(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 114641288 A
(43)申请公布日 2022.06.17

(21)申请号 202080077440.0
(22)申请日 2020.11.06
(30)优先权数据
62/932,644 2019.11.08 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.05.06
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/059280 2020.11.06
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/092286 EN 2021.05.14
(71)申请人 凯莫森特里克斯股份有限公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 邱国 梁强发 R·辛格 曾一斌 张朋烈 M·R·乐乐缇 R·M·路易
(74)专利代理机构 上海一平知识产权代理有限公司 31266
专利代理师 徐迅 崔佳佳
(51)Int.Cl.
A61K 31/445(2006.01)
C07D 401/06(2006.01)
C07D 401/12(2006.01)
C07D 401/14(2006.01)

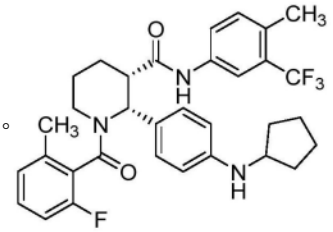
权利要求书3页 说明书19页 附图16页

(54)发明名称

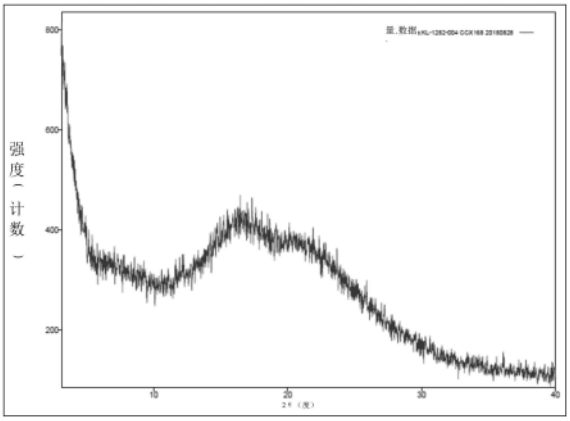
补体成分C5a受体的无定形形式

(57)摘要

本文提供的是具有化合物1式的补体成分5a受体的无定形形式。本文还提供了使用本文所述化合物1的无定形形式的药物组合物和治疗方法。

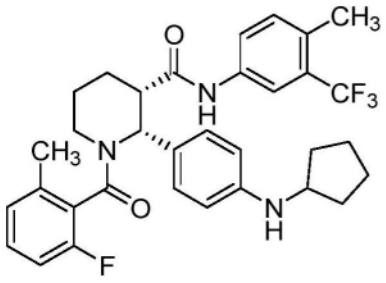


(1)



CN 114641288 A

1.一种化合物1的无定形形式,其特征在于,X射线粉末衍射图没有明显的峰,基本上不含化合物1的其他形式。



(化合物1)

2.如权利要求1所述的化合物1的无定形形式,其特征在于,X射线粉末衍射图基本上与图2一致。

3.如权利要求1或2所述的化合物1的无定形形式,其特征还在于,通过差示扫描量热法测定,其玻璃化转变温度为约108℃的。

4.如权利要求1或2所述的化合物1的无定形形式,其特征还在于,差示扫描量热法(DSC)热分析图基本上与图4一致。

5.如权利要求1至4中任一项所述的化合物1的无定形形式,其特征还在于,通过热重分析(TGA)测量,加热至约235℃时,重量损失约0.015%。

6.如权利要求1至4中任一项所述的化合物1的无定形形式,其特征还在于,热重分析(TGA)热分析图基本上与图5一致。

7.如权利要求1至6中任一项所述的化合物1的无定形形式,其特征还在于,在25℃下经历从约0%相对湿度(RH)至约95%相对湿度的动态蒸气吸附(DVS)循环后,重量增加约0.44%。

8.如权利要求1至6中任一项所述的化合物1的无定形形式,其特征还在于,在25℃下经历从约0%相对湿度(RH)至约65%相对湿度的动态蒸气吸附(DVS)循环后,重量增加约0.31%。

9.如权利要求1至6中任一项所述的化合物1的无定形形式,其特征还在于,动态蒸气吸附(DVS)图在吸附和解吸之间没有表现出任何滞后。

10.如权利要求1至6中任一项所述的化合物1的无定形形式,其特征还在于,动态蒸气吸附(DVS)图基本上与图6一致。

11.如权利要求1至10中任一项所述的化合物1的无定形形式,其特征还在于,具有主要为球形颗粒的扫描电子显微镜(SEM)图像。

12.如权利要求11所述的化合物1的无定形形式,其特征在于,通过SEM确定,球形颗粒大小为约2μm至50μm。

13.如权利要求1至10中任一项所述的化合物1的无定形形式,其特征还在于,扫描电子显微镜(SEM)图像基本上与图8A、图8B、图8C或图8D一致。

14.如权利要求1至13中任一项所述的化合物1的无定形形式,其特征还在于,偏振光显微镜(PLM)轮廓缺少双折射。

15.如权利要求1至13中任一项所述的化合物1的无定形形式,其特征还在于,偏振光显微镜(PLM)轮廓基本上如图9A、图9B或图9C中所示。

16.一种制备化合物1的无定形形式的方法,该方法包括

a)将化合物1溶解在极性非质子溶剂中以形成溶液;

b)将溶液喷雾干燥以形成化合物1的无定形形式。

17.如权利要求16所述的方法,其特征在于,所述极性非质子溶剂选自下组:四氢呋喃(THF)、丙酮、二氯甲烷(DCM)及其混合物。

18.如权利要求16所述的方法,其特征在于,所述极性非质子溶剂是THF。

19.如权利要求16所述的方法,其特征在于,所述极性非质子溶剂是丙酮。

20.如权利要求16所述的方法,其特征在于,所述极性非质子溶剂是DCM。

21.一种制备化合物1的无定形形式的方法,该方法包括

a)将化合物1溶解在极性非质子溶剂中以形成溶液,其中化合物1在溶液中的浓度不超过0.3g/mL;

b)任选地过滤溶液以形成滤液;和

c)从溶液或滤液中除去溶剂以形成化合物1的无定形形式。

22.一种药物组合物,其包含根据权利要求1至15中任一项所述的化合物1的无定形形式,和至少一种药学上可接受的赋形剂。

23.一种水性混悬剂,包含根据权利要求1至15中任一项所述的化合物1的无定形形式,和至少一种赋形剂。

24.如权利要求23所述的水性混悬剂,其特征在于,所述至少一种赋形剂是至少一种助悬剂和/或至少一种润湿剂。

25.如权利要求23或24所述的水性混悬剂,其特征在于,所述水性混悬剂还包含甜味剂。

26.一种包含化合物1和至少一种润湿剂或溶剂的可注射或可输注溶液,其中所述可注射或可输注溶液是使用根据权利要求1至15中任一项的化合物1的无定形形式制备的。

27.如权利要求26所述的可注射或可输注溶液,其被制备用于静脉内给药。

28.如权利要求26所述的可注射或可输注溶液,其被制备用于肌肉内给药。

29.如权利要求26所述的可注射或可输注溶液,其被制备用于皮下注射。

30.如权利要求26至29中任一项所述的可注射或可输注溶液,其特征在于,所述可注射或可输注溶液在使用前不久,通过用所述至少一种润湿剂或溶剂溶解化合物1的无定形形式的来制备。

31.一种使用如权利要求26至29中任一项所述的可注射或可输注溶液的方法,包括:

用至少一种润湿剂或溶剂溶解化合物1的无定形形式以制备可注射或可输注溶液;和

将可注射或可输注溶液施用于有需要的受试者。

32.一种治疗患有或易患涉及C5a受体的病理性激活的疾病或病症的个体的方法,包括向个体施用有效量的根据权利要求1至15中任一项的化合物1的无定形形式。

33.如权利要求32所述的方法,其特征在于,所述疾病或病症是炎性疾病或病症。

34.如权利要求33所述的方法,其特征在于,所述疾病或病症选自下组:中性粒细胞减少症、败血症、败血性休克、阿尔茨海默病、多发性硬化、中风、炎性肠病、年龄相关性黄斑变性、慢性阻塞性肺病、与烧伤相关的炎症、肺损伤、骨关节炎、特应性皮炎、慢性荨麻疹、缺血再灌注损伤、急性呼吸窘迫综合征、全身炎症反应综合征、多器官功能障碍综合征、组织移

植排斥、癌症和移植器官的超急性排斥。

35.如权利要求32所述的方法，其特征在于，所述疾病或病症是心血管或脑血管病症。

36.如权利要求35所述的方法，其特征在于，所述疾病或病症选自下组：心肌梗塞、冠状动脉血栓形成、血管闭塞、手术后血管再闭塞、动脉粥样硬化、外伤性中枢神经系统损伤和缺血性心脏病。

37.如权利要求32所述的方法，其特征在于，所述疾病或病症是自身免疫病症。

38.如权利要求37所述的方法，其特征在于，所述疾病或病症选自下组：类风湿性关节炎、C3肾小球病(C3G)、化脓性汗腺炎(HS)、系统性红斑狼疮、格林-巴利综合征、胰腺炎、狼疮性肾炎、狼疮肾小球肾炎、银屑病、免疫球蛋白A(IgA)肾病、克罗恩病、血管炎、肠易激综合征、皮肌炎、多发性硬化、支气管哮喘、天疱疮、类天疱疮、硬皮病、重症肌无力、自身免疫性溶血和血小板减少状态、肺出血肾炎综合征、免疫血管炎、组织移植物移植器官的排斥和超急性排斥。

39.如权利要求32所述的方法，其特征在于，所述疾病或病症是与以下组相关的病理后遗症：胰岛素依赖性糖尿病、糖尿病、狼疮肾病、海曼肾炎、膜性肾炎、肾小球肾炎、接触敏感性反应和由与人造表面接触的血液引起的炎症。

40.如权利要求32所述的方法，其特征在于，所述疾病或病症选自抗中性粒细胞胞质抗体相关(ANCA)血管炎、C3肾小球病、化脓性汗腺炎和狼疮肾炎。

41.如权利要求32所述的方法，其特征在于，所述疾病或病症是抗中性粒细胞胞质抗体相关(ANCA)血管炎。

42.如权利要求32所述的方法，其特征在于，所述疾病或病症是肉芽肿性多血管炎。

43.如权利要求32所述的方法，其特征在于，所述疾病或病症是显微镜下多血管炎。

44.如权利要求32所述的方法，其特征在于，所述疾病或病症是C3肾小球病。

45.如权利要求32所述的方法，其特征在于，所述疾病或病症是化脓性汗腺炎。

46.如权利要求32所述的方法，其特征在于，所述疾病或病症是狼疮肾炎

47.如权利要求32至46中任一项所述的方法，还包括向所述个体施用有效量的一种或多种另外的治疗剂。

48.如权利要求47所述的方法，其特征在于，所述一种或多种另外的治疗剂是利妥昔单抗。

49.如权利要求47所述的方法，其特征在于，所述一种或多种另外的治疗剂是环磷酰胺。

补体成分C5a受体的无定形形式

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2019年11月8日提交的美国临时申请序列号62/932644享有U.S.C§119(e)35项下的优先权,该申请的全部公开通过引用并入本文。

[0003] 关于在联邦资助的研究和开发下作出的发明权利的声明

[0004] 不适用。

[0005] 引用的“序列表”、表格或计算机程序列表附录在光盘上提交

[0006] 不适用。

[0007] 发明背景

[0008] 补体系统在免疫复合物的清除和对感染因子、外来抗原、病毒感染细胞和肿瘤细胞的免疫反应中起核心作用。补体系统的不适当或过度激活会由于严重的炎症和由此产生的组织破坏而导致有害的甚至可能危及生命的后果。这些后果在临床上表现为各种疾病,包括败血性休克;心肌以及肠缺血/再灌注损伤;移植排斥;器官衰竭;肾炎;病理性炎症;和自身免疫性疾病。

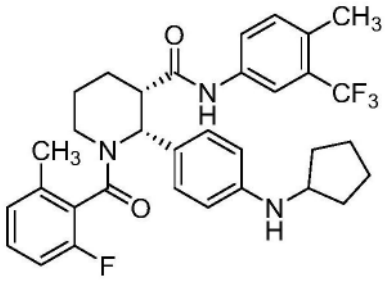
[0009] 补体系统由一组通常以非活性状态存在于血清中的蛋白质组成。补体系统的激活主要包括三种不同的途径,即经典途径、替代途径和凝集素途径(V.M.Holers,《临床免疫学:原理与实践》,编辑。R.R.Rich,莫斯比出版社;1996,363-391):1)经典途径是钙/镁依赖性级联反应,通常由抗原-抗体复合物的形成激活。它还可以通过与配体复合的C反应蛋白的结合以及包括革兰氏阴性菌在内的许多病原体以不依赖抗体的方式激活。2)替代途径是依赖镁的级联反应,其通过C3在某些易感表面(例如酵母和细菌的细胞壁多糖,以及某些生物聚合物材料)上的沉积和活化而被激活。3)凝集素途径涉及甘露糖结合凝集素的初始结合和随后的C2和C4激活,这是经典途径所共有的(Matsushita,M.等人,实验医学杂志。176:1497-1502(1992);Suankratay,C.等人,免疫学杂志。160:3006-3013(1998))。

[0010] 补体途径的激活,产生补体蛋白的生物活性片段,例如C3a、C4a和C5a过敏毒素和C5b-9膜攻击复合物(MAC),所有这些都通过影响白细胞趋化性来介导炎症反应;激活巨噬细胞、中性粒细胞、血小板、肥大细胞和内皮细胞;并增加血管通透性、细胞溶解和组织损伤。

[0011] 补体C5a是补体系统最有效的促炎介质之一。(以摩尔计,过敏性C5a肽在引发炎症反应方面的效力是C3a的100倍。)C5a是C5的活化形式(190kD,分子量)。C5a在人血清中的含量约为80μg/ml(Kohler,P.F.等人,免疫学杂志。99:1211-1216(1967))。它由两条多肽链α和β组成,分别具有大约115kD和75kD的分子量(Tack,B.F.等人,生物化学18:1490-1497(1979))。C5被生物合成为单链前分子,在加工和分泌过程中被酶分解成双链结构。裂解后,两条链通过至少一个二硫键以及非共价相互作用连接在一起(Ooi,Y.M.等人,免疫学杂志。124:2494-2498(1980))。

[0012] 最近的研究发现了(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺,化合物1可用于治疗C5a介导的疾病。尽管如此,化合物1的生物相关量的有效递送仍然具有挑战性。例如,化合物1在水环境中的

溶解性差，使得制备生物可利用制剂特别困难。

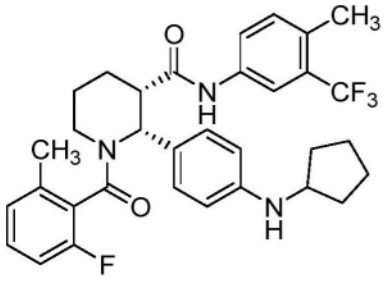
[0013] 

[0014] 因此，需要确定化合物1的固体形式，以改善重要的生物学特性，如溶解度、溶解速率和生物利用度，同时不牺牲稳定性和效力。本发明解决了这些需求，并提供了相关的优点。

发明内容

[0015] 本发明提供了化合物1的无定形形式、其制备方法以及使用化合物1的无定形形式制备的药物组合物。

[0016] 在一些方面，本发明提供了(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺的无定形形式，化合物1

[0017] 

（化合物1）

[0018] 可以使用各种技术表征化合物1的无定形形式，包括但不限于X射线粉末衍射(XRPD)、差示扫描量热法(DSC)、热重分析(TGA)、动态蒸气吸附(DVS)和显微镜。本发明进一步描述了来自所列技术的相关表征特征。

[0019] 在另一些方面，本发明提供了制备化合物1的无定形形式的方法。在一些实施方案中，制备化合物1的无定形形式的方法包括

[0020] a)将化合物1溶解在极性非质子溶剂中以形成溶液；和

[0021] b)将溶液喷雾干燥以形成化合物1的无定形形式。

[0022] 在另一些方面，本发明提供了制备化合物1的无定形形式的方法，该方法包括

[0023] a)将化合物1溶解在极性非质子溶剂中以形成溶液，其中化合物1在溶液中的浓度不超过0.3g/mL；

[0024] b)任选地过滤溶液以形成滤液；和

[0025] c)从溶液或滤液中除去溶剂以形成化合物1的无定形形式。

[0026] 附图简要说明

[0027] 图1显示了实施例1中描述的游离碱晶型的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[0028] 图2显示了实施例2方法1中描述的化合物1的无定形形式的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[0029] 图3显示了实施例2方法2中描述的结晶起始材料(A)和无定形产物(B)的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[0030] 图4显示了化合物1的无定形形式以及化合物1的结晶形式(在实施例1中制备)的差示扫描量热法(DSC)热分析图。

[0031] 图5显示了化合物1的无定形形式的热重分析(TGA)热分析图以及DSC热分析图。

[0032] 图6显示了化合物1的无定形形式的动态蒸气吸附(DVS)图。吸附数据点是空心圆;解吸数据点是空心三角形。

[0033] 图7显示了化合物1的无定形形式在DVS之前(上)和之后(下)的XRPD图。

[0034] 图8A-8D显示了化合物1的无定形形式的扫描电子显微镜(SEM)图像。显示的放大倍数包括1,000X(A)、2,500X(B)、5,000X(C)和10,000X(D)。

[0035] 图9A-9C显示了化合物1的无定形形式的偏振光显微镜(PLM)图像。所示放大率为40X。板面A、B和C是来自不同样品制备的图像。

[0036] 图10显示在初始(零时间)制备后(下)和在环境条件下储存11个月后(上)的化合物1的无定形形式的XRPD图。

[0037] 图11显示了当用化合物1的无定形形式(实心圆)和化合物1的结晶形式(实心正方形)制备时化合物1在IV制剂中的溶解度图。

[0038] 图12显示了大鼠的血浆浓度随时间变化的图,该大鼠给予了含有化合物1的结晶形式的液体悬浮剂(下)和相同量的含有化合物1的无定形形式的液体悬浮剂(上)。实施例10中提供了进一步的配方细节。

[0039] 发明详述

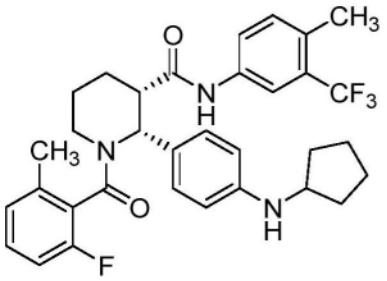
[0040] I.通用

[0041] 本公开提供了化合物1的无定形形式。这种形式有利地增加了化合物的水溶性,提供了制备例如可递送生物学相关量的化合物1而无需施用过量液体的药物组合物的机会。令人意外的是,本发明公开的化合物1的无定形形式表现出低吸湿性,并且在高湿度条件下是物理稳定的。相比之下,大多数无定形材料缺乏长程有序晶格,在高湿度条件下具有高度吸湿性和不稳定性。

[0042] II.定义

[0043] 如本发明用于修饰数值的术语“约”和“左右”表示围绕该明确值的紧密范围。如果“X”是该值,“约X”或“X左右”将表示从0.9X到1.1X的值,更优选地,从0.95X到1.05X的值。任何提及“约X”或“X左右”具体至少表示值X、0.95X、0.96X、0.97X、0.98X、0.99X、1.01X、1.02X、1.03X、1.04X和1.05X。因此,“约X”和“X左右”旨在教导和提供对例如“0.98X”的权利要求限定的书面描述支持。

[0044] “化合物1”是一种化合物,其IUPAC名称为(2R,3S)-2-(4-(环戊基氨基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲酰胺,结构如下所示:

[0045] 

（化合物1）

[0046] “无定形形式”是指化合物的固体形式，没有确定的晶体结构，即缺乏组成分子的规则有序的、重复的模式。

[0047] “基本上不含”是指10％或更少的另一种形式，优选8％、5％、4％、3％、2％、1％、0.5％或更少的另一种形式的量。

[0048] 术语“治疗”或“疗法”包括改善疾病的治疗和对症治疗，其中任何一种都可以是预防性的(即，在症状出现之前，以预防、延迟或减轻症状的严重性)或治疗性的(即，在症状出现后，以减少症状的严重程度和/或持续时间)。

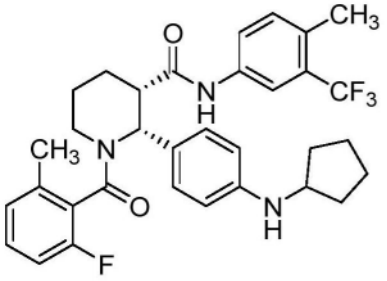
[0049] 如本发明所用，如果C5a受体活性的调节导致C5a受体的不适当活性降低，则认为病症“对C5a受体调节有反应”。

[0050] 术语“个体”是指哺乳动物，包括灵长类动物(尤其是人类)、驯养的伴侣动物(如狗、猫、马等)和家畜(如牛、猪、羊等)。如本发明所述的剂量。在一些实施例中，术语“个体”是指人。

[0051] III.实施方案的详细描述

[0052] A.化合物1的无定形形式

[0053] 在一些方面，本发明提供了化合物1的无定形形式。

[0054] 

（化合物1）

[0055] 在一些实施方案中，化合物1的无定形形式的特征在于没有明显峰的X射线粉末衍射图，其基本上不含化合物1的其他形式。在一些实施方案中，化合物1的无定形形式的特征在于X射线粉末衍射图基本上与图2一致。

[0056] 差示扫描量热法(DSC)也可用于表征本发明所述的化合物1的无定形形式。在一些实施方案中，化合物1的无定形形式的特征在于，通过差示扫描量热法测定的约108℃的玻璃化转变温度。在一些实施方案中，化合物1的无定形形式的特征在于，基本符合图4的差示扫描量热法(DSC)热分析图。

[0057] 热重分析(TGA)是另一种可用于表征本发明所述化合物1的无定形形式的技术。在一些实施方案中，化合物1的无定形形式的特征在于，如通过热重分析(TGA)测量的，加热至约235℃时，重量损失约0.015％。在一些实施方案中，化合物1的无定形形式的特征在于，基本上符合图5的热重分析(TGA)热分析图。

[0058] 动态蒸气吸附(DVS)是可用于表征本发明所述化合物1的无定形形式的另一种方法。在一些实施方案中,化合物1的无定形形式的特征在于,在25℃下经历从约0%相对湿度(RH)至约95%RH的动态蒸气吸附(DVS)循环后,重量增加约0.44%。在一些实施方案中,化合物1的无定形形式的特征在于在25℃下经历从约0%相对湿度(RH)至约65%RH的动态蒸气吸附(DVS)循环后,重量增加约0.31%。在一些实施方案中,化合物1的无定形形式的特征在于在吸附和解吸之间不表现出任何滞后的动态蒸气吸附(DVS)图。在一些实施方案中,化合物1的无定形形式的特征在于基本符合图6的动态蒸气吸附(DVS)图。

[0059] 显微镜也可用于表征本发明所述的化合物1的无定形形式。在一些实施方案中,使用扫描电子显微镜(SEM)。在一些实施方案中,化合物1的无定形形式的特征在于具有主要为球形颗粒的SEM图像。在一些实施例中,通过SEM测定,球形颗粒为约2μm至50μm。在一些实施方案中,化合物1的无定形形式的特征在于基本上符合图8A、图8B、图8C或图8D的扫描电子显微镜(SEM)图像。

[0060] 偏振光显微镜(PLM)是可用于表征本发明所述化合物1的无定形形式的另一种技术。在一些实施方案中,化合物1的无定形形式以缺少双折射的偏振光显微镜(PLM)轮廓为特征。在一些实施方案中,化合物1的无定形形式以基本上如图9A、图9B或图9C中所示的偏振光显微镜(PLM)轮廓为特征。

[0061] B.化合物1的无定形形式的制备方法

[0062] 在一些方面,本发明提供了制备化合物1的无定形形式的方法,该方法包括:

[0063] a)将化合物1溶解在极性非质子溶剂中以形成溶液;和

[0064] b)将溶液喷雾干燥以形成化合物1的无定形形式。

[0065] 在一些实施方案中,合适的极性非质子溶剂包括但不限于二甲亚砜(DMSO)、甲苯、二甲基乙酰胺(DMAc)、二恶烷、乙酸异丙酯(IPAc)、四氢呋喃(THF)、丙酮和二氯甲烷(DCM)、乙腈(MeCN)等,以及它们的混合物。在一些实施方案中,极性非质子溶剂是四氢呋喃(THF)、丙酮、二氯甲烷(DCM)或它们的混合物。在一些实施方案中,极性非质子溶剂是四氢呋喃(THF)。在一些实施方案中,极性非质子溶剂是丙酮。在一些实施方案中,极性非质子溶剂是二氯甲烷(DCM)或其混合物。

[0066] 在一些实施方案中,溶液在室温下形成。在一些实施方案中,形成溶液包括加热溶液。本领域技术人员将理解,加热温度将部分取决于一种或多种因素,包括特定溶剂和溶剂的量。这些因素还将在一定程度上决定溶解化合物1所需的时间长度。可以将溶液加热到例如40℃、50℃、60℃、70℃或更高。

[0067] 可以使用任何合适的时间长度来形成溶液,从几分钟到几小时不等。例如,可以将含有化合物1和一种或多种极性非质子溶剂的混合物在加热或不加热的情况下混合约10分钟、或约20分钟、或30分钟、或约40分钟、或约1小时或更长时间。

[0068] 本领域技术人员将容易认识到,有许多商用设备用于对样品进行喷雾干燥,其中每一个都包含在当前申请中,包括Buchi B290喷雾干燥器。

[0069] 在一些实施方案中,将喷雾干燥器加热至约50℃至约150℃的温度。在一些实施方案中,将喷雾干燥器加热至约70℃至约90℃的温度。在一些实施方案中,喷雾干燥器被加热到约80℃的温度。

[0070] 在一些实施方案中,喷雾干燥器通过加压气体迫使溶液通过喷嘴。可以使用各种

压力来获得所需的固体形式。在一些实施方案中，加压气体包括分子氮。

[0071] 在一些实施方案中，一定量的化合物1溶解在极性非质子溶剂中。在一些实施方案中，溶解在极性非质子溶剂中的化合物1的浓度为约0.05g/mL至2g/mL。在一些实施方案中，溶解在极性非质子溶剂中的化合物1的浓度为约0.1g/mL至1.5g/mL。在一些实施方案中，溶解在极性非质子溶剂中的化合物1的浓度为约0.2g/mL至1g/mL。在一些实施方案中，溶解在极性非质子溶剂中的化合物1的浓度为约0.2g/mL至0.5g/mL。在一些实施方案中，溶解在极性非质子溶剂中的化合物1的浓度为约0.3g/mL至0.5g/mL。在一些实施方案中，溶解在极性非质子溶剂中的化合物1的浓度不超过0.5g/mL。在一些实施方案中，溶解在极性非质子溶剂中的化合物1的浓度为约0.25mg/mL。在一些实施方案中，溶解在极性非质子溶剂中的化合物1的浓度为约0.375mg/mL。

[0072] 在另一些方面，本发明提供了制备化合物1的无定形形式的方法，该方法包括：

[0073] d)将化合物1溶解在极性非质子溶剂中以形成溶液，其中化合物1在溶液中的浓度不超过0.3g/mL；

[0074] e)任选地过滤溶液以形成滤液；和

[0075] f)从溶液或滤液中除去溶剂以形成化合物1的无定形形式。

[0076] 合适的极性非质子溶剂包括上述方法中讨论的溶剂。在一些实施方案中，极性非质子溶剂是四氢呋喃(THF)、丙酮、二氯甲烷(DCM)或它们的混合物。在一些实施方案中，极性非质子溶剂是四氢呋喃(THF)。在一些实施方案中，极性非质子溶剂是丙酮。在一些实施方案中，极性非质子溶剂是二氯甲烷(DCM)或其混合物。

[0077] 通常，化合物1在极性非质子溶剂中的量不超过0.3g/mL。该浓度的化合物1可避免化合物1意外成核和破碎成非无定形形式。在一些实施方案中，化合物1的极性非质子溶剂的浓度不超过0.28、0.26、0.24、0.22、0.2、0.18、0.16、0.14或0.12g/mL。在一些实施方案中，化合物1在极性非质子溶剂中的浓度为约0.11g/mL。

[0078] 可选的过滤步骤可以使用许多市售过滤器进行，包括聚乙烯过滤器。也可以使用各种尺寸的过滤器，包括～2、4、6、8、10、12、14、16、18、20μm或更大的孔径。在一些实施方案中，过滤器的孔径为10μm。可以使用诸如重力、吸力和压力等标准技术进行过滤。

[0079] 可以使用多种技术从溶液或滤液中去除溶剂。例如，可以通过降低压力或提高溶液或滤液的温度来去除溶剂。在一些实施方案中，使用旋转蒸发器去除溶剂。在一些实施方案中，也使用烘箱干燥。合适的温度包括约30℃、35℃、40℃、45℃、50℃、55℃、60℃、65℃或更高。

[0080] C.药物组合物

[0081] 如本发明所证明的，化合物1的无定形形式有利地提供提高的水溶性以及增加的药代动力学暴露。因此，本发明提供了包含无定形形式的化合物1的药物组合物，或使用化合物1的无定形形式制备的液体药物组合物。药物组合物将包括一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0082] 含有化合物1的无定形形式的药物组合物可以是适合口服使用的形式，例如片剂、含片(troches)、锭剂(lozenges)、液体制剂、水性或油性混悬剂、可分散粉剂或颗粒剂、乳剂和自乳化剂(如在美国专利申请2002-0012680中所描述的)，硬胶囊或软胶囊、糖浆剂、酏剂、溶液、口腔贴剂、口服凝胶、口香糖、咀嚼片、泡腾粉和泡腾片。可根据本领域已知的用于

制备药物组合物的任何方法制备拟用于口服的组合物，且所述组合物可包含一种或多种选自甜味剂、调味剂、着色剂、抗氧化剂和防腐剂的试剂，以提供药学上典雅且适口的制剂。片剂含有与适用于片剂的制造无毒的药学上可接受的赋形剂混合的化合物1的无定形形式。这些赋形剂可以是例如惰性稀释剂，例如纤维素、二氧化硅、氧化铝、碳酸钙、碳酸钠、葡萄糖、甘露醇、山梨醇、乳糖、磷酸钙或磷酸钠；造粒剂和崩解剂，例如玉米淀粉或海藻酸；粘合剂，例如PVP、纤维素、PEG、淀粉、明胶或阿拉伯胶，以及润滑剂，例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可以是未包衣的，也可以通过已知的技术，通过肠溶或其他方式包衣，以延迟在胃肠道中的崩解和吸收，从而在更长的时间内提供持续作用。例如，可以使用诸如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯的延时材料。它们也可以通过美国专利第4,256,108号；4,166,452；和4,265,874中描述的技术进行包衣，以形成用于控制释放的渗透治疗片剂。口服制剂也可以以硬明胶胶囊形式提供，其中化合物1的无定形形式与惰性固体稀释剂混合，例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土；或以软明胶胶囊形式提供，其中化合物1的无定形形式与水或油介质混合，例如花生油、液体石蜡或橄榄油。此外，乳液可以用非水混溶性成分制备，例如油；并用表面活性剂稳定，例如单-双甘油酯(mono-diglycerides)、PEG酯等。

[0083] 用于口服的水性混悬剂，含有与适合于制造水性混悬剂的赋形剂混合的化合物1的无定形形式。这样的赋形剂是悬浮剂，例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯树胶；分散剂或润湿剂可以是天然存在的磷脂，例如卵磷脂，或环氧烷与脂肪酸的缩合产物，例如聚氧乙烯硬脂酸酯，或环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物，例如十七亚乙基氧十六醇，或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯例如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯的缩合产物，或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯例如聚山梨糖醇单油酸酯以及其他泊洛沙姆的缩合产物(例如泊洛沙姆F-68)。水性混悬剂还可包含一种或多种防腐剂，例如对羟基苯甲酸乙酯或正丙酯，一种或多种着色剂，一种或多种调味剂，和一种或多种甜味剂，例如蔗糖或糖精。

[0084] 因此，本发明提供了包含化合物1的无定形形式和至少一种赋形剂的水性混悬剂。在一些实施方案中，至少一种赋形剂是如上所述的至少一种悬浮剂和/或至少一种润湿剂。

[0085] 可通过将化合物1的无定形形式悬浮在植物油例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油、或矿物油例如液体石蜡中，来配制用于口服使用的油性混悬剂。油性混悬剂可以含有增稠剂，例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可以添加诸如上述的甜味剂和调味剂，以提供可口的口服制剂。这些组合物可以通过添加抗氧化剂如抗坏血酸来保存。

[0086] 药物组合物可以是无菌可注射或可输注的水性或油性溶液或混悬剂的形式。该溶液或混悬剂可以根据已知技术使用上文提及的那些合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂来配制。无菌可注射制剂也可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或混悬剂，例如作为在1,3-丁二醇中的溶液。

[0087] 可以使用的可接受的载体和溶剂包括水、林格溶液、等渗氯化钠溶液、等渗水性缓冲溶液，以及盐水、崩解剂如PEG(例如PEG200、PEG400、PEG800等)和非离子表面活性剂，如吐温80。此外，无菌的不挥发油通常用作溶剂或悬浮介质。为此目的，可以使用任何温和的不挥发油，包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外，脂肪酸如油酸可用于制备注射剂和输注剂。用于可注射或可输注给药的组合物任选地包括局部麻醉剂，例如利多卡因，以减轻注射部位的疼痛。成分可以预先混合或单独提供，在使用前不久混合成分。在一些实施方案中，

需要在使用前不久混合，以利用化合物1的无定形形式，在某些液体制剂混合物中的高初始溶解度。

[0088] 可注射或可输注的组合物包括但不限于静脉内给药、肌肉内给药以及皮下或胸骨内注射。因此，在一些实施方案中，本发明提供了包含化合物1和至少一种润湿剂或溶剂的可注射或可输注溶液，其中使用本发明所述的化合物1的无定形形式制备静脉内药物组合物。在一些实施方案中，可注射或可输注溶液制备为用于静脉内给药。在一些实施方案中，可注射或可输注的溶液制备为用于肌肉内给药。在一些实施方案中，可注射或可输注的溶液制备为用于皮下注射。在一些实施方案中，可注射或可输注的溶液制备为用于胸骨内注射。在一些实施方案中，可注射或可输注药物组合物中的至少一种润湿剂或溶剂包括盐水、崩解剂和非离子表面活性剂。

[0089] 可注射或可输注的组合物可在医师或使用者方便的任何时间制备；这包括使用前不久或大大提前于使用。在一些实施方案中，组合物在使用前不久制备。使用前不久包括使用前0-24小时、使用前0-10小时、使用前0-5小时或使用前0-1小时。在一些实施方案中，可注射或可输注组合物在使用前0-5小时制备。大大提前于使用通常是指使用前一天或多天。因此，本发明还提供了制备可注射或可输注溶液的方法。该方法包括用至少一种润湿剂或溶剂溶解化合物1的无定形形式，以制备可注射或可输注的溶液；以及将所述可注射或可输注溶液施用于有需要的受试者。

[0090] 适用于通过添加水制备水性口服制剂或口服混悬剂的可分散粉末和颗粒，提供了与分散剂或润湿剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂混合的化合物1的无定形形式。合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂，例如上面已经提到的那些。也可以存在其他赋形剂，例如甜味剂、调味剂和着色剂。

[0091] 本发明的药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油，例如橄榄油或花生油，或矿物油，例如液体石蜡或这些的混合物。合适的乳化剂可以是天然存在的树胶，例如阿拉伯树胶或黄蓍胶，天然存在的磷脂，例如大豆、卵磷脂，以及衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯，例如脱水山梨糖醇单油酸酯，以及缩合所述偏酯与环氧乙烷的产物，例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。乳液还可以含有甜味剂和调味剂。

[0092] 糖浆和酏剂可以用甜味剂配制，例如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖。这样的制剂还可以包含缓和剂、防腐剂以及调味剂和着色剂。口服溶液可以与例如环糊精、PEG和表面活性剂组合制备。

[0093] 本发明的化合物也可以以用于直肠给药的栓剂的形式给药，。这些组合物可以通过将化合物1的无定形形式与合适的无刺激性赋形剂混合来制备，该赋形剂在常温下为固体但在直肠温度下为液体，因此将在直肠中熔化以释放药物。这种材料包括可可脂和聚乙二醇。此外，化合物可以通过溶液或软膏的方式通过眼部递送来给药。更进一步，主题化合物的透皮递送可以通过离子电渗贴片等来实现。对于局部使用，使用含有本发明化合物的乳膏剂、软膏剂、凝胶剂、溶液剂或混悬剂等。如本发明所用，局部应用也意味着包括使用漱口水和漱口液。

[0094] 本发明的化合物还可以与作为可靶向药物载体的合适聚合物的载体偶联。此类聚合物可包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟基-丙基-甲基丙烯酰胺-苯酚、聚羟乙基-天冬酰胺-苯酚，或被棕榈酰基残基取代的聚环氧乙烷-聚赖氨酸。此外，本发明的化合物可以

与载体偶联，该载体是可用于实现药物控制释放的一类生物可降解聚合物，例如聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸和聚乙醇酸的共聚物、聚己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶的交联，或两亲嵌段共聚物。聚合物和半透性聚合物基质可以形成成形制品，例如瓣膜、支架、管、假体等。在本发明的一个实施方案中，本发明的化合物与形成为支架或支架移植装置的聚合物或半透性聚合物基质偶联。

[0095] D.治疗方法

[0096] 本发明还提供了治疗患有对C5a受体调节有反应的病症的个体的方法。

[0097] 在一些方面，本发明提供了治疗患有或易患涉及C5a受体的病理性激活的疾病或病症的个体的方法，包括向个体施用有效量的化合物1的无定形形式或包括本发明所述化合物1的药物制剂。

[0098] 在一些实施方案中，本发明所述的化合物1的无定形形式，用于治疗患有对C5a受体调节有反应的病症的患者。

[0099] C5a调节可以治疗的病症：

[0100] 自身免疫性疾病——例如，类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、格林巴利综合征、胰腺炎、C3肾小球病(C3G)、化脓性汗腺炎(HS)、狼疮性肾炎、狼疮性肾小球肾炎、免疫球蛋白A(IgA)肾病、牛皮癣、克罗恩病、血管炎、肠易激综合征、皮肌炎、多发性硬化、支气管哮喘、天疱疮、类天疱疮、硬皮病、重症肌无力、自身免疫性溶血和血小板减少症、肺出血肾炎综合征(以及相关的肾小球肾炎和肺出血)、免疫血管炎、组织移植排斥、移植器官超急性排斥；诸如此类。

[0101] 炎症性疾病和相关病症——例如，中性粒细胞减少症、败血症、败血性休克、阿尔茨海默病、多发性硬化症、中风、炎症性肠病(IBD)、年龄相关性黄斑变性(AMD，湿性和干性形式)、与严重烧伤相关的炎症、肺损伤和缺血再灌注损伤、骨关节炎，以及急性(成人)呼吸窘迫综合征(ARDS)、慢性肺阻塞性疾病(COPD)、全身炎症反应综合征(SIRS)、特应性皮炎、牛皮癣、慢性荨麻疹和多器官功能障碍综合征(MODS)。还包括与以下相关的病理后遗症：胰岛素依赖型糖尿病(包括糖尿病视网膜病变)、狼疮性肾病、海曼肾炎、膜性肾炎和其他形式的肾小球肾炎、接触敏感性反应以及血液与可引起补体激活的人造表面接触引起的炎症，例如在血液的体外循环期间(例如，在血液透析期间或通过例如与血管手术如冠状动脉旁路移植术或心脏瓣膜置换术相关的心肺机)，或与与其他人造血管或容器表面(例如心室辅助装置、人造心脏机器、输液管、血液储存袋、血浆置换术、血小板置换术等)接触有关。还包括与缺血/再灌注损伤相关的疾病，例如由移植引起的疾病，包括实体器官移植，以及诸如缺血再灌注损伤、缺血性结肠炎和心脏缺血等综合征。本发明所述的化合物1的无定形形式也可用于治疗年龄相关性黄斑变性(Hageman等人，美国国家科学院报。102:7227-7232，2005)。

[0102] 心血管和脑血管疾病——例如心肌梗塞、冠状动脉血栓形成、血管闭塞、手术后血管再闭塞、动脉粥样硬化、外伤性中枢神经系统损伤和缺血性心脏病。在一个实施方案中，有效量的本发明所述的化合物1的无定形形式可以施用于有心肌梗塞或血栓形成风险的患者(即，具有一种或多种公认的心肌梗塞或血栓形成风险因素的患者，例如但不限于肥胖、吸烟、高血压、高胆固醇血症、心肌梗塞或血栓形成的既往史或遗传病史)，以降低心肌梗塞或血栓形成的风险。

[0103] 血管炎疾病——血管炎疾病的特征是血管发炎。白细胞的浸润导致血管壁的破坏，补体途径被认为在启动白细胞迁移以及在炎症部位表现出的由此产生的损伤中起主要作用(血管炎，第二版，由Ball和Bridges编辑，牛津大学出版社，第47-53页，2008年)。本发明所述的化合物1的无定形形式可用于治疗血管炎，包括抗中性粒细胞胞质抗体相关血管炎(或ANCA相关血管炎，其包括显微镜下多血管炎、嗜酸性肉芽肿性多血管炎和肉芽肿性多血管炎，也称为韦格纳病)、查格-施特劳斯综合征、过敏性紫癜、结节性多动脉炎、急进性肾小球肾炎(RPGN)、冷球蛋白血症、巨细胞动脉炎(GCA)、白塞氏病和高安氏动脉炎(TAK)。

[0104] HIV感染和AIDS——本发明所述化合物1的无定形形式可用于抑制HIV感染、延缓AIDS进展或降低症状或HIV感染和AIDS的严重性

[0105] 神经退行性病症和相关疾病——在进一步的实施方案中，本发明描述的化合物1的无定形形式可用于治疗与心肺旁路手术和相关程序有关的阿尔茨海默病、多发性硬化和认知功能下降。

[0106] 癌症——本发明所述的化合物1的无定形形式也可用于治疗受试者的癌症和癌前病变。可以治疗的特定癌症包括但不限于肉瘤、癌和混合肿瘤。可根据本发明治疗的示例性病症包括纤维肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、成骨肉瘤、血管肉瘤、淋巴管肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、脑膜瘤、白血病、淋巴瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、乳头状癌、囊腺癌、支气管癌、黑色素瘤、肾细胞癌、肝细胞癌、移行细胞癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎癌、威尔姆氏瘤、多形性腺瘤、肝细胞乳头状瘤、肾小管腺瘤、囊腺瘤、乳头状瘤、腺瘤、平滑肌瘤、横纹肌瘤、血管瘤、淋巴管瘤、骨瘤、软骨瘤、脂肪瘤和纤维瘤。

[0107] 在一些实施方案中，本发明所述的化合物1的无定形形式可用于治疗选自下组的疾病:败血症(和相关病症)、COPD、类风湿性关节炎、狼疮性肾炎和多发性硬化症。

[0108] 在一些实施方案中，本发明所述的化合物1的无定形形式可用于治疗选自下组的疾病:抗中性粒细胞胞质抗体相关(ANCA)血管炎、C3肾小球病、化脓性汗腺炎和狼疮性肾炎。

[0109] 本发明提供的治疗方法通常包括向患者施用有效量的化合物1的无定形形式。合适的患者包括患有或易患(即预防性治疗)本发明鉴定的病症或疾病的那些患者。用于本发明所述治疗的典型患者包括哺乳动物，特别是灵长类动物，尤其是人类。其他合适的患者包括驯养的伴侣动物如狗、猫、马等，或家畜如牛、猪、羊等。

[0110] 一般而言，本发明提供的治疗方法包括向患者施用有效量的本发明所述化合物1的无定形形式。本发明的药物组合物的确切配方、给药途径和剂量可以由个体医生根据患者的状况来选择。(参见例如，Fingl等人。1975，在“治疗学的药理学基础”中，其通过引用整体并入本发明，特别是参考第1章，第1页)。在一些实施方案中，本发明所述的化合物1的无定形形式口服给予患者(例如人)。在一些实施方案中，本发明所述的化合物1的无定形形式通过静脉内、肌内或通过皮下或胸骨内注射施用于患者(例如人)。有效量可以是足以调节C5a受体活性的量和/或足以减轻或减轻患者呈现的症状的量。优选地，给药量足以产生足够高的化合物(或其活性代谢物，如果该化合物是前药)的血浆浓度以在体外可检测地抑制白细胞(例如，嗜中性粒细胞)趋化性。

[0111] 对于通过口服给药治疗大多数疾病，本领域技术人员可以确定合适的给药频率。在一些实施方案中，优选每天4次或更少的给药频率。在一些实施方案中，使用每天2次的剂

量方案。在一些实施方案中，使用每日一次给药。可以在进食或禁食状态下给患者施用化合物1的无定形形式。在一些实施方案中，患者将无定形形式化合物1与食物一起服用。在一些实施方案中，患者在没有食物的情况下服用化合物1的无定形形式。

[0112] 对于通过静脉内、肌肉内给药或通过皮下或胸骨内注射治疗大多数疾病，本领域技术人员可以确定合适的给药频率。在一些实施方案中，给药频率约为每两周一次。在一些实施方案中，给药频率约为每周一次。在一些实施方案中，给药频率约为每周3次。在一些实施方案中，给药频率约为每周2至5次。在一些实施方案中，给药频率约为每隔一天一次。在一些实施方案中，给药频率约为一天一次。

[0113] 然而，应当理解，任何特定患者的具体剂量水平和治疗方案将取决于多种因素，包括年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药时间、给药途径、排泄速率、药物组合(即给予患者的其他药物)和接受治疗的特定疾病的严重程度，以及开药执业者的判断。通常，优选使用足以提供有效治疗的最小剂量。通常可以使用适合被治疗或预防的病症的医学或兽医标准来监测患者的治疗效果。

[0114] 每天每千克体重约0.1mg至约140mg量级的剂量水平可用于治疗或预防涉及致病性C5a活性的病症(每人每天约0.5mg至约7g)。可与载体材料组合以产生单一剂型的化合物1的无定形形式的量将根据所治疗的宿主和特定的给药方式而变化。剂量单位形式通常含有约1mg至约500mg的化合物1的无定形形式。当口服、经皮、静脉内或皮下给药时，优选给药足量的化合物的无定形形式1以达到5ng(纳克)/mL-10μg(微克)/mL血清的血清浓度，更优选应给予足够的化合物以达到20ng-1μg/ml血清的血清浓度，最优选应给予足够的化合物以达到50ng/ml-200ng/ml血清的血清浓度。对于直接注射到滑膜中(用于治疗关节炎)，应给予足够量的化合物1的无定形形式以达到约1微摩尔的局部浓度。

[0115] E.联合疗法

[0116] 本发明公开的方法可包括与一种或多种用于治疗、预防、抑制或改善涉及C5a受体病理激活的疾病或状况的另外的治疗剂的联合治疗。这种一种或多种另外的治疗剂可通过常用于其的途径和量与化合物1的无定形形式同时或顺序施用。当化合物1的无定形形式与附加治疗剂同时使用时，优选除了化合物1的无定形形式之外还含有此类其他药物的药物组合物。因此，本发明的药物组合物包括除化合物1的无定形形式之外还含有一种或多种其他活性成分或治疗剂的组合物。

[0117] 一种或多种另外的治疗剂的实例是皮质类固醇、类固醇、免疫抑制剂、免疫球蛋白G激动剂、二肽基肽酶IV抑制剂、淋巴细胞功能抗原-3受体拮抗剂、白介素-2配体、白介素-1β配体抑制剂、IL-2受体α亚基抑制剂、HGF基因刺激剂、IL-6拮抗剂、IL-5拮抗剂、α1抗胰蛋白酶刺激剂、大麻素受体拮抗剂、组蛋白去乙酰化酶抑制剂、AKT蛋白激酶抑制剂、CD20抑制剂、Abl酪氨酸激酶抑制剂、JAK酪氨酸激酶抑制剂、TNFα配体抑制剂、血红蛋白调节剂、TNF拮抗剂、蛋白酶体抑制剂、CD3调节剂、Hsp70家族抑制剂、免疫球蛋白激动剂、CD30拮抗剂、微管蛋白拮抗剂、1-磷酸鞘氨醇受体1激动剂、结缔组织生长因子配体抑制剂、半胱天冬酶抑制剂、促肾上腺皮质激素配体、Btk酪氨酸激酶抑制剂、补体C1s亚组分抑制剂、促红细胞生成素受体激动剂、B淋巴细胞刺激物配体抑制剂、细胞周期蛋白依赖性激酶2抑制剂、P-选择素糖蛋白配体1刺激剂、mTOR抑制剂、延伸因子2抑制剂、细胞粘附分子抑制剂、因子XIII激动剂、钙调神经磷酸酶抑制剂、免疫球蛋白G1激动剂、肌苷一磷酸脱氢酶抑制剂、补体C1s

亚组分抑制剂、胸苷激酶调节剂、细胞毒性T淋巴细胞蛋白4调节剂、血管紧张素II受体拮抗剂、血管紧张素II受体调节剂、TNF超家族受体12A拮抗剂、CD52拮抗剂、腺苷脱氨酶抑制剂、T细胞分化抗原CD6抑制剂、FGF-7配体、二氢乳清酸脱氢酶抑制剂、Syk酪氨酸激酶抑制剂、I型干扰素受体拮抗剂、干扰素α配体抑制剂、巨噬细胞迁移抑制因子抑制剂、整合素α-V/β-6拮抗剂、半胱氨酸蛋白酶刺激物、p38 MAP激酶抑制剂、TP53基因抑制剂、志贺样毒素I抑制剂、岩藻糖基转移酶6刺激剂、白细胞介素22配体、IRS1基因抑制剂、蛋白激酶C刺激剂、蛋白激酶Cα抑制剂、CD74拮抗剂、免疫球蛋白γFc受体IIB拮抗剂、T细胞抗原CD7抑制剂、CD95拮抗剂、N乙酰甘露糖胺激酶刺激剂、心机营养素-1配体、白细胞弹性蛋白酶抑制剂、CD40配体受体拮抗剂、CD40配体调节剂、IL-17拮抗剂、TLR-2拮抗剂、甘露聚糖结合凝集素丝氨酸蛋白酶2(MASP-2)抑制剂、B因子抑制剂、D因子抑制剂、C3aR调节剂、C5aR2调节剂、T细胞受体拮抗剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、TIGIT抑制剂、TIM-3抑制剂、LAG-3抑制剂、VISTA抑制剂、STING激动剂、IDO抑制剂、腺苷受体调节剂、CD39抑制剂、CD73抑制剂、趋化因子受体(尤其是CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR7、CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR7、CCR7、CCR9、CX3CR1和CXCR6)的拮抗剂,以及它们的组合。

[0118] 在一些实施方案中,本发明治疗方法中使用的另外的治疗剂选自下组:奥比努珠单抗(obinutuzumab)、利妥昔单抗、奥雷利珠单抗(ocrelizumab)、托西妥单抗(tositumomab)、奥比努珠单抗(obinutuzumab)、伊布妥单抗(ibritumomab)、环磷酰胺、强的松、氢化可的松、醋酸氢化可的松、醋酸可的松、新戊酸替可的松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙、曲安奈德、曲安奈德醇、莫米松、安西奈德、布地奈德、地奈德、氟轻松、醋酸氟轻松、哈西奈德、倍他米松、倍他米松磷酸钠、地塞米松、地塞米松磷酸钠、氟考龙、氢化可的松-17-戊酸盐、卤米松、二丙酸阿氯米松、倍氯米松、戊酸倍他米松、二丙酸倍他米松、泼尼卡酯、氯倍他松-17-丁酸酯、氯倍他索-17-丙酸酯、己酸氟考龙、丙戊酸氟考龙、醋酸氟泼尼丁、氢化可的松-17-丁酸酯、氢化可的松-17-醋丙酯、氢化可的松-17-丁乙酸酯、环索奈德和泼尼卡酯、GB-0998、免疫球蛋白、贝格洛单抗(begelomab)、阿列法西普(alefacept)、阿地白介素、吉伏基珠单抗(gevokizumab)、达利珠单抗、巴利昔单抗(basil iximab)、伊洛单抗、贝霉素基因质粒(beperminogene perplasmid)、西鲁单抗(sirukumab)、托珠单抗、克拉扎基珠单抗(clazakizumab)、美波利珠单抗、芬戈莫德、帕诺比诺司他(panobinostat)、三氯立宾(tricirbine)、尼罗替尼、伊马替尼、托法替尼(tofacitinib)、莫米洛替尼(momelotinib)、培非替尼(peficitinib)、依他西尼(itacitinib)、英夫利昔单抗(infliximab)、PEG-bHb-CO、依那西普、伊沙唑米布(ixazomib)、硼替佐米、莫那布(muromonab)、奥特利昔单抗(otelixizumab)、胍立莫司、本妥昔单抗、波尼莫德(Ponesimod)、KRP-203、FG-3019、埃米卡桑(emricasan)、促肾上腺皮质激素、伊布替尼、辛利泽(cinryze)、康奈司他(conestat)、甲氧基聚乙二醇促红素β、贝利单抗(belimumab)、布利西比莫德(blisibimod)、阿塞西普(atacicept)、塞利昔单抗(seliciclib)、内胡利珠单抗(neihulizumab)、依维莫司、西罗莫司、地尼白介素(denileukin diftitox)、LMB-2、纳他珠单抗、卡曲得考(catridecacog)、环孢素、他克莫司、沃克罗斯林(voclosporin)、沃克罗斯林(voclosporin)、康那单抗(canakinumab)、霉酚酸酯、咪唑立宾、CE-1145、TK-DLI、阿巴西普、贝拉西普、奥美沙坦酯、sparsentan、TXA-127、BIIB-023、阿伦单抗(alemtuzumab)、喷司他丁(pentostatin)、利珠单抗(itolizumab)、帕利替明(palifermin)、来氟米特、PRO-140、cenicriviroc、福斯他马

替尼(fostamatinib)、阿尼呋单抗(anifrolumab)、西法利单抗(sifalimumab)、BAX-069、BG-00011、洛斯马普莫德(losmapimod)、QPI-1002、志贺mAb、TZ-101、F-652、瑞帕利新(reparixin)、拉达利新(ladarixin)、PTX-9908、阿加尼森(aganirsen)、APH-703、索他牛磺酸(sotrastaurin)、索他牛磺酸、米拉妥珠单抗(milatuzumab)、SM-101、T-Guard、APG-101、DEX-M74、心肌营养素-1、替普雷司他(tiprelestat)、ASKP-1240、BMS-986004、HPH-116、KD-025、OPN-305、TOL-101、去纤苷、泊马度胺、兔抗胸腺免疫球蛋白(Thymoglobulin)、拉喹莫德(laquinimod)、remestemcel-L、马抗胸腺细胞免疫球蛋白、斯坦普尔(Stempeucel)、LIV-γ、Octagam 10%、t2c-001、司他比锝[99mTc]、克拉里格(Clairyg)、普罗索巴(Prosorba)、泊马度胺、拉喹莫德、替利组单抗(teplizumab)、FCRx、索那肽(solnatide)、福雷芦单抗(foralumab)、ATIR-101、BPX-501、ACP-01、ALLO-ASC-DFU、厄贝沙坦+丙帕锗、载脂细胞(ApoCell)、大麻二酚、RGI-2001、乳清酸、抗CD3二价抗体-白喉毒素偶联物、NOX-100、LT-1951、OMS721、ALN-CC5、ACH-4471、AMY-101、Acthar凝胶和CD4+CD25+调节性T细胞、MEDI7814、P32、P59、帕博利珠单抗(pembrolizumab)、纳武单抗(nivolumab)、阿特珠单抗、阿维鲁单抗(avelumab)、德瓦鲁单抗、CCX354、CCX721、CCX9588、CCX140、CCX872、CCX598、CCX6239、CCX587、CCX624、CCX282、CCX025、CCX507、CCX430、CCX765、CCX758、CCX771、CCX662、CCX650,及其组合。

IV.实施例

[0119] 提供以下实施例以帮助说明所描述的发明并且不旨在限制发明人所认为的他们的发明的范围。

[0120] 实施例1:制备化合物1的游离碱晶型

[0121] 粗化合物1基本上如WO 2016/053890中所述制备。

[0122] 通过在40℃加热下将18g粗化合物1溶解在50mL丙酮中来制备化合物1的游离碱晶型(浓度约为～0.36g/mL)。温热溶液通过10μm聚乙烯过滤器。然后将溶液装入30℃浴温和180rpm转速下的旋转蒸发器中。收集的固体在45℃烘箱中进一步干燥1小时。晶型的XRPD数据显示在图1中。测量的峰表列于下表1。

[0123] 表1:化合物1游离碱晶型的显著峰

[0124]

显著峰 2-θ (度(deg))	
8.06	20.28
8.40	21.32
8.88	22.36
10.20	22.60
10.72	23.14
12.35	23.46
13.44	24.42
14.10	24.66
15.21	25.05
16.05	25.48
16.20	26.20

[0125]

16.92	26.44
17.28	27.18
17.64	27.60
18.58	28.70
19.00	29.28
19.44	29.60

[0126] 实施例2:制备化合物1的无定形形式

[0127] 方法一

[0128] 粗化合物1基本上如WO 2016/053890中所述制备。

[0129] 将粗化合物1(15克)在40℃温度下溶于40mL丙酮中。使用配备有蠕动泵的Buchi B290喷雾干燥机对溶液进行喷雾干燥。通过使用80℃的目标入口温度、5mL/min的目标喷雾速率和20.60CFM的工艺气体流速完成喷雾干燥过程。样品收集室中收集的喷雾干燥粉末是化合物1的无定形形式,通过XRPD评估,如图2所示。

[0130] 方法二

[0131] 化合物1的无定形形式通过将1g化合物1的游离碱晶型溶解在9mL丙酮中,不进行任何加热(约～0.11g/mL的浓度)来制备。溶液通过重力通过10μm聚乙烯过滤器。然后将溶液装入在45℃浴温和220rpm转速下的旋转蒸发器中。将收集的固体在45℃烘箱中进一步干燥30小时。起始材料(晶型)和由方法2产生的无定形形式的XRPD数据如图3A和图3B所示。起始材料(晶型)和由方法2产生的无定形形式的DSC数据如图4所示。与DSC数据收集相关的实验细节在实施例3中进行了描述。

[0132] 实施例3:化合物1的无定形形式的差示扫描量热法(DSC)和热重分析(TGA)

[0133] 为了评估化合物1的无定形形式的物理特性，收集了差示扫描量热法数据。使用TA Instruments～Waters LLC的DSC25型差示扫描量热仪。将样品称重到标准铝盘中并用带针孔的标准铝盖密封。在氮气吹扫下，使用10℃/min的扫描速率完成测量。DSC分析确定无定形形式的玻璃化转变温度约为108℃。DSC热谱图如图4所示。

[0134] 利用热重分析(TGA)对化合物1的无定形形式进行了评估。TGA数据在TA仪器Q500 TGA上收集。将每个样品装入预先去皮的铂坩埚中；在分析之前，用氮气吹扫天平和熔炉，流速分别设置为40±5和60±5mL/min。加热过程设定程序为在环境温度下以10℃/min的斜率开始。TGA分析确定，化合物1的无定形形式在加热至约139℃时表现出约0.015％的重量损失。TGA热谱图如图5所示。

[0135] 实施例4：化合物1的无定形形式的动态蒸气吸附(DVS)

[0136] 为了评估无定形化合物1在不同湿度下的吸湿性和物理稳定性，在0％RH下预平衡样品以去除未结合的水后，在25℃收集动态蒸气吸附(DVS)数据。DVS使用VTI SGA-100蒸汽吸附分析仪测量。在氮气吹扫下以10％RH增量在5％至95％RH范围内收集吸附和解吸数据。用于分析的平衡标准是5分钟内重量变化小于0.0100％，最大平衡时间为3小时。DVS测试的参数列于表2。

[0137] 表2：DVS测试参数

[0138]

参数	值
温度	25 ℃
dm/dt	0.0100%
稳定持续最短时间	5 min
最大平衡时间	3小时
RH 范围	5%RH-95%RH-5%RH
湿度增量	10% RH
RH 步长	19

[0139] 化合物1的无定形形式的DVS在25℃下经历从约0％相对湿度(RH)到95％R的动态蒸气吸附循环后，重量增加0.4％(图6)，表明化合物1的无定形形式的吸湿性低。DVS图也显示了吸附和解吸之间没有滞后。此外，XRPD结果(图7)显示在DVS测试前后没有形式变化。

[0140] 实施例5：化合物1的无定形形式的扫描电子显微镜(SEM)图像

[0141] 使用配有Everhart Thornley(ET)探测器的FEI Quanta 200扫描电子显微镜获得扫描电子显微镜图像。分别使用xTm(v.2.01)和XT Docu(v.3.2)软件收集和分析图像。使用美国国家标准与技术研究所(NIST)可追溯标准对放大率进行了验证。将少量样品放在支撑在铝支架上的碳粘合剂上，以备分析。然后，使用Cressington 108自动溅射镀膜机，在大约20mA和0.13毫巴(Ar)的条件下，用Au/Pd溅射涂覆样品两次(以不同方向)，持续75秒。无定形形式的代表性图像如图8A-8D所示。在放大镜下观察时，晶体主要呈球形，大小从～2到50μm不等。

[0142] 实施例6：化合物1的无定形形式的偏振光显微镜(PLM)图像

[0143] 通过使用配备有Spot Insight彩色相机的Leica DM LP显微镜进行偏光显微镜检查。不同的物镜与交叉偏振和一阶红色补偿器一起使用来观察样品将样品放在载玻片上，

将#1.5盖玻片放在样品上，并加入一滴矿物油。使用Spot Advanced软件(v.4.5.9)在环境温度下获取图像。将千分尺条插入图像上作为尺寸参考。无定形形式的代表性图像如图9A-9C所示。值得注意的是，当观察化合物1的无定形形式时，没有观察到双折射，这支持了本发明制备的固体形式是无定形的结论。当在放大镜下观察时，晶体的大小范围为6到20μm。

[0144] 实施例7：化合物1的无定形形式的稳定性

[0145] 化合物1的无定形样品在其新鲜制备时通过XRPD(图10)进行测试(顶部XRPD图，标记为“时间零(初始)”)。该样品储存在正常环境的实验室环境下的封闭的玻璃容器中。11个月后，再次通过XRPD测试(底部XRPD图案，标记为“环境条件下11个月”)。

[0146] 通过不同的分析方法测试了化合物1的无定形样品，数据报告在“时间零”列中(表3)。这些分析方法包括：HPLC和Karl Fisher(KF)。将样品放入双层低密度聚乙烯(LDPE)袋中，用电缆扎带密封，然后放入带箔和热感应密封的高密度聚乙烯(HDPE)瓶中，在LDPE袋之间加入0.5克干燥剂。HDPE瓶储存在25℃和60％相对湿度(RH)的环境舱内。在环境舱内放置12个月后，通过相同的分析方法再次测试样品。结果显示在表3中。

[0147] 表3：化合物1的无定形的稳定性储存测试

[0148]

测试	时间零	时间12个月(25°C/60%RH)
外观	类白色粉末	类白色粉末
效力(HPLC)	99.5%w/w	98.9%w/w
未指定的	RRT0.45: < 0.05%	

[0149]

个别相关物质(HPLC)	RRT0.50: < 0.05%	
	RRT0.90: 0.05%	RRT0.90: 0.20%
	RRT0.96: < 0.05%	RRT0.96: < 0.05%
		RRT1.06: 0.07%
	RRT1.14: 0.05%	RRT1.14: < 0.05%
	RRT1.16: < 0.05%	
	RRT1.20: 0.22%	
	RRT1.21: 0.06%	
	RRT1.22: < 0.05%	
特定个别相关物质(HPLC)	RRT1.05: 0.08%	RRT1.05: <0.05%
总杂质及相关物质(HPLC)	0.38%	0.20%
手性纯度	0.0%	0.0%
X射线粉末衍射	与无定形形式一致	与无定形形式一致
含水量(KF)	0.33%	0.31%

[0150] 实施例8:化合物1的无定形形式提供了改进的体外溶解度

[0151] 对化合物1的晶型和无定形形式的体外溶解度进行了测试。

[0152] 如实施例1方法1中所述制备无定形形式,并且如实施例2中所述制备化合物1的晶型。

[0153] 使化合物1的晶型和无定形形式在三种不同的介质中饱和:0.1N HCl溶液、禁食状态模拟胃液(FaSSGF)和进食状态模拟肠液(FeSSIF)。样品在37℃水浴中以40rpm的速度摇动。在四个不同的时间点(0.5、1、2和4小时)通过HPLC测量溶解在这些样品中的化合物1的浓度。

[0154] 表4:化合物1的晶型和化合物1的无定形的动力学溶解度比较

[0155]

时间	37°C下CCX168溶解度(μg/mL)					
	0.1N HCl (pH 1.06)		FaSSGF (pH 1.64)		FeSSIF (pH 4.90)	
	结晶	无定形	结晶	无定形	结晶	无定形
0.5 Hr.	ND	47.5	ND	9.3	ND	6.0

[0156]

1 Hr.	ND	54.0	ND	7.8	ND	9.9
2 Hr.	ND	74.7	ND	BQL	ND	9.0
4 Hr.	ND	61.7	ND	ND	ND	7.4

[0157] ND＝未检测到

[0158] BQL＝少于3.1μg/mL

[0159] FaSSGF＝禁食状态模拟胃液

[0160] FeSSIF＝喂食状态模拟肠液

[0161] 实施例9:使用化合物1的无定形的静脉注射(IV)制剂提供更高的溶解度

[0162] 通过将结晶化合物1的无定形物与生理盐水/PEG400/吐温80(88:10:1)接触来制备化合物1的结晶形式和化合物1的无定形形式的静脉注射(IV)制剂。如实施例8所述制备化合物1的结晶形式,如实施例1所述制备化合物1的无定形形式:化合物1的游离碱晶型的制备。

[0163] 粗化合物1基本上如WO 2016/053890中所述制备。

[0164] 化合物1的游离碱晶型,通过在40℃加热下将18g粗化合物1溶解在50mL丙酮中来制备(浓度为约～0.36g/mL)。温热溶液通过10μm聚乙烯过滤器。然后将溶液装入在30℃浴温和180rpm转速下的旋转蒸发器中。将收集的固体在45℃烘箱中进一步干燥1小时。晶型的XRPD数据示于图1,测量的峰表列于下表1中。

[0165] 表1:化合物1游离碱晶型的显著峰

[0166]

显著峰 2θ(度)	
8.06	20.28
8.40	21.32
8.88	22.36
10.20	22.60
10.72	23.14
12.35	23.46
13.44	24.42
14.10	24.66
15.21	25.05
16.05	25.48
16.20	26.20
16.92	26.44

[0167]

17.28	27.18
17.64	27.60
18.58	28.70
19.00	29.28
19.44	29.60

[0168] 实施例2,方法1。

[0169] 如下表5所示,与晶型相比,化合物1的无定形形式改善了静脉注射制剂中的水溶性,特别是在早期时间点。溶解度随时间变化的曲线如图11所示。

[0170] 表5:静脉注射制剂中的溶解度(μg/mL)

[0171]

时间(Hr.)	无定形化合物1	结晶化合物1
0.5	140.0	15.2
1	150.6	17.2
2	96.1	20.5
4	52.8	21.6
8	35.6	22.0
24	28.9	21.9
48	26.9	21.9
96	26.3	21.6

[0172] 实施例10:使用化合物1的无定形形式的水性混悬剂提供了更高的生物利用度

[0173] 进行了一项大鼠体内PK研究以比较在含有0.5%w/v羟丙基纤维素(Klucel GF级)和0.5%w/v泊洛沙姆F-68(BASF Kolliphor P188)的水性液体混悬剂配方中化合物1结晶形式和无定形形式的PK曲线和生物利用度。每只动物口服给予10mg/kg化合物1,剂量为5mL/kg(剂量浓度为2mg/mL)。与含有化合物1晶型的配方相比,含有化合物1无定形形式的混悬配方导致Cmax和AUC显著增加(表6)。这两种配方的PK曲线如图12所示。

[0174] 表6:含有在水性液体配方(0.5%w/v Klucel GF和0.5%w/v泊洛沙姆F-68)中化合物1的晶型和化合物1的无定形形式的制剂在大鼠体内PK暴露的比较

[0175]

API Lot	结晶化合物1	无定形化合物1
C_{max} [ng/mL]	129	388
AUC_{inf} [ng•hr/mL]	996	2473
AUC_{0-t} [ng•hr/mL]	983	2412
MRT [hr]	6	5.6

[0176]

$t_{1/2}$ [hr]	3.9	4.7
T_{max} [hr]	1.5	2

[0177] 尽管为了清楚理解,已经通过图解和示例的方式对前述发明进行了一些详细描述,但本领域技术人员将理解,可以在所附权利要求的范围内实施某些改变和修改。此外,本文提供的每个参考文献均以引用的方式全部并入,其程度与每个参考文献单独以引用的方式并入的程度相同。在本申请与本文提供的参考文献之间存在冲突的情况下,应以本申请为准。

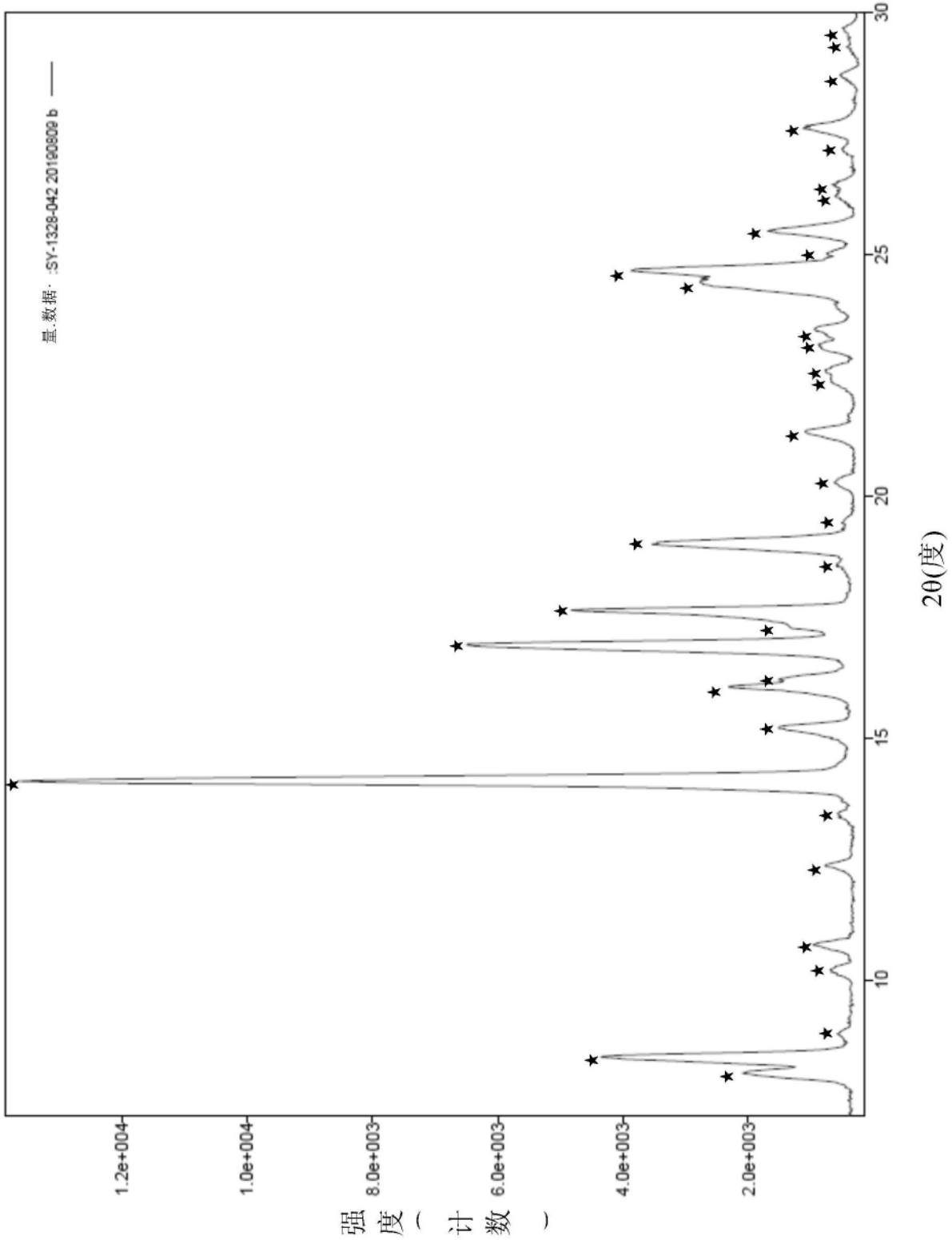

量.数据: :SY-1328-042 20190809 b
强度（计数）
1.2e+004
1.0e+004
8.0e+003
6.0e+003
4.0e+003
2.0e+003
10
15
20
25
30
2θ(度)

图1

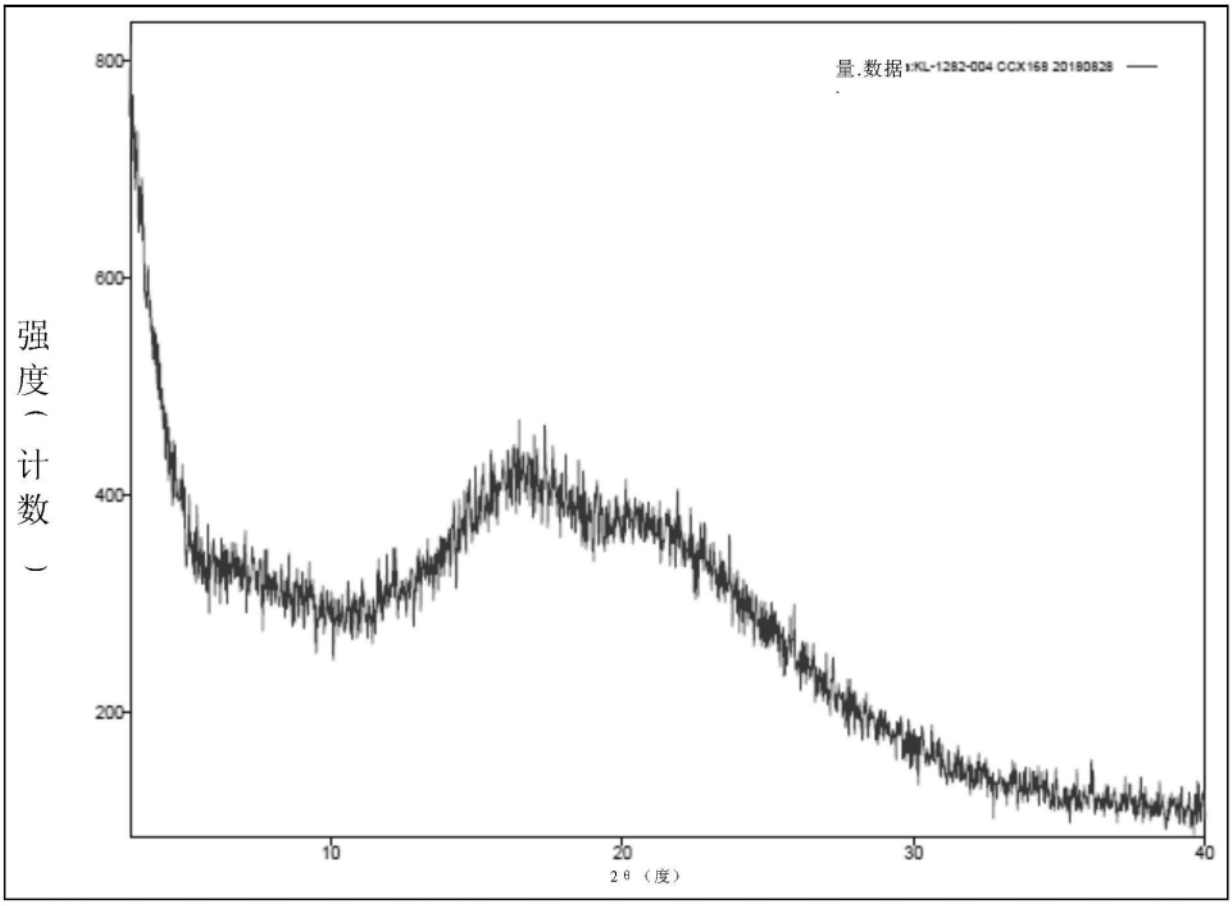

量.数据 KL-1282-004 CCX168 20180828
800
600
400
200
强度（计数）
10
20
30
40
2θ（度）

图2

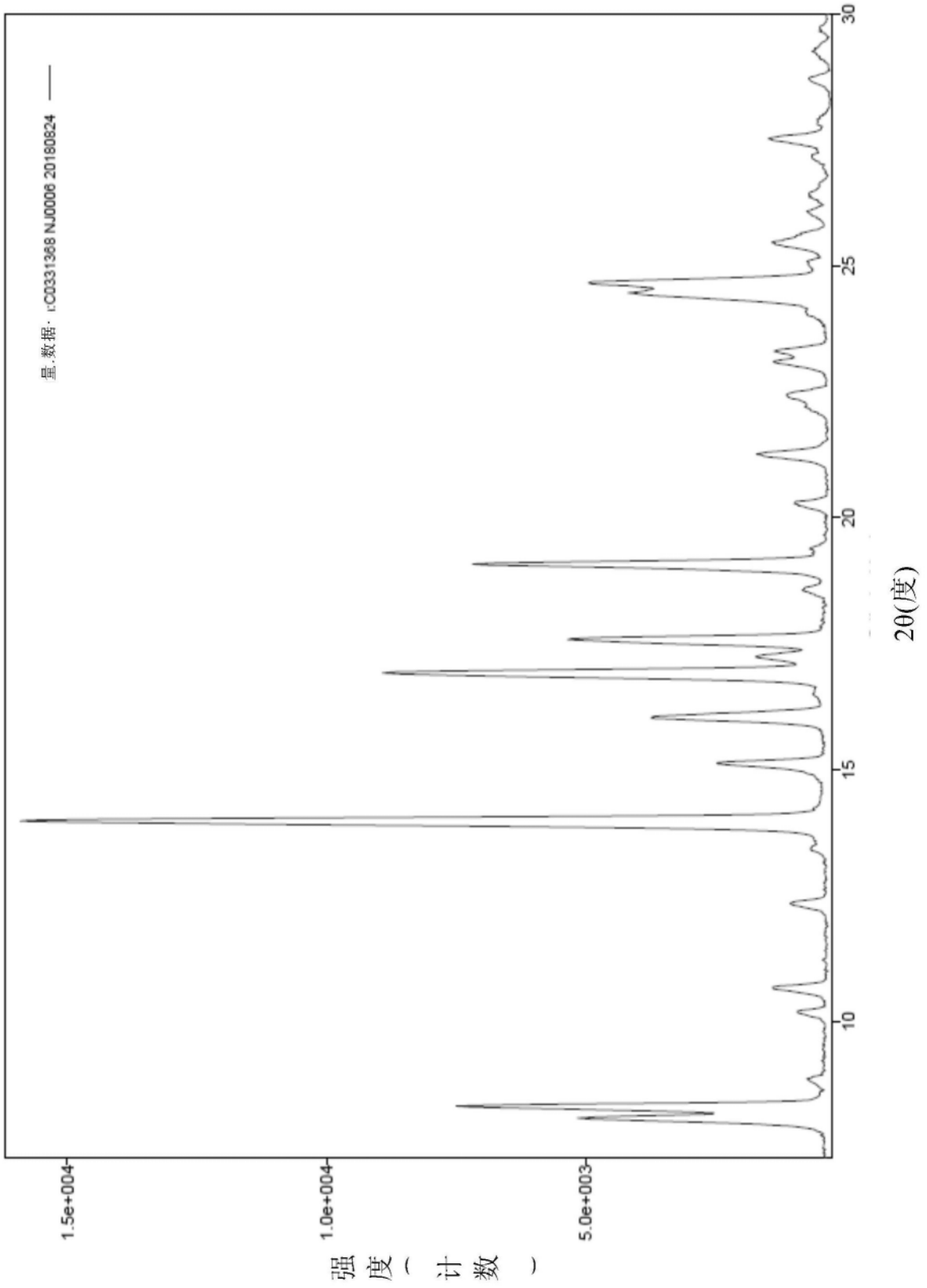

量.数据 - rC0331368 NJ0006 20180824
1.5e+004
1.0e+004
5.0e+003
强度（计数）
10
15
20
25
30
2θ(度)

图3A

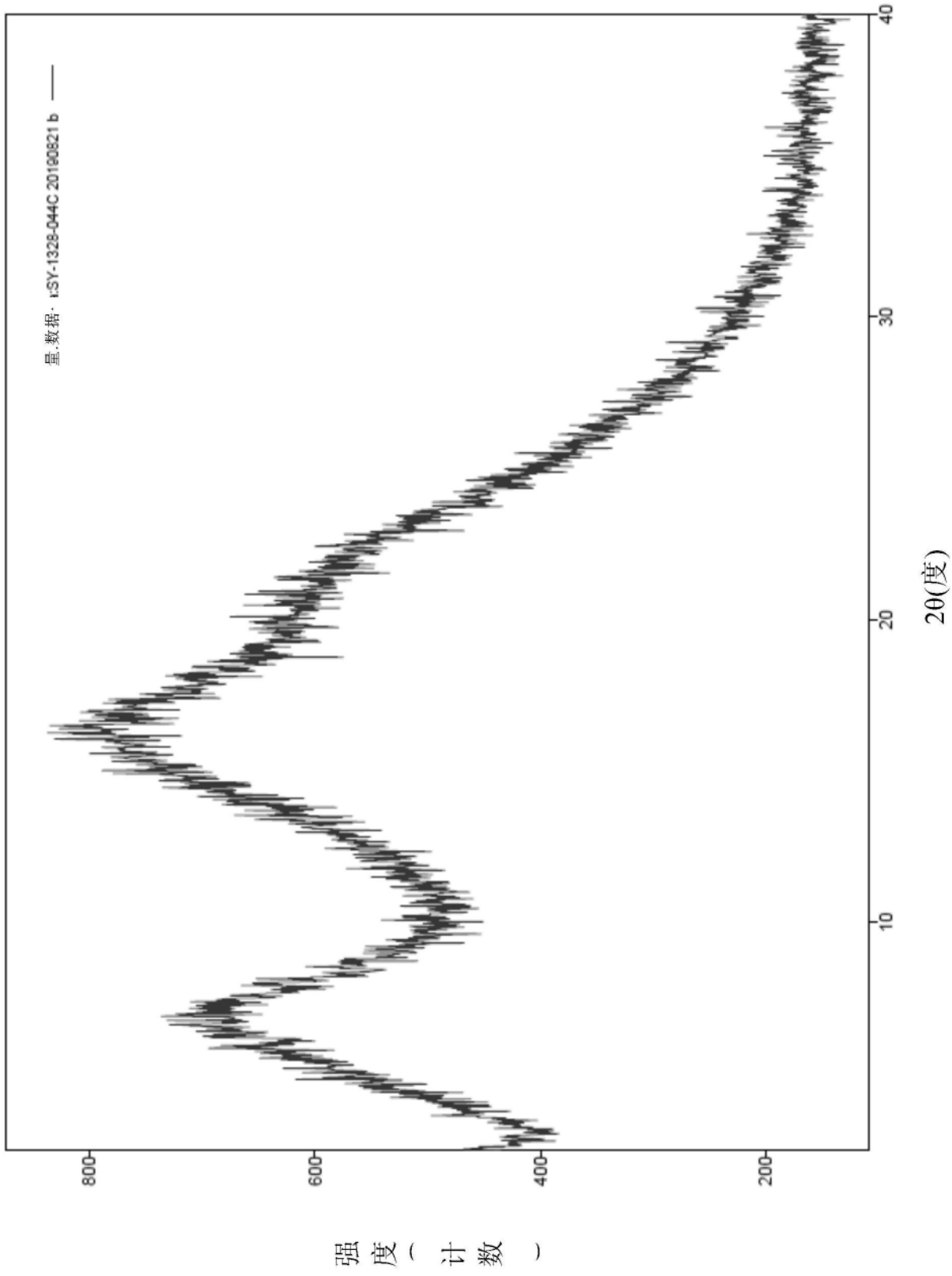

量.数据: i-SY-1328-044C 20190821 b
800
600
400
200
10
20
30
40
2θ(度)
强度(计数)

图3B

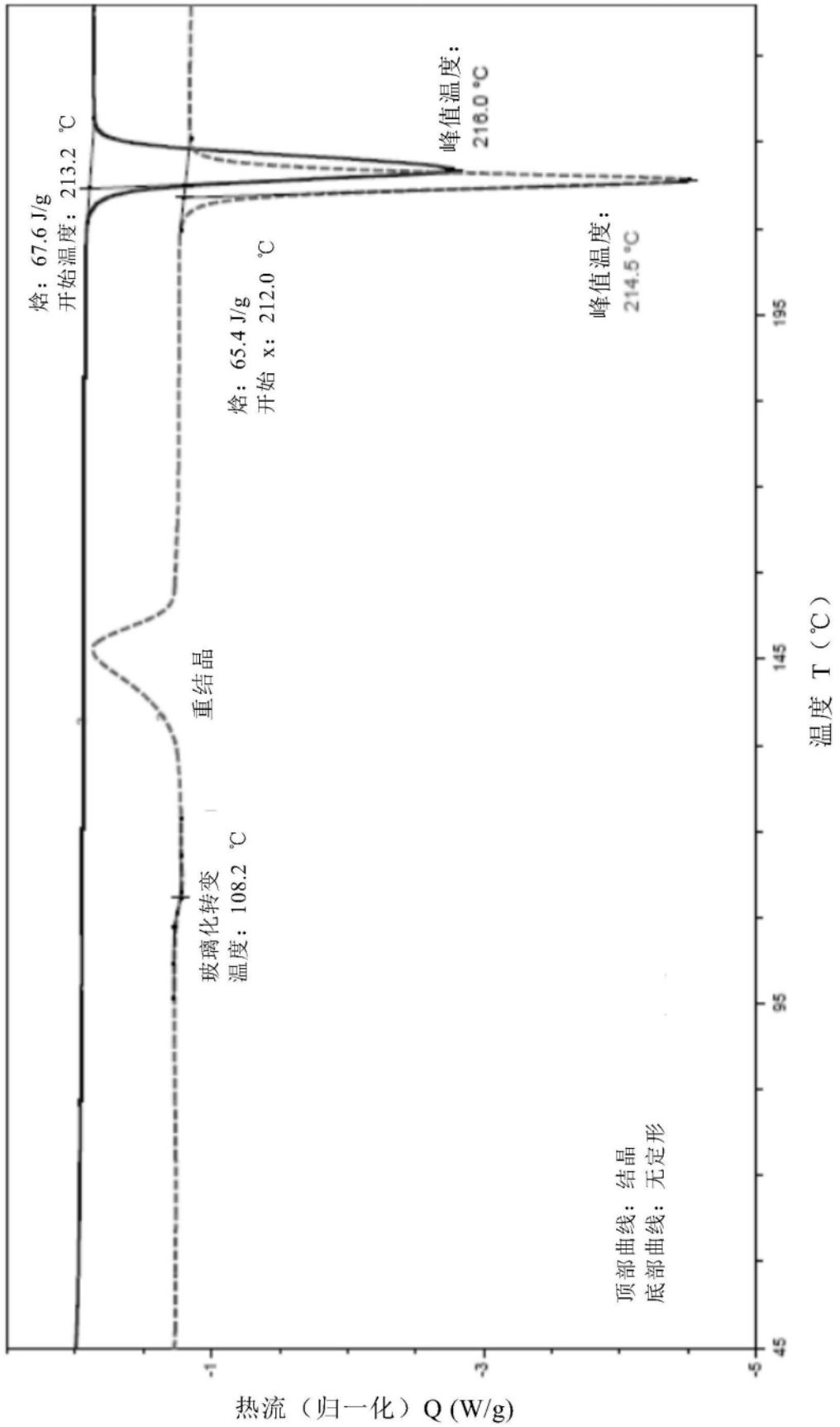

焓：67.6 J/g
开始温度：213.2 ℃
峰值温度：
216.0 ℃
焓：65.4 J/g
开始 x：212.0 ℃
峰值温度：
214.5 ℃
重结晶
玻璃化转变
温度：108.2 ℃
顶部曲线：结晶
底部曲线：无定形
热流（归一化）Q (W/g)
温度 T（℃）
-1
-3
-5
45
95
145
195

图4

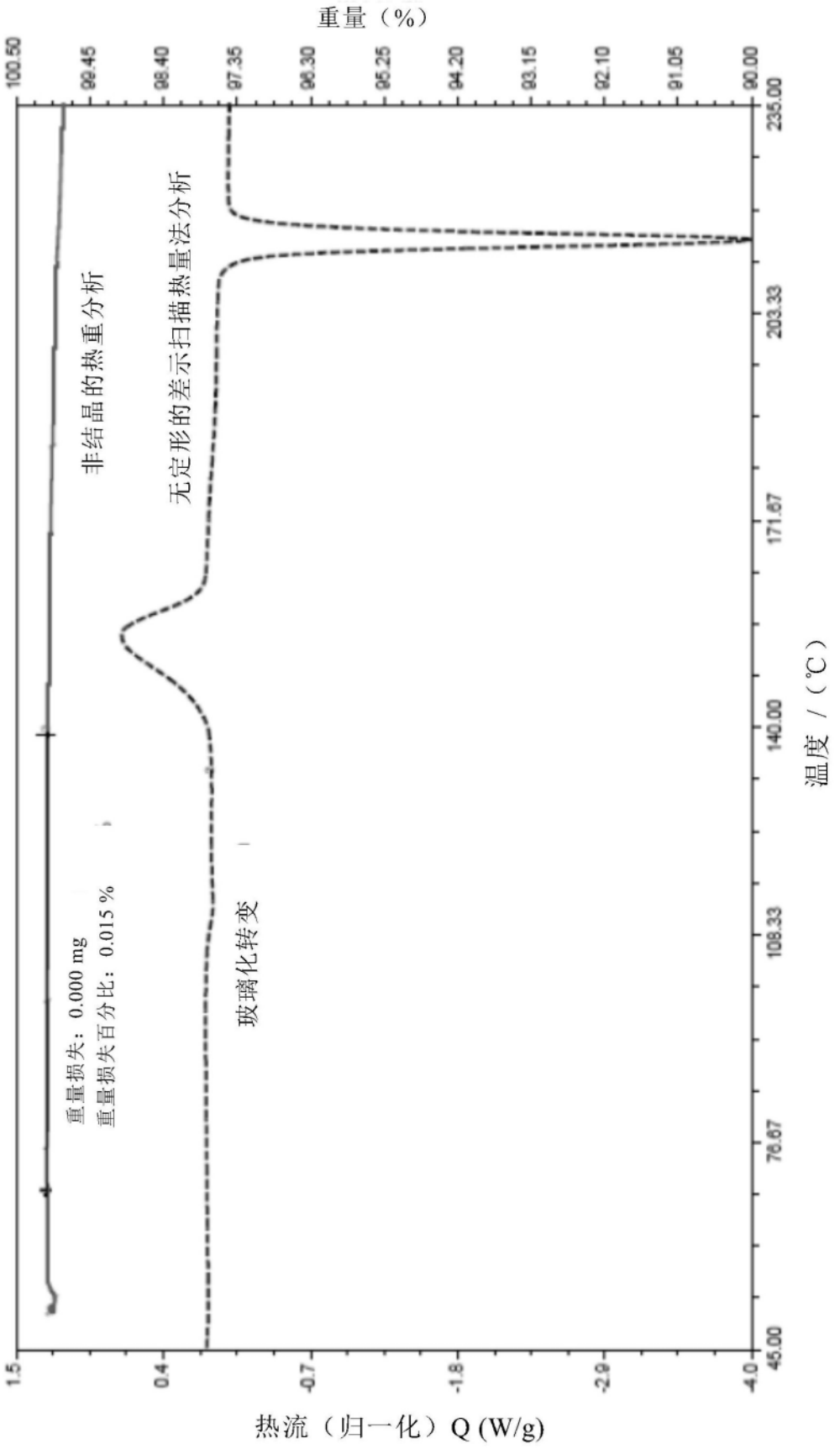

重量（%）
100.50
99.45
98.40
97.35
96.30
95.25
94.20
93.15
92.10
91.05
90.00
非结晶的热重分析
无定形的差示扫描热量法分析
重量损失：0.000 mg
重量损失百分比：0.015 %
玻璃化转变
235.00
203.33
171.67
140.00
108.33
76.67
45.00
温度 /（℃）
1.5
0.4
-0.7
-1.8
-2.9
-4.0
热流（归一化）Q (W/g)

图5

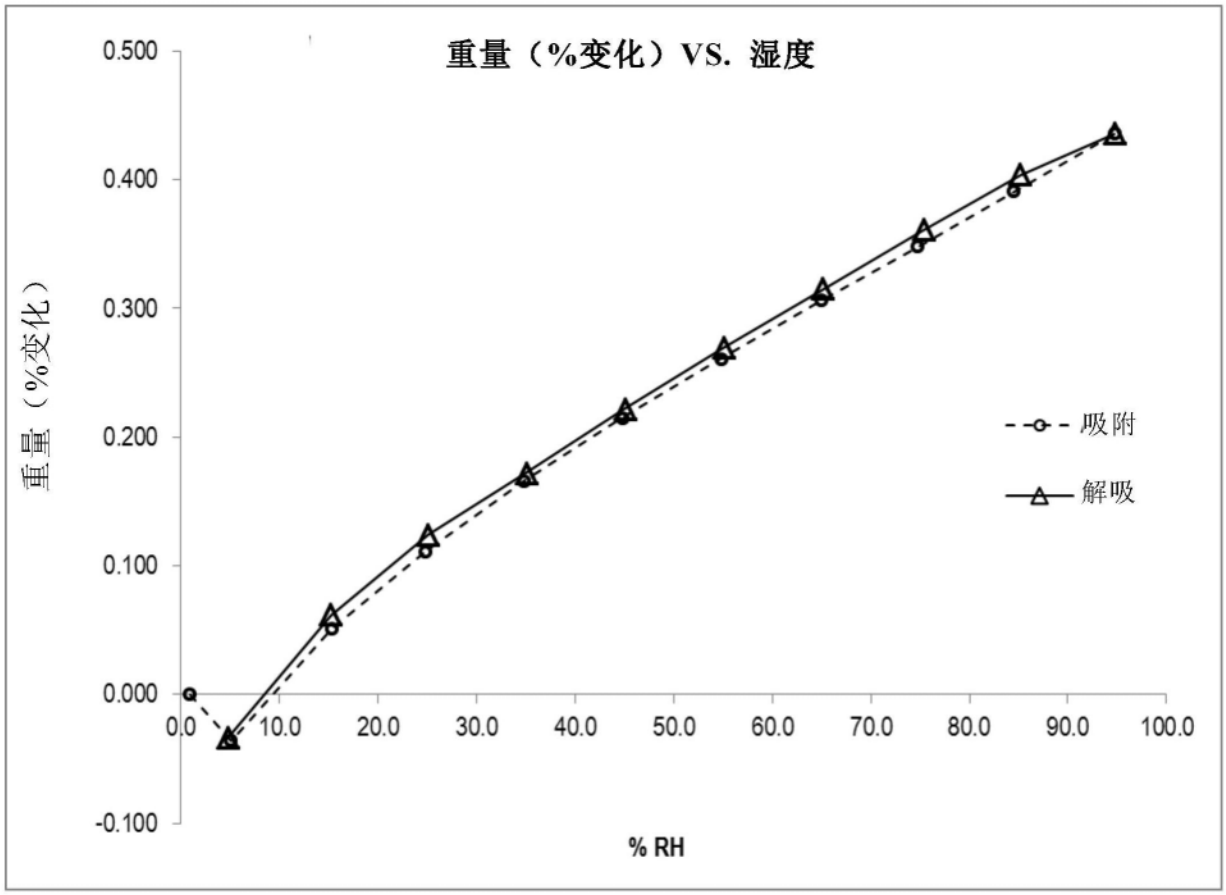

重量（%变化）VS. 湿度
0.500
0.400
0.300
0.200
0.100
0.000
-0.100
重量（%变化）
0.0
10.0
20.0
30.0
40.0
50.0
60.0
70.0
80.0
90.0
100.0
% RH
吸附
解吸

图6

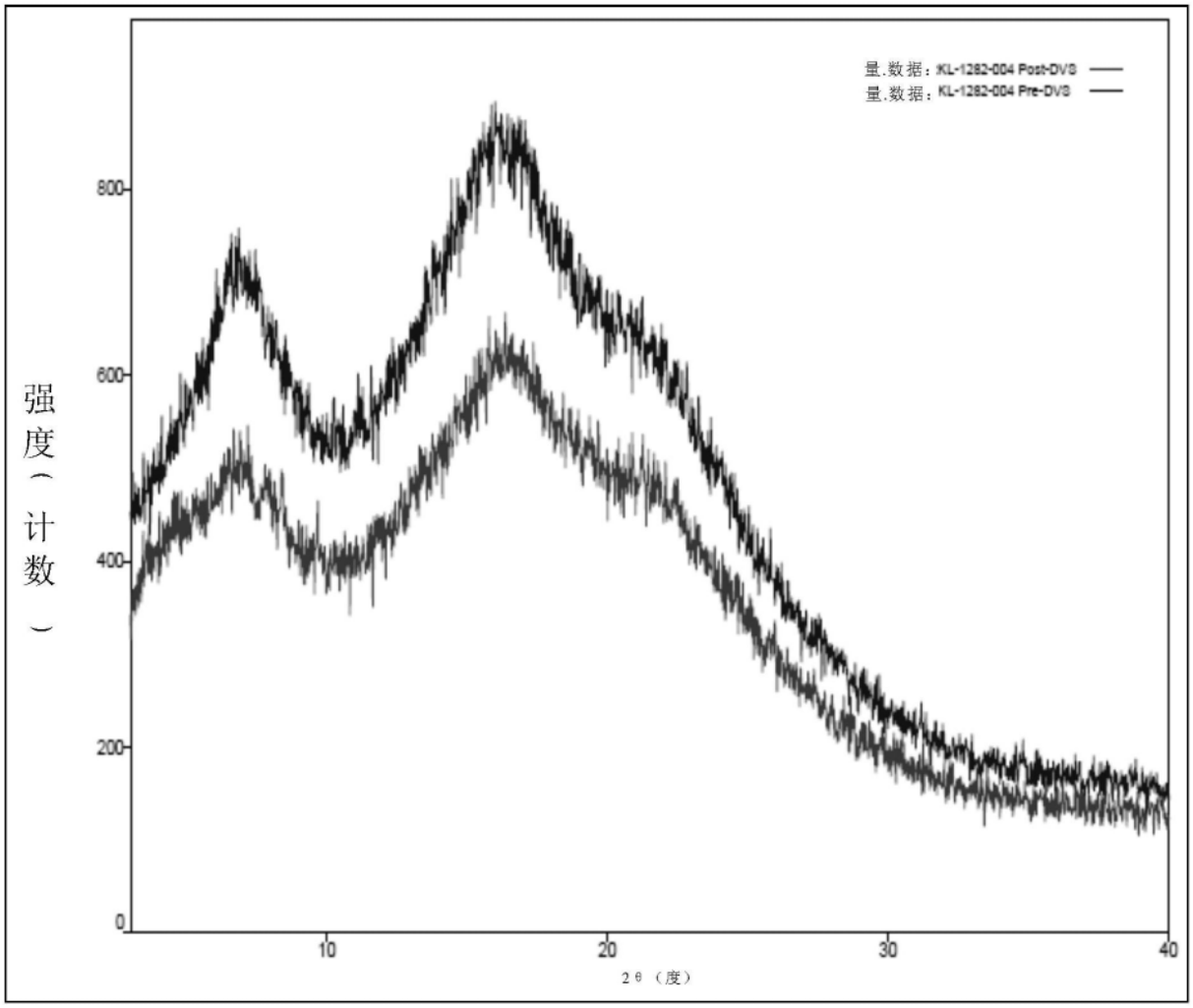

量.数据：KL-1282-004 Post-DV0
量.数据：KL-1282-004 Pre-DV0
强度（计数）
800
600
400
200
0
10
20
30
40
2θ（度）

图7

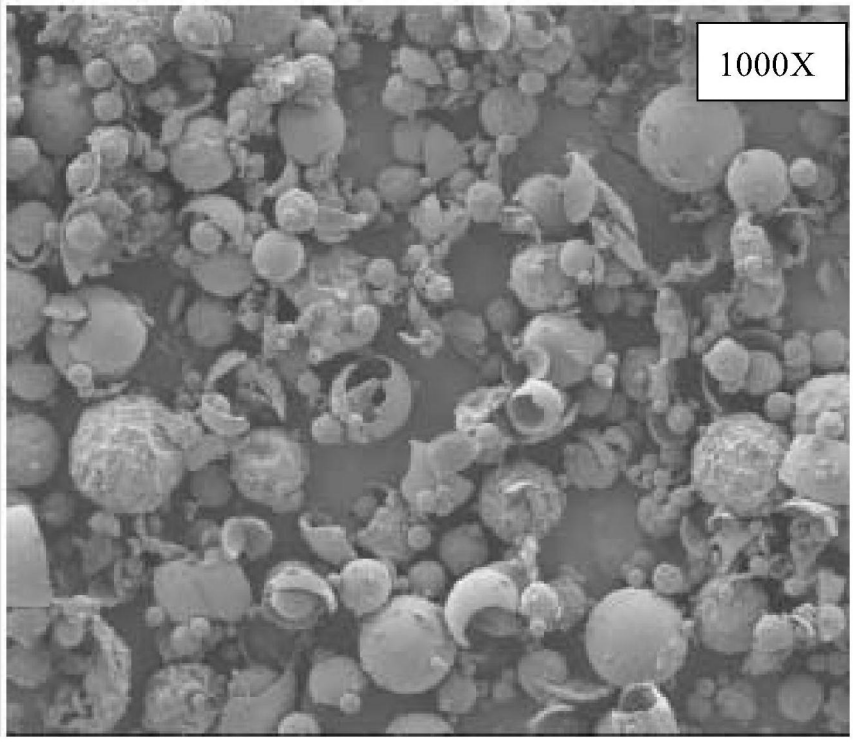


图8A

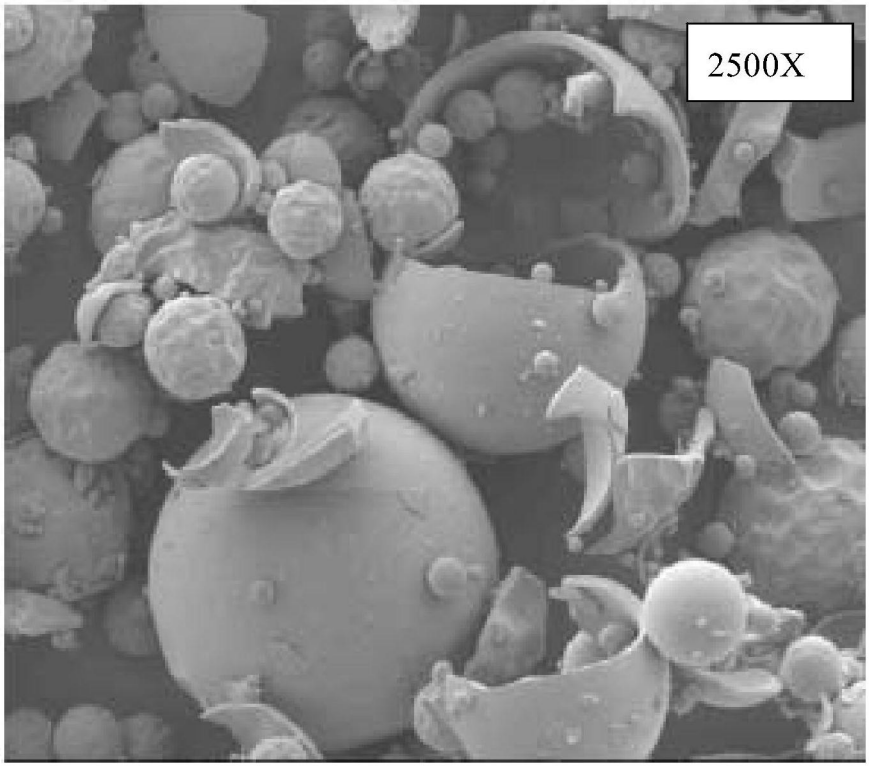


图8B

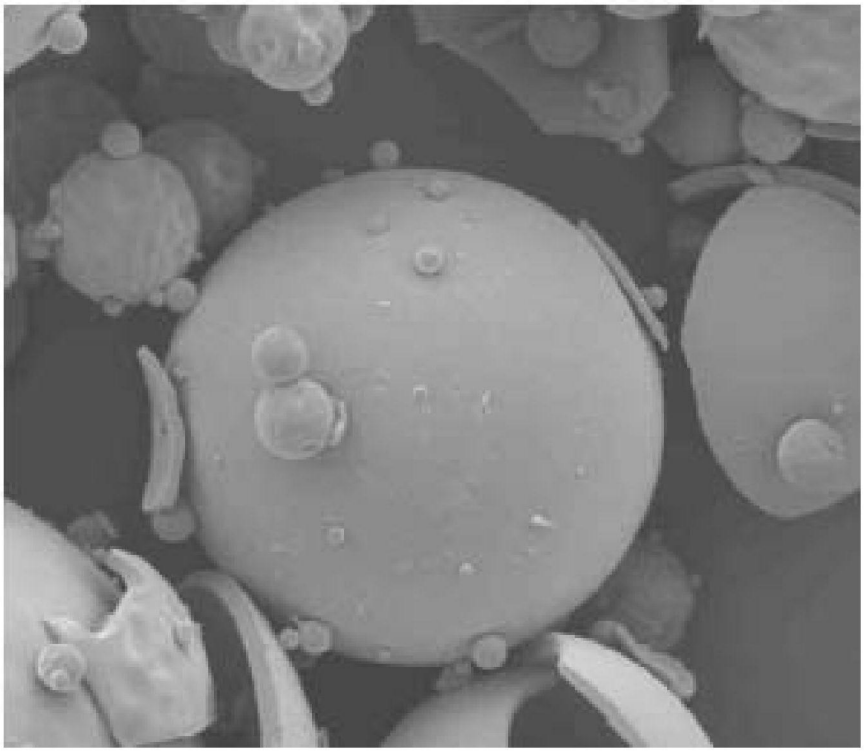


图8C

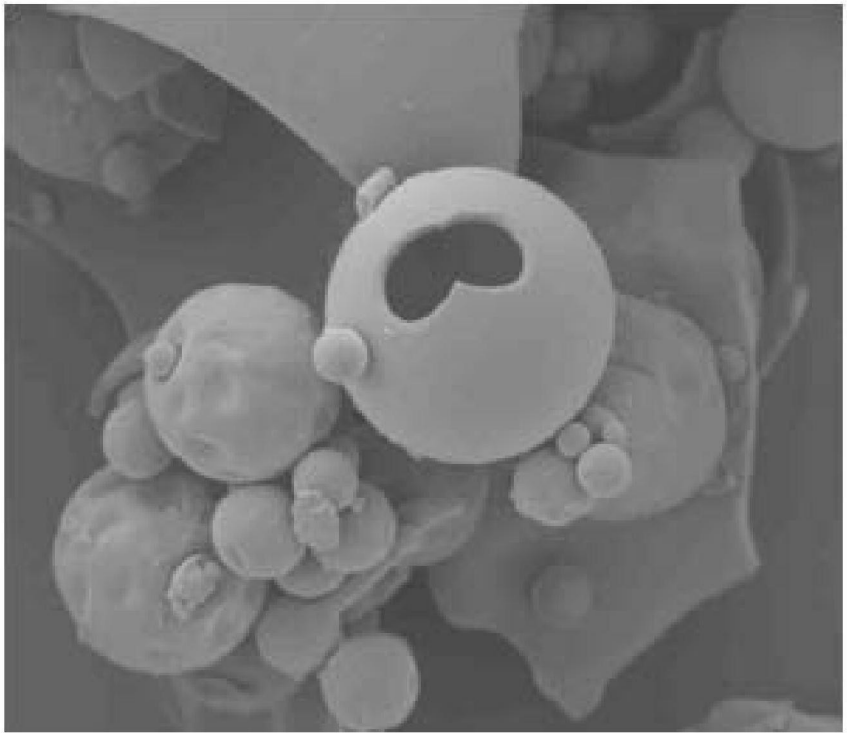


图8D

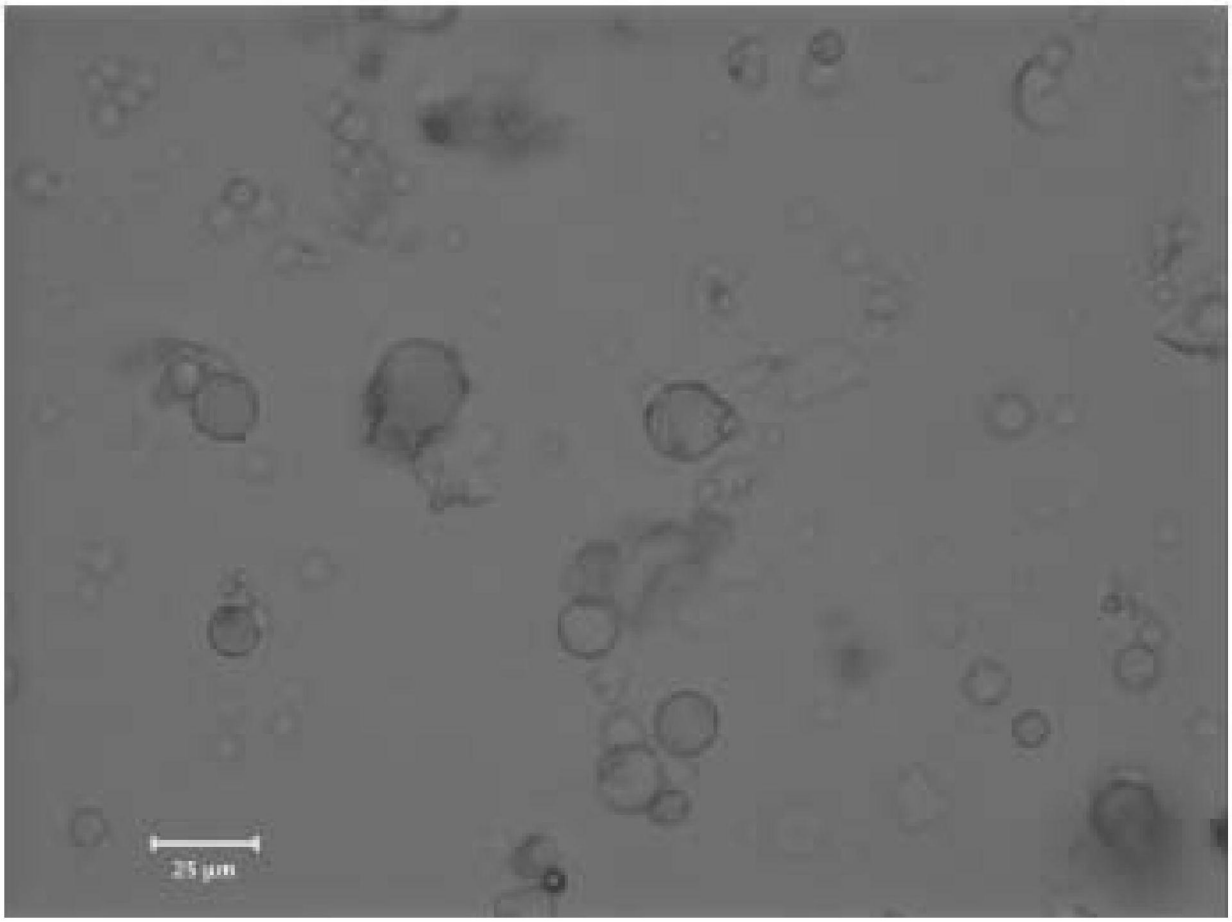


图9A

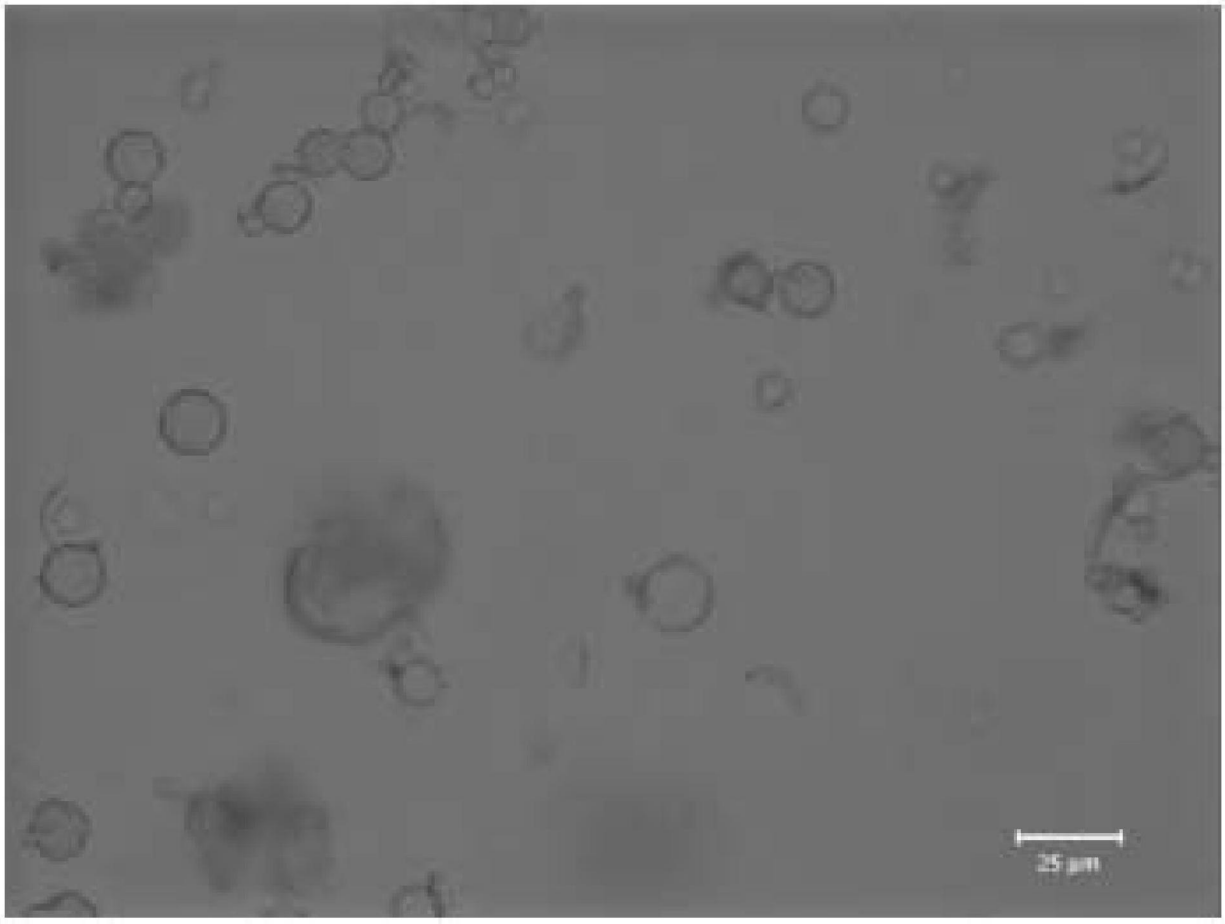


图9B

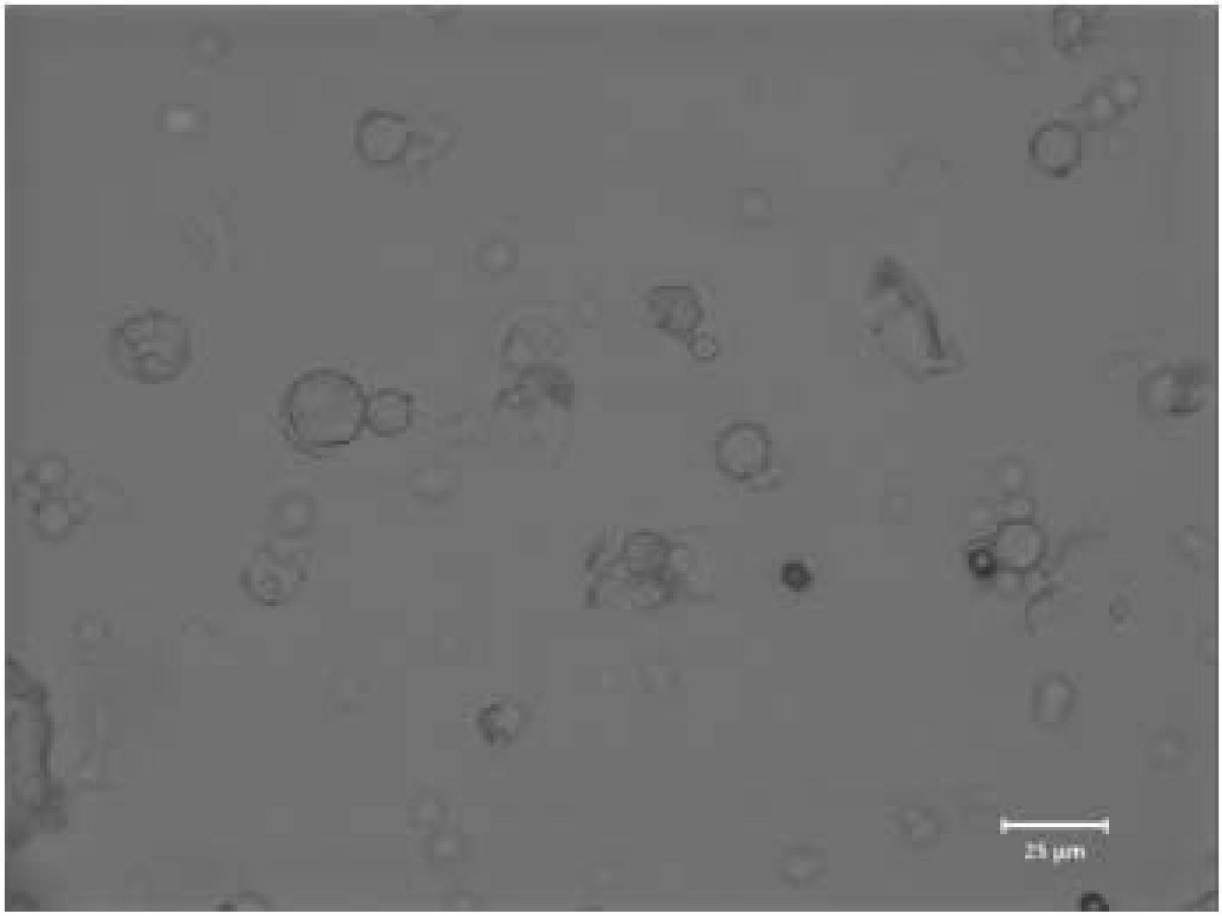


图9C

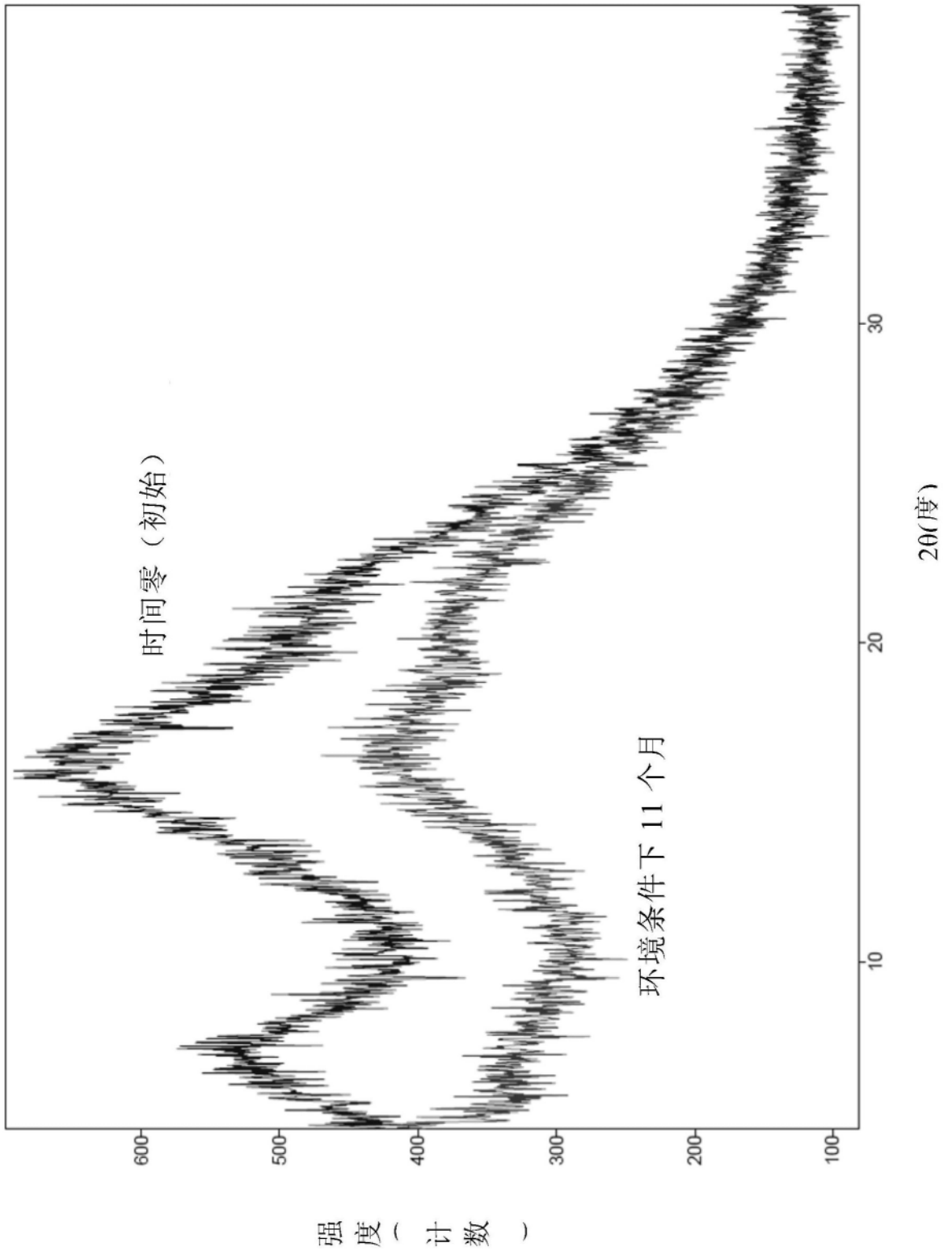


图10

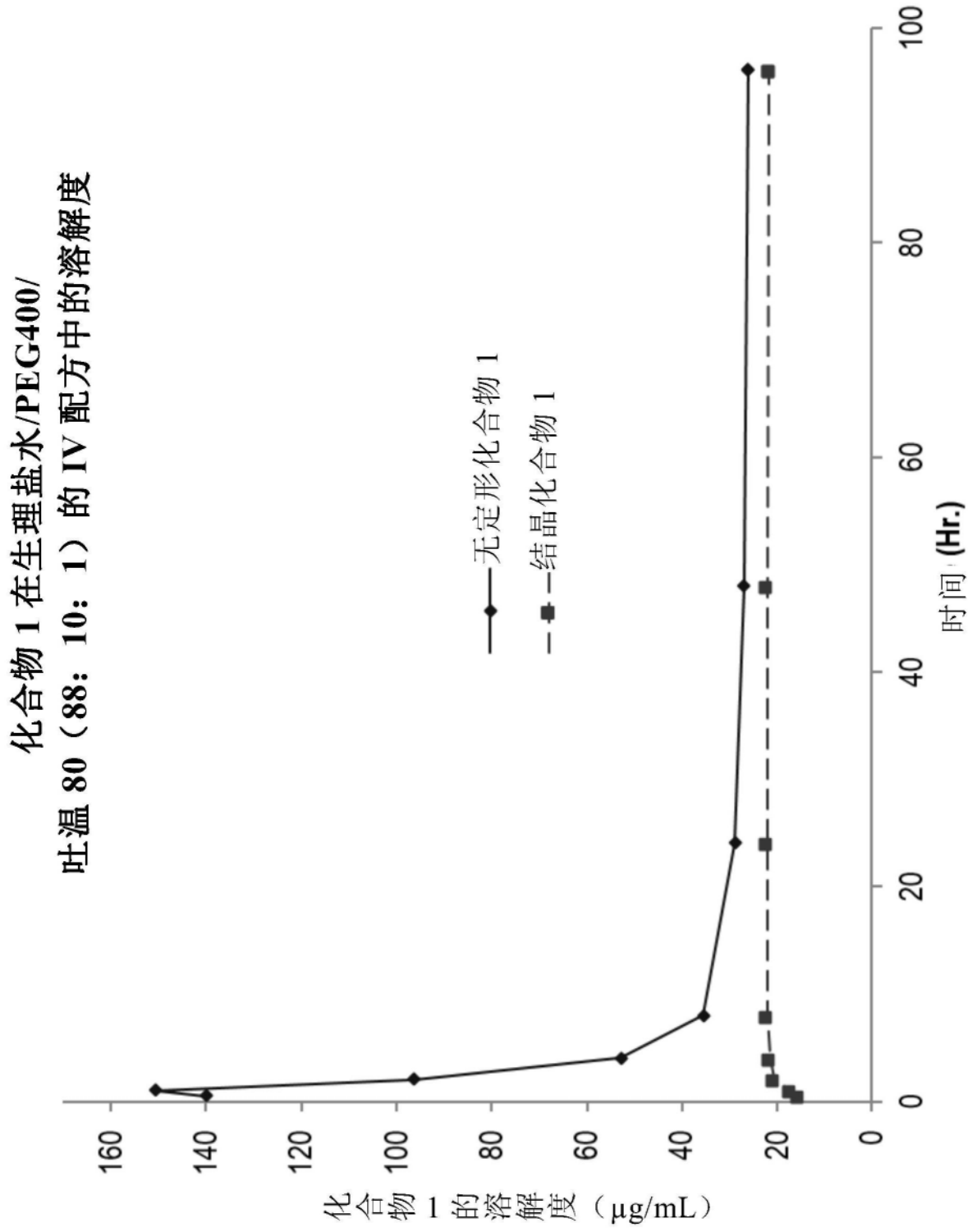

化合物 1 在生理盐水/PEG400/
吐温 80（88：10：1）的 IV 配方中的溶解度
无定形化合物 1
结晶化合物 1
化合物 1 的溶解度（μg/mL）
时间 (Hr.)
0
20
40
60
80
100
120
140
160
0
20
40
60
80
100

图11

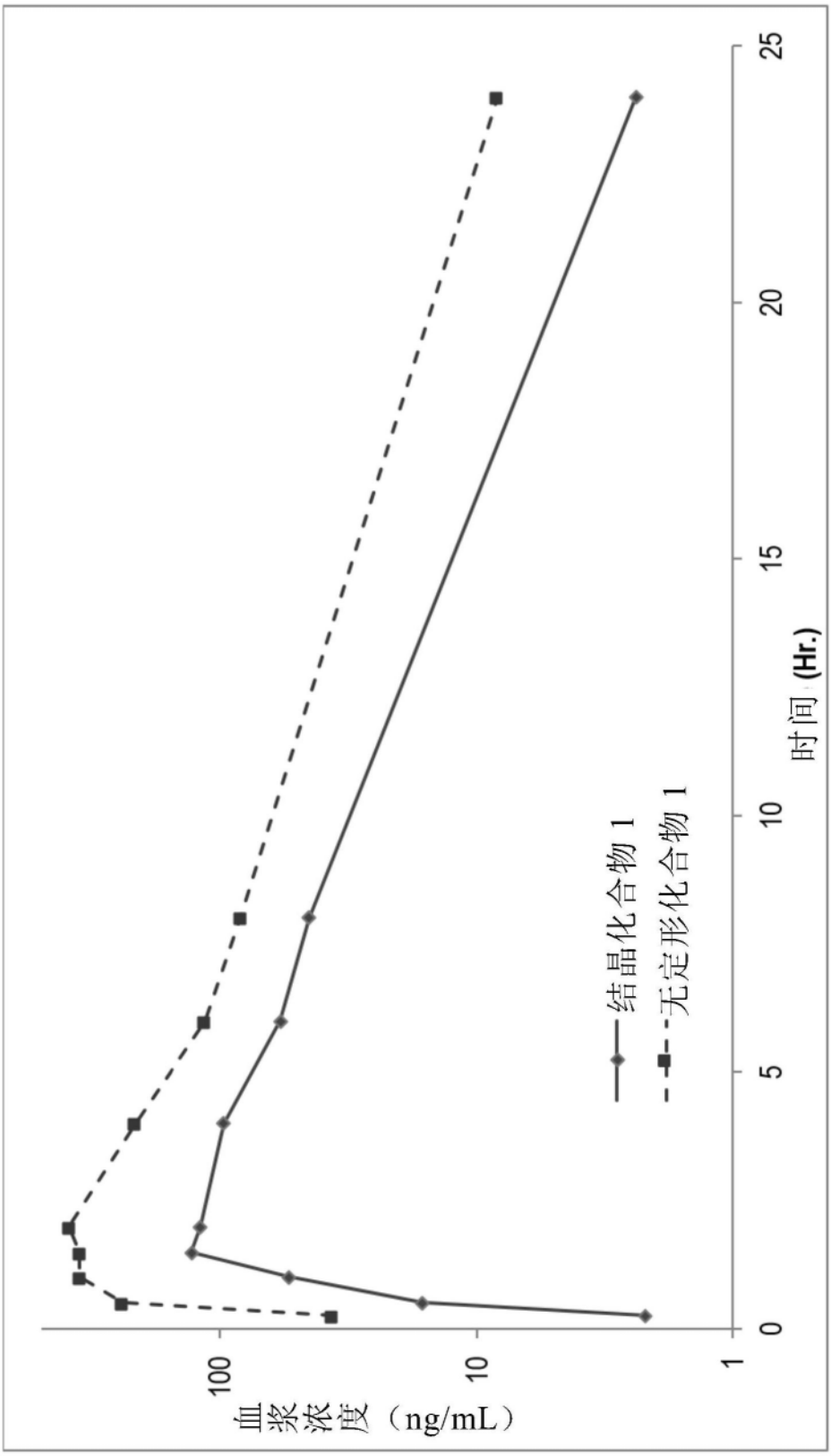


图12