(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0108102
(43) 공개일자 2022년08월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07H 17/08 (2006.01) *A61K 31/7052* (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07H 17/08 (2013.01)
A61K 31/7052 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7021601
(22) 출원일자(국제) 2020년12월02일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년06월24일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/062882
(87) 국제공개번호 WO 2021/113357
국제공개일자 2021년06월10일
(30) 우선권주장
62/942,508 2019년12월02일 미국(US)

(71) 출원인
알리퀀텀알엑스 인코포레이티드
미국 21205 메릴랜드주 볼티모어 애쉬랜드 애비뉴 1812 1층 스위트 100
(72) 발명자
설리번 데이비드
미국 21205 메릴랜드주 볼티모어 애쉬랜드 애비뉴 1812 1층 스위트 100
힐 아만다
미국 21205 메릴랜드주 볼티모어 애쉬랜드 애비뉴 1812 1층 스위트 100
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인코리아나

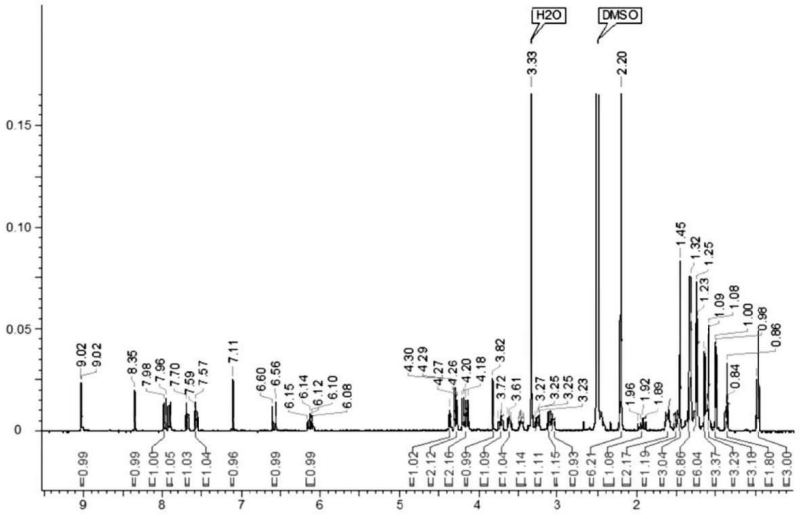
전체 청구항 수 : 총 35 항

(54) 발명의 명칭 **질환의 치료를 위한 세트로마이신의 염 및 다형체, 세트로마이신의 염 및 다형체**

(57) 요 약

본 명세서는 예를 들어, 말라리아, 바베스열원충증, 톡소플라스마증, 설사병, 호흡기 질환, 성적 전파 박테리아 감염, 및 예를 들어, 페스트, 야토병 및 흡입 후 탄저병을 포함한, 일부 생물테러 박테리아를 포함한, 박테리아 및 일정 원충에 의한 감염에 기인한 질환의 치료를 위한 세트로마이신의 신규 염 및 다형체를 개시한다. 본 명세서는 또한 예를 들어, 골반 염증성 질환, 및 소화성 궤양 질환을 포함한, 염증성 질환의 치료를 위한 세트로마이신의 신규 염 및 다형체를 개시한다.

대 표 도



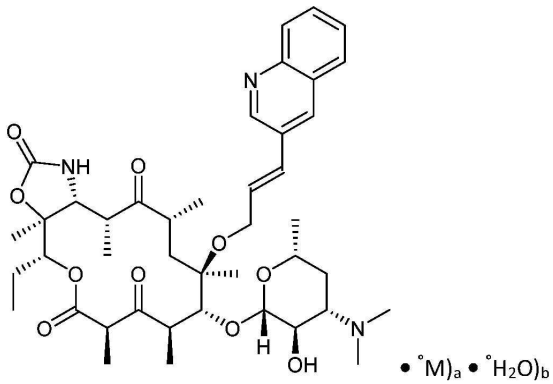
(52) CPC특허분류
A61P 31/00 (2018.01)
(72) 발명자
위터링 케이트
미국 21205 메릴랜드주 볼티모어 애쉬랜드 애비뉴 1812 1층 스위트 100
테퍼 에이미
미국 21205 메릴랜드주 볼티모어 애쉬랜드 애비뉴 1812 1층 스위트 100
칼루도프 니콜라
미국 21205 메릴랜드주 볼티모어 애쉬랜드 애비뉴 1812 1층 스위트 100

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 구조의 화합물 또는 이의 다형체:



(상기 식에서,

a는 약 0.5 내지 3.5 (한계값 포함) 의 분수 또는 정수이고;

b는 약 0 내지 10 (한계값 포함) 의 분수 또는 정수이고;

M은 염산, 인산, 및 아세트산으로부터 선택된다.)

청구항 2

제1항에 있어서, a는 약 1.0인 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, M은 염산인 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, 약 14.1, 12.9, 10.1, 8.8, 8.5, 6.5, 5.5, 5.1, 4.8, 및 4.4 Å의 면간 거리 (d-spacing) 를 갖는 4 개 이상의 피크의 존재를 특징으로 하는 것인 화합물.

청구항 5

제4항에 있어서, 약 14.1, 12.9, 10.1, 8.8, 8.5, 6.5, 5.5, 5.1, 4.8, 및 4.4 Å의 면간 거리를 갖는 6 개 이상의 피크의 존재를 특징으로 하는 것인 화합물.

청구항 6

제5항에 있어서, 약 14.1, 12.9, 10.1, 8.8, 8.5, 6.5, 5.5, 5.1, 4.8, 및 4.4 Å의 면간 거리를 갖는 8 개 이상의 피크의 존재를 특징으로 하는 것인 화합물.

청구항 7

제3항에 있어서, 약 16.5, 14.5, 10.5, 9.1, 8.3, 7.8, 7.6, 5.2, 4.7, 및 4.1 Å의 면간 거리를 갖는 4 개 이상의 피크의 존재를 특징으로 하는 것인 화합물.

청구항 8

제7항에 있어서, 약 16.5, 14.5, 10.5, 9.1, 8.3, 7.8, 7.6, 5.2, 4.7, 및 4.1 Å의 면간 거리를 갖는 6 개 이상의 피크의 존재를 특징으로 하는 것인 화합물.

청구항 9

제8항에 있어서, 약 16.5, 14.5, 10.5, 9.1, 8.3, 7.8, 7.6, 5.2, 4.7, 및 4.1 Å의 면간 거리를 갖는 8 개 이상의 피크의 존재를 특징으로 하는 것인 화합물.

청구항 10

제2항에 있어서, M은 아세트산인 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서, 약 14.6, 10.6, 9.4, 8.0, 7.4, 6.6, 5.1, 4.3, 4.0 및 3.9 Å의 면간 거리를 갖는 4 개 이상의 피크의 존재를 특징으로 하는 것인 화합물.

청구항 12

제11항에 있어서, 약 14.6, 10.6, 9.4, 8.0, 7.4, 6.6, 5.1, 4.3, 4.0 및 3.9 Å의 면간 거리를 갖는 6 개 이상의 피크의 존재를 특징으로 하는 것인 화합물.

청구항 13

제12항에 있어서, 약 14.6, 10.6, 9.4, 8.0, 7.4, 6.6, 5.1, 4.3, 4.0 및 3.9 Å의 면간 거리를 갖는 8 개 이상의 피크의 존재를 특징으로 하는 것인 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 하나의 항에 있어서, 약물로서 사용을 위한 것인 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제13항 중 어느 하나의 항에 있어서, 질환의 치료에서 사용을 위한 것인 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제13항 중 어느 하나의 항에 있어서, 질환의 예방 또는 치료를 위한 약물의 제조에서 사용을 위한 것인 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제13항 중 어느 하나의 항의 화합물을 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 포함하는 약학 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제13항 중 어느 하나의 항의 화합물과 박테리아를 접촉시키는 단계를 포함하는, 미생물 단백질 합성의 억제 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 미생물은 박테리아인 억제 방법.

청구항 20

제18항에 있어서, 미생물은 원충인 억제 방법.

청구항 21

치료를 필요로 하는 환자에게 제1항 내지 제13항 중 어느 하나의 항의 화합물의 치료적 유효량의 투여 단계를 포함하는, 감염성 질환의 치료 방법.

청구항 22

a. 제1항 내지 제13항 중 어느 하나의 항의 화합물의 치료적 유효량; 및

b. 다른 치료제

의 투여 단계를 포함하는, 감염성 질환의 치료 방법.

청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 감염성 질환은 탄저병인 치료 방법.

청구항 24

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 감염성 질환은 말라리아인 치료 방법.

청구항 25

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 감염성 질환은 박테리아에 의해 초래되는 것인 치료 방법.

청구항 26

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 감염성 질환은 원충에 의해 초래되는 것인 치료 방법.

청구항 27

환자에게 제1항 내지 제13항 중 어느 하나의 항의 화합물의 치료적 유효량의 투여 단계를 포함하는, 환자에서 효과를 획득하기 위한 방법으로서, 효과는

미생물 수준(들)의 감소

미생물 사멸률의 증가;

치유를 위한 최소 용량의 감소 (예를 들어, 검출불가 수준까지 미생물 수준의 감소); 및

치유에 필요한 시간 기간의 감소 (예를 들어, 검출불가 수준까지 미생물 수준의 감소)

로부터 선택되는 것인 획득 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 미생물은 박테리아인 획득 방법.

청구항 29

제27항에 있어서, 미생물은 원충인 획득 방법.

청구항 30

제19항, 제25항 또는 제28항 중 어느 하나의 항에 있어서, 박테리아는 예를 들어, 비. 텍툼 (*B. tectum*)을 포함한, 박테로이데스 (*Bacteroides*); 코리네박테리움 (*Corynebacterium*); 예를 들어, 씨. 뉴모니아에 (*C. pneumoniae*) 및 씨. 트라코마티스 (*C. trachomatis*)를 포함한, 클라미디아 (*Chlamydia*); 예를 들어, 이. 코로덴스 (*E. corrodens*)를 포함한, 에이케넬라 (*Eikenella*); 엔테로박테리아세아에 (*Enterobacteriaceae*); 예를 들어, 에프. 뉴클레아툼 (*F. nucleatum*)을 포함한, 푸소박테리움 (*Fusobacterium*); 예를 들어, 에이치. 인플루엔자에 (*H. influenzae*)를 포함한, 해모필루스 (*Haemophilus*); 예를 들어, 엘. 뉴모필라 (*L. pneumophila*)를 포함한, 레지오넬라 (*Leigonella*); 예를 들어, 엠. 카타랄리스 (*M. catarrhalis*)를 포함한, 모락셀라 (*Moraxella*); 예를 들어, 엠. 아비움 (*M. avium*), 엠. 인트라셀룰라레 (*M. intracellulare*), 엠. 키마에라 (*M. chimaera*), 엠. 칸사시이 (*M. kansasii*), 엠. 말모엔스 (*M. malmoense*), 엠. 제노피 (*M. xenopi*), 엠. 압세수스 (*M.abscessus*), 엠. 포르투이툼 (*M. fortuitum*) 복합체, 및 엠. 켈로나에 (*M. chelonae*)를 포함한, 마이코박테리움 (Mycobacterium); 예를 들어, 엠. 호미니스 (*M. hominis*), 엠. 제니탈리움 (*M. genitalium*), 및 엠. 뉴모니아에 (*M. pneumoniae*)를 포함한, 마이코플라스마 (*Mycoplasma*); 예를 들어, 엔. 고노로에아에 (*N. gonorrhoeae*)를 포함한, 네이세리아 (*Neisseria*); 예를 들어, 피. 셉티카 (*P. septica*) 및 피. 물토시다 (*P.*

multocida)를 포함한, 파스투렐라 (*Pasturella*); 예를 들어, 피. 마그누스 (*P. magnus*) 및 피. 미크로스 (*P. micros*)를 포함한, 펩토스트렙토코쿠스 (*Peptostreptococcus*); 예를 들어, 피. 멜라니노게니카 (*P. melaninogenica*) 및 피. 헤파리놀리티카 (*P. heparinolytica*)를 포함한, 프레보텔라 (*Prevotella*); 포르피로모나스 (*Porphyromonas*); 프로피오니박테리움 (Propionibacterium); 예를 들어, 에스. 아우레우스 (*S. aureus*)를 포함한, 스타필로코쿠스 (*Staphylococcus*); 예를 들어, 에스. 뉴모니아에 (*S. pneumoniae*)를 포함한, 스트렙토코쿠스 (*Streptococcus*); 예를 들어, 유. 우레알리티쿰 (*U. urealyticum*) 및 유. 파르붐 (*U. parvum*)을 포함한, 우레아플라스마 (*Ureaplasma*); 및 베일로넬라 (*Veillonella*)로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 31

제20항, 제26항 또는 제29항 중 어느 하나의 항에 있어서, 원충은 크립토스포리듐 (*Cryptosporidium*); 콕시디아 (*Coccidia*); 플라스모듐 (*Plasmodium*); 톡소플라스마 (*Toxoplasma*); 바베시아 (*Babesia*); 및 네오스포라 (*Neospora*)로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 원충은 톡소플라스마 곤디 (*Toxoplasma gondii*)인 방법.

청구항 33

제31항에 있어서, 원충은 플라스모듐 (*Plasmodium*) 종인 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 플라스모듐은 피. 팔시파룸 (*P. falciparum*), 피. 비박스 (*P. vivax*), 피. 오발레 (*P. ovale*), 피. 말라리아에 (*P. malariae*), 및 피. 노울레시 (*P. knowlesi*)로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 플라스모듐은 피. 팔시파룸인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 2019년 12월 2일 출원된 미국 가출원 제62/942,508호의 우선권의 이득을 청구하고, 이의 개시는 그 전문이 본 명세서에 기재된 만큼 참조로 편입된다.

[0002] 본 명세서는 신규 치환된 세트로마이신 염 및 다형체 및 조성물 및 질환의 치료를 위한 약제로서 그들 용도를 개시한다. 예를 들어, 말라리아, 바베스열원충증, 톡소플라스마증, 설사병, 호흡기 질환, 성적 전파 박테리아 감염, 및 예를 들어, 페스트, 야토병 및 흡입 후 탄저병을 포함한, 일부 생물테러 박테리아를 포함한, 박테리아 및 일정 원충에 의한 감염에 기인하는 질환의 치료 방법이 또한 제공된다. 또한 본 명세서는 예를 들어, 골반 염증성 질환, 및 소화성 궤양 질환을 포함한, 염증성 질환의 치료를 위한 세트로마이신의 신규 염 및 다형체가 개시된다.

[0003] 신규 화합물 및 약학 조성물은 이의 일부가 박테리아, 마이코박테리아, 및 소정 원충에서 단백질 합성을 억제하는 것으로 확인되었고, 화합물의 투여를 통해 환자에서 감염성 질환의 치료를 위한 방법을 포함하여 화합물을 합성하고 사용하는 방법이 함께 개시된다.

도면의 간단한 설명

[0004] 도 **1** 은 실시예 **1** 화합물의 ^{1}H NMR 스펙트럼 (DMSO-d_6)을 도시한다.

도 **2** 는 공급된 세트로마이신의 HPLC 및 열 분석을 도시한다. (a) 전체 규모 및 (b) 확장 HPLC. (c) 열 분석: (i) 4.5% 중량 손실; (ii) 열류 (우측 눈금, W/g).

도 **3** 은 공급된 세트로마이신의 변조 DSC를 도시한다.

도 **4** 는 (a) 등온선 및 (b) 동역학 형식으로 세터로마이신에 대한 GVS 거동을 도시한다.

도 5 는 아세톤 중 염 형성 실험으로부터의 생성물에 대한 PXRD를 도시한다.

도 6 은 EtOAc 중 염 형성 실험으로부터의 생성물에 대한 PXRD를 도시한다.

도 7 은 염 형성 실험으로부터의 포스페이트 패턴 1의 PXRD 및 TGA 특징을 도시한다.

도 8 은 염 형성 실험으로부터 아세테이트 패턴 1의 PXRD 및 TGA 특징을 도시한다.

도 9 는 염 형성 실험으로부터의 클로라이드 패턴 1의 PXRD 및 TGA 특징을 도시한다.

도 10 은 아세테이트 패턴 1의 유리염기 패턴 1으로의 전환에 대한 VT PXRD 연구를 도시한다.

도 11 은 유리염기 패턴 1에 대한 PXRD를 도시한다.

도 12 는 (a) 등온선 및 (b) 동역학 형식으로 세트로마이신 포스페이트 패턴 1에 대한 GVS 거동을 도시한다.

도 13 은 아세테이트 패턴 1 스케일업 재료에 대한 GVS 거동을 도시한다.

도 14 는 (a) (a) GVS-전 및 (b) GVS-후 아세테이트 패턴 1의 PXRD를 도시한다.

도 15 는 (a) H_2O 및 (b) PBS로부터 수득된 유리염기 패턴 2의 PXRD 특징을 도시한다.

도 16 은 절차 1을 사용한 세트로마이신 클로라이드에 대한 다형체 실험의 PXRD 특징을 도시한다.

도 17 은 절차 2를 사용한 세트로마이신 클로라이드에 대한 다형체 실험의 PXRD 특징을 도시한다.

도 18 은 절차 3을 사용한 세트로마이신 클로라이드에 대한 다형체 실험의 PXRD 특징을 도시한다.

도 19 는 절차 4를 사용한 세트로마이신 클로라이드에 대한 다형체 실험의 PXRD 특징을 도시한다.

도 20 은 클로라이드 패턴 2에 대한 (a) PXRD 및 (b) ^{1}H NMR을 도시한다.

도 21 은 클로라이드 패턴 2에 대한 GVS 거동을 도시한다.

도 22 는 슬러리 실험의 PXRD 분석을 도시한다.

도 23 은 세트로마이신 클로라이드 패턴 2의 저장에 대한 PXRD 연구를 도시한다.

도 24 는 세트로마이신 클로라이드 패턴 1 및 2의 개별 샘플, 및 혼합물에 대한 PXRD를 도시한다.

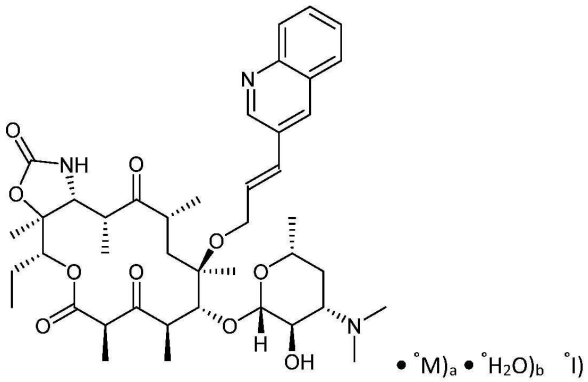
도 25 는 용해도 후 수득된 고체의 오버레이를 도시한다.

도 26 은 용해도 후 수득된 고체의 오버레이를 도시한다.

도 27 은 피. 베르게이 (*P. berghei*)에 대한 세트로마이신 유리 염기 대비 세트로마이신 클로라이드의 시험 결과를 도시하고; 세트로마이신 염 (4일 경구)은 유리 염기보다 2배 빠르게 사멸시키고 초기 기생충혈증으로 복귀하는데 1일 지연된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0005] 본 명세서는 **구현예 1:** 하기 화학식 I의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 다형체를 제공한다:



• °M)$_a$ • °H_2O)$_b$ °I)

[0006]

[0007] 상기 식에서,

[0008] a는 약 0.5 내지 3.5 (한계값 포함) 의 분수 또는 정수이고;

[0009] b는 약 0 내지 10 (한계값 포함) 의 분수 또는 정수이고;

[0010] M은 염산, 인산, 및 아세트산으로부터 선택된다.

[0011] 본 명세서에 개시되는 일정 화합물은 박테리아 단백질 합성의 억제를 위한 유용한 활성을 보유하고, 박테리아 단백질 합성이 활동적인 역할을 하는 질환의 치료 또는 예방에서 사용될 수 있다. 일정 구현예는 박테리아 단백질 합성을 억제하기 위한 방법을 제공한다. 다른 구현예는 박테리아 감염으로 초래된 질환의 치료를 필요로 하는 환자에서, 박테리아 감염으로 초래된 질환을 치료하기 위한 방법을 제공하고, 방법은 상기 환자에게 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물 또는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 또한 박테리아 단백질 합성의 억제를 통해서 호전되는 질환의 치료를 위한 약물의 제조에서 사용을 위한 본 명세서에 개시된 일정 화합물의 용도를 제공한다.

[0012] 일부 구현예에서, 박테리아는 예를 들어, 비. 텍툼 (*B. tectum*)을 포함한, 박테로이데스 (*Bacteroides*); 코리네박테리움 (*Corynebacterium*); 예를 들어, 씨. 뉴모니아에 (*C. pneumoniae*) 및 씨. 트라코마티스 (*C. trachomatis*)를 포함한, 클라미디아 (*Chlamydia*); 예를 들어, 이. 코로덴스 (*E. corrodens*)를 포함한, 에이케넬라 (*Eikenella*); 엔테로박테리아세아에 (*Enterobacteriaceae*); 예를 들어, 에프. 뉴클레아툼 (*F. nucleatum*)을 포함한, 푸소박테리움 (*Fusobacterium*); 예를 들어, 에이치. 인플루엔자에 (*H. influenzae*)를 포함한, 해모필루스 (*Haemophilus*); 예를 들어, 엘. 뉴모필라 (*L. pneumophila*)를 포함한, 레지오넬라 (*Leigonella*); 예를 들어, 엠. 카타랄리스 (*M. catarrhalis*)를 포함한, 모락셀라 (*Moraxella*); 예를 들어, 엠. 아비움 (*M. avium*), 엠. 인트라셀룰라레 (*M. intracellulare*), 엠. 키마에라 (*M. chimaera*), 엠. 칸사시이 (*M. kansasii*), 엠. 말모엔스 (*M. malmoense*), 엠. 제노피 (*M. xenopi*), 엠. 압세수스 (*M.abscessus*), 엠. 포르투이툼 (*M. fortuitum*) 복합체, 및 엠. 켈로나에 (*M. chelonae*)를 포함한, 마이코박테리움 (Mycobacterium); 예를 들어, 엠. 호미니스 (*M. hominis*), 엠. 제니탈리움 (*M. genitalium*), 및 엠. 뉴모니아에 (*M. pneumoniae*)를 포함한, 마이코플라스마 (*Mycoplasma*); 예를 들어, 엔. 고노로에아에 (*N. gonorrhoeae*)를 포함한, 네이세리아 (*Neisseria*); 예를 들어, 피. 셉티카 (*P. septica*) 및 피. 물토시다 (*P. multocida*)를 포함한, 파스투렐라 (*Pasturella*); 예를 들어, 피. 마그누스 (*P. magnus*) 및 피. 미크로스 (*P. micros*)를 포함한, 펩토스트렙토코쿠스 (*Peptostreptococcus*); 예를 들어, 피. 멜라니노게니카 (*P. melaninogenica*) 및 피. 헤파리놀리티카 (*P. heparinolytica*)를 포함한, 프레보텔라 (*Prevotella*); 포르피로모나스 (*Porphyromonas*); 프로피오니박테리움 (Propionibacterium); 예를 들어, 에스. 아우레우스 (*S. aureus*)를 포함한, 스타필로코쿠스 (*Staphylococcus*); 예를 들어, 에스. 뉴모니아에 (*S. pneumoniae*)를 포함한, 스트렙토코쿠스 (*Streptococcus*); 예를 들어, 유. 우레알리티쿰 (*U. urealyticum*) 및 유. 파르븀 (*U. parvum*)을 포함한, 우레아플라스마 (*Ureaplasma*); 및 베일로넬라 (*Veillonella*)로부터 선택된다.

[0013] 본 명세서에 개시된 일정 화합물은 원충 원충 단백질 합성의 억제에 유용한 활성을 보유하고, 박테리아 단백질 합성이 활성적인 역할을 하는 질환의 치료 또는 예방에서 사용될 수 있다. 일정 구현예는 원충 단백질 합성을 억제하기 위한 방법을 제공한다. 다른 구현예는 원충 감염으로 초래된 질환의 치료를 필요로 하는 환자에서, 원충 감염으로 초래된 질환을 치료하기 위한 방법을 제공하고, 방법은 상기 환자에게 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물 또는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 또한 원충 단백질 합성의 억제에 의해 호전되는 질환의 치료를 위한 약물의 제조에서 사용을 위한 본 명세서에 개시된 일정 화합물의 용도를 제공한다.

[0014] 일부 구현예에서, 원충은 예를 들어, 티. 곤디 (*T. gondii*); 바베시아 (*Babesia*); 및 네오스포라 (*Neospora*)를 포함한, 크립토스포리듐 (*Cryptosporidium*); 콕시디아 (*Coccidia*); 플라스모듐 (*Plasmodium*); 톡소플라스마 (*Toxoplasma*)로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 원충은 톡소플라스마 곤디 (*Toxoplasma gondii*)이다. 일부 구현예에서, 원충은 플라스모듐 (*Plasmodium*) 종이다. 일부 구현예에서, 플라스모듐은 피. 팔시파룸 (*P. falciparum*), 피. 비박스 (*P. vivax*), 피. 오발레 (*P. ovale*), 피. 말라리아에 (*P. malariae*), 및 피. 노울레시 (*P. knowlesi*)로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 플라스모듐은 피. 팔시파룸이다.

[0015] 또한 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 본 명세서에 개시된 하나 이상의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 비롯하여, 화합물 및 조성물을 제조하는 방법 및 사용하는 방법이 제공된다.

[0016] 본 개시는 추가 구현예를 제공한다:

[0017] **구현예 2:** 구현예 1의 화합물에 있어서, M은 아세트산이다.

[0018] **구현예 3:** 구현예 1의 화합물에 있어서, M은 인산이다.

[0019] **구현예 4:** 구현예 1의 화합물에 있어서, M은 염산이다.

[0020] **구현예 5:** 구현예 1 - 4 중 어느 하나의 화합물에 있어서, 화합물은 고체 형태이다.

[0021] **구현예 6:** 구현예 1 - 5 중 어느 하나의 화합물에 있어서, 화합물은 결정질 형태이다.

[0022] **구현예 7:** 구현예 1의 화합물에 있어서, a 는 약 0.5 내지 3.0 (한계값 포함) 의 분수 또는 정수이다.

[0023] **구현예 8:** 구현예 7의 화합물에 있어서, a 는 약 0.5 내지 2.0 (한계값 포함) 의 분수 또는 정수이다.

[0024] **구현예 9:** 구현예 8의 화합물에 있어서, a 는 약 0.5 내지 1.5 (한계값 포함) 의 분수 또는 정수이다.

[0025] **구현예 10:** 구현예 9의 화합물에 있어서, a 는 약 0.5 내지 1.0 (한계값 포함) 의 분수 또는 정수이다.

[0026] **구현예 11:** 구현예 10의 화합물에 있어서, a 는 약 1.0이다.

[0027] **구현예 12:** 구현예 11의 화합물에 있어서, a 는 1.0이다.

[0028] **구현예 13:** 구현예 12의 화합물에 있어서, M은 아세트산이다.

[0029] **구현예 14:** 구현예 13의 화합물에 있어서, 약 14.6, 10.6, 9.4, 8.0, 7.4, 6.6, 5.1, 4.3, 4.0 및 3.9 Å의 면간 거리 (d-spacing) 를 갖는 4 개 이상의 피크의 존재를 특징으로 한다.

[0030] **구현예 15:** 구현예 14의 화합물에 있어서, 약 14.6, 10.6, 9.4, 8.0, 7.4, 6.6, 5.1, 4.3, 4.0 및 3.9 Å의 면간 거리를 갖는 5 개 이상의 피크의 존재를 특징으로 한다.

[0031] **구현예 16:** 구현예 15의 화합물에 있어서, 약 14.6, 10.6, 9.4, 8.0, 7.4, 6.6, 5.1, 4.3, 4.0 및 3.9 Å의 면간 거리를 갖는 6 개 이상의 피크의 존재를 특징으로 한다.

[0032] **구현예 17:** 구현예 16의 화합물에 있어서, 약 14.6, 10.6, 9.4, 8.0, 7.4, 6.6, 5.1, 4.3, 4.0 및 3.9 Å의 면간 거리를 갖는 7 개 이상의 피크의 존재를 특징으로 한다.

[0033] **구현예 18:** 구현예 17의 화합물에 있어서, 약 14.6, 10.6, 9.4, 8.0, 7.4, 6.6, 5.1, 4.3, 4.0 및 3.9 Å의 면간 거리를 갖는 8 개 이상의 피크의 존재를 특징으로 한다.

[0034] **구현예 19:** 구현예 13의 화합물에 있어서, CuKα 방사선을 사용해, 약 6.0, 8.3, 9.4, 11.0, 12.0, 13.4, 17.3, 20.9, 22.2, 및 22.6° 의 2-Θ 값을 갖는 4 개 이상의 피크의 존재를 특징으로 한다.

[0035] **구현예 20:** 구현예 19의 화합물에 있어서, CuKα 방사선을 사용해, 약 6.0, 8.3, 9.4, 11.0, 12.0, 13.4, 17.3, 20.9, 22.2, 및 22.6° 의 2-Θ 값을 갖는 5 개 이상의 피크의 존재를 특징으로 한다.

[0036] **구현예 21:** 구현예 20의 화합물에 있어서, CuKα 방사선을 사용해, 약 6.0, 8.3, 9.4, 11.0, 12.0, 13.4, 17.3, 20.9, 22.2, 및 22.6° 의 2-Θ 값을 갖는 6 개 이상의 피크의 존재를 특징으로 한다.

[0037] **구현예 22:** 구현예 21의 화합물에 있어서, CuKα 방사선을 사용해, 약 6.0, 8.3, 9.4, 11.0, 12.0, 13.4, 17.3, 20.9, 22.2, 및 22.6° 의 2-Θ 값을 갖는 7 개 이상의 피크의 존재를 특징으로 한다.

[0038] **구현예 23:** 구현예 22의 화합물에 있어서, CuKα 방사선을 사용해, 약 6.0, 8.3, 9.4, 11.0, 12.0, 13.4, 17.3, 20.9, 22.2, 및 22.6° 의 2-Θ 값을 갖는 8 개 이상의 피크의 존재를 특징으로 한다.

[0039] **구현예 24:** 구현예 12의 화합물에 있어서, M은 염산이다.

[0040] **구현예 25:** 구현예 24의 화합물에 있어서, 약 14.1, 12.9, 10.1, 8.8, 8.5, 6.5, 5.5, 5.1, 4.8, 및 4.4 Å의 면간 거리를 갖는 4 개 이상의 피크의 존재를 특징으로 한다.

[0041] **구현예 26:** 구현예 25의 화합물에 있어서, 약 14.1, 12.9, 10.1, 8.8, 8.5, 6.5, 5.5, 5.1, 4.8, 및 4.4 Å의 면간 거리를 갖는 5 개 이상의 피크의 존재를 특징으로 한다.

[0042] **구현예 27:** 구현예 26의 화합물에 있어서, 약 14.1, 12.9, 10.1, 8.8, 8.5, 6.5, 5.5, 5.1, 4.8, 및 4.4 Å의 면간 거리를 갖는 6 이상의 존재를 특징으로 한다.

[0043] **구현예 28:** 구현예 27의 화합물에 있어서, 약 14.1, 12.9, 10.1, 8.8, 8.5, 6.5, 5.5, 5.1, 4.8, 및 4.4 Å의 면간 거리를 갖는 7 개 이상의 피크의 존재를 특징으로 한다.

[0044] **구현예 29:** 구현예 28의 화합물에 있어서, 약 14.1, 12.9, 10.1, 8.8, 8.5, 6.5, 5.5, 5.1, 4.8, 및 4.4 Å의 면간 거리를 갖는 8 개 이상의 피크의 존재를 특징으로 한다.

[0045] **구현예 30:** 구현예 24의 화합물에 있어서, CuKα 방사선을 사용해, 약 6.3, 6.9, 8.7, 10.0, 10.5, 13.7, 16.0, 17.5, 18.6, 및 20.2° 의 2-Θ 값을 갖는 4 개 이상의 피크의 존재를 특징으로 한다.

[0046] **구현예 31:** 구현예 30의 화합물에 있어서, CuKα 방사선을 사용해, 약 6.3, 6.9, 8.7, 10.0, 10.5, 13.7, 16.0, 17.5, 18.6, 및 20.2° 의 2-Θ 값을 갖는 5 개 이상의 피크의 존재를 특징으로 한다.

[0047] **구현예 32:** 구현예 31의 화합물에 있어서, CuKα 방사선을 사용해, 약 6.3, 6.9, 8.7, 10.0, 10.5, 13.7, 16.0, 17.5, 18.6, 및 20.2° 의 2-Θ 값을 갖는 6 개 이상의 피크의 존재를 특징으로 한다.

[0048] **구현예 33:** 구현예 32의 화합물에 있어서, CuKα 방사선을 사용해, 약 6.3, 6.9, 8.7, 10.0, 10.5, 13.7, 16.0, 17.5, 18.6, 및 20.2° 의 2-Θ 값을 갖는 7 개 이상의 피크의 존재를 특징으로 한다.

[0049] **구현예 34:** 구현예 33의 화합물에 있어서, CuKα 방사선을 사용해, 약 6.3, 6.9, 8.7, 10.0, 10.5, 13.7, 16.0, 17.5, 18.6, 및 20.2° 의 2-Θ 값을 갖는 8 개 이상의 피크의 존재를 특징으로 한다.

[0050] **구현예 35:** 구현예 24 - 34 중 어느 하나의 화합물에 있어서, 100℃로 가열 시, 약 5.3% 이하의 질량 손실을 특징으로 한다.

[0051] **구현예 36:** 구현예 24 - 34 중 어느 하나의 화합물에 있어서, 칼 피셔 (칼 피셔) 적정으로 측정하여, 약 3.3 당량 이하의 물의 수분 함량을 특징으로 한다.

[0052] **구현예 37:** 구현예 24 - 34 중 어느 하나의 화합물에 있어서, 2시간에, 모의 위액 (SGF) 중에, 약 27 mg/mL 이상의 동적 용해도를 특징으로 한다.

[0053] **구현예 38:** 구현예 24 - 34 중 어느 하나의 화합물에 있어서, 24시간에, 포스페이트 완충 염수 (PBS) 중에서, 약 27 mg/mL 이상의 열역학적 용해도를 특징으로 한다.

[0054] **구현예 39:** 구현예 24의 화합물에 있어서, 약 16.5, 14.5, 10.5, 9.1, 8.3, 7.8, 7.6, 5.2, 4.7, 및 4.1 Å의 면간 거리를 갖는 4 개 이상의 피크의 존재를 특징으로 한다.

[0055] **구현예 40:** 구현예 39의 화합물에 있어서, 약 16.5, 14.5, 10.5, 9.1, 8.3, 7.8, 7.6, 5.2, 4.7, 및 4.1 Å의 면간 거리를 갖는 5 개 이상의 피크의 존재를 특징으로 한다

[0056] **구현예 41:** 구현예 40의 화합물에 있어서, 약 16.5, 14.5, 10.5, 9.1, 8.3, 7.8, 7.6, 5.2, 4.7, 및 4.1 Å의 면간 거리를 갖는 6 개 이상의 피크의 존재를 특징으로 한다.

[0057] **구현예 42:** 구현예 41의 화합물에 있어서, 약 16.5, 14.5, 10.5, 9.1, 8.3, 7.8, 7.6, 5.2, 4.7, 및 4.1 Å의 면간 거리를 갖는 7 개 이상의 피크의 존재를 특징으로 한다.

[0058] **구현예 43:** 구현예 42의 화합물에 있어서, 약 16.5, 14.5, 10.5, 9.1, 8.3, 7.8, 7.6, 5.2, 4.7, 및 4.1 Å의 면간 거리를 갖는 8 개 이상의 피크의 존재를 특징으로 한다.

[0059] **구현예 44:** 구현예 24의 화합물에 있어서, CuKα 방사선을 사용해, 약 5.3, 6.1, 8.4, 9.8, 10.7, 11.4, 11.6, 17.0, 18.8, 및 21.4° 의 2-Θ 값을 갖는 4 개 이상의 피크의 존재를 특징으로 한다.

[0060] **구현예 45:**구현예 44의 화합물에 있어서, CuKα 방사선을 사용해, 약 5.3, 6.1, 8.4, 9.8, 10.7, 11.4, 11.6, 17.0, 18.8, 및 21.4° 의 2-Θ 값을 갖는 5 개 이상의 피크의 존재를 특징으로 한다.

[0061] **구현예 46:** 구현예 45의 화합물에 있어서, CuKα 방사선을 사용해, 약 5.3, 6.1, 8.4, 9.8, 10.7, 11.4, 11.6, 17.0, 18.8, 및 21.4° 의 2-Θ 값을 갖는 6 개 이상의 피크의 존재를 특징으로 한다.

[0062] **구현예 47:** 구현예 46의 화합물에 있어서, CuKα 방사선을 사용해, 약 5.3, 6.1, 8.4, 9.8, 10.7, 11.4, 11.6, 17.0, 18.8, 및 21.4° 의 2-Θ 값을 갖는 7 개 이상의 피크의 존재를 특징으로 한다.

[0063] **구현예 48:** 구현예 47의 화합물에 있어서, CuKα 방사선을 사용해, 약 5.3, 6.1, 8.4, 9.8, 10.7, 11.4, 11.6, 17.0, 18.8, 및 21.4° 의 2-Θ 값을 갖는 8 개 이상의 피크의 존재를 특징으로 한다.

[0064] **구현예 49:** 구현예 24 - 48 중 하나의 화합물에 있어서, 100℃로 가열 시, 약 5.1% 이하의 질량 손실을 특징으로 한다.

[0065] **구현예 50:** 약물로서 사용을 위한, 구현예 1 - 48 중 어느 하나에 언급된 바와 같은 화합물.

[0066] **구현예 51:** 질환의 치료에서 사용을 위한 구현예 1 - 48 중 어느 하나에 언급된 바와 같은 화합물.

[0067] **구현예 52:** 질환의 예방 또는 치료를 위한 약물의 제조에서 사용을 위한 구현예 1 - 48 중 어느 하나에 언급된 바와 같은 화합물.

[0068] **구현예 53:** 구현예 1 - 48 중 어느 하나에 언급된 바와 같은 화합물을 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 포함하는 약학 조성물.

[0069] **구현예 54:** 구현예 1 - 48 중 어느 하나에 언급된 바와 같은 화합물과 박테리아를 접촉시키는 단계를 포함하는, 미생물 단백질 합성의 억제 방법.

[0070] **구현예 55:** 구현예 54에 언급된 바와 같은 방법에 있어서, 미생물은 박테리아이다.

[0071] **구현예 56:** 구현예 54에 언급된 바와 같은 방법에 있어서, 미생물은 원충이다.

[0072] **구현예 57:** 치료를 필요로 하는 환자에게 구현예 1 - 48 중 어느 하나에 언급된 바와 같은 화합물의 치료적 유효량의 투여 단계를 포함하는 감염성 질환의 치료 방법.

[0073] **구현예 58:** 구현예1 - 48 중 어느 하나에 언급된 바와 같은 화합물의 치료적 유효량; 및 다른 치료제의 투여 단계를 포함하는 감염성 질환의 치료 방법.

[0074] **구현예 59:** 구현예 57 및 58 중 어느 하나에 언급된 바와 같은 방법에 있어서, 상기 감염성 질환은 탄저병이다.

[0075] **구현예 60:** 구현예 57 및 58 중 어느 하나에 언급된 바와 같은 방법에 있어서, 상기 감염성 질환은 말라리아이다.

[0076] **구현예 61:** 구현예 57 및 58 중 어느 하나에 언급된 바와 같은 방법에 있어서, 상기 감염성 질환은 박테리아에 의해 초래된다.

[0077] **구현예 62:** 구현예 57 및 58 중 어느 하나에 언급된 바와 같은 방법에 있어서, 상기 감염성 질환은 원충에 의해 초래된다.

[0078] **구현예 63:** 환자에게 구현예 1 - 48 중 어느 하나에 언급된 바와 같은 화합물의 치료적 유효량의 투여 단계를 포함하는 환자에서 효과를 획득하기 위한 방법으로서, 효과는

[0079] 미생물 수준(들)의 감소;

[0080] 미생물 사멸률의 증가;

[0081] 치유를 위한 최소 용량의 감소 (예를 들어, 검출불가 수준까지 미생물 수준의 감소); 및

[0082] 치유에 필요한 시간 기간의 감소 (예를 들어, 검출불가 수준까지 미생물 수준의 감소)로부터 선택된다.

[0083] **구현예 64:** 구현예 63에 언급된 바와 같은 방법에 있어서, 미생물은 박테리아이다.

[0084] **구현예 65:** 구현예 63에 언급된 바와 같은 방법에 있어서, 미생물은 원충이다.

[0085] **구현예 66:** 구현예 55, 61, 및 64 중 어느 하나에 언급된 바와 같은 방법에 있어서, 박테리아는 예를 들어, 비. 텍툼을 포함한, 박테로이데스; 코리네박테리움; 예를 들어, 씨. 뉴모니아에 및 씨. 트라코마티스를 포함한, 클라미디아; 예를 들어, 이. 코로덴스를 포함한, 에이케넬라; 엔테로박테리아세아에; 예를 들어, 에프. 뉴클레아툼을 포함한, 푸소박테리움; 예를 들어, 에이치. 인플루엔자에를 포함한, 해모필루스; 예를 들어, 엘. 뉴모필라를 포함한, 레지오넬라; 예를 들어, 엠. 카타랄리스를 포함한, 모락셀라; 예를 들어, 엠. 아비움, 엠. 인트라셀룰라레, 엠. 키마에라, 엠. 칸사시이, 엠. 말모엔스, 엠. 제노피, 엠. 압세수스, 엠. 포르투이툼 복합체, 및 엠. 켈로나에를 포함한, 마이코박테리움; 예를 들어, 엠. 호미니스, 엠. 제니탈리움, 및 엠. 뉴모니아에를 포함한, 마이코플라스마; 예를 들어, 엔. 고노로에아에를 포함한, 네이세리아; 예를 들어, 피. 셉티카 및 피. 물토시다를 포함한, 파스투렐라; 예를 들어, 피. 마그누스 및 피. 미크로스를 포함한, 펩토스트렙토코쿠스; 예를 들어, 피. 멜라니노게니카 및 피. 헤파리놀리티카를 포함한, 프레보텔라; 포르피로모나스; 프로피오니박테리움; 예를 들어, 에스. 아우레우스를 포함한, 스타필로코쿠스; 예를 들어, 에스. 뉴모니아에를 포함한, 스트렙토코쿠스; 예를 들어, 유. 우레알리티쿰 및 유. 파르붐을 포함한, 우레아플라스마; 및 베일로넬라로부터 선택된다.

[0086] **구현예 67:** 구현예 56, 62, 및 65 중 어느 하나에 언급된 바와 같은 방법에 있어서, 원충은 크립토스포리듐; 콕

시디아; 플라스모듐; 톡소플라스마; 바베시아; 및 네오스포라로부터 선택된다.

[0087] **구현예 68:** 구현예 67에 언급된 바와 같은 방법에 있어서, 원충은 톡소플라스마 곤디이다.

[0088] **구현예 69:** 구현예 67에 언급된 바와 같은 방법에 있어서, 원충은 플라스모듐 종이다.

[0089] **구현예 70:** 구현예 69에 언급된 바와 같은 방법에 있어서, 플라스모듐은 피. 팔시파룸, 피. 비박스, 피. 오발레, 피. 말라리아에, 및 피. 노울레시로부터 선택된다.

[0090] **구현예 71:** 구현예 70에 언급된 바와 같은 방법에 있어서, 플라스모듐은 피. 팔시파룸이다.

[0091] 또한 구현예가 제공되고, 임의의 상기 구현예는 하나 이상의 임의의 이들 구현예와 조합될 수 있으나, 단 조합은 상호 배타적이지 않다.

[0092] 본 명세서에서 사용되는 2개 구현예는 하나가 다른 것과 상이한 어떤 것을 정의할 때 "상호 배타적"이다. 예를 들어, 염이 클로라이드 (염산) 염으로 명시된 구현예는 염이 아세테이트 (아세트산) 염으로 명시된 구현예와 상호 배타적이다.

[0093] 일정 구현예에서, b는 0 (즉, 부재)이다. 일정 구현예에서, b는 약 1.0이다. 일정 구현예에서, b는 약 2.0이다.

[0094] 본 개시는 또한 본 명세서에 기술된 바와 같은 화합물과 박테리아를 접촉시키는 단계를 포함하는 미생물 예컨대 박테리아 및 일정 원충에서 단백질 합성을 억제하는 방법에 관한 것이다. 세포 표현형, 세포 증식, 단백질 합성 활성, 단백질 합성과 관련된 생화학적 산출량의 변화, 또는 본 명세서에 개시된 화합물과 리보솜의 결합, 또는 생체분자와 리보솜의 결합이 모니터링될 수 있다. 이러한 방법은 질환 치료 방식, 생물학적 어세이, 세포 어세이, 생화학적 어세이 등일 수 있다.

[0095] 또한 본 명세서는 치료를 필요로 하는 환자에게 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물, 또는 이의 다형체의 치료적 유효량의 투여 단계를 포함하는, 감염성 질환의 치료 방법을 제공한다.

[0096] 또한 본 명세서는 약물로서 사용을 위한 본 명세서에 개시된 화합물을 제공한다.

[0097] 또한 본 명세서는 감염성 질환의 치료를 위한 약물로서 사용을 위한 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물을 제공한다.

[0098] 또한 약물로서 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물의 용도를 제공한다.

[0099] 또한 감염성 질환의 치료를 위한 약물로서 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물의 용도를 제공한다.

[0100] 또한 감염성 질환의 치료를 이한 약물의 제조에서 사용을 위한 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물을 제공한다.

[0101] 또한 감염성 질환의 치료를 위한 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물의 용도를 제공한다.

[0102] 일정 구현예에서, 감염성 질환은 폐렴이다.

[0103] 일정 구현예에서, 감염성 질환은 말라리아이다.

[0104] 일정 구현예에서, 감염성 질환은 바베스열원충증이다.

[0105] 일정 구현예에서, 감염성 질환은 톡소플라스마증이다.

[0106] 일정 구현예에서, 감염성 질환은 설사병이다.

[0107] 일정 구현예에서, 감염성 질환은 호흡기 질환이다.

[0108] 일정 구현예에서, 감염성 질환은 성적 전파 박테리아 감염이다.

[0109] 일정 구현예에서, 감염성 질환은 페스트이다.

[0110] 일정 구현예에서, 감염성 질환은 야토병이다.

[0111] 일정 구현예에서, 감염성 질환은 브루셀라병이다.

[0112] 일정 구현예에서, 감염성 질환은 예를 들어, 흡입 후 탄저병을 포함한, 탄저병이다.

[0113] 또한 염증성 질환의 치료를 위한 방법이 제공된다. 일정 구현예에서, 염증성 질환은 골반 염증성 질환이다.

[0114] 또한 성적 전파 질환의 치료를 위한 방법이 제공된다. 일정 구현예에서, 성적 전파 질환은 엔. 고노로에아에에 의해 초래된다. 일정 구현예에서, 성적 전파 질환은 씨. 트라코마티스에 의해 초래된다. 일정 구현예에서, 성적 전파 질환은 엠. 제니탈리움에 의해 초래된다. 일정 구현예에서, 성적 전파 질환은 성병성 림프 육아종 ("LGV")이다.

[0115] 또한 소화성 궤양 질환의 치료를 위한 방법이 제공된다. 일정 구현예에서, 치료는 마크롤리드 내성에 대한 위험 인자없는 환자에게 제공된다.

[0116] 본 명세서는 또한 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물, 또는 이의 다형체와 박테리아 또는 원충을 접촉시키는 단계를 포함하는, 단백질 합성의 억제 방법을 제공한다.

[0117] 본 명세서는 또한 환자에게 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물, 또는 이의 다형체의 치료적 유효량의 투여 단계를 포함하는 환자에서 효과를 획득하기 위한 방법을 제공하고, 효과는 미생물 수준(들)의 감소 미생물 사멸률의 증가; 치유를 위한 최소 용량의 감소 (예를 들어, 검출불가 수준까지 미생물 수준의 감소); 치유에 필요한 시간 기간의 감소 (예를 들어, 검출불가 수준까지 미생물 수준의 감소); 및 박테리아 및/또는 원충에서 단백질 합성의 감소로부터 선택된다.

[0118] 또한 약학적으로 허용가능한 담체와 함께, 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0119] 일정 구현예에서, 약학 조성물은 경구 투여를 위해 제제화된다.

[0120] 일정 구현예에서, 약학 조성물은 비경구 투여를 위해 제제화된다.

[0121] 일정 구현예에서, 경구 약학 조성물은 정제 및 캡슐로부터 선택된다.

[0122] 그 구현예에 대한 해당 청구항이 제시되지 않은 구현예의 개시는 구현예의 부인을 의미하려는 것이 아니다.

[0123] *약어 및 정의*

[0124] 본 명세서에서 사용되는 하기 용어는 표시된 의미를 갖는다.

[0125] 값의 범위가 개시되고, "n_1 부터 n_2 까지" 또는 "n_1 내지 n_2"의 표기가 사용될 때, 여기서 n_1 및 n_2 는 숫자이고, 달리 명시되지 않으면, 이러한 표기는 그 숫자 자체와 그들 사이의 범위를 포함하고자 한다. 이러한 범위는 종료점 값을 포함하여 그 사이의 정수이거나 또는 연속적일 수 있다. 예로서, "2개 내지 6개 탄소" 범위는 탄소가 정수 단위로 있으므로, 2개, 3개, 4개, 5개, 및 6개 탄소를 포함하고자 한다. 예로서, 범위 "1 내지 3 μM (마이크로몰)"은 1 μM, 3 μM, 및 임의의 모든 유효 수치까지 그 사이의 모든 것 (예를 들어, 1.255 μM, 2.1 μM, 2.9999 μM 등)을 포함하고자 한다.

[0126] 본 명세서에서 사용되는 용어 "약"은 오차 범위 내에서 변수로서 그러한 값을 표시하는, 이것이 수식하는 수치 값을 한정하고자 한다. 특정한 오차 범위, 예컨대 데이터 표 또는 도표에서 제공되는 평균 값에 대한 표준 편차가 언급되지 않을 때, 용어 "약"은 언급된 값을 포괄하는 범위 및 유효 수치를 고려하여, 역시 그 수치까지 올림 또는 내림하여 포함되는 범위를 의미하는 것으로 이해해야 한다.

[0127] 단독으로 또는 조합하여, 본 명세서에서 사용되는 용어 "알킬"은 1 내지 20개 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 라디칼을 의미한다. 일정 구현예에서, 상기 알킬은 1 내지 10개 탄소 원자를 포함한다. 추가 구현예에서, 상기 알킬은 1 내지 8개 탄소 원자를 포함한다. 알킬 기는 본 명세서에 정의된 바와 같이 임의 치환될 수 있다. 알킬 라디칼의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소-아밀, 헥실, 옥틸, 노닐 등을 포함한다. 단독으로 또는 조합하여, 본 명세서에서 사용되는 용어 "알킬렌"은 둘 이상의 위치에 부착된 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소로부터 유도된 포화 지방족 기, 예컨대 메틸렌 ($-CH_2-$)를 의미한다. 달리 명시하지 않으면, 용어 "알킬"은 "알킬렌" 기를 포함할 수 있다.

[0128] 단독으로 또는 조합하여, 본 명세서에서 사용되는 용어 "아미노"는 -NRR'을 의미하고, 여기서 R 및 R'은 수소, 알킬, 아실, 헤테로알킬, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 이들 모두는 그 자체가 임의 치환될 수 있다. 추가로, R 및 R'은 조합되어 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있

고, 이들 중 하나는 임의 치환될 수 있다.

[0129] 단독으로 또는 조합하여, 본 명세서에서 사용되는 용어 "아릴"은 1개, 2개 또는 3개 고리를 함유하는 탄소환식 방향족계를 의미하고, 이러한 다환식 고리계는 함께 융합된다. 용어 "아릴"은 방향족 기 예컨대 페닐, 나프틸, 안트라세닐, 및 펜안트릴을 포괄한다.

[0130] 단독으로 또는 조합하여, 본 명세서에서 사용되는 용어 "벤조" 및 "벤즈"는 벤젠으로부터 유도된 2가 라디칼 C_6H_4= 을 의미한다. 예는 벤조티오펜 및 벤즈이미다졸을 포함한다.

[0131] 본 명세서에서 사용되는 용어 "카르보닐"은 단독일 때 포르밀 [-C(O)H]을 포함하고 조합하여 -C(O)- 기이다.

[0132] 본 명세서에서 사용되는 용어 "카르복실" 또는 "카르복시"는 -C(O)OH 또는 상응하는 "카르복실레이트" 음이온을 의미하고, 예컨대 카르복실산 염에 있는 것이다. "O-카르복시" 기는 RC(O)O- 기를 의미하고, 여기서 R은 본 명세서에 정의된 바와 같다. "C-카르복시" 기는 -C(O)OR 기를 의미하고 여기서 R은 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[0133] 단독으로 또는 조합하여, 본 명세서에서 사용되는 용어 "시아노"는 -CN을 의미한다.

[0134] 단독으로 또는 조합하여, 본 명세서에서 사용되는 용어 "시클로알킬" 또는 대안적으로, "탄소환"은 포화 또는 부분 포화 단환식, 이환식 또는 삼환식 알킬 기를 의미하고, 여기서 각각의 환식 모이어티는 3 내지 12개 탄소 원자 고리 구성원을 포함하고 임의로 본 명세서에 정의된 바와 같이 임의 치환된 벤조 융합 고리게일 수 있다.

일정 구현예에서, 상기 시클로알킬은 5 내지 7개 탄소 원자를 포함한다. 이러한 시클로알킬 기의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 테트라히드로나프틸, 인다닐, 옥타히드로나프틸, 2,3-디히드로-1H-인데닐, 아다만틸 등을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 "이환식" 및 "삼환식"은 둘 모두 융합된 고리계, 예컨대 데카히드로나프탈렌, 옥타히드로나프탈렌을 비롯하여 다환식 (다중심) 포화 또는 부분 불포화 유형을 포함하고자 한다. 후자 유형의 이성질체는 일반적으로 바이시클로[1,1,1]펜탄, 캄포르, 아다만탄, 및 바이시클로[3,2,1]옥탄을 예로 든다.

[0135] 단독으로 또는 조합하여, 본 명세서에서 사용되는 용어 "에스테르"는 탄소 원자에서 연결된 2개 모이어티를 가교하는 카르복시 기를 의미한다.

[0136] 단독으로 또는 조합하여, 본 명세서에서 사용되는 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드를 의미한다.

[0137] 단독으로 또는 조합하여, 본 명세서에서 사용되는 용어 "헤테로알킬"은 완전 포화되거나 또는 1 내지 3도의 불포화도를 함유하고, 명시된 개수의 탄소 원자 및 N, O 및 S로부터 선택되는 1개 내지 3개 이종원자로 이루어진, 안정한 직쇄 또는 분지쇄, 또는 이의 조합을 의미하고, N 및 S 원자는 임의로 산화될 수 있고 N 이종원자는 임의로 사차화될 수 있다. 이종원자(들)는 헤테로알킬 기의 임의의 내부 위치에 위치될 수 있다. 2개 이하의 이종원자는 연속적일 수 있고, 예컨대 $-CH_2-NH-OCH_3$ 이다.

[0138] 단독으로 또는 조합하여, 본 명세서에서 사용되는 용어 "헤테로아릴"은 N, O 및 S로부터 선택되는 적어도 하나의 원자를 함유하는, 3 내지 15원 불포화 헤테로단환식 고리, 또는 융합 고리 중 적어도 하나가 방향족인, 융합 단환식, 이환식, 또는 삼환식 고리계를 의미한다. 일정 구현예에서, 상기 헤테로아릴은 고리 구성원으로서 1 내지 4개 이종원자를 포함한다. 추가 구현예에서, 상기 헤테로아릴은 고리 구성원으로서 1 내지 2개 이종원자를 포함한다. 일정 구현예에서, 상기 헤테로아릴은 5 내지 7개 원자를 포함한다. 용어는 또한 융합 다환식 기를 포괄하고 여기서 복소환 고리가 아릴 고리와 융합되고, 헤테로아릴 고리는 다른 헤테로아릴 고리와 융합되고, 여기서 헤테로아릴 고리는 헤테로시클로알킬 고리와 융합되거나, 또는 헤테로아릴 고리는 시클로알킬 고리와 융합된다. 헤테로아릴 기의 예는 피롤릴, 피롤리닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아졸릴, 피라닐, 퓨릴, 티에닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 벤즈이미다졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 인다졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조피라닐, 벤즈옥사졸릴, 벤즈옥사디아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조퓨릴, 벤조티에닐, 크로모닐, 쿠마리닐, 벤조피라닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라졸로피리다지닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 티에노피리디닐, 퓨로피리디닐, 피롤로피리디닐 등을 포함한다.

예시적인 삼환식 복소환 기는 카르바졸릴, 벤즈인돌릴, 펜안트롤리닐, 디벤조퓨라닐, 아크리디닐, 펜안트리디닐, 잔테닐 등을 포함한다.

[0139] 단독으로 또는 조합하여, 본 명세서에서 사용되는 용어 "헤테로시클로알킬" 및 상호교환적으로 "복소환"은 각각

이 고리 구성원으로서 적어도 하나의 이종원자를 함유하는 포화, 부분 불포화, 또는 완전 불포화 (그러나 비방향족) 단환식, 이환식, 또는 삼환식 복소환 기를 의미하고, 여기서 각각의 상기 이종원자는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 일정 구현예에서, 상기 헤테로시클로알킬은 고리 구성원으로서 1 내지 4개 이종원자를 포함한다. 추가 구현예에서, 상기 헤테로시클로알킬은 고리 구성원으로서 1 내지 2개 이종원자를 포함한다. 일정 구현예에서, 상기 헤테로시클로알킬은 각 고리에 3 내지 8개 고리 구성원을 포함한다. 추가 구현예에서, 상기 헤테로시클로알킬은 각 고리에 3 내지 7개 고리 구성원을 포함한다. 역시 추가 구현예에서, 상기 헤테로시클로알킬은 각 고리에 5 내지 6개 고리 구성원을 포함한다. "헤테로시클로알킬" 및 "복소환"은 술폰, 술폭시드, 삼차 질소 고리 구성원의 N-옥시드, 및 탄소환 융합 및 벤조 융합 고리계를 포함하고자 하고; 추가로, 양쪽 용어는 또한 복소환 고리가 본 명세서에 정의된 바와 같은, 아릴 기, 또는 추가 복소환 기에 융합된 시스템을 포함한다. 복소환 기의 예는 아지리디닐, 아제티디닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 디히드로이소인돌릴, 디히드로이소퀴놀리닐, 디히드로신놀리닐, 디히드로벤조디옥시닐, 디히드로[1,3]옥사졸로[4,5-b]피리디닐, 벤조티아졸릴, 디히드로인돌릴, 디히드로피리디닐, 1,3-디옥사닐, 1,4-디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 이소인돌리닐, 몰폴리닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 테트라히드로피리디닐, 피페리디닐, 티오몰폴리닐 등을 포함한다. 복소환 기는 특별히 금지되지 않으면 임의 치환될 수 있다.

[0140] 단독으로 또는 조합하여, 본 명세서에서 사용되는 용어 "히드록시"는 -OH를 의미한다.

[0141] 단독으로 또는 조합하여, 본 명세서에서 사용되는 용어 "술포네이트", "술폰산" 및 "술폰"은 $-SO_3H$ 기를 의미하고 술폰산으로서 이의 음이온은 염 형성에 사용된다.

[0142] 본 명세서의 임의 정의는 복합 구조 기를 설명하기 위해 임의의 다른 정의와 조합하여 사용될 수 있다. 관례에 따라서, 임의의 이러한 정의의 후속 요소는 부모 모이어티에 부착되는 것이다. 예를 들어, 복합 기 알킬아미도는 아미도 기를 통해서 부모 분자에 부착된 알킬 기를 의미하고, 용어 알콕시알킬은 알킬 기를 통해서 부모 분자에 부착된 알콕시 기를 의미한다.

[0143] 기가 "무효"로 정의될 때, 이것은 상기 기가 부재한다는 것을 의미한다.

[0144] 번호 표시없이 그 자체로 표시되는, 용어 R 또는 용어 R'은 달리 정의되지 않으면, 수소, 알킬, 시클로알킬, 헤테로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클로알킬로부터 선택되는 모이어티를 의미하고, 이들 모두는 임의 치환될 수 있다. 이러한 R 및 R' 기는 본 명세서에 정의된 바와 같이 임의 치환된다는 것을 이해해야 한다. R 기가 번호 표시가 있는지 여부와 무관하게, R, R' 및 R^n (여기서, n=(1, 2, 3,...n)임)을 포함한, 모든 R 기, 모든 치환기, 및 모든 용어는 그룹에서 선택 관점에서 서로 독립적이라는 것을 이해해야 한다. 임의의 변수, 치환기, 또는 용어 (예를 들어, 아릴, 복소환, R 등)는 식 또는 일반 구조에서 1회 초과로 존재하면, 각 존재에서 이의 정의는 모든 다른 존재에서의 정의와 독립적이다. 당업자는 일정 기가 부모 분자에 부착될 수 있거나 또는 기재된 대로 양쪽 말단으로부터 원소의 사슬 중에 위치를 차지할 수 있다는 것을 더욱 인식할 것이다. 예를 들어, 비대칭 기 예컨대 -C(O)N(R)- 은 탄소 또는 질소에서 부모 모이어티에 부착될 수 있다.

[0145] 비대칭 중심은 본 명세서에 개시된 화합물에 존재한다. 이들 중심은 키랄 탄소 원자 주변 치환기의 입체배열에 의존하여 기호 "R" 또는 "S"로 표시된다. 본 개시는 부분입체이성, 거울상이성, 및 에피머 형태를 비롯하여, d-이성질체 및 l-이성질체, 및 이의 혼합물을 포함하여, 모든 입체화학 이성질체 형태를 포괄한다는 것을 이해해야 한다. 화합물의 개별 입체이성질체는 키랄 중심을 함유하는 상업적으로 입수가능한 출발 재료로부터 합성적으로 제조될 수 있거나 또는 거울상이성질체 생성물의 혼합물의 제조에 이어서 분리 예컨대 부분입체이성질체의 혼합물로의 전환 이후 분리 또는 재결정화, 크로마토그래피 기술, 키랄 크로마토그래피 컬럼상에서 거울상이성질체의 직접 분리, 또는 당분야에 공지된 임의의 다른 적절한 방법을 통해서 제조될 수 있다.
특정 입체화학의 출발 화합물은 상업적으로 입수가능하거나 또는 당분야에 공지된 기술을 통해서 만들고 분해할 수 있다. 추가로, 본 명세서에 개시된 화합물은 기하 이성질체로서 존재할 수 있다. 본 개시는 모든 시스, 트랜스, 신 (syn), 안티 (anti), 엔트게겐 (entgegen) (E), 및 추자먼 (zusammen) (Z) 이성질체를 비롯하여 이의 적절한 혼합물을 포함한다. 추가로, 화합물은 호변체로서 존재할 수 있고, 모든 호변 이성질체가 본 개시에서 제공된다. 추가로, 본 명세서에 개시된 화합물은 약학적으로 허용가능한 용매 예컨대 물, 에탄올 등과 용매화된 형태를 비롯하여 비용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 비용매화된 형태와 동등하게 간주된다.

[0146] 용어 "결합"은 결합으로 연결된 원자가 더 큰 하위구조의 일부로 간주될 때 2개 원자, 또는 2개 모이어티 간 공유 연결을 의미한다. 결합은 단리 명시하지 않으면 단일, 이중, 또는 삼중일 수 있다. 분자 도면에서 2

개 원자 간 파선은 추가 결합이 그 위치에 존재할 수 있거나 또는 부재할 수 있다는 것을 의미한다.

[0147] 본 명세서에서 사용되는 용어 "염" 및 이의 복수 "염들"은 화합물 (예를 들어, 약물 세트로마이신)의 이온 및 반대이온을 포함한 이온성 화합물을 의미한다. 염은 본 명세서에서 당분야에서 종종 그러하듯이, 그들을 형성하는데 사용된 산 또는 염기에 의해 상호교환적으로 언급될 수 있는데, 예를 들어, "염산" 염 또는 "히드로클로라이드" 염, 또는 "클로라이드" 염이라고 할 수 있다. 염 (및 일반적으로 화합물)은 하나 이상의 상이한 다형체로서 존재할 수 있다.

[0148] 본 명세서에서 사용되는 용어 "질환"은 일반적으로 모두 정상 기능을 손상시키고, 전형적으로 구별되는 징후 및 증상으로 표현되고, 인간 또는 동물에게 감소된 삶의 지속 기간 또는 삶의 질을 초래하는 인간 또는 동물 신체 또는 이의 부분 중 하나의 비정상적 상태를 반영한다는 점에서, 용어 "장애", "증후군" 및 "병태" (의학적 병태로서)와 동의어로 간주하고, 상호교환적으로 사용된다.

[0149] 용어 "병용 요법"은 본 개시에서 기술하는 치료적 병태 또는 장애를 치료하기 위한 둘 이상의 치료제의 투여를 의미한다. 이러한 투여는 실질적으로 동시 방식으로, 예컨대 고정 비율의 활성 성분을 갖는 단일 캡슐, 또는 각 활성 성분에 대한 다수의 별도 캡슐로, 이들 치료제의 공-투여를 포괄한다. 또한, 이러한 투여는 또한 순차적 방식으로 치료제의 각 유형의 사용을 포괄한다. 양쪽 경우에, 치료 용법은 본 명세서에 기술된 병태 또는 장애의 치료에서 약물 병용의 유리한 효과를 제공한다.

[0150] 어구 "치료적으로 유효한"은 질환 또는 장애의 치료에서 사용되거나 또는 임상 종료점에 영향을 미치는 활성 성분의 양을 정하는 것을 의미한다.

[0151] 용어 "치료적으로 허용가능한"은 과도한 독성, 자극, 및 알레르기 반응없이 환자의 조직과 접촉에서 사용에 적합하고, 타당한 이득/위험 비율에 상응하고, 그들의 의도되는 용도에 유효한 화합물들 (또는 염, 프로드러그, 호변체, 양쪽이온 형태 등)을 의미한다.

[0152] 본 명세서에서 사용되는 환자의 "치료"에 대한 언급은 예방을 포함하고자 한다. 치료는 또한 본질적으로 선제적일 수 있는데, 즉, 질환의 예방을 포함할 수 있다. 질환의 예방은 예를 들어, 병원체로의 감염의 예방 경우에서 처럼, 질환으로부터의 완전한 보호를 포함할 수 있거나, 또는 질환 진행의 예방을 포함할 수 있다. 예를 들어, 질환의 예방은 임의 수준에서 질환과 관련된 임의 효과의 완전한 봉쇄를 의미하지 않을 수 있고, 대신에 임상적으로 유의하거나 또는 검출가능한 수준까지 질환의 증상의 예방을 의미할 수 있다. 질환의 예방은 또한 질환의 후기 단계까지 질환의 진행의 예방을 의미할 수 있다.

[0153] 용어 "환자"는 일반적으로 용어 "대상체"와 동의어이고 예를 들어 인간을 포함한 모든 포유동물을 포함한다. 환자의 예는 인간, 가축 예컨대 소, 염소, 양, 돼지 및 토끼, 및 반려 동물 예컨대 개, 고양이, 토끼 및 말을 포함한다. 바람직하게, 환자는 인간이다.

[0154] 용어 "프로드러그"는 생체내에서 보다 활성이게 만드는 화합물을 의미한다. 본 명세서에 개시된 일정 화합물은 또한 [*Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism : Chemistry, Biochemistry, and Enzymology* (Testa, Bernard and Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Zurich, Switzerland 2003)]에 기술된 바와 같이, 프로드러그로서 존재할 수 있다. 본 명세서에 기술된 화합물의 프로드러그는 화합물을 제공하도록 생리적 조건 하에서 화학적 변화를 쉽게 겪는 화합물의 구조적으로 변형된 형태이다. 추가로, 프로드러그는 생체외 환경에서 화학 또는 생화학 방법을 통해 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들어, 프로드러그는 적합한 효소 또는 화학적 시약과 경피 패치 리저버에 위치될 때 화합물로 서서히 전환될 수 있다. 프로드러그는 종종 일부 상황에서, 그들이 화합물, 또는 부모 약물에 비해 투여가 더 쉬울 수 있으므로 유용하다. 예를 들어, 부모 약물은 그렇지 않지만 그들은 경구 투여를 통해 생체이용가능할 수 있다. 프로드러그는 또한 부모 약물에 비해서 약학 조성물 중에서 개선된 용해도를 가질 수 있다. 다양한 프로드러그 유도체, 예컨대 프로드러그의 가수분해적 절단 또는 산화적 활성화에 의존하는 것들이 당분야에 공지되어 있다. 제한없이, 프로드러그의 예는 에스테르 ("프로드러그")로서 투여되지만, 이후에 활성 독립체인, 카르복실산으로 대사적으로 가수분해되는 화합물이다. 추가 예는 화합물의 펩티딜 유도체를 포함한다.

[0155] *약학 조성물*

[0156] 본 개시의 화합물을 미가공 화학물로서 투여하는 것이 가능하지만, 또한 그들이 약학 제제로서 존재하는 것도 가능하다. 따라서, 본 명세서는 본 명세서에 개시된 하나 이상의 일정 화합물, 또는 이의 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 염, 다형체, 에스테르, 프로드러그, 아미드, 또는 용매화물을, 하나 이상의 이의 약학적으로 허용가능한 담체 및 임의로 하나 이상의 다른 치료적 성분과 함께 포함하는 약학 제제를 제공한다.

담체(들)는 제제의 다른 성분과 상용성이고 이의 수령체에게 유해하지 않다는 의미에서 "허용가능"해야만 한다.

적절한 제제는 선택된 투여 경로에 의존적이다. 임의의 충분히 공지된 기술, 담체, 및 부형제가 당분야에서 적절하게 이해되는 바와 같이 사용될 수 있다. 본 명세서에 개시된 약학 조성물은 임의의 당분야에 공지된 방식으로, 예를 들어, 통상의 혼합, 용해, 과립화, 당의정-제조, 가루화, 유화, 캡슐화, 포획화 또는 압착 과정을 통해서 제조될 수 있다.

[0157] 제제는 경구, 비경구 (예를 들어, 피하, 피내, 근육내, 정맥내, 관절내, 및 골수내 포함), 복강내, 경점막, 경피, 직장 및 국소 (예를 들어, 피부, 구강, 설하 및 안내 포함) 투여에 적합한 것들을 포함하지만, 가장 적합한 경로는 예를 들어 수령체의 상태 및 장애에 의존적일 것이다. 제제는 편리하게 단위 제형으로 존재할 수 있고 제약 분야에서 충분히 공지된 임의 방법으로 제조될 수 있다. 전형적으로, 이들 방법은 본 개시의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 아미드, 프로드러그 또는 용매화물 ("활성 성분")을 하나 이상의 보조 성물을 구성하는 담체와 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제제는 활성 성분을 액상 담체 또는 미분 고형 담체 또는 둘 모두와 균일하고 친밀하게 회합시킨 다음에, 필요하면 바람직한 제제로 생성물을 성형시키는 단계를 통해서 제조된다.

[0158] *투여 및 치료*

[0159] 화합물은 1일 당 0.1 내지 500 mg/kg의 용량으로 경구로 또는 주사를 통해서 투여될 수 있다. 성인 인간에 대한 용량 범위는 일반적으로 5 mg 내지 2 g/일이다. 정제 또는 개별 단위로 제공되는 다른 존재 형태는 편리하게 이러한 용량에서 유효한 하나 이상의 화합물의 양 또는 그의 다수로서, 예를 들어, 5 mg 내지 500 mg, 일반적으로 대략 10 mg 내지 200 mg을 함유하는 단위를 함유할 수 있다.

[0160] 단일 제형을 생성시키기 위해 담체 재료와 배합될 수 있는 활성 성분의 양은 특정 투여 방식 및 치료되는 숙주에 의존하여 가변적이게 된다.

[0161] 화합물은 다양한 방식으로, 예를 들어 경구, 국소, 또는 주사를 통해서 투여될 수 있다. 환자에게 투여되는 화합물의 정확한 양은 참관의의 책임이다. 임의의 특정 환자에 대한 특별한 용량 수준은 예를 들어, 적용되는 특별한 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반 건강, 성별, 식이, 투여 시기, 투여 경로, 배설률, 약물 병용, 치료되는 정확한 장애, 및 치료되는 징후 또는 병태의 중증도를 포함한 다양한 인자에 의존하게 된다. 또한, 투여 경로는 병태 및 이의 중증도에 의존하여 가변적일 수 있다.

[0162] *경구 투여*

[0163] 본 개시의 화합물은 예를 들어, 삼켜서, 화합물이 위장관으로 들어가는 것을 포함하여, 경구로 투여될 수 있거나, 또는 예를 들어, 설하 또는 구강 투여를 포함하여, 입에서 직접 혈류로 흡수된다.

[0164] 경구 투여에 적합한 조성물은 액체, 겔, 분말 또는 과립을 함유할 수 있는, 고형 제제 예컨대 정제, 알약, 카셰, 로젠지 및 경질 또는 연질 캡슐, 수성 액체 또는 비-수성 액체 중 용액 또는 현탁액, 또는 수중유 액상 에멀션 또는 유중수 액상 에멀션으로서 포함된다. 활성 성분은 또한 볼러스, 연약 또는 페이스트로서 존재할 수 있다.

[0165] 정제 또는 캡슐 제형에서 존재하는 약물의 양은 제형의 약 0.05 중량% 내지 약 95 중량%, 보다 전형적으로 약 2 중량% 내지 약 50 중량%일 수 있다.

[0166] 또한, 정제 또는 캡슐은 붕해제를 함유할 수 있고, 제형의 약 0.5 중량% 내지 약 35 중량%, 보다 전형적으로 약 2 중량% 내지 약 25 중량%를 포함할 수 있다. 붕해제의 예는 메틸 셀룰로스, 소듐 또는 칼슘 카르복시메틸 셀룰로스, 크로스카르멜로스 소듐, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필 셀룰로스, 전분 등을 포함한다.

[0167] 정제에 사용을 위해 적합한 결합제는 젤라틴, 폴리에틸렌 글리콜, 당류, 검, 전분, 히드록시프로필 셀룰로스 등을 포함한다. 정제에서 사용을 위해 적합한 희석제는 만니톨, 자일리톨, 락토스, 덱스트로스, 수크로스, 솔비톨 및 전분을 포함한다.

[0168] 정제 또는 캡슐에서 사용을 위해 적합한 표면 활성제 및 활택제는 약 0.1 중량% 내지 약 3 중량%의 양으로 존재할 수 있고, 폴리솔베이트 80, 소듐 도데실 술페이트, 탈크 및 이산화규소를 포함한다.

[0169] 정제 또는 캡슐에서 사용을 위해 적합한 윤활제는 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 존재할 수 있고, 칼슘, 아연 또는 마그네슘 스테아레이트 소듐 스테아릴 푸마레이트 등을 포함한다.

[0170] 정제는 임의로 하나 이상의 보조 성분과 함께 압착 또는 성형을 통해서 만들어 질 수 있다. 압착 정제는 임

의로 결합제, 불활성 희석제 또는 윤활제, 표면 활성제 또는 분산제와 혼합하여, 자유-유동 형태 예컨대 분말 또는 과립의 활성 성분을 적합한 기계에서 압착하여 제조될 수 있다. 성형된 정제는 액체 희석제로 습윤된 분말화 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 성형하여 만들어질 수 있다. 염료 또는 안료는 식별 또는 활성 화합물 용량의 상이한 배합을 특징지우기 위해서 정제에 첨가될 수 있다.

[0171] 액상 제제는 연질 또는 경질 캡슐에서 사용될 수 있는, 에멀션, 용액, 시럽, 엘릭시르 및 현탁액을 포함할 수 있다. 이러한 제제는 약학적으로 허용가능한 담체, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 셀룰로스, 또는 오일을 포함할 수 있다. 제제는 또한 하나 이상의 유화제 및/또는 현탁제를 포함할 수 있다.

[0172] 경구 투여를 위한 조성물은 예를 들어, 임의로 장용성 제피를 갖는, 지연 또는 지속 방출을 포함한, 즉시 또는 변형 방출로서 제제화될 수 있다.

[0173] 다른 구현예에서, 약학 조성물은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함한다.

[0174] 경구로 사용될 수 있는 약학 조제물은 정제, 젤라틴으로 만든 푸시-핏 캡슐을 비롯하여, 젤라틴 및 가소제, 예컨대 글리세롤 또는 솔비톨로 만들어진, 연질, 밀봉 캡슐을 포함한다. 정제는 임의로 하나 이상의 보조 성분과 함께, 압착 또는 성형을 통해서 만들어질 수 있다. 압착 정제는 임의로 결합제, 불활성 희석제, 또는 윤활제, 표면 활성제 또는 분산제와 혼합된, 자유-유동 형태 예컨대 분말 또는 과립의 활성 성분을 적합한 기계에서 압착하여 제조될 수 있다. 성형 정제는 불활성 액체 희석제로 습윤된 분말화 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 성형하여 만들어질 수 있다. 정제는 임의로 코팅될 수 있거나 또는 스코어링될 수 있고 그 안의 활성 성분의 느리거나 또는 제어된 방출을 제공하도록 제제화될 수 있다. 경구 투여를 위한 모든 제제는 이러한 투여에 적합한 용량일 수 있다. 푸시-핏 캡슐은 충전제 예컨대 락토스, 결합제 예컨대 전분, 및/또는 윤활제 예컨대 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트, 및 임의로 안정화제와 혼합하여 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 적합한 액체, 예컨대 지방 오일, 액상 파라핀, 또는 액상 폴리에틸렌 글리콜에 용해 또는 현탁될 수 있다. 또한, 안정화제가 첨가될 수 있다. 당의정 코어는 적합한 코팅이 제공된다. 이러한 목적을 위해서, 임의로 검 아라빅, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 이산화티타늄, 래커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있는, 농축 당 용액을 사용할 수 있다. 염료 또는 안료는 식별을 위해서 또는 활성 화합물 용량의 상이한 조합을 특징짓기 위해서 정제 또는 당의정 코팅에 첨가될 수 있다.

[0175] *비경구 투여*

[0176] 본 개시의 화합물은 주사, 예를 들어, 볼러스 주사 또는 연속 주입을 통해서, 혈류, 근육, 또는 내부 장기로 직접 투여될 수 있다. 비경구 투여를 위해 적합한 수단은 정맥내, 근육내, 피하 동맥내, 복강내, 척수강내, 두개내 등을 포함한다. 비경구 투여에 적합한 장치는 주사기 (예를 들어, 바늘 및 무바늘 주사기 포함), 및 주입 방법을 포함한다. 제제는 단위-용량 또는 다수-용량 용기, 예를 들어 밀봉된 앰풀 및 바이알에 존재할 수 있다.

[0177] 대부분의 비경구 제제는 예를 들어, 염, 완충제, 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제, 항산화제, 정균제, 보존제, 및 제제가 의도하는 수령체의 혈액과 등장성이게 만드는 용질, 및 탄수화물을 포함한, 부형제를 함유하는 수성 용액이다.

[0178] 비경구 제제는 또한 탈수 형태 (예를 들어, 동결건조에 의함)로 또는 멸균 비-수성 용액으로서 제조될 수 있다. 이들 제제는 적합한 비히클, 예컨대 멸균수와 함께 사용될 수 있다. 용해도-증강제가 또한 비경구 용액의 제조에서 사용될 수 있다. 비경구 투여를 위한 조성물은 예를 들어, 지연 또는 지속 방출을 포함한, 즉시 또는 변형 방출로서 제제화될 수 있다. 화합물은 또한 데포 조제물로서 제제화될 수 있다. 이러한 장기간 작용성 제제는 이식 (예를 들어, 피하 또는 근육내)을 통해서 또는 근육내 주사를 통해서 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 화합물은 적합한 중합체 또는 소수성 재료 (예를 들어, 허용가능한 오일 중 에멀션으로서) 또는 이온 교환 수지, 또는 난용성 유도체, 예를 들어 난용성 염으로 제제화될 수 있다.

[0179] 화합물은 주사, 예를 들어, 볼러스 주사 또는 연속 주입을 통해 비경구 투여를 위해 제제화될 수 있다. 주사용 제제는 단위 제형, 예를 들어 앰풀 또는 다수-용량 용기에, 보존제를 첨가하여, 존재할 수 있다. 조성물은 현탁액, 용액 또는 유성 또는 수성 비히클 중 에멀션같은 형태를 취할 수 있고, 제제화제, 예컨대 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다. 제제는 단위-용량 또는 다수-용량 용기, 예를 들어 밀봉 앰풀 및 바이알에 존재할 수 있고, 사용 직전에, 멸균 액상 담체, 예를 들어, 염수 또는 멸균 발열원-무함유 물의 첨

가만을 필요로 하는 분말 형태 또는 냉동-건조 (동결건조) 상태로 저장될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 이전에 기술된 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.

[0180] 비경구 투여를 위한 제제는 항산화제, 완충제, 정균제, 및 의도되는 수령체의 혈액과 제제가 등장성이게 만드는 용질을 함유할 수 있는 활성 화합물의 수성 및 비-수성 (유성) 멸균 주사 용액; 및 현탁제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 현탁액을 포함한다. 적합한 친지성 용매 또는 비히클은 지방 오일 예컨대 참깨유, 또는 합성 지방산 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트 또는 트리글리세리드, 또는 리포솜을 포함한다. 수성 주사 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질, 예컨대 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 솔비톨, 또는 덱스트란을 함유할 수 있다. 임의로, 현탁액은 또한 적합한 안정화제 또는 고도로 농축된 용액의 제조를 허용하도록 화합물의 용해도를 증가시키는 작용제를 함유할 수 있다.

[0181] 이전에 기술된 제제이외에도, 화합물은 또한 데포 조제물로서 제제화될 수 있다. 이러한 장기간 작용성 제제는 이식 (예를 들어, 피하 또는 근육내)을 통해서 또는 근육내 주사를 통해서 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 화합물은 적합한 중합체 또는 소수성 재료 (예를 들어, 허용가능한 오일 중 에멀션으로서) 또는 이온 교환 수지, 또는 난용성 유도체, 예를 들어, 난용성 염으로서 제제화될 수 있다.

[0182] *국소 투여*

[0183] 본 개시의 화합물은 국소 (예를 들어, 피부, 점막, 귀, 코, 또는 눈) 또는 경피로 투여될 수 있다. 국소 투여용 제제는 로션, 용액, 크림, 겔, 히드로겔, 연고, 포말, 임플란트, 패치 등을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 국소 투여 제제에 약학적으로 허용가능한 담체는 물, 알콜, 미네랄유, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜 등을 포함할 수 있다. 국소 투여는 또한 예를 들어, 전기천공, 이온삼투, 음파영동 등을 통해서 수행될 수 있다.

[0184] 전형적으로, 국소 투여를 위한 활성 성분은 제제의 0.001% 내지 10% w/w (중량 기준)로 포함될 수 있다. 일정 구현예에서, 활성 성분은 제제의 10% w/w 만큼; 5% w/w 미만; 2% w/w 내지 5% w/w; 또는 0.1% 내지 1% w/w로 포함될 수 있다.

[0185] 국소 투여를 위한 조성물은 예를 들어, 지연 또는 지속 방출을 포함하여, 즉시 또는 변형 방출로서 제제화될 수 있다.

[0186] 본 명세서에 개시된 일정 화합물은 국소적으로, 즉 비전신 투여로 투여될 수 있다. 이것은 화합물이 유의하게 혈류로 들어가지 않도록, 상피 또는 구강에 외부적으로 본 명세서에 개시된 화합물의 도포 및 귀, 눈 및 코에 이러한 화합물의 점적을 포함한다. 대조적으로, 전신 투여는 경구, 정맥내, 복강내 및 근육내 투여를 의미한다.

[0187] 국소 투여에 적합한 제제는 피부를 통해서 염증 부위로 침투에 적합한 액체 또는 반-액체 조제물, 예컨대 겔, 도찰제, 로션, 크림, 연고 또는 페이스트, 및 눈, 귀 또는 코에 투여를 위해 적합한 점적액을 포함한다. 국소 투여를 위한 활성 성분은 예를 들어, 제제의 0.001% 내지 10% w/w (중량 기준)로 포함될 수 있다. 일정 구현예에서, 활성 성분은 10% w/w 만큼 포함될 수 있다. 다른 구현예에서, 5% w/w 미만으로 포함될 수 있다. 일정 구현예에서, 활성 성분은 2% w/w 내지 5% w/w로 포함될 수 있다. 다른 구현예에서, 제제의 0.1% 내지 1% w/w로 포함될 수 있다.

[0188] *직장, 구강, 및 설하 투여*

[0189] 본 개시의 화합물의 직장 투여를 위한 좌제는 활성제를, 일반 온도에서 고체이지만 직장 온도에서 액체이고 그러므로 직장에서 용융되어 약물을 방출하게 되는 적합한 비-자극성 부형제 예컨대 코코아 버터, 합성 모노-, 디-, 또는 트리글리세리드, 지방산, 또는 폴리에틸렌 글리콜과 혼합하여 제조될 수 있다.

[0190] 구강 또는 설하 투여를 위해서, 조성물은 통상의 방식으로 제제화된 정제, 로젠지, 파스틸, 또는 겔의 형태를 취할 수 있다. 이러한 조성물은 풍미 기반 예컨대 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트에 활성 성분을 포함할 수 있다.

[0191] 화합물은 또한 예를 들어, 통상의 좌제 베이스 예컨대 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 다른 글리세리드를 함유하는, 직장 조성물 예컨대 좌제 또는 체류 관장제로 제제화될 수 있다.

[0192] *흡입 투여*

[0193] 흡입 투여 경우, 화합물은 취입기, 네뷸라이저 가압 팩 또는 에어로졸 스프레이를 전달하는 다른 편리한 수단으

로부터 편리하게 전달될 수 있다. 가압 팩은 적합한 추진제 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 인산화탄소 또는 다른 적합한 가스를 포함할 수 있다. 가압 에어로졸 경우에, 용량 단위는 계량된 양을 전달하도록 밸브를 제공하여 결정될 수 있다. 대안적으로, 흡입 또는 통기에 의한 투여 경우에, 본 개시에 따른 화합물은 건조 분말 조성물, 예를 들어 화합물 및 적합한 분말 베이스 예컨대 락토스 또는 전분의 분말 믹스의 형태를 취할 수 있다. 분말 조성물은 단위 제형, 예를 들어, 캡슐, 카트리지, 젤라틴 또는 흡입기 또는 취입기 도움으로 분말이 투여될 수 있는 블리스터 팩으로 존재할 수 있다.

[0194] 약학 분야에서 공지된 다른 담체 재료 및 투여 방식이 또한 사용될 수 있다. 본 개시의 약학 조성물은 임의의 충분히 공지된 제약 기술, 예컨대 유효 제제 및 투여 절차를 통해서 제조될 수 있다. 바람직한 단위 용량 제제는 하기 본 명세서에서 나열된 바와 같은, 활성 성분의 유효 용량, 또는 이의 적절한 분획을 함유하는 것이다.

[0195] 상기 특별히 언급된 성분 이외에도, 상기 기술된 제제는 논의되는 제제의 유형과 관련하여 당분야에서 통상적인 다른 작용제를 포함할 수 있고, 예를 들어, 경구 투여에 적합한 것들은 풍미제를 포함할 수 있다는 것을 이해해야 한다.

[0196] *병용물 및 병용 요법*

[0197] 일정 예에서, 다른 치료제와 병용하여 본 명세서에 기술된 화합물 중 적어도 하나 (또는 이의 약학적으로 허용가능한 염)를 투여하는 것이 적절할 수 있다. 오직 예로서, 본 명세서의 화합물 중 하나를 투약받을 시 환자가 경험한 부작용 중 하나가 고혈압이면, 초기 치료제와 병용하여 항-고혈압제를 투여하는 것이 적절할 수 있다. 또는, 오직 예로서, 본 명세서에 기술된 화합물 중 하나의 치료적 유효성은 보강제의 투여를 통해 증강될 수 있다 (즉, 그 자체로 보강제는 오직 최소의 치료적 이득을 가질 수 있지만, 다른 치료제와 병용하여, 환자에 대한 전체 치료적 이득이 증강됨). 또는, 오직 예로서, 환자가 경험한 이득은 역시 치료적 이득을 갖는 다른 치료제 (또한 치료적 용법 포함)와 본 명세서에 기술된 화합물 중 하나를 투여하여 증가될 수 있다. 오직 예로서, 본 명세서에 기술된 화합물 중 하나의 투여를 포함하는 당뇨병의 치료에서, 증가된 치료적 이득은 또한 당뇨병에 대한 다른 치료제를 환자에게 제공한 결과일 수 있다. 임의 경우에, 치료되는 질환, 장애 또는 병태와 무관하게, 환자가 경험하는 전체 이득은 단순히 2개 치료제의 첨가일 수 있거나 또는 환자는 상승적 이득을 경험할 수 있다.

[0198] 가능한 병용 요법의 특별한, 비제한적인 예는 도네페질, 리바스티그민, 갈란타민, 및 메만틴과 본 개시의 일정 화합물의 사용을 포함한다. 추가 예는 항-아밀로이드 항체 및 백신, 항-Ab 항체 및 백신, 항-tau 항체 및 백신, β-세크리타제 억제제, 5-HT4 효현제, 5-HT6 길항제, 5-HT1a 길항제, α7 티코틴성 수용체 효현제, 5-HT3 수용체 길항제, PDE4 억제제, O-GlcNAcase 억제제, 및 알츠하이머 질환의 치료에 승인된 다른 의약을 포함한다. 추가 예는 메트포르민, 미노사이클린, 조직 플라스미노겐 활성인자, 및 뉴런 생존을 개선시키는 다른 요법제를 포함한다.

[0199] 추가 예는 리파마이신과 본 개시의 일정 화합물의 사용을 포함한다. 일정 구현예에서, 병용 요법은 예를 들어, 엠. 아비움, 엠. 인트라셀룰라레, 엠. 키마에라, 엠. 칸사시이, 엠. 말모엔스, 엠. 제노피, 엠. 압세수스, 엠. 포르투이툼 복합체, 및 엠. 켈로나에를 포함한, 마크롤리드 감수성 비결핵성 마이코박테리아에 대해 유효하다.

[0200] 추가 예는 에탐부톨과 본 개시의 일정 화합물의 사용을 포함한다. 일정 구현예에서, 병용 요법은 예를 들어, 엠. 아비움, 엠. 인트라셀룰라레, 엠. 키마에라, 엠. 칸사시이, 엠. 말모엔스, 엠. 제노피, 엠. 압세수스, 엠. 포르투이툼 복합체, 및 엠. 켈로나에를 포함한, 마크롤리드 감수성 비결핵성 마크로박테리아에 대해 유효하다.

[0201] 추가 예는 플루오로퀴놀린과 본 개시의 일정 화합물의 사용을 포함한다. 일정 구현예에서, 병용 요법은 페스트, 탄저병 야토병, 및 브루셀라병에 대해 유효하다.

[0202] 추가 예는 아미노글리코시드와 본 개시의 일정 화합물의 사용을 포함한다. 일정 구현예에서, 병용 요법은 페스트, 탄저병 야토병, 및 브루셀라병에 대해 유효하다.

[0203] 추가 예는 독시사이클린과 본 개시의 일정 화합물의 사용을 포함한다. 일정 구현예에서, 병용 요법은 페스트, 탄저병 야토병, 및 브루셀라병에 대해 유효하다.

[0204] 추가 예는 예를 들어, 오셀타미비어를 포함한, 인플루엔자 항바이러스제와 본 개시의 일정 화합물의 사용을 포

함한다. 일정 구현예에서, 병용 요법은 염증에 대해 유효하다.

[0205] 추가 예는 예를 들어, 마크롤리드 감수성 엠. 압세수스 (*M. abscessus*)를 포함하여, 엠. 압세수스에 의해 초래되는 질환의 치료를 위해 병용되는 본 개시의 일정 화합물의 사용을 포함한다. 본 개시의 화합물과 병용하기에 유용할 수 있는 일정 화합물은 하기 중 하나 이상을 포함한다: 아미노글리코시드, 베타 락탐, 독시사이클린, 플루오로퀴놀론, 및 트리메토프림-술파메톡사졸.

[0206] 추가 예는 바베시아에 의해 초래된 질환의 치료를 위해 병용되는 본 개시의 일정 화합물의 사용을 포함한다. 일정 구현예에서, 질환은 바베스열원충증이다. 본 개시의 화합물과 병용하는데 유용할 수 있는 일정 화합물은 하기 중 하나 이상을 포함한다: 아토바퀴온, 아토바퀴온-프로구아닐, 타페노퀸, 퀴닌, 및 피리메타민.

[0207] 추가 예는 톡소플라스마에 의해 초래된 질환의 치료를 위해 병용되는 본 개시의 일정 화합물의 사용을 포함한다. 일정 구현예에서, 질환은 톡소플라스마증이다. 본 개시의 화합물과 병용하기에 유용할 수 있는 일정 화합물은 하기 중 하나 이상을 포함한다: 아토바퀴온, 피리메타민, 및 트리메토프림-술파메톡사졸.

[0208] 추가 예는 플라스모듐에 의해 초래된 질환의 치료를 위해 병용되는 본 개시의 일정 화합물의 사용을 포함한다. 본 개시의 화합물과 병용하기에 유용할 수 있는 일정 화합물은 하기 중 하나 이상을 포함한다: 예를 들어, 8-아미노퀴놀린, 4-아미노퀴놀린, 4-퀴놀린 알콜, 프리마퀸, 타페노퀸, 클로로퀸, 메플로퀸, 피로나리딘, 루메판트린, 아모디아퀸, 퀴닌 및 퀴니딘을 포함한, 퀴놀린 화합물; 아토바퀴온; 피리메타민; 및 아르테미시닌.

[0209] 추가 예는 호흡기 질환의 치료를 위해 병용되는 본 개시의 일정 화합물의 사용을 포함한다. 본 개시의 화합물과 병용하기에 유용할 수 있는 일정 화합물은 하기 중 하나 이상을 포함한다: 베타-락탐, 카르바페넴, 및 플루오로퀴놀린.

[0210] 추가 예는 소화성 궤양 질환의 치료를 위해 병용되는 본 개시의 일정 화합물의 사용을 포함한다. 일정 구현예에서, 치료는 마크롤리드 내성에 대한 위험 인자없이 환자에게 제공된다. 본 개시의 화합물과 병용하기에 유용할 수 있는 일정 화합물은 하기 중 하나 이상을 포함한다: 예를 들어, 오메프라졸, 란소프라졸, 덱스란소프라졸, 에소메프라졸, 판토프라졸, 및 라베프라졸을 포함한, 양자 펌프 억제제; 아목시실린; 및 메트로니다졸.

[0211] 추가 예는 성적 전파 질환의 치료를 위해서 병용되는 본 개시의 일정 화합물의 사용을 포함한다. 일정 구현예에서, 성적 전파 질환은 엔. 고노로에아에에 의해 초래된다. 일정 구현예에서, 성적 전파 질환은 씨. 트라코마티스에 의해 초래된다. 일정 구현예에서, 성적 전파 질환은 엠. 제니탈리움에 의해 초래된다. 일정 구현예에서, 성적 전파 질환은 성병성 림프 육아종 ("LGV")이다. 본 개시의 화합물과 병용하기에 유용할 수 있는 일정 화합물은 하기 중 하나 이상을 포함한다: 예를 들어, 세프트리악손을 포함한, 베타-락탐; 독시사이클린; 및 플루오로퀴놀린.

[0212] 추가 예는 염증성 질환의 치료를 위해 병용되는 본 개시의 일정 화합물의 사용을 포함한다. 일정 구현예에서, 염증성 질환은 골반 염증성 질환이다. 본 개시의 화합물과 병용하기에 유용할 수 있는 일정 화합물은 메트로니다졸 및 메트로니다졸 벤조에이트를 포함한다.

[0213] 추가 예는 장티푸스의 치료를 위해 병용되는 본 개시의 일정 화합물의 사용을 포함한다. 본 개시의 화합물과 병용하기에 유용할 수 있는 일정 화합물은 세프트리악손 및 베타 락탐을 포함한다.

[0214] 임의 경우에, 다수의 치료제 (이 중 적어도 하나는 본 명세서에 개시된 화합물임)가 임의 순서로 또는 심지어 동시에 투여될 수 있다. 동시라면, 다수 치료제는 단일한, 통합 형태로, 또는 다수 형태로 (오직 예로서, 단일 알약 또는 2개 별도 알약으로) 제공될 수 있다. 치료제 중 하나는 다수 용량으로 제공될 수 있거나, 또는 둘 모두는 다수 용량으로서 제공될 수 있다. 동시가 아니면, 다수 용량 간 시기는 수 분 내지 4주 범위의 시간의 임의 기간일 수 있다.

[0215] 따라서, 다른 양태에서, 일정 구현예는 이러한 치료를 필요로 하는 인간 또는 동물 대상체에서 감염성 장애를 치료하기 위한 방법을 제공하고 방법은 상기 대상체에게 당분야에 공지된 상기 장애의 치료를 위한 적어도 하나의 추가적인 작용제와 병용하여, 대상체에서 상기 장애를 감소 또는 예방하는데 유효한 본 명세서에 개시된 화합물의 양을 투여하는 단계를 포함한다. 관련 양태에서, 일정 구현예는 감염성 장애의 치료를 위해 하나 이상의 추가적인 작용제와 병용하여, 본 명세서에 개시된 적어도 하나의 화합물을 포함하는 치료적 조성물을 제공한다.

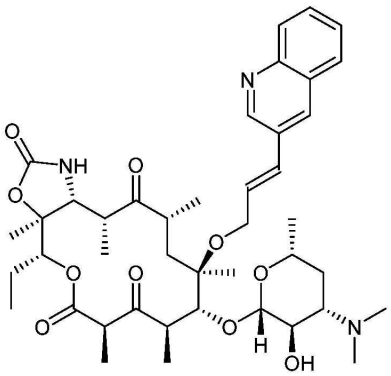
[0216] 일정 구현예에서, 본 명세서에 개시된 화합물, 조성물, 및 방법은 다른 치료제와 공동 투여될 수 있다.

[0217] 인간 치료에 유용한 것 이외에도, 본 명세서에 개시된 일정 화합물 및 제제는 또한 예를 들어, 포유동물, 설치류 등을 포함하여, 반려 동물, 외래 동물 및 농장 동물의 수의학적 치료에도 유용할 수 있다. 보다 바람직한 동물은 말, 개 및 고양이를 포함한다.

[0218] *약어 목록*

[0219] ^{1}H NMR = 양자 핵 자기 공명; ACN = MeCN = 아세토니트릴; Ac_2O = 아세트산 무수물; AcCl = 아세틸 클로라이드; AcOH = 아세트산; API = 활성 약학 성분; ASR = 분석적 서비스 보고서; AUC = 곡선 하 면적; ca. = 대략; CD_3OD = 중수소화 메탄올; $CDCl_3$ = 중수소화 클로로포름; cHex = 시클로헥산; DCM = 디클로로메탄; DCM = 디클로로메탄; DIEA = DIPEA; DMAP = 4-디메틸아미노-피리딘; DMF = N,N-디메틸포름아미드; DMSO = 디메틸 술폭시드; DMSO = 디메틸 술폭시드; DMSO-d_6 = 중수소화 디메틸 술폭시드; DSC = 시차 주사 열량측정; DVS = 동적 증기 흡착; eq = 당량; Et_2O = 디에틸 에테르; EtOAc = 에틸 아세테이트; EtOAc = 에틸 아세테이트; EtOH = 에탄올; EtOH = 에탄올; GVS = 중량측정 증기 흡착; h = 시간; H_2O = 물; Hept = n-헵탄; HPLC = 고성능 액상 크로마토그래피; HR = 고분해능; IC = 이온 크로마토그래피; ID = 정체; IP = 지적 재산권; IPA = 2-프로판올; iPrOH = 이소프로판올; iPrOAc = 이소프로필 아세테이트; ISA = 이온 강도 조정; KF = 칼 피셔; MDSC = 변조 시차 주사 열량계; MeCN = 아세토니트릴; MEK = 메틸 에틸 케톤; MeOH = 메탄올; MeOH = 메탄올; MIBK = 메틸 이소부틸 케톤; min = 분; MTBE = 메틸 3차 부틸 에테르; N/A = 적용 불가; NMR = 핵 자기 공명; No. = 번호; PLM = 편광 광학 현미경; PBS = 포스페이트 완충 염수; PXRD = PXRD = X-선 분말 회절; Pyr = 피리딘; RH = 상대 습도; RT = 실온; RT = 실온; sat. = 포화; SEM = 주사 전자 현미경; SGF = 모의 위액; ss = 포화 용액; TBME = tert-부틸 메틸 에테르; t-BuOH = tert-부탄올; TEA = Et_3N; TFA = 트리플루오로아세트산; TFAA = 트리플루오로아세트산 무수물; TGA = 열 중량측정 분석; THF = 테트라히드로퓨란; Tol = 톨루엔; USP = 미국 약전; UV = 자외선; vol = 부피; VT-PXRD = 가변 온도 X-선 분말 회절.

[0220] 실시예 1: 세트로마이신

[0221] 

[0222] 세트로마이신은 화학명 (3a*S*,4*R*,7*R*,9*R*,10*R*,11*R*,13*R*,15*R*,15a*R*)-10-(((2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(디메틸아미노)-3-히드록시-6-메틸테트라히드로-2*H*-피란-2-일)옥시)-4-에틸-3a,7,9,11,13,15-헥사메틸-11-(((*E*)-3-(퀴놀린-3-일)알릴)옥시)옥타히드로-2*H*-[1]-옥사-시클로테트라데시노[4,3-*d*]옥사졸-2,6,8,14(1*H*,7*H*,9*H*)-테트라온, 화학식 $C_{42}H_{59}N_3O_{10}$, 몰 질량 765.95 g/mol이고, 상업적으로 입수가능하다. PXRD (미도시)는 결정도 증거를 제공하지 않았다. 공급된 화합물에 대한 DMSO-d_6 용액 중 ^{1}H NMR은 도 **1**에 도시된다.

[0223] 도 **2** 는 세트로마이신의 HPLC 및 열 분석을 도시한다: (a) 전체 규모 및 (b) 확장 HPLC. HPLC 분석으로부터, 공급된 세트로마이신은 >98% 순도였다. (c) 열 분석: 좌측 축 및 (i): 가열 동안 중량 (본래 중량의 %); 우측 축 및 (ii) 열류 (우측 눈금, W/g). 25℃ 내지 약 125℃에서 중량 손실은 본래 중량의 약 4.5%의 손실을 나타낸다.

[0224] 도 **3** 은 세트로마이신의 변조 DSC를 도시한다: (a) (i) RT에서 120℃로 가열; -80℃로 냉각; (iii) 260℃로 변조 가열; 수평축 = temp (℃); 수직축 = 열류 (W/g).

[0225] 도 **4** 는 (a) 등온선 및 (b) 동역학 형식의 세트로마이신에 대한 GSV 거동을 도시한다. (a): 수평축 = 표적 RH (%); 수직축 = 질량의 변화 (%); (i) 사이클 1 흡착; (ii) 사이클 1 탈착; (iii) 사이클 2 흡착; (iv) 사이

클 2 탈착; (v) 사이클 3 흡착. (b) 수평축 = 시간 (min); 좌측 축 및 (i) = 질량의 변화 (%); 우측 축 및 (ii) = 표적 RH (%). DSC 실험 이전 및 이후 세트로마이신 샘플의 분말 XRD는 결정도의 징후를 나타내지 않았다 (미도시).

[0226] 실시예 2: 방법

[0227] **분말 X-선 회절 ("PXRD")**

[0228] 일정 XRPD 회절도는 Cu Kα 방사선 (40 kV, 40 mA), 자동화 XYZ 스테이지, 자동 샘플 위치화를 위한 레이저 비디오 현미경 및 Vantec-500 2-차원 면적 검출기를 사용해 Bruker AXS C2 GADDS 회절계 상에서 수집하였다. X-선 광학은 0.3 mm의 핀홀 시준기와 결합된 단일 Goble 다중층 거울로 이루어진다.

[0229] 빔 발산, 즉, 샘플 상에서 X-선 빔의 유효한 크기는 대략 4 mm 였다. Θ- Θ 연속 스캔 방식이 1.5° - 32.5° 의 유효한 2Θ 범위를 제공하는 20 cm의 샘플 - 검출기 거리로 적용되었다. 전형적으로, 샘플은 120초 동안 X-선 빔에 노출되었다. 데이터 수집 및 분석에 사용되는 소프트웨어는 Win7/XP용 GADDS 및 Diffrac Plus EVA 였다.

[0230] 가변 온도 (VT-XRPD) 실험 경우 샘플은 주위 조건에서 Anton Paar DHS 900 발열기 상에 장착되었다. 이어서 샘플은 20℃/분으로 적절한 온도까지 가열되었고 후속하여 데이터 수집 전에 1분 동안 등온으로 유지되었다. 샘플을 준비하였고 열-전도성 페이스트를 사용해 발열기에 장착된 실리콘 웨이퍼에서 분석되었다.

[0231] XRPD 회절도는 Cu K 방사선 (40 kV, 40 mA) 및 Ge 단색기가 장착된 Θ-2Θ 각도계를 사용해 Bruker D8 회절계에서 수집하였다. 입사 빔은 2.0 mm 발산 슬릿에 이어서 0.2 mm 항-산란 슬릿 및 칼날을 통해서 통과된다. 회절 빔은 8.0 mm 수광 슬릿과 2.5° 솔러 슬릿에 이어서 Lynxeye 검출기를 통해서 통과된다. 데이터 수집 및 분석에 사용된 소프트웨어는 각각 Diffrac Plus XRD Commander 및 Diffrac Plus EVA였다.

[0232] 샘플은 받은 분말을 사용하여 평면판 표본으로서 주위 조건 하에서 실행되었다. 샘플은 편평한 표면 상에서 부드럽게 눌러주거나 또는 절단 동공에 포장하여 연마된, 0-배경 (510) 실리콘 웨이퍼 상에서 제조하였다. 샘플은 이 자신의 평면에서 회전시켰다.

[0233] 일정 XRPD 회절도는 투과 기하학으로 Cu Kα 방사선 (45 kV, 40 mA)을 사용하여 PANalytical Empyrean 회절계 상에서 수집하였다. 0.5° 슬릿, 4 mm 마스크 및 0.04 rad 솔러 슬릿과 집광 거울이 입사 빔 상에서 사용되었다. 회절 빔 상에 위치된, A PIXcel3D 검출기는 수광 슬릿 및 0.04 rad 솔러 슬릿이 장착되었다. 데이터 수집에 사용되는 소프트웨어는 X'Pert Operator Interface를 사용하는 X'Pert Data Collector였다. 데이터를 분석하였고 Diffrac Plus EVA 또는 HighScore Plus를 사용해 표시하였다.

[0234] 샘플은 투과 방식으로 금속 또는 Millipore 96 웰-플레이트에서 준비되고 분석되었다. X-선 투명 필름이 금속 웰-플레이트 상의 금속 시트 사이에서 사용되었고 받은 분말 (대략 1 - 2 mg)을 사용하였다. Millipore 플레이트는 경질 진공 하에서 여과 전에 플레이트에 직접 소량의 현탁액을 첨가하여 현탁액으로부터 고체를 단리하고 분석하는데 사용되었다. 금속 플레이트에 대한 스캔 방식은 gonio 스캔 축을 사용하였는데 반해서, 2Θ 스캔은 Millipore 플레이트에 이용되었다.

[0235] **^{1}H NMR**

[0236] ^{1}H NMR 스펙트럼은 자동-샘플채취기가 장착되고 DRX400 콘솔에 의해 제어되는 Bruker 400 MHz 장비 상에서 수집되었다. 샘플은 달리 명시하지 않으면 DMSO-d_6 용매 중에 제조하였다. 자동화 실험은 표준 Bruker-로딩된 실험을 사용해, Topspin 소프트웨어 내에서 ICON-NMR 구성을 사용해 획득되었다. 오프-라인 분석은 ACD Spectrus 프로세서를 사용해 수행하였다.

[0237] **시차 주사 열량측정 ("DSC")**

[0238] 일정 DSC 데이터는 50 위치 자동-샘플채취기가 장착된 TA 장비 Q2000 상에서 수집되었다. 전형적으로, 0.5 - 3 mg의 각 샘플을, 핀-홀 알루미늄 팬에서, 10℃/분으로 25℃에서 250℃ 까지 가열하였다. 50 mL/분으로 건식 질소 퍼지를 샘플 상에서 유지시켰다.

[0239] 변조 온도 DSC는 2℃/분의 기본 가열 속도 및 60초마다 (기간) ±0.636℃ (진폭)의 온도 변조 매개변수를 사용해 수행되었다. 장비 제어 소프트웨어는 Advantage for Q Series 및 Thermal Advantage 였고 데이터는 Universal Analysis 또는 TRIOS를 사용해 분석되었다.

[0240] 일정 DSC 데이터는 50 위치 자동-샘플채취기가 장착된 TA 장비 Discovery DSC 상에서 수집되었다. 전형적으로, 0.5 - 3 mg의 각 샘플을, 핀-홀 알루미늄 팬에서, 10℃/분으로 25℃에서 300℃ 까지 가열하였다. 50 mL/분의 건식 질소의 퍼지를 샘플 상에서 유지시켰다. 장비 제어 소프트웨어는 TRIOS 였고 데이터는 TRIOS 또는 Universal Analysis를 사용해 분석하였다.

[0241] **열중량측정 분석 ("TGA")**

[0242] TGA 데이터는 25 위치 자동-샘플채취기가 장착된, TA 장비 Discovery TGA 상에서 수집되었다. 전형적으로, 5 - 10 mg의 각 샘플은 사전-칭량 알루미늄 DSC 팬에 로딩되었고 10℃/분으로 주위 온도로부터 350℃ 까지 가열되었다. 25 mL/분의 질소 퍼지를 샘플 상에서 유지시켰다. 장비 제어 소프트웨어는 TRIOS 였고 데이터는 TRIOS 또는 Universal Analysis를 사용해 분석하였다.

[0243] **중량측정 증기 흡착 ("GVS")**

[0244] 흡착 등온선은 DVS Intrinsic 제어 소프트웨어로 제어되는, SMS DVS Intrinsic 수분 흡착 분석기를 사용해 수득되었다. 샘플 온도는 장비 제어를 통해서 25℃로 유지되었다. 습도는 200 mL/분의 총 유속으로, 건식 및 습식 질소의 스트림을 혼합하여 제어하였다. 상대 습도는 샘플 근처에 위치된, 보정 Rotronic 프로브 (1.0 - 100 %RH의 동적 범위)를 통해서 측정하였다. %RH의 함수로서 샘플의 중량 변화 (질량 이완)는 미세저울 (정확도 ±0.005 mg)을 통해서 일정하게 모니터링하였다.

[0245] 전형적으로, 5 - 30 mg의 샘플을 주위 조건 하에서, 무게 잰 메쉬 스테인레스 스틸 바스켓에 위치시켰다. 샘플을 40 %RH 및 25℃ (전형적인 실내 조건)에서 로딩 및 언로딩하였다. 수분 흡착 등온선은 하기 요약된 대로 수행되었다(완전한 사이클 당 2 스캔). 표준 등온선은 0 - 90 %RH 범위 상에서 10% RH 간격으로 25℃에서 수행되었다. 전형적으로, 이중 사이클 (4 스캔)이 수행되었다. 데이터 분석은 DVS Analysis Suite를 사용해 마이크로소프트 엑셀 내에서 수행되었다.

[0246] **칼 피셔 (Karl Fischer)("KF") 적정**

[0247] 각 샘플의 물 함량은 Hydranal Coulomat AG 오븐 시약 및 질소 퍼지를 사용해 851 Titrano 전량계로 150℃에서 Metrohm 874 오븐 샘플 프로세서 상에서 측정하였다. 칭량된 고체 샘플을 밀봉된 샘플 바이알에 도입시켰다. 대략 10 mg의 샘플을 적정에 사용하였고 중복 결정을 하였다. 달리 명시하지 않으면 이들 결과의 평균이 표시된다. 데이터 수집 및 분석은 Tiamo 소프트웨어를 사용해 수행하였다.

[0248] **이온 크로마토그래피 ("IC")**

[0249] 데이터는 IC MagicNet 소프트웨어를 사용하여, 858 프로페셔널 자동 샘플채취기 및 800 Dosino 용량 단위 모니터와 Metrohm 930 Compact IC Flex 상에서 수집하였다. 정확하게 칭량된 샘플은 적합한 용매 중 스톡 용액으로서 제조하였다. 분석되는 이온의 기지 농도의 표준 용액과 비교를 통해서 정량을 달성하였다. 분석은 이중으로 수행하였고 달리 명시하지 않으면 값의 평균이 제공된다. 양이온 및 음이온에 대한 분석 방법이 각각 표 1 및 2에 제공된다.

표 1. 양이온 크로마토그래피를 위한 IC 방법

매개변수	값
방법 유형	양이온 교환
컬럼	Metrosep C 4 – 250 (4.0 x 250 mm)
컬럼 온도 (°C)	주위
주입 (µl)	다양
검출	전도도 검출기
유속 (ml/분)	0.9
용리액	1.7 mM HNO_3 5% 아세톤 수성 용액 중 0.7 mM 디피콜린산

[0250]

표 2. 음이온 크로마토그래피를 위한 IC 방법.

매개변수	값
방법 유형	음이온 교환
컬럼	Metrosep A Supp 5 – 150 (4.0 x 150 mm)
컬럼 온도 (°C)	주위
주입 (µl)	다양
검출	전도도 검출기
유속 (ml/분)	0.7
용리액	3.2 mM Na_2CO_3 5% 아세톤 수성 용액 중 1.0 mM $NaHCO_3$

[0251]

[0252] **고성능 액상 크로마토그래피 ("HPLC")**

[0253] 순도 분석은 다이오드 어레이 검출기가 장착된 Agilent HP1100/Infinity II 1260 시리즈 시스템 상에서 OpenLAB 소프트웨어를 사용해 수행하였다. 전체 방법 상세 사항은 표 3에 제공된다.

표 3. HPLC 매개변수.

매개변수	**값**		
방법 유형	농도구배 용리로 역상		
샘플 준비	아세토니트릴 : 물 1:1 중 0.2 - 0.5 mg/ml		
컬럼	Supelco Ascentis Express C18 2.7 µm; 100 x 4.6 mm		
컬럼 온도 (°C)	25		
주입 (µl)	5		
검출:파장, 대역폭 (nm)	255, 90		
유속 (ml/분)	2		
A 층	물 중 0.1% TFA		
B 층	아세토니트릴 중 0.085% TFA		
시간표	**시간 (분)**	**% A 층**	**% B 층**
	0	95	5
	6	5	95
	6.2	95	5
	8	95	5

[0254]

[0255] 실시예 3: 예비 용해도 조사

[0256] 하기 산 용액이 염 형성의 연구에 사용되었다. 표시된 경우에, 산은 반응 혼합물에 직접적으로 고체로서 첨가되었다.

[0257] HPLC 바이알 중 비정질 세트로마이신 (25 mg)은 재료가 완전히 용해될 때까지 또는 최대 60 vol (1.5 mL)이 첨가될 때까지 증가 부피의 용매로 처리하였다. 각각의 용매 첨가 이후에, 바이알을 교반하였고 용매의 새로운 분취액의 첨가 전에 조심스럽게 50℃ 까지 가열하였다. 평가가 완료된 후, ca. 1 eq.의 HCl이 50℃에서 첨가되었고 샘플은 5℃ 까지 0.1℃/분으로 서서히 냉각되었다. 이어서 모든 고체를 여과를 통해 단리하였고 흡입 하에 건조하였다. 반용매 (n-헵탄, 10 또는 20 vol)를 임의 용액에 첨가하였고 최종 검은 4시간 마다 25℃에서 50℃로 전환되는 챔버에서 숙성시켰다. 모든 단리된 고체는 PXRD로 분석하였다.

[0258] 세트로마이신은 10 vol의 THF: H_2O (9:1), 2-프로판올, EtOH, EtOAc, 아세톤, MeCN, THF, TBME 및 DCM과 반용매로서 확인된 n-헵탄 중에서 쉽게 용해되었다. 예비 염 형성 실험 이후에, 결정질 고체를 수득하지 못하였

다. 용해도 결과를 기반으로, 메탄올뿐만 아니라, EtOAc 및 아세톤이 염 형성 실험을 위한 용매로서 선택되었다.

표 4. 용해도 연구로부터의 관찰.

용매	용매의 부피						50 °C 에서	HCl 첨가
	10	20	30	40	50	60		
THF: H_2O (9:1)	✓	-	-	-	-	-	(a)	(b)
2-프로판올	✓	-	-	-	-	-	(a)	(b)
EtOH	✓	-	-	-	-	-	(a)	(b)
EtOAc	✓	-	-	-	-	-	(a)	(b) + (c)
아세톤	✓	-	-	-	-	-	(a)	(b)
MeCN	✓	-	-	-	-	-	(a)	(b)
THF	✓	-	-	-	-	-	(a)	(c)
Hept	x	x	x	x	x	x	(d)	(d)
TBME	✓	-	-	-	-	-	(a)	(c)
DCM	✓	-	-	-	-	-	(a)	(b)

(✓ = 맑은 용액 수득; x = 현탁액)

(a) 맑은 무색 용액

(b) 매우 연한 노란색 용액

(c) 매우 연한 노란색 검

(d) 흰색 현탁액

[0259]

[0260] 실시예 4: 염 형성의 예비 조사

[0261] 세트로마이신은 세트로마이신 염을 제조하는 것이 가능한지 여부 및 임의의 이들 염이 유리염기에 비해 바람직한 성질을 나타내는지 여부를 확인하기 위해서, pKa 값의 범위를 포괄하는 18종의 상이한 산으로 처리하였다.

표 5. 염 형성 연구에 사용된 산 용액.

반대이온 / 공형성제	약어	농도	용매
염산	HCl	1M	THF
황산	SO_4	1M	THF
메탄 술폰산	MSA	1M	THF
p-톨루엔 술폰산	pTSA	1M	THF
벤젠 술폰산	BSA	1M	THF
옥살산	OXA	1M	THF
말레산	MEA	1M	THF
인산	PHOA	1M	THF
2,5-디히드록시벤조산	DHBA	(a)	N/A
타르타르산	TAR	1M	THF
푸마르산	FUA	0.5M	1:1 MeOH: THF
점액산	MUCA	(a)	N/A
시트르산	CA	1M	THF
말산	MA	1M	THF
히푸르산	HPA	(a)	N/A
벤조산	BA	(a)	N/A
숙신산	SUCA	1M	THF
아세트산	AcOH	1M	THF

(a) 고체로 첨가

[0262]

[0263] 비정질 세트로마이신 (25 mg)은 10 vol (250 ㎕)의 3종 용매 (MeOH, 아세톤 및 EtOAc) 중 하나에 50℃에서 용해하였다. 다음으로 용액은 총 54개 샘플에 대해서 선택된 18종의 상이한 반대-이온 (표 5)으로 처리하였다. 다음으로 최종 용액/현탁액/검은 5℃ 까지 0.1℃/분으로 냉각되었고 5℃에서 4시간 동안 유지되었다. 그 동안에 교반을 유지하였다. 임의의 나머지 용액은 바이알 뚜껑을 열어서 주위 조건에서 증발시켰다. 반용매 (헵탄, 10 vol)를 임의의 최종 검/오일에 첨가하였고, 그 다음에 4시간 마다 25℃ 내지 50℃로 순환하는 챔버에서 숙성시켰다. 수득된 임의의 페이스트를 현미경 슬라이드 상에 펼쳐두어서 건조시켰다. 수득된 임의의 고체는 여과/단리하였고 초기에 PXRD로 분석하였다. 새로운 PXRD 회절도를 나타내는 모든 고체를 단리하였고 추가로 특징규명하였다. 비정질이거나 또는 출발 재료와 일치하는 임의 고체는 15일 동안 25 내지 50℃에서 숙성시켰다. 다음으로 고체를 단리하였고 PXRD로 분석하였다.

[0264] 세트로마이신에 대한 염 형성 실험의 결과는 표 6, 7, 및 8 에 요약된다 (설명 후속됨). 인산, 아세트산, 및 염산과 세트로마이신에 대한 3종의 별도 염이 관찰되었고, 각각 포스페이트 패턴 1, 아세테이트 패턴 1, 및 클로라이드 패턴 1로 명명되었다.

표 6. 메탄올 중 염 형성 실험.

산	산 첨가 후	냉각 후	증발 후	반용매의 첨가 후	검의 숙성 /오일
HCl	(b)	(b)	(g)	(g)	(g)
SO4	(b)	(b)	(g)	(g)	(g)
MSA	(b)	(b)	(h)	(h)	(h)
pTSA	(a)	(a)	(e)	(f)	(e)
BSA	(b)	(b)	(f)	(f)	(h)
OXA	(a)	(a)	(f)	(f)	(h)
MEA	(a)	(a)	(f)	(f)	(f)
PHOA	(a)	(a)	(f)	(f)	(f)
DHBA	(a)	(a)	(f)	(f)	(i)
TAR	(a)	(a)	(f)	(f)	(m)
FUA	(a)	(a)	(f)	(f)	(k)
MUCA	(a)+ (c)	(d)	--	--	--
CA	(a)	(a)	(f)	(f)	(k)
MA	(a)	(a)	(f)	(f)	(e)
HPA	(a)	(a)	(f)	(f)	(e)
BA	(a)	(a)	(f)	(f)	(e)
SUCA	(a)	(a)	(f)	(f)	(e)
AcOH	(a)	(a)	(f)	(f)	(e)

[0265]

표 7. 아세톤 중 염 형성 실험.

산	산 첨가 후	냉각 후	처리 1	결과	처리 2	결과	PXRD
HCl	(b)	(b)	(I)	(n)	(n)	(h) + (n)	N/A
SO4	(a) + (n)	(a) + (n)	(II)	(j)	N/A	N/A	비정질
MSA	(b)	(b)	(I)	(n)	(n)	(h)	비정질
pTSA	(b)	(b)	(I)	(k)	(k)	(h) + (l)	비정질
BSA	(b)	(b)	(I)	(n)	(n)	(h) + (l)	비정질
OXA	(a)	(a)	(I)	(k)	(k)	(h)	비정질
MEA	(a)	(a)	(I)	(k)	(k)	(h) + (l)	N/A
PHOA	(a) + (n)	(o)	(III)	N/A	N/A	N/A	**포스페이트 패턴 1**
DHBA	(a)	(a)	(I)	(n)	(n)	(h) + (n)	N/A
TAR	(a) + (h)	(a) + (h)	(II)	(k)	(k)	(h)	비정질
FUA	(a)	(a)	(I)	(k)	(k)	(h) + (m)	N/A
MUCA	(p)	(p)	(IV)	N/A	N/A	N/A	N/A
CA	(a)	(a)	(I)	(k)	(k)	(l)	N/A
MA	(a)	(a)	(I)	(k)	(k)	(l)	N/A
HPA	(a)	(a)	(I)	(k)	(k)	(m)	N/A
BA	(a)	(a)	(I)	(k)	(k)	(m)	N/A
SUCA	(a)	(a)	(I)	(k)	(k)	(m)	N/A
AcOH	(a)	(a)	(I)	(k)	(k)	(h)	**아세테이트 패턴 1**

[0266]

표 8. EtOAc 중 염 형성 실험.

산	산 첨가 후	냉각 후	처리 1	결과	처리 2	PXRD
HCl	(a) + (n)	(h) + (n)	(IV)	(h)		**클로라이드 패턴 1**
SO4	(a) + (n)	(n)	(V)	(i) + (n)		비정질
MSA	(a) + (n)	(n)	(V)	(h) + (n)		비정질
pTSA	(a) + (n)	(a) + (l)	(V)	(h)		비정질
BSA	(a) + (n)	(b) + (m)	(V)	(h)		비정질
OXA	(a) + (n)	(a) + (n)	(V)	(h) + (n)		비정질
MEA	(p)	(a) + (k)	(V)	(h)		비정질
PHOA	(a) + (n)	(n) + (o)	(VI)	(h)		**포스페이트 패턴 1**
DHBA	(n)	(a) + (n)	(V)	(h)		비정질
TAR	(l)	(a) + (n)	(V)	(h)		비정질
FUA	(a)	(a)	(I)	(q)		비정질
MUCA	(a)	(p)	N/A	N/A		N/A
CA	(m)	(a) + (n)	(V)	(h)		비정질
MA	(m)	(a) + (l)	(V)	(h)		비정질
HPA	(a)	(a) + (k)	(V)	(l)	(V)	N/A
BA	(a)	(a)	(I)	(l)	(V)	N/A
SUCA	(a)	(a)	(I)	(l)	(V)	N/A
AcOH	(a)	(a)	(I)	(l)	(V)	**아세테이트 패턴 1**

[0267]

(a) 맑은 무색 용액
(b) 연 노란색 용액
(c) 일부 비용해 산
(d) 비정질 흰색 현탁액
(e) 투명 무색 오일
(f) 무색 오일
(g) 노란색 오일
(h) 흰색 고체
(i) 회백색 고체
(j) 노란색 고체
(k) 무색 검
(l) 흰색 검
(m) 회백색 검
(n) 연노란색 검
(o) 흰색 페이스트
(p) 흰색 현탁액
(q) 유리질 고체

(I) 주위 조건에서 증발
(II) 모액 단리 및 증발. 검 확보.
(III) 원심분리
(IV) 여과
(V) 숙성
(VI) 페이스트 단리 및 현미경 슬라이드 상에서 건조

[0268]

표 9. 관심 고체의 특징규명.

용매	아세톤	아세톤	EtOAc	EtOAc
반대 이온	포스페이트	아세테이트	아세테이트	클로라이드
PXRD	불완전 결정질, **포스페이트 패턴 1** 표시	결정질, **아세테이트 패턴 1** 표시	아세테이트 패턴 1 일치	결정질, **클로라이드 패턴 1** 표시
^{1}H NMR	NMe_2에 대해 관찰된 피크 이동 0.6 eq. 잔류 아세톤; 0.7 eq. 잔류 THF, 물 피크 없음.	미량의 아세톤, 1 eq. 아세트산	N/A	일관된 # 양자. 염 형성을 의미하는 특히 - NMe_2에 대한 피크의 일부 이동. 미량 EtOAc
IC	0.6 eq. 포스페이트 관찰	N/A	N/A	1 eq
TGA	주위로부터 TGA 에서 점진적 질량 손실 – 개별 사건 정의 어려움, 분해 시작 ca. 200 °C	주위 내지 70 °C 에서 1.8% 질량 손실 (ca. 1 eq. 물과 일치); 70 °C 내지 130 °C 에서 6.5% 질량 손실. (*ca.* 1 eq. 아세트산과 일치)	TGA 에서 샘플 가열해 유리염기 패턴 1 수득 (섹션 9.1.3)	주위 내지 100 °C 에서 5.7% 질량 손실 (ca. 2.6 eq 물과 일치); 분해 시작 ca. 210 °C.
DSC	175 °C 까지 사건 관찰 않됨 (광범위 흡열 시작, 분해 가능성)	33.3 °C 에서 광범위 흡열 시작 (14 J/g); 117 °C 에서 흡열 시작 (45 J/g); 133.4 °C 에서 광범위 흡열 시작 (12 J/g);	N/A	N/A
		162.8 °C 에서 흡열 (4 J/g); 221.4 °C 에서 흡열 (49 J/g)		
HPLC 순도	N/A	N/A	N/A	98.5%
추가 분석	N/A	VT PXRD: 130 °C 까지 비정질, 170 °C 까지 결정질화, RT 까지 다시 냉각 시 형태 유지.	N/A	N/A
지정	가능한 용매화 헤미-포스페이트 염	가능한 모노 수화 모노-아세테이트 염.	가능한 모노 수화 모노-아세테이트 염.	모노 HCl 염, 가능한 수화물.

[0269]

[0270]

[0271] 3종의 상이한 용매 시스템 (MeOH, 아세톤 및 EtOAc)에서 18종 반대-이온을 사용하는 세트로마이신에 대한 염 형성 실험을 수행하였다. 이들 실험으로부터, 4개의 새로운 패턴이 확인되었다: 포스페이트 패턴 1, 아세테이트 패턴 1, 유리염기 패턴 1 및 클로라이드 패턴 1.

[0272] 도 5 는 아세톤 중에서 염 형성 실험으로부터의 생성물에 대한 PXRD를 도시한다: (a) (i) 세트로마이신 포스페이트 패턴 1 및 (ii) SO4, 및 (iii) 유리 염기 세트로마이신; (b) n-헵탄 중 14일 숙성 후, (i) MSA, (ii) pTSA, (iii) BSA, (iv) OXA, (v) TAR, (vi) AcOH 패턴 1.

[0273] 도 6 은 EtOAc 중 염 형성 실험으로부터의 생성물에 대한 PXRD를 도시한다: (a) 아세테이트 패턴 1 (i) 클로라이드 패턴 1, (ii) MSA, (iii) pTSA; PHOA: (iv) 실험, (v) 기준; 아세테이트 패턴 1: (vi) 실험, (vii) 기준. (b) (i) SO4, (ii) BSA, (iii) OXA, (iv) MEA, (v) DHBA, (vi) TAR, (vii) FUA, (viii) CA, 및 (ix) MA.

[0274] 포스페이트 패턴 1은 아세톤 및 EtOAc로부터 단리된 불완전한 결정질 형태이고, 이것은 잠재적으로 용매화된 헤미-포스페이트 염으로서 특징규명되었다. 포스페이트 패턴 1에 대한 ^{1}H NMR (미도시)은 유리염기 세트로마이신과 실질적으로 동일하다.

[0275] 아세테이트 패턴 1은 헵탄에서 초기에 수득된 검을 숙성시킨 후에 아세톤 및 EtOAc 둘 모두에서 염 형성 실험으로부터 단리된 결정질 고체이다. 잠재적으로 모노수화 모노 아세테이트 염이다. 아세테이트 패턴 1에 대한 ^{1}H NMR (미도시)은 아세트산에 대해서 δ1.9에서 피크를 함유하고, 그외에는 유리염기 세트로마이신에 대한 것과 실질적으로 동일하다.

[0276] 클로라이드 패턴 1은 5℃로 냉각을 통해서 EtOAc 염 형성 실험으로부터 단리된 결정질 고체이다. 클로라이드 패턴 1에 대한 ^{1}H NMR (미도시)은 유리염기 세트로마이신의 것과 실질적으로 동일하다. 샘플은 NMR을 통해서 오직 미량의 EtOAc를 함유하지만 주위 내지 100℃에서 유의한 질량 손실을 가져서 이 형태가 수화된 것임을 의미한다.

[0277] 포스페이트 패턴 1, 아세테이트 패턴 1 및 클로라이드 패턴 1은 스케일 업을 위해 수행되었다.

[0278] 도 7 은 염 형성 실험으로부터 포스페이트 패턴 1의 PXRD 및 TGA 특징규명을 도시한다. (a) PXRD. (b)TGA, 수평축 = temp (℃), 좌측 축 및 (i) = 중량 (%); 우측 축 및 (ii) = 열류 (W / g).

[0279] 도 8 은 염 형성 실험으로부터 아세테이트 패턴 1의 PXRD 및 TGA 특징규명을 도시한다. (a) PXRD. 20개 가장 강한 피크에 대한, 관련 회절도로부터의 피크 정보는 표 10에 제공된다. (b) TGA, 수평축 = temp (℃), 좌측 축 및 (i) = 열류 (W/g); 우측 축 및 (ii) = 중량 (%); 추가 상세 사항은 표 9에 제공된다.

표 10. 세트로마이신 아세테이트의 PXRD 회절도의 피크.

2θ, °	면간 거리, Å	강도
6.0	14.6	46
8.3	10.6	54
9.4	9.4	73
10.6	8.3	25
11.0	8.0	100
11.2	7.9	35
12.0	7.4	42
12.3	7.2	26
12.9	6.9	26
13.4	6.6	42
15.3	5.8	25
17.3	5.1	42
18.0	4.9	22
18.2	4.9	29
19.0	4.7	23
19.1	4.6	24
20.9	4.3	36
21.0	4.2	23
22.2	4.0	75
22.6	3.9	42

[0280]

[0281] 도 9 는 염 형성 실험으로부터 클로라이드 패턴 1의 PXRD 및 TGA 특징규명을 도시한다. (a) PXRD. 20개 가장 강한 피크에 대한, 관련 회절도로부터의 피크 정보는 표 11에 제공된다. (b) TGA, 수평축 = temp (℃), 수직축 중량 (%); 약 110℃ 까지 가열 시 질량의 5.7% 손실.

표 11. 세트로마이신 클로라이드 패턴 1 의 PXRD 회절도의 피크

2θ, °	면간 거리, Å	강도
6.3	14.1	64
6.9	12.9	83
8.7	10.1	77
10.0	8.8	76
10.5	8.5	100
11.2	7.9	35
12.2	7.3	43
13.7	6.5	72
14.8	6.0	31
16.0	5.5	66
17.2	5.1	51
17.5	5.1	57
18.1	4.9	32
18.6	4.8	67
19.4	4.6	33
20.2	4.4	91
20.9	4.2	54
26.0	3.4	30
26.4	3.4	34
27.6	3.2	30

[0282]

[0283] 실시예 5: 가변-온도 PXRD

[0284] 아세테이트 패턴 1의 열 분석은 이 재료 상에서 복합 열 프로파일을 보여주었다. 이를 더욱 조사하기 위해서, 이 재료에 대한 VT PXRD 실험을 수행하였다. 가열 시, 본래 흰색 분말이 먼저 130℃ 까지 투명한 고체로 전환되고, 그 다음에 170℃ 까지 투명한 흰색 고체로 전환된다. 이러한 전환은 본래 회절 패턴의 손실을 잃고 새로운 회절 패턴의 출현이 수반된다. 도 10 은 전환 과정: (i) rt에서 아세테이트 패턴 1에 이어서, (ii) 90℃, (iii) 130℃, 및 (iv) 170℃ 까지 가열, 및 마지막으로 (v) rt로 다시 냉각을 따른다. ^{1}H NMR 분석은 이 재료가 아세트산을 함유하지 않았다는 것을 밝혀주었고 따라서 새로운 회절 패턴은 유리염기 형태의 것으로 여겨지며, 이것을 **유리염기 패턴 1**로 표시한다. 재료는 RT에서 안정하다. 도 11 은 유리염기 패턴 1의 PXRD를 도시한다.

[0285] 실시예 6: 염 형성 스케일업의 조사

[0286] **포스페이트 패턴 1 스케일업.** 세트로마이신 (250.5 mg)은 10 vol (2.5 mL)의 EtOAc로 처리하였고 Polar Bear 중에 50℃에서 승온시켰다. 인산 (1M THF 스톡 용액 (359 ㎕, 1 eq.))을 첨가하였다. 짙은 노란색 검이 관찰되었는데 교반하면서 입자가 상실되는 것으로 보였다. 샘플은 30분 동안 50℃에서 유지시킨 다음에 분 당 0.1℃로 서서히 5℃ 까지 냉각시켜서, 일부 노란색 검과 함께 흰색 페이스트를 생성시켰다. 흰색 재료 (120.3 mg)는 부흐너 깔대기 상에서 여과를 통해서 단리하였다. 흰색 분말의 PXRD 분석 (미도시)은 고체가 매우 약한 결정질임을 밝혀주었다.

[0287] 포스페이트 패턴 1은 스케일 업 시에 약한 결정질이었고, ca. 3 eq.의 물을 함유하고 대부분 아마도 헤미 염이다. 이것은 HPLC에 의해 98.5% 순수하고 25℃/97% RH에서 가속 저장 하에서 조해된다. 재료는 매우 흡습성으로서 0% 내지 90% RH에서 21.0%의 질량 흡수가 있다. 재료는 유리질 조각의 형태로 나타난다.

[0288] 도 12 는 (a) 등온선 및 (b) 동역학 형식으로 포스페이트 패턴 1에 대한 GVS 거동을 도시한다. (a): 수평축 = 표적 RH (%); 수직축 = 질량 변화 (%); (i) 사이클 1 흡착; (ii) 사이클 1 탈착; (iii) 사이클 2 흡착; (iv) 사이클 2 탈착; (v) 사이클 3 흡착. (b) 수평축 = 시간 (분); 좌측 축 및 (i) = 질량 변화 (%); 우측 축 및 (ii) = 표적 RH (%).

[0289] 이의 불완전한 결정도로 인해서, 이 재료는 더 조사하지 않았다.

[0290] **아세테이트 패턴 1 스케일업.** 세트로마이신 (250.0 mg)은 10 vol (2.5 mL)의 EtOAc로 처리하였고 Polar Bear 중에 50℃에서 승온시켰다. 아세트산 (1M THF, 359 ㎕, 1 eq.)을 첨가하였다. 샘플은 50℃에서 30분 동안 유지시켰고 그 다음에 분 당 0.1℃로 5℃ 까지 서서히 냉각시켰다. 이것은 맑은 무색 용액을 생성시켰고 이것을 주위 조건 하에서 증발시켰다. 매우 연한-노란색 검이 생성되었다. 이 재료는 스파츌라로 교반하였고, 10 vol의 헵탄을 처리하였고 4시간 마다 25℃ 내지 50℃로 2일 순환 동안 숙성시켰다. 최종 흰색 현탁액을 부흐너 깔대기 상에서 여과하여 단리시켜서 흰색 분말을 산출하였다 (228.4 mg).

[0291] 아세테이트 패턴 1은 수환된 모노 염이고 98.5% 순도로 단리되었다. 재료는 흡습성이고 0% 내지 90% RH의

8.6% 질량 흡수가 있고 이의 흡습성에 기인하여 물 화학양론을 결정할 수 없었다. 아세테이트 패턴 1 스케일업에 대한 ^{1}H NMR 및 PXRD (미도시)는 실시예 **4** 아세테이트 패턴 1 재료에 대한 것과 실질적으로 동일하다.

[0292] 아세테이트 패턴 1은 복합 열 프로파일을 보유하고 *ca.* 130℃로부터 아세트산을 상실하고 유리염기 패턴 1로 전환된다. 샘플은 또한 높은 습도 (가속 저장 조건 및 GVS)에서 아세트산을 상실한다. 아세테이트 패턴 1은 재료에 대해 40℃/75% RH에서 저장 또는 GVS 조건을 처리함으로써, **아세테이트 패턴 2**라고 불리는, 새로운 형태로 전환되는 것으로 확인되었다. 아세테이트 패턴 2는 낮은 아세테이트 함량을 갖는 것으로 증명되었지만 97% RH에서 변화되지 않은 채로 남았다. 가열 시 유리염기로 분명한 해리로 인해서, 화합물의 열적 프로파일의 추가 조사는 수행하지 않았다.

[0293] 도 **13** 은 (a) 등온선 및 (b) 동역학 형식으로 아세테이트 패턴 1 스케일업 재료에 대한 GVS 거동을 도시한다. (a): 수평축 = 표적 RH (%); 수직축 = 질량 변화 (%); (i) 사이클 1 흡착; (ii) 사이클 1 탈착; (iii) 사이클 2 흡착; (iv) 사이클 2 탈착; (v) 사이클 3 흡착. (b) 수평축 = 시간 (분); 좌측 축 및 (i) = 질량 변화 (%); 우측 축 및 (ii) = 표적 RH (%).

[0294] 도 **14** 는 GVS (i) 이전 및 (ii) 이후의 아세테이트 패턴 1의 PXRD를 도시한다.

[0295] **클로라이드 패턴 1 스케일업.** 세트로마이신 (249.7 mg)은 10 vol (2.5 mL)의 EtOAc로 처리하였고 Polar Bear 중에 50℃에서 승온하였다. HCl (1M THF, 359 ㎕, 1 eq.)을 첨가하였다. 산 첨가 이후에 노란색 검이 관찰되었다. 샘플을 50℃에서 30분 동안 유지시켰고 그 다음에 분 당 0.1℃로 5℃ 까지 서서히 냉각시켰다. 최종 노란색 검을 스파츌라로 교반하였고 밤새 5℃에서 교반된 채로 방치하였다. 이것은 흰색 현탁액을 제공하였다. 고체는 부흐너 흡입 상에서 여과를 통해 단리하였고 냉 n-헵탄으로 세척하였다. 이것은 회백색 분말을 산출하였다 (168.6 mg). 클로라이드 패턴 1 스케일업에 대한 ^{1}H NMR, PXRD 및 TGA (미도시)는 실시예 **4** 클로라이드 패턴 1 재료의 것과 실질적으로 동일하다.

[0296] 클로라이드 패턴 1의 NMR 분석은 염 형성에 대한 것과 일치하는 피크 이동을 보인다. 클로라이드 패턴 1은 미세결정질 응집 분말로서 수득되었고 수환된 모노 염이다. 재료는 흡습성으로서 0 내지 90% RH에서 8.6%의 질량 흡수가 있다. 흡습성으로 인해서, 수화물 화학양론을 결정하는 것이 어렵다. 단리된 재료는 HPLC에 의해서 98.6% 순수하고 고체 형태는 가속 저장 조건 하에서 안정하다.

[0297] 염 형태의 용해도를 측정하였고 비정질 세트로마이신 유리염기에 대해 수집된 용해도 데이터에 대해 비교하였다. SGF 매질 중에서 수집된 동적 용해도 데이터는 ca. 10 mg/mL의 용해도 증가를 보였고, 비정질 유리염기 (25 mg/mL)와 비교하여 포스페이트 및 아세테이트 패턴 1에 대해서 35 mg/mL 이상까지 증가된다. SGF 중 클로라이드 패턴 1 용해도 (27 mg/mL)는 비정질 유리염기와 유의하게 상이하지 않다. 확인된 모든 염 형태 및 비정질 유리염기 전반에서 PBS 중 열역학적 용해도의 유의한 차이가 존재하지 않는다. DI 물 중 열역학적 용해도는 유리염기와 비교하여 모든 염 형태에 대해 개선되었다. 이러하나 증가 중 일부는 산성 반대이온의 존재로부터 pH의 하락에 기인할 수 있지만, pH 7에서 인산 경우에 유리염기에 대해 0.4 mg/mL로부터 포스페이트 패턴 1에 대해 35 mg/mL 까지 유의한 증가가 존재하였다.

[0298] 클로라이드 패턴 1은 이러한 염이 가장 바람직한 고체 상태 성질 및 특히 DI 물 중에서 용해도의 일부 개선을 갖기 때문에 다형성 연구 진행을 위해 선택되었다.

표 12. 염 스케일업의 요약.

용매	EtOAc	EtOAc	EtOAc
산	PHOA	AcOH	HCl
용매 첨가 시 관찰	맑은 무색 용액	맑은 무색 용액	맑은 무색 용액
산 첨가 후	짙은 노란색 검, 교반으로 떨어진 입자	맑은 무색 용액	노란색 검, 맑은 무색 용액
5 °C 로 느린 냉각 후	흰색 페이스트 일부 노란색 검	맑은 무색 용액	노란색 검, 맑은 무색 용액
처리 1	부흐너 깔대기 상에서 여과 및 냉 헵탄으로 세척	주위 조건 하에 증발	스파츌라로 교반, 밤새 5 °C 에서 교반되게 둠
결과 1	백색 분말, 제 1 바이알에 남은 일부 노란색 물질	매우 연한 노란색 투명 검	흰색 현탁액
처리 2	N/A	스파츌라로 교반, 10 vol 헵탄 처리 2 일 간 숙성.	부흐너 흡입 하에 여과, 냉 헵탄으로 세척.
결과 2	N/A	부흐너 흡입 하에 현탁액 여과물 중 흰색 분말.	회백색 분말
PXRD	포스페이트 패턴 1 (약한 결정질)	아세테이트 패턴 1	클로라이드 패턴 1

[0299]

[0300] 추가 특징규명이 3개 염에 대해 수행되었고 하기 표 13에 상술되어 있다.

*표 **13**. 스케일업 생성물의 특징규명.*

반대이온	포스페이트	아세테이트	클로라이드
용매	EtOAc	EtOAc	EtOAc
HR PXRD	매우 약한 결정질 포스페이트 패턴 1	아세테이트 패턴 1	클로라이드 패턴 1
^{1}H NMR	포스페이트 염의 이전 분석과 일치. 2.2 에서 2.3 ppm 으로 이동된 디메틸아민의 피크. 0.2 eq EtOAc	아세테이트 염의 이전 분석과 일치. *ca.* 1 eq 의 아세트산. 미량 EtOAc	클로라이드 염의 이전 분석과 일치. 염 형성을 의미하는 피크 이동. 미량 EtOAc
IC	0.7 eq. 포스페이트	N/A	1.01 eq. 클로라이드
TGA	주위 내지 100 °C 에서 1.1 % 질량 손실 (ca. 0.5 eq. 물); 30 내지 190 °C 에서 0.9% 질량 손실; 분해 시작 ca. 200 °C.	주위 내지 65 °C 에서 1.7% 질량 손실; 65 °C 내지 130 °C 에서 4.7% 질량 손실; 130 °C 내지 190 °C 에서 0.9% 질량 손실; 분해 시작 ca. 225 °C. 7.2%의 총 질량 손실, ca. 1.1 eq. 아세트산 또는 3.5 eq. 물, 아마도 둘의 조합 h.	주위 내지 100 °C 에서 5.3 % 질량 손실 (ca. 2.5 eq. 물); 분해 시작 ca. 212 °C.
DSC	광범위 흡열, 주위에서 시작 (89 J/g); 흡열 시작 183.6 °C (5 J/g)	광범위 흡열, 주위에서 시작 (61 J/g); 흡열 시작 112.2 °C (55 J/g); 광범위 흡열 시작 134.3 °C (12 J/g); 광범위 흡열 시작 168.1 °C (7 J/g); 218 °C 에서 흡열 (44 J/g).	광범위 흡열, 주위에서 시작 (124 J/g); 흡열, 시작 177 °C (15 J/g); 아마도 분해로 인해 200 °C 이상에서 잡음 사건.
칼-피셔	6%, 3.1 eq. 물	4.7%, 2.3 eq. 물	6.9%, 3.3 eq. 물
HPLC 순도	98.50%	98.50%	98.60%
저장 40°C / 75% RH	PXRD: 불완전 결정질로 남음; HPLC: 98.3%	PXRD: 일부 피크 이동 및 일부 신규 피크 (**아세테이트 패턴 2** 로 표시);	PXRD: 클로라이드 패턴 1 (보다 더 결정질); HPLC: 98.6%

[0301]

		HPLC:98.5% NMR: 이전 관찰과 일치하는 피크, 아세트산의 감소, 0.66 eq.	
저장 25°C / 97% RH	샘플 조해됨; 분석 미실행	PXRD: 미변화; HPLC:98.0%	PXRD: 클로라이드 패턴 1 (보다 더 결정질); HPLC: 98.5%
GVS	0 내지 90% RH 에서 21.0 % 흡수. 물질은 매우 흡습성	0 내지 90% RH 에서 8.6% 흡수. 물질은 흡습성. 물질 변화를 의미하는 사이클 1 및 사이클 1 간 변동, 아세트산 손실 가능성.	0 내지 90% RH 에서 8.6% 질량 흡수 (이력현상 없음). 물질은 흡습성
GVS 후 PXRD	비정질	40°C/75% RH 에서 저장으로부터 일부 이동 및 아세테이트 패턴 2 와 유사한 신규 피크; NMR: 아세테이트 패턴 2 의 이전 분석과 일치, 0.63 eq. 아세트산.	GVS 후 미변화
SGF 매질 중 동적 용해도 (2 시간)	>35 mg/ml (pH 2.1)	>35 mg/ml (pH 4.8)	27 mg/ml (pH 3.3)
PBS 매질 중 열역학적 용해도 (24 시간)	1.4 mg/ml (pH 7.0)	2.4 mg/ml (pH 6.8)	1.2 mg/ml (pH 7.0)
DI 물 중 열역학적 용해도 (24 시간)	>35 mg/ml (pH 2.4)	>35 mg/ml (pH 7.0)	25 mg/ml (pH 4.7)
PLM	유리 파편	미세결정 덩어리	미세결정 덩어리
SEM	N/A	10 μm 내지 400 μm 범위의 불규칙 형상 결정 덩어리	10 μm – 300 μm 범위의 불규칙 형상 결정 덩어리.

[0302]

[0303] 실시예 7: 유리염기 세트로마이신의 다형체

[0304] 아세테이트 패턴 1 재료는 하기 절차를 통해서 유리염기 패턴 1로 전환되었다. 아세테이트 패턴 1 (ca. 10 mg, 실시예 4)은 TGA 팬으로 옮겼다. 다음으로 재료는 TGA 장비를 사용하여 150℃ 까지 분 당 10℃로 가열하였고, 150℃에서 20분 동안 등온적으로 유지시킨 다음에 분 당 10℃로 다시 RT 까지 냉각시켰다. 샘플은 TGA 팬으로부터 제거하였고 PXRD를 통해서 분석하였다. 유리염기 패턴 1 스케일업에 대한 PXRD (미도시)는 VT PXRD로부터의 실시예 5 유리염기 패턴 1 재료에 대한 것과 실질적으로 동일하다. 다음으로 유리염기 패턴 1의 이것 및 다른 뱃치를 사용하여 이 형태를 특징규명하였다.

[0305] 유리염기 패턴 2라고 하는, 세트로마이신의 대안적인 다형체를 수득하였다. 세트로마이신 (100 mg)은 25 vol (2.5 mL)의 탈이온수, 및 PBS에 현탁되었다. 최종 현탁액을 24시간 동안 25℃에서 슬러리화하였다. 샘플은 부흐너 깔대기 상에서 여과시켰고, 그 다음에 PXRD로 분석하였다. 유리염기 패턴 2에 대한 ^{1}H NMR (미도시)은 유리염기 세트로마이신에 대한 것과 실질적으로 동일하다.

[0306] 도 15 는 (a) H_2O 및 (b) PBS로부터 수득된 유리염기 패턴 2의 PXRD 특징규명을 도시한다.

표 14. 스케일업 생성물의 특징규명.

출발 물질	아세테이트 패턴 1	아세테이트 패턴 1	아세테이트 패턴 1	세트로마이신
처리	150 °C 로 가열 후, RT 로 냉각. 7 일 동안 40°C / 75% RH 에서 저장	150 °C 로 가열 후, RT 로 냉각	150 °C 로 가열 후, RT 로 냉각	24 시간 동안 25 vol 물 또는 PBS 중 슬러리화
PXRD	유리염기 패턴 1	유리염기 패턴 1	유리염기 패턴 1	유리염기 패턴 2
^{1}H NMR	N/A	이전 관찰 구조와 일치	N/A	이전 관찰 구조와 일치
TGA	분해 시작이 일어나는, 주위 내지 230 °C 에서 질량 손실 없음	N/A	진행중	주위 내지 150 °C 에서 6.0 % 질량 손실 (2.7 eq. 물); 분해 시작 250 °C.
DSC	흡열 시작 227 °C (용융 연관 가능성).	N/A	진행중	주위에서 광범위 흡열 시작 (120 J/g); 227 °C 에서 흡열 (5 J/g).
HPLC 순도	96.6%	N/A	95.8%	98.6%

[0307]

[0308] 실시예 8: 클로라이드 패턴 1의 스케일업 조사

[0309] 세트로마이신 (2498.8 mg)은 10 vol (25 mL)의 EtOAc로 처리되었고 Polar Bear 중에 40℃에서 승온되었고, 매우 연한 갈색 용액을 형성하였다. HCl (1M THF 스톡 용액, 3590 ㎕, 1.1 eq.)을 첨가하였다. 산 첨가 이후에, 노란색 검이 관찰되었다. 샘플을 40℃에서 5분 동안 유지시켰고 그 다음에 분 당 0.1℃로 5℃ 까지 서서히 냉각시켰다. 샘플을 5℃에서 3일 동안 유지시켰다. 이것으로 흰색 현탁액이 제공되고 부흐너 깔대기 상에서 여과시켰다. 이것은 흰색 분말을 산출하였다 (2177 mg). 클로라이드 패턴 1 스케일업에 대한 ^{1}H NMR 및 PXRD (미도시) 는 실시예 4 클로라이드 패턴 1 재료에 대한 것과 실질적으로 동일하다.

[0310] 실시예 9: 비정질 세트로마이신 클로라이드의 조사

[0311] 세트로마이신 클로라이드 패턴 1 (실시예 8, 25 mg)의 3개 부분을 각각 ACN : H_2O (1:1 v/v), THF: H_2O (7:3 v/v) 및 *t*-부탄올 : H_2O (1:1 v/v) (0.5 mL)에 용해시켰다. *t*-부탄올 (30 vol, 0.75 mL)에 동일 재료를 용해시키려는 시도는 성공하지 못하였다. 다음으로 수득된 용액을 여과하여 임의의 잔류 고체 입자를 제거하였다. 다음으로 용액을 드라이 아이스-아세톤 수조에서 냉동시켰고, 용매는 동결건조를 통해서 제거하였다. 잔류 고체는 PXRD 및 NMR을 통해서 분석하였다. HPLC 순도는 ACN : H_2O (1:1)로부터 수득된 샘플에 대해서도 수행하였다.

[0312] 비정질 세트로마이신 클로라이드의 제조는 4종의 상이한 용매에서 시도되었다 (표 24). ACN : H_2O (1:1 v/v), THF : H_2O (7:3 v/v) 및 *t*-부탄올: H_2O (1:1 v/v)에서 제조는 성공적이었다. ACN: H_2O (1:1 v/v)로부터 제조된 샘플은 NMR을 통해서 잔류 용매를 함유하지 않았고, 따라서, 이러한 용매 시스템이 비정질 재료의 추가 제조를 위해서 선택되었다. 이 용매 시스템으로부터의 화합물의 HPLC 분석은 이의 순도가 > 98.9%였음을 보여주었다.

표 15. 비정질 세트로마이신 클로라이드 제조의 요약

용매	ACN: H_2O (1:1)	THF: H_2O (7:3)	*t*-부탄올	*t*-부탄올 : H_2O (1:1)
용매 첨가 시 관찰	용액	용액	현탁액	용액
냉동 건조 후 관찰	저밀도 흰색 고체	저밀도 흰색 고체	N/A	저밀도 흰색 고체
PXRD	비정질	비정질	N/A	비정질
NMR	HCl 염과 일치; 잔류 ACN 없음	HCl 염과 일치; 미량 잔류 THF (<0.1 eq)	N/A	HCl 염과 일치; 미량 잔류 *t*-부탄올 (<0.1 eq)
HPLC	0.989	N/A	N/A	N/A

[0313]

[0314] 실시예 10: 비정질 세트로마이신 클로라이드의 스케일업

[0315] 세트로마이신 클로라이드 패턴 1 (1 g)은 20 mL (20 vol) ACN : H_2O (1:1 v/v)에 용해되었고 나일론 필터를 통해서 여과되어서 임의의 잔류하는 씨드 입자를 제거하였다. 최종 용액은 40 HPLC 바이알에 500 ㎕ 부분 (바이알 당 ca. 25 mg의 HCl 염)으로 파이펫팅되었다. 샘플은 아세톤/드라이 아이스 수조 중에서 냉동되었고 그 다음에 냉동 건조기 중에 -80℃, 1 mbar 압력에서 16 시간 동안 위치되었다. 샘플은 흰색 저밀도 고체를 형성하였다.

[0316] PXRD 분석은 4개 바이알에서 수행되었고 추가 특징규명이 또한 일부 샘플에 대해 수행되었다. 제1 수조 (뱃치 "A")는 비정질로서 미량 잔류 용액에 의한 ^{1}H NMR을 통해서 세트로마이신 클로라이드와 일치하였다. 상당한 질량 손실이 TGA에서 관찰되었는데 대부분이 아마도 물로 인한 것인 듯 하다. DSC에서 ca. 161℃에서 유리 전이가 관찰되었다. 샘플 중에 ca. 0.9 eq.의 HCl이 존재하였고 순도의 유의한 감소 (98.7%에서 89.0%)가 존재하였음을 주목하였다. 이러한 순도의 감소는 낮은 체류 피크에 기인하였고, ca. 10% auc, RRT = 0.18로서 대략 용매 앞쪽 지점이다. 이러한 분석은 불충분한 재료로 인해서 반복되지 않을 수 있다.

[0317] 2개 추가 뱃치 (뱃치 "B" 및 "C")는 PXRD 및 ^{1}H NMR을 통해서 분석하였고 세트로마이신 클로라이드와 일치하였다. 최종 뱃치 (뱃치 "D")는 PXRD, ^{1}H NMR, IC, HPLC 및 9일 동안 40℃/75% RH 저장 후를 통해서 분석하였다. PXRD는 재료가 비정질이었음을 보여주었다. 비정질 세트로마이신 클로라이드에 대한 ^{1}H NMR (미도시)은 실시예 8 4 클로라이드 패턴 1 재료의 것에 대한 것과 실질적으로 동일하다. IC 분석은 재료가 IC에 의해서 1 eq 클로라이드를 함유하였음을 보여주었다. 재료는 상승된 온도 및 습도에서 저장 동안 결정화되지 않았다. 순도의 감소가 이 뱃치에서 관찰되지 않았다.

[0318] 제조된 40개 샘플 중에서, 18개는 이후에 비정질 세트로마이신 클로라이드의 용해도 평가에서 사용되었다.

표 16. 비정질 세트로마이신 클로라이드 스케일업 생성물의 특징규명.

Batch	A	B	C	D
반대이온	클로라이드	클로라이드	클로라이드	클로라이드
HR PXRD	비정질	비정질	비정질	비정질
^{1}H NMR	세트로마이신 클로라이드의 예상 구조; 미량 ACN.	세트로마이신 클로라이드의 예상 구조; 미량 ACN.	세트로마이신 클로라이드의 예상 구조; 미량 ACN	N/A
IC	0.90 eq. 클로라이드	N/A	N/A	1.05 eq. 클로라이드
TGA	주위 내지 100 °C 에서 6.4 % 질량 손실 (3 eq. 물). 분해 시작 212 °C.	N/A	N/A	N/A
DSC	광범위 흡열, 주위에서 시작 (123 J/g), 아마도 유리 전이로 인해 약 160 °C 부터 잡음 사건. mDSC 는 Tg 대략 161.3 °C 의 Tg 를 보임	N/A	N/A	N/A
HPLC 순도	89.0 %	N/A	N/A	98.7 %
9 일 간 40 °C / 75% RH 에서 저장	N/A	N/A	N/A	비정질

[0319]

[0320] 실시예 11: 비정질 세트로마이신 클로라이드의 용해도 평가

[0321] 비정질 세트로마이신 (실시예 10 재료의 18개 개별 바이알, 바이알 당 ca. 25 mg)은 선택된 개별 용매로 25℃에서 처리되었다. 연구는 5 vol 이하의 개별 용매로 수행되었다. 비정질 세트로마이신 클로라이드는 조사된 10종 용매 중 10종에서 용해되는 것으로 확인되었다 (표 17). 헵탄, EtOAc, 이소프로필 아세테이트 (iPrOAc), 메틸 이소부틸 케톤 (MIBK), 메틸 에틸 케톤 (MEK), 메틸 t-부틸 에테르 (MTBE), 시클로헥산 (cHex), 및 톨루엔에서 슬러리를 수득하였다.

표 17. 다양 용매 중 25 °C 에서 비정질 세트로마이신 클로라이드 염의 용해도.

용매	용매로 희석					
	1 vol	2 vol	3 vol	4 vol	5 vol	10 vol
Hept	x	x	x	x	x	✓o
EtOAc	x	x	x	x	✓o	
iPrOAc	x	x	x	x	x	✓o
MIBK	x	x	x	x	✓o	
iPrOH	✓					
MEK	x	x	x	x	✓o	
아세톤	✓					
에탄올	✓					
MTBE	x	x	x	x		✓o
iBuOH	✓					
cHex	x	x	x	x	x	✓o
MeOH	✓					
톨루엔	x	x	x	x	x	✓o
THF	x	x	x	x	✓	
MeCN	✓					
EtOH / H_2O (10%)	✓					
iPrOH / H_2O (10%)	✓					
THF / H_2O (10%)	✓					

✓ 용해
✓o 슬러리
x 비용해/너무 건조해 비슬러리화

[0322]

[0323] 실시예 12. 세트로마이신 클로라이드에 대한 다형체 실험

[0324] 세트로마이신 클로라이드에 대한 다형체 실험은 새로운 형태를 발견할 기회를 극대화하기 위해 다양한 기술을 사용해 수행되었다.

[0325] **절차 1: 클로라이드 패턴 1의 냉각 및 숙성**

[0326] 클로라이드 패턴 1로부터의 다형체의 형성은 하기 기술된 절차를 사용해 조사되었다. 제1 단계에서, 50℃에서 선택된 개별 용매 중 재료의 용해도를 조사하였다. 60 vol 이하의 용매의 양이 사용되었다. 이러한 확장된 연구의 결과는 표 18에 표시된다.

표 18. 세트로마이신 클로라이드 용해도의 연장 평가.

용매	용매로 희석						
	5 vol	10 vol	20 vol	30 vol	40 vol	50 vol	60 vol
Hept	x	x	x	x	x	x	x
EtOAc	x	x	x	x	x	x	x
iPrOAc	x	x	x	x	x	x	x
MIBK	x	x	x	x	x	x	x
iPrOH	o	✓					
MEK	x	x	x	x	x	o	o
아세톤	x	o*	o*	o*	o*	o*	o*
에탄올	✓						
MTBE	x	x	x	x	x	x	x
iBuOH	✓						
cHex	x	x	x	x	x	x	x
MeOH	✓						
톨루엔	x	x	x	x	x	x	x
THF	x	x	x	x	x	o	o
MeCN	o*	o*	o*	o*	o*	o*	o*
EtOH / H_2O (10%)	✓						
IPA / H_2O (10%)	✓						
THF / H_2O (10%)	✓						

✓ 용해
o 탁함
o* 대부분 용해; 약간 탁함
x 비용해/너무 건조해 비슬러리화

[0327]

[0328] 다형체 형성의 조사를 위한 절차는 그 샘플에 대한 용해도 실험의 결과를 기반으로 각 샘플에 대해 선택되었다.

하기 샘플들은 50℃에서 완전히 용해되었고, 냉각되게 두었다. 1주 후에 용액 중에 남은 샘플은 주위 조건 하에서 증발되도록 허용하였다.

표 19. 클로라이드 패턴 1 의 용액으로부터 다형체 형성.

Expt	용매	냉각 시 결과	냉각 처리 후	결과	PXRD
(v)	iPrOH	용액	증발	흰색 고체	클로라이드 패턴 1
(vii)	아세톤	용액	증발	흰색 고체	클로라이드 패턴 1
(viii)	에탄올	용액	증발	유리질 고체	클로라이드 패턴 1
(x)	iBuOH	용액	증발	유리질 고체	클로라이드 패턴 1
(xii)	MeOH	용액	증발	유리질 고체	클로라이드 패턴 1
(xv)	MeCN	용액	증발	흰색 고체	클로라이드 패턴 1
(xvi)	EtOH / H_2O (10%)	용액	증발	유리질 고체	비정질
(xvii)	IPA / H_2O (10%)	침전물	없음	고체	클로라이드 패턴 1
(xviii)	THF / H_2O (10%)	용액	증발	유리질 고체	비정질

[0329]

[0330] 50℃에서 완전히 용해되지 않은 하기 샘플들은 1주일 동안 4시간 마다 25℃ 내지 50℃로 순환하는 진탕기 인큐베이터에서 숙성시켰다. 포화 용액은 5℃ 까지 분 당 0.1℃로 냉각되었고, 그 다음에 1주일 동안 5℃에 냉장고에서 유지되었다.

*표 **20**. 불완전 용해된 클로라이드 패턴 1 로부터의 다형체 형성.*

Expt	용매	결과	PXRD
(i)	Hept	고체	클로라이드 패턴 1
(ii)	EtOAc	고체	비정질
(iii)	iPrOAc	고체	클로라이드 패턴 1
(iv)	MIBK	고체	클로라이드 패턴 1
(vi)	MEK	고체	N/A
(ix)	MTBE	고체	클로라이드 패턴 1
(xi)	cHex	고체	클로라이드 패턴 1
(xiii)	톨루엔	고체	클로라이드 패턴 1
(xiv)	THF	고체	N/A

[0331]

[0332] 도 **16** 은 절차 1을 사용한 세트로마이신 클로라이드에 대한 다형체 실험의 PXRD 특징규명을 도시한다. 기록 (a)는 실시예 **8**로부터의 클로라이드 패턴 1이고; 기록의 나머지에 대한 표지는 표 19의 실험 번호에 상응한다. PXRD 회절도는 실험 (vi) 및 (xiv)에 대해 수득되지 않았다.

[0333] **절차 2: 비정질 세트로마이신 클로라이드 숙성 (5-25℃)**

[0334] 다형체 형성의 조사를 위한 절차는 실시예 **11** 에 기술된 바와 같이 그 샘플에 대한 용해도 실험의 결과를 기반으로 각 샘플에 대해서 선택되었다. 실시예 **11** 에서 25℃에서 현탁액을 형성한, 하기 샘플은 4일 동안 4시간 마다 5℃ 내지 25℃의 순환되는 Polar Bear 중에서 숙성시켰다. 샘플은 처리 1일 후에 관찰되었다. 숙성 이후에, 페이스트를 형성한 샘플을 스파츌라 팁 상에서 건조시켰다.

표 21. 다형체 절차 2 의 결과.

Expt	용매	관찰 (1 일)	처리 1	결과	건조	PXRD
(i)	Hept	흰색 페이스트	(a)	흰색 페이스트	(c)	비정질
(ii)	EtOAc	연한 황회색 검	(a)	연한 황회색 검	N/A	N/A
(iii)	iPrOAc	흰색 페이스트	(a)	흰색 페이스트	(c)	비정질
(iv)	MIBK	연한 황회색 검	(a)	연회색 검	N/A	N/A
(vi)	MEK	흰색 페이스트	(a)	흰색 페이스트	(c)	클로라이드 패턴 1
(ix)	MTBE	회백색 페이스트	(a)	흰색 페이스트	(c)	비정질
(xi)	cHex	흰색 현탁액	(b)	흰색 페이스트	(c)	비정질
(xiii)	톨루엔	흰색 겔	(b)	회백색 페이스트	(c)	클로라이드 패턴 1

(a) 4 일 추가 숙성.
(b) 3 일 추가 숙성.
(c) 스파츌라 팁에서 건조.

[0335]

[0336] 실시예 11 에서 25℃에서 용액을 형성한 하기 샘플은 1일 동안 Polar Bear 중에서 숙성시켰다. 이러한 기간 이후에 고체 침전물을 형성한 샘플을 건조시켰다. 용액 중에 남은 샘플은 추가의 비정질 세트로마이신 클로라이드 (추가 25-50 mg)와 씨딩하였고, 추가 3-4일 동안 동일 조건 하에서 숙성시켰다.

Expt	용매	처리 1 이후 결과	처리 2	처리 2 이후 결과	처리 3	PXRD
(v)	iPrOH	용액	(a)	젤리 용액	N/A	N/A
(vii)	아세톤	회백색 페이스트	(d)	N/A	N/A	클로라이드 패턴 1
(viii)	에탄올	용액	(b)	연한 황회색 검	(e)	클로라이드 패턴 1
(x)	iBuOH	용액	(a)	회백색 페이스트	(e)	클로라이드 패턴 1
(xii)	MeOH	흰색 현탁액	(e)	흰색 현탁액	N/A	**클로라이드 패턴 2**
(xiv)	THF	용액	(c)	흰색 페이스트	(e)	클로라이드 패턴 1
(xv)	MeCN	흰색 현탁액	(e)	N/A	N/A	클로라이드 패턴 1
(xvi)	EtOH / H_2O (10%)	흰색 현탁액	(e)	N/A	N/A	클로라이드 패턴 1
(xvii)	IPA / H_2O (10%)	흰색 페이스트	(e)	N/A	N/A	클로라이드 패턴 1
(xviii)	THF / H_2O (10%)	흰색 페이스트	(e)	N/A	N/A	클로라이드 패턴 1

(a) 25 mg 비정질 세트로마이신 클로라이드 첨가; 3 일 추가 숙성.
(b) 25 mg 비정질 세트로마이신 클로라이드 첨가; 4 일 추가 숙성.
(c) 50 mg 비정질 세트로마이신 클로라이드 첨가; 3 일 추가 숙성.
(d) 현미경 슬라이드 상에서 건조.
(e) 스파출라 팁에서 건조.
(f) 주위 조건 하에서 증발.

[0337]

[0338] MeOH에서 수행된 실험 (xii)은 신규 다형체를 제공하였고, 클로라이드 패턴 2로 표시되었다. 이 재료의 완전한 특징규명은 하기에, 실시예 13에 있다.

[0339] 도 17 은 절차 2를 사용하여 세트로마이신 클로라이드에 대한 다형체 실험의 PXRD 특징규명을 도시한다. 기록 (a)는 실시예 8 재료이고; 기록의 나머지에 대한 표지는 표 21의 실험 번호에 상응한다. PXRD 회절도는 실험 (ii), (iv), 및 (v)에 대해 수득되지 않았다.

[0340] **절차 3: 비정질 세트로마이신 클로라이드 숙성 (25-50℃)**

[0341] 비정질 세트로마이신 클로라이드 (25 mg)는 10 부피의 용매 (250 ㎕)로 처리되었다. 샘플은 4시간마다 25℃ 내지 50℃로 순환하는 진탕기-인큐베이터에서 숙성되었다. 페이스트를 형성하는 샘플을 스파출라 팁 상에서 건조시켜 단리하였다.

표 22. 다형체 절차 3 의 결과.

Expt	용매	용매 첨가 후	숙성 후	건조	PXRD
(i)	Hept	흰색 페이스트	흰색 페이스트	(a)	비정질
(ii)	EtOAc	반투명 흰색 겔	흰색 페이스트	(a)	불완전 결정질 클로라이드 패턴 1
(iii)	iPrOAc	흰색 페이스트	흰색 페이스트	(a)	클로라이드 패턴 1
(iv)	MIBK	반투명 흰색 겔	반투명 흰색 겔	(a)	클로라이드 패턴 1
(vi)	MEK	완전 용해	흰색 페이스트	(a)	클로라이드 패턴 1
(vi)	MTBE	흰색 페이스트	흰색 페이스트	(a)	클로라이드 패턴 1
(vii)	cHex	흰색 페이스트	흰색 페이스트	(a)	비정질
(viii)	톨루엔	반투명 흰색 겔	황회색 검	N/A	N/A

(a) 스파츌라 팁에서 건조.

[0342]

[0343] 도 18 은 절차 3을 사용한 세트로마이신 클로라이드에 대한 다형체 실험의 PXRD 특징규명을 도시한다. 기록 (a)는 실시예 8 재료이고; 기록의 나머지에 대한 표지는 표 22의 실험 번호에 상응한다. PXRD 회절도는 실험 (vii)에 대해 수득되지 않았다. 비정질 재료에 상응하는, 실험 (i) 및 (viii)에 대한 회절도는 도시되지 않았다.

[0344] **절차 4: 반용매 첨가**

[0345] 세트로마이신 클로라이드 패턴 1 (25 mg, 실시예 8)은 50℃에서 용액이 형성될 때까지 또는 최대 100 부피에 도달할 때까지 최소 용매로 처리하였다. 샘플은 초기에 동일 부피의 반용매 (n-헵탄)로 처리되었고 이것은 1:3 비율 (용매: 반용매) 까지 증가되었다. 큰 초기 부피의 용매 (100 vol)를 갖는 샘플을 1 동일 부피의 헵탄 (1:1 비율)으로 처리하였다. 모든 샘플은 0.1℃/분으로 5℃ 까지 냉각되었다. 임의의 최종 고체를 단리하였고 PXRD로 분석하였다. 임의의 지속되는 용액은 주위 조건 하에서 증발되었고 PXRD로 분석되었다.

[0346] 도 19 는 절차 4를 사용한 세트로마이신 클로라이드에 대한 다형체 실험의 PXRD 특징규명을 도시한다. 기록 (a)는 실시예 8 재료이고; 기록의 나머지에 대한 표지는 표 22의 실험 번호에 상응한다. PXRD 회절도는 실험 (vii)에 대해 수득되지 않았다. 비정질 재료에 상응하는, 실험 (i) 및 (viii)에 대한 회절도는 도시되지 않는다.

표 23. 다형체 절차 4 의 결과.

Expt	용매; 첨가 부피	결과	1/2/3/ 동일 부피 첨가 후	처리 1 / 결과	처리 2 / 결과	PXRD
(i)	iPrOH; 100 vol	(b)	(e) / N/A / N/A	(II) / (e)	(III) / (i)	클로라이드 패턴 1
(ii)	아세톤; 100 vol	(d)	(g) / N/A / N/A	(II) / (e)	(III) / (i)	클로라이드 패턴 1
(iii)	EtOH; 10 vol	(a)	(e) / (f)/ N/A	(II) / (g)	(III) / (k)	비정질
(iv)	iBuOH; 5 vol	(a)	(h) / N/A / N/A	(II) / (c)	(III) / (i)	클로라이드 패턴 1
(v)	MeOH; 5 vol	(a)	(e) / (e) / (e)	(II) / (e)	(III) / (i)	클로라이드 패턴 2
(vi)	THF; 100 vol	(d)	(h) / N/A / N/A	(II) / (j)	(III) / (i)	클로라이드 패턴 1
(vii)	MeCN; 100 vol	(c)	(l) / N/A / N/A	(II) / (e)	(III) / (k)	클로라이드 패턴 1
(viii)	EtOH / H_2O (10%); 5 vol	(a)	(e) / (e) / (e)	(II) / (e)	(III) / (k)	비정질
(ix)	IPA / H_2O (10%); 5 vol	(a)	(e) / (e) / (e)	(II) / (i)	N/A	클로라이드 패턴 1
(x)	THF / H_2O (10%); 5 vol	(a)	(e) / (f) / N/A	(II) / (i)	N/A	클로라이드 패턴 1

(a) 용해
(b) 탁한 후, 용해
(c) 약간 탁함
(d) 탁함
(e) 침전물 없음
(f) 약간 흐림
(g) 옅은 흰색 침전물
(h) 흰색 침전물
(i) 흰색 고체
(j) 젤리 흰색 고체
(k) 유리질 고체
(l) 반용매 비혼화성

(I) Polar Bear 중에서 숙성
(II) 분 당 0.1 ℃ 씩 5 ℃ 까지 냉각
(III) 증발

[0347]

[0348] 실시예 13. 클로라이드 패턴 2의 특징규명

[0349] 세트로마이신 클로라이드 패턴 2 (실시예 12, 절차 2, 실험 xii: MeOH)는 광범위 기술을 사용해 특징규명되었다. 이것은 아마도 수화된 모노 염일 가능성이 크고 단리 시 결정도를 상실한 것으로 확인되었다. TGA는 물로 인해서, 5.1%의 질량 손실을 나타냈다. 이것은 2.4 eq 물에 상응하지만 재료가 흡습성이므로 정확한 화학양론을 정의하는 것이 어렵다. 광범위 흡열이 이러한 손실에 상응하는 DSC에서 관찰되고, 이후에 186.5℃에서의 제2 흡열은 아마도 용융일 것이다. HPLC는 순도가 출발 재료와 일치하였음을 확인하였다.

표 24. 클로라이드 패턴 2 의 특징 규명.

반대이온	클로라이드
PXRD	클로라이드 패턴 2 그러나 단리 시 결정도 손실
^{1}H NMR	클로라이드 염의 이전 분석과 일치. 잔류 MeOH 없음
IC	0.97 eq. Cl
TGA	주위 내지 100 °C 에서 5.1 % 질량 손실 (ca. 2.4 eq. 물) 분해 시작 ca. 211 °C.
DSC	광범위 흡열, 주위에서 시작 (150 J/g), 흡열, 시작 186.5 °C (26 J/g). 아마도 분해로 인한 200 °C 이상에서의 잡음 사건
HPLC 순도	98.8 %

[0350]

[0351] 도 **20** 은 (a) (i) 클로라이드 패턴 2 (실시예 **8**) 및 (ii) 클로라이드 패턴 2에 대한 PXRD를 도시한다. 18 개 가장 강한 피크에 대한, 관련 회절도로부터의, 피크 정보는 표 25에 제공된다. 또한 클로라이드 패턴 2 에 대한 (b) 열 분석이 도시된다. 추가의 상세사항은 표 24에 제공된다.

표 25. 세트로마이신 클로라이드 패턴 2 에 대한 PXRD 회절도의 피크.

2θ, °	면간 거리, Å	강도
5.3	16.5	94
6.1	14.5	77
7.7	11.5	57
8.4	10.5	68
9.8	9.1	82
10.7	8.3	75
11.4	7.8	100
11.6	7.6	62
12.3	7.2	51
13.4	6.6	58
15.4	5.7	56
17.0	5.2	72
17.8	5.0	38
18.8	4.7	66
19.3	4.6	40
19.7	4.5	58
20.6	4.3	54
21.4	4.1	73

[0352]

[0353] 도 **21** 은 클로라이드 패턴 2에 대한 GVS 거동을 도시한다.

[0354] 다형체 형성 실험은 냉각, 온도 순환, 반-용매 첨가, 및 증발 기술을 사용하는 비정질 (냉동 건조로 제조됨) 및 결정질 세트로마이신 클로라이드 투입 재료 둘 모두를 사용해 수행되었다. 대부분의 샘플을 비정질이거나 또는 클로라이드 패턴 1이었다. 메탄올로부터 2차례에 걸쳐서, 대안적인 결정질 고체를 단리하였고, 클로라이드 패턴 2로 표시되었다. 클로라이드 패턴 2의 초기 특징규명은 재료가 물로 인해서 TGA를 통해 상당한 질량 손실을 갖고, 1H NMR을 통해서 잔류 용매가 없는, 결정질이라는 것을 보여준다. 재료는 98.8% 순수하고 IC는 0.97 eq의 클로라이드 함량을 확인한다. 소량의 분취액에 대해 수행된 초기 분석과 비교하여 단리 이후에 대량 샘플에서 결정도 감소가 존재하였다.

[0355] 실시예 **14**. 클로라이드 패턴 2의 제조

[0356] 세트로마이신 클로라이드 패턴 1 (350 mg, 실시예 **8**)은 5 부피의 MeCN : 물 (1:1) (v/v) (1.75 mL)에 용해되었다. 용액은 나일론 필터를 통해 통과하여 25 mL 둥근 바닥 플라스크로 들어갔다. 다음으로 샘플은 아세

톤/드라이 아이스 수조에서 냉동되었고 그 다음에 -80℃, 1 mbar 압력에서 냉동 건조하여, 비정질 세트로마이신 클로라이드를 제공하였다. 재료는 PXRD를 통해서 비정질이었고, HPLC를 통해서 98.7% 순도였다. 비정질 세트로마이신 클로라이드에 대한 ^{1}H NMR (미도시)은 실시예 **4** 클로라이드 패턴 1 재료에 대한 것과 실질적으로 동일하다.

[0357] 이전 단계로부터의 비정질 세트로마이신 클로라이드는 1 vol (290 ㎕)의 메탄올을 25℃에서 처리하여, 소량의 고체 입자가 남은 채로 연한 갈색 용액을 생성시켰다. 다음으로 샘플은 1일 동안 4시간 마다 25℃ 내지 5℃로 순환하는 Polar Bear에서 숙성시켰고, 그 결과로 흰색 현탁액의 형성이 일어났다. 샘플은 25℃에서 5℃로 냉각되었고 (최대 냉각률) 침전을 극대화하기 위해서 30분 동안 이 온도에서 유지시켰다. 여과를 시도하였지만, 현탁액이 너무 점성이어서 여과되지 않는 것으로 확인되었다. 그러므로, 샘플을 2일 동안 증발적으로 주위 조건 하에서 건조시켰다.

*표 **26**. 클로라이드 패턴 2 의 특징규명.*

반대이온	클로라이드
HR PXRD	클로라이드 패턴 2
^{1}H NMR	클로라이드 염의 이전 분석과 일치됨. 잔류 MeOH 없음
IC	0.99 eq. Cl
PLM/ SEM	20 내지 350 μm 크기의 불규칙 형상 결정 덩어리.
TGA	주위 내지 100 °C 에서 5.4% 질량 손실 (2.5 eq. 물). 분해 시작 210 °C.
DSC	광범위 흡열, 주위에서 시작 (100 J/g), 흡열, 개시 189.6 °C (25 J/g).
KF	8 % 물, (3.9 eq. 물)
HPLC 순도	98.9 %
GVS	0% 내지 90% RH 에서 25.8 % 질량 흡수. 대부분의 흡수는 50 내지 90% RH 이고 50 내지 80% RH 에서 이력현상있음. 물질은 매우 흡습성. PXRD: 물질은 클로라이드 패턴 2 와 유사하게 남지만 증강된 결정도를 갖는 것으로 보임. 임의 결정질 유리염기 패턴과 일치하지 않음.
저장 25 °C / 97% RH, 9 일	PXRD: 클로라이드 패턴 1 로 전환 HPLC: 98.7%
저장 40 °C / 75% RH, 9 일	PXRD: 남은 클로라이드 패턴 2 HPLC: 97.9%

[0358]

[0359] 실시예 15. 경쟁적 슬러리 실험

[0360] **클로라이드 패턴 1의 제조.** 비정질 세트로마이신 (2500 mg)은 10 부피 (25 mL)의 EtOAc로 처리되었고 그 결과 연한 갈색의 탁한 용액이 생성되었다. 이것을 40℃로 승온시켰고 1.1 eq.의 HCl (3590 ㎕의 1 M THF 스톡 용액)로 처리하였다. 이 결과로 연-노란색 검의 형성이 일어났다. 샘플은 0.1℃/분으로 5℃ 까지 냉각되었고 이 온도에서 2일 동안 교반하면서 유지하였다. 샘플은 클로라이드 패턴 1이 씨딩되었고 추가 3일 동안 5℃에서 교반되었다. 이 기간 이후에 흰색 현탁액이 관찰되었고, 샘플을 부흐너 깔대기 상에서 여과하였고, 그 다음에 20분 동안 흡입 하에서 건조시켰다. 이것은 회백색 분말을 산출하였고, PXRD를 통해서 클로라이드 패턴 1로 확인되었으며, 수율 = 2316.3 mg (88.4 %)이었다. 클로라이드 패턴 1 스케일업에 대한 ^{1}H NMR (미도시)은 실시예 **4** 클로라이드 패턴 1 재료에 대한 것과 실질적으로 동일하다.

[0361] **비정질 세트로마이신 클로라이드의 제조.** 세트로마이신 클로라이드 패턴 1 (600 mg,)은 MeCN: H_2O (1:1, v/v) (3 mL, 5 vol)에 용해되었다. 추가 1 mL의 수성 MeCN 용매를 첨가하였다 (소량 입자가 미용해된 채로 남았기 때문). 다음으로 용액은 나일론 필터를 통해 여과하여 50 mL 플라스크에 넣고 임의의 나머지 씨드 입자를 제거하였다. 다음으로 용액을 아세톤/드라이 아이스 수조에서 냉동시켰고 이어서 -80℃, 1 mbar 압력에서, 24시간 동안 냉동-건조시켰다. 이 결과로 저밀도 흰색 고체가 생성되었고, PXRD를 통해서 비정질로 확인되었다. 비정질 세트로마이신 클로라이드에 대한 ^{1}H NMR (미도시)은 실시예 **4** 클로라이드 패턴 1 재료

에 대한 것과 실질적으로 동일하다.

[0362] **클로라이드 패턴 2의 제조.** 비정질 세트로마이신 클로라이드 (520 mg)는 MeOH (520 ㎕, 1 vol)로 처리하였다. 최종적으로 연한 갈색 용액은 1일 동안 4시간 마다 25℃ 내지 5℃로 전환되는 Polar Bear에서 숙성시켰다. 최종 흰색 현탁액을 (25℃로부터) 5℃ 까지 냉각시켰고 이 온도에서 30분 동안 유지시켰다. 다음으로 샘플을 주위 조건 하에서 증발적으로 건조시켰다. 이의 결과로 회백색 고체가 생성되었고 PXRD를 통해서 클로라이드 패턴 2로서 확인되었고, 수율 = 499.9 mg 이었다. 비정질 세트로마이신 클로라이드에 대한 PXRD 및 ^{1}H NMR (미도시)은 실시예 **14** 실험으로부터의 클로라이드 패턴 2에 대한 것과 실질적으로 동일하였다.

*표 **27**. 경쟁적 슬러리 실험을 위한 물질의 특징규명.*

용매	PXRD	NMR	HPLC
EtOAc	클로라이드 패턴 1	HCl 염과 일치. <0.1 eq EtOAc, 미량 THF	98.4%
MeCN: H_2O (1:1, v/v)	비정질	HCl 염과 일치. 잔류 용매 없음.	98.6%
MeOH	클로라이드 패턴 1	HCl 염과 일치. 미량 MeOH.	98.5 %

[0363]

[0364] 세트로마이신 클로라이드 패턴 1을 사용하여 표 **28**에 표시된 바와 같이 40℃에서 포화 용액을 제조하였다. EtOAc를 제외하고 모든 샘플은 12시간 동안 40℃에서 교반하였다. EtOAc 현탁액을 이 온도에서 1시간 동안 교반하였다 (증발 위험을 감소시키기 위함). 이어서 포화 용액을 여과하였다.

*표 **28**. 경쟁적 슬러리 실험을 위한 용매의 양.*

용매	클로라이드 패턴 1 질량	용매 부피	포화 용액
MeOH	950 mg	2 ml	모두 용해
THF	80 mg	2 ml	포화
H_2O	135 mg	2 ml	포화
EtOAc	60 mg	3 ml	포화

[0365]

[0366] 대략 350 mg 부분의 클로라이드 패턴 1 및 클로라이드 패턴 2를 막자 및 막자 사발에서 조심스럽게 파쇄 (개별적으로)하여 균일한 크기의 입자를 산출하였다. 분쇄 클로라이드 패턴 1 및 분쇄 클로라이드 패턴 2의 1:1 혼합물은 300 mg의 각 재료를 롤러 믹서에서 24시간 동안 혼합하여 제조하였다. 도 **24** 는 (i) 세트로마이신 클로라이드 패턴 1 (실시예 **15**), (b) 세트로마이신 클로라이드 패턴 2 (실시예 **15**), 및 (III) 혼합물에 대한 PXRD를 보여준다.

[0367] 상기 재료의 일부분을 12개 HPLC 바이알에 칭량해 넣었고 표 29에 표시된 바와 같이 번호매겼다. 각각의 바이알은 0.3 mL의 포화 용액으로 처리하였고, MeOH에서 수행된 샘플은 예외적으로 0.35 mL의 MeOH 포화 용액으로 처리되었다. 포화 용액의 첨가 전에, 각각의 포화 용액은 상응하는 온도가 되었고 30분 동안 평형화되었다. 최종 현탁액이 침전될 수 있게 하였고 상기로부터 포화 용액을 샘플채취하였다. 주: 메탄올 중 HCl 염의 높은 용해도 (및 제한된 재료)로 인해서 MeOH 용액을 포화시키는 것이 불가능하였다. 부분 포화 MeOH 용액으로 처리했을 때 고체는 완전하게 용해되었다. 그러므로, MeOH에서 경쟁적 슬러리를 수행하는 것이 불가능하였다. 모든 다른 샘플은 5℃, 25℃ 및 40℃에서 3일 동안 슬러리화되었고 그 다음에 PXRD를 통해 분석되었다.

[0368] 도 **22** 는 슬러리 실험의 PXRD 분석을 도시한다. 세트로마이신 클로라이드 (a) 패턴 1, (b) 패턴 2, (c) 패턴 1 + 패턴 2의 믹스; (d) 5℃, (e) 25℃, (f) 40℃에서, THF로 슬러리화; (g) 5℃, (h) 25℃, (i) 40℃에서 H_2O로 슬러리화; (d) 5℃, (e) 25℃, (f) 40℃에서, EtOAc로 슬러리화.

표 29. 정쟁적 슬러리 실험을 위한 용매의 양.

용매	온도, °C	초기 관찰	3 일 교반 후 관찰	단리 시 관찰	단리 방법	3 일 후 PXRD
MeOH	5	(a)	(a)	N/A	N/A	N/A
	25	(a)	(a)	N/A	N/A	N/A
	40	(a)	(a)	N/A	N/A	N/A
THF	5	(b)	(b)	(b)	(I)	클로라이드 패턴 1
	25	(b)	(b)	(b)	(I)	클로라이드 패턴 1
	40	(b)	(b)	(b)	(I)	클로라이드 패턴 1
H_2O	5	(b)	(b)	(c)	(II)	클로라이드 패턴 1
	25	(b)	(b)	(c)	(III)	클로라이드 패턴 1
	40	(b)	(b)	(c)	(IV)	클로라이드 패턴 1
EtOAc	5	(b)	(b)	(b)	(I)	클로라이드 패턴 1
	25	(b)	(b)	(d)	(IV)	클로라이드 패턴 1
	40	(b)	(d)	(d)	(IV)	클로라이드 패턴 1

(a) 연한 갈색 용액
(b) 흰색 현탁액
(c) 매우 옅은 현탁액
(d) 흰색 페이스트

(I) 필터지에서 건조
(II) 원심분리, 매우 습한채로 남음, 일부 증발
(III) 원심분리로 점성 고체 산출
(IV) 필터지 상에서 확산 및 건조

[0369]

[0370] 실시예 16. 세트로마이신 클로라이드에 대한 동적 용해도 연구

[0371] 충분한 샘플을 화합물의 유리 형태의 ca. 40 mg/mL의 최대 예상 농도를 위해서 0.25 mL 매질 중에 현탁하였다. 다음으로 최종 현탁액을 2시간 동안 25℃/ 750 rpm에서 진탕하였다. 평형화 이후에, 외관을 표시하였고, 포화 용액의 pH를 측정하였다. 다음으로, 샘플은 유리 'C' 섬유 필터 (입자 체류 1.2 ㎛)를 통해서 여과하였다. 모든 샘플은 SGF 매질로 100배 희석되었다. 대략 0.15 mg/mL의 표준 용액을 참조하여 HPLC를 통해 정량하였다. 상이한 부피의 표준 및 희석 샘플 용액을 주사하였다. 용해도는 표준 주입에서 주요 피크와 동일한 체류 시간으로 확인된 피크의 통합으로 결정된 피크 면적을 사용해 계산되었다.

표 30. 동적 용해도.

형태	매질	24 시의 외관	2 시간의 pH	용해도 (mg/ml)	평균 용해도 (mg/ml)
세트로마이신 클로라이드 패턴 2	SGF	일부 잔류 고체 존재의 옅은 현탁액	3.7	32.0	32.0
		일부 잔류 고체 존재의 옅은 현탁액	3.7	32.0	
세트로마이신 클로라이드 패턴 1		일부 잔류 고체 존재의 흰색, 불투명 현탁액	3.4	26.0	26.0
		일부 잔류 고체 존재의 흰색, 불투명 현탁액	3.4	26.0	
세트로마이신 클로라이드 패턴 1		현탁액	3.3	27.0	27.0
		현탁액	3.3	26.0	

[0372]

[0373] 실시예 17. 세트로마이신 클로라이드에 대한 열역학적 용해도

[0374] 충분한 샘플을 화합물의 유리 형태의 ca. 40 mg/mL의 최대 예상 농도를 위해서 0.25 mL 매질에 현탁하였다. 다음으로 최종 현탁액을 25℃/ 750 rpm에서 24 시간 동안 진탕하였다. PBS pH 7.4 중에 현탁된 샘플의 pH를 검토하였고 2시간 후에 필요하면 (pH의 > 0.05 변화) 조정하였다. 평형화 이후에, 외관을 표시하였고 포화 용액의 pH를 측정하였다. 다음으로 샘플을 유리 'C' 섬유 필터 (입자 체류 1.2 ㎛)를 통해 여과하였다. PBS pH 7.4 완충액 중 샘플 현탁액은 PBS 완충액으로 10배 희석하였고 DI 물에 현탁된 샘플은 DI 물로 100배 희석되었다.

표 31. 열역학적 용해도.

형태	매질	24 시의 외관	24 시의 pH	용해도 (mg/ml)	평균 용해도 (mg/ml)
세트로마이신 클로라이드 패턴 2	PBS	일부 잔류 고체 존재의 흰색, 불투명 현탁액	7.1	1.00	1.2
		일부 잔류 고체 존재의 흰색, 불투명 현탁액	7.0	1.40	
세트로마이신 클로라이드 패턴 1		일부 잔류 고체 존재의 흰색, 불투명 현탁액	7.2	0.84	0.8
		일부 잔류 고체 존재의 흰색, 불투명 현탁액	7.2	0.74	
세트로마이신 클로라이드 패턴 2	DI 물	부유 미립자로서 일부 잔류 고체 존재의 약간 흐린 현탁액	5.3	31.00	31.0
		부유 미립자로서 일부 잔류 고체 존재의 약간 흐린 현탁액	5.3	31.00	
세트로마이신 클로라이드 패턴 1		일부 잔류 고체 존재의 흰색, 불투명 현탁액	5.0	26.00	27.0
		일부 잔류 고체 존재의 흰색, 불투명 현탁액	5.0	27.00	
세트로마이신 클로라이드 패턴 1	PBS	현탁액, 바이알 측면 상에 고체	7.0	1.1	1.2
		현탁액, 바이알 측면 상에 고체	7.0	1.4	
	DI 물	현탁액	4.7	25.0	25.0
		현탁액	4.8	25.0	

[0375]

[0376] 클로라이드 패턴 1에 대해 수행된 분석으로부터의 용해도 결과는 일반적으로 분석된 양쪽 배치 전반에서 일치한다. 세트로마이신 패턴 2는 패턴 1과 비교하여 증가된 용해도를 보이지만 이것은 오직 DI 물 및 SGF에서 ca. 6 mg/mL 및 PBS에서 0.4 mg/mL의 차이이다.

[0377] 세트로마이신 클로라이드의 용해도는 PBS 및 SGF 매질 둘 모두에서 비정질 유리염기와 비슷한 용해도이지만 결과는 DI 물에서 세트로마이신 클로라이드 (패턴 1 및 패턴 2 둘 모두)는 비정질 유리염기에 비해서 유의하게 더 용해된다는 것을 보여준다. 이것은 클로라이드 염의 경우 pH 4.5 내지 5.2로 평형화되는, pH의 약간의 변화에 기인할 수 있지만, 유리 염기 경우 pH 7.0로 남아있는 것은 일반 경향을 따르는 것으로서 세트로마이신은 보다 산성 조건 하에서 더 잘 용해된다는 것이다.

[0378] PXRD 분석은 고체 형태에서 변화에 대해 검토하기 위해서 용해도 분석 이후에 미용해된 채로 남아있는 잔류물에 대해 수행되었다. PBS에서 클로라이드 패턴 1 및 패턴 2 둘 모두는 24시간 동안 PBS 또는 물 중에서 유리염기 패턴 1을 슬러리화하여 이전에 관찰된, 유리염기 패턴 2로 전환되었다. SGF 및 탈이온수 중 클로라이드 패턴 2에 대해서 맑은 용액이 또한 수득되었으므로 이 형태에 대해 용해도 값은 기록될 수 없었다. 클로라이드 패턴 1은 SGF 및 탈이온수에서 미변화된 채로 남았다.

[0379] 실시예 18. 세트로마이신 클로라이드에 대한 용해도 연구

표 32. 2 시간에 세트로마이신 유리염기 및 염의 용해도.

[0380]

형태	매질	2 시간의 외관	2 시간의 pH	용해도 (mg/ml)	평균 용해도 (mg/ml)	잔류물의 PXRD
유리 형태	SGF 매질	현탁액, 바이알 측면 상에 고체	7.5	24	25	비정질
유리 형태		현탁액, 바이알 측면 상에 고체	7.6		25	비정질
PHOA		맑은 용액	2.1	>35	>35	용액 중 N/A 샘플
HCl		현탁액	3.3	27	27	N/A
HCl		현탁액	3.3	26		N/A
AcOH		맑은 용액	4.8	>35	>35	용액 중 N/A 샘플
AcOH		맑은 용액	4.7	>35		용액 중 N/A 샘플

표 33. 24 시간에 세트로마이신 유리염기 및 염의 용해도.

형태	매질	24 시의 외관	24 시의 pH	용해도 (mg/ml)	평균 용해도 (mg/ml)	잔류물의 PXRD
유리 형태	PBS pH 7.4	현탁액, 측벽에 두꺼운 고체층	6.8	2.0	2.0	유리염기 패턴 2
유리 형태		현탁액, 측벽에 두꺼운 고체층	6.8	1.9		유리염기 패턴 2
PHOA		현탁액, 바이알 측면 상에 고체	7.0	1.4	1.4	유리염기 패턴 2
HCl		현탁액, 바이알 측면 상에 고체	7.0	1.1	1.2	결정도 감소된 클로라이드 패턴 1
HCl		현탁액, 바이알 측면 상에 고체	7.0	1.4		N/A
AcOH		현탁액, 바이알 측면 상에 고체	6.8	2.5	2.4	N/A
AcOH		현탁액, 바이알 측면 상에 고체	6.7	2.3		N/A

[0381]

표 34. 24 시간에 세트로마이신 유리염기 및 염의 용해도.

형태	매질	24 시의 외관	24 시의 pH	용해도 (mg/ml)	평균 용해도 (mg/ml)	잔류물의 PXRD
유리 형태	DI 물	현탁액, 원심분리 튜브 측면에 고체	8.1	0.35	0.41	유리염기 패턴 2
유리 형태		현탁액, 원심분리 튜브 측면에 고체	8.1	0.47		유리염기 패턴 2
PHOA		맑은 용액	2.4	>35	>35	용액 중 N/A 샘플
HCl		현탁액	4.7	25	25	N/A
HCl		현탁액	4.8	25		N/A
AcOH		맑은 용액	7.0	>35	>35	용액 중 N/A 샘플
AcOH		맑은 용액	7.0	>35		용액 중 N/A 샘플

[0382]

[0383] 용해도 실험으로부터의 하기 샘플은 세트로마이신 클로라이드 패턴 1로서 특징규명된 재료를 제공하였다. 도 25 는 4개 샘플에 대한 회절도를 도시하고, (a) 실시예 8로부터의 세트로마이신 클로라이드 패턴 1에 대한 회절도가 비교를 위해 포함되었다.

표 35. 용해도 실험으로부터의 세트로마이신 클로라이드 패턴 1 물질.

투입 물질	매질	용해도 후 관찰	PXRD
클로라이드 패턴 1	SGF	옅은 흰색 현탁액	(i)
	SGF	옅은 흰색 잔류물	(ii)
	DI H_2O	옅은 흰색 잔류물	(iii)
	DI H_2O	흰색 잔류물	(iv)

[0384]

[0385] 용해도 실험으로부터의 하기 샘플은 세트로마이신 유리염기 패턴 2로서 특징규명된 재료를 제공하였다. 도 26 은 4개 샘플에 대한 회절도를 도시하고, (a) 실시예 8 로부터의 세트로마이신 클로라이드 패턴 1, (b) 실시예 14 로부터의 세트로마이신 클로라이드 패턴 2, 및 (c) 실시예 7 로부터의 세트로마이신 유리염기 패턴 2에 대한 회절도가 비교를 위해 포함되었다.

표 36. 용해도 실험으로부터의 세트로마이신 클로라이드 패턴 2 물질.

투입 물질	매질	용해도 후 관찰	PXRD
클로라이드 패턴 1	PBS	옅은 흰색 현탁액	(i)
	PBS	옅은 흰색 현탁액	(ii)
클로라이드 패턴 2	PBS	소량의 옅은 흰색 현탁액	(iii)
	PBS	소량의 옅은 흰색 현탁액	(iv)

[0386]

[0387] 실시예 19. 세트로마이신 클로라이드에 대한 안정성 연구

[0388] 연구는 저장을 위한 안정성을 결정하기 위해서 다양한 세트로마이신 형태에 대해 수행하였다.

[0389] 도 23 은 클로라이드 패턴 2의 저장에 대한 PXRD 연구를 도시한다. (a) (i) 저장 (25℃, 97% RH, 9일) 후 클로라이드 패턴 2, (ii) 실시예 8 로부터의 클로라이드 패턴 1, 및 (iii) 실시예 14 로부터의 클로라이드 패턴 2의 PXRD. (b) (i) 저장 (40℃, 75% RH, 9일) 후 클로라이드 패턴 2, 및 (ii) 실시예 14 로부터의 클로라이드 패턴 2의 PXRD.

[0390] 실시예 20. 세트로마이신 클로라이드 및 염기의 생체내 활성의 비교

[0391] 세트로마이신 클로라이드를 세트로마이신 유리 염기 혈액 단계항-말라리아 활성과 비교하는 어세이를 수행하였다. Balbc 마우스 (n=3/용량)는 500,000개의 감염된 피. 베르게이 (*P. berghei*) (설치류를 감염시키는 플라스모듐 종) 적혈구가 i.p.로 제공되었고, 다음으로 세트로마이신 클로라이드 또는 세트로마이신 유리 염기의 60 mg/kg 일일 용량이 경구 위관을 통해서 4일 동안 1일 1회 투여되었다. 혈액은 감염 과정을 추적하기 위해서 매일 채취었고, 루시퍼라제 어세이를 통해 정량되었다. 도 27에 도시된 바와 같이, 세트로마이신 염은 염기에 비해 우수하였고, 유리 염기에 비해 2배 빠르게 사멸되어 최종적으로 초기 기생충혈증으로 되돌아가는데 1-일 지연을 일으켰다. 따라서, 세트로마이신 염은 인간 (다른 플라스모듐 종에 의해 감염) 및 역시 다른 포유동물에서 말라리아의 치료에서 유리 염기에 비해 우수할 것으로 기대된다.

[0392] 실시예 21. 시험관내 인간 간세포 독성 연구

[0393] 항-말라리아 활성 및 간세포 독성은 당분야에 공지된 방법에 따라서, 클로로퀸 감수성 및 내성 단리주를 사용해 시험관내에서 피. 팔시파룸 (또는 다른 플라스모듐 종)에 대해 세트로마이신 클로라이드, 이의 M1 대사산물 N-데스메틸 세트로마이신, 및/또는 세트로마이신 유리 염기를 비교하기 위해 평가될 수 있다.

[0394] 추가 48시간 세포독성 플레이트를 사용하는 HIAT 어세이의 일 구현예에서, 저온저장된 인간 간세포를 384-웰 콜라겐 코팅된 조직 배양 플레이트 (검은색 벽, 투명 바닥)에 플레이팅하였고 10-지점 용량 반응 농도 범위를 사용하여 시험 화합물 또는 대조군으로 처리한 다음에 2개 시점: 24시간 및 48시간 동안 인큐베이션되었다. 인큐베이션 기간의 종료 시에, 세포는 각 세포 건강 마커에 대한 관련 염료/항체가 로딩된다. 다음으로 플레이트는 자동화된, 고함량 이미저 (ArrayScanTM VTI HCS Reader)를 사용해 스캐닝된다. 핵 강도, GSH 고갈, 미토콘드리아 전위 (TMRE), 및 ROS (반응성 산소종)는 예를 들어, 24시간에 평가될 수 있고, AC_{50} 값을 기

록할 수 있으며; 세포 손실 및 핵 크기는 예를 들어, 48시간에 평가될 수 있다. 이들 판독치 각각에 대한 양성 대조군이 또한 포함될 수 있다. 세포 생존능 이외의 판독치 경우에, 데이터 분석에 대한 통계학적 분석이 사용된다. 비히클 대조군은 각 매개변수에 대해 "정상"의 정의를 결정하기 위해 사용된다. 다음으로 비히클 대조군 웰은 저 또는 고 반응자의 기대 분획에 비해 더 큰 것을 갖는 웰에 대한 유의한 한계를 결정하는데 사용된다.

[0395] 일정 구현예에서, 세트로마이신 클로라이드는 간 독성의 회피에서 유리 염기 및 M1 대사산물에 비해서 우수할 것으로 기대된다.

[0396] 실시예 22. 세트로마이신 클로라이드 및 염기의 생체내 활성의 비교

[0397] 생체내에서 피. 팔시파룸 또는 다른 말라리아-초래 플라스모듐 종의 사멸에서 세트로마이신 클로라이드, 이의 M1 대사산물 N-데스메틸 세트로마이신, 및/또는 세트로마이신 유리 염기를 비교하는 어세이는 본 명세서에 개시되고 당분야에 공지된 방법에 따라서 수행될 수 있다. 각각의 화합물은 일정 기간 동안 하나 이상의 용량 수준으로 투여될 수 있고; 기생충 수준, 말라리아 질병, 치유까지 시간 단축, 장기간 생존, 독성 (특히, 간 독성) 및 다른 척도는 연구 동안 및, 그 이후에, 생전 및 사후 방법 둘 모두를 사용하여 평가될 수 있다. 일정 구현예에서, 세트로마이신 클로라이드는 기생충 수준의 감소, 말라리아 질병의 치료, 치유까지 시간 단축, 생존 연장, 및 독성 (특히, 간 독성) 회피에서 유리 염기에 비해 우수한 것으로 기대된다.

[0398] 실시예 23. 추가적인 생체내 마우스 활성 어세이

[0399] 세트로마이신 클로라이드 및/또는 이의 M1 대사산물, N-데스메틸 세트로마이신의 간 단계 활성은 당분야에 공지된 방법에 따라서, 모기 물림 또는 감염성 포자소체의 주사 이후에 마우스 말라리아 모델에서 시험되었다 (n=5 마우스/용량). 정량가능한 종료점은 말라리아에 대해 측정된 활성을 포함할 수 있다. 세트로마이신 클로라이드 염의 활성은 M1 대사산물 및 유리 염기에 비해 우수할 것으로 기대된다. 일정 구현예에서, M1 대사산물의 활성은 세트로마이신 클로라이드의 활성의 30% 미만일 것으로 기대된다.

[0400] 추가로 또는 대안적으로, 마우스 말라리아 혈액 단계 활성은 높은 기생충혈증 기생충 사멸 모델 (n=5 마우스/용량)에서 시험되어 상기 개시되고/되거나 당분야에 공지된 방법에 따라서 사멸률 및 최소 용량 및 치유 기간을 평가할 수 있다. 정량가능한 종료점은 말라리아에 대해 측정되는 활성을 포함할 수 있다. 세트로마이신 클로라이드 염의 활성은 예를 들어, 사멸률을 증가시키고 최소 용량 및 치유 기간을 감소시키는데 있어서, M1 대사산물 및 유리 염기에 비해 우수할 것으로 기대된다. 일정 구현예에서, M1 대사산물의 활성은 세트로마이신 클로라이드의 활성의 30% 미만일 것으로 기대된다.

[0401] 실시예 24. 시험관내 인간 간세포 독성 연구

[0402] 세트로마이신 클로라이드, 세트로마이신 유리 염기, 및 세트로마이신 M1 대사산물 N-데스메틸 세트로마이신을 다른 마크롤리드, 예컨대 클라리트로마이신, 아지트로마이신 및/또는 텔리트로마이신과 비교하는 인간 3차원 주요 간세포 독성 연구를 당분야에 공지된 방법에 따라서 수행할 수 있다. 시험관내 어세이는 예를 들어, 14일 반복 용량 화합물 노출 이후에 인간 간 세포에서 세포 건강 마커 글루타티온, ROS 형성, 미토콘드리아 이상 기능 및 세포 ATP를 측정하여 결정될 수 있는 약물-유도 간 손상을 평가하기 위해 수행될 수 있다. 정량가능한 종료점은 당분야에 공지된 방법으로 결정되는 다른 마크롤리드와 비교된 측정된 독성을 포함할 수 있다.

세트로마이신 클로라이드는 허용가능하게 낮은 수준의 간 독성을 가지고, 일정 구현예에서, 일반적으로 다른 마크롤리드 또는 세트로마이신 유리 염기에 비해서 더 큰 간 독성 효과를 갖지 않을 것으로 기대된다.

[0403] 요약

[0404] 세트로마이신 포스페이트 패턴 1은 스케일 업 시에 감소된 결정도를 나타내었고 25℃/97% RH에서 가속 저장 하에서 조해되었다. 아세테이트 패턴 1은 복잡한 열적 거동을 나타냈고 150℃ 및 고습도에서 아세트산을 손실한다. 이의 고체-상태 특징을 기반으로, 세트로마이신 클로라이드 패턴 1은 다형성 연구를 추진하기 위해서 이 연구에서 조사된 염 중에서 선택되었다.

[0405] 세트로마이신 클로라이드 패턴 1 및 세트로마이신 클로라이드 패턴 2 간 경쟁적 슬러리 실험 (1:1 물리적 혼합물)은 THF, H_2O 및 EtOAc 중에 3가지 상이한 온도 (5℃, RT 및 40℃)에서 수행되었다. 모든 실험에서 클로라이드 패턴 1로의 전환은 현탁액 중에서 3일 이내에 관찰되었다. 클로라이드 패턴 1은 조사된 조건 하에서 가장 안정한 클로라이드 염인 것으로 결정되었다. 클로라이드 패턴 2는 클로라이드 패턴 1과 비교하여 용해도에서 오직 약한 증가만을 보인다. 이용할 수 있는 고체 형태를 형성하는 화합물의 능력은 생리적으로

관련된 조건 하에서 적절한 용해도를 제공하고, 충분한 안정성을 나타내며, 각각은 약물 생성물로서 화합물의 개발을 위한 중요한 고려사항이다. 종종, 바람직한 화합물 형태의 선택은 이들 인자 간 균형을 나타낸다.

따라서, 일정 구현예에서, 세트로마이신 클로라이드 패턴 1은 약물로서 개발을 위한 적절한 후보이다.

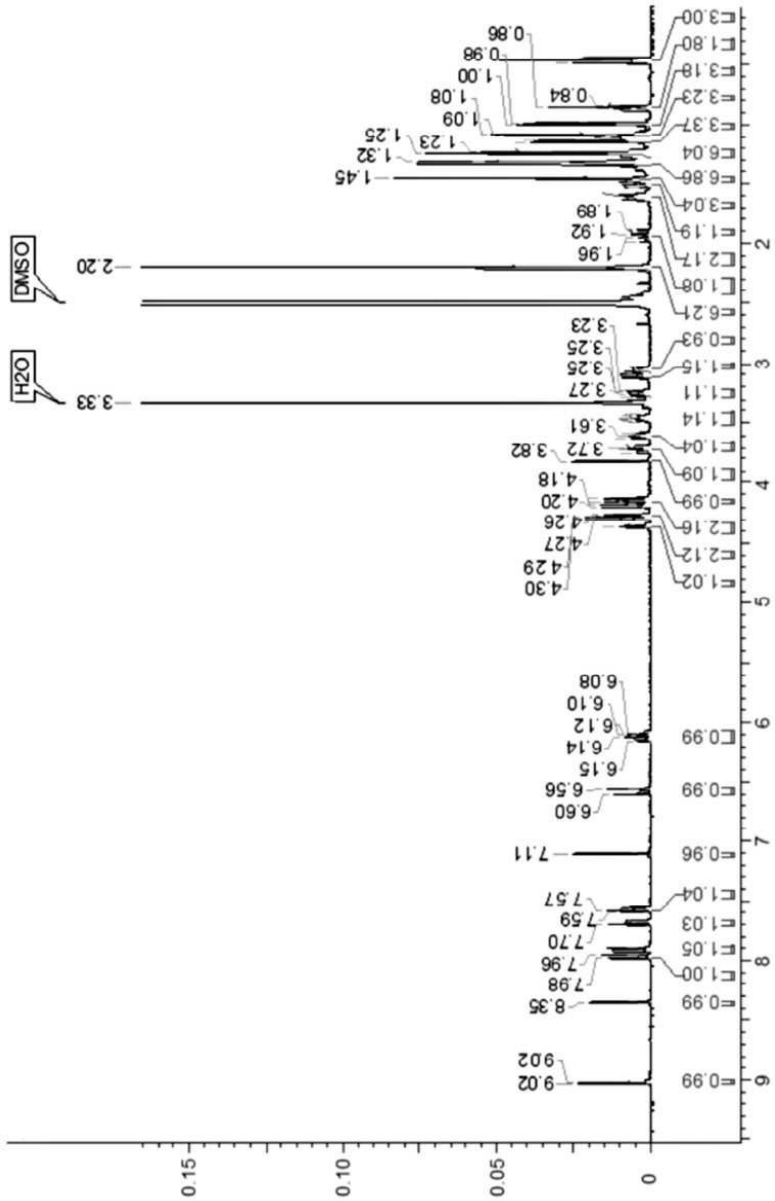
[0406] 세트로마이신 클로라이드은 또한 질환의 마우스 모델로 입증된 바와 같이, 말라리아의 치료에서 유리 염기에 비해 우수한 것으로 확인되었다. 말라리아의 치료에서 유리 염기 및 M1 대사산물에 대한 세트로마이신 클로라이드의 우수성 및 독성의 회피는 당분야에 공지되고 본 명세서에 개시된 어세이를 통해서 입증될 것으로 더욱 기대된다.

[0407] 본 출원에서 인용하는 미국 또는 외국의 모든 참조, 특허 또는 출원은 그들 전체로 본 명세서에 기재된 만큼 참조로 본 명세서에 편입된다. 임의의 불일치가 발생하는 경우에, 본 명세서에 문자 그대로 개시된 자료가 우선한다.

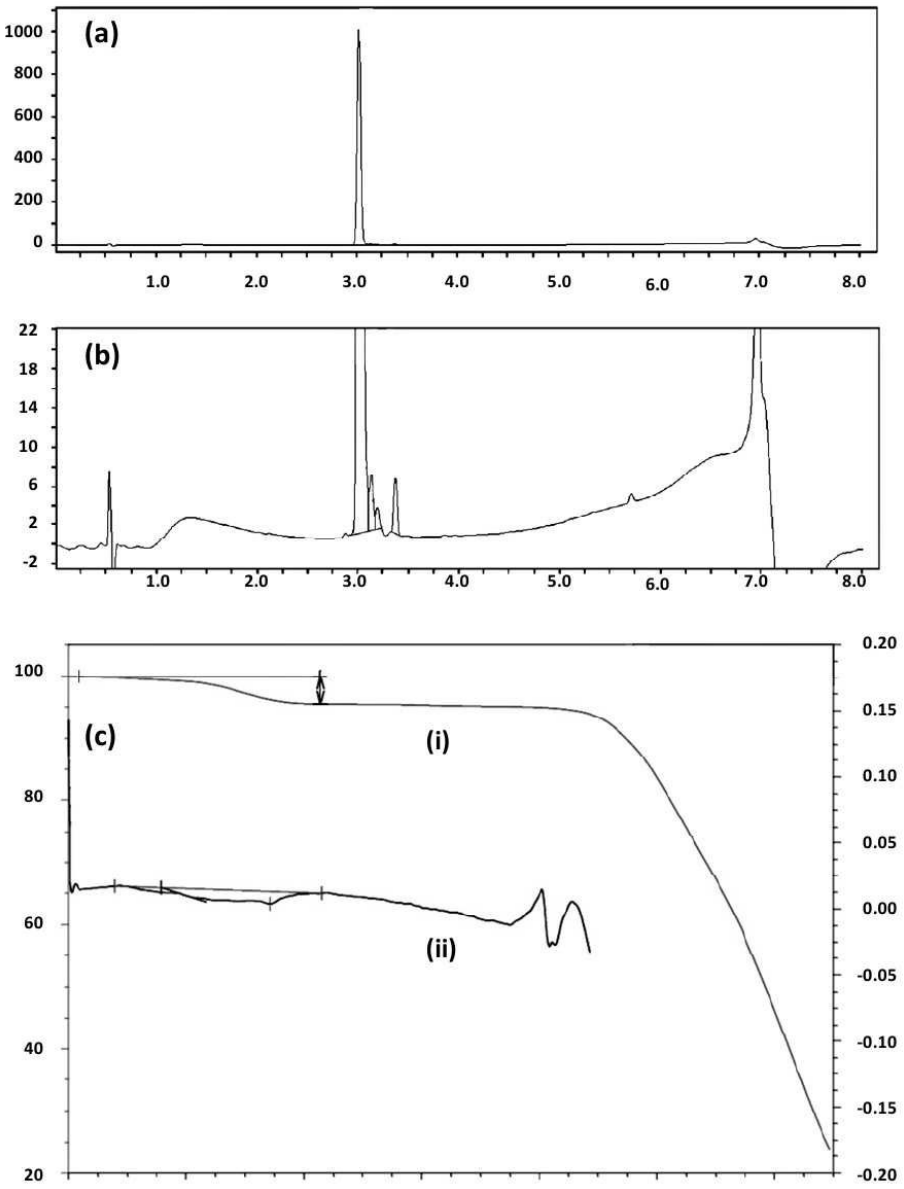
[0408] 전술한 설명으로부터, 당업자는 본 개시의 필수 특징을 확인할 수 있고, 이의 범주 및 정신을 벗어나지 않고, 다양한 용법 및 조건에 적합화시키기 위해서 본 개시의 다양한 변화 및 변경을 만들 수 있다.

도면

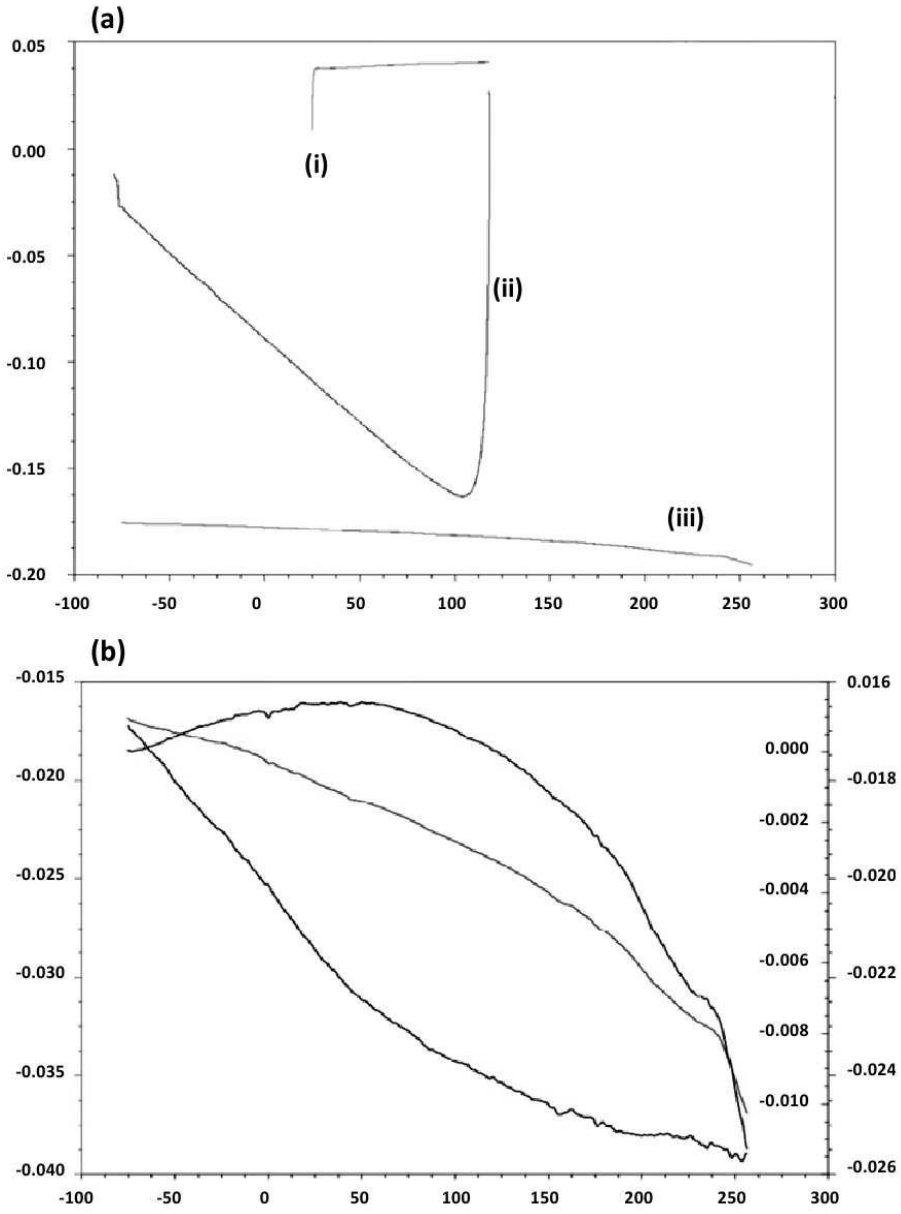
도면1



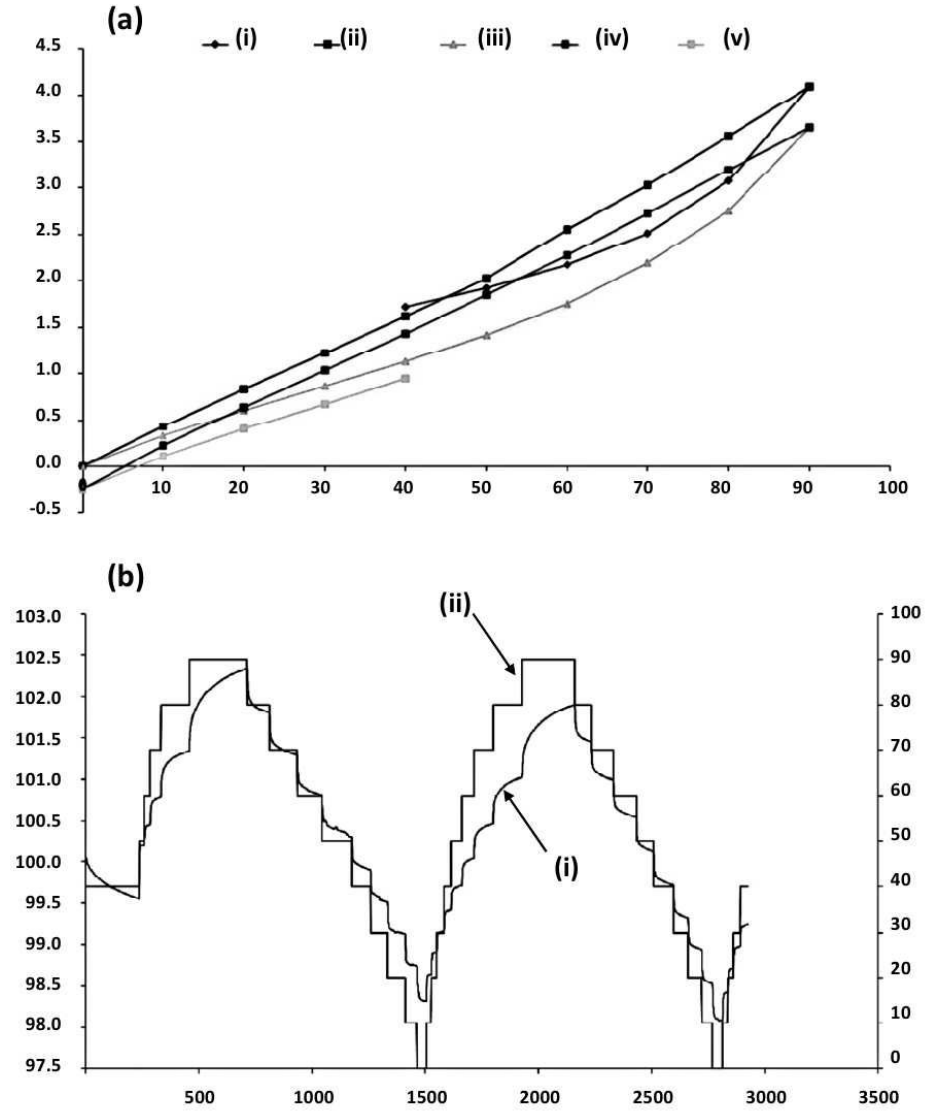
도면2


(a)
1000
800
600
400
200
0
1.0
2.0
3.0
4.0
5.0
6.0
7.0
8.0
(b)
22
18
14
10
6
2
-2
(c)
(i)
(ii)
100
80
60
40
20
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
-0.05
-0.10
-0.15
-0.20

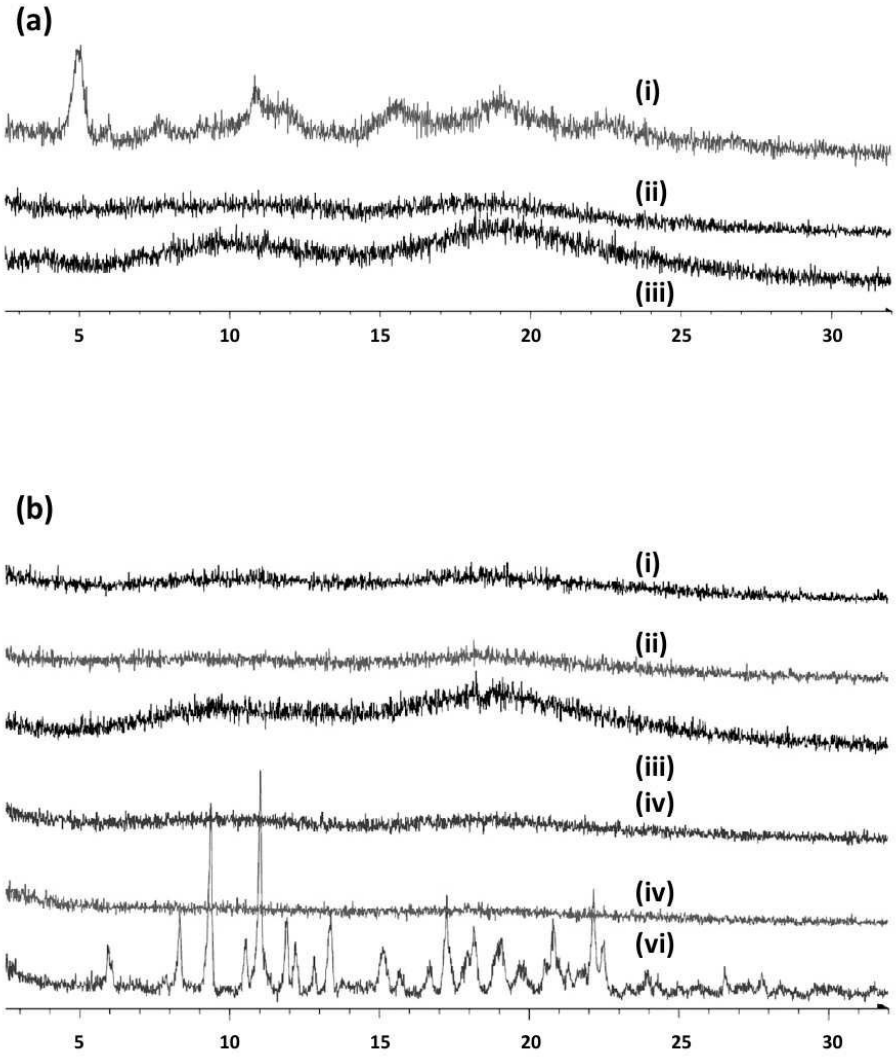
도면3


(a)
0.05
0.00
-0.05
-0.10
-0.15
-0.20
(i)
(ii)
(iii)
-100
-50
0
50
100
150
200
250
300
(b)
-0.015
-0.020
-0.025
-0.030
-0.035
-0.040
0.016
0.000
-0.002
-0.004
-0.006
-0.008
-0.010
-0.018
-0.020
-0.022
-0.024
-0.026
-100
-50
0
50
100
150
200
250
300

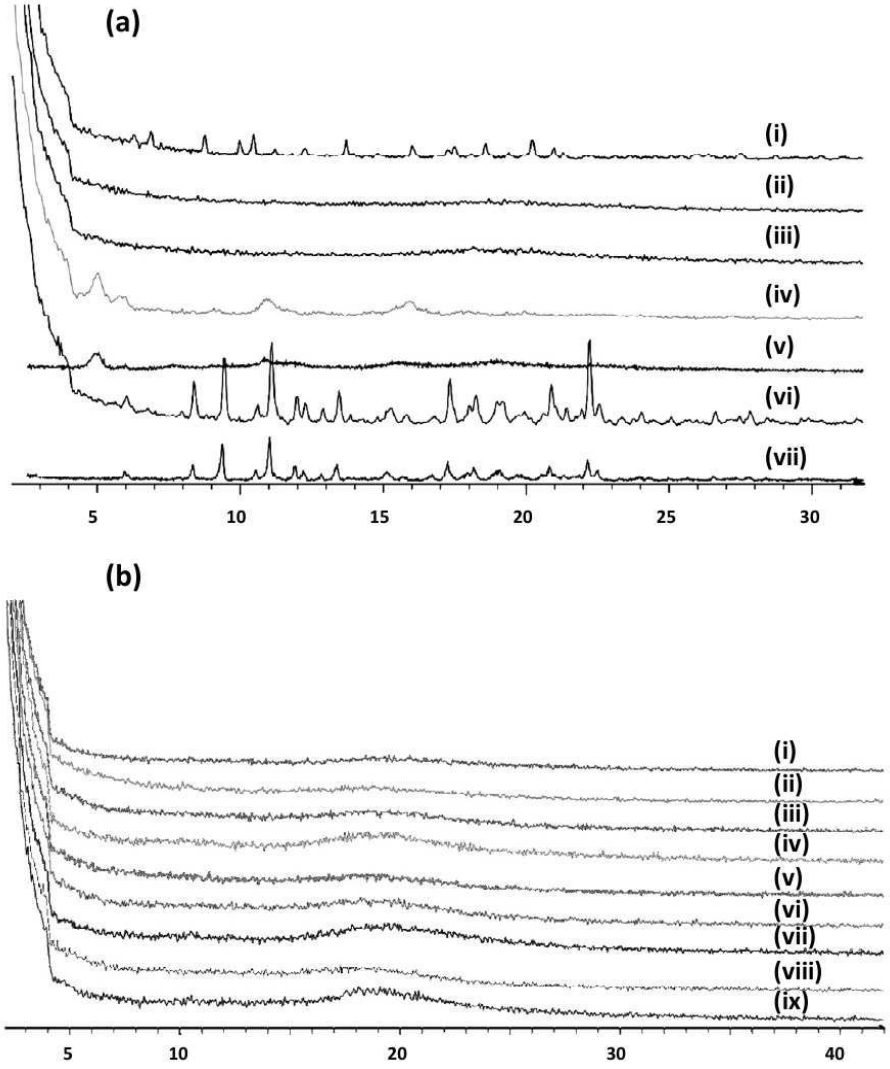
도면4


(a)
(i)
(ii)
(iii)
(iv)
(v)
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-0.5
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
(b)
(ii)
(i)
103.0
102.5
102.0
101.5
101.0
100.5
100.0
99.5
99.0
98.5
98.0
97.5
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
3500

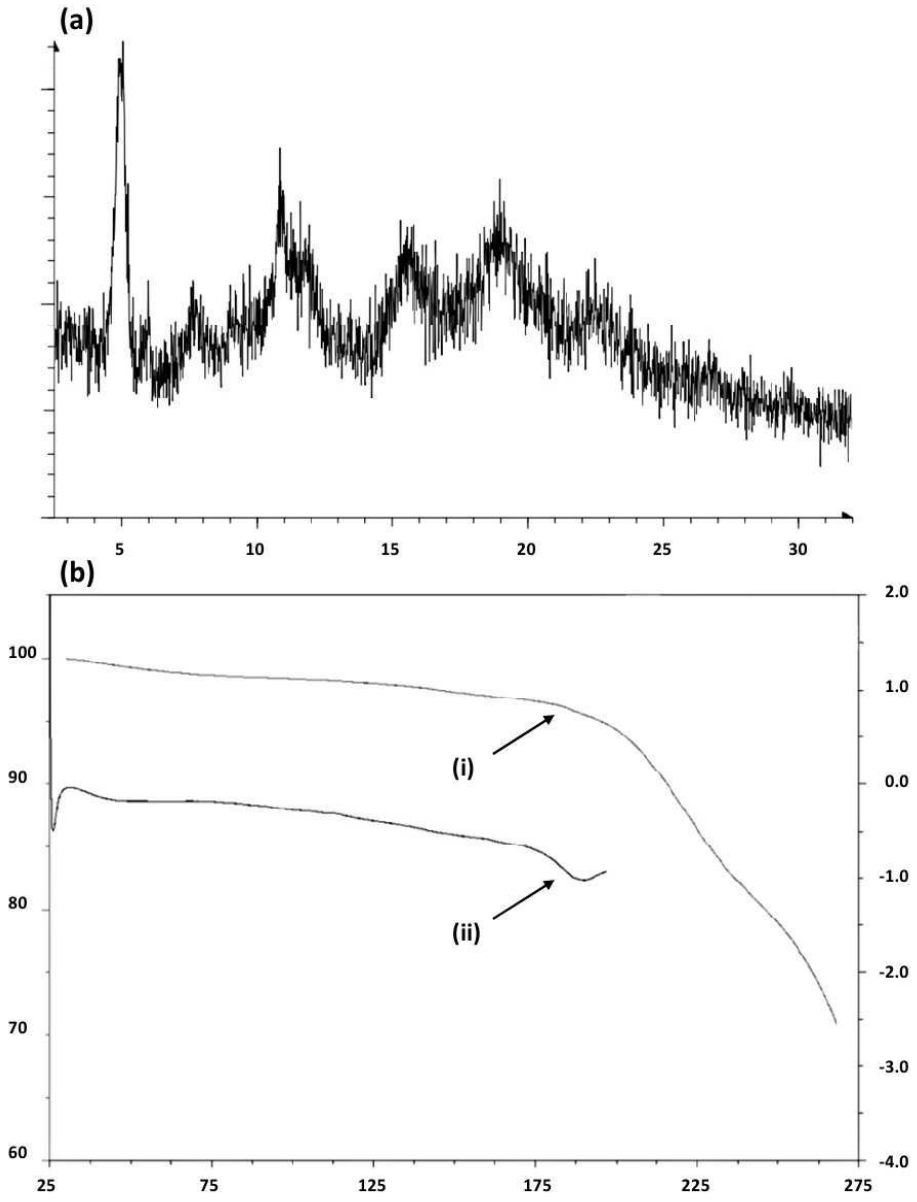
도면5



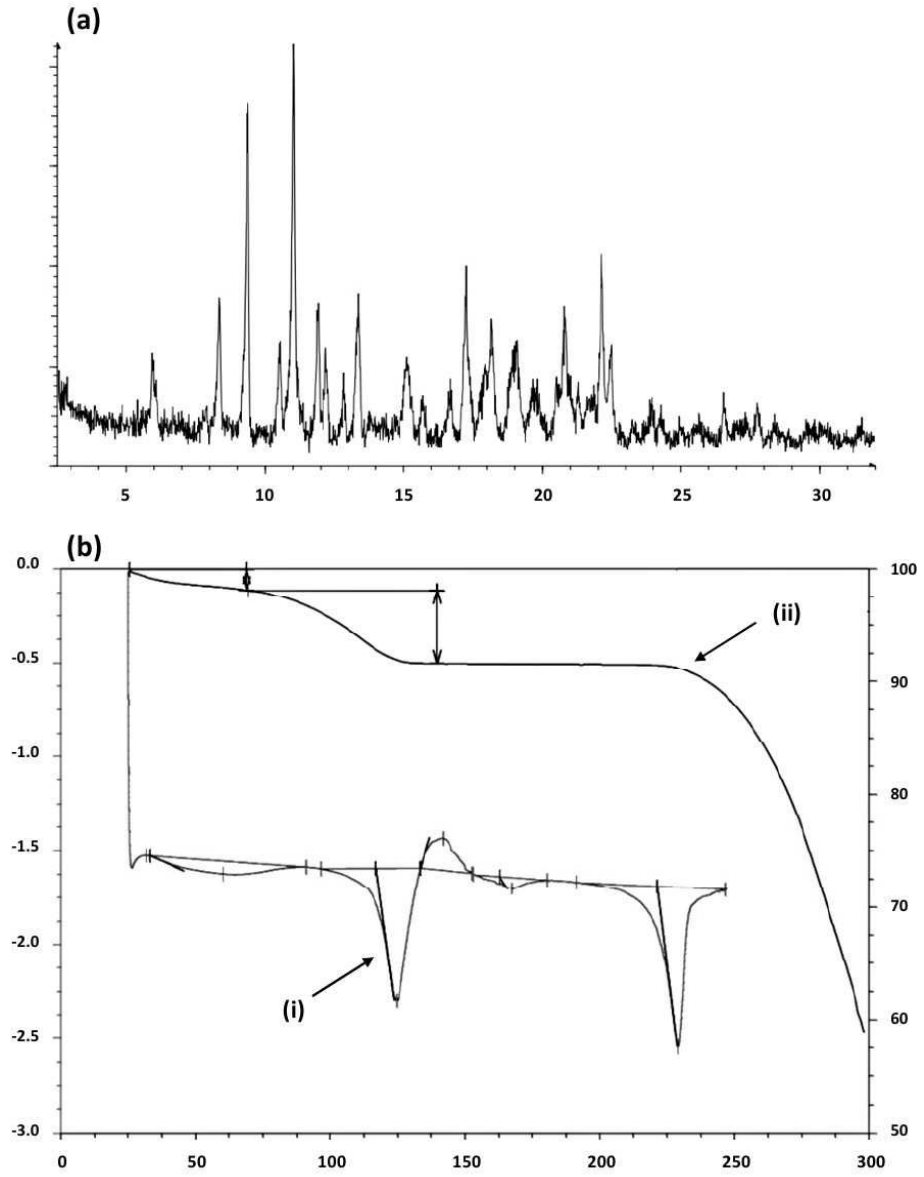
도면6


(a)
(i)
(ii)
(iii)
(iv)
(v)
(vi)
(vii)
5
10
15
20
25
30
(b)
(i)
(ii)
(iii)
(iv)
(v)
(vi)
(vii)
(viii)
(ix)
5
10
20
30
40

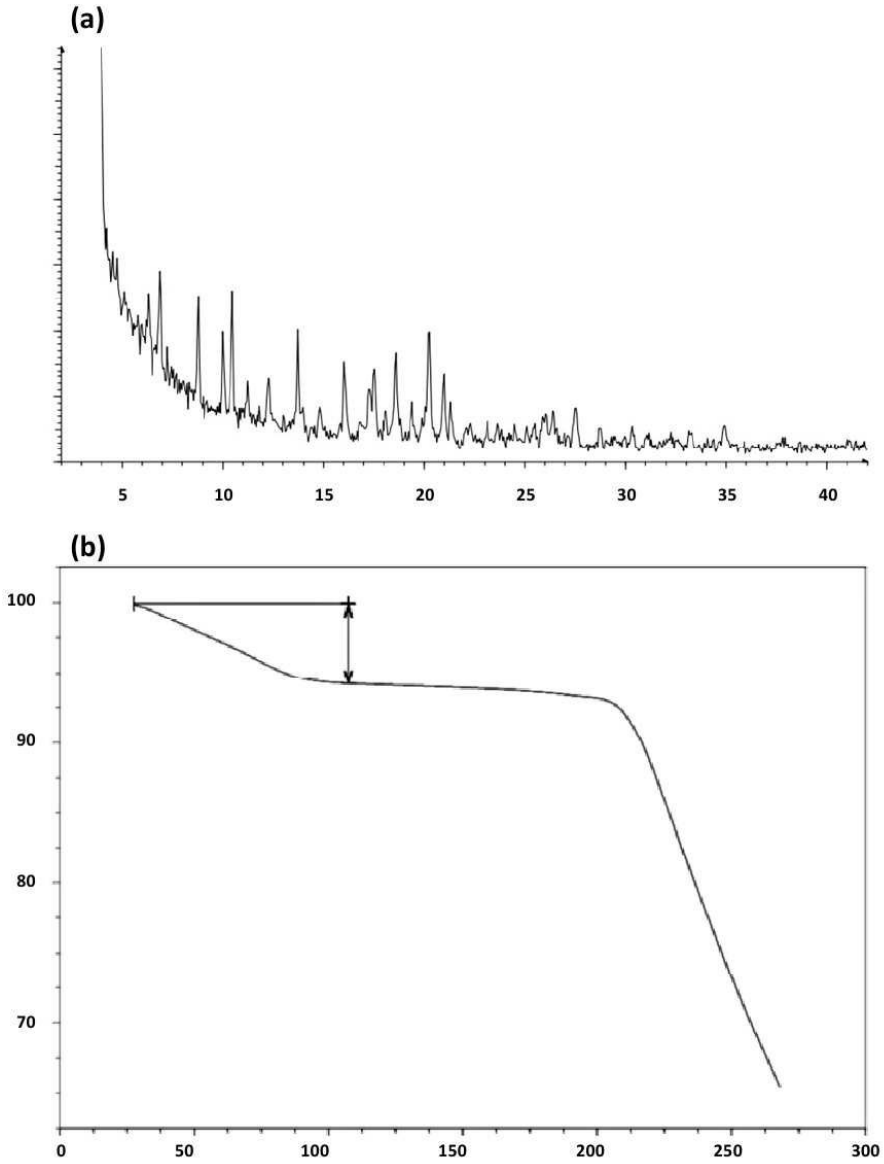
도면7


(a)
5
10
15
20
25
30
(b)
100
90
80
70
60
2.0
1.0
0.0
-1.0
-2.0
-3.0
-4.0
25
75
125
175
225
275
(i)
(ii)

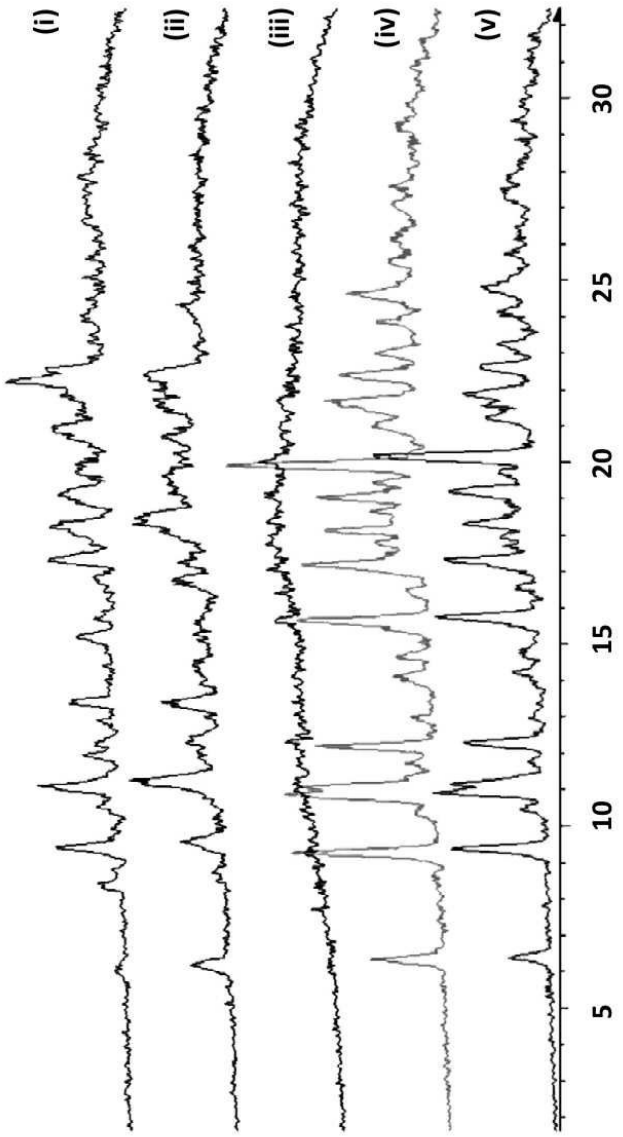
도면8


(a)
5
10
15
20
25
30
(b)
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
-2.0
-2.5
-3.0
100
90
80
70
60
50
0
50
100
150
200
250
300
(ii)
(i)

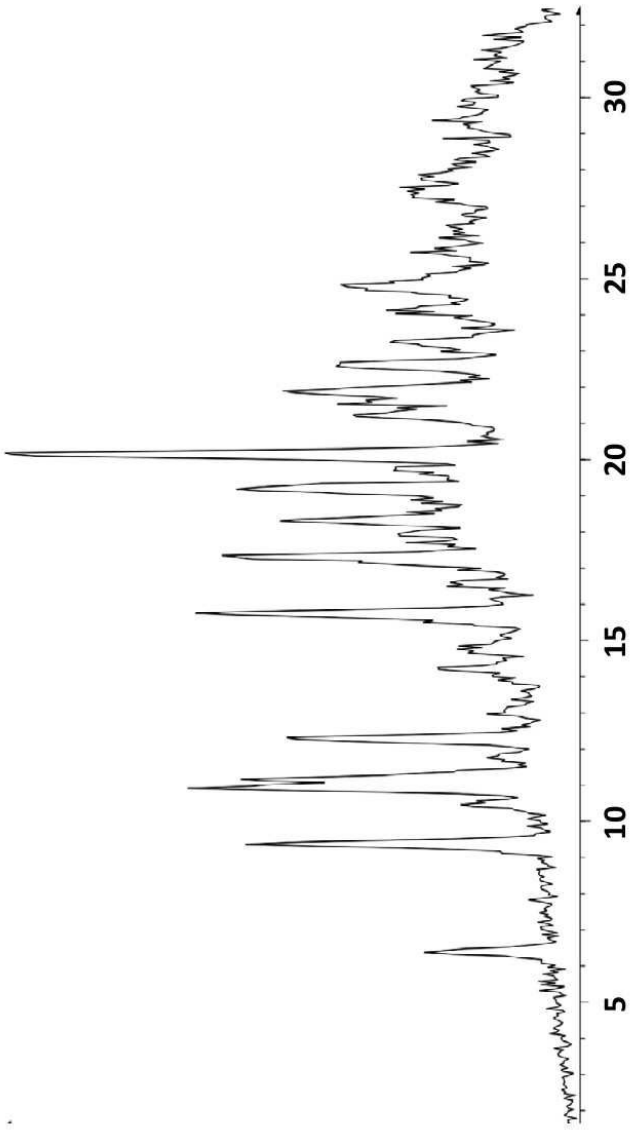
도면9



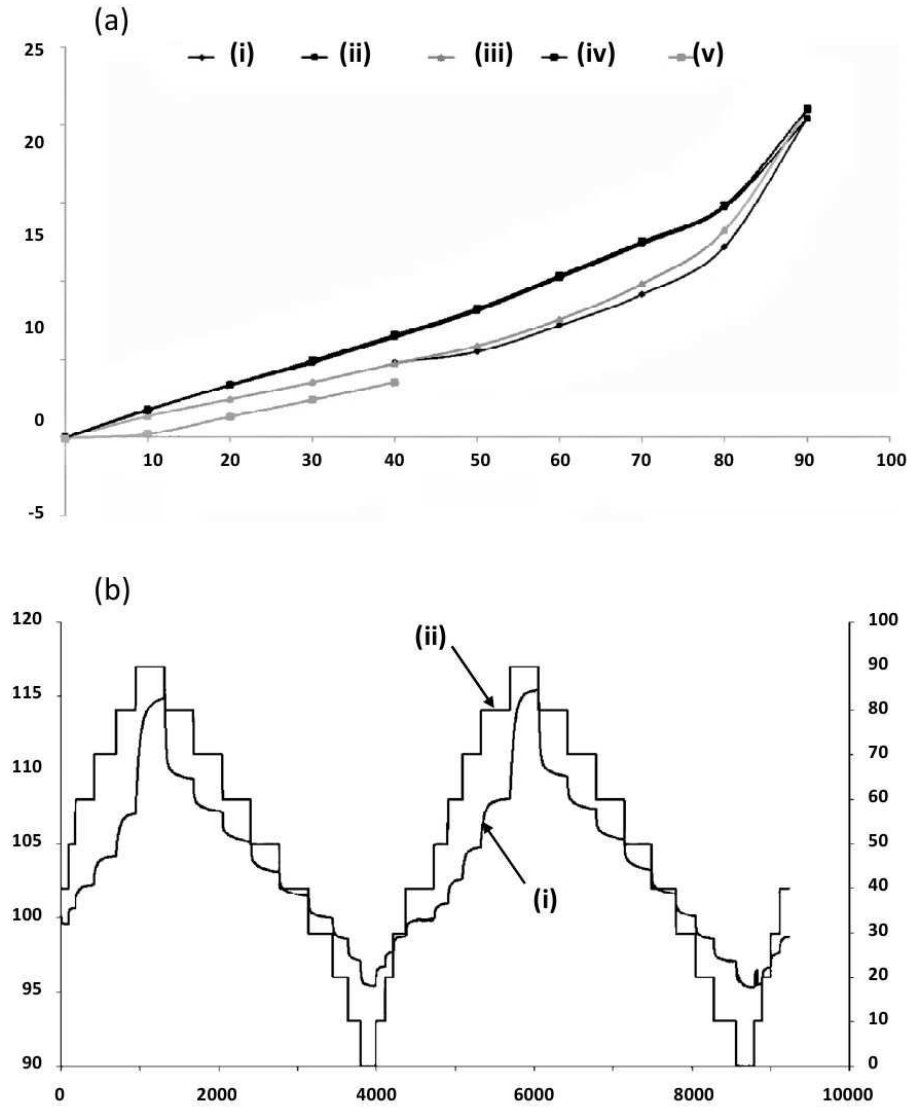
도면10



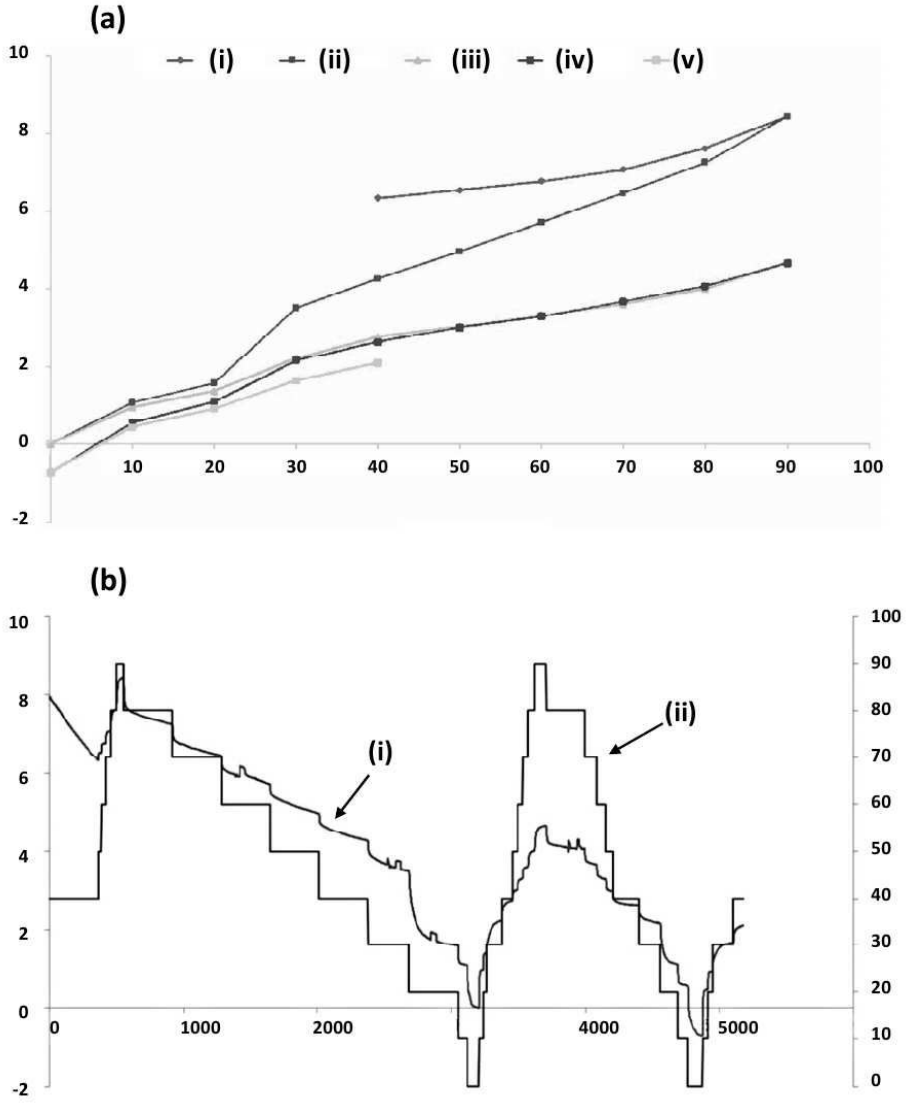
도면11



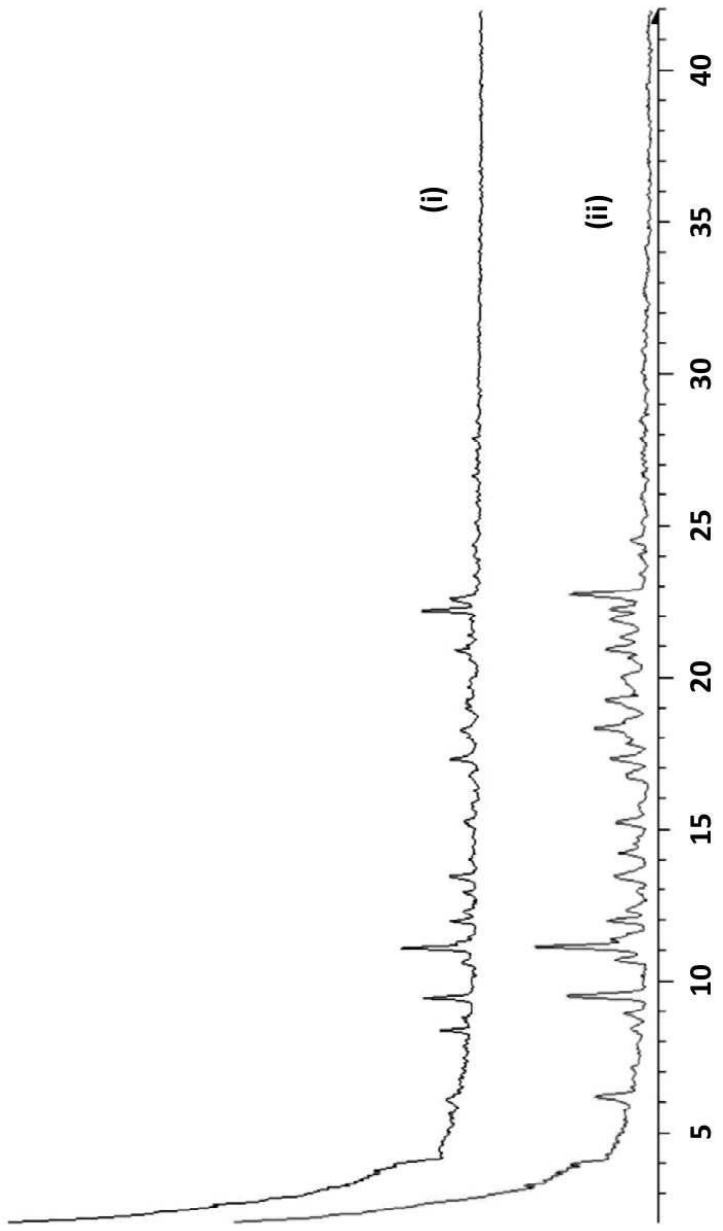
도면12


(a)
(i)
(ii)
(iii)
(iv)
(v)
25
20
15
10
0
-5
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
(b)
120
115
110
105
100
95
90
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
(ii)
(i)
0
2000
4000
6000
8000
10000

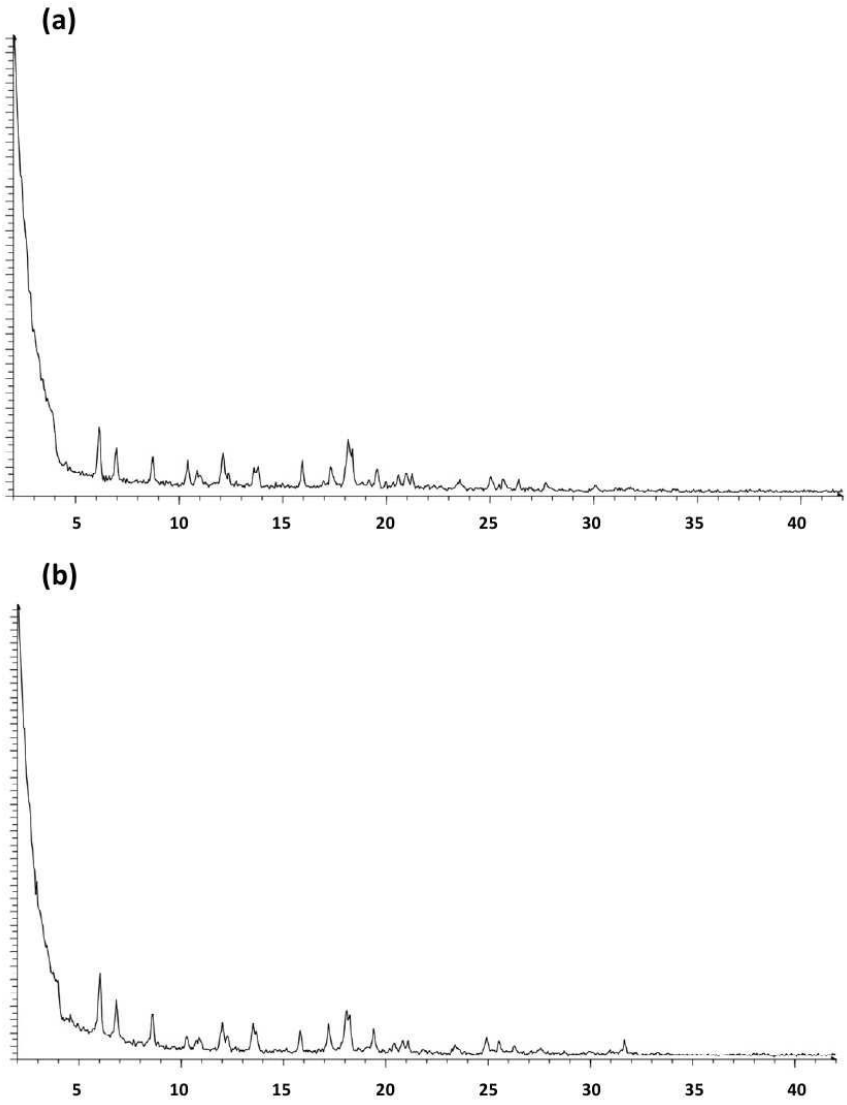
도면13


(a)
(i)
(ii)
(iii)
(iv)
(v)
10
8
6
4
2
0
-2
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
(b)
(i)
(ii)
10
8
6
4
2
0
-2
0
1000
2000
4000
5000
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

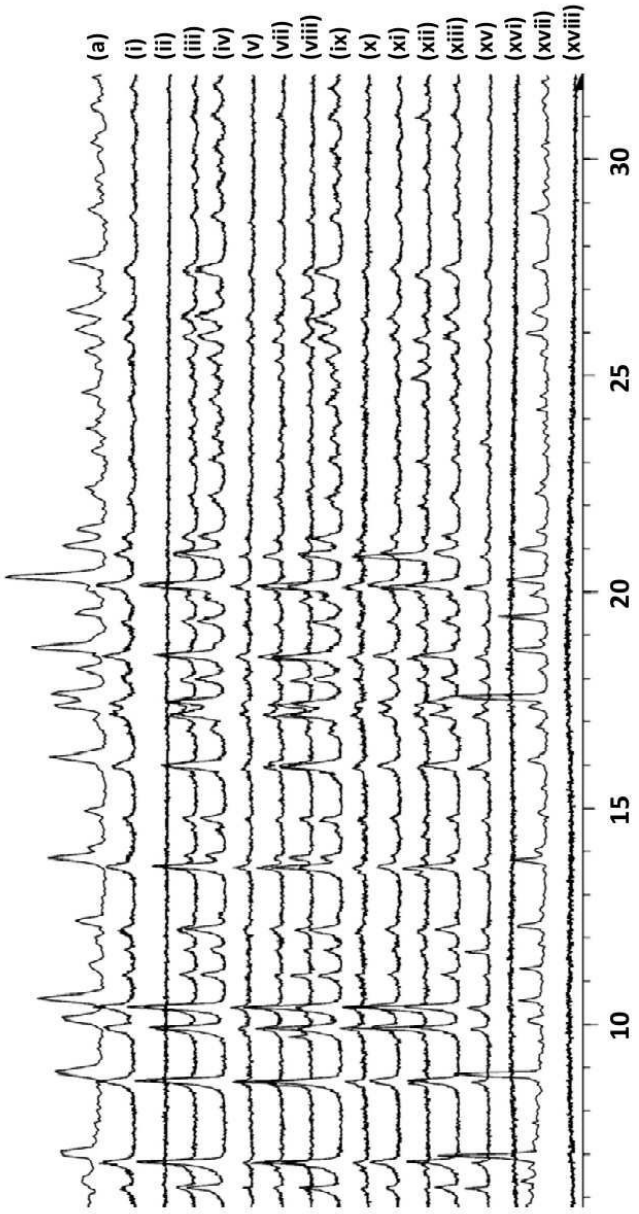
도면14



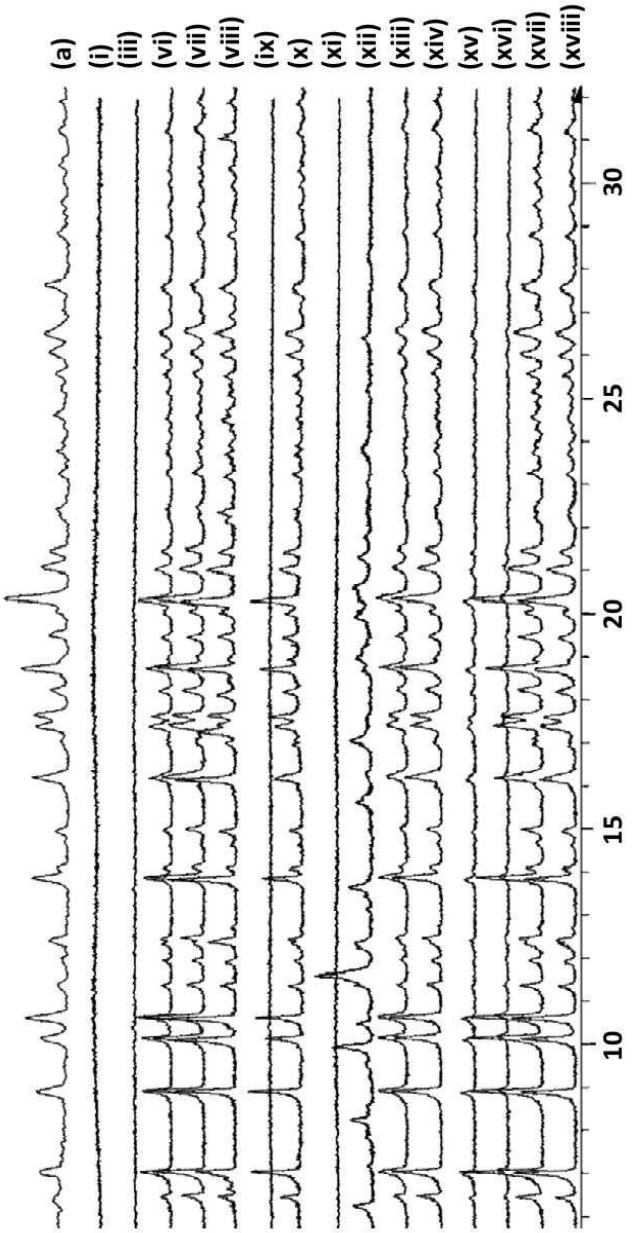
도면15



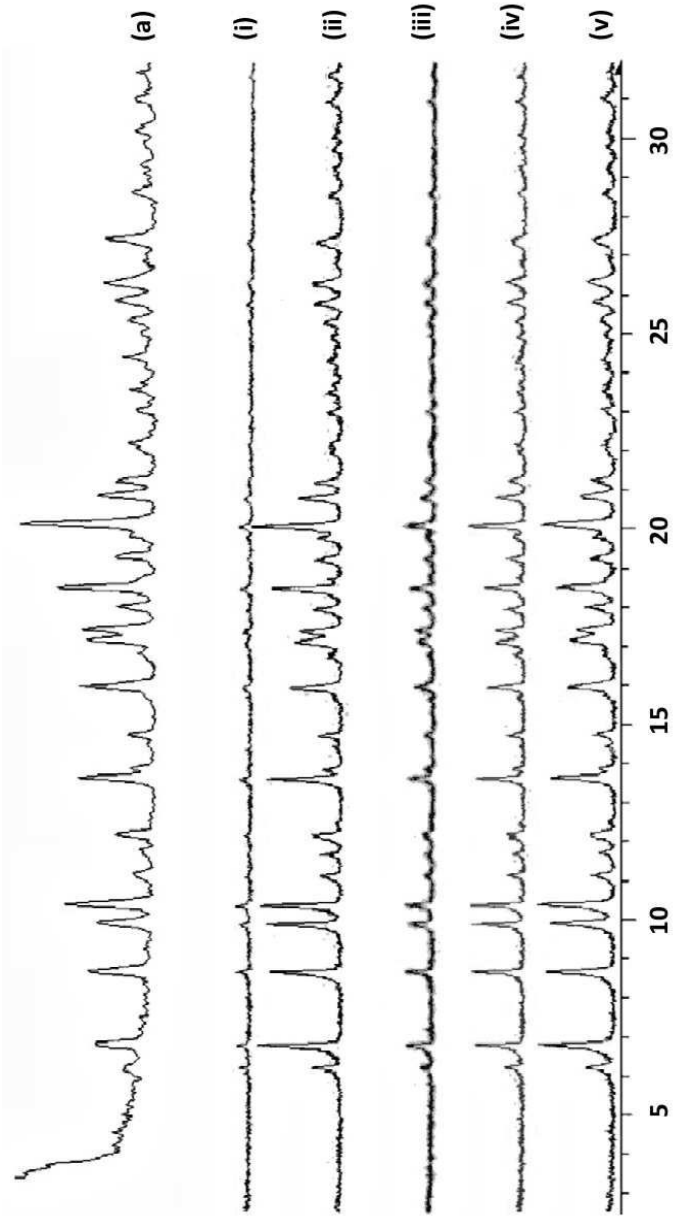
도면16


(a)
(i)
(ii)
(iii)
(iv)
(v)
(vii)
(viii)
(ix)
(x)
(xi)
(xii)
(xiii)
(xv)
(xvi)
(xvii)
(xviii)
10
15
20
25
30

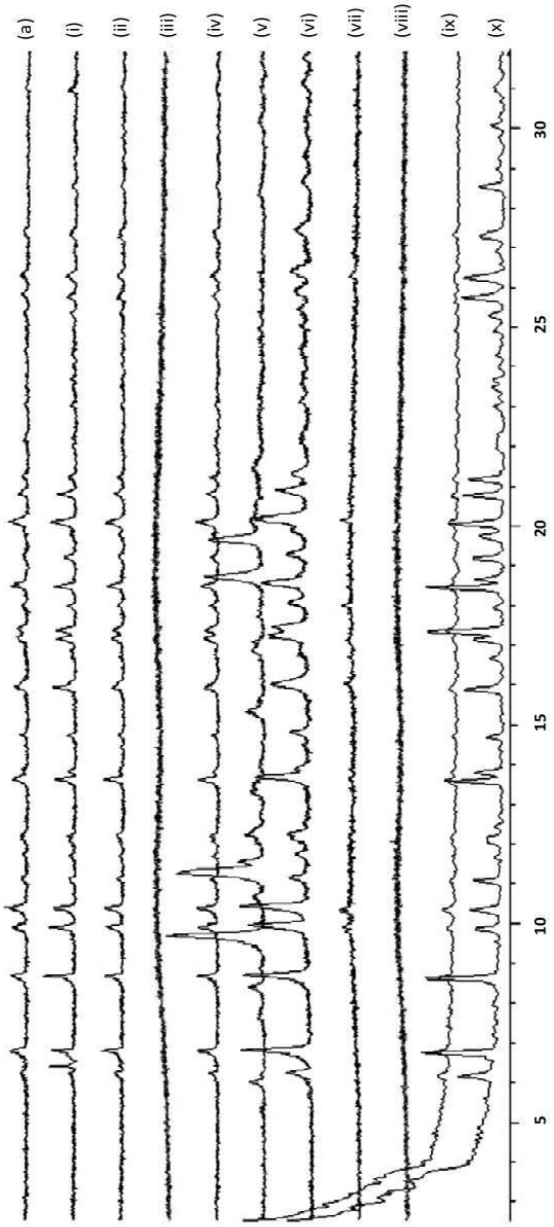
도면17


(a)
(i)
(iii)
(vi)
(vii)
(viii)
(ix)
(x)
(xi)
(xii)
(xiii)
(xiv)
(xv)
(xvi)
(xvii)
(xviii)
10
15
20
25
30

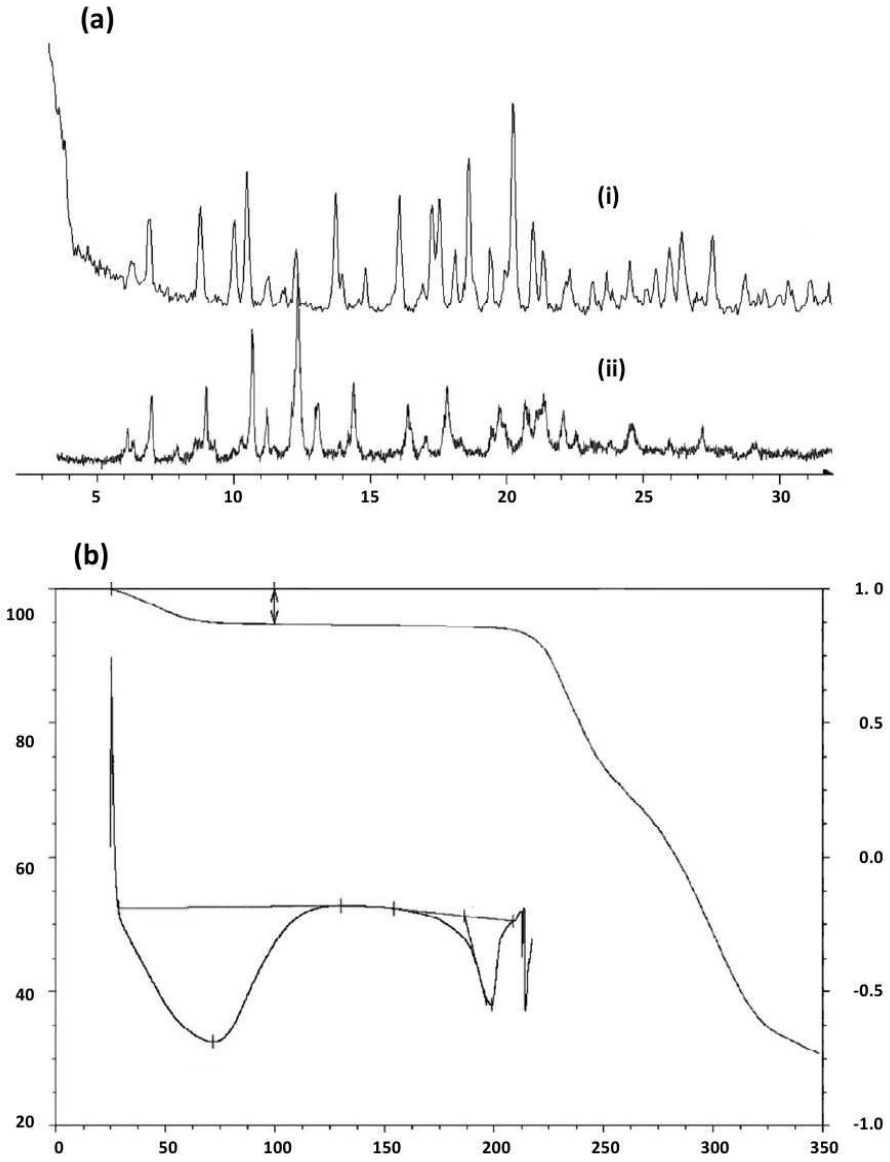
도면18



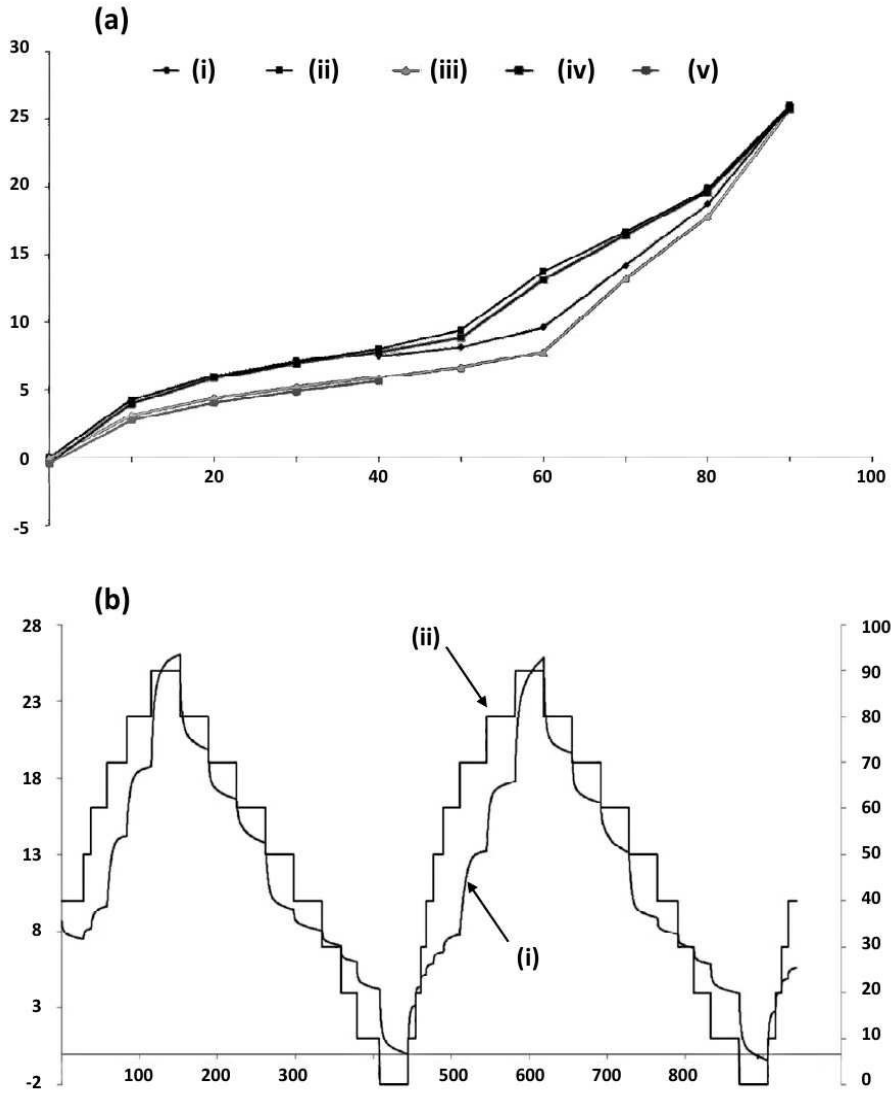
도면19



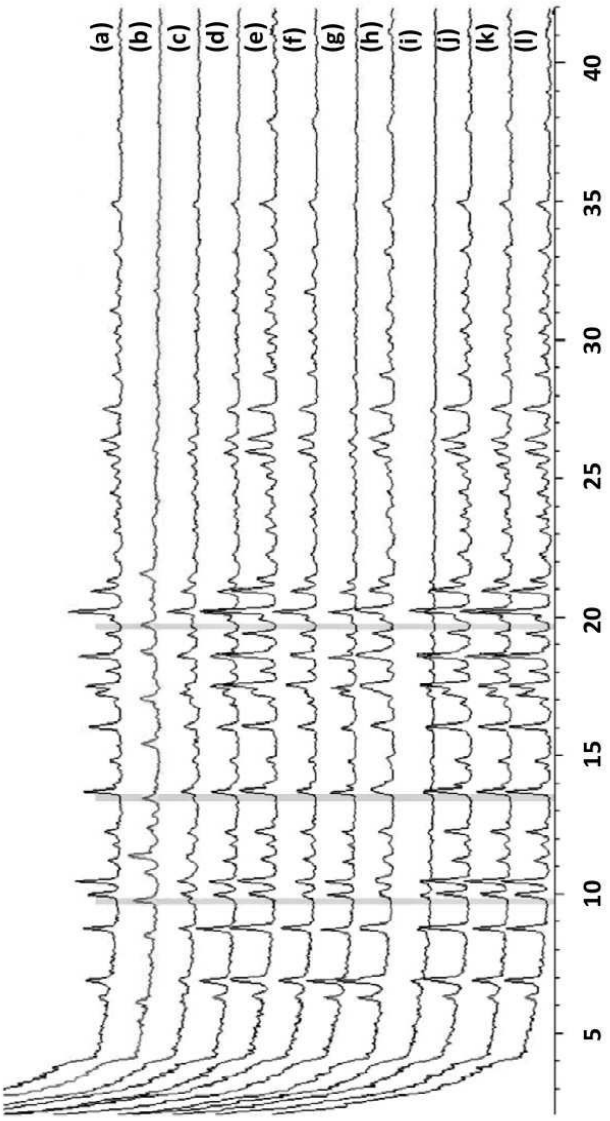
도면20


(a)
(i)
(ii)
5
10
15
20
25
30
(b)
100
80
60
40
20
1. 0
0.5
0.0
-0.5
-1.0
0
50
100
150
200
250
300
350

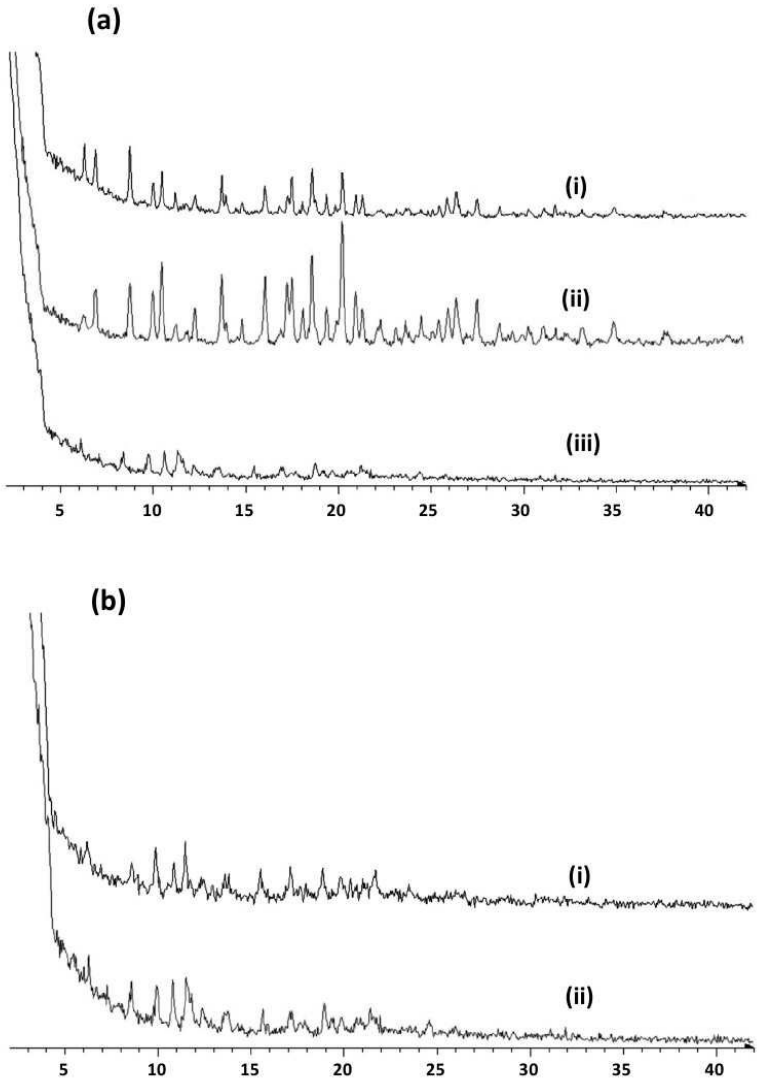
도면21


(a)
(i)
(ii)
(iii)
(iv)
(v)
30
25
20
15
10
5
0
-5
20
40
60
80
100
(b)
(ii)
(i)
28
23
18
13
8
3
-2
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
100
200
300
500
600
700
800

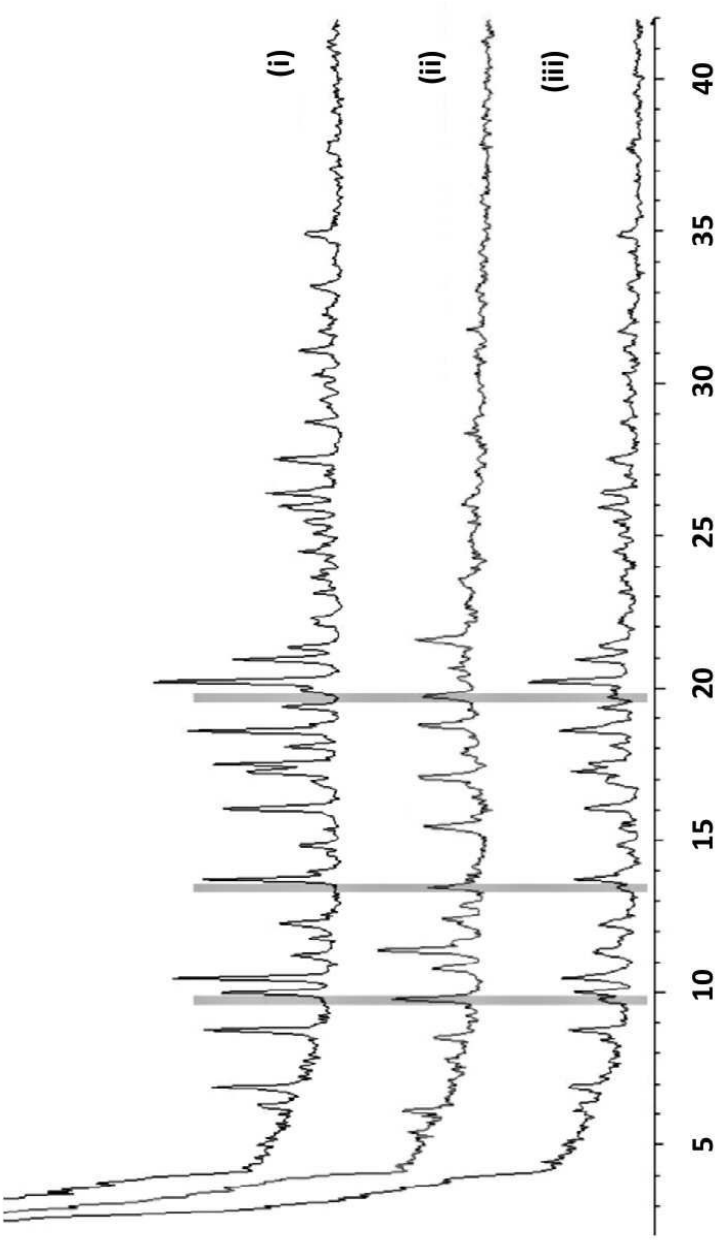
도면22



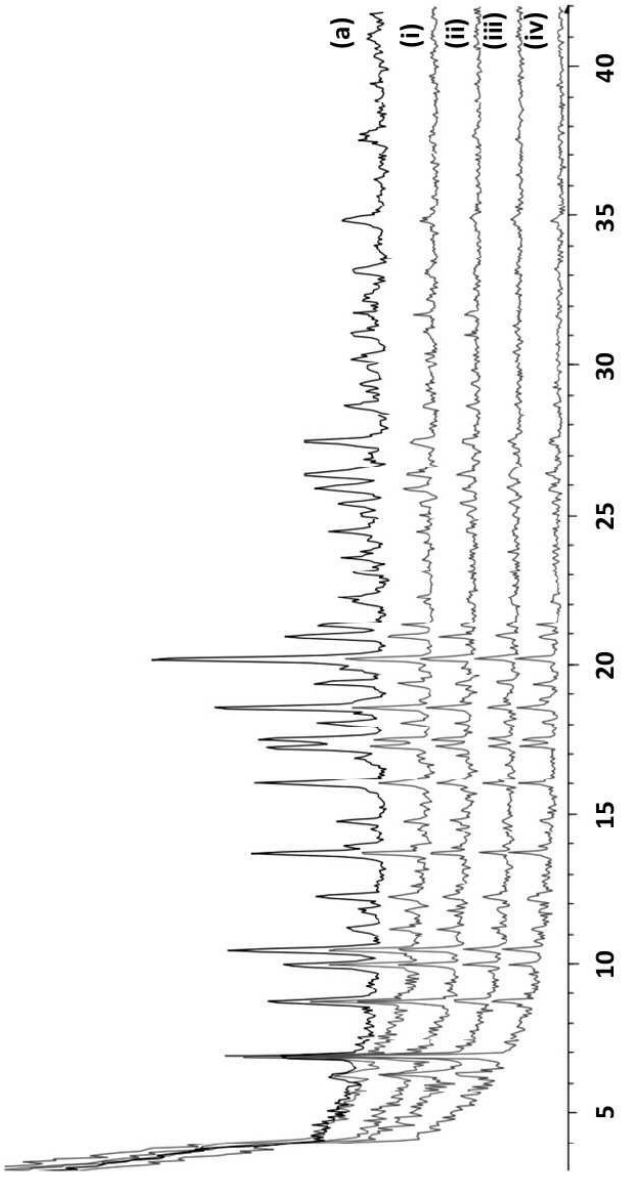
도면23



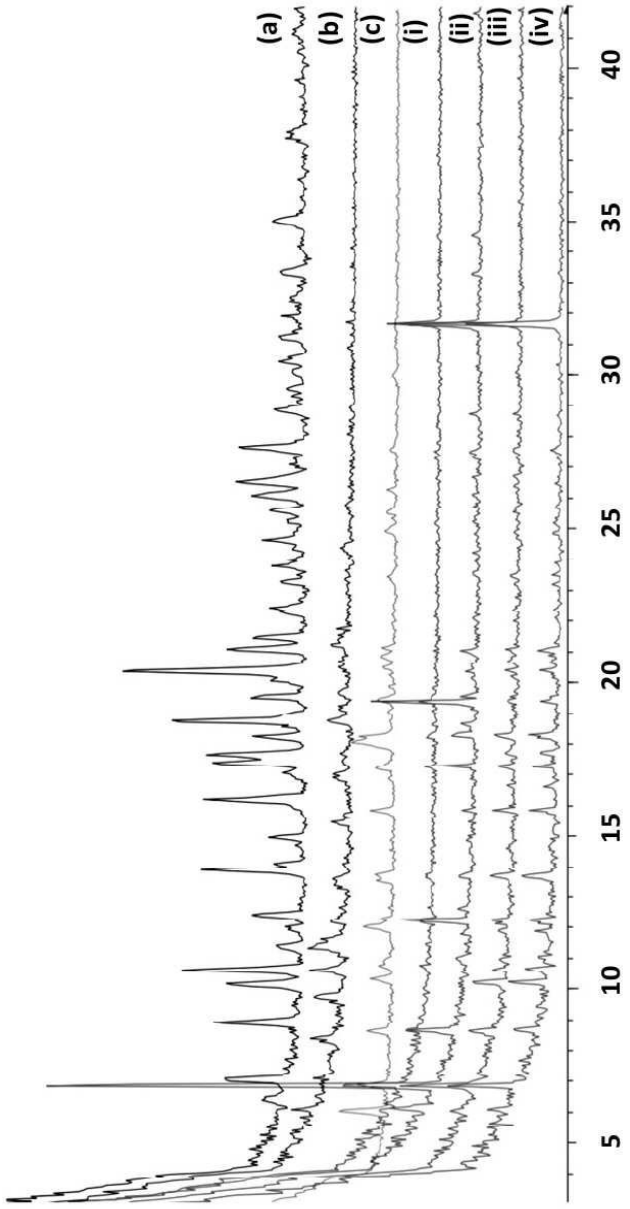
도면24



도면25



도면26



도면27

세트로마이신 염 (4일 경구)은 염기보다 2배 빠르게 사멸시키고 초기 기생충혈증으로 복귀는 1일 지연된다.

