

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-511869
(P2025-511869A)

(43)公表日 令和7年4月16日(2025.4.16)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 K 5/09 (2006.01)	C 0 7 K 5/09	4 C 0 8 4
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	4 H 0 4 5
A 6 1 K 38/06 (2006.01)	A 6 1 K 38/06	
C 0 7 K 5/12 (2006.01)	C 0 7 K 5/12	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全42頁)

(21)出願番号	特願2024-559427(P2024-559427)	(71)出願人	591003013
(86)(22)出願日	令和5年4月5日(2023.4.5)		エフ． ホフマンーラ ロシュ アーゲー
(85)翻訳文提出日	令和6年11月20日(2024.11.20)		F． HOFFMANN-LA ROCH
(86)国際出願番号	PCT/EP2023/058906		E AKTIENGESSELLSCHA
(87)国際公開番号	WO2023/194418		FT
(87)国際公開日	令和5年10月12日(2023.10.12)		スイス・シーエイチー 4 0 7 0 パーゼル
(31)優先権主張番号	22167057.3		・グレンツアーヘルストラツセ 1 2 4
(32)優先日	令和4年4月7日(2022.4.7)	(74)代理人	100118902
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		弁理士 山本 修
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV	(74)代理人	100106208
	最終頁に続く		弁理士 宮前 徹
		(74)代理人	100196508
			弁理士 松尾 淳一
		(74)代理人	100188374
			弁理士 一宮 維幸
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 大環状ペプチド抗生物質の結晶形態

(57)【要約】

大環状ペプチド抗生物質 4－〔(11S, 14S, 17S)－14－(4－アミノブチル)－11－(3－アミノプロピル)－17－(1H－インドール－3－イルメチル)－16－メチル－12, 15, 18－トリオキソ－2－チア－4, 10, 13, 16, 19－ペンタザトリシクロ〔19. 4. 0. 03, 8〕ペンタコサ－1(25), 3(8), 4, 6, 21, 23－ヘキサエン－22－イル〕安息香酸の一塩酸塩ならびに遊離双性イオンが本明細書に記載される。前記塩酸塩および遊離双性イオンの非晶質および結晶形態、ならびにそれらを製造する方法およびそれらを医学療法において使用する方法も記載される。

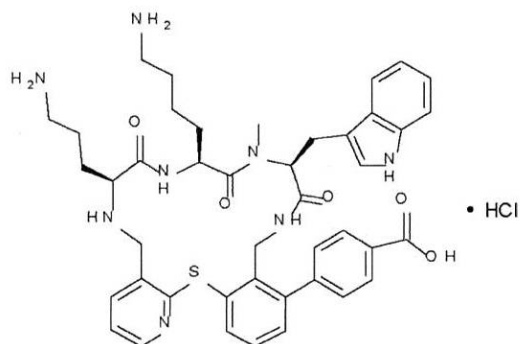
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

4-[(11S, 14S, 17S)-14-(4-アミノブチル)-11-(3-アミノプロピル)-17-(1H-インドール-3-イルメチル)-16-メチル-12, 15, 18-トリオキソ-2-チア-4, 10, 13, 16, 19-ペンタザトリシクロ[19.4.0.03, 8]ペンタコサー-1(25), 3(8), 4, 6, 21, 23-ヘキサエン-22-イル]安息香酸の一塩酸塩(式I)

【化1】



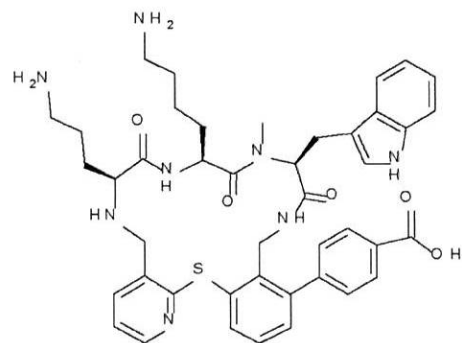
(I)

10

【請求項 2】

前記4-[(11S, 14S, 17S)-14-(4-アミノブチル)-11-(3-アミノプロピル)-17-(1H-インドール-3-イルメチル)-16-メチル-12, 15, 18-トリオキソ-2-チア-4, 10, 13, 16, 19-ペンタザトリシクロ[19.4.0.03, 8]ペンタコサー-1(25), 3(8), 4, 6, 21, 23-ヘキサエン-22-イル]安息香酸が双性イオン状態にある、4-[(11S, 14S, 17S)-14-(4-アミノブチル)-11-(3-アミノプロピル)-17-(1H-インドール-3-イルメチル)-16-メチル-12, 15, 18-トリオキソ-2-チア-4, 10, 13, 16, 19-ペンタザトリシクロ[19.4.0.03, 8]ペンタコサー-1(25), 3(8), 4, 6, 21, 23-ヘキサエン-22-イル]安息香酸(式Ia)

【化2】



(Ia)

40

【請求項 3】

結晶形態である、請求項2に記載の4-[(11S, 14S, 17S)-14-(4-アミノブチル)-11-(3-アミノプロピル)-17-(1H-インドール-3-イルメチル)-16-メチル-12, 15, 18-トリオキソ-2-チア-4, 10, 13, 16, 19-ペンタザトリシクロ[19.4.0.03, 8]ペンタコサー-1(25), 3(8), 4, 6, 21, 23-ヘキサエン-22-イル]安息香酸。

50

【請求項4】

(a) 6.6、9.0、9.9、10.1、11.8、12.0、14.5、15.4
[°2シータ±0.2°2シータ、CuKα線(1.5406 Å)] にピークを含むX線
粉末回折(XRPD)パターンを有し；かつ／または

(b) 約757 cm⁻¹、1290 cm⁻¹、1433 cm⁻¹、および1548 cm⁻¹±2 cm⁻¹の波数に吸収帯を含むFTラマンスペクトルを有し；かつ／または

(c) 約745 cm⁻¹、1367 cm⁻¹、1533 cm⁻¹、および1638 cm⁻¹±2 cm⁻¹の波数に吸収帯を含むATR-FTIRスペクトルを有する、請求項3
に記載の結晶形態。

【請求項5】

(a) 6.6、9.0、9.9、10.1、11.8、12.0、14.5、14.8、
15.4、15.7、16.0、16.4、16.7、17.0、17.8、18.0、
18.4、18.7、19.1、19.6、20.0、20.4、20.7、20.9、
21.2、21.5、22.1、23.3、23.8、24.2、24.6、24.9
および25.7 [°2シータ±0.2°2シータ、CuKα線(1.5406 Å)] にピークを含むX線粉末回折(XRPD)パターンを有し；かつ／または

(b) 約233 cm⁻¹、331 cm⁻¹、352 cm⁻¹、414 cm⁻¹、462 cm⁻¹、
543 cm⁻¹、574 cm⁻¹、596 cm⁻¹、614 cm⁻¹、625 cm⁻¹、
641 cm⁻¹、682 cm⁻¹、696 cm⁻¹、718 cm⁻¹、757 cm⁻¹、
839 cm⁻¹、878 cm⁻¹、947 cm⁻¹、1010 cm⁻¹、1044 cm⁻¹、
1059 cm⁻¹、1075 cm⁻¹、1097 cm⁻¹、1136 cm⁻¹、1149 cm⁻¹、
1179 cm⁻¹、1203 cm⁻¹、1234 cm⁻¹、1290 cm⁻¹、
1303 cm⁻¹、1361 cm⁻¹、1372 cm⁻¹、1433 cm⁻¹、1453 cm⁻¹、
1491 cm⁻¹、1547 cm⁻¹、1557 cm⁻¹、1576 cm⁻¹、
1610 cm⁻¹、1660 cm⁻¹、2868 cm⁻¹、2930 cm⁻¹、3059 cm⁻¹、
および3113 cm⁻¹±2 cm⁻¹の波数に吸収帯を含むFTラマンスペクトルを有し；かつ／または

(c) 約677 cm⁻¹、716 cm⁻¹、745 cm⁻¹、771 cm⁻¹、784 cm⁻¹、
801 cm⁻¹、839 cm⁻¹、868 cm⁻¹、906 cm⁻¹、927 cm⁻¹、
967 cm⁻¹、1014 cm⁻¹、1043 cm⁻¹、1077 cm⁻¹、1125 cm⁻¹、
1171 cm⁻¹、1213 cm⁻¹、1243 cm⁻¹、1283 cm⁻¹、
1301 cm⁻¹、1367 cm⁻¹、1399 cm⁻¹、1431 cm⁻¹、1456 cm⁻¹、
1471 cm⁻¹、1533 cm⁻¹、1590 cm⁻¹、1638 cm⁻¹、
1658 cm⁻¹、1694 cm⁻¹、2862 cm⁻¹、2925 cm⁻¹、3029 cm⁻¹、
および3212 cm⁻¹±2 cm⁻¹の波数に吸収帯を含むATR-FTIRスペクトルを有する、請求項4に記載の結晶形態。

【請求項6】

(a) 図14に示すのと実質的に同じX線粉末回折(XRPD)パターンを有し；かつ／または

(b) 図15に示すのと実質的に同じFTラマンスペクトルを有し；かつ／または

(c) 図16に示すのと実質的に同じATR-FTIRスペクトルを有する、請求項5
に記載の結晶形態。

【請求項7】

結晶性であり、5.16、7.94、9.98、10.46、10.78、11.66、
17.28、および18.90 [°2シータ±0.2°2シータ、CuKα線(1.5406 Å)] にピークを含むX線粉末回折(XRPD)パターンを有する、請求項1に記載の一塩酸塩。

【請求項8】

(a) 5.16、7.94、9.98、10.46、10.78、11.66、15.52、15.70、17.28、および18.90 [°2シータ±0.2°2シータ、C

10

20

30

40

50

u K α 線 (1.5406 Å)] にピークを含む X 線粉末回折 (XRPD) パターンを有し ; かつ / または

(b) 約 103 cm^{-1} 、 1390 cm^{-1} 、 2246 cm^{-1} 、および $2930\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ の波数に吸収帯を含む FT ラマンスペクトルを有し ; かつ / または

(c) 約 752 cm^{-1} 、 1386 cm^{-1} 、 1534 cm^{-1} 、および $1602\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ の波数に吸収帯を含む ATR-FTIR スペクトルを有する、請求項 7 に記載の結晶性一塩酸塩。

【請求項 9】

(a) 5.16、6.54、7.94、9.98、10.46、10.78、11.54、11.66、11.98、12.10、13.02、13.16、14.38、14.82、15.04、15.52、15.70、15.94、16.74、17.28、17.74、18.10、18.32、18.78、18.90、19.72、20.02、20.28、20.80、20.96、21.16、21.56、21.62、22.38、22.66、23.28、23.50、23.98、24.72、24.92、25.20、25.60、25.98、26.22、26.98、27.20、27.42、27.88、28.10、28.48、28.66、29.00、29.70、および 30.00 [$^{\circ}2$ シータ $\pm 0.2^{\circ}2$ シータ、Cu K α 線 (1.5406 Å)] にピークを含む X 線粉末回折 (XRPD) パターンを有し ; かつ / または

(b) 約 103 cm^{-1} 、 137 cm^{-1} 、 225 cm^{-1} 、 279 cm^{-1} 、 330 cm^{-1} 、 382 cm^{-1} 、 416 cm^{-1} 、 449 cm^{-1} 、 479 cm^{-1} 、 517 cm^{-1} 、 547 cm^{-1} 、 563 cm^{-1} 、 596 cm^{-1} 、 624 cm^{-1} 、 639 cm^{-1} 、 685 cm^{-1} 、 758 cm^{-1} 、 790 cm^{-1} 、 807 cm^{-1} 、 848 cm^{-1} 、 878 cm^{-1} 、 898 cm^{-1} 、 955 cm^{-1} 、 1011 cm^{-1} 、 1059 cm^{-1} 、 1074 cm^{-1} 、 1140 cm^{-1} 、 1183 cm^{-1} 、 1203 cm^{-1} 、 1247 cm^{-1} 、 1288 cm^{-1} 、 1316 cm^{-1} 、 1334 cm^{-1} 、 1358 cm^{-1} 、 1391 cm^{-1} 、 1425 cm^{-1} 、 1435 cm^{-1} 、 1451 cm^{-1} 、 1489 cm^{-1} 、 1557 cm^{-1} 、 1580 cm^{-1} 、 1605 cm^{-1} 、 1666 cm^{-1} 、 2246 cm^{-1} 、 2859 cm^{-1} 、 2930 cm^{-1} 、 2985 cm^{-1} 、 3063 cm^{-1} 、および $3116\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ の波数に吸収帯を含む FT ラマンスペクトルを有し ; かつ / または

(c) 約 659 cm^{-1} 、 717 cm^{-1} 、 731 cm^{-1} 、 752 cm^{-1} 、 778 cm^{-1} 、 786 cm^{-1} 、 803 cm^{-1} 、 847 cm^{-1} 、 874 cm^{-1} 、 887 cm^{-1} 、 906 cm^{-1} 、 931 cm^{-1} 、 950 cm^{-1} 、 971 cm^{-1} 、 1010 cm^{-1} 、 1017 cm^{-1} 、 1080 cm^{-1} 、 1098 cm^{-1} 、 1134 cm^{-1} 、 1148 cm^{-1} 、 1180 cm^{-1} 、 1215 cm^{-1} 、 1248 cm^{-1} 、 1282 cm^{-1} 、 1334 cm^{-1} 、 1385 cm^{-1} 、 1439 cm^{-1} 、 1459 cm^{-1} 、 1534 cm^{-1} 、 1602 cm^{-1} 、 1659 cm^{-1} 、 1682 cm^{-1} 、 2936 cm^{-1} 、 3054 cm^{-1} 、 3239 cm^{-1} 、および $3434\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ の波数に吸収帯を含む ATR-FTIR スペクトルを有する、請求項 8 に記載の結晶性一塩酸塩。

【請求項 10】

(a) 図 1 に示すのと実質的に同じ X 線粉末回折 (XRPD) パターンを有し ; かつ / または

(b) 図 2 に示すのと実質的に同じ FT ラマンスペクトルを有し ; かつ / または

(c) 図 3 に示すのと実質的に同じ ATR-FTIR スペクトルを有する、請求項 9 に記載の結晶性一塩酸塩。

【請求項 11】

(a) 5.20、7.94、9.92、10.36、10.68、11.60、15.58、17.16、および 18.78 [$^{\circ}2$ シータ $\pm 0.2^{\circ}2$ シータ、Cu K α 線 (1.5406 Å)] にピークを含む X 線粉末回折 (XRPD) パターンを有し ; かつ / または

10

20

30

40

50

(b) 約 163 cm^{-1} 、 1391 cm^{-1} 、 2920 cm^{-1} 、および $2948\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ の波数に吸収帯を含む F T ラマンスペクトルを有し；かつ／または

(c) 約 753 cm^{-1} 、 1387 cm^{-1} 、 1541 cm^{-1} 、 $1604\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ の波数に吸収帯を含む A T R - F T I R スペクトルを有する、請求項 7 に記載の結晶性一塩酸塩。

【請求項 12】

(a) 5.20、6.52、7.94、9.92、10.36、10.68、11.60、12.04、13.02、13.10、14.34、14.70、14.92、15.58、15.94、16.68、17.16、17.52、17.82、18.06、18.22、18.78、19.70、19.80、19.96、20.64、20.88、21.10、21.50、22.30、22.58、23.18、23.44、23.58、23.94、24.22、24.70、25.02、25.42、25.74、26.18、26.82、27.04、27.24、27.72、27.90、28.34、28.86、29.10、29.52、29.74、30.14、31.08、および 31.52 [$^{\circ}2$ シータ $\pm 0.2^{\circ}2$ シータ、Cu K α 線 ($1.5406\text{ \AA}$)] にピークを含む X 線粉末回折 (X R P D) パターンを有し；かつ／または

(b) 約 107 cm^{-1} 、 135 cm^{-1} 、 163 cm^{-1} 、 225 cm^{-1} 、 336 cm^{-1} 、 417 cm^{-1} 、 450 cm^{-1} 、 480 cm^{-1} 、 518 cm^{-1} 、 546 cm^{-1} 、 562 cm^{-1} 、 596 cm^{-1} 、 621 cm^{-1} 、 639 cm^{-1} 、 686 cm^{-1} 、 758 cm^{-1} 、 774 cm^{-1} 、 790 cm^{-1} 、 813 cm^{-1} 、 848 cm^{-1} 、 877 cm^{-1} 、 899 cm^{-1} 、 955 cm^{-1} 、 1011 cm^{-1} 、 1046 cm^{-1} 、 1059 cm^{-1} 、 1075 cm^{-1} 、 1140 cm^{-1} 、 1188 cm^{-1} 、 1200 cm^{-1} 、 1234 cm^{-1} 、 1249 cm^{-1} 、 1289 cm^{-1} 、 1317 cm^{-1} 、 1335 cm^{-1} 、 1358 cm^{-1} 、 1391 cm^{-1} 、 1426 cm^{-1} 、 1435 cm^{-1} 、 1452 cm^{-1} 、 1489 cm^{-1} 、 1558 cm^{-1} 、 1578 cm^{-1} 、 1606 cm^{-1} 、 1660 cm^{-1} 、 2920 cm^{-1} 、 2948 cm^{-1} 、 2986 cm^{-1} 、および $3059\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ の波数に吸収帯を含む F T ラマンスペクトルを有し；かつ／または

(c) 約 673 cm^{-1} 、 718 cm^{-1} 、 739 cm^{-1} 、 753 cm^{-1} 、 773 cm^{-1} 、 779 cm^{-1} 、 803 cm^{-1} 、 848 cm^{-1} 、 875 cm^{-1} 、 888 cm^{-1} 、 898 cm^{-1} 、 906 cm^{-1} 、 932 cm^{-1} 、 946 cm^{-1} 、 971 cm^{-1} 、 1010 cm^{-1} 、 1017 cm^{-1} 、 1037 cm^{-1} 、 1067 cm^{-1} 、 1082 cm^{-1} 、 1095 cm^{-1} 、 1134 cm^{-1} 、 1149 cm^{-1} 、 1169 cm^{-1} 、 1181 cm^{-1} 、 1223 cm^{-1} 、 1248 cm^{-1} 、 1286 cm^{-1} 、 1333 cm^{-1} 、 1387 cm^{-1} 、 1406 cm^{-1} 、 1424 cm^{-1} 、 1440 cm^{-1} 、 1459 cm^{-1} 、 1467 cm^{-1} 、 1541 cm^{-1} 、 1585 cm^{-1} 、 1604 cm^{-1} 、 1658 cm^{-1} 、 2937 cm^{-1} 、 3054 cm^{-1} 、 3230 cm^{-1} 、 3349 cm^{-1} 、および $3429\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ の波数に吸収帯を含む A T R - F T I R スペクトルを有する、請求項 11 に記載の結晶性一塩酸塩。

【請求項 13】

(a) 図 4 に示すのと実質的に同じ X 線粉末回折 (X R P D) パターンを有し；かつ／または

(b) 図 5 に示すのと実質的に同じ F T ラマンスペクトルを有し；かつ／または

(c) 図 6 に示すのと実質的に同じ A T R - F T I R スペクトルを有する、請求項 12 に記載の結晶性一塩酸塩。

【請求項 14】

5.6、7.14、8.66、9.92、10.52、10.88、11.92、15.6、16.64、17.7、および 20.94 [$^{\circ}2$ シータ $\pm 0.2^{\circ}2$ シータ、Cu K α 線 ($1.5406\text{ \AA}$)] にピークを含む X 線粉末回折 (X R P D) パターンを有する、請求項 7 に記載の結晶性一塩酸塩。

10

20

30

40

50

【請求項 15】

図 7 に示すのと実質的に同じ X 線粉末回折 (XRPD) パターンを有する、請求項 14 に記載の結晶性一塩酸塩。

【請求項 16】

5.22、8.16、9.88、10.04、10.48、10.8、11.48、11.72、12.2、12.58、13.1、13.62、14.5、14.82、15.12、15.7、16.02、17.02、17.82、18.16、18.42、18.58、18.72、18.9、19.4、19.62、および 19.84 [$^{\circ}$ 2 シータ $\pm 0.2^{\circ}$ 2 シータ、CuK α 線 (1.5406 Å)] にピークを含む X 線粉末回折 (XRPD) パターンを有する、請求項 7 に記載の結晶性一塩酸塩。

10

【請求項 17】

図 8 に示すのと実質的に同じ X 線粉末回折 (XRPD) パターンを有する、請求項 14 に記載の結晶性一塩酸塩。

【請求項 18】

非晶質であり、

(a) 約 1296 cm^{-1} 、 1608 cm^{-1} 、 2928 cm^{-1} 、および $3060\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ の波数に吸収帯を含む FT ラマンスペクトルを有し；かつ／または

(b) 約 742 cm^{-1} 、 778 cm^{-1} 、 1377 cm^{-1} 、および $1531\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ の波数に吸収帯を含む ATR-FTIR スペクトルを有する、請求項 1 に記載の一塩酸塩。

20

【請求項 19】

(a) 約 334 cm^{-1} 、 415 cm^{-1} 、 543 cm^{-1} 、 641 cm^{-1} 、 683 cm^{-1} 、 759 cm^{-1} 、 803 cm^{-1} 、 842 cm^{-1} 、 879 cm^{-1} 、 912 cm^{-1} 、 1011 cm^{-1} 、 1061 cm^{-1} 、 1077 cm^{-1} 、 1137 cm^{-1} 、 1203 cm^{-1} 、 1296 cm^{-1} 、 1359 cm^{-1} 、 1381 cm^{-1} 、 1437 cm^{-1} 、 1453 cm^{-1} 、 1557 cm^{-1} 、 1579 cm^{-1} 、 1609 cm^{-1} 、 2928 cm^{-1} 、および $3059\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ の波数に吸収帯を含む FT ラマンスペクトルを有し；かつ／または

(b) 約 680 cm^{-1} 、 716 cm^{-1} 、 742 cm^{-1} 、 778 cm^{-1} 、 841 cm^{-1} 、 868 cm^{-1} 、 1010 cm^{-1} 、 1043 cm^{-1} 、 1078 cm^{-1} 、 1129 cm^{-1} 、 1177 cm^{-1} 、 1224 cm^{-1} 、 1285 cm^{-1} 、 1376 cm^{-1} 、 1403 cm^{-1} 、 1456 cm^{-1} 、 1531 cm^{-1} 、 1582 cm^{-1} 、 1627 cm^{-1} 、 2924 cm^{-1} 、および $3243\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ の波数に吸収帯を含む ATR-FTIR スペクトルを有する、請求項 18 に記載の非晶質一塩酸塩。

30

【請求項 20】

(a) 図 9 に示すのと実質的に同じ FT ラマンスペクトルを有し；かつ／または

(b) 図 10 に示すのと実質的に同じ ATR-FTIR スペクトルを有する、請求項 19 に記載の非晶質一塩酸塩。

【請求項 21】

(a) 5.46、8.08、10.36、11.56、11.86、16.56 および 17.44 [$^{\circ}$ 2 シータ $\pm 0.2^{\circ}$ 2 シータ、CuK α 線 (1.5406 Å)] にピークを含む X 線粉末回折 (XRPD) パターンを有し；かつ／または

(b) 約 838 cm^{-1} 、 1079 cm^{-1} 、 1373 cm^{-1} 、および $1608\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ の波数に吸収帯を含む FT ラマンスペクトルを有し；かつ／または

(c) 約 746 cm^{-1} 、 784 cm^{-1} 、 1371 cm^{-1} 、および $3437\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ の波数に吸収帯を含む ATR-FTIR スペクトルを有する、請求項 3 に記載の結晶形態。

40

【請求項 22】

(a) 5.46、8.08、9.90、10.36、11.56、11.86、12.

50

46、12、84、13、36、13、70、13、86、14、82、14、98、15、28、16、56、17、00、17、44、17、72、18、18、18、42、18、64、18、94、19、26、19、80、20、12、20、52、20、78、21、02、21、14、21、34、21、48、21、66、21、80、22、74、22、84、23、22、23、42、23、72、24、02、24、42、24、58、25、10、25、52、25、92、26、18、26、96、27、60、27、82、27、94、28、64、29、16、および29、92 [$^{\circ}$ 2シータ $\pm 0.2^{\circ}$ 2シータ、CuK α 線 (1.5406 Å)] にピークを含むX線粉末回折 (XRPD) パターンを有し；かつ／または

(b) 約233 cm $^{-1}$ 、334 cm $^{-1}$ 、415 cm $^{-1}$ 、490 cm $^{-1}$ 、540 cm $^{-1}$ 、575 cm $^{-1}$ 、596 cm $^{-1}$ 、625 cm $^{-1}$ 、642 cm $^{-1}$ 、680 cm $^{-1}$ 、699 cm $^{-1}$ 、719 cm $^{-1}$ 、757 cm $^{-1}$ 、791 cm $^{-1}$ 、810 cm $^{-1}$ 、838 cm $^{-1}$ 、879 cm $^{-1}$ 、899 cm $^{-1}$ 、1010 cm $^{-1}$ 、1060 cm $^{-1}$ 、1080 cm $^{-1}$ 、1134 cm $^{-1}$ 、1204 cm $^{-1}$ 、1234 cm $^{-1}$ 、1288 cm $^{-1}$ 、1345 cm $^{-1}$ 、1359 cm $^{-1}$ 、1374 cm $^{-1}$ 、1437 cm $^{-1}$ 、1556 cm $^{-1}$ 、1576 cm $^{-1}$ 、1608 cm $^{-1}$ 、2867 cm $^{-1}$ 、2928 cm $^{-1}$ 、3062 cm $^{-1}$ 、および3114 cm $^{-1} \pm 2$ cm $^{-1}$ の波数に吸収帯を含むFTラマンスペクトルを有し；かつ／または

(c) 約676 cm $^{-1}$ 、716 cm $^{-1}$ 、746 cm $^{-1}$ 、774 cm $^{-1}$ 、784 cm $^{-1}$ 、838 cm $^{-1}$ 、868 cm $^{-1}$ 、904 cm $^{-1}$ 、933 cm $^{-1}$ 、1009 cm $^{-1}$ 、1043 cm $^{-1}$ 、1077 cm $^{-1}$ 、1125 cm $^{-1}$ 、1175 cm $^{-1}$ 、1216 cm $^{-1}$ 、1249 cm $^{-1}$ 、1286 cm $^{-1}$ 、1301 cm $^{-1}$ 、1370 cm $^{-1}$ 、1457 cm $^{-1}$ 、1470 cm $^{-1}$ 、1533 cm $^{-1}$ 、1587 cm $^{-1}$ 、1651 cm $^{-1}$ 、2863 cm $^{-1}$ 、2927 cm $^{-1}$ 、3041 cm $^{-1}$ 、3223 cm $^{-1}$ 、および3437 cm $^{-1} \pm 2$ cm $^{-1}$ の波数に吸収帯を含むATR-FTIRスペクトルを有する、請求項21に記載の結晶形態。

【請求項23】

(a) 図11に示すのと実質的に同じX線粉末回折 (XRPD) パターンを有し；かつ／または

(b) 図12に示すのと実質的に同じFTラマンスペクトルを有し；かつ／または

(c) 図13に示すのと実質的に同じATR-FTIRスペクトルを有する、請求項22に記載の結晶形態。

【請求項24】

非晶質である、請求項2に記載の4-[(11S, 14S, 17S)-14-(4-アミノブチル)-11-(3-アミノプロピル)-17-(1H-インドール-3-イルメチル)-16-メチル-12, 15, 18-トリオキソ-2-チア-4, 10, 13, 16, 19-ペンタザトリシクロ[19.4.0.03, 8]ペンタコサー1(25), 3(8), 4, 6, 21, 23-ヘキサエン-22-イル]安息香酸。

【請求項25】

(a) 約1296 cm $^{-1}$ 、1608 cm $^{-1}$ 、2928 cm $^{-1}$ 、および3060 cm $^{-1} \pm 2$ cm $^{-1} \pm 2$ cm $^{-1}$ の波数に吸収帯を含むFTラマンスペクトルを有し；かつ／または

(b) 約742 cm $^{-1}$ 、778 cm $^{-1}$ 、1379 cm $^{-1}$ 、および1536 cm $^{-1} \pm 2$ cm $^{-1}$ の波数に吸収帯を含むATR-FTIRスペクトルを有する、請求項24に記載の非晶質化合物。

【請求項26】

(a) 約335 cm $^{-1}$ 、415 cm $^{-1}$ 、544 cm $^{-1}$ 、641 cm $^{-1}$ 、684 cm $^{-1}$ 、759 cm $^{-1}$ 、801 cm $^{-1}$ 、845 cm $^{-1}$ 、879 cm $^{-1}$ 、910 cm $^{-1}$ 、1011 cm $^{-1}$ 、1061 cm $^{-1}$ 、1077 cm $^{-1}$ 、1137 cm $^{-1}$ 、1203 cm $^{-1}$ 、1296 cm $^{-1}$ 、1359 cm $^{-1}$ 、1386 cm $^{-1}$ 、1438 cm $^{-1}$

1 、 1556 cm^{-1} 、 1579 cm^{-1} 、 1608 cm^{-1} 、 2862 cm^{-1} 、 2927 cm^{-1} 、および $3060\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ の波数に吸収帯を含むFTラマンスペクトルを有し；かつ／または

(b) 約 679 cm^{-1} 、 716 cm^{-1} 、 742 cm^{-1} 、 778 cm^{-1} 、 842 cm^{-1} 、 869 cm^{-1} 、 928 cm^{-1} 、 1010 cm^{-1} 、 1043 cm^{-1} 、 1078 cm^{-1} 、 1127 cm^{-1} 、 1182 cm^{-1} 、 1224 cm^{-1} 、 1285 cm^{-1} 、 1379 cm^{-1} 、 1455 cm^{-1} 、 1537 cm^{-1} 、 1589 cm^{-1} 、 1632 cm^{-1} 、 2863 cm^{-1} 、 2926 cm^{-1} 、 3047 cm^{-1} 、および $3255\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ の波数に吸収帯を含むATR-FTIRスペクトルを有する、請求項25に記載の非晶質化合物。

10

【請求項27】

(a) 図9に示すのと実質的に同じFTラマンスペクトルを有し；かつ／または

(b) 図17に示すのと実質的に同じATR-FTIRスペクトルを有する、請求項26に記載の非晶質化合物。

【請求項28】

6.93、7.28、12.11、14.52、15.04、15.73、19.44、および22.00 [$^{\circ}2\text{シータ} \pm 0.2^{\circ}2\text{シータ}$ 、CuK α 線 ($1.5406\text{ \AA}$)] にピークを含むX線粉末回折 (XRPD) パターンを有する、請求項3に記載の結晶形態。

20

【請求項29】

6.93、7.28、8.07、10.08、12.11、13.53、13.92、14.52、15.04、15.73、16.21、16.96、17.57、18.13、18.46、19.31、19.44、19.87、20.25、20.51、20.97、22.00、22.29、22.49、22.93、23.12、23.33、23.60、24.03、24.40、24.92、25.04、25.26、25.62、25.86、26.15、26.52、27.26、28.66、および30.58 [$^{\circ}2\text{シータ} \pm 0.2^{\circ}2\text{シータ}$ 、CuK α 線 ($1.5406\text{ \AA}$)] にピークを含むX線粉末回折 (XRPD) パターンを有する、請求項28に記載の結晶形態。

【請求項30】

図18に示すのと実質的に同じX線粉末回折 (XRPD) パターンを有する、請求項28に記載の結晶形態。

30

【請求項31】

請求項1～30のいずれか一項に記載の化合物またはその混合物と、薬学的に許容され得る担体、希釈剤および添加物から選択される少なくとも1種の追加成分とを含む医薬組成物。

【請求項32】

前記医薬組成物が哺乳動物への静脈内投与に適した形態である、請求項31に記載の医薬組成物。

【請求項33】

(i) 請求項1～30のいずれか一項に記載の化合物；

(ii) 注射用水；および

(iii) 塩化ナトリウム

を含む、哺乳動物への静脈内投与のための溶液。

40

【請求項34】

請求項1～30のいずれか一項に記載の化合物の濃度が 50 mg/mL である、請求項33に記載の静脈内投与用溶液。

【請求項35】

医薬として使用するための、請求項1～30のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項36】

哺乳動物における細菌感染およびその結果生じる疾患の処置における使用のための、請

50

求項 1 ～ 30 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 37】

哺乳動物における細菌感染およびその結果生じる疾患を処置する方法であって、治療有効量の請求項 1 ～ 30 のいずれか一項に記載の化合物を前記哺乳動物に投与することを含む、方法。

【請求項 38】

請求項 37 に記載の方法における、請求項 1 ～ 30 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 39】

哺乳動物における細菌感染およびその結果生じる疾患の処置のための医薬の製造における、請求項 1 ～ 30 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

10

【請求項 40】

上記本明細書に記載されるとおりの発明。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、大環状ペプチド抗生物質 4-[(11S, 14S, 17S)-14-(4-アミノブチル)-11-(3-アミノプロピル)-17-(1H-インドール-3-イルメチル)-16-メチル-12, 15, 18-トリオキソ-2-チア-4, 10, 13, 16, 19-ペンタザトリシクロ[19.4.0.03, 8]ペンタコサー-1(25), 3(8), 4, 6, 21, 23-ヘキサエン-22-イル]安息香酸の新規な一塩酸塩（以下、「HCl 塩」と呼ぶ）、ならびに新規な遊離双性イオン（以下、「遊離塩基」と呼ぶ）に関する。本発明はまた、当該 HCl 塩および遊離塩基の非晶質形態および特定の結晶形態に関する。最後に、本発明は、当該新規な形態を含む医薬組成物、それらを作製する方法、および医学的治療におけるそれらの使用に関する。

20

【背景技術】

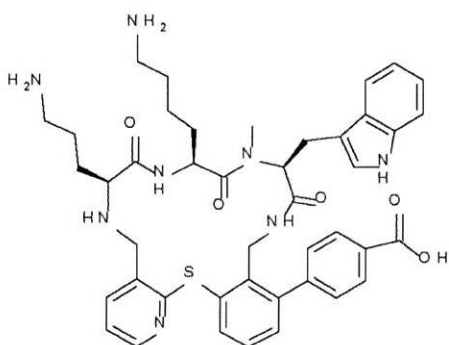
【0002】

発明の背景

その全内容が参照により本明細書に組み込まれる国際公開第 2019206853 号は、強力な抗菌特性を有する大環状ペプチド 4-[(11S, 14S, 17S)-14-(4-アミノブチル)-11-(3-アミノプロピル)-17-(1H-インドール-3-イルメチル)-16-メチル-12, 15, 18-トリオキソ-2-チア-4, 10, 13, 16, 19-ペンタザトリシクロ[19.4.0.03, 8]ペンタコサー-1(25), 3(8), 4, 6, 21, 23-ヘキサエン-22-イル]安息香酸（式 Ia）を開示している。

30

【化 1】



(Ia)

40

【0003】

より詳細には、国際公開第 2019206853 号は、式 (Ia) の化合物のテトラキ

50

ステトラフルオロ酢酸（T F A）塩を開示している。しかし、T F A 塩の毒性のために、当該T F A 塩は、細菌感染症の処置のための活性医薬成分として直接使用し得ない。

【0004】

一方、式（I a）の化合物の「遊離塩基」（すなわち、遊離双性イオン）は水にほとんど溶解しないことが判明し、これは静脈内投与が予測される医薬化合物には許容されない。

【0005】

さらに、A P I は、製造プロセスからの高レベルのパラジウムおよび塩化ナトリウム不純物を含むし、これにより面倒な精製工程（例えば、塩化ナトリウムを除去するためのナノ濾過）が必要になることがわかった。しかしながら、繰り返し精製は、医薬品の大規模製造において非常に望ましくない。

【0006】

上記を考慮して、最終的に細菌感染症の処置のための薬物として使用することを可能にする式（I a）の化合物の新しい形態に対する満たされていないニーズがある。

【発明の概要】

【0007】

発明の概要

ここで、驚くべきことに、本明細書に記載のH C l 塩は、特に水性媒体中で、遊離塩基と比較して劇的に溶解度が増加することが示され、これは静脈内投与にとって最も重要である。

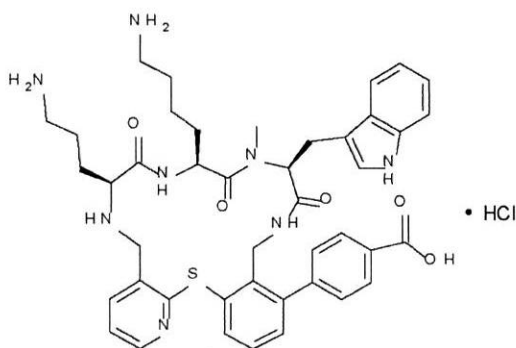
【0008】

さらに、驚くべきことに、遊離塩基の特定の結晶形態が原薬の精製を大幅に促進し、G M P 条件下で工業規模での製造を可能にすることがわかった。

【0009】

したがって、第1の態様では、本発明は、4-[(11S, 14S, 17S)-14-(4-アミノブチル)-11-(3-アミノプロピル)-17-(1H-インドール-3-イルメチル)-16-メチル-12, 15, 18-トリオキソ-2-チア-4, 10, 13, 16, 19-ペンタザトリシクロ[19.4.0.03, 8]ペンタコサー1(25), 3(8), 4, 6, 21, 23-ヘキサエン-22-イル]安息香酸（式I）の一塩酸塩を提供する。

【化2】



【0010】

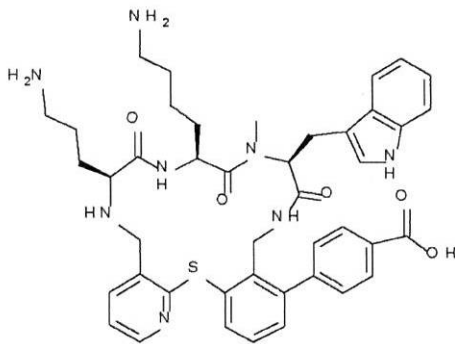
さらなる態様では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の一塩酸塩の特定の結晶形態および非晶質形態、ならびにそれらを製造する方法、それらを使用する方法およびそれらを含む医薬組成物を提供する。

【0011】

さらなる態様では、本発明は、遊離塩基、すなわち、4-[(11S, 14S, 17S)-14-(4-アミノブチル)-11-(3-アミノプロピル)-17-(1H-インドール-3-イルメチル)-16-メチル-12, 15, 18-トリオキソ-2-チア-

4, 10, 13, 16, 19-ペンタザトリシクロ[19.4.0.03,8]ペンタコサー-1(25), 3(8), 4, 6, 21, 23-ヘキサエン-22-イル]安息香酸(式I a)の遊離双性イオンを提供する。

【化3】



(I a)

10

【0012】

さらなる態様では、本発明は、本明細書に記載の式(I a)の遊離塩基の特定の結晶形態および非晶質形態、ならびにそれらを製造する方法、それらを使用する方法およびそれらを含む医薬組成物を提供する。

【図面の簡単な説明】

20

【0013】

【図1】図1は、実施例3に記載の式(I)の一塩酸塩の結晶多形形態A1の特徴的なXRPD回折パターンを示す。

【図2】図2は、実施例3に記載の式(I)の一塩酸塩の結晶多形形態A1の特徴的なFTラマンスペクトルを示す。

【図3】図3は、実施例3に記載の式(I)の一塩酸塩の結晶多形形態A1の特徴的なATR-FTIRスペクトルを示す。

【図4】図4は、実施例4に記載の式(I)の一塩酸塩の結晶多形形態A2の特徴的なXRPD回折パターンを示す。

【図5】図5は、実施例4に記載の式(I)の一塩酸塩の結晶多形形態A2の特徴的なFTラマンスペクトルを示す。

30

【図6】図6は、実施例4に記載の式(I)の一塩酸塩の結晶多形形態A2の特徴的なATR-FTIRスペクトルを示す。

【図7】図7は、実施例5に記載の式(I)の一塩酸塩の結晶多形形態「パターン4」の特徴的なXRPD回折パターンを示す。

【図8】図8は、実施例6に記載の式(I)の一塩酸塩の結晶多形「パターン5」の特徴的なXRPD回折パターンを示す。

【図9】図9は、実施例2に記載の式(I)の一塩酸塩の非晶質形態および実施例7に記載の式(I a)の遊離塩基の非晶質形態の特徴的なFTラマンスペクトルを示す。

【図10】図10は、実施例2に記載の式(I)の一塩酸塩の非晶質形態の特徴的なATR-FTIRスペクトルを示す。

40

【図11】図11は、実施例8に記載の式(I a)の遊離塩基の結晶多形形態A1の特徴的なXRPD回折パターンを示す。

【図12】図12は、実施例8に記載の式(I a)の遊離塩基の結晶多形形態A1の特徴的なFTラマンスペクトルを示す。

【図13】図13は、実施例8に記載の式(I a)の遊離塩基の結晶多形形態A1の特徴的なATR-FTIRスペクトルを示す。

【図14】図14は、実施例9および10に記載の式(I a)の遊離塩基の結晶多形形態Bの特徴的なXRPD回折パターンを示す。

【図15】図15は、実施例9および10に記載の式(I a)の遊離塩基の結晶多形形態

50

Bの特徴的なFTラマンスペクトルを示す。

【図16】図16は、実施例9および10に記載の式(Ia)の遊離塩基の結晶多形形態Bの特徴的なATR-FTIRスペクトルを示す。

【図17】図17は、実施例7に記載の式(Ia)の遊離塩基の非晶質形態の特徴的なATR-FTIRスペクトルを示す。

【図18】図18は、実施例11に記載の式(Ia)の遊離塩基の結晶多形形態「パターン10.1」の特徴的なXRPD回折パターンを示す。

【発明を実施するための形態】

【0014】

発明の詳細な説明

定義

「双性イオン状態」、「遊離双性イオン」および「遊離塩基」という用語は、本明細書では互換的に使用され、酸性カルボン酸官能基が脱プロトン化されている（負に帯電している）一方で、塩基性アミノ官能基の1つがプロトン化されている（正に帯電している）式(Ia)の化合物を指す。

【0015】

「医薬組成物」という用語は、本明細書に記載の結晶および／または非晶質形態と、担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤、添加物などの他の化学成分との混合物を指す。医薬組成物は、哺乳動物への化合物の投与を容易にする。

【0016】

「検出可能な量」とは、標準的な分析方法（例えば、イオンクロマトグラフィー、質量分析、NMR、HPLC、ガスクロマトグラフィー、元素分析、IR分光法、誘導結合プラズマ原子発光分光法、USP<231>方法IIなど）（ICH guidances, Q2A Text on Validation of Analytical Procedures（1995年3月）およびQ2B Validation of Analytical Procedures: Methodology（November 1996））を使用して測定可能な量を指す。

【0017】

本明細書で使用される場合、製剤、組成物または成分に関して「許容され得る」という用語は、処置される対象の一般的な健康に持続的な有害効果を及ぼさないことを意味する。

【0018】

本明細書で使用される「有効量」または「治療有効量」という用語は、処置される疾患または状態の1つ以上の症状をある程度軽減する、投与される薬剤の十分な量を指す。結果は、疾患の徴候、症候、もしくは原因の軽減および／もしくは緩和、または生物系の任意の他の所望の変化であり得る。例えば、治療的用途のための「有効量」は、疾患症候の臨床的に有意な減少をもたらすのに必要とされる、本明細書に開示される化合物を含む組成物の量である。「治療有効量」という用語は、例えば、予防有効量を含む。有効量は、特定の患者および疾患レベルに基づいて選択される。「有効量」または「治療有効量」は、薬物の代謝の変動、対象の年齢、体重、全身状態、治療されている状態、治療されている状態の重症度、および処方医師の判断のために、対象によって異なることが理解される。一実施形態では、任意の個々の症例における適切な「有効」量は、用量漸増試験などの技術を使用して決定される。いくつかの実施形態では、「有効量」または「治療有効量」という用語は、処置される疾患または状態の1つ以上の症状をある程度軽減する、投与される本明細書に記載の結晶および非晶質形態に関して使用される。

【0019】

「キット」および「製造品」という用語は、同義語として使用される。

【0020】

結晶および非晶質形態

第1の態様では、本発明は、4-[（11S，14S，17S）-14-（4-アミノ

10

20

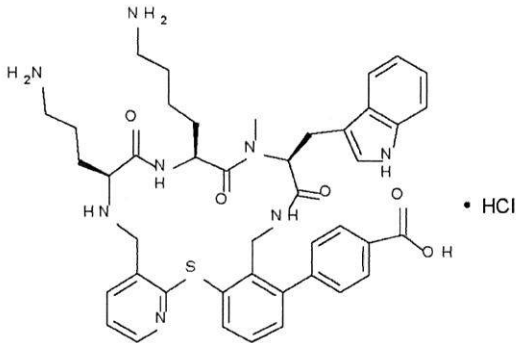
30

40

50

ブチル) - 11 - (3-アミノプロピル) - 17 - (1H-インドール-3-イルメチル) - 16 - メチル - 12, 15, 18 - トリオキソ - 2 - チア - 4, 10, 13, 16, 19 - ペンタザトリシクロ [19.4.0.03,8] ペンタコサー - 1 (25), 3 (8), 4, 6, 21, 23 - ヘキサエン - 22 - イル] 安息香酸の一塩酸塩 (式 I、「HCl 塩」) を提供する。

【化 4】



(I)

本発明の HCl 塩は、特に水性媒体中で、遊離塩基と比較して劇的に溶解度が増加しており、これは静脈内投与にとって最も重要である (実施例 14)。

【0021】

一実施形態では、本発明の HCl 塩は結晶性であり、5.16、7.94、9.98、10.46、10.78、11.66、17.28、および 18.90 [$^{\circ}2$ シータ $\pm 0.2^{\circ}2$ シータ、Cu K α 線 (1.5406 Å)] にピークを含む X 線粉末回折 (XRPD) パターンを有する。

【0022】

一実施形態では、本発明の HCl 塩は結晶性であり：

(a) 5.16、7.94、9.98、10.46、10.78、11.66、15.52、15.70、17.28、および 18.90 [$^{\circ}2$ シータ $\pm 0.2^{\circ}2$ シータ、Cu K α 線 (1.5406 Å)] にピークを含む X 線粉末回折 (XRPD) パターンを有し；かつ／または

(b) 約 103 cm $^{-1}$ 、1390 cm $^{-1}$ 、2246 cm $^{-1}$ 、および 2930 cm $^{-1} \pm 2$ cm $^{-1}$ の波数に吸収帯を含む FT ラマンスペクトルを有し；かつ／または

(c) 約 752 cm $^{-1}$ 、1386 cm $^{-1}$ 、1534 cm $^{-1}$ 、および 1602 cm $^{-1} \pm 2$ cm $^{-1}$ の波数に吸収帯を含む ATR-FTIR スペクトルを有する。

【0023】

好ましい実施形態では、本発明の HCl 塩は結晶性であり：

(a) 5.16、6.54、7.94、9.98、10.46、10.78、11.54、11.66、11.98、12.10、13.02、13.16、14.38、14.82、15.04、15.52、15.70、15.94、16.74、17.28、17.74、18.10、18.32、18.78、18.90、19.72、20.02、20.28、20.80、20.96、21.16、21.56、21.62、22.38、22.66、23.28、23.50、23.98、24.72、24.92、25.20、25.60、25.98、26.22、26.98、27.20、27.42、27.88、28.10、28.48、28.66、29.00、29.70、および 30.00 [$^{\circ}2$ シータ $\pm 0.2^{\circ}2$ シータ、Cu K α 線 (1.5406 Å)] にピークを含む X 線粉末回折 (XRPD) パターンを有し；かつ／または

(b) 約 103 cm $^{-1}$ 、137 cm $^{-1}$ 、225 cm $^{-1}$ 、279 cm $^{-1}$ 、330 cm $^{-1}$ 、382 cm $^{-1}$ 、416 cm $^{-1}$ 、449 cm $^{-1}$ 、479 cm $^{-1}$ 、517 cm $^{-1}$ 、547 cm $^{-1}$ 、563 cm $^{-1}$ 、596 cm $^{-1}$ 、624 cm $^{-1}$ 、639 cm $^{-1}$ 、685 cm $^{-1}$ 、758 cm $^{-1}$ 、790 cm $^{-1}$ 、807 cm $^{-1}$ 、848 cm $^{-1}$

、 878 cm^{-1} 、 898 cm^{-1} 、 955 cm^{-1} 、 1011 cm^{-1} 、 1059 cm^{-1} 、 1074 cm^{-1} 、 1140 cm^{-1} 、 1183 cm^{-1} 、 1203 cm^{-1} 、 1247 cm^{-1} 、 1288 cm^{-1} 、 1316 cm^{-1} 、 1334 cm^{-1} 、 1358 cm^{-1} 、 1391 cm^{-1} 、 1425 cm^{-1} 、 1435 cm^{-1} 、 1451 cm^{-1} 、 1489 cm^{-1} 、 1557 cm^{-1} 、 1580 cm^{-1} 、 1605 cm^{-1} 、 1666 cm^{-1} 、 2246 cm^{-1} 、 2859 cm^{-1} 、 2930 cm^{-1} 、 2985 cm^{-1} 、 3063 cm^{-1} 、および $3116\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ の波数に吸収帯を含むFTラマンスペクトルを有し；かつ／または

(c) 約 659 cm^{-1} 、 717 cm^{-1} 、 731 cm^{-1} 、 752 cm^{-1} 、 778 cm^{-1} 、 786 cm^{-1} 、 803 cm^{-1} 、 847 cm^{-1} 、 874 cm^{-1} 、 887 cm^{-1} 、 906 cm^{-1} 、 931 cm^{-1} 、 950 cm^{-1} 、 971 cm^{-1} 、 1010 cm^{-1} 、 1017 cm^{-1} 、 1080 cm^{-1} 、 1098 cm^{-1} 、 1134 cm^{-1} 、 1148 cm^{-1} 、 1180 cm^{-1} 、 1215 cm^{-1} 、 1248 cm^{-1} 、 1282 cm^{-1} 、 1334 cm^{-1} 、 1385 cm^{-1} 、 1439 cm^{-1} 、 1459 cm^{-1} 、 1534 cm^{-1} 、 1602 cm^{-1} 、 1659 cm^{-1} 、 1682 cm^{-1} 、 2936 cm^{-1} 、 3054 cm^{-1} 、 3239 cm^{-1} 、および $3434\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ の波数に吸収帯を含むATR-FTIRスペクトルを有する。

【0024】

特に好ましい実施形態では、本発明のHCl塩は結晶性であり：

(a) 図1に示すのと実質的に同じX線粉末回折(XRPD)パターンを有し；かつ／または

(b) 図2に示すのと実質的に同じFTラマンスペクトルを有し；かつ／または

(c) 図3に示すのと実質的に同じATR-FTIRスペクトルを有する。

【0025】

一実施形態では、本発明のHCl塩は結晶性であり：

(a) 5.20 、 7.94 、 9.92 、 10.36 、 10.68 、 11.60 、 15.58 、 17.16 、および 18.78 [$^{\circ}2$ シータ $\pm 0.2^{\circ}2$ シータ、CuK α 線($1.5406\text{ \AA}$)] にピークを含むX線粉末回折(XRPD)パターンを有し；かつ／または

(b) 約 163 cm^{-1} 、 1391 cm^{-1} 、 2920 cm^{-1} 、および $2948\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ の波数に吸収帯を含むFTラマンスペクトルを有し；かつ／または

(c) 約 753 cm^{-1} 、 1387 cm^{-1} 、 1541 cm^{-1} 、 $1604\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ の波数に吸収帯を含むATR-FTIRスペクトルを有する。

【0026】

好ましい実施形態では、本発明のHCl塩は結晶性であり：

(a) 5.20 、 6.52 、 7.94 、 9.92 、 10.36 、 10.68 、 11.60 、 12.04 、 13.02 、 13.10 、 14.34 、 14.70 、 14.92 、 15.58 、 15.94 、 16.68 、 17.16 、 17.52 、 17.82 、 18.06 、 18.22 、 18.78 、 19.70 、 19.80 、 19.96 、 20.64 、 20.88 、 21.10 、 21.50 、 22.30 、 22.58 、 23.18 、 23.44 、 23.58 、 23.94 、 24.22 、 24.70 、 25.02 、 25.42 、 25.74 、 26.18 、 26.82 、 27.04 、 27.24 、 27.72 、 27.90 、 28.34 、 28.86 、 29.10 、 29.52 、 29.74 、 30.14 、 31.08 、および 31.52 [$^{\circ}2$ シータ $\pm 0.2^{\circ}2$ シータ、CuK α 線($1.5406\text{ \AA}$)] にピークを含むX線粉末回折(XRPD)パターンを有し；かつ／または

(b) 約 107 cm^{-1} 、 135 cm^{-1} 、 163 cm^{-1} 、 225 cm^{-1} 、 336 cm^{-1} 、 417 cm^{-1} 、 450 cm^{-1} 、 480 cm^{-1} 、 518 cm^{-1} 、 546 cm^{-1} 、 562 cm^{-1} 、 596 cm^{-1} 、 621 cm^{-1} 、 639 cm^{-1} 、 686 cm^{-1} 、 758 cm^{-1} 、 774 cm^{-1} 、 790 cm^{-1} 、 813 cm^{-1} 、 848 cm^{-1} 、 877 cm^{-1} 、 899 cm^{-1} 、 955 cm^{-1} 、 1011 cm^{-1} 、 1046 cm^{-1}

1 、 1059 cm^{-1} 、 1075 cm^{-1} 、 1140 cm^{-1} 、 1188 cm^{-1} 、 1200 cm^{-1} 、 1234 cm^{-1} 、 1249 cm^{-1} 、 1289 cm^{-1} 、 1317 cm^{-1} 、 1335 cm^{-1} 、 1358 cm^{-1} 、 1391 cm^{-1} 、 1426 cm^{-1} 、 1435 cm^{-1} 、 1452 cm^{-1} 、 1489 cm^{-1} 、 1558 cm^{-1} 、 1578 cm^{-1} 、 1606 cm^{-1} 、 1660 cm^{-1} 、 2920 cm^{-1} 、 2948 cm^{-1} 、 2986 cm^{-1} 、および $3059\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ の波数に吸収帯を含むFTラマンスペクトルを有し；かつ／または

(c) 約 673 cm^{-1} 、 718 cm^{-1} 、 739 cm^{-1} 、 753 cm^{-1} 、 773 cm^{-1} 、 779 cm^{-1} 、 803 cm^{-1} 、 848 cm^{-1} 、 875 cm^{-1} 、 888 cm^{-1} 、 898 cm^{-1} 、 906 cm^{-1} 、 932 cm^{-1} 、 946 cm^{-1} 、 971 cm^{-1} 、 1010 cm^{-1} 、 1017 cm^{-1} 、 1037 cm^{-1} 、 1067 cm^{-1} 、 1082 cm^{-1} 、 1095 cm^{-1} 、 1134 cm^{-1} 、 1149 cm^{-1} 、 1169 cm^{-1} 、 1181 cm^{-1} 、 1223 cm^{-1} 、 1248 cm^{-1} 、 1286 cm^{-1} 、 1333 cm^{-1} 、 1387 cm^{-1} 、 1406 cm^{-1} 、 1424 cm^{-1} 、 1440 cm^{-1} 、 1459 cm^{-1} 、 1467 cm^{-1} 、 1541 cm^{-1} 、 1585 cm^{-1} 、 1604 cm^{-1} 、 1658 cm^{-1} 、 2937 cm^{-1} 、 3054 cm^{-1} 、 3230 cm^{-1} 、 3349 cm^{-1} 、および $3429\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ の波数に吸収帯を含むATR-FTIRスペクトルを有する。

【0027】

特に好ましい実施形態では、本発明のHCl塩は結晶性であり：

(a) 図4に示すのと実質的に同じX線粉末回折(XRPD)パターンを有し；かつ／または

(b) 図5に示すのと実質的に同じFTラマンスペクトルを有し；かつ／または

(c) 図6に示すのと実質的に同じATR-FTIRスペクトルを有する。

【0028】

一実施形態では、本発明のHCl塩は結晶性であり、 5.6 、 7.14 、 8.66 、 9.92 、 10.52 、 10.88 、 11.92 、 15.6 、 16.64 、 17.7 、および 20.94 [$^{\circ}2$ シータ $\pm 0.2^{\circ}2$ シータ、CuK α 線($1.5406\text{ \AA}$)]にピークを含むX線粉末回折(XRPD)パターンを有する。

好ましい実施形態では、本発明のHCl塩は結晶性であり、図7に示すのと実質的に同じX線粉末回折(XRPD)パターンを有する。

【0029】

一実施形態では、本発明のHCl塩は結晶性であり、 5.22 、 8.16 、 9.88 、 10.04 、 10.48 、 10.8 、 11.48 、 11.72 、 12.2 、 12.58 、 13.1 、 13.62 、 14.5 、 14.82 、 15.12 、 15.7 、 16.02 、 17.02 、 17.82 、 18.16 、 18.42 、 18.58 、 18.72 、 18.9 、 19.4 、 19.62 、および 19.84 [$^{\circ}2$ シータ $\pm 0.2^{\circ}2$ シータ、CuK α 線($1.5406\text{ \AA}$)]にピークを含むX線粉末回折(XRPD)パターンを有する。

【0030】

好ましい実施形態では、本発明のHCl塩は結晶性であり、図8に示すのと実質的に同じX線粉末回折(XRPD)パターンを有する。

一実施形態では、本発明のHCl塩は非晶質であり：

(a) 約 1296 cm^{-1} 、 1608 cm^{-1} 、 2928 cm^{-1} 、および $3060\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ の波数に吸収帯を含むFTラマンスペクトルを有し；かつ／または

(b) 約 742 cm^{-1} 、 778 cm^{-1} 、 1377 cm^{-1} 、および $1531\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ の波数に吸収帯を含むATR-FTIRスペクトルを有する。

【0031】

好ましい実施形態では、本発明のHCl塩は非晶質であり：

(a) 約 334 cm^{-1} 、 415 cm^{-1} 、 543 cm^{-1} 、 641 cm^{-1} 、 683 cm^{-1}

m^{-1} 、 759 cm^{-1} 、 803 cm^{-1} 、 842 cm^{-1} 、 879 cm^{-1} 、 912 cm^{-1} 、 1011 cm^{-1} 、 1061 cm^{-1} 、 1077 cm^{-1} 、 1137 cm^{-1} 、 1203 cm^{-1} 、 1296 cm^{-1} 、 1359 cm^{-1} 、 1381 cm^{-1} 、 1437 cm^{-1} 、 1453 cm^{-1} 、 1557 cm^{-1} 、 1579 cm^{-1} 、 1609 cm^{-1} 、 2928 cm^{-1} 、および $3059\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ の波数に吸収帯を含むFTラマンスペクトルを有し；かつ／または

(b) 約 680 cm^{-1} 、 716 cm^{-1} 、 742 cm^{-1} 、 778 cm^{-1} 、 841 cm^{-1} 、 868 cm^{-1} 、 1010 cm^{-1} 、 1043 cm^{-1} 、 1078 cm^{-1} 、 1129 cm^{-1} 、 1177 cm^{-1} 、 1224 cm^{-1} 、 1285 cm^{-1} 、 1376 cm^{-1} 、 1403 cm^{-1} 、 1456 cm^{-1} 、 1531 cm^{-1} 、 1582 cm^{-1} 、 1627 cm^{-1} 、 2924 cm^{-1} 、および $3243\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ の波数に吸収帯を含むATR-FTIRスペクトルを有する。

10

【0032】

特に好ましい実施形態では、本発明のHCl塩は非晶質であり：

(a) 図9に示すのと実質的に同じFTラマンスペクトルを有し；かつ／または

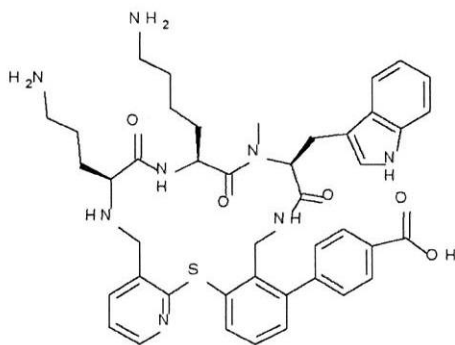
(b) 図10に示すのと実質的に同じATR-FTIRスペクトルを有する。

【0033】

さらなる態様では、本発明は、遊離塩基、すなわち、4-[(11S, 14S, 17S)-14-(4-アミノブチル)-11-(3-アミノプロピル)-17-(1H-インドール-3-イルメチル)-16-メチル-12, 15, 18-トリオキソ-2-チア-4, 10, 13, 16, 19-ペンタザトリシクロ[19.4.0.03, 8]ペンタコサー1(25), 3(8), 4, 6, 21, 23-ヘキサエン-22-イル]安息香酸(式I a)の遊離双性イオンを提供する。

20

【化5】



(I a)

30

【0034】

一実施形態では、本発明の遊離塩基は結晶性である。

【0035】

一実施形態では、本発明の遊離塩基は非晶質である。

【0036】

一実施形態では、本発明の遊離塩基は結晶性であり：

(a) 5.46 、 8.08 、 10.36 、 11.56 、 11.86 、 16.56 および 17.44 [$^{\circ}2\text{シータ} \pm 0.2^{\circ}2\text{シータ}$ 、CuK α 線($1.5406\text{ \AA}$)]にピークを含むX線粉末回折(XRPD)パターンを有し；かつ／または

(b) 約 838 cm^{-1} 、 1079 cm^{-1} 、 1373 cm^{-1} 、および $1608\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ の波数に吸収帯を含むFTラマンスペクトルを有し；かつ／または

(c) 約 746 cm^{-1} 、 784 cm^{-1} 、 1371 cm^{-1} 、および $3437\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ の波数に吸収帯を含むATR-FTIRスペクトルを有する。

【0037】

好ましい実施形態では、本発明の遊離塩基は結晶性であり：

50

(a) 5.46、8.08、9.90、10.36、11.56、11.86、12.46、12.84、13.36、13.70、13.86、14.82、14.98、15.28、16.56、17.00、17.44、17.72、18.18、18.42、18.64、18.94、19.26、19.80、20.12、20.52、20.78、21.02、21.14、21.34、21.48、21.66、21.80、22.74、22.84、23.22、23.42、23.72、24.02、24.42、24.58、25.10、25.52、25.92、26.18、26.96、27.60、27.82、27.94、28.64、29.16、および29.92 [$^{\circ}$ 2シータ $\pm 0.2^{\circ}$ 2シータ、CuK α 線 (1.5406 Å)] にピークを含むX線粉末回折 (XRPD) パターンを有し；かつ／または

10

(b) 約233 cm $^{-1}$ 、334 cm $^{-1}$ 、415 cm $^{-1}$ 、490 cm $^{-1}$ 、540 cm $^{-1}$ 、575 cm $^{-1}$ 、596 cm $^{-1}$ 、625 cm $^{-1}$ 、642 cm $^{-1}$ 、680 cm $^{-1}$ 、699 cm $^{-1}$ 、719 cm $^{-1}$ 、757 cm $^{-1}$ 、791 cm $^{-1}$ 、810 cm $^{-1}$ 、838 cm $^{-1}$ 、879 cm $^{-1}$ 、899 cm $^{-1}$ 、1010 cm $^{-1}$ 、1060 cm $^{-1}$ 、1080 cm $^{-1}$ 、1134 cm $^{-1}$ 、1204 cm $^{-1}$ 、1234 cm $^{-1}$ 、1288 cm $^{-1}$ 、1345 cm $^{-1}$ 、1359 cm $^{-1}$ 、1374 cm $^{-1}$ 、1437 cm $^{-1}$ 、1556 cm $^{-1}$ 、1576 cm $^{-1}$ 、1608 cm $^{-1}$ 、2867 cm $^{-1}$ 、2928 cm $^{-1}$ 、3062 cm $^{-1}$ 、および3114 cm $^{-1} \pm 2$ cm $^{-1}$ の波数に吸収帯を含むFTラマンスペクトルを有し；かつ／または

(c) 約676 cm $^{-1}$ 、716 cm $^{-1}$ 、746 cm $^{-1}$ 、774 cm $^{-1}$ 、784 cm $^{-1}$ 、838 cm $^{-1}$ 、868 cm $^{-1}$ 、904 cm $^{-1}$ 、933 cm $^{-1}$ 、1009 cm $^{-1}$ 、1043 cm $^{-1}$ 、1077 cm $^{-1}$ 、1125 cm $^{-1}$ 、1175 cm $^{-1}$ 、1216 cm $^{-1}$ 、1249 cm $^{-1}$ 、1286 cm $^{-1}$ 、1301 cm $^{-1}$ 、1370 cm $^{-1}$ 、1457 cm $^{-1}$ 、1470 cm $^{-1}$ 、1533 cm $^{-1}$ 、1587 cm $^{-1}$ 、1651 cm $^{-1}$ 、2863 cm $^{-1}$ 、2927 cm $^{-1}$ 、3041 cm $^{-1}$ 、3223 cm $^{-1}$ 、および3437 cm $^{-1} \pm 2$ cm $^{-1}$ の波数に吸収帯を含むATR-FTIRスペクトルを有する。

20

【0038】

特に好ましい実施形態では、本発明の遊離塩基は結晶性であり：

(a) 図11に示すのと実質的に同じX線粉末回折 (XRPD) パターンを有し；かつ／または

30

(b) 図12に示すのと実質的に同じFTラマンスペクトルを有し；かつ／または

(c) 図13に示すのと実質的に同じATR-FTIRスペクトルを有する。

【0039】

驚くべきことに、遊離塩基の結晶「形態B」は原薬の精製を大幅に促進することがわかり、GMP条件下で工業規模での製造が可能になった。したがって、実施例10に記載の結晶「形態B」は、実施例7に記載の非晶質形態と比較して、パラジウムおよび塩化ナトリウム汚染レベルが有意に低下している。したがって、遊離塩基としてAPIを提供し、それを形態Bで結晶化することは、塩化ナトリウムを除去するための面倒なナノ濾過を回避するための有用な戦略、ならびにパラジウム汚染を低減するためのさらに非効率的な精製ステップである。したがって、遊離塩基の形態Bは、APIの製造において非常に有用である。

40

【0040】

実施形態では、本発明の遊離塩基は結晶性であり：

(a) 6.6、9.0、9.9、10.1、11.8、12.0、14.5、15.4 [$^{\circ}$ 2シータ $\pm 0.2^{\circ}$ 2シータ、CuK α 線 (1.5406 Å)] にピークを含むX線粉末回折 (XRPD) パターンを有し；かつ／または

(b) 約757 cm $^{-1}$ 、1290 cm $^{-1}$ 、1433 cm $^{-1}$ 、および1548 cm $^{-1} \pm 2$ cm $^{-1}$ の波数に吸収帯を含むFTラマンスペクトルを有し；かつ／または

(c) 約745 cm $^{-1}$ 、1367 cm $^{-1}$ 、1533 cm $^{-1}$ 、および1638 cm

50

$-1 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ の波数に吸収帯を含む ATR-FTIR スペクトルを有する。

【0041】

好ましい実施形態では、本発明の遊離塩基は結晶性であり：

(a) 6.6、9.0、9.9、10.1、11.8、12.0、14.5、14.8、15.4、15.7、16.0、16.4、16.7、17.0、17.8、18.0、18.4、18.7、19.1、19.6、20.0、20.4、20.7、20.9、21.2、21.5、22.1、23.3、23.8、24.2、24.6、24.9 および 25.7 [$^{\circ} 2\text{-}\theta \pm 0.2^{\circ} 2\text{-}\theta$ 、CuK α 線 (1.5406 Å)] にピークを含む X 線粉末回折 (XRPD) パターンを有し；かつ／または

(b) 約 233 cm^{-1} 、 331 cm^{-1} 、 352 cm^{-1} 、 414 cm^{-1} 、 462 cm^{-1} 、 543 cm^{-1} 、 574 cm^{-1} 、 596 cm^{-1} 、 614 cm^{-1} 、 625 cm^{-1} 、 641 cm^{-1} 、 682 cm^{-1} 、 696 cm^{-1} 、 718 cm^{-1} 、 757 cm^{-1} 、 839 cm^{-1} 、 878 cm^{-1} 、 947 cm^{-1} 、 1010 cm^{-1} 、 1044 cm^{-1} 、 1059 cm^{-1} 、 1075 cm^{-1} 、 1097 cm^{-1} 、 1136 cm^{-1} 、 1149 cm^{-1} 、 1179 cm^{-1} 、 1203 cm^{-1} 、 1234 cm^{-1} 、 1290 cm^{-1} 、 1303 cm^{-1} 、 1361 cm^{-1} 、 1372 cm^{-1} 、 1433 cm^{-1} 、 1453 cm^{-1} 、 1491 cm^{-1} 、 1547 cm^{-1} 、 1557 cm^{-1} 、 1576 cm^{-1} 、 1610 cm^{-1} 、 1660 cm^{-1} 、 2868 cm^{-1} 、 2930 cm^{-1} 、 3059 cm^{-1} 、および $3113 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ の波数に吸収帯を含む FT ラマンスペクトルを有し；かつ／または

(c) 約 677 cm^{-1} 、 716 cm^{-1} 、 745 cm^{-1} 、 771 cm^{-1} 、 784 cm^{-1} 、 801 cm^{-1} 、 839 cm^{-1} 、 868 cm^{-1} 、 906 cm^{-1} 、 927 cm^{-1} 、 967 cm^{-1} 、 1014 cm^{-1} 、 1043 cm^{-1} 、 1077 cm^{-1} 、 1125 cm^{-1} 、 1171 cm^{-1} 、 1213 cm^{-1} 、 1243 cm^{-1} 、 1283 cm^{-1} 、 1301 cm^{-1} 、 1367 cm^{-1} 、 1399 cm^{-1} 、 1431 cm^{-1} 、 1456 cm^{-1} 、 1471 cm^{-1} 、 1533 cm^{-1} 、 1590 cm^{-1} 、 1638 cm^{-1} 、 1658 cm^{-1} 、 1694 cm^{-1} 、 2862 cm^{-1} 、 2925 cm^{-1} 、 3029 cm^{-1} 、および $3212 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ の波数に吸収帯を含む ATR-FTIR スペクトルを有する。

【0042】

特に好ましい実施形態では、本発明の遊離塩基は結晶性であり：

(a) 図 14 に示すのと実質的に同じ X 線粉末回折 (XRPD) パターンを有し；かつ／または

(b) 図 15 に示すのと実質的に同じ FT ラマンスペクトルを有し；かつ／または

(c) 図 16 に示すのと実質的に同じ ATR-FTIR スペクトルを有する。

【0043】

一実施形態では、本発明の遊離塩基は非晶質であり：

(a) 約 1296 cm^{-1} 、 1608 cm^{-1} 、 2928 cm^{-1} 、および $3060 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ の波数に吸収帯を含む FT ラマンスペクトルを有し；かつ／または

(b) 約 742 cm^{-1} 、 778 cm^{-1} 、 1379 cm^{-1} 、および $1536 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ の波数に吸収帯を含む ATR-FTIR スペクトルを有する。

【0044】

好ましい実施形態では、本発明の遊離塩基は非晶質であり：

(a) 約 335 cm^{-1} 、 415 cm^{-1} 、 544 cm^{-1} 、 641 cm^{-1} 、 684 cm^{-1} 、 759 cm^{-1} 、 801 cm^{-1} 、 845 cm^{-1} 、 879 cm^{-1} 、 910 cm^{-1} 、 1011 cm^{-1} 、 1061 cm^{-1} 、 1077 cm^{-1} 、 1137 cm^{-1} 、 1203 cm^{-1} 、 1296 cm^{-1} 、 1359 cm^{-1} 、 1386 cm^{-1} 、 1438 cm^{-1} 、 1556 cm^{-1} 、 1579 cm^{-1} 、 1608 cm^{-1} 、 2862 cm^{-1} 、 2927 cm^{-1} 、および $3060 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ の波数に吸収帯を含む FT ラマンスペ

クトルを有し；かつ／または

(b) 約 679 cm^{-1} 、 716 cm^{-1} 、 742 cm^{-1} 、 778 cm^{-1} 、 842 cm^{-1} 、 869 cm^{-1} 、 928 cm^{-1} 、 1010 cm^{-1} 、 1043 cm^{-1} 、 1078 cm^{-1} 、 1127 cm^{-1} 、 1182 cm^{-1} 、 1224 cm^{-1} 、 1285 cm^{-1} 、 1379 cm^{-1} 、 1455 cm^{-1} 、 1537 cm^{-1} 、 1589 cm^{-1} 、 1632 cm^{-1} 、 2863 cm^{-1} 、 2926 cm^{-1} 、 3047 cm^{-1} 、および $3255\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ の波数に吸収帯を含む ATR-FTIR スペクトルを有する。

【0045】

特に好ましい実施形態では、本発明の遊離塩基は非晶質であり：

(a) 図9に示すのと実質的に同じFTラマンスペクトルを有し；かつ／または

(b) 図17に示すのと実質的に同じATR-FTIRスペクトルを有する。

10

【0046】

一実施形態では、本発明の遊離塩基は結晶性であり、 6.93 、 7.28 、 12.11 、 14.52 、 15.04 、 15.73 、 19.44 、および 22.00 [$^{\circ}2$ シータ $\pm 0.2^{\circ}2$ シータ、Cu K α 線 ($1.5406\text{ \AA}$)] にピークを含むX線粉末回折 (XRPD) パターンを有する。

【0047】

好ましい実施形態では、本発明の遊離塩基は結晶性であり、 6.93 、 7.28 、 8.07 、 10.08 、 12.11 、 13.53 、 13.92 、 14.52 、 15.04 、 15.73 、 16.21 、 16.96 、 17.57 、 18.13 、 18.46 、 19.31 、 19.44 、 19.87 、 20.25 、 20.51 、 20.97 、 22.00 、 22.29 、 22.49 、 22.93 、 23.12 、 23.33 、 23.60 、 24.03 、 24.40 、 24.92 、 25.04 、 25.26 、 25.62 、 25.86 、 26.15 、 26.52 、 27.26 、 28.66 、および 30.58 [$^{\circ}2$ シータ $\pm 0.2^{\circ}2$ シータ、Cu K α 線 ($1.5406\text{ \AA}$)] にピークを含むX線粉末回折 (XRPD) パターンを有する。

20

【0048】

特に好ましい実施形態では、本発明の遊離塩基は結晶性であり、図18に示すのと実質的に同じX線粉末回折 (XRPD) パターンを有する。

【0049】

30

結晶形態の調製

一態様では、本発明は、本明細書に記載の結晶形態および非晶質形態を調製する方法を提供し、当該方法は実施例に概説されているとおりである。実施例に示される溶媒、温度および他の反応条件は変化し得ることに留意されたい。

【0050】

さらなる態様では、本発明は、実施例に記載の方法によって得られる場合、本明細書に記載の結晶形態および非晶質形態を提供する。

【0051】

適切な溶媒

ヒトなどの哺乳動物に投与可能な治療薬は、規制ガイドラインに従って調製しなければならない。そのような政府規制ガイドラインは、医薬品および医薬部外品の製造管理および品質管理規則 (GMP) と呼ばれる。GMPガイドラインは、例えば、最終生成物中の残留溶媒の量などの活性治療薬の許容可能な汚染レベルを概説している。好ましい溶媒は、GMP設備での使用に適しており、工業的安全上の懸念と一致する溶媒である。溶媒のカテゴリーは、例えば、International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)、“Impurities: Guidelines for Residual Solvents, Q3C (R3)”, (2005年11月)に定義されている。

40

50

【0052】

溶媒は3つのクラスに分類される。クラス1の溶媒は有毒であり、回避すべきである。クラス2の溶媒は、治療薬の製造中の使用が制限される溶媒である。クラス3の溶媒は毒性が低く、ヒトの健康に対するリスクが低い溶媒である。クラス3の溶媒のデータは、急性または短期試験では毒性が低く、遺伝毒性試験では陰性であることを示す。

【0053】

回避すべきクラス1の溶媒としては、ベンゼン；四塩化炭素；1，2-ジクロロエタン；1，1-ジクロロエテン；および1，1，1-トリクロロエタンが挙げられる。

【0054】

クラス2の溶媒の例は、アセトニトリル、クロロベンゼン、クロロホルム、シクロヘキサン、1，2-ジクロロエテン、ジクロロメタン、1，2-ジメトキシエタン、N，N-ジメチルアセトアミド、N，N-ジメチルホルムアミド、1，4-ジオキサン、2-エトキシエタノール、エチレングリコール、ホルムアミド、ヘキサン、メタノール、2-メトキシエタノール、メチルブチルケトン、メチルシクロヘキサン、N-メチルピロリジン、ニトロメタン、ピリジン、スルホラン、テトラリン、トルエン、1，1，2-トリクロロエテンおよびキシレンである。

10

【0055】

毒性の低いクラス3の溶媒としては：酢酸、アセトン、アニソール、1-ブタノール、2-ブタノール、酢酸ブチル、tert-ブチルメチルエーテル（MTBE）、クメン、ジメチルスルホキシド、エタノール、酢酸エチル、エチルエーテル、ギ酸エチル、ギ酸、ヘプタン、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸メチル、3-メチル-1-ブタノール、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、2-メチル-1-プロパノール、ペンタン、1-ペンタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、酢酸プロピルおよびテトラヒドロフランが挙げられる。

20

【0056】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の結晶形態および非晶質形態を含む組成物は、残留量の有機溶媒を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の結晶形態および非晶質形態を含む組成物は、検出可能な量の有機溶媒を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の結晶形態および非晶質形態を含む組成物は、残存量のクラス3の溶媒を含む。いくつかの実施形態では、クラス3の溶媒は、酢酸、アセトン、アニソール、1-ブタノール、2-ブタノール、酢酸ブチル、tert-ブチルメチルエーテル、クメン、ジメチルスルホキシド、エタノール、酢酸エチル、エチルエーテル、ギ酸エチル、ギ酸、ヘプタン、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸メチル、3-メチル-1-ブタノール、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、2-メチル-1-プロパノール、ペンタン、1-ペンタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、酢酸プロピル、およびテトラヒドロフランからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、クラス3の溶媒は、1-ブタノール、2-ブタノール、エタノール、3-メチル-1-ブタノール、2-メチル-1-プロパノール、1-ペンタノール、1-プロパノール、および2-プロパノールからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、クラス3の溶媒はエタノールまたは1-プロパノールである。

30

40

【0057】

本明細書に記載の方法および組成物は、本明細書に記載の結晶形態および非晶質形態の使用を含む。さらに、本明細書に記載の結晶形態および非晶質形態は、水、1-プロパノール、エタノールなどの薬学的に許容され得る溶媒との非溶媒和形態および溶媒和形態で存在し得る。

【0058】

医薬組成物／製剤

医薬組成物は、薬学的に使用される調製物への活性化合物の加工を容易にする添加物および補助剤を含む1つ以上の生理学的に許容される担体を使用して従来の様式で製剤化される。適切な技術、担体、および添加物としては、例えば、Remington：The

50

Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H. A. および Lachman, L., 編, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N. Y., 1980; ならびに Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh 編. (Lippincott Williams および Wilkins 1999) に記載されており、その各々は参照によりその全体が組み込まれる。

10

【0059】

一態様では、本発明は、本明細書に記載の結晶形態および非晶質形態のいずれか、またはそれらの混合物と、薬学的に許容され得る担体、希釈剤および添加物から選択される少なくとも1種の追加成分とを含む医薬組成物に関する。

【0060】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の結晶形態または非晶質形態は、哺乳動物への静脈内投与のために製剤化される。

【0061】

一態様では、本発明は、

20

(i) 本明細書に記載の結晶形態および非晶質形態のいずれか、またはそれらの混合物;

(ii) 注射用水; および

(iii) 塩化ナトリウム

を含む、哺乳動物への静脈内投与のための溶液を提供する。

【0062】

一実施形態では、本発明による静脈内投与用溶液中の本明細書に記載の結晶形態および非晶質形態またはそれらの混合物の濃度は 50 mg/mL である。

【0063】

企図される医薬組成物は、例えば、1日1回、1日2回、1日3回などの投与を可能にする、治療有効量の本明細書に記載の結晶形態および非晶質形態を提供する。一実施形態では、医薬組成物は、1日1回の投与を可能にする有効量の本明細書に記載の結晶形態および非晶質形態を提供する。

30

【0064】

一実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、治療的処置のために投与される。治療用途では、組成物は、疾患または状態に既に罹患している患者に、疾患または状態の症状の少なくとも1つを治癒または少なくとも部分的に停止させるのに十分な量で投与される。特定の実施形態では、この使用に有効な量は、疾患または状態の重症度および経過、以前の治療、患者の健康状態、体重、および薬物に対する反応、ならびに/または治療医の判断に依存する。

40

【0065】

本発明の結晶形態および非晶質形態の使用

本明細書中に記載される化合物は、病原体によって、特に細菌によって、より具体的にはアシネトバクター種によって、最も具体的にはアシネトバクター・バウマンニによって引き起こされる感染および結果として生じる疾患、特に菌血症、肺炎、髄膜炎、尿路感染症および創傷感染症を処置または予防するための有益な薬理学的特性を有する。

【0066】

一態様では、本発明は、医薬として使用するための本明細書に記載の化合物を提供する。

【0067】

50

一実施形態では、当該医薬は抗生物質である。

【0068】

一態様では、本発明は、哺乳動物の細菌感染および結果として生じる疾患を処置する方法を提供し、当該方法は、治療有効量の本明細書に記載の化合物を前記哺乳動物に投与することを含む。

【0069】

一態様では、本発明は、哺乳動物における細菌感染および結果として生じる疾患の処置に使用するための本明細書に記載の化合物を提供する。

【0070】

一態様では、本発明は、哺乳動物における細菌感染および結果として生じる疾患を処置するための本明細書に記載の化合物の使用を提供する。

【0071】

一実施形態では、本発明は、哺乳動物における細菌感染症および結果として生じる疾患の治療のための医薬の製造における、本明細書に記載の化合物の使用を提供する。

【0072】

一実施形態では、当該細菌感染症および結果として生じる疾患は、菌血症、肺炎、髄膜炎、尿路感染症および創傷感染症から選択される。

【0073】

一実施形態では、当該細菌感染は、グラム陰性細菌による感染から選択される。

【0074】

一実施形態では、当該細菌感染は、「E S K A P E」病原体（エンテロコッカス・フェシウム（*Enterococcus faecium*）、黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）、肺炎桿菌（*Klebsiella pneumoniae*）、アシネトバクター・バウマンニ（*Acinetobacter baumannii*）、緑膿菌（*Pseudomonas aeruginosa*）およびエンテロバクター種（*Enterobacter species*）ならびに大腸菌（*E. coli*））体による感染、またはそれらの組み合わせから選択される。

【0075】

一実施形態では、当該細菌感染は院内感染である。

【0076】

一実施形態では、当該細菌感染は、多剤耐性（MDR）細菌、特にMDR *A. baumannii* による感染から選択される。

【0077】

一実施形態では、当該細菌感染は、カルバペネム耐性細菌、特にカルバペネム耐性 *A. baumannii* による感染から選択される。

【0078】

一実施形態では、当該細菌感染は、アシネトバクター種、最も具体的には *Acinetobacter baumannii* による感染から選択される。

【0079】

併用処置

本明細書に記載の結晶形態および非晶質形態は、単独で、または他の処置剤と組み合わせて使用し得る。例えば、医薬組み合わせ製剤または投薬レジメンの第2の薬剤は、互いに悪影響を及ぼさないように、本明細書に記載の結晶形態および非晶質形態に対して相補的活性を有し得る。化合物は、単一の医薬組成物と一緒に、または別々に投与され得る。一実施形態では、本明細書に記載の結晶形態および非晶質形態は、エンテロコッカス・フェシウム（*Enterococcus faecium*）、スタフィロコッカス・アウレウス（*Staphylococcus aureus*）、クレブシエラ・ニューモニエ（*Klebsiella pneumoniae*）、アシネトバクター・バウマンニ（*Acinetobacter baumannii*）、緑膿菌（*Pseudomonas aeruginosa*）、エンテロバクター種もしくは大腸菌（*E. coli*）、またはそ

10

20

30

40

50

これらの組み合わせによって引き起こされる感染および結果として生じる疾患を処置または予防するために、抗生物質、特に抗生物質と同時投与し得る。

【0080】

「同時投与」という用語は、本明細書に記載の結晶形態および非晶質形態ならびにさらなる1種または複数の活性医薬成分、特に抗生物質の同時投与または任意の様式の別個の逐次投与を指す。同時投与でない場合、化合物は互いに時間的に近接して投与される。さらに、化合物が同じ剤形で投与されるかどうかは重要でなく、例えば1種の化合物が静脈投与され、別の化合物が経口投与されてよい。

【0081】

典型的には、抗菌活性を有する任意の薬剤を同時投与し得る。そのような薬剤の特定の例は、カルバペネム（メロペネム）、フルオロキノロン（シプロフロキサシン）、アミノグリコシド（アミカシン）、テトラサイクリン（チゲサイクリン）、コリスチン、スルバクタム、スルバクタム+デュロバクタム、セフィドロコール（フェトロージャ）、およびマクロライド（エリスロマイシン）である。

【0082】

一態様では、本発明は、追加の治療薬をさらに含む、本明細書に記載の医薬組成物を提供する。

【0083】

一態様では、本発明は、本明細書に記載の結晶形態および非晶質形態、ならびに追加の治療薬を含む組み合わせ医薬を提供する。

【0084】

一実施形態では、当該追加の治療薬は抗生物質製剤である。

【0085】

一実施形態では、前記追加の治療薬は、エンテロコッカス・フェシウム、黄色ブドウ球菌、肺炎桿菌、アシネトバクター・バウマンニ、緑膿菌、エンテロバクター種もしくは大腸菌、またはこれらの組み合わせによって引き起こされた感染症およびそれに起因する疾患の治療または予防のために有用な抗生物質製剤である。

【0086】

一実施形態では、当該追加の治療薬は、カルバペネム（メロペネム）、フルオロキノロン（シプロフロキサシン）、アミノグリコシド（アミカシン）、テトラサイクリン（チゲサイクリン）、コリスチン、スルバクタム、スルバクタム+デュロバクタム、セフィドロコール（フェトロージャ）、およびマクロライド（エリスロマイシン）から選択される抗生物質である。

【実施例】

【0087】

以下の例は、本発明を説明するために提供される。それらは、本発明の範囲を限定するものと見なされるべきではなく、単にその代表例と見なされるべきである。

【0088】

略語

以下の略語が本特許明細書中で使用される。

A T R 減衰全反射

F T フーリエ変換

I R 赤外線

X R P D X線粉末回折

【0089】

実施例1-4-[(11S, 14S, 17S) -14-(4-アミノブチル)-11-(3-アミノプロピル)-17-(1H-インドール-3-イルメチル)-16-メチル-12, 15, 18-トリオキソ-2-チア-4, 10, 13, 16, 19-ペンタザトリシクロ[19.4.0.03, 8]ペンタコサー1(25), 3(8), 4, 6, 21, 23-ヘキサエン-22-イル]安息香酸(遊離塩基)の調製

10

20

30

40

50

4-[(11S, 14S, 17S)-14-(4-アミノブチル)-11-(3-アミノプロピル)-17-(1H-インドール-3-イルメチル)-16-メチル-12, 15, 18-トリオキソ-2-チア-4, 10, 13, 16, 19-ペンタザトリシクロ[19.4.0.03, 8]ペンタコサー1(25), 3(8), 4, 6, 21, 23-ヘキサエン-22-イル]安息香酸テトラキス(トリフルオロ酢酸塩)塩(国際公開第2019206853号に記載されている、5.19g、4.2mmol)を水(60mL)およびアセトニトリル(120mL)に溶解した。32% NaOH水溶液(1.88g)を添加した。この溶液に、1M NaOH水溶液をpH=9.8に達するまで添加した(約2g)。数時間後、懸濁液が形成され、室温でさらに1.5時間攪拌する。沈殿を濾別し、水で洗浄し、40℃で減圧下で乾燥させて、4-[(11S, 14S, 17S)-14-(4-アミノブチル)-11-(3-アミノプロピル)-17-(1H-インドール-3-イルメチル)-16-メチル-12, 15, 18-トリオキソ-2-チア-4, 10, 13, 16, 19-ペンタザトリシクロ[19.4.0.03, 8]ペンタコサー1(25), 3(8), 4, 6, 21, 23-ヘキサエン-22-イル]安息香酸(1.90g、59%)を白色粉末として得る。

10

【0090】

MS: 791.37 [M+H⁺]

【0091】

実施例2-非晶質4-[(11S, 14S, 17S)-14-(4-アミノブチル)-11-(3-アミノプロピル)-17-(1H-インドール-3-イルメチル)-16-メチル-12, 15, 18-トリオキソ-2-チア-4, 10, 13, 16, 19-ペンタザトリシクロ[19.4.0.03, 8]ペンタコサー1(25), 3(8), 4, 6, 21, 23-ヘキサエン-22-イル]安息香酸、一塩酸塩(「HCl塩」)の調製

20

4-[(11S, 14S, 17S)-14-(4-アミノブチル)-11-(3-アミノプロピル)-17-(1H-インドール-3-イルメチル)-16-メチル-12, 15, 18-トリオキソ-2-チア-4, 10, 13, 16, 19-ペンタザトリシクロ[19.4.0.03, 8]ペンタコサー1(25), 3(8), 4, 6, 21, 23-ヘキサエン-22-イル]安息香酸(48.7g、61.6mmol)を水(500mL)に懸濁し、25% HCl水溶液(9.04g)および水(51.2mL)の混合物の添加によってpHを7.0にした。溶液を3M(商標)ZETA PLUS(商標)フィルタでフィルタにかけ、次いで0.2μmのSartopore(登録商標)2XLG(登録商標)フィルタでフィルタにかけた。得られた透明な溶液を噴霧乾燥し、減圧下で乾燥させて、4-[(11S, 14S, 17S)-14-(4-アミノブチル)-11-(3-アミノプロピル)-17-(1H-インドール-3-イルメチル)-16-メチル-12, 15, 18-トリオキソ-2-チア-4, 10, 13, 16, 19-ペンタザトリシクロ[19.4.0.03, 8]ペンタコサー1(25), 3(8), 4, 6, 21, 23-ヘキサエン-22-イル]安息香酸、一塩酸塩(38.8g、76%)を白色粉末として得た(非晶質形態)。

30

【0092】

MS: 791.37 [M+H⁺]

【0093】

実施例3-4-[(11S, 14S, 17S)-14-(4-アミノブチル)-11-(3-アミノプロピル)-17-(1H-インドール-3-イルメチル)-16-メチル-12, 15, 18-トリオキソ-2-チア-4, 10, 13, 16, 19-ペンタザトリシクロ[19.4.0.03, 8]ペンタコサー1(25), 3(8), 4, 6, 21, 23-ヘキサエン-22-イル]安息香酸、一塩酸塩の結晶形態A1の調製

40

200mgの非晶質HCl塩(実施例2)を、攪拌しながら23℃で0.5mLの水に溶解して、高粘性溶液を形成した。固体粒子が見えなくなったら、アセトニトリルを溶液に滴下した。溶液中に白い濁りが観察され、すぐに消失した(小さな油滴がこれらの濁りを形成する)。濁りが消失しなくなるまで追加のアセトニトリルを添加して、非常にわず

50

かな過飽和状態に調整した。結晶性遊離塩基（形態 A 1）のスパチュラ先端種を溶液に添加した。目視では、種の溶解は観察されなかった。混合物を 200 rpm および 22.5 °C で 12 時間攪拌した。固体材料を液体から分離し、光学顕微鏡によって結晶性材料として同定した。その後、材料をフィルタにかけ、減圧下（20 mbar）および室温（22.5 °C）で 14 時間乾燥させた。白色粉末を、結晶形態 A 1 として XRPD によって特徴付けた。

【0094】

より大規模では、50.46 g の非晶質 HCl 塩（実施例 2）を攪拌しながら 23 °C で 85 mL の水に溶解した。固体粒子が見えなくなったら、150 mL のアセトニトリルをゆっくり添加した。約 50 mL で、HCl 塩が油状になり始めた。エマルジョンを、油性相の自発的な結晶化が観察されるまで約 30 分間攪拌した。さらに 50 mL のアセトニトリルを添加して攪拌可能な懸濁液を維持した。懸濁液を 24 時間攪拌した。濾過後、白色粉末を減圧下（20 mbar）および室温（23 °C）で 14 時間乾燥させた。得られた固体を XRPD によって純粋な形態 A 1 と同定した。

10

実施例 4-4-[(11S, 14S, 17S)-14-(4-アミノブチル)-11-(3-アミノプロピル)-17-(1H-インドール-3-イルメチル)-16-メチル-12, 15, 18-トリオキソ-2-チア-4, 10, 13, 16, 19-ペンタザトリシクロ[19.4.0.03, 8]ペンタコサー-1(25), 3(8), 4, 6, 21, 23-ヘキサエン-22-イル]安息香酸、一塩酸塩の結晶形態 A 2 の調製

100 mg の非晶質 HCl 塩（実施例 2）を、攪拌しながら 23 °C で 0.25 mL の水に溶解して、高粘性溶液を形成した。固体粒子が見えなくなったら、結晶形態 A 1 の種（実施例 3）のスパチュラ先端を添加した。目視では、種の溶解は観察されなかった。混合物を 200 rpm および 23 °C で 12 時間攪拌した。その後、白色懸濁液が観察された。材料をフィルタにかけ、減圧下（20 mbar）および室温（23 °C）で 14 時間乾燥させた。白色粉末を、形態 A 1 と同構造である結晶形態 A 2 として XRPD、ラマンおよび IR によって特徴付けた。

20

【0095】

より大規模では、2.02 g の非晶質 HCl 塩（実施例 2）を 23 °C で 3.00 mL の水に溶解し、14 時間攪拌した。極端に高い粘度を有する溶液を 35 °C に加熱した。形態 A 2 の種を添加し、これは急速に溶解した。溶液を 2 °C 一晩冷却した。粘度が高すぎて、透明な蜂蜜状溶液を攪拌し得なかった。10 °C ~ 35 °C の温度サイクルを開始し、サンプルを 200 rpm で 7 日間攪拌しながら放置した。白色懸濁液が観察された。混合物を 5 °C に冷却し、この温度で一晩攪拌した。固体をフィルタにかけ、周囲空気（31 % rH、22 °C）で 6 時間乾燥させた。白色粉末を、純粋な形態 A 2 として XRPD によって特徴付けた。

30

【0096】

実施例 5-4-[(11S, 14S, 17S)-14-(4-アミノブチル)-11-(3-アミノプロピル)-17-(1H-インドール-3-イルメチル)-16-メチル-12, 15, 18-トリオキソ-2-チア-4, 10, 13, 16, 19-ペンタザトリシクロ[19.4.0.03, 8]ペンタコサー-1(25), 3(8), 4, 6, 21, 23-ヘキサエン-22-イル]安息香酸、一塩酸塩の結晶形態「パターン 4」の調製

40

パターン 4 は、形態 A 2（実施例 4）を 50 °C および 5 mbar で 24 時間乾燥させることによって観察された。

【0097】

実施例 6-4-[(11S, 14S, 17S)-14-(4-アミノブチル)-11-(3-アミノプロピル)-17-(1H-インドール-3-イルメチル)-16-メチル-12, 15, 18-トリオキソ-2-チア-4, 10, 13, 16, 19-ペンタザトリシクロ[19.4.0.03, 8]ペンタコサー-1(25), 3(8), 4, 6, 21, 23-ヘキサエン-22-イル]安息香酸、一塩酸塩の結晶形態「パターン 5」の調製

パターン 5 は、ボルテックスミキサーでバイアル内でガラスビーズと共にアセトニトリ

50

ル中で形態 A 1（実施例 3）を粉碎することによって観察された。

【0098】

実施例 7－非晶質 4－〔（11S，14S，17S）－14－（4－アミノブチル）－11－（3－アミノプロピル）－17－（1H－インドール－3－イルメチル）－16－メチル－12，15，18－トリオキソ－2－チア－4，10，13，16，19－ペンタザトリシクロ〔19．4．0．03，8〕ペンタコサ－1（25），3（8），4，6，21，23－ヘキサエン－22－イル〕安息香酸の調製

1000ml の丸底フラスコ中で、11.0g の非晶質 HCl 塩（実施例 2）、323.5ml のアセトンおよび 161.8ml の水を室温で添加した。混合物を攪拌した。pH が 9.80 に達するまで、0.1M NaOH を室温で橙色混合物に滴下した。145ml の 0.1M 水酸化ナトリウムが消費された。溶媒をロータリーエバポレーターで可能な限り蒸発させた。残りをドライアイスで急速冷凍し、次いで凍結乾燥して、表題化合物（Pd 汚染：3261ppm、Cl－汚染（NaCl 由来）：4.2%wt/wt）を得た。

10

【0099】

実施例 8－4－〔（11S，14S，17S）－14－（4－アミノブチル）－11－（3－アミノプロピル）－17－（1H－インドール－3－イルメチル）－16－メチル－12，15，18－トリオキソ－2－チア－4，10，13，16，19－ペンタザトリシクロ〔19．4．0．03，8〕ペンタコサ－1（25），3（8），4，6，21，23－ヘキサエン－22－イル〕安息香酸の結晶形態 A 1 の調製

20

44.21g の非晶質 HCl 塩（実施例 2）を 260.2mL の水および 71.88mL のアセトニトリルに室温で懸濁する。白色懸濁液に 27.61mL の HCl（0.214モル、4当量）を添加した。白色懸濁液は淡黄色の濁った溶液に変化した。40℃に加熱すると、溶液は透明になった。室温で、20.15mL の水および 20.15mL の NaOH（0.218モル、4.07当量）からなる混合物を添加し、pH をほぼ中性 pH（pH 7.19）に調整した。溶液に任意に遊離塩基（形態 A ファミリー、10.4mg）を播種した。その後、54.9g の 1N NaOH を添加することによって溶液の pH を pH 9.8 に調整した。無色の溶液は、pH 9.1 以降、次第に濁ってきた。得られた懸濁液を室温で 1 時間攪拌した後、フィルタにかけた。結晶を 65℃/2mbar で一晚、および 25℃で真空乾燥オーブンで乾燥させて、41.82g の純粋な形態 A 1 を得た。遊離塩基は、結晶格子中に様々な有機溶媒および水を含む等構造混合溶媒和物/水和物結晶系としても存在し得ることがわかったが、これについてはここでは記載しない。例えば、そのような等構造結晶形態は、水およびエタノールまたはプロパノール中の水からなる溶媒混合物から得ることが可能である。

30

【0100】

実施例 9－4－〔（11S，14S，17S）－14－（4－アミノブチル）－11－（3－アミノプロピル）－17－（1H－インドール－3－イルメチル）－16－メチル－12，15，18－トリオキソ－2－チア－4，10，13，16，19－ペンタザトリシクロ〔19．4．0．03，8〕ペンタコサ－1（25），3（8），4，6，21，23－ヘキサエン－22－イル〕安息香酸の結晶形態 B の調製

40

19.775g の非晶質 HCl 塩（実施例 2）を 100mL の水および 15.56mL の 1-PrOH の混合物に添加し、35℃で攪拌しながら溶解した。50mL の 8 重量%の NaOH 水溶液を添加することにより、溶液の pH を 9.2 に設定し、135mg の ABX 遊離塩基種を 1g の水および 1g の 1-PrOH 中の懸濁液として添加した。得られた懸濁液を 60 分間熟成させた。その後、75mL の 1 重量% NaOH 水溶液を 1 時間かけて添加することによって pH を 9.8 に上昇させた。懸濁液を 15 分間熟成させ、温度を 1 時間以内に 20℃に低下させた。さらに 15 分間熟成させた後、懸濁液をフィルタにかけ、固体を水で洗浄し、純粋な結晶形態 A 3 として XRPD を特徴とするサンプルを得た。残りの材料を 80℃および 20mbar で 16 時間乾燥させた。得られた白色粉末を、純粋な結晶形態 B として XRPD によって特徴付けた。

50

【0101】

実施例10-4-[(11S, 14S, 17S)-14-(4-アミノブチル)-11-(3-アミノプロピル)-17-(1H-インドール-3-イルメチル)-16-メチル-12, 15, 18-トリオキソ-2-チア-4, 10, 13, 16, 19-ペンタザトリシクロ[19.4.0.03, 8]ペンタコサー1(25), 3(8), 4, 6, 21, 23-ヘキサエン-22-イル]安息香酸の結晶形態Bの別の調製

1.7gの非晶質遊離塩基(実施例7)を40mLのスケールアップ用ガラス中に秤量し、20mLの溶媒(プロパノール中15%v/vの水)を攪拌しながら(350rpm)添加した。底部にべたべたした赤色の膜が形成された。その後、溶液を80℃まで加熱しても、赤い物質は溶解しなかった。熱い溶液を0.2μmサトリウスヌツチェ(Satorius Nutsche)フィルタに通してフィルタにかけた。濾液が濁り、再び80℃まで加熱した。黄色溶液を攪拌せずに8時間以内に80℃から10℃に冷却した。形態Aのスパチュラ先端で攪拌しながら(350rpm)25℃で播種し、黄色の油状物が残った。白色懸濁液をSatorius Nutsche 0.2μmフィルタに通してフィルタにかけた。濾過ケーキを3×10mLの新鮮な溶媒で洗浄し、次いで、50℃/5mbarで一晩乾燥させた(灰白色の結晶性固体、Pd汚染:2048ppm、Cl-汚染(NaCl由来):0.1重量%)。

10

【0102】

実施例11-4-[(11S, 14S, 17S)-14-(4-アミノブチル)-11-(3-アミノプロピル)-17-(1H-インドール-3-イルメチル)-16-メチル-12, 15, 18-トリオキソ-2-チア-4, 10, 13, 16, 19-ペンタザトリシクロ[19.4.0.03, 8]ペンタコサー1(25), 3(8), 4, 6, 21, 23-ヘキサエン-22-イル]安息香酸の結晶形態「パターン10.1」の調製

20

1gの形態Bの遊離塩基を7.5mLのスケールアップ用ガラスに秤量し、20℃で攪拌(100rpm)しながら5mLの溶媒(エタノール中5%水v/v)を添加した。2日後、白色懸濁液を5000rpmで遠心分離した。得られた白色湿潤粉末を、純粋な結晶パターン10.1としてXRPDによって特徴付けた。

【0103】

実施例12-ATR FTIR

実験方法

30

ATRアクセサリを備えたThermo Nicolet iS5 FTIR分光計を使用して、サンプル調製なしでATR-FTIRスペクトルを記録した。スペクトル範囲は4000cm⁻¹~650cm⁻¹の間であり、分解能2cm⁻¹および50回の同時付加走査を収集した(HCl塩由来の形態A1のスペクトルを除いて、32回の同時添加走査を収集した)。Happ-Genzelアポダイゼーションを適用した。ATR FTIRの使用により、赤外線域の相対強度は、KBrディスクまたはヌジョールサンプル調製を使用する透過FTIRで見られるものとは異なるようになる。ATR FTIRの性質に起因して、低波数の帯域は、高波数の帯域より強度が高い。

【0104】

結果

40

式(I)の一塩酸塩の結晶形態A1、A2および非晶質形態、ならびに式(Ia)の遊離塩基の結晶形態A1、Bおよび非晶質形態を、上記のようにATR FTIRによって特徴付けた。固有のATR FTIRピークを表1~6に示す。特徴的なATR FTIRスペクトルを図3、図6、図10、図13、図16および図17に示す。

50

【表 1】

表 1

非晶質遊離塩基の固有のATR FTIRピーク ($\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{cm}^{-1}$)				
6 7 9	8 6 9	1 1 2 7	1 4 5 5	2 9 2 6
7 1 6	9 2 8	1 1 8 2	1 5 3 7	3 0 4 7
7 4 2	1 0 1 0	1 2 2 4	1 5 8 9	3 2 5 5
7 7 8	1 0 4 3	1 2 8 5	1 6 3 2	
8 4 2	1 0 7 8	1 3 7 9	2 8 6 3	

10

【表 2】

表 2

遊離塩基結晶形態A1の固有のATR FTIRピーク ($\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{cm}^{-1}$)				
6 7 6	8 6 8	1 1 2 5	1 3 7 0	2 8 6 3
7 1 6	9 0 4	1 1 7 5	1 4 5 7	2 9 2 7
7 4 6	9 3 3	1 2 1 6	1 4 7 0	3 0 4 1
7 7 4	1 0 0 9	1 2 4 9	1 5 3 3	3 2 2 3
7 8 4	1 0 4 3	1 2 8 6	1 5 8 7	3 4 3 7
8 3 8	1 0 7 7	1 3 0 1	1 6 5 1	

20

【表 3】

表 3

遊離塩基結晶形態Bの固有のATR FTIRピーク ($\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{cm}^{-1}$)				
6 7 7	8 6 8	1 1 2 5	1 3 9 9	1 6 5 8
7 1 6	9 0 6	1 1 7 1	1 4 3 1	1 6 9 4
7 4 5	9 2 7	1 2 1 3	1 4 5 6	2 8 6 2
7 7 1	9 6 7	1 2 4 3	1 4 7 1	2 9 2 5
7 8 4	1 0 1 4	1 2 8 3	1 5 3 3	3 0 2 9
8 0 1	1 0 4 3	1 3 0 1	1 5 9 0	3 2 1 2
8 3 9	1 0 7 7	1 3 6 7	1 6 3 8	

30

【表 4】

表 4

非晶質HCl塩の固有のATR FTIRピーク ($\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{cm}^{-1}$)				
6 8 0	8 6 8	1 1 7 7	1 4 5 6	3 2 4 3
7 1 6	1 0 1 0	1 2 2 4	1 5 3 1	
7 4 2	1 0 4 3	1 2 8 5	1 5 8 2	
7 7 8	1 0 7 8	1 3 7 6	1 6 2 7	
8 4 1	1 1 2 9	1 4 0 3	2 9 2 4	

40

50

【表 5】

表 5

H C l 塩結晶形態 A 1 の固有の A T R F T I R ピーク ($\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{cm}^{-1}$)				
6 5 9	8 7 4	1 0 8 0	1 3 3 4	2 9 3 6
7 1 7	8 8 7	1 0 9 8	1 3 8 5	3 0 5 4
7 3 1	9 0 6	1 1 3 4	1 4 3 9	3 2 3 9
7 5 2	9 3 1	1 1 4 8	1 4 5 9	3 4 3 4
7 7 8	9 5 0	1 1 8 0	1 5 3 4	
7 8 6	9 7 1	1 2 1 5	1 6 0 2	
8 0 3	1 0 1 0	1 2 4 8	1 6 5 9	
8 4 7	1 0 1 7	1 2 8 2	1 6 8 2	

10

【表 6】

表 6

H C l 塩結晶形態 A 2 の固有の A T R F T I R ピーク ($\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{cm}^{-1}$)				
6 7 3	8 8 8	1 0 6 7	1 2 8 6	1 5 8 5
7 1 8	8 9 8	1 0 8 2	1 3 3 3	1 6 0 4
7 3 9	9 0 6	1 0 9 5	1 3 8 7	1 6 5 8
7 5 3	9 3 2	1 1 3 4	1 4 0 6	2 9 3 7
7 7 3	9 4 6	1 1 4 9	1 4 2 4	3 0 5 4
7 7 9	9 7 1	1 1 6 9	1 4 4 0	3 2 3 0
8 0 3	1 0 1 0	1 1 8 1	1 4 5 9	3 3 4 9
8 4 8	1 0 1 7	1 2 2 3	1 4 6 7	3 4 2 9
8 7 5	1 0 3 7	1 2 4 8	1 5 4 1	

20

30

【0105】

実施例 13 - ラマン分光法

実験方法

液体窒素冷却ゲルマニウム検出器および 1064 nm Nd Y A G レーザーを備えた B r u k e r M u l t i R a m F T - ラマン分光計を使用して、サンプル調製なしで F T - ラマンスペクトルを記録した。スペクトル範囲は $4000 \text{cm}^{-1} \sim 100 \text{cm}^{-1}$ の間であり、分解能 2cm^{-1} (H C l 塩からの形態 A 1 のスペクトルを除く: 4cm^{-1}) および 2048 回の同時付加走査 (遊離塩基からの形態 B のスペクトルを除く: 1024 回の走査) を収集した。レーザー出力を 300 mW (H C l 塩由来の形態 A 1 のスペクトルを除く: 100 mW) に設定し、B l a c k m a n - H a r r i s 4 - T e r m アポダイゼーションを適用した。

40

【0106】

結果

式 (I) の一塩酸塩の結晶形態 A 1、A 2 および非晶質形態、ならびに式 (I a) の遊離塩基の結晶形態 A 1、B および非晶質形態を、上記のように F T ラマン分光法によって特徴付けた。固有の F T - ラマンピークを表 7 ~ 11 に示す。特徴的な F T ラマンスペクトルを図 2、図 5、図 9、図 12 および図 15 に示す。遊離塩基および H C l 塩の非晶質形態は、ラマン分光法によって区別できないことに留意されたい。

50

【表 7】

表 7

非晶質遊離塩基および非晶質HCl塩の固有のFTラマンピーク ($\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{cm}^{-1}$)				
3 3 5	7 5 9	1 0 1 1	1 2 9 6	1 5 7 9
4 1 5	8 0 1	1 0 6 1	1 3 5 9	1 6 0 8
5 4 4	8 4 5	1 0 7 7	1 3 8 6	2 8 6 2
6 4 1	8 7 9	1 1 3 7	1 4 3 8	2 9 2 7
6 8 4	9 1 0	1 2 0 3	1 5 5 6	3 0 6 0

10

【表 8】

表 8

遊離塩基結晶形態A1の固有のFTラマンピーク ($\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{cm}^{-1}$)				
2 3 3	6 4 2	8 7 9	1 2 8 8	2 8 6 7
3 3 4	6 8 0	8 9 9	1 3 4 5	2 9 2 8
4 1 5	6 9 9	1 0 1 0	1 3 5 9	3 0 6 2
4 9 0	7 1 9	1 0 6 0	1 3 7 4	3 1 1 4
5 4 0	7 5 7	1 0 8 0	1 4 3 7	
5 7 5	7 9 1	1 1 3 4	1 5 5 6	
5 9 6	8 1 0	1 2 0 4	1 5 7 6	
6 2 5	8 3 8	1 2 3 4	1 6 0 8	

20

【表 9】

表 9

遊離塩基結晶形態Bの固有のFTラマンピーク ($\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{cm}^{-1}$)				
2 3 3	6 2 5	1 0 1 0	1 2 3 4	1 5 5 7
3 3 1	6 4 1	1 0 4 4	1 2 9 0	1 5 7 6
3 5 2	6 8 2	1 0 5 9	1 3 0 3	1 6 1 0
4 1 4	6 9 6	1 0 7 5	1 3 6 1	1 6 6 0
4 6 2	7 1 8	1 0 9 7	1 3 7 2	2 8 6 8
5 4 3	7 5 7	1 1 3 6	1 4 3 3	2 9 3 0
5 7 4	8 3 9	1 1 4 9	1 4 5 3	3 0 5 9
5 9 6	8 7 8	1 1 7 9	1 4 9 1	3 1 1 3
6 1 4	9 4 7	1 2 0 3	1 5 4 7	

30

40

50

【表 1 0】

表 1 0

H C 1 塩結晶形態 A 1 の固有の F T ラマンピーク (c m ⁻¹ ± 2 c m ⁻¹)				
1 0 3	5 4 7	8 7 8	1 2 8 8	1 5 8 0
1 3 7	5 6 3	8 9 8	1 3 1 6	1 6 0 5
2 2 5	5 9 6	9 5 5	1 3 3 4	1 6 6 6
2 7 9	6 2 4	1 0 1 1	1 3 5 8	2 2 4 6
3 3 0	6 3 9	1 0 5 9	1 3 9 1	2 8 5 9
3 8 2	6 8 5	1 0 7 4	1 4 2 5	2 9 3 0
4 1 6	7 5 8	1 1 4 0	1 4 3 5	2 9 8 5
4 4 9	7 9 0	1 1 8 3	1 4 5 1	3 0 6 3
4 7 9	8 0 7	1 2 0 3	1 4 8 9	3 1 1 6
5 1 7	8 4 8	1 2 4 7	1 5 5 7	

10

【表 1 1】

表 1 1

H C 1 塩結晶形態 A 2 の固有の F T ラマンピーク (c m ⁻¹ ± 2 c m ⁻¹)				
1 0 7	5 6 2	8 7 7	1 2 3 4	1 4 8 9
1 3 5	5 9 6	8 9 9	1 2 4 9	1 5 5 8
1 6 3	6 2 1	9 5 5	1 2 8 9	1 5 7 8
2 2 5	6 3 9	1 0 1 1	1 3 1 7	1 6 0 6
3 3 6	6 8 6	1 0 4 6	1 3 3 5	1 6 6 0
4 1 7	7 5 8	1 0 5 9	1 3 5 8	2 9 2 0
4 5 0	7 7 4	1 0 7 5	1 3 9 1	2 9 4 8
4 8 0	7 9 0	1 1 4 0	1 4 2 6	2 9 8 6
5 1 8	8 1 3	1 1 8 8	1 4 3 5	3 0 5 9
5 4 6	8 4 8	1 2 0 0	1 4 5 2	

20

30

【 0 1 0 7 】

実施例 1 4 - X R P D

実験方法

X 線回折パターンを、S T O E S T A D I P 回折計 (C u K α 線 (1 . 5 4 0 6 Å) 、一次 G e モノクロメーター、M y t h e n 1 K シリコンストリップ検出器、角度範囲 3 ° ~ 4 2 ° 2 シータ、ステップあたり 2 0 秒の測定時間) を用いて透過幾何形状において周囲条件で記録した。サンプルを調製し、物質をさらに処理 (例えば、粉碎またはふるい分け) することなく分析した。

40

【 0 1 0 8 】

X 線回折データの測定および評価は、W i n X P O W ソフトウェア (S T O E & C i e G m b H (ダルムシュタット、ドイツ)) を使用して行った。

【 0 1 0 9 】

結果

式 (I) の一塩酸塩の結晶形態 A 1 、 A 2 、パターン 4 および 5 、ならびに式 (I a) の遊離塩基の結晶形態 A 1 および B を、上記のように X R P D によって特徴付けた。結晶形態の固有の X R P D ピークを表 1 2 ~ 1 7 に示す。結晶形態の特徴的な X R P D ディフ

50

ラクトグラムを図 1、4、7、8、11 および 14 に示す。

【表 12】

表 12 - 遊離塩基結晶形態 A 1

位置 [° 2θ]										
5.46	11.86	13.86	17.00	18.64	20.52	21.48	23.22	24.58	26.96	29.16
8.08	12.46	14.82	17.44	18.94	20.78	21.66	23.42	25.10	27.60	29.92
9.90	12.84	14.98	17.72	19.26	21.02	21.80	23.72	25.52	27.82	
10.36	13.36	15.28	18.18	19.80	21.14	22.74	24.02	25.92	27.94	
11.56	13.70	16.56	18.42	20.12	21.34	22.84	24.42	26.18	28.64	

10

【表 13】

表 13 - 遊離塩基結晶形態 B

位置 [° 2θ]						
6.56	12.04	16.01	18.03	20	21.45	24.56
8.98	14.49	16.4	18.35	20.4	22.08	24.89
9.94	14.84	16.72	18.65	20.66	23.29	25.65
10.1	15.35	16.99	19.1	20.93	23.78	
11.82	15.72	17.83	19.62	21.17	24.24	

20

【表 14】

表 14 - HCl 塩結晶形態 A 1

位置 [° 2θ]										
5.16	10.78	13.02	15.52	17.74	19.72	21.16	23.28	25.20	27.20	28.66
6.54	11.54	13.16	15.70	18.10	20.02	21.56	23.50	25.60	27.42	29.00
7.94	11.66	14.38	15.94	18.32	20.28	21.62	23.98	25.98	27.88	29.70
9.98	11.98	14.82	16.74	18.78	20.80	22.38	24.72	26.22	28.10	30.00
10.46	12.10	15.04	17.28	18.90	20.96	22.66	24.92	26.98	28.48	

30

40

50

【表 1 5】

表 1 5－H C l 塩結晶形態 A 2

位置 [° 2 θ]										
5. 20	10. 68	14. 34	16. 68	18. 22	20. 64	22. 58	24. 22	26. 18	27. 90	29. 74
6. 52	11. 60	14. 70	17. 16	18. 78	20. 88	23. 18	24. 70	26. 82	28. 34	30. 14
7. 94	12. 04	14. 92	17. 52	19. 70	21. 10	23. 44	25. 02	27. 04	28. 86	31. 08
9. 92	13. 02	15. 58	17. 82	19. 80	21. 50	23. 58	25. 42	27. 24	29. 10	31. 52
10. 36	13. 10	15. 94	18. 06	19. 96	22. 30	23. 94	25. 74	27. 72	29. 52	

10

【表 1 6】

表 1 6－H C l 塩結晶「パターン 4」

位置 [° 2 θ]										
5. 6	7. 14	8. 66	9. 92	10. 52	10. 88	11. 92	15. 6	16. 64	17. 7	20. 94

20

【表 1 7】

表 1 7－H C l 塩結晶「パターン 5」

位置 [° 2 θ]					
5. 22	10. 8	13. 1	15. 7	18. 42	19. 62
8. 16	11. 48	13. 62	16. 02	18. 58	19. 84
9. 88	11. 72	14. 5	17. 02	18. 72	
10. 04	12. 2	14. 82	17. 82	18. 9	
10. 48	12. 58	15. 12	18. 16	19. 4	

30

40

50

【表 1 8】

表 1 8－遊離塩基「パターン 1 0 . 1」

位置 [° 2 θ]					
6. 93	15. 04	19. 44	22. 93	25. 26	6. 93
7. 28	15. 73	19. 87	23. 12	25. 62	7. 28
8. 07	16. 21	20. 25	23. 33	25. 86	8. 07
10. 08	16. 96	20. 51	23. 6	26. 15	10. 08
12. 11	17. 57	20. 97	24. 03	26. 52	12. 11
13. 53	18. 13	22	24. 4	27. 26	13. 53
13. 92	18. 46	22. 29	24. 92	28. 66	13. 92
14. 52	19. 31	22. 49	25. 04	30. 58	14. 52

10

20

【0 1 1 0】

実施例 1 5－溶解度評価

実験方法

およそ 1 g の物質を 8 . 5 m L の水において 2 0 °C で 2 日間平衡化した。1 m L の懸濁液を遠心分離した。濾液を u P L C によって分析した。

結果

【表 1 9】

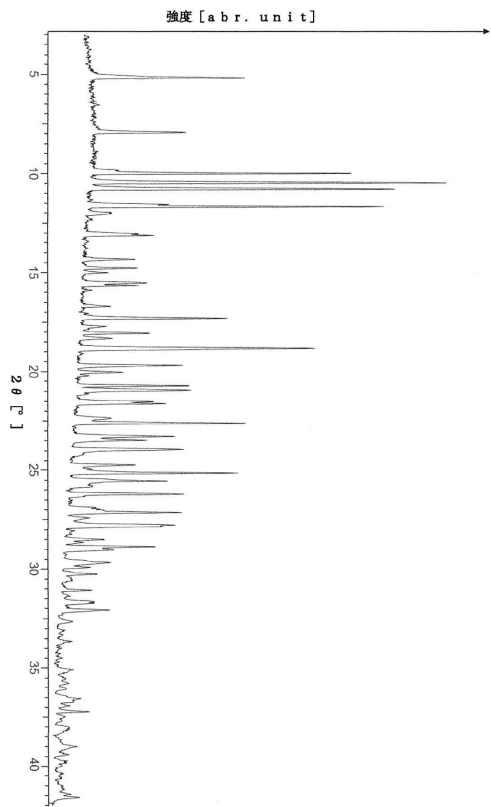
形態Aファミリーを含まない双性イオン	1 m g / m L 未満
形態AファミリーH C l 塩	1 2 3 . 5 m g / m L
非晶質H C l 塩	1 7 7 . 6 m g / m L

30

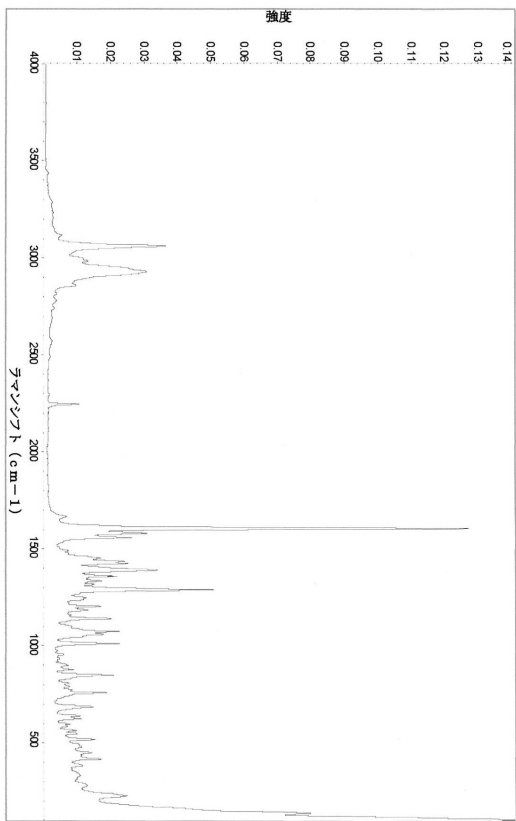
40

50

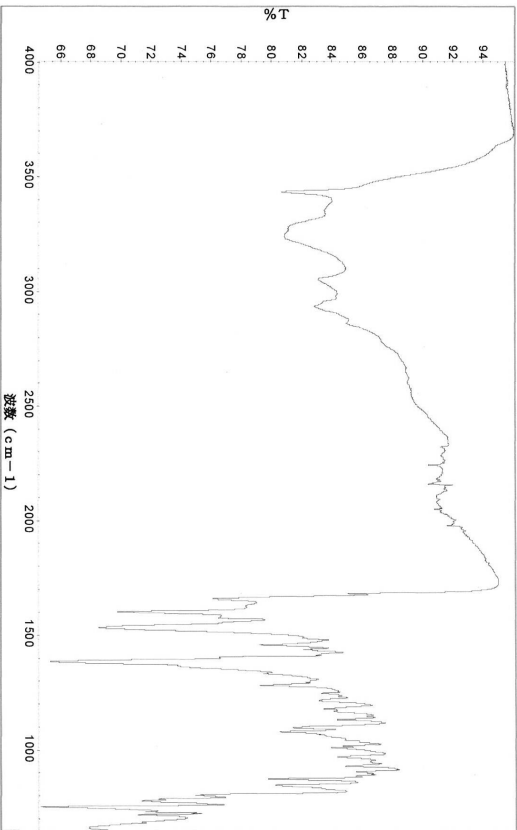
【図面】
【図 1】



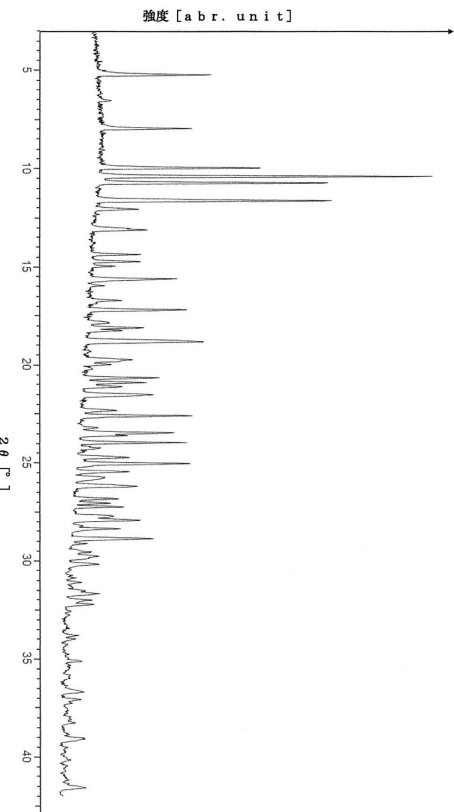
【図 2】



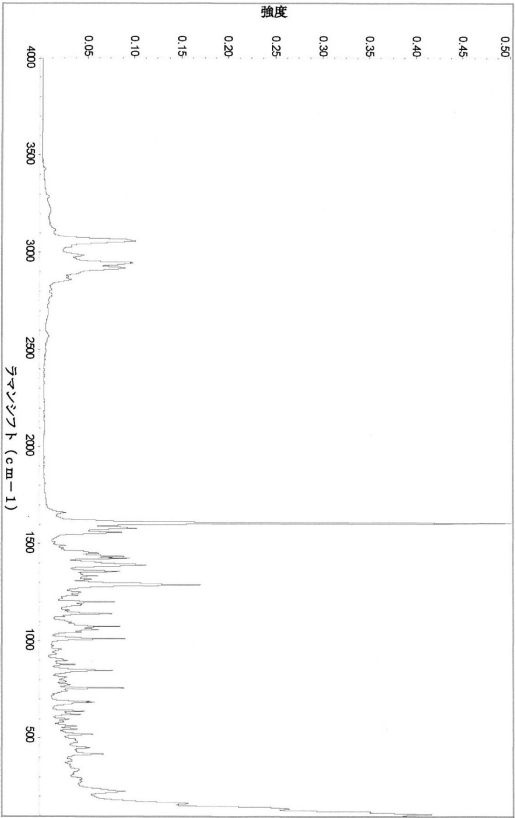
【図 3】



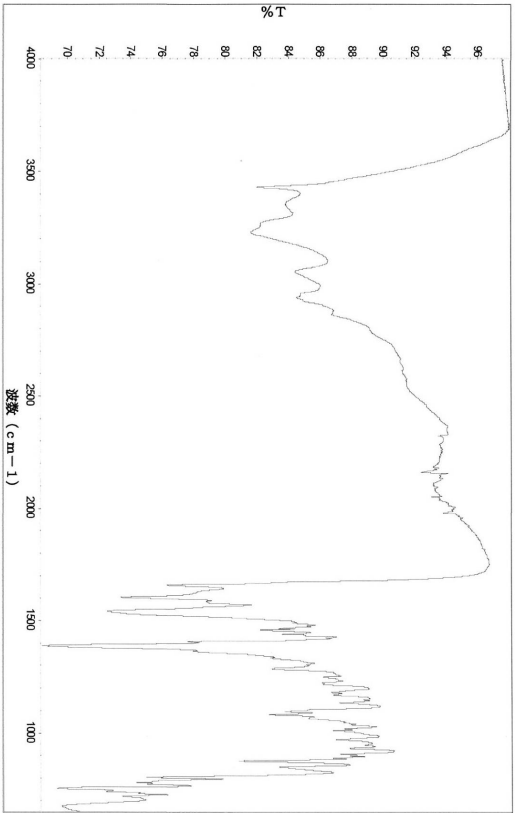
【図 4】



【図 5】



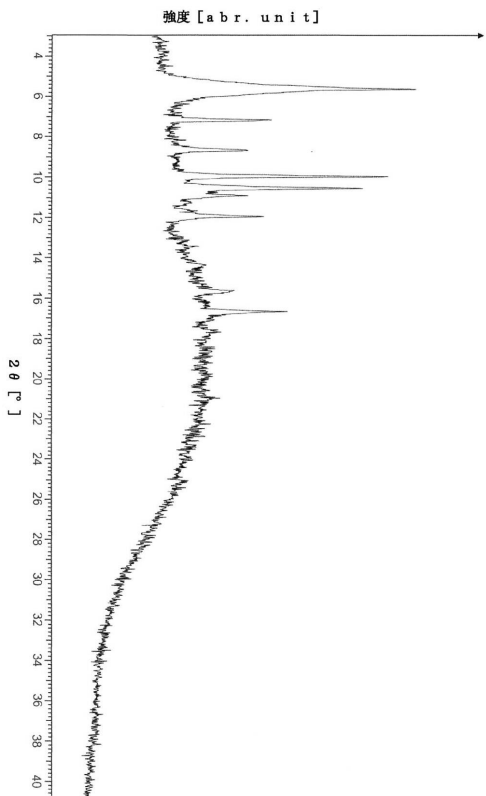
【図 6】



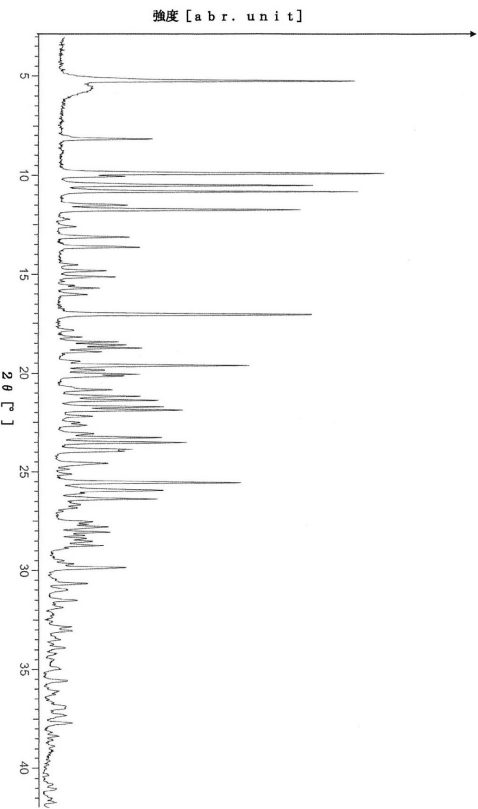
10

20

【図 7】



【図 8】

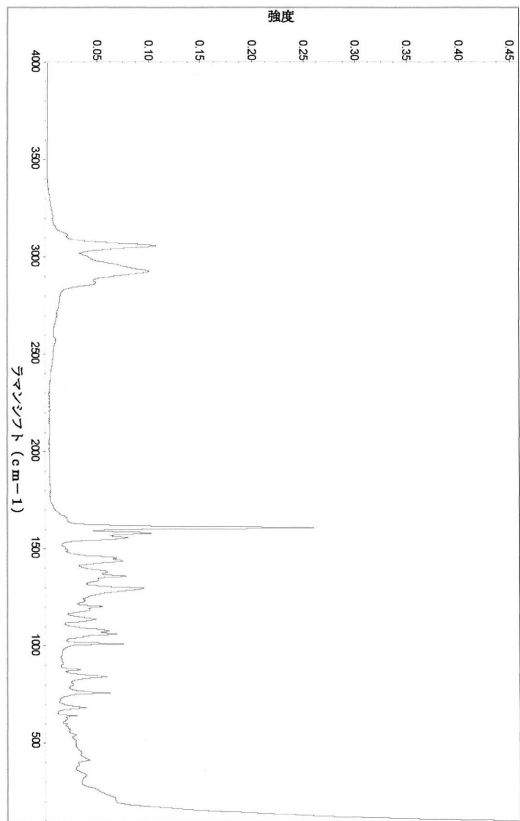


30

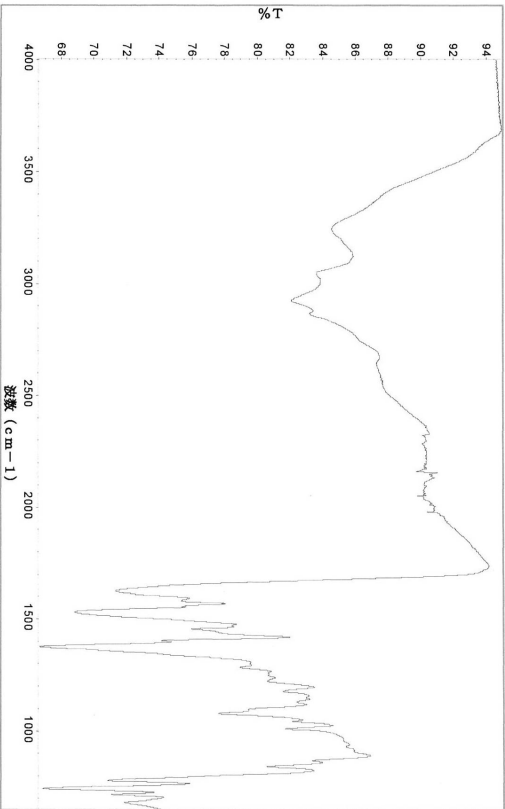
40

50

【図 9】



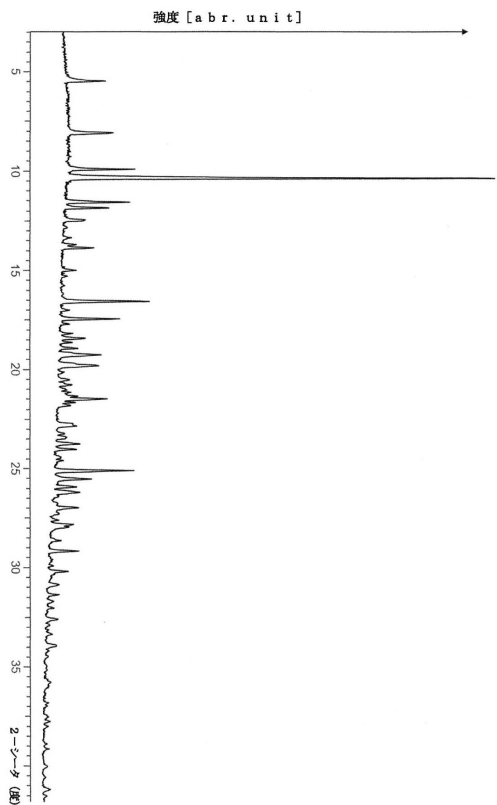
【図 10】



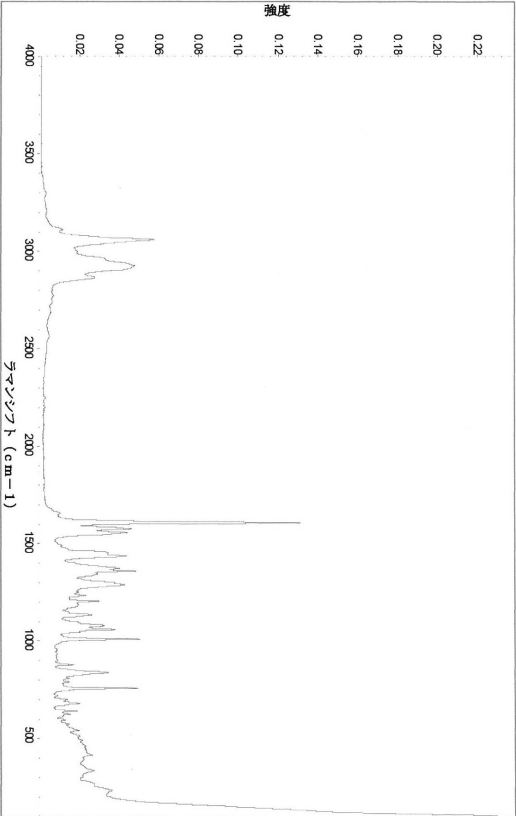
10

20

【図 11】



【図 12】

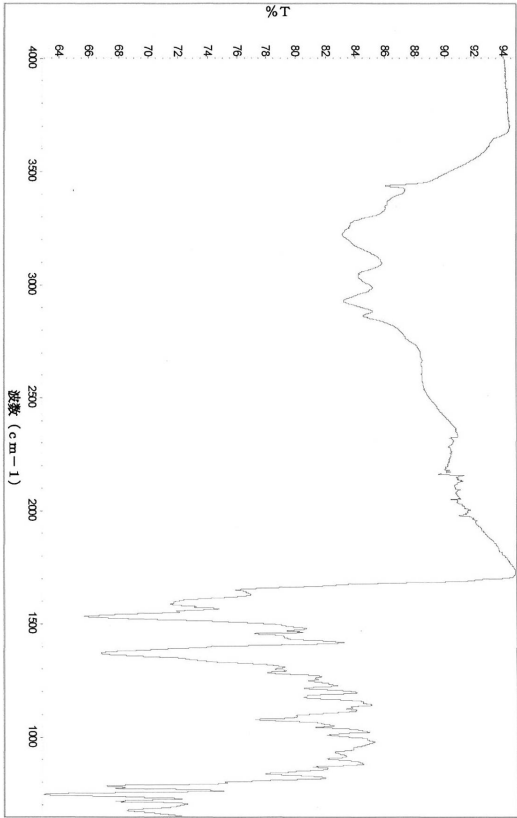


30

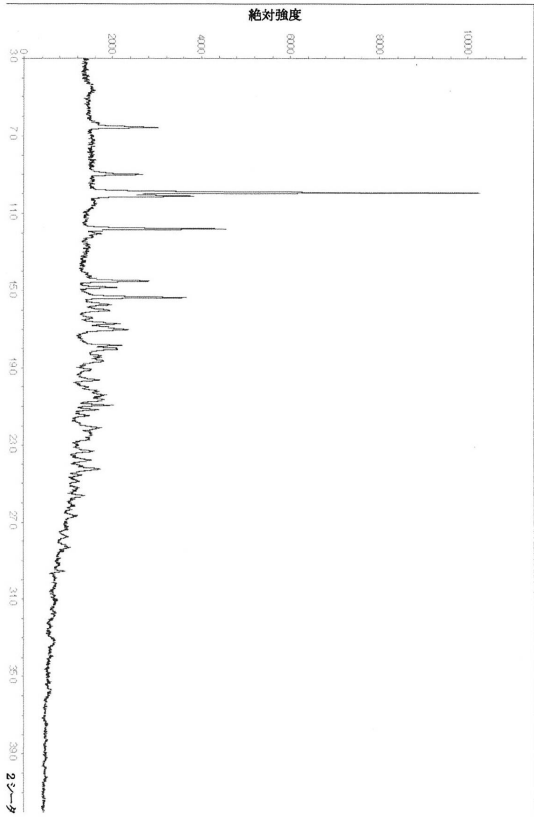
40

50

【図 1 3】



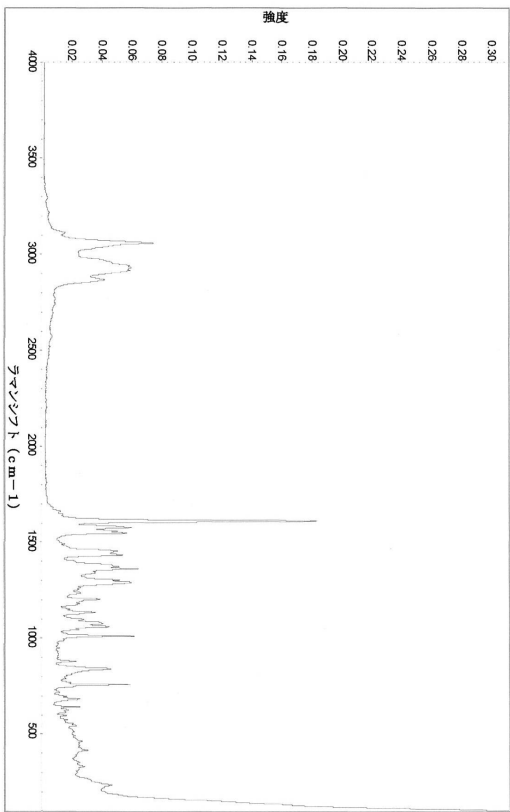
【図 1 4】



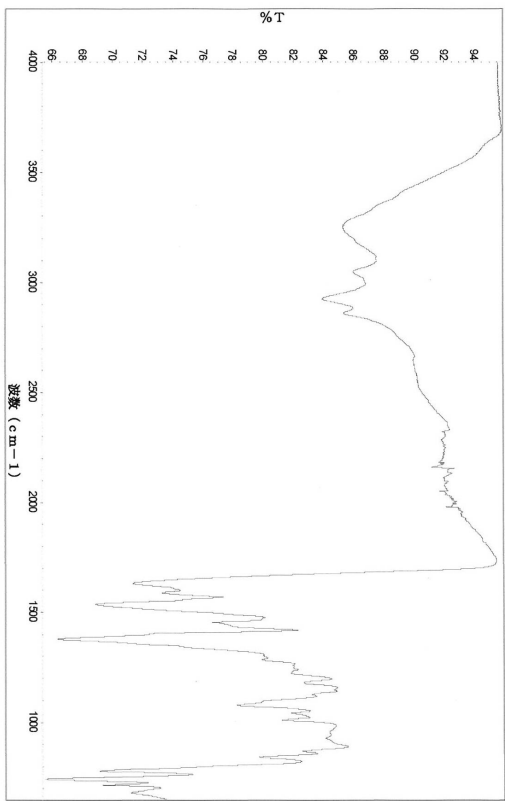
10

20

【図 1 5】



【図 1 6】

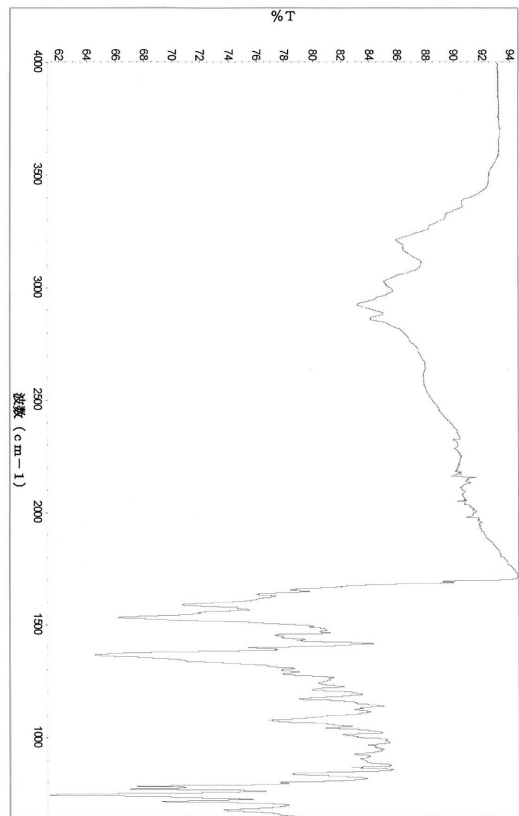


30

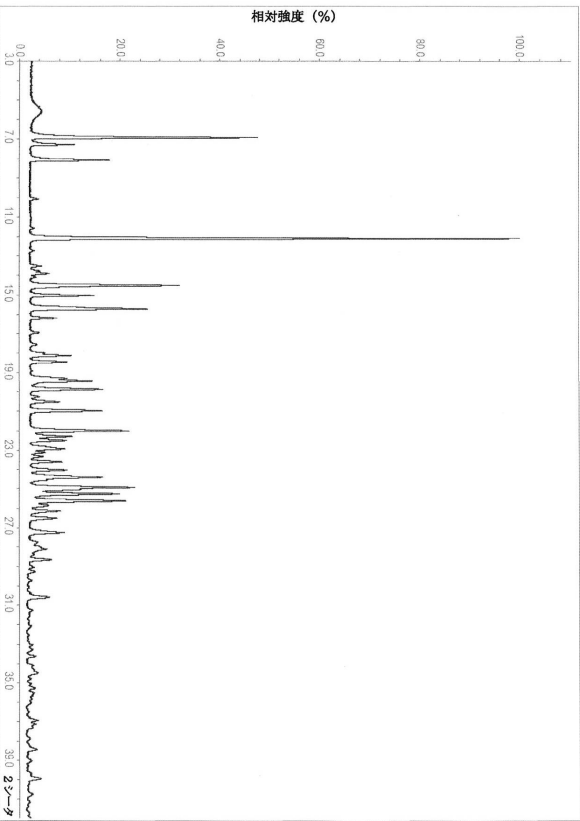
40

50

【図 17】



【図 18】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/058906

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K5/09
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2019/206853 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; HOFFMANN LA ROCHE [US]) 31 October 2019 (2019-10-31) cited in the application	2, 40
Y	compound of example 1 and related experiments, claim 18, 21	1, 3-39
Y	MINO R CAIRA ED - MONTCHAMP JEAN-LUC: "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY; [TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY], SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP008166276, ISSN: 0340-1022, DOI: 10.1007/3-540-69178-2_5 [retrieved on 1999-02-26] whole document, in particular paragraph spanning pages 165 and 166	1, 3-39

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 June 2023

Date of mailing of the international search report

04/07/2023

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schleifenbaum, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International application No	
Information on patent family members				PCT/EP2023/058906	
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2019206853 A1	31-10-2019	AR	114290 A1	12-08-2020	
		AU	2019260124 A1	06-08-2020	
		BR	112020021729 A2	26-01-2021	
		CA	3089688 A1	31-10-2019	
		CL	2020002695 A1	19-02-2021	
		CN	111886020 A	03-11-2020	
		CR	20200488 A	26-02-2021	
		EP	3784262 A1	03-03-2021	
		IL	278053 A	30-11-2020	
		JP	2021522210 A	30-08-2021	
		KR	20210005574 A	14-01-2021	
		MA	52352 A	03-03-2021	
		PE	20210855 A1	18-05-2021	
		PH	12020551762 A1	14-06-2021	
		SG	11202007219P A	28-08-2020	
		TW	201945386 A	01-12-2019	
		US	2019321440 A1	24-10-2019	
		WO	2019206853 A1	31-10-2019	

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ディオドネ,ラルフ
スイス国 4070 バーゼル,グレンツァッハーシュトラーク 124,エフ.ホフマン-ラ
シュアーゲ

(72)発明者 エグリ,アンドレ
スイス国 4070 バーゼル,グレンツァッハーシュトラーク 124,エフ.ホフマン-ラ
シュアーゲ

(72)発明者 エンケルマン,デニス・ディモ
スイス国 4070 バーゼル,グレンツァッハーシュトラーク 124,エフ.ホフマン-ラ
シュアーゲ

(72)発明者 リンデマー,ミヒエル・ドミニク
スイス国 4070 バーゼル,グレンツァッハーシュトラーク 124,エフ.ホフマン-ラ
シュアーゲ

(72)発明者 シュタデルマン,バレンティン・アンドレアス
スイス国 4070 バーゼル,グレンツァッハーシュトラーク 124,エフ.ホフマン-ラ
シュアーゲ

Fターム(参考) 4C084 AA02 AA07 BA01 BA08 BA15 BA25 BA32 CA59 DA43 MA17
MA66 NA14 ZB351 ZB352
4H045 AA10 AA30 BA10 BA12 EA20 FA10