



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I671287 B

(45)公告日：中華民國 108 (2019) 年 09 月 11 日

(21)申請案號：106119576

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 06 月 13 日

(51)Int. Cl. : C07C63/06 (2006.01)

A61K31/192 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2016/06/13 美國

62/349,578

(71)申請人：心悅生醫股份有限公司(中華民國)SYNEURX INTERNATIONAL (TAIWAN) CORP.  
(TW)

新北市汐止區新台五路一段 99 號 20 樓之 10

(72)發明人：蔡果荃 TSAI, GUO-CHUAN EMIL (TW)；王景正 WANG, CHING-CHENG (TW)；

謝天嵐 HSIEH, TIEN-LAN (TW)；羅元均 LO, YUAN-CHUN (TW)

(74)代理人：何美瑩

(56)參考文獻：

CrystEngComm 2012, 14 (11), 3945-3950

審查人員：傅玉妃

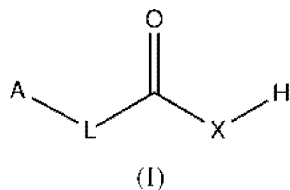
申請專利範圍項數：21 項 圖式數：22 共 126 頁

(54)名稱

苯甲酸鈉之共晶及其用途

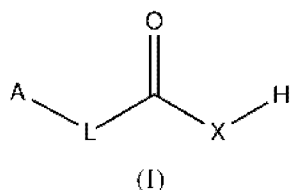
(57)摘要

本揭示內容提供一種苯甲酸鈉化合物與式(I)共形物之共晶



。本揭示內容亦提供製備共晶之方法，以及其於治療及/或減少罹患一神經精神疾病(例如精神分裂症、精神性失常、憂鬱症或阿茲海默症)或一葡萄糖或脂質代謝疾病(例如肥胖、糖尿病、高膽固醇血症、高血壓或高血脂症)之風險的用途。

The present disclosure provides co-crystals of a sodium benzoate compound and a co-former compound of Formula (I)

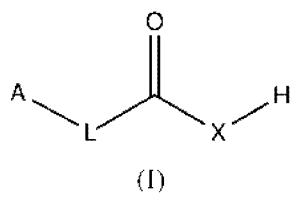


. Also provided herein are methods of preparing the co-crystals and uses thereof in treating and/or reducing the risk for a neuropsychiatric disorder (e.g., schizophrenia, psychotic disorders, depressive disorders, or Alzheimer's disease) or a glucose or lipid metabolic disorder (e.g., obesity, diabetes, hypercholesterolemia, hypertension, or hyperlipidemia).

**TW I671287 B**

[illegible]

特徵化學式：



## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 苯甲酸鈉之共晶及其用途

【英文發明名稱】 CO-CRYSTALS OF SODIUM BENZOATE  
AND USES THEREOF

### 【技術領域】

【0001】 本揭示內容是關於苯甲酸鈉之共晶、該共晶之製備方法，以及該共晶於治療及/或減少罹患一神經精神疾病或一葡萄糖或脂質代謝疾病之風險的用途。

### 【先前技術】

【0002】 共晶是一種透過超分子合成子(supramolecular synthons)來維持其結構的均質性多成分系統，其包含至少一種藥物(即活性成分)及至少一種共形物(co-former)。由於共晶可提升藥物正向的物化特性，例如，改善溶解度、溶離速率、生物利用性、物理及/或化學穩定度、流動性、吸濕性及可加工性等，因此，藥物共晶也受到相關領域極大的關注。

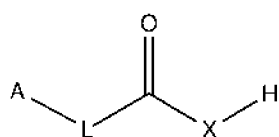
【0003】 開發特定藥物共晶時，通常是藉由不斷的嘗試錯誤來確認適用所欲製備之藥物共晶的共形物。因此，目前製備特定藥物之藥物共晶的挑戰主要在於挑選出適用於所欲製備之藥物共晶的共形物、藥物與共形物的比例，以及其製備方法。

## 【發明內容】

【0004】 本揭示內容至少部分是基於發明人找到適用於製備特定苯甲酸鈉共晶的共形物(例如山梨酸(sorbic acid)、反式肉桂酸(trans-cinnamic acid)及菸鹼酸(nicotinic acid))，共形物與苯甲酸鈉之間的適當比例，以及適用於製備本揭示內容所述之共晶的方法。預期此苯甲酸鈉共晶具有改善生物利用性及吸濕性等特性的優點。

【0005】 據此，本揭示內容提供了一種由苯甲酸鈉化合物與共形物共同形成之共晶，其中該共形物為本揭示內容之式(I)化合物；包含該共晶之組合物及套組；用以製備該共晶之方法；以及該共晶用於治療及/或減少罹患神經精神疾病(例如精神分裂症(schizophrenia)、精神性失常(psychotic disorders)、疼痛(pain)或阿茲海默症(Alzheimer's disease))，或是葡萄糖或脂質代謝疾病(例如肥胖、糖尿病、高膽固醇血症、高血脂症或代謝症候群)之風險的用途。

【0006】 本發明一態樣提供了一種苯甲酸鈉化合物(例如苯甲酸鈉)與共形物的共晶，其中該共形物為式(I)化合物：



(I)

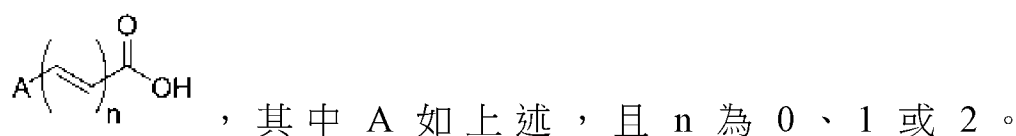
，其中

L 是烷基、碳環基、 $C=C$ 、 $C=C-C=C$ 、 $C\equiv C$  或不存在；

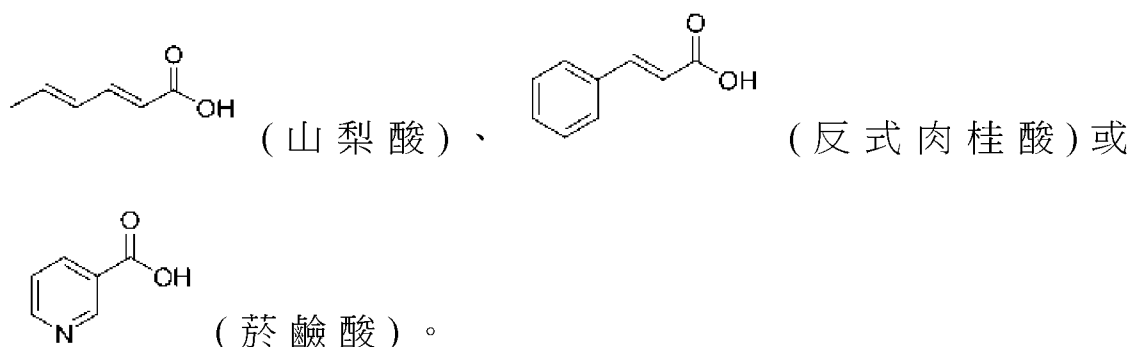
A 是烷基、碳環基、芳基或雜芳基；以及

X 是 O 或是 N-B，B 是氫、烷基、碳環基、芳基或雜芳基。

【0007】 在特定實施方式中，式(I)共形物具有如下之化學結構：



【0008】 例示性之式(I)共形物包含，但不限於：



【0009】 在另一態樣中，本揭示內容提供了包含一或多種上述共晶及一載體的組合物。在某些實施方式中，本揭示內容之組合物為一藥學組合物。在某些實施方式中，本揭示內容之組合物為一營養組合物。在某些實施方式中，本揭示內容之組合物為一保健食品。在某些實施方式中，本揭示內容之組合物為一醫療食品。本揭示內容所述之任一種組合物均可包含一有效量之本揭示內容之共晶。本揭

示內容所述之有效量可以是一治療有效量或一預防有效量。

【0010】 在另一態樣中，本揭示內容提供了用以治療及/或減少罹患神經精神疾病(例如精神分裂症、精神性失常、憂鬱症(depression)、疼痛、阿茲海默症或失智症)之風險的方法，所述方法包含對一有治療需要之個體投予一有效量之任一種本發明共晶或包含該共晶之組合物。在另一態樣中，本揭示內容提供了用以治療及/或減少罹患肥胖、高血壓、葡萄糖或脂質代謝疾病之風險的方法，該方法包含對一亟需治療之個體投予一有效量之任一種本發明共晶或包含該共晶之組合物。

【0011】 可利用本發明共晶加以治療之標的神經精神疾病包含，但不限於，精神分裂症、精神性失常、阿茲海默症、失智症、輕度認知障礙(mild cognitive impairment)、良性健忘(benign forgetfulness)、閉鎖性頭部外傷(closed head injury)、泛自閉症障礙(autistic spectrum disorder)、注意力不足過動症(attention deficit hyperactivity disorders)、強迫症(obsessive compulsive disorder)、抽搐症(tic disorders)、幼童學習障礙(childhood learning disorders)、經前症候群(premenstrual syndrome)、憂鬱症、躁鬱症(bipolar disorder)、焦慮症(anxiety disorders)、創傷後壓力症候群(post-traumatic stress disorder)、慢性疼痛(chronic pain)、飲食障礙(eating disorders)、成癮症(addiction

disorders)、人格違常(personality disorders)、帕金森氏症(Parkinson disease)、亨汀頓氏舞蹈症(Huntington's disorder)或肌肉萎縮性脊髓側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)。

【0012】 可利用本發明共晶加以治療之標的葡萄糖或脂質代謝疾病包含，但不限於，肥胖、高血壓、糖尿病、高膽固醇血症或高血脂症。

【0013】 在本揭示內容所述之任一種治療方法中，該接受治療的個體可以是一哺乳動物(例如人類或非人類之哺乳動物)。舉例來說，該個體可以是一罹患或疑似罹患上述標的疾病的人類病患。

【0014】 本揭示內容之另一態樣是與套組相關，其包含一個盛裝了本揭示內容之共晶或其組合物於其中的容器。所述套組可包含單一劑量，或是多劑量之本發明共晶或組合物。所述套組可用於本揭示內容所述之方法。在某些實施方式中，所述該套組更包含用以指示如何使用共晶或組合物的說明。

【0015】 在再一態樣中，本揭示內容提供了上述共晶及組合物於治療及/或減少罹患神經精神疾病或是葡萄糖或脂質代謝疾病之風險的用途，及/或製備用以治療前述疾病之藥物的用途。

【0016】 本揭示內容之一或多個實施方式的細節係揭示於本文。在參閱下文發明說明、實施例及請求項後，本發明所屬技術領域中具有通常知識者當可輕易瞭解本發明之其他特徵、目標及優點。

## 定義

【0017】 以下將詳細描述特定官能基團和化學名詞的定義。化學元素採用 CAS 版本的「化學與物理手冊 (Handbook of Chemistry and Physics) 75 級編」內頁封面元素週期表的定義，特定的官能基團則採該手冊一般定義。此外，有機化學的一般原則及特定的官能基團和反應性則採以下書籍中的定義，包括 Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; and Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987。該文獻並不侷限於本揭示內容所述之例示性取代基團。

【0018】 本揭示內容所述化合物可包括一或多個不對稱中心，因此可存在不同的異構形式，例如，鏡像異構物及/或非鏡像異構物。舉例而言，本揭示內容所述化合物可以是一種鏡像異構物、一種非鏡像異構物或一種幾何異構物的形式，也可以是一種立體異構物的混合物，其包括消旋混合物，和某一或多種幾何異構物含量較多的混合物的形式。對本發明技術領域具有通常知識者而言，可以利用包括掌性高效液相層析(HPLC)和掌性鹽之形成和



結晶方法從混合物中分離出異構物，或以不對稱合成法來製備特定異構物。例如可參見 Jacques et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); and Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。本發明也涵蓋本揭示內容所述的化合物，其係為實質不含其他異構物的單一異構物，或是多種異構物的混合物。

【0019】 當列出一範圍值時，其意在涵蓋所述範圍內的每個數值及其次範圍。舉例來說，「 $C_{1-6}$ 」包含  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ 、 $C_{1-6}$ 、 $C_{1-5}$ 、 $C_{1-4}$ 、 $C_{1-3}$ 、 $C_{1-2}$ 、 $C_{2-6}$ 、 $C_{2-5}$ 、 $C_{2-4}$ 、 $C_{2-3}$ 、 $C_{3-6}$ 、 $C_{3-5}$ 、 $C_{3-4}$ 、 $C_{4-6}$ 、 $C_{4-5}$  及  $C_{5-6}$ 。

【0020】 「脂肪族的」(aliphatic)一詞包含飽和的及不飽和的直鏈(即，無支鏈)、支鏈、非環狀、環狀、多環的脂肪族烴，其可非必要的取代一個或多個官能基團。本發明領域具有通常知識者當可理解，在本揭示內容中，「脂肪族的」意涵包括，但並不限於，烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基和環炔基部分。因此，「烷基」包括直鏈、支鏈及環狀的烷基基團。同樣的語法也適用於其它上位名詞，如「烯基」(alkenyl)及「炔基」(alkynyl)等。除

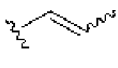
此之外，「烷基」、「烯基」及「炔基」等名詞也涵蓋其有取代基和無取代基之基團。在某些實施例中，「低級烷基」(lower alkyl)是用來表示該些具有 1-6 個碳原子的烷基團(環形、非環形、有取代基、無取代基、支鏈或直鏈)。

**【0021】** 在某些實施例中，本發明使用的烷基、烯基和炔基分別含有 1-20 個脂肪族碳原子。在某些其它實施例中，本發明使用的烷基、烯基和炔基分別含有 1-10 個脂肪族碳原子。在另外某些實施例中，本發明使用的烷基、烯基和炔基分別含有 1-8 個脂肪族碳原子。在其它實施例中，本發明使用的烷基、烯基和炔基分別含有 1-6 個脂肪族碳原子。在另外某些實施例中，本發明使用的烷基、烯基和炔基分別含有 1-4 個碳原子。列舉之脂肪族基團包含，但不限於，例如，甲基、乙基、正丙基、異丙基、環丙基、 $-\text{CH}_2$ -環丙基、乙烯基、丙烯基、正丁基、二級丁基、異丁基、三級丁基、環丁基、 $-\text{CH}_2$ -環丁基、正戊基、二級戊基、異戊基、三級戊基、環戊基、 $-\text{CH}_2$ -環戊基、正己基、二級己基、環己基，以及 $-\text{CH}_2$ -環己基等，其又，或許帶有一個或多個取代基。烯基包含，但不限於，例如，乙烯基、丙烯基、丁烯基，以及 1-甲基-2-丁烯-1-基等。列舉的炔基包含，但不限於，乙炔基、2-丙炔基(炔丙基)及 1-丙炔基等。

**【0022】** 「烷基」(alkyl)一詞是指一具有 1 到 10 個碳原子的直鏈或支鏈飽和烴基團(「 $\text{C}_{1-10}$  烷基」)。在某些實施方式中，烷基團具有 1 到 9 個碳原子(「 $\text{C}_{1-9}$

烷基」)。在某些實施方式中，烷基團具有 1 到 8 個碳原子(「C<sub>1-8</sub> 烷基」)。在某些實施方式中，烷基團具有 1 到 7 個碳原子(「C<sub>1-7</sub> 烷基」)。在某些實施方式中，烷基團具有 1 到 6 個碳原子(「C<sub>1-6</sub> 烷基」)。在某些實施方式中，烷基團具有 1 到 5 個碳原子(「C<sub>1-5</sub> 烷基」)。在某些實施方式中，烷基團具有 1 到 4 個碳原子(「C<sub>1-4</sub> 烷基」)。在某些實施方式中，烷基團具有 1 到 3 個碳原子(「C<sub>1-3</sub> 烷基」)。在某些實施方式中，烷基團具有 1 到 2 個碳原子(「C<sub>1-2</sub> 烷基」)。在某些實施方式中，烷基團具有 1 個碳原子(「C<sub>1</sub> 烷基」)。在某些實施方式中，烷基團具有 2 到 6 個碳原子(「C<sub>2-6</sub> alkyl」)。例示性之 C<sub>1-6</sub> 烷基團包含甲烷基(C<sub>1</sub>)、乙烷基(C<sub>2</sub>)、丙烷基(C<sub>3</sub>)(例如正丙基、異丙基)、丁烷基(C<sub>4</sub>)(例如正丁基、叔丁基、仲丁基、異丁基)、戊烷基(C<sub>5</sub>)(例如正戊基、3-戊基、戊基(amy1)、新戊基、3-甲基-2-丁基、叔戊基)以及己烷基(C<sub>6</sub>)(例如正己基)。其他例示性的烷基團包含正庚基(C<sub>7</sub>)及正辛基(C<sub>8</sub>)等。除非另有所指，否則每個實施例中的烷基團可個別地為無取代基(某「無取代基的烷基」)或以一個或多個取代基(例如氟等鹵素)進行取代(某「有取代基的烷基」)。在某些實施方式中，烷基團是無取代基的 C<sub>1-10</sub> 烷基(例如無取代基的 C<sub>1-6</sub> 烷基，例如 -CH<sub>3</sub>)。在某些實施方式中，烷基團是有取代基的 C<sub>1-10</sub> 烷基(例如有取代基的 C<sub>1-6</sub> 烷基，例如 -CF<sub>3</sub>)。

**【0023】** 「烯基」(alkenyl)是指一種具有 2 至 20 個碳原子、一或多個碳-碳雙鍵、沒有三鍵的直鏈基或具

有支鏈的烴基(「 $C_{2-20}$  烯基」)。在某些實施例中，烯基團有 2 至 10 個碳原子(「 $C_{2-10}$  烯基」)。在某些實施例中，烯基團有 2 至 9 個碳原子(「 $C_{2-9}$  烯基」)。在某些實施例中，烯基團有 2 至 8 個碳原子(「 $C_{2-8}$  烯基」)。在某些實施例中，烯基團有 2 至 7 個碳原子(「 $C_{2-7}$  烯基」)。在某些實施例中，烯基團有 2 至 6 個碳原子(「 $C_{2-6}$  烯基」)。在某些實施例中，烯基團有 2 至 5 個碳原子(「 $C_{2-5}$  烯基」)。在某些實施例中，烯基團有 2 至 4 個碳原子(「 $C_{2-4}$  烯基」)。在某些實施例中，烯基團有 2 至 3 個碳原子(「 $C_{2-3}$  烯基」)。在某些實施例中，烯基團有 2 個碳原子(「 $C_2$  烯基」)。一或多個碳-碳雙鍵可以在內部(如 2-丁烯基)或在終端(如 1-丁烯基)。  $C_{2-4}$  烯基的實例包括乙烯基( $C_2$ )、1-丙烯基( $C_3$ )、2-丙烯基( $C_3$ )、1-丁烯基( $C_4$ )、2-丁烯基( $C_4$ )及丁二烯基( $C_4$ )等。 $C_{2-6}$  烯基的例子包括上述的  $C_{2-4}$  烯基團以及戊烯基( $C_5$ )、戊二烯基( $C_5$ )及己烯基( $C_6$ )等。其它烯基實例包括庚烯基( $C_7$ )、辛烯基( $C_8$ )及辛三烯基( $C_8$ )等。除非另有所指，否則每個實例中烯基團個別含有非必要的取代基，意即，無取代基的(某「無取代基的烯基」)或具有一或多個取代基(某「有取代基的烯基」)。在某些實施例中，所述烯基是無取代基的  $C_{2-10}$  烯基。在某些實施例中，所述烯基是有取代基的  $C_{2-10}$  烯基。在一烯基團中，若未特別指明一  $C=C$  雙鍵之立體化學(例如， $-CH=CHCH_3$  或 )，則其化學構型可以是 (*E*)-或(*Z*)-雙鍵。

**【0024】** 「炔基」(alkynyl) 是指一具有 2 至 20

個碳原子、一或多個碳-碳三鍵、和非必要的一或多個雙鍵的直鏈或支鏈烴基團(「 $C_{2-20}$  炔基」)。在某些實施例中，炔基團有 2 至 10 個碳原子(「 $C_{2-10}$  炔基」)。在某些實施例中，炔基團有 2 至 9 個碳原子(「 $C_{2-9}$  炔基」)。在某些實施例中，炔基團有 2 至 8 個碳原子(「 $C_{2-8}$  炔基」)。在某些實施例中，炔基團有 2 至 7 個碳原子(「 $C_{2-7}$  炔基」)。在某些實施例中，炔基團有 2 至 6 個碳原子(「 $C_{2-6}$  炔基」)。在某些實施例中，炔基團有 2 至 5 個碳原子(「 $C_{2-5}$  炔基」)。在某些實施例中，炔基團有 2 至 4 個碳原子(「 $C_{2-4}$  炔基」)。在某些實施例中，炔基團有 2 至 3 個碳原子(「 $C_{2-3}$  炔基」)。在某些實施例中，炔基團有 2 個碳原子(「 $C_2$  炔基」)。一或多個碳-碳三鍵可以在內部(如 2-丁炔基)或終端(如 1-丁炔基)。 $C_{2-4}$  炔基團的實例包含，但不限於，乙炔基( $C_2$ )、1-丙炔基( $C_3$ )，2-丙炔基( $C_3$ )、1-丁炔基( $C_4$ )及 2-丁炔基( $C_4$ )等。 $C_{2-6}$  炔基的例子包括上述的  $C_{2-4}$  炔基團以及戊炔基( $C_5$ )及己炔基( $C_6$ )等。其它炔基實例包括庚炔基( $C_7$ )及辛炔基( $C_8$ )等。除非另有所指，否則每個實例中炔基團可非必要地被分別取代，意即，無取代基(某「無取代基的炔基」)或有一個或多個取代基(某「有取代基的炔基」)。在某些實施例中，炔基團是無取代基的  $C_{2-10}$  炔基。在某些實施例中，炔基團是有取代基的  $C_{2-10}$  炔基。

**【0025】** 「碳環基」(carbocyclyl)或「碳環的」(carbocyclic)是指一具有 3 至 10 個環上碳原子(「 $C_{3-10}$  碳環基」)且在該非芳香環系統內不含雜原子的

非芳香環狀烴基團。在某些實施例中，碳環基團有 3 至 8 個環上碳原子(「C<sub>3-8</sub> 碳環基」)。在某些實施例中，碳環基團有 3 至 6 個環上碳原子(「C<sub>3-6</sub> 碳環基」)。在某些實施例中，碳環基團有 3 至 6 個環上碳原子(「C<sub>3-6</sub> 碳環基」)。在某些實施例中，碳環基團有 5 至 10 個環上碳原子(「C<sub>5-10</sub> 碳環基」)。典型 C<sub>3-6</sub> 碳環基團包含，但不限於，環丙基(C<sub>3</sub>)、環丙烯基(C<sub>3</sub>)、環丁基(C<sub>4</sub>)、環丁烯基(C<sub>4</sub>)、環戊基(C<sub>5</sub>)、環戊烯基(C<sub>5</sub>)、環己基(C<sub>6</sub>)、環己烯基(C<sub>6</sub>)及環己二烯基(C<sub>6</sub>)等。典型 C<sub>3-8</sub> 碳環基團包含，但不限於，上述的 C<sub>3-6</sub> 碳環基團以及環庚基(C<sub>7</sub>)、環庚烯基(C<sub>7</sub>)、環庚二烯基(C<sub>7</sub>)、環庚三烯基(C<sub>7</sub>)、環辛基(C<sub>8</sub>)、環辛烯基(C<sub>8</sub>)雙環[2.2.1]庚烷基(C<sub>7</sub>)，以及雙環[2.2.2]辛基(C<sub>8</sub>)等。典型 C<sub>3-10</sub> 碳環基團包含，但不限於，上述的 C<sub>3-8</sub> 碳環基團以及環壬基(C<sub>9</sub>)、環壬烯基(C<sub>9</sub>)、環癸基(C<sub>10</sub>)、環癸烯基(C<sub>10</sub>)、八氫-1*H*-茚基(C<sub>9</sub>)、十氫萘基(C<sub>10</sub>)，以及螺[4.5]癸基(C<sub>10</sub>)等。正如上述範例中所闡明，在某些實施例中，碳環基團是單環的(「單環的碳環基」)或是包含一融合、橋連或螺環的環狀系統，譬如一個雙環系統(「雙環的碳環基」)，可以是飽和也可以是部分不飽和。「碳環基」也包括多環系統，其中，由如上所定義環狀碳環融合至一或多個芳基或雜芳基團，又其中連接點是在環狀碳環上，在此情況下，環狀碳環系統內部碳原子的編號是以連續的編號指定之。除非另有所指，否則每個實例中碳環基團可非必要地被分別取代，意即無取代基的(某「無取代基的碳環基」)或有一或

多個取代基的(某「有取代基的碳環基」)。在某些實施例中，碳環基團是無取代基的  $C_{3-10}$  碳環基。在某些實施例中，碳環基團是有取代基的  $C_{3-10}$  碳環基。

**【0026】** 在某些實施方式中，「碳環基」(carbocyclyl)是具有3到10個環碳原子的單環飽和碳環基團(「 $C_{3-10}$  環烷基」)。在某些實施方式中，環烷基團具有3到8個環上碳原子(「 $C_{3-8}$  環烷基」)。在某些實施方式中，環烷基團具有3到6個環上碳原子(「 $C_{3-6}$  環烷基」)。在某些實施方式中，環烷基團具有5到6個環上碳原子(「 $C_{5-6}$  環烷基」)。在某些實施方式中，環烷基團具有5到10個環上碳原子(「 $C_{5-10}$  環烷基」)。例示性的  $C_{5-6}$  環烷基團包含環戊基( $C_5$ )及環己基( $C_6$ )。例示性的  $C_{3-6}$  環烷基團包含上述  $C_{5-6}$  環烷基團及環丙基( $C_3$ )與環丁基( $C_4$ )。例示性的  $C_{3-8}$  環烷基包含上述  $C_{3-6}$  環烷基、環庚基( $C_7$ )及環辛基( $C_8$ )。除非另有所指，否則每個實例中環烷基團是可非必要地被分別取代，意即無取代基的(某「無取代基的環烷基團」)或有一或多個取代基的(某「有取代基的環烷基團」)。在某些實施方式中，環烷基團是無取代基的  $C_{3-10}$  環烷基。在某些實施方式中，環烷基團是有取代基的  $C_{3-10}$  環烷基。

**【0027】** 「雜環基」(Heterocyclyl)或「雜環的」(heterocyclic)是指一具有環上碳原子和1至4個環上雜原子的3至10員非芳香環系統(「3-10員雜環基」)，其中每個雜原子可分別選自氮、氧、硫、硼、磷及矽。在包含一或多個氮原子的雜環團裡，在原子價數允許下，連

接點可以是碳原子或氮原子。雜環基可以是單環(「單環雜環基」)，或一融合、橋連或螺環的環狀系統，例如一雙環系統(「雙環雜環基」)，其可以是飽和也可以是部分不飽和。環狀雜環基雙環系統可以包括一或多個雜原子在一或兩個環內。「雜環基」也包括其中環狀雜環如上文所定義與一或多個碳環團融合的環狀系統，其中連接點可以是在環狀碳環基或環狀雜環基、或環狀系統上，其中環狀雜環如上文所定義與一或多個芳基團或雜芳基團融合，其中連接點是在雜環上，在此情況下，環狀雜環系統內部碳原子的編號是指定的連續編號。除非另有所指，否則在每個實例中雜環基可非必要地被分別取代，意即，無取代基(某「無取代基的雜環基」)或有一或多個取代基(某「有取代基的雜環基」)。在某些實施例中，雜環基團是沒有取代基的 3-10 員雜環基。在某些實施例中，雜環基是有取代基的 3-10 員雜環基。

**【0028】** 在某些實施例中，一雜環基團是指一具有環上碳原子和 1-4 個環上狀雜原子的 5-10 員非芳香環系統(「5-10 員雜環基」)，其中每一個雜原子分別選自氮、氧、硫、硼、磷及矽組成的群組中。在某些實施例中，一雜環基團是指一具有環上碳原子和 1-4 個環上雜原子之 5-8 員非芳香環系統(「5-8 員雜環基」)，其中每個雜原子分別選自氮、氧和硫組成的群組中。在某些實施例中，一雜環基團是指一具有環上碳原子和 1-4 個環上雜原子之 5-6 員非芳香環系統(「5-6 員雜環基」)，其中每個雜原子分別選自氮、氧和硫組成的群組中。在某些實



施例中，該 5-6 員雜環基有 1-3 個環上雜原子，其係選自氮、氧和硫組成的群組中。在某些實施例中，該 5-6 員雜環基有 1-2 個環上雜原子，其係選自氮、氧和硫組成的群組中。在某些實施例中，該 5-6 員雜環基有一環上雜原子，其係選自氮、氧和硫組成的群組中。

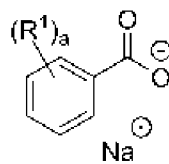
【0029】 含有一雜原子的 3 員雜環基的實例包含，但不限於，氮丙啶基(azirdinyl)、環氧乙烷基(oxiranyl)、硫雜環丙基(thiiranyl)。含有一個雜原子的 4 員雜環基團的實例包含，但不限於，吡丁啶基(azetidiny)、環氧丙烷基(oxetanyl)和硫雜環丁基(thietanyl)。含有一個雜原子的 5 員雜環基團的實例包含，但不限於，四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、二氫噻吩基、吡咯啶基、二氫吡咯基、吡咯-2,5-二酮。含有兩個雜原子的 5 員雜環基團的實例包含，但不限於，二氧戊環基(dioxolanyl)、氧雜硫烷基(oxasulfuranyl)、二硫烷基(disulfuranyl)及噁唑啶-2-酮。含有 3 個雜原子的 5 員雜環基團的實例包含，但不限於，三唑啉基(triazolinyl)、噁二唑啉基(oxadiazolinyl)、噻二唑啉基(thiadiazolinyl)。含有一個雜原子的 6 員雜環基團的實例包含，但不限於，吡啶基、四氫吡喃基、二氫吡啶基及硫雜環己基(thianyl)。含有兩個雜原子的 6 員雜環基團的實例包含，但不限於，吡嗪基、嗎啉基、二硫雜環己基(dithianyl)及二噁烷基。含有三個雜原子的 6 員雜環基團的實例包含，但不限於，三嗪基(triazinanyl)。含有一個雜原子

的 7 員雜環基團的實例包含，但不限於，氮雜環庚基(azepanyl)、氧雜環庚基(oxepanyl)及硫雜環庚基(thiepanyl)。含有一個雜原子的 8 員雜環基團的實例包含，但不限於，氮雜環辛基(azocanyl)、氧雜環辛基(oxecanyl)及硫雜環辛基(thiocanyl)。5 員雜環基團融合至 C<sub>6</sub> 芳香環(在本揭示內容亦稱為 5,6-雙環雜環)的實例包含，但不限於，吡啶基、異吡啶基、二氫苯並呋喃基、二氫苯並噻吩基，以及苯並噁唑啉酮基(benzoxazolinonyl)等。6 員雜環基團融合至一芳香環(在本揭示內容亦稱為 6,6-雙環雜環)的實例包含，但不限於，四氫喹啉基及四氫異喹啉基等。

**【0030】** 「芳基」(aryl)是指一實質具有 6-14 環上碳原子並且不含雜原子的單環或多環(例如，雙環或三環)之  $4n+2$  芳香環系統(例如，具有 6、10 或 14 個  $\pi$  電子共用的環狀排列)(「C<sub>6-14</sub> 芳基」)。在某些實施例中，芳基具有 6 個環上碳原子(「C<sub>6</sub> 芳基」；例如苯基)。在某些實施例中，芳基具有 10 個環上碳原子(「C<sub>10</sub> 芳基」；例如，萘基裡的 1-萘基和 2-萘基)。在某些實施例中，芳基具有 14 個環上碳原子(「C<sub>14</sub> 芳基」；例如，蒽基)。「芳基」還包括多環系，其中的芳香環，如上述定義，與一或多個碳環基或雜環基融合，其中殘基或連接點是在芳基環上，在這種情況下，芳香環狀系統內部碳原子的編號是以連續的編號指定之。除非另有所指，否則每個實例中芳基可被非必要地分別取代，即無取代基的(「無取代基的芳基」)或有一或多個取代基的(「有取代基的芳

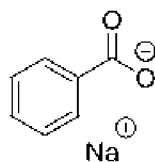
基」)。在某些實施例中，芳基是無取代基的  $C_{6-14}$  芳基。在某些實施例中，芳基是有取代基的  $C_{6-14}$  芳基。

【0031】 「苯甲酸鈉化合物」(sodium benzoate



compound)是指具有化學式：

$R^1$  是氫、 $C_{1-3}$  烷基、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $C_{2-4}$  烯基、 $C_{2-4}$  炔基、 $-OR$ 、 $-NH_2$  或  $-SR$ ， $R$  是氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、醯基、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{2-4}$  烯基、 $C_{2-4}$  炔基；以及  $a$  是 0、1、2、3、4 或 5。在某些實施方式



中，該苯甲酸鈉化合物是 (苯甲酸鈉)。

【0032】 「芳烷基」(Aryl) 是烷基和芳基的一個子集，如本揭示內容所定義，指在包含有非必要取代基之烷基上有一包含非必要性取代基之芳基。在某些實施例中，芳烷基是指包含非必要取代基的苯甲基。在某些實施例中，芳烷基是苯甲基。在某些實施例中，芳烷基是指含有非必要性取代基的苯乙基。在某些實施例中，芳烷基是苯乙基。

【0033】 「雜芳基」(heteroaryl)是指具有環上碳原子和 1-4 個環上雜原子(每個雜原子分別選自氮、氧和

硫)的 5-10 員單環或雙環  $4n+2$  芳香族環狀系統(例如, 具有 6 或 10 個  $\pi$  電子共用的環狀排列)(「5-10 員雜芳基」)。內含一或多個氮原子的雜芳基團, 在原子價數允許下, 其連接點可以是碳原子或氮原子。雜芳基的雙環系統可以包括一或多個雜原子在其之一或兩個環內。「雜芳基」還包括環狀雜芳基(如上文所定義)與一或多個碳環基團或雜環基團融合的環狀系統, 其中連接點在環狀雜芳基上, 在這種情況下, 環狀雜芳系統內部成員的編號是以連續的編號指定之。「雜芳基」還包括環狀雜芳基(如上文所定義)融合至一個或多個芳基的環狀系統, 其連接點是在芳香環或雜芳環上, 在這種情況下, 環成員的編號會指定給所有在融合(芳基/雜芳基)環系統中的環成員。二環雜芳基團其中一個環不包含雜原子(例如吡啶基、喹啉基及呋喃基等), 連接點可以在任一環上, 即, 在含雜原子的環上(例如, 2-吡啶基), 或不含雜原子的環上(例如, 5-吡啶基)。

【0034】 在某些實施方式中, 雜芳基是具有環上碳原子及 1-4 雜原子的 5-10 員芳環系統(「5-10 員雜芳基」), 其中每個雜原子可以是氮、氧或硫。在某些實施例中, 雜芳基是含環碳原子及 1-4 個環雜原子的 5-8 員芳香環系統(「5-8 員雜芳基」), 其中每個雜原子分別是氮、氧或硫。在某些實施例中, 雜芳基團是含有環碳原子和 1-4 個環雜原子的 5-6 員芳環系統(「5-6 員雜芳基」), 其中每個雜原子分別是氮、氧或硫。在某些實施例中, 5-6 員雜芳基團具有 1-3 個環雜原子, 其係選自氮、氧及硫。

在某些實施例中，5-6 員雜芳基具有 1-2 個環雜原子，其係選自氮、氧及硫。某些實施例中，5-6 員雜芳基有 1 個環雜原子，其係選自氮、氧及硫。除非另有所指，否則每個實例裡雜芳基團分別含有非必要取代基，即無取代基(「無取代基的雜芳基」)，或具有一或多個取代基(「有取代基的雜芳基」)。在某些實施例中，雜芳基團是無取代基的 5-14 員雜芳基。在某些實施例中，雜芳基為有取代基的 5-14 員雜芳基。

**【0035】** 含有一個雜原子的 5 員雜芳基團實例包含，但不限於，吡咯基、呋喃基及噻吩基。含有兩個雜原子的 5 員雜芳基團實例包含，但不限於，咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基及異噻唑基。含有 3 個雜原子的 5 員雜芳基團實例包含，但不限於，三唑基、噁二唑基及噻二唑基。含有 4 個雜原子的 5 員雜芳基團實例包含，但不限於，四唑基。含有一個雜原子的 6 員雜芳基團實例包含，但不限於，吡啶基(pyridyl)。含有兩個雜原子的 6 員雜芳基團實例包含，但不限於，噻嗪基、嘧啶基及吡嗪基。含有 3 或 4 個雜原子的 6 員雜芳基團實例分別包含，但不限於，三嗪基及四嗪基。含有一個雜原子的 7 員雜芳基團實例包含，但不限於，氮庚因基(azepinyl)、氧庚因基(oxepinyl)、硫庚因基(thiepinyl)。5,6-雙環雜芳基實例包含，但不限於，吡啶基、異吡啶基、吡唑基、苯並三唑基、苯並噻吩基、異苯並噻吩基(isobenzothiophenyl)、苯並呋喃基、苯並異呋喃基(benzoisofuranlyl)、苯並咪唑基、苯並噁

唑基、苯並異噁唑基、苯並噁二唑基、苯並噻唑基、苯並異噻唑基、苯並噻二唑基(benzthiadiazolyl)、吲哚嗪基(indoliziny1)及嘌呤基。6,6-雙環雜芳基團實例包含，但不限於，蔡啶基、喋啶基、喹啉基、異喹啉基、噌啉基、喹噁啉基、酞嗪基及喹唑啉基。

【0036】 「不飽和」(unsaturated)或「部分不飽和」(partially unsaturated)是指包括至少一個雙鍵或三鍵的基團。「部分不飽和」的環狀系統意在涵蓋具有多個不飽和鍵的環，但不包括芳香基團(例如，芳香或雜芳基團)。同樣地，「飽和」指的是不含有雙鍵或三鍵的基團，即，基團內全為單鍵。

【0037】 進一步以-ene 字尾來形容作為二價橋接基團的烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基團，例如，伸烷基(alkylene)、伸烯基(alkenylene)、伸炔基(alkynylene)、伸碳環基(carbocyclylene)、伸雜環基(heterocyclylene)、伸芳基(arylene)及伸雜芳基(heteroarylene)。

【0038】 除非另有所指，否則在價數允許的情況下，本揭示內容所述之原子(atom)、基團(moiety)或基(group)可以是無取代基的或有取代基的。「非必要性取代」(optionally substituted)一詞是指有取代基的或無取代基的。

【0039】 除非另有所指，否則本文中一基團均指具有非必要性取代基的基團。「非必要性取代」(optionally substituted)一詞是指有取代基的或無取代基的。在某

些實施例中，烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基團是非必要性取代的基團(例如，「有取代基的」或「無取代基的」烷基，「有取代基的」或「無取代基的」烯基，「有取代基的」或「無取代基的」炔基，「有取代基的」或「無取代基的」碳環基，「有取代基的」或「無取代基的」雜環基，「有取代基的」或「無取代基的」芳香基或「有取代基的」或「無取代基的」雜芳基)。一般而言，「有取代基的」一詞，無論前面是否帶有「非必要的」，意指該基團裡至少一個氫原子(例如，碳原子或氮原子上的氫原子)被一個允許的取代基所替換，該取代基係例如一置換後變成一個穩定的化合物的取代基，該化合物係例如不會透過重排、環化、去除、或其它反應而自發性重組的化合物。除非另有指明，否則一「有取代基的」基團是指在一或多個位置帶有取代基，當其結構有超過一個以上的位置被取代時，這些取代基可以是相同或不同的。

「有取代基的」一詞擬包括以所有有機化合物可允許之取代基、本揭示內容所述在取代後可形成一種穩定化合物之任何取代基所進行的取代。本發明涵蓋為達成穩定化合物之所述任何和全部的組合。為達本發明的目的，本揭示內容所述的雜原子(如氮原子)上，在滿足該雜原子的化合價數且能形成穩定基團的前提下，可以含有氫的取代基及/或任何一適合的取代基。在某些實施例中，該取代基是一碳原子上的取代基。在某些實施例中，該取代基是一氮原子上的取代基。在某些實施例中，取代基是一氧原子上的取代基。在某些實施例中，取代基是一硫原子上的取代

基。

【0040】 例示性之碳原子取代基包含，但不限於，  
 鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、  
 $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{ON}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{N}(\text{OR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{bb}}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SSR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、  
 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{C}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、  
 $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、  
 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^{\text{aa}})_3$ 、 $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{aa}})_3$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2)_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2)_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2)_2$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{P}(\text{OR}^{\text{cc}})_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_4$ 、 $-\text{P}(\text{OR}^{\text{cc}})_4$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{OP}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{OR}^{\text{cc}})_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_4$ 、



$-\text{OP}(\text{OR}^{\text{c c}})_4$ 、 $-\text{B}(\text{R}^{\text{a a}})_2$ 、 $-\text{B}(\text{OR}^{\text{c c}})_2$ 、 $-\text{BR}^{\text{a a}}(\text{OR}^{\text{c c}})$ 、 $\text{C}_{1-10}$  烷基、 $\text{C}_{1-10}$  全鹵代烷基、 $\text{C}_{2-10}$  烯基、 $\text{C}_{2-10}$  炔基、 $\text{C}_{3-10}$  碳環基、3-14 員雜環基、 $\text{C}_{6-14}$  芳香基及 5-14 員雜芳基，其中每個烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基可分別以 0、1、2、3、4 或 5 個  $\text{R}^{\text{d d}}$  基團所取代；其中  $\text{X}^-$  是一相對離子(counterion)；

或一碳原子上的兩個孿型氫原子是由基團  $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NN}(\text{R}^{\text{b b}})_2$ 、 $=\text{NNR}^{\text{b b}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $=\text{NNR}^{\text{b b}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a a}}$ 、 $=\text{NNR}^{\text{b b}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $=\text{NR}^{\text{b b}}$ 、或  $=\text{NOR}^{\text{c c}}$  所取代；

在每個實例裡  $\text{R}^{\text{a a}}$  是分別選自由  $\text{C}_{1-10}$  烷基、 $\text{C}_{1-10}$  全鹵代烷基、 $\text{C}_{2-10}$  烯基、 $\text{C}_{2-10}$  炔基、 $\text{C}_{3-10}$  碳環基、3-14 員雜環基、 $\text{C}_{6-14}$  芳香基及 5-14 員雜芳基所組成的群組，或由兩個  $\text{R}^{\text{a a}}$  基團連接起來形成一個 3-14 員雜環基或 5-14 員環狀雜芳基，其中每個烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳香基和雜芳基可分別以 0、1、2、3、4 或 5 個  $\text{R}^{\text{d d}}$  基團所取代；

在每個實例裡  $\text{R}^{\text{b b}}$  是分別選自由氫原子、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{c c}})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{c c}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{c c}})\text{OR}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{c c}})\text{N}(\text{R}^{\text{c c}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{c c}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{c c}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{c c}}$ 、 $-\text{SOR}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{c c}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{c c}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{c c}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{a a}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{c c}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{c c}})_2)_2$ 、 $\text{C}_{1-10}$  烷基、 $\text{C}_{1-10}$  全鹵代烷基、 $\text{C}_{2-10}$  烯基、 $\text{C}_{2-10}$  炔

基、C<sub>3-10</sub> 碳環基、3-14 員雜環基、C<sub>6-14</sub> 芳香基及 5-14 員雜芳基所組成的群組，或由兩個 R<sup>b b</sup> 基團連接起來形成一個 3-14 員雜環基或 5-14 員環狀雜芳基，其中每個烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳香基和雜芳基可分別以 0、1、2、3、4 或 5 個 R<sup>d d</sup> 基團所取代；其中 X<sup>-</sup> 是一相對離子；

在每個實例裡 R<sup>c c</sup> 是分別選自由氫原子、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 全鹵代烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>3-10</sub> 碳環基、3-14 員雜環基、C<sub>6-14</sub> 芳香基及 5-14 員雜芳基所組成的群組，或由兩個 R<sup>c c</sup> 基團連接起來形成一個 3-14 員雜環基或 5-14 員環狀雜芳基，其中每個烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳香基和雜芳基可分別以 0、1、2、3、4 或 5 個 R<sup>d d</sup> 基團所取代；

在每個實例裡 R<sup>d d</sup> 是分別選自由鹵素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>H、-SO<sub>3</sub>H、-OH、-OR<sup>e e</sup>、-ON(R<sup>f f</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>f f</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>f f</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-N(OR<sup>e e</sup>)R<sup>f f</sup>、-SH、-SR<sup>e e</sup>、-SSR<sup>e e</sup>、-C(=O)R<sup>e e</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>e e</sup>、-OC(=O)R<sup>e e</sup>、-OCO<sub>2</sub>R<sup>e e</sup>、-C(=O)N(R<sup>f f</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)N(R<sup>f f</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>f f</sup>C(=O)R<sup>e e</sup>、-NR<sup>f f</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>e e</sup>、-NR<sup>f f</sup>C(=O)N(R<sup>f f</sup>)<sub>2</sub>、-C(=NR<sup>f f</sup>)OR<sup>e e</sup>、-OC(=NR<sup>f f</sup>)R<sup>e e</sup>、-OC(=NR<sup>f f</sup>)OR<sup>e e</sup>、-C(=NR<sup>f f</sup>)N(R<sup>f f</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=NR<sup>f f</sup>)N(R<sup>f f</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>f f</sup>C(=NR<sup>f f</sup>)N(R<sup>f f</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>f f</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>e e</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>f f</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>e e</sup>、-SO<sub>2</sub>OR<sup>e e</sup>、-OSO<sub>2</sub>R<sup>e e</sup>、

$-S(=O)R^{ee}$ 、 $-Si(R^{ee})_3$ 、 $-OSi(R^{ee})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=O)SR^{ee}$ 、 $-C(=S)SR^{ee}$ 、 $-SC(=S)SR^{ee}$ 、 $-P(=O)(OR^{ee})_2$ 、 $-P(=O)(R^{ee})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{ee})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{ee})_2$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  全鹵代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-10}$  碳環基、3-10 員雜環基、 $C_{6-10}$  芳香基及 5-10 員雜芳基所組成的群組，其中每個烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳香基及雜芳基可分別以 0、1、2、3、4 或 5 個  $R^{gg}$  基團所取代，由或兩個變型  $R^{dd}$  取代基連接在一起形成  $=O$  或  $=S$ ；其中  $X^-$  是一相對離子；

在每個實例裡  $R^{ee}$  是分別選自由  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  全鹵代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-10}$  碳環基、 $C_{6-10}$  芳香基、3-10 員雜環基及 3-10 員雜芳基所組成的群組，其中每個烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳香基及雜芳基可分別以 0、1、2、3、4 或 5 個  $R^{gg}$  基團所取代；

在每個實例裡  $R^{ff}$  是分別選自由氫原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  全鹵代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-10}$  碳環基、3-10 員雜環基、 $C_{6-10}$  芳香基及 5-10 員雜芳基所組成的群組，或由兩個  $R^{ff}$  基團連接起來形成一個 3-14 員雜環基或 5-14 員環狀雜芳基，其中每個烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳香基和雜芳基可分別以 0、1、2、3、4 或 5 個  $R^{gg}$  基團所取代；以及

在每個實例裡  $R^{gg}$  是分別選自由鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$  烷基、 $-ON(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-N(C_{1-6}$

$\text{C}_6\text{烷基})_3^+ \text{X}^-$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2^+ \text{X}^-$ 、 $-\text{NH}_2(\text{C}_{1-6}\text{烷基})^+ \text{X}^-$ 、 $-\text{NH}_3^+ \text{X}^-$ 、 $-\text{N}(\text{OC}_{1-6}\text{烷基})(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{OH})(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{NH}(\text{OH})$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{SS}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{OCO}_2(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{O}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{OC}(=\text{NH})(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{OC}(=\text{NH})\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{NH})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{OC}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{SOC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{Si}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_3$ 、 $-\text{OSi}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_3$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{S}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{SC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OC}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OC}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{全鹵代烷基}$ 、 $\text{C}_{2-6}\text{烯基}$ 、 $\text{C}_{2-6}\text{炔基}$ 、 $\text{C}_{3-10}\text{碳環基}$ 、 $\text{C}_{6-10}\text{芳香基}$ 、 $3-10$

員雜環基及 5-10 員雜芳基所組成的群組；或由兩個孿型  $R^{gg}$  取代基連接在一起形成  $=O$  或  $=S$ ；其中  $X^-$  是一個相對離子。

在每個實例裡  $R^{gg}$  是分別選自由鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$  烷基、 $-ON(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_3^+ X^-$ 、 $-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})_2^+ X^-$ 、 $-NH_2(C_{1-6} \text{ 烷基})^+ X^-$ 、 $-NH_3^+ X^-$ 、 $-N(OC_{1-6} \text{ 烷基})(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-N(OH)(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-NH(OH)$ 、 $-SH$ 、 $-SC_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $-SS(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-C(=O)(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-OC(=O)(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-OCO_2(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-OC(=O)NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-NHC(=O)(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})C(=O)(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-NHCO_2(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-NHC(=O)N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-NHC(=O)NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-C(=NH)O(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-OC(=NH)(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-OC(=NH)OC_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $-C(=NH)N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-C(=NH)NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-OC(=NH)N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-OC(NH)NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-OC(NH)NH_2$ 、 $-NHC(NH)N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-NHCO_2(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-SO_2N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-SO_2NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $-SO_2OC_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $-OSO_2C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $-SOC_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $-Si(C_{1-6} \text{ 烷基})_3$ 、 $-OSi(C_{1-6} \text{ 烷基})_3$ 、 $-C(=S)N(C_{1-6} \text{ 烷基})$

基)<sub>2</sub>、C(=S)NH(C<sub>1-6</sub> 烷基)、C(=S)NH<sub>2</sub>、-C(=O)S(C<sub>1-6</sub> 烷基)、-C(=S)SC<sub>1-6</sub> 烷基、-SC(=S)SC<sub>1-6</sub> 烷基、-P(=O)(OC<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>、-P(=O)(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>、-OP(=O)(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>、-OP(=O)(OC<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 全鹵代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>3-10</sub> 碳環基、C<sub>6-10</sub> 芳基、3-10 員雜環基及 5-10 員雜芳基所組成的群組；或由兩個孿型 R<sup>g g</sup> 取代基連接在一起形成=O 或=S；其中 X<sup>-</sup>是一個相對離子。

【0041】一「相對離子」(counterion)或「陰離子型相對離子」(anionic counterion)是一種與正電帶電基團相關的負電帶電基團，用以維持電中性。陰離子型相對離子可以是單價形式(即包含一形式負電荷)。陰離子型相對離子亦可以是多價形式(即包含一個以上的形式負電荷)，例如二價或三價形式。例示性的相對離子包含鹵離子(例如 F<sup>-</sup>、Cl<sup>-</sup>、Br<sup>-</sup>、I<sup>-</sup>)、NO<sub>3</sub><sup>-</sup>、ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>、OH<sup>-</sup>、H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>、HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>、磺酸根離子(例如，甲磺酸根、三氟甲磺酸根、對甲苯磺酸根、苯磺酸根、10-樟腦磺酸根、萘-2-磺酸根、萘-1-磺酸-5-磺酸根、乙-1-磺酸-2-磺酸根等)、羧酸根離子(例如，乙酸根、丙酸根、苯甲酸根、甘油酸根、乳酸根、酒石酸根、羥乙酸根及葡萄糖酸根等)、BF<sub>4</sub><sup>-</sup>、PF<sub>4</sub><sup>-</sup>、PF<sub>6</sub><sup>-</sup>、AsF<sub>6</sub><sup>-</sup>、SbF<sub>6</sub><sup>-</sup>、B[3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>]<sub>4</sub><sup>-</sup>、BPh<sub>4</sub><sup>-</sup>、Al(OC(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sub>4</sub><sup>-</sup>及碳硼烷離子(例如 CB<sub>11</sub>H<sub>12</sub><sup>-</sup>或(HCB<sub>11</sub>Me<sub>5</sub>Br<sub>6</sub>)<sup>-</sup>)。例示性之多價相對離子包含 CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>、HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>、PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>、

$B_4O_7^{2-}$ 、 $SO_4^{2-}$ 、 $S_2O_3^{2-}$ 、羧酸根離子(例如酒石酸根、檸檬酸根、反丁烯二酸根、順丁烯二酸根、蘋果酸根、丙二酸根、葡萄糖酸根、琥珀酸根、戊二酸根、己二酸根、庚二酸根、辛二酸根、壬二酸根、癸二酸根、水楊酸根、鄰苯二甲酸根、天門冬胺酸根及麩胺酸根等)，以及碳硼烷。

【0042】 「鹵」(halo)或「鹵素」(halogen)是指氟原子(氟，-F)、氯原子(氯，-Cl)、溴原子(溴，-Br)或碘原子(碘，-I)。

【0043】 「酰基」(acyl)是指一選自由- $C(=O)R^{aa}$ 、-CHO、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 或 $-C(=S)SR^{aa}$ 所組成的群組，其中 $R^{aa}$ 和 $R^{bb}$ 是如本揭示內容所定義。

【0044】 氮原子於價數允許下可以含有取代基或不含有取代基，包括一級、二級、三級和四級氮原子。例示性之氮原子取代基包含，但不限於，氫、-OH、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、-CN、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(N(R^{cc})_2)_2$ 、 $C_{1-10}$ 烷基、 $C_{1-10}$ 全鹵代烷基、 $C_{2-10}$ 烯基、 $C_{2-10}$ 炔

基、 $C_{3-10}$  碳環基、3-14 員雜環基、 $C_{6-14}$  芳基及 5-14 員雜芳基，或由兩個  $R^{cc}$  基團連接至氮原子連接在一起形成 3-14 員雜環基或 5-14 員環狀雜芳基，其中每個烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳香基和雜芳基可分別以 0、1、2、3、4 或 5 個  $R^{dd}$  基團所取代，其中， $R^{aa}$ 、 $R^{bb}$ 、 $R^{cc}$  和  $R^{dd}$  如上述所定義。

【0045】 在某些實施例中，氮原子的取代是一氮保護基團(也稱為胺基保護基團)。氮保護基團包括，但不限於， $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ ， $C_{1-10}$  烷基(例如，芳烷基)、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、 $C_{3-10}$  碳環基、3-14 員雜環基、 $C_{6-14}$  芳基及 5-14 員雜芳基，其中每個烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳烷基、芳基及雜芳基可分別以 0、1、2、3、4 或 5 個  $R^{dd}$  基團所取代，其中， $R^{aa}$ 、 $R^{bb}$ 、 $R^{cc}$  和  $R^{dd}$  如本揭示內容所定義。本發明所屬領域具有通常知識者皆知氮保護基團，其包含 *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons, 1999 所述內容，此書內所述併入本揭示內容作為參考。

【0046】 舉例來說，諸如醯胺基團(如， $-C(=O)R^{aa}$ )等氮保護基團包含，但不限於，甲醯胺、乙



醯胺、氯乙醯胺、三氯乙醯胺、三氟乙醯胺、苄乙醯胺、3-苄丙醯胺、吡啶甲醯胺、3-吡啶羧醯胺、*N*-苄甲醯基苄丙胺醯基衍生物、苄甲醯胺、對-苄基苄甲醯胺、鄰-硝基苄乙醯胺、鄰-硝基苄氧乙醯胺、乙醯乙醯胺、(*N'*-二硫苄甲氧醯胺)乙醯胺、3-(對-羥基苄基)丙醯胺、3-(鄰-硝基苄基)丙醯胺、2-甲基-2-(鄰-硝基苄氧基)丙醯胺、2-甲基-2-(鄰-苄偶氮苄氧基)丙醯胺、4-氯丁醯胺、3-甲基-3-硝基丁醯胺、鄰-硝基肉桂醯胺、*N*-乙醯甲硫胺酸衍生物、鄰-硝基苄甲醯胺及鄰-(苄甲醯氧基甲基)苄甲醯胺。

【0047】 諸如胺甲酸酯基團(例如， $-C(=O)R^{aa}$ )等氮保護基團包含，但不限於，胺甲酸甲酯、胺甲酸乙酯、胺甲酸 9-芴甲酯(Fmoc)、胺甲酸 9-(2-硫)芴甲酯、胺甲酸 9-(2,7-二溴)芴甲酯、胺甲酸 2,7-二-第三-丁基-[9-(10,10-二酮基-10,10,10,10-四氫嚙噸基)]甲酯(DBD-Tmoc)、胺甲酸 4-甲氧苄甲醯甲酯(Phenoc)、胺甲酸 2,2,2-三氯乙酯(Troc)、胺甲酸 2-三甲矽乙酯(Teoc)、胺甲酸 2-苄乙酯(hZ)、胺甲酸 1-(1-金剛烷基)-1-甲基乙酯(Adpoc)、胺甲酸 1,1-二甲基-2-鹵乙酯、胺甲酸 1,1-二甲基-2,2-二溴乙酯(DB-*t*-BOC)、胺甲酸 1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙酯(TCBOC)、胺甲酸 1-甲基-1-(4-聯苯基)乙酯(Bpoc)、胺甲酸 1-(3,5-二-第三-丁基苄基)-1-甲基乙酯(*t*-Bumeoc)、胺甲酸 2-(2'-和 4'-吡啶基)乙酯(Pyoc)、胺甲酸 2-(*N,N*-二環己基羧醯胺基)乙酯、

胺甲酸三級-丁酯(BOC 或 BOC)、胺甲酸 1-金剛烷酯(Adoc)、胺甲酸乙烯酯(Voc)、胺甲酸烯丙酯(Alloc)、  
 胺甲酸 1-異丙基烯丙酯(Ipaoc)、胺甲酸肉桂酯(Coc)、  
 胺甲酸 4-硝基肉桂酯(Noc)、胺甲酸 8-喹啉基酯、胺甲酸 *N*-羥哌啶酯、胺甲酸二硫代烷基酯、胺甲酸苯甲基酯(Cbz)、  
 胺甲酸對-甲氧苯甲基酯(Moz)、胺甲酸對-硝基苯甲基酯、胺甲酸對-溴苯甲基酯、胺甲酸對-氯苯甲基酯、  
 胺甲酸 2,4-二氯苯甲基酯、胺甲酸 4-甲亞磺醯苯甲基酯(Msz)、胺甲酸 9-蒎甲酯、胺甲酸二苯甲酯、  
 胺甲酸 2-甲基硫代乙酯、胺甲酸 2-甲基磺醯乙酯、胺甲酸 2-(對-甲磺醯基)乙酯、胺甲酸[2-(1,3-二硫雜環己基)]  
 甲酯(Dmoc)、胺甲酸 4-甲基硫代苯酯(Mtpc)、  
 胺甲酸 2,4-二甲基硫代苯酯(Bmpc)、胺甲酸 2-磷鎢基乙酯(Peoc)、  
 胺甲酸 2-三苯基磷鎢基異丙酯(Ppoc)、  
 胺甲酸 1,1-二甲基-2-氰乙酯、胺甲酸間-氯-對-醯氧苯甲基酯、  
 胺甲酸對-(二羥氧硼基)苯甲基酯、胺甲酸 5-苯並異噁唑基甲酯、  
 胺甲酸 2-(三氟甲基)-6-色酮基甲酯(Tcroc)、  
 胺甲酸間-硝基苯酯、胺甲酸 3,5-二甲氧基苯甲基酯、  
 胺甲酸鄰-硝基苯甲基酯、胺甲酸 3,4-二甲氧基-6-硝基苯甲基酯、  
 胺甲酸苯基(鄰-硝基苯基)甲酯、  
 胺甲酸第三-戊酯、  
 硫代胺甲酸 *S*-苯甲基酯、  
 胺甲酸對-氰基苯甲基酯、  
 胺甲酸環丁酯、  
 胺甲酸環己酯、  
 胺甲酸環戊酯、  
 胺甲酸環丙基甲酯、  
 胺甲酸對-癸氧苯甲基酯、  
 胺甲酸 2,2-二甲氧醯基乙烯酯、  
 胺甲酸鄰-(*N,N*-二甲基羧醯胺基)苯甲基酯、  
 胺甲酸 1,1-二甲基-3-(*N,N*-二甲基羧

醯胺基)丙酯、胺甲酸 1,1-二甲基丙炔酯、胺甲酸二(2-吡啶基)甲酯、胺甲酸 2-呋喃基甲酯、胺甲酸 2-碘乙酯、胺甲酸異冰片酯、胺甲酸異丁酯、胺甲酸異菸鹼醯酯、胺甲酸對-(對'-甲氧苯偶氮)苯甲基酯、胺甲酸 1-甲基環丁酯、胺甲酸 1-甲基環己酯、胺甲酸 1-甲基-1-環丙基甲酯、胺甲酸 1-甲基-1-(3,5-二甲氧苯基)乙酯、胺甲酸 1-甲基-1-(對-苯偶氮苯基)乙酯、胺甲酸 1-甲基-1-苯乙酯、胺甲酸 1-甲基-1-(4-吡啶基)乙酯、胺甲酸苯酯、胺甲酸對-(苯偶氮)苯甲酯、胺甲酸 2,4,6-三-第三-丁基苯酯、胺甲酸 4-(三甲基鉍)苯甲酯及胺甲酸 2,4,6-三甲基苯甲酯。

【0048】 諸如磺醯胺基團(例如， $-S(=O)_2R^{aa}$ )之類的氮保護基團的實例包含，但不限於，對-甲苯磺醯胺(Ts)、苯磺醯胺、2,3,6-三甲基-4-甲氧苯磺醯胺(Mtr)、2,4,6-三甲氧苯磺醯胺(Mtb)、2,6-二甲基-4-甲氧苯磺醯胺(Pme)、2,3,5,6-四甲基-4-甲氧苯磺醯胺(Mte)、4-甲氧苯磺醯胺(Mbs)、2,4,6-三甲基苯磺醯胺(Mts)、2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺醯胺(iMds)、2,2,5,7,8-五甲基色烷-6-磺醯胺(Pmc)、甲烷磺醯胺(Ms)、 $\beta$ -三甲矽基乙烷磺醯胺(SES)、9-蒽磺醯胺、4-(4',8'--二甲氧萘基甲基)苯磺醯胺(DNMBs)、苯甲磺醯胺、三氟甲基磺醯胺和苯甲磺醯甲基磺醯胺。

【0049】 其他的氮保護基團包含，但不限於，吩噻嗪基-(10)-醯基衍生物、*N'*-對-甲苯磺醯胺醯基衍生物、*N'*-苯胺硫代醯基衍生物、*N*-苯甲醯基苯基丙胺醯基衍生

物、*N*-乙醯基甲硫胺酸衍生物、4,5-二苯基-3-噁唑啉-2-酮、*N*-酞醯亞胺、*N*-二硫代丁二醯亞胺 (Dts)、*N*-2,3-二苯基順丁烯二醯亞胺、*N*-2,5-二甲基吡咯、*N*-1,1,4,4-四甲基二矽基氮環戊烷加成物 (STABASE)、5-有取代的 1,3-二甲基-1,3,5-三氮環己-2-酮、5-有取代的 1,3-二苯甲基-1,3,5-三氮環己-2-酮、1-有取代的 3,5-二硝基-4-吡啶酮、*N*-甲胺、*N*-烯丙胺、*N*-[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲胺 (SEM)、*N*-3-乙醯氧基丙胺、*N*-(1-異丙基-4-硝基-2-酮基-3-吡咯啉-3-基)胺、四級銨鹽、*N*-苯甲胺、*N*-二(4-甲氧苯基)甲胺、*N*-5-二苯並環庚胺、*N*-三苯甲基胺 (Tr)、*N*-[(4-甲氧苯基)二苯基甲基]胺 (MMTr)、*N*-9-苯苐胺 (PhF)、*N*-2,7-二氯-9-苐亞甲胺、*N*-二茂鐵基甲胺基 (Fcm)、*N*-2-吡啶甲胺 *N'*-氧化物、*N*-1,1-二甲基硫亞甲胺、*N*-苯亞甲基胺、*N*-*p*-甲氧苯亞甲基胺、*N*-二苯基亞甲基胺、*N*-[(2-吡啶基)均三甲苯基]亞甲胺、*N*-(*N'*,*N'*-二甲基胺亞甲基)胺、*N*,*N'*-異亞丙二胺、*N*-對-硝苯亞甲基胺、*N*-亞水楊基胺、*N*-5-氯亞水楊基胺、*N*-(5-氯-2-羥苯基)苯亞甲胺、*N*-環亞己基胺、*N*-(5,5-二甲基-3-酮基-1-環己烯基)胺、*N*-硼烷衍生物、*N*-二苯基硼酸 (*N*-diphenylborinic acid) 衍生物、*N*-[苯基(五醯鉻-或鎢)醯基]胺、*N*-銅螯合物、*N*-鋅螯合物、*N*-硝基胺、*N*-亞硝胺、胺 *N*-氧化物、二苯基膦醯胺 (Dpp)、二甲基硫代膦醯胺 (Mpt)、二苯基硫代膦醯胺 (Ppt)、胺基磷酸二烷酯、胺基磷酸二苯甲酯、胺基磷酸二苯酯、苯次

磺醯胺 (benzenesulfenamide)、鄰-硝基苯次磺醯胺 (Nps)、2,4-二硝基苯次磺醯胺、五氯苯次磺醯胺、2-硝基-4-甲氧苯次磺醯胺、三苯基甲基次磺醯胺、及 3-硝基吡啶次磺醯胺 (Npys)。

【0050】 例示性之氧原子取代基包含，但不限於， $-R^{aa}$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3^+X^-$ 、 $-P(OR^{cc})_2$ 、 $-P(OR^{cc})_3^+X^-$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$  及  $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ ，其中  $X^-$ 、 $R^{aa}$ 、 $R^{bb}$  和  $R^{cc}$  如本揭示內容所定義。在某些實施例中，在氧原子上的氧原子取代基是氧保護基團(也稱為羥基的保護基團)。本發明所屬領域具有通常知識者皆知氧保護基團，其包含 *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons, 1999 所述內容，其之詳細描述在此併入本揭示內容做為參考。例示性之氧原子保護基團包含，但不限於，甲基、第三-丁氧羰基(BOC 或 BOC)、甲氧甲基(MOM)、甲基硫代甲基(MTM)、第三-丁基硫代甲基、(苯基二甲基矽基)甲氧甲基(SMOM)、苯甲氧甲基(BOM)、對-甲氧苯甲氧甲基(PMBM)、(4-甲氧基苯氧基)甲基(*p*-AOM)、癒創木酚甲基(GUM)、第三-丁氧甲基、4-戊烯氧甲基(POM)、矽氧甲基、2-甲氧乙氧甲基(MEM)、2,2,2-三氯乙氧甲基、雙(2-氯乙氧基)

甲基、2-(三甲基矽基)乙氧甲基(SEMOR)、四氫吡喃基(THP)、3-溴四氫吡喃基、四氫硫代吡喃基、1-甲氧環己基、4-甲氧四氫吡喃基(MTHP)、4-甲氧四氫硫代吡喃基、4-甲氧四氫硫代吡喃基 S,S-二氧化物、1-[(2-氯-4-甲基)苯基]-4-甲氧哌啶-4-基(CTMP)、1,4-二噁烷-2-基、四氫呋喃基、四氫硫代呋喃基、2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氫-7,8,8-三甲基-4,7-甲橋苯並呋喃-2-基、1-乙氧乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、1-甲基-1-甲氧乙基、1-甲基-1-苯甲氧乙基、1-甲基-1-苯甲氧基-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基矽基乙基、2-(苯基硒基)乙基、第三-丁基、烯丙基、對-氯苯基、對-甲氧苯基、2,4-二硝基苯基、苯甲基(Bn)、對-甲氧苯甲基、3,4-二甲氧苯甲基、鄰-硝基苯甲基、對-硝基苯甲基、對-鹵苯甲基、2,6-二氯苯甲基、對-氟苯甲基、對-苯基苯甲基、2-吡啶甲基、4-吡啶甲基、3-甲基-2-吡啶甲基 N-氧撐(3-methyl-2-picoly l N-oxido)、二苯基甲基、對,對'-二硝基二苯甲基(*p,p'*-dinitrobenzhydryl)、5-二苯並環庚基、三苯基甲基、 $\alpha$ -萘基二苯基甲基、對-甲氧苯基二苯基甲基、二(對-甲氧苯基)苯基甲基、三(對-甲氧基苯基)甲基、4-(4'-溴苯甲醯甲氧苯基)二苯基甲基、4,4',4''-三(4,5-二氯酞醯亞胺苯基)甲基、4,4',4''-三(乙醯丙醯基氧基苯基)甲基、4,4',4''-三(苯甲醯氧苯基)甲基、3-(咪唑-1-基)雙(4',4''-二甲氧基苯基)甲基、1,1-雙(4-甲氧苯基)-1'-萘基甲基、9-蒽基、9-(9-苯基)噸基、

9-(9-苯基-10-酮基)蒽基、1,3-苯並二硫雜環戊烷-2-基、苯並異噻唑基 S,S-二氧撐、三甲基矽基(TMS)、三乙基矽基(TEs)、三異丙基矽基(TIPS)、二甲基異丙基矽基(IPDMS)、二乙基異丙基矽基(DEIPS)、二甲基叔己基矽基、第三丁基二甲基矽基(TBDMS)、第三丁基二苯基矽基(TBDPS)、三苯甲基矽基、三-對-二甲苯基矽基、三苯基矽基、二苯基甲基矽基(DPMS)、第三丁基甲氧基苯基矽基(TBMPS)、甲酸酯、苯甲醯甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、苯氧基乙酸酯、對-氯苯氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-酮基戊酸酯(乙醯丙酸酯(levulinate))、4,4-(仲乙基二硫)戊酸酯(乙醯丙醯基二硫縮醛(levulinoyldithioacetal))、特戊酸酯、金剛酸酯、巴豆酸酯、4-甲氧巴豆酸酯、苯甲酸酯、對-苯基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯(茱酸酯)、烷基甲基碳酸酯、9-芴甲基碳酸酯(Fmoc)、烷基乙基碳酸酯、烷基 2,2,2-三氯乙基碳酸酯(Troc)、2-(三甲基矽基)乙基碳酸酯(TMSEC)、2-(苯磺醯基)乙基碳酸酯(Psec)、2-(三苯基磷鎢基)乙基碳酸酯(Peoc)、烷基異丁基碳酸酯、烷基乙烯基碳酸酯、烷基烯丙基碳酸酯、烷基對-硝苯基碳酸酯、烷基苯甲碳酸酯、烷基對-甲氧苯甲碳酸酯、烷基 3,4-二甲氧苯甲碳酸酯、烷基鄰-硝苯甲碳酸酯、烷基對-硝苯甲基碳酸酯、烷基 S-苯甲基硫代碳酸酯、4-乙氧-1-萘基碳酸酯、甲基二硫碳酸酯、2-碘苯甲酸酯、4-疊氮基丁酸酯、4-硝基-4-甲基戊酸酯、

鄰-(二溴甲基)苯甲酸酯、2-甲醯苯磺酸酯、2-(甲基硫代甲氧基)乙基、4-(甲基硫代甲氧基)丁酸酯、2-(甲基硫代甲氧基)苯甲酸酯、2,6-二氯-4-甲基苯氧乙酸酯、2,6-二氯-4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯氧乙酸酯、2,4-雙(1,1,-二甲基丙基)苯氧乙酸酯、氯二苯乙酸酯、異丁酸酯、單丁二酸酯、(E)-2-甲基-丁烯酸酯、鄰-(甲氧醯基)苯甲酸酯、 $\alpha$ -萘酸酯、硝酸酯、烷基 *N,N,N',N'*-四甲基二胺基磷酸酯、烷基 *N*-苯基胺甲酸酯、硼酸酯、二甲基硫磷基(dimethylphosphinothioyl)、烷基 2,4-二硝基苯次磺酸酯、硫酸酯、甲磺酸酯(甲磺酸酯)、苯甲基磺酸酯和甲苯磺酸酯(Ts)。

【0051】 「藥學上可接受的鹽類」(pharmaceutically acceptable salt)是指在可靠的醫學判斷範圍內，適於與人類及低等動物的組織接觸使用，且在合理的利益/風險比例下，不會造成過度的毒性、刺激性、過敏性反應等的鹽類。本發明所屬領域具有通常知識者皆知藥學上可接受的鹽類。例如，Berge 等人於 *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19 中所描述的藥學上可接受的鹽類，在此併入本揭示內容做為參考。

【0052】 本發明化合物之藥學上可接受的鹽包括該些自合適的無機和有機酸或鹼衍生出來的鹽類。藥學上可接受的、無毒的酸之加成性鹽的實例是胺基的鹽類，其係由胺基與無機酸(如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸、過氯酸)或與有機酸(如乙酸、草酸、馬來酸、酒石酸、檸檬酸、



琥珀酸、丙二酸)或通過使用本領域中已知的其它方法(如離子交換法)而形成的鹽類。其它藥學上可接受的鹽包括，己二酸鹽、藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天門冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡萄糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、新戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸的鹽等等。從適當的鹼中衍生出來的鹽包括自鹼金屬、鹼土金屬、銨和  $N^+(C_{1-4} \text{ 烷基})_4^-$  衍生出來的鹽。例示性之鹼金屬或鹼土金屬鹽類包括鈉、鋰、鉀、鈣、鎂鹽等等。此外，藥學上可接受的鹽包括，在合適的時候，由無毒的銨、四級銨和胺陽離子與相對離子(如鹵化物(halide)、氫氧化物(hydroxide)、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低級烷基磺酸根和芳基磺酸根)所共同形成的鹽類。

**【0053】** 「溶劑合物」(solvate)一詞是指化合物透過溶解反應而與溶劑結合(association)在一起而產生的一種化合物形式。物理性的結合可以包括氫鍵。傳統溶劑包括水、甲醇、乙醇、醋酸、二甲基亞砷(DMSO)、

四氫呋喃(THF)，二乙醚等等。本揭示內容所述的化合物可以被製備成結晶形式，且可被溶劑化。合適的溶劑合物包括藥學上可接受的溶劑合物，還包括化學計量的溶劑合物和非化學計量的溶劑合物。在某些情況下，例如，當一或多個溶劑分子被包含在結晶固體的晶格中時，溶劑合物是可以被單離的。「溶劑合物」包括溶液相的溶劑合物和可單離的溶劑合物。代表性的溶劑合物包括水合物、乙醇溶劑合物和甲醇溶劑合物。

**【0054】** 「結晶質」(crystalline)或「結晶型」(crystalline form)一詞是指實質呈現三維排序的固體形式。在某些實施方式中，固體的結晶型是實質上不是非晶質的固體形式。在某些實施方式中，結晶型的 X-射線粉末繞射(X-ray powder diffraction, XRPD)圖譜包含一或多個尖銳高峰。

**【0055】** 「非晶質」(amorphous)或「非晶質型」(amorphous form)一詞是指實質缺乏三維排序之固體形式(「固體形式」(solid form))。在某些實施方式中，非晶質型固體是指實質不是晶質的固體。在某些實施方式中，以  $\text{CuK}\alpha$  照射後，非晶質型的 XRPD 圖譜包含一於  $2\theta$  具有高峰的寬散射帶(例如介於  $20$  及  $70^\circ$  之間，包含各數值本身)。在某些實施方式中，非晶質型的 XRPD 圖譜更包含一或多個對應於結晶質結構的高峰。在某些實施方式中，於介於  $20$  及  $70^\circ$  之間在  $2\theta$  所觀察到的一或多個對應結晶質結構的高峰中，任一高峰的最大強度低於該寬散射帶之最大強度的  $300$  倍、 $100$  倍、 $30$  倍、 $10$  倍

或 3 倍。在某些實施方式中，非晶質型的 XRPD 圖譜不包含對應於結晶質結構的高峰。

**【0056】** 「共晶」(*co-crystal*)一詞是指包含至少二種不同成分(例如苯甲酸鈉與共形物)的結晶質結構，其中各成分可分別為原子、離子或分子。在某些實施方式中，所有的成分皆不是溶劑。在某些實施方式中，至少一種成分為溶劑。苯甲酸鈉與共形物的共晶，與由苯甲酸鈉與共形物所形成的鹽類不同。在鹽類中，苯甲酸鈉與共形物形成複合物的方式，會使室溫下的質子容易由共形物轉移(例如完整的質子轉移)至苯甲酸鈉。然而，在共晶中，苯甲酸鈉與共形物形成複合物的方式，會使室溫下的質子不易由共形物轉移至苯甲酸鈉。在某些實施方式中，於共晶中並沒有質子由共形物轉移至苯甲酸鈉。在某些實施方式中，於共晶中僅有部分質子由共形物轉移至苯甲酸鈉。共晶可用以改善苯甲酸鈉的特性(例如溶解度、穩定性、易於配製的程度或生物利用性)。

**【0057】** 「互變異構體」(*tautomers*)或「互變異構的」(*tautomeric*)一詞是指因一個氫原子的至少一次形式遷移(*formal migration*)和至少一個價數的改變(例如，單鍵變雙鍵、三鍵變單鍵、或反之亦然)所形成的二個或更多可互相轉換的化合物。互變異構體的確切比例取決於幾個因素，包括溫度、溶劑和酸鹼值。可由酸或鹼催化產生互變異構化(即，該反應提供一對互變異構體)。例示性之互變異構化包括酮基-至-烯醇、醯胺-至-醯亞胺、內醯胺-至-內醯亞胺、烯胺-至-亞胺及烯胺-至-(另一種

烯胺)之間的互變異構化。

【0058】 當可理解，具有相同分子式但自然性質、原子鍵次序或原子在空間排列方式不同的化合物在此被稱為「異構體」(isomer)。當它們的原子在空間排列不同時，此種異構體被稱為「立體異構物」(stereoisomer)。

【0059】 習知技藝人士通常將彼此不呈鏡像的立體異構物稱為「非鏡像異構物」(diastereomer)，而將彼此無法重疊的鏡像物稱為「鏡像異構物」(enantiomer)。當化合物具有不對稱中心(例如，鍵結到四個不同的基團)時，會產生一對鏡像異構物。鏡像異構物的特點在於其不對稱中心的絕對組態，可以 Cahn 及 Prelog 的 R-和 S-排序法則來闡述，或以分子旋轉偏光平面的方式指定為右消旋或左消旋(即，分別為(+)或(-)-異構物)。掌性化合物可以個別鏡像異構物或其混合物的形式存在。通常將包含相同比例之鏡像異構物的混合物稱為「消旋混合物」(racemic mixture)。

【0060】 「同素異形體」(polymorph)是指化合物(或其鹽、水合物或溶劑合物)以特定晶體堆積排列的結晶形式。所有的同質多形體具有相同的元素組成。不同的晶形通常具有不同的 X 光繞射圖譜、紅外線光譜、熔點、密度、硬度、晶體形狀、光電性質、穩定度及溶解度。再結晶溶劑、結晶速率、儲存溫度及其他因素皆可能導致一特定晶形的量增多。可以不同的結晶條件來製備一化合物的各種同素異形體。

【0061】 「前驅藥」(prodrug)是指具有裂解基團的化合物，在溶劑分解作用或生理條件下可轉變為本揭示內容所述之具有活體內藥學活性的化合物。該些例子包含，但不限於，膽鹼酯(choline ester)衍生物及 N-烷基嗎福林酯(N-alkylmorpholine esters)等。其他本揭示內容所述之化合物的衍生物不論是其酸及酸衍生物的形式皆具有活性，唯酸敏感形式通常具有溶解度、組織相容性及於哺乳動物中延緩釋放的優點(可參見 Bundgard, H., *Design of Prodrugs*, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985)。前驅藥包含本發明所屬領域習知技藝人士所熟知的酸衍生物，舉例來說，以適當的醇與母體酸(parent acid)反應形成的酯類，或是以有取代基或無取代基之胺類或酸酐(acid anhydrides)或混合酐與母體酸化合物反應形成的醯胺。源自本發明化合物側邊之酸基的簡單脂族或芳香酯、醯胺及酐可作為特定的前驅藥。在某些情況下，可依據使用需求來製備雙酯型前驅藥，如(醯氧基)烷酯((acyloxy)alkyl esters)或((烷氧羰基)氧基)烷酯(((alkoxycarbonyl)oxy)alkylesters)。較佳是本發明化合物之 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 炔基、芳基、C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> 有取代基之芳基及 C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> 芳烷基酯。

【0062】 「抑制」(inhibition, inhibiting, inhibit)或「抑制物」(inhibitor)是指相對於載體對照組，一共晶減少、減緩、停止或預防細胞特定生物反應之活性的能力。

【0063】 當一共晶、藥學組合物、方法、用途或套組是「選擇性地」(selectively)、「專一性地」(specifically)或「競爭性地」(competitively)結合至一第一蛋白時，則相較於結合至一第二蛋白或與第一蛋白不同之物質，該共晶可以較高的結合親和力結合(例如不少於約 2 倍、不少於約 5 倍、不少於約 10 倍、不少於約 30 倍、不少於約 100 倍、不少於約 1,000 倍或不少於約 10,000 倍)至該第一蛋白。當一共晶是「選擇性地」、「專一性地」或「競爭性地」調控(例如增加或抑制)一蛋白的活性，則相較於至少一種與該第一蛋白不同的蛋白的活性，該共晶可較大程度地(例如不少於約 2 倍、不少於約 5 倍、不少於約 10 倍、不少於約 30 倍、不少於約 100 倍、不少於約 1,000 倍或不少於約 10,000 倍)調控該蛋白的活性。

【0064】 「異常活性」(aberrant activity)一詞是指偏離正常活性的活性。「增加的活性」(increased activity)一詞是指較正常活性高的活性。

【0065】 「組合物」(composition)及「劑型」(formulation)在本揭示內容為可互換的詞彙。

【0066】 可投予本發明治療的「個體」(subject)是指一人類個體(即任何年齡的男性或女性，例如嬰兒、幼兒或青少年之小兒科個體，或是青年、中年或老年的成人個體)或非人類動物。「病患」(patient)是指有需要治療一疾病的人類個體。

【0067】 「投予」(administer, administering,

administration) 一詞是指植入、吸收、攝入、注入、吸入或其他可將本發明共晶或其組合物導入至一個體體內的方式。

【0068】 「治療」(treatment, treat, treating) 一詞是指反轉、減緩或延遲本揭示內容所述之疾病的發生或抑制該疾病之進程。在某些實施方式中，可於疾病一或多種徵狀或病徵發生後，或是觀察到疾病一或多種徵狀或病徵後，投予治療。在其他實施方式中，可於未出現疾病之徵狀或病徵時，投予治療。舉例來說，可在病徵發生前，對有罹患風險的個體投予治療(例如基於病徵的病史及/或基於病原體的接觸)，藉以延緩或預防疾病的發生。亦可於病徵消除後持續投予治療，舉例來說，藉以延緩或預防復發。

【0069】 「病狀」(condition)、「疾病」(disease) 及「病症」(disorder)在本揭示內容為可互換的詞彙。

【0070】 本發明共晶的一「有效量」(effective amount)是指一足以產生特定生物反應(例如治療病狀)的劑量。本發明所屬技術領域具有通常知識者當可想見，本發明共晶的有效量可依據特定因素而有所調整，例如特定的生理終點、共晶的藥物動力學、欲治療的病狀、投予模式，以及個體的年齡及健康狀況。在某些實施方式中，一有效量是指一治療有效量。在某些實施方式中，一有效量是指一預防性治療。在某些實施方式中，一有效量是指本發明共晶單一劑量所產生的劑量。在某些實施方式中，一有效量是本發明共晶多劑量所產生的合併劑量。

【0071】本發明共晶的一「治療有效量」(therapeutically effective amount)是指在治療一病狀時，或是延緩或減少與該病狀相關之一或多種病徵時，足以產生治療效益的劑量。一共晶的治療有效量是指治療藥劑的劑量，其不論是單獨投予或與其他治療合併投予，皆能對該病狀產生治療效益。「治療有效量」一詞可包含能夠改善整體治療、減少或避免該病狀之病徵、徵兆或病因，及/或提高另一種治療藥劑之治療功效的劑量。

【0072】本發明共晶的一「預防有效量」(prophylactically effective amount)是指一足以預防一病狀、一或多種與該病狀相關之病徵或預防其復發的劑量。一共晶的預防有效量是指一治療藥劑的劑量，其不論是單獨投予或與其他治療合併投予，皆能對預防該病狀產生預防效益。「預防有效量」一詞可包含能夠改善整體預防或提高另一種預防藥劑之預防功效的劑量。

【0073】「神經性疾病」(neurological disease)一詞是指任何神經系統的疾病，包含與中樞神經系統(大腦、腦幹、脊髓及小腦)、周邊神經系統(包含腦神經)及自律神經系統(其部分是位於中樞及周邊神經系統中)相關的疾病。神經退化性疾病是一種因神經細胞減少所造成的神經性疾病，該種疾病包含，但不限於，阿茲海默症、帕金森氏症、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、tau 蛋白神經病變(tauopathies，包含額顳葉失智症(frontotemporal dementia))、多系統萎縮(multiple system atrophy)及亨汀頓氏舞蹈症。例示



性的神經性疾病包含，但不限於，頭痛、木僵(stupor)及昏迷、失智症、癲癇、睡眠障礙、外傷、感染、腫瘤(neoplasms)、神經性眼部病變、運動障礙、脫髓鞘病(demyelinating diseases)、脊髓性疾病，以及周邊神經、肌肉與神經肌肉接合處的疾病。神經性疾病亦包含成癮及心理性疾病，該些疾病包含，但不限於，躁鬱症及精神分裂症。其他例示性的神經性疾病包含，後天性癲癇狀失語症(acquired epileptiform aphasia)、急性瀰漫性腦脊髓炎(acute disseminated encephalomyelitis)、腎上腺腦白質失養症(adrenoleukodystrophy)、胼胝體發育不全(agenesis of the corpus callosum)、辨別失能症(agnosia)、艾卡迪症候群(Aicardi syndrome)、亞歷山大氏症(Alexander disease)、阿爾卑斯症(Alpers' disease)、交替型偏癱(alternating hemiplegia)、阿茲海默症、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、無腦症(anencephaly)、天使人症候群(Angelman syndrome)、血管瘤病(angiomatosis)、缺氧症(anoxia)、失語症(aphasia)、失用症(apraxia)、蛛網膜囊腫(arachnoid cysts)、蛛網膜炎(arachnoiditis)、阿-基氏腦畸形(Arnold-Chiari malformation)、動靜脈畸形(arteriovenous malformation)、亞斯伯格症候群(Asperger syndrome)、共濟失調毛細血管擴張(ataxia telangiectasia)、注意力不足過動症、自閉症(autism)、

自律神經功能障礙(autonomic dysfunction)、背痛(back pain)、貝登氏症(Batten disease)、白塞氏病(Behcet's disease)、貝爾氏麻痺(Bell's palsy)、良性特發性眼瞼痙攣(benign essential blepharospasm)、良性局限性肌萎縮症(benign focal amyotrophy)、良性顱內高血壓(benign intracranial hypertension)、皮質下動脈硬化性腦病(Binswanger's disease)、眼瞼痙攣(blepharospasm)、布洛克-蘇茲貝格症候群(Bloch Sulzberger syndrome)、臂神經叢損傷(brachial plexus injury)、腦膿瘍(brain abscess)、腦損傷(brain injury)、腦腫瘤(brain tumors, 包含多形神經膠母細胞瘤(glioblastoma multiforme))、脊髓腫瘤(spinal cord tumor)、脊髓半切症候群(Brown-Sequard syndrome)、卡納萬病(Canavan disease)、腕隧道症候群(carpal tunnel syndrome, CTS)、灼痛(causalgia)、中樞性疼痛症候群(central pain syndrome)、腦橋中央髓鞘溶解症(central pontine myelinolysis)、頭部發展疾病(cephalic disorder)、腦動脈瘤(cerebral aneuism)、腦動脈硬化(cerebral arteriosclerosis)、大腦萎縮(cerebral atrophy)、腦性巨人症(cerebral gigantism)、腦性麻痺(cerebral palsy)、進行性神經性腓骨肌萎縮症(Charcot-Marie-Tooth disease)、化學治療引發之神經病變及神經病變疼痛

(chemotherapy-induced neuropathy and neuropathic pain)、基氏腦畸形(Chiari malformation)、舞蹈症(chorea)、慢性發炎脫髓鞘型多發性神經病變(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP)、慢性疼痛(chronic pain)、慢性局部疼痛症候群(chronic regional pain syndrome)、科芬-勞里症候群(Coffin Lowry syndrome)、昏迷(coma, 包含植物人(persistent vegetative state))、先天性兩側面癱症(congenital facial diplegia)、皮質基底核退化症(corticobasal degeneration)、顱動脈炎(cranial arteritis)、顱縫早閉(craniosynostosis)、克雅二氏症(Creutzfeldt-Jakob disease)、累積性創傷失調(cumulative trauma disorders)、庫興氏症候群(Cushing's syndrome)、巨細胞性包涵體病(cytomegalic inclusion body disease, CIBD)、巨細胞病毒感染(cytomegalovirus infection)、眼足舞蹈症候群(dancing eyes-dancing feet syndrome)、丹迪沃克症候群(Dandy-Walker syndrome)、道森病(Dawson disease)、德氏症候群(De Morsier's syndrome)、德熱裡納-克隆普克麻痺(Dejerine-Klumpke palsy)、失智症(dementia)、皮肌炎(dermatomyositis)、糖尿病性神經病變(diabetic neuropathy)、彌漫性硬化症(diffuse sclerosis)、自律神經異常(dysautonomia)、書寫障

礙(dysgraphia)、閱讀障礙(dyslexia)、肌張力障礙(dystonia)、早期嬰兒癲癇性腦病(early infantile epileptic encephalopathy)、空蝶鞍症候群(empty sella syndrome)、腦炎(encephalitis)、腦膨出症(encephaloceles)、大腦三叉神經性血管瘤病(encephalotrigeminal angiomatosis)、癲癇(epilepsy)、厄爾布氏麻痺(Erb's palsy)、自發性震顫(essential tremor)、法布瑞氏病(Fabry's disease)、法爾氏症候群(Fahr's syndrome)、昏厥(fainting)、家族性痙攣性麻痺(familial spastic paralysis)、熱痙攣(febrile seizures)、費希爾氏症候群(Fisher syndrome)、弗里德里希共濟失調症(Friedreich's ataxia)、額顳葉失智症(frontotemporal dementia)及其他 tau 蛋白神經病變、高雪氏病(Gaucher's disease)、格斯特曼症候群(Gerstmann's syndrome)、巨細胞動脈炎(giant cell arteritis)、巨細胞性包涵體病(giant cell inclusion disease)、球形細胞樣腦白質病(globoid cell leukodystrophy)、格林-巴利症候群(Guillain-Barre syndrome)、與 HTLV-1 相關之脊髓病(HTLV-1 associated myelopathy)、蛋白球色素退變症候群(Hallervorden-Spatz disease)、頭部損傷(head injury)、頭痛(headache)、半面痙攣(hemifacial spasm)、遺傳性痙攣性截癱(hereditary spastic paraplegia)、多神經炎型遺傳性共濟失調症

(heredopathia atactica polyneuritiformis)、耳部帶狀皰疹(herpes zoster oticus)、帶狀皰疹(herpes zoster)、平山症候群(Hirayama syndrome)、與 HIV 相關之失智症及神經病變(HIV-associated dementia and neuropathy, 亦可見 AIDS 的神經性徵狀)、空前腦症(holoprosencephaly)、亨汀頓氏舞蹈症(Huntington's disease)及其他多麩醯胺酸重複性疾病(polyglutamine repeat diseases)、腦內積水(hydranencephaly)、水腦症(hydrocephalus)、高皮質醇症(hypercortisolism)、缺氧(hypoxia)、免疫相關腦脊髓炎(immune-mediated encephalomyelitis)、包涵體肌炎(inclusion body myositis)、色素失調症(incontinentia pigmenti)、嬰兒植烷酸貯積病(infantile phytanic acid storage disease)、嬰兒雷夫敘姆病(infantile Refsum disease)、嬰兒痙攣症(infantile spasms)、發炎性肌肉病變(inflammatory myopathy)、顱內囊腫(intracranial cyst)、顱內高壓(intracranial hypertension)、朱伯特症候群(Joubert syndrome)、卡恩斯塞爾症候群(Kearns-Sayre syndrome)、甘迺迪氏症(Kennedy disease)、金斯伯恩症候群(Kinsbourne syndrome)、先天性頸椎融合症候群(Klippel Feil syndrome)、克拉貝氏症(Krabbe disease)、庫格爾貝格-韋蘭德病(Kugelberg-Welander disease)、庫魯病(kuru)、

拉福拉病(Lafora disease)、蘭-愛二氏肌無力症候群(Lambert-Eaton myasthenic syndrome)、蘭多克萊夫納症候群(Landau-Kleffner syndrome)、外側延髓(瓦倫伯格氏)症候群(lateral medullary (Wallenberg) syndrome)、學習障礙(learning disabilities)、利氏病(Leigh's disease)、勒-格二氏症候群(Lennox-Gastaut syndrome)、尼氏乃罕症候群(Lesch-Nyhan syndrome)、腦白質失養症(leukodystrophy)、路易氏體失智症(Lewy body dementia)、無腦迴症(lissencephaly)、閉鎖症候群(locked-in syndrome)、葛雷克氏症(Lou Gehrig's disease, 又稱運動神經元疾病或肌肉萎縮性脊髓側索硬化症)、腰椎間盤疾病(lumbar disc disease)、萊姆病-神經系統後遺症(lyme disease-neurological sequelae)、馬查多-約瑟夫病(Machado-Joseph disease)、巨腦畸形(macrencephaly)、大頭症(megalencephaly)、梅-羅症候群(Melkersson-Rosenthal syndrome)、梅尼爾氏症候群(Menieres disease)、腦膜炎(meningitis)、門克斯病(Menkes disease)、異染性腦白質營養不良(metachromatic leukodystrophy)、小頭畸形(microcephaly)、偏頭痛(migraine)、米勒-費希爾症候群(Miller Fisher syndrome)、短暫性腦缺血發作(mini-strokes)、線粒體肌病(mitochondrial myopathies)、默比烏斯症候群(Mobius syndrome)、單肢肌萎縮(monomelic

amyotrophy)、運動神經元病(motor neuron disease)、毛毛樣腦血管病(moyamoya disease)、黏多醣症(mucopolysaccharidoses)、多發性梗塞失智症(multi-infarct dementia)、多發性運動神經病變(multifocal motor neuropathy)、多發性硬化症(multiple sclerosis)及其他脫髓鞘疾病(demyelinating disorders)、伴有姿勢性低血壓之多系統萎縮症(multiple system atrophy with postural hypotension)、肌肉萎縮症(muscular dystrophy)、重症肌無力(myasthenia gravis)、瀰漫性脫髓鞘硬化(myelinoclastic diffuse sclerosis)、嬰兒肌陣攣腦病變(myoclonic encephalopathy of infants)、肌陣攣(myoclonus)、肌病變(myopathy)、先天性肌強直症(myotonia congenital)、嗜睡病(narcolepsy)、神經纖維瘤病(neurofibromatosis)、抗精神病藥物惡性症候群(neuroleptic malignant syndrome)、AIDS 的神經性徵狀(neurological manifestations of AIDS)、狼瘡性神經系統後遺症(neurological sequelae of lupus)、神經性肌強直症(neuromyotonia)、神經性類蠟脂褐質病(neuronal ceroid lipofuscinosis)、神經元遷移障礙(neuronal migration disorders)、尼曼匹克症(Niemann-Pick disease)、奧沙利文-麥克勞德症候群(O'Sullivan-McLeod syndrome)、枕神經痛(occipital neuralgia)、隱性脊管閉合不全序

列癱(occult spinal dysraphism sequence)、大田原症候群(Ohtahara syndrome)、橄欖體橋腦小腦萎縮(olivopontocerebellar atrophy)、眼陣攣-肌陣攣(opsoclonus myoclonus)、視神經炎(optic neuritis)、起立性低血壓(orthostatic hypotension)、過度使用症候群(overuse syndrome)、感覺異常(paresthesia)、帕金森氏症(Parkinson's disease)、先天性副肌強直(paramyotonia congenital)、伴腫瘤症候群(paraneoplastic diseases)、陣發性發作(paroxysmal attacks)、帕瑞-羅姆伯格氏症候群(Parry Romberg syndrome)、佩-梅二氏病(Pelizaeus-Merzbacher disease)、週期性癱瘓(periodic paralyses)、周邊神經病變(peripheral neuropathy)、疼痛性神經病變及神經病變性疼痛(painful neuropathy and neuropathic pain)、植物人(persistent vegetative state)、普遍性發育障礙(pervasive developmental disorders)、光性噴嚏反射(photic sneeze reflex)、植烷酸貯積病(phytanic acid storage disease)、皮克氏病(Pick's disease)、神經壓迫(pinch ed nerve)、腦下垂體腫瘤(pituitary tumors)、多發性肌炎(polymyositis)、腦穿通畸形(porencephaly)、小兒麻痺後症候群(Post-Polio syndrome)、疱疹後神經痛(postherpetic neuralgia, PHN)、感染後腦脊髓炎(postinfectious encephalomyelitis)、姿勢性低血



壓(postural hypotension)、普瑞德-威利症候群(Prader-Willi syndrome)、原發性脊髓側索硬化(primary lateral sclerosis)、普立昂蛋白疾病(prion diseases)、進行性面部偏側萎縮(progressive hemifacial atrophy)、進行性多發性白質腦病(progressive multifocal leukoencephalopathy)、進行性硬化性灰質萎縮(progressive sclerosing poliodystrophy)、進行性核上性麻痺(progressive supranuclear palsy)、腦假瘤(pseudotumor cerebri)、侖謝亨特氏症候群(Ramsay-Hunt syndrome, 第 I 型及第 II 型)、拉斯馬森腦炎(Rasmussen's Encephalitis)、反射交感性營養不良症候群(reflex sympathetic dystrophy syndrome)、雷夫敘姆病(Refsum disease)、重複性運動損傷(repetitive motion disorders)、重複性壓力損傷(repetitive stress injury)、不寧腿症候群(restless legs syndrome)、與反轉錄病毒相關之脊髓病(retrovirus-associated myelopathy)、雷特氏症(Rett syndrome)、雷氏症候群(Reye's syndrome)、聖維特斯舞蹈病(Saint Vitus Dance)、山德霍夫氏病(Sandhoff disease)、希爾德病(Schilder's disease)、腦裂畸形(schizencephaly)、視隔發育不良(septo-optic dysplasia)、搖晃嬰兒症候群(shaken baby syndrome)、帶狀皰疹(shingles)、直立性低血壓症候群(Shy-Drager syndrome)、乾燥

症候群(Sjogren's syndrome)、睡眠呼吸中止(sleep apnea)、索托氏症(Soto's syndrome)、痙攣(spasticity)、脊柱裂(spina bifida)、脊髓損傷(spinal cord injury)、脊髓腫瘤(spinal cord tumors)、脊髓肌肉萎縮症(spinal muscular atrophy)、僵體症候群(stiff-person syndrome)、中風(stroke)、史德格-韋伯氏症候群(Sturge-Weber syndrome)、亞急性硬化性全腦炎(subacute sclerosing panencephalitis)、蜘蛛網膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage)、皮質下動脈硬化腦病變(subcortical arteriosclerotic encephalopathy)、西登哈姆氏舞蹈病(sydenham chorea)、暈厥(syncope)、脊髓空洞症(syringomyelia)、遲發性運動障礙(tardive dyskinesia)、戴薩克斯症(Tay-Sachs disease)、顳動脈炎(temporal arteritis)、骨髓栓系症候群(tethered spinal cord syndrome)、先天性肌強直性(Thomsen disease)、胸廓出口症候群(thoracic outlet syndrome)、痛性抽搐(tic douloureux)、陶德氏麻痺(Todd's paralysis)、妥瑞症(Tourette syndrome)、暫時性腦缺血發作(transient ischemic attack)、傳染性海綿狀腦病變(transmissible spongiform encephalopathies)、橫貫性脊髓炎(transverse myelitis)、創傷性腦損傷(traumatic brain injury)、震顫(tremor)、三叉神

經痛(trigeminal neuralgia)、熱帶痙攣性輕截癱(tropical spastic paraparesis)、結節性硬化症(tuberous sclerosis)、血管性失智症(vascular dementia, 例如多發性梗塞失智症(multi-infarct dementia))、血管炎(vasculitis, 包含顱動脈炎)、視網膜小腦脊髓血管瘤症(Von Hippel-Lindau Disease, VHL)、瓦倫貝格症候群(Wallenberg's syndrome)、韋德尼希-霍夫曼病(Werdnig-Hoffman disease)、韋斯特症候群(West syndrome)、揮鞭式創傷症候群(whiplash)、威廉斯症候群(Williams syndrome)、威爾森氏症(Wilson's disease)及柴爾維格氏症候群(Zellweger syndrome)。

【0074】 「精神異常」(psychiatric disorder)一詞是指心理性疾病，且包含 American Psychiatric Association, Washington D. C. (1994, 2013)出版的 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth Edition and Fifth Edition (DSM-IV, DSM-V)所述之疾病及病狀。精神異常包含，但不限於，焦慮症(例如，急性壓力疾患(acute stress disorder)、空室恐懼症(agoraphobia)、廣泛性焦慮症(generalized anxiety disorder)、強迫症(obsessive-compulsive disorder)、恐慌症(panic disorder)、創傷後壓力疾患(posttraumatic stress disorder)、分離焦慮症(separation anxiety disorder)、社交恐懼症(social phobia)及特定恐懼

症)、兒童期疾患(例如注意力不足/過動症、品行疾患(conduct disorder)及對立性反抗症(oppositional defiant disorder))、飲食障礙(例如神經性厭食症(anorexia nervosa)及神經性暴食症(bulimia nervosa))、情緒疾患(mood disorders)(例如憂鬱症、第 I 及 II 型躁鬱症、循環性情感疾患(cyclothymic disorder)、低落性情感疾患(dysthymic disorder)及重度憂鬱症(major depressive disorder))、人格違常(例如反社會人格違常(antisocial personality disorder)、迴避性人格違常(avoidant personality disorder)、邊緣性人格違常(borderline personality disorder)、依賴性人格違常(dependent personality disorder)、戲劇型人格違常(histrionic personality disorder)、自戀型人格違常(narcissistic personality disorder)、強迫型人格違常(obsessive-compulsive personality disorder)、妄想型人格違常(paranoid personality disorder)、類分裂性人格違常(schizoid personality disorder)及分裂病性人格違常(schizotypal personality disorder))、精神性失常(例如,短期性精神性失常(brief psychotic disorder)、妄想症(delusional disorder)、情感性精神分裂症(schizoaffective disorder)、類精神分裂症(schizophreniform disorder)、精神分裂症及共享性精神性失常(shared psychotic disorder))、物質

相關疾病(例如,酒精依賴或濫用、安非他命依賴或濫用、大麻依賴或濫用、古柯鹼依賴或濫用、致幻劑依賴或濫用、吸入劑依賴或濫用、尼古丁依賴或濫用、鴉片類藥物依賴或濫用、苯環己哌啶(*phencyclidine*)依賴或濫用,以及鎮定劑依賴或濫用)、失調症(*adjustment disorders*)、自閉症、亞斯伯格症、譫妄(*delirium*)、失智症、多發性梗塞失智症、學習及記憶障礙(*learning and memory disorders*, 例如健忘症(*amnesia*)及與年齡相關之記憶喪失)及妥瑞症。

【0075】 「神經精神疾病」(*neuropsychiatric disorder*)一詞包含神經性疾病或精神異常,或是指與精神症狀或因器質性腦疾患(*organic brain disorder*)造成之病狀相關的疾病。神經精神疾病的主要特徵包含發生不同精神病症候群、認知障礙、神經性症候群或早期腦部發育症候群的可能性。

【0076】 「代謝疾病」(*metabolic disorder*)一詞是指與碳水化合物、脂質、蛋白質、核酸或其組合之代謝異常相關的疾病。代謝疾病與代謝路徑之反應不足或反應過剩相關,進而造成核酸、蛋白質、脂質及/或碳水化合物之代謝失衡。會影響代謝的因素包含,但不限於,內分泌(荷爾蒙)控制系統(例如胰島素路徑、GLP-1 及 PYY 等腸內分泌荷爾蒙)及神經控制系統(例如大腦之 GLP-1)等。例示性代謝疾病包含,但不限於,糖尿病(例如第 I 型糖尿病、第 II 型糖尿病、妊娠糖尿病)、高血糖症、高胰島素血症(*hyperinsulinemia*)、胰島素抗性

(insulin resistance)、高血壓及肥胖。

【0077】 「葡萄糖或脂質代謝疾病」(glucose or lipid metabolic disorder)一詞是指與葡萄糖、脂質或其組合代謝異常相關的代謝疾病。

【0078】 「保健食品」(health food)或「保健食品產物」(health food product)一詞是指任何可滋補人類及動物的液體及固體/半固體材料，藉以改善其基本行為功能、過動、焦慮、憂鬱症、感覺運動閾控(sensorimotor gating)、疼痛閾值(pain threshold)、記憶及/或認知功能、體重，或是藉以治療本揭示內容所述之任何標的疾病。「營養組合物」(nutraceutical composition)是指包含源自食物來源的成分，可提供食物基本營養價值外的額外健康效益。

【0079】 「醫療食品產物」(medical food product)一詞是指一種配製為可經腸內消耗或投予的食物產品，包含用於通常在醫護人員監控下針對標的疾病(例如本揭示內容所述之疾病)投予的飲食管理。「醫療食品產物」(medical food product)組合物可指一種針對亟需治療之病患(例如罹患疾病之人類病患，或需要產品作為主要活性劑而藉由特定飲食管理來減緩疾病或病狀之人類個體)所特地配製及加工(相對於天然狀態下使用的天然食物)的組合物。

## 【圖式簡單說明】

【0080】 第 1 圖為實施例 1 之苯甲酸鈉：山梨酸 (1:2 共晶) 的  $^1\text{H-NMR}$ 。

【0081】 第 2 圖為實施例 1 之苯甲酸鈉：山梨酸 (1:2 共晶) 的 XRPD，其高峰 ( $^\circ$ ) 為：4.8；7.4；8.2；8.4；14.5；17.4；19.3；19.7；22.1；22.8；23.4；25.5；25.9；27.3；30.6。

【0082】 第 3 圖為實施例 1 之苯甲酸鈉：山梨酸 (1:2 共晶) 的熱重量分析 (Thermogravimetric Analysis, TGA)。

【0083】 第 4 圖為實施例 1 之苯甲酸鈉：山梨酸 (1:2 共晶) 與苯甲酸鈉及山梨酸的 IR。

【0084】 第 5 圖為實施例 2 之苯甲酸鈉：山梨酸 (1:1 共晶 I) 的  $^1\text{H-NMR}$ 。

【0085】 第 6 圖為實施例 2 之苯甲酸鈉：山梨酸 (1:1 共晶 I) 的 XRPD，其高峰 ( $^\circ$ ) 為：4.9；5.7；7.4；8.2；9.1；11.4；13.0；14.9；16.1；16.9；17.5；17.8；18.3；20.0；21.5；22.5；22.8；23.4；24.8；25.5；27.2；27.6；28.5；29.7；30.5；31.5；32.5；36.0；37.0；39.1；40.0；41.0；43.2。

【0086】 第 7 圖為實施例 2 之由示差掃描熱分析法 (differential scanning calorimeter method, DSC) 所確認之苯甲酸鈉：山梨酸 (1:1 共晶 I) (頂線) 與苯甲酸鈉 (底線) 及山梨酸 (中線) 的熔點。

【0087】 第 8 圖為實施例 2 之苯甲酸鈉：山梨酸 (1:1 共晶 I) (上追蹤曲線) 與苯甲酸鈉 (中追蹤曲線) 及山

梨酸(下追蹤曲線)的 IR。

【0088】 第 9 圖為實施例 3 之苯甲酸鈉：山梨酸(1:1 共晶 II)的  $^1\text{H}$ -NMR。

【0089】 第 10 圖為實施例 3 之苯甲酸鈉：山梨酸(1:1 共晶 II)的 XRPD，其高峰( $^\circ$ )為：4.7；5.7；14.5；17.3；19.2；21.1；22.2；25.5；26.3；27.2；29.7；30.6；33.5；35.8。

【0090】 第 11 圖為實施例 3 之苯甲酸鈉：山梨酸(1:1 共晶 II)的 TGA。

【0091】 第 12 圖為實施例 3 之苯甲酸鈉：山梨酸(1:1 共晶 II)(上追蹤曲線)與苯甲酸鈉(中追蹤曲線)及山梨酸(下追蹤曲線)的 IR。

【0092】 第 13 圖為實施例 4 之苯甲酸鈉：反式肉桂酸(1:2 共晶)的  $^1\text{H}$ -NMR。

【0093】 第 14 圖為實施例 4 之苯甲酸鈉：反式肉桂酸(1:2 共晶)的 XRPD，其高峰( $^\circ$ )為：5.2；7.1；7.5；8.0；10.2；12.8；13.9；14.5；16.2；17.2；17.6；18.5；20.7；21.2；22.1；23.0；23.8；24.7；25.4；25.8；26.6；27.2；27.8；29.1；30.1；30.9；31.3；及 33.6。

【0094】 第 15 圖為實施例 4 之苯甲酸鈉：反式肉桂酸(1:2 共晶)的 TGA。

【0095】 第 16 圖為實施例 4 之由 DSC 確認之苯甲酸鈉：反式肉桂酸(1:2 共晶)的熔點。

【0096】 第 17 圖為實施例 4 之苯甲酸鈉：反式肉

第 62 頁，共 97 頁(發明說明書)



桂酸(1:2 共晶)(上追蹤曲線)與苯甲酸鈉(中追蹤曲線)及反式肉桂酸(下追蹤曲線)的 IR。

【0097】 第 18 圖為實施例 5 之苯甲酸鈉：菸鹼酸(1:1 共晶)的  $^1\text{H-NMR}$ 。

【0098】 第 19 圖為實施例 5 之苯甲酸鈉：菸鹼酸(1:1 共晶)的 XRPD，其高峰( $^\circ$ )為：6.5；11.1；13.1；15.5；16.7；17.5；18.4；19.7；20.3；20.7；21.2；21.6；22.3；22.8；24.4；24.8；25.9；26.9；28.0；28.7；29.2；30.0；30.6；31.6；32.3；33.6；34.1；35.8；36.3；37.2；38.3；39.1；39.9；41.2；41.8；42.8。

【0099】 第 20 圖為實施例 5 之苯甲酸鈉：菸鹼酸(1:1 共晶)的 TGA。

【0100】 第 21 圖為實施例 5 之由 DSC 確認之苯甲酸鈉：菸鹼酸(1:1 共晶)的熔點。

【0101】 第 22 圖為實施例 5 之苯甲酸鈉：菸鹼酸(1:1 共晶)(上追蹤曲線)與苯甲酸鈉(中追蹤曲線)及菸鹼酸(下追蹤曲線)的 IR。

### 【實施方式】

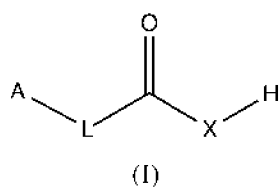
【0102】 本揭示內容提供了一種苯甲酸鈉化合物(例如苯甲酸鈉)與共形物所形成的共晶，其中該共形物為本揭示內容所述之式(I)化合物。相較於非共晶形式或其他共晶形式之苯甲酸鈉化合物而言，發明人預期該些共晶

具有有利的物理、化學、生理及/或治療特徵。舉例來說，發明人預期該苯甲酸鈉共晶具有包含改善的溶解度、溶離速率、物理穩定度、化學穩定度、生物利用性、加工性及優秀的藥物動力學及/或治療特性等有利的特性。該共晶可用以治療不同疾病及病狀，及/或減少罹患不同疾病及病狀的風險，其係包含個體的神經精神疾病及/或葡萄糖或脂質代謝疾病。因此，本揭示內容亦提供用以製備該共晶的方法、組合物、套組及該共晶的使用方法，藉以治療及/或減少罹患本揭示內容所述之任一種標的疾病的風險。

### 【0103】 苯甲酸鈉與共形物共同形成的共晶

【0104】 本揭示內容的一態樣是關於苯甲酸鈉化合物與共形物的共晶，以及其水合物(hydrates)、同素異形體(polymorphs)、互變異構物(tautomers)、立體異構物(stereoisomers)、以同位素標幟之衍生物或前驅藥。該些共晶可用以治療神經精神疾病或葡萄糖或脂質代謝疾病，及/或減少個體罹患神經精神疾病或葡萄糖或脂質代謝疾病的風險。

【0105】 在某些實施方式中，本揭示內容所述之共晶是苯甲酸鈉化合物(例如苯甲酸鈉)與共形物的共晶，其中該共形物為式(I)化合物：



(I)，其中 A、L 及 X 如上述，或為一

種溶劑合物、水合物、同素異形體、互變異構物、立體異構物、以同位素標幟之衍生物或前驅藥。

**【0106】** 在式(I)中，在某些實施方式中，A 可以是烷基。在某些實施方式中，A 可以是有取代基或無取代基的  $C_{1-6}$  烷基(例如，甲基、乙基或丙基)。在某些實施方式中，A 可以是甲基。在某些實施方式中，A 可以是乙基。在某些實施方式中，A 可以是丙基。在某些實施方式中，A 可以是有取代基或無取代基的碳環基(例如有取代基或無取代基之 3-到 7-員的單環碳環基，其碳環系統中包含 0、1 或 2 個雙鍵)。在某些實施方式中，A 可以是有取代基或無取代基的芳基(例如苯基或苄基)。在某些實施方式中，A 可以是有取代基或無取代基的苯基。在某些實施方式中，A 可以是苄基。在某些實施方式中，A 可以是有取代基或無取代基之 5-到 7-員的單環雜芳基，其中該雜芳基環系統之 1、2、3 或 4 個原子分別為氮、氧或硫。在某些實施方式中，A 可以是吡啶(pyridine)。

**【0107】** 在式(I)中，在某些實施方式中，L 可以是烷基。在某些實施方式中，L 可以是有取代基或無取代基的  $C_{1-6}$  烷基(例如，甲基、乙基或丙基)。在某些實施方式中，L 可以是甲基。在某些實施方式中，L 可以是乙基。在某些實施方式中，L 可以是丙基。在某些實施方式中，L 可以是有取代基或無取代基的碳環基(例如有取代基或無取代基之 3-到 7-員的單環碳環基，其碳環系統中包含 0、1 或 2 個雙鍵)。在某些實施方式中，L 可以是  $C=C$ 。在某些實施方式中，L 可以是  $C=C-C=C$ 。在某些實施方

式中，L 可以是  $C \equiv C$ 。在某些實施方式中，L 可以不存在。

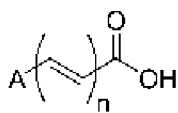
**【0108】** 在某些實施方式中，X 可以是氧。在某些實施方式中，X 可以是  $-N(B)$ ，其中 B 是氫、烷基、碳環基、芳基或雜芳基。在某些實施方式中，X 可以是  $-NH$ 。在某些實施方式中，X 可以是  $-N(\text{烷基})$  (例如  $-N(\text{有取代基或無取代基之 } C_{1-6} \text{ 烷基})$ )。在某些實施方式中，X 可以是  $-N(\text{甲基})$ 。在某些實施方式中，X 可以是  $-N(\text{乙基})$ 。在某些實施方式中，X 可以是  $-N(\text{丙基})$ 。在某些實施方式中，X 可以是  $-N(\text{碳環基})$  (例如  $-N(\text{有取代基或無取代基之 3-到 7-員的單環碳環基，其碳環系統中包含 0、1 或 2 個雙鍵})$ )。在某些實施方式中，X 可以是  $-N(\text{芳基})$  (例如  $-N(\text{有取代基或無取代基之芳基})$ )。在某些實施方式中，X 可以是  $-N(\text{苯基})$ 。在某些實施方式中，X 可以是  $-N(\text{苄基})$ 。在某些實施方式中，X 可以是  $-N(\text{雜芳基})$  (例如  $-N(\text{有取代基或無取代基之 5-到 7-員之單環雜芳基，其中該雜芳基環系統之 1、2、3 或 4 個原子分別為氮、氧或硫})$ )。

**【0109】** 在某些實施方式中，L 可以是  $C=C$ ，且 A 可以是  $C_1-C_6$  烷基 (例如甲基、乙基或丙基)。在某些實施方式中，L 可以是  $C=C$ ，且 A 可以是芳基。在某些實施方式中，L 可以是  $C=C$ ，且 A 可以是雜芳基 (例如有取代基或無取代基之 5-到 7-員之單環雜芳基，其中該雜芳基環系統之 1、2、3 或 4 個原子分別為氮、氧或硫)。在某些實施方式中，L 可以是  $C=C-C=C$ ，且 A 可以是

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基(例如甲基、乙基或丙基)。在某些實施方式中，L 可以是 C=C-C=C，且 A 可以是芳基。在某些實施方式中，L 可以是 C=C-C=C，且 A 可以是雜芳基(例如有取代基或無取代基之 5-到 7-員之單環雜芳基，其中該雜芳基環系統之 1、2、3 或 4 個原子分別為氮、氧或硫)。

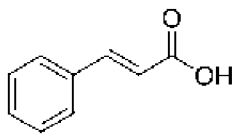
【0110】 在某些實施方式中，L 可以是 C=C-C=C，A 可以是甲基，且 X 可以是氧。在某些實施方式中，L 可以是 C=C，A 可以是苯基，且 X 可以是氧。在某些實施方式中，L 可以不存在，A 可以是吡啶基，且 X 可以是氧。

【0111】 在某些實施方式中，式(I)的共形物具有化學結構：

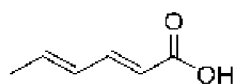


，其中 A 如上述，且 n 是 0、1 或 2。在某些實施方式中，n 是 0。在某些實施方式中，該共形物的

化學結構為：  
(例如菸鹼酸)。在某些實施方式中，n 是 1。在某些實施方式中，該共形物的化學結構為：



(例如反式肉桂酸)。在某些實施方式中，n 是 2。在某些實施方式中，該共形物的化學結構為：



(例如山梨酸)。

【0112】 在某些實施方式中，苯甲酸鈉化合物與共形物是以 1:10 到 10:1 的莫耳比存在於該共晶中。在某些實施方式中，苯甲酸鈉化合物與共形物是以 1:5 到 5:1 的莫耳比存在於該共晶中。在某些實施方式中，苯甲酸鈉化合物與共形物是以 1:3 到 3:1 的莫耳比存在於該共晶中。在某些實施方式中，苯甲酸鈉化合物與共形物是以 1:2 到 2:1 的莫耳比存在於該共晶中。在某些實施方式中，苯甲酸鈉化合物與共形物是以 1:2 的莫耳比存在於該共晶中。在某些實施方式中，苯甲酸鈉及山梨酸共形物的莫耳比為 1:2。在某些實施方式中，苯甲酸鈉及反式肉桂酸共形物是以 1:2 的莫耳比存在於該共晶中。在某些實施方式中，苯甲酸鈉及菸鹼酸共形物是以 1:2 的莫耳比存在於該共晶中。在某些實施方式中，苯甲酸鈉與共形物是以 1:1 的莫耳比存在於該共晶中。在某些實施方式中，苯甲酸鈉及反式肉桂酸共形物是以 1:1 的莫耳比存在於該共晶中。在某些實施方式中，苯甲酸鈉及菸鹼酸共形物是以 1:1 的莫耳比存在於該共晶中。在某些實施方式中，苯甲酸鈉及山梨酸共形物的莫耳比為 1:1。

【0113】 在某些實施方式中，共晶實質具有如第 2 圖所示之 X-射線粉末繞射圖譜(powder X-ray diffraction pattern)。在某些實施方式中，共晶實質具有如第 6 圖所示之 X-射線粉末繞射圖譜，以及一對應約為 430°C 之熔點的吸熱峰(endothermic peak)。在

第 68 頁，共 97 頁(發明說明書)

某些實施方式中，該吸熱峰是對應約為  $400^{\circ}\text{C}$  的熔點。在某些實施方式中，共晶實質具有如第 10 圖所示之 X-射線粉末繞射圖譜。在某些實施方式中，共晶實質具有如第 14 圖所示之 X-射線粉末繞射圖譜以及一對應約為  $410^{\circ}\text{C}$  之熔點的吸熱峰。在某些實施方式中，該吸熱峰是對應約為  $400^{\circ}\text{C}$  的熔點。在某些實施方式中，共晶實質具有如第 19 圖所示之 X-射線粉末繞射圖譜，以及一對應於約  $405^{\circ}\text{C}$  之熔點的吸熱峰。在某些實施方式中，該吸熱峰是對應約為  $400^{\circ}\text{C}$  的熔點。

#### 【0114】 製造方法

【0115】 在某些實施方式中，製造苯甲酸钠及式(I)共形物之共晶的方法包含混合苯甲酸钠及式(I)共形物的第一步驟，接著加熱及攪拌溶液的步驟，以及收集形成之共晶的步驟。在某些實施方式中，製造苯甲酸钠及式(I)共形物之共晶的第一步驟是於約  $40-110^{\circ}\text{C}$  的溫度下，混合苯甲酸钠與共形物，藉以形成一飽和溶液，其中苯甲酸钠與共形物的莫耳比為 1:10 到 10:1。在某些實施方式中，苯甲酸钠與共形物是在約  $40-50^{\circ}\text{C}$  的溫度下混合，以形成一飽和溶液。在某些實施方式中，苯甲酸钠與共形物是在約  $40-60^{\circ}\text{C}$  的溫度下混合，以形成一飽和溶液。在某些實施方式中，苯甲酸钠與共形物是在約  $40-80^{\circ}\text{C}$  的溫度下混合，以形成一飽和溶液。在某些實施方式中，苯甲酸钠與共形物是在約  $40-100^{\circ}\text{C}$  的溫度下混合，以形成一飽和溶液。在某些實施方式中，苯甲酸钠與共形物是在約  $50-110^{\circ}\text{C}$  的溫度下混合，以形成一飽和溶液。

在某些實施方式中，苯甲酸鈉與共形物是在約  $50-100^{\circ}\text{C}$  的溫度下混合，以形成一飽和溶液。在某些實施方式中，苯甲酸鈉與共形物是在約  $60-110^{\circ}\text{C}$  的溫度下混合，以形成一飽和溶液。在某些實施方式中，苯甲酸鈉與共形物是在約  $80-110^{\circ}\text{C}$  的溫度下混合，以形成一飽和溶液。在某些實施方式中，苯甲酸鈉與共形物是在約  $100-110^{\circ}\text{C}$  的溫度下混合，以形成一飽和溶液。在某些實施方式中，苯甲酸鈉與共形物的莫耳比為 1:5 到 5:1。在某些實施方式中，苯甲酸鈉與共形物的莫耳比為 1:3 到 3:1。在某些實施方式中，苯甲酸鈉與共形物的莫耳比為 1:2 到 2:1。在某些實施方式中，苯甲酸鈉與共形物的莫耳比為 1:2。在某些實施方式中，苯甲酸鈉與共形物的莫耳比為 1:1。

**【0116】** 在某些實施方式中，製造苯甲酸鈉及式(I)共形物之共晶的第二步驟是在約  $70-150^{\circ}\text{C}$  的溫度下，加熱及攪拌溶液，據以形成共晶。在某些實施方式中，製造共晶的第二步驟是加熱及攪拌溶液，使溫度達到約  $70-125^{\circ}\text{C}$ 。在某些實施方式中，製造共晶的第二步驟是加熱及攪拌溶液，使溫度達到約  $70-100^{\circ}\text{C}$ 。在某些實施方式中，製造共晶的第二步驟是加熱及攪拌溶液，使溫度達到約  $80-150^{\circ}\text{C}$ 。在某些實施方式中，製造共晶的第二步驟是加熱及攪拌溶液，使溫度達到約  $100-150^{\circ}\text{C}$ 。在某些實施方式中，製造共晶的第二步驟是加熱及攪拌溶液，使溫度達到約  $125-150^{\circ}\text{C}$ 。在某些實施方式中，製造苯甲酸鈉及式(I)共形物之共晶的第三步驟是收集第二



步驟形成之共晶。在某些實施方式中，第一步驟是將溶劑逐滴加入苯甲酸鈉與共形物，接著攪拌混合物以使苯甲酸鈉與共形物溶解於溶劑中。

【0117】 在某些實施方式中，製造苯甲酸鈉及式(I)共形物的共晶包含混合苯甲酸鈉及式(I)共形物的第一步驟，使溶液冷卻至室溫的第二步驟，將苯甲酸鈉化合物與共形物的共晶晶種(seed co-crystal)加至冷卻之溶液以形成混合物的第三步驟，將混合物放置於室溫以形成共晶的第四步驟，以及收集形成之共晶的第五步驟。在某些實施方式中，是在約 40-50°C 的溫度下混合苯甲酸鈉與共形物，以形成一飽和溶液。在某些實施方式中，是在約 40-60°C 的溫度下混合苯甲酸鈉與共形物，以形成一飽和溶液。在某些實施方式中，是在約 40-80°C 的溫度下混合苯甲酸鈉與共形物，以形成一飽和溶液。在某些實施方式中，是在約 40-100°C 的溫度下混合苯甲酸鈉與共形物，以形成一飽和溶液。在某些實施方式中，是在約 50-110°C 的溫度下混合苯甲酸鈉與共形物，以形成一飽和溶液。在某些實施方式中，是在約 50-100°C 的溫度下混合苯甲酸鈉與共形物，以形成一飽和溶液。在某些實施方式中，是在約 60-110°C 的溫度下混合苯甲酸鈉與共形物，以形成一飽和溶液。在某些實施方式中，是在約 80-110°C 的溫度下混合苯甲酸鈉與共形物，以形成一飽和溶液。在某些實施方式中，是在約 100-110°C 的溫度下混合苯甲酸鈉與共形物，以形成一飽和溶液。在某些實施方式中，苯甲酸鈉與共形物的莫耳比為 1:5 到 5:1。

在某些實施方式中，苯甲酸鈉與共形物的莫耳比為 1:3 到 3:1。在某些實施方式中，苯甲酸鈉與共形物的莫耳比為 1:2 到 2:1。在某些實施方式中，苯甲酸鈉與共形物的莫耳比為 1:2。在某些實施方式中，苯甲酸鈉與共形物的莫耳比為 1:1。在某些實施方式中，於製造苯甲酸鈉及式(I)共形物之共晶的五個步驟中，第一步驟是將溶劑逐滴加入苯甲酸鈉與共形物，以及攪拌混合物以使苯甲酸鈉與共形物溶解於溶劑中。

**【0118】** 在某些實施方式中，製造苯甲酸鈉及式(I)共形物之共晶的步驟包含提供苯甲酸鈉及式(I)共形物之共晶的第一步驟；使共晶在約 35-100°C 的溫度下溶解於溶劑以形成一溶液的第二步驟；於約 40-110°C 的溫度下持續攪拌溶液於一第一段時間內以形成共晶的第三步驟，其中該第一段時間約為 1-10 天；以及收集形成之共晶的最終步驟。在某些實施方式中，第二步驟是於約 40-100°C 的溫度下，將共晶溶解於一溶劑中，以形成一溶液。在某些實施方式中，第二步驟是於約 60-100°C 的溫度下，將共晶溶解於一溶劑中，以形成一溶液。在某些實施方式中，第二步驟是於約 80-100°C 的溫度下，將共晶溶解於一溶劑中，以形成一溶液。在某些實施方式中，第二步驟是於約 35-50°C 的溫度下，將共晶溶解於一溶劑中，以形成一溶液。在某些實施方式中，第二步驟是於約 35-60°C 的溫度下，將共晶溶解於一溶劑中，以形成一溶液。在某些實施方式中，第二步驟是於約 35-80°C 的溫度下，將共晶溶解於一溶劑中，以形成一

溶液。在某些實施方式中，第三步驟是於約  $40-110^{\circ}\text{C}$  的溫度下，持續攪拌溶液於一第一段時間內以形成共晶。在某些實施方式中，第三步驟是於約  $40-60^{\circ}\text{C}$  的溫度下，持續攪拌溶液於一第一段時間內以形成共晶。在某些實施方式中，第三步驟是於約  $40-80^{\circ}\text{C}$  的溫度下，持續攪拌溶液於一第一段時間內以形成共晶。在某些實施方式中，第三步驟是於約  $40-100^{\circ}\text{C}$  的溫度下，持續攪拌溶液於一第一段時間內以形成共晶。在某些實施方式中，第三步驟是於約  $50-110^{\circ}\text{C}$  的溫度下，持續攪拌溶液於一第一段時間內以形成共晶。在某些實施方式中，第三步驟是於約  $70-110^{\circ}\text{C}$  的溫度下，持續攪拌溶液於一第一段時間內以形成共晶。在某些實施方式中，第三步驟是於約  $90-110^{\circ}\text{C}$  的溫度下，持續攪拌溶液於一第一段時間內以形成共晶。在某些實施方式中，第三步驟是持續攪拌溶液 1-10 天(例如 1-4 天、1-6 天、1-8 天、3-10 天、4-10 天、6-10 天或 8-10 天)之第一段時間。在某些實施方式中，於製造苯甲酸鈉及式(I)共形物之共晶的四個步驟的最終步驟後，另有一於約  $40-110^{\circ}\text{C}$  的溫度下持續攪拌溶液於一第二段時間內的步驟，其中該第二段時間約為 1-10 天。

【0119】 在某些實施方式中，是於約  $40-110^{\circ}\text{C}$  (例如  $40-60^{\circ}\text{C}$ 、 $40-80^{\circ}\text{C}$ 、 $40-100^{\circ}\text{C}$ 、 $50-100^{\circ}\text{C}$ 、 $70-100^{\circ}\text{C}$  或  $90-100^{\circ}\text{C}$ )的溫度下持續攪拌溶液一第二段時間。在某些實施方式中，該步驟是持續攪拌溶液約 1-10 天(例如 1-4 天、1-6 天、1-8 天、3-10 天、4-10

天、6-10 天或 8-10 天)的第二段時間。

【0120】 以下提供例示性之用以製備本發明共晶的方法：

【0121】 方法 1：加熱飽和溶液以製備結晶

【0122】 在某些實施方式中，是藉由加熱飽和溶液來產生結晶。可將苯甲酸鈉及共形物以 1:10 到 10:1 的莫耳比混合後，置於圓底燒瓶中，並將燒瓶放置於室溫或加熱(例如 60-65°C)的水浴槽中。可利用添加漏斗將溶劑(例如甲醇、乙醇等)逐滴加入燒瓶中，持續攪拌溶液直到粉末完全溶解。可於約 70-75°C 的溫度下，加熱並攪拌混合物，藉以形成共晶。當共晶不再形成後，可中止加熱及攪拌的動作。可使溶液冷卻至室溫後，以抽吸過濾方式來收集共晶，若有必要，可以母液洗滌共晶，之後置於室溫或加熱的烘箱至隔日，使其乾燥。

【0123】 方法 2：冷卻飽和溶液以製備結晶

【0124】 在某些實施方式中，如以下例示性方法所述，可藉由逐漸冷卻飽和溶液來產生結晶。可將苯甲酸鈉及共形物以 1:10 到 10:1 的莫耳比混合後，置於圓底燒瓶中，並將燒瓶放置於加熱(例如 60-65°C)的水浴槽中。可利用添加漏斗將溶劑(例如甲醇、乙醇等)逐滴加入燒瓶中，持續攪拌溶液直到粉末完全溶解。可中止加熱及攪拌動作，使溶液的溫度回到室溫，之後加入少量之由方法 1 製備的晶種。可將溶液放置於室溫，直到不再形成共晶。可以抽吸過濾方式收集共晶，並以母液洗滌之，之後置於室溫或加熱的烘箱至隔日，使其乾燥。

**【0125】** 方法 3：再溶解及加熱飽和溶液以製備結晶

**【0126】** 如以下例示性方法所述，可再溶解及加熱飽和溶液來製備結晶。以 1:10 到 10:1 的莫耳比混合方法 1 或 2 得到之苯甲酸鈉共晶及苯甲酸鈉或共形物後，於室溫或加熱溫度(例如 40-65°C)下，再溶解於一適當溶劑中。可於加熱溫度下，攪拌混合物一段時間(例如 1-7 天)，藉由蒸發來減少甲醇的體積，之後再攪拌另一段時間(例如 1-3 天)。使溶液冷卻至室溫，利用抽吸過濾方式收集共晶，若有需要，以母液洗滌共晶，之後置於室溫或加熱的烘箱至隔日，使其乾燥。

#### **【0127】 組合物**

**【0128】** 本揭示內容提供了包含一本發明共晶及一載體的組合物。在某些實施方式中，載體是一藥學上可接受之賦形劑。在某些實施方式中，本揭示內容所述之組合物包含一本發明共晶及一載體。本揭示內容所述之組合物可用以治療一神經精神疾病或一葡萄糖或脂質代謝疾病，及/或減少罹患一神經精神疾病或一葡萄糖或脂質代謝疾病的風險。

**【0129】** 在某些實施方式中，組合物是一藥學組合物。在某些實施方式中，組合物一營養組合物。在某些實施方式中，組合物是一保健食品。在某些實施方式中，本發明組合物可以是保健食品或保健食品產物，其可以是任何可滋補人類及動物的液體及固體/半固體材料，藉以改善其基本行為功能、過動、焦慮、憂鬱症、感覺運動閥控、

疼痛閾值、記憶及/或認知功能，或是藉以治療本揭示內容所述之任何標的疾病(例如一神經精神疾病或一葡萄糖或脂質代謝疾病，包含本揭示內容所述之該些疾病)。保健食品產物可以是一食物產品(例如茶飲、果汁、汽水、咖啡、牛奶、膠凍、餅乾、穀物、巧克力、點心棒、草藥萃取物、乳製品(例如冰淇淋及優酪乳))、食物/膳食補充品或營養製劑。

【0130】 本揭示內容所述之保健食品產物可包含一或多種可食用的載體，其賦予本發明產品提供一或多種效益。例示性之可食用的載體包含，澱粉、環糊精(cyclodextrin)、麥芽糊精(maltodextrin)、甲基纖維素(methylcellulose)、碳甲氧基纖維素(carbonmethoxy cellulose)、黃原膠(xanthan gum)及其水性溶液。本發明所屬技術領域具有通常知識者當可想見其他載體，例示性之其他載體包含溶劑、分散介質、塗料、界面活性劑、抗氧化劑、防腐劑(例如抗菌劑及抗真菌劑)、等張劑、吸收延遲劑、穩定劑、凝膠、結合劑、賦形劑、崩解劑、潤滑劑、甜味劑、調味劑、染劑等相關材料及其組合。在某些實施例中，本揭示內容所述之保健食品產物可更包含神經保護食品，例如魚油、亞麻仁油及/或苯甲酸鹽。

【0131】 在某些實施例中，該保健食品產物是一營養組合物，其是指包含源自食物來源的成分的組合物，可提供食物基本營養價值以外的額外健康效益。本揭示內容所述之營養組合物包含本發明共晶(例如本揭示內容所述

之苯甲酸鈉化合物及共晶)及其他成分及補充劑，藉以促進健康及/或增加共晶的穩定度及生物活性。

**【0132】** 營養組合物可提供快速或/及短期性的作用，亦可以輔助達成長期健康為目的，例如改善個體(例如罹患或有罹患神經精神疾病或葡萄糖或脂質代謝疾病之風險的人類個體)的基本行為功能、過動、焦慮、憂鬱症、感覺運動閾控、疼痛閾值、記憶及/或認知功能。營養組合物可包含於可食用材料中，舉例來說，膳食補充劑或藥物製劑。膳食補充劑可包含其他營養物質，例如維生素、礦物質或胺基酸。組合物亦可是飲品或食物產品，例如茶、汽水、果汁、牛奶、咖啡、餅乾、穀物、巧克力及營養棒。若有需要，可於組合物中加入諸如山梨醇(sorbitol)、麥芽糖醇(maltitol)、氫化葡萄糖漿(hydrogenated glucose syrup)、氫化澱粉水解物(hydrogenated starch hydrolysate)、高果糖玉米糖漿(high fructose corn syrup)、蔗糖(cane sugar)、甜菜糖(beet sugar)、果膠(pectin)或蔗糖素(sucralose)等甜味劑。

**【0133】** 可將本揭示內容所述之營養組合物製備為溶液形式。舉例來說，可將營養組合物配製於介質中，例如緩衝液、溶劑、稀釋劑、惰性載體、油或霜劑。在某些實施例中，是將製劑配製於水性溶液中，其可非必要性地包含一非水性之共溶劑，例如酒精。亦可將營養組合物製備為粉末、糊劑、膠凍、膠囊或錠劑等形式。乳糖及玉米澱粉為製備膠囊時常見的稀釋劑，亦為製備錠劑時常見的

載體。通常會加入硬脂酸鎂(magnesium stearate)等潤滑劑來形成錠劑。

【0134】可依適當的投予路徑(舉例來說，口服投予)來配製保健食品產物。若為口服投予，可以習知方法及可接受的賦形劑，將組合物配製為錠劑或膠囊；其中該可接受的賦形劑可以是結合劑(舉例來說，預膠化之玉米澱粉、聚乙烯吡咯烷酮或羥丙基甲基纖維素)、填充劑(舉例來說，乳糖、微晶質纖維素或磷酸氫鈣)、潤滑劑(舉例來說，硬脂酸鎂、滑石或二氧化矽)、崩解劑(舉例來說，馬鈴薯澱粉或澱粉羥乙酸鈉)或潤溼劑(舉例來說，月桂基硫酸鈉)。可以習知方法來包覆錠劑。本揭示內容亦包含條棒及其他可咀嚼的製劑。

【0135】在某些實施例中，可將保健食品產物配製為液體形式，且一或多種可食用之載體可以是溶劑或分散介質，其包含，但不限於，乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、液體聚乙二醇)、脂質(例如三酸甘油酯、植物油或微脂體)或其組合。可藉由下列方式維持適當的流動性，舉例來說，藉由使用卵磷脂等包衣，藉由分散於液體多元醇或脂質等載體來維持特定的顆粒大小，藉由使用羥丙基纖維素等界面活性劑，或是其組合。在許多例子中，較佳是包含等張劑，舉例來說，糖、氯化鈉或其組合。

【0136】用以口服投予的液體劑型可以是，舉例來說，溶液、糖漿或懸浮液，或是可將其配製為使用前以水或其他適合之載體重組的乾燥產物。在一實施方式中，可將液體製劑配製為以果汁投予的劑型。可以習知方法及藥



學上可接受之添加物來配製液體製劑，其中該添加物可以是懸浮劑(舉例來說，山梨醇糖漿、纖維素衍生物或氫化食用脂肪)、乳化劑(舉例來說，卵磷脂或阿拉伯膠)、非水性載體(舉例來說，杏仁油、油酯、乙醇或經分餾之植物油)，以及防腐劑(舉例來說，對羥苯甲酸甲酯或丙酯、苯甲酸酯或山梨酸酯)。

**【0137】** 在某些實施方式中，組合物是一種醫療食品。醫療食品是一種配製為可經腸內消耗或投予的食物產品。該種食物產品通常可在醫護人員監控下針對標的疾病(例如本揭示內容所述之疾病)進行飲食管理。在某些情況下，該醫療食品組合物是針對亟需治療之病患(例如罹患疾病之人類病患，或需要產品作為主要活性劑、藉由特定飲食管理來減緩疾病或病狀之人類個體)所特別配製及加工(相對於天然狀態下使用的天然食物)的組合物。在某些實施例中，本揭示內容所述之醫療食品組合物不是醫護人員簡單推薦、作為管理症狀或減少罹患疾病或病症風險之整體飲食一部分的組合物。

**【0138】** 如以下所述，可將本揭示內容所述之任一種包含苯甲酸鈉及式(I)共形物及至少一載體(例如本揭示內容所述之該些載體)之醫療食品配製為液體溶液、粉末、條棒(bar)、薄片(wafer)或懸浮於如下所述之適當液體或適當乳化劑中的懸浮物形式。該至少一載體可以是天然或合成(非天然)的載體，可賦予組合物中的苯甲酸鈉與共形物一或多種效益，舉例來說，穩定度、生物利用性及/或生物活性。可利用本揭示內容所述之任一種載體來

製備本發明醫療食品組合物。在某些實施方式中，醫療食品組合物更包含一或多種額外添加的成分，其係包含，但不限於，天然香料、人造香料、主要微量及超微量礦物質、礦物質、維生素、燕麥、堅果、香料、牛奶、蛋、鹽、麵粉、卵磷脂、黃原膠及/或甜味劑所組成的群組。可將醫療食品組合物置於適當的容器中，其可更包含至少一種額外的治療藥劑(例如本揭示內容所述之治療藥劑)。

**【0139】** 在某些實施方式中，藥學組合物包含一有效量之本發明共晶。在某些實施方式中，有效量是指治療有效量(例如可有效治療及/或減少有需要之個體罹患神經精神疾病或葡萄糖或脂質代謝疾病之風險的劑量)。在某些實施方式中，該神經精神疾病是一神經性疾病，例如阿茲海默症。在某些實施方式中，該葡萄糖或脂質代謝疾病是肥胖。在某些實施方式中，有效量是指預防有效量(例如可有效預防有需要之個體罹患神經精神疾病或葡萄糖或脂質代謝疾病的劑量)。

**【0140】** 可以任何已知藥學方法來配製本發明藥學組合物。一般來說，該些配製方法包含將本發明共晶(即「活性成分」)與載體或賦形劑，及/或一或多其他輔助成分結合，接著，若必要及/或需要，將產品塑造及/或包裝為單一劑量或多劑量單位。

**【0141】** 可將藥學組合物大量製備、包裝為單一單位劑量及/或複數個單一單位劑量，並以該些形式進行販售。一「單位劑量」(unit dose)是指包含預定劑量之活性成分的藥學組合物的個別量(discrete amount)。活

性成分的劑量通常等於活性成分投予至個體的劑量，及/或此一劑量使用上方便的等分量，例如此一劑量的二分之一或三分之一。

【0142】 依據欲投予治療之病患個體、體型及/或生理狀況，以及投予組合物之路徑的不同，可調整藥學組合物中活性成分、藥學上可接受之賦形劑，及/或任何其他成分的的相對劑量。組合物可包含介於 0.1% 到 100% (重量比)之間的活性成分。

【0143】 用以製備藥學組合物之藥學上可接受的賦形劑包含惰性稀釋劑、分散劑及/或粒化劑、界面活性劑及/或乳化劑、崩解劑、結合劑、防腐劑、緩衝劑、潤滑劑及/或油。本發明組合物亦可包含可可脂及栓劑蠟等賦形劑、著色劑、包衣、甜味劑、調味劑及香味劑。

【0144】 用以口服及非口服投予之液體劑型包含藥學上可接受的乳劑、微乳劑、溶液、懸浮液、糖漿及酞劑。除了活性成分，液體劑型亦可包含相關領域慣用之惰性稀釋劑，舉例來說，水或其他溶劑、增溶劑及乳化劑，例如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苜醇、苯甲酸苜酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油(例如棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇、脫水山梨醇之脂肪酸酯，以及其組合。除了惰性稀釋劑，口服組合物可包含佐劑，例如潤溼劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑及香味劑。在某些非口服投予的實施方式中，是將本揭示內容所述之共軛物與增溶劑混合，例如 Cremophor<sup>®</sup>、酒精、油、

改性油、二醇、聚山梨醇酯、環糊精、聚合物及其組合。

【0145】 可依據習知方法，利用適當的分散劑或潤溼劑及懸浮劑來製備注射劑，舉例來說，無菌之水性或油質懸浮液。可利用無毒性之非口服可接受的稀釋劑或溶劑，將無菌注射劑製備為無菌的注射溶液、懸浮液或乳劑，舉例來說，1,3-丁二醇的溶液。可接受的載體及溶劑可以是水、林格氏液(Ringer's solution, U.S.P.)，以及等張氯化鈉溶液。此外，通常可以無菌之固定油作為溶劑或懸浮介質。據此，可使用合成單-或雙-甘油酯等任何緩和的固定油。此外，亦可以油酸等脂肪酸來製備注射劑。

【0146】 舉例來說，可利用細菌截留過濾器進行過濾，或於無菌固體組合物(其在使用前可溶解或懸浮於無菌水或其他無菌注射劑)中加入殺菌劑，藉以製備無菌注射劑型。

【0147】 為了延長藥物的作用時間，可減緩經由皮下或肌肉注射之藥物的吸收。可利用晶質或非晶形之水溶性不佳的材料製備液體懸浮液，藉以達到減少吸收的目的。如此一來，藥物的吸收率將取決於其溶離率，而其溶離率則取決於結晶的大小及晶形。或者是，可將藥物溶解或懸浮於油性載體中，藉以減緩非口服投予之藥物的吸收。

【0148】 適用於口服投予的固體劑型包含膠囊、錠劑、丸劑、粉末及顆粒。固體劑型是將活性成分與至少一種惰性、藥學上可接受賦形劑或載體混合，例如檸檬酸鈉或磷酸氫鈣及/或(a)填充劑或延伸劑，例如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及矽酸，(b)結合劑，例如，羧甲

基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙炔基吡咯烷酮、蔗糖及阿拉伯膠，(c)保濕劑，例如甘油，(d)崩解劑，例如洋菜、碳酸鈣、馬鈴薯或樹薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉，(e)溶液阻滯劑，例如石蠟，(f)吸收促進劑，例如季銨化合物，(g)潤溼劑，例如鯨蠟醇及甘油單硬脂酸酯，(h)高嶺土及皂土等吸收劑，以及(i)潤滑劑，例如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物。當為膠囊、錠劑及丸劑時，製劑可包含緩衝劑。

【0149】 相似類型的固體組合物可作為軟式及硬式填充明膠膠囊中的填充物，其係利用乳糖及高分子量聚乙二醇等物質作為賦形劑。可以腸溶及其他藥學領域習知的包衣等包衣及殼層來製備錠劑、糖衣片、膠囊、丸劑及顆粒的固體劑型。其可非必要性地包含失透劑，且可非必要性地以延緩釋放的方式，僅於，或較佳於，消化道的某些部分釋放活性成分。例示性之包覆組合物可包含聚合物質及蠟。相似類型的固體組合物可作為軟式及硬式填充明膠膠囊中的填充物，其係利用乳糖及高分子量聚乙二醇等物質作為賦形劑。

【0150】 活性成分可與一或多種上述賦形劑共同配製於微包覆劑型中。可以腸溶包衣、控制釋放包衣及製藥領域習知之其他包衣等包衣及殼層來製備錠劑、糖衣片、膠囊、丸劑及顆粒的固體劑型。固體劑型可將活性成分與至少一種諸如蔗糖、乳糖或澱粉等惰性稀釋劑混合。如一般製劑，該種劑型可包含惰性稀釋劑以外的其他物質，例

如壓錠潤滑劑及諸如硬脂酸鎂及微晶質纖維素等其他壓錠輔助物質。若為膠囊、錠劑及丸劑，則該劑型可包含緩衝劑。其可非必要性地包含失透劑，且可非必要性地以延緩釋放的方式，僅於，或較佳於，消化道的某些部分釋放活性成分。例示性之包覆劑包含，但不限於，聚合物質及蠟。

**【0151】** 即使本揭示內容所述之藥學組合物主要是關於適用於人類的藥學組合物，該些組合物亦適用於投予至各種動物。習知技藝人士可修改適用於人類的藥學組合物，藉以將組合物投予至不同動物體內；具有通常知識之獸醫藥理學家可以慣常實驗設計及/或進行該些修改。

**【0152】** 通常是以劑量單位形式配製本發明共晶，以方便投予及使劑量具有一致性。然而，當可想見，醫護人員可在合理的醫學判斷範圍內，決定本揭示內容所述之組合物的總每日用量。對特定個體或生物的特定治療有效量將依不同因素而有所調整，包含所治療的疾病；疾病的嚴重程度；活性成分的活性；使用的組合物；個體的年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食習慣；投予時間、投予路徑及活性成分的排出速度；治療的持續時間；與活性成分合併或共同使用的藥物；以及醫藥領域習知的其他因素。

**【0153】** 本揭示內容亦包含套組(例如藥品包裝)。該套組可包含本發明藥學組合物或共晶，以及一容器(例如小瓶、安瓶、瓶罐、注射器及/或分配器包裝，或是其他適當的容器)。在某些實施方式中，本發明套組可非必

要性地更包含一第二容器，其包含一藥學賦形劑，藉以稀釋或懸浮本發明藥學組合物或共晶。在某些實施方式中，第一容器之藥學組合物或共晶可與第二容器合併，以形成一單位劑型。

**【0154】** 在某些實施方式中，本發明套組包含一第一容器，其包含一本揭示內容所述之共晶或組合物。在某些實施方式中，本發明套組可用以治療及/或減少一有需要之個體罹患神經精神疾病的風險，或是治療及/或減少罹患葡萄糖或脂質代謝疾病的風險。

**【0155】** 在某些實施方式中，本發明套組更包含使用操作說明，以告知使用者如何使用套組中的共晶或組合物。本發明套組亦可包含美國食品藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)等監管機構要求的資訊。在某些實施方式中，套組中的資訊為處方資訊。在某些實施方式中，套組及操作使用說明可用以治療及/或減少一有需要之個體罹患神經精神疾病或葡萄糖或脂質代謝疾病的風險。本發明套組可包含一或多種本揭示內容所述之其他種藥劑，其係作為獨立的組合物。

#### **【0156】 治療方法**

**【0157】** 本揭示內容提供了用以治療及/或減輕一有需要之個體罹患神經精神疾病或葡萄糖或脂質代謝疾病之風險的方法；該方法包含對該個體投予一有效量(例如一治療有效量)之本發明共晶或其組合物。

**【0158】** 本揭示內容的另一態樣是關於用以預防一有需要之個體罹患神經精神疾病或葡萄糖或脂質代謝疾

病的方法；該方法包含對該個體投予一有效量(例如一預防有效量)之本發明共晶或其組合物。

**【0159】** 本揭示內容之共晶及包含該共晶的組合物可用以治療及/或預防神經精神疾病、葡萄糖代謝疾病或脂質代謝疾病。在某些實施方式中，該神經精神疾病是精神分裂症。在某些實施方式中，該神經精神疾病是精神性失常。在某些實施方式中，該神經精神疾病是阿茲海默症。在某些實施方式中，該神經精神疾病是失智症。在某些實施方式中，該神經精神疾病是輕度認知障礙。在某些實施方式中，該神經精神疾病是良性健忘。在某些實施方式中，該神經精神疾病是閉鎖性頭部外傷。在某些實施方式中，該神經精神疾病是諸如亞斯伯格症等泛自閉症障礙。在某些實施方式中，該神經精神疾病是注意力不足過動症。在某些實施方式中，該神經精神疾病是強迫症。在某些實施方式中，該神經精神疾病是抽搐症。在某些實施方式中，該神經精神疾病是幼童學習障礙。在某些實施方式中，該神經精神疾病是經前症候群。在某些實施方式中，該神經精神疾病是憂鬱症，包含輕鬱症(*dysthymia*)及傷慟(*bereavement*)。在某些實施方式中，該神經精神疾病是躁鬱症，包含第 I 型及第 II 型躁鬱症。在某些實施方式中，該神經精神疾病是焦慮症，包含恐慌與恐懼症(*panic and phobic disorders*)。在某些實施方式中，該神經精神疾病是創傷後壓力症候群。在某些實施方式中，該神經精神疾病是慢性疼痛。在某些實施方式中，該神經精神疾病是飲食障礙，包含暴食症及厭食症。在某些實施



方式中，該神經精神疾病是成癮症，包含物質依賴或濫用。在某些實施方式中，該神經精神疾病是人格違常。在某些實施方式中，該神經精神疾病是帕金森氏症。在某些實施方式中，該神經精神疾病是亨汀頓氏舞蹈症。在某些實施方式中，該神經精神疾病是肌肉萎縮性脊髓側索硬化症。在某些實施方式中，該葡萄糖或脂質代謝疾病是肥胖。在某些實施方式中，該葡萄糖或脂質代謝疾病是糖尿病。在某些實施方式中，該葡萄糖或脂質代謝疾病是高膽固醇血症。在某些實施方式中，該葡萄糖或脂質代謝疾病是高血脂症。在某些實施方式中，該葡萄糖或脂質代謝疾病是高血壓。

**【0160】** 在某些實施方式中，本揭示內容之方法更包含對個體投予另一種藥學藥劑。在某些實施方式中，本揭示內容之方法更包含使生物檢體與另一種藥學藥劑接觸。在某些實施方式中，本揭示內容之方法更包含使組織與另一種藥學藥劑接觸。在某些實施方式中，本揭示內容之方法更包含使細胞與另一種藥學藥劑接觸。

**【0161】** 本揭示內容之共晶及組合物可以任何路徑投予至個體體內，包含腸道內(例如口服)、非口服、靜脈內、肌肉內、動脈內、髓內、鞘內、皮下、腔室內(intraventricular)、經皮、皮間(interdermal)、皮下、皮內(intradermal)、直腸內、陰道內、腹腔內、局部(例如藉由粉末、軟膏、霜劑及/或滴劑)。具體來說，較佳的路徑為口服投予、靜脈內投予(例如全身性靜脈注射)、經由血液及/或淋巴之局部投予，及/或直接投予至

特定位置。一般來說，最佳的投予路徑會隨著各種因素而有所改變，包含藥劑的特性(例如其於腸胃道中的穩定度)，及/或個體的生理狀況(例如個體是否能接受口服投予)。

**【0162】** 共晶可達到有效量之準確劑量會隨著個體的不同而改變，舉例來說，個體的物種、年齡及一般狀況、副作用或疾病的嚴重程度、特定共晶及投予模式等。一有效量可包含於單一劑量(例如單一口服劑量)或多劑量(例如口服多劑量)中。在某些實施方式中，當對個體、生物檢體、組織或細胞投予多劑量時，任二劑可包含不同或實質相同劑量之本發明共晶。在某些實施方式中，當對個體、生物檢體、組織或細胞投予多劑量時，多劑量的投予頻率可以是每天 3 劑、每天 2 劑、每天 1 劑、每隔 1 天 1 劑、每 3 天 1 劑、每週 1 劑、每 2 週 1 劑、每個月 1 劑或每隔一個月 1 劑。在某些實施方式中，對個體、組織或細胞投予多劑量的頻率是每天 1 劑。在某些實施方式中，對個體、組織或細胞投予多劑量的頻率是每天 2 劑。在某些實施方式中，當對個體、生物檢體、組織或細胞投予多劑量時，第一劑與最後一劑的間隔時間為 1 天、2 天、4 天、1 週、2 週、3 週、1 個月、2 個月、3 個月、4 個月、6 個月、9 個月、1 年、2 年、3 年、4 年、5 年、7 年、10 年、15 年、20 年或個體、生物檢體、組織或細胞的存活期。在某些實施方式中，多劑量之第一劑與最後一劑的間隔時間為 3 個月、6 個月或 1 年。在某些實施方式中，多劑量之第一劑與最後一劑的間隔時間為個體、生物檢體、組織或細胞的存活期。在某些實施方式中，本揭

示內容所述之一劑(例如單一劑量或多劑量中的任一劑)可分別包含介於 1 毫克及 3 毫克、介於 3 毫克及 10 毫克、介於 10 毫克及 30 毫克、介於 30 毫克及 100 毫克、介於 100 毫克及 300 毫克、介於 300 毫克及 1,000 毫克，或介於 1 公克及 10 公克(包含各數值本身)之本發明共晶。在某些實施方式中，本揭示內容所述之一劑量可分別包含介於 3 毫克及 10 毫克(包含各數值本身)之本發明共晶。在某些實施方式中，本揭示內容所述之一劑量可分別包含介於 10 毫克及 30 毫克(包含各數值本身)之本發明共晶。在某些實施方式中，本揭示內容所述之一劑量可分別包含介於 30 毫克及 100 毫克(包含各數值本身)之本發明共晶。在某些實施方式中，本揭示內容所述之一劑量可分別包含介於 100 毫克及 300 毫克(包含各數值本身)之本發明共晶。在某些實施方式中，本揭示內容所述之一劑量可分別包含介於 300 毫克及 1,000 毫克(包含各數值本身)之本發明共晶。

**【0163】** 本揭示內容所述之劑量範圍提供了對成人投予本發明藥學組合物的導引。舉例來說，相較於成人的投予劑量，醫護從業人員或本發明所屬領域具有通常知識者可對孩童或青少年投予較少或相同的劑量。

**【0164】** 本揭示內容所述之共晶或組合物可與一或多種額外添加的藥劑(例如治療及/或預防活性劑)合併投予，該種藥劑可用以治療及/或減少罹患神經精神疾病或葡萄糖或脂質代謝疾病的風險。共晶或組合物亦可與其他額外添加的藥劑共同投予，藉以改善其活性(例如於治療

或減少一有需要之個體罹患神經精神疾病或葡萄糖或脂質代謝疾病之風險的活性(如潛力及/或功效))、改善生物利用性、改善安全性、減少藥物抗性、減少及/或改變代謝、抑制排出及/或改善個體、生物檢體、組織或細胞中的分佈。當可想見，採用的治療可對相同疾病達到期望的功效，及/或可產生不同的功效。在某些實施方式中，相較於僅包含共晶或一額外添加藥劑但非包含兩者的藥學組合物，包含本發明共晶及一額外添加藥劑的藥學組合物可產生協同功效(synergistic effect)。

【0165】 可在投予一或多種添加藥劑之前、同時或之後，投予本發明共晶或組合物，其可作為例如合併投予以治療及/或減少個體罹患神經精神疾病或葡萄糖或脂質代謝疾病的風險。藥劑包含治療活性成分。藥劑亦包含預防活性成分。藥劑包含小有機分子，例如藥物化合物或其共晶(例如美國聯邦法規(Code of Federal Regulations, CFR)規定而經美國食品藥物管理局核准可供人類或動物使用的的化合物)、胜肽、蛋白、碳水化合物、單糖、寡糖、多糖、核蛋白、黏蛋白、脂蛋白、合成多肽或蛋白、抗體、連接至蛋白(如抗體)、糖蛋白、類固醇、核酸、DNA、RNA、核苷酸、核苷、寡核苷酸、反義寡核苷酸、脂質、荷爾蒙、維生素及細胞等的小分子。在某些實施方式中，額外添加的藥劑可用以治療及/或減少個體罹患神經精神疾病或葡萄糖或脂質代謝疾病的風險。在某些實施方式中，額外添加的藥劑是經監控機構(例如美國FDA)許可的藥劑，可用以治療及/或減少個體罹

患神經精神疾病或葡萄糖或脂質代謝疾病的風險。每種額外添加的藥劑可投予一劑及/或依其投藥時間表給予。可以單一劑量或獨立的不同劑量來合併投予多種添加藥劑及/或合併投予本發明共晶或組合物及添加藥劑。在合併投予治療的療程中，需考量到本發明共晶與添加藥劑之間的相容性，及/或所欲達成的治療及/或預防功效。一般來說，可預期添加藥劑在合併治療所使用的劑量不會超過其單獨使用時的劑量。在某些實施方式中，合併使用的劑量是低於單獨使用時的劑量。

**【0166】** 在某些實施方式中，額外添加的藥劑是可用以治療及/或減少罹患神經精神疾病的風險的藥劑、可用以治療及/或減少罹患葡萄糖或脂質代謝疾病的風險的藥劑，或其組合。在某些實施方式中，本發明共晶或藥學組合物可與一治療合併投予，該治療係用以治療及/或減少罹患神經精神疾病或葡萄糖或脂質代謝疾病的風險。

**【0167】** 據信習知技藝者在閱讀了此處提出的說明後，可在不需過度實驗的情形下，完整利用並實踐本發明。下文提出多個實驗例，僅為說明性質，不應將這些實驗例視為對本發明範圍的限制。此處所引用的所有公開文獻，其全文皆視為本說明書的一部分。

## 實施例

**【0168】** 下文提出多個實驗例來說明本發明的某些態樣，以利本發明所屬技術領域中具有通常知識者更加全面地了解本發明。本揭示內容所述之製造例及生物實施例皆是用以闡述本發明共晶、化合物、組合物及方法，且不

應將這些實驗方法視為對本發明範圍的限制。

【0169】 以下為例示性之用以製備本發明共晶的方法。

【0170】 實施例 1:加熱飽和溶液以製備苯甲酸鈉：山梨酸(1:2 共晶)

【0171】 在一圓底燒瓶中，加入苯甲酸鈉(50.0 公克，350 毫莫耳)、山梨酸(38.9 公克，350 毫莫耳)及甲醇(740 毫升)。於 65°C 下攪拌上述混合物，直到所有固體完全溶解。將溫度升高至 75°C，使甲醇逐漸蒸發，以形成苯甲酸鈉：山梨酸為 1:2 的共晶。持續蒸餾，直到燒瓶內的甲醇殘留量約為 200 毫升。使溶液冷卻至室溫，於室溫下，過濾及真空乾燥所形成的共晶至隔日，可製備出 20 公克的共晶。

【0172】 以本揭示內容所述之  $^1\text{H-NMR}$ 、X-射線粉末繞射、熱分析及 IR 分析來分析實施例 1 製備的共晶。

【0173】 熱重量分析(*Thermogravimetric Analysis, TGA*):利用 Pyris 1 TGA (Perkin Elmer) 及鉑坩堝，在 50°C-700°C 之間來測量 TGA 數據，加熱速度為每分鐘 10°C。

【0174】 示差掃描熱分析(*Differential Scanning Calorimetry, DSC*):以 DSC 來測量共晶的熔點。利用 DSC 8000 (Perkin Elmer)及 T-zero 鋁製低質量盤來測量 DSC 數據，加熱速度為每分鐘 10°C，加熱範圍為 50°C-450°C。

【0175】 *X*-射線粉末繞射(*X-ray Powder Diffraction*)：以 D8 ADVANCE (Bruker AXS GmbH, Germany) 來得到 *X*-射線粉末繞射圖譜。利用連續模式由  $0-45^{\circ}$  ( $2\theta$ ) 用 40 kV 及 40 mA 的 Cu K $\alpha$  射線在掃描台上以  $0.02^{\circ}$  的步階來掃描檢體。以 0.2 毫米的發散狹縫及 0.02 毫米的氣體散射屏幕來產生入射光束路徑。利用鎳過濾器等來得到繞射光束。以 Lynxeye 偵測器 (Bruker AXS) 來偵測結果。

【0176】  $^1\text{H}$ -NMR：以 Bruker Fourier 400 (Bruker) 於  $25^{\circ}\text{C}$  利用氘代甲醇(*d*-methanol)等氘化溶劑進行  $^1\text{H}$  核磁共振(Nuclear magnetic resonance, NMR)分析。第 1、5、9、13 及 18 圖之 NMR 是於  $25^{\circ}\text{C}$  以氘代甲醇分析得到的結果。

【0177】 IR：以 Spectrum 100 FT-IR Spectrometer (Perkin Elmer) 利用 KBr pellet 法進行紅外線(Infrared, IR)分析。

【0178】 以實施例 1 所述方法對所得共晶進行  $^1\text{H}$ -NMR、*X*-射線粉末繞射、熱分析及 IR 分析，第 1-4 圖分別闡述該些結果。

【0179】 實施例 2：冷卻飽和溶液以製備苯甲酸鈉：山梨酸(1:1 共晶 I)

【0180】 於室溫下，在內含苯甲酸鈉(10.0 公克，69.4 毫莫耳)及山梨酸(7.8 公克，69.4 毫莫耳)之混合物的圓底燒瓶中，加入甲醇(150 毫升)。於  $65^{\circ}\text{C}$  下攪拌該混合物，直到所有試劑皆完全溶解為止。使混合物冷卻

至室溫，接著加入催化晶種(實施例 1 之苯甲酸鈉：山梨酸為 1:2 的共晶)。於室溫藉由蒸發逐漸移除溶劑，而後結晶開始於溶液中形成。當甲醇殘留量約為 120 毫升時，以抽吸方式過濾並收集結晶，並於室溫下真空乾燥至隔日，可製得 9.0 公克之苯甲酸鈉：山梨酸為 1:1 的共晶(1:1 共晶 I)。

**【0181】** 以實施例 1 所述方法對所得共晶進行  $^1\text{H-NMR}$ 、X-射線粉末繞射、熱分析及 IR 分析，第 5-8 圖分別闡述該些結果。

**【0182】 實施例 3：再溶解及加熱飽和溶液以製備苯甲酸鈉：山梨酸(1:1 共晶 II)**

**【0183】** 於  $50^\circ\text{C}$  下，在內含苯甲酸鈉(20.8 公克，140 毫莫耳)溶於甲醇(480 毫升)之攪拌溶液的圓底燒瓶中，加入苯甲酸鈉：山梨酸為 1:2 之共晶。於  $50^\circ\text{C}$  下攪拌該混合液 5 天。之後攪拌並蒸餾 2 小時，以移除甲醇，直到甲醇的殘留量為 300 毫升。將得到的混合物於  $50^\circ\text{C}$  下再次攪拌 48 小時。過濾及真空乾燥所形成的結晶至隔日，可得到苯甲酸鈉：山梨酸為 1:1 的共晶(1:1 共晶 II)。以實施例 1 所述方法對所得共晶進行  $^1\text{H-NMR}$ 、X-射線粉末繞射、熱分析及 IR 分析，第 9-12 圖分別闡述該些結果。

**【0184】 實施例 4：加熱飽和溶液以製備苯甲酸鈉：反式肉桂酸(1:2 共晶)**

**【0185】** 在內含苯甲酸鈉(5.0 公克，17.3 毫莫耳)及反式肉桂酸(2.6 公克，17.3 毫莫耳)之混合物的圓



底燒瓶中，加入 180 毫升的甲醇。於 65°C 下攪拌混合液，至到所有固體粉末完全溶解。進一步將混合物加熱攪拌至 75°C，緩慢蒸發移除其中的甲醇後，共晶開始沉澱。當甲醇的殘留量約為 120 毫升時，停止蒸發。過濾且於室溫下真空乾燥所得結晶至隔日，可得到 3.2 公克之苯甲酸鈉：反式肉桂酸為 1:2 的共晶(1:2 共晶)。以  $^1\text{H-NMR}$ 、X-射線粉末繞射、熱分析及 IR 分析所得共晶，第 13-17 圖闡述該些結果。

**【0186】 實施例 5:加熱飽和溶液以製備苯甲酸鈉：菸鹼酸(1:1 共晶)**

**【0187】** 於 65°C 下，將 190 毫升之甲醇加至由苯甲酸鈉(5 公克，17.3 毫莫耳)及菸鹼酸(2.1 公克，17.3 毫莫耳)所形成的混合物中，直到所有固體溶解。將混合物加熱至 75°C 以蒸發移除甲醇，且溶液中開始形成共晶。當甲醇的殘留量約為 130 毫升時，使溶液冷卻至室溫，之後以抽吸方式過濾收集結晶，並於室溫下真空乾燥所得的結晶至隔日，可得到 4.3 公克之苯甲酸鈉：菸鹼酸共晶(1:1 共晶)。以  $^1\text{H-NMR}$ 、X-射線粉末繞射、熱分析及 IR 分析所得共晶，第 18-22 圖闡述該些結果。

**【0188】 均等用語及範圍**

**【0189】** 除非另有所指，否則在本文及申請範圍中，諸如「一」(a, an)及「該」(the)等詞彙所述及之單數型式詞均涵蓋其複數形式。除非另有所指，否則當一個、一個以上或所有的群組元素皆包含於、使用於一特定產物或流程或與之相關時，可於本文及申請範圍所述之群組中

的一或多個元素間使用「或」(or)一詞。本發明包含了當該群組之一特定元素係包含於、使用於特定產物或流程或與之相關的實施方式。本發明包含了當該群組之一個以上或所有的群組元素係包含於、使用於特定產物或流程或與之相關的實施方式。

【0190】 此外，本發明包含所有變異、組合及排列，其中一或多個請求項所述之限制、元素、字詞及敘述性詞彙皆可引用至另一請求項中。舉例來說，可將任何依附於另一請求項的請求項修飾為包含一或多個依附於相同請求基礎之任何其他請求項所述的限制條件。當以馬庫西群組形式(Markush group format)等方式條列元素時，亦包含各元素的次群組，且可將任何元素由該群組中移除。當可想見，一般來說，當發明或發明態樣是指包含特定元素及/或特徵時，發明的某些實施方式或發明態樣是由該些元素及/或特徵所組成，或是主要是由該些元素及/或特徵所組成。為求簡潔，本揭示內容不再具體闡述該些實施方式。「包含」(comprising, containing)應當被理解為開放式的詞彙，且允許包含額外的元素或步驟。當給予一範圍時，該範圍應包含其端點值。此外，除非另有所指，且本發明所屬技術領域具有通常知識者當可理解，在不同實施方式中，以範圍表示之數值可以為該範圍內的任何特定數字或次範圍，至該範圍下限單位的十分之一。

【0191】 本申請案包含不同的核准專利、公開專利申請案、期刊文獻及其他公開文件，該些文件在此一併納入全文以供參照。若參照文獻及本案說明書有任何衝突矛

盾之處，應以本案說明書揭示內容為準。此外，若本發明之特定實施方式落入前案的揭示範圍，可由一或多項請求項中明確排除該內容。基於該些實施方式應視為本發明所屬技術領域具有通常知識者所熟知的內容，即使本文未明確闡述，亦可排除該些內容。無論是否與前案的揭示內容相關，本案請求項可基於任何理由排除本發明的特定實施方式。

**【0192】** 本發明所屬技術領域中具有通常知識者無須過度實驗，即可了解或查明本文所描述之特定實施方式的許多均等方式。本發明的具體實施例並非用以限定本發明，在不悖離本發明之原理與精神的情形下，本發明所屬技術領域中具有通常知識者當可對其進行各種更動與修飾，因此本發明之保護範圍當以附隨申請專利範圍所界定者為準。

#### **【符號說明】**

**【0193】** 無



申請日: 106/06/13

I671287

## 【發明摘要】

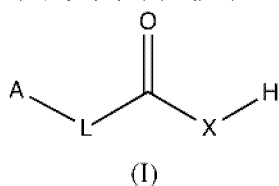
IPC分類: C07C 63/06 (2006.01)  
A61K 31/192 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)

【中文發明名稱】 苯甲酸鈉之共晶及其用途

【英文發明名稱】 CO-CRYSTALS OF SODIUM BENZOATE AND USES THEREOF

## 【中文】

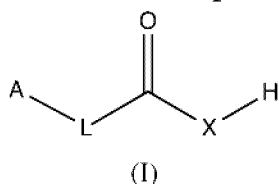
本揭示內容提供一種苯甲酸鈉化合物與式(I)共形物之共晶



。本揭示內容亦提供製備共晶之方法，以及其於治療及/或減少罹患一神經精神疾病(例如精神分裂症、精神性失常、憂鬱症或阿茲海默症)或一葡萄糖或脂質代謝疾病(例如肥胖、糖尿病、高膽固醇血症、高血壓或高血脂症)之風險的用途。

## 【英文】

The present disclosure provides co-crystals of a sodium benzoate compound and a co-former compound of Formula (I)

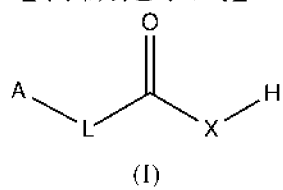


. Also provided herein are methods of preparing the co-crystals and uses thereof in treating and/or reducing the risk for a neuropsychiatric disorder (*e.g.*, schizophrenia, psychotic disorders, depressive disorders, or Alzheimer's disease) or a glucose or lipid metabolic disorder (*e.g.*, obesity, diabetes, hypercholesterolemia, hypertension, or hyperlipidemia).

【指定代表圖】 第1圖

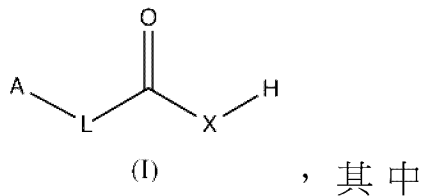
【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



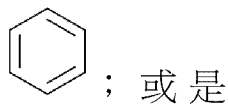
# 【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種苯甲酸鈉化合物與共形物之共晶，其中該共形物為式(I)化合物：

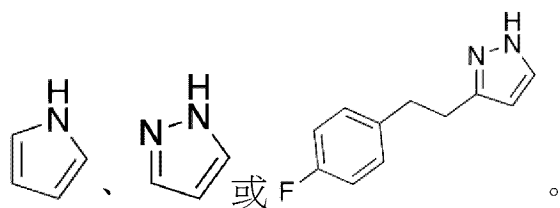


當 L 是  $C=C-C=C$  時，A 是  $-CH_3$ ，且 X 是 O；

當 L 是  $C=C$  時，A 是芳香族，且 X 是 O，其中 A 是



當 L 不存在時，A 是芳香族，且 X 是 O，其中 A 是 、



【第2項】 如請求項 1 所述之共晶，其中該苯甲酸鈉化合物及該共形物是以 1:10 到 10:1 的莫耳比存在於該共晶中。

【第3項】 如請求項 2 所述之共晶，其中 L 是  $C=C-C=C$ ，A 是  $-CH_3$ ，且 X 是 O。

【第4項】如請求項3所述之共晶，其中該苯甲酸鈉化合物及該共形物是以1:2的莫耳比存在於該共晶中，且該共晶實質具有如第2圖所示之X-射線粉末繞射圖譜。

【第5項】如請求項3所述之共晶，其中該苯甲酸鈉化合物及該共形物是以1:1的莫耳比存在於該共晶中，且該共晶具有如第6圖所示之X-射線粉末繞射圖譜，以及一對應約為 $430^{\circ}\text{C}$ 之熔點的吸熱峰；或具有如第10圖所示之X-射線粉末繞射圖譜。

【第6項】如請求項2所述之共晶，其中L是 $\text{C}=\text{C}$ 、

A是，且X是O。

【第7項】如請求項6所述之共晶，其中該苯甲酸鈉化合物及該共形物是以1:2的莫耳比存在於該共晶中，且該共晶具有如第14圖所示之X-射線粉末繞射圖譜，以及一對應約為 $410^{\circ}\text{C}$ 之熔點的吸熱峰。

【第8項】如請求項2所述之共晶，其中L不存在，

A是，且X是O。

【第9項】如請求項8所述之共晶，其中該苯甲酸鈉化合物及該共形物是以1:1的莫耳比存在於該共晶中，且該共晶實質具有如第19圖所示之X-射線粉末繞射圖譜，以及一對應約為 $405^{\circ}\text{C}$ 之熔點的吸熱峰。

【第10項】 一種組合物，包含一有效量之如請求項 1-9 所述之任一種共晶，以及一載體。

【第11項】 如請求項 10 所述之組合物，其中該組合物是一藥學組合物、一營養組合物、一保健食品或一醫療食品。

【第12項】 一種如請求項 1-9 所述之任一種共晶，或請求項 10 或請求項 11 所述之組合物用於製備一藥物之用途，其中該藥物用以治療一個體之神經精神疾病或降低一個體罹患神經精神疾病之風險。

【第13項】 如請求項 12 所述之用途，其中該神經精神疾病是選自由精神分裂症、精神性失常、阿茲海默症、失智症、輕度認知障礙、良性健忘、閉鎖性頭部外傷、泛自閉症障礙、亞斯伯格症、注意力不足過動症、強迫症、抽搐症、幼童學習障礙、經前症候群、憂鬱症、躁鬱症、焦慮症、創傷後壓力症候群、慢性疼痛、飲食障礙、成癮症、人格違常、帕金森氏症、亨汀頓氏舞蹈症及肌肉萎縮性脊髓側索硬化症所組成的群組。

【第14項】 一種如請求項 1-9 所述之任一種共晶，或請求項 10 或請求項 11 所述之組合物用於製備一藥物之用途，其中該藥物用以治療一葡萄糖或脂質代謝疾病或降低罹患一葡萄糖或脂質代謝疾病之風險。

【第15項】 如請求項 14 所述之用途，其中該葡萄糖或脂質代謝疾病是選自由肥胖、糖尿病、高膽固醇血症、高血壓及高血脂症所組成的群組。

【第16項】 一種用以製備如請求項 1-9 所述之任一



種共晶的方法，包含：

(i) 於約  $40-110^{\circ}\text{C}$  的溫度下，將該苯甲酸鈉化合物與該共形物混合於一溶劑中，以形成一飽和溶液，其中該苯甲酸鈉化合物及該共形物的莫耳比為  $1:10$  到  $10:1$ ；

(ii) 於約  $70-150^{\circ}\text{C}$  的溫度下，加熱及攪拌該飽和溶液，以形成該共晶；以及

(iii) 收集步驟(ii)形成之該共晶。

【第17項】 如請求項 16 所述之方法，其中步驟(i)是將該溶劑逐滴加至該苯甲酸鈉化合物及該共形物，並攪拌所形成的混合物，藉以使該苯甲酸鈉化合物及該共形物溶解於該溶劑中。

【第18項】 一種用以製備如請求項 1-9 所述之任一種共晶的方法，包含：

(i) 於約  $40-110^{\circ}\text{C}$  的溫度下，將該苯甲酸鈉化合物與該共形物混合於一溶劑中，以形成一飽和溶液，其中該苯甲酸鈉化合物及該共形物的莫耳比為  $1:10$  到  $10:1$ ；

(ii) 使該飽和溶液冷卻至室溫；

(iii) 將一由該苯甲酸鈉化合物及該共形物形成的共晶晶種加至步驟(ii)之溶液中，以形成一混合物；

(iv) 將該混合物置於室溫下以形成該共晶；以及

(v) 收集步驟(iv)所形成之該共晶。

【第19項】 如請求項 18 所述之方法，其中步驟(i)

是將該溶劑逐滴加至該苯甲酸鈉化合物及該共形物，並攪拌所形成的混合物，藉以使該苯甲酸鈉化合物及該共形物溶解於該溶劑中。

【第20項】一種用以製備如請求項 1-9 所述之任一種共晶的方法，包含：

- (i) 提供如請求項 1-9 所述之任一種共晶；
- (ii) 於約 35-100°C 的溫度下，使該共晶溶解於一溶劑中，以形成一溶液；
- (iii) 於約 40-110°C 的溫度下，持續攪拌該溶液於一第一段時間內以形成該共晶；其中該第一段時間約為 1-10 天；以及
- (iv) 收集該共晶。

【第21項】如請求項20所述之方法，於步驟(iii)之後更包含於約40-110°C的溫度下持續攪拌該溶液於一第二段時間內，其中該第二段時間約為1-10天。