

说明书

发明名称: 一种P2X3受体拮抗剂的固体分散体及其制备工艺

[0001] 本申请要求享有申请人:

[0002] 于2023年12月29日向中国国家知识产权局提交的, 专利申请号为202311872796.5, 名称为“一种P2X3受体拮抗剂的固体分散体及其制备工艺”的在先申请的优先权权益;

[0003] 于2024年12月23日向中国国家知识产权局提交的, 专利申请号为202411907674.X, 名称为“一种P2X3受体拮抗剂的固体分散体及其制备工艺”的在先申请的优先权权益;

[0004] 该在先申请的全文通过引用的方式结合于本发明中。

技术领域

[0005] 本发明属于药物制剂领域, 具体涉及一种P2X3受体拮抗剂的固体分散体及其制备工艺。

背景技术

[0006] P2X3为ATP门控离子通道的亚基, 属于嘌呤能P2X家族, 其在气道、中枢神经末梢均表达。多项临床研究均证实P2X3受体拮抗剂可以显著改善难治性慢性咳嗽患者的咳嗽频率、咳嗽冲动、咳嗽严重程度。最常见的不良反应为味觉减退, 通过降低药物剂量及选用选择性更高的P2X3受体拮抗剂可以降低味觉障碍的发生率。目前有多项P2X3的临床试验正在进一步开展中, P2X3受体拮抗剂有望成为未来最具有前景的难治性慢性咳嗽治疗药物。

[0007] 同靶点首个选择性P2X3受体拮抗剂Gefapixant于2022年1月在日本获批上市, 计划2023年向FDA和EMA提交NDA; 其临床不良反应有味觉丧失或减退、口干和恶心等, 味觉障碍可能与Gefapixant对P2X2/3受体的影响有关; 需要开发出高选择性的P2X3受体拮抗剂以降低味觉丧失或障碍不良反应。另外, 有多个临床在研P2X3选择性拮抗剂: Bellus的Camliapixant(III期)、Bayer的Eliapixant(IIb期)、盐野义的Sivopixant(计划开展III期)、国内处于I-II期阶段有四家, 靶点安全性良

好。与已上市的Gefapixant相比，本申请涉及的P2X3特异性拮抗剂式I所示化合物可以显著性降低味觉丧失发生，拟用于难治性慢性咳嗽的治疗。

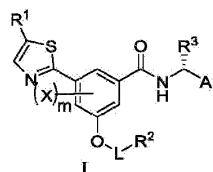
[0008] 但是，在研究过程中，本申请的发明人发现，式I所示化合物的溶解性很差，在pH1.0～pH6.8介质中，式I所示化合物的饱和溶解度均小于0.02mg/ml，在pH1.2、pH4.5、pH6.8和水介质中的溶出度不到10%。而且该原料药热动力学稳定性差，储存过程中容易析出结晶，稳定性差。因此，需要提供一种新的制剂来解决式I所示化合物溶解性差、稳定性差的问题。

发明内容

[0009] 为了改善上述技术问题，本发明提供一种P2X3受体拮抗剂(式I所示的化合物)的固体分散体，所述固体分散体能够提高式I所示化合物的溶解性，大大提高药物的溶出度和生物利用度；并且所述固体分散体稳定性好，储存过程中未发生晶型转化。

[0010] 本发明提供一种P2X3受体拮抗剂的固体分散体(SD)，所述固体分散体包括：P2X3受体拮抗剂和药学上可接受的载体；

[0011] 其中，所述P2X3受体拮抗剂选自如下式I所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药：



[0012] 其中，

[0013] R¹独立地选自卤素、C₃-C₆环烷基、或、未取代或被1-5个相同或不同卤素取代的C₁-C₄烷基；

[0014] X为卤素；

[0015] m选自整数1、2或3；

[0016] L为-(CH₂)_n，所述n选自整数0、1或者2；

[0017] R²独立地选自氢、未取代或被R³取代的C₁-C₆烷基、未取代或被R³取代的C₃-C₇环烷基、未取代或被R³取代的5-8元芳基、未取代或被R³取代的5-10元杂芳

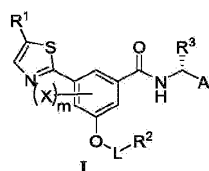
基、未取代或被 R^a 取代的4-7元杂环烷基、未取代或被 R^a 取代的6-12元杂二环烷基；所述的被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、所述的被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、所述的被 R^a 取代的5-8元芳基、所述的被 R^a 取代的5-10元杂芳基、所述的被 R^a 取代的4-7元杂环烷基、或所述的被 R^a 取代的6-12元杂二环烷基中，所述的 R^a 取代为一个或多个取代，所述的 R^a 各自独立地选自下列取代基：未取代或者被1-5个相同或不同的卤素取代的 C_1-C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-COOR^d$ 、氧代($=O$)、 $-C(O)O-(C_1-C_4$ 烷基)、 $-C(O)-(C_1-C_4$ 烷基)、 $-(C_1-C_6$ 亚烷基)- OH 或氘代 C_1-C_6 烷基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

- [0018] 其中未取代或被 R^a 取代的5-10元杂芳基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；未取代或被 R^a 取代的4-7元杂环烷基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；未取代或被 R^a 取代的6-12元杂二环烷基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；
- [0019] R^3 独立地选自氢、或、未取代或被1-5个相同或不同的卤素原子取代的 C_1-C_4 烷基；
- [0020] R^4 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基；
- [0021] R^b 和 R^c 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基；
- [0022] A独立地为未取代或者被 R^e 取代的5至10元杂芳基，所述的被 R^e 取代的5至10元杂芳基中，所述的 R^e 取代为一个或多个取代，所述的 R^e 各自独立地选自下列取代基：卤素、未取代或被1-5个相同或不同的卤素取代的 C_1-C_3 烷基、或、未取代或被1-5个相同或不同的卤素取代的 $-O-(C_1-C_3$ 烷基)；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同。
- [0023] 在本发明的实施方案中，所述固体分散体为无定形固体分散体。
- [0024] 在本发明的实施方案中，所述P2X3受体拮抗剂以无定形的形式存在。
- [0025] 在本发明的实施方案中，所述药学上可接受的载体为药学上可接受的聚合物载体。
- [0026] 在本发明的实施方案中，所述药学上可接受的载体选自以下的任一种或多种：

- [0027] 1)纤维素衍生物类载体；例如羟丙甲基纤维素E5(HPMC-E5)、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯LF(HPMC-AS-LF)、羟丙基纤维素(HPC)、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)等；
- [0028] 2)聚丙烯酸树脂类载体；例如尤特奇L100-55(Eudragit-L100-55)、尤特奇S100、尤特奇L100；
- [0029] 3)乙烯基聚合物类载体，例如聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物(Soluplus)、共聚维酮VA64、共聚维酮S630等。
- [0030] 在本发明的实施方案中，所述药学上可接受的载体选自以下的任一种或多种：
- [0031] 羟丙基甲基纤维素HPMC、共聚维酮PVP、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯HPMC-AS、聚甲基丙烯酸酯(尤特奇，Eudragit)、聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物(Soluplus)；优选地，选自以下的任一种或多种：羟丙基甲基纤维素HPMC、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯HPMC-AS、聚甲基丙烯酸酯(尤特奇，Eudragit)。
- [0032] 在本发明的实施方案中，所述药学上可接受的载体选自以下的任一种或多种：羟丙基甲基纤维素E5(HPMC-E5)、共聚维酮VA64(PVP VA64)、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯LF(HPMC-AS-LF)、尤特奇L100-55(Eudragit-L100-55)、聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物(Soluplus)；优选地，选自以下的任一种或多种：羟丙基甲基纤维素E5(HPMC-E5)、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯LF(HPMC-AS-LF)、尤特奇L100-55(Eudragit-L100-55)。
- [0033] 在本发明的实施方案中，P2X3受体拮抗剂与药学上可接受的载体的质量比为1：0.1-10，优选为1：0.5-5，例如1：0.5、1：1、1：2、1：3、1：4、1：5。
- [0034] 在本发明的实施方案中，所述固体分散体包括以下组分：
- [0035] P2X3受体拮抗剂 10wt%-60wt%
- [0036] 药学上可接受的载体 40wt%-90wt%。
- [0037] 在本发明的实施方案中，所述固体分散体包括以下组分：
- [0038] P2X3受体拮抗剂 20wt%-55wt%
- [0039] 药学上可接受的载体 45wt%-80wt%。
- [0040] 在本发明的实施方案中，所述固体分散体包括以下组分：

- [0041] P2X3受体拮抗剂 25wt%–50wt%(例如25wt%、33wt%、33.3wt%、50wt%)
- [0042] 药学上可接受的载体 50wt%–75wt%(例如50wt%、67wt%、66.7wt%、75wt%)。
- [0043] 在本发明的实施方案中,所述固体分散体包括以下组分:
- [0044] P2X3受体拮抗剂和药学上可接受的载体,其中药学上可接受的载体不低于66.7wt%;
- [0045] 在本发明的实施方案中,所述固体分散体包括以下组分:
- [0046] P2X3受体拮抗剂和药学上可接受的载体,其中药学上可接受的载体不低于75wt%;
- [0047] 在本发明的实施方案中,所述固体分散体包括以下组分:
- [0048] P2X3受体拮抗剂 25wt%、33.3wt%、50wt%
- [0049] 药学上可接受的载体 50wt%、66.7wt%、75wt%。
- [0050] 所述药学上可接受的载体选自羟丙甲基纤维素E5(HPMC-E5)、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯LF(HPMC-AS-LF)、尤特奇L100-55(Eudragit-L100-55)。
- [0051] 在本发明的实施方案中,所述固体分散体包括以下组分:
- [0052] P2X3受体拮抗剂 25wt%
- [0053] 药学上可接受的载体 75wt%。
- [0054] 所述药学上可接受的载体选自羟丙甲基纤维素E5(HPMC-E5)、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯LF(HPMC-AS-LF)、尤特奇L100-55(Eudragit-L100-55)。
- [0055] 在本发明的实施方案中,所述固体分散体包括以下组分:
- [0056] P2X3受体拮抗剂 33.3wt%
- [0057] 药学上可接受的载体 66.7wt%。
- [0058] 所述药学上可接受的载体选自羟丙甲基纤维素E5(HPMC-E5)、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯LF(HPMC-AS-LF)、尤特奇L100-55(Eudragit-L100-55)。
- [0059] 在本发明的实施方案中,所述固体分散体包括以下组分:
- [0060] P2X3受体拮抗剂和醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯LF,其中醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯LF比例不低于75%。
- [0061] 在本发明的实施方案中,所述固体分散体包括以下组分:

- [0062] P2X3受体拮抗剂 25wt%
- [0063] 醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯LF 75wt%。
- [0064] 在本发明的实施方案中，所述固体分散体包括以下组分：
- [0065] P2X3受体拮抗剂和醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯LF，其中醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯LF比例不低于66.7wt%。
- [0066] 在本发明的实施方案中，所述固体分散体包括以下组分：
- [0067] P2X3受体拮抗剂 33.3wt%
- [0068] 醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯LF 66.7wt%。
- [0069] 在本发明的实施方案中，所述固体分散体任选的进一步包括溶剂。
- [0070] 在本发明的实施方案中，所述溶剂为挥发性溶剂。所述溶剂在制备固体分散体的过程中溶剂挥发。
- [0071] 在本发明的实施方案中，所述溶剂选自以下的任一种或多种：二氯甲烷、乙醇、丙酮、甲醇；优选丙酮、二氯甲烷-甲醇混合溶剂。
- [0072] 在本发明的实施方案中，所述固体分散体任选的进一步包括以下任一种或几种：甜味剂、调味剂、着色剂、表面活性剂、填充剂、润滑剂、崩解剂、崩解促进剂、再结晶抑制剂、消泡剂、抗氧化剂和pH调节剂。
- [0073] 在本发明一优选实施方案中，式I所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药为：



- [0074] 其中，
- [0075] R¹独立地选自卤素、C₃-C₆环烷基、或、未取代或被1-5个相同或不同卤素取代的C₁-C₄烷基；
- [0076] X为卤素；
- [0077] m选自整数1、2或3；
- [0078] L为-(CH₂)_n，所述n选自整数0、1或者2；

- [0079] R^2 独立地选自氢、未取代或被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、未取代或被 R^a 取代的5-8元芳基、未取代或被 R^a 取代的5-10元杂芳基、未取代或被 R^a 取代的4-7元杂环烷基、未取代或被 R^a 取代的6-12元杂二环烷基；所述的被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、所述的被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、所述的被 R^a 取代的5-8元芳基、所述的被 R^a 取代的5-10元杂芳基、所述的被 R^a 取代的4-7元杂环烷基、或所述的被 R^a 取代的6-12元杂二环烷基中，所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：未取代或者被1-5个相同或不同的卤素取代的 C_1-C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-COOR^4$ 、氧代($=O$)、 $-C(O)O-(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-C(O)-(C_1-C_4\text{烷基})$ 或氘代 C_1-C_6 烷基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；
- [0080] 其中未取代或被 R^a 取代的5-10元杂芳基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；未取代或被 R^a 取代的4-7元杂环烷基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；未取代或被 R^a 取代的6-12元杂二环烷基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；
- [0081] R^3 独立地选自氢、或、未取代或被1-5个相同或不同的卤素原子取代的 C_1-C_4 烷基；
- [0082] R^4 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基；
- [0083] R^b 和 R^c 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基；
- [0084] A独立地为未取代或被 R^e 取代的5至10元杂芳基，所述的被 R^e 取代的5至10元杂芳基中，所述的 R^e 取代为一个或多个取代，所述的 R^e 各自独立地选自下列取代基：卤素、未取代或被1-5个相同或不同的卤素取代的 C_1-C_3 烷基、或、未取代或被1-5个相同或不同的卤素取代的 $-O-(C_1-C_3\text{烷基})$ ；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同。
- [0085] 在本发明一优选实施方案中，当 R^1 为卤素时，所述卤素为F、Cl、Br、I，较佳地为Cl。

- [0086] 在本发明一优选实施方案中，当 R^1 为未取代的 C_1-C_4 烷基时，所述 C_1-C_4 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基，较佳地为甲基或乙基。
- [0087] 在本发明一优选实施方案中，当 R^1 为被1-5个相同或不同卤素取代的 C_1-C_4 烷基时，所述 C_1-C_4 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基，较佳地为甲基或乙基。
- [0088] 在本发明一优选实施方案中，当 R^1 为被1-5个相同或不同卤素取代的 C_1-C_4 烷基时，所述卤素为F、Cl、Br、I，较佳地为Cl或F。
- [0089] 在本发明一优选实施方案中，当X为卤素时，所述卤素为F或Cl中的一个。
- [0090] 在本发明一优选实施方案中，m选自整数1、2或者3，较佳地为1。
- [0091] 在本发明一优选实施方案中，当L为 $-(CH_2)_n-$ 时，所述n为整数0、1或者2，较佳地n为0或1。
- [0092] 在本发明一优选实施方案中，当 R^2 为无未取代或被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基时，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基，较佳地为仲丁基。
- [0093] 在本发明一优选实施方案中，当 R^2 为未取代或被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基时，所述 C_1-C_6 烷基较佳地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。
- [0094] 在本发明一优选实施方案中，当 R^2 为未取代或被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基时，所述 C_3-C_7 烷基为环丙基、环丁基、环戊基或者环己基，较佳地为环丙基。
- [0095] 在本发明一优选实施方案中，当 R^2 为未取代或被 R^a 取代的4-7元杂环烷基时，所述4-7元杂环烷基为4元、5元或者6元杂环烷基。
- [0096] 在本发明一优选实施方案中，当 R^2 为未取代或被 R^a 取代的4-7元杂环烷基时，所述4-7元杂环烷基中的杂原子为N、S、O、P中的一种或多种，较佳地为N或O中的一种或者多种。
- [0097] 在本发明一优选实施方案中，当 R^2 为未取代或被 R^a 取代的4-7元杂环烷基时，所述4-7元杂环烷基中的杂原子数为1~3个，较佳地为1个或者2个。
- [0098] 在本发明一优选实施方案中，当 R^2 为未取代或被 R^a 取代的4-7元杂环烷基时，所述 R^a 为1~3个，较佳地为1个。
- [0099] 在本发明一优选实施方案中， R^a 为羟基。

[0100] 在本发明一优选实施方案中，当 R^a 为卤素时，所述卤素为F、Cl、Br、I，较佳地为F或者Cl。

[0101] 在本发明一优选实施方案中，当 R^a 为 C_1-C_6 烷基时，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_3 烷基，较佳地为甲基。

[0102] 在本发明一优选实施方案中，当 R^a 为氘代 C_1-C_6 烷基时，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_3 氘代烷基，较佳地为 。

[0103] 在本发明一优选实施方案中，当 R^a 为 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-OH$ 时，所述 C_1-C_6 亚烷基为 C_1-C_4 亚烷基，较佳地为亚甲基、亚乙基、亚正丙基或亚异丙基，更佳地为亚甲基。

[0104] 在本发明一优选实施方案中， R^3 为氢。

[0105] 在本发明一优选实施方案中，当 R^3 为未取代的 C_1-C_4 烷基时，所述 C_1-C_4 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基，较佳地为甲基。

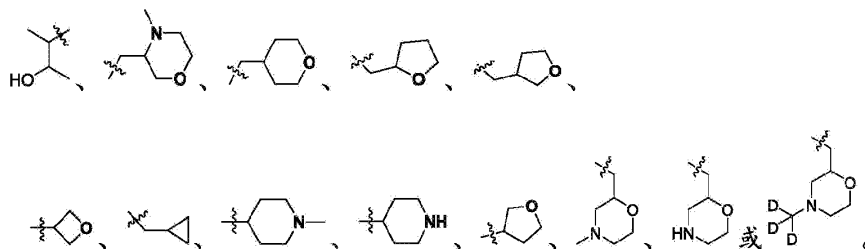
[0106] 在本发明一优选实施方案中，当A为被 R^e 取代的5至10元杂芳基时，所述5至10元杂芳基为6元杂芳基，较佳地为嘧啶或哒嗪。

[0107] 在本发明一优选实施方案中，当A为被 R^e 取代的5至10元杂芳基时，所述 R^e 取代为单取代。

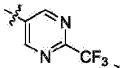
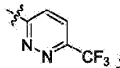
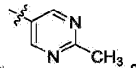
[0108] 在本发明一优选实施方案中，当A为被 R^e 取代的5至10元杂芳基时，所述所述 R^e 为被1-5个相同或不同的卤素取代的 C_1-C_3 烷基，较佳地为三氟甲基。

[0109] 在本发明一优选实施方案中，当A为被 R^e 取代的5至10元杂芳基时，所述 R^e 为未取代的 C_1-C_3 烷基，较佳地为甲基。

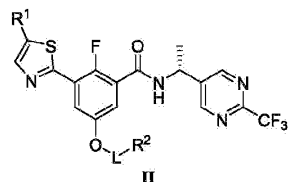
[0110] 在本发明一优选实施方案中， $-L-R^2$ 选自



[0116] 在本发明一优选实施方案中，R³为甲基或氢。

[0117] 在本发明一优选实施方案中，A选自 、 或 .

[0118] 在本发明一优选实施方案中，如式I所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药为：



[0119] 其中，

[0120] R^1 选自卤素、 C_3-C_6 环烷基、或、未取代或者被1-5个相同或不同卤素取代的 C_1-C_4 烷基；

[0121] L 为 $-(CH_2)_n-$ ，所述 n 选自整数0、1或者2；

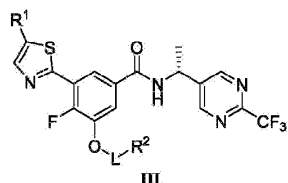
[0122] R^2 独立地选自氢、未取代或被 R^3 取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被 R^3 取代的 C_3-C_7 环烷基、未取代或被 R^3 取代的5-8元芳基、未取代或被 R^3 取代的5-10元杂芳基、未取代或被 R^3 取代的4-7元杂环烷基、未取代或被 R^3 取代的6-12元杂二环烷基；所述的被 R^3 取代的 C_1-C_6 烷基、所述的被 R^3 取代的 C_3-C_7 环烷基、所述的被 R^3 取代的5-8元芳基、所述的被 R^3 取代的5-10元杂芳基、所述的被 R^3 取代的4-7元杂环烷基、或所述的被 R^3 取代的6-12元杂二环烷基中，所述的 R^3 取代为一个或多个取代，所述的 R^3 各自独立地选自下列取代基：未取代或者被1-5个相同或不同的卤素取代的 C_1-C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-COOR^4$ 、氧代(= O)、 $-C(O)O-(C_1-C_4$ 烷基)、 $-C(O)-(C_1-C_4$ 烷基)、 $-(C_1-C_6$ 亚烷基)- OH 和氘代 C_1-C_6 烷基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

[0123] 其中未取代或被 R^3 取代的5-10元杂芳基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；未取代或被 R^3 取代的4-7元杂环烷基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；未取代或被 R^3 取代的6-12元杂二环烷基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；

[0124] R^4 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基；

[0125] R^b 和 R^c 独立地选自氢或 C_1 - C_4 烷基。

[0126] 在本发明一优选实施方案中，如式I所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药为：



[0127] 其中，

[0128] R^1 选自卤素、 C_3 - C_6 环烷基、或、未取代或者被1-5个相同或不同卤素取代的 C_1 - C_4 烷基；

[0129] L为 $-(CH_2)_n-$ ，所述n选自整数0、1或者2；

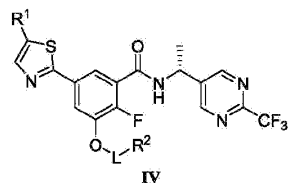
[0130] R^2 独立地选自氢、未取代或被 R^a 取代的 C_1 - C_6 烷基、未取代或被 R^a 取代的 C_3 - C_7 环烷基、未取代或被 R^a 取代的5-8元芳基、未取代或被 R^a 取代的5-10元杂芳基、未取代或被 R^a 取代的4-7元杂环烷基、未取代或被 R^a 取代的6-12元杂二环烷基；所述的被 R^a 取代的 C_1 - C_6 烷基、所述的被 R^a 取代的 C_3 - C_7 环烷基、所述的被 R^a 取代的5-8元芳基、所述的被 R^a 取代的5-10元杂芳基、所述的被 R^a 取代的4-7元杂环烷基、或所述的被 R^a 取代的6-12元杂二环烷基中，所述的 R^a 取代为一个或多个取代，所述的 R^a 各自独立地选自下列取代基：未取代或者被1-5个相同或不同的卤素取代的 C_1 - C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-COOR^4$ 、氧代(=O)、 $-C(O)O-(C_1-C_4$ 烷基)、 $-C(O)-(C_1-C_4$ 烷基)、 $-(C_1-C_6$ 亚烷基)-OH和氘代 C_1 - C_6 烷基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

[0131] 其中未取代或被 R^a 取代的5-10元杂芳基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；未取代或被 R^a 取代的4-7元杂环烷基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；未取代或被 R^a 取代的6-12元杂二环烷基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；

[0132] R^4 独立地选自氢或 C_1 - C_4 烷基；

[0133] R^b 和 R^c 独立地选自氢或 C_1 - C_4 烷基。

[0134] 在本发明一优选实施方案中，如式I所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药为：



[0135] 其中，

[0136] R^1 选自卤素、 C_3 - C_6 环烷基、或、未取代或者被1-5个相同或不同卤素取代的 C_1 - C_4 烷基；

[0137] L 为 $-(CH_2)_n-$ ，所述 n 选自整数0、1或者2；

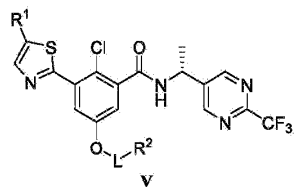
[0138] R^2 独立地选自氢、未取代或被 R^a 取代的 C_1 - C_6 烷基、未取代或被 R^a 取代的 C_3 - C_7 环烷基、未取代或被 R^a 取代的5-8元芳基、未取代或被 R^a 取代的5-10元杂芳基、未取代或被 R^a 取代的4-7元杂环烷基、未取代或被 R^a 取代的6-12元杂二环烷基；所述的被 R^a 取代的 C_1 - C_6 烷基、所述的被 R^a 取代的 C_3 - C_7 环烷基、所述的被 R^a 取代的5-8元芳基、所述的被 R^a 取代的5-10元杂芳基、所述的被 R^a 取代的4-7元杂环烷基、或所述的被 R^a 取代的6-12元杂二环烷基中，所述的 R^a 取代为一个或多个取代，所述的 R^a 各自独立地选自下列取代基：未取代或者被1-5个相同或不同的卤素取代的 C_1 - C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-COOR^4$ 、氧代(=O)、 $-C(O)O-(C_1-C_4$ 烷基)、 $-C(O)-(C_1-C_4$ 烷基)、 $-(C_1-C_6$ 亚烷基)-OH和氘代 C_1 - C_6 烷基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

[0139] 其中未取代或被 R^a 取代的5-10元杂芳基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；未取代或被 R^a 取代的4-7元杂环烷基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；未取代或被 R^a 取代的6-12元杂二环烷基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；

[0140] R^4 独立地选自氢或 C_1 - C_4 烷基；

[0141] R^b 和 R^c 独立地选自氢或 C_1 - C_4 烷基。

[0142] 在本发明一优选实施方案中，如式I所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药为：



[0143] 其中，

[0144] R^1 选自卤素、 C_3-C_6 环烷基、或、未取代或被1-5个相同或不同卤素取代的 C_1-C_4 烷基；

[0145] L 为 $-(CH_2)_n-$ ，所述 n 选自整数0、1或者2；

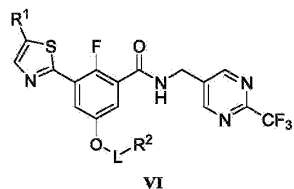
[0146] R^2 独立地选自氢、未取代或被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、未取代或被 R^a 取代的5-8元芳基、未取代或被 R^a 取代的5-10元杂芳基、未取代或被 R^a 取代的4-7元杂环烷基、未取代或被 R^a 取代的6-12元杂二环烷基；所述的被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、所述的被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、所述的被 R^a 取代的5-8元芳基、所述的被 R^a 取代的5-10元杂芳基、所述的被 R^a 取代的4-7元杂环烷基、或所述的被 R^a 取代的6-12元杂二环烷基中，所述的 R^a 取代为一个或多个取代，所述的 R^a 各自独立地选自下列取代基：未取代或者被1-5个相同或不同的卤素取代的 C_1-C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-COOR^d$ 、氧代($=O$)、 $-C(O)O-(C_1-C_4$ 烷基)、 $-C(O)-(C_1-C_4$ 烷基)、 $-(C_1-C_6$ 亚烷基)- OH 和氘代 C_1-C_6 烷基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

[0147] 其中未取代或被 R^a 取代的5-10元杂芳基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；未取代或被 R^a 取代的4-7元杂环烷基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；未取代或被 R^a 取代的6-12元杂二环烷基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；

[0148] R^d 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基；

[0149] R^b 和 R^c 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基。

[0150] 在本发明一优选实施方案中，如式I所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药为：



[0151] 其中，

[0152] R^1 独立地选自卤素、 C_3-C_6 环烷基、或、未取代或被1-5个相同或不同卤素取代的 C_1-C_4 烷基；

[0153] L 为 $-(CH_2)_n-$ ，所述 n 选自整数0、1或者2；

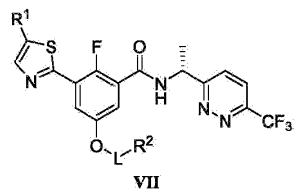
[0154] R^2 独立地选自氢、未取代或被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、未取代或被 R^a 取代的5-8元芳基、未取代或被 R^a 取代的5-10元杂芳基、未取代或被 R^a 取代的4-7元杂环烷基、未取代或被 R^a 取代的6-12元杂二环烷基；所述的被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、所述的被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、所述的被 R^a 取代的5-8元芳基、所述的被 R^a 取代的5-10元杂芳基、所述的被 R^a 取代的4-7元杂环烷基、或所述的被 R^a 取代的6-12元杂二环烷基中，所述的 R^a 取代为一个或多个取代，所述的 R^a 各自独立地选自下列取代基：未取代或者被1-5个相同或不同的卤素取代的 C_1-C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-COOR^d$ 、氧代(=O)、 $-C(O)O-(C_1-C_4$ 烷基)、 $-C(O)-(C_1-C_4$ 烷基)、 $-(C_1-C_6$ 亚烷基)-OH和氘代 C_1-C_6 烷基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

[0155] 其中未取代或被 R^a 取代的5-10元杂芳基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；未取代或被 R^a 取代的4-7元杂环烷基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；未取代或被 R^a 取代的6-12元杂二环烷基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；

[0156] R^d 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基；

[0157] R^b 和 R^c 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基。

[0158] 在本发明一优选实施方案中，如式I所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药为：



[0159] 其中，

[0160] R^1 独立地选自卤素、 C_3 - C_6 环烷基、或、未取代或被1-5个相同或不同卤素取代的 C_1 - C_4 烷基；

[0161] L 为 $-(CH_2)_n-$ ，所述 n 选自整数0、1或者2；

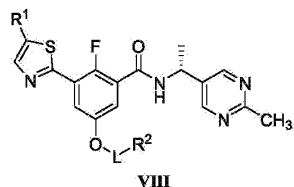
[0162] R^2 独立地选自氢、未取代或被 R^3 取代的 C_1 - C_6 烷基、未取代或被 R^3 取代的 C_3 - C_7 环烷基、未取代或被 R^3 取代的5-8元芳基、未取代或被 R^3 取代的5-10元杂芳基、未取代或被 R^3 取代的4-7元杂环烷基、未取代或被 R^3 取代的6-12元杂二环烷基；所述的被 R^3 取代的 C_1 - C_6 烷基、所述的被 R^3 取代的 C_3 - C_7 环烷基、所述的被 R^3 取代的5-8元芳基、所述的被 R^3 取代的5-10元杂芳基、所述的被 R^3 取代的4-7元杂环烷基、或所述的被 R^3 取代的6-12元杂二环烷基中，所述的 R^3 取代为一个或多个取代，所述的 R^3 各自独立地选自下列取代基：未取代或者被1-5个相同或不同的卤素取代的 C_1 - C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-COOR^4$ 、氧代($=O$)、 $-C(O)O-(C_1-C_4$ 烷基)、 $-C(O)-(C_1-C_4$ 烷基)、 $-(C_1-C_6$ 亚烷基)- OH 和氘代 C_1 - C_6 烷基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

[0163] 其中未取代或被 R^3 取代的5-10元杂芳基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；未取代或被 R^3 取代的4-7元杂环烷基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；未取代或被 R^3 取代的6-12元杂二环烷基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；

[0164] R^4 独立地选自氢或 C_1 - C_4 烷基；

[0165] R^b 和 R^c 独立地选自氢或 C_1 - C_4 烷基。

[0166] 在本发明一优选实施方案中, 如式I所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药为:



[0167] 其中,

[0168] R^1 独立地选自卤素、 C_3 - C_6 环烷基、或、未取代或被1-5个相同或不同卤素取代的 C_1 - C_4 烷基;

[0169] L 为 $-(CH_2)_n-$, 所述 n 选自整数0、1或者2;

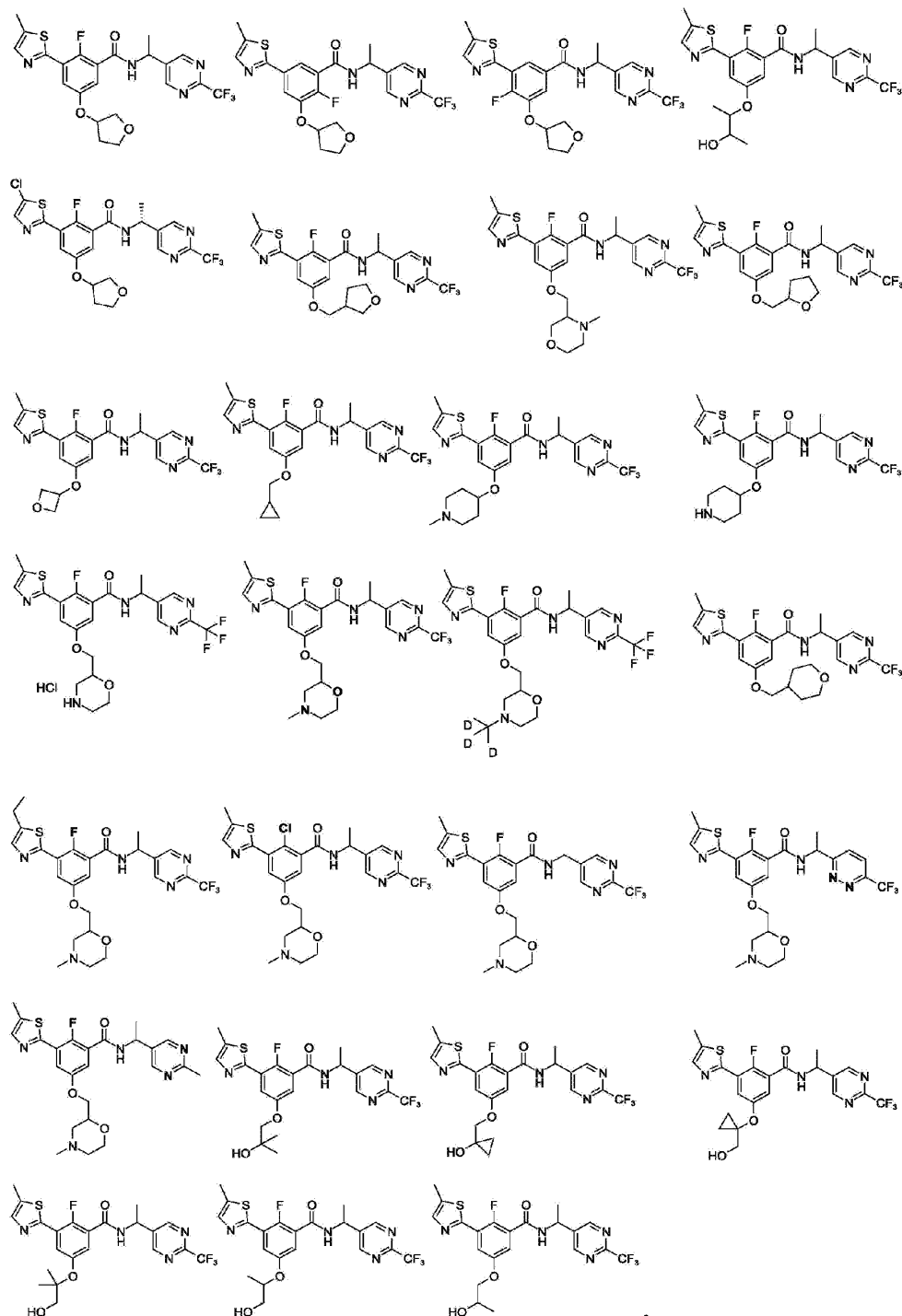
[0170] R^2 独立地选自氢、未取代或被 R^3 取代的 C_1 - C_6 烷基、未取代或被 R^3 取代的 C_3 - C_7 环烷基、未取代或被 R^3 取代的5-8元芳基、未取代或被 R^3 取代的5-10元杂芳基、未取代或被 R^3 取代的4-7元杂环烷基、未取代或被 R^3 取代的6-12元杂二环烷基; 所述的被 R^3 取代的 C_1 - C_6 烷基、所述的被 R^3 取代的 C_3 - C_7 环烷基、所述的被 R^3 取代的5-8元芳基、所述的被 R^3 取代的5-10元杂芳基、所述的被 R^3 取代的4-7元杂环烷基、或所述的被 R^3 取代的6-12元杂二环烷基中, 所述的 R^3 取代为一个或多个取代, 所述的 R^3 各自独立地选自下列取代基: 未取代或者被1-5个相同或不同的卤素取代的 C_1 - C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-COOR^4$ 、氧代($=O$)、 $-C(O)O-(C_1-C_4$ 烷基)、 $-C(O)-(C_1-C_4$ 烷基)、 $-(C_1-C_6$ 亚烷基)- OH 和氘代 C_1 - C_6 烷基; 当取代基为多个时, 所述的取代基相同或不同;

[0171] 其中未取代或被 R^3 取代的5-10元杂芳基中, 杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种, 杂原子数为1-3个; 未取代或被 R^3 取代的4-7元杂环烷基中, 杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种, 杂原子数为1-3个; 未取代或被 R^3 取代的6-12元杂二环烷基中, 杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种, 杂原子数为1-3个;

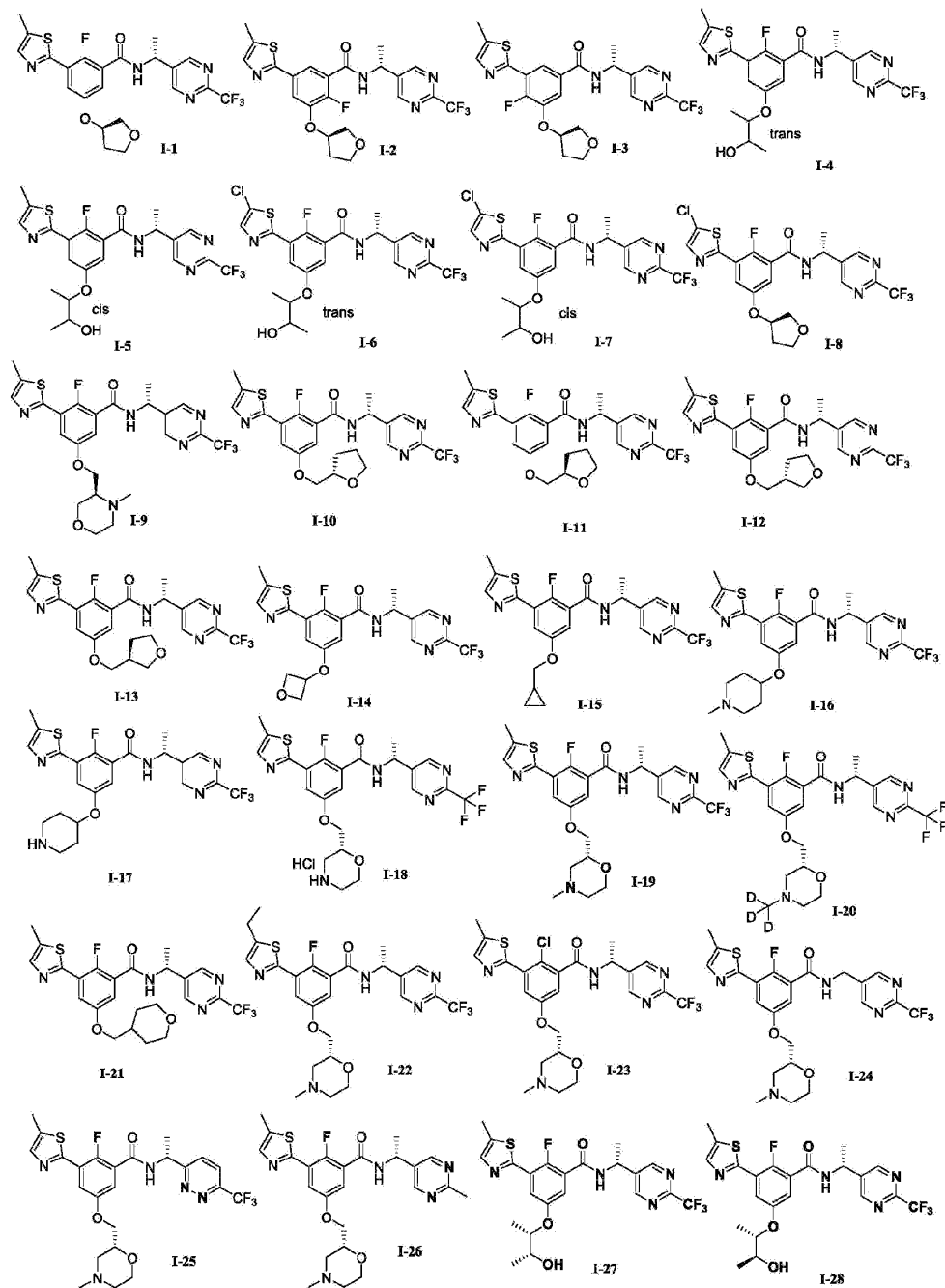
[0172] R^4 独立地选自氢或 C_1 - C_4 烷基;

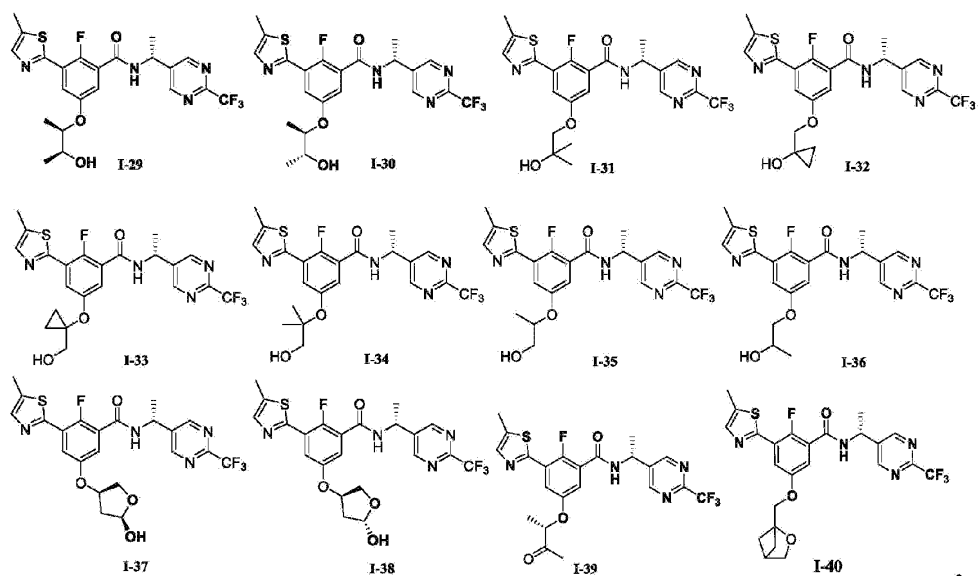
[0173] R^b 和 R^c 独立地选自氢或 C_1 - C_4 烷基。

[0174] 在本发明一优选实施方案中，如式I所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药选自下列任一化合物：

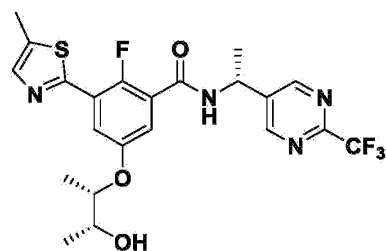


[0175] 在本发明一优选实施方案中，如式I所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药选自下列任一化合物：





[0176] 在本发明的实施方案中，所述P2X3受体拮抗剂选自如式A所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药：



式 A（即化合物 I-27）。

- [0177] 本发明还提供上述固体分散体的制备工艺，所述制备工艺包括以下步骤：
- [0178] (1)将各组分加入至溶剂中，搅拌溶解；
- [0179] (2)将溶解后的溶液进行干燥处理，即得到所述固体分散体。
- [0180] 在本发明的实施方案中，步骤(1)具体为：先将药学上可接受的载体加入至溶剂中，搅拌溶解；然后加入P2X3受体拮抗剂，继续搅拌溶解。
- [0181] 在本发明的实施方案中，步骤(2)的干燥处理方式选自喷雾干燥。
- [0182] 在本发明的实施方案中，步骤(2)具体为：将溶解后的溶液压滤至中转罐中，然后将压滤后的溶液进行干燥，即得到固体分散体；
- [0183] 优选地，通过一定孔径的精密压滤器压滤至中转罐中。

- [0184] 在本发明的实施方案中，在步骤(2)干燥处理后，任选的将干燥处理后的固体分散体进一步进行减压干燥。
- [0185] 在本发明的实施方案中，步骤(1)中，搅拌时间不低于60min(例如不低于120min)；优选60~120min、120~180min。
- [0186] 在本发明的实施方案中，步骤(2)中，精密压滤器的孔径为1 μm –22 μm ，优选5 μm 。
- [0187] 在本发明的实施方案中，步骤(2)中，喷雾干燥的进料频率为5Hz–50Hz，优选10Hz–20Hz；
- [0188] 和/或，雾化压力为0.1Mpa–1.0Mpa，优选0.1Mpa–0.2Mpa；
- [0189] 和/或，进风温度为60°C–120°C，优选85°C–110°C；
- [0190] 和/或，出风温度为40°C–70°C，优选50°C–55°C。
- [0191] 本发明还提供一种药物组合物，所述药物组合物包括上述固体分散体以及药学上可接受的药用载体、稀释剂或赋形剂。
- [0192] 在本发明的实施方案中，所述药物组合物的剂型选自固体制剂、液体制剂；例如粉末、颗粒、丸剂、片剂、小袋、胶囊、糖衣丸、咀嚼片、泡腾片、分散片、锭剂、熔体、溶液、悬浮液或乳液等。
- [0193] 根据本发明的具体实施例，将所述药物组合物以及药学上可接受的药用载体、稀释剂或赋形剂混合制备成药物制剂，以适合于经口或胃肠外给药。给药方法包括，但不限于皮内、肌内、腹膜内、静脉内、皮下、鼻内和经口途径。
- [0194] 本发明还提供一种药物制剂，所述药物制剂包含上述固体分散体以及药学上可接受的药用载体、稀释剂或赋形剂。
- [0195] 在本发明的实施方案中，药物制剂选自固体制剂、液体制剂；例如粉末、颗粒、丸剂、片剂、小袋、胶囊、糖衣丸、咀嚼片、泡腾片、分散片、锭剂、熔体、溶液、悬浮液或乳液等。可根据药物制剂的制造领域已知的方法来制备。
- [0196] 所述药物制剂可以通过任何途径施用，例如通过输注或推注，通过经上皮或皮肤粘膜(例如口腔粘膜或直肠等)吸收的途径施用。给药可以是全身的或局部的。经口施用制剂的实例包括固体或液体剂型，具体而言，包括片剂、丸剂、

粒剂、粉剂、胶囊剂、糖浆、乳剂、混悬剂等。所述制剂可通过本领域已知的方法制备，且包含药物制剂领域常规使用的载体、稀释剂或赋形剂。

[0197] 本发明还提供上述固体分散体、药物组合物、药物制剂在制备用于治疗 and/or 预防与P2X3相关疾病的药物中的应用。

[0198] 在本发明的实施方案中，所述P2X3相关疾病为疼痛、呼吸系统疾病或者泌尿生殖系统疾病。

[0199] 在本发明的实施方案中，所述疼痛为慢性疼痛、急性疼痛、子宫内膜异位症疼痛、神经性疼痛、背痛、癌症疼痛、炎性疼痛、手术疼痛、偏头痛或者内脏疼痛；

[0200] 和/或，所述泌尿生殖系统疾病为膀胱容量减少，频繁排尿，急迫性失禁，应激性失禁，膀胱过高反应性，良性前列腺肥大，前列腺炎，逼尿肌反射亢进，尿频，夜尿，尿急，膀胱过动症，骨盆超敏反应，尿道炎，骨盆疼痛综合征，前列腺痛，膀胱炎；

[0201] 和/或，所述呼吸系统疾病为慢性阻塞性肺病，肺动脉高压，肺纤维化，哮喘和阻塞性呼吸暂停，慢性咳嗽，难治性慢性咳嗽以及急性咳嗽。

[0202] 本发明还提供一种治疗和/or预防与P2X3相关疾病的方法，所述方法包括向与P2X3相关疾病的患者施用有效量的上述固体分散体、药物组合物、药物制剂。

[0203] 在本发明的实施方案中，所述P2X3相关疾病为疼痛、呼吸系统疾病或者泌尿生殖系统疾病。

[0204] 在本发明的实施方案中，所述疼痛为慢性疼痛、急性疼痛、子宫内膜异位症疼痛、神经性疼痛、背痛、癌症疼痛、炎性疼痛、手术疼痛、偏头痛或者内脏疼痛；

[0205] 和/或，所述泌尿生殖系统疾病为膀胱容量减少，频繁排尿，急迫性失禁，应激性失禁，膀胱过高反应性，良性前列腺肥大，前列腺炎，逼尿肌反射亢进，尿频，夜尿，尿急，膀胱过动症，骨盆超敏反应，尿道炎，骨盆疼痛综合征，前列腺痛，膀胱炎；

[0206] 和/或，所述呼吸系统疾病为慢性阻塞性肺病，肺动脉高压，肺纤维化，哮喘和阻塞性呼吸暂停，慢性咳嗽，难治性慢性咳嗽以及急性咳嗽。

[0207] 术语和定义

[0208] 除非另有说明，用于本发明申请，包括本申请说明书和权利要求书中记载的术语和定义如下。

[0209] 本领域技术人员可以理解，根据本领域中使用的惯例，在本申请的结构式中，~~—~~用于描绘化学键，所述化学键为部分或取代基与核心结构或骨架结构相连的点。

[0210] 术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

[0211] 术语“药学上可接受的盐”是指药学上可接受的无毒酸或碱的盐，包括无机酸和碱、有机酸和碱的盐。

[0212] 术语“溶剂化物”指本发明化合物或其盐包括以分子间非共价力结合的化学计量或非化学计量的溶剂，当溶剂为水时，则为水合物。

[0213] 术语“前药”是指可以在生理条件下或者通过溶剂解转化为具有生物活性的本发明化合物。本发明的前药通过修饰在该化合物中的功能基团来制备，该修饰可以按常规的操作或者在体内被除去，而得到母体化合物。前药包括本发明化合物中的一个羟基或者氨基连接到任何基团上所形成的化合物，当本发明化合物的前药被施予哺乳动物个体时，前药被割裂而分别形成游离的羟基、游离的氨基。

[0214] 术语“立体异构体”是指由分子中原子在空间上排列方式不同所产生的异构体，包括顺反异构体、对映异构体、非对应异构体和构象异构体。

[0215] 依据原料和方法的选择，本发明化合物可以以可能的异构体中的一个或它们的混合物的形式存在，例如作为纯旋光异构体，或作为异构体混合物，如作为外消旋和非对映异构体混合物，这取决于不对称碳原子的数量。当描述具有光学活性的化合物时，使用前缀D和L或R和S来表示就分子中的手性中心(或多个手性中心)而言分子的绝对构型。前缀D和L或(+)和(-)是用于指定化合物所致平面偏振光旋转的符号，其中(-)或L表示化合物是左旋的。前缀为(+)或D的化合物是右

旋的。就给定的化学结构而言，除了这些立体异构体互为镜像外，这些立体异构体是相同的。具体的立体异构体也可称为对映异构体，并且所述异构体的混合物通常称作对映异构体的混合物。对映异构体的50:50混合物称为外消旋混合物或外消旋体，当在化学反应或方法中没有立体选择性或立体特异性时，可出现所述外消旋混合物或外消旋体。烯烃、C=N双键等的许多几何异构体也可以存在于本文所述的化合物中，且所有这种稳定的异构体在本发明中均被考虑。当本文所描述化合物含有烯双键时，除非另外说明，否则，这种双键包括E和Z几何异构体。如果化合物中含有二取代的环烷基，环烷基的取代基可能为顺式或反式(cis-或trans-)构型。

[0216] 当将本发明式中与手性碳的键描写直成线时，应当理解为，手性碳的(R)和(S)两种构型和由此产生的其对映体纯的化合物和混合物两者包括在该通式范围内。本文中消旋体或者对映体纯的化合物的图示法来自Machr, J.Chem.Ed.1985, 62: 114-120。除非另有说明，用楔形键和虚线键表示一个立体中心的绝对构型。

[0217] 旋光性的(R)-或(S)-异构体可使用手性合成子或手性试剂制备，或使用常规技术拆分。含有不对称取代的碳原子的本发明化合物能够以旋光活性形式或外消旋形式分离。化合物的外消旋混合物的拆分可以通过本领域已知的许多方法中的任一种来进行。示例性方法包括使用手性拆分酸的分级重结晶，该手性拆分酸是旋光活性的成盐有机酸。用于分级重结晶方法的适合的拆分剂例如是旋光活性酸，例如酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、扁桃酸、苹果酸、乳酸或各种旋光活性樟脑磺酸如 β -樟脑磺酸的D和L形式。适合于分级结晶方法的其它的拆分剂包括立体异构纯形式的 α -甲基-苄胺(例如，S和R形式或者非对映异构纯形式)、2-苯基甘氨酸、降麻黄碱、麻黄碱、N-甲基麻黄碱、环己基乙胺、1,2-二氨基环己烷等。外消旋混合物的拆分还可以在填充有旋光活性拆分剂(例如，二硝基苯甲酰基苯基甘氨酸)的柱子上洗脱来进行。可以采用高效液相色谱(HPLC)法也可以采用超临界流体色谱法(SFC)进行。具体方法的选择以及洗脱条件、色谱柱的选择可以由本领域技术人员根据化合物的结构

以及试验结果选择。进一步的，还可以使用已知构型的光学纯的起始原料或试剂，通过立体有机合成，获得本发明所描述化合物的任何对映体或非对映体。

- [0218] 术语“互变异构体”是指因分子中某一原子在两个位置迅速移动而产生的官能团异构体。本发明化合物可表现出互变异构现象。互变异构的化合物可以存在两种或多种可相互转化的种类。质子移变互变异构体来自两个原子之间共价键合的氢原子的迁移。互变异构体一般以平衡形式存在，尝试分离单一互变异构体时通常产生一种混合物，其理化性质与化合物的混合物是一致的。平衡的位置取决于分子内的化学特性。例如，在很多脂族醛和酮如乙醛中，酮型占优势；而在酚中，烯醇型占优势。本发明包含化合物的所有互变异构形式。
- [0219] 本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氘(^2H)，氚(^3H)，碘-125(^{125}I)或C-14(^{14}C)。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。
- [0220] 针对药物或药理学活性剂而言，术语“有效量”或“治疗有效量”是指无毒的但能达到预期效果的药物或药剂的足够用量。对于本发明中的口服剂型，组合物中一种活性物质的“有效量”是指与该组合物中另一种活性物质联用时为了达到预期效果所需要的用量。有效量的确定因人而异，取决于受体的年龄和一般情况，也取决于具体的活性物质，个案中合适的有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。
- [0221] 术语“活性成分”、“治疗剂”，“活性物质”或“活性剂”是指一种化学实体，它可以有效地治疗目标紊乱、疾病或病症。
- [0222] 术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，包括重氢和氢的变体，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为酮基(即 $=\text{O}$)时，意味着两个氢原子被取代。酮取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。
- [0223] 术语“ $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基”应理解为表示具有1、2、3、4、5或6个碳原子的直链或支链饱和一价烃基。所述烷基是例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异

丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1, 2-二甲基丙基、新戊基、1, 1-二甲基丙基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、2-乙基丁基、1-乙基丁基、3, 3-二甲基丁基、2, 2-二甲基丁基、1, 1-二甲基丁基、2, 3-二甲基丁基、1, 3-二甲基丁基或1, 2-二甲基丁基等或它们的异构体。特别地，所述基团具有1、2、3或4个碳原子(“C₁-C₄烷基”)，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

[0224] 术语“C₁-C₃烷氧基”应理解为-O-(C₁-C₃烷基)，其中“C₁-C₃烷基”具有上述定义。

[0225] 术语“氘代C₁-C₆烷基”应理解为其中一个或多个氢原子被氘取代的C₁-C₆烷基，其中“C₁-C₆烷基”具有上述定义。

[0226] 术语“C₃-C₇环烷基”应理解为表示饱和的一价单环或双环烃环，其具有3~7个碳原子，包括稠合或桥接的多环系统。类似地，“C₃-C₆环烷基”应理解为具有3~6个碳原子的如上述定义的饱和的一价单环或双环烃环。这样的实例包括，但并不限于，环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

[0227] 术语“亚烷基”应理解为从饱和的直链或支链烃中去掉两个氢原子所得到的饱和的二价烃基基团。除非另外详细说明，亚烷基基团含有1-10个碳原子。在一些实施方案中，亚烷基基团含有1-6个碳原子；在另一些实施方案中，亚烷基基团含有1-4个碳原子；在又一些实施方案中，亚烷基基团含有1-2个碳原子。这样的实例包括，但并不限于，亚甲基(-CH₂-)、亚乙基(-CH₂CH₂-)、亚正丙基(-CH₂CH₂CH₂-)、亚异丙基(-CH(CH₃)CH₂-)，等等。

[0228] 术语“杂环烷基”应理解为意指具有指定环原子数的饱和单价单环烃环，其中烃环的一个、两个或三个环原子被一个、两个或三个独立地选自O、S、S(=O)、S(=O)₂或N的杂原子或含杂原子的基团替代。“4至7元杂环烷基”应理解为意指含有4、5、6或7个环原子的如上定义的饱和单价单环“杂环烷基”环。类似地，“4至6元杂环烷基”应理解为意指含有4、5或6个环原子的如上定义的饱和单价单环“杂环烷基”环。

- [0229] 术语“6至12元杂二环烷基”应理解为意指饱和单价二环烷基，其中两个环共享一个或两个共同的环原子，其中所述二环烷基含有5、6、7、8、9或10个碳原子和一个、两个或三个独立地选自O、S、S(=O)、S(=O)₂或N的杂原子或含杂原子的基团，条件是环原子的总数不大于12。
- [0230] 术语“5-8元芳基”应理解为具有5-8个碳原子的一价芳香性或部分芳香性的单环、双环或三环烃环，特别是具有6个碳原子的环(“C₆芳基”)，例如苯基；当所述5-8元芳基被取代时，其可以为单取代或者多取代。并且，对其取代位点没有限制，例如可以为邻位、对位或间位取代。
- [0231] 术语“5-10元杂芳基”应理解为具有5-10个环原子——特别是5或6个碳原子——且包含1-5个独立选自N、O和S的杂原子的一价单环、双环或三环芳族环基团。优选1-3个——独立选自N、O和S的杂原子的一价单环、双环或三环芳族环基团，并且，另外在每一种情况下可为苯并稠合的。特别地，杂芳基选自噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基等；或吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基等；或噌啉基、酞嗪基、喹啉基、喹喔啉基、萘啶基、蝶啶基、卟啉基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基等。
- [0232] 术语“卤代基”或“卤素”为氟、氯、溴和碘。
- [0233] 另外，需要说明的是，除非以其他方式明确指出，在本发明中所采用的描述方式“.....独立地”应作广义理解，是指所描述的各个个体之间是相互独立的，可以独立地为相同或不同的具体基团。更详细地，描述方式“.....独立地”既可以是指在不同基团中，相同符合之间所表达的具体选项之间互相不影响，也可以表示在相同的基团中，相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响。

有益效果

- [0234] 本发明提供了一种包含式I所示的P2X₃受体拮抗剂化合物的固体分散体，所述固体分散体能够显著提高式I所示化合物的溶解性，大大提高药物的溶出度和生物利用度，确保了药物的治疗效果。并且，本发明的固体分散体稳定性好，储存过程中，未发生晶型转化，提高了药物临床应用的安全性。

- [0235] 本发明对式A化合物进行了广泛地固体分散体筛选，包括不同种类固体分散体载体以及药物-载体配比，得到具有较高药物-载体配比的固体分散体且具有优良的药物稳定性，其在犬中以20mg/kg给药具有良好的暴露量，而且可以相对长时间的保持过饱和浓度，4h后可以维持稳定且持续的体内吸收。
- [0236] 本发明中大鼠、小鼠、犬药代动力学等试验表明，化合物I-27、I-28、I-29和I-30具有相当的药代动力学性质。

附图说明

- [0237] 图1：API化合物的XRPD图。
- [0238] 图2：API化合物的TGA&DSC图。
- [0239] 图3：API与不同比例的HPMC-AS-LF无定形薄膜动态溶出曲线。
- [0240] 图4：API与不同比例的Eudragit L100-55无定形薄膜动态溶出曲线。
- [0241] 图5：API与不同比例的HPMC-E5无定形薄膜动态溶出曲线。
- [0242] 图6：API与不同比例的PVPVA64无定形薄膜动态溶出曲线。
- [0243] 图7：API与不同比例的Soluplus无定形薄膜动态溶出曲线。
- [0244] 图8：处方F25各条件下物理稳定性7天固态XRPD图。
- [0245] 图9-1：处方F25在40℃以及RH 60%物理稳定性18天固态XRPD图。
- [0246] 图9-2：处方F25在40℃以及RH 75%物理稳定性18天固态XRPD图。
- [0247] 图9-3：处方F25在60℃以及RH 30%物理稳定性18天固态XRPD图。
- [0248] 图10：处方F26各条件下物理稳定性7天固态XRPD图。
- [0249] 图11：处方F26各条件下物理稳定性18天固态XRPD图。

具体实施方式

- [0250] 下文将结合具体实施例对本发明的技术方案做更进一步的详细说明。应当理解，下列实施例仅为示例性地说明和解释本发明，而不应被解释为对本发明保护范围的限制。凡基于本发明上述内容所实现的技术均涵盖在本发明旨在保护的范围内。
- [0251] 除非另有说明，以下实施例中使用的原料和试剂均为市售商品，或者可以通过已知方法制备。

- [0252] 本申请化合物及其制备参照WO2022068930A1以及WO2023185931A1。
- [0253] “药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内，适合与人类和动物组织接触使用的赋形剂，不会产生过度毒性、刺激性、过敏反应或其他问题或并发症，并具有合理的效益/风险比。
- [0254] 缩写列表
- [0255] 表1-1本发明中的缩写及其全称

缩写	全称
API	活性成分（式 A 化合物，即式 I-27 化合物）
SD	固体分散体
SDD	喷雾干燥固体分散体
HPMC-E5	羟丙甲基纤维素 E5
HPMC-AS-LF	醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 LF
Eudragit-L100-55	尤特奇 L100-55
Soluplus	聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物
PVP VA64	共聚维酮 VA64
DCM	二氯甲烷
SGF	模拟胃液

FaSSIF	模拟空腹肠液
HPLC	高效液相仪
MeOH	甲醇
XRD	X 射线粉末衍射测定仪
RH	相对湿度
XRPD	X 射线粉末衍射
TGA	热重分析
DSC	差示扫描量热分析
DVS	动态蒸汽吸附

- [0256] 仪器与检测方法
- [0257] 一、实验仪器
- [0258] 本发明使用的主要仪器型号和生产厂家如表2-1所示：
- [0259] 表2-1实验使用主要仪器

名称	型号	生产厂家
电子天平	XS5205DU	Mettler Toledo
X-射线衍射仪	Aeris Research	Malvern Panalytical
示差扫描热量计	DSC250	TA
热重分析仪	TGA550	TA
动态水蒸汽吸附分析仪	Intrinsic Plus	SMS
偏光显微镜	Axio ObserverVett. A1	ZEISS
HPLC	1260 Infinity II	Aiglient
喷雾干燥	ADL311S (GAS410 有机溶剂回收)	Yamato
真空干燥箱	PZG-6050D	上海森信实验仪器
96 通道移液器	Liquidator 96	Mettler Toledo
恒温摇床	ZQTY-70N	上海知楚

[0260] 二、X射线粉末衍射(XRPD)

[0261] X射线粉末衍射(XRPD)仪器的相关参数如表2-2所示：

[0262] 表2-2 XRPD仪器相关参数

仪器	Malvern Panalytical Aeris
X-射线波长	Cu, K α :1.5419Å
X-射线管路设置	40 kV, 15 mA
扫描模式	1D
扫描范围 (2 θ)	3.5°-40°

扫描步长 (2 θ)	0.0027166°
扫描速率(2 θ)	10°/min

[0263] 三、热重分析(TGA)

[0264] TGA仪器的相关参数如表2-3所示：

[0265] 表2-3 TGA仪器相关参数

实验仪器	TA, TGA500
使用方法	线性升温
温度范围	25-300.00 °C
升温速率	10 °C /min
吹扫气体	N ₂ (>99.999%)
样品盘类型	铝制样品盘，开口无上盖

[0266] 四、差示扫描量热仪(DSC)

[0267] DSC仪器的相关参数如表2-4所示：

[0268] 表2-4 DSC仪器相关参数

实验仪器	TA, DSC250
使用方法	线性升温
温度范围	RT -300.00 °C
升温速率	10 °C /min
吹扫气体	N ₂ (>99.999%)
样品盘类型	铝制样品盘，加上盖，上盖打孔

[0269] 五、动态蒸汽吸附(DVS)

[0270] DVS测试在25℃，相对湿度0-90％RH，dm/dt＝0.002％/min的条件下记录动态吸水曲线。测试仪器的相关参数如表2-5所示：

[0271] 表2-5 DVS仪器测试方法

实验仪器	DVS, Intrinsic Plus
湿度范围	50%RH-0%RH-90%RH-0%RH-50%RH
湿度梯度	10% RH per step
测试温度	25 °C
步骤切换方法	dm/dt :0.002%

循环次数	1
气体流速	N ₂ 200 mL/min

[0272] 六、高效液相色谱(HPLC)分析方法

[0273] HPLC测试的方法和相关的参数如表2-6所示：

[0274] 表2-6 HPLC分析方法(生理介质相关性溶出测定)

色谱柱	Thermo Acclaim™ 120 C18 4.6 × 100 mm 5 μm
柱温	35 °C
波长	210 nm
流速	1 mL/min
进样体积	10 μL
流动相	流动相 A: 0.1%高氯酸溶液
	流动相 B:乙腈
洗脱梯度	等度洗脱, 流动相 A -流动相 B (40:60, v%:v%)
溶剂	50%乙腈溶液
对照品溶液	0.05 mg/mL (遮光)

[0275] 试剂、辅料及其生产厂商

[0276] 表3-1本发明所用试剂、辅料及其生产厂商

试剂/辅料	型号及厂商
HPMC-E5	美多秀™, Colorcon
HPMC-AS-LF	AQOAT®, Shin-Etsu
Eudragit-L100-55	Eudragit®, EVONIK
Soluplus	Soluplus®, BASF
PVP VA64	Kollidon®, BASF
FaSSIF	biorelevant
FaSSGF	biorelevant

[0277] API制备

[0278] 按照WO2022068930A1以及WO2023185931A1中方法制备式A(I-27)化合物API，产物经XRPD(图1)、DSC(图2)和TGA(图2)表征，确定其为WO2023185931A1中游离碱晶型A。

[0279] 实施例1固体分散体辅料的筛选

[0280] 1、无定形固体分散体载体筛选研究

[0281] 表4-1无定形固体分散体载体筛选研究

考察 内容	载体	96 孔 板： 行排 布	处方 F1-F20												
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
			API: 载体												API
			1:1				1:2				1:3				
SDD	HPMC-AS-LF	A	F1	F1	F1	F1	F2	F2	F2	F2	F3	F3	F3	F16	
不添	Eudragit L100-55	B	F4	F4	F4	F4	F5	F5	F5	F5	F6	F6	F6	F17	
加沉	HPMC-E5	C	F7	F7	F7	F7	F8	F8	F8	F8	F9	F9	F9	F18	
降抑	PVP VA64	D	F10	F10	F10	F10	F11	F11	F11	F11	F12	F12	F12	F19	
制剂	Soluplus	E	F13	F13	F13	F13	F14	F14	F14	F14	F15	F15	F15	F20	

- [0282] 式A所示化合物在二氯甲烷/甲醇体系(体积比为1：1)中有较高的溶解度，选择该溶剂体系制备无定形固体分散体的薄膜，实验步骤如下：
- [0283] 1)在96孔板中以表4-1中的质量比，制备无定形固体分散薄膜，共制备10块同样的96孔板，每孔含API质量400 μ g(一般为生理溶液中最大饱和溶解度值10倍)。
- [0284] 2)使用溶剂快速挥发法，总共制备10块96孔板(8块用于生理相关性溶出，1块用于物理稳定性评估，1块为辅料对照)，明细如表4-1。
- [0285] 3)取8块含有无定形固体分散薄膜的96孔板，进行生理相关性溶出实验。分别在以下时间点取样(96通道)，过滤(96通道)，稀释(96通道)：模拟胃液SGF 5min、10min；浓缩模拟空腹肠液FaSSIF 15min换液，20min、30min、45min、60min、90min、120min取样。
- [0286] 4)将上述溶出后样品通过HPLC进行分析，重建96通道生理相关性溶出实验。
- [0287] 5)将物理稳定性评估板、空白辅料板，分别在T0、7天(40℃-75%RH)进行高通量正交偏振光成像，评估处方物理稳定性。
- [0288] 6)比较不同处方差异，将动态溶出较好的载体和沉降抑制剂进行喷雾干燥制备固体分散体(SDD)。
- [0289] 2、不同载体类型和比例无定形薄膜的溶出情况
- [0290] 将制备得到含API的不同类型和比例载体的无定形固体分散薄膜进行生理相关介质的动态溶解度测试，并与无定形API薄膜的动态溶解度结果进行对比，并制备动态溶出曲线图，实验结果如表4-4～表4-8和图3～7所示。
- [0291] 测试方法如下：
- [0292] 表4-2生理相关介质的动态溶解度测试方法

溶出仪	富科思
溶出方法	桨法
转速	75 rpm
介质	SGF 介质 15min、SGF+FaSSiF 介质 105min
介质体积	300 mL、300mL+600mL
介质温度	37°C±0.5°C
取样时间	5min、10min、20min、30min、45min、60min、90min、120min

[0293] 生理相关介质的配置：

[0294] SGF和浓缩FaSSiF溶液的配置方法如下表所示，其中浓缩FaSSiF溶液预先用1.0 mol/L的NaOH水溶液调节pH值，使SGF和浓缩FaSSiF按1：2体积混合均匀后pH值可为6.5。

[0295] 表4-3 SGF和浓缩FaSSiF溶液配置方法

物料名称	称样量（g/200ml）	
	SGF	浓缩 FaSSiF
氯化钠	0.4	1.6558
氢氧化钠	/	0.126
磷酸二氢钠	/	1.0314
FaSSiF 或 FaSSGF	0.012	0.666
pH	1.6	Q.s*

[0296] *根据混合溶液pH需要进行调整。

[0297] 表4-4 API与不同比例的HPMC-AS-LF无定形薄膜动态溶出结果

	Time (min)							
	5	10	20	30	45	60	90	120
API	0.70	0.44	1.81	1.35	1.11	1.85	1.56	2.31
AS LF-1:1	1.43	2.59	5.99	17.10	6.40	9.80	5.18	4.15
AS LF-1:2	1.13	5.47	6.36	20.48	18.07	13.16	9.27	6.38
AS LF-1:3	0.98	3.90	6.79	16.65	17.21	10.52	13.54	6.06

[0298] 表4-4中，AS LF-1：1表示API：HPMC-AS-LF=1：1，AS LF-1：2表示API：HPMC-AS-

[0299] LF=1：2，AS LF-1：3表示API：HPMC-AS-LF=1：3。

[0300] 表4-5 API与不同比例的Eudragit L100-55无定形薄膜动态溶出结果

	Time (min)							
	5	10	20	30	45	60	90	120
API	0.70	0.44	1.81	1.35	1.11	1.85	1.56	2.31
L100-55-1:1	0.94	8.34	4.58	18.68	20.97	10.36	7.75	5.08
L100-55-1:2	0.73	5.17	4.51	20.03	21.29	10.58	13.63	6.03
L100-55-1:3	0.58	3.85	4.95	22.73	13.63	14.38	15.11	7.01

[0301] 表4-5中，L100-55-1：1表示API：Eudragit-L100-55=1：1，L100-55-1：2表示API：Eudragit-L100-55=1：2，L100-55-1：3表示API：Eudragit-L100-55=1：3。

[0302] 表4-6 API与不同比例的HPMC-E5无定形薄膜动态溶出结果

	Time (min)							
	5	10	20	30	45	60	90	120
API	0.70	0.44	1.81	1.35	1.11	1.85	1.56	2.31
E5-1:1	2.86	1.57	9.46	4.28	5.48	6.30	5.75	5.98
E5-1:2	3.47	4.44	18.80	10.13	16.06	12.99	12.22	7.19
E5-1:3	3.48	4.58	17.63	10.58	13.11	11.18	10.99	10.22

[0303] 表4-6中，E5-1：1表示API：HPMC E5=1：1，E5-1：2表示API：HPMC E5=1：2，E5-1：3表示API：HPMC E5=1：3。

[0304] 表4-7 API与不同比例的PVP VA64无定形薄膜动态溶出结果

	Time (min)							
	5	10	20	30	45	60	90	120
API	0.70	0.44	1.81	1.35	1.11	1.85	1.56	2.31
VA64-1:1	3.38	1.97	12.59	5.85	6.67	6.54	5.15	5.78
VA64-1:2	4.15	2.31	14.29	6.30	9.53	9.42	7.16	6.05
VA64-1:3	3.58	1.74	17.03	6.75	7.39	7.88	7.69	5.78

[0305] 表4-7中, VA64-1: 1表示API: PVP VA64=1: 1, VA64-1: 2表示API: PVP VA64=1: 2, VA64-1: 3表示API: PVP VA64=1: 3。

[0306] 表4-8 API与不同比例的Soluplus无定形薄膜动态溶出结果

	Time (min)							
	5	10	20	30	45	60	90	120
API	0.70	0.44	1.81	1.35	1.11	1.85	1.56	2.31
Soluplus-1:1	2.03	1.31	7.55	9.45	5.96	7.95	6.54	6.64
Soluplus-1:2	0.36	1.17	1.03	0.90	0.87	1.01	2.76	3.01
Soluplus-1:3	1.69	1.71	6.81	12.15	5.10	9.11	7.20	9.21

[0307] 表4-8中, Soluplus-1: 1表示API: Soluplus=1: 1, Soluplus-1: 2表示API: Soluplus=1: 2, Soluplus-1: 3表示API: Soluplus=1: 3。

[0308] 3、无定形固体分散筛选研究实验总结

[0309] 由上述的实验结果(表4-4~表4-8以及图3-7)可知, 与API对照组相比, 添加载体(HPMC-E5、HPMC-AS-LF、Eudragit L100-55、PVP VA64、Soluplus)制备的SDD溶出得到不同程度的提升, 其中HPMC-E5、HPMC-AS-LF、Eudragit L100-55三种载体制备的SDD溶出提升比较最明显。

[0310] 实施例2喷雾干燥制备SDD及溶出曲线考察

[0311] 根据上述筛选结果, 对载体HPMC-E5、HPMC-AS-LF、Eudragit-L100-55处方进行喷雾干燥。采用丙酮作为溶剂, 制备固体分散体, 步骤如下:

[0312] (1)将载体缓慢加入至溶剂中, 持续搅拌不低于60min, 直至溶解至澄清状态。

- [0313] (2)将化合物缓慢加入到上述溶液中，持续搅拌不低于120min，直至溶解至澄清状态。
- [0314] (3)将上述溶液通过5 μ m孔径的精密压滤器压滤至合适体积的中转罐中。
- [0315] (4)将压滤后的溶液进行喷雾干燥。进料频率20Hz；雾化压力为0.2Mpa；进风温度为控制在85–110℃左右，出风温度范围40–70℃。
- [0316] (5)将喷雾干燥后的固体分散体转移至真空箱中下进行减压干燥，得到干燥的固体分散体。
- [0317] 最后将得到的不同处方的固体分散体进行生理相关性溶出检测。
- [0318] 表5–1 F21 ~ F28处方信息汇总表

处方	F21	F22	F23	F24	F25	F26	F27	F28
API	50%	33.3%	25%	50%	33.3%	25%	33.3%	25%
HPMC-E5	50%	66.7%	75%	/	/	/	/	/
HPMCAS-LF	/	/	/	50%	66.7%	75%	/	/
Eudragit-L100-55	/	/	/	/	/	/	66.7%	75%
合计	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

- [0319] 溶出结果如表5–2和表5–3所示。
- [0320] 表5–2 API：HPMC–E5=1： 1、1： 2、1： 3溶出曲线研究

时间点	样品	API:HPMC-E5=1:1 (n=3)		API:HPMC-E5=1:2 (n=3)		API:HPMC-E5=1:3 (n=3)	
	处方	F21		F22		F23	
	介质	溶出度%	RSD%	溶出度%	RSD%	溶出度%	RSD%
5min	300mL SGF	1.1	21.0	8.4	31.3	1.5	85.8
10min		3.1	41.5	8.0	18.2	3.7	34.8
15min		4.3	27.6	7.3	18.4	5.2	43.8
20min	300mL SGF+600 mL FaSSIF	2.9	25.9	8.4	15.5	9.4	8.0
30min		3.8	1.6	8.4	7.7	11.0	21.9
45min		4.6	16.4	9.7	7.8	12.3	20.0
60min		5.8	12.0	11.7	15.2	15.6	12.2
90min		7.8	9.7	12.2	6.5	21.3	8.9
120min		9.1	8.0	15.1	8.3	23.8	3.1

[0321] 表5-3 HPMC-AS-LF和Eudragit作为SDD载体溶出研究

时间 点	样 品	API:HPMC-AS- LF=1:1 (n=3)		API:HPMC-AS- LF=1:2 (n=3)		API:HPMC- AS-LF=1:3 (n=3)		API:Eudragi t L100- 50=1:2 (n=3)		API:Eudrag it L100- 50=1:3 (n=3)	
	处 方	F24		F25		F26		F27		F28	
	介 质	溶出度 %	RSD%	溶出度 %	RSD%	溶出 度%	RSD %	溶出 度%	RSD %	溶出 度%	RSD %
5min	300 mL SGF	2.9	8.0	12.3	12.4	13.9	13.0	4.0	10.2	4.7	17.9
10min		3.4	8.5	13.9	14.5	15.7	11.8	4.1	8.4	5.8	16.2
15min		3.8	6.1	15.2	14.2	17.1	10.9	4.9	5.3	6.8	12.6
20min	300 mL SGF	6.2	0.0	32.3	23.9	45.6	10.2	19.4	4.1	32.3	7.9
30min		7.4	0.0	35.3	23.1	63.0	11.3	27.9	4.3	42.9	4.5
45min		7.8	8.9	36.3	21.4	71.0	6.3	30.5	3.2	43.1	1.6
60min	0 mL	7.1	25.9	36.0	20.9	71.8	5.3	30.6	1.5	38.1	3.1
90min	FaS	9.1	7.7	36.6	18.8	68.9	3.0	30.8	1.1	33.1	2.0
120min	SIF	10.4	6.7	36.8	13.1	64.1	1.3	28.6	0	31.3	0.2

- [0322] 由HPMC-E5、HPMC-AS-LF和Eudragit这三种不同载体SDD在生理相关介质的溶出实验结果可知：
- [0323] 对于相同载体种类，载体比例越高SDD溶出度越高，API：HPMC-AS-LF=1：3(溶出度64.1%)>1：2(溶出度36.8%)>1：1(溶出度10.4%)，API：HPMC-E5=1：3(溶出度23.8%)>1：2(溶出度15.1%)>1：1(溶出度9.1%)，API：Eudragit L100-55=1：3(溶出度31.3%)>API：Eudragit L100-55=1：2(溶出度28.6%)。说明API：HPMC AS-LF=1：3溶出结果最好，60min溶出度可达72%，其次为API：HPMC-AS-LF=1：2。
- [0324] 实施例3物理稳定性研究
- [0325] 物理稳定性考察的实验步骤：称取约10.0mg样品放入1.5mL液相小瓶中，将样品置于不同温湿度条件下，3天、7天、18天内在多个时间点，取样对样品进行XRD进行检测。
- [0326] 稳定性研究实验结果如表6-1、6-2和6-3所示。

[0327] 表6-1处方API：HPMC-AS-LF(1：1)物理稳定性实验结果

处方	条件	3 天		7 天		18 天	
		性状	固态属性	性状	固态属性	性状	固态属性
F24	40 °C, RH 60%	白色粉末	无定形	白色粉末	无定形	白色粉末	无定形
	40 °C, RH 75%	白色粉末 (结块)	无定形	白色硬块	转晶	//	//
	60 °C, RH 30%	白色粉末	无定形	白色粉末	无定形	白色粉末	转晶
	60 °C, RH 75%	白色粉末 (结块)	转晶	淡黄色硬 颗粒	//	淡黄色硬 颗粒	//
	70 °C, RH 60%	白色粉末 (结块)	转晶	淡黄色硬 颗粒	//	淡黄色硬 颗粒	//
	75 °C, RH 30%	白色粉末	转晶	白色粉末	//	白色粉末	//

[0328] 表6-2处方API：HPMC-AS-LF(1：2)物理稳定性实验结果

处方	条件	3 天		7 天		18 天	
		性状	固态属性	性状	固态属性	性状	固态属性
F25	40 °C , RH 60%	白色粉末	无定形	白色粉末	无定形	白色粉末	无定形
	40 °C , RH 75%	白色粉末 (结块)	无定形	白色粉末 (结块)	无定形	白色粉末 (结块)	无定形
	60 °C , RH 30%	白色粉末	无定形	白色粉末	无定形	白色粉末	无定形
	60 °C , RH 75%	白色粉末 (结块)	转晶	淡黄色硬 颗粒	//	淡黄色硬 颗粒	//
	70 °C , RH 60%	白色粉末 (结块)	转晶	淡黄色硬 颗粒	//	淡黄色硬 颗粒	//
	75 °C , RH 30%	白色粉末	无定形	白色粉末	转晶	白色粉末	//

[0329] 表6-3处方API：HPMC-AS-LF(1：3)物理稳定性实验结果

处方	条件	3 天		7 天		18 天	
		性状	固态属性	性状	固态属性	性状	固态属性
F26	40 °C, RH 60%	白色粉末	无定形	白色粉末	无定形	白色粉末	无定形
	40 °C, RH 75%	白色粉末	无定形	白色粉末 (结块)	无定形	白色粉末 (结块)	无定形
	60 °C, RH 30%	白色粉末	无定形	白色粉末	无定形	白色粉末	无定形
	60 °C, RH 75%	白色粉末 (结块)	无定形	淡黄色硬颗粒	无定形	淡黄色硬颗粒	无定形
	70 °C, RH 60%	白色粉末 (结块)	无定形	淡黄色硬颗粒	无定形	淡黄色硬颗粒	无定形
	75 °C, RH 30%	白色粉末	无定形	白色粉末	无定形	白色粉末	无定形

[0330] 由上述的稳定性实验结果可知，在剧烈的条件(60℃,RH 75%、70℃,RH 60%、75℃,RH 30%)下，处方F24在3天时间点时固态属性发生改变，XRD结果显示转晶；在7天时间点时，处方F24、处方F25和处方F26的外观颜色发生变化，处方F25(图8)在75℃，RH 30%出现转晶，处方F26固体属性(图10)无明显变化。

[0331] 但是处方F25(图9-1～图9-3)和处方F26(图11)在40℃，RH 60%、40℃，RH 75%、60℃，RH 30%条件下18天，外观形状和固体属性均未发生明显变化，XRD结果显示仍均为无定形固体分散体，而且处方F26(图11)在60℃,RH 75%以及70℃,RH 60%极端条件下18天仍能保持基本稳定，可以在工业上稳定地进行生产，这说明方F25和处方F26在实现较高药物-载体配比下具有较好的物理稳定性。

[0332] 测试例1：化合物大鼠、小鼠和犬药代动力学试验

[0333] 大鼠药代动力学试验，采用雄性SD大鼠，180-240g，禁食过夜。取3只大鼠，口服灌胃给药10mg/kg，在给药前和在给药后15、30分钟以及1、2、4、8、24小时采血。血液样品于4℃以8000转/分钟离心6分钟，收集血浆，于-20℃保存。取各时间点血浆，加入3-5倍量含内标的乙腈溶液混合，涡旋混合1分钟，13000转/分钟4℃离心10分钟，取上清液加入3倍量水混合，取适量混合液进行LC-MS/MS分析。主要药代动力学参数用WinNonlin 7.0软件非房室模型分析。

- [0334] 小鼠药代动力学试验，使用雄性ICR小鼠，20–25g，禁食过夜。取3只小鼠，口服灌胃给药10mg/kg，在给药前和在给药后15、30分钟以及1、2、4、8、24小时采血。血液样品6800g，2–8℃离心6分钟，收集血浆，于–80℃保存。取各时间点血浆，加入3–5倍量含内标的乙腈溶液混合，涡旋混合1分钟，13000转/分钟4℃离心10分钟，取上清液加入3倍量水混合，取适量混合液进行LC–MS/MS分析。主要药代动力学参数用WinNonlin 7.0软件非房室模型分析。
- [0335] 犬药代动力学试验，使用雄性比格犬，8–10kg，禁食过夜。取3只比格犬，口服灌胃给药5mg/kg。在给药前和在给药后15、30分钟以及1、2、4、8、24小时采血；取另外3只比格犬，静脉注射给药1mg/kg，在给药前和在给药后15、30分钟以及1、2、4、8、24小时采血。血液样品于4时以8000转/分钟离心6分钟，收集血浆，于–20℃保存。取各时间点血浆，加入3–5倍量含内标的乙腈溶液混合，涡旋混合1分钟，13000转/分钟4℃离心10分钟，取上清液加入3倍量水混合，取适量混合液进行LC–MS/MS分析。主要药代动力学参数用WinNonlin 7.0软件非房室模型分析。
- [0336] 大鼠试验结果表明，本发明化合物I–27、I–28、I–29、I–30具有优良且相当的药代动力学性质。
- [0337] 表7–1测试化合物的小鼠药代动力学

测试化合物	小鼠药代动力学参数 (口服灌胃给药)			
	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC0-t (h*ng/mL)	T1/2 (hr)
I-27	3377.5	0.50	14974.5	2.89
I-28	2400.2	0.50	8761.3	2.65
I-29	4098.9	1.00	14889.1	2.23
I-30	2945.5	1.00	13784.5	2.35

- [0338] 小鼠试验结果表明，本发明化合物I–27、I–28、I–29、I–30具有优良且相当的药代动力学性质。
- [0339] 表7–2测试化合物的犬药代动力学

测试 化合 物	犬药代动力学参数 (静脉给药)				犬药代动力学参数 (口服灌胃给药)			
	CL (L/h/kg)	Vz (L/kg)	AUC(0-t) h*ng/mL	T1/2 (h)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-t) (h*ng/mL)	T1/2 (hr)

I-29	0.45	5.00	2013.9	7.64	1.00	1156.5	8730.3	7.26
I-30	0.26	4.88	2821.7	13.01	1.00	1025.1	12600.9	13.37

- [0340] 试验结果表明，本发明化合物I-29与I-30静脉注射给药清除率低，口服和静脉注射给药暴露量高，半衰期长，两者药代动力学性质相似，成药性好。
- [0341] 测试例2：热力学溶解度试验
- [0342] 配制pH 1.6的禁食状态模拟胃液FaSSGF(1L溶液含80 μ M的牛黄胆酸钠，20 μ M的卵磷脂，0.1g的胃蛋白酶,34.2mM的氯化钠)、pH 6.5的禁食状态模拟肠液FaSSIF(1L溶液含3mM的牛黄胆酸钠,0.2mM的卵磷脂,38.4mM的氢氧化钠,68.62mM的氯化钠，19.12mM的马来酸)和pH 7.4的磷酸缓冲盐溶液PBS(1L溶液含100mM的磷酸盐缓冲液，11g碳酸氢二钠,3.5g的二水合磷酸二氢钠)作为测定缓冲液。
- [0343] 准确称取化合物，使用不同pH的测定缓冲液将化合物配置成4mg/mL的工作液，1000rpm振摇1小时，室温平衡过夜。样品置于离心机12000rpm离心10min，除去未溶解颗粒。将上清转移至新的离心管，通过LCMS/MS检测上清中化合物浓度。
- [0344] 实验结果表明，化合物I-27、I-28、I-29、I-30均具有良好的溶解度。
- [0345] 测试例3：SDD处方犬药代动力学试验
- [0346] 犬药代动力学试验，使用雄性比格犬，9-11kg，禁食过夜。取9只比格犬，随机分为3组，每组3只，分别以本申请各处方制备制剂，口服灌胃给药，剂量为20mg/kg。在给药前和在给药后15分钟以及1、2、4、8、24小时采血约0.5mL转移至含有EDTA-K₂的抗凝管中，4℃、1500g离心10分钟取血浆，采用乙腈蛋白沉淀方法处理后，取适量混合液进行LC-MS/MS分析。主要药代动力学参数用WinNonlin 7.0软件非房室模型分析。结果如表7-3。
- [0347] 表7-3犬药代动力学参数(口服灌胃给药)

测试 处方	犬药代动力学参数 (口服灌胃给药)			
	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-t) (h*ng/mL)	T1/2 (hr)
API: HPMC- AS-LF 1: 3	12.0	1390	20000	12.6

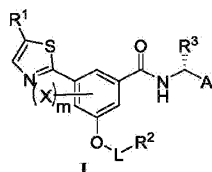
- [0348] 由犬PK实验结果可知：SDD处方API：HMPC-AS-LF 1：3以较高剂量给药且具有良好的暴露量，可以相对长时间的保持过饱和浓度，4h后可以维持稳定且持续的体内吸收。
- [0349] 以上，对本发明的实施方式进行了说明。但是，本发明不限于上述实施方式。凡在本发明的精神和原则之内，所做的任何修改、等同替换、改进等，均应包含在本发明的保护范围之内。

权利要求书

[权利要求 1]

一种P2X3受体拮抗剂的固体分散体，其特征在于，所述固体分散体包括：P2X3受体拮抗剂和药学上可接受的载体；

其中，所述P2X3受体拮抗剂选自如下式I所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药：



其中，

R¹独立地选自卤素、C₃-C₆环烷基、或、未取代或被1-5个相同或不同卤素取代的C₁-C₄烷基；

X为卤素；

m选自整数1、2或3；

L为-(CH₂)_n-, 所述n选自整数0、1或者2；

R²独立地选自氢、未取代或被R^a取代的C₁-C₆烷基、未取代或被R^a取代的C₃-C₇环烷基、未取代或被R^a取代的5-8元芳基、未取代或被R^a取代的5-10元杂芳基、未取代或被R^a取代的4-7元杂环烷基、未取代或被R^a取代的6-12元杂二环烷基；所述的被R^a取代的C₁-C₆烷基、所述的被R^a取代的C₃-C₇环烷基、所述的被R^a取代的5-8元芳基、所述的被R^a取代的5-10元杂芳基、所述的被R^a取代的4-7元杂环烷基、或所述的被R^a取代的6-12元杂二环烷基中，所述的R^a取代为一个或多个取代，所述的R^a各自独立地选自下列取代基：未取代或者被1-5个相同或不同的卤素取代的C₁-C₄烷基、卤素、-OH、-NR^bR^c、-COOR^d、氧代(=O)、-C(O)O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₁-C₄烷基)、-(C₁-C₆亚烷基)-OH或氘代C₁-C₆烷基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

其中未取代或被R^a取代的5-10元杂芳基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；未取代或被R^a取代的4-7元杂环烷基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；未取代或被R^a取代的6-12元杂二环烷基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；

R³独立地选自氢、或、未取代或被1-5个相同或不同的卤素原子取代的C₁-C₄烷基；

R⁴独立地选自氢或C₁-C₄烷基；

R^b和R^c独立地选自氢或C₁-C₄烷基；

A独立地为未取代或者被R^e取代的5至10元杂芳基，所述的被R^e取代的5至10元杂芳基中，所述的R^e取代为一个或多个取代，所述的R^e各自独立地选自下列取代基：卤素、未取代或被1-5个相同或不同的卤素取代的C₁-C₃烷基、或、未取代或被1-5个相同或不同的卤素取代的-O-(C₁-C₃烷基)；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同。

[权利要求 2]

根据权利要求1所述的固体分散体，其特征在于，所述固体分散体为无定形固体分散体；

优选地，所述P2X3受体拮抗剂以无定形的形式存在；

优选地，所述药学上可接受的载体为药学上可接受的聚合物载体；

优选地，所述药学上可接受的载体选自以下的任一种或多种：

1)纤维素衍生物类载体；例如羟丙甲基纤维素E5、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯LF、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯；

2)聚丙烯酸树脂类载体；例如尤特奇L100-55、尤特奇S100、尤特奇L100；

3)乙烯基聚合物类载体；例如聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物、共聚维酮VA64、共聚维酮S630；

优选地，所述药学上可接受的载体选自以下的任一种或多种：羟丙基甲基纤维素HPMC、共聚维酮PVP、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯

HPMC-AS、聚甲基丙烯酸酯、聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物；优选地，选自以下的任一种或多种：羟丙基甲基纤维素HPMC、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯HPMC-AS、聚甲基丙烯酸酯；

优选地，所述药学上可接受的载体选自以下的任一种或多种：羟丙基甲基纤维素E5、共聚维酮VA64、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯LF、尤特奇L100-55、聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物；优选地，选自以下的任一种或多种：羟丙基甲基纤维素E5、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯LF、尤特奇L100-55。

[权利要求 3]

根据权利要求1或2所述的固体分散体，其特征在于，

P2X3受体拮抗剂与药学上可接受的载体的质量比为1：0.1-10，优选为1：0.5-5，例如1：0.5、1：1、1：2、1：3、1：4、1：5；

优选地，所述固体分散体包括以下组分：

P2X3受体拮抗剂 10wt%-60wt%

药学上可接受的载体 40wt%-90wt%；

优选地，所述固体分散体包括以下组分：

P2X3受体拮抗剂 20wt%-55wt%

药学上可接受的载体 45wt%-80wt%；

优选地，所述固体分散体包括以下组分：

P2X3受体拮抗剂 25wt%-50wt%(例如25wt%、33wt%、33.3wt%、50wt%)

药学上可接受的载体 50wt%-75wt%(例如50wt%、67wt%、66.7wt%、75wt%)；

优选地，所述固体分散体包括以下组分：

P2X3受体拮抗剂和药学上可接受的载体，其中药学上可接受的载体不低于66.7wt%；

优选地，所述固体分散体包括以下组分：

P2X3受体拮抗剂和药学上可接受的载体，其中药学上可接受的载体不低于75wt%；

优选地，所述固体分散体包括以下组分：

P2X3受体拮抗剂 25wt%、33.3wt%、50wt%

药学上可接受的载体 50wt%、66.7wt%、75wt%

所述药学上可接受的载体选自羟丙甲基纤维素E5、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯LF、尤特奇L100-55；

优选地，所述固体分散体包括以下组分：

P2X3受体拮抗剂 25wt%

药学上可接受的载体 75wt%

所述药学上可接受的载体选自羟丙甲基纤维素E5、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯LF、尤特奇L100-55；

优选地，所述固体分散体包括以下组分：

P2X3受体拮抗剂 33.3wt%

药学上可接受的载体 66.7wt%

所述药学上可接受的载体选自羟丙甲基纤维素E5、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯LF、尤特奇L100-55；

优选地，所述固体分散体包括以下组分：

P2X3受体拮抗剂和醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯LF，其中醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯LF比例不低于75wt%；

优选地，所述固体分散体包括以下组分：

P2X3受体拮抗剂 25wt%

醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯LF 75wt%；

优选地，所述固体分散体包括以下组分：

P2X3受体拮抗剂和醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯LF，其中醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯LF比例不低于66.7wt%；

优选地，所述固体分散体包括以下组分：

P2X3受体拮抗剂 33.3wt%

醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯LF 66.7wt%；

优选地，所述固体分散体任选的进一步包括溶剂；

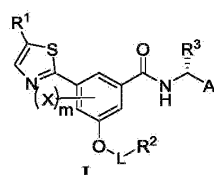
优选地，所述溶剂为挥发性溶剂；

优选地，所述溶剂选自以下的任一种或多种：二氯甲烷、乙醇、丙酮、甲醇；优选丙酮、二氯甲烷-甲醇混合溶剂；

优选地，所述固体分散体任选的进一步包括以下任一种或几种：甜味剂、调味剂、着色剂、表面活性剂、填充剂、润滑剂、崩解剂、崩解促进剂、再结晶抑制剂、消泡剂、抗氧化剂和pH调节剂。

[权利要求 4]

根据权利要求1-3任一项所述的固体分散体，其特征在于，式I所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药为：



其中，

R¹独立地选自卤素、C₃-C₆环烷基、或、未取代或被1-5个相同或不同卤素取代的C₁-C₄烷基；

X为卤素；

m选自整数1、2或3；

L为-(CH₂)_n-, 所述n选自整数0、1或者2；

R²独立地选自氢、未取代或被R³取代的C₁-C₆烷基、未取代或被R³取代的C₃-C₇环烷基、未取代或被R³取代的5-8元芳基、未取代或被R³取代的5-10元杂芳基、未取代或被R³取代的4-7元杂环烷基、未取代或被R³取代的6-12元杂二环烷基；所述的被R³取代的C₁-C₆烷基、所述的被R³取代的C₃-C₇环烷基、所述的被R³取代的5-8元芳基、所述的被R³取代的5-10元杂芳基、所述的被R³取代的4-7元杂环烷基、或所述的被R³取代的6-12元杂二环烷基中，所述的取

代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：未取代或者被1-5个相同或不同的卤素取代的C₁-C₄烷基、卤素、-OH、-NR^bR^c、-COOR⁴、氧代(=O)、-C(O)O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₁-C₄烷基)或氘代C₁-C₆烷基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

其中未取代或被R^a取代的5-10元杂芳基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；未取代或被R^a取代的4-7元杂环烷基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；未取代或被R^a取代的6-12元杂二环烷基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；

R³独立地选自氢、或、未取代或被1-5个相同或不同的卤素原子取代的C₁-C₄烷基；

R⁴独立地选自氢或C₁-C₄烷基；

R^b和R^c独立地选自氢或C₁-C₄烷基；

A独立地为未取代或被R^e取代的5至10元杂芳基，所述的被R^e取代的5至10元杂芳基中，所述的R^e取代为一个或多个取代，所述的R^e各自独立地选自下列取代基：卤素、未取代或被1-5个相同或不同的卤素取代的C₁-C₃烷基、或、未取代或被1-5个相同或不同的卤素取代的-O-(C₁-C₃烷基)；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

优选地，当R¹为卤素时，所述卤素为F、Cl、Br、I，较佳地为Cl；

优选地，当R¹为未取代的C₁-C₄烷基时，所述C₁-C₄烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基，较佳地为甲基或乙基；

优选地，当R¹为被1-5个相同或不同卤素取代的C₁-C₄烷基时，所述C₁-C₄烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基，较佳地为甲基或乙基；

优选地，当 R^1 为被1-5个相同或不同卤素取代的 C_1-C_4 烷基时，所述卤素为F、Cl、Br、I，较佳地为Cl或F；

优选地，当X为卤素时，所述卤素为F或Cl中的一个；

优选地，m选自整数1、2或者3，较佳地为1；

优选地，当L为 $-(CH_2)_n-$ 时，所述n为整数0、1或者2，较佳地n为0或1；

优选地，当 R^2 为无未取代或被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基时，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基，较佳地为仲丁基；

优选地，当 R^2 为未取代或被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基时，所述 C_1-C_6 烷基较佳地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基；

优选地，当 R^2 为未取代或被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基时，所述 C_3-C_7 烷基为环丙基、环丁基、环戊基或者环己基，较佳地为环丙基；

优选地，当 R^2 为未取代或被 R^a 取代的4-7元杂环烷基时，所述4-7元杂环烷基为4元、5元或者6元杂环烷基；

优选地，当 R^2 为未取代或被 R^a 取代的4-7元杂环烷基时，所述4-7元杂环烷基中的杂原子为N、S、O、P中的一种或多种，较佳地为N或O中的一种或者多种；

优选地，当 R^2 为未取代或被 R^a 取代的4-7元杂环烷基时，所述4-7元杂环烷基中的杂原子数为1~3个，较佳地为1个或者2个；

优选地，当 R^2 为未取代或被 R^a 取代的4-7元杂环烷基时，所述 R^a 为1~3个，较佳地为1个；

优选地， R^a 为羟基；

优选地，当 R^a 为卤素时，所述卤素为F、Cl、Br、I，较佳地为F或者Cl；

优选地，当 R^a 为 C_1-C_6 烷基时，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_3 烷基，较佳地为甲基；

优选地, 当 R^a 为氕代 C_1-C_6 烷基时, 所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_3 氕代烷基, 较佳地为 ;

优选地, 当 R^a 为 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-OH$ 时, 所述 C_1-C_6 亚烷基为 C_1-C_4 亚烷基, 较佳地为亚甲基、亚乙基、亚正丙基或亚异丙基, 更佳地为亚甲基;

优选地, R^3 为氢;

优选地, 当 R^3 为未取代的 C_1-C_4 烷基时, 所述 C_1-C_4 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基, 较佳地为甲基;

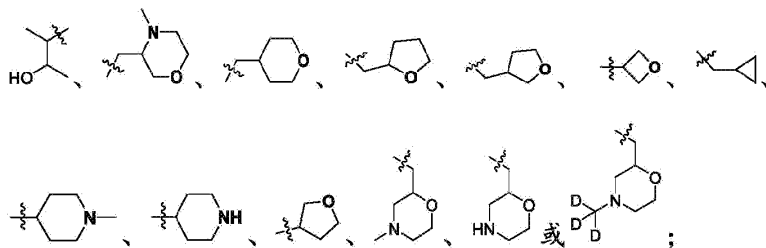
优选地, 当A为被 R^e 取代的5至10元杂芳基时, 所述5至10元杂芳基为6元杂芳基, 较佳地为嘧啶或哒嗪;

优选地, 当A为被 R^e 取代的5至10元杂芳基时, 所述 R^e 取代为单取代;

优选地, 当A为被 R^e 取代的5至10元杂芳基时, 所述 R^e 为被1-5个相同或不同的卤素取代的 C_1-C_3 烷基, 较佳地为三氟甲基;

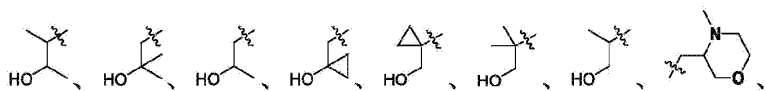
优选地, 当A为被 R^e 取代的5至10元杂芳基时, 所述 R^e 为未取代的 C_1-C_3 烷基, 较佳地为甲基;

优选地, $-L-R^2$ 选自

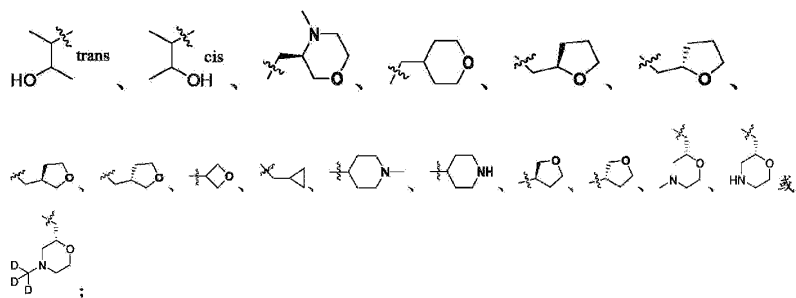


优选地, $-L-R^2$ 为  或 ;

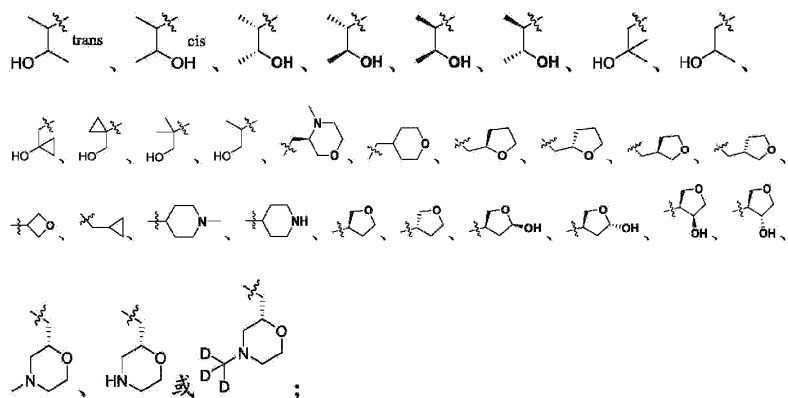
优选地, $-L-R^2$ 选自



优选地, $-L-R^2$ 选自



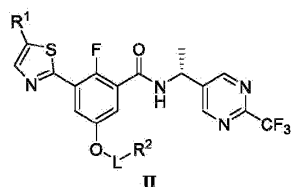
优选地, $-L-R^2$ 选自



优选地，R³为甲基或氢；

优选地, A选自  或 .

优选地，如式I所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药为：



其中,

R^1 选自卤素、 C_3-C_6 环烷基、或、未取代或者被1-5个相同或不同卤素取代的 C_1-C_4 烷基;

L 为 $-(CH_2)_n-$, 所述 n 选自整数0、1或者2;

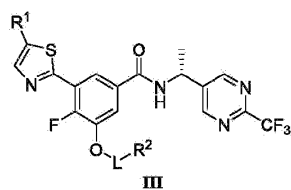
R^2 独立地选自氢、未取代或被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、未取代或被 R^a 取代的5-8元芳基、未取代或被 R^a 取代的5-10元杂芳基、未取代或被 R^a 取代的4-7元杂环烷基、未取代或被 R^a 取代的6-12元杂二环烷基; 所述的被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、所述的被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、所述的被 R^a 取代的5-8元芳基、所述的被 R^a 取代的5-10元杂芳基、所述的被 R^a 取代的4-7元杂环烷基、或所述的被 R^a 取代的6-12元杂二环烷基中, 所述的 R^a 取代为一个或多个取代, 所述的 R^a 各自独立地选自下列取代基: 未取代或者被1-5个相同或不同的卤素取代的 C_1-C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-COOR^4$ 、氧代($=O$)、 $-C(O)O-(C_1-C_4$ 烷基)、 $-C(O)-(C_1-C_4$ 烷基)、 $-(C_1-C_6$ 亚烷基)- OH 和氘代 C_1-C_6 烷基; 当取代基为多个时, 所述的取代基相同或不同;

其中未取代或被 R^a 取代的5-10元杂芳基中, 杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种, 杂原子数为1-3个; 未取代或被 R^a 取代的4-7元杂环烷基中, 杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种, 杂原子数为1-3个; 未取代或被 R^a 取代的6-12元杂二环烷基中, 杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种, 杂原子数为1-3个;

R^4 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基;

R^b 和 R^c 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基;

优选地, 如式I所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药为:



其中,

R^1 选自卤素、 C_3-C_6 环烷基、或、未取代或者被1-5个相同或不同卤素取代的 C_1-C_4 烷基;

L 为 $-(CH_2)_n-$, 所述 n 选自整数0、1或者2;

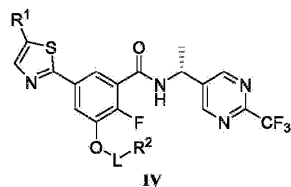
R^2 独立地选自氢、未取代或被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、未取代或被 R^a 取代的5-8元芳基、未取代或被 R^a 取代的5-10元杂芳基、未取代或被 R^a 取代的4-7元杂环烷基、未取代或被 R^a 取代的6-12元杂二环烷基; 所述的被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、所述的被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、所述的被 R^a 取代的5-8元芳基、所述的被 R^a 取代的5-10元杂芳基、所述的被 R^a 取代的4-7元杂环烷基、或所述的被 R^a 取代的6-12元杂二环烷基中, 所述的 R^a 取代为一个或多个取代, 所述的 R^a 各自独立地选自下列取代基: 未取代或者被1-5个相同或不同的卤素取代的 C_1-C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-COOR^4$ 、氧代($=O$)、 $-C(O)O-(C_1-C_4$ 烷基)、 $-C(O)-(C_1-C_4$ 烷基)、 $-(C_1-C_6$ 亚烷基)- OH 和氕代 C_1-C_6 烷基; 当取代基为多个时, 所述的取代基相同或不同;

其中未取代或被 R^a 取代的5-10元杂芳基中, 杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种, 杂原子数为1-3个; 未取代或被 R^a 取代的4-7元杂环烷基中, 杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种, 杂原子数为1-3个; 未取代或被 R^a 取代的6-12元杂二环烷基中, 杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种, 杂原子数为1-3个;

R^4 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基;

R^b 和 R^c 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基;

优选地，如式I所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药为：



其中，

R^1 选自卤素、 C_3 - C_6 环烷基、或、未取代或者被1-5个相同或不同卤素取代的 C_1 - C_4 烷基；

L 为 $-(CH_2)_n-$ ，所述 n 选自整数0、1或者2；

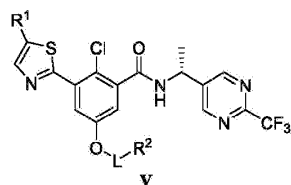
R^2 独立地选自氢、未取代或被 R^3 取代的 C_1 - C_6 烷基、未取代或被 R^3 取代的 C_3 - C_7 环烷基、未取代或被 R^3 取代的5-8元芳基、未取代或被 R^3 取代的5-10元杂芳基、未取代或被 R^3 取代的4-7元杂环烷基、未取代或被 R^3 取代的6-12元杂二环烷基；所述的被 R^3 取代的 C_1 - C_6 烷基、所述的被 R^3 取代的 C_3 - C_7 环烷基、所述的被 R^3 取代的5-8元芳基、所述的被 R^3 取代的5-10元杂芳基、所述的被 R^3 取代的4-7元杂环烷基、或所述的被 R^3 取代的6-12元杂二环烷基中，所述的 R^3 取代为一个或多个取代，所述的 R^3 各自独立地选自下列取代基：未取代或者被1-5个相同或不同的卤素取代的 C_1 - C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-COOR^d$ 、氧代($=O$)、 $-C(O)O-(C_1-C_4$ 烷基)、 $-C(O)-(C_1-C_4$ 烷基)、 $-(C_1-C_6$ 亚烷基)- OH 和氘代 C_1 - C_6 烷基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

其中未取代或被 R^3 取代的5-10元杂芳基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；未取代或被 R^3 取代的4-7元杂环烷基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；未取代或被 R^3 取代的6-12元杂二环烷基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；

R^3 独立地选自氢或 C_1 - C_4 烷基；

R^b 和 R^c 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基；

优选地，如式I所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药为：



其中，

R^1 选自卤素、 C_3-C_6 环烷基、或、未取代或被1-5个相同或不同卤素取代的 C_1-C_4 烷基；

L 为 $-(CH_2)_n-$ ，所述 n 选自整数0、1或者2；

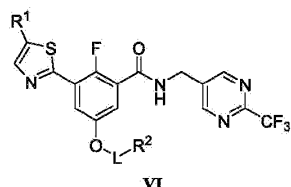
R^2 独立地选自氢、未取代或被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、未取代或被 R^a 取代的5-8元芳基、未取代或被 R^a 取代的5-10元杂芳基、未取代或被 R^a 取代的4-7元杂环烷基、未取代或被 R^a 取代的6-12元杂二环烷基；所述的被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、所述的被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、所述的被 R^a 取代的5-8元芳基、所述的被 R^a 取代的5-10元杂芳基、所述的被 R^a 取代的4-7元杂环烷基、或所述的被 R^a 取代的6-12元杂二环烷基中，所述的 R^a 取代为一个或多个取代，所述的 R^a 各自独立地选自下列取代基：未取代或者被1-5个相同或不同的卤素取代的 C_1-C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-COOR^4$ 、氧代($=O$)、 $-C(O)O-(C_1-C_4$ 烷基)、 $-C(O)-(C_1-C_4$ 烷基)、 $-(C_1-C_6$ 亚烷基)- OH 和氕代 C_1-C_6 烷基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

其中未取代或被 R^a 取代的5-10元杂芳基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；未取代或被 R^a 取代的4-7元杂环烷基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；未取代或被 R^a 取代的6-12元杂二环烷基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；

R^1 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基；

R^b 和 R^c 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基；

优选地，如式I所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药为：



其中，

R^1 独立地选自卤素、 C_3-C_6 环烷基、或、未取代或被1-5个相同或不同卤素取代的 C_1-C_4 烷基；

L 为 $-(CH_2)_n-$ ，所述 n 选自整数0、1或者2；

R^2 独立地选自氢、未取代或被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、未取代或被 R^a 取代的5-8元芳基、未取代或被 R^a 取代的5-10元杂芳基、未取代或被 R^a 取代的4-7元杂环烷基、未取代或被 R^a 取代的6-12元杂二环烷基；所述的被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、所述的被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、所述的被 R^a 取代的5-8元芳基、所述的被 R^a 取代的5-10元杂芳基、所述的被 R^a 取代的4-7元杂环烷基、或所述的被 R^a 取代的6-12元杂二环烷基中，所述的 R^a 取代为一个或多个取代，所述的 R^a 各自独立地选自下列取代基：未取代或者被1-5个相同或不同的卤素取代的 C_1-C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-COOR^4$ 、氧代($=O$)、 $-C(O)O-(C_1-C_4$ 烷基)、 $-C(O)-(C_1-C_4$ 烷基)、 $-(C_1-C_6$ 亚烷基)- OH 和氘代 C_1-C_6 烷基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

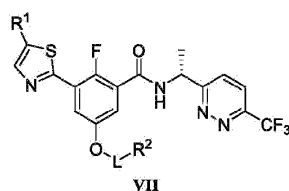
其中未取代或被 R^a 取代的5-10元杂芳基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；未取代或被 R^a 取代的4-7元杂环烷基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原

子数为1-3个；未取代或被R^a取代的6-12元杂二环烷基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；

R^a独立地选自氢或C₁-C₄烷基；

R^b和R^c独立地选自氢或C₁-C₄烷基；

优选地，如式I所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药为：



其中，

R¹独立地选自卤素、C₃-C₆环烷基、或、未取代或被1-5个相同或不同卤素取代的C₁-C₄烷基；

L为-(CH₂)_n-, 所述n选自整数0、1或者2；

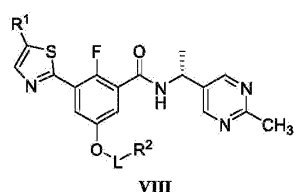
R²独立地选自氢、未取代或被R^a取代的C₁-C₆烷基、未取代或被R^a取代的C₃-C₇环烷基、未取代或被R^a取代的5-8元芳基、未取代或被R^a取代的5-10元杂芳基、未取代或被R^a取代的4-7元杂环烷基、未取代或被R^a取代的6-12元杂二环烷基；所述的被R^a取代的C₁-C₆烷基、所述的被R^a取代的C₃-C₇环烷基、所述的被R^a取代的5-8元芳基、所述的被R^a取代的5-10元杂芳基、所述的被R^a取代的4-7元杂环烷基、或所述的被R^a取代的6-12元杂二环烷基中，所述的R^a取代为一个或多个取代，所述的R^a各自独立地选自下列取代基：未取代或者被1-5个相同或不同的卤素取代的C₁-C₄烷基、卤素、-OH、-NR^bR^c、-COOR⁴、氧代(=O)、-C(O)O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₁-C₄烷基)、-(C₁-C₆亚烷基)-OH和氕代C₁-C₆烷基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

其中未取代或被R^a取代的5-10元杂芳基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；未取代或被R^a取代的4

-7元杂环烷基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；未取代或被R^a取代的6-12元杂二环烷基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；

R^a独立地选自氢或C₁-C₄烷基；

优选地，如式I所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药为：



其中，

R¹独立地选自卤素、C₃-C₆环烷基、或、未取代或被1-5个相同或不同卤素取代的C₁-C₄烷基；

L为-(CH₂)_n-, 所述n选自整数0、1或者2；

R²独立地选自氢、未取代或被R^a取代的C₁-C₆烷基、未取代或被R^a取代的C₃-C₇环烷基、未取代或被R^a取代的5-8元芳基、未取代或被R^a取代的5-10元杂芳基、未取代或被R^a取代的4-7元杂环烷基、未取代或被R^a取代的6-12元杂二环烷基；所述的被R^a取代的C₁-C₆烷基、所述的被R^a取代的C₃-C₇环烷基、所述的被R^a取代的5-8元芳基、所述的被R^a取代的5-10元杂芳基、所述的被R^a取代的4-7元杂环烷基、或所述的被R^a取代的6-12元杂二环烷基中，所述的R^a取代为一个或多个取代，所述的R^a各自独立地选自下列取代基：未取代或者被1-5个相同或不同的卤素取代的C₁-C₄烷基、卤素、-OH、-NR^bR^c、-COOR^d、氧代(=O)、-C(O)O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₁-C₄烷基)、-(C₁-C₆亚烷基)-OH和氘代C₁-C₆烷基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

其中未取代或被R^a取代的5-10元杂芳基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；未取代或被R^a取代的4

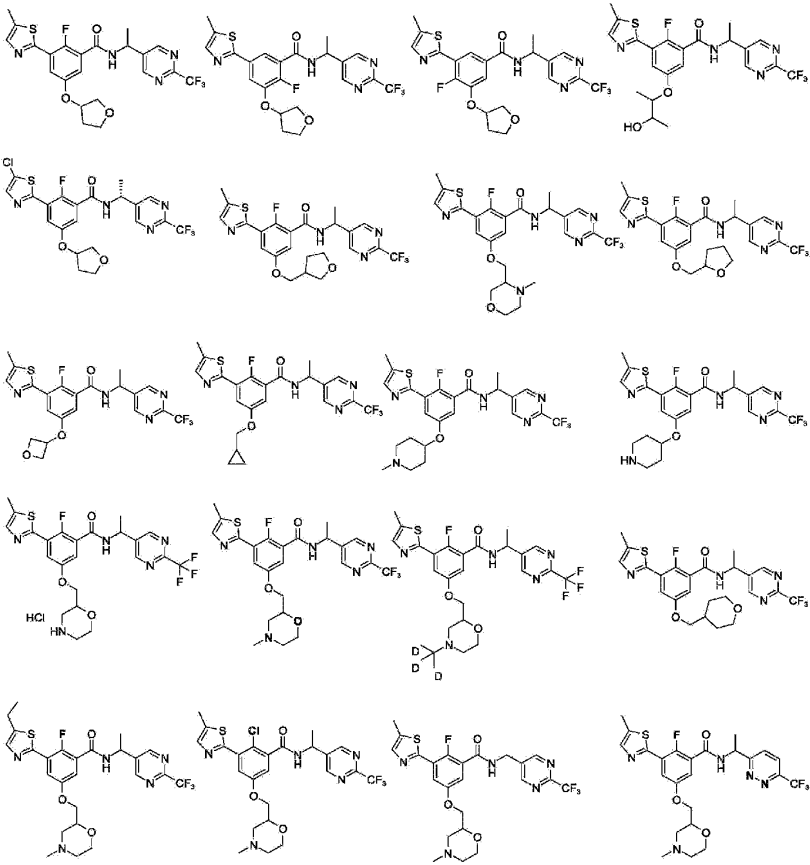
-7元杂环烷基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；未取代或被R¹取代的6-12元杂二环烷基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；

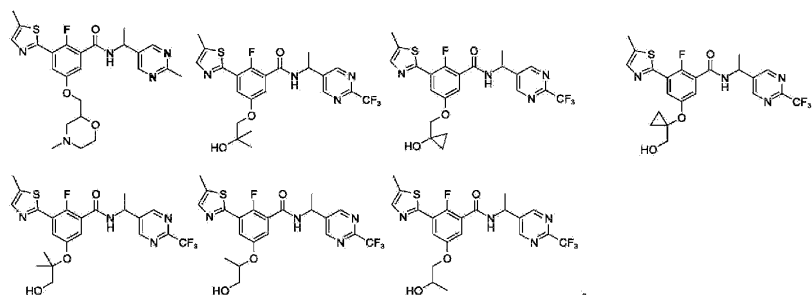
R⁴独立地选自氢或C₁-C₄烷基;

R^b 和 R^c 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基。

[权利要求 5]

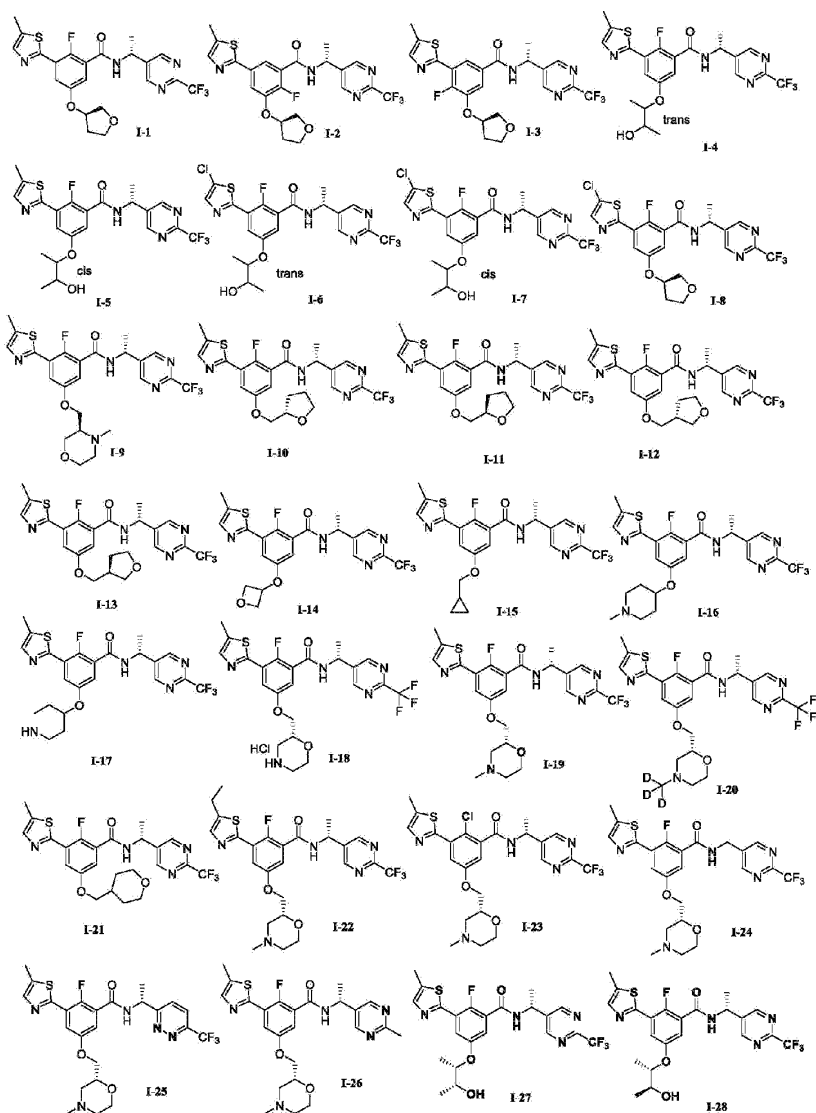
根据权利要求1-4任一项所述的固体分散体,其特征在于,如式I所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药选自下列任一化合物:

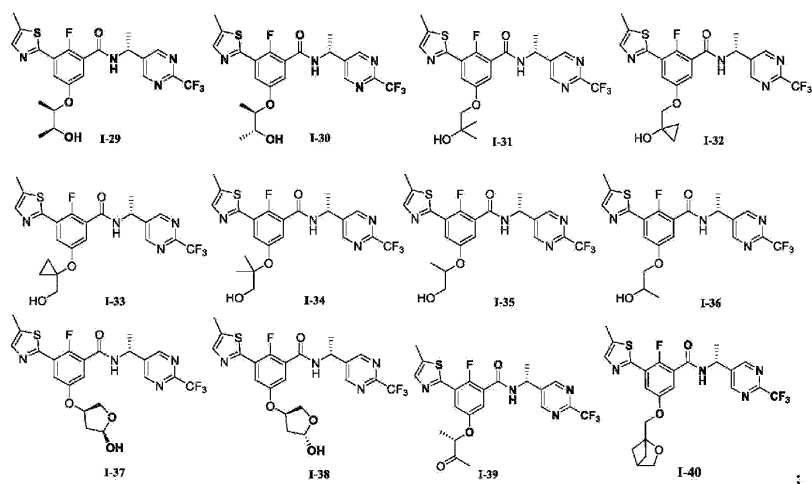




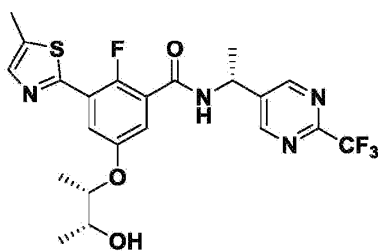
[权利要求 6]

根据权利要求1-4任一项所述的固体分散体，其特征在于，如式I所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药选自下列任一化合物：





优选地，所述P2X3受体拮抗剂选自如式A(式I-27)所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药：



式 A。

[权利要求 7]

权利要求1-6任一项所述的固体分散体的制备工艺，其特征在于，所述制备工艺包括以下步骤：

(1)将各组分加入至溶剂中，搅拌溶解；

(2)将溶解后的溶液进行干燥处理，即得到所述固体分散体；

优选地，步骤(1)具体为：先将药学上可接受的载体加入至溶剂中，搅拌溶解；然后加入P2X3受体拮抗剂，继续搅拌溶解；

优选地，步骤(2)的干燥处理方式选自喷雾干燥；

优选地，步骤(2)具体为：将溶解后的溶液压滤至中转罐中，然后将压滤后的溶液进行干燥，即得到固体分散体；

优选地，通过一定孔径的精密压滤器压滤至中转罐中；

优选地，在步骤(2)干燥处理后，任选的将干燥处理后的固体分散体进一步进行减压干燥；

优选地，步骤(1)中，搅拌时间不低于60min(例如不低于120min)；

优选60~120min、120~180min；

优选地，步骤(2)中，精密压滤器的孔径为1 μ m-22 μ m，优选5 μ m；

优选地，步骤(2)中，喷雾干燥的进料频率为5Hz-50Hz，优选10Hz-20Hz；

和/或，雾化压力为0.1Mpa-1.0Mpa，优选0.1Mpa-0.2Mpa；

和/或，进风温度为60°C-120°C，优选85°C-110°C；

和/或，出风温度为40°C-70°C，优选50°C-55°C。

[权利要求 8]

一种药物组合物，其特征在于，所述药物组合物包括权利要求1-6任一项所述的固体分散体以及药学上可接受的药用载体、稀释剂或赋形剂。

[权利要求 9]

权利要求1-6任一项所述的固体分散体、权利要求8所述的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防与P2X3相关疾病的药物中的应用，其特征在于，

优选地，所述P2X3相关疾病为疼痛、呼吸系统疾病或者泌尿生殖系统疾病；

优选地，所述疼痛为慢性疼痛、急性疼痛、子宫内膜异位症疼痛、神经性疼痛、背痛、癌症疼痛、炎性疼痛、手术疼痛、偏头痛或者内脏疼痛；

和/或，所述泌尿生殖系统疾病为膀胱容量减少，频繁排尿，急迫性失禁，应激性失禁，膀胱过高反应性，良性前列腺肥大，前列腺炎，逼尿肌反射亢进，尿频，夜尿，尿急，膀胱过动症，骨盆超敏反应，尿道炎，骨盆疼痛综合征，前列腺痛，膀胱炎；

和/或，所述呼吸系统疾病为慢性阻塞性肺病，肺动脉高压，肺纤维化，哮喘和阻塞性呼吸暂停，慢性咳嗽，难治性慢性咳嗽以及急性咳嗽。

[权利要求 10]

一种治疗和/或预防与P2X3相关疾病的方法，其特征在于，所述方法包括向与P2X3相关疾病的患者施用有效量的权利要求1-6任一项所述的固体分散体、权利要求8所述的药物组合物；

优选地，所述P2X3相关疾病为疼痛、呼吸系统疾病或者泌尿生殖系统疾病；

优选地，所述疼痛为慢性疼痛、急性疼痛、子宫内膜异位症疼痛、神经性疼痛、背痛、癌症疼痛、炎性疼痛、手术疼痛、偏头痛或者内脏疼痛；

和/或，所述泌尿生殖系统疾病为膀胱容量减少，频繁排尿，急迫性失禁，应激性失禁，膀胱过高反应性，良性前列腺肥大，前列腺炎，逼尿肌反射亢进，尿频，夜尿，尿急，膀胱过动症，骨盆超敏反应，尿道炎，骨盆疼痛综合征，前列腺痛，膀胱炎；

和/或，所述呼吸系统疾病为慢性阻塞性肺病，肺动脉高压，肺纤维化，哮喘和阻塞性呼吸暂停，慢性咳嗽，难治性慢性咳嗽以及急性咳嗽。