



(21) 申请号 201980021427.0

(22) 申请日 2019.03.26

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 111902398 A

(43) 申请公布日 2020.11.06

(66) 本国优先权数据  
PCT/CN2018/080889 2018.03.28 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2020.09.23

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/CN2019/079619 2019.03.26

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02019/184897 EN 2019.10.03

(73) 专利权人 益方生物科技(上海)股份有限公司  
地址 201203 上海市浦东新区张衡路1000  
弄63号楼

(72) 发明人 代星 江岳恒

(74) 专利代理机构 北京金信知识产权代理有限公司 11225  
专利代理师 张皓

(51) Int.Cl.  
C07D 213/70 (2006.01)  
A61K 31/4418 (2006.01)  
A61P 19/06 (2006.01)  
A61P 13/04 (2006.01)  
A61P 9/12 (2006.01)

(56) 对比文件  
W0 2011159839 A2, 2011.12.22  
W0 2011159840 A2, 2011.12.22  
W0 2016023460 A1, 2016.02.18

审查员 韩涛

权利要求书2页 说明书20页 附图11页

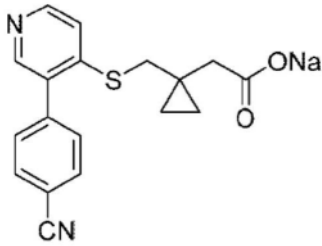
(54) 发明名称

URAT-1抑制剂的盐型

(57) 摘要

本发明公开了与巯基丁酸酯化合物,例如化合物(1)及其盐(例如钠,钾和钙盐)有关的化合物、盐、晶型和药物组合物,及其制备方法。本发明还公开了使用所述化合物、盐、晶型和药物组合物治疗疾病或病症,例如痛风和高尿酸血症的方法。

1.2- (1- (3- (4- 氰基苯基) 吡啶-4- 硫甲基) 环丙基) 乙酸钠(化合物1-Na)的晶型II,



(化合物 1-Na),

其特征在于,该晶型II具有10个选自以下峰的X射线粉末衍射图:2 $\theta$ 角为8.8、15.2、16.2、17.2、17.6、18.6、20.2、20.9、21.7、22.2、23.1、25.2、25.9和26.4度 $\pm 0.2^\circ$ 。

2. 根据权利要求1所述的晶型II,其特征在于,具有12个选自以下峰的X射线粉末衍射图:2 $\theta$ 角为8.8、15.2、16.2、17.2、17.6、18.6、20.2、20.9、21.7、22.2、23.1、25.2、25.9和26.4度 $\pm 0.2^\circ$ 。

3. 根据权利要求1所述的晶型II,其特征在于,具有选自以下峰的X射线粉末衍射图:2 $\theta$ 角为8.8、15.2、16.2、17.2、17.6、18.6、20.2、20.9、21.7、22.2、23.1、25.2、25.9和26.4度 $\pm 0.2^\circ$ 。

4. 一种药物组合物,其包含权利要求1-3中任一项所述的晶型II和任选的药学上可接受的赋形剂或载体。

5. 根据权利要求4所述的药物组合物,其不包含2- (1- (3- (4- 氰基苯基) 吡啶-4- 硫甲基) 环丙基) 乙酸钠的其它固体形式。

6. 根据权利要求4所述的药物组合物,其不包含2- (1- (3- (4- 氰基苯基) 吡啶-4- 硫甲基) 环丙基) 乙酸。

7. 根据权利要求4-6中任一项所述的药物组合物,其不包含肠溶衣。

8. 根据权利要求4-6中任一项所述的药物组合物,其为片剂或胶囊剂形式。

9. 根据权利要求4-6中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物的活性成分由2- (1- (3- (4- 氰基苯基) 吡啶-4- 硫甲基) 环丙基) 乙酸钠组成。

10. 根据权利要求1-3中任一项所述的晶型II或权利要求4-9中任一项所述的药物组合物在制备用于治疗一种或多种选自痛风,关节炎,尿路结石病,肾脏疾病,心血管疾病,自毁容貌综合症,凯利-西格米勒综合症,铅毒症,甲状旁腺功能亢进症,牛皮癣和结节病的疾病或病症的药物中的用途。

11. 根据权利要求1-3中任一项所述的晶型II或权利要求4-9中任一项所述的药物组合物在制备用于治疗高尿酸血症的药物中的用途。

12. 根据权利要求1-3中任一项所述的晶型II或权利要求4-9中任一项所述的药物组合物在制备用于治疗痛风的药物中的用途。

13. 根据权利要求12所述的用途,其进一步包括向所述受试者施用有效治疗痛风的第二试剂。

14. 根据权利要求13所述的用途,其中所述第二试剂是黄嘌呤氧化酶抑制剂,黄嘌呤脱氢酶抑制剂,黄嘌呤氧化还原酶抑制剂或其组合。

15. 根据权利要求14所述的用途,其中所述第二试剂是别嘌醇,非布索坦或其组合。

16. 根据权利要求1-3中任一项所述的晶型II或权利要求4-9中任一项所述的药物组合在制备用于降低血液中尿酸水平或促进尿酸排泄的药物中的用途。

## URAT-1抑制剂的盐型

[0001] 与相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2018年3月28日提交的国际申请PCT/CN2018/080889号的优先权,其全部内容通过引用合并于此。

### 技术领域

[0003] 在各种实施方式中,本发明总体上涉及URAT-1抑制剂的新盐型,包含该抑制剂的药物组合物及其制备和使用方法。

### 背景技术

[0004] 尿酸是嘌呤在人体内的最终代谢产物。尿酸主要以钠盐的形式存在于血液中。人的血清尿酸水平通常低于6mg/dL。当血清中的尿酸水平超过7mg/dL (Shi等人,Nature 2003,425:516-523)时,尿酸的钠盐会结晶并沉淀在关节和身体其它部位,这可能导致疾病或病症,例如痛风,尿路结石和肾结石等。患有此类疾病或病症的患者通常伴有其它并发症。例如,痛风患者通常还具有并发症,例如高血压、糖尿病、高脂血症、血脂异常、动脉粥样硬化、肥胖症、代谢性疾病、肾病、心血管疾病和呼吸系统疾病等 (Rock等人,Nature Reviews Rheumatology 2013,9:13-23)。

[0005] 2002年,日本科学家(远藤小组)报告说,阴离子转运通道蛋白URAT1是负责肾脏中尿酸重吸收的主要蛋白。该小组还发现,具有某些URAT1基因突变的人群中的血液中的尿酸水平仅为正常人群中观察到的十分之一,导致蛋白质浓度降低或非功能性蛋白水平降低 (Enomoto等人,Nature 2002 417:447-452)。这些人类遗传学证据进一步证明,肾脏中的URAT1阴离子转运蛋白在调节血液中尿酸浓度中起着非常重要的作用。

[0006] 人尿酸盐阴离子转运蛋白1,hURAT1,阴离子转运蛋白家族的成员,位于肾近曲小管的上皮细胞的腔表面侧,主要参与肾近曲小管中尿酸的重吸收。URAT1通过与管腔中的尿酸交换细胞内的一价阴离子来完成尿酸的重吸收和排泄少量尿酸。位于肾近曲小管中的阴离子转运通道蛋白还包含阴离子转运通道蛋白OAT4,其与URAT1(蛋白质的氨基酸)具有42%的相似性。通常,URAT1抑制剂还对OAT4和一些其它阴离子运输通道蛋白也具有抑制作用,这些蛋白也将尿酸从肾小管重新吸收回血液。

[0007] 上述内容显示出,抑制URAT1是降低血尿酸水平和治疗相关疾病或病症例如痛风的非常好的和特异性的策略。某些药物和候选药物(例如苯溴马隆,丙磺舒和雷西奈德)是肾脏URAT1阴离子转运通道蛋白的抑制剂,可以帮助实现治疗痛风及其伴随并发症的一个目标,这是为了将血尿酸水平降低至不超过6mg/dL。这代表了用例如别嘌呤醇和非布索坦等化合物抑制黄嘌呤氧化酶的方法的补充,此类化合物通过减少尿酸的产生来降低血液中的尿酸水平。

[0008] 发明的简要说明

[0009] 美国专利第9,809,580号描述了多种硫取代的羧酸,例如巯基丁酸化合物,其可有效抑制URAT1并可用于治疗例如痛风和高尿酸血症的疾病或病症。在各种实施方式中,本发

明涉及例如结晶形式和/或作为基本上纯的分离的盐的硫取代的羧酸及其药学上可接受的盐,包括其的药物组合物,其制备方法,及其使用方法。

[0010] 本发明的某些特定实施方式涉及化合物1 (2- (1- (3- (4-氰基苯基) 吡啶-4-硫甲基) 环丙基) 乙酸) 或其药学上可接受的盐,例如钠盐,钾盐或钙盐。

[0011] 本文的化合物1及其药学上可接受的盐可以是基本上纯的。例如,在一些实施方式中,本发明提供了基本上纯的化合物1。在一些实施方式中,本发明提供了化合物1的基本上纯的盐,例如,化合物1的基本上纯的钠盐(化合物1-Na),化合物1的基本上纯的钾盐(化合物1-K),或化合物1的基本上纯的钙盐(例如化合物1-Ca)。

[0012] 在此所述的任何实施方式中,化合物1或其药学上可接受的盐可以为结晶形式。例如,在一些实施方式中,基本上纯的化合物1可以包含化合物1的晶型I,基本上由其组成或由其组成。在一些实施方式中,基本上纯的化合物1-Na可以包含化合物1-Na的晶型II,基本上由其组成或由其组成。在一些实施方式中,基本上纯的化合物1-K可以包含化合物1-K的晶型III,基本上由其组成或由其组成。在一些实施方案中,基本上纯的化合物1-Ca可以包含化合物1-Ca的晶型IV,基本上由其组成或由其组成。本文定义了晶型I,II,III和IV。

[0013] 在一些实施方式中,本发明提供了包含化合物1或其药学上可接受的盐的药物组合物。例如,在一些实施方式中,药物组合物可以包含一种或多种本文中的基本上纯的化合物(例如,化合物1、1-Na、1-K或1-Ca),以及任选的药学上可接受的赋形剂或载体,基本上由其组成或由其组成。在一些实施方式中,药物组合物可以包含一种或多种选自化合物1的晶型I、化合物1-Na的晶型II、化合物1-K的晶型III和化合物1-Ca的晶型IV的晶型,以及任选的药学上可接受的赋形剂或载体,基本上由其组成或由其组成。

[0014] 某些特定实施方式涉及包含治疗有效量的例如晶型II的化合物1-Na的药物组合物。在一些实施方式中,药物组合物的活性成分可以包含化合物1-Na,基本上由其组成或由其组成。在一些实施方式中,药物组合物中的化合物1-Na以晶型II存在。在一些实施方式中,药物组合物除了晶型II以外,基本上不含化合物1-Na的固体形式。在一些实施方式中,药物组合物基本上不含化合物1。在一些实施方式中,药物组合物基本上不含化合物1的非钠盐。

[0015] 可以将本文描述的药物组合物配制成为用于任何合适的给药途径。在一些实施方式中,可以将药物组合物配制成为用于口服施用。例如,在本文所述的任何实施方式中,药物组合物可以配制成片剂或胶囊剂形式。在一些实施方式中,药物组合物可以是肠溶衣的。然而,在一些实施方式中,药物组合物可以是非肠溶衣的。

[0016] 本文所述的化合物、盐和结晶形式可以单独使用,彼此结合或与第二种试剂一起使用。例如,在某些实施方式中,本文所述的药物组合物可包含选自黄嘌呤氧化酶抑制剂、黄嘌呤脱氢酶抑制剂、黄嘌呤氧化还原酶抑制剂及其组合的第二试剂。在本文描述的任何实施方式中,第二试剂可以是别嘌呤、非布索坦或其组合。

[0017] 本发明的某些实施方式涉及使用本文的化合物、盐、晶型和/或药物组合物治疗与异常尿酸水平有关的疾病或病症的方法。在一些实施方式中,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的一种或多种本文所述的化合物(例如,化合物1、1-Na、1-K或1-Ca),例如,本文的基本上纯的化合物,晶型;或治疗有效量的本文所述的任何药物组合物。在一些实施方式中,该方法用于治疗一种或多种选自痛风,痛风性关节炎,复发性痛风发作,高尿酸血症,关节发炎,关节炎,尿路结石病,肾脏疾病,肾结石,肾衰竭,高血压,心血管疾病,冠

心病,自毁容貌综合症,凯利-西格米勒综合症,铅毒症,甲状旁腺功能亢进症,牛皮癣和结节病的疾病或病症。在一些实施方式中,该方法用于降低血液中的尿酸水平或促进尿酸排泄。在一些具体的实施方式中,该方法用于治疗痛风。在一些具体的实施方式中,该方法用于治疗高尿酸血症。本文所述的方法不限于任何特定的给药途径。例如,在本文描述的任何实施方式中,施用可以是口服施用。

[0018] 在一些实施方式中,本文的方法可以进一步包括向有此需要的受试者施用第二试剂(例如,本文所述)。在一些实施方式中,第二试剂可以同时或顺序施用。

### 附图说明

[0019] 图1A示出了化合物1 (2- (1- (3- (4-氰基苯基) 吡啶-4-巯甲基) 环丙基) 乙酸) 的晶型I的代表性X射线粉末衍射 (XRPD) 光谱。图1B示出了化合物1的晶型I的代表性热重分析 (TGA) 和差示扫描量热法 (DSC) 分析。

[0020] 图2A示出了化合物1-Na (2- (1- (3- (4-氰基苯基) 吡啶-4-巯甲基) 环丙基) 乙酸钠) 的晶型II的代表性XRPD光谱。图2B示出了化合物1-Na的晶型II的代表性TGA和DSC分析。图2C示出了化合物1-Na的代表性动态水分吸收 (DVS) 光谱。

[0021] 图3A示出了化合物1-K (2- (1- (3- (4-氰基苯基) 吡啶-4-巯甲基) 环丙基) 乙酸钾) 的晶型III的代表性XRPD光谱。图3B示出了化合物1-K的晶型III的代表性TGA和DSC分析。图3C示出了化合物1-K的代表性DVS光谱。

[0022] 图4A示出了化合物1-Ca (2- (1- (3- (4-氰基苯基) 吡啶-4-巯甲基) 环丙基) 乙酸钙) 的晶型IV的代表性XRPD光谱。图4B示出了化合物1-Ca的晶型IV的代表性TGA和DSC分析。图4C示出了化合物1-Ca的代表性DVS光谱。

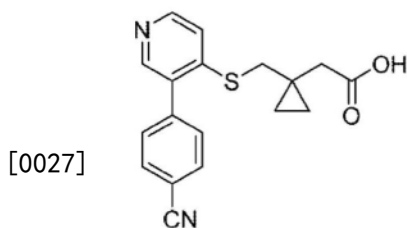
### 具体实施方式

[0023] 在各种实施方式中,提供了例如晶型或作为基本上纯的化合物的硫取代的羧酸化合物和药学上可接受的盐。还提供了药物组合物,其制备方法和使用它们的方法。更具体的实施方式涉及2- (1- (3- (4-氰基苯基) 吡啶-4-巯甲基) 环丙基) 乙酸及其药学上可接受的盐,例如钠盐,钾盐或钙盐。

[0024] 化合物/盐

[0025] 在各种实施方式中,本发明涉及硫取代的羧酸化合物的盐(例如钠盐,钾盐或钙盐),是URAT-1的有效抑制剂并且可用于治疗各种疾病和病症,例如痛风或高尿酸血症。此类羧酸化合物的实例先前在美国专利第9,809,580号中进行了描述,其内容通过引用整体并入本文。

[0026] 在一些具体的实施方式中,本发明提供了化合物1的盐(例如钠盐,钾盐或钙盐)。化学名称为2- (1- (3- (4-氰基苯基) 吡啶-4-巯甲基) 环丙基) 乙酸的化合物1,具有以下所示的结构,是URAT-1的有效抑制剂并且可用于治疗各种疾病和病症,例如痛风或高尿酸血症。

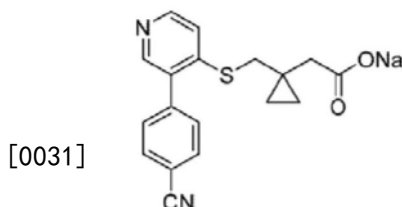


(化合物 1)

[0028] 在一些实施方式中,提供了化合物1的分离的盐(例如,钠盐,钾盐或钙盐)。在一些实施方式中,分离的盐是钠盐。在一些实施方式中,分离的盐是钾盐。

[0029] 本文中分离的盐可以是基本上纯的。例如,在一些实施方式中,化合物1的分离的盐(例如,钠盐或钾盐)的特征在于纯度按重量和/或按HPLC面积计至少为70%(例如,至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%)。在一些实施方式中,化合物1的分离的盐(例如,钠盐或钾盐)的特征在于纯度按重量和/或按HPLC面积计约为70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约97%、约99%或指定值之间的任何范围。除非从上下文中可以明显看出,否则出于计算基本纯的化合物或盐中化合物/盐的重量百分比的目的,除化合物或盐或其溶剂化物或水合物形式以外的任何物质均视为杂质,其包括例如残留溶剂,水分含量等。为避免疑问,包含本文中的基本上纯的化合物或盐和一种或多种其它成分的组合应理解为通过将本文中的基本上纯的化合物或盐与一种或多种例如水和药学上可接受的赋形剂等其它成分混合而直接或间接获得的组合物。

[0030] 在一些具体的实施方式中,本发明涉及化合物1的钠盐,本文将其命名为化合物1-Na,其化学名称为2-(1-(3-(4-氰基苯基)吡啶-4-巯甲基)环丙基)乙酸钠,其具有以下所示的结构:



(化合物 1-Na)

[0032] 在一些实施方式中,本发明提供了基本上纯的化合物1-Na。在一些实施方式中,基本上纯的化合物1-Na具有按重量和/或按HPLC面积计的至少70%的纯度(例如,至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%)。在一些实施方式中,基本上纯的化合物1-Na具有按重量和/或按HPLC面积计的约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约97%、约99%或指定值之间的任何范围的纯度。

[0033] 可以从基本上纯的化合物1制备基本上纯的化合物1-Na。可以根据本文公开的方法以高纯度制备化合物1。通常,根据本文的方法制备的化合物1具有通过HPLC测量的小于1%的总杂质(例如,小于0.8%,小于0.5%,小于0.2%)。在一些实施方式中,化合物1不包含通过HPLC测量的大于1%(例如,不大于0.8%,不大于0.5%,不大于0.2%)的单一杂质。如实施例部分中所示,化合物1可以制备成结晶形式,例如晶型I。在一些实施方式中,可以

从化合物1的晶型I制备基本上纯的化合物1-Na。如本文所用,晶型I是指化合物1的结晶形式,其特征可以在于与图1A基本相同的XRPD图;具有图1A的主峰(例如相对强度为20%或以上,30%或以上,40%或以上,50%或以上,60%或以上,70%或以上,80%或以上或90%或以上的峰)的XRPD光谱;具有一个或多个(例如1、2、3、4、5、6、7、8或所有)以下峰的XRPD图:2 $\theta$ 角为7.0、10.2、10.6、14.0、20.4、21.9、23.4、24.9和25.9度 $\pm$ 0.2°;具有吸热峰且峰温度为约175.9°C的DSC图;与图1B所示基本相同的DSC曲线;与图1B所示基本相同的TGA曲线;或其组合。本文所用的XRPD光谱的主峰是指具有在4-30度(2 $\theta$ 角)之间的衍射角和10%或更高的相对强度的峰。在一些实施方式中,XRPD光谱的主峰可指具有20%或以上,30%或以上,40%或以上,50%或以上,60%或以上,70%或以上,80%或以上,或90%或以上的相对强度的峰。

[0034] 本文中的基本上纯的化合物1-Na通常具有接近于基于化合物1-Na的结构式计算的理论钠含量的钠含量。在一些实施方式中,基本上纯的化合物1-Na的特征在于钠与化合物1-Na的羧酸根部分的摩尔比约为1:1。在一些实施方式中,基本上纯的化合物1-Na的钠含量为理论钠含量的约80%至125%。在一些实施方式中,基本上纯的化合物1-Na具有按重量计约6.0%至7.3%的钠含量。

[0035] 本文中的基本上纯的化合物1-Na可以不包含或基本上不包含化合物1,和/或可以不包含或基本上不包含化合物1的其它盐。在一些实施方式中,基本上纯的化合物1-Na基本上不包含,例如,其量小于5重量%(例如,小于3%,小于1%,小于0.2%,小于0.1%或小于0.05%)的化合物1。在一些实施方式中,除了可以通过平衡存在的量以外,基本上纯的化合物1-Na不包含化合物1。在一些实施方式中,基本上纯的化合物1-Na没有可检测量的化合物1。在一些实施方式中,基本上纯的化合物1-Na基本上不包含,例如,其量小于5重量%(例如,小于3%,小于1%,小于0.2%,小于0.1%或小于0.05%)的化合物1的其它盐。在一些实施方式中,基本上纯的化合物1-Na不包含可检测量的化合物1的其它盐。

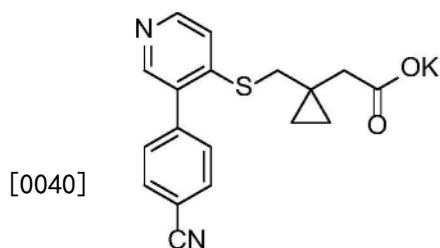
[0036] 在一些实施方式中,本发明提供了化合物1-Na的晶型II。化合物I-Na的晶型II表现出所需的稳定性,溶解性和其它理化特性,其中一部分在实施例部分中举例说明。如本文所用,晶型II是指化合物1-Na的结晶形式,其特征可以在于与图2A基本相同的XRPD图;具有图2A的主峰(例如相对强度为20%或以上,30%或以上,40%或以上,50%或以上,60%或以上,70%或以上,80%或以上或90%或以上的峰)的XRPD光谱;具有一个或多个(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14)以下峰的XRPD光谱:2 $\theta$ 角为8.8、15.2、16.2、17.2、17.6、18.6、20.2、20.9、21.7、22.2、23.1、25.2、25.9和26.4度 $\pm$ 0.2°;具有吸热峰且峰温度为约301.3°C的DSC图;与图2B所示基本相同的DSC曲线;与图2B所示基本相同的TGA曲线;或其组合。例如,在一些实施方式中,化合物1-Na的晶型II的特征在于具有四个或多个以下峰的XRPD光谱:2 $\theta$ 角为8.8、15.2、16.2、17.2、17.6、18.6、20.2、20.9、21.7、22.2、23.1、25.2、25.9和26.4度 $\pm$ 0.2°。在一些实施方式中,化合物1-Na的晶型II的特征在于具有八个或多个以下峰的XRPD光谱:2 $\theta$ 角为8.8、15.2、16.2、17.2、17.6、18.6、20.2、20.9、21.7、22.2、23.1、25.2、25.9和26.4度 $\pm$ 0.2°。在一些实施方式中,化合物1-Na的晶型II的特征在于具有所有以下峰的XRPD光谱:2 $\theta$ 角为8.8、15.2、16.2、17.2、17.6、18.6、20.2、20.9、21.7、22.2、23.1、25.2、25.9和26.4度 $\pm$ 0.2°。在一些实施方式中,化合物1-Na的晶型II的特征在于与图2A所示基本相同的XRPD光谱。在本文所述的任何实施方式中,基本上纯的化合物1-

Na可以基本上由化合物1-Na的晶型II组成。在本文所述的任何实施方式中,化合物1-Na可以晶型II存在。在本文所述的任何实施方式中,基本上纯的化合物1-Na或包含化合物1-Na的药物组合物可仅包含晶型II的形式的化合物1-Na,即,没有其它可通过XRPD鉴定的固体形式的化合物1-Na。

[0037] 本文描述了制备结晶化合物1-Na的示例性方法。通常,将基本上纯的化合物1(例如,晶型I)溶解在溶剂(例如,四氢呋喃)中以形成溶液;将约1当量的氢氧化钠(或另一种钠碱)加入溶液中以形成化合物1-Na;然后可以例如通过蒸发减少溶剂的量来沉淀出化合物1-Na。氢氧化钠(或另一种钠碱)可以固体形式或在水溶液或醇溶液(例如甲醇或乙醇)中加入。实施例部分中提供了化合物1-Na的晶型II的制备的实例。

[0038] 在一些实施方式中,化合物1-Na可以在合适的条件下重结晶。用于重结晶的合适溶剂包括但不限于四氢呋喃,甲苯,甲醇,乙醇,正丙醇,异丙醇,异丁醇,甲基叔丁基醚,醚,异戊醇,乙酸丁酯,甲酸乙酯,1,4-二氧六环,正丁醇,叔丁醇,正庚烷,环己烷,甲基异丁基酮,二甲苯,乙酸异丁酯,2-丁酮,乙腈,丙酮,乙酸乙酯,乙酸异丙酯和水。溶剂可以单独使用或以多种组合使用。重结晶技术是本领域公知的。

[0039] 在一些具体的实施方式中,本发明还提供了化合物1的钾盐,在本文中称为化合物1-K,其化学名称为2-(1-(3-(4-氰基苯基)吡啶-4-巯甲基)环丙基)乙酸钾,其具有以下所示的结构:



(化合物 1-K)

[0041] 在一些实施方式中,本发明提供了基本上纯的化合物1-K。在一些实施方式中,基本上纯的化合物1-K具有按重量和/或按HPLC面积计的至少70%的纯度(例如,至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%)。在一些实施方式中,基本上纯的化合物1-K具有按重量和/或按HPLC面积计的约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约97%、约99%或指定值之间的任何范围的纯度。

[0042] 可以从基本上纯的化合物1制备基本上纯的化合物1-K。例如,在一些实施方式中,可以从化合物1的晶型I制备基本上纯的化合物1-K。

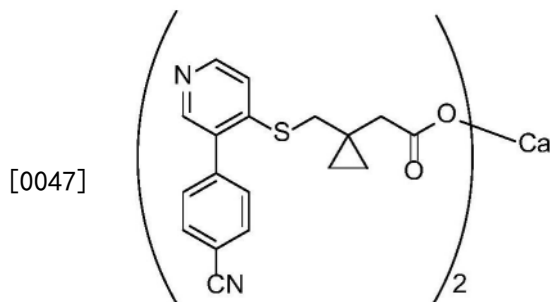
[0043] 本文中的基本上纯的化合物1-K通常具有接近于基于化合物1-K的结构式计算的理论钾含量的钾含量。在一些实施方式中,基本上纯的化合物1-K的特征在于钾与化合物1-K的羧酸根部分的摩尔比约为1:1。在一些实施方式中,基本上纯的化合物1-K的钾含量为理论钾含量的约80%至125%。

[0044] 本文中的基本上纯的化合物1-K可以不包含或基本上不包含化合物1,和/或可以不包含或基本上不包含化合物1的其它盐。在一些实施方式中,基本上纯的化合物1-K基本上不包含,例如,其量小于5重量%(例如,小于3%,小于1%,小于0.2%,小于0.1%或小于

0.05%)的化合物1。在一些实施方式中,除了可以通过平衡存在的量以外,基本上纯的化合物1-K不包含化合物1。在一些实施方式中,基本上纯的化合物1-K没有可检测量的化合物1。在一些实施方式中,基本上纯的化合物1-K基本上不包含,例如,其量小于5重量%(例如,小于3%,小于1%,小于0.2%,小于0.1%或小于0.05%)的化合物1的其它盐。在一些实施方式中,基本上纯的化合物1-K不包含可检测量的化合物1的其它盐。

[0045] 在一些实施方式中,本发明提供了化合物1-K的晶型III。化合物I-K的晶型III表现出所需的稳定性,溶解性和其它理化特性,其中一部分在实施例部分中举例说明。如本文所用,晶型III是指化合物1-K的结晶形式,其特征可以在于与图3A基本相同的XRPD图;具有图3A的主峰(例如相对强度为20%或以上,30%或以上,40%或以上,50%或以上,60%或以上,70%或以上,80%或以上或90%或以上的峰)的XRPD光谱;具有一个或多个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或所有)以下峰的XRPD光谱:2 $\theta$ 角为8.3、14.5、14.8、15.6、16.7、17.0、18.2、19.6、20.2、22.2、22.6和25.1度 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ;具有吸热峰且峰温度为约299.9 $^\circ$ C的DSC图;与图3B所示基本相同的DSC曲线;与图3B所示基本相同的TGA曲线;或其组合。例如,在一些实施方式中,化合物1-K的晶型III的特征在于具有四个或多个以下峰的XRPD光谱:2 $\theta$ 角为8.3、14.5、14.8、15.6、16.7、17.0、18.2、19.6、20.2、22.2、22.6和25.1度 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。在一些实施方式中,化合物1-K的晶型III的特征在于具有八个或多个以下峰的XRPD光谱:2 $\theta$ 角为8.3、14.5、14.8、15.6、16.7、17.0、18.2、19.6、20.2、22.2、22.6和25.1度 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。在一些实施方式中,化合物1-K的晶型III的特征在于具有所有以下峰的XRPD光谱:2 $\theta$ 角为8.3、14.5、14.8、15.6、16.7、17.0、18.2、19.6、20.2、22.2、22.6和25.1度 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。在一些实施方式中,化合物1-K的晶型III的特征在于与图3A所示基本相同的XRPD光谱。在本文所述的任何实施方式中,基本上纯的化合物1-K可以基本上由化合物1-K的晶型III组成。在本文所述的任何实施方式中,化合物1-K可以晶型III存在。在一些实施方式中,基本上纯的化合物1-K或包含化合物1-K的药物组合物可仅包含晶型III形式的化合物1-K,即,没有其它可通过XRPD鉴定的固体形式的化合物1-K。

[0046] 在一些具体的实施方式中,本发明还提供了化合物1的钙盐,在一些实施方式中,钙盐是化合物1-Ca,其化学名称为2-(1-(3-(4-氰基苯基)吡啶-4-巯甲基)环丙基)乙酸钙,其具有以下所示的结构:



(化合物 1-Ca)

[0048] 在一些实施方式中,本发明提供了基本上纯的化合物1-Ca。在一些实施方式中,基本上纯的化合物1-Ca具有按重量和/或按HPLC面积计的至少70%的纯度(例如,至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%)。在一些实施方式中,基本上纯的化合物1-Ca具有按重量和/或按HPLC面积计的约70%、约75%、约80%、约85%、约

90%、约95%、约97%、约99%或指定值之间的任何范围的纯度。

[0049] 基本上纯的化合物1-Ca也可以由基本上纯的化合物1制备。例如,在一些实施方式中,可以从化合物1的晶型I制备基本上纯的化合物1-Ca。或者,也可以通过盐交换反应,例如与化合物1-K,制备基本上纯的化合物1-Ca。

[0050] 本文中的基本上纯的化合物1-Ca通常具有接近于基于化合物1-Ca的结构式计算的理论钙含量的钙含量。在一些实施方式中,基本上纯的化合物1-Ca的特征在于钙与化合物1-Ca的羧酸根部分的摩尔比约为1:2。在一些实施方式中,基本上纯的化合物1-Ca的钙含量为理论钙含量的约80%至125%。

[0051] 本文中的基本上纯的化合物1-Ca可以不包含或基本上不包含化合物1,和/或可以不包含或基本上不包含化合物1的其它盐。在一些实施方式中,基本上纯的化合物1-Ca基本上不包含,例如,其量小于5重量%(例如,小于3%,小于1%,小于0.2%,小于0.1%或小于0.05%)的化合物1。在一些实施方式中,除了可以通过平衡存在的量以外,基本上纯的化合物1-Ca不包含化合物1。在一些实施方式中,基本上纯的化合物1-Ca没有可检测量的化合物1。在一些实施方式中,基本上纯的化合物1-Ca基本上不包含,例如,其量小于5重量%(例如,小于3%,小于1%,小于0.2%,小于0.1%或小于0.05%)的化合物1的其它盐。在一些实施方式中,基本上纯的化合物1-Ca不包含可检测量的化合物1的其它盐。

[0052] 在一些实施方式中,本发明提供了化合物1-Ca的晶型IV。化合物1-Ca的晶型IV表现出所需的稳定性,溶解性和其它理化特性,其中一部分在实施例部分中举例说明。如本文所用,晶型IV是指化合物1-Ca的结晶形式,其特征可以在于与图4A基本相同的XRPD图;具有图4A的主峰(例如相对强度为20%或以上,30%或以上,40%或以上,50%或以上,60%或以上,70%或以上,80%或以上或90%或以上的峰)的XRPD光谱;具有一个或多个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或所有)以下峰的XRPD光谱:2 $\theta$ 角为4.4、6.5、9.1、12.3、13.0、13.4、13.7、14.5、16.0、16.8、18.2、19.8、21.0和21.6度 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ ;具有吸热峰且峰温度为约145.1 $^{\circ}$ C的DSC图;与图4B所示基本相同的DSC曲线;与图4B所示基本相同的TGA曲线;或其组合。例如,在一些实施方式中,化合物1-Ca的晶型IV的特征在于具有四个或多个以下峰的XRPD光谱:2 $\theta$ 角为4.4、6.5、9.1、12.3、13.0、13.4、13.7、14.5、16.0、16.8、18.2、19.8、21.0和21.6度 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 。在一些实施方式中,化合物1-Ca的晶型IV的特征在于具有八个或多个以下峰的XRPD光谱:2 $\theta$ 角为4.4、6.5、9.1、12.3、13.0、13.4、13.7、14.5、16.0、16.8、18.2、19.8、21.0和21.6度 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 。在一些实施方式中,化合物1-Ca的晶型IV的特征在于具有所有以下峰的XRPD光谱:2 $\theta$ 角为4.4、6.5、9.1、12.3、13.0、13.4、13.7、14.5、16.0、16.8、18.2、19.8、21.0和21.6度 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 。在一些实施方式中,化合物1-Ca的晶型IV的特征在于与图4A所示基本相同的XRPD光谱。在本文所述的任何实施方式中,基本上纯的化合物1-Ca可以基本上由化合物1-Ca的晶型IV组成。在本文所述的任何实施方式中,化合物1-Ca可以晶型IV存在。在一些实施方式中,基本上纯的化合物1-Ca或包含化合物1-Ca的药物组合物可仅包含晶型IV的形式的化合物1-Ca,即,没有其它可通过XRPD鉴定的固体形式的化合物1-Ca。

[0053] 在一些实施方式中,本文所述的化合物(例如化合物1、1-Na,1-K或1-Ca)可以以溶剂化物或水合物的形式存在。例如,在一些实施方式中,本文所述的化合物(例如,化合物1、1-Na,1-K或1-Ca)可以以药学上可接受的溶剂化物的形式存在。在一些实施方式中,本文所述的化合物(例如化合物1、1-Na,1-K或1-Ca)可以以水合物形式存在。在一些实施方式中,

本文描述的化合物(例如,化合物1、1-Na、1-K或1-Ca)可以无水形式存在。

[0054] 药物组合物

[0055] 在一些实施方式中,本发明提供了一种药物组合物,其包含一种或多种本文所述的化合物(例如,化合物1、1-Na、1-K或1-Ca)。通常,药物组合物包含治疗有效量的一种或多种本文所述的化合物(例如化合物1、1-Na、1-K或1-Ca)和任选的药学上可接受的赋形剂或载体。在一些实施方式中,药物组合物包含本文所述的基本上纯的化合物1、1-Na、1-K和1-Ca中的一种或多种。在一些实施方式中,药物组合物包含一种或多种晶型,其选自化合物1的晶型I,化合物1-Na的晶型II,化合物1-K的晶型III和化合物1-Ca的晶型IV。可以将药物组合物配制成用于任何给药途径,例如口服给药。

[0056] 本发明的某些特定实施方式涉及包含治疗有效量的化合物1-Na和任选的药学上可接受的赋形剂或载体的药物组合物。在一些实施方式中,可以将包含化合物1-Na的药物组合物配制成用于口服,肠胃外,经鼻,经肺,经颊,局部或经皮给药。例如,在一些实施方式中,包含化合物1-Na的药物组合物可以是口服制剂,例如胶囊,片剂或水溶液。在一些实施方式中,药物组合物包含本文所述的基本上纯的化合物1-Na。在一些实施方式中,化合物1-Na以晶型II存在。在一些实施方式中,药物组合物不包含或基本上不包含晶型II以外的任何固体形式的化合物1-Na。例如,在一些实施方式中,在药物组合物中,除了晶型II之外,没有任何XRPD可检测的化合物1-Na固体形式。

[0057] 包含化合物1-Na的药物组合物通常是储存稳定的。例如,在一个实施例中,当通过在40°C,75%的相对湿度下存储长达6个月或更长时间(例如1、2、3、4、5或6个月)进行稳定性测试时,药物组合物(a)含有与HPLC测定的基本相同的量的化合物1-Na,(b)不含由HPLC测定的增加的量的杂质或降解物,和/或(c)具有与本文所述的溶出方法测定的基本上相同的溶出曲线。

[0058] 包含化合物1-Na的药物组合物的特征还可以在于体外溶出曲线。在一些实施方式中,药物组合物可以配制成固体剂型,例如胶囊或片剂。在一些实施方式中,固体剂型可以配制成速释制剂,例如,当使用USP II Paddle在pH约为6.8的溶出介质(900mL)(使用磷酸二氢钠缓冲液)中以50rpm的桨叶速度进行测试时,在45分钟内释放至少70%(例如,至少80%,至少85%,至少90%或基本上全部)的化合物1-Na。

[0059] 通常,将包含化合物1-Na的药物组合物配制为固体剂型。在一些实施方式中,固体剂型是口服固体剂型。在一些实施方式中,固体剂型是胶囊或片剂。在一些实施方式中,胶囊剂或片剂是肠溶衣的。在一些实施方式中,胶囊剂或片剂是非肠溶衣的。在本文所述的任何实施方式中,药物组合物可以是非肠溶衣的。

[0060] 本文的药物组合物可包含各种量的化合物1-Na,例如治疗本文所述的疾病或病症例如痛风或高尿酸血症的有效量的化合物1-Na。本文描述了其它合适的量。

[0061] 在一些实施方式中,药物组合物中的活性成分可以基本上由化合物1-Na组成。例如,本文的药物组合物可以包含化合物1-Na及其游离酸形式作为唯一的活性成分。尽管化合物1-Na是钠盐,但是本领域技术人员将理解,例如通过平衡,某些游离酸形式可以存在于药物组合物中。在一些实施方式中,药物组合物包括化合物1-Na及其游离酸形式作为唯一的活性成分。通常,药物组合物基本上不含化合物1,例如,其含量小于5重量%(例如,小于3%,小于1%,小于0.2%,小于0.1%,小于0.05%或不可检测)。在一些实施方式中,药物组

合物还基本上不含化合物1的其它盐,例如,其含量小于5重量%(例如,小于3%,小于1%,小于0.2%,小于0.1%,小于0.05%或不可检测)。但是,在一些实施方式中,本文的药物组合物还可包含其它活性成分,例如本文所述的其它化合物或可用于治疗本文所述的疾病或病症例如痛风或高尿酸血症的其它活性成分。

[0062] 在一些实施方式中,药物组合物包含第二试剂。在一些实施方式中,第二试剂是黄嘌呤氧化酶抑制剂,黄嘌呤脱氢酶抑制剂,黄嘌呤氧化还原酶抑制剂或其组合。在一些实施方式中,第二试剂是别嘌呤醇,非布索坦或其组合。在一些实施方式中,第二试剂以有效治疗痛风或高尿酸血症的量包含在药物组合物中。

[0063] 在一些实施方式中,第二试剂和本文所述的化合物(例如,化合物1-Na)被配制成单一剂型,例如单一片剂或单一胶囊。在一些实施方式中,提供了试剂盒,其包括包含一种或多种本文所述化合物(例如,化合物1-Na)的单位剂型和包含第二试剂的单独的单位剂型。只要在例如痛风或高尿酸血症的治疗中有效的联合给药(例如同时或依次给药),本文所述化合物(例如化合物1-Na)和第二试剂的量可以变化。

[0064] 各种赋形剂或载体可以包含在本文所述的药物组合物中。通常,本文的药物组合物可以包含一种或多种选自填充剂的赋形剂或载体(例如乳糖,微晶纤维素,甘露醇等),崩解剂(例如交联羧甲基纤维素钠),助流剂(例如胶体二氧化硅),润滑剂(例如,硬脂富马酸钠),抗氧化剂,稳定剂,防腐剂,稀释剂,溶剂,甜味剂,增粘剂,螯合剂,表面活性剂,调味剂,包衣剂,胶凝剂,粘合剂和脱模剂。本领域技术人员将知道也可以使用其它赋形剂/载体,并且在根据预期用途配制本文的化合物时知道如何选择合适的赋形剂/载体。在一些具体实施方式中,药物组合物包含以下的一种或多种(例如1、2、3、4、5、6或7):乳糖,微晶纤维素,甘露醇,交联羧甲基纤维素钠,胶体二氧化硅和硬脂富马酸钠。可以使用任何合适量的此类赋形剂和载体。赋形剂和/或载体的量也可以调节,例如以实现本文所述的所需的立即释放溶出曲线。在一些实施方式中,赋形剂和载体的使用量等于或低于美国食品药品监督管理局或其他相应主管机构确定对人类使用安全的各自赋形剂或载体的上限。赋形剂或载体的其它合适例子可在“雷明顿药学大全”,麦克有限公司,新泽西(1991)和“雷明顿:药剂学的科学与实践”,威尔金斯出版公司,费城,第20版(2003)和第21版(2005)中找到,其内容通过引用全部并入本文。

[0065] 本文所述的其它化合物,例如化合物1、1-K和1-Ca中的任何一种或多种,可以类似于本文针对化合物1-Na所述的那些进行配制。例如,此类化合物也可以配制成固体剂型(例如肠溶片或胶囊或非肠溶片或胶囊)。

[0066] 例如,化合物1-K可以包括在本文所述的其中化合物1-Na被认为是合适的任何药物组合物中。在一些实施方式中,化合物1-K可以在本文所述的其中化合物1-Na被认为是合适的任何药物组合物中代替化合物1-Na作为活性成分。在一些实施方式中,化合物1-K的晶型III包含在药物组合物中。在一些实施方式中,药物组合物中的化合物1-K为晶型III,并且基本上不含其它固态形式。

[0067] 在一些实施方式中,化合物1可以包括在化合物1-Na被认为是合适的任何药物组合物中。在一些实施方式中,化合物1可以在本文所述的其中化合物1-Na被认为是合适的任何药物组合物中代替化合物1-Na作为活性成分。在一些实施方式中,化合物1的晶型I包含在药物组合物中。在一些实施方式中,药物组合物中的化合物1为晶型I,并且基本上不包含

其它固态形式。

[0068] 在一些实施方式中,化合物1-Ca可以包括在化合物1-Na被认为是合适的任何药物组合物中。在一些实施方式中,化合物1-Ca可以在本文所述的其中化合物1-Na被认为是合适的任何药物组合物中的替代化合物1-Na作为活性成分。在一些实施方式中,化合物1-Ca的晶型IV包括在药物组合物中。在一些实施方式中,药物组合物中的化合物1-Ca为晶型IV,并且基本上不含其它固态形式。

[0069] 治疗方法

[0070] 本文所述的化合物和药物组合物可用于治疗各种疾病和病症。如美国专利第9,809,580号所示,羧酸化合物例如化合物1是URAT-1的有效抑制剂,可用于治疗各种由尿酸水平异常引起的疾病。

[0071] 在一些实施方式中,提供了一种在有需要的受试者中治疗疾病或病症的方法。在一些实施方式中,所述疾病或病症由尿酸的异常水平介导。在一些实施方式中,抑制URAT-1对于疾病或病症的治疗是有益的。在一些实施方式中,所述疾病或病症是选自痛风,痛风性关节炎,复发性痛风发作,高尿酸血症,关节发炎(joint inflammation),关节炎(arthritis),尿路结石病,肾脏疾病,肾结石,肾衰竭,高血压,心血管疾病,冠心病,自毁容貌综合症,凯利-西格米勒综合症,铅毒症,甲状旁腺功能亢进症,牛皮癣和结节病中的一种或多种。在一些实施方式中,所述疾病或病症是痛风。在一些实施方式中,所述疾病或病症是高尿酸血症。

[0072] 在一些实施方式中,提供了一种降低有需要的受试者的血尿酸水平的方法。

[0073] 在一些实施方式中,提供了一种在有需要的受试者中促进尿酸排泄的方法。

[0074] 通常,本文所述的方法包括向受试者施用治疗有效量的一种或多种本文所述的化合物(例如,化合物1、1-Na、1-K或1-Ca)或本文所述的药物组合物(例如,包括化合物1-Na或1-K的药物组合物)。化合物和药物组合物可以通过任何给药途径给予受试者。例如,在一些实施方式中,化合物和药物组合物可以口服给予受试者。

[0075] 在一些具体实施方式中,该方法用于治疗痛风。在一些实施方式中,该方法包括口服给予受试者治疗有效量的化合物1-Na,例如本文所述的任何基本上纯的化合物1-Na。在一些实施方式中,该方法包括口服给予受试者治疗有效量的本文所述的包含化合物1-Na的任何药物组合物。在一些实施方式中,化合物1-Na可以晶型II存在。在一些实施方式中,药物组合物包含化合物1-Na的晶型II,并且基本上不包含化合物1-Na的任何其它形式,例如,不可被XRPD检测到。在一些实施方式中,药物组合物的活性成分基本上由化合物1-Na组成。但是,在一些实施方式中,该方法可以进一步包括向受试者施用本文所述的第二试剂,例如黄嘌呤氧化酶抑制剂,黄嘌呤脱氢酶抑制剂,黄嘌呤氧化还原酶抑制剂或其组合。在一些实施方式中,第二试剂可以是别嘌醇,非布索坦或其组合。在一些实施方式中,第二试剂可以同时(例如以单一剂型)或依次地(例如以单独的剂型)施用于受试者。本文所述的化合物(例如,化合物1-Na)和第二试剂的量可以变化,只要联合施用(例如,同时或依次给药)在治疗例如痛风或高尿酸血症方面是治疗有效的。

[0076] 定义

[0077] 如本文所用,修饰与本发明有关的量的术语“约”是指可能发生的数值变化,例如,通过常规测试和处理;通过此类测试和处理中的无意错误;通过本发明所用成分的制造,来

源或纯度上的差异;等等。如本文所用,“约”特定值还包括该特定值,例如,约10%包括10%。不论是否被术语“约”修饰,权利要求均包括所列举数量的等同形式。在一个实施方式中,术语“约”是指在所报告的数值的20%以内。

[0078] 如本文所用,术语“治疗”(“treat”“treating”“treatment”等)是指消除、减轻或改善疾病或病症和/或与其相关的症状。尽管没有排除,但是治疗疾病或病症并不需要完全消除与其相关的疾病,病症或症状。如本文所用,术语“治疗”等可以包括“预防性治疗”,是指在有或患上或易患疾病或病症或疾病或病症复发的风险的受试者中,降低疾病或病症的再发展或先前控制的疾病或病症的复发的可能性。术语“治疗”和同义词考虑向需要这种治疗的受试者施用治疗有效量的本文所述的化合物。

[0079] 如本文所用,术语“治疗有效量”是指足以减轻一种或多种病症或病状(例如痛风,高尿酸血症)的症状,或防止疾病或病状的出现或发展,或导致疾病或病状的消退或治愈的治疗剂(例如,本文所述的任何一种或多种化合物)的量。

[0080] 如本文所用,术语“受试者”(在本文中可替代地称为“患者”)是指已成为治疗、观察或实验的对象的动物,优选为哺乳动物,最优选为人。在本文描述的任何实施方式中,受试者可以是人。

[0081] 替代实施例

[0082] 实施方式1。化合物1,化合物1-Na,化合物1-K或化合物1-Ca的结晶形式。

[0083] 实施方式2。实施方式1的结晶形式,其为化合物1的晶型I,其中所述结晶形式的特征在于具有一个或多个(例如1、2、3、4、5、6、7、8或所有)以下峰的XRPD图:2 $\theta$ 角为7.0、10.2、10.6、14.0、20.4、21.9、23.4、24.9和25.9度 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 。

[0084] 实施方式3。实施方式2的结晶形式,其中所述结晶形式的特征在于具有四个或多个(例如4、5、6、7、8或所有)以下峰的XRPD图:2 $\theta$ 角为7.0、10.2、10.6、14.0、20.4、21.9、23.4、24.9和25.9度 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 。

[0085] 实施方式4。实施方式2的结晶形式,其中所述结晶形式的特征在于具有六个或多个以下峰的XRPD图:2 $\theta$ 角为7.0、10.2、10.6、14.0、20.4、21.9、23.4、24.9和25.9度 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 。

[0086] 实施方式5。实施方式2的结晶形式,其中所述结晶形式的特征在于XRPD图与图1A所示的基本相同。

[0087] 实施方式6。实施方式2-5中任一项的结晶形式,其中所述结晶形式的特征在于:(1)差示扫描量热法(DSC)图具有峰温度为约175.9 $^{\circ}$ C的吸热峰;(2)与图1B所示基本相同的差示扫描量热法(DSC)图;或其组合。

[0088] 实施方式7。实施方式1的结晶形式,其为化合物1-Na的晶型II,其中所述结晶形式的特征在于具有一个或多个以下峰的X射线粉末衍射(XRPD)图:2 $\theta$ 角为8.8、15.2、16.2、17.2、17.6、18.6、20.2、20.9、21.7、22.2、23.1、25.2、25.9和26.4度 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 。

[0089] 实施方式8。实施方式7的结晶形式,特征在于具有四个或多个以下峰的XRPD图:2 $\theta$ 角为8.8、15.2、16.2、17.2、17.6、18.6、20.2、20.9、21.7、22.2、23.1、25.2、25.9和26.4度 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 。

[0090] 实施方式9。实施方式7的结晶形式,特征在于具有八个或多个以下峰的XRPD图:2 $\theta$ 角为8.8、15.2、16.2、17.2、17.6、18.6、20.2、20.9、21.7、22.2、23.1、25.2、25.9和26.4度 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 。

[0091] 实施方式10。实施方式7的结晶形式,特征在于XRPD图与图2A所示的基本相同。

[0092] 实施方式11。实施方式7-10中任一项的结晶形式,特征在于:(1) 差示扫描量热法(DSC)图具有峰温度为约301.3℃的吸热峰;(2) 与图2B所示基本相同的差示扫描量热法(DSC)图;或其组合。

[0093] 实施方式12。实施方式1的结晶形式,其为化合物1-K的晶型III,其中所述结晶形式的特征在于具有一个或多个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或所有)以下峰的XRPD图:2θ角为8.3、14.5、14.8、15.6、16.7、17.0、18.2、19.6、20.2、22.2、22.6和25.1度±0.2°。

[0094] 实施方式13。实施方式12的结晶形式,其中所述结晶形式的特征在于具有四个或多个(例如4、5、6、7、8、9、10或所有)以下峰的XRPD图:2θ角为8.3、14.5、14.8、15.6、16.7、17.0、18.2、19.6、20.2、22.2、22.6和25.1度±0.2°。

[0095] 实施方式14。实施方式12的结晶形式,其中所述结晶形式的特征在于具有八个或多个(例如8、9、10或所有)以下峰的XRPD图:2θ角为8.3、14.5、14.8、15.6、16.7、17.0、18.2、19.6、20.2、22.2、22.6和25.1度±0.2°。

[0096] 实施方式15。实施方式12的结晶形式,其中所述结晶形式的特征在于XRPD图与图3A所示的基本相同。

[0097] 实施方式16。实施方案12-15中任一项的结晶形式,其中所述结晶形式的特征在于:(1) 差示扫描量热法(DSC)图具有峰温度为约299.9℃的吸热峰;(2) 与图3B所示基本相同的差示扫描量热法(DSC)图;或其组合。

[0098] 实施方式17。实施方式1的结晶形式,其为化合物1-Ca的晶型IV,其中所述结晶形式的特征在于具有一个或多个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或所有)以下峰的XRPD图:2θ角为4.4、6.5、9.1、12.3、13.0、13.4、13.7、14.5、16.0、16.8、18.2、19.8、21.0和21.6度±0.2°。

[0099] 实施方式18。实施方式17的结晶形式,其中所述结晶形式的特征在于具有四个或多个(例如4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或所有)以下峰的XRPD图:2θ角为4.4、6.5、9.1、12.3、13.0、13.4、13.7、14.5、16.0、16.8、18.2、19.8、21.0和21.6度±0.2°。

[0100] 实施方式19。实施方式17的结晶形式,其中所述结晶形式的特征在于具有八个或多个(例如8、9、10、11、12、13或所有)以下峰的XRPD图:2θ角为4.4、6.5、9.1、12.3、13.0、13.4、13.7、14.5、16.0、16.8、18.2、19.8、21.0和21.6度±0.2°。

[0101] 实施方式20。实施方式17的结晶形式,其中所述结晶形式的特征在于XRPD图与图4A所示的基本相同。

[0102] 实施方式21。实施方式17-20中任一项的结晶形式,其中所述结晶形式的特征在于:(1) 差示扫描量热法(DSC)图具有峰温度为约145.1℃的吸热峰;(2) 与图4B所示基本相同的差示扫描量热法(DSC)图;或其组合。

[0103] 实施方式22。一种基本上纯的化合物,其选自(1)一种基本上纯的化合物1,其包含实施方式2-6中任一项的结晶形式;(2)一种基本上纯的化合物1-Na,其包含实施方式7-11中任一项的结晶形式;(3)一种基本上纯的化合物1-K,其包含实施方式12-16中任一项的结晶形式;以及(4)一种基本上纯的化合物1,其包含实施方式17-21中任一项的结晶形式。

[0104] 实施方式23。一种药物组合物,其包含实施方式1-21的结晶形式或实施方式22的基本上纯的化合物中的任一种或多种,以及任选地药学上可接受的赋形剂或载体。

[0105] 实施方式24。实施方式23的药物组合物,其包含根据实施方式2-6中任一化合物的晶型I,并且基本上不包含(例如,通过XRPD检测不到)化合物1或其药学上可接受的盐的其它固体形式。

[0106] 实施方式25。实施方式23的药物组合物,其包含实施方式7-11中任一化合物的晶型II,并且基本上不包含(例如,通过XRPD检测不到)化合物1-Na的其它固体形式。

[0107] 实施方式26。实施方式25的药物组合物,其基本上不包含化合物1,其非钠盐或其组合。

[0108] 实施方式27。实施方式23的药物组合物,其包含根据实施方式12-16中任一化合物的晶型III,并且基本上不包含(例如,通过XRPD检测不到)化合物1-K的其它固体形式。

[0109] 实施方式28。实施方式27的药物组合物,其基本上不含化合物1,其非钾盐或其组合。

[0110] 实施方式29。实施方式23的药物组合物,其包含实施方式17-21中任一化合物的晶型IV,并且基本上不包含(例如,通过XRPD检测不到)化合物1-Ca的其它固体形式。

[0111] 实施方式30。实施方式29的药物组合物,其基本上不包含化合物1,其非钙盐或其组合。

[0112] 实施方式31。实施方式23-30中任一药物的组合物,其不是肠溶衣的。

[0113] 实施方式32。实施方式23-30中任一药物的组合物,其是肠溶衣的。

[0114] 实施方式33。实施方式23-32中任一药物的组合物,其为片剂或胶囊剂形式。

[0115] 实施方式34。实施方式23-33中任一药物的组合物,其中所述药物组合物的活性成分主要由化合物1,化合物1-Na,化合物1-K或化合物1-Ca组成。

[0116] 实施方式35。一种用于治疗一种或多种选自痛风,痛风性关节炎,复发性痛风发作,高尿酸血症,关节发炎,关节炎,尿路结石病,肾脏疾病,肾结石,肾衰竭,高血压,心血管疾病,冠心病,自毁容貌综合症,凯利-西格米勒综合症,铅毒症,甲状旁腺功能亢进症,牛皮癣和结节病的疾病或病症的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的实施方式1-21中任一晶体的形式或实施方式22的基本上纯的化合物或实施方式23-34中任一药物的组合物。

[0117] 实施方式36。一种治疗高尿酸血症的方法,包括向有需要的受试者施用治疗有效量的实施方式1-21中任一晶体的形式或实施方式22的基本上纯的化合物或实施方式23-34中任一药物的组合物。

[0118] 实施方式37。一种治疗痛风的方法,包括向有需要的受试者施用治疗有效量的实施方式1-21中任一晶体的形式或实施方式22的基本上纯的化合物或实施方式23-34中任一药物的组合物。

[0119] 实施方式38。实施方式37的方法,其进一步包括向所述受试者施用有效治疗痛风的第二试剂。

[0120] 实施方式39。实施方式38的方法,其中第二试剂为黄嘌呤氧化酶抑制剂,黄嘌呤脱氢酶抑制剂,黄嘌呤氧化还原酶抑制剂或其组合。

[0121] 实施方式40。实施方式38的方法,其中第二试剂为别嘌呤醇,非布索坦或其组合。

[0122] 实施方式41。一种降低血液中尿酸水平的方法,包括向有需要的受试者施用有效

量的实施方式1-21中任一项的晶体形式或实施方式22的基本上纯的化合物或实施方式23-34中任一项的药物组合物。

[0123] 实施方式42。一种促进尿酸排泄的方法,包括向有需要的受试者施用有效量的实施方式1-21中任一项的晶体形式或实施方式22的基本上纯的化合物或实施方式23-34中任一项的药物组合物。

[0124] 实施方式43。实施方式35-42中任一项的方法,其中将所述晶体形式或药物组合物口服给予所述受试者。

[0125] 实施例

[0126] 实施例1。通用方法

[0127] 材料:起始材料,试剂,溶剂等通常可通过商业渠道获得。

[0128] 粉末X射线衍射(XRPD):使用X射线衍射仪(Bruker D8 advance)检查固体样品。系统配备了LynxEye检测器。X射线波长是1.5406 Å。样品的扫描角度为3到40度 $2\theta$ 角,步长为0.02度 $2\theta$ 角。管电压和电流分别为40KV和40mA。将样品从样品容器转移到零背景XRPD固定器上,并轻接地。

[0129] TGA分析:TGA分析是在TA Instruments TGA Q500上进行的。将样品放置在脱焦的铂金或铝盘中,自动称重,然后插入TGA炉中。将样品以10°C/min的速率加热至最终温度。吹扫气体为氮气,平衡速度为40mL/min,样品检测时为60mL/min。

[0130] DSC分析:DSC分析在TA Instruments Q200上进行。校准标准是铟。将重量样品放入TA DSC盘中,并精确记录重量。盘边卷曲压缩后用于分析,并将样品在氮气(50mL/min)下以10°C/min的速率加热至最终温度。

[0131] 动态吸湿率:使用IGA sorp(英国沃灵顿的Hiden Isochema公司)研究了动态水分吸附和解吸。将约3-5mg的制备好的样品放入样品篮中,并悬挂在IGA Sorp的测量室中。对于等温线测试,通过水浴将反应室温度保持在恒定的 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 。在步进模式下,以10至90%相对湿度范围测试样品。相对湿度以10%的增量进行分析。每个相对湿度的持续时间设置为至少30分钟到最大120分钟,以便样品可以与腔室环境达到平衡。每3分钟收集数据。

[0132] HPLC分析:以下示出了代表性的HPLC方法,该方法可用于例如分析本文化合物的纯度。

[0133] 仪器:Agilent 1260系列

[0134] 流速:1.2mL/min

[0135] 流动相:A:0.1%TFA/水

[0136] B:0.1%TFA/甲醇

[0137] 进样量:2 $\mu\text{L}$

[0138] 色谱柱:Agilent Eclipse plus C18,3.5 $\mu\text{m}$ ,4.6\*100mm

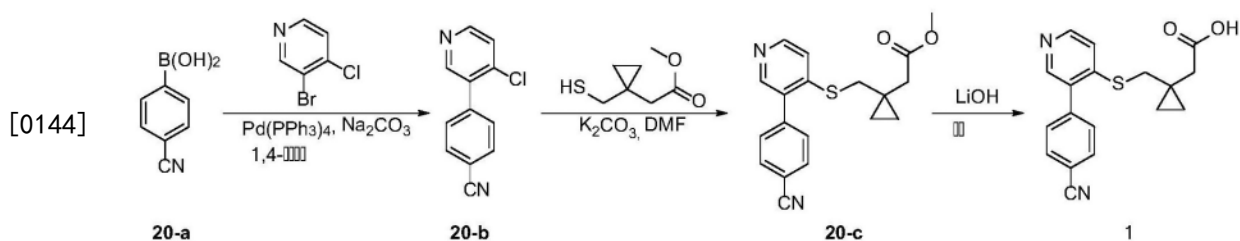
[0139] 柱温:40°C

[0140] 检测:255nm

[0141] 运行时间:8分钟(下一次进样延迟2分钟)

[0142] 梯度(T/B%):0.0/30、6.0/70和8.0/90

[0143] 实施例2.2-(1-(3-(4-氰基苯基)吡啶-4-巯甲基)环丙基)乙酸的制备



[0145] 步骤1:4-(4-氯吡啶-3-基)苯腈(20-b)的合成

[0146] 在氮气保护下,将1,4-二氧六环(10v),3-溴-4-氯吡啶(1400.0g,1.0eq),4-氰基苯基硼酸(1.02eq),碳酸钠(2M aq,2.0eq)和醋酸钾(1.0eq)加入反应器中。用氮气惰性化反应器,然后添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.02wt)。将所得混合物在90±5℃下加热24小时,直到3-溴-4-氯吡啶的含量为≤5.0%。将反应混合物冷却至20±5℃,过滤并用1,4-二氧六环(2v)洗涤滤饼。合并的滤液减压浓缩至10v,然后加入水(20v),析出白色固体。过滤,滤饼用水(2v)洗涤。将滤饼溶解在二氯甲烷(5v)中,分层,除去水相。加入巯基硅胶(0.15wt),过滤并用二氯甲烷(2v)洗涤。合并滤液,再次加入巯基硅胶(0.15wt),过滤并用二氯甲烷(2v)洗涤。将所得滤液合并后浓缩至2-3v,加入纯净水(8v)。搅拌至少30分钟后过滤,用水(2v)洗涤滤饼。滤饼在50±5℃的真空烘箱中干燥,得到的白色固体(纯度:90.4%),直接用于下一步反应。

[0147] 步骤2:2-(1-(3-(4-氰基苯基)吡啶-4-巯甲基)环丙基)乙酸甲酯(20-c)的合成

[0148] 在氮气保护下,将DMF(6v)加入反应器中,然后将化合物20-b(1313.6g,1.0eq),1-甲巯基环丙基乙酸甲酯(1.05eq)和碳酸钾加入(1.2eq)。将得到的混合物在80±5℃下加热3小时,直到化合物20-b的含量为≤1.0%。将反应混合物冷却至20±5℃,过滤并用乙酸乙酯(2v)洗涤滤饼。向合并的滤液加入水(10v),并用乙酸乙酯(5v)萃取。合并有机相,用饱和碳酸氢钠溶液和食盐水洗涤。将得到的有机相减压浓缩至2-3v,并加入正庚烷(10v)。过滤,并用正庚烷(2v)洗涤滤饼。将滤饼溶解在乙酸乙酯(10v)中,50±5℃(水温)下减压浓缩至2-3v。加入正庚烷(10v),40±5℃下搅拌1小时后过滤,滤饼用正庚烷(2v)洗涤。将滤饼溶解在甲基叔丁基醚(10v)中,加热至50±5℃,加入巯基硅胶(0.20wt),50±5℃下搅拌至少5小时,过滤,滤饼用甲基叔丁基醚(2v)洗涤。合并滤液,再次加入巯基硅胶(0.20wt),50±5℃下搅拌至少5小时,过滤,滤饼用甲基叔丁基醚(2v)洗涤。合并的滤液减压浓缩至2-3v,加入正庚烷(10v),过滤。滤饼在真空烘箱中50±5℃干燥,得到白色固体即为化合物20-c(纯度:95.2%)。

[0149] 2-(1-(3-(4-氰基苯基)吡啶-4-巯甲基)环丙基)乙酸(1)的合成

[0150] 在氮气保护下,将化合物20-c(1533.0g,1.0eq)溶于四氢呋喃(10v)中,加入2M的氢氧化锂水溶液(1.1eq)。将得到的混合物在25±3℃下搅拌2小时,直到化合物20-c的含量为≤1.0%。将反应混合物用水(10v)淬灭后,将其用甲基叔丁基醚萃取。将水相冷却至0±5℃,并在0±5℃下缓慢加入20%的醋酸水溶液至pH 5.0-6.0。过滤,滤饼用水(5v)洗涤并干燥,得到类白色固体,即为化合物1(纯度:99.6%),经XRPD鉴定为晶型I。HNMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,ppm):δ12.17(bs,1H),8.43(d,J=5.4Hz,1H),8.27(s,1H),7.97(d,J=8.4Hz,2H),7.65(d,J=8.4Hz,2H),7.42(d,J=5.4Hz,1H),3.18(s,2H),2.25(s,2H),0.49-0.59(m,4H)。

[0151] 表1.化合物1的晶型I的XRPD衍射角

[0152]

角度	强度	角度	强度	角度	强度
2- $\theta$ /°	%	2- $\theta$ /°	%	2- $\theta$ /°	%
6.964	40.1	23.719	3.4	32.705	2.5
10.158	11.5	24.041	0.9	33.112	0.9
10.582	5.4	24.894	7.5	33.599	0.9
12.608	0.8	25.709	4.8	34.002	0.7
13.966	100	25.933	11.1	35.006	0.7
14.641	1.6	26.337	1.1	35.582	1.6
15.677	2	26.715	3.8	36.421	1.1
18.386	2.5	27.094	2.6	36.661	1.2
19.3	1.5	28.074	2.6	36.949	1.1
19.602	6.8	28.832	1	37.572	1.7
19.86	5	29.597	5.7	37.894	0.7
20.405	31.4	30.042	5.7	38.719	1.6
21.028	2.4	30.317	1.6	39.686	1.6
21.26	1.6	30.814	3.5		
21.549	1.6	31.245	1.3		
21.859	8	31.737	1.2		
22.941	3.6	32.116	1.1		
23.426	16.1	32.371	1.3		

[0153] 实施例3.2- (1- (3- (4-氰基苯基) 吡啶-4-巯甲基) 环丙基) 乙酸钠的制备

[0154] 将2- (1- (3- (4-氰基苯基) 吡啶-4-巯甲基) 环丙基) 乙酸 (2.003g) 加入到玻璃烧瓶中。然后加入四氢呋喃 (80mL) 以形成澄清溶液。然后将氢氧化钠 (264.2mg) 加入烧瓶中, 搅拌4小时直至出现沉淀。过滤, 固体用四氢呋喃洗涤并真空干燥。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm):  $\delta$ 8.40 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.63 (d, J=5.6Hz, 1H), 3.34 (s, 2H), 1.89 (s, 2H), 0.34-0.42 (m, 4H)。

[0155] 分析得到的固体。图2A给出了代表性的XRPD光谱, 图2B给出了代表性的DSC光谱。测得钠盐是无水化合物, 起始熔点为约297.2°C。

[0156] 表2. 化合物1-Na的晶型II的XRPD衍射角

[0157]

角度	强度	角度	强度	角度	强度
2- $\theta$ /°	%	2- $\theta$ /°	%	2- $\theta$ /°	%
4.03	12	23.089	34.6	31.957	11.9
5.521	7.6	23.912	4.8	32.629	5.6
8.421	9	25.247	27.2	33.003	6.2
8.803	20.2	25.88	52.1	33.25	5.9
14.275	7.9	26.354	30.8	33.862	12.8
15.241	65.6	26.75	10.3	34.731	26.4
16.235	69.8	27.139	17.1	35.551	6.3
16.796	6.9	27.866	6.8	36.018	5.4

17.196	43.2	28.466	7	36.687	7.7
17.592	17.2	28.805	21.5	37.241	5.9
18.576	27	29.248	17.1	37.552	6.1
20.197	100	29.803	17.4	38.267	10.5
20.895	32.3	30.363	10.7	38.905	3.9
21.666	30.9	31.156	5.4	39.214	5.3
22.227	67.1	31.669	11.8	39.616	5.3

[0158] 实施例4.2- (1- (3- (4-氰基苯基)吡啶-4-巯甲基)环丙基)乙酸钾的制备

[0159] 将2- (1- (3- (4-氰基苯基)吡啶-4-巯甲基)环丙基)乙酸 (50.04mg) 添加到小瓶中, 加入四氢呋喃 (2mL), 超声, 形成澄清溶液。然后加入氢氧化钾的甲醇溶液 (0.1mol/L, 1.54mL), 搅拌2小时。蒸干溶剂, 加入1.0mL乙酸乙酯。搅拌30分钟, 出现沉淀。过滤, 固体真空干燥, 得到钾盐1-K。HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):  $\delta$ 8.39 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.63 (d, J=5.6Hz, 1H), 3.32 (s, 2H), 1.89 (s, 2H), 0.32-0.41 (m, 4H)。

[0160] 分析得到的固体。图3A给出了代表性的XRPD光谱, 图3B给出了代表性的DSC光谱。确定钾盐是无水化合物, 起始熔点为约293.40°C。

[0161] 表3. 化合物1-K的晶型III的XRPD衍射角

角度	强度	角度	强度	角度	强度
2- $\theta$ /°	%	2- $\theta$ /°	%	2- $\theta$ /°	%
4.038	48.1	21.473	15	30.984	12
8.332	43.8	22.199	62.8	31.487	7.1
13.758	9	22.556	33.2	32.203	11.3
14.522	15.8	25.138	100	33.167	8.2
14.774	29.7	25.515	23	33.722	27.8
15.625	24	25.919	20	34.252	9.5
16.681	19.7	26.28	11.3	34.818	8.9
16.973	26.6	27.732	16.3	35.716	7.1
18.151	20.3	28.41	12.9	36.318	8.3
19.614	55	28.899	13.6	37.05	9.4
20.224	21.1	29.321	19.4	38.915	9.5
21.265	15.5	30.364	21.8	39.543	12.7

[0164] 实施例5.2- (1- (3- (4-氰基苯基)吡啶-4-巯甲基)环丙基)乙酸钙的制备

[0165] 将2- (1- (3- (4-氰基苯基)吡啶-4-巯甲基)环丙基)乙酸钾 (79.92mg) 添加到小瓶中, 然后加入氯化钙溶液 (12.27mg/1.0mL水)。搅拌2.5小时, 出现白色沉淀。过滤, 固体用水洗涤并在真空下干燥, 得到钙盐1-Ca。HNMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):  $\delta$ 8.42 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.55 (d, J=5.4Hz, 1H), 3.32 (s, 2H), 1.99 (s, 2H), 0.38-0.49 (m, 4H)。

[0166] 分析得到的固体。图4A给出了代表性的XRPD光谱,图4B给出了代表性的DSC光谱。钙盐的结晶形式确定为水合物。DSC显示吸热峰,起始温度约为131.98°C,这可能是由于失水造成的。

[0167] 或者,可以通过使用甲醇钙来制备钙盐。

[0168] 表4。化合物1-Ca的晶型IV的XRPD衍射角

角度	强度	角度	强度	角度	强度
2- $\theta$ /°	%	2- $\theta$ /°	%	2- $\theta$ /°	%
3.256	67.1	15.175	14	21.558	28.7
4.44	100	15.962	15.2	22.63	9.2
6.449	93.3	16.265	14	23.396	8
9.094	21.2	16.795	17.2	24.294	8.1
12.256	25.9	18.193	21.4	26.343	14.2
12.927	15.5	19.564	12.1	27.29	15.4
13.385	23	19.776	16.2	28.344	11.1
13.745	15.4	20.161	18.5	31.027	7.7
14.487	19.3	20.974	29.5	36.86	6.5

[0170] 实施例6.2- (1- (3- (4-氰基苯基)吡啶-4-巯甲基)环丙基)乙酸及其盐的性质

[0171] 1-Na, 1-K, 1-Ca和化合物1(游离酸)的溶解度测试

[0172] 称量5mg样品固体(1-Ca盐或化合物1)到8mL玻璃小瓶中,然后加入1mL pH 6.8缓冲溶液或水。将0.3-0.5mL悬浮液在25°C和200rpm下离心,离心时间分别0.5小时和2小时。在每个时间点,将悬浮液过滤以除去固体,并通过HPLC分析滤液。

[0173] 1-Na和1-K盐的溶解度非常高,因此通过肉眼观察确定溶解度。称量约5mg样品固体(1-Na或1-K盐)到2mL小瓶中,然后每次添加5 $\mu$ L pH 6.8缓冲溶液或水直至固体溶解。

[0174] 在pH 6.8缓冲液和水中研究了三种盐和化合物1的溶解度,数据总结于表5中。

[0175] 表5。盐和游离酸的溶解度(mg/mL)

介质	1-Na 盐	1-K 盐	1-Ca 盐		化合物 1	
	0.5 h	0.5 h	0.5 h	2 h	0.5 h	2 h
pH 6.8 缓冲液	> 400 mg/mL	> 400 mg/mL	0.264	0.279	0.083	0.084
水	> 400 mg/mL	> 400 mg/mL	1.657	1.625	0.019	0.034

[0177] 溶解度结果表明,三种盐相对于游离酸在水和pH 6.8缓冲液中的溶解度均得到改善。在这三种盐中,1-Na和1-K盐(>400mg/mL)的溶解度显著高于1-Ca盐。

[0178] 1-Na, 1-K和1-Ca盐的固体稳定性测试

[0179] 称量20mg的盐(1-Na或1-K或1-Ca盐)到20mL的玻璃小瓶中,并置于加速条件下(40°C/75%RH)。在1周和2周的时间点,将5mg的固体称重到10mL的容量瓶中,并加入稀释剂(甲醇:水=1:1)溶解,并用稀释剂稀释至刻度。分别在0、1和2周进行HPLC和XRPD分析。

[0180] 所有三种盐均在40°C/RH75%的条件下稳定2周。HPLC分析显示峰面积没有变化。

[0181] 在固态稳定性测试中,所有三种盐在40°C/RH75%下在物理和化学上稳定2周。

[0182] 溶解度结果表明,这些盐相对于游离酸在水和pH 6.8缓冲液中的溶解度均得到改

善。在这三种盐中,1-Na和1-K盐(>400mg/mL)的溶解度远高于1-Ca盐。另外,在80%RH下,1-Na盐吸收8.28%的水,1-K盐吸收50.63%的水。因此,至少就吸湿性而言,钠盐比钾盐具有优势。

[0183] 应当理解,“具体实施例”部分而不是“摘要”和“发明的简要说明”部分旨在用于解释权利要求。发明的简要说明部分和摘要部分可以阐述发明人所设想的本发明的一个或多个但不是全部示例性实施例,因此,无意于以任何方式限制本发明和所附权利要求。

[0184] 上面已经借助于示出特定功能及其关系的实现的功能构造块描述了本发明。为了描述的方便,在本文中已经任意定义了这些功能构造块的边界。只要适当执行指定的功能及其关系,就可以定义其它边界。

[0185] 特定实施例的前述描述将如此充分地揭示本发明的一般性质,以至于其他人可以通过应用本领域技术人员知识而容易地修改和/或适应诸如这些特定实施例的各种应用,无需过度实验,也不会背离本发明的一般概念。因此,基于本文给出的教导和指导,这样的修改和修改旨在在所公开的实施例的等同形式的含义和范围内。应当理解,本文中的措词或术语是出于描述而非限制的目的,使得本说明书的术语或措辞将由技术人员根据教导和指导来解释。

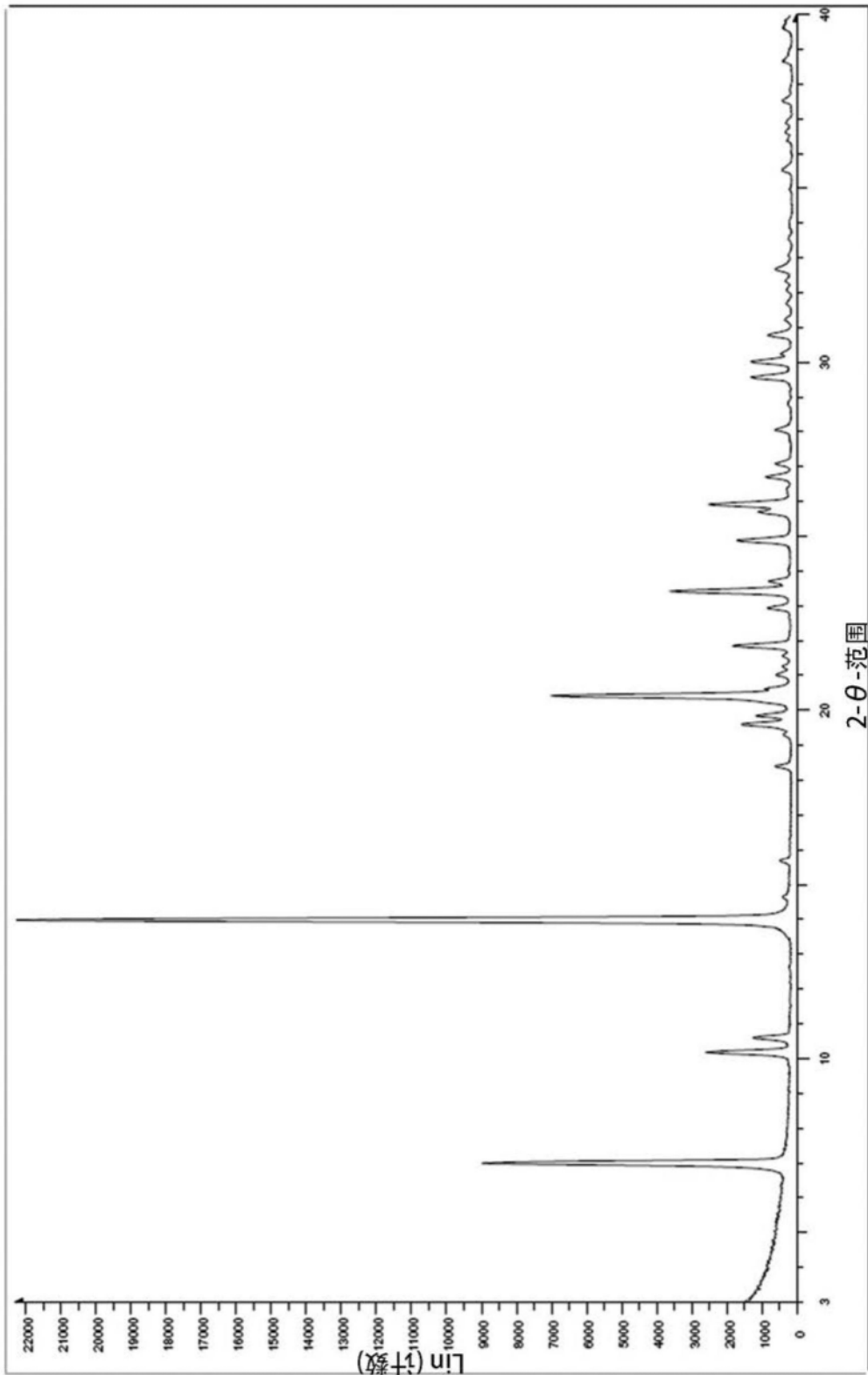


图1A

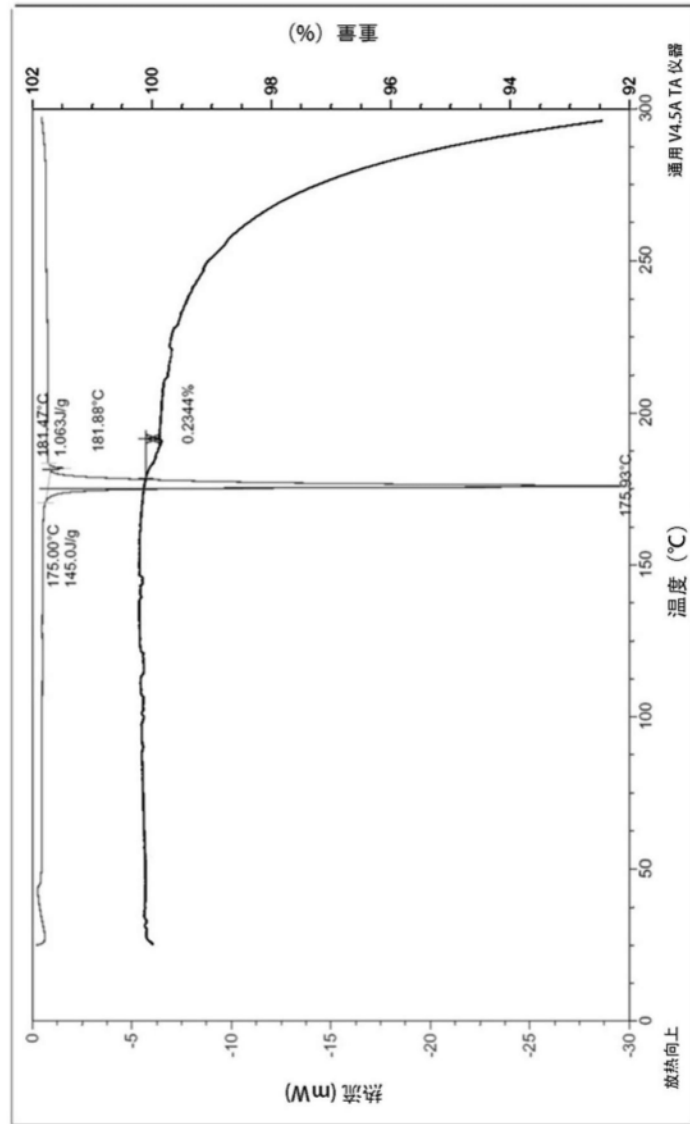


图1B

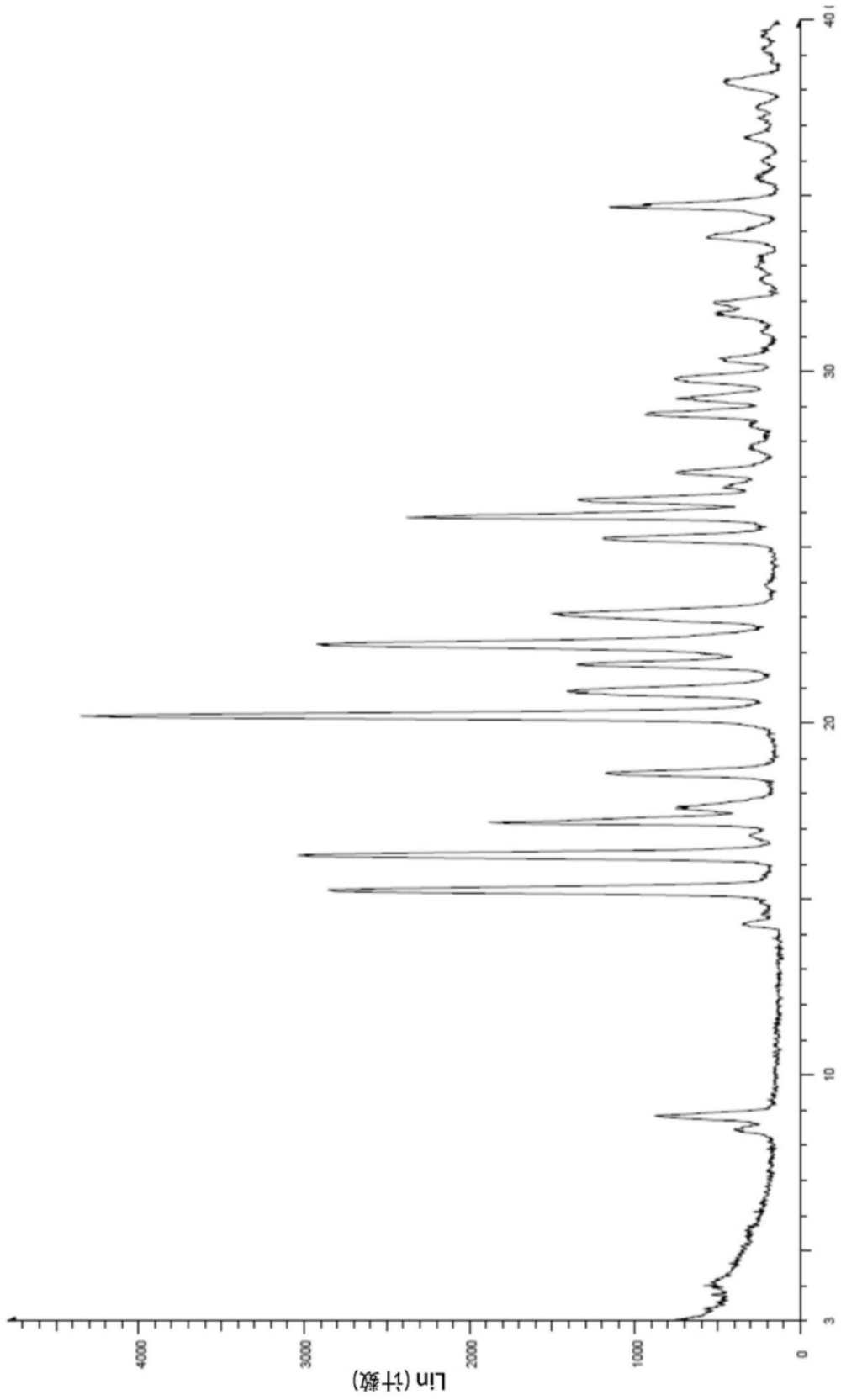


图2A

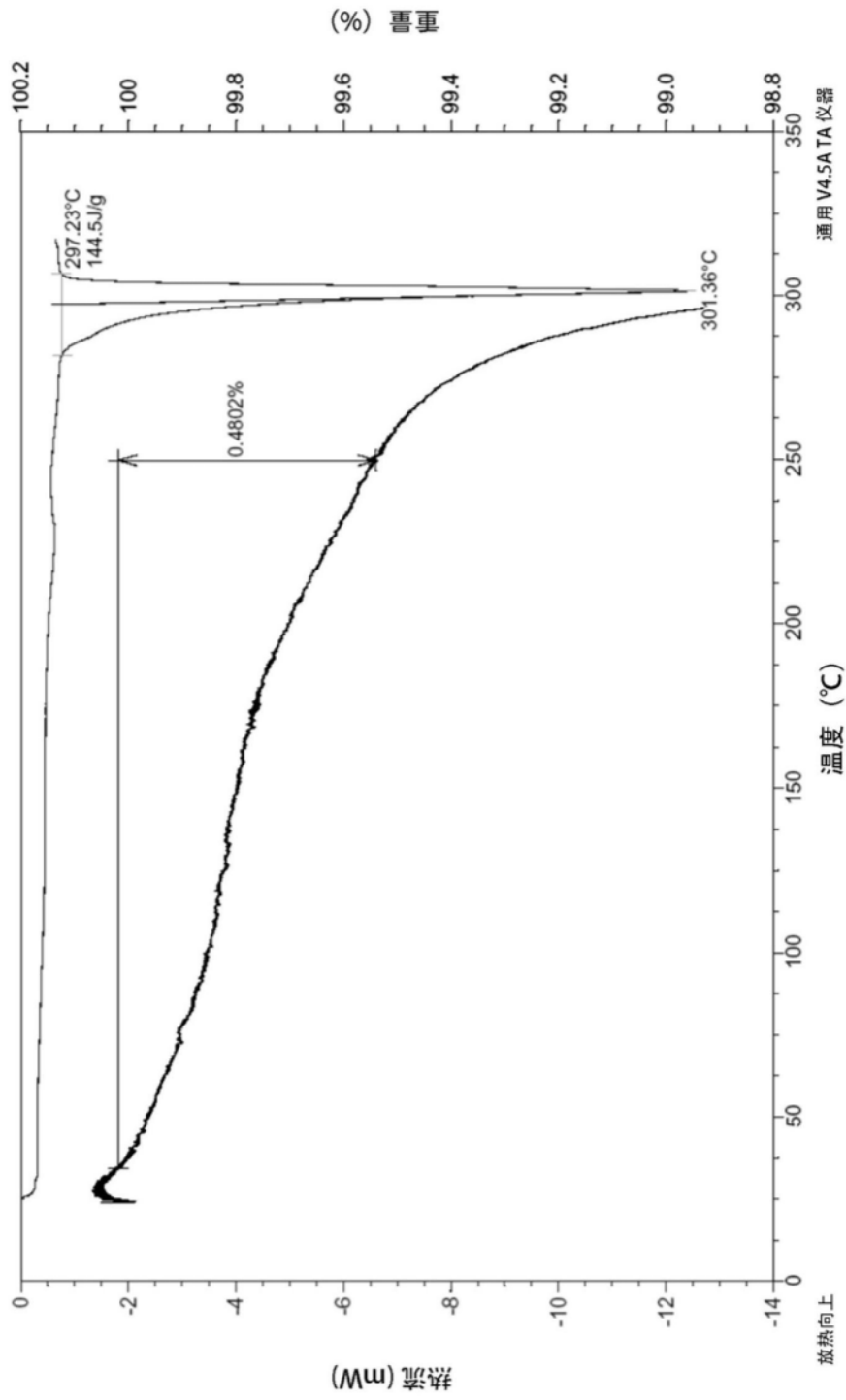


图2B

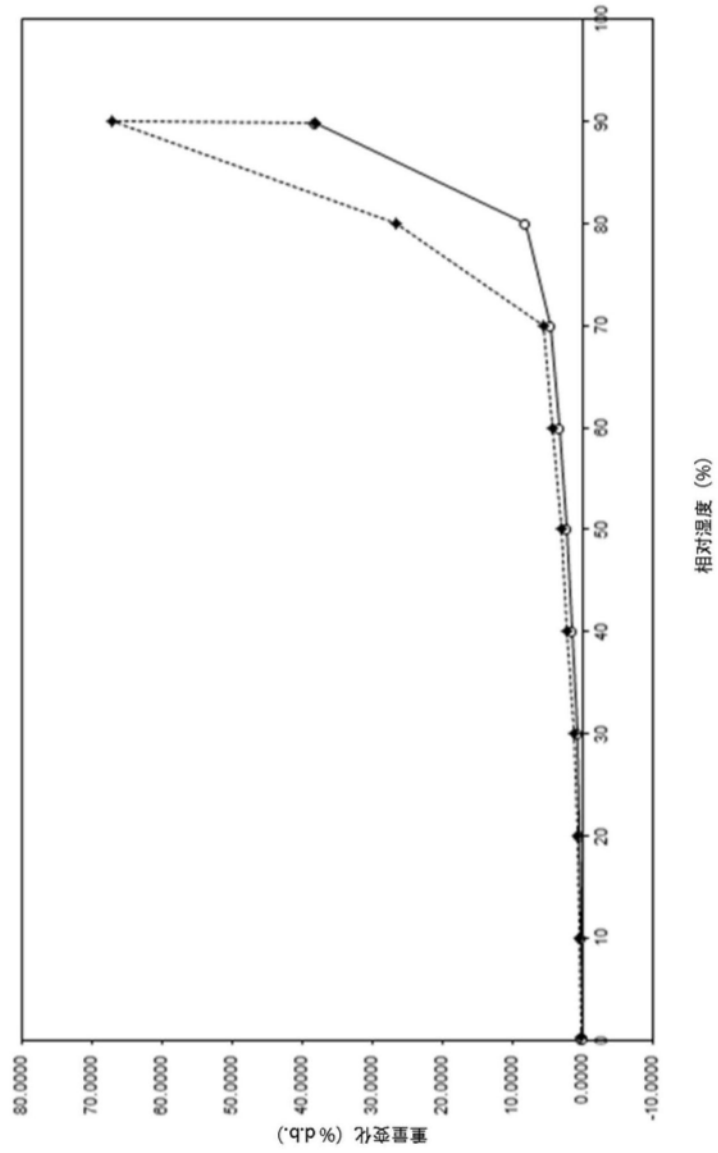


图2C

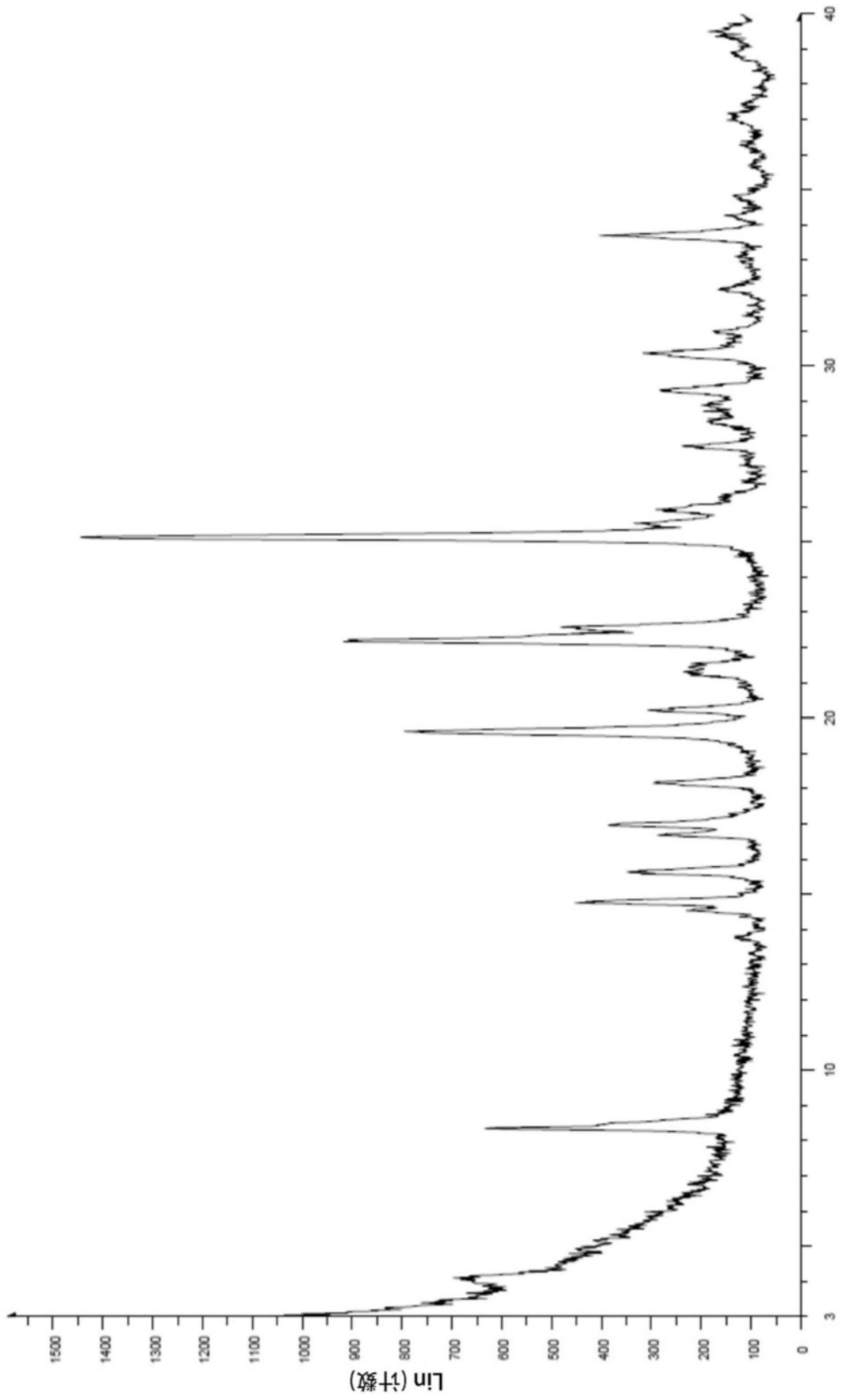


图3A

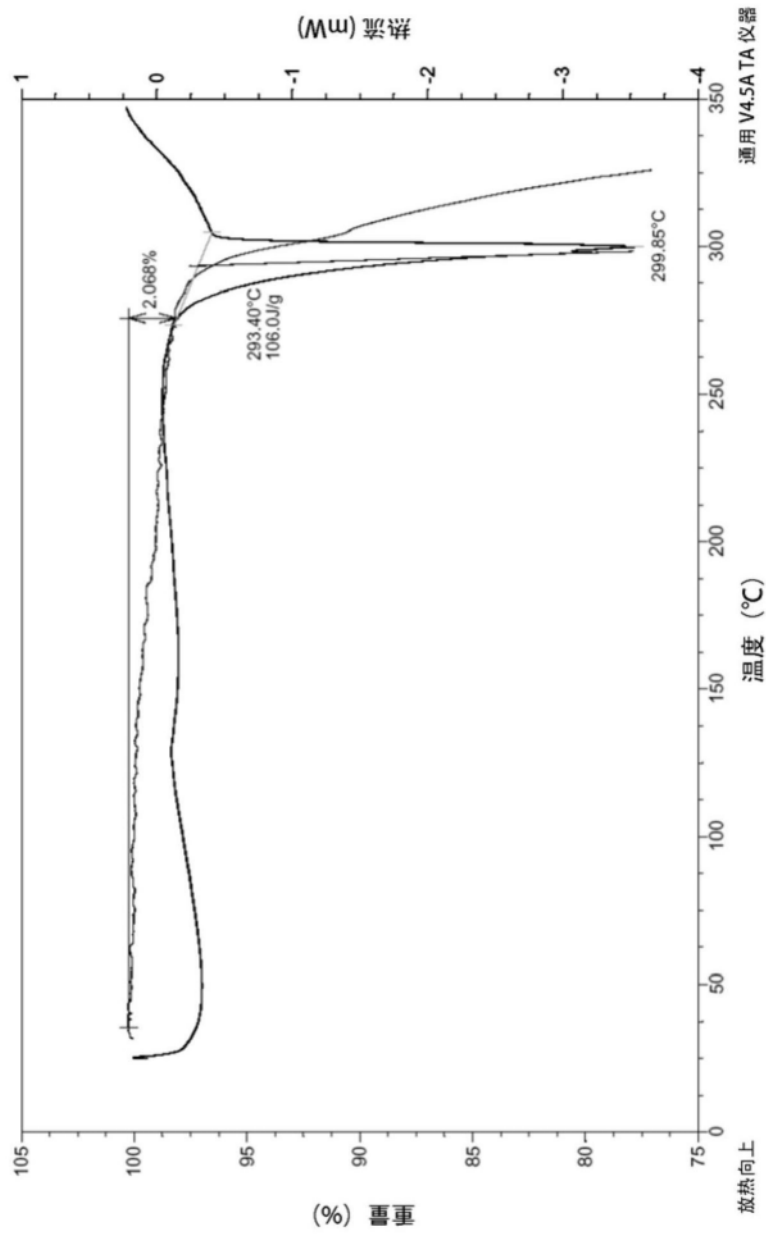


图3B

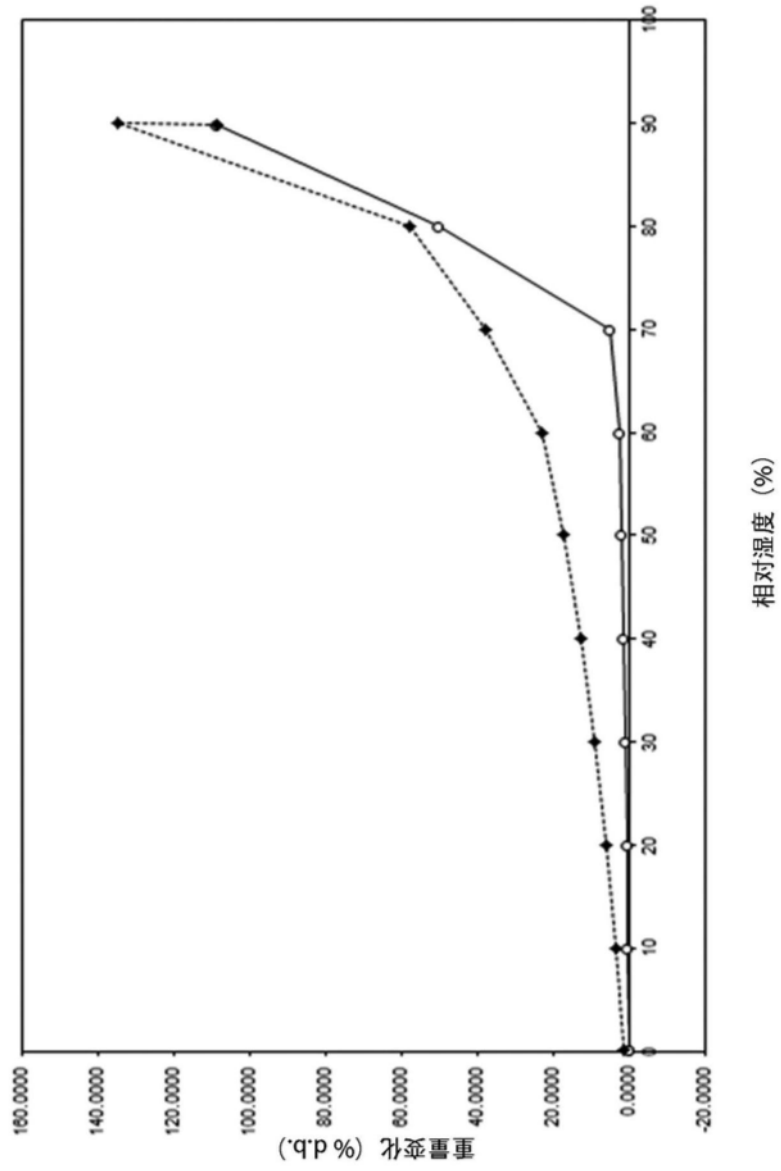


图3C

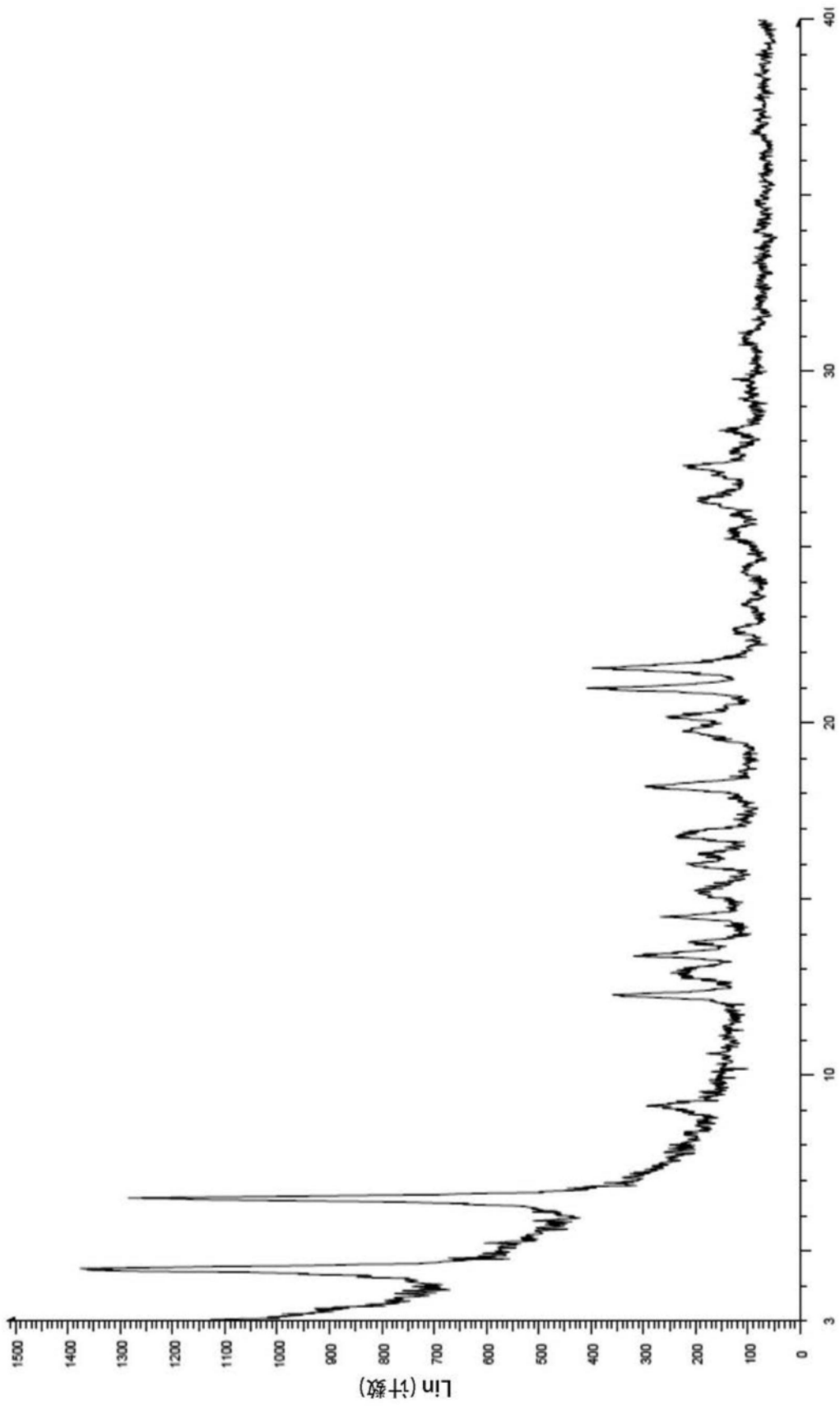


图4A

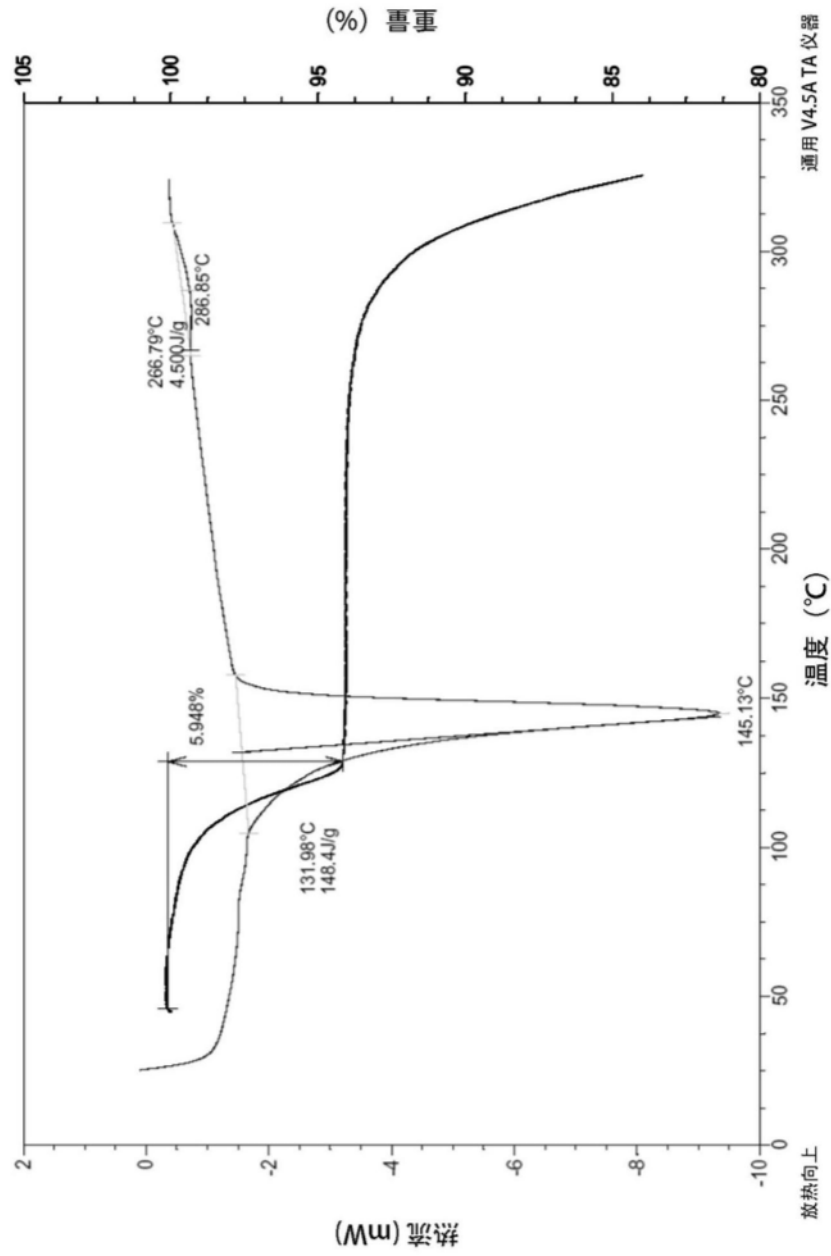


图4B

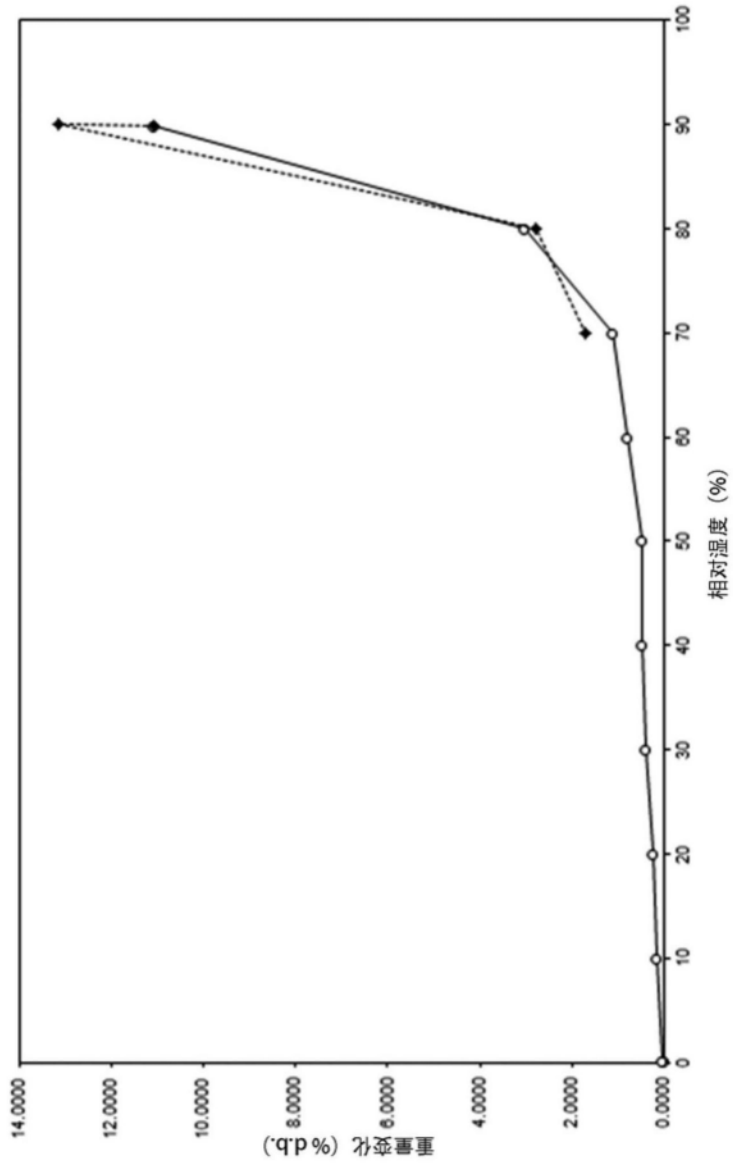


图4C