

一种苯并氮杂芳环衍生物的药物组合物及其在医药上的应用

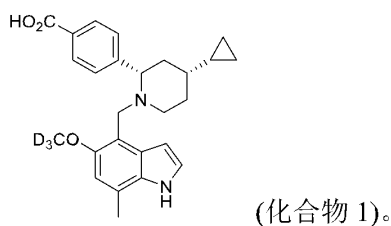
技术领域

本发明属于药物制剂领域，具体涉及一种药物组合物，所述的药物组合物包含治
5 疗有效量的活性成分 A 和药用赋形剂，所述的活性成分 A 选自通式(I)所述的化合物
或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接
受的盐或共晶，所述药物组合物包含 1-1000mg 活性成分 A，活性成分 A 的含量选自
1.0%-90.0%。本发明还涉及所述药物组合物用于制备治疗肾病相关药物中的应用。

背景技术

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

PCT/CN2022/113216 专利中记载了化合物 1, 该化合物具有良好的补体因子 B 抑制活性, 良好的体内 C3a 水平的抑制率。当作为治疗人类的一种治疗剂时, 治疗有效剂量的给药是个问题, 并且可导致毒性副作用或治疗无效。因此开发具有良好安全性、有效性、稳定性的药物组合物或药物制剂是非常必要的。



发明内容

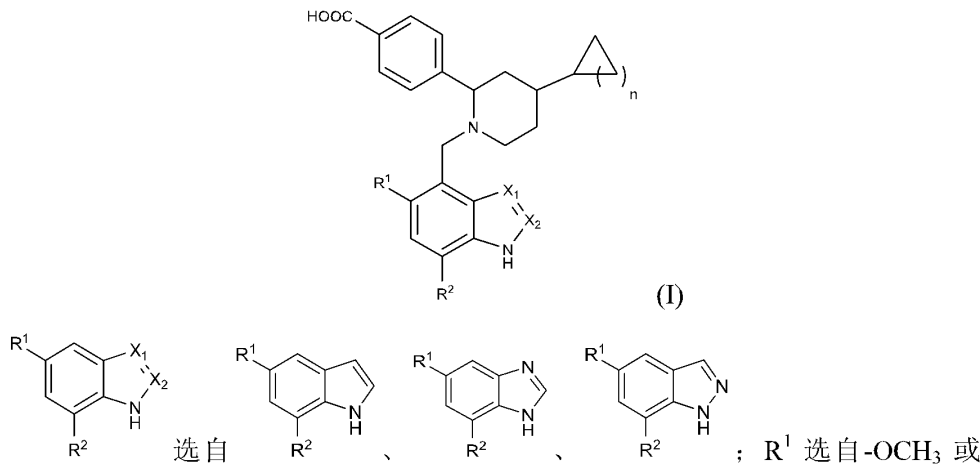
20 本发明的目的就是提供一种药物组合物，所述的药物组合物包含活性成分 A 和药用赋形剂，所述的活性成分 A 选自通式(I)所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶。本发明还涉及所述药物组合物用于制备治疗肾病相关药物中的应用。

本发明药物组合物质量稳定，溶出度好，吸收良好，刺激性小，安全性好，生物

利用度高，可口服吸收。

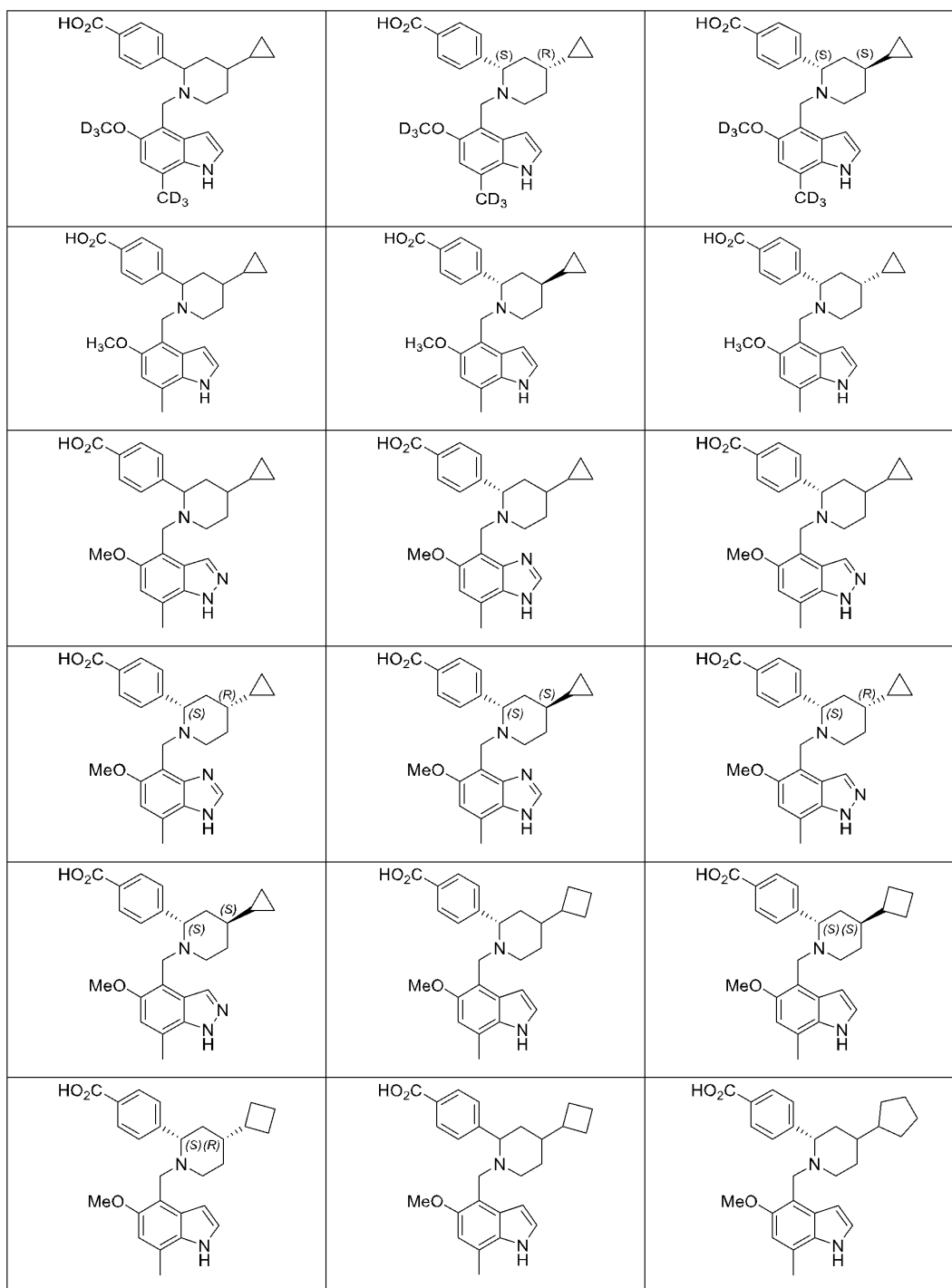
本发明涉及一种药物组合物，所述的药物组合物包含治疗有效量的活性成分 A 和药用赋型剂。该药物组合物可以为单位制剂形式。

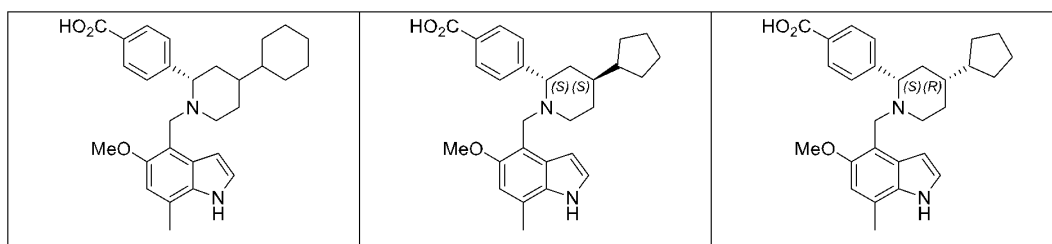
本发明涉及一种药物组合物，其中所述的药物组合物包含活性成分 A 和药用赋
5 形剂，所述的活性成分 A 选自通式(I)所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、
氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，



10 活性成分 A 的含量选自 1.0%-90.0%，优选自 5.0%-75.0%，更优选自 10.0%-50.0%。
在一些实施方案中，通式(I)所述的化合物的结构选自表 S-1 所示结构之一；

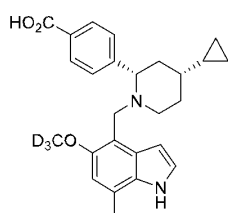
表 S-1 化合物结构





;

在一些实施方案中，通式 (I) 所述的化合物选自化合物 1，其结构为：



(化合物 1);

在一些实施方案中，通式 (I) 所述的化合物药学上可接受的盐选自三氟乙酸盐
5 或琥珀酸盐，进一步地，化合物 1 与琥珀酸盐的摩尔比例为 1:0.75。

在一方面，所述药物组合物包含 1-1000mg 活性成分 A(以游离碱计);

在一些实施方案中，所述药物组合物包含 5-900mg 活性成分 A(以游离碱计);

在一些实施方案中，所述药物组合物包含 10-800mg 活性成分 A(以游离碱计);

在一些实施方案中，所述药物组合物包含 10-400mg 活性成分 A(以游离碱计);

10 在一些实施方案中，所述药物组合物包含 20-400mg 活性成分 A(以游离碱计);

在一些实施方案中，所述药物组合物包含 30-300mg 活性成分 A(以游离碱计);

在一些实施方案中，所述药物组合物包含 20-200mg 活性成分 A(以游离碱计);

在一些实施方案中，所述药物组合物包含 30-200mg 活性成分 A(以游离碱计);

在一些实施方案中，所述药物组合物包含 30-100mg 活性成分 A(以游离碱计);

15 在一些实施方案中，所述药物组合物包含 50-100mg 活性成分 A(以游离碱计);

在一些实施方案中，所述药物组合物包含 5-100mg 活性成分 A(以游离碱计);

在一些实施方案中，所述药物组合物包含 5mg 活性成分 A(以游离碱计);

在一些实施方案中，所述药物组合物包含 10mg 活性成分 A(以游离碱计);

在一些实施方案中，所述药物组合物包含 20mg 活性成分 A(以游离碱计);

20 在一些实施方案中，所述药物组合物包含 25mg 活性成分 A(以游离碱计);

在一些实施方案中，所述药物组合物包含 30mg 活性成分 A(以游离碱计);

- 在一些实施方案中, 所述药物组合物包含 40mg 活性成分 A(以游离碱计);
- 在一些实施方案中, 所述药物组合物包含 50mg 活性成分 A(以游离碱计);
- 在一些实施方案中, 所述药物组合物包含 75mg 活性成分 A(以游离碱计);
- 在一些实施方案中, 所述药物组合物包含 100mg 活性成分 A(以游离碱计);
- 5 在一些实施方案中, 所述药物组合物包含 125mg 活性成分 A(以游离碱计);
- 在一些实施方案中, 所述药物组合物包含 150mg 活性成分 A(以游离碱计);
- 在一些实施方案中, 所述药物组合物包含 200mg 活性成分 A(以游离碱计);
- 在一些实施方案中, 所述药物组合物包含 300mg 活性成分 A(以游离碱计);
- 在一些实施方案中, 所述药物组合物包含 400mg 活性成分 A(以游离碱计);
- 10 在一些实施方案中, 所述药物组合物包含 500mg 活性成分 A(以游离碱计);
- 在一些实施方案中, 所述药物组合物包含 600mg 活性成分 A(以游离碱计);
- 在一些实施方案中, 所述药物组合物包含 700mg 活性成分 A(以游离碱计);
- 在一些实施方案中, 所述药物组合物包含 800mg 活性成分 A(以游离碱计)。
- 在又一方面, 前述药物组合物中所述活性成分 A 的含量选自 1.0%-90.0%, 优选
- 15 自 5.0%-75.0%, 更优选自 10.0%-50.0%;
- 在一些实施方案中, 前述药物组合物中所述活性成分 A 选自化合物 1 或其琥珀酸盐;
- 在一些实施方案中, 前述药物组合物中所述活性成分 A 为化合物 1 的琥珀酸盐, 优选地, 化合物 1 与琥珀酸的摩尔比为 1: 0.75;
- 20 在一些实施方案中, 活性成分 A 的含量为 1.0%-90.0%; 在一些实施方案中, 活性成分 A 含量为 1.0%-80.0%; 在一些实施方案, 活性成分 A 含量为 1.0%-70.0%; 在一些实施方案中, 活性成分 A 含量为 1.0%-60.0%; 在一些实施方案中, 活性成分 A 含量 1.0%-50.0%; 在一些实施方案中, 活性成分 A 含量为 1.0%-40.0%; 在一些实施方案中, 活性成分 A 含量为 1.0%-30.0%; 在一些实施方案中其含量为 1.0%-20.0%;
- 25 在一些实施方案中, 活性成分 A 含量为 1.0%-10.0%; 在一些实施方案中, 活性成分 A 含量为 5.0%-90.0%; 在一些实施方案中, 活性成分 A 含量为 5.0%-80.0%; 在一些实施方案中, 活性成分 A 含量为 5.0%-70.0%; 在一些实施方案中, 活性成分 A 含量为 5.0%-60.0%; 在一些实施方案中, 活性成分 A 含量为 5.0%-50.0%; 在一些实施方案中, 活性成分 A 含量为 5.0%-40.0%; 在一些实施方案中, 活性成分 A 含量为

5.0%-30.0%；在一些实施方案中，活性成分 A 含量为 5.0%-20.0%；在一些实施方案中，活性成分 A 含量为 5.0%-10.0%；在一些实施方案中，活性成分 A 含量为 10.0%-90.0%；在一些实施方案中，活性成分 A 含量为 10.0%-80.0%；在一些实施方案中，活性成分 A 含量为 10.0%-70.0%；在一些实施方案中，活性成分 A 含量为 10.0%-60.0%；在一些实施方案中，活性成分 A 含量为 10.0%-50.0%；在一些实施方案中，活性成分 A 含量为 10.0%-40.0%；在一些实施方案中，活性成分 A 含量为 10.0%-30.0%；在一些实施方案中，活性成分 A 含量为 10.0%-20.0%；在一些实施方案中，活性成分 A 含量为 10.0%。

在又一方面，前述药物组合物中所述药用赋形剂选自填充剂、崩解剂、粘合剂、助流剂、润滑剂中的一种或多种；

在一些实施方案中，填充剂选自微晶纤维素、甘露醇、乳糖、蔗糖、山梨醇、右旋糖酐、预胶化淀粉、磷酸二氢钙、淀粉中的一种或多种；

在一些实施方案中，填充剂含量选自 10.0%-90.0%，优选自 20.0%-80.0%；
在一些实施方案中，填充剂含量为 10.0%-90.0%；在一些实施方案中为 20.0%-90.0%；在一些实施方案中为 30.0%-90.0%；在一些实施方案中为 40.0%-90.0%；在一些实施方案中为 50.0%-90.0%；在一些实施方案中为 60.0%-90.0%；在一些实施方案中为 70.0%-90.0%；在一些实施方案中为 10.0%-80.0%；在一些实施方案中为 20.0%-80.0%；在一些实施方案中为 30.0%-80.0%；在一些实施方案中为 40.0%-80.0%；在一些实施方案中为 50.0%-80.0%；在一些实施方案中为 60.0%-80.0%；在一些实施方案中为 70.0%-80.0%。

在一些实施方案中，填充剂选自微晶纤维素和乳糖的组合物，其含量选自 10%-90%，优选自 20%-80%；其中微晶纤维素与乳糖的含量比为 2:1-1:3，优选自 1:1-1:2；

在一些实施方案中，填充剂选自微晶纤维素和乳糖的组合物，微晶纤维素与乳糖的含量比为 1:1-1:3；在一些实施方案中，微晶纤维素与乳糖的含量比为 1:1-1:2；在一些实施方案中，微晶纤维素与乳糖的含量比为 1:1-1:2.5；在一些实施方案中，微晶纤维素与乳糖的含量比为 1:1-1:1.5。

在一些实施方案中，填充剂选自微晶纤维素和乳糖的组合物，微晶纤维素含量为总含量的 15.0%-80.0%；在一些实施方案中，微晶纤维素含量为总含量的

30.0%-80.0%；在一些实施方案中，微晶纤维素含量为总含量的 20.0%；在一些实施方案中，乳糖含量为总含量的 30.0%-60.0%；在一些实施方案中，乳糖含量为总含量的 15.0%-60.0%；在一些实施方案中，乳糖含量为总含量的 40.0%-55.0%。

5 在一些实施方案中，崩解剂选自羧甲基淀粉钠、低取代羟丙纤维素、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙中的一种或多种，其含量选自 1.0%-10.0%，优选自 3.0%-8.0%；

在一些实施方案中，崩解剂选自羧甲基淀粉钠，其含量为总含量的 1.0%-8.0%；在一些实施方案中，其含量为总含量的 3.0%-8.0%；在一些实施方案中，其含量为总含量的 3.0%-5.0%；在一些实施方案中，其含量为总含量的 3.0%。

10 在一些实施方案中，粘合剂选自聚维酮、羟丙纤维素、羟丙甲纤维素、甲基纤维素中的一种或多种，其含量选自 1.0%-10.0%，优选自 2.0%-8.0%；

在一些实施方案中，粘合剂选自共聚维酮，其含量为总含量的 1.0%-8.0%；在一些实施方案中，其含量为总含量的 3.0%-8.0%；在一些实施方案中，其含量为总含量的 3.0%-5.0%；在一些实施方案中，其含量为总含量的 3.0%。

15 在一些实施方案中，润湿剂选自水、乙醇中的一种或两种。

在一些实施方案中，助流剂选自滑石粉、二氧化硅、微粉硅胶、聚乙二醇、十二烷基硫酸镁中的一种或多种，其含量选自 0.1%-3.0%；

20 在一些实施方案中，助流剂选自二氧化硅，其含量为总含量的 0.1%-3.0%；在一些实施方案中，含量为总含量的 0.1%-2.0%；在一些实施方案中，含量为总含量的 0.1%-1.0%；在一些实施方案中，含量为总含量的 0.5%-2.0%；在一些实施方案中，含量为总含量的 0.5%-1.0%；在一些实施方案中，含量为总含量的 1.0%-3.0%；在一些实施方案中，含量为总含量的 1.0%。

在一些实施方案中，润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、硬脂富马酸钠中的一种或多种，其含量选自 0.1%-3.0%；

25 在一些实施方案中，润滑剂选自硬脂富马酸钠，其含量为总含量的 0.1%-3.0%；在一些实施方案中，含量为总含量的 0.1%-2.0%；在一些实施方案中，含量为总含量的 0.1%-1.0%；在一些实施方案中，含量为总含量的 0.5%-2.0%；在一些实施方案中，含量为总含量的 0.5%-1.0%；在一些实施方案中，含量为总含量的 1.0%-3.0%；在一些实施方案中，含量为总含量的 1.0%。

在一些实施方案中，药用赋形剂还包含矫味剂、抗氧剂、防腐剂、遮光剂、薄膜包衣预混剂中的一种或多种。

本发明任一实施方案所述的药物组合物，包含前述任何一种实施方案中的活性成分 A，其中活性成分 A 优选为化合物 1 及其琥珀酸盐或其晶体形式，其中药用赋形剂包含填充剂、崩解剂，优选还进一步含有粘合剂、助流剂、润滑剂、pH 调节剂中的一种或多种，其中包含：

(i)活性成分 A，含量为 1.0%-90.0%；；在一些实施方案中为 1.0%-80.0%；在一些实施方案中为 1.0%-70.0%；在一些实施方案中为 1.0%-60.0%；在一些实施方案中为 1.0%-50.0%；在一些实施方案中为 1.0%-40.0%；在一些实施方案中为 1.0%-30.0%；
10 在一些实施方案中为 1.0%-20.0%；在一些实施方案中为 1.0%-10.0%；在一些实施方案中为 5.0%-90.0%；在一些实施方案中为 5.0%-80.0%；在一些实施方案中为 5.0%-70.0%；在一些实施方案中为 5.0%-60.0%；在一些实施方案中为 5.0%-50.0%；
15 在一些实施方案中为 5.0%-40.0%；在一些实施方案中为 5.0%-30.0%；在一些实施方案中为 5.0%-20.0%；在一些实施方案中为 5.0%-10.0%；在一些实施方案中为 10.0%-90.0%；在一些实施方案中为 10.0%-80.0%；在一些实施方案中为 10.0%-70.0%；
在一些实施方案中为 10.0%-60.0%；在一些实施方案中为 10.0%-50.0%；在一些实施方案中为 10.0%-40.0%；在一些实施方案中为 10.0%-30.0%；在一些实施方案中为 10.0%-20.0%；在一些实施方案中为 10.0%；

(ii)填充剂，填充剂为微晶纤维素和乳糖的组合物，填充剂含量为 50.0%-90.0%，
20 在一些实施方案中为 60.0%-90.0%；在一些实施方案中为 70.0%-90.0%；在一些实施方案中为 50.0%-80.0%；在一些实施方案中为 60.0%-80.0%；在一些实施方案中为 70.0%-85.0%；在一些实施方案中为 75.0%-82.0%；进一步，在一些实施方案中，微晶纤维素与乳糖的含量比为 1:1-1:2；在一些实施方案中，微晶纤维素与乳糖的含量比为 1:1-1:1.5；

25 (iii)崩解剂为交联羧甲基纤维素钠，含量为 1.0%-8.0%；在一些实施方案中，含量为总含量的 1%-3%；在一些实施方案中，含量为总含量的 3.0%-8.0%；在一些实施方案中，含量为总含量的 3%；

(iv)粘合剂为共聚维酮，含量为 1.0%-8.0%；在一些实施方案中，含量为总含量的 1.0%-3.0%；在一些实施方案中，含量为总含量的 3.0%-8.0%；在一些实施方案中，

含量为总含量的 3.0%;

- (v) 润滑剂为硬脂富马酸钠, 含量为 0.1%-3.0%; 在一些实施方案中, 含量为总含量的 0.1%-2.0%; 在一些实施方案中, 含量为总含量的 0.1%-1.0%; 在一些实施方案中, 含量为总含量的 0.5%-2.0%; 在一些实施方案中, 含量为总含量的 0.5%-1.0%;
- 5 在一些实施方案中, 含量为总含量的 1.0%-3.0%; 在一些实施方案中, 含量为总含量的 1.0%;

- (vi) 助流剂为二氧化硅, 含量为 0.1%-3.0%; 在一些实施方案中, 含量为总含量的 0.1%-2.0%; 在一些实施方案中, 含量为总含量的 0.1%-1.0%; 在一些实施方案中, 含量为总含量的 0.5%-2.0%; 在一些实施方案中, 含量为总含量的 0.5%-1.0%; 在
- 10 一些实施方案中, 含量为总含量的 1.0%-3.0%; 在一些实施方案中, 含量为总含量的 1.0%。

本发明任一实施方案所述的药物组合物, 其中包含:

- (i) 化合物 1 或其琥珀酸盐, 含量为 1.0%-90.0%; 以及任选地,
- (ii) 药用辅料包括填充剂、粘合剂、润湿剂、崩解剂、助流剂、润滑剂中的一种
- 15 或多种。
- (iii) 填充剂包含微晶纤维素、甘露醇、乳糖、蔗糖、山梨醇、右旋糖酐、预胶化淀粉、磷酸二氢钙、淀粉中的一种或多种。
- (iv) 粘合剂包含聚维酮、羟丙纤维素、羟丙甲纤维素、甲基纤维素中的一种或多种。
- 20 (v) 润湿剂包含水、乙醇中的一种或多种。
- (vi) 崩解剂包含羧甲基淀粉钠、低取代羟丙纤维素、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙中的一种或多种。
- (vii) 助流剂包含滑石粉、二氧化硅、微粉硅胶、聚乙二醇、十二烷基硫酸镁中的一种或多种。
- 25 (viii) 润滑剂包含硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、硬脂富马酸钠。
- (ix) 进一步还可以包含矫味剂、抗氧化剂、防腐剂、遮光剂、薄膜包衣预混剂中的一种或多种。

任选地, 如上所述的任一方案所述的药物组合物, 所述的药物组合物可以制备成选自片剂、颗粒剂、散剂、口服溶液、乳剂或胶囊剂的制剂。

任选地，如上所述的任一方案所述的药物制剂，其中粘合剂加入方式可以是溶液状态加入，也可呈粉末状态加入；崩解剂加入方式可以是内加、外加或内外加。

本发明还提供所述药物组合物用于制备治疗肾病相关药物中的应用。

除非有相反的陈述，在本申请说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

5 “制剂规格”是指每一支、片或其他每一个单位制剂中含有主药(活性成分 A)的重量。

本发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫、氮或 F、Cl、Br、I 均包括它们的同位素情况，及本发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫或氮任选进一步被一个或多个它们对应的同位素所替代，其中碳的同位素包括 ^{12}C 、 ^{13}C 和
10 ^{14}C ，氢的同位素包括氕 (H)、氘(D，又叫重氢)、氚(T，又叫超重氢)，氧的同位素包括 ^{16}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O ，硫的同位素包括 ^{32}S 、 ^{33}S 、 ^{34}S 和 ^{36}S ，氮的同位素包括 ^{14}N 和 ^{15}N ，氟的同位素包括 ^{17}F 和 ^{19}F ，氯的同位素包括 ^{35}Cl 和 ^{37}Cl ，溴的同位素包括 ^{79}Br 和 ^{81}Br 。

“任选”或“任选地”是指随后所描述的事件或环境可以但不必须发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。如：“任选被 F 取代的烷基”指烷基可以但不必须
15 被 F 取代，说明包括烷基被 F 取代的情形和烷基不被 F 取代的情形。

“药学上可接受的盐”或者“其药学上可接受的盐”是指本发明化合物保持游离酸或者游离碱的生物有效性和特性，且所述的游离酸通过与无毒的无机碱或者有机碱，所述的游离碱通过与无毒的无机酸或者有机酸反应获得的盐。

“药物组合物”是指一种或多种本发明所述化合物、或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶和其它化学组分形成的混合物，其中，“其它化学组分”是指药学上可接受的载体、赋形剂和/或一种
20 或多种其它治疗剂。

“载体”是指不会对生物体产生明显刺激且不会消除所给予化合物的生物活性和特性的材料。

25 “赋形剂”是指加入到药物组合物中以促进化合物给药的惰性物质。非限制性实施例包括碳酸钙、磷酸钙、糖、淀粉、纤维素衍生物 (包括微晶纤维素)、明胶、植物油、聚乙二醇类、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂和崩解剂。

“前药”是指可经体内代谢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本发明化合物中的氨基或者羧基来制备，该修饰可以通过常规的操作或者在体

内被除去，而得到母体化合物。当本发明的前药被施予哺乳动物个体时，前药被割裂形成游离的氨基或者羧基。

“共晶”是指活性药物成分(API)和共晶形成物(CCF)在氢键或其他非共价键的作用下结合而成的晶体，其中 API 和 CCF 的纯态在室温下均为固体，并且各组分间存在固定的化学计量比。共晶是一种多组分晶体，既包含两种中性固体之间形成的二元共晶，也包含中性固体与盐或溶剂化物形成的多元共晶。

“动物”是指包括哺乳动物，例如人、陪伴动物、动物园动物和家畜，优选人、马或者犬。

“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、对映异构体和构象异构体。

“互变异构体”是指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，如酮式-烯醇式异构和酰胺-亚胺醇式异构等。

“IC₅₀”是对指定的生物过程（或该过程中的某个组分比如酶、受体、细胞等）抑制一半时所需的药物或者抑制剂的浓度。

除非特别说明，本申请中药物组合中某物质的“含量%”是指某物质的重量占药物组合总重量的百分比。

制剂的含量测定中的“含量%”是指按照测定方法测试得到的该制剂主药的重量占该制剂中主药投料重量的百分比。

具体实施方式

以下实施例详细说明本发明的技术方案，但本发明的保护范围包括但不限于此。

本文所述反应中使用的化合物是根据本领域技术人员已知的有机合成技术制备的，起始于市售化学品和（或）化学文献中所述的化合物。“市售化学品”是从正规商业来源获得的，供应商包括：泰坦科技、安耐吉化学、上海德默、成都科龙化工、韶远化学科技、南京药石、药明康德和百灵威科技等公司。

化合物的结构是通过核磁共振 (NMR) 或 (和) 质谱 (MS) 来确定的。NMR 位移 (δ) 以 10⁻⁶ (ppm) 的单位给出。NMR 的测定是用 (Bruker Avance III 400 和 Bruker

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

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.28- 8.18 (m, 2H), 7.77- 7.68 (m, 2H), 7.36- 7.30 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.32 (d, 1H), 4.48 (dd, 1H), 4.40- 4.29 (m, 1H), 4.18- 4.08 (m, 1H),
10 3.62- 3.52 (m, 1H), 3.30- 3.21 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.25- 2.12 (m, 1H), 2.09 -1.85 (m, 2H), 1.79- 1.60 (m, 1H), 1.20- 1.03 (m, 1H), 0.67- 0.53 (m, 1H), 0.52- 0.40 (m, 2H), 0.26- 0.12 (m, 2H).

LCMS $m/z = 422.2$ $[\text{M}+1]^+$

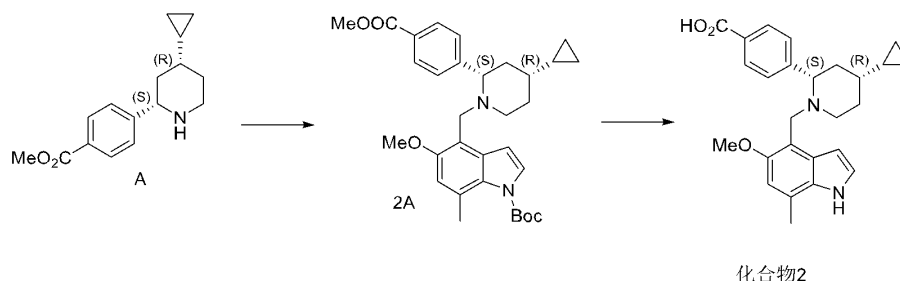
15 向 125mg 化合物 1 的三氟乙酸盐中加入 10mL 2-甲基四氢呋喃, 50mL 碳酸氢钠饱和溶液, 搅拌 15min, 萃取, 有机相浓缩至干, 得化合物 1 (60mg)。

实施例 1-1: 化合物 1 的琥珀酸盐

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

通过 ^1H NMR 表明化合物 1 化学位移甲基峰 (2.42ppm,3H) 与琥珀酸亚甲基峰 (2.41ppm,4H)H 个数比例为 1:1, 初步判断化合物 1 与琥珀酸的摩尔比为 1:0.75。

实施例 2:

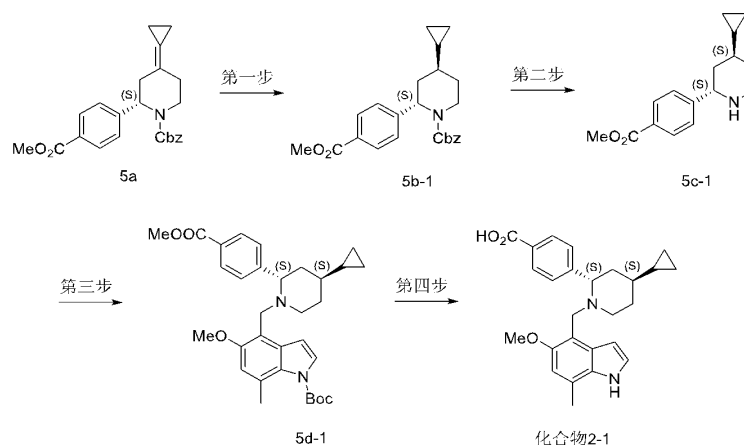


25 参考化合物 1 的制备方法, 得到化合物 2 或其三氟乙酸盐。

化合物 2 的三氟乙酸盐 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.33 (d, 1H), 4.48 (dd, 1H), 4.38 – 4.31 (m, 1H), 4.17 – 4.09 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.62 – 3.53 (m, 1H), 3.30 – 3.21 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.25 – 2.11 (m, 1H), 2.05 – 1.88 (m, 2H), 1.78 – 1.60 (m, 1H), 1.21 – 1.05 (m, 1H), 0.65 – 0.53 (m, 1H), 0.51 – 0.39 (m, 2H), 0.24 – 0.14 (m, 2H).

LCMS $m/z = 419.2$ $[\text{M}+1]^+$

实施例 2-1:



第一步：5b-1 的制备

10 将 5a (3.7 g, 9.45 mmol) 加入到 50 mL 超干 DMF 中, 置于氮气氛围下加入苯磺酰肼固体 (8.2 g, 47.6 mmol), 升温至 100°C 下反应 16 h。将反应液冷却至室温, 加入 100 mL 乙酸乙酯, 有机相用 100 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤三次, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 15:1), 得 5b-1 (0.7 g, 收率: 19%)。

15 化合物 5b-1 的 R_f 值: 0.36 (展开剂: 乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1:10)

化合物 5b-1 核磁:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 – 7.90 (m, 2H), 7.50 – 7.10 (m, 7H), 5.75 – 5.45 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.40 – 4.05 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.84 – 2.66 (m, 1H), 2.54 – 2.33 (m, 1H), 1.84 – 1.55 (m, 2H), 1.45 – 1.18 (m, 1H), 0.72 – 0.27 (m, 4H), 0.09 – -0.06 (m, 2H).

LCMS $m/z = 394.2$ $[\text{M}+1]^+$

第二步: 5c-1 的马来酸盐的制备

将 5b-1 (1.0 g, 2.54 mmol) 溶解在 10 mL 乙腈中, 缓慢滴加入三甲基碘硅烷 (2.54 g, 12.7 mmol), 室温搅拌 30 min。往反应体系里加入 10 mL 甲醇, 用 2 mol/L 稀盐酸体系 pH 至 2-3, 用 20 mL 乙酸乙酯萃取有机相, 水相用 2 mol/L 氢氧化钠溶液调 pH 至 10, 加入 100 mL 二氯甲烷萃取三次, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后得化合物 5c-1 (非对映体 2) (0.6 g)。将化合物 5c-1 (非对映体 2) (0.6 g, 2.31 mmol) 溶于 10 mL 乙酸异丙酯中, 加入马来酸 (270 mg, 2.33 mmol), 室温反应 16 h。将反应体系减压浓缩, 得粗品 5c-1 的马来酸盐 (0.85 g)。

第三步: 5d-1 的制备

将 5c-1 的马来酸盐 (0.85 g) 溶解在 10 mL 乙醇中, 加入 4-甲酰基-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (0.67 g, 2.32 mmol) (合成方法见 WO2015009616), 加入 80 mg Ir(CO)₂acac, 升温至 80°C, 置于氢气球氛围下反应 16 h。将反应液冷却至室温, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 15:1), 得 5d-1 (850 mg, 收率: 69%)。

化合物 5d-1 核磁:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 – 7.96 (m, 2H), 7.67 – 7.56 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.74 – 3.64 (m, 1H), 3.60 – 3.50 (m, 1H), 3.44 – 3.33 (m, 1H), 2.76 – 2.65 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.45 – 2.32 (m, 1H), 1.96 – 1.50 (m, 13H), 1.23 – 1.10 (m, 1H), 0.90 – 0.75 (m, 1H), 0.57 – 0.41 (m, 2H), 0.10 – 0.01 (m, 2H).

LCMS m/z = 533.3 [M+1]⁺

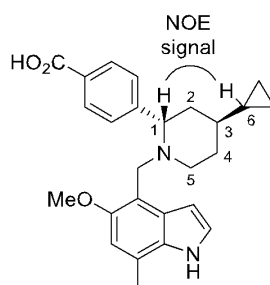
第四步: 化合物 2-1 的三氟乙酸盐的制备

将 5d-1 (850 mg, 1.596 mmol) 溶解于 10 mL 甲醇中, 加入固体碳酸钾 (1.1 g, 7.96 mmol), 升温至 80°C 回流反应 3 h。将反应液冷却至室温, 减压浓缩, 得粗品。将上述粗品溶解于 10 mL THF 与 2 mL 水的混合溶剂中, 加入一水合氢氧化锂 (670 mg, 15.97 mmol), 室温搅拌 16 h。将反应体系减压浓缩, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Glison GX-281 制备液相, 制备柱型号是 Sunfire C18, 5 μm, 内径×长度 = 30 mm×150 mm)。制备方法: 粗品用甲醇和二甲亚砜溶解, 并用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/水 (含 0.1% TFA)。梯度洗脱方法: 乙腈由 5% 梯度洗脱 60% (洗脱时间 15 min), 冻干得到化合物 2-1 的三氟乙酸盐 (400 mg)。

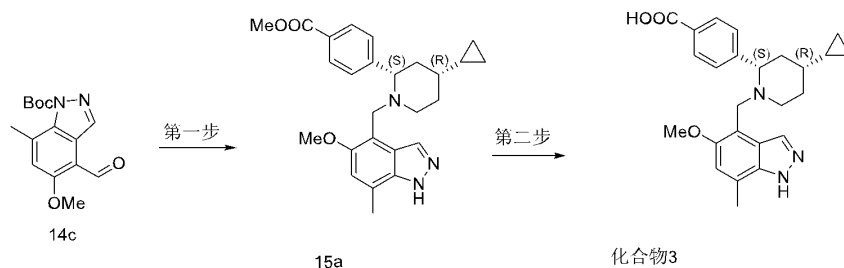
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.29 – 8.18 (m, 2H), 7.79 – 7.72 (m, 2H), 7.37 – 7.32 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.38 (d, 1H), 4.83 – 4.78 (m, 1H), 4.41 – 4.32 (m, 1H), 4.30 – 4.20 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.65 – 3.42 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.40 – 2.25 (m, 1H), 2.18 – 2.02 (m, 2H), 1.98 – 1.82 (m, 1H), 1.52 – 1.38 (m, 1H), 1.18 – 1.04 (m, 1H), 0.72 – 0.60 (m, 2H), 0.25 – 0.17 (m, 2H).

LCMS $m/z = 419.2$ $[\text{M}+1]^+$

化合物 5-1 的三氟乙酸盐哌啶环上 C1 和环丙基 C6 位氢有明显 ^1H - ^1H NOESY 信号, 证明化合物 5-1 构型如下式所示:



10 实施例 3:



第一步:

将 14c (0.40 g, 1.38 mmol)、化合物 A 的马来酸盐 (0.62 g) 和 4 Å 分子筛 (100 mg) 加入到反应瓶中, 加入冰醋酸 (0.5 mL) 与二氯乙烷 (10 mL), 升温至 60°C 反应 16 h。将反应体系冷却至室温, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.88 g, 4.15 mmol), 室温反应 6 h。向反应体系中滴入 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 垫硅藻土过滤不溶物, 收集滤液, 滤液用二氯甲烷萃取 (20 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 10:1-1:0), 得到粗品 15a (102 mg)。

LCMS $m/z = 434.3$ $[\text{M}+1]^+$

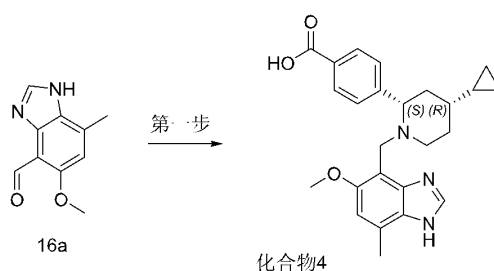
20 第二步:

向上述粗品 15a (102 mg) 加入固体氢氧化钠 (100 mg, 2.50 mmol), 加入 5 mL 甲醇与 5 mL 水, 升温至 75°C 回流反应 0.5 h。将反应液冷却至室温, 减压浓缩, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 SHIMADZU LC-20AP 制备液相, 制备柱型号是 Phenomenex C18)。制备方法: 粗品用甲醇和二甲基亚砜溶解, 并用 0.45 μm 滤膜过滤, 5 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/含 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液。梯度洗脱方法: 乙腈由 15% 梯度洗脱 45% (洗脱时间 10 min), 冻干得到化合物 3 (9 mg, 从化合物 14c 算两步收率: 2%)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 – 8.06 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.65 – 7.56 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 4.30 – 3.83 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.40 – 3.32 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.17 – 10 2.03 (m, 1H), 1.99 – 1.76 (m, 2H), 1.74 – 1.52 (m, 1H), 1.09 – 0.93 (m, 1H), 0.67 – 0.52 (m, 1H), 0.50 – 0.36 (m, 2H), 0.23 – 0.10 (m, 2H).

LCMS $m/z = 420.2$ $[\text{M}+1]^+$

实施例 4:



15 将 16a (合成方法见 WO2022028507) (165 mg, 0.868 mmol) 溶于 10 mL 二氯甲烷中, 依次加入三乙胺 (260.78 mg, 2.6 mmol)、 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (227.0 mg, 1.04 mmol) 和 4-二甲氨基吡啶 (5.3 mg, 0.043 mmol), 室温反应 1 h。向反应液中加入 50 mL 二氯甲烷, 有机相依次用 0.5 mol/L 盐酸水溶液洗涤 (30 mL $\times$ 2)、水洗涤 (30 mL $\times$ 2) 和饱和氯化钠溶液洗涤 (30 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 3:1), 得粗品 1 (0.22 g)。将上述粗品 1 (70 mg) 溶于 10 mL 1,2-二氯乙烷中, 依次加入化合物 A 的马来酸盐 (91 mg)、固体碳酸氢钠 (61 mg, 0.726 20 mmol) 和 0.02 mL 醋酸, 室温搅拌 0.5 h 后, 升温至 70°C 反应 16 h。将反应液冷却至室温, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (102 mg, 0.48 mmol), 室温反应 16 h。向反应液中加入 50 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取 (50 mL $\times$ 2), 有机相用饱和氯化钠 25 溶液洗涤 (30 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离纯化 (石

油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1:3), 得粗品 (40 mg), 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 SHIMADZU LC-20AP 制备液相, 制备柱型号是 Phenomenex C18)。制备方法: 粗品用甲醇和二甲亚砜溶解, 并用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/含 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液。梯度洗脱方法: 乙腈由 35%梯度洗脱 65% (洗脱时间 10 min), 得粗品 2 (8 mg)。将上述粗品 2 (8 mg) 溶于 2 mL 甲醇和 2 mL 水的混合溶剂中, 然后加入固体氢氧化钠 (4 mg, 0.1 mmol), 升温至 75℃反应 2 h。将反应液冷却至室温, 用 1 mol/L 盐酸水溶液调 pH 至 8, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 SHIMADZU LC-20AP 制备液相, 制备柱型号是 Phenomenex C18)。制备方法: 粗品用甲醇和二甲亚砜溶解, 并用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/含 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液。梯度洗脱方法: 乙腈由 35%梯度洗脱 65% (洗脱时间 10 min), 得化合物 4 (4 mg, 收率: 3%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.00 (s, 1H), 7.94 – 7.84 (m, 2H), 7.48 – 7.36 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.20 – 3.70 (m, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.23 – 3.09 (m, 1H), 2.90 – 2.66 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.00 – 1.87 (m, 1H), 1.81 – 1.66 (m, 2H), 1.60 – 1.40 (m, 1H), 0.96 – 0.78 (m, 1H), 0.50 – 0.35 (m, 1H), 0.34 – 0.20 (m, 2H), 0.07 – 0.05 (m, 2H).

LCMS m/z = 420.3 [M+1]⁺

制剂实施例:

除非特别说明, 比例 (%) 指某组分重量占处方总重量的百分比。

化合物 1 的琥珀酸盐没有特殊说明, 其摩尔比例为 1:0.75。

1. 制剂 1-1: 规格 200mg/片 (以游离碱计):

表 2 制剂处方 (制备 300 片)

原辅料名称	用量 (mg/片)	比例 (%)
化合物 1 的琥珀酸盐	248	39.81
共聚维酮	20	3.21
二氧化硅	10	1.61
交联羧甲基纤维素钠	20	3.21
微晶纤维素	100	16.05
乳糖	220	35.31
硬脂酸镁	5	0.80

合计	623	100
----	-----	-----

2. 制剂 1-2：规格 200mg/片（以游离碱计）：

表 3 制剂处方（制备 300 片）

原辅料名称	用量（mg/片）	比例（%）
化合物 1 的琥珀酸盐	248	39.81
羟丙甲基纤维素	25	4.01
二氧化硅	10	1.61
交联聚维酮	20	3.21
微晶纤维素	215	34.51
乳糖	100	16.05
硬脂酸镁	5	0.80
合计	623	100

3. 制剂 1-3：规格 200 mg/片（以游离碱计）：（制备 300 片）

表 4 制剂处方

原辅料名称	用量（mg/片）	比例（%）
化合物 1 的琥珀酸盐	248	39.81
羟丙基纤维素	25	4.01
二氧化硅	10	1.61
交联聚维酮	20	3.21
微晶纤维素	210	33.71
甘露醇	100	16.05
富马硬脂酸钠	10	1.61
合计	623	100

5 以上处方制剂 1-1~1-3 采用工艺：

- 1).称量：按照处方称量各原辅料（原料药折算含量）。
- 2).混合：将主药、粘合剂、助流剂、崩解剂、填充剂混合 5min，加入润滑剂混合 2min。
- 3).压片：将 2 中粉末以 φ11mm 浅凹型冲，控制片重为 575mg、硬度为 70N~130N

进行压片。

4. 制剂 1-4：规格 200mg/片（以游离碱计）：

表 5 制剂处方（制备 300 片）

原辅料名称	用量（mg/片）	比例（%）
化合物 1	200	34.8
微晶纤维素	325	56.5
聚维酮	25	4.3
交联聚维酮	20	3.5
硬脂酸镁	5	0.9
合计	575	100

制剂 1-4 的处方工艺如下：

- 5
- 预混：将活性成分与微晶纤维素混合 1 分钟后使用粉碎整粒机进行过筛，过筛后与交联聚维酮置湿法制粒机中混合 5min 得混合物；

粘合剂配制：配制 8.7%聚维酮溶液；

制粒：运行湿法制粒机，缓缓加入 8.0%聚维酮溶液，继续搅拌约 120 秒，制成软材。

- 10
- 整粒干燥：将软材用摇摆颗粒机过 14 目筛湿整粒，得湿颗粒；将湿颗粒于烘箱 80℃干燥，控制水分在 3.5%以下，用摇摆颗粒机过 18 目筛干整粒，得整粒后干颗粒，备用。

总混：取整粒后干颗粒，置料斗混合机中，再加入硬脂酸镁，混合 8 分钟，得总混颗粒。

- 15
- 压片：按理论片重使用 φ10mm 浅凹型冲进行压片，控制片重为理论片重的±5%以内，硬度 70N~130N，得素片。

5. 制剂 1-5：规格 50mg/片（以游离碱计）

表 6 制剂处方（制备 300 片）

原辅料名称	用量（mg/片）	比例（%）
化合物 1 的琥珀酸盐	62	23.66
聚维酮 K30	10	3.82

交联羧甲基纤维素钠	10	3.82
乳糖	179	68.32
硬脂酸镁	1	0.38
合计	262	100

6. 制剂 1-6：规格 100mg/片（以游离碱计）

表 7 制剂处方（制备 300 片）

原辅料名称	用量（mg/片）	比例（%）
化合物 1 的琥珀酸盐	124	29.25
聚维酮 K30	40	9.43
交联聚维酮	20	4.72
微晶纤维素	236	55.66
硬脂酸镁	4	0.94
合计	424	100

7. 制剂 1-7：规格 200mg/片（以游离碱计）

表 8 制剂处方（制备 300 片）

原辅料名称	用量（mg/片）	比例（%）
化合物 1 的琥珀酸盐	248	33.16
聚维酮 K90	20	2.67
羧甲基淀粉钠	40	5.35
微晶纤维素	330	44.12
淀粉	100	13.37
硬脂酸镁	10	1.34
合计	748	100

5 8. 制剂 1-8：规格 200mg/片（以游离碱计）

表 9 制剂处方（制备 300 片）

原辅料名称	用量（mg/片）	比例（%）
化合物 1 的琥珀酸盐	62	31.47
羟丙甲基纤维素	15	7.61

羧甲基淀粉钠	15	7.61
微晶纤维素	50	25.38
淀粉	50	25.38
硬脂酸镁	5	2.54
合计	197	100

9. 制剂 1-9：规格 400mg/片（以游离碱计）

表 10 制剂处方（制备 300 片）

原辅料名称	用量（mg/片）	比例（%）
化合物 1 的琥珀酸盐	496	62.31
羟丙甲基纤维素	40	5.03
羧甲基淀粉钠	50	6.28
微晶纤维素	150	18.84
乳糖	50	6.28
硬脂酸镁	10	1.26
合计	796	100

10. 制剂 1-10：规格 30mg/片（以游离碱计）

表 11 制剂处方（制备 300 片）

原辅料名称	用量（mg/片）	比例（%）
化合物 1 的琥珀酸盐	37.2	8.30
羟丙甲基纤维素	30	6.70
羧甲基淀粉钠	25	5.58
微晶纤维素	250	55.80
乳糖	100	22.32
硬脂酸镁	5.8	1.29
合计	440	100

5 11. 制剂 1-11：规格 500mg/片（以游离碱计）

表 12 制剂处方（制备 300 片）

原辅料名称	用量（mg/片）	比例（%）
-------	----------	-------

化合物 1 的琥珀酸盐	620	63.27
羟丙甲基纤维素	50	5.10
羧甲基淀粉钠	50	5.10
微晶纤维素	100	10.20
乳糖	150	15.31
硬脂酸镁	10	1.02
合计	980	100

12. 制剂 1-12：规格 700mg/片（以游离碱计）

表 13 制剂处方（制备 300 片）

原辅料名称	用量（mg/片）	比例（%）
化合物 1	700	66.0
羟丙基纤维素	40	3.8
羧甲基淀粉钠	60	5.7
微晶纤维素	100	9.4
乳糖	150	14.2
硬脂酸镁	10	0.9
合计	1060	100

13. 制剂 1-13：规格 800mg/片（以游离碱计）

表 14 制剂处方（制备 300 片）

原辅料名称	用量（mg/片）	比例（%）
化合物 1 的琥珀酸盐	992	70.86
羟丙甲基纤维素	50	3.57
羧甲基淀粉钠	58	4.14
微晶纤维素	120	8.57
乳糖	170	12.14
硬脂酸镁	10	0.71
合计	1400	100

5

处方制剂 1-5、1-6、1-7、1-8、1-9、1-10、1-11、1-12、1-13 采用处方制剂 1-4

测试结果见下表 16:

表 16 溶出度测定

实施例	溶出度 (%)
1-1	91.0
1-2	87.8
1-3	86.0
1-4	91.7
1-5	94.3
1-6	82.8
1-7	84.8
1-8	90.8
1-9	81.6
1-10	91.3
1-11	81.6
1-12	82.6
1-13	93.9

结论：运用本发明技术制备的制剂溶出度好。

生物测试例

5 1、对补体替代通路的抑制作用测试

化合物对补体替代通路的抑制作用采用 IBL 替代通路试剂盒（COMPL AP330 RUO）检测。收集健康志愿者血清，1 份用 20 mM EDTA 的明胶缓冲液(0.15 mM CaCl₂, 141 mM NaCl, 4.5 mM MgCl₂, 4.2 mM HEPES, 0.1% pH 7.4 时的明胶)稀释至 50% (v/v) ，一份用 20 mM EGTA 的明胶缓冲液稀释至 50% (v/v)。化合物使用 DMSO 配
10 制为终浓度的 100 倍的工作液。临用前，上述 50%血清分别使用试剂盒中 AP 稀释液 1/18 稀释。99 份稀释后的含 EGTA 的血清加入 1 份化合物工作液 (v/v) 或 DMSO (为阳性对照 PC) 预处理 30min, 99 份稀释后的含 EDTA 的血清加入 1 份 DMSO (v/v) 为阴性对照 (NC)。将上述化合物 (或 DMSO) 预处理后的血清按 100μL/well 加入 LPS 包被的 96 孔板，37℃ 孵育 1h 后，用试剂盒洗涤液洗涤 3 次，按试剂盒说明书加
15 入共轭显色底物，酶标仪读取 405nm 吸光度。采用以下公式计算化合物对替代通路的抑制活性。

$$\text{抑制率}\% = 100\% \times \frac{OD^{CPD} - OD^{NC}}{OD^{PC} - OD^{NC}}$$

OD^{CPD} 为加入抑制剂的 OD 值，OD^{NC} 为阴性对照的 OD 值，OD^{PC} 为阳性对照的 OD 值。

使用 graphpad 对化合物的终浓度和抑制率进行非线性回归，得到化合物对替代

5 通路抑制的 IC₅₀。

抑制替代通路的 IC₅₀ 值结果见表 17。

表 17 本发明化合物抑制替代通路的 IC₅₀ 值

序号	化合物编号	IC ₅₀ (nM)
1	化合物 1 的三氟乙酸盐	A
2	化合物 2 的三氟乙酸盐	A
3	化合物 2-1 的三氟乙酸盐	A

A: <200 nM;

结论：本发明化合物对补体替代通路具有显著的抑制作用。

10 2.大鼠药代动力学测试

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

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

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

表 18

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

								90% Saline
--	--	--	--	--	--	--	--	------------

*剂量以游离碱计。

取样：于给药前及给药后异氟烷麻醉经眼眶取血 0.15 mL，置于 EDTAK2 离心管中。5000 rpm，4℃ 离心 10 min，收集血浆。

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

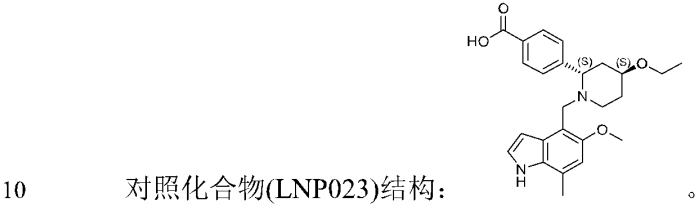
5 分析检测前，所有样品存于-60℃。用 LC-MS/MS 对样品进行定量分析。

表 19 本发明化合物在大鼠血浆中药代动力学参数受试化合物

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

*注：i.g.（灌胃）给予化合物

结论：运用本发明化合物在大鼠体内具有良好的口服吸收,相比于 LNP023，化合物 1 的三氟乙酸盐在大鼠体内具有更高的最大血药浓度和口服生物利用度。



3.犬药代动力学测试

实验目的：本试验通过单剂量静脉和灌胃给予受试物于比格犬，测定比格犬血浆中受试物的浓度，评价受试物在比格犬体内药代特征。

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

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

表 20

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

*剂量以游离碱计。

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

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

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

表 21 本发明化合物在犬血浆中药代动力学参数

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

*注：i.g.（灌胃）给予化合物

结论：运用本发明化合物在比格犬体内具有良好的口服吸收。

4.猴药代动力学测试

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

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

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

给药后 4 h 给食。

表 22

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

*剂量以游离碱计。

取样：于给药前及给药后通过四肢静脉取血 1.0 mL，置于 EDTAK2 离心管中。

- 5
- 5000 rpm，4℃ 离心 10 min，收集血浆。

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

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

表 23 本发明化合物在猴血浆中药代动力学参数

受试化合物	给药方式*	AUC _{0-t} (ng/mL h)	F%
化合物 1 的三氟乙酸盐	i.g. (5 mg/kg)	48279±3664	98.3
化合物 2 的三氟乙酸盐	i.g. (5 mg/kg)	38759±1429	54.1
LNP023 的三氟乙酸盐	i.g. (5 mg/kg)	13188±1472	35.2

*注：i.g.（灌胃）给予化合物。

- 10
- 结论：运用本发明化合物在猴体内具有良好的口服吸收，相比于 LNP023 的三氟乙酸盐，化合物 1 的三氟乙酸盐在猴体内具有更高的口服暴露和生物利用度。

5.Caco2 渗透性测试

试验使用单层 Caco-2 细胞，在 96 孔 Transwell 板中采用三平行孵育。将含有本

发明化合物（2 μM）或对照化合物地高辛（10 μM）、纳多洛尔（2 μM）和美托洛尔（2 μM）的转运缓冲溶液（HBSS，10 mM HEPES，pH 7.4±0.05）加入顶端侧或基底侧的给药端孔中。对应接收端孔中加入含 DMSO 的转运缓冲溶液。在 37±1 ℃ 条件下

5 加入含内标的乙腈沉淀蛋白。使用 LC MS/MS 分析样品并测定本发明化合物和对照化合物的浓度。浓度数据用于计算从单层细胞顶端侧向基底侧、以及基底侧向顶端转运的表观渗透系数，从而计算外排率。用荧光黄的渗漏评价孵育 2 小时后单层细胞的完整性。

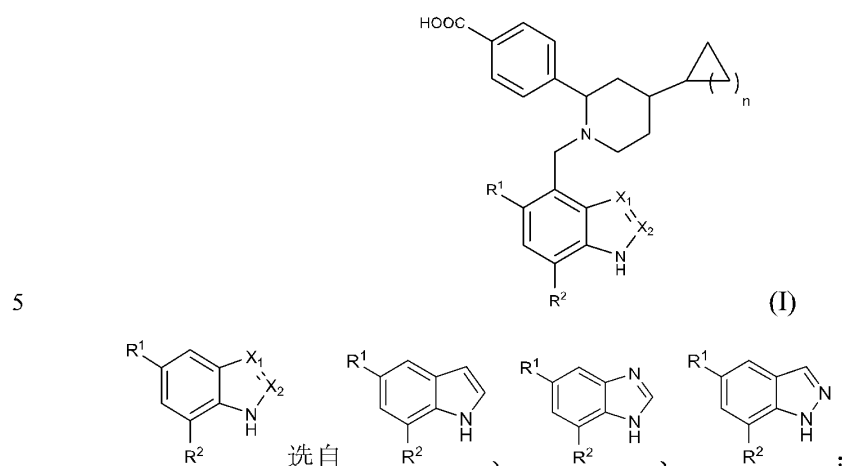
表 24 本发明化合物的 Caco2 测试结果

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

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

权利要求书

1. 一种药物组合物，其中所述的药物组合物包含活性成分 A 和药用赋形剂，所述的活性成分 A 选自通式(I)所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，



R^1 选自 $-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{OCD}_3$;

R^2 选自 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CD}_3$;

n 选自 1、2 或 3;

10 活性成分 A 的含量选自 1.0%-90.0%，优选自 5.0%-75.0%，更优选自 10.0%-50.0%。

2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中所述药物组合物包含 10-800mg 活性成分 A(以游离碱计)。

3. 根据权利要求 2 所述的药物组合物，其中所述药物组合物包含 10-400mg 活性成分 A(以游离碱计)。

15 4. 根据权利要求 3 所述的药物组合物，其中所述药物组合物包含 20-400mg 活性成分 A(以游离碱计)。

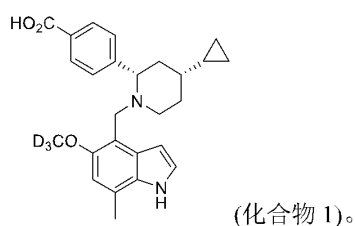
5. 根据权利要求 4 所述的药物组合物，其中所述药物组合物包含 30-200mg 活性成分 A(以游离碱计)。

20 6. 根据权利要求 2 所述的药物组合物，其中所述药物组合物包含 30mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg 活性成分 A(以游

离碱计)。

7. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中所述的药物组合物包含活性成分 A 和药用赋形剂，所述的活性成分 A 选自通式(I)所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中通式(I)所述的化合物的结构选自表 S-1 所示结构之一。

8. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中通式(I)所述的化合物的结构选如下结构：



9. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，活性成分 A 选自化合物 1 或化合物 1 的琥珀酸盐，优选地，化合物 1 与琥珀酸的摩尔比为 1:0.75。

10. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中药用赋形剂选自填充剂、崩解剂、粘合剂、助流剂、润滑剂中的一种或多种。

11. 根据权利要求 10 所述的药物组合物，其中填充剂选自微晶纤维素、甘露醇、乳糖、蔗糖、山梨醇、右旋糖酐、预胶化淀粉、磷酸二氢钙、淀粉中的一种或多种。

12. 根据权利要求 11 所述的药物组合物，其中填充剂含量选自 10.0%-90.0%，优选自 20.0%-80.0%。

13. 根据权利要求 11 所述的药物组合物，其中填充剂选自微晶纤维素和乳糖的组合物，其含量选自 10.0%-90.0%，优选自 20.0%-80.0%；其中微晶纤维素与乳糖的含量比为 2:1-1:3，优选自 1:1-1:2。

14. 根据权利要求 10 所述的药物组合物，其中崩解剂选自羧甲基淀粉钠、低取代羟丙纤维素、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙中的一种或多种，其含量选自 1.0%-10.0%，优选自 3.0%-8.0%。

15. 根据权利要求 10 所述的药物组合物，其中粘合剂选自聚维酮、羟丙纤维素、

羟丙甲纤维素、甲基纤维素中的一种或多种，其含量选自 1.0%-10.0%，优选自 2.0%-8.0%。

16. 根据权利要求 10 所述的药物组合物，其中润湿剂选自水、乙醇中的一种或两种。

5 17. 根据权利要求 10 所述的药物组合物，其中助流剂选自滑石粉、二氧化硅、微粉硅胶、聚乙二醇、十二烷基硫酸镁中的一种或多种，其含量选自 0.1%-3.0%。

18. 根据权利要求 10 所述的药物组合物，润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、硬脂富马酸钠中的一种或多种，其含量选自 0.1%-3.0%。

10 19. 根据权利要求 10 所述的药物组合物，药用赋形剂还包含矫味剂、抗氧剂、防腐剂、遮光剂、薄膜包衣预混剂中的一种或多种。

20. 权利要求 1-19 任意一项所述的药物组合物用于制备治疗肾病相关药物中的应用。