(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116034109 A
(43)申请公布日 2023.04.28

(21)申请号 202180035963.3
(22)申请日 2021.03.17
(30)优先权数据
62/991,496 2020.03.18 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.11.17
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/022799 2021.03.17
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/188700 EN 2021.09.23
(71)申请人 QPEX生物制药有限公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 拉亚·K·雷迪
大卫·C·格里菲斯
艾米莉·里格斯比
谢尔盖·亨利·博耶
斯科特·J·海克尔
马修·乔纳森·琼斯
(74)专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理有限责任公司 11204
专利代理师 王达佐 洪欣
(51)Int.Cl.
C07F 5/04(2006.01)

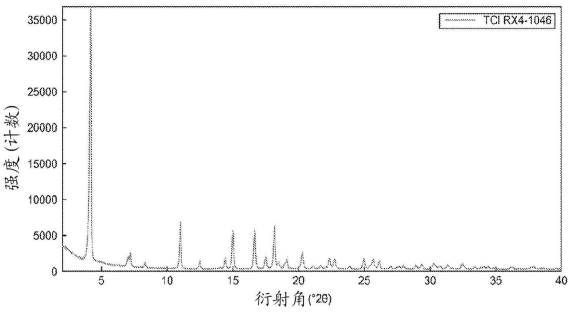
权利要求书6页 说明书24页 附图13页

(54)发明名称

硼酸衍生物及其治疗用途

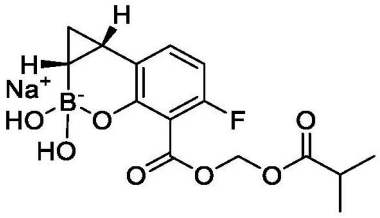
(57)摘要

本文公开了抗微生物化合物、多晶型、组合物、药物组合物、其使用和制备方法。一些实施方案涉及硼酸衍生物及其作为治疗剂的用途，例如，β-内酰胺酶抑制剂(BLI)。本文公开的硼酸衍生物可以与各种抗生素结合使用以治疗耐药菌。



CN 116034109 A

1.化合物II'的晶型：



或其溶剂化物。

(II')，

2.如权利要求1所述的晶型，其中所述晶型显示出包含至少一个特征峰的X射线粉末衍射图，其中所述特征峰选自约4.3、7.0、7.2、8.3、11.0、12.5、15.0、16.7、17.5、18.2、19.1、20.3、22.3、22.7和25.6度2θ。

3.如权利要求2所述的晶型，其中所述晶型显示出包含至少三个特征峰的X射线粉末衍射图，其中所述特征峰选自4.3、7.0、7.2、8.3、11.0、12.5、15.0、16.7、17.5、18.2、19.1、20.3、22.3、22.7和25.6度2θ。

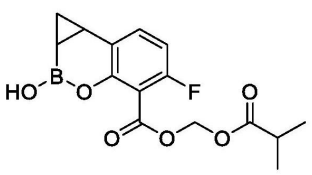
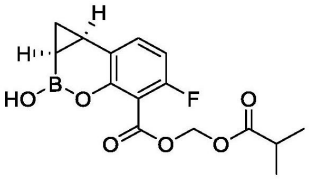
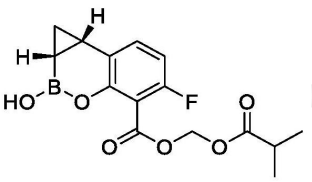
4.如权利要求1至3中任一项所述的晶型，其中所述晶型在约141℃处具有吸热。

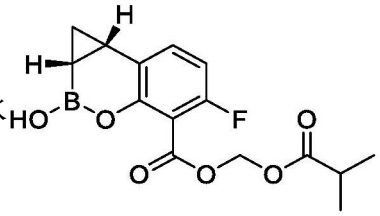
5.如权利要求1所述的晶型，其中所述晶型显示出包含至少一个特征峰的X射线粉末衍射图，其中所述特征峰选自约5.1、7.0、9.9、11.0、11.1、14.1、16.4、17.1、21.1、22.3、22.6、26.9和28.3度2θ。

6.如权利要求6所述的晶型，其中所述晶型显示出包含至少三个特征峰的X射线粉末衍射图，其中所述特征峰选自5.1、7.0、9.9、11.0、11.1、14.1、16.4、17.1、21.1、22.3、22.6、26.9和28.3度2θ。

7.如权利要求1、5或6中任一项所述的晶型，其中所述晶型在约152℃处具有吸热。

8.如权利要求1至7中任一项所述的晶型，其中所述晶型是非溶剂化的。

9.具有、或的结构的化合物或任意前述化合物的药物可接受的盐。

10.作为无水的化合物或其药物可接受的盐。

11.如权利要求9或10所述的化合物，其中所述药物可接受的盐是钠盐。

12.药物组合物，包含治疗有效量的权利要求1至11中任一项所述的化合物和药物可接受的赋形剂。

13.如权利要求12所述的药物组合物，还包含额外的药物。

14.如权利要求13所述的药物组合物，其中所述额外的药物选自抗细菌剂、抗真菌剂、抗病毒剂、抗炎剂和抗过敏剂。

15.如权利要求14所述的药物组合物，其中所述额外的药物是β-内酰胺类抗细菌剂。

16.如权利要求15所述的药物组合物，其中所述β-内酰胺类抗细菌剂选自阿莫西林、氨

苄西林(匹氨西林、海他西林、巴氨西林、美坦西林、酞氨西林)、依匹西林、羧苄西林(卡茚西林)、替卡西林、替莫西林、阿洛西林、哌拉西林、美洛西林、美西林(匹美西林)、磺苄西林、苄基青霉素(G)、氯甲西林、苄星青霉素、普鲁卡因苄基青霉素、阿度西林、培那西林、苯氧甲基青霉素(V)、丙匹西林、苄星苯氧甲基青霉素、非奈西林、氯唑西林(双氯西林、氟氯西林)、苯唑西林、甲氧西林、萘夫西林、法罗培南、头茂培南、拉唑培南、头孢唑林、头孢乙腈、头孢羟氨苄、头孢氨苄、头孢来星、头孢洛宁、头孢噻啶、头孢噻吩、头孢匹林、头孢曲秦、头孢西酮、头孢氮氟、头孢拉定、头孢沙定、头孢替唑、头孢克洛、头孢孟多、头孢米诺、头孢尼西、头孢雷特、头孢替安、头孢丙烯、头孢拉宗、头孢呋辛、头孢唑南、头孢西丁、头孢替坦、头孢美唑、氯碳头孢、头孢克肟、头孢曲松、头孢卡品、头孢达肟、头孢地尼、头孢地尔、头孢托仑、头孢他美、头孢甲肟、头孢地秦、头孢哌酮、头孢噻肟、头孢咪唑、头孢匹胺、头孢泊肟、头孢泊肟酯、头孢磺啶、头孢特仑、头孢布烯、头孢噻林、头孢唑肟、氟氧头孢、拉氧头孢、头孢吡肟、头孢唑兰、头孢匹罗、头孢喹肟、头孢吡普、头孢洛林、头孢洛生(CXA-101)、RWJ-54428、MC-04,546、ME1036、头孢噻呋、头孢喹肟、头孢维星、RWJ-442831、RWJ-333441和RWJ-333442。

17.如权利要求15所述的药物组合物,其中所述β-内酰胺类抗细菌剂选自头孢他啶、比阿培南、多利培南、厄他培南、亚胺培南、美罗培南、替比培南、替比培南匹酯、艾帕培南和潘尼培南。

18.如权利要求15所述的药物组合物,其中所述β-内酰胺类抗细菌剂选自氨曲南、替吉莫南、BAL30072、SYN 2416和卡芦莫南。

19.如权利要求15所述的药物组合物,其中所述β-内酰胺类抗细菌剂是替比培南匹酯。

20.如权利要求15所述的药物组合物,其中所述β-内酰胺类抗细菌剂是头孢布坦。

21.治疗细菌感染的方法,包括向有需要的个体施用权利要求1至11中任一项所述的化合物。

22.如权利要求21所述的方法,还包括向所述个体施用额外的药物。

23.如权利要求22所述的方法,其中所述额外的药物是抗细菌剂、抗真菌剂、抗病毒剂、抗炎剂和抗过敏剂。

24.如权利要求23所述的方法,其中所述额外的药物是β-内酰胺类抗细菌剂。

25.如权利要求24所述的方法,其中所述β-内酰胺类抗细菌剂选自阿莫西林、氨苄西林(匹氨西林、海他西林、巴氨西林、美坦西林、酞氨西林)、依匹西林、羧苄西林(卡茚西林)、替卡西林、替莫西林、阿洛西林、哌拉西林、美洛西林、美西林(匹美西林)、磺苄西林、苄基青霉素(G)、氯甲西林、苄星青霉素、普鲁卡因苄基青霉素、阿度西林、培那西林、苯氧甲基青霉素(V)、丙匹西林、苄星苯氧甲基青霉素、非奈西林、氯唑西林(双氯西林、氟氯西林)、苯唑西林、甲氧西林、萘夫西林、法罗培南、头茂培南、拉唑培南、头孢唑林、头孢乙腈、头孢羟氨苄、头孢氨苄、头孢来星、头孢洛宁、头孢噻啶、头孢噻吩、头孢匹林、头孢曲秦、头孢西酮、头孢氮氟、头孢拉定、头孢沙定、头孢替唑、头孢克洛、头孢孟多、头孢米诺、头孢尼西、头孢雷特、头孢替安、头孢丙烯、头孢拉宗、头孢呋辛、头孢唑南、头孢西丁、头孢替坦、头孢美唑、氯碳头孢、头孢克肟、头孢曲松、头孢卡品、头孢达肟、头孢地尼、头孢地尔、头孢托仑、头孢他美、头孢甲肟、头孢地秦、头孢哌酮、头孢噻肟、头孢咪唑、头孢匹胺、头孢泊肟、头孢泊肟酯、头孢磺啶、头孢特仑、头孢布烯、头孢噻林、头孢唑肟、氟氧头孢、拉氧头孢、头孢吡肟、头孢唑兰、头孢匹罗、头孢喹肟、头孢吡普、头孢洛林、头孢洛生(CXA-101)、RWJ-54428、MC-04,546、

ME1036、头孢噻呋、头孢喹肟、头孢维星、RWJ-442831、RWJ-333441和RWJ-333442。

26.如权利要求24所述的方法，其中所述β-内酰胺类抗细菌剂选自头孢他啶、比阿培南、多利培南、厄他培南、亚胺培南、美罗培南、替比培南、替比培南匹酯、艾帕培南和潘尼培南。

27.如权利要求24所述的方法，其中所述β-内酰胺类抗细菌剂选自氨曲南、替吉莫南、BAL30072、SYN 2416和卡芦莫南。

28.如权利要求24所述的方法，其中所述β-内酰胺类抗细菌剂是替比培南匹酯。

29.如权利要求24所述的方法，其中所述β-内酰胺类抗细菌剂是头孢布坦。

30.如权利要求21至29中任一项所述的方法，其中所述个体是哺乳动物。

31.如权利要求30所述的方法，其中所述哺乳动物是人。

32.如权利要求21至31中任一项所述的方法，其中所述感染包含选自以下的细菌：食酸假单胞菌(Pseudomonas acidovorans)、产碱假单胞菌(Pseudomonas alcaligenes)、恶臭假单胞菌(Pseudomonas putida)、洋葱伯克霍尔德杆菌(Burkholderia cepacia)、嗜水气单胞菌(Aeromonas hydrophilia)、土拉热弗朗西丝菌(Francisella tularensis)、摩氏摩根菌(Morganella morganii)、奇异变型杆菌(Proteus mirabilis)、普通变形杆菌(Proteus vulgaris)、产碱普罗威登斯菌(Providencia alcalifaciens)、雷氏普罗威登斯菌(Providencia rettgeri)、斯氏普罗威登斯菌(Providencia stuartii)、鲍氏不动杆菌(Acinetobacter baumannii)、百日咳博德特菌(Bordetella pertussis)、副百日咳博德特菌(Bordetella para pertussis)、支气管炎博德特菌(Bordetella bronchiseptica)、杜克雷嗜血杆菌(Haemophilus ducreyi)、多杀巴斯德菌(Pasteurella multocida)、溶血巴斯德菌(Pasteurella haemolytica)、粘膜炎布兰汉球菌(Branhamella catarrhalis)、博氏疏螺旋体菌(Borrelia burgdorferi)、金氏杆菌属(Kingella)、阴道加德那菌(Gardnerella vaginalis)、吉氏拟杆菌(Bacteroides distasonis)、拟杆菌3452A同源组(Bacteroides 3452Ahomology group)、艰难梭状芽孢杆菌(Clostridium difficile)、结核分枝杆菌(Mycobacterium tuberculosis)、鸟分枝杆菌(Mycobacterium avium)、细胞内分枝杆菌(Mycobacteriumintracellulare)、麻风分枝杆菌(Mycobacterium leprae)、白喉棒状杆菌(Corynebacterium diphtheriae)、溃疡棒状杆菌(Corynebacterium ulcerans)、肺炎链球菌(Streptococcus pneumoniae)、无乳链球菌(Streptococcus agalactiae)、酿脓链球菌(Streptococcus pyogenes)、粪肠球菌(Enterococcus faecalis)、屎肠球菌(Enterococcus faecium)、金黄色葡萄球菌(Staphylococcus aureus)、表皮葡萄球菌(Staphylococcus epidermidis)、腐生性葡萄球菌(Staphylococcus saprophyticus)、中间葡萄球菌(Staphylococcus intermedius)、猪葡萄球菌猪亚种(Staphylococcus hyicus subsp.hyicus)、溶血性葡萄球菌(Staphylococcus haemolyticus)、人葡萄球菌(Staphylococcus hominis)和解糖葡萄球菌(Staphylococcus saccharolyticus)。

33.如权利要求21至31中任一项所述的方法，其中所述感染包含选自以下的细菌：铜绿假单胞菌(Pseudomonas aeruginosa)、荧光假单胞菌(Pseudomonas fluorescens)、嗜麦芽窄食单胞菌(Stenotrophomonas maltophilia)、大肠杆菌(Escherichia coli)、弗氏柠檬酸杆菌(Citrobacter freundii)、鼠伤寒沙门菌(Salmonella typhimurium)、伤寒沙门菌(Salmonella typhi)、副伤寒沙门菌(Salmonella paratyphi)、肠炎沙门菌(Salmonella

enteritidis)、痢疾志贺菌(Shigella dysenteriae)、弗氏志贺菌(Shigella flexneri)、宋内氏志贺菌(Shigella sonnei)、阴沟肠杆菌(Enterobacter cloacae)、产气肠杆菌(Enterobacter aerogenes)、肺炎克雷伯氏菌(Klebsiella pneumoniae)、产酸克雷伯氏菌(Klebsiella oxytoca)、粘质沙雷菌(Serratia marcescens)、乙酸钙不动杆菌(Acinetobacter calcoaceticus)、溶血不动杆菌(Acinetobacter haemolyticus)、小肠结肠炎耶尔森菌(Yersinia enterocolitica)、鼠疫耶尔森菌(Yersinia pestis)、假结核病耶尔森菌(Yersinia pseudotuberculosis)、中间耶尔森菌(Yersinia intermedia)、流感嗜血杆菌(Haemophilus influenzae)、副流感嗜血杆菌(Haemophilus parainfluenzae)、溶血性嗜血杆菌(Haemophilus haemolyticus)、副溶血性嗜血杆菌(Haemophilus parahaemolyticus)、幽门螺杆菌(Helicobacter pylori)、胎儿弯曲杆菌(Campylobacter fetus)、空肠弯曲杆菌(Campylobacter jejuni)、结肠弯曲杆菌(Campylobacter coli)、霍乱弧菌(Vibrio cholerae)、副溶血性弧菌(Vibrio parahaemolyticus)、嗜肺军团菌(Legionella pneumophila)、单核细胞增生李斯特菌(Listeria monocytogenes)、淋病奈瑟氏菌(Neisseria gonorrhoeae)、脑膜炎奈瑟氏菌(Neisseria meningitidis)、摩拉克氏菌(Moraxella)、脆弱拟杆菌(Bacteroides fragilis)、普通拟杆菌(Bacteroides vulgatus)、卵形拟杆菌(Bacteroides ovalus)、多形拟杆菌(Bacteroides thetaiotaomicron)、单形拟杆菌(Bacteroides uniformis)、埃氏拟杆菌(Bacteroides eggerthii)和内脏拟杆菌(Bacteroides splanchnicus)。

34.制备化合物II'的晶型A的方法,所述方法包括以下步骤:

(a)将化合物II'溶解在溶剂体系中以形成结晶溶液,其中所述溶剂体系由乙酸异丙酯组成;

(b)加热所述结晶溶液;

(c)将庚烷添加到所述结晶溶液中;以及

(d)将化合物II'的晶型A的晶种添加到所述结晶溶液中。

35.如权利要求34所述的方法,其中将所述结晶溶液加热到30至80℃的温度。

36.如权利要求35所述的方法,其中将所述结晶溶液加热到40至70℃的温度。

37.如权利要求35至37中任一项所述的方法,其中将所述结晶溶液加热至50℃的温度。

38.制备化合物II'的晶型B的方法,所述方法包括以下步骤:

(a)将化合物II'溶解在溶剂体系中以形成结晶溶液,其中所述溶剂体系由乙酸异丙酯和异丙醇组成;

(b)将庚烷添加到所述结晶溶液中;以及

(c)将化合物II'的晶型B的晶种添加到所述结晶溶液中。

39.如权利要求38所述的方法,其中所述溶剂体系由1:1(v/v)比例的乙酸异丙酯和异丙醇组成。

40.制备化合物II'的晶型A的方法,所述方法包括以下步骤:

(a)将化合物II'溶解在溶剂体系中以形成结晶溶液,其中所述溶剂体系由己烷和乙酸乙酯组成;

(b)加热所述结晶溶液;

(c)初步冷却所述结晶溶液;

(d)搅拌所述结晶溶液;

(e)进一步冷却所述结晶溶液至室温;以及

(f)使结晶混合物在室温下静置。

41.如权利要求40所述的方法,其中将所述结晶溶液加热到30至80℃的温度。

42.如权利要求41所述的方法,其中将所述结晶溶液加热到50至70℃的温度。

43.如权利要求40至42中任一项所述的方法,其中将所述结晶溶液加热至65℃的温度。

44.如权利要求40至43中任一项所述的方法,其中将所述结晶溶液初步冷却到30至50℃的温度。

45.如权利要求44所述的方法,其中将所述结晶溶液初步冷却至50℃的温度。

46.如权利要求40至45中任一项所述的方法,其中将步骤(d)中的所述结晶溶液搅拌12至36小时。

47.如权利要求46所述的方法,其中将步骤(d)中的所述结晶溶液搅拌24小时。

48.如权利要求40至47中任一项所述的方法,其中使步骤(f)的所述结晶溶液在室温下静置72小时。

49.制备化合物II'的晶型A的方法,所述方法包括以下步骤:

(a)将化合物II'溶解在异丙醇中以形成结晶溶液;

(b)加热所述结晶溶液;以及

(c)将所述结晶溶液冷却至室温。

50.制备化合物II'的方法,包括以下步骤:

在极性有机溶剂中组合化合物I或其盐、异丁酸卤代甲酯和碱以形成反应混合物;以及

将所述反应混合物加热到约50℃至约80℃的温度,持续0.5至24小时。

51.如权利要求50所述的方法,其中所述反应混合物还包含碘源。

52.如权利要求51所述的方法,其中所述碘源是碘化钠、碘化钾或碘化铯。

53.如权利要求50至52中任一项所述的方法,其中所述碱是NaH_2PO_4。

54.如权利要求50至52中任一项所述的方法,其中所述碱是$Na_2B_4O_7$。

55.如权利要求50至54中任一项所述的方法,其中碱与化合物I的摩尔比是约0.5至约2.0。

56.如权利要求55所述的方法,其中碱与化合物I的所述摩尔比是1.0。

57.如权利要求55所述的方法,其中碱与化合物I的所述摩尔比是1.5。

58.如权利要求50至57中任一项所述的方法,其中所述溶剂是乙腈。

59.如权利要求58所述的方法,其中所述乙腈是无水的。

60.如权利要求50至59中任一项所述的方法,其中所述异丁酸卤代甲酯是异丁酸氯甲酯。

61.如权利要求50至60中任一项所述的方法,其中将所述反应混合物加热到约50℃至约80℃的温度。

62.如权利要求61所述的方法,其中将所述反应混合物加热至60℃的温度。

63.如权利要求61所述的方法,其中将所述反应混合物加热至70℃的温度。

64.如权利要求61所述的方法,其中将所述反应混合物加热至80℃的温度。

65.如权利要求50至64中任一项所述的方法,其中将所述反应混合物加热约0.5小时至

约24小时的时间段。

66.如权利要求65所述的方法,其中将所述反应混合物加热约4小时至约18小时的时间段。

67.如权利要求66所述的方法,其中将所述反应混合物加热6小时。

68.如权利要求66所述的方法,其中将所述反应混合物加热8小时。

69.如权利要求66所述的方法,其中将所述反应混合物加热16小时。

硼酸衍生物及其治疗用途

[0001] 关于联邦资助R&D的声明

[0002] 本发明是在美国政府支持下根据卫生和人类服务部合同号HHSO100201600026C进行的。美国政府享有本发明的某些权利。

[0003] 背景

技术领域

[0004] 本申请涉及化学和药物领域。更具体地，本申请涉及硼酸抗微生物化合物、组合物、其制备以及其作为治疗试剂的用途。

[0005] 相关技术描述

[0006] 在过去的半世纪中，抗生素是治疗传染性疾病的有效工具。从开发抗生素治疗至二十世纪八十年代末，在发达国家中几乎完全控制了细菌感染。然而，由于抗生素使用的压力，多重抗性机制已变得普遍并且威胁到抗菌治疗的临床效用。抗生素抗性菌株的增加在主要医院和护理中心已是特别普遍。抗性菌株增加的后果包括更高的发病率和死亡率、更长的患者住院治疗和治疗费用的增加。

[0007] 多种细菌已进化出β-内酰胺去活性酶，即对抗多种β-内酰胺抗生素的功效的β-内酰胺酶。基于β-内酰胺酶的氨基酸序列可以将其分成4类，即，Ambler类A、B、C和D。在A、C和D类中的酶包括活性位点丝氨酸β-内酰胺酶，并且较低频率遇到的B类酶是Zn-依赖性的。这些酶催化β-内酰胺抗生素的化学降解，使其失去活性。一些β-内酰胺酶可以在多种细菌菌株和物种之内和之间转移。细菌抗性的快速扩散和多重抗性菌株的进化严重限制了β-内酰胺治疗选择的可用性。

[0008] D类β-内酰胺酶表达细菌菌株，例如鲍氏不动杆菌(Acinetobacter baumannii)的增加成为了新出现的多重耐药性威胁。鲍氏不动杆菌菌株表达A、C和D类β-内酰胺酶。D类β-内酰胺酶，例如OXA家族对破坏碳青霉烯型的β-内酰胺抗生素(例如，亚胺培南，Merck's Primaxin®的活性碳青霉烯组分)尤其有效(Montefour,K.等人,Crit.Care Nurse 2008,28,15;Perez,F.等人,Expert Rev.Anti Infect.Ther.2008,6,269;Bou,G.;Martinez-Beltran,J.,Antimicrob.Agents Chemother.2000,40,428.2006,50,2280;Bou,G.等人,J.Antimicrob.Agents Chemother.2000,44,1556)。这对将该类药物有效用于治疗和预防细菌感染施加了紧迫威胁。事实上，分类的基于丝氨酸的β-内酰胺酶的数量已从二十世纪七十年代的少于10种激增至超过300种变体。这些问题促进了五"代"头孢菌素类的开发。当最初投放到临床实践时，广谱头孢菌素类抵抗了通过普遍的A类β-内酰胺酶、TEM-1和SHV-1的水解。然而，由于TEM-1和SHV-1中单个氨基酸取代的进化而产生的抗性菌株的发展导致出现了广谱β-内酰胺酶(ESBL)表型。

[0009] 近来进化出新型的β-内酰胺酶，其使碳青霉烯类抗微生物剂(包括亚胺培南、比阿培南、多利培南、美罗培南和厄他培南以及其他β-内酰胺抗生素)水解。这些碳青霉烯酶属于分子A、B和D类。KPC型的A类碳青霉烯酶主要在肺炎克雷伯氏菌(Klebsiella pneumoniae)中，但现在也在其他肠杆菌(Enterobacteriaceae)、铜绿假单胞菌

(Pseudomonas aeruginosa)和鲍氏不动杆菌中有报导。1996年在北卡罗来纳州首次描述了KPC碳青霉烯酶,但从此以后在美国广泛传播。尤其是在纽约市地区域已成为问题,在该区域已报导了若干在主要医院内的扩散和患者发病率的报告。近来还在法国、希腊、瑞典、英国报导了这些酶,并且近来报导了在德国爆发。用碳青霉烯类治疗抗性菌株可能产生不良预后。

[0010] 锌依赖的B类metallo-β-内酰胺酶主要是由VIM、IMP和NDM型表示。产生IMP和产生VIM的肺炎克雷伯氏菌分别在二十世纪九十年代的日本和2001年的南欧首次观察到。IMP阳性菌株在日本保持频发,并且其还引起澳大利亚的医院爆发。然而,产生IMP的肠杆菌在世界其余地方的传播似乎稍微受限。产生VIM的肠杆菌在地中海国家可频繁地被分离,达到希腊的传染比例。产生VIM的菌株的分离在北欧和美国保持低。完全相反地,产生NDM的肺炎克雷伯氏菌分离菌的特性是从它们的中心(印度次大陆),快速传播至西欧、北美、澳大利亚和远东。而且,NDM基因已扩散至除了肺炎克雷伯氏菌之外的多种物种。

[0011] 质粒表达的D类碳青霉烯酶属于OXA-48型。2001年在土耳其首次检测到产生OXA-48的肺炎克雷伯氏菌。中东和北非仍然是感染的主要中心。然而,最近在印度、塞内加尔和阿根廷的产生OXA-48型的生物体的分离显示出全球扩张的可能性。OXA-48在除了肺炎克雷伯氏菌之外的细菌中的分离强调了OXA-48的扩散潜力。

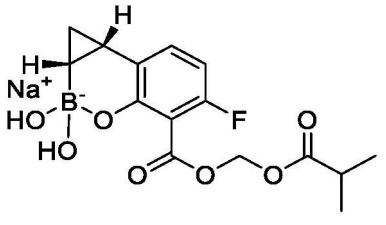
[0012] 用碳青霉烯类处理产生任一种这些碳青霉烯酶的菌株可能产生不良预后。

[0013] β-内酰胺酶介导的对碳青霉烯类的抗性的另一机制涉及与β-内酰胺酶的超生产结合的渗透性或流出机制的组合。一个实例是,与ampCβ-内酰胺酶的超生产结合的孔蛋白的损失导致铜绿假单胞菌中对亚胺培南的抗性。与ampCβ-内酰胺酶的超生产结合的流出泵的过表达还可导致对诸如美罗培南的碳青霉烯类的抗性。

[0014] 鉴于β-内酰胺酶介导的耐药性,需要新的β-内酰胺酶抑制剂(BLI)。

发明内容

[0015] 在一些实施方案中,本文提供了化合物II'的晶型:

[0016] 

(II')

[0017] 或其溶剂化物。在一些实施方案中,晶型可以显示出包含至少三个特征峰的X射线粉末衍射图,其中所述特征峰选自4.3、7.0、7.2、8.3、11.0、12.5、15.0、16.7、17.5、18.2、19.1、20.3、22.3、22.7和25.6度2θ。在一些实施方案中,化合物II'的晶型可以显示出包含至少三个特征峰的X射线粉末衍射图,其中所述特征峰选自4.3、7.0、7.2、8.3、11.0、12.5、15.0、16.7、17.5、18.2、19.1、20.3、22.3、22.7和25.6度2θ。

[0018] 在一些实施方案中,化合物II'的晶型可以在约141℃处具有吸热。

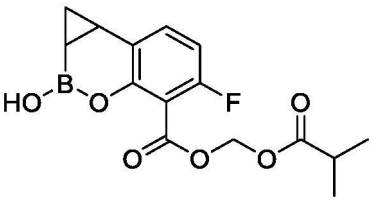
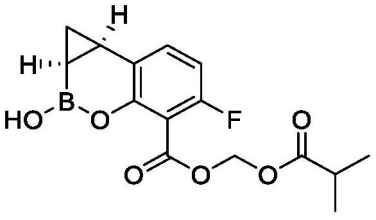
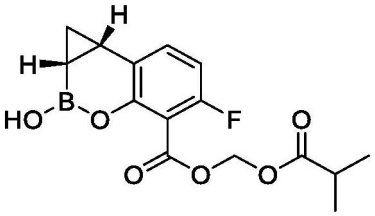
[0019] 在一些实施方案中,所述晶型可以显示出包含至少三个特征峰的X射线粉末衍射图,其中所述特征峰选自4.3、7.0、7.2、8.3、11.0、12.5、15.0、16.7、17.5、18.2、19.1、20.3、22.3、22.7和25.6度2θ。在一些实施方案中,化合物II'的所述晶型可以显示出包含至少三

个特征峰的X射线粉末衍射图，其中所述特征峰选自4.3、7.0、7.2、8.3、11.0、12.5、15.0、16.7、17.5、18.2、19.1、20.3、22.3、22.7和25.6度2θ。

[0020] 在一些实施方案中，化合物II'的晶型可以在约141℃处具有吸热。

[0021] 在一些实施方案中，化合物II'的晶型可以在约152℃处具有吸热。

[0022] 在一些实施方案中，化合物II'的晶型可以是非溶剂化的。

[0023] 在一些实施方案中，本文提供了具有、或的结构的化合物，或任意前述的药物可接受的盐。在一些实施方案中，药物可接受的盐是钠盐。

[0024] 在一些实施方案中，本文提供了药物组合物，其包含治疗有效量的本文描述的化合物和药物可接受的赋形剂。在一些实施方案中，组合物还可以包含额外的药物。在一些实施方案中，额外的药物可以选自抗细菌剂、抗真菌剂、抗病毒剂、抗炎剂和抗过敏剂。

[0025] 在一些实施方案中，药物组合物可以包含β-内酰胺类抗细菌剂。在一些实施方案中，β-内酰胺类抗细菌剂可以选自阿莫西林、氨苄西林(匹氨西林、海他西林、巴氨西林、美坦西林、酞氨西林)、依匹西林、羧苄西林(卡茚西林)、替卡西林、替莫西林、阿洛西林、哌拉西林、美洛西林、美西林(匹美西林)、磺苄西林、苄基青霉素(G)、氯甲西林、苄星青霉素、普鲁卡因苄基青霉素、阿度西林、培那西林、苯氧甲基青霉素(V)、丙匹西林、苄星苯氧甲基青霉素、非奈西林、氯唑西林(双氯西林、氟氯西林)、苯唑西林、甲氧西林、萘夫西林、法罗培南、头茂培南、拉唑培南、头孢唑林、头孢乙腈、头孢羟氨苄、头孢氨苄、头孢来星、头孢洛宁、头孢噻啶、头孢噻吩、头孢匹林、头孢曲秦、头孢西酮、头孢氮氟、头孢拉定、头孢沙定、头孢替唑、头孢克洛、头孢孟多、头孢米诺、头孢尼西、头孢雷特、头孢替安、头孢丙烯、头孢拉宗、头孢呋辛、头孢唑南、头孢西丁、头孢替坦、头孢美唑、氯碳头孢、头孢克肟、头孢曲松、头孢卡品、头孢达肟、头孢地尼、头孢地尔(Cefidericol)、头孢托仑、头孢他美、头孢甲肟、头孢地秦、头孢哌酮、头孢噻肟、头孢咪唑、头孢匹胺、头孢泊肟、头孢泊肟酯、头孢磺啶、头孢特仑、头孢布烯、头孢噻林、头孢唑肟、氟氧头孢、拉氧头孢、头孢吡肟、头孢唑兰、头孢匹罗、头孢喹肟、头孢吡普、头孢洛林、头孢洛生(CXA-101)、RWJ-54428、MC-04,546、ME1036、头孢噻呋、头孢喹肟、头孢维星、RWJ-442831、RWJ-333441和RWJ-333442。在其它实施方案中，β-内酰胺类抗细菌剂可以选自头孢他啶、比阿培南、多利培南、厄他培南、亚胺培南、美罗培南、替比培南、替比培南匹酯、艾帕培南和潘尼培南。在其它实施方案中，β-内酰胺类抗细菌剂可以选自氨曲南、替吉莫南、BAL30072、SYN 2416和卡芦莫南。

[0026] 本文还提供了治疗细菌感染的方法，包括将本文描述的化合物施用于需要其的个体。在一些实施方案中，方法还包括向个体施用额外的药物。在一些实施方案中，额外的药

物可以是抗细菌剂、抗真菌剂、抗病毒剂、抗炎剂或抗过敏剂。在一些实施方案中，额外的药物是β-内酰胺类抗细菌剂。在一些实施方案中，β-内酰胺类抗细菌剂可以选自阿莫西林、氨苄西林(匹氨西林、海他西林、巴氨西林、美坦西林、酞氨西林)、依匹西林、羧苄西林(卡茚西林)、替卡西林、替莫西林、阿洛西林、哌拉西林、美洛西林、美西林(匹美西林)、磺苄西林、苄基青霉素(G)、氯甲西林、苄星青霉素、普鲁卡因苄基青霉素、阿度西林、培那西林、苯氧甲基青霉素(V)、丙匹西林、苄星苯氧甲基青霉素、非奈西林、氯唑西林(双氯西林、氟氯西林)、苯唑西林、甲氧西林、萘夫西林、法罗培南、头茂培南、拉唑培南、头孢唑林、头孢乙腈、头孢羟氨苄、头孢氨苄、头孢来星、头孢洛宁、头孢噻啶、头孢噻吩、头孢匹林、头孢曲秦、头孢西酮、头孢氮氟、头孢拉定、头孢沙定、头孢替唑、头孢克洛、头孢孟多、头孢米诺、头孢尼西、头孢雷特、头孢替安、头孢丙烯、头孢拉宗、头孢呋辛、头孢唑南、头孢西丁、头孢替坦、头孢美唑、氯碳头孢、头孢克肟、头孢曲松、头孢卡品、头孢达肟、头孢地尼、头孢地尔、头孢托仑、头孢他美、头孢甲肟、头孢地秦、头孢哌酮、头孢噻肟、头孢咪唑、头孢匹胺、头孢泊肟、头孢泊肟酯、头孢磺啶、头孢特仑、头孢布烯、头孢噻林、头孢唑肟、氟氧头孢、拉氧头孢、头孢吡肟、头孢唑兰、头孢匹罗、头孢喹肟、头孢吡普、头孢洛林、头孢洛生(CXA-101)、RWJ-54428、MC-04,546、ME1036、头孢噻呋、头孢喹肟、头孢维星、RWJ-442831、RWJ-333441和RWJ-333442。在其它实施方案中，β-内酰胺类抗细菌剂可以选自头孢他啶、比阿培南、多利培南、厄他培南、亚胺培南、美罗培南、替比培南、替比培南匹酯、艾帕培南和潘尼培南。在其它实施方案中，β-内酰胺类抗细菌剂可以选自氨曲南、替吉莫南、BAL30072、SYN 2416和卡芦莫南。

[0027] 在一些实施方案中，个体是哺乳动物。在一些具体实施方案中，哺乳动物是人。

[0028] 在一些实施方案中，感染包含选自以下的细菌：食酸假单胞菌(Pseudomonas acidovorans)、产碱假单胞菌(Pseudomonas alcaligenes)、恶臭假单胞菌(Pseudomonas putida)、洋葱伯克霍尔德杆菌(Burkholderia cepacia)、嗜水气单胞菌(Aeromonas hydrophilia)、土拉热弗朗西丝菌(Francisella tularensis)、摩氏摩根菌(Morganella morganii)、奇异变型杆菌(Proteus mirabilis)、普通变形杆菌(Proteus vulgaris)、产碱普罗威登斯菌(Providencia alcalifaciens)、雷氏普罗威登斯菌(Providencia rettgeri)、斯氏普罗威登斯菌(Providencia stuartii)、鲍氏不动杆菌(Acinetobacter baumannii)、百日咳博德特菌(Bordetella pertussis)、副百日咳博德特菌(Bordetella para pertussis)、支气管炎博德特菌(Bordetella bronchiseptica)、杜克雷嗜血杆菌(Haemophilus ducreyi)、多杀巴斯德菌(Pasteurella multocida)、溶血巴斯德菌(Pasteurella haemolytica)、粘膜炎布兰汉球菌(Branhamella catarrhalis)、博氏疏螺旋体菌(Borrelia burgdorferi)、金氏杆菌属(Kingella)、阴道加德那菌(Gardnerella vaginalis)、吉氏拟杆菌(Bacteroides distasonis)、拟杆菌3452A同源组(Bacteroides 3452A homology group)、艰难梭状芽孢杆菌(Clostridium difficile)、结核分枝杆菌(Mycobacterium tuberculosis)、鸟分枝杆菌(Mycobacterium avium)、细胞内分枝杆菌(Mycobacterium intracellulare)、麻风分枝杆菌(Mycobacterium leprae)、白喉棒状杆菌(Corynebacterium diphtheriae)、溃疡棒状杆菌(Corynebacterium ulcerans)、肺炎链球菌(Streptococcus pneumoniae)、无乳链球菌(Streptococcus agalactiae)、酿脓链球菌(Streptococcus pyogenes)、粪肠球菌(Enterococcus faecalis)、屎肠球菌(Enterococcus faecium)、金黄色葡萄球菌(Staphylococcus aureus)、表皮葡萄球菌

(Staphylococcus epidermidis)、腐生性葡萄球菌(Staphylococcus saprophyticus)、中间葡萄球菌(Staphylococcus intermedius)、猪葡萄球菌猪亚种(Staphylococcus hyicus subsp.hyicus)、溶血性葡萄球菌(Staphylococcus haemolyticus)、人葡萄球菌(Staphylococcus hominis)和解糖葡萄球菌(Staphylococcus saccharolyticus)。在其它实施方案中,感染包含选自以下的细菌:铜绿假单胞菌(Pseudomonas aeruginosa)、荧光假单胞菌(Pseudomonas fluorescens)、嗜麦芽窄食单胞菌(Stenotrophomonas maltophilia)、大肠杆菌(Escherichia coli)、弗氏柠檬酸杆菌(Citrobacter freundii)、鼠伤寒沙门菌(Salmonella typhimurium)、伤寒沙门菌(Salmonella typhi)、副伤寒沙门菌(Salmonella paratyphi)、肠炎沙门菌(Salmonella enteritidis)、痢疾志贺菌(Shigella dysenteriae)、弗氏志贺菌(Shigella flexneri)、宋内氏志贺菌(Shigella sonnei)、阴沟肠杆菌(Enterobacter cloacae)、产气肠杆菌(Enterobacter aerogenes)、肺炎克雷伯氏菌(Klebsiella pneumoniae)、产酸克雷伯氏菌(Klebsiella oxytoca)、粘质沙雷菌(Serratia marcescens)、乙酸钙不动杆菌(Acinetobacter calcoaceticus)、溶血不动杆菌(Acinetobacter haemolyticus)、小肠结肠炎耶尔森菌(Yersinia enterocolitica)、鼠疫耶尔森菌(Yersinia pestis)、假结核病耶尔森菌(Yersinia pseudotuberculosis)、中间耶尔森菌(Yersinia intermedia)、流感嗜血杆菌(Haemophilus influenzae)、副流感嗜血杆菌(Haemophilus parainfluenzae)、溶血性嗜血杆菌(Haemophilus haemolyticus)、副溶血性嗜血杆菌(Haemophilus parahaemolyticus)、幽门螺杆菌(Helicobacter pylori)、胎儿弯曲杆菌(Campylobacter fetus)、空肠弯曲杆菌(Campylobacter jejuni)、结肠弯曲杆菌(Campylobacter coli)、霍乱弧菌(Vibrio cholerae)、副溶血性弧菌(Vibrio parahaemolyticus)、嗜肺军团菌(Legionella pneumophila)、单核细胞增生李斯特菌(Listeria monocytogenes)、淋病奈瑟氏菌(Neisseria gonorrhoeae)、脑膜炎奈瑟氏菌(Neisseria meningitidis)、摩拉克氏菌(Moraxella)、脆弱拟杆菌(Bacteroides fragilis)、普通拟杆菌(Bacteroides vulgatus)、卵形拟杆菌(Bacteroides ovalus)、多形拟杆菌(Bacteroides thetaiotaomicron)、单形拟杆菌(Bacteroides uniformis)、埃氏拟杆菌(Bacteroides eggerthii)和内脏拟杆菌(Bacteroides splanchnicus)。

[0029] 本文还提供了制备化合物II'的晶型A的方法,所述方法包括以下步骤:将化合物II'溶解在溶剂体系中以形成结晶溶液,其中溶剂体系由乙酸异丙酯组成;将结晶溶液加热至约50℃;向结晶溶液中添加庚烷;向结晶溶液中添加化合物II'的晶型A的晶种。

[0030] 本文还提供了制备化合物II'的晶型A的方法,所述方法包括以下步骤:将化合物II'溶解在溶剂体系中以形成结晶溶液,其中溶剂体系由乙酸异丙酯和异丙醇组成;向结晶溶液中添加庚烷;以及向结晶溶液中添加化合物II'的晶型B的晶种。在一些实施方案中,溶剂体系由1:1(v/v)比例的乙酸异丙酯和异丙醇组成。

[0031] 本文还提供了制备化合物II'的晶型A的方法,所述方法包括以下步骤:将化合物II'溶解在溶剂体系中以形成结晶溶液,其中溶剂体系由乙酸异丙酯组成;加热结晶溶液;向结晶溶液中添加庚烷;向结晶溶液中添加化合物II'的晶型A的晶种。

[0032] 在一些实施方案中,结晶溶液可以加热至30至80℃的温度。在其它实施方案中,结晶溶液可以加热至40至70℃的温度。在一些实施方案中,结晶溶液可以加热至50℃的温度。

[0033] 本文还提供了制备化合物II'的晶型B的方法，所述方法包括以下步骤：将化合物II'溶解在溶剂体系中以形成结晶溶液，其中溶剂体系由乙酸异丙酯和异丙醇组成；向结晶溶液中添加庚烷；以及向结晶溶液中添加化合物II'的晶型B的晶种。在一些实施方案中，溶剂体系可以由1:1(v/v)比例的乙酸异丙酯和异丙醇组成。

[0034] 本文还提供了制备化合物II'的晶型A的方法，所述方法包括以下步骤：将化合物II'溶解在溶剂体系中以形成结晶溶液，其中溶剂体系由己烷和乙酸乙酯组成；加热结晶溶液；初步冷却结晶溶液；搅拌结晶溶液；将结晶溶液进一步冷却至室温；使结晶混合物在室温下静置。

[0035] 在一些实施方案中，结晶溶液可以加热至30至80℃的温度。在其它实施方案中，结晶溶液可以加热至50至70℃的温度。在一些实施方案中，结晶溶液可以加热至65℃的温度。

[0036] 在一些实施方案中，结晶溶液可以初步冷却至30至50℃的温度。在一些实施方案中，结晶溶液可以初步冷却至50℃的温度。

[0037] 在一些实施方案中，结晶溶液可以进一步搅拌12至36小时。在一些具体实施方案中，结晶溶液可以进一步搅拌24小时。在一些实施方案中，可以进一步使结晶溶液在室温下静置72小时。

[0038] 在一些实施方案中，本文提供了制备化合物II'的晶型A的方法，所述方法包括以下步骤：将化合物II'溶解在异丙醇中以形成结晶溶液；加热结晶溶液；以及将结晶溶液冷却至室温。

[0039] 在另一个实施方案中，本文提供了制备化合物II'的方法，所述方法包括以下步骤：将化合物I或其盐、异丁酸卤代甲酯和碱在极性有机溶剂中组合以形成反应混合物；以及加热反应混合物。

[0040] 在一些实施方案中，反应混合物可以进一步包括碘源。在一些具体实施方案中，碘源可以是碘化钠、碘化钾或碘化铯。

[0041] 在一些实施方案中，碱可以是NaH_2PO_4。在其它实施方案中，碱可以是$Na_2B_4O_7$。

[0042] 在一些实施方案中，碱与化合物I的摩尔比可以是约0.5至约2.0。在一些实施方案中，碱与化合物I的摩尔比可以是1.0。在其它实施方案中，碱与化合物I的摩尔比可以是1.5。

[0043] 在一些实施方案中，溶剂可以是乙腈。在一些具体实施方案中，乙腈可以是无水的。

[0044] 在一些实施方案中，异丁酸卤代甲酯可以是异丁酸氯甲酯。

[0045] 在一些实施方案中，反应混合物可以加热至约50℃至约80℃的温度。在一些实施方案中，反应混合物可以加热至60℃的温度。在其它实施方案中，反应混合物可以加热至70℃的温度。在又一些实施方案中，反应混合物可以加热至80℃的温度。

[0046] 在一些实施方案中，反应混合物可以加热约0.5小时至约24小时的时间段。在一些实施方案中，反应混合物可以加热约4小时至约18小时的时间段。在一些实施方案中，反应混合物可以加热6小时。在其它实施方案中，反应混合物可以加热8小时。在一些实施方案中，反应混合物可以加热16小时。

附图说明

[0047] 图1是化合物II'的晶型A的X射线粉末衍射图。

[0048] 图2示出了化合物II'的晶型A的差示扫描量热法分析。

[0049] 图3示出了化合物II'的晶型A的热重分析结果。

[0050] 图4示出了化合物II'的晶型A的动态蒸汽吸附结果。

[0051] 图5示出了通过化合物II'的晶型B的FTIR光谱法获得的结果。

[0052] 图6示出了通过化合物II'的晶型B的FT拉曼光谱法获得的结果。

[0053] 图7示出了化合物II'的晶型B的晶体的光学显微镜图像。

[0054] 图8是化合物II'的晶型B的X射线粉末衍射图。

[0055] 图9示出了化合物II'的晶型B的差示扫描量热法分析。

[0056] 图10示出了化合物II'的晶型B的热重分析结果。

[0057] 图11示出了化合物II'的晶型B的动态蒸汽吸附结果。

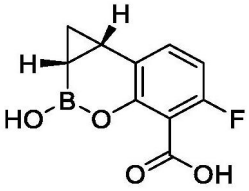
[0058] 图12示出了通过化合物II'的晶型B的FTIR光谱法获得的结果。

[0059] 图13示出了通过化合物II'的晶型B的FT拉曼光谱法获得的结果。

[0060] 图14示出了化合物II'的晶型B的晶体的光学显微镜图像。

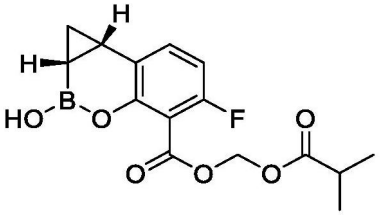
具体实施方式

[0061] 化合物I及其药物可接受的盐描述于国际申请PCT/US2017/039787中,所述国际申请通过援引整体并入本文。化合物I是当与β-内酰胺抗生素组合使用时有效治疗细菌感染的β-内酰胺酶抑制剂。

[0062] 

化合物 I

[0063] 本文公开了化合物II,化合物I的前药。化合物II是当与β-内酰胺抗生素组合使用时有效治疗细菌感染的β-内酰胺酶抑制剂。

[0064] 

化合物 II

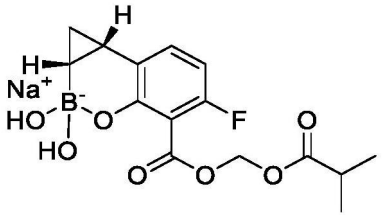
[0065] 当本文公开的化合物具有至少一个手性中心时,其可作为单独的对映体和非对映体存在或作为此类异构体的混合物(包括外消旋体)存在。通过应用多种本领域从业者所熟知的方法来实现分离单独的异构体或选择性合成单独的异构体。除非另外指出,否则所有此类异构体及其混合物均包括在本文公开的化合物的范围内。此外,本文公开的化合物可以以一种或多种晶型或无定型形式存在。除非另外指出,否则所有此类形式(包括任何多晶

形式)均包括在本文公开的化合物的范围内。此外,本文公开的一些化合物可以与水形成溶剂化物(即,水合物)或者与常见有机溶剂形成溶剂化物。除非另外指出,否则此类溶剂化物包括在本文公开的化合物的范围内。

[0066] 技术人员应认识到,本文描述的一些结构可以是化合物的共振形式或互变异构体,其可以由其他化学结构清楚地表示,即使在动力学上亦如此;技术人员认识到,此类结构仅可以表示此类化合物很小一部分的样品。尽管本文并未表示出此类共振形式或互变异构体,但认为此类化合物在所述结构的范围内。

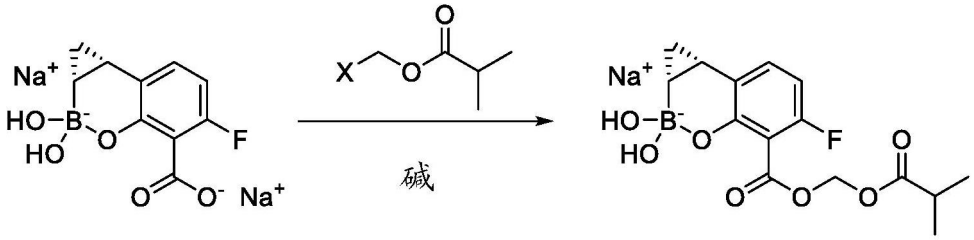
[0067] 化合物II的合成

[0068] 化合物II及其药物可接受的盐可以由化合物I或其盐通过在碱性条件下用异丁酸氯甲酯处理制备。用于制备(异丁酰氧基)甲酯的一般方法描述于第WO 2018/005662号国际专利公开,其通过引用整体并入本文。化合物II的合成在以下实施例中提供。在一些实施方案中,可以形成化合物II的钠盐(化合物II')。

[0069] 

化合物 II'

[0070] 在一些实施方案中,化合物II'可以由化合物I或其盐根据以下方案制备。化合物I或其盐可以在碱和任选的碘源的存在下用异丁酸卤甲酯处理以形成化合物II'。

[0071] 

[0072] 在一些实施方案中,在反应中使用过量的异丁酸卤代甲酯。例如,在一些实施方案中,相对于化合物I为1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0或更多摩尔当量的异丁酸卤代甲酯可以用于该反应。在一些实施方案中,异丁酸卤代甲酯可以是异丁酸氯甲酯。在其它实施方案中,异丁酸卤代甲酯可以是异丁酸溴甲酯。

[0073] 在一些实施方案中,碘源可以是碱金属碘化物。例如,碘源可以是碘化钠、碘化钾或碘化铯。

[0074] 反应中使用的碱的选择可能影响最终产物的总产率和纯度。在一些实施方案中,碱可以是碳酸氢钠。在其它实施方案中,碱可以是NaH_2PO_4。在又一些实施方案中,碱可以是$Na_2B_4O_7$。在一些具体实施方案中,碱可以是无水$Na_2B_4O_7$。在一些实施方案中,该反应可以使用的碱相对于化合物I的摩尔当量是0.1至10。例如,碱相对于化合物I的摩尔当量的数量可以是0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5或10.0,或者在由上述值限定的范围内。在一些具体实施方案中,该反应可以使用的碱相对于化合物I的摩尔当量是0.5至2.0。

[0075] 将化合物I'或其盐转化为化合物II'的反应可以在各种溶剂中进行。在一些实施方案中，溶剂可以是极性非质子溶剂。在一些实施方案中，溶剂可以是乙腈、二甲基甲酰胺、二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、乙醚、甲基叔丁基醚、N-甲基吡咯烷酮、丙酮、甲基乙基酮或上述溶剂的任意组合。在一些实施方案中，溶剂可以是无水的。在一些实施方案中，溶剂可以是乙腈。

[0076] 将化合物I'或其盐转化为化合物II'的反应可以在各种温度下进行。在一些实施方案中，反应温度是约25℃至约100℃、约约30℃至约90℃、约40℃至约80℃、约50℃至约80℃、约55℃至约80℃、约60℃至约80℃、约约65℃至约80℃、或约70℃至约80℃。例如，在一些实施方案中，用于将化合物I'或其盐转化成化合物II'的反应可以在25℃、30℃、35℃、40℃、45℃、50℃、55℃、60℃、65℃、70℃、75℃、80℃、85℃、90℃、95℃、100℃或更高的温度下进行。在一些实施方案中，反应可以在任意前述温度下加热0.5小时、1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、11小时、12小时、13小时、14小时、15小时、16小时、17小时、18小时、19小时、20小时、21小时、22小时、23小时、24小时或更长时间。

[0077] 化合物II'的晶型

[0078] 本文公开了化合物II'的晶型。已经确定了两种晶型，A型和B型(描述如下)。

[0079] 化合物II'的晶型A

[0080] 一些实施方案包括化合物II'的晶型，在本文中称为晶型A。用于形成化合物II'的晶型A的精确条件可以估计确定，并且仅可能给出已经发现适于实践的几种方法。

[0081] 使用实验方法章节中进一步详细描述的各种技术来表征化合物II'的晶型A。图1示出了通过X射线粉末衍射(XRPD)测定的化合物II'的A型的晶体结构。可以通过本文公开的方法获得的化合物II'的晶型B显示出在约4.3、7.0、7.2、8.3、11.0、12.5、15.0、16.7、17.5、18.2、19.1、20.3、22.3、22.7和25.6度2θ处的突出峰。因此，在一些实施方案中，化合物II'的晶型具有至少一个特征峰(例如，1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个特征峰)，所述特征峰选自约4.3、7.0、7.2、8.3、11.0、12.5、15.0、16.7、17.5、18.2、19.1、20.3、22.3、22.7和25.6度2θ。在一些实施方案中，化合物II'的晶型具有至少三个特征峰，所述特征峰选自约4.3、7.0、7.2、8.3、11.0、12.5、15.0、16.7、17.5、18.2、19.1、20.3、22.3、22.7和25.6度2θ。

[0082] 图2示出了通过化合物II'的晶型A的差示扫描量热法(DSC)获得的结果。DSC结果显示在约141℃的温度处的峰，这表明晶体的熔点。因此，在一些实施方案中，化合物II'的晶型B表现出约138℃至约144℃、约139℃至约143℃或约141℃的熔点。

[0083] 图3示出了通过化合物II'的晶型A的热重分析(TGA)获得的结果。TGA结果显示化合物II'的晶型A在25℃至125℃进行时表现出约1％的重量损失。同时，图4示出了化合物II'的晶型A的动态蒸汽吸附(DVS)结果，并且示出了轻微的水吸收，表明化合物II'的晶型A是轻微吸湿性的。Karl Fisher分析表明，化合物II'的晶型A平均含有0.12％的水，表明化合物II'的晶型A是非溶剂化的。化合物II'的晶型A的元素分析与无水物质一致。

[0084] 图5示出了通过化合物II'的晶型A的傅里叶变换红外(FTIR)光谱法获得的结果。化合物II'的晶型A表现出在约1758、1706、1600、1584、1469、1426、1389、1366和1322cm^{-1}处的突出峰。因此，在一些实施方案中，化合物II'的晶型具有至少一个FTIR峰(例如，1、2、3、4、5、6、7、8或9个特征峰)，所述FTIR峰选自约1758、1706、1600、1584、1469、1426、1389、1366

和1322cm^{-1}。在一些实施方案中，化合物II'的晶型具有至少三个特征峰，所述特征峰选自1758、1706、1600、1584、1469、1426、1389、1366和1322cm^{-1}。在一些实施方案中，本文所述的峰位置包括±1cm^{-1}内的可变性。

[0085] 图6示出了通过化合物II'的晶型B的傅里叶变换拉曼光谱法获得的结果。化合物II'的晶型A显示出在约1754、1709、1600、1584、1465、1428、1366和1340cm^{-1}处的突出峰。因此，在一些实施方案中，化合物II'的晶型具有至少一个FT拉曼峰(例如，1、2、3、4、5、6、7或8个特征峰)，所述FT拉曼峰选自约1754、1709、1600、1584、1465、1428、1366和1340cm^{-1}。在一些实施方案中，化合物II'的晶型具有至少三个特征峰，所述特征峰选自1754、1709、1600、1584、1465、1428、1366和1340cm^{-1}。在一些实施方案中，本文所述的峰位置包括±2cm^{-1}内的可变性。

[0086] 因此，化合物II'的晶型A可以表征为非溶剂化的、轻微吸湿性固体。化合物II'的晶型A还显示出良好的结晶度，具有各种尺寸的针状晶体(图7)和相对高的熔点(约141℃)。

[0087] 化合物II'的晶型B

[0088] 一些实施方案包括化合物II'的晶型，在本文中称为晶型B。用于形成化合物II'的晶型B的精确条件可以估计确定，并且仅可能给出已经发现适于实践的几种方法。

[0089] 使用实验方法章节中进一步详细描述的各种技术来表征化合物II'的晶型B。图8示出了通过X射线粉末衍射(XRPD)测定的化合物II'的B型的晶体结构。可以通过本文公开的方法获得的化合物II'的晶型B显示出在约5.1、7.0、9.9、11.0、11.1、14.1、16.4、17.1、21.1、22.3、22.6、26.9和28.3度2θ处的突出峰。因此，在一些实施方案中，化合物II'的晶型具有至少一个特征峰(例如，1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或13个特征峰)，所述特征峰选自约5.1、7.0、9.9、11.0、11.1、14.1、16.4、17.1、21.1、22.3、22.6、26.9和28.3度2θ。在一些实施方案中，化合物II'的晶型具有至少三个特征峰，所述特征峰选自约5.1、7.0、9.9、11.0、11.1、14.1、16.4、17.1、21.1、22.3、22.6、26.9和28.3度2θ。

[0090] 图9示出了通过化合物II'的晶型B的差示扫描量热法(DSC)获得的结果。DSC结果显示在约152℃的温度处的峰，这表明晶体的熔点。因此，在一些实施方案中，化合物II'的晶型B表现出约149℃至约155℃、约150℃至约154℃或约152℃的熔点。

[0091] 图10示出了通过化合物II'的晶型B的热重分析(TGA)获得的结果。TGA结果显示化合物II'的晶型B在25℃至125℃进行时表现出0.18％的重量损失。同时，图11示出了化合物II'的晶型B的动态蒸汽吸附(DVS)结果，并且示出了中度的水吸收，表明化合物II'的晶型B是中度吸湿性的。Karl Fisher分析表明，化合物I'的晶型B平均含有7.29％的水。然而，认为水是加热样品的分解产物。元素分析显示化合物II'的晶型B是非溶剂化物质。

[0092] 图12示出了通过化合物II'的晶型B的傅里叶变换红外(FTIR)光谱法获得的结果。化合物II'的晶型B显示出在约1608、1592、1553、1473、1416、1364、1334和1277cm^{-1}处的突出峰。因此，在一些实施方案中，化合物II'的晶型具有至少一个特征FTIR峰(例如，1、2、3、4、5、6、7或8个特征峰)，所述FTIR峰选自约1608、1592、1553、1473、1416、1364、1334和1277cm^{-1}。在一些实施方案中，化合物II'的晶型具有至少三个特征峰，所述特征峰选自1608、1592、1553、1473、1416、1364、1334和1277cm^{-1}。在一些实施方案中，本文所述的峰位置包括±1cm^{-1}内的可变性。

[0093] 图13示出了通过化合物II'的晶型B的傅里叶变换拉曼光谱法获得的结果。化合物

II'的晶型B显示出在约1611、1591、1574、1472、1426和1366cm^{-1}处的突出峰。因此，在一些实施方案中，化合物II'的晶型具有至少一个特征FT拉曼峰(例如，1、2、3、4、5或6个特征峰)，所述FT拉曼峰选自约1611、1591、1574、1472、1426和1366cm^{-1}。在一些实施方案中，化合物II'的晶型具有至少三个特征峰，所述特征峰选自1611、1591、1574、1472、1426和1366cm^{-1}。在一些实施方案中，本文所述的峰位置包括±2cm^{-1}内的可变性。

[0094] 因此，化合物II'的晶型B可以表征为非溶剂化的、中度吸湿性固体。化合物II'的晶型B还显示出良好的结晶度，具有各种尺寸的叶片状晶体(图14)和相对高的熔点(约152℃)。

[0095] 使化合物II'结晶的方法

[0096] 公开了使化合物II'结晶的方法。化合物II'的晶型通常可以通过在受控条件下使化合物II'的化合物结晶来获得或产生。在一些实施方案中，该方法可以产生非溶剂化晶型。在一些实施方案中，该方法可以产生化合物II'的晶型A。在一些实施方案中，该方法可以产生化合物II'的晶型B。

[0097] 在一些实施方案中，化合物II'的晶型可以通过将化合物II'溶于溶剂以形成结晶溶液，任选地加热第一溶液，并且任选地向结晶溶液中添加第二溶剂来制备。在一些实施方案中，第一溶剂可以是乙酸异丙酯。在其它实施方案中，第一溶剂可以是异丙醇。在其它实施方案中，第一溶剂可以是己烷。在又一些实施方案中，第一溶剂可以是庚烷。在一些实施方案中，第一溶剂可以是乙酸乙酯。在一些实施方案中，第一溶剂可以是乙酸异丙酯、异丙醇、己烷、庚烷和/或乙酸乙酯的任意的组合。在一些具体实施方案中，第一溶剂可以是乙酸异丙酯和异丙醇的组合。在其它具体实施方案中，第一溶剂可以是己烷和乙酸乙酯的组合。

[0098] 在一些实施方案中，结晶溶液可以任选地加热至30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85或90℃，或者在由任意上述温度限定的范围内。

[0099] 在一些实施方案中，第二溶剂可以是庚烷。在其它实施方案中，第二溶剂可以是己烷。

[0100] 在一些实施方案中，可以任选地将所需化合物II'的晶型的晶种添加至结晶溶液中以促进结晶。

[0101] 在一些实施方案中，结晶溶液可以冷却至55、50、45、40、35、30、35、20、15、10、5、0、-5或-10℃，或者在由任意上述温度限定的范围内。结晶溶液可以冷却1、2、3、4、6、8、12、16、24、36、48或72小时的时间段，或者由任意上述时间限定的范围内。冷却可以在有或没有搅拌或搅动的情况下完成。

[0102] 定义

[0103] 除非另外定义，否则本文使用的所有技术术语和科学术语具有与本公开内容所属领域的普通技术人员通常理解的相同含义。所有专利、申请、公开的申请以及其他出版物均通过援引整体并入本文。在本文中对术语存在多个定义的情况下，除非另外说明，否则以本节中的定义为准。

[0104] 术语“药物可接受的盐”是指保留化合物的生物效应和性质并且不是生物学或其他方面不期望用于药物的盐。在许多情况下，借助于氨基和/或羧基基团或与其类似的基团的存在，本文公开的化合物能够形成酸式盐和/或碱式盐。可以用无机酸和有机酸形成药物可接受的酸加成盐。可以由其得到盐的无机酸包括，例如，盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸

等。可以由其得到盐的有机酸包括，例如，乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。也可以用无机碱和有机碱形成药物可接受的盐。可以由其得到盐的无机碱包括，例如，包含钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝等的碱；特别优选的是铵、钾、钠、钙和镁盐。在一些实施方案中，用无机碱处理本文公开的化合物导致化合物的不稳定的氢的损失，以得到包含诸如Li^+、Na^+、K^+、Mg^{2+}和Ca^{2+}等的无机阳离子的盐形式。可以由其得到盐的有机碱包括，例如，伯胺、仲胺和叔胺、取代的胺(包括天然存在的取代的胺)、环状胺、碱性离子交换树脂等，具体地例如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺和乙醇胺。如在1987年9月11日公开的Johnston等的WO 87/05297中所述(通过援引整体并入本文)，许多此类盐是本领域已知的。

[0105] 给药及药物组合物

[0106] 本文公开的化合物以治疗有效剂量施用。尽管对于本文描述的化合物仍待优化人剂量水平，但通常日剂量可以是约0.25mg/kg体重至约120mg/kg体重或更多、约0.5mg/kg体重或更少至约70mg/kg体重、约1.0mg/kg体重至约50mg/kg体重、或者约1.5mg/kg体重至约10mg/kg体重。因此，用于对70kg人给药，剂量范围应该是约每天17mg至约每天8000mg、约每天35mg或更少至约每天7000mg或更多、每天约70mg至每天约6000mg、每天约100mg至每天约5000mg、或者每天约200mg至每天约3000mg。当然，施用的活性化合物的量将取决于被治疗的个体和疾病状态、疾病的严重程度、施用的方式和时间表以及处方医师的判断。

[0107] 可以经由任一种可接受的具有类似效用的试剂的施用方式来施用本文公开的化合物或其药物可接受的盐，所述施用方式包括但不限于，口服、皮下、静脉内、鼻内、局部、经皮、腹膜内、肌内、肺内、阴道、直肠或眼内施用。在治疗作为优选实施方案的个体的适应症时，口服和肠胃外给药是常用的。

[0108] 可以将上述有用的化合物配制成用于治疗这些病况的药物组合物。使用标准的药物制剂技术，例如以下公开的技术：Remington的The Science and Practice of Pharmacy，第21版，Lippincott Williams&Wilkins(2005)，通过援引整体并入本文。因此，一些实施方案包括药物组合物，其包含：(a)安全且治疗有效量的本文描述的化合物(包括其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、多晶型物及溶剂化物)，或其药物可接受的盐；以及(b)药物可接受的载体、稀释剂、赋形剂或其组合。

[0109] 除了如以上描述有用的所选化合物之外，一些实施方案包括含药物可接受的载体的组合物。术语“药物可接受的载体”或“药物可接受的赋形剂”包括任何和所有的溶剂、分散介质、包衣、抗细菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。对药物活性物质使用此类介质和试剂是本领域熟知的。除非任何常规介质或试剂与活性成分不相容，可以预期其用于治疗性组合物。此外，可以包括例如本领域常用的各种佐剂。描述了在药物组合物中包含各种组分的考虑，例如，描述于Gilman等人(编著)(1990)；Goodman和Gilman的：The Pharmacological Basis of Therapeutics，第8版，Pergamon Press，其通过援引整体并入本文。

[0110] 可以用作药物可接受的载体或其组分的物质的一些实例是糖，例如乳糖、葡萄糖和蔗糖；淀粉，例如玉米淀粉和马铃薯淀粉；纤维素及其衍生物，例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和甲基纤维素；黄芪粉；麦芽；明胶；滑石；固体润滑剂，例如硬脂酸和硬脂酸镁；硫酸

钙;植物油,例如花生油、棉籽油、芝麻油、橄榄油、玉米油和可可油;多元醇,例如丙二醇、甘油、山梨糖醇、甘露糖醇和聚乙二醇;海藻酸;乳化剂,例如TWEENS;润湿剂,例如月桂酸硫酸钠;着色剂;调味剂;制锭剂、稳定剂;抗氧化剂;防腐剂;无热原水;等渗盐水和磷酸盐缓冲溶液。

[0111] 与题述化合物联用的药物可接受的载体的选择基本上由该化合物的施用方式决定。

[0112] 本文描述的组合物优选以单位剂型提供。如本文所用,“单位剂型”是根据良好医疗实践,包含适用于以单次剂量向动物(优选哺乳动物个体)给药的化合物的量的组合物。然而,单次或单位剂型的制备并不意味着所述剂型每天施用一次或每疗程施用一次。预期此类剂型每天施用一次、两次、三次或更多次,并且可以以输注一段时间(例如,约30分钟至约2-6小时)施用,或者以连续输注施用,并且可以在疗程期间施用一次以上,然而并没有特别排除单次施用。技术人员应认识到,制剂并未特别考虑整个疗程,并且将此类决定留给治疗领域的技术人员而不是制剂领域的技术人员。

[0113] 上述有用的组合物可以处于用于各种给药途经的各种适合的形式,例如用于口服、鼻、直肠、局部(包括经皮)、眼、脑内、颅内、鞘内、动脉内、静脉内、肌内或其他胃肠外给药途经。技术人员应认识到,口服组合物和鼻用组合物包括通过吸入施用并且利用可用方法学制备的组合物。取决于期望的具体给药途经,可以使用本领域熟知的各种药物可接受的载体。药物可接受的载体包括,例如,固体或液体填充剂、稀释剂、助溶剂、表面活性剂和封装物质。可以包含任选的药物活性材料,其基本上不干扰化合物的抑制活性。与化合物结合使用的载体的量足以提供施用每单位剂量化合物的材料的实际用量。在以下参考文献(全部通过援引并入本文)中描述了可用于本文描述的方法的用于制备剂型的技术和组合物:Modern Pharmaceutics,第4版,Chapters 9and 10(Banker&Rhodes编著,2002);Lieberman等人,Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets(1989);和Ansel,Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms第8版(2004)。

[0114] 可以使用各种口服剂型,包括固体形式,例如片剂、胶囊剂、颗粒剂和散装粉剂。片剂可以是压制的、模印片、肠衣的、糖衣的、膜包衣的或多重压制的,含有适合的粘合剂、润滑剂、稀释剂、崩解剂、着色剂、调味剂、流动诱导剂和熔化剂。液体口服剂型包括水溶液、乳液、悬浮液、由非泡腾颗粒重构的溶液和/或悬浮液、和由泡腾颗粒重构的泡腾制剂,其包含适合的溶剂、防腐剂、乳化剂、悬浮剂、稀释剂、甜味剂、融化剂、着色剂和调味剂。

[0115] 适用于制备经口给药的单位剂型的药物可接受的载体是本领域熟知的。片剂通常包含常规的药物相容的佐剂作为惰性稀释剂,例如碳酸钙、碳酸钠、甘露糖醇、乳糖和纤维素;粘合剂,例如淀粉、明胶和蔗糖;崩解剂,例如淀粉、海藻酸和交联羧甲基纤维素;润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸和滑石。诸如二氧化硅的助流剂可以用于改善粉末混合物的流动特性。为了外观,可以添加着色剂,例如FD&C染料。甜味剂和调味剂,例如阿斯巴甜、糖精、薄荷醇、薄荷和水果味,是可咀嚼片剂的有用佐剂。胶囊剂通常包含一种或多种以上公开的固体稀释剂。载体组分的选择取决于非关键的次要考虑,如味道、成本和储存稳定性,并且本领域技术人员可以容易地决定。

[0116] 经口组合物还包括液体溶液剂、乳剂、混悬剂等。适用于制备此类组合物的药物可接受的载体是本领域熟知的。用于糖浆剂、酏剂、乳剂和混悬剂的载体的典型组分包括乙

醇、甘油、丙二醇、聚乙二醇、液体蔗糖、山梨醇和水。对于混悬剂，典型的悬浮剂包括甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、AVICEL RC-591、黄蓍胶和海藻酸钠；典型的润湿剂包括卵磷脂和聚山梨醇酯80；而典型的防腐剂包括对羟基苯甲酸甲酯和苯甲酸钠。经口液体组合物也可以包含例如以上公开的甜味剂、调味剂和着色剂中的一种或多种组分。

[0117] 此类组合物还可以通过常规方法进行包衣，通常使用pH依赖性或时间依赖性包衣，使得题述化合物释放在胃肠道中期望的局部应用附近，或者在不同的时间释放以延长期望的作用。此类剂型通常包括但不限于，邻苯二甲酸乙酸纤维素、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、丙烯酸树脂包衣、蜡类和虫胶中的一种或多种。

[0118] 本文描述的组合物可以任选地包含其它药物活性成分。

[0119] 用于实现全身递送题述化合物的其他组合物包括舌下、颊部和鼻用剂型。此类组合物通常包含一种或多种可溶填充剂物质，例如蔗糖、山梨醇和甘露醇；以及粘合剂，例如阿拉伯树胶、微晶纤维素、羧甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素。还可以包含以上公开的助流剂、润滑剂、甜味剂、着色剂、抗氧化剂和调味剂。

[0120] 配制了为局部眼用配制的液体组合物，使得其可以向眼睛局部施用。应尽可能使舒适感最大化，但有时配制考虑(例如药物稳定性)可能致使无法达到最佳舒适感。在不能将舒适感最大化的情况下，应配制液体，使得液体对局部眼应用的患者而言是可容忍的。另外，眼可接受的液体应被包装成单次使用，或包含防腐剂以预防经多次使用的污染。

[0121] 对于眼应用，通常用生理盐水溶液作为主要溶媒制备溶液或药物。应优选用适当的缓冲系统使眼溶液保持在舒适的pH。制剂还可以包含常规的药物可接受的防腐剂、稳定剂和表面活性剂。

[0122] 可用于本文公开的药物组合物的防腐剂包括但不限于，苯扎氯铵、PHMB、氯丁醇、硫柳汞、乙酸苯汞和硝酸苯汞。有用的表面活性剂为，例如吐温80。同样地，各种有用的溶媒也可用于本文公开的眼制剂中。这些溶媒包括但不限于，聚乙烯醇、聚维酮、羟丙基甲基纤维素、泊洛沙姆、羧甲基纤维素、羟乙基纤维素和纯水。

[0123] 需要或方便时可以添加张力调节剂。它们包括但不限于，盐(特别是氯化钠、氯化钾)、甘露醇和甘油，或任何其他适合的眼可接受的张力调节剂。

[0124] 可以使用各种用于调节pH的缓冲液和方法，只要得到的制剂是眼可接受的即可。对于许多组合物，pH为4至9。因此，缓冲液包括乙酸盐缓冲液、柠檬酸盐缓冲液、磷酸盐缓冲液和硼酸盐缓冲液。可以按需要用酸或碱调节这些制剂的pH。

[0125] 类似地，眼可接受的抗氧化剂包括但不限于，焦亚硫酸钠、硫代硫酸钠、乙酰半胱氨酸、丁基羟基茴香醚和丁基羟基甲苯。

[0126] 可以包含在眼制剂中的其他赋形剂组分为螯合剂。有用的螯合剂为依地酸二钠，但也可以使用其他螯合试剂代替或与其联用。

[0127] 对于局部应用，使用包含本文公开的化合物的乳膏剂、软膏剂、凝胶剂、溶液剂或混悬剂等。局部制剂通常可以包含药物载体、共溶剂、乳化剂、渗透促进剂、防腐剂系统和软化剂。

[0128] 对于静脉内给药，可以将本文描述的化合物和组合物溶解或分散在药物可接受的稀释剂(例如盐水或葡萄糖溶液)中。还可以包含适合的赋形剂以达到期望的pH，包括但不

限于NaOH、碳酸钠、乙酸钠、HCl和柠檬酸。在各种实施方案中，最终组合物的pH为2至8，或优选4至7。抗氧化剂赋形剂可以包括亚硫酸氢钠、丙酮合亚硫酸氢钠、甲醛次硫酸氢钠、硫脲和EDTA。最终静脉内组合物中存在的适合的赋形剂的其他非限制性实例可以包括磷酸钠或磷酸钾、柠檬酸、酒石酸、明胶和诸如葡萄糖、甘露醇和葡聚糖的碳水化合物。其它可接受的赋形剂描述于:Powell等人,Compendium of Excipients for Parenteral Formulations, PDA J Pharm Sci and Tech 1998,52 238-311和Nema等人,Excipients and Their Role in Approved Injectable Products:Current Usage and Future Directions,PDA J Pharm Sci and Tech 2011,65 287-332，两者通过援引整体并入本文。还可以包含抗微生物剂以获得抑制细菌或抑制真菌的溶液，包括但不限于硝酸苯汞、硫柳汞、苄索氯铵、苯扎氯铵、苯酚、甲酚和氯丁醇。

[0129] 可以以一种或多种固体形式向护理人员提供用于静脉内给药的组合物，所述固体在给药之前可以立即用适合的稀释剂(例如无菌水、盐水或葡萄糖水溶液)进行重构。在其他实施方案中，以准备好进行胃肠外施用的溶液形式提供组合物。在其他实施方案中，以在给药之前需另外稀释的溶液形式提供组合物。在包括施用本文描述的化合物与其他试剂的组合的实施方案中，该组合可以作为混合物向护理人员提供，或者护理人员可以在给药之前混合两种试剂，或可以单独施用两种试剂。

[0130] 本文描述的活性化合物的实际剂量取决于具体化合物和待治疗的病况;适当剂量的选择完全在技术人员的知识范围内。

[0131] 治疗方法

[0132] 本发明的一些实施方案包括用本文描述的化合物和包含本文描述的化合物的组合物治疗细菌感染的方法。一些方法包括向有需要的个体施用本文描述的化合物、组合物、药物组合物。在一些实施方案中，个体可以为动物，例如哺乳动物(包括人)。在一些实施方案中，细菌感染包括本文描述的细菌。从上述中应认识到，治疗细菌感染的方法包括预防有细菌感染风险的个体中的细菌感染的方法。

[0133] 在一些实施方案中，个体是人。

[0134] 其他实施方案包括向有需要的个体施用化合物的组合。组合可以包含本文描述的化合物、组合物、药物组合物与额外的药物。

[0135] 一些实施方案包括共施用本文描述的化合物、组合物和/或药物组合物与额外的药物。“共施用”意指可以在患者的血流中同时存在两种或更多种试剂，无论其实际上是何时或如何被施用。在一个实施方案中，同时施用试剂。在一个此类实施方案中，通过将试剂合并在单次剂型中来实现联合给药。在其它实施方案中，依次施用试剂。在一个实施方案中，通过相同途径施用药剂，例如口服。在其它实施方案中，通过不同途径施用药剂，例如一种是口服施用，而另一种是静脉内施用(i.v.)。

[0136] 额外的药物的实例包括抗细菌剂、抗真菌剂、抗病毒剂、抗炎剂和抗过敏剂。

[0137] 优选实施方案包括本文描述的化合物、组合物或药物组合物与诸如β-内酰胺的抗细菌剂的组合。此类β-内酰胺的实例包括阿莫西林、氨苄西林(例如，匹氨西林、海他西林、巴氨西林、美坦西林、酞氨西林)、依匹西林、羧苄西林(卡茚西林)、替卡西林、替莫西林、阿洛西林、哌拉西林、美洛西林、美西林(匹美西林)、磺苄西林、苄基青霉素(G)、氯甲西林、苄星青霉素、普鲁卡因苄基青霉素、阿度西林、培那西林、苯氧甲基青霉素(V)、丙匹西林、苄星

苯氧甲基青霉素、非奈西林、氯唑西林(例如,双氯西林、氟氯西林)、苯唑西林、甲氧西林、萘夫西林、法罗培南、比阿培南、多利培南、厄他培南、亚胺培南、美罗培南、帕尼培南、头孢唑林、头孢乙腈、头孢羟氨苄、头孢氨苄、头孢来星、头孢洛宁、头孢噻啶、头孢噻吩、头孢匹林、头孢曲秦、头孢西酮、头孢氮氟、头孢拉定、头孢沙定、头孢替唑、头孢克洛、头孢孟多、头孢米诺、头孢尼西、头孢雷特、头孢替安、头孢丙烯、头孢拉宗、头孢呋辛、头孢唑南、头孢西丁、头孢替坦、头孢美唑、氯碳头孢、头孢克肟、头孢他啶、头孢曲松、头孢卡品、头孢达肟、头孢地尼、头孢地尔、头孢托仑、头孢他美、头孢甲肟、头孢地秦、头孢哌酮、头孢噻肟、头孢咪唑、头孢匹胺、头孢泊肟、头孢泊肟酯、头孢磺啶、头孢特仑、头孢布烯、头孢噻林、头孢唑肟、氟氧头孢、拉氧头孢、头孢吡肟、头孢唑兰、头孢匹罗、头孢喹肟、头孢吡普、头孢洛林、头孢噻呋、头孢喹肟、头孢维星、氨曲南、替吉莫南和卡芦莫南。

[0138] 优选实施方案包括诸如头孢他啶、比阿培南、多利培南、厄他培南、亚胺培南、美罗培南、泰比培南、泰比培南匹酯、艾帕培南和帕尼培南的β-内酰胺。

[0139] 额外的优选实施方案包括诸如氨曲南、替吉莫南和卡芦莫南的β-内酰胺。

[0140] 其它优选实施方案包括β-内酰胺类抗细菌剂,例如替比培南匹酯。

[0141] 其它另外的优选实施方案包括β-内酰胺类抗细菌剂,例如头孢布坦。

[0142] 一些实施方案包括本文描述的化合物、组合物和/或药物组合物与额外的药剂的组合,其中该额外的药剂包括单酰胺菌素(monobactam)。单酰胺菌素的实例包括氨曲南、替吉莫南、诺卡菌素A、卡芦莫南和烟草野火菌毒素(tabtoxin)。在一些此类实施方案中,该化合物、组合物和/或药物组合物包含A、C或D类β-内酰胺酶抑制剂。一些实施方案包括共施用本文描述的化合物、组合物或药物组合物与一种或多种额外的药剂。

[0143] 一些实施方案包括本文描述的化合物、组合物和/或药物组合物与额外的药剂的组合,其中该额外的药剂包括B类β-内酰胺酶抑制剂。B类β-内酰胺酶抑制剂的实例包括ME1071(Yoshikazu Ishii等人,“In Vitro Potentiation of Carbapenems with ME1071, a Novel Metallo-β-Lactamase Inhibitor,against Metallo-β-lactamase Producing Pseudomonas aeruginosa Clinical Isolates.”Antimicrob.Agents Chemother.doi: 10.1128/AAC.01397-09(2010年7月))。一些实施方案包括共施用本文描述的化合物、组合物或药物组合物与一种或多种额外的药剂。

[0144] 一些实施方案包括本文描述的化合物、组合物和/或药物组合物与额外的药剂的组合,其中该额外的药剂包括一种或多种包括A、B、C或D类β-内酰胺酶抑制剂的药剂。一些实施方案包括共施用本文描述的化合物、组合物或药物组合物与一种或多种额外的药剂。

[0145] 适应症

[0146] 本文描述的化合物和包含所述化合物的组合物可以用于治疗细菌感染。可以用本文描述的化合物、组合物和方法治疗的细菌感染可以包括广谱细菌。示例性生物体包括革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌、需氧细菌和厌氧细菌,例如葡萄球菌(Staphylococcus)、乳酸杆菌(Lactobacillus)、链球菌(Streptococcus)、八叠球菌(Sarcina)、埃希氏菌(Escherichia)、肠杆菌(Enterobacter)、克雷伯氏菌(Klebsiella)、假单胞菌(Pseudomonas)、不动杆菌(Acinetobacter)、分枝杆菌(Mycobacterium)、变形杆菌(Proteus)、弯曲杆菌(Campylobacter)、柠檬酸杆菌(Citrobacter)、奈瑟氏菌(Nisseria)、芽孢杆菌(Baccillus)、拟杆菌(Bacteroides)、消化球菌(Peptococcus)、梭状芽孢杆菌

(Clostridium)、沙门菌(Salmonella)、志贺菌(Shigella)、沙雷菌(Serratia)、嗜血杆菌(Haemophilus)、布鲁氏菌(Brucella)和其它生物体。

[0147] 细菌感染的更多实例包括铜绿假单胞菌(Pseudomonas aeruginosa)、荧光假单胞菌(Pseudomonas fluorescens)、食酸假单胞菌(Pseudomonas acidovorans)、产碱假单胞菌(Pseudomonas alcaligenes)、恶臭假单胞菌(Pseudomonas putida)、嗜麦芽窄食单胞菌(Stenotrophomonas maltophilia)、洋葱伯克霍尔德菌(Burkholderia cepacia)、嗜水气单胞菌(Aeromonas hydrophilia)、大肠杆菌(Escherichia coli)、弗氏柠檬酸杆菌(Citrobacter freundii)、鼠伤寒沙门菌(Salmonella typhimurium)、伤寒沙门菌(Salmonella typhi)、副伤寒沙门菌(Salmonella paratyphi)、肠炎沙门菌(Salmonella enteritidis)、痢疾志贺菌(Shigella dysenteriae)、弗氏志贺菌(Shigella flexneri)、宋内氏志贺菌(Shigella sonnei)、阴沟肠杆菌(Enterobacter cloacae)、产气肠杆菌(Enterobacter aerogenes)、肺炎克雷伯氏菌(Klebsiella pneumoniae)、产酸克雷伯氏菌(Klebsiella oxytoca)、粘质沙雷菌(Serratia marcescens)、土拉热弗朗西丝菌(Francisella tularensis)、摩氏摩根菌(Morganella morganii)、奇异变形杆菌(Proteus mirabilis)、普通变形杆菌(Proteus vulgaris)、产碱普罗威登斯菌(Providencia alcalifaciens)、雷氏普罗威登斯菌(Providencia rettgeri)、斯氏普罗威登斯菌(Providencia stuartii)、鲍氏不动杆菌(Acinetobacter baumannii)、乙酸钙不动杆菌(Acinetobacter calcoaceticus)、溶血不动杆菌(Acinetobacter haemolyticus)、小肠结肠炎耶尔森菌(Yersinia enterocolitica)、鼠疫耶尔森菌(Yersinia pestis)、假结核耶尔森菌(Yersinia pseudotuberculosis)、中间耶尔森菌(Yersinia intermedia)、百日咳博德特菌(Bordetella pertussis)、副百日咳博德特菌(Bordetella parapertussis)、支气管炎博德特菌(Bordetella bronchiseptica)、流感嗜血杆菌(Haemophilus influenzae)、副流感嗜血杆菌(Haemophilus parainfluenzae)、溶血性嗜血杆菌(Haemophilus haemolyticus)、副溶血性嗜血杆菌(Haemophilus parahaemolyticus)、杜克雷嗜血杆菌(Haemophilus ducreyi)、多杀巴斯德菌(Pasteurella multocida)、溶血巴斯德菌(Pasteurella haemolytica)、粘膜炎布兰汉球菌(Branhamella catarrhalis)、幽门螺杆菌(Helicobacter pylori)、胎儿弯曲杆菌(Campylobacter fetus)、空肠弯曲杆菌(Campylobacter jejuni)、结肠弯曲杆菌(Campylobacter coli)、博氏疏螺旋体菌(Borrelia burgdorferi)、霍乱弧菌(Vibrio cholerae)、副溶血性弧菌(Vibrio parahaemolyticus)、嗜肺军团菌(Legionella pneumophila)、单核细胞增生李斯特菌(Listeria monocytogenes)、淋病奈瑟氏菌(Neisseria gonorrhoeae)、脑膜炎奈瑟氏菌(Neisseria meningitidis)、金氏杆菌(Kingella)、摩拉克氏菌(Moraxella)、阴道加德那菌(Gardnerella vaginalis)、脆弱拟杆菌(Bacteroides fragilis)、吉氏拟杆菌(Bacteroides distasonis)、拟杆菌3452A同源组(Bacteroides3452A homology group)、普通拟杆菌(Bacteroides vulgatus)、卵形拟杆菌(Bacteroides ovalus)、多形拟杆菌(Bacteroides thetaiotaomicron)、单形拟杆菌(Bacteroides uniformis)、埃氏拟杆菌(Bacteroides eggerthii)、内脏拟杆菌(Bacteroides splanchnicus)、艰难梭状芽孢杆菌(Clostridium difficile)、结核分枝杆菌(Mycobacterium tuberculosis)、鸟分枝杆菌(Mycobacterium avium)、细胞内分枝杆菌(Mycobacterium intracellulare)、麻风分枝杆

菌(Mycobacterium leprae)、白喉棒状杆菌(Corynebacterium diphtheriae)、溃疡棒状杆菌(Corynebacterium ulcerans)、肺炎链球菌(Streptococcus pneumoniae)、无乳链球菌(Streptococcus agalactiae)、酿脓链球菌(Streptococcus pyogenes)、粪肠球菌(Enterococcus faecalis)、屎肠球菌(Enterococcus faecium)、金黄色葡萄球菌(Staphylococcus aureus)、表皮葡萄球菌(Staphylococcus epidermidis)、腐生葡萄球菌(Staphylococcus saprophyticus)、中间葡萄球菌(Staphylococcus intermedius)、猪葡萄球菌猪亚种(Staphylococcus hyicus subsp.hyicus)、溶血性葡萄球菌(Staphylococcus haemolyticus)、人葡萄球菌(Staphylococcus hominis)或解糖葡萄球菌(Staphylococcus saccharolyticus)。

[0148] 为了进一步说明本发明,包括以下实施例。当然,这些实施例不应被解释为具体限制本发明。这些实施例在权利要求范围内的变体在本领域技术人员的技术范围内,并且被认为落入如本文描述且要求保护的本发明的范围内。读者应认识到,借助本公开内容的技术人员和本领域技术人员无需详尽的实例就能够制备并且使用本发明。以下实施例将进一步描述本发明,并且仅用于说明的目的,而不应认为是限制。

[0149] 实施例

[0150] X-射线粉末衍射(XRPD)

[0151] Rigaku Smart-Lab X射线衍射系统被配置用于使用线源X射线光束的反映Bragg-Brentano几何形状。X射线源是在40kV和44ma下操作的Cu长细聚焦管。该源在样品处提供入射光束分布,该入射光束分布从大角度处的窄线变化到小角度处的宽矩形。在线X射线源上使用光束调节狭缝以确保最大光束尺寸沿着线和垂直于线两者均小于10mm。Bragg-Brentano几何形状是由无源发散狭缝和接收狭缝控制的对焦几何形状,其中样品本身用作光学器件的聚焦组件。Bragg-Brentano几何形状的固有分辨率部分地由所使用的衍射仪半径和接收狭缝的宽度决定。通常,操作Rigaku Smart-Lab以得到0.1°2θ或更小的峰宽。X射线光束的轴向发散由入射和衍射光束路径上的5.0度Soller狭缝控制。在分析的同一天使用ASTM硅标准使仪器达标。

[0152] 在低背景Si保持器中使用轻微的手动压力制备粉末样品,以保持样品表面平坦并且与样品保持器的参考表面齐平。使用每分钟6°2θ的连续扫描以0.02°2θ的有效步长从2°至40°2θ分析每个样品。

[0153] 差示扫描量热法(DSC)

[0154] 使用TA Instruments Q2500 Discovery Series仪器进行DSC分析。使用铟进行仪器温度校准。在每次分析期间,将DSC池保持在约50mL/分钟的氮气吹扫下。将样品置于标准的、卷曲的铝盘中,并且以10℃/分钟的速率从约25℃加热至350℃。

[0155] 熔点(MP)分析

[0156] 使用Stuart SMP3熔点设备进行熔点分析。将样品置于玻璃毛细管中,并且以10℃/分钟加热。

[0157] 热重(TG)分析

[0158] 使用TA Instruments Q5500 Discovery Series仪器进行TG分析。使用M类砝码校准仪器天平,并且使用铝镍合金进行温度校准。在天平处进行约40mL/分钟的氮气吹扫,在炉子处为约60mL/分钟。将每个样品置于预配衡的铂盘中,并且以10℃/分钟的速率从约25

℃加热至350℃。

[0159] 动态蒸汽吸附(DVS)分析

[0160] 使用TA仪器Q5000 Dynamic Vapor Sorption分析仪进行DVS分析。用标准砝码和溴化钠标准物校准仪器的湿度。将约20mg样品装载到金属涂覆的石英盘中进行分析。在25℃下分析样品,在10%相对湿度(RH)步骤中从5%至95% RH(吸附循环)和从95%至5% RH(解吸循环)的最大平衡时间为1小时。在满足0.01%重量变化的平衡标准之后,或者如果不满足平衡标准则在1小时之后,从一步移动到下一步。使用MicrosoftExcel®计算百分比重量变化值。DVS分析的温度可以影响结果的效果。

[0161] 卡尔费休(KF)分析

[0162] 使用具有在175℃加热的炉附件的Mettler-Toledo C20库仑KF滴定仪进行卡尔费休分析。使用含有1%水的Hydranal水标准品校准仪器。滴定剂是Hydranal甲醇溶液。样品一式三份进行分析。

[0163] 光学显微术

[0164] 在Leica DM 2500P复合显微镜上进行光学显微术实验,使用10×放大倍数的目镜和10×放大倍数的物镜,总放大倍数为100×。使用Qimaging MicroPublisher 3.3RTV照相机捕获图像。

[0165] 红外(IR)光谱

[0166] 使用配备有氘代硫酸三甘氨酸(DTGS)检测器、溴化钾(KBr)分束器和电子温控(ETC)Ever-Glo®IR源的Thermo Nicolet 6700型傅立叶变换(FT)IR分光光度计获得IR光谱。该仪器配置有SMART iTR金刚石衰减全反射(ATR)采样附件。在4000-400cm^{-1}的光谱范围内以2cm^{-1}的分辨率用128次信号平均扫描收集背景(空气)和样品的单束扫描。自动计算最终的样品光谱并以Log 1/R单位表示。使用经认证的聚苯乙烯标准品来验证波长校准。使用Omnic 9.7.46软件进行数据收集和处理。

[0167] 拉曼光谱法

[0168] 傅里叶变换(FT)拉曼光谱在与Nexus拉曼附件模块连接的Nicolet6700型光谱仪上获得。该仪器配置有在1024nm下操作的Nd:YAG激光器、CaF_2分束器和砷化铟镓检测器。OMNIC 8.1软件用于数据采集和光谱处理的控制。将样品装入3英寸玻璃NMR管中进行分析。

[0169] 低频拉曼光谱法

[0170] 拉曼光谱法是红外(IR)光谱法的补充技术,并且两种技术都提供了被研究实体的完全振动分析。商购拉曼仪器通常使用阻断瑞利散射并且仅允许获得低至约100cm^{-1}的良好质量的拉曼光谱的陷波滤波器。取决于滤波器的类型,从约500至50cm^{-1}或更低的光谱区被称为低频拉曼光谱区。在该区中,振动模式源自有机化合物的晶格,或源自重原子,例如掺入有机金属或无机分子中的那些。晶格的固有频率被称为声子模式。声子模式来自基本结构,即用于所研究的具体化合物的特定晶格。不同的晶型通常显示独特的晶格,因此每种不同的晶型显示出独特的声子模式。

[0171] 由于新的滤波器设计,低频(LF)拉曼光谱变得可用,并且已经证明该区允许识别/区分不同的晶型(参见Roy,S.,Chamberlin,B.和Matzger,A.J.,"Polymorph Discrimination Using Low Wavenumber Raman Spectroscopy,"Org.Process Res.Dev.2013,17,976-980)。LF拉曼光谱法允许在拉曼光谱区(包括从2200cm^{-1}至0cm^{-1}的

斯托克斯区和从0cm^{-1}至-900cm^{-1}的反斯托克斯区)中进行光谱采集。LF拉曼光谱法允许观察可用于区分晶型的声子模式(晶格的固有振动频率)。对应于声子模式的相同的“镜像”信号在斯托克斯区和反斯托克斯区均是可见的,然而,斯托克斯信号由于其比反斯托克斯信号更强的强度而通常用于区分晶型。

[0172] 使用配备有ONDAX Thz拉曼系统(激发激光器853nm,陷波滤波器)的Renishaw拉曼获得LF拉曼光谱。分析固体样品的暴露时间为10秒和32次累积。将固体样品铺展在金载玻片上,并且使用接触固体样品的ONDAX TR-探针(Marqme TriX)进行分析。在样品分析之前使用硫参考标准品校准LF-拉曼。

[0173] ^{13}C核磁共振(NMR)光谱法

[0174] 在Bruker Avance II400光谱仪上进行固态^{13}C交叉极化魔角旋转(CPMAS)实验。将每个样品(约200mg)装入用Kel-F端帽封闭的4-mm氧化锆转子中,用于随后的数据采集。将设定为29.5ppm的金刚烷用作外标。使用的采集和工艺参数显示在下表中。

[0175]

原子核	^{13}C
温度(K)	297
观察频率(MHz)	100.64
扫描宽度(Hz)	29762
停留时间(μsec)	16.8
采集时间(msec)	275
循环延迟(sec)	20
旋转速度(kHz)	7.0
扫描次数	10240
工艺参数	
参考	外部
线加宽(Hz)	10

[0176] 实施例1

[0177] (1aR,7bS)-5-氟-2-羟基-1,1a,2,7b-四氢苯并[e]环丙并[c][1,2]氧杂硼杂环丁烷-4-甲酸(异丁酰基氧基)甲酯(II')的合成

[0178] 在室温下,将异丁酸氯甲酯(8.9mL,70.4mmol)添加到化合物(I)(5.0g,17.6mmol)、碳酸氢钠(5.92g,70.4mmol)和碘化钠(1.62g,8.8mmol)在乙腈(ACN)(25mL)中的不均匀混合物中。将不均匀混合物在55℃下加热。在55℃下搅拌16小时后,HPLC显示93.6%转化率。将反应混合物冷却至0℃。添加冰水(50mL),在0℃下搅拌1分钟后,添加MTBE(50mL)。分离层。将有机层用20mM $NaHCO_3$(3x 50mL)洗涤数次并通过0.7μm GMF注射器过滤器过滤。将滤液浓缩至几mL。添加ACN(25mL),并将溶液在25℃下浓缩至几乎干燥。将残余油状物溶解在ACN(25mL)中并冷却至-5℃。添加水(25mL)并将混浊溶液冷却至-6℃。保持温度<-5℃,缓慢添加2N NaOH(7.1mL)直至pH 9以获得双相混合物。分离层(保留水层)。将水层用庚烷(25mL,保留水层)萃取。将无色水层在室温下用固体NaCl饱和以得到双相混合物。分离层。将水层用ACN(25mL)回流萃取。将合并的有机层浓缩到几mL。添加ACN(25mL)并将不均匀混合物浓缩至几mL。添加乙酸异丙酯(25mL),并将不均匀溶液通过0.45μm PTFE注射器过

滤器过滤，以去除残余盐。将澄清的滤液浓缩至干，得到无色油状凝胶，将其如本文所述结晶，得到化合物(II)的钠盐(即，化合物(II'))。

[0179] 实施例2

[0180] (1aR,7bS)-5-氟-2-羟基-1,1a,2,7b-四氢苯并[e]环丙并[c][1,2]氧杂硼杂环丁烷-4-甲酸(异丁酰基氧基)甲酯(II')的替代合成

[0181] 在室温下，将异丁酸氯甲酯(5.6mL，44mmol，2.5当量)添加到化合物(I)(5g，17.6mmol)、NaI(1.32g，8.8mol，0.5当量)和捣碎的无水$Na_2B_4O_7$(5.31g，26.4mmol，1.5当量)在无水乙腈(25mL)中的非均匀混合物中。将反应混合物在60℃下加热。在60℃下搅拌16小时和在室温下搅拌2天后，通过HPLC转化率是97.5％。反应混合物冷却至室温，用甲基叔丁基醚(MTBE)(25mL)稀释并冷却至0℃。在0℃下添加冰水(25mL)。在0℃下搅拌5分钟后，将双相非均匀混合物经硅藻土过滤，并将盐和垫用MTBE冲洗。将澄清的双相滤液分层，并将有机层用含20％盐水(2x 25mL)的水洗涤，然后用盐水(25mL)洗涤。将有机层浓缩至干。将残余油状物溶于ACN(25mL)并冷却至0℃。添加冷水(15mL)并将混合物冷却至0℃。保持温度＜5℃，添加2M Na_2CO_3(pH＝7.6)。然后添加2N NaOH直至pH 10.5(7.6mL)。该轻微非均匀的混合物用庚烷(2×25mL)萃取。将水层用固体NaCl饱和，并分离层。将水层用ACN(25mL)回流萃取。将合并的有机萃取物浓缩至干。将残余油状物溶于ACN(25mL)并浓缩至几乎干。将残余油状物溶于乙酸异丙酯(iPAc)(25mL)并且通过0.45um注射器式过滤器抛光过滤。将滤液浓缩至干。将残余油状物溶于iPAc(3mL)、IPA(1mL)和庚烷(25mL)，得到澄清溶液。添加晶种，然后添加更多庚烷(25mL)。在室温下搅拌30分钟后，获得白色浆料。在室温下搅拌过夜后，通过过滤收集固体，用17/3庚烷/IPAc(20mL)冲洗，风干，然后在高真空下干燥，得到白色粉末的化合物(II')，4.601g、72.2％产率、99.67％纯度、mp＝145.4℃、B型。

[0182] 实施例3

[0183] 碱对化合物(II')形成的影响

[0184] 研究了当根据实施例1和实施例2的方法制备化合物(II')时碱的影响将碱从$NaHCO_3$变为NaH_2PO_4，改善了化合物(I)的转化率。此外，即使仅使用0.5当量的碱，使用$Na_2B_4O_7$也可以实现96％转化率。将碱变为NaH_2PO_4或$Na_2B_4O_7$导致杂质异丁酸异丁酰氧甲酯(IBOIB)的形成显著降低。在下表中提供数据。

[0185]

碱(摩尔当量)	温度(°C)	异丁酸氯甲酯当量	时间(h)	转化率	IBOIB mol%
$NaHCO_3$ (4)	55	4	15	90-95%	80-100
NaH_2PO_4 (1.5)	65	3	16	97.3%	15
$Na_2B_4O_7$ (1.5)	60	2.5	16	97-98%	3-6
$Na_2B_4O_7$ (1)	60	2.5	16	97%	10
$Na_2B_4O_7$ (0.5)	60	2.5	16	96%	14
$Na_2B_4O_7$ (1.5)	70	2.5	8	98%	4.7
$Na_2B_4O_7$ (1.5)	80	2.5	6	98.5%	13

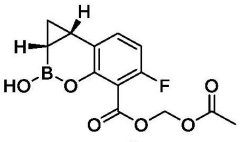
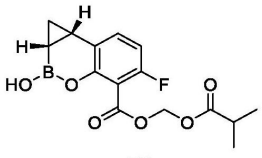
[0186] 实施例4

[0187] 血清活化：将化合物1、化合物2或化合物II溶于水，并以50μg/mL的浓度添加到大鼠、犬、猴和人血清中。将样品在室温下孵育1小时，然后使用LC/MS/MS测定分析“活性”药物含量。微粒体活5化：将化合物1、化合物2或化合物II溶于水，并以1μM的浓度添加到大鼠、

犬、猴和人肝微粒体中。将样品在室温下孵育1小时，然后使用LC/MS/MS测定分析“活性”药物含量。

[0188] 表1：前药活化数据

[0189]

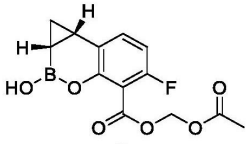
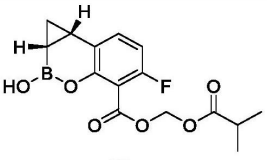
	 1	 2	 II
半衰期 人血清	>> 1 小时	>> 1 小时	>> 1 小时
半衰期 大鼠血清	>> 1 小时	>> 1 小时	>> 1 小时
半衰期 犬血清	>> 1 小时	>> 1 小时	>> 1 小时
半衰期 猴血清	>> 1 小时	>> 1 小时	>> 1 小时
半衰期 人微粒体	28 ± 2 min	8 ± 1 min	9 ± 5 min
半衰期 大鼠微粒体	3 ± 1 min	3 ± 2 min	5 ± 3 min
半衰期 犬微粒体	11 ± 1 min	15 ± 1 min	23 ± 2 min
半衰期 猴微粒体	2 ± 1 min	3 ± 2 min	2 ± 1 min

[0190] 10实施例5

[0191] 动物(大鼠、犬或猴)通过经口灌胃施用在水中配制的化合物1、化合物2或化合物II。在不同时间点在含EDTA的试管中采集血样。在离心后，通过LC/MS/MS分析血浆样品中化合物1、化合物2或化合物II以及“活性”药物含量。通过比较静脉给药“活性”药物后的清除率和口服给药化合物1、化合物2或化合物II后的“活性”药物清除率来确定生物利用度。

[0192] 表2：药代动力学数据

[0193]

	 1	 2	 II
口服生物利用度，大鼠(30 mg/kg)	100%	100%	100%
口服生物利用度，大鼠(100 mg/kg)	100%	46%	100%
口服生物利用度，犬(10 mg/kg)	54%	49%	64%
口服生物利用度，猴(20 mg/kg)	100%	100%	100%
人微粒体活化 $t_{1/2}$	28 ± 2 min	8 ± 1 min	9 ± 5 min
结晶度	是	否	是
渗透性/传输	高	高	高

[0194] 100mg/kg的化合物2的口服生物利用度为46％，而化合物1和化合物II的口服生物利用度均为100％。此外，化合物2不是结晶的，这可能影响其稳定性。与化合物2或化合物II相比，化合物1具有显著更慢的人微粒体活化。化合物II具有微粒体活化前药的最佳总体分布。

[0195] 实施例6

[0196] 化合物(II')的晶型A的制备

[0197] 在室温下，将化合物(II')溶解在乙酸异丙酯和异丙醇(体积比为1:0.2，或者2mL乙酸异丙酯/g化合物(II')和0.4mL异丙醇/g化合物(II'))的混合物中。在完全溶解后，在不超过1小时的时间段内快速添加正庚烷(10mL/g化合物(II'))。在添加正庚烷完成后，将所得浆料再搅拌8至12小时。过滤浆料，将滤饼用正庚烷和乙酸异丙酯(体积比为9:1，2mL/g化合物(II'))的混合物洗涤并干燥。

[0198] 实施例7

[0199] 化合物(II')的晶型A的替代制备

[0200] 将化合物II'溶于乙酸异丙酯(5mL)，并将溶液在50℃下加热。添加庚烷(10mL)，随后添加晶种(约10mg)并将混合物在50℃下搅拌。历时30分钟，搅拌晶种使混合物从澄清溶液变成混浊至轻微不均匀至稠密浆料。添加庚烷(10mL)进行更好的搅拌。在50℃下搅拌2小时后，添加庚烷(10mL)用于更好的搅拌，并将浆料冷却至室温。在室温下搅拌2小时后，添加庚烷(10mL)用于更好的搅拌。在室温下搅拌过周末后，通过过滤收集固体，用6/1庚烷/乙酸异丙酯(2x 10mL)冲洗，风干，然后在高真空下干燥，得到白色粉末4.24g、66.6％产率。

[0201] 实施例8

[0202] 化合物(II')的晶型A的替代制备

[0203] 将化合物II'溶于己烷并加热至60-65℃。添加乙酸乙酯，使得己烷:乙酸乙酯的比率为85/15(v/v)。将混合物冷却至50℃并在50℃下搅拌1天。将混合物缓慢冷却至室温，并在室温下静置三天，得到化合物II'的晶型A。

[0204] 实施例9

[0205] 化合物(II')的晶型B的制备

[0206] 在室温下，将化合物(II')溶解在乙酸异丙酯和异丙醇(体积比为1:0.2，或者2mL乙酸异丙酯/g化合物(II')和0.4mL异丙醇/g化合物(II'))的混合物中。在完全溶解后，在至少8小时高至12小时的时间内缓慢添加正庚烷(10mL/g化合物(II'))。在添加正庚烷完成后，将所得浆料再搅拌8至12小时。过滤浆料，将滤饼用正庚烷和乙酸异丙酯(体积比为9:1，2mL/g化合物(II'))的混合物洗涤并干燥。

[0207] 实施例10

[0208] 化合物(II')的晶型B的替代制备

[0209] 在室温下，将化合物(II')溶解在乙酸异丙酯和异丙醇(体积比为1:0.2，或者2mL乙酸异丙酯/g化合物(II')和0.4mL异丙醇/g化合物(II'))的混合物中。在完全溶解后，添加正庚烷(4mL/g化合物(II'))。溶液仍然澄清。添加化合物(II')B型的晶种(10mg/g化合物(II'))。然后，在至少7小时的时间段内缓慢添加正庚烷(5mL/g化合物(II'))。在添加正庚烷完成后，将所得浆料再搅拌8至12小时。过滤浆料，将滤饼用正庚烷和乙酸异丙酯(体积比为9:1，2mL/g化合物(II'))的混合物洗涤并干燥。

[0210] 实施例11

[0211] 化合物(II')的晶型B的替代制备

[0212] 化合物II'(5g规模)溶于乙酸异丙酯(2.5mL)和异丙醇(2.5mL)。添加庚烷(15mL)，随后添加晶种(约10mg)并将混合物在室温下搅拌。历时30分钟，搅拌晶种使混合物从澄清溶液变成混浊至稍微不均匀至形成稠密浆料。历时1小时添加庚烷(3x 5mL)进行更好的搅拌。在室温下搅拌16小时后，通过过滤收集固体，用10/1/1庚烷/乙酸异丙酯/异丙醇(2x 10mL)冲洗，风干，然后在高真空下干燥，得到白色粉末4.24g、56.6％产率。

[0213] 实施例12

[0214] 化合物(II')的晶型B的替代制备

[0215] 将化合物II'(200mg规模)溶于异丙醇(0.3mL)并加热至50℃以形成大致澄清的溶液。在50℃下再加热5-10分钟后，固体开始沉淀。将溶液缓慢冷却至室温，并使浆料在室温下静置一天。收集固体，悬浮在己烷中并经由真空过滤分离，得到化合物II'的晶型B。

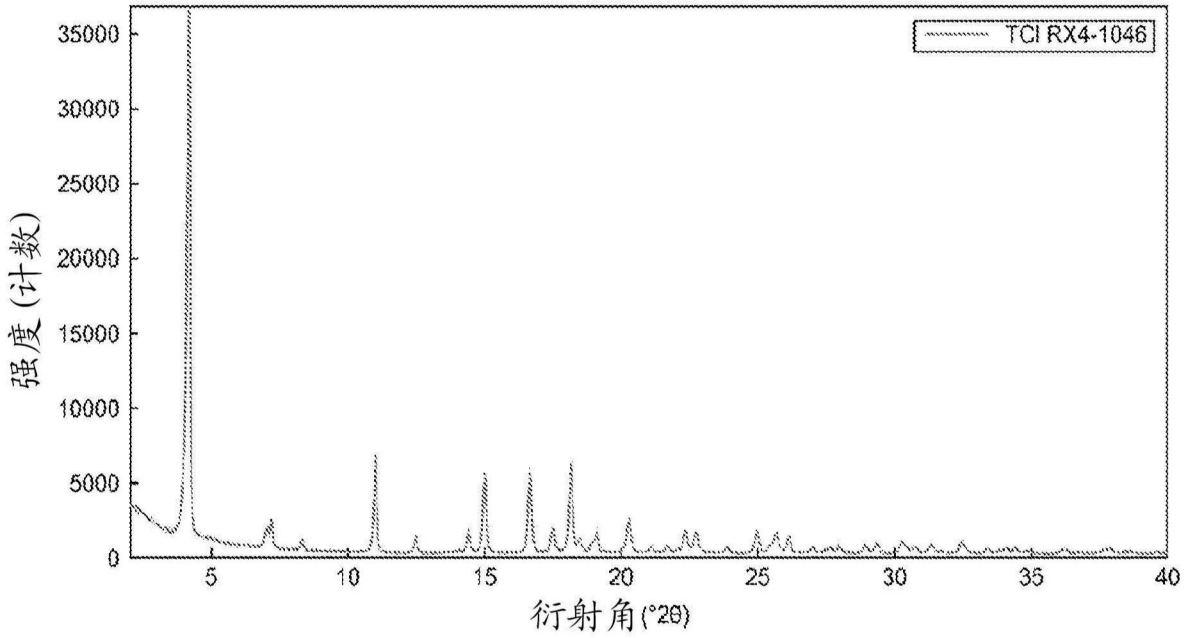

TCI RX4-1046
强度(计数)
35000
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
5
10
15
20
25
30
35
40
衍射角(°2θ)

图1

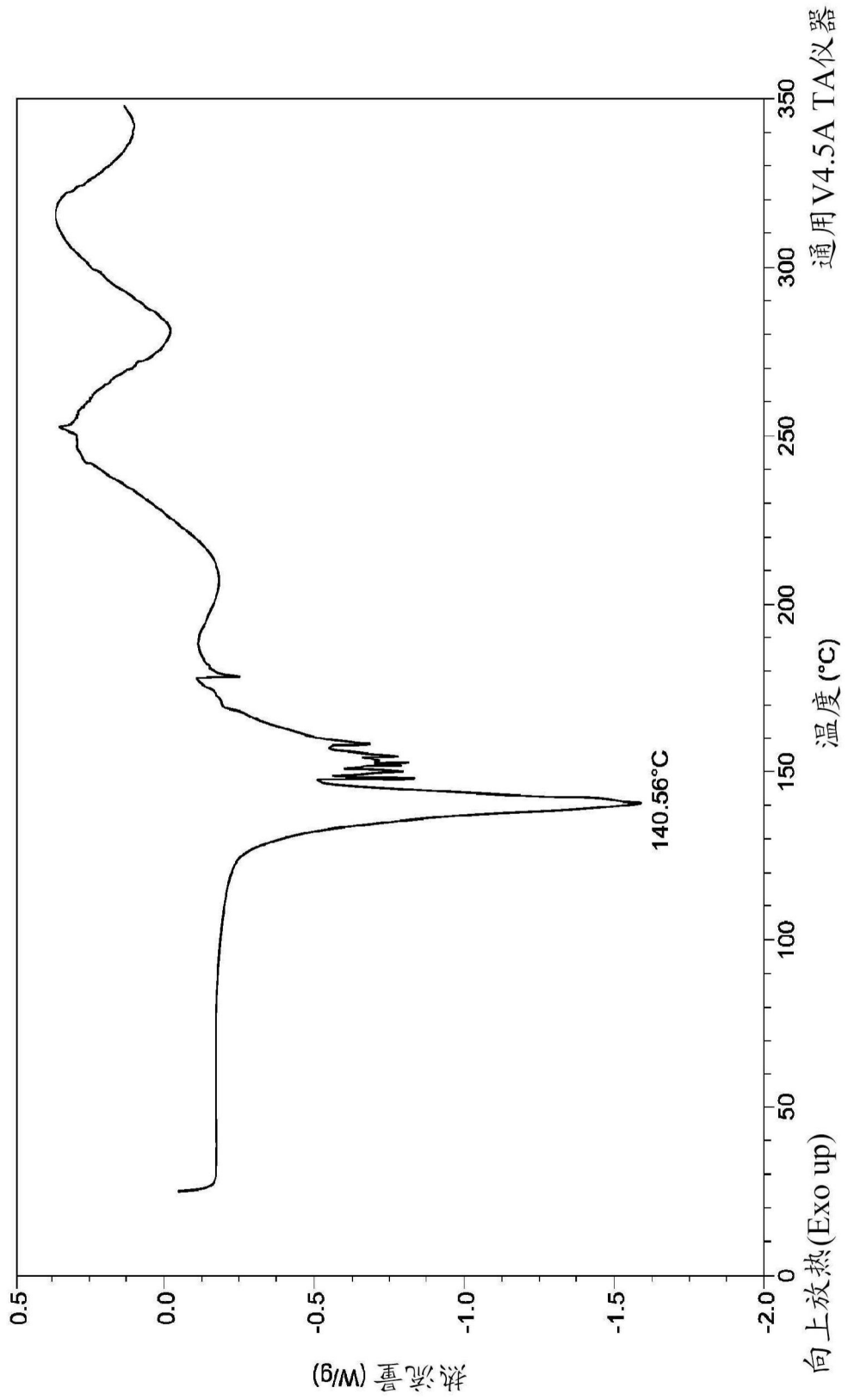

通用V4.5A TA仪器
温度 (°C)
向上放热(Exo up)
热流量 (W/g)
140.56°C
0.5
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
-2.0
0
50
100
150
200
250
300
350

图2

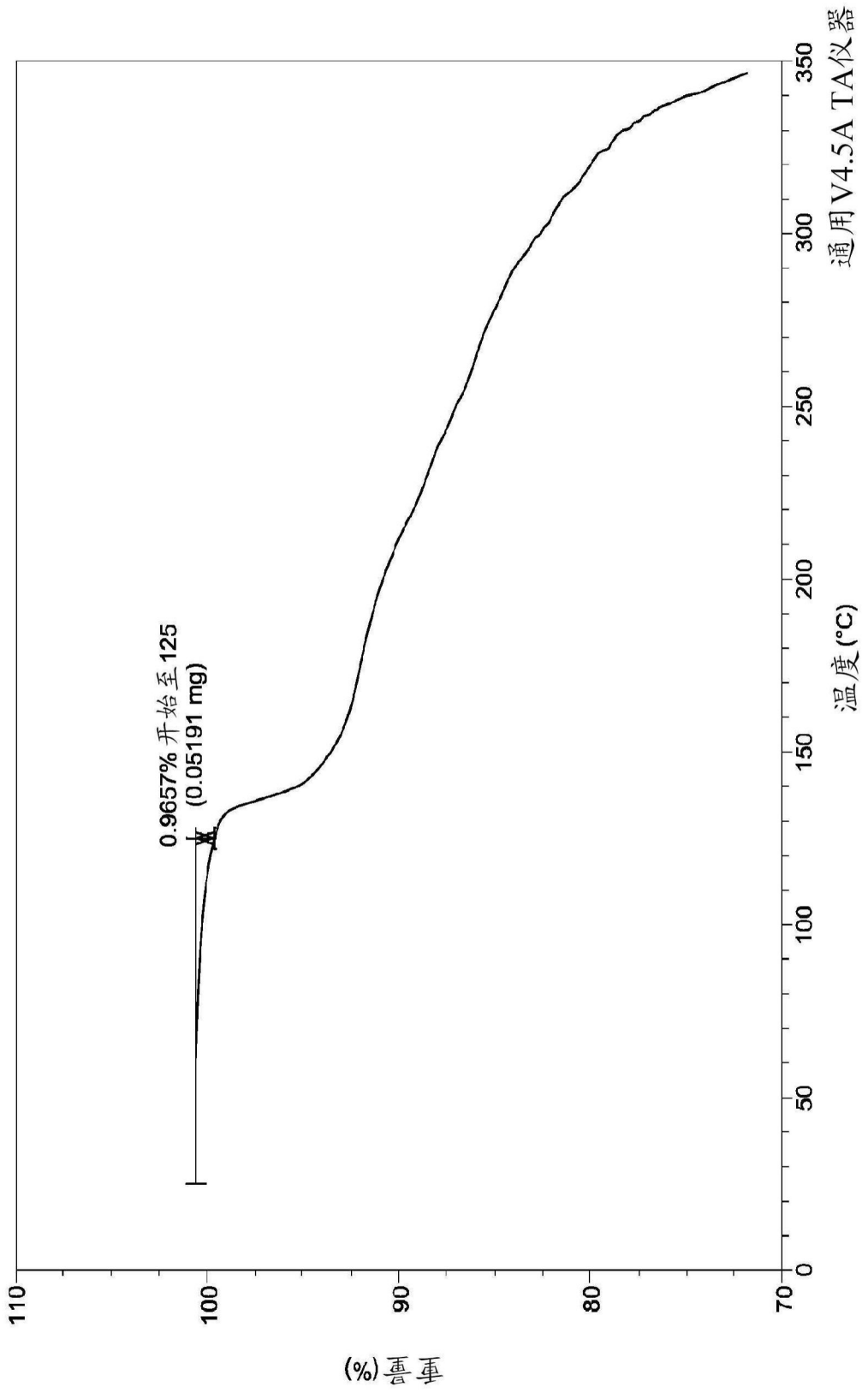

通用V4.5A TA仪器
温度(°C)
重量(%)
0.9657% 开始至125
(0.05191 mg)
110
100
90
80
70
0
50
100
150
200
250
300
350

图3

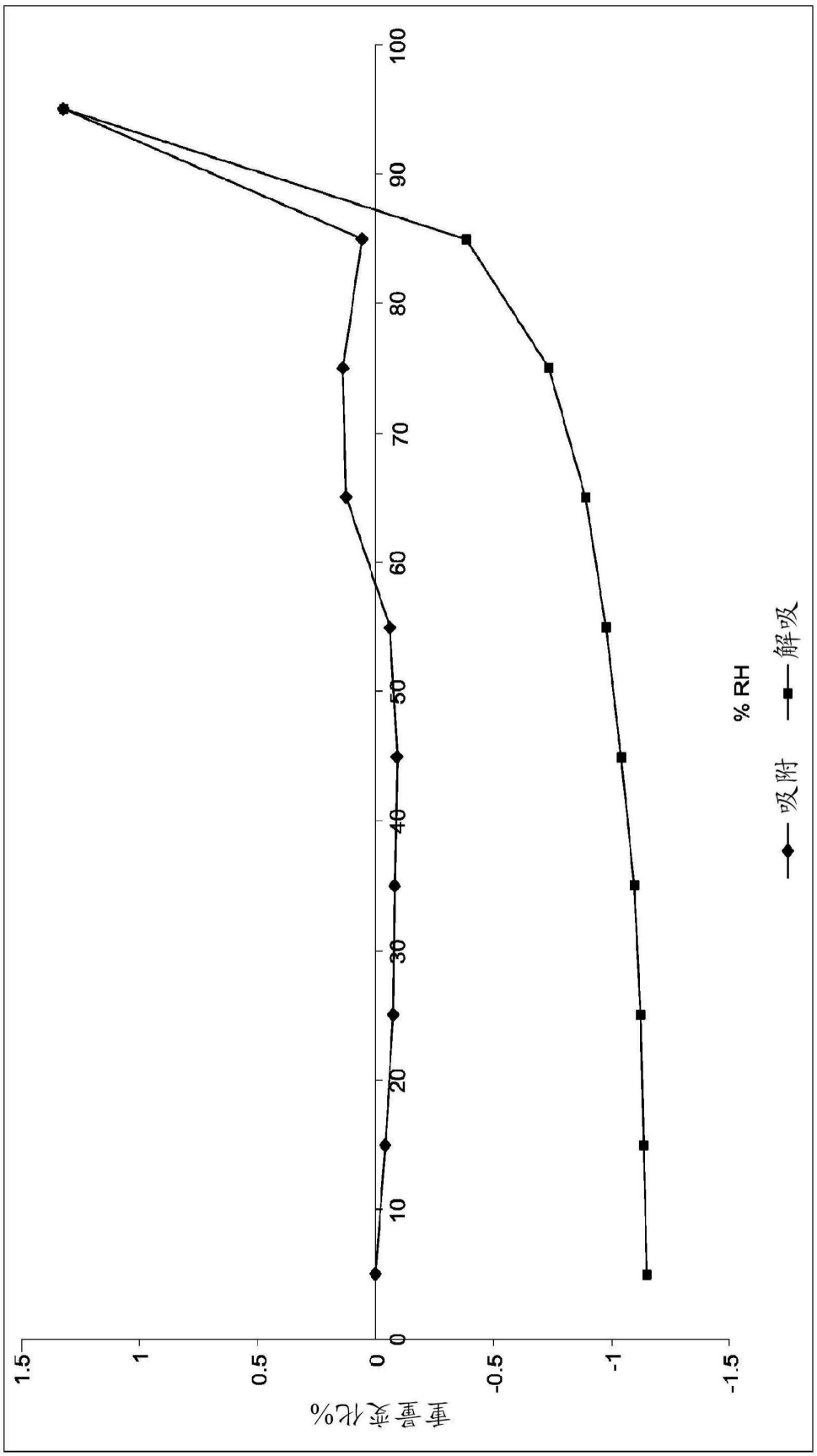


图4

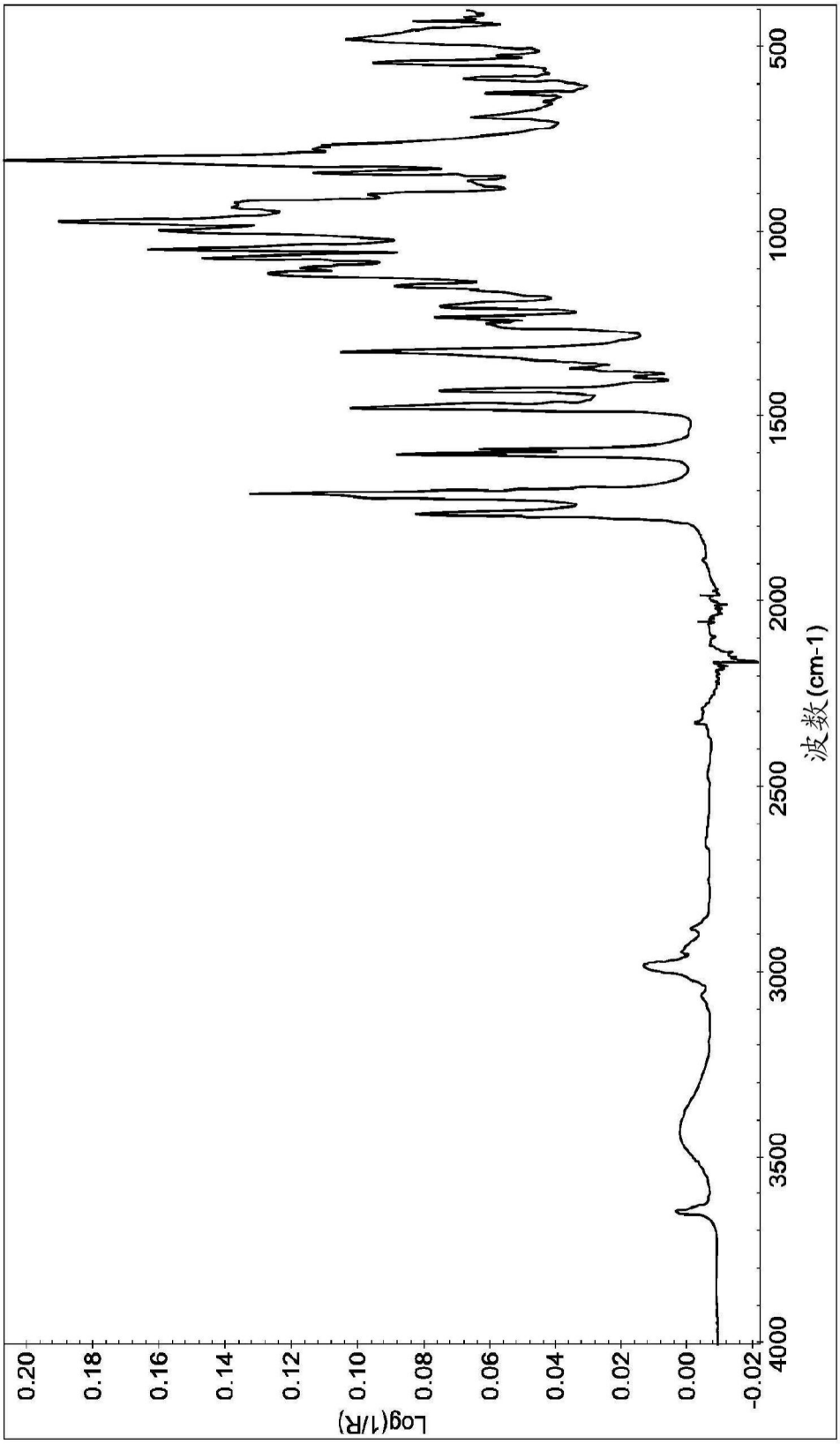

Log(1/R)
0.20
0.18
0.16
0.14
0.12
0.10
0.08
0.06
0.04
0.02
0.00
-0.02
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
波数(cm-1)

图5

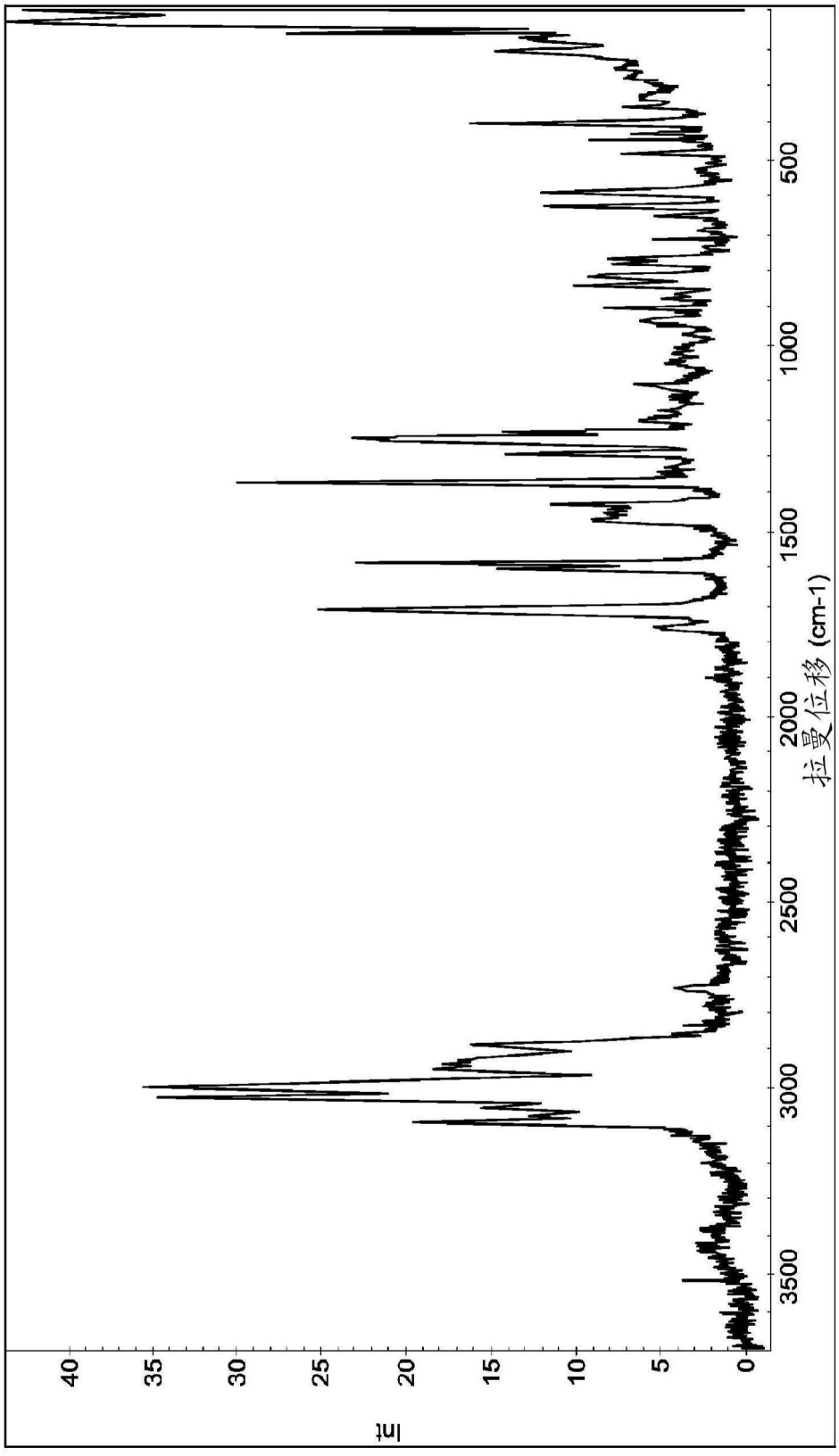

Int
40
35
30
25
20
15
10
5
0
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
拉曼位移 (cm-1)

图6

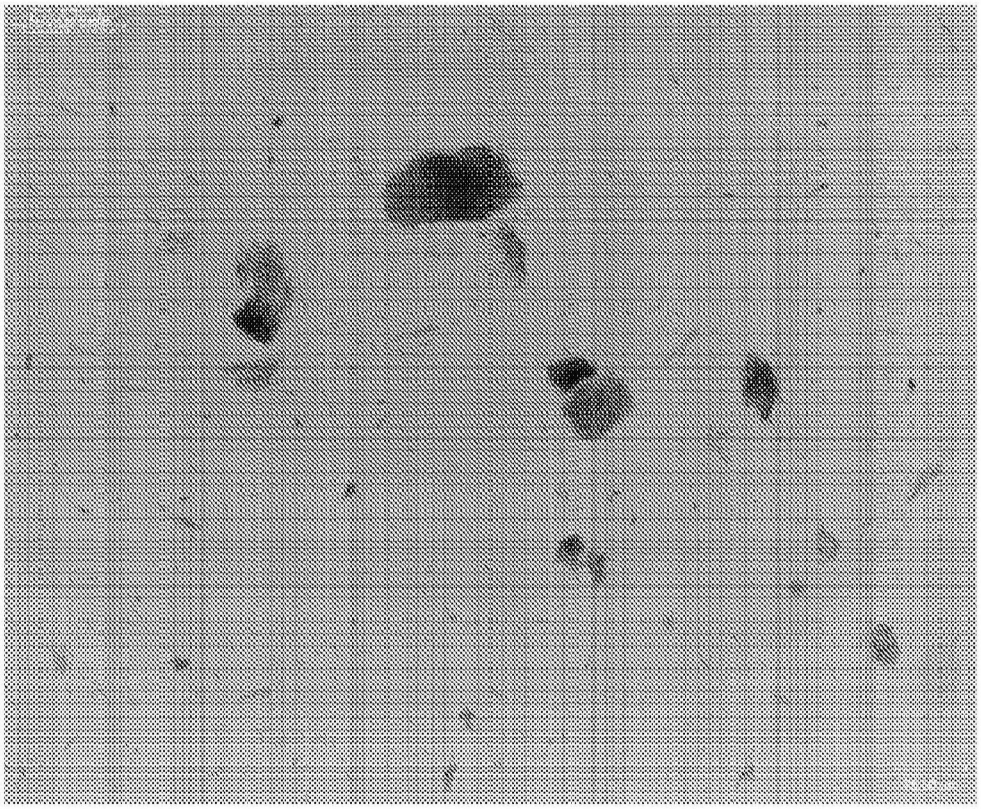


图7

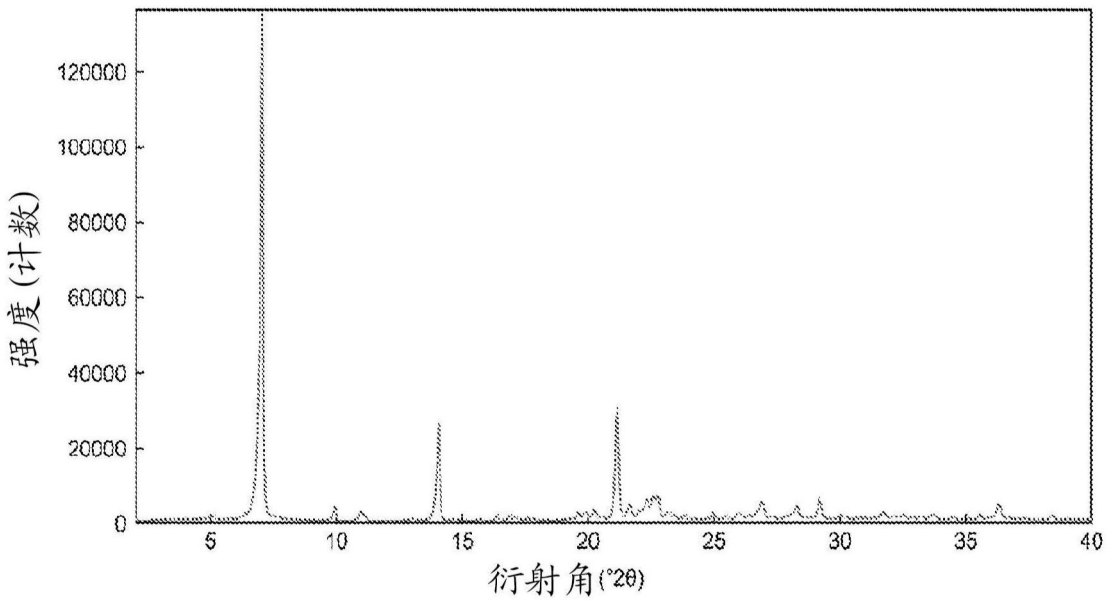

120000
100000
80000
60000
40000
20000
0
强度(计数)
5
10
15
20
25
30
35
40
衍射角(°2θ)

图8

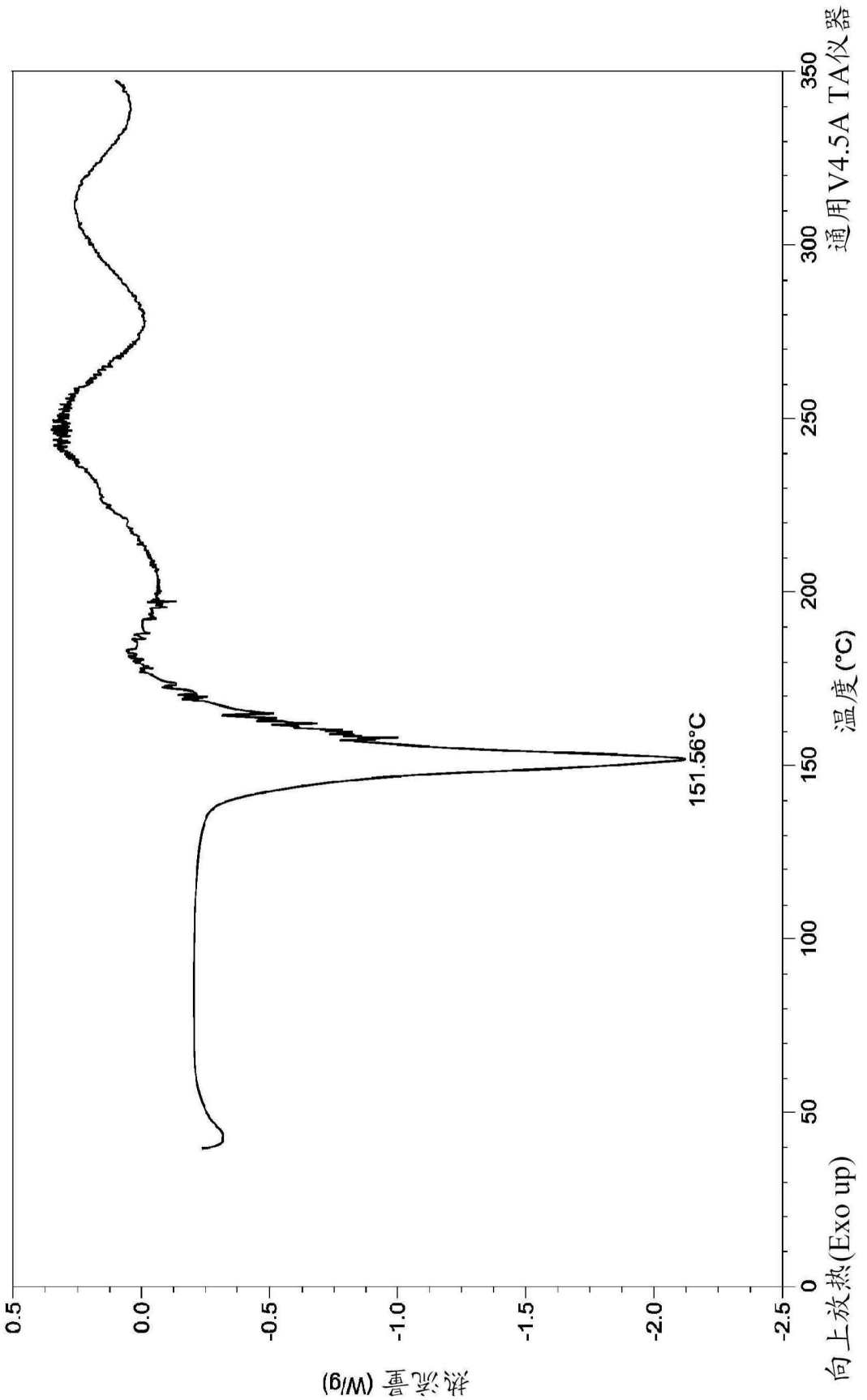

通用V4.5A TA仪器
温度(°C)
向上放热(Exo up)
热流量 (W/g)
151.56°C
0.5
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
-2.0
-2.5
0
50
100
150
200
250
300
350

图9

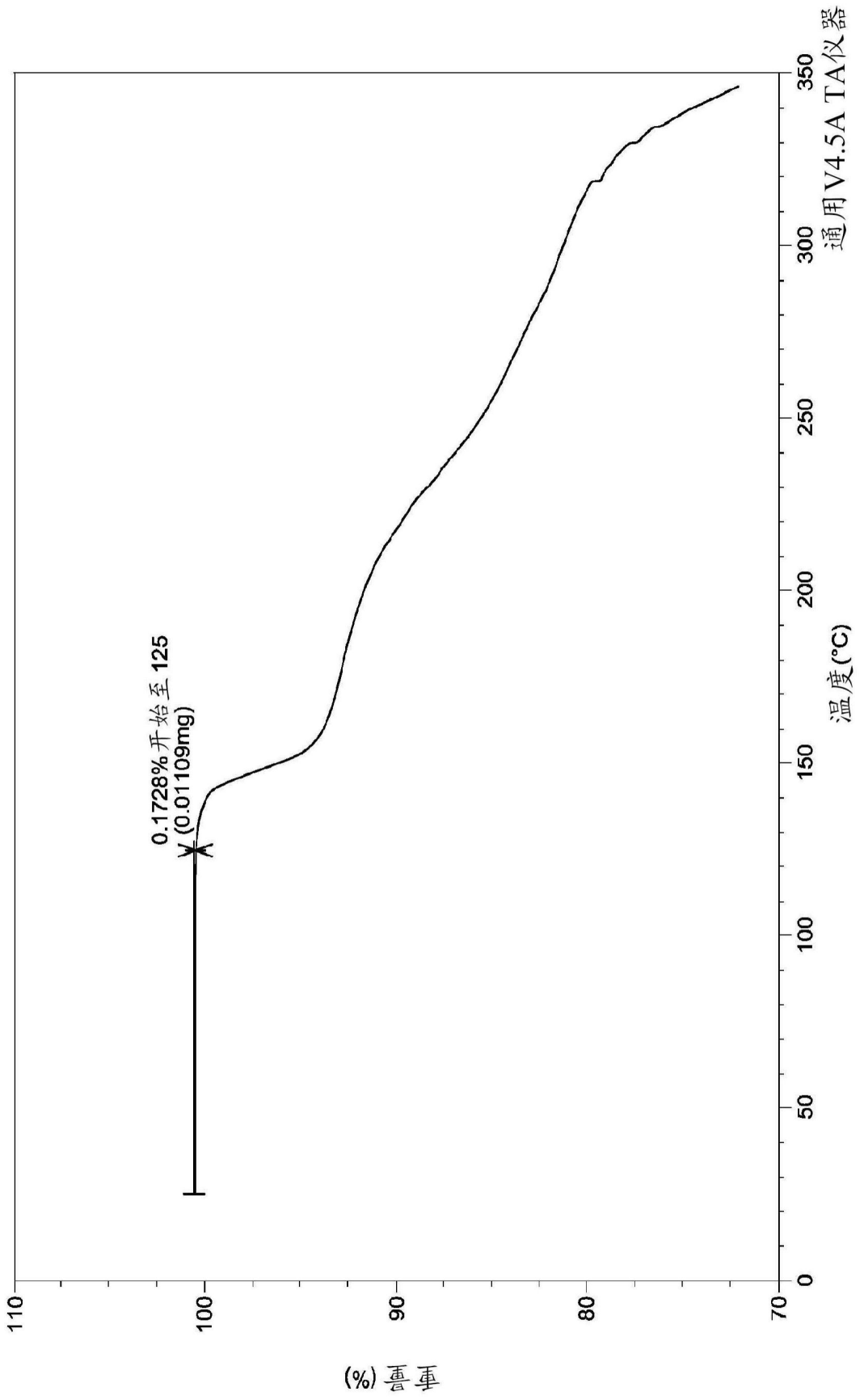

通用V4.5A TA仪器
温度(°C)
重量(%)
0.1728% 开始至 125
(0.01109mg)
110
100
90
80
70
0
50
100
150
200
250
300
350

图10

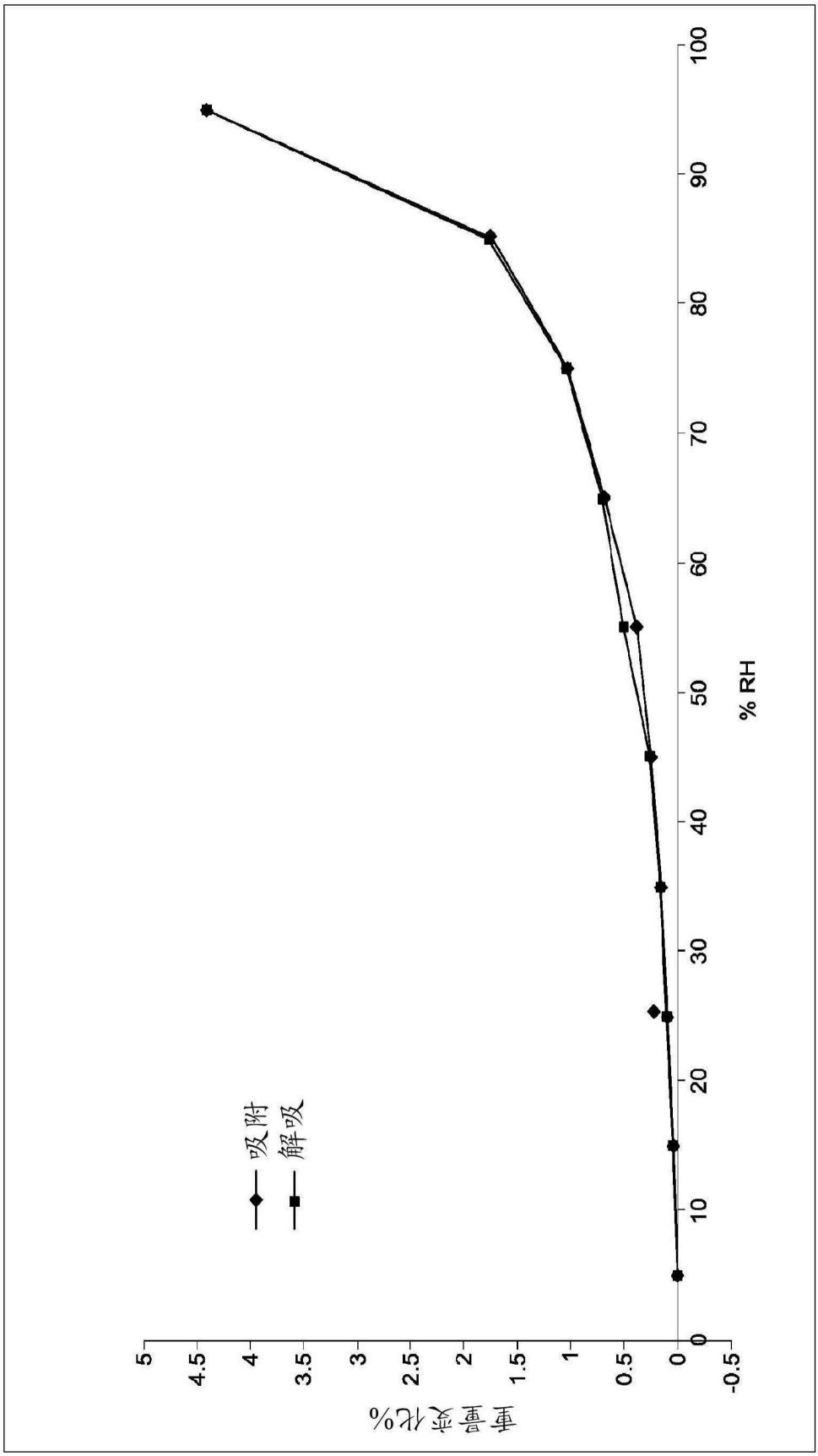

重量变化%
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
-0.5
% RH
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
吸附
解吸

图11

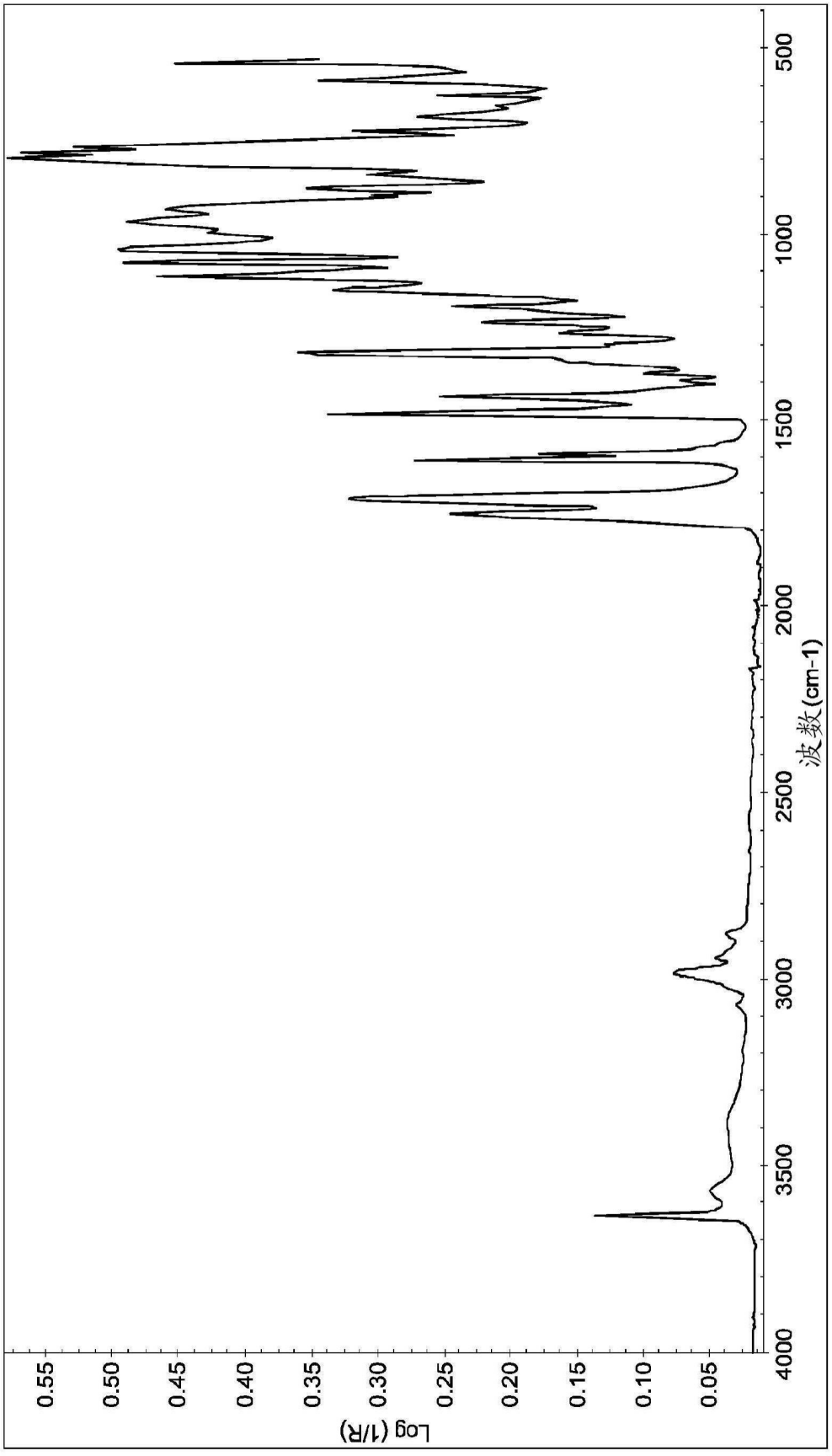

Log (1/R)
0.55
0.50
0.45
0.40
0.35
0.30
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
波数(cm-1)

图12

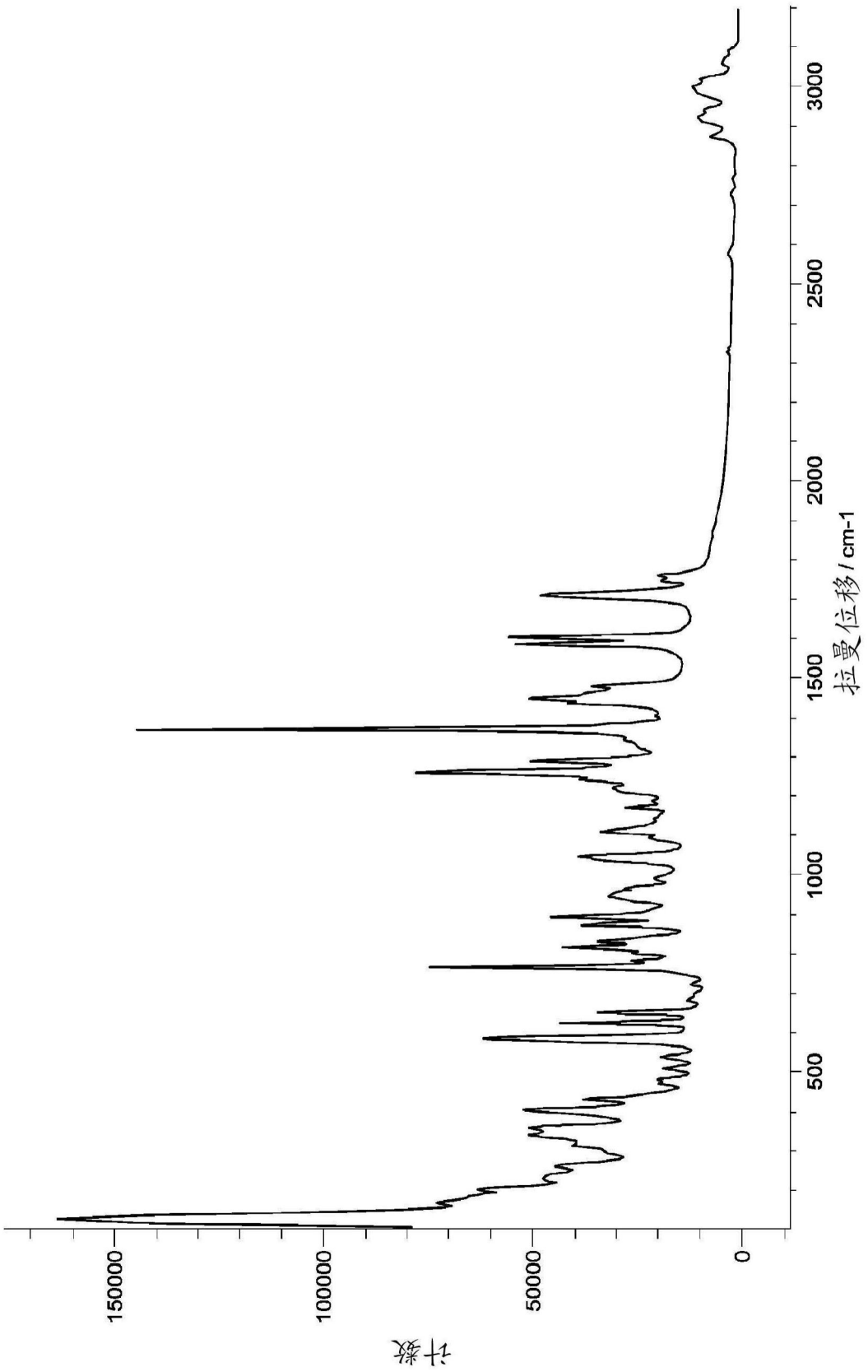

计数
150000
100000
50000
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
拉曼位移 / cm-1

图13

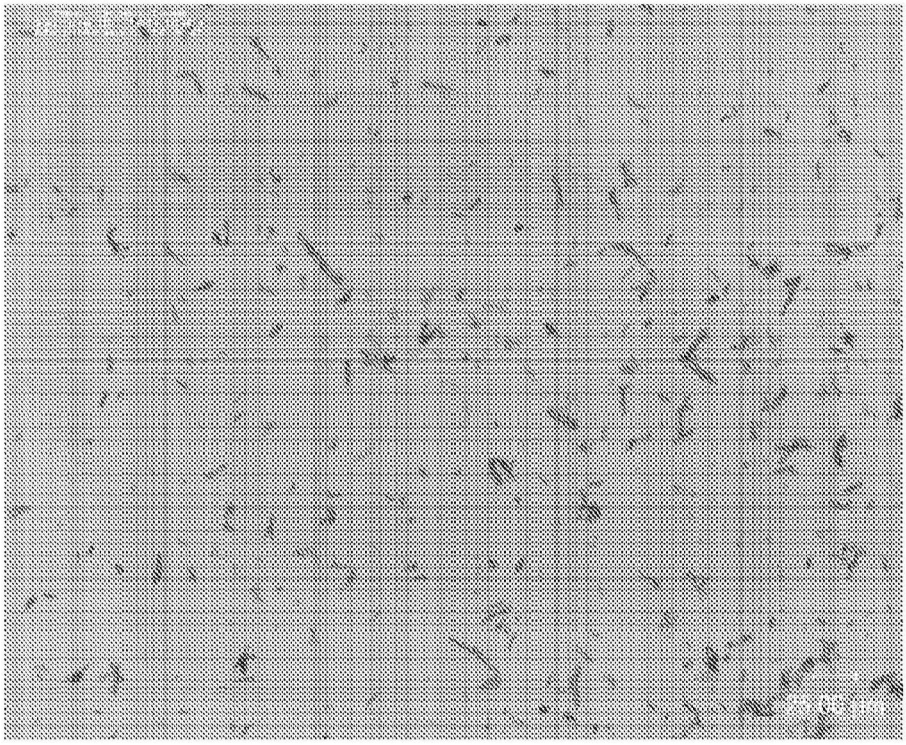


图14