



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109641901 B

(45) 授权公告日 2022.12.09

(21) 申请号 201780052135.4

(72) 发明人 M·菲舍尔 A·莱希纳

(22) 申请日 2017.08.25

B·斯塔格尔

(65) 同一申请的已公布的文献号

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

申请公布号 CN 109641901 A

11247

(43) 申请公布日 2019.04.16

专利代理人 杨春刚 黄革生

(30) 优先权数据

(51) Int.CI.

16185913.7 2016.08.26 EP

C07D 471/08 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/439 (2006.01)

2019.02.25

A61P 31/04 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

(56) 对比文件

PCT/EP2017/071471 2017.08.25

US 7112592 B2, 2006.09.26

(87) PCT国际申请的公布数据

WO 2012172368 A1, 2012.12.20

W02018/037124 EN 2018.03.01

CN 102834395 A, 2012.12.19

(73) 专利权人 桑多斯股份公司

WO 2016046845 A1, 2016.03.31

地址 瑞士巴塞尔

审查员 王瑞

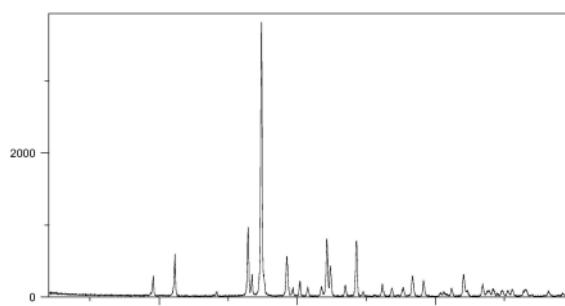
权利要求书2页 说明书17页 附图8页

(54) 发明名称

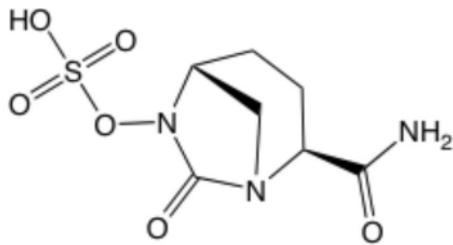
阿维巴坦游离酸

(57) 摘要

本发明涉及阿维巴坦游离酸、制备阿维巴坦游离酸的方法以及通过使阿维巴坦游离酸进一步反应而制备阿维巴坦钠的方法。本发明还涉及含有阿维巴坦游离酸、一种或多种碱性钠盐和一种或多种 $\beta$ -内酰胺抗生素的药物组合物。本发明的药物组合物可用作药物，特别是用于治疗和/或预防细菌感染。



1. 根据式(I)的[(2S,5R)-2-氨基甲酰基-7-氧化代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]氢硫酸酯的晶形



式(I),

特征在于：

(i) 当用具有波长0.15419nm的CuK $\alpha_{1,2}$ 辐射测量时，其具有包含在2-θ角度(9.6±0.2)°、(11.1±0.2)°、(16.4±0.2)°、(16.7±0.2)°、(17.4±0.2)°、(19.2±0.2)°、(22.1±0.2)°和(24.2±0.2)°处的反射的粉末X-射线衍射图谱；和/或

(ii) 当用金刚石ATR池测量时，其具有包含波数(3391±2)cm<sup>-1</sup>、(3326±2)cm<sup>-1</sup>、(3274±2)cm<sup>-1</sup>、(3214±2)cm<sup>-1</sup>、(1820±2)cm<sup>-1</sup>、(1688±2)cm<sup>-1</sup>、(1619±2)cm<sup>-1</sup>、(1304±2)cm<sup>-1</sup>、(1241±2)cm<sup>-1</sup>和(1054±2)cm<sup>-1</sup>处的峰的傅立叶变换红外光谱，

或特征在于：

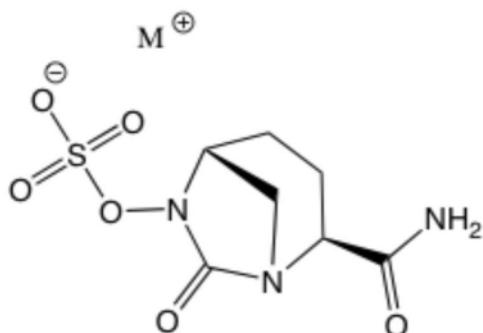
(iii) 当用具有波长0.15419nm的CuK $\alpha_{1,2}$ 辐射测量时，其具有包含在2-θ角度(9.3±0.2)°、(10.1±0.2)°、(16.3±0.2)°、(16.7±0.2)°、(18.8±0.2)°、(19.5±0.2)°、(23.0±0.2)°和(24.4±0.2)°处的反射的粉末X-射线衍射图谱；和/或

(iv) 当用金刚石ATR池测量时，其具有包含波数(3403±2)cm<sup>-1</sup>、(3326±2)cm<sup>-1</sup>、(3277±2)cm<sup>-1</sup>、(3214±2)cm<sup>-1</sup>、(1825±2)cm<sup>-1</sup>、(1686±2)cm<sup>-1</sup>、(1616±2)cm<sup>-1</sup>、(1297±2)cm<sup>-1</sup>、(1251±2)cm<sup>-1</sup>和(1053±2)cm<sup>-1</sup>处的峰的傅立叶变换红外光谱。

2. 根据权利要求1所述的根据式(I)的[(2S,5R)-2-氨基甲酰基-7-氧化代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]氢硫酸酯的晶形，其具有至少95%的纯度。

3. 根据前述权利要求中任何一项所定义的根据式(I)的[(2S,5R)-2-氨基甲酰基-7-氧化代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]氢硫酸酯的晶形的制备方法，其包括：

(a) 使根据式(II)的化合物与一种或多种pK<sub>a</sub><-1的酸反应，



式(II)

其中M<sup>+</sup>是N<sup>+</sup>RR' R''R'''，其中R、R'、R'' 和R''' 各自独立地选自氢和具有1-6个碳原子的烷基，

其中所述反应在溶剂中在-10℃~35℃的温度下进行,所述溶剂选自乙醇、正丙醇、异丙醇、异丁醇、2-丁醇、戊醇、二氯甲烷、丙酮、乙酸乙酯、乙腈及其混合物;和

(b)任选地分离至少一部分根据式(I)的化合物。

4.根据权利要求3所述的方法,其中M<sup>⊕</sup>是N<sup>⊕</sup>RR' R''R'''',其中R、R'、R''和R'''各自是正丁基。

5.根据权利要求3或4所述的方法,其中pKa<-1的酸选自盐酸、硝酸和对甲苯磺酸。

6.根据权利要求1或2所述的式(I)的[(2S,5R)-2-氨甲酰基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]氢硫酸酯的晶形用于制备药物组合物的用途。

7.药物组合物,其包含有效量和/或预定量的根据权利要求1-2中任何一项定义的式(I)的[(2S,5R)-2-氨甲酰基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]氢硫酸酯的晶形、一种或多种碱性钠盐和一种或多种抗菌剂,其中至少一种抗菌剂是β-内酰胺抗生素。

8.根据权利要求7所述的药物组合物,其中一种或多种碱性钠盐选自碳酸钠和碳酸氢钠。

9.根据权利要求1-2中任何一项所述的[(2S,5R)-2-氨甲酰基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]氢硫酸酯的晶形或者根据权利要求7-8中任何一项所述的药物组合物,其用作药物。

10.根据权利要求1-2中任何一项所述的[(2S,5R)-2-氨甲酰基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]氢硫酸酯的晶形或者根据权利要求7-8中任何一项所述的药物组合物,其用于治疗和/或预防细菌感染。

11.根据权利要求1-2中任何一项所述的[(2S,5R)-2-氨甲酰基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]氢硫酸酯的晶形在制备药物中的用途。

12.根据权利要求7-8中任何一项所述的药物组合物在制备药物中的用途。

13.根据权利要求1-2中任何一项所述的[(2S,5R)-2-氨甲酰基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]氢硫酸酯的晶形在制备用于治疗和/或预防细菌感染的药物中的用途。

14.根据权利要求7-8中任何一项所述的药物组合物在制备用于治疗和/或预防细菌感染的药物中的用途。

## 阿维巴坦游离酸

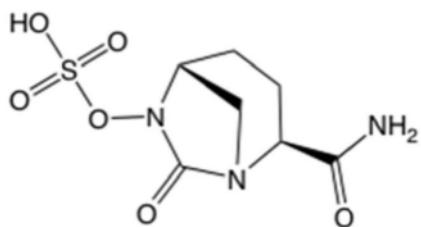
### 发明领域

[0001] 本发明涉及阿维巴坦游离酸,制备阿维巴坦游离酸的方法,以及通过使阿维巴坦游离酸进一步反应而制备阿维巴坦钠的方法。本发明还涉及含有阿维巴坦游离酸、一种或多种碱性钠盐和一种或多种 $\beta$ -内酰胺抗生素的药物组合物。本发明的药物组合物可用作药物,特别是用于治疗和/或预防细菌感染。

### [0002] 发明背景

[0003] 阿维巴坦的IUPAC名称是[(2S,5R)-2-氨基甲酰基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]氢硫酸酯。阿维巴坦由根据式(I)的下述化学结构表示:

[0004]



式(I)

[0005] 阿维巴坦是非- $\beta$ -内酰胺 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂,报道其在临床相关剂量本身不具有抗菌活性。然而,阿维巴坦保护 $\beta$ -内酰胺抗生素免受 $\beta$ 内酰胺酶的降解,并由此保持 $\beta$ -内酰胺抗生素的抗菌活性。因此,其可与 $\beta$ -内酰胺抗生素联用,用于治疗细菌感染。

[0006] WO 02/10172 A1描述阿维巴坦钠的合成途径,其通过将阿维巴坦四丁基铵盐提供至离子交换树脂(DOWEX 50WX8钠形式)而得到。Albeit还提到游离酸形式的阿维巴坦,所述文献既未提供其制备方法,更未提供阿维巴坦游离酸的任何分析数据。

[0007] WO 2012/172368 A1描述制备阿维巴坦钠的替代方法,不需要离子交换树脂。根据所述文献,阿维巴坦钠可通过阿维巴坦四丁基铵盐与2-乙基己酸钠反应而得到。也未公开阿维巴坦游离酸及其制备。

[0008] 然而,本发明的发明人发现所获得的阿维巴坦钠的化学纯度仅由所应用的四丁基铵盐的化学纯度确定,因为根据WO 2012/172368的方法不具有纯化效果。

[0009] 因此,本发明的一个目标是提供改进的制备阿维巴坦钠的方法,特别是不管所用阿维巴坦四丁基铵盐的质量而保证制备高纯度阿维巴坦钠的方法。

[0010] 此外,WO 2011/042560 A1提到阿维巴坦钠的晶形。例如,WO 2011/042560 A1公开无水形式B和形式D,以及水合的形式A和形式E。此外,根据该申请(第3页,6-7行),已观察到称作“形式C”的第五种形式,但其仅作为含有形式A的混合物。尤其是,WO 2011/042560 A1明确说明“形式C未分离为纯的形式,而是以与一种或多种其他形式特别是形式A的混合物得到”(第12页,5-7行)。然而,该申请未提供任何如何制备任何所述混合物的教导。

[0011] 最后,WO 2014/135930 A1也公开通过粉末X-射线衍射表征的阿维巴坦钠的晶形。根据第6页提供的峰列表和该申请图1中显示的相应粉末X-射线衍射图谱,所述固体可指定为含有WO 2011/042560 A1的形式B和形式D的混合物。

[0012] WO 2017/025526涉及阿维巴坦钠的晶形C,尤其是多晶型纯或者基本多晶型纯形

式的,以及涉及工业适用的、可信的和稳定的其制备方法,并涉及其药物组合物。所述文献代表阿维巴坦钠多晶型纯形式C的可靠制备和分离的首次公开。

[0013] 技术人员众所周知的是一旦温度应激(stress)或者在酸性或碱性条件下,水合形式通常趋向于水解。水合物还易于脱水,例如当置于干燥条件和/或升高的温度下时,水合物易于失去它们的水。例如,WO 2011/042560 A1提到形式E趋向于失去水且趋向于水解(第17页,1-2行)。在该申请中还说明:阿维巴坦钠二水合物形式E在大约70%以上的相对湿度下是特别稳定的,表明所述水合形式仅在水份存在下是稳定的。此外,发现在大约60°C以上的温度下,形式E脱水成一水合物形式A,并且一旦进一步温度应激,形式A脱水成无水形式B。所述是关键的,因为具体药物处理步骤例如研磨和干燥通常涉及热的发展,并由此可引起热不稳定形式的固体形式转变。因此,对于药物目的,阿维巴坦及其药学上可接受的盐的无水形式是比水合物优选的。

[0014] 然而,分别就其物理性质和可制造性而言,WO 2011/042560 A1公开的阿维巴坦钠的无水形式还具有一些缺点。例如,本发明的发明人令人惊奇地发现阿维巴坦钠的形式B和形式D在湿气存在下都是不稳定的,并且当置于相对增加的湿度水平时,显著吸收水分,以及经历相转化,例如转化为水合的形式A。

[0015] 除了适当的物理性质外,固体形式的可制造性决定其是否是制备药物产品的可行候选者。根据WO 2011/042560 A1(第16页,30-31行),无水形式D仅作为非常小的晶体得到,使得过滤困难且缓慢。因此,由于其就分离的限制性,形式D不能以工业规模生产。通常,由所述小晶体构成的散装材料(bulk materials)还显示令人不满意的粉末性质例如差的流动性和压实特性。此外,生产方法的稳固性和可靠性是物理形式选择的关键标准。例如WO 2011/042560 A1(第17页,8-14行)提到无水形式B难以制备,并且仅在非常窄的水分活度范围得到。因此,根据WO 2011/042560 A1教导,无水形式B的可靠工业生产看起来是相当有挑战性的。

[0016] 因此,本发明的另一个目的是提供改善形式的阿维巴坦,其是物理和化学上稳定的,即药物生产期间和/或贮存时,其不化学降解和/或转化为其他固体形式。本发明的另一个目的是提供改善形式的阿维巴坦,其具有改善的粉末性质例如高的堆密度、良好的流动性和无起尘,并由此药物生产期间,其是更方便处理的。本发明的另一个目的是提供改善形式的阿维巴坦,其还可以是以工业规模可靠且常规生产的。此外,一个目的是提供含有改善形式的阿维巴坦的固体药物组合物,在各种条件下例如环境条件下贮存期间,其是化学和物理上稳定的。

[0017] 发明概述

[0018] 通过提供游离酸形式的阿维巴坦,本发明解决一个或多个上述问题。本发明的阿维巴坦游离酸是低吸湿性的,且对于湿气和温度应激是稳定的。此外,本发明的阿维巴坦显示有利的形态、均匀的粒度分布,并由此特征为优良的粉末性质例如堆密度、流动性和紧实性,并且不起尘。

[0019] 因此,第一方面,本发明涉及[(2S,5R)-2-氨基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]氢硫酸酯(阿维巴坦),其优选以晶体形式存在。

[0020] 本发明还涉及制备[(2S,5R)-2-氨基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]氢硫酸酯(阿维巴坦)的方法。

[0021] 本发明还涉及含有有效量和/或预定量[(2S,5R)-2-氨甲酰基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]氢硫酸酯(阿维巴坦)、一种或多种碱性钠盐和一种或多种β-内酰胺抗生素的药物组合物,以及所述药物组合物,其用作药物,特别是用于治疗和/或预防细菌感染。制备所述药物组合物的方法也是本发明的主题。

[0022] 令人吃惊地发现:游离酸形式的阿维巴坦被以高纯度得到,并由此代表纯化的优良方法。例如,当使阿维巴坦四丁基铵盐反应为本发明的阿维巴坦游离酸,并进一步使游离酸反应为钠盐,最终的阿维巴坦钠以高化学纯度得到,而不管所用的四丁基铵盐的质量。这与其中阿维巴坦钠直接由四丁基铵盐制备的先前所述方法相反,先前所述方法中得到的产品的纯度直接取决于所用的四丁基铵盐的化学纯度,所述方法不显示纯化效果。

[0023] 因此,本发明还涉及[(2S,5R)-2-氨甲酰基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]氢硫酸酯(阿维巴坦)用于制备阿维巴坦盐特别是阿维巴坦钠的用途。

[0024] 最后,本发明的另一方面涉及由[(2S,5R)-2-氨甲酰基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]氢硫酸酯(阿维巴坦)制备阿维巴坦钠的方法。

[0025] 定义

[0026] 除非另外说明,文中所用的术语具有下述含义:

[0027] 如文中所用,术语“阿维巴坦”指[(2S,5R)-2-氨甲酰基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]氢硫酸酯,其可由根据文中式(I)的化学结构表示。在本发明中,“阿维巴坦”指游离酸形式,其中硫酸基团的氢原子不被另一种原子例如钠或钾取代。

[0028] 如文中所用,术语“室温”指20~30°C的温度。

[0029] 对于粉末X-射线衍射,文中所用的术语“反射”是指X-射线图谱中的峰,其由固体物质中原子的平行面散射的X-射线的相长干涉在某些衍射角度(布拉格角)引起,所述原子以长程位置有序以有序且重复的方式分布。所述固体物质归类为晶体物质,而将无定型物质定义为固体物质,其缺乏长程有序,且仅显示短程有序,因此产生宽散射。根据文献,长程有序例如延伸超过大约 $10^3\sim 10^{20}$ 个原子,而短程有序是仅超过几个原子(参见Vitalij K.Pecharsky和Peter Y.Zavalij著的“Fundamentals of Powder Diffraction and Structural Characterization of Materials”,Kluwer Academic Publishers,2003,第3页)。

[0030] 当涉及粉末X-射线衍射,术语“基本相同的”指应考虑峰的峰位置和相对强度的可变性。例如,2-θ值的经典精确度是在±0.2°2-θ范围内。因此,通常出现在6.5°2-θ的衍射峰在标准条件下、大多数X-射线衍射仪上例如可出现在6.3°~6.7°2-θ范围内。此外,本领域技术人员应该理解相对峰强度将显示仪器间的可变性以及由于结晶度、优选定向、样品制备和其他本领域技术人员已知因素引起的可变性,并且应仅作为定性测量。

[0031] 当涉及傅立叶变换红外光谱时,术语“基本相同的”指应考虑峰的峰位置和相对强度的可变性。例如,波数的经典精确度是在±2cm<sup>-1</sup>范围内。因此,通常出现在1820cm<sup>-1</sup>的峰在标准条件下、大多数红外光谱仪上可出现在1818~1822cm<sup>-1</sup>范围内。此外,本领域技术人员应该理解相对峰强度将显示仪器间的可变性以及由于结晶度、样品制备和其他本领域技术人员已知因素引起的可变性,并且应仅作为定性测量。

[0032] 文中所用的术语“固体形式”指物质的任何结晶相和无定形相。

[0033] 文中所用的术语“形式A”或“晶形A”指WO 2011/042560 A1中公开的结晶的阿维巴

坦钠一水合物,其特征在于当用具有0.15419nm波长的Cu-K<sub>α</sub><sub>1,2</sub>辐射测量时,具有包含在2-θ角度(8.5±0.2)°、(15.3±0.2)°和(16.4±0.2)°处的反射的PXRD。

[0034] 文中所用的术语“形式B”或“晶形B”指WO 2011/042560 A1中公开的阿维巴坦钠的晶形,其特征在于当用具有0.15419nm波长的Cu-K<sub>α</sub><sub>1,2</sub>辐射测量时,具有包含在2-θ角度(13.0±0.2)°、(16.5±0.2)°和(17.2±0.2)°处的反射的PXRD。

[0035] 文中所用的术语“形式D”或“晶形D”指WO 2011/042560 A1中公开的阿维巴坦钠的晶形,其特征在于当用具有0.15419nm波长的Cu-K<sub>α</sub><sub>1,2</sub>辐射测量时,具有包含在2-θ角度(12.4±0.2)°、(16.2±0.2)°、(17.4±0.2)°、(17.8±0.2)°、(18.5±0.2)°和(22.2±0.2)°处的反射的PXRD。

[0036] 文中所用的术语“形式C”或“晶形C”指WO 2017/025526 A1中公开的阿维巴坦钠的晶形,其特征在于当用具有0.15419nm波长的Cu-K<sub>α</sub><sub>1,2</sub>辐射测量时,具有包含在2-θ角度(6.5±0.2)°、(14.4±0.2)°、(15.5±0.2)°、(18.0±0.2)°和(19.3±0.2)°处的反射的PXRD。

[0037] 文中所用的术语“大约”指指定值或范围的5%范围内,更通常1%范围内,并最通常0.5%范围内。

[0038] 文中所用的术语“治疗细菌感染”包括治愈、预防和/或改善直接或间接由细菌特别是产生β-内酰胺酶的细菌引起的疾患。

[0039] 文中所用的术语阿维巴坦的“预定量”指在制备所述组合物时,组合物例如药物组合物中存在的阿维巴坦的量。

[0040] 文中所用的术语阿维巴坦的“有效量”指在治疗疾病或病症或者延缓或最小化与疾病或病症相关的一种或多种症状时,足够提供治疗益处的量。

[0041] 根据文中所用,涉及阿维巴坦时,术语“分离的”相应于从形成其的反应混合物中物理分离的阿维巴坦。

[0042] 根据文中所用,对于颗粒或晶体形状,术语“板(plate)”或“板状(plate-like)”指具有相似宽度和宽(breadth and width)的平的、扁平的颗粒或晶体。

[0043] 对于颗粒或晶体形状,文中所用的术语“板条(lath)”指长的、薄的和刀片状的颗粒或晶体。

[0044] 文中所用的术语“搅动( agitation)”涉及相对于溶液或混悬液的另一种宏观成分,外界诱导的溶液或混悬液的宏观成分的任何运动。文中所用的术语“机械搅动”涉及相对于溶液的另一种宏观成分,通过装置例如振动或搅拌或超声而由外界诱导的溶液或混悬液的宏观成分的任何运动。文中所用的术语“搅拌”涉及相对于溶液或混悬液的另一种宏观成分,通过搅拌装置而由外界诱导的溶液或混悬液的宏观成分的任何运动。

[0045] 附图简述

[0046] 图1:图示说明根据本发明的阿维巴坦晶形(形式1)的代表性粉末X-射线衍射图谱。x-轴显示2-θ散射角,y-轴显示用检测到的光子计数表示的X-射线散射光束的强度。

[0047] 图2:图示说明根据本发明的阿维巴坦晶形(形式1)的透射模式的代表性傅立叶变换红外光谱。x-轴显示用波数(cm<sup>-1</sup>)表示的频率,y-轴显示以百分比(%)表示的峰的相对强度。

[0048] 图3:图示说明根据本发明的阿维巴坦晶形(形式1)的在25~130°C温度范围内的代表性示差扫描量热曲线。x-轴显示以摄氏度(°C)表示的温度,y-轴显示以瓦特/克(W/g)

表示的热流量,吸热峰向上。

[0049] 图4:图示说明根据本发明的阿维巴坦晶形(形式1)的在25~130℃温度范围内的代表性热重分析曲线。x-轴显示以摄氏度(℃)表示的温度,y-轴显示以重量百分数(重量%)表示的样品的质量(损失)。

[0050] 图5a:图示说明根据本发明的阿维巴坦晶形(形式1)的扫描电子显微图像。

[0051] 图5b:图示说明根据WO 2011/042560 A1的阿维巴坦钠晶形B的扫描电子显微图像。

[0052] 图5c:图示说明根据WO 2011/042560 A1的阿维巴坦钠晶形D的扫描电子显微图像。

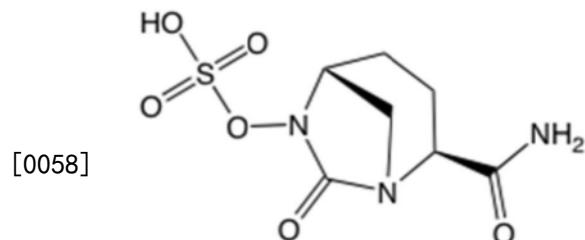
[0053] 图6:图示说明根据本发明的阿维巴坦晶形(形式2)的代表性粉末X-射线衍射图谱。x-轴显示 $^{\circ}2\text{-}\theta$ 散射角,y-轴显示用检测到的光子计数表示的X-射线散射光束的强度。

[0054] 图7:图示说明根据本发明的阿维巴坦晶形(形式2)的透射模式的代表性傅立叶变换红外光谱。x-轴显示用波数( $\text{cm}^{-1}$ )表示的频率,y-轴显示以百分比(%)表示的峰的相对强度。

[0055] 发明详述

[0056] 本发明的不同方面在下文通过实施方案更详细地描述,但其不限于此。可以通过1个实施方案或者通过组合2个或更多个实施方案,描述本发明的各方面。

[0057] 第一方面,本发明涉及根据式(I)的[(2S,5R)-2-氨甲酰基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]氢硫酸酯



式(I)。

[0059] 在一实施方案中,本发明涉及以分离的形式存在的根据式(I)的[(2S,5R)-2-氨甲酰基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]氢硫酸酯。

[0060] 在另一实施方案中,本发明涉及以固体形式存在的根据式(I)的[(2S,5R)-2-氨甲酰基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]氢硫酸酯。

[0061] 在另一实施方案中,本发明涉及以晶体形式存在的根据式(I)的[(2S,5R)-2-氨甲酰基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]氢硫酸酯。

[0062] 在一优选实施方案中,本发明涉及根据式(I)的[(2S,5R)-2-氨甲酰基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]氢硫酸酯的晶形(形式1),特征在于当用具有0.15419nm波长的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射测量时,具有包含在下述2-θ角的反射的粉末X-射线衍射图谱:

[0063]  $(9.6 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(11.1 \pm 0.2)^\circ$ 和 $(17.4 \pm 0.2)^\circ$ ,或者 $(9.6 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(11.1 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(16.4 \pm 0.2)^\circ$ 和 $(17.4 \pm 0.2)^\circ$ ,或者 $(9.6 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(11.1 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(16.4 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(17.4 \pm 0.2)^\circ$ 和 $(19.2 \pm 0.2)^\circ$ ,或者 $(9.6 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(11.1 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(16.4 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(17.4 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(19.2 \pm 0.2)^\circ$ 和 $(22.1 \pm 0.2)^\circ$ ,或者 $(9.6 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(11.1 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(16.4 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(17.4 \pm 0.2)^\circ$

$0.2^\circ$ 、 $(19.2 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(22.1 \pm 0.2)^\circ$ 和 $(24.2 \pm 0.2)^\circ$ ,或者 $(9.6 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(11.1 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(16.4 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(16.7 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(17.4 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(19.2 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(22.1 \pm 0.2)^\circ$ 和 $(24.2 \pm 0.2)^\circ$ 。

[0064] 还在另一实施方案中,本发明涉及根据式(I)的[(2S,5R)-2-氨甲酰基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]氢硫酸酯的晶形(形式1),特征在于当用具有0.15419nm波长的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射测量时,具有与本发明图1中所示图谱基本相同的粉末X-射线衍射图谱。

[0065] 在另一优选实施方案中,本发明涉及根据式(I)的[(2S,5R)-2-氨甲酰基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]氢硫酸酯的晶形(形式2),特征在于当用具有0.15419nm波长的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射测量时,具有包含在下述2-θ角的反射的粉末X-射线衍射图谱:

[0066]  $(9.3 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(10.1 \pm 0.2)^\circ$ 和 $(16.7 \pm 0.2)^\circ$ ,或者 $(9.3 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(10.1 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(16.7 \pm 0.2)^\circ$ 和 $(18.8 \pm 0.2)^\circ$ ,或者 $(9.3 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(10.1 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(16.3 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(16.7 \pm 0.2)^\circ$ 和 $(18.8 \pm 0.2)^\circ$ ,或者 $(9.3 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(10.1 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(16.3 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(16.7 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(18.8 \pm 0.2)^\circ$ 和 $(24.4 \pm 0.2)^\circ$ ,或者 $(9.3 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(10.1 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(16.3 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(16.7 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(18.8 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(19.5 \pm 0.2)^\circ$ 和 $(24.4 \pm 0.2)^\circ$ ,或者 $(9.3 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(10.1 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(16.3 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(16.7 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(18.8 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(19.5 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(23.0 \pm 0.2)^\circ$ 和 $(24.4 \pm 0.2)^\circ$ 。

[0067] 还在另一实施方案中,本发明涉及根据式(I)的[(2S,5R)-2-氨甲酰基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]氢硫酸酯的晶形(形式2),特征在于当用具有0.15419nm波长的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射测量时,具有与本发明图6中所示图谱基本相同的粉末X-射线衍射图谱。

[0068] 在另一实施方案中,本发明涉及根据式(I)的[(2S,5R)-2-氨甲酰基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]氢硫酸酯的晶形(形式1),特征在于当用金刚石ATR池测量时,具有包含在下述波数处的峰的傅立叶变换红外光谱:

[0069]  $(3391 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1820 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 和 $(1688 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ ,或者 $(3391 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(3274 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1820 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 和 $(1688 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ ,或者 $(3391 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(3274 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1820 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1688 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 和 $(1619 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ ,或者 $(3391 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(3274 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(3214 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1820 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1688 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 和 $(1619 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ ,或者 $(3391 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(3274 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(3214 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1820 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1688 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1619 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 和 $(1304 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ ,或者 $(3391 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(3326 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(3274 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(3214 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1820 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1688 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1619 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 和 $(1304 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ ,或者 $(3391 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(3326 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(3274 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(3214 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1820 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1688 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1619 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1304 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 和 $(1241 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ ,或者

[0070]  $(3391 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(3326 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(3274 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(3214 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1820 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1688 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1619 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1304 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1241 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 和 $(1054 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 。

[0071] 在一实施方案中,本发明涉及根据式(I)的[(2S,5R)-2-氨甲酰基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]氢硫酸酯的晶形(形式1),特征在于当用金刚石ATR池测量时,具有与本发明图2中所示图谱基本相同的傅立叶变换红外光谱。

[0072] 在另一实施方案中,本发明涉及根据式(I)的[(2S,5R)-2-氨甲酰基-7-氧代-1,6-

二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]氢硫酸酯的晶形(形式2),特征在于当用金刚石ATR池测量时,具有包含在下述波数处的峰的傅立叶变换红外光谱:

[0073] (3403±2) cm<sup>-1</sup>、(1825±2) cm<sup>-1</sup>和(1686±2) cm<sup>-1</sup>,或者(3403±2) cm<sup>-1</sup>、(3277±2) cm<sup>-1</sup>、(1825±2) cm<sup>-1</sup>和(1686±2) cm<sup>-1</sup>,或者(3403±2) cm<sup>-1</sup>、(3277±2) cm<sup>-1</sup>、(1825±2) cm<sup>-1</sup>、(1686±2) cm<sup>-1</sup>和(1616±2) cm<sup>-1</sup>,或者(3403±2) cm<sup>-1</sup>、(3277±2) cm<sup>-1</sup>、(3214±2) cm<sup>-1</sup>、(1825±2) cm<sup>-1</sup>、(1686±2) cm<sup>-1</sup>和(1616±2) cm<sup>-1</sup>,或者(3403±2) cm<sup>-1</sup>、(3277±2) cm<sup>-1</sup>、(3214±2) cm<sup>-1</sup>、(1825±2) cm<sup>-1</sup>、(1686±2) cm<sup>-1</sup>、(1616±2) cm<sup>-1</sup>和(1297±2) cm<sup>-1</sup>,或者(3403±2) cm<sup>-1</sup>、(3326±2) cm<sup>-1</sup>、(3277±2) cm<sup>-1</sup>、(3214±2) cm<sup>-1</sup>、(1825±2) cm<sup>-1</sup>、(1686±2) cm<sup>-1</sup>、(1616±2) cm<sup>-1</sup>和(1297±2) cm<sup>-1</sup>,或者(3403±2) cm<sup>-1</sup>、(3326±2) cm<sup>-1</sup>、(3277±2) cm<sup>-1</sup>、(3214±2) cm<sup>-1</sup>、(1825±2) cm<sup>-1</sup>、(1686±2) cm<sup>-1</sup>、(1616±2) cm<sup>-1</sup>和(1297±2) cm<sup>-1</sup>和(1251±2) cm<sup>-1</sup>,或者

[0074] (3403±2) cm<sup>-1</sup>、(3326±2) cm<sup>-1</sup>、(3277±2) cm<sup>-1</sup>、(3214±2) cm<sup>-1</sup>、(1825±2) cm<sup>-1</sup>、(1686±2) cm<sup>-1</sup>、(1616±2) cm<sup>-1</sup>、(1297±2) cm<sup>-1</sup>、(1251±2) cm<sup>-1</sup>和(1053±2) cm<sup>-1</sup>。

[0075] 在一实施方案中,本发明涉及根据式(I)的[(2S,5R)-2-氨基甲酰基-7-氧化-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]氢硫酸酯的晶形(形式2),特征在于当用金刚石ATR池测量时,具有基本与本发明图7中所示图谱相同的傅立叶变换红外光谱。

[0076] 在另一实施方案中,本发明涉及根据式(I)的[(2S,5R)-2-氨基甲酰基-7-氧化-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]氢硫酸酯的晶形,特征在于当在大约25~130℃温度下,并以大约10K/min的加热速率,用热重量分析进行测量时,基于阿维巴坦晶形的重量,显示大约0.5重量%或更少、优选大约0.4重量%或更少、更优选大约0.3重量%或更少的重量损失。优选地,所述[(2S,5R)-2-氨基甲酰基-7-氧化-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]氢硫酸酯的晶形是上文定义的阿维巴坦的晶形1。

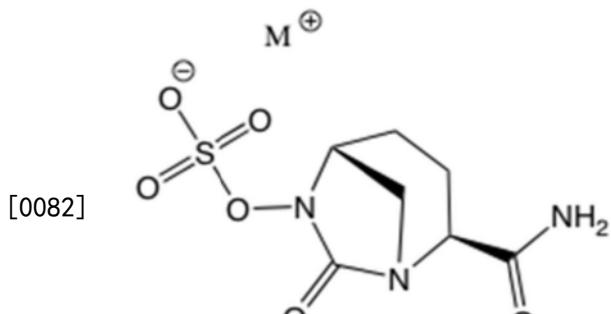
[0077] 热分析表明本发明的阿维巴坦游离酸对温度应激是非常稳定的。例如,在高至至少大约130℃(参见文中的图3)的温度下,优选高至至少大约160℃的温度下,并最优选高至至少大约200℃的温度下,本发明的阿维巴坦游离酸在示差扫描量热曲线上未显示热事件。此外,当用热重分析测量时(参见图4),高至大约130℃的温度下,本发明的阿维巴坦显示仅大约0.3重量%的重量损失,表明本发明的阿维巴坦游离酸是阿维巴坦的无水且非溶剂化形式。此外,本发明的阿维巴坦游离酸还对湿气是非常稳定。所述性质保证整个贮存期稳定的产品质量,因为可排除贮存期间的形式转化。

[0078] 除了是对温度和湿气应激稳定的,本发明的阿维巴坦游离酸还以优良的粉末性质为特征。根据文中图5a所示的扫描电子显微图像可见,本发明的阿维巴坦游离酸主要由板条形的晶体构成,具有非常均匀的粒度分布,产生具有高的堆密度和良好压实特性的自由流动的粉末。对于制药过程包括到容器例如到小瓶如单一单位小瓶中的填充过程,所述粉末性质是尤其方便的。

[0079] 阿维巴坦钠的形式B显示具有不同粒度的板状晶体(参见文中图5b)。最后,可证实WO 2011/042560 A1中提供的陈述:无水形式D由非常小的晶体构成(参见图5c)。所述粉末通常是荷静电和起尘的,并因此不优先用于药品加工。

[0080] 此外,本发明涉及根据式(I)的[(2S,5R)-2-氨基甲酰基-7-氧化-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]氢硫酸酯的制备方法,其包括:

[0081] (a)使根据式(II)的化合物与一种或多种pKa<-1的酸反应,



式(II)

[0083] 其中  $M^+$  是  $N^{+}RR' R'' R'''$ ,  $R, R', R''$  和  $R'''$  各自独立地选自氢和具有1-6个碳原子的烷基; 和

[0084] (b) 任选地分离至少一部分根据式(I)的化合物。

[0085] 在本发明中, 烷基基团是含有互相连接的碳和氢原子的基团。烷基基团可以是直链或支链烷基基团。

[0086] 具有1-6个碳原子的直链烷基基团可以是甲基(-CH<sub>3</sub>)、乙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、丙基(-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、丁基(-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>)、戊基(-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>)和己基(-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>)。在本发明中, 具有3-6个碳原子的直链烷基基团可以利用前缀“正”例如正丙基、正丁基、正戊基和正己基表示。

[0087] 支链烷基基团的示例是异丙基(-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、异丁基(-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、叔丁基(-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)、异戊基(-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)和新己基(-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)。

[0088] 在一优选实施方案中,  $R, R', R''$  和  $R'''$  各自是相同的烷基基团。还优选的是  $R, R', R''$  和  $R'''$  各自是直链烷基基团, 优选相同的直链烷基基团。在一特别优选的实施方案中,  $R, R', R''$  和  $R'''$  各自是正丁基。因此, 特别优选的是  $M^+$  是  $(Bu)_4N^+$ 。

[0089] 在步骤(a)中, 根据式(II)的化合物与  $pK_a$  值 < -1 的酸反应。 $pK_a$  值越小, 酸越强。 $pK_a$  值 < -1 的酸可被视为强酸。

[0090] 所述  $pK_a$  < -1 的一种或多种酸优选选自对甲苯磺酸、对甲苯磺酸一水合物、对二甲苯-2-磺酸水合物、苯磺酸、对氟苯磺酸、2,4,6-三甲基苯磺酸、樟脑-10-磺酸、九氟丁烷-1-磺酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、2-羟基乙烷磺酸、正丙烷磺酸、正丁烷磺酸、正己烷磺酸、环戊烷磺酸、三氟甲烷磺酸、磺酸、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸, 及其一种或多种的混合物。特别优选的酸选自对甲苯磺酸、对甲苯磺酸一水合物、盐酸和硝酸。尤其优选的是对甲苯磺酸一水合物。或者, 特别优选的是对甲苯磺酸。

[0091] 磷酸、三氟乙酸和甲酸不优先用作酸。

[0092] 在一优选实施方案中, 根据式(II)的化合物和酸以大约1:1~1:1.8的分子比率、更优选大约1:1.01~1:1.6的分子比率、甚至更优选大约1:1.02~1:1.4的分子比率、特别是大约1:1.03~1:1.15的分子比率反应。

[0093] 在一优选实施方案中, 反应在溶剂中进行, 所述溶剂选自醇例如乙醇、正丙醇、异丙醇、异丁醇、2-丁醇、戊醇, 二氯甲烷, 丙酮, 乙酸乙酯, 乙腈及其混合物。优选的溶剂是二氯甲烷、异丁醇、丙酮和乙醇。二氯甲烷和乙醇是尤其优选的。溶剂优选含有少于2%w/w、更优选少于1%w/w、特别少于0.3%w/w的水。当溶剂是基本无水时是尤其优选的。

[0094] 还优选的是反应在大约-10°C~35°C、优选-8°C~25°C、甚至更优选-6°C~15°C、特别是-5°C~5°C的温度下进行。

[0095] 反应可优选进行大约5-240分钟、优选大约10-180分钟、更优选大约15-90分钟、特别是大约20-45分钟的一段时间。

[0096] 此外，反应混合物优选进行搅动、机械搅动和/或搅拌。

[0097] 在任选的步骤(b)中，可分离至少部分根据式(I)的化合物。

[0098] 根据式(I)的化合物的分离可优选包含滤出步骤(a)中得到的沉淀。沉淀的滤出可以例如在抽吸装置、具有筛底或滤纸的漏斗辅助下完成。此外，可以优选将滤出的沉淀洗涤，优选用步骤(a)反应在其中完成的溶剂洗涤，特别是用二氯甲烷或乙醇洗涤。此外，可优选将根据式(I)的化合物干燥。干燥可优选在大约5-200mbar的减压条件下完成。此外，干燥可在大约10°C-35°C的温度下、优选在大约室温下进行。

[0099] 出乎意料地发现上述方法生产高纯度的阿维巴坦游离酸。例如得到具有97%纯度的阿维巴坦游离酸，尽管四丁基铵盐原料具有仅大约76%的显著更低的纯度(还参见文中的实施例1.4)。

[0100] 因此，本发明还涉及具有至少95%、优选至少97%、更优选至少98%，并最优选至少99%例如至少99.5%如100%的高纯度根据式(I)的[(2S,5R)-2-氨基-7-氧化-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]氢硫酸酯。优选地，所述[(2S,5R)-2-氨基-7-氧化-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]氢硫酸酯是以上文定义的阿维巴坦的晶形1存在。可根据文中公开的定量<sup>1</sup>H-NMR和/或根据技术人员众所周知的其他分析方法例如高效液相色谱(HPLC)和质谱(MS)或其任何组合测定纯度。

[0101] 高纯度是活性药物成分的必备条件，因为副产物不具有所需的药理活性，并且更重要地，副产物可能是甚至有毒的。

[0102] 因此，本发明的另一个主题涉及上文定义的阿维巴坦游离酸用以制备药物组合物的用途。

[0103] 另一方面，本发明涉及药物组合物，其含有有效和/或预订量的上文定义的阿维巴坦游离酸、一种或多种碱性钠盐，以及一种或多种抗菌剂。

[0104] 所述一种或多种碱性钠盐优选选自碳酸钠(Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)、碳酸氢钠(NaHCO<sub>3</sub>)、乙酸钠、甲酸钠和苯甲酸钠，其中碳酸钠和碳酸氢钠是特别优选的，并且碳酸钠是最优选的。

[0105] 优选地，所述一种或多种抗菌剂是β-内酰胺抗生素，其包括青霉烷类，青霉烯类，头孢烯类，碳头孢烯类，氧头孢烯类，头霉素类，青霉素类例如阿莫西林、氨苄西林、阿洛西林、美洛西林、阿帕西林、海他西林、巴氨西林、羧苄西林、磺苄西林、替卡西林、哌拉西林、美西林、匹美西林、甲氧西林、环己西林(cyclacillin)、酞氨西林(talampicillin)、阿朴西林、苯唑西林、氯唑西林、双氯西林、氟氯西林、萘夫西林、匹氨西林，头孢菌素类例如头孢噻吩、cephaloridine、头孢克洛、头孢羟胺苄、头孢孟多、头孢唑啉(cefazoline)、头孢氨苄、头孢拉定、头孢唑肟、头孢甲肟、头孢美唑、头孢来星、头孢尼西、头孢地秦、头孢匹罗、头孢他啶、头孢洛林(ceftaroline)、头孢洛林酯(ceftaroline fosamil)、头孢曲松、头孢匹胺、头孢拉宗、头孢唑兰、头孢吡肟、头孢噻利、头孢瑞南、头孢唑南、头孢咪唑、头孢克定、头孢克肟、头孢布烯、头孢地尼、cefpodoxime axetil、头孢泊肟普昔酯(cefpodoxime proxetil)、头孢特伦新戊酯、头孢他美酯(cefetamet pivoxil)、头孢卡品酯(cefcapene

pivoxil)、头孢托仑匹酯(cefditoren pivoxil)、头孢呋辛、头孢呋辛酯(cefuroxime axetil)、loracarbazef、拉氧头孢，碳青霉烯类例如亚胺培南、美罗培南、比阿培南、帕尼培南和单内酰胺类例如氨曲南和卡卢莫南，及其盐。最优先地， $\beta$ -内酰胺抗生素选自头孢他啶例如其五水合物形式和/或头孢洛林酯例如其单乙酸酯一水合物形式。

[0106] 上文定义的本发明的药物组合物还可包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0107] 本发明的药物组合物可通过连续将单个的上文定义的药物组合物的成分填充到容器例如小瓶如单一单位小瓶中而制备。

[0108] 在一优选实施方案中，上文定义的本发明的药物组合物是用于注射的无菌粉末，优选包含于一次性使用的小瓶中。施用至有需要的患者之前，可将粉末例如用无菌注射用水、0.9%氯化钠、5%右旋糖、2.5%右旋糖/0.45%氯化钠或者乳酸林格氏(Lactated Ringer's)溶液重构，随后任选地用适当的输注液体进一步稀释。

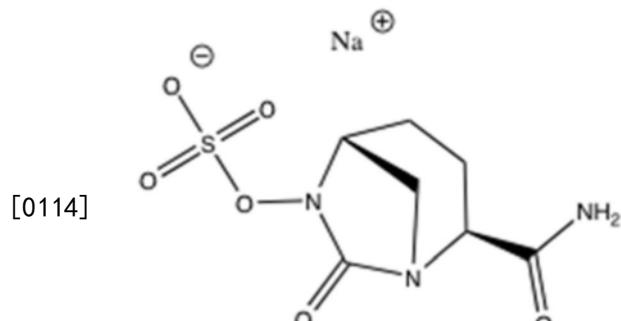
[0109] 另一方面，本发明涉及上文定义的药物组合物，其用作药物。

[0110] 本发明的另一方面涉及上文定义的药物组合物，其用于治疗和/或预防细菌感染。细菌感染可以由产生 $\beta$ -内酰胺酶的细菌引起。细菌感染可选自复杂腹内感染(cIAI)和复杂泌尿道感染(cUTI)。

[0111] 如上文已经提到的，当根据上述方法制备时，本发明的阿维巴坦游离酸以高纯度得到，并由此还可有利地用作生产纯阿维巴坦钠的中间体。

[0112] 因此，另一方面，本发明还涉及上文定义的根据式(I)的[(2S,5R)-2-氨基-7-氧化-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]氢硫酸酯的用途，其用于制备阿维巴坦盐，特别是用于制备阿维巴坦钠。

[0113] 本发明的另一方面是用于制备根据式(III)化合物的方法，



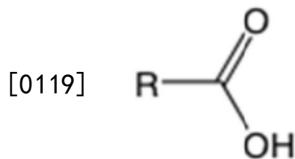
式(III)

[0115] 其包括

[0116] (i)使根据式(I)的[(2S,5R)-2-氨基-7-氧化-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]氢硫酸酯与一种或者多种具有2-8个碳原子的有机酸的钠盐反应；和(ii)任选地分离至少一部分根据式(III)的化合物。

[0117] 根据式(I)的原料[(2S,5R)-2-氨基-7-氧化-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]氢硫酸酯可根据上文所述的阿维巴坦游离酸的制备方法而制备。

[0118] 在根据式(III)的化合物的制备方法的情况下，术语“有机酸”指具有羧酸基团的有机化合物。有机化合物可称为除了碳、氢和氧原子外，主要包含氮、卤和硫原子的化合物。羧酸基团是可由下式表示的基团：



[0120] 因此,羧酸基团是其中碳原子通过共价双键连接至一个氧原子,并且通过另一个键连接至另一个氧原子(其另外键合至氢原子)的基团。有机酸的钠盐可被称为其中连接至羧酸基团氧原子的氢原子被钠取代的羧酸基团。

[0121] 在一优选实施方案中,具有2-8个碳原子的有机酸由碳、氢和氧原子构成。

[0122] 有机酸可具有多于一个羧酸基团,例如具有两个羧酸基团如草酸。然而,优选的是有机酸仅包含一个单一羧酸基团。

[0123] 其中含一个羧酸基团、具有2-8个碳原子的有机酸的示例是乙酸、丙酸、丁酸、特戊酸、己酸、2-乙基己酸和辛酸。

[0124] 优选的是,有机酸具有4-8个碳原子、更优选6-8个碳原子。

[0125] 在一特别优选的实施方案中,有机酸是己酸。相应的钠盐称作己酸钠。

[0126] 在另一种特别优选的实施方案中,有机酸是2-乙基己酸。相应的钠盐称作2-乙基己酸钠。

[0127] 在一优选实施方案中,根据式(I)的化合物和具有2-8个碳原子的有机酸的钠盐以大约1:1.3~1:2.5、更优选大约1:1.4~1:2.4、甚至更优选大约1:1.6~1:2.3、特别是大约1:1.8~1:2.2的分子比反应。该分子比是基于有机酸的羧酸钠基团的数量确定的。因此,例如当己二酸二钠盐与根据式(I)的化合物进行反应时,与具有一个羧酸基团的有机酸例如己酸的单钠盐相比,有机酸的摩尔量是减半的。因此,根据式(I)的化合物与己二酸二钠盐的分子比是大约1:0.65~1:1.25、更优选大约1:0.7~1:1.2、甚至更优选大约1:0.8~1:1.15、特别是大约1:0.9~1:1.1。

[0128] 在一优选实施方案中,反应在有机溶剂中进行,所述有机溶剂优选在1.013bar下具有大约60~135℃的沸点的有机溶剂。有机溶剂的示例是乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、2-丁醇、异戊醇、2-甲基-2-丁醇、乙酸乙酯、乙腈及其混合物。优选的是异丙醇、异丁醇和2-丁醇。异丁醇是尤其优选的。溶剂优选包含低于5%w/w、更优选低于3%w/w、特别是低于0.5%w/w的水。当溶剂是基本无水时是尤其优选的。

[0129] 还优选的是反应在大约60℃-135℃、优选大约75℃-130℃、特别是大约85℃-125℃的温度下进行。例如,反应可在大约90℃-115℃的温度下进行,尤其是当异丁醇或2-丁醇用作溶剂时。

[0130] 反应可优选进行大约5-240分钟、优选大约10-180分钟、更优选大约20-120分钟、特别是大约30-90分钟的一段时间。

[0131] 此外,优选将反应混合物进行搅动、机械搅动和/或搅拌。

[0132] 在任选的步骤(ii)中,可分离至少部分根据式(III)的化合物。

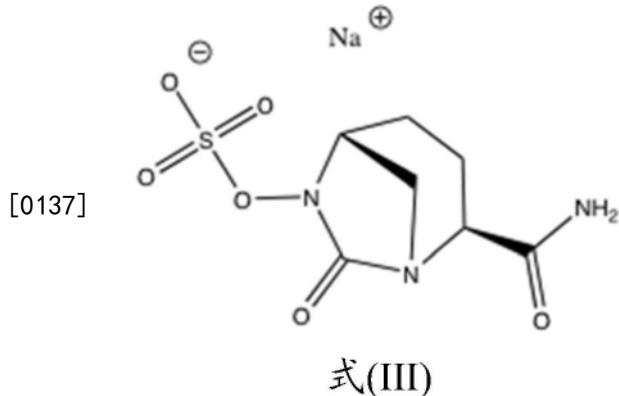
[0133] 分离根据式(III)的化合物可优选包含冷却步骤(i)的反应混合物例如至大约-10℃~23℃、优选大约-7℃~15℃、特别是大约-5℃~10℃的温度。在一优选实施方案中,冷却步骤(i)的反应混合物可优选在机械移动例如搅拌下进行。

[0134] 在一优选实施方案中,任选步骤(ii)可优选包含滤出步骤(i)中得到的沉淀或者

可如上所述冷却后,滤出沉淀。滤出沉淀可以例如在抽吸装置、有筛底或滤纸的漏斗辅助下完成。此外,可以优选将滤出的沉淀洗涤,优选用步骤(i)反应在其中完成的溶剂洗涤,特别是用异丁醇洗涤。此外,可优选将根据式(III)的化合物干燥。干燥可优选在大约5-200mbar的减压条件下完成。此外,干燥可在大约10°C-35°C的温度下、优选在大约室温下进行。

[0135] 根据上述方法,根据式(III)的化合物可以以无定型、晶体形式或者无定型和晶体形式的混合物得到,优选其以晶体形式得到。当以晶体形式得到时,根据式(III)的化合物优选以晶形A、晶形B、晶形C、晶形D或其混合物存在。最优先地,根据式(III)的化合物以晶形C得到。

[0136] 在一优选实施方案中,根据式(III)化合物的制备方法



[0138] 包括

[0139] (i) 在回流条件下,使根据式(I)的[(2S,5R)-2-氨基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]氢硫酸酯与乙基己酸钠在无水异丁醇中反应,和(ii)任选地分离至少一部分根据式(III)的化合物,特别是为晶形C的根据式(III)的化合物。

[0140] 通常,就步骤(i)和任选步骤(ii)中的其他条件而言,,上文所述同样适用。

## 实施例

[0141] 应用下述分析方法和参数产生本发明公开的分析数据。

[0142] 粉末X-射线衍射

[0143] 用装配透射几何学的θ/θ偶联测角仪、连有聚焦镜的Cu-K<sub>α<sub>1,2</sub></sub>辐射(波长0.15419nm)和固态PIXcel检测器的PANalytical X' Pert PRO衍射仪,完成粉末X-射线衍射。在环境条件下,用45kV管电压和40mA管电流,应用0.013°2-θ步长,以40s/步(255通道),在2°~40°2-θ的角范围,记录衍射图。在室温下测量衍射图。2-θ值的典型精确度是±0.2°2-θ范围。因此,例如在17.4°2-θ出现的本发明阿维巴坦晶形的衍射峰在标准条件下、大多数X-射线衍射仪上可在17.2~17.6°2-θ出现。

[0144] 傅立叶变换红外光谱

[0145] 用具有4cm<sup>-1</sup>分辨率的Bruker Tensor 27FTIR分光计、采用MKII Golden Gate<sup>TM</sup> Single Reflection Diamond ATR(衰减全反射)池,完成傅立叶变换红外光谱(FTIR)。在室温下记录光谱。为了记录光谱,将一铲尖(spatula tip)的样品以粉末形式施用在金刚石表面。然后,将样品用蓝宝石压砧压在金刚石上,并记录光谱。洁净金刚石的光谱用作背景光谱。波数值的典型精确度是在大约±2cm<sup>-1</sup>范围内。因此,出现在1820cm<sup>-1</sup>的本发明阿维巴坦

晶形的红外峰在标准条件下、大多数红外光谱仪上可出现在 $1818\sim1822\text{cm}^{-1}$ 。

[0146] 示差扫描量热法

[0147] 在Mettler Toledo Polymer DSC R仪器上,完成示差扫描量热法。将样品(1.27mg)在带有穿透的铝盖的40microL铝锅中以10K/min的速率从25℃加热至160℃。氮气(净化(purge)速率50mL/min)用作净化气体。

[0148] 热重分析

[0149] 在Mettler TGA/DSC 1仪器上,完成热重分析(TGA)。将样品(6.30mg)在用铝盖密封的100microL铝锅中加热。测量开始时,盖子自动穿透。将样品以10K/min的速率从25℃加热至200℃。氮气(净化速率50mL/min)用作净化气体。

[0150] 扫描电子显微镜检查

[0151] 用Hitachi TM3030Plus Tabletop扫描电子显微镜记录扫描电子显微镜图像。将样品准备于碳盘上,并用施加5kV加速电压、具有充电减轻的混合二次电子/背散射电子(SE/BSE)模式观察。

[0152] 核磁共振

[0153] 在Bruker 400MHz波谱仪上,获得核磁共振谱。化学位移 $\delta$ 以百万分率(ppm)表示,且对于质子NMR谱,参考2.50ppm(DMSO-D<sub>6</sub>)处的残留溶剂信号,以及对于<sup>13</sup>C NMR谱,参考溶剂信号39.52ppm(DMSO-D<sub>6</sub>)。偶合常数以Hz表示。TCNB(2,3,5,6-四氯硝基苯)用作定量<sup>1</sup>H-NMR测量的内标。

[0154] 下述非限制性实施例是对本公开书的例示说明。

[0155] 实施例1:[(2S,5R)-2-氨甲酰基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]氢硫酸酯(阿维巴坦)的制备

[0156] 实施例1.1

[0157] 将阿维巴坦四丁基铵盐(255mg,0.50mmol,根据US 8,969,566 B2的实施例4a中公开的方法制备的)溶解于2.5mL乙醇中,并冷却至0-5℃。在搅拌下,加入对甲苯磺酸一水合物(102mg,0.53mmol),形成白色沉淀。在0-5℃下,搅拌30min后,滤出固体物,用乙醇洗涤,并在室温下真空干燥,得到90mg多晶型形式1的阿维巴坦游离酸(产率:68%,经QNMR的纯度:100%)。

[0158] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-D<sub>6</sub>),  $\delta$  [ppm]: 7.44 (bs, 1H, NH<sub>酰胺</sub>), 7.29 (bs, 1H, NH<sub>酰胺</sub>), 6.97 (bs, SO<sub>3</sub>H), 3.98 (s, 1H, CH), 3.69 (d, J=5.1Hz, 1H, CH), 3.03 (d, J=10.5Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.93 (d, J=11.4Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.13-1.98 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.91-1.75 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.72-1.54 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

[0159] <sup>13</sup>C-NMR (400MHz, DMSO-D<sub>6</sub>),  $\delta$  [ppm]: 171.5, 165.8, 59.6, 57.5, 47.0, 20.5, 18.1.

[0160] 得到的物质的粉末X-射线衍射图显示于图1中,并且相应的反射列表提供于表1中。

角度 [± 0.2 °2-θ]	相对强度 [%]	角度 [± 0.2 °2-θ]	相对强度 [%]
9.6	7	22.1	21
11.1	16	22.4	11
14.2	2	23.5	4
16.4	25	24.2	19
[0161]	16.7	8	24.8
	17.4	100	25.6
	19.2	15	26.2
	19.7	3	26.8
	20.2	6	27.7
	20.8	3	28.3
	21.8	3	29.1

[0162] 表1:2.0~30.0°2-θ范围内的反射和相应的相对强度。

[0163] 得到的物质的傅立叶变换红外光谱显示于图2中，并且相应峰列表提供于表2中。

| 波数<br>[± 2 cm <sup>-1</sup> ] |
|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 3391                          | 1466                          | 1143                          | 867                           |
| [0164]                        | 3326                          | 1447                          | 848                           |
|                               | 3274                          | 1408                          | 810                           |
|                               | 3214                          | 1373                          | 787                           |
|                               | 3120                          | 1304                          | 743                           |
|                               | 2966                          | 1275                          | 723                           |
|                               | 1820                          | 1241                          | 662                           |
|                               | 1688                          | 1176                          | 608                           |
|                               | 1619                          |                               |                               |
|                               |                               |                               |                               |
|                               |                               |                               |                               |

[0165] 表2:4000~600cm<sup>-1</sup>范围内的FTIR峰。

[0166] 实施例1.2

[0167] 将阿维巴坦四丁基铵盐(250mg,0.49mmol,根据US 8,969,566 B2的实施例4a中公开的方法制备的)溶解于二氯甲烷(2.5mL)中，并冷却至0-5°C。在搅拌下，加入HNO<sub>3</sub>(65%，33microL,0.51mmol)。在0-5°C下，搅拌30min后，滤出形成的白色沉淀，用二氯甲烷(1mL)洗涤，并在室温下真空干燥，得到79mg游离酸形式的阿维巴坦(产率：60%，经QNMR的纯度：100%)。

[0168] 实施例1.3

[0169] 将阿维巴坦四丁基铵盐(250mg,0.49mmol,根据US 8,969,566 B2的实施例4a中公开的方法制备的)溶解于二氯甲烷(2.5mL)中，并冷却至0-5°C。在搅拌下，加入浓HCl(37%；42microL,0.51mmol)。在0-5°C下，搅拌30min后，滤出形成的白色沉淀，用二氯甲烷(1mL)洗

涤，并在室温下真空干燥，得到75mg游离酸形式的阿维巴坦(产率：55%，经QNMR的纯度：97%)。

[0170] 实施例1.4:纯化作用

[0171] 将阿维巴坦四丁基铵盐(2.0g,经QNMR的纯度：76%,3.00mmol,根据US 8,969,566 B2的实施例4a中公开的方法制备的)溶解于二氯甲烷(20mL)中，并冷却至0-5℃。在搅拌下，加入对甲苯磺酸一水合物(0.80g,4.15mmol)，形成白色沉淀。在0-5℃下，搅拌30min后，滤出固体物，用二氯甲烷洗涤，并在室温下真空干燥，得到0.73g(产率：89%，经QNMR的纯度：97%)。

[0172] 实施例1.5

[0173] 将阿维巴坦四丁基铵盐(251mg,0.49mmol,根据US 8,969,566 B2的实施例4a中公开的方法制备的)溶解于4.0mL异丁醇中，并冷却至0-5℃。在搅拌下，加入对甲苯磺酸一水合物(105mg,0.53mmol)，形成白色沉淀。在0-5℃下，搅拌30min后，滤出固体物，用异丁醇洗涤，并在室温下真空干燥，得到115mg多晶型形式2的阿维巴坦游离酸(产率：87%，经QNMR的纯度：92%)。

[0174]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO-D6), $\delta$ [ppm]:7.45(bs,1H,NH<sub>酰胺</sub>),7.26(bs,1H,NH<sub>酰胺</sub>),6.97(bs,SO<sub>3</sub>H),3.98(s,1H,CH),3.70(d,J=5.1Hz,1H,CH),3.03(d,J=10.5Hz,1H,CH<sub>2</sub>),2.93(d,J=11.4Hz,1H,CH<sub>2</sub>),2.13-1.98(m,1H,CH<sub>2</sub>),1.91-1.75(m,1H,CH<sub>2</sub>),1.72-1.54(m,2H,CH<sub>2</sub>)。

[0175] 得到的物质的粉末X-射线衍射图显示于图6中，并且相应的反射列表提供于表3中。

[ $\pm 0.2^\circ$ 2-θ]	角度	相对强度	角度	相对强度
		[%]	[ $\pm 0.2^\circ$ 2-θ]	[%]
[0176]	9.3	30	21.8	4
	10.1	36	23.0	15
	13.4	3	24.4	22
	16.3	40	24.8	5
	16.7	100	25.7	13
	18.8	46	26.8	4
	19.5	19	29.6	9
	20.3	4		

[0177] 表3:2.0~30.0°2-θ范围内的反射和相应的相对强度。

[0178] 得到的物质的傅立叶变换红外光谱显示于图7中，并且相应峰列表提供于表4中。

	波数 [ $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ]			
[0179]	3403	1616	1184	846
	3326	1464	1145	809
	3277	1413	1074	746
	3214	1325	1053	718
	2958	1297	979	663
	1825	1276	927	611
	1686	1251	868	

[0180] 表4:4000~600cm<sup>-1</sup>范围内的FTIR峰。

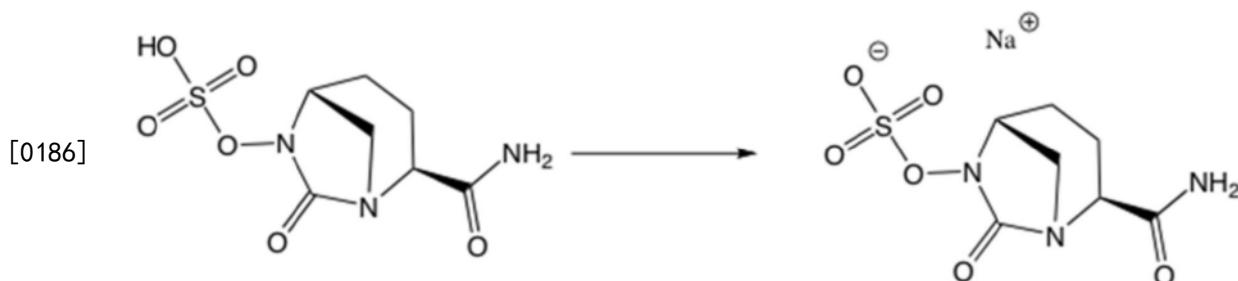
[0181] 比较实施例1

[0182] 在30℃下,历经5小时,向搅拌的阿维巴坦四丁基铵盐(20.0g,经QNMR的纯度:76%,30.0mmol,根据US 8,969,566 B2的实施例4a中公开的方法制备的)的乙醇(126mL)溶液中,加入2-乙基己酸钠(13.12g,78.9mmol)的乙醇溶液。在加入2-乙基己酸钠溶液期间,将溶液用阿维巴坦钠多晶型形式B(根据WO 2011/042560 A1公开的方法制备的)接种两次。在30℃下,将混悬液再搅拌12小时。随后,将混悬液冷却至0℃,保持2小时,过滤,并在0-5℃下用乙醇洗涤。将晶体在25℃下减压干燥18小时,得到7.45g阿维巴坦钠多晶型形式B(经QNMR的纯度:74%,产率:64%)。

[0183] 参考实施例1

[0184] 将阿维巴坦四丁基铵盐(110mg,0.197mmol,根据US 8,969,566 B2的实施例4a中公开的方法制备的)溶解于二氯甲烷(1mL)中,并冷却至0-5℃。在搅拌下,加入三氟乙酸(18microL,0.237mmol)。溶液既不变浑浊,也无固体沉淀。

[0185] 实施例2:[(2S,5R)-2-氨基酰基-7-氧化-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-基]氢硫酸酯的钠盐(阿维巴坦钠)的合成



[0187] 实施例2.1

[0188] 将阿维巴坦游离酸(100mg,0.377mmol,根据文中实施例1下所述的方法之一制备的)混悬于异丁醇(2mL)中。将混悬液在搅拌下加热至回流温度,并将2-乙基己酸钠(126mg,0.754mmol)的异丁醇(2mL)溶液在20秒内加入。将反应混合物回流50min后,将混悬液在冰浴冷却,滤出白色固体物,并用异丁醇洗涤,得到(84mg,产率:77%)阿维巴坦钠。粉末X-射线衍射确证得到阿维巴坦钠形式C。

[0189] 实施例2.2

[0190] 将阿维巴坦游离酸(100mg, 0.377mmol, 根据文中实施例1下所述的方法之一制备的)混悬于异丁醇(2mL)中。在搅拌下, 将乙基己酸钠(63mg, 0.377mmol)的异丁醇(2mL)溶液在30min内加入。将混悬液在室温下搅拌过夜(大约16小时)后, 滤出白色固体物, 并用异丁醇洗涤, 得到(32mg, 产率: 29%)阿维巴坦钠。粉末X-射线衍射确证得到阿维巴坦钠形式D。

[0191] 实施例2.3

[0192] 将阿维巴坦游离酸(100mg, 0.377mmol, 根据文中实施例1下所述的方法之一制备的)混悬于异丁醇(2mL)和甲醇(2mL)的混合物中。将混悬液在搅拌下加热(油浴温度: 80 °C), 并将2-乙基己酸钠(126mg, 0.754mmol)的异丁醇(2mL)溶液在20秒内加入。将混悬液在80 °C下搅拌过夜(大约16小时)后, 将反应器在冰浴中冷却, 滤出白色固体物, 并用异丁醇洗涤, 得到(65mg, 产率: 60%)阿维巴坦钠。粉末X-射线衍射确证得到阿维巴坦钠形式B。

[0193] 参考实施例2

[0194] 将阿维巴坦游离酸(100mg, 0.38mmol, 根据文中实施例1下所述的方法之一制备的)混悬于异丁醇(2mL)中。将混悬液在搅拌下加热至回流, 并将乙基己酸钠(63mg, 0.38mmol)的异丁醇(2mL)溶液在60秒内加入。7分钟内形成黄色混悬液。2小时后, 滤出固体物, 并洗涤。得到组合物, 其含有阿维巴坦钠和不确定的降解产物。

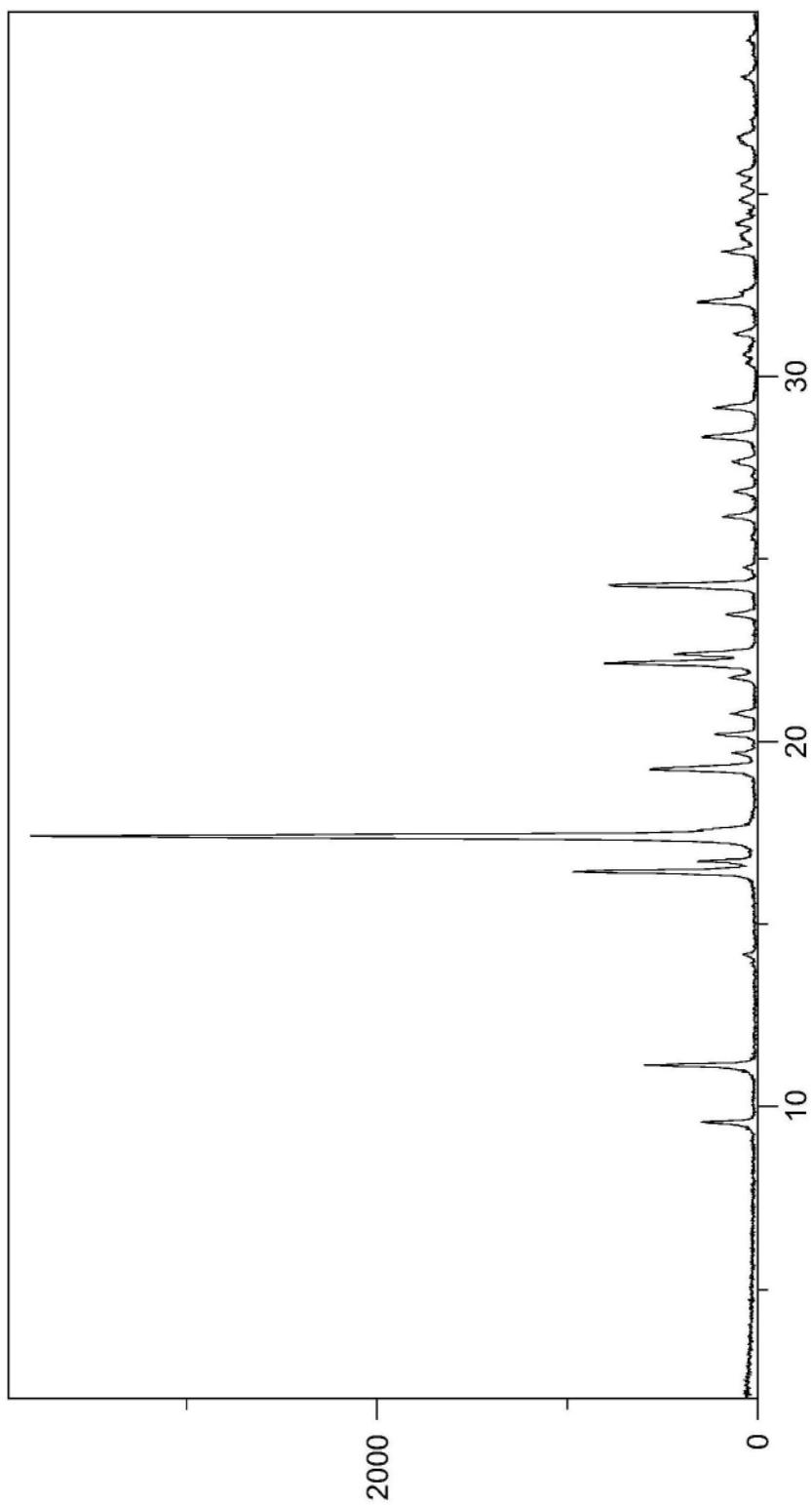


图1

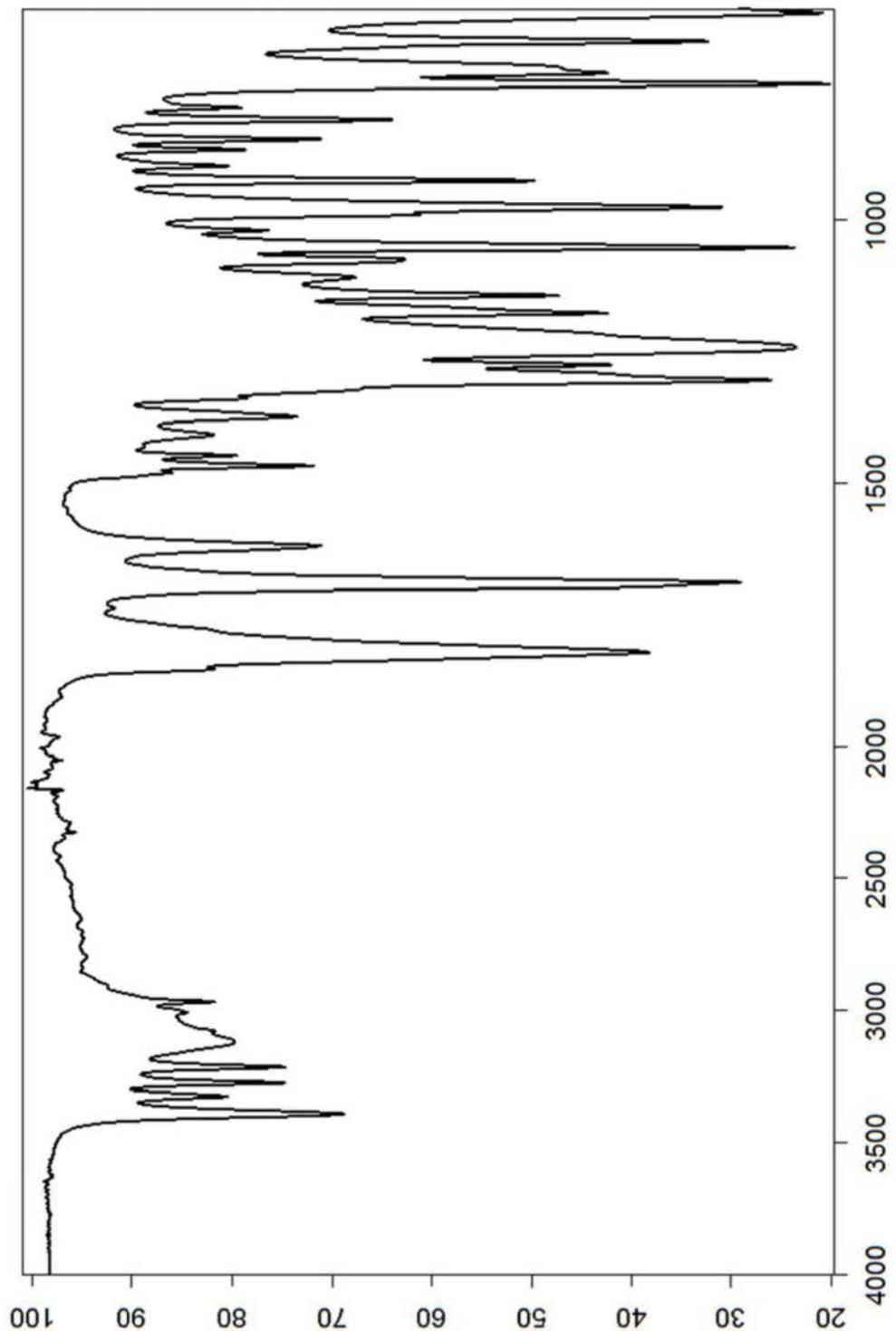


图2

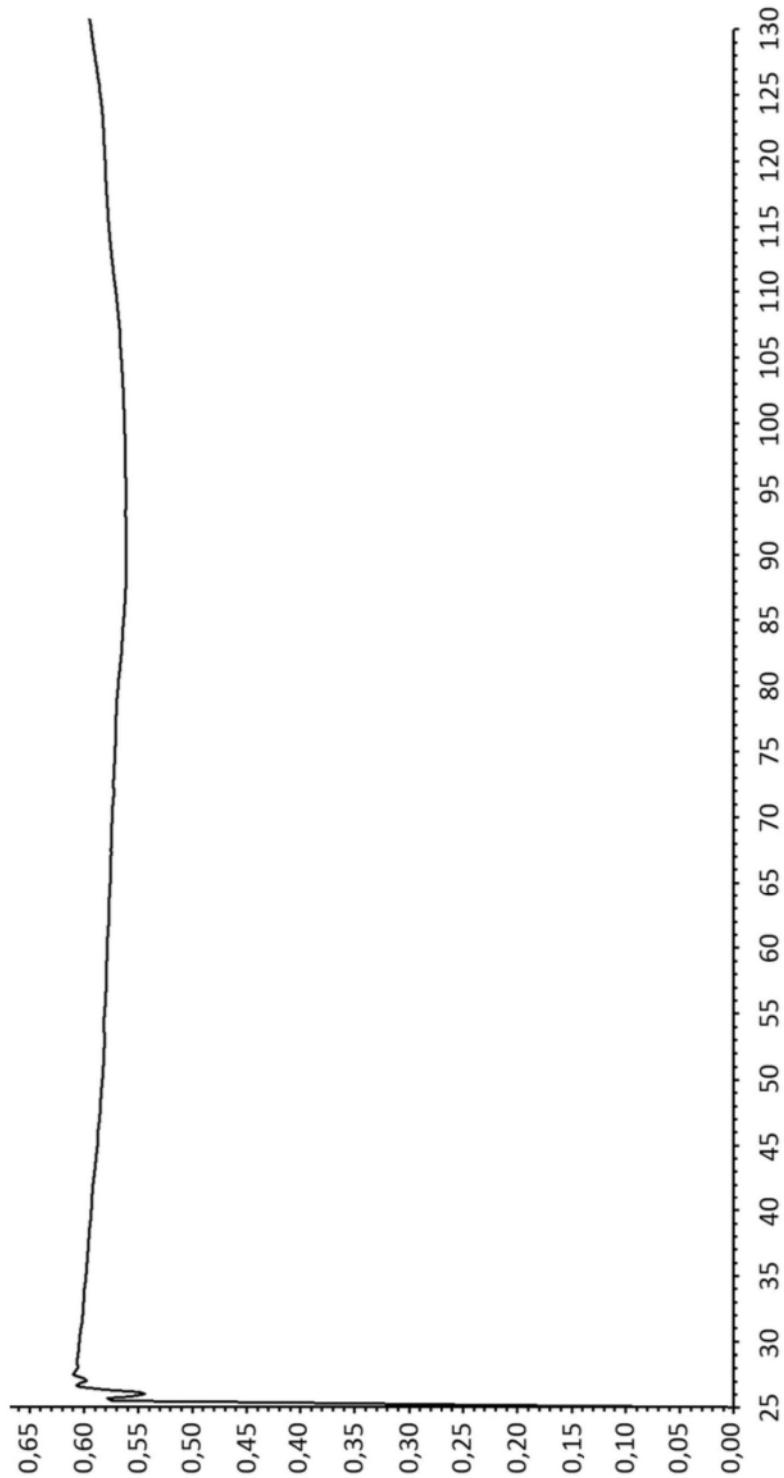


图3

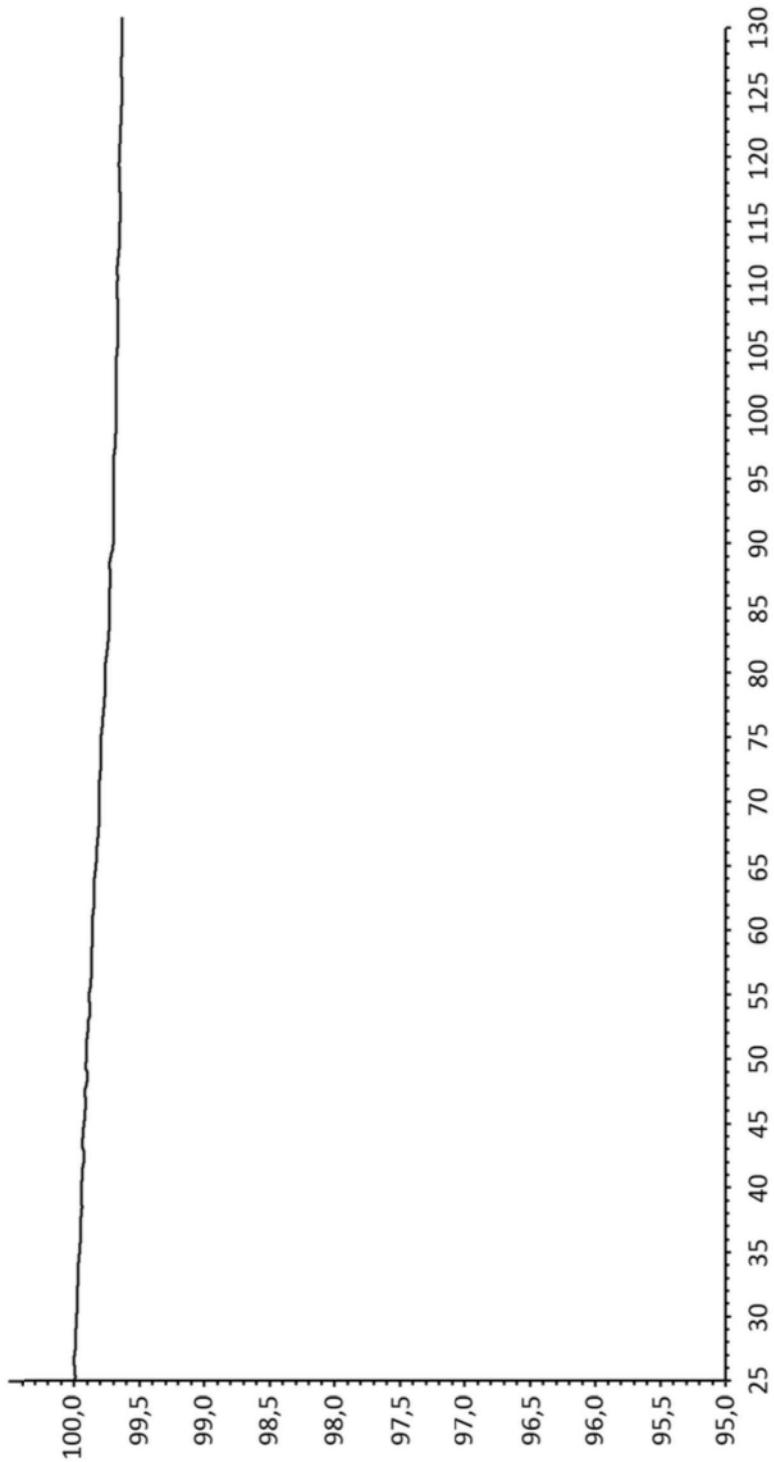


图4

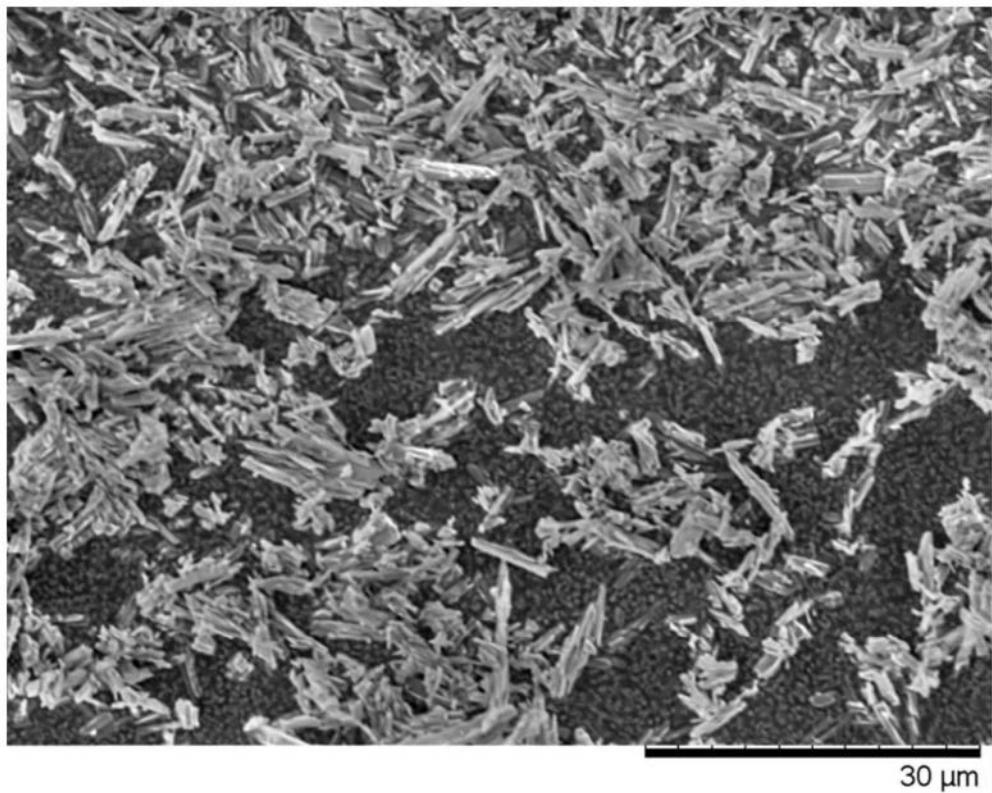


图5a

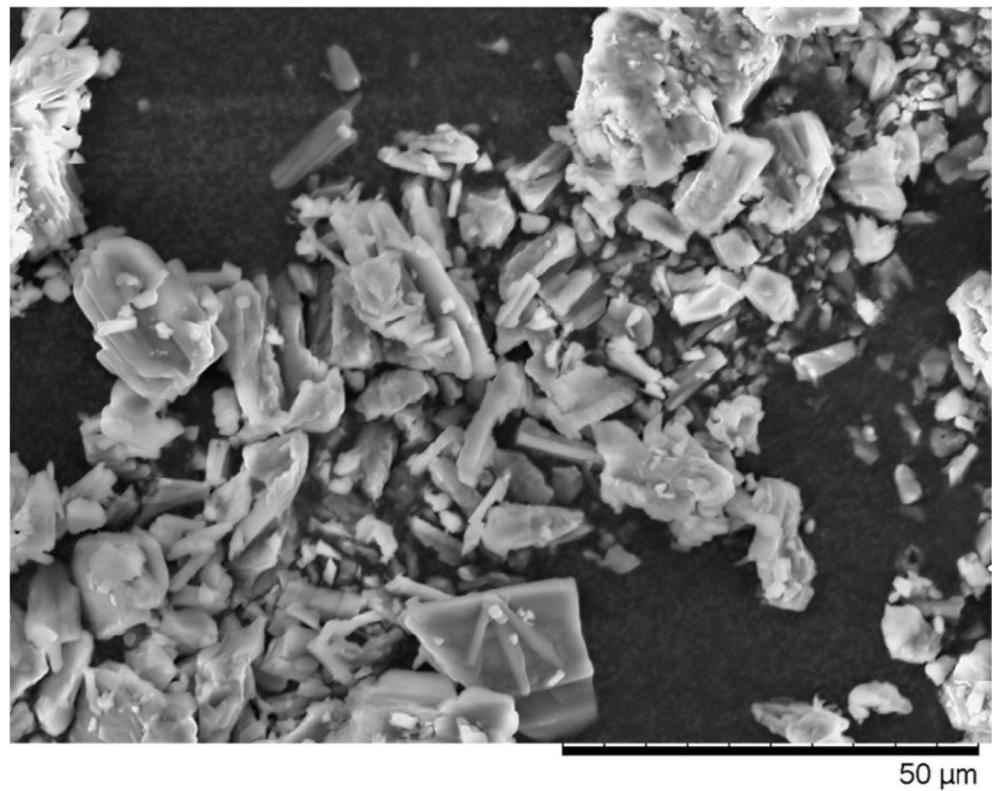


图5b

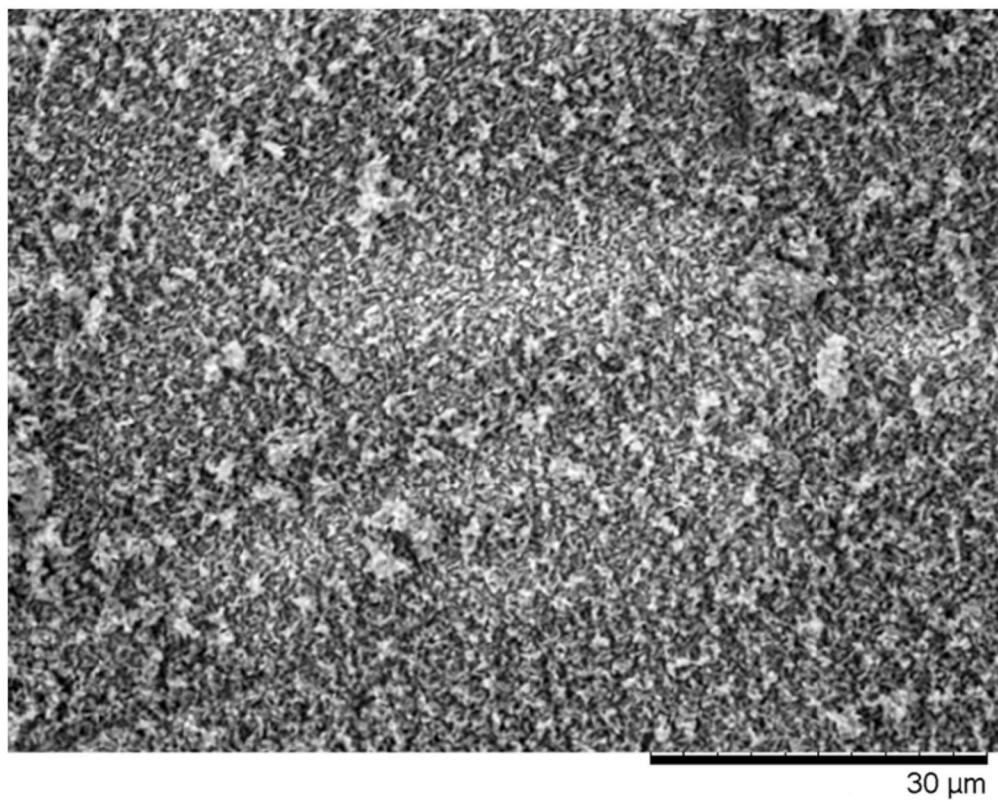


图5c

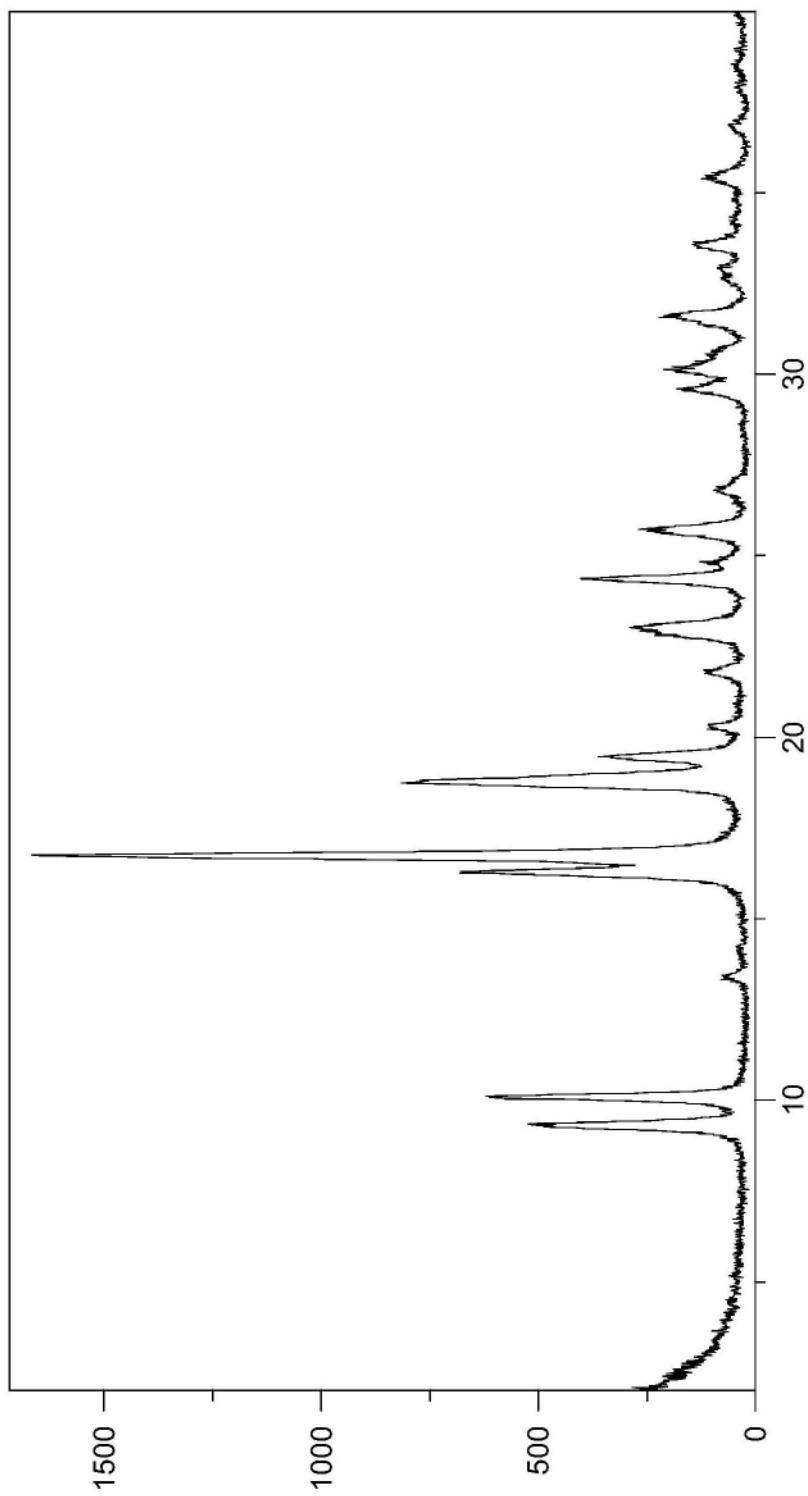


图6

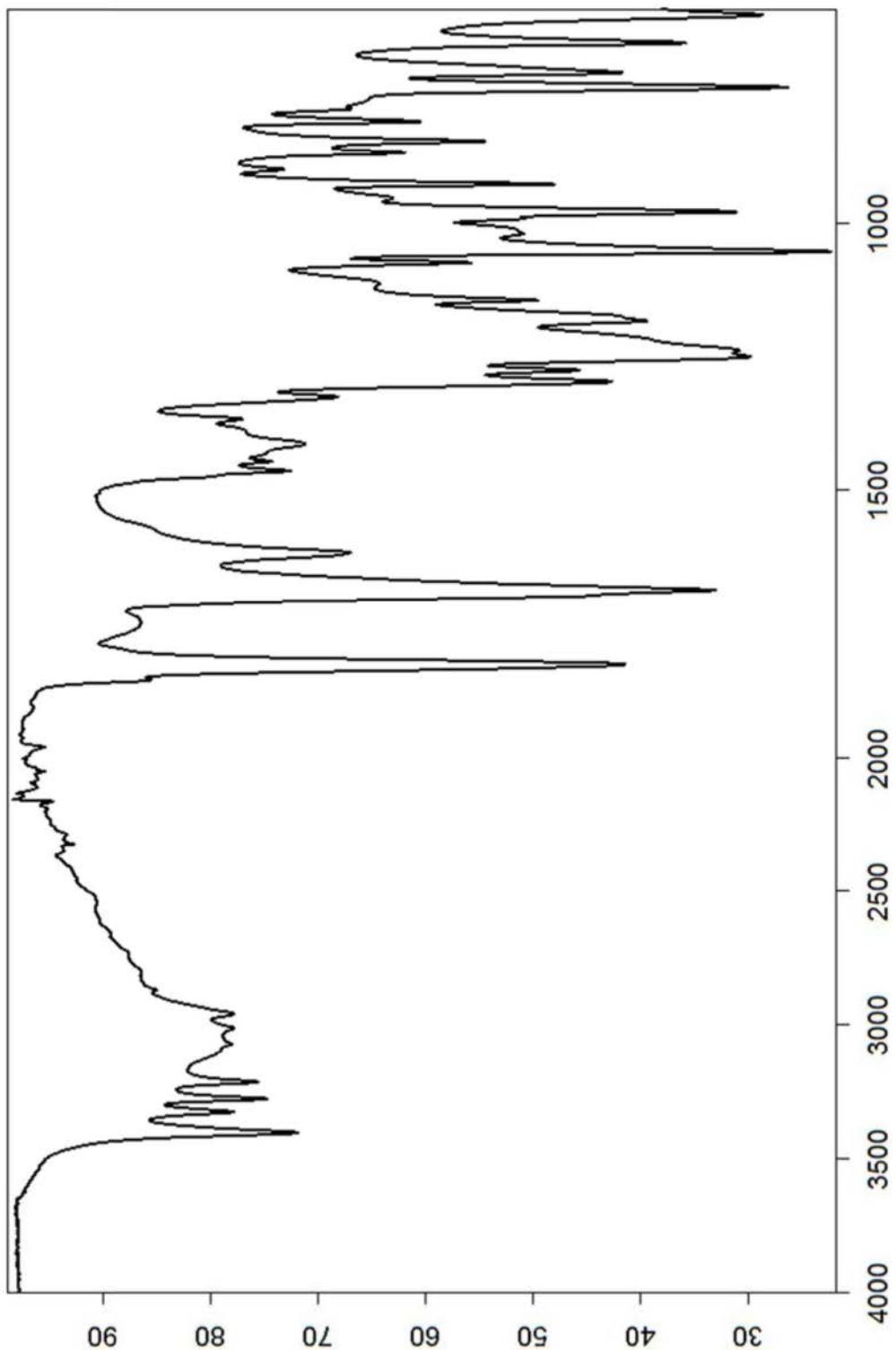


图7