



(21)申請案號：110109612

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 03 月 17 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/69 (2006.01)**C07F5/02 (2006.01)**A61P31/04 (2006.01)*

(30)優先權：2020/03/18

美國

62/991,496

(71)申請人：美商 Q p e x 生物製藥股份有限公司 (美國) QPEX BIOPHARMA, INC. (US)
美國

(72)發明人：瑞迪 拉亞 K REDDY, RAJA K. (US)；格里菲斯 大衛 C GRIFFITH, DAVID C. (US)；里格斯比 艾米莉 RIGSBEE, EMILY (US)；博耶 瑟吉亨利 BOYER, SERGE HENRI (US)；赫克 史考特 J HECKER, SCOTT J. (US)；瓊斯 馬修 喬納森 JONES, MATTHEW JONATHAN (GB)

(74)代理人：葉璟宗；卓俊傑

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：69 項 圖式數：14 共 73 頁

(54)名稱

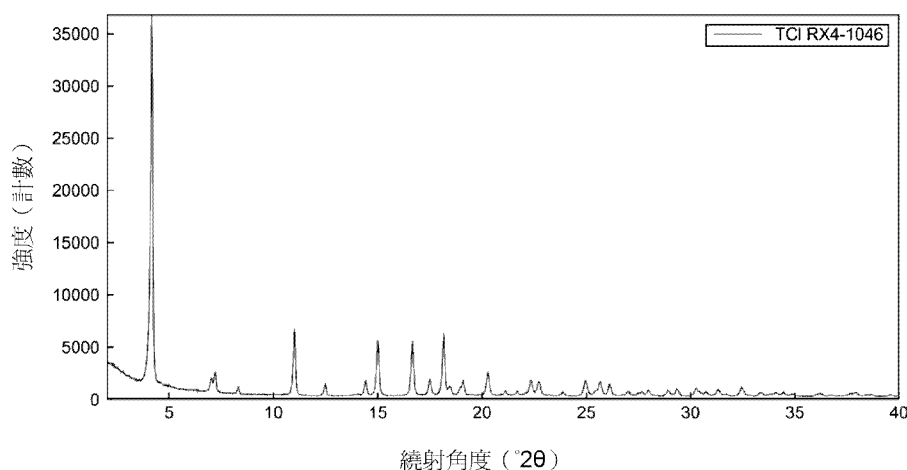
化合物 II' 的晶形、化合物及其用途、製造其的方法以及醫藥組合物

(57)摘要

本文中揭露抗微生物化合物、多晶型形式、組合物、醫藥組合物、其使用方法及製備方法。一些實施例是關於硼酸衍生物以及其作為治療劑的用途，例如 β -內醯胺酶抑制劑 (BLI)。

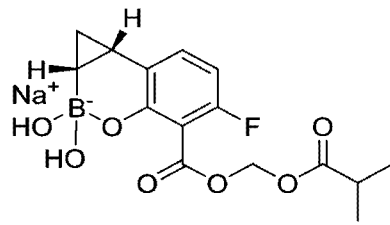
Disclosed herein are antimicrobial compounds, polymorphic forms, compositions, pharmaceutical compositions, the method of use and preparation thereof. Some embodiments relate to boronic acid derivatives and their use as therapeutic agents, for example, β -lactamase inhibitors (BLIs).

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：





202200157

【發明摘要】

【中文發明名稱】亞硼酸衍生物以及其治療用途

【英文發明名稱】 BORONIC ACID DERIVATIVES AND
THERAPEUTIC USES THEREOF

【中文】本文中揭露抗微生物化合物、多晶型形式、組合物、醫藥組合物、其使用方法及製備方法。一些實施例是關於硼酸衍生物以及其作為治療劑的用途，例如 β -內醯胺酶抑制劑（BLI）。

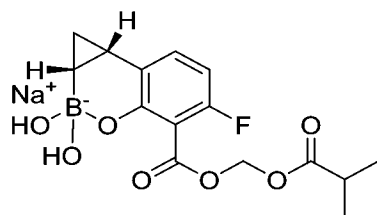
【英文】 Disclosed herein are antimicrobial compounds, polymorphic forms, compositions, pharmaceutical compositions, the method of use and preparation thereof. Some embodiments relate to boronic acid derivatives and their use as therapeutic agents, for example, β -lactamase inhibitors (BLIs).

【指定代表圖】圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】亞硼酸衍生物以及其治療用途

【英文發明名稱】BORONIC ACID DERIVATIVES AND
THERAPEUTIC USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本申請案是關於化學及醫學領域。更特定而言，本申請案是關於硼酸抗微生物化合物、組合物、其製備以及其作為治療劑的用途。

【先前技術】

【0002】 在過去的半個世紀裏，抗生素已成為治療傳染病的有效工具。自抗生素治療發展至 20 世紀 80 年代末，在已開發國家中幾乎完全控制了細菌感染。然而，由於抗生素使用的壓力，多種耐藥性機制已變得普遍且危及抗菌治療的臨床效用。抗生素耐藥性菌株的增加在主要醫院及護理中心中已特別普遍。耐藥性菌株增加的結果包含更高的罹病率及死亡率、更長的病患住院期以及治療成本增大。

【0003】 各種細菌已進化出 β -內醯胺去活化酶，亦即， β -內醯胺酶，其抵消各種 β -內醯胺抗生素的療效。可基於 β -內醯胺酶的胺基酸序列將其分為 4 類，亦即，安布勒（Ambler）類別 A、B、C 以及 D。A、C 以及 D 類中的酶包含活性位點絲胺酸 β -內醯胺酶，且較不常見的 B 類酶為 Zn-依賴性的。此等酶催化 β -內醯胺抗生素的化學降解，使得其失活。一些 β -內醯胺酶可在各種細菌菌株

及物種之內及之間轉移。細菌耐藥性的快速擴展以及多重耐藥性菌株的進化嚴重地限制了 β -內醯胺治療選擇的可用性。

【0004】 諸如鮑氏不動桿菌 (*Acinetobacter baumannii*) 的表現 D 類 β -內醯胺酶的細菌菌株的增加已成為新的多重耐藥性威脅。鮑氏不動桿菌 (*A. baumannii*) 菌株表示 A、C 以及 D 類 β -內醯胺酶。D 類 β -內醯胺酶 (諸如 OXA 族) 對破壞碳青黴烯型 β -內醯胺抗生素 (例如, 亞胺培南, 默克 (Merck) 的 Primaxin® 的活性碳青黴烯組分) 尤其有效 (蒙特福爾 K (Montefour, K.) 等人, 危急醫療護理 (Crit. Care Nurse) 2008, 28, 15; 珀勒茲 F. (Perez, F.) 等人, 抗感染治療學專家評論 (Expert Rev. Anti Infect. Ther.) 2008, 6, 269; 博烏 G (Bou, G.); 馬丁內斯-貝爾特倫 (Martinez-Beltran), 抗微生物製劑及化學療法期刊 (J., Antimicrob. Agents Chemother.) 2000, 40, 428. 2006, 50, 2280; 博烏 G 等人, 抗微生物製劑及化學療法期刊, 2000, 44, 1556)。此對於將彼類別中的藥物有效用於治療及預防細菌感染施加了緊迫威脅。實際上, 經編錄的絲胺酸類 β -內醯胺酶的數目已自 20 世紀 70 年代的小於十激增至超過 300 種變體。此等問題促進了五「代」頭孢菌素的研發。在最初投放至臨床實踐中時, 廣譜頭孢菌素藉由普遍 A 類 β -內醯胺酶、TEM-1 以及 SHV-1 抵抗水解。然而, 藉由 TEM-1 及 SHV-1 中單胺基酸取代的進化而產生的耐藥性菌株的發展導致出現廣譜 β -內醯胺酶 (extended-spectrum β -lactamase; ESBL) 表現型。

【0005】 近年來已進化出使碳青黴烯類抗微生物劑 (包含亞胺培南、比阿培南、多尼培南、美羅培南以及厄他培南) 以及其他 β -內醯胺抗生素水解的新 β -內醯胺酶。此等碳青黴烯酶屬於分子類

別 A、B 以及 D。A 類 KPC 型碳青黴烯酶主要在肺炎克雷伯氏菌 (*Klebsiella pneumoniae*) 中，但目前亦在其他腸內菌科 (*Enterobacteriaceae*)、綠膿假單胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 以及鮑氏不動桿菌中有所報告。1996 年在北卡羅萊納州 (North Carolina) 首次記載了 KPC 碳青黴烯酶，但從此在美國 (US) 廣泛地散播。尤其在紐約市區域已成為問題，此處已報告了主要醫院內的擴散及病患罹病率的若干報告。近年來亦在法國 (France)、希臘 (Greece)、瑞典 (Sweden)、英國 (United Kingdom) 報告了此等酶，且近來已報告在德國 (Germany) 爆發。利用碳青黴烯治療耐藥性菌株可導致較差結果。

【0006】 鋅依賴的 B 類金屬-β-內醯胺酶主要由 VIM、IMP 以及 NDM 類型表示。分別在 20 世紀 90 年代於日本 (Japan) 以及在 2001 年於南歐 (Southern Europe) 首次觀測到產生 IMP 及產生 VIM 的肺炎克雷伯氏菌 (*K. pneumonia*)。IMP-陽性菌株在日本保持頻發，且在中國 (China) 及澳大利亞 (Australia) 亦出現醫院爆發。然而，產生 IMP 的腸內菌科在世界其餘地方的傳播似乎稍微受限。產生 VIM 的腸內細菌在地中海國家可頻繁地被分離，在希臘達到傳染比例。產生 VIM 的菌株的分離在北歐 (Northern Europe) 以及在美國 (the United States) 保持較低。形成鮮明對比的是，產生 NDM 的肺炎克雷伯氏菌分離株的特徵已自其中心 (印度 (Indian) 次大陸) 快速傳播至西歐 (Western Europe)、北美 (North America)、澳大利亞以及遠東 (Far East)。此外，NDM 基因已快速擴散至除肺炎克雷伯氏菌以外的各種物種。

【0007】 質粒表示的 D 類碳青黴烯酶屬於 OXA-48 型。在 2001 年

於土爾其（Turkey）首次偵測到產生肺炎克雷伯氏菌的 OXA-48。中東（Middle East）及北非（North Africa）仍然是主要感染中心。然而，最近在印度、塞內加爾（Senegal）以及阿根廷的產生 OXA-48 型的有機體的分離表明可能出現全球擴散。除肺炎克雷伯氏菌以外的細菌中的 OXA-48 的分離強調 OXA-48 的擴散潛力。

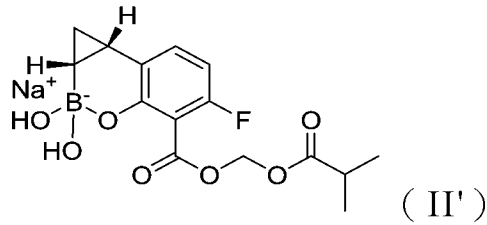
【0008】 利用碳青黴烯治療產生此等碳青黴烯酶中的任一者的菌株可導致較差結果。

【0009】 β -內醯胺酶介導的對碳青黴烯的耐藥性的另一機制涉及與 β -內醯胺酶的高產組合的滲透率或流出機制的組合。一個實例為與 ampC β -內醯胺酶的高產組合的孔蛋白的損失導致對綠膿假單胞菌中亞胺培南的耐藥性。與 ampC β -內醯胺酶的高產組合的流出泵過度表示亦可導致對諸如美羅培南的碳青黴烯的耐藥性。

【0010】 鑒於 β -內醯胺酶介導的耐藥性，需要新的 β -內醯胺酶抑制劑（ β -lactamase inhibitor；BLI）。

【發明內容】

【0011】 在一些實施例中，本文提供一種化合物 II' 的晶形：



或其溶劑合物。在一些實施例中，晶形可呈現包括至少三個特徵峰的 X 射線粉末繞射圖，其中所述特徵峰由下述各項所組成的族群中選出：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 以及 25.6 度 2θ 。在一些實施例中，

化合物 II'的晶形可呈現包括至少三個特徵峰的 X 射線粉末繞射圖，其中所述特徵峰由下述各項所組成的族群中選出：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 以及 25.6 度 2θ 。

【0012】 在一些實施例中，化合物 II'的晶形可在約 141℃ 下具有吸熱。

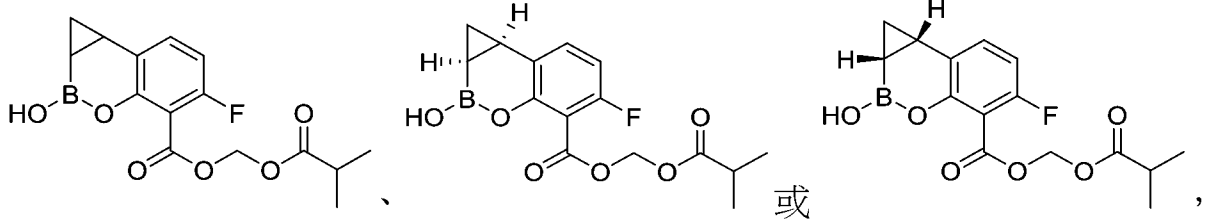
【0013】 在一些實施例中，晶形可呈現包括至少三個特徵峰的 X 射線粉末繞射圖，其中所述特徵峰由下述各項所組成的族群中選出：4.3、7.0、7.2、8.3、11.0、12.5、15.0、16.7、17.5、18.2、19.1、20.3、22.3、22.7 以及 25.6 度 2θ 。在一些實施例中，化合物 II'的晶形可呈現包括至少三個特徵峰的 X 射線粉末繞射圖，其中所述特徵峰由下述各項所組成的族群中選出：4.3、7.0、7.2、8.3、11.0、12.5、15.0、16.7、17.5、18.2、19.1、20.3、22.3、22.7 以及 25.6 度 2θ 。

【0014】 在一些實施例中，化合物 II'的晶形可在約 141℃ 下具有吸熱。

【0015】 在一些實施例中，化合物 II'的晶形可在約 152℃ 下具有吸熱。

【0016】 在一些實施例中，化合物 II'的晶形可未溶劑化。

【0017】 在一些實施例中，本文提供一種具有以下結構的化合物：



或前述任一者的醫藥學上可接受的鹽。在一些實施例中，醫藥學上

可接受的鹽為鈉鹽。

【0018】 在一些實施例中，本文提供一種醫藥組合物，包括治療有效量的本文所描述的化合物及醫藥學上可接受的賦形劑。在一些實施例中，組合物可更包括額外藥劑。在一些實施例中，額外藥劑可由下述各項所組成的族群中選出：抗細菌劑、抗真菌劑、抗病毒劑、抗炎劑以及抗過敏劑。

【0019】 在一些實施例中，醫藥組合物可包括 β -內醯胺抗細菌劑。在一些實施例中， β -內醯胺抗細菌劑可由下述各項所組成的族群中選出：阿莫西林、安比西林（匹胺西林、海他西林、巴胺西林、美坦西林、酞胺西林）、依匹西林、卡本西林（卡茆西林）、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、苄青黴素（G）、氯甲西林、苄星苄青黴素、普魯卡因苄青黴素、阿度西林、培那西林、苯氧甲基青黴素（V）、丙匹西林、苄星苯氧甲基青黴素、非奈西林、氯唑西林（雙氯西林、氟氯西林）、苯唑西林、甲氧西林、蔡夫西林、法羅培南、托莫培南、雷珠培南、頭孢若林、頭孢乙腈、頭孢卓西、頭孢胺苄、頭孢來星、頭孢洛寧、頭孢噻啉、頭孢噻吩、頭孢匹林、頭孢曲嗪、頭孢西酮、頭孢氨氟、頭孢拉定、頭孢沙定、頭孢替唑、頭孢克洛、頭孢孟多、頭孢米諾、頭孢尼西、頭孢雷特、頭孢替安、頭孢丙烯、頭孢拉宗、頭孢呋辛、頭孢唑喃、頭孢西丁、頭孢替坦、頭孢美唑、氯碳頭孢、頭孢克肟、頭孢曲松、頭孢卡品、頭孢達肟、頭孢地尼、頭孢替利、頭孢托侖、頭孢他美、頭孢甲肟、頭孢地嗪、頭孢哌酮、頭孢噻肟、頭孢咪唑、頭孢匹胺、頭孢泊肟、頭孢泊肟普塞酯、頭孢磺啉、頭孢特侖、頭孢布烯、頭孢噻林、頭孢唑肟、氟氧頭孢、拉氧頭孢、

頭孢吡肟、頭孢唑蘭、頭孢匹羅、頭孢喹肟、頭孢吡普、頭孢洛林、頭孢洛紮 (CXA-101)、RWJ-54428、MC-04,546、ME1036、頭孢噻呋、頭孢維星、RWJ-442831、RWJ-333441 以及 RWJ-333442。在其他實施例中， β -內醯胺抗細菌劑可由下述各項所組成的族群中選出：頭孢他啶、比阿培南、多尼培南、厄他培南、亞胺培南、美羅培南、替比培南、替比培南酯、艾帕培南以及帕尼培南。在又其他實施例中， β -內醯胺抗細菌劑可由下述各項所組成的族群中選出：安曲南、替吉莫南、BAL30072、SYN 2416 以及卡蘆莫南。

【0020】 本文亦提供治療細菌感染的方法，包括向有需要的個體投予本文所描述的化合物。在一些實施例中，方法更包括向個體投予額外藥劑。在一些實施例中，額外藥劑可為抗細菌劑、抗真菌劑、抗病毒劑、抗炎劑或抗過敏劑。在一些實施例中，額外藥劑為 β -內醯胺抗細菌劑。在一些實施例中， β -內醯胺抗細菌劑可由下述各項所組成的族群中選出：阿莫西林、安比西林（匹胺西林、海他西林、巴胺西林、美坦西林、酞胺西林）、依匹西林、卡本西林（卡茆西林）、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、苄青黴素（G）、氯甲西林、苄星苄青黴素、普魯卡因苄青黴素、阿度西林、培那西林、苯氧甲基青黴素（V）、丙匹西林、苄星苯氧甲基青黴素、非奈西林、氯唑西林（雙氯西林、氟氯西林）、苯唑西林、甲氧西林、萘夫西林、法羅培南、托莫培南、雷珠培南、頭孢若林、頭孢乙腈、頭孢卓西、頭孢胺苄、頭孢來星、頭孢洛寧、頭孢噻啶、頭孢噻吩、頭孢匹林、頭孢曲嗪、頭孢西酮、頭孢氮氟、頭孢拉定、頭孢沙定、頭孢替唑、頭孢克洛、頭孢孟多、頭孢米諾、頭孢尼西、頭孢雷特、頭孢替安、

頭孢丙烯、頭孢拉宗、頭孢呋辛、頭孢唑喃、頭孢西丁、頭孢替坦、頭孢美唑、氯碳頭孢、頭孢克肟、頭孢曲松、頭孢卡品、頭孢達肟、頭孢地尼、頭孢替利、頭孢托侖、頭孢他美、頭孢甲肟、頭孢地嗪、頭孢哌酮、頭孢噻肟、頭孢咪唑、頭孢匹胺、頭孢泊肟、頭孢泊肟普塞酯、頭孢磺啖、頭孢特侖、頭孢布烯、頭孢噻林、頭孢唑肟、氟氧頭孢、拉氧頭孢、頭孢吡肟、頭孢唑蘭、頭孢匹羅、頭孢喹肟、頭孢吡普、頭孢洛林、頭孢洛紮 (CXA-101)、RWJ-54428、MC-04,546、ME1036、頭孢噻呋、頭孢維星、RWJ-442831、RWJ-333441 以及 RWJ-333442。在其他實施例中， β -內醯胺抗細菌劑可由下述各項所組成的族群中選出：頭孢他啶、比阿培南、多尼培南、厄他培南、亞胺培南、美羅培南、替比培南、替比培南酯、艾帕培南以及帕尼培南。在又其他實施例中， β -內醯胺抗細菌劑可由下述各項所組成的族群中選出：安曲南、替吉莫南、BAL30072、SYN 2416 以及卡蘆莫南。

【0021】 在一些實施例中，個體為哺乳動物。在一些特定實施例中，哺乳動物為人類。

【0022】 在一些實施例中，感染包括由下述各項所組成的族群中選出的細菌：食酸假單胞菌、產鹼假單胞菌、戀臭假單胞菌、洋蔥伯克氏菌、嗜水產氣單胞菌、土拉文氏桿菌、摩氏摩根菌、奇異變形桿菌、普通變形桿菌、產鹼普羅威登斯菌、雷氏普羅威登斯菌、斯氏普羅威登斯菌、鮑氏不動桿菌、百日咳博德氏桿菌、副百日咳博德氏桿菌、支氣管敗血性博德氏桿菌、杜氏嗜血桿菌、敗血性巴氏桿菌、溶血性巴氏桿菌、牛卡他菌、博氏疏螺旋體、金氏菌、陰道加德納菌、吉氏擬桿菌、擬桿菌 3452A 同源組、艱難梭狀芽孢

菌、結核分枝桿菌、鳥分枝桿菌、細胞內分枝桿菌、麻風分枝桿菌、白喉棒狀桿菌、潰瘍棒狀桿菌、肺炎鏈球菌、無乳鏈球菌、釀膿鏈球菌、糞腸球菌、尿腸球菌、金黃色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、腐生葡萄球菌、中間葡萄球菌、豬葡萄球菌亞種（*Staphylococcus hyicus subsp. hyicus*）、溶血性葡萄球菌、人葡萄球菌以及解糖葡萄球菌。在其他實施例中，感染包括由下述各項所組成的族群中選出的細菌：綠膿假單胞菌、螢光假單胞菌、嗜麥芽窄食單胞菌、大腸桿菌、弗氏檸檬酸桿菌、鼠傷寒沙門氏菌、傷寒沙門氏菌、副傷寒沙門氏菌、腸炎沙門氏菌、痢疾桿菌、副痢疾桿菌、宋內氏桿菌、陰溝腸桿菌、產氣腸桿菌、肺炎克雷伯氏菌、產酸克雷伯氏菌、黏質沙雷氏菌、醋酸鈣不動桿菌、溶血不動桿菌、小腸大腸炎耶氏桿菌、鼠疫耶氏桿菌、假性結核病耶氏桿菌、中間耶氏桿菌、流感嗜血桿菌、副流感嗜血桿菌、溶血性嗜血桿菌、副溶血性嗜血桿菌、幽門螺旋桿菌、胎兒彎曲桿菌、空腸彎曲桿菌、大腸彎曲桿菌、霍亂弧菌、腸炎弧菌、退伍軍人症嗜肺桿菌、單核球增多性李氏菌、淋病雙球菌、腦膜炎雙球菌、莫拉菌、脆弱類擬桿菌、普通擬桿菌、卵形擬桿菌、多形擬桿菌、單形擬桿菌、埃氏擬桿菌以及內臟擬桿菌。

【0023】 本文亦提供一種製備化合物 II' 的晶形 A 的方法，方法包括以下步驟：將化合物 II' 溶解於溶劑系統中以形成結晶溶液，其中溶劑系統由乙酸異丙酯組成；將結晶溶液加熱至約 50°C；將庚烷添加至結晶溶液中；以及將化合物 II' 的晶形 A 的晶種添加至結晶溶液中。

【0024】 本文亦提供一種製備化合物 II' 的晶形 B 的方法，方法包

括以下步驟：將化合物 II' 溶解於溶劑系統中以形成結晶溶液，其中溶劑系統由乙酸異丙酯及異丙醇組成；將庚烷添加至結晶溶液中；以及將化合物 II' 的晶形 B 的晶種添加至結晶溶液中。在一些實施例中，溶劑系統由呈 1:1 (v/v) 比率的乙酸異丙酯及異丙醇組成。

【0025】 本文亦提供一種製備化合物 II' 的晶形 A 的方法，方法包括以下步驟：將化合物 II' 溶解於溶劑系統中以形成結晶溶液，其中溶劑系統由乙酸異丙酯組成；加熱結晶溶液；將庚烷添加至結晶溶液中；以及將化合物 II' 的晶形 A 的晶種添加至結晶溶液中。

【0026】 在一些實施例中，結晶溶液可加熱至 30°C 至 80°C 的溫度。在其他實施例中，結晶溶液可加熱至 40°C 至 70°C 的溫度。在一些實施例中，結晶溶液可加熱至 50°C 的溫度。

【0027】 本文亦提供一種製備化合物 II' 的晶形 B 的方法，方法包括以下步驟：將化合物 II' 溶解於溶劑系統中以形成結晶溶液，其中溶劑系統由乙酸異丙酯及異丙醇組成；將庚烷添加至結晶溶液中；以及將化合物 II' 的晶形 B 的晶種添加至結晶溶液中。在一些實施例中，溶劑系統可由呈 1:1 (v/v) 比率的乙酸異丙酯及異丙醇組成。

【0028】 本文亦提供一種製備化合物 II' 的晶形 A 的方法，方法包括以下步驟：將化合物 II' 溶解於溶劑系統中以形成結晶溶液，其中溶劑系統由己烷及乙酸乙酯組成；加熱結晶溶液；初始地冷卻結晶溶液；攪拌結晶溶液；將結晶溶液進一步冷卻至室溫；以及使結晶混合物在室溫下靜置。

【0029】 在一些實施例中，結晶溶液可加熱至 30°C 至 80°C 的溫度。

在其他實施例中，結晶溶液可加熱至 50°C 至 70°C 的溫度。在一些實施例中，結晶溶液可加熱至 65°C 的溫度。

【0030】 在一些實施例中，結晶溶液可初始地冷卻至 30°C 至 50°C 的溫度。在一些實施例中，結晶溶液可初始地冷卻至 50°C 的溫度。

【0031】 在一些實施例中，可進一步攪拌結晶溶液 12 小時至 36 小時。在一些特定實施例中，可進一步攪拌結晶溶液 24 小時。在一些實施例中，可使結晶溶液進一步在室溫下靜置 72 小時。

【0032】 在一些實施例中，本文提供一種製備化合物 II' 的晶形 A 的方法，方法包括以下步驟：將化合物 II' 溶解於異丙醇中以形成結晶溶液；加熱結晶溶液；以及將結晶溶液冷卻至室溫。

【0033】 在另一實施例中，本文提供一種製備化合物 II' 的方法，包括以下步驟：在極性有機溶劑中將化合物 I 或其鹽、異丁酸鹵甲酯以及鹼組合以形成反應混合物；以及加熱反應混合物。

【0034】 在一些實施例中，反應混合物可更包括碘化物源。在一些特定實施例中，碘化物源可為碘化鈉、碘化鉀或碘化銻。

【0035】 在一些實施例中，鹼可為 NaH_2PO_4 。在其他實施例中，鹼可為 $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ 。

【0036】 在一些實施例中，鹼與化合物 I 的莫耳比可為約 0.5 至約 2.0。在一些實施例中，鹼與化合物 I 的莫耳比可為 1.0。在其他實施例中，鹼與化合物 I 的莫耳比可為 1.5。

【0037】 在一些實施例中，溶劑可為乙腈。在一些特定實施例中，乙腈可為無水的。

【0038】 在一些實施例中，異丁酸鹵甲酯可為異丁酸氯甲酯。

【0039】 在一些實施例中，反應混合物可加熱至約 50°C 至約 80°C

的溫度。在一些實施例中，反應混合物可加熱至 60℃ 的溫度。在其他實施例中，反應混合物可加熱至 70℃ 的溫度。在又其他實施例中，反應混合物可加熱至 80℃ 的溫度。

【0040】 在一些實施例中，可將反應混合物加熱持續約 0.5 小時至約 24 小時的時段。在一些實施例中，可將反應混合物加熱持續約 4 小時至約 18 小時的時段。在一些實施例中，可將反應混合物加熱 6 小時。在其他實施例中，可將反應混合物加熱 8 小時。在一些實施例中，可將反應混合物加熱 16 小時。

【圖式簡單說明】

【0041】

圖 1 為化合物 II' 的晶形 A 的 X 射線粉末繞射圖。

圖 2 繪示化合物 II' 的晶形 A 的差示掃描熱量測定分析。

圖 3 繪示化合物 II' 的晶形 A 的熱重分析結果。

圖 4 繪示化合物 II' 的晶形 A 的動態氣相吸附結果。

圖 5 繪示化合物 II' 的晶形 B 的藉由 FTIR 光譜法獲得的結果。

圖 6 繪示化合物 II' 的晶形 B 的藉由 FT 拉曼 (Raman) 光譜法獲得的結果。

圖 7 繪示化合物 II' 的晶形 B 的晶體的光學顯微鏡影像。

圖 8 為化合物 II' 的晶形 B 的 X 射線粉末繞射圖。

圖 9 繪示化合物 II' 的晶形 B 的差示掃描熱量測定分析。

圖 10 繪示化合物 II' 的晶形 B 的熱重分析結果。

圖 11 繪示化合物 II' 的晶形 B 的動態氣相吸附結果。

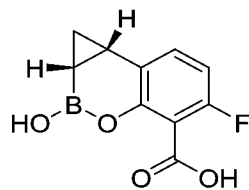
圖 12 繪示化合物 II'的晶形 B 的藉由 FTIR 光譜法獲得的結果。

圖 13 繪示化合物 II'的晶形 B 的藉由 FT 拉曼光譜法獲得的結果。

圖 14 繪示化合物 II'的晶形 B 的晶體的光學顯微鏡影像。

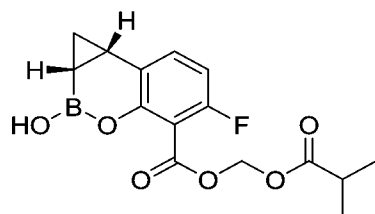
【實施方式】

【0042】 化合物 I 及其醫藥學上可接受的鹽描述於國際申請案 PCT/US2017/039787 中，所述申請案以全文引用的方式併入本文中。化合物 I 為在與 β -內醯胺抗生素組合使用時有效治療細菌感染的 β -內醯胺酶抑制劑。



化合物 I

【0043】 本文中揭露化合物 II，化合物 I 的前藥。化合物 II 為在與 β -內醯胺抗生素組合使用時有效治療細菌感染的 β -內醯胺酶抑制劑。



化合物 II

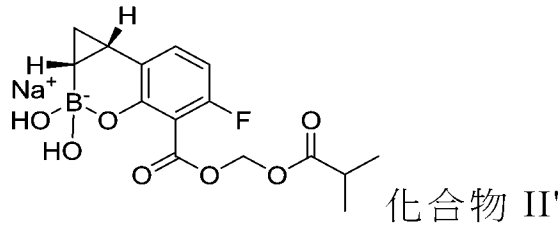
【0044】 若本文所揭露的化合物具有至少一個對掌中心，則其可以個別對映異構體及非對映異構體形式存在或以此類異構體之混合物（包含外消旋物）形式存在。個別異構體之分離或個別異構體

之選擇性合成藉由應用此項技術之從業者熟知的多種方法實現。除非另外指示，否則所有此類異構體及其混合物包含在本文所揭露的化合物的範疇中。此外，本文所揭露的化合物可呈一或多種結晶或非晶形式存在。除非另外指明，否則所有此類形式均包含在包含任何多態形式的本文所揭露的化合物的範疇內。此外，本文所揭露的化合物中的一些可與水（亦即，水合物）或常用有機溶劑形成溶劑合物。除非另外指明，否則此類溶劑合物均包含在本文所揭露的化合物的範疇內。

【0045】 熟練技術人員應認識到，本文所描述的一些結構可為可明確地由其他化學結構表示的化合物的共振形式或互變異構體，甚至在以動力學方式表示時亦如此；技術人員認識到，此類結構可僅表示此類化合物的樣品的極少部分。此類化合物被認為在所描繪的結構的範疇內，但本文中未呈現此等共振形式或互變異構體。

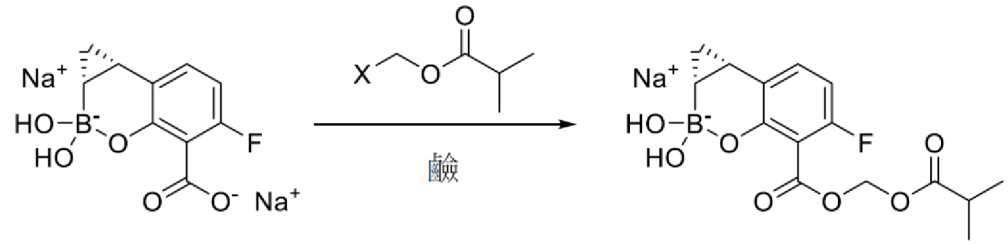
化合物 II 的合成

【0046】 可藉由在鹼性條件下用異丁酸氯甲酯進行處理來由化合物 I 或其鹽製備化合物 II 及其醫藥學上可接受的鹽。製備(異丁醯氧基)甲酯的通用方法描述於國際專利公開案第 WO 2018/005662 號中，所述公開案以全文引用的方式併入本文中。在以下實例中提供化合物 II 的合成。在一些實施例中，可形成化合物 II 的鈉鹽（化合物 II'）。



【0047】 在一些實施例中，可根據以下流程由化合物 I 或其鹽製

備化合物 II'。可在鹼及視情況選用的碘化物源存在的情況下用異丁酸鹵甲酯處理化合物 I 或其鹽，以便形成化合物 II'。



【0048】 在一些實施例中，在反應中使用過量的異丁酸鹵甲酯。舉例而言，在一些實施例中，可針對此反應使用相對於化合物 I 為 1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0 或大於 5.0 莫耳當量的異丁酸鹵甲酯。在一些實施例中，異丁酸鹵甲酯可為異丁酸氯甲酯。在其他實施例中，異丁酸鹵甲酯可為異丁酸溴甲酯。

【0049】 在一些實施例中，碘化物源可為鹼金屬碘化物。舉例而言，碘化物源可為碘化鈉、碘化鉀或碘化銫。

【0050】 反應中使用的鹼的選擇可能影響最終產物的總產率及純度。在一些實施例中，鹼可為碳酸氫鈉。在其他實施例中，鹼可為 NaH₂PO₄。在又其他實施例中，鹼可為 Na₂B₄O₇。在一些特定實施例中，鹼可為無水 Na₂B₄O₇。在一些實施例中，可針對此反應使用相對於化合物 I 為 0.1 至 10 莫耳當量的鹼。舉例而言，鹼相對於化合物 I 的莫耳當量的數可為 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，或處於由前述值定義的範圍內。在一些特定實施例中，可針對反應使用相對於化合物 I 為 0.5 至 2.0 莫耳當量的鹼。

【0051】 用於將化合物 I'或其鹽轉化為化合物 II'的反應可在各種溶劑中進行。在一些實施例中，溶劑可為極性非質子溶劑。在一些

實施例中，溶劑可為乙腈、二甲基甲醯胺、二氯甲烷、三氯甲烷、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、乙醚、甲基第三丁基醚、N-甲基吡咯啉酮、丙酮、甲基乙基酮或前述溶劑的任何組合。在一些實施例中，溶劑可為無水的。在一些實施例中，溶劑可為乙腈。

【0052】 用於將化合物 I'或其鹽轉化為化合物 II'的反應可在各種溫度下進行。在一些實施例中，反應溫度為約 25°C 至約 100°C，約 30°C 至約 90°C，約 40°C 至約 80°C，約 50°C 至約 80°C，約 55°C 至約 80°C，約 60°C 至約 80°C，約 65°C 至約 80°C，或約 70°C 至約 80°C。舉例而言，在一些實施例中，用於將化合物 I'或其鹽轉化為化合物 II'的反應可在 25°C、30°C、35°C、40°C、45°C、50°C、55°C、60°C、65°C、70°C、75°C、80°C、85°C、90°C、95°C、100°C 或高於 100°C 下進行。在一些實施例中，反應可在前述溫度中的任一者下加熱 0.5 小時、1 小時、2 小時、3 小時、4 小時、5 小時、6 小時、7 小時、8 小時、9 小時、10 小時、11 小時、12 小時、13 小時、14 小時、15 小時、16 小時、17 小時、18 小時、19 小時、20 小時、21 小時、22 小時、23 小時、24 小時或大於 24 小時。

化合物 II'的晶形

【0053】 本文中揭露化合物 II'的晶形。已識別形式 A 及形式 B 兩種形式（在下文描述）。

化合物 II'的晶形 A

【0054】 一些實施例包含化合物 II'的晶形，在本文中稱為晶形 A。可憑經驗判定用於形成化合物 II'的晶形 A 的精確條件，且僅可能給出在實踐中發現適合的數個方法。

【0055】 使用在實驗方法部分中進一步詳細地描述的各種技術來

表徵化合物 II' 的晶形 A。圖 1 繪示如藉由 X 射線粉末繞射 (X-ray powder diffraction; XRPD) 判定的化合物 II' 的形式 A 的結晶結構。可藉由本文所揭露的方法獲得的化合物 II' 的晶形 B 呈現處於下述各項的主峰：大約 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 以及 25.6 度 2θ 。因此，在一些實施例中，化合物 II' 的晶形具有由大約 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 以及 25.6 度 2θ 中選出的至少一個特徵峰（例如，一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個、十個、十一個、十二個、十三個、十四個或十五個特徵峰）。在一些實施例中，化合物 II' 的晶形具有由下述各項中選出的至少三個特徵峰：大約 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 以及 25.6 度 2θ 。

【0056】圖 2 繪示化合物 II' 的晶形 A 的藉由差示掃描熱量測定法 (differential scanning calorimetry; DSC) 獲得的結果。DSC 結果展示處於約 141°C 的溫度的峰值，其指示晶體的熔點。因此，在一些實施例中，化合物 II' 的晶形 B 呈現約 138°C 至約 144°C、約 139°C 至約 143°C 或處於約 141°C 的熔點。

【0057】圖 3 繪示化合物 II' 的晶形 A 的藉由熱重分析 (thermogravimetric analysis; TGA) 獲得的結果。TGA 結果展示化合物 II' 的晶形 A 在自 25°C 升至 125°C 時呈現約 1% 重量損失。同時，圖 4 繪示化合物 II' 的晶形 A 的動態氣相吸附 (dynamic vapor sorption; DVS) 結果，且繪示微小水分吸收並指示化合物 II' 的晶形 A 為略微吸水的。卡爾費雪 (Karl Fisher) 分析指示化合物 II'

的晶形 A 平均含有 0.12% 的水，從而指示化合物 II' 的晶形 A 未溶劑化。化合物 II' 的晶形 A 的元素分析與無水材料一致。

【0058】圖 5 繪示化合物 II' 的晶形 A 的藉由傅立葉變換紅外 (Fourier Transform Infrared; FTIR) 光譜法獲得的結果。化合物 II' 的晶形 A 呈現處於下述各項的主峰：大約 1758、1706、1600、1584、1469、1426、1389、1366 以及 1322 cm^{-1} 。因此，在一些實施例中，化合物 II' 的晶形具有由大約 1758、1706、1600、1584、1469、1426、1389、1366 以及 1322 cm^{-1} 中選出的至少一個特徵 FTIR 峰（例如，一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個或九個特徵峰）。在一些實施例中，化合物 II' 的晶形具有由下述各項中選出的至少三個特徵峰：1758、1706、1600、1584、1469、1426、1389、1366 以及 1322 cm^{-1} 。在一些實施例中，本文中所列舉的峰位置包含 $\pm 1\text{ cm}^{-1}$ 內的可變性。

【0059】圖 6 繪示化合物 II' 的晶形 B 的藉由傅立葉變換拉曼光譜法獲得的結果。化合物 II' 的晶形 A 呈現處於下述各項的主峰：大約 1754、1709、1600、1584、1465、1428、1366 以及 1340 cm^{-1} 。因此，在一些實施例中，化合物 II' 的晶形具有由大約 1754、1709、1600、1584、1465、1428、1366 以及 1340 cm^{-1} 中選出的至少一個特徵 FT 拉曼峰（例如，一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個或八個特徵峰）。在一些實施例中，II' 化合物的晶形具有由下述各項中選出的至少三個特徵峰：1754、1709、1600、1584、1465、1428、1366 以及 1340 cm^{-1} 。在一些實施例中，本文中所列舉的峰位置包含 $\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 內的可變性。

【0060】化合物 II' 的晶形 A 可因此表徵為未溶劑化的略微吸水的

固體。化合物 II' 的晶形 A 亦展示良好的結晶度，其具有不同大小的針形晶體（圖 7）及相對較高的熔點（大約 141°C）。

化合物 II' 的晶形 B

【0061】 一些實施例包含化合物 II' 的晶形，在本文中稱為晶形 B。可憑經驗判定用於形成化合物 II' 的晶形 B 的精確條件，且僅可能給出在實踐中發現適合的數個方法。

【0062】 使用在實驗方法部分中進一步詳細地描述的各種技術來表徵化合物 II' 的晶形 B。圖 8 繪示如藉由 X 射線粉末繞射 (XRPD) 判定的化合物 II' 的形式 B 的結晶結構。可藉由本文所揭露的方法獲得的化合物 II' 的晶形 B 呈現處於下述各項的主峰：大約 5.1、7.0、9.9、11.0、11.1、14.1、16.4、17.1、21.1、22.3、22.6、26.9 以及 28.3 度 2 θ 。因此，在一些實施例中，化合物 II' 的晶形具有由大約 5.1、7.0、9.9、11.0、11.1、14.1、16.4、17.1、21.1、22.3、22.6、26.9 以及 28.3 度 2 θ 中選出的至少一個特徵峰（例如，一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個、十個、十一個、十二個或十三個特徵峰）。在一些實施例中，化合物 II' 的晶形具有由下述各項中選出的至少三個特徵峰：大約 5.1、7.0、9.9、11.0、11.1、14.1、16.4、17.1、21.1、22.3、22.6、26.9 以及 28.3 度 2 θ 。

【0063】 圖 9 繪示化合物 II' 的晶形 B 的藉由差示掃描熱量測定法 (DSC) 獲得的結果。DSC 結果展示處於約 152°C 的溫度的峰值，其指示晶體的熔點。因此，在一些實施例中，化合物 II' 的晶形 B 呈現約 149°C 至約 155°C、約 150°C 至約 154°C 或處於約 152°C 的熔點。

【0064】圖 10 繪示化合物 II' 的晶形 B 的藉由熱重分析 (TGA) 獲得的結果。TGA 結果展示化合物 II' 的晶形 B 在自 25°C 升至 125°C 時呈現 0.18% 重量損失。同時，圖 11 繪示化合物 II' 的晶形 B 的動態氣相吸附 (DVS)，且繪示中度水分吸收並指示化合物 II' 的晶形 B 為中度吸水的。卡爾費雪分析指示化合物 II' 的晶形 B 平均含有 7.29% 的水。然而，咸信水為來自加熱樣品的分解產物。元素分析展示化合物 II' 的晶形 B 為未溶劑化材料。

【0065】圖 12 繪示化合物 II' 的晶形 B 的藉由傅立葉變換紅外光譜法獲得的結果。化合物 II' 的晶形 B 呈現處於下述各項的主峰：大約 1608、1592、1553、1473、1416、1364、1334 以及 1277 cm^{-1} 。因此，在一些實施例中，化合物 II' 的晶形具有由大約 1608、1592、1553、1473、1416、1364、1334 以及 1277 cm^{-1} 中選出的至少一個特徵 FTIR 峰（例如，一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個或八個特徵峰）。在一些實施例中，化合物 II' 的晶形具有由下述各項中選出的至少三個特徵峰：1608、1592、1553、1473、1416、1364、1334 以及 1277 cm^{-1} 。在一些實施例中，本文中所列舉的峰位置包含 $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 內的可變性。

【0066】圖 13 繪示化合物 II' 的晶形 B 的藉由傅立葉變換拉曼光譜法獲得的結果。化合物 II' 的晶形 B 呈現處於下述各項的主峰：大約 1611、1591、1574、1472、1426 以及 1366 cm^{-1} 。因此，在一些實施例中，化合物 II' 的晶形具有由大約 1611、1591、1574、1472、1426 以及 1366 cm^{-1} 中選出的至少一個特徵 FT 拉曼峰（例如，一個、兩個、三個、四個、五個或六個特徵峰）。在一些實施例中，化合物 II' 的晶形具有由下述各項中選出的至少三個特徵峰：1611、

1591、1574、1472、1426 以及 1366 cm^{-1} 。在一些實施例中，本文中所列舉的峰位置包含 $\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 內的可變性。

【0067】 化合物 II'的晶形 B 可因此表徵為未溶劑化的中度吸水的固體。化合物 II'的晶形 B 亦展示良好的結晶度，其具有不同大小的葉片形晶體（圖 14）及相對較高的熔點（大約 152°C ）。

使化合物 II'結晶的方法

【0068】 揭露使化合物 II'結晶的方法。可通常藉由在受控條件下使化合物 II'的化合物結晶來獲得或產生化合物 II'的晶形。在一些實施例中，方法可產生未溶劑化的晶形。在一些實施例中，方法可產生化合物 II'的晶形 A。在一些實施例中，方法可產生化合物 II'的晶形 B。

【0069】 在一些實施例中，可藉由以下各項來製備化合物 II'的晶形：將化合物 II'溶解於溶劑中以形成結晶溶液，視情況加熱第一溶液，且視情況將第二溶劑添加至結晶溶液中。在一些實施例中，第一溶劑可為乙酸異丙酯。在其他實施例中，第一溶劑可為異丙醇。在其他實施例中，第一溶劑可為己烷。在其他實施例中，第一溶劑可為庚烷。在一些實施例中，第一溶劑可為乙酸乙酯。在一些實施例中，第一溶劑可為乙酸異丙酯、異丙醇、己烷、庚烷及/或乙酸乙酯中的任一者的組合。在一些特定實施例中，第一溶劑可為乙酸異丙酯及異丙醇的組合。在其他特定實施例中，第一溶劑可為己烷及乙酸乙酯的組合。

【0070】 在一些實施例中，結晶溶液可視情況加熱至 30°C 、 35°C 、 40°C 、 45°C 、 50°C 、 55°C 、 60°C 、 65°C 、 70°C 、 75°C 、 80°C 、 85°C 或 90°C ，或處於由前述溫度中的任一者定義的範圍內。

【0071】 在一些實施例中，第二溶劑可為庚烷。在其他實施例中，第二溶劑可為己烷。

【0072】 在一些實施例中，化合物 II'的所要晶形的晶種可視情況添加至結晶溶液中，以促進結晶。

【0073】 在一些實施例中，結晶溶液可冷卻至 55°C、50°C、45°C、40°C、35°C、30°C、25°C、20°C、15°C、10°C、5°C、0°C、-5°C 或 -10°C，或處於由前述溫度中的任一者定義的範圍內。結晶溶液可冷卻 1、2、3、4、6、8、12、16、24、36、48 或 72 小時或由前述時間中的任一者定義的範圍內的時段。可在攪拌或攪動或不攪拌或攪動的情況下完成冷卻。

定義

【0074】 除非另有定義，否則本文中所使用的所有技術及科學術語具有與本揭露所屬的技術領域具通常知識者通常所理解相同的含義。所有專利、申請案、公開之申請案以及其他公開案以全文引用的方式併入。除非另外說明，否則在本文中關於一個術語存在多個定義的情況下，以此部分中的定義為準。

【0075】 術語「醫藥學上可接受的鹽」指保留化合物的生物有效性及特性且在生物學或其他方面不會不適用於醫藥學的鹽。在多數情況下，本文所揭露的化合物能夠藉助於胺基及/或羧基或其類似基團的存在形成酸鹽及/或鹼鹽。醫藥學上可接受的酸加成鹽可用無機酸及有機酸形成。可衍生鹽的無機酸包含例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸以及類似物。可衍生鹽的有機酸包含例如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲磺酸、

乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸以及類似物。醫藥學上可接受的鹽亦可使用無機鹼及有機鹼形成。可衍生鹽的無機鹼包含例如含有以下各項的鹼：鈉、鉀、鋰、銨、鈣、鎂、鐵、鋅、銅、錳、鋁以及類似物；尤其較佳為銨、鉀、鈉、鈣及鎂鹽。在一些實施例中，利用無機鹼處理本文所揭露的化合物導致來自化合物的不穩定氫損失，得到包含無機陽離子（諸如 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 及 Ca^{2+} 以及類似物）的鹽形式。可衍生鹽的有機鹼包含例如一級胺、二級胺以及三級胺、經取代的胺（包含天然存在的經取代的胺）、環胺、鹼性離子交換樹脂以及類似物，特定言之諸如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺以及乙醇胺。許多此類鹽為此項技術中已知的，如 WO 87/05297，約翰斯頓（Johnston）等人，1987 年 9 月 11 日發表（以全文引用的方式併入本文中）中所描述。

投予及醫藥組合物

【0076】 以治療有效劑量投予本文所揭露的化合物。儘管人類劑量水準尚未針對本文所描述的化合物最佳化，但一般而言，每日劑量可為約 0.25 毫克/公斤體重至約 120 毫克/公斤體重或大於 120 毫克/公斤體重、約 0.5 毫克/公斤體重或小於 0.5 毫克/公斤體重至約 70 毫克/公斤體重、約 1.0 毫克/公斤體重至約 50 毫克/公斤體重，或約 1.5 毫克/公斤體重至約 10 毫克/公斤體重。因此，對於向 70 公斤人員投予，劑量範圍將為約 17 毫克/天至約 8000 毫克/天、約 35 毫克/天或小於 35 毫克/天至約 7000 毫克/天或大於 7000 毫克/天、約 70 毫克/天至約 6000 毫克/天、約 100 毫克/天至約 5000 毫克/天，或約 200 毫克/天至約 3000 毫克/天。所投予活性組合物的量當然應取決於所治療的個體及疾病病狀、病痛的嚴重度、投予

方式及時程以及處方醫師的判斷。

【0077】 本文所揭露的化合物或其醫藥學上可接受的鹽的投予可經針對起類似效用的試劑的任何公認投予模式進行，包含但不限於經口、皮下、靜脈內、鼻內、局部、經皮、腹膜內、肌肉內、肺內、經陰道、經直腸或眼內。經口及非經腸投予慣用於治療較佳實施例的個體的適應症。

【0078】 如上文所描述使用的化合物可調配成適用於治療此等病況之醫藥組合物。使用標準醫藥調配技術，諸如以全文引用的方式併入本文中的雷明頓（Remington）的「藥學科學及實踐（The Science and Practice of Pharmacy）」，第 21 版，利平科特·威廉姆斯及威爾金斯出版公司（Lippincott Williams & Wilkins）（2005）中所揭露的彼等技術。因此，一些實施例包含醫藥組合物，其包括：（a）安全及治療有效量的本文所描述的化合物（包含其對映異構體、非對映異構體、互變異構體、多晶型物以及溶劑合物），或其醫藥學上可接受的鹽；以及（b）醫藥學上可接受的載劑、稀釋劑、賦形劑或其組合。

【0079】 除如上文所描述使用的所選化合物以外，一些實施例亦包含含有醫藥學上可接受的載劑的組合物。術語「醫藥學上可接受的載劑」或「醫藥學上可接受的賦形劑」包含任何及全部溶劑、分散介質、包衣、抗細菌劑及抗真菌劑、等張劑及吸收延遲劑，以及類似物。此類介質及試劑在醫藥學活性物質中的用途在此項技術中眾所周知。除非任何習知介質或試劑與活性成分不相容，否則考慮將其用於治療性組合物中。另外，可包含如此項技術中常用的各種佐劑。在醫藥組合物中納入各種組分的考慮因素描述於例如吉

爾曼 (Gilman) 等人 (編) (1990); 「古德曼及吉爾曼著：治療學的藥理學基礎 (Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics)」第 8 版，培格曼出版社 (Pergamon Press) 中，其以全文引用的方式併入本文中。

【0080】 可充當醫藥學上可接受的載劑或其組分的物質的一些實例為：糖，諸如乳糖、葡萄糖以及蔗糖；澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素以及甲基纖維素；粉末狀黃耆膠；麥芽；明膠；滑石；固體潤滑劑，諸如硬脂酸及硬脂酸鎂；硫酸鈣；植物油，諸如花生油、棉籽油、芝麻油、橄欖油、玉米油以及可可油；多元醇，諸如丙二醇、丙三醇、山梨糖醇、甘露糖醇以及聚乙二醇；海藻酸；乳化劑，諸如 TWEENS；潤濕劑，諸如月桂基硫酸鈉；著色劑；調味劑；製錠劑、穩定劑；抗氧化劑；防腐劑；無熱原質水；等張生理食鹽水；以及磷酸鹽緩衝溶液。

【0081】 打算與本發明化合物結合使用的醫藥學上可接受的載劑的選擇基本上藉由化合物待投予的方式來判定。

【0082】 本文所描述的組合物較佳以單位劑型提供。如本文中所使用，「單位劑型」為含有適合於根據良好醫學實踐以單一劑量向動物、較佳哺乳動物個體投予的量的化合物的組合物。然而，單一或單位劑型的製劑不暗示劑型每天投予一次或在每個療法時程中投予一次。此類劑型涵蓋每天投予一次、兩次、三次或大於三次，且可以輸注形式在一段時間（例如，約 30 分鐘至約 2 小時至 6 小時）內投予或以連續輸注形式投予，且可在療法時程期間投予一次以上，但不特別排除單次投予。熟練技術人員將認識到調配不特別

涵蓋療法的整個時程且此類決策將由熟習治療而非調配技術的技術人員作出。

【0083】 如上文所描述使用的組合物可為用於多種投予途徑的多種適合形式中的任一者，投予途徑例如經口、經鼻、經直腸、局部（包含經皮）、經眼、腦內、顱內、鞘內、動脈內、靜脈內、肌肉內或其他非經腸投予途徑。熟練技術人員將瞭解經口及經鼻組合物包括藉由吸入投予且使用可用方法製備的組合物。視所要特定投予途徑而定，可使用此項技術中熟知的多種醫藥學上可接受的載劑。醫藥學上可接受的載劑包含例如固體或液體填充劑、稀釋劑、助水溶劑、界面活性劑以及囊封物質。可包含視情況選用之醫藥學上活性材料，其實質上不干擾化合物的抑制活性。結合化合物採用的載劑的量足以根據單位劑量的化合物投予提供實用量的物質。用於製備適用於本文所描述的方法的劑型的技術及組合物描述於以下全部以引用的方式併入本文中的參考文獻中：「現代製藥學（Modern Pharmaceutics）」，第 4 版，第 9 及 10 章（班克（Banker）及羅茲（Rhodes），編者，2002）；利伯曼（Lieberman）等人，「醫藥劑型：錠劑（Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets）」（1989）；以及安塞爾（Ansel），「醫藥劑型介紹（Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms）」第 8 版（2004）。

【0084】 可使用各種經口劑型，包含諸如錠劑、膠囊、顆粒以及散裝粉末的固體形式。錠劑可經壓製、錠劑研磨、包覆腸溶包衣、包覆糖衣、包覆膜衣或多次壓製，含有適合黏合劑、潤滑劑、稀釋劑、崩解劑、著色劑、調味劑、引流劑以及熔融劑。液體經口劑型包含水溶液、乳液、懸浮液、溶液及/或自非起泡顆粒復原的懸浮液及

自起泡顆粒復原的起泡製劑，含有適合溶劑、防腐劑、乳化劑、懸浮劑、稀釋劑、甜味劑、熔融劑、著色劑以及調味劑。

【0085】 適合於製備用於經口投予的單位劑型的醫藥學上可接受的載劑為此項技術中所熟知。錠劑通常包括習知醫藥學上相容的佐劑，作為惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣、碳酸鈉、甘露糖醇、乳糖以及纖維素；黏合劑，諸如澱粉、明膠以及蔗糖；崩解劑，諸如澱粉、褐藻酸以及交聯羧甲基纖維素；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸以及滑石。諸如二氧化矽的助流劑可用於改良粉末混合物的流動特徵。可針對外觀添加諸如 FD&C 染料的著色劑。諸如阿斯巴甜糖 (aspartame)、糖精、薄荷醇、胡椒薄荷以及水果調味劑的甜味劑及調味劑為適用於咀嚼錠劑的佐劑。膠囊通常包括一或多種上文所揭露的固體稀釋劑。載劑組分的選擇取決於次要考慮因素，如口味、成本以及存放穩定性，其不關鍵且熟習此項技術者容易選擇。

【0086】 經口組合物亦包含液體溶液、乳液、懸浮液以及類似物。適合於製備此類組合物的醫藥學上可接受的載劑為此項技術中所熟知。用於糖漿、酏劑、乳液以及懸浮液的載劑的典型組分包含乙醇、丙三醇、丙二醇、聚乙二醇、液體蔗糖、山梨糖醇以及水。針對懸浮液，典型懸浮劑包含甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、AVICEL RC-591、黃蓍膠以及褐藻酸鈉；典型潤濕劑包含卵磷脂及聚山梨醇酯 80；且典型防腐劑包含對羥基苯甲酸甲酯及苯甲酸鈉。經口液體組合物亦可含有一或多種組分，諸如上文所揭露的甜味劑、調味劑以及著色劑。

【0087】 此類組合物亦可藉由習知方法，通常使用 pH 或時間相依包衣包覆，使得本發明化合物在胃腸道中於所要局部施用附近釋

放，或在多個時間釋放以延長所要作用。此類劑型通常包含但不限於以下中的一或多者：鄰苯二甲酸乙酸纖維素、聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、乙基纖維素、尤特奇（Eudragit）包衣、蠟以及蟲膠。

【0088】 本文所描述的組合物可視情況包含其他藥物活性劑。

【0089】 適用於實現本發明化合物的全身遞送的其他組合物包含舌下、經頰以及經鼻劑型。此類組合物通常包括以下中的一或多者：可溶性填充劑物質，諸如蔗糖、山梨糖醇以及甘露糖醇；以及黏合劑，諸如阿拉伯膠、微晶纖維素、羧甲基纖維素以及羥丙基甲基纖維素。亦可包含上文所揭露的助流劑、潤滑劑、甜味劑、著色劑、抗氧化劑以及調味劑。

【0090】 調配用於局部眼部使用的液體組合物經調配成使得其可局部投予至眼睛。儘可能地使舒適度最大化，但有時調配考慮因素（例如，藥物穩定性）可能需要低於最佳舒適度。在無法使舒適度最大的情況下，液體應調配成使得所述液體為病患可耐受以供局部眼部使用的。另外，眼部可接受液體應經包裝用於單次使用，或含有防腐劑以防止在多次使用時發生污染。

【0091】 對於眼部施用，通常使用生理鹽水溶液作為主要媒劑製備溶液或藥劑。眼用溶液較佳應使用適當緩衝液系統維持在舒適 pH 下。調配物亦可含有習知的醫藥學上可接受的防腐劑、穩定劑以及界面活性劑。

【0092】 可用於本文所揭露的醫藥組合物中的防腐劑包含但不限於氯化苯甲烴銨、PHMB、氯丁醇、硫柳汞、苯汞、乙酸酯以及硝酸苯汞。適用界面活性劑為例如吐溫（Tween）80。同樣，各種適

用媒劑可用於本文所揭露的眼用製劑中。此等媒劑包含但不限於聚乙稀醇、普維酮 (povidone)、羥丙基甲基纖維素、泊洛沙姆 (poloxamer)、羧甲基纖維素、羥乙基纖維素以及純化水。

【0093】 可根據需要或便利添加張力調節劑。其包含但不限於鹽，特定言之氯化鈉、氯化鉀、甘露糖醇以及丙三醇，或任何其他適合的眼部可接受的張力調節劑。

【0094】 可使用用於調節 pH 的各種緩衝劑及方式，只要所得製劑為眼部可接受即可。對於許多組合物，pH 將介於 4 與 9 之間。因此，緩衝劑包含乙酸鹽緩衝劑、檸檬酸鹽緩衝劑、磷酸鹽緩衝劑以及硼酸鹽緩衝劑。酸或鹼可用於按需要調整此等調配物的 pH。

【0095】 類似地，眼部可接受的抗氧化劑包含但不限於偏亞硫酸氫鈉、硫代硫酸鈉、乙醯半胱胺酸、丁基化羥基甲氧苯以及丁基化羥基甲苯。

【0096】 可包含在眼用製劑中的其他賦形劑組分為螯合劑。適用螯合劑為乙二胺四乙酸二鈉，但其他螯合劑亦可代替或與其結合使用。

【0097】 對於局部使用，採用含有本文所揭露的化合物的乳膏、軟膏、凝膠、溶液或懸浮液等。局部調配物一般可包括醫藥載劑、共溶劑、乳化劑、滲透增強劑、防腐系統以及潤膚劑。

【0098】 對於靜脈內投予，本文所描述的化合物及組合物可溶解或分散於醫藥學上可接受的稀釋劑中，諸如鹽水或右旋糖溶液。可包含適合賦形劑來實現所要 pH，所述賦形劑包含但不限於 NaOH、碳酸鈉、乙酸鈉、HCl 以及檸檬酸。在各種實施例中，最終組合物的 pH 範圍為 2 至 8，或較佳為 4 至 7。抗氧化劑賦形劑可包含亞

硫酸氫鈉、丙酮亞硫酸氫鈉、甲醛鈉、次硫酸鹽、硫脲以及 EDTA。最終靜脈內組合物中存在的適合賦形劑的其他非限制性實例可包含磷酸鈉或磷酸鉀、檸檬酸、酒石酸、明膠以及碳水化合物，諸如右旋糖、甘露糖醇以及聚葡萄糖。其他可接受賦形劑描述於鮑威爾 (Powell) 等人「用於非經腸調配物的賦形劑的概要 (Compendium of Excipients for Parenteral Formulations)」，*藥學科學與技術報 (PDA J Pharm Sci and Tech)* **1998**, 52 238-311 及內馬 (Nema) 等人「賦形劑及其在經批准可注射產品中的作用：當前用途及未來發展方向 (Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions)」，*藥學科學與技術報*，**2011**, 65 287-332 中，其皆以全文引用的方式併入本文中。亦可包含抗微生物劑來實現抑菌或抑真菌溶液，包含但不限於硝酸苯汞、硫柳汞、苧索氯銨、氯化苯甲烴銨、酚類、甲酚以及氯丁醇。

【0099】 用於靜脈內投予的組合物可以一或多種固體形式提供給照護者，所述固體在即將投予之前用諸如滅菌水、鹽水或右旋糖水溶液的適合稀釋劑復原。在其他實施例中，組合物以準備非經腸投予的溶液提供。在其他實施例中，組合物以在投予之前進一步稀釋的溶液提供。在包含投予本文所描述的化合物與另一試劑的組合的實施例中，組合可以混合物形式提供給照護者，或照護者可在投予之前混合兩種試劑，或兩種試劑可分別投予。

【0100】 本文所描述的活性化合物的實際劑量取決於特定化合物及待治療的病況；適當劑量的選擇完全處於熟練技術人員的知識範圍內。

治療方法

【0101】 本發明的一些實施例包含利用包括本文所描述的化合物的化合物及組合物治療細菌感染的方法。一些方法包含向有需要的個體投予本文所描述的化合物、組合物、醫藥組合物。在一些實施例中，個體可為動物，例如哺乳動物（包含人類）。在一些實施例中，細菌感染包括本文所描述的細菌。如將根據前述內容瞭解，治療細菌感染的方法包含用於預防處於其風險下的個體中的細菌感染的方法。

【0102】 在一些實施例中，個體為人類。

【0103】 其他實施例包含向有需要的個體投予化合物的組合。組合可包含本文所描述的化合物、組合物、醫藥組合物與額外藥劑。

【0104】 一些實施例包含共同投予本文所描述的化合物、組合物及/或醫藥組合物與額外藥劑。「共同投予」意謂兩種或大於兩種試劑可同時發現於病患的血流中，無論實際上投予之時間或方式。在一個實施例中，藥劑是同時投予的。在一個此類實施例中，組合投予是藉由將試劑組合在單一劑型中來實現。在另一實施例中，試劑是依序投予的。在一個實施例中，試劑是經相同途徑（諸如經口）投予的。在另一實施例中，試劑是經不同途徑投予的，諸如一種經口投予且另一種靜脈內（i.v.）投予。

【0105】 額外藥劑的實例包含抗細菌劑、抗真菌劑、抗病毒劑、抗炎劑以及抗過敏劑。

【0106】 較佳實施例包含本文所描述的化合物、組合物或醫藥組合物與諸如 β -內醯胺的抗細菌劑的組合。此等 β -內醯胺的實例包含：阿莫西林、安比西林（例如，匹胺西林、海他西林、巴胺西林、美坦西林、酞胺西林）、依匹西林、卡本西林（卡茆西林）、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、苄青黴素（G）、氯甲西林、苄星苄青黴素、普魯卡因苄青黴素、阿度西林、培那西林、苯氧甲基青黴素（V）、丙匹西林、苄星苯氧甲基青黴素、非奈西林、氯唑西林（例如，雙氯西林、氟氯西林）、苯唑西林、甲氧西林、萘夫西林、法羅培南、比阿培南、多尼培南、厄他培南、亞胺培南、美羅培南、帕尼培南、頭孢若林、頭孢乙腈、頭孢卓西、頭孢胺苄、頭孢來星、頭孢洛寧、頭孢噻啉、頭孢噻吩、頭孢匹林、頭孢曲嗪、頭孢西酮、頭孢氮氟、頭孢拉定、頭孢沙定、頭孢替啉、頭孢克洛、頭孢孟多、頭孢米諾、頭孢尼西、頭孢雷特、頭孢替安、頭孢丙烯、頭孢拉宗、頭孢呋辛、頭孢唑喃、頭孢西丁、頭孢替坦、頭孢美唑、氯碳頭孢、頭孢克肟、頭孢他啉、頭孢曲松、頭孢卡品、頭孢達肟、頭孢地尼、頭孢替利、頭孢托侖、頭孢他美、頭孢甲肟、頭孢地嗪、頭孢哌酮、頭孢噻肟、頭孢咪唑、頭孢匹胺、頭孢泊肟、頭孢泊肟普塞酯、頭孢磺啉、頭孢特侖、頭孢布烯、頭孢噻林、頭孢唑肟、氟氧頭孢、拉氧頭孢、頭孢吡肟、頭孢唑蘭、頭孢匹羅、頭孢喹肟、頭孢吡普、頭孢洛林、頭孢噻呋、頭孢維星、安曲南、替吉莫南以及卡蘆莫南。

【0107】 較佳實施例包含 β -內醯胺，諸如頭孢他啉、比阿培南、多尼培南、厄他培南、亞胺培南、美羅培南、替比培南、替比培南酯、艾帕培南以及帕尼培南。

【0108】 額外較佳實施例包含 β -內醯胺，諸如安曲南、替吉莫南及卡蘆莫南。

【0109】 其他較佳實施例包含 β -內醯胺抗細菌劑，諸如替比培南酯。

【0110】 又其他較佳實施例包含 β -內醯胺抗細菌劑，諸如頭孢布烯。

【0111】 一些實施例包含本文所描述的化合物、組合物及/或醫藥組合物與額外試劑的組合，其中額外試劑包括單醯胺菌素。單醯胺菌素的實例包含安曲南、替吉莫南、諾卡菌素 A、卡蘆莫南以及野火菌毒素 (tabtoxin)。在一些此等實施例中，化合物、組合物及/或醫藥組合物包括 A、C 或 D 類 β -內醯胺酶抑制劑。一些實施例包含將本文所描述的化合物、組合物或醫藥組合物與一或多種額外試劑共同投予。

【0112】 一些實施例包含本文所描述的化合物、組合物及/或醫藥組合物與額外試劑的組合，其中額外試劑包括 B 類 β 內醯胺酶抑制劑。B 類 β 內醯胺酶抑制劑的實例包含 ME1071 (石井良和 (Yoshikazu Ishii) 等人，「具有新型金屬- β -內醯胺酶抑制劑 ME1071 的碳青黴烯相對於產生綠膿假單胞菌臨床分離株的金屬- β -內醯胺酶的活體外增強作用 (In Vitro Potentiation of Carbapenems with ME1071, a Novel Metallo- β -Lactamase Inhibitor, against Metallo- β -lactamase Producing *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolates)」，抗微生物製劑及化學療法 (Antimicrob. Agents Chemother.)，數位物件識別碼：10.1128/AAC.01397-09 (2010 年 7 月))。一些實施例包含將本文所描述的化合物、組合物或醫藥組合物與一或多種額外試劑共同投予。

【0113】 一些實施例包含本文所描述的化合物、組合物及/或醫藥組合物與額外試劑的組合，其中額外試劑包括包含 A、B、C 或 D 類 β 內醯胺酶抑制劑的一或多種試劑。一些實施例包含將本文所

描述的化合物、組合物或醫藥組合物與一或多種額外試劑共同投予。

指示

【0114】 包括本文所描述的化合物的化合物及組合物可用於治療細菌感染。可用本文所描述的化合物、組合物以及方法治療的細菌感染可包括廣泛範圍的細菌。實例有機體包含革蘭氏陽性細菌、革蘭氏陰性細菌、好氧及厭氧細菌，諸如葡萄球菌、乳酸桿菌、鏈球菌、八疊菌、艾氏菌、腸桿菌、克雷伯氏菌、假單胞菌、不動桿菌、分枝桿菌、變形桿菌、彎曲桿菌、檸檬酸桿菌、奈瑟氏菌(*Nisseria*)、芽孢桿菌(*Baccillus*)、擬桿菌、消化球菌、芽孢菌、沙門氏菌、志賀桿菌、沙雷氏菌、嗜血桿菌屬、布魯桿菌以及其他有機體。

【0115】 細菌感染的更多實例包含：綠膿假單胞菌、螢光假單胞菌、食酸假單胞菌、產鹼假單胞菌、戀臭假單胞菌、嗜麥芽窄食單胞菌、洋蔥伯克氏菌、嗜水產氣單胞菌、大腸桿菌、弗氏檸檬酸桿菌、鼠傷寒沙門氏菌、傷寒沙門氏菌、副傷寒沙門氏菌、腸炎沙門氏菌、痢疾桿菌、副痢疾桿菌、宋內氏桿菌、陰溝腸桿菌、產氣腸桿菌、肺炎克雷伯氏菌、產酸克雷伯氏菌、黏質沙雷氏菌、土拉文氏桿菌、摩氏摩根菌、奇異變形桿菌、普通變形桿菌、產鹼普羅威登斯菌、雷氏普羅威登斯菌、斯氏普羅威登斯菌、鮑氏不動桿菌、醋酸鈣不動桿菌、溶血不動桿菌、小腸大腸炎耶氏桿菌、鼠疫耶氏桿菌、假性結核病耶氏桿菌、中間耶氏桿菌、百日咳博德氏桿菌、副百日咳博德氏桿菌、支氣管敗血性博德氏桿菌、流感嗜血桿菌、副流感嗜血桿菌、溶血性嗜血桿菌、副溶血性嗜血桿菌、杜氏嗜血桿菌、敗血性巴氏桿菌、溶血性巴氏桿菌、牛卡他菌、幽門螺旋桿

菌、胎兒彎曲桿菌、空腸彎曲桿菌、大腸彎曲桿菌、博氏疏螺旋體、霍亂弧菌、腸炎弧菌、退伍軍人症嗜肺桿菌、單核球增多性李氏菌、淋病雙球菌、腦膜炎雙球菌、金氏菌、莫拉菌、陰道加德納菌、脆弱類擬桿菌、吉氏擬桿菌、擬桿菌 3452A 同源組、普通擬桿菌、卵形擬桿菌、多形擬桿菌、單形擬桿菌、埃氏擬桿菌、內臟擬桿菌、艱難梭狀芽孢菌、結核分枝桿菌、鳥分枝桿菌、細胞內分枝桿菌、麻風分枝桿菌、白喉棒狀桿菌、潰瘍棒狀桿菌、肺炎鏈球菌、無乳鏈球菌、醃膿鏈球菌、糞腸球菌、屎腸球菌、金黃色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、腐生葡萄球菌、中間葡萄球菌、豬葡萄球菌亞種、溶血性葡萄球菌、人葡萄球菌或解糖葡萄球菌。

【0116】 為了進一步說明本發明，包含以下實例。當然，實例不應解釋為專門限制本發明。在申請專利範圍的範疇內的此等實例的變化在熟習此項技術者的技能範圍內，且被視為在如本文描述及主張的本發明的範疇內。讀者將認識到，熟悉本揭露且熟習此項技術的熟練技術人員不需詳盡實例即能夠製備及使用本發明。以下實例將進一步描述本發明，且僅用於說明的目的，且不應被視為限制。

實例

X 射線粉末繞射 (XRPD)

【0117】 Rigaku Smart-Lab X 射線繞射系統組態成使用線光源 X 射線束來反映布拉格-布倫塔諾幾何結構 (Bragg-Brentano geometry)。x 射線源為在 40 千伏及 44 毫安下操作的 Cu 長細焦距 (Cu Long Fine Focus) 管。彼源在樣品處提供自高角度處的窄線變成低角度處的寬矩形的入射光束剖面。在直線 X 射線源上使用光

束調節的縫隙以確保沿直線及垂直於直線二者的最大光束大小小於 10 毫米。布拉格-布倫塔諾幾何結構是由被動發散及接收縫隙控制的對聚焦幾何結構，其中樣品本身充當光學件的聚焦組件。布拉格-布倫塔諾幾何結構的固有解析部分由繞射儀半徑及所使用接收縫隙的寬度控管。典型地，操作 Rigaku Smart-Lab 以得到 $0.1^\circ 2\theta$ 或小於 $0.1^\circ 2\theta$ 的峰寬度。在入射及繞射光束路徑中，藉由 5.0 度索勒縫隙（Soller slit）來控制 X 射線束的軸發散。在分析的同一天使用 ASTM 矽標準限定儀器。

【0118】 使用輕手動加壓，在低背景 Si 固持器中製備粉末樣品，以保持樣品表面平坦及與樣品固持器的參考表面齊平。在 $0.02^\circ 2\theta$ 的有效步長下，使用 $6^\circ 2\theta/\text{分鐘}$ 的連續掃描自 $2^\circ 2\theta$ 至 $40^\circ 2\theta$ 分析每一樣品。

差示掃描熱量測定法（DSC）

【0119】 使用 TA Instruments Q2500 發現序列儀器進行 DSC 分析。使用鈦進行儀器溫度校準。在每次分析期間，DSC 單元保持在約 50 毫升/分鐘的氮氣吹掃下。樣品置放於標準捲曲鋁盤中並以 $10^\circ\text{C}/\text{分鐘}$ 的速率自大約 25°C 加熱至 350°C 。

熔點（MP）分析

【0120】 使用斯圖爾特（Stuart）SMP3 熔點設備進行熔點分析。樣品置放於玻璃毛細管中且以 $10^\circ\text{C}/\text{分鐘}$ 加熱。

熱重（TG）分析

【0121】 使用 TA Instruments Q5500 發現序列儀器進行 TG 分析。使用 M 類砝碼校準儀器天平且使用阿留麥爾鎳合金（alumel）進行溫度校準。氮氣吹掃在天平處為約 40 毫升/分鐘且在鍋爐處為

約 60 毫升/分鐘。每一樣本置放於預配衡的鉑盤中並以 10°C/分鐘的速率自大約 25°C 加熱至 350°C。

動態氣相吸附（DVS）分析

【0122】 使用 TA Instruments Q5000 動態氣相吸附分析儀進行 DVS 分析。用標準砝碼及用於濕度的溴化鈉標準來校準儀器。將大約 20 毫克的樣品裝載至塗有金屬的石英盤中以用於分析。在 25°C 下，用一小時的最大平衡時間在 10%相對濕度（relative humidity；RH）步驟中自 5%至 95% RH（吸附循環）及自 95%至 5% RH（解吸附循環）分析樣品。自一個步驟至下一步驟的移動發生在滿足 0.01%重量變化的平衡標準之後，或若未滿足平衡標準，則在一小時之後。使用微軟（Microsoft）Excel®來計算百分比重量變化值。用於 DVS 分析的溫度可影響結果的最終結果。

卡爾費雪（KF）分析

【0123】 在 175°C 下加熱烘箱附接件的情況下使用梅特勒-托萊多（Mettler-Toledo）C20 庫侖（Coulometric）KF 滴定器進行卡爾費雪分析。使用含有 1%水的赫德諾（Hydranal）水標準來校準儀器。滴定液為赫德諾甲醇溶液。樣品分三份分析。

光學顯微法

【0124】 在徠卡（Leica）DM 2500 P 化合物顯微鏡上利用 10 倍放大目鏡及 10 倍放大物鏡（總放大率為 100 倍）來進行光學顯微法實驗。使用 QImaging MicroPublisher 3.3 RTV 攝影機捕捉影像。

紅外（IR）光譜法

【0125】 使用裝備有氘化三甘胺酸硫酸鹽（DTGS）偵測器、溴化鉀（KBr）分束器以及電子溫度控制（electronically temperature

controlled ; ETC) Ever-Glo[®]IR 源的熱尼科萊 (Thermo Nicolet) 模型 6700 傅立葉變換 (FT) IR 分光光度計來獲得 IR 光譜。儀器組態有 SMART iTR 金剛石減弱全反射 (attenuated total reflectance ; ATR) 取樣附件。在光譜範圍 4000 至 400 cm^{-1} 內以 2 cm^{-1} 的解析度利用 128 個信號平均掃描收集背景 (空氣) 及樣品的單束掃描。自動計算最終樣品光譜且呈現於 $\text{Log } 1/R$ 單位中。使用經認證聚苯乙烯標準驗證波長校準。使用 Omnic 9.7.46 軟體執行資料收集與處理。

拉曼光譜法

【0126】 在於 Nexus 拉曼附屬模組介接的尼科萊模型 6700 光譜儀上獲取傅立葉變換 (FT) 拉曼光譜。此儀器配置有在 1024 奈米下操作的 Nd:YAG 雷射、 CaF_2 分束器以及砷化銦鎵偵測器。OMNIC 8.1 軟體用於控制光譜的資料獲取及處理。將樣品包裝至 3 吋玻璃 NMR 管中以用於分析。

低頻拉曼光譜法

【0127】 拉曼光譜法為與紅外 (IR) 光譜法互補的技術，且兩種技術提供對所研究實體的完整振動分析。商業拉曼儀器通常利用阻擋瑞雷散射的陷波濾波器，且僅允許獲得降至約 100 cm^{-1} 的良好品質拉曼光譜。大約 500 至 50 cm^{-1} 或低於 50 cm^{-1} 的光譜區取決於濾波器的類型而稱為低頻拉曼光譜區。在此區中，振動模式來源於有機化合物的晶格，或來源於重原子，諸如併入至有機金屬或無機分子中的彼等。晶格的固有頻率被稱為聲子模式。聲子模式由基本結構，亦即所研究特定化合物的特定晶格引起。不同晶形通常顯示唯一晶格，且因此針對每一相異晶形顯示唯一聲子模式。

【0128】 由於新穎濾波器設計，低頻（LF）拉曼光譜變得可用，且已證實，此區准許識別/區分不同晶形（參看羅伊 S（Roy, S.）、錢柏林 B（Chamberlin, B.）以及梅茨格（Matzger, A.J.），「使用低波數拉曼光譜法進行多晶型物區分（Polymorph Discrimination Using Low Wavenumber Raman Spectroscopy）」，有機加工研究與研發（Org. Process Res. Dev.），2013, 17, 976-980）。LF 拉曼光譜法允許在拉曼光譜區（包含自 2200 cm^{-1} 至 0 cm^{-1} 的斯托克斯（Stokes）區及自 0 cm^{-1} 至 -900 cm^{-1} 的反斯托克斯區）中進行光譜獲取。LF 拉曼光譜法允許觀測可用於區分晶形的聲子模式（晶格的固有振動頻率）。對應於聲子模式的相同「鏡像」信號在斯托克斯區及反斯托克斯區兩者中可見，然而，由於斯托克斯信號的強度比反斯托克斯信號更強，故斯托克斯信號通常用於區分晶形。

【0129】 使用裝備有 ONDAX THz 拉曼系統（激發雷射 853 奈米，陷波濾波器）的雷尼紹拉曼（Renishaw Raman）來獲得 LF 拉曼光譜。在 10 秒的暴露時間及 32 次累積的情況下分析固體樣品。固體樣品在金載片上展開，且使用接觸固體樣品的 ONDAX TR 探針（Marqme TriX）來分析。在樣品分析之前使用硫參考標準來校準 LF 拉曼。

^{13}C 核磁共振（NMR）光譜法

【0130】 在布魯克（Bruker）Avance II 400 光譜儀上進行固態 ^{13}C 交叉偏振變角度旋轉（cross polarization magic angle spinning；CPMAS）實驗。將每一樣品（大約 200 毫克）包裝至用 Kel-F 端蓋封閉的 4 毫米氧化鋯轉子中以用於後續資料獲取。設定成 29.5 ppm 的金剛烷用作外部標準。所使用的獲取及處理參數展示於下

表中。

核	¹³ C
溫度 (K)	297
觀測頻率 (MHz)	100.64
掃描寬度 (Hz)	29762
停留時間 (微秒)	16.8
獲取時間 (毫秒)	275
再循環延遲 (秒)	20
自旋速度 (kHz)	7.0
掃描次數	10240
處理參數	
參考	外部
線增寬 (Hz)	10

實例 1

(異丁醯氧基)甲基(1*aR*,7*bS*)-5-氟-2-羥基-1,1*a*,2,7*b*-四氫苯并[e]環丙[c][1,2]氧雜硼雜苯-4-甲酸酯(II')的合成

【0131】 在室溫下將異丁酸氯甲酯（8.9 毫升，70.4 毫莫耳）添加至化合物(I)（5.0 公克，17.6 毫莫耳）、碳酸氫鈉（5.92 公克，70.4 毫莫耳）以及碘化鈉（1.62 公克，8.8 毫莫耳）於乙腈（ACN）（25 毫升）中的非均勻混合物中。在 55℃ 下加熱非均勻混合物。在於 55℃ 下攪拌 16 小時之後，HPLC 展示 93.6%轉化率。將反應混合物冷卻至 0℃。添加冰水（50 毫升），且在於 0℃ 下攪拌 1 分鐘之後添加 MTBE（50 毫升）。分離各層。利用 20 mM NaHCO₃（3×50 毫升）洗滌有機層若干次，且經由 0.7 微米 GMF 針筒過濾器過濾。將濾液濃縮至若干毫升。添加 ACN（25 毫升），且在 25℃ 下將溶液濃縮至幾乎乾燥。將殘餘油狀物放入 ACN（25 毫升）中且冷卻至 -5℃。添加水（25 毫升），且將混濁液冷卻至 -6℃。保持溫度 < -5℃，緩慢地添加 2 N NaOH（7.1 毫升）直到 pH 9 為止，以獲得雙相混合物。分離各層（保持水層）。用庚烷（25 毫升，保持水層）

萃取水層。在室溫下利用固體 NaCl 使無色水層飽和，以得到雙相混合物。分離各層。用 ACN (25 毫升) 反萃取水層。將合併的有機層濃縮至若干毫升。添加 ACN (25 毫升)，且將非均勻混合物濃縮至若干毫升。添加乙酸異丙酯 (25 毫升)，且經由 0.45 微米 PTFE 針筒過濾器過濾非均勻溶液以移除殘餘鹽。將澄清濾液濃縮至乾燥，以得到無色油狀凝膠，如本文所描述使無色油狀凝膠結晶以得到化合物(II)的鈉鹽 (亦即，化合物(II'))。

實例 2

(異丁醯氧基)甲基(1aR,7bS)-5-氟-2-羥基-1,1a,2,7b-四氫苯并[e]環丙[c][1,2]氧雜硼雜苯-4-甲酸酯(II')的替代合成

【0132】 在室溫下將異丁酸氯甲酯 (5.6 毫升，44 毫莫耳，2.5 當量) 添加至化合物(I) (5 公克，17.6 毫莫耳)、NaI (1.32 公克，8.8 毫莫耳，0.5 當量) 以及碾碎的無水 $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ (5.31 公克，26.4 毫莫耳，1.5 當量) 於無水乙腈 (25 毫升) 中的非均勻混合物中。在 60°C 下加熱反應混合物。在 60°C 下攪拌 16 小時且在室溫下攪拌 2 天之後，藉由 HPLC 轉化率為 97.5%。將反應混合物冷卻至室溫，用甲基第三丁基醚 (MTBE) (25 毫升) 稀釋且冷卻至 0°C。在 0°C 下添加冰水 (25 毫升)。在於 0°C 下攪拌 5 分鐘之後，雙相非均勻混合物經矽藻土過濾，且利用 MTBE 沖洗鹽及墊片。分隔澄清的雙相濾液，且用含有 20% 鹽水 (2×25 毫升) 的水且接著鹽水 (25 毫升) 洗滌有機層。將有機層濃縮至乾燥。殘餘油狀物溶解於 ACN (25 毫升) 中且冷卻至 0°C。添加冷水 (15 毫升) 且將混合物冷卻至 0°C。保持溫度 < 5°C，添加 2 M Na_2CO_3 (pH = 7.6)。接著添加 2 N NaOH 直到 pH = 10.5 (7.6 毫升) 為止。用庚烷 (2×25 毫升) 萃

取略微非均勻混合物。用固體 NaCl 使水層飽和，且分離各層。用 ACN (25 毫升) 反萃取水層。將經合併的有機萃取物濃縮至乾燥。殘餘油狀物溶解於 ACN (25 毫升) 中並濃縮至幾乎乾燥。殘餘油狀物溶解於乙酸異丙酯 (iPAc) (25 毫升) 且經由 0.45 微米針筒過濾器過濾處理。將濾液濃縮至乾燥。殘餘油狀物溶解於 iPAc (3 毫升)、IPA (1 毫升) 以及庚烷 (25 毫升) 中以得到澄清溶液。添加晶種，接著添加更多庚烷 (25 毫升)。在室溫下攪拌 30 分鐘之後，獲得白色漿液。在室溫下攪拌隔夜之後，藉由過濾收集固體，利用 17/3 的庚烷/iPAc (20 毫升) 沖洗，空氣乾燥接著在高真空中乾燥以得到 4.601 公克的呈白色粉末狀的化合物(II')，產率為 72.2%，純度為 99.67%，mp = 145.4℃，形式 B。

實例 3

鹼對化合物(II')的形成的影響

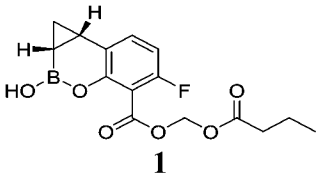
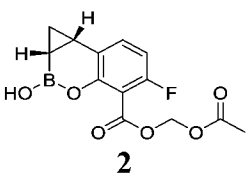
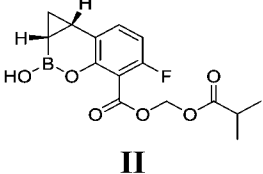
【0133】 在根據實例 1 及實例 2 的方法製備化合物(II')時研究鹼的影響。鹼自 NaHCO₃ 改變為 NaH₂PO₄ 改良化合物(I)的轉化率。另外，使用 Na₂B₄O₇ 甚至在僅利用 0.5 當量的鹼的情況下引起 96% 的轉化率。將鹼改變為 NaH₂PO₄ 或 Na₂B₄O₇ 會顯著地減少雜質異丁酸異丁酯氧甲酯 (IBOIB) 的形成。資料提供於下表中。

鹼 (莫耳當量)	溫度 (°C)	異丁酸 氯甲酯 當量	時間 (h)	轉化率	IBOIB 莫耳%
NaHCO ₃ (4)	55	4	15	90-95%	80-100
NaH ₂ PO ₄ (1.5)	65	3	16	97.3%	15
Na ₂ B ₄ O ₇ (1.5)	60	2.5	16	97-98%	3-6
Na ₂ B ₄ O ₇ (1)	60	2.5	16	97%	10
Na ₂ B ₄ O ₇ (0.5)	60	2.5	16	96%	14
Na ₂ B ₄ O ₇ (1.5)	70	2.5	8	98%	4.7
Na ₂ B ₄ O ₇ (1.5)	80	2.5	6	98.5%	13

實例 4

【0134】 血清活性：化合物 1、化合物 2 或化合物 II 溶解於水中且以 50 毫克/毫升的濃度添加至大鼠、犬、猴以及人類血清中。樣品在室溫下培養 1 小時，接著使用 LC/MS/MS 檢定來檢定「活性」藥物含量。微粒體活性：化合物 1、化合物 2 或化合物 II 溶解於水中且以 1 μ M 的濃度添加至大鼠、犬、猴以及人類肝微粒體中。樣品在室溫下培養 1 小時，接著使用 LC/MS/MS 檢定來檢定「活性」藥物含量。

表 1：前藥活性資料

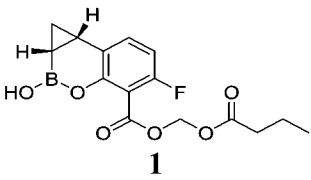
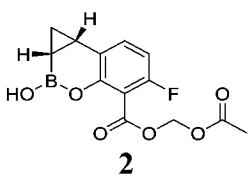
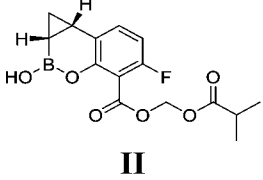
			
人類血清半衰期	>> 1 小時	>> 1 小時	>> 1 小時
大鼠血清半衰期	>> 1 小時	>> 1 小時	>> 1 小時
犬血清半衰期	>> 1 小時	>> 1 小時	>> 1 小時
猴血清半衰期	>> 1 小時	>> 1 小時	>> 1 小時
人類微粒體半衰期	28 $\pm$ 2 分鐘	8 $\pm$ 1 分鐘	9 $\pm$ 5 分鐘
大鼠微粒體半衰期	3 $\pm$ 1 分鐘	3 $\pm$ 2 分鐘	5 $\pm$ 3 分鐘
犬微粒體半衰期	11 $\pm$ 1 分鐘	15 $\pm$ 1 分鐘	23 $\pm$ 2 分鐘
猴微粒體半衰期	2 $\pm$ 1 分鐘	3 $\pm$ 2 分鐘	2 $\pm$ 1 分鐘

實例 5

【0135】 藉由經口管飼將調配於水中的化合物 1、化合物 2 或化合物 II 投予至動物（大鼠、狗或猴）。在各種時間點用含有 EDTA 的管收集血液樣品。在離心之後，藉由 LC/MS/MS 針對化合物 1、化合物 2 或化合物 II 以及針對「活性」藥物含量分析血漿樣品。藉

由比較靜脈內給藥「活性」藥物之後的清除率與經口給藥化合物 1、化合物 2 或化合物 II 之後「活性」藥物的清除率來判定生物可用率。

表 2：藥代動力學資料

			
經口生物可用率，大鼠(30 毫克/公斤)	100%	100%	100%
經口生物可用率，大鼠(100 毫克/公斤)	100%	46%	100%
經口生物可用率，犬(10 毫克/公斤)	54%	49%	64%
經口生物可用率，猴(20 毫克/公斤)	100%	100%	100%
人類微粒體活性 t _{1/2}	28 ± 2 分鐘	8 ± 1 分鐘	9 ± 5 分鐘
結晶度	是	否	是
滲透率/轉移	高	高	高

【0136】 化合物 2 在 100 毫克/公斤下的經口生物可用率為 46%，而化合物 1 及化合物 II 皆為 100%。此外，化合物 2 並未結晶，此可能影響其穩定性。相較於化合物 2 或化合物 II，化合物 1 具有顯著更慢的人類微粒體活性。化合物 II 具有最佳微粒體活化前藥的整體概況。

實例 6

化合物(II')的晶形 A 的製備

【0137】 化合物(II')在室溫下溶解於乙酸異丙酯及異丙醇的混合

物（體積比為 1:0.2，或每公克化合物(II') 2 毫升乙酸異丙酯及每公克化合物(II') 0.4 毫升異丙醇）中。在完全溶解之後，在不長於 1 小時的時段內快速地添加正庚烷（每公克化合物(II') 10 毫升）。在正庚烷的添加完成之後，攪拌所得漿液持續另外 8 小時至 12 小時。過濾漿液，且用正庚烷及乙酸異丙酯的混合物（體積比為 9:1，每公克化合物(II') 2 毫升）洗滌濾餅並乾燥。

實例 7

化合物(II')的晶形 A 的替代製備

【0138】 化合物 II'溶解於乙酸異丙酯（5 毫升）中，且在 50°C 下加熱溶液。添加庚烷（10 毫升），接著添加晶種（約 10 毫克），並在 50°C 下攪拌混合物。歷經 30 分鐘，混合物在晶種攪拌下自澄清溶液變得渾濁，再至略微非均勻，直至形成濃稠漿液。添加庚烷（10 毫升）以供更佳攪拌。在 50°C 下攪拌 2 小時之後，添加庚烷（10 毫升）以供更佳攪拌，且將漿液冷卻至室溫。在室溫下攪拌 2 小時之後，添加庚烷（10 毫升）以供更佳攪拌。在室溫下攪拌一週之後，藉由過濾收集固體，利用 6/1 的庚烷/乙酸異丙酯（2×10 毫升）沖洗，空氣乾燥接著在高真空中乾燥以得到 4.24 公克的白色粉末，產率為 66.6%。

實例 8

化合物(II')的晶形 A 的替代製備

【0139】 化合物 II'溶解於己烷中且加熱至 60°C 至 65°C。添加乙酸乙酯以使得己烷:乙酸乙酯的比率為 85/15 (v/v)。將混合物冷卻至 50°C 且在 50°C 下攪拌 1 天。混合物緩慢地冷卻至室溫且在室溫下靜置三天，以得到化合物 II'的晶形 A。

實例 9

化合物(II')的晶形 B 的製備

【0140】 在室溫下，化合物(II')溶解於乙酸異丙酯及異丙醇的混合物（體積比為 1:0.2，或每公克化合物(II') 2 毫升乙酸異丙酯及每公克化合物(II') 0.4 毫升異丙醇）中。在完全溶解之後，在至少 8 小時直至 12 小時的時段內緩慢地添加正庚烷（每公克化合物(II') 10 毫升）。在正庚烷的添加完成之後，攪拌所得漿液持續另外 8 小時至 12 小時。過濾漿液，且用正庚烷及乙酸異丙酯的混合物（體積比為 9:1，每公克化合物(II') 2 毫升）洗滌濾餅並乾燥。

實例 10

化合物(II')的晶形 B 的替代製備

【0141】 化合物(II')在室溫下溶解於乙酸異丙酯及異丙醇的混合物（體積比為 1:0.2，或每公克化合物(II') 2 毫升乙酸異丙酯及每公克化合物(II') 0.4 毫升異丙醇）中。在完全溶解之後，添加正庚烷（每公克化合物(II') 4 毫升）。溶液仍為澄清的。添加化合物(II') 形式 B 的晶種（每公克化合物(II') 10 毫克）。此後，在至少 7 小時的時段內緩慢地添加正庚烷（每公克化合物(II') 5 毫升）。在正庚烷的添加完成之後，攪拌所得漿液持續另外 8 小時至 12 小時。過濾漿液，且用正庚烷及乙酸異丙酯的混合物（體積比為 9:1，每公克化合物(II') 2 毫升）洗滌濾餅並乾燥。

實例 11

化合物(II')的晶形 B 的替代製備

【0142】 化合物 II'（5 公克規模）溶解於乙酸異丙酯（2.5 毫升）及異丙醇（2.5 毫升）中。添加庚烷（15 毫升），接著添加晶種（約

10 毫克)，並在室溫下攪拌混合物。歷經 30 分鐘，混合物在晶種攪拌下自澄清溶液變得渾濁，再至略微非均勻，直至形成濃稠漿液。歷經 1 小時添加庚烷（3×5 毫升）以供更佳攪拌。在室溫下攪拌 16 小時之後，藉由過濾收集固體，利用 10/1/1 的庚烷/乙酸異丙酯/異丙醇（2×10 毫升）沖洗，空氣乾燥接著在高真空中乾燥以得到 4.24 公克的白色粉末，產率為 56.6%。

實例 12

化合物(II')的晶形 B 的替代製備

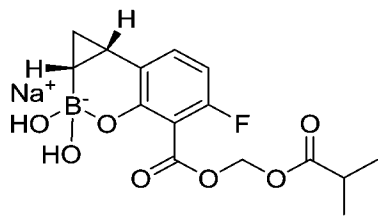
【0143】 化合物 II'（200 毫克規模）溶解於異丙醇（0.3 毫升）中且加熱至 50°C，以形成幾乎澄清溶液。在 50°C 下額外加熱 5 分鐘至 10 分鐘之後，固體開始沈澱。溶液緩慢地冷卻至室溫，且漿液在室溫下靜置一天。收集固體，將其懸浮於己烷中且經由真空過濾分離，以得到化合物 II'的晶形 B。

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種化合物 II'的晶形：



(II'), 或其溶劑合物。

【請求項2】 如請求項 1 所述的化合物 II'的晶形，其中所述晶形呈現包括至少一個特徵峰的 X 射線粉末繞射圖，其中所述特徵峰由下述各項所組成的族群中選出：大約 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 以及 25.6 度 2θ 。

【請求項3】 如請求項 2 所述的化合物 II'的晶形，其中所述晶形呈現包括至少三個特徵峰的 X 射線粉末繞射圖，其中所述特徵峰由下述各項所組成的族群中選出：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 以及 25.6 度 2θ 。

【請求項4】 如請求項 1 至 3 中任一項所述的化合物 II'的晶形，其中所述晶形在約 141°C 下具有吸熱。

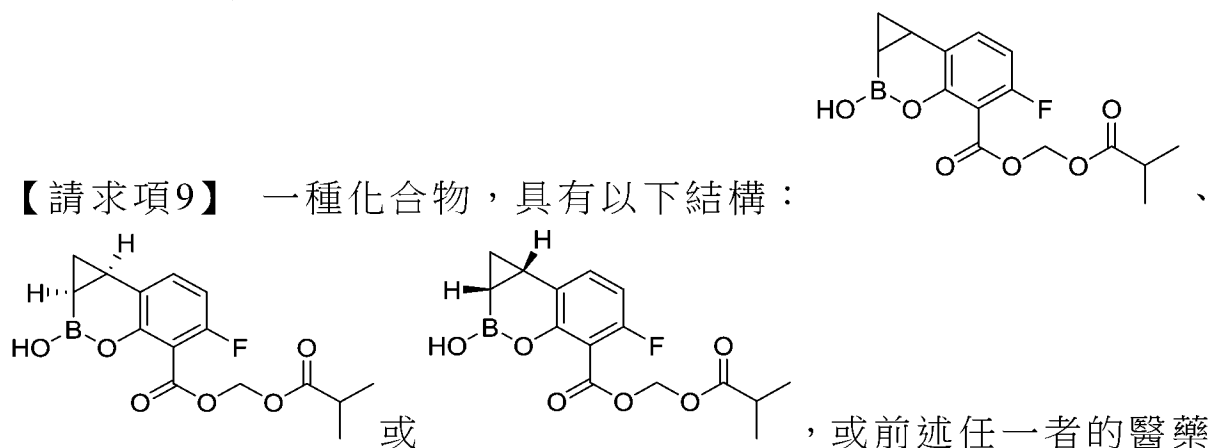
【請求項5】 如請求項 1 所述的化合物 II'的晶形，其中所述晶形呈現包括至少一個特徵峰的 X 射線粉末繞射圖，其中所述特徵峰由下述各項所組成的族群中選出：大約 5.1、7.0、9.9、11.0、11.1、14.1、16.4、17.1、21.1、22.3、22.6、26.9 以及 28.3 度 2θ 。

【請求項6】 如請求項 6 所述的化合物 II'的晶形，其中所述晶形呈現包括至少三個特徵峰的 X 射線粉末繞射圖，其中所述特徵峰由下述各項所組成的族群中選出：5.1、7.0、9.9、11.0、11.1、14.1、16.4、17.1、21.1、22.3、22.6、26.9 以及 28.3 度 2θ 。

【請求項7】 如請求項 1、5 或 6 中任一項所述的化合物 II'的晶形，其中所述晶形在約 152°C 下具有吸熱。

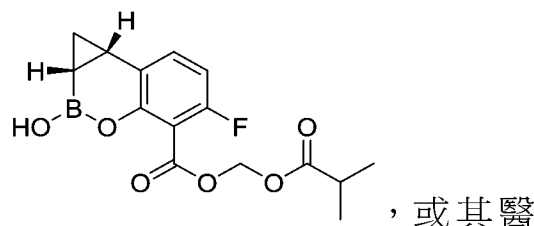
【請求項8】 如請求項 1 至 7 中任一項所述的化合物 II'的晶形，其中所述晶形未溶劑化。

【請求項9】 一種化合物，具有以下結構：



，或前述任一者的醫藥學上可接受的鹽。

【請求項10】 一種化合物，其為無水藥學上可接受的鹽。



，或其醫藥學上可接受的鹽。

【請求項11】 如請求項 9 或請求項 10 所述的化合物，其中所述醫藥學上可接受的鹽為鈉鹽。

【請求項12】 一種醫藥組合物，包括治療有效量的如請求項 1 至 11 中任一項所述的化合物及醫藥學上可接受的賦形劑。

【請求項13】 如請求項 12 所述的醫藥組合物，更包括額外藥劑。

【請求項14】 如請求項 13 所述的醫藥組合物，其中所述額外藥劑由下述各項所組成的族群中選出：抗細菌劑、抗真菌劑、抗病毒劑、抗炎劑以及抗過敏劑。

【請求項15】 如請求項 14 所述的醫藥組合物，其中所述額外藥劑

為 β -內醯胺抗細菌劑。

【請求項16】如請求項 15 所述的醫藥組合物，其中所述 β -內醯胺抗細菌劑由下述各項所組成的族群中選出：阿莫西林、安比西林、匹胺西林、海他西林、巴胺西林、美坦西林、酞胺西林、依匹西林、卡本西林、卡茛西林、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、苄青黴素、氯甲西林、苄星苄青黴素、普魯卡因苄青黴素、阿度西林、培那西林、苯氧甲基青黴素、丙匹西林、苄星苯氧甲基青黴素、非奈西林、氯唑西林、雙氯西林、氟氯西林、苯唑西林、甲氧西林、萘夫西林、法羅培南、托莫培南、雷珠培南、頭孢若林、頭孢乙腈、頭孢卓西、頭孢胺苄、頭孢來星、頭孢洛寧、頭孢噻啉、頭孢噻吩、頭孢匹林、頭孢曲噻、頭孢西酮、頭孢氮氟、頭孢拉定、頭孢沙定、頭孢替唑、頭孢克洛、頭孢孟多、頭孢米諾、頭孢尼西、頭孢雷特、頭孢替安、頭孢丙烯、頭孢拉宗、頭孢呋辛、頭孢唑喃、頭孢西丁、頭孢替坦、頭孢美唑、氯碳頭孢、頭孢克肟、頭孢曲松、頭孢卡品、頭孢達肟、頭孢地尼、頭孢替利、頭孢托侖、頭孢他美、頭孢甲肟、頭孢地噻、頭孢哌酮、頭孢噻肟、頭孢咪唑、頭孢匹胺、頭孢泊肟、頭孢泊肟普塞酯、頭孢磺啉、頭孢特侖、頭孢布烯、頭孢噻林、頭孢唑肟、氟氧頭孢、拉氧頭孢、頭孢吡肟、頭孢唑蘭、頭孢匹羅、頭孢喹肟、頭孢吡普、頭孢洛林、頭孢洛紮(CXA-101)、RWJ-54428、MC-04,546、ME1036、頭孢噻呋、頭孢維星、RWJ-442831、RWJ-333441 以及 RWJ-333442。

【請求項17】如請求項 15 所述的醫藥組合物，其中所述 β -內醯胺抗細菌劑由下述各項所組成的族群中選出：頭孢他啉、比阿培南、多尼培南、厄他培南、亞胺培南、美羅培南、替比培南、替比培南

酯、艾帕培南以及帕尼培南。

【請求項18】如請求項 15 所述的醫藥組合物，其中所述 β -內醯胺抗細菌劑由下述各項所組成的族群中選出：安曲南、替吉莫南、BAL30072、SYN 2416 以及卡蘆莫南。

【請求項19】如請求項 15 所述的醫藥組合物，其中所述 β -內醯胺抗細菌劑為替比培南酯。

【請求項20】如請求項 15 所述的醫藥組合物，其中所述 β -內醯胺抗細菌劑為頭孢布烯。

【請求項21】一種治療細菌感染的方法，包括向有需要的個體投予如請求項 1 至 11 中任一項所述的化合物。

【請求項22】如請求項 21 所述的治療細菌感染的方法，更包括向所述個體投予額外藥劑。

【請求項23】如請求項 22 所述的治療細菌感染的方法，其中所述額外藥劑為抗細菌劑、抗真菌劑、抗病毒劑、抗炎劑或抗過敏劑。

【請求項24】如請求項 23 所述的治療細菌感染的方法，其中所述額外藥劑為 β -內醯胺抗細菌劑。

【請求項25】如請求項 24 所述的治療細菌感染的方法，其中所述 β -內醯胺抗細菌劑由下述各項所組成的族群中選出：阿莫西林、安比西林、匹胺西林、海他西林、巴胺西林、美坦西林、酞胺西林、依匹西林、卡本西林、卡茆西林、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、苄青黴素、氯甲西林、苄星苄青黴素、普魯卡因苄青黴素、阿度西林、培那西林、苯氧甲基青黴素、丙匹西林、苄星苯氧甲基青黴素、非奈西林、氯唑西林、雙氯西林、氟氯西林、苯唑西林、甲氧西林、蔡夫西林、

法羅培南、托莫培南、雷珠培南、頭孢若林、頭孢乙腈、頭孢卓西、頭孢胺苄、頭孢來星、頭孢洛寧、頭孢噻啉、頭孢噻吩、頭孢匹林、頭孢曲嗪、頭孢西酮、頭孢氮氟、頭孢拉定、頭孢沙定、頭孢替唑、頭孢克洛、頭孢孟多、頭孢米諾、頭孢尼西、頭孢雷特、頭孢替安、頭孢丙烯、頭孢拉宗、頭孢呋辛、頭孢唑喃、頭孢西丁、頭孢替坦、頭孢美唑、氯碳頭孢、頭孢克肟、頭孢曲松、頭孢卡品、頭孢達肟、頭孢地尼、頭孢替利、頭孢托倫、頭孢他美、頭孢甲肟、頭孢地嗪、頭孢哌酮、頭孢噻肟、頭孢咪唑、頭孢匹胺、頭孢泊肟、頭孢泊肟普塞酯、頭孢磺啉、頭孢特倫、頭孢布烯、頭孢噻林、頭孢唑肟、氟氧頭孢、拉氧頭孢、頭孢吡肟、頭孢唑蘭、頭孢匹羅、頭孢喹肟、頭孢吡普、頭孢洛林、頭孢洛紮（CXA-101）、RWJ-54428、MC-04,546、ME1036、頭孢噻呋、頭孢維星、RWJ-442831、RWJ-333441 以及 RWJ-333442。

【請求項26】如請求項 24 所述的治療細菌感染的方法，其中所述 β -內醯胺抗細菌劑由下述各項所組成的族群中選出：頭孢他啉、比阿培南、多尼培南、厄他培南、亞胺培南、美羅培南、替比培南、替比培南酯、艾帕培南以及帕尼培南。

【請求項27】如請求項 24 所述的治療細菌感染的方法，其中所述 β -內醯胺抗細菌劑由下述各項所組成的族群中選出：安曲南、替吉莫南、BAL30072、SYN 2416 以及卡蘆莫南。

【請求項28】如請求項 24 所述的治療細菌感染的方法，其中所述 β -內醯胺抗細菌劑為替比培南酯。

【請求項29】如請求項 24 所述的治療細菌感染的方法，其中所述 β -內醯胺抗細菌劑為頭孢布烯。

【請求項30】如請求項 21 至 29 中任一項所述的治療細菌感染的方法，其中所述個體為哺乳動物。

【請求項31】如請求項 30 所述的治療細菌感染的方法，其中所述哺乳動物為人類。

【請求項32】如請求項 21 至 31 中任一項所述的治療細菌感染的方法，其中所述感染包括由下述各項所組成的族群中選出的細菌：食酸假單胞菌、產鹼假單胞菌、戀臭假單胞菌、洋蔥伯克氏菌、嗜水產氣單胞菌、土拉文氏桿菌、摩氏摩根菌、奇異變形桿菌、普通變形桿菌、產鹼普羅威登斯菌、雷氏普羅威登斯菌、斯氏普羅威登斯菌、鮑氏不動桿菌、百日咳博德氏桿菌、副百日咳博德氏桿菌、支氣管敗血性博德氏桿菌、杜氏嗜血桿菌、敗血性巴氏桿菌、溶血性巴氏桿菌、牛卡他菌、博氏疏螺旋體、金氏菌、陰道加德納菌、吉氏擬桿菌、擬桿菌 3452A 同源組、艱難梭狀芽孢菌、結核分枝桿菌、鳥分枝桿菌、細胞內分枝桿菌、麻風分枝桿菌、白喉棒狀桿菌、潰瘍棒狀桿菌、肺炎鏈球菌、無乳鏈球菌、釀膿鏈球菌、糞腸球菌、屎腸球菌、金黃色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、腐生葡萄球菌、中間葡萄球菌、豬葡萄球菌亞種、溶血性葡萄球菌、人葡萄球菌以及解糖葡萄球菌。

【請求項33】如請求項 21 至 31 中任一項所述的治療細菌感染的方法，其中所述感染包括由下述各項所組成的族群中選出的細菌：綠膿假單胞菌、螢光假單胞菌、嗜麥芽窄食單胞菌、大腸桿菌、弗氏檸檬酸桿菌、鼠傷寒沙門氏菌、傷寒沙門氏菌、副傷寒沙門氏菌、腸炎沙門氏菌、痢疾桿菌、副痢疾桿菌、宋內氏桿菌、陰溝腸桿菌、產氣腸桿菌、肺炎克雷伯氏菌、產酸克雷伯氏菌、黏質沙雷

氏菌、醋酸鈣不動桿菌、溶血不動桿菌、小腸大腸炎耶氏桿菌、鼠疫耶氏桿菌、假性結核病耶氏桿菌、中間耶氏桿菌、流感嗜血桿菌、副流感嗜血桿菌、溶血性嗜血桿菌、副溶血性嗜血桿菌、幽門螺旋桿菌、胎兒彎曲桿菌、空腸彎曲桿菌、大腸彎曲桿菌、霍亂弧菌、腸炎弧菌、退伍軍人症嗜肺桿菌、單核球增多性李氏菌、淋病雙球菌、腦膜炎雙球菌、莫拉菌、脆弱類擬桿菌、普通擬桿菌、卵形擬桿菌、多形擬桿菌、單形擬桿菌、埃氏擬桿菌以及內臟擬桿菌。

【請求項34】一種製備化合物 II'的晶形 A 的方法，所述方法包括以下步驟：

(a) 將化合物 II'溶解於溶劑系統中以形成結晶溶液，其中所述溶劑系統由乙酸異丙酯組成；

(b) 加熱所述結晶溶液；

(c) 將庚烷添加至所述結晶溶液中；以及

(d) 將所述化合物 II'的晶形 A 的晶種添加至所述結晶溶液中。

【請求項35】如請求項 34 所述的製備化合物 II'的晶形 A 的方法，其中所述結晶溶液加熱至 30°C 至 80°C 的溫度。

【請求項36】如請求項 35 所述的製備化合物 II'的晶形 A 的方法，其中所述結晶溶液加熱至 40°C 至 70°C 的溫度。

【請求項37】如請求項 35 至 37 中任一項所述的製備化合物 II'的晶形 A 的方法，其中所述結晶溶液加熱至 50°C 的溫度。

【請求項38】一種製備化合物 II'的晶形 B 的方法，所述方法包括以下步驟：

(a) 將化合物 II' 溶解於溶劑系統中以形成結晶溶液，其中所述溶劑系統由乙酸異丙酯及異丙醇組成；

(b) 將庚烷添加至所述結晶溶液中；以及

(c) 將所述化合物 II' 的晶形 B 的晶種添加至所述結晶溶液中。

【請求項39】如請求項 38 所述的製備化合物 II' 的晶形 B 的方法，其中所述溶劑系統由呈 1:1 (v/v) 比率的乙酸異丙酯及異丙醇組成。

【請求項40】一種製備化合物 II' 的晶形 A 的方法，所述方法包括以下步驟：

(a) 將化合物 II' 溶解於溶劑系統中以形成結晶溶液，其中所述溶劑系統由己烷及乙酸乙酯組成；

(b) 加熱所述結晶溶液；

(c) 初始地冷卻所述結晶溶液；

(d) 攪拌所述結晶溶液；

(e) 將所述結晶溶液進一步冷卻至室溫；以及

(f) 使結晶混合物在室溫下靜置。

【請求項41】如請求項 40 所述的製備化合物 II' 的晶形 A 的方法，其中所述結晶溶液加熱至 30°C 至 80°C 的溫度。

【請求項42】如請求項 41 所述的製備化合物 II' 的晶形 A 的方法，其中所述結晶溶液加熱至 50°C 至 70°C 的溫度。

【請求項43】如請求項 40 至 42 中任一項所述的製備化合物 II' 的晶形 A 的方法，其中所述結晶溶液加熱至 65°C 的溫度。

【請求項44】如請求項 40 至 43 中任一項所述的製備化合物 II' 的

晶形 A 的方法，其中所述結晶溶液初始地冷卻至 30°C 至 50°C 的溫度。

【請求項45】如請求項 44 所述的製備化合物 II'的晶形 A 的方法，其中所述結晶溶液初始地冷卻至 50°C 的溫度。

【請求項46】如請求項 40 至 45 中任一項所述的製備化合物 II'的晶形 A 的方法，其中所述結晶溶液在步驟（d）中攪拌 12 小時至 36 小時。

【請求項47】如請求項 46 所述的製備化合物 II'的晶形 A 的方法，其中所述結晶溶液在所述步驟（d）中攪拌 24 小時。

【請求項48】如請求項 40 至 47 中任一項所述的製備化合物 II'的晶形 A 的方法，其中使步驟（f）的所述結晶溶液在室溫下靜置 72 小時。

【請求項49】一種製備化合物 II'的晶形 A 的方法，所述方法包括以下步驟：

- (a) 將化合物 II'溶解於異丙醇中以形成結晶溶液；
- (b) 加熱所述結晶溶液；以及
- (c) 將所述結晶溶液冷卻至室溫。

【請求項50】一種製備化合物 II'的方法，包括以下步驟：

在極性有機溶劑中將化合物 I 或其鹽、異丁酸鹵甲酯以及鹼組合以形成反應混合物；以及

將所述反應混合物加熱至約 50°C 至約 80°C 的溫度持續 0.5 小時至 24 小時的時段。

【請求項51】如請求項 50 所述的製備化合物 II'的方法，其中所述反應混合物更包括碘化物源。

【請求項52】如請求項 51 所述的製備化合物 II'的方法，其中所述碘化物源為碘化鈉、碘化鉀或碘化銻。

【請求項53】如請求項 50 至 52 中任一項所述的製備化合物 II'的方法，其中所述鹼為 NaH_2PO_4 。

【請求項54】如請求項 50 至 52 中任一項所述的製備化合物 II'的方法，其中所述鹼為 $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ 。

【請求項55】如請求項 50 至 54 中任一項所述的製備化合物 II'的方法，其中所述鹼與所述化合物 I 的莫耳比為約 0.5 至約 2.0。

【請求項56】如請求項 55 所述的製備化合物 II'的方法，其中所述鹼與所述化合物 I 的莫耳比為 1.0。

【請求項57】如請求項 55 所述的製備化合物 II'的方法，其中所述鹼與所述化合物 I 的莫耳比為 1.5。

【請求項58】如請求項 50 至 57 中任一項所述的製備化合物 II'的方法，其中所述溶劑為乙腈。

【請求項59】如請求項 58 所述的製備化合物 II'的方法，其中所述乙腈為無水的。

【請求項60】如請求項 50 至 59 中任一項所述的製備化合物 II'的方法，其中所述異丁酸鹵甲酯為異丁酸氯甲酯。

【請求項61】如請求項 50 至 60 中任一項所述的製備化合物 II'的方法，其中所述反應混合物加熱至約 50°C 至約 80°C 的溫度。

【請求項62】如請求項 61 所述的製備化合物 II'的方法，其中所述反應混合物加熱至 60°C 的溫度。

【請求項63】如請求項 61 所述的製備化合物 II'的方法，其中所述反應混合物加熱至 70°C 的溫度。

【請求項64】如請求項 61 所述的製備化合物 II'的方法，其中所述反應混合物加熱至 80°C 的溫度。

【請求項65】如請求項 50 至 64 中任一項所述的製備化合物 II'的方法，其中將所述反應混合物加熱持續約 0.5 小時至約 24 小時的時段。

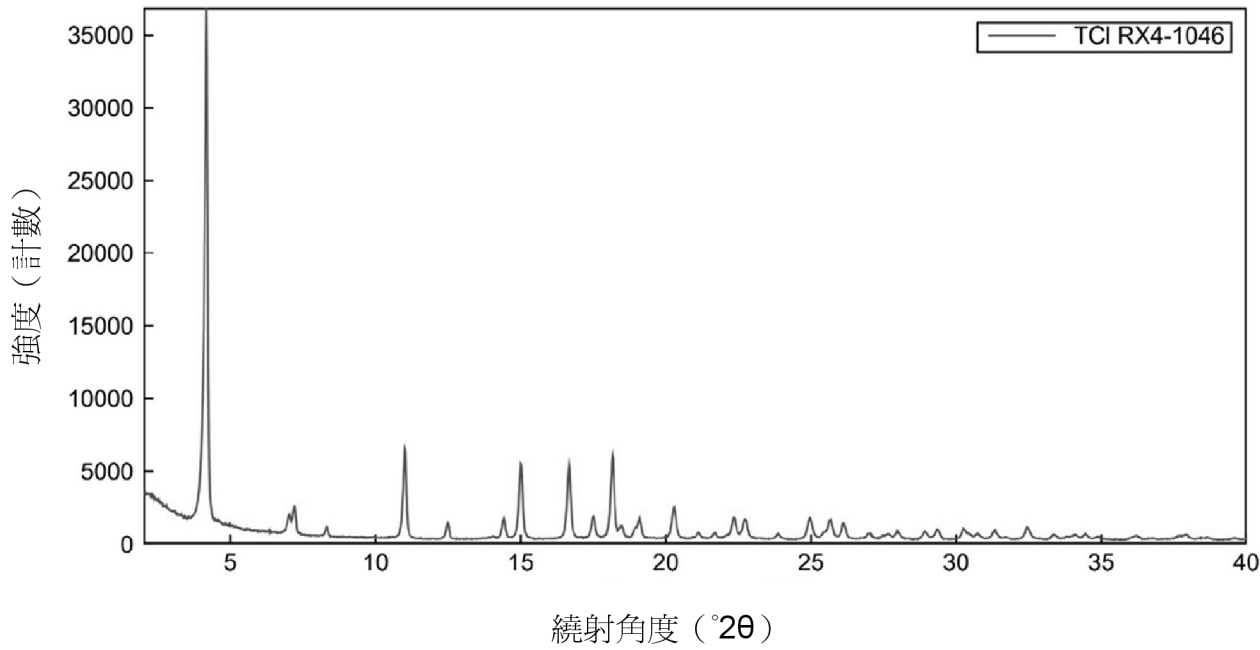
【請求項66】如請求項 65 所述的製備化合物 II'的方法，其中將所述反應混合物加熱持續約 4 小時至約 18 小時的時段。

【請求項67】如請求項 66 所述的製備化合物 II'的方法，其中將所述反應混合物加熱 6 小時。

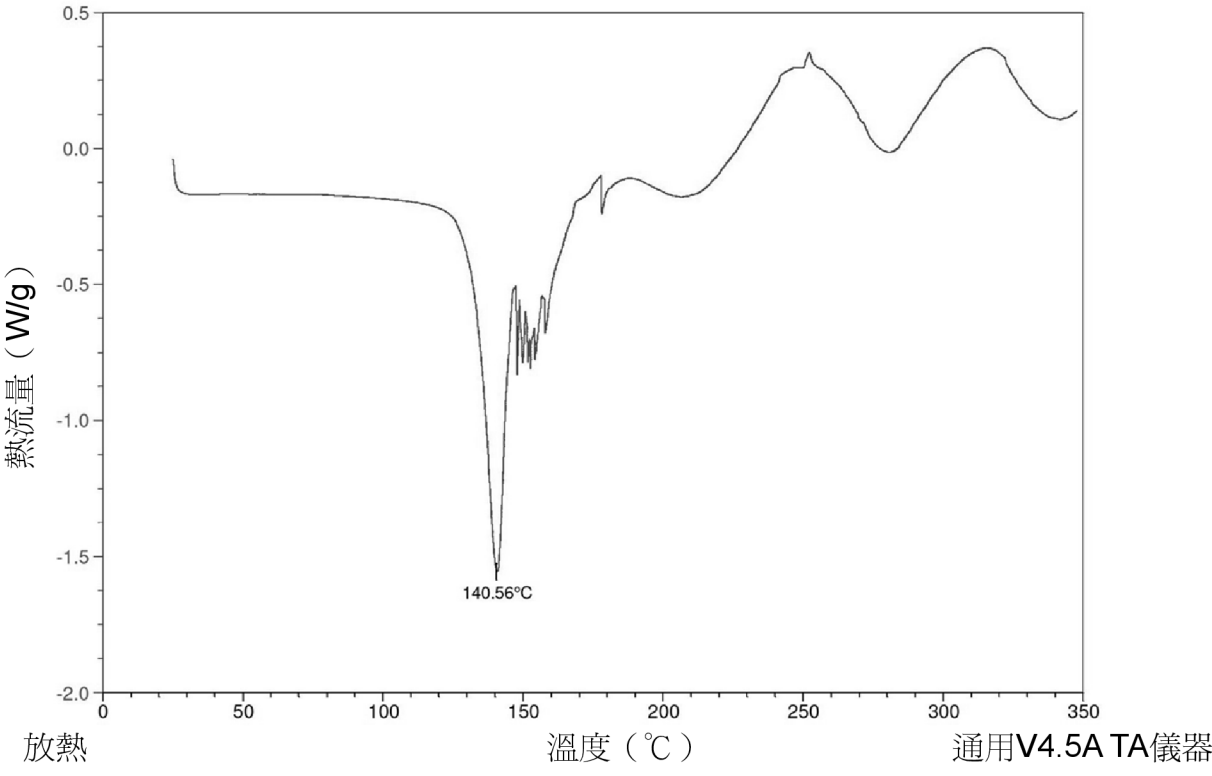
【請求項68】如請求項 66 所述的製備化合物 II'的方法，其中將所述反應混合物加熱 8 小時。

【請求項69】如請求項 66 所述的製備化合物 II'的方法，其中將所述反應混合物加熱 16 小時。

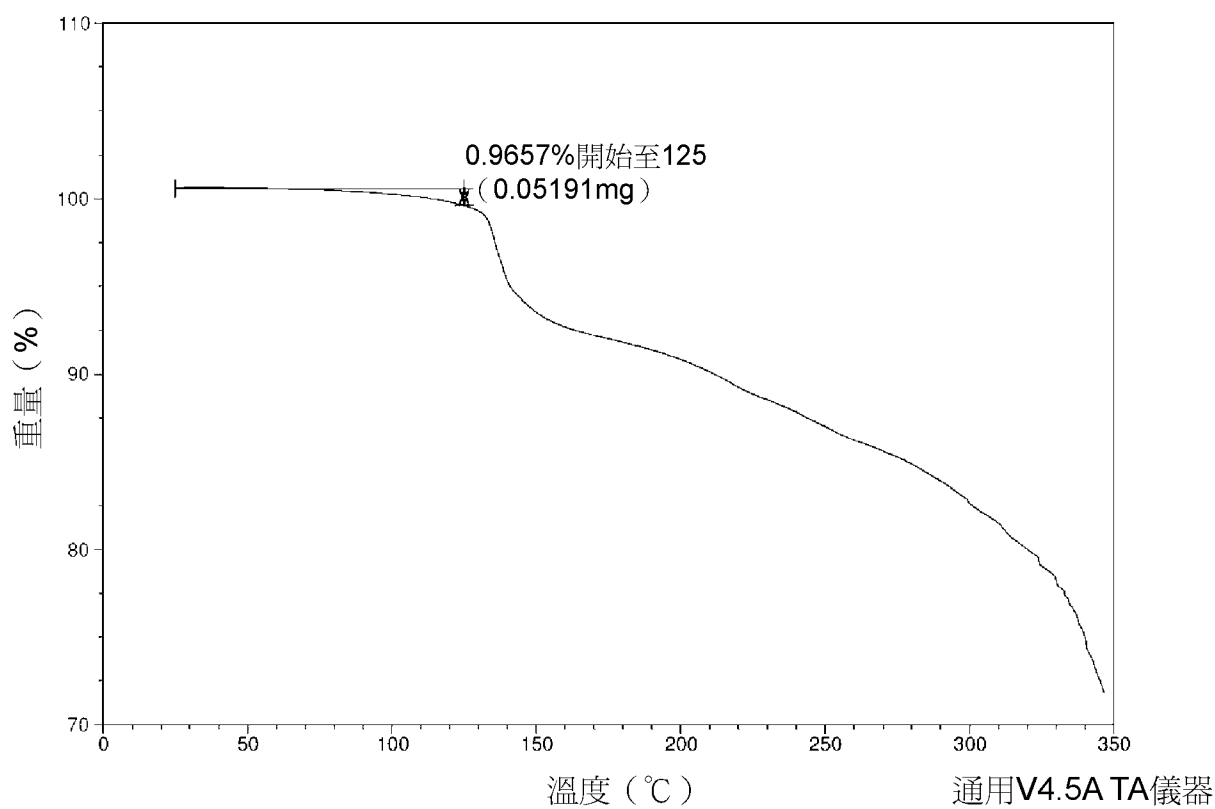
【發明圖式】



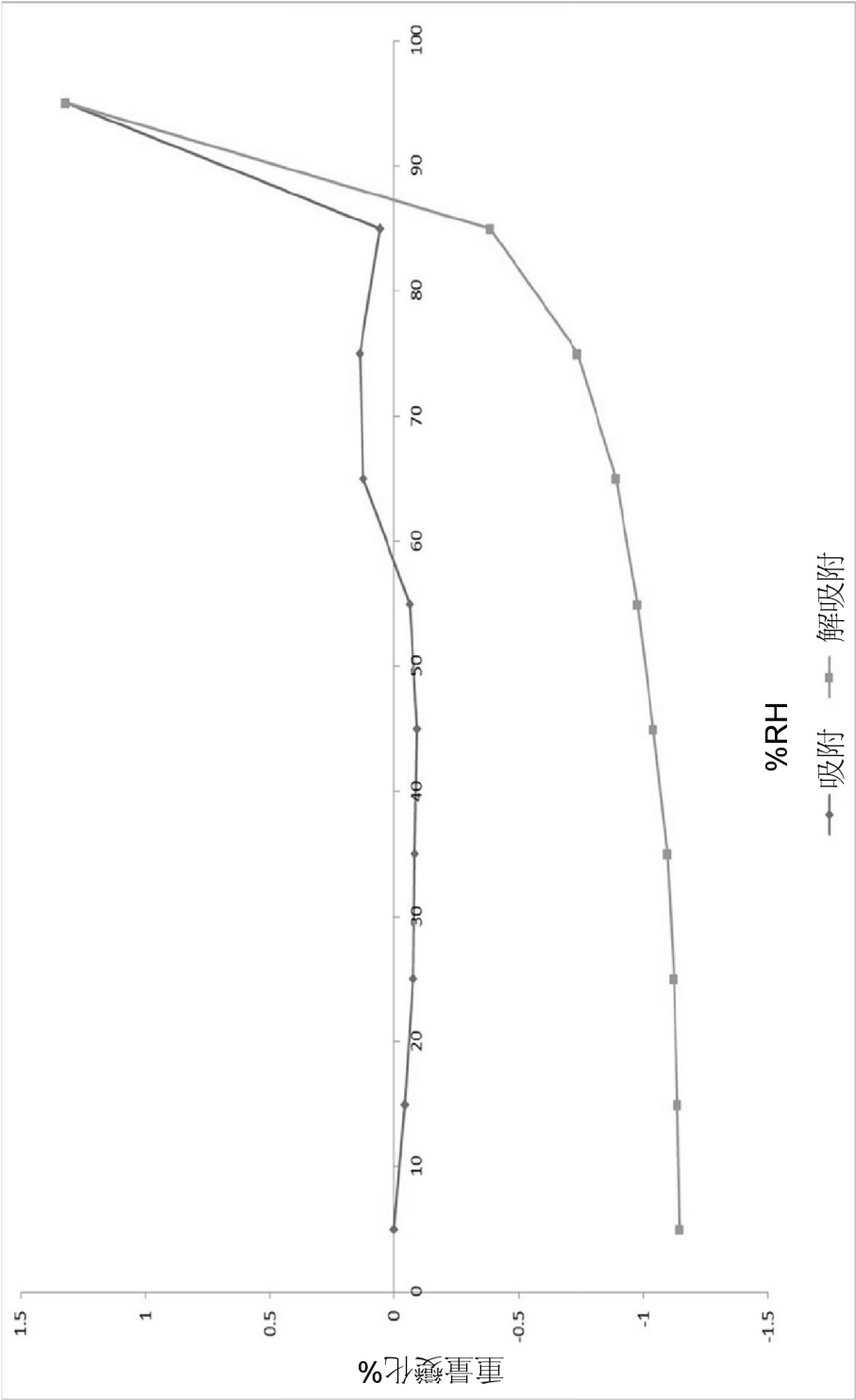
【圖1】



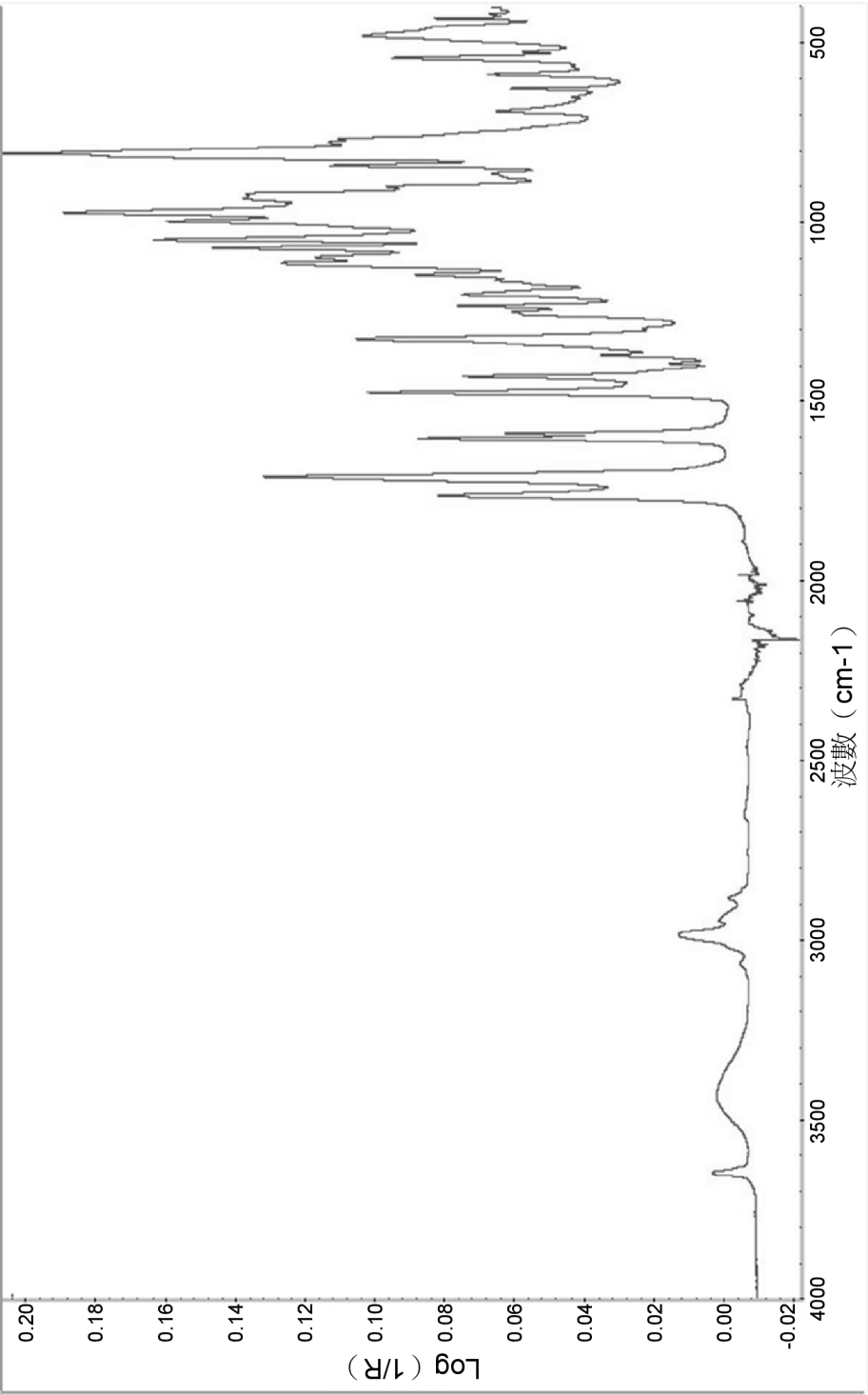
【圖2】



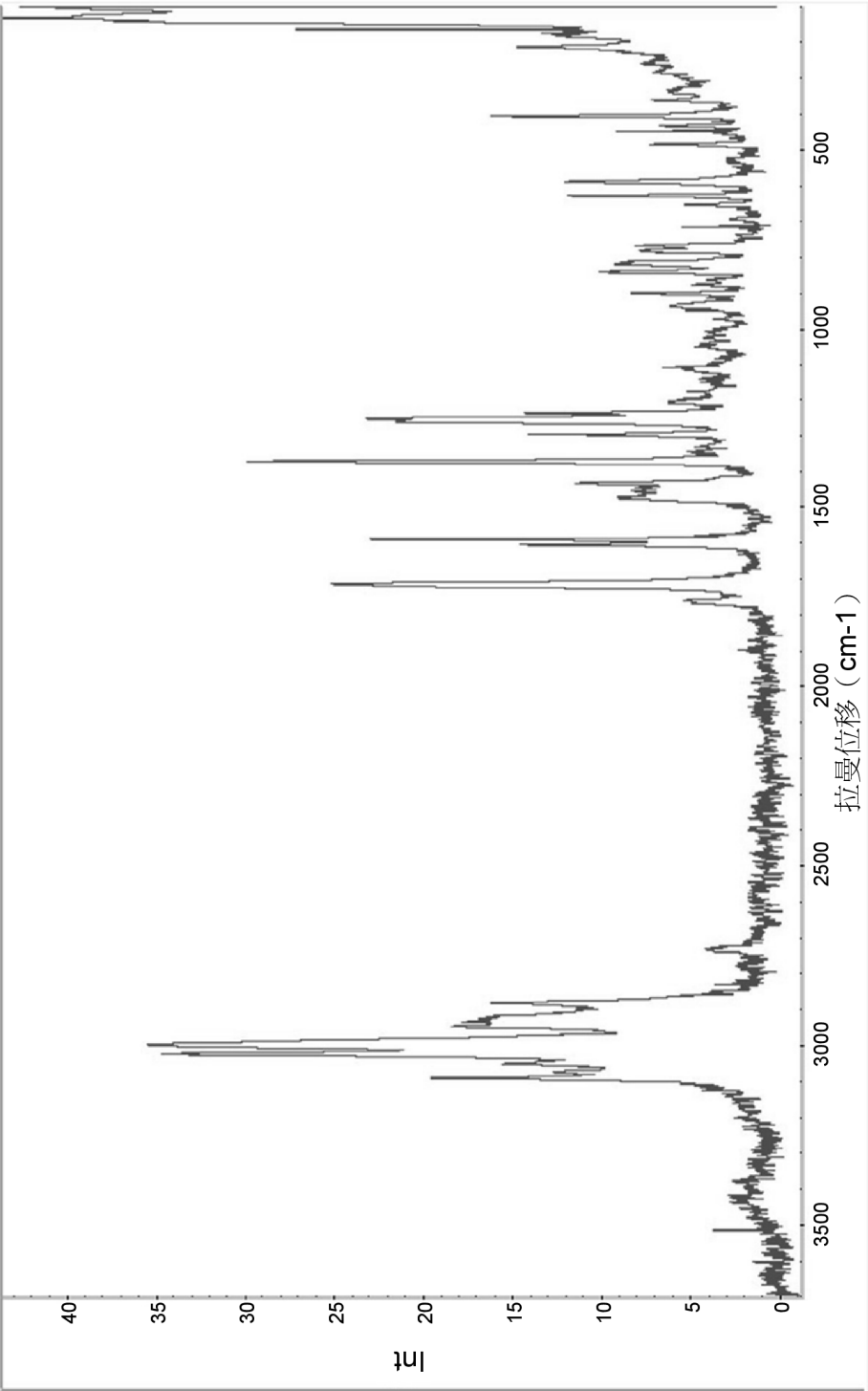
【圖3】



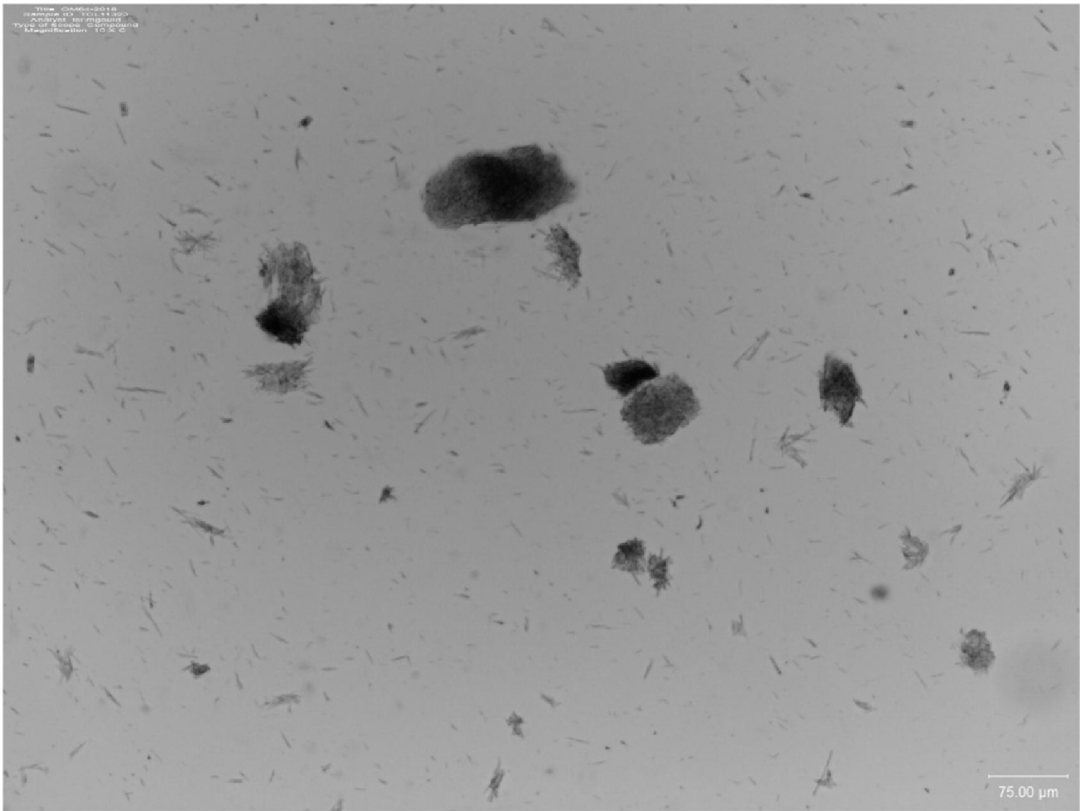
【圖4】



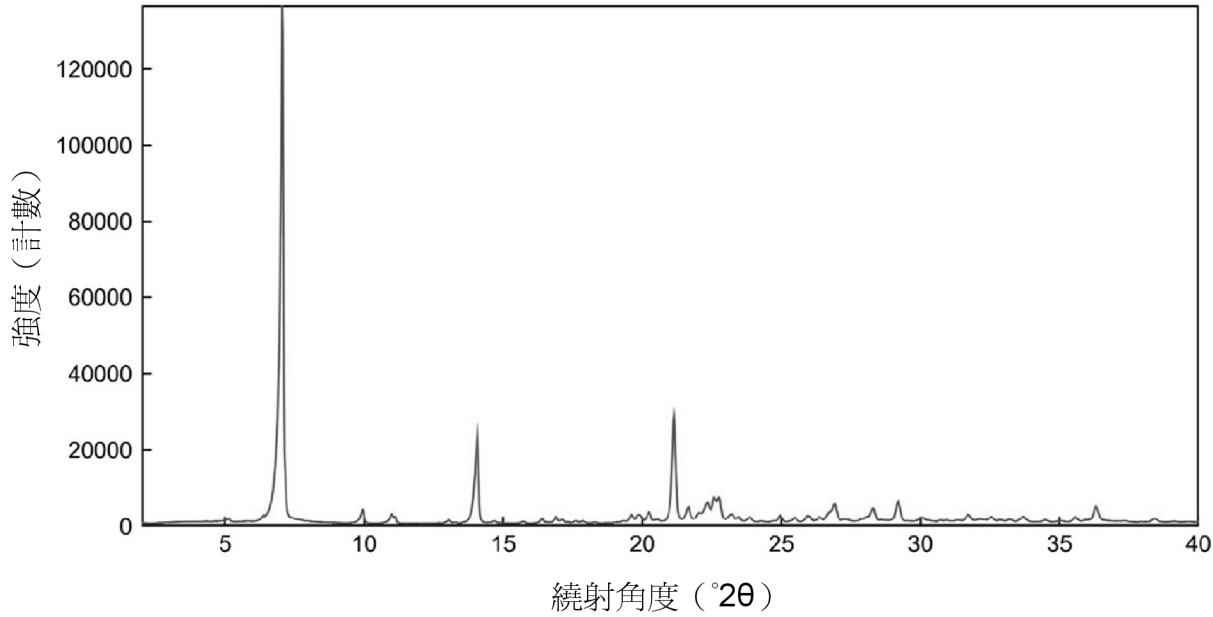
【圖5】



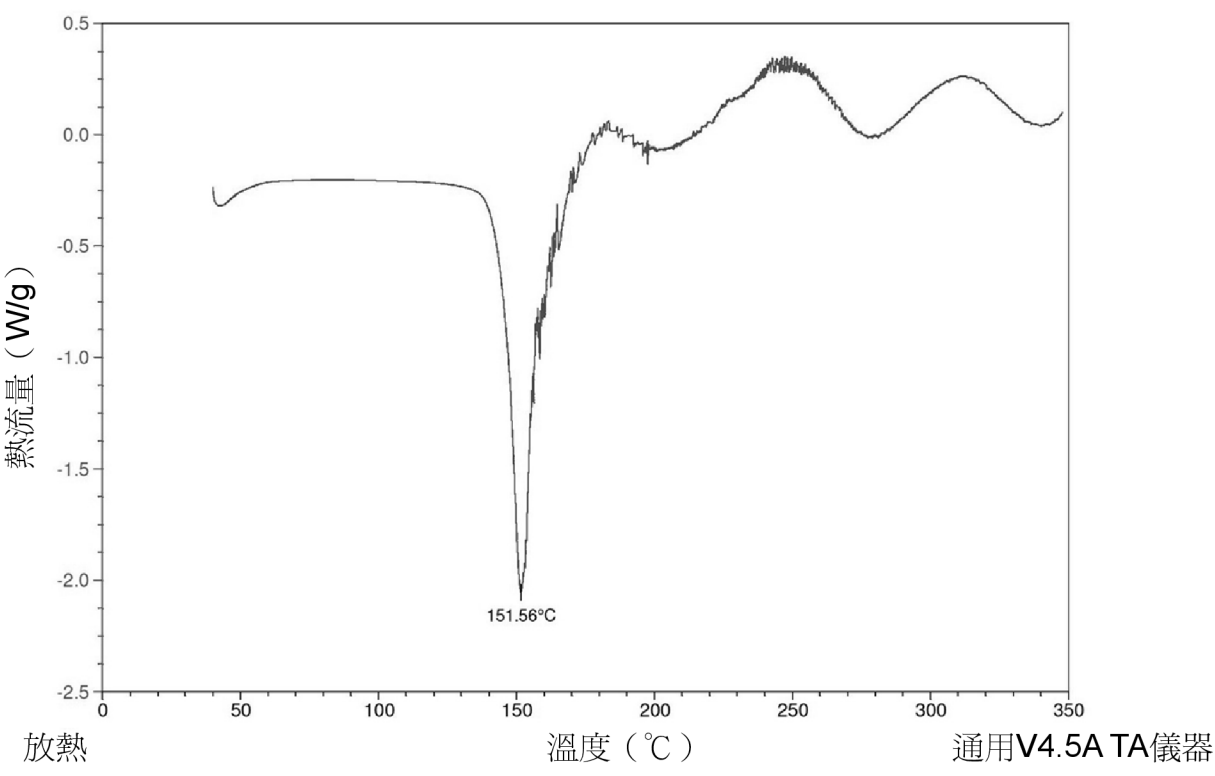
【圖6】



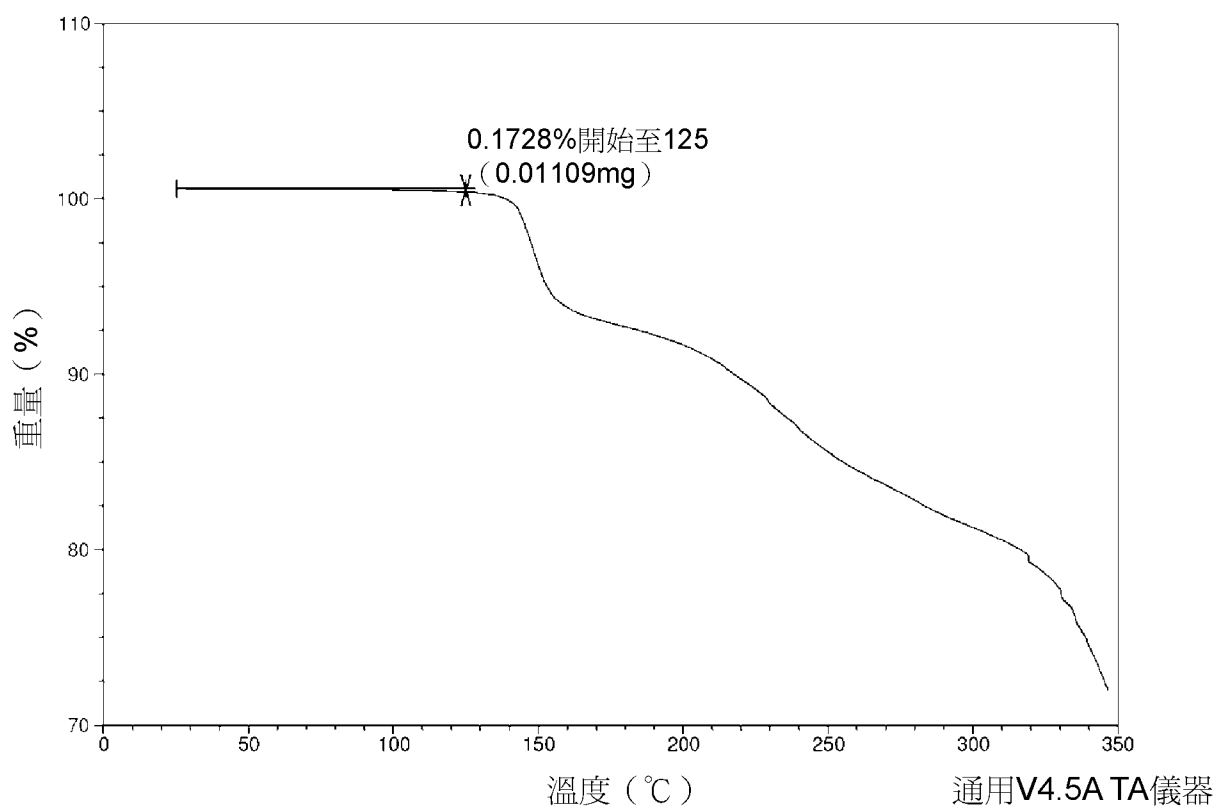
【圖7】



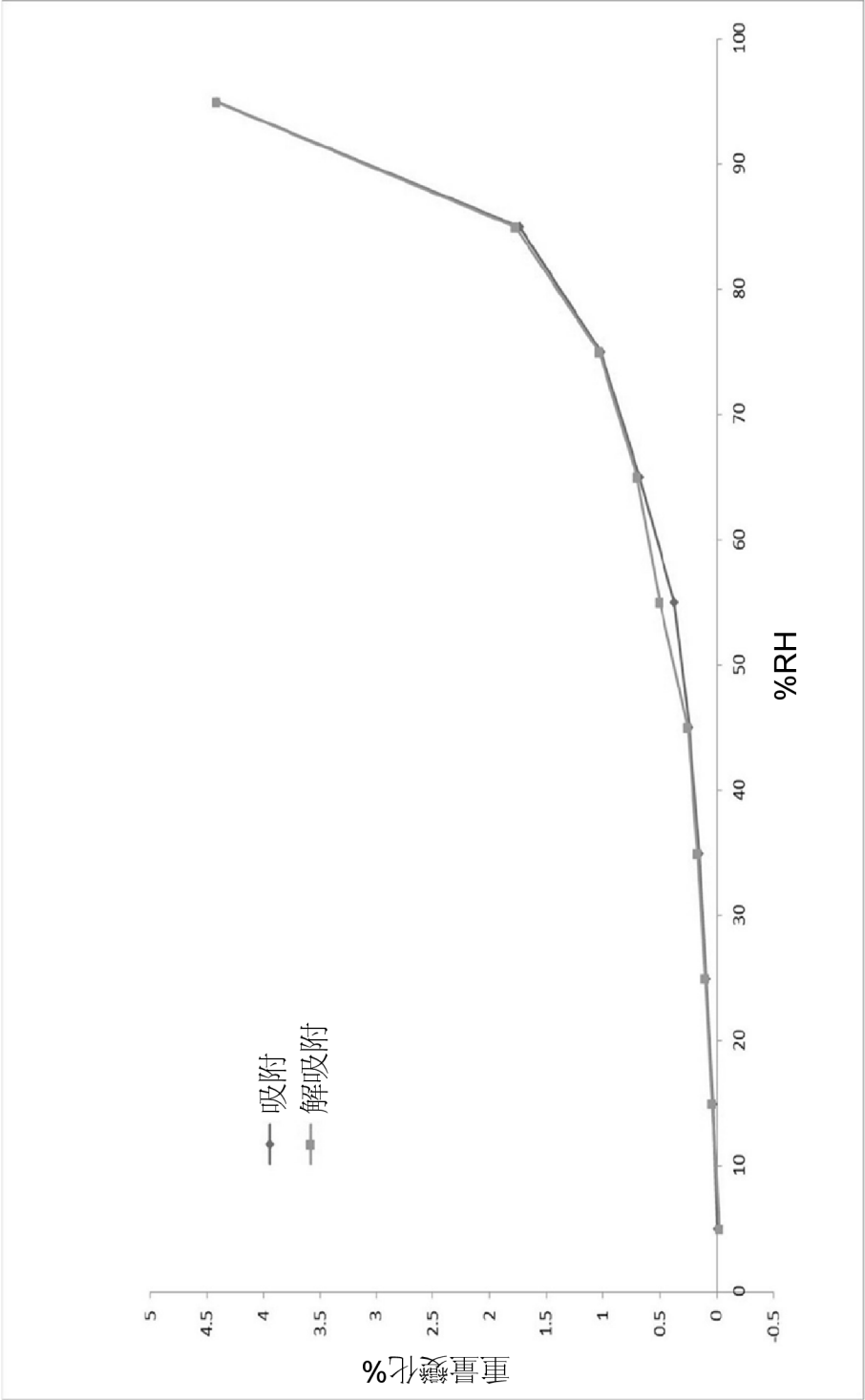
【圖8】



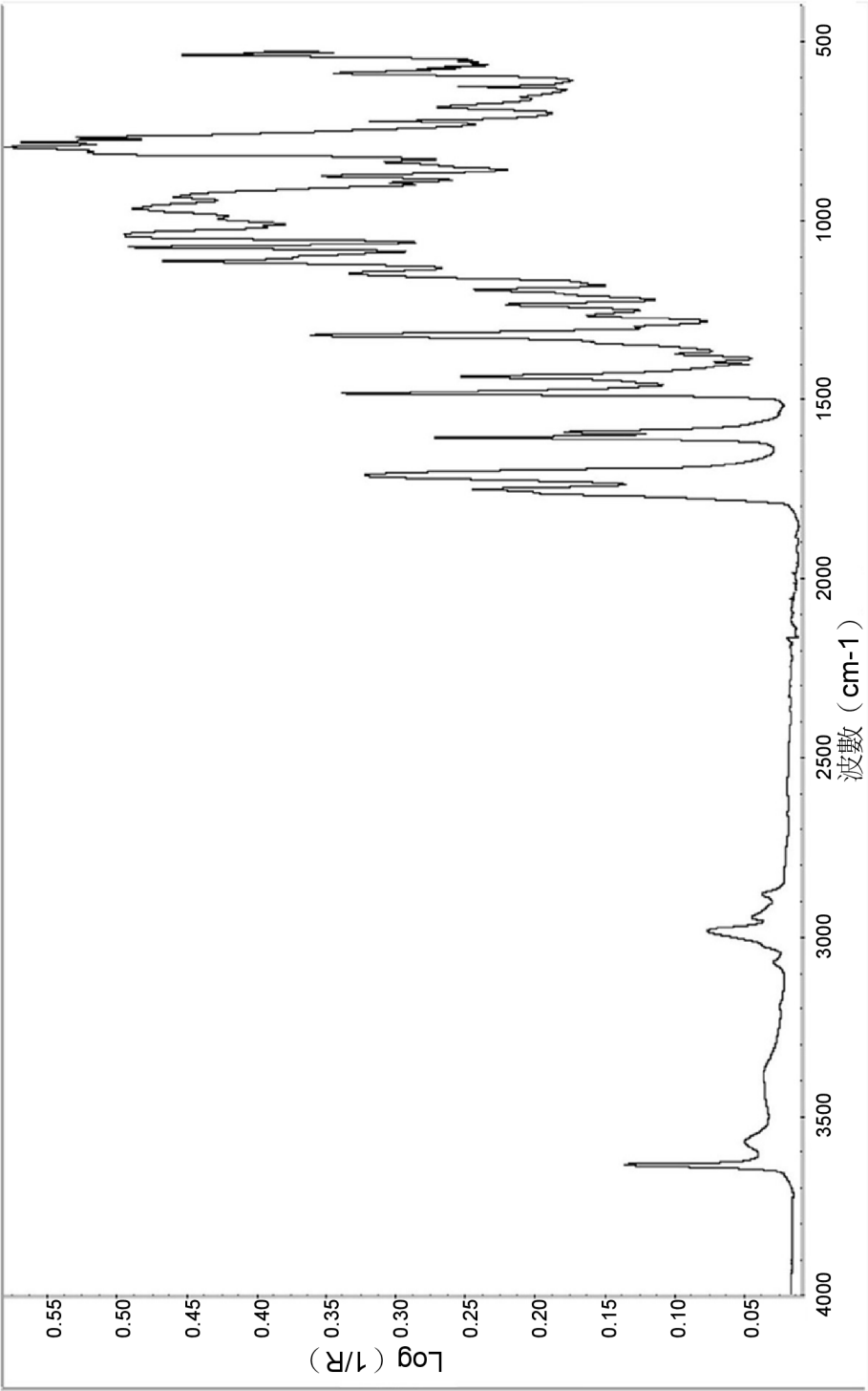
【圖9】



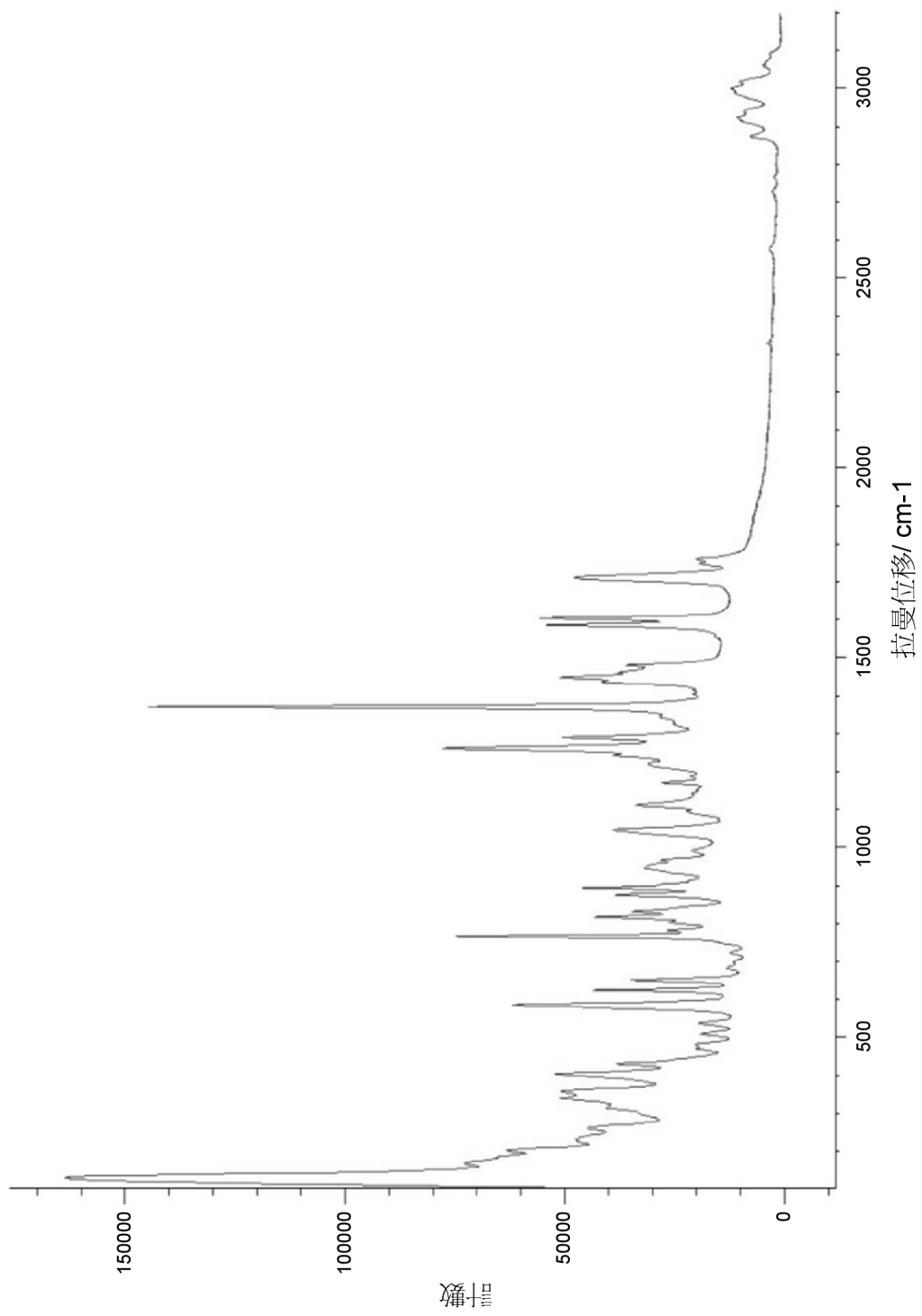
【圖10】



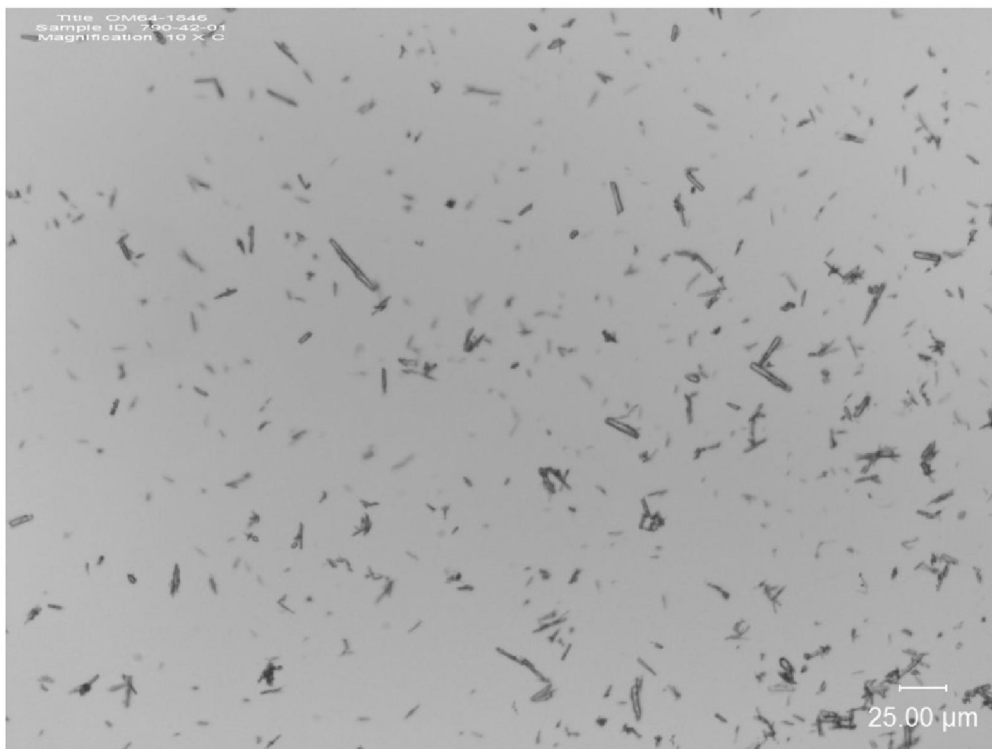
【圖11】



【圖12】



【圖13】



【圖14】



【發明摘要】

【中文發明名稱】化合物II'的晶形、化合物及其用途、製造其的方法以及醫藥組合物

【英文發明名稱】 CRYSTALLINE FORM OF COMPOUND II', COMPOUND, USES THEREOF, METHOD OF PREPARING THE SAME, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION

【中文】本文中揭露抗微生物化合物、多晶型形式、組合物、醫藥組合物、其使用方法及製備方法。一些實施例是關於硼酸衍生物以及其作為治療劑的用途，例如 β -內醯胺酶抑制劑（BLI）。

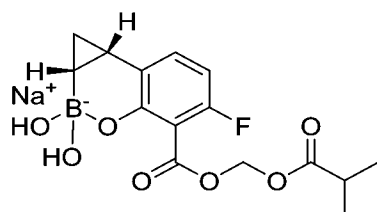
【英文】 Disclosed herein are antimicrobial compounds, polymorphic forms, compositions, pharmaceutical compositions, the method of use and preparation thereof. Some embodiments relate to boronic acid derivatives and their use as therapeutic agents, for example, β -lactamase inhibitors (BLIs).

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】化合物II'的晶形、化合物及其用途、製造其的方法以及醫藥組合物

【英文發明名稱】 CRYSTALLINE FORM OF COMPOUND II', COMPOUND, USES THEREOF, METHOD OF PREPARING THE SAME, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION

【技術領域】

【0001】 本申請案是關於化學及醫學領域。更特定而言，本申請案是關於硼酸抗微生物化合物、組合物、其製備以及其作為治療劑的用途。

【先前技術】

【0002】 在過去的半個世紀裏，抗生素已成為治療傳染病的有效工具。自抗生素治療發展至 20 世紀 80 年代末，在已開發國家中幾乎完全控制了細菌感染。然而，由於抗生素使用的壓力，多種耐藥性機制已變得普遍且危及抗菌治療的臨床效用。抗生素耐藥性菌株的增加在主要醫院及護理中心中已特別普遍。耐藥性菌株增加的結果包含更高的罹病率及死亡率、更長的病患住院期以及治療成本增大。

【0003】 各種細菌已進化出 β -內醯胺去活化酶，亦即， β -內醯胺酶，其抵消各種 β -內醯胺抗生素的療效。可基於 β -內醯胺酶的胺基酸序列將其分為 4 類，亦即，安布勒（Ambler）類別 A、B、C 以及 D。A、C 以及 D 類中的酶包含活性位點絲胺酸 β -內醯胺酶，

且較不常見的 B 類酶為 Zn-依賴性的。此等酶催化 β -內醯胺抗生素的化學降解，使得其失活。一些 β -內醯胺酶可在各種細菌菌株及物種之內及之間轉移。細菌耐藥性的快速擴展以及多重耐藥性菌株的進化嚴重地限制了 β -內醯胺治療選擇的可用性。

【0004】 諸如鮑氏不動桿菌 (*Acinetobacter baumannii*) 的表現 D 類 β -內醯胺酶的細菌菌株的增加已成為新的多重耐藥性威脅。鮑氏不動桿菌 (*A. baumannii*) 菌株表示 A、C 以及 D 類 β -內醯胺酶。D 類 β -內醯胺酶 (諸如 OXA 族) 對破壞碳青黴烯型 β -內醯胺抗生素 (例如，亞胺培南，默克 (Merck) 的 Primaxin® 的活性碳青黴烯組分) 尤其有效 (蒙特福爾 K (Montefour, K.) 等人，危急醫療護理 (Crit. Care Nurse) 2008, 28, 15；珀勒茲 F. (Perez, F.) 等人，抗感染治療學專家評論 (Expert Rev. Anti Infect. Ther.) 2008, 6, 269；博烏 G (Bou, G.)；馬丁內斯-貝爾特倫 (Martinez-Beltran)，抗微生物製劑及化學療法期刊 (J., Antimicrob. Agents Chemother.) 2000, 40, 428. 2006, 50, 2280；博烏 G 等人，抗微生物製劑及化學療法期刊，2000, 44, 1556)。此對於將彼類別中的藥物有效用於治療及預防細菌感染施加了緊迫威脅。實際上，經編錄的絲胺酸類 β -內醯胺酶的數目已自 20 世紀 70 年代的小於十激增至超過 300 種變體。此等問題促進了五「代」頭孢菌素的研發。在最初投放至臨床實踐中時，廣譜頭孢菌素藉由普遍 A 類 β -內醯胺酶、TEM-1 以及 SHV-1 抵抗水解。然而，藉由 TEM-1 及 SHV-1 中單胺基酸取代的進化而產生的耐藥性菌株的發展導致出現廣譜 β -內醯胺酶 (extended-spectrum β -lactamase；ESBL) 表現型。

【0005】 近年來已進化出使碳青黴烯類抗微生物劑 (包含亞胺培

南、比阿培南、多尼培南、美羅培南以及厄他培南) 以及其他 β -內醯胺抗生素水解的新 β -內醯胺酶。此等碳青黴烯酶屬於分子類別 A、B 以及 D。A 類 KPC 型碳青黴烯酶主要在肺炎克雷伯氏菌 (*Klebsiella pneumoniae*) 中, 但目前亦在其他腸內菌科 (*Enterobacteriaceae*)、綠膿假單胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 以及鮑氏不動桿菌中有所報告。1996 年在北卡羅萊納州 (North Carolina) 首次記載了 KPC 碳青黴烯酶, 但從此在美國 (US) 廣泛地散播。尤其在紐約市區域已成為問題, 此處已報告了主要醫院內的擴散及病患罹病率的若干報告。近年來亦在法國 (France)、希臘 (Greece)、瑞典 (Sweden)、英國 (United Kingdom) 報告了此等酶, 且近來已報告在德國 (Germany) 爆發。利用碳青黴烯治療耐藥性菌株可導致較差結果。

【0006】 鋅依賴的 B 類金屬- β -內醯胺酶主要由 VIM、IMP 以及 NDM 類型表示。分別在 20 世紀 90 年代於日本 (Japan) 以及在 2001 年於南歐 (Southern Europe) 首次觀測到產生 IMP 及產生 VIM 的肺炎克雷伯氏菌 (*K. pneumonia*)。IMP-陽性菌株在日本保持頻發, 且在中國 (China) 及澳大利亞 (Australia) 亦出現醫院爆發。然而, 產生 IMP 的腸內菌科在世界其餘地方的傳播似乎稍微受限。產生 VIM 的腸內細菌在地中海國家可頻繁地被分離, 在希臘達到傳染比例。產生 VIM 的菌株的分離在北歐 (Northern Europe) 以及在美國 (the United States) 保持較低。形成鮮明對比的是, 產生 NDM 的肺炎克雷伯氏菌分離株的特徵已自其中心 (印度 (Indian) 次大陸) 快速傳播至西歐 (Western Europe)、北美 (North America)、澳大利亞以及遠東 (Far East)。此外, NDM 基因已快速擴散至除

肺炎克雷伯氏菌以外的各種物種。

【0007】質粒表示的 D 類碳青黴烯酶屬於 OXA-48 型。在 2001 年於土爾其（Turkey）首次偵測到產生肺炎克雷伯氏菌的 OXA-48。中東（Middle East）及北非（North Africa）仍然是主要感染中心。然而，最近在印度、塞內加爾（Senegal）以及阿根廷的產生 OXA-48 型的有機體的分離表明可能出現全球擴散。除肺炎克雷伯氏菌以外的細菌中的 OXA-48 的分離強調 OXA-48 的擴散潛力。

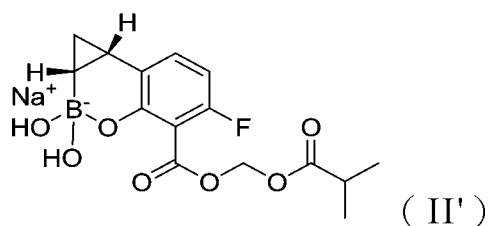
【0008】利用碳青黴烯治療產生此等碳青黴烯酶中的任一者的菌株可導致較差結果。

【0009】 β -內醯胺酶介導的對碳青黴烯的耐藥性的另一機制涉及與 β -內醯胺酶的高產組合的滲透率或流出機制的組合。一個實例為與 ampC β -內醯胺酶的高產組合的孔蛋白的損失導致對綠膿假單胞菌中亞胺培南的耐藥性。與 ampC β -內醯胺酶的高產組合的流出泵過度表示亦可導致對諸如美羅培南的碳青黴烯的耐藥性。

【0010】鑒於 β -內醯胺酶介導的耐藥性，需要新的 β -內醯胺酶抑制劑（ β -lactamase inhibitor；BLI）。

【發明內容】

【0011】在一些實施例中，本文提供一種化合物 II' 的晶形：



或其溶劑合物。在一些實施例中，晶形可呈現包括至少三個特徵峰的 X 射線粉末繞射圖，其中所述特徵峰由下述各項所組成

的族群中選出：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 以及 25.6 度 2θ 。在一些實施例中，化合物 II' 的晶形可呈現包括至少三個特徵峰的 X 射線粉末繞射圖，其中所述特徵峰由下述各項所組成的族群中選出：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 以及 25.6 度 2θ 。

【0012】 在一些實施例中，化合物 II' 的晶形可在約 141°C 下具有吸熱。

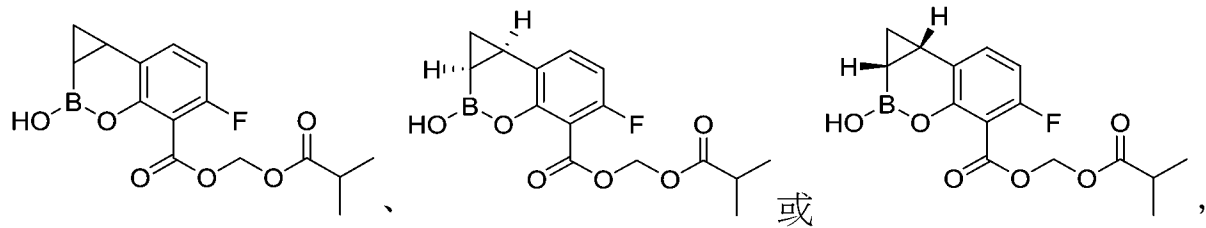
【0013】 在一些實施例中，晶形可呈現包括至少三個特徵峰的 X 射線粉末繞射圖，其中所述特徵峰由下述各項所組成的族群中選出：4.3、7.0、7.2、8.3、11.0、12.5、15.0、16.7、17.5、18.2、19.1、20.3、22.3、22.7 以及 25.6 度 2θ 。在一些實施例中，化合物 II' 的晶形可呈現包括至少三個特徵峰的 X 射線粉末繞射圖，其中所述特徵峰由下述各項所組成的族群中選出：4.3、7.0、7.2、8.3、11.0、12.5、15.0、16.7、17.5、18.2、19.1、20.3、22.3、22.7 以及 25.6 度 2θ 。

【0014】 在一些實施例中，化合物 II' 的晶形可在約 141°C 下具有吸熱。

【0015】 在一些實施例中，化合物 II' 的晶形可在約 152°C 下具有吸熱。

【0016】 在一些實施例中，化合物 II' 的晶形可未溶劑化。

【0017】 在一些實施例中，本文提供一種具有以下結構的化合物：



或前述任一者的醫藥學上可接受的鹽。在一些實施例中，醫藥學上可接受的鹽為鈉鹽。

【0018】 在一些實施例中，本文提供一種醫藥組合物，包括治療有效量的本文所描述的化合物及醫藥學上可接受的賦形劑。在一些實施例中，組合物可更包括額外藥劑。在一些實施例中，額外藥劑可由下述各項所組成的族群中選出：抗細菌劑、抗真菌劑、抗病毒劑、抗炎劑以及抗過敏劑。

【0019】 在一些實施例中，醫藥組合物可包括 β -內醯胺抗細菌劑。在一些實施例中， β -內醯胺抗細菌劑可由下述各項所組成的族群中選出：阿莫西林、安比西林（匹胺西林、海他西林、巴胺西林、美坦西林、酞胺西林）、依匹西林、卡本西林（卡茆西林）、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、苄青黴素（G）、氯甲西林、苄星苄青黴素、普魯卡因苄青黴素、阿度西林、培那西林、苯氧甲基青黴素（V）、丙匹西林、苄星苯氧甲基青黴素、非奈西林、氯唑西林（雙氯西林、氟氯西林）、苯唑西林、甲氧西林、萘夫西林、法羅培南、托莫培南、雷珠培南、頭孢若林、頭孢乙腈、頭孢卓西、頭孢胺苄、頭孢來星、頭孢洛寧、頭孢噻啉、頭孢噻吩、頭孢匹林、頭孢曲嗪、頭孢西酮、頭孢氮氟、頭孢拉定、頭孢沙定、頭孢替啉、頭孢克洛、頭孢孟多、頭孢米諾、頭孢尼西、頭孢雷特、頭孢替安、頭孢丙烯、頭孢拉宗、頭孢呋辛、頭孢唑喃、頭孢西丁、頭孢替坦、頭孢美唑、氯碳頭孢、

頭孢克肟、頭孢曲松、頭孢卡品、頭孢達肟、頭孢地尼、頭孢替利、頭孢托侖、頭孢他美、頭孢甲肟、頭孢地嗪、頭孢哌酮、頭孢噻肟、頭孢咪唑、頭孢匹胺、頭孢泊肟、頭孢泊肟普塞酯、頭孢磺啖、頭孢特侖、頭孢布烯、頭孢噻林、頭孢唑肟、氟氧頭孢、拉氧頭孢、頭孢吡肟、頭孢唑蘭、頭孢匹羅、頭孢喹肟、頭孢吡普、頭孢洛林、頭孢洛紮 (CXA-101)、RWJ-54428、MC-04,546、ME1036、頭孢噻呋、頭孢維星、RWJ-442831、RWJ-333441 以及 RWJ-333442。在其他實施例中， β -內醯胺抗細菌劑可由下述各項所組成的族群中選出：頭孢他啖、比阿培南、多尼培南、厄他培南、亞胺培南、美羅培南、替比培南、替比培南酯、艾帕培南以及帕尼培南。在又其他實施例中， β -內醯胺抗細菌劑可由下述各項所組成的族群中選出：安曲南、替吉莫南、BAL30072、SYN 2416 以及卡蘆莫南。

【0020】 本文亦提供治療細菌感染的方法，包括向有需要的個體投予本文所描述的化合物。在一些實施例中，方法更包括向個體投予額外藥劑。在一些實施例中，額外藥劑可為抗細菌劑、抗真菌劑、抗病毒劑、抗炎劑或抗過敏劑。在一些實施例中，額外藥劑為 β -內醯胺抗細菌劑。在一些實施例中， β -內醯胺抗細菌劑可由下述各項所組成的族群中選出：阿莫西林、安比西林（匹胺西林、海他西林、巴胺西林、美坦西林、酞胺西林）、依匹西林、卡本西林（卡茆西林）、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、苄青黴素（G）、氯甲西林、苄星苄青黴素、普魯卡因苄青黴素、阿度西林、培那西林、苯氧甲基青黴素（V）、丙匹西林、苄星苯氧甲基青黴素、非奈西林、氯唑西林（雙氯西林、氟氯西林）、苯唑西林、甲氧西林、萘夫西林、法羅培

南、托莫培南、雷珠培南、頭孢若林、頭孢乙腈、頭孢卓西、頭孢胺苄、頭孢來星、頭孢洛寧、頭孢噻啉、頭孢噻吩、頭孢匹林、頭孢曲噻、頭孢西酮、頭孢氮氟、頭孢拉定、頭孢沙定、頭孢替唑、頭孢克洛、頭孢孟多、頭孢米諾、頭孢尼西、頭孢雷特、頭孢替安、頭孢丙烯、頭孢拉宗、頭孢呋辛、頭孢唑喃、頭孢西丁、頭孢替坦、頭孢美唑、氯碳頭孢、頭孢克肟、頭孢曲松、頭孢卡品、頭孢達肟、頭孢地尼、頭孢替利、頭孢托侖、頭孢他美、頭孢甲肟、頭孢地噻、頭孢哌酮、頭孢噻肟、頭孢咪唑、頭孢匹胺、頭孢泊肟、頭孢泊肟普塞酯、頭孢磺啉、頭孢特侖、頭孢布烯、頭孢噻林、頭孢唑肟、氟氧頭孢、拉氧頭孢、頭孢吡肟、頭孢唑蘭、頭孢匹羅、頭孢喹肟、頭孢吡普、頭孢洛林、頭孢洛紮 (CXA-101)、RWJ-54428、MC-04,546、ME1036、頭孢噻呋、頭孢維星、RWJ-442831、RWJ-333441 以及 RWJ-333442。在其他實施例中， β -內酰胺抗細菌劑可由下述各項所組成的族群中選出：頭孢他啉、比阿培南、多尼培南、厄他培南、亞胺培南、美羅培南、替比培南、替比培南酯、艾帕培南以及帕尼培南。在又其他實施例中， β -內酰胺抗細菌劑可由下述各項所組成的族群中選出：安曲南、替吉莫南、BAL30072、SYN 2416 以及卡蘆莫南。

【0021】 在一些實施例中，個體為哺乳動物。在一些特定實施例中，哺乳動物為人類。

【0022】 在一些實施例中，感染包括由下述各項所組成的族群中選出的細菌：食酸假單胞菌、產鹼假單胞菌、戀臭假單胞菌、洋蔥伯克氏菌、嗜水產氣單胞菌、土拉文氏桿菌、摩氏摩根菌、奇異變形桿菌、普通變形桿菌、產鹼普羅威登斯菌、雷氏普羅威登斯菌、

斯氏普羅威登斯菌、鮑氏不動桿菌、百日咳博德氏桿菌、副百日咳博德氏桿菌、支氣管敗血性博德氏桿菌、杜氏嗜血桿菌、敗血性巴氏桿菌、溶血性巴氏桿菌、牛卡他菌、博氏疏螺旋體、金氏菌、陰道加德納菌、吉氏擬桿菌、擬桿菌 3452A 同源組、艱難梭狀芽孢菌、結核分枝桿菌、鳥分枝桿菌、細胞內分枝桿菌、麻風分枝桿菌、白喉棒狀桿菌、潰瘍棒狀桿菌、肺炎鏈球菌、無乳鏈球菌、醃臙鏈球菌、糞腸球菌、尿腸球菌、金黃色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、腐生葡萄球菌、中間葡萄球菌、豬葡萄球菌亞種（*Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus*）、溶血性葡萄球菌、人葡萄球菌以及解糖葡萄球菌。在其他實施例中，感染包括由下述各項所組成的族群中選出的細菌：綠膿假單胞菌、螢光假單胞菌、嗜麥芽窄食單胞菌、大腸桿菌、弗氏檸檬酸桿菌、鼠傷寒沙門氏菌、傷寒沙門氏菌、副傷寒沙門氏菌、腸炎沙門氏菌、痢疾桿菌、副痢疾桿菌、宋內氏桿菌、陰溝腸桿菌、產氣腸桿菌、肺炎克雷伯氏菌、產酸克雷伯氏菌、黏質沙雷氏菌、醋酸鈣不動桿菌、溶血不動桿菌、小腸大腸炎耶氏桿菌、鼠疫耶氏桿菌、假性結核病耶氏桿菌、中間耶氏桿菌、流感嗜血桿菌、副流感嗜血桿菌、溶血性嗜血桿菌、副溶血性嗜血桿菌、幽門螺旋桿菌、胎兒彎曲桿菌、空腸彎曲桿菌、大腸彎曲桿菌、霍亂弧菌、腸炎弧菌、退伍軍人症嗜肺桿菌、單核球增多性李氏菌、淋病雙球菌、腦膜炎雙球菌、莫拉菌、脆弱類擬桿菌、普通擬桿菌、卵形擬桿菌、多形擬桿菌、單形擬桿菌、埃氏擬桿菌以及內臟擬桿菌。

【0023】 本文亦提供一種製備化合物 II' 的晶形 A 的方法，方法包括以下步驟：將化合物 II' 溶解於溶劑系統中以形成結晶溶液，其

中溶劑系統由乙酸異丙酯組成；將結晶溶液加熱至約 50℃；將庚烷添加至結晶溶液中；以及將化合物 II'的晶形 A 的晶種添加至結晶溶液中。

【0024】 本文亦提供一種製備化合物 II'的晶形 B 的方法，方法包括以下步驟：將化合物 II'溶解於溶劑系統中以形成結晶溶液，其中溶劑系統由乙酸異丙酯及異丙醇組成；將庚烷添加至結晶溶液中；以及將化合物 II'的晶形 B 的晶種添加至結晶溶液中。在一些實施例中，溶劑系統由呈 1:1 (v/v) 比率的乙酸異丙酯及異丙醇組成。

【0025】 本文亦提供一種製備化合物 II'的晶形 A 的方法，方法包括以下步驟：將化合物 II'溶解於溶劑系統中以形成結晶溶液，其中溶劑系統由乙酸異丙酯組成；加熱結晶溶液；將庚烷添加至結晶溶液中；以及將化合物 II'的晶形 A 的晶種添加至結晶溶液中。

【0026】 在一些實施例中，結晶溶液可加熱至 30℃ 至 80℃ 的溫度。在其他實施例中，結晶溶液可加熱至 40℃ 至 70℃ 的溫度。在一些實施例中，結晶溶液可加熱至 50℃ 的溫度。

【0027】 本文亦提供一種製備化合物 II'的晶形 B 的方法，方法包括以下步驟：將化合物 II'溶解於溶劑系統中以形成結晶溶液，其中溶劑系統由乙酸異丙酯及異丙醇組成；將庚烷添加至結晶溶液中；以及將化合物 II'的晶形 B 的晶種添加至結晶溶液中。在一些實施例中，溶劑系統可由呈 1:1 (v/v) 比率的乙酸異丙酯及異丙醇組成。

【0028】 本文亦提供一種製備化合物 II'的晶形 A 的方法，方法包括以下步驟：將化合物 II'溶解於溶劑系統中以形成結晶溶液，其

中溶劑系統由己烷及乙酸乙酯組成；加熱結晶溶液；初始地冷卻結晶溶液；攪拌結晶溶液；將結晶溶液進一步冷卻至室溫；以及使結晶混合物在室溫下靜置。

【0029】 在一些實施例中，結晶溶液可加熱至 30°C 至 80°C 的溫度。在其他實施例中，結晶溶液可加熱至 50°C 至 70°C 的溫度。在一些實施例中，結晶溶液可加熱至 65°C 的溫度。

【0030】 在一些實施例中，結晶溶液可初始地冷卻至 30°C 至 50°C 的溫度。在一些實施例中，結晶溶液可初始地冷卻至 50°C 的溫度。

【0031】 在一些實施例中，可進一步攪拌結晶溶液 12 小時至 36 小時。在一些特定實施例中，可進一步攪拌結晶溶液 24 小時。在一些實施例中，可使結晶溶液進一步在室溫下靜置 72 小時。

【0032】 在一些實施例中，本文提供一種製備化合物 II' 的晶形 A 的方法，方法包括以下步驟：將化合物 II' 溶解於異丙醇中以形成結晶溶液；加熱結晶溶液；以及將結晶溶液冷卻至室溫。

【0033】 在另一實施例中，本文提供一種製備化合物 II' 的方法，包括以下步驟：在極性有機溶劑中將化合物 I 或其鹽、異丁酸鹵甲酯以及鹼組合以形成反應混合物；以及加熱反應混合物。

【0034】 在一些實施例中，反應混合物可更包括碘化物源。在一些特定實施例中，碘化物源可為碘化鈉、碘化鉀或碘化銫。

【0035】 在一些實施例中，鹼可為 NaH_2PO_4 。在其他實施例中，鹼可為 $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ 。

【0036】 在一些實施例中，鹼與化合物 I 的莫耳比可為約 0.5 至約 2.0。在一些實施例中，鹼與化合物 I 的莫耳比可為 1.0。在其他實施例中，鹼與化合物 I 的莫耳比可為 1.5。

【0037】 在一些實施例中，溶劑可為乙腈。在一些特定實施例中，乙腈可為無水的。

【0038】 在一些實施例中，異丁酸鹵甲酯可為異丁酸氯甲酯。

【0039】 在一些實施例中，反應混合物可加熱至約 50°C 至約 80°C 的溫度。在一些實施例中，反應混合物可加熱至 60°C 的溫度。在其他實施例中，反應混合物可加熱至 70°C 的溫度。在又其他實施例中，反應混合物可加熱至 80°C 的溫度。

【0040】 在一些實施例中，可將反應混合物加熱持續約 0.5 小時至約 24 小時的時段。在一些實施例中，可將反應混合物加熱持續約 4 小時至約 18 小時的時段。在一些實施例中，可將反應混合物加熱 6 小時。在其他實施例中，可將反應混合物加熱 8 小時。在一些實施例中，可將反應混合物加熱 16 小時。

【圖式簡單說明】

【0041】

圖 1 為化合物 II' 的晶形 A 的 X 射線粉末繞射圖。

圖 2 繪示化合物 II' 的晶形 A 的差示掃描熱量測定分析。

圖 3 繪示化合物 II' 的晶形 A 的熱重分析結果。

圖 4 繪示化合物 II' 的晶形 A 的動態氣相吸附結果。

圖 5 繪示化合物 II' 的晶形 B 的藉由 FTIR 光譜法獲得的結果。

圖 6 繪示化合物 II' 的晶形 B 的藉由 FT 拉曼 (Raman) 光譜法獲得的結果。

圖 7 繪示化合物 II' 的晶形 B 的晶體的光學顯微鏡影像。

圖 8 為化合物 II' 的晶形 B 的 X 射線粉末繞射圖。

圖 9 繪示化合物 II' 的晶形 B 的差示掃描熱量測定分析。

圖 10 繪示化合物 II' 的晶形 B 的熱重分析結果。

圖 11 繪示化合物 II' 的晶形 B 的動態氣相吸附結果。

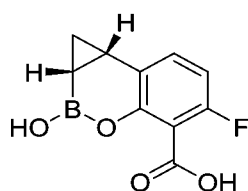
圖 12 繪示化合物 II' 的晶形 B 的藉由 FTIR 光譜法獲得的結果。

圖 13 繪示化合物 II' 的晶形 B 的藉由 FT 拉曼光譜法獲得的結果。

圖 14 繪示化合物 II' 的晶形 B 的晶體的光學顯微鏡影像。

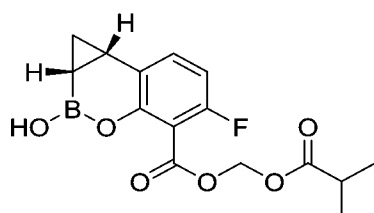
【實施方式】

【0042】 化合物 I 及其醫藥學上可接受的鹽描述於國際申請案 PCT/US2017/039787 中，所述申請案以全文引用的方式併入本文中。化合物 I 為在與 β -內醯胺抗生素組合使用時有效治療細菌感染的 β -內醯胺酶抑制劑。



化合物 I

【0043】 本文中揭露化合物 II，化合物 I 的前藥。化合物 II 為在與 β -內醯胺抗生素組合使用時有效治療細菌感染的 β -內醯胺酶抑制劑。



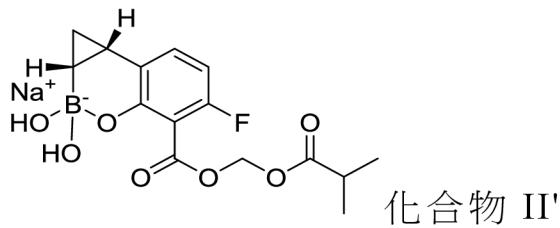
化合物 II

【0044】 若本文所揭露的化合物具有至少一個對掌中心，則其可以個別對映異構體及非對映異構體形式存在或以此類異構體之混合物（包含外消旋物）形式存在。個別異構體之分離或個別異構體之選擇性合成藉由應用此項技術之從業者熟知的多種方法實現。除非另外指示，否則所有此類異構體及其混合物包含在本文所揭露的化合物的範疇中。此外，本文所揭露的化合物可呈一或多種結晶或非晶形式存在。除非另外指明，否則所有此類形式均包含在包含任何多態形式的本文所揭露的化合物的範疇內。此外，本文所揭露的化合物中的一些可與水（亦即，水合物）或常用有機溶劑形成溶劑合物。除非另外指明，否則此類溶劑合物均包含在本文所揭露的化合物的範疇內。

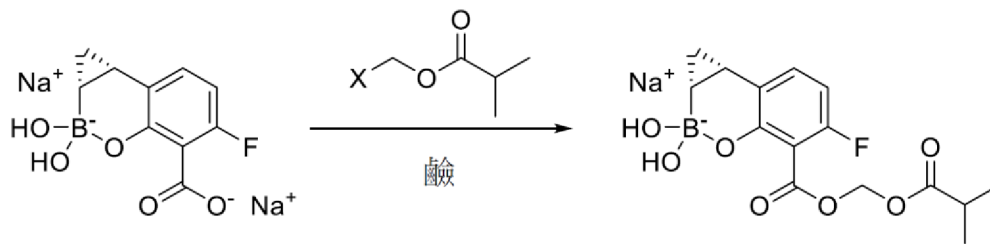
【0045】 熟練技術人員應認識到，本文所描述的一些結構可為可明確地由其他化學結構表示的化合物的共振形式或互變異構體，甚至在以動力學方式表示時亦如此；技術人員認識到，此類結構可僅表示此類化合物的樣品的極少部分。此類化合物被認為在所描繪的結構的範疇內，但本文中未呈現此等共振形式或互變異構體。

化合物 II 的合成

【0046】 可藉由在鹼性條件下用異丁酸氯甲酯進行處理來由化合物 I 或其鹽製備化合物 II 及其醫藥學上可接受的鹽。製備(異丁醯氧基)甲酯的通用方法描述於國際專利公開案第 WO 2018/005662 號中，所述公開案以全文引用的方式併入本文中。在以下實例中提供化合物 II 的合成。在一些實施例中，可形成化合物 II 的鈉鹽（化合物 II'）。



【0047】 在一些實施例中，可根據以下流程由化合物 I 或其鹽製備化合物 II'。可在鹼及視情況選用的碘化物源存在的情況下用異丁酸鹵甲酯處理化合物 I 或其鹽，以便形成化合物 II'。



【0048】 在一些實施例中，在反應中使用過量的異丁酸鹵甲酯。舉例而言，在一些實施例中，可針對此反應使用相對於化合物 I 為 1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0 或大於 5.0 莫耳當量的異丁酸鹵甲酯。在一些實施例中，異丁酸鹵甲酯可為異丁酸氯甲酯。在其他實施例中，異丁酸鹵甲酯可為異丁酸溴甲酯。

【0049】 在一些實施例中，碘化物源可為鹼金屬碘化物。舉例而言，碘化物源可為碘化鈉、碘化鉀或碘化銻。

【0050】 反應中使用的鹼的選擇可能影響最終產物的總產率及純度。在一些實施例中，鹼可為碳酸氫鈉。在其他實施例中，鹼可為 NaH₂PO₄。在又其他實施例中，鹼可為 Na₂B₄O₇。在一些特定實施例中，鹼可為無水 Na₂B₄O₇。在一些實施例中，可針對此反應使用相對於化合物 I 為 0.1 至 10 莫耳當量的鹼。舉例而言，鹼相對於化合物 I 的莫耳當量的數可為 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，或處於由前述值定義

的範圍內。在一些特定實施例中，可針對反應使用相對於化合物 I 為 0.5 至 2.0 莫耳當量的鹼。

【0051】 用於將化合物 I'或其鹽轉化為化合物 II'的反應可在各種溶劑中進行。在一些實施例中，溶劑可為極性非質子溶劑。在一些實施例中，溶劑可為乙腈、二甲基甲醯胺、二氯甲烷、三氯甲烷、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、乙醚、甲基第三丁基醚、N-甲基吡咯啉酮、丙酮、甲基乙基酮或前述溶劑的任何組合。在一些實施例中，溶劑可為無水的。在一些實施例中，溶劑可為乙腈。

【0052】 用於將化合物 I'或其鹽轉化為化合物 II'的反應可在各種溫度下進行。在一些實施例中，反應溫度為約 25°C 至約 100°C，約 30°C 至約 90°C，約 40°C 至約 80°C，約 50°C 至約 80°C，約 55°C 至約 80°C，約 60°C 至約 80°C，約 65°C 至約 80°C，或約 70°C 至約 80°C。舉例而言，在一些實施例中，用於將化合物 I'或其鹽轉化為化合物 II'的反應可在 25°C、30°C、35°C、40°C、45°C、50°C、55°C、60°C、65°C、70°C、75°C、80°C、85°C、90°C、95°C、100°C 或高於 100°C 下進行。在一些實施例中，反應可在前述溫度中的任一者下加熱 0.5 小時、1 小時、2 小時、3 小時、4 小時、5 小時、6 小時、7 小時、8 小時、9 小時、10 小時、11 小時、12 小時、13 小時、14 小時、15 小時、16 小時、17 小時、18 小時、19 小時、20 小時、21 小時、22 小時、23 小時、24 小時或大於 24 小時。

化合物 II'的晶形

【0053】 本文中揭露化合物 II'的晶形。已識別形式 A 及形式 B 兩種形式（在下文描述）。

化合物 II'的晶形 A

【0054】 一些實施例包含化合物 II'的晶形，在本文中稱為晶形 A。可憑經驗判定用於形成化合物 II'的晶形 A 的精確條件，且僅可能給出在實踐中發現適合的數個方法。

【0055】 使用在實驗方法部分中進一步詳細地描述的各種技術來表徵化合物 II'的晶形 A。圖 1 繪示如藉由 X 射線粉末繞射 (X-ray powder diffraction; XRPD) 判定的化合物 II'的形式 A 的結晶結構。可藉由本文所揭露的方法獲得的化合物 II'的晶形 B 呈現處於下述各項的主峰：大約 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 以及 25.6 度 2θ 。因此，在一些實施例中，化合物 II'的晶形具有由大約 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 以及 25.6 度 2θ 中選出的至少一個特徵峰（例如，一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個、十個、十一個、十二個、十三個、十四個或十五個特徵峰）。在一些實施例中，化合物 II'的晶形具有由下述各項中選出的至少三個特徵峰：大約 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 以及 25.6 度 2θ 。

【0056】 圖 2 繪示化合物 II'的晶形 A 的藉由差示掃描熱量測定法 (differential scanning calorimetry; DSC) 獲得的結果。DSC 結果展示處於約 141°C 的溫度的峰值，其指示晶體的熔點。因此，在一些實施例中，化合物 II'的晶形 B 呈現約 138°C 至約 144°C、約 139°C 至約 143°C 或處於約 141°C 的熔點。

【0057】 圖 3 繪示化合物 II'的晶形 A 的藉由熱重分析 (thermogravimetric analysis; TGA) 獲得的結果。TGA 結果展示化

合物 II'的晶形 A 在自 25°C 升至 125°C 時呈現約 1%重量損失。同時，圖 4 繪示化合物 II'的晶形 A 的動態氣相吸附（dynamic vapor sorption；DVS）結果，且繪示微小水分吸收並指示化合物 II'的晶形 A 為略微吸水的。卡爾費雪（Karl Fisher）分析指示化合物 II'的晶形 A 平均含有 0.12%的水，從而指示化合物 II'的晶形 A 未溶劑化。化合物 II'的晶形 A 的元素分析與無水材料一致。

【0058】圖 5 繪示化合物 II'的晶形 A 的藉由傅立葉變換紅外（Fourier Transform Infrared；FTIR）光譜法獲得的結果。化合物 II'的晶形 A 呈現處於下述各項的主峰：大約 1758、1706、1600、1584、1469、1426、1389、1366 以及 1322 cm^{-1} 。因此，在一些實施例中，化合物 II'的晶形具有由大約 1758、1706、1600、1584、1469、1426、1389、1366 以及 1322 cm^{-1} 中選出的至少一個特徵 FTIR 峰（例如，一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個或九個特徵峰）。在一些實施例中，化合物 II'的晶形具有由下述各項中選出的至少三個特徵峰：1758、1706、1600、1584、1469、1426、1389、1366 以及 1322 cm^{-1} 。在一些實施例中，本文中所列舉的峰位置包含 $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 內的可變性。

【0059】圖 6 繪示化合物 II'的晶形 B 的藉由傅立葉變換拉曼光譜法獲得的結果。化合物 II'的晶形 A 呈現處於下述各項的主峰：大約 1754、1709、1600、1584、1465、1428、1366 以及 1340 cm^{-1} 。因此，在一些實施例中，化合物 II'的晶形具有由大約 1754、1709、1600、1584、1465、1428、1366 以及 1340 cm^{-1} 中選出的至少一個特徵 FT 拉曼峰（例如，一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個或八個特徵峰）。在一些實施例中，II'化合物的晶形具有由下

述各項中選出的至少三個特徵峰：1754、1709、1600、1584、1465、1428、1366 以及 1340 cm^{-1} 。在一些實施例中，本文中所列舉的峰位置包含 $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 內的可變性。

【0060】 化合物 II'的晶形 A 可因此表徵為未溶劑化的略微吸水的固體。化合物 II'的晶形 A 亦展示良好的結晶度，其具有不同大小的針形晶體（圖 7）及相對較高的熔點（大約 141°C）。

化合物 II'的晶形 B

【0061】 一些實施例包含化合物 II'的晶形，在本文中稱為晶形 B。可憑經驗判定用於形成化合物 II'的晶形 B 的精確條件，且僅可能給出在實踐中發現適合的數個方法。

【0062】 使用在實驗方法部分中進一步詳細地描述的各種技術來表徵化合物 II'的晶形 B。圖 8 繪示如藉由 X 射線粉末繞射(XRPD)判定的化合物 II'的形式 B 的結晶結構。可藉由本文所揭露的方法獲得的化合物 II'的晶形 B 呈現處於下述各項的主峰：大約 5.1、7.0、9.9、11.0、11.1、14.1、16.4、17.1、21.1、22.3、22.6、26.9 以及 28.3 度 2θ 。因此，在一些實施例中，化合物 II'的晶形具有由大約 5.1、7.0、9.9、11.0、11.1、14.1、16.4、17.1、21.1、22.3、22.6、26.9 以及 28.3 度 2θ 中選出的至少一個特徵峰（例如，一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個、十個、十一個、十二個或十三個特徵峰）。在一些實施例中，化合物 II'的晶形具有由下述各項中選出的至少三個特徵峰：大約 5.1、7.0、9.9、11.0、11.1、14.1、16.4、17.1、21.1、22.3、22.6、26.9 以及 28.3 度 2θ 。

【0063】 圖 9 繪示化合物 II'的晶形 B 的藉由差示掃描熱量測定法

(DSC) 獲得的結果。DSC 結果展示處於約 152°C 的溫度的峰值，其指示晶體的熔點。因此，在一些實施例中，化合物 II' 的晶形 B 呈現約 149°C 至約 155°C、約 150°C 至約 154°C 或處於約 152°C 的熔點。

【0064】 圖 10 繪示化合物 II' 的晶形 B 的藉由熱重分析 (TGA) 獲得的結果。TGA 結果展示化合物 II' 的晶形 B 在自 25°C 升至 125°C 時呈現 0.18% 重量損失。同時，圖 11 繪示化合物 II' 的晶形 B 的動態氣相吸附 (DVS)，且繪示中度水分吸收並指示化合物 II' 的晶形 B 為中度吸水的。卡爾費雪分析指示化合物 II' 的晶形 B 平均含有 7.29% 的水。然而，可信水為來自加熱樣品的分解產物。元素分析展示化合物 II' 的晶形 B 為未溶劑化材料。

【0065】 圖 12 繪示化合物 II' 的晶形 B 的藉由傅立葉變換紅外光譜法獲得的結果。化合物 II' 的晶形 B 呈現處於下述各項的主峰：大約 1608、1592、1553、1473、1416、1364、1334 以及 1277 cm^{-1} 。因此，在一些實施例中，化合物 II' 的晶形具有由大約 1608、1592、1553、1473、1416、1364、1334 以及 1277 cm^{-1} 中選出的至少一個特徵 FTIR 峰（例如，一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個或八個特徵峰）。在一些實施例中，化合物 II' 的晶形具有由下述各項中選出的至少三個特徵峰：1608、1592、1553、1473、1416、1364、1334 以及 1277 cm^{-1} 。在一些實施例中，本文中所列舉的峰位置包含 $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 內的可變性。

【0066】 圖 13 繪示化合物 II' 的晶形 B 的藉由傅立葉變換拉曼光譜法獲得的結果。化合物 II' 的晶形 B 呈現處於下述各項的主峰：大約 1611、1591、1574、1472、1426 以及 1366 cm^{-1} 。因此，在一

些實施例中，化合物 II' 的晶形具有由大約 1611、1591、1574、1472、1426 以及 1366 cm^{-1} 中選出的至少一個特徵 FT 拉曼峰（例如，一個、兩個、三個、四個、五個或六個特徵峰）。在一些實施例中，化合物 II' 的晶形具有由下述各項中選出的至少三個特徵峰：1611、1591、1574、1472、1426 以及 1366 cm^{-1} 。在一些實施例中，本文中所列舉的峰位置包含 $\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 內的可變性。

【0067】 化合物 II' 的晶形 B 可因此表徵為未溶劑化的中度吸水的固體。化合物 II' 的晶形 B 亦展示良好的結晶度，其具有不同大小的葉片形晶體（圖 14）及相對較高的熔點（大約 152°C ）。

使化合物 II' 結晶的方法

【0068】 揭露使化合物 II' 結晶的方法。可通常藉由在受控條件下使化合物 II' 的化合物結晶來獲得或產生化合物 II' 的晶形。在一些實施例中，方法可產生未溶劑化的晶形。在一些實施例中，方法可產生化合物 II' 的晶形 A。在一些實施例中，方法可產生化合物 II' 的晶形 B。

【0069】 在一些實施例中，可藉由以下各項來製備化合物 II' 的晶形：將化合物 II' 溶解於溶劑中以形成結晶溶液，視情況加熱第一溶液，且視情況將第二溶劑添加至結晶溶液中。在一些實施例中，第一溶劑可為乙酸異丙酯。在其他實施例中，第一溶劑可為異丙醇。在其他實施例中，第一溶劑可為己烷。在其他實施例中，第一溶劑可為庚烷。在一些實施例中，第一溶劑可為乙酸乙酯。在一些實施例中，第一溶劑可為乙酸異丙酯、異丙醇、己烷、庚烷及/或乙酸乙酯中的任一者的組合。在一些特定實施例中，第一溶劑可為乙酸異丙酯及異丙醇的組合。在其他特定實施例中，第一溶劑可為

己烷及乙酸乙酯的組合。

【0070】 在一些實施例中，結晶溶液可視情況加熱至 30°C、35°C、40°C、45°C、50°C、55°C、60°C、65°C、70°C、75°C、80°C、85°C 或 90°C，或處於由前述溫度中的任一者定義的範圍內。

【0071】 在一些實施例中，第二溶劑可為庚烷。在其他實施例中，第二溶劑可為己烷。

【0072】 在一些實施例中，化合物 II'的所要晶形的晶種可視情況添加至結晶溶液中，以促進結晶。

【0073】 在一些實施例中，結晶溶液可冷卻至 55°C、50°C、45°C、40°C、35°C、30°C、25°C、20°C、15°C、10°C、5°C、0°C、-5°C 或 -10°C，或處於由前述溫度中的任一者定義的範圍內。結晶溶液可冷卻 1、2、3、4、6、8、12、16、24、36、48 或 72 小時或由前述時間中的任一者定義的範圍內的時段。可在攪拌或攪動或不攪拌或攪動的情況下完成冷卻。

定義

【0074】 除非另有定義，否則本文中所使用的所有技術及科學術語具有與本揭露所屬的技術領域具通常知識者通常所理解相同的含義。所有專利、申請案、公開之申請案以及其他公開案以全文引用的方式併入。除非另外說明，否則在本文中關於一個術語存在多個定義的情況下，以此部分中的定義為準。

【0075】 術語「醫藥學上可接受的鹽」指保留化合物的生物有效性及特性且在生物學或其他方面不會不適用於醫藥學的鹽。在多數情況下，本文所揭露的化合物能夠藉助於胺基及/或羧基或其類似基團的存在形成酸鹽及/或鹼鹽。醫藥學上可接受的酸加成鹽可用

無機酸及有機酸形成。可衍生鹽的無機酸包含例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸以及類似物。可衍生鹽的有機酸包含例如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸以及類似物。醫藥學上可接受的鹽亦可使用無機鹼及有機鹼形成。可衍生鹽的無機鹼包含例如含有以下各項的鹼：鈉、鉀、鋰、銨、鈣、鎂、鐵、鋅、銅、錳、鋁以及類似物；尤其較佳為銨、鉀、鈉、鈣及鎂鹽。在一些實施例中，利用無機鹼處理本文所揭露的化合物導致來自化合物的不穩定氫損失，得到包含無機陽離子（諸如 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 及 Ca^{2+} 以及類似物）的鹽形式。可衍生鹽的有機鹼包含例如一級胺、二級胺以及三級胺、經取代的胺（包含天然存在的經取代的胺）、環胺、鹼性離子交換樹脂以及類似物，特定言之諸如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺以及乙醇胺。許多此類鹽為此項技術中已知的，如 WO 87/05297，約翰斯頓（Johnston）等人，1987 年 9 月 11 日發表（以全文引用的方式併入本文中）中所描述。

投予及醫藥組合物

【0076】 以治療有效劑量投予本文所揭露的化合物。儘管人類劑量水準尚未針對本文所描述的化合物最佳化，但一般而言，每日劑量可為約 0.25 毫克/公斤體重至約 120 毫克/公斤體重或大於 120 毫克/公斤體重、約 0.5 毫克/公斤體重或小於 0.5 毫克/公斤體重至約 70 毫克/公斤體重、約 1.0 毫克/公斤體重至約 50 毫克/公斤體重，或約 1.5 毫克/公斤體重至約 10 毫克/公斤體重。因此，對於向 70 公斤人員投予，劑量範圍將為約 17 毫克/天至約 8000 毫克/天、

約 35 毫克/天或小於 35 毫克/天至約 7000 毫克/天或大於 7000 毫克/天、約 70 毫克/天至約 6000 毫克/天、約 100 毫克/天至約 5000 毫克/天，或約 200 毫克/天至約 3000 毫克/天。所投予活性組合物的量當然應取決於所治療的個體及疾病病狀、病痛的嚴重度、投予方式及時程以及處方醫師的判斷。

【0077】 本文所揭露的化合物或其醫藥學上可接受的鹽的投予可經針對起類似效用的試劑的任何公認投予模式進行，包含但不限於經口、皮下、靜脈內、鼻內、局部、經皮、腹膜內、肌肉內、肺內、經陰道、經直腸或眼內。經口及非經腸投予慣用於治療較佳實施例的個體的適應症。

【0078】 如上文所描述使用的化合物可調配成適用於治療此等病況之醫藥組合物。使用標準醫藥調配技術，諸如以全文引用的方式併入本文中的雷明頓（Remington）的「藥學科學及實踐（The Science and Practice of Pharmacy）」，第 21 版，利平科特·威廉姆斯及威爾金斯出版公司（Lippincott Williams & Wilkins）（2005）中所揭露的彼等技術。因此，一些實施例包含醫藥組合物，其包括：（a）安全及治療有效量的本文所描述的化合物（包含其對映異構體、非對映異構體、互變異構體、多晶型物以及溶劑合物），或其醫藥學上可接受的鹽；以及（b）醫藥學上可接受的載劑、稀釋劑、賦形劑或其組合。

【0079】 除如上文所描述使用的所選化合物以外，一些實施例亦包含含有醫藥學上可接受的載劑的組合物。術語「醫藥學上可接受的載劑」或「醫藥學上可接受的賦形劑」包含任何及全部溶劑、分散介質、包衣、抗細菌劑及抗真菌劑、等張劑及吸收延遲劑，以及

類似物。此類介質及試劑在醫藥學活性物質中的用途在此項技術中眾所周知。除非任何習知介質或試劑與活性成分不相容，否則考慮將其用於治療性組合物中。另外，可包含如此項技術中常用的各種佐劑。在醫藥組合物中納入各種組分的考慮因素描述於例如吉爾曼（Gilman）等人（編）（1990）；「古德曼及吉爾曼著：治療學的藥理學基礎（Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics）」第8版，培格曼出版社（Pergamon Press）中，其以全文引用的方式併入本文中。

【0080】可充當醫藥學上可接受的載劑或其組分的物質的一些實例為：糖，諸如乳糖、葡萄糖以及蔗糖；澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素以及甲基纖維素；粉末狀黃耆膠；麥芽；明膠；滑石；固體潤滑劑，諸如硬脂酸及硬脂酸鎂；硫酸鈣；植物油，諸如花生油、棉籽油、芝麻油、橄欖油、玉米油以及可可油；多元醇，諸如丙二醇、丙三醇、山梨糖醇、甘露糖醇以及聚乙二醇；海藻酸；乳化劑，諸如TWEENS；潤濕劑，諸如月桂基硫酸鈉；著色劑；調味劑；製錠劑、穩定劑；抗氧化劑；防腐劑；無熱原質水；等張生理食鹽水；以及磷酸鹽緩衝溶液。

【0081】打算與本發明化合物結合使用的醫藥學上可接受的載劑的選擇基本上藉由化合物待投予的方式來判定。

【0082】本文所描述的組合物較佳以單位劑型提供。如本文中所使用，「單位劑型」為含有適合於根據良好醫學實踐以單一劑量向動物、較佳哺乳動物個體投予的量的化合物的組合物。然而，單一或單位劑型的製劑不暗示劑型每天投予一次或在每個療法時程中

投予一次。此類劑型涵蓋每天投予一次、兩次、三次或大於三次，且可以輸注形式在一段時間（例如，約 30 分鐘至約 2 小時至 6 小時）內投予或以連續輸注形式投予，且可在療法時程期間投予一次以上，但不特別排除單次投予。熟練技術人員將認識到調配不特別涵蓋療法的整個時程且此類決策將由熟習治療而非調配技術的技術人員作出。

【0083】 如上文所描述使用的組合物可為用於多種投予途徑的多種適合形式中的任一者，投予途徑例如經口、經鼻、經直腸、局部（包含經皮）、經眼、腦內、顱內、鞘內、動脈內、靜脈內、肌肉內或其他非經腸投予途徑。熟練技術人員將瞭解經口及經鼻組合物包括藉由吸入投予且使用可用方法製備的組合物。視所要特定投予途徑而定，可使用此項技術中熟知的多種醫藥學上可接受的載劑。醫藥學上可接受的載劑包含例如固體或液體填充劑、稀釋劑、助水溶劑、界面活性劑以及囊封物質。可包含視情況選用之醫藥學上活性材料，其實質上不干擾化合物的抑制活性。結合化合物採用的載劑的量足以根據單位劑量的化合物投予提供實用量的物質。用於製備適用於本文所描述的方法的劑型的技術及組合物描述於以下全部以引用的方式併入本文中的參考文獻中：「現代製藥學（Modern Pharmaceutics）」，第 4 版，第 9 及 10 章（班克（Banker）及羅茲（Rhodes），編者，2002）；利伯曼（Lieberman）等人，「醫藥劑型：錠劑（Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets）」（1989）；以及安塞爾（Ansel），「醫藥劑型介紹（Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms）」第 8 版（2004）。

【0084】 可使用各種經口劑型，包含諸如錠劑、膠囊、顆粒以及散

裝粉末的固體形式。錠劑可經壓製、錠劑研磨、包覆腸溶包衣、包覆糖衣、包覆膜衣或多次壓製，含有適合黏合劑、潤滑劑、稀釋劑、崩解劑、著色劑、調味劑、引流劑以及熔融劑。液體經口劑型包含水溶液、乳液、懸浮液、溶液及/或自非起泡顆粒復原的懸浮液及自起泡顆粒復原的起泡製劑，含有適合溶劑、防腐劑、乳化劑、懸浮劑、稀釋劑、甜味劑、熔融劑、著色劑以及調味劑。

【0085】 適合於製備用於經口投予的單位劑型的醫藥學上可接受的載劑為此項技術中所熟知。錠劑通常包括習知醫藥學上相容的佐劑，作為惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣、碳酸鈉、甘露糖醇、乳糖以及纖維素；黏合劑，諸如澱粉、明膠以及蔗糖；崩解劑，諸如澱粉、褐藻酸以及交聯羧甲基纖維素；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸以及滑石。諸如二氧化矽的助流劑可用於改良粉末混合物的流動特徵。可針對外觀添加諸如 FD&C 染料的著色劑。諸如阿斯巴甜糖 (aspartame)、糖精、薄荷醇、胡椒薄荷以及水果調味劑的甜味劑及調味劑為適用於咀嚼錠劑的佐劑。膠囊通常包括一或多種上文所揭露的固體稀釋劑。載劑組分的選擇取決於次要考慮因素，如口味、成本以及存放穩定性，其不關鍵且熟習此項技術者容易選擇。

【0086】 經口組合物亦包含液體溶液、乳液、懸浮液以及類似物。適合於製備此類組合物的醫藥學上可接受的載劑為此項技術中所熟知。用於糖漿、酏劑、乳液以及懸浮液的載劑的典型組分包含乙醇、丙三醇、丙二醇、聚乙二醇、液體蔗糖、山梨糖醇以及水。針對懸浮液，典型懸浮劑包含甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、AVICEL RC-591、黃蓍膠以及褐藻酸鈉；典型潤濕劑包含卵磷脂及聚山梨醇酯 80；且典型防腐劑包含對羥基苯甲酸甲酯及苯甲酸鈉。經口

液體組合物亦可含有一或多種組分，諸如上文所揭露的甜味劑、調味劑以及著色劑。

【0087】 此類組合物亦可藉由習知方法，通常使用 pH 或時間相依包衣包覆，使得本發明化合物在胃腸道中於所要局部施用附近釋放，或在多個時間釋放以延長所要作用。此類劑型通常包含但不限於以下中的一或多者：鄰苯二甲酸乙酸纖維素、聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、乙基纖維素、尤特奇（Eudragit）包衣、蠟以及蟲膠。

【0088】 本文所描述的組合物可視情況包含其他藥物活性劑。

【0089】 適用於實現本發明化合物的全身遞送的其他組合物包含舌下、經頰以及經鼻劑型。此類組合物通常包括以下中的一或多者：可溶性填充劑物質，諸如蔗糖、山梨糖醇以及甘露糖醇；以及黏合劑，諸如阿拉伯膠、微晶纖維素、羧甲基纖維素以及羥丙基甲基纖維素。亦可包含上文所揭露的助流劑、潤滑劑、甜味劑、著色劑、抗氧化劑以及調味劑。

【0090】 調配用於局部眼部使用的液體組合物經調配成使得其可局部投予至眼睛。儘可能地使舒適度最大化，但有時調配考慮因素（例如，藥物穩定性）可能需要低於最佳舒適度。在無法使舒適度最大的情況下，液體應調配成使得所述液體為病患可耐受以供局部眼部使用的。另外，眼部可接受液體應經包裝用於單次使用，或含有防腐劑以防止在多次使用時發生污染。

【0091】 對於眼部施用，通常使用生理鹽水溶液作為主要媒劑製備溶液或藥劑。眼用溶液較佳應使用適當緩衝液系統維持在舒適 pH 下。調配物亦可含有習知的醫藥學上可接受的防腐劑、穩定劑

以及界面活性劑。

【0092】 可用於本文所揭露的醫藥組合物中的防腐劑包含但不限於氯化苯甲烴銨、PHMB、氯丁醇、硫柳汞、苯汞、乙酸酯以及硝酸苯汞。適用界面活性劑為例如吐溫（Tween）80。同樣，各種適用媒劑可用於本文所揭露的眼用製劑中。此等媒劑包含但不限於聚乙烯醇、普維酮（povidone）、羥丙基甲基纖維素、泊洛沙姆（poloxamer）、羧甲基纖維素、羥乙基纖維素以及純化水。

【0093】 可根據需要或便利添加張力調節劑。其包含但不限於鹽，特定言之氯化鈉、氯化鉀、甘露糖醇以及丙三醇，或任何其他適合的眼部可接受的張力調節劑。

【0094】 可使用用於調節 pH 的各種緩衝劑及方式，只要所得製劑為眼部可接受即可。對於許多組合物，pH 將介於 4 與 9 之間。因此，緩衝劑包含乙酸鹽緩衝劑、檸檬酸鹽緩衝劑、磷酸鹽緩衝劑以及硼酸鹽緩衝劑。酸或鹼可用於按需要調整此等調配物的 pH。

【0095】 類似地，眼部可接受的抗氧化劑包含但不限於偏亞硫酸氫鈉、硫代硫酸鈉、乙醯半胱胺酸、丁基化羥基甲氧苯以及丁基化羥基甲苯。

【0096】 可包含在眼用製劑中的其他賦形劑組分為螯合劑。適用螯合劑為乙二胺四乙酸二鈉，但其他螯合劑亦可代替或與其結合使用。

【0097】 對於局部使用，採用含有本文所揭露的化合物的乳膏、軟膏、凝膠、溶液或懸浮液等。局部調配物一般可包括醫藥載劑、共溶劑、乳化劑、滲透增強劑、防腐系統以及潤膚劑。

【0098】 對於靜脈內投予，本文所描述的化合物及組合物可溶解

或分散於醫藥學上可接受的稀釋劑中，諸如鹽水或右旋糖溶液。可包含適合賦形劑來實現所要 pH，所述賦形劑包含但不限於 NaOH、碳酸鈉、乙酸鈉、HCl 以及檸檬酸。在各種實施例中，最終組合物的 pH 範圍為 2 至 8，或較佳為 4 至 7。抗氧化劑賦形劑可包含亞硫酸氫鈉、丙酮亞硫酸氫鈉、甲醛鈉、次硫酸鹽、硫脲以及 EDTA。最終靜脈內組合物中存在的適合賦形劑的其他非限制性實例可包含磷酸鈉或磷酸鉀、檸檬酸、酒石酸、明膠以及碳水化合物，諸如右旋糖、甘露糖醇以及聚葡萄糖。其他可接受賦形劑描述於鮑威爾 (Powell) 等人「用於非經腸調配物的賦形劑的概要 (Compendium of Excipients for Parenteral Formulations)」，*藥學科學與技術報 (PDA J Pharm Sci and Tech)* **1998**, 52 238-311 及內馬 (Nema) 等人「賦形劑及其在經批准可注射產品中的作用：當前用途及未來發展方向 (Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions)」，*藥學科學與技術報*，**2011**, 65 287-332 中，其皆以全文引用的方式併入本文中。亦可包含抗微生物劑來實現抑菌或抑真菌溶液，包含但不限於硝酸苯汞、硫柳汞、苄索氯銨、氯化苯甲烴銨、酚類、甲酚以及氯丁醇。

【0099】 用於靜脈內投予的組合物可以一或多種固體形式提供給照護者，所述固體在即將投予之前用諸如滅菌水、鹽水或右旋糖水溶液的適合稀釋劑復原。在其他實施例中，組合物以準備非經腸投予的溶液提供。在其他實施例中，組合物以在投予之前進一步稀釋的溶液提供。在包含投予本文所描述的化合物與另一試劑的組合的實施例中，組合可以混合物形式提供給照護者，或照護者可在投予之前混合兩種試劑，或兩種試劑可分別投予。

【0100】 本文所描述的活性化合物的實際劑量取決於特定化合物及待治療的病況；適當劑量的選擇完全處於熟練技術人員的知識範圍內。

治療方法

【0101】 本發明的一些實施例包含利用包括本文所描述的化合物的化合物及組合物治療細菌感染的方法。一些方法包含向有需要的個體投予本文所描述的化合物、組合物、醫藥組合物。在一些實施例中，個體可為動物，例如哺乳動物（包含人類）。在一些實施例中，細菌感染包括本文所描述的細菌。如將根據前述內容瞭解，治療細菌感染的方法包含用於預防處於其風險下的個體中的細菌感染的方法。

【0102】 在一些實施例中，個體為人類。

【0103】 其他實施例包含向有需要的個體投予化合物的組合。組合可包含本文所描述的化合物、組合物、醫藥組合物與額外藥劑。

【0104】 一些實施例包含共同投予本文所描述的化合物、組合物及/或醫藥組合物與額外藥劑。「共同投予」意謂兩種或大於兩種試劑可同時發現於病患的血流中，無論實際上投予之時間或方式。在一個實施例中，藥劑是同時投予的。在一個此類實施例中，組合投予是藉由將試劑組合在單一劑型中來實現。在另一實施例中，試劑是依序投予的。在一個實施例中，試劑是經相同途徑（諸如經口）投予的。在另一實施例中，試劑是經不同途徑投予的，諸如一種經口投予且另一種靜脈內（i.v.）投予。

【0105】 額外藥劑的實例包含抗細菌劑、抗真菌劑、抗病毒劑、抗炎劑以及抗過敏劑。

【0106】 較佳實施例包含本文所描述的化合物、組合物或醫藥組合物與諸如 β -內醯胺的抗細菌劑的組合。此等 β -內醯胺的實例包含：阿莫西林、安比西林（例如，匹胺西林、海他西林、巴胺西林、美坦西林、酞胺西林）、依匹西林、卡本西林（卡茆西林）、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、苄青黴素（G）、氯甲西林、苄星苄青黴素、普魯卡因苄青黴素、阿度西林、培那西林、苯氧甲基青黴素（V）、丙匹西林、苄星苯氧甲基青黴素、非奈西林、氯唑西林（例如，雙氯西林、氟氯西林）、苯唑西林、甲氧西林、萘夫西林、法羅培南、比阿培南、多尼培南、厄他培南、亞胺培南、美羅培南、帕尼培南、頭孢若林、頭孢乙腈、頭孢卓西、頭孢胺苄、頭孢來星、頭孢洛寧、頭孢噻啉、頭孢噻吩、頭孢匹林、頭孢曲嗪、頭孢西酮、頭孢氮氟、頭孢拉定、頭孢沙定、頭孢替唑、頭孢克洛、頭孢孟多、頭孢米諾、頭孢尼西、頭孢雷特、頭孢替安、頭孢丙烯、頭孢拉宗、頭孢呋辛、頭孢唑喃、頭孢西丁、頭孢替坦、頭孢美唑、氯碳頭孢、頭孢克肟、頭孢他啉、頭孢曲松、頭孢卡品、頭孢達肟、頭孢地尼、頭孢替利、頭孢托侖、頭孢他美、頭孢甲肟、頭孢地嗪、頭孢哌酮、頭孢噻肟、頭孢咪唑、頭孢匹胺、頭孢泊肟、頭孢泊肟普塞酯、頭孢磺啉、頭孢特侖、頭孢布烯、頭孢噻林、頭孢唑肟、氟氧頭孢、拉氧頭孢、頭孢吡肟、頭孢唑蘭、頭孢匹羅、頭孢喹肟、頭孢吡普、頭孢洛林、頭孢噻呋、頭孢維星、安曲南、替吉莫南以及卡蘆莫南。

【0107】 較佳實施例包含 β -內醯胺，諸如頭孢他啉、比阿培南、多尼培南、厄他培南、亞胺培南、美羅培南、替比培南、替比培南酯、艾帕培南以及帕尼培南。

【0108】 額外較佳實施例包含 β -內醯胺，諸如安曲南、替吉莫南及卡蘆莫南。

【0109】 其他較佳實施例包含 β -內醯胺抗細菌劑，諸如替比培南酯。

【0110】 又其他較佳實施例包含 β -內醯胺抗細菌劑，諸如頭孢布烯。

【0111】 一些實施例包含本文所描述的化合物、組合物及/或醫藥組合物與額外試劑的組合，其中額外試劑包括單醯胺菌素。單醯胺菌素的實例包含安曲南、替吉莫南、諾卡菌素 A、卡蘆莫南以及野火菌毒素 (tabtoxin)。在一些此等實施例中，化合物、組合物及/或醫藥組合物包括 A、C 或 D 類 β -內醯胺酶抑制劑。一些實施例包含將本文所描述的化合物、組合物或醫藥組合物與一或多種額外試劑共同投予。

【0112】 一些實施例包含本文所描述的化合物、組合物及/或醫藥組合物與額外試劑的組合，其中額外試劑包括 B 類 β 內醯胺酶抑制劑。B 類 β 內醯胺酶抑制劑的實例包含 ME1071 (石井良和 (Yoshikazu Ishii) 等人，「具有新型金屬- β -內醯胺酶抑制劑 ME1071 的碳青黴烯相對於產生綠膿假單胞菌臨床分離株的金屬- β -內醯胺酶的活體外增強作用 (In Vitro Potentiation of Carbapenems with ME1071, a Novel Metallo- β -Lactamase Inhibitor, against Metallo- β -lactamase Producing *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolates)」，抗微生物製劑及化學療法 (Antimicrob. Agents Chemother.)，數位物件識別碼：10.1128/AAC.01397-09 (2010 年 7 月))。一些實施例包含將本文所描述的化合物、組合物或醫藥組合

物與一或多種額外試劑共同投予。

【0113】 一些實施例包含本文所描述的化合物、組合物及/或醫藥組合物與額外試劑的組合，其中額外試劑包括包含 A、B、C 或 D 類 β 內醯胺酶抑制劑的一或多種試劑。一些實施例包含將本文所描述的化合物、組合物或醫藥組合物與一或多種額外試劑共同投予。

指示

【0114】 包括本文所描述的化合物的化合物及組合物可用於治療細菌感染。可用本文所描述的化合物、組合物以及方法治療的細菌感染可包括廣泛範圍的細菌。實例有機體包含革蘭氏陽性細菌、革蘭氏陰性細菌、好氧及厭氧細菌，諸如葡萄球菌、乳酸桿菌、鏈球菌、八疊菌、艾氏菌、腸桿菌、克雷伯氏菌、假單胞菌、不動桿菌、分枝桿菌、變形桿菌、彎曲桿菌、檸檬酸桿菌、奈瑟氏菌(*Nisseria*)、芽孢桿菌(*Baccillus*)、擬桿菌、消化球菌、芽孢菌、沙門氏菌、志賀桿菌、沙雷氏菌、嗜血桿菌屬、布魯桿菌以及其他有機體。

【0115】 細菌感染的更多實例包含：綠膿假單胞菌、螢光假單胞菌、食酸假單胞菌、產鹼假單胞菌、戀臭假單胞菌、嗜麥芽窄食單胞菌、洋蔥伯克氏菌、嗜水產氣單胞菌、大腸桿菌、弗氏檸檬酸桿菌、鼠傷寒沙門氏菌、傷寒沙門氏菌、副傷寒沙門氏菌、腸炎沙門氏菌、痢疾桿菌、副痢疾桿菌、宋內氏桿菌、陰溝腸桿菌、產氣腸桿菌、肺炎克雷伯氏菌、產酸克雷伯氏菌、黏質沙雷氏菌、土拉文氏桿菌、摩氏摩根菌、奇異變形桿菌、普通變形桿菌、產鹼普羅威登斯菌、雷氏普羅威登斯菌、斯氏普羅威登斯菌、鮑氏不動桿菌、醋酸鈣不動桿菌、溶血不動桿菌、小腸大腸炎耶氏桿菌、鼠疫耶氏

桿菌、假性結核病耶氏桿菌、中間耶氏桿菌、百日咳博德氏桿菌、副百日咳博德氏桿菌、支氣管敗血性博德氏桿菌、流感嗜血桿菌、副流感嗜血桿菌、溶血性嗜血桿菌、副溶血性嗜血桿菌、杜氏嗜血桿菌、敗血性巴氏桿菌、溶血性巴氏桿菌、牛卡他菌、幽門螺旋桿菌、胎兒彎曲桿菌、空腸彎曲桿菌、大腸彎曲桿菌、博氏疏螺旋體、霍亂弧菌、腸炎弧菌、退伍軍人症嗜肺桿菌、單核球增多性李氏菌、淋病雙球菌、腦膜炎雙球菌、金氏菌、莫拉菌、陰道加德納菌、脆弱類擬桿菌、吉氏擬桿菌、擬桿菌 3452A 同源組、普通擬桿菌、卵形擬桿菌、多形擬桿菌、單形擬桿菌、埃氏擬桿菌、內臟擬桿菌、艱難梭狀芽孢菌、結核分枝桿菌、鳥分枝桿菌、細胞內分枝桿菌、麻風分枝桿菌、白喉棒狀桿菌、潰瘍棒狀桿菌、肺炎鏈球菌、無乳鏈球菌、醃膿鏈球菌、糞腸球菌、屎腸球菌、金黃色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、腐生葡萄球菌、中間葡萄球菌、豬葡萄球菌亞種、溶血性葡萄球菌、人葡萄球菌或解糖葡萄球菌。

【0116】 為了進一步說明本發明，包含以下實例。當然，實例不應解釋為專門限制本發明。在申請專利範圍的範疇內的此等實例的變化在熟習此項技術者的技能範圍內，且被視為在如本文描述及主張的本發明的範疇內。讀者將認識到，熟悉本揭露且熟習此項技術的熟練技術人員不需詳盡實例即能夠製備及使用本發明。以下實例將進一步描述本發明，且僅用於說明的目的，且不應被視為限制。

實例

X 射線粉末繞射 (XRPD)

【0117】 Rigaku Smart-Lab X 射線繞射系統組態成使用線光源 X

射線束來反映布拉格-布倫塔諾幾何結構 (Bragg-Brentano geometry)。x 射線源為在 40 千伏及 44 毫安下操作的 Cu 長細焦距 (Cu Long Fine Focus) 管。彼源在樣品處提供自高角度處的窄線變成低角度處的寬矩形的入射光束剖面。在直線 X 射線源上使用光束調節的縫隙以確保沿直線及垂直於直線二者的最大光束大小小於 10 毫米。布拉格-布倫塔諾幾何結構是由被動發散及接收縫隙控制的對聚焦幾何結構，其中樣品本身充當光學件的聚焦組件。布拉格-布倫塔諾幾何結構的固有解析部分由繞射儀半徑及所使用接收縫隙的寬度控管。典型地，操作 Rigaku Smart-Lab 以得到 $0.1^\circ 2\theta$ 或小於 $0.1^\circ 2\theta$ 的峰寬度。在入射及繞射光束路徑中，藉由 5.0 度索勒縫隙 (Soller slit) 來控制 X 射線束的軸發散。在分析的同一天使用 ASTM 矽標準限定儀器。

【0118】 使用輕手動加壓，在低背景 Si 固持器中製備粉末樣品，以保持樣品表面平坦及與樣品固持器的參考表面齊平。在 $0.02^\circ 2\theta$ 的有效步長下，使用 $6^\circ 2\theta/\text{分鐘}$ 的連續掃描自 $2^\circ 2\theta$ 至 $40^\circ 2\theta$ 分析每一樣品。

差示掃描熱量測定法 (DSC)

【0119】 使用 TA Instruments Q2500 發現序列儀器進行 DSC 分析。使用鋼進行儀器溫度校準。在每次分析期間，DSC 單元保持在約 50 毫升/分鐘的氮氣吹掃下。樣品置放於標準捲曲鉛盤中並以 $10^\circ\text{C}/\text{分鐘}$ 的速率自大約 25°C 加熱至 350°C 。

熔點 (MP) 分析

【0120】 使用斯圖爾特 (Stuart) SMP3 熔點設備進行熔點分析。樣品置放於玻璃毛細管中且以 $10^\circ\text{C}/\text{分鐘}$ 加熱。

熱重（TG）分析

【0121】 使用 TA Instruments Q5500 發現序列儀器進行 TG 分析。使用 M 類砝碼校準儀器天平且使用阿留麥爾鎳合金（alume1）進行溫度校準。氮氣吹掃在天秤處為約 40 毫升/分鐘且在鍋爐處為約 60 毫升/分鐘。每一樣本置放於預配衡的鉑盤中並以 10°C/分鐘的速率自大約 25°C 加熱至 350°C。

動態氣相吸附（DVS）分析

【0122】 使用 TA Instruments Q5000 動態氣相吸附分析儀進行 DVS 分析。用標準砝碼及用於濕度的溴化鈉標準來校準儀器。將大約 20 毫克的樣品裝載至塗有金屬的石英盤中以用於分析。在 25°C 下，用一小時的最大平衡時間在 10%相對濕度（relative humidity；RH）步驟中自 5%至 95% RH（吸附循環）及自 95%至 5% RH（解吸附循環）分析樣品。自一個步驟至下一步驟的移動發生在滿足 0.01%重量變化的平衡標準之後，或若未滿足平衡標準，則在一小時之後。使用微軟（Microsoft）Excel[®]來計算百分比重量變化值。用於 DVS 分析的溫度可影響結果的最終結果。

卡爾費雪（KF）分析

【0123】 在 175°C 下加熱烘箱附接件的情況下使用梅特勒-托萊多（Mettler-Toledo）C20 庫侖（Coulometric）KF 滴定器進行卡爾費雪分析。使用含有 1%水的赫德諾（Hydranal）水標準來校準儀器。滴定液為赫德諾甲醇溶液。樣品分三份分析。

光學顯微法

【0124】 在徠卡（Leica）DM 2500 P 化合物顯微鏡上利用 10 倍放大目鏡及 10 倍放大物鏡（總放大率為 100 倍）來進行光學顯微法

實驗。使用 QImaging MicroPublisher 3.3 RTV 攝影機捕捉影像。

紅外 (IR) 光譜法

【0125】 使用裝備有氘化三甘胺酸硫酸鹽 (DTGS) 偵測器、溴化鉀 (KBr) 分束器以及電子溫度控制 (electronically temperature controlled; ETC) Ever-Glo®IR 源的熱尼科萊 (Thermo Nicolet) 模型 6700 傅立葉變換 (FT) IR 分光光度計來獲得 IR 光譜。儀器組態有 SMART iTR 金剛石減弱全反射 (attenuated total reflectance; ATR) 取樣附件。在光譜範圍 4000 至 400 cm^{-1} 內以 2 cm^{-1} 的解析度利用 128 個信號平均掃描收集背景 (空氣) 及樣品的單束掃描。自動計算最終樣品光譜且呈現於 Log 1/R 單位中。使用經認證聚苯乙烯標準驗證波長校準。使用 Omnic 9.7.46 軟體執行資料收集與處理。

拉曼光譜法

【0126】 在於 Nexus 拉曼附屬模組介接的尼科萊模型 6700 光譜儀上獲取傅立葉變換 (FT) 拉曼光譜。此儀器配置有在 1024 奈米下操作的 Nd:YAG 雷射、 CaF_2 分束器以及砷化銦鎘偵測器。OMNIC 8.1 軟體用於控制光譜的資料獲取及處理。將樣品包裝至 3 吋玻璃 NMR 管中以用於分析。

低頻拉曼光譜法

【0127】 拉曼光譜法為與紅外 (IR) 光譜法互補的技術，且兩種技術提供對所研究實體的完整振動分析。商業拉曼儀器通常利用阻擋瑞雷散射的陷波濾波器，且僅允許獲得降至約 100 cm^{-1} 的良好品質拉曼光譜。大約 500 至 50 cm^{-1} 或低於 50 cm^{-1} 的光譜區取決於濾波器的類型而稱為低頻拉曼光譜區。在此區中，振動模式來源

於有機化合物的晶格，或來源於重原子，諸如併入至有機金屬或無機分子中的彼等。晶格的固有頻率被稱為聲子模式。聲子模式由基本結構，亦即所研究特定化合物的特定晶格引起。不同晶形通常顯示唯一晶格，且因此針對每一相異晶形顯示唯一聲子模式。

【0128】 由於新穎濾波器設計，低頻（LF）拉曼光譜變得可用，且已證實，此區准許識別/區分不同晶形（參看羅伊 S（Roy, S.）、錢柏林 B（Chamberlin, B.）以及梅茨格（Matzger, A.J.），「使用低波數拉曼光譜法進行多晶型物區分（Polymorph Discrimination Using Low Wavenumber Raman Spectroscopy）」，有機加工研究與研發（Org. Process Res. Dev.），2013, 17, 976-980）。LF 拉曼光譜法允許在拉曼光譜區（包含自 2200 cm^{-1} 至 0 cm^{-1} 的斯托克斯（Stokes）區及自 0 cm^{-1} 至 -900 cm^{-1} 的反斯托克斯區）中進行光譜獲取。LF 拉曼光譜法允許觀測可用於區分晶形的聲子模式（晶格的固有振動頻率）。對應於聲子模式的相同「鏡像」信號在斯托克斯區及反斯托克斯區兩者中可見，然而，由於斯托克斯信號的強度比反斯托克斯信號更強，故斯托克斯信號通常用於區分晶形。

【0129】 使用裝備有 ONDAX THz 拉曼系統（激發雷射 853 奈米，陷波濾波器）的雷尼紹拉曼（Renishaw Raman）來獲得 LF 拉曼光譜。在 10 秒的暴露時間及 32 次累積的情況下分析固體樣品。固體樣品在金載片上展開，且使用接觸固體樣品的 ONDAX TR 探針（Marqme TriX）來分析。在樣品分析之前使用硫參考標準來校準 LF 拉曼。

^{13}C 核磁共振（NMR）光譜法

【0130】 在布魯克（Bruker）Avance II 400 光譜儀上進行固態 ^{13}C

交叉偏振變角度旋轉（cross polarization magic angle spinning；CPMAS）實驗。將每一樣品（大約 200 毫克）包裝至用 Kel-F 端蓋封閉的 4 毫米氧化鋯轉子中以用於後續資料獲取。設定成 29.5 ppm 的金剛烷用作外部標準。所使用的獲取及處理參數展示於下表中。

核	¹³ C
溫度 (K)	297
觀測頻率 (MHz)	100.64
掃描寬度 (Hz)	29762
停留時間 (微秒)	16.8
獲取時間 (毫秒)	275
再循環延遲 (秒)	20
自旋速度 (kHz)	7.0
掃描次數	10240
處理參數	
參考	外部
線增寬 (Hz)	10

實例 1

(異丁醯氧基)甲基(1a*R*,7b*S*)-5-氟-2-羥基-1,1a,2,7b-四氫苯并[e]環丙[c][1,2]氧雜硼雜苯-4-甲酸酯(II')的合成

【0131】 在室溫下將異丁酸氯甲酯（8.9 毫升，70.4 毫莫耳）添加至化合物(I)（5.0 公克，17.6 毫莫耳）、碳酸氫鈉（5.92 公克，70.4 毫莫耳）以及碘化鈉（1.62 公克，8.8 毫莫耳）於乙腈（ACN）（25 毫升）中的非均勻混合物中。在 55℃ 下加熱非均勻混合物。在於 55℃ 下攪拌 16 小時之後，HPLC 展示 93.6%轉化率。將反應混合物冷卻至 0℃。添加冰水（50 毫升），且在於 0℃ 下攪拌 1 分鐘之後添加 MTBE（50 毫升）。分離各層。利用 20 mM NaHCO₃（3×50 毫升）洗滌有機層若干次，且經由 0.7 微米 GMF 針筒過濾器過濾。將濾液濃縮至若干毫升。添加 ACN（25 毫升），且在 25℃ 下將溶

液濃縮至幾乎乾燥。將殘餘油狀物放入 ACN (25 毫升) 中且冷卻至 -5°C 。添加水 (25 毫升)，且將混濁液冷卻至 -6°C 。保持溫度 $< -5^{\circ}\text{C}$ ，緩慢地添加 2 N NaOH (7.1 毫升) 直到 pH 9 為止，以獲得雙相混合物。分離各層 (保持水層)。用庚烷 (25 毫升，保持水層) 萃取水層。在室溫下利用固體 NaCl 使無色水層飽和，以得到雙相混合物。分離各層。用 ACN (25 毫升) 反萃取水層。將合併的有機層濃縮至若干毫升。添加 ACN (25 毫升)，且將非均勻混合物濃縮至若干毫升。添加乙酸異丙酯 (25 毫升)，且經由 0.45 微米 PTFE 針筒過濾器過濾非均勻溶液以移除殘餘鹽。將澄清濾液濃縮至乾燥，以得到無色油狀凝膠，如本文所描述使無色油狀凝膠結晶以得到化合物(II)的鈉鹽 (亦即，化合物(II'))。

實例 2

(異丁醯氧基)甲基(1*aR*,7*bS*)-5-氟-2-羥基-1,1*a*,2,7*b*-四氫苯并[e]環丙[c][1,2]氧雜硼雜苯-4-甲酸酯(II')的替代合成

【0132】 在室溫下將異丁酸氯甲酯 (5.6 毫升，44 毫莫耳，2.5 當量) 添加至化合物(I) (5 公克，17.6 毫莫耳)、NaI (1.32 公克，8.8 毫莫耳，0.5 當量) 以及碾碎的無水 $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ (5.31 公克，26.4 毫莫耳，1.5 當量) 於無水乙腈 (25 毫升) 中的非均勻混合物中。在 60°C 下加熱反應混合物。在 60°C 下攪拌 16 小時且在室溫下攪拌 2 天之後，藉由 HPLC 轉化率為 97.5%。將反應混合物冷卻至室溫，用甲基第三丁基醚 (MTBE) (25 毫升) 稀釋且冷卻至 0°C 。在 0°C 下添加冰水 (25 毫升)。在於 0°C 下攪拌 5 分鐘之後，雙相非均勻混合物經矽藻土過濾，且利用 MTBE 沖洗鹽及墊片。分隔澄清的雙相濾液，且用含有 20% 鹽水 (2×25 毫升) 的水且接著鹽水 (25 毫升)

洗滌有機層。將有機層濃縮至乾燥。殘餘油狀物溶解於 ACN（25 毫升）中且冷卻至 0℃。添加冷水（15 毫升）且將混合物冷卻至 0℃。保持溫度< 5℃，添加 2 M Na₂CO₃（pH = 7.6）。接著添加 2 N NaOH 直到 pH = 10.5（7.6 毫升）為止。用庚烷（2×25 毫升）萃取略微非均勻混合物。用固體 NaCl 使水層飽和，且分離各層。用 ACN（25 毫升）反萃取水層。將經合併的有機萃取物濃縮至乾燥。殘餘油狀物溶解於 ACN（25 毫升）中並濃縮至幾乎乾燥。殘餘油狀物溶解於乙酸異丙酯（iPAc）（25 毫升）且經由 0.45 微米針筒過濾器過濾處理。將濾液濃縮至乾燥。殘餘油狀物溶解於 iPAc（3 毫升）、IPA（1 毫升）以及庚烷（25 毫升）中以得到澄清溶液。添加晶種，接著添加更多庚烷（25 毫升）。在室溫下攪拌 30 分鐘之後，獲得白色漿液。在室溫下攪拌隔夜之後，藉由過濾收集固體，利用 17/3 的庚烷/iPAc（20 毫升）沖洗，空氣乾燥接著在高真空中乾燥以得到 4.601 公克的呈白色粉末狀的化合物(II')，產率為 72.2%，純度為 99.67%，mp = 145.4℃，形式 B。

實例 3

鹼對化合物(II')的形成的影響

【0133】 在根據實例 1 及實例 2 的方法製備化合物(II')時研究鹼的影響。鹼自 NaHCO₃ 改變為 NaH₂PO₄ 改良化合物(I)的轉化率。另外，使用 Na₂B₄O₇ 甚至在僅利用 0.5 當量的鹼的情況下引起 96% 的轉化率。將鹼改變為 NaH₂PO₄ 或 Na₂B₄O₇ 會顯著地減少雜質異丁酸異丁酯氧甲酯（IBOIB）的形成。資料提供於下表中。

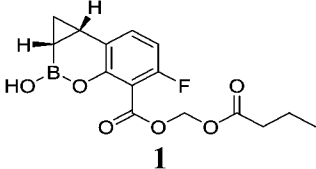
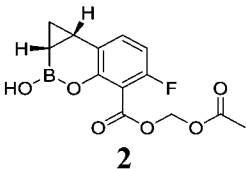
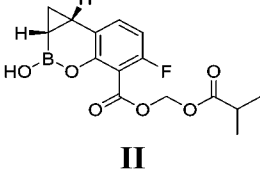
鹼（莫耳當量）	溫度（℃）	異丁酸 氯甲酯 當量	時間 （h）	轉化率	IBOIB 莫耳%
NaHCO ₃ (4)	55	4	15	90-95%	80-100

NaH ₂ PO ₄ (1.5)	65	3	16	97.3%	15
Na ₂ B ₄ O ₇ (1.5)	60	2.5	16	97-98%	3-6
Na ₂ B ₄ O ₇ (1)	60	2.5	16	97%	10
Na ₂ B ₄ O ₇ (0.5)	60	2.5	16	96%	14
Na ₂ B ₄ O ₇ (1.5)	70	2.5	8	98%	4.7
Na ₂ B ₄ O ₇ (1.5)	80	2.5	6	98.5%	13

實例 4

【0134】 血清活性：化合物 1、化合物 2 或化合物 II 溶解於水中且以 50 毫克/毫升的濃度添加至大鼠、犬、猴以及人類血清中。樣品在室溫下培養 1 小時，接著使用 LC/MS/MS 檢定來檢定「活性」藥物含量。微粒體活性：化合物 1、化合物 2 或化合物 II 溶解於水中且以 1 μM 的濃度添加至大鼠、犬、猴以及人類肝微粒體中。樣品在室溫下培養 1 小時，接著使用 LC/MS/MS 檢定來檢定「活性」藥物含量。

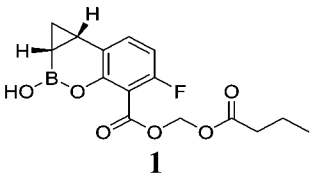
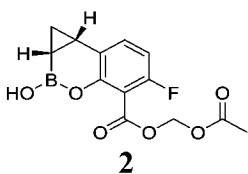
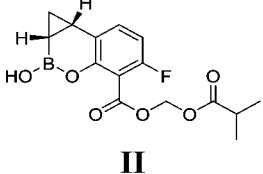
表 1：前藥活性資料

			
人類血清半衰期	>> 1 小時	>> 1 小時	>> 1 小時
大鼠血清半衰期	>> 1 小時	>> 1 小時	>> 1 小時
犬血清半衰期	>> 1 小時	>> 1 小時	>> 1 小時
猴血清半衰期	>> 1 小時	>> 1 小時	>> 1 小時
人類微粒體半衰期	28 ± 2 分鐘	8 ± 1 分鐘	9 ± 5 分鐘
大鼠微粒體半衰期	3 ± 1 分鐘	3 ± 2 分鐘	5 ± 3 分鐘
犬微粒體半衰期	11 ± 1 分鐘	15 ± 1 分鐘	23 ± 2 分鐘
猴微粒體半衰期	2 ± 1 分鐘	3 ± 2 分鐘	2 ± 1 分鐘

實例 5

【0135】 藉由經口管飼將調配於水中的化合物 1、化合物 2 或化合物 II 投予至動物（大鼠、狗或猴）。在各種時間點用含有 EDTA 的管收集血液樣品。在離心之後，藉由 LC/MS/MS 針對化合物 1、化合物 2 或化合物 II 以及針對「活性」藥物含量分析血漿樣品。藉由比較靜脈內給藥「活性」藥物之後的清除率與經口給藥化合物 1、化合物 2 或化合物 II 之後「活性」藥物的清除率來判定生物可用率。

表 2：藥代動力學資料

	 1	 2	 II
經口生物可用率，大鼠(30 毫克/公斤)	100%	100%	100%
經口生物可用率，大鼠 (100 毫克/公斤)	100%	46%	100%
經口生物可用率，犬(10 毫克/公斤)	54%	49%	64%
經口生物可用率，猴(20 毫克/公斤)	100%	100%	100%
人類微粒體活性 t _{1/2}	28 ± 2 分鐘	8 ± 1 分鐘	9 ± 5 分鐘
結晶度	是	否	是
滲透率/轉移	高	高	高

【0136】 化合物 2 在 100 毫克/公斤下的經口生物可用率為 46%，而化合物 1 及化合物 II 皆為 100%。此外，化合物 2 並未結晶，此可能影響其穩定性。相較於化合物 2 或化合物 II，化合物 1 具有顯著更慢的人類微粒體活性。化合物 II 具有最佳微粒體活化前藥

的整體概況。

實例 6

化合物(II')的晶形 A 的製備

【0137】 化合物(II')在室溫下溶解於乙酸異丙酯及異丙醇的混合物（體積比為 1:0.2，或每公克化合物(II') 2 毫升乙酸異丙酯及每公克化合物(II') 0.4 毫升異丙醇）中。在完全溶解之後，在不長於 1 小時的時段內快速地添加正庚烷（每公克化合物(II') 10 毫升）。在正庚烷的添加完成之後，攪拌所得漿液持續另外 8 小時至 12 小時。過濾漿液，且用正庚烷及乙酸異丙酯的混合物（體積比為 9:1，每公克化合物(II') 2 毫升）洗滌濾餅並乾燥。

實例 7

化合物(II')的晶形 A 的替代製備

【0138】 化合物 II'溶解於乙酸異丙酯（5 毫升）中，且在 50°C 下加熱溶液。添加庚烷（10 毫升），接著添加晶種（約 10 毫克），並在 50°C 下攪拌混合物。歷經 30 分鐘，混合物在晶種攪拌下自澄清溶液變得渾濁，再至略微非均勻，直至形成濃稠漿液。添加庚烷（10 毫升）以供更佳攪拌。在 50°C 下攪拌 2 小時之後，添加庚烷（10 毫升）以供更佳攪拌，且將漿液冷卻至室溫。在室溫下攪拌 2 小時之後，添加庚烷（10 毫升）以供更佳攪拌。在室溫下攪拌一週之後，藉由過濾收集固體，利用 6/1 的庚烷/乙酸異丙酯（2×10 毫升）沖洗，空氣乾燥接著在高真空中乾燥以得到 4.24 公克的白色粉末，產率為 66.6%。

實例 8

化合物(II')的晶形 A 的替代製備

【0139】 化合物 II' 溶解於己烷中且加熱至 60°C 至 65°C。添加乙酸乙酯以使得己烷:乙酸乙酯的比率為 85/15 (v/v)。將混合物冷卻至 50°C 且在 50°C 下攪拌 1 天。混合物緩慢地冷卻至室溫且在室溫下靜置三天，以得到化合物 II' 的晶形 A。

實例 9

化合物(II')的晶形 B 的製備

【0140】 在室溫下，化合物(II')溶解於乙酸異丙酯及異丙醇的混合物（體積比為 1:0.2，或每公克化合物(II') 2 毫升乙酸異丙酯及每公克化合物(II') 0.4 毫升異丙醇）中。在完全溶解之後，在至少 8 小時直至 12 小時的時段內緩慢地添加正庚烷（每公克化合物(II') 10 毫升）。在正庚烷的添加完成之後，攪拌所得漿液持續另外 8 小時至 12 小時。過濾漿液，且用正庚烷及乙酸異丙酯的混合物（體積比為 9:1，每公克化合物(II') 2 毫升）洗滌濾餅並乾燥。

實例 10

化合物(II')的晶形 B 的替代製備

【0141】 化合物(II')在室溫下溶解於乙酸異丙酯及異丙醇的混合物（體積比為 1:0.2，或每公克化合物(II') 2 毫升乙酸異丙酯及每公克化合物(II') 0.4 毫升異丙醇）中。在完全溶解之後，添加正庚烷（每公克化合物(II') 4 毫升）。溶液仍為澄清的。添加化合物(II') 形式 B 的晶種（每公克化合物(II') 10 毫克）。此後，在至少 7 小時的時段內緩慢地添加正庚烷（每公克化合物(II') 5 毫升）。在正庚烷的添加完成之後，攪拌所得漿液持續另外 8 小時至 12 小時。過濾漿液，且用正庚烷及乙酸異丙酯的混合物（體積比為 9:1，每公克化合物(II') 2 毫升）洗滌濾餅並乾燥。

實例 11

化合物(II')的晶形 B 的替代製備

【0142】 化合物 II' (5 公克規模) 溶解於乙酸異丙酯 (2.5 毫升) 及異丙醇 (2.5 毫升) 中。添加庚烷 (15 毫升)，接著添加晶種 (約 10 毫克)，並在室溫下攪拌混合物。歷經 30 分鐘，混合物在晶種攪拌下自澄清溶液變得渾濁，再至略微非均勻，直至形成濃稠漿液。歷經 1 小時添加庚烷 (3×5 毫升) 以供更佳攪拌。在室溫下攪拌 16 小時之後，藉由過濾收集固體，利用 10/1/1 的庚烷/乙酸異丙酯/異丙醇 (2×10 毫升) 沖洗，空氣乾燥接著在高真空中乾燥以得到 4.24 公克的白色粉末，產率為 56.6%。

實例 12

化合物(II')的晶形 B 的替代製備

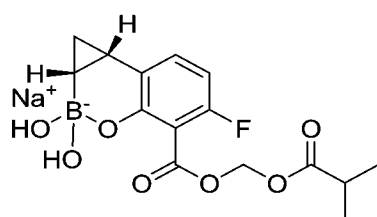
【0143】 化合物 II' (200 毫克規模) 溶解於異丙醇 (0.3 毫升) 中且加熱至 50°C，以形成幾乎澄清溶液。在 50°C 下額外加熱 5 分鐘至 10 分鐘之後，固體開始沈澱。溶液緩慢地冷卻至室溫，且漿液在室溫下靜置一天。收集固體，將其懸浮於己烷中且經由真空過濾分離，以得到化合物 II' 的晶形 B。

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種化合物 II'的晶形：



(II'), 或其溶劑合物。

【請求項2】 如請求項 1 所述的化合物 II'的晶形，其中所述晶形呈現包括至少一個特徵峰的 X 射線粉末繞射圖，其中所述特徵峰由下述各項所組成的族群中選出：大約 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 以及 25.6 度 2θ 。

【請求項3】 如請求項 2 所述的化合物 II'的晶形，其中所述晶形呈現包括至少三個特徵峰的 X 射線粉末繞射圖，其中所述特徵峰由下述各項所組成的族群中選出：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 以及 25.6 度 2θ 。

【請求項4】 如請求項 1 至 3 中任一項所述的化合物 II'的晶形，其中所述晶形在約 141°C 下具有吸熱。

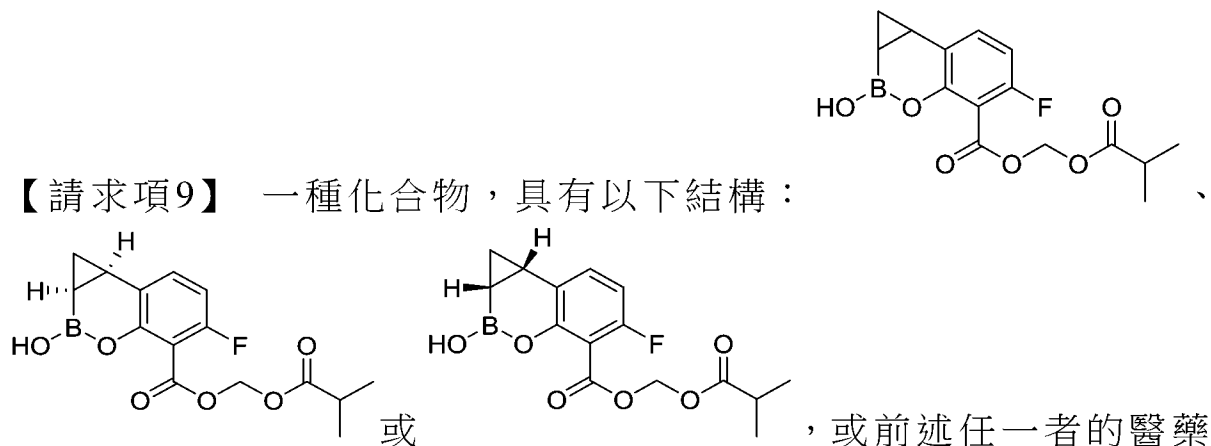
【請求項5】 如請求項 1 所述的化合物 II'的晶形，其中所述晶形呈現包括至少一個特徵峰的 X 射線粉末繞射圖，其中所述特徵峰由下述各項所組成的族群中選出：大約 5.1、7.0、9.9、11.0、11.1、14.1、16.4、17.1、21.1、22.3、22.6、26.9 以及 28.3 度 2θ 。

【請求項6】 如請求項 5 所述的化合物 II'的晶形，其中所述晶形呈現包括至少三個特徵峰的 X 射線粉末繞射圖，其中所述特徵峰由下述各項所組成的族群中選出：5.1、7.0、9.9、11.0、11.1、14.1、16.4、17.1、21.1、22.3、22.6、26.9 以及 28.3 度 2θ 。

【請求項7】 如請求項 1、5 或 6 中任一項所述的化合物 II'的晶形，其中所述晶形在約 152°C 下具有吸熱。

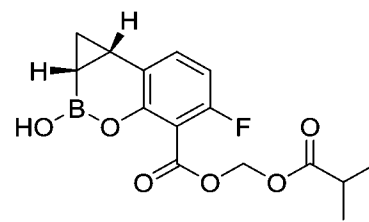
【請求項8】 如請求項 1 所述的化合物 II'的晶形，其中所述晶形未溶劑化。

【請求項9】 一種化合物，具有以下結構：



，或前述任一者的醫藥學上可接受的鹽。

【請求項10】 一種化合物，其為無水藥學上可接受的鹽。



，或其醫藥學上可接受的鹽。

【請求項11】 如請求項 9 或請求項 10 所述的化合物，其中所述醫藥學上可接受的鹽為鈉鹽。

【請求項12】 一種醫藥組合物，包括治療有效量的如請求項 1 至 11 中任一項所述的化合物及醫藥學上可接受的賦形劑。

【請求項13】 如請求項 12 所述的醫藥組合物，更包括額外藥劑。

【請求項14】 如請求項 13 所述的醫藥組合物，其中所述額外藥劑由下述各項所組成的族群中選出：抗細菌劑、抗真菌劑、抗病毒劑、抗炎劑以及抗過敏劑。

【請求項15】 如請求項 14 所述的醫藥組合物，其中所述額外藥劑

為 β -內醯胺抗細菌劑。

【請求項16】如請求項 15 所述的醫藥組合物，其中所述 β -內醯胺抗細菌劑由下述各項所組成的族群中選出：阿莫西林、安比西林、匹胺西林、海他西林、巴胺西林、美坦西林、酞胺西林、依匹西林、卡本西林、卡茛西林、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、苄青黴素、氯甲西林、苄星苄青黴素、普魯卡因苄青黴素、阿度西林、培那西林、苯氧甲基青黴素、丙匹西林、苄星苯氧甲基青黴素、非奈西林、氯唑西林、雙氯西林、氟氯西林、苯唑西林、甲氧西林、萘夫西林、法羅培南、托莫培南、雷珠培南、頭孢若林、頭孢乙腈、頭孢卓西、頭孢胺苄、頭孢來星、頭孢洛寧、頭孢噻啉、頭孢噻吩、頭孢匹林、頭孢曲嗪、頭孢西酮、頭孢氮氟、頭孢拉定、頭孢沙定、頭孢替唑、頭孢克洛、頭孢孟多、頭孢米諾、頭孢尼西、頭孢雷特、頭孢替安、頭孢丙烯、頭孢拉宗、頭孢呋辛、頭孢唑喃、頭孢西丁、頭孢替坦、頭孢美唑、氯碳頭孢、頭孢克肟、頭孢曲松、頭孢卡品、頭孢達肟、頭孢地尼、頭孢替利、頭孢托侖、頭孢他美、頭孢甲肟、頭孢地嗪、頭孢哌酮、頭孢噻肟、頭孢咪唑、頭孢匹胺、頭孢泊肟、頭孢泊肟普塞酯、頭孢磺啉、頭孢特侖、頭孢布烯、頭孢噻林、頭孢唑肟、氟氧頭孢、拉氧頭孢、頭孢吡肟、頭孢唑蘭、頭孢匹羅、頭孢喹肟、頭孢吡普、頭孢洛林、頭孢洛紮(CXA-101)、RWJ-54428、MC-04,546、ME1036、頭孢噻呋、頭孢維星、RWJ-442831、RWJ-333441 以及 RWJ-333442。

【請求項17】如請求項 15 所述的醫藥組合物，其中所述 β -內醯胺抗細菌劑由下述各項所組成的族群中選出：頭孢他啉、比阿培南、多尼培南、厄他培南、亞胺培南、美羅培南、替比培南、替比培南

酯、艾帕培南以及帕尼培南。

【請求項18】如請求項 15 所述的醫藥組合物，其中所述 β -內醯胺抗細菌劑由下述各項所組成的族群中選出：安曲南、替吉莫南、BAL30072、SYN 2416 以及卡蘆莫南。

【請求項19】如請求項 15 所述的醫藥組合物，其中所述 β -內醯胺抗細菌劑為替比培南酯。

【請求項20】如請求項 15 所述的醫藥組合物，其中所述 β -內醯胺抗細菌劑為頭孢布烯。

【請求項21】一種化合物在製備治療細菌感染的藥物中的用途，包括向有需要的個體投予如請求項 1 至 11 中任一項所述的化合物。

【請求項22】如請求項 21 所述的用途，更包括向所述個體投予額外藥劑。

【請求項23】如請求項 22 所述的用途，其中所述額外藥劑為抗細菌劑、抗真菌劑、抗病毒劑、抗炎劑或抗過敏劑。

【請求項24】如請求項 23 所述的用途，其中所述額外藥劑為 β -內醯胺抗細菌劑。

【請求項25】如請求項 24 所述的用途，其中所述 β -內醯胺抗細菌劑由下述各項所組成的族群中選出：阿莫西林、安比西林、匹胺西林、海他西林、巴胺西林、美坦西林、酞胺西林、依匹西林、卡本西林、卡茛西林、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、苄青黴素、氯甲西林、苄星苄青黴素、普魯卡因苄青黴素、阿度西林、培那西林、苯氧甲基青黴素、丙匹西林、苄星苯氧甲基青黴素、非奈西林、氯唑西林、

雙氯西林、氟氯西林、苯唑西林、甲氧西林、萘夫西林、法羅培南、托莫培南、雷珠培南、頭孢若林、頭孢乙腈、頭孢卓西、頭孢胺苄、頭孢來星、頭孢洛寧、頭孢噻啉、頭孢噻吩、頭孢匹林、頭孢曲嗪、頭孢西酮、頭孢氮氟、頭孢拉定、頭孢沙定、頭孢替唑、頭孢克洛、頭孢孟多、頭孢米諾、頭孢尼西、頭孢雷特、頭孢替安、頭孢丙烯、頭孢拉宗、頭孢呋辛、頭孢唑喃、頭孢西丁、頭孢替坦、頭孢美唑、氯碳頭孢、頭孢克肟、頭孢曲松、頭孢卡品、頭孢達肟、頭孢地尼、頭孢替利、頭孢托侖、頭孢他美、頭孢甲肟、頭孢地嗪、頭孢哌酮、頭孢噻肟、頭孢咪唑、頭孢匹胺、頭孢泊肟、頭孢泊肟普塞酯、頭孢磺啉、頭孢特侖、頭孢布烯、頭孢噻林、頭孢唑肟、氟氧頭孢、拉氧頭孢、頭孢吡肟、頭孢唑蘭、頭孢匹羅、頭孢喹肟、頭孢吡普、頭孢洛林、頭孢洛紮(CXA-101)、RWJ-54428、MC-04,546、ME1036、頭孢噻呋、頭孢維星、RWJ-442831、RWJ-333441 以及 RWJ-333442。

【請求項26】如請求項 24 所述的用途，其中所述 β -內酰胺抗細菌劑由下述各項所組成的族群中選出：頭孢他啉、比阿培南、多尼培南、厄他培南、亞胺培南、美羅培南、替比培南、替比培南酯、艾帕培南以及帕尼培南。

【請求項27】如請求項 24 所述的用途，其中所述 β -內酰胺抗細菌劑由下述各項所組成的族群中選出：安曲南、替吉莫南、BAL30072、SYN 2416 以及卡蘆莫南。

【請求項28】如請求項 24 所述的用途，其中所述 β -內酰胺抗細菌劑為替比培南酯。

【請求項29】如請求項 24 所述的用途，其中所述 β -內酰胺抗細菌劑為頭孢布烯。

【請求項30】如請求項 21 至 29 中任一項所述的用途，其中所述個體為哺乳動物。

【請求項31】如請求項 30 所述的用途，其中所述哺乳動物為人類。

【請求項32】如請求項 21 所述的用途，其中所述感染包括由下述各項所組成的族群中選出的細菌：食酸假單胞菌、產鹼假單胞菌、戀臭假單胞菌、洋蔥伯克氏菌、嗜水產氣單胞菌、土拉文氏桿菌、摩氏摩根菌、奇異變形桿菌、普通變形桿菌、產鹼普羅威登斯菌、雷氏普羅威登斯菌、斯氏普羅威登斯菌、鮑氏不動桿菌、百日咳博德氏桿菌、副百日咳博德氏桿菌、支氣管敗血性博德氏桿菌、杜氏嗜血桿菌、敗血性巴氏桿菌、溶血性巴氏桿菌、牛卡他菌、博氏疏螺旋體、金氏菌、陰道加德納菌、吉氏擬桿菌、擬桿菌 3452A 同源組、艱難梭狀芽孢菌、結核分枝桿菌、鳥分枝桿菌、細胞內分枝桿菌、麻風分枝桿菌、白喉棒狀桿菌、潰瘍棒狀桿菌、肺炎鏈球菌、無乳鏈球菌、醃膿鏈球菌、糞腸球菌、尿腸球菌、金黃色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、腐生葡萄球菌、中間葡萄球菌、豬葡萄球菌亞種、溶血性葡萄球菌、人葡萄球菌以及解糖葡萄球菌。

【請求項33】如請求項 21 所述的用途，其中所述感染包括由下述各項所組成的族群中選出的細菌：綠膿假單胞菌、螢光假單胞菌、嗜麥芽窄食單胞菌、大腸桿菌、弗氏檸檬酸桿菌、鼠傷寒沙門氏菌、傷寒沙門氏菌、副傷寒沙門氏菌、腸炎沙門氏菌、痢疾桿菌、副痢疾桿菌、宋內氏桿菌、陰溝腸桿菌、產氣腸桿菌、肺炎克雷伯氏菌、產酸克雷伯氏菌、黏質沙雷氏菌、醋酸鈣不動桿菌、溶血不動桿菌、小腸大腸炎耶氏桿菌、鼠疫耶氏桿菌、假性結核病耶氏桿菌、中間耶氏桿菌、流感嗜血桿菌、副流感嗜血桿菌、溶血性嗜血

桿菌、副溶血性嗜血桿菌、幽門螺旋桿菌、胎兒彎曲桿菌、空腸彎曲桿菌、大腸彎曲桿菌、霍亂弧菌、腸炎弧菌、退伍軍人症嗜肺桿菌、單核球增多性李氏菌、淋病雙球菌、腦膜炎雙球菌、莫拉菌、脆弱類擬桿菌、普通擬桿菌、卵形擬桿菌、多形擬桿菌、單形擬桿菌、埃氏擬桿菌以及內臟擬桿菌。

【請求項34】一種製備化合物 II'的晶形 A 的方法，所述方法包括以下步驟：

(a) 將化合物 II'溶解於溶劑系統中以形成結晶溶液，其中所述溶劑系統由乙酸異丙酯組成；

(b) 加熱所述結晶溶液；

(c) 將庚烷添加至所述結晶溶液中；以及

(d) 將所述化合物 II'的晶形 A 的晶種添加至所述結晶溶液中。

【請求項35】如請求項 34 所述的製備化合物 II'的晶形 A 的方法，其中所述結晶溶液加熱至 30°C 至 80°C 的溫度。

【請求項36】如請求項 35 所述的製備化合物 II'的晶形 A 的方法，其中所述結晶溶液加熱至 40°C 至 70°C 的溫度。

【請求項37】如請求項 34 至 36 中任一項所述的製備化合物 II'的晶形 A 的方法，其中所述結晶溶液加熱至 50°C 的溫度。

【請求項38】一種製備化合物 II'的晶形 B 的方法，所述方法包括以下步驟：

(a) 將化合物 II'溶解於溶劑系統中以形成結晶溶液，其中所述溶劑系統由乙酸異丙酯及異丙醇組成；

(b) 將庚烷添加至所述結晶溶液中；以及

(c) 將所述化合物 II'的晶形 B 的晶種添加至所述結晶溶液中。

【請求項39】如請求項 38 所述的製備化合物 II'的晶形 B 的方法，其中所述溶劑系統由呈 1:1 (v/v) 比率的乙酸異丙酯及異丙醇組成。

【請求項40】一種製備化合物 II'的晶形 A 的方法，所述方法包括以下步驟：

(a) 將化合物 II'溶解於溶劑系統中以形成結晶溶液，其中所述溶劑系統由己烷及乙酸乙酯組成；

(b) 加熱所述結晶溶液；

(c) 初始地冷卻所述結晶溶液；

(d) 攪拌所述結晶溶液；

(e) 將所述結晶溶液進一步冷卻至室溫；以及

(f) 使結晶混合物在室溫下靜置。

【請求項41】如請求項 40 所述的製備化合物 II'的晶形 A 的方法，其中所述結晶溶液加熱至 30°C 至 80°C 的溫度。

【請求項42】如請求項 41 所述的製備化合物 II'的晶形 A 的方法，其中所述結晶溶液加熱至 50°C 至 70°C 的溫度。

【請求項43】如請求項 40 至 42 中任一項所述的製備化合物 II'的晶形 A 的方法，其中所述結晶溶液加熱至 65°C 的溫度。

【請求項44】如請求項 40 述的製備化合物 II'的晶形 A 的方法，其中所述結晶溶液初始地冷卻至 30°C 至 50°C 的溫度。

【請求項45】如請求項 44 所述的製備化合物 II'的晶形 A 的方法，其中所述結晶溶液初始地冷卻至 50°C 的溫度。

【請求項46】如請求項 40 所述的製備化合物 II'的晶形 A 的方法，其中所述結晶溶液在步驟（d）中攪拌 12 小時至 36 小時。

【請求項47】如請求項 46 所述的製備化合物 II'的晶形 A 的方法，其中所述結晶溶液在所述步驟（d）中攪拌 24 小時。

【請求項48】如請求項 40 所述的製備化合物 II'的晶形 A 的方法，其中使步驟（f）的所述結晶溶液在室溫下靜置 72 小時。

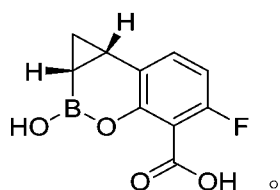
【請求項49】一種製備化合物 II'的晶形 A 的方法，所述方法包括以下步驟：

- (a) 將化合物 II'溶解於異丙醇中以形成結晶溶液；
- (b) 加熱所述結晶溶液；以及
- (c) 將所述結晶溶液冷卻至室溫。

【請求項50】一種製備化合物 II'的方法，包括以下步驟：

在極性有機溶劑中將化合物 I 或其鹽、異丁酸鹵甲酯以及鹼組合以形成反應混合物；以及

將所述反應混合物加熱至約 50°C 至約 80°C 的溫度持續 0.5 小時至 24 小時的時段，所述化合物 I 具有以下結構：



【請求項51】如請求項 50 所述的製備化合物 II'的方法，其中所述反應混合物更包括碘化物源。

【請求項52】如請求項 51 所述的製備化合物 II'的方法，其中所述碘化物源為碘化鈉、碘化鉀或碘化銫。

【請求項53】如請求項 50 至 52 中任一項所述的製備化合物 II'的

方法，其中所述鹼為 NaH_2PO_4 。

【請求項54】如請求項 50 至 52 中任一項所述的製備化合物 II'的方法，其中所述鹼為 $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ 。

【請求項55】如請求項 50 所述的製備化合物 II'的方法，其中所述鹼與所述化合物 I 的莫耳比為約 0.5 至約 2.0。

【請求項56】如請求項 55 所述的製備化合物 II'的方法，其中所述鹼與所述化合物 I 的莫耳比為 1.0。

【請求項57】如請求項 55 所述的製備化合物 II'的方法，其中所述鹼與所述化合物 I 的莫耳比為 1.5。

【請求項58】如請求項 50 所述的製備化合物 II'的方法，其中所述極性有機溶劑為乙腈。

【請求項59】如請求項 58 所述的製備化合物 II'的方法，其中所述乙腈為無水的。

【請求項60】如請求項 50 所述的製備化合物 II'的方法，其中所述異丁酸鹵甲酯為異丁酸氯甲酯。

【請求項61】如請求項 50 所述的製備化合物 II'的方法，其中所述反應混合物加熱至約 50°C 至約 80°C 的溫度。

【請求項62】如請求項 61 所述的製備化合物 II'的方法，其中所述反應混合物加熱至 60°C 的溫度。

【請求項63】如請求項 61 所述的製備化合物 II'的方法，其中所述反應混合物加熱至 70°C 的溫度。

【請求項64】如請求項 61 所述的製備化合物 II'的方法，其中所述反應混合物加熱至 80°C 的溫度。

【請求項65】如請求項 50 所述的製備化合物 II'的方法，其中將所

述反應混合物加熱持續約 0.5 小時至約 24 小時的時段。

【請求項66】如請求項 65 所述的製備化合物 II'的方法，其中將所述反應混合物加熱持續約 4 小時至約 18 小時的時段。

【請求項67】如請求項 66 所述的製備化合物 II'的方法，其中將所述反應混合物加熱 6 小時。

【請求項68】如請求項 66 所述的製備化合物 II'的方法，其中將所述反應混合物加熱 8 小時。

【請求項69】如請求項 66 所述的製備化合物 II'的方法，其中將所述反應混合物加熱 16 小時。