

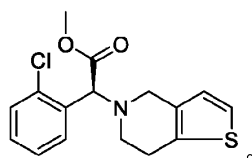
抗血小板药物的药物组合物及其用途

发明领域

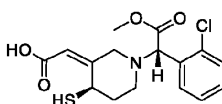
- 5 本发明涉及一种药物组合物，其包含式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐、环糊精以及任选的缓冲剂。本申请还涉及所述药物组合物的制备方法及其用于治疗血管疾病或抑制血小板聚集的方法。

背景技术

- 10 氯吡格雷（clopidogrel）是已知的在全世界范围内广泛使用的抗血小板凝集剂，其结构如下所示：



- 氯吡格雷是一种前药，在进入人体后约有 85% 通过非氧化水解产生无活性的代谢产物，另外约有 15% 在肝细胞色素 P450 同工酶（主要是人体肝脏氧化酶 CYP2C19）的作用下发生两步氧化形成活性代谢产物 H4：
- 15



H4

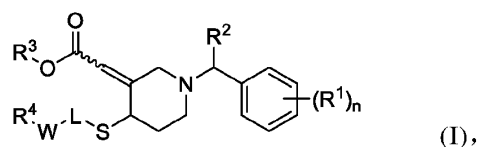
- 然而，氯吡格雷具有许多不足之处，包括：1）在水溶液中的低溶解度、向活性代谢产物的低转化率以及由此带来的高负荷剂量（300-600 mg）和起效缓慢（负荷剂量给药之后 2 小时）等问题；2）由于氯吡格雷代谢由 CYP2C19 酶介导，从而导致了不同个体之间因 CYP2C19 表达水平的不同而产生抗血小板差异，某些患者会对氯吡格雷产生耐受；3）由于 CYP2C19 酶的作用问题导致的药物相互作用，等等。基于上述原因，目前上市的氯吡格雷产品剂型为口服片剂，而口服片剂难以实现速效性，无法满足紧急抗凝血（特别是对正处于急性期的患者）的需求。
- 20

- 为了弥补上述不足，现有技术中尝试将氯吡格雷制成注射剂。WO9717064 采用甘露醇和丙氨酸以提高氯吡格雷盐的稳定性并尝试制备其冻干粉，但由于在冻干时易形成不溶性的聚集物，因而得不到所需的冻干粉；WO0010534 公开了一种包含氯吡格雷或其药学上可接受的盐(优选硫酸氢氯吡格雷)、Pluronic F68、与注射给药相容的碱性 pH 调节剂和 Solutol HS15 的可注射组合物，以及该注射物的冻干制剂。该专利申请声称其可以改善注射耐受性，但未提供任何效果数据加以证明，且该方法非常麻烦，成本高，由于多种药用辅料的使用而导致注射剂带有一定的刺激性，不利于临床使用。实际上，由于氯吡格雷必须通过 CYP2C19 酶介导代谢，而这种酶只存在于肝脏中，且涉及这种酶的代谢过程在肝脏代谢过程中属于限速步骤，因此即使将其制成注射剂，也无法实现快速起效。
- 因此，本领域仍然需要开发一种具有改善的溶解性、可用于注射的抗血小板聚集药物及其制剂，以满足快速抗凝的需要。

发明内容

- 本公开提供了一种新型抗血小板聚集化合物及其药物组合物，所述药物组合物具有改善的溶解性、稳定性和药效。

本公开的化合物在体内通过水解酶的作用产生活性代谢物 H4，从而进一步不可逆地抑制血小板凝血活性。本公开化合物为式(I)所示的化合物：

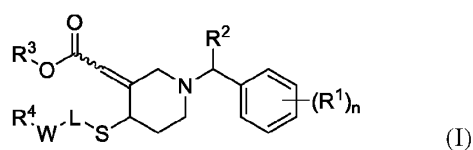


或其药学上可接受的盐。

- 本公开的化合物在 pH=1~2 的条件下在水中具有较好的溶解度，但是当 pH 升高时，其溶解度大幅降低，稳定性也逐渐变差，无法直接作为药物使用。本发明人出乎意料地发现，将本公开的化合物与环糊精一起配伍，提高了该化合物在 pH=3~4 下的溶解度，增强了含有本公开的化合物为有效成分的药物制剂的稳定性，而且还显著提升了本公开的化合物的药效和在细胞内的暴露量。这有助于提供易于施用且具有速效性的药物制剂，以满足急性患者快速抗凝的需要。

因此，在一方面，本公开提供了一种药物组合物，其包含：

式(I)所示的化合物:



或其药学上可接受的盐, 和

环糊精,

5 其中

$\sim$ 表示具有 Z 或 E 构型的双键;

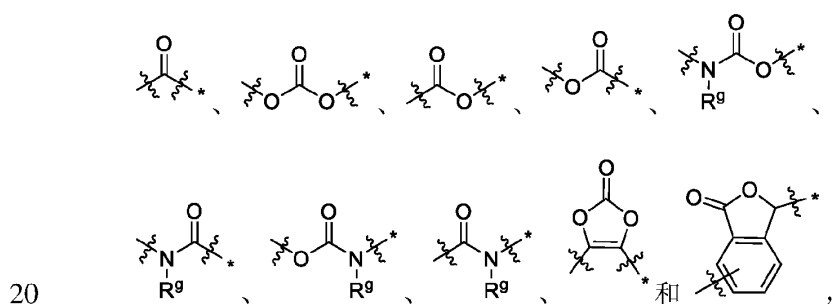
R¹ 选自下组: 氢、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基和杂炔基, 其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基和杂炔基各自任选地被一个或多个 R^a 取代;

10 R² 为 -C(O)R^b;

R³ 选自下组: 氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基, 其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被氰基、卤素、羟基、氨基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基或杂炔基取代;

15 L 选自下组: 直键、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基, 其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个 R^f 取代;

W 选自下组:



其中 W 的*末端连接至 L;

R^d 选自下组：氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基，其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被氰基、卤素、羟基、氨基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基或杂炔基取代；

5 各个 R^a 独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基或 $-NR^cR^d$ ；

R^b 选自下组：氢、羟基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基、杂芳基、 $-NR^cR^d$ 和 $-OR^c$ ；

R^c 和 R^d 各自独立地选自下组：氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、芳基和杂芳基，其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、芳基和杂芳基任选地被氰基、卤素、羟基或氨基取代；

10

R^e 选自下组：氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基，其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被氰基、卤素、羟基、氨基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基或杂炔基取代；

15 各个 R^f 独立地选自下组：氢、氰基、卤素、羟基、氨基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基；或者

两个 R^f 与它们所连接的原子一起形成饱和或部分不饱和的环烷基或者饱和或部分不饱和的杂环基，其中环烷基和杂环基各自任选地被氰基、卤素、羟基、氨基或烷基取代；

20 R^g 选自下组：氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基，其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被氰基、卤素、羟基或氨基取代；

n 为 0、1、2、3、4 或 5。

在另一方面，本公开还提供了制备本公开的药物组合物的方法，其包括：

25 将环糊精与水混合，以形成第一混合物；

任选地向所述第一混合物中加入缓冲剂，以形成第二混合物；

向所述第二混合物中加入酸，调节 pH 至 1-1.5，以形成第三混合物；

向所述第三混合物中加入所述化合物或其药学上可接受的盐，以形成第四混合物；

向所述第四混合物中加入碱，调节 pH 至 3-4，以形成第五混合物；以及

任选地向所述第五混合物中加入注射用水，以形成所述药物组合物。

在又一方面，本公开提供了治疗有需要的受试者的血管疾病的方法，其包括向所述受
5 试者施用治疗有效量的本公开的药物组合物。

在再一方面，本公开提供了在有需要的受试者中抑制血小板聚集的方法，其包括向所述受试者施用治疗有效量的本公开的药物组合物。

附图说明

10 图 1 显示在以 10 mg/kg 的剂量水平口服施用 (a) 氯吡格雷、化合物 1a 和化合物 1b，以及 (b) 氯吡格雷、化合物 2a 和化合物 2b 之后，大鼠血浆中的活性代谢物的浓度。

图 2 显示在以 10 mg/kg 的剂量水平口服施用氯吡格雷、以 2 mg/kg 的剂量水平口服施用化合物 3，和以 1 mg/kg 的剂量水平静脉注射施用化合物 3 之后，大鼠血浆中的活性代谢物的浓度。

15 图 3 显示在以 10 mg/kg (氯吡格雷)、0.5 mg/kg (化合物 1a) 和 2 mg/kg (化合物 1b) 的剂量水平在大鼠中口服施用测试化合物之后，对凝集的抑制 (%)。

具体实施方式

本公开涉及新型抗血小板聚集化合物及其药物组合物，以及使用此类药物组合物治疗
20 血管疾病或抑制血小板聚集的方法。当描述本公开的化合物、组合物和方法时，除非另有说明，下列术语具有下列含义。

定义

为了本公开的目的，根据元素周期表 (CAS 版, Handbook of Chemistry and Physics, 第 75 版, 内封面) 来认定化学元素，并且具体的官能团通常如本文所述进行定义。另外，
25 有机化学的一般原理以及特定的功能部分和反应性在 Organic Chemistry, Thomas Sorrell, 2nd Edition, University Science Books, Sausalito, 2006; Smith and March March's

Advanced Organic Chemistry, 6th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2007; Larock, Comprehensive Organic Transformations, 3rd Edition, VCH Publishers, Inc., New York, 2018; Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 4th Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 2004 中描述; 其每一个的全部内容通过引用并入
5 本文。

在本公开的不同处描述了连接取代基。每个连接取代基均旨在包括正向形式和反向形式的该连接取代基。例如, $-\text{NR}(\text{CR}'\text{R}'')$ -包括 $-\text{NR}(\text{CR}'\text{R}'')$ -和 $-(\text{CR}'\text{R}'')\text{NR}-$ 。如果某结构明显需要连接基团, 则为该基团列出的 Markush 变量应理解为连接基团。例如, 如果结构需要连接基团, 并且该变量的马库什基团定义列出“烷基”, 则应理解“烷基”代表亚烷基连
10 接基。

当连接至取代基的键显示为与连接环内两个原子的键相交时, 该等取代基可键合至环中的任意原子。当列出某一取代基而不指明该取代基通过哪个原子键合至给定式的化合物的剩余部分时, 该等取代基可通过式中任意原子键合。可允许多种取代基和/或变量的组合物, 只要该等组合产生稳定化合物。

15 当“*”显示在化合物的某个原子旁边时, 其表示化合物包含 R 或 S 立体构型的该原子作为不对称中心。

当任意变量(例如 R^i)在化合物的组成或式中出现超过一次, 则每次出现时其定义是独立的。因此, 例如, 如果一个基团显示为被 0-2 个 R^i 取代, 则该基团可任选地被至多 2 个 R^i 取代, R^i 在每次出现时独立地选自 R^i 的定义。

20 如本文所用, 术语“ C_{i-j} ”表示碳原子数的范围, 其中 i 和 j 是整数, 并且碳原子数的范围包括端点(即, i 和 j)以及其间的每个整数点, 其中 j 大于 i 。例如, C_{1-6} 表示 1 至 6 个碳原子, 包括 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子、4 个碳原子、5 个碳原子和 6 个碳原子。在一些实施方案中, 术语“ C_{1-12} ”表示 1 至 12 个, 特别是 1 至 10 个, 特别是 1 至 8 个, 特别是 1 至 6 个, 特别是 1 至 5 个, 特别是 1 至 4 个, 特别是 1 至 3 个或特别是 1 至 2 个
25 碳原子。

如本文所用, 术语“烷基”, 无论是作为另一术语的一部分还是独立使用, 是指饱和的直链或支链烃基, 其可以任选地独立地被下文描述的一个或多个取代基取代。术语“ C_{i-j} 烷基”是指具有 i 至 j 个碳原子的烷基。在一些实施方案中, 烷基基团含有 1 至 12 个碳原子。在一些实施方案中, 烷基基团含有 1 至 11 个碳原子。在一些实施方案中, 烷基基团含有 1

至 11 个碳原子, 1 至 10 个碳原子, 1 至 9 个碳原子, 1 至 8 个碳原子, 1 至 7 个碳原子, 1 至 6 个碳原子, 1 至 5 个碳原子, 1 至 4 个碳原子, 1 至 3 个碳原子或 1 至 2 个碳原子。烷基基团的实例包括但不限于甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、2-丙基(异丙基)、1-丁基(正丁基)、2-甲基-1-丙基(i-丁基)、2-丁基(仲丁基)、2-甲基-2-丙基(叔丁基)、1-戊基(正戊基)、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基、3,3-二甲基-2-丁基、1-庚基、1-辛基等。“C₁₋₁₂ 烷基”的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基。“C₁₋₆ 烷基”的实例是甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基、3,3-二甲基-2-丁基等。

烷基基团可以进一步被取代基取代, 所述取代基独立地取代烷基基团的一个或多个碳原子上的一个或多个氢原子。此类取代基的实例可包括但不限于酰基、烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫羰基、磷酸酯基、膦酰基、亚膦酰基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基磺酰基、磺酸酯基、氨磺酰基、磺酰胺基、硝基、三氟甲基、氰基、硝基、叠氮基、杂环基、烷基芳基、或芳族或杂芳族部分。如下所述的烯基、炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、杂烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基烷基、环烷基烷基、芳基和杂芳基基团也可以被类似地取代。

如本文所用, 术语“烯基”, 无论是作为另一术语的一部分还是独立使用, 是指具有至少一个碳-碳双键的直链或支链烃基, 其可以任选地被本文所述的一个或多个取代基独立地取代, 包括具有“顺式”和“反式”取向或“E”和“Z”取向的基团。在一些实施方案中, 烯基基团含有 2 至 12 个碳原子。在一些实施方案中, 烯基基团含有 2 至 11 个碳原子。在一些实施方案中, 烯基基团含有 2 至 11 个碳原子, 2 至 10 个碳原子, 2 至 9 个碳原子, 2 至 8 个碳原子, 2 至 7 个碳原子, 2 至 6 个碳原子, 2 至 5 个碳原子, 2 至 4 个碳原子, 2 至 3 个

碳原子，并且在一些实施方案中，烯基基团含有 2 个碳原子。烯基基团的实例包括但不限于乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基、5-己烯基等。

如本文所用，术语“炔基”，无论是作为另一术语的一部分还是独立使用，是指具有至少一个碳-碳三键的直链或支链烃基，其可以任选地被本文所述的一个或多个取代基独立地取代。在一些实施方案中，炔基基团含有 2 至 12 个碳原子。在一些实施方案中，炔基基团含有 2 至 11 个碳原子。在一些实施方案中，炔基基团含有 2 至 11 个碳原子，2 至 10 个碳原子，2 至 9 个碳原子，2 至 8 个碳原子，2 至 7 个碳原子，2 至 6 个碳原子，2 至 5 个碳原子，2 至 4 个碳原子，2 至 3 个碳原子，在一些实施方案中，炔基基团含有 2 个碳原子。炔基基团的实例包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基等。

如本文所用，术语“氨基”是指-NH₂ 基团。氨基基团也可被一个或多个基团（例如烷基、芳基、羰基或其他氨基基团）取代。

如本文所用，术语“芳基”，无论是作为另一个术语的一部分还是独立使用，是指具有总共 5 至 20 个环成员的单环和多环体系，其中该体系中的至少一个环是芳族的，并且该体系中的每个环包含 3 至 12 个环成员。“芳基”的实例包括但不限于可以带有一个或多个取代基的苯基、联苯基、萘基、蒽基等。如本文所用，其中芳族环稠合至一个或多个其它环上的基团也包括在术语“芳基”的范围内。在多环体系的情况下，尽管所有环均可作为芳族的(例如喹啉)，但是仅一个环需要是芳族的(例如 2,3-二氢吲哚)。第二环可以是稠合的或桥接的。多环芳基的实例包括但不限于苯并呋喃基、茚满基、邻苯二甲酰亚胺基、萘二甲酰亚胺基、菲啶基或四氢萘基等。如上所述，芳基可在一个或多个环位置被取代基取代。

如本文所用，术语“环烷基”无论是作为另一术语的一部分还是独立使用，均指单价非芳族、饱和或部分不饱和的单环和多环体系，其中所有的环原子都是碳，并且包含至少 3 个成环的碳原子。在一些实施方案中，环烷基可含有 3 至 12 个成环碳原子，3 至 10 个成环碳原子，3 至 9 个成环碳原子，3 至 8 个成环碳原子，3 至 7 个成环碳原子，3 至 6 个成环碳原子，3 至 5 个成环碳原子，4 至 12 个成环碳原子，4 至 10 个成环碳原子，4 至 9 个成环碳原子，4 至 8 个成环碳原子，4 至 7 个成环碳原子，4 至 6 个成环碳原子，4 至 5 个成环碳原子。环烷基基团可以是饱和的或部分不饱和的。环烷基基团可以被取代。在一些实施方案中，环烷基可以是饱和的环状烷基基团。在一些实施方案中，环烷基基团可以在其环体系中含有至少一个双键或三键的部分不饱和的环状烷基基团。

在一些实施方案中，环烷基可为单环或多环的。单环环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊-1-烯基、1-环戊-2-烯基、1-环戊-3-烯基、环己基、1-环己-1-烯基、1-环己-2-烯基、1-环己-3-烯基、环己二烯基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基和环十二烷基。多环环烷基的实例包括但不限于金刚烷基、降冰片基、茛基、螺戊二烯基、螺[3.6]-癸基、双环[1,1,1]戊烯基、双环[2,2,1]庚烯基等。

如本文所用，术语“氰基”是指-CN。

如本文所用，术语“卤素”是指选自氟（或氟代），氯（或氯代），溴（或溴代）和碘（或碘代）的原子。

如本文所用，术语“杂原子”是指氮、氧、硫或磷，并且包括氮、硫或磷的任何氧化形式，以及碱性氮的任何季铵化形式。

如本文所用，术语“杂烷基”是指其至少一个碳原子被选自 N、O 或 S 的杂原子取代的烷基。杂烷基可以是碳原子或杂原子基团（即，杂原子可以出现在基团的中间或末端），并且可以任选地被本文所述的一个或多个取代基独立地取代。术语“杂烷基”包括烷氧基和杂烷氧基基团。

如本文所用，术语“杂烯基”是指其至少一个碳原子被选自 N、O 或 S 的杂原子取代的烯基。杂烯基可以是碳原子或杂原子基团（即，杂原子可以出现在基团的中间或末端），并且可以任选地被本文所述的一个或多个取代基独立地取代。

如本文所用，术语“杂炔基”是指其至少一个碳原子被选自 N、O 或 S 的杂原子取代的炔基。杂炔基可以是碳原子或杂原子基团（即，杂原子可以出现在基团的中间或末端），并且可以任选地被本文所述的一个或多个取代基独立地取代。

如本文所用，术语“杂芳基”，无论是作为另一术语的一部分还是独立使用，是指除碳原子外还具有一个或多个杂原子的芳基。杂芳基基团可为单环的。单环杂芳基的实例包括但不限于噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基等。杂芳基基团也可多环的，其中杂芳环稠合至一个或多个芳基、环烷基或杂环基环，其中结合点在杂芳环上。多环杂芳基的实例包括但不限于吲哚基、异吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、肉桂基、邻苯二甲酰基、喹唑啉基、喹喔啉基、4H-喹啉基、咔唑基、吡啶基、吩嗪基、吩

噻嗪基、苯噻嗪基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基等。

如本文所用，术语“杂环基”是指饱和或部分不饱和的碳环基，其中一个或多个环原子是独立地选自氧、硫、氮、磷等的杂原子，其余的环原子是碳，其中一个或多个环原子可任选地独立地被一个或多个取代基取代。在一些实施方案中，杂环基是饱和杂环基。在
5 一些实施方案中，杂环基是在其环体系中具有一个或多个双键的部分不饱和杂环。在一些实施方案中，杂环基可含有碳、氮或硫的任何氧化形式以及碱性氮的任何季铵化形式。“杂环基”还包括其中杂环基团与饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的（即芳族的）碳环或杂环稠合的基团。在可能的情况下，杂环基团可以是碳连接的或氮连接的。在一些实施方案中，杂环是碳连接的。在一些实施方案中，杂环是氮连接的。例如，衍生自吡咯的
10 基团可以是吡咯-1-基（氮连接的）或吡咯-3-基（碳连接的）。此外，衍生自咪唑的基团可以是咪唑-1-基（氮连接的）或咪唑-3-基（碳连接的）。

在一些实施方案中，术语“3至12元杂环基”是指具有1至3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3至12元饱和或部分不饱和的单环或多环杂环体系。稠合、螺环和桥环体系也包括在该定义的范围。单环杂环基的实例包括但不限于氧杂环丁烷基、1,1-二氧化噻吩基吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、
15 三唑基、噁唑基、噻唑基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、吡啶酮基、嘧啶酮基、吡嗪酮基、嘧啶酮基、哒嗪酮基、吡咯烷基、三嗪酮基等。稠合杂环基的实例包括但不限于苯基稠合环或吡啶基稠合环、例如喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、喹嗪基、喹啉基、氮杂吲哚基、蝶啶基、色烯基、异色烯基、吲哚基、异吲哚基、吲哚基、吲哚基、吲哚基、吲哚基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、呋唑基、吩嗪基、吩噻嗪基、菲啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基、[1,2,3]三唑并[4,3-a]吡啶基等基团。螺杂环基的实例包括但不限于螺吡喃基、螺噻嗪基等。桥连的杂环基的实例包括但不限于吗啉基、六亚甲基四胺基、3-氮杂双
20 环[3.1.0]己烷、8-氮杂双环[3.2.1]辛烷、1-氮杂双环[2.2.2]辛烷、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷
25 （DABCO）等。

如本文所用，术语“羟基”是指-OH基团。

如本文所用，术语“硝基”是指-NO₂基团。

如本文所用，术语“部分不饱和的”是指包括至少一个双键或三键的基团。术语“部分不饱和”旨在包括具有多个不饱和位点的环，但并不旨在包括芳族（即完全不饱和的）

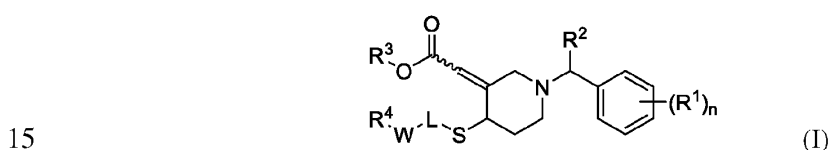
部分。

如本文所用，术语“取代的”，无论其之前是否有术语“任选地”，是指指定部分的一个或多个氢被合适的取代基替换。应理解“取代”或“被.....取代”隐含的前提是所述取代是依赖于取代原子允许的价态，并且取代产生稳定或化学上可行的化合物，例如不会自发发生转化（例如通过重排、环化、消除等）的化合物。除非另有说明，否则“任选取代的”基团可在该基团的每个可取代位置上具有合适的取代基，并且当任何给定结构中的一个以上的位置可以被选自指定组的一个以上的取代基取代时，该取代基在每个位置上可以相同或不同。本领域技术人员将理解，如果合适，取代基本身可以被取代。除非特别声明为“未取代的”，否则本文中提及的化学部分应理解为包括取代的变体。例如，提及“芳基”基团或部分隐含包括取代和未取代的变体。

如本文所用，术语“凝集”、“凝聚”、“聚集”具有相同的含义。

化合物

本公开的药物组合物包含新型抗血小板凝集化合物，所述化合物为式(I)所示的化合物：



或其药学上可接受的盐，其中，

$\text{~}=\text{~}$ 表示具有 Z 或 E 构型的双键；

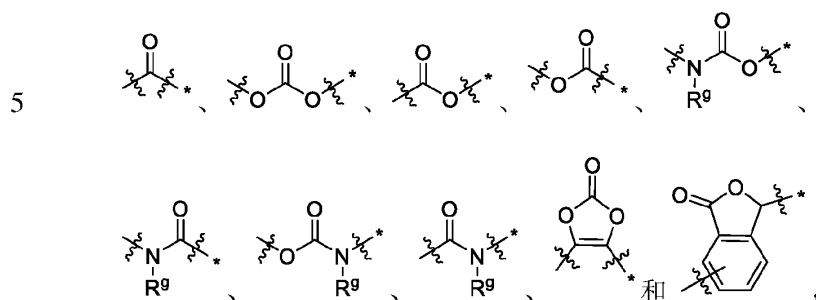
R^1 选自下组：氢、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基和杂炔基，其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基和杂炔基各自任选地被一个或多个 R^a 取代；

R^2 为 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ ；

R^3 选自下组：氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基，其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被氰基、卤素、羟基、氨基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基或杂炔基取代；

L 选自下组：直键、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基，其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个 R^f 取代；

W 选自下组:



其中 W 的*末端连接至 L;

R^4 选自下组：氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基，其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被氰基、卤素、羟基、氨基、10 烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基或杂炔基取代；

各个 R^a 独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基或 $-NR^cR^d$;

R^b选自下组：氢、羟基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基、杂芳基、-NR^cR^d和-OR^e；

15 R^c 和 R^d 各自独立地选自下组：氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、芳基和杂芳基，其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、芳基和杂芳基任选地被氰基、卤素、羟基或氨基取代；

R^e 选自下组：氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基，其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被氰基、卤素、羟基、氨基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基或杂炔基取代；

各个 R^f 独立地选自下组：氢、氰基、卤素、羟基、氨基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳

基；或者

两个 R^f 与它们所连接的原子一起形成饱和或部分不饱和的环烷基或者饱和或部分不饱和的杂环基，其中环烷基和杂环基各自任选地被氰基、卤素、羟基、氨基或烷基取代；

- 5 R^g 选自下组：氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基，其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被氰基、卤素、羟基或氨基取代；

n 为 0、1、2、3、4 或 5。

在一些实施方案中， R^1 选自下组：氢、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、烷基和杂烷基，其中烷基和杂烷基各自任选地被一个或多个 R^a 取代。

- 10 在某些实施方案中， R^a 各自独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基或硝基。

在一些实施方案中， R^1 为卤素、氰基、羟基、氨基，或任选地被一个或多个 R^a 取代的烷基。

在某些实施方案中， R^1 为卤素、氰基，或任选地被一个或多个 R^a 取代的烷基。

在某些实施方案中， R^1 为卤素、氰基、甲基或三氟甲基。

- 15 在一些实施方案中， n 为 1、2 或 3。在某些实施方案中， n 为 1 或 2。在某些实施方案中， n 为 1。

在一些实施方案中， R^2 为 $-C(O)R^b$ ， R^b 选自下组：氢、羟基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、 $-NR^cR^d$ 和 $-OR^e$ 。

- 20 在某些实施方案中， R^c 和 R^d 各自独立地选自氢、烷基或烯基，其中烷基和烯基各自任选地被卤素或羟基取代。

在某些实施方案中， R^e 选自下组：烷基、烯基、杂烷基、杂烯基、芳基和杂芳基，其中烷基、烯基、杂烷基、杂烯基、芳基和杂芳基各自任选地被氰基、卤素、羟基、氨基或烷基取代。

在一些实施方案中， R^2 为 $-C(O)R^b$ ，其中 R^b 为氢、羟基、烷基、饱和的环烷基或 $-OR^e$ 。

- 25 在某些实施方案中， R^2 为 $-C(O)R^b$ ，其中 R^b 为饱和的环烷基或 $-OR^e$ ，且 R^e 为烷基。

在某些实施方案中， R^2 为 $-C(O)R^b$ ，其中 R^b 为饱和的 C_{3-6} 环烷基或 $-OR^e$ ，且 R^e 为 C_{1-6}

烷基。

在某些实施方案中， R^2 为 $-C(O)R^b$ ，其中 R^b 为环丙基或 $-OR^e$ ，且 R^e 为甲基、乙基、正丙基或异丙基。

在一些实施方案中， R^2 为 $-C(O)$ -环丙基或 $-C(O)OCH_3$ 。

5 在一些实施方案中， R^3 为氢或任选地被卤素、羟基、氰基或氨基取代的烷基。

在一些实施方案中， R^3 为氢。

在一些实施方案中， R^3 为任选地被卤素、羟基、氰基或氨基取代的烷基。

在某些实施方案中， R^3 为任选地被卤素、羟基、氰基或氨基取代的 C_{1-6} 烷基。

在某些实施方案中， R^3 为甲基、乙基、正丙基或异丙基。

10 在一些实施方案中，L 选自下组：直键、烷基、杂烷基、饱和或部分不饱和的环烷基和饱和或部分不饱和的杂环基，其中烷基、杂烷基、环烷基和杂环基中的每一个任选地被一个或多个 R^f 取代。

在某些实施方案中， R^f 中的每一个独立地选自下组：氢、卤素、羟基、氨基、烷基和杂烷基。

15 在某些实施方案中，两个 R^f 与其所连接的原子一起形成任选地被氰基、卤素、羟基、氨基或烷基取代的饱和或部分不饱和的环烷基。

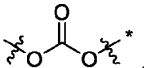
在一些实施方案中，L 为直键。

在一些实施方案中，L 为任选地被一个或多个 R^f 取代的烷基。

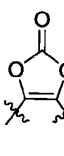
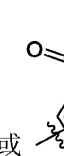
在某些实施方案中，L 为任选地被一个或多个 R^f 取代的 C_{1-6} 烷基。

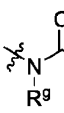
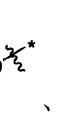
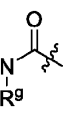
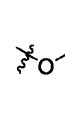
20 在某些实施方案中，L 为任选地被一个或多个 R^f 取代的 C_{1-6} 烷基，其中 R^f 中的每一个独立地选自下组：氢、卤素、羟基、甲基和乙基。

在一些实施方案中，L 为 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 或 $-C(CH_3)_2-$ 。

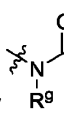
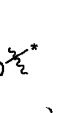
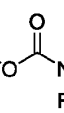
在一些实施方案中，W 为 。

在一些实施方案中，W 为 、 或 。

在一些实施方案中，W 为  或 。

在一些实施方案中，W 为 、、 或 。

- 5 在一些实施方案中，R⁸ 选自下组：氢、烷基和杂烷基，其中烷基和杂烷基中的每一个任选地被卤素、羟基、氰基或氨基取代。

在某些实施方案中，W 为 、 或 ，其中 R⁸ 为氢或 C₁₋₆ 烷基。在某些实施方案中，R⁸ 为氢、甲基或乙基。

- 10 在一些实施方案中，R⁴ 为氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基或杂炔基，其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基和杂炔基中的每一个任选地被氰基、卤素、羟基、氨基或烷基取代。

在某些实施方案中，R⁴ 为氢或任选地被卤素、羟基、氰基或氨基取代的烷基。

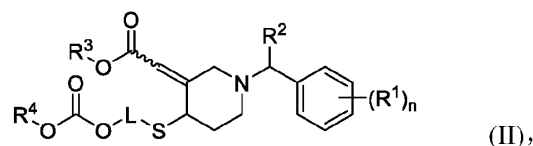
在某些实施方案中，R⁴ 为氢或任选地被卤素、羟基、氰基或氨基取代的 C₁₋₆ 烷基。

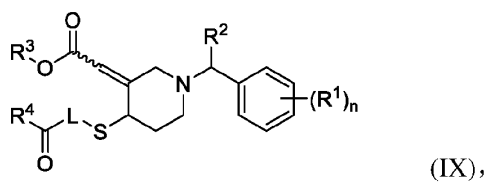
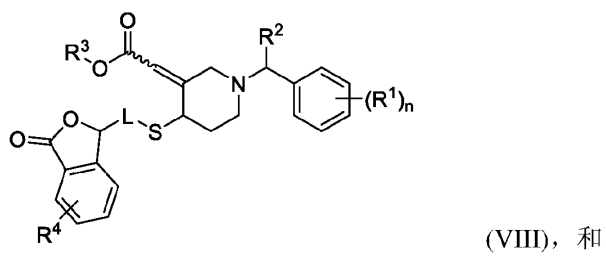
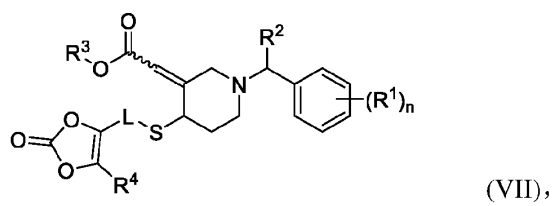
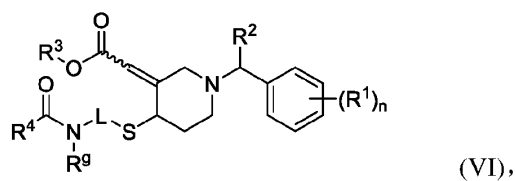
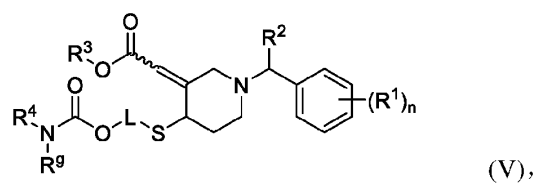
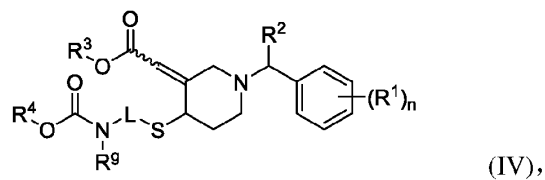
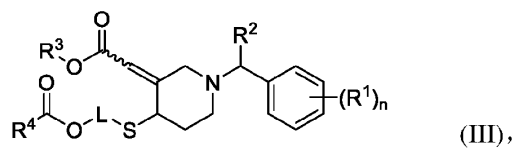
在某些实施方案中，R⁴ 为氢、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃ 或 -CH(CH₃)(NH₂)。

在一些实施方案中， 为呈 E 构型的双键。

- 15 在一些实施方案中， 为呈 Z 构型的双键。

在另一个方面，本公开提供一种具有选自下组的式的化合物：





或其药学上可接受的盐，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^g 、 L 和 n 如上文所定义。

在一些实施方案中， R^1 为卤素。在某些实施方案中， R^1 为氟、氯或溴。

在一些实施方案中， n 为 1、2 或 3。在某些实施方案中， n 为 1 或 2。在某些实施方案中， n 为 1。

在一些实施方案中， R^2 为 $-C(O)R^b$ ，其中 R^b 为氢、羟基、烷基、饱和的环烷基或 $-OR^c$ 。

- 5 在某些实施方案中， R^2 为 $-C(O)R^b$ ，其中 R^b 为饱和的环烷基或 $-OR^c$ ，并且 R^c 为烷基。在某些实施方案中， R^2 为 $-C(O)R^b$ ，其中 R^b 为饱和的 C_{3-6} 环烷基或 $-OR^c$ ，并且 R^c 为 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中， R^2 为 $-C(O)R^b$ ，其中 R^b 为环丙基或 $-OR^c$ ，并且 R^c 为甲基、乙基、正丙基或异丙基。在某些实施方案中， R^2 为 $-C(O)$ -环丙基或 $-C(O)OCH_3$ 。

在一些实施方案中， R^3 为氢。

- 10 在某些实施方案中， R^3 为烷基。在某些实施方案中， R^3 为 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中， R^3 为甲基、乙基、正丙基或异丙基。

在一些实施方案中， L 为任选地被一个或多个 R^f 取代的烷基，所述 R^f 独立地选自氢、卤素、羟基、甲基和乙基。在某些实施方案中， L 为任选地被一个或多个 R^f 取代的 C_{1-6} 烷基，所述 R^f 独立地选自氢、卤素、羟基、甲基和乙基。在某些实施方案中， L 为 $-CH_2-$ 、

- 15 $-CH(CH_3)-$ 或 $-C(CH_3)_2-$ 。

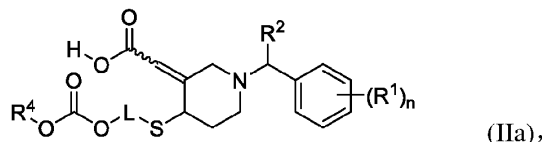
在一些实施方案中， R^4 为氢或任选地被卤素、羟基、氰基或氨基取代的烷基。在某些实施方案中， R^4 为氢或任选地被卤素、羟基、氰基或氨基取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中， R^4 为氢、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 或 $-CH(CH_3)(NH_2)$ 。

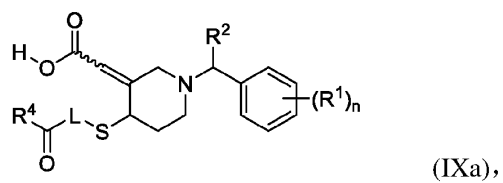
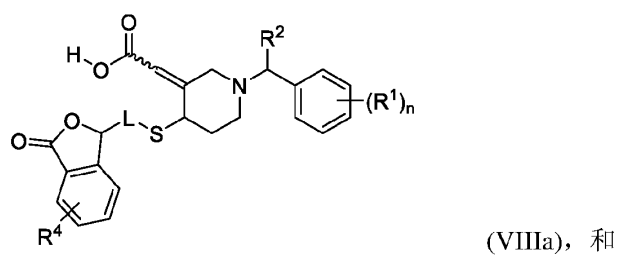
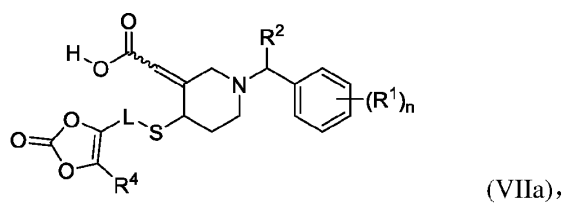
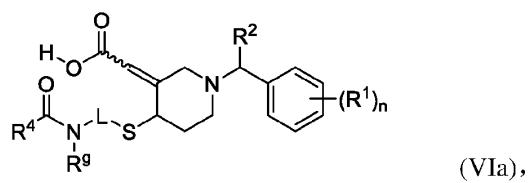
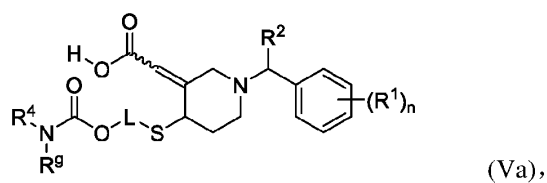
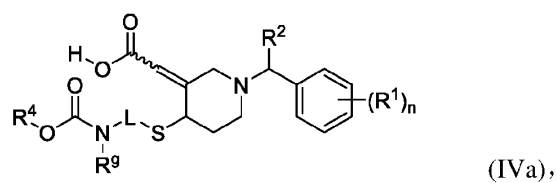
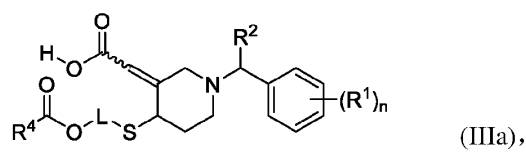
- 20 在某些实施方案中， R^5 为氢或烷基。在某些实施方案中， R^5 为氢或 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中， R^5 为氢、甲基或乙基。在某些实施方案中， R^5 为氢。

在一些实施方案中， $\text{---}\text{C}=\text{C}\text{---}$ 为呈 E 构型的双键。

在一些实施方案中， $\text{---}\text{C}=\text{C}\text{---}$ 为呈 Z 构型的双键。

在另一个方面，本公开提供一种具有选自下组的式的化合物：



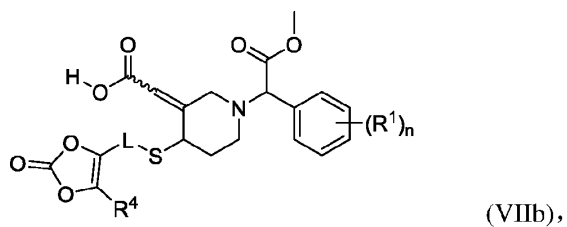
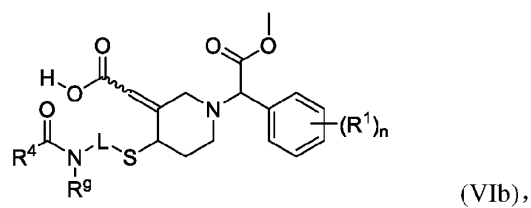
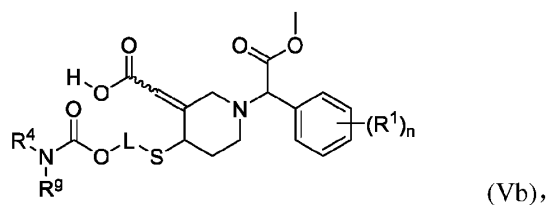
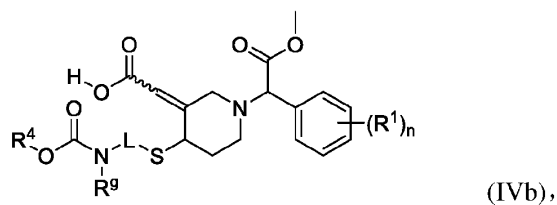
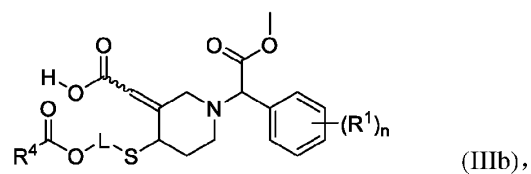
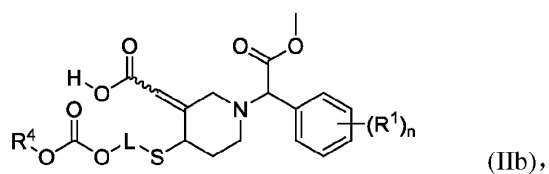


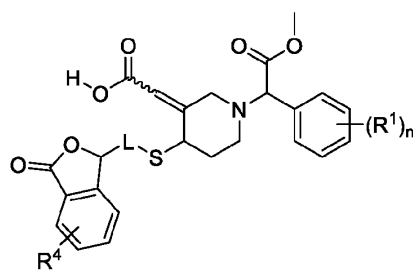
或其药学上可接受的盐，其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^g 、 L 和 n 如上文所定义。

在一些实施方案中，为呈 E 构型的双键。

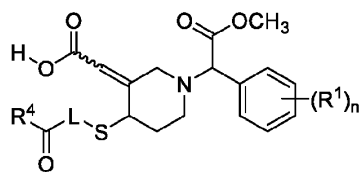
在一些实施方案中，为呈 Z 构型的双键。

在另一个方面，本公开提供一种具有选自下组的式的化合物：





(VIIIb), 和



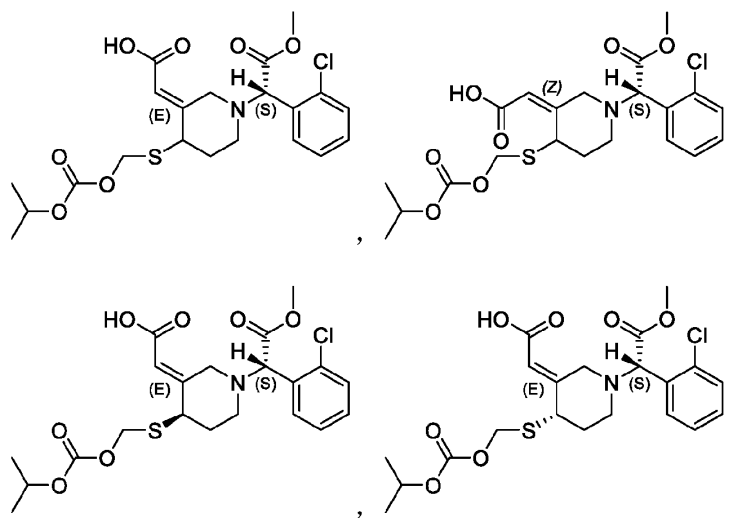
(IXb),

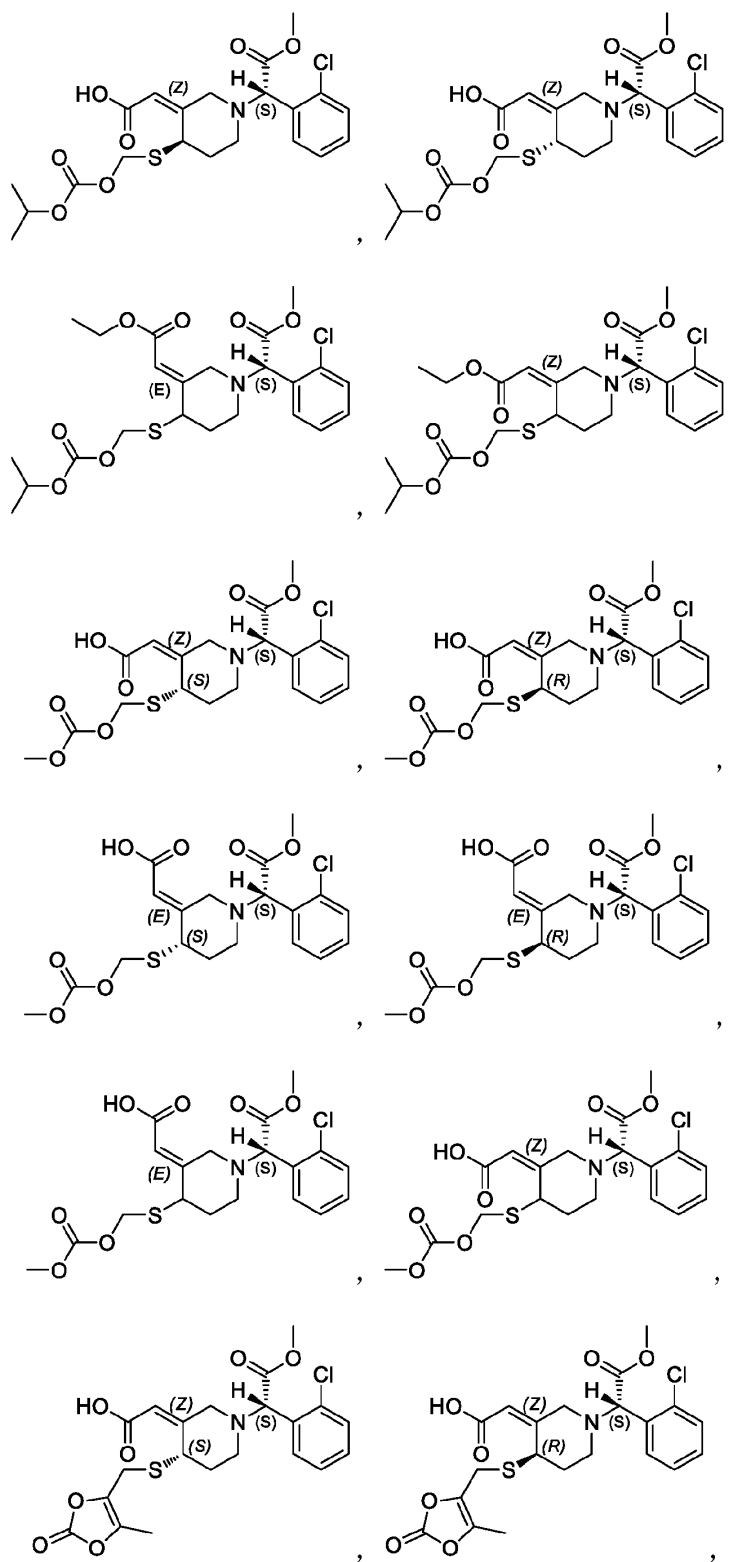
或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 、 R^4 、 R^g 、L 和 n 如上文所定义。

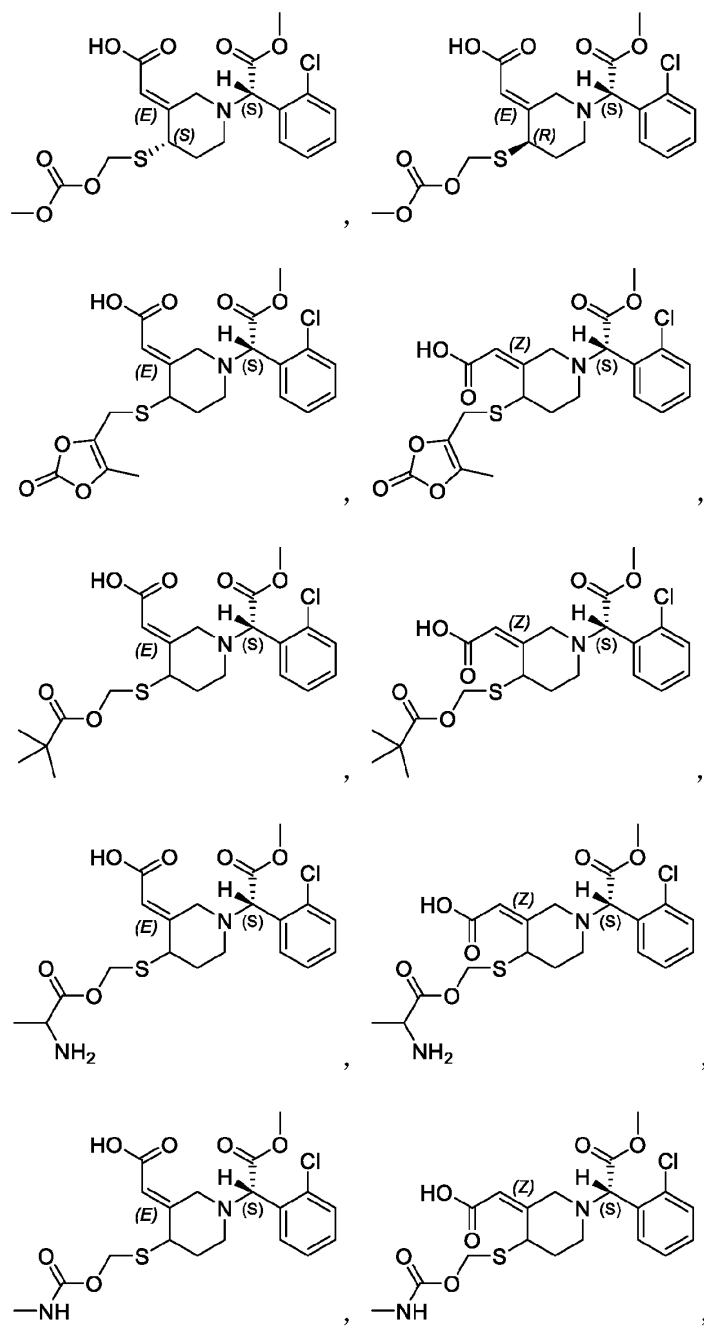
在一些实施方案中, $\text{---}\text{C}=\text{C}\text{---}$ 为呈 E 构型的双键。

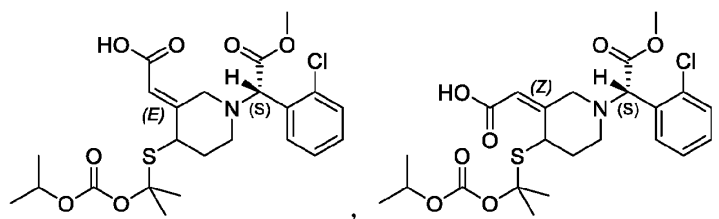
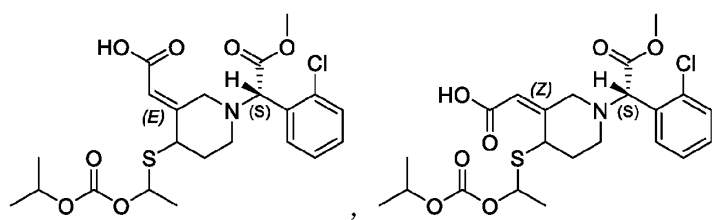
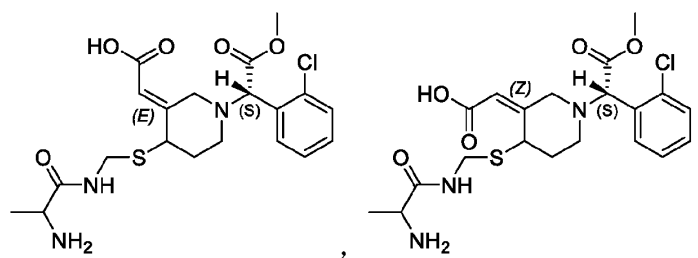
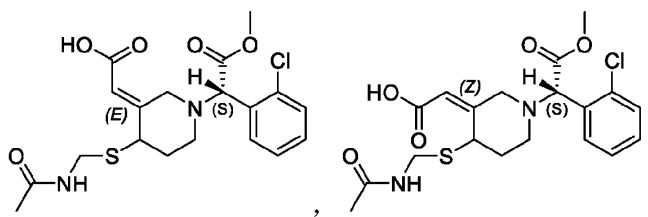
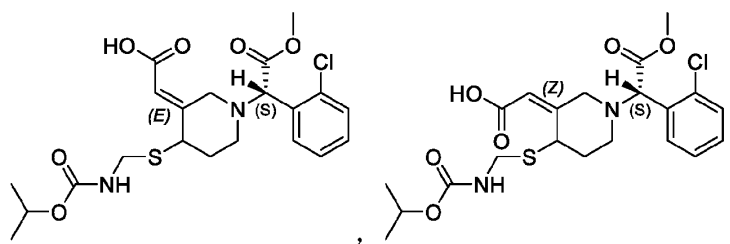
5 在一些实施方案中, $\text{---}\text{C}=\text{C}\text{---}$ 为呈 Z 构型的双键。

在另一个方面, 本公开提供一种具有选自下组的式的化合物:

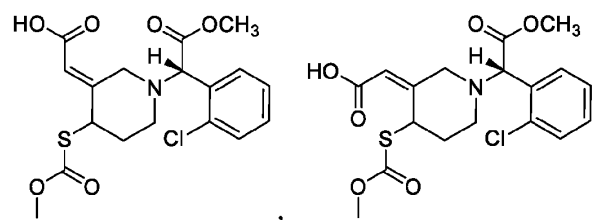


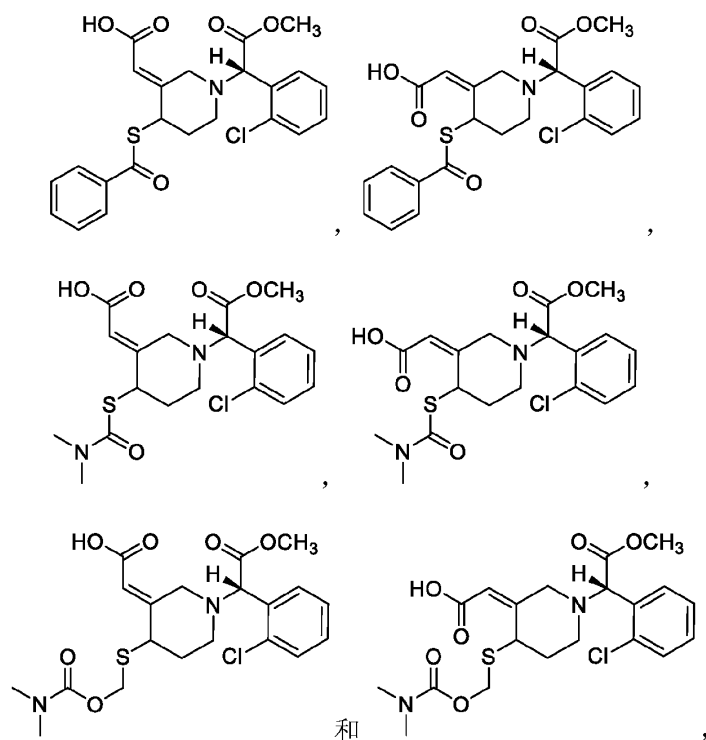






5





或其药学上可接受的盐。

- 5 本文所提供的化合物参考通用化学式和具体化合物来进行描述。此外，本公开化合物可以许多不同形式或衍生物存在，其全部在本公开的范围内。这些包括例如互变异构体、立体异构体、外消旋混合物、区位异构体、盐、溶剂化形式、非晶形式、不同晶体形式或多晶型物。

- 取决于取代基选择，本公开化合物可包含一个或多个不对称中心，并且因此可以各种立体异构形式，例如对映异构体和/或非对映异构体存在。举例来说，本文所提供的化合物可具有不对称碳中心，并且因此本文所提供的化合物可在碳不对称中心处具有(R)或(S)立体构型。因此，本公开的化合物可呈个别对映异构体、非对映异构体或几何异构体形式，或可呈立体异构体的混合物形式。
- 10

- 如本文所用，术语“对映异构体”是指化合物的为彼此的不可重叠的镜像的两种立体异构体。术语“非对映异构体”是指不是彼此的镜像的一对光学异构体。非对映异构体具有不同物理特性，例如熔点、沸点、光谱特性和反应性。
- 15

当特定对映异构体为优选的时，在一些实施方案中其可提供为基本上不含相对对映异

构体，并且还可被称作“光学富集”。如本文所用，“光学富集”意指化合物由显著较大比例的一种对映异构体构成。在某些实施方案中，化合物由至少约 90 重量%的优选的对映异构体构成。在其它实施方案中，化合物由至少约 95 重量%、98 重量%或 99 重量%优选的对映异构体构成。优选的对映异构体可以通过本领域的技术人员已知的任何方法，例如
5 通过色谱或结晶、通过使用立体化学均一的起始物质进行合成或通过立体选择性合成从外消旋混合物中分离出来。任选地，衍生化可在分离立体异构体之前进行。立体异构体的混合物的分离可在合成本文所提供的化合物期间在中间步骤进行或其可对最终外消旋产物进行。绝对立体化学可以通过结晶产物或结晶中间物的 X 射线晶体学来测定，必要时所述结晶产物或结晶中间物用含有已知构型的立体中心的试剂衍生化。替代地，绝对立体化学
10 可以通过振动圆二色性 (VCD) 光谱分析来测定。参见例如，Jacques 等人，《对映异构体、外消旋体以及拆分 (Enantiomers, Racemates and Resolutions)》(威立国际科学 (Wiley Interscience)，纽约，1981)；Wilen, S.H. 等人，《四面体 (Tetrahedron)》33:2725 (1977)；Eliel, E.L.《碳化合物的立体化学 (Stereochemistry of Carbon Compounds)》(麦格劳-希尔 (McGraw-Hill)，NY, 1962)；Wilen, S.H.《拆分剂和光学拆分的表格 (Tables of Resolving
15 Agents and Optical Resolutions)》第 268 页 (E.L. Eliel 编，美国诺特丹大学出版社 (Univ. of Notre Dame Press)，诺特丹 (Notre Dame)，印第安纳州 (IN) 1972)。

在一些实施方案中，提供非对映异构体的混合物，例如富集有 51%或更多的非对映异构体中的一种的非对映异构体的混合物，包括例如非对映异构体中的一种为 60%或更多、70%或更多、80%或更多或 90%或更多。

20 在一些实施方案中，除非另外指明，否则本文所提供的化合物可具有以 Z 或 E 异构体形式存在的一个或多个双键。另外，本公开还涵盖呈基本上不含其它异构体的个别异构体形式，并且替代地，呈多种异构体的混合物 (例如，对映异构体的外消旋混合物) 形式的化合物。

本公开化合物还可以不同互变异构形式存在，并且所有此类形式涵盖在本公开的范围
25 内。术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指可经由低能垒相互转化的不同能量的结构异构体。举例来说，质子互变异构体 (也称为质子转移互变异构体) 包括经由质子迁移进行的相互转化，如酮-烯醇、酰胺-亚胺酸、内酰胺-内酰亚胺、亚胺-烯胺异构化和环状形式，其中质子可占据杂环系统的两个或更多个位置 (例如 1H-咪唑和 3H-咪唑、1H-1,2,4-三唑、2H-1,2,4-三唑和 4H-1,2,4-三唑、1H-异吡啶和 2H-异吡啶以及 1H-吡唑和 2H-吡唑)。

价互变异构体包括通过一些成键电子的重排而进行的相互转化。互变异构体可处于平衡状态或通过适当取代而空间锁定成一种形态。除非另外规定，否则通过名称或结构识别为一种特定互变异构形式的本公开化合物意图包括其它互变异构形式。

本公开还意图包括化合物中的原子的所有同位素。原子的同位素包括具有相同原子序数但质量数不同的原子。举例来说，除非另外规定，否则本公开化合物中的氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴或碘还意指包括其同位素，如（但不限于） ^1H 、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{12}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{14}N 、 ^{15}N 、 ^{16}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{32}S 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{36}S 、 ^{17}F 、 ^{18}F 、 ^{19}F 、 ^{35}Cl 、 ^{37}Cl 、 ^{79}Br 、 ^{81}Br 、 ^{124}I 、 ^{127}I 和 ^{131}I 。在一些实施方案中，氢包含氕、氘和氚。在一些实施方案中，碳包括 ^{12}C 和 ^{13}C 。同位素富集的式 (I) 化合物可在无过度实验的情况下通过本领域的技术人员熟知的常规技术或通过与本文中的方案和实例中所述的方法类似的方法，使用适当的同位素富集的试剂和/或中间物来制备。

本公开化合物可被配制成药学上可接受的盐或呈药学上可接受的盐形式。除非相反地规定，否则本文所提供的化合物包括此类化合物的药学上可接受的盐。

如本文所用，术语“药学上可接受的”指明所述物质或组合物在化学和/或毒理学上与构成配制物的其它成分和/或用其治疗的个体相容。

如本文所用，除非另外指明，否则术语“药学上可接受的盐”包括保留指定化合物的游离酸和碱的生物有效性并且在生物学上或其它方面并非不合需要的盐。所被考虑的药学上可接受的盐形式包括（但不限于）单盐、双盐、三盐、四盐等。药学上可接受的盐在其所施用的量和浓度下为无毒的。此类盐的制备可以通过改变化合物的物理特征而不妨碍其发挥其生理作用来促进药理学使用。物理特性中的有用改变包括降低熔点以促进经粘膜施药和增加溶解度以促进施用更高浓度的药物。

药学上可接受的盐包括酸加成盐，如含有以下的那些：硫酸盐、氯化物、盐酸盐、富马酸盐、马来酸盐、磷酸盐、氨基磺酸盐、乙酸盐、枸橼酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、环己基氨基磺酸盐和奎尼酸盐（quininate）。药学上可接受的盐可以由如以下的酸获得：盐酸、马来酸、硫酸、磷酸、氨基磺酸、乙酸、枸橼酸、乳酸、酒石酸、丙二酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环己基氨基磺酸、富马酸和奎尼酸（quinic acid）。

当存在酸性官能团（如羧酸或苯酚）时，药学上可接受的盐还包括碱加成盐，如含有

以下的那些：苯乍生（benzathine）、氯普鲁卡因（chloroprocaine）、胆碱、二乙醇胺、乙醇胺、叔丁胺、乙二胺、葡甲胺、普鲁卡因、铝、钙、锂、镁、钾、钠、铵、烷基胺和锌。例如参见，《雷明顿氏药物科学（Remington's Pharmaceutical Sciences）》，第 19 版，马克出版公司（Mack Publishing Co.），宾夕法尼亚州伊斯顿（Easton, PA），第 2 卷，第 1457 5 页, 1995; Stahl 和 Wermuth 的“药用盐手册：特性、选择和使用（Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use）”，威立-VCH（Wiley-VCH），德国魏因海姆（Weinheim, Germany），2002。此类盐可以使用适当对应碱制备。

药学上可接受的盐可以通过标准技术制备。举例来说，化合物的游离碱形式可以溶解于适合溶剂（如含有适当酸的水溶液或水-醇溶液）中，并且随后通过蒸发溶液来加以分离。10 因此，如果特定化合物为碱，那么期望的药学上可接受的盐可以通过本领域中可用的任何适合方法制备，例如，用无机酸，如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等处理游离碱，或用有机酸，如乙酸、马来酸、琥珀酸、苦杏仁酸、富马酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水杨酸、吡喃糖基酸（如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸）、 α -羟基酸（如枸橼酸或酒石酸）、氨基酸（如天冬氨酸或谷氨酸）、芳香族酸（如苯甲酸或肉桂酸）、磺酸（如对甲苯磺酸 15 或乙磺酸）等处理游离碱。

类似地，如果特定化合物为酸，那么期望的药学上可接受的盐可以通过任何适合方法制备，例如，用无机碱或有机碱，如胺（伯胺、仲胺或叔胺）、碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物等处理游离酸。适合盐的说明性实例包括衍生自氨基酸（如 L-甘氨酸、L-赖氨酸和 L-精氨酸）、氨、伯胺、仲胺和叔胺以及环胺，如羟乙基吡咯烷、哌啶、吗啉或哌嗪 20 的有机盐；和衍生自钠、钙、钾、镁、锰、铁、铜、锌、铝和锂的无机盐。

还应理解，本公开化合物可以非溶剂化形式、溶剂化形式（例如水合形式）和固体形式（例如晶体或多晶形式）存在，并且本公开意图涵盖所有此类形式。

如本文所用，术语“溶剂化物”或“溶剂化形式”是指含有化学计量或非化学计量量的溶剂的溶剂加成形式。一些化合物具有以结晶固体状态截留固定摩尔比的溶剂分子，由此形成溶剂化物的倾向。如果溶剂为水，那么所形成的溶剂化物为水合物；并且如果溶剂 25 为醇，那么所形成的溶剂化物为醇化物。水合物由一个或多个水分子与一种物质分子的组合形成，其中水保持其作为 H_2O 的分子状态。形成溶剂化物的溶剂的实例包括（但不限于）水、异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸和乙醇胺。

如本文所用，术语“晶体形式”、“结晶形式”、“多晶形式”和“多晶型物”可互

换使用，并且意指化合物（或其盐或溶剂化物）可以以不同的晶体堆积排列方式结晶的晶体结构，所有这些晶体结构具有相同的元素组成。不同的晶体形式通常具有不同的 X 射线衍射图、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光学和电学特性、稳定性和溶解性。再结晶溶剂、结晶速率、储存温度和其它因素可以使一种晶体形式占主导地位。化合物的

5 结晶多晶型物可以通过在不同条件下结晶来制备。

本公开还意图包括化合物中的原子的所有同位素。原子的同位素包括具有相同原子序数但质量数不同的原子。举例来说，除非另外规定，否则本公开化合物中的氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴或碘还意指包括其同位素，如（但不限于） ^1H 、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{12}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{14}N 、 ^{15}N 、 ^{16}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{32}S 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{36}S 、 ^{17}F 、 ^{18}F 、 ^{19}F 、 ^{35}Cl 、
10 ^{37}Cl 、 ^{79}Br 、 ^{81}Br 、 ^{124}I 、 ^{127}I 和 ^{131}I 。在一些实施方案中，氢包含氕、氘和氚。在一些实施方案中，碳包括 ^{12}C 和 ^{13}C 。

化合物的合成

在实例中的合成方案中说明本文所提供的化合物（包括其药学上可接受的盐）的合成。本文所提供的化合物可使用任何已知的有机合成技术制备并可根据多种可能的合成途径

15 中的任一种合成，并且因此，这些方案只是说明性的并且不打算限制可用于制备本文所提供的化合物的其它可能的方法。此外，所述方案中的步骤是为了更好地说明并且可在适当时改变。出于研究和可能提交给管理机构的目的来合成实例中的化合物的实施方案。

用于制备本公开化合物的反应可在适合溶剂中进行，所述溶剂可由有机合成领域的技术人员容易地选择。适合的溶剂可在反应进行的温度下，例如在溶剂的冻结温度至溶剂的

20 沸腾温度范围内的温度下基本上不与起始物质（反应物）、中间物或产物反应。指定反应可在一种溶剂或多于一种溶剂的混合物中进行。取决于特定反应步骤，用于特定反应步骤的适合溶剂可以由本领域的技术人员进行选择。

本公开化合物的制备可涉及各种化学基团的保护和脱保护。对于保护和脱保护的需求，和适当保护基的选择可由本领域的技术人员容易地确定。保护基的化学性质可见于例

25 如 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, 《有机合成中的保护基 (Protective Groups in Organic Synthesis)》，第 3 版，威立父子公司 (Wiley & Sons, Inc.)，纽约(1999); P. Kocienski, 《保护基 (Protecting Groups)》，格奥尔格蒂梅出版社 (Georg Thieme Verlag)，2003; 和 Peter G.M. Wuts, 《格林氏有机合成中的保护基 (Greene's Protective Groups in Organic Synthesis)》，第 5 版，威立 (Wiley)，2014，所述所有文献以全文引用的方式并入本文

中。

可以根据本领域中已知的任何适合方法监测反应。例如，可通过光谱手段，如核磁共振光谱（例如 ^1H 或 ^{13}C ）、红外光谱（IR）、分光光度法（例如 UV-可见光）、质谱，或通过色谱法，如高效液相色谱（HPLC）、液相色谱-质谱（LCMS）或薄层色谱（TLC）

- 5 来监测产物形成。本领域的技术人员可通过多种方法，包括高效液相色谱（HPLC）（“制备型 LC-MS 纯化：改良的化合物特异性方法优化（Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization）”，Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. Combs, 《组合化学杂志（J. Combi. Chem.）》，2004, 6(6), 874-883, 其以全文引用的方式并入本文中）和正相二氧化硅色谱来纯化化合物。

- 10 本公开的已知起始物质可通过使用或根据本领域中的已知方法合成，或可从商业供应商购买。除非另外指出，否则在无进一步纯化的情况下使用分析级溶剂和市售试剂。

除非另外规定，否则本公开的反应均在氮气或氩气的正压下或在无水溶剂中用干燥的管进行，并且反应烧瓶通常装配有橡胶隔片以用于经由注射器引入受质和试剂。玻璃器皿被烘干和/或热干燥。

- 15 出于说明性目的，以下实施方案部分显示用于制备本公开化合物的合成途径以及关键中间物。本领域的技术人员应了解，可以使用其它合成途径来合成本发明化合物。尽管描绘特定起始物质和试剂，但可容易地取代其它起始物质和试剂以提供多种衍生物和/或反应条件。另外，通过下文所述的方法制备的许多化合物可以根据本公开，使用本领域的技术人员熟知的常规化学反应来进行进一步调整。

20 环糊精

本公开的药物组合物包含环糊精。术语“环糊精”是指含有 6 个或更多个在 1,4 位上键连的 α -D-吡喃葡萄糖单元的环状分子。包含 6 个糖单元的环糊精为 α -环糊精，包含 7 个糖单元的环糊精为 β -环糊精，包含 8 个糖单元的环糊精为 γ -环糊精。环糊精衍生物是其中一些 -OH 基团被修饰为 -OR 的环糊精，其中每个 R 独立地为烷基、羟烷基、葡糖基、麦芽糖基、环烷基烷基或 $-(\text{CH}_2)_4\text{SO}_3^-\text{Na}^+$ 。如本文所用，术语“环糊精”旨在包括环糊精及其衍生物。环糊精的烷基衍生物的实例包括但不限于二甲基- α -环糊精、二甲基- β -环糊精和二甲基- γ -环糊精。环糊精的羟烷基衍生物的实例包括但不限于 2-羟丙基- α -环糊精、2-羟丙基- β -环糊精和 2-羟丙基- γ -环糊精。环糊精的磺基烷基醚衍生物的实例包括但不限于磺丁基醚- α -

环糊精、磺丁基醚- β -环糊精和磺丁基醚- γ -环糊精。环糊精的糖基衍生物的实例包括但不限于葡萄糖基- α -环糊精、葡萄糖基- β -环糊精、葡萄糖基- γ -环糊精、麦芽糖基- α -环糊精、麦芽糖基- β -环糊精和麦芽糖基- γ -环糊精。

可用于本公开的环糊精包括 α -环糊精、 β -环糊精和 γ -环糊精。

5 在一些实施方案中，环糊精为 β -环糊精。

在一些实施方案中，环糊精为选自磺丁基醚- β -环糊精（SBECD）、环丁基烷基醚- β -环糊精或羟丙基- β -环糊精（HPCD）的 β -环糊精。

缓冲剂

本公开的药物组合物可任选地包含缓冲剂。术语“缓冲剂”指已知可安全地应用于药
10 学制剂中、具有维持或控制该制剂的 pH 值在所需范围的试剂。

在一些实施方案中，本公开的药物组合物包含用于将药物组合物的 pH 调节在约 3 至约 4 的酸性缓冲剂。适用的酸性缓冲剂的实例包括但不限于无机酸（如盐酸、硫酸、磷酸、氢溴酸等）和有机酸（如草酸、马来酸、富马酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、枸橼酸、苯甲酸、醋酸、甲烷磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、乙烷磺酸等）。也可以使用上述酸的酸式盐。

15 在一些实施方案中，本公开的药物组合物所用的酸性缓冲剂选自磷酸、盐酸、琥珀酸、乙酸、酒石酸、乳酸、枸橼酸、苹果酸或羟基乙酸。在某些实施方案中，本公开的药物组合物所用的酸性缓冲剂为枸橼酸。

pH 调节剂

本公开的药物组合物可任选地包含 pH 调节剂。术语“pH 调节剂”是指本领域中用于
20 调节 pH 值的调节剂。pH 调节剂包括酸性 pH 调节剂和碱性 pH 调节剂。

如本文所用，“酸性 pH 调节剂”是指在布朗斯特-洛里（Bronsted-Lowry）定义下能够提供质子（ H^+ ）或在路易斯（Lewis）定义下为电子对受体的化合物。酸的实例包括但不限于链烷酸或羧酸、磺酸和无机酸。链烷酸的实例包括但不限于甲酸、乙酸、枸橼酸、乳酸、草酸、琥珀酸、酒石酸、苹果酸、羟基乙酸等。无机酸的实例包括但不限于卤化氢
25 （氢氟酸、盐酸、氢溴酸等）、卤素含氧酸（次氯酸、高氯酸等）、硫酸、硝酸、磷酸、铬酸和硼酸等。磺酸的实例包括但不限于甲烷磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、三氟甲磺酸、樟脑磺酸等。其他酸是本领域技术人员已知的。

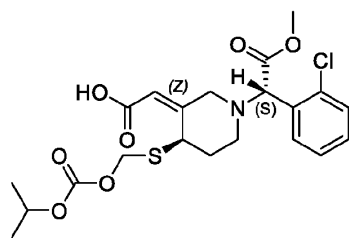
如本文所用,“碱性 pH 调节剂”是指布朗斯台德-洛里定义下能够接受的质子 (H^+) 或在路易斯定义为电子对供体的化合物。布朗斯台德-洛里碱的实例包括但不限于碱金属或碱土金属的氢氧化物,例如氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铷、氢氧化铯、氢氧化镁、氢氧化锶、氢氧化钡等。路易斯碱的实例包括但不限于胺(例如氨、三甲胺、三乙胺、二异丙基乙胺、1,8-二氮杂双环十一碳-7-烯、2,6-二叔丁基吡啶、奎宁环、二异丙基氨基锂)和亲核碱(例如丁基锂)。其他碱是本领域技术人员已知的。

在一些实施方案中, pH 调节剂是 HCl。在一些实施方案中, pH 调节剂是 NaOH。在一些实施方案中, pH 调节剂是 NaOH 和 HCl。

药物组合物

10 本公开提供了一种药物组合物,其包含本公开的式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐和环糊精。

在一些实施方案中,药物组合物包含如下化合物:



15 在一些实施方案中,所述环糊精为 β -环糊精。在某些实施方案中,所述 β -环糊精为磺丁基醚- β -环糊精、环丁基烷基醚- β -环糊精或羟丙基- β -环糊精。在某些实施方案中,所述 β -环糊精为磺丁基醚- β -环糊精或羟丙基- β -环糊精。在某些实施方案中,所述 β -环糊精为磺丁基醚- β -环糊精。在某些实施方案中,所述 β -环糊精为羟丙基- β -环糊精。

注射用制剂

20 在本申请之前,制备本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐的注射用制剂的困难之处是未知的,用于获得包含本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐的有效的注射用制剂的增溶剂的类型是未知的。本发明人惊奇地发现,环糊精的使用可用于获得本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐的有效的注射用制剂。本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐通过与环糊精配伍,所获得的制剂不仅在 pH 为 3-4 下具有良好的溶解度和稳定性,而且具有显著提升的药效和在细胞内的暴露量。

在一些实施方案中，本公开的药物组合物为溶液，也可称为注射用制剂。

在某些实施方案中，本公开的药物组合物包含水以形成注射用制剂。水可为任何合适的水，例如蒸馏水或安全的注射用水。在某些实施方案中，水可为安全的注射用水。

在一些实施方案中，注射用制剂包含 0.1-10 mg/mL 的式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中，式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐在所述注射用制剂中的含量是上述范围内的任意值。例如，根据需要，式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐在所述注射用制剂中的含量可为至少 0.1 mg/mL、至少 0.2 mg/mL、至少 0.3 mg/mL、至少 0.4 mg/mL、至少 0.5 mg/mL、至少 0.6 mg/mL、至少 0.7 mg/mL、至少 0.8 mg/mL、至少 0.9 mg/mL、至少 1 mg/mL、至少 1.2 mg/mL、至少 1.2 mg/mL、至少 1.3 mg/mL、至少 1.4 mg/mL、至少 1.5 mg/mL、至少 1.6 mg/mL、至少 1.7 mg/mL、至少 1.8 mg/mL、至少 1.9 mg/mL、至少 2 mg/mL、至少 2 mg/mL、至少 3 mg/mL、至少 4 mg/mL、至少 5 mg/mL、至少 6 mg/mL、至少 7 mg/mL、至少 8 mg/mL、至少 9 mg/mL，或至少 10 mg/mL，且至多 10 mg/mL、至多 9 mg/mL、至多 8 mg/mL、至多 7 mg/mL、至多 6 mg/mL、至多 5 mg/mL、至多 4 mg/mL、至多 3 mg/mL、至多 2 mg/mL，至多 1 mg/mL 或至多 0.9 mg/mL。

15 在一些实施方案中，注射用制剂包含 0.2-10 mg/mL、0.3-5 mg/mL、0.4-2 mg/mL、0.5-1 mg/mL 或 0.6-0.9 mg/mL 的式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐。

在一些实施方案中，注射用制剂包含 20-400 mg/mL 的环糊精。在某些实施方案中，环糊精在所述注射用制剂中的含量是上述范围内的任意值。例如，根据需要，环糊精在所述注射用制剂中的含量可为至少 20 mg/mL、至少 25 mg/mL、至少 30 mg/mL、至少 35 mg/mL、至少 40 mg/mL、至少 45 mg/mL、至少 50 mg/mL、至少 60 mg/mL、至少 70 mg/mL、至少 80 mg/mL、至少 90 mg/mL、至少 100 mg/mL、至少 110 mg/mL、至少 120 mg/mL、至少 130 mg/mL、至少 140 mg/mL、至少 150 mg/mL、至少 160 mg/mL、至少 170 mg/mL、至少 180 mg/mL、至少 190 mg/mL、至少 200 mg/mL、至少 210 mg/mL、至少 220 mg/mL、至少 230 mg/mL、至少 240 mg/mL，或至少 250 mg/mL，且至多 400 mg/mL、至多 390 mg/mL、至多 380 mg/mL、至多 370 mg/mL、至多 360 mg/mL、至多 350 mg/mL、至多 340 mg/mL、至多 330 mg/mL、至多 320 mg/mL、至多 310 mg/mL、至多 300 mg/mL、至多 290 mg/mL、至多 280 mg/mL、至多 270 mg/mL、至多 260 mg/mL，至多 250 mg/mL、至多 240 mg/mL、至多 230 mg/mL、至多 220 mg/mL、至多 210 mg/mL、至多 200 mg/mL、至多 190 mg/mL、至多 180 mg/mL、至多 170 mg/mL、至多 160 mg/mL、至多 150 mg/mL、至多 140 mg/mL、至多 130 mg/mL、至多

120 mg/mL、至多 110 mg/mL 或至多 100 mg/mL。

在一些实施方案中，注射用制剂包含 30-300 mg/mL、40-300 mg/mL、50-250 mg/mL、60-200 mg/mL、70-150 mg/mL 或 80-100 mg/mL 的环糊精。

在一些实施方案中，环糊精与式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐的重量比为
5 50:1 至 400:1，其中式(I)所示的化合物的药学上可接受的盐的重量以其中包含的式(I)所示的化合物的重量计。在一些实施方案中，环糊精与式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐的重量比是上述范围内的任意值。例如，根据需要，环糊精与式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐的重量比可为至少 50:1、至少 60:1、至少 70:1、至少 80:1、至少 90:1、至少 100:1、至少 110:1、至少 120:1、至少 130:1、至少 140:1、至少 150:1、至少 160:1、至少 170:1、至少 180:1、至少 190:1、至少 200:1、至少 210:1、至少 220:1、至少 230:1、至少 240:1，或至少 250:1，且至多 400:1、至多 390:1、至多 380:1、至多 370:1、至多 360:1、至多 350:1、至多 340:1、至多 330:1、至多 320:1、至多 310:1、至多 300:1、至多 290:1、至多 280:1、至多 270:1、至多 260:1、至多 250:1、至多 240:1、至多 230:1、至多 220:1、至多 210:1、至多 200:1、至多 190:1、至多 180:1、至多 170:1、至多 160:1、至多 150:1、至多 140:1、至多 130:1 或至多 120:1，其中式(I)所示的化合物的药学上可接受的盐的重量以其中包含的式(I)所示的化合物的重量计。
10
15

在一些实施方案中，环糊精与式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐的重量比可为 50:1 至 300:1、50:1 至 250:1、60:1 至 250:1、70:1 至 200:1、80:1 至 150:1 或 90:1 至 120:1，其中式(I)所示的化合物的药学上可接受的盐的重量以其中包含的式(I)所示的化合物的重量计。
20

在一些实施方案中，注射用制剂还包含缓冲剂。在一些实施方案中，所述缓冲剂为酸性缓冲剂。在某些实施方案中，所述酸性缓冲剂可选自磷酸、盐酸、琥珀酸、乙酸、酒石酸、乳酸、枸橼酸、苹果酸、羟基乙酸或其水合物。在某些实施方案中，所述酸性缓冲剂为枸橼酸或其水合物。在某些实施方案中，所述酸性缓冲剂为一水枸橼酸。在某些实施方案中，注射用制剂包含 1-3 mg/mL 的一水枸橼酸，例如 1-2.8 mg/mL、1-2.6 mg/mL、1-2.4 mg/mL、1-2.2 mg/mL、1-2 mg/mL、1-1.9 mg/mL、1-1.8 mg/mL、1-1.7 mg/mL、1-1.6 mg/mL、1-1.5 mg/mL、1-1.4 mg/mL、1-1.3 mg/mL、1-1.2 mg/mL 或 1-1.1 mg/mL 的一水枸橼酸。
25

在一些实施方案中，注射用制剂具有 3 至 4 的 pH 值。注射用制剂的 pH 值可以是如上列举的那些 pH 值范围内的任一 pH 值，例如 3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9

或 4.0。在一些实施方案中，注射用制剂具有 3.5 至 4 的 pH 值。在一些实施方案中，注射用制剂的 pH 值为 3.5。在一些实施方案中，注射用制剂的 pH 值为 4。

如果需要，可以通过加入 pH 调节剂来调节 pH 值，以使其落入上述 pH 值范围内。例如，可加入酸性 pH 调节剂和/或碱性 pH 调节剂来调节 pH 值。在一些实施方案中，pH 调节剂是无机酸，例如卤化氢，如 HCl。在一些实施方案中，碱性 pH 调节剂是碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物，例如碱金属氢氧化物，如 NaOH。在一些实施方案中，可加入 NaOH 和 HCl 来调节注射用制剂的 pH 值，以使其落入上述 pH 值范围内。

在一些实施方案中，注射用制剂包含：

0.4-2 mg/mL 的式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐（其中式(I)所示的化合物的药学上可接受的盐的重量以其中包含的式(I)所示的化合物的重量计）；

40-250 mg/mL 的环糊精；

任选的缓冲剂；

任选的 pH 调节剂；和

水，

所述注射用制剂的 pH 值为 3 至 4。

在一些实施方案中，注射用制剂包含：

0.5-1 mg/mL 的式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐（其中式(I)所示的化合物的药学上可接受的盐的重量以其中包含的式(I)所示的化合物的重量计）；

50-150 mg/mL 的环糊精；

任选的缓冲剂；

任选的 pH 调节剂；和

水，

所述注射用制剂的 pH 值为 3 至 4。

在一些实施方案中，注射用制剂包含：

0.6-0.9 mg/mL 的式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐（其中式(I)所示的化合物的

药学上可接受的盐的重量以其中包含的式(I)所示的化合物的重量计)；

60-120 mg/mL 的环糊精；

任选的缓冲剂；

任选的 pH 调节剂；和

5 水，

所述注射用制剂的 pH 值为 3 至 4。

在一些实施方案中，注射用制剂包含：

0.6-0.9 mg/mL 的式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐（其中式(I)所示的化合物的药学上可接受的盐的重量以其中包含的式(I)所示的化合物的重量计）；

10 70-110 mg/mL 的环糊精；

任选的缓冲剂；

任选的 pH 调节剂；和

水，

所述注射用制剂的 pH 值为 3 至 4。

15 在一些实施方案中，注射用制剂包含：

0.7-0.9 mg/mL 的式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐（其中式(I)所示的化合物的药学上可接受的盐的重量以其中包含的式(I)所示的化合物的重量计）；

80-100 mg/mL 的环糊精；

任选的缓冲剂；

20 任选的 pH 调节剂；和

水，

所述注射用制剂的 pH 值为 3 至 4。

在一些实施方案中，注射用制剂包含缓冲剂。在某些实施方案中，注射用制剂包含酸性缓冲剂。在某些实施方案中，注射用制剂包含一水枸橼酸。在某些实施方案中，注射用

25 制剂包含 1-2.5 mg/mL 的一水枸橼酸。在某些实施方案中，注射用制剂包含 1-2.3 mg/mL

的一水枸橼酸。在某些实施方案中，注射用制剂包含 1-2.1 mg/mL 的一水枸橼酸。

在一些实施方案中，注射用制剂中环糊精与化合物或其药学上可接受的盐的重量比为 80:1 至 150:1、90:1 至 120:1 或 100:1 至 120:1，其中所述化合物的药学上可接受的盐的重量以其中包含的所述化合物的重量计。

- 5 在一些实施方案中，注射用制剂还可任选地包含用于制剂的常用添加剂，例如其他增溶剂或助溶剂，如泊洛沙姆、丙二醇、PEG400、吐温 80、聚氧乙烯脱水山梨醇单月桂酸酯等；等渗剂，如氯化钾、氯化钠、葡萄糖、甘油、甘露醇、山梨醇等；稳定剂，如山梨糖醇、依地酸钠等；抗氧化剂，如甘氨酸、抗坏血酸、枸橼酸钠等。

- 可以在各种储存条件之后测量本公开的注射用制剂中的式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐的量。在一些实施方案中，在将所述制剂储存于 5°C 之后测量式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐的量。在一些实施方案中，在将所述注射用制剂储存于 15°C 之后测量式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐的量。在一些实施方案中，在将所述注射用制剂储存于 25°C 之后测量式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐的量。在一些实施方案中，在将所述注射用制剂储存于 40°C 之后测量式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐的量。在一些实施方案中，在将所述注射用制剂储存 1 小时、2 小时、3 小时或 4 小时之后测量式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐的量。

冻干制剂

本公开的药物组合物还可为冻干组合物，也可称为冻干制剂。

- 本公开的冻干制剂包含式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐和环糊精。所述式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐可以包括各种形式的式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐。例如，式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐可以是无定形的或结晶的，或它们的混合物。在一些实施方案中，本公开的冻干制剂包含无定形的式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐和环糊精。

- 本公开的冻干制剂可以容纳在任何合适的容器中，例如密封的小瓶。在一些实施方案中，本公开提供包含冻干制剂的密封小瓶。

本公开的冻干制剂可通过冻干本公开的注射用制剂而获得。

药物组合物的制备方法

本公开的药物组合物在配制时，通过向酸性环糊精溶液中加入式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐，再升高 pH，并随后加入一定量的注射用水定容，可以减少配液时间，提高所得药物组合物的溶解度和稳定性。

在一些实施方案中，本公开提供了一种制备本公开的药物组合物的方法，其包括：

- 5 将所述环糊精与水混合，以形成第一混合物；
- 任选地向所述第一混合物中加入缓冲剂，以形成第二混合物；
- 向所述第二混合物中加入酸性 pH 调节剂，调节 pH 至 1-1.5，以形成第三混合物；
- 向所述第三混合物中加入式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐，以形成第四混合物；
- 向所述第四混合物中加入碱性 pH 调节剂，调节 pH 至 3-4，以形成第五混合物；以及
- 10 任选地向所述第五混合物中加入注射用水，以形成所述药物组合物。

在一些实施方案中，制备本公开的药物组合物的方法包括向所述第一混合物中加入缓冲剂，以形成第二混合物的步骤。在某些实施方案中，所述缓冲剂为枸橼酸，例如一水枸橼酸。

- 15 在一些实施方案中，所述酸性 pH 调节剂为 HCl。在一些实施方案中，所述碱性 pH 调节剂为 NaOH。

在一些实施方案中，可将所述药物组合物通过滤膜（例如 0.22 微米的滤膜）无菌过滤，并填充在小瓶中。密封所述小瓶，并最终灭菌。

在一些实施方案中，本领域技术人员可本公开的药物组合物配制为直接使用的溶液，或配制为在使用前进行稀释的预浓缩液。

- 20 在一些实施方案中，可将所述药物组合物进一步冻干，从而形成冻干组合物。

药物组合物的用途

本公开提供的式(I)化合物或其药学上可接受的盐能够抑制血小板凝集，因此适用于各种血栓性疾病的治疗剂或预防剂。

- 25 如本文所用，术语“疗法”意图具有其普通含义，即处置疾病，以便完全或部分地缓解其症状中的一种、一些或全部，或纠正或抵消基本病理，从而实现有益或所需临床结果。出于本公开的目的，有益的或所需的临床结果包括（但不限于）：症状的缓解、疾病程度

的减轻、疾病状态的稳定（即，未恶化）、疾病进展的延缓或减慢、疾病病况的改善或缓和以及缓解（部分缓解抑或完全缓解），无论是可检测的抑或不可检测的。“疗法”还可以意指与未接受疗法的情况下的预期存活期相比，存活期延长。需要疗法的情况包括已患有病况或病症的情况以及易于患上病况或病症的情况或为了预防病况或病症的情况。除非
5 有相反的特定指示，否则术语“疗法”还涵盖预防。术语“治疗的”和“治疗地”应按对应方式加以解释。

术语“治疗”与“疗法”同义使用。类似地，术语“治疗”可以被视为“施用疗法”，其中“疗法”如本文所定义。

如本文所用，术语“预防”意图具有其通常含义，并且包括用于预防疾病发展的一级
10 预防以及当疾病已经发展时暂时地或永久地保护患者以防疾病加剧或恶化或罹患疾病相关新症状的二级预防。

在一些实施方案中，本公开化合物可在施用之后转化为活性硫醇代谢物。对于活性硫醇代谢物的前药，需要前药保持稳定（对环境具有抗性），同时在目标组织中以高转化率转化为活性硫醇代谢物。此外，需要前药具有快速起效时间并且因此具有低负荷剂量和低
15 副作用，在水溶液中具有高溶解度从而允许配制成用于急救和手术的注射液。

在一些实施方案中，本文所提供的化合物可经由水解酶进行水解过程以形成活性硫醇代谢物。由于水解酶在肠道、肝脏和血浆中有较高体内活性和广泛分布，因此本文所提供的化合物可在体内以较高的转化率和较小的患者间差异性转化为活性硫醇代谢物，从而提供抗血小板作用的快速起效而不需要使用高负荷剂量。此外，由于本文所提供的化合物的
20 代谢由水解酶而非 CYP 酶介导，因此这些化合物的使用不受与其它 CYP 靶向药物的潜在相互作用的限制。

如本文所用，术语“硫醇代谢物”、“硫醇活性代谢物”、“活性硫醇代谢物”可交换使用，表示上文所述的化合物 H4。

在一些实施方案中，本文所提供的化合物在相同剂量下显示出比氯吡格雷更快的抗血小板作用的起效时间。在一些实施方案中，本文所提供的化合物在比氯吡格雷低的剂量下显示出少于氯吡格雷的抗血小板作用的起效时间。在一些实施方案中，在剂量为氯吡格雷剂量的 1/2 时，本文所提供的化合物显示出少于氯吡格雷的抗血小板作用的起效时间。在
25 一些实施方案中，在剂量为氯吡格雷剂量的 1/3 时，本文所提供的化合物显示出少于氯吡

格雷的抗血小板作用的起效时间。在一些实施方案中，在剂量为氯吡格雷剂量的 1/4 时，本文所提供的化合物显示出少于氯吡格雷的抗血小板作用的起效时间。在一些实施方案中，在剂量为氯吡格雷剂量的 1/5 时，本文所提供的化合物显示出少于氯吡格雷的抗血小板作用的起效时间。

- 5 在一些实施方案中，在剂量为氯吡格雷剂量的 1/5 时，本文所提供的化合物显示出少于 120 分钟、少于 110 分钟、少于 100 分钟、少于 90 分钟、少于 80 分钟、少于 70 分钟、少于 60 分钟、少于 50 分钟、少于 40 分钟或甚至少于 30 分钟的抗血小板作用的起效时间。

- 本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐的改进的溶解度为扩大所述化合物在抑制血小板凝集方面的使用提供了机会。在一些实施方案中，本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐可被配制成为用于急救和手术的注射给药。
- 10

因此，本公开提供的包含式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物用于急救和手术的注射给药。

- 对于本公开的药物组合物的施用方式没有特别的限制，可通过取决于受试者年龄、性别、疾病程度等对受试者合适的方式施用。例如，本公开的药物组合物可单独地静脉内、动脉内、肌肉内、皮下、脊髓内或腹膜内施用。在一些实施方案中，经肌肉内注射本公开的药物组合物。在一些实施方案中，经静脉内注射本公开的药物组合物。在一些实施方案中，经皮下注射本公开的药物组合物。另外，本公开的药物组合物可以与其他注射液混合，以本公开的药物组合物与其他注射液的混合物的形式施用。对于可使用的其他注射液没有特别的限制，可以使用商业可得的那些注射液，例如葡萄糖注射液、木糖醇注射液、D-甘露醇注射液、果糖注射液、生理盐水、葡聚糖 40 注射液、葡聚糖 70 注射液、氨基酸注射液、林格氏溶液、乳酸-林格氏溶液等。
- 15
- 20

本公开的组合物可以以注射用制剂的形式直接注射使用或在使用前进行稀释并随后注射使用，或者可以以冻干制剂的形式在复溶后使用。

- 如本文所用，“复溶”包括使用注射用水将冻干组合物溶解，之后将所得溶液与其他注射液混合使用，或者将冻干组合物直接与注射液混合使用。
- 25

在一些实施方案中，本公开提供了治疗有需要的受试者的血管疾病的方法，其包括向所述受试者施用治疗有效量的本公开的药物组合物。

在某些实施方案中，所述血管疾病选自动脉粥样硬化血栓形成、局部缺血、中风、脑

血栓、动脉血栓、血栓性脑血管病、心血管病和血凝块。

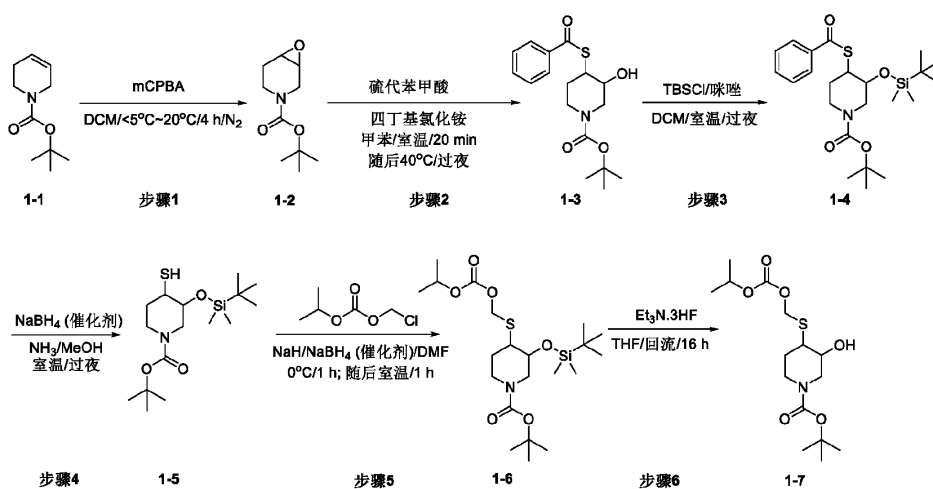
在其他实施方案中，本公开提供了在有需要的受试者中抑制血小板聚集的方法，其包括向所述受试者施用治疗有效量的本公开的药物组合物。

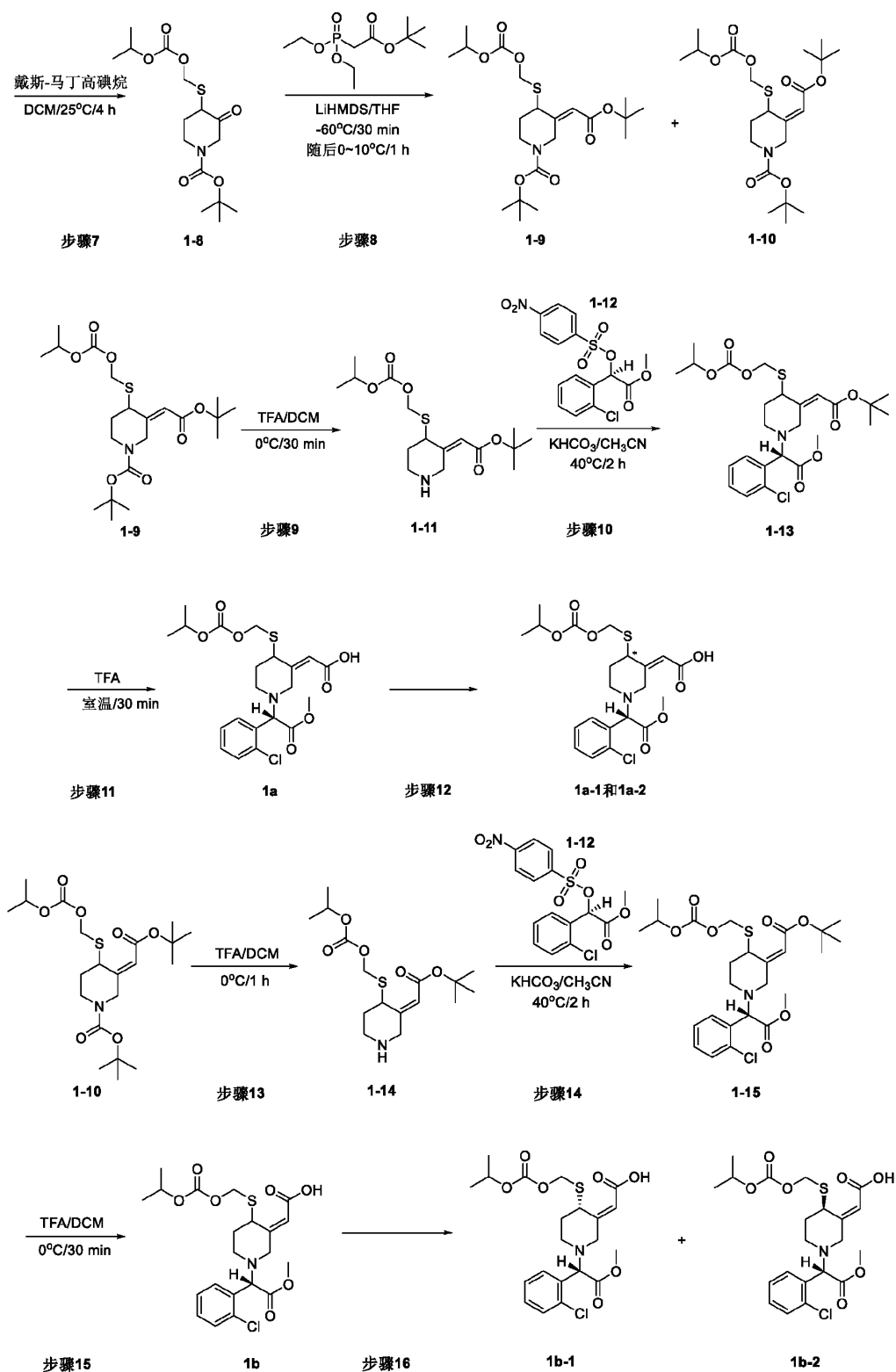
实施例

5 I. 化合物

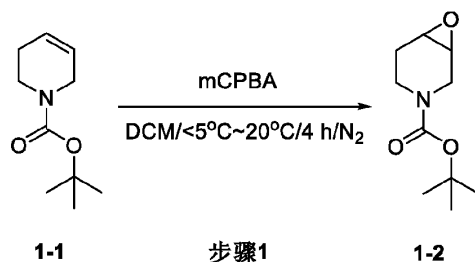
出于说明的目的，包括以下实施例。然而，应理解，这些实施例并不限制本公开，并且仅意图表明实践本公开的方法。本领域的技术人员将认识到，所述的化学反应可易于适用于制备本公开的多种其它化合物，并且用于制备本公开化合物的替代方法被认为在本公开的范围内。例如，可通过本领域的技术人员显而易见的修饰，例如通过适当地保护干扰基团、通过利用除所述试剂和构建块外的本领域中已知的其它适合试剂和构建块和/或通过常规地改变反应条件，成功地合成根据本公开的非示例性化合物。或者，本文所公开或本领域中已知的其它反应将被认为适用于制备本公开的其它化合物。

合成实施例 1



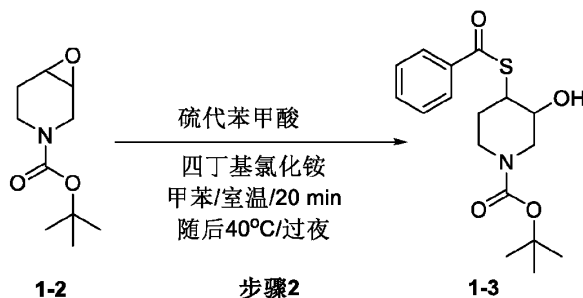


步骤 1. 合成 1-2



在 N_2 保护下将 **1-1** (56.7 g, 310 mmol) 于 DCM (500 mL) 中的溶液在冰浴 ($T < 5^{\circ}\text{C}$) 中搅拌。将 *m*CPBA (107.0 g, 620 mmol) 逐份添加到以上溶液中。在添加之后, 在 20°C 下搅拌所得混合物 4 小时。在搅拌下将混合物倒入 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (90.0 g) 和 NaHCO_3 (45.0 g) 于水 (300 mL) 中的溶液中。用 DCM (300 mL*2) 萃取所得混合物。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 并加以过滤。浓缩滤液并且通过硅胶色谱 (石油醚/EtOAc = 100/1 至 5/1) 纯化残余物, 得到呈黄色油状的 **1-2** (67.0 g, 98% 产率)。

步骤 2. 合成 1-3



10

在室温下, 搅拌 **1-2** (67.0 g, 337 mmol)、硫代苯甲酸 (56.7 g, 370 mmol) 和四丁基氯化铵 (4.67 g, 17 mmol) 于甲苯 (300 mL) 中的混合物 20 分钟, 并随后在 40°C 下搅拌过夜。随后真空浓缩反应混合物。在搅拌下向残余物中添加饱和 Na_2CO_3 (400 mL), 随后用 EtOAc (400 mL*2) 萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥, 并加以过滤。浓缩滤液并通过硅胶色谱 (石油醚/EtOAc = 10/1 至 5/1) 纯化残余物, 得到呈白色固体状的 **1-3** (87.5 g, 77% 产率)。

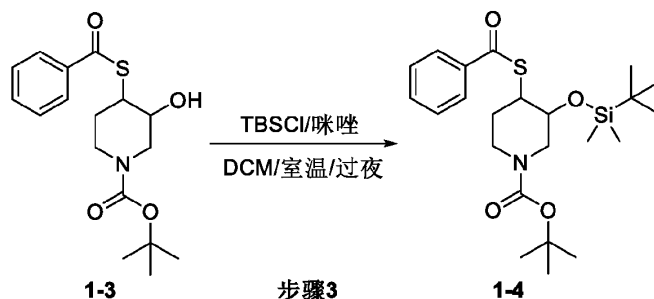
15

LC-MS $[\text{M}+1-100]^+ = 238.1$

^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.97 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.46 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 4.24 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 4.17-3.81 (m, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.60 (s, 1H), 2.92 (t, $J = 24.3$ Hz,

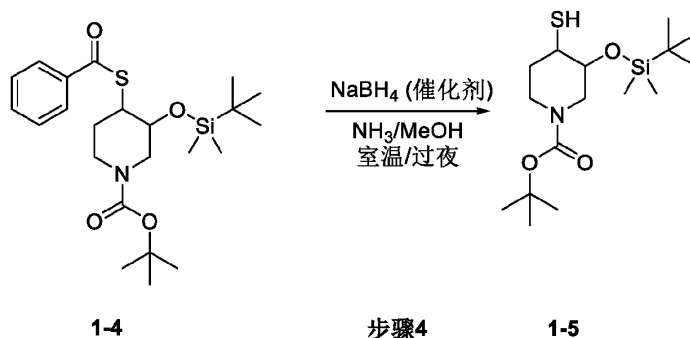
2H), 2.72 (s, 1H), 2.12 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 1.71 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 1.46 (s, 9H)。

步骤 3. 合成 1-4



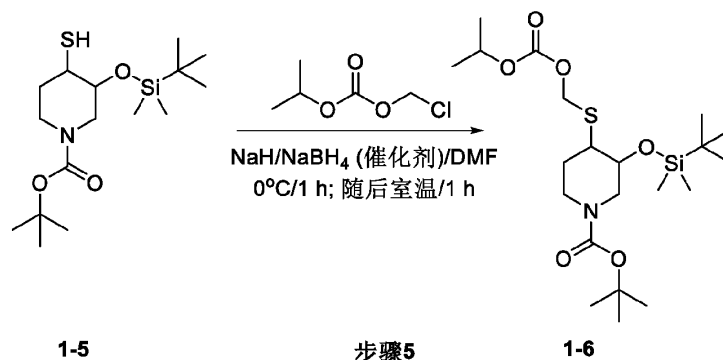
向 **1-3** (157.0 g, 467.3 mmol) 于 DCM (1.5 L) 中的溶液中添加 TBSCl (141.2 g, 935 mmol) 和咪唑 (159.0 g, 2.34 mol)。在室温下搅拌所得混合物过夜，并随后减压浓缩。通过硅胶色谱 (石油醚/EtOAc = 10/1) 纯化残余物，得到呈白色固体状的 **1-4** (273.0 g, 94% 产率)。LC-MS $[M+1-100]^+ = 352.1$ 。

步骤 4. 合成 1-5



向 **1-4** (263.0 g, 583.1 mmol) 于 NH_3/MeOH (7M, 2.0 L) 中的溶液中添加 NaBH_4 (222 mg, 5.8 mmol)。在室温下搅拌所得混合物过夜，并随后减压浓缩。通过硅胶色谱 (石油醚/EtOAc = 20/1) 纯化残余物，得到呈淡黄色油状的 **1-5** (210.0 g, 100% 产率)。

步骤 5. 合成 1-6

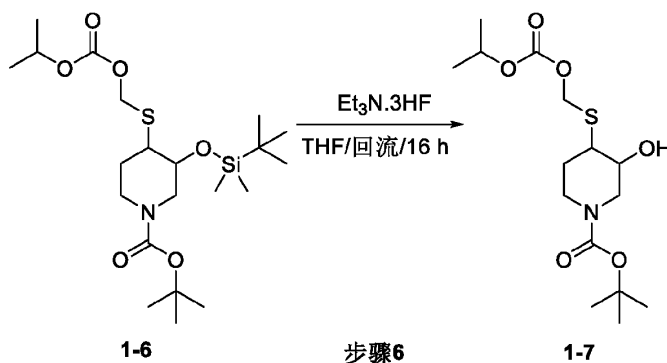


在搅拌下在 0℃下的 N₂ 下向 NaBH₄ (1.1 g, 28.8 mmol) 于 DMF (1.0 L) 中的溶液中添加 NaH (20.7 g, 864.6 mmol)。在 0℃下逐滴添加 **1-5** (200.0 g, 576.4 mmol)，随后在 0℃下搅拌 1 小时。随后，在 0℃下添加氯甲基碳酸异丙酯 (100.7 g, 662.8 mmol)，并在室

5 温下搅拌所得混合物 1 小时。将 H₂O (1.0 L) 添加到混合物中，随后用 EtOAc (1.0 L*3) 萃取。有机层用盐水洗涤，经 Na₂SO₄ 干燥并加以过滤。真空浓缩滤液并通过硅胶色谱 (石油/EtOAc = 20/1) 纯化残余物，得到呈无色油状的 **1-6** (135.0 g, 50%产率)。

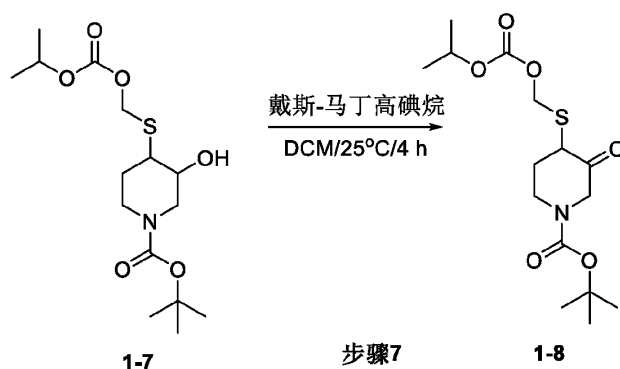
¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 5.25 (q, *J* = 12.0 Hz, 2H), 4.92-4.79 (m, 1H), 3.85 (d, *J* = 58.8 Hz, 2H), 3.45 (s, 1 H), 2.97-2.74 (m, 3H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.59-1.47 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.25 (dd, *J* = 15.5, 4.6 Hz, 6H), 0.89 (s, 9H), 0.19-0.01 (m, 6H)。

步骤 6. 合成 1-7



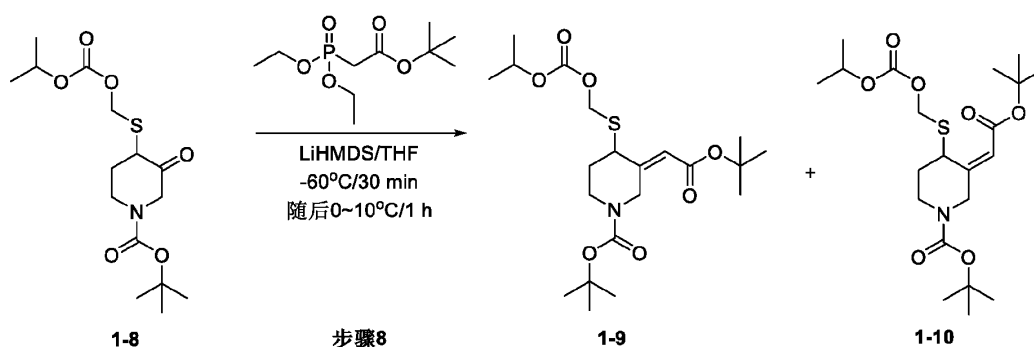
向 **1-6** (129.0 g, 278.6 mmol) 于 THF (1.1 L) 中的溶液中添加 $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ (135.0 g, 835.9 mmol), 在回流下搅拌 16 小时。完成后, 减压浓缩反应混合物, 并通过硅胶色谱 (石油醚/ EtOAc = 3/1) 纯化残余物, 得到呈淡黄色油状的 **1-7** (80.0 g, 82% 产率)。

步骤 7. 合成 1-8



向 **1-7** (30.0 g, 86.9 mmol) 于 DCM (300 mL) 中的溶液中添加戴斯-马丁高碘烷 (Dess-Martin Periodinane) (72.9 g, 171.9 mmol), 并在 25°C 下搅拌所得混合物 4 小时。完成后, 将以上反应混合物添加到饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ /饱和 NaHCO_3 (600 mL/600 mL) 的混合溶液中, 随后用 EtOAc (400 mL*2) 萃取。用饱和 NaHCO_3 洗涤合并的有机层, 经 Na_2SO_4 干燥并加以过滤。减压浓缩滤液并通过硅胶色谱 (石油醚/EtOAc = 20/1 至 8/1) 纯化残余物, 得到呈无色油状的 **1-8** (22.0 g, 73% 产率)。

步骤 8. 合成 1-9 和 1-10

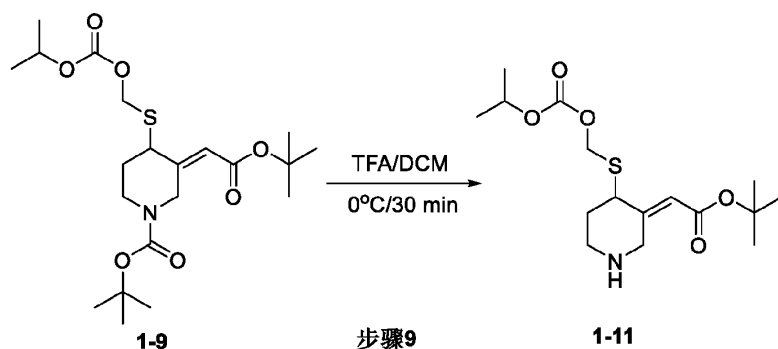


在 -60°C 下在 N_2 下向 2-(二乙氧基磷酰基)乙酸叔丁酯 (11.4 g, 43.2 mmol) 于 THF (100 mL) 中的溶液中添加 LiHMDS (37.4 mL, 37.4 mmol), 在 -60°C 下搅拌 30 分钟。随后在 -60°C 下逐滴添加 **1-8** (10.0 g, 28.8 mmol), 且在 0~10°C 下搅拌所得混合物 1 小时。随后将反应混合物添加到饱和 NH_4Cl (300 mL) 中, 随后用 EtOAc (150 mL*2) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并加以过滤。真空浓缩滤液且通过硅胶色谱 (石油醚/EtOAc = 60/1) 纯化残余物, 得到呈淡黄色油状的 **1-9** (2.5 g, 19% 产率) 和呈淡黄色油状的 **1-10** (1.3 g, 10% 产率)。

1-9: ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 5.68 (s, 1H), 5.47 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.89-4.94 (m, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.87-3.92 (m, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.17-3.19 (m, 1H), 2.15-2.16 (m, 1H), 1.87-1.90 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.29 (d, $J = 4$ Hz, 6H)。

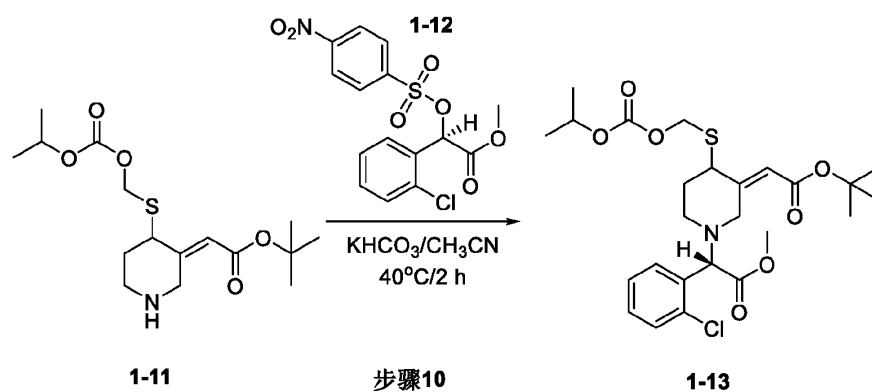
1-10: ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 5.74 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.27 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 4.85-4.89 (m, 1H), 4.25-4.26 (m, 1H), 3.93-3.94 (m, 2H), 3.15 (s, 1H), 2.01-2.04 (m, 1H), 1.85-1.88 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.28 (d, $J = 4$ Hz, 6H)。

步骤 9. 合成 1-11



在 0°C 下向 **1-9** (3.0 g, 6.7 mmol) 于 DCM (20 mL) 中的溶液中添加 TFA (10 mL), 随后在 0°C 下搅拌反应物 30 分钟。完成后, 将反应混合物添加到饱和 NaHCO_3 溶液 (100 mL) 中, 随后用 DCM (100 mL) 萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥, 并加以过滤。减压浓缩滤液, 得到呈黄色油状的粗 **1-11** (3.0 g, >100% 产率), 其无需进一步纯化即用于下一步骤。LC-MS $[\text{M}+1]^+ = 346.1$

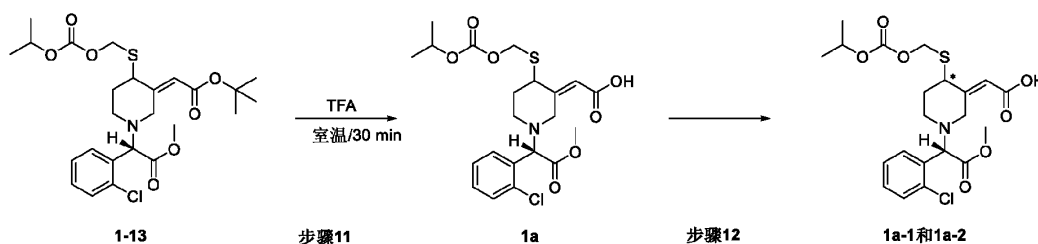
步骤 10. 合成 1-13



15

向 **1-11** (3.0 g, 粗物质) 于 CH₃CN (15 mL) 中的溶液中添加 **1-12** (2.6 g, 6.7 mmol) 和 KHCO₃ (1.35 g, 13.5 mmol)。在 40℃ 下搅拌所得混合物 2 小时。完成后, 减压浓缩反应混合物并通过反相柱色谱 (C18, CH₃CN/H₂O = 80/20) 纯化残余物, 得到呈白色固体状的 **1-13** (1.8 g, 51% 产率)。LC-MS [M+1]⁺ = 528.2。

5 步骤 11 和 12. 合成 1a-1 和 1a-2



在室温下搅拌 **1-13** (1.8 g, 3.4 mmol) 于 TFA (10 mL) 中的溶液 30 分钟。完成后, 将反应混合物添加到饱和 NaHCO₃ 溶液 (100 mL) 中, 随后用 EtOAc (100 mL*3) 萃取。合并的有机层用饱和 NaHCO₃ 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥并加以过滤。减压浓缩滤液并通过反相柱色谱 (C18, CH₃CN/H₂O = 80/20) 纯化残余物, 得到 **1a** (550 mg, 34% 产率)。1a 进一步通过手性柱色谱纯化, 得到 **1a-1** 和 **1a-2**。

1a:

LC-MS [M+1]⁺ = 472.1

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.59 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 5.86 (s, 1H), 5.22 (dd, *J* = 12.2, 2.6 Hz, 1H), 5.00-4.83 (m, 3H), 4.50 (dd, *J* = 66.2, 11.9 Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.70 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 3.52 (dd, *J* = 37.9, 12.9 Hz, 1H), 2.92-2.64 (m, 2H), 2.45-2.30 (m, 1 H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H)。

1a-1:

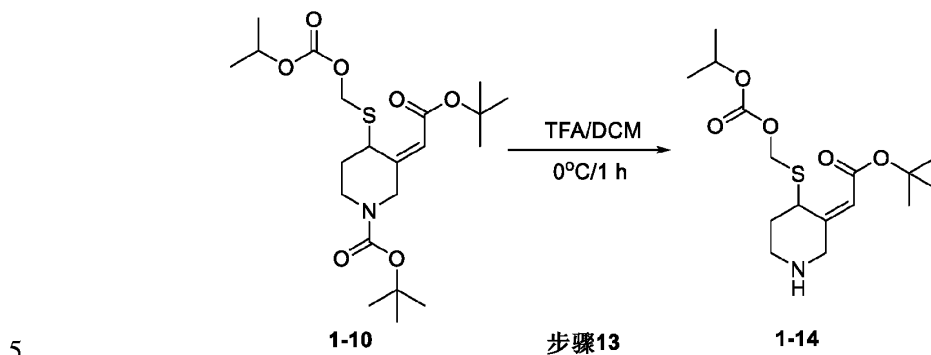
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (s, 1H), 7.46 – 7.43 (m, 1H), 7.33 (dd, *J* = 6.3, 2.7 Hz, 2H), 5.91 (s, 1H), 5.27 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 5.04 – 4.87 (m, 3H), 4.49 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.58 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.87 (s, 2H), 2.44 (s, 1H), 1.95 (dd, *J* = 14.2, 3.3 Hz, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H)。

1a-2:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (s, 1H), 7.44 (dt, *J* = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 7.35 – 7.31 (m,

2H), 5.92 (s, 1H), 5.25 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.94 (td, $J = 12.5, 6.5$ Hz, 2H), 4.68 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.50 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.75 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.44 (s, 1H), 1.96 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.34 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H)。

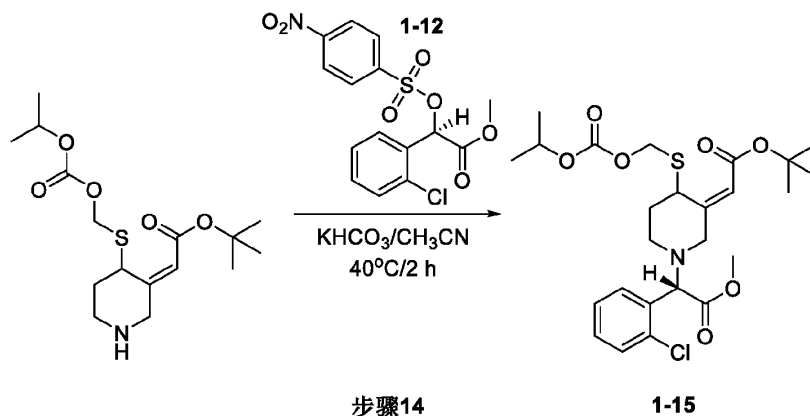
步骤 13. 合成 1-14



在 0°C 下向 **1-10** (1.8 g, 4.0 mmol) 于 DCM (10 mL) 中的溶液中添加 TFA (5 mL), 在 0°C 下搅拌 1 小时。完成后, 将反应混合物添加到饱和 NaHCO_3 溶液 (100 mL) 中, 随后用 DCM (100 mL*3) 萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 并加以过滤。减压浓缩滤液, 得到呈黄色油状的粗 **1-14** (2.0 g, >100% 产率), 其无需进一步纯化即用于下一步骤。

10 LC-MS $[\text{M}+1]^+ = 346.1$

步骤 14. 合成 1-15

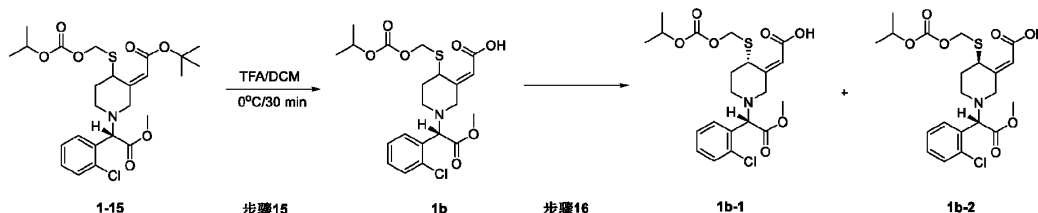


向 **1-14** (2.0 g, 粗物质) 于 CH_3CN (20 mL) 中的溶液中添加 **1-12** (1.5 g, 4.0 mmol) 和 KHCO_3 (800 mg, 8.0 mmol)。在 40°C 下搅拌所得混合物 2 小时, 并随后减压浓缩。通过反相柱色谱 (C_{18} , $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} = 80/20$) 纯化残余物, 得到呈白色固体状的 **1-15** (500 mg,

15

24%产率)。LC-MS $[M+1]^+ = 528.2$

步骤 15 和 16. 合成 1b-1 和 1b-2



在 0°C 下向 **1-15** (500 mg, 0.95 mmol) 于 DCM (2 mL) 中的溶液中添加 TFA (3 mL),
 5 在 0°C 下搅拌 30 分钟。完成后, 将反应物添加到饱和 NaHCO_3 溶液 (30 mL) 中, 随后用
 EtOAc (30 mL*3) 萃取。合并的有机层用饱和 NaHCO_3 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并加以过滤。
 减压浓缩滤液, 并通过反相柱色谱 (C18, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} = 80/20$), 之后通过 prep-HPLC (流
 动相: A (H_2O) /B (MeCN); 比率范围: A/B (80%/20%) 至 A/B (55%/45%) (10 分钟)
 以及至 A/B (20%/80%) (35 分钟); 峰的 Rt: (B 的 67%); $V = 80$ 毫升/分钟, 波长 214 nm),
 10 和 prep-TLC (DCM/MeOH = 10/1) 纯化残余物, 得到 **1b** (50 mg, 11% 产率)。**1b** 通过手
 性柱色谱纯化, 得到 **1b-1** 和 **1b-2**。

1b:

LC-MS $[M+1]^+ = 472.1$

^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.58 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 1H), 7.27 (s, 2H),
 15 5.77-5.65 (m, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.25 (dd, $J = 12.0, 6.3$ Hz, 1H), 5.19-5.11 (m, 1H), 4.92-4.83
 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.70 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 3.52 (dd, $J = 34.3, 12.2$ Hz, 1H), 3.19 (d, $J = 12.9$
 Hz, 0.5H), 2.98 (d, $J = 12.5$ Hz, 0.5H), 2.90-2.84 (m, 0.5 H), 2.78-2.61 (m, 1.5 H), 2.31-2.16 (m,
 1 H), 1.97-1.82 (m, 1H), 1.28 (d, $J = 5.4$ Hz, 6H)。

1b-1:

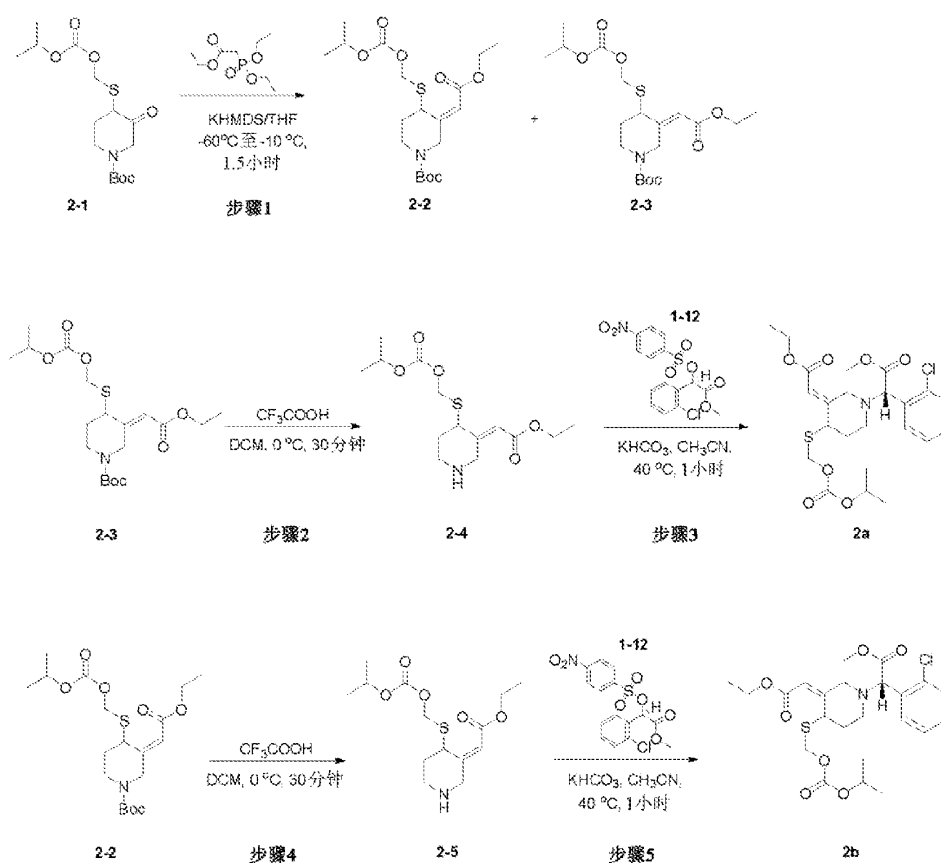
20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60-7.57 (m, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.33 – 7.26 (m, 2H),
 5.64 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.25 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.91 – 4.81 (m,
 1H), 4.79 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.47 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.97 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.86 (d, $J =$
 10.6 Hz, 1H), 2.72 (dd, $J = 22.5, 10.6$ Hz, 1H), 2.29-2.20 (m, 1H), 1.92 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H),
 1.27 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H)。

1b-2:

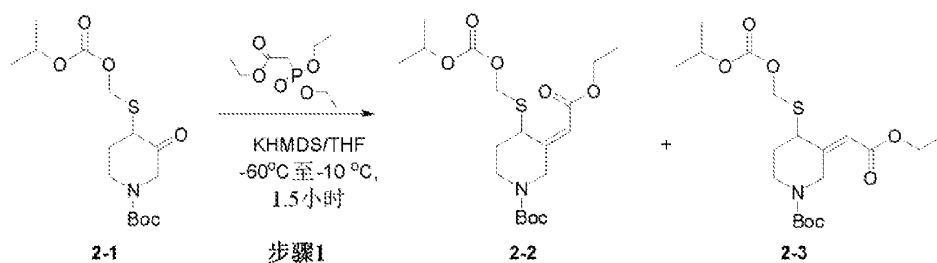
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.30 – 7.26 (m, 2H), 5.77 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), δ 5.27 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.91-4.86 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.56 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.17 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.20-2.17 (m, 1H), 1.87 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 1.29 (dd, $J = 6.2, 2.5$ Hz, 6H)。

5

合成实施例 2



步骤 1. 合成 2-2 和 2-3



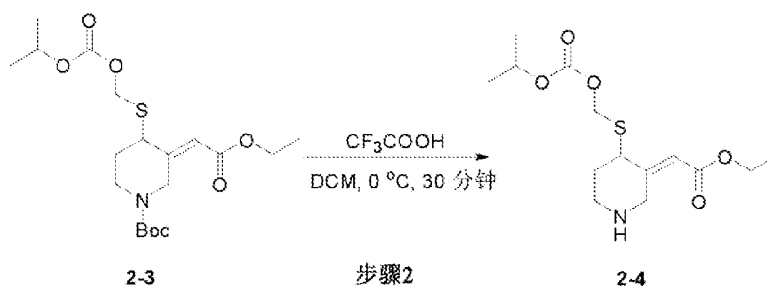
在-60℃下在 N₂ 下向 2-(二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯 (20.6 g, 86.5 mmol) 于 THF (300 mL) 中的溶液中添加 KHMDs (75 mL, 74.9 mmol), 在-60℃下搅拌 1 小时。随后在-60℃下逐滴添加 **2-1** (20.0 g, 57.6 mmol), 并在-10℃下搅拌所得混合物 0.5 小时。随后将反应混合物添加到饱和 NH₄Cl (1000 mL) 中。用 EtOAc (500 mL*2) 萃取所得混合物。合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥并加以过滤。真空浓缩滤液并通过硅胶色谱 (石油醚/EtOAc= 60/1) 纯化残余物, 得到呈淡黄色油状的 **2-3** (7.5 g, 30%产率) 和呈淡黄色油状的 **2-2** (4.5 g, 18%产率)。

2-2:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.76 (s, 1H), 5.50 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.97-4.83 (m, 2H), 4.23-4.06 (m, 3H), 4.01-3.91 (m, 1H), 3.91-3.77 (m, 2H), 3.28-3.12 (m, H.), 2.23- 2.10 (m, 1H), 1.88 (dd, *J* = 23.1, 11.5 Hz, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.31-1.24 (m, 9 H)。

2-3:

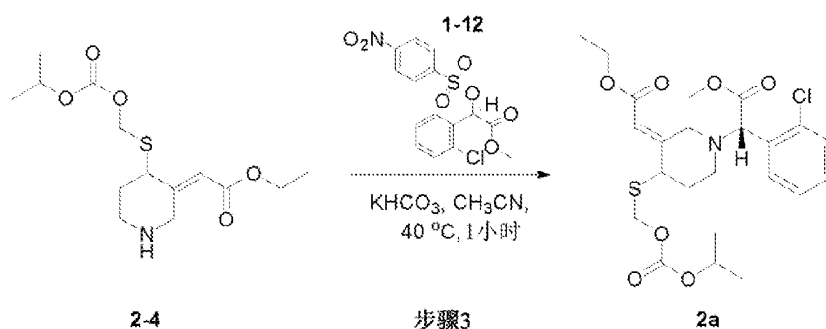
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.83 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.28 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.94-4.82 (m, 1H), 4.32-4.09 (m, 3H), 4.03-3.85 (m, 2H), 3.23-3.05 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.89 (dd, *J* = 14.2, 1.9 Hz, 1H), 1.44 (s, 10H), 1.31-1.23 (m, 10H)。

步骤 2. 合成 2-4

在 0℃下向 **2-3** (3.0 g, 7.2 mmol) 于 DCM (20 mL) 中的溶液中添加 TFA (9 mL), 在 0℃下搅拌反应混合物 30 分钟。完成后, 将所得混合物添加到饱和 NaHCO₃ 溶液 (200 mL) 中。随后用 DCM (200 mL) 萃取所得混合物。经 Na₂SO₄ 干燥有机层并加以过滤。减压浓缩滤液, 得到呈黄色油状的粗 **2-4** (3.0 g, >100%产率), 其无需进一步纯化即用于下一步骤。

LC-MS [M+1-100]⁺ = 318.1

步骤 3. 合成 2a

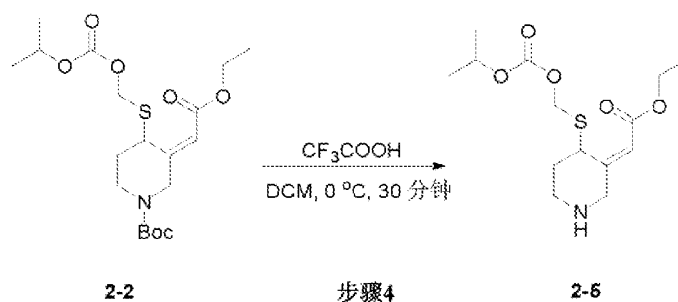


向 **2-4** (3.0 g, 粗物质) 于 CH₃CN (15 mL) 中的溶液中添加 **1-12** (2.8 g, 7.2 mmol) 和 KHCO₃ (1.4 g, 14.4 mmol)。在 40℃ 下搅拌所得混合物 1 小时。完成后, 减压浓缩反
5 应混合物并通过反相柱色谱 (C18, CH₃CN/H₂O = 80/20) 纯化残余物, 得到 **2a** (1.7 g, 47% 产率)。

LC-MS $[M+1]^+ = 500.1$

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66-7.52 (m, 1H), 7.43-7.32 (m, 1H), 7.25 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.22 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.97-4.79 (m, 3H), 4.49 (dd, *J* = 63.7, 12.8 Hz, 1H), 4.18-3.99 (m, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 3.47 (dd, *J* = 38.1, 13.2 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J* = 45.3, 17.4 Hz, 2H), 2.32 (s, 1H), 1.87 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

步骤 4. 合成 2-5

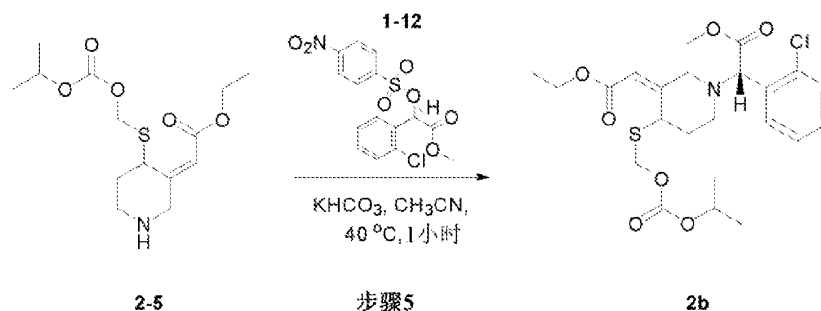


15 在 0℃ 下向 **2-2** (100 mg, 0.26 mmol) 于 DCM (3 mL) 中的溶液中添加 TFA (0.6 mL), 在 0℃ 下搅拌反应混合物 30 分钟。完成后, 将反应混合物添加到饱和 NaHCO₃ 溶液 (20 mL) 中。随后用 DCM (20 mL) 萃取所得混合物。将有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 并加以过滤。减压浓缩滤液, 得到呈黄色油状的粗 **2-5** (120.0 mg, >100% 产率), 其无需进一步纯化即用

于下一步骤。

LC-MS $[M+1-100]^+ = 318.1$

步骤 5. 合成 2b

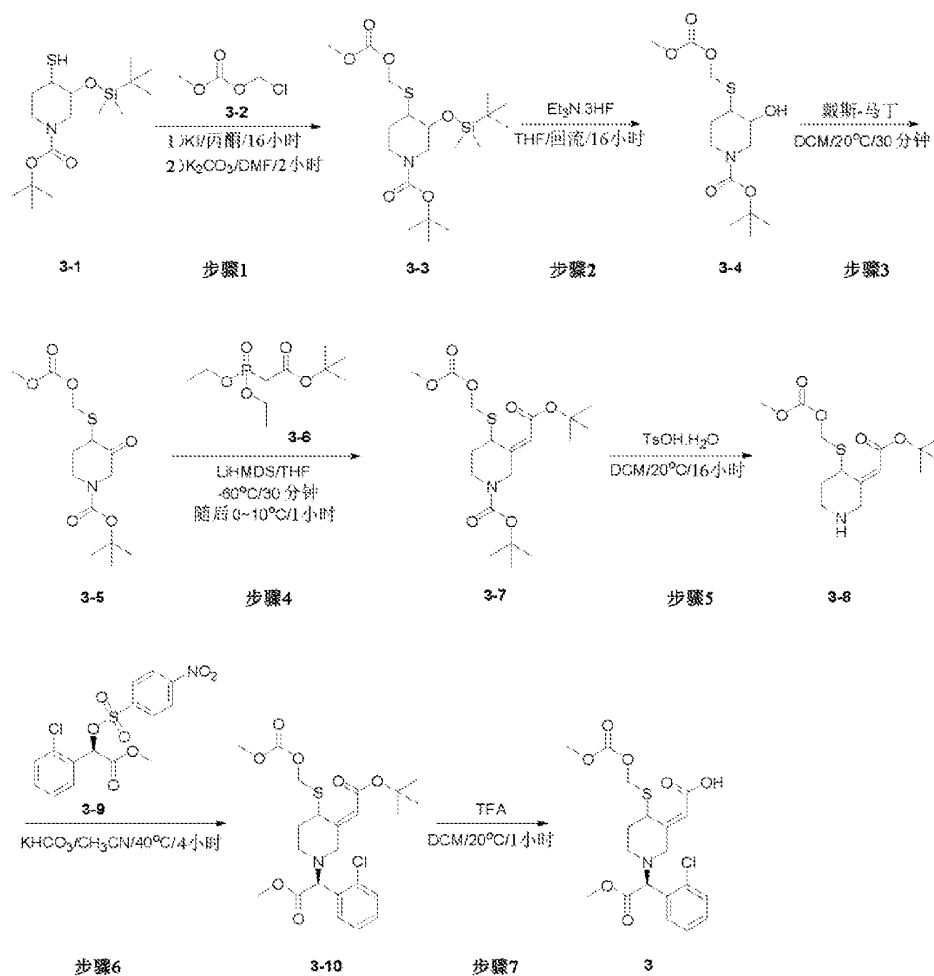


- 5 向 **2-5** (120.0 mg, 粗物质) 于 CH_3CN (3 mL) 中的溶液中添加 **1-12** (88 mg, 0.23 mmol) 和 KHCO_3 (92 mg, 0.92 mmol)。在 40°C 下搅拌所得混合物 1 小时。完成后，减压浓缩反应混合物并通过反相柱色谱 (C18 , $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} = 80/20$) 纯化残余物，得到 **2b** (23 mg, 20% 产率)。

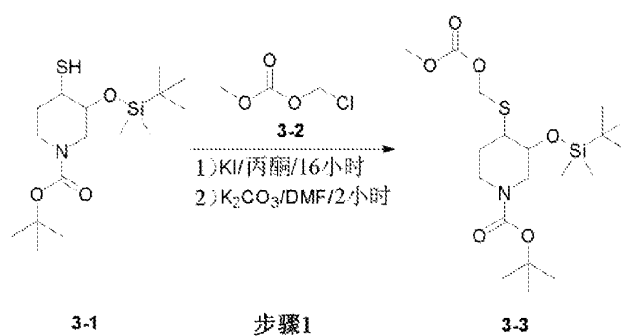
LC-MS $[M+1]^+ = 500.1$ 。

- 10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 5.74 (s, 0.5H), 5.61 (s, 0.5H), 5.43 (s, 1H), 5.25 (dd, $J = 11.9, 5.4$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 11.9, 4.6$ Hz, 1H), 4.93-4.81 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.23-4.06 (m, 2H), 3.69 (d, $J = 3.9$ Hz, 3H), 3.51 (d, $J = 11.9$ Hz, 0.5H), 3.42 (d, $J = 12.1$ Hz, 0.5H), 3.14 (d, $J = 12.3$ Hz, 0.5H), 2.97-2.80 (m, 1H), 2.77-2.67 (m, 0.5H), 2.63 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.31-2.10 (m, 1H), 1.88 (dd, $J = 21.5$, 15.1 Hz, 1H), 1.26 (s, 9H)。

合成实施例 3



步骤 1. 合成 3-3

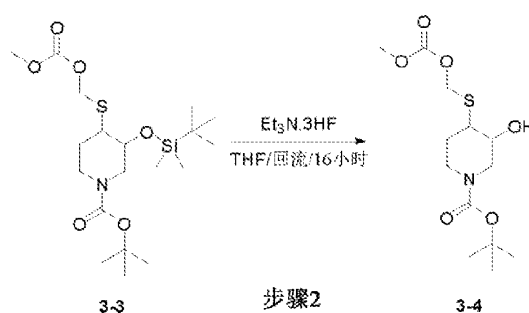


在 16°C 下搅拌 **3-2** (79.98 g, 0.64 mol) 和 KI (142.76 g, 0.86 mol) 于丙酮 (1.5 L) 中的溶液 16 小时。其后，减压浓缩反应混合物。将残余物溶解于 DMF (1.5 L) 中，并向

以上溶液中添加 **3-1** (150.0 g, 0.43 mol) 和 K_2CO_3 (88.32 g, 0.64 mol)。添加之后, 在 16 °C 下搅拌混合物 2 小时。将反应物用水 (3 L) 稀释并通过 EtOAc (1 L*3) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在减压下浓缩。通过硅胶色谱 (石油醚/EtOAc = 20/1) 纯化残余物, 得到呈无色油状的 **3-3** (79.0 g, 28% 产率)。

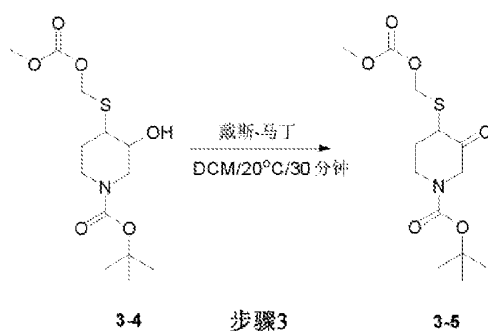
- 5 1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 5.36-5.25 (m, 2H), 4.02-3.91 (m, 1H), 3.88-3.83 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.52-3.41 (m, 1H), 2.98-2.84 (m, 2H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.12 (s, 6H)。

步骤 2. 合成 3-4



- 10 在搅拌下使 **3-3** (79.0 g, 0.18 mol) 和 $Et_3N \cdot 3HF$ (90.4 g, 0.54 mol) 于 THF (800 mL) 中的溶液回流 16 小时。冷却到室温之后, 减压浓缩反应混合物。通过硅胶色谱 (石油醚/EtOAc = 3/1) 纯化残余物, 得到呈无色油状的 **3-4** (41.0 g, 68% 产率)。

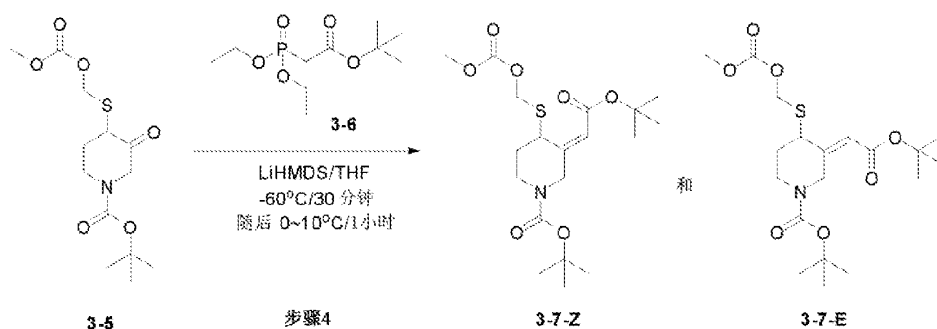
步骤 3. 合成 3-5



- 15 在 20 °C 下向 **3-4** (41.0 g, 0.12 mol) 于 DCM (500 mL) 中的溶液中添加戴斯-马丁 (64.9 g, 0.15 mol)。添加之后, 在 20 °C 下搅拌混合物 30 分钟。用饱和 Na_2SO_3 水溶液 (500 mL)、饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 (500 mL*2) 和盐水洗涤所得混合物。将有机层分离, 经 Na_2SO_4 干

干燥并加以过滤。真空浓缩滤液并通过硅胶色谱（石油/EtOAc = 3/1）纯化残余物，得到呈黄色油状的 **3-5**（37.0 g，92%产率）。

步骤 4. 合成 **3-7-Z** 和 **3-7-E**



- 5 在 -60°C 下在 N₂ 环境中向 **3-6**（37.9 g，0.15 mol）于无水 THF（500 mL）中的溶液中添加 LiHMDS（151 mL，0.15 mol）。将所得混合物在 -60°C 下搅拌 30 分钟，之后在 -60°C 下逐滴添加 **3-5**（37.0 g，0.11 mol）。使反应混合物升温到 0°C 并在 0~10°C 下搅拌 1 小时。随后将所得混合物添加到饱和 NH₄Cl（100 mL，水溶液）中，并用 EtOAc（500 mL*2）萃取所得混合物。合并的有机层用盐水洗涤，经 Na₂SO₄ 干燥并加以过滤。真空浓缩滤液并通
- 10 过硅胶色谱（石油醚/EtOAc = 50/1）纯化残余物，得到 **3-7-Z**（7.0 g，14%产率）和 **3-7-E**（14 g，28%产率）。

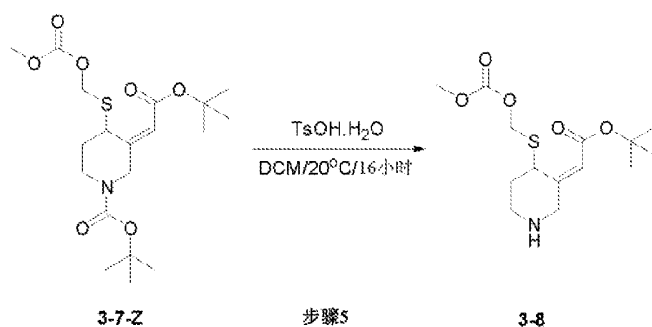
3-7-Z:

- ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 5.76 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.32 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4.32-3.87 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.24-3.03 (m, 1H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.45 (s, 9H)。
- 15

3-7-E:

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 5.68 (s, 1H), 5.52-5.43 (s, 1H), 5.26 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.96 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.97-3.85 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.79-3.75 (m, 1H), 3.27-3.13 (m, 1H), 2.21-2.09 (m, 1H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.43 (s, 9H)。

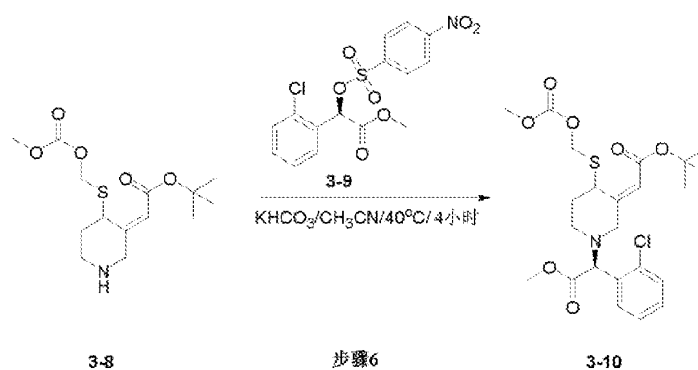
- 20 步骤 5. 合成 **3-8**



在 20℃ 下搅拌 **3-7-Z** (5.5 g, 13.2 mmol) 和 TsOH.H₂O (5.0 g, 26.4 mmol) 于 DCM (60 mL) 中的溶液 16 小时。其后, 用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (100 mL) 稀释反应混合物并通过 DCM (50 mL*2) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥并加以过滤。真空浓缩滤液, 得到呈黄色油状的 **3-8** (3 g, 71% 产率), 其无需进一步纯化即用于下一步骤。

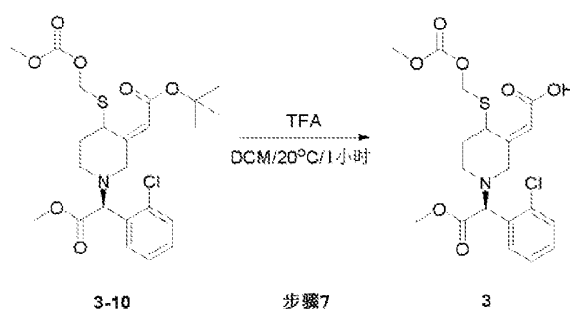
LC-MS [M+1]⁺ = 318.1

步骤 6: 合成 3-10



向 **3-8** (3.0 g, 9.4 mmol) 于 CH₃CN (10 mL) 中的溶液中添加 **3-9** (3.6 g, 9.4 mmol) 和 KHCO₃ (2.8 g, 28.2 mmol)。在 40℃ 下搅拌所得混合物 4 小时。完成后, 减压浓缩反应混合物并通过反相色谱 (C18, CH₃CN/H₂O = 90/10) 纯化残余物, 得到呈黄色油状的 **3-10** (2.5 g, 53% 产率)。LC-MS [M+1]⁺ = 500.2

步骤 7. 合成 3



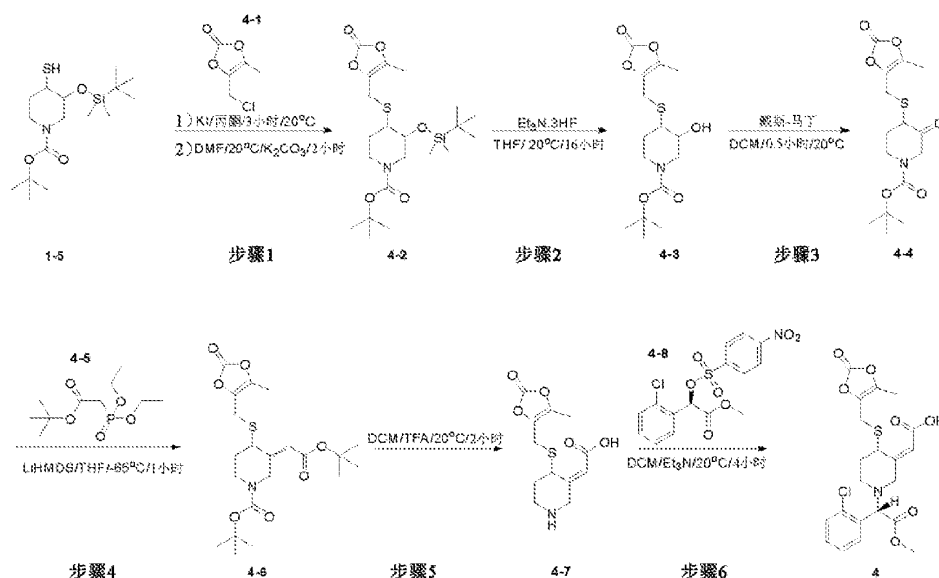
向 **3-10** (2.5 g, 5.0 mmol) 于 DCM (20 mL) 中的溶液中添加 TFA (5 mL), 在 20°C 下搅拌 1 小时。完成后, 将反应物添加到饱和 NaHCO_3 水溶液 (50 mL) 中, 并用 DCM (50 mL*3) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并加以过滤。减压浓缩滤液并通

5 过 Prep-TLC (DCM/MeOH = 10/1) 纯化残余物, 得到 **3** (800 mg, 36% 产率)。LC-MS $[\text{M}+1]^+$ = 444.1。

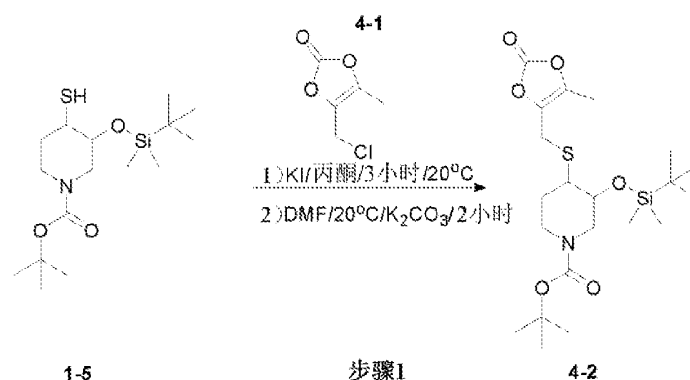
^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 7.60-7.54 (m, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.31-7.22 (m, 2H), 5.77 (s, 0.5H), 5.65 (s, 0.5H), 5.43-5.37 (m, 1H), 5.30-5.23 (m, 1H), 5.19-5.12 (m, 1H), 4.81-4.77 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H), 3.54 (d, $J = 12.4$ Hz, 0.5H), 3.45 (d, $J = 12.4$ Hz, 0.5H), 3.17 (d, $J = 12.4$ Hz, 0.5H), 2.96 (d, $J = 12.4$ Hz, 0.5H), 2.85 (d, $J = 12.0$ Hz, 0.5H), 2.73 (d, $J = 12.0$ Hz, 0.5H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.30-2.13 (m, 1H), 2.02-1.82 (m, 1H)。

10

合成实施例 4

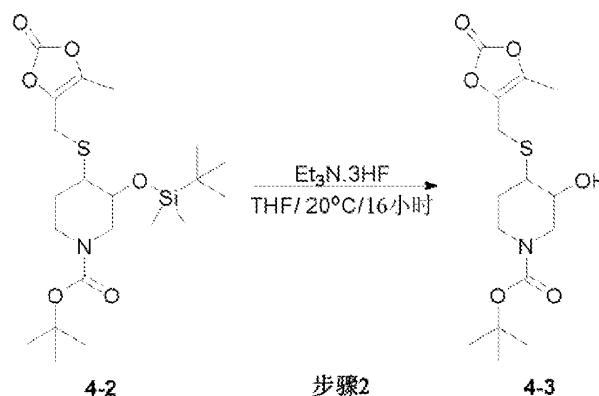


步骤 1. 合成 4-2



在 20℃ 下搅拌 **4-1** (64 g, 0.43 mol) 和 KI (96.3 g, 0.86 mol) 于丙酮 (0.8 L) 中的溶液 3 小时。减压浓缩反应混合物。将残余物溶解于 DMF (1 L) 中。向以上溶液中添加 **1-5** (150.0 g, 0.43 mol) 和 K_2CO_3 (120 g, 0.864 mol)。在添加后, 在 20℃ 下搅拌所得混合物 2 小时。将反应物用水 (2 L) 稀释并通过 EtOAc (600 L*2) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并减压浓缩, 得到呈深色油状的 **4-2** (250 g, 100% 产率), 其无需进一步纯化即用于下一步骤。

步骤 2. 合成 4-3

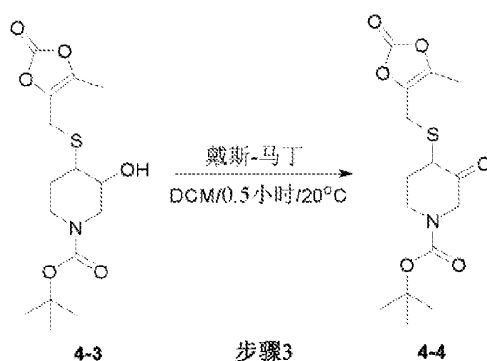


在 40℃ 下搅拌 **4-2** (250 g, 0.43 mol) 和 $Et_3N \cdot 3HF$ (210 g, 1.296 mol) 于 THF (1 L) 中的溶液持续 16 小时。减压浓缩所得混合物且用 EA (1.5 L) 稀释残余物。用盐水 (500 ml*2) 洗涤所形成的溶液且分离有机层, 经 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。通过硅胶色谱 (石油醚/EtOAc = 3/1) 纯化残余物, 得到呈白色固体状的 **4-3** (108 g, 73% 产率)。LC-MS $[M+1]^+ - 100 = 246.2$ 。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.19 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.52 (d,

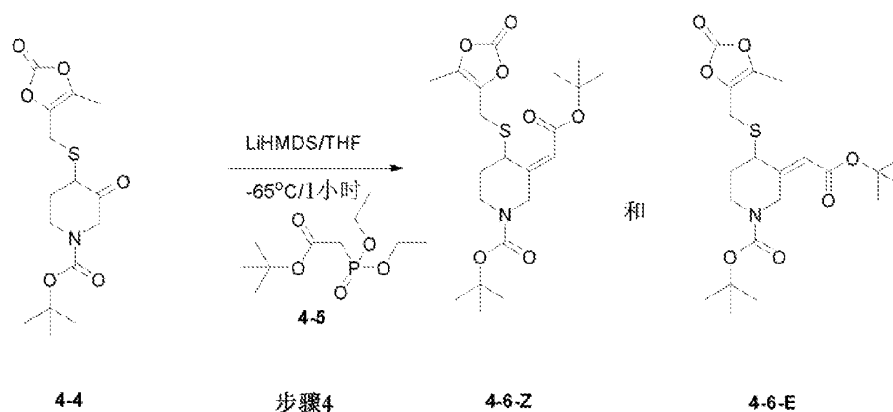
$J = 15.2$ Hz, 2H), 2.90 - 2.78 (m, 1H), 2.77 - 2.67 (m, 1H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.02 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.63 - 1.49 (m, 1H), 1.45 (s, 9H)。

步骤 3. 合成 4-4



- 5 在 20℃ 下向 **4-3** (108 g, 0.313 mol) 于 DCM (1 L) 中的溶液中添加戴斯-马丁 (159 g, 0.375 mol)。添加之后, 在 20℃ 下搅拌所得混合物 30 分钟。用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液 (1 L)、饱和 NaHCO_3 溶液 (1L*2)、盐水洗涤反应混合物, 经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。通过硅胶色谱 (石油/EtOAc = 3/1) 纯化残余物, 得到呈橙色油状的 **4-4** (80.0 g, 74.5% 产率)。LC-MS $[\text{M}+1]^+ + \text{Na} = 366.1$ 。
- 10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.29 (d, $J = 17.9$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.48 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.44 - 3.32 (m, 2H), 3.27 (s, 1H), 2.43 - 2.29 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.09 - 2.04 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

步骤 4. 合成 4-6-Z 和 4-6-E



- 15 在 -60℃ 下 N_2 环境中, 向 **4-5** (77 g, 0.302 mol) 于无水 THF (800 mL) 中的溶液中添加

加 LiHMDS (303 mL, 0.303 mol)。在 -60℃ 下搅拌反应混合物 30 分钟，之后在 -60℃ 下逐滴添加 **4-4** (80 g, 0.233 mol)。在 0~10℃ 下搅拌所得混合物 1 小时。随后将反应混合物添加到饱和 NH₄Cl 溶液 (800 mL) 中，并用 EtOAc (700 mL*2) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤，经 Na₂SO₄ 干燥并加以过滤。真空浓缩滤液并通过硅胶色谱 (石油醚/EtOAc = 20/1) 纯化残余物，得到呈淡橙色油状的 **4-6-Z** (12 g, 9% 产率) 和呈灰白色固体状的 **4-6-E** (15 g, 11% 产率)。LC-MS [M+1]⁺ +23= 464.2。

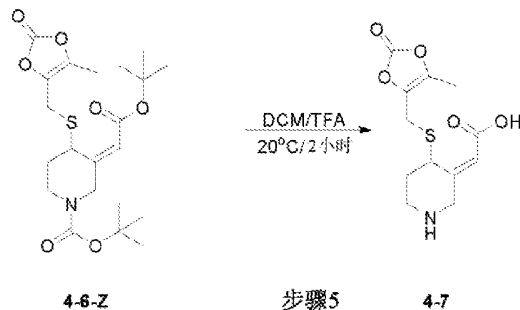
4-6-Z:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.74 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.07 - 3.83 (s, 2H), 3.68 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.25 - 3.10 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.02 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 1.85 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 1.54 - 1.32 (m, 18H)。

4-6-E:

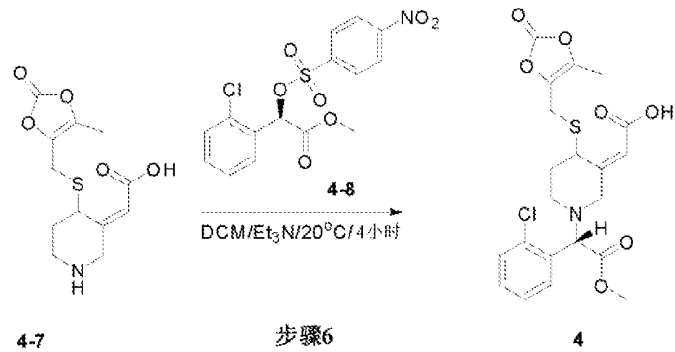
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.59 (s, 1H), 5.49 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 3.95- 3.80 (m, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.40 - 3.14 (m, 3H), 2.21- 2.11 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.89 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 1.52- 1.42 (m, 18H)。

15 步骤 5: CG-0246-07



在 20℃ 下搅拌 **4-6-Z** (10 g, 0.023 mol) 和 TFA (20 ml) 于 DCM (80 mL) 中的溶液持续 2 小时。真空浓缩所得混合物，得到呈深色油状的 **4-7** (15 g, 100% 产率)，其无需进一步纯化即用于下一步骤。LC-MS [M+1]⁺ = 286.2。

20 步骤 6. 合成 4



在 20℃ 下向 **4-7** (15 g, 粗物质, 0.023 mol) 和 **4-8** (5 mL) 于 DCM 中的溶液逐滴添加 Et₃N。在添加之后, 在 20℃ 下搅拌混合物 4 小时。减压浓缩所得混合物。用 EA (200 mL) 和水 (300 mL) 稀释残余物。用 HCl (1 M, 水溶液) 将 pH 值调整至 3。分离有机层, 用 5 盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥并减压浓缩。通过反相柱 (C18, ACN/H₂O = 70/30) 纯化残余物, 得到 **4** (1.8 g, 16.7% 产率)。LC-MS [M+1]⁺ = 468.1。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.32-7.23 (m, 2H), 5.79 (s, 0.5H), 5.67 (s, 0.5H), 5.23 (s, 1H), 4.77 - 4.67 (m, 1H), 3.71 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 3.60- 3.52 (m, 1.5H), 3.50 - 3.36 (m, 1.5H), 3.17 (d, *J* = 12.3 Hz, 0.5H), 2.97 (d, *J* = 12.4 10 Hz, 0.5H), 2.90- 2.82 (m, 0.5H), 2.80- 2.70 (m, 0.5H), 2.66 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.30- 2.13 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.93- 1.81 (m, 1H)。

II. 药物组合物

实施例 1

按照如下表 1 所示的组成制备药物组合物。向 36 mL 注射用水中加入 SBECD, 搅拌 15 至完全溶解, 之后加入一水枸橼酸, 搅拌至完全溶解后, 加入盐酸调节 pH 至 1.2。向溶液中加入化合物 1b-2, 搅拌至完全溶解后, 向溶液中加入氢氧化钠调节 pH 至 4, 加注射用水定容至 60 mL。

表 1

成分	作用	含量
化合物 1b-2	活性成分	0.048 g
SBECD	增溶剂	2.88 g
一水枸橼酸	缓冲剂	0.126 g
盐酸 (1N)	pH 调节剂	-

氢氧化钠	pH 调节剂	-
注射用水	溶剂	加至 60 mL

实施例 2

按照如下表 2 所示的组成制备药物组合物。向 36 mL 注射用水中加入 SBECD，搅拌至完全溶解，之后加入一水枸橼酸，搅拌至完全溶解后，加入盐酸调节 pH 至 1.2。向溶液中加入化合物 1b-2，搅拌至完全溶解后，向溶液中加入氢氧化钠调节 pH 至 4，加注射用水定容至 60 mL。

表 2

成分	作用	含量
化合物 1b-2	活性成分	0.048 g
SBECD	增溶剂	4.8 g
一水枸橼酸	缓冲剂	0.126 g
盐酸（1N）	pH 调节剂	-
氢氧化钠	pH 调节剂	-
注射用水	溶剂	加至 60 mL

实施例 3

按照如下表 3 所示的组成制备药物组合物。向 36 mL 注射用水中加入 SBECD，搅拌至完全溶解，之后加入一水枸橼酸，搅拌至完全溶解后，加入盐酸调节 pH 至 1.2。向溶液中加入化合物 1b-2，搅拌至完全溶解后，向溶液中加入氢氧化钠调节 pH 至 4，加注射用水定容至 60 mL。

表 3

成分	作用	含量
化合物 1b-2	活性成分	0.048 g
SBECD	增溶剂	9.6 g
一水枸橼酸	缓冲剂	0.126 g
盐酸（1N）	pH 调节剂	-
氢氧化钠	pH 调节剂	-
注射用水	溶剂	加至 60 mL

实施例 4

按照如下表 4 所示的组成制备药物组合物。向 30 mL 注射用水中加入 HPCD，搅拌至完全溶解，之后加入盐酸调节 pH 至 1.2。向溶液中加入化合物 1b-2，搅拌至完全溶解后，向溶液中加入氢氧化钠调节 pH 至 4，加注射用水定容至 50 mL。

5 表 4

成分	作用	含量
化合物 1b-2	活性成分	0.05 g
HPCD	增溶剂	10.6 g
盐酸（1N）	pH 调节剂	-
氢氧化钠	pH 调节剂	-
注射用水	溶剂	加至 50 mL

实施例 5

按照如下表 5 所示的组成制备药物组合物。向 36 mL 注射用水中加入 SBECD，搅拌至完全溶解，之后加入一水枸橼酸，搅拌至完全溶解后，加入盐酸调节 pH 至 1.2。向溶液
10 中加入化合物 1b-2，搅拌至完全溶解后，向溶液中加入氢氧化钠调节 pH 至 3.5，加注射用水定容至 60 mL。

表 5

成分	作用	含量
化合物 1b-2	活性成分	0.048 g
SBECD	增溶剂	4.8 g
一水枸橼酸	缓冲剂	0.126 g
盐酸（1N）	pH 调节剂	-
氢氧化钠	pH 调节剂	-
注射用水	溶剂	加至 60 mL

实施例 6

15 按照如下表 6 所示的组成制备药物组合物。向 20 mL 注射用水中加入 SBECD，搅拌至完全溶解，之后加入盐酸调节 pH 至 1.2。向溶液中加入化合物 1b-2，搅拌至完全溶解后，向溶液中加入氢氧化钠调节 pH 至 4，加注射用水定容至 28 mL。

表 6

成分	作用	含量
化合物 1b-2	活性成分	0.048 g
SBECD	增溶剂	5.6 g
盐酸（1N）	pH 调节剂	-
氢氧化钠	pH 调节剂	-
注射用水	溶剂	加至 28 mL

实施例 7

按照如下表 7 所示的组成制备药物组合物。向 36 mL 注射用水中加入 SBECD，搅拌至完全溶解，之后加入一水枸橼酸，搅拌至完全溶解后，加入盐酸调节 pH 至 1.2。向溶液中加入化合物 1b-2，搅拌至完全溶解后，向溶液中加入氢氧化钠调节 pH 至 4，加注射用水定容至 56 mL。

表 7

成分	作用	含量
化合物 1b-2	活性成分	0.048 g
SBECD	增溶剂	5.6 g
一水枸橼酸	缓冲剂	0.058 g
盐酸（1N）	pH 调节剂	-
氢氧化钠	pH 调节剂	-
注射用水	溶剂	加至 56 mL

10 实施例 8

按照如下表 8 所示的组成制备药物组合物。向 36 mL 注射用水中加入 SBECD，搅拌至完全溶解，之后加入一水枸橼酸，搅拌至完全溶解后，加入盐酸调节 pH 至 1.2。向溶液中加入化合物 1b-2，搅拌至完全溶解后，向溶液中加入氢氧化钠调节 pH 至 4，加注射用水定容至 112 mL。

15 表 8

成分	作用	含量
化合物 1b-2	活性成分	0.048 g

SBECD	增溶剂	5.6 g
一水枸橼酸	缓冲剂	0.176 g
盐酸（1N）	pH 调节剂	-
氢氧化钠	pH 调节剂	-
注射用水	溶剂	加至 112 mL

实施例 9-11

按照如下表 9 所示的组成，以与实施例 1 相同的方式制备药物组合物。

表 9

成分	作用	含量		
		实施例 9	实施例 10	实施例 11
化合物 1b-2	活性成分	0.048 g	0.048 g	0.048 g
SBECD	增溶剂	2.88 g	5.76 g	9.6 g
一水枸橼酸	缓冲剂	0.0756 g	0.0756 g	0.0756 g
盐酸（1N）	pH 调节剂	-	-	-
氢氧化钠	pH 调节剂	-	-	-
注射用水	溶剂	加至 60 mL	加至 60 mL	加至 60 mL

5

III. 生物化学分析

分析 1：大鼠中的药代动力学

使用雄性史泊格-多利大鼠（Sprague-Dawley rat）进行药代动力学实验。

向禁食状态下的大鼠口服施用测试化合物（氯吡格雷和本文所提供的示例性化合物）。

10 经由颈静脉在 5 分钟、15 分钟、30 分钟、60 分钟和 120 分钟时间点，使用 EDTA-K₂（抗凝剂）、3'-甲氧基苯甲酰甲基溴（MPBr，衍生化试剂）和苯基甲基磺酰氟（PMSF，稳定剂）收集血液样品。随后通过在 2~8°C 下以 1500 g 离心 10 分钟收集血浆样品，并在分离之后储存于 -80°C 下。在提取之后将血浆样品装载到 LC-MS/MS 仪器以测定硫醇活性代谢物的浓度。图 1 和 2 中展示大鼠血浆中的浓度结果。

15 如图 1 所示，在 10 mg/kg 的剂量水平下，与在施用之后约 30 分钟时达到硫醇活性代谢物峰值浓度的氯吡格雷相比，本文所提供的化合物 1a、1b 和 2a 在施用之后小于 20 分钟内达到峰值浓度。此外，化合物 1a、1b 和 2a 的硫醇活性代谢物的峰值浓度显著高于氯吡格雷。这些结果表明，相较于氯吡格雷，化合物 1a、1b 和 2a 提供更快并且更有效的活性

代谢物释放。

如图 2 所示，当口服施用，与在 10 mg/kg 的更高剂量水平下施用之后约 30 分钟时达到硫醇活性代谢物峰值浓度的氯吡格雷相比，本文所提供的化合物 3 在 2 mg/kg 的剂量水平下施用之后约 20 分钟时达到峰值浓度。当静脉注射施用，本文所提供的化合物 3 在仅 1 mg/kg 的剂量水平下施用之后约 6 分钟时达到硫醇活性代谢物峰值浓度。这些结果表明，相较于氯吡格雷，化合物 3 提供更快并且更有效地活性代谢物释放。

分析 2：大鼠中的抗凝集作用

将雄性史泊格-多利大鼠用于离体血小板凝集实验。在向大鼠口服施用（氯吡格雷、本文所提供的示例性化合物和媒剂（对照组））之后，经由颈静脉在 0.5 小时、1 小时和 2 小时时间点，使用 3.8%（w/v）柠檬酸钠溶液作为抗凝剂（全血的 1/9 体积）收集血液。将含柠檬酸盐的血液样品以 1000 rpm 的低速离心 5 分钟，获得富含血小板的血浆（PRP）。分离 PRP 之后，将剩余的血液以 3000 rpm 的高速进一步离心 10 分钟，获得去血小板血浆（PPP）。通过血液学分析仪（西门子（Siemens），ADVIA2120）测量 PRP 中的血小板数目，并被 PPP 调整到 $4 \times 10^8/\text{mL}$ 。

通过自动血小板凝集仪（PRECIL LBY-NJ4）使用比浊凝集法测定血小板凝集。将凝集仪首先升温到 37°C，并将 PRP（290 μL ）样品添加到比色皿中，并安置在自动血小板凝集仪中。在 5 分钟预培育之后，使用 PPP 表示 100%凝集度并使用 PRP 表示 0%凝集度来校准聚集仪。最后，将体积为 10 μL 的 ADP 溶液（最终浓度为 10 μM ）添加到 PRP 样品中以开始血小板凝集。监测血小板凝集 5 分钟并在持续时间内报告最大血小板凝集度（%）。测试化合物的抗凝集作用表示为通过以下关系式测定的抑制（%）：

$$\text{抑制}(\%) = \left(\frac{\text{对照组的最大血小板凝集度}(\%) - \text{测试化合物的最大血小板凝集度}(\%)}{\text{对照组的最大血小板凝集度}(\%)} \right) \times 100$$

测试化合物的抑制（%）结果展示于图 3 中。对于氯吡格雷、1a 和 1b，剂量水平分别为 10 mg/kg、0.5 mg/kg 和 2 mg/kg。如从图 3 可以看出，氯吡格雷在施用后约 120 分钟内达到呈约 45%的最大血小板凝集抑制，而化合物 1b 在施用后 60 分钟内以比氯吡格雷低得多的剂量水平即达到呈约 45%的最大抑制，表明其起效时间比氯吡格雷早得多并且效力比氯吡格雷强得多。

IV. 制剂稳定性

分别将实施例得到的制剂样品做如下处理：将样品通过 0.22 微米滤膜进行过滤，并置于透明玻璃小瓶中。将水浴调整至 25℃，将装有制剂的样品小瓶放入水浴中，分别于 0 小时，1 小时，2 小时，4 小时分别测定制剂样本的稳定性。

样品稳定性通过以下方法进行测定：使用超高效液相色谱/紫外检测器分析样本含量。

5 色谱条件如下：

色谱柱：ACQUITY UPLC BEH C18 1.7μm 2.1 x 100mm；

流动相 A：0.1 %甲酸水溶液；

流动相 B：0.1 %甲酸乙腈溶液。

相关结果如下表所示：

10 表 10 不同时间样品中化合物 1b-2 的含量

实施例	化合物 1b-2 含量（%）			
	0h	1h	2h	4h
6	100	99.5	99.1	97.9
7	100	99.5	99.6	99.0
8	100	99.8	98.2	99.5
9	100	101.2	101.2	101.1
10	100	100.3	100.4	100.1
11	100	100.1	99.1	99.6

由表 10 可以看出，在 4 小时内，不同实施例的样品中化合物 1b-2 的含量均为 97%以上，表明本公开的制剂在不同的配比和不同的配制浓度下均具有良好的稳定性。

V. 药效实验

15 将上述实施例 1-3 的制剂，分别使用 0.9%氯化钠注射液稀释至 0.12 mg/mL（以化合物 1b-2 计），得到配方 1-3。另外，将一水枸橼酸溶解于注射用水，用氢氧化钠调节 pH 至 4 后，用注射用水定容，得到枸橼酸含量为 2 mg/mL 的第一溶液，将所述第一溶液与 0.9% 的氯化钠注射液按照 3:17 的比例混合，得到第二溶液；将一水枸橼酸溶解于注射用水，用盐酸调节 pH 至 1 后，用注射用水定容，得到枸橼酸含量为 2 mg/mL 的第三溶液。将化合物 1b 加入适量的第三溶液中完全溶解，之后加入适量第二溶液，用氢氧化钠溶液调节 pH 至 4.0±0.04，用第二溶液定容至化合物 1b-2 含量为 0.12 mg/mL（以化合物 1b-2 计），得

20

到配方 4。

将受试动物雄性比格犬分为 4 组，每组分别将上述配方 1-4 按照 5 mL/Kg/h 的剂量静脉输注给药 0.5 h，并进行如下实验。

PK 实验：每组动物在给药前、给药后 0.17，0.33，0.5，1，2，4，8，24 小时分别通
5 过颈部静脉采集 0.5 mL 全血。取出的全血立即转移至已加入 3'-甲氧基苯甲酰溴（MPBr，衍生化试剂）及苯甲基磺酰氟溶液（PMSF，稳定剂）和 EDTA-K2 的采血管中混匀，经离心后，采集血浆，于-70℃ 以下保存。将血浆样品处理后采用 LC-MS/MS 仪器（岛津 20A/API4000 Qtrap 液质联用仪）进行测定，以确定硫醇活性代谢物的峰浓度(C_{max})以及曲线下面积（AUC_{0-t}）。结果如下表 11 所示：

10 表 11：不同配方的 PK 实验结果

配方	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng/mL*h)
配方 1	536.33	328.42
配方 2	514.67	297.48
配方 3	512.67	304.90
配方 4	390.67	247.25

由表 11 可以看出，与不添加环糊精的配方 4 相比，本公开制剂所对应的配方在实验动物体内的暴露量有了显著提升。

PD 实验：每组动物分别在给药前、给药后的 0.17，0.5，2，4，8，24，48，72，96
15 小时通过颈部静脉采集 1.8 mL 全血，3.2%枸橼酸钠抗凝，抗凝剂与全血按体积比 1:9 混合抗凝，得到枸橼酸钠抗凝血样。

将上述枸橼酸钠抗凝血样中，取一部分通过迈瑞全自动血液细胞分析仪进行血小板计数；剩余的枸橼酸钠抗凝血样通过 RT 100g 10min 非制动离心制备 PRP，并测定 PLT 浓度。之后通过 RT 2000g，10min 制动离心分离 PPP，并测定 PLT 浓度。同时准备聚集诱导剂
20 （ADP，150 μM）。

测定血小板聚集率的反应体系为：145 μl PRP + 5μl 诱导剂。测定时，首先使用 PPP 血浆进行 100%标定，PRP 标定为 0%；PRP 测定时，反应杯底加入 145 μl PRP，并混匀，37 度预温 1 min 后，加入 5 μl 聚集诱导物，测定在 ADP 刺激 10 min 下的最大聚集率，用于评价抗血小板聚集能力。

同时计算抑制率，计算公式为：

抑制率=（给药时间点最大聚集率-给药前最大聚集率）/给药前最大聚集率*100%。

结果如下表 12 所示：

表 12：各配方不同给药时间点的抑制率

配方	给药时间		
	0 min	10 min	30 min
配方 1	0.00%	43.48%	69.85%
配方 3	0.00%	61.27%	78.47%
配方 4	0.00%	19.72%	74.59%

5

由表 12 中可以看出，与不添加环糊精的配方 4 相比，本公开制剂所对应的配方在实验动物上 10 min 的抑制率有了显著提升，表现出更快的起效速度和更好的药效。

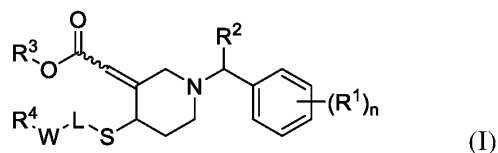
上述描述仅被视为本公开的原理的说明。此外，由于许多修改和变化对于本领域的技术人员来说将显而易见，所以并不期望将本发明限于如上文所示的确切构造和过程。因此，

10 所有适合的修改和等效方案可以被视为属于由所附权利要求书界定的本发明的范围内。

权 利 要 求 书

1. 一种药物组合物，其包含：

式(I)所示的化合物：



或其药学上可接受的盐，和

环糊精，

其中

表示具有 Z 或 E 构型的双键；

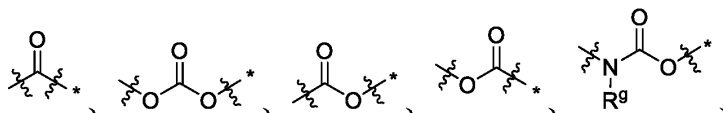
R¹ 选自下组：氢、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基和杂炔基，其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基和杂炔基各自任选地被一个或多个 R^a 取代；

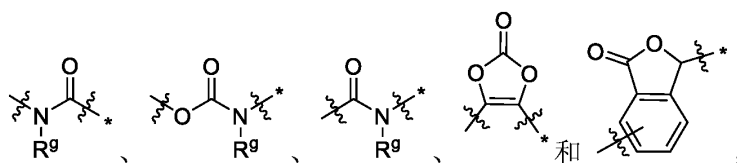
R² 为 -C(O)R^b；

R³ 选自下组：氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基，其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被氰基、卤素、羟基、氨基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基或杂炔基取代；

L 选自下组：直键、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基，其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个 R^f 取代；

W 选自下组：





其中 W 的*末端连接至 L;

R^4 选自下组: 氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基, 其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被氰基、卤素、羟基、氨基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基或杂炔基取代;

各个 R^a 独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基或 $-\text{NR}^c\text{R}^d$;

R^b 选自下组: 氢、羟基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 和 $-\text{OR}^e$;

R^c 和 R^d 各自独立地选自下组: 氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、芳基和杂芳基, 其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、芳基和杂芳基任选地被氰基、卤素、羟基或氨基取代;

R^e 选自下组: 氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基, 其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被氰基、卤素、羟基、氨基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基或杂炔基取代;

各个 R^f 独立地选自下组: 氢、氰基、卤素、羟基、氨基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基; 或者

两个 R^f 与它们所连接的原子一起形成饱和或部分不饱和的环烷基或者饱和或部分不饱和的杂环基, 其中环烷基和杂环基各自任选地被氰基、卤素、羟基、氨基或烷基取代;

R^g 选自下组: 氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基, 其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被氰基、卤素、羟基或氨基取代;

n 为 0、1、2、3、4 或 5。

2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中所述环糊精为 β -环糊精。
3. 根据权利要求 2 所述的药物组合物，其中所述 β -环糊精为碘丁基醚- β -环糊精、环丁基烷基醚- β -环糊精或羟丙基- β -环糊精。
4. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物为溶液。
5. 根据权利要求 4 所述的药物组合物，其中所述溶液包含 0.1-10 mg/mL, 0.2-10 mg/mL, 0.3-5 mg/mL, 0.4-2 mg/mL, 0.5-1 mg/mL 或 0.6-0.9 mg/mL 的所述化合物或其药学上可接受的盐。
6. 根据权利要求 4 或 5 所述的药物组合物，其中所述溶液包含 20-400 mg/mL, 30-300 mg/mL, 40-300 mg/mL, 50-250 mg/mL, 60-200 mg/mL, 70-150 mg/mL 或 80-100 mg/mL 的所述环糊精。
7. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的药物组合物，其中所述环糊精与所述化合物或其药学上可接受的盐的重量比为 50:1 至 400:1, 50:1 至 300:1, 50:1 至 250:1, 60:1 至 250:1, 70:1 至 200:1, 80:1 至 150:1 或 90:1 至 120:1, 其中所述化合物的药学上可接受的盐的重量以其中包含的所述化合物的重量计。
8. 根据权利要求 1-7 中任一项所述的药物组合物，其还包含缓冲剂。
9. 根据权利要求 8 所述的药物组合物，其中所述缓冲剂为酸性缓冲剂。
10. 根据权利要求 9 所述的药物组合物，其中所述酸性缓冲剂选自磷酸、盐酸、琥珀酸、乙酸、酒石酸、乳酸、枸橼酸、苹果酸、羟基乙酸或其水合物。
11. 根据权利要求 10 所述的药物组合物，其中所述酸性缓冲剂为一水枸橼酸。
12. 根据权利要求 11 所述的药物组合物，其中所述溶液包含 1-3 mg/mL, 1-2.5 mg/mL 或 1-2 mg/mL 的一水枸橼酸。
13. 根据权利要求 4-11 中任一项所述的药物组合物，其具有 3 至 4 的 pH 值。
14. 根据权利要求 4-11 中任一项所述的药物组合物，其为将所述溶液冻干后形成的冻干组合物。
15. 根据权利要求 1-14 中任一项所述的药物组合物，其中 R^1 选自下组：氢、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、烷基和杂烷基，其中烷基和杂烷基各自任选地被一个或多个 R^a 取代。

16. 根据权利要求 15 所述的药物组合物，其中 R^a 各自独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基或硝基。
17. 根据权利要求 15 所述的药物组合物，其中 R^1 为卤素、氰基、甲基或三氟甲基。
18. 根据权利要求 17 所述的药物组合物，其中 R^1 为氟或氯。
19. 根据权利要求 1-14 中任一项所述的药物组合物，其中 R^2 为 $-C(O)R^b$ ， R^b 选自下组：氢、羟基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、 $-NR^cR^d$ 和 $-OR^e$ 。
20. 根据权利要求 19 所述的药物组合物，其中 R^c 和 R^d 各自独立地选自氢、烷基或烯基，其中烷基和烯基各自任选地被卤素或羟基取代。
21. 根据权利要求 19 所述的药物组合物，其中 R^e 选自下组：烷基、烯基、杂烷基、杂烯基、芳基和杂芳基，其中烷基、烯基、杂烷基、杂烯基、芳基和杂芳基各自任选地被氰基、卤素、羟基、氨基或烷基取代。
22. 根据权利要求 19 所述的药物组合物，其中 R^2 为 $-C(O)R^b$ ， R^b 为氢、羟基、烷基、饱和的环烷基或 $-OR^e$ 。
23. 根据权利要求 22 所述的药物组合物，其中 R^e 为烷基，例如甲基、乙基、正丙基或异丙基。
24. 根据权利要求 19 所述的药物组合物，其中 R^2 为 $-C(O)$ -环丙基或 $-C(O)OCH_3$ 。
25. 根据权利要求 1-14 中任一项所述的药物组合物，其中 R^3 选自氢、烷基、烯基、杂烷基或杂烯基，其中烷基、烯基、杂烷基和杂烯基各自任选地被氰基、卤素、羟基、氨基或烷基取代。
26. 根据权利要求 25 所述的药物组合物，其中 R^3 为氢或任选地被卤素、羟基、氰基或氨基取代的烷基。
27. 根据权利要求 25 所述的药物组合物，其中 R^3 为氢、甲基、乙基或丙基。
28. 根据权利要求 1-14 中任一项所述的药物组合物，其中 L 选自下组：直键、烷基、杂烷基、饱和或部分不饱和的环烷基和饱和或部分不饱和的杂环基，其中烷基、杂烷基、环烷基和杂环基各自任选地被一个或多个 R^f 取代。

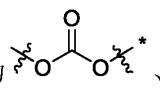
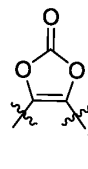
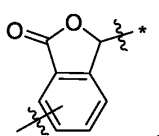
29. 根据权利要求 28 所述的药物组合物, 其中 R^f 各自独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、烷基和杂烷基。

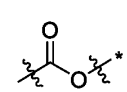
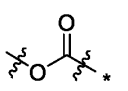
30. 根据权利要求 28 所述的药物组合物, 其中两个 R^f 与它们所连接的原子一起形成任选地被氰基、卤素、羟基、氨基或烷基取代的饱和或部分不饱和的环烷基。

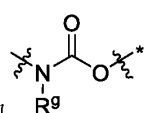
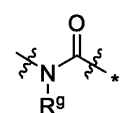
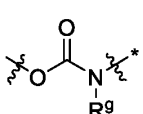
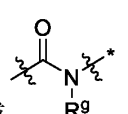
31. 根据权利要求 28 所述的药物组合物, 其中 L 为任选地被一个或多个 R^f 取代的烷基。

32. 根据权利要求 31 所述的药物组合物, 其中各个 R^f 独立地选自氢、卤素、羟基、甲基和乙基。

33. 根据权利要求 28 所述的药物组合物, 其中 L 为直键、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 或 $-C(CH_3)_2-$ 。

34. 根据权利要求 1-14 中任一项所述的药物组合物, 其中 W 为 、 或 。

35. 根据权利要求 1-14 中任一项所述的药物组合物, 其中 W 为 、 或 。

36. 根据权利要求 1-14 中任一项所述的药物组合物, 其中 W 为 、、 或 。

37. 根据权利要求 36 所述的药物组合物, 其中 R^g 选自氢、烷基或杂烷基, 其中烷基和杂烷基各自任选地被卤素、羟基、氰基或氨基取代。

38. 根据权利要求 37 所述的药物组合物, 其中 R^g 为氢、甲基或乙基。

39. 根据权利要求 1-14 中任一项所述的药物组合物, 其中 R^4 为氢、烷基、烯基、杂烷基、

杂烯基或芳基，其中烷基、烯基、杂烷基、杂烯基和芳基各自任选地被氰基、卤素、羟基、氨基或烷基取代。

40. 根据权利要求 39 所述的药物组合物，其中 R^4 为氢或任选地被卤素、羟基、氰基或氨基取代的烷基或芳基。

41. 根据权利要求 40 所述的药物组合物，其中 R^4 为氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，上述各自任选地被卤素、羟基、氰基或氨基取代。

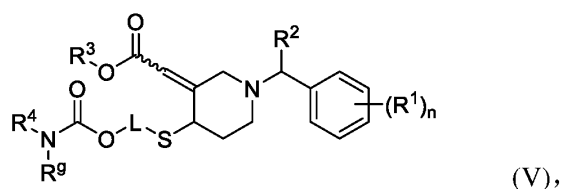
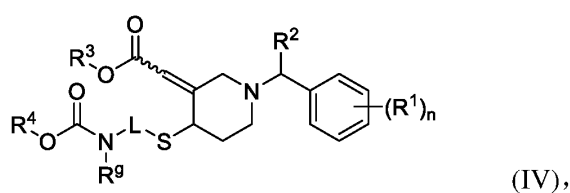
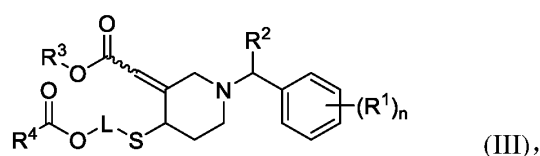
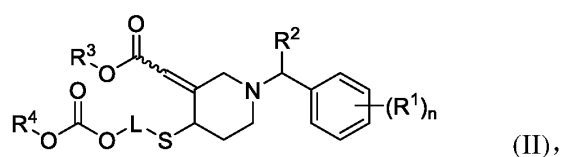
42. 根据权利要求 40 所述的药物组合物，其中 R^4 为氢、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH(CH_3)(NH_2)$ 或苯基。

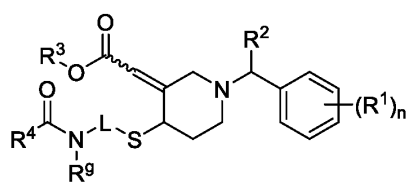
43. 根据权利要求 1-14 中任一项所述的药物组合物，其中 $\sim$ 为具有 Z 构型的双键。

44. 根据权利要求 1-14 中任一项所述的药物组合物，其中 $\sim$ 为具有 E 构型的双键。

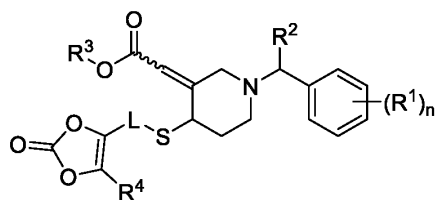
45. 根据权利要求 1-14 中任一项所述的药物组合物，其中 n 为 1。

46. 根据权利要求 1-14 中任一项所述的药物组合物，其具有选自下组的式：

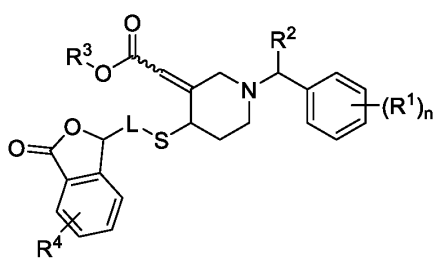




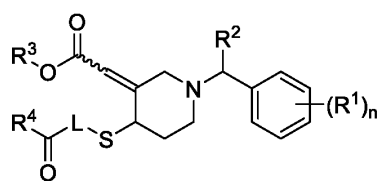
(VI),



(VII),

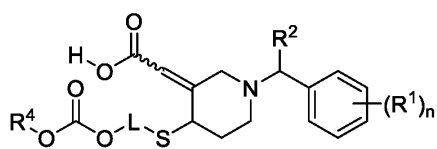


(VIII), 和

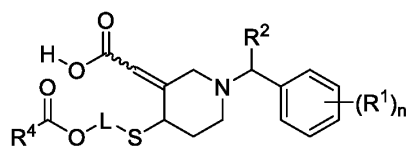


(IX)。

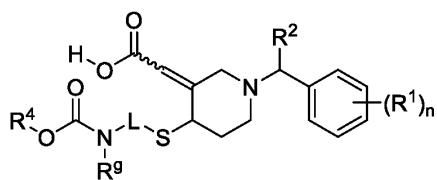
47. 根据权利要求 1-14 中任一项所述的药物组合物, 其具有选自下组的式:



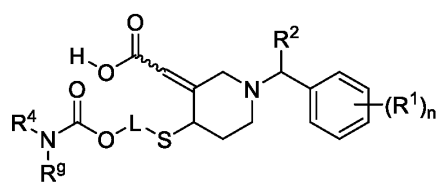
(IIa),



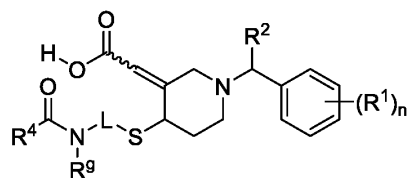
(IIIa),



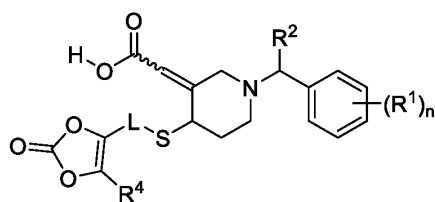
(IVa),



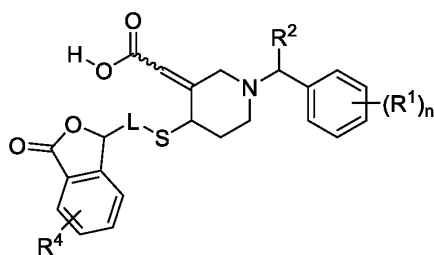
(Va),



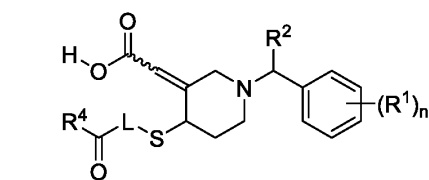
(VIa),



(VIIa),

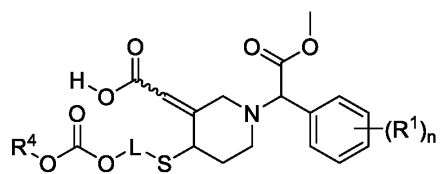


(VIIIa), 和

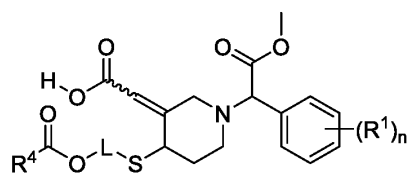


(IXa)。

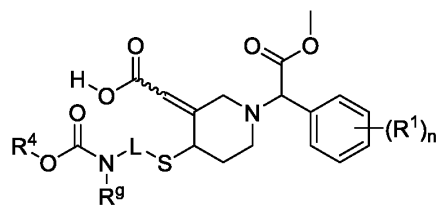
48. 根据权利要求 1-14 中任一项所述的药物组合物, 其具有选自下组的式:



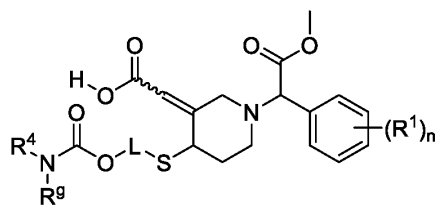
(IIb),



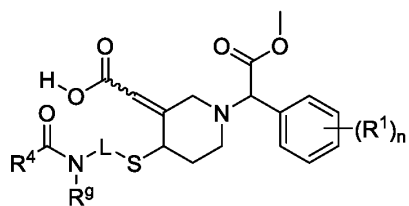
(IIIb),



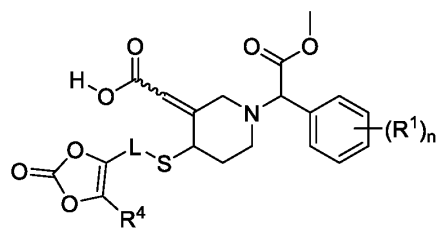
(IVb),



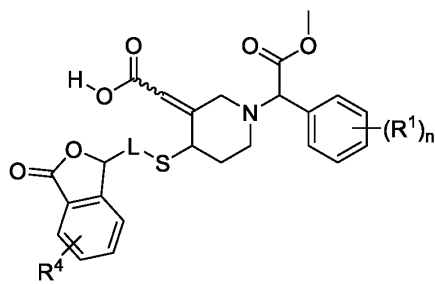
(Vb),



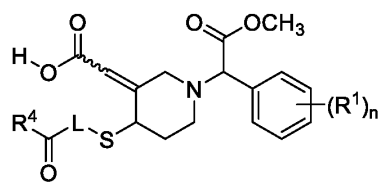
(VIb),



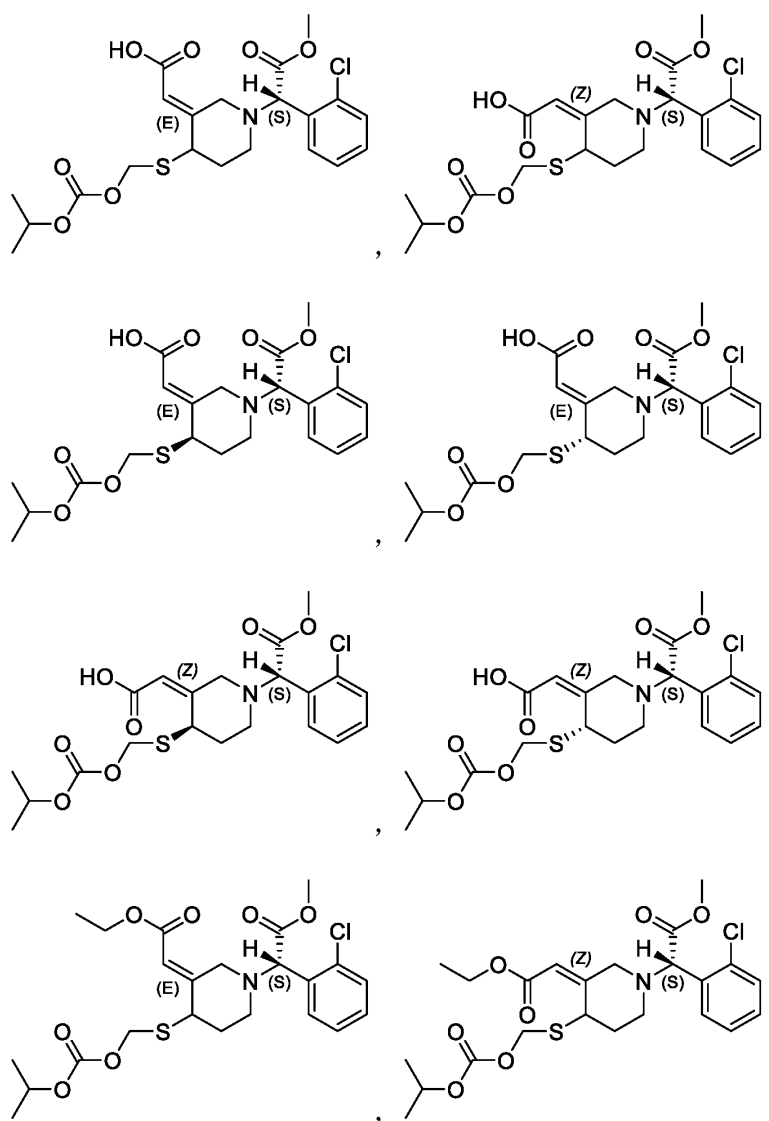
(VIIb),

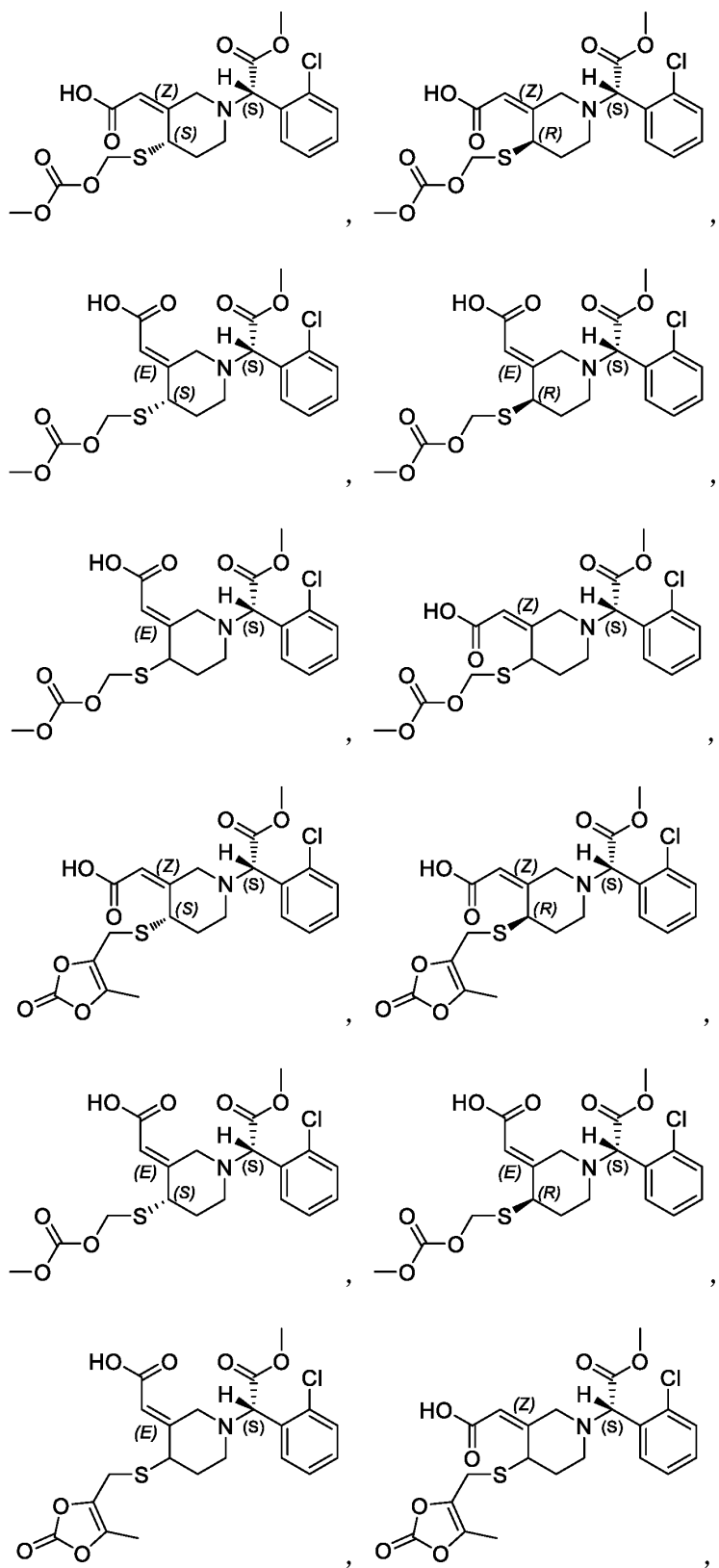


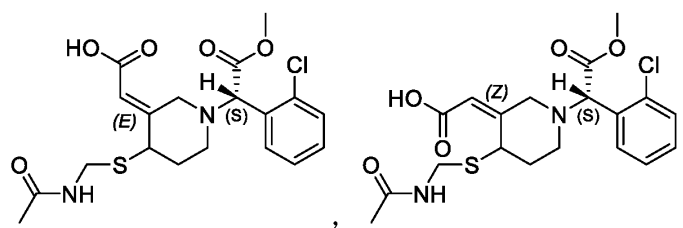
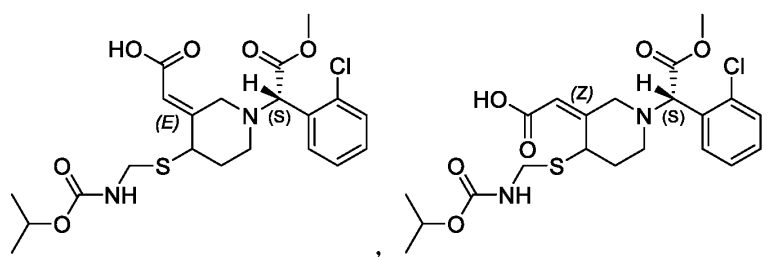
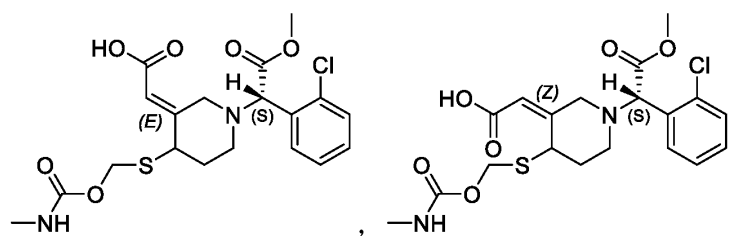
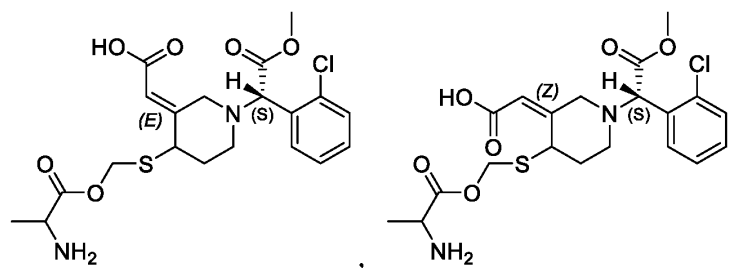
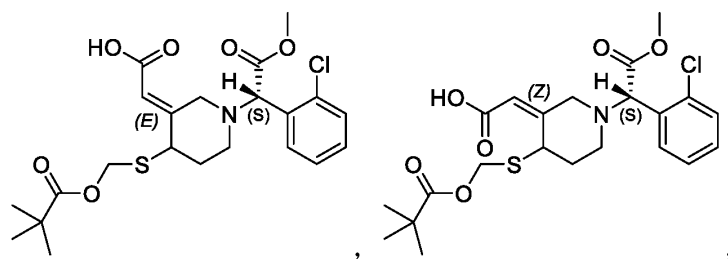
(VIIIb), 和

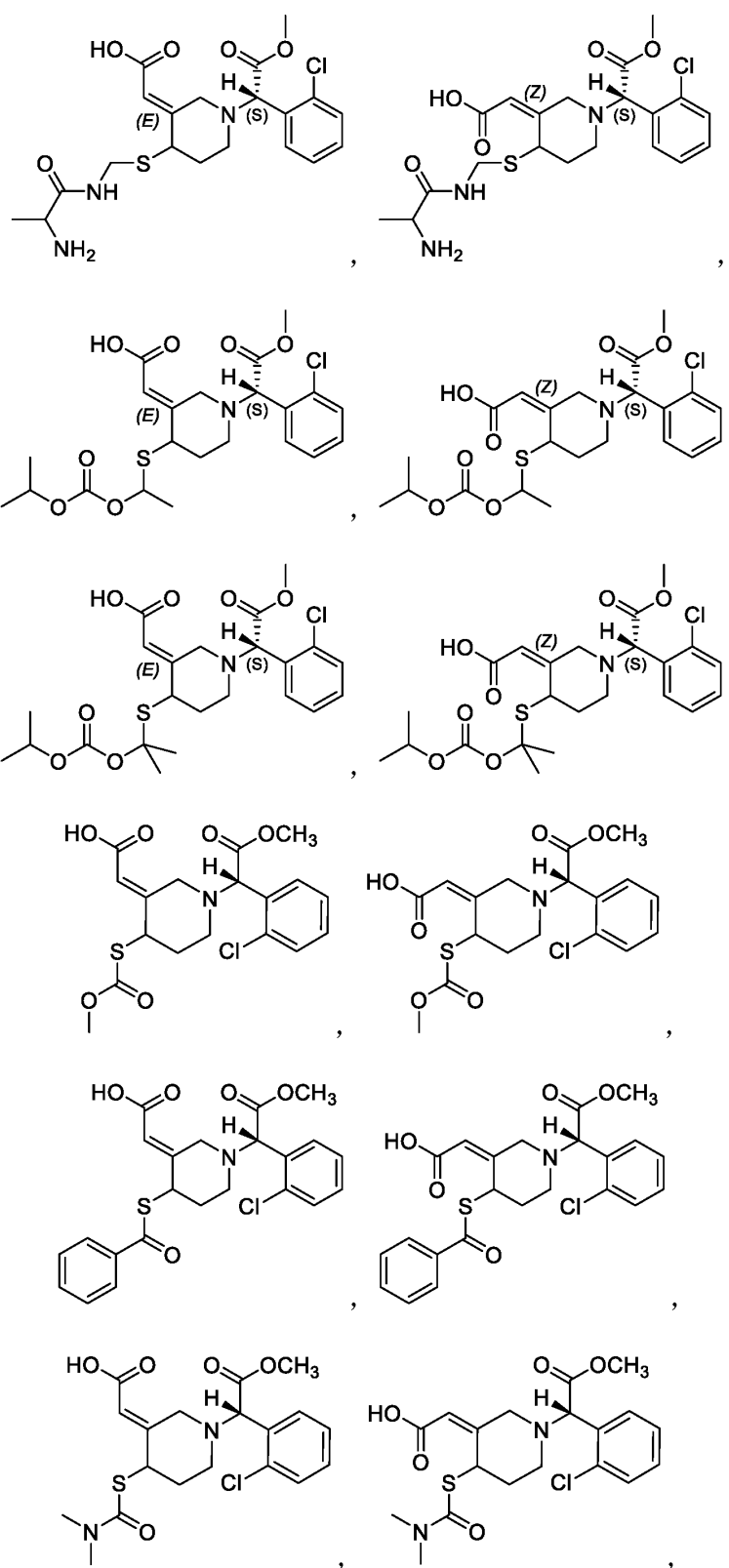


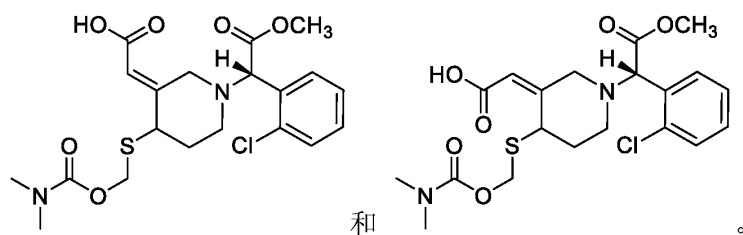
49. 根据权利要求 46-48 中任一项所述的药物组合物，其中 $\sim$ 为具有 Z 构型的双键。
50. 根据权利要求 46-48 中任一项所述的药物组合物，其中 $\sim$ 为具有 E 构型的双键。
51. 根据权利要求 46-48 中任一项所述的药物组合物，其中 R^1 为卤素， n 为 1。
52. 根据权利要求 1-51 中任一项所述的药物组合物，其中所述化合物选自下组：



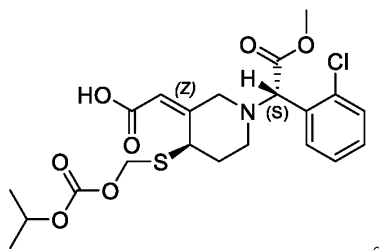








53. 根据权利要求 1-52 中任一项所述的药物组合物，其中所述化合物为：



54. 一种制备如权利要求 1-53 中任一项所述的药物组合物的方法，其包括：

将所述环糊精与水混合，以形成第一混合物；

任选地向所述第一混合物中加入缓冲剂，以形成第二混合物；

向所述第二混合物中加入酸性 pH 调节剂，调节 pH 至 1-1.5，以形成第三混合物；

向所述第三混合物中加入所述化合物或其药学上可接受的盐，以形成第四混合物；

向所述第四混合物中加入碱性 pH 调节剂，调节 pH 至 3-4，以形成第五混合物；以及

任选地向所述第五混合物中加入注射用水，以形成所述药物组合物。

55. 根据权利要求 54 所述的方法，其还包括冻干所述药物组合物以形成冻干组合物。

56. 一种治疗有需要的受试者的血管疾病的方法，其包括向所述受试者施用治疗有效量的如权利要求 1-53 中任一项所述的药物组合物。

57. 根据权利要求 56 所述的方法，其中所述血管疾病选自动脉粥样硬化血栓形成、局部缺血、中风、脑血栓、动脉血栓、血栓性脑血管病、心血管病和血凝块。

58. 一种在有需要的受试者中抑制血小板聚集的方法，其包括向所述受试者施用治疗有效量的如权利要求 1-53 中任一项所述的药物组合物。