



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110248931 B

(45) 授权公告日 2022. 12. 23

(21) 申请号 201880008506.3
 (22) 申请日 2018.09.20
 (65) 同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 110248931 A
 (43) 申请公布日 2019.09.17
 (66) 本国优先权数据
 201710851114.0 2017.09.20 CN
 (85) PCT国际申请进入国家阶段日
 2019.07.25
 (86) PCT国际申请的申请数据
 PCT/CN2018/106652 2018.09.20
 (87) PCT国际申请的公布数据
 W02019/057104 ZH 2019.03.28
 (73) 专利权人 上海翰森生物医药科技有限公司
 地址 201203 上海市浦东新区张江高科技
 园区金科路3728号2号楼

专利权人 江苏豪森药业集团有限公司
 (72) 发明人 吕临松 刘福萍
 (74) 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司 11314
 专利代理师 程伟
 (51) Int. Cl.
 C07D 271/08 (2006.01)
 A61K 31/4245 (2006.01)
 A61P 35/00 (2006.01)
 (56) 对比文件
 CN 107304191 A, 2017.10.31
 CN 102164902 A, 2011.08.24
 CN 105481789 A, 2016.04.13
 WO 2016/155545 A1, 2016.10.06
 审查员 马冲

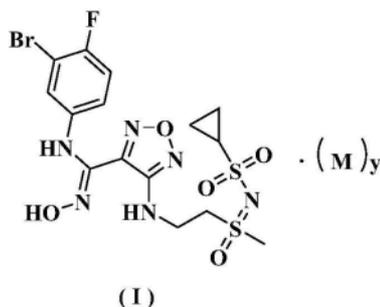
权利要求书4页 说明书20页 附图10页

(54) 发明名称

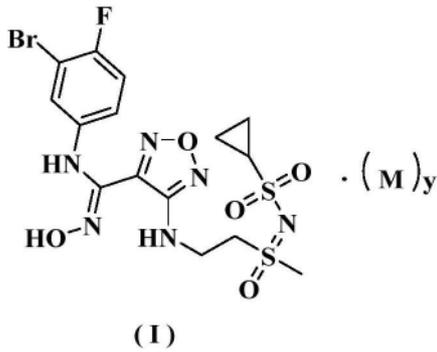
一种双加氧酶抑制剂的盐及其制备方法和用途

(57) 摘要

本发明涉及一种双加氧酶抑制剂的盐及其制备方法和用途,具体涉及一种具有通式(I)结构的(Z)-N-(3-溴-4-氟-苯基)-4-((2-(N-(环丙基磺酰基)-S-甲基亚磺酰亚胺)乙基)氨基)-N'-羟基-1,2,5-噁二唑-3-甲脒的盐、制备方法及其应用以及含有治疗有效量的该盐的药物组合物。广泛应用于治疗或预防癌症或肿瘤、病毒感染、抑郁症、神经变性病症、创伤、年龄相关的白内障、器官移植排斥或自身免疫疾病,有望开发成新一代免疫抑制剂,其中通式(I)中的各取代基与说明书中的定义相同。



1. 一种通式 (I) 所示化合物的盐、其立体异构体或其混合物形式，

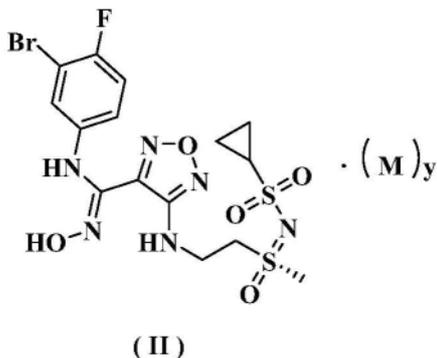


其中：

M为无机酸或有机酸，其中所述无机酸选自盐酸、硫酸、氢溴酸、氢氟酸、氢碘酸或磷酸，所述有机酸选自2,5-二羟基苯甲酸、1-羟基-2-萘甲酸、醋酸、二氯醋酸、三氯醋酸、乙酰氧肟酸、己二酸、4-氯苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、4-氨基苯甲酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环己烷氨基磺酸、樟脑磺酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、谷氨酸、乳酸、扁桃酸、焦谷氨酸、酒石酸、十二烷基硫酸、二苯甲酰酒石酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、蚁酸、富马酸、半乳糖酸、龙胆酸、戊二酸、2-酮戊二酸、乙醇酸、马尿酸、羟乙基磺酸、乳糖酸、天冬氨酸、月桂酸、樟脑酸、马来酸、丙二酸、甲磺酸、1,5-萘二磺酸、萘-2-磺酸、烟酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、丙酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸、硬脂酸、丁二酸、硫氰酸、十一碳烯酸、三氟乙酸、苯磺酸、对甲基苯磺酸和L-苹果酸；且

y为1、2或3的整数。

2. 根据权利要求1所述的通式 (I) 所示化合物的盐、其立体异构体或其混合物形式，其特征在于，选自式 (II) 化合物的盐：



其中：

M和y的定义如通式 (I) 所述。

3. 根据权利要求1或2所述的通式 (I) 所示化合物，其自由碱结晶形式，特征在于具有在15.9, 17.2, 17.9, 19.7, 20.5, 21.1, 22.8, 27.0, 27.5, 28.1, 30.5, 33.6与 $35.5 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 显示峰的XRPD，在于DSC上具有 $176.4 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 的熔融峰。

4. 根据权利要求1或2所述的通式 (I) 所示化合物的盐、其立体异构体或其混合物形式，其特征在于，其中M选自磷酸、马来酸、己二酸、苯磺酸、对甲基苯磺酸、柠檬酸、丙二酸、酒石酸、富马酸和L-苹果酸。

5. 根据权利要求1-2中任一项所述的通式 (I) 所示化合物的盐、其立体异构体或其混合

物形式,其特征在于,其中M选自己二酸、苯磺酸、对甲基苯磺酸、酒石酸和富马酸。

6. 根据权利要求5中所述的通式(I)所示化合物的盐、其立体异构体或其混合物形式,其特征在于,其中M选自苯磺酸和对甲基苯磺酸。

7. 根据权利要求5中所述的通式(I)所示化合物的盐、其立体异构体或其混合物形式,其特征在于,其中M选自对甲基苯磺酸。

8. 根据权利要求1-2中任一项所述的通式(I)所示化合物的盐、其立体异构体或其混合物形式,其特征在于,其中y为1。

9. 根据权利要求1-2中任一项所述的通式(I)所示化合物:

当M为对甲基苯磺酸,即为对甲基苯磺酸盐,特征在于具有在6.1,9.6,10.4,14.8,16.0,17.1,18.6,19.4,20.8,22.1,23.3,24.6,26.0与 $28.5 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 显示峰的XRPD,在于DSC上具有 $162.7 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 的熔融峰;

当M为苯磺酸,即为苯磺酸盐时,特征在于具有在5.2,6.1,7.6,9.5,10.4,10.4,11.2,14.1,15.7,16.0,17.0,18.2,18.7,19.4,21.3,22.2,22.6,23.0,23.6,24.5,24.9,26.1,26.5,26.9,28.7,29.3,30.6,33.3,34.5,35.6,36.5与 $41.0 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 显示峰的XRPD,在于DSC上具有 $152.3 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 的熔融峰。

10. 一种制备根据权利要求1-2,4-8中任一项所述的通式(I)所示化合物的盐的方法,包括如下步骤:

1) 储备液制备:取通式化合物自由碱,加入有机溶剂溶解,得到澄清储备液溶液,溶液浓度为:20~30mg/mL;

2) 反离子酸溶液制备:把反离子酸加入有机溶剂中,得到澄清的反离子酸溶液;

3) 化合物盐制备:储备液加入反离子酸溶液,得澄清盐溶液,自然挥干,真空干燥后得到通式(I)所示化合物的盐;

其中:

所述的有机溶剂选自甲醇、乙醇、乙酸乙酯、丙酮、乙腈、四氢呋喃、2-丁酮、3-戊酮、1,4-二氧六环或叔丁醇;

所述的反离子酸选自盐酸、硫酸、氢溴酸、氢氟酸、氢碘酸或磷酸,所述有机酸选自2,5-二羟基苯甲酸、1-羟基-2-萘甲酸、醋酸、二氯醋酸、三氯醋酸、乙酰氧肟酸、己二酸、4-氯苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、4-氨基苯甲酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环己烷氨基磺酸、樟脑磺酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、谷氨酸、乳酸、扁桃酸、焦谷氨酸、酒石酸、十二烷基硫酸、二苯甲酰酒石酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、蚁酸、富马酸、半乳糖酸、龙胆酸、戊二酸、2-酮戊二酸、乙醇酸、马尿酸、羟乙基磺酸、乳糖酸、天冬氨酸、月桂酸、樟脑酸、马来酸、丙二酸、甲磺酸、1,5-萘二磺酸、萘-2-磺酸、烟酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、丙酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸、硬脂酸、丁二酸、硫氰酸、十一碳烯酸、三氟乙酸、苯磺酸、对甲基苯磺酸和L-苹果酸。

11. 根据权利要求10所述的制备方法,所述反离子酸选自甲磺酸、硫酸、磷酸、苯磺酸、马来酸、己二酸、对甲基苯磺酸、柠檬酸、丙二酸或L-苹果酸。

12. 根据权利要求10所述的制备方法,所述的储备液制备中的有机溶剂选自乙酸乙酯,溶液浓度为25mg/mL;

所述的反离子酸溶液制备中的有机溶剂选自乙醇,浓度为0.25~2摩尔/升;

所述的化合物盐制备中真空温度选自60℃,反离子酸的量选自1~1.2当量。

13. 一种制备根据权利要求1-2,4-9中任一项所述的通式(I)所示化合物的盐的方法,包括如下步骤:

- 1) 称取适量的自由碱,用良性溶剂溶解;
- 2) 称取1~3当量反离子酸,用有机溶剂溶解;
- 3) 把上述两种溶液合并,并滴加不良溶剂直至出现浑浊,或搅拌过夜;
- 4) 静置或吹干得通式(I)所示化合物的盐;

其中:

所述的良性溶剂选自丙酮、2-丁酮、四氢呋喃、1,4-二氧六环、3-戊酮、2-甲基四氢呋喃、乙酸乙酯或乙腈;

所述的有机溶剂选自甲醇、乙醇、乙酸乙酯、丙酮、乙腈、四氢呋喃、2-丁酮、3-戊酮、1,4-二氧六环或叔丁醇;上述良性溶剂和有机溶液使用时需互溶;

所述的不良溶剂选自庚烷、二氯甲烷、甲基叔丁基醚、甲苯或异丙醚

所述的反离子酸选自盐酸、硫酸、氢溴酸、氢氟酸、氢碘酸或磷酸,所述有机酸选自2,5-二羟基苯甲酸、1-羟基-2-萘甲酸、醋酸、二氯醋酸、三氯醋酸、乙酰氧肟酸、己二酸、4-氯苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、4-氨基苯甲酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环己烷氨基磺酸、樟脑磺酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、谷氨酸、乳酸、扁桃酸、焦谷氨酸、酒石酸、十二烷基硫酸、二苯甲酰酒石酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、蚁酸、富马酸、半乳糖酸、龙胆酸、戊二酸、2-酮戊二酸、乙醇酸、马尿酸、羟乙基磺酸、乳糖酸、天冬氨酸、月桂酸、樟脑酸、马来酸、丙二酸、甲磺酸、1,5-萘二磺酸、萘-2-磺酸、烟酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、丙酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸、硬脂酸、丁二酸、硫氰酸、十一碳烯酸、三氟乙酸、苯磺酸、对甲基苯磺酸和L-苹果酸。

14. 根据权利要求13所述的制备方法,所述的良性溶剂选自乙酸乙酯、乙醇、2-丁酮、1,4-二氧六环和丙酮;

所述的有机溶剂选自乙酸乙酯、乙醇;

所述的不良溶剂选自庚烷和二氯甲烷;

所述的反离子酸选自甲磺酸、硫酸、磷酸、苯磺酸、马来酸、己二酸、对甲基苯磺酸、柠檬酸、丙二酸或L-苹果酸。

15. 根据权利要求13所述的制备方法,其中所述良性溶剂选自乙酸乙酯;所述有机溶剂选自乙醇;所述反离子酸的量选自1.2当量;所述的不良溶剂选自庚烷和二氯甲烷。

16. 根据权利要求10所述的制备方法,其中所述的有机溶剂为乙酸乙酯或乙醇。

17. 根据权利要求10或13所述的制备方法,其中所述的反离子酸为苯磺酸和对甲基苯磺酸。

18. 一种药物组合物,其含有治疗有效量的根据权利要求1-2,4-9中任一项所述的通式(I)所示化合物的盐、其立体异构体或其混合物形式,以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

19. 根据权利要求1-2,4-9中任一项所述的通式(I)所示化合物的盐、其立体异构体或其混合物形式,或根据权利要求18所述的组合物在制备用于预防和/或治疗具有IDO介导的色氨酸代谢途径的病理学特征的疾病的药物中的用途。

20. 根据权利要求19所述的用途,其中所述具有IDO介导的色氨酸代谢途径病理学特征的疾病选自癌症、骨髓增生异常综合征、阿尔茨海默病、自身免疫性疾病、白内障、心理障碍和艾滋病;所述的癌症选自乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、肺癌、胃癌、直肠癌、胰腺癌、脑癌、皮肤癌、口腔癌、前列腺癌、骨癌、肾癌、卵巢癌、膀胱癌、肝癌、输卵管肿瘤、卵巢瘤、腹膜肿瘤、IV期黑色素瘤、神经胶质瘤、神经胶母细胞瘤、肝细胞癌、乳突肾性瘤、头颈部肿瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤。

21. 根据权利要求20所述的用途,其中所述具有IDO介导的色氨酸代谢途径病理学特征的疾病选自癌症、抑郁症、焦虑症;所述的癌症选自非小细胞肺癌。

一种双加氧酶抑制剂的盐及其制备方法和用途

技术领域

[0001] 本发明属于医药领域,涉及(Z)-N-(3-溴-4-氟-苯基)-4-((2-(N-(环丙基磺酰基)-S-甲基亚磺酰亚胺)乙基)氨基)-N'-羟基-1,2,5-噁二唑-3-甲脒的盐、制备方法及其应用,本发明公开了其作为IDO抑制剂,用于治疗具有IDO介导的色氨酸代谢途径病理学特征的疾病,所述的疾病包括癌症、阿尔茨海默病、自身免疫性疾病、抑郁症、焦虑症、白内障、心理障碍和艾滋病。

背景技术

[0002] 肿瘤是严重危害人类生命的重大疾病之一,一半以上发生在发展中国家。我国恶性肿瘤发病率总体呈上升趋势,发病率以年均3%~5%的速度递增,预计到2020年,我国将有400万人发生癌症,300万人死于癌症,其主要原因是:老龄化、城镇化、工业化及生活习惯改变。在中国医院用药市场,抗肿瘤药物的销售规模近几年来一直稳步增长,2012年达到了664.2亿元,同比增长了13.07%,预计到2017年,抗肿瘤药物的市场规模将达到1055.7亿元,同比增长7.57%。

[0003] 由于恶性肿瘤的无限制生长与浸润、转移,现今临床采用的三大常规治疗方法(手术、放疗和化疗)无法完全切除或彻底杀灭肿瘤细胞,因此常出现肿瘤转移或复发。肿瘤生物治疗是应用现代生物技术及其相关产品进行肿瘤防治的新疗法,因其安全、有效、不良反应低等特点,成为继手术、放疗、化疗之后肿瘤治疗的第四种模式,其通过调动宿主的天然防御机制(比如抑制IDO介导的肿瘤免疫逃逸机制)或给予天然产生的靶向性很强的物质来获得抗肿瘤的效应。

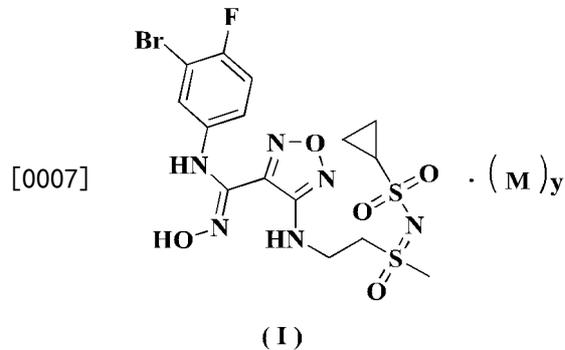
[0004] 吲哚胺-吡咯-2,3-双加氧酶(Indoleamine-pyrrole-2,3-dioxygenase,IDO)是一种含铁血红素单体蛋白,由403个氨基酸残基组成,包括两个折叠的 α -螺旋结构域,大结构域包含催化口袋,底物可在催化口袋内与IDO发生疏水等作用。IDO是催化色氨酸转化为甲酰犬尿氨酸的酶,广泛分布在人和其他哺乳动物(兔、鼠)除肝脏以外的组织中,是肝脏以外唯一可催化色氨酸分解代谢的限速酶,而色氨酸是细胞维持活化和增殖所必需的氨基酸,也是构成蛋白质不可缺少的重要成分。IDO与干扰素(interferon, IFN)、白细胞介素(interleukin, IL)、肿瘤坏死因子等多种细胞因子关系密切,它们在一定条件下可激活IDO。而T-细胞的细胞周期中存在一个对色氨酸水平非常敏感的调节点,一方面,IDO使局部色氨酸耗竭,致使T-细胞停滞于G1期中期,从而抑制了T细胞的增殖;另一方面,IDO催化色氨酸代谢产生的主要产物犬尿素由氧自由基介导引起细胞内氧化剂和抗氧化剂改变而诱导T-细胞凋亡,这是存在于机体的固有的免疫抑制机制。目前大量研究表明IDO在白血病细胞中较高表达,使局部T细胞增殖受抑,抑制T-细胞介导的免疫反应,使T-细胞活化信号转导受阻,从而介导肿瘤细胞逃逸免疫系统的攻击。已经发现大多数人类肿瘤组成性地表达IDO。因此,IDO是一个具潜力的癌症免疫治疗的靶标。

[0005] PCT专利(申请号:PCT/CN2017/079585)中公开了(Z)-N-(3-溴-4-氟-苯基)-4-((2-(N-(环丙基磺酰基)-S-甲基亚磺酰亚胺)乙基)氨基)-N'-羟基-1,2,5-噁二唑-3-甲脒

的结构,在后续的研发中,为了产物易于处理、过滤和干燥,寻求适合的便于储存、产品长期稳定等特点,本发明对上述物质的盐进行了全面的研究,致力于得到最适合的盐型。

发明内容

[0006] 本发明涉及一种通式 (I) 所示的化合物的盐、其立体异构体或其混合物形式,

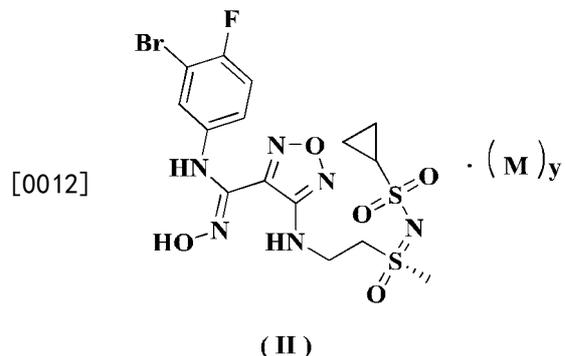


[0008] 其中:

[0009] M为无机酸或有机酸,其中所述无机酸选自盐酸、硫酸、氢溴酸、氢氟酸、氢碘酸或磷酸,所述有机酸选自2,5-二羟基苯甲酸、1-羟基-2-萘甲酸、醋酸、二氯醋酸、三氯醋酸、乙酰氧肟酸、己二酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、4-氨基苯甲酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环己烷氨基磺酸、樟脑磺酸、天门冬氨酸、樟脑酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、谷氨酸、异抗坏血酸、乳酸、苹果酸、扁桃酸、焦谷氨酸、酒石酸、十二烷基硫酸、二苯甲酰酒石酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、蚁酸、富马酸、半乳糖酸、龙胆酸、戊二酸、2-酮戊二酸、乙醇酸、马尿酸、羟乙基磺酸、乳糖酸、抗坏血酸、天冬氨酸、月桂酸、樟脑酸、马来酸、丙二酸、甲磺酸、1,5-萘二磺酸、萘-2-磺酸、烟酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、丙酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸、硬脂酸、丁二酸、硫氰酸、十一碳烯酸、三氟乙酸、苯磺酸、对甲基苯磺酸和L-苹果酸;且

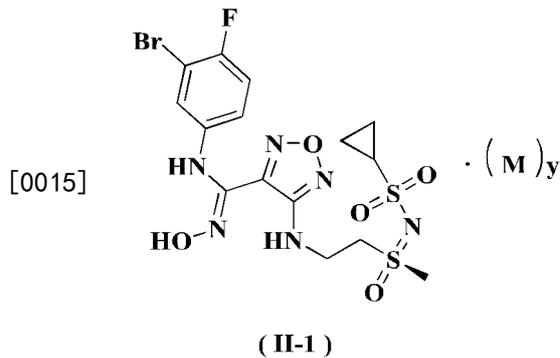
[0010] y为1、2或3的整数。

[0011] 本发明的一个优选方案,特征在于所示化合物的盐、其立体异构体或其混合物形式,其特征在于,选自式 (II) 化合物的盐:



[0013] 其中:M和y的定义如通式 (I) 所述。

[0014] 本发明的一个优选方案,特征在于所示化合物的盐、其立体异构体或其混合物形式,其特征在于,选自式 (II-1) 化合物的盐:



[0016] 其中:M和y的定义如通式(I)所述。

[0017] 本发明的一个优选方案,特征在于所述的通式(I)所示化合物的盐、其立体异构体或其混合物形式,其特征在于,其自由碱结晶形式,特征在于具有在15.9,17.2,17.9,19.7,20.5,21.1,22.8,27.0,27.5,28.1,30.5,33.6与 $35.5 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 显示峰的XRPD,在于DSC上具有 $176.4 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 的熔融峰。

[0018] 本发明的一个优选方案,特征在于所述的通式(I)所示化合物的盐、其立体异构体或其混合物形式,其特征在于,其中M选自磷酸、马来酸、己二酸、苯磺酸、对甲基苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、富马酸和L-苹果酸。

[0019] 本发明的一个优选方案,特征在于所述的通式(I)所示化合物的盐、其立体异构体或其混合物形式,其特征在于,其中M选自己二酸、苯磺酸、对甲基苯磺酸、酒石酸和富马酸;优选苯磺酸和对甲基苯磺酸;更优选对甲基苯磺酸。

[0020] 本发明的一个优选方案,特征在于所述的通式(I)所示化合物的盐、其立体异构体或其混合物形式,其特征在于,其中y为1。

[0021] 本发明的一个优选方案,特征在于所述的通式(I)所示化合物的盐、其立体异构体或其混合物形式,其特征在于,当M为对甲基苯磺酸,即为对甲基苯磺酸盐,特征在于具有在6.1,9.6,10.4,14.8,16.0,17.1,18.6,19.4,20.8,22.1,23.3,24.6、26.0与 $28.5 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 显示峰的XRPD,在于DSC上具有 $162.7 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 的熔融峰;

[0022] 当M为苯磺酸,即为苯磺酸盐时,特征在于具有在5.2,6.1,7.6,9.5,10.4,10.4,11.2,14.1,15.7,16.0,17.0,18.2,18.7,19.4,21.3,22.2,22.6,23.0,23.6,24.5,24.9,26.1,26.5,26.9,28.7,29.3,30.6,33.3,34.5,35.6,36.5与 $41.0 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 显示峰的XRPD,在于DSC上具有 $152.3 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 的熔融峰。

[0023] 本发明的还涉及一种制备方案,制备所述的通式(I)所示化合物的盐的方法,包括如下步骤:

[0024] 1) 储备液制备:取通式化合物自由碱,加入有机溶剂溶解,得到澄清储备液溶液,溶液浓度为:20~30mg/mL;有机溶剂优选乙酸乙酯,溶液浓度优选25mg/mL;

[0025] 2) 反离子酸溶液制备:把反离子酸加入有机溶剂中,得到澄清的反离子酸溶液;有机溶剂优选为乙醇,浓度优选为0.25~2摩尔/升;

[0026] 3) 化合物盐制备:储备液加入反离子酸溶液,得澄清盐溶液,自然挥干,真空干燥后得到通式(I)所示化合物的盐;真空温度优选 60°C ,反离子酸的量优选1~1.2当量;

[0027] 其中:

[0028] 所述的有机溶剂选自甲醇、乙醇、乙酸乙酯、二氯甲烷、丙酮、正己烷、石油醚、苯、

甲苯、氯仿、乙腈、四氯化碳、二氯乙烷、四氢呋喃、2-丁酮、3-戊酮、庚烷、甲基叔丁基醚、异丙醚、1,4-二氧六环、叔丁醇或N,N-二甲基甲酰胺；优选乙酸乙酯、乙醇；

[0029] 所述的反离子酸选自盐酸、硫酸、氢溴酸、氢氟酸、氢碘酸或磷酸，所述有机酸选自2,5-二羟基苯甲酸、1-羟基-2-萘甲酸、醋酸、二氯醋酸、三氯醋酸、乙酰氧肟酸、己二酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、4-氨基苯甲酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环己烷氨基磺酸、樟脑磺酸、天门冬氨酸、樟脑酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、谷氨酸、异抗坏血酸、乳酸、苹果酸、扁桃酸、焦谷氨酸、酒石酸、十二烷基硫酸、二苯甲酰酒石酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、蚁酸、富马酸、半乳糖酸、龙胆酸、戊二酸、2-酮戊二酸、乙醇酸、马尿酸、羟乙基磺酸、乳糖酸、抗坏血酸、天冬氨酸、月桂酸、樟脑酸、马来酸、丙二酸、甲磺酸、1,5-萘二磺酸、萘-2-磺酸、烟酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、丙酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸、硬脂酸、丁二酸、硫氰酸、十一碳烯酸、三氟乙酸、苯磺酸、对甲基苯磺酸和L-苹果酸；优选甲磺酸、硫酸、磷酸、苯磺酸、马来酸、己二酸、对甲基苯磺酸、柠檬酸、丙二酸或L-苹果酸；最优选苯磺酸和对甲基苯磺酸。

[0030] 本发明的还涉及一种制备方案，制备所述的通式(I)所示化合物的盐的方法，包括如下步骤：

[0031] 1) 称取适量的自由碱，用良性溶剂溶解；良性溶剂优选乙酸乙酯；

[0032] 2) 称取1~3当量反离子酸，用有机溶剂溶解；有机溶剂优选乙醇；反离子酸的量优选1.2当量；

[0033] 3) 把上述两种溶液合并，并滴加不良溶剂直至出现浑浊，或搅拌过夜；不良溶剂优选庚烷和二氯甲烷；

[0034] 4) 静置或吹干得通式(I)所示化合物的盐；

[0035] 其中：

[0036] 所述的良性溶剂选自丙酮、2-丁酮、四氢呋喃、1,4-二氧六环、3-戊酮、2-甲基四氢呋喃、乙酸乙酯或乙腈；优选乙酸乙酯、乙醇、2-丁酮、1,4-二氧六环和丙酮。

[0037] 所述的有机溶剂选自甲醇、乙醇、乙酸乙酯、二氯甲烷、丙酮、正己烷、石油醚、苯、甲苯、氯仿、乙腈、四氯化碳、二氯乙烷、四氢呋喃、2-丁酮、3-戊酮、庚烷、甲基叔丁基醚、异丙醚、1,4-二氧六环、叔丁醇或N,N-二甲基甲酰胺；优选乙酸乙酯、乙醇；上述良性溶剂和有机溶液使用时需互溶；

[0038] 所述的不良溶剂选自庚烷、二氯甲烷、水、甲基叔丁基醚、甲苯、异丙醚或乙醇；优选庚烷和二氯甲烷；

[0039] 所述的反离子酸选自盐酸、硫酸、氢溴酸、氢氟酸、氢碘酸或磷酸，所述有机酸选自2,5-二羟基苯甲酸、1-羟基-2-萘甲酸、醋酸、二氯醋酸、三氯醋酸、乙酰氧肟酸、己二酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、4-氨基苯甲酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环己烷氨基磺酸、樟脑磺酸、天门冬氨酸、樟脑酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、谷氨酸、异抗坏血酸、乳酸、苹果酸、扁桃酸、焦谷氨酸、酒石酸、十二烷基硫酸、二苯甲酰酒石酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、蚁酸、富马酸、半乳糖酸、龙胆酸、戊二酸、2-酮戊二酸、乙醇酸、马尿酸、羟乙基磺酸、乳糖酸、抗坏血酸、天冬氨酸、月桂酸、樟脑酸、马来酸、丙二酸、甲磺酸、1,5-萘二磺酸、萘-2-磺酸、烟酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、丙酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸、硬脂酸、丁二酸、硫氰酸、十一碳烯酸、三氟乙酸、苯磺酸、对甲基苯磺酸和L-苹

果酸;优选甲磺酸、硫酸、磷酸、苯磺酸、马来酸、己二酸、对甲基苯磺酸、柠檬酸、丙二酸或L-苹果酸;最优选苯磺酸和对甲基苯磺酸。

[0040] 本发明的还涉及一种制备方案,所述的制备方法,其中所述的溶剂为乙酸乙酯或乙醇。

[0041] 本发明的还涉及一种制备方案,所述的制备方法,其中所述的反离子酸为苯磺酸和对甲基苯磺酸。

[0042] 本发明的一个组合物的方案,一种药物组合物,其含有治疗有效量的所述的通式(I)所示化合物的盐、其立体异构体或其混合物形式,以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0043] 本发明的一个优选方案,所述的通式(I)所示化合物的盐、其立体异构体或其混合物形式,或所述的组合物在制备用于预防和/或治疗具有IDO介导的色氨酸代谢途径的病理学特征的疾病的药物中的用途。

[0044] 本发明的一个优选方案,所述的用途,其中所述具有IDO介导的色氨酸代谢途径病理学特征的疾病选自癌症、骨髓增生异常综合征、阿尔茨海默病、自身免疫性疾病、抑郁症、焦虑症、白内障、心理障碍和艾滋病;所述的癌症优选选自乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、肺癌、胃癌、直肠癌、胰腺癌、脑癌、皮肤癌、口腔癌、前列腺癌、骨癌、肾癌、卵巢癌、膀胱癌、肝癌、输卵管肿瘤、卵巢瘤、腹膜肿瘤、IV期黑色素瘤、神经胶质瘤、神经胶母细胞瘤、肝细胞癌、乳突肾性瘤、头颈部肿瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤和非小细胞肺癌。

[0045] 本发明还涉及一种治疗预防和/或治疗预防具有IDO介导的色氨酸代谢途径的病理学特征的疾病的方法,其包括向患者施用治疗有效剂量的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用盐,或包含其的药物组合物。这些疾病包括诸如AIDS等病毒的感染,诸如莱姆病和链球菌感染等细胞感染、神经退行性病症(例如阿尔茨海默病、亨廷顿病和帕金森病)、自身免疫性疾病、抑郁症、焦虑症、白内障、心理障碍、艾滋病、癌症(包括T细胞白血病和结肠癌)、眼睛疾病状态(例如白内障和与年龄相关的黄化)以及自身免疫性疾病,其中所述的癌症可以选自乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、肺癌、胃癌、直肠癌、胰腺癌、脑癌、皮肤癌、口腔癌、前列腺癌、骨癌、肾癌、卵巢癌、膀胱癌、肝癌、输卵管肿瘤、卵巢瘤、腹膜肿瘤、IV期黑色素瘤、神经胶质瘤、神经胶母细胞瘤、肝细胞癌、乳突肾性瘤、头颈部肿瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤和非小细胞肺癌。

[0046] 本发明另一方面涉及一种治疗癌症的方法,该方法包括向患者施用治疗有效剂量的本发明的通式(I)所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用盐。该方法显示出突出的疗效和较少的副作用,其中所述的癌症可以选自乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、肺癌、胃癌、直肠癌、胰腺癌、脑癌、皮肤癌、口腔癌、前列腺癌、骨癌、肾癌、卵巢癌、膀胱癌、肝癌、输卵管肿瘤、卵巢瘤、腹膜肿瘤、IV期黑色素瘤、神经胶质瘤、神经胶母细胞瘤、肝细胞癌、乳突肾性瘤、头颈部肿瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤和非小细胞肺癌,优选为输卵管肿瘤、腹膜肿瘤、IV期黑色素瘤、骨髓瘤和乳腺癌,更优选为乳腺癌。

附图说明

- [0047] 图1为自由碱的DSC-TGA (差热-热重分析) 图示。
- [0048] 图2为磷酸盐的DSC-TGA (差热-热重分析) 图示。
- [0049] 图3为马来酸盐的DSC-TGA (差热-热重分析) 图示。
- [0050] 图4为己二酸盐的DSC-TGA (差热-热重分析) 图示。
- [0051] 图5为苯磺酸盐的DSC-TGA (差热-热重分析) 图示。
- [0052] 图6为对甲基苯磺酸盐的DSC-TGA (差热-热重分析) 图示。
- [0053] 图7为柠檬酸盐的DSC-TGA (差热-热重分析) 图示。
- [0054] 图8为丙二酸盐的DSC-TGA (差热-热重分析) 图示。
- [0055] 图9为L-苹果酸盐的DSC-TGA (差热-热重分析) 图示。
- [0056] 图10为酒石酸盐的DSC-TGA (差热-热重分析) 图示。
- [0057] 图11为富马酸盐DSC-TGA (差热-热重分析) 图示。
- [0058] 图12为对甲基苯磺酸物理稳定性实验结果图示。
- [0059] 图13为苯磺酸盐物理稳定性实验结果图示。
- [0060] 图14为对甲基苯磺酸盐多晶筛选实验结果图示。
- [0061] 图15为苯磺酸盐多晶筛选实验结果图示。

具体实施方式

- [0062] 除非有相反陈述,在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。
- [0063] “X选自A、B、或C”、“X选自A、B和C”、“X为A、B或C”、“X为A、B和C”等不同用语均表达了相同的意义,即表示X可以是A、B、C中的任意一种或几种。
- [0064] “任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生,该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。
- [0065] “药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物,以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药,利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。
- [0066] “可药用盐”是指本发明化合物的盐,这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性,且具有应有的生物活性。
- [0067] “热重分析(TGA)”是指热重分析(TGA)实验。
- [0068] “差示扫描量热法(DSC)”是指差示扫描量热法(DSC)实验。
- [0069] 以下结合实施例进一步描述本发明,但这些实施例并非限制着本发明的范围。
- [0070] 1.1实验仪器
- [0071] 1.1.1物理化学检测仪器的一些参数

[0072]	XRPD	仪器型号	Rigaku UltimaIV
		衍射线	CuK (1.5418) (40 kV, 40 mA) , 步长 0.02, 狭缝 2mm
		扫描速率	20°/min (2 θ 值)
		扫描范围	3° ~ 45° (2 θ 值)
[0073]	DSC	仪器型号	TA Q2000
		吹扫气	氮气
		吹扫速度	50 mL/min
[0073]		升温速率	10 °C /min
		温度范围	30~300 °C
		盘类型	铝盘
	TGA	仪器型号	TA Q500
		吹扫气	氮气
		吹扫速度	60 mL/min
		升温速率	10 °C /min
		温度范围	室温~350 °C
	盘类型	铂金盘	

[0074] 1.2液相分析条件

[0075] 1.2.1仪器与设备

仪器名称	型号
分析天平	Sartorius BSA224S-CW
纯水机	Milli-Q Plus, Millipore
高效液相色谱仪	Agilent1260
泵	Agilent G1311B
进样器	G1329B
柱温箱	G1316A
检测器	G1315D

[0077] 1.2.2色谱条件

[0078] 色谱柱:Waters X-Bridge (C18, 3.5 μ m, 4.6*100mm)

[0079] 流速:1.0mL/min

[0080] 柱温:40°C

[0081] 检测波长:287nm

[0082] 进样体积:5 μ L

[0083] 运行时间:15min

[0084] 稀释剂:乙腈-水 (v/v, 1:1)

[0085] 流动相:A:水 (0.1%三氟乙酸) ;

[0086] B:乙腈 (0.1%三氟乙酸)

[0087]	T (min)	B (%)
--------	---------	-------

0	10
12	90
12.1	10
15	90

[0088] 实施例一：自然挥干法制备

[0089] 1.1实验目的：

[0090] 选择不同的反离子酸，采用自然挥干法，检测哪些反离子酸可以形成化合物盐。

[0091] 1.2实验步骤：

[0092] 1) 仪器和设备

名称	型号	来源
分析天平	BSA224S-CW	Sartorius
超声波清洗仪	SK5200LHC	上海科导超声仪器
移液枪	Eppendorf (50mL, 1000 μ L)	Eppendorf

[0094] 2) 操作程序

[0095] ①储备液制备

[0096] 取通式化合物自由碱288.8mg，加入乙酸乙酯3 \times 3.85mL(使用5mL移液器)，超声溶解，得到澄清溶液，溶液浓度为：25mg/mL。

[0097] ②盐溶液制备(反离子酸加入量为1.2当量的自由碱)

[0098] 在1mL储备液①中加入②的盐溶液，自然挥干后，60 $^{\circ}$ C真空干燥后得到相应化合物的盐。

序号	反离子酸名称	反离子酸体积 (μ L)	反离子酸浓度 (摩尔/升)	固体性状
1	硫酸	57.1	1	白色细颗粒固体
2	磷酸	30.7	1.86	白色针状固体
3	甲磺酸	57.1	1	白色颗粒状固体
4	马来酸	57.1	1	白色柱状晶体
5	己二酸	57.1	1	白色柱状晶体
6	苯磺酸	57.1	1	白色立方晶体
7	对甲基苯磺酸	57.1	1	白色立方晶体
8	柠檬酸	57.1	1	针状晶体
9	丙二酸	57.1	1	柱状晶体
10	L-苹果酸	57.1	1	柱状晶体

[0100] 1.2.3 DSC-TGA测试

[0101] 图1：自由碱的DSC-TGA(差热-热重分析)图示；

[0102] 图2：磷酸盐的DSC-TGA(差热-热重分析)图示；

[0103] 图3：马来酸盐的DSC-TGA(差热-热重分析)图示；

[0104] 图4：己二酸盐的DSC-TGA(差热-热重分析)图示；

[0105] 图5：苯磺酸盐的DSC-TGA(差热-热重分析)图示；

[0106] 图6：对甲基苯磺酸盐的DSC-TGA(差热-热重分析)图示；

- [0107] 图7:柠檬酸盐的DSC-TGA(差热-热重分析)图示;
 [0108] 图8:丙二酸盐的DSC-TGA(差热-热重分析)图示;
 [0109] 图9:L-苹果酸盐的DSC-TGA(差热-热重分析)图示。

[0110] 1.3实验结论

[0111] 通过DSC-TGA(差热-热重分析)数据分析,并与自由碱的数据进行对比,表明以上所有反离子酸均能形成化合物盐。

[0112] 实施例二:反溶剂法制备

[0113] 2.1实验目的:

[0114] 选择良性溶剂溶解化合物,用不良溶剂将化合物结晶出来。

[0115] 良性溶剂:丙酮、2-丁酮(MEK)、四氢呋喃(THF)、1,4-二氧六环、3-戊酮、2-甲基四氢呋喃、乙酸乙酯、乙腈;

[0116] 不良溶剂:庚烷、二氯甲烷、水、甲基叔丁基醚、甲苯、异丙醚、乙醇;反离子酸:甲磺酸、硫酸、磷酸、苯磺酸、马来酸、己二酸、对甲基苯磺酸、柠檬酸、丙二酸、L-苹果酸。

[0117] 2.2实验步骤

[0118] 1) 仪器和设备

名称	型号	来源
分析天平	BSA224S-CW	Sartorius
超声波清洗仪	SK5200LHC	上海科导超声仪器
循环式水泵	SHB-III	郑州长城科工贸易有限公司

[0120] 2) 操作程序

[0121] 方案一:自由碱结晶良溶剂与反溶剂选择

[0122] ①良性溶剂为:丙酮、THF、1,4-二氧六环、乙腈;反溶剂:水;

[0123] ②良性溶剂为:丙酮、THF、1,4-二氧六环;反溶剂:庚烷、二氯甲烷;

[0124] ③良性溶剂为:丙酮、THF、1,4-二氧六环、乙腈;反溶剂:乙醇、异丙醇;

[0125] ④良性溶剂为:丙酮、THF、1,4-二氧六环、乙腈;反溶剂:甲基叔丁基醚、异丙醚;

[0126] 自由碱反溶剂选择的具体实施方法:

[0127] 称取50mg自由碱,加入2mL良性溶剂溶解后,在搅拌条件下滴加反溶剂,出现白色沉淀时,停止滴加,静置后,收集沉淀,真空干燥,检测XRPD。

[0128] 不同良性溶剂和不良溶剂的筛选情况如下表:

	良性溶剂	不良溶剂						
		水	庚烷	二氯甲烷	乙醇	异丙醇	甲基叔丁基醚	异丙醚
[0129]	丙酮	1ml 白色混浊	2ml 混浊	2ml 混浊	2ml 无混浊	2ml 无混浊	2ml 无混浊	2ml 无混浊
	THF	1ml 微混浊	2ml 混浊	1.5ml 混浊	2ml 无混浊	2ml 无混浊	2ml 无混浊	2ml 无混浊
	1,4-二氧六环	1ml 混浊	2ml 混浊	2ml 混浊	2ml 无混浊	2ml 无混浊	2ml 无混浊	2ml 无混浊
[0130]	乙腈	1ml 混浊	----	不相溶	2ml 无混浊	2ml 无混浊	2ml 无混浊	2ml 无混浊

[0131] 由以上实验可知:上述良性溶剂和不良溶剂构成的体系,乙醇、异丙醇、甲基叔丁

基醚、异丙醚不是理想反溶剂。

[0132] 方案二:化合物盐结晶良溶剂与反溶剂选择

[0133] 良性溶剂为:2-丁酮、1,4-二氧六环和乙酸乙酯;反溶剂为:二氯甲烷、正庚烷;

[0134] 反离子酸溶液溶剂:乙醇。

[0135] 盐制备良溶剂与反溶剂选择的具体实施方法:

[0136] 1) 称取自由碱150mg,用6mL良性溶剂溶解;

[0137] 2) 称取1.2当量反离子酸,用乙醇溶解;

[0138] 3) 自由碱溶液和反离子酸溶液互溶;

[0139] 4) 滴加不良溶剂直至出现浑浊,搅拌过夜;

[0140] 5) 静置或吹干得固体盐。

[0141] 自由碱和反离子酸的溶液配比如下表:

酸的种类	自由碱质量 (mg)	反离子酸的量 (μ L)	反离子酸浓度(摩尔/升)
磷酸	150.5	184.2	1.86
硫酸	156.0	342.6	1
甲磺酸	152.6	342.6	1
马来酸	152.2	342.6	1
己二酸	156.6	342.6	1
对甲基苯磺酸	147.0	342.6	1
柠檬酸	151.7	342.6	1
丙二酸	154.0	342.6	1
L-苹果酸	149.6	342.6	1
苯磺酸	154.1	342.6	1
硝酸	103	228.4	1
盐酸	103	193.6	1.18
HBr	103	152.3	1.5
乙酸	101	228.4	1
酒石酸	97	228.4	1
富马酸	103	913.6	0.25

[0143] 不同良性溶剂和不良溶剂的筛选情况如下表:

反离子酸	良溶剂	反溶剂	良溶剂	反溶剂	良溶剂	反溶剂	良溶剂	反溶剂	良溶剂	反溶剂
		丙酮	DCM	1,4-二氧六环	DCM	2-丁酮	DCM	乙酸乙酯	庚烷	乙酸乙酯
磷酸	4ml [#]	浊点 [#]	1.19mg	浊点	5.10g	未见浊点	0.65g	浊点	4.33g	浊点

[0145]

硫酸	2.55g 白色沉淀	0.37g 黄色油状	5.10g 未见浊点	0.17g 浊点	14.01g 未见浊点
甲磺酸	2.33g 白色沉淀	0.57g 黄色油状	5.10g 未见浊点	0.57g 浊点	11.60g 大颗粒
马来酸	1.84g 白色片状	1.04g 浊点	5.10g 未见浊点	3.34g 浊点	16.13g 大颗粒
己二酸	2.09g 浊点	1.02g 浊点	5.10g 未见浊点	2.82g 浊点	13.07g 未见浊点
对甲基苯磺酸	3.35g 白色沉淀	0.71g 油状浊点	5.10g 未见浊点	1.07g 浊点	-----
柠檬酸	3.59g 白色沉淀	1.66g 浊点颗粒	5.10g 未见浊点	1.25 大颗粒	9.25g 未见浊点
丙二酸	3.72g 白色沉淀	1.46g 浊点	5.10g 未见浊点	2.37g 浊点	9.54g 未见浊点
L-苹果酸	4.18g 浊点	1.11g 白色沉淀	5.10g 未见浊点	2.61g 浊点	6.09g 未见浊点
苯磺酸	2.90g 白色沉淀	0.71g 白色沉淀	5.10g 未见浊点	-----	5.17g 大颗粒
硝酸	1.81g 浊点	1.82g 白色浊点	5.10g 未见浊点	1.15g 浊点	9.81g 未见浊点
盐酸	2.96g 浊点	0.65g 浊点	5.10g 未见浊点	3.39g 浊点	6.82g 未见浊点
HBr	1.28g 浊点	0.49g 浊点	5.10g 未见浊点	2.81g 浊点	9.20g 未见浊点
乙酸	1.68g 浊点	2.05g 浊点	5.10g 未见浊点	3.21g 浊点	6.64g 未见浊点
酒石酸	2.61g 白色沉淀	1.85g 浊点	5.10g 未见浊点	0.76g 浊点	7.36g 未见浊点
富马酸	3.46g 浊点	1.87g 浊点	5.10g 未见浊点	-----	-----

[0146] #:前者表示加入反溶剂的量,用体积或重量表示,后者表示加入到该体积或重量的反溶剂后,盐溶液所呈的现象。

[0147] 通过以上实验可知:

[0148] 1) 在良性溶剂为乙酸乙酯,反溶剂为庚烷的体系下,磷酸盐,马来酸盐,己二酸盐,苯磺酸盐,对甲基苯磺酸盐,柠檬酸盐,丙二酸盐,酒石酸盐,富马酸盐和L-苹果酸盐都有大量固体存在。

[0149] 2) 在良性溶剂为1,4-二氧六环,反溶剂为二氯甲烷的体系下,己二酸、马来酸、柠檬酸、L-苹果酸稍浑浊,其他为澄清溶液。

[0150] 3) 在氢溴酸盐、硫酸盐和硝酸盐中有黑色沉淀物形成。

[0151] 自由碱与各种盐的XRPD射线衍射数据

[0152] 1、己二酸盐的XRPD射线衍射数据:

[0153]

序号	己二酸盐的 XRPD 射线衍射数据					
	2θ (±0.2°)	d 值	峰高	比例 (I%)	面积	比例 (I%)

[0154]

1	7.539	11.7161	251	5.8	2439	5.3
2	13.362	6.6208	344	8	3785	8.2
3	13.695	6.4605	350	8.1	3007	6.5
4	14.201	6.2316	584	13.6	5741	12.4
5	15.838	5.5908	1670	38.8	20095	43.5
6	16.18	5.4736	137	3.2	946	2
7	17.16	5.1632	804	18.7	8403	18.2
8	17.84	4.9679	771	17.9	8872	19.2
9	18.722	4.7358	330	7.7	3582	7.8
10	19.661	4.5116	2676	62.2	32581	70.6
11	20.459	4.3375	2116	49.2	24417	52.9
12	21.08	4.211	2073	48.2	20686	44.8
13	21.496	4.1305	830	19.3	6358	13.8
14	22.74	3.9073	4301	100	46151	100
15	23.959	3.7111	826	19.2	8898	19.3
16	24.879	3.5759	1298	30.2	15845	34.3
17	25.659	3.4689	479	11.1	7381	16
18	26.319	3.3834	438	10.2	3689	8
19	26.936	3.3073	755	17.6	9167	19.9
20	27.44	3.2477	719	16.7	7036	15.2
21	28.018	3.182	607	14.1	9488	20.6
22	29.261	3.0496	566	13.2	6089	13.2
23	30.06	2.9703	258	6	2021	4.4
24	30.5	2.9285	893	20.8	8879	19.2
25	31.118	2.8717	253	5.9	2286	5
26	31.585	2.8303	202	4.7	1693	3.7
27	32.557	2.748	357	8.3	3451	7.5
28	33.096	2.7045	176	4.1	1224	2.7
29	33.601	2.665	723	16.8	10060	21.8
30	34.106	2.6267	174	4	1609	3.5
31	34.697	2.5833	264	6.1	3324	7.2
32	35.5	2.5266	674	15.7	8799	19.1
33	36.72	2.4454	241	5.6	4021	8.7
34	37.04	2.425	249	5.8	4266	9.2
35	37.98	2.3672	299	7	5510	11.9
36	38.263	2.3503	196	4.6	3053	6.6
37	39.879	2.2587	286	6.6	4439	9.6
38	40.681	2.216	148	3.4	1810	3.9
39	41.637	2.1673	125	2.9	1341	2.9
40	42.261	2.1367	189	4.4	2022	4.4
41	43.539	2.077	152	3.5	1079	2.3

[0155] 2、D-酒石酸盐的XRPD射线衍射数据：

[0156]

序号	D-酒石酸盐的 XRPD 射线衍射数据					
	2θ (±0.2°)	d 值	峰高	比例 (I%)	面积	比例 (I%)
1	7.479	11.8099	164	5.3	1316	4.9

[0157]

2	13.32	6.6417	334	10.8	3735	13.9
3	13.64	6.4864	299	9.7	2454	9.1
4	14.158	6.2503	512	16.6	4325	16
5	15.778	5.612	1351	43.8	13641	50.6
6	16.159	5.4805	156	5.1	861	3.2
7	17.081	5.1869	708	23	5876	21.8
8	17.762	4.9895	511	16.6	5056	18.7
9	18.716	4.7371	371	12	3443	12.8
10	19.617	4.5216	1907	61.8	21657	80.3
11	20.399	4.3499	1589	51.5	19478	72.2
12	21.036	4.2196	1756	56.9	13135	48.7
13	22.68	3.9173	3084	100	26967	100
14	23.918	3.7173	741	24	6119	22.7
15	24.839	3.5816	1025	33.2	15038	55.8
16	25.521	3.4874	189	6.1	1750	6.5
17	26.239	3.3936	389	12.6	2716	10.1
18	26.839	3.319	525	17	5305	19.7
19	27.375	3.2552	583	18.9	4005	14.9
20	27.919	3.193	412	13.4	5807	21.5
21	29.199	3.0559	443	14.4	4539	16.8
22	29.645	3.011	222	7.2	1830	6.8
23	29.998	2.9763	191	6.2	1892	7
24	30.423	2.9357	670	21.7	5387	20
25	31.574	2.8313	144	4.7	1044	3.9
26	31.944	2.7994	205	6.6	1168	4.3
27	32.481	2.7542	275	8.9	1808	6.7
28	33.619	2.6635	461	14.9	6946	25.8
29	34.066	2.6296	209	6.8	1258	4.7
30	34.758	2.5788	203	6.6	2528	9.4
31	35.439	2.5308	500	16.2	6691	24.8
32	36.638	2.4507	294	9.5	2444	9.1
33	36.977	2.429	234	7.6	2030	7.5
34	37.978	2.3673	250	8.1	3191	11.8
35	39.8	2.263	194	6.3	2744	10.2
36	40.603	2.2201	123	4	645	2.4
37	42.18	2.1407	247	8	2215	8.2
38	43.44	2.0815	115	3.7	1162	4.3
39	44.224	2.0463	118	3.8	1169	4.3

[0158] 3、富马酸盐的XRPD射线衍射数据：

[0159]

序号	富马酸盐的 XRPD 射线衍射数据					
	2θ (±0.2°)	d 值	峰高	比例 (I%)	面积	比例 (I%)
1	5.954	14.8322	38	12.5	294	7
2	7.421	11.903	81	26.6	832	19.7
3	10.221	8.6476	134	43.9	1458	34.5
4	11.095	7.9679	64	21	1140	27

[0160]

5	13.939	6.3479	235	77	3082	73
6	15.56	5.6902	87	28.5	1159	27.4
7	16.442	5.387	305	100	3573	84.6
8	17.038	5.1997	151	49.5	1352	32
9	18	4.9239	122	40	675	16
10	18.681	4.7461	152	49.8	1806	42.8
11	19.24	4.6093	214	70.2	2194	52
12	20.751	4.277	88	28.9	443	10.5
13	21.102	4.2066	215	70.5	4223	100
14	22.12	4.0153	202	66.2	3907	92.5
15	22.419	3.9624	126	41.3	2661	63
16	22.92	3.8769	126	41.3	811	19.2
17	23.481	3.7855	227	74.4	2369	56.1
18	24.398	3.6452	117	38.4	1096	26
19	24.777	3.5904	121	39.7	627	14.8
20	26.422	3.3704	106	34.8	430	10.2
21	28.586	3.1201	95	31.1	2039	48.3

[0161] 4、对甲基苯磺酸盐的XRPD射线衍射数据:

[0162]

序号	对甲基苯磺酸盐的 XRPD 射线衍射数据					
	2θ (±0.2°)	d 值	峰高	比例 (I%)	面积	比例 (I%)
1	6.098	14.4809	267	22.5	3478	21.9
2	9.639	9.168	1185	100	15730	98.9
3	10.42	8.4827	604	51	8044	50.6
4	12.202	7.2476	108	9.1	1096	6.9
5	14.82	5.9725	1184	99.9	15906	100
6	16.041	5.5205	911	76.9	10597	66.6
7	17.12	5.175	677	57.1	8407	52.9
8	18.6	4.7666	702	59.2	13338	83.9
9	19.439	4.5626	384	32.4	5097	32
10	20.781	4.2709	728	61.4	11120	69.9
11	22.12	4.0153	488	41.2	7354	46.2
12	23.261	3.8209	363	30.6	6693	42.1
13	24.581	3.6186	407	34.3	6525	41
14	25.222	3.5281	169	14.3	1368	8.6
15	25.959	3.4296	315	26.6	5215	32.8
16	27.201	3.2757	204	17.2	1870	11.8
17	28.479	3.1315	466	39.3	4948	31.1
18	29.999	2.9762	149	12.6	1255	7.9
19	34.918	2.5674	119	10	2119	13.3

[0163] 5、苯磺酸盐的XRPD射线衍射数据:

[0164]

序号	苯磺酸盐的 XRPD 射线衍射数据					
	2θ (±0.2°)	d 值	峰高	比例 (I%)	面积	比例 (I%)
1	5.239	16.8535	599	41.2	9695	38.6
2	6.079	14.5269	303	20.8	3509	14

[0165]

3	7.558	11.6865	346	23.8	4940	19.7
4	9.479	9.323	212	14.6	2611	10.4
5	10.379	8.5161	487	33.5	7133	28.4
6	10.943	8.0784	149	10.2	3424	13.6
7	11.221	7.8788	349	24	6074	24.2
8	14.061	6.2933	1164	80	17676	70.4
9	15.657	5.6551	291	20	4177	16.6
10	16.599	5.3363	1455	100	24610	98
11	17.1	5.1812	465	32	5882	23.4
12	18.159	4.8811	364	25	4340	17.3
13	18.76	4.7262	307	21.1	3731	14.9
14	19.36	4.5809	685	47.1	7655	30.5
15	21.28	4.1719	1204	82.7	25115	100
16	22.178	4.0049	292	20.1	2016	8
17	22.579	3.9346	608	41.8	8879	35.4
18	23.041	3.8568	412	28.3	3328	13.3
19	23.56	3.773	1204	82.7	15803	62.9
20	24.541	3.6244	480	33	9869	39.3
21	24.923	3.5696	268	18.4	1190	4.7
22	26.059	3.4165	190	13.1	1670	6.6
23	26.542	3.3555	274	18.8	5051	20.1
24	26.915	3.3099	223	15.3	3337	13.3
25	28.7	3.1079	479	32.9	5994	23.9
26	29.257	3.05	181	12.4	1487	5.9
27	30.6	2.9191	398	27.4	7427	29.6
28	33.262	2.6913	200	13.7	3526	14
29	34.46	2.6005	132	9.1	3216	12.8
30	35.557	2.5227	127	8.7	2520	10
31	36.518	2.4585	200	13.7	3392	13.5
32	40.982	2.2004	110	7.6	1536	6.1

[0166] 6、自由碱的XRPD射线衍射数据：

[0167]

序号	自由碱的 XRPD 射线衍射数据					
	2 θ ($\pm 0.2^\circ$)	d 值	峰高	比例 (I%)	面积	比例 (I%)
1	7.576	11.6597	784	8.7	14113	15.3
2	13.416	6.5941	499	5.5	8472	9.2
3	13.721	6.4485	549	6.1	7682	8.3
4	14.255	6.2079	794	8.8	9392	10.2
5	15.859	5.5834	2469	27.4	31144	33.7
6	16.24	5.4534	438	4.9	4200	4.5
7	16.717	5.2989	339	3.8	6709	7.3
8	17.198	5.1516	3893	43.2	42161	45.7
9	17.919	4.946	1457	16.2	19565	21.2
10	18.781	4.721	752	8.3	7270	7.9
11	19.719	4.4985	4084	45.3	68406	74.1
12	20.5	4.3287	4807	53.3	75858	82.2

[0168]	13	21.12	4.2031	3846	42.6	40478	43.8
	14	22.281	3.9866	548	6.1	12379	13.4
	15	22.781	3.9003	9020	100	92321	100
	16	23.998	3.7051	594	6.6	5582	6
	17	24.841	3.5813	1095	12.1	19667	21.3
	18	25.399	3.5039	647	7.2	8965	9.7
	19	25.677	3.4665	656	7.3	7153	7.7
	20	26.338	3.381	443	4.9	4718	5.1
	21	26.719	3.3337	779	8.6	19075	20.7
	22	26.959	3.3045	1457	16.2	25180	27.3
	23	27.461	3.2453	1957	21.7	22649	24.5
	24	28.06	3.1773	1355	15	20604	22.3
	25	29.301	3.0455	1074	11.9	11586	12.5
	26	30.1	2.9665	878	9.7	15213	16.5
	27	30.539	2.9248	2682	29.7	30203	32.7
	28	31.121	2.8714	335	3.7	4026	4.4
	29	31.677	2.8223	550	6.1	5234	5.7
	30	32.578	2.7463	978	10.8	8635	9.4
	31	33.098	2.7043	333	3.7	5194	5.6
	32	33.621	2.6634	1500	16.6	21416	23.2
	33	34.199	2.6197	233	2.6	3953	4.3
	34	35.501	2.5266	1849	20.5	25612	27.7
	35	36.741	2.4441	407	4.5	4765	5.2
	36	37.094	2.4216	136	1.5	4591	5
	37	38.221	2.3528	511	5.7	10993	11.9
	38	39.981	2.2532	604	6.7	8911	9.7
	39	41.02	2.1985	337	3.7	6370	6.9
	40	41.696	2.1644	329	3.6	3977	4.3
	41	42.241	2.1377	522	5.8	7763	8.4
	42	43.077	2.0981	211	2.3	5016	5.4
	43	43.56	2.076	379	4.2	3612	3.9

[0169] 实施例三：盐的反应摩尔比实验

[0170] 3.1实验目的：

[0171] 加入不同摩尔反应比的反离子，考察在既定的结晶工艺条件下，生成对甲基苯磺酸盐与苯磺酸盐计量比的稳定性。

[0172] 3.2实验方案：

[0173] 将反离子的投料量摩尔比更改为0.6与2.2(摩尔比是反离子摩尔数与自由碱摩尔数的比值)，采用相同的结晶工艺，考察盐结晶工艺的可行性与盐反应计量比。采用HPLC，外标法测定结晶产品中自由碱的质量百分含量，并与理论反应计量比的质量百分含量进行比较。

[0174] 3.3实验结果：

[0175]	样品名称	测得自由碱在结晶物中	理论自由碱在盐中
--------	------	------------	----------

	含量%	(1:1 摩尔比) 含量%
[0176] 对甲基苯磺酸盐-0.6	98.2	76.2
对甲基苯磺酸盐-2.2	94.7	76.2
苯磺酸盐-0.6	92.0	77.7
苯磺酸盐-2.2	89.0	77.7

[0177] 改变投料的反离子量, 均能有固体被结晶出来; 对结晶出来的固体进行自由碱定量, 析出来的晶体大部分是自由碱, 并不能形成1:1反应摩尔比的盐。在反离子投料量摩尔比在1~1.2范围内时, 可以形成计量比为1:1的对甲基苯磺酸与苯磺酸盐。

[0178] 实施例四: 模拟人工肠胃中溶解度实验

[0179] 4.1实验目的:

[0180] 比较化合物不同盐在模拟人工胃肠液中溶解度大小, 为盐可成药性评估提供依据。

[0181] 4.2实验方案:

[0182] 将约2mg化合物混悬到1mL人工模拟胃液(SGF)、禁食人工模拟肠液(Fa)、非禁食人工模拟肠液(Fe)以及纯水中16小时, 用HPLC, 外标法测定化合物室温下的热力学溶解度。

[0183] 4.3实验结果:

样品名称	溶解度 (mg/mL)			
	SGF	Fa	Fe	水
[0184] 自由碱	<0.001	<0.001	0.039	<0.001
对甲基苯磺酸盐	0.003	0.034	0.238	0.001
苯磺酸盐	0.002	0.056	1.401	0.002
己二酸盐	0.003	0.025	0.104	0.003
酒石酸盐	0.006	0.027	0.112	0.000
富马酸盐	0.003	0.018	0.085	0.002

[0185] 从化合物及其盐在模拟小肠液中溶解度结果, 化合物的苯磺酸盐与对甲基苯磺酸盐较之自由碱, 增溶效果比较明显, 为首要筛选的盐。

[0186] 实施例五: 固体稳定性实验

[0187] 5.1实验目的:

[0188] 考察候选化合物盐在加速条件或影响因素条件下, 化合物的物理化学稳定性, 为盐筛选与化合物盐贮存提供依据。

[0189] 5.2实验方案:

[0190] 1) 对甲基苯磺酸盐:

[0191] 取对甲基苯磺酸盐约10mg, 密闭置70℃烘箱、光照箱(5000lx±500lx)中, 敞口置40℃&RH75%(饱和NaCl水溶液)、RH75%(室温)与30℃RH65%条件下(饱和铬酸钾溶液)考察5天与10天, 用HPLC, 外标法测定盐的含量, 并采用色谱峰面积归一化法计算盐有关物质的变化。

[0192] 2) 苯磺酸盐:

[0193] 取苯磺酸盐约10mg, 密闭置70℃烘箱、光照箱(5000lx±500lx)中, 敞口置30℃&RH75%(饱和NaCl水溶液)环境下考察5天与10天, 用HPLC, 外标法测定盐的含量, 并采用色

谱峰面积归一化法计算盐有关物质的变化。

[0194] 3) 物理稳定测定:

[0195] 考察10天的两个盐样品,测定其XRPD,并与0天的XRPD进行比较。

[0196] 5.3实验结果:

[0197] 1) 对甲基苯磺酸盐物理化学稳定性结果:

[0198] 对甲基苯磺酸盐化学稳定性结果:

样品名称	含量%	总杂质%	杂质增加%
对甲基苯磺酸盐-0天	/	0.44	/
对甲基苯磺酸盐-50℃&RH75%-5天	36.05	49.60	49.16
对甲基苯磺酸盐-50℃&RH75%-10天	20.48	67.87	67.43
对甲基苯磺酸盐-70℃-5天	100.76	0.47	0.03
对甲基苯磺酸盐-70℃-10天	103.21	0.50	0.06
对甲基苯磺酸盐-光照-5天	97.97	1.84	1.40
对甲基苯磺酸盐-光照-10天	95.62	2.75	2.31
对甲基苯磺酸盐-30℃&RH65%-5天	99.35	1.07	0.63
对甲基苯磺酸盐-30℃&RH65%-10天	94.08	2.09	1.65
对甲基苯磺酸盐-RH75%-5天	98.66	0.56	0.12
对甲基苯磺酸盐-RH75%-10天	97.80	0.66	0.22

[0200] 化合物对甲基苯磺酸盐在50℃&RH75%条件下极不稳定,放置5天后杂质增加40%以上,在30℃&RH65%条件下放置5天,有关物质增加了0.63%,在RH75%条件下室温放置5天、10天,有关物质增加并不明显,10天杂质增加0.22%;化合物对甲基苯磺酸盐在高温(70℃)条件下放置10天稳定,杂质仅增加0.06%;光照条件下,化合物对甲基苯磺酸盐放置5天、10天均有少许降解。所以化合物对甲基苯磺酸盐应防潮避光包装。

[0201] 对甲基苯磺酸物理稳定性结果:

[0202] 测试结果如图10所示

[0203] XRPD结果表明,对甲基苯磺酸盐在30℃&RH65%、RH75%(室温)、光照与高温条件下考察10天,其晶型与0天样品比较,晶型没有发生转变。

[0204] 1) 苯磺酸盐物理化学稳定性结果:

[0205] 苯磺酸盐化学稳定性结果:

样品名称	含量%	总杂质%	杂质增加%
苯磺酸盐-0天	/	1.09	/
苯磺酸盐-30℃&RH65%-5天	96.19	1.03	-0.06
苯磺酸盐-30℃&RH65%-10天	94.40	1.58	0.49
苯磺酸盐-70℃-5天	99.67	0.96	-0.13
苯磺酸盐-70℃-10天	92.94	13.46	12.37
苯磺酸盐-光照-5天	79.18	/	/
苯磺酸盐-光照-10天	77.18	22.88	21.79

[0207] 化合物苯磺酸盐在30℃&RH65%条件下,有关物质没有明显增加,但含量下降比较明显;化合物苯磺酸盐在高温(70℃)条件下放置5天稳定,放置10天杂质突然增加12%以

上;光照条件下,化合物对甲基苯磺酸盐放置5天、10天均有大量降解。

[0208] 苯磺酸盐物理稳定性结果:

[0209] 测试结果如图11所示。

[0210] XRPD结果表明,化合物苯磺酸盐在30℃&RH65%条件下放置10天,晶型发生了改变;化合物苯磺酸盐在光照与高温条件下考察10天,其晶型与0天样品比较,晶型没有发生转变。

[0211] 5.4总结:化合物对甲基苯磺酸盐与苯磺酸盐固定稳定性结果表明,对甲基苯磺酸盐在满足防潮避光包装条件下,较之苯磺酸更具有优越性。

[0212] 实施例六:引湿性实验

[0213] 6.1实验目的

[0214] 考察化合物在不同相对湿度条件下的引湿性,为化合物盐筛选与贮存提供依据。

[0215] 6.2实验方案:

[0216] 将化合物盐置不同相对湿度的饱和水蒸气中,使化合物与水蒸气达到动态平衡,并计算平衡后化合物吸湿增重的百分数。

[0217] 6.3实验结果:

[0218] 对甲基苯磺酸盐在RH75%条件下不引湿(中国药典2015版),苯磺酸盐在RH75%条件下具有引湿性。并且对甲基苯磺酸盐经0-95%相对湿度条件下吸湿与解吸湿循环四次,XRPD模式并未改变,即没有晶型转变;苯磺酸盐在相同处理条件下,会发生晶型的转变。

[0219] 从引湿性角度,对甲基苯磺酸盐优于苯磺酸盐。

[0220] 实施例七:多晶筛选实验

[0221] 7.1实验目的:通过多晶筛选,找到比较稳定的化合物盐的晶型。

[0222] 7.2实验方案:选择有一定溶解度的有机溶剂、水,将化合物悬浮于溶剂体系中,室温搅拌打浆1周后,离心,弃掉上清液,固体在40℃条件真空干燥(-0.1Mpa)过夜后,测定固体的XRPD,并与化合物盐的XRPD比较。

[0223] 7.3实验结果:

[0224] 1)对甲基苯磺酸盐结果:

[0225] 多晶筛选实验结果如图12所示。

[0226] 化合物对甲基苯磺酸盐在水中打浆可以转换成自由碱,在其它溶剂EtOH、DCM、88%丙酮与乙酸乙酯中打浆,化合物对甲基苯磺酸盐晶型稳定,未转变成其它稳定晶型。

[0227] 2)苯磺酸盐结果:

[0228] 多晶筛选实验结果图13所示。

[0229] 化合物苯磺酸盐除在乙酸乙酯中打浆未发生晶型转变外,在水中会转换成自由碱,在其它溶剂中都发生了晶型转变。

[0230] 从多晶筛选的结果,对甲基苯磺酸盐比苯磺酸盐晶型更稳定。

[0231] 实施例八:动物PK研究

[0232] 8.1实验目的:通过动物PK研究,比较化合物盐与自由碱在动物体内的暴露量差异。

[0233] 8.2实验方案:将化合物的自由碱、对甲基苯磺酸盐与苯磺酸盐,用含0.1% Tween80的CMC-Na(0.5%)水溶液混悬均匀后,灌胃,大鼠给药,平行两只大鼠,给药剂量为

100mg/kg,化合物的量全部折算成相同自由碱的量。

[0234] 8.3实验结果:

[0235]

	自由碱	苯磺酸盐	对甲基苯磺酸盐
T_{max} (h)	2	1	4
C_{max} (ng/mL)	592.5	545.0	705.0
AUC_{0-t} (ng/mL*h)	2908.5	2419.1	4432.4
$AUC_{0-\infty}$ (ng/mL*h)	3730.1	2584.5	5914.9
$t_{1/2}$ (h)	3.45	1.70	3.34
$MRT_{0-\infty}$ (h)	5.53	3.49	6.11

[0236] 化合物的对甲基苯磺酸盐能显著提高化合物在大鼠体内的暴露量。

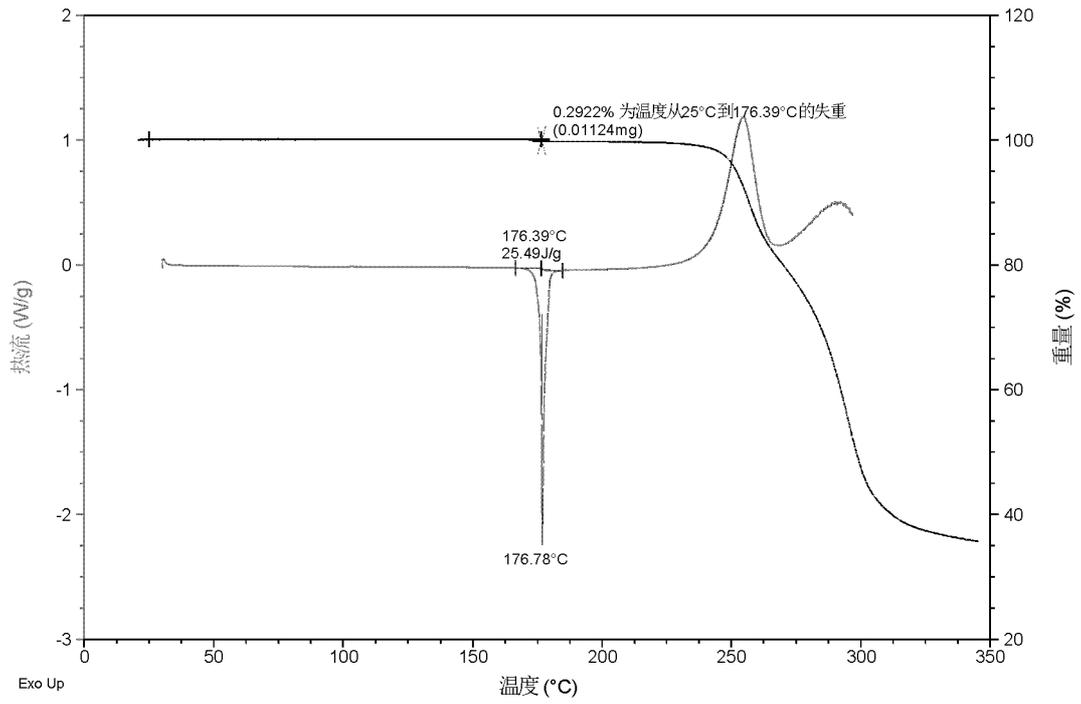


图1

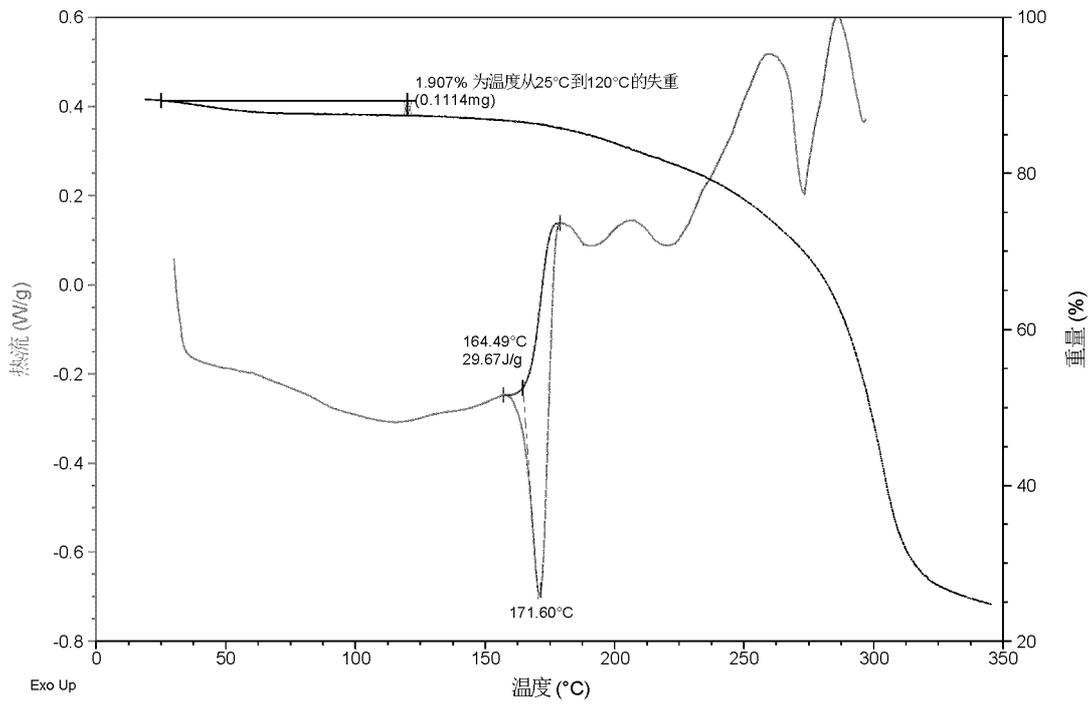


图2

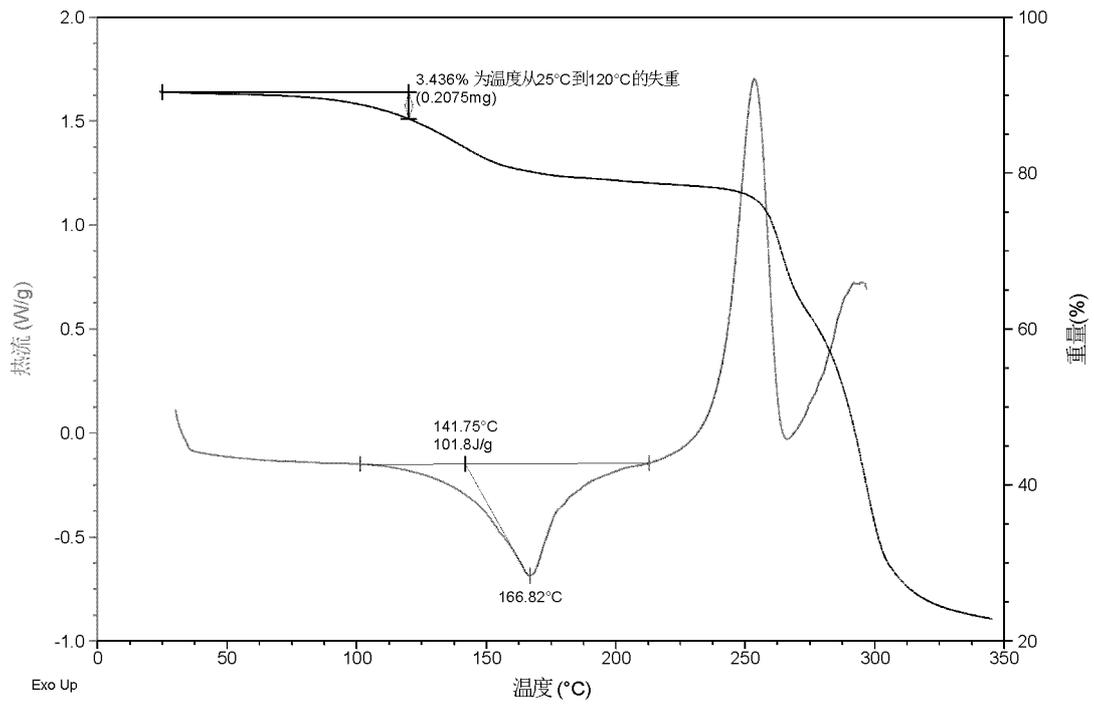


图3

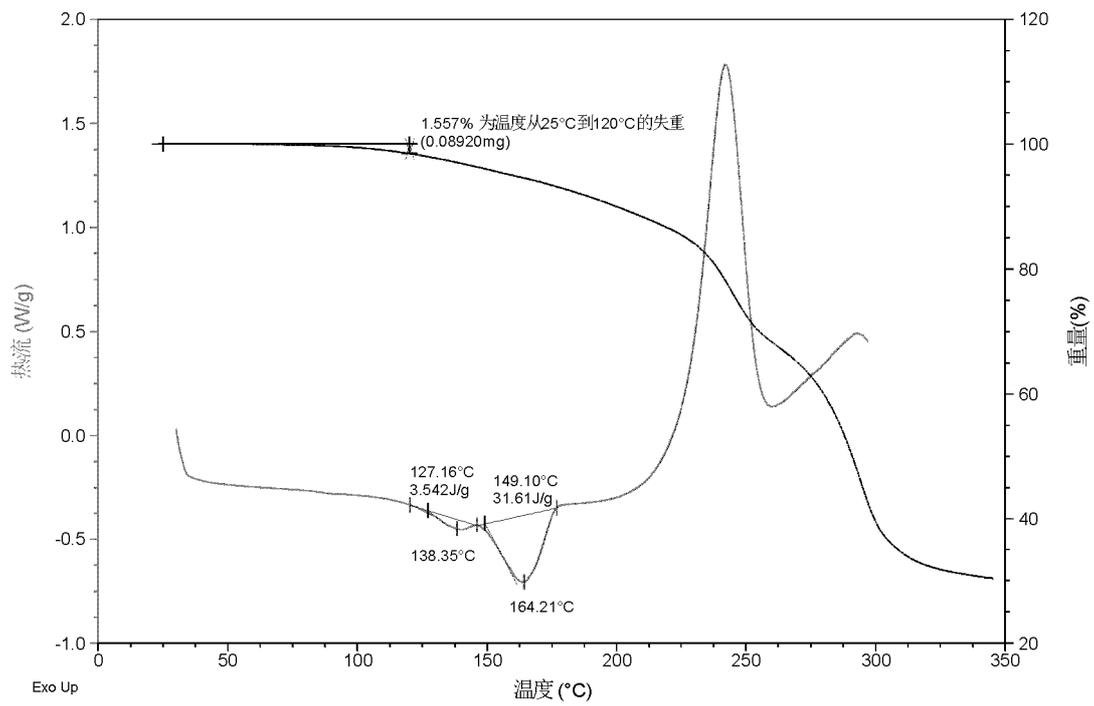


图4

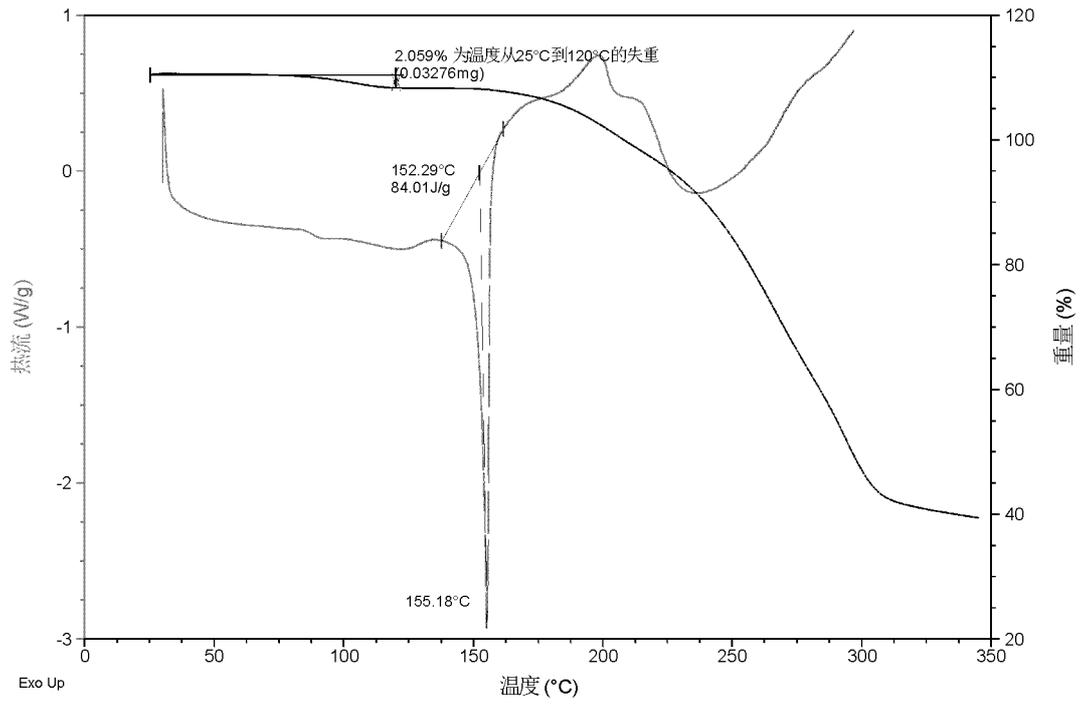


图5

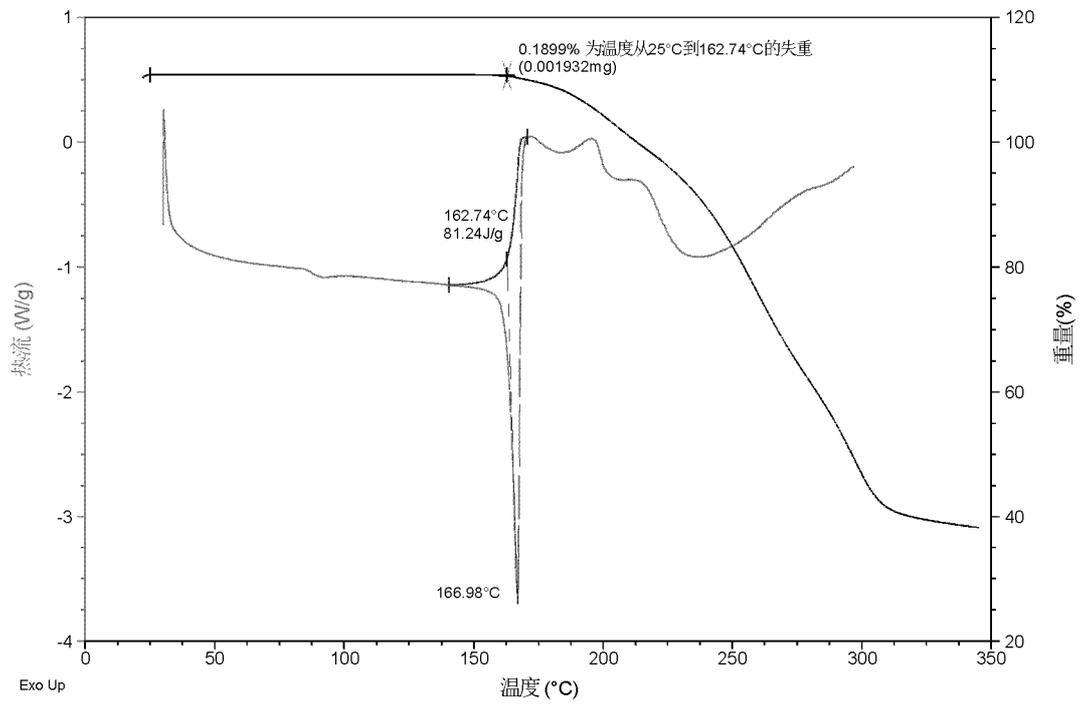


图6

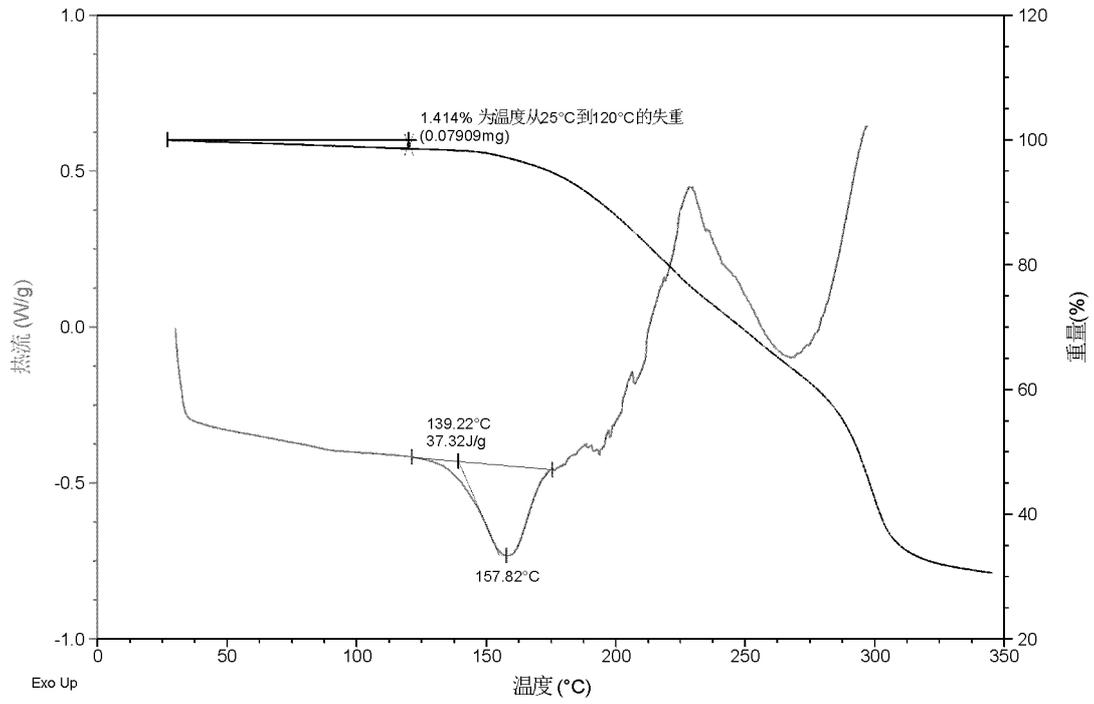


图7

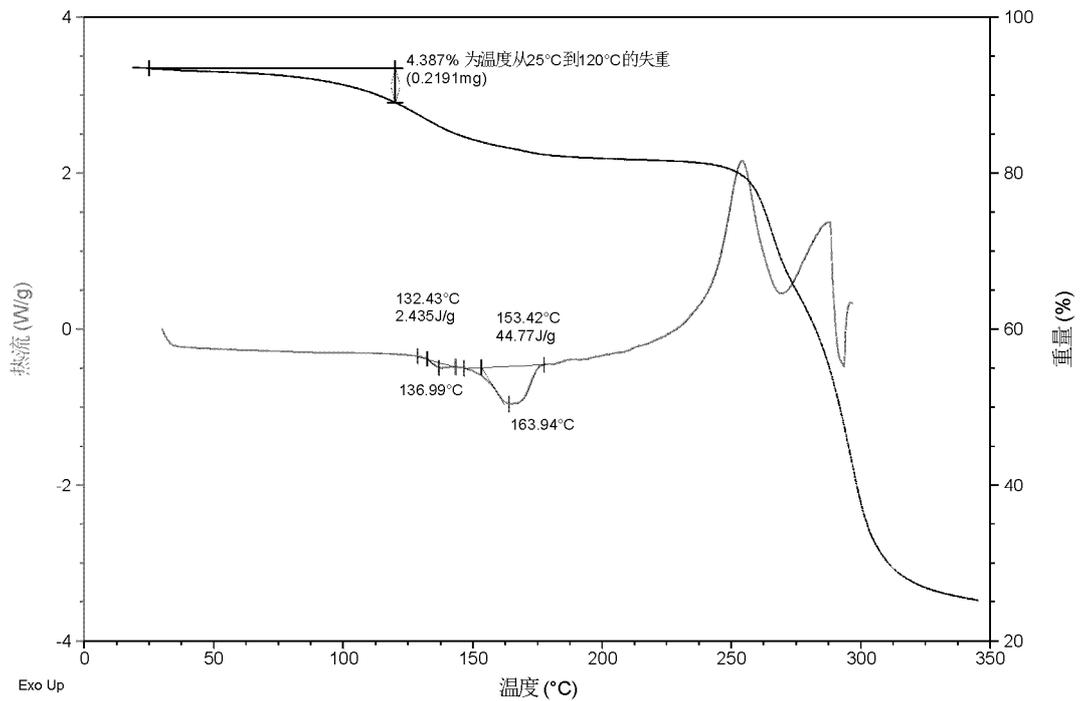


图8

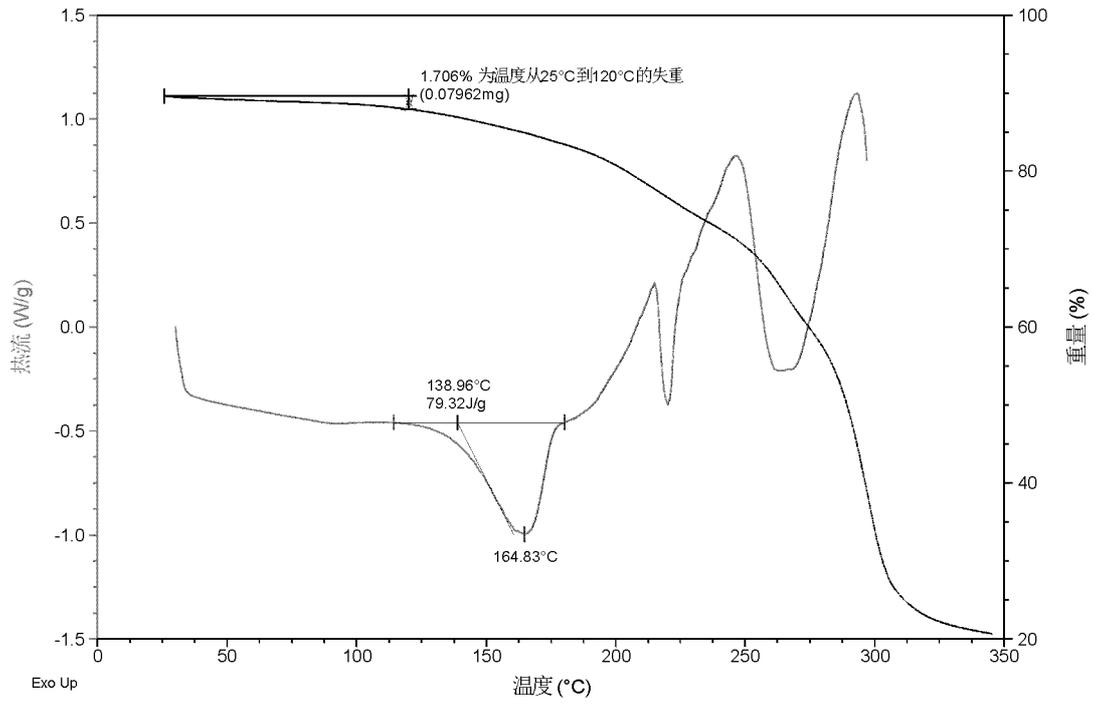


图9

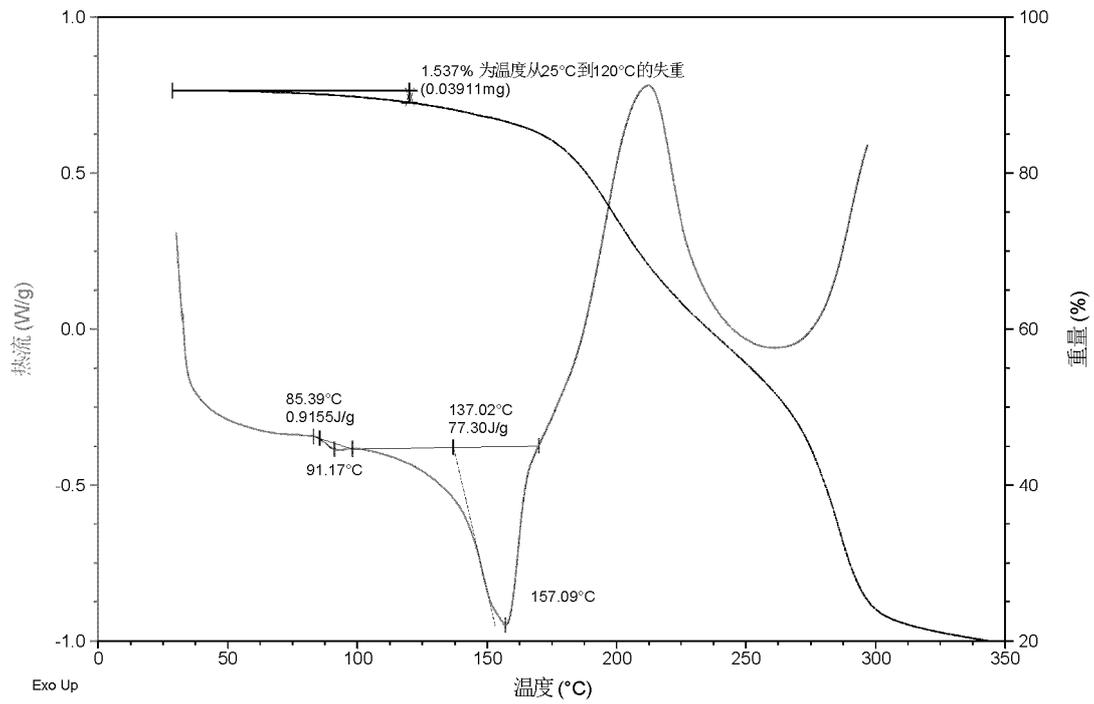


图10

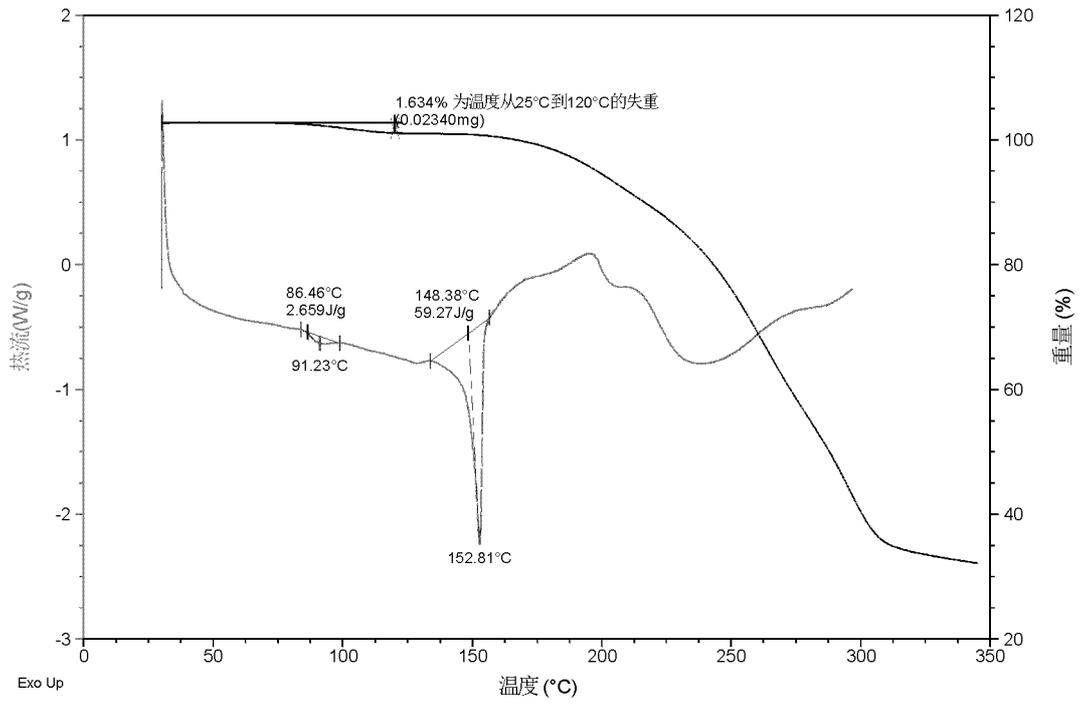


图11

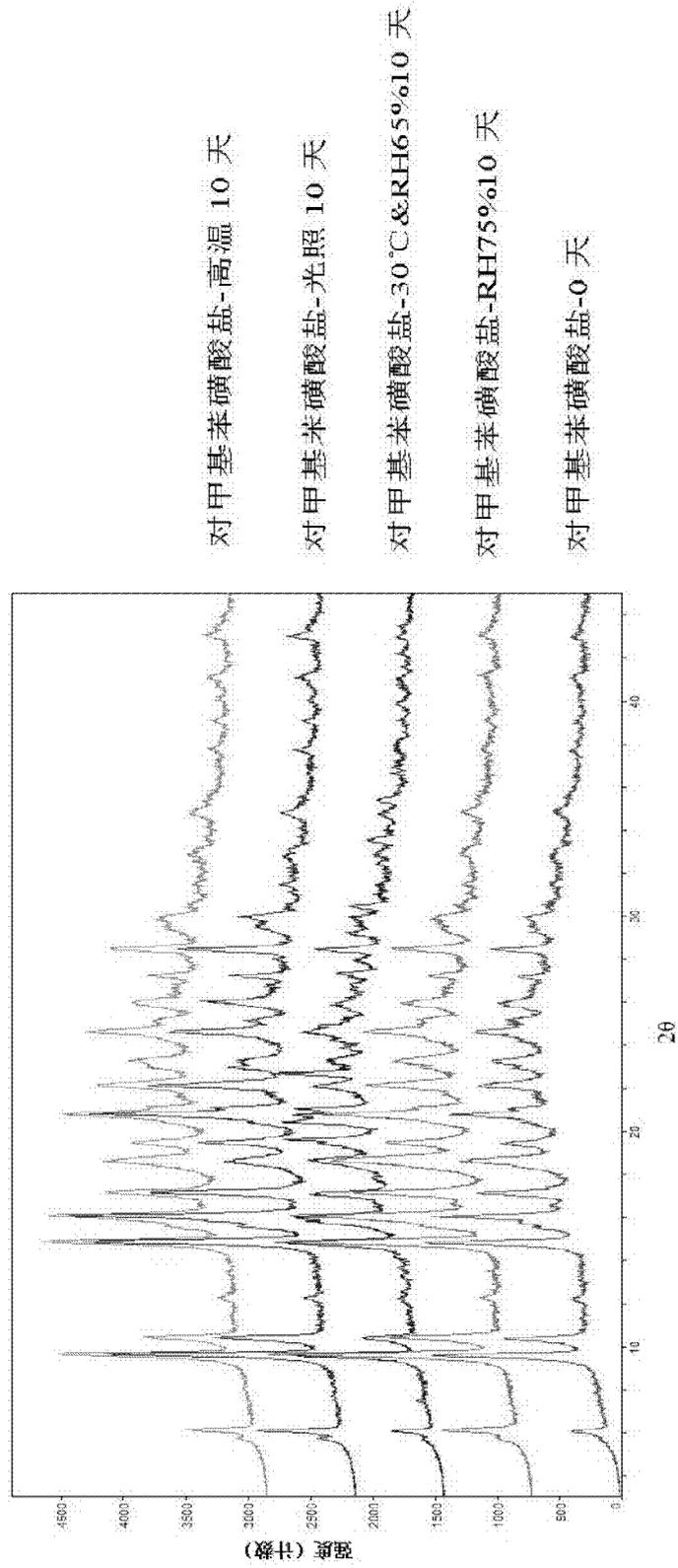


图12

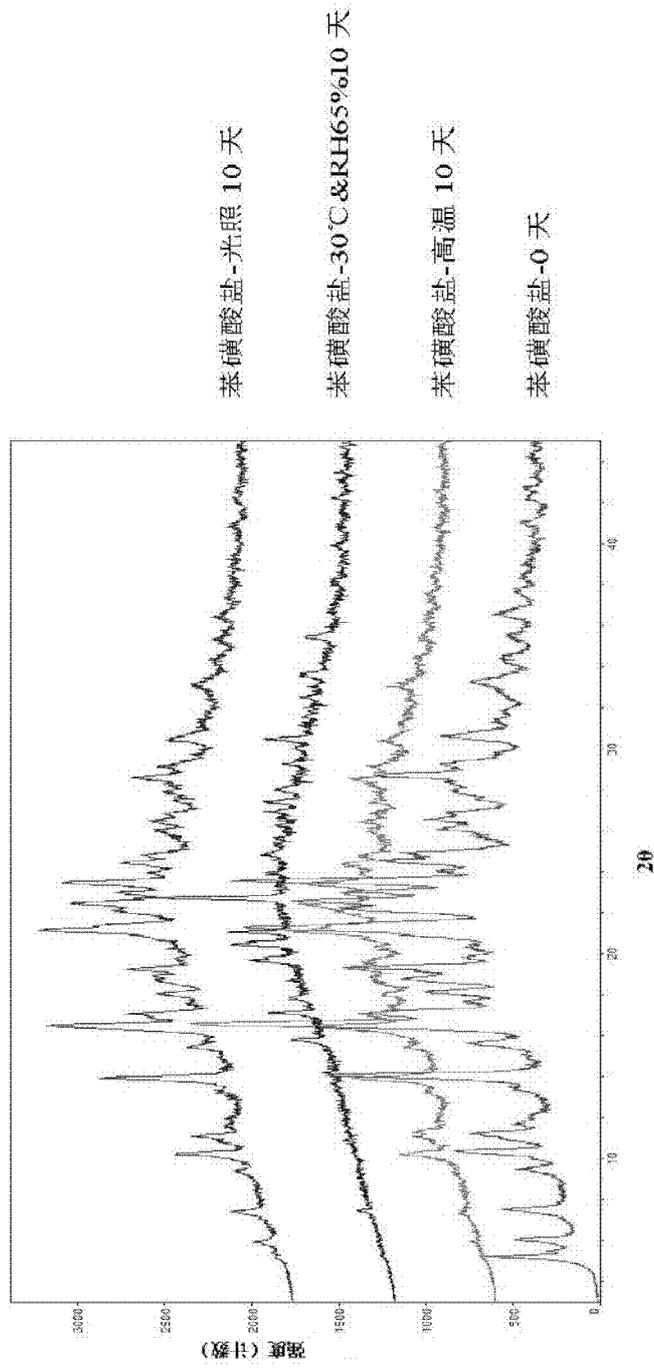


图13

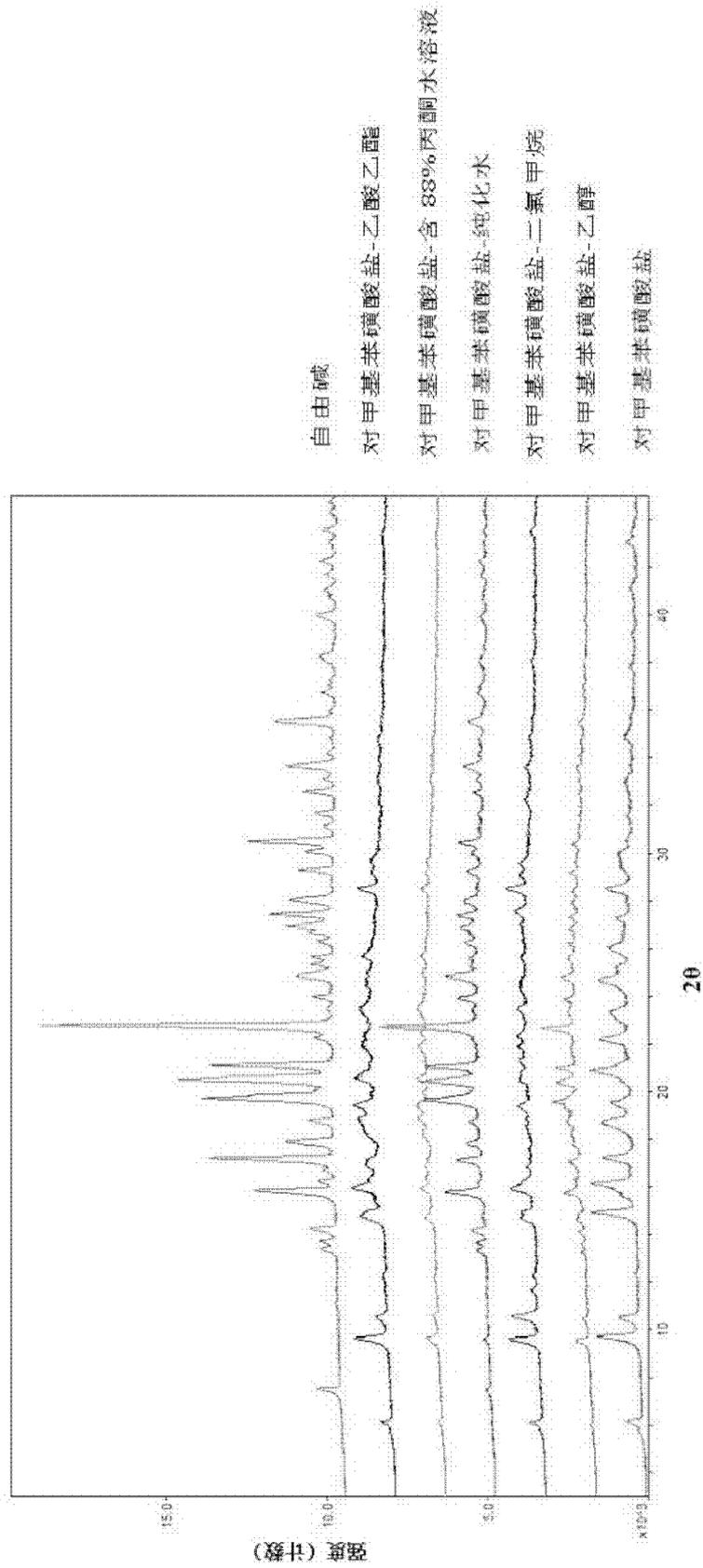


图14

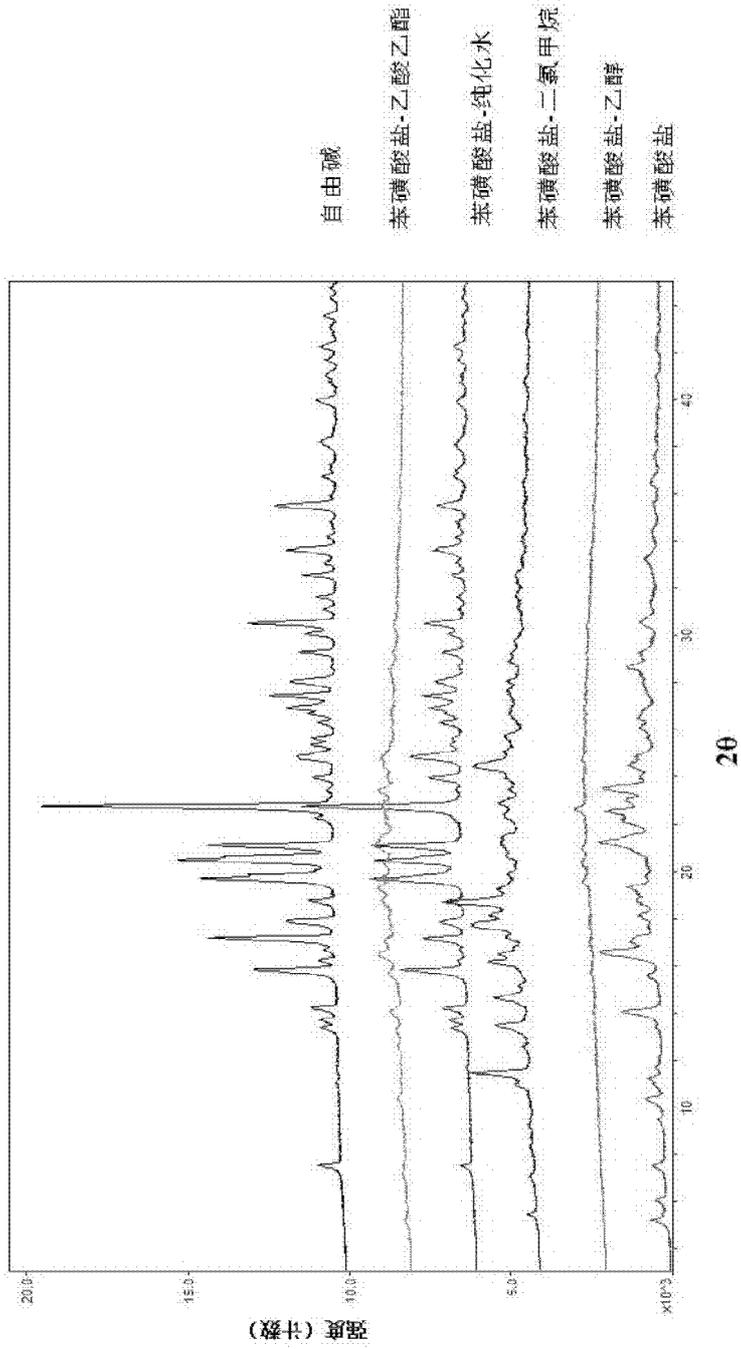


图15