

一种苯并氮杂芳环衍生物的盐、晶型及其在医药上的应用

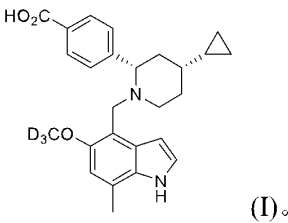
技术领域

本发明涉及医药领域，具体涉及一种通式(I)所示化合物或者其立体异构体的可药用琥珀酸盐、晶型及其制备方法，还涉及其药物组合物和在制备治疗与补体因子 B 活性或表达量相关疾病的药物中的应用。

背景技术

补体因子 B 是补体旁路途径的一个组成部分，参与机体的特异性和非特异性免疫机制，它包含一个丝氨酸蛋白酶 (Serine Protease, SP) 结构域，当其被激活时，它将提供旁路途径 C3 和 C5 转化酶的催化活性。补体因子 B 是在补体旁路途径活化过程中的关键酶，可以作为抑制补体激活途径的合适靶点。

PCT/CN2022/113216 专利中记载了式(I)所示化合物，该化合物具有良好的补体因子 B 抑制活性，良好的体内 C3a 水平的抑制率。当作为治疗人类的一种治疗剂时，治疗有效剂量的给药是个问题，并且可导致毒性副作用或治疗无效。因此，选择稳定的、可重复制造的、并且具备有利于其作为治疗剂使用的物理化学特性的盐型形式是非常重要的。

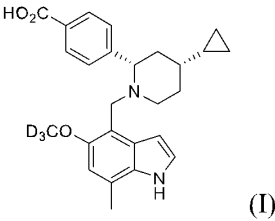


发明内容

本发明的目的是提供一种式(I)所示化合物或者其立体异构体的可药用琥珀酸盐、晶型及制备方法，以及在制备治疗与补体因子 B 活性或表达量相关疾病的药物中的应用。

本发明化合物的盐及晶型的优势包括但不限于易于加工和结晶、方便处理、易于纯化，易于工业化，流动性好、易于微粉化、较高的溶解度、吸湿性低、较好的药代动力学特性和良好的稳定性，适合制备药物制剂。

本发明提供一种式(I)所示化合物的琥珀酸盐及晶型，



在一些实施方案中，可药用盐选自琥珀酸盐；

在一些实施方案中，式(I)所示化合物:琥珀酸的摩尔比约为 1:0.5~1:2.5；

在一些实施方案中，式(I)所示化合物:琥珀酸的摩尔比约为 1:0.75；

5 本发明涉及上述式(I)所示化合物的琥珀酸盐的晶型 1，使用 Cu-K α 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2 θ 位置具有特征衍射峰：7.77 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、8.17 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.61 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、17.06 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、20.00 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ；

在一些实施方案中，前述的式(I)所示化合物的琥珀酸盐的晶型 1，使用 Cu-K α 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2 θ 位置具有特征衍射峰：7.77 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、8.17 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、
10 9.27 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、12.76 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.61 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、17.06 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、20.00 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、22.48 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ；

在一些实施方案中，前述的式(I)所示化合物的琥珀酸盐的晶型 1，使用 Cu-K α 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2 θ 位置具有特征衍射峰：7.34 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、7.77 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、8.17 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、9.27 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、12.50 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、12.76 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、13.69 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.61 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、17.06 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.76 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、20.00 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、21.52 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、22.01 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、22.48 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、22.56 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、24.53 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ；

15 在一些实施方案中，前述的式(I)所示化合物的琥珀酸盐的晶型 1，使用 Cu-K α 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱如图 1 所示；

在一些实施方案中，前述的式(I)所示化合物的琥珀酸盐的晶型 1，其差示扫描量热分析曲线(DSC)显示晶型 1 的峰值温度分别为 192.4 $^\circ$ C、203.4 $^\circ$ C；其热重分析曲线(TGA)显示在 150 $^\circ$ C 之前失重约 1.67%；其等温吸附曲线显示在 80%RH 下吸湿增重约 1.15%；
20 其差示扫描量热分析曲线、热重分析曲线和等温吸附曲线如图 2-4 所示；

在一些实施方案中，前述的式(I)所示化合物通过 MicroED 方法成功测定了晶体结构，晶胞参数见表 1，该晶体结构属于正交晶系，C222₁ (No. 20) 空间群，晶胞常数为 a = 12.66(3) Å，b = 23.79(3) Å，c = 34.40(6) Å， α = 90 $^\circ$ ， β = 90 $^\circ$ ， γ = 90 $^\circ$ ，晶胞体积 V = 10364(36) Å³，体系的 Z' 为 2；在一些实施方案中，晶型 1 的非对称单元由 2 个式(I)所示化合物分子和 1.5 个琥珀酸分子组成；在一些实施方案中，晶胞中的非对称单元如图 5 所示。

表 1 式(I)所示化合物的琥珀酸盐晶型 1 的晶胞参数:

实验式	C ₂₉ H _{31.50} D ₃ N ₂ O ₆
化学式	C ₂₆ H ₂₇ D ₃ N ₂ O ₃ · 0.75 C ₄ H ₆ O ₄
分子量	510.11 g mol ⁻¹
温度	98(2) K
波长	0.02508 Å
晶系，空间群	正交，C222 ₁ (No. 20)
晶胞参数	a = 12.66(3) Å b = 23.79(3) Å c = 34.40(6) Å α = 90° β = 90° γ = 90°
体积	10364(36) Å ³
Z'	2

本发明还涉及一种式(I)所示化合物的琥珀酸盐的晶型 1 的制备方法，其中，所述方法包括：①取式(I)所示化合物，加入溶剂(i)，室温搅拌或加热搅拌，②加入琥珀酸水溶液，搅拌，析晶，干燥后得到目标晶型 1；在一些实施方案中，所用溶剂选自 C₁₋₆ 卤代烷烃类溶剂、C₂₋₆ 酯类溶剂、C₂₋₆ 腈类溶剂、C₂₋₆ 醚类溶剂、C₁₋₆ 醇类溶剂或水中的一种或一种以上任意比例混合溶剂，优选自二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、乙腈、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、异丙醇、丙醇、乙醚、四氢呋喃或水中的一种或多种；

在一些实施方案中，前述晶型 1 的制备方法中，溶剂(i)选自乙醇与水的混合溶剂或乙醇；所述溶剂(i)体积(ml)为化合物重量(g)的 1~100 倍，优选 1~50 倍，更优选 2~8 倍。

一方面，本发明还提供了一种药物组合物，其中，所述药物组合物含有治疗有效量的前述的式(I)所示化合物的琥珀酸盐、晶型及药学上可接受的载体或赋形剂。

本申请中所述“有效量”或“治疗有效量”是指给予足够量的本申请公开的化合物，其将在某种程度上缓解所治疗的疾病或病症(例如肾脏疾病)的一种或多种症状。在一些实施方案中，结果是减少和/或缓和疾病的体征、症状或原因，或生物系统的任何其它希望改变。例如，针对治疗用途的“有效量”是提供临床上显著的疾病症状降低所需的包含本申请公开的化合物的组合物的量。

再一方面，本发明还提供了前述的式(I)所示化合物的可药用盐或者式(I)所示化合物

的琥珀酸盐、晶型或者前述药物组合物在制备用于肾脏疾病相关的疾病药物中的应用。

本发明涉及一种试剂盒，该试剂盒可以包括单剂量或多剂量形式的组合物，该试剂盒包含本发明化合物可药用盐或共晶，本发明化合物可药用盐或共晶的量与上述药物组合物中其量相同。

5 本发明所述的式(I)所示化合物的晶型具有优良的物理性质，其包括但不限于溶解度、溶出率、耐光照性、低吸湿性、耐高温性、耐高湿性。例如，本发明所述的晶型在制剂过程中可明显降低过滤时间，缩短生产周期，节约成本。本发明所述的晶型还具有良好的光稳定性、热稳定性和湿稳定性，可保证所述晶型在储存和运输时的可靠性，从而保证制剂的安全性，并且所述晶型不需要为防止受光照、温度和湿度的影响而采取特殊包装处理，从而降低了成本。所述晶型不会因光照、高温和高湿影响产生降解，提高了制剂的安全性和长期贮藏后的有效性。服用所述晶型的患者不会担忧制剂因暴露于日光下产生光敏反应。

本发明的所述的式(I)所示化合物的晶型具有良好的化学稳定性和物理稳定性，易于制备并且更适合用于制剂的制备。本发明的晶型流动性好，可压缩性好，堆密度大，吸
15 湿性低，粒度分布均匀。

本发明所述的式(I)所示化合物的晶型适合和便于大量制备，用前述晶型制备得到的制剂可减少刺激性并提高吸收，使得代谢速度方面的问题得以解决，毒性得以显著降低，安全性得以提高，有效地保证了制剂的质量和效能。

其中可以理解的是，本发明所述的“优选地，.....，其 X-射线粉末衍射图谱在以下
20 20 位置具有特征衍射峰”，或者“更优选地，.....，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 20 位置具有特征衍射峰”等等诸如此类的表达，是指在前面所述 20 位置具有特征衍射峰的基础上，还在所述的“以下 20 位置”具有特征衍射峰。

可以理解的是，本发明描述的和保护的数值为近似值。数值内的变化可能归因于设备的校准、设备误差、晶体的纯度、晶体大小、样本大小以及其他因素。

25 本发明晶型结构可以使用本领域普通技术人员已知的各种分析技术分析，包括但不限于，X-射线粉末衍射(XRD)、离子色谱(IC)、差示扫描量热法(DSC)和/或热重分析(Thermogravimetric Analysis, TGA)，又叫热重法(Thermogravimetry, TG)。

可以理解的是，本发明的晶型不限于与本发明公开的附图中描述的特征图谱完全相同的特征图谱，比如 XRD、DSC、TGA，具有与附图中描述的哪些图谱基本上相同或
30 本质上相同的特征图谱的任何晶型均落入本发明的范围内。

可以理解的是, 差示扫描量热(DSC)领域中所熟知的, DSC 曲线的熔融峰高取决于与样品制备和仪器几何形状有关的许多因素, 而峰位置对实验细节相对不敏感。因此, 在一些实施方案中, 本发明的结晶化合物具有特征峰位置的 DSC 图, 具有与本发明附图中提供的 DSC 图实质上相同的性质, 误差容限为 $\pm 3^{\circ}\text{C}$ 。

5 除非另有说明, 本文使用的所述技术和科学术语具有与本发明所属领域技术人员通常所理解的相同的含义。若存在矛盾, 则以本申请提供的定义为准。当以范围、优选范围、或者优选的数值上限以及优选的数值下限的形式表述某个量、浓度或其他值或参数的时候, 应当理解相当于具体揭示了通过将任意一对范围上限或优选数值与任意范围下限或优选数值结合起来的任何范围, 而不考虑该范围是否具体揭示。除非另有说明, 本文所列出的数值范围旨在包括范围的端点和该范围内的所有整数和分数(小数)。

除非有相反的陈述, 在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

本发明所述的“任选”或“任选地”是指随后所描述的事件或环境可以但不必须发生, 该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。

本发明所述的“约”、“大约”当与数值变量并用时, 通常指该变量的数值和该变量的所有数值在实验误差内(例如对于平均值 95% 的置信区间内)或在指定数值的 $\pm 10\%$ 内, 15 或更宽范围内。

除非另有说明, 本文的百分比、份数等都按重量计。

本发明所述的“无定型”是指三维上无排序的任意固体物质。在一些情况中, 无定形固体可通过已知技术表征, 所述技术包括 XRPD 晶体衍射分析、差示扫描量热(DSC)、20 固态核磁共振(ssNMR)波谱分析或这些技术的组合。如以下所说明, 无定形固体产生的 XRPD 图谱无明显的衍射特征峰。其他表征方法, 诸如差示扫描量热法(DSC)、热重分析(TGA)、动态气相吸附(DVS)等进一步有助于鉴别结晶形式以及有助于确定稳定性和溶剂/水含量。

本发明所述的“晶型”或“晶体”是指呈现三维排序的任意固体物质, 与无定型固体物质相反, 其产生具有边界清楚的峰的特征性 XRPD 图谱。25

本发明所述的“药物组合物”表示一种或多种文本所述化合物或其生理学/药学上可接受的盐与其他组成成分的混合物, 其中其它组分包含生理学/药学上可接受的载体和赋形剂。

本发明所述的“载体”指的是不会对生物体产生明显刺激且不会消除所给予化合物的生物活性和特性的载体或稀释剂。30

本发明所述的“赋形剂”指的是加入到药物组合物中以依赖于化合物给药的情性物质。赋形剂的实例包括但不限于碳酸钙、磷酸钙、各种糖和不同类型的淀粉、纤维素衍生物(包括微晶纤维素)、明胶、植物油、聚乙二醇类、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。

- 5 本发明所述的“醚类溶剂”是指含有醚键-O-且碳原子数为 1 至 10 个的链状化合物或环状化合物，具体实例包括但不限于：四氢呋喃、乙醚、丙二醇甲醚、甲基叔丁基醚、异丙醚或 1,4-二氧六环。

本发明所述的“醇类溶剂”是指一个或多个“羟基”取代“C₁₋₆ 烷基”上的一个或多个氢原子所衍生的基团，所述“羟基”和“C₁₋₆ 烷基”如前文所定义，具体实例包括但不限于：

- 10 甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、异戊醇或三氟乙醇。

本发明所述的“酯类溶剂”是指含碳原子数为 1 至 4 个的低级有机酸与含碳原子数为 1 至 6 个的低级醇的结合物，具体实例包括但不限于：乙酸乙酯、乙酸异丙酯或乙酸丁酯。

- 15 本发明所述的“酮类溶剂”是指羰基(-C(O)-)与两个烃基相连的化合物，根据分子中烃基的不同，酮可分为脂肪酮、脂环酮、芳香酮、饱和酮和不饱和酮，具体实例包括但不限于：丙酮、苯乙酮、4-甲基-2-戊酮。

本发明所述的“腈类溶剂”是指一个或多个“氰基”取代“C₁₋₆ 烷基”上的一个或多个氢原子所衍生的基团，所述“氰基”和“C₁₋₆ 烷基”如前文所定义，具体实例包括但不限于：乙腈或丙腈。

- 20 本发明所述的“卤代烃类溶剂”是指一个或多个“卤素原子”取代“C₁₋₆ 烷基”上的一个或多个氢原子所衍生的基团，所述“卤素原子”和“C₁₋₆ 烷基”如前文所定义，具体实例包括但不限于：二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿或四氯化碳。

本发明所述“室温”一般指 4~30°C，优选地指 20±5°C。

- 25 本发明所述干燥温度一般为 20~100°C，优选 25~70°C，可以为，可以常压干燥，也可以减压干燥(真空干燥)。优选的，干燥在减压下干燥。

本发明所述的“X 射线粉末衍射图谱(XRPD 图谱)”是指实验观察的衍射图或源于其的参数、数据或值。XRPD 图谱通常由峰位(横坐标)和/或峰强度(纵坐标)表征。

- 30 本发明所述的“2 θ 或 2θ 角度”是指衍射角， θ 为布拉格角，是基于 X 射线衍射实验中设置的以度数($^{\circ}$)表示的峰位，并且通常是在衍射图谱中的横坐标单位。如果入射束与某晶格面形成 θ 角时反射被衍射，则实验设置需要以 2θ 角记录反射束。应当理解，

在本文中提到的特定晶型的特定 2θ 值意图表示使用本文所述的 X 射线衍射实验条件所测量的 2θ 值(以度数表示)，所述 2θ 的误差范围为 ± 0.3 ，可以是 ± 0.3 、 ± 0.2 或 ± 0.1 。

本发明所述的“基本上相同”意指将代表性峰位和强度变化考虑在内。例如，本领域技术人员会理解峰位(2θ)会显示一些变化，通常多达 0.1~0.2 度，并且用于测量衍射的仪器也会导致一些变化。另外，本领域技术人员会理解相对峰强度会因仪器间的差异以及结晶性程度、择优取向、制备的样品表面及本领域技术人员已知的其它因素而出现变化，并应将其看作仅为定性测量。

本发明所述的“差示扫描量热法或 DSC”是指在样品升温或恒温过程中，测量样品与参考物之间的温度差、热流差，以表征所有与热效应有关的物理变化和化学变化，得到样品的相变信息。

依据《中国药典》2020 年版四部中“9103 药物引湿性指导原则”中引湿性特征描述与引湿性增重的界定，

潮解：吸收足量水分形成液体；

极具引湿性：引湿增重不小于 15%；

有引湿性：引湿增重小于 15%但不小于 2%；

略有引湿性：引湿增重小于 2%但不小于 0.2%；

无或几乎无引湿性：引湿增重小于 0.2%。

本发明所述析晶方法包括但不限于晶浆结晶、挥发结晶、抗溶剂结晶、冷却结晶、水汽应激结晶或扩散结晶。

本发明公开的晶型可以经如下的常见的制备晶型的方法制备：

1、挥发实验是将样品澄清溶液在不同温度下敞口挥发至溶剂干。

2、晶浆实验是将样品的过饱和溶液（有不溶固体存在）在不同溶剂体系中某个温度下进行搅拌。

3、抗溶剂实验是取样品溶解在良溶剂中，加入抗溶剂，析出固体短时搅拌后立即过滤处理。

4、冷却结晶实验是在高温下将一定量的样品溶解到相应溶剂中，然后直接在室温或低温搅拌析晶。

5、高分子模板实验是在样品澄清溶液中加入不同种类的高分子材料，置于室温下敞口挥发至溶剂干。

6、热方法实验是将样品按一定热方法结晶条件处理并冷却至室温。

7、水汽扩散实验是将样品在室温下一定湿度环境中放置。

附图说明

图 1 为化合物 1 的琥珀酸盐的晶型 1 的 X-射线粉末衍射图谱。

图 2 为化合物 1 的琥珀酸盐的晶型 1 的差示扫描量热分析曲线图谱。

5 图 3 为化合物 1 的琥珀酸盐的晶型 1 的热重分析图谱。

图 4 为化合物 1 的琥珀酸盐的晶型 1 的等温吸附曲线图。

图 5 为化合物 1 的琥珀酸盐的晶型 1 的单晶结构图。

具体实施方式

化合物的结构是通过核磁共振 (NMR) 或 (和) 质谱 (MS) 来确定的。NMR 位移
10 (δ) 以 10^{-6} (ppm) 的单位给出。NMR 的测定是用 WNMRI-400 核磁仪, 测定溶剂为氘代二甲基亚砷 (DMSO- d_6), 氘代氯仿 ($CDCl_3$), 氘代甲醇 (CD_3OD), 内标为四甲基硅烷(TMS)。

XRD 的测定使用 X 射线粉末衍射仪马耳文帕纳科 (Malvern Panalytical) 进行分析。
20 扫描角度从 $4-40^{\circ} 2\theta$, 扫描步长为 0.01° 。测试样品时光管电压和电流分别为 40 kV
15 和 40 mA, 样品盘为零背景样品盘。

TGA 测试条件: 热重分析仪的型号为 NETZSCH (DSC 214)。将 1-10 mg 样品置于已平衡的样品盘中, 在 TGA 加热炉内自动称量。样品以 $10^{\circ}C/min$ 的速率加热至最终温度, 样品处氮气吹扫速度为 30 mL/min。

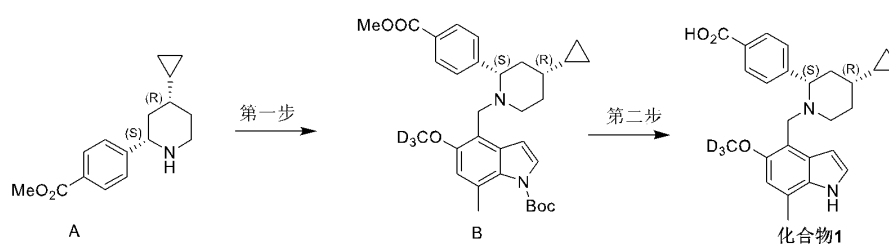
DSC 测试条件: 差示扫描量热分析仪的型号为 NETZSCH (NETZSCH TG 209 F3)。
20 0.5mg-5mg 样品经精确称重后置于标准盘或扎孔的铝坩埚样品盘中, 以 $10^{\circ}C/min$ 的速率加热至最终温度, 炉内氮气吹扫速度为 40 mL/min。

本发明的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成,

实施例 1 中无特殊说明, 溶液是指水溶液。

以下通过具体实施例详细说明本发明的实施过程和产生的有益效果, 旨在帮助阅读
25 者更好地理解本发明的实质和特点, 不作为对本案可实施范围的限定。

实施例 1: 化合物 1 的制备



第一步：中间体 B 的合成

4-(((2S, 4R)-4-环丙基-2-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-(甲氧基-d3)-7-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (化合物 B)

- 5 将化合物 A (162 mg, 0.625 mmol) 溶于 5 mL 乙酸异丙酯中, 加入马来酸 (73 mg, 0.628 mmol), 室温反应 1 h。将反应体系减压浓缩得粗品(235 mg), 将粗品(235 mg)溶解在 10 mL 乙醇中, 加入 4-甲酰基-5-三氘代甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (165 mg, 0.564 mmol), 加入 20 mg Ir(CO)₂acac, 置换氢气三次, 升温至 80°C, 置于氢气球氛围下反应 16 h。将反应液冷却至室温, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/
- 10 乙酸乙酯 (v/v) = 10:1), 得化合物 B, (200 mg, 收率: 60%)。

LCMS m/z = 536.3 [M+1]⁺

第二步：化合物 1 的合成

4-((2S, 4R)-4-环丙基-1-((5-(甲氧基-d3)-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸 (化合物 1)

- 15 将化合物 B(200 mg, 0.37 mmol) 溶解于 5 mL 甲醇中, 加入固体碳酸钾 (257 mg, 1.86 mmol), 升温至 80°C回流反应 3 h。将反应液冷却至室温, 减压浓缩, 得粗品。将上述粗品溶解于 5 mL THF 与 1 mL 水的混合溶剂中, 加入一水合氢氧化锂 (155 mg, 3.7 mmol), 室温搅拌 16 h。将反应体系减压浓缩, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Glison GX-281 制备液相, 制备柱型号是 Sunfire C18, 5μm, 内径×长度 = 30 mm×150
- 20 mm)。制备方法: 粗品用甲醇和二甲基亚砜溶解, 并用 0.45μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/水 (含 0.1% TFA)。梯度洗脱方法: 乙腈由 5%梯度洗脱 60% (洗脱时间 15 min), 冻干得到化合物 1 的三氟乙酸盐 (125 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.28- 8.18 (m, 2H), 7.77- 7.68 (m, 2H), 7.36- 7.30 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.32 (d, 1H), 4.48 (dd, 1H), 4.40- 4.29 (m, 1H), 4.18- 4.08 (m, 1H), 3.62- 3.52 (m, 1H), 3.30- 3.21 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.25- 2.12 (m, 1H), 2.09- 1.85 (m, 2H), 1.79- 1.60 (m, 1H), 1.20- 1.03 (m, 1H), 0.67- 0.53 (m, 1H), 0.52- 0.40 (m, 2H), 0.26- 0.12 (m, 2H).

LCMS m/z = 422.2 [M+1]⁺

向 125mg 化合物 1 的三氟乙酸盐中加入 10mL2-甲基四氢呋喃，50mL 碳酸氢钠饱和溶液，搅拌 15min，萃取，有机相浓缩至干，得化合物 1（60mg）。

实施例 2：化合物 1 的琥珀酸盐的晶型 1 的制备

取约 250 mg 化合物 1，加入 7.5 mL 乙醇和 2.5 mL 水，25℃搅拌，加入 47mg/mL 的琥珀酸水溶液 15mL，搅拌 2 小时后，抽滤，用 30%的乙醇水溶液淋洗滤饼，真空烘干得到化合物 1 的琥珀酸盐的晶型 1。

1.晶型测试例

表 2. 仪器信息和检测方法参数表

XRD			
仪器品牌		马尔文帕纳科（Malvern Panalytical）	
仪器型号		X p ert Powder	
扫描条件		起始角	4°
		终止角	40°
		步长	0.01°
		每步扫描时间	30s
		扫描速度	0.1°/s
仪器参数	入射光路参数	索拉狭缝	0.04rad
		遮光板	10mm
		发散狭缝	1/8 °
		防散射狭缝	1/4 °
	衍射光路参数	滤光片	镍片
		索拉狭缝	0.04rad
		防散射狭缝	7.5mm
		探测器	PIXcel1D detector ^[1]
DSC			
仪器品牌		NETZSCH	
仪器型号		DSC 214	
气氛		N ₂	

气体流速	保护气：60ml/min 吹扫气：40ml/min	
坩埚类型	针孔式加盖铝坩埚	
制样方法	样品平铺于铝坩埚底部，用针孔式铝盖封好压紧	
升温速率	10℃/min	
TG		
仪器品牌	NETZSCH	
仪器型号	NETZSCH TG 209 F3	
气氛	N ₂	
气体流速	保护气：20ml/min 吹扫气：30ml/min	
坩埚类型	敞口式（或针孔式加盖）氧化铝（或铝）坩埚	
制样方法	样品平铺于坩埚底部（加针孔式氧化铝盖/加针孔式铝盖并压紧封好）	
升温速率	10℃/min	
动态水分吸附仪（DVS）		
仪器	型号	Intrinsic PLUS
	编号	LY-01-165
	控制软件	DVS Control
	分析软件	Microsoft Excel
	样品盘	不锈钢盘
参数	样品量	1 mg-10 mg
	保护气体	氮气
	气体流速	200sccm
	检测方法	平衡温度： 25℃； 起始湿度： 0%； 平衡时间： 90 min；

		dm/dt (%): < 0.0100 for 15.00 min; 湿度梯度: 10% every 90 min to 80%; dm/dt (%): (%) < 0.0100 for 15.00 min; 湿度梯度: 10% every 90 min to 0%;
判断标准	无或几乎无引湿性	< 0.2%
	略有引湿性	≥ 0.2%, < 2%
	有引湿性	≥ 2%, < 15%
	极具引湿性	≥ 15%
	潮解	吸收足量水分形成液体
透射电镜: Thermo Scientific Glacios		
仪器	透射电镜	Thermo Scientific Glacios
	探测器	Thermo Scientific Ceta-D
	样品杆	Autoloader
实验条件	电压	200 kV
	温度	98 K
	真空值	10 ⁻⁷ Pa 高真空
软件	数据收集	Thermo Scientific EPU-D
	数据处理	XDS, SHELXT, SHELXL
高效液相色谱仪		
仪器品牌		安捷伦
仪器型号		1260
测试方法		照高效液相色谱法（中国药典 2020 年版四部通则 0512）测定
溶剂: 水-乙腈（50：50） 供试品溶液: 取本品适量，精密称定，加溶剂溶解并定量稀释制成每1ml中约含1.0mg的溶液。 色谱条件 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂（ACE Excel 5 C18-PFP，4.6mm×250mm，5μm）；以 0.02mol/L 乙酸铵-甲醇（85：15）为流动相 A，以乙腈为流动相 B，按下表进行梯度洗脱；柱温为 30℃；流速为每分钟 1.0ml；检测波		

长为 222nm；进样体积 10μl。

时间(分钟)	流动相 A(%)	流动相 B(%)
0	80	20
20	80	20
30	40	60
40	10	90
50	10	90
51	80	20
60	80	20

2. 化合物 1 的 XRD 测试的具体峰值表征结果

化合物 I 的琥珀酸盐的晶型的 X-射线粉末衍射图谱(XRD)图 1 所示。具体峰值如表 3 所示。

5

表 3

Pos. [°2Th.]	Height [cts]	d-spacing	Rel. Int. [%]
5.0743	1651.62	17.41539	15.16
7.3365	2913.6	12.04976	26.74
7.7676	10894.42	11.38201	100
8.1714	8691.72	10.82046	79.78
9.2721	3537.06	9.53827	32.47
10.1298	1128.17	8.73242	10.36
10.5586	2635.25	8.37875	24.19
10.854	2455.1	8.15142	22.54
12.4962	2842.54	7.08359	26.09
12.763	4710.93	6.93611	43.24
13.1888	1225.71	6.71313	11.25
13.6915	3230.01	6.46776	29.65
13.9174	2248.35	6.36327	20.64
14.6133	6142.33	6.0618	56.38
14.8631	2630.34	5.96048	24.14
15.1593	610.71	5.84467	5.61

15.738	1927.59	5.63104	17.69
16.3222	1508.12	5.43078	13.84
17.0636	6891.31	5.19646	63.26
17.3036	1510.57	5.12491	13.87
17.8493	973.29	4.96944	8.93
18.5497	812.72	4.78335	7.46
19.3757	1326.35	4.58126	12.17
19.759	2910.27	4.49326	26.71
19.9978	7782.7	4.44013	71.44
20.29	2216.55	4.37684	20.35
20.4753	1669.75	4.33764	15.33
20.8951	984.37	4.25143	9.04
21.0893	1192.92	4.21274	10.95
21.5225	3296.64	4.1289	30.26
21.762	1829.57	4.084	16.79
22.0131	2916.39	4.03798	26.77
22.4793	4393.87	3.95201	40.33
22.5643	3345.9	3.94709	30.71
23.0645	1010.93	3.85305	9.28
23.355	2118.35	3.80578	19.44
23.6304	1621.17	3.76204	14.88
24.1599	2056.11	3.68077	18.87
24.5339	2929.32	3.6255	26.89
25.5322	1861.85	3.48596	17.09
25.9353	1830.22	3.4327	16.8
26.5604	1588.07	3.35331	14.58
26.8726	613.8	3.31505	5.63
27.5094	1458.21	3.23974	13.38
28.0205	916.45	3.1818	8.41
28.3423	580.66	3.1464	5.33
28.6292	815.13	3.11552	7.48
29.0316	664.13	3.07325	6.1
29.2912	763.92	3.0466	7.01

30.264	413.9	2.95084	3.8
30.8783	342.76	2.89352	3.15
31.341	478.91	2.85185	4.4
31.7038	316.32	2.82004	2.9
32.246	232.99	2.77385	2.14
32.9304	291.97	2.71775	2.68
34.1942	277.34	2.62014	2.55
34.555	304.37	2.5936	2.79
35.4224	264.32	2.53205	2.43
36.8326	130.41	2.43828	1.2
38.1732	146.69	2.35567	1.35
38.6675	132.83	2.32669	1.22

3.稳定性结果

化合物 1 的琥珀酸盐晶型 1 稳定性结果如表 4 所示。

表 4

条件	时间	纯度
	0 天	97.80%
加速：40°C±2°C，75%±5%RH	1 月	97.70%
	2 月	97.70%
	3 月	97.90%
	6 月	97.80%
	3 月	98.00%
中间：25°C±2°C，60%±5%RH	6 月	97.80%
	3 月	97.90%
长期：2°C-8°C	6 月	97.70%

结论：化合物 1 的琥珀酸盐晶型 1 在加速、中间、长期条件下均表现出了良好的稳定性。

4.大鼠药代动力学测试

实验目的：本试验通过单剂量静脉和灌胃给予受试物于 SD 大鼠，测定大鼠血浆中受试物的浓度，评价受试物在大鼠体内药代特征。

试验动物：雄性 SD 大鼠，200~250g，6~8 周龄，6 只/化合物。购于成都达硕实验动物有限公司。

试验方法：试验当天，6 只 SD 大鼠按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 12~14 h，给药后 4 h 给食。

表 5

组别	数量	给药信息						
	雄性	受试物	给药剂量* (mg/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	采集 样本	给药 方式	溶媒
G1	3	本发明 化合物	10	1	10	血浆	口服 (灌胃)	0.5%MC
G2	3	本发明 化合物	1	0.2	5	血浆	静脉注射	5%DMA+ 5%Solutol+ 90% Saline

*剂量以游离碱计。

取样：于给药前及给药后异氟烷麻醉经眼眶取血 0.15 mL，置于 EDTAK2 离心管中。

5000 rpm，4℃ 离心 10 min，收集血浆。

5 IV&PO 组采集血浆时间点：0, 5 min, 15 min, 30 min, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h。

分析检测前，所有样品存于-60℃。用 LC-MS/MS 对样品进行定量分析。

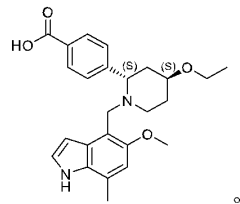
表 6 本发明化合物在大鼠血浆中药代动力学参数受试化合物

受试化合物	给药方式*	Cmax (ng.mL-1)	T _{1/2} (h)	Tmax (h)	AUC _{0-24h} (ng/mL h)	F%
化合物 1 的三 氟乙酸盐	i.g. (10 mg/kg)	1128	3.20	-	9164	72.1
LNP023	i.g. (10 mg/kg)	867	3.39	3.5	9867	49

*注：i.g.（灌胃）给予化合物

结论：运用本发明化合物在大鼠体内具有良好的口服吸收,相比于 LNP023，化合物

10 1 的三氟乙酸盐在大鼠体内具有更高的最大血药浓度和口服生物利用度。



对照化合物(LNP023)结构：

5.犬药代动力学测试

实验目的：本试验通过单剂量静脉和灌胃给予受试物于比格犬，测定比格犬血浆中

受试物的浓度，评价受试物在比格犬体内药代特征。

试验动物：雄性比格犬，8~11 kg，1~3 年龄，6 只/化合物。购于北京玛斯生物技术有限公司。

试验方法：试验当天，6 只比格犬按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 14~18 h，
5 给药后 4 h 给食。

表 7

组别	数量	给药信息						
	雄性	受试物	给药剂量* (mg/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	采集 样本	给药 方式	溶媒
G1	3	本发明 化合物	5	1	5	血浆	口服 (灌胃)	0.5%MC (含 0.5% Tween 80)
G2	3	本发明 化合物	1	0.5	2	血浆	静脉注 射	5%DMA+5%Solutol+ 90% Saline

*剂量以游离碱计。

取样：于给药前及给药后通过颈静脉或四肢静脉取血 1.0 mL，置于 EDTAK2 离心管中。5000 rpm，4℃ 离心 10 min，收集血浆。

10 IV&PO 组采集血浆时间点：0, 5 min, 15 min, 30 min, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 h。
分析检测前，所有样品存于-60℃。用 LC-MS/MS 对样品进行定量分析。

表 8 本发明化合物在犬血浆中药代动力学参数

受试化合物	给药方式*	AUC _{0-t} (ng/mL h)	T _{1/2} (h)	F%
化合物 1 的三氟乙酸盐	i.g. (5 mg/kg)	45447	15.1	75.5
LNP023 的三氟乙酸盐	i.g. (4 mg/kg)	19129	7.06	45.9

*注：i.g.（灌胃）给予化合物

结论：运用本发明化合物在比格犬体内具有良好的口服吸收。

15 6.猴药代动力学测试

实验目的：本试验通过单剂量静脉和灌胃给予受试物于食蟹猴，测定猴血浆中受试物的浓度，评价受试物在猴体内药代特征。

试验动物：雄性食蟹猴，3~5 kg，3~6 年龄，6 只/化合物。购于苏州西山生物技术有限公司。

试验方法：试验当天，6 只猴按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 14~18 h，给药后 4 h 给食。

表 9

组别	数量	给药信息						
	雄性	受试物	给药剂量* (mg/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	采集 样本	给药 方式	溶媒
G1	3	本发明化合物	5	1	5	血浆	口服 (灌胃)	0.5%MC (含 0.5% Tween 80)
G2	3	本发明化合物	1	0.5	2	血浆	静脉注射	5%DMA+5%Solutol +90% Saline

*剂量以游离碱计。

5 **取样：**于给药前及给药后通过四肢静脉取血 1.0 mL，置于 EDTAK2 离心管中。5000 rpm，4℃ 离心 10 min，收集血浆。

IV&PO 组采集血浆时间点：0, 5 min, 15 min, 30 min, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 h。

分析检测前，所有样品存于-60℃。用 LC-MS/MS 对样品进行定量分析。

表 10 本发明化合物在猴血浆中药代动力学参数

受试化合物	给药方式*	AUC _{0-t} (ng/mL h)	F%
化合物 1 的三氟乙酸盐	i.g. (5 mg/kg)	48279±3664	98.3±7.5
LNP023 的三氟乙酸盐	i.g. (5 mg/kg)	13188±1472	35.2±3.9

10 *注：i.g.（灌胃）给予化合物

结论：运用本发明化合物在猴体内具有良好的口服吸收，相比于 LNP023 的三氟乙酸盐，化合物 1 的三氟乙酸盐在猴体内具有更高的口服暴露和生物利用度。

7.Caco2 渗透性测试

15 试验使用单层 Caco-2 细胞，在 96 孔 Transwell 板中采用三平行孵育。将含有本发明化合物（2 μM）或对照化合物地高辛（10 μM）、纳多洛尔（2 μM）和美托洛尔（2 μM）的转运缓冲溶液（HBSS，10 mM HEPES，pH 7.4±0.05）加入顶端侧或基底侧的给药端孔中。对应接收端孔中加入含 DMSO 的转运缓冲溶液。在 37±1℃ 条件下孵育 2 小时后，取出细胞板并从顶端和底端各取出适量样品至新的 96 孔板中。随后加入含内标的乙腈沉淀蛋白。使用 LC MS/MS 分析样品并测定本发明化合物和对照化合物的浓度。浓度数

据用于计算从单层细胞顶端侧向基底侧、以及基底侧向顶端转运的表观渗透系数，从而计算外排率。用荧光黄的渗漏评价孵育 2 小时后单层细胞的完整性。

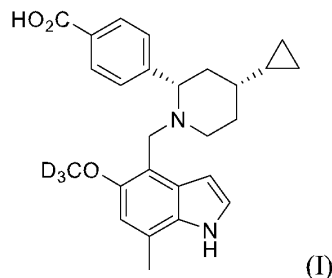
表 11 本发明化合物的 Caco2 测试结果

受试化合物	Mean P _{app} (10 ⁻⁶ cm/s)		Efflux Ratio
	A to B	B to A	
化合物 1 的三氟乙酸盐	1.77	19.4	11.0
LNP023 的三氟乙酸盐	0.570	14.4	25.3

结论：本发明化合物具有良好的 Caco2 渗透性，相比于 LNP023 的三氟乙酸盐，化
5 合物 1 的三氟乙酸盐具有更优异的渗透性和更低的外排率。

权利要求书

1. 式(I)所示化合物的可药用盐,



所述可药用盐选自琥珀酸盐, 其中, 式(I)所示化合物: 琥珀酸的摩尔比约为 1:0.75。

2. 一种式(I)所示化合物的琥珀酸盐的晶型 1, 所述晶型 1 为正交晶系, C222₁ (No. 20) 空间群, 晶胞常数为 $a = 12.66(3) \text{ \AA}$, $b = 23.79(3) \text{ \AA}$, $c = 34.40(6) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, 晶胞体积 $V = 10364(36) \text{ \AA}^3$, 体系的 Z' 为 2。

3. 一种式(I)所示化合物的琥珀酸盐的晶型 1, 使用 Cu-K α 辐射, 其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ 位置 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 具有特征衍射峰: $7.77^\circ \pm 0.2^\circ$, $8.17^\circ \pm 0.2^\circ$, $14.61^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.06^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.00^\circ \pm 0.2^\circ$ 。

4. 根据权利要求 2 所述的式(I)所示化合物的琥珀酸盐的晶型 1, 使用 Cu-K α 辐射, 其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ 位置 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 具有特征衍射峰: $7.77^\circ \pm 0.2^\circ$, $8.17^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.27^\circ \pm 0.2^\circ$, $12.76^\circ \pm 0.2^\circ$, $14.61^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.06^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.00^\circ \pm 0.2^\circ$, $22.48^\circ \pm 0.2^\circ$ 。

5. 根据权利要求 2 所述的式(I)所示化合物的琥珀酸盐的晶型 1, 使用 Cu-K α 辐射, 其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ 位置 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 具有特征衍射峰: $7.34^\circ \pm 0.2^\circ$, $7.77^\circ \pm 0.2^\circ$, $8.17^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.27^\circ \pm 0.2^\circ$, $12.50^\circ \pm 0.2^\circ$, $12.76^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.69^\circ \pm 0.2^\circ$, $14.61^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.06^\circ \pm 0.2^\circ$, $19.76^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.00^\circ \pm 0.2^\circ$, $21.52^\circ \pm 0.2^\circ$, $22.01^\circ \pm 0.2^\circ$, $22.48^\circ \pm 0.2^\circ$, $22.56^\circ \pm 0.2^\circ$, $24.53^\circ \pm 0.2^\circ$ 。

6. 根据权利要求 2 所述的琥珀酸盐的晶型 1, 使用 Cu-K α 辐射, 其 X-射线粉末衍射图谱如图 1 所示。

7. 根据权利要求 2 所述的琥珀酸盐的晶型 1, 其差示扫描量热分析曲线、热重分析曲线分别如图 2、图 3 所示。

8. 一种式(I)所示化合物的琥珀酸盐的晶型 1 的制备方法, 其中, 所述方法包括:
①取式(I)所示化合物, 加入溶剂(i), 室温搅拌或加热搅拌, ②加入琥珀酸水溶液, 搅拌,

析晶，干燥后得到目标晶型 1。

9. 根据权利要求 8 所述的制备方法，其中，所用溶剂选自 C₁₋₆ 卤代烷烃类溶剂、C₂₋₆ 酯类溶剂、C₂₋₆ 腈类溶剂、C₂₋₆ 醚类溶剂、C₁₋₆ 醇类溶剂或水中的一种或一种以上任意比例混合溶剂，优选自二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、乙腈、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、异丙醇、丙醇、乙醚、四氢呋喃或水中的一种或多种。

10. 一种药物组合物，其中，所述药物组合物含有治疗有效量的权利要求 1 所述的可药用盐、或权利要求 2~7 任意一项所述的晶型及药学上可接受的载体或赋形剂。

11. 根据权利要求 10 所述的药物组合物，治疗有效量以游离碱形式计算为 1-800mg。

12. 权利要求 1 所述的可药用盐、或权利要求 2~7 所述的晶型或者权利要求 10 所述的药物组合物在制备用于治疗与补体因子 B 活性或表达量相关疾病的药物中的应用。

13. 根据权利要求 12 所述的应用，所述的疾病选自肾脏疾病。