

發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：96110617

※申請日期：96年03月27日

※IPC分類：

C07D 401/02 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

C07D 215/233

A61P 31/04 (2006.01)

## 一、發明名稱：

(中) (3S, 5S) - 7 - [3 - 胺基 - 5 - 甲基哌啶基] - 1 - 環丙基 - 1, 4 - 二氫 - 8 - 甲氧基 - 4 - 合氧基 - 3 - 喹啉羧酸之蘋果酸鹽類及多晶型物

(英) Malate salts, and polymorphs of (3S,5S)-7-[3-amino-5-methyl-piperidinyl]-1-cyclopropyl-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid

## 二、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 寶鹼公司

(英) THE PROCTER &amp; GAMBLE COMPANY

代表人：(中) 1. 史提芬 米勒

(英) 1. MILLER, STEVEN W.

地址：(中) 美國俄亥俄州辛辛那提寶鹼一號廣場

(英) One Procter &amp; Gamble Plaza, Cincinnati, Ohio 45202, U.S.A.

國籍：(中英) 美國 U.S.A.

## 三、發明人：(共 3 人)

1. 姓名：(中) 南西 瑞德門 弗瑞

(英) REDMAN-FUREY, NANCY LEE

國籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

2. 姓名：(中) 珍 嘉朵斯基

(英) GODLEWSKI, JANE ELLEN

國籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

3. 姓名：(中) 麥克 狄克斯

(英) DICKS, MICHAEL LLOYD

國籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

## 四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利  主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 ; 2006/03/28 ; 60/786,483  有主張優先權

(英) U.S.A.

## 四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利  主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 ; 2006/03/28 ; 60/786,483  有主張優先權

(1)

## 九、發明說明

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於 (3S,5S) -7-[3-胺基-5-甲基哌啶基]-1-環丙基-1,4-二氫-8-甲氧基-4-合氧基-3-喹啉羧酸之蘋果酸鹽類和多種蘋果酸鹽多晶型形式及其藥學組成物。

### 【先前技術】

抗微生物性喹啉酮化合物，(3S,5S) -7-[3-胺基-5-甲基哌啶基]-1-環丙基-1,4-二氫-8-甲氧基-4-合氧基-3-喹啉羧酸，與(3S,5R) -7-[3-胺基-5-甲基哌啶基]-1-環丙基-1,4-二氫-8-甲氧基-4-合氧基-3-喹啉羧酸係揭示於美國專利第 6,329,391 號中，其以引用方式納入本文。文獻中已經有報告多種喹啉酮化合物的合成，例如美國專利第 6,329,391 號；美國專利第 6,803,469 號；B. Ledoussal et al., "Non 6-Fluoro Substituted Quinolone Antibacterials: Structure and Activity", J. Med Chem., Vol. 35, p. 198-200 (1992)；V. Cecchetti et al., "Studies on 6-Aminoquinolones: Synthesis and Antibacterial Evaluation of 6-Amino-8-methylquinolones", J. Med. Chem., Vol.39, pp. 436-445 (1996)；V. Cecchetti et al., "Potent 6-Desfluoro-8-methylquinolones as New Lead Compounds in Antibacterial Chemotherapy", J. Med. Chem., Vol. 39, pp. 4952-4957 (1996)。

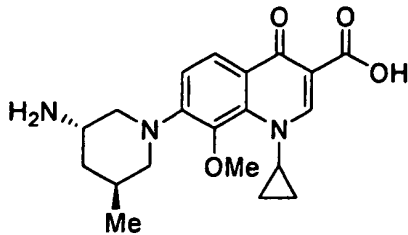
上述化合物可用來治療微生物感染。不過，何種鹽形

(2)

式可產生適用於供製造藥學上可接受的組成物所用的適當製備物則尚屬未知。所以，在此項技藝中有需要開發出此等抗微生物化合物之可用鹽形式和多晶型物。

### 【發明內容】

於一方面中，本發明係關於



(3S,5S)-7-[3-胺基-5-甲基哌啶基]-1-環丙基-1,4-二氫-8-甲氧基-4-合氧基-3-喹啉羧酸（後文中稱為化合物 I，也參閱“發明詳細說明”D 段中的中間體（23））的蘋果酸鹽。

於一方面中，本發明係關於化合物 I 的多晶型體蘋果酸鹽，其中含有介於約 0 重量%與約 5 重量%之間的水。

於另一方面中，本發明係關於化合物 I 的多晶型體鹽，其中含有介於約 1 重量%與約 5 重量%之間的水。

於另一方面中，本發明係關於化合物 I 的多晶型體鹽，其中含有介於約 0 重量%與約 2 重量%之間的水。

於另一方面中，本發明係關於化合物 I 的多晶型體鹽，其具有實質根據圖 1 的圖樣為特徵的 X-射線繞射圖樣。

於另一方面中，本發明係關於化合物 I 的多晶型體鹽，其具有實質根據圖 2 的圖樣為特徵的 X-射線繞射圖樣。

(3)

於另一方面中，本發明係關於化合物 I 的多晶型體鹽，其具有實質根據圖 3 的圖樣為特徵的 X-射線繞射圖樣。

於另一方面中，本發明係關於化合物 I 的多晶型體鹽，其具有實質根據圖 4 的圖樣為特徵的固態  $^{13}\text{C}$  NMR 光譜。

於另一方面中，本發明係關於化合物 I 的多晶型體鹽，其具有實質根據圖 5 的圖樣為特徵的固態  $^{13}\text{C}$  NMR 光譜。

於另一方面中，本發明係關於化合物 I 的多晶型體鹽，其具有實質根據圖 6 的圖樣為特徵的固態  $^{13}\text{C}$  NMR 光譜。

於另一方面中，本發明係關於化合物 I 的多晶型體鹽，其具有實質根據圖 7 的圖樣為特徵的固態  $^{13}\text{C}$  NMR 光譜。

於另一方面中，本發明係關於化合物 I 的多晶型體鹽，其具有實質根據圖 8 的圖樣為特徵的固態  $^{13}\text{C}$  NMR 光譜。

於另一方面中，本發明係關於化合物 I 的多晶型體鹽，其具有實質根據圖 9 的圖樣為特徵的紅外線光譜。

於另一方面中，本發明係關於化合物 I 的多晶型體鹽，其具有實質根據圖 10 的圖樣為特徵的紅外線光譜。

於另一方面中，本發明係關於化合物 I 的多晶型體鹽，其具有實質根據圖 11 的圖樣為特徵的紅外線光譜。

(4)

於另一方面中，本發明係關於化合物 I 的多晶型體鹽，其具有實質根據圖 12 的圖樣為特徵的紅外線光譜。

於另一方面中，本發明係關於化合物 I 的多晶型體鹽，其具有實質根據圖 13 的圖樣為特徵的紅外線光譜。

於另一方面中，本發明係關於化合物 I 的多晶型體鹽，其具有在約 10.7、約 11.98 和約 12.5 度  $2\theta$  的特性 X-射線繞射譜峰。

於另一方面中，本發明係關於化合物 I 的多晶型體鹽，其具有在約 9.3、約 12.1 和約 22.6 度  $2\theta$  的特性 X-射線繞射譜峰。

於另一方面中，本發明係關於化合物 I 的多晶型體鹽，其具有在約 9.5、約 11.7 和約 12.3 度  $2\theta$  的特性 X-射線繞射譜峰。

於另一方面中，本發明係關於選自 D,L-蘋果酸鹽水合物，D-蘋果酸鹽水合物，L-蘋果酸鹽水合物，D-蘋果酸鹽無水物，和 L-蘋果酸鹽無水物所組成的群組中之多晶型體鹽。

於另一方面中，本發明係關於一種藥學組成物，其包含安全有效量的根據上述多晶型物中任何一者的多晶型物，與藥學上可接受的載劑。

於另一方面中，本發明係關於一種治療或預防有需要治療的人類或其他動物的感染疾病之方法，其包括：鑑別出有需要治療或預防感染疾病的人類或其他動物；及投予該人類或其他動物安全有效量的根據申請專利範圍第一項

(5)

之化合物。

#### 發明詳細說明

本文述及各種蘋果酸鹽及該蘋果酸鹽的不同多晶型物。具有合宜特性如溶解性、穩定性、調配容易性的藥學上可接受鹽的選擇需要評估許多鹽類及所產生的多晶型物（參閱 Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection and Use. Edited by PH Stahl, C. G. Wermuth (Wiley-VCH, Zurich, 2002)）。

固體係以非晶形式或結晶形式存在。於結晶形式的情況中，分子係經配置在 3-維晶格部位中。當化合物從溶液或漿液中結晶時，其可結晶成不同的空間晶格排列，一種稱為"多晶型性"的性質，其個別的不同晶體形式稱為"多晶型物" (polymorph)。一所給物質的不同多晶型物形式可能在一或多種物理性質諸如溶解性和溶解速率、真密度、晶體形狀、壓緊行爲、流動性質、及/或固態穩定性上彼此不同。

#### 結晶作用

製造規模的結晶作用係經由操縱溶液使其超過目標化合物的溶解度限值而達成。此可由多種方法實現，如，在相對高的溫度溶解該化合物後，將溶液冷卻到低於飽和限值。或者，經由煮沸、周壓下蒸發、真空乾燥或某些其他手段減少液體體積。目標化合物的溶解度可經由添加反溶

(6)

劑或於其中化合物展現減低的溶解度之溶劑或此等溶劑的混合物而予減低。另一種選擇可為 pH 調整以減低溶解度。有關結晶作用的詳細說明，請參閱 *Crystallization*, 3<sup>rd</sup> edition, J W Mullens, Butterworth-Heinemann Ltd, 1993, ISBN 0750611294。

若需要與結晶作用同時發生鹽形成時，添加適當的酸或鹼可在該鹽相較於起始物較不溶於反應介質中時，導致所欲鹽的直接結晶作用。同樣地，在最後所欲形式相較於反應物較不溶的介質中完成合成反應也可促成最後產物的直接結晶作用。

結晶作用的最佳化可包括將所欲形式之晶體的晶種加到結晶介質中。此外，有許多結晶程序係使用上述諸策略的組合。一個例子為將目標化合物溶於高溫溶劑中，接著將反溶劑調控添加到足以將系統調到剛好低於飽和水平之下的體積。此時，可加入所欲形式的晶種，且在晶種保持完整之下，將系統冷卻而達成結晶作用。

#### 藥學調合物與使用方法

本發明也提供治療或預防人類或其他動物患者的感染疾病之方法，其包括投予該患者安全有效量的鹽或多晶型物。於用在本文中時，"感染疾病"為以有微生物感染存在為特徵之任何病症。本發明較佳方法係用於細菌感染之治療。此等感染疾病包括（例如）中樞神經系統感染；外耳感染；中耳感染（諸如急性中耳炎）；顱竇感染；眼感染

(7)

；口腔感染（諸如牙、齦和黏膜的感染）；上呼吸道感染；下呼吸道感染，包括肺炎；泌尿生殖器感染；胃腸感染；婦科感染；敗血病；膿毒病；腹膜炎；骨和關節感染；皮膚和皮膚結構感染；細菌性心內膜炎；灼傷；外科抗菌性預防；及手術後病患或免疫受抑制病患（諸如接受癌症化療的病患，或器官移植的患者）之抗菌性預防。

本發明鹽或多晶型物可經投服而治療或預防各種微生物性疾病。藥學組成物可包含：

- (a) 安全有效量的本發明鹽或多晶型物；及
- (b) 藥學上可接受的載劑。

術語"治療"於用在本文中係指本發明化合物的投予可減輕宿主的疾病或病症。因此，術語"治療"包括，防止宿主發生疾病，特別是當宿主有招致該疾病的傾向，但尚未經診斷帶有該疾病之時；抑制該疾病；及/或減緩或逆轉該疾病。就本發明方法關於預防疾病而言，要了解的是，術語"預防"不要求將疾病狀態完全挫止。（參閱 Webster's Ninth Collegiate Dictionary）。而是用在本文中時，術語"預防"係涵蓋熟習技藝者鑑別出易受疾病影響的族群之能力，使得可在疾病發生之前投予本發明化合物。該術語並非意指疾病狀態的完全避免。經由本發明篩選方法鑑別出的化合物可與其他化合物搭配投予。

所鑑別的化合物之安全性和治療效力可使用試管內（*in vitro*）或活體內（*in vivo*）技術以標準程序測定。展現出充足治療指數的化合物可為較佳者，不過，具有不足

(8)

治療指數的化合物也可能有用。從試管內和活體內毒物學與藥理學技術所得數據可用來調配劑量範圍。化合物的效用性可進一步在動物模型或病患的臨床試驗中評估。

本發明化合物的"安全有效量"為在可接受的副作用（諸如毒性、刺激性或過敏性反應）下，可以有效地在主體要治療的感染部位抑制微生物生長之量。特定的"安全有效量"係隨著諸如下述因素而變異：要治療的特別狀況，病患的身體狀況，治療持續期，共同治療（若有時）之本質，要用到的特定劑型，所用的賦形劑，及對該組成物合宜的服藥法。

於用在本文中時，"藥學上可接受的載劑"意指包括溶劑、分散介質、塗料、抗菌劑、抗真菌劑、等滲和吸收延遲劑、及類似者，可與藥學投予相容者。此等介質和藥劑對藥學活性物質的使用係技術中已知者。除了與該化合物不相容的任何習用介質或藥劑之外，此等介質都可用於本發明組成物中。補充性化合物也可摻加到該組成物中。本發明藥學組成物係經調配成與其預期的投予途徑相容。投予途徑的例子包括非經腸（如，靜脈內、皮內、肌肉內）、徑口、吸入、透皮（局部），透黏膜、及經直腸投予。用於非經腸、皮內、或皮下應用的溶液或懸浮液可包括下列成分：無菌稀釋劑諸如注射用水、食鹽水溶液、固定油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶劑；抗菌劑諸如苯甲醇或對-羥基苯甲酸甲酯；抗氧化劑諸如抗壞血酸或亞硫酸氫鈉；鉗合劑諸如乙二胺四乙酸；緩衝劑諸如醋酸

( 5 )

(9)

鹽、檸檬酸鹽或磷酸鹽及用於調滲性 (tonicity) 的藥劑諸如氯化鈉或右旋糖。pH 值可用適當的酸或鹼予以調整。非經腸製劑可封裝在玻璃或塑膠製的針藥瓶、可棄置式注射筒或多劑管瓶內。

適合注射用的藥學組成物包括無菌水溶液 (於水可溶情況中) 或分散液及供即席製備無菌注射用溶液或分散液用之無菌粉末。用於靜脈內投予時，適當的載劑包括食鹽水，Cremophor EL<sup>TM</sup> (BASF, Parsippany, N.J.) 或磷酸鹽緩衝食鹽水 (PBS)。該組成物可為無菌者且可為流體到有容易注射性之程度。其在製造與貯存條件下必須安定，且必須在保存時可對抗微生物諸如細菌和真菌的污染作用。該載劑可為含有例如水、乙醇、多元醇 (例如，甘油、丙二醇、和聚乙二醇) 及彼等之適當混合物的溶劑或分散介質。流動性可經由例如使用塗料諸如卵磷脂；於分散液情況中經由維持所需粒子尺寸，及經由使用介面活性劑等予以維持。微生物生長的預防可用多種抗菌劑和抗真菌劑諸如對-羥基苯甲酸酯類、氯丁醇、酚、抗壞血酸、柳硫汞 (thimerosal) 而達成。等滲劑可包括，如糖類；多元醇類，諸如甘露醇、山梨醇；和氯化鈉。可注射組成物的延長吸收可經由在組成物中包含能延長吸收的藥劑例如硬脂酸鋁和明膠等而達成。

無菌注射溶液可經由將在適當溶劑中之所需量的化合物與上列成分之一或其組合合併，接著過濾滅菌而製成。分散液可經由將化合物摻加到可含有基本分散介質和其他

(5)

(10)

成分的無菌媒劑中而製成。於製備無菌注射溶液用的無菌粉末之情況中，較佳製備方法包括真空乾燥和冷凍乾燥，而從其先前經無菌過濾的溶液產生該化合物加上附加的合宜成分之粉末。

口服組成物可包括惰性稀釋劑或可食用載劑。彼等可經包封在明膠膠囊內或經壓縮成片劑。用於經口投予時，藥劑可包含在腸溶形式內以保持通過胃，或用已知方法進一步塗覆或混合以在 GI 道的特定區中釋放。為口服治療的目的，可將化合物與賦形劑合併且以片、糖錠、或膠囊形式使用。口服組成物也可使用流體載劑製備而以漱口劑形式使用，其中在流體載劑中的化合物係經口施用且漱口與吐出或吞服。其中可包括藥學上相容的黏合劑、及/或佐劑物質作為該組成物的部份。片、丸、膠囊、糖錠和類似者可包含任何下述成分，或是類似性質的化合物：黏合劑諸如微晶纖維素、黃蓍膠或明膠；賦形劑諸如澱粉或乳糖；崩解劑諸如海薄酸、Primogel<sup>TM</sup>、或玉米澱粉；潤滑劑諸如蔗糖或糖精；或調味劑諸如薄荷、水楊酸甲酯、或橘子調味料。

用於吸入投予時，可用從加壓容器或分配器出來的氣霧形式遞送化合物，彼等含有適當的發射劑，如氣體諸如二氧化碳；或用噴霧器。

全身性投予也可藉由經黏膜或經皮的方法。用於經黏膜或經皮投予時，可在調合物中使用對要穿透的障壁為適當的穿透劑。此等穿透劑通常為技藝中已知者，且包括例

(11)

如用於經黏膜投予者：清潔劑 (detergents)、膽鹽、和梭鏈孢酸 (fusidic acid) 衍生物。經黏膜投予可經由使用鼻用噴霧劑或栓藥予以完成。用於經皮投予時，可將化合物調配成軟膏、油藥膏、凝膠、或乳膏、如技藝中通常知悉者。

該化合物也可製備成栓藥形式 (如，用習用的栓藥基質諸如可可亞脂及其他甘油酸酯類) 或滯留型灌腸劑，供經直腸遞送所用。

於一具體實例中，係用可保護化合物對抗從身體快速排泄的載劑來製備化合物，諸如控制釋放性調合物，包括植體和微膠封遞送系統。可以使用生物可降解，生物相容性聚合物，諸如乙烯-醋酸乙烯酯共聚物、聚酸酐類、聚乙醇酸、膠原、聚正酯類、及聚乳酸。製備此等調合物所用方法皆為諳於此技者所知者。也可以使用微脂粒懸浮液作為藥學上可接受的載劑。

可為有利者為將口服或非經腸組成物調配成劑量單位形式以促成投予容易及劑量均一性。"劑量單位形式"於用在本文中係指適合用於要治療的患者用的單位劑量之實質上分離的單位，每一單位含有經計算可與藥學載劑結合而產生所欲治療效用的預定量之化合物。本發明劑量單位形式所用規格係由下列所支配及取決：化合物特性及所要達到的特別治療效用，及製備此等化合物供動物治療所用的技藝本身的限制。

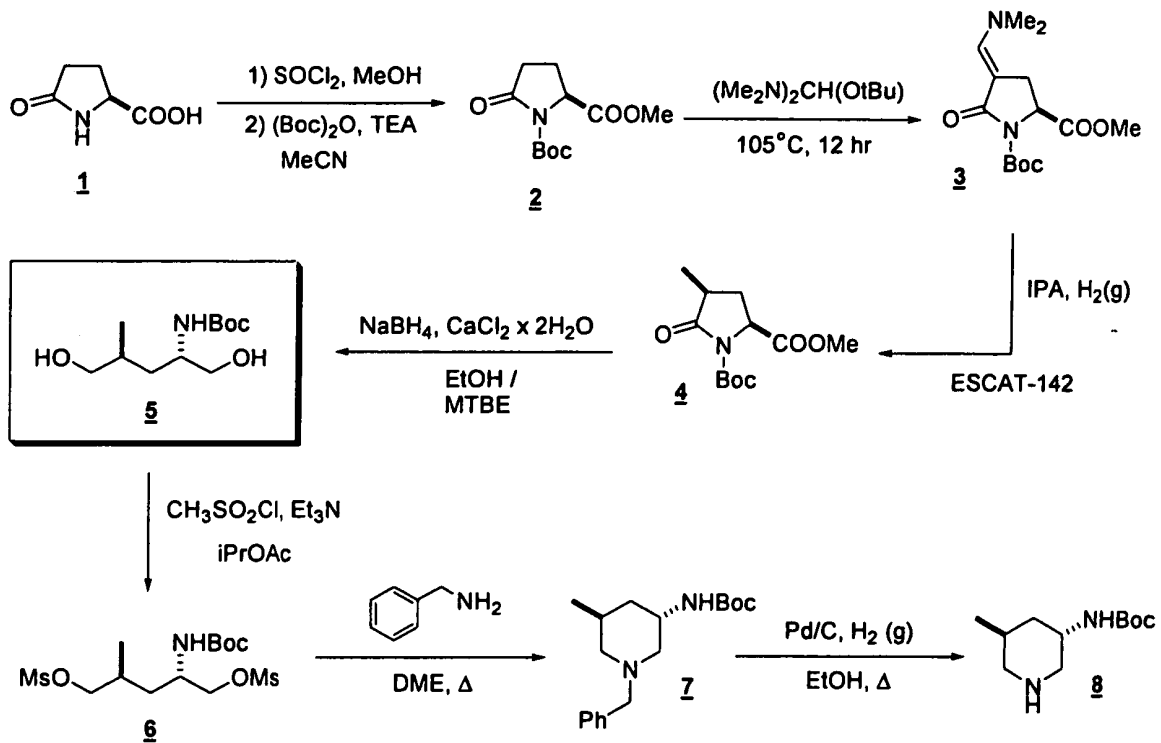
(12)

## 【實施方式】

實施例：

實施例 1：(3S,5S)-7-[3-胺基-5-甲基哌啶基]-1-環丙基-1,4-二氫-8-甲氧基-4-合氧基-3-喹啉羧酸和其蘋果酸鹽之合成

A. (3S,5S)-(5-甲基-哌啶-3-基)胺基甲酸第三丁酯(8)之合成：



(2S)-1-(1,1-二甲基乙基)-5-合氧基-1,2-吡咯啉二羧酸-2-甲基酯(2)。

於一 50 升反應器中裝入化合物(1)(5.50 仟克, 42.60 莫耳)和甲醇(27 升)且冷卻到 10-15°C。於 65 分鐘期間, 於外部冷卻以保持溫度在 <30°C 下, 通過加液漏斗加入亞磺醯氯(10.11 仟克, 2.0 當量)。在 25°C +5°C 下攪拌所得溶液 1.0 小時, 其後減壓蒸餾掉甲醇。將所得濃

(13)

稠油用乙酸乙酯共沸 (3×2.5 升) 以移除殘留甲醇。將剩餘物溶解在乙酸乙酯 (27.4 升) 中，裝入一 50 升反應器之內，且經由在 30 分鐘內從加液漏斗添加三乙胺 (3.6 仟克) 予以中和。中和溫度係通過外部冷卻維持在低於 30°C。過濾移除所得三乙胺鹽酸鹽懸浮物，且將澄清母液與 DMAP (0.53 仟克) 一起裝入一 50 升反應器中。通過用熱水處加熱過的加液漏斗，於 30 分鐘期間，在外部冷卻維持溫度於約 20-30°C 下，加入二碳酸二第三丁酯 (8.43 仟克)。反應於 1 小時後完成，如由 TLC 分析所測定者。有機相經冰冷的 1N HCl (2×7.5 升)，飽和碳酸氫鈉溶液 (1×7.5 升) 清洗，並於硫酸鎂上乾燥。將混合物濾過吸濾器且在減壓下移除乙酸乙酯而得晶體漿液，將其用 MTBE (10.0 升) 研析且過濾而得白色固體中間體 (2) (5.45 仟克，52.4%)。元素分析， $C_{11}H_{17}NO_5$  計算值：C，54.3；H，7.04；N，5.76。實測值：C，54.5；H，6.96；N，5.80。HRMS (ESI<sup>+</sup>)  $C_{11}H_{18}NO_5$  預期值：[M+H] 244.1185。實測值 244.1174；<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz)： $\delta$  = 4.54 (dd, J=3.1, 9.5Hz, 1H), 3.7 (s, 3H), 2.58-2.50 (m, 1H), 2.41 (ddd, 1H, J=17.6, 9.5, 3.7), 2.30-2.23 (m, 1H), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.40 (s, 9H)；<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125.70MHz)  $\delta$  173.3, 171.9, 149.2, 83.5, 58.8, 52.5, 31.1, 27.9, 21.5；Mp 70.2°C。

(14)

(2S,4E) -1- (1,1-二甲基乙基) -4- [ (二甲胺基) 亞甲基 ] -5-合氧基 -1,2-吡咯啉二羧酸 -2-甲基酚 (3) 。

於一 50 升反應器中裝入中間體 (2) (7.25 仟克, 28.8 莫耳), DME (6.31 仟克), 和 Brederick 試劑 (7.7 仟克, 44.2 莫耳)。攪動溶液且加熱到  $75^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  至少三小時。以 HPLC 監測反應的進展。於一小時期間將反應冷卻到  $0^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ , 於此期間形成沈澱物。將該混合物保持在  $0^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  一小時後, 濾過吸濾器且將產物置於  $30^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  真空爐內乾燥至少 30 小時而得白色結晶固體中間體 (3) (6.93 仟克, 77.9%)。元素分析  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$  計算值: C, 56.4; H, 7.43; N, 9.39。實測值: C, 56.4; H, 7.32; N, 9.48; HRMS (ESI<sup>+</sup>)  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$  預期值, [M+H] 299.1607。實測值 299.1613; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 499.8MHz)  $\delta = 7.11$  (s, 1H), 4.54 (dd, 1H, J=10.8, 3.6), 3.74 (s, 3H), 3.28-3.19 (m, 1H), 3.00 (s, 6H), 2.97-2.85 (m, 1H), 1.48 (s, 9H);

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125.7MHz)  $\delta = 172.6, 169.5, 150.5, 146.5, 90.8, 82.2, 56.0, 52.3, 42.0, 28.1, 26.3$ 。Mp  $127.9^{\circ}\text{C}$ 。

(2S,4S) -1- (1,1-二甲基乙基) -4-甲基 -5-合氧基 -1,2-吡咯啉二羧酸 -2-甲基酯 (4) 。

將一 10 加侖 Pfaudler 反應器用氮氣鈍化且裝入 ESCAT 142 5%鈦/碳粉末 (50%濕, 0.58 仟克濕重), 中

(15)

間體 (3) (1.89 仟克, 6.33 莫耳) 和異丙醇 (22.4 仟克) 。在 45-psi 氫氣環境下於 45°C 攪拌反應混合物 18 小時。然後將反應混合物冷卻到室溫且濾過吸濾器中的一床矽藻土 (0.51 仟克) 以移除觸媒。將母液減壓蒸發而得一濃稠油狀物, 其在靜置下結晶而得化合物 4 (1.69 仟克, 100%) , 其為 93 : 7 非鏡像異構物混合物。取一份產物混合物樣品以製備型 HPLC 純化而得供分析數據用之物質。元素分析,  $C_{12}H_{19}NO_5$  : 計算值 : C, 56.0 ; H, 7.44 ; N, 5.44 ; 實測值 C, 55.8 ; H, 7.31 ; N, 5.44 ; MS (ESI<sup>+</sup>) ,  $C_{12}H_{19}NO_5$  , 預期值 : [ M+H ] 258.1342 。實測值 : 258.1321 ; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 499.8MHz)  $\delta$  = 4.44 (m, 1H) , 3.72 (s, 3H) , 2.60-2.48 (m, 2H) , 1.59-1.54 (m, 1H) , 1.43 (s, 9H) , 1.20 (d, j=6.8Hz, 3H) ; <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125.7MHz)  $\delta$  = 175.7, 172.1, 149.5, 83.6, 57.4, 52.5, 37.5, 29.8, 27.9, 16.2 。Mp 89.9°C 。

(1S,3S) - (4-羥基-1-羥基甲基-3-甲基-丁基) -胺基甲酸第三丁酯 (5)

在一 50 升反應器中裝入中間體 (4) (3.02 仟克, 11.7 莫耳) , 純乙醇 (8.22 仟克) , 和 MTBE (14.81 仟克) 。攪拌該溶液且冷卻到 0°C ± 5°C , 並將硼氫化鈉 (1.36 仟克, 35.9 莫耳) 分成小部份加入以維持反應溫度於 0°C ± 5°C 。觀察到少量的泡騰。將反應混合物溫熱至 10°C ± 5°C 且將氯化鈣二水合物 (2.65 仟克) 於一小時內以緩慢

(16)

速率逐份地加入維持反應溫度於  $10^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 。於一小時期間中讓反應溫熱至  $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ ，且於  $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  下再攪拌 12 小時。將反應冷卻到  $-5^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ ，將冰冷的 2N HCl (26.9 仟克) 以維持  $0^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  的反應溫度之速率加入。停止攪拌使液相分離。移除下面水相 (pH=1)。用飽和碳酸氫鈉水溶液 (15.6 仟克) 在 5 分鐘內裝入反應器內。停止攪拌使液相分離。移除下面的水相 (pH=8)。於反應器中裝入硫酸鎂 (2.5 仟克) 且攪拌至少 10 分鐘。將混合物濾過吸濾器，且在減壓下濃縮而得中間體 (5) (1.80 仟克, 66%)。元素分析  $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ ，計算值：C, 56.6；H, 9.94；N, 6.00。實測值：C, 56.0；H, 9.68；N, 5.96；HRMS (ESI<sup>+</sup>)， $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{NO}_4$  預期值：[M+H] 234.1705。實測值：234.1703；<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz)： $\delta$  6.34 (d, J=8.9Hz, 1H, NH)，4.51 (t, J=5.8, 5.3Hz, 1H, NHCHCH<sub>2</sub>OH)，4.34 (t, J=5.3, 5.3Hz, 1H, CH<sub>3</sub>CHCH<sub>2</sub>OH)，3.46-3.45 (m, 1H, NHCH)，3.28 (dd, J=10.6, 5.3Hz, NHCHCHHOH)，3.21 (dd, J=10.2, 5.8Hz, 1H, CH<sub>3</sub>CHCHHOH)，3.16 (d, J=10.2, 6.2Hz, 1H, NHCHCHHOH)，3.12 (dd, J=10.6, 7.1Hz, 1H, CH<sub>3</sub>CHCHHOH)，1.53-1.50 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CHCHHOH)，1.35 (s, 9H, O (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)，1.30 (ddd, J=13.9, 10.2, 3.7Hz, 1H, NHCHCHHCH)，1.14 (ddd, J=13.6, 10.2, 3.4Hz, 1H, NHCHCHHCH)，0.80 (d, J=6.6Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)；<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125.7MHz)  $\delta$  156.1, 77.9,

(5)

(17)

50.8 , 65.1 , 67.6 , 65.1 , 35.6 , 32.8 , 29.0 , 17.1 .

Mp 92.1 °C .

(2S,4S) - 甲烷磺酸 2-第三丁氧基羰胺基 -5-甲烷磺醯  
氧基 -4-甲基 -戊基酯 (6)

於一 50 升反應器中裝入中間體 (5) (5.1 仟克) 在  
醋酸異丙酯 (1-PrOAc) (11.8 仟克) 中的溶液，接著用  
另一份 7.9 仟克 1-PrOAc 予以沖洗。將反應冷卻到 15 °C ± 5  
°C 且在維持所定溫度之下加入三乙胺 (TEA) (7.8 仟克  
)。將反應器進一步冷卻到 0 °C ± 5 °C 且於維持在所定溫度  
之下將甲烷磺醯氯 (MsCl) (6.6 仟克) 加到反應溶液。  
攪拌反應數小時且以 HPLC 或 TLC 監測反應的完成。經由  
添加飽和碳酸氫鈉水溶液驟止反應且將所得分離出之有機  
相以冷 10% 三乙胺水溶液、冷 HCl 水溶液、冷飽和碳酸氫  
鹽水溶相，及最後的飽和食鹽水溶液依序清洗。將有機相  
脫水、過濾和在低於 55 °C ± 5 °C 下真空濃縮直到獲得含中間  
體 (6) 的固體/液體漿液為止。該漿液不再進一步鑑定即  
以此粗製形式用於後面的反應中。

(3S,5S) - (1-苯甲基 -5-甲基 -哌啶 -3-基) -胺基甲酸  
第三丁酯 (7)

於一 50 升反應器中裝入 9.1 仟克純苯甲胺。將反應  
器調至 55 °C 且在維持 60 °C ± 5 °C 的溫度之下，於反應器中  
加入中間體 (6) (8.2 仟克) 在 1,2-二甲氧基乙烷 (DME

(18)

) (14.1 千克) 中之溶液。於此溶液添加完畢後，在  $60^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  下攪拌反應數小時且以 TLC 或 HPLC 監測反應的完成。將反應冷卻到周溫且以旋轉蒸發器在真空下移除揮發物 (DME)。用 11.7 千克 15% (v/v) 醋酸乙酯/己烷溶液稀釋剩餘物且在攪拌下，用 18.7 千克 20% (wt) 碳酸鉀水溶液處理。於沈著後得到三相混合物。移除底部水相且令中間相靜置一旁。收集三層有機相且予以保持以待與額外萃取所得萃取液合併。分離出的中間相再用 11.7 千克份的 15% (v/v) 醋酸乙酯/己烷溶液萃取兩次，每一次都將萃取液與原有機相合併。將合併的有機萃取液轉移到旋轉蒸發器中且在真空下移除溶劑直到留下油狀剩餘物為止。然後通過大規模製備型層析術純化該剩餘物而得油狀純化中間體 (7)。

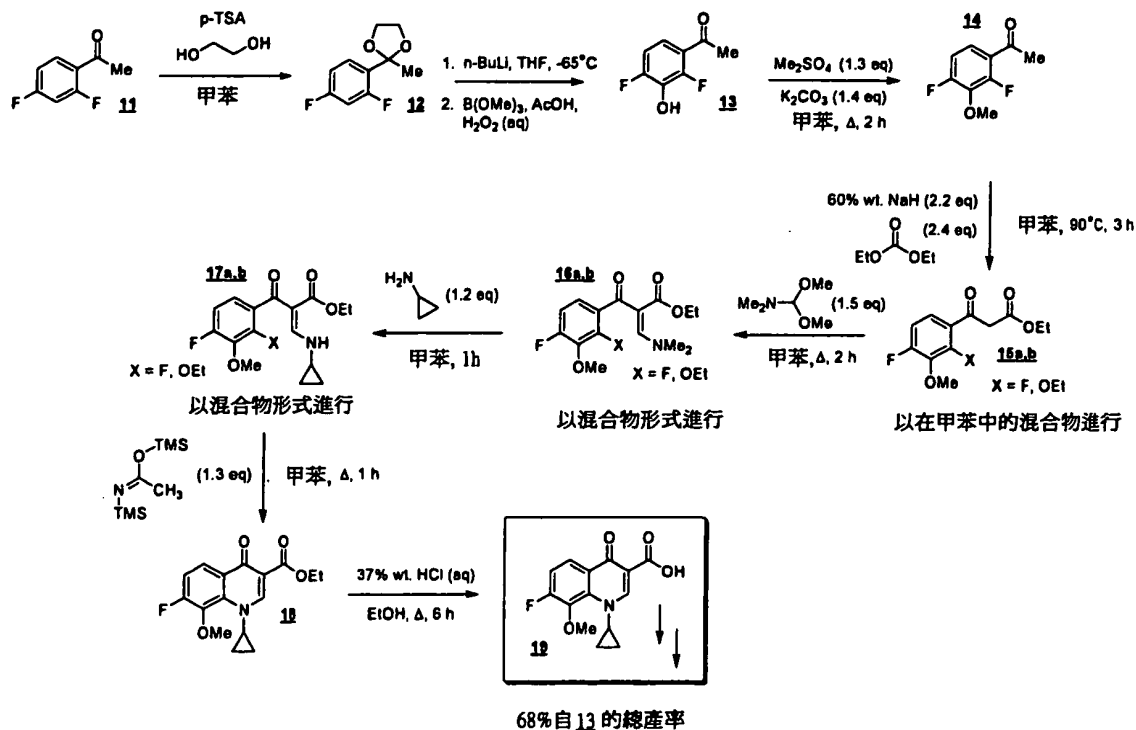
(3S,5S) - (5-甲基-哌啶-3-基) 胺基甲酸第三丁酯  
(8)

於一 40 升壓力容器中在氮氣流下裝入 0.6 千克 50% 濕的固體鈦/碳 (E101, 10 重量%)。然後在氮氣下在反應器內裝入 3.2 千克中間體 (7) / 13.7 千克純乙醇溶液。用氮氣沖滌該反應器後，用氫氣加壓到 45psi。之後，於維持 45psi 的氫氣壓下，將反應加熱到  $45^{\circ}\text{C}$ 。以 TLC 或 LC 監測反應到完成為止。將反應冷卻到周溫，排氣，且用氮氣沖滌。將反應器內容物濾過矽藻土床且用 2.8 千克純乙醇清洗固體。將濾液以旋轉蒸發器在真空下濃縮直到獲得蠟狀固體為止而得中間體 (8) :  $\text{TLCR}_f$  (Silica F<sub>254</sub>)

(19)

， 70 : 30 v/v 醋酸乙酯 : 己烷，KMnO<sub>4</sub> 顯色) = 0.12 ;  
<sup>1</sup>H NMR ( 300MHz, CDCl<sub>3</sub> ) δ 5.31 ( brs, 1H ) , 3.80-3.68 ( m, 1H ) , 2.92 ( d, J=11.4Hz, 1H ) , 2.77 ( AB quart, J<sub>AB</sub>=12.0Hz, Δν = 50.2Hz, 2H ) , 2.19 ( t, J=10.7Hz, 1H ) , 1.82-1.68 ( m, 2H ) , 1.54 ( brs, 1H ) , 1.43 ( s, 9H ) , 1.25-1.15 ( m, 1H ) , 0.83 ( d, J=6.6Hz, 3H ) ; <sup>13</sup>C NMR ( 75MHz, CDCl<sub>3</sub> ) δ 155.3, 78.9, 54.3, 50.8, 45.3, 37.9, 28.4, 27.1, 19.2 ; MS ( ESI+ ) m/z 215 ( M+H ) , 429 ( 2M+H ) 。

B. 1-環丙基-7-氟-8-甲氧基-4-合氧基-1,4-二氫-喹啉-3-羧酸 ( 19 ) :



中間體 ( 12 ) : 於一反應器中裝入中間體 ( 11 ) ( 1.2 仟克, 7.7 莫耳, 1.0 當量 ) 在無水甲苯 ( 12 升 ) 中的

(20)

溶液，接著加入乙二醇（1.8 升，15.7 莫耳，4.2 當量）和固體對-甲苯磺酸（120 克，10 重量%）。於周溫下攪拌反應混合物至少 30 分鐘後，加熱到回流，在 Dean Stark 阱裝置中收集水/甲苯共沸物直到以 TLC 分析（15%EtOAc/己烷 v/v）測定反應完成為止。於反應完成後，將反應冷卻到周溫且傾倒在碳酸氫鈉水溶液（6 升）之內。取出有機甲苯相且依序用飽和碳酸氫鈉溶液（6 升），蒸餾水（2 × 6 升），與飽和食鹽水（6 升）予以清洗。取出有機相且於  $MgSO_4$  上乾燥之，過濾且於減壓下蒸發而得油狀中間體（12）（1.3 仟克，86%）。該物質不再予以純化而逕用於後面的反應步驟中。

中間體（13）：於一反應器中裝入中間體（12）（1.2 仟克，6.0 莫耳，1.0 當量）在無水四氫呋喃（12 升）中的溶液且在  $-40^\circ C$  下加入正丁鋰（2.5M，己烷中，2.6 升，6.6 莫耳，1.1 當量），於整個添加中維持在此溫度。在  $-40^\circ C$  下攪拌反應至少一小時，且於混合物中加入硼酸三甲酯（0.9 升，7.8 莫耳，1.3 當量），同時將溫度維持在  $-40^\circ C$  或低於  $-40^\circ C$ 。在  $-40^\circ C$  攪拌反應混合物至少一小時直到以 TLC 分析（30%EtOAc/己烷 v/v）測定反應完成為止。將反應稍微熱至  $-30^\circ C$  且慢慢地加入醋酸（3 升）。於完全添加之後，於反應中加入水（0.5 升）且使混合物快速溫熱至周溫，同時攪拌整夜。經由在  $45^\circ C$  下減壓蒸餾從反應移除有機溶劑。在周溫下以冷卻控制放熱之下慢慢地將 3-4 體積的水（6 升）和 30%過氧化氫（0.7 升，1.0 當

(21)

量) 加入反應剩餘物中。在周溫下攪拌反應至少一小時直到 TLC (15%EtOAc/己烷 v/v) 測定反應完成為止。將反應混合物冷卻到 0-5°C 且經由添加 10%亞硫酸氫鈉水溶液 (2 升) 驟止過剩的過氧化物。檢測該混合物以確定陰性過氧化物結果且經由添加 6N HCl (aq) (1.2 升) 使反應酸化。攪拌反應直到 TLC 或 NMR 分析測定出水解反應完成為止。抽氣過濾以收集所得固體而得黃色固體形式之中間體 (13) (1.0 仟克, 79%)。

中間體 (14) : 於一反應器中裝入中間體 (13) (0.53 仟克, 3.0 莫耳, 1.0 當量) 且溶解於無水甲苯 (2.7 仟克, 3.1 升) 中。於此溶液中加入硫酸二甲酯 (0.49 仟克, 3.9 莫耳, 1.3 當量), 接著加入固體碳酸鉀 (0.58 仟克, 4.2 莫耳, 1.4 當量)。將反應混合物加熱到回流且保持至少 1 小時直到 HPLC 測定反應完成為止。於此期間, 觀察到激烈氣體冒出。然後, 將反應冷卻到周溫且用蒸餾水 (3.2 升) 與 30%NaOH (aq) (0.13 仟克, 0.33 當量) 予以稀釋。分出水相且用蒸餾水 (3.2 升) 組合 30%NaOH (aq) (0.13 仟克, 0.33 當量) 再萃取殘留甲苯相二次, 每次都移除水相。將上層有機相在約 40°C 真空 (<100 毫巴) 中蒸餾予以濃縮直到達成濃甲苯溶液為止。將所得溶液冷卻至周溫, 以 HPLC 檢查品質及產率, 且不再予以純化而進入合成中的下一步驟 (中間體 (14) 之理論產率, 0.56 仟克)。

中間體 (15a, b) : 於一反應器中給入 1.8 仟克 (2.1

(22)

升) 無水甲苯與氫化鈉 ( 0.26 仟克, 6.6 莫耳, 2.20 當量, 60 重量%礦油中分散液)。於此混合物中加入碳酸二乙酯 ( 0.85 仟克, 7.2 莫耳, 2.4 當量), 於一小時期間將反應混合物加熱到 90°C。於反應中加入得自前面步驟的中間體 ( 14) ( ~1.0 當量) / 甲苯溶液, 同時維持溫度在 90°C ± 5°C。於此添加期間可以觀察到氣體冒出。於完全添加之後, 攪拌反應至少 30 分鐘或直到 HPLC 分析測定反應完成為止。於完成後, 將混合物冷卻到周溫, 且於攪拌下, 用 10 重量%硫酸水溶液 ( 3.8 仟克, 3.9 莫耳, 1.3 當量) 予以稀釋。使液相分開並移除下層水相。將剩餘有機相在約 40°C 真空 ( <100 毫巴) 中濃縮直到達成濃甲苯溶液為止。將所得溶液冷卻到周溫且不再予以純化而逕自進行合成中的下一步驟 ( 中間體 ( 15a, b) 的理論產率, 0.85 仟克)。

中間體 ( 16a, b; 17a, b) : 於一反應器中裝入得自前一步驟的中間體 ( 15a, b) ( 0.85 仟克, ~3.0 莫耳, ~1.0 當量) / 甲苯溶液。然後, 於反應器中加入二甲基甲醯胺二甲基乙縮醛 ( 0.54 仟克, 4.5 莫耳, 1.5 當量) 且將所得溶液加熱到回流溫度 ( ~95-105°C )。於將溫度維持在 ≥90°C 之下, 將較低沸點溶劑 ( 來自反應的甲醇) 蒸餾掉。繼續加熱至少一小時或直到以 HPLC 分析測定反應完成為止。於完成後, 將含中間體 ( 16a, b) 混合物的反應冷卻到周溫且於反應中加入甲苯 ( 1.8 仟克, 2.1 升) 及環丙基胺 ( 0.21 仟克, 3.6 莫耳, 1.2 當量)。在周溫攪拌反

(23)

應至少 30 分鐘直到 HPLC 測定反應完成為止。於完成後，在攪拌下用 10 重量%硫酸水溶液（2.9 千克，3.0 莫耳，1.0 當量）予以稀釋，且使液相分開。移除水相且將有機相在約 40°C 減壓（<100 毫巴）下蒸餾濃縮。在達到所欲溫度時，將溶液冷卻到周溫且將含中間體（17a, b）混合物的甲苯溶液不再予以純化而逕自進行合成中的下一步驟（中間體（17a, b）的理論產率，~1.1 千克）。

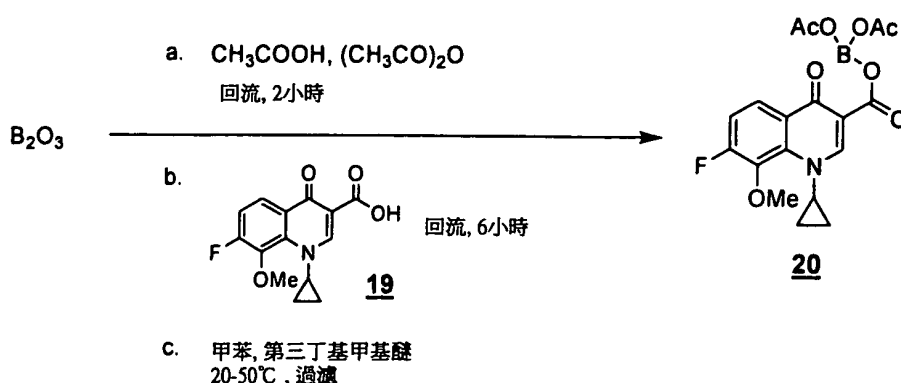
中間體（18）：於一反應器中在周溫下裝入中間體（17a, b）（~4.7 千克，~3.0 莫耳）混合物的溶液。於反應器中加入 N,O-雙（三甲基矽烷基）乙醯胺（0.61 千克，3.0 莫耳，1.0 當量）且將反應加熱到回流溫度（~105-115 °C）至少 30 分鐘或直到 HPLC 分析測定反應完成為止。若未完成，於反應中加入另一份 N,O-雙（三甲基矽烷基）乙醯胺（0.18 千克，0.9 莫耳，0.3 當量）以達到完成。於反應完成後，將反應冷卻到低於 40°C 且在約 40°C 減壓（<100 毫巴）下蒸餾移除有機溶劑直到形成沈澱物為止。將反應冷卻到周溫且經由抽氣過濾分離出沈澱固體並用蒸餾水洗兩次（1×1.8 升，1×0.9 升）。將固體乾燥而得白色固體中間體（18）（0.76 千克，82%）。該物質不再予以純化而即用於下一反應步驟中。

中間體（19）：於一反應器中在周溫下裝入中間體（18）（0.76 千克，~2.5 莫耳，~1.0 當量），接著加入乙醇（5.3 千克，6.8 升）和 32 重量%鹽酸水溶液（1.1 千克

(24)

， 10 莫耳 )。使反應混合物升至回流溫度 ( 76-80°C )，於此期間，混合物先變成均相，稍後變成異相。將混合物於回流下加熱至少 5 小時或直到以 TLC 分析 ( 15%EtOAc/己烷 v/v ) 測定反應完成為止。於完成之後，將反應冷卻到 0°C ± 5°C 且過濾分離出沈澱固體並用蒸餾水 ( 1.7 仟克 ) 接著用乙醇 ( 1.7 仟克 ) 洗滌。將離析出的固體乾燥而得白色固體中間體 ( 19 ) ( 0.65 仟克， ~95% )。<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub>， 300MHz ) δ ( ppm ) : 14.58 ( s， 1H )， 8.9 ( s， 1H )， 8.25 ( m， 1H )， 7.35 ( m， 1H )， 4.35 ( m， 1H )， 4.08 ( s， 3H )， 1.3 ( m， 2H )， 1.1 ( m， 2H )。<sup>19</sup>F NMR ( CDCl<sub>3</sub>+CFCl<sub>3</sub>， 292MHz ) δ ( ppm ) : -119。HPLC : 99.5 面積 %。

C. 1-環丙基 -7-氟 -甲氧基 -4-合氧基 -1,4-二氫 -喹啉 -3-羧酸的硼酸酯鉗合物 ( 20 ) 之合成



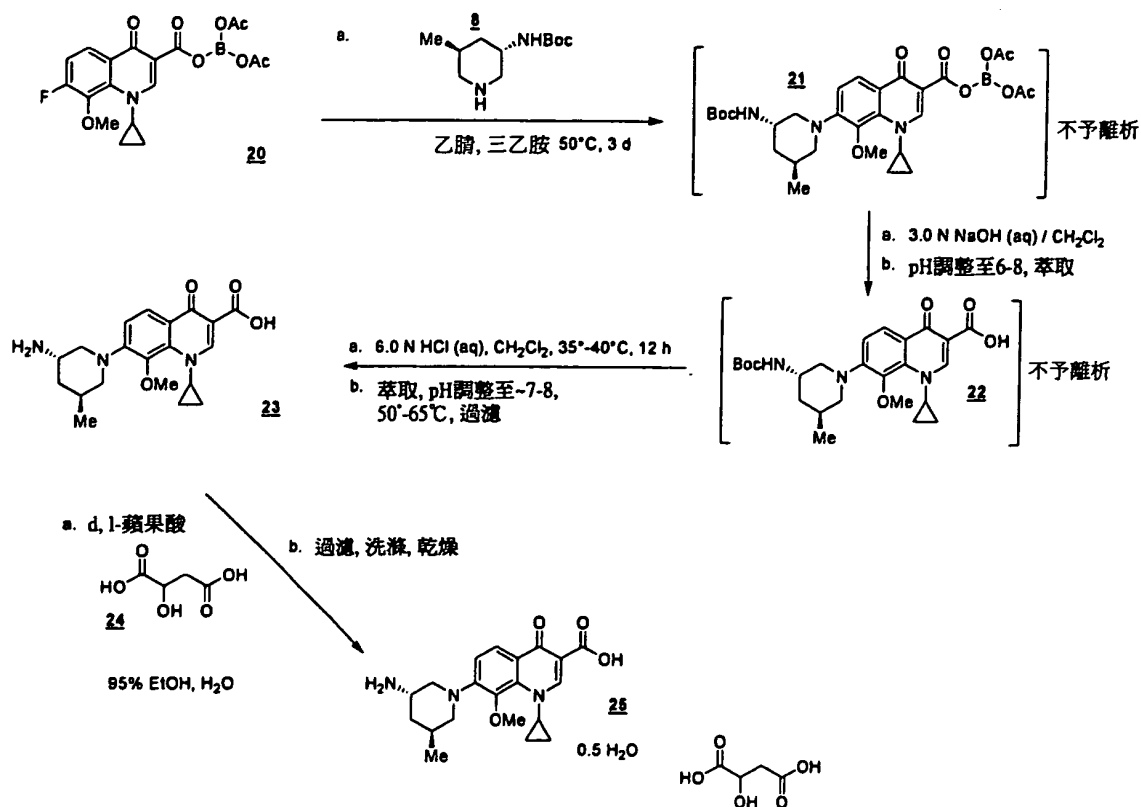
於一反應器中裝入氧化硼 ( 2.0 仟克， 29 莫耳 )，接著用冰醋酸 ( 8.1 升， 142 莫耳 ) 和醋酸酐 ( 16.2 升， 171 莫耳 ) 稀釋。將所得混合物加熱到回流溫度至少 2 小時。將反應混合物冷卻到 40°C 且於反應混合物中加入固體 7-

(25)

氟喹啉酮酸中間體 (19) (14.2 仟克, 51 莫耳)。將該混合物再加熱到回流溫度至少 6 小時。以 HPLC 和 NMR 監測反應進展。將混合物冷卻到約 90°C 且於反應中加入甲苯 (45 升)。將反應再冷卻至 50°C 且於反應混合物中加入第三丁基甲基醚 (19 升) 以促成產物沈澱。然後將混合物冷卻到 20°C 且過濾分離出固體產物 19。之後將分離出的固體以第三丁基甲基醚 (26 升) 洗滌後, 在 40°C 真空箱 (50 托 (torr)) 中乾燥。在此反應中, 中間體 (20) 所得產物產率為 86.4%。拉曼 ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3084.7, 3022.3, 2930.8, 1709.2, 1620.8, 1548.5, 1468.0, 1397.7, 1368.3, 1338.5, 1201.5, 955.3, 653.9, 580.7, 552.8, 384.0, 305.8。NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  (ppm) : 9.22 (s, 1H), 8.38-8.33 (m, 1H), 7.54 (t, J=9.8Hz, 1H), 4.38-4.35 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 1.42-1.38 (m, 2H), 1.34-1.29 (m, 2H)。TLC (Whatman MKC18F Silica, 60Å, 200  $\mu\text{m}$ ), 移動相: 1:1 (v/v)  $\text{CH}_3\text{CN}$ : 0.5N NaCl (aq), UV (254/366nm) 目視檢定;  $R_f=0.4-0.5$ 。

D. 1-環丙基-7-氟-8-甲氧基-4-合氧基-1,4-二氫-喹啉-3-羧酸 (20) 對 (3S,5S) - (5-甲基-哌啶-3-基) 胺基甲酸第三丁酯 (8) 的偶合, 及 (3S,5S) -7-[3-胺基-5-甲基-哌啶基]-1-環丙基-1,4-二氫-8-甲氧基-4-合氧基-3-喹啉羧酸 (25) 之合成:

(26)



於一反應器中裝入固體中間體 (20) (4.4 仟克, 10.9 莫耳) 接著用三乙胺 (TEA) (2.1 升, 14.8 莫耳) 和哌啶側鏈中間體 (8) (2.1 仟克, 9.8 莫耳) 在乙腈 (33.5 升, 15.7 升/仟克) 中的溶液在室溫下稀釋。以 HPLC 或反相 TLC 監測反應進度。於完成時, 將反應冷卻到約 35°C 且經由在 0-400 托之間的真空下蒸餾乙腈將反應體積縮減到約一半。然後於反應器中加入 28.2 仟克的 3.0 N NaOH (aq) 溶液且將溫度提升到約 40°C。繼續真空蒸餾 1-4 小時或直到沒有觀察到有進一步蒸餾液為止。之後將反應冷卻到室溫且以 HPLC 或反相 TLC 監測水解反應。於完成後, 經由添加 ~4-5 仟克的冰醋酸將反應混合物中和到 6-8 之間的 pH。然後於反應器中加入 12.7 仟克 (9.6 升) 的二氯甲烷作為萃取溶劑, 攪動該混合物, 使液相分開,

(5)

(27)

且移除有機二氯甲烷相。再重複萃取程序二次，每次使用 12.7 仟克（9.6 升）的二氯甲烷且收集下面的有機相。丟棄水相且將有機萃取液合併在單一反應器內。將反應器內容物加熱到 40°C 且蒸餾將反應體積縮減到約一半。然後於反應器中加入 20.2 仟克 6.0N HCl 水溶液，將溫度調整到 35°C，且攪拌至少 12 小時使 Boc 脫保護基反應得以發生。以 HPLC 或反相 TLC 監測反應。於反應完全時，中止攪拌且使液相分開。取出下面有機相且置於一旁。然後於反應器中給入 12.7 仟克（9.6 升）的二氯甲烷作為萃取溶劑，攪拌混合物，使液相分開，且取出有機二氯甲烷相。將有機萃取液合併且丟棄。將剩餘水相用 18.3 仟克蒸餾水稀釋並將溫度提升到約 50°C。在真空（100-400 托）下實施蒸餾以從反應物移除殘留的二氯甲烷。然後使用約 9.42 仟克的 3.0N NaOH 水溶液將反應 pH 調整到 7.8-8.1 之間，同時保持反應溫度在 65°C 以下。將反應冷卻到 50°C 且將沈澱固體陳置至少一小時後，將混合物冷卻到室溫。抽氣過濾分離出固體且用各 5.2 仟克份的蒸餾水洗二次。將固體抽氣乾燥至少 12 小時後，在於 55°C 對流烘箱內乾燥 12 小時。於此實施例中，中間體（23）所達產率為 3.2 仟克（79%）。於一反應器中加入 3.2 仟克固體中間體（23）且將該固體懸浮在 25.6 仟克作為溶劑的 95%乙醇中。然後於反應器中加入 1.1 仟克的固體 D,L-蘋果酸（24）且將混合物加熱到回流溫度（~80°C）。於反應中加入蒸餾水（~5.7 升）直到達到完全溶液為止且加入 0.2 仟克的活

(28)

性碳。將反應混合物通過一過濾器以達到澄清化，冷卻到 45°C 且保持至少 2 小時之期間以使其發生結晶化。將反應混合物進一步冷卻到 5°C 且經由抽氣過濾分離出懸浮的固體。然後用 6.6 仟克的 95% 乙醇清洗該固體且在真空下抽氣乾燥至少 4 小時。之後在 45°C 對流烤箱中進一步乾燥該固體至少 12 小時而得 3.1 仟克中間體 (24) (70%)。NMR ( $D_2O$ , 300MHz)  $\delta$  (ppm) : 8.54 (s, 1H), 7.37 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.05 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 4.23-4.18 (m, 1H), 4.10-3.89 (m, 1H), 3.66 (br s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.45 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 3.34 (d,  $J=9.3\text{Hz}$ , 1H), 3.16 (d,  $J=12.9\text{Hz}$ , 1H), 2.65 (dd,  $J=16.1, 4.1\text{Hz}$ , 1H), 2.64-2.53 (m, 1H), 2.46 (dd,  $J=16.1, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 2.06 (br s, 1H), 1.87 (d,  $J=14.4\text{Hz}$ , 1H), 1.58-1.45 (m, 1H), 1.15-0.95 (m, 2H), 0.91 (d,  $J=6.3\text{Hz}$ , 3H), 0.85-0.78 (m, 2H), TLC (Whatman MKC18F Silica, 60Å, 200  $\mu\text{m}$ ), 移動相 : 1 : 1 (v/v)  $\text{CH}_3\text{CN}$  : 0.5N NaCl (aq), UV (254/366 奈米) 目視檢查。HPLC : 移動相 : 含 0.1% 甲酸的  $\text{H}_2\text{O}$  / 含 0.1% 甲酸的乙腈, 用 88%  $\text{H}_2\text{O}$  / 甲酸到 20%  $\text{H}_2\text{O}$  / 甲酸梯度溶析, Zorbax SB-C8 4.6 毫米 x 150 毫米管柱, Part No.883975.906, 1.5 毫升/分流速, 20 分運轉時間, 292 奈米, Detector Model G1314A, S/N JP72003849, Quat Pump Model G1311A, S/N US72102299, Auto Sampler Model G1313A, S/N DE14918139, Degasser Model

(29)

G1322A, S/N JP73007229; 中間體 (19) 的大約滯留時間 : 13.0 分 ; 中間體 (20) 的大約滯留時間 : 11.6 分 ; 中間體 (21) 的大約滯留時間 : 16.3 分 ; 中間體 (22) 的大約滯留時間 : 18.2 分 ; 中間體 (23) 的大約滯留時間 : 8.6 分 ; 化合物 (25) 的大約滯留時間 : 8.6 分。

### 實施例 2 : 鹽的製備及鹽形式之評估

對 100 毫克游離鹼實施鹽篩選。以 NMR、元素分析、TG-DTA、XRD&HPLC 評定所離析出的鹽形式。表 1 列出此等鹽形式的物理和化學特性。如所示者，蘋果酸鹽可提供在所欲溶解度、穩定性與離析容易性之間的平衡。此外，蘋果酸鹽的使用有助於手性純化。另外，D,L-蘋果酸鹽、D-蘋果酸鹽或 L-蘋果酸鹽可取決於所要移除的手性雜質的本質而提供差別優點。水合形式可提供更佳的水濕分和固態安定性以及更大的離析容易性。無水形式的使用可提高表觀溶解度及溶解速率。因此，化合物 I 的蘋果酸鹽類展現出某些優點，包括離析容易性、減低的吸濕性、在水中的更大溶解度、及調配容易性。

表 1

鹽形式	溶解度 (毫克/毫升)	離析容易度	鹽化學計算之控制	水合狀態和多晶 型性之控制	評註
DL-蘋果酸鹽，半 水合物，無水物	12 (半水合物)	順利離析	可靠	容易控制	離析容易且具可靠性
甲苯磺酸鹽	2	順利離析	可靠	辨別出兩相	較低的溶解度
游離鹼	<1	有一相至凝膠 之傾向	N/A	辨別出兩相	較低的溶解度，難以離析
L-酒石酸鹽	7	順利離析	可靠	辨別出三相	難以控制最後的固態形式
反丁烯二酸鹽	9	順利離析	可靠	辨別出至少兩相	難以控制最後的固態形式
L-穀胺酸鹽	>160	難以離析	可能含有游離鹼	沒有進行	難以離析成固態形式
D-葡萄糖醛酸鹽	8	降解	可靠	觀察到單相	於放大規模時降解
HCl	未測定	順利離析	觀察到混合鹽	觀察出至少兩相 ，吸濕相	難以控制最後的固態形式
順丁烯二酸鹽		沒有離析			不能離析成固體
甲烷磺酸鹽		沒有離析			不能離析成固體
乳酸鹽		沒有離析			不能離析成固體
檸檬酸鹽		沒有離析			不能離析成固體

(31)

實施例 3：化合物 I 的 D,L-蘋果酸鹽半水合物之製備

A. 從游離鹼合成化合物 I 的 D,L-蘋果酸鹽：將 10 克的化合物 I 游離鹼和 1 當量的 D,L-蘋果酸在 105 毫升的 95%乙醇中加熱到回流（約 78°C）。加入 15 毫升的水，同時將溫度維持在接近 78°C。繼續攪拌和加熱直到完全溶解為止。可加入額外的水以確保完全溶解。將該溶液慢慢地（至少 3 小時）冷卻到室溫，同時攪拌以起始結晶作用。若沉澱出油狀或蠟狀物質（或半水合物以外的相），則將該溶液再加熱以完全溶解該沉澱物且予以更慢地冷卻。然後過濾結晶固體且用小體積的 95%乙醇洗滌。在周壓，室溫及 25%-75%RH 的相對溼度下乾燥該晶體。

B. 已存的化合物 I 蘋果酸鹽之結晶作用：將 10 克的化合物 I 之 D,L-蘋果酸鹽在 105 毫升的 95%乙醇中加熱到回流（約 78°C）。加入 15 毫升的水，同時將溫度維持在接近 78°C。繼續攪拌和加熱直到完全溶解為止。可加入額外的水以確保完全溶解。將該溶液慢慢地（至少 3 小時）冷卻到室溫，同時攪拌以起始結晶作用。若沉澱出油狀或蠟狀物質（或半水合物以外的相），則將該溶液再加熱以完全溶解該沉澱物且予以更慢地冷卻。然後過濾結晶固體且用小體積的 95%乙醇洗滌。在周壓，室溫及 25%-75%RH 的相對溼度下乾燥該晶體。

實施例 4：化合物 I 的 D-蘋果酸水合物鹽之製備

(32)

A. 從游離鹼合成化合物 I 的 D-蘋果酸鹽：將 10 克的化合物 I 游離鹼和 1 當量的 D-蘋果酸在 75 毫升的 95% 乙醇中加熱到回流（約 78°C）。加入 25 毫升的水，同時將溫度維持在接近 78°C。繼續攪拌和加熱直到完全溶解為止。可加入額外的水以確保完全溶解。將該溶液慢慢地（至少 3 小時）冷卻到室溫，同時攪拌以起始結晶作用。若沉澱出油狀或蠟狀物質（或水合物以外的相），則將該溶液再加熱以完全溶解該沉澱物且予以更慢地冷卻。然後過濾結晶固體且用小體積的 95% 乙醇洗滌。在周壓，室溫及 25%-75%RH 的相對溼度下乾燥該晶體。

B. 已存的化合物 I 的 D-蘋果酸鹽之結晶作用：將 10 克的化合物 I 之 D-蘋果酸鹽在 75 毫升的 95% 乙醇中加熱到回流（約 78°C）。加入 25 毫升的水，同時將溫度維持在接近 78°C。繼續攪拌和加熱直到該鹽完全溶解為止。可加入額外的水以確保完全溶解。將該溶液慢慢地（至少 3 小時）冷卻到室溫，同時攪拌以起始結晶作用。若沉澱出油狀或蠟狀物質（或水合物以外的相），則將該溶液再加熱以完全溶解該沉澱物且予以更慢地冷卻。然後過濾結晶固體且用小體積的 95% 乙醇洗滌。在周壓，室溫及 25%-75%RH 的相對溼度下乾燥該晶體。

實施例 5：化合物 I 的 L-蘋果酸鹽水合物之製備

A. 從游離鹼合成化合物 I 的 L-蘋果酸鹽：將 10 克的

(33)

化合物 I 游離鹼和 1 當量的 L-蘋果酸在 75 毫升的 95%乙醇中加熱到回流（約 78°C）。加入 25 毫升的水，同時將溫度維持在接近 78°C。繼續攪拌和加熱直到完全溶解為止。可加入額外的水以確保完全溶解。將該溶液慢慢地（至少 3 小時）冷卻到室溫，同時攪拌以起始結晶作用。若沉澱出油狀或蠟狀物質（或水合物以外的相），則將該溶液再加熱以完全溶解該沉澱物且予以更慢地冷卻。然後過濾結晶固體且用小體積的 95%乙醇洗滌。在周壓，室溫及 25%-75%RH 的相對溼度下乾燥該晶體。

B. 已存的化合物 I 的 L-蘋果酸鹽之結晶作用：將 10 克的化合物 I 之 L-蘋果酸鹽在 75 毫升的 95%乙醇中加熱到回流（約 78°C）。加入 25 毫升的水，同時將溫度維持在接近 78°C。繼續攪拌和加熱直到該鹽完全溶解為止。可加入額外的水以確保完全溶解。將該溶液慢慢地（至少 3 小時）冷卻到室溫，同時攪拌以起始結晶作用。若沉澱出油狀或蠟狀物質（或水合物以外的相），則將該溶液再加熱以完全溶解該沉澱物且予以更慢地冷卻。然後過濾結晶固體且用小體積的 95%乙醇洗滌。在周壓，室溫及 25%-75%RH 的相對溼度下乾燥該晶體。

實施例 6：化合物 I 的 D-蘋果酸無水物鹽之製備

將 280 毫克的化合物 I 的 D-蘋果酸半水合物鹽在 5 毫升的無水甲醇中加熱到 70°C。繼續加熱和攪拌直到該鹽完

(34)

全溶解為止。讓該溶液慢慢地攪拌冷卻到室溫（冷卻需至少約 3 小時）。過濾出晶體且在無水氮氣沖滌下乾燥以在乾燥過程中保護樣品免於水分侵襲。

#### 實施例 7：化合物 I 的 L-蘋果酸無水物鹽之製備

將 200 毫克的化合物 I 的 L-蘋果酸半水合物鹽在 2 毫升的無水甲醇中加熱到 70°C。繼續加熱和攪拌直到該鹽完全溶解為止。讓該溶液非常慢地冷卻到室溫。將該溶液攪拌一長期間直到發生結晶作用為止，或將該溶液用無水氮氣蒸發以誘發更快速的結晶作用，以在結晶作用和離析階段期間使樣品不吸取水分。

#### 實施例 8：多晶型物之分析

使用上述方法可得之各種多晶型物可以使用下述技術予以進一步特性化。

水含量係由熱重量分析（TG）予以測定。使用 Perkin-Elmer TGA-7 產生水檢定值。樣品（5-12 毫克）係在開放鋁樣品盤中在無水氮氣下以 5°C/分的掃描速率運作。

對各半水合物和水合物（所收到的形式）測得之水分含量為從 1.5% 至 3.0%。水合物和半水合物可經乾燥以降低水含量且仍可維持經完全水合的物質所具光譜和 XRD 信號。對無水物測得之水分含量為從沒有偵測到至 1.0%。

(35)

X-射線繞射分析：使用 Bruker D5000 X-射線繞射儀對樣品實施 X-射線粉末繞射。該 D5000 裝有 2.2kW Cu 陽極 X-射線管，Anton Parr TTK-1 低溫台，及高速位置敏感性偵測器 (PSD)。使用 Cu K 輻射 ( $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ ) 得到粉末圖樣。在 X-射線接收途徑中放置一雙重箔、鎳濾光片以移除 K  $\beta$ -輻射。材料係安置在前端裝載樣品固持器上分析。掃描係在  $3.5-40 2\theta$  範圍內實施，以  $0.02$  階大小，每階  $0.2$  秒進行。

固態核磁共振 (SSNMR) 分析：所有數據都在 Varian 300 Unity Inova 光譜儀上記錄，其裝備著以  $5\text{kHz}$  旋轉的  $7$  毫米 CPMAS 探器。 $75.4\text{MHz}$   $^{13}\text{C}$  光譜係用交叉極化磁角自旋 (CP/MAS) TOSS (Total Suppression of Spinning Sideband) 自旋側帶的總抑制實驗予以記錄。樣品不經研磨而是直接堆集在  $7$  毫米氮化矽轉子之上。

紅外線 (IR) 分析：樣品係使用 BioRad FTS-3000FTIR 光譜儀以 KBr 射束分離器經分割碾磨 (split mull) 技術予以分析。對每一樣品以  $4$  波數解析度取得  $16$  個背景和樣品掃描。樣品製備包括將約  $1\%$  樣品與恰當的研磨劑 (mulling agent) (如，氟碳潤滑劑 (fluorolube) 用於  $4000-1350$  波數，nujol 用於  $1350-450$  波數) 使用瑪瑙研鉢和杵予以混合。在與碾磨劑混合之前，樣品可不經研磨。背景掃描係使用夾合碾磨樣品供樣品分析所用的相應 KBr 圖片取得。

(36)

## 實施例 9：各種鹽形式的特性

7-[3S-胺基-5S-甲基-哌啶基]-1-環丙基-1,4-二氫-8-甲氧基-4-合氧基-3-喹啉羧酸的蘋果酸鹽可在實際製造條件下形成和離析。手性蘋果酸在鹽形成（成為消旋混合物或手性純形式）上之使用於某些情況中有助於 7-[3S-胺基-5S-甲基-哌啶基]-1-環丙基-1,4-二氫-8-甲氧基-4-合氧基-3-喹啉羧酸的手性純化。以種類論，蘋果酸鹽在水中為可溶至微溶（根據美國藥典 28 的定義）且展現有利的化學安定性。水合形式以動態蒸氣吸著法測量及通過靜態濕氣室研究，展現出高達 75%相對濕度之對相對濕度的相安定性。使用相同的檢驗方法，無水物形式經證明在暴露於濕氣時可吸取水分自然地轉化成對應的水合形式。

## 化合物 I 的 D,L-蘋果酸鹽半水合物

D,L-蘋果酸鹽半水合物的結構係由單晶 X-射線繞射而明確證實。此部分的最小單位係由兩分子的 7-[3S-胺基-5S-甲基-哌啶基]-1-環丙基-1,4-二氫-8-甲氧基-4-合氧基-3-喹啉羧酸，一分子的 D-蘋果酸，一分子的 L-蘋果酸和一分子的水所組成。水的水合作用具有通道本質，導致含水量隨相對濕度產生某種改變。

化合物 I 的 D-蘋果酸鹽水合物和 L-蘋果酸鹽水合物鹽類

D-蘋果酸鹽水合物和 L-蘋果酸鹽水合物可以從水性溶

(37)

劑系統順利地離析成爲晶型固體。成功的離析需要用到手性純酸。像 D,L-蘋果酸鹽半水合物一般，水合作用的水顯現爲似通道般，使其水含量略爲取決於相對濕度。

化合物 I 的 D-蘋果酸鹽無水物和 L-蘋果酸鹽無水物鹽類

任一無水物形式業經離析出成爲具有足夠尺寸的微晶粒以產生高品質 X-射線繞射圖樣。無水物的離析常導致油或蠟，其會慢慢地結晶成爲具有高表面積的物質。無水物產生與奈米晶型物質一致的粉末圖樣。所得 X-射線繞射圖樣具有非常低的信號及不可解析的譜峰。奈米晶型、高表面積無水物在暴露於濕氣時會轉化爲相應的水合物形式。

除非另有不同表明，否則所有的量，包括用量、百分比、份數、及比例，都應理解爲以字"約"修飾，且諸量無意表明有效位數。

除非另有不同表明，否則冠詞"a"，"an"和"the"係意指"一或多者"(one or more)。

在"發明詳細說明"中引述的所有文件，就其相關部份，皆以引用方式納入本文；任何文件的引述不視爲對其係針對本發明的先前技藝之承認。於本書寫文件中一術語的任何意義或定義在與以引用方式納入本文的文件中的該術語之任何意義或定義有矛盾之時，要以在本書寫文件中對該術語所指定的意義或定義爲主。

(38)

雖然已闡明且描述過本發明的特別具體實例，不過對諳於此技者顯而易知的是，可對其作出各種其他改變與修飾而不偏離本發明的精神與範圍。所以，落於本發明範圍內的所有此等改變和修飾理應涵蓋在後附申請專利範圍之內。

**【圖式簡單說明】**

圖 1 顯示化合物 I 的 D,L-蘋果酸半水合物多晶型體鹽之代表性 X-射線繞射圖樣。

圖 2 顯示化合物 I 的 D-蘋果酸水合物多晶型體鹽之代表性 X-射線繞射圖樣。

圖 3 顯示化合物 I 的 L-蘋果酸水合物多晶型體鹽之代表性 X-射線繞射圖樣。

圖 4 顯示化合物 I 的 D,L-蘋果酸半水合物多晶型體鹽的代表性固態  $^{13}\text{C}$  NMR 光譜。

圖 5 顯示化合物 I 的 D-蘋果酸水合物多晶型體鹽的代表性固態  $^{13}\text{C}$  NMR 光譜。

圖 6 顯示化合物 I 的 L-蘋果酸水合物多晶型體鹽的代表性固態  $^{13}\text{C}$  NMR 光譜。

圖 7 顯示化合物 I 的 D-蘋果酸無水物多晶型體鹽的代表性固態  $^{13}\text{C}$  NMR 光譜。

圖 8 顯示化合物 I 的 L-蘋果酸無水物多晶型體鹽的代表性固態  $^{13}\text{C}$  NMR 光譜。

圖 9 顯示化合物 I 的 D,L-蘋果酸半水合物多晶型體鹽的

(39)

代表性紅外線光譜。

圖 10 顯示化合物 I 的 D-蘋果酸水合物多晶型體鹽的代表性紅外線光譜。

圖 11 顯示化合物 I 的 L-蘋果酸水合物多晶型體鹽的代表性紅外線光譜。

圖 12 顯示化合物 I 的 D-蘋果酸無水物多晶型體鹽的代表性紅外線光譜。

圖 13 顯示化合物 I 的 L-蘋果酸無水物多晶型體鹽的代表性紅外線光譜。

### 五、中文發明摘要

發明之名稱：(3S,5S)-7-[3-胺基-5-甲基哌啶基]-1-環丙基-1,4-二氫-8-甲氧基-4-合氧基-3-喹啉羧酸之蘋果酸鹽類及多晶型物

本發明係關於(3S,5S)-7-[3-胺基-5-甲基哌啶基]-1-環丙基-1,4-二氫-8-甲氧基-4-合氧基-3-喹啉羧酸之蘋果酸鹽類，及其多晶型物。本發明也關於包含所述鹽類和多晶型物之藥學組成物。

### 六、英文發明摘要

發明之名稱：**MALATE SALTS, AND POLYMORPHS OF (3S,5S)-7-[3-AMINO-5-METHYL-PIPERIDINYL]-1-CYCLOPROPYL-1,4-DIHYDRO-8-METHOXY-4-OXO-3-QUINOLINECARBOXYLIC ACID**

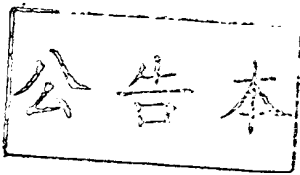
The present invention is directed to malate salts of (3S,5S)-7-[3-amino-5-methyl-piperidinyl]-1-cyclopropyl-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid, and its polymorphs. The present invention is also directed to pharmaceutical compositions comprising the described salts and polymorphs.

七、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：第 (1) 圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：無



附件 3A : 第096110617號申請專利範圍修正本

民國 101 年 3 月 16 日修正

#### 十、申請專利範圍

1. 一種 (3S,5S) -7-[3-胺基-5-甲基哌啶基]-1-環丙基-1,4-二氫-8-甲氧基-4-合氧基-3-喹啉羧酸的蘋果酸鹽多晶型體，其具有在約 10.7、約 11.98 和約 12.5 度  $2\theta$  的特性 X-射線繞射譜峰，其中含有介於約 0 重量%與約 5 重量%之間的水。

2. 如申請專利範圍第 1 項之蘋果酸鹽多晶型體，其中含有介於約 1 重量%與約 5 重量%之間的水。

3. 如申請專利範圍第 1 項之蘋果酸鹽多晶型體，其中含有介於約 0 重量%與約 2 重量%之間的水。

4. 如申請專利範圍第 2 項之蘋果酸鹽多晶型體，其具有實質以如圖 1 所示的圖樣為特徵的 X-射線繞射圖樣。

5. 如申請專利範圍第 2 項之蘋果酸鹽多晶型體，其具有實質以如圖 2 所示的圖樣為特徵的 X-射線繞射圖樣。

6. 如申請專利範圍第 2 項之蘋果酸鹽多晶型體，其具有實質以如圖 3 所示的圖樣為特徵的 X-射線繞射圖樣。

7. 如申請專利範圍第 4 項之蘋果酸鹽多晶型體，其具有實質以如圖 4 所示的圖樣為特徵的固態  $^{13}\text{C}$  NMR 光譜。

8. 如申請專利範圍第 5 項之蘋果酸鹽多晶型體，其具有實質以如圖 5 所示的圖樣為特徵的固態  $^{13}\text{C}$  NMR 光譜。

9. 如申請專利範圍第 6 項之蘋果酸鹽多晶型體，其具有實質以如圖 6 所示的圖樣為特徵的固態  $^{13}\text{C}$  NMR 光譜。

10. 如申請專利範圍第 3 項之蘋果酸鹽多晶型體，其具有實質以如圖 7 所示的圖樣為特徵的固態  $^{13}\text{C}$  NMR 光譜。

11. 如申請專利範圍第 3 項之蘋果酸鹽多晶型體，其具有實質以如圖 8 所示的圖樣為特徵的固態  $^{13}\text{C}$  NMR 光譜。

12. 如申請專利範圍第 7 項之蘋果酸鹽多晶型體，其具有實質以如圖 9 所示的圖樣為特徵的紅外線光譜。

13. 如申請專利範圍第 8 項之蘋果酸鹽多晶型體，其具有實質以如圖 10 所示的圖樣為特徵的紅外線光譜。

14. 如申請專利範圍第 9 項之蘋果酸鹽多晶型體，其具有實質以如圖 11 所示的圖樣為特徵的紅外線光譜。

15. 如申請專利範圍第 10 項之蘋果酸鹽多晶型體，其具有實質以如圖 12 所示的圖樣為特徵的紅外線光譜。

16. 如申請專利範圍第 11 項之蘋果酸鹽多晶型體，其具有實質以如圖 13 所示的圖樣為特徵的紅外線光譜。

17. 如申請專利範圍第 2 項之蘋果酸鹽多晶型體，其具有在約 9.3、約 12.1 和約 22.6 度  $2\theta$  的特性 X-射線繞射

譜峰。

18. 如申請專利範圍第 2 項之蘋果酸鹽多晶型體，其具有在約 9.5、約 11.7 和約 12.3 度  $2\theta$  的特性 X-射線繞射譜峰。

19. 如申請專利範圍第 1 項之蘋果酸鹽多晶型體，其係選自 D,L-蘋果酸鹽半水合物，D-蘋果酸鹽水合物，L-蘋果酸鹽水合物，D-蘋果酸鹽無水物，和 L-蘋果酸鹽無水物所組成的群組。

20. 如申請專利範圍第 1 項之蘋果酸鹽多晶型體，其係 (3S,5S)-7-[3-胺基-5-甲基哌啶基]-1-環丙基-1,4-二氫-8-甲氧基-4-合氧基-3-喹啉羧酸的 D,L-蘋果酸半水合物多晶型體鹽。

21. 一種藥學組成物，其包含：

(a) 安全有效量的根據申請專利範圍第 1 項之蘋果酸鹽多晶型體；與

(b) 藥學上可接受的載劑。

22. 如申請專利範圍第 21 項之藥學組成物，其包含：

(a) 安全有效量的根據申請專利範圍第 20 項之蘋果酸鹽多晶型體；與

(b) 藥學上可接受的載劑。

23. 一種申請專利範圍第 1 項之蘋果酸鹽多晶型體的用途，其係用於製造治療或預防有需要治療的人類或其他動物的感染疾病所用藥劑。

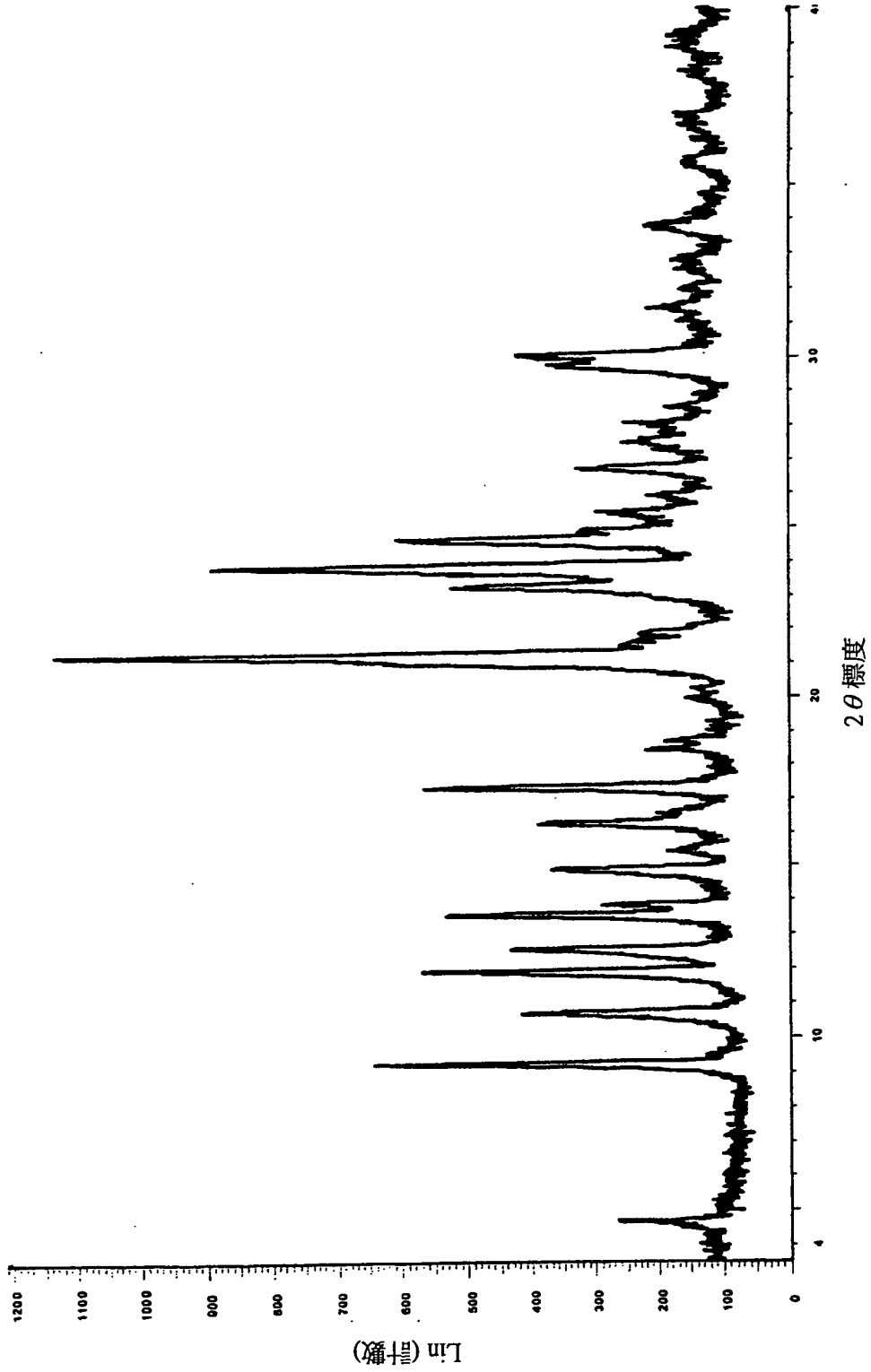
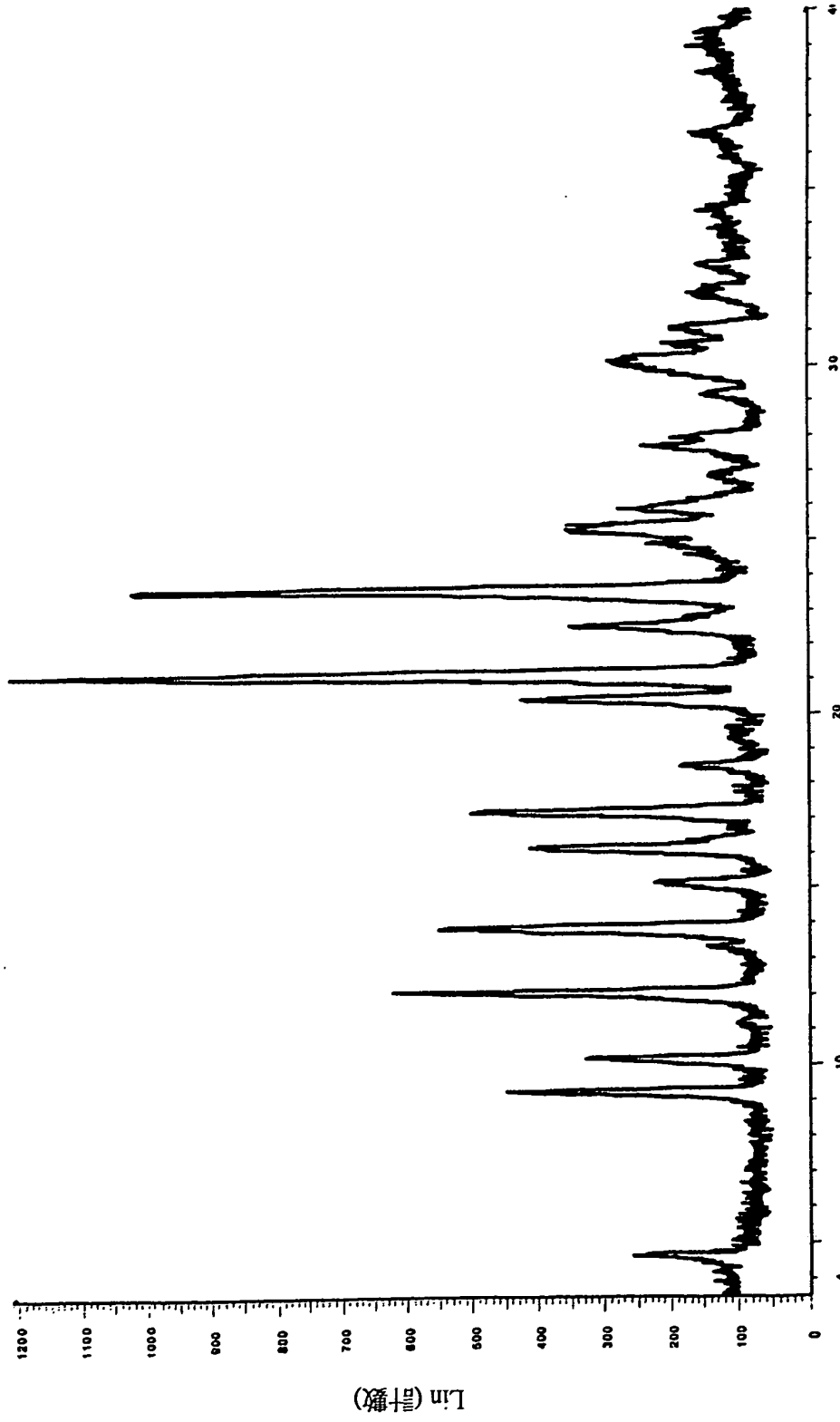
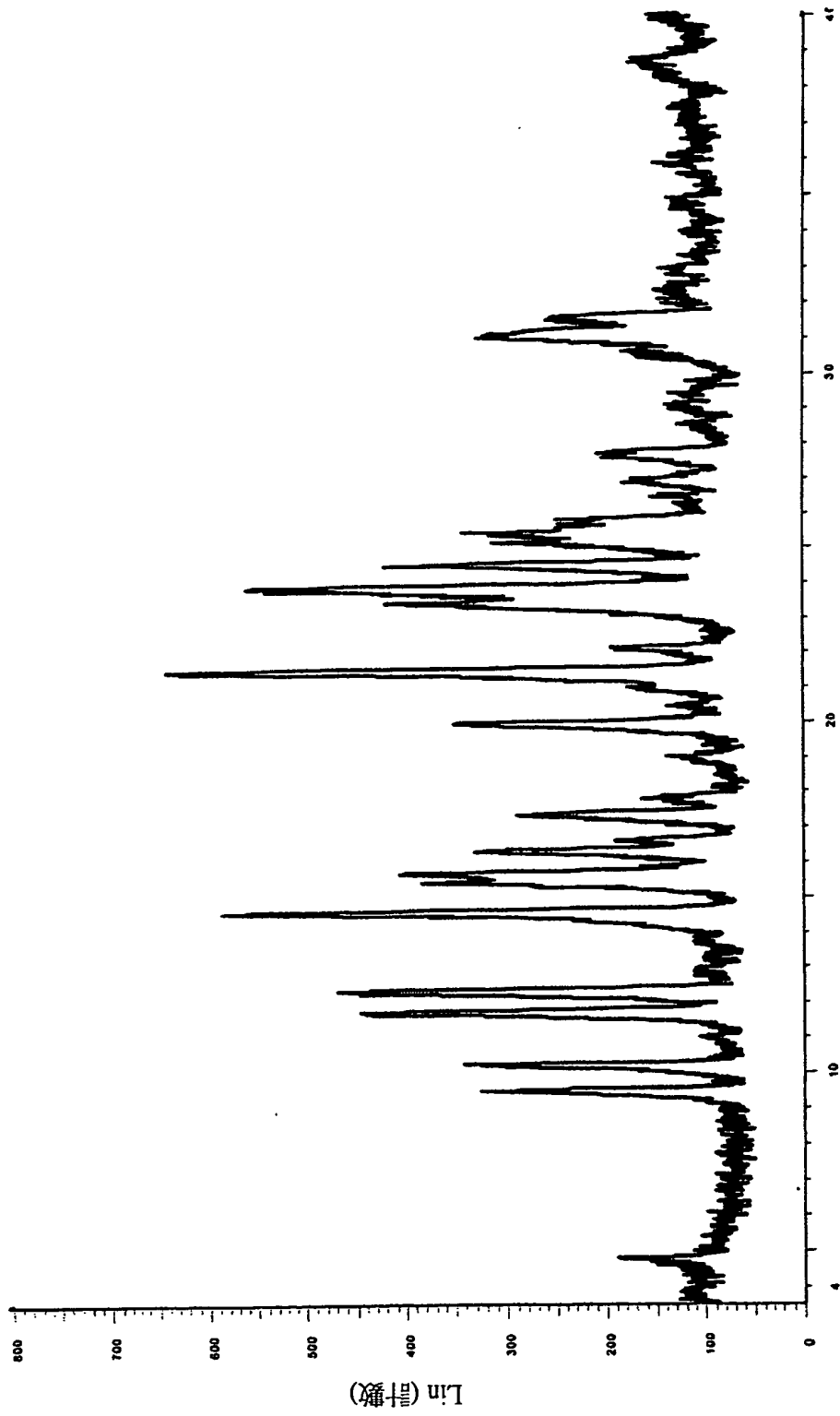


圖 1



2θ 標度

圖2



2θ 標度

圖3

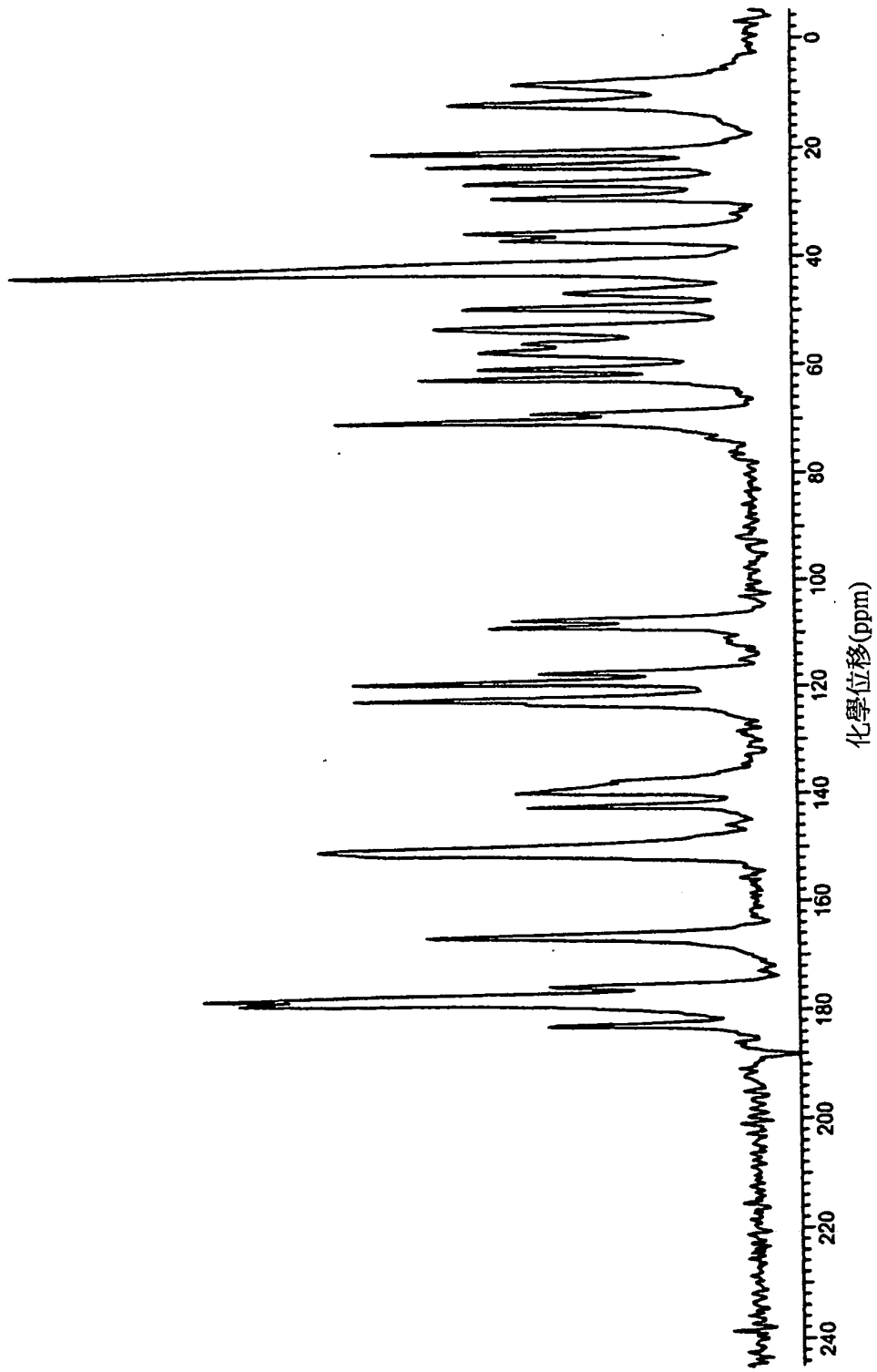


圖4

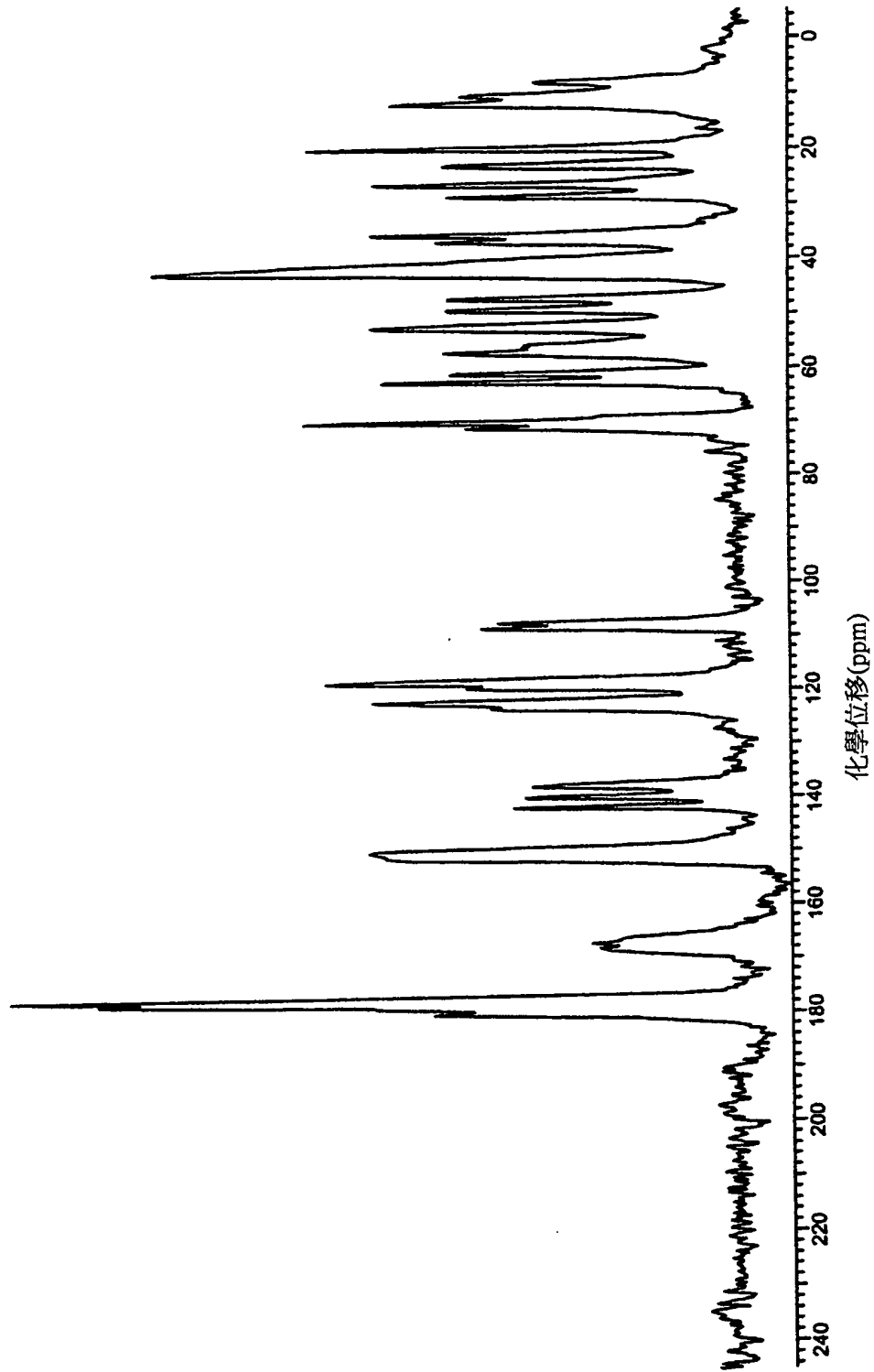


圖5

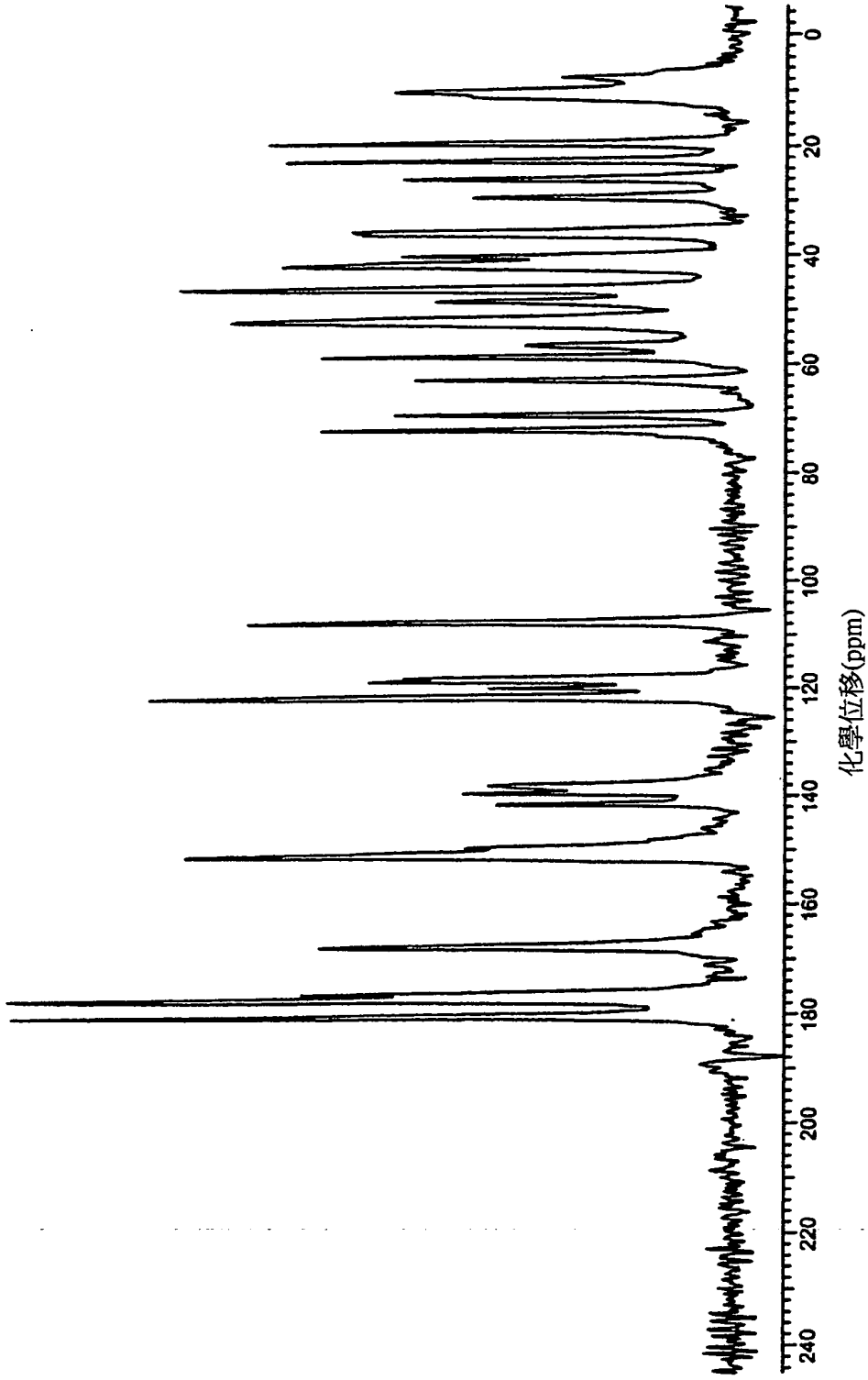


圖6

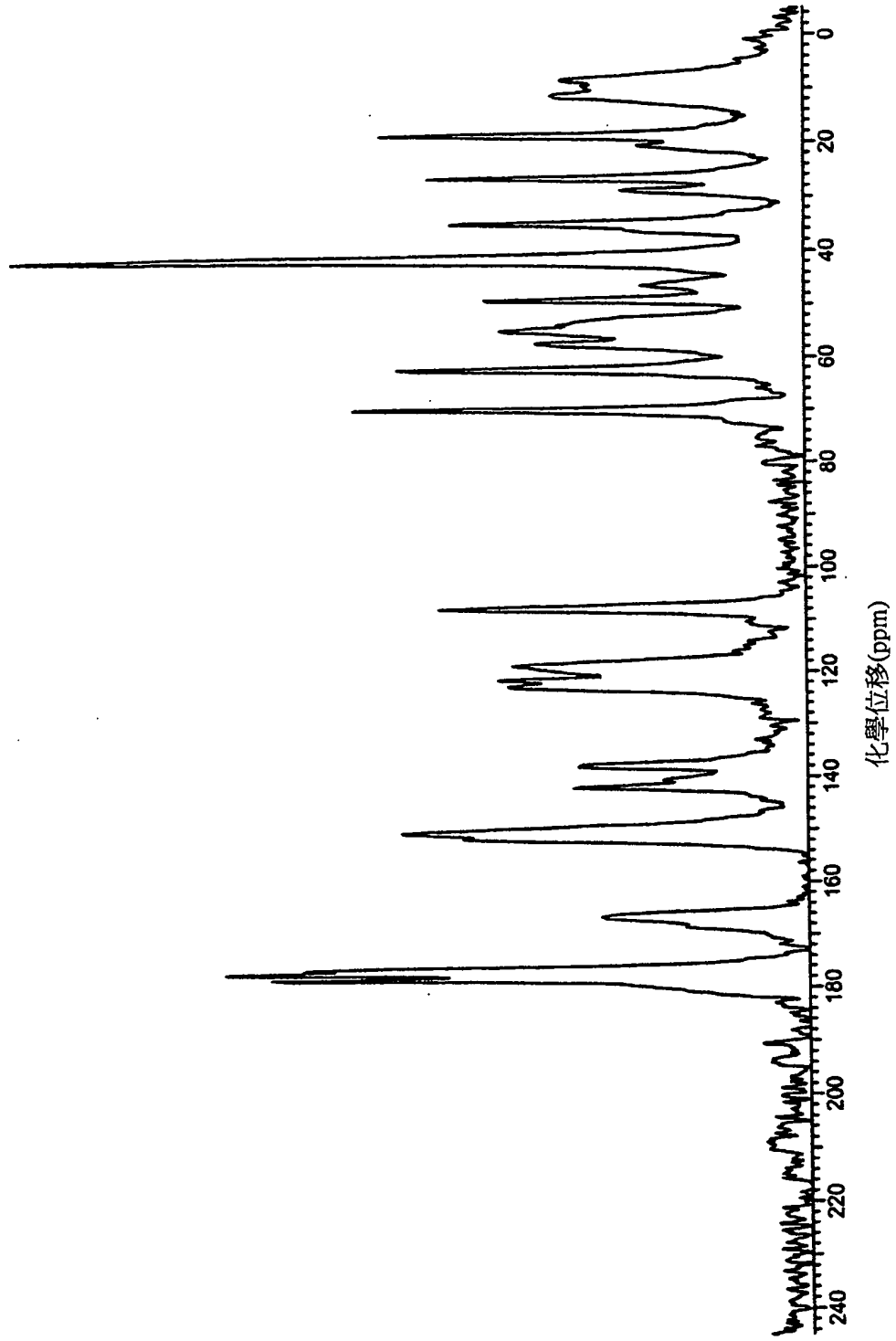
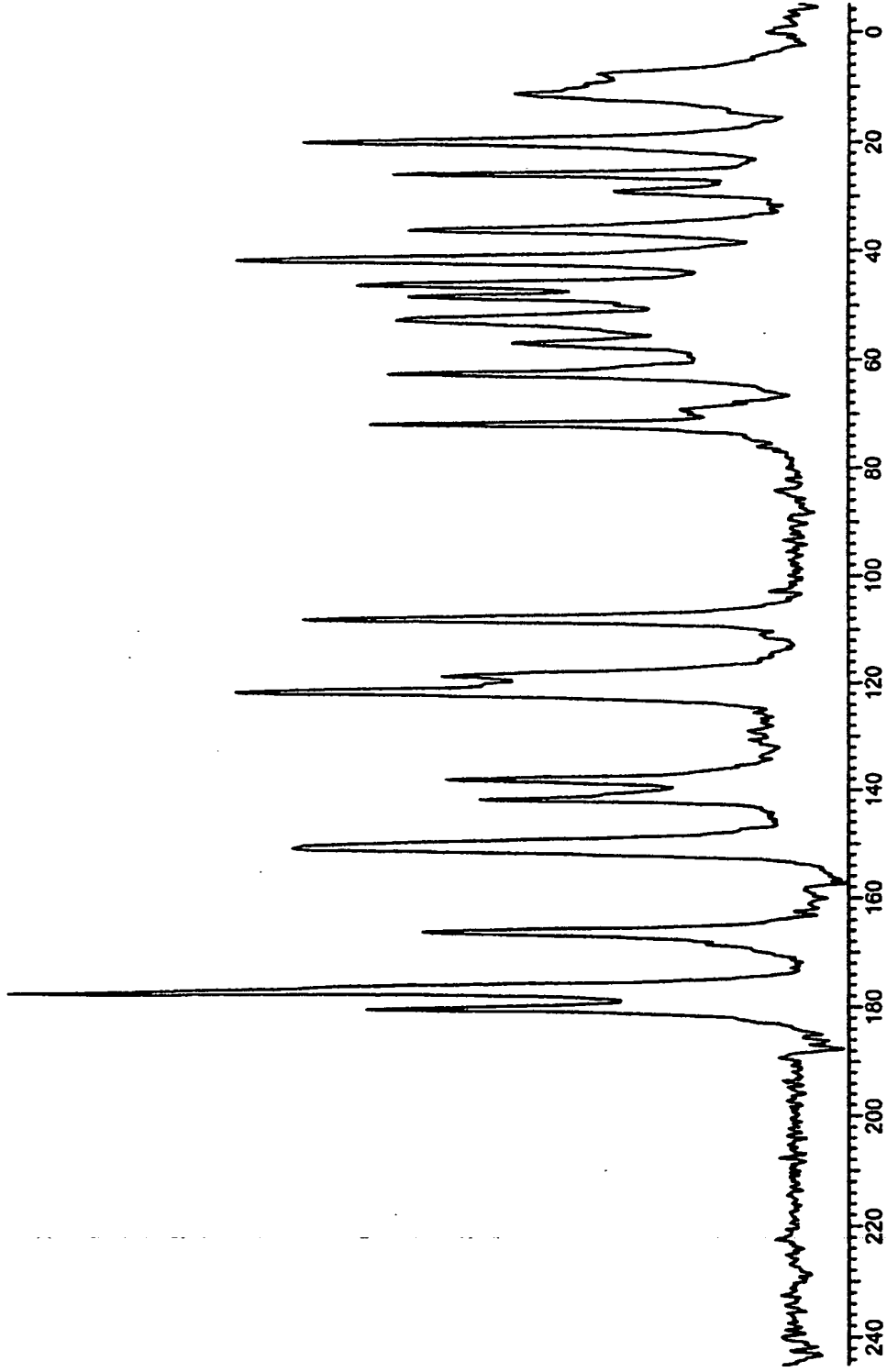


圖7



化學位移(ppm)

圖 8

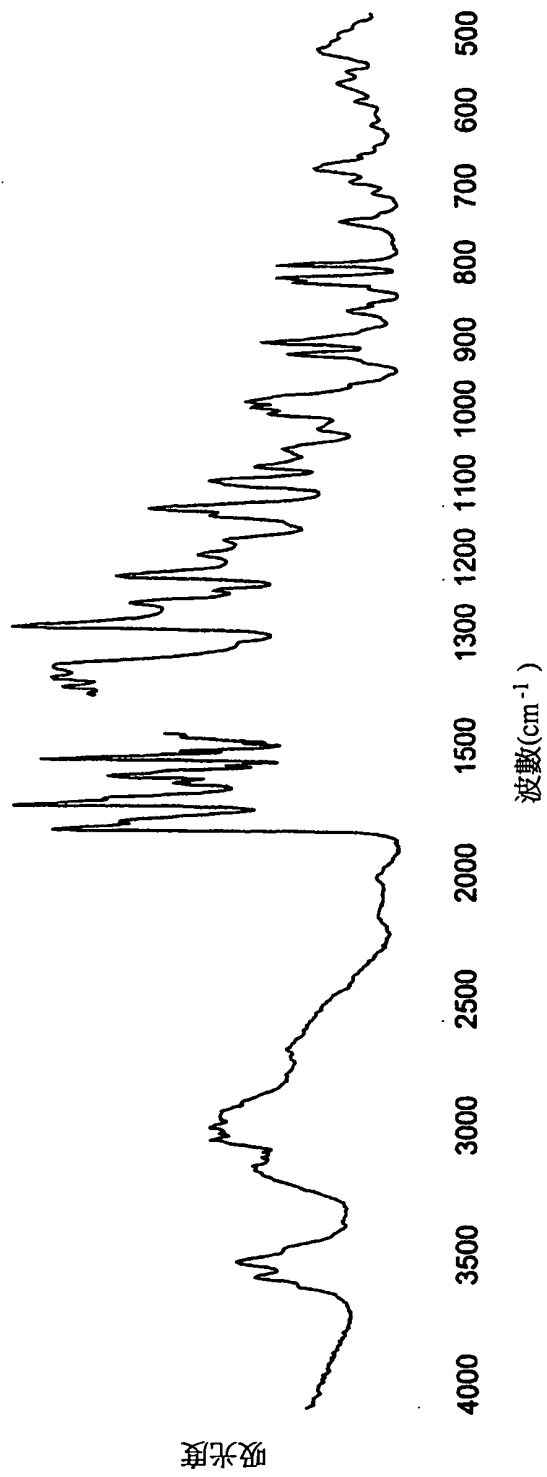


圖9

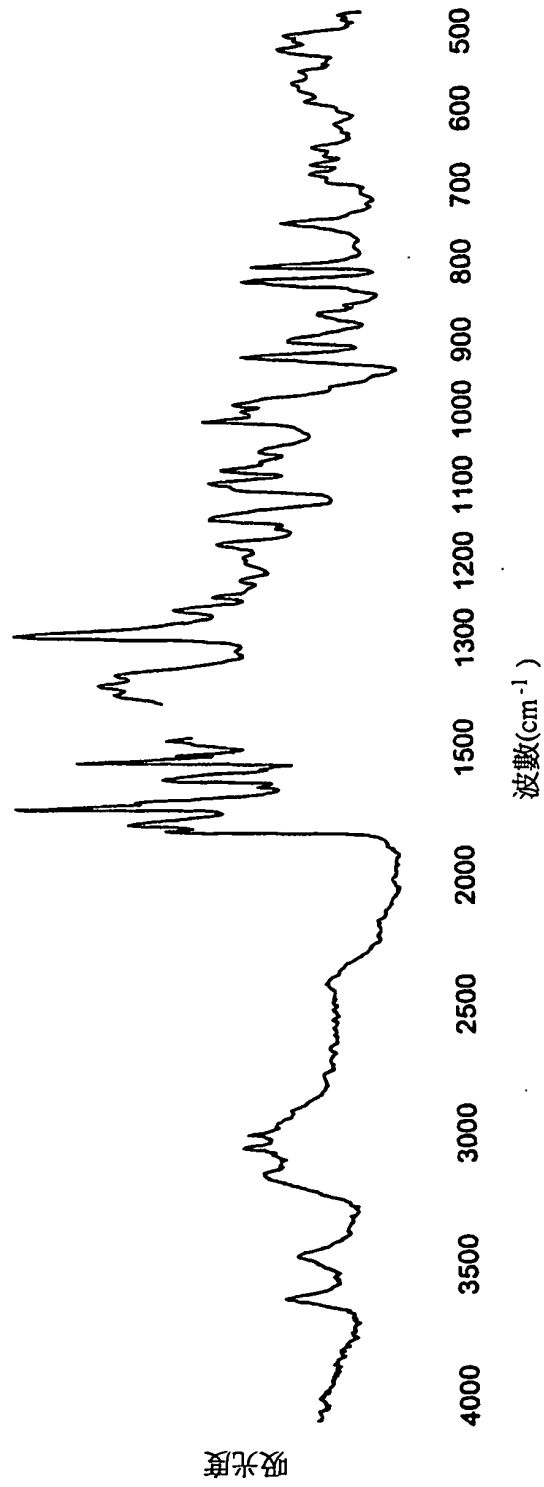


圖10

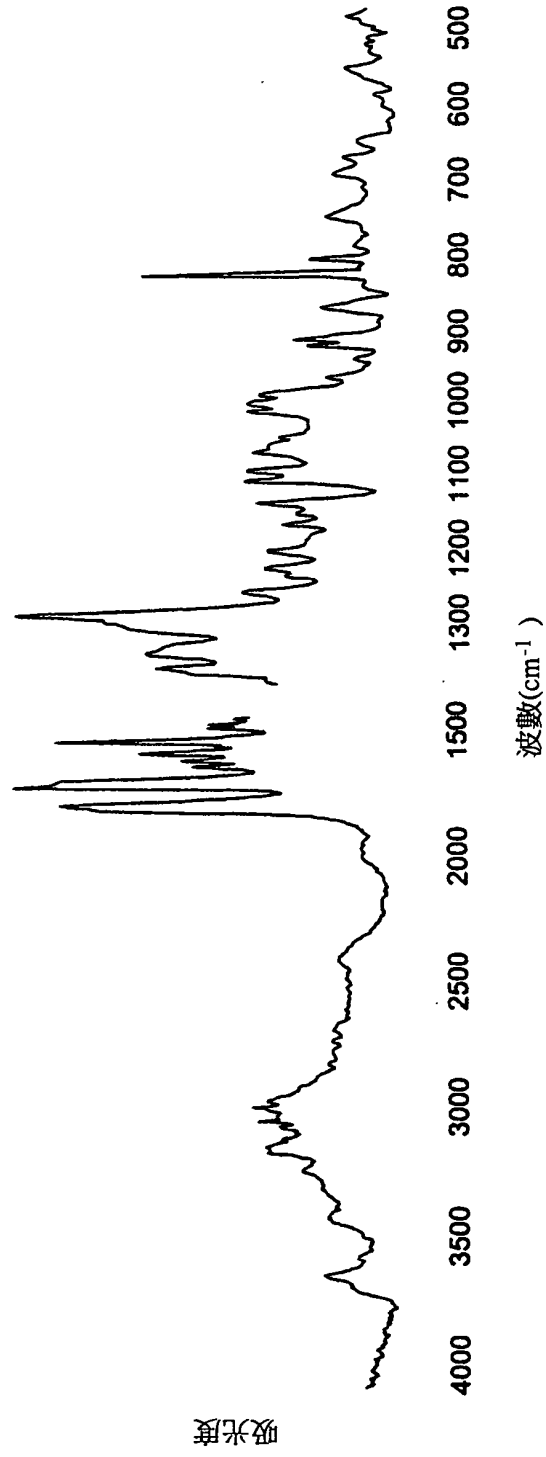


圖11

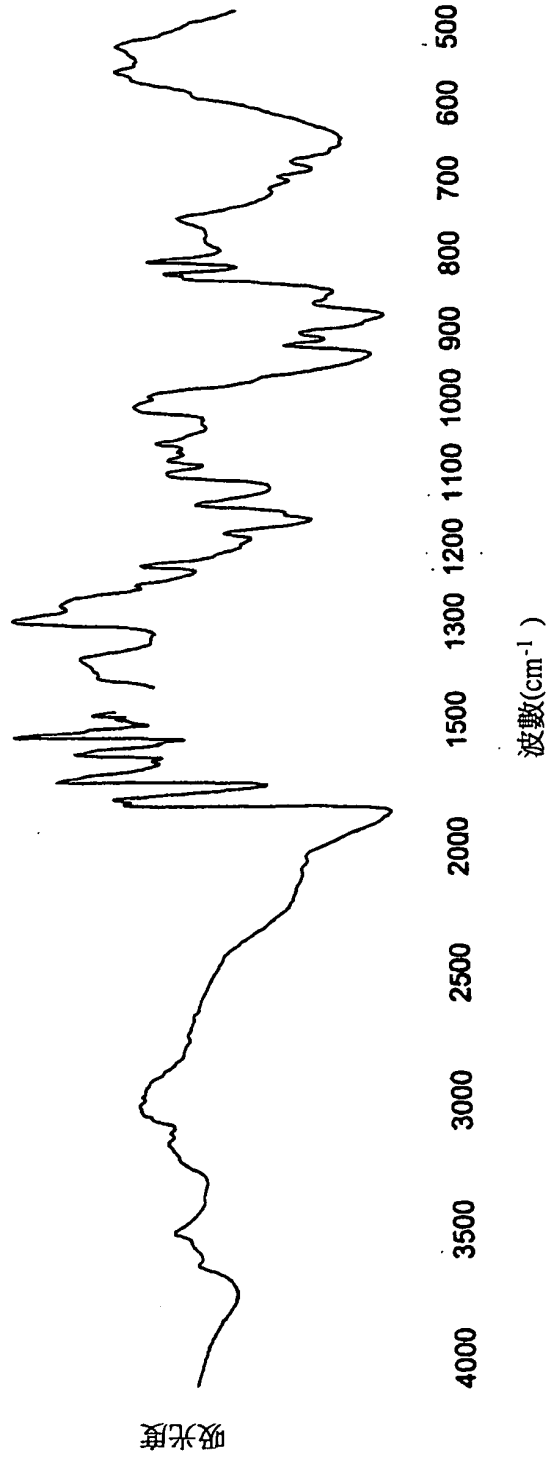


圖12

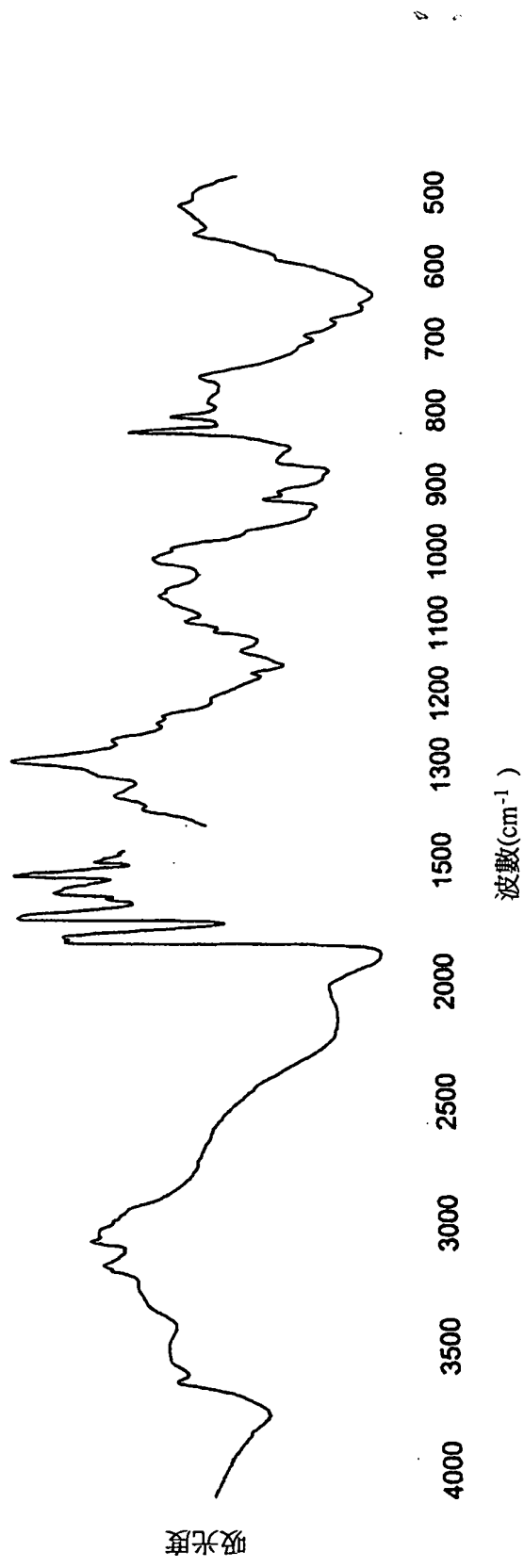


圖13