



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 115190797 B

(45) 授权公告日 2025. 07. 11

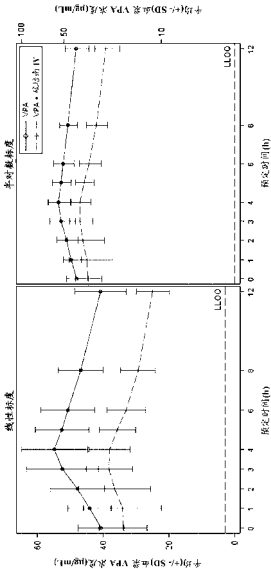
(21) 申请号 202180020106.6	(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
(22) 申请日 2021.03.11	专利代理师 童春媛 庞立志
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 115190797 A	(51) Int.Cl. A61K 31/19 (2006.01) A61K 31/245 (2006.01) A61K 31/431 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01) A61P 25/08 (2006.01)
(43) 申请公布日 2022.10.14	(56) 对比文件 W0 2019012109 A1, 2019.01.17 王占庆, 许景峰. 丙磺舒联合用药的研究进展. 中国药学杂志. 2006, (21), 摘要. 张秀红; 马张庆; 桂常青; 宋建国. 丙磺舒对头孢克罗肠道吸收的影响(英文). 中国临床药理学与治疗学. 2008, (12), 摘要.
(30) 优先权数据 62/987963 2020.03.11 US	审查员 汤艳星
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2022.09.09	权利要求书8页 说明书49页 附图3页
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/EP2021/056210 2021.03.11	
(87) PCT国际申请的公布数据 W02021/180857 EN 2021.09.16	
(73) 专利权人 伊泰伦治疗国际有限公司 地址 爱尔兰都柏林	
(72) 发明人 M·邓尼	

(54) 发明名称

β -内酰胺化合物、丙磺舒和丙戊酸的组合及其用途

(57) 摘要

本公开涉及丙戊酸或其药学上可接受的盐、 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐的组合。本公开还涉及使用所述组合治疗或预防疾病的方法。



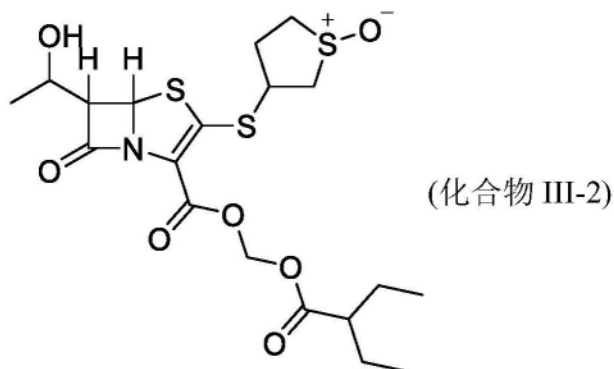
1.一种用于治疗或预防疾病的组合产品,所述疾病为非复杂性尿路感染、复杂性尿路感染、复杂性腹内感染、非复杂性腹内感染、肺炎、中耳炎、鼻窦炎、淋球菌性尿道炎、盆腔炎疾病、前列腺炎、骨感染、关节感染、糖尿病足感染或感染性腹泻,其中所述组合产品包含:

药学上有效量的丙戊酸或其药学上可接受的盐；

药学上有效量的 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐;和

药学上有效量的丙磺舒或其药学上可接受的盐;

其中所述 β -内酰胺化合物是：



或其药学上可接受的盐;且

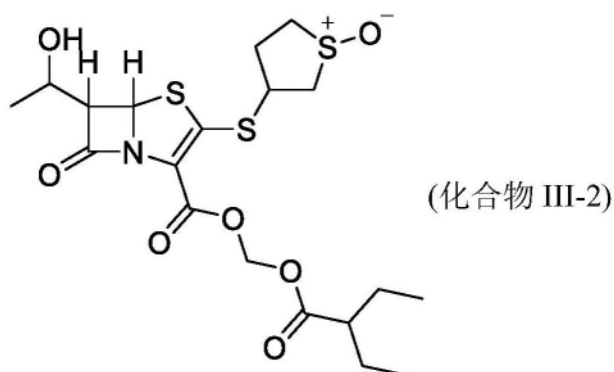
其中口服施用所述丙戊酸或其药学上可接受的盐、所述 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐。

2.一种用于在施用丙戊酸或其药学上可接受的盐的受试者中治疗或预防疾病的组合产品,所述疾病为非复杂性尿路感染、复杂性尿路感染、复杂性腹内感染、非复杂性腹内感染、肺炎、中耳炎、鼻窦炎、淋球菌性尿道炎、盆腔炎疾病、前列腺炎、骨感染、关节感染、糖尿病足感染或感染性腹泻,其中所述组合产品包含:

药学上有效量的 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐;和

药学上有效量的丙磺舒或其药学上可接受的盐；

其中所述 β -内酰胺化合物是：



或其药学上可接受的盐;且

口服施用所述丙戊酸或其药学上可接受的盐、所述 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐。

3.权利要求2的组合产品,其中所述施用减少或减轻副作用。

4. 权利要求2的组合产品, 其中所述施用减少或减轻在没有施用丙磺舒或其药学上可

接受的盐的情况下施用丙戊酸或其药学上可接受的盐和 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐的副作用。

5. 权利要求3或4的组合产品,其中所述副作用为躁狂症、癫痫发作、癫痫发作可能性增加、受试者中丙戊酸浓度降低、神经运动损伤或神经运动损伤的可能性。

6. 权利要求5的组合产品,其中所述副作用为与共同施用 β -内酰胺化合物相关的受试者中丙戊酸浓度降低。

7. 权利要求2的组合产品,其中与在没有丙磺舒或其药学上可接受的盐的情况下施用的可比受试者相比较,所述施用导致所述受试者中丙戊酸浓度增加。

8. 权利要求2的组合产品,其中自施用后15分钟、30分钟、1小时、2小时、3小时、6小时、12小时、18小时、1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天内,与在没有丙磺舒或其药学上可接受的盐的情况下施用 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和丙戊酸或其药学上可接受的盐的可比受试者相比较,所述施用导致丙戊酸或其药学上可接受的盐的血浆浓度在需要其的受试者中具有更高的曲线下面积(AUC)。

9. 权利要求8的组合产品,其中自施用后15分钟、30分钟、1小时、2小时、3小时、6小时、12小时、18小时、1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天内,与在没有丙磺舒或其药学上可接受的盐的情况下施用 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和丙戊酸或其药学上可接受的盐的可比受试者相比较,所述施用导致丙戊酸或其药学上可接受的盐的血浆浓度在需要其的受试者中具有高出0.1%或更大、0.25%或更大、0.5%或更大、0.75%或更大、1%或更大、2%或更大、3%或更大、4%或更大、5%或更大、6%或更大、7%或更大、8%或更大、9%或更大、10%或更大、15%或更大、20%或更大、25%或更大、30%或更大、40%或更大、50%或更大、60%或更大、80%或更大、100%或更大、150%或更大、200%或更大、300%或更大、400%或更大或者500%或更大的曲线下面积(AUC)。

10. 权利要求2的组合产品,其中自施用后15分钟、30分钟、1小时、2小时、3小时、6小时、12小时、18小时、1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天内,与在没有丙磺舒或其药学上可接受的盐的情况下施用 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和丙戊酸或其药学上可接受的盐的可比受试者相比较,所述施用导致丙戊酸或其药学上可接受的盐的血浆浓度在需要其的受试者中具有更高的最大血浆浓度($C_{\max}$)。

11. 权利要求10的组合产品,其中自施用后15分钟、30分钟、1小时、2小时、3小时、6小时、12小时、18小时、1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天内,与在没有丙磺舒或其药学上可接受的盐的情况下施用 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和丙戊酸或其药学上可接受的盐的可比受试者相比较,所述施用导致丙戊酸或其药学上可接受的盐的血浆浓度在需要其的受试者中具有高出0.1%或更大、0.25%或更大、0.5%或更大、0.75%或更大、1%或更大、2%或更大、3%或更大、4%或更大、5%或更大、6%或更大、7%或更大、8%或更大、9%或更大、10%或更大、15%或更大、20%或更大、25%或更大、30%或更大、40%或更大、50%或更大、60%或更大、80%或更大、100%或更大、150%或更大、200%或更大、300%或更大、400%或更大或者500%或更大的最大血浆浓度($C_{\max}$)。

12. 权利要求2的组合产品,其中自施用后15分钟、30分钟、1小时、2小时、3小时、6小时、12小时、18小时、1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天内,与在没有 β -内酰胺化合物、丙磺舒或其药学上可接受的盐的情况下施用丙戊酸或其药学上可接受的盐的可比受试者相比较,所

述施用导致丙戊酸或其药学上可接受的盐的血浆浓度在需要其的受试者中具有基本上相同的曲线下面积(AUC)。

13. 权利要求12的组合产品,其中自施用后15分钟、30分钟、1小时、2小时、3小时、6小时、12小时、18小时、1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天内,所述施用导致丙戊酸或其药学上可接受的盐的血浆浓度在需要其的受试者中具有在没有 β -内酰胺化合物、丙磺舒或其药学上可接受的盐的情况下施用丙戊酸或其药学上可接受的盐的可比受试者导致的曲线下面积(AUC)的50%-150%、60%-140%、70%-130%、80%-120%、90%-110%或95%-105%范围内的曲线下面积(AUC)。

14. 权利要求12的组合产品,其中自施用后15分钟、30分钟、1小时、2小时、3小时、6小时、12小时、18小时、1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天内,所述施用导致丙戊酸或其药学上可接受的盐的血浆浓度在需要其的受试者中具有为在没有 β -内酰胺化合物、丙磺舒或其药学上可接受的盐的情况下施用丙戊酸或其药学上可接受的盐的可比受试者导致的曲线下面积(AUC)的50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、102%、105%、110%、115%、120%、125%、130%、140%或150%的曲线下面积(AUC)。

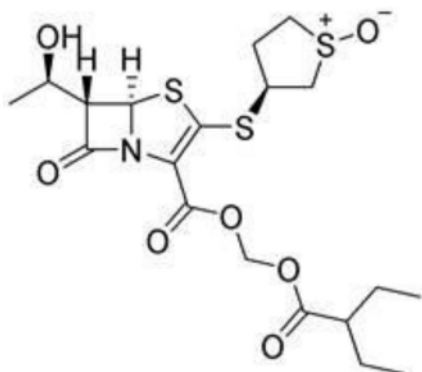
15. 权利要求2的组合产品,其中自施用后15分钟、30分钟、1小时、2小时、3小时、6小时、12小时、18小时、1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天内,与在没有 β -内酰胺化合物、丙磺舒或其药学上可接受的盐的情况下施用丙戊酸或其药学上可接受的盐的可比受试者相比较,所述施用导致丙戊酸或其药学上可接受的盐的血浆浓度在需要其的受试者中具有基本上相同的最大血浆浓度($C_{\max}$)。

16. 权利要求15的组合产品,其中自施用后15分钟、30分钟、1小时、2小时、3小时、6小时、12小时、18小时、1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天内,所述施用导致丙戊酸或其药学上可接受的盐的血浆浓度在需要其的受试者中具有在没有 β -内酰胺化合物、丙磺舒或其药学上可接受的盐的情况下施用丙戊酸或其药学上可接受的盐的可比受试者导致的最大血浆浓度($C_{\max}$)的50%-150%、60%-140%、70%-130%、80%-120%、90%-110%或95%-105%范围内的最大血浆浓度($C_{\max}$)。

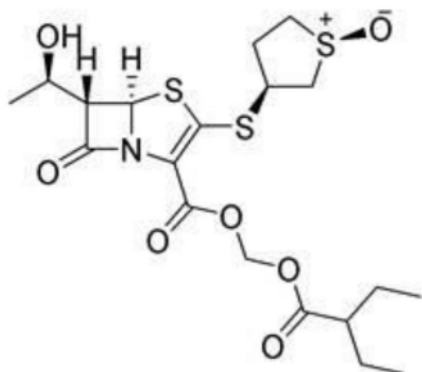
17. 权利要求15的组合产品,其中自施用后15分钟、30分钟、1小时、2小时、3小时、6小时、12小时、18小时、1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天内,所述施用导致丙戊酸或其药学上可接受的盐的血浆浓度在需要其的受试者中具有为在没有 β -内酰胺化合物、丙磺舒或其药学上可接受的盐的情况下施用丙戊酸或其药学上可接受的盐的可比受试者导致的最大血浆浓度($C_{\max}$)的50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、102%、105%、110%、115%、120%、125%、130%、140%或150%的最大血浆浓度($C_{\max}$)。

18. 权利要求2的组合产品,其中所述需要其的受试者为人类。

19. 权利要求1或2的组合产品,其中所述 β -内酰胺化合物选自:



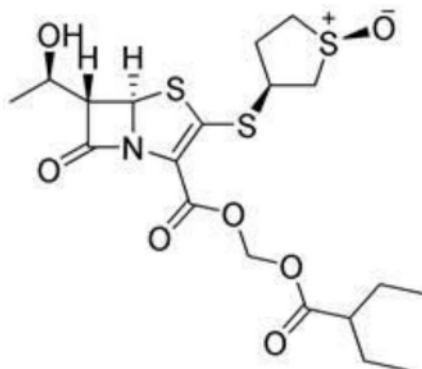
(化合物 III-2a),



(化合物 III-2b),和

其药学上可接受的盐。

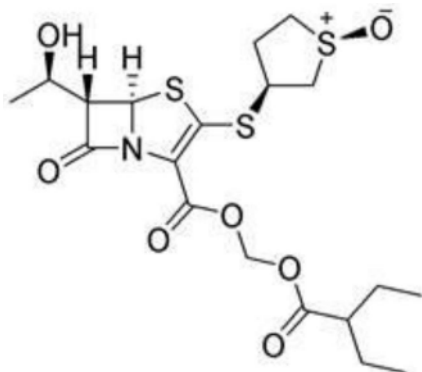
20. 权利要求19的组合产品,其中所述 β -内酰胺化合物选自:



(化合物 III-2b),和

其药学上可接受的盐。

21. 权利要求20的组合产品,其中所述 β -内酰胺化合物为:



(化合物 III-2b)。

22. 权利要求1或2的组合产品,其中所述丙戊酸的药用盐为钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐或铝盐。

23. 权利要求2的组合产品,其中所述丙戊酸或其药学上可接受的盐施用每日一次、每日两次或者每日三次或更多次。

24. 权利要求2的组合产品,其中所述丙戊酸或其药学上可接受的盐在具有一个或多个药物假期的情况下施用。

25. 权利要求2的组合产品,其中所述丙戊酸或其药学上可接受的盐在没有任何药物假期的情况下施用。

26. 权利要求2的组合产品,其中施用 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐每日一次、每日两次或者每日三次或更多次。

27. 权利要求2的组合产品,其中 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐在具有一个或多个药物假期的情况下施用。

28. 权利要求2的组合产品,其中 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐在没有任何药物假期的情况下施用。

29. 权利要求2的组合产品,其中所述丙磺舒或其药学上可接受的盐施用每日一次、每日两次或者每日三次或更多次。

30. 权利要求2的组合产品,其中所述丙磺舒或其药学上可接受的盐在具有一个或多个药物假期的情况下施用。

31. 权利要求2的组合产品,其中所述丙磺舒或其药学上可接受的盐在没有任何药物假期的情况下施用。

32. 权利要求2的组合产品,其中所述 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐同时、依序或交替施用。

33. 权利要求2的组合产品,其中所述 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐同时施用。

34. 权利要求2的组合产品,其中施用包含所述 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐的口服共制剂。

35. 权利要求2的组合产品,其中施用包含所述 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐的片剂。

36. 权利要求35的组合产品,其中所述片剂为双层片剂,其包含:

包含所述 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐的第二层;和

包含丙磺舒或其药学上可接受的盐的第一层。

37. 权利要求36的组合产品,其中第一层包含20mg-5g、50mg-2g、80mg-1g、100mg-900mg、200mg-800mg、300mg-700mg、400mg-600mg、450mg-550mg或480mg-520mg的丙磺舒或其药学上可接受的盐。

38. 权利要求36的组合产品,其中第二层包含20mg-5g、50mg-2g、80mg-1g、100mg-900mg、200mg-800mg、300mg-700mg、400mg-600mg、450mg-550mg或480mg-520mg的所述 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐。

39. 权利要求36的组合产品,其中第一层包含500 $\pm$ 450mg、500 $\pm$ 400mg、500 $\pm$ 350mg、500 $\pm$ 300mg、500 $\pm$ 250mg、500 $\pm$ 200mg、500 $\pm$ 150mg、500 $\pm$ 100mg、500 $\pm$ 90mg、500 $\pm$ 80mg、500 $\pm$ 70mg、500 $\pm$ 60mg、500 $\pm$ 50mg、500 $\pm$ 45mg、500 $\pm$ 40mg、500 $\pm$ 35mg、500 $\pm$ 30mg、500 $\pm$ 25mg、500 $\pm$ 20mg、500 $\pm$ 15mg、500 $\pm$ 10mg或500 $\pm$ 5mg的丙磺舒或其药学上可接受的盐。

40. 权利要求36的组合产品,其中第二层包含 $500 \pm 400\text{mg}$ 、 $500 \pm 350\text{mg}$ 、 $500 \pm 300\text{mg}$ 、 $500 \pm 250\text{mg}$ 、 $500 \pm 200\text{mg}$ 、 $500 \pm 150\text{mg}$ 、 $500 \pm 100\text{mg}$ 、 $500 \pm 90\text{mg}$ 、 $500 \pm 80\text{mg}$ 、 $500 \pm 70\text{mg}$ 、 $500 \pm 60\text{mg}$ 、 $500 \pm 50\text{mg}$ 、 $500 \pm 45\text{mg}$ 、 $500 \pm 40\text{mg}$ 、 $500 \pm 35\text{mg}$ 、 $500 \pm 30\text{mg}$ 、 $500 \pm 25\text{mg}$ 、 $500 \pm 20\text{mg}$ 、 $500 \pm 15\text{mg}$ 、 $500 \pm 10\text{mg}$ 或 $500 \pm 5\text{mg}$ 的所述 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐。

41. 权利要求36的组合产品,其中所述双层片剂进一步包含一种或多种药用赋形剂。

42. 权利要求41的组合产品,其中所述一种或多种药用赋形剂选自纤维素、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁、乳糖一水合物和羟丙基纤维素。

43. 权利要求2的组合产品,其中所述丙戊酸或其药学上可接受的盐以每天 50mg 、每天 100mg 、每天 150mg 、每天 200mg 、每天 250mg 、每天 300mg 、每天 350mg 、每天 400mg 、每天 500mg 、每天 1g 、每天 2g 、每天 3g 、每天 4g 或每天 5g 的剂量施用。

44. 权利要求2的组合产品,其中所述丙戊酸或其药学上可接受的盐以每天 $500 \pm 300\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 250\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 200\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 150\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 100\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 90\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 80\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 70\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 60\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 50\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 40\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 30\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 20\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 10\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 5\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 4\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 3\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 2\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 1\text{mg}$ 的剂量施用。

45. 权利要求2的组合产品,其中所述 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐以每天 50mg 、每天 100mg 、每天 150mg 、每天 200mg 、每天 250mg 、每天 300mg 、每天 350mg 、每天 400mg 、每天 500mg 、每天 1g 、每天 2g 、每天 3g 、每天 4g 或每天 5g 的剂量施用。

46. 权利要求2的组合产品,其中所述 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐以每天 $500 \pm 300\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 250\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 200\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 150\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 100\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 90\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 80\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 70\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 60\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 50\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 40\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 30\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 20\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 10\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 5\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 4\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 3\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 2\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 1\text{mg}$ 的剂量施用。

47. 权利要求2的组合产品,其中所述丙磺舒或其药学上可接受的盐以每天 50mg 、每天 100mg 、每天 150mg 、每天 200mg 、每天 250mg 、每天 300mg 、每天 350mg 、每天 400mg 、每天 500mg 、每天 1g 、每天 2g 、每天 3g 、每天 4g 或每天 5g 的剂量施用。

48. 权利要求2的组合产品,其中所述丙磺舒或其药学上可接受的盐以每天 $500 \pm 300\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 250\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 200\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 150\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 100\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 90\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 80\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 70\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 60\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 50\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 40\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 30\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 20\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 10\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 5\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 4\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 3\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 2\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 1\text{mg}$ 的剂量施用。

49. 权利要求2的组合产品,其中:

所述丙戊酸或其药学上可接受的盐以每天 $500 \pm 300\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 250\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 200\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 150\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 100\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 90\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 80\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 70\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 60\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 50\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 40\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 30\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 20\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 10\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 5\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 4\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 3\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 2\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 1\text{mg}$ 的剂量施用;

所述 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐以每天 $500 \pm 300\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 250\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 200\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 150\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 100\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 90\text{mg}$ 、每天 $500 \pm 80\text{mg}$ 、每天

500±70mg、每天500±60mg、每天500±50mg、每天500±40mg、每天500±30mg、每天500±20mg、每天500±10mg、每天500±5mg、每天500±4mg、每天500±3mg、每天500±2mg、每天500±1mg的剂量施用；和

所述丙磺舒或其药学上可接受的盐以每天500±300mg、每天500±250mg、每天500±200mg、每天500±150mg、每天500±100mg、每天500±90mg、每天500±80mg、每天500±70mg、每天500±60mg、每天500±50mg、每天500±40mg、每天500±30mg、每天500±20mg、每天500±10mg、每天500±5mg、每天500±4mg、每天500±3mg、每天500±2mg、每天500±1mg的剂量施用。

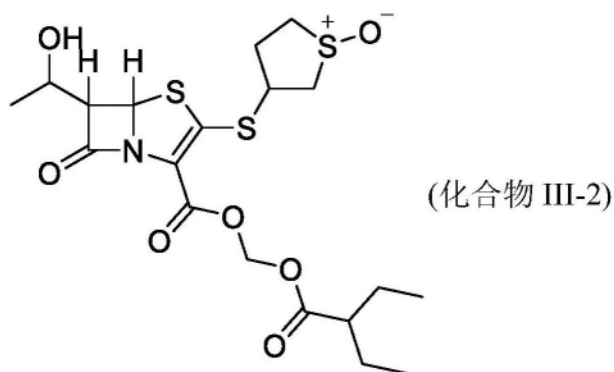
50. 药用组合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗或预防疾病,所述疾病为非复杂性尿路感染、复杂性尿路感染、复杂性腹内感染、非复杂性腹内感染、肺炎、中耳炎、鼻窦炎、淋球菌性尿道炎、盆腔炎疾病、前列腺炎、骨感染、关节感染、糖尿病足感染或感染性腹泻,其中所述药用组合物包含:

药学上有效量的丙戊酸或其药学上可接受的盐;

药学上有效量的 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐;和

药学上有效量的丙磺舒或其药学上可接受的盐;

其中所述 β -内酰胺化合物是:



或其药学上可接受的盐,且

其中口服施用所述丙戊酸或其药学上可接受的盐、所述 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐。

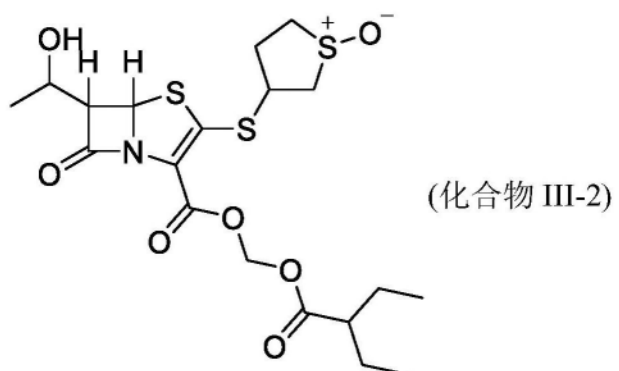
51. 一种用于治疗或预防疾病的药用试剂盒,所述疾病为非复杂性尿路感染、复杂性尿路感染、复杂性腹内感染、非复杂性腹内感染、肺炎、中耳炎、鼻窦炎、淋球菌性尿道炎、盆腔炎疾病、前列腺炎、骨感染、关节感染、糖尿病足感染或感染性腹泻,所述药用试剂盒包含:

药学上有效量的丙戊酸或其药学上可接受的盐;

药学上有效量的 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐;和

药学上有效量的丙磺舒或其药学上可接受的盐;

其中所述 β -内酰胺化合物是:



或其药学上可接受的盐,且

其中口服施用所述丙戊酸或其药学上可接受的盐、所述 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐。

β -内酰胺化合物、丙磺舒和丙戊酸的组合及其用途

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2020年3月11日递交的美国临时申请第62/987,963号的权益和优先权,其全部内容通过引用以其全部结合至本文中。

背景技术

[0003] β -内酰胺化合物为一类在其分子结构中具有 β -内酰胺环的抗生素。 β -内酰胺化合物已用于治疗与革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌相关的疾病。丙戊酸(“VPA”)为一种主要用于治疗癫痫发作障碍患者、并且不太频繁用于其他神经系统障碍比如躁狂症和偏头痛的药物。丙戊酸和 β -内酰胺化合物(包括青霉素类抗生素)的共同施用可能是治疗急性感染所必需的。据报道,接受碳青霉烯类抗生素(例如厄他培南、亚胺培南和美罗培南等)的患者血清丙戊酸浓度临床上明显降低,并可能导致癫痫发作失控。这种相互作用的机制还不是很清楚。

发明内容

[0004] 在一些方面,本公开提供一种治疗或预防疾病的方法,包括施用给需要其的受试者:

[0005] 药学上有效量的丙戊酸或其药学上可接受的盐;

[0006] 药学上有效量的 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐;和

[0007] 药学上有效量的丙磺舒或其药学上可接受的盐。

[0008] 在一些方面,本公开提供一种在施用丙戊酸或其药学上可接受的盐的受试者中治疗或预防疾病的方法,包括施用给需要其的受试者:

[0009] 药学上有效量的 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐;和

[0010] 药学上有效量的丙磺舒或其药学上可接受的盐。

[0011] 在一些方面,本公开提供一种在施用丙戊酸或其药学上可接受的盐和 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐的受试者中治疗或预防疾病的方法,包括施用给需要其的受试者:

[0012] 药学上有效量的丙磺舒或其药学上可接受的盐。

[0013] 在一些方面,本公开提供一种在施用丙戊酸或其药学上可接受的盐和 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐的受试者中减少或减轻副作用的方法,包括施用给需要其的受试者:

[0014] 药学上有效量的丙磺舒或其药学上可接受的盐。

[0015] 在一些方面,本公开提供一种用于治疗或预防疾病的组合,其中组合包含:

[0016] 药学上有效量的丙戊酸或其药学上可接受的盐;

[0017] 药学上有效量的 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐;和

[0018] 药学上有效量的丙磺舒或其药学上可接受的盐。

[0019] 在一些方面,本公开提供一种用于在施用丙戊酸或其药学上可接受的盐的受试者中治疗或预防疾病的组合,其中组合包含:

- [0020] 药学上有效量的 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐;和
- [0021] 药学上有效量的丙磺舒或其药学上可接受的盐。
- [0022] 在一些方面,本公开提供用于在施用丙戊酸或其药学上可接受的盐和 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐的受试者中治疗或预防疾病的丙磺舒或其药学上可接受的盐。
- [0023] 在一些方面,本公开提供用于在施用丙戊酸或其药学上可接受的盐和 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐的受试者中减少或减轻副作用的丙磺舒或其药学上可接受的盐。
- [0024] 在一些方面,本公开提供一种组合,其包含:
- [0025] 药学上有效量的丙戊酸或其药学上可接受的盐;
- [0026] 药学上有效量的 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐;和
- [0027] 药学上有效量的丙磺舒或其药学上可接受的盐。
- [0028] 在一些方面,本公开提供一种药用试剂盒,其包含:
- [0029] 药学上有效量的丙戊酸或其药学上可接受的盐;
- [0030] 药学上有效量的 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐;和
- [0031] 药学上有效量的丙磺舒或其药学上可接受的盐。
- [0032] 在一些方面,本公开提供一种药用组合物,其包含:
- [0033] 药学上有效量的丙戊酸或其药学上可接受的盐;
- [0034] 药学上有效量的 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐;和
- [0035] 药学上有效量的丙磺舒或其药学上可接受的盐。
- [0036] 除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常理解的含义。在本说明书中,单数形式还包括复数形式,除非上下文另外明确规定。尽管与本文所述的方法和材料相似或等效的那些可用于本公开的实践或测试,但以下描述合适的方法和材料。本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献均通过引用结合。本文引用的参考文献不认为是要求保护的发明的现有技术。在冲突的情况下,以本说明书(包括定义)为准。另外,材料、方法和实例仅为说明性的而不旨在为限制性的。在本文公开的化合物的化学结构和名称之间发生冲突的情况下,以化学结构为准。
- [0037] 本公开的其他特征和优点将从以下详细描述和权利要求中显而易见。

附图说明

- [0038] 图1为显示丙戊酸在单独和与硫培南组合施用(以静脉内制剂)时的平均($\pm$ 标准偏差)血浆浓度($\mu\text{g}/\text{ml}$)的图表。
- [0039] 图2为显示丙戊酸在单独和与硫培南组合施用(以口服制剂)时的平均($\pm$ 标准偏差)血浆浓度($\mu\text{g}/\text{ml}$)的图表。
- [0040] 图3为显示丙戊酸在单独和与硫培南和丙磺舒组合施用(以口服制剂)时的平均($\pm$ 标准偏差)血浆浓度($\mu\text{g}/\text{ml}$)的图表。

具体实施方式

- [0041] 在一些方面,本公开提供一种治疗或预防疾病的方法,包括施用给需要其的受试者:

- [0042] 药学上有效量的丙戊酸或其药学上可接受的盐；
- [0043] 药学上有效量的 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐；和
- [0044] 药学上有效量的丙磺舒或其药学上可接受的盐。
- [0045] 在一些方面，本公开提供一种在施用丙戊酸或其药学上可接受的盐的受试者中治疗或预防疾病的方法，包括施用给需要其的受试者：
- [0046] 药学上有效量的 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐；和
- [0047] 药学上有效量的丙磺舒或其药学上可接受的盐。
- [0048] 在一些方面，本公开提供一种在施用丙戊酸或其药学上可接受的盐和 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐的受试者中治疗或预防疾病的方法，包括施用给需要其的受试者：
- [0049] 药学上有效量的丙磺舒或其药学上可接受的盐。
- [0050] 在一些方面，本公开提供一种在施用丙戊酸或其药学上可接受的盐和 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐的受试者中减少或减轻副作用的方法，包括施用给需要其的受试者：
- [0051] 药学上有效量的丙磺舒或其药学上可接受的盐。
- [0052] 在一些方面，本公开提供一种用于治疗或预防疾病的组合，其中组合包含：
- [0053] 药学上有效量的丙戊酸或其药学上可接受的盐；
- [0054] 药学上有效量的 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐；和
- [0055] 药学上有效量的丙磺舒或其药学上可接受的盐。
- [0056] 在一些方面，本公开提供一种用于在施用丙戊酸或其药学上可接受的盐的受试者中治疗或预防疾病的组合，其中组合包含：
- [0057] 药学上有效量的 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐；和
- [0058] 药学上有效量的丙磺舒或其药学上可接受的盐。
- [0059] 在一些方面，本公开提供用于在施用丙戊酸或其药学上可接受的盐和 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐的受试者中治疗或预防疾病的丙磺舒或其药学上可接受的盐。
- [0060] 在一些方面，本公开提供用于在施用丙戊酸或其药学上可接受的盐和 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐的受试者中减少或减轻的副作用的丙磺舒或其药学上可接受的盐。
- [0061] 方法的作用
- [0062] 在一些实施方案中，施用减少或减轻副作用。
- [0063] 在一些实施方案中，施用减少或减轻施用丙戊酸或其药学上可接受的盐和 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐而不施用丙磺舒或其药学上可接受的盐的副作用。
- [0064] 在一些实施方案中，副作用为躁狂症、癫痫发作、癫痫发作可能性增加、受试者中丙戊酸浓度降低、神经运动损伤或神经运动损伤的可能性。
- [0065] 在一些实施方案中，副作用为躁狂症。
- [0066] 在一些实施方案中，副作用为与躁郁症和/或偏头痛相关的躁狂症。
- [0067] 在一些实施方案中，副作用为癫痫发作。
- [0068] 在一些实施方案中，副作用为癫痫发作的可能性增加。
- [0069] 在一些实施方案中，副作用为受试者中丙戊酸浓度降低。

- [0070] 在一些实施方案中,副作用为神经运动损伤。
- [0071] 在一些实施方案中,副作用为神经运动损伤的可能性。
- [0072] 在一些实施方案中,副作用为与施用 β -内酰胺化合物相关的癫痫发作。
- [0073] 在一些实施方案中,副作用为与共同施用 β -内酰胺化合物和丙戊酸相关的癫痫发作。
- [0074] 在一些实施方案中,副作用为与施用 β -内酰胺化合物相关的癫痫发作的可能性增加。
- [0075] 在一些实施方案中,副作用为与共同施用 β -内酰胺化合物和丙戊酸相关的癫痫发作的可能性增加。
- [0076] 在一些实施方案中,副作用为与共同施用 β -内酰胺化合物相关的受试者中丙戊酸浓度降低。在一些实施方案中,副作用为与施用 β -内酰胺化合物相关的神经运动损伤。
- [0077] 在一些实施方案中,副作用为与共同施用 β -内酰胺化合物和丙戊酸相关的神经运动损伤。
- [0078] 在一些实施方案中,副作用为与施用 β -内酰胺化合物相关的神经运动损伤的可能性。
- [0079] 在一些实施方案中,副作用为与共同施用 β -内酰胺化合物和丙戊酸相关的神经运动损伤的可能性。
- [0080] 在一些实施方案中,与在没有丙磺舒或其药学上可接受的盐的情况下施用的可比受试者相比较,施用导致受试者癫痫发作的可能性更低。
- [0081] 在一些实施方案中,与在没有丙磺舒或其药学上可接受的盐的情况下施用的可比受试者相比较,施用导致受试者中丙戊酸浓度增加。
- [0082] 在一些实施方案中,与在没有丙磺舒或其药学上可接受的盐的情况下施用的可比受试者相比较,施用导致受试者神经运动损伤的可能性更低。
- [0083] 在一些实施方案中,自施用后约15分钟、约30分钟、约1小时、约2小时、约3小时、约6小时、约12小时、约18小时、约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天或约7天内,与在没有丙磺舒或其药学上可接受的盐的情况下施用 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和丙戊酸或其药学上可接受的盐的可比受试者相比较,施用导致丙戊酸或其药学上可接受的盐的血浆浓度在需要其的受试者中具有更高的曲线下面积(AUC)。
- [0084] 在一些实施方案中,自施用后约15分钟、约30分钟、约1小时、约2小时、约3小时、约6小时、约12小时、约18小时、约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天或约7天内,与在没有丙磺舒或其药学上可接受的盐的情况下施用 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和丙戊酸或其药学上可接受的盐的可比受试者相比较,施用导致丙戊酸或其药学上可接受的盐的血浆浓度在需要其的受试者中具有高出约0.1%或更大、约0.25%或更大、约0.5%或更大、约0.75%或更大、约1%或更大、约2%或更大、约3%或更大、约4%或更大、约5%或更大、约6%或更大、约7%或更大、约8%或更大、约9%或更大、约10%或更大、约15%或更大、约20%或更大、约25%或更大、约30%或更大、约40%或更大、约50%或更大、约60%或更大、约80%或更大、约100%或更大、约150%或更大、约200%或更大、约300%或更大、约400%或更大或者约500%或更大的曲线下面积(AUC)。
- [0085] 在一些实施方案中,自施用后约15分钟、约30分钟、约1小时、约2小时、约3小时、约

6小时、约12小时、约18小时、约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天或约7天内,与在没有丙磺舒或其药学上可接受的盐的情况下施用 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和丙戊酸或其药学上可接受的盐的可比受试者相比较,施用导致丙戊酸或其药学上可接受的盐的血浆浓度在需要其的受试者中具有更高的最大血浆浓度($C_{\max}$)。

[0086] 在一些实施方案中,自施用后约15分钟、约30分钟、约1小时、约2小时、约3小时、约6小时、约12小时、约18小时、约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天或约7天内,与在没有丙磺舒或其药学上可接受的盐的情况下施用 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和丙戊酸或其药学上可接受的盐的可比受试者相比较,施用导致丙戊酸或其药学上可接受的盐的血浆浓度在需要其的受试者中具有高出约0.1%或更大、约0.25%或更大、约0.5%或更大、约0.75%或更大、约1%或更大、约2%或更大、约3%或更大、约4%或更大、约5%或更大、约6%或更大、约7%或更大、约8%或更大、约9%或更大、约10%或更大、约15%或更大、约20%或更大、约25%或更大、约30%或更大、约40%或更大、约50%或更大、约60%或更大、约80%或更大、约100%或更大、约150%或更大、约200%或更大、约300%或更大、约400%或更大或者约500%或更大的最大血浆浓度($C_{\max}$)。

[0087] 在一些实施方案中,自施用后约15分钟、约30分钟、约1小时、约2小时、约3小时、约6小时、约12小时、约18小时、约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天或约7天内,与在没有 β -内酰胺化合物、丙磺舒或其药学上可接受的盐的情况下施用丙戊酸或其药学上可接受的盐的可比受试者相比较,施用导致丙戊酸或其药学上可接受的盐的血浆浓度在需要其的受试者中具有基本上相同的曲线下面积(AUC)。

[0088] 在一些实施方案中,自施用后约15分钟、约30分钟、约1小时、约2小时、约3小时、约6小时、约12小时、约18小时、约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天或约7天内,施用导致丙戊酸或其药学上可接受的盐的血浆浓度在需要其的受试者中具有在没有 β -内酰胺化合物、丙磺舒或其药学上可接受的盐的情况下施用丙戊酸或其药学上可接受的盐的可比受试者中导致的曲线下面积(AUC)的约50%-约150%、约60%-约140%、约70%-约130%、约80%-约120%、约90%-约110%或约95%-约105%范围内的曲线下面积(AUC)。

[0089] 在一些实施方案中,自施用后约15分钟、约30分钟、约1小时、约2小时、约3小时、约6小时、约12小时、约18小时、约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天或约7天内,施用导致丙戊酸或其药学上可接受的盐的血浆浓度在需要其的受试者中具有为在没有 β -内酰胺化合物、丙磺舒或其药学上可接受的盐的情况下施用丙戊酸或其药学上可接受的盐的可比受试者中导致的曲线下面积(AUC)的约50%、约60%、约70%、约80%、约90%、约95%、约98%、约102%、约105%、约110%、约115%、约120%、约125%、约130%、约140%或约150%的曲线下面积(AUC)。

[0090] 在一些实施方案中,自施用后约15分钟、约30分钟、约1小时、约2小时、约3小时、约6小时、约12小时、约18小时、约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天或约7天内,与在没有 β -内酰胺化合物、丙磺舒或其药学上可接受的盐的情况下施用丙戊酸或其药学上可接受的盐的可比受试者相比较,施用导致丙戊酸或其药学上可接受的盐的血浆浓度在需要其的受试者中具有基本上相同的最大血浆浓度($C_{\max}$)。

[0091] 在一些实施方案中,自施用后约15分钟、约30分钟、约1小时、约2小时、约3小时、约6小时、约12小时、约18小时、约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天或约7天内,施用导致

丙戊酸或其药学上可接受的盐的血浆浓度在需要其的受试者中具有在没有 β -内酰胺化合物、丙磺舒或其药学上可接受的盐的情况下施用丙戊酸或其药学上可接受的盐的可比受试者中导致的最大血浆浓度($C_{\max}$)的约50%-约150%、约60%-约140%、约70%-约130%、约80%-约120%、约90%-约110%或约95%-约105%范围内的最大血浆浓度($C_{\max}$)。

[0092] 在一些实施方案中,自施用后约15分钟、约30分钟、约1小时、约2小时、约3小时、约6小时、约12小时、约18小时、约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天或约7天内,施用导致丙戊酸或其药学上可接受的盐的血浆浓度在需要其的受试者中具有为在没有 β -内酰胺化合物、丙磺舒或其药学上可接受的盐的情况下施用丙戊酸或其药学上可接受的盐的可比受试者中导致的最大血浆浓度($C_{\max}$)的约50%、约60%、约70%、约80%、约90%、约95%、约98%、约102%、约105%、约110%、约115%、约120%、约125%、约130%、约140%或约150%的最大血浆浓度($C_{\max}$)。

[0093] 治疗的受试者和疾病

[0094] 在一些实施方案中,需要其的受试者为动物。在一些实施方案中,需要其的受试者为人类。

[0095] 在一些实施方案中,需要它们的受试者为18岁或更大的人类。

[0096] 在一些实施方案中,需要它们的受试者为小于18岁的人类。

[0097] 在一些实施方案中,疾病与受试者中(例如受试者的中枢神经系统中) γ -氨基丁酸(GABA)水平降低有关。在一些实施方案中,施用导致受试者中(例如受试者的中枢神经系统中) γ -氨基丁酸(GABA)水平升高。

[0098] 在一些实施方案中,疾病与受试者中一种或多种微生物(例如细菌)的群体增加或减少有关。

[0099] 在一些实施方案中,疾病与受试者中一种或多种微生物(例如细菌)的群体增加有关。在一些实施方案中,施用导致受试者中一种或多种微生物(例如细菌)的群体减少。

[0100] 在一些实施方案中,疾病与受试者中一种或多种微生物(例如细菌)的群体减少有关。在一些实施方案中,施用导致受试者中一种或多种微生物(例如细菌)的群体增加。

[0101] 在一些实施方案中,疾病与选自以下的一种或多种细菌的群体增加或减少相关:大肠杆菌(*Escherichia coli*)、肺炎克雷伯氏菌(*Klebsiella pneumoniae*)、奇异变形杆菌(*Proteus mirabilis*)、阴沟肠杆菌(*Enterobacter cloacae*)、产酸克雷伯氏菌(*Klebsiella oxytoca*)、弗氏柠檬酸杆菌复合体(*Citrobacter freundii* complex)、梭形梭菌(*Clostridium clostridioforme*)、迟缓真杆菌(*Eubacterium lentum*)、消化链球菌种(*Peptostreptococcus species*)、脆弱拟杆菌(*Bacteroides fragilis*)、狄氏拟杆菌(*Bacteroides distasonis*)、卵形拟杆菌(*Bacteroides ovatus*)、多形拟杆菌(*Bacteroides thetaiotaomicron*)、单形拟杆菌(*Bacteroides uniformis*)、粪居拟杆菌(*Bacteroides coprocola*)、粪便普雷沃菌(*Prevotella copri*)、不解糖卟啉单胞菌(*Porphyromonas asaccharolytica*)和二路普雷沃菌(*Prevotella bivia*);或以下属的任何生物体:琥珀酸弧菌属(*Succinivibrio*)、另枝菌属(*Alistipes*)、普雷沃菌属(*Prevotella*)、副普雷沃菌属(*Paraprevotella*)、副拟杆菌属(*Parabacteroides*)和臭杆菌属(*Odoribacter*)。

[0102] 在一些实施方案中,疾病与选自以下的一种或多种细菌的群体增加或减少相关:

表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*)、肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumonia*)、金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、无乳链球菌 (*Streptococcus agalactiae*) 和化脓性链球菌 (*Streptococcus pyogenes*)。

[0103] 在一些实施方案中,疾病与选自以下的一种或多种细菌的群体增加或减少相关: 弗氏柠檬酸杆菌 (*Citrobacter freundii*)、柯氏柠檬酸杆菌 (*Citrobacter koseri*)、产气肠杆菌 (*Enterobacter aerogenes*)、阴沟肠杆菌 (*Enterobacter cloacae*)、流感嗜血杆菌 (*Haemophilus influenza*)、副流感嗜血杆菌 (*Haemophilus parainfluenzae*)、产酸克雷伯氏菌 (*Klebsiella oxytoca*)、卡他莫拉菌 (*Moraxella catarrhalis*)、摩氏摩根菌 (*Morganella morganii*)、普通变形杆菌 (*Proteus vulgaris*)、雷氏普罗维登斯菌 (*Providencia rettgeri*)、斯氏普罗维登斯菌 (*Providencia stuartii*) 和粘质沙雷氏菌 (*Serratia marcescens*)。

[0104] 在一些实施方案中,疾病与选自以下的一种或多种细菌的群体增加或减少相关: 普通拟杆菌 (*Bacteroides vulgatus*)、产气荚膜梭菌 (*Clostridium perfringens*) 和梭杆菌属 (*Fusobacterium spp.*)。

[0105] 在一些实施方案中,疾病与感染有关。在一些实施方案中,感染为革兰氏阴性感染。在一些实施方案中,感染为革兰氏阳性感染。

[0106] 在一些实施方案中,当在没有丙磺舒或其药学上可接受的盐的情况下施用,感染对一种或多种抗生素具有抗性。

[0107] 在一些实施方案中,当在没有丙磺舒或其药学上可接受的盐的情况下施用,感染对一种或多种 β -内酰胺化合物具有抗性。

[0108] 在一些实施方案中,疾病为非复杂性尿路感染、复杂性尿路感染、复杂性腹内感染、非复杂性腹内感染、肺炎、中耳炎、鼻窦炎、淋球菌性尿道炎、盆腔炎疾病、前列腺炎、骨感染、关节感染、糖尿病足感染和感染性腹泻。

[0109] 在一些实施方案中,疾病与受试者中微生物组的改变相关 (例如由其引起)。

[0110] 在一些实施方案中,疾病与人类受试者中微生物组的改变有关 (例如由其引起)。

[0111] 在一些实施方案中,疾病为躁狂症。

[0112] 在一些实施方案中,疾病为与躁郁症和/或偏头痛相关的躁狂症。

[0113] 在一些实施方案中,疾病为神经退行性疾病。

[0114] 在一些实施方案中,疾病为肌萎缩侧索硬化、帕金森病 (*Parkinson's disease*)、阿尔茨海默病 (*Alzheimer's disease*)、精神分裂症或亨廷顿病 (*Huntington's disease*)。

[0115] 在一些实施方案中,疾病为阿尔茨海默病。值得注意的是,已发现丙磺舒增加脑脊液中 β -内酰胺化合物的浓度 (Ralph G. Dacey 和 Merle A. Sande, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 6:437-441 (1974))。最近,在脑部发现了一种细菌性病原体牙龈卟啉单胞菌 (*Porphyromonas gingivalis*), 其与阿尔茨海默病相关的病理损伤相关 (Dominy et al., *Sci. Adv.* 5:eaau3333 (2019)), 并且硫培南对这种细菌具有活性 (Lois M. Ednie 和 Peter C. Appelbaum, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 53: 2163-2170 (2009))。不希望受理论的束缚,应当理解当与丙磺舒一起给药时, β -内酰胺化合物 (例如化合物 III-2b) 相对于用单独的硫培南治疗可导致更有效地治疗该生物体的脑部感染。

[0116] 在一些实施方案中,疾病为癌症。

[0117] 在一些实施方案中,癌症为实体癌症,例如卵巢癌、乳腺癌、头颈癌、肾癌、膀胱癌、肝细胞癌、结直肠癌或淋巴瘤或其任何组合。

[0118] 在一些实施方案中,癌症为肉瘤或癌,例如纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、成骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤文氏瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、结肠癌、胰腺癌、前列腺癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓性癌、支气管癌、肝癌、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎性癌、威耳姆士肿瘤、宫颈癌、睾丸肿瘤、肺癌瘤、小细胞肺癌瘤、上皮癌、神经胶质瘤、星形细胞瘤、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、血管母细胞瘤、听神经瘤、少突神经质细胞瘤、脑膜瘤、黑色素瘤、神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤。

[0119] 在一些实施方案中,癌症为白血病,例如急性淋巴细胞白血病和急性髓细胞白血病(髓母细胞、前髓细胞、髓单核细胞、单核细胞和红白血病);或慢性白血病(慢性髓细胞(粒细胞)白血病和慢性淋巴细胞白血病)。

[0120] 在一些实施方案中,癌症为真性红细胞增多症、淋巴瘤(霍奇金病和非霍奇金病)、多发性骨髓瘤、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症或重链病。

[0121] 在一些实施方案中,疾病为炎性肠病。

[0122] 在一些实施方案中,炎性肠病为克罗恩病、溃疡性结肠炎、未定型结肠炎、肠易激综合征、显微镜结肠炎、改道性结肠炎或白塞病。

[0123] 在一些实施方案中,疾病为非复杂性尿路感染、复杂性尿路感染、复杂性腹内感染、急性细菌性前列腺炎、社区获得性细菌性肺炎、淋球菌性尿道炎、盆腔炎疾病、慢性细菌性前列腺炎、结核分枝杆菌感染、非结核分枝杆菌感染、骨和关节感染、急性和慢性鼻窦炎、糖尿病足感染或感染性腹泻(例如由沙门氏菌、志贺氏菌或霍乱弧菌引起的腹泻)。

[0124] β -内酰胺化合物、丙磺舒和丙戊酸

[0125] 在一些实施方案中, β -内酰胺化合物为单霉素(monobactam)或其前药。

[0126] 在一些实施方案中, β -内酰胺化合物为氨曲南(aztreonam)、替吉莫南(tigemonam)、卡芦莫南(carumonam)、诺卡菌素A(nocardicin A)、其前药、其类似物或其衍生物。

[0127] 在一些实施方案中, β -内酰胺化合物为青霉烯、碳青霉烯、氧青霉烷或其前药。

[0128] 在一些实施方案中, β -内酰胺化合物为青霉素G(benzylpenicillin)、苄星青霉素(benzathine benzylpenicillin)、普鲁卡因青霉素(procaine benzylpenicillin)、青霉素V(phenoxyethylpenicillin)、丙匹西林(propicillin)、非奈西林(pheneticillin)、阿度西林(azidocillin)、氯甲西林(clometocillin)、培那西林(penamecillin)、氯唑西林(cloxacillin)(例如双氯西林(dicloxacillin)或氟氯西林(flucloxacillin)、苯唑西林(oxacillin)、萘夫西林(nafcillin)、甲氧西林(methicillin)、阿莫西林(amoxicillin)、氨苄西林(ampicillin)(例如匹氨西林(pivampicillin)、海他西林(hetacillin)、巴氨西林(bacampicillin)、美坦西林(metampicillin)、酞氨西林(talampicillin)、依匹西林(epicillin)、替卡西林(ticarcillin)、羧苄西林(carbenicillin)、卡茆西林(carindacillin)、替莫西林(temocillin)、哌拉西林(piperacillin)、阿洛西林(azlocillin)、美洛西林(mezlocillin)、美西林(mecillinam)(例如匹美西林(pivmecillinam))、磺苄西林

(sulbenicillin)、其药学上可接受的盐、其前药、其类似物或其衍生物。

[0129] 在一些实施方案中, β -内酰胺化合物为青霉烯、碳青霉烯或其前药。

[0130] 在一些实施方案中, β -内酰胺化合物为硫代青霉烯(thiopenem)、氧青霉烯、氨基青霉烯、烷基青霉烯、芳基青霉烯或其前药。

[0131] 在一些实施方案中, β -内酰胺化合物为厄他培南(ertapenem)、抗假单胞菌碳青霉烯(例如多利培南(doripenem)、亚胺培南(imipenem)、美罗培南(meropenem))、比阿培南(biapenem)、帕尼培南(panipenem)、硫培南(sulopenem)、泰比培南(tebipenem)、法罗培南(faropenem)、其药学上可接受的盐、其前药、其类似物或其衍生物。

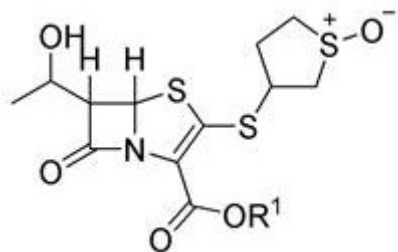
[0132] 在一些实施方案中, β -内酰胺化合物为头孢烯、碳头孢烯、氧头孢烯或其前药。

[0133] 在一些实施方案中, β -内酰胺化合物为头孢唑林(cefazolin)、头孢氨苄(cefalexin)、头孢羟氨苄(cefadroxil)、头孢匹林(cefapirin)、头孢西酮(cefazedone)、头孢氮氟(cefazaflur)、头孢拉定(cefradine)、头孢沙定(cefroxadine)、头孢替唑(ceftezole)、头孢来星(cefaloglycin)、头孢乙腈(cefacetrile)、头孢洛宁(cefalonium)、头孢噻啉(cefaloridine)、头孢噻吩(cefalotin)、头孢曲唑(cefatrizine)、头孢克洛(cefaclor)、头孢替坦(cefotetan)、头霉素(cephamycin)(例如头孢西丁(cefodoxitin)、头孢丙烯(cefprozil)、头孢呋辛(cefuroxime)、头孢呋辛酯(cefuroxime axetil)、头孢孟多(cefamandole)、头孢米诺(cefminox)、头孢尼西(cefonicid)、头孢雷特(ceforanide)、头孢替安(cefotiam)、头孢拉宗(cefbuperazone)、头孢唑喃(cefuzonam)、头孢美唑(cefmetazole))、碳头孢烯类(carbacephem)(例如氯碳头孢(loracarbef))、头孢克肟(cefixime)、头孢曲松(ceftriaxone)、抗假单胞菌类(antipseudomonal)(例如头孢他啶(ceftazidime)、头孢哌酮(cefoperazone))、头孢地尼(cefdinir)、头孢卡品(cefcapene)、头孢达肟(cefdaloxime)、头孢唑肟(ceftizoxime)、头孢甲肟(cefmenoxime)、头孢噻肟(cefotaxime)、头孢匹胺(cefpiramide)、头孢泊肟(cefpodoxime)、头孢布烯(ceftibuten)、头孢托仑(cefditoren)、头孢他美(cefetamet)、头孢地嗪(cefodizime)、头孢咪唑(cefpimizole)、头孢磺啉(cefsulodin)、头孢特仑(cefteram)、头孢噻林(ceftiolene)、氧头孢烯(oxacephem)(例如氟氧头孢(flomoxef)、拉氧头孢(latamoxef))、头孢吡肟(cefepime)、头孢唑兰(cefazopran)、头孢匹罗(cefpirome)、头孢喹肟(cefquinome)、头孢洛林酯(ceftaroline fosamil)、头孢洛生(ceftolozane)、头孢吡普(ceftobiprole)、头孢噻呋(ceftiofur)、头孢喹肟(cefquinome)、头孢维星(cefovecin)、其药学上可接受的盐、其前药、其类似物或其衍生物。

[0134] 在一些实施方案中, β -内酰胺化合物为硫代青霉烯或其前药。

[0135] 在一些实施方案中, β -内酰胺化合物具有式(I)：

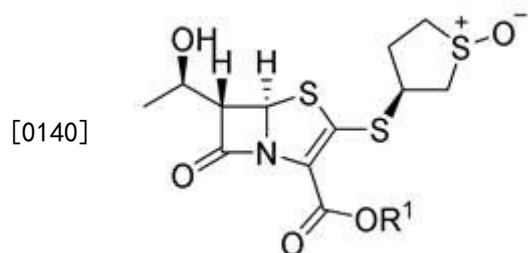
[0136]



[0137] (I)

[0138] 其药学上可接受的盐、其前药、其类似物或其衍生物,其中 R^1 为H或任选取代的烷基。

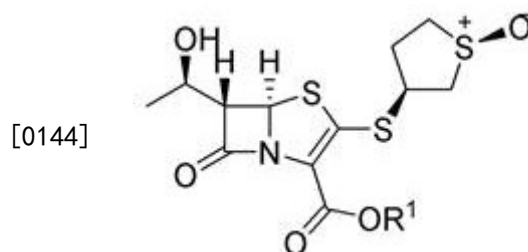
[0139] 在一些实施方案中, β -内酰胺化合物具有式(Ia):



[0141] (Ia)

[0142] 其药学上可接受的盐、其前药、其类似物或其衍生物。

[0143] 在一些实施方案中, β -内酰胺化合物具有式(Ib):

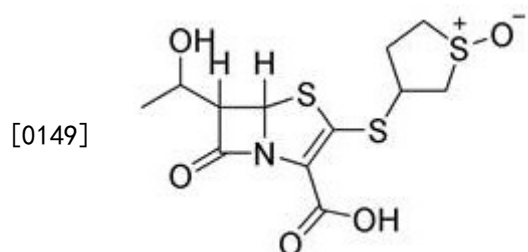


[0145] (Ib)

[0146] 其药学上可接受的盐、其前药、其类似物或其衍生物。

[0147] 在一些实施方案中, R^1 为H。

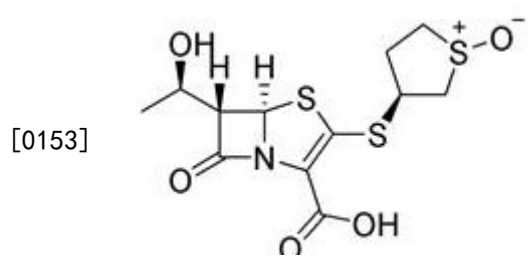
[0148] 在一些实施方案中, β -内酰胺化合物具有式(II):



[0150] (II)

[0151] 其药学上可接受的盐、其前药、其类似物或其衍生物。

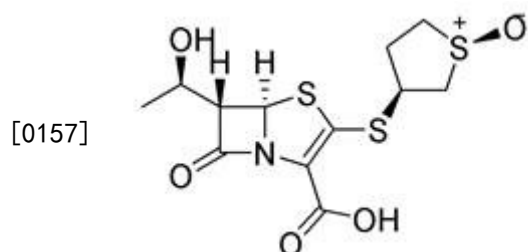
[0152] 在一些实施方案中, β -内酰胺化合物具有式(IIa):



[0154] (IIa)

[0155] 其药学上可接受的盐、其前药、其类似物或其衍生物。

[0156] 在一些实施方案中, β -内酰胺化合物具有式 (IIb) :

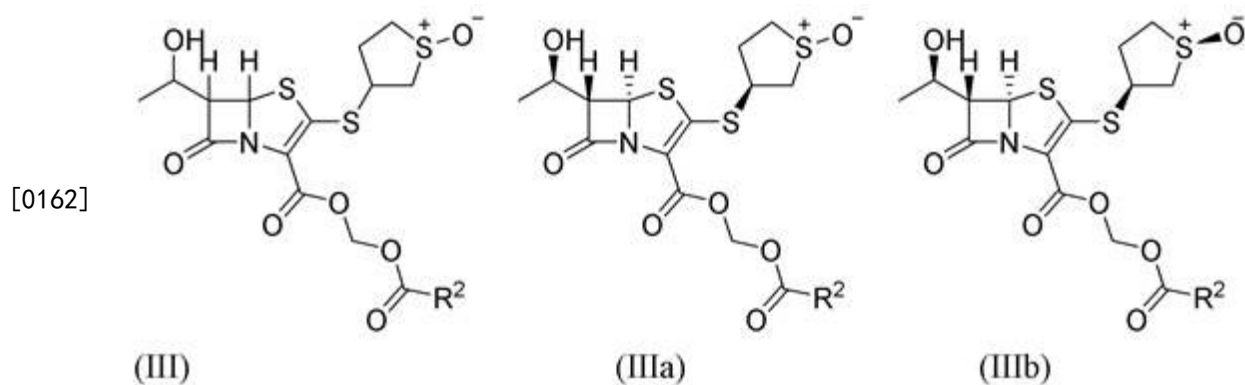


[0158] (IIb)

[0159] 其药学上可接受的盐、其前药、其类似物或其衍生物。

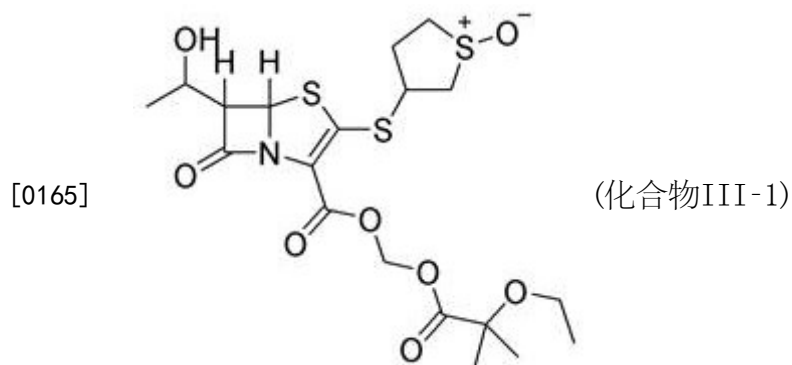
[0160] 在一些实施方案中, R^1 为任选取代的烷基。

[0161] 在一些实施方案中, β -内酰胺化合物具有式 (III)、(IIIa) 和 (IIIb) 中的任何一项:

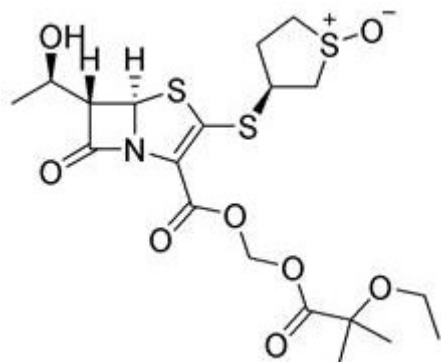


[0163] 其药学上可接受的盐、其前药、其类似物或其衍生物, 其中 R^2 为 H 或任选取代的烷基。

[0164] 在一些实施方案中, β -内酰胺化合物选自以下:

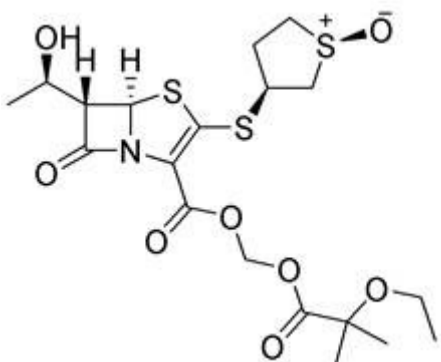


[0166]



(化合物III-1a)

[0167]

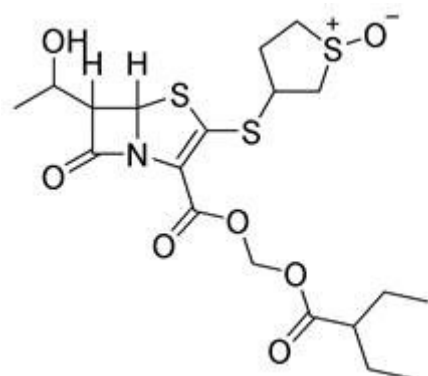


(化合物III-1b)

[0168] 其药学上可接受的盐、其前药、其类似物及其衍生物。

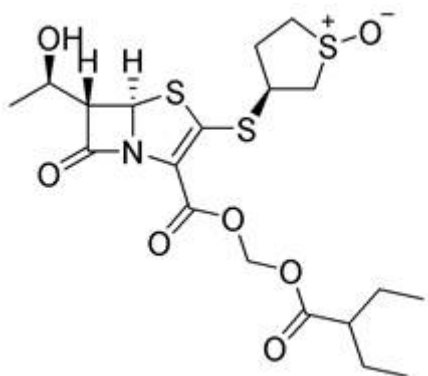
[0169] 在一些实施方案中,β-内酰胺化合物选自以下:

[0170]



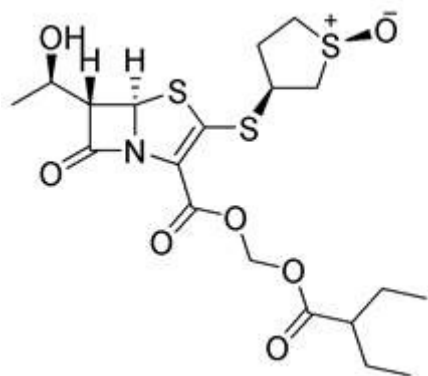
(化合物III-2)

[0171]



(化合物III-2a)

[0172]

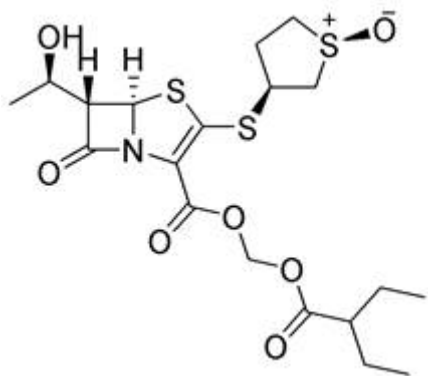


(化合物III-2b)

[0173] 其药学上可接受的盐、其前药、其类似物及其衍生物。

[0174] 在一些实施方案中,β-内酰胺化合物选自以下:

[0175]



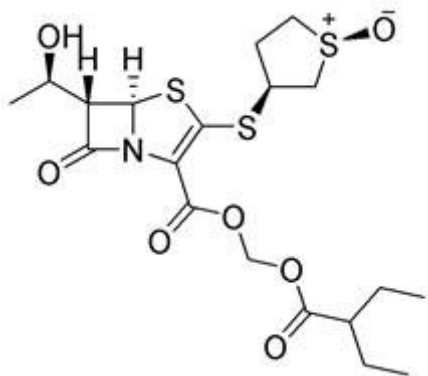
(化合物III-2b; 也称为硫培南酯 (Sulopenem

Etzadroxil)),

[0176] 其药学上可接受的盐、其前药、其类似物及其衍生物。

[0177] 在一些实施方案中,β-内酰胺化合物为:

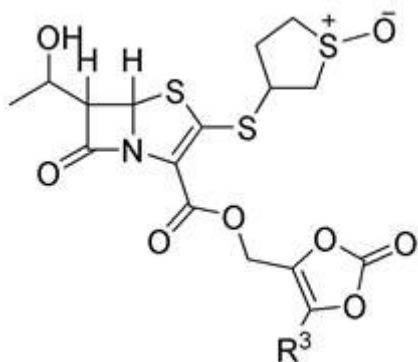
[0178]



(化合物III-2b; 也称为硫培南酯)。

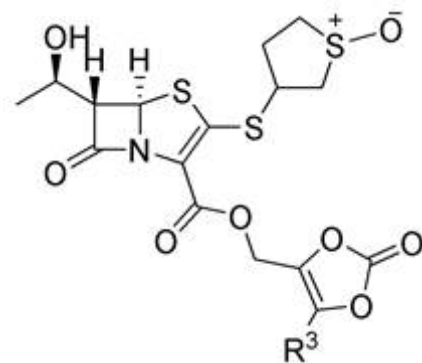
[0179] 在一些实施方案中,β-内酰胺化合物具有式(IV)、(IVa)和(IVb)中的任何一项:

[0180]



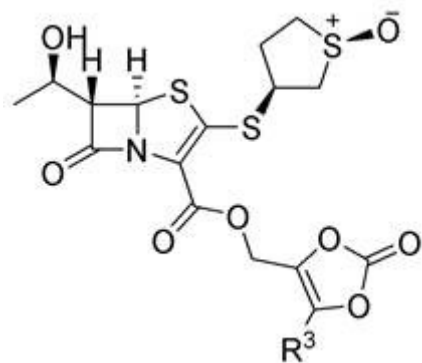
[0181] (IV)

[0182]



[0183] (IVa)

[0184]



[0185] (IVb)

[0186] 其药学上可接受的盐、其前药、其类似物或其衍生物,其中 R^3 为H或任选取代的烷基。

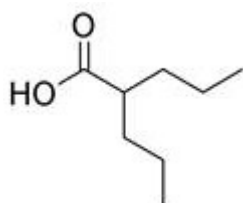
[0187] 在一些实施方案中, R^3 为 C_2 - C_8 烷基。

[0188] 在一些实施方案中, R^3 为 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 或 $CH_2CH(CH_3)_2$ 。

[0189] 在一些实施方案中, β -内酰胺化合物的药用盐为钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐或铝盐。

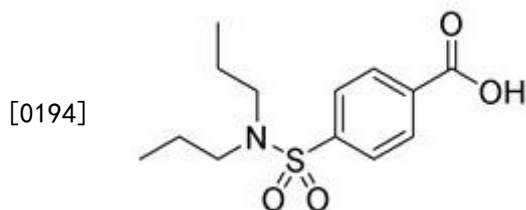
[0190] 应当理解,丙戊酸具有以下结构:

[0191]



[0192] 在一些实施方案中,丙戊酸的药用盐为钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐或铝盐。

[0193] 应当理解,丙磺舒(例如以品牌Probalan销售)具有以下结构:



[0195] 在一些实施方案中,丙磺舒的药用盐为钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐或铝盐。

[0196] 丙戊酸、 β -内酰胺化合物和丙磺舒的施用

[0197] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐以约0.1 mg、约0.2 mg、约0.3 mg、约0.4 mg、约0.5 mg、约0.6 mg、约0.7 mg、约0.8 mg、约0.9 mg、约1 mg、约2 mg、约3 mg、约4 mg、约5 mg、约6 mg、约7 mg、约8 mg、约9 mg、约10 mg、约20 mg、约30 mg、约40 mg、约50 mg、约60 mg、约70 mg、约80 mg、约90 mg、约100 mg、约200 mg、约300 mg、约400 mg、约500 mg、约600 mg、约700 mg、约800 mg、约900 mg、约1 g、约2 g、约3 g、约4 g、约5 g、约6 g、约7 g、约8 g、约9 g、约10 g、约20 g、约30 g、约40 g或约50 g的每日剂量施用每日一次或多次。

[0198] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐施用每日一次、每日两次或者每日三次或更多次。

[0199] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐连续施用。

[0200] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐施用持续超过约1天。

[0201] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐施用持续约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约14天或约30天。

[0202] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐在具有一个或多个药物假期的情况下施用。

[0203] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐在没有任何药物假期的情况下施用。

[0204] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐通过肠内施用来施用。

[0205] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐通过口服施用或直肠施用来施用。

[0206] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐通过口服施用来施用。

[0207] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐通过肠胃外施用来施用。

[0208] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐注射施用(例如静脉内输注)。

[0209] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐通过静脉内施用来施用。

[0210] 在一些实施方案中, β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐以约0.1 mg、约0.2 mg、约0.3 mg、约0.4 mg、约0.5 mg、约0.6 mg、约0.7 mg、约0.8 mg、约0.9 mg、约1 mg、约2 mg、约3 mg、约4 mg、约5 mg、约6 mg、约7 mg、约8 mg、约9 mg、约10 mg、约20 mg、约30 mg、约40 mg、约50 mg、约60 mg、约70 mg、约80 mg、约90 mg、约100 mg、约200 mg、约300 mg、约

400 mg、约500 mg、约600 mg、约700 mg、约800 mg、约900 mg、约1 g、约2 g、约3 g、约4 g、约5 g、约6 g、约7 g、约8 g、约9 g、约10 g、约20 g、约30 g、约40 g或约50 g的每日剂量施用每日一次或多次。

[0211] 在一些实施方案中,β-内酰胺化合物或其药学上可接受的盐施用每日一次、每日两次或者每日三次或更多次。

[0212] 在一些实施方案中,β-内酰胺化合物或其药学上可接受的盐连续施用。

[0213] 在一些实施方案中,β-内酰胺化合物或其药学上可接受的盐施用持续超过约1天。

[0214] 在一些实施方案中,β-内酰胺化合物或其药学上可接受的盐施用持续约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约14天或约30天。

[0215] 在一些实施方案中,β-内酰胺化合物或其药学上可接受的盐在具有一个或多个药物假期的情况下施用。

[0216] 在一些实施方案中,β-内酰胺化合物或其药学上可接受的盐在没有任何药物假期的情况下施用。

[0217] 在一些实施方案中,β-内酰胺化合物或其药学上可接受的盐通过肠内施用来施用。

[0218] 在一些实施方案中,β-内酰胺化合物或其药学上可接受的盐通过口服施用或直肠施用来施用。

[0219] 在一些实施方案中,β-内酰胺化合物或其药学上可接受的盐通过口服施用来施用。

[0220] 在一些实施方案中,β-内酰胺化合物或其药学上可接受的盐通过肠胃外施用来施用。

[0221] 在一些实施方案中,β-内酰胺化合物或其药学上可接受的盐注射施用(例如静脉内输注)。

[0222] 在一些实施方案中,β-内酰胺化合物或其药学上可接受的盐通过静脉内施用来施用。

[0223] 在一些实施方案中,丙磺舒或其药学上可接受的盐以约0.1 mg、约0.2 mg、约0.3 mg、约0.4 mg、约0.5 mg、约0.6 mg、约0.7 mg、约0.8 mg、约0.9 mg、约1 mg、约2 mg、约3 mg、约4 mg、约5 mg、约6 mg、约7 mg、约8 mg、约9 mg、约10 mg、约20 mg、约30 mg、约40 mg、约50 mg、约60 mg、约70 mg、约80 mg、约90 mg、约100 mg、约200 mg、约300 mg、约400 mg、约500 mg、约600 mg、约700 mg、约800 mg、约900 mg、约1 g、约2 g、约3 g、约4 g、约5 g、约6 g、约7 g、约8 g、约9 g、约10 g、约20 g、约30 g、约40 g或约50 g的每日剂量施用每日一次或多次。

[0224] 在一些实施方案中,丙磺舒或其药学上可接受的盐施用每日一次、每日两次或者每日三次或更多次。

[0225] 在一些实施方案中,丙磺舒或其药学上可接受的盐连续施用。

[0226] 在一些实施方案中,丙磺舒或其药学上可接受的盐施用持续超过约1天。

[0227] 在一些实施方案中,丙磺舒或其药学上可接受的盐施用持续约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约14天或约30天。

[0228] 在一些实施方案中,丙磺舒或其药学上可接受的盐在具有一个或多个药物假期的

情况下施用。

[0229] 在一些实施方案中,丙磺舒或其药学上可接受的盐在没有任何药物假期的情况下施用。

[0230] 在一些实施方案中,丙磺舒或其药学上可接受的盐通过肠内施用来施用。

[0231] 在一些实施方案中,丙磺舒或其药学上可接受的盐通过口服施用或直肠施用来施用。

[0232] 在一些实施方案中,丙磺舒或其药学上可接受的盐通过口服施用来施用。

[0233] 在一些实施方案中,丙磺舒或其药学上可接受的盐通过肠胃外施用来施用。

[0234] 在一些实施方案中,丙磺舒或其药学上可接受的盐注射施用(例如静脉内输注)。

[0235] 在一些实施方案中,丙磺舒或其药学上可接受的盐通过静脉内施用来施用。

[0236] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐、 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐同时或依序施用。

[0237] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐同时、依序或交替施用。

[0238] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐和 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐同时、依序或交替施用。

[0239] 在一些实施方案中, β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐同时、依序或交替施用。

[0240] 在一些实施方案中, β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐同时施用。

[0241] 在一些实施方案中, β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐依序施用。

[0242] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐、 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐同时施用。

[0243] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐和 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐同时施用。

[0244] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐同时施用。

[0245] 在一些实施方案中, β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐同时施用。

[0246] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐和 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐同时施用,然后施用丙磺舒或其药学上可接受的盐。

[0247] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐和 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐在施用丙磺舒或其药学上可接受的盐之后同时施用。

[0248] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐同时施用,然后施用 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐。

[0249] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐在施用 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐之后同时施用。

[0250] 在一些实施方案中, β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上

可接受的盐同时施用,然后施用丙戊酸或其药学上可接受的盐。

[0251] 在一些实施方案中, β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐在施用丙戊酸或其药学上可接受的盐之后同时施用。

[0252] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐、 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐依序施用。

[0253] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐、丙磺舒化合物或其药学上可接受的盐和 β -内酰胺或其药学上可接受的盐依序施用。

[0254] 在一些实施方案中, β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐、丙戊酸或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐依序施用。

[0255] 在一些实施方案中, β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐、丙磺舒或其药学上可接受的盐和丙戊酸或其药学上可接受的盐依序施用。

[0256] 在一些实施方案中,丙磺舒或其药学上可接受的盐、 β -内酰胺或其药学上可接受的盐和丙戊酸或其药学上可接受的盐依序施用。

[0257] 在一些实施方案中,丙磺舒或其药学上可接受的盐、丙戊酸或其药学上可接受的盐和 β -内酰胺或其药学上可接受的盐依序施用。

[0258] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐、 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐在时间上接近地施用。

[0259] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐和 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐在时间上接近地施用。

[0260] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐在时间上接近地施用。

[0261] 在一些实施方案中, β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐在时间上接近地施用。

[0262] 在一些实施方案中, β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐在施用丙磺舒或其药学上可接受的盐之前施用。

[0263] 在一些实施方案中,丙磺舒或其药学上可接受的盐在施用 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐之前施用。

[0264] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐、 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐通过相同途径施用。

[0265] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐和 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐通过相同途径施用。

[0266] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐通过相同途径施用。

[0267] 在一些实施方案中, β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐通过相同途径施用。

[0268] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐、 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐通过不同途径施用。

[0269] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐和 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐通过不同途径施用。

[0270] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐通过不同途径施用。

[0271] 在一些实施方案中, β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐通过不同途径施用。

[0272] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐、 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐通过肠内施用来施用。

[0273] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐和 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐通过肠内施用来施用。

[0274] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐通过肠内施用来施用。

[0275] 在一些实施方案中,丙磺舒或其药学上可接受的盐和 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐通过肠内施用来施用。

[0276] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐经肠内施用。

[0277] 在一些实施方案中,丙磺舒或其药学上可接受的盐经肠内施用。

[0278] 在一些实施方案中, β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐经肠内施用。

[0279] 在一些实施方案中,肠内施用为口服施用。

[0280] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐、 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐口服施用。

[0281] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐和 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐口服施用。

[0282] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐口服施用。

[0283] 在一些实施方案中,丙磺舒或其药学上可接受的盐和 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐口服施用。

[0284] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐口服施用。

[0285] 在一些实施方案中,丙磺舒或其药学上可接受的盐口服施用。

[0286] 在一些实施方案中, β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐口服施用。

[0287] 在一些实施方案中,施用包含丙戊酸或其药学上可接受的盐、 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐的口服共制剂。

[0288] 在一些实施方案中,施用包含丙戊酸或其药学上可接受的盐和 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐的口服共制剂。

[0289] 在一些实施方案中,施用包含丙戊酸或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐的口服共制剂。

[0290] 在一些实施方案中,施用包含 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐的口服共制剂。

[0291] 在一些实施方案中,口服共制剂每日一次或多次施用给受试者。

[0292] 在一些实施方案中,口服共制剂每日一次施用给受试者。

[0293] 在一些实施方案中,施用包含丙戊酸或其药学上可接受的盐、 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐的片剂。

[0294] 在一些实施方案中,施用包含丙戊酸或其药学上可接受的盐和 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐的片剂。

[0295] 在一些实施方案中,施用包含丙戊酸或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐的片剂。

[0296] 在一些实施方案中,施用包含 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐的片剂。

[0297] 在一些实施方案中,片剂为双层片剂,其包含:

[0298] 包含 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐的第二层;和

[0299] 包含丙磺舒或其药学上可接受的盐的第一层。

[0300] 在一些实施方案中,第一层包含20 mg-约5 g、约50 mg-约2 g、约80 mg-约1 g、约100 mg-约900 mg、约200 mg-约800 mg、约300 mg-约700 mg、约400 mg-约600 mg、约450 mg-约550 mg或约480 mg-约520 mg的丙磺舒或其药学上可接受的盐。

[0301] 在一些实施方案中,第二层包含20 mg-约5 g、约50 mg-约2 g、约80 mg-约1 g、约100 mg-约900 mg、约200 mg-约800 mg、约300 mg-约700 mg、约400 mg-约600 mg、约450 mg-约550 mg或约480 mg-约520 mg的 β -内酰胺化合物(例如化合物III-2、化合物III-2a或化合物III-2b)或其药学上可接受的盐。

[0302] 在一些实施方案中,第一层包含约500 $\pm$ 450 mg、约500 $\pm$ 400 mg、约500 $\pm$ 350 mg、约500 $\pm$ 300 mg、约500 $\pm$ 250 mg、约500 $\pm$ 200 mg、约500 $\pm$ 150 mg、约500 $\pm$ 100 mg、约500 $\pm$ 90 mg、约500 $\pm$ 80 mg、约500 $\pm$ 70 mg、约500 $\pm$ 60 mg、约500 $\pm$ 50 mg、约500 $\pm$ 45 mg、约500 $\pm$ 40 mg、约500 $\pm$ 35 mg、约500 $\pm$ 30 mg、约500 $\pm$ 25 mg、约500 $\pm$ 20 mg、约500 $\pm$ 15 mg、约500 $\pm$ 10 mg或约500 $\pm$ 5 mg的丙磺舒或其药学上可接受的盐。

[0303] 在一些实施方案中,第二层包含约500 $\pm$ 400 mg、约500 $\pm$ 350 mg、约500 $\pm$ 300 mg、约500 $\pm$ 250 mg、约500 $\pm$ 200 mg、约500 $\pm$ 150 mg、约500 $\pm$ 100 mg、约500 $\pm$ 90 mg、约500 $\pm$ 80 mg、约500 $\pm$ 70 mg、约500 $\pm$ 60 mg、约500 $\pm$ 50 mg、约500 $\pm$ 45 mg、约500 $\pm$ 40 mg、约500 $\pm$ 35 mg、约500 $\pm$ 30 mg、约500 $\pm$ 25 mg、约500 $\pm$ 20 mg、约500 $\pm$ 15 mg、约500 $\pm$ 10 mg或约500 $\pm$ 5 mg的 β -内酰胺化合物(例如化合物III-2、化合物III-2a或化合物III-2b)或其药学上可接受的盐。

[0304] 在一些实施方案中,第一层包含约500 mg的丙磺舒或其药学上可接受的盐。

[0305] 在一些实施方案中,第二层包含约500 mg的 β -内酰胺化合物(例如化合物III-2、化合物III-2a或化合物III-2b)或其药学上可接受的盐。

[0306] 在一些实施方案中,双层片剂进一步包含一种或多种药用赋形剂。

[0307] 在一些实施方案中,一种或多种药用赋形剂选自纤维素、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁、乳糖一水合物和羟丙基纤维素。

[0308] 在一些实施方案中,双层片剂每日一次或多次施用给受试者。

[0309] 在一些实施方案中,双层片剂每日一次施用给受试者。

[0310] 在一些实施方案中,施用包含丙戊酸或其药学上可接受的盐的片剂。

[0311] 在一些实施方案中,施用包含 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐的片剂。

[0312] 在一些实施方案中,施用包含丙磺舒或其药学上可接受的盐的片剂。

[0313] 在一些实施方案中,片剂每日一次或多次施用给受试者。

- [0314] 在一些实施方案中,片剂每日一次施用给受试者。
- [0315] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐、 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐以单独的口服制剂施用。
- [0316] 在一些实施方案中,包含丙戊酸或其药学上可接受的盐和 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐的片剂两者以单独的口服制剂施用。
- [0317] 在一些实施方案中,包含丙戊酸或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐的片剂两者以单独的口服制剂施用。
- [0318] 在一些实施方案中,包含 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐的片剂两者以单独的口服制剂施用。
- [0319] 在一些实施方案中,单独的口服制剂每日一次或多次施用给受试者。
- [0320] 在一些实施方案中,单独的口服制剂每日一次施用给受试者。
- [0321] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐、 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐以单独的片剂施用。
- [0322] 在一些实施方案中,包含丙戊酸或其药学上可接受的盐和 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐的片剂两者以单独的片剂施用。
- [0323] 在一些实施方案中,包含丙戊酸或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐的片剂两者以单独的片剂施用。
- [0324] 在一些实施方案中, β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐两者以单独的片剂施用。
- [0325] 在一些实施方案中,片剂每日一次或多次施用给受试者。
- [0326] 在一些实施方案中,片剂每日一次施用给受试者。
- [0327] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐、 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐通过肠胃外施用来施用。
- [0328] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐和 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐通过肠胃外施用来施用。
- [0329] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐通过肠胃外施用来施用。
- [0330] 在一些实施方案中, β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐通过肠胃外施用来施用。
- [0331] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐通过肠胃外施用来施用。
- [0332] 在一些实施方案中, β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐通过肠胃外施用来施用。
- [0333] 在一些实施方案中,丙磺舒或其药学上可接受的盐通过肠胃外施用来施用。
- [0334] 在一些实施方案中,肠胃外施用为静脉内施用。
- [0335] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐、 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐静脉内施用。
- [0336] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐和 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐静脉内施用。
- [0337] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的

盐静脉内施用。

[0338] 在一些实施方案中,β-内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐静脉内施用。

[0339] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐静脉内施用。

[0340] 在一些实施方案中,β-内酰胺化合物或其药学上可接受的盐静脉内施用。

[0341] 在一些实施方案中,丙磺舒或其药学上可接受的盐静脉内施用。在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐、β-内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐以共制剂施用。

[0342] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐和β-内酰胺化合物或其药学上可接受的盐以共制剂施用。

[0343] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐以共制剂施用。

[0344] 在一些实施方案中,β-内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐以共制剂施用。

[0345] 在一些实施方案中,共制剂每日一次或多次施用给受试者。

[0346] 在一些实施方案中,共制剂每日一次施用给受试者。

[0347] 在一些实施方案中,共制剂为口服共制剂(例如片剂)。

[0348] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐、β-内酰胺化合物或其药学上可接受的盐和丙磺舒或其药学上可接受的盐以单独的制剂施用。

[0349] 方法的示例性实施方案

[0350] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐以每天约50 mg、每天约100 mg、每天约150 mg、每天约200 mg、每天约250 mg、每天约300 mg、每天约350 mg、每天约400 mg、每天约500 mg、每天约1 g、每天约2 g、每天约3 g、每天约4 g或每天约5 g的剂量施用。

[0351] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐以每天500±300 mg、每天500±250 mg、每天500±200 mg、每天500±150 mg、每天500±100 mg、每天500±90 mg、每天500±80 mg、每天500±70 mg、每天500±60 mg、每天500±50 mg、每天500±40 mg、每天500±30 mg、每天500±20 mg、每天500±10 mg、每天500±5 mg、每天500±4 mg、每天500±3 mg、每天500±2 mg、每天500±1 mg (例如每天约500 mg)的剂量施用。

[0352] 在一些实施方案中,β-内酰胺化合物或其药学上可接受的盐以每天约50 mg、每天约100 mg、每天约150 mg、每天约200 mg、每天约250 mg、每天约300 mg、每天约350 mg、每天约400 mg、每天约500 mg、每天约1 g、每天约2 g、每天约3 g、每天约4 g或每天约5 g的剂量施用。

[0353] 在一些实施方案中,β-内酰胺化合物或其药学上可接受的盐以每天500±300 mg、每天500±250 mg、每天500±200 mg、每天500±150 mg、每天500±100 mg、每天500±90 mg、每天500±80 mg、每天500±70 mg、每天500±60 mg、每天500±50 mg、每天500±40 mg、每天500±30 mg、每天500±20 mg、每天500±10 mg、每天500±5 mg、每天500±4 mg、每天500±3 mg、每天500±2 mg、每天500±1 mg (例如每天约500 mg)的剂量施用。

[0354] 在一些实施方案中,丙磺舒或其药学上可接受的盐以每天约50 mg、每天约100 mg、每天约150 mg、每天约200 mg、每天约250 mg、每天约300 mg、每天约350 mg、每天约400

mg、每天约500 mg、每天约1 g、每天约2 g、每天约3 g、每天约4 g或每天约5 g的剂量施用。

[0355] 在一些实施方案中,丙磺舒或其药学上可接受的盐以每天500±300 mg、每天500±250 mg、每天500±200 mg、每天500±150 mg、每天500±100 mg、每天500±90 mg、每天500±80 mg、每天500±70 mg、每天500±60 mg、每天500±50 mg、每天500±40 mg、每天500±30 mg、每天500±20 mg、每天500±10 mg、每天500±5 mg、每天500±4 mg、每天500±3 mg、每天500±2 mg、每天500±1 mg (例如每天约500 mg)的剂量施用。

[0356] 在一些实施方案中,丙戊酸或其药学上可接受的盐以每天500±300 mg、每天500±250 mg、每天500±200 mg、每天500±150 mg、每天500±100 mg、每天500±90 mg、每天500±80 mg、每天500±70 mg、每天500±60 mg、每天500±50 mg、每天500±40 mg、每天500±30 mg、每天500±20 mg、每天500±10 mg、每天500±5 mg、每天500±4 mg、每天500±3 mg、每天500±2 mg、每天500±1 mg (例如每天约500 mg)的剂量施用;

[0357] β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐以每天500±300 mg、每天500±250 mg、每天500±200 mg、每天500±150 mg、每天500±100 mg、每天500±90 mg、每天500±80 mg、每天500±70 mg、每天500±60 mg、每天500±50 mg、每天500±40 mg、每天500±30 mg、每天500±20 mg、每天500±10 mg、每天500±5 mg、每天500±4 mg、每天500±3 mg、每天500±2 mg、每天500±1 mg (例如每天约500 mg)的剂量施用;和

[0358] 丙磺舒或其药学上可接受的盐以每天500±300 mg、每天500±250 mg、每天500±200 mg、每天500±150 mg、每天500±100 mg、每天500±90 mg、每天500±80 mg、每天500±70 mg、每天500±60 mg、每天500±50 mg、每天500±40 mg、每天500±30 mg、每天500±20 mg、每天500±10 mg、每天500±5 mg、每天500±4 mg、每天500±3 mg、每天500±2 mg、每天500±1 mg (例如每天约500 mg)的剂量施用。

[0359] 组合、药用组合物和药用试剂盒

[0360] 在一些方面,本公开提供一种组合,其包含:

[0361] 药学上有效量的丙戊酸或其药学上可接受的盐;

[0362] 药学上有效量的 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐;和

[0363] 药学上有效量的丙磺舒或其药学上可接受的盐。

[0364] 在一些方面,本公开提供一种药用组合物,其包含:

[0365] 药学上有效量的丙戊酸或其药学上可接受的盐;

[0366] 药学上有效量的 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐;和

[0367] 药学上有效量的丙磺舒或其药学上可接受的盐。

[0368] 在一些方面,本公开提供一种药用试剂盒,其包含:

[0369] 药学上有效量的丙戊酸或其药学上可接受的盐;

[0370] 药学上有效量的 β -内酰胺化合物或其药学上可接受的盐;和

[0371] 药学上有效量的丙磺舒或其药学上可接受的盐。

[0372] 定义

[0373] 如本文使用的术语“约(about)”和“大约(approximately)”用作等同物。本申请中使用的带有或不带有约/大约的任何数字意指涵盖相关领域普通技术人员意识到的任何正常波动。在某些实施方案中,术语“大约”或“约”是指落在所述参考值的任一方向(大于或小于)的25%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、

1%或更少以内的数值范围,除非另外说明或另外从上下文中显而易见(除非其中这样的数字超过可能值的100%)。

[0374] 如本文使用的“烷基”、“C₁-C₂-C₃-C₄-C₅或C₆烷基”或“C₁-C₆烷基”旨在包括C₁-C₂-C₃-C₄-C₅或C₆直链(线性)饱和脂肪族烃基和C₃-C₄-C₅或C₆支链饱和脂肪族烃基。例如,C₁-C₆烷基旨在包括C₁-C₂-C₃-C₄-C₅和C₆烷基。烷基的实例包括具有1-6个碳原子的部分,比如(但不限于)甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基或正己基。在某些实施方案中,直链或支链烷基具有6或更少个碳原子(例如对于直链C₁-C₆,对于支链C₃-C₆),并且在另一个实施方案中,直链或支链烷基具有4或更少个碳原子。

[0375] 如本文使用的术语“环烷基”是指具有3-30个碳原子(例如C₃-C₁₂、C₃-C₁₀或C₃-C₈)的饱和或不饱和非芳族烃单-或多环(例如稠环、桥环或螺环)系统。环烷基的实例包括(但不限于)环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、1,2,3,4-四氢萘基和金刚烷基。

[0376] 除非另外说明,否则如本文使用的术语“杂环烷基”是指具有一个或多个杂原子(比如O、N、S、P或Se),例如1或1-2或1-3或1-4或1-5或1-6个杂原子,或者例如1、2、3、4、5或6个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的饱和或不饱和非芳族3-8元单环、7-12元双环(稠环、桥环或螺环)或11-14元三环系统(稠环、桥环或螺环)。杂环烷基的实例包括(但不限于)哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、二氧杂环己基、四氢呋喃基、异吡啶啉基、吡啶基、咪唑烷基、吡唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、三唑烷基、环氧乙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、1,2,3,6-四氢吡啶基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、吡喃基、吗啉基、四氢硫代吡喃基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,4-氧杂氮杂环庚烷基、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚基、1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸基、1,4-二氧杂螺[4.5]癸基、1-氧杂螺[4.5]癸基、1-氮杂螺[4.5]癸基、3'H-螺[环己烷-1,1'-异苯并呋喃]-基、7'H-螺[环己烷-1,5'-呋喃并[3,4-b]吡啶]-基、3'H-螺[环己烷-1,1'-呋喃并[3,4-c]吡啶]-基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基、1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑基、3,4,5,6,7,8-六氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基、4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶基、5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基、2-氮杂螺[3.3]庚基、2-甲基-2-氮杂螺[3.3]庚基、2-氮杂螺[3.5]壬基、2-甲基-2-氮杂螺[3.5]壬基、2-氮杂螺[4.5]癸基、2-甲基-2-氮杂螺[4.5]癸基、2-氧杂-氮杂螺[3.4]辛基、2-氧杂-氮杂螺[3.4]辛-6-基等。在多环非芳族环的情况下,仅有其中一个环需要为非芳族的(例如1,2,3,4-四氢萘基或2,3-二氢吲哚)。

[0377] 如本文使用的术语“任选取代的烷基”是指未取代的烷基或具有指定取代基取代烃主链一个或多个碳上的一个或多个氢原子的烷基。这样的取代基可包括例如烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫基羰基、烷氧基、磷酸酯、膦酸基(phosphonato)、次磷酸基(phosphinato)、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯、硫酸酯、烷基亚硫酸基、磺酸基(sulfonato)、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基或者芳族或杂芳族部分。

[0378] 如本文使用的术语“烯基”包括长度和可能的取代与上述烷基类似但含有至少一个双键的不饱和脂肪族基团。例如,术语“烯基”包括直链烯基(例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基)和支链烯基。在某些实施方案中,直链或支链烯基在其主链中具有6或更少个碳原子(例如对于直链 C_2-C_6 ,对于支链 C_3-C_6)。术语“ C_2-C_6 ”包括含有2-6个碳原子的烯基。术语“ C_3-C_6 ”包括含有3-5个碳原子的烯基。

[0379] 如本文使用的术语“炔基”包括长度和可能的取代与上述烷基类似但含有至少一个三键的不饱和脂肪族基团。例如,“炔基”包括直链炔基(例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基)和支链炔基。在某些实施方案中,直链或支链炔基在其主链中具有6或更少个碳原子(例如对于直链 C_2-C_6 ,对于支链 C_3-C_6)。术语“ C_2-C_6 ”包括含有2-6个碳原子的炔基。术语“ C_3-C_6 ”包括含有3-6个碳原子的炔基。如本文使用的“ C_2-C_6 亚烯基接头”或“ C_2-C_6 亚炔基接头”旨在包括 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 或 C_6 链(线性或支链的)二价不饱和脂肪族烃基。例如, C_2-C_6 亚烯基接头旨在包括 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 和 C_6 亚烯基接头基团。

[0380] 其他任选取代的部分(比如任选取代的环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基)包括未取代的部分和具有一个或多个指定取代基的部分两者。例如,取代的杂环烷基包括被一个或多个烷基取代的那些杂环烷基,比如2,2,6,6-四甲基-哌啶基和2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢吡啶基。

[0381] 如本文使用的术语“芳基”包括具有芳香性的基团,包括具有一个或多个芳环并且在环结构中不含任何杂原子的“共轭的”或多环系统。实施例包括苯基、萘基等。

[0382] 如本文使用的术语“杂芳基”旨在包括稳定的5-、6-或7-元单环或者7-、8-、9-、10-、11-或12-元双环芳族杂环,其由碳原子和一个或多个杂原子组成,例如独立地选自氮、氧和硫的1或1-2或1-3或1-4或1-5或1-6个杂原子,或者例如1、2、3、4、5或6个杂原子。氮原子可为取代的或未取代的(即N或NR,其中R为H或如定义的其他取代基)。氮和硫杂原子可任选地被氧化(即 $N \rightarrow O$ 和 $S(O)_p$,其中 $p = 1$ 或 2)。值得注意的是,芳族杂环中的S和O原子总数不超过1个。杂芳基的实例包括吡咯、呋喃、噻吩、噻唑、异噻唑、咪唑、三唑、四唑、吡唑、噁唑、异噁唑、吡啶、吡嗪、哒嗪、嘧啶等。

[0383] 此外,术语“芳基”和“杂芳基”包括多环芳基和杂芳基,例如三环的、双环的,例如萘、苯并噁唑、苯并二噁唑、苯并噻唑、苯并咪唑、苯并噻吩、喹啉、异喹啉、蔡啶、吲哚、苯并呋喃、嘌呤、苯并呋喃、脱氮嘌呤、吡啶。

[0384] 环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基环可在一个或多个环位置(例如成环碳或杂原子比如N)由如上所述的这样的取代基取代,例如烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷氧基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯、烷基羰基、烷基氨基羰基、芳烷基氨基羰基、烯基氨基羰基、烷基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、烯基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基硫代羰基、磷酸酯、膦酸基(phosphonato)、次磷酸基(phosphinato)、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脒基)、脒基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯、硫酸酯、烷基亚硫酸基、磺酸基(sulfonato)、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基或者芳族或杂芳族部分。芳基和杂芳基也可与不为芳族的脂环或杂环稠合或桥接,从而形成多环体系(例如萘满、亚甲基二氧基苯基比如苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5基)。

[0385] 如本文使用的术语“杂环”或“杂环基团”包括含有至少一个环杂原子(例如1-4个选自N、O和S的杂原子)的任何环结构(饱和的、不饱和的或芳族的)。杂环包括杂环烷基和杂芳基。杂环的实例包括(但不限于)吗啉、吡咯烷、四氢噻吩、哌啶、哌嗪、氧杂环丁烷、吡喃、四氢吡喃、氮杂环丁烷和四氢呋喃。

[0386] 杂环基团的实例包括(但不限于)吡啶基、吡啶基(azocinyl)、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、咪唑基、4aH-咪唑基、咪唑基、苯并二氢吡喃基、苯并吡喃基、噌啉基、十氢喹啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3b]四氢呋喃、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡唑基、吡唑啉基(indolenyl)、吡唑啉基、吡嗪基、吡嗪基、3H-吡唑基、靛红酰基(isatinoyl)、异苯并呋喃基、异苯并二氢吡喃基、异吡唑基、异吡唑啉基、异吡唑基、异噻啉基、异噻唑基、异噁唑基、亚甲基二氧基苯基(例如苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)、吗啉基、萘啶基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噁二唑5(4H)-酮、噁唑烷基、噁唑基、羟吡唑基、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻噻基、吩噻嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、胡椒基、喋啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑、吡啶并咪唑、吡啶并噻唑、吡啶基(pyridinyl)、吡啶基(pyridyl)、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、四唑基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基(thianthrenyl)、噻唑基、噻吩基(thienyl)、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、苯硫基(thiophenyl)、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕唑基。

[0387] 如本文使用的术语“取代的”意指指定原子上的任何一个或多个氢原子由选自指定的基团所取代,条件是不超过指定原子的正常价,并且该取代产生稳定的化合物。当取代基为氧代基或酮基(即=O)时,则该原子上的2个氢原子被取代。酮基取代基不存在于芳族部分上。如本文使用的环双键为在两个相邻环原子之间形成的双键(例如C=C、C=N或N=N)。“稳定的化合物”和“稳定的结构”意指表示足够坚固以经受从反应混合物中分离至有用的纯度并配制成有效的治疗剂的化合物。

[0388] 当与取代基的键显示与连接环中两个原子的键交叉时,则这样的取代基可与环中的任何原子键合。当列出取代基而未指明这样的取代基与给定式的化合物的其余部分键合所经的原子时,则这样的取代基可经这样的式中的任何原子键合。取代基和/或变量的组合为允许的,但仅当这样的组合产生稳定的化合物时。

[0389] 当任何变量(例如R)在化合物的任何成分或式中出现多于一次时,其每次出现时的定义独立于其每次其他出现时的定义。因此,例如,如果显示基团由0-2个R部分取代,则该基团可任选地由至多两个R部分取代,并且R在每次出现时独立地选自R的定义。此外,取代基和/或变量的组合为允许的,但仅当这种组合产生稳定的化合物时。

[0390] 如本文使用的术语“羟基(hydroxy)”或“羟基(hydroxyl)”包括具有-OH或-O⁻的基团。

[0391] 如本文使用的术语“卤代”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。术语“全卤化”通常是指其

中所有氢原子均被卤素原子取代的部分。术语“卤代烷基”或“卤代烷氧基”是指由一个或多个卤素原子取代的烷基或烷氧基。

[0392] 如本文使用的术语“羰基”包括含有以双键连接于氧原子的碳的化合物和部分。含有羰基的部分的实例包括(但不限于)醛、酮、羧酸、酰胺、酯、酸酐等。

[0393] 如本文使用的术语“羧基”是指-COOH或其 C_1 - C_6 烷基酯。

[0394] 如本文使用的术语“酰基”包括含有酰基(R-C(O)-)或羰基的部分。如本文使用的术语“取代的酰基”包括其中一个或多个氢原子被以下取代的酰基:例如烷基、炔基、卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯、膦酸基(phosphonato)、次磷酸基(phosphinato)、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脒基)、脒基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯、硫酸酯、烷基亚硫酰基、磺酸基(sulfonato)、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基或者芳族或杂芳族部分。

[0395] 如本文使用的术语“烷氧基(alkoxy)”或“烷氧基(alkoxyl)”包括共价连接于氧原子的取代和未取代的烷基、烯基和炔基。烷氧基(alkoxy groups)或烷氧基(alkoxyl radicals)的实例包括(但不限于)甲氧基、乙氧基、异丙氧基、丙氧基、丁氧基和戊氧基。取代的烷氧基的实例包括卤代烷氧基。烷氧基可由以下基团取代,比如烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯、膦酸基(phosphonato)、次磷酸基(phosphinato)、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脒基)、脒基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯、硫酸酯、烷基亚硫酰基、磺酸基(sulfonato)、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基或者芳族或杂芳族部分。卤素取代的烷氧基的实例包括(但不限于)氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯甲氧基、二氯甲氧基和三氯甲氧基。

[0396] 如本文使用的术语“醚”或“烷氧基”包括含有键合于两个碳原子或杂原子的氧的化合物或部分。例如,术语包括“烷氧基烷基”,其是指共价键合于与烷基共价键合的氧原子的烷基、烯基或炔基。

[0397] 如本文使用的术语“酯”包括含有结合于与羰基的碳键合的氧原子的碳或杂原子的化合物或部分。术语“酯”包括烷氧基羰基,比如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、丁氧基羰基、戊氧基羰基等。

[0398] 如本文使用的术语“硫代烷基”包括含有与硫原子连接的烷基的化合物或部分。硫代烷基可由以下基团取代,比如烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯、羧酸(carboxylic acid)、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脒基)、脒基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯、硫酸酯、烷基亚硫酰基、磺酸基(sulfonato)、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂

环基、烷基芳基或者芳族或杂芳族部分。

[0399] 如本文使用的术语“硫代羰基”或“硫代羧基(thiocarboxy)”包括含有以双键连接于硫原子的碳的化合物和部分。

[0400] 如本文使用的术语“硫醚”包括含有键合于两个碳原子或杂原子的硫原子的部分。硫醚的实例包括(但不限于)烷基硫代烷基(alkthioalkyls)、烷基硫代烯基(alkthioalkenyls)和烷基硫代炔基(alkthioalkynyls)。术语“烷基硫代烷基(alkthioalkyls)”包括具有键合于与烷基键合的硫原子的烷基、烯基或炔基的部分。类似地,术语“烷基硫代烯基(alkthioalkenyls)”是指其中烷基、烯基或炔基键合于与烯基共价键合的硫原子的部分;和“烷基硫代炔基(alkthioalkynyls)”是指其中烷基、烯基或炔基键合于与炔基共价键合的硫原子的部分。

[0401] 如本文使用的术语“胺”或“氨基”是指-NH₂。“烷基氨基”包括其中-NH₂的氮结合于至少一个烷基的化合物的基团。烷基氨基的实例包括苄氨基、甲氨基、乙氨基、苯乙氨基等。

[0402] 如本文使用的术语“二烷基氨基”包括其中-NH₂的氮结合于两个烷基的基团。二烷基氨基的实例包括(但不限于)二甲氨基和二乙氨基。

[0403] 如本文使用的术语“芳基氨基”和“二芳基氨基”包括其中氮分别结合于至少一个或两个芳基的基团。

[0404] 如本文使用的术语“氨基芳基”和“氨基芳氧基”是指用氨基取代的芳基和芳氧基。

[0405] 如本文使用的术语“烷基芳基氨基”、“烷基氨基芳基”或“芳基氨基烷基”是指结合于至少一个烷基和至少一个芳基的氨基。

[0406] 如本文使用的术语“烷氨基烷基(alkaminoalkyl)”是指结合于氮原子的烷基、链烯基或链炔基,所述氮原子也结合于烷基。

[0407] 如本文使用的术语“酰氨基”包括其中氮结合于酰基的基团。酰氨基的实例包括(但不限于)烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基。

[0408] 如本文使用的术语“酰胺”或“氨基羧基”包括含有氮原子的化合物或部分,所述氮原子结合于羰基或硫代羰基的碳。

[0409] 如本文使用的术语“烷氨基羧基(alkaminocarboxy)”包括结合于氨基的烷基、烯基或炔基,所述氨基与羰基或硫代羰基的碳结合。

[0410] 如本文使用的术语“芳基氨基羧基”包括结合于氨基的芳基或杂芳基部分,所述氨基与羰基或硫代羰基的碳结合。

[0411] 如本文使用的术语“烷基氨基羧基”、“烯基氨基羧基”、“炔基氨基羧基”和“芳基氨基羧基”包括其中烷基、烯基、炔基和芳基部分分别结合于氮原子的部分,所述氮原子进而与羰基的碳结合。

[0412] 酰胺可由取代基比如直链烷基、支链烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环取代。酰胺基团上的取代基可被进一步取代。

[0413] 通过用氧化剂(例如3-氯过氧苯甲酸(*m*CPBA)和/或过氧化氢)处理,可将含有氮的本公开化合物转化为N-氧化物,以提供本公开的其他化合物。因此,当化合价和结构允许时,所有显示和要求保护的含氮化合物均认为包括所示化合物及其N-氧化物衍生物(其可指定为N→O或N⁺-O⁻)两者。此外,在其他情况下,本公开化合物中的氮可转化为N-羟基或N-烷氧基化合物。例如,N-羟基化合物可通过用氧化剂比如*m*-CPBA氧化母体胺来制备。当化合

价和结构允许时,所有显示和要求保护的含氮化合物也认为涵盖所示化合物及其N-羟基(即N-OH)和N-烷氧基衍生物两者。

[0414] 在本说明书中,为方便起见,化合物的结构式在一些情况下表示某种异构体,但本公开包括所有异构体,比如几何异构体、基于不对称碳的光学异构体、立体异构体、互变异构体等,应当理解,并非所有异构体均可具有相同的活性水平。另外,对于由式表示的化合物可能存在晶体多晶型。值得注意的是,任何晶型、晶型混合物或其酸酐或水合物均包括在本公开的范围。

[0415] 如本文使用的术语“异构性”意指具有相同分子式但其原子键合顺序或其原子的空间排列不同的化合物。其原子的空间排列不同的异构体称为“立体异构体”。彼此不为镜像的立体异构体称为“非对映异构体”,和彼此为不可重叠镜像的立体异构体称为对映异构体,或者有时称为光学异构体。含有等量相反手性的单个对映异构体形式的混合物称为“外消旋混合物”。

[0416] 如本文使用的术语“手性中心”是指键合于4个不相同取代基的碳原子。

[0417] 如本文使用的术语“手性异构体”意指具有至少一个手性中心的化合物。具有多于一个手性中心的化合物可作为单个非对映异构体或作为非对映异构体的混合物存在,称为“非对映异构体混合物”。当存在一个手性中心时,立体异构体可通过该手性中心的绝对构型(R或S)表征。绝对构型是指连接于手性中心的取代基的空间排列。根据Cahn, Ingold and Prelog. (Cahn等人., *Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; errata 511; Cahn等人, *Angew. Chem.* 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951 (London), 612; Cahn等人, *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, *J. Chem. Educ.* 1964, 41, 116)的顺序规则对连接于所考虑的手性中心的取代基进行排序。

[0418] 如本文使用的术语“几何异构体”意指归因于其围绕双键或环烷基接头(例如1,3-环丁基)的受阻旋转而存在的非对映异构体。这些构型在其名称中以前缀顺式和反式或者Z和E区分,其表明根据Cahn-Ingold-Prelog规则,基团位于分子中双键的同一侧或相反侧。

[0419] 应当理解,本公开的化合物可描绘为不同的手性异构体或几何异构体。还应当理解,当化合物具有手性异构体或几何异构体形式时,所有异构体形式均旨在包括在本公开的范围内,并且化合物的命名不排除任何异构体形式,但应当理解,并非所有异构体均可具有相同的活性水平。

[0420] 应当理解,本公开中讨论的结构和其他化合物包括其所有阻转异构体。还应当理解,并非所有阻转异构体均可具有相同的活性水平。

[0421] 如本文使用的术语“阻转异构体”为一种类型的立体异构体,其中两种异构体的原子空间排列不同。阻转异构体其存在归因于大基团围绕中心键的旋转阻碍而导致旋转受限。这样的阻转异构体通常作为混合物存在,然而由于色谱技术的最新进展,在选择情况下可以分离两种阻转异构体的混合物。

[0422] 如本文使用的术语“互变异构体”为两种或更多种结构异构体中的一种,其以平衡状态存在并且易于从一种异构体形式转化为另一种。这种转化导致氢原子正式迁移并伴随相邻共轭双键的转换。互变异构体作为溶液中互变异构体组的混合物存在。在其中互变异构化可能的溶液中,将达到互变异构体的化学平衡。互变异构体的精确比率取决于几个因素,包括温度、溶剂和pH。通过互变异构化可相互转换的互变异构体的概念称为互变异构现

象。在可能的各种类型的互变异构现象中,通常观察到两种。在酮-烯醇互变异构现象中,电子和氢原子同时发生移动。由于糖链分子中的醛基(-CHO)与同一分子中的其中一个羟基(-OH)反应而产生的环状(环形)形式,出现环链互变异构现象,如葡萄糖所示。

[0423] 应当理解,本公开的化合物可描绘为不同的互变异构体。还应当理解,当化合物具有互变异构形式时,所有的互变异构形式旨在包括在本公开的范围,并且化合物的命名不排除任何互变异构体形式。应当理解,某些互变异构体可具有比其他异构体更高的活性水平。

[0424] 如本文使用的术语“晶体多晶型物”、“多晶型物”或“晶型”意指其中化合物(或其盐或溶剂化物)可以不同的晶体堆积排列来结晶的晶体结构,所有这些晶体结构均具有相同元素组成。不同晶型通常具有不同的X射线衍射图、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶形、光学和电学性质、稳定性和溶解度。重结晶溶剂、结晶速率、储存温度和其他因素可能导致一种晶型占主导地位。可通过在不同条件下结晶来制备化合物的晶体多晶型物。

[0425] 应当理解,本文所述的任何式的化合物包括化合物本身以及它们的盐和它们的溶剂化物(如果适用)。例如,可在阴离子和取代苯化合物上的带正电荷的基团(例如氨基)之间形成盐。合适的阴离子包括氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、硫酸氢根、氨基磺酸根、硝酸根、磷酸根、柠檬酸根、甲磺酸根、三氟乙酸根、谷氨酸根、葡糖醛酸根、戊二酸根、苹果酸根、马来酸根、琥珀酸根、富马酸根、酒石酸根、甲苯磺酸根、水杨酸根、乳酸根、萘磺酸根和乙酸根(例如三氟乙酸根)。

[0426] 如本文使用的术语“药学上可接受的阴离子”是指适合于形成药学上可接受的盐的阴离子。同样地,也可在阳离子和取代苯化合物上的带负电荷的基团(例如羧酸根)之间形成盐。合适的阳离子包括钠离子、钾离子、镁离子、钙离子和铵阳离子,比如四甲基铵离子。取代苯化合物还包括含有季氮原子的那些盐。

[0427] 应当理解,本公开的化合物,例如化合物的盐,可以水合或未水合(无水)形式存在,或者作为与其他溶剂分子的溶剂化物存在。水合物的非限制性实例包括单水合物、二水合物等。溶剂化物的非限制性实例包括乙醇溶剂化物、丙酮溶剂化物等。

[0428] 如本文使用的术语“溶剂化物”意指含有化学计量或非化学计量的溶剂的溶剂加成形式。一些化合物具有在结晶固态中捕获固定摩尔比的溶剂分子的倾向,从而形成溶剂化物。如果溶剂为水,则形成的溶剂化物为水合物;和如果溶剂为醇,则形成的溶剂化物为醇化物。水合物通过一个或多个水分子与一个物质分子组合形成,其中水保持其分子状态为 H_2O 。

[0429] 如本文使用的术语“类似物”是指结构上与另一种相似但组成略有不同的化合物(如一个原子用不同元素的原子取代或在存在特定官能团的情况下,或者一个官能团用另一个官能团取代)。因此,类似物为在功能和外观上相似或可比,但结构或来源与参考化合物不相似或不可比的化合物。

[0430] 如本文使用的术语“衍生物”是指具有共同核心结构并由如本文所述的各种基团取代的化合物。

[0431] 如本文使用的术语“生物电子等排体”是指由一个原子或一组原子与另一个大致相似的原子或原子组交换产生的化合物。生物电子等排置换的目的为创建与母体化合物具有相似生物学特性的新化合物。生物电子等排置换可基于物理化学或拓扑学。羧酸生物电

子等排体的实例包括(但不限于)酰基磺酰亚胺、四唑、磺酸酯和膦酸酯。参见例如Patani and LaVoie, *Chem. Rev.* 96, 3147-3176, 1996。

[0432] 应当理解,本公开旨在包括在本化合物中出现的原子的所有同位素。同位素包括原子序数相同但质量数不同的原子。作为一般实例并且非限制性地,氢的同位素包括氕和氘,和碳的同位素包括C-13和C-14。

[0433] 如本文使用的表达“A、B或C中的一个或多个”、“一个或多个A、B或C”、“A、B和C中的一个或多个”、“一个或多个A、B和C”、“选自A、B和C (selected from the group consisting of A, B, and C)”、“选自A、B和C (selected from A, B, and C)”等可互换使用并且全部是指选自A、B和/或C,即一个或多个A、一个或多个B、一个或多个C或其任何组合,除非另外指明。

[0434] 如本文使用的术语“基本上相同”是指如相关领域普通技术人员意识到的,落在参考值(例如在可比受试者的值)的任何正常范围内的值。在一些实施方案中,术语“基本上相同”是指落在参考值(例如在可比的受试者的值)的约40%-约160%、约50%-约150%、约60%-约140%、约70%-约130%、约80%-约120%、约90%-110%或约95%-约105%范围内的值。在一些实施方案中,术语“基本上相同”是指为参考值(例如在可比受试者的值)的约50%、约60%、约70%、约80%、约90%、约95%、约98%、约102%、约105%、约110%、约115%、约120%、约125%、约130%、约140%或约150%的值。

[0435] 应当理解,本公开提供用于合成本文描述的任何式的化合物的方法。本公开还提供用于根据以下方案以及实施例中所示的那些来合成本公开的各种公开的化合物的详细方法。

[0436] 应当理解,在整个描述中,当组合物描述为具有、包括或包含特定组分时,考虑组合物也基本上由所述组分组成或由其组成。类似地,当方法或过程描述为具有、包括或包含特定过程步骤时,过程也基本上由所述处理步骤组成或由其组成。进一步地,应当理解,只要本发明保持可操作性,步骤的顺序或用于实施某些动作的顺序不重要。此外,可同时实施两个或更多个步骤或动作。

[0437] 应当理解,本公开的合成方法可允许广泛种类的官能团,因此可使用各种取代的起始原料。所述方法通常在整个过程结束或接近结束时提供期望的最终化合物,尽管在某些情况下可以合乎期望的是进一步将化合物转化为其药学上可接受的盐。

[0438] 应当理解,本公开的化合物可通过采用本领域技术人员已知的或根据本文的讲授对技术人员显而易见的标准合成方法和程序,使用可商购的起始原料、文献中已知的化合物或从易于制备的中间体以多种方式来制备。用于制备有机分子和官能团转化和操纵的标准合成方法和程序可从相关科学文献或从本领域的标准教科书中获得。尽管不限于任何一个或若干个来源,但经典文本比如Smith, M. B., March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 第5版, John Wiley & Sons: New York, 2001; Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, John Wiley & Sons: New York, 1999; R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); 和 L. Paquette编辑, *Encyclopedia of Reagents for Organic*

Synthesis, John Wiley and Sons (1995),其通过引用结合至本文中,是本领域技术人员已知的有用和公认的有机合成参考教科书。

[0439] 本领域的普通技术人员应当注意到,在本文所述的反应顺序和合成方案期间,某些步骤的顺序可以变化,例如保护基的引入和去除。本领域的普通技术人员将认识到某些基团可能需要经使用保护基来保护其免受反应条件的影响。保护基也可用于区分分子中的相似官能团。保护基的列表以及如何引入和去除这些基团可见于Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, John Wiley & Sons: New York, 1999中。

[0440] 应当理解,除非另外说明,否则对治疗方法的任何描述包括使用化合物来提供如本文所述的这样的治疗或预防,以及使用化合物来制备治疗或预防这样的病症的药物。治疗包括治疗人类或非人类动物,包括啮齿动物和其他疾病模型。

[0441] 如本文使用的术语“受试者”可与术语“需要其的受试者”互换,其两者均指患有疾病或患该疾病的风险增加的受试者。“受试者”包括哺乳动物。哺乳动物可为例如人类或适当的非人类哺乳动物,比如灵长类动物、小鼠、大鼠、狗、猫、牛、马、山羊、骆驼、绵羊或猪。受试者也可作为鸟或家禽。在一个实施方案中,哺乳动物为人类。

[0442] 如本文使用的术语“可比受试者”是指与被比较的受试者(例如所治疗的受试者)具有可比参数或处于可比条件下的受试者。例如,“可比受试者”可能患有如被比较的受试者的疾病,或者患如被比较的受试者的疾病的风险增加。对于另一个实例,“可比受试者”可呈现出如被比较的受试者对于一种或多种药剂(例如 β -内酰胺化合物、丙磺舒或其组合)的一种或多种血浆药代动力学参数(例如 C_{max} 或AUC)。在一些实施方案中,“可比受试者”可为在不同时间被比较的受试者,例如,所治疗的受试者(例如通过施用 β -内酰胺化合物、丙磺舒和/或丙戊酸的组合)可在治疗之前经受作为“可比受试者”的条件(例如在没有丙戊酸的情况下施用 β -内酰胺化合物和丙磺舒)。在一些实施方案中,“可比受试者”可为在不同时间被比较的受试者,例如,所治疗的受试者(例如通过施用 β -内酰胺化合物、丙磺舒和/或丙戊酸的组合)可在治疗之前经受作为“可比受试者”的条件(例如在没有丙磺舒的情况下施用 β -内酰胺化合物和丙戊酸)。在一些实施方案中,“可比受试者”可为在不同时间被比较的受试者,例如,所治疗的受试者(例如通过施用 β -内酰胺化合物、丙磺舒和/或丙戊酸的组合)可在治疗之前经受作为“可比受试者”的条件(例如在没有 β -内酰胺化合物的情况下施用丙戊酸和丙磺舒)。在一些实施方案中,“可比受试者”可为在不同时间被比较的受试者,例如,所治疗的受试者(例如通过施用 β -内酰胺化合物和/或丙戊酸的组合)可在治疗之前经受作为“可比受试者”的条件(例如在没有丙戊酸的情况下施用 β -内酰胺化合物)。在一些实施方案中,“可比受试者”可为在不同时间被比较的受试者,例如,所治疗的受试者(例如通过施用 β -内酰胺化合物和/或丙磺舒的组合)可在治疗之前经受作为“可比受试者”的条件(例如在没有丙磺舒的情况下施用 β -内酰胺化合物)。在一些实施方案中,“可比受试者”可为在不同时间被比较的受试者,例如,所治疗的受试者(例如通过施用丙磺舒和/或 β -内酰胺化合物的组合)可在治疗之前经受作为“可比受试者”的条件(例如在没有 β -内酰胺化合物的情况下施用丙磺舒)。在一些实施方案中,“可比受试者”可为在不同时间被比较的受试者,例如,所治疗的受试者(例如通过施用丙磺舒和/或丙戊酸的组合)可在治疗之前经受作为“可比受试者”的条件(例如在没有丙戊酸的情况下施用丙磺舒)。在一些实施方案中,“可比受

试者”可为在不同时间被比较的受试者,例如,所治疗的受试者(例如通过施用丙戊酸和/或 β -内酰胺化合物的组合)可在治疗之前经受作为“可比受试者”的条件(例如在没有 β -内酰胺化合物的情况下施用丙戊酸)。在一些实施方案中,“可比受试者”可为在不同时间被比较的受试者,例如,所治疗的受试者(例如通过施用丙戊酸和/或丙磺舒的组合)可在治疗之前经受作为“可比受试者”的条件(例如在没有丙磺舒的情况下施用丙戊酸)。

[0443] 如本文使用的术语“治疗(treating)”或“治疗(treat)”描述出于对抗疾病、病症或障碍的目的而对患者进行的管理和护理,并且包括施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物或溶剂化物,以减轻疾病、病症或障碍的症状或并发症,或者消除疾病、病症或障碍。术语“治疗”还可包括体外细胞或动物模型的治疗。

[0444] 如本文使用的术语“时间接近”是指一种治疗剂(例如本文公开的 β -内酰胺、丙磺舒或丙戊酸化合物)的施用发生在另一种治疗剂(例如 β -内酰胺、丙磺舒或丙戊酸)的施用之前或之后的一段时间内,使得一种治疗剂的治疗效果与另一种治疗剂的治疗效果重叠。在一些实施方案中,一种治疗剂的治疗效果与另一种治疗剂的治疗效果完全重叠。在一些实施方案中,“时间接近”意指一种治疗剂的施用发生在另一种治疗剂的施用之前或之后的一段时间内,使得在一种治疗剂和另一种治疗剂之间存在协同效应。“时间接近”可根据各种因素而变化,包括(但不限于)将施用治疗剂的受试者的年龄、性别、体重、遗传背景、医学状况、病史和治疗历史;待治疗或改善的疾病或病症;要实现的治疗结果;治疗剂的剂量、给药频率和给药持续时间;治疗剂的药代动力学和药效学;以及施用治疗剂的途径。在一些实施方案中,“时间接近”意指在15分钟内、30分钟内、1小时内、2小时内、4小时内、6小时内、8小时内、12小时内、18小时内、24小时内、36小时内、2天内、3天内、4天内、5天内、6天内、1周内、2周内、3周内、4周内、6周内或8周内。在一些实施方案中,多次施用一种治疗剂可发生在时间接近于另一种治疗剂的单次施用时。在一些实施方案中,时间接近可在治疗周期期间或给药方案内发生变化。

[0445] 应当理解,本公开的化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物或溶剂化物可以或还可用于预防相关疾病、病症或障碍,或者用于鉴定用于这种目的合适候选物。

[0446] 如本文使用的术语“预防(preventing)”、“预防(prevent)”或“保护……免受(protecting against)”描述减少或消除这种疾病、病症或障碍的症状或并发症的发作。

[0447] 应当理解,对于本文讨论的已知技术或等效技术的详细描述,本领域的技术人员可参考通用参考文本。这些文本包括Ausubel等人, *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons, Inc. (2005); Sambrook等人, *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (第3版), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000); Coligan等人., *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna等人., *Current Protocols in Pharmacology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Fingl等人., *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (1975), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, PA, 第18版(1990), Mandell等人, *Principles and Practice of Infectious Diseases*, Saunders Publishing (第8版, 2014)。当然,在制备或使用本公开的方面也可参考这些文本。

[0448] 应当理解,本公开还提供包含本文所述的任何化合物与至少一种药学上可接受的赋形剂或载体的组合的药用组合物。

[0449] 如本文使用的术语“药用组合物”为呈适合于施用给受试者的形式的含有本公开化合物的制剂。在一个实施方案中,药用组合物呈散装形式或单位剂型。单位剂量形式为多种形式中的任何一种,包括例如胶囊、IV袋、片剂、气溶胶吸入器上的单泵或小瓶。单位剂量组合物中活性成分(例如所公开的化合物或其盐、水合物、溶剂化物或异构体的制剂)的量有效量并且根据所涉及的特定治疗而变化。本领域的技术人员将理解,有时需要根据患者的年龄和病症对剂量进行常规变化。剂量还将取决于施用途径。考虑多种途径,包括口服、肺部、直肠、肠胃外、经皮、皮下、静脉内、肌内、腹膜内、吸入、经颊、舌下、胸膜内、鞘内、鼻内等。用于局部或经皮施用本公开化合物的剂型包括粉剂、喷雾剂、软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶剂、溶液剂、贴剂和吸入剂。在一些实施方案中,活性化合物在无菌条件下与药学上可接受的载体以及所需的任何防腐剂、缓冲剂或抛射剂混合。

[0450] 如本文使用的术语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内,适合于与人类和动物的组织接触而没有过度毒性、刺激、过敏反应或者其他问题或并发症,与合理的益处/风险比相称的那些化合物、阴离子、阳离子、材料、组合物、载体和/或剂型。

[0451] 如本文使用的术语“药学上可接受的赋形剂”意指通常安全、非毒性且在生物学或其他方面均不是不合期望的可用于制备药用组合物的赋形剂,并且包括对于兽用用途以及人类药用用途可接受的赋形剂。如在说明书和权利要求中使用的“药学上可接受的赋形剂”包括一种和多于一种这种赋形剂两者。

[0452] 应当理解,本公开的药用组合物被配制为与其预期的施用途径相容。施用途径的实例包括肠胃外,例如静脉内、皮内、皮下、口服(例如吸入)、经皮(局部)和经粘膜施用。用于肠胃外、皮内或皮下应用的溶液剂或悬浮剂可包括以下组分:无菌稀释剂,比如注射用水、盐水溶液、不挥发油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶剂;抗菌剂,比如苄醇或对羟基苯甲酸甲酯;抗氧化剂,比如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂,比如乙二胺四乙酸;缓冲剂,比如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐,以及用于调节张力的试剂,比如氯化钠或右旋糖。pH可用酸或碱调节,比如盐酸或氢氧化钠。肠胃外制剂可封装于玻璃或塑料制成的安瓿、一次性注射器或者多剂量小瓶中。

[0453] 应当理解,本公开的化合物或药用组合物可以目前用于化学治疗性治疗的许多众所周知的方法施用给受试者。例如,本公开的化合物可注射到血流或体腔中或者口服或用贴剂通过皮肤施用。选择的剂量应足以构成有效治疗,但没有高至引起不可接受的副作用。优选地在治疗期间和治疗之后的合理时间内密切监测患者的疾病状况和健康。

[0454] 如本文使用的术语“治疗有效量”是指治疗、改善或预防鉴定的疾病或病症,或者表现出可检测的治疗或抑制效果的药剂的量。该效果可通过本领域已知的任何测定方法来检测。用于受试者的精确有效量将取决于受试者的体重、体型和健康;病症的性质和程度;以及选择用于施用的治疗剂或治疗剂组合。对于给定情况的治疗有效量可通过临床医师的技能和判断内的常规实验来确定。

[0455] 应当理解,对于任何化合物,治疗有效量最初可以在例如赘生性细胞的细胞培养测定中、或在动物模型(通常为大鼠、小鼠、兔、狗或猪)进行估计。动物模型也可用于确定适当的浓度范围和施用途径。然后可使用这样的信息来确定用于人类施用的有用剂量和途径。治疗/预防功效和毒性可通过细胞培养物或实验动物的标准药用程序来确定,例如ED₅₀(对50%的群体治疗有效的剂量)和LD₅₀(对50%的群体致死的剂量)。毒性与治疗作用的剂量

比为治疗指数,并且可表示为比率, LD_{50}/ED_{50} 。表现出大治疗指数的药用组合物为优选的。剂量可在该范围内变化,这取决于采用的剂型、患者的敏感性和施用途径。

[0456] 调整剂量和施用以提供足够水平的活性剂或维持期望的效果。可考虑的因素包括疾病状态的严重程度、受试者的一般健康、受试者的年龄、体重和性别、饮食、施用的时间和频率、药物组合、反应敏感性和对疗法的耐受性/反应。取决于特定制剂的半衰期和清除率,长效药用组合物可每3-4天、每周或每两周一次施用。

[0457] 含有本公开活性化合物的药用组合物可以通常已知的方式制造,例如借助于常规混合、溶解、制粒、糖衣丸制备、研磨、乳化、包封、包埋或冻干过程。药用组合物可使用一种或多种药学上可接受的载体以常规方式配制,载体包含促进将活性化合物加工成可药用使用的制剂的赋形剂和/或助剂。当然,适当的制剂取决于选择的施用途径。

[0458] 适合于可注射用途的药用组合物包括无菌水溶液剂(在水溶性的情况下)或分散体和用于临时制备无菌可注射溶液剂或分散体的无菌粉剂。对于静脉内施用,合适的载体包括生理盐水、抑菌水、Cremophor ELTM (BASF, Parsippany, N.J.) 或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。在所有情况下,组合物必须为无菌的,并且应为流体以达到存在易于可注射性的程度。它必须在制造和储存条件下稳定,并且保存以防止微生物比如细菌和真菌的污染作用。载体可为含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)及其合适的混合物的溶剂或分散介质。可例如通过使用包衣比如卵磷脂、通过在分散体的情况下保持所需的粒度和通过使用表面活性剂来保持适当的流动性。防止微生物的作用可通过各种抗细菌和抗真菌剂来实现,例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞等。在许多情况下,优选的是在组合物中包括等渗剂,例如糖、多元醇(比如甘露醇和山梨醇)以及氯化钠。可通过在组合物中包括延迟吸收的试剂(例如单硬脂酸铝和明胶)导致可注射组合物的延长吸收。

[0459] 无菌可注射溶液剂可通过将所需量的活性化合物与以上列举的成分之一或组合一起掺入适当的溶剂中,根据需要,然后进行过滤灭菌来制备。通常,分散体为通过将活性化合物掺入到含有基本分散介质和来自以上列举的那些的所需其他成分的无菌媒介物中来制备。在用于制备无菌可注射溶液剂的无菌粉剂的情况下,制备方法为真空干燥和冷冻干燥,从其先前无菌过滤的溶液中产生活性成分加上任何另外期望的成分的粉剂。

[0460] 口服组合物通常包括惰性稀释剂或可食用的药学上可接受的载体。它们可包封于明胶胶囊剂中或压制成片剂。出于口服治疗性施用的目的,活性化合物可与赋形剂掺合并以片剂、锭剂或胶囊剂的形式使用。口服组合物也可使用流体载体制备以用作漱口剂,其中流体载体中的化合物被口服施用并漱口且吐出或吞咽。药学上相容的粘合剂和/或佐剂材料可作为组合物的一部分包括在内。片剂、丸剂、胶囊剂、锭剂等可含有以下成分或类似性质的化合物:粘合剂比如微晶纤维素、黄蓍胶或明胶;赋形剂比如淀粉或乳糖,崩解剂比如海藻酸、Primogel或玉米淀粉;润滑剂比如硬脂酸镁或Sterotes;助流剂比如胶体二氧化硅;甜味剂比如蔗糖或糖精;或调味剂比如薄荷、水杨酸甲酯或橙子调味剂。

[0461] 对于通过吸入施用,化合物以气溶胶喷雾剂的形式从含有合适的抛射剂(例如气体比如二氧化碳)的加压容器或分配器或者喷雾器中递送。

[0462] 全身施用也可通过经粘膜或经皮方式进行。对于经粘膜或经皮施用,制剂中使用适合于待渗透的屏障的渗透剂。这种渗透剂为本领域通常已知的,并且包括例如用于经粘

膜施用的洗涤剂、胆汁盐和夫西地酸衍生物。经粘膜施用可通过使用鼻喷雾剂或栓剂来实现。对于经皮施用,将活性化合物配制成如本领域通常已知的软膏剂、油膏剂、凝胶剂或乳膏剂。

[0463] 活性化合物可与将保护化合物免于从体内快速消除的药学上可接受的载体一起制备,比如控制释放制剂,包括植入物和微囊包封递送系统。可使用可生物降解的生物相容性聚合物,比如乙烯醋酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、胶原蛋白、聚原酸酯和聚乳酸。用于制备这种制剂的方法对于本领域的技术人员应为显而易见的。这些材料也可从Alza Corporation和Nova Pharmaceuticals, Inc.商业获得。脂质体悬浮剂(包括靶向具有针对病毒抗原的单克隆抗体的感染细胞的脂质体)也可用作药学上可接受的载体。这些可根据本领域技术人员已知的方法制备,例如如美国专利第4,522,811号中所述。

[0464] 尤其有利的是将口服或肠胃外组合物配制成剂量单位形式,以易于施用和剂量的均匀性。如本文使用的剂量单位形式是指适合作为用于待治疗受试者的单位剂量的物理离散单位;每个单位含有经计算产生期望的治疗效果的预定量的活性化合物结合所需的药用载体。本公开的剂量单位形式的规格由活性化合物的独特特征和要实现的特定治疗效果决定并直接取决于它。

[0465] 在治疗性应用中,根据本公开使用的药用组合物的剂量根据以下而变化:药剂,接受者患者的药物、年龄、体重和临床病症,和施用疗法的临床医师或从业者的经验和判断以及影响所选剂量的其他因素。通常,剂量应足以导致疾病症状的减缓,并且优选地消退,并且还优选地导致疾病的完全消退。剂量可在每天约0.01 mg/kg-每天约5000 mg/kg的范围内。在优选的方面,剂量可在每天约1 mg/kg-每天约1000 mg/kg的范围内。在一个方面,剂量将以单次、分次或连续剂量在约0.1 mg/天-约50 g/天、约0.1 mg/天-约25 g/天、约0.1 mg/天-约10 g/天、约0.1 mg-约3 g/天或约0.1 mg-约1 g/天的范围内(其剂量可根据患者的体重(kg)、体表面积(m²)和年龄(年)进行调整)。有效量的药剂为提供如临床医师或其他合格观察者指出的客观可识别改善的药物。存活和生长的改善表明消退。如本文使用的术语“剂量有效方式”是指在受试者或细胞中产生期望的生物效果的活性化合物的量。

[0466] 应当理解,药用组合物可与施用说明一起包括在容器、包装或分配器中。

[0467] 应当理解,对于能够进一步形成盐的本公开化合物,所有这些形式也考虑处于要求保护的公开的范围。

[0468] 如本文使用的术语“药学上可接受的盐”是指本公开化合物的衍生物,其中母体化合物通过制备其酸或碱盐而改性。在一些实施方案中,化合物的药学上可接受的盐(例如本文所述的 β -内酰胺化合物或丙磺舒)也为化合物的前药。药学上可接受的盐的实例包括(但不限于)碱性残基比如胺的矿物或有机酸盐、酸性残基比如羧酸的碱或有机盐等。药学上可接受的盐包括例如由非毒性无机或有机酸形成的母体化合物的常规非毒性盐或季铵盐。例如,这种常规非毒性盐包括(但不限于)衍生于选自以下的无机和有机酸的那些:2-乙酰氧基苯甲酸、2-羟基乙磺酸、乙酸、抗坏血酸、苯磺酸、苯甲酸、重碳酸、碳酸、柠檬酸、依地酸、乙二磺酸、1,2-乙磺酸、富马酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、谷氨酸、乙醇酸、glycollyarsanilic、己基间苯二酚酸、海巴酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸、羟基马来酸、羟基萘甲酸、羟乙磺酸、乳酸、乳糖酸、月桂基磺酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、萘磺酸(napsylic)、硝酸、草酸、双羟萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、聚半乳糖醛酸、丙酸、水杨酸、硬脂酸、次乙酸(subacetic)、琥珀

酸、氨基磺酸、磺胺酸、硫酸、鞣酸、酒石酸、甲苯磺酸和常见存在的氨基酸,例如甘氨酸、丙氨酸、苯丙氨酸、精氨酸等。

[0469] 药学上可接受的盐的其他实例包括己酸、环戊烷丙酸、丙酮酸、丙二酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基双环-[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、粘康酸等。本公开还包括当存在于母体化合物中的酸性质子被金属离子例如碱金属离子、碱土离子或铝离子取代时;或者与有机碱比如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N-甲基葡萄糖胺等配位时形成的盐。在盐形式中,应当理解化合物与盐的阳离子或阴离子的比率可为1:1,或除1:1以外的任何比率,例如3:1、2:1、1:2或1:3。

[0470] 应当理解,对药学上可接受的盐的所有提及包括相同盐的如本文定义的溶剂加成形式(溶剂化物)或晶体形式(多晶型物)。

[0471] 如本文使用的术语“前药”是指当施用给哺乳动物时全部或部分地转化为靶向化合物(例如本文所述的 β -内酰胺化合物或丙磺舒)的任何药剂。在一些实施方案中,化合物(例如本文所述的 β -内酰胺化合物或丙磺舒)的前药也为该化合物的药学上可接受的盐。

[0472] 应当理解,本公开的化合物也可制备成酯,例如药学上可接受的酯。例如,化合物中的羧酸官能团可转化为其相应的酯,例如甲酯、乙酯或其他酯。此外,化合物中的醇基可转化为其相应的酯,例如乙酸酯、丙酸酯或其他酯。

[0473] 化合物或其药学上可接受的盐口服、经鼻、经皮、肺部、吸入、经颊、舌下、腹膜内、皮下、肌内、静脉内、直肠、胸膜内、鞘内和肠胃外施用。在一个实施方案中,化合物口服施用。本领域的技术人员将意识到某些施用途的优点。

[0474] 根据多种因素选择使用化合物的给药方案,包括患者的类型、物种、年龄、体重、性别和医学病症;待治疗病症的严重程度;施用途;患者的肾脏和肝脏功能;以及所采用的特定化合物或其盐。普通技能的医师或兽医可易于确定和开具预防、对抗或阻止病症进展所需的药物有效量。

[0475] 用于配制和施用所公开的本公开化合物的技术可见于*Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 第19版, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995)中。在一个实施方案中,本文所述的化合物及其药学上可接受的盐与药学上可接受的载体或稀释剂组合用于药用制剂。合适的药学上可接受的载体包括惰性固体填充剂或稀释剂和无菌水性或有机溶液。化合物将以足以提供本文所述范围内的期望的剂量的量存在于这样的药用组合物中。

[0476] 除非另外指明,否则本文使用的所有百分比和比率均按重量计。本公开的其他特征和优点从不同的实例中为显而易见的。所提供的实例说明在实践本公开中有用的不同组分和方法。实例不限制要求保护的公开。基于本公开,技术人员可识别和采用对实践本公开有用的其他组分和方法。

[0477] 在本文所述的合成方案中,为简单起见,化合物可绘制成具有一种特定构型。这样的特定构型不应解释为将本公开限制于一种或另一种异构体、互变异构体、区域异构体或立体异构体,也不排除异构体、互变异构体、区域异构体或立体异构体的混合物;然而,应当理解,给定的异构体、互变异构体、区域异构体或立体异构体可具有比另一种异构体、互变异构体、区域异构体或立体异构体更高的活性水平。

[0478] 通过上述方法设计、选择和/或优化的化合物一旦产生,可使用本领域技术人员已知的多种测定来表征以确定化合物是否具有生物活性。例如,分子可通过常规测定来表征,包括(但不限于)以下描述的那些测定,以确定其是否具有预测的活性、结合活性和/或结合特异性。

[0479] 此外,高通量筛选可用于加速使用样的测定的分析。结果,有可能使用本领域已知的技术快速筛选本文所述分子的活性。用于进行高通量筛选的通用方法描述于例如Devlin (1998) *High Throughput Screening*, Marcel Dekker和美国专利第5,763,263号中。高通量测定可使用一种或多种不同的测定技术,包括(但不限于)以下描述的那些。

[0480] 本文引用的所有出版物和专利文件均通过引用结合至本文中,就如同每个这样的出版物或文件均具体和单独地表明通过引用结合至本文中一样。对出版物和专利文件的引用并不旨在承认任何一个为相关的现有技术,也不构成对其内容或日期的任何承认。现已通过书面描述来描述本发明,本领域的技术人员将认识到本发明可以多种实施方案进行实践,并且前述描述和以下实施例为出于说明的目的而非限制随附权利要求。

实施例

[0481] 实施例1. 硫培南和硫培南酯对丙戊酸施用的影响

[0482] 对于第1组,相对于单独施用丙戊酸,多剂量静脉内硫培南(在3小时内输注1,000 mg)从时间0外推至丙戊酸的给药间隔($AUC_{0-\tau}$)的血浆浓度-时间曲线下面积和给药间隔期间最大观察到的血浆浓度(C_{maxSS})分别减少约33%和28%。相对于单独施用丙戊酸,在没有丙磺舒的情况下同时施用丙戊酸和硫培南酯(500 mg)使丙戊酸 $AUC_{0-\tau}$ 和 C_{maxSS} 分别减少约25%和19% (表1-3和图1-2)。相比之下,对于 $AUC_{0-\tau}$ 和 C_{maxSS} ,丙戊酸和双层片剂与单独丙戊酸的几何平均比率(GMR)的90%置信区间(CI)在用于证明生物等效性的80-125%标准范围内。

[0483] 表1

	硫培南(静脉内, 1,000 mg/3 h) + 丙戊酸	硫培南酯(口服, 500 mg) + 丙戊酸
[0484] VPA $AUC_{0-\tau}$ 相对于单独施用 VPA 的变化	-33%	-25%
VPA C_{maxSS} 相对于单独施用 VPA 的变化	-28%	-19%

[0485] 表2

[0486]

PK 参数(单位)	研究阶段 1 VPA		研究阶段 2 VPA + Etzadroxil 片剂		比率几何 LS 平均值 ([VPA + Etzadroxil 片剂]/VPA) (%)	90% CI 的比率(%) ^[2]
	n	GM ^[1]	n	GM ^[1]		
AUC _{0-t} (h·µg/mL)	10	559.30	10	442.41	79.1	(74.13, 84.41)
AUC _{0-tau} (h·µg/mL)	6	540.77	6	405.87	75.1	(69.00, 81.64)
C _{maxSS} (µg/mL)	10	57.74	10	46.69	80.9	(75.24, 86.89)
摆动	10	0.48	10	0.56	115.4	(103.92, 128.10)
DOF	6	0.42	6	0.48	113.9	(98.36, 131.91)
注释: 第 3 组= VPA 相对于 VPA +Etzadroxil 片剂。单独的丙戊酸为对照组和 VPA +Etzadroxil 片剂为试验组。						
注释: 基于对数转换的 PK 参数进行配对 t 检验。受试者必须在两种治疗(试验和对照)中均具有可计算的 PK 参数, 以便包括在该参数的分析中。						
1. 几何平均值为逆向转换为初始标度之后的平均值。						
2. CI 在逆向转换为初始标度之后呈现。						
AUC = 血浆浓度-时间曲线下面积; AUC _{0-t} = 从时间 0 至最后可量化浓度时间的 AUC;						
AUC _{0-tau} = 从时间 0 外推至给药间隔 Tau 的 AUC; C _{maxSS} = 给药间隔期间最大观察到的血浆浓度; CI= 置信区间; DOF = 波动程度; Etzadroxil 片剂 = 硫培南酯 500 m 片剂; GM = 几何平均值; LS = 最小二乘法; PK = 药代动力学; VPA = 丙戊酸。						

[0487] 表3

[0488]

PK 参数 (单位)	研究阶段 1 VPA		研究阶段 2 VPA + 1.0 g IV 硫 培南		比率几何 LS 平 均值 ([VPA + IV 硫培 南]/VPA) (%)	90% CI 的比率 (%) ^[2]
	n	GM ^[1]	n	GM ^[1]		
AUC _{0-t} (h·µg/mL)	10	560.84	10	380.00	67.8	(62.65, 73.28)
AUC _{0-tau} (h·µg/mL)	6	559.20	6	371.83	66.5	(63.09, 70.08)
C _{maxSS} (µg/mL)	10	56.66	10	40.83	72.1	(66.01, 78.67)
摆动	10	0.46	10	0.65	143.5	(115.18, 178.91)
DOF	6	0.38	6	0.48	125.1	(94.70, 165.22)
注释：第 1 组= VPA 相对于 VPA + 1.0 g 硫培南 IV。单独的丙戊酸为对照组和 VPA + 硫培南 IV 为试验组。 注释：基于对数转换的 PK 参数进行配对 t 检验。受试者必须在两种治疗(试验和对照)中均具有可计算的 PK 参数，以便包括在该参数的分析中。 1. 几何平均值为逆向转换为初始标度之后的平均值。 2. CI 在逆向转换为初始标度之后呈现。 AUC = 血浆浓度-时间曲线下面积；AUC _{0-t} = 从时间 0 至最后可量化浓度时间的 AUC； AUC _{0-tau} = 从时间 0 外推至给药间隔 Tau 的血浆浓度-时间曲线下面积；C _{max} = 最大观察到的血浆浓度；C _{maxSS} = 给药间隔期间的 C _{max} ；CI= 置信区间；DOF = 波动程度；GM = 几何平均值；IV = 静脉内；LS = 最小二乘法；PK = 药代动力学；VPA = 丙戊酸。						

[0489] 实施例2. 丙磺舒对施用丙戊酸和硫培南酯的丙戊酸生物利用度的影响

[0490] 对于第2和3组,所有患者均每日施用丙戊酸.第5天开始,第3组单独施用硫培南酯片剂(“Etzadroxil片剂”)和第2组施用硫培南酯和丙磺舒的双层片剂(500 mg硫培南酯 + 500 mg丙磺舒薄膜包衣双层片剂;“双层片剂”)。施用对于丙戊酸生物利用度的影响如图3和表4-6所示。在口服施用一剂硫培南(双层或et zadroxil片剂)之后,达到最大观察到的血浆浓度(t_{max})的中位时间为2.000小时。硫培南酯/丙磺舒双层片剂对健康成年男性受试者的丙戊酸稳态药代动力学特征没有影响,而多剂量静脉内注射硫培南或硫培南酯片剂的影响弱。这些发现证实丙磺舒对丙戊酸生物利用度的影响的发生可早至3天。

[0491] 总体而言,丙戊酸和硫培南在所有制剂中均具有良好耐受性和安全性。最常见的与药物相关的治疗紧急不良事件(TEAE)为轻微的腹泻和尿味异常。没有死亡或严重不良事件(SAE)。研究中未报告生命体征、12导联心电图、体格检查或临床实验室参数有临床意义的变化。

[0492] 表4. 丙戊酸的药代动力学参数概述.

[0493]

PK 参数 (单位)	研究阶段 1 VPA		研究阶段 2 VPA + 双层片剂		比率几何 LS 平均 值 ([VPA + 双层片 剂]/VPA) (%)	90% CI 的比 率(%) ^[2]
	n	GM [1]	n	GM [1]		
AUC _{0-t} (h·µg/mL)	9	525.19	9	480.97	91.6	(86.71, 96.72)
AUC _{0-tau} (h·µg/mL)	6	530.51	6	483.25	91.1	(83.65, 99.19)
C _{maxSS} (µg/mL)	9	54.18	9	50.41	93.0	(88.78, 97.50)
摆动	9	0.49	9	0.56	114.1	(88.37, 147.34)
DOF	6	0.38	6	0.43	111.2	(86.74, 142.64)
注释：第 2 组 = VPA 相对于 VPA + 双层片剂。单独的丙戊酸为对照组和 VPA + 双层片剂为试验组。 注释：基于对数转换的 PK 参数进行配对 t 检验。受试者必须在两种治疗(试验和对照)中均具有可计算的 PK 参数，以便包括在该参数的分析中。 5. 几何平均值为逆向转换为初始标度之后的平均值。 6. CI 在逆向转换为初始标度之后呈现。 AUC = 血浆浓度-时间曲线下面积；AUC _{0-t} = 从时间 0 至最后可量化浓度时间的 AUC； AUC _{0-tau} = 从时间 0 外推至给药间隔 Tau 的 AUC；双层片剂= 硫培南酯 500 mg + 丙磺舒 500 mg 薄膜包衣，固定剂量组合，双层片剂；CI= 置信区间；C _{max} = 最大观察到的血浆浓度； C _{maxSS} = 给药间隔期间最大观察到的血浆浓度；DOF = 波动程度；GM = 几何平均值；LS = 最小二乘法；PK = 药代动力学；VPA = 丙戊酸。						

[0494] 表5. 第5天第2组治疗的丙戊酸 (ng/mL) 的药代动力学参数概述-药代动力学参数群。

[0495]

PK 参数(单位) 统计学	研究阶段 1 VPA	研究阶段 2 VPA + 双层片剂
C _{maxSS} (µg/mL)		
n	10	9
平均值(SD)	54.15 (8.312)	51.06 (8.219)
GM (CV%)	53.59 (15.3)	50.41 (17.5)
C _{minSS} (µg/mL)		
n	10	9
平均值(SD)	35.57 (6.321)	32.63 (7.865)
GM (CV%)	35.05 (18.4)	31.79 (24.9)
C _{avgSS} (h)		
n	7	9
平均值(SD)	43.51 (5.738)	40.81 (8.068)
GM (CV%)	43.16 (14.1)	40.08 (20.5)
t _{max} (h)		

[0496]

n	10	9
中值(min, max)	4.000 (1.00, 6.00)	3.000 (1.00, 5.00)
AUC _{0-t} (h·μg/mL)		
n	10	9
平均值(SD)	522.11 (78.928)	489.67 (96.811)
GM (CV%)	516.69 (15.4)	480.97 (20.5)
AUC _{0-tau} (h·μg/mL)		
n	7	9
平均值(SD)	522.17 (68.854)	489.67 (96.811)
GM (CV%)	517.95 (14.1)	480.97 (20.5)
CL _{SS} /F (L/h)		
n	7	9
平均值(SD)	0.487 (0.0725)	0.530 (0.1099)
V _{zSS} /F (L)		
n	7	8
平均值(SD)	14.448 (3.3816)	13.545 (7.2450)
DOF		
n	7	9
平均值(SD)	0.421 (0.1264)	0.468 (0.1686)
摆动		
n	10	9
平均值(SD)	0.537 (0.1711)	0.604 (0.2716)
t _{last} (h)		
n	10	9
平均值(SD)	11.920 (0.0000)	12.000 (0.0000)
注释：第 2 组 = VPA 相对于 VPA + 双层片剂。 注释：GM CV% = $100 \times (\exp(\text{SD}^2) - 1)^{0.5}$ ，其中 SD 为对数转换数据的 SD。 AUC _{0-t} = 从时间 0 至最后可量化浓度时间的血浆浓度-时间曲线下面积；AUC _{0-tau} = 从时间 0 外推至给药间隔 Tau 的血浆浓度-时间曲线下面积；AUC _{0-tau} = 从时间 0 外推至给药间隔 Tau 的血浆浓度-时间曲线下面积；双层片剂 = 硫培南酯 500 mg + 丙磺舒 500 mg 薄膜包衣，固定剂量组合，双层片剂；C _{avgSS} = 稳态时的平均血浆浓度；CL _{SS} /F = 口服施用稳态时的表现全身清除率；C _{maxSS} = 给药间隔期间最大观察到的血浆浓度；C _{minSS} = 给药间隔期间最小观察到的血浆浓度；CV = 变异系数；DOF = 波动程度；GM = 几何平均值；max = 最大值；min = 最小值；PK = 药代动力学；SD = 标准偏差；t _{last} = 至最后可测量浓度的时间；t _{max} = 达到最大观察到的血浆浓度的时间；VPA = 丙戊酸；V _{zSS} /F = 口服施用后稳态时的表现分布容积。		

[0497]

群

表6. 第3组治疗的血浆丙戊酸(μg/mL)的药代动力学参数概述-药代动力学参数

[0498]

PK 参数(单位)统计学	研究阶段1 VPA	研究阶段2 VPA + Etzadroxil 片剂
$C_{\max SS}(\mu\text{g/mL})$		
n	10	10
平均值(SD)	58.64 (10.929)	47.88 (11.073)
GM (CV%)	57.74 (18.6)	46.69 (24.4)
$C_{\min SS}(\mu\text{g/mL})$		
n	10	10
平均值(SD)	39.51 (9.477)	30.79 (8.951)
GM (CV%)	38.47 (24.8)	29.61 (30.6)
$C_{\text{avg}SS}(\text{h})$		
n	6	10
平均值(SD)	46.23 (11.734)	38.03 (9.899)
GM (CV%)	45.06 (24.7)	36.88 (26.8)
$t_{\max}(\text{h})$		
n	10	10
中值(min, max)	4.000 (2.00, 5.00)	3.000 (2.00, 5.00)
$AUC_{0-t}(\text{h}\cdot\mu\text{g/mL})$		
n	10	10
平均值(SD)	570.83 (122.096)	456.27 (118.654)
GM (CV%)	559.30 (21.5)	442.41 (26.8)
$AUC_{0-\text{last}}(\text{h}\cdot\mu\text{g/mL})$		
n	6	10
平均值(SD)	554.71 (140.804)	456.39 (118.791)
GM (CV%)	540.77 (24.7)	442.50 (26.8)
$CL_{SS}/F (\text{L/h})$		
n	6	10
平均值(SD)	0.473 (0.1086)	0.583 (0.1551)
$V_{zSS}/F (\text{L})$		
n	6	7
平均值(SD)	13.835 (5.2162)	14.154 (4.2502)
DOF		
n	6	10
平均值(SD)	0.432 (0.1131)	0.463 (0.1223)
摆动		
n	10	10
平均值(SD)	0.509 (0.1663)	0.587 (0.1900)
$t_{\text{last}}(\text{h})$		
n	10	10

[0499]

平均值(SD)	11.920 (0.0000)	11.997 (0.0095)
注释: 第3组 = VPA相对于VPA + etzadroxil片剂。		
注释: $GM\ CV\% = 100 \times (\exp(SD^2) - 1)^{0.5}$, 其中SD为对数转换数据的SD。		
AUC _{0-t} = 从时间 0 至最后可量化浓度时间的血浆浓度-时间曲线下面积; AUC _{0-tau} = 从时间 0 外推至给药间隔 Tau 的血浆浓度-时间曲线下面积;		
C _{avgSS} = 稳态时的平均血浆浓度; CL _{SS} /F = 口服施用后稳态时的表观全身清除率; C _{maxSS} = 给药间隔期间最大观察到的血浆浓度; C _{minSS} = 给药间隔期间最小观察到的血浆浓度; CV = 变异系数; DOF = 波动程度; etzadroxil 片剂 = 硫培南酯 500 mg 片剂; GM = 几何平均值; max = 最大值; min = 最小值;		
PK = 药代动力学; SD = 标准偏差; t _{last} = 最后可测量浓度的时间; t _{max} = 达到最大观察到的血浆浓度的时间; VPA = 丙戊酸; V _{ZSS} /F = 口服施用后稳态时的表观分布容积。		

[0500] 实施例3. 丙磺舒对施用丙戊酸和硫培南酯的硫培南生物利用度的影响

[0501] 对于第2和3组,所有患者均每日施用丙戊酸。第5天开始,第3组单独施用硫培南酯片剂(“Etzadroxil片剂”)和第2组施用硫培南酯和丙磺舒的双层片剂(500 mg硫培南酯 + 500 mg丙磺舒薄膜包衣双层片剂;“双层片剂”)。施用对于硫培南生物利用度的影响如表7-10所示。表7和表9之间的比较显示通过5天之后施用双层片剂提高硫培南的药代动力学参数。表8和表10之间的比较显示通过在7天之后施用双层片剂提高硫培南的药代动力学参数。

[0502] 表7. 对第5天第2组治疗的硫培南 (ng/mL) 的药代动力学参数概述-药代动力学参数群。

[0503]

PK 参数(单位) 统计学	第 2 组 VPA + 双层片剂
C _{max} (ng/mL)	
n	9
平均值(SD)	2843.3 (1186.93)
GM (CV%)	2659.1 (39.1)
t _{1/2} (h)	
n	9
平均值(SD)	1.137 (0.1917)
t _{max} (h)	
n	9
中值(min, max)	2,000 (1.00, 5.00)
AUC _{0-t} (h·ng/mL)	
n	9
平均值(SD)	7082.3 (2249.64)

[0504]

GM (CV%)	6828.5 (27.7)
AUC _{0-∞} (h·ng/mL)	
n	9
平均值(SD)	7143.3 (2243.54)
GM (CV%)	6892.4 (27.4)
AUC _{extrap} (%)	
n	9
平均值(SD)	0.926 (0.4559)
CL/F (L/h)	
n	9
平均值(SD)	54.65 (12.400)
V _d /F (L)	
n	9
平均值(SD)	87.07 (14.046)
T _{free>MIC0.5} (h)	
n	9
平均值(SD)	3.920 (0.7502)
注释：第2组 = VPA相对于VPA + 双层片剂。 注释：GM CV% = 100 × (exp(SD ²) - 1) ^{0.5} ，其中 SD 为对数转换数据的 SD。 AUC _{0-∞} = 从时间 0 外推至无穷大的血浆浓度-时间曲线下面积；AUC _{0-t} = 从时间 0 至最后可量化浓度时间的血浆浓度-时间曲线下面积；AUC _{extrap} = 由于外推超过最后可量化浓度时间所致的从时间 0 外推至无穷大的血浆浓度-时间曲线下面积的百分比；双层片剂= 硫培南酯 500 mg + 丙磺舒 500 mg 薄膜包衣，固定剂量组合，双层片剂；CL/F = 口服施用的表观清除率；C _{max} = 最大观察到的血浆浓度；CV = 变异系数；GM = 几何平均值；max = 最大值；min = 最小值；PK = 药代动力学；SD = 标准偏差；t _{1/2} = 终末消除半衰期；T _{free>MIC0.5} = 高于 0.5 μg/mL 最小抑制浓度的时间；t _{max} = 达到最大观察到的血浆浓度的时间；VPA = 丙戊酸；V _d /F = 口服施用的表观分布容积。	

[0505] 表8. 对第7天第2组治疗的硫培南 (ng/mL) 的药代动力学参数概述-药代动力学参

[0506] 数群。

PK 参数(单位) 统计学	第 7 天: VPA + 双层片剂
C _{maxSS} (ng/mL)	
n	9
平均值(SD)	2818.9 (715.57)
GM (CV%)	2740.2 (25.6)
C _{minSS} (ng/mL)	
n	9
平均值(SD)	15.98 (8.866)

[0507]

GM (CV%)	14.31 (50.0)
C_{avgSS} (h)	
n	9
平均值(SD)	617.54 (175.489)
GM (CV%)	597.92 (26.7)
t_{max} (h)	
n	9
中值(min, max)	2.000 (1.00, 5.00)
AUC_{0-t} (h·ng/mL)	
n	9
平均值(SD)	7367.7 (2121.42)
GM (CV%)	7128.5 (27.0)
AUC_{0-tau} (h·ng/mL)	
n	9
平均值(SD)	7410.4 (2105.86)
GM (CV%)	7175.0 (26.7)
CL_{SS}/F (L/h)	
n	9
平均值(SD)	52.50 (12.615)
V_{zSS}/F (L)	
n	9
平均值(SD)	88.89 (23.188)
R_{Cmax}	
n	9
平均值(SD)	1.051 (0.2126)
注释：第2组 = VPA相对于VPA + 双层片剂。 注释：GM CV% = $100 \times (\exp(SD^2) - 1)^{0.5}$ ，其中 SD 为对数转换数据的 SD。 AUC_{0-t} = 从时间 0 至最后可量化浓度时间的血浆浓度-时间曲线下面积； AUC_{0-tau} = 从时间 0 外推至给药间隔 Tau 的血浆浓度-时间曲线下面积；双层片剂= 硫培南酯 500 mg + 丙磺舒 500 mg 薄膜包衣，固定剂量组合，双层片剂； C_{avgSS} = 稳态时的平均血浆浓度； CL_{SS}/F = 口服施用稳态时的表现全身清除率； C_{maxSS} = 给药间隔期间最大观察到的血浆浓度； C_{minSS} = 给药间隔期间最小观察到的血浆浓度；CV = 变异系数；GM = 几何平均值；max = 最大值；min = 最小值；PK = 药代动力学； $R_{AUC0-12}$ = 基于首次和最后一次给药之后从时间 0 至 12 小时的血浆浓度-时间曲线下面积的蓄积率； R_{Cmax} = 基于第一次和最后一次给药之后最大浓度的累积率；SD = 标准偏差； $T_{free>MIC0.5}$ = 高于 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 最小抑制浓度的时间； t_{max} = 达到最大观察到的血浆浓度的时间；VPA = 丙戊酸； V_{zSS}/F = 口服施用后稳态时的表现分布容积。	

[0508]

数群。

表9. 对第5天第3组治疗的硫培南 (ng/mL) 的药代动力学参数概述-药代动力学参

[0509]

PK 参数(单位) 统计学	第 3 组 VPA + Etzadroxil 片剂
C_{max} (ng/mL)	
n	10
平均值(SD)	1825.0 (534.36)
GM (CV%)	1755.1 (30.4)
$t_{1/2}$ (h)	
n	8
平均值(SD)	1.118 (0.4545)
t_{max} (h)	
n	10
中值(min, max)	2.000 (1.00, 4.00)
AUC_{0-t} (h·ng/mL)	
n	10
平均值(SD)	4418.6 (846.92)
GM (CV%)	4348.5 (18.9)
$AUC_{0-\infty}$ (h·ng/mL)	
n	8
平均值(SD)	4551.3 (859.31)
GM (CV%)	4486.0 (18.0)
AUC_{extrap} (%)	
n	8
平均值(SD)	1.080 (0.7928)
CL/F (L/h)	
n	8
平均值(SD)	82.68 (13.867)
V_z/F (L)	
n	8
平均值(SD)	134.87 (66.954)
$T_{free>MIC_{0.5}}$ (h)	
n	10
平均值(SD)	3.134 (0.6581)
注释：第3组 = VPA相对于VPA + etzadroxil片剂。 注释：GM CV% = $100 \times (\exp(SD^2) - 1)^{0.5}$ ，其中 SD 为对数转换数据的 SD。 $AUC_{0-\infty}$ = 从时间 0 外推至无穷大的血浆浓度-时间曲线下面积； AUC_{0-t} = 从时间 0 至最后可量化浓度时间的血浆浓度-时间曲线下面积； AUC_{extrap} = 由于外推超过最后可量化浓度时间所致的从时间 0 外推至无穷大的血浆浓度-时间曲线下面积的百分比；CL/F = 口服施用的表观清除率； C_{max} = 最大观察到的血浆浓度；CV = 变异系数；etzadroxil 片剂 = 硫培南酯 500 mg 片剂；GM = 几何平均值；max = 最大值；min = 最小值；PK = 药代动力学；SD = 标准偏差； $t_{1/2}$ = 终末消除半衰期； $T_{free>MIC_{0.5}}$ = 高于最小抑制浓度的时间； t_{max} = 达到最大观察到的血浆浓度的时间；VPA = 丙戊酸； V_z/F = 口服施用的表观分布容积。	

[0510] 表10. 对第7天第3组治疗的硫培南 (ng/mL) 的药代动力学参数概述-药代动力学参数群。

[0511]

PK 参数(单位)统计学	第 7 天: VPA + Etzadroxil 片剂
$C_{\max SS}$ (ng/mL)	
n	10
平均值(SD)	1624.6 (360.40)
GM (CV%)	1584.5 (24.8)
$C_{\min SS}$ (ng/mL)	
n	10
平均值(SD)	10.51 (1.613)
GM (CV%)	10.42 (13.1)
$C_{\text{avg} SS}$ (h)	
n	10
平均值(SD)	298.37 (54.739)
GM (CV%)	294.15 (17.7)
$t_{\max}$ (h)	
n	10
中值(min, max)	2.000 (1.00, 3.00)
AUC_{0-t} (h·ng/mL)	
n	10
平均值(SD)	3548.1 (667.45)
GM (CV%)	3495.6 (18.1)
$AUC_{0-\tau}$ (h·ng/mL)	
n	10
平均值(SD)	3580.4 (656.86)
GM (CV%)	3529.8 (17.7)
CL_{SS}/F (L/h)	
n	10
平均值(SD)	105.09 (17.590)
V_{zSS}/F (L)	
n	10
平均值(SD)	150.51 (41.602)
$R_{C_{\max}}$	
n	10
平均值(SD)	0.947 (0.3072)
$R_{AUC0-12}$	
n	8
平均值(SD)	0.798 (0.0952)
$T_{\text{free}} > MIC_{0.5}$ (h)	
n	10
平均值(SD)	2.677 (0.5128)

[0512]

注释：第3组 = VPA相对于VPA + etzadroxil片剂。
注释：GM CV% = $100 \times (\exp(\text{SD}^2) - 1)^{0.5}$ ，其中 SD 为对数转换数据的 SD。
AUC₀₋₄ = 从时间 0 至最后可量化浓度时间的血浆浓度-时间曲线下面积；AUC_{0-tau} = 从时间 0 外推至给药间隔 Tau 的血浆浓度-时间曲线下面积；C_{avgSS} = 稳态时的平均血浆浓度；CL_{SS}/F = 口服施用稳态时的表现全身清除率；C_{maxSS} = 给药间隔期间最大观察到的血浆浓度；C_{minSS} = 给药间隔期间最小观察到的血浆浓度；CV = 变异系数；etzadroxil 片剂 = 硫培南酯 500 mg 片剂；GM = 几何平均值；max = 最大值；min = 最小值；PK = 药代动力学；R_{AUC0-12} = 基于首次和最后一次给药之后从时间 0 至 12 小时的血浆浓度-时间曲线下面积的蓄积率；R_{Cmax} = 基于第一次和最后一次给药之后最大浓度的累积率；SD = 标准偏差；T_{free>MIC0.5} = 高于最小抑制浓度的时间；t_{max} = 达到最大观察到的血浆浓度的时间；VPA = 丙戊酸；V_{zSS}/F = 口服施用后稳态时的表现分布容积。

[0513] 等同物

[0514] 应当理解，在不背离本发明的精神或基本特征的情况下，本发明可以其他特定形式实施。因此，前述实施方案在所有方面均认为是说明性的而不是对本文描述的发明的限制。因此，本发明的范围由所附权利要求而不是由前述描述指明，并且落入权利要求的等同意义和范围内的所有变化均旨在包括于其中。

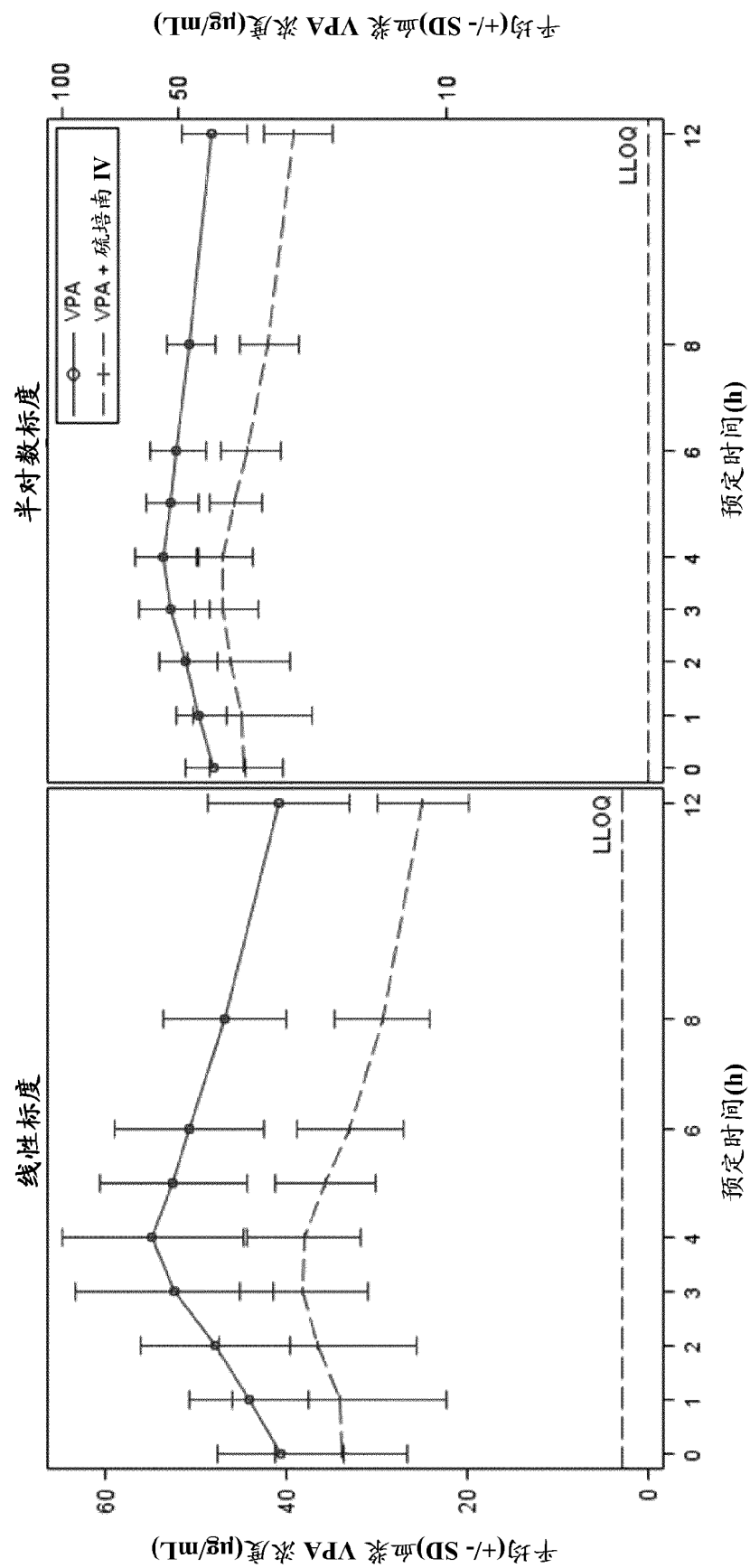


图 1

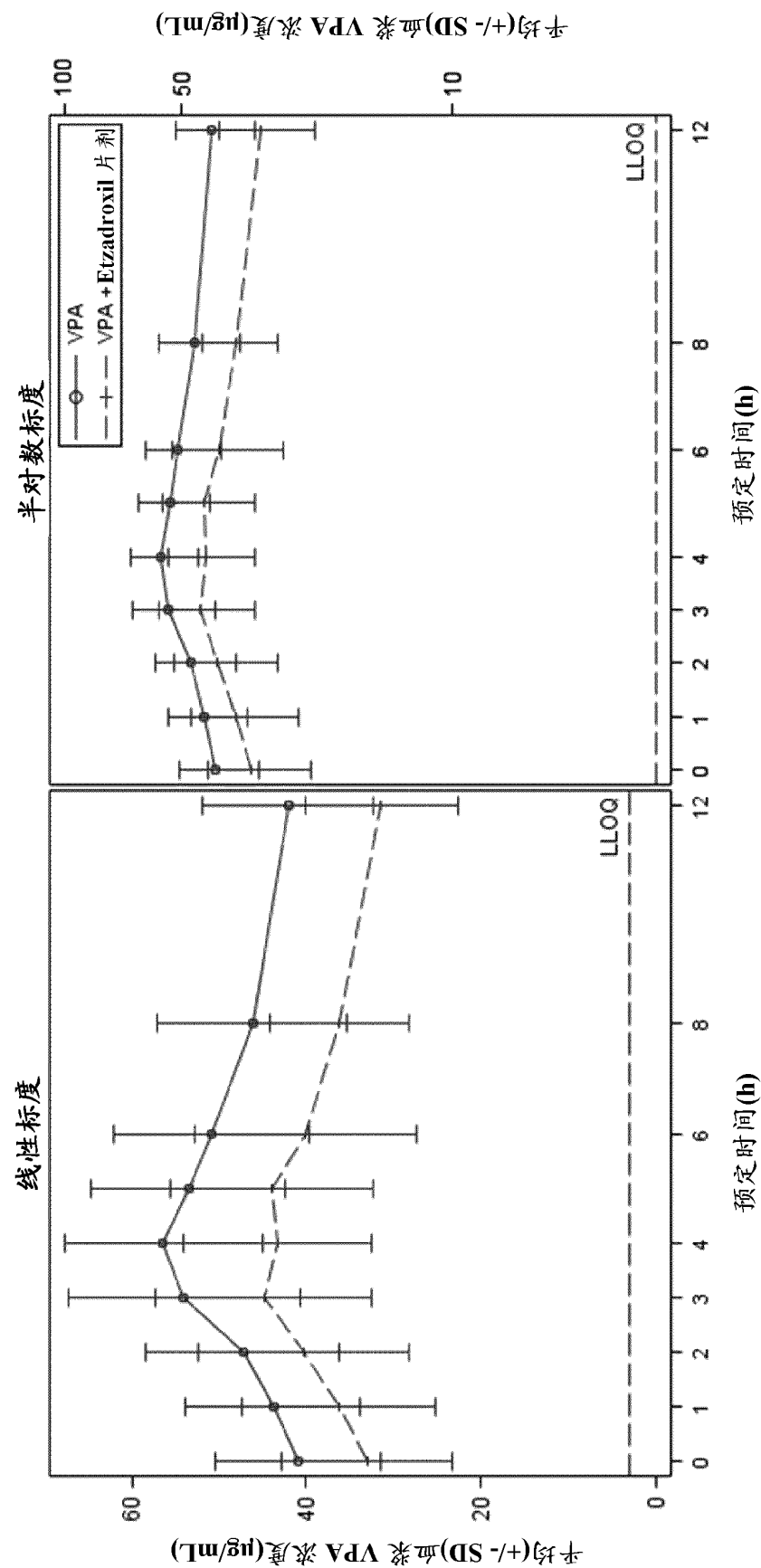


图 2

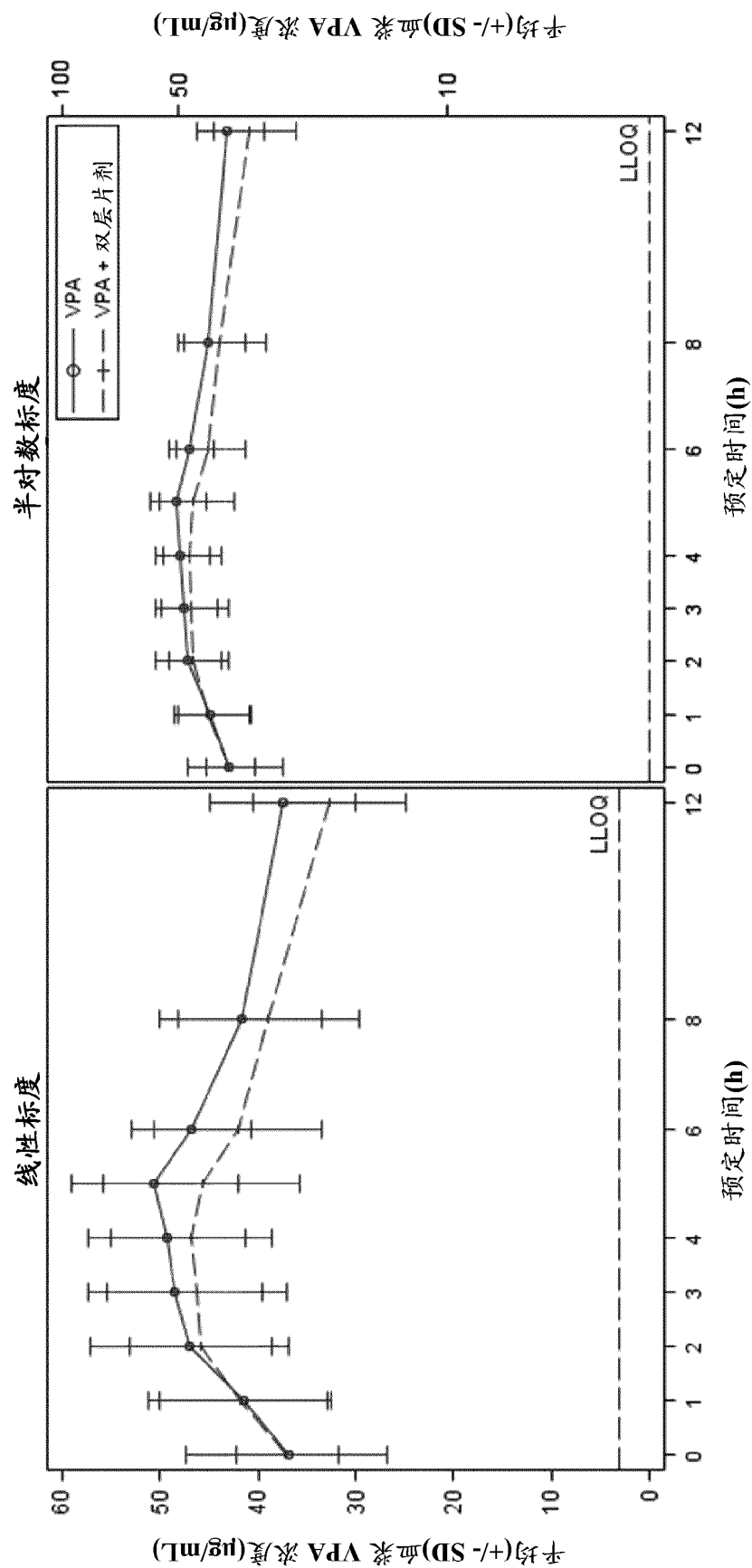


图 3