



## (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110959002 A

(43)申请公布日 2020.04.03

(21)申请号 201980003752.4

(22)申请日 2019.02.27

(30)优先权数据

62/636,552 2018.02.28 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2020.02.03

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/KR2019/002397 2019.02.27

(87)PCT国际申请的公布数据

W02019/168357 EN 2019.09.06

(71)申请人 毕利吉生物科技股份有限公司

地址 韩国京畿道

(72)发明人 姜相旭

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100

代理人 陶家蓉 钱文字

(51)Int.Cl.

C07D 207/16(2006.01)

权利要求书5页 说明书48页 附图14页

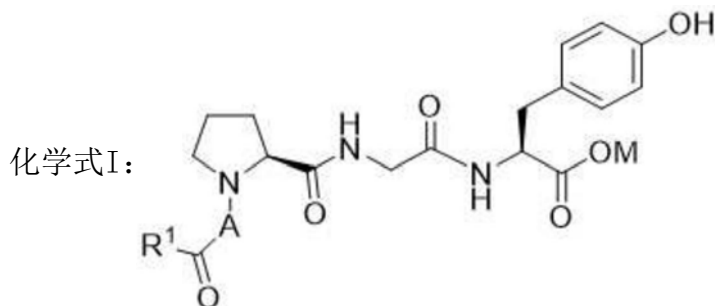
(54)发明名称

脂化肽的水溶性盐、其制备方法及其用途

(57)摘要

本发明涉及化学式I的水溶性盐,其中R<sup>1</sup>、A及M如本发明的说明书所定义。并且,本发明涉及化学式I的盐的制备方法及其用途。

1. 一种化合物,其特征在于,具有下述化学式I:



在所述式中,

M为Li、Na或K,或者,

M为SrX、MgX、CaX或ZnX,

其中,X为化学式I-酸的一价阴离子;

A为键,或者,

A为单肽或二肽连接子,其中,所述单肽或二肽由分别选自由丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸及缬氨酸组成的组中的一个或两个氨基酸单位构成,其中,单肽或二肽的N及C末端通过酰胺键分别与 $R^1C(=O)$ 及吡咯烷氮原子相连接,

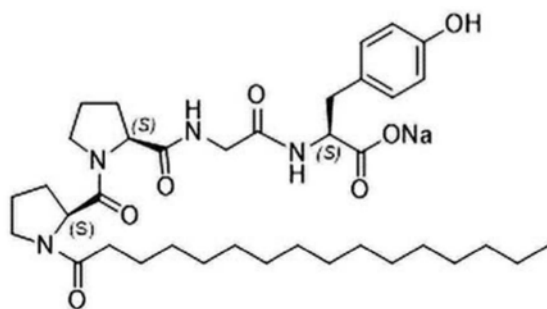
$R^1$ 为直链或支链 $C_{1-36}$ 烷基、直链或支链 $C_{2-36}$ 烯基或者直链或支链 $C_{2-36}$ 炔基。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其特征在于,M为Na。

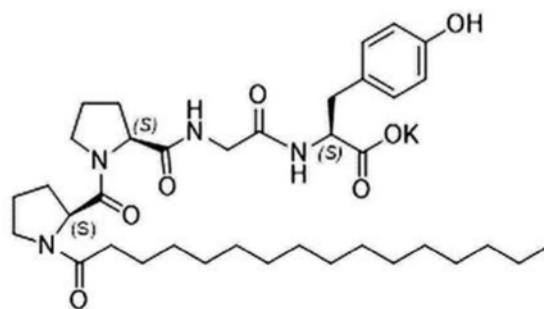
3. 根据权利要求1所述的化合物,其特征在于,A为L-脯氨酸连接子。

4. 根据权利要求1所述的化合物,其特征在于,

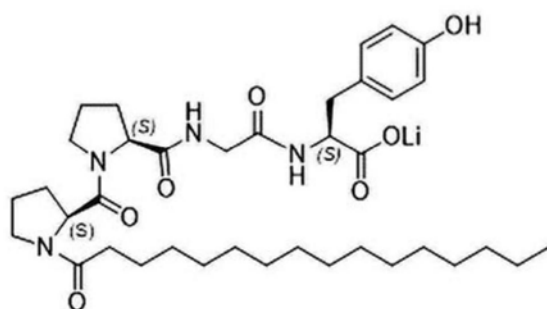
具有选自下述化合物I-1至化合物I-10中的化学式:



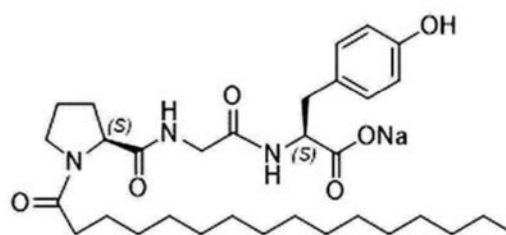
化合物I-1



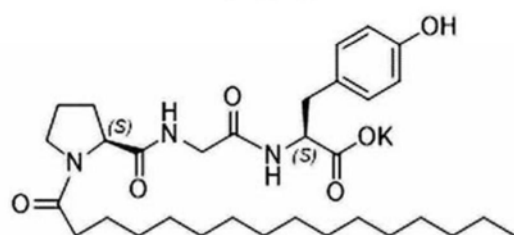
化合物I-2



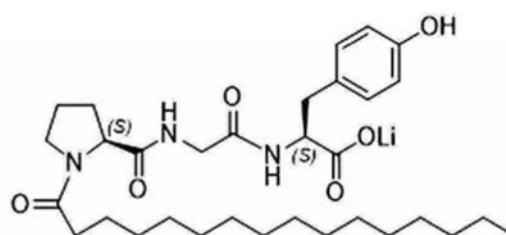
化合物I-3



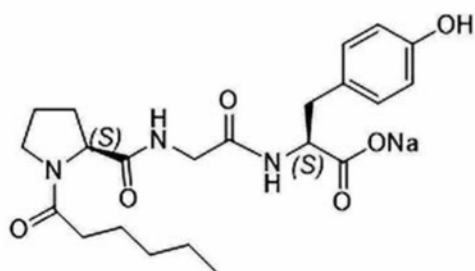
化合物I-4



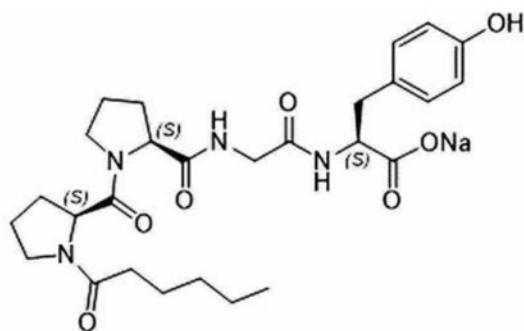
化合物I-5



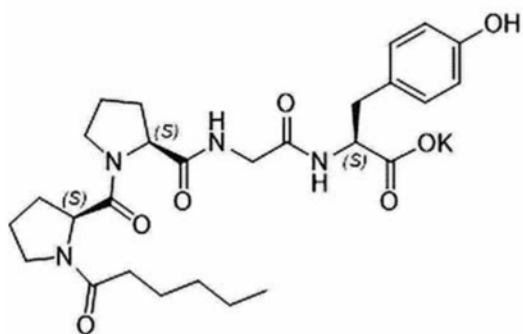
化合物I-6



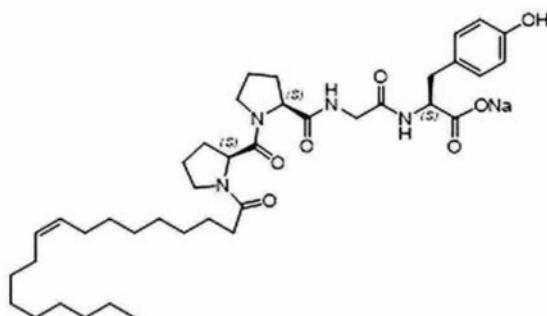
化合物I-7



化合物I-8



化合物I-9



化合物I-10。

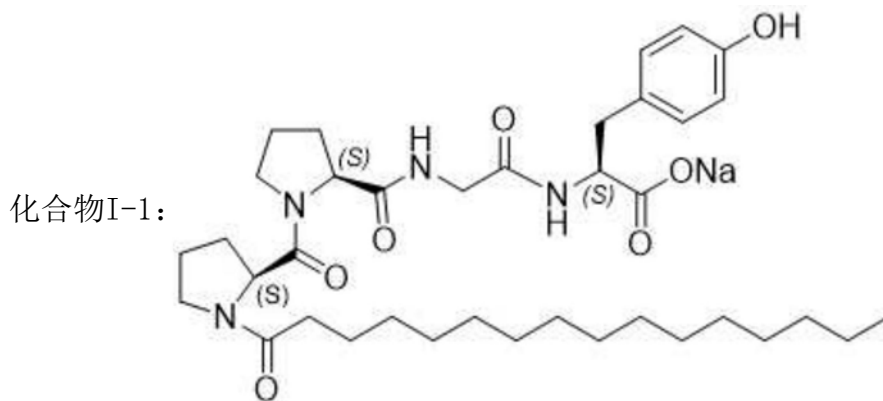
5. 根据权利要求4所述的化合物,其特征在于,所述化合物为化合物I-1的非晶形、A形、B形、C形、D形、E形或F形。

6. 根据权利要求5所述的化合物,其特征在于,所述化合物为化合物I-1的非晶形。

7. 根据权利要求6所述的化合物,其特征在于,所述化合物I-1的非晶形具有实质上与图3所示相同的X射线粉末衍射图谱。

8. 一种药学组合物,其特征在于,

包含非晶形的下述化合物I-1,当在40℃的温度、75%的相对湿度或25℃的温度、60%的相对湿度条件下储存6个月时,实质上不包含结晶形化合物I-1:

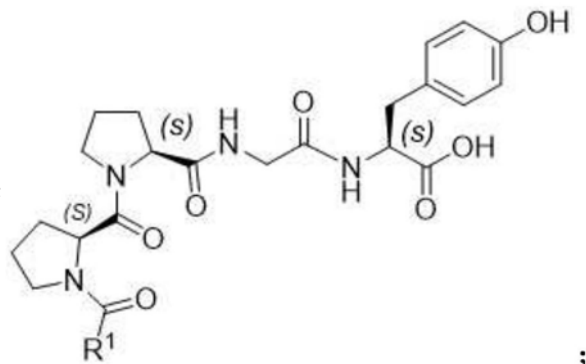


9. 根据权利要求8所述的药学组合物,其特征在于,当在40℃的温度、75%的相对湿度条件下储存6个月时,在各个时间点具有实质上与图12所示相同的X射线粉末衍射图谱。

10. 一种化合物的制备方法,其特征在于,包括:

步骤(a),提供混合物,所述混合物包含水中的下述化合物I-C-酸:

化合物I-C-酸：



步骤(b)，向步骤(a)的所述混合物添加 $M_2CO_3$ 、 $MHCO_3$ 或 $MOH$ ；

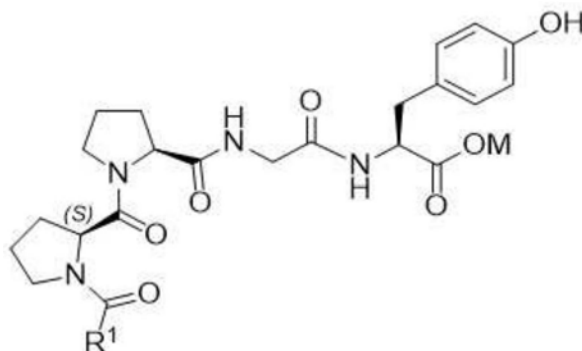
步骤(c)，加热及搅拌步骤(b)的所述混合物；

步骤(d)，冷却步骤(c)的所述混合物；以及

步骤(e)，过滤步骤(d)的所述混合物，

所述化合物具有下述化学式I-C：

化合物I-C：



在所述式中，

M为Li、Na或K，

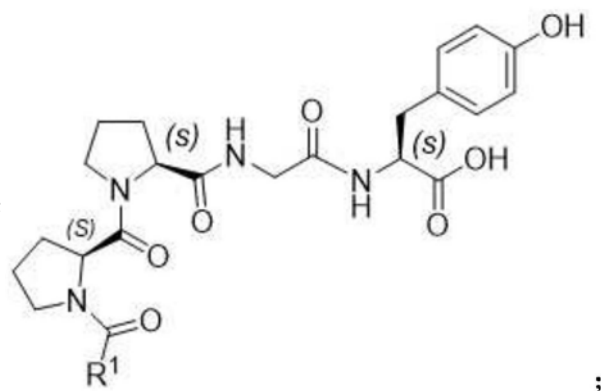
$R^1$ 为直链或支链 $C_{1-36}$ 烷基、直链或支链 $C_{2-36}$ 烯基或者直链或支链 $C_{2-36}$ 炔基。

11. 根据权利要求10所述的化合物的制备方法，其特征在于，M为Na。

12. 一种化合物的制备方法，其特征在于，包括：

步骤(a)，提供混合物，所述混合物包含含水或不含水的质子性有机溶剂中的下述化合物I-C-酸：

化合物I-C-酸：

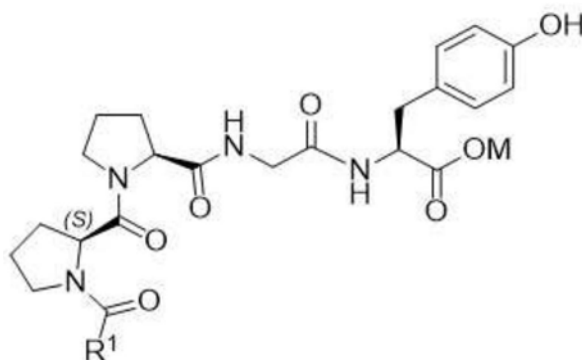


步骤(b)，向步骤(a)的所述混合物添加 $M_2CO_3$ 、 $MHCO_3$ 或 $MOH$ ；

步骤(c)，搅拌步骤(b)的所述混合物；

步骤(d),在减压条件下,从步骤(c)的所述混合物去除溶剂;以及  
 步骤(e),通过冷冻干燥从步骤(d)的所述混合物去除水,  
 所述化合物具有下述化学式I-C:

化合物I-C:



在所述式中,

M为Li、Na或K,

R<sup>1</sup>为直链或支链C<sub>1-36</sub>烷基、直链或支链C<sub>2-36</sub>烯基或者直链或支链C<sub>2-36</sub>炔基。

13. 根据权利要求12所述的化合物的制备方法,其特征在于,M为Na。

14. 一种化合物的非晶形的制备方法,其特征在于,包括:

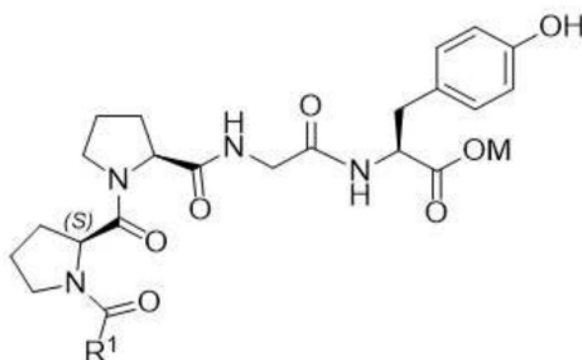
步骤(a),提供有机溶剂中的下述化学式I-C的结晶形;

步骤(b),加热及搅拌步骤(a)的所述混合物;以及

步骤(c),从步骤(b)的所述混合物去除有机溶剂,

所述化合物具有下述化学式I-C:

化合物I-C:



在所述式中,

M为Li、Na或K,

R<sup>1</sup>为直链或支链C<sub>1-36</sub>烷基、直链或支链C<sub>2-36</sub>烯基或者直链或支链C<sub>2-36</sub>炔基。

15. 根据权利要求14所述的化合物的非晶形的制备方法,其特征在于,M为Na。

## 脂化肽的水溶性盐、其制备方法及其用途

### 技术领域

[0001] 在各种实施方式中,本发明涉及脂化肽及模拟肽的医药上可接受的新型水溶性盐、其制备方法及其用途。

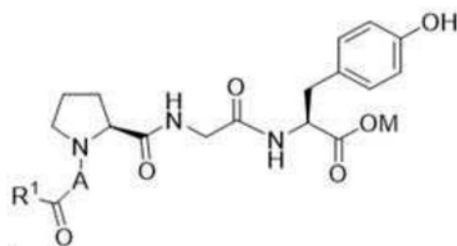
### 背景技术

[0002] 如髓样分化因子(MyD88)和/或受体相互作用蛋白1(RIP1)的泛素连接酶1(Pellino-1)衍生的炎症信号传递复合物的形成介导各种疾病及障碍,如以US2017/0008924公开的美国专利申请第15/205853号所示,如吡咯烷卡波胺衍生物的多个脂化肽及模拟肽可有效地调节通过Pellino-1衍生的生物学途径,因此,有效治疗各种自身免疫及炎症疾病。但是,脂化肽及模拟肽几乎不溶于水性介质,因此,根据生物药剂学分类系统(Biopharmaceutics Classification System)属于第四类药物(BCS IV)。药物候选物质的水溶解度在药物研发中属于重要考虑因素,因此,需要制备具有得到改善的水溶性的脂化肽及模拟肽。

### 发明内容

[0003] 在各种实施方式中,本发明涉及化学式I,例如,由化学式I表示的实质上纯的化合物的新型水溶性盐。在一部分实施方式中,本发明还涉及包含由化学式I表示的化合物的药学组合物。在一部分实施方式中,本发明还涉及由化学式I表示的化合物和/或药学组合物的制备方法及其用途。

[0004] 化学式I:



[0005] 在所述式中,M、A、R<sup>1</sup>如本申请所定义。

[0006] 在特定实施方式中,本发明涉及由化学式I表示的实质上纯的化合物。在一部分实施方式中,由化学式I表示的实质上纯的化合物为钠盐、钾盐或锂盐。在一部分实施方式中,以化学式I为基准,实质上纯的化合物包含钠、钾或锂各自的理论含量的约80%至125%的钠、钾或锂。在一部分实施方式中,以基准计和/或高效液相色谱(HPLC)面积(area),由化学式I表示的实质上纯的化合物具有90%以上的纯度。在一部分实施方式中,实质上纯的化合物为实质上纯的棕榈酰-L-脯氨酰-L-脯氨酰甘氨酸-L-酪氨酸钠(化合物I-1)。在一部分实施方式中,以基准计,实质上纯的化合物I-1包含约2%至5%的钠。

[0007] 在特定实施方式中,本发明为包含由化学式I表示的化合物(例如,本申请中的实质上纯的化合物)的药学组合物。在一部分实施方式中,由化学式I表示的化合物以用于治疗如在本申请中记载的疾病及障碍,如炎症性肠疾病的治疗有效量存在。在一部分实施方式中,药学组合物可制剂化为用于口服、鼻内、肺、直肠、颊内、阴道、眼、局部、肠外或经皮给

药。在一部分实施方式中,药学组合物可以为固体或液体。在一部分实施方式中,药学组合物可以为胶囊或片剂。在本申请中记载的任一实施方式中,药学组合物可以包有肠溶衣。

[0008] 在一部分实施方式中,本发明的药学组合物可包含用于治疗如在本申请中记载的疾病或障碍,如炎症性肠疾病的治疗有效量的化合物I-1。在一部分实施方式中,药学组合物中的化合物I-1可以为选自非晶形、A形、B形、C形、D形、E形及F形中的一个以上。在本申请中记载的任一实施方式中,药学组合物中的化合物I-1可以为非晶形。

[0009] 在一部分实施方式中,本发明的药学组合物可具有储存稳定性。在一部分实施方式中,本发明的药学组合物包含非晶形的化合物I-1,在此情况下,当在40℃的温度、75%的相对湿度或25℃的温度、60%的相对湿度条件下储存1个月以上(例如,1个月或6个月)时,药学组合物实质上不包含结晶形的化合物I-1。在一部分实施方式中,药学组合物包含非晶形的化合物I-1,实质上不包含化合物I-1的A形、B形、C形、D形、E形及F形中的一个以上。

[0010] 在一部分实施方式中,药学组合物以治疗有效量包含化合物I-2至化合物I-10中的一个以上。在一部分实施方式中,药学组合物包含化合物I-2。在一部分实施方式中,化合物I-2为结晶形A2形。在一部分实施方式中,药学组合物的活性成分本质上由化合物I-1形成。在一部分实施方式中,药学组合物的活性成分本质上由化合物I-2形成。在一部分实施方式中,药学组合物的活性成分本质上由化合物I-3形成。

[0011] 并且,药学组合物的特征在于,体外(in vitro)溶出曲线,例如,在本申请中所记述的任一种。

[0012] 特定实施方式还涉及在本申请中记载的各种疾病或障碍的治疗方法。在一部分实施方式中,所述方法用于治疗需要治疗如溃疡性结肠炎、白塞病和/或克罗恩病的炎症性肠疾病的对象的如溃疡性结肠炎、白塞病和/或克罗恩病的炎症性肠疾病。在一部分实施方式中,所述方法包括向对象给药在本申请中记载的实质上纯的任一化合物或在本申请中记载的任一药学组合物的治疗有效量。适当的给药量及给药途径包括在本申请中所记述的任一种。

[0013] 在一部分实施方式中,所述方法用于治疗需要治疗如MyD88和/或RIP1的Pellino-1衍生的炎症信号传递复合物的形成介导的疾病或障碍的对象的如MyD88和/或RIP1的Pellino-1衍生的炎症信号传递复合物的形成介导的疾病或障碍。在一部分实施方式中,所述方法包括向对象给药在本申请中记载的实质上纯的任一化合物或在本申请中记载的任一药学组合物的治疗有效量。在一部分实施方式中,疾病或障碍为包括多发性硬化症、银屑病、败血症、地图样萎缩、湿性老年性黄斑病变、干性老年性黄斑病变、糖尿病视网膜病变、传染性肺病、细菌性肺炎、病毒性肺炎、弥漫性大B细胞淋巴瘤、病毒感染、自身免疫性疾病、肥胖、淋巴瘤的血癌及内脏肿瘤中的一种以上。适当的给药量及给药途径包括在本申请中所记述的任一种。

[0014] 在一部分实施方式中,所述方法用于治疗需要治疗脱发症的对象的脱发症。在一部分实施方式中,所述方法包括向对象给药在本申请中记载的实质上纯的任一化合物或在本申请中记载的任一药学组合物的治疗有效量。适当的给药量及给药途径包括在本申请中所记述的任一种。

[0015] 在一部分实施方式中,所述方法用于治疗需要治疗地图样萎缩、湿性老年性黄斑病变、干性老年性黄斑病变和/或糖尿病视网膜病变的对象的地图样萎缩、湿性老年性黄斑



病变、干性老年性黄斑病变和/或糖尿病视网膜病变。在一部分实施方式中,所述方法包括向对象给药在本申请中记载的实质上纯的任一化合物或在本申请中记载的任一药学组合物的治疗有效量。适当的给药量及给药途径包括在本申请中所记述的任一种。

[0016] 在一部分实施方式中,本发明还提供抑制炎症信号传递复合物MyD88的形成、被Pellino-1介导的炎症信号传递复合物的形成或炎症信号传递复合物RIP1的形成的方法、抑制选自G-CSF、IL-2、SCF、VEGF、CX3CL1、IGFBP5、IGFBP6、IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-9、MCP-1、MIP-3 $\alpha$ 、IL12p40/70、MIG、TNF- $\alpha$ 及VCAM-1组成的组中的一个以上的蛋白质的表达的方法和/或抑制细胞中的NF- $\kappa$ B的活性的方法。在一部分实施方式中,所述方法包括使细胞与在本申请中记载的实质上纯的任一化合物或任一药学组合物的有效量相接触。适当的给药量及给药途径包括在本申请中所记述的任一种。

[0017] 特定实施方式还涉及包含由化学式I表示的化合物(例如,化合物I-1或化合物1-2)的水性组合物。在一部分实施方式中,所述水性组合物包含化合物I-1或化合物1-2。在一部分实施方式中,化合物I-1或化合物1-2的浓度为组合物的50mg/mL以上(例如,100mg/mL以上、200mg/mL以上)。在一部分实施方式中,化合物I-1或化合物1-2的浓度为组合物的0.1mg/mL至50mg/mL。在一部分实施方式中,可稀释在本申请中记载的高浓度组合物(higher concentrated composition)来制备低浓度组合物(lower concentrated composition)。在一部分实施方式中,所述水性组合物包含磷酸钠、氯化钠、聚山梨醇酯、蔗糖、葡甲胺、Cremophor RH40、Tween80、HP $\beta$ CD及HPMC E3中的一种以上。例如,在一部分实施方式中,所述水性组合物包含葡甲胺及Cremophor RH40,此时,葡甲胺与Cremophor RH40的重量比约为1:5至约5:1。在一部分实施方式中,所述水性组合物包含如约2%至约5%(重量体积比)浓度的葡甲胺。在一部分实施方式中,所述水性组合物包含200mg/mL以上浓度的化合物I-1及约2%至约5%(重量体积比)浓度的葡甲胺。在一部分实施方式中,所述水性组合物包含化合物I-1(例如,200mg/mL以上浓度)及葡甲胺(例如,约2%至约5%(重量体积比)浓度),在25 $^{\circ}$ C的温度条件下具有储存稳定性。例如,在一部分实施方式中,当在25 $^{\circ}$ C的温度条件下储存1周或2周时,这种组合物实质上没有沉淀物。所述水性组合物或从其稀释的组合物可包含于药学组合物,可用于在本申请中记载的方法中的任一方法。

## 附图说明

[0018] 图1a提供化合物I-1-酸的1形(Form 1)的典型X射线粉末衍射(XRPD)频谱。图1b为示出化合物I-1-酸的1形的热重分析(TGA)及差示扫描量热仪(DSC)分析的曲线图。

[0019] 图2提供化合物I-1-酸的非晶形的典型X射线粉末衍射频谱。

[0020] 图3提供化合物I-1的非晶形的典型X射线粉末衍射频谱。

[0021] 图4a提供化合物I-1的A形的2个典型X射线粉末衍射频谱,一个为以小规模获取的固体,另一个为通过大量生产而获取的固体。图4b为示出化合物I-1的A形的热重分析及差示扫描量热仪分析的曲线图。

[0022] 图5为示出化合物I-1的B形的热重分析及差示扫描量热仪分析的曲线图。

[0023] 图6a提供与化合物I-1的A形重叠的化合物I-1的C形的典型X射线粉末衍射频谱。图6b为示出化合物I-1的C形的热重分析及差示扫描量热仪分析的曲线图。

[0024] 图7提供与化合物I-1的A形重叠的在溶解度试验中确认的固体形态的化合物I-1

的D形的典型X射线粉末衍射频谱。并且,图7示出当进行干燥时,D形转换为A形。

[0025] 图8a提供与化合物I-1的A形及C形重叠的化合物I-1的E形的典型X射线粉末衍射频谱。图8b为示出化合物I-1的E形的热重分析及差示扫描量热仪分析的曲线图。

[0026] 图9a提供与化合物I-1的A形及E形重叠的化合物I-1的F形的典型X射线粉末衍射频谱。图9b为示出化合物I-1的F形的热重分析及差示扫描量热仪分析的曲线图。

[0027] 图10a提供与通过小规模或大规模生产获取的固体有关的化合物I-2的A2形的典型X射线粉末衍射频谱。图10b为示出化合物I-2的A2形的热重分析及差示扫描量热仪分析的曲线图。

[0028] 图11示出通过使用有机溶剂(例:四氢呋喃(THF))来溶解及蒸发后制备的非晶形化合物I-2的典型X射线粉末衍射频谱及在室温条件下存储4日及12日之后的非晶形化合物I-2的X射线粉末衍射频谱。为了比较,图11还示出化合物I-2的A2形(图谱A)及B2形(图谱B)的X射线粉末衍射频谱。

[0029] 图12示出从包含非晶形化合物I-1的胶囊获取的粉末的X射线衍射图。所述衍射图显示,在25℃的温度、60%的相对湿度(RH)或40℃的温度、75%的相对湿度条件下保存胶囊的情况下,6个月之后也未观察到结晶形转换。

[0030] 图13示出非晶形化合物I-1-酸钙盐的X射线粉末衍射频谱,所述非晶形化合物I-1-酸钙盐制备方法如下,即,从乙醇或吡啶丙酸(IPA)中以1:1的摩尔比提取化合物I-1-酸及 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ,搅拌至所述溶液变得透明,之后,在室温条件下蒸发所述溶液来获取所要的形态或在室温条件下将乙腈用作抗溶剂来向所述溶液添加并获取所要的形态,从而制备所述非晶形化合物I-1-酸钙盐。

[0031] 图14示出化合物I-1-酸镁盐的X射线粉末衍射频谱,所述化合物I-1-酸镁盐制备方法如下,即,以1:1的摩尔比提取化合物I-1-酸及 $\text{MgSO}_4$ ,溶解pH=12溶液,并以1日至2日的时间制浆,来获取所需产物,从而制备化合物I-1-酸镁盐。

[0032] 图15示出化合物I-1-酸锌盐的X射线粉末衍射频谱,所述化合物I-1-酸锌盐制备方法如下,即,以1:1的摩尔比提取化合物I-1-酸及 $\text{ZnSO}_4$ ,溶解pH=12溶液,并以1日至2日的时间制浆,来获取所需产物,从而制备化合物I-1-酸锌盐。

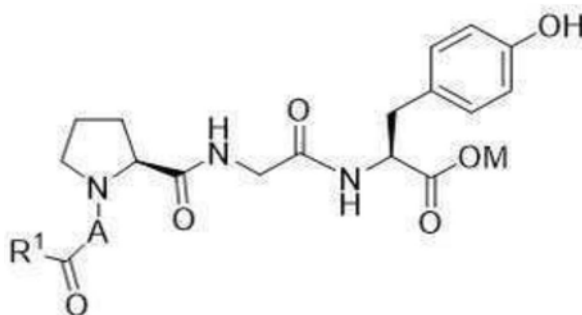
## 具体实施方式

[0033] 在各种实施方式中,本发明涉及一部分脂化肽及模拟肽的水溶性盐的发现。可通过选择适当的盐及添加剂来显著提高一部分脂化肽和模拟肽的水溶性,可提高至50000倍以上。因此,在各种实施方式中,本发明提供可具有得到改善的水溶性的脂化肽及模拟肽的盐、所述盐的制备方法及所述盐的使用方法。

[0034] 盐

[0035] 在一部分实施方式中,本发明提供具有下述化学式I-酸的化合物、其盐、其光学异构体、其溶剂化物或水合物或者其前体药物。

[0036] 化学式I-酸:

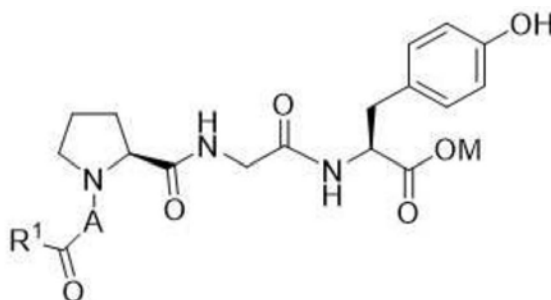


[0037] 在所述式中,A及R<sup>1</sup>如本申请所定义。

[0038] 在一部分实施方式中,所述盐为锂(Li)、钠(Na)、钾(K)、锶(Sr)、镁(Mg)、钙(Ca)、锌(Zn)、葡甲胺、精氨酸或赖氨酸盐。在一部分实施方式中,所述盐为实质上纯的,例如,以基准计,具有至少70%(例如,至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少97%)的纯度的分离盐。在一部分实施方式中,所述盐为以基准计,具有约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约97%、约99%或特定值之间的任一范围的纯度的分离盐。在一部分实施方式中,所述盐的对映体纯度由对映体过量率(enantiomeric excess)或ee表达,约为50%ee以上,例如,约为60%ee、约65%ee、约70%ee、约75%ee、约80%ee、约85%ee、约90%ee、约91%ee、约92%ee、约93%ee、约94%ee、约95%ee、约96%ee、约97%ee、约98%ee、约99%ee、约99.5%ee以上,且最高可达100%ee。在一部分实施方式中,所述盐的非对映体纯度由非对映体过量率(diastereomeric excess)或de表达,约为50%de以上,例如,约为60%de、约65%de、约70%de、约75%de、约80%de、约85%de、约90%de、约91%de、约92%de、约93%de、约94%de、约95%de、约96%de、约97%de、约98%de、约99%de、约99.5%de,且最高可达100%de。在一部分实施方式中,所述盐实质上不包含除在化学式I-酸公开的立体异构体之外的立体异构体盐(例如,小于5%、小于2%、小于1%或无法检测)。如在本申请中使用的实质上纯的化合物或盐为以基准计,具有至少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%)的纯度的化合物或盐。除非在文脉上明确地另行规定,否则为了计算实质上纯的化合物或盐中的化合物/盐的重量百分比,除化合物或盐或其溶剂化物或水合物形态之外的其他物质均被视为杂质,例如,包括残留溶剂、含水物、对映体、非对映体等。为了避免疑问,需理解的是,本申请中的实质上纯的化合物或盐及包含一种以上的其他成分的组合为混合实质上纯的化合物或盐与水、如医药上可接受的赋形剂等的一种以上的其他成分来直接或间接获取的组合物。

[0039] 在一部分实施方式中,本发明提供具有化学式I的实质上纯的化合物。

[0040] 化学式I:

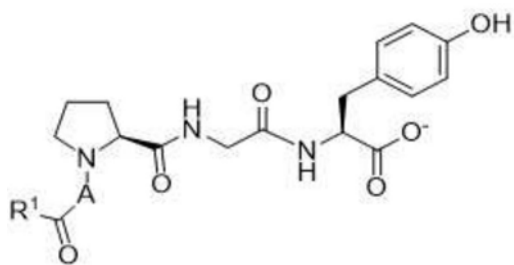


[0041] 在所述式中,M为如碱金属阳离子的一价阳离子,例如,Li、Na或K,或者,M为与适当

的反离子平衡的多价阳离子,如 $\text{SrX}$ 、 $\text{MgX}$ 、 $\text{CaX}$ 或 $\text{ZnX}$ ,其中, $\text{X}$ 为一价阴离子或化学式I-酸的一价阴离子, $\text{A}$ 为键,或者, $\text{A}$ 为单肽或二肽连接子,其中,所述单肽或二肽由分别选自由丙氨酸(Ala,A)、精氨酸(Arg,R)、天冬酰胺(Asn,N)、天冬氨酸(Asp,D)、半胱氨酸(Cys,C)、谷氨酸(Glu,E)、谷氨酰胺(Gln,Q)、甘氨酸(Gly,G)、组氨酸(His,H)、异亮氨酸(Ile,I)、亮氨酸(Le,L)、赖氨酸(Lys,K)、甲硫氨酸(Met,M)、苯丙氨酸(Phe,F)、脯氨酸(Pro,P)、丝氨酸(Ser,S)、苏氨酸(Thr,T)、色氨酸(Trp,W)、酪氨酸(Tyr,Y)及缬氨酸(Val,V)组成的组中的一个或两个氨基酸单位构成,其中,单肽或二肽的N及C末端通过酰胺键分别与 $\text{R}^1\text{C}(=\text{O})$ 及吡咯烷氮原子相连接, $\text{R}^1$ 为直链或支链 $\text{C}_{1-36}$ 烷基、直链或支链 $\text{C}_{2-36}$ 烯基或直链或支链 $\text{C}_{2-36}$ 炔基。所述烷基,烯基或炔基链可被选择性地取代。在一部分实施方式中,化学式I的化合物能够以溶剂化物或水合物的形态存在。例如,在一部分实施方式中,化学式I的化合物以医药上可接受的溶剂化物的形态存在。在一部分实施方式中,化学式I的化合物为水合物形态。在一部分实施方式中,化学式I的化合物为无水物形态。

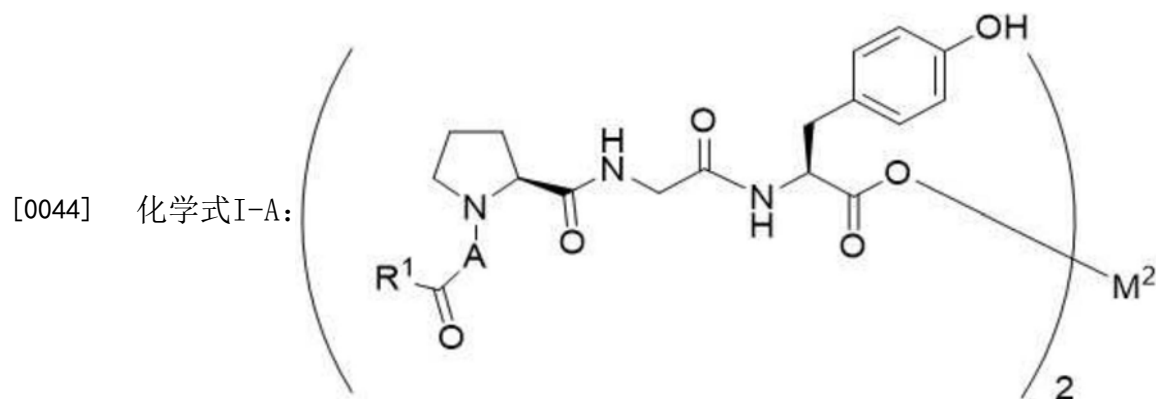
[0042] 在一部分实施方式中, $\text{M}$ 为一价阳离子。在一部分特定实施方式中, $\text{M}$ 为 $\text{Na}$ 。在一部分特定实施方式中, $\text{M}$ 为 $\text{K}$ 。并且,其他一价阳离子为如以铵离子或从有机胺形成的阳离子为基础的阳离子,如葡甲胺或赖氨酸的氨基酸。

[0043] 在一部分实施方式中, $\text{M}$ 还可以为与适当的反离子平衡的多价阳离子。在一部分实施方式中, $\text{M}$ 与一个一价阴离子平衡的二价阳离子。例如, $\text{M}$ 可以为 $\text{SrX}$ 、 $\text{MgX}$ 、 $\text{CaX}$ 或 $\text{ZnX}$ ,其中, $\text{X}$ 可以为一价阴离子,其可以为医药上可接受的一价阴离子。在一部分实施方式中, $\text{X}$ 为



其中, $\text{R}^1$ 及 $\text{A}$ 如本申请所定义。在一部分实施方式中, $\text{X}$

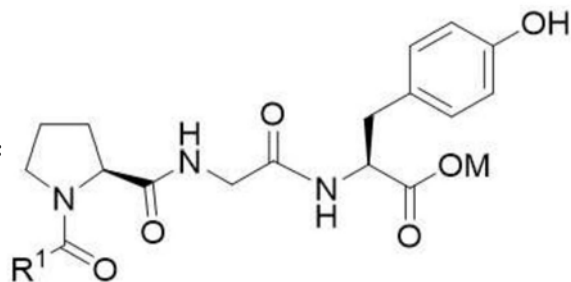
使两个相同的羧酸盐附接于由化学式I表示的二价阳离子。例如,在一部分实施方式中,化学式I的盐具有化学式I-A。



[0045] 在所述式中, $\text{M}^2$ 为 $\text{Sr}$ 、 $\text{Mg}$ 、 $\text{Ca}$ 或 $\text{Zn}$ , $\text{R}^1$ 及 $\text{A}$ 如本申请所定义。

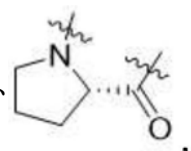
[0046] 在一部分实施方式中, $\text{A}$ 为键,所述化合物具有化学式I-B。

[0047] 化学式I-B:

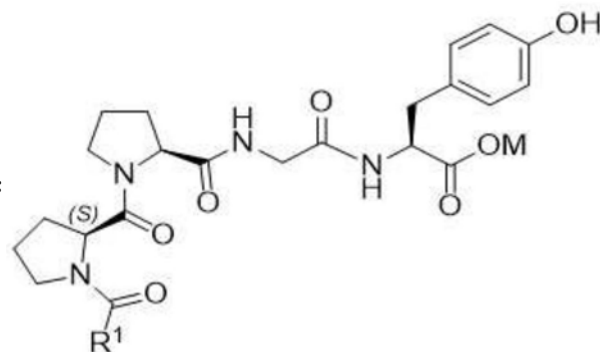


[0048] 在所述式中,M及R<sup>1</sup>如本申请所定义。

[0049] 在一部分实施方式中,A为单肽(即,单氨基酸)或二肽连接子。如在本申请中使用的单肽连接子能够表达为氨基酸连接子。例如,在一部分实施方式中,A可以为L-氨基酸连接子。如在本申请中使用的单肽或二肽连接子在单肽或二肽的N及C末端通过酰胺键分别与化学式I的R<sup>1</sup>C(=O)及吡咯烷氮原子相连接。例如,在一部分实施方式中,A可以为L-脯氨酸

连接子、, 所述化学式I的化合物具有化学式I-C。

[0050] 化学式I-C:



[0051] 在所述式中,M及R<sup>1</sup>如本申请所定义。

[0052] 在一部分实施方式中,A可以为甘氨酸连接子。在一部分实施方式中,A可以为L-苯丙氨酸连接子。在一部分实施方式中,A可以为L-丙氨酸连接子。在一部分实施方式中,A可以为L-缬氨酸连接子。在本申请中记载了A的其他适合组。

[0053] 适合各种R<sup>1</sup>基。在一部分实施方式中,R<sup>1</sup>为直链或支链C<sub>1-36</sub>烷基,如直链C<sub>5</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>9</sub>、C<sub>15</sub>或C<sub>17</sub>烷基。在一部分实施方式中,R<sup>1</sup>为如包含1个、2个、3个、4个、5个或6个双键的直链或支链C<sub>2-36</sub>烯基。例如,R<sup>1</sup>可以为具有1个双键的直链C<sub>17</sub>烯基。在本申请的一实施方式中,所述烷基、烯基或炔基可不被取代。但是,在一部分实施方式中,所述烷基、烯基或炔基还可被选择性地取代。

[0054] 在一部分实施方式中,以基准计和/或以HPLC面积,具有化学式I的实质上纯的化合物(例如,化学式I-B或化学式I-C)具有70%以上(例如,75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、95%以上或97%以上)的纯度。在一部分实施方式中,以基准计和/或以HPLC面积,具有化学式I的实质上纯的化合物(例如,化学式I-B或化学式I-C)具有约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约97%、约99%或特定值之间的任一范围的纯度。在一部分实施方式中,在具有化学式I的实质上纯的化合物(例如,化学式I-B或化学式I-C)中,对映体纯度约为50%ee以上,例如,约为60%ee、约65%ee、约70%ee、约75%ee、约80%ee、约

85%ee、约90%ee、约91%ee、约92%ee、约93%ee、约94%ee、约95%ee、约96%ee、约97%ee、约98%ee、约99%ee、约99.5%ee以上,且最高可达100%ee。在一部分实施方式中,在具有化学式I的实质上纯的化合物(例如,化学式I-B或化学式1-C)中,非对映体纯度约为50%de以上,例如,约为60%de、约65%de、约70%de、约75%de、80%de以上,例如,约为85%de、约90%de、约91%de、约92%de、约93%de、约94%de、约95%de、约96%de、约97%de、约98%de、约99%de、约99.5%de以上,且最高可达100%de。在一部分实施方式中,所述盐实质上不包含除在化学式I公开的立体异构体(例如,化学式I-B或化学式1-C)之外的立体异构体(例如,小于5%、小于2%、小于1%或无法检测)。测定对映体或非对映体纯度的方法为在本领域公知的方法,例如,使用HPLC。

[0055] 在一部分实施方式中,在具有化学式I的实质上纯的化合物(例如,化学式I-B或化学式1-C)中,M的含量实质上与基于化学式I的理论含量相似。例如,在M为Na或K的一部分实施方式中,所述实质上纯的化合物包含基于化学式I的各个理论钠或钾含量的约60%至约130%(例如,约80%至约125%)的钠或钾含量。测定Na或K的含量的方法为在本领域公知的方法,例如,使用离子色谱法。

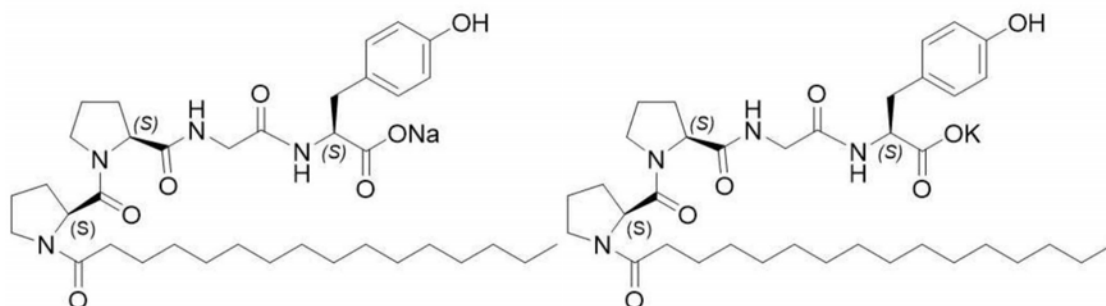
[0056] 化合物I-1

[0057] 本发明的特定实施方式涉及化学式I的特定化合物,例如,下述化合物I-1至化合物I-10。

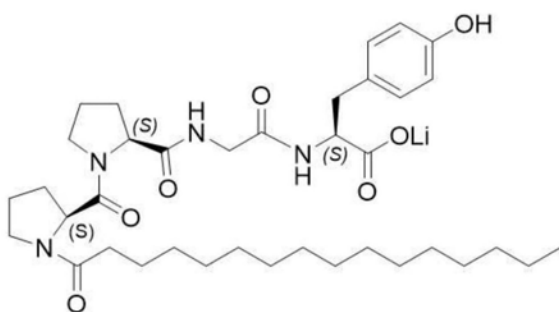
[化合物I-1]

[化合物I-2]

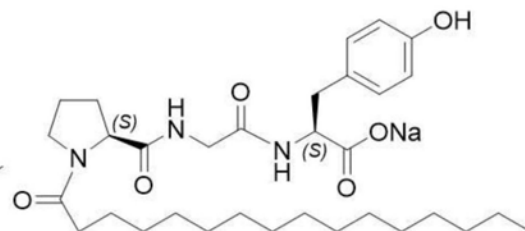
[0058]



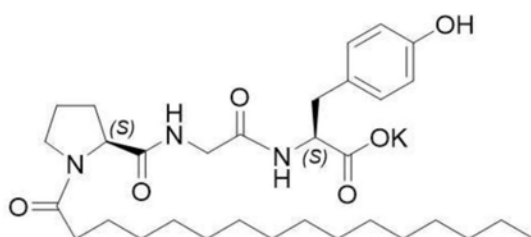
[化合物I-3]



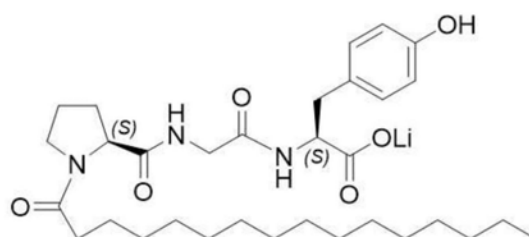
[化合物I-4]



[化合物I-5]

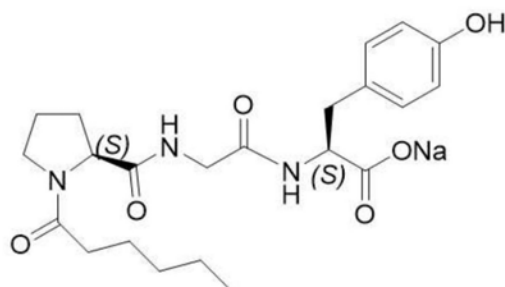


[化合物I-6]

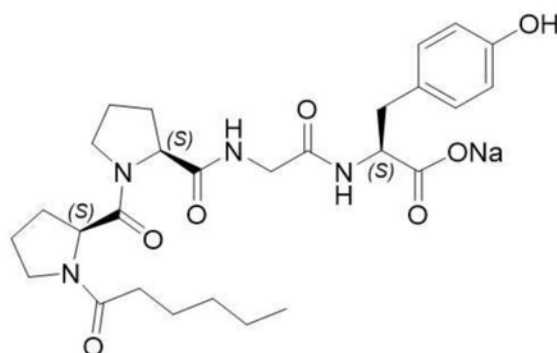


[0059]

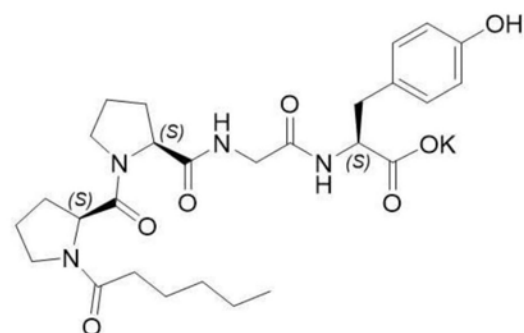
[化合物I-7]



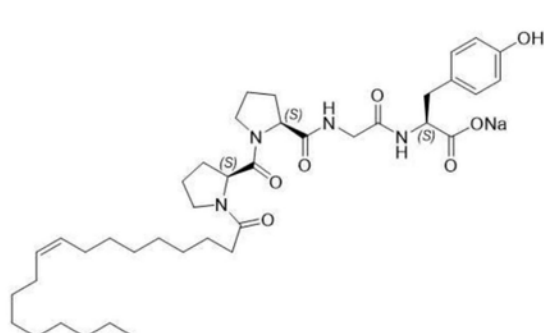
[化合物I-8]



[化合物I-9]



[化合物I-10]



[0060] 在一部分特定实施方式中,本发明涉及化合物I-1。在一部分实施方式中,本发明提供实质上纯的化合物I-1。在一部分实施方式中,以基准计和/或以HPLC面积,实质上纯的

化合物I-1具有至少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%) 的纯度。在一部分实施方式中, 以基准计和/或以HPLC面积, 实质上纯的化合物I-1具有约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约97%、约99%或特定值之间的任一范围的纯度。实质上纯的化合物I-1的对映体纯度通常很高, 例如, 对映体过量率 (ee) 约为50%、约60%、约70%、约80%、约90%、约95%、约98%、约99%、约99.5%以上, 且最高可达100%。并且, 实质上纯的化合物I-1的非对映体纯度通常很高, 例如, 立体异构体过量率 (de) 约为50%、约60%、约70%、约80%、约90%、约95%、约98%、约99%、约99.5%以上, 且最高可达100%。在本申请的一实施方式中, 所述实质上纯的化合物I-1实质上不包含除在化合物I-1公开的立体异构体之外的立体异构体 (例如, 小于5%、小于2%、小于1%或无法检测)。在本申请的一实施方式中, 所述实质上纯的化合物I-1以基准计具有至少90% (例如, 至少95%、至少98%) 的纯度, 根据HPLC面积具有至少90% (例如, 至少95%、至少98%) 的纯度, 或具有所述两个纯度。

[0061] 可从实质上纯的化合物I-1-酸制备所述实质上纯的化合物I-1。化合物I-1-酸可根据在本申请中公开的方法以高纯度制备。通常, 当以HPLC测定时, 根据本申请的工序所制备的化合物I-1-酸的总杂质小于30% (例如, 小于20%、小于1%、小于0.5%、小于0.2%)。在一部分实施方式中, 当以HPLC测定时, 化合物I-1-酸不包含大于5%的单杂质 (例如, 4%以下、1%以下、0.5%以下、0.05%以下)。如实施例部分所示, 化合物I-1-酸还可制备为非晶形或结晶形, 例如, 可制备为1形。在一部分实施方式中, 所述实质上纯的化合物I-1由非晶形化合物I-1-酸制备。在一部分实施方式中, 所述实质上纯的化合物I-1由化合物I-1-酸的1形制备。在一部分实施方式中, 所述实质上纯的化合物I-1由非晶形化合物I-1-酸、化合物I-1-酸的1形或它们的组合制备。如在本申请中使用的1形为化合物I-1-酸的结晶形, 所述化合物I-1-酸的结晶形的特征在于, 实质上与图1a相同的X射线粉末衍射图谱或具有图1a的主要谱峰的X射线粉末衍射频谱。在一部分实施方式中, 1形的特征还在于, 实质上与图1b所示相同的差示扫描量热仪曲线图、实质上与图1b所示相同的热重分析曲线图或它们的组合。如在本申请中使用的X射线粉末衍射频谱的主要谱峰为4度至40度 (2 $\theta$ ) 的衍射角及具有10%以上的相对强度的谱峰。在一部分实施方式中, X射线粉末衍射频谱的主要谱峰可以为具有20%以上、30%以上、40%以上、50%以上、60%以上、70%以上、80%以上或90%以上的相对强度的谱峰。

[0062] 所述实质上纯的化合物I-1通常具有与基于化合物I-1的化学式计算的理论钠含量相近的钠含量。在一部分实施方式中, 所述实质上纯的化合物I-1的钠与化合物I-1的羧酸盐部分的摩尔比约为1:1。在一部分实施方式中, 所述实质上纯的化合物I-1具有理论钠含量的约80%至约125%的钠含量。在一部分实施方式中, 以基准计, 所述实质上纯的化合物I-1具有约2%至约5%的钠含量。

[0063] 本申请的所述实质上纯的化合物I-1可不包含或实质上不包含化合物I-1-酸, 或者, 可不包含或实质上不包含化合物I-1-酸的其他盐。在一部分实施方式中, 所述实质上纯的化合物I-1实质上不包含化合物I-1-酸, 例如, 以基准计, 包含小于5%的量 (例如, 小于3%、小于1%、小于0.2%、小于0.1%或小于0.05%)。在一部分实施方式中, 所述实质上纯的化合物I-1不包含除平衡过程中可存在的量之外的化合物I-1-酸。在一部分实施方式中, 所述实质上纯的化合物I-1不具有可检测的量的化合物I-1-酸。在一部分实施方式中, 所述



实质上纯的化合物I-1实质上不包含化合物I-1-酸的其他盐,例如,以基准计,包含小于20%的量(例如,小于10%、小于1%、小于0.2%、小于0.1%或小于0.05%)。在一部分实施方式中,实质上纯的化合物I-1不包含可检测的量的化合物I-1-酸的其他盐。

[0064] 化合物I-1能够以有用于制剂和/或制备工序的各种固体状态存在。在一部分实施方式中,本发明还提供化合物I-1的不同固体状态。在一部分实施方式中,提供非晶形化合物I-1。在一部分实施方式中,提供包含非晶形化合物I-1的组合物(例如,药学组合物)。在一部分实施方式中,所述组合物实质上不包含化合物I-1的结晶形(例如,小于10%或不被X射线粉末衍射检测)。非晶形化合物I-1可具有吸湿性。但是,如在实施例部分详细说明,例如,当在25℃的温度、60%的相对湿度或40℃的温度、75%的相对湿度条件下储存2周以上(例如,2周、1个月、6个月或6个月以上)时,非晶形化合物I-1可稳定。在本申请中记载的任一实施方式中,化合物I-1可以为非晶形化合物I-1。在本申请中记载的任一实施方式中,非晶形化合物I-1的特征在于,实质上与图3相同的X射线粉末衍射频谱。

[0065] 化合物I-1还能够以结晶形存在。在一部分实施方式中,所述结晶形为化合物I-1的A形、B形、C形、D形、E形或F形。如在本申请中使用的A形为化合物I-1的结晶形,所述化合物I-1的结晶形特征在于,实质上与图4a相同的X射线粉末衍射图谱或具有图4a的主要谱峰的X射线粉末衍射频谱。在一部分实施方式中,A形的特征还在于,实质上与图4b所示相同的差示扫描量热仪曲线图、实质上与图4b所示相同的热重分析曲线图或它们的组合。如在本申请中使用的B形为化合物I-1的结晶形,所述化合物I-1的结晶形的特征在于,实质上与图5所示相同的差示扫描量热仪曲线图、实质上与图5所示相同的热重分析曲线图或它们的组合。如在本申请中使用的C形为化合物I-1的结晶形,所述化合物I-1的结晶形的特征在于,实质上与图6a所示相同的X射线粉末衍射图谱或具有图6a的主要谱峰的X射线粉末衍射频谱。在一部分实施方式中,C形的特征还在于,实质上与图6b所示相同的差示扫描量热仪曲线图、实质上与图6b所示相同的热重分析曲线图或它们的组合。如在本申请中使用的D形为化合物I-1的结晶形,所述化合物I-1的结晶形的特征在于,实质上与图7所示相同的X射线粉末衍射图谱或具有以D形标记的图7的主要谱峰的X射线粉末衍射频谱。如在本申请中使用的E形为化合物I-1的结晶形,所述化合物I-1的结晶形的特征在于,实质上与图8a(标记为图谱E)所示相同的X射线粉末衍射图谱或具有图8a(标记为图谱E)的主要谱峰的X射线粉末衍射频谱。在一部分实施方式中,E形的特征还在于,实质上与图8b所示相同的差示扫描量热仪曲线图、实质上与图8b所示相同的热重分析曲线图或它们的组合。如在本申请中使用的F形为化合物I-1的结晶形,所述化合物I-1的结晶形的特征在于,实质上与图9a(图谱F)相同的X射线粉末衍射图谱或具有图9a(图谱F)的主要谱峰的X射线粉末衍射频谱。在一部分实施方式中,F形的特征还在于,实质上与图9b所示相同的差示扫描量热仪曲线图、实质上与图9b所示相同的热重分析曲线图或它们的组合。

[0066] 本申请的所述组合物可包含化合物I-1的各种形态中的一个以上。在一部分实施方式中,所述组合物(例如,药学组合物)包含化合物I-1的非晶形、A形、B形、C形、D形、E形或F形或它们的任一组合。在一部分实施方式中,所述组合物(例如,药学组合物)可仅包含选自化合物I-1的非晶形、A形、B形、C形、D形、E形及F形中的一个或两个形态,实质上不包含除此之外的其他化合物I-1的形态(例如,未被X射线粉末衍射检测到)。在一部分实施方式中,所述组合物(例如,药学组合物)可包含非晶形化合物I-1,并且,实质上可不包含化合物I-1

的A形、B形、C形、D形、E形、F形或它们的任一组合(例如,未被X射线粉末衍射检测到)。在一部分实施方式中,所述组合物实质上不包含化合物I-1-酸。但是,在一部分实施方式中,所述组合物还可包含化合物I-1-酸,例如,可包含化合物I-1-酸的非晶形或1形。在本申请中记载的任一实施方式中,所述实质上纯的化合物I-1可以为非晶形、A形、B形、C形、D形、E形、F形或它们的组合

[0067] 在一部分实施方式中,化合物I-1还可包含于水溶液。如实施例部分所示,游离酸化合物I-1-酸具有小于2 $\mu$ g/mL的水溶性。通过将酸转换为钠盐,来显著提高水溶性。因此,如本申请的记载,使用钠盐的优点中的一个为可制备具有高浓度的活性成分(例:化合物I-1)的溶液。可直接使用或追加稀释这种高浓度溶液。在一部分实施方式中,所述水溶液为高浓度的化合物I-1,例如,浓度至少为50mg/mL(例如,至少100mg/mL、至少150mg/mL、至少200mg/mL)。在一部分实施方式中,所述水溶液具有约50mg/mL、约100mg/mL、约150mg/mL、约200mg/mL、约250mg/mL、约270mg/mL或特定值之间的任一范围的浓度。在一部分实施方式中,所述水溶液还可具有小于50mg/mL,例如,约0.1mg/mL、约1mg/mL、约10mg/mL、约20mg/mL、约30mg/mL、约40mg/mL、约50mg/mL或特定值之间的任一范围的浓度。在一部分实施方式中,可稀释具有大于50mg/mL的浓度的水溶液来制备具有小于50mg/mL的浓度的水溶液。在一部分实施方式中,还可将化合物I-1的固体形态,例如,非晶形化合物I-1溶解于水介质来制备具有小于50mg/mL的浓度的水溶液。除非在文脉上明确规定,否则以每1mL的介质(例:水溶液的情况下为水)的化合物I-1mg表示如在本申请中使用的所述化合物I-1的浓度。

[0068] 本发明的特定实施方式还涉及具有一种以上的稳定剂的化合物I-1的水溶液。如实施例部分的详细说明,化合物I-1在水中具有高动能溶解度。但是,在高浓度中,储存时开始形成沉淀物。经发现,通过添加特定成分,可使具有高浓度的化合物I-1的水溶液稳定化。例如,在一部分实施方式中,化合物I-1的水溶液包含磷酸钠、氯化钠、聚山梨醇酯、蔗糖、葡甲胺、Cremophor RH40、Tween80、HPBCD及HPMC E3中的一种以上。在一部分实施方式中,化合物I-1的水溶液包含葡甲胺及Cremophor RH40。在一部分实施方式中,葡甲胺与Cremophor RH40的重量比约为1:5至约5:1。

[0069] 葡甲胺可通过各种浓度使化合物I-1的水溶液,如具有高浓度的化合物I-1的水溶液稳定化。在一部分实施方式中,所述化合物I-1的水溶液包含约2%至约5%(例如,约2%、约3%、约4%、约5%或特定值之间的任一范围)浓度(重量体积比)的葡甲胺。在一部分实施方式中,所述化合物I-1的水溶液还可包含小于2%的浓度(重量体积比)的葡甲胺。在一部分实施方式中,所述化合物I-1的水溶液还可包含大于5%,如10%的浓度(重量体积比)的葡甲胺。在这些一实施方式中,所述水溶液可具有50mg/mL以上(例如,100mg/mL以上、150mg/mL以上、200mg/mL以上)的化合物I-1的浓度。在一部分实施方式中,所述水溶液具有约50mg/mL、约100mg/mL、约150mg/mL、约200mg/mL、约250mg/mL、约270mg/mL、或特定值之间的任一范围的浓度。

[0070] 经发现,约3%以上浓度的葡甲胺可有效地使具有高浓度化合物I-1的水溶液稳定化。因此,在一部分实施方式中,本发明还提供包含至少200mg/mL浓度的化合物I-1及约3%以上浓度(重量体积比)的葡甲胺的水溶液。在一部分实施方式中,当在25 $^{\circ}$ C的温度条件下例如储存1周或2周时,所述水溶液实质上没有沉淀物。

[0071] 在一部分实施方式中,优选地,具有更低浓度化合物I-1的水溶液。如上所述,可通

过稀释具有高浓度化合物I-1 (例如, 200mg/mL的浓度) 的水溶液中的一种来易于制备这种水溶液, 或可直接溶解化合物I-1 (例如, 非晶形化合物I-1和/或任一其它固体形态) 来制备这种水溶液, 此时, 水可包含或不包含稳定剂 (例如, 葡甲胺)。

[0072] 化合物I-2

[0073] 在一部分特定实施方式中, 本发明涉及化合物I-2。在一部分实施方式中, 本发明提供实质上纯的化合物I-2。在一部分实施方式中, 以基准计和/或以HPLC, 所述实质上纯的化合物I-2具有至少70% (例如, 至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少97%) 的纯度。在一部分实施方式中, 以基准计和/或以HPLC, 所述实质上纯的化合物I-2具有约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约97%、约99%或特定值之间的任一范围的纯度。所述化合物I-2的对映体纯度约为50% ee以上, 例如, 约为60% ee、约65% ee、约70% ee、约75% ee、约80% ee、约85% ee、约90% ee、约91% ee、约92% ee、约93% ee、约94% ee、约95% ee、约96% ee、约97% ee、约98% ee、约99% ee、约99.5% ee以上, 且最高可达100% ee。所述化合物I-2的非对映体纯度约为50% de以上, 例如, 约为60% de、约65% de、约70% de、约75% de、约80% de、约85% de、约90% de、约91% de、约92% de、约93% de、约94% de、约95% de、约96% de、约97% de、约98% de、约99% de、约99.5% de以上, 且最高可达100% de。在本申请的一实施方式中, 所述实质上纯的化合物I-2实质上不包含除由化合物I-2表示的立体异构体之外的立体异构体 (例如, 小于5%、小于2%、小于1%或无法检测)。在本申请的一实施方式中, 所述实质上纯的化合物I-2还以基准计具有至少90% (例如, 至少95%、至少98%) 的纯度, 根据HPLC面积具有至少90% (例如, 至少95%、至少98%) 的纯度, 或都具有所述两个纯度。

[0074] 并且, 与化合物I-1的制备方法的记载相似地, 所述实质上纯的化合物I-2可由实质上纯的化合物I-1-酸制备。在一部分实施方式中, 所述实质上纯的化合物I-2由非晶形化合物I-1-酸制备。在一部分实施方式中, 所述实质上纯的化合物I-2由化合物I-1-酸的1形制备。在一部分实施方式中, 所述实质上纯的化合物I-2由非晶形化合物I-1-酸、化合物I-1-酸的1形或它们的组合制备。

[0075] 本申请的所述实质上纯的化合物I-2通常具有与基于化合物I-2的化学式计算的理论钾含量相近的钾含量。在一部分实施方式中, 所述实质上纯的化合物I-2的钾与化合物I-2的羧酸盐部分的摩尔比约为1:1。在一部分实施方式中, 所述实质上纯的化合物I-2具有理论钾含量的约80%至约125%的钾含量。

[0076] 并且, 本申请的所述实质上纯的化合物I-2可不包含或实质上不包含化合物I-1-酸, 或者, 可不包含或实质上不包含化合物I-1-酸的其他盐。在一部分实施方式中, 所述实质上纯的化合物I-2实质上不包含化合物I-1-酸, 例如, 以基准计, 包含小于20%的量 (例如, 小于13%、小于1%、小于0.2%、小于0.1%或小于0.05%)。在一部分实施方式中, 所述实质上纯的化合物I-2不包含除平衡过程中可存在的量之外的化合物I-1-酸。在一部分实施方式中, 所述实质上纯的化合物I-2不具有可检测的量的化合物I-1-酸。在一部分实施方式中, 所述实质上纯的化合物I-2实质上不包含化合物I-1-酸的其他盐, 例如, 包含小于20%的量 (例如, 小于13%、小于1%、小于0.2%、小于0.1%或小于0.05%)。在一部分实施方式中, 所述实质上纯的化合物I-2不包含可检测的量的化合物I-1-酸的其他盐。

[0077] 化合物I-2能够以有用于制剂和/或制备工序的包含非晶形的各种固体状态存在。

在一部分实施方式中,本发明提供化合物I-2的A2形。在一部分实施方式中,本发明还提供包含化合物I-2的A2形的组合物(例如,药学组合物)。如在本申请中使用的A2形为化合物I-2的结晶形,所述化合物I-2的结晶形的特征在于,实质上与图10a相同的X射线粉末衍射图谱或具有图10a的主要谱峰的X射线粉末衍射频谱。在一部分实施方式中,A2形的特征还在于,实质上与图10b所示相同的差示扫描量热仪曲线图、实质上与图10b所示相同的热重分析曲线图或它们的组合。在本申请中记载的任一实施方式中,所述实质上纯的化合物I-2的化合物I-2可以为A2形和/或非晶形。

[0078] 在一部分实施方式中,本发明还提供包含化合物I-2的水溶液。并且,相比于相对应的游离酸,钾盐化合物I-2的水溶性显著增加。在一部分实施方式中,所述水溶液具有化合物I-2二价高浓度,如至少50mg/mL(例如,至少100mg/mL、至少150mg/mL、至少200mg/mL)。在一部分实施方式中,所述水溶液具有约50mg/mL、约100mg/mL、约150mg/mL、约200mg/mL、约250mg/mL、约270mg/mL或特定值之间的任一范围的化合物I-2的浓度。在一部分实施方式中,所述水溶液还具有小于50mg/mL,例如约0.1mg/mL、约1mg/mL、约10mg/mL、约20mg/mL、约30mg/mL、约40mg/mL、约50mg/mL或特定值之间的任一范围的化合物I-2的浓度。在一部分实施方式中,通过稀释具有大于50mg/mL的浓度的水溶液来制备具有小于50mg/mL的浓度的所述水溶液。在一部分实施方式中,并且,可将化合物I-2的固体形态,例如A2形溶解于水介质来制备具有具有小于50mg/mL的浓度的所述水溶液。除非在文脉上明确规定,则以每1mL的介质(例如,水溶液的情况下为水)的化合物I-2mg表示如本申请中使用的化合物I-2的所述浓度。

[0079] 所述化合物I-2的水溶液还可包含一种以上的稳定剂。在一部分实施方式中,所述化合物I-2的水溶液还包含磷酸钠、氯化钠、聚山梨醇酯、蔗糖、葡甲胺、Cremophor RH40、Tween80、HPBCD及HPMC E3中的一种以上。在一部分实施方式中,所述化合物I-2的水溶液包含葡甲胺及Cremophor RH40。在一部分实施方式中,葡甲胺比Cremophor RH40的重量比约为1:5至约5:1。

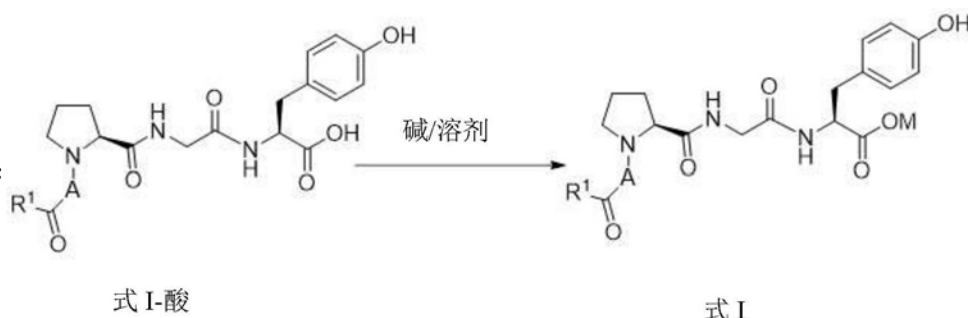
[0080] 一部分实施方式还涉及可以实质上纯的化合物I-3。并且,与化合物I-1的制备方法的记载相似地,所述实质上纯的化合物I-3可由实质上纯的化合物I-1-酸制备。在一部分实施方式中,所述实质上纯的化合物I-3由非晶形化合物I-1-酸制备。在一部分实施方式中,所述实质上纯的化合物I-3由化合物I-1-酸的1形制备。在一部分实施方式中,所述实质上纯的化合物I-3由非晶形化合物I-1-酸、化合物I-1-酸的1形或它们的组合制备。

[0081] 所述实质上纯的化合物I-3通常可具有与基于化合物I-3的化学式计算的理论锂含量相近的锂含量。在一部分实施方式中,所述实质上纯的化合物I-3的锂与化合物I-3的羧酸盐部分的摩尔比约为1:1。在一部分实施方式中,所述实质上纯的化合物I-3具有理论锂含量的约80%至约125%的锂含量。

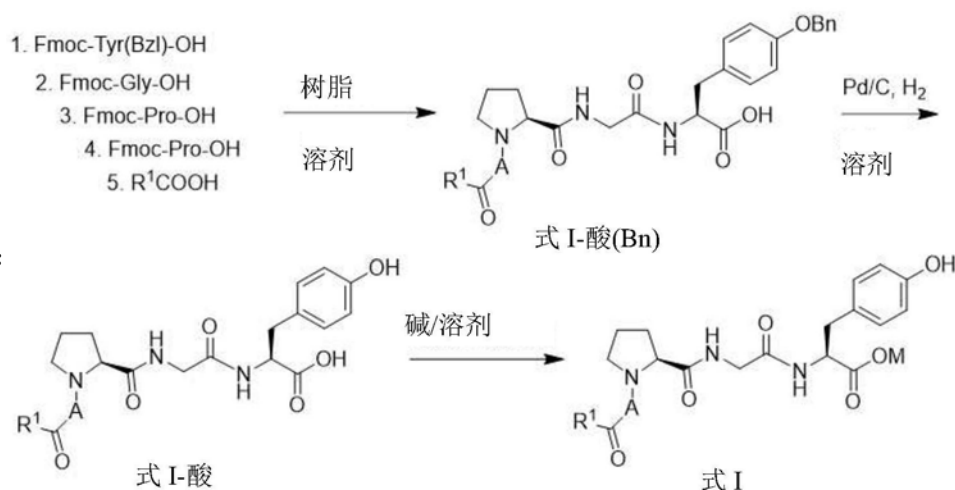
[0082] 盐的制备方法

[0083] 在一部分实施方式中,本发明提供由化学式I表示的化合物的制备方法。在一部分实施方式中,如下述反应式1或反应式2所示,所述方法包括在适当的溶剂使化学式I-酸的化合物与适当的碱进行反应来提供化学式I的化合物(其中, $R^1$ 、A及M如本申请中的定义)。

[0084] 反应式1:



[0085] 反应式2:



[0086] 基于制备的盐,可使用各种碱。例如,作为无机碱的非限制性例,包括氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾等。

[0087] 各种溶剂适合所述转换。作为溶剂的非限制性实例,包括醚(例,四氢呋喃、二恶烷、乙醚及二甲氧基乙烷)、醇(例,甲醇、乙醇、丙醇及丁醇)、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砜(DMSO)、二氯甲烷(DCM)、二氯乙烷、水、丙酮。所述溶剂可单独或组合使用。

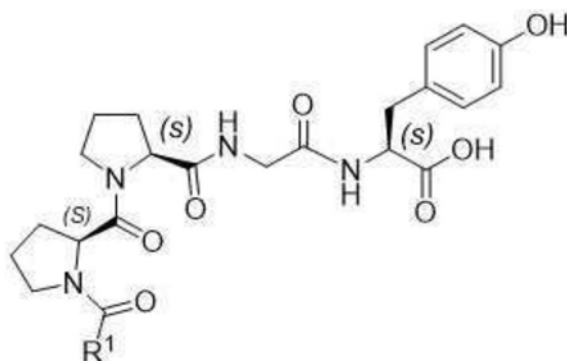
[0088] 由各个脂化肽及模拟肽制备盐的合成方法的非限制性例为如下。步骤(a),向水、乙醇、异丙醇(“吡啶丙酸”)、乙酸乙酯(“EtOAc”)或其他溶剂混合化合物I-酸及一种以上的标准当量(例,最高为10的当量)的盐(例,NaOH、KOH、NaHCO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>等),搅拌至所述混合物成为溶液,之后,在室温条件下去除所述溶剂来获取所需的盐。步骤(b),在步骤(a)中获取的所述盐还可通过再结晶进一步提纯。如一例,所述盐还可溶解于水或其他溶剂,并可获取在低温条件下再结晶来提纯的盐。或者,还可在室温条件下蒸发溶剂或在室温条件下放置数日来进行再结晶。步骤(c),所获取的所述结晶盐可通过使用有机溶剂来转换为非晶形。非限制性制备例还记载于实施例部分。

[0089] 在一部分实施方式中,所述所需的盐还可通过盐交换反应制备。在一部分实施方式中,还可不分离化合物I-1-酸且对化合物I-1-酸(例如,反应式3的化合物C)的酯形态进行水解来直接制备所述所需的盐。用于执行盐交换的普通方法为本领域的公知方法。

[0090] 在一部分实施方式中,本发明提供化合物的制备方法,包括:

[0091] 步骤(a),提供混合物,所述混合物包含水中的化合物I-C-酸;

[0092] 化合物I-C-酸:



[0093] 步骤(b), 向步骤(a)的所述混合物添加 $M_2CO_3$ 、 $MHCO_3$ 或 $MOH$ ;

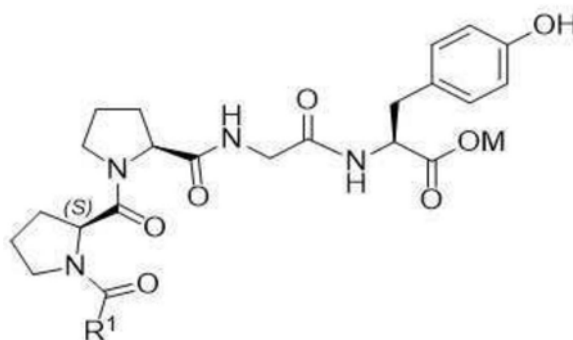
[0094] 步骤(c), 加热及搅拌步骤(b)的所述混合物;

[0095] 步骤(d), 冷却步骤(c)的所述混合物; 以及

[0096] 步骤(e), 过滤步骤(d)的所述混合物,

[0097] 所述化合物由下述化学式I-C表示。

[0098] 化合物I-C:



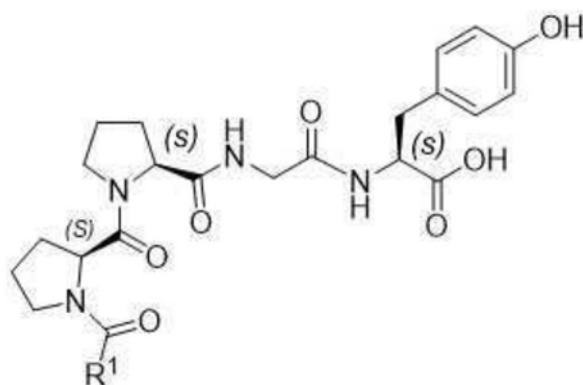
[0099] 在所述式中, M为Li、Na或K,

[0100]  $R^1$ 为直链或支链 $C_{1-36}$ 烷基、直链或支链 $C_{2-36}$ 烯基或直链或支链 $C_{2-36}$ 炔基。在一部分特定实施方式中, M为Na。

[0101] 在一部分实施方式中, 本发明提供化合物的制备方法, 包括:

[0102] 步骤(a), 提供混合物, 所述混合物包含含水或不含水的质子性有机溶剂中的下述化合物I-C-酸;

[0103] 化合物I-C-酸:



[0104] 步骤(b), 向步骤(a)的所述混合物添加 $M_2CO_3$ 、 $MHCO_3$ 或 $MOH$ ;

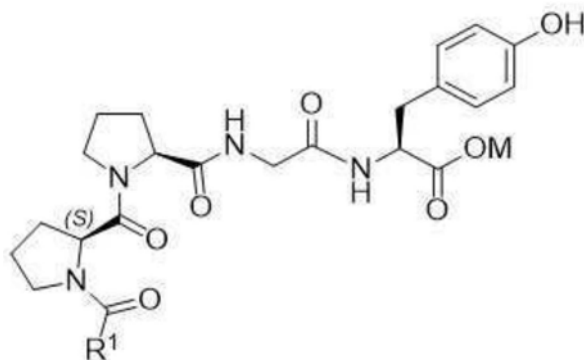
[0105] 步骤(c), 搅拌步骤(b)的所述混合物;

[0106] 步骤(d), 在减压条件下, 从步骤(c)的所述混合物去除溶剂; 以及

[0107] 步骤(e), 通过冷冻干燥从步骤(d)的所述混合物去除水, 所述化合物由下述化学

式I-C表示。

[0108] 化合物I-C:



[0109] 在所述式中, M为Li、Na或K, R<sup>1</sup>为直链或支链C<sub>1-36</sub>烷基、直链或支链C<sub>2-36</sub>烯基或直链或支链C<sub>2-36</sub>炔基。在一部分特定实施方式中, M为Na。

[0110] 化合物的非晶形的制备方法

[0111] 在一部分实施方式中, 本发明提供化合物的非晶形的制备方法, 包括:

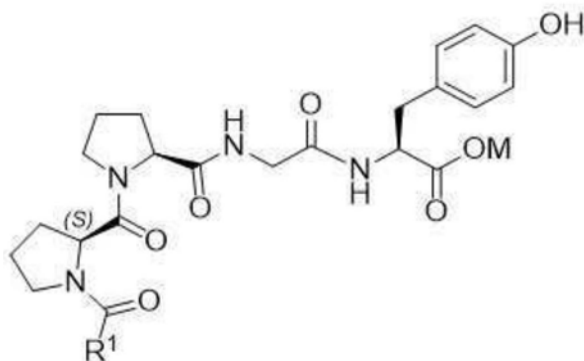
[0112] 步骤(a), 提供有机溶剂中的下述化学式I-C的结晶形;

[0113] 步骤(b), 加热及搅拌步骤(a)的所述混合物; 以及

[0114] 步骤(c), 从步骤(b)的所述混合物去除有机溶剂, 来具有下述化合物I-C的非晶形,

[0115] 所述化合物由下述化学式I-C表示。

[0116] 化合物I-C:



[0117] 在所述式中, M为Li、Na或K,

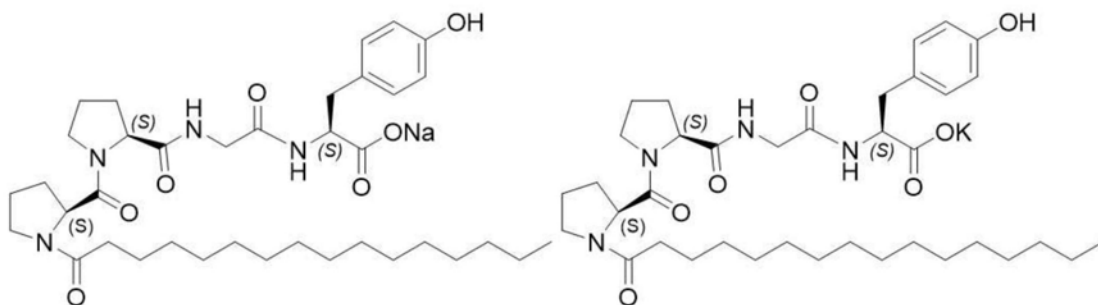
[0118] R<sup>1</sup>为直链或支链C<sub>1-36</sub>烷基、直链或支链C<sub>2-36</sub>烯基或直链或支链C<sub>2-36</sub>炔基。在一部分特定实施方式中, M为Na。

[0119] 包含盐的药学组合物

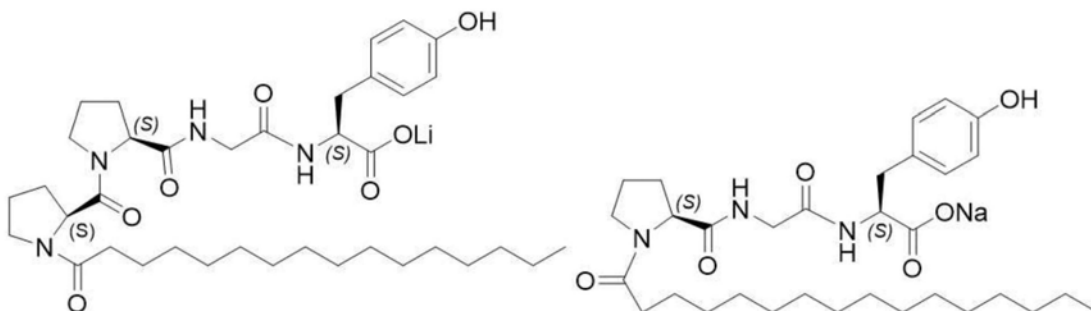
[0120] 在一部分实施方式中, 本发明提供包含化学式I的化合物(例如, 化学式I-B或化学式I-C的化合物, 或者, 化合物I-1至化合物I-10中的一种)的药学组合物。在一部分实施方式中, 如在本申请中的记载, 所述化学式I的化合物为实质上纯的化合物。

[0121] 例如, 在一部分实施方式中, 所述药学组合物包含化合物I-1、化合物I-2、化合物I-3、化合物I-4、化合物I-5和/或化合物I-6。

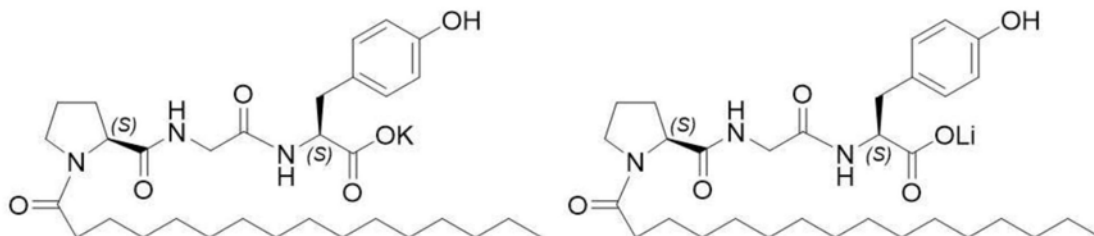
[化合物I-2]



[化合物I-4]



[化合物I-6]



[0124] 通常,所述化学式I的化合物能够以有效地治疗的量包含于药学组合物。在一部分实施方式中,所述药学组合物可包含有效量能够治疗如MyD88和/或RIP1的Pellino-1衍生的炎症信号传递复合物的形成介导的疾病或障碍的量的化学式I的化合物,所述疾病或障碍可以为包括如多发性硬化症、银屑病、败血症、地图样萎缩、湿性老年性黄斑病变、干性老年性黄斑病变、糖尿病视网膜病变、传染性肺病、细菌性肺炎、病毒性肺炎、弥漫性大B细胞淋巴瘤、病毒感染、自身免疫性疾病、肥胖、淋巴瘤的血癌及内脏肿瘤中的一种以上。在一部分实施方式中,所述药学组合物可包含有效量能够治疗炎症性肠疾病(例如,溃疡性结肠炎、白塞病和/或克罗恩病)的化学式I的化合物。在一部分实施方式中,所述药学组合物可包含有效量能够治疗脱发症的化学式I的化合物。在一部分实施方式中,所述药学组合物的活性成分本质上由化学式I的化合物形成。在一部分实施方式中,所述药学组合物还可包含有效量能够治疗如在本申请记载的一种以上的疾病或障碍的一种以上的活性成分。



[0125] 所述药学组合物为用于口服、鼻内、肺、直肠、颊内、阴道、眼、局部、肠外或经皮给药,但并不限于此,能够对于各种给药途径制剂化。在一部分实施方式中,所述药学组合物可制剂化为用于口服给药。在一部分实施方式中,所述药学组合物可制剂化为如静脉注射或玻璃体内注射的注射用。

[0126] 所述药学组合物能够以各种形态存在。在一部分实施方式中,所述药学组合物可以为固体或液体。在一部分实施方式中,所述药学组合物可以为溶液、悬浮液、半液体、半固体、凝胶、乳液、软膏、胶囊、片剂或霜剂。在一部分实施方式中,所述药学组合物为胶囊或片剂形态。在一部分实施方式中,所述药学组合物可以为溶液,例如口服液或注射液形态。用于制备如胶囊、片剂及溶液的剂型的普通方法为本领域公知的方法,可适用于本申请的药学组合物。实施例部分还记述了本申请所公开的典型药学组合物的制备。

[0127] 本申请所记载的所述药学组合物可选择性地包含一种以上的医药上可接受的赋形剂或载体,这可根据给药途径选择。例如,在一部分实施方式中,所述药学组合物可包含选自抗氧化剂、稳定剂、防腐剂、pH调节剂和/或缓冲剂、张力调节剂、增稠剂、悬浮剂、粘合剂及增粘剂等中的一种以上(例如,2种以上,例如,2种、3种、4种、5种、6种、7种、8种或其以上)的医药上可接受的赋形剂及载体。在一部分实施方式中,所述药学组合物可包含加工剂(processing agent)、药物递送调节剂和/或强化剂(enhancer),例如磷酸钙、硬脂酸镁、滑石粉、单糖类、二糖类、淀粉、明胶、纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、葡萄糖、HPBCD、聚乙烯吡咯烷酮、低熔蜡、离子交换树脂等及它们的组合。这种赋形剂及载体能够以任意适当的量使用。在一部分实施方式中,所述赋形剂及载体使用量为如美国食品和药物管理局(FDA)或其他相应管辖机构已确定为对人类使用安全的各个赋形剂或载体的上限以下。医药上可接受的赋形剂及载体的适当例已在本本申请中提出。可在文献[“Remington's Pharmaceutical Sciences,”Mack Pub.Co.,New Jersey(1991)]及[“Remington:The Science and Practice of Pharmacy,”Lippincott Williams&Wilkins,Philadelphia,20th edition(2003)及21st edition(2005)]查找其他适当例,其全部内容属于本申请的参考文献。

[0128] 包含化合物I-1的给药形态

[0129] 本发明的特定实施方式涉及包含治疗有效量的化合物I-1及选择性医药上可接受的赋形剂或载体的药学组合物。在一部分实施方式中,包含所述化合物I-1的药学组合物可制剂化为用于口服、鼻内、肺、直肠、颊内、阴道、眼、局部、肠外或经皮给药。例如,在一部分实施方式中,所述药学组合物包含如胶囊、片剂或水溶液的口服剂型化合物I-1。

[0130] 所述药学组合物的化合物I-1可以为各种固体状态。例如,在本申请中记载的任一实施方式中,化合物I-1可以为非晶形。在一部分实施方式中,所述药学组合物还可包含化合物I-1的结晶形中的一种以上。例如,在一部分实施方式中,所述药学组合物可包含化合物I-1的A形、B形、C形、D形、E形和/或F形。在一部分实施方式中,所述药学组合物包含化合物I-1的A形。在一部分实施方式中,所述药学组合物包含化合物I-1的C形。在一部分实施方式中,所述药学组合物包含化合物I-1的E形。在一部分实施方式中,所述药学组合物可包含化合物I-1非晶形及化合物I-1的一种以上的结晶形,如A形、B形、C形、D形、E形和/或F形。

[0131] 在一部分实施方式中,包含所述非晶形化合物I-1的药学组合物具有储存稳定性。例如,在一部分实施方式中,当在40℃的温度、75%的相对湿度或25℃的温度、60%的相对

湿度条件下储存1个月以上(例如,1个月、6个月或6个月以上)时,包含所述非晶形化合物I-1的药学组合物实质上不包含化合物I-1的结晶形(例如,小于10%或无法被X射线粉末衍射检测到)。在一部分实施方式中,当在40℃的温度、75%的相对湿度条件下储存1个月以上(例如,1个月、6个月或6个月以上)时,所述药学组合物在各个时间点具有实质上与图12所示相同的X射线粉末衍射图谱。

[0132] 因此,在一部分实施方式中,包含所述非晶形化合物I-1的药学组合物实质上可不包含化合物I-1的结晶形(例如,小于10%或无法被X射线粉末衍射检测到)。在一部分实施方式中,包含所述非晶形化合物I-1的药学组合物实质上不包含化合物I-1的A形。在一部分实施方式中,包含所述非晶形化合物I-1的药学组合物实质上不包含化合物I-1的C形。在一部分实施方式中,包含所述非晶形化合物I-1的药学组合物事实上不包含化合物I-1的D形。在一部分实施方式中,包含所述非晶形化合物I-1的药学组合物实质上不包含化合物I-1的E形。在一部分实施方式中,包含所述非晶形化合物I-1的药学组合物实质上不包含化合物I-1的F形。在一部分实施方式中,包含非晶形化合物I-1的药学组合物实质上不包含化合物I-1的A形、B形、C形、D形、E形及F形中的一种以上。

[0133] 在一部分实施方式中,包含所述化合物I-1的药学组合物制剂化为固体给药形态。在本申请中记载的任一实施方式中,所述药学组合物可包有肠溶衣。在一部分实施方式中,所述固体给药形态为口服固体给药形态。在一部分实施方式中,所述固体给药形态为胶囊或片剂。在一部分实施方式中,所述胶囊或片剂包有肠溶衣。

[0134] 可包有各种肠溶衣。将胶囊及片剂用作一例,在一部分实施方式中,所述胶囊或片剂可包括包有肠溶衣的粒子,所述包有肠溶衣的粒子包含化合物I-1。并且,需注意的是,包有肠溶衣的粒子本身也为本发明的特征。在一部分实施方式中,所述胶囊或片剂的外部表面可包有肠溶衣。由此,化合物I-1的粒子无需额外的包有肠溶衣。但是,在一部分实施方式中,所述胶囊或片剂可包括包有肠溶衣的粒子,所述包有肠溶衣的粒子包含具有包有肠溶衣的外部表面的化合物I-1。用于包肠溶衣的普通方法为本技术领域公知的方法,可适用于本申请的固体给药形态。适合包肠溶衣的物质也为本领域公知的物质。例如,在一部分实施方式中,所述肠溶衣包含一种以上的甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物。在一部分实施方式中,所述包有肠溶衣包括以尤特奇(Eudragit)<sup>®</sup> L 100或尤特奇<sup>®</sup> S 100的上标分别销售中的甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯(1:1或1:2的比)共聚物中的一种以上。

[0135] 包含所述化合物I-1(例如,非晶形化合物I-1)的药学组合物的特征还在于,试验管内的溶出曲线。如本申请的记述,出乎意料地,化合物I-1具有高动能溶解度。在不受到任何理论约束的情况下,这种高动能溶解度向特定给药形态的优选试验管内赋予溶出曲线,因此,有用于各种适用领域,如本申请中记述的治疗方法。

[0136] 在一部分实施方式中,所述试验管内溶出曲线包括下述记述中的一个以上:(1),在37℃的温度、500ml的0.1N HCl、100rpm的条件下,当向包括利用II型桨的USP溶出试验法的试验管内溶出试验适用所述组合物时,在试验过程中,在约2小时至约4小时(例如,约2小时)之内,实质上未从组合物释放化合物I-1或其游离酸形态;以及(2),在37℃的温度、pH为7.4的约1000ml的溶剂、100rpm条件下,当向包括利用II型桨的USP溶出试验法的试验管内溶出试验适用所述组合物时,在试验过程中,在约1小时之内,从组合物释放约20%以上(例如,约20~65%、约40~65%)的化合物I-1,在约2小时至约4小时之内,从组合物释放约65

~100% (例如, 约80~100%) 的化合物I-1。在一部分实施方式中, 所述试验管内溶出曲线包括下述记述中的一个以上: (1), 在37℃的温度、500ml的0.1N HCl、100rpm的条件下, 当向包括利用II型浆的USP溶出试验法的试验管内溶出试验适用所述组合物时, 在试验过程中, 在约2小时至约4小时 (例如, 约2小时) 之内, 实质上未从组合物释放化合物I-1或游离酸形态; 以及 (2), 在37℃的温度、pH为7.4的约1000ml的溶剂、100rpm的条件下, 当向包括利用II型浆的USP溶出试验法的试验管内溶出试验适用所述组合物时, 在试验过程中, 在约1小时至约4小时之内, 从组合物释放至少80% (例如, 本质上为全部) 的化合物I-1。在一部分实施方式中, 试验管内溶出曲线包括下述记述中的一个以上: (1), 在37℃的温度、500ml的0.1N HCl、100rpm的条件下, 当向包括利用II型浆的USP溶出试验法的试验管内溶出试验适用所述组合物时, 在试验过程中, 在约2小时至约4小时 (例如, 约2小时) 之内, 实质上未从组合物释放化合物I-1或游离酸形态; 以及 (2), 在37℃的温度、pH为7.4的约1000ml的溶剂、100rpm的条件下, 当向包括利用II型浆的USP溶出试验法的试验管内溶出试验适用所述组合物时, 在试验过程中, 在约1小时至约4小时之内, 实质上从组合物释放所有化合物I-1。

[0137] 在一部分实施方式中, 试验管内溶出试验实质上包括下述溶出试验步骤A (Dissolution Study Procedure A)。

[0138] 溶出试验步骤A:

[0139] 步骤1), 设置溶解槽;

[0140] 步骤2), 确认温度是否为 $37.0 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ;

[0141] 步骤3), 隔着间隔在各个容器配置一个单位, 来在采样小时确保充足的精准度;

[0142] 步骤4), 在各个采样时间点的约1分钟之前, 取出2ml以上的溶剂并填充于过滤器 (prime), 将所述样品再次丢弃到容器。在各个采样时间点之后更换过滤器;

[0143] 步骤5), 在说明书中列举的各个采样时间点, 将1ml的部分标本 (aliquot) 转移到小瓶。可利用HPLC测定所释放的化合物I-1的量; 以及

[0144] 步骤6), 溶出系统如下。

[0145]	介质	在酸步骤中, 500ml 的 0.1N HCl
		2 小时后, 添加 250mL 的储存缓冲溶液 (Stock Buffer solution), 利用 5N HCl 调节为 pH6.0。
		在 pH6.0 之后的 1 小时后, 添加 250ml 的储存缓冲溶液, 利用 5N HCl 调节为 pH7.4。
	槽温度	$37.0 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$

[0146]

机构	II（桨）	
速度	100rpm	
采样小时	时间	介质
	2 小时	酸性步骤
	2.5 小时（在第一缓冲步骤中，0.5 小时）	第一缓冲步骤
	3 小时（在第一缓冲步骤中，1 小时）	
	3.5 小时（在第二缓冲步骤中，0.5 小时）	第二缓冲步骤
	4 小时（在第二缓冲步骤中，1 小时）	
采样体积	1ml	
过滤器	0.45 μ m GHP（在各个时间点之后，更换过滤器）	

[0147] 在一部分实施方式中, 化合物I-1还可包含于药学组合物, 所述药学组合物包含水溶液。适合用作药学组合物的化合物I-1的水溶液包括本申请中记载的一种。例如, 所述水溶液可包含200mg/mL以上浓度的化合物I-1。在一部分实施方式中, 稀释约为0.1mg/mL至约200mg/mL浓度的化合物I-1的水溶液还可用于药学组合物。

[0148] 在一部分实施方式中, 所述药学组合物的活性成分本质上可由化合物I-1形成。例如, 作为唯一活性成分, 本申请的所述药学组合物可一同包含化合物I-1及其游离酸形态。化合物I-1为钠盐, 普通技术人员可理解的是, 特定游离酸形态可通过如平衡存在于制药组合物。在一部分实施方式中, 作为唯一活性成分, 所述药学组合物一同包含化合物I-1及其游离酸形态。通常, 所述药学组合物实质上不包含化合物I-1-酸, 例如, 以基准计, 包含小于5%的量 (例如, 小于3%、小于1%、小于0.2%、小于0.1%、小于0.05%或无法检测)。在一部分实施方式中, 所述药学组合物实质上还不包含化合物I-1-酸的其他盐, 例如, 以基准计, 包含小于5%的量 (例如, 小于3%、小于1%、小于0.2%、小于0.1%、小于0.05%、或无法检测)。但是, 在一部分实施方式中, 本申请的所述药学组合物还可包含其他活性成分, 例如, 在本申请中记载的其他化合物或用于治疗如炎症性肠疾病的在本申请中记载的疾病或障碍的其他活性成分。

[0149] 本申请的所述药学组合物可包含各种量, 例如, 可包含有效量能够治疗如炎症性肠疾病的在本申请中记载的疾病或障碍的化合物I-1。在本申请中记载其他适当量。

[0150] 包含其他化合物的给药形态

[0151] 在本申请中记载的其他化合物, 如化合物I-2至化合物I-10中的任意一种以上能够与在本申请中记述的化合物I-1相似的方法制剂化。例如, 所述化合物还可制剂化为固体给药形态 (例如, 包有肠溶衣的片剂或胶囊) 或溶液形态 (例如, 水溶液)。

[0152] 例如,化合物I-2可包含于任一药学组合物,所述任一药学组合物认为化合物I-1是适当的。如本申请中的记载,出乎意料地,与化合物I-2相似的呈现高动能溶解度。在一部分实施方式中,在认为化合物I-1适当的任一药学组合物(例如,在本申请中记载的任一固体或溶液剂型)中,化合物I-2作为活性成分可取代化合物I-1。在一部分实施方式中,化合物I-2的A2形包含于所述药学组合物。在一部分实施方式中,非晶形化合物I-2包含于所述药学组合物。在一部分实施方式中,所述药学组合物中的化合物I-2为A2形,实质上不包含其他固体形态。

[0153] 在一部分实施方式中,所述药学组合物中的所述活性成分本质上可由化合物I-2形成。例如,作为唯一活性成分,本申请的药学组合物可一同包含化合物I-2及其游离酸形态。化合物I-2为钾盐,普通技术人员可理解的是,特定游离酸形态可通过平衡存在于所述药学组合物。在一部分实施方式中,作为唯一活性成分,所述药学组合物一同包含化合物I-2及其游离酸形态。通常,所述药学组合物实质上不包含化合物I-1-酸,例如,以基准计,包含小于5%的量(例如,小于3%、小于1%、小于0.2%、小于0.1%、小于0.05%或无法检测)。在一部分实施方式中,所述药学组合物实质上还不包含化合物I-1-酸的其他盐,例如,以基准计,包含小于5%的量(例如,以基准计,小于3%、小于1%、小于0.2%、小于0.1%、小于0.05%或无法检测)。但是,在一部分实施方式中,本申请的药学组合物还可包含其他活性成分,例如,在本申请中记载的其他化合物或用于治疗在本申请中记载的如炎症性肠疾病的疾病或障碍的其他活性成分。

[0154] 本申请的所述药学组合物可包含各种量,例如,可包含能够有效地治疗在本申请中记载的如炎症性肠疾病的疾病或障碍的量的化合物I-2。在本申请中记载其他适当量。

[0155] 一部分特定剂型

[0156] 在一部分实施方式中,本发明还提供一部分特定剂型。

[0157] 在一部分实施方式中,所述剂型在包有肠溶衣的胶囊内包含化学式I的化合物。以下,示出所述剂型的普通例。

[0158] 剂型1:包有肠溶衣的胶囊内的API(例:HPMC胶囊)

[0159]	成分	%W/W
	活性成分:例如, 非晶形化合物 I-1	70~100 (例: 99)
	润滑剂:例如, 硬脂酸镁	0~30 (例: 1)
	包有 HPMC 胶囊	
	肠溶衣:例如, 尤特奇 L/S100 柠檬酸三乙酯/滑石粉/乙醇	

[0160] 在一部分实施方式中,所述剂型包括包有肠溶衣的粒子,所述包有肠溶衣的粒子包含化学式I的化合物,这可在包敷或未包敷的胶囊内选择性地胶囊化。以下,示出所述剂型的普通例。

[0161] 剂型2:包有肠溶衣的胶囊内的API(例:HPMC胶囊)

[0162]	成分	典型 %W/W	优选 %W/W
	活性成分:例如, 非晶形化合物 I-1	50~90	60~80 (例: 60)
	肠溶衣:例如, 尤特奇 L/S100/柠檬酸三乙酯/滑石粉	10~50	20~40 (例: 40)
	润滑剂:例如, 硬脂酸镁	0~10	0~1 (例: 0)
	其他	0~10	0~4 (例: 0)

[0163] 在一部分实施方式中,所述剂型包括颗粒化的粒子,所述颗粒化的粒子包含化学式I的化合物,这可在包敷或未包敷的胶囊内选择性地胶囊化。以下,示出所述剂型的普通例。

[0164] 剂型3:胶囊内的颗粒化的粒子(例:HPMC胶囊)

[0165]	颗粒化(例:流动层)	
	成分	%W/W
	内相 (Internal Phase)	
	活性成分:例如, 非晶形化合物 I-1	50~90 (例: 75)
	包有肠溶衣:例如, 尤特奇 S100	10~30 (例: 20)
	稳定剂:例如, HPMC (Pharmacoat 606)	0~10 (例: 4)

[0166]	颗粒化液体:乙醇或其他醇	
	外相 (External Phase)	
	润滑剂:例如, 硬脂酸镁	1~10 (例: 1)

[0167] 在一部分实施方式中,所述剂型直接包含如压缩片剂的片剂内的化学式I的化合物,这可选择性地包有肠溶衣。以下,示出所述剂型的普通例。

[0168] 剂型4:包有肠溶衣的片剂(例:直接压缩/干燥肠溶衣)

[0169]	成分	%W/W
	活性成分:例如, 非晶形化合物 I-1	20~60 (例: 40)
	肠溶衣:例如, 尤特奇 S100	10~40 (例: 20)
	压缩辅助剂和/或崩解剂:例如, 未结晶纤维素, 例如, 硅化未结晶纤维素	20~49 (例: 39)
	润滑剂:例如, 硬脂酸镁	1~10 (例: 1)

[0170] 治疗方法

[0171] 本申请中记述的所述化学式I的化合物(例如,化学式I-B或化学式-C,或化合物I-

1至化合物I-10中的一种)用于治疗本申请中记述的各种疾病或障碍。如以US2017/0008924公开的美国专利申请第15/205853号所证明,作为与所述化合物相对应的酸的化学式I-酸可有效抑制炎症性细胞因子(例如,IL-6)及趋化因子的表达及活性,即使较少露出于血液,也能够以充足的高浓度残留于靶组织及细胞中。进而,这种化合物妨碍在包含Toll样受体2/4及IL-1 $\beta$ 的信号传递途径的下游作用的如MyD88和/或RIP1的炎症信号传递复合物的形成,使I $\kappa$ B稳定来抑制NF- $\kappa$ B的活性。所述相对应的酸可有效地治疗炎症性肠疾病,抑制被Pellino-1介导的炎症信号传递复合物的形成,抑制炎症信号传递复合物MyD88的形成,抑制作为炎症信号传递复合物的RIP1的形成,抑制选自G-CSF、IL-2、SCF、VEGF、CX3CL1、IGFBP5、IGFBP6、IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-9、MCP-1、MIP-3 $\alpha$ 、IL12p40/70、MIG、TNF- $\alpha$ 及VCAM-1组成的组中的一种以上的蛋白质的表达,和/或抑制NF- $\kappa$ B的活性。并且,所述酸化合物有效的浓度可在充分地时间内维持于靶组织(例如,小肠组织、大肠组织、盲肠组织)。在各种实施例中,美国专利申请第15/205853号还公开了化合物I-1-酸可有效地治疗如炎症性肠疾病、多发性硬化症及败血症的各种疾病。本领域的普通技术人员可以预测,如化合物I-1的化合物I-1-酸的盐可具有相似效果。在一实施例中,当以与在美国专利申请第15/205853号所记述相似的DSS衍生的大肠炎动物模型实验包含化合物I-1的组合物时,在大肠炎总评分具有统计学意义的改善。

[0172] 因此,在一部分实施方式中,本发明还提供需要治疗由如MyD88和/或RIP1的Pellino-1衍生的炎症信号传递复合物的形成介导的疾病或障碍的对象的所述疾病或障碍的治疗方法。在一部分实施方式中,所述方法以治疗有效量向对象给药在本申请中记载的任一化学式I的化合物(例如,化学式I-B或化学式I-C或化合物I-1至化合物I-10中的一种),如所述实质上纯的化学式I的化合物或在本申请中记载的任一药学组合物,如包含非晶形化合物I-1的包有肠溶衣的组合物。在一部分实施方式中,本申请中记载的所述化学式I的化合物或所述药学组合物通过口服、鼻内、肺、直肠、颊内、阴道、眼、局部、肠外或经皮途径向对象给药。在一部分实施方式中,为了实现以下技术向对象给充分量的化学式I的化合物(例,化学式I-B或化学式I-C或化合物I-1至化合物I-10中的一种)或本申请中记载的所述药学组合物。(1)抑制炎症信号传递复合物MyD88的形成,(2)抑制被Pellino-1介导的炎症信号传递复合物的形成,(3)抑制炎症信号传递复合物RIP1的形成,(4)抑制选自G-CSF、IL-2、SCF、VEGF、CX3CL1、IGFBP5、IGFBP6、IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-9、MCP-1、MIP-3 $\alpha$ 、IL12p40/70、MIG、TNF- $\alpha$ 及VCAM-1组成的组中的一种以上的蛋白质的表达,和/或(5)在对象抑制NF- $\kappa$ B的活性。在一部分实施方式中,所述疾病或障碍为包括多发性硬化症、银屑病、败血症、地图样萎缩、湿性老年性黄斑病变、干性老年性黄斑病变、糖尿病视网膜病变、传染性肺炎、细菌性肺炎、病毒性肺炎、弥漫性大B细胞淋巴瘤、病毒感染、自身免疫性疾病、肥胖、淋巴瘤的血癌及内脏肿瘤中的一种以上。

[0173] 在一部分实施方式中,本发明提供需要治疗炎症性肠疾病的对象的炎症性肠疾病的治疗方法。在一部分实施方式中,所述方法以治疗有效量向对象给药在本申请中记载的任一化学式I的化合物(例如,化学式I-B或化学式I-C或化合物I-1至化合物I-10中的一种),如所述实质上纯的化学式I的化合物或在本申请中记载的任一药学组合物,如包含非晶形化合物I-1的包有肠溶衣的组合物。在一部分实施方式中,本申请中记载的所述化学式I的化合物或所述药学组合物通过口服途径或直肠途径向对象给药。在一部分实施例中,为

了实现以下技术向对象给充分量的化学式I的化合物(例,化学式I-B或化学式1-C或化合物I-1至化合物I-10中的一种)或本申请中记载的所述药学组合物。(1)抑制炎症信号传递复合物MyD88的形成,(2)抑制被Pellino-1介导的炎症信号传递复合物的形成,(3)抑制炎症信号传递复合物RIP1的形成,(4)抑制选自G-CSF、IL-2、SCF、VEGF、CX3CL1、IGFBP5、IGFBP6、IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-9、MCP-1、MIP-3 $\alpha$ 、IL12p40/70、MIG、TNF- $\alpha$ 及VCAM-1组成的组中的一种以上的蛋白质的表达,和/或(5)在对象抑制NF- $\kappa$ B的活性。在一部分实施方式中,所述炎症性肠疾病为溃疡性结肠炎、白塞病和/或克罗恩病。

[0174] 在一部分实施方式中,本发明提供需要治疗地图样萎缩、湿性老年性黄斑病变、干性老年性黄斑病变和/或糖尿病视网膜病变的对象的地图样萎缩、湿性老年性黄斑病变、干性老年性黄斑病变和/或糖尿病视网膜病变的治疗方法。在一部分实施方式中,所述方法以治疗有效量向对象给药在本申请中记载的任一化学式I的化合物(例如,化学式I-B或化学式1-C或化合物I-1至化合物I-10中的一种),如包含所述实质上纯的化学式I的化合物或在本申请中记载的非晶形化合物I-1的任一药学组合物。在一部分实施方式中,本申请中记载的所述化学式I的化合物或所述药学组合物通过口服、鼻内、肺、直肠、颊内、阴道、眼、局部、肠外或经皮途径向对象给药。在一部分实施方式中,为了实现以下技术向对象给充分量的化学式I的化合物(例,化学式I-B或化学式1-C或化合物I-1至化合物I-10中的一种)或本申请中记载的所述药学组合物。(1)在视网膜色素上皮细胞中抑制选自Nox-4、VEGF、VEGFR1、VEGFR2、Ang2、EPO及EPOR组成的组中的一种以上的蛋白质的表达,(2)增加Ang1、Tie2或两者在视网膜色素上皮细胞中的表达。

[0175] 在一部分实施方式中,本发明提供需要治疗脱发症的对象的脱发症的治疗方法。在一部分实施方式中,所述方法以治疗有效量向对象给药本申请中记载的任一化学式I的化合物(例如,化学式I-B或化学式1-C或化合物I-1至化合物I-10中的一种),包含如所述实质上纯的化学式I的化合物或本申请中记载的非晶形化合物I-1地药学组合物。在一部分实施方式中,本申请中记载的所述化学式I的化合物或所述药学组合物通过口服、鼻内、肺、直肠、颊内、阴道、眼、局部、肠外或经皮途径向对象给药。在一部分实施方式中,以可在头皮和毛囊充分抑制IL-6的表达的量向对象给药本申请中记载的所述化学式I的化合物(例如,化学式I-B或化学式1-C或化合物I-1至化合物I-10中的一种)或所述药学组合物。

[0176] 在一部分实施方式中,本申请中记载的所述化学式I的化合物或所述药学组合物还可用于抑制被MyD88(myddosome复合物)和/或RIP1介导的炎症信号传递途径中的I $\kappa$ B的分解,结果,防止NF- $\kappa$ B向细胞核运输,来抑制细胞因及趋化因子(例如,G-CSF、IL-2、SCF、VEGF、CX3CL1、IGFBP5、IGFBP6、IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-9、MCP-1、MIP-3 $\alpha$ 、IL12p40/70、MIG、TNF- $\alpha$ 、及VCAM-1)的表达,并预防其表达时可能引起的炎症反应。因此,在一部分实施方式中,本发明还包括:方法(1),抑制炎症信号传递复合物MyD88的形成;方法(2),抑制被Pellino-1介导的炎症信号传递复合物的形成;方法(3),抑制炎症信号传递复合物RIP1的形成;方法(4),抑制选自G-CSF、IL-2、SCF、VEGF、CX3CL1、IGFBP5、IGFBP6、IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-9、MCP-1、MIP-3 $\alpha$ 、IL12p40/70、MIG、TNF- $\alpha$ 、及VCAM-1组成的组中的一种以上的蛋白质的表达;和/或方法(5),抑制细胞内的NF- $\kappa$ B的活性。在一部分实施方式中,所述方法包括使本申请中记载的任一化学式I的化合物(例如,化学式I-B或化学式1-C或化合物I-1至化合物I-10中的一种),如所述实质上纯的化学式I的化合物或本申请中记载的任一所述药



学组合物,如包含非晶形化合物I-1的包有肠溶衣的组合物的有效量与细胞相接触。

[0177] 本申请中记载的所述化学式I的化合物或所述药学组合物可用作与本申请中记载的所述方法有关的唯一药物(intervention)。但是,在一部分实施方式中,本申请中记载的所述化学式I的化合物或所述药学组合物还可与各自的方法有关的其他治疗法或药物一同使用。例如,本申请中记载的所述化学式I的化合物或所述药学组合物与其他药物组合来同时、依次或除此之外的共同给药法使用。

[0178] 定义

[0179] 除非另行定义,否则本申请中使用的技术术语和科学术语以本发明技术领域的普通技术人员普遍理解的含义定义。本发明中使用的术语多数所具有的含义可参考下述文献:文献[The Cambridge Dictionary of Science and Technology(Walker ed.,1988)];[The Glossary of Genetics,5th Ed.,R.Rieger et.al.(eds.),Springer Verlag(1991)];及[Hale&Marham,The Harper Collins Dictionary of Biology(1991)]。除非另行定义,否则下述术语具有在下述内容中说明的含义。

[0180] 除非特别记载或在文脉上明确定义,否则本申请中使用的术语“或”以包括性含义使用。除非特别记载或在文脉上明确定义,否则本申请中使用的术语“一”、“一个”、“一个的”、“其”以单数或复数的含义使用。例如,“一个化合物(a compound)”包含化合物的混合物,“一个载体(a carrier)”包含两个以上载体的混合物。

[0181] 除非特别记载或在文脉上明确定义,否则本申请中使用的术语“约(about)”为本技术领域通常所允许的误差范围,如平均的2标准偏差以内。在一实施方式中,“约”可理解为所提及的值的20%以内。如本申请所使用,特定值的“约”还包括所记述的值,例如,约10%包括10%。除非在文脉上明确定义,否则本申请中提供的所有数值修改为术语“约”。

[0182] 当本申请中使用的术语“活性成分”、“药物”及“药学制剂”以本申请中记载的任一方法向对象(例如,人或动物)给药时,指代诱导所要的药理学效果(例如,炎症的减少)的化学物质或化合物。

[0183] 本申请中使用的术语“添加剂”用于指代可向本申请的组合物及剂型添加的追加成分。例如,所述添加剂可包括赋形剂(例,一种以上的赋形剂)、抗氧化剂(例,一种以上的抗氧化剂)、稳定剂(例,一种以上的稳定剂)、防腐剂(例,一种以上的防腐剂)、pH调节剂和/或缓冲剂(例,一种以上的pH调节剂和/或缓冲剂)、张力调节剂(例,一种以上的张力调节剂)、增稠剂(例,一种以上的增稠剂)、悬浮剂(例,一种以上的悬浮剂)、粘合剂(例,一种以上的粘合剂)、增粘剂(例,一种以上的增粘剂)等,但是,所述添加剂成分为在所治疗的特定症状中医药上可接受的成分。并且,所述添加剂可包含加工剂、药物递送调节剂及强化剂,如磷酸钙、硬脂酸镁、滑石粉、单糖类、二糖类、淀粉、明胶、纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、葡萄糖、HP $\beta$ CD、聚乙烯吡咯烷酮、低熔蜡、离子交换树脂等及它们中的2种以上的组合。其他医药上可接受的赋形剂技术在本申请所引用的参考文献[“Remington's Pharmaceutical Sciences,”Mack Pub.Co.,New Jersey(1991)]及[“Remington:The Science and Practice of Pharmacy,”Lippincott Williams&Wilkins,Philadelphia,20th edition(2003)及21st edition(2005)]。能够以任一适当的量使用本申请中记述的添加剂。

[0184] 如本申请所使用,术语“……给药”或“给药”并不局限于任一特定途径。例如,

“……给药”可包括向对象口服给药、栓剂给药、局部给药、静脉给药、肠外给药、腹腔给药、肌肉给药、病灶给药、硬膜内给药、鼻内给药、皮下给药或如微型渗透泵的延迟释放装置的插入。在一部分实施方式中,给药包括肠外和跨粘膜传递,如口服、鼻内、肺、直肠、颊内、阴道、眼、局部或经皮途径。

[0185] 本申请中使用的术语“抗氧化剂”包括可预防或延迟任何形态的细胞损伤和/或氧化的人工物质或天然物质。可在包括水果及蔬菜的许多食品汇总发现抗氧化剂。抗氧化剂还可用作膳食补充剂。抗氧化剂的例包括β胡萝卜素、叶黄素、番茄红素、硒、维生素A、维生素C及维生素E。还可利用对本技术领域的普通技术人员所公知的其他抗氧化剂。能够以任一适当量使用本申请中记述的抗氧化剂。

[0186] 本申请中使用的术语“共同给药(co-administer)”意味着将本申请中记述的化合物或组合物与本申请中记述的追加治疗剂或活性剂或添加剂同时给药、之前给药或之后给药。可向患者单独给药或共同给药本发明中的化合物或组合物。共同给药意味着个别或组合(与一种以上的其他化合物或制剂)来同时或依次给药所述化合物。优选地,本发明的剂型可与其他活性物质组合。

[0187] 本申请中使用的术语“同时给药”意味着药物持续时间的至少一部分重复。例如,在同时给药两个制剂(例:具有生物学活性的本发明的任一制剂或制剂的组)情况下,这些给药在规定的优选时间内执行。所述制剂的给药可在相同的日期开始并结束。只要所述两个制剂至少一次在相同的日期给药,则一个制剂可比另一制剂提前一日或数日给药。相同地,只要两个制剂至少一次在相同的日期给药,则一个制剂的给药时间可比另一制剂的给药时间长。在所述生理活性剂未在每天的相同时间给药的情况下,也可视为同时给药。

[0188] 本申请中使用的术语“有效量”或“治疗有效量”为足以期望包括优选生物学效果,如临床结果的有益结果的量。“有效量”根据文脉确定其含义。有效量根据本技术领域所公知的因素,如接受治疗的对象的疾病状态、年龄、性别及体重不同。可每天给药数个分割容量,或所述容量可根据治疗情况的紧急程度按比例减少。并且,本发明的化合物、组合物/剂型能够以可实现治疗有效量的频率给药。

[0189] 本申请中使用的术语“凝胶(gel)”为既不是不易流动的液体,也不是固体的物质。凝胶可由天然物或合成物形成。凝胶没有形态性,或具有液晶特性,所述液晶具有规定程度的双折射性和稍许形态性。凝胶可局部给药。

[0190] 本申请中使用的术语“炎症性肠疾病”具有普通医学含义,指大肠和/或小肠的炎症状态的一组。作为炎症性肠疾病的例,包括克罗恩病、溃疡性结肠炎、约内氏病(Johne's disease)、白塞病(Behcet's disease)、凝胶原性结肠炎、转移性结肠炎、不确定性结肠炎、感染性结肠炎、缺血性结肠炎、淋巴细胞性结肠炎及与外肠道密切相关的疾病或障碍,但并不限于此。

[0191] 本申请中使用的术语“抑制”或“防止”为减少、延迟、停止或防止化合物或组合物在特定生物学过程中的活性的能力。例如,抑制生物学过程的活性意味着将所述活性减少值约为10%、至少约25%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约75%、至少约80%或至少约100%为止。

[0192] 本申请中使用的术语“胶东(Jelly)”为一类凝胶,由悬浮液形成,所述悬浮液由液体渗透的小型无机粒子或大型有机分子构成,为具有结构一贯性且高含量的基质的液体,

通常为含水的半固体系统。

[0193] 在本申请的给药形态的文脉中使用的术语“液体”为由液体状态的组合物形成的残余形态。在一实施方式中，“液体”可倾倒，当在室温条件下倒在容器内时，维持容器的形态。液体呈现牛顿或假塑性 (pseudoplastic) 流动行为。在一实施方式中，本申请中使用的术语“半液体 (semi-liquid)”可具有液体及其他剂型 (例，悬浮液、乳液、溶液、霜、凝胶、果冻等) 两者的性质。

[0194] 本申请中使用的术语“MyD88”为在人体中被MyD88基因编码的蛋白质。MyD88在先天性免疫反应及后天性免疫反应中起着重要作用。所述蛋白质在白细胞介素1及Toll样虚拟受体信号传递途径中起到必要信号转换器的作用。所述信号传递途径调节诸多促炎基因的激活。编码点白蛋白由N-末端死亡结构域 (death domain) 和C-末端Toll样白细胞介素1受体结构域构成。

[0195] 本申请中使用的术语“软膏”为可用于治疗疾病、症状或状态 (例，炎症性肠疾病) 的高粘度液体或半固体剂型。

[0196] 本申请中使用的术语“医药上可接受的载体”包括生理上相同的任一溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。可根据所要使用的给药途径选择载体的种类。例如，医药上可接受的载体包括无菌水溶液或分散液及无菌粉末，所述无菌粉末可临时制备无菌局部溶液或分散液。与药理学活性成分有关的所述介质及制剂的使用已在本技术领域公知。只要这种介质或制剂可与本申请中记载的化合物、组合物或剂型相容，可考虑如眼科用组合物中的任一常规介质或制剂。

[0197] 本申请中使用的术语“药学载体”或“载体”可包括其使用量或浓度对暴露于其的细胞或哺乳类没有毒性的医药上可接受的载体、赋形剂或稳定剂。在一部分实施方式中，生理上可接受的载体为pH缓冲水溶液。作为生理上可接受的载体包括：缓冲液，如磷酸盐、柠檬酸盐及其他有机酸；抗氧化剂，包括抗坏血酸；低分子多肽 (约小于10个的残基)；蛋白质，如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白；亲水性聚合物，如聚乙烯吡咯烷酮；氨基酸，如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、精氨酸或赖氨酸；单糖类、二糖类及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或淀粉提取糖；螯合剂，如乙二胺四乙酸 (EDTA)；糖醇，如甘露醇、山梨醇；成盐反离子，如钠；和/或非离子表面活性剂，如Tween<sup>TM</sup>、聚乙二醇 (PEG) 及嵌段共聚物 (Pluronic)<sup>TM</sup>。并且，在一部分实施方式中，“医药上可接受的”成分 (活性成分或赋形剂或载体) 为在美国联邦政府或美国州政府的管制机构或美国之外的其他国家的相应机构得到批准或可批准，或者，为了用于动物，尤其用于人类而在美国药典或其他公认药典所记录的成分。

[0198] 本申请中使用的术语“pH调节剂”或“缓冲剂”为用于pH调节剂的化合物或缓冲液 (buffer)。所述缓冲液包括甘油缓冲液、柠檬酸盐缓冲液、硼酸盐缓冲液、乙酸盐缓冲液、葡萄糖酸盐缓冲液、磷酸盐缓冲液或柠檬酸磷酸盐缓冲液等，但并不限于此。能够以适当量使用所述pH剂或缓冲剂。

[0199] 本申请中使用的术语“防腐剂”为防止本发明的化合物、组合物或剂型产生不优选的化学变化的物质或化学物质。适当的防腐剂可包括如，苯扎氯铵、硫柳汞、氯丁醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯乙醇、依地酸二钠山梨酸、Onamer M Polyquat、溴十六烷、氯化十六烷基胺基吡啶、苄基溴、乙二胺四乙酸、硝酸苯汞、醋酸苯汞、硫柳汞 (thimerosal)、硫柳汞 (merthiolate)、醋酸和硼酸苯汞、硫酸多粘菌素B、苯甲酸甲酯和丙

酯、季铵氯化物、苯甲酸钠、丙酸钠、过硼酸钠及本技术领域的普通技术人员所公知的其他制剂或它们的组合。能够以适当量使用所述防腐剂。

[0200] 本申请中使用的范围应理解为其范围内的所有值的简写 (shorthand)。例如, 1至50的范围不仅包括选自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组成的组中的任一数字、数字的组合或子范围 (sub-range), 还包括所述整数之间存在的所有小数值, 如1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8及1.9。在子范围的情况下, 特别考虑从所述范围的一端延伸的“嵌套子范围 (nested sub-range)”、例如, 1至50的例示范围所嵌套的子范围可为一方向上的1至10、1至20、1至30、1至40, 或者, 为另一方向上的50至40、50至30、50至20、50至10。

[0201] 本申请的所述范围可表示为从第一数值的相似值 (about) 和/或第二数值的相似值 (about) 为止。当表示这种范围时, 包括第一数值至第二数值为止的范围。相同地, 在所述数值使用“约 (about)”来以相似值表示的情况下, 其特定数值形成另一方面。任一数值范围的下限值和上限值可具有分别独立的含义, 还可具有相互关联的含义。本申请中使用的诸多数值不仅意味着各个数值本身, 还意味着其数值的相似值。并且, 在本申请中, 以多种形态表达数据, 这些数据不仅意味着最终值, 还意味着初始值, 还意味着各个数据值的组合所形成的范围。例如, 在特定数据值记载为“10”及“15”的情况下, 记载大于10、10以上、小于10、10以下、或等于10、大于15、15以上、小于15、15以下或等于15、10与15之间。并且, 还公开了位于两个特定单位数值之间的各个单位。例如, 在记载10及15的情况下, 还记载了11、12、13及14。

[0202] 本申请中使用的术语“受体相互作用蛋白”或“受体相互作用蛋白1”记述了作为细胞的存货和死亡的关键调节因子的蛋白激酶。受体相互作用蛋白1及受体相互作用蛋白2也具有属于死亡结构域 (death domain) 超家族的C-末端结构域, 可以募集 (recruitment) 启动各种信号传递途径的大型蛋白质复合物。

[0203] 本申请中使用的术语“半固体凝胶”为半固体。半固体剂型的表观粘度可根据浓度增加。

[0204] 本申请中使用的术语“依次给药”包括将两种制剂 (例, 所述化合物或组合物) 在同一日单独给药或未在同一日给药的情况 (例: 连续给药几天的情况)。

[0205] 本申请中使用的术语“溶液”可以为包含溶解于作为一种溶剂或互溶溶剂混合物的一种以上的化学成分的透明且均匀的液相给药形态。在一实施方式中, 溶液为包含溶解于适当的溶剂或互溶溶剂混合物的一种以上的化学成分的液相制剂。药物物质的分子均匀地分散于溶液中, 因此, 作为给药形态, 在使用溶液的过程中, 当通常稀释溶液或以其他方法混合时, 保障均匀的给药容量且提供给药量的优秀准确率。

[0206] 本申请中使用的术语“溶剂”可以为水溶性溶液或非水溶性溶液。水溶性溶剂可仅由水构成, 可由水及一种以上的混合溶剂构成, 还可包含溶解的溶质, 如糖、缓冲液、盐或其他赋形剂。在一部分实施方式中, 非水溶性溶剂可包含如甲醇、乙醇、丙醇的短链有机醇、如丙酮的短链酮以及如甘油的多元醇。溶剂能够以适当的量存在。

[0207] 本申请中使用的术语“对象”或“患者”意味着人或动物, 如哺乳动物。“对象”可以为包括马、狗、猫、猪、山羊、兔、仓鼠、猴、豚鼠、大鼠、小鼠、蜥蜴、蛇、羊、家畜、鱼及鸟的动

物。患者可指代作为人的对象。

[0208] 本申请中使用的术语“悬浮液”为包含分散于液体载体(vehicle)的固体粒子的液相给药形态。

[0209] 本申请中使用的术语“症状/综合征(syndrome)”为持续同时发生的症状的组或将与之相关的各种症状作为特征的状态。症状(例,炎症性肠综合征)相互关联,通常为与特定疾病相关的一连串的医学症状及综合征。另一方面,可以为明确定义疾病的潜在原因的健康状态。相反,症状/综合征(来源于意味着“一起跑”的希腊语)呈现多个不明原因的症状。这可暗示潜在疾病的可能性或发展成疾病的可能性。

[0210] 本申请中使用的术语“治疗(treat)”、“……进行治疗(treating)”或“治疗(treatment)”及额外的语法上等同的术语包括减轻疾病、状态(例,炎症性肠疾病)或症状、缓和、改善或预防或追加症状的预防、该函或预防症状的潜在代谢原因、抑制疾病或症状,如终止疾病或症状的发病、缓和疾病或症状、诱导疾病或症状的退行、缓和疾病或症状引起的状态或中断疾病或状态的症状,并包括预防。所述术语还包括实现治疗效果和/或预防效果。治疗效果为根治或改善所要治疗的潜在障碍。治疗效果还可通过根治或改善与潜在障碍关联的生理症状中的一种以上来实现,在患者还患有潜在障碍的情况下,可在患者中观察到改善。

[0211] 本申请中使用的术语“粘度”为对于流体流动的阻抗性。粘度剂包括如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、其他本技术领域的普通技术人员所知的成分或它们的组合。

[0212] 实施例

[0213] 下述实施例仅用于说明本发明,本发明的范围并不局限于实施例。

[0214] 实施例1.常规方法

[0215] 特定起始物质及试剂可通过商业途径来源获取,并可直接使用。例如,可通过Sigma(Headquarter,Milwaukee)购买Cremophor RH40、Tween80、葡甲胺。

[0216] 在适当的情况下,本申请实施方式的各种起始物质、中间体及化合物可通过使用如沉淀、过滤、结晶化、蒸发、蒸馏及色谱的常规技术分离及提纯。可通过使用如熔点、质谱、核磁共振及各种其他光谱分析的常规方法来执行这些化合物的特性评价。

[0217] 可通过使用布鲁克(Bruker)的X射线粉末衍射、D8 advance来执行本申请各种固体形态的X射线分析。以下,示出典型方法。管:Cu: K- $\alpha$  ( $\lambda=1.54179\text{\AA}$ );发电机:电压:40kV;电流:40mA;扫描范围:4度至40度;样品转速:15rpm;扫描速度:10°/分钟。结果为 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 。

[0218] 可通过使用TA Instruments的Q2000模型来执行差示扫描量热分析法。在一典型方法中,样品在30℃至300℃的温度条件下以10℃/分钟的速度加热。

[0219] 可通过使用TA Instruments放入Q5000IR模型来执行热重分析。在一典型方法中,样品在室温至300℃的温度条件下以10℃/分钟的速度加热。

[0220] 可通过使用Agilent系统来执行HPLC分析,所述Agilent系统使用Agilent的Zorbax SB-C8(250×4.6mm,5 $\mu\text{m}$ )。一典型流动相包括具有下述表的浓度梯度及约1mL/分钟的流速的乙腈(0.2%的三氟乙酸(TFA))及水(0.2%的TFA)。

[0221] 表1

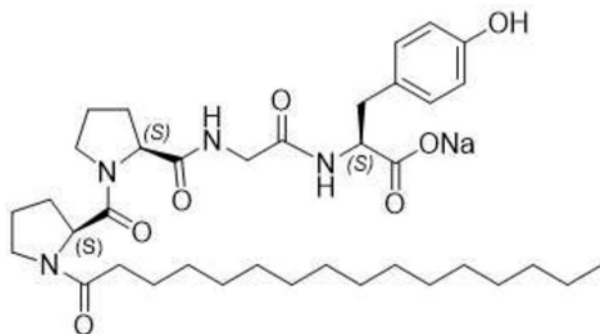
[0222]

时间(分钟)	A:水中0.2%的TFA (v/v)	B:乙腈 (ACN) 中0.2%的TFA (v/v)
0.00	90	10
5.00	30	70
20.00	5	95
20.10	90	10
25	90	10

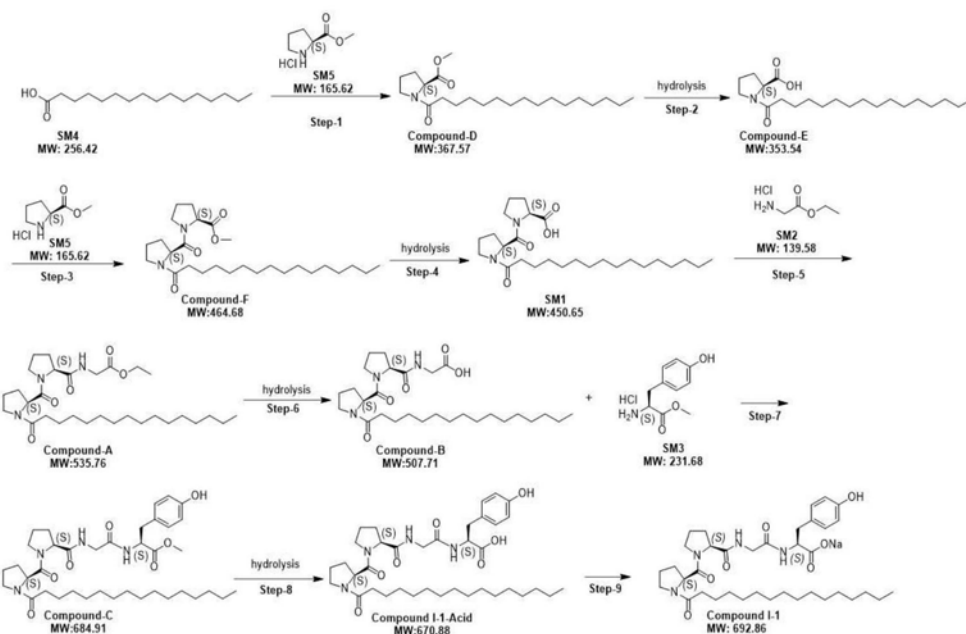
[0223] 在检测过程中,可使用不同波长,如220nm。在适当的情况下,普通技术人员可调节HPLC方法。

[0224] 实施例2A. 制备化合物I-1

[0225]



[0226] 根据下述反应式3合成化合物I-1。



[0227] 反应式3:

[0228] 上图中:Compound:化合物;Acid:酸;Step:步骤;hydrolysis:水解

[0229] 化合物I-1-酸根据在以US2017/0008924公开的美国专利申请第15/205853号记述的步骤将SM4及SM5用作起始物质来制备,所述专利的所有内容为本申请的参考文献。

[0230] 中间体的再结晶化

[0231] 在反应式3中,衍生为化合物I-1-酸的几个中间体通过再结晶化进行纯化。具体地,在乙酸乙酯及n-庚烷混合物中对化合物E进行再结晶化。化合物-D通过利用NaOH来水解后进行酸处理。接着,通过使用乙酸乙酯来提取酸性化合物-E。之后,利用水清洗所述乙酸乙酯溶液后,利用盐水清洗来在乙酸乙酯溶液内生成粗品。之后,向粗品溶液添加n-庚烷,

其中,对溶剂的量进行调节,使得乙酸乙酯/n-庚烷的比例成约为1:4至1:2,化合物E的浓度成约为1g的化合物E/4~6ml的溶剂。之后,在65~75℃的温度条件下对乙酸乙酯/庚烷混合物加热约0.5小时至2小时后,并冷却至约20~25℃。收集所形成的固体并进行干燥,根据HPLC面积获取了具有97.8%的纯度的化合物E。

[0232] 化合物B也通过使用乙酸乙酯及n-庚烷来进行再结晶化。其中,在约50℃至55℃的温度条件下对所述乙酸乙酯溶液中的粗品(约1g的化合物B/4~6ml的溶液)加热约0.5小时至2小时。接着,在约50℃至55℃的温度条件下向乙酸乙酯溶液添加n-庚烷。将乙酸乙酯与n-庚烷的最终比例调整为约1:4至1:2。之后,在50~55℃的温度条件下,将所述乙酸乙酯/庚烷混合物维持约0.5小时至1小时后,冷却至约15℃至20℃。收集所形成的所述固体并进行干燥,根据HPLC面积获取了具有97.7%的纯度的结晶形化合物B。

[0233] 化合物I-1-酸的再结晶化及多晶型物

[0234] 化合物I-1-酸也进行再结晶化。利用NaOH对化合物C进行水解后,执行酸后处理过程(work-up)。获取固体粗化合物I-1-酸后,利用水、丙酮及甲基叔丁基醚(MTBE)对其进行清洗并干燥。之后,向乙酸(约6ml至10ml的乙酸中,化合物I-1-酸约为1g)添加所干燥的所述化合物I-1-酸,将混合物加热至55℃至65℃并进行再结晶化,并将所述温度维持约30分钟至40分钟。将所述混合物冷却至约15℃至25℃后,过滤所生成的结晶,利用甲基叔丁基醚清洗并干燥,根据HPLC面积获取具有97.8%纯度的化合物I-1-酸。

[0235] 对化合物I-1-酸执行多晶型物筛选研究,来确认了其1形。在图1a示出1形的X射线粉末衍射分析。图1b示出1形的化合物I-1-酸的热重分析及差示扫描量热仪分析。如图1b所示,具有起始温度为145.4℃及172.2℃的2个吸热谱峰。在25℃至120℃的温度条件下,减少重量的约0.25%,在120℃至150℃的温度条件下,减少重量的约0.42%。根据动态蒸汽吸附系统(DVS),1形为非吸湿性(在0~80%的相对湿度中,重量增加0.09%)。在动态蒸汽吸附系统测试后,X射线粉末衍射图谱未被变更。

[0236] 化合物I-1-酸也能够制备成非晶形。具体地,在160mL的四氢呋喃:H<sub>2</sub>O=1:1中,在40℃的温度下溶解约2g的化合物I-1-酸,通过0.45μm的尼龙注射过滤器过滤到透明烧杯中。接着,对上清液进行冷冻干燥来生成白色固体。通过X射线粉末衍射分析(图2)可知所述固体为非晶形。

[0237] 非晶形化合物I-1-酸可轻松转换为结晶1形。例如,在甲醇或乙醇悬浮约20mg的非晶形化合物I-1-酸,在40℃的温度条件下持续振荡3日时,通过过滤及干燥获取的固体具有与1形一致的X射线粉末衍射图谱。

[0238] 制备化合物I-1

[0239] 利用如Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaHCO<sub>3</sub>或NaOH的钠碱处理化合物I-1-酸来将其转换为化合物I-1。具体地,向圆底烧杯添加化合物I-1-酸(250g,1当量)及水(200mL)。并添加水中NaHCO<sub>3</sub>(94g,3当量)。将所述混合物加热至45℃至50℃后搅拌数小时。冷却至0℃至5℃后,过滤所生成的固体。接着,利用丙酮对所述固体进行粉末化(triturate)。过滤并干燥混合物后,获取了化合物I-1的一钠盐结晶,并可通过使用水或有机溶剂的再结晶对其进行纯化。

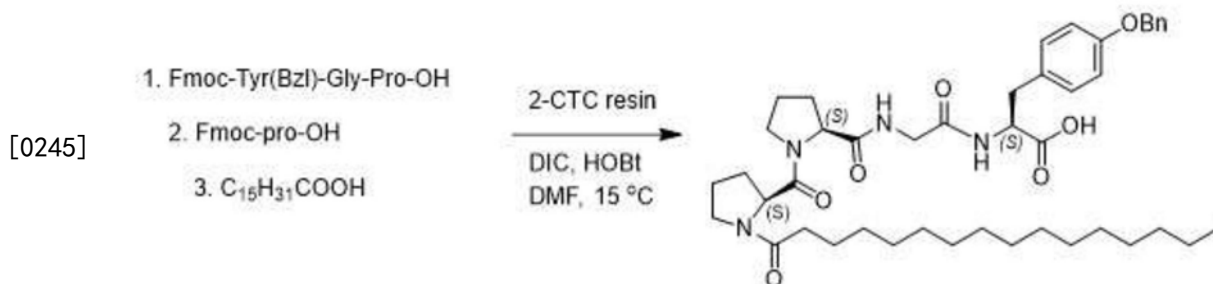
[0240] 以50℃的温度对烧杯内的化合物I-1及水进行加热,直至溶解。之后,将所述溶液冷却至0℃至5℃,并搅拌数小时。过滤并干燥混合物后,获取了追加纯化的化合物I-1的一钠盐结晶,并可通过有机溶剂处理进一步加工成非晶形。

[0241] 具体地,向四氢呋喃(1L)溶解化合物I-1(230.00g)。接着,在40℃至50℃的温度条件下对所述混合物进行减压并浓缩,将所述过程反复3次。代替四氢呋喃,适用甲基叔丁基醚(1L)来反复3次所述过程。之后,在40至50℃的温度条件下,将所获取的固体减压并干燥2小时,来获取了非晶形化合物I-1(203.00g)。

[0242] 实施例2B. 化合物I-1的其他制备

[0243] 不同地,可通过固相肽合成及溶液相合成的组合制备化合物I-1。

[0244] 步骤1. 制备化合物I-1-酸(Bn)



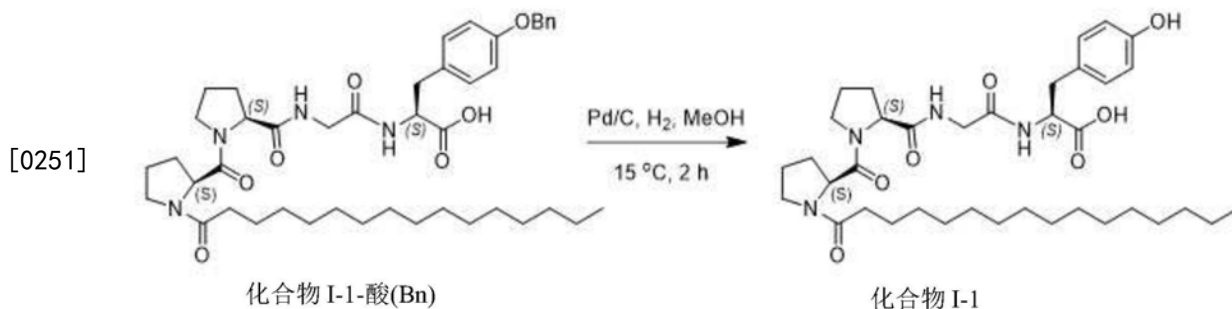
[0246] 1. 向100mL的固相反应器添加树脂上的Fmoc-Tyr(Bzl)-Gly-Pro-OH(5mmol)、Fmoc-Pro-OH(2.53g, 7.50mmol)及HOBT(1.35g, 10.0mmol)。向所述混合物添加了DMF(50ml)及DIC(1.26g, 10.0mmol)。在15℃的温度条件下维持2小时的N<sub>2</sub>吹气,来去除溶剂。利用DMF(20ml×5)清洗所述树脂。

[0247] 2. 向反应器中添加DMF中的20%的哌啶(25ml, v/v)。持续30分钟的N<sub>2</sub>吹气,来去除溶剂。利用DMF(50ml×5)清洗所述树脂。

[0248] 3. 向反应器添加棕榈酸(1.92g, 7.49mmol)及HOBT(1.35g, 9.99mmol)。向所述混合物添加DMF(50ml)及DIC(1.26g, 9.99mmol)。维持2小时的N<sub>2</sub>吹气。去除溶剂后,利用DMF(50ml×3)及乙醇(EtOH)(25ml×2)清洗所述树脂。

[0249] 4. 以使用相同量的起始物质及试剂的相同方法制备其他配置。整合两个配置,来向100ml的烧杯添加树脂后,向烧杯添加DCM中20%CF<sub>3</sub>COOH(50ml, V/V)。搅拌30分钟后过滤混合物。将所述过程反复1次以上,利用DCM(20ml×2)清洗树脂。对所述组合过滤物进行减压并浓缩,来获取粗品(5.50g)。将一部分粗品(5.00g)直接用于下一步骤。利用制备型HPLC(将0.1%的TFA用作添加剂)对剩余粗品(500mg)进行纯化,获取白色固体状的化合物I-1-酸(Bn)(40mg)。<sup>1</sup>H核磁共振(NMR)(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0.92(3H, t, J=6.8Hz), 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)。液相色谱-质谱联用仪(LC-MS); 计算值: 760.5, 实测值: 761.4[M+H]<sup>+</sup>。

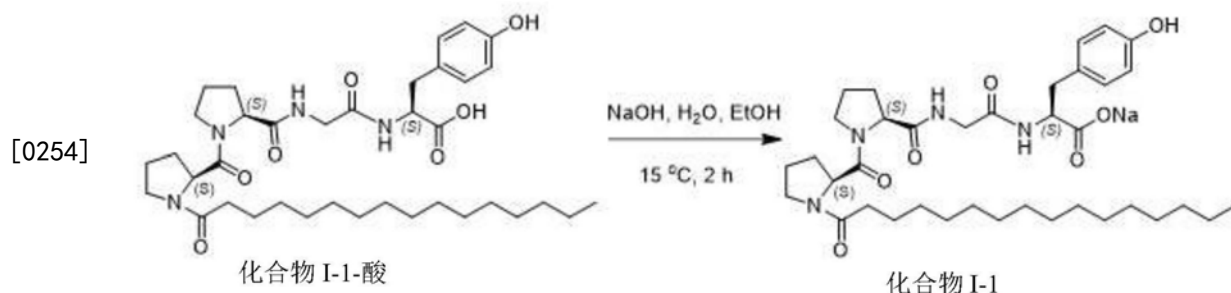
[0250] 步骤2. 制备化合物I-1-酸





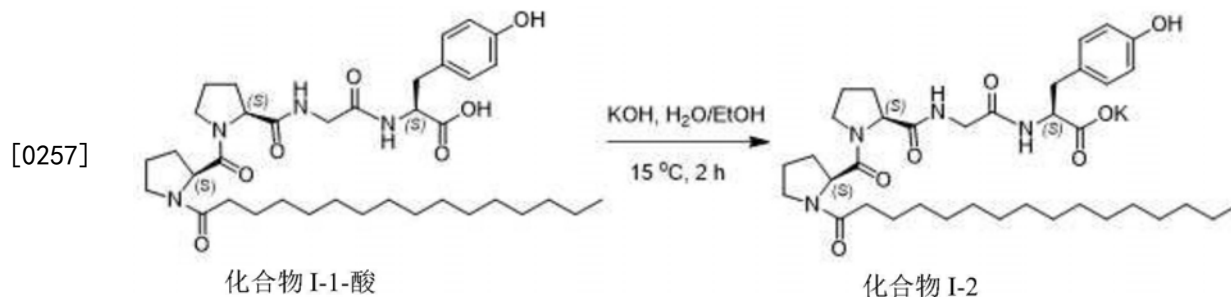
[0252] 在氮下向MeOH(20ml)中化合物I-1-酸(Bn)(2.50g,3.29mmol)的溶液添加Pd/C(250mg,10%湿润,10%mol)。利用H<sub>2</sub>对所述悬浮液吹洗数次,在H<sub>2</sub>(15psi)且15℃的温度条件下搅拌2小时。过滤所述混合物,进行减压并浓缩,利用制备型HPLC进行纯化,来获取作为浅红色固体的化合物I-1-酸(400mg)。<sup>1</sup>H核磁共振(400MHz,CD<sub>3</sub>OD)δ0.92(3H,t,J=6.8Hz),1.20-1.40(24H,m),1.51-1.69(2H,m),1.79-2.47(10H,m),2.82-3.51(2H,m),3.38-4.11(6H,m),4.33-4.73(3H,m),6.63-6.76(2H,m),6.98-7.10(2H,m),7.83-8.16(1H,m),8.30-8.72(1H,m)。

[0253] 步骤3.制备化合物I-1制备



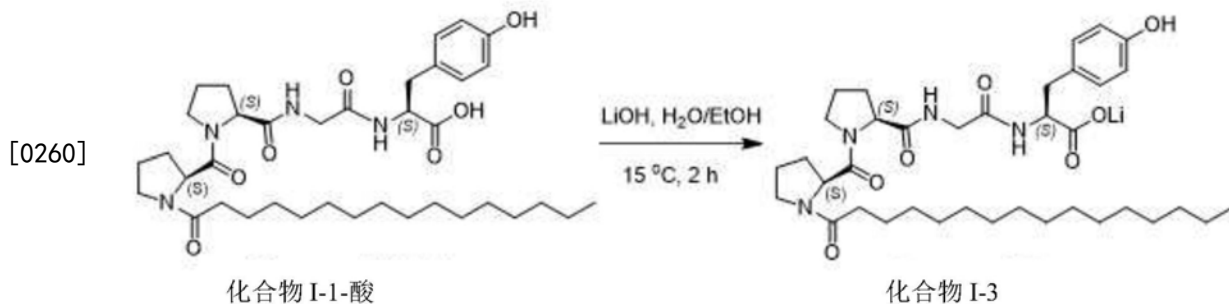
[0255] 向EtOH(1ml)及H<sub>2</sub>O(1ml)中化合物I-1-酸(100mg,0.149mmol)的溶液添加NaOH(水中0.1M,1.49ml)。在15℃的温度条件下将所述混合物搅拌2小时。EtOH在减压下被去除。进行冻干干燥来去除剩余水,来获取作为白色固体的化合物I-1(60mg)。<sup>1</sup>H核磁共振(400MHz,CD<sub>3</sub>OD)δ0.85(3H,t,J=6.8Hz),1.13-1.30(24H,m),1.34-1.52(2H,m),1.58-2.31(10H,m),2.70-2.83(1H,m),2.84-2.96(1H,m),3.43-3.54(3H,m),3.55-3.77(3H,m,与水信号重叠),3.87-4.75(3H,m),6.54-6.58(2H,m),6.86-6.93(2H,m),7.33-7.58(1H,m),8.06-8.24(1H,m),9.21(1H,brs)。液相色谱-质谱联用仪;计算值:692.4,实测值:671.4(游离酸的[MH]<sup>+</sup>)。

[0256] 实施例2C.制备化合物I-2



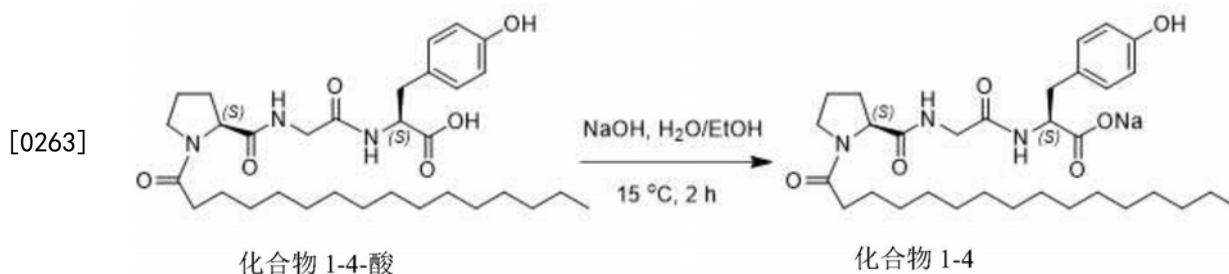
[0258] 与在实施例2B所提出的化合物I-1所使用的步骤几乎相同的步骤合成了化合物I-2。<sup>1</sup>H核磁共振(400MHz,CD<sub>3</sub>OD)δ0.86(3H,t,J=6.8Hz),1.13-1.54(26H,m),1.58-2.31(10H,m),2.70-3.00(2H,m),3.21-3.62(6H,m),3.80-4.75(3H,m),6.53-6.59(2H,m),6.85-6.91(2H,m),7.26-7.47(1H,m),8.05-8.25(1H,m),9.36(1H,brs)。液相色谱-质谱联用仪;计算值:708.4,实测值:671.4(游离酸的[MH]<sup>+</sup>)。

[0259] 实施例2D.制备化合物I-3



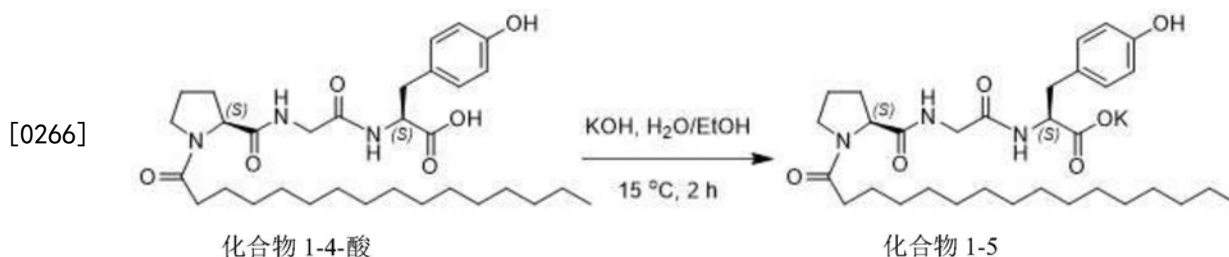
[0261] 与在实施例2B所提出的化合物I-1所使用的步骤几乎相同的步骤合成了化合物I-3。<sup>1</sup>H核磁共振(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ0.86 (3H, t, J=6.8Hz), 1.09-1.51 (26H, m), 1.58-2.31 (10H, m), 2.70-3.04 (2H, m), 3.19-3.58 (6H, m), 3.87-4.75 (3H, m), 6.55-6.60 (2H, m), 6.86-6.94 (2H, m), 7.29-7.58 (1H, m), 7.90-8.25 (1H, m), 9.26 (1H, brs)。液相色谱-质谱联用仪; 计算值: 676.4, 实测值: 671.4 (游离酸的[MH]<sup>+</sup>)。

[0262] 实施例2E. 制备化合物I-4



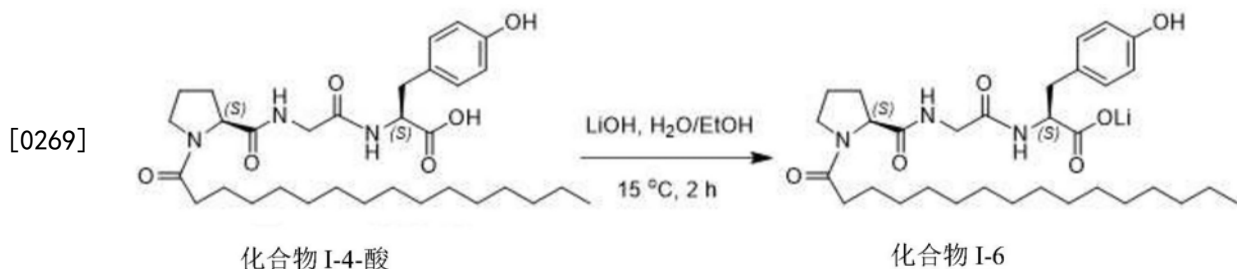
[0264] 与在实施例2B所提出的化合物I-1所使用的步骤几乎相同的步骤合成了化合物I-4。<sup>1</sup>H核磁共振(400MHz, 氘代二甲亚砜(DMSO-d<sub>6</sub>)) δ0.79-0.90 (3H, t, J=6.8Hz), 1.15-1.33 (24H, m), 1.36-1.53 (2H, m), 1.74-2.05 (4H, m), 2.08-3.30 (2H, m), 2.73-2.85 (1H, m), 2.87-2.95 (1H, m), 3.41-3.71 (4H, m, 与水信号重叠), 3.84-3.95 (1H, m), 4.20-4.37 (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)。液相色谱-质谱联用仪; 计算值: 579.4, 实测值: 574.3 (游离酸的[MH]<sup>+</sup>)。

[0265] 实施例2F. 制备化合物I-5



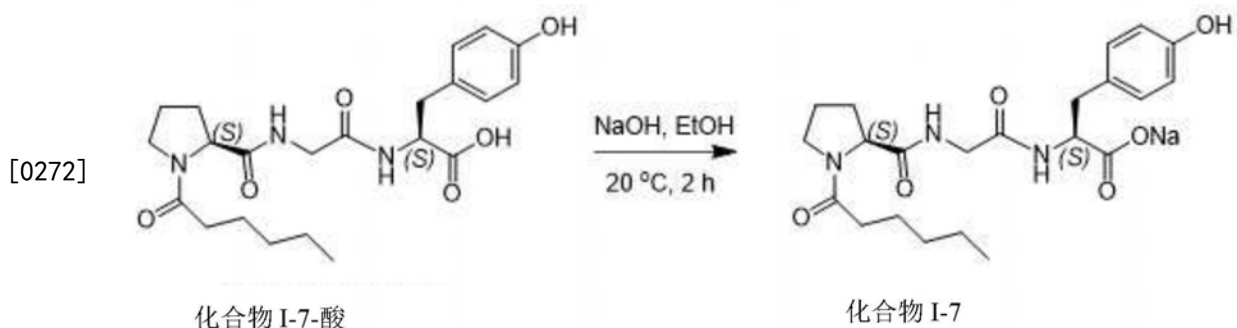
[0267] 与在实施例2B所提出的化合物I-1所使用的步骤几乎相同的步骤合成了化合物I-5。<sup>1</sup>H核磁共振(400MHz, 氘代二甲亚砜) δ0.79-0.90 (3H, t, J=6.8Hz), 1.15-1.33 (24H, m), 1.36-1.53 (2H, m), 1.74-2.05 (4H, m), 2.08-3.30 (2H, m), 2.73-2.85 (1H, m), 2.87-2.95 (1H, m), 3.41-3.71 (4H, m), 3.84-3.95 (1H, m), 4.20-4.37 (1H, m), 6.50-6.67 (2H, m), 6.81-7.02 (2H, m), 7.22-7.37 (1H, m), 8.13-8.38 (1H, m), 9.00-9.20 (1H, brs)。液相色谱-质谱联用仪; 计算值: 579.4, 实测值: 574.3 (游离酸的[MH]<sup>+</sup>)。

[0268] 实施例2G. 制备化合物I-6



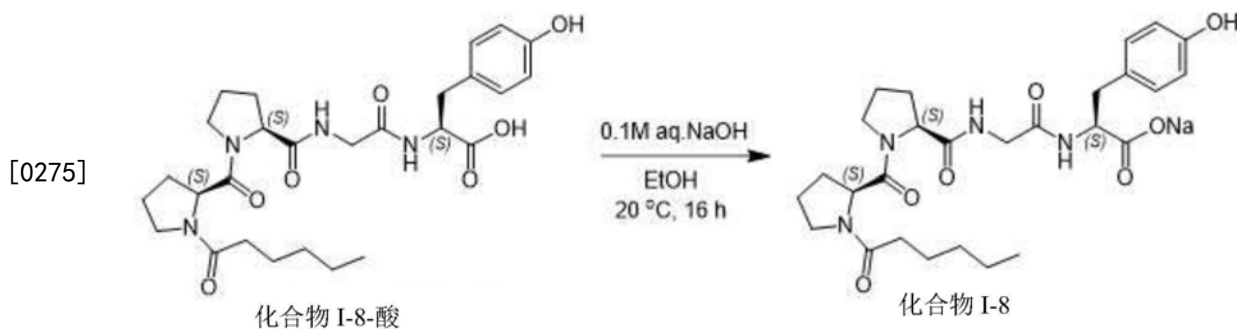
[0270] 与在实施例2B所提出的化合物I-1所使用的步骤几乎相同的步骤合成了化合物I-6。<sup>1</sup>H核磁共振(400MHz, 氘代二甲亚砜)  $\delta$ 0.79-0.90 (3H, t,  $J=6.8$ Hz), 1.15-1.33 (24H, m), 1.36-1.53 (2H, m), 1.74-2.05 (4H, m), 2.08-3.30 (2H, m), 2.73-2.85 (1H, m), 2.87-2.95 (1H, m), 3.41-3.71 (4H, m, 与水信号重叠), 3.84-3.95 (1H, m), 4.20-4.37 (1H, m), 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)。液相色谱-质谱联用仪; 计算值: 579.4, 实测值: 574.3 (游离酸的  $[MH]^+$ )。

[0271] 实施例2H. 制备化合物I-7



[0273] 与在实施例2B所提出的化合物I-1所使用的步骤几乎相同的步骤合成了化合物I-7。<sup>1</sup>H核磁共振(400MHz, 氘代二甲亚砜)  $\delta$ 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)。液相色谱-质谱联用仪; 计算值: 455.2, 实测值: 434.2 (游离酸的  $[MH]^+$ )。

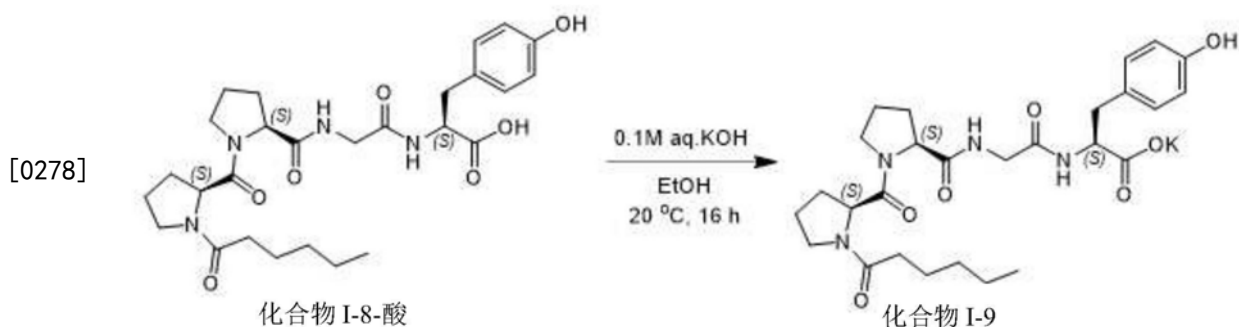
[0274] 实施例2I. 制备化合物I-8



[0276] 与在实施例2B所提出的化合物I-1所使用的步骤几乎相同的步骤合成了化合物I-8。<sup>1</sup>H核磁共振(400MHz, 氘代二甲亚砜)  $\delta$ 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)。液相色谱-质

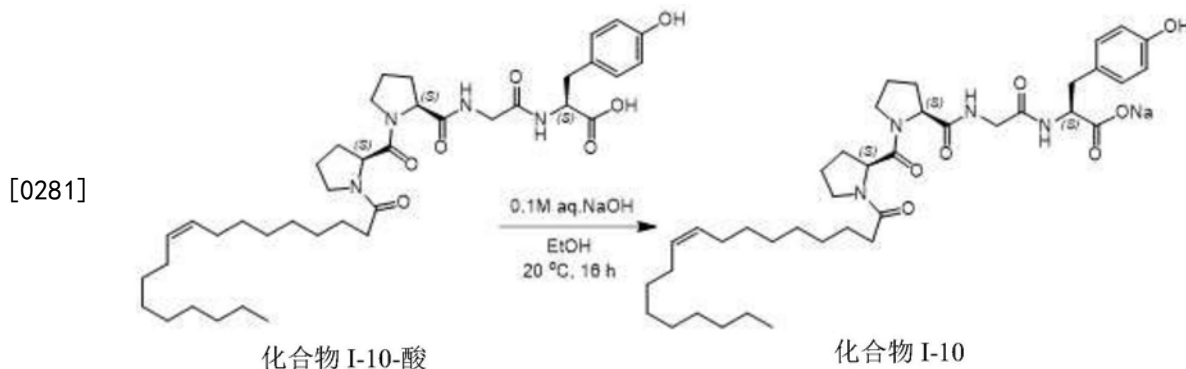
谱联用仪;计算值:530.2,实测值:531.2(游离酸的 $[MH]^+$ )。

[0277] 实施例2J.制备化合物I-9



[0279] 与在实施例2B所提出的化合物I-1所使用的步骤几乎相同的步骤合成了化合物I-9。 $^1H$ 核磁共振(400MHz,氘代二甲亚砜)  $\delta$ 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)。液相色谱-质谱联用仪;计算值:530.2,实测值:531.3(游离酸的 $[MH]^+$ )。

[0280] 实施例2K.制备化合物I-10



[0282] 与在实施例2B所提出的化合物I-1所使用的步骤几乎相同的步骤合成了化合物I-10。 $^1H$ 核磁共振(400MHz,氘代二甲亚砜)  $\delta$ 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)。液相色谱-质谱联用仪;计算值:696.4,实测值:697.4(游离酸的 $[MH]^+$ )。

[0283] 实施例3.化合物I-1的多晶型物筛选研究

[0284] 如下述详细说明,在本研究中确认非晶形及6个结晶多晶型物,即A形至F形。

[0285] 非晶形化合物I-1

[0286] 在化合物中,在40℃的温度条件下,利用170ml的MeOH将约5g的1-1-酸完全溶解于250ml的玻璃瓶,之后,以1:1的摩尔比将事先溶解的MeOH中适当的NaOH溶液添加至游离酸水溶液中。接着,在室温条件下搅拌所述混合物。将所述混合物搅拌一夜,直至成为透明的水溶液时,利用旋转蒸发对溶液进行干燥来获取了白色固体。在30℃的温度及真空条件下,将所述固体干燥1小时,来获取了非晶形化合物I-1。进行X射线粉末衍射分析来确认所述固体为非晶形,并在图3示出。

[0287] 化合物I-1的A形

[0288] 可通过各种方法获取A形。作为一例,在60℃的温度条件下,将约1g的化合物I-1溶

解于10ml的水:丙酮(1:6,v/v)。在5℃的冰箱中,将所述透明溶液储存1小时来生成沉淀物。接着,添加5ml的丙酮,在室温条件下以500rpm搅拌4日。接着,收集沉淀的所述固体,在30℃的真空烘箱中干燥一夜,并进行分析。图4a示出A形的X射线粉末衍射分析。在通过热重分析质谱仪(TGA-MS)及差示扫描量热仪的热分析(图4b)中,在初期,由于所吸收的水的损失,A形进行小范围的吸热,之后,由于约3.1%的结合水的损失,在107℃的温度条件下进行较大吸热。加热实验也证实了这一点,此时,经确认,A形加热至120℃后被脱水,来转换为非晶形。结果表示A形为水合物形态。

#### [0289] 化合物I-1的B形

[0290] 可通过各种方法获取B形。作为一例,在40℃的温度条件下,将化合物I-1溶解于吡啶丙酮-丙酮(1:2),之后,利用0.45μm的尼龙注射过滤器将所形成的溶液过滤到透明容器。接着,在通风(fume)柜中将所述溶剂蒸发一夜来生成沉淀物。收集沉淀的所述固体,在30℃的真空烘箱中干燥一夜,并进行分析。B形在偏光显微镜(PLM)中显示出部分双折射,这意味着非晶形和结晶形的混合形态。如图5所示,热重分析及差示扫描量热仪分析示出,通过残留溶剂或水具有约0.87%的重量损失,在110℃的温度条件下,根据吸热谱峰,有1.1%的重量损失。

#### [0291] 化合物I-1的C形

[0292] 对A形加热至70℃来获取C形。图6a示出C形的X射线衍射(XRD)分析。C形示出在偏光显微镜下具有双折射及部分块的不规则形状。使用差示扫描量热仪及热重分析仪的热分析(图6b)示出,由于2.9%的失水,在101℃的温度条件下具有单一吸热。而且,C形可在25℃的温度条件下储存数日后转换为A形,这表示亚稳形态。

#### [0293] 化合物I-1的D形

[0294] 在基本USP缓冲液中的非晶形化合物I-1的pH-溶解度观察中,首次观察到D形,在25℃的温度条件下,进行一夜的真空干燥后,轻松转换为A形。图7示出比较A形及D形的X射线粉末衍射分析。并且,图7示出当进行干燥时,D形再次转换为A形。

#### [0295] 化合物I-1的E形

[0296] 在60℃的温度及40℃的温度、75%的相对湿度中,将A形或非晶形保存2周,来获取E形。虽具有与A形及C形相似的差示扫描量热仪/热重分析数据(图8b),但显示出不同的X射线粉末衍射图谱(参照图8a)。

#### [0297] 化合物I-1的F形

[0298] 在40℃温度条件下的水活度为0.3时,通过A形及E形的比较研究获取了F形。分别测量约10mg的A形及10mg的E形,来添加至水活度为0.3的乙腈/水(98:2)饱和溶液中。接着,在40℃的温度条件下,对所述悬浮液制浆2日或6日。在30℃的真空烘箱中将收集的所述固体干燥一夜,并利用X射线粉末衍射确认(图9a)。在使用热重分析及差示扫描量热仪的热分析(图9b)中,在初期示出约5.6%的重量减少及大范围吸热,在110℃的温度条件下进行小吸热。

#### [0299] 非晶形化合物I-1的稳定性

[0300] 根据国际人用药品注册技术协调会(ICH)指南执行非晶形化合物I-1的稳定性试验。化合物I-1在 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ 的温度、 $60 \pm 5\%$ 的相对湿度及 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ 的温度、 $75 \pm 5\%$ 的相对湿度条件下稳定6个月以上。

[0301] 根据X射线粉末衍射分析,非晶形化合物I-1可在高温湿润条件下转换为1周的A形,除此之外,在所有测试条件下,未观察到非晶形化合物I-1的任何形态。这表示非晶形化合物I-1在40℃的温度、75%的相对湿度条件下具有储存稳定性,在没有多晶型物变异的情况下,对于湿度、60℃的温度及周围环境,具有优秀的阻抗性。

[0302] 实施例4. 化合物I-1-酸的溶解度

[0303] 本实施例示出在研究所室温条件下,在各种溶剂中执行的化合物I-1-酸的大致溶解度试验。所述溶解度试验采用肉眼观察与手动稀释相结合的方法。如下所述,在大部分的有机溶剂及水中,化合物I-1-酸的溶解度低(<1mg/mL) (表2)。

[0304] 表2

[0305] 室温条件下的大致溶解度结果

[0306]

溶剂	溶解度 (mg/mL)	溶剂	溶解度 (mg/mL)
甲醇	1~5	庚烷	<1
乙醇	<1	环己烷	<1
异丙醇	<1	1,4-二恶烷	<1
1-丁醇	<1	DMSO	10~25
乙腈	<1	DMF	1~5
丙酮	<1	N-甲基吡咯烷	1~5
甲基乙基酮	<1	水	<1
甲基异丁基酮	<1	甲醇-H <sub>2</sub> O (1:1)	<1
乙酸乙酯	<1	甲醇-H <sub>2</sub> O (3:1)	<1
乙酸异丙酯	<1	乙醇-H <sub>2</sub> O (1:1)	<1
甲基叔丁基醚	<1	乙醇-H <sub>2</sub> O (3:1)	<1
四氢呋喃	<1	ACN-H <sub>2</sub> O (1:1)	<1
2-甲基四氢呋喃	<1	丙酮-H <sub>2</sub> O (1:2)	<1
甲苯	<1	THF-H <sub>2</sub> O (1:1)	1~5

[0307] 并且,通过试验确认,化合物I-1-酸的水溶性小于2μg/mL。

[0308] 实施例5. 对化合物I-1的溶解度研究

[0309] 在本实施例中,在研究所常温条件下,在各种溶解进行化合物I-1 (非晶形) 的大致溶解度实验。所述溶解度试验也采用肉眼观察与手动稀释相结合的方法。具体地,称取所公知量的化合物I-1的重量并添加至小瓶。持续搅拌所公知量的溶剂并逐渐添加至小瓶。相比于以非常慢的速度添加溶剂来完全溶解固体所需的溶剂,使超出的溶剂最小化。为了交叉确认所述溶解度,向小瓶添加少量的化合物I-1,来确认溶液变得浑浊。在表3示出其结果。

[0310] 表3

[0311] 化合物I-1 (非晶形) 的溶解度

[0312]

溶剂	溶解度 (mg/mL)	溶剂	溶解度 (mg/mL)
甲醇	>100	庚烷	<1
乙醇	50-100	环己烷	<1
异丙醇	50-100	1,4-二恶烷	33.3-50
1-丁醇	50-100	DMSO	50-100

乙腈	<1	DMF	20-33.3
丙酮	<1	N-甲基吡咯烷	50-100
甲基乙基酮	3.3-5.0	水	>100
甲基异丁基酮	1.2-1.4	甲醇-H <sub>2</sub> O (1:1)	>100
乙酸乙酯	<1	甲醇-H <sub>2</sub> O (3:1)	>100
乙酸异丙酯	<1	乙醇-H <sub>2</sub> O (1:1)	50-100
甲基叔丁基醚	<1	乙醇-H <sub>2</sub> O (3:1)	50-100
四氢呋喃	>100	乙腈-H <sub>2</sub> O (1:1)	50-100
2-甲基四氢呋喃	>100	丙酮-H <sub>2</sub> O (1:2)	50-100
甲苯	50-100	四氢呋喃-H <sub>2</sub> O (1:1)	50-100

[0313] 化合物I-1的非晶形、A形及E形的溶解度比较

[0314] 还研究了化合物I-1的非晶形、A形或E形的水溶性。具体地,将约250mg的化合物I-1的非晶形、A形及E形分别与0.9ml的水一同悬浮于2ml的HPLC小瓶。之后,在25℃的温度、1000rpm的条件下对各个悬浮液进行振荡。在1小时的时间点及24小时的时间点对所述悬浮液进行分析。具体地,在1小时或24小时的时间点中,对浆料进行离心分离,并通过HPLC进行分析。测定母液的pH值,并利用X射线粉末衍射对残留物进行特性化。

[0315] 本研究示出,在25℃的温度条件下,1小时的时间点的水中非晶形的溶解度(>200mg/mL)大于A形及E形(约180mg/mL),之后,非晶形的溶解度在约24小时的时间点中降至约180mg/mL。参照下述表4。

[0316] 表4

[0317] 化合物I-1的非晶形、A形及E形的溶解度结果

[0318]

化合物 I-1	时间点 (时间)	25℃条件下的 溶解度 (mg/mL)	最终 PH	X 射线粉末衍 射图谱 (湿润)
非晶形	1	239.1	9.05	D
	24	180.1	9.03	大部分 D
A 形	1	184.5	8.91	A+D
	24	208.6	8.70	-
E 形	1	171.3	9.08	A+D
	24	199.4	8.70	-

[0319] 所述表示出,化合物I-1(钠盐)的动态溶解度在25℃的温度条件下非常高(约200mg/mL)。并且,在研究中确认,钾盐、化合物I-2在25℃的温度条件下具有约166mg/mL至200mg/mL的动态溶解度,具有与钠盐相似的溶解度。

[0320] 实施例6. 化合物I-1的溶解度增加

[0321] 化合物I-1可与医药上可接受的各种赋形剂一同剂型化。在本实施例中,在各种赋形剂存在的条件下,研究了化合物I-1的水溶性。

[0322] 具体地,称取约50mg的化合物I-1来向1.5ml的HPLC小瓶添加,向各个小瓶添加0.2ml的各种介质。在700rpm、25℃的温度条件下对所述混合物进行振荡。振荡24小时后,对浆料进行2次离心分离,并进行分析。利用HPLC仪分析上清液。在表5示出其溶解度结果。

[0323] 表5

[0324] 添加赋形剂的化合物I-1的水溶性

[0325]	赋形剂	水中含量 (w/v%)	溶解度 (mg/mL)
	葡甲胺	1%	190
		2%	>250*
		5%	>250*
		10%	>270
	Cremophor RH40	1%	231
		10%	209
	TWEEN 80	1%	215
		10%	198
	HP $\beta$ CD	5%	<250*
	HPMC E3	5%	<250*
	葡甲胺:Cremophor RH40 (1:1, w/w)	10%	>250*

[0326] \*本数据基于通过肉眼观察的大致溶解度,并不是基于HPLC分析。

[0327] 葡甲胺溶液中的化合物I-1的稳定性

[0328] 随着发现葡甲胺可提高化合物I-1的溶解度,试验了葡甲胺溶液中的化合物I-1的物理稳定性。此研究示出,包含3%、4%或5%或其以上的葡甲胺,水中浓度为200mg/mL的化合物I-1的剂型在25℃的温度条件下储存13日后也具有优秀的物理稳定性(表6)。此结果表示,若添加3%的葡甲胺,则有用于溶液剂型,尤其,有用于化合物I-1的浓度高的情况。相反,不包含葡甲胺且浓度为200mg/mL的化合物I-1的水性剂型在25℃的温度条件下储存一日后,开始生成沉淀物。化合物I-1的溶液的稳定性对温度敏感。当在5℃的温度同条件下储存时,在以各种浓度(2%至5%)包含葡甲胺的5mg/mL溶液剂型中,化合物I-1的溶液的物理稳定性不好。

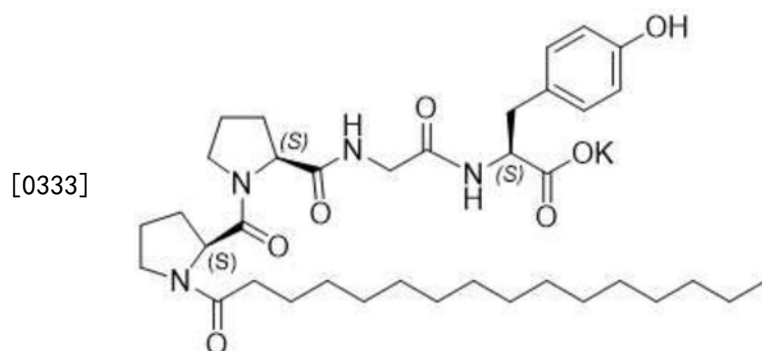
[0329] 表625℃的温度条件下的各种葡甲胺浓度中的溶液稳定性(重量体积比)

[0330]	化合物	介质	浓度 (mg/mL)	性状
	化合物 I-1	水	约 200	1 日后沉淀



[0331]	葡甲胺 2%	200	2 日后沉淀
	葡甲胺 2%	250	1 日后沉淀
	葡甲胺 3%	200	3 周为止未沉淀
	葡甲胺 4%	200	3 周为止未沉淀
	葡甲胺 5%	200	3 周为止未沉淀
	葡甲胺 5%	250	5 日后沉淀
	葡甲胺 5%	300	3 日后沉淀

[0332] 实施例7. 化合物I-2: 制备及溶解度研究



[0334] 本实施例示出化合物I-1-酸的钾盐的非限制性制备方法。

[0335] 具体地, 在40℃的温度条件下, 在500ml的烧杯利用200ml的甲醇完全溶解5g的化合物I-1-酸。之后, 向化合物I-1-酸的溶液添加事先溶解于甲醇(38.46mg/mL)的14ml的KOH溶液。在室温条件下, 将所述混合物搅拌3小时来制备透明溶液。接着, 利用旋转蒸发器去除所述溶剂, 来获取作为白色固体的一钾盐(化合物I-2)。

[0336] 在50℃的温度条件下处理THF, 并经过溶解及蒸发过程获取了非晶形化合物I-2。

[0337] 化合物I-2的多晶型物

[0338] 化合物I-2可具有多种结晶形。确认了2个不同的多晶型物, 即, A2形及B2形。A2形能够以如下方法制备。具体地, 将在所述内容中获取的作为白色固体的化合物I-2溶解于30ml的THF: 水(95:5, v/v)。接着, 逐渐添加MTBE(200ml)来沉淀较多的白色固体。在室温条件下, 将所述悬浮液搅拌一夜。之后, 过滤固体, 利用THF: 水: MTBE=7.5:1:53(25ml×3)清洗来去除多余的KOH后, 在25℃温度的真空条件下, 干燥一夜来制备A2形。在图10a示出A2形的X射线粉末衍射分析。使用热重分析质谱仪及差示扫描量热仪的热量分析(图10b)示出, 由于约6.0%的失水, A2形在82℃及92℃的温度条件下具有两个吸热谱峰。以动态蒸汽吸附系统等温曲线为基础, A2形示出吸湿性(约8%的吸水率), 在动态蒸汽吸附系统研究之后, 未观察到形态变化。

[0339] 并且, 研究示出, A2形具有优秀的结晶稳定性, 当在三种不同条件下保存时, 甚至呈现25日的稳定性(25℃的温度、92.5%的相对湿度, 40℃的温度、75%的相对湿度, 60℃的温度)。

[0340] 化合物I-2的B2形能够以下述方法制备。在50℃的温度条件下, 在8mL的游离小瓶

中,将约300mg的化合物I-2溶解于3ml的丙酮:水(1:1)。并且,将所述溶液过滤到透明小瓶,并在通风柜中蒸发来沉淀固体。X射线粉末衍射示出与A2形不同的结晶形。B2形为亚稳形态,为不良的结晶形(poor crystalline form)。

[0341] 化合物I-2的溶解度研究

[0342] 通过使用如实施例4及实施例5所记载的方法相似的方法来在室温条件试验化合物I-2(非晶形)的溶解度。在表7记载所述溶解度试验结果。

[0343] 表7

[0344] 化合物I-2(非晶形)在室温条件下的溶解度

[0345]

溶剂	溶解度 (mg/mL)	溶剂	溶解度 (mg/mL)
甲醇	>100	庚烷	<1
乙醇	50-100	环己烷	<1
异丙醇	1-5	1, 4-二恶烷	<1
1-丁醇	1-5	DMSO	50-100
乙腈	<1	DMF	50-100
丙酮	<1	N-甲基吡咯烷	50-100
甲基乙基酮	<1	水	>100
甲基异丁基酮	<1	甲醇-H <sub>2</sub> O (95:5)	>100
乙酸乙酯	<1	甲醇-H <sub>2</sub> O (90:10)	>100
乙酸异丙酯	<1	乙醇-H <sub>2</sub> O (95:5)	25-50
甲基叔丁基醚	<1	乙醇-H <sub>2</sub> O (90:10)	25-50
四氢呋喃	<1	乙腈-H <sub>2</sub> O (95:5)	<1
2-甲基四氢呋喃	<1	丙酮-H <sub>2</sub> O (97:3)	<1
甲苯	<1	四氢呋喃-H <sub>2</sub> O (95:5)	50-100

[0346] 实施例8. 化合物I-1-酸的盐选择试验

[0347] 为了筛选在水中具有特异性溶解度的盐或共晶体,进行了乙醇、吡啶丙酸、90%的吡啶丙酸、乙腈、四氢呋喃及pH为12的溶液(使用NaOH来制备)中的盐筛选。在筛选过程中使用如蒸发及制浆的常规技术,与共晶体/盐有关的非限制性试剂包括乙酸、氨基水杨酸、氯化铵、苯磺酸、咖啡因、氯化钙、氢氧化钙、1R-(-)-10-樟脑磺酸、1S-(+)-10-樟脑磺酸、柠檬酸、硫酸铜、1,2-乙烷二磺酸、乙磺酸、盐酸、4-对羟基苯甲酸、1-羟基-2-萘甲酸、硫酸镁、甲磺酸、1,5-萘二磺酸、2-萘磺酸、烟酰胺、氢氧化钠、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化锂、碳酸锂、碳酸氢锂、磷酸、对甲苯磺酸、硝酸银、硫酸钠、蔗糖、硫酸、三氟乙酸、氧化锌、硫酸锌、己二酸、天冬氨酸、富马酸、没食子酸、葡萄糖酸、谷氨酸、甘氨酸、乙醇酸、乳酸、亮氨酸、马来酸、苹

果酸、丙二酸、扁桃酸、粘酸、草酸、特戊酸、水杨酸、琥珀酸、酒石酸、硫酸钙、葡甲胺、精氨酸、赖氨酸、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸氢钾。在表8示出几个例。

[0348] 表8

[0349] 化合物I-1-酸的各种盐形态的制备例

[0350]

序号	试剂	结晶化方法	制备方法
1	NaOH	抗溶剂结晶化	向 90% 吡啶丙酸溶液中的化合物 I-1-酸及 NaOH (1:1) 的溶液添加乙酸乙酯, 在室温条件下放置数日, 从而获取结晶产物。
2	Ca (OH) <sub>2</sub>	蒸发或抗溶剂结晶化	(a) 将化合物 I-1-酸及 Ca (OH) <sub>2</sub> 以 1:1 的摩尔比添加至乙醇或吡啶丙酸, 搅拌至溶液变得透明, 在室温条件下蒸发溶液, 来获取所要的形态。 (b) 将化合物 I-1-酸及 Ca (OH) <sub>2</sub> 以 1:1 的摩尔比添加至乙醇或吡啶丙酸, 搅拌至溶液变透明, 在室温条件下, 向溶液添加作为抗溶剂的乙腈, 来获取所要的形态。
3	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	蒸发法	将 25mg 的化合物 I-1-酸与 Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 以 1:1 的摩尔比溶解于 5mL 的 pH12 溶液来生成透明溶液。在常温条件下蒸发所述透明溶液, 来获取所要的生成物。
4	CaCl <sub>2</sub>	浆料	(a) 将 100mg 的化合物 I-1-酸与 CaCl <sub>2</sub> 以 1:1 的摩尔比溶解于 10ml 的 pH12 溶液。将所述溶液搅拌 1 日至 2 日来获取所要的生成物。 (b) 为了获取无水形态, 在 70℃ 温度的热板上对所生成的结晶加热 10 分钟至 15 分钟。
5	MgSO <sub>4</sub>	浆料	(a) 将 100mg 的化合物 I-1-酸与 MgSO <sub>4</sub> 以 1:1 的摩尔比添加至 10ml 的 pH 为 12 的溶液。将所述溶液搅拌 1 日至 2 日来获取所要的生成物。 (b) 为了获取无水形态, 在 70℃ 温度的热板上对所生成的结晶加热 10 分钟至 15 分钟。
6	ZnSO <sub>4</sub>	浆料	(a) 将 100mg 的化合物 I-1-酸与 ZnSO <sub>4</sub> 以 1:1 的摩尔比添加至 10ml 的 pH 为 12 的溶液。

[0351]

			将所述溶液搅拌 1 日至 2 日来获取所要的生成物。 (b) 为了获取无水形态, 在 70℃温度的热板上对所生成的结晶加热 10 分钟至 15 分钟。
7	ZnO	浆料	将化合物 I-1-酸与 ZnO 以 1:1 的摩尔比添加至 pH 为 12 的溶液 (利用 NaOH 来制备), 并进行 4 日的制浆来获取所要的生成物。
8	甘氨酸	蒸发	将 25mg 的化合物 I-1-酸与甘氨酸以 1:1 的摩尔比溶解于 5mL 的 pH 为 12 的溶液, 来生成透明溶液。在常温条件下蒸发所述透明溶液来获取所要的生成物。

[0352] 剂型例1. 剂型A, 化合物I-1的包有肠溶衣的胶囊

[0353] 非晶形化合物I-1在本实施例中用于各种剂型。

[0354] 在剂型A中, 以约99:1 (化合物I-1:硬脂酸镁) 的重量比混合非晶形化合物I-1与硬脂酸镁。在包有肠溶衣的HPMC胶囊对所述混合物进行胶囊化。所述包有肠溶衣包含尤特奇L/S100、柠檬酸三乙酯、滑石粉及乙醇的合物。

[0355] 试验所述包有肠溶衣的胶囊剂型的稳定性及溶解度。在40℃的温度、75%的相对湿度条件下储存1个月的结果, 虽然剂型内水含量略有增加, 但剂型中的化合物I-1的量未减少, 化合物I-1相关杂质的量未增加, 非晶形化合物I-1未转换为结晶形 (参照图12)。因此, 所述剂型可具有储存稳定性。

[0356] 根据下述溶出试验步骤A对剂型A执行试验管内溶出试验。结果, 在0.1N HCl溶液中, 2小时后, 所有胶囊未受损。并且, 当向利用Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>缓冲液调整至pH为7.4的溶剂配置所述胶囊时, 在进行试验的所有胶囊中, 基本上所有化合物I-1在2小时内释放, 在个别胶囊中, 基本上所有化合物I-1在1小时内释放。在制备当时或在40℃的温度、75%的相对湿度条件下储存1个月之后对剂型A进行试验时, 获取了实质上相似的结果。因此, 直到达到非酸性环境, 剂型A可延迟化合物I-1的释放, 之后, 可快速释放所有化合物I-1。这种特性有利于治疗如化合物I-1的活性成分需向下消化道或结肠传递的如本申请中记载的炎症性肠疾病。

[0357] 剂型例2. 剂型B, 胶囊内涂敷的活性药物成分

[0358] 非晶形化合物I-1在本实施例用于各种剂型。

[0359] 在剂型B中, 非晶形化合物I-1包有肠溶衣, 所述肠溶衣包含尤特奇L/S100、柠檬酸三乙酯、滑石粉及乙醇的混合物。与肠溶衣有关的化合物I-1的重量比约为60:40。在HPMC胶囊对包有肠溶衣的所述化合物I-1进行胶囊化。

[0360] 试验所述胶囊剂型的稳定性及溶解度。在40℃的温度、75%的相对湿度条件下储存1个月的结果, 虽然剂型内水含量略有增加, 但剂型中的化合物I-1的量未减少, 化合物I-1相关杂质的量未增加, 非晶形化合物I-1未转换为结晶形。因此, 剂型B具有储存稳定性。

[0361] 根据下述溶出试验步骤A对剂型B执行试验管内溶出试验。结果, 在0.1N HCl溶液中, 2小时后, 所有胶囊部分崩解或膨胀。当向利用Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>缓冲液调整至pH为7.4的溶剂配置所述胶囊时, 在进行试验的所有胶囊中, 基本上所有化合物I-1在2小时内释放, 在个别胶囊中, 基本上所有化合物I-1在1小时内释放。在制备当时或在40℃的温度、75%的相对湿度条

件下储存1个月之后对剂型B进行试验时,获取了实质上相似的结果。因此,直到达到非酸性环境,剂型B可延迟化合物I-1的释放,之后,可快速释放所有化合物I-1。由此,剂型B也有利于治疗如化合物I-1的活性成分需向下消化道或结肠传递的如本申请中记载的炎症性肠疾病。

[0362] 剂型例3.剂型C,在胶囊内颗粒化的活性药物成分

[0363] 非晶形化合物I-1在本实施例中用于各种剂型。

[0364] 在剂型C中,首先,使非晶形化合物I-1与尤特奇S100(甲基丙烯酸共聚物)及羟丙基甲基纤维素(Pharmacoat Hypromellose 606)混合。接着,适用于利用顶部喷嘴的流动层颗粒化过程,在所述流动层颗粒化过程中,将乙醇用作颗粒化液体。如一例,所述流动层颗粒化的参数设置如下,即,60~72℃的流入空气温度、约38~42℃的出口温度、约38~42℃的生成物温度、约10~20℃的露点、约50~150m<sup>3</sup>/h的空气体积、1.8~2.2bar的喷雾压力、约10秒振荡/60秒非振荡的滤袋振荡、GPCG模式。在喷洒所有乙醇后,将空气体积降低至50m<sup>3</sup>/h,以约38℃至42℃的生成物的温度对湿颗粒进行干燥。如一例,所述干燥颗粒通过使用Quadro Comil Model 197Unit以总共0.15英寸、450rpm的速度筛选,所述Quadro Comil Model 197Unit安装有圆形叶轮、磨圆型1016微米筛、0.05英寸+0.1英寸间隔片。之后,使所述颗粒与硬脂酸镁混合,在一部分例中,以600微米筛网手动筛选后,在HPMC胶囊进行胶囊化。重量百分比(除HPMC胶囊之外)如下,即,约75%的化合物1、约20%的尤特奇S100、约4%的羟丙基甲基纤维素606及约1%的硬脂酸镁。

[0365] 试验所述胶囊剂型的稳定性及溶解度。在40℃的温度、75%的相对湿度条件下储存6个月的结果,所述剂型具有储存稳定性,因此,虽然剂型内水含量略有增加,但化合物I-1的量未减少,化合物I-1相关杂质的量未增加,非晶形化合物I-1未转换为结晶形。

[0366] 根据下述溶出试验步骤A对剂型C执行试验管内溶出试验。结果,在0.1N HCl溶液中,2小时后,除一个之外的所有胶囊部分崩解。当向利用Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>缓冲液调整至pH为7.4的溶剂配置所述胶囊时,在进行试验的所有胶囊中,基本上所有化合物I-1在1小时内释放。在制备当时或在40℃的温度、75%的相对湿度条件下储存1个月之后对剂型C进行试验时,获取了实质上相似的结果。因此,直到达到非酸性环境,剂型C可延迟化合物I-1的释放,之后,可快速释放所有化合物I-1。由此,剂型C也有利于治疗如化合物I-1的活性成分需向下消化道或结肠传递的如本申请中记载的炎症性肠疾病。

[0367] 剂型例4.剂型D,包有肠溶衣的直接压缩片剂

[0368] 非晶形化合物I-1在本实施例中用于各种剂型。

[0369] 在剂型D中,通过使用非晶形化合物I-1、尤特奇S100(甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯1:2共聚物)、硅化微晶纤维素及硬脂酸镁的混合物来制备包有肠溶衣的直接压缩片剂。所述片剂的重量百分比如下,即,约40%的化合物1、约20%的尤特奇S100、约39%的硅化微晶纤维素及约1%的硬脂酸镁。

[0370] 试验所述片剂剂型的稳定性及溶解度在40℃的温度、75%的相对湿度条件下储存1个月的结果,所述剂型具有稳定性,虽然剂型内水含量略有增加,但化合物I-1的量未减少,化合物I-1相关杂质的量未增加,非晶形化合物I-1未转换为结晶形。

[0371] 相同地,根据下述溶出试验步骤A对剂型D执行试验管内溶出试验。结果,在0.1N HCl溶液中,2小时后,所有胶囊部分崩解。当向利用Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>缓冲液调整至pH为7.4的溶剂配置

所述片剂时,化合物I-1的约40%至65%在1小时内释放,化合物I-1的约80%至100%在2小时内释放,基本上所有化合物I-1在4小时内释放。在制备当时或在40℃的温度、75%的相对湿度条件下储存1个月之后对剂型D进行试验时,获取了实质上相似的结果。因此,剂型D与剂型A至C共享相似的释放延迟特性。因此,剂型D也有利于治疗如化合物I-1的活性成分需向下消化道或结肠传递的如本申请中记载的炎症性肠疾病。

[0372] 除摘要总结 (Summary and Abstract) 部分之外的详细说明部分用于揭示发明要求保护范围。摘要总结部分可表示一种以上的实施方式,而不是(多名)发明人所例示的本发明的一个或典型实施方式,因此,并不限定本发明及发明要求保护范围。

[0373] 以上,通过特定功能的实现及示出其关系的功能性结构要素说明了本发明。为了便于说明,在本申请中定义这种功能性结构要素的边界。只要适当地执行特定功能和及其关系,就可以定义大致边界。

[0374] 在特定实施方式中提及的所述技术中,在没有过多的实验且不超出本发明的普遍概念的情况下,通过适用本领域的知识来容易变形和/或适用所述特定实施方式,从而实现各种应用。因此,这种变形及适用包括于以在本申请中公开的教导及指南揭示的实施方式和等同技术方案的含义及范围内。本申请的句子及术语用于记述本发明,并不限定本发明,普通技术人员可根据所述教导及指南解释。

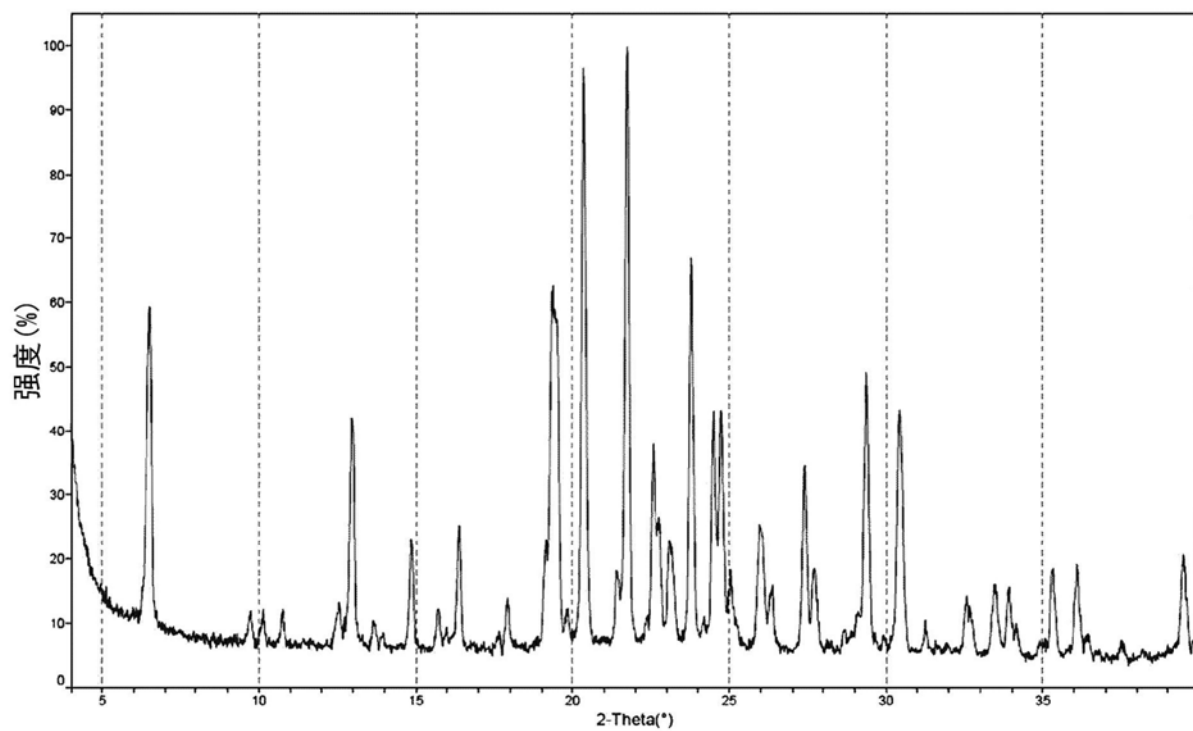


图1a

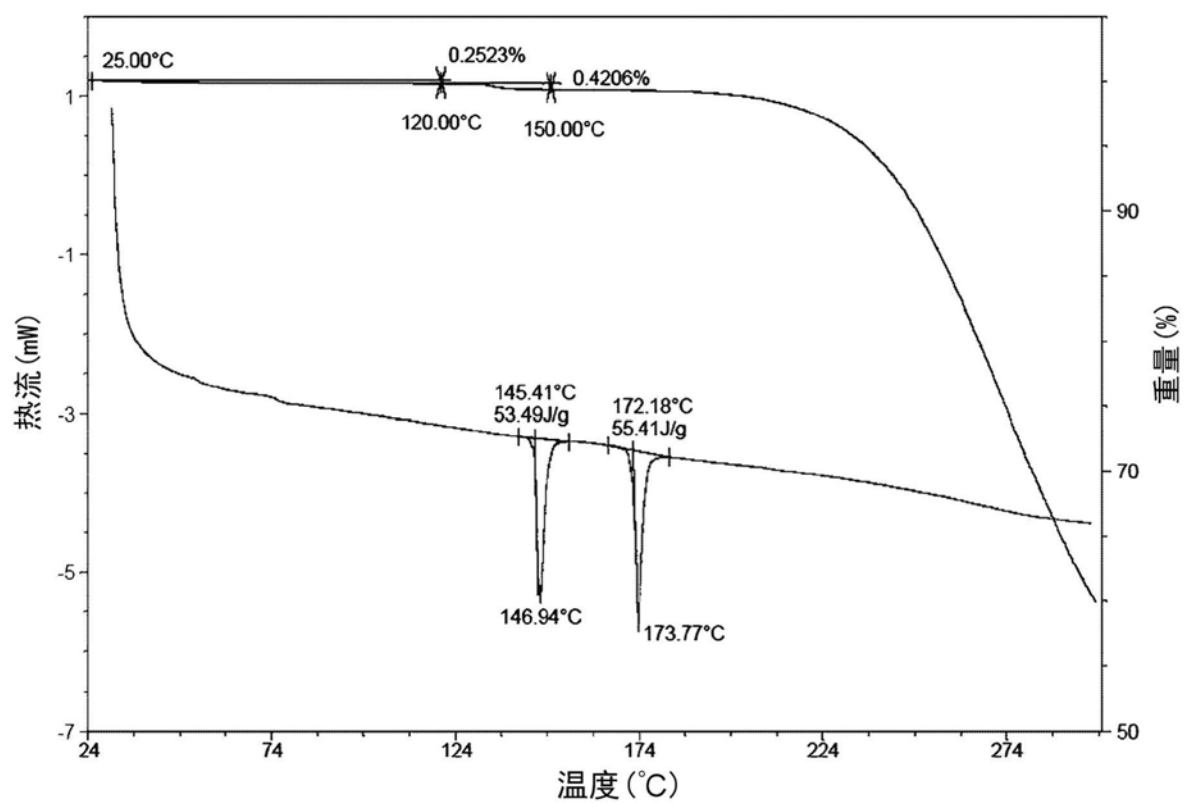


图1b

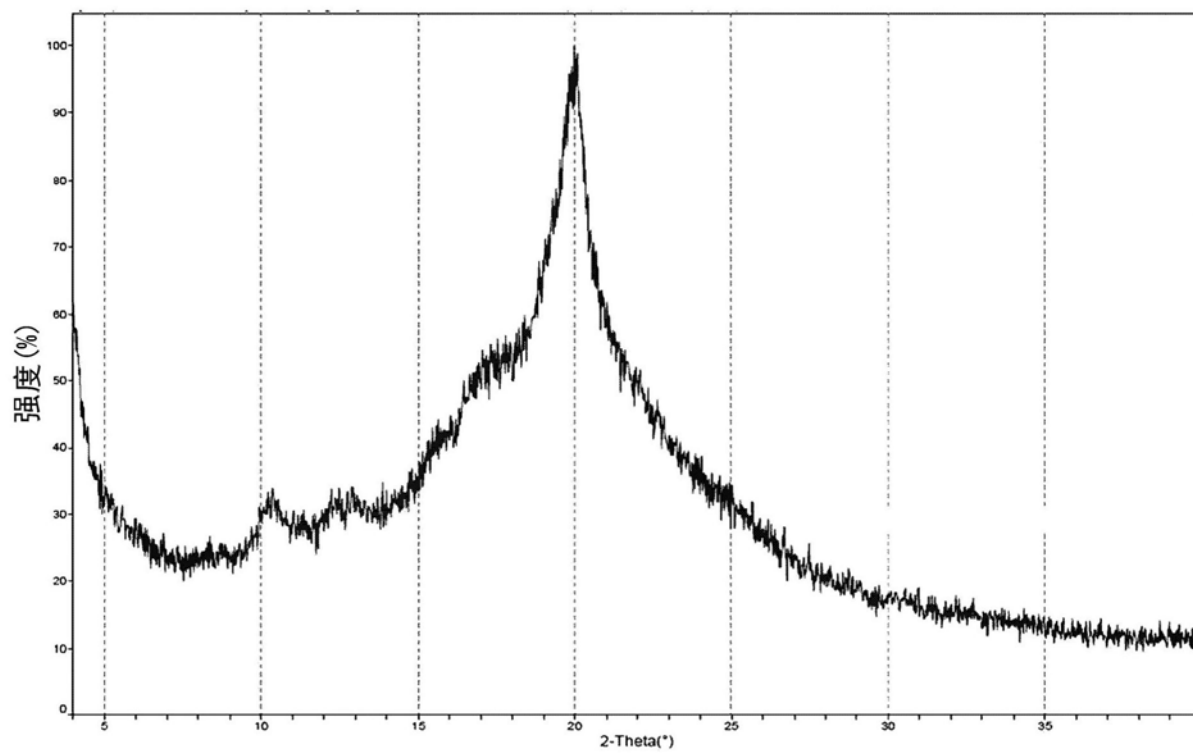


图2



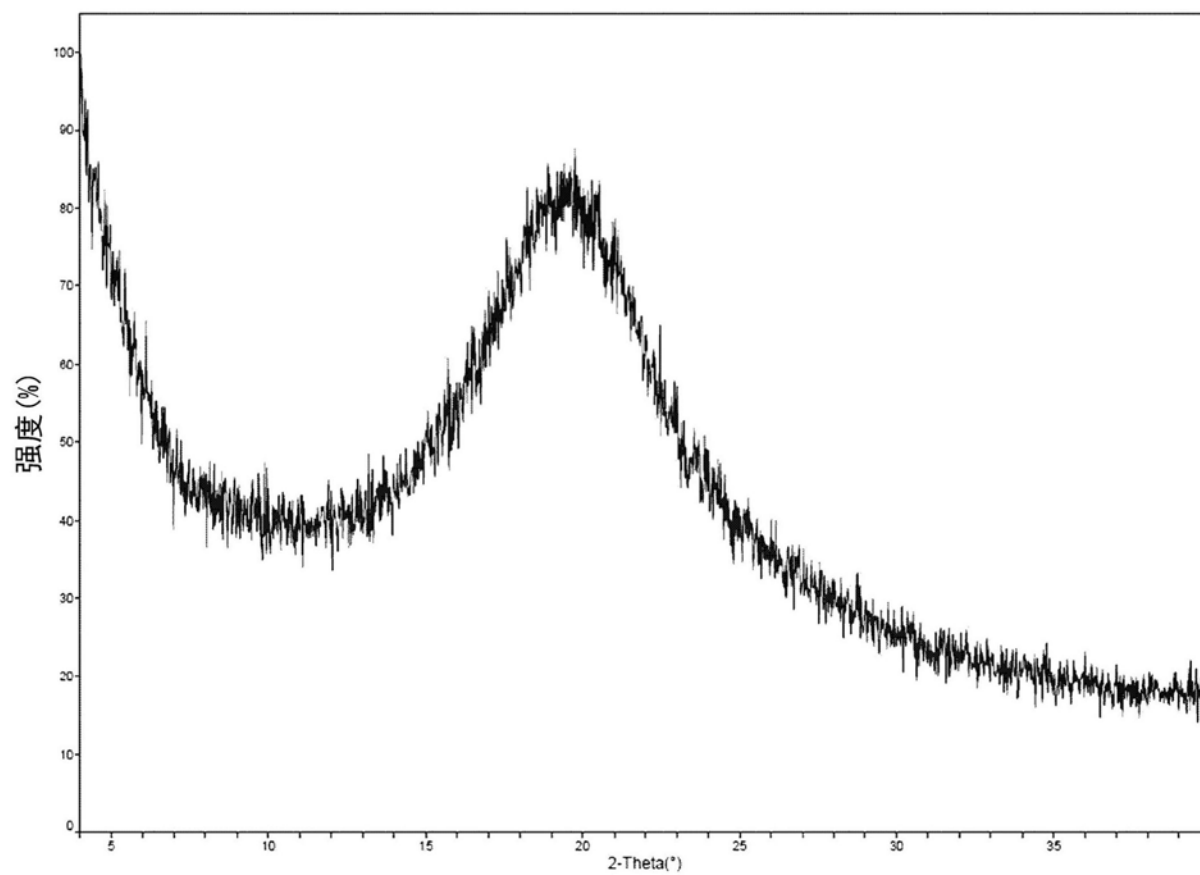


图3

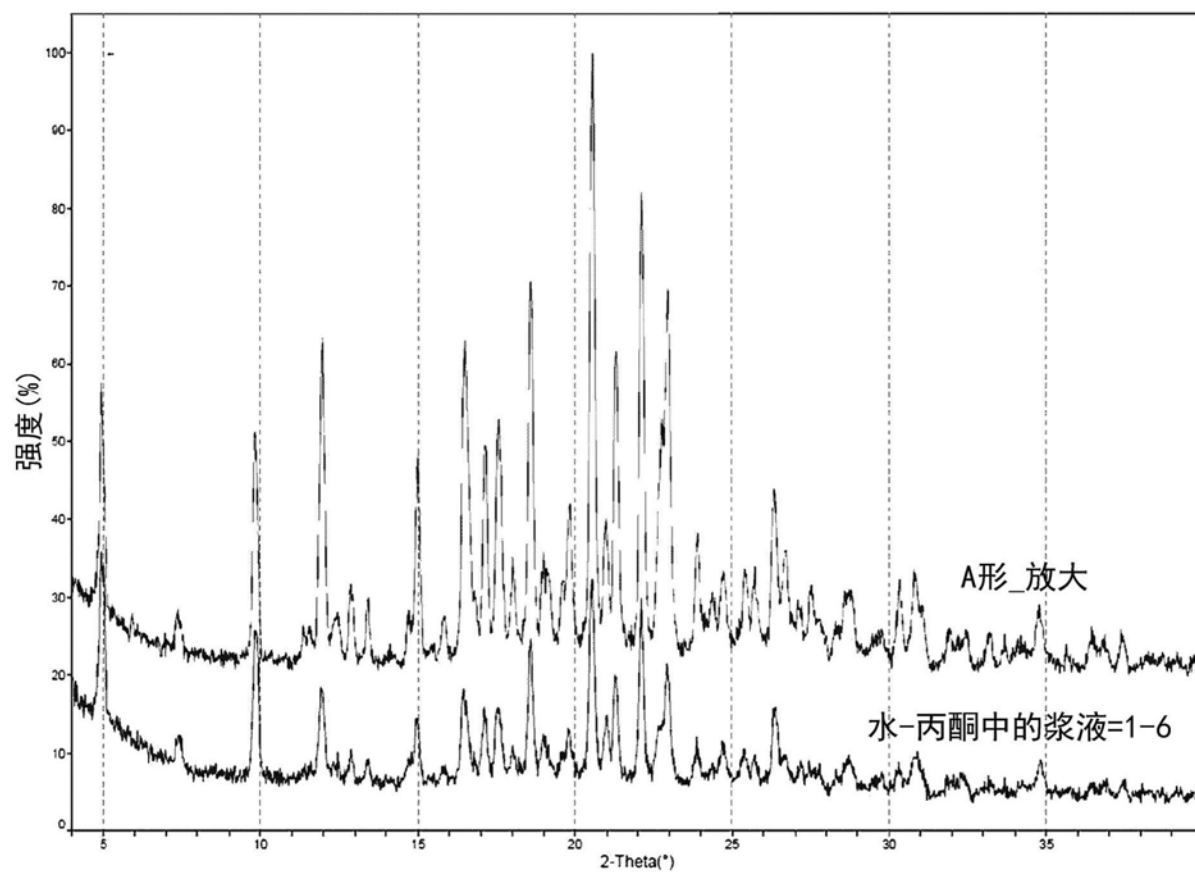


图4a

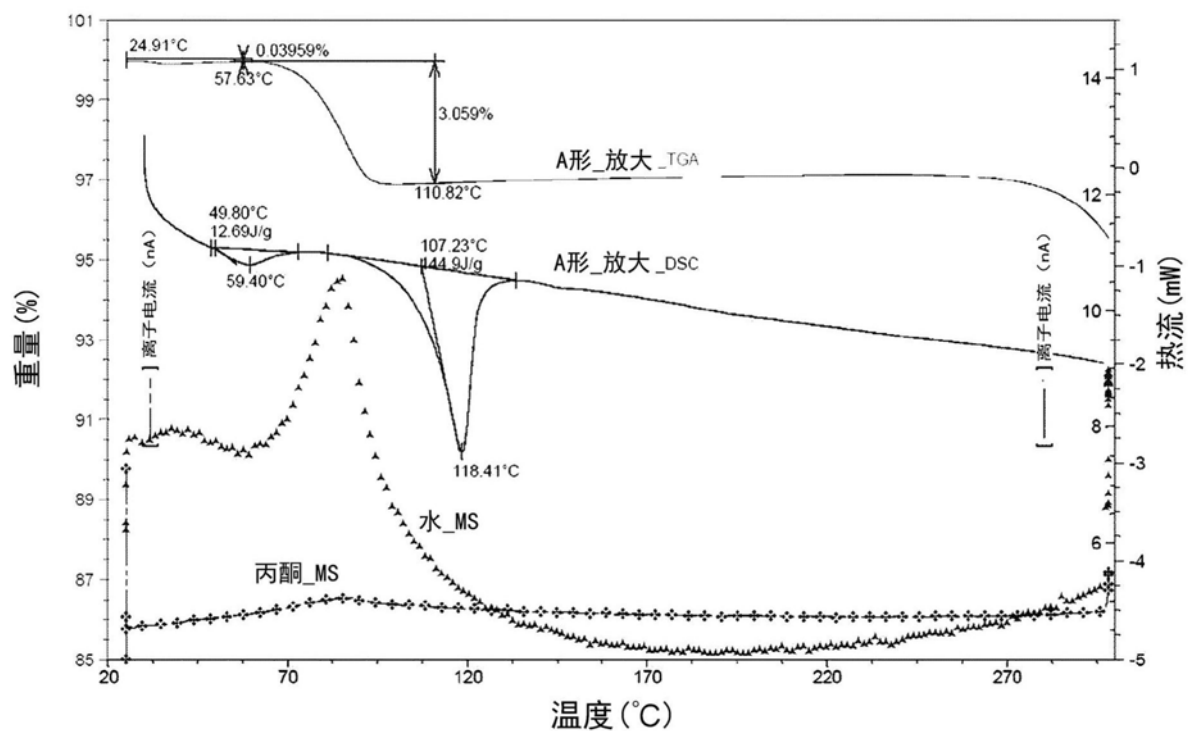


图4b

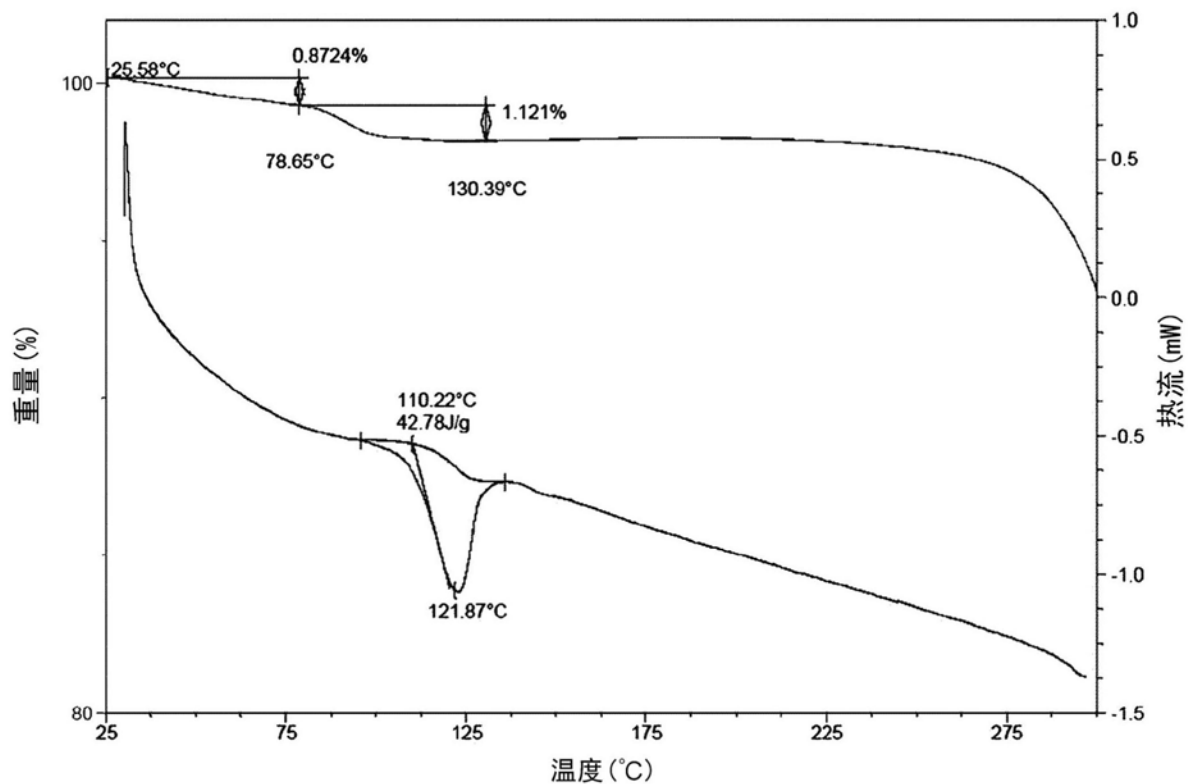


图5

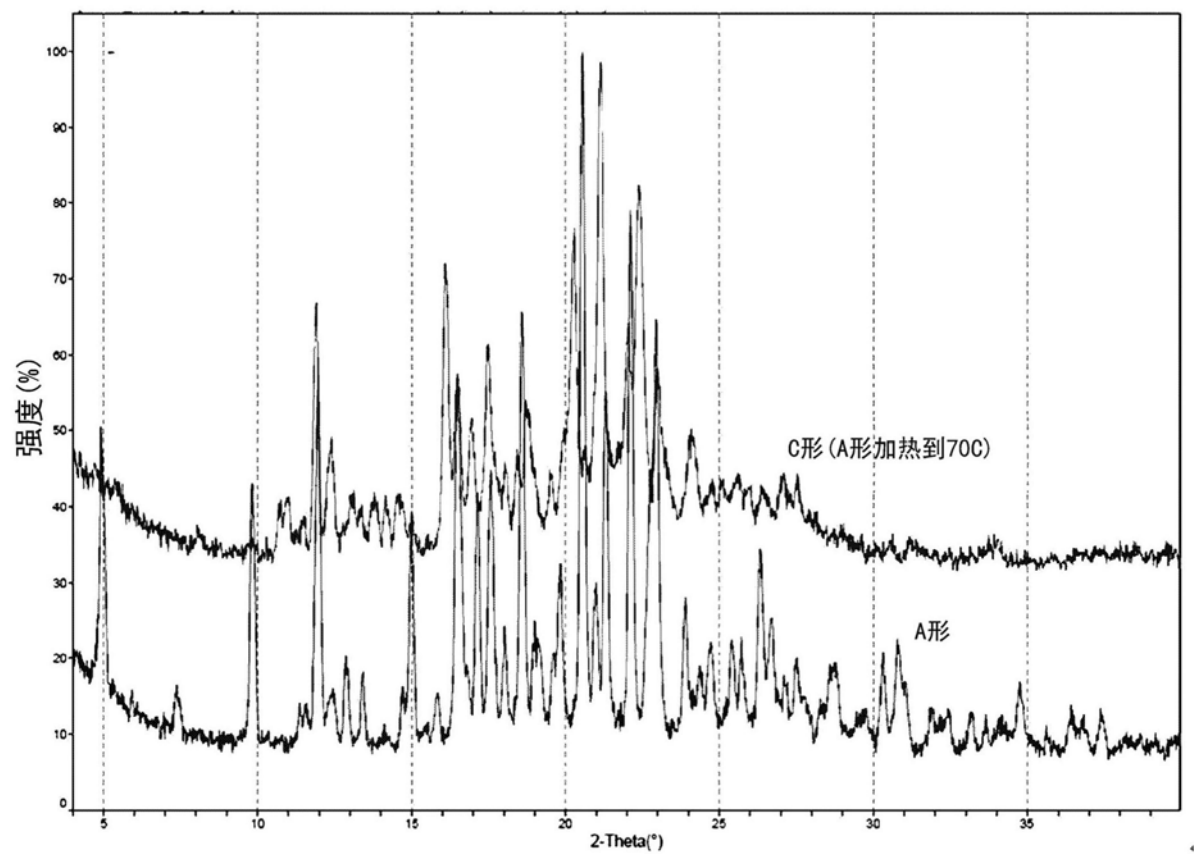


图6a

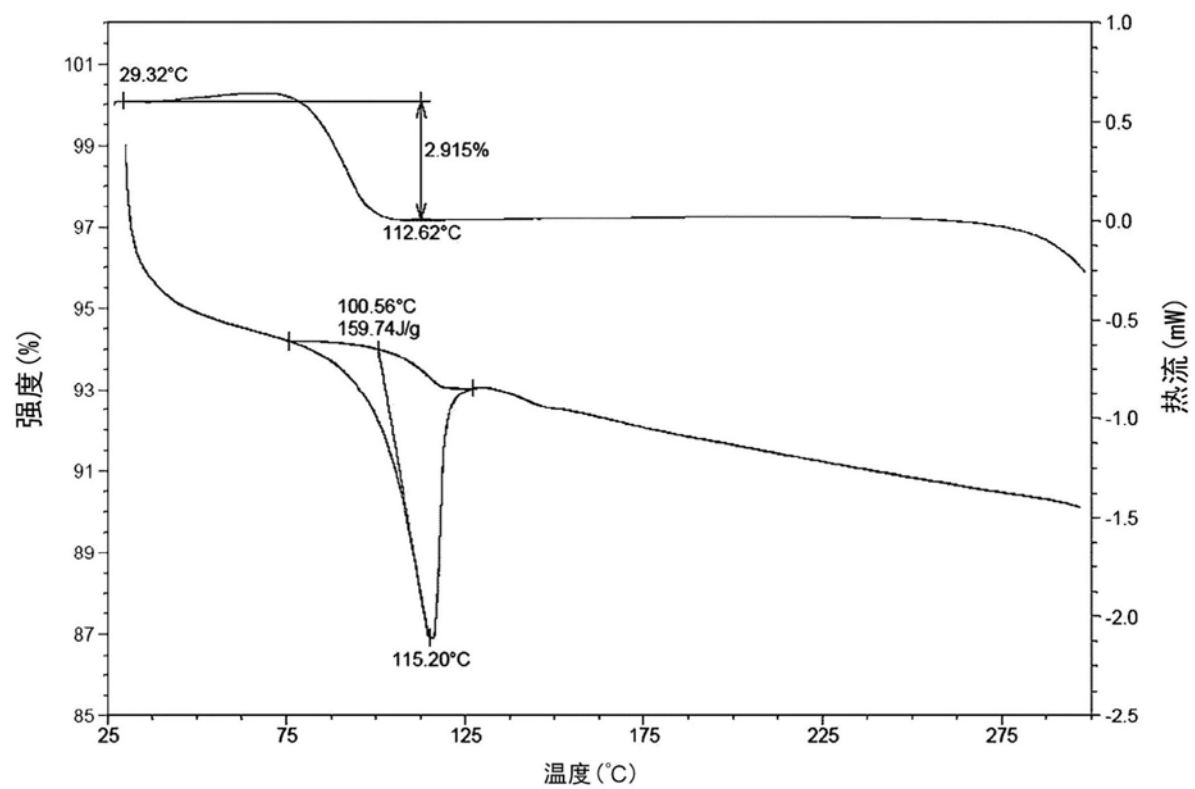


图6b

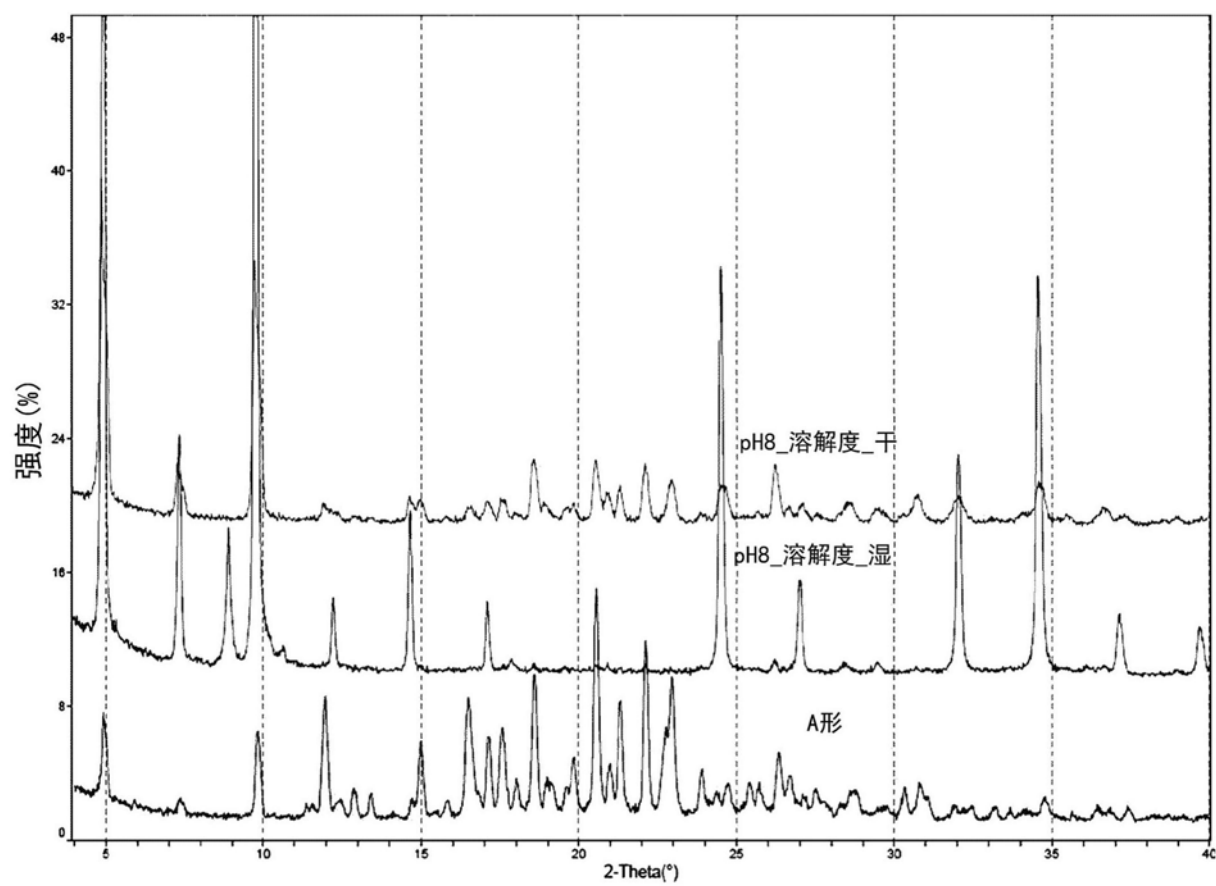


图7

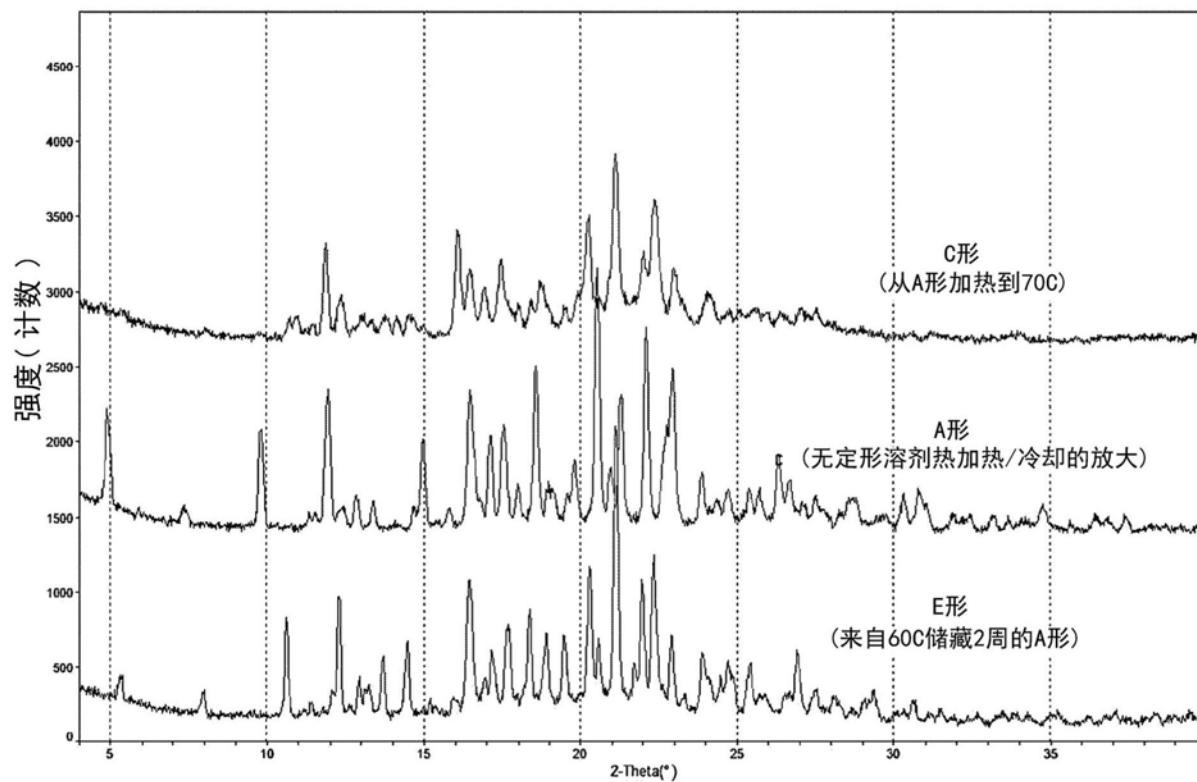


图8a

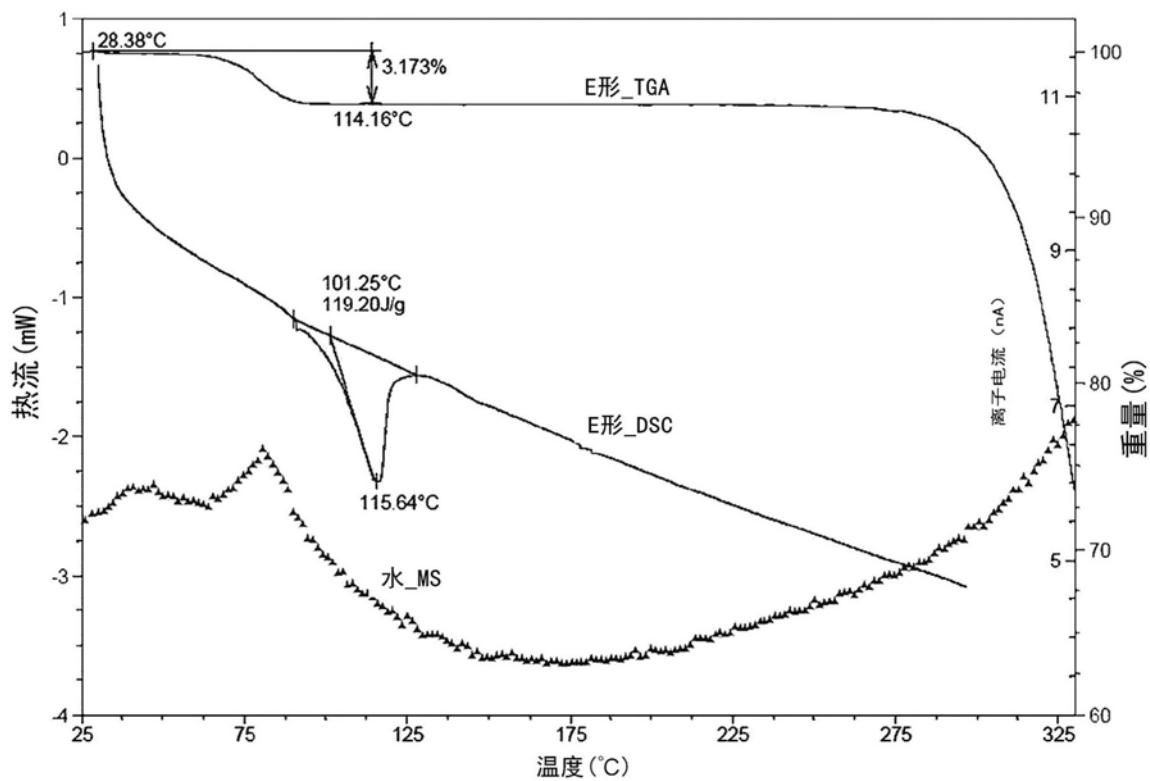


图8b

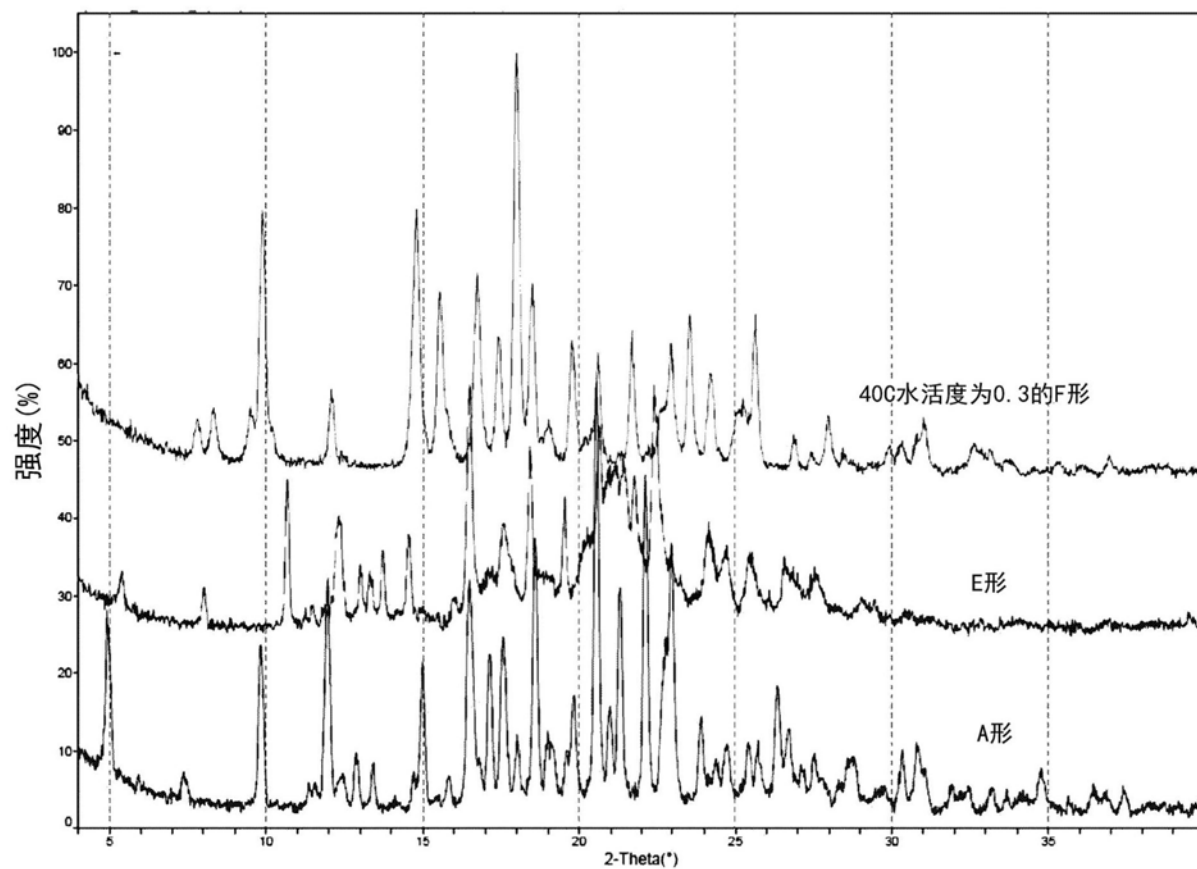


图9a



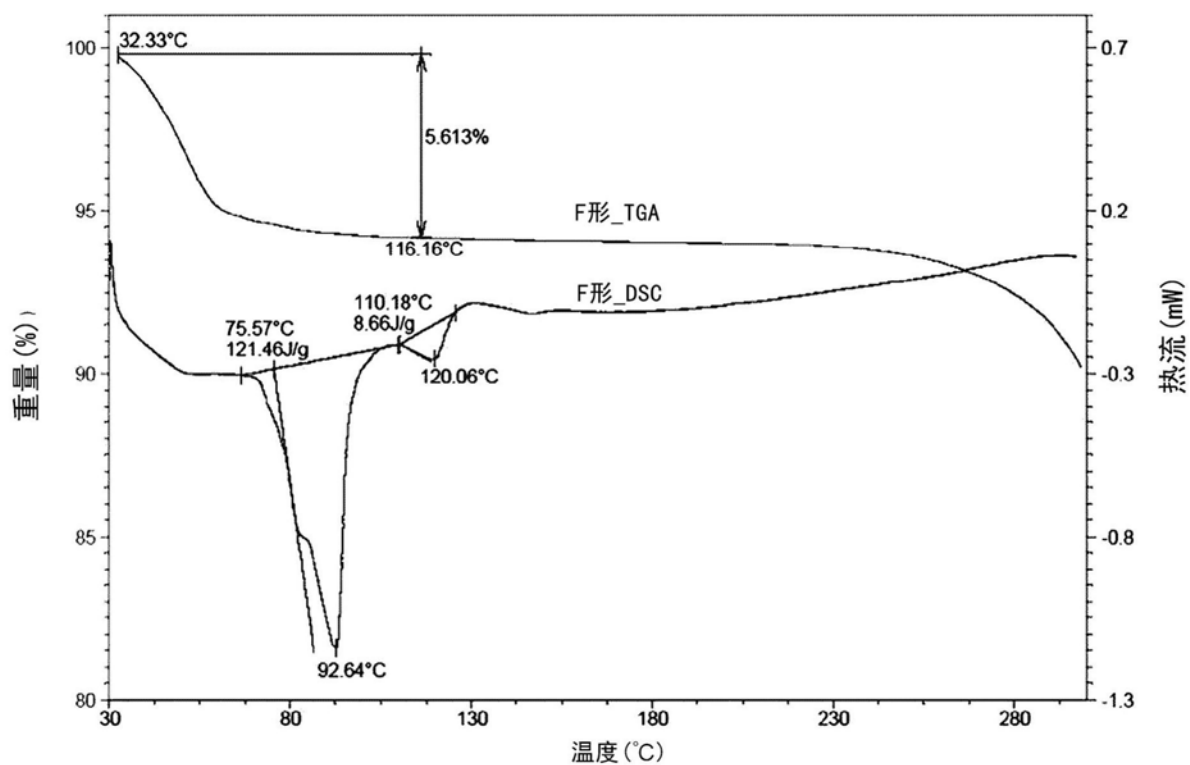


图9b

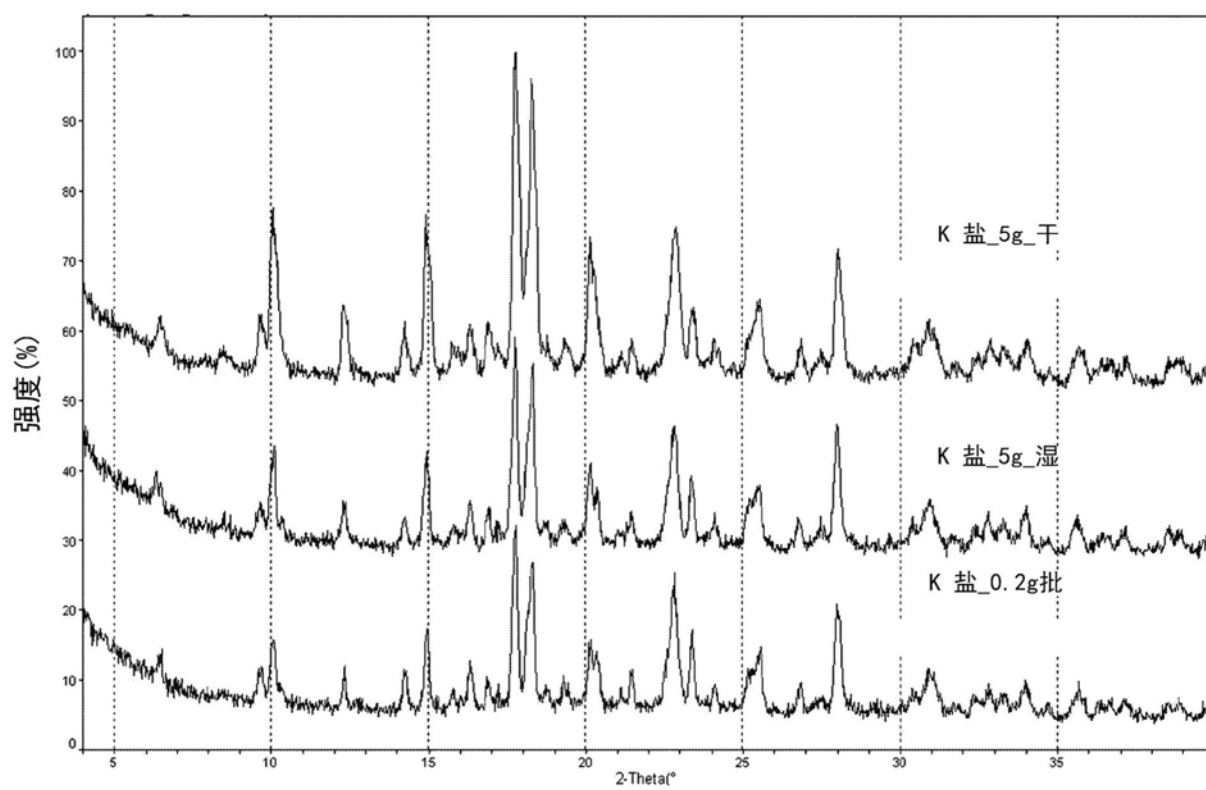


图10a

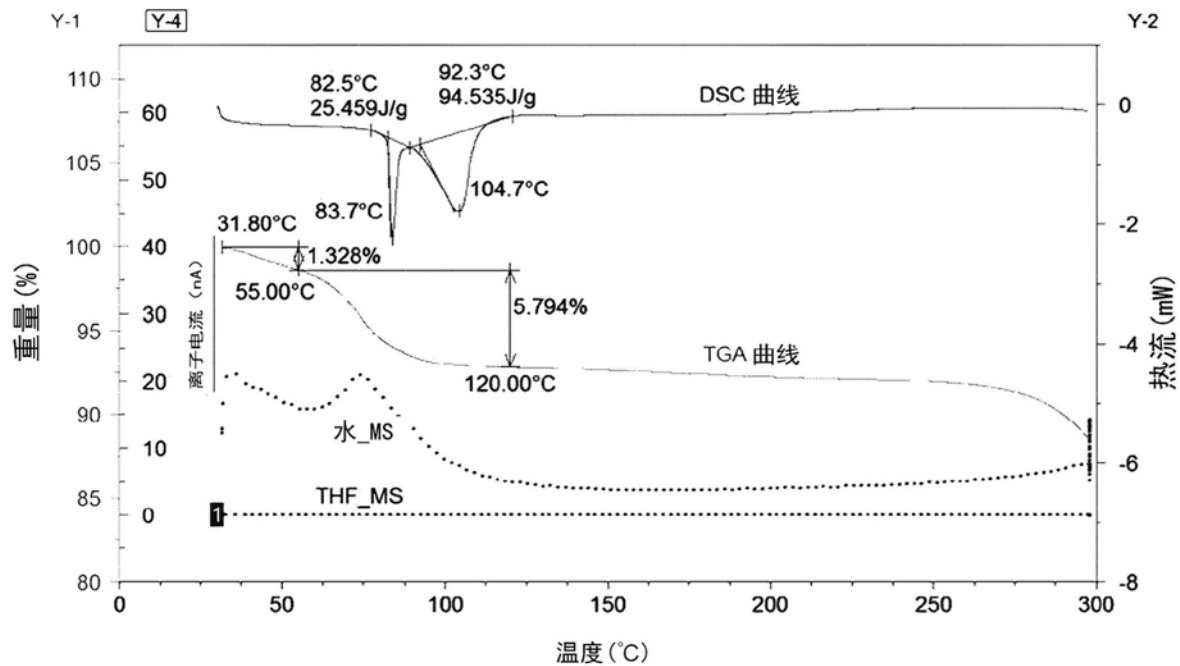


图10b

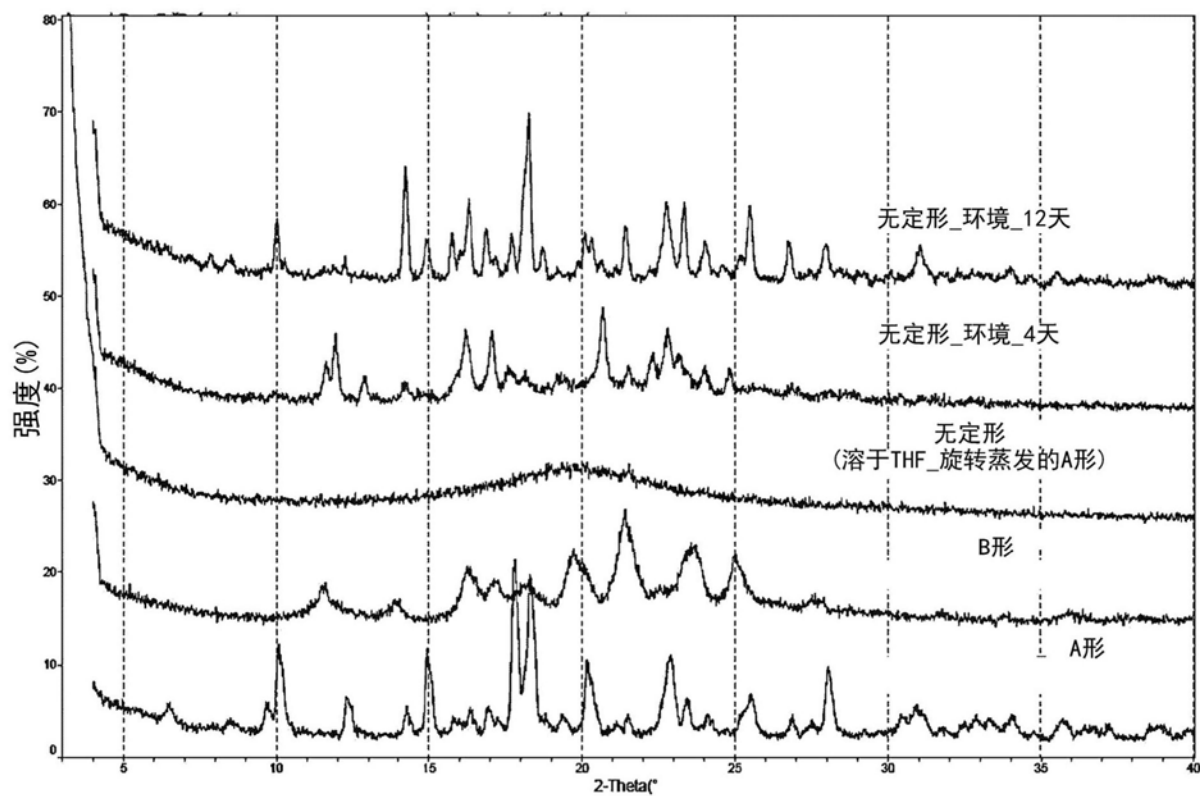


图11

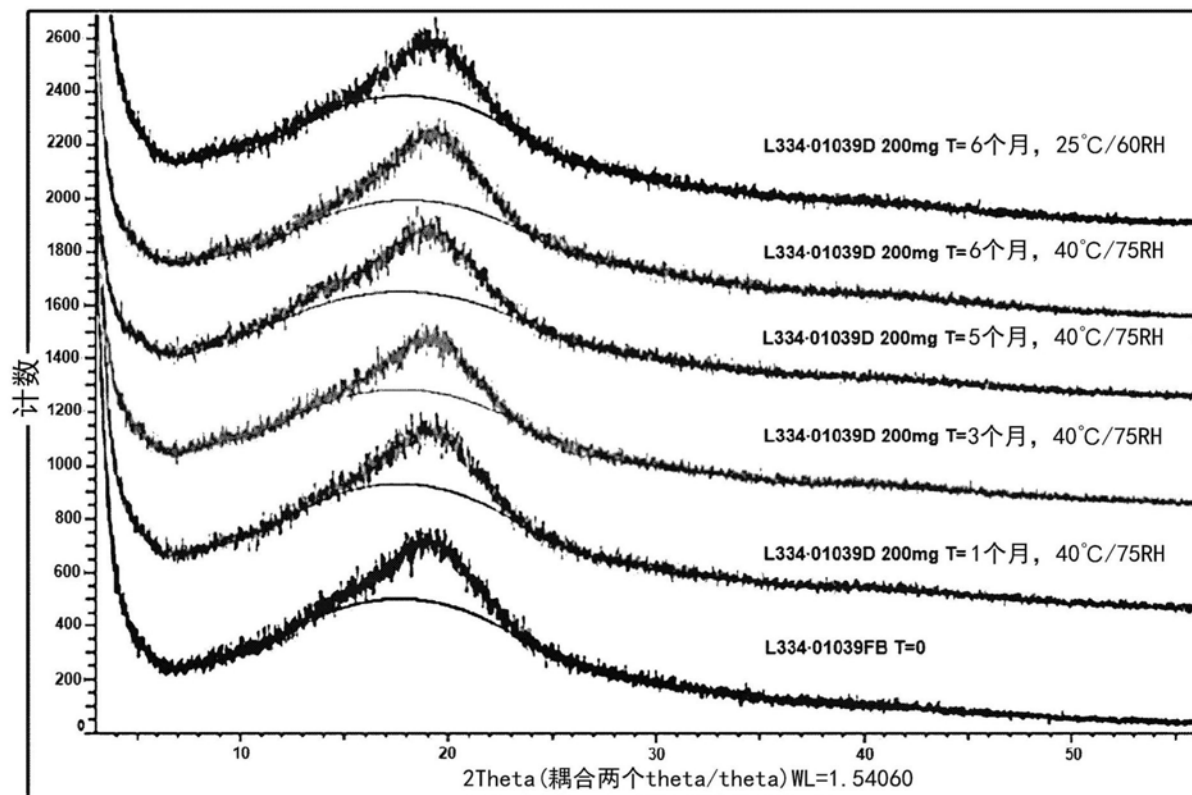


图12

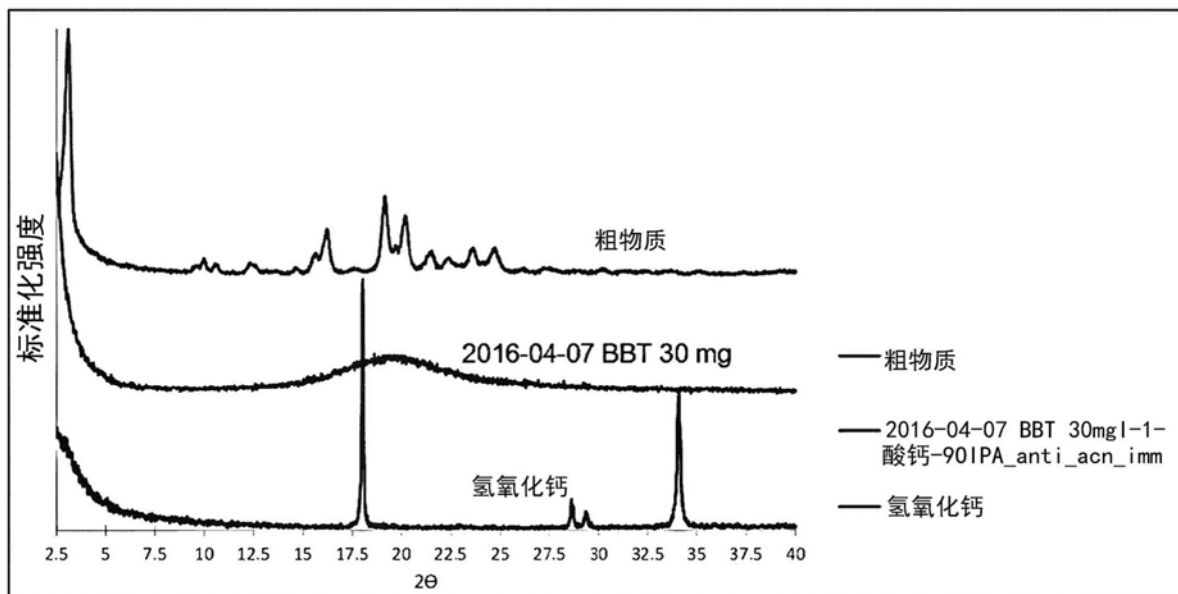


图13

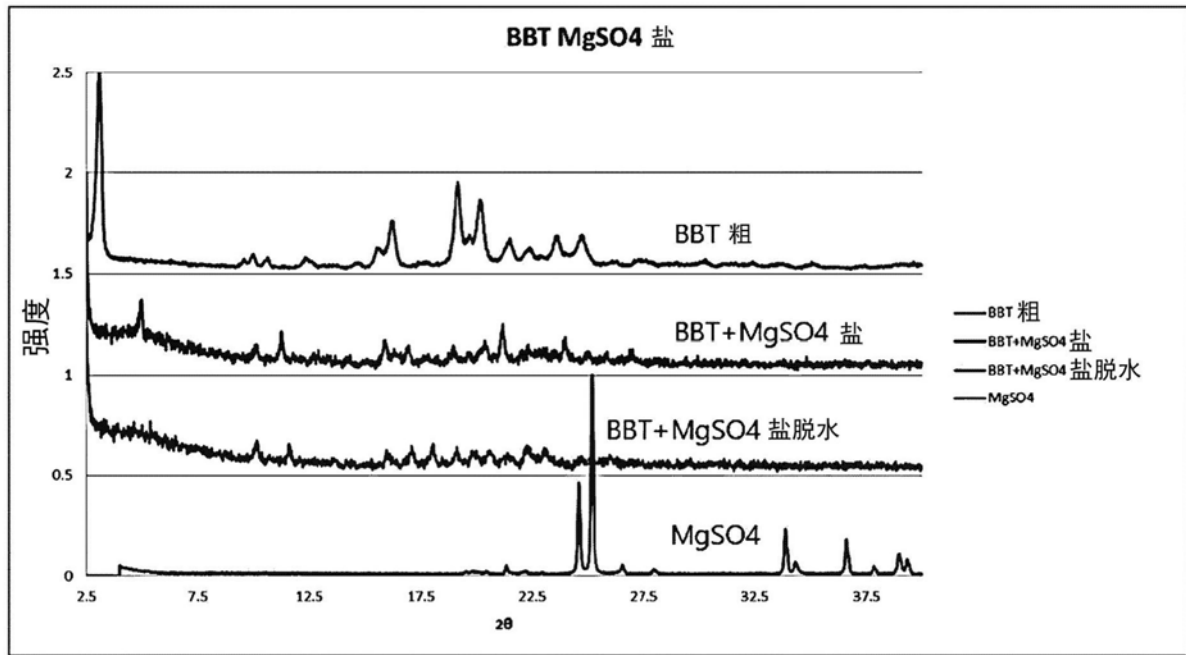


图14

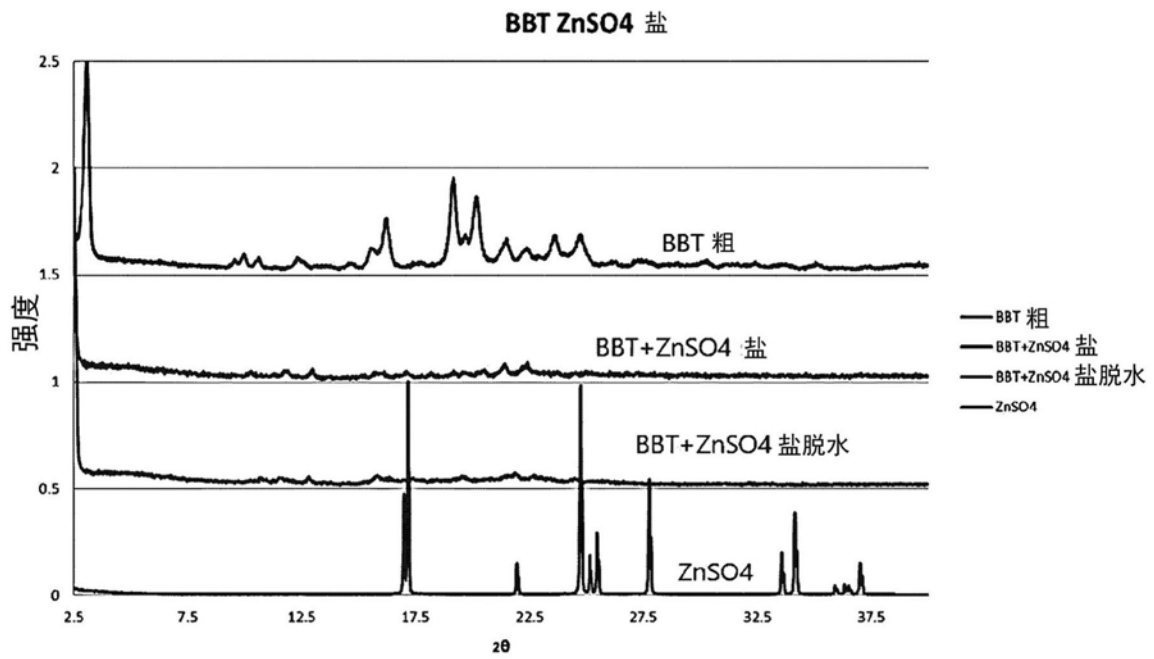


图15