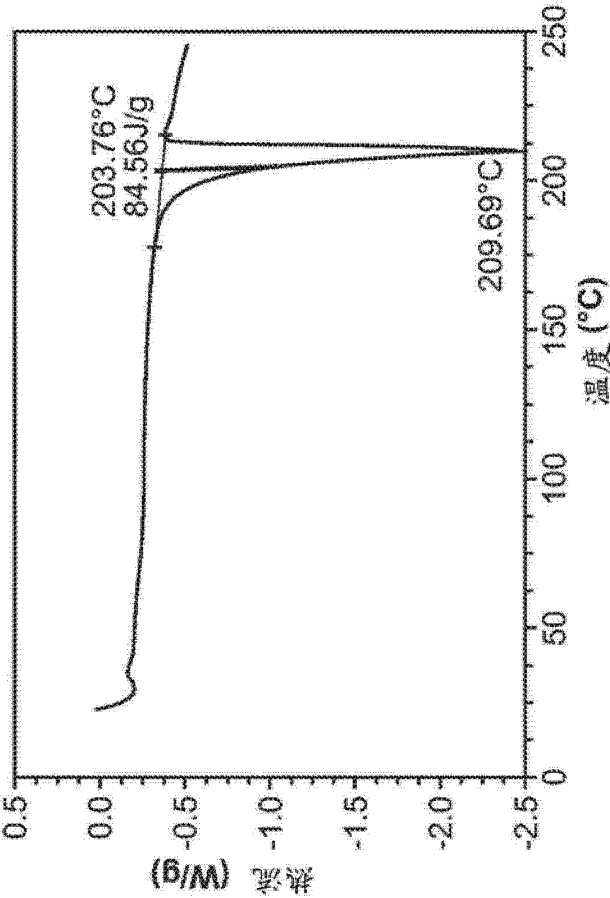


图 5

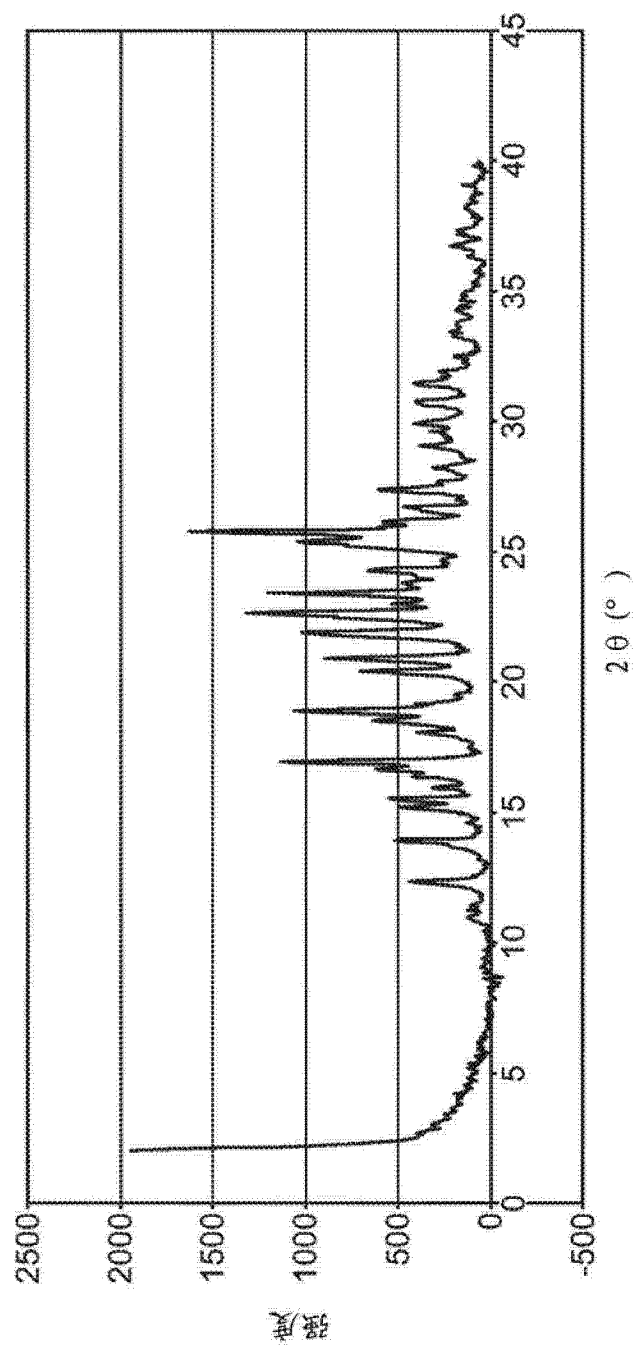


图 6

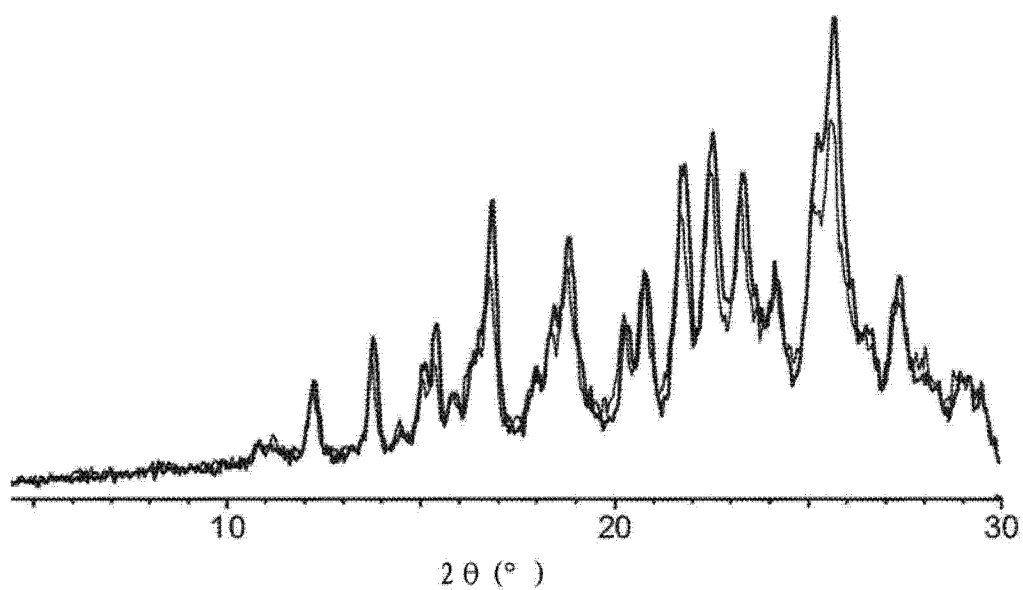


图 7

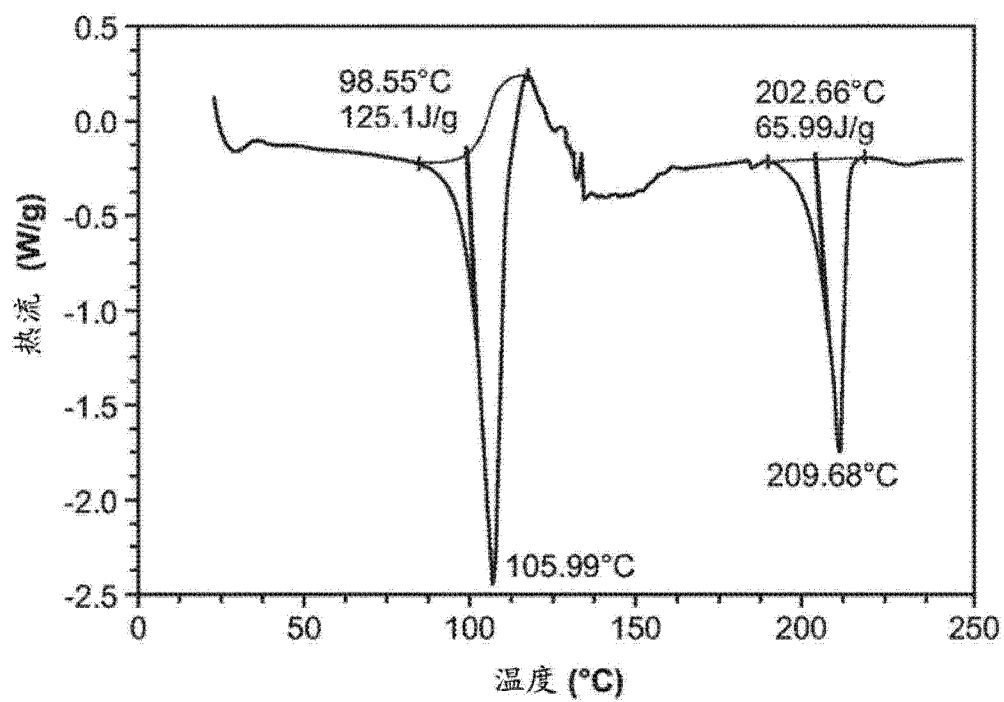


图 8a

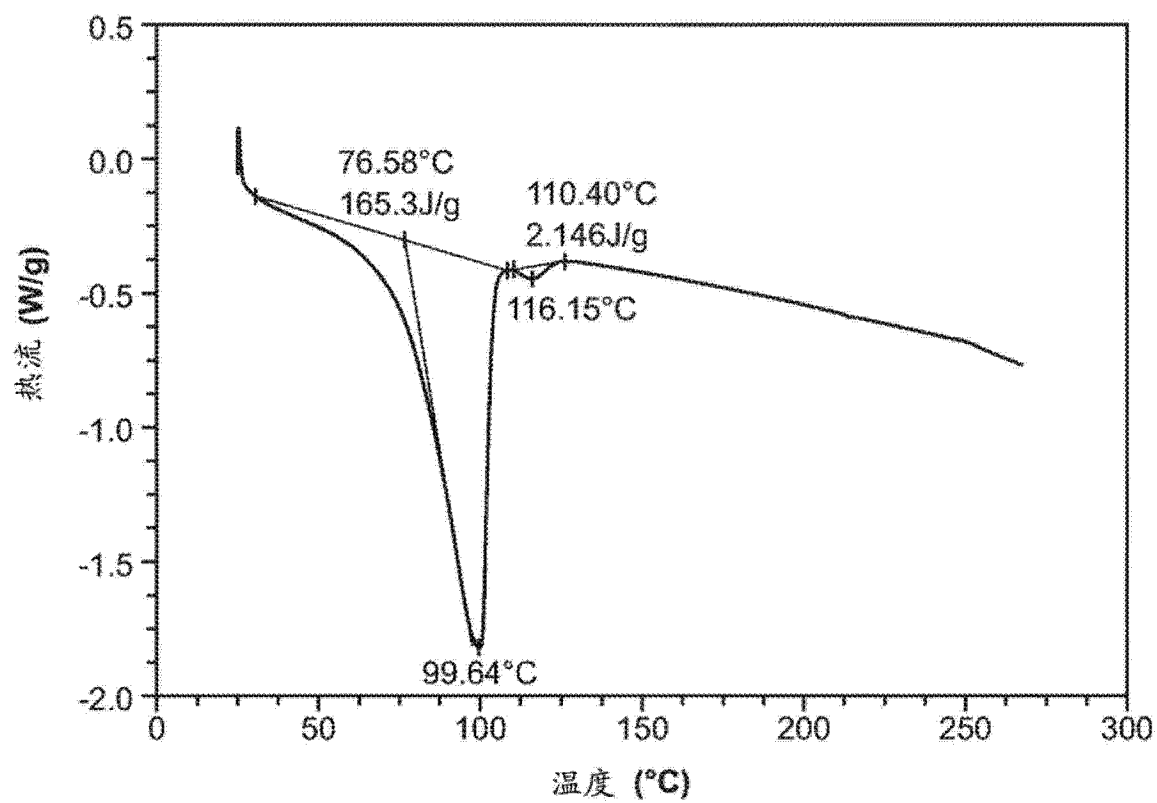


图 8b

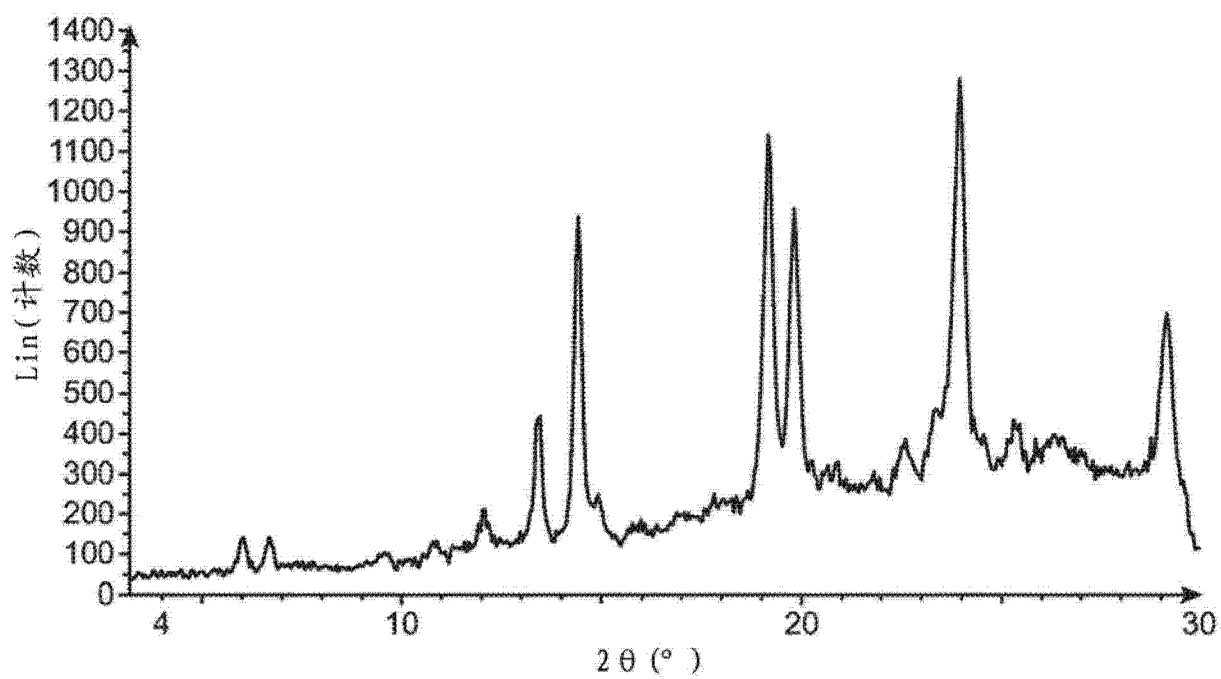


图 9

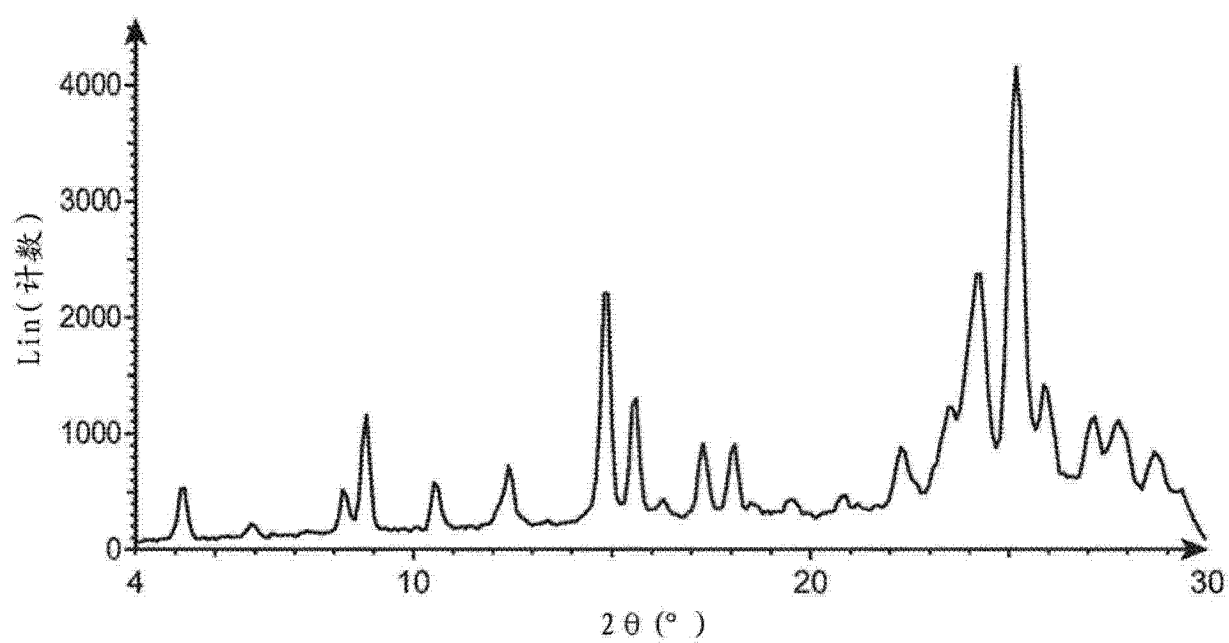


图 10a

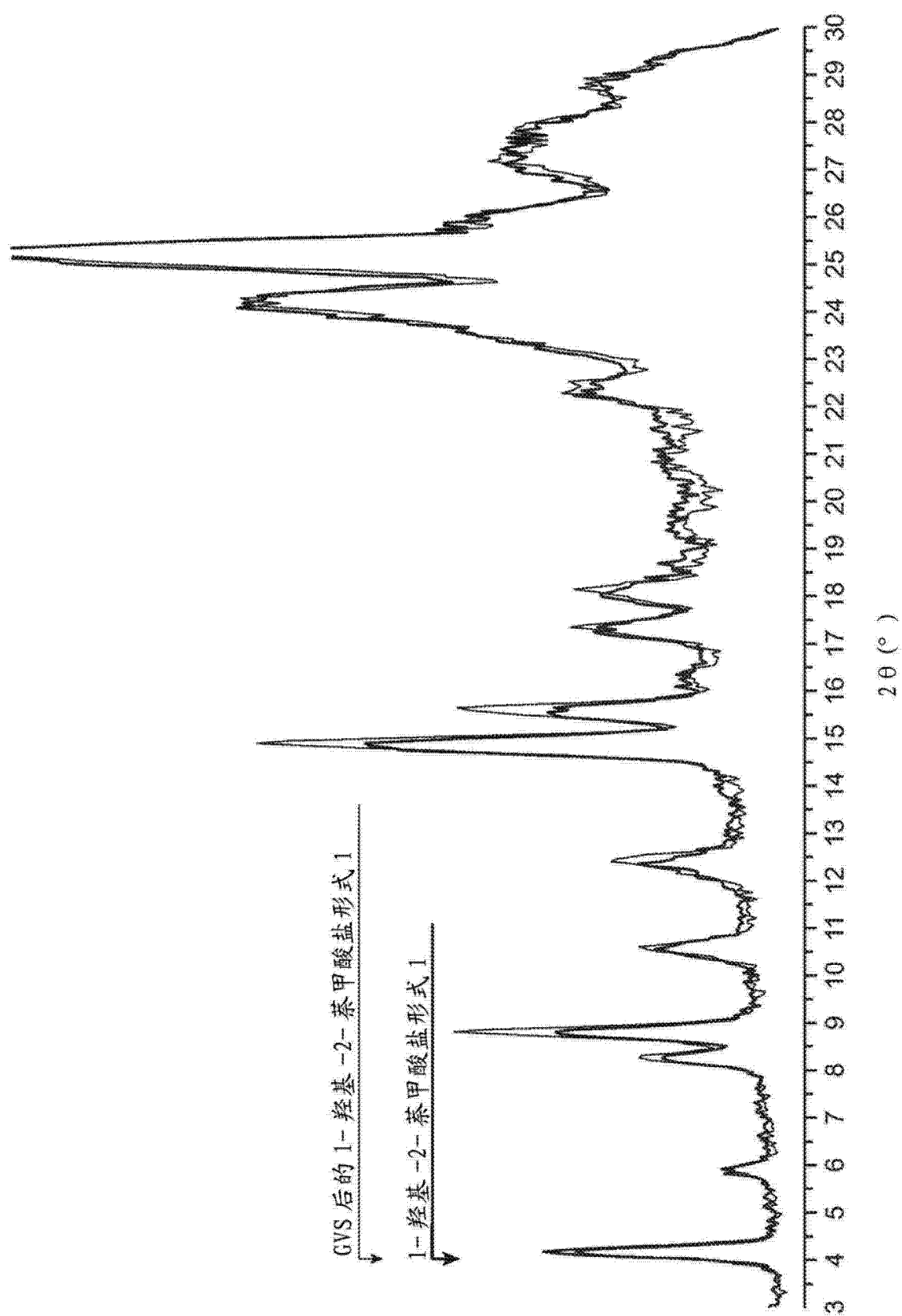


图 10b

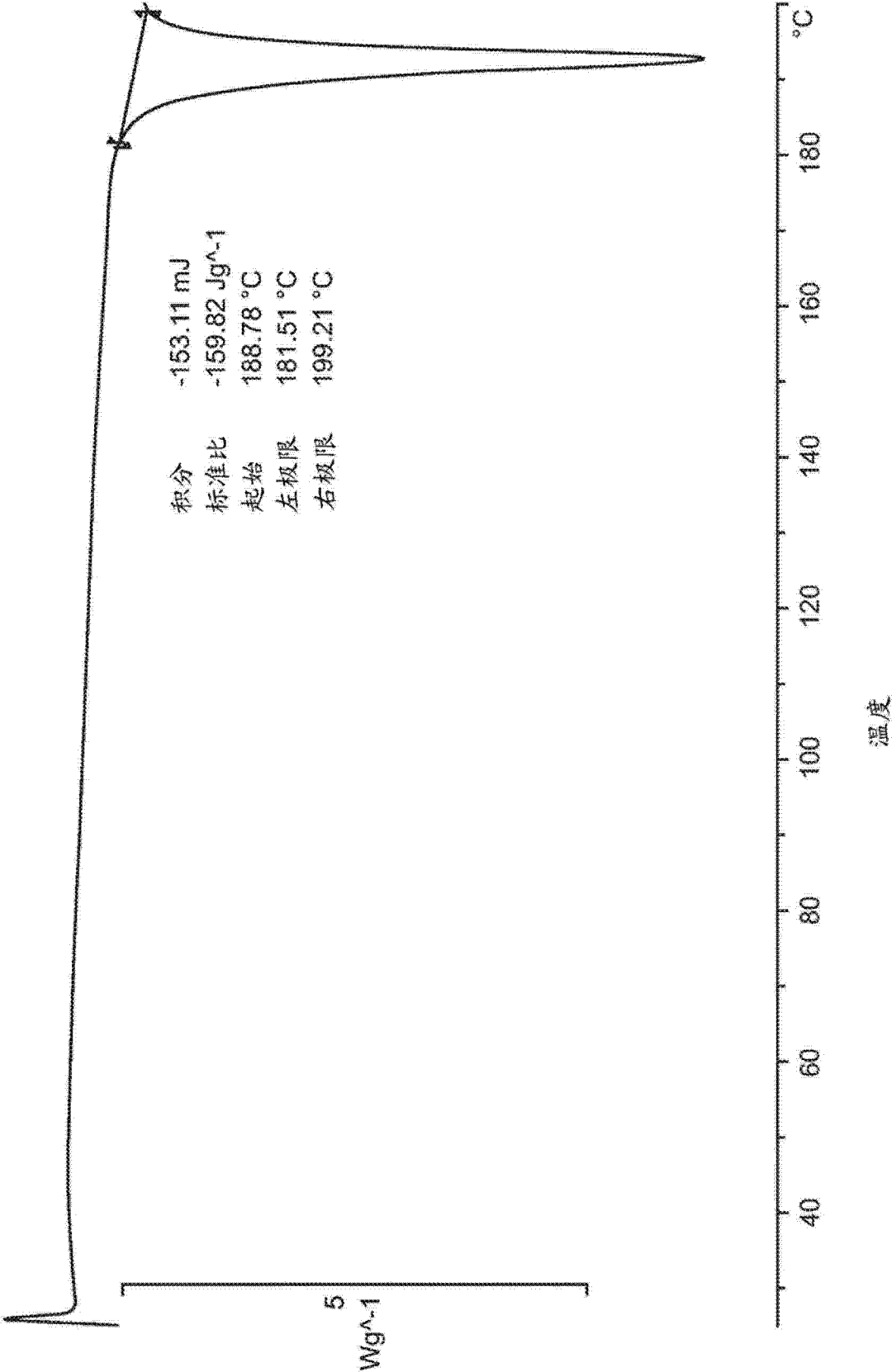


图 11

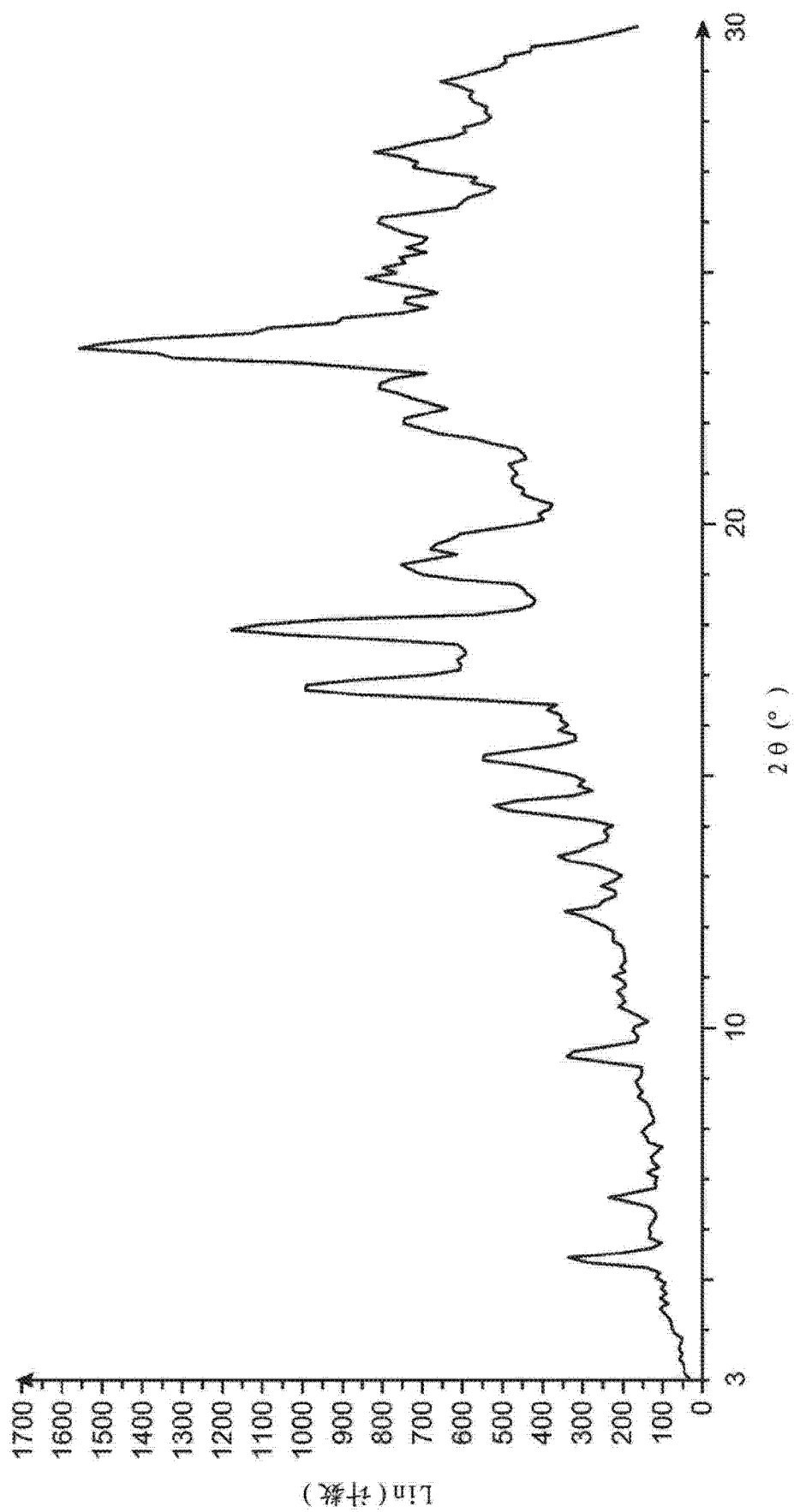


图 12

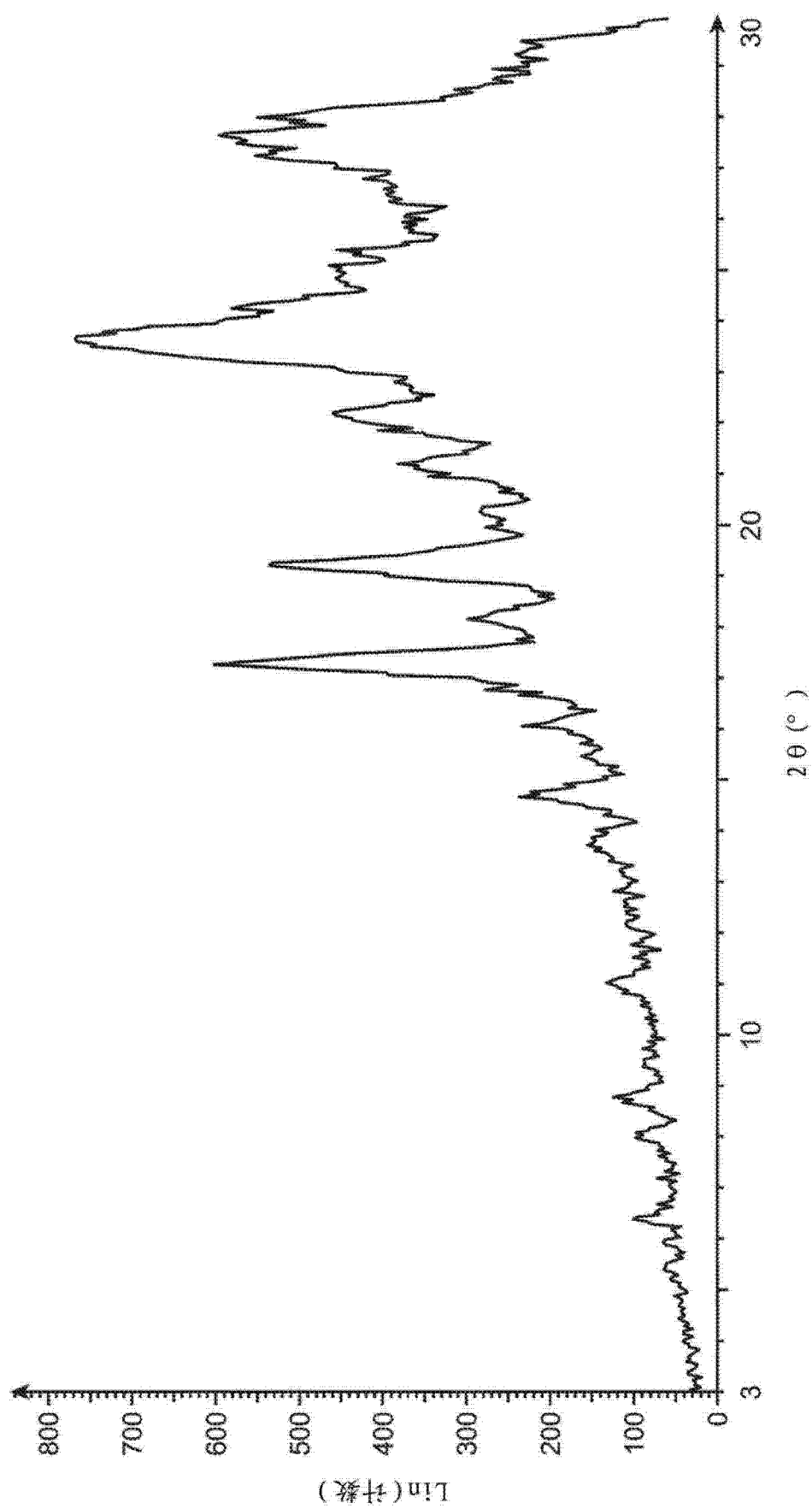


图 13

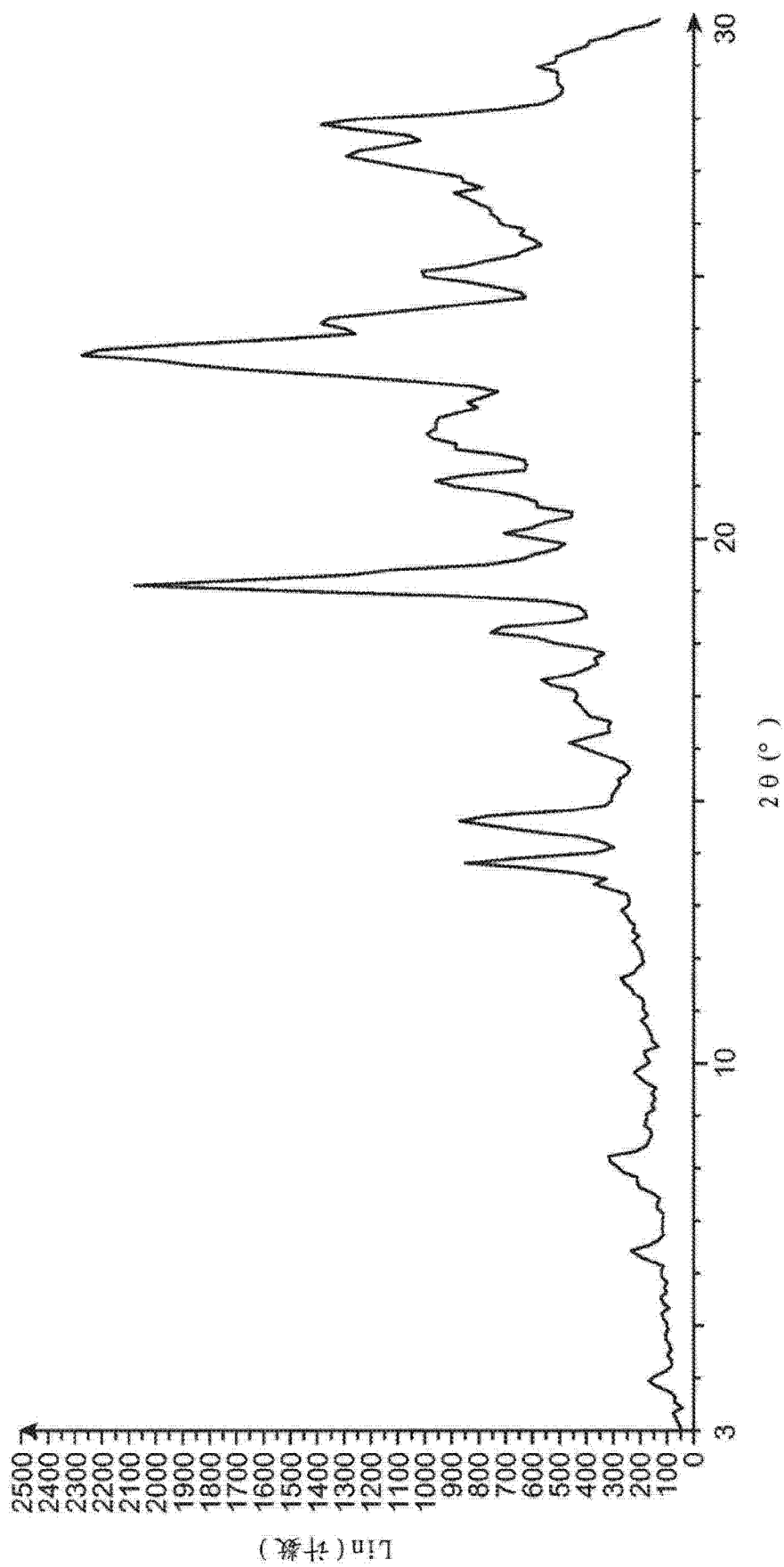


图 14

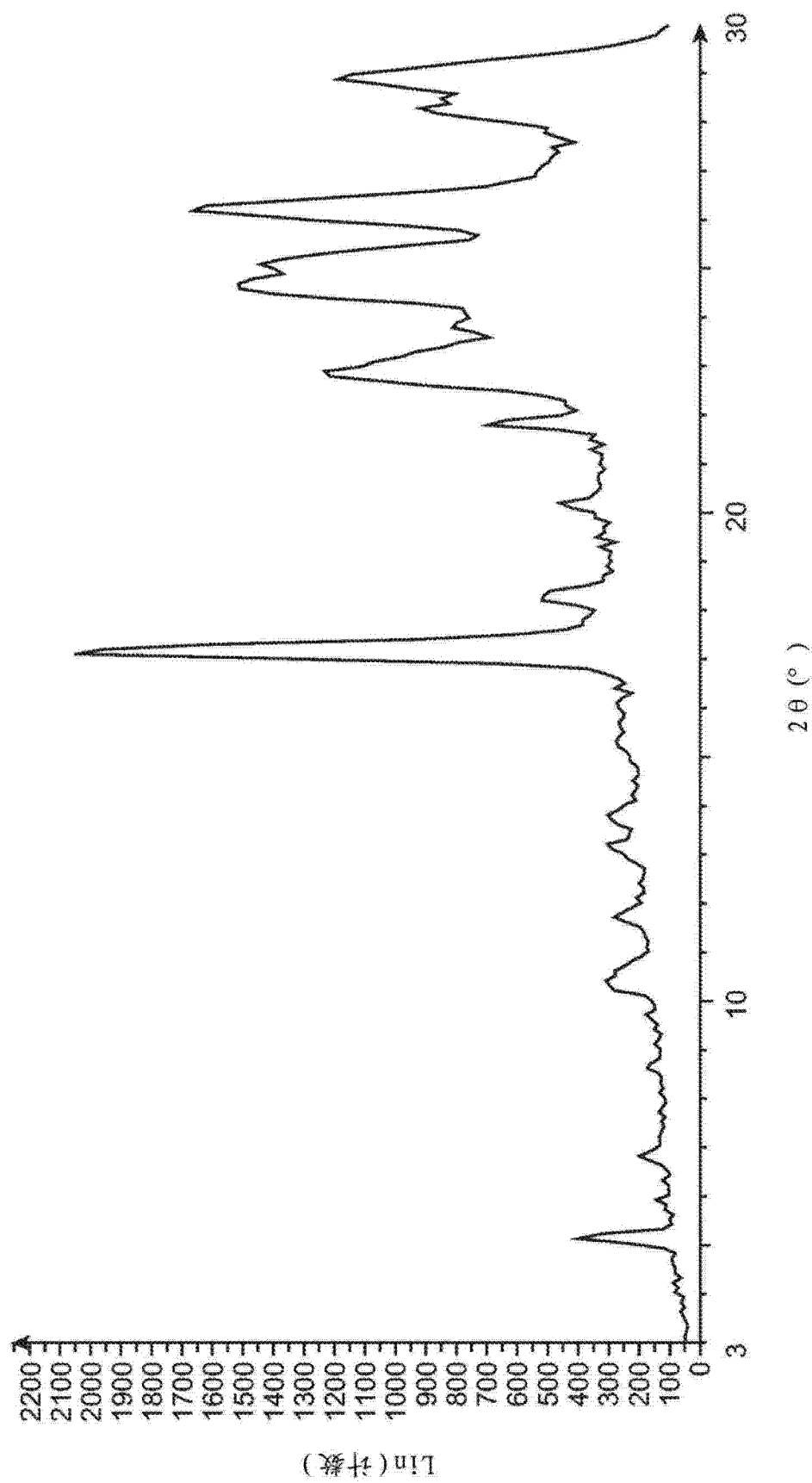


图 15

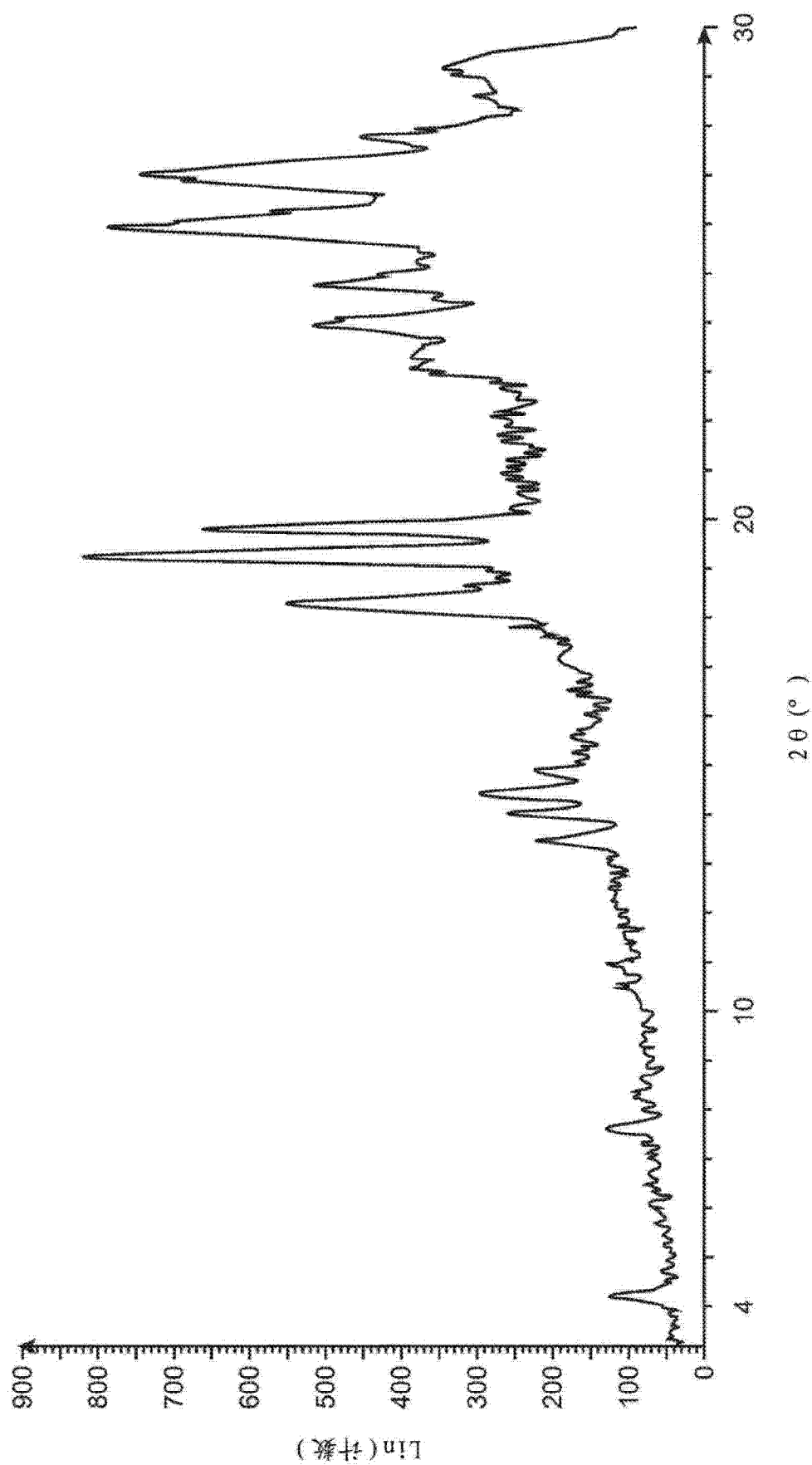


图 16

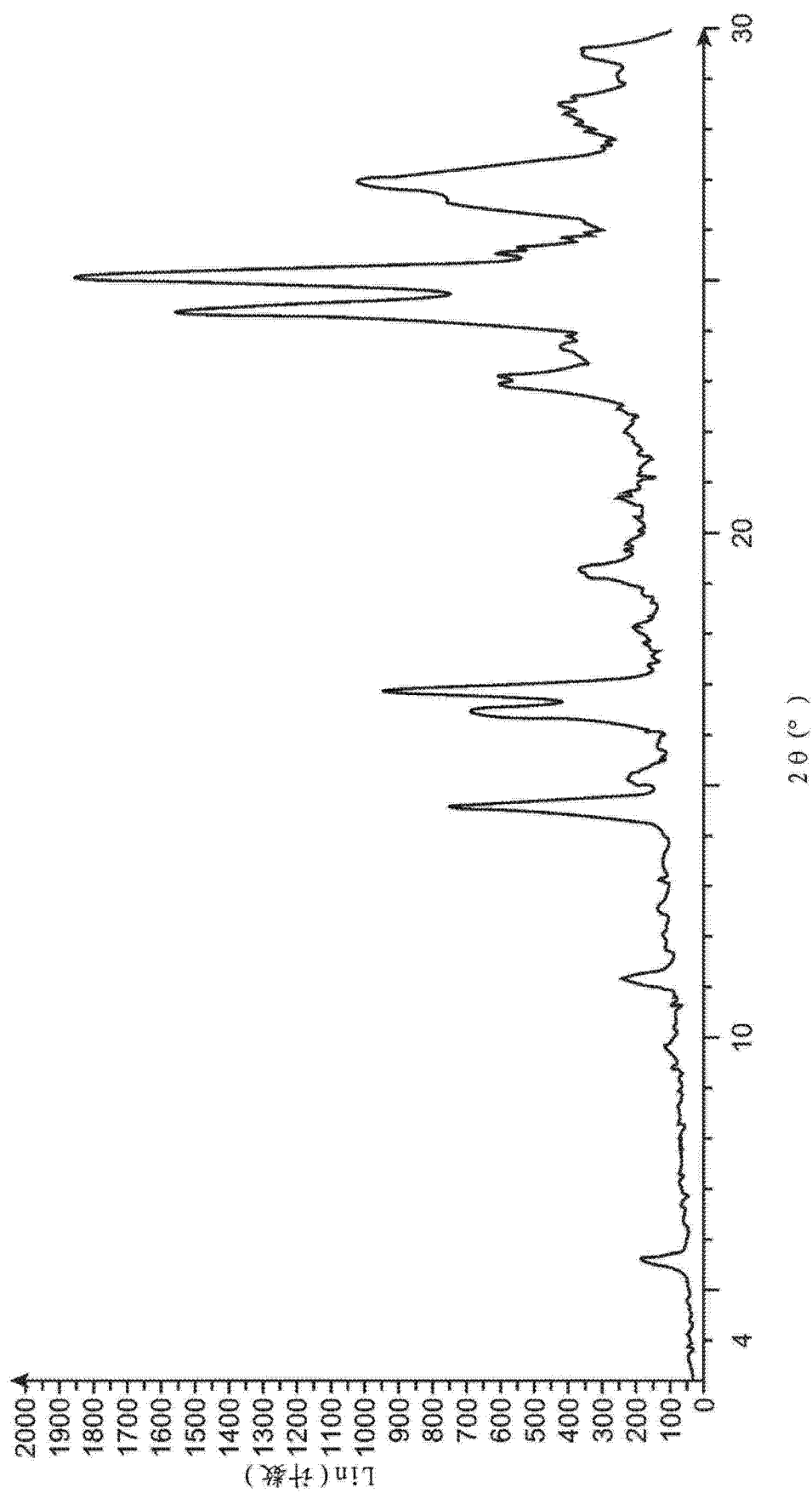


图 17

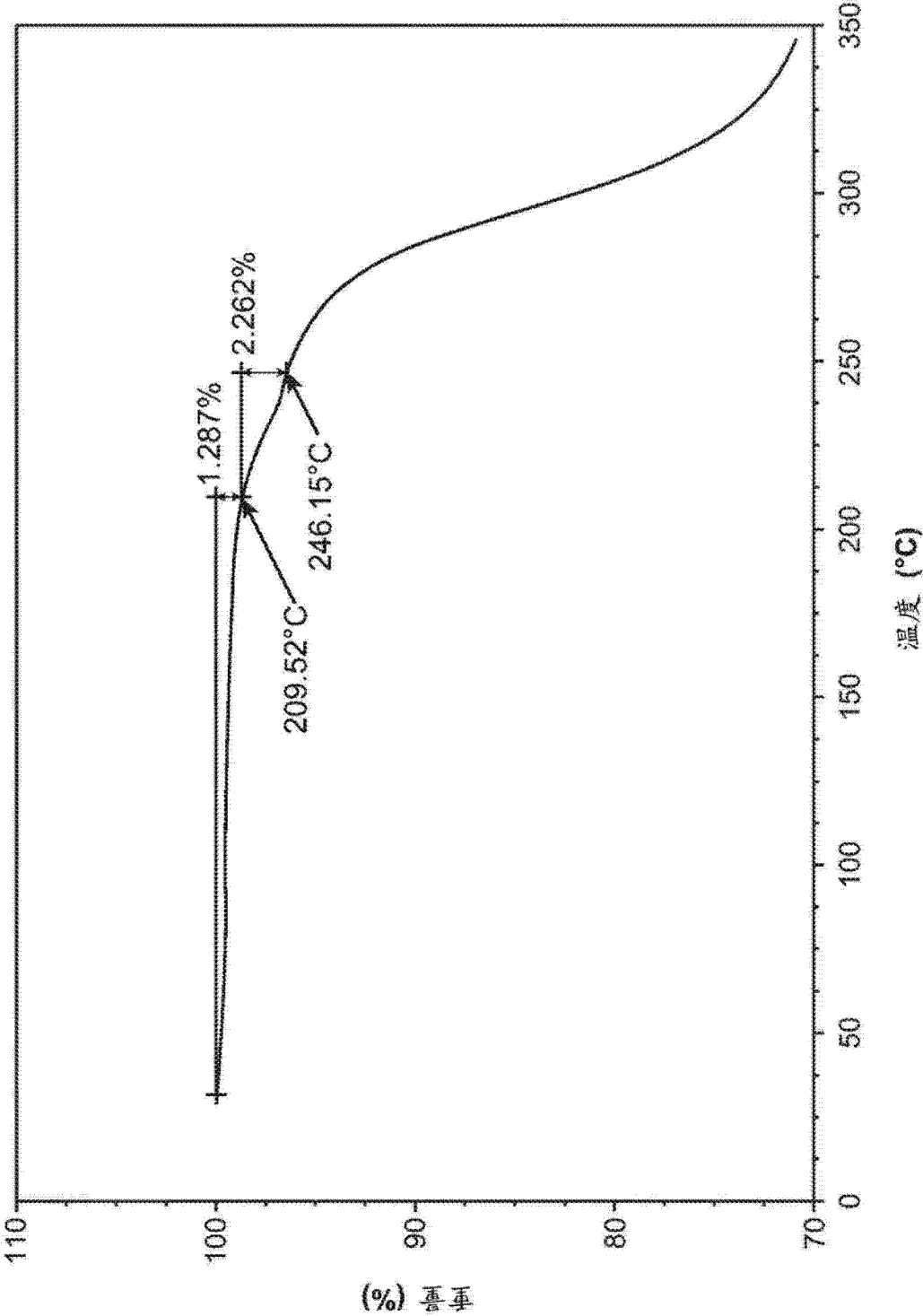


图 18

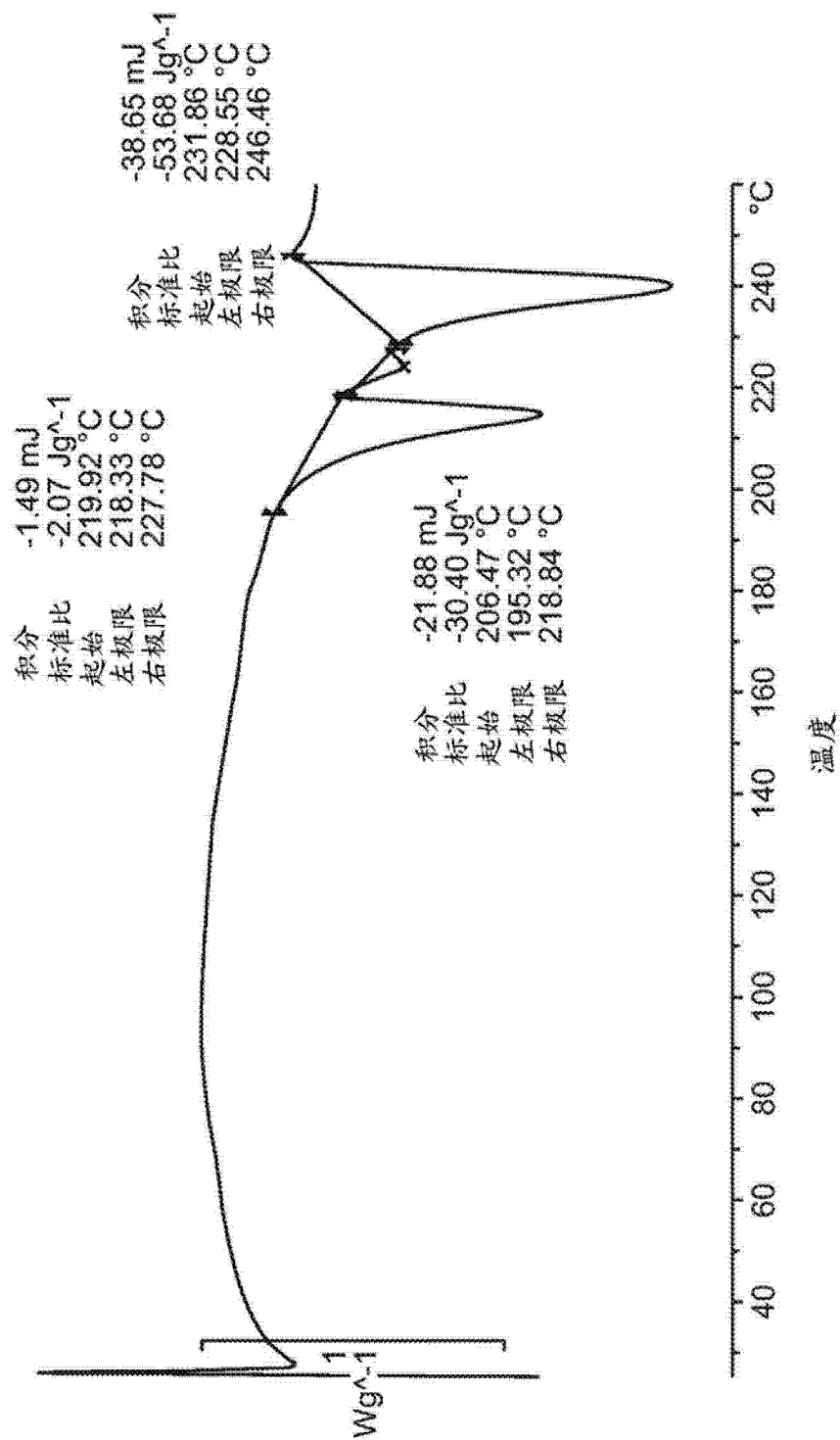


图 19

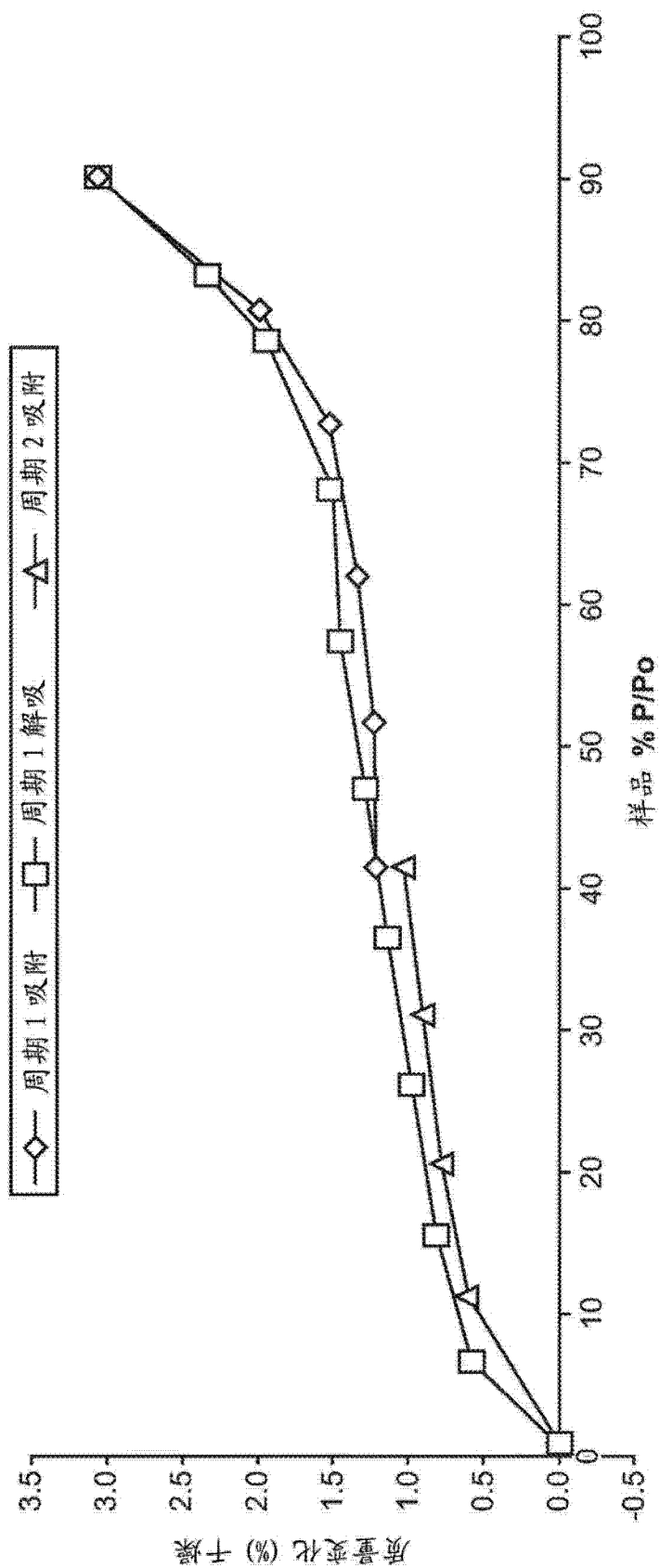


图 20

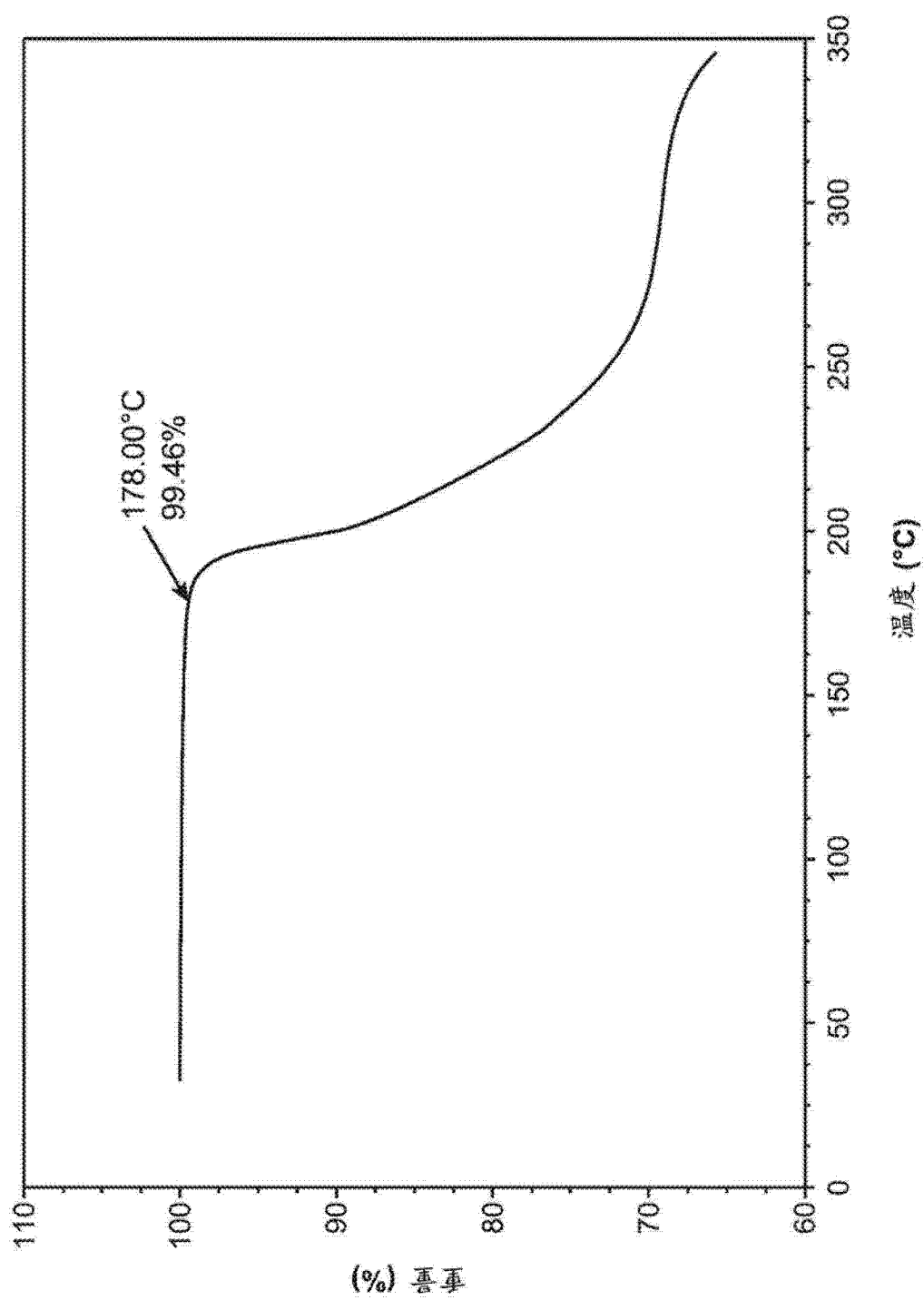
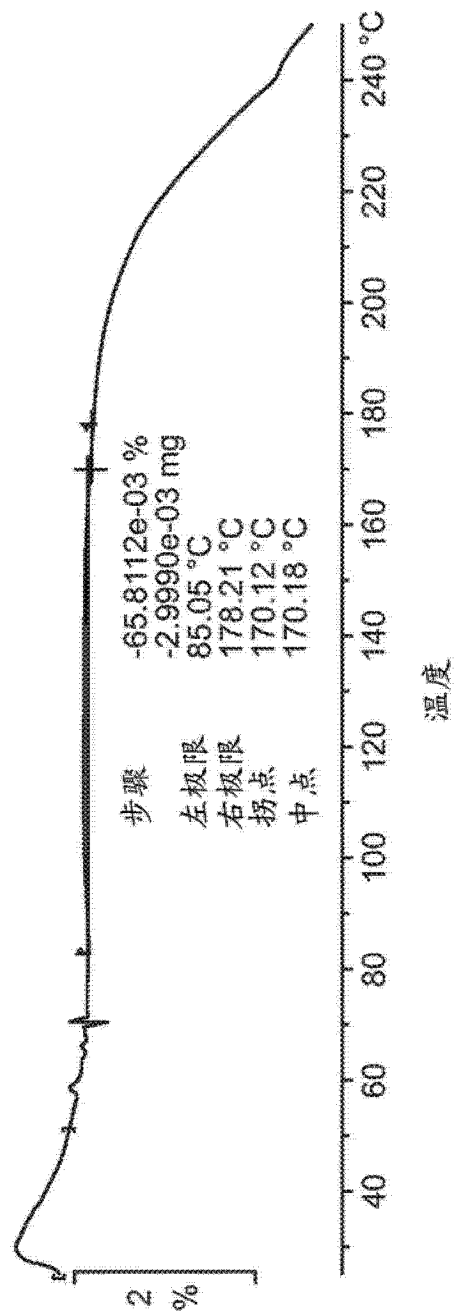
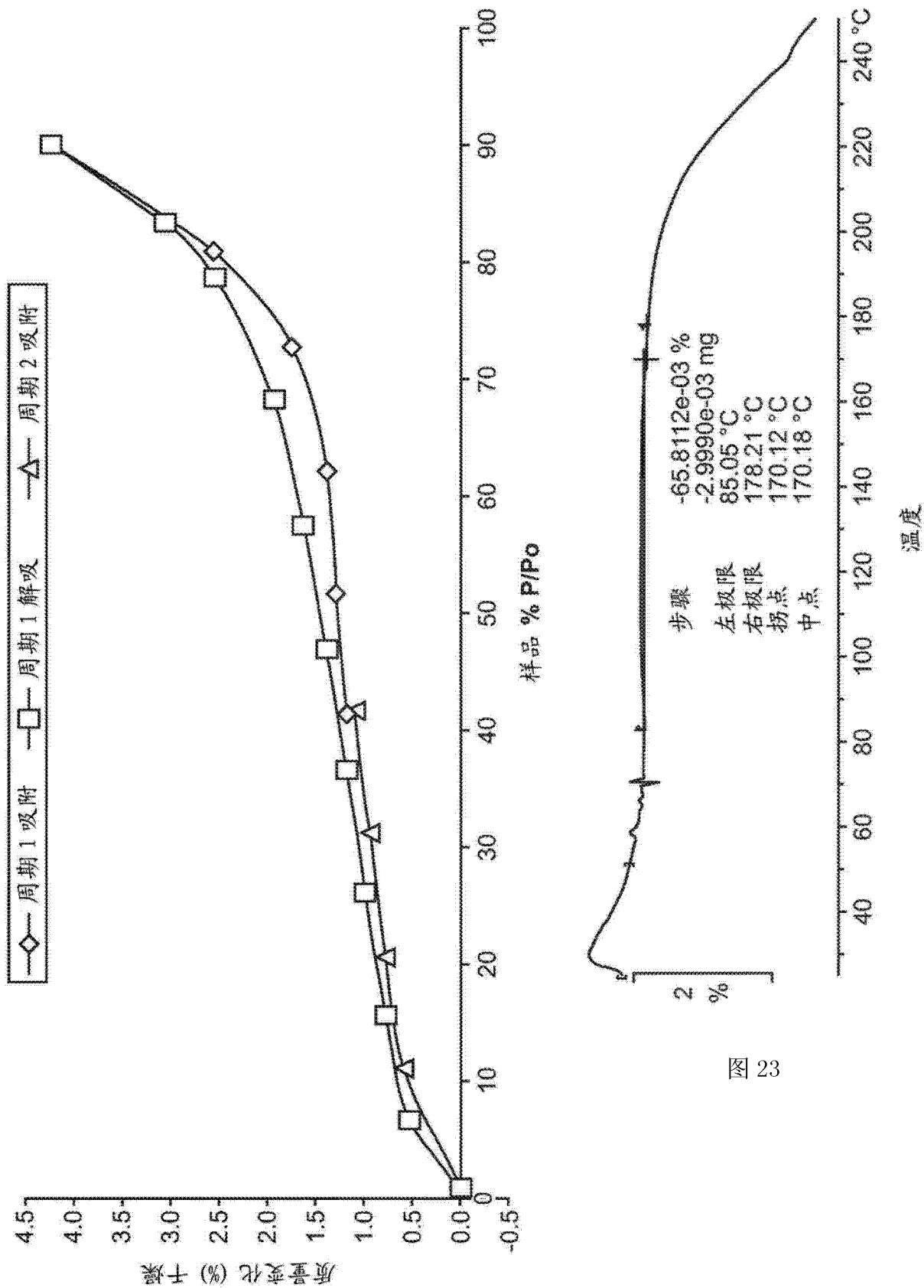


图 21



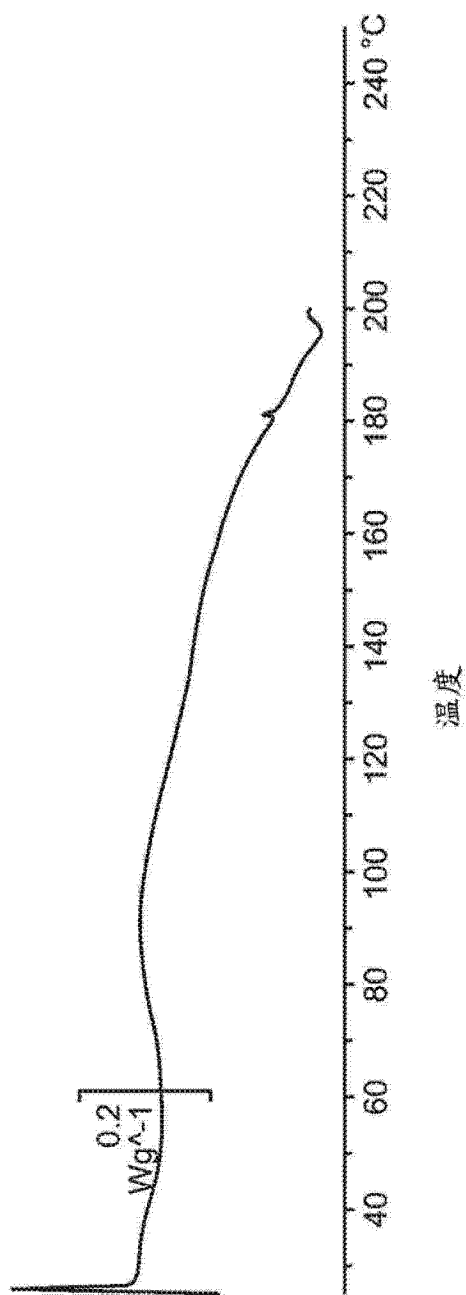


图 24

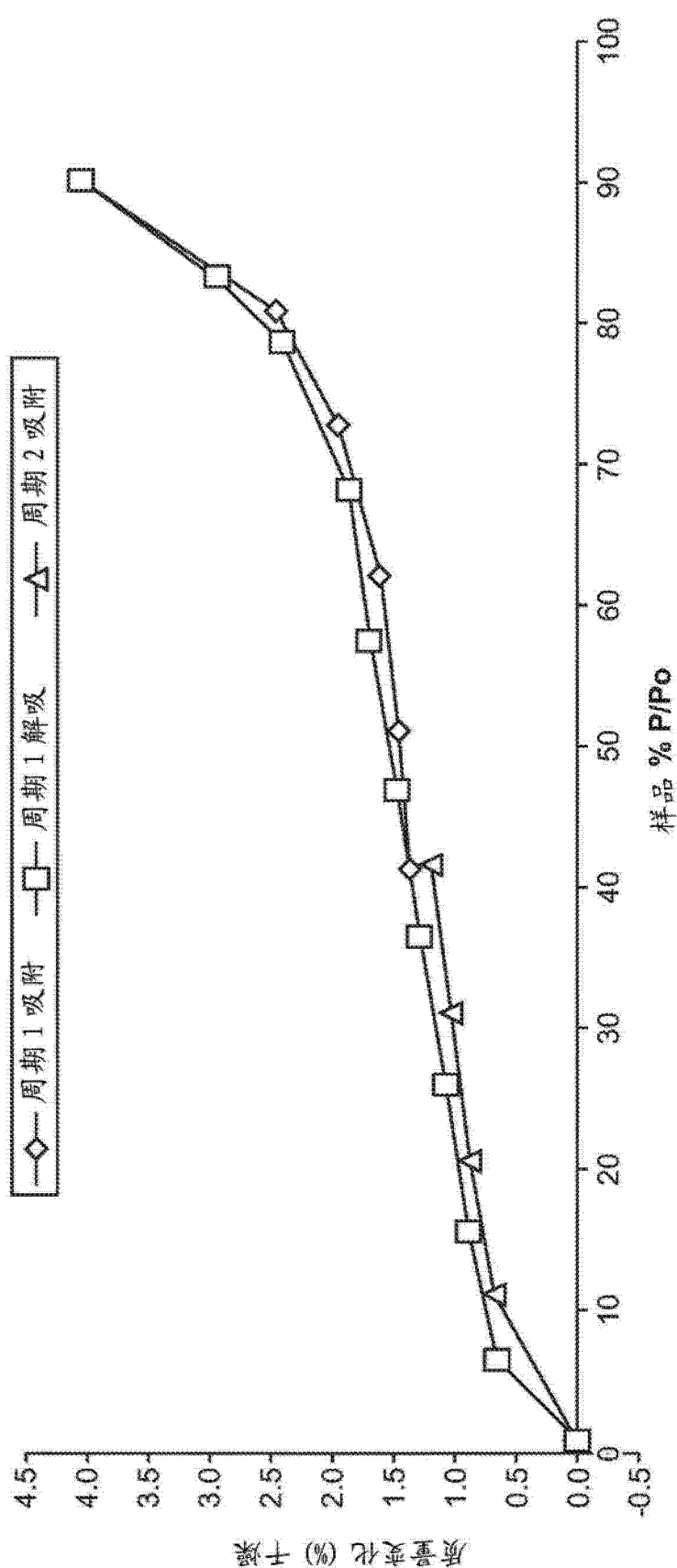


图 25

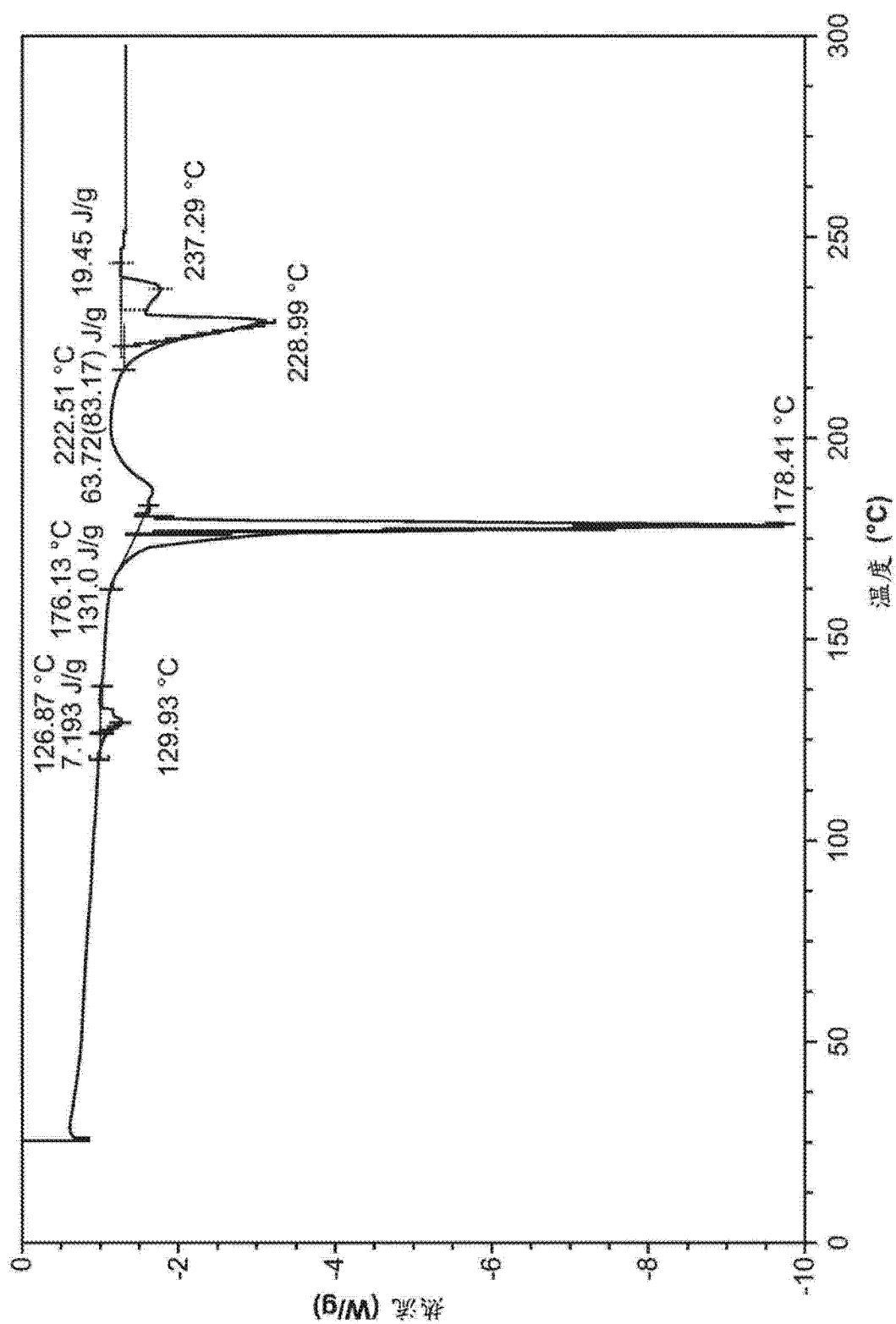


图 26

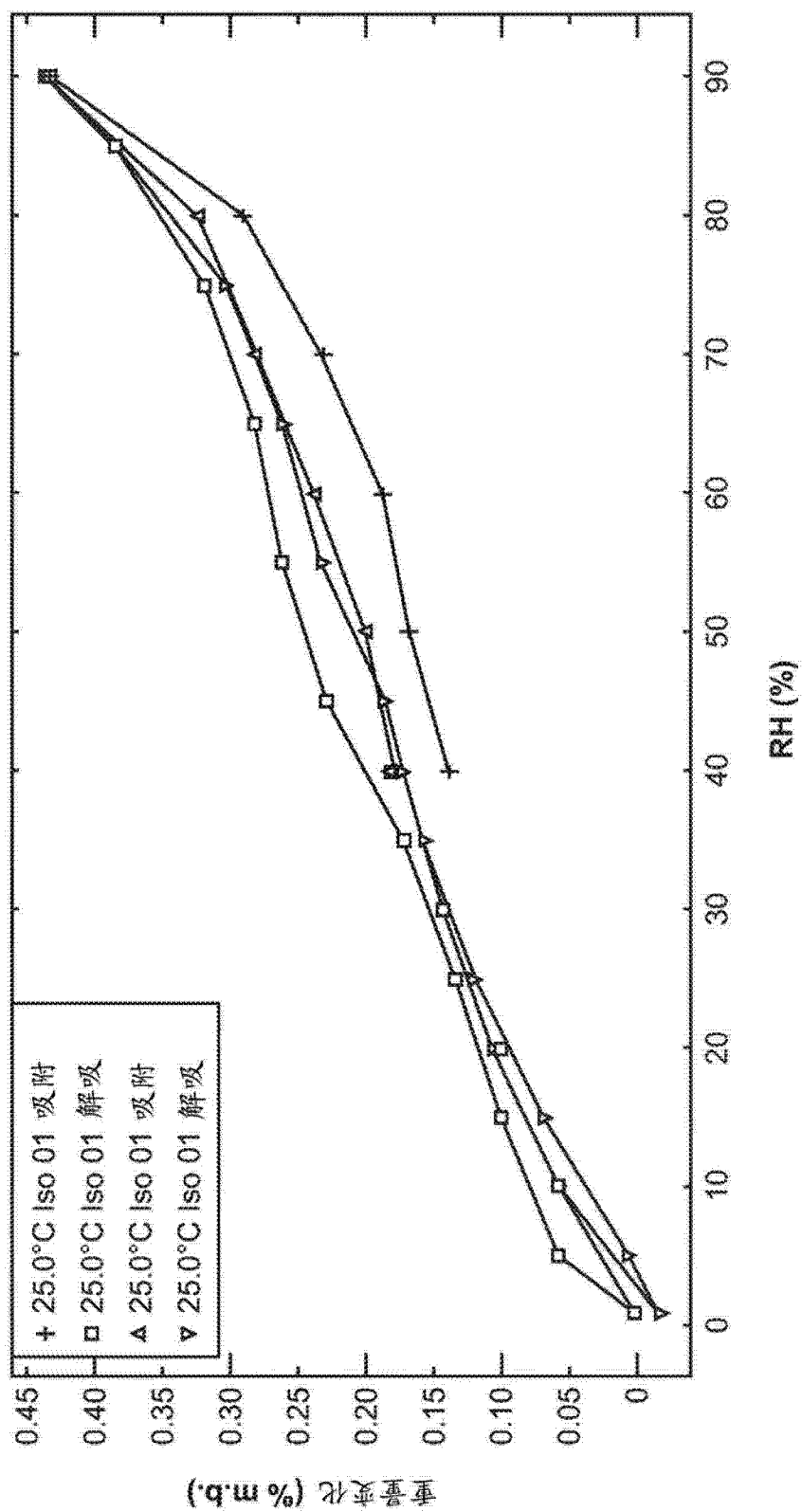


图 27

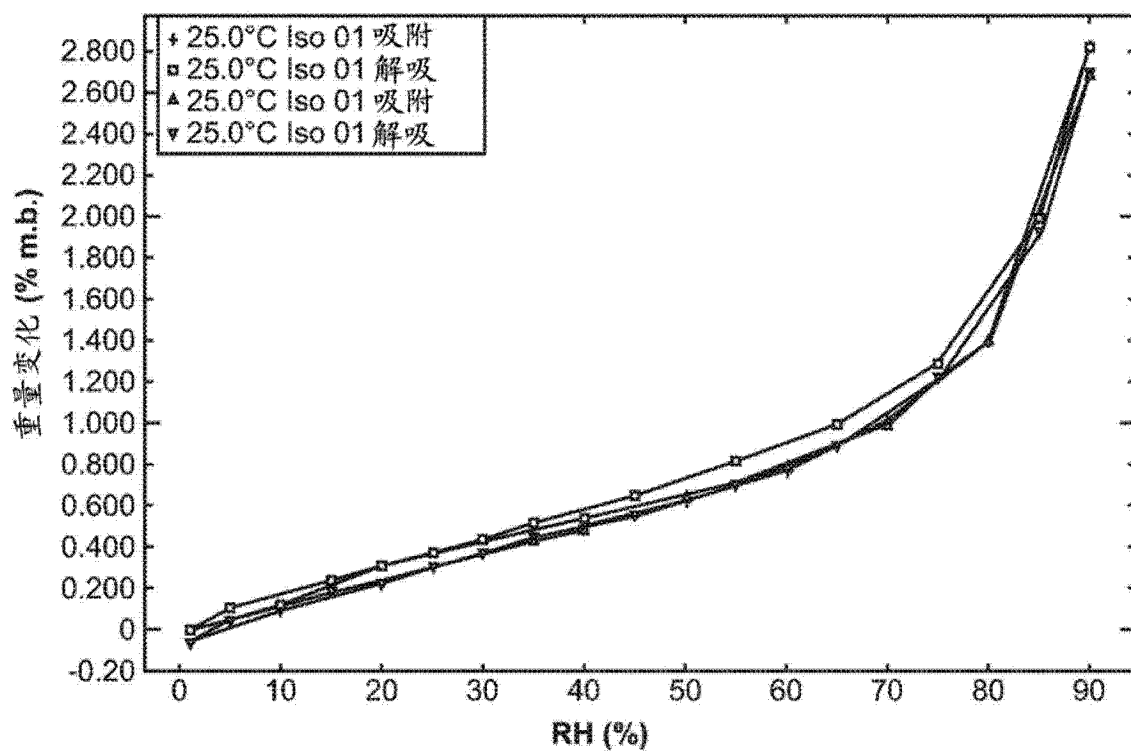


图 28

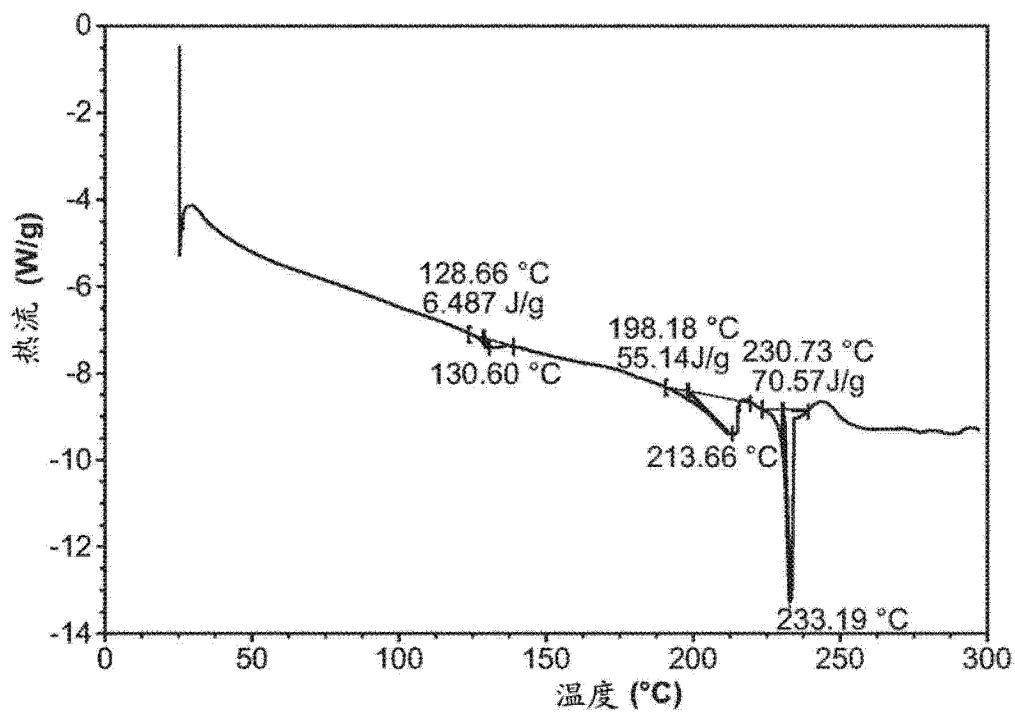


图 29

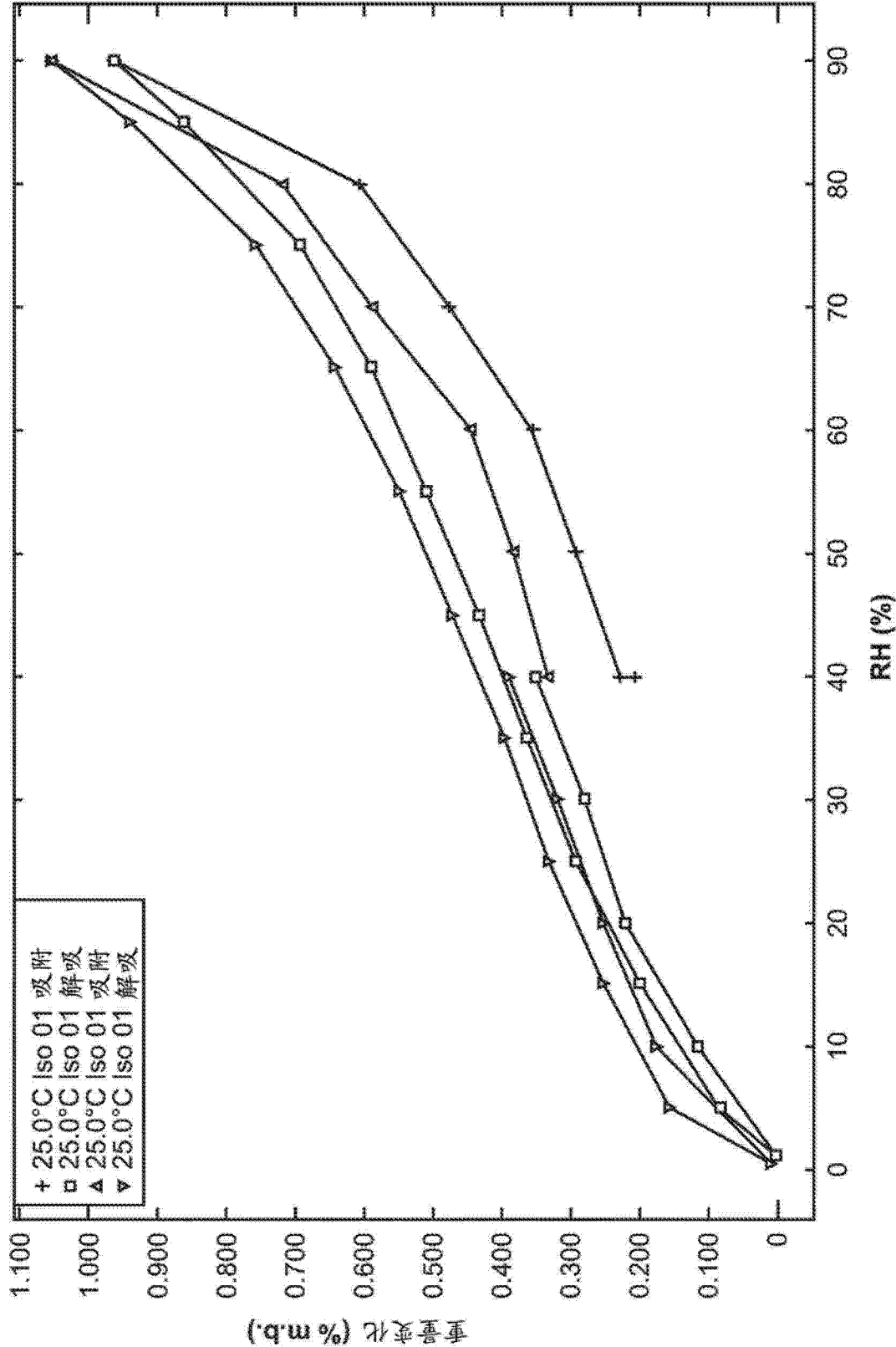


图 30