

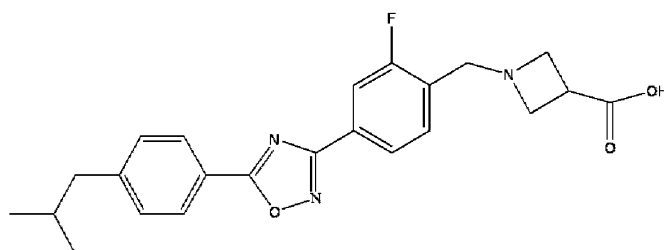
一种S1P1受体激动剂的加成盐及其晶型和药物组合物

技术领域

5 本申请属于药物化学制备与结晶技术领域。具体而言，涉及由 S1P1 受体介导的疾病或病症的药物的盐型及其晶型，还涉及所述盐型或晶型的制备方法、其药物组合物和用途。

背景技术

10 1-{2-氟-4-[5-(4-异丁基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-苄基}-3-吡啶羧酸，化学式为 $C_{23}H_{24}FN_3O_3$ ，分子量 409.45，化学结构如下式 A 所示。



A

15 在本文中，术语“1-{2-氟-4-[5-(4-异丁基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-苄基}-3-吡啶羧酸”与“式 A 所示化合物”可互换使用。

式 A 所示化合物具有 S1P1 受体激动剂活性和选择特异性，并具有显著缩短的体内半衰期，因此是优质第二代 S1P1 受体激动剂。大量研究已表明，存在多种 S1P1 受体激动剂，它们能够结合到淋巴细胞上表达的同源受体并
20 导致 S1P1 受体内化，继而阻止淋巴细胞导出。所以，S1P1 受体激动剂可通过阻止淋巴细胞的运输来降低人体启动免疫反应的能力，因而可以作为免疫抑制剂用于治疗各种自身免疫性疾病。

理论上，式 A 所示化合物可与一种或多种式 X_mH_n 的酸化合物成盐，其中 H 是可解离的氢离子，X 是药用可接受的阴离子，并且 m 和 n 是自然数；
25 式 A 所示化合物也可与一种或多种药用可接受的阳离子成盐，如碱金属离子或其他药用可接受的有机阳离子。

专利文献 CN103450171A(其通过引用的方式并入到本申请中)中公开了式 A 所示化合物的确认、制备、组合物和用途。具体地，在实施例 2 中公开了这种化合物的制备方法。专利文献 CN105315266A(其通过引用的方式并
30 入到本申请中)中公开了式 A 所示化合物的 12 种结晶形式。本发明人研究

发现, 这些游离碱都具有极低的水溶性, 在 25℃ 水中溶解度为 1.1µg/mL, 且在不同溶剂环境中呈现不同的稳定形态, 如水中最稳晶型为晶型 I, 有机溶剂中最稳晶型为晶型 IV。故该化合物的限制有: 他们在游离碱形式下都不溶于水且多晶型现象明显。因此研究式 A 所示化合物的盐型具有重要的现实意义, 通过成盐可改善药物某些不理想的物理化学或生物药学性质, 比如改变药物的溶解度或溶出度、多晶型现象等。

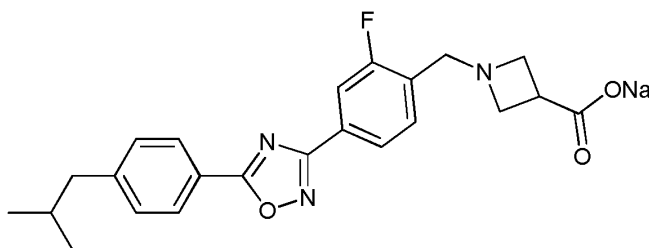
发明内容

针对现有技术的不足, 本发明的目的之一是提供式 A 所示化合物的盐型及其晶型, 所述的式 A 所示化合物的盐型及其晶型具有一种或多种改进的特性, 特别在多晶型现象、溶解度、晶型稳定性和化学稳定性等方面。例如, 本发明所述的式 A 所示化合物的盐型与其他的常规盐型, 如钾盐、钙盐、盐酸盐、柠檬酸盐、磷酸盐相比, 在吸湿性、溶解度、热稳定性 (熔点和分解温度) 上具有一种或多种改进的特性。

本发明的目的之二是提供式 A 所示化合物的盐型的制备方法, 由于式 A 所示化合物在大多数溶剂中溶解度较低, 且温度对溶解度无明显改善, 故难以运用常规的溶液-溶液混合反应的方式成盐。本发明中盐型的制备方法采用了混悬液-溶液、固体-溶液、固体-固体-溶剂、混悬液-混悬液和固体-混悬液混合反应等多种方式成盐, 采用晶型检测方法监控成盐完全度, 采用离子色谱确认成盐比率。所述的式 A 所示化合物的盐型制备方法与常规的成盐方法相比, 在低溶解度化合物成盐方面具有良好的可操控性。

本发明的目的之三是提供式 A 所示化合物的盐型及其晶型的药物组合物和用途。

根据本发明的目的, 本发明提供 1-{2-氟-4-[5-(4-异丁基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-苄基}-3-吡啶羧酸钠盐, 是式 A 所示化合物和钠离子以 1:1 摩尔比形成的化合物, 其结构如下式所示:



在本文中, 术语 “1-{2-氟-4-[5-(4-异丁基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-苄基}-3-吡啶羧酸钠盐” 与 “式 A 所示化合物的钠盐” 可互换使用。

本发明的式 A 所示化合物的钠盐，其基本为晶态，优选为无水物、水合物或者非溶剂化物。更优选地，根据本发明目的，本发明提供一种式 A 所示化合物的钠盐的晶型，所述晶型以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图在以下位置具有特征峰 $4.4\pm0.2^\circ$ 、 $6.6\pm0.2^\circ$ 、 $14.7\pm0.2^\circ$ 和 $17.2\pm0.2^\circ$ 。

- 5 进一步优选地，本发明提供一种式 A 所示化合物的钠盐的晶型，所述晶型以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图在以下位置具有特征峰及其相对强度：

2θ	相对强度%
$4.4\pm0.2^\circ$	100
$6.6\pm0.2^\circ$	80.8
$14.7\pm0.2^\circ$	11.5
$15.4\pm0.2^\circ$	2.6
$17.2\pm0.2^\circ$	8.6。

- 非限制性地，所述式 A 所示化合物的钠盐的晶型的一个典型实例具有如图 2 所示的 X-射线粉末衍射(XRPD)图谱。更优选地，所述式 A 所示化合物的钠盐的晶型的傅里叶红外光谱在波数为 1560 cm^{-1} 、 1505 cm^{-1} 、 1476 cm^{-1} 、 1417 cm^{-1} 、 1365 cm^{-1} 、 1276 cm^{-1} 、 885 cm^{-1} 、 849 cm^{-1} 和 756 cm^{-1} 处具有特征峰。

- 根据本发明目的，本发明提供所述式 A 所示化合物的钠盐或其晶型的制备方法，所述制备方法包括如下步骤：在选自醇、酮、醚、水、腈或其混合物的溶剂中，将摩尔比为 1:1~1:5 的式 A 所示化合物和氢氧化钠混合并反应，反应完成后除去溶剂，干燥。

- 根据本发明的具体实施方式，对于盐型的制备，在反应完成后除去溶剂的操作中，可以先除去部分溶剂，冷却后离心，将得到的固体干燥；或者反应完成后除去全部溶剂，向固体中再次加入溶剂打浆后离心，将得到的固体干燥。

根据本发明的具体实施方式，对于晶型的制备，在反应完成后除去溶剂的操作中，可以先除去部分溶剂，冷却（例如至室温）后析出固体，将得到的固体干燥。

- 优选地，所述溶剂选自甲醇、乙醇、丙酮、乙醚、水、乙腈或其混合物。
 25 优选地，所述式 A 所示化合物和氢氧化钠的摩尔比为 1:1.0~1:1.3。

优选地，所述反应在 $10\sim60^\circ\text{C}$ 下、更优选在室温下进行；优选地，所述反应在搅拌下进行，搅拌的时间为 1~48 小时，更优选为 3~24 小时。

优选地，所述干燥在真空下进行，所述干燥的温度为 $10\sim60^\circ\text{C}$ ，更优选

为 10~40℃。

优选地，所述干燥的时间为 1~48 小时，更优选为 1~24 小时。

优选地，所述制备方法中式 A 所示化合物与溶剂的质量体积比为 1mg:1mL~50mg:1mL，更优选为 2.5mg:1mL~41mg:1mL。

5 所述“除去溶剂”可以采用本领域的常规技术完成，例如过滤、挥发、离心、氮吹或旋干；优选地，采用氮吹、挥发或过滤法除去溶剂；优选地，所述“除去溶剂”的实验温度为 10~60℃。

所述式 A 所示化合物的钠盐及其晶型具有以下有益效果：

1) 本发明的式 A 所示化合物的钠盐的多晶型现象不明显。

10 2) 本发明的式 A 所示化合物的钠盐在 25℃下水中溶解度为 10mg/mL，与已知的式 A 所示化合物游离态相比，水中溶解度得到明显的提高，具有较好的生物利用度。

3) 本发明的式 A 所示化合物的钠盐在 25℃下水中溶解度为 10mg/mL，与式 A 所示化合物的钙盐、式 A 所示化合物的盐酸盐、式 A 所示化合物的柠檬酸盐、式 A 所示化合物的磷酸盐等常规盐型相比，水中溶解度得到明显的提高，具有较好的生物利用度。

4) 与式 A 所示化合物游离态相比，本发明的式 A 所示化合物的钠盐的晶型在含水体系下稳定，因此其在湿法制粒或混悬剂型中具有较好的应用价值。

20 5) 本发明的式 A 所示化合物的钠盐的晶型在室温、相对湿度 10%~90% 的条件下放置 4 个月，其外观、XRPD 和熔点都不变。说明本发明的式 A 所示化合物的钠盐及其晶型具有好的贮存稳定性，能够更好地避免药物活性成分自身和含有式 A 所示化合物的钠盐或其晶型的制剂剂型在药物制造和/或存储等过程中的质量、安全性和稳定性问题，例如杂质晶型、溶解度差异等。

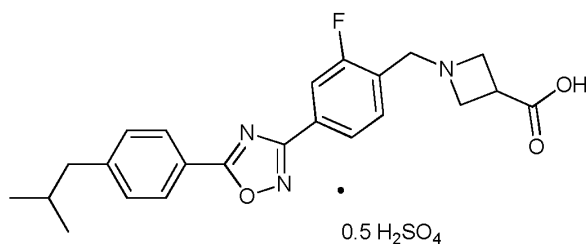
25 本发明还提供了一种药用组合物，包含所述式 A 所示化合物的钠盐和/或其晶型和任选的至少一种可药用的载体或赋形剂。

本发明还提供了所述式 A 所示化合物的钠盐和/或其晶型在制备用于治疗 and/或预防由 S1P1 受体介导的疾病或病症的药物中的用途。

30 本发明还提供了一种用于治疗和/或预防由 S1P1 受体介导的疾病或病症的方法，所述方法包括给有此需要的受试者施用本发明提供的式 A 所示化合物的钠盐和/或其晶型。优选地，所述受试者为哺乳类动物；更优选地，所述受试者为人。

根据本发明的目的，本发明提供 1-{2-氟-4-[5-(4-异丁基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-苄基}-3-吡啶羧酸硫酸盐，是式 A 所示化合物和硫酸以 2:1 摩尔

比形成的化合物，其结构如下式所示：



在本文中，术语“1-{2-氟-4-[5-(4-异丁基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-苄基}-3-吡啶啉羧酸硫酸盐”与“式 A 所示化合物的硫酸盐”可互换使用。

本发明的式 A 所示化合物的硫酸盐，其基本为晶态，优选为无水物、水合物或者非溶剂化物。更优选地，根据本发明目的，本发明提供一种式 A 所示化合物的硫酸盐的晶型，使用 Cu-K α 辐射，所述晶型以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图在以下位置具有特征峰：5.4 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、8.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.8 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、16.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 和 18.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

更优选地，所述式 A 所示化合物的硫酸盐的晶型以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图在以下位置具有特征峰：5.4 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、8.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.8 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、15.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、16.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、18.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、21.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、22.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、22.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、25.2 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 和 26.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

进一步优选地，本发明提供一种式 A 所示化合物的硫酸盐的晶型，所述晶型以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图在以下位置具有特征峰及相对强度：

2 θ	相对强度%
5.4 $\pm$ 0.2 $^\circ$	62.3
8.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$	47.3
10.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$	9.9
14.8 $\pm$ 0.2 $^\circ$	100
15.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$	12.5
16.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$	58.6
18.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$	18.2
19.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$	15.5
20.5 $\pm$ 0.2 $^\circ$	10.1
21.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$	17.4
22.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$	18.1
22.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$	39.3

25.2±0.2° 37.4

26.3±0.2° 36.5

非限制性地,所述式 A 所示化合物的硫酸盐的晶型的一个典型实例具有如图 6 所示的 X-射线粉末衍射(XRPD)图谱。

所述式 A 所示化合物的硫酸盐的晶型的傅里叶红外光谱在波数为 1733 cm⁻¹、1438 cm⁻¹、1346 cm⁻¹、1230 cm⁻¹、1184 cm⁻¹、1109 cm⁻¹、1063 cm⁻¹、
5 1009 cm⁻¹、885 cm⁻¹、854 cm⁻¹和 758cm⁻¹处具有特征峰。

根据本发明目的,本发明提供所述式 A 所示化合物的硫酸盐或其晶型的制备方法,所述制备方法包括如下步骤:在选自醇、酮、环醚、乙腈、水或其混合物的溶剂中,将摩尔比为 1:0.4~1:10 的式 A 所示化合物和硫酸各自形成混悬液或溶液后混合并反应,反应完成后除去溶剂,干燥。

10 根据本发明的具体实施方式,对于盐型的制备,在反应完成后除去溶剂的操作中,可以先除去部分溶剂,过滤或离心,将得到的固体干燥;或者反应完成后除去全部溶剂,任选地向固体中再次加入溶剂打浆后离心,将得到的固体干燥。

15 根据本发明的具体实施方式,对于晶型的制备,在反应完成后除去溶剂的操作中,可以先除去全部溶剂,加水超声后再离心,将得到的固体干燥。

优选地,所述溶剂选自甲醇、乙醇、正丙醇、丙酮、四氢呋喃、水、乙腈或其混合物。

优选地,所述式 A 所示化合物和硫酸的摩尔比为 1:0.4~1:7.9。

20 优选地,所述反应在-10~60℃、更优选在 10~40℃下进行;优选地,所述反应在搅拌下进行,搅拌的时间为 1~72 小时,更优选为 1~24 小时。

优选地,所述干燥的温度为 10~60℃,更优选为 10~40℃。

优选地,所述干燥的时间为 1~48 小时,更优选为 1~24 小时。

优选地,所述制备方法中式 A 所示化合物与溶剂的质量体积比为 1mg:1mL~50mg:1mL,更优选为 4mg:1mL~35mg:1mL。

25 所述“除去溶剂”可以采用本领域的常规技术完成,例如过滤、挥发、离心、氮吹或旋干法;优选地,采用氮吹、离心或过滤法除去溶剂;优选地,所述“除去溶剂”的实验温度为 10~60℃。

所述“硫酸”是指浓硫酸,浓度 98%(重量百分比),来自市售。

所述式 A 所示化合物的硫酸盐及其晶型具有以下有益效果:

30 1) 本发明的式 A 所示化合物的硫酸盐多晶型现象不明显。

2) 本发明的式 A 所示化合物的硫酸盐在 25℃ 下水中溶解度为 19μg/mL, 与已知的式 A 所示化合物游离态相比, 水中溶解度得到较为明显的提高, 具有较好的生物利用度。

3) 本发明的式 A 所示化合物的硫酸盐在 25℃ 下水中溶解度为 19μg/mL, 与式 A 所示化合物的钙盐、式 A 所示化合物的盐酸盐、式 A 所示化合物的柠檬酸盐、式 A 所示化合物的磷酸盐等常规盐型相比, 水中溶解度得到明显的提高, 具有较好的生物利用度。

4) 本发明的式 A 所示化合物的硫酸盐在 20%-80% 的相对湿度范围内增重为 0.7%, 与式 A 所示化合物的钾盐、式 A 所示化合物的钙盐、式 A 所示化合物的盐酸盐、式 A 所示化合物的柠檬酸盐、式 A 所示化合物的磷酸盐等常规盐型相比, 具有较低的吸湿增重, 因而可具有更好的贮存稳定性。

5) 本发明的式 A 所示化合物的硫酸盐的晶型在含水体系下稳定, 因此其在湿法制粒或混悬剂型中具有较好的应用价值。

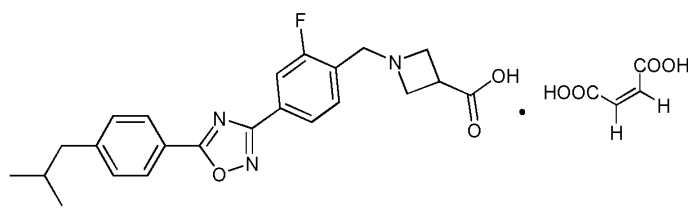
6) 本发明的式 A 所示化合物的硫酸盐的晶型在常规、高温(60℃)和加速(40℃-75%相对湿度)条件下放置 1 个月, 其外观、XRPD 和熔点都不变。说明本发明的式 A 所示化合物的硫酸盐及其晶型具有好的贮存稳定性, 能够更好地保证药物活性成分自身和含有式 A 所示化合物的硫酸盐或其晶型的制剂剂型在药物制造和/或存储等过程中的质量、安全性和稳定性问题, 例如杂质晶型、溶解度差异等。

本发明还提供了一种药用组合物, 包含所述式 A 所示化合物的硫酸盐和/或其晶型和任选的至少一种可药用的载体或赋形剂。

本发明还提供了所述式 A 所示化合物的硫酸盐和/或其晶型在制备用于治疗 and/或预防由 S1P1 受体介导的疾病或病症的药物中的用途。

本发明还提供了一种用于治疗 and/或预防由 S1P1 受体介导的疾病或病症的方法, 所述方法包括给有此需要的受试者施用本发明提供的式 A 所示化合物的硫酸盐和/或其晶型。优选地, 所述受试者为哺乳类动物; 更优选地, 所述受试者为人。

根据本发明的目的, 本发明提供 1-{2-氟-4-[5-(4-异丁基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-苄基}-3-吡啶丁羧酸马来酸盐, 是式 A 所示化合物和马来酸以 1:1 摩尔比形成的化合物, 其结构如下式所示:



在本文中，术语“1-{2-氟-4-[5-(4-异丁基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-苄基}-3-吡咯丁羧酸马来酸盐”与“式 A 所示化合物的马来酸盐”可互换使用。

本发明的式 A 所示化合物的马来酸盐，其基本为晶态，优选为无水物、水合物或者非溶剂化物。更优选地，根据本发明目的，本发明提供一种式 A 所示化合物的马来酸盐的晶型，使用 Cu-K α 辐射，所述晶型以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图在以下位置具有特征峰：10.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、16.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.5 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、21.5 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 和 26.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

更优选地，所述式 A 所示化合物的马来酸盐的晶型以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图在以下位置具有特征峰：7.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、10.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、13.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、16.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.5 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、20.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、21.5 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、24.5 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 和 26.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

进一步优选地，本发明提供一种式 A 所示化合物的马来酸盐的晶型，所述晶型以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图在以下位置具有特征峰及相对强度：

2 θ	相对强度%
5.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$	3.4
7.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$	5.8
10.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$	100
13.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$	6.6
14.5 $\pm$ 0.2 $^\circ$	3.2
16.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$	12.2
19.5 $\pm$ 0.2 $^\circ$	37.7
20.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$	8.6
20.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$	2.8
21.5 $\pm$ 0.2 $^\circ$	18.3
24.5 $\pm$ 0.2 $^\circ$	11.4
24.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$	9.6
25.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$	1.8
26.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$	1.9
26.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$	34.5

$28.7 \pm 0.2^\circ$

2.2

非限制性地,所述式 A 所示化合物的马来酸盐的晶型的一个典型实例具有如图 10 所示的 X-射线粉末衍射(XRPD)图谱。

所述式 A 所示化合物的马来酸盐的晶型的傅里叶红外光谱在波数为 1734 cm^{-1} 、1574 cm^{-1} 、1485 cm^{-1} 、1439 cm^{-1} 、1364 cm^{-1} 、1346 cm^{-1} 、1080 cm^{-1} 、
5 1003 cm^{-1} 、893 cm^{-1} 、871 cm^{-1} 、757 cm^{-1} 和 729 cm^{-1} 处具有特征峰。

根据本发明目的,本发明提供所述式 A 所示化合物的马来酸盐或其晶型的制备方法,所述制备方法包括如下步骤:在选自醇、酮、醚(包括环醚)、酯、水或其混合物的溶剂中,将摩尔比为 1:1~1:5 的式 A 所示化合物和马来酸各自形成混悬液或溶液后混合并反应,反应完成后除去溶剂,干燥。

10 优选地,所述溶剂选自乙醇、丙酮、乙醚、水、乙酸乙酯、1,4-二氧六环或其混合物。

优选地,所述式 A 所示化合物和马来酸的摩尔比为 1:1.0~1:2.6。

优选地,所述反应在 -10~60℃、更优选在 10℃~40℃ 下进行;优选地,所述反应在搅拌下进行,搅拌的时间为 10~72 小时,更优选为 10~24 小时。

15 优选地,所述干燥的温度为 10~60℃,更优选为 10~40℃。

优选地,所述干燥的时间为 1~48 小时,更优选为 1~24 小时。

优选地,所述制备方法中式 A 所示化合物与溶剂的质量体积比为 1mg:1mL~50mg:1mL,更优选为 4mg:1mL~26mg:1mL。

所述式 A 所示化合物的马来酸盐及其晶型具有以下有益效果:

20 1) 本发明的式 A 所示化合物的马来酸盐多晶型现象不明显。

2) 本发明的式 A 所示化合物的马来酸盐在 25℃ 下水中溶解度为 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$,与已知的式 A 所示化合物游离态相比,水中溶解度得到较为明显的提高,具有较好的生物利用度。

3) 本发明的式 A 所示化合物的马来酸盐在 25℃ 下水中溶解度为
25 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$,与式 A 所示化合物的钙盐、式 A 所示化合物的盐酸盐、式 A 所示化合物的柠檬酸盐、式 A 所示化合物的磷酸盐等常规盐型相比,水中溶解度得到明显的提高,具有较好的生物利用度。

4) 本发明的式 A 所示化合物的马来酸盐在 20%-80% 的相对湿度范围内增重为 0.4%,与式 A 所示化合物的钾盐、式 A 所示化合物的钙盐、式 A 所
30 示化合物的盐酸盐、式 A 所示化合物的柠檬酸盐、式 A 所示化合物的磷酸盐等常规盐型相比,具有较低的吸湿增重,因而可具有更好的贮存稳定性。

5) 本发明的式 A 所示化合物的马来酸盐的晶型在含水体系下稳定,因此其在湿法制粒或混悬剂型中具有较好的应用价值。

6) 本发明的式 A 所示化合物的马来酸盐的晶型在常规、高温(60℃)和加速(40℃-75%相对湿度)条件下放置 1 个月, 其外观、XRPD 和熔点都不变。说明本发明的式 A 所示化合物的马来酸盐的晶型具有好的贮存稳定性, 能够更好地保证药物活性成分自身和含有式 A 所示化合物的马来酸盐或其晶型的制剂剂型在药物制造和/或存储等过程中的质量、安全性和稳定性问题, 例如杂质晶型、溶解度差异等。

本发明还提供了一种药用组合物, 包含所述的式 A 所示化合物的马来酸盐和/或其晶型和任选的至少一种可药用的载体或赋形剂。

本发明还提供了所述式 A 所示化合物的马来酸盐和/或其晶型在制备用于治疗和/或预防由 S1P1 受体介导的疾病或病症的药物中的用途。

本发明还提供了一种用于治疗和/或预防由 S1P1 受体介导的疾病或病症的方法, 所述方法包括给有此需要的受试者施用本发明提供的式 A 所示化合物的马来酸盐和/或其晶型。优选地, 所述受试者为哺乳类动物; 更优选地, 所述受试者为人。

15 本发明的式 A 所示化合物的钠盐、式 A 所示化合物的钠盐的晶型、式 A 所示化合物的硫酸盐、式 A 所示化合物的硫酸盐的晶型、式 A 所示化合物的马来酸盐和式 A 所示化合物的马来酸盐的晶型的任何制备方法中:

除非特殊注明, “室温” 是指约 10~30℃ 的温度。

所述“环醚” 可以是四氢呋喃、1,4-二氧六环等。

20 所述“搅拌” 可以采用本领域的常规方法, 例如搅拌方式包括磁力搅拌、机械搅拌, 搅拌速度为 50~1800 转/分, 优选 300~900 转/分。

所述“去除溶剂” 可以采用本领域的常规方法, 例如过滤、挥发、离心、氮吹或旋干。所述“过滤”, 一般是在室温下以小于大气压的压力进行抽滤, 优选压力小于 0.09MPa。所述“旋干法” 一般是以小于大气压的压力进行旋蒸, 优选压力小于 0.09MPa; 所述“氮吹” 一般是使氮气通过氮吹仪送气, 25 利用氮气的快速流动使液体挥发干; 所述“离心” 的具体操作为: 将欲分离的样品置于离心管中, 例如以 6000 转/分的速率进行离心, 直至固体全部沉至离心管底部; 所述“挥发” 的具体操作为: 将样品溶液在不同温度下敞口挥发至溶剂干。所述“除去溶剂” 的实验温度优选为 10~60℃。

30 所述“干燥”, 可以采用本领域的常规技术完成, 例如常温干燥、鼓风干燥或减压干燥。可以减压或常压, 优选压力小于 0.09MPa。干燥仪器和方法不受限制, 可以是通风橱、鼓风烘箱、喷雾干燥器、流化床干燥或真空烘箱; 可以在减压或不减压下进行, 优选为压力小于 0.09Mpa。

本发明中所述的“晶型” 是指化合物被所示 X-射线粉末衍射图谱表征

所证实的,在晶格内具有独特有序的分子排列或构型。本领域技术人员公知,其中的实验误差取决于仪器条件、样品准备和样品纯度。XRD 图谱中的峰的 2θ 角度通常会随着仪器和样品不同而略有不同。峰角度的差值根据不同仪器,不同样品等可能相差 1°, 0.8°, 0.5°, 0.3°, 0.1°等,通常允许误差±0.2°,所以峰角度的差别不能作为唯一标准。峰的相对强度可能随样品、样品制备和其他实验条件而变化,所以峰强度的顺序不能作为唯一或决定性因素。样品高度等实验因素的影响会造成峰角度整体偏移,通常允许一定的偏移。因而,本领域技术人员可以理解的是,任何具有与本发明 X 射线粉末衍射图谱相同或相似特征峰的晶型均属于本发明的范畴。“单一晶型”是指经 X-射线粉末衍射检测为单一晶型。

本发明所述式 A 所示化合物的新盐型是基本纯的、单一的,基本没有混合任何其他晶型或非晶态。本发明中“基本纯的”当用来指新晶型时,指这个新晶型占所存在的化合物的至少 80%(重量),更指至少 90%(重量),尤其指至少 95%(重量),特别是指至少 99%(重量)。

本发明的起始原料式 A 所示化合物可以参照专利文献 CN103450171A 的制备方法制得。

进一步地,本发明提供一种药物组合物,所述药物组合物包含治疗和/或预防有效量的一种或多种的本发明的盐型和/或其晶型和无定型或者由本发明方法制备得到的盐型和/或其晶型和无定型,以及任选的至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。其中,式 A 所示化合物的盐型及其晶型包括式 A 所示化合物的钠盐、式 A 所示化合物的钠盐的晶型、式 A 所示化合物的硫酸盐、式 A 所示化合物的硫酸盐的晶型、式 A 所示化合物的马来酸盐和式 A 所示化合物的马来酸盐的晶型。此外,所述药物组合物还可以包含式 A 所示化合物的其它可药用的盐或盐的晶型或盐的无定型态。

上述药物组合物可制成一定的剂型,优选经口服给药、肠胃外给药(包括皮下、肌肉内和静脉内)、直肠给药、透皮给药、含服给药、经鼻给药等形式的剂型,包括但不限于固体剂型、液体剂型、半液体剂型、气雾剂或栓剂等。例如,适合经口服给药的剂型包括片剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂、丸剂、粉剂、锭剂、糖浆剂或混悬剂;适合肠胃外给药的剂型包括水性或非水性的溶液或乳液;适合直肠给药的剂型包括使用亲水性或疏水性载体的栓剂;适合透皮给药的剂型包括膏剂、霜剂;适合经鼻给药的剂型包括气雾剂、喷剂。根据需要,上述剂型可适于活性成分的快速释放、延迟释放或调节释放。

本发明所述药学上可接受的载体包括固态载体,具体包括但不限于:稀释剂,例如淀粉、预胶化淀粉、乳糖、粉状纤维素、微晶纤维素、磷酸氢钙、

磷酸三钙、甘露醇、山梨醇、糖等；粘合剂，例如阿拉伯胶、瓜尔胶、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇等；崩解剂，例如淀粉、羟基乙酸淀粉钠、预胶化淀粉、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、胶体二氧化硅等；润滑剂，例如硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸锌、苯甲酸钠、乙酸钠等；助流剂，例如胶体二氧化硅等；复合物形成剂，例如各种级别的环糊精和树脂；释放速度控制剂，例如羟丙基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、甲基纤维素、甲基丙烯酸甲酯、蜡等。本发明所述药学上可接受的载体还包括液态载体，具体包括但不限于：水性、油性或醇类溶液的溶剂例如无菌水、生理盐水溶液、葡萄糖溶液、甘露糖醇溶液、植物油、鱼肝油、乙醇、丙醇、甘油等。此外，还可以使用聚乙二醇、聚丙二醇等载体。根据剂型的不同还可选择使用其他药学上可接受的载体，例如包括但不限于成膜剂、增塑剂、着色剂、调味剂、粘度调节剂、防腐剂、抗氧化剂、渗透剂、缓冲剂等。每一种载体必须是可接受的，能与配方中的其他成分兼容并且对于病患无害。

所述药物组合物可以使用本领域技术人员公知的方法来制备。制备药物组合物时，本发明的式 A 所示化合物的钠盐、式 A 所示化合物的钠盐的晶型、式 A 所示化合物的硫酸盐、式 A 所示化合物的硫酸盐的晶型、式 A 所示化合物的马来酸盐、式 A 所示化合物的马来酸盐的晶型或其组合与一种或多种药学上可接受的载体相混合，任选地，与一种或多种其他的药物活性成分相混合。固体制剂可以通过混合、制粒等工艺来制备，液体或半液体剂型可以通过混合、溶解、分散、乳化等工艺来制备。

进一步地，本发明提供本发明的盐型和/或其晶型和无定型或者由本发明制备方法得到的盐型和/或其晶型和无定型在制备用于治疗 and/或预防由 SIP1 受体介导的疾病或病症的药物中的用途。其中所述盐型及其晶型和无定型包括式 A 所示化合物的钠盐、式 A 所示化合物的钠盐的晶型、式 A 所示化合物的硫酸盐、式 A 所示化合物的硫酸盐的晶型、式 A 所示化合物的马来酸盐、式 A 所示化合物的马来酸盐的晶型或其组合。所述由 SIP1 受体介导的疾病或病症选自类风湿性关节炎、多发性硬化症、炎症性肠炎、自身免疫性疾病、慢性炎性疾病、哮喘、炎性神经病、关节炎、移植、节段性回肠炎、溃疡性结肠炎、红斑狼疮、牛皮癣、缺血-再灌注损伤、实体肿瘤、与血管生成有关的疾病、血管疾病、疼痛病症、急性病毒病、炎性肠病、胰岛素和非胰岛素依赖性糖尿病以及其它相关免疫疾病；优选地，所述疾病或病症选自多发性硬化症、类风湿性关节炎、炎症性肠炎和牛皮癣。

进一步地，本发明提供一种治疗和/或预防由 SIP1 受体介导的疾病或病

症的方法,所述方法包括给予需要的受试者治疗和/或预防有效量的本发明的盐和/或其晶型或其组合或其药物组合物,其中所述盐及其晶型和无定型包括式 A 所示化合物的钠盐、式 A 所示化合物的钠盐的晶型、式 A 所示化合物的硫酸盐、式 A 所示化合物的硫酸盐的晶型、式 A 所示化合物的马来酸盐、式 A 所示化合物的马来酸盐的晶型或其组合。所述由 S1P1 受体介导的疾病或病症选自类风湿性关节炎、多发性硬化症、炎症性肠炎、自身免疫性疾病、慢性炎性疾病、哮喘、炎性神经病、关节炎、移植、节段性回肠炎、溃疡性结肠炎、红斑狼疮、牛皮癣、缺血-再灌注损伤、实体肿瘤、与血管生成有关的疾病、血管疾病、疼痛病症、急性病毒病、炎性肠病、胰岛素和非胰岛素依赖性糖尿病以及其它相关免疫疾病;优选地,所述疾病或病症选自多发性硬化症、类风湿性关节炎、炎症性肠炎和牛皮癣。所述受试者包括但不限于哺乳动物。本发明提供的晶型和无定型或其组合或其药物组合物可以与其它疗法或治疗剂共同施用。并且,实施治疗、预防或减轻等作用所需的化合物或药物组合物的剂量通常取决于施用的具体化合物、患者、具体疾病或病症及其严重程度、给药途径和频率等,并且需要由主治医师根据具体情况判定。

附图说明

- 图 1 为本发明实施例 3 的式 A 所示化合物的钠盐的 IR 图谱。
图 2 为本发明实施例 3 的式 A 所示化合物的钠盐的 XRPD 图谱。
图 3 为本发明实施例 3 的式 A 所示化合物的钠盐的 TGA 图谱。
图 4 为本发明实施例 3 的式 A 所示化合物的钠盐的 DSC 图谱。
图 5 为本发明实施例 13 的式 A 所示化合物的硫酸盐的 IR 图谱。
图 6 为本发明实施例 13 的式 A 所示化合物的硫酸盐的 XRPD 图谱。
图 7 为本发明实施例 13 的式 A 所示化合物的硫酸盐的 TGA 图谱。
图 8 为本发明实施例 13 的式 A 所示化合物的硫酸盐的 DSC 图谱。
图 9 为本发明实施例 21 的式 A 所示化合物的马来酸盐的 IR 图谱。
图 10 为本发明实施例 21 的式 A 所示化合物的马来酸盐的 XRPD 图谱。
图 11 为本发明实施例 21 的式 A 所示化合物的马来酸盐的 TGA 图谱。
图 12 为本发明实施例 21 的式 A 所示化合物的马来酸盐的 DSC 图谱。

实施发明的最佳方式

通过下述实施例将有助于进一步理解本发明,但是不用于限制本发明。
检测仪器及方法:

X-射线粉末衍射(XPRD): 仪器为Bruker D8 Advance diffractometer。样品在室温下测试。检测条件如下, 角度范围: 3~40°2θ, 步长: 0.02° 2θ, 速度: 0.2秒/步。

5 差热分析(DSC)数据来自于TA Instruments Q200 MDSC。检测方法为: 取1~10毫克的样品放置于密闭小孔铝坩埚内, 以10℃/min的升温速度在40 mL/min干燥N2的保护下将样品从室温升至250℃。

热重分析(TGA)数据来自于TA Instruments Q500 TGA。检测方法为: 取5~15mg的样品放置于白金坩埚内, 采用分段高分辨检测的方式, 以10℃/min的升温速度在40mL/min干燥N2的保护下将样品从室温升至300℃。

10 氢谱数据(¹HNMR)来自于Bruker Avance II DMX 400MHZ核磁共振波谱仪。称量1~5mg样品, 用约0.5 mL氘代试剂溶解到核磁样品管中进行检测。

红外光谱分析(IR)数据来自于Bruker Tensor 27, 仪器控制软件和数据分析软件都是OPUS。通常采用ATR设备, 在600~4000cm⁻¹范围内, 采集红外吸收光谱。

15 动态水份吸附分析(DVS)数据和等温吸附分析数据来自于TA Instruments Q5000 TGA。检测方法为: 取1~10mg的样品放置于白金坩埚内, 检测相对湿度从20%到80%变化过程中的重量变化。

20 HPLC溶解度数据来自于Agilent 1260 高效液相色谱仪。色谱柱为Poroshell 120 EC-C18(2.7*50mm, 4.6μm), 检测波长为254nm, 检测柱温40℃, 流速为1.5mL/min, 进样量5μL。取样品溶于流动相B中, 配置成浓度约为0.45mg/mL样品溶液, 按下列梯度方法进行HPLC检测, 从而测得样品浓度。

	时间(min)	%流动相A	%流动相B
	0	95	5
	0.2	95	5
梯度	3.7	5	95
	6	5	95
	6.01	95	5
	9.0	95	5
流动相A	水:三氟乙酸=1000:0.5		
流动相B	乙腈:三氟乙酸=1000:0.5		

离子色谱仪(IC)数据来自于Dionex ICS-900, 工作站和分析软件均为Chromeleon Console, 采用外标法进行离子含量检测。

25 实施例中的超声操作可以促进样品溶解, 设备为超声波清洗器, 40kHz功率下进行15分钟。

制备例1 式A所示化合物的制备

式A所示化合物可参照专利文献CN103450171A实施例2的制备方法制得。

- 5 具体为：室温下，将2-氟-4-[5-(4-异丁基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-苯甲醛(9.0g, 27.8mmol)、3-吡啶羧酸(2.8g, 27.8mmol)和醋酸(10mL)的甲醇-四氢呋喃(200mL/200mL)溶液搅拌 2 小时，加入氰基硼氢化钠(10.3g, 163.5mmol)的甲醇溶液(600mL)后室温继续搅拌16小时，过滤，以甲醇(100mL)洗涤滤饼，干燥得2.0g白色固体产品。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 8.13(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 8.05(m, 1H), 7.97(m, 1H), 7.68(t, $J = 8.0\text{Hz}$, 7.6Hz, 1H), 7.42(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 4.40(s, 2H), 4.15(m, 4H), 3.41(m, 1H), 2.61(d, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 1.95(m, 1H), 0.94(d, $J = 7.2\text{Hz}$, 6H)，显示为式A所示化合物即1-{2-氟-4-[5-(4-异丁基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-苄基}-3-吡啶羧酸。

15

制备例2 式A所示化合物的盐型筛选与制备

2.1 盐筛

根据式A所示化合物的结构，选择I类酸12种，I类碱3种，进行盐筛实验。实验设置与结果见下表1。

20

表1. 盐筛实验设置与结果

对离子	溶剂/投料摩尔比(式A所示化合物游离态:对离子)	温度	后处理	结果	盐的 IC 表征
柠檬酸	乙醇/1:2.4、异丙醇/1:2.2、水/1:2.5、丙酮/1:1.3、或乙腈1:1.3	室温	氮吹或过滤	可在丙酮中成盐，其余未成盐或未能重复得到	1:1
磷酸	乙醇/1:4.0 或 1:1.3、丙酮/1:4.3 或 1:1.3、乙腈/1:1.2、水 /1:8.5、乙醚:乙醇=5:1/1:3.0、四氢呋喃/1:6.4、异丙醇/1:1.0	室温或40℃	氮吹或过滤	可在丙酮或乙醇中成盐，其余未成盐或未能重复得到	1:1
硫酸	甲醇/1:4.1、乙醇/1:3.0、正丙醇/1:7.9、水/1:3.2 或 1:3.0、丙酮:水=5:1/1:3.3、四氢呋喃/1:3.3	室温或40℃	氮吹或过滤	可全部成盐	2:1

	喃:水=5:1/1:3.1、乙腈:水=4:1/1:3.2				
盐酸	甲醇/1:10.0、甲醇/1:9.8、异丙醇/1:5.9、水/1:5.7或1:3.9、丙酮/1:4.8或1:3.2、乙醚/1:4.5、乙酸乙酯/1:5.9、乙腈/1:3.2	室温	氮吹或过滤	可在甲醇、异丙醇、丙酮或乙醇中成盐,其余未成盐或未能重复得到	1:1
马来酸	丙酮/1:1.2、乙醇/1:1.3、水/1:2.1、乙醚/1:1.2、乙酸乙酯/1:2.0、1,4-二氧六环/1:2.6	室温	氮吹或过滤	可全部成盐	1:1
钠	甲醇/1:1.3或1:1.0、水/1:1.3、丙酮:水=4:1/1:1.2、乙醚:乙醇=4:1/1:1.3、乙酸乙酯:乙醇=4:1/1:3.2、乙腈:水=4:1/1:1.4	室温	氮吹或过滤或过滤后取滤液氮吹	除了在乙酸乙酯:乙醇中,可全部成盐	1:1
钾	甲醇/1:1.0、水/1:1.4、丙酮:水=4:1/1:1.4、乙酸异丙酯:乙醇=4:1/1:1.0、1,4-二氧六环:水=4:1/1:1.2、乙腈:水=4:1/1:1.3	室温	氮吹或过滤或过滤后取滤液氮吹	可全部成盐	1:1
钙	甲醇/1:0.6或1:1.6、水/1:1.2或1:2.8或1:1.4或1:1.3、乙醇/1:1.7或1:1.3、异丙醇/1:1.5	室温	氮吹或过滤	可在甲醇、水、乙醇中成盐	2:1
D-葡萄糖酸	甲醇/1:1.2、乙醇:水=1:1/1:2.8、水/1:2.2、丙酮:水=5:1/1:1.1、四氢呋喃:水=5:1/1:2.3、乙腈:水=4:1/1:2.0	室温或40℃	氮吹	均未成盐	
L-苹果酸	乙醇/1:2.5、丙酮/1:1.2、乙醚/1:1.2、1,4-二氧六环/1:3.0、乙腈/1:2.1	室温或40℃	氮吹	均未成盐	
丁二酸	甲醇/1:1.3、水/1:2.7、丙酮/1:1.3、乙醚/1:2.0、四氢呋喃/1:3.1、四氢呋喃/1:1.5	室温或40℃	氮吹或过滤	均未成盐	

L-酒石酸	乙醇/1:1.3、水/1:1.2、丙酮/1:1.5、乙醚/1:2.5、四氢呋喃/1:1.5、乙腈/1:2.1	室温或40℃	氮吹或过滤	均未成盐	
冰醋酸	乙醇/1:2.7、水/1:8.1、丙酮/1:7.3、乙醚/1:9.6、四氢呋喃/1:7.5、四氢呋喃/1:6.0	室温或40℃	氮吹	均未成盐	
富马酸	乙醇/1:2.8、水/1:1.4、丙酮/1:2.5、乙醚/1:1.2、乙酸乙酯/1:2.0	室温或40℃	氮吹	均未成盐	
马尿酸	异丙醇/1:1.2、水/1:2.1、丙酮/1:2.1、乙醚/1:2.1、四氢呋喃/1:2.2、乙腈/1:2.0	室温或40℃	氮吹	均未成盐	

2.2 部分盐的制备

选用丙酮、水作为反应溶剂，选用式A所示化合物游离态与对离子摩尔比1:1.2进行成盐，选用IC检测成盐比，制备得到所述式A所示化合物的柠檬酸盐、式A所示化合物的磷酸盐、式A所示化合物的盐酸盐、式A所示化合物的钾盐和式A所示化合物的钙盐。

实施例1 式A所示化合物的钠盐的制备

称取 14.50mg 制备例 1 制备的式 A 所示化合物加入 0.5mL 甲醇搅拌形成混悬液，将氢氧化钠溶液(1.75mg 氢氧化钠加入至 0.45mL 甲醇中)滴加至式 A 所示化合物的甲醇混悬液中，室温搅拌约 10 分钟形成清液，继续搅拌 3 小时后室温氮吹除去溶剂至 0.2mL，得到无色透明清液，冷却至 5℃得到混悬液，离心，固体室温真空干燥 16 小时得到本发明的式 A 所示化合物的钠盐。

IC 表征显示，式 A 所示化合物的钠盐为式 A 所示化合物和钠离子以摩尔比为 1:1 反应成盐。

实施例2 式 A 所示化合物的钠盐的制备

称取 40.71mg 制备例 1 制备的式 A 所示化合物加入 0.4mL 甲醇搅拌形成混悬液，将氢氧化钠溶液(4.0mg 氢氧化钠加入至 2.8mL 甲醇中)滴加至式 A 所示化合物的甲醇混悬液中，室温搅拌约 1 小时形成清液，继续搅拌 2 小时后过滤，滤液室温挥发除去溶剂至 0.2mL，得到混悬液，离心，固体室温

真空干燥 24 小时得到本发明的式 A 所示化合物的钠盐。

IC 表征显示，式 A 所示化合物的钠盐为式 A 所示化合物和钠离子以摩尔比为 1:1 反应成盐。

5 实施例 3 式 A 所示化合物的钠盐的制备

称取 4.9mg 氢氧化钠加入 1.0mL 水超声溶清，将清液滴加至 40.7mg 制备例 1 制备的式 A 所示化合物中，室温搅拌 24 小时后过滤，滤液 60℃ 氮吹除去溶剂至 0.2mL，得到淡黄色透明清液，冷却至室温析出固体，离心，固体 40℃ 真空干燥 1 小时得到本发明的式 A 所示化合物的钠盐。

10 IC 表征显示，式 A 所示化合物的钠盐为式 A 所示化合物和钠离子以摩尔比为 1:1 反应成盐。

该钠盐的 IR 图谱如图 1 所示。

该钠盐的 XRD 图如图 2 所示。

该钠盐的 TGA 图如图 3 所示。

15 该钠盐的 DSC 图如图 4 所示。

实施例 4 式 A 所示化合物的钠盐的制备

称取 3.5mg 氢氧化钠加入 1.0mL 丙酮:水(4: 1)超声溶清，将清液滴加至 29.2mg 制备例 1 制备的式 A 所示化合物中，室温搅拌 16 小时后过滤，滤饼置于 40℃ 真空干燥 1 小时，得到本发明的式 A 所示化合物的钠盐。

20 IC 表征显示，式 A 所示化合物的钠盐为式 A 所示化合物和钠离子以摩尔比为 1:1 反应成盐。

实施例 5 式 A 所示化合物的钠盐的制备

25 称取 5.05mg 制备例 1 制备的式 A 所示化合物加入 0.2mL 乙醚:乙醇(4: 1)搅拌形成混悬液，将氢氧化钠溶液(0.65mg 氢氧化钠加入至 0.3mL 乙醚:乙醇(体积比 4: 1)中)滴加至上述式 A 所示化合物的乙醚:乙醇混悬液中，室温搅拌 24 小时后过滤，滤液 60℃ 挥发除去溶剂，固体用 0.2mL 乙醚打浆 1 小时后离心，离心后固体置于室温真空干燥 19 小时，得到本发明的式 A 所示化合物的钠盐。

30 IC 表征显示，式 A 所示化合物的钠盐为式 A 所示化合物和钠离子以摩尔比为 1:1 反应成盐。

实施例 6 式 A 所示化合物的钠盐的制备

称取 8.02mg 制备例 1 制备的式 A 所示化合物, 加入 8.0mL 正丁醇: 甲基叔丁基醚(1:1)和 2.5mg 氢氧化钠固体, 60℃搅拌 1 小时过滤, 滤液 60℃旋蒸除去溶剂, 固体用 0.2mL 正丁醇: 甲基叔丁基醚(1:1)打浆 1 小时后离心, 离心后固体置于 40℃真空干燥 48 小时, 得到本发明的式 A 所示化合物的钠盐。

5 IC 表征显示, 式 A 所示化合物的钠盐为式 A 所示化合物和钠离子以摩尔比为 1:1 反应成盐。

实施例 7 式 A 所示化合物的钠盐的制备

称取 45.01mg 制备例 1 制备的式 A 所示化合物, 加入 0.9mL 丁酮: 正丙醇(2:1), 和 19.5mg 氢氧化钠固体, 60℃搅拌 48 小时过滤, 滤液室温旋蒸除去溶剂, 固体用 0.2mL 丁酮: 正丙醇(2:1)打浆 1 小时后离心, 离心后固体置于 60℃真空干燥 40 小时, 得到本发明的式 A 所示化合物的钠盐。

IC 表征显示, 式 A 所示化合物的钠盐为式 A 所示化合物和钠离子以摩尔比为 1:1 反应成盐。

15

实施例 8 式 A 所示化合物的钠盐的制备

称取 4.69mg 氢氧化钠加入 1.0mL 水超声溶清, 将清液滴加至 38.77mg 制备例 1 制备的式 A 所示化合物中, 再加入 14.0mL 水室温搅拌 16 小时后过滤, 滤液 50℃氮吹除去溶剂至 0.2mL, 得到淡黄色透明清液, 冷却至 5℃析出固体, 离心, 固体 40℃真空干燥 24 小时得到本发明的式 A 所示化合物的钠盐。

20

IC 表征显示, 式 A 所示化合物的钠盐为式 A 所示化合物和钠离子以摩尔比为 1:1 反应成盐。

实施例 9 式 A 所示化合物的钠盐的制备

称取 6.15mg 制备例 1 制备的式 A 所示化合物, 加入 3.0mL 甲醇: 异丙醚(1:1)和 1.3mg 氢氧化钠固体, 40℃搅拌 1 小时过滤, 滤液 50℃旋蒸除去溶剂, 固体用 0.1mL 甲醇: 异丙醚(1:1)打浆 1 小时后离心, 离心后固体置于 25℃真空干燥 24 小时, 得到本发明的式 A 所示化合物的钠盐。

30

IC 表征显示, 式 A 所示化合物的钠盐为式 A 所示化合物和钠离子以摩尔比为 1:1 反应成盐。

实施例 10 式 A 所示化合物的钠盐的制备

称取 35.62mg 制备例 1 制备的式 A 所示化合物, 加入 1.2mL 乙腈和 8.7mg

氢氧化钠固体，35℃搅拌 3 小时过滤，滤液室温旋蒸除去溶剂至 0.2mL，得到无色透明清液，冷却至 5℃析出固体，离心，固体置于 40℃真空干燥 30 小时，得到本发明的式 A 所示化合物的钠盐。

IC 表征显示，式 A 所示化合物的钠盐为式 A 所示化合物和钠离子以摩尔比为 1:1 反应成盐。

实施例 11 式 A 所示化合物的硫酸盐的制备

称取 76.02mg 制备例 1 制备的式 A 所示化合物加入 5.2mL 甲醇搅拌形成混悬液，将硫酸溶液(7.3mg 浓度 98%的硫酸加入至 7.6mL 甲醇中)滴加至式 A 所示化合物的甲醇混悬液中，室温搅拌 5 小时后为混悬液，添加 5.0mL 甲醇继续搅拌 1 小时，过滤，滤液室温氮吹除去溶剂至 1.0mL，得到混悬液，过滤，固体室温真空干燥 20 小时，得到本发明的式 A 所示化合物的硫酸盐。

IC 表征显示，式 A 所示化合物的硫酸盐为式 A 所示化合物和硫酸以摩尔比为 2:1 反应成盐。

实施例 12 式 A 所示化合物的硫酸盐的制备

称取 34.41mg 制备例 1 制备的式 A 所示化合物加入 1.0mL 乙醇搅拌形成混悬液，将 24.82mg 浓度 98%的硫酸加入至式 A 所示化合物的乙醇混悬液中，室温搅拌 24 小时后过滤，滤饼 40℃真空干燥 10 小时，得到本发明的式 A 所示化合物的硫酸盐。

IC 表征显示，式 A 所示化合物的硫酸盐为式 A 所示化合物和硫酸以摩尔比为 2:1 反应成盐。

实施例 13 式 A 所示化合物的硫酸盐的制备

称取 4.63mg 制备例 1 制备的式 A 所示化合物加入 0.2mL 正丙醇搅拌形成混悬液，将硫酸溶液(8.79mg 浓度 98%的硫酸加入至 0.3mL 正丙醇中)滴加至式 A 所示化合物的正丙醇混悬液中，室温搅拌 16 小时后过滤，滤液室温氮吹除去溶剂后得到油状物，油状物加水超声形成混悬液，离心，固体室温真空干燥 24 小时，得到本发明的式 A 所示化合物的硫酸盐。

IC 表征显示，式 A 所示化合物的硫酸盐为式 A 所示化合物和硫酸以摩尔比为 2:1 反应成盐。

该硫酸盐的 IR 图谱如图 5 所示。

该硫酸盐的 XRD 图如图 6 所示。

该硫酸盐的 TGA 图如图 7 所示。

该硫酸盐的 DSC 图如图 8 所示。

实施例 14 式 A 所示化合物的硫酸盐的制备

称取 10.02mg 制备例 1 制备的式 A 所示化合物加入 1.0mL 水搅拌形成混悬液，将 7.88mg 浓度 98% 的硫酸加入至式 A 所示化合物的水混悬液中，40℃ 搅拌 24 小时后过滤，滤饼 60℃ 真空干燥 1 小时，得到本发明的式 A 所示化合物的硫酸盐。

IC 表征显示，式 A 所示化合物的硫酸盐为式 A 所示化合物和硫酸以摩尔比为 2:1 反应成盐。

10

实施例 15 式 A 所示化合物的硫酸盐的制备

称取 34.4mg 制备例 1 制备的式 A 所示化合物加入 1.0mL 水搅拌形成混悬液，将硫酸溶液(25.0mg 浓度 98% 的硫酸加入至 0.5mL 中)滴加至式 A 所示化合物的水混悬液中，室温搅拌 24 小时后过滤，滤饼 40℃ 真空干燥 1 小时，得到本发明的式 A 所示化合物的硫酸盐。

15

IC 表征显示，式 A 所示化合物的硫酸盐为式 A 所示化合物和硫酸以摩尔比为 2:1 反应成盐。

实施例 16 式 A 所示化合物的硫酸盐的制备

称取 10.25mg 制备例 1 制备的式 A 所示化合物加入 0.2mL 水搅拌形成混悬液，将 8.25mg 浓度 98% 的硫酸和 1.0mL 丙酮依次加入至式 A 所示化合物的水混悬液中，室温搅拌 1 小时得到清液，过滤，滤液室温氮吹除去溶剂，固体室温真空干燥 24 小时，得到本发明的式 A 所示化合物的硫酸盐。

20

IC 表征显示，式 A 所示化合物的硫酸盐为式 A 所示化合物和硫酸以摩尔比为 2:1 反应成盐。

25

实施例 17 式 A 所示化合物的硫酸盐的制备

称取 10.40mg 制备例 1 制备的式 A 所示化合物，将 0.2mL 水、7.92mg 浓度 98% 的硫酸和 1.0mL 四氢呋喃依次加入至式 A 所示化合物中，室温搅拌 3 小时得到清液，过滤，滤液 60℃ 氮吹除去溶剂至 0.3mL，得到混悬液，离心，固体 40℃ 真空干燥 20 小时，得到本发明的式 A 所示化合物的硫酸盐。

30

IC 表征显示，式 A 所示化合物的硫酸盐为式 A 所示化合物和硫酸以摩尔比为 2:1 反应成盐。

实施例 18 式 A 所示化合物的硫酸盐的制备

称取 4.15mg 制备例 1 制备的式 A 所示化合物加入 0.2mL 水:乙腈(1:4) 搅拌形成混悬液, 将硫酸溶液(3.2mg 浓度 98%的硫酸加入至 0.3mL 水:乙腈 (1:4)中)滴加至式 A 所示化合物的水:乙腈(1:4)混悬液中, 室温搅拌 24 小时后 5 过滤, 滤液室温氮吹除去溶剂至 0.1mL, 得到混悬液, 离心, 固体 50℃真空干燥 1 小时, 得到本发明的式 A 所示化合物的硫酸盐。

IC 表征显示, 式 A 所示化合物的硫酸盐为式 A 所示化合物和硫酸以摩尔比为 2:1 反应成盐。

10 实施例 19 式 A 所示化合物的硫酸盐的制备

称取 5.0mg 制备例 1 制备的式 A 所示化合物加入 5.0mL 仲丁醇:丁酮(1:4) 和 10.3mg 浓度 98%的硫酸, -10℃搅拌 30 小时后过滤, 滤液 40℃氮吹除去 溶剂至 0.1mL, 得到混悬液, 离心, 固体 60℃真空干燥 10 小时, 得到本发 明的式 A 所示化合物的硫酸盐。

15 IC 表征显示, 式 A 所示化合物的硫酸盐为式 A 所示化合物和硫酸以摩尔比为 2:1 反应成盐。

实施例 20 式 A 所示化合物的硫酸盐的制备

称取 40.0mg 制备例 1 制备的式 A 所示化合物加入 0.4mL 1,4-二氧六环: 20 水 (1:1)搅拌形成混悬液, 将硫酸溶液(96.7mg 浓度 98%的硫酸加入至 0.4mL 1,4-二氧六环:水 (1:1)中)滴加至式 A 所示化合物的 1,4-二氧六环:水 (1:1)混悬液中, 60℃搅拌 72 小时后过滤, 滤液 60℃氮吹除去溶剂, 固体用 0.2mL 1,4-二氧六环:水 (1:1)打浆 1 小时后离心, 离心后固体 40℃真空干燥 48 小时, 得到本发明的式 A 所示化合物的硫酸盐。

25 IC 表征显示, 式 A 所示化合物的硫酸盐为式 A 所示化合物和硫酸以摩尔比为 2:1 反应成盐。

实施例 21 式 A 所示化合物的马来酸盐的制备

称取 51.7mg 制备例 1 制备的式 A 所示化合物, 加入 1.0mL 丙酮, 搅拌 条件下, 将马来酸溶液(17.7mg 马来酸加入至 1.0mL 丙酮中)滴加至式 A 所 30 示化合物的丙酮体系中, 室温搅拌 24 小时, 过滤, 40℃真空干燥 16 小时, 得到本发明的式 A 所示化合物的马来酸盐。

IC 表征显示, 式 A 所示化合物的马来酸盐为式 A 所示化合物和马来酸 以摩尔比为 1:1 反应成盐。

该马来酸盐 IR 图谱如图 9 所示。

该马来酸盐 XRD 图如图 10 所示。

该马来酸盐 TGA 图如图 11 所示。

该马来酸盐 DSC 图如图 12 所示。

5

实施例 22 式 A 所示化合物的马来酸盐的制备

称取 10.37mg 制备例 1 制备的式 A 所示化合物，将马来酸溶液(3.91mg 马来酸加入至 1.0mL 乙醇中)滴加至式 A 所示化合物中，室温搅拌 10 小时，过滤，滤饼 25℃真空干燥 20 小时，得到本发明的式 A 所示化合物的马来酸盐。

10

IC 表征显示，式 A 所示化合物的马来酸盐为式 A 所示化合物和马来酸以摩尔比为 1:1 反应成盐。

实施例 23 式 A 所示化合物的马来酸盐的制备

称取 7.63mg 制备例 1 制备的式 A 所示化合物，将马来酸溶液(4.47mg 马来酸加入至 1.0mL 水中)滴加至式 A 所示化合物中，40℃搅拌 24 小时，过滤，滤饼 40℃真空干燥 1 小时，得到本发明的式 A 所示化合物的马来酸盐。

15

IC 表征显示，式 A 所示化合物的马来酸盐为式 A 所示化合物和马来酸以摩尔比为 1:1 反应成盐。

20

实施例 24 式 A 所示化合物的马来酸盐的制备

称取 10.70mg 制备例 1 制备的式 A 所示化合物，将 3.52mg 马来酸和 1.0mL 乙醚中加入至式 A 所示化合物中，室温搅拌 24 小时，过滤，滤饼 10℃真空干燥 24 小时，得到本发明的式 A 所示化合物的马来酸盐。

25

IC 表征显示，式 A 所示化合物的马来酸盐为式 A 所示化合物和马来酸以摩尔比为 1:1 反应成盐。

实施例 25 式 A 所示化合物的马来酸盐的制备

称取 13.33mg 制备例 1 制备的式 A 所示化合物，加入 1.5mL 乙酸乙酯，搅拌条件下，将马来酸溶液(5.14mg 马来酸加入至 1.0mL 乙酸乙酯溶液中)滴加至式 A 所示化合物的乙酸乙酯体系中，室温搅拌 18 小时，过滤，滤饼 40℃真空干燥 1 小时，得到本发明的式 A 所示化合物的马来酸盐。

30

IC 表征显示，式 A 所示化合物的马来酸盐为式 A 所示化合物和马来酸以摩尔比为 1:1 反应成盐。

实施例 26 式 A 所示化合物的马来酸盐的制备

称取 6.04mg 制备例 1 制备的式 A 所示化合物,加入 1.0mL 1,4-二氧六环,搅拌条件下,将马来酸溶液(4.4mg 马来酸加入至 0.4mL 1,4-二氧六环中)滴加至式 A 所示化合物的 1,4-二氧六环体系中,室温搅拌 20 小时,过滤,滤饼 50℃真空干燥 24 小时,得到 34.3mg 本发明的式 A 所示化合物的马来酸盐。

IC 表征显示,式 A 所示化合物的马来酸盐为式 A 所示化合物和马来酸以摩尔比为 1:1 反应成盐。

10 实施例 27 式 A 所示化合物的马来酸盐的制备

称取 5.0mg 制备例 1 制备的式 A 所示化合物,加入 4.7mg 马来酸和 5.0mL 丁酮:甲酸甲酯(2:1),60℃搅拌 30 小时,过滤,56℃真空干燥 37 小时,得到本发明的式 A 所示化合物的马来酸盐。

15 IC 表征显示,式 A 所示化合物的马来酸盐为式 A 所示化合物和马来酸以摩尔比为 1:1 反应成盐。

实施例 28 式 A 所示化合物的马来酸盐的制备

称取 40.5mg 制备例 1 制备的式 A 所示化合物,加入 0.6mL 甲醇:甲基叔丁基醚(1:1),搅拌条件下,将马来酸溶液(11.5mg 马来酸加入至 0.4mL 甲醇:甲基叔丁基醚(1:1)溶液中)滴加至式 A 所示化合物的甲醇:甲基叔丁基醚(1:1)体系中,45℃搅拌 48 小时,过滤,40℃真空干燥 48 小时,得到本发明的式 A 所示化合物的马来酸盐。

IC 表征显示,式 A 所示化合物的马来酸盐为式 A 所示化合物和马来酸以摩尔比为 1:1 反应成盐。

25

实施例 29 式 A 所示化合物的马来酸盐的制备

称取 50.0mg 制备例 1 制备的式 A 所示化合物,加入 0.5mL 正丁醇:乙酸异丙酯(3:1),搅拌条件下,将马来酸溶液(70.9mg 马来酸加入至 0.5mL 正丁醇:乙酸异丙酯(3:1)溶液中)滴加至式 A 所示化合物的正丁醇:乙酸异丙酯(3:1)体系中,-10℃搅拌 72 小时,过滤,60℃真空干燥 30 小时,得到本发明的式 A 所示化合物的马来酸盐。

IC 表征显示,式 A 所示化合物的马来酸盐为式 A 所示化合物和马来酸以摩尔比为 1:1 反应成盐。

对比例 1 式 A 所示化合物的钠盐的溶解度

取本发明的式 A 所示化合物的钠盐进行水中溶解度实验，具体操作如下：取 5mg 本发明的式 A 所示化合物的钠盐于 20ml 玻璃瓶内，25℃ 条件下逐步滴加去离子水超声至溶清。计算样品在水中的溶解度。

5

表 2. 本发明的式 A 所示化合物的钠盐的水中溶解度

样品名称	溶解度(mg/mL)
式 A 所示化合物的钠盐	10

由表 2 可知，本发明的式 A 所示化合物的钠盐具有较高的溶解度，因而可具有更好的生物利用度。

10 对比例 2 式 A 所示化合物盐型的热稳定性比较

取本发明的式 A 所示化合物的钠盐，常规盐(式 A 所示化合物的柠檬酸盐、式 A 所示化合物的磷酸盐、式 A 所示化合物的盐酸盐)进行 DSC 和 TGA 分析，得到各个盐型的熔点和分解温度数据。

15 表 3. 本发明的式 A 所示化合物的钠盐和其他常规盐的熔点数据

盐型	熔点(℃)	分解温度(℃)
式 A 所示化合物的钠盐	234	275
式 A 所示化合物的柠檬酸盐	152	154
式 A 所示化合物的磷酸盐	160	190
式 A 所示化合物的盐酸盐	163	145

由表 3 可知，本发明的式 A 所示化合物的钠盐与常规盐(式 A 所示化合物的柠檬酸盐、式 A 所示化合物的磷酸盐、式 A 所示化合物的盐酸盐)相比，具有非常高的熔点和分解温度，因而具有更好的热稳定性。

20 对比例 3 式 A 所示化合物盐型的溶解度比较

取已知的式 A 所示化合物游离态、常规盐(式 A 所示化合物的钙盐、式 A 所示化合物的柠檬酸盐、式 A 所示化合物的磷酸盐、式 A 所示化合物的盐酸盐)、本发明的式 A 所示化合物的硫酸盐和式 A 所示化合物的马来酸盐进行水中溶解度实验，具体操作如下：取 5mg 已知的式 A 所示化合物游离态、常规盐(式 A 所示化合物的钙盐、式 A 所示化合物的柠檬酸盐、式 A 所示化合物的磷酸盐、式 A 所示化合物的盐酸盐)、本发明制备得到的式 A 所示化合物的硫酸盐和式 A 所示化合物的马来酸盐于 20mL 玻璃瓶内，加入去

25

离子水 15mL 置于 25℃搅拌 2 小时后。取样过滤，HPLC 检测浓度。计算样品中有效成分在水中的溶解度。

表 4. 式 A 所示化合物游离态及其盐型的水中溶解度

样品名称	溶解度(μg/mL)
式 A 所示化合物游离态	1.1
式 A 所示化合物的硫酸盐	19.2
式 A 所示化合物的马来酸盐	16.1
式 A 所示化合物的钙盐	2.5
式 A 所示化合物的柠檬酸盐	5.3
式 A 所示化合物的磷酸盐	6.7
式 A 所示化合物的盐酸盐	3.8

5 由表 4 可知，本发明的式 A 所示化合物的硫酸盐和式 A 所示化合物的马来酸盐与已知的式 A 所示化合物游离态相比，25℃水中溶解度提高约 10~20 倍；与其他常规盐(式 A 所示化合物的钙盐、式 A 所示化合物的柠檬酸盐、式 A 所示化合物的磷酸盐、式 A 所示化合物的盐酸盐)相比，25℃水中溶解度提高约 3~8 倍，具有更好的溶解度，因而可具有更好的生物利用度。

10

对比例 4 式 A 所示化合物盐型的吸湿性比较

取本发明的式 A 所示化合物的硫酸盐和式 A 所示化合物的马来酸盐，常规盐(式 A 所示化合物的钾盐、式 A 所示化合物的钙盐、式 A 所示化合物的柠檬酸盐、式 A 所示化合物的磷酸盐、式 A 所示化合物的盐酸盐)进行 DVS 分析，得到各个盐型的吸湿性数据。

15

表 5. 本发明的式 A 所示化合物的硫酸盐和式 A 所示化合物的马来酸盐与其他常规盐的吸湿性数据

盐型	吸湿量(%)	外观
式 A 所示化合物的硫酸盐	0.7	粉末
式 A 所示化合物的马来酸盐	0.4	粉末
式 A 所示化合物的钾盐	17.5	潮解成溶液
式 A 所示化合物的钙盐	1.2	粉末
式 A 所示化合物的柠檬酸盐	0.7	粉末
式 A 所示化合物的磷酸盐	1.2	粉末
式 A 所示化合物的盐酸盐	1.2	粉末

由表 5 可知，本发明的式 A 所示化合物的硫酸盐和式 A 所示化合物的马来酸盐与常规盐(式 A 所示化合物的钾盐、式 A 所示化合物的钙盐、式 A 所示化合物的柠檬酸盐、式 A 所示化合物的磷酸盐、式 A 所示化合物的盐酸盐)相比，具有较低的吸湿增重，因而具有更好的贮存稳定性，能够更好地避免在药物制造和/或存储等过程中的质量、安全性和稳定性问题。

对比例 5 式 A 所示化合物的盐的晶型的稳定性比较

取本发明的式 A 所示化合物的硫酸盐的晶型和式 A 所示化合物的马来酸盐的晶型进行稳定性实验，具体操作如下：分别取本发明制备得到的式 A 所示化合物的硫酸盐的晶型和式 A 所示化合物的马来酸盐的晶型样品 60mg 样品放置于常规(25℃密封避光放置)、高温(60℃密封避光放置)和加速(40℃-75%相对湿度敞口避光放置)条件下 30 天，考察其晶型稳定性。

表 6. 本发明的式 A 所示化合物的硫酸盐的晶型和式 A 所示化合物的马来酸盐的晶型稳定性测试结果统计

稳定性条件	式 A 所示化合物的硫酸盐		式 A 所示化合物的马来酸盐	
	晶型	熔点	晶型	熔点
常规	无明显变化	无明显变化	无明显变化	无明显变化
高温	无明显变化	无明显变化	无明显变化	无明显变化
加速	无明显变化	无明显变化	无明显变化	无明显变化

由表 6 可知，本发明的式 A 所示化合物的硫酸盐的晶型和式 A 所示化合物的马来酸盐的晶型均具有较好的稳定性，有利于适应制造、贮存、运输的各种环境条件。

对比例 6 式 A 所示化合物的盐的晶型的稳定性比较

取本发明的式 A 所示化合物的钠盐的晶型、式 A 所示化合物的硫酸盐的晶型和式 A 所示化合物的马来酸盐的晶型在表 7 溶剂中形成混悬液，室温下搅拌 3 天，进行晶型稳定性考察，与专利 CN105315266A 中对比例 1 结果进行对比。

表 7. 本发明的式 A 所示化合物的盐型和游离态在溶剂中晶型稳定性测试结果统计

	式 A 所示化合物游离态	式 A 所	式 A 所示	式 A 所
--	--------------	-------	--------	-------

溶剂	晶型 I、晶型 IV、 晶型 XII、晶型 II、 晶型 III、晶型 V、 晶型 VI、晶型 VII、晶型 VIII、 晶型 IX、晶型 X、 晶型 XI 和无定型	晶型 XII 和晶型 IV	晶型 XII 和 晶型 I	示化合 物的钠 盐的晶 型	化合物的 硫酸盐的 晶型	示化合 物的马 来酸盐 的晶型
异丙醇	晶型 IV	—	—	无变化	无变化	无变化
水	晶型 I	晶型 XII	—	无变化	无变化	无变化
水：乙醇=1:1	晶型 I	—	—	无变化	无变化	无变化
水：乙醇=1:5	晶型 I	—	—	无变化	无变化	无变化
水：乙醇=1:10	晶型 I	—	—	无变化	无变化	无变化
水：乙醇=1:100	晶型 I	—	—	无变化	无变化	无变化
乙醇	晶型 IV	—	晶型 IV	无变化	无变化	无变化
水：丙酮=1:1	晶型 I	—	—	无变化	无变化	无变化
水：丙酮=1:5	晶型 I	—	—	无变化	无变化	无变化
水：丙酮=1:10	晶型 I	—	—	无变化	无变化	无变化
水：丙酮=1:100	晶型 I	—	—	无变化	无变化	无变化
丙酮	晶型 IV	晶型 IV	—	无变化	无变化	无变化

由表 7 可知式 A 所示化合物游离态在不同溶剂中出现的最终晶型不一致，说明式 A 所示化合物游离态在成药过程中容易出现混晶，晶型难以控制的问题。而本发明的式 A 所示化合物各个盐型则晶型比较单一，对生产过程中的溶剂选择具有更多的灵活性，晶型更稳定。

本说明书中所引用的所有专利文献及非专利出版物，均通过引用以其全文并入本文中。

以上所述，仅为本发明的具体实施方式，但本发明的保护范围并不局限于此，任何熟悉本领域的技术人员在本发明所揭露的技术范围内，可不经创造性劳动想到的变化或替换，都应涵盖在本发明的保护范围之内。