

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2017年8月24日(24.08.2017)



(10) 国際公開番号
WO 2017/142002 A1

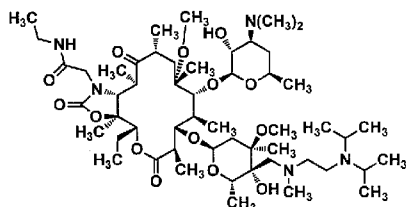
- (51) 国際特許分類:
C07H 17/08 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
- (74) 代理人: 特許業務法人特許事務所サイクス(SIKS & CO.); 〒1040031 東京都中央区京橋一丁目8番7号 京橋日殖ビル8階 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2017/005629
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (22) 国際出願日: 2017年2月16日(16.02.2017)
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2016-027737 2016年2月17日(17.02.2016) JP
特願 2016-027740 2016年2月17日(17.02.2016) JP
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (71) 出願人: 大正製薬株式会社(TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 林 真知(HAYASHI Masato); 〒1708633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 塩澤 史康(SHIOZAWA Fumiyasu); 〒1708633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 笹本直樹(SASAMOTO Naoki); 〒1708633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: CRYSTAL FORMS OF FREE C-4"-SUBSTITUTED MACROLIDE COMPOUND AND SALT THEREOF, AND PRODUCTION METHODS THEREFOR

(54) 発明の名称: C-4"位置換マクロライド化合物フリー体及び塩の結晶形並びにそれらの製造方法



[1]

(57) Abstract: Provided is, for example, an A-form crystal, etc., of a compound represented by formula [1], which has physical property (a) and/or physical property (b), and has excellent physical properties in environments in which it is produced or used as a medicine: (a) having peaks at 2θ of 4.1 degrees, 10.0 degrees, 10.6 degrees, and 15.1 degrees in powder X-ray diffraction (Cu-Kα); or (b) having an endothermic peak within 143-148°C, as measured in differential thermal analysis/ thermogravimetric measurement (TG/DTA).

(57) 要約: 例えば下記 (a) ~ (b) の物性を少なくとも1つ有し、医薬品としての製造・使用環境下で優れた物理学的特性を有する、式 [1] で表される化合物のA形結晶などが提供される。(a) 粉末X線回折 (Cu-Kα) において、2θ=4.1度、10.0度、10.6度及び15.1度にピークを有する; 又は (b) 示差熱分析/熱質量測定 (TG/DTA) において、吸熱ピークが143~148°Cにある。

WO 2017/142002 A1

明 細 書

発明の名称：

C-4”位置換マクロライド化合物フリー体及び塩の結晶形並びにそれらの製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、エリスロマイシン類似骨格を有する新規抗生物質に関する。より具体的には、本発明は、クラジノースの4”位に窒素原子を有する置換基で置換されたメチル基を有するマクロライド化合物の結晶形及びそれらの製造方法、並びに当該マクロライド化合物の特定の塩の結晶形及びそれらの製造方法に関する。

背景技術

[0002] エリスロマイシンAはグラム陽性菌、マイコプラズマなどに起因する感染症の治療薬として広く使用されている抗生物質である。しかし、エリスロマイシンは胃酸で分解されるため、体内動態が一定しないという欠点があった。そこで酸に対する安定性を増した誘導体が検討され、その結果、クラリスロマイシン、アジスロマイシン（特許文献1及び2）、ロキシスロマイシンなどの体内動態の安定したマクロライド剤が開発されてきた。外来の呼吸器感染症を治療領域とするこれらマクロライド剤は、特に臨床分離頻度の高い肺炎球菌、連鎖球菌並びにインフルエンザ菌に対し強い抗菌活性を有する必要がある。さらに、市中肺炎からマクロライド耐性の肺炎球菌が高頻度に分離されていることから耐性肺炎球菌に有効であることも重要となっている。

[0003] 近年、広範な研究の結果、エリスロマイシン耐性肺炎球菌、エリスロマイシン耐性連鎖球菌のいずれに対しても有効なマクロライドとしてAgouridasらは1995年にHMR3647(テリスロマイシン, 特許文献3)を、Orらは1998年にABT-773(セスロマイシン, 特許文献4)を相次いで見出した。その後、さらに薬効増強が図られた2-フルオロケトライド(特許文献5)が報告されている。

[0004] 一方、クラジノースの4”位に窒素原子を有する置換基で置換されたメチル基を有するマクロライド化合物に関しては、ラクトン環内に窒素原子をもつという構造的な特徴を有しているアザライドタイプの化合物がほとんどである(特許文献6)。

[0005] 更に、エリスロマイシン耐性肺炎球菌、エリスロマイシン耐性連鎖球菌のいずれに対しても有効なマクロライドとして、クラジノースの4”位に窒素原子を有する置換基で置換されたメチル基を有するマクロライド化合物については、出願人らも報告している(特許文献7、8及び9)。特にその中でも特許文献7、8に記載された実施例15が好ましい化合物である。

先行技術文献

特許文献

- [0006] 特許文献1：米国特許明細書第4474768号
特許文献2：米国特許明細書第4517359号
特許文献3：欧州特許第680967号
特許文献4：国際公開WO98/09978号
特許文献5：国際公開WO02/32919号
特許文献6：国際公開WO98/56801号
特許文献7：国際公開WO2012/115256号
特許文献8：日本国公表特許公報第2014-505723号
特許文献9：日本国公開特許公報第2014-058509号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

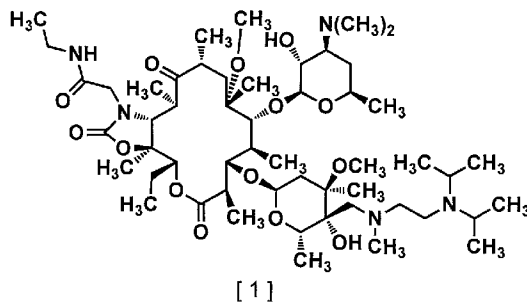
[0007] 本発明の課題は、従来のエリスロマイシン感受性菌のみならず、エリスロマイシン耐性菌(例えば耐性肺炎球菌、耐性連鎖球菌、及びマイコプラズマ)に対しても有効で、一定の品質を有する単一の結晶として再現性良く得られ、医薬品及び医薬品原料の製造に用いられる原薬の結晶として安定的に供給することが可能で、保存安定性に優れた物理学的特性を有する新規な化合

物の結晶形及びそれらの製造方法を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0008] そこで、本発明者らは新たなマクロライド化合物の研究を鋭意行った結果、下記に示す化合物が優れた抗菌活性を有することを見出し、また医薬品としての製造・使用環境下で物理的特性に優れた式 [1] で表される化合物の結晶を提供することができることを発見し、本願発明を完成するに至った。

[0009] [化1]



[1]

[0010] 以下、本願発明の態様を説明する。

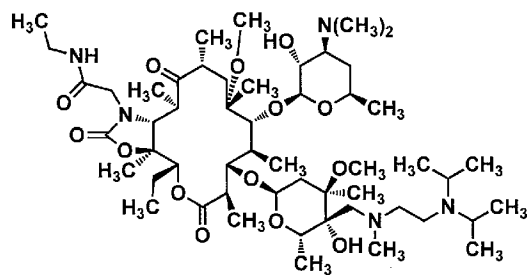
本願発明の1つの態様は、

(1) 下記 (a) ~ (b) の物性を少なくとも1つ有する、式 [1] で表される化合物の結晶である。

(a) 粉末X線回折 (Cu-K α) において、 $2\theta = 4.1$ 度、 10.0 度、 10.6 度及び 15.1 度にピークを有する；又は

(b) 示差熱分析/熱質量測定 (TG/DTA) において、吸熱ピークが $143 \sim 148$ °C にある。

[化2]



[1]

[0011] また、本願発明の他の態様は、

(2) 式 [1] で表される化合物に酢酸エチル、ヘキサン又はこれらの混合液を加えて溶液とした後、結晶化させ、得られた結晶を乾燥させることを特徴とする (1) に記載の結晶の製造方法である。

[0012] また、本願発明の他の態様は、

(3) 下記 (a) ~ (c) の物性を少なくとも1つ有する、式 [1] で表される化合物の結晶である。

(a) 粉末X線回折 (Cu-K α) において、 $2\theta = 4.0$ 度、 7.1 度、 8.1 度及び 12.1 度にピークを有する；

(b) 示差熱分析/熱質量測定 (TG/DTA) において、吸熱ピークが $181 \sim 186$ °Cにある；又は

(c) 赤外線吸収スペクトル (ATR法) において、特性吸収帯が、 1769 cm^{-1} 、 1685 cm^{-1} 、 1521 cm^{-1} 、 1458 cm^{-1} 、 1165 cm^{-1} 及び 1111 cm^{-1} にある。

[0013] また、本願発明の他の態様は、

(4) 式 [1] で表される化合物にメタノール又は水-メタノール混合液を加えて溶液とした後、結晶化させ、得られた結晶を乾燥させることを特徴とする (3) に記載の結晶の製造方法である。

[0014] また、本願発明の他の態様は、

(5) 下記 (a) ~ (b) の物性を少なくとも1つ有する、式 [1] で表される化合物の結晶である。

(a) 粉末X線回折 (Cu-K α) において、 $2\theta = 3.3$ 度、 4.6 度、 11.2 度及び 15.5 度にピークを有する；又は

(b) 示差熱分析/熱質量測定 (TG/DTA) において、吸熱ピークが $136 \sim 141$ °Cにある。

[0015] また、本願発明の他の態様は、

(6) 式 [1] で表される化合物の結晶に水を加えて懸濁液とした後、攪拌して得られた結晶を乾燥させることを特徴とする (5) に記載の結晶の製造方法である。

[0016] また、本願発明の他の態様は、

(7) 下記 (a) ~ (b) の物性を少なくとも1つ有する、式 [1] で表される化合物の水和物の結晶である。

(a) 粉末X線回折 (Cu-K α) において、 $2\theta = 5.4$ 度、 6.6 度、 10.9 度及び 16.6 度にピークを有する；又は

(b) 示差熱分析/熱質量測定 (TG/DTA) において、吸熱ピークが $45 \sim 50$ °C及び $180 \sim 185$ °Cにある。

[0017] また、本願発明の他の態様は、

(8) 式 [1] で表される化合物にエタノール又は水-エタノール混合液を加えて溶液とした後、結晶化させ、得られた結晶を氷冷下にて乾燥させることを特徴とする (7) に記載の結晶の製造方法である。

[0018] また、本願発明の他の態様は、

(9) 下記 (a) ~ (b) の物性を少なくとも1つ有する、式 [1] で表される化合物の水和物の結晶である。

(a) 粉末X線回折 (Cu-K α) において、 $2\theta = 5.0$ 度、 5.9 度、 10.9 度及び 16.7 度にピークを有する；又は

(b) 示差熱分析/熱質量測定 (TG/DTA) において、吸熱ピークが $48 \sim 53$ °C及び $115 \sim 120$ °Cにある。

[0019] また、本願発明の他の態様は、

(10) 式 [1] で表される化合物にアセトニトリルを加えて溶液とした後、結晶化させ、得られた結晶を乾燥させることを特徴とする (9) に記載の結晶の製造方法である。

[0020] また、本願発明の他の態様は、

(11) 下記 (a) ~ (b) の物性を少なくとも1つ有する、式 [1] で表される化合物の水和物の結晶である。

(a) 粉末X線回折 (Cu-K α) において、 $2\theta = 11.0$ 度、 11.3 度、 13.3 度及び 16.8 度にピークを有する；又は

(b) 示差熱分析/熱質量測定 (TG/DTA) において、吸熱ピークが7

5～80℃にある。

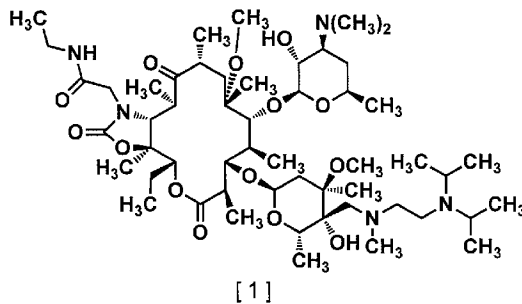
[0021] また、本願発明の他の態様は、

(12) 式 [1] で表される化合物の請求項3、5、7又は9に示された結晶に水を加えて懸濁液とした後、攪拌して得られた結晶を乾燥させることを特徴とする(11)に記載の結晶の製造方法である。

[0022] また、本願発明の他の態様は、

(13) 式 [1] で表される化合物のマロン酸塩である。

[化3]



[0023] また、本願発明の他の態様は、

(14) 下記(a)～(b)の物性を少なくとも1つ有する(13)に記載の塩の結晶である。

(a) 粉末X線回折(Cu-K α)において、 $2\theta = 8.5$ 度、 10.0 度及び 15.6 度にピークを有する；又は

(b) 示差熱分析/熱質量測定(TG/DTA)において、吸熱ピークが $173 \sim 177$ ℃にある。

[0024] また、本願発明の他の態様は、

(15) 式 [1] で表される化合物の酢酸エチル溶液にマロン酸を添加し作用させた後、生じた結晶をろ取し、乾燥させることを特徴とする(14)に記載の結晶の製造方法である。

[0025] また、本願発明の他の態様は、

(16) 式 [1] で表される化合物のメタンスルホン酸塩である。

また、本願発明の他の態様は、

(17) 下記(a)～(b)の物性を少なくとも1つ有する(16)に記載

の塩の結晶である。

(a) 粉末X線回折 (Cu-K α) において、 $2\theta = 9.7$ 度、 11.1 度、 12.9 度及び 13.4 度にピークを有する；又は

(b) 示差熱分析／熱質量測定 (TG/DTA) において、吸熱ピークが $57 \sim 63$ ℃、及び $143 \sim 149$ ℃にある。

[0026] また、本願発明の他の態様は、

(18) 式 [1] で表される化合物のアセトン溶液にメタンスルホン酸を添加し作用させた後、生じた結晶をろ取り、乾燥させることを特徴とする (17) に記載の結晶の製造方法である。

[0027] また、本願発明の他の態様は、

(19) 式 [1] で表される化合物のベンゼンスルホン酸塩である。

また、本願発明の他の態様は、

(20) 下記 (a) ~ (b) の物性を少なくとも1つ有する (19) に記載の塩の結晶である。

(a) 粉末X線回折 (Cu-K α) において、 $2\theta = 8.2$ 度、 10.9 度、 12.8 度、 14.7 度、 16.5 度及び 19.2 度にピークを有する；又は

(b) 示差熱分析／熱質量測定 (TG/DTA) において、吸熱ピークが $208 \sim 214$ ℃にある。

[0028] また、本願発明の他の態様は、

(21) 式 [1] で表される化合物のアセトン溶液にベンゼンスルホン酸を添加し作用させた後、生じた結晶をろ取り、乾燥させることを特徴とする (20) に記載の結晶の製造方法である。

発明の効果

[0029] 本発明により、式 [1] で表される化合物 (以下、「化合物 [1]」) という) の医薬品としての製造・使用環境下で優れた物理的特性を有する結晶を提供することが可能となった。該結晶は、室温付近の温度で安定な結晶形であり、保存安定性に優れている。また、本発明により、上記結晶を、同一品

質で安定して得るための新規な製造方法を提供することができた。

図面の簡単な説明

- [0030] [図1]化合物 [1] の A 形結晶の粉末 X 線回折パターンを示す。
- [図2]化合物 [1] の A 形結晶の示差熱分析／熱質量測定カーブを示す。
- [図3]化合物 [1] の B 形結晶の粉末 X 線回折パターンを示す。
- [図4]化合物 [1] の B 形結晶の示差熱分析／熱質量測定カーブを示す。
- [図5]化合物 [1] の B 形結晶の赤外吸収スペクトル（ATR法、クリスタル：ダイヤモンド）を示す。
- [図6]化合物 [1] の C 形結晶の粉末 X 線回折パターンを示す。
- [図7]化合物 [1] の C 形結晶の示差熱分析／熱質量測定カーブを示す。
- [図8]化合物 [1] 水和物の D 形結晶の粉末 X 線回折パターンを示す。
- [図9]化合物 [1] 水和物の D 形結晶の示差熱分析／熱質量測定カーブを示す。
- 。
- [図10]化合物 [1] 水和物の F 形結晶の粉末 X 線回折パターンを示す。
- [図11]化合物 [1] 水和物の F 形結晶の示差熱分析／熱質量測定カーブを示す。
- [図12]化合物 [1] 水和物の E 形結晶の粉末 X 線回折パターンを示す。
- [図13]化合物 [1] 水和物の E 形結晶の示差熱分析／熱質量測定カーブを示す。
- [図14]化合物 [1] マロン酸塩の結晶の粉末 X 線回折パターンを示す。
- [図15]化合物 [1] マロン酸塩の結晶の示差熱分析／熱質量測定カーブを示す。
- [図16]化合物 [1] メタンスルホン酸塩の結晶の粉末 X 線回折パターンを示す。
- [図17]化合物 [1] メタンスルホン酸塩の結晶の示差熱分析／熱質量測定カーブを示す。
- [図18]化合物 [1] ベンゼンスルホン酸塩の結晶の粉末 X 線回折パターンを示す。

[図19]化合物 [1] ベンゼンスルホン酸塩の結晶の示差熱分析／熱質量測定カーブを示す。

[図20]試験例3 インフルエンザ菌感染動物における治療効果試験の結果を示す図である。

[図21]試験例4 エリスロマイシン耐性 (e r m (B) 遺伝子保有) 肺炎球菌感染動物における治療効果試験の結果を示す図である。

[図22]試験例5 エリスロマイシン耐性 (m e f (A) 遺伝子保有) 肺炎球菌感染動物における治療効果試験の結果を示す図である。

発明を実施するための形態

[0031] 以下、本発明を実施するための形態を具体的に説明する。

本発明にかかる化合物 [1] は、前記に示した化学構造式を有している。

化合物 [1] の結晶 (以下、「本発明結晶」ということがある) は、上述のように一定の品質を有する単一の結晶として再現性良く得られ、医薬品の製造に用いられる原薬の結晶として安定的に供給されることが可能で、保存安定性に優れたものである。

[0032] 化合物 [1] の結晶は、たとえば、以下の方法により製造することができる。

なお、本明細書において、「室温」とは20～30℃を指す。

所定の溶媒に化合物 [1] を溶解させた後、結晶を析出させ、析出した結晶をろ過、遠心分離等により溶媒と分離した後に乾燥させることにより化合物 [1] の結晶を得ることができる。なお、再結晶は、1度のみならず2度以上繰り返してもよいが、通常は1度のみ再結晶を行う。

[0033] また、結晶化に際しては種晶を使用することができる。種晶は、晶析のための溶液が入った容器の壁をスパチュラ (S p a t u l a) でこするなど、当業者にとって良く知られた方法で取得しておくことができる。

[0034] 化合物 [1] のA形結晶について、以下に説明する。

化合物 [1] のA形結晶は、以下の (a) ～ (b) の物性を少なくとも1つ有する。

(a) 粉末X線回折 (Cu-K α) において、 $2\theta = 4.1$ 度、 10.0 度、 10.6 度及び 15.1 度にピークを有する；又は

(b) 示差熱分析／熱質量測定 (TG/DTA) において、吸熱ピークが $143 \sim 148$ ℃にある。

[0035] 化合物 [1] のA形結晶の粉末X線回折パターンは図1に、示差熱分析／熱質量測定カーブは図2に示した通りである。

なお、粉末X線回折による特徴的なピークは、測定条件によって変動することがある。そのため、本発明化合物の粉末X線回折のピークについて、誤差が生じたり、明確でなかったりする場合がある。

[0036] 図1及び図2から分かるように、本発明の製造方法により製造される化合物 [1] のA形結晶は、基本的に純度の高い結晶であることが分かる。結晶の純度は高いものが望ましく、好ましくは他の結晶形のものを実質的に含まないものである。また、後述の実施例に示されるように、本発明の製造方法により製造される化合物 [1] のA形結晶は、一定の品質を有する単一の結晶として再現性良く得られ、医薬品及び医薬品原料の製造に用いられる原薬の結晶として安定的に供給されることが可能で、保存安定性に優れた物理学的特性を有する。

[0037] 次に、化合物 [1] のA形結晶の製造方法について説明する。化合物 [1] のA形結晶は、たとえば、以下の方法により製造することができる。

化合物 [1] に酢酸エチル、ヘキサン又はこれらの混合液を加えて溶液とした後、結晶化させ、得られた結晶を乾燥させることにより化合物 [1] のA形結晶を得ることができる。

[0038] 溶媒に溶解する前の、原料の化合物 [1] は、非晶質又は結晶である。

溶媒の具体例としては、酢酸エチル、ヘキサン又はこれらの混合液が挙げられる。

酢酸エチルとヘキサンとの混合液における混合比は適宜に変更することができる。

[0039] 化合物 [1] のA形結晶の結晶化は、通常 0 ℃～還流温度で行う。好まし

くは、 20°C ～ 30°C である。

析出した化合物 [1] のA形結晶は、溶液からろ取、遠心分離などにより溶媒と分離することができる。

化合物 [1] のA形結晶の乾燥は、通常 100°C 以下で行う。好ましくは、 20°C ～ 30°C である。

[0040] 続いて、化合物 [1] のB形結晶について、以下に説明する。

化合物 [1] のB形結晶は、以下の (a) ～ (c) の物性を少なくとも1つ有する。

(a) 粉末X線回折 (Cu-K α) において、 $2\theta = 4.0$ 度、 7.1 度、 8.1 度及び 12.1 度にピークを有する；

(b) 示差熱分析／熱質量測定 (TG/DTA) において、吸熱ピークが 181 ～ 186°C にある；又は

(c) 赤外線吸収スペクトル (ATR法) において、特性吸収帯が、 1769 cm^{-1} 、 1685 cm^{-1} 、 1521 cm^{-1} 、 1458 cm^{-1} 、 1165 cm^{-1} 及び 1111 cm^{-1} にある。

[0041] 化合物 [1] のB形結晶の粉末X線回折パターンは図3に、示差熱分析／熱質量測定カーブは図4に、赤外吸収スペクトル (ATR法、クリスタル：ダイヤモンド) は図5に示した通りである。

なお、粉末X線回折による特徴的なピークは、測定条件によって変動することがある。そのため、本発明化合物の粉末X線回折のピークについて、誤差が生じたり、明確でなかったりする場合がある。

[0042] また、同様に、赤外線吸収スペクトルの特徴的なピークも、測定条件によって変動することがある。そのため、本発明化合物の赤外線吸収スペクトルのピークについて、誤差が生じたり、明確でなかったりする場合がある。

[0043] 図3、図4及び図5から分かるように、本発明の製造方法により製造される化合物 [1] のB形結晶は、基本的に純度の高い結晶であることが分かる。結晶の純度は高いものが望ましく、好ましくは他の結晶形のものを実質的に含まないものである。また、後述の実施例に示されるように、本発明の製

造方法により製造される化合物〔1〕のB形結晶は、一定の品質を有する単一の結晶として再現性良く得られ、医薬品及び医薬品原料の製造に用いられる原薬の結晶として安定的に供給されることが可能で、保存安定性に優れた物理学的特性を有する。

[0044] 次に、化合物〔1〕のB形結晶の製造方法について説明する。化合物〔1〕のB形結晶は、たとえば、以下の方法により製造することができる。

化合物〔1〕にメタノール又は水-メタノール混合液を加えて溶液とした後、結晶化させ、得られた結晶を乾燥させることにより化合物〔1〕のB形結晶を得ることができる。

[0045] 溶媒に溶解する前の、原料の化合物〔1〕は、非晶質又は結晶である。

溶媒は、化合物〔1〕が溶解すればメタノールであっても水-メタノール混合液であってもよい。

水-メタノール混合液における混合比は適宜に変更することができる。

[0046] 化合物〔1〕のB形結晶の結晶化は、通常0℃～還流温度で行う。好ましくは、20℃～30℃である。

析出した化合物〔1〕のB形結晶は、溶液からろ取、遠心分離などにより溶媒と分離することができる。

化合物〔1〕のB形結晶の乾燥は、通常100℃以下で行う。好ましくは、20℃～30℃である。

[0047] 化合物〔1〕のC形結晶について、以下に説明する。

化合物〔1〕のC形結晶は、以下の(a)～(b)の物性を少なくとも1つ有する。

(a) 粉末X線回折(Cu-K α)において、 $2\theta = 3.3$ 度、 4.6 度、 11.2 度及び 15.5 度にピークを有する；又は

(b) 示差熱分析/熱質量測定(TG/DTA)において、吸熱ピークが $136 \sim 141$ ℃にある。

[0048] 化合物〔1〕のC形結晶の粉末X線回折パターンは図6に、示差熱分析/熱質量測定カーブは図7に示した通りである。

なお、粉末X線回折による特徴的なピークは、測定条件によって変動することがある。そのため、本発明化合物の粉末X線回折のピークについて、誤差が生じたり、明確でなかったりする場合がある。

[0049] 図6及び図7から分かるように、本発明の製造方法により製造される化合物[1]のC形結晶は、基本的に純度の高い結晶であることが分かる。結晶の純度は高いものが望ましく、好ましくは他の結晶形のものを実質的に含まないものである。また、後述の実施例に示されるように、本発明の製造方法により製造される化合物[1]のC形結晶は、一定の品質を有する単一の結晶として再現性良く得られ、医薬品及び医薬品原料の製造に用いられる原薬の結晶として安定的に供給されることが可能で、保存安定性に優れた物理学的特性を有する。

[0050] 次に、化合物[1]のC形結晶の製造方法について説明する。化合物[1]のC形結晶は、たとえば、以下の方法により製造することができる。

化合物[1]のA形結晶に水を加えて懸濁液とした後、攪拌して得られた結晶をろ取、遠心分離等により溶媒と分離した後に乾燥させることにより化合物[1]のC形結晶を得ることができる。

[0051] 溶媒に溶解する前の、原料の化合物[1]は、結晶である。

前記所定の溶媒の具体例としては、水が挙げられる。

[0052] 化合物[1]のC形結晶の結晶化は、通常0℃～100℃で行う。好ましくは、20℃～30℃である。

析出した化合物[1]のC形結晶は、溶液からろ取、遠心分離などにより溶媒と分離することができる。

化合物[1]のC形結晶の乾燥は、通常100℃以下で行う。好ましくは、20℃～30℃である。

[0053] 化合物[1]水和物のD形結晶について、以下に説明する。

化合物[1]水和物のD形結晶は、以下の(a)～(b)の物性を少なくとも1つ有する。

(a) 粉末X線回折(Cu-K α)において、 $2\theta = 5.4$ 度、 6.6 度、

10. 9度及び16. 6度にピークを有する；

(b) 示差熱分析／熱質量測定（TG／DTA）において、吸熱ピークが45～50℃及び180～185℃にある。

[0054] 化合物〔1〕水和物のD形結晶の粉末X線回折パターンは図8に、示差熱分析／熱質量測定カーブは図9に示した通りである。

なお、粉末X線回折による特徴的なピークは、測定条件によって変動することがある。そのため、本発明化合物の粉末X線回折のピークについて、誤差が生じたり、明確でなかったりする場合がある。

[0055] 図8及び図9から分かるように、本発明の製造方法により製造される化合物〔1〕の水和物のD形結晶は、基本的に純度の高い結晶であることが分かる。結晶の純度は高いものが望ましく、好ましくは他の結晶形のものを実質的に含まないものである。また、後述の実施例に示されるように、本発明の製造方法により製造される化合物〔1〕水和物のD形結晶は、一定の品質を有する単一の結晶として再現性良く得られ、医薬品及び医薬品原料の製造に用いられる原薬の結晶として安定的に供給されることが可能で、保存安定性に優れた物理学的特性を有する。

[0056] 次に、化合物〔1〕水和物のD形結晶の製造方法について説明する。化合物〔1〕水和物のD形結晶は、たとえば、以下の方法により製造することができる。

所定の溶媒に化合物〔1〕を溶解させた後、結晶を析出させ、析出した結晶をろ取、遠心分離等により溶媒と分離した後に乾燥させることにより化合物〔1〕水和物のD形結晶を得ることができる。

[0057] 溶媒に溶解する前の、原料の化合物〔1〕は、非晶質又は結晶である。

溶媒は、化合物〔1〕が溶解すればエタノールであっても水－エタノール混合液であってもよい。

水－エタノール混合液における混合比は適宜に変更することができる。

[0058] 化合物〔1〕水和物のD形結晶の結晶化は、通常0℃～還流温度で行う。好ましくは、20℃～30℃である。

析出した化合物〔1〕水和物のD形結晶は、溶液からろ取、遠心分離などにより溶媒と分離することができる。

化合物〔1〕水和物のD形結晶の乾燥は、通常100℃以下で行う。好ましくは、20℃～30℃である。

[0059] 化合物〔1〕水和物のF形結晶について、以下に説明する。

化合物〔1〕水和物のF形結晶は、以下の(a)～(b)の物性を少なくとも1つ有する。

(a) 粉末X線回折(Cu-K α)において、 $2\theta = 5.0$ 度、 5.9 度、 10.9 度及び 16.7 度にピークを有する；又は

(b) 示差熱分析／熱質量測定(TG/DTA)において、吸熱ピークが $48 \sim 53$ ℃及び $115 \sim 120$ ℃にある。

[0060] 化合物〔1〕水和物のF形結晶の粉末X線回折パターンは図10に、示差熱分析／熱質量測定カーブは図11に示した通りである。

なお、粉末X線回折による特徴的なピークは、測定条件によって変動することがある。そのため、本発明化合物の粉末X線回折のピークについて、誤差が生じたり、明確でなかったりする場合がある。

[0061] 図10及び図11から分かるように、本発明の製造方法により製造される化合物〔1〕水和物のF形結晶は、基本的に純度の高い結晶であることが分かる。結晶の純度は高いものが望ましく、好ましくは他の結晶形を実質的に含まないものである。また、後述の実施例に示されるように、本発明の製造方法により製造される化合物〔1〕水和物のF形結晶は、一定の品質を有する単一の結晶として再現性良く得られ、医薬品及び医薬品原料の製造に用いられる原薬の結晶として安定的に供給されることが可能で、保存安定性に優れた物理学的特性を有する。

[0062] 次に、化合物〔1〕水和物のF形結晶の製造方法について説明する。化合物〔1〕水和物のF形結晶は、たとえば、以下の方法により製造することができる。

化合物〔1〕にアセトニトリルを加えて溶液とした後、結晶化させ、得ら

れた結晶をろ取、遠心分離等により溶媒と分離した後に乾燥させることにより化合物 [1] の F 形結晶を得ることができる。

溶媒に溶解する前の、原料の化合物 [1] は、非晶質又は結晶である。

[0063] 化合物 [1] 水和物の F 形結晶の結晶化は、通常 0℃～100℃で行う。好ましくは、20℃～30℃である。

析出した化合物 [1] 水和物の F 形結晶は、溶液からろ取、遠心分離などにより溶媒と分離することができる。

化合物 [1] 水和物の F 形結晶の乾燥は、通常 100℃以下で行う。好ましくは、20℃～30℃である。

[0064] 化合物 [1] 水和物の E 形結晶について、以下に説明する。

化合物 [1] 水和物の E 形結晶は、以下の (a)～(b) の物性を少なくとも 1 つ有する。

(a) 粉末 X 線回折 (Cu-K α) において、 $2\theta = 11.0$ 度、 11.3 度、 13.3 度及び 16.8 度にピークを有する；又は

(b) 示差熱分析／熱質量測定 (TG/DTA) において、吸熱ピークが $75 \sim 80$ ℃にある。

[0065] 化合物 [1] 水和物の E 形結晶の粉末 X 線回折パターンは図 12 に、示差熱分析／熱質量測定カーブは図 13 に示した通りである。

なお、粉末 X 線回折による特徴的なピークは、測定条件によって変動することがある。そのため、本発明化合物の粉末 X 線回折のピークについて、誤差が生じたり、明確でなかったりする場合がある。

[0066] 図 12 及び図 13 から分かるように、本発明の製造方法により製造される化合物 [1] 水和物の E 形結晶は、基本的に純度の高い結晶であることが分かる。結晶の純度は高いものが望ましく、好ましくは他の結晶形のもを実質的に含まないものである。また、後述の実施例に示されるように、本発明の製造方法により製造される化合物 [1] 水和物の E 形結晶は、一定の品質を有する単一の結晶として再現性良く得られ、医薬品及び医薬品原料の製造に用いられる原薬の結晶として安定的に供給されることが可能で、保存安定

性に優れた物理学的特性を有する。

[0067] 次に、化合物 [1] 水和物の E 形結晶の製造方法について説明する。化合物 [1] 水和物の E 形結晶は、たとえば、以下の方法により製造することができる。

化合物 [1] の A 形結晶、B 形結晶、C 形結晶、D 形結晶又は後述する F 形結晶に水を加えて懸濁液とした後、攪拌して得られた結晶をろ取、遠心分離等により溶媒と分離した後に乾燥させることにより化合物 [1] 水和物の E 形結晶を得ることができる。

[0068] 化合物 [1] 水和物の E 形結晶の結晶化は、通常 0℃～100℃で行う。好ましくは、20℃～30℃である。

析出した化合物 [1] 水和物の E 形結晶は、溶液からろ取、遠心分離などにより溶媒と分離することができる。

化合物 [1] 水和物の E 形結晶の乾燥は、通常 100℃以下で行う。好ましくは、20℃～30℃である。

[0069] 本発明にかかる化合物 [1] の塩は、一定の品質を有する単一の塩として再現性良く得られ、医薬品の製造に用いられる塩として安定的に供給されることが可能で、保存安定性に優れたものである。

[0070] 化合物 [1] の塩は、たとえば、以下の方法により製造することができる。

所定の溶媒に化合物 [1] を溶解させる。ここに所定の酸を加え 1 時間から終夜攪拌させた後、析出した結晶をろ取、遠心分離等により溶媒と分離した後に乾燥させることにより化合物 [1] の各種塩の結晶を得ることができる。

[0071] 前記所定の溶媒の具体例としては、酢酸エチルなどの有機溶媒、水等が挙げられる。

有機溶媒としては、酢酸エチル、エタノール、アセトン、メチル-tert-ブチルエーテルなどが挙げられる。

[0072] 化合物 [1] の塩の製造は、通常 0～100℃で行う。好ましくは、20

℃～30℃である。

析出した化合物〔1〕の各種塩の結晶は、溶液からろ取、遠心分離などにより溶媒と分離することができる。

化合物〔1〕の各種塩の結晶の乾燥は、通常100℃以下で行う。好ましくは、20℃～40℃である。

[0073] 化合物〔1〕マロン酸塩の結晶について、以下に説明する。

化合物〔1〕マロン酸塩の結晶は、以下の(a)～(b)の物性を少なくとも1つ有する。

(a) 粉末X線回折(Cu-K α)において、 $2\theta = 8.5$ 度、 10.0 度及び 15.6 度にピークを有する；又は

(b) 示差熱分析／熱質量測定(TG/DTA)において、吸熱ピークが $173 \sim 177$ ℃にある。

[0074] 化合物〔1〕マロン酸塩の結晶の粉末X線回折パターンは図14に、示差熱分析／熱質量測定カーブは図15に示した通りである。

なお、粉末X線結晶回折による特徴的なピークは、測定条件によって変動することがある。そのため、本発明化合物の粉末X線結晶回折のピークについて、誤差が生じたり、明確でなかったりする場合がある。

[0075] 図14及び図15から分かるように、本発明の製造方法により製造される化合物〔1〕マロン酸塩の結晶は、基本的に純度の高い結晶であることが分かる。該結晶の純度は高いものが望ましく、好ましくは他の結晶形のものを実質的に含まないものである。また、後述の実施例に示されるように、本発明の製造方法により製造される化合物〔1〕マロン酸塩の結晶は、一定の品質を有する単一の結晶として再現性良く得られ、医薬品及び医薬品原料の製造に用いられる原薬の結晶として安定的に供給されることが可能で、保存安定性に優れた物理学的特性を有する。

[0076] 次に化合物〔1〕メタンスルホン酸塩の結晶について、以下に説明する。

化合物〔1〕メタンスルホン酸塩の結晶は、以下の(a)～(b)の物性を少なくとも1つ有する。

(a) 粉末X線回折 (Cu-K α) において、 $2\theta = 9.7$ 度、 11.1 度、 12.9 度及び 13.4 度にピークを有する；又は

(b) 示差熱分析／熱質量測定 (TG/DTA) において、吸熱ピークが $57 \sim 63$ ℃、及び $143 \sim 149$ ℃にある。

[0077] 化合物 [1] メタンスルホン酸塩の結晶の粉末X線回折パターンは図16に、示差熱分析／熱質量測定カーブは図17に示した通りである。

なお、粉末X線結晶回折による特徴的なピークは、測定条件によって変動することがある。そのため、本発明化合物の粉末X線結晶回折のピークについて、誤差が生じたり、明確でなかったりする場合がある。

[0078] 図16及び図17から分かるように、本発明の製造方法により製造される化合物 [1] メタンスルホン酸塩の結晶は、基本的に純度の高い結晶であることが分かる。該結晶の純度は高いものが望ましく、好ましくは他の結晶形のものを実質的に含まないものである。また、後述の実施例に示されるように、本発明の製造方法により製造される化合物 [1] メタンスルホン酸塩の結晶は、一定の品質を有する単一の結晶として再現性良く得られ、医薬品及び医薬品原料の製造に用いられる原薬の結晶として安定的に供給されることが可能で、保存安定性に優れた物理学的特性を有する。

[0079] 次に化合物 [1] ベンゼンスルホン酸塩の結晶について、以下に説明する。

化合物 [1] ベンゼンスルホン酸塩の結晶は、以下の (a) ~ (b) の物性を少なくとも1つ有する。

(a) 粉末X線回折 (Cu-K α) において、 $2\theta = 8.2$ 度、 10.9 度、 12.8 度、 14.7 度、 16.5 度及び 19.2 度にピークを有する；又は

(b) 示差熱分析／熱質量測定 (TG/DTA) において、吸熱ピークが $208 \sim 214$ ℃にある。

[0080] 化合物 [1] ベンゼンスルホン酸塩の結晶の粉末X線回折パターンは図18に、示差熱分析／熱質量測定カーブは図19に示した通りである。

図18及び図19から分かるように、本発明の製造方法により製造される化合物[1]ベンゼンスルホン酸の結晶は、基本的に純度の高い結晶であることが分かる。該結晶の純度は高いものが望ましく、好ましくは他の結晶形のものを実質的に含まないものである。また、後述の実施例に示されるように、本発明の製造方法により製造される化合物[1]ベンゼンスルホン酸の結晶は、一定の品質を有する単一の結晶として再現性良く得られ、医薬品及び医薬品原料の製造に用いられる原薬の結晶として安定的に供給されることが可能で、保存安定性に優れた物理学的特性を有する。

[0081] 本発明において、「抗菌剤」とはグラム陽性細菌、グラム陰性細菌やマイコプラズマといった細菌に作用してその生育を抑制又は殺菌する能力を持つ物質を意味する。菌の繁殖を抑えたり、一部の菌を殺してその数を減少させたりするようなものでもよい。グラム陽性細菌としては、例えば、ブドウ球菌属（黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌など）、連鎖球菌属（化膿連鎖球菌、B群連鎖球菌、肺炎球菌など）、腸球菌属（エンテロコッカス・フェカリス、エンテロコッカス・フェシウムなど）が挙げられる。グラム陰性菌としては、例えば、シュードモナス属（緑膿菌など）、大腸菌属（大腸菌など）、クレブシエラ属（肺炎桿菌、クレブシエラ・オキシトカなど）、ヘモフィルス属（インフルエンザ菌、パラインフルエンザ菌など）、ボルデテラ属（百日咳菌、気管支敗血症菌など）、セラチア属（セラチア・マルセッセンスなど）、プロテウス属（プロテウス・ミラビリスなど）、エンテロバクター属（エンテロバクター・クロアカなど）、カンピロバクター属（カンピロバクター・ジェジュニなど）、シトロバクター属、ビブリオ属（腸炎ビブリオ、コレラ菌など）、モルガネラ属（モルガネラ・モルガニなど）、サルモネラ属（チフス菌、パラチフス菌など）、シゲラ属（赤痢菌など）、アシネトバクター属（アシネトバクター・バウマニー、アシネトバクター・カルコアセチカスなど）、レジオネラ属（レジオネラ・ニューモフィラなど）、バクテロイデス属（バクテロイデス・フラジリスなど）、ナイセリア属（淋菌、髄膜炎菌など）、モラキセラ属（モラキセラ・カタラーリスなど）、クラ

ミジア属（クラミジア・トラコマティス、クラミジア・シッタシーなど）及びヘリコバクター属（ヘリコバクター・ピロリなど）が挙げられる。マイコプラズマとしては、*M. gallisepticum*、*M. genitalium*、*M. hominis*、*M. hyopneumoniae*、*M. laboratorium*、*M. mycoides*、*M. ovipneumoniae*、*M. pneumoniae* が挙げられる。

[0082] 化合物 [1] は、特に従来のマクロライド系抗生物質では十分な抗菌活性が得られなかったエリスロマイシン耐性菌（例えば耐性肺炎球菌、耐性連鎖球菌、及びマイコプラズマ）などに対しても優れた抗菌活性を示すという特徴がある。

[0083] 化合物 [1] には光学異性体が存在しうるが、化合物 [1] には、それら光学異性体、及び光学異性体の混合物が含まれる。

[0084] 本発明における「溶媒和物」の「溶媒」とは特に示さない限り、例えば、水、極性溶媒（例えば、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、ブタノール等のアルコール系の溶媒、酢酸エチル等）、不活性溶媒（例えば、クロロホルム若しくは塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン若しくはジオキサン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の非プロトン性溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素類、又はシクロヘキサン等の炭化水素類等）、更に2-ブタノン、ヘキサン、イソプロピルエーテル、アセトン、ジクロロメタン等、又はここに例示した溶媒の混合溶媒を意味するが、これらに限定されることはない。

[0085] 化合物 [1] 若しくはその塩、又はその水和物若しくはその溶媒和物は、優れた安全性を示す。安全性は、種々の試験によって評価されるが、たとえば、細胞毒性試験、hERG試験、シトクロムP450（CYP）活性阻害試験などで評価することができる。

[0086] 化合物 [1] 若しくはその塩、又はその水和物若しくはその溶媒和物は、優れた代謝安定性を示す。代謝安定性は、種々の試験によって評価されるが

、たとえば、ヒト肝ミクロソーム代謝安定性試験などで評価することができる。

[0087] 化合物 [1] 若しくはその塩、又はその水和物若しくはその溶媒和物は、一つ又は二つ以上の医薬的に許容される担体、賦形剤又は希釈剤と組み合わせて医薬製剤とすることができる。化合物 [1] 若しくはその塩、又はその水和物若しくはその溶媒和物は、一般的な医薬製剤として調製される。例えば、製剤上許容しうる担体（賦形剤、結合剤、崩壊剤、矯味剤、乳化剤、希釈剤、溶解補助剤など）と混合、溶解及び／又は分散して医薬組成物とする。この医薬組成物は、錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、液剤、乳剤、懸濁剤、注射剤、座剤、吸入剤、経皮吸収剤などの製剤として経口または非経口に適した形態で投与される。経口投与製剤には固形製剤と液状製剤がある。本発明における固形製剤とは、製剤の全体又は集合体を構成する各要素が少なくとも一定の形を有する形態の製剤をいう。具体的には、例えば錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤又は粉剤が挙げられる。本発明において、内容物が液体のカプセル剤は、全体もしくは複数のカプセルの集合体を構成する一つのカプセルが一定の形を有する場合は、固形製剤に含まれる。また、用時溶解又は懸濁して服用するドライシロップ剤も、保存時に製剤全体又は粉末もしくは顆粒の個々の粒子が一定の形を有する場合、固形製剤に含まれる。それに対して、本発明における液状製剤とは、保存時から投与時まで液体の溶媒又は分散媒に溶解又は分散され、一定の形を有しないため液体として取り扱われる形態の製剤をいう。これら製剤を製造するには賦形剤、希釈剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、抗酸化剤、安定化剤、保存剤、溶剤、可溶化剤、等張化剤などを添加することができる。

[0088] 医薬的に許容される賦形剤又は希釈剤としては、例えば、乳糖、ショ糖、ブドウ糖、麦芽糖、果糖、マンニトール、キシリトール、ソルビトール、エリスリトール、デンプン、スターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、粉末セルロース、結晶セルロース、カルメロース、結晶セルロース・カルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピル

メチルセルロース、リン酸水素カルシウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸水素カリウム、リン酸二水素カリウム、炭酸カルシウム、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなどが挙げられる。結合剤としては、例えば、ヒドロキシプロプルセルロース、ヒプロメロース、デンプン、スターチ、アルファー化デンプン、部分アルファー化デンプン、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。崩壊剤としては、例えば、粉末セルロース、結晶セルロース、カルメロース、カルメロースカリウム、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、結晶セルロース・カルメロースナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、部分アルファー化デンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、ポビドン、クロスポビドンなどが挙げられる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ポリオキシル、タルク、硬化油、シヨ糖脂肪酸エステル、セタノール、ミツロウ、サラシミツロウなどが挙げられる。抗酸化剤としては、例えば、ジブチルヒドロキシルエン（BHT）、没食子酸プロピル、ブチルヒドロキシアニソール（BHA）、トコフェロール、クエン酸、エドト酸塩などが挙げられる。溶剤としては、例えば水、生理食塩水、エタノールなど、可溶化剤としては、例えば、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート類、ラウリル硫酸ナトリウム、マクロゴール類、シヨ糖脂肪酸エステルなど、等張化剤可溶化剤としては、塩化ナトリウム、クエン酸、クエン酸ナトリウム、グリセリン、ソルビトール、ブドウ糖、プロピレングリコール、マクロゴール類、ホウ酸、ホウ砂、リン酸、リン酸水素塩類などが挙げられる。

[0089] 化合物 [1] 若しくはその塩、又はその水和物若しくはその溶媒和物の投与量は、動物実験の結果に基づき、単回および反復投与したときに、一定量を超えないように定められる。試験例に開示した動物実験のデータに基づけば、成人患者に対して1日の投与量として1~10000mg、好ましくは5~1000mgを1日1回又は数回に分けて経口又は非経口で投与するこ

とが想定される。さらに、適量と投与回数は、投与方法、年齢、体重、性別、感受性、患者または被処置動物の症状の程度など、種々の要素を勘案し、専門医等によって決定されうる。また、化合物〔1〕は、他の薬剤との組み合わせで使用することも可能である。

実施例

[0090] 次に、参考例、実施例及び試験例によって本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの内容に限定されるものではない。

粉末X線回折は、R i g a k u R I N T 2 2 0 0 U l t i m a l l I にて測定した。

示差熱分析／熱質量測定 (TG／DTA) は、R i g a k u T h e r m o p l u s E v o T G 8 1 2 0 にて測定した。赤外線吸収スペクトルは、島津製作所 I R A f f i n i t y - 1 にて測定した。

[0091] 以下の参考例、実施例記載の各機器データは以下の測定機器で測定した。

NMRスペクトル：日本電子JNM-ECA600 (600MHz)、日本電子JNM-ECA500 (500MHz)

MSスペクトル：島津製作所LCMS-2010EVあるいはmicromass社 Platform LC

[0092] 以下の参考例、実施例において、高速液体クロマトグラフィーマススペクトル (LCMS) は以下の条件により測定した。

測定機械：Agilent社 Agilent 2900およびAgilent 6150

カラム：Waters社 Acquity CSH C18, 1.7 μ m, ϕ 2.1 \times 50mm

溶媒：A液；0.1%ギ酸含有水、B液；0.1%ギ酸含有アセトニトリル (条件1)

グラジエント：0分 (A液／B液=80／20)、1.2-1.4分 (A液／B液=1／99)

流速：0.8mL／分、検出法：UV、ELSD

(条件2)

グラジエント：0分（A液／B液＝95／5）、1.20分（A液／B液＝50／50）、1.0mL／分、1.38分（A液／B液＝3／97）

流速：0.8mL／分、検出法：UV、ELSD

イオン化法：ESI

[0093] 参考例、実施例中の略号を以下に示す。

ESI：エレクトロスプレーイオン化法

MS：マススペクトル

CDC13：重クロロホルム

NMR：核磁気共鳴

s：シングレット

br：幅広いピーク

d：ダブルット

m：マルチプレット

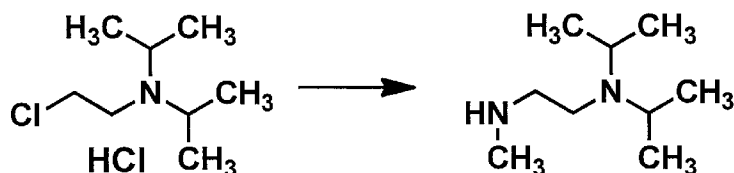
t：トリプレット

q：カルテット

[0094] 参考例1 N,N-ジイソプロピル-N-メチルエタン-1,2-ジアミンの合成

<スキームA>

[化4]



[0095] メチルアミンのメタノール溶液（8.9mol/L、135mL）に氷冷下、ジイソプロピルアミノエチルクロリド塩酸塩（24.0g）のメタノール（72mL）溶液を滴下し、室温にて20分間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得た残渣をクロロホルムに溶解し、氷冷下2mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えた。反応液をクロロホルムにて2回抽出し、有機層を減圧

下濃縮した後に、得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィ－（ヘキサン：クロロホルム＝5：1からクロロホルムのみ）にて精製し、表題化合物（19.4g）を得た。

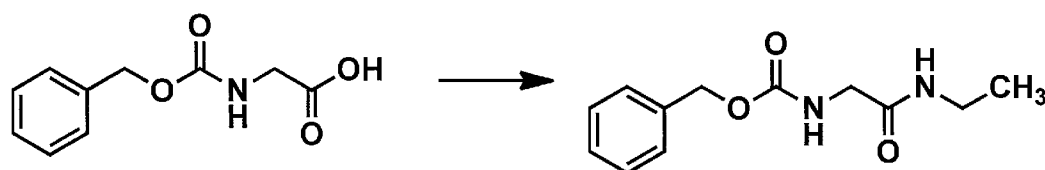
MS(ESI) $m/z = 159$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.99 (d, J=1.71 Hz, 6 H) 1.00 (d, J=1.71 Hz, 6 H) 2.43 (s, 3 H) 2.54 -2.57 (m, 4 H) 2.96 -3.03 (m, 2 H)

[0096] 参考例2 2-アミノ-N-エチルアセトアミドの合成

<スキームB>

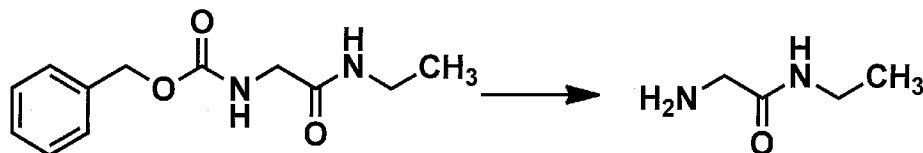
[化5]



[0097] (1) N-(ベンジルオキシカルボニル)グリシン(209g)のクロロホルム(1.0L)溶液に70%エチルアミン水溶液(108mL)を加え、氷冷下1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(249g)を加えた後、室温にて終夜攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を減圧下濃縮した後に、得られた残渣を酢酸エチル(400mL)に懸濁し、ヘキサン(200mL)を加え攪拌し、生じた固体をろ取り、アミド体(150g)を得た。

[0098] <スキームC>

[化6]



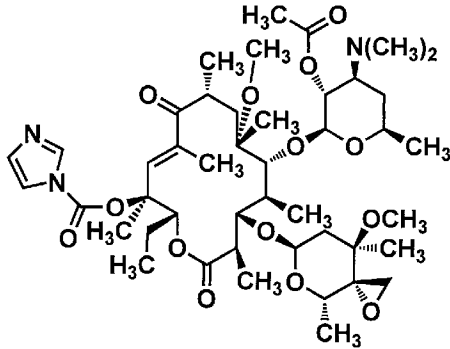
[0099] (2) 上記の参考例2-(1)にて得られたアミド体(150g)のメタノール(630mL)溶液に10%パラジウム炭素(15g)を加え、水素雰囲気下、室温にて6日間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、表題化合物(64.4g)を得た。

MS(ESI) $m/z = 103$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.17 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H) 1.38 (brs, 2 H) 3.29 - 3.37 (m, 4 H) 7.20 (brs, 1 H)

[0100] 参考例3 式 [2] で示される化合物の製造

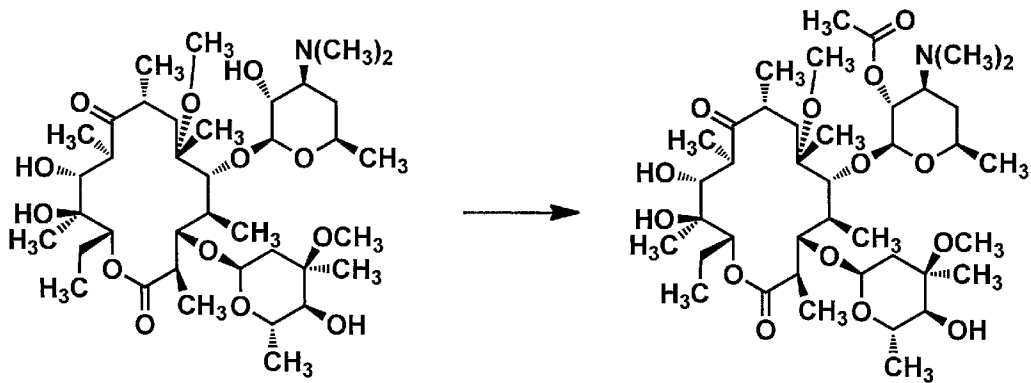
[化7]



[2]

[0101] <スキームD>

[化8]

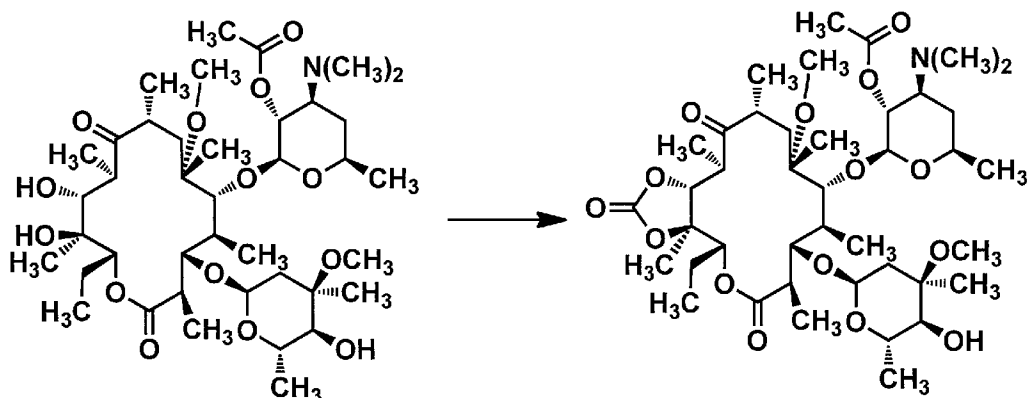


[0102] (1) クラリスロマイシン (200 g) をアセトン (1.5 L) に溶解し、無水酢酸 (30.3 mL) を滴下して、室温にて終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣に酢酸エチル、ヘキサン、水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、飽和重曹水を加えて $\text{pH} = 9$ に調整した。析出した固体をガラスフィルターにてろ取り、蒸留水で洗浄した後、減圧下乾燥してアセチル体 (202 g) を得た。

MS(ESI) $m/z = 790.6$ $[M+H]^+$

[0103] <スキームE>

[化9]

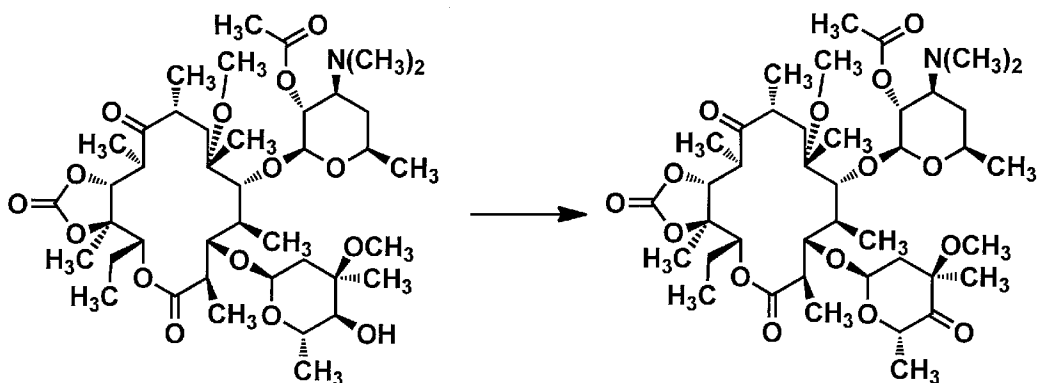


[0104] (2) 上記の参考例3-(1)で得られたアセチル体(202g)をクロロホルム(1.8L)に溶解し、ピリジン(210mL)を加えた後氷冷し、トリホスゲン(77.4g)のクロロホルム(0.8L)溶液を40分間かけて滴下した。反応液を室温まで昇温した後、3時間攪拌した。反応液にピリジン(158mL)を加えて、氷冷下、トリホスゲン(57.9g)のクロロホルム溶液を滴下して、室温にて15分間攪拌した。反応液に蒸留水、飽和重曹水を加えてクロロホルムにて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥してろ過した。ろ液を減圧濃縮して得られた残渣に酢酸エチルとヘキサンの1:1混合溶媒を加えて攪拌し、更にヘキサンを加え室温にて終夜攪拌した。生じた固体をろ取り、酢酸エチルとヘキサンの1:2混合溶媒で洗浄した後、減圧下乾燥してカーボネート体(220g)を得た。

MS(ESI) $m/z = 816.5$ [M+H]⁺

[0105] <スキームF>

[化10]

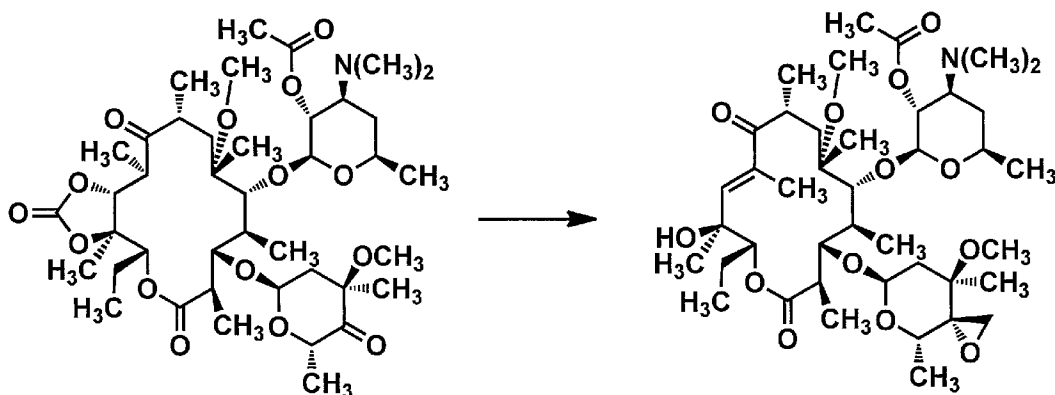


[0106] (3) N-クロロコハク酸イミド (99.7 g) をクロロホルム (1 L) に溶解し、 -25°C に冷却した。反応液にジメチルスルフィド (210 mL) のクロロホルム (0.2 L) 溶液を20分間かけて滴下して、15分間攪拌した後、上記参考例3-(2) で得られたカーボネート体のクロロホルム (1 L) 溶液を30分間かけて滴下して、15分間攪拌した。反応液にトリエチルアミン (136 mL) のクロロホルム (0.2 L) 溶液を加えて、30分間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えて室温まで昇温し、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥してろ過した後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣に酢酸エチルとヘキサンの1:5の混合溶媒を加え室温にて終夜攪拌した。生じた固体をろ取り、酢酸エチルとヘキサンの1:2混合溶媒で洗浄してケトン体 (109 g) を得た。ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1からアセトン:ヘキサン:トリエチルアミン=10:10:0.2) にて精製した後、上記と同様の方法にて結晶化してケトン体 (59.5 g) を得た。

MS(ESI) $m/z = 814.5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0107] <スキームG>

[化11]



[0108] (4) トリメチルスルホキソニウムヨード (210 g) をジメチルスルホキシドとテトラヒドロフランの5:1混合溶媒 (1.2 L) に溶解し、70%水素化ナトリウム (32.6 g) を少量ずつ加えて、室温にて1.5時間

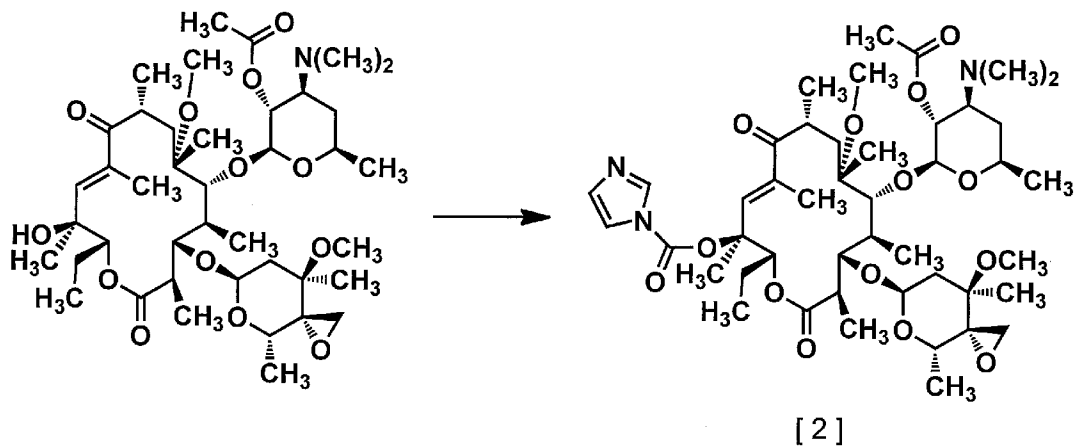
攪拌した。氷冷下、上記参考例 3 - (3) で得られたケトン体 (155 g) のテトラヒドロフラン (0.8 L) 溶液を滴下して、室温にて 30 分間攪拌した。反応液を氷冷し、蒸留水を加え、酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層を蒸留水で洗浄した。水層を酢酸エチルにて抽出し、有機層を蒸留水で洗浄した。有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥してろ過した。ろ液を減圧濃縮してエポキシ体 (146 g) を得た。

MS(ESI) $m/z = 784.5$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.90 (t, $J=7.57$ Hz, 3 H) 0.97 (d, $J=7.34$ Hz, 3 H) 1.04 (d, $J=6.88$ Hz, 3 H) 1.07 (s, 3 H) 1.14 (d, $J=6.88$ Hz, 3 H) 1.18 (d, $J=5.96$ Hz, 3 H) 1.21 - 1.36 (m, 7 H) 1.42 (s, 3 H) 1.47 - 1.55 (m, 1 H) 1.67 - 1.73 (m, 1 H) 1.83 - 1.98 (m, 5 H) 2.02 (d, $J=1.83$ Hz, 6 H) 2.18 - 2.29 (m, 1 H) 2.25 (s, 6 H) 2.58 - 2.69 (m, 1 H) 2.63 (d, $J=4.13$ Hz, 1 H) 2.80 - 2.89 (m, 1 H) 2.94 (d, $J=4.13$ Hz, 1 H) 3.12 - 3.26 (m, 1 H) 3.17 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 3.43 - 3.51 (m, 1 H) 3.66 (d, $J=6.42$ Hz, 1 H) 3.94 (brs, 1 H) 4.57 (d, $J=7.34$ Hz, 1 H) 4.73 (dd, $J=10.55, 7.34$ Hz, 1 H) 4.80 (q, $J=6.42$ Hz, 1 H) 4.98 - 5.06 (m, 2 H) 6.50 (s, 1 H)

[0109] <スキーム H>

[化12]



[0110] (5) 上記参考例 3 - (4) で得られたエポキシ体 (138 g) をテトラヒ

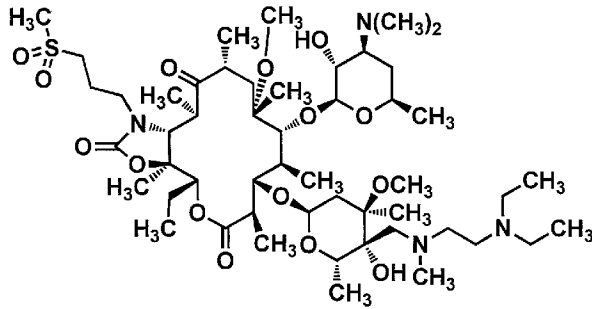
ドロフランとジメチルホルムアミドの1 : 1混合溶媒 (1.4 L) に溶解し、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (85.6 g) を加えた。氷冷下、70%水素化ナトリウム (18.1 g) を40分間かけて加えて、室温にて0.5時間攪拌した。反応液を氷冷し、蒸留水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を蒸留水で2回洗浄した。水層を酢酸エチルにて抽出し、有機層を蒸留水で2回洗浄した。有機層を合わせて、無水硫酸マグネシウムで乾燥してろ過した。ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサンからヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 からアセトン : ヘキサン : トリエチルアミン = 10 : 10 : 0.2) にて精製した。得られた精製物に酢酸エチル、ヘキサン (1 : 1) を加えて、室温にて終夜攪拌した。生じた固体をろ取り、酢酸エチルとヘキサンの1 : 4混合溶媒にて洗浄し、式 [2] で示される化合物 (87.1 g) を得た。

MS(ESI) $m/z = 878.6$ [M+H]⁺

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.85 - 1.41 (m, 25 H) 1.64 - 1.78 (m, 3 H) 1.79 (s, 3 H) 1.90 (dd, J=14.67, 5.04 Hz, 4 H) 1.86 (s, 3 H) 2.04 (s, 3 H) 2.19 - 2.28 (m, 1 H) 2.25 (s, 6 H) 2.60 - 2.68 (m, 1 H) 2.65 (d, J=4.13 Hz, 1 H) 2.86 - 2.97 (m, 1 H) 2.95 (d, J=4.13 Hz, 1 H) 3.15 (s, 3 H) 3.22 - 3.29 (m, 1 H) 3.35 (s, 3 H) 3.38 - 3.47 (m, 1 H) 3.66 (d, J=6.42 Hz, 1 H) 3.79 - 3.88 (m, 1 H) 4.56 (d, J=6.88 Hz, 1 H) 4.72 (dd, J=10.32, 7.57 Hz, 1 H) 4.79 (q, J=6.27 Hz, 1 H) 5.01 - 5.09 (m, 1 H) 5.83 (dd, J=10.55, 2.75 Hz, 1 H) 6.66 (s, 1 H) 7.07 (s, 1 H) 7.34 - 7.38 (m, 1 H) 8.08 (s, 1 H)

[0111] 参考例4 式 [3] で示される化合物の製造

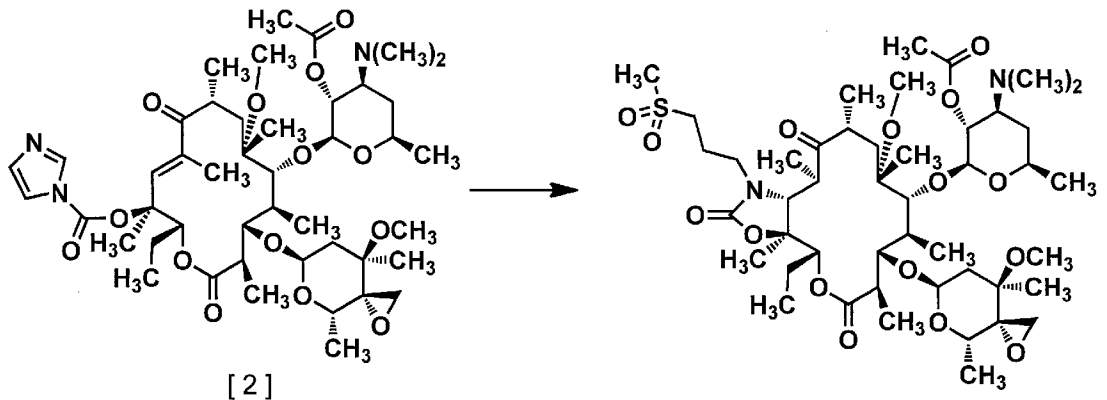
[化13]



[3]

[0112] <スキーム I >

[化14]

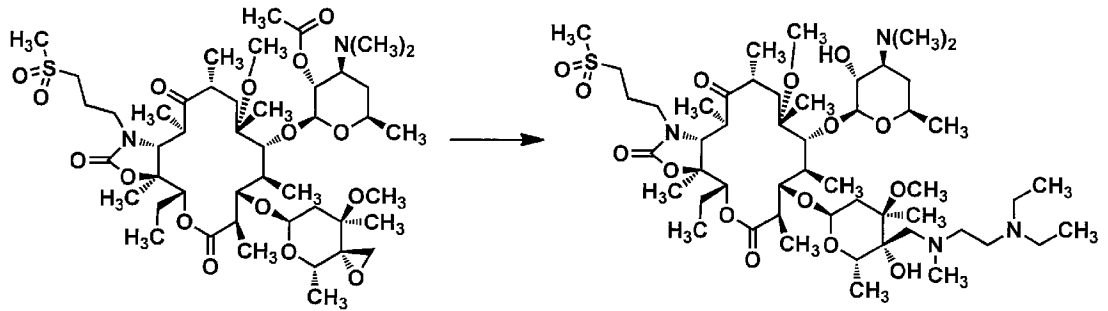


[2]

[0113] (1) 参考例3で得られた式 [2] で示される化合物 (360 mg) をアセトニトリル (1.5 mL) に溶解し、1,8-ジアザビシクロ [5,4,0] -7-ウンデセン (280 μ L)、3-メタンスルホニルプロピルアミン塩酸塩 (273 mg) を加えて、室温にて1日間攪拌した。反応液に酢酸エチル、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥してろ過し、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルムからクロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=25:1:0.1から15:1:0.1) にて精製してカーバメート体 (117 mg) を得た。

[0114] <スキーム J >

[化15]



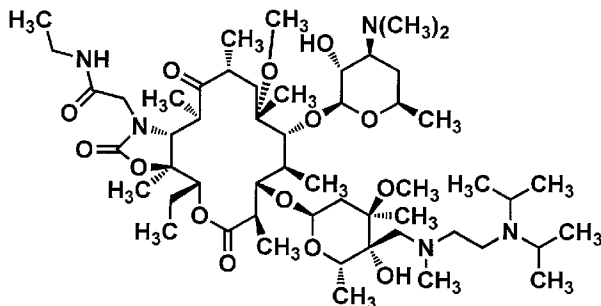
[3]

[0115] (2) 上記の参考例4-(1)で得られたカーバメート体(115mg)をエタノール(1mL)に溶解し、N,N-ジエチル-N'-メチルエタン-1,2-ジアミン(195 μ L)を加えて、封管中100 $^{\circ}$ Cにて1日間攪拌した。反応液に酢酸エチル、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥してろ過し、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルムからクロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=12:1:0.1)、分取用薄層クロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=20:1:0.1)にて精製し、式[3]で示される化合物(62.7mg)を得た。

なお、式[3]で示される化合物は、特許文献7及び8において実施例15として記載された化合物である。

[0116] 実施例1 化合物[1]のA形結晶の製造

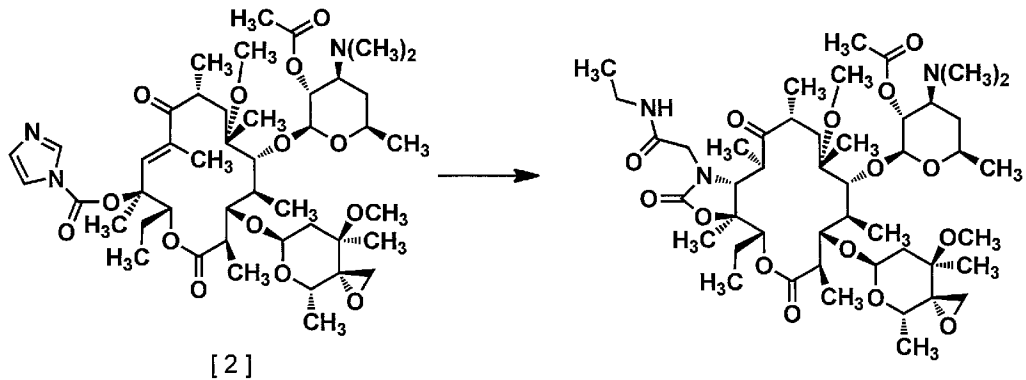
[化16]



[1]

[0117] <スキームK>

[化17]



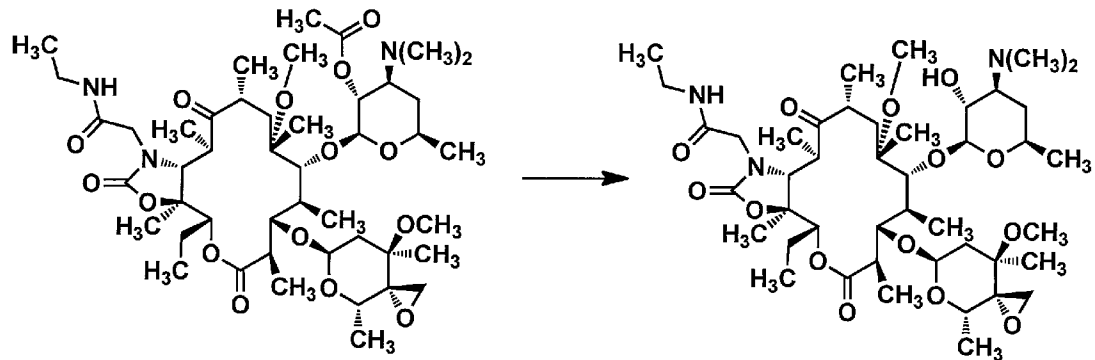
[0118] (1) 参考例3で得られた化合物 [2] (277 g) をアセトニトリル (315 mL) に溶解し、参考例2で得られた化合物 (64.4 g) および1,8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] -7-ウンデセン (191 mL) を加え、室温にて1.5時間攪拌した。反応液に水 (500 mL) を加え、酢酸エチル (400 mL) にて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムにて乾燥ろ過後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル (300 mL) とヘキサン (300 mL) より再結晶し、カーバメート体 (83.5 g) を得た。ろ液を減圧下濃縮後、再結晶 (酢酸エチル (200 mL)、ヘキサン (200 mL)) することでカーバメート体 (34.4 g) を得た。さらにろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 99 : 1 : 0.1 から 85 : 15 : 1.5) で精製した後に、酢酸エチル (100 mL) とヘキサン (100 mL) より再結晶し、カーバメート体 (16.3 g) を得た。ろ液と前記カラムで得られた一部のフラクションを併せて、アミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 20 : 80 から酢酸エチルのみ) で精製した後に、酢酸エチル (200 mL) とヘキサン (200 mL) より再結晶することでカーバメート体 (55.3 g) を得た。これらカーバメート体を合わせて189.5 g 得た。

MS(ESI) $m/z = 912.6$ [M+H]⁺

¹H-NMR (499 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.85 - 0.90 (m, 6 H) 0.95 (d, J=7.5 Hz, 3 H) 0.99 - 1.29 (m, 19 H) 1.33 (s, 3 H) 1.44 (s, 3 H) 1.50 - 1.65 (m, 3 H) 1.68 - 1.73 (m, 1 H) 1.84 - 2.00 (m, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 2.21 (dd, J=14.75, 3.09 Hz, 1 H) 2.26 (s, 6 H) 2.53 - 2.60 (m, 1 H) 2.62 (d, J=4.12 Hz, 1 H) 2.63 - 2.70 (m, 1 H) 2.86 - 2.91 (m, 1 H) 2.93 (s, 3 H) 2.94 (d, J=4.12 Hz, 1 H) 3.06 (q, J=6.86 Hz, 1 H) 3.27 - 3.36 (m, 2 H) 3.34 (s, 3 H) 3.41 - 3.50 (m, 1 H) 3.68 (d, J=6.17 Hz, 1 H) 3.73 (d, J=10.29 Hz, 1 H) 3.76 (s, 1 H) 4.20 (d, J=16.81 Hz, 1 H) 4.49 (d, J=16.81 Hz, 1 H) 4.63 (d, J=7.55 Hz, 1 H) 4.68 - 4.77 (m, 2 H) 5.04 (dd, J=4.63, 3.26 Hz, 1 H) 5.25 (dd, J=10.63, 2.40 Hz, 1 H) 6.17 (t, J=5.66 Hz, 1 H)

[0119] <スキームL>

[化18]



[0120] (2) 上記の実施例1-(1)で得られたカーバメート体(189g)をメタノール(410mL)に溶解し、4時間加熱還流した後、室温にて一昼夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチル(50mL)およびヘキサン(300mL)を加え、30分間攪拌し、生じた固体をろ取り、脱アセチル体(41.2g)を得た。ろ液をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=20:80から100:0)およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=99:1:0.1から85:15:1.5)で3回精製した。得られた粗精製物に酢酸エチル(50mL)およびヘキサン(600mL)

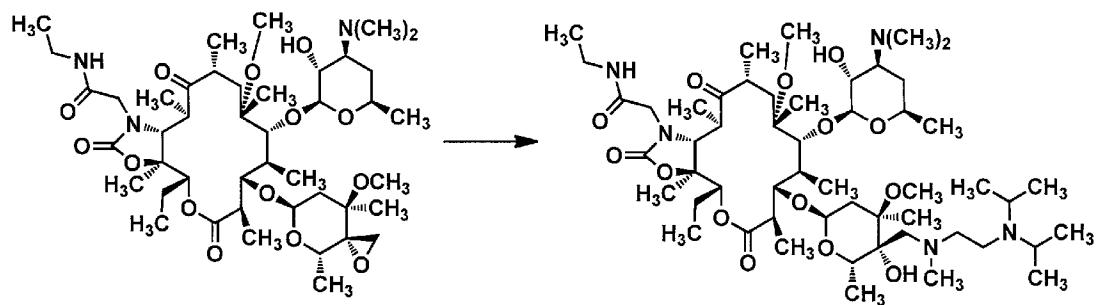
を加え、30分間攪拌し、生じた固体をろ取し、脱アセチル体（62.8g）を得た。ろ液をさらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：28%アンモニア水＝99：1：0.1から85：15：1.5）で精製し、同様に酢酸エチル（20mL）とヘキサン（50mL）より再結晶し、脱アセチル体（2.99g）を得た。

MS(ESI) $m/z = 870.6 [M+H]^+$

^1H-NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 0.88 (t, $J=7.38$ Hz, 3 H) 1.00 – 1.08 (m, 9 H) 1.09 – 1.27 (m, 1 H) 1.10 – 1.15 (m, 9 H) 1.18 (d, $J=6.17$ Hz, 3 H) 1.24 (d, $J=7.20$ Hz, 3 H) 1.36 (s, 3 H) 1.43 (s, 3 H) 1.58 (d dd, $J=14.24, 10.46, 7.20$ Hz, 1 H) 1.62 – 1.78 (m, 3 H) 1.88 (dd, $J=14.92, 4.97$ Hz, 1 H) 1.91 – 2.00 (m, 2 H) 2.23 (dd, $J=14.75, 2.74$ Hz, 1 H) 2.28 (s, 6 H) 2.42 – 2.50 (m, 1 H) 2.59 (dd, $J=7.03, 4.29$ Hz, 1 H) 2.62 (d, $J=4.12$ Hz, 1 H) 2.89 – 2.96 (m, 1 H) 2.93 (d, $J=4.12$ Hz, 1 H) 2.95 (s, 3 H) 3.08 (q, $J=6.86$ Hz, 1 H) 3.18 (dd, $J=10.29, 7.20$ Hz, 1 H) 3.27 – 3.39 (m, 2 H) 3.32 (s, 3 H) 3.42 – 3.50 (m, 1 H) 3.71 (d, $J=6.52$ Hz, 1 H) 3.76 (d, $J=9.95$ Hz, 1 H) 3.77 (s, 1 H) 4.21 (d, $J=16.81$ Hz, 1 H) 4.50 (d, $J=10.63$ Hz, 1 H) 4.52 (s, 1 H) 4.76 (q, $J=6.52$ Hz, 1 H) 5.04 (dd, $J=4.80, 2.74$ Hz, 1 H) 5.21 (dd, $J=10.63, 2.40$ Hz, 1 H) 6.25 (t, $J=5.66$ Hz, 1 H)

[0121] <スキームM>

[化19]



[1]

[0122] (3) 上記の実施例1 – (2) で得られた脱アセチル体（104g）をエタ

ノール (120 mL) に溶解し、参考例 1 で得られた化合物 (56.5 g) を加え、2 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて 3 回洗浄した後、水を加え分液した。水層を酢酸エチルで再度抽出し、水で洗浄した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムにて乾燥ろ過後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル (100 mL) とヘキサン (600 mL) より再結晶し、化合物 [1] (41.4 g) を得た。

MS(ESI) $m/z = 1028.8$ [M+H]⁺

¹H-NMR (499 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.87 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 1.00 (m, J=10.60, 6.50 Hz, 15 H) 1.06 - 1.26 (m, 22 H) 1.38 (s, 3 H) 1.42 (s, 3 H) 1.52 - 1.79 (m, 4 H) 1.84 - 2.07 (m, 5 H) 2.29 (s, 6 H) 2.35 (s, 3 H) 2.39 - 2.55 (m, 5 H) 2.57 - 2.64 (m, 1 H) 2.83 (d, J=14.75 Hz, 1 H) 2.89 (dd, J=9.26, 7.20 Hz, 1 H) 2.94 (s, 3 H) 2.95-3.03 (m, 2 H) 3.08 (q, J=7.09 Hz, 1 H) 3.17 (dd, J=10.12, 7.38 Hz, 1 H) 3.22 - 3.32 (m, 1 H) 3.28 (s, 3 H) 3.34 - 3.48 (m, 3 H) 3.64 (d, J=7.55 Hz, 1 H) 3.73 (d, J=9.61 Hz, 1 H) 3.78 (s, 1 H) 4.08 (q, J=6.40 Hz, 1 H) 4.21 (d, J=17.15 Hz, 1 H) 4.40 (d, J=7.20 Hz, 1 H) 4.57 (d, J=16.81 Hz, 1 H) 4.95 (brs, 1 H) 4.99 (d, J=4.80 Hz, 1 H) 5.11 (dd, J=10.63, 2.06 Hz, 1 H) 6.39 (t, J=5.66 Hz, 1 H)

[0123] 上記結晶の粉末 X 線回折パターン及び示差熱分析/熱質量測定 (TG/DTA) を測定したところ、A 形結晶であった。粉末 X 線回折パターンをリガク製の粉末 X 線回折装置 (Ultima III) を用い、Cu-K α 線を X 線源として測定した。2 θ = 4.1 度、10.0 度、10.6 度及び 15.1 度付近にピークが認められた。示差熱分析/熱質量測定 (TG/DTA) をリガク製の示差熱天秤 (Thermo plus EVO TG8120) 及び同等の装置を用い、大気下にて、室温から約 250°C まで 10°C/分の昇温速度で行った。その結果、143~148°C に吸熱ピークが認められた。

[0124] 実施例2 化合物[1]のB形結晶の製造

実施例1-(3)で得られた化合物[1]の固体(1.0g)にメタノール(19mL)を加え溶解させた後、水(9.5mL)を加え、室温にて一晩攪拌した。析出した固体をろ取後、減圧下乾燥することにより、式[1]で示される化合物の結晶(619mg)を得た。得られた化合物[1]の結晶の粉末X線回折パターン、示差熱分析/熱質量測定(TG/DTA)及び赤外線吸収スペクトルを測定したところ、B形結晶であった。粉末X線回折パターンをリガク製の粉末X線回折装置(Ultima III)を用い、Cu-K α 線をX線源として測定した。2 θ =4.0度、7.1度、8.1度及び12.1度付近にピークが認められた。示差熱分析/熱質量測定(TG/DTA)をリガク製の示差熱天秤(Thermo plus EVO TG8120)及び同等の装置を用い、大気下にて、室温から約250°Cまで10°C/分の昇温速度で行った。その結果、181~186°Cに吸熱ピークが認められた。赤外線吸収スペクトルを島津製作所製のフーリエ変換赤外分光光度計(IRAffinity-1)を用い、全反射法(ATR法)にて積算回数20回、分解能:4cm⁻¹の条件で測定した。1769cm⁻¹, 1685cm⁻¹, 1521cm⁻¹, 1458cm⁻¹, 1165cm⁻¹及び1111cm⁻¹付近にピークが認められた。

[0125] 実施例3 化合物[1]のC形結晶の製造

実施例1-(3)で得られた化合物[1]の固体(30mg)を水(2mL)中(25°C)にて10日間懸濁状態で振とう後、遠心分離(3000rpm, 10分間)して水を除去し、沈殿物を室温にて減圧乾燥することにより得た。得られた化合物[1]のC形結晶の粉末X線回折パターンをリガク製の粉末X線回折装置(Ultima III)を用い、Cu-K α 線をX線源として測定した。2 θ =3.3度、4.6度、11.2度及び15.5度付近にピークが認められた。示差熱分析/熱質量測定(TG/DTA)をリガク製の示差熱天秤(Thermo plus EVO TG8120)及び同等の装置を用い、大気下にて、室温から約250°Cまで10°C/分の昇

温速度で行った。その結果、136～141℃に吸熱ピークが認められた。

[0126] 実施例4 化合物[1]水和物のD形結晶の製造

実施例1-(3)で得られた化合物[1]の固体(1.0g)にエタノール(6mL)を加え溶解させた後、水(4.5mL)を加え、室温にて一晩攪拌した。析出した固体をろ取後、減圧下乾燥することにより、化合物[1]のD形結晶(612mg)を得た。得られた化合物[1]のD形結晶の粉末X線回折パターンをリガク製の粉末X線回折装置(Ultima III)を用い、Cu-K α 線をX線源として測定した。2 θ =5.4度、6.6度、10.9度及び16.6度付近にピークが認められた。示差熱分析/熱質量測定(TG/DTA)をリガク製の示差熱天秤(Thermo plus EVO TG8120)及び同等の装置を用い、大気下にて、室温から約250℃まで10℃/分の昇温速度で行った。その結果、37～57℃及び180～185℃に吸熱ピークが認められた。

[0127] 実施例5 化合物[1]水和物のE形結晶の製造

実施例4で得られた化合物[1]の固体(105mg)を水(10mL)に懸濁させ、室温にて3日間攪拌した。固体をろ取後、減圧下乾燥することにより、化合物[1]のE形結晶(612mg)を得た。得られた化合物[1]のE形結晶の粉末X線回折パターンをリガク製の粉末X線回折装置(Ultima III)を用い、Cu-K α 線をX線源として測定した。2 θ =11.0度、11.3度、13.3度及び16.8度付近にピークが認められた。示差熱分析/熱質量測定(TG/DTA)をリガク製の示差熱天秤(Thermo plus EVO TG8120)及び同等の装置を用い、大気下にて、室温から約250℃まで10℃/分の昇温速度で行った。その結果、75～80℃に吸熱ピークが認められた。

[0128] なお、化合物[1]水和物のE形結晶は次の手法でも得ることができる。実施例1(A形結晶)、実施例2(B形結晶)および実施例4(D形結晶)を(各5mg)はかりとり、混合した後、水(2mL)を加え10日間25℃にて振とう攪拌した。遠心分離(3000rpm, 10分間)して水を除

去し、沈殿物を室温にて1日間減圧乾燥することにより得た。得られた化合物 [1] のE形結晶の粉末X線回折パターンをリガク製の粉末X線回折装置 (Ultima III) を用い、Cu-K α 線をX線源として測定した。2 θ = 11.0度、11.3度、13.3度及び16.8度付近にピークが認められた。示差熱分析/熱質量測定 (TG/DTA) をリガク製の示差熱天秤 (Thermo plus EVO TG8120) 及び同等の装置を用い、大気下にて、室温から約250℃まで10℃/分の昇温速度で行った。その結果、75~80℃に吸熱ピークが認められた。

[0129] また、化合物 [1] 水和物のE形結晶は次の手法でも得ることができる。実施例3 (C形結晶) および実施例4 (D形結晶) を (各5mg) はかりとり、混合した後、水 (0.5mL) を加え5日間25℃にて振とう攪拌した。遠心分離 (3000rpm, 10分間) して水を除去し、沈殿物を室温にて1日間減圧乾燥することにより得た。得られた化合物 [1] のE形結晶の粉末X線回折パターンをリガク製の粉末X線回折装置 (Ultima III) を用い、Cu-K α 線をX線源として測定した。2 θ = 11.0度、11.3度、13.3度及び16.8度付近にピークが認められた。示差熱分析/熱質量測定 (TG/DTA) をリガク製の示差熱天秤 (Thermo plus EVO TG8120) 及び同等の装置を用い、大気下にて、室温から約250℃まで10℃/分の昇温速度で行った。その結果、75~80℃に吸熱ピークが認められた。

[0130] また、化合物 [1] 水和物のE形結晶は次の手法でも得ることができる。表題化合物である実施例5 (E形結晶) および実施例6 (F形結晶) を (各5mg) はかりとり、混合した後、水1mLを加え3週間25℃にて振とう攪拌した。遠心分離 (3000rpm, 10分間) して水を除去し、沈殿物を室温にて1日間減圧乾燥することにより得た。得られた化合物 [1] のE形結晶の粉末X線回折パターンをリガク製の粉末X線回折装置 (Ultima III) を用い、Cu-K α 線をX線源として測定した。2 θ = 11.0度、11.3度、13.3度及び16.8度付近にピークが認められた。

示差熱分析／熱質量測定 (TG/DTA) をリガク製の示差熱天秤 (Thermo plus EVO TG8120) 及び同等の装置を用い、大気下にて、室温から約 250℃まで 10℃/分の昇温速度で行った。その結果、75～80℃に吸熱ピークが認められた。

[0131] 実施例 6 化合物 [1] 水和物の F 形結晶の製造

実施例 1 - (3) で得られた化合物 [1] の固体 (20 mg) に 80℃で加温しながらアセトニトリル 30 μL を加え室温にて静置した。上清を取り除き、結晶を減圧乾燥機で室温にて乾燥した。得られた化合物 [1] の F 形結晶の粉末 X 線回折パターンをリガク製の粉末 X 線回折装置 (Ultima III) を用い、Cu-Kα線を X 線源として測定した。2θ = 5.0 度、5.9 度、10.9 度及び 16.7 度付近にピークが認められた。示差熱分析／熱質量測定 (TG/DTA) をリガク製の示差熱天秤 (Thermo plus EVO TG8120) 及び同等の装置を用い、大気下にて、室温から約 250℃まで 10℃/分の昇温速度で行った。その結果、48～53℃及び 115～120℃に吸熱ピークが認められた。

[0132] 実施例 7 化合物 [1] マロン酸塩の結晶の製造

化合物 [1] (500 mg) の酢酸エチル (1.5 mL) 溶液にマロン酸 (101 mg) を室温で加え、終夜攪拌した。沈殿物をろ取した後、減圧下 40℃にて乾燥し表題化合物を無色の結晶 (310 mg) として得た。

¹H-NMR(600MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.83 (t, J=7.4 Hz, 3 H) 0.90 (d, J=7.0 Hz, 3 H) 0.94 - 1.00 (m, 6 H) 1.07 - 1.22 (m, 27 H) 1.24 (s, 3 H), 1.33-1.40 (m, 1 H), 1.41, (s, 3 H) 1.43-1.49 (m, 1 H) 1.60 - 1.65 (m, 1 H) 1.69-1.78 (m, 2 H) 1.80-1.91 (m, 3 H), 1.99-2.06 (m, 2H) 2.28 (s, 3 H) 2.42-2.52 (m, 7H) 2.56 - 2.63 (m, 4 H) 2.68 2.77(m, 6 H) 2.82 (brs, 4 H) 2.95 - 3.11 (m, 5 H) 3.21(m, 3 H) 3.22-3.28 (m, 2H) 3.38 - 3.43 (m, 2 H) 3.50 (d, J=7.43 Hz, 1 H) 3.56 (s, 1 H) 3.59 - 3.67 (d, J=7.02 Hz, 1 H) 3.96 (d, J=17.34 Hz, 1 H) 4.00 - 4.07 (m, 1 H) 4.24 (d, J=7.02 Hz, 1 H) 4.32 (d, J=16.93 Hz, 1 H) 4.75 (d, J=5.37 Hz, 1 H)

5.52 (dd, J=8.88, 3.92 Hz, 1 H) 7.87 (t, J=5.57 Hz, 1 H)

[0133] 上記固体の粉末X線回折パターン及び示差熱分析/熱質量測定 (TG/DTA) を測定したところマロン酸塩の結晶であった。粉末X線回折パターンをリガク製の粉末X線回折装置 (Ultima III) を用い、Cu-K α 線をX線源として測定した。2 θ = 8.5度、10.0度、及び15.6付近にピークが認められた。示差熱分析/熱質量測定 (TG/DTA) をリガク製の示差熱天秤 (Thermo plus EVO TG8120) 及び同等の装置を用い、大気下にて、室温から約250°Cまで10°C/分の昇温速度で行った。その結果、173~177°Cに吸熱ピークが認められた。

[0134] 実施例8 化合物 [1] メタンスルホン酸塩の結晶の製造

化合物 [1] (302 mg) のアセトン (4.5 mL) 溶液にメタンスルホン酸 (29 μ L) を加え、2時間15分攪拌した。反応液をろ過し、得られた残渣をアセトン (2 mL) で2回洗浄後、減圧下40°Cにて乾燥して表題化合物 (213 mg) を無色の結晶として得た。

¹H-NMR(600MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.84 (t, J=7.4 Hz, 3 H) 0.91 (d, J=7.0 Hz, 3 H) 0.94 - 1.02 (m, 6 H) 1.08 - 1.15 (m, 12 H) 1.21 (d, J=6.2 Hz, 3 H) 1.23 - 1.32 (m, 13 H) 1.37 - 1.53 (m, 5 H) 1.63 - 1.68 (m, 1 H) 1.70 - 1.80 (m, 2 H) 1.83 - 2.12 (m, 5 H) 2.29 (s, 3 H) 2.31 (s, 6 H) 2.44 - 2.49 (m, 1 H) 2.53 - 2.59 (m, 1 H) 2.66 - 2.84 (m, 12 H) 2.97 - 3.24 (m, 9 H) 3.40 - 3.46 (m, 1 H) 3.51 (br d, J=7.8 Hz, 1 H) 3.57 (s, 1 H) 3.59 - 3.67 (m, 3 H) 3.97 (d, J=16.9 Hz, 1 H) 4.06 (br q, J=6.1 Hz, 1 H) 4.24 (d, J=7.0 Hz, 1 H) 4.33 (d, J=17.3 Hz, 1 H) 4.77 (br d, J=5.4 Hz, 1 H) 4.97 (br s, 1 H) 5.48 - 5.55 (m, 1 H) 6.09 (br s, 1 H) 7.87 (t, J=5.6 Hz, 1 H) 9.30 (br s, 1 H)

[0135] 上記固体の粉末X線回折パターン及び示差熱分析/熱質量測定 (TG/DTA) を測定したところメタンスルホン酸塩の結晶であった。粉末X線回折パターンをリガク製の粉末X線回折装置 (Ultima III) を用い、Cu-K α 線をX線源として測定した。2 θ = 9.7度、11.1度、12

． 9 度、及び 1 3． 4 度付近にピークが認められた。示差熱分析／熱質量測定（TG／DTA）をリガク製の示差熱天秤（Thermo plus EVO TG8120）及び同等の装置を用い、大気下にて、室温から約 2 5 0℃まで 1 0℃／分の昇温速度で行った。その結果、5 7～6 3℃、及び 1 4 3～1 4 9℃に吸熱ピークが認められた。

[0136] 実施例 9 化合物 [1] ベンゼンスルホン酸塩の結晶の製造

化合物 [1]（3 0 0 m g）のアセトン（5． 4 m L）にベンゼンスルホン酸（5 2 m g）のアセトン（0． 5 m L）溶液を加え、3 時間攪拌した。反応液をろ過し、得られた残渣をアセトン（5 m L）で 2 回洗浄後、減圧下 4 0℃にて乾燥して表題化合物（1 3 5 m g）を無色の結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.84 (t, J=7.4 Hz, 3 H) 0.88 - 1.01 (m, 9 H) 1.08 - 1.15 (m, 12 H) 1.16 - 1.32 (m, 17 H) 1.38 - 1.53 (m, 5 H) 1.61 - 2.11 (m, 8 H) 2.28 (s, 3 H) 2.52 - 2.57 (m, 1 H) 2.62 - 2.84 (m, 12 H) 2.95 - 3.24 (m, 9 H) 3.31 (br s, 4 H) 3.40 - 3.47 (m, 1 H) 3.48 - 3.54 (m, 1 H) 3.56 - 3.67 (m, 3 H) 3.97 (br d, J=17.3 Hz, 1 H) 4.02 - 4.10 (m, 1 H) 4.24 (d, J=7.0 Hz, 1 H) 4.33 (br d, J=16.9 Hz, 1 H) 4.74 - 4.81 (m, 1 H) 4.96 - 5.04 (m, 1 H) 5.48 - 5.55 (m, 1 H) 6.09 (br s, 1 H) 7.26 - 7.35 (m, 6 H) 7.55 - 7.64 (m, 4 H) 7.74 (br s, 1 H) 7.83 - 7.91 (m, 1 H) 9.28 (br s, 1 H)

[0137] 上記固体の粉末 X 線回折パターン及び示差熱分析／熱質量測定（TG／DTA）を測定したところベンゼンスルホン酸塩の結晶であった。粉末 X 線回折パターンをリガク製の粉末 X 線回折装置（Ultima III）を用い、Cu-K α 線を X 線源として測定した。2 θ = 8． 2 度、1 0． 9 度、1 2． 8 度、1 4． 7 度、1 6． 5 度、及び 1 9． 2 度付近にピークが認められた。示差熱分析／熱質量測定（TG／DTA）をリガク製の示差熱天秤（Thermo plus EVO TG8120）及び同等の装置を用い、大気下にて、室温から約 2 5 0℃まで 1 0℃／分の昇温速度で行った。その結果、2 0 8～2 1 4℃に吸熱ピークが認められた。

[0138] 本発明化合物の作用は以下の薬理試験により確認された。

[0139] 試験例 1 インビトロ抗菌活性

本発明品、実施例 1 の化合物 [1] の各種試験菌に対するインビトロ抗菌力は、微量液体希釈法 (CLSI 法) に準じて測定した。また、参考例 4 の式 [3] で表される化合物も同様に測定した。使用した試験菌を表 1 に示した。菌体番号 A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K 及び L の試験菌に対する MIC 値 (微生物生育最小阻止濃度 $\mu\text{g}/\text{ml}$) を表 2 に示した。

[0140] [表1]

試験菌	菌体番号
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC43095	A
<i>Haemophilus influenzae</i> MSC17946	B
<i>Haemophilus influenzae</i> MSC17960	C
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC49619	D
<i>Streptococcus pneumoniae</i> MSC07465	E
<i>Streptococcus pneumoniae</i> MSC08607	F
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC700904	G
<i>Streptococcus pneumoniae</i> MSC07365	H
<i>Streptococcus pyogenes</i> ATCC12344	I
<i>Streptococcus pyogenes</i> MSC07812	J
<i>Streptococcus pyogenes</i> MSC07811	K
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC29213	L

[0141] [表2]

化合物	A	B	C	D	E	F
参考例4、式[3]の化合物	4	8	4	0.03	0.03	0.06
実施例1、式[1]の化合物	4	8	4	0.06	0.03	0.06

化合物	G	H	I	J	K	L
参考例4、式[3]の化合物	0.12	4	0.06	0.25	4	0.5
実施例1、式[1]の化合物	0.12	4	0.06	0.12	2	1

[0142] 試験例 2 インフルエンザ菌感受性試験

インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) 39種類の臨床分離株を用い、試験例 1 と同様の手法を用いて、薬剤感受性について評価を実施した。表 3 に結果を示した。

[0143] [表3]

化合物	MIC50	MIC90
参考例4、式[3]の化合物	4	8
実施例1、式[1]の化合物	4	8

[0144] 試験例3 インフルエンザ菌感染動物における治療効果試験

薬理効果の評価は下記に示す方法を用いた。

細菌として、Haemophilus influenzae ATCC43095株（菌体番号A）を用いた。チョコレート寒天培地で1晩培養した菌体を掻き取り、ヘモフィルス感受性試験培地またはフィルズエンリッチメント添加ブレインハートインフュージョン培地に懸濁後、1晩培養した。これをヘモフィルス感受性試験培地またはフィルズエンリッチメント添加ブレインハートインフュージョン培地で希釈し、接種菌液とした。マウス（ICR系、雄性、4週齢）に接種菌液0.05mLを気道内接種して感染させた。接種菌量は 2.25×10^6 CFU/マウスまたは 9.00×10^5 CFU/マウスであった。接種翌日から1日1回2日間、実施例1の化合物[1]（100および200mg/kg）または媒体（0.1mol/Lラクトビオン酸溶液および0.5w/v%炭酸水素ナトリウム溶液の等量混液）を経口投与した。接種3日後の肺内生菌数（1群6例、平均値±標準誤差）を図20に示した。

[0145] なお、図20についての備考は以下の通りである。媒体との有意差：Steel検定 *: $p < 0.05$ 、**: $p < 0.01$ 実施例1、式[1]の化合物MIC値は $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、参考例4、式[3]の化合物MIC値は $4 \mu\text{g}/\text{mL}$

[0146] 以下において、試験結果としての肺内生菌数は、肺内生菌数（CFU/肺）の常用対数（常用対数は以下logと記載する）として表すこととする。

媒体投与群の肺内生菌数は 5.88 ± 0.14 [log (CFU/肺)]であった。実施例1の化合物[1] 100および200mg/kg投与群の肺内生菌数は、それぞれ 3.54 ± 0.49 [log (CFU/肺)]および 2.83 ± 0.53 [log (CFU/肺)]であり、媒体投与群と比較して有意に減少した。同様に、参考例4の式[3]で表される化合物（100および200mg/kg）または媒体（0.1mol/Lラクトビオン酸溶液および0.5w/v%炭酸水素ナトリウム溶液の等量混液）を経口投与した。結果を、肺内生菌数（CFU/肺）の常用対数（常用対数は以下logと記載する）として表すこととすると、接種3日後の肺内生菌数は、媒体投

与群で 5.67 ± 0.32 [$\log(\text{CFU}/\text{肺})$]であった。参考例4の式[3]で表される化合物 100および200 mg/kg投与群の肺内生菌数は、それぞれ 4.37 ± 0.27 [$\log(\text{CFU}/\text{肺})$]および 2.53 ± 0.23 [$\log(\text{CFU}/\text{肺})$]であり、媒体投与群と比較して有意に減少した。以上より、実施例1の化合物[1]は、当該菌株に対して参考例4の式[3]で表される化合物と同程度の治療効果を示した。

[0147] 試験例4 エリスロマイシン耐性 (erm (B) 遺伝子保有) 肺炎球菌感染動物における治療効果試験

薬理効果の評価は下記に示す方法を用いた。

細菌として、*Streptococcus pneumoniae* 1101株(臨床分離株)を用いた。使用菌株の凍結保存液を30vol%非働化ウマ血清添加トッドヒューイト液体培地に添加し、濁度(OD600)が約0.3となるまで培養した。これを30vol%非働化ウマ血清添加トッドヒューイト液体培地で希釈し、接種菌液とした。マウス(CBA/JN系、雄性、5週齢)に接種菌液0.05mLを経鼻接種して感染させた。接種菌量は 7.50×10^4 CFU/マウスまたは 1.65×10^5 CFU/マウスであった。接種翌日から1日1回2日間、実施例1の化合物[1](30および100 mg/kg)または媒体(0.1mol/Lラクトビオン酸溶液および0.5w/v%炭酸水素ナトリウム溶液の等量混液)を経口投与した。接種3日後の肺内生菌数(1群5~6例、平均値±標準誤差)を図21に示した。

[0148] なお、図21についての備考は以下の通りである。媒体との有意差: Steel検定 *:p<0.05、**:p<0.01 実施例1、式[1]の化合物MIC値は $0.25 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、参考例4、式[3]の化合物MIC値は $0.12 \mu\text{g}/\text{mL}$

[0149] 媒体投与群の肺内生菌数は 5.83 ± 0.08 [$\log(\text{CFU}/\text{肺})$]であった。実施例1の化合物[1] 30および100 mg/kg投与群の肺内生菌数は、それぞれ 4.14 ± 0.19 [$\log(\text{CFU}/\text{肺})$]および 2.28 ± 0.24 [$\log(\text{CFU}/\text{肺})$]であり、媒体投与群と比較して有意に減少した。同様に、参考例4の式[3]で表される化合物(10

、30および100 mg/kg) または媒体 (0.1 mol/L ラクトビオン酸溶液および0.5 w/v %炭酸水素ナトリウム溶液の等量混液) を経口投与した結果、接種3日後の肺内生菌数は、媒体投与群で 5.91 ± 0.18 [\log (CFU/肺)] であった。参考例4の式[3]で表される化合物10、30および100 mg/kg投与群の肺内生菌数は、それぞれ 5.86 ± 0.12 [\log (CFU/肺)]、 5.22 ± 0.16 [\log (CFU/肺)] および 3.65 ± 0.36 [\log (CFU/肺)] であり、参考例4の式[3]で表される化合物100 mg/kg投与群で媒体投与群と比較して有意に減少した。以上より、実施例1の化合物[1]は参考例4の式[3]で表される化合物より優れた治療効果を示した。

[0150] 試験例5 エリスロマイシン耐性 (mef (A) 遺伝子保有) 肺炎球菌感染動物における治療効果試験

薬理効果の評価は下記に示す方法を用いた。

細菌として、*Streptococcus pneumoniae* 1028 株 (臨床分離株) を用いた。使用菌株の凍結保存液を30 v/v %非働化ウマ血清添加トッドヒューイット液体培地に添加し、濁度 (OD600) が約0.3となるまで培養した。これを30 v/v %非働化ウマ血清添加トッドヒューイット液体培地で希釈し、接種菌液とした。マウス (CBA/JN系、雄性、5週齢) に接種菌液0.05 mLを経鼻接種して感染させた。接種菌量は 3.45×10^4 CFU/マウスまたは 3.90×10^4 CFU/マウスであった。接種翌日から1日1回2日間、実施例1の化合物[1] (3、10、30および100 mg/kg) または媒体 (0.1 mol/L ラクトビオン酸溶液および0.5 w/v %炭酸水素ナトリウム溶液の等量混液) を経口投与した。接種3日後の肺内生菌数 (1群5~6例、平均値±標準誤差) を図22に示した。

[0151] なお、図22についての備考は以下の通りである。媒体との有意差: Steel検定 *:p<0.05、**:p<0.01 実施例1、式[1]の化合物MIC値は0.12 μ g/mL、参考例4、式[3]の化合物MIC値は0.03 μ g/mL

[0152] 媒体投与群の肺内生菌数は 6.94 ± 0.07 [\log (CFU/肺)]

であった。実施例1の化合物[1] 3、10、30および100 mg/kg投与群の肺内生菌数は、それぞれ 6.45 ± 0.18 [log (CFU/肺)]、 1.30 ± 0.00 [log (CFU/肺)]、 1.30 ± 0.00 [log (CFU/肺)] および 1.30 ± 0.00 [log (CFU/肺)] であり、実施例1の化合物[1] 10、30および100 mg/kg投与群で肺内生菌数は全例検出限界値以下を示し、媒体投与群と比較して有意に減少した。同様に、参考例4の式[3]で表される化合物(10、30および100 mg/kg)または媒体(0.1 mol/Lラクトビオン酸溶液および0.5 w/v%炭酸水素ナトリウム溶液の等量混液)を経口投与した結果、接種3日後の肺内生菌数は、媒体投与群で 7.03 ± 0.22 [log (CFU/肺)]であった。参考例4の式[3]で表される化合物 10、30および100 mg/kg投与群の肺内生菌数は、それぞれ 5.67 ± 0.38 [log (CFU/肺)]、 1.30 ± 0.00 [log (CFU/肺)] および 1.30 ± 0.00 [log (CFU/肺)] であり、参考例4の式[3]で表される化合物 10、30および100 mg/kg投与群で媒体投与群と比較して有意に減少した。ただし全例で検出限界値以下を示したのは参考例4の式[3]で表される化合物30および100 mg/kg投与群のみであった。以上より、実施例1の化合物[1]は参考例4の式[3]で表される化合物より優れた治療効果を示した。

産業上の利用可能性

[0153] 本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩は、グラム陽性細菌、グラム陰性細菌やマイコプラズマに強い抗菌活性を有し、特に従来のマクロライド系抗生物質では十分な抗菌活性が得られなかったエリスロマイシン耐性菌(例えば耐性肺炎球菌、連鎖球菌、及びマイコプラズマ)などに対しても優れた抗菌活性を有するため、医薬品として利用することができる。また、本発明が提供する化合物[1]フリー体又は塩の結晶は、一定の品質を有する単一の結晶として再現性良く得られ、医薬品及び医薬品原料の製造に用いられる原薬の結晶として安定的に供給することが可能で、保存安定性に優れた

物理学的特性を有するため、医薬品原体として有用である。

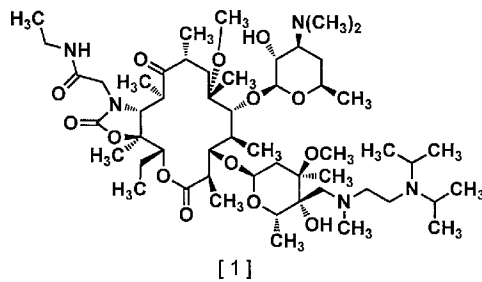
請求の範囲

[請求項1] 下記 (a) ~ (b) の物性を少なくとも1つ有する、式 [1] で表される化合物の結晶。

(a) 粉末X線回折 (Cu-K α) において、 $2\theta = 4.1$ 度、 10.0 度、 10.6 度及び 15.1 度にピークを有する；又は

(b) 示差熱分析/熱質量測定 (TG/DTA) において、吸熱ピークが $143 \sim 148$ °Cにある。

[化1]



[請求項2] 式 [1] で表される化合物に酢酸エチル、ヘキサン又はこれらの混合液を加えて溶液とした後、結晶化させ、得られた結晶を乾燥させることを特徴とする請求項1に記載の結晶の製造方法。

[請求項3] 下記 (a) ~ (c) の物性を少なくとも1つ有する、式 [1] で表される化合物の結晶。

(a) 粉末X線回折 (Cu-K α) において、 $2\theta = 4.0$ 度、 7.1 度、 8.1 度及び 12.1 度にピークを有する；

(b) 示差熱分析/熱質量測定 (TG/DTA) において、吸熱ピークが $181 \sim 186$ °Cにある；又は

(c) 赤外線吸収スペクトル (ATR法) において、特性吸収帯が、 1769 cm^{-1} , 1685 cm^{-1} , 1521 cm^{-1} , 1458 cm^{-1} , 1165 cm^{-1} 及び 1111 cm^{-1} にある。

[請求項4] 式 [1] で表される化合物にメタノール又は水-メタノール混合液を加えて溶液とした後、結晶化させ、得られた結晶を乾燥させることを特徴とする請求項3に記載の結晶の製造方法。

- [請求項5] 下記 (a) ~ (b) の物性を少なくとも1つ有する、式 [1] で表される化合物の結晶。
- (a) 粉末X線回折 (Cu-K α) において、 $2\theta = 3.3$ 度、 4.6 度、 11.2 度及び 15.5 度にピークを有する；又は
- (b) 示差熱分析/熱質量測定 (TG/DTA) において、吸熱ピークが $136 \sim 141$ °Cにある。
- [請求項6] 式 [1] で表される化合物の結晶に水を加えて懸濁液とした後、攪拌して得られた結晶を乾燥させることを特徴とする請求項5に記載の結晶の製造方法。
- [請求項7] 下記 (a) ~ (b) の物性を少なくとも1つ有する、式 [1] で表される化合物の水和物の結晶。
- (a) 粉末X線回折 (Cu-K α) において、 $2\theta = 5.4$ 度、 6.6 度、 10.9 度及び 16.6 度にピークを有する；又は
- (b) 示差熱分析/熱質量測定 (TG/DTA) において、吸熱ピークが $45 \sim 50$ °C及び $180 \sim 185$ °Cにある。
- [請求項8] 式 [1] で表される化合物にエタノール又は水-エタノール混合液を加えて溶液とした後、結晶化させ、得られた結晶を氷冷下にて乾燥させることを特徴とする請求項7に記載の結晶の製造方法。
- [請求項9] 下記 (a) ~ (b) の物性を少なくとも1つ有する、式 [1] で表される化合物の水和物の結晶。
- (a) 粉末X線回折 (Cu-K α) において、 $2\theta = 5.0$ 度、 5.9 度、 10.9 度及び 16.7 度にピークを有する；又は
- (b) 示差熱分析/熱質量測定 (TG/DTA) において、吸熱ピークが $48 \sim 53$ °C及び $115 \sim 120$ °Cにある。
- [請求項10] 式 [1] で表される化合物にアセトニトリルを加えて溶液とした後、結晶化させ、得られた結晶を乾燥させることを特徴とする請求項9に記載の結晶の製造方法。
- [請求項11] 下記 (a) ~ (b) の物性を少なくとも1つ有する、式 [1] で表

される化合物の水和物の結晶。

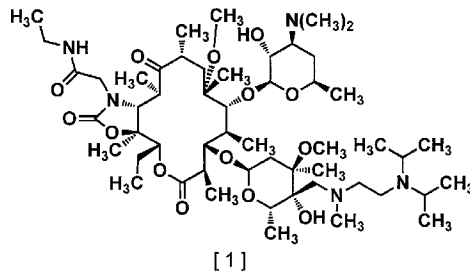
(a) 粉末X線回折 (Cu-K α) において、 $2\theta = 11.0$ 度、 11.3 度、 13.3 度及び 16.8 度にピークを有する；又は

(b) 示差熱分析／熱質量測定 (TG/DTA) において、吸熱ピークが $75 \sim 80$ ℃にある。

[請求項12] 式 [1] で表される化合物の請求項3、5、7又は9に示された結晶に水を加えて懸濁液とした後、攪拌して得られた結晶を乾燥させることを特徴とする請求項11に記載の結晶の製造方法。

[請求項13] 式 [1] で表される化合物のマロン酸塩。

[化2]



[請求項14] 下記 (a) ~ (b) の物性を少なくとも1つ有する請求項13に記載の塩の結晶。

(a) 粉末X線回折 (Cu-K α) において、 $2\theta = 8.5$ 度、 10.0 度及び 15.6 度にピークを有する；又は

(b) 示差熱分析／熱質量測定 (TG/DTA) において、吸熱ピークが $173 \sim 177$ ℃にある。

[請求項15] 式 [1] で表される化合物の酢酸エチル溶液にマロン酸を添加し作用させた後、生じた結晶をろ取し、乾燥させることを特徴とする請求項14に記載の結晶の製造方法。

[請求項16] 式 [1] で表される化合物のメタンスルホン酸塩。

[請求項17] 下記 (a) ~ (b) の物性を少なくとも1つ有する請求項16に記載の塩の結晶。

(a) 粉末X線回折 (Cu-K α) において、 $2\theta = 9.7$ 度、 11

. 1 度、 1 2 . 9 度及び 1 3 . 4 度にピークを有する；又は

(b) 示差熱分析／熱質量測定 (T G / D T A) において、吸熱ピークが 5 7 ~ 6 3 °C、及び 1 4 3 ~ 1 4 9 °Cにある。

[請求項18] 式 [1] で表される化合物のアセトン溶液にメタンスルホン酸を添加し作用させた後、生じた結晶をろ取り、乾燥させることを特徴とする請求項 1 7 に記載の結晶の製造方法。

[請求項19] 式 [1] で表される化合物のベンゼンスルホン酸塩。

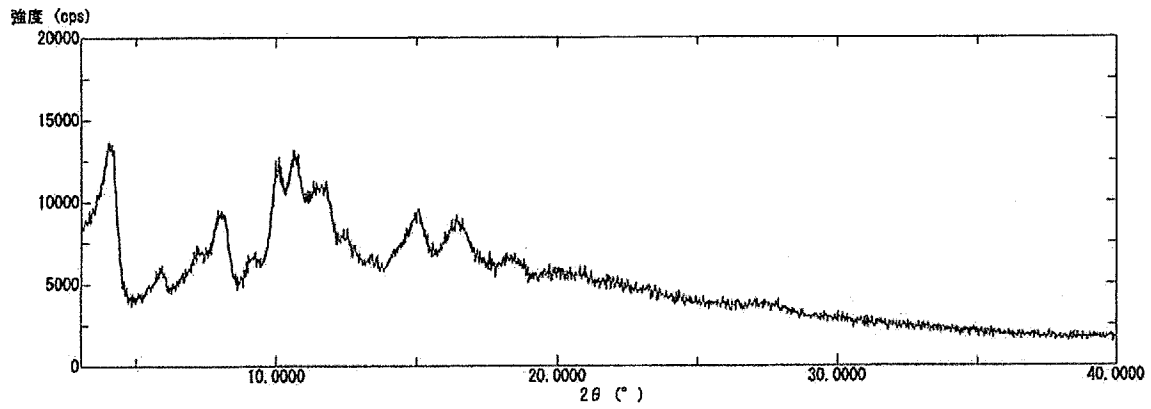
[請求項20] 下記 (a) ~ (b) の物性を少なくとも 1 つ有する請求項 1 9 に記載の塩の結晶。

(a) 粉末 X 線回折 (C u - K α) において、 $2\theta = 8.2$ 度、 10.9 度、 12.8 度、 14.7 度、 16.5 度及び 19.2 度にピークを有する；又は

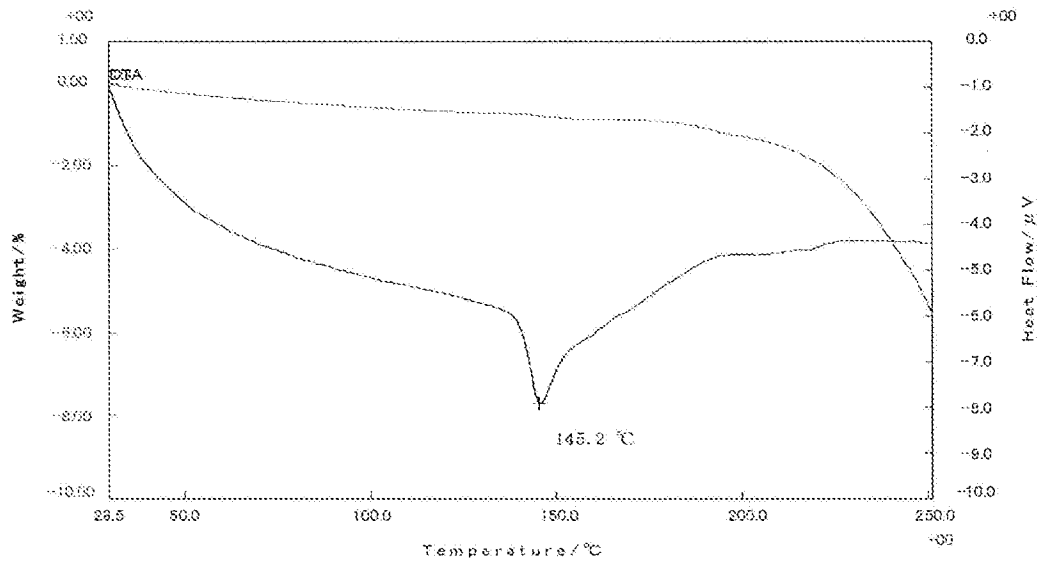
(b) 示差熱分析／熱質量測定 (T G / D T A) において、吸熱ピークが $208 \sim 214$ °Cにある。

[請求項21] 式 [1] で表される化合物のアセトン溶液にベンゼンスルホン酸を添加し作用させた後、生じた結晶をろ取り、乾燥させることを特徴とする請求項 2 0 に記載の結晶の製造方法。

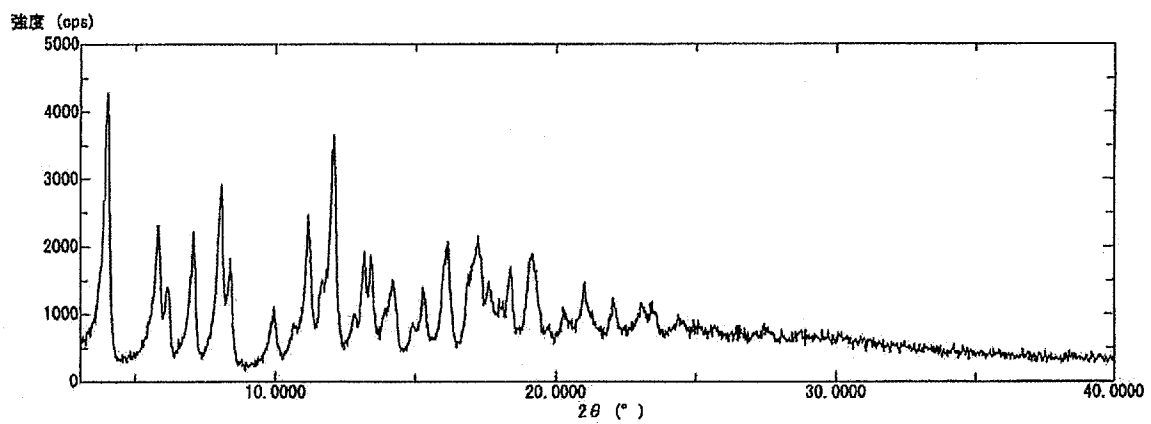
[図1]



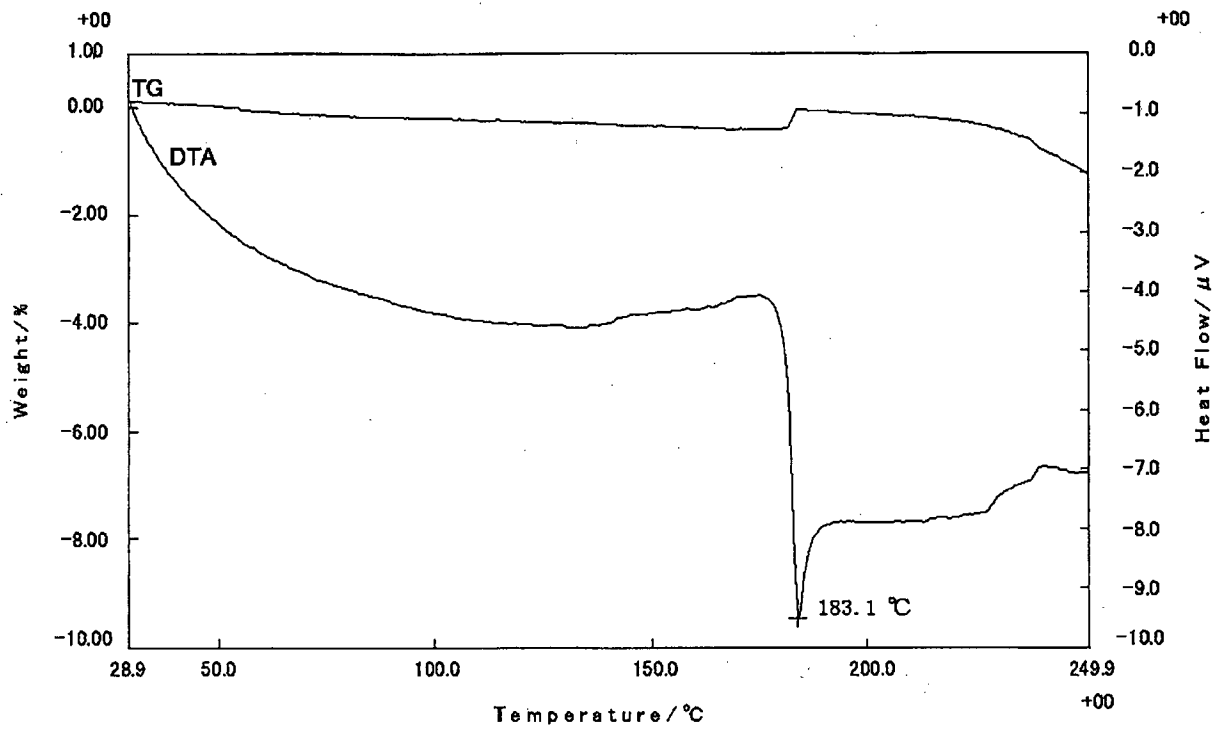
[図2]



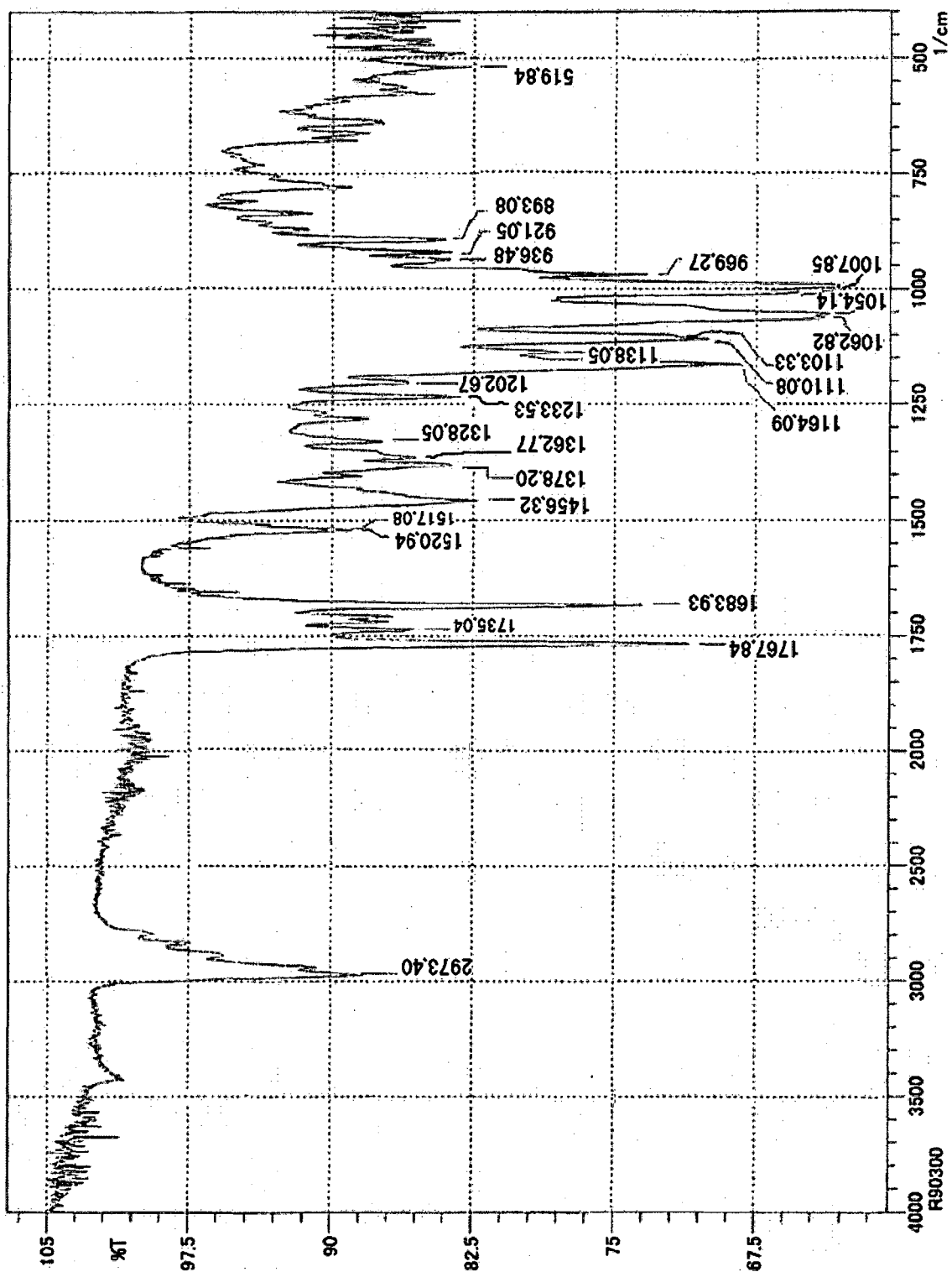
[図3]



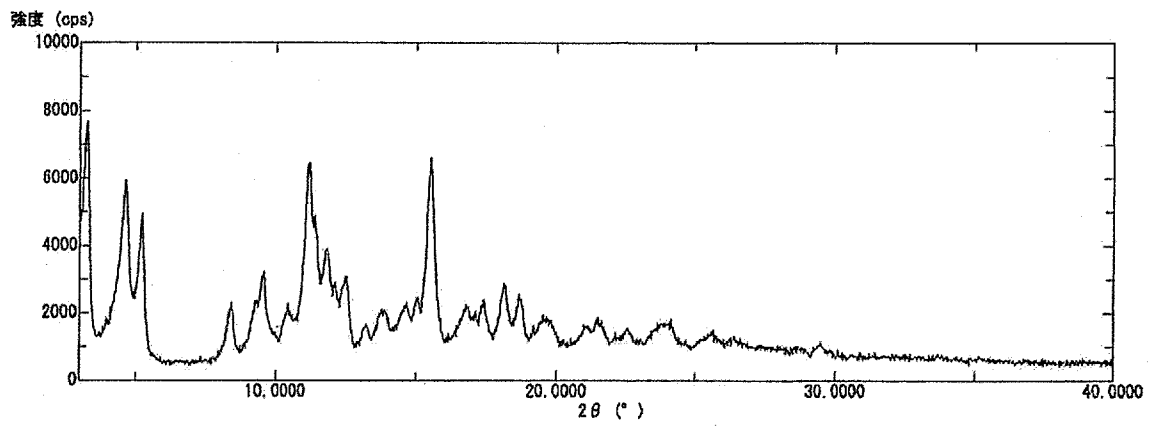
[図 4]



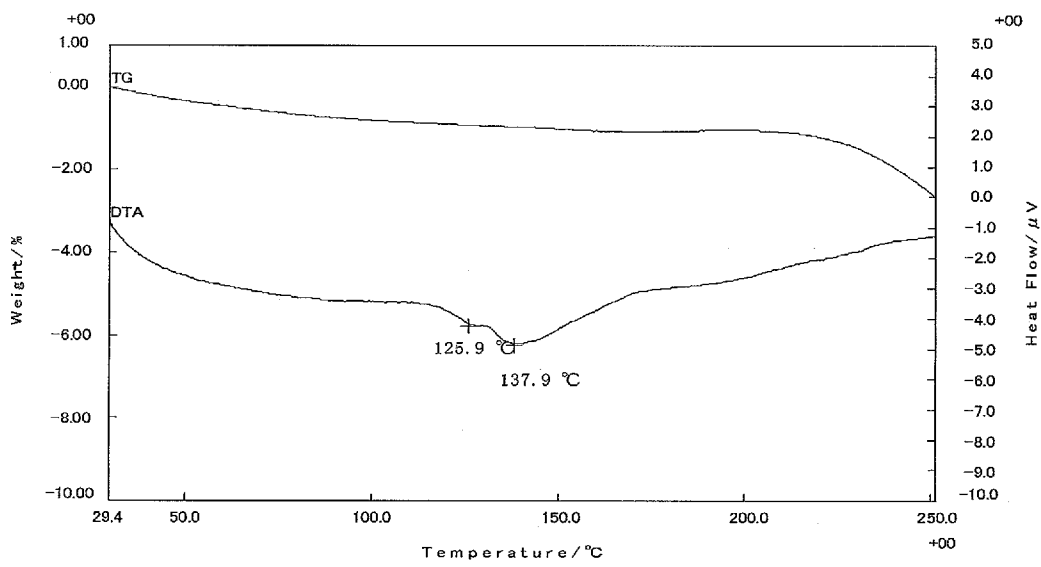
[図 5]



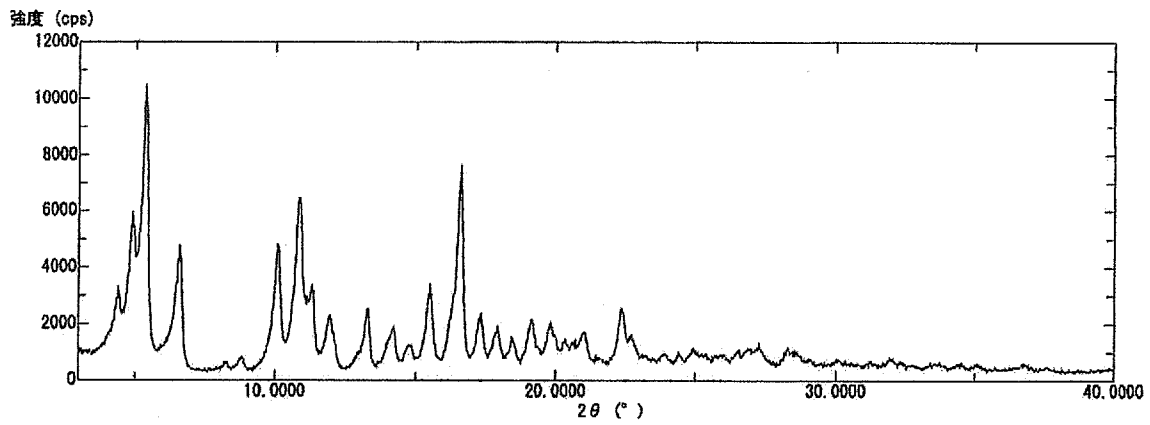
[图6]



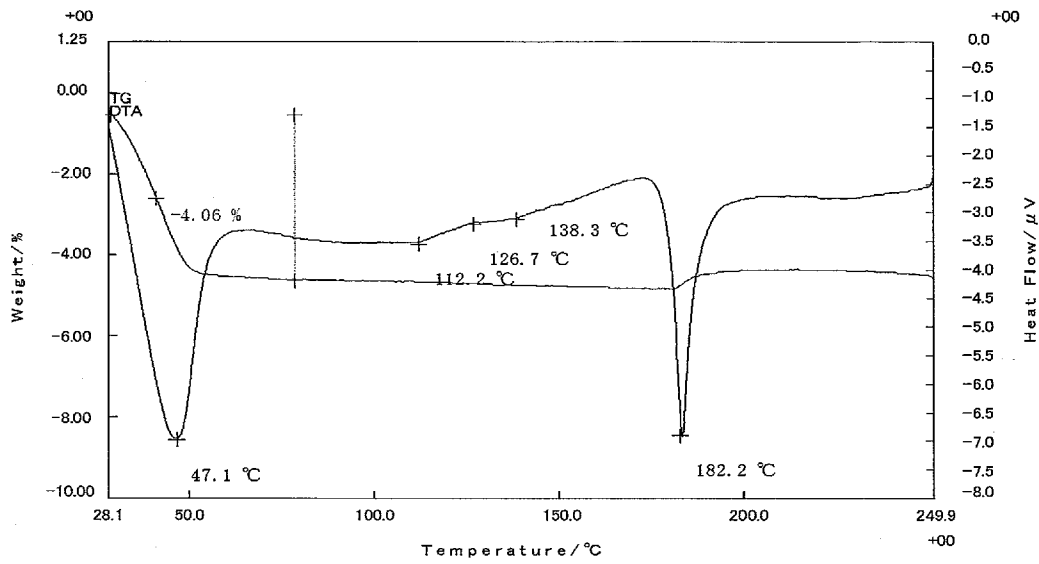
[图7]



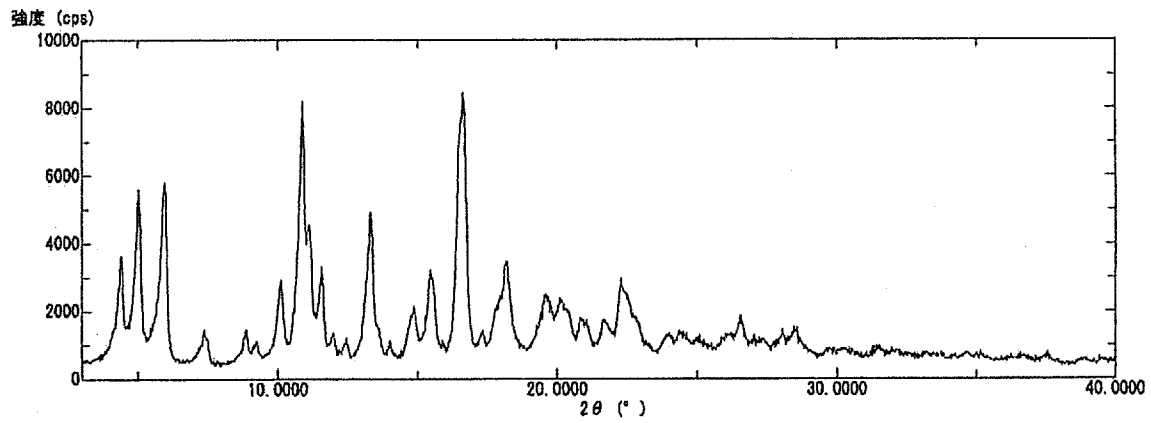
[图8]



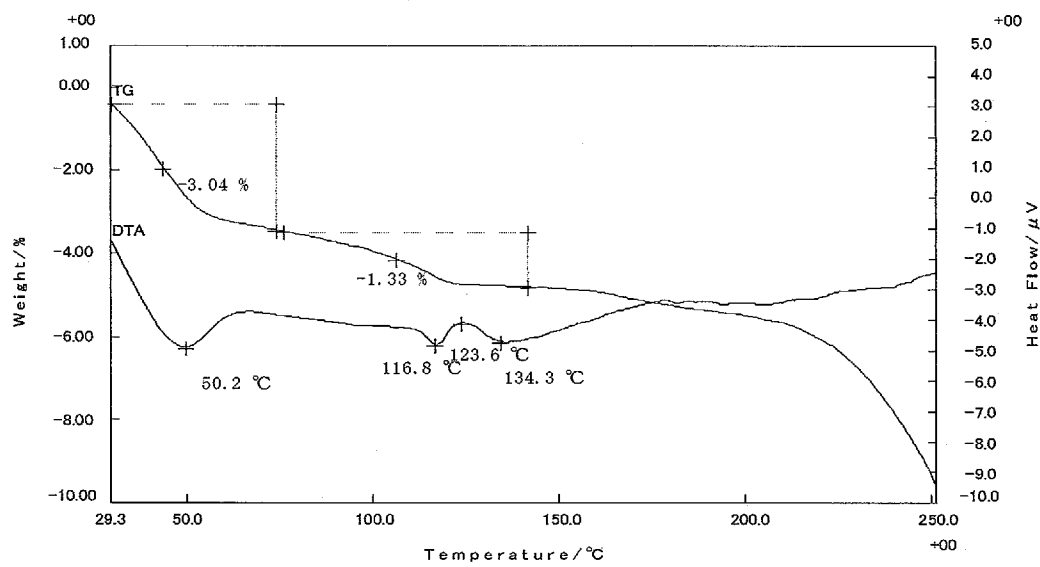
[図9]



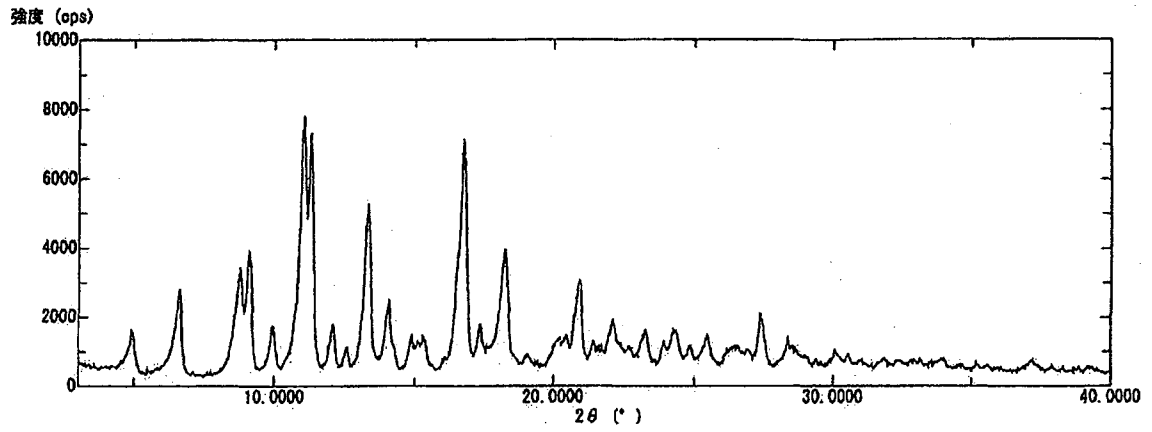
[図10]



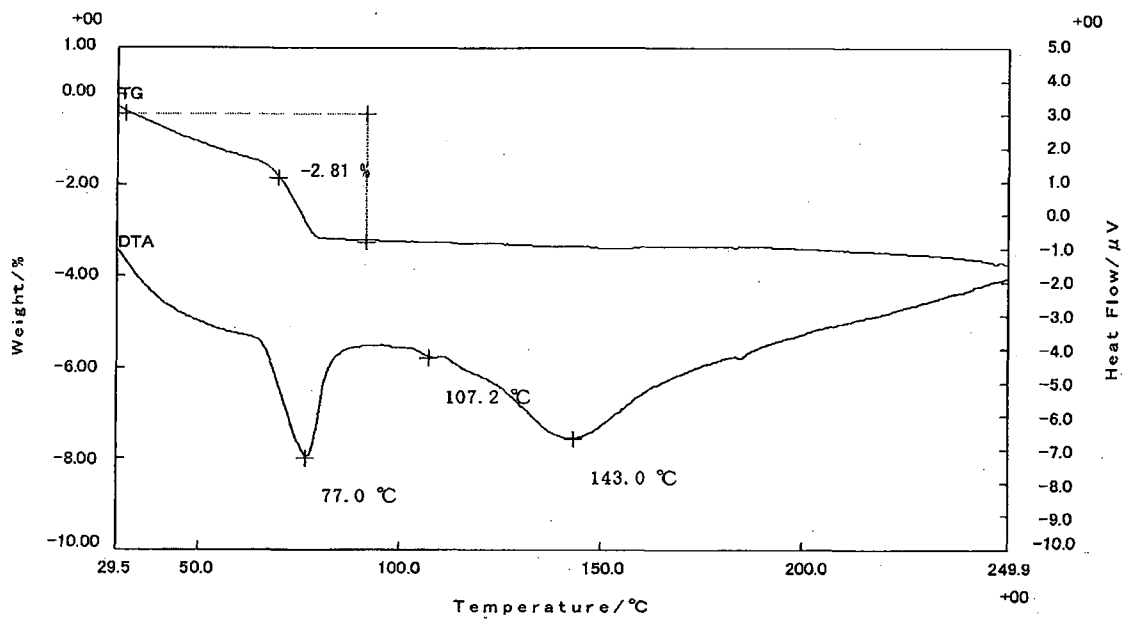
[図11]



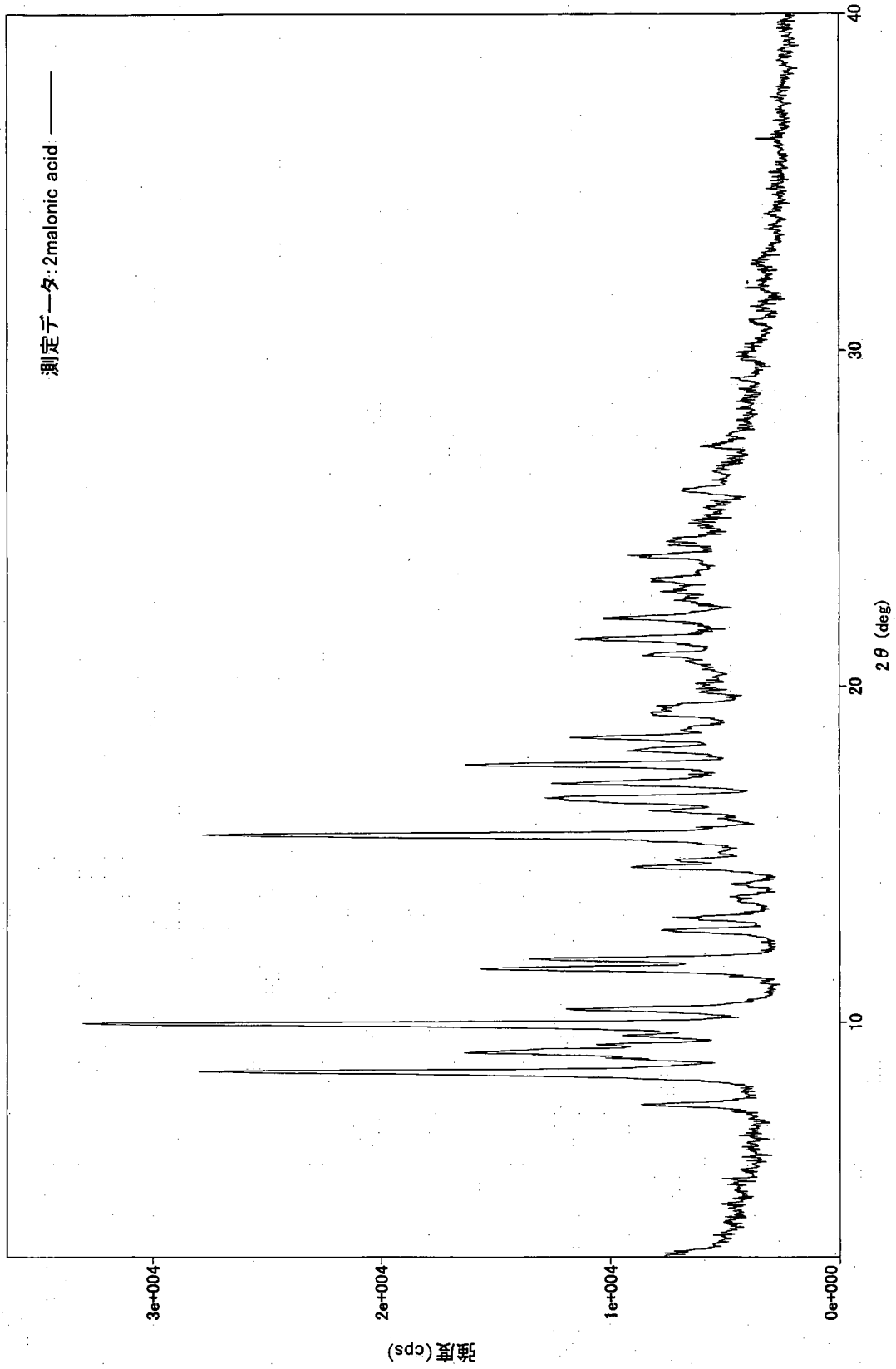
[図 12]



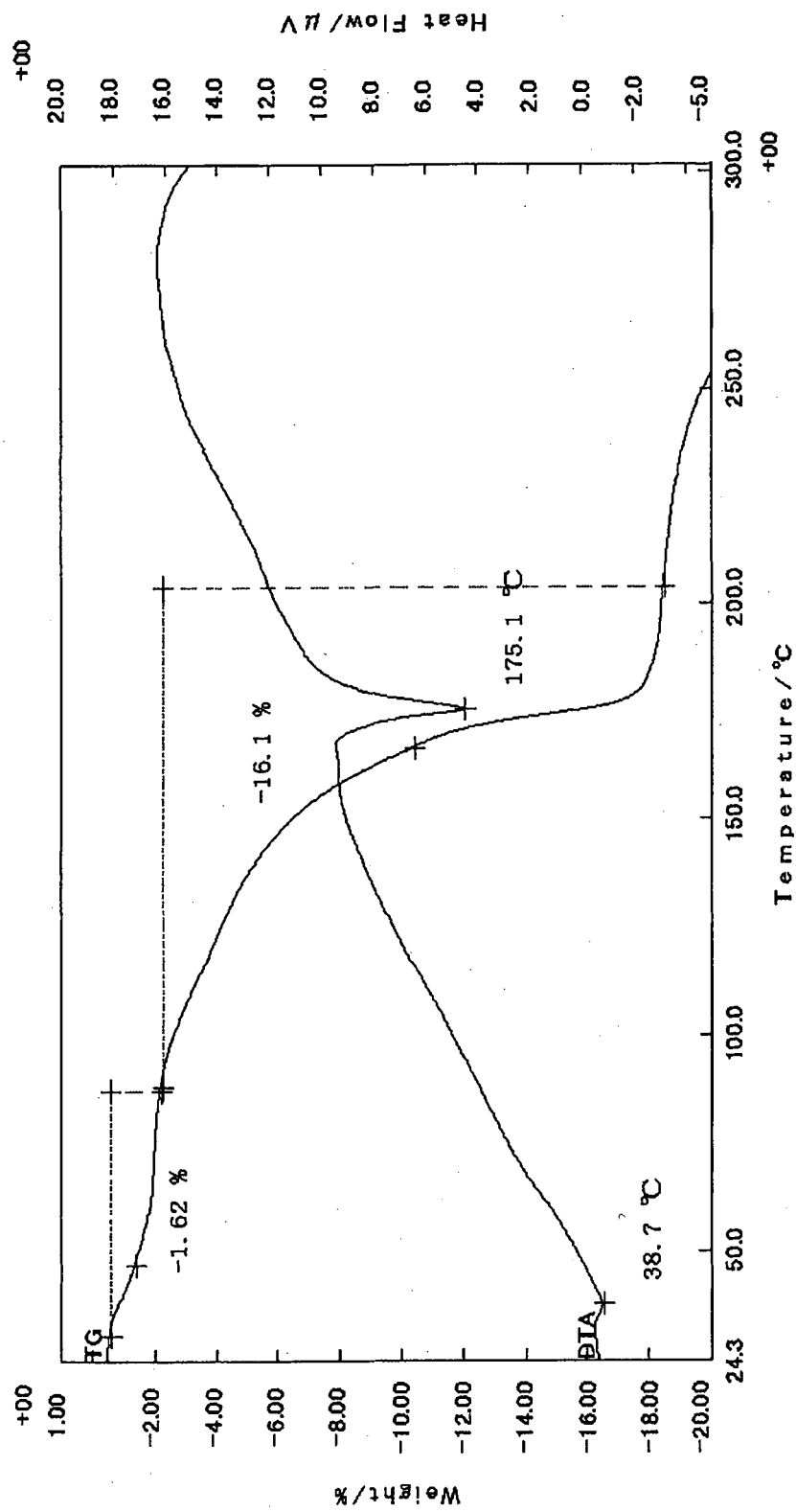
[図 13]



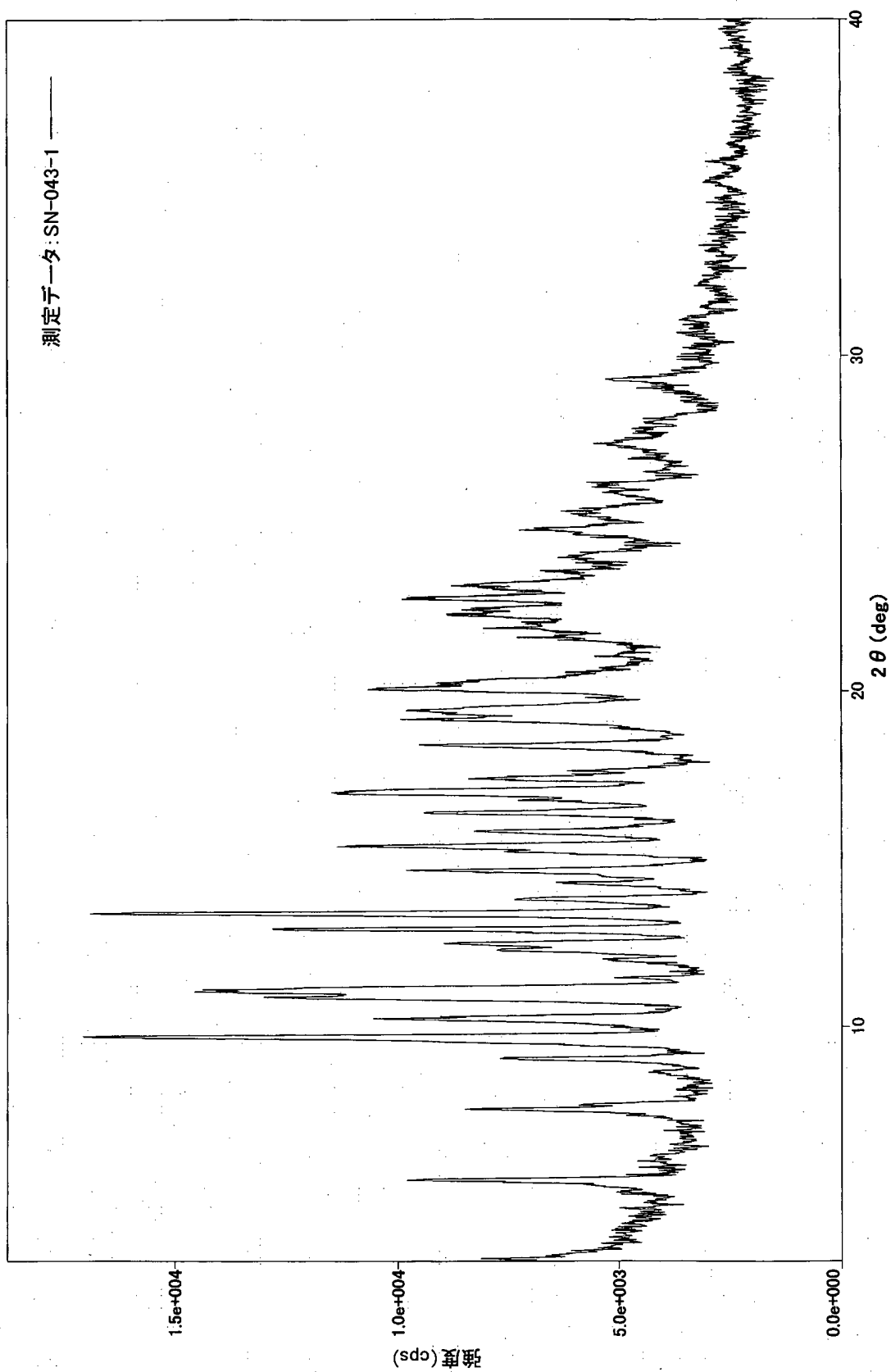
[図 14]



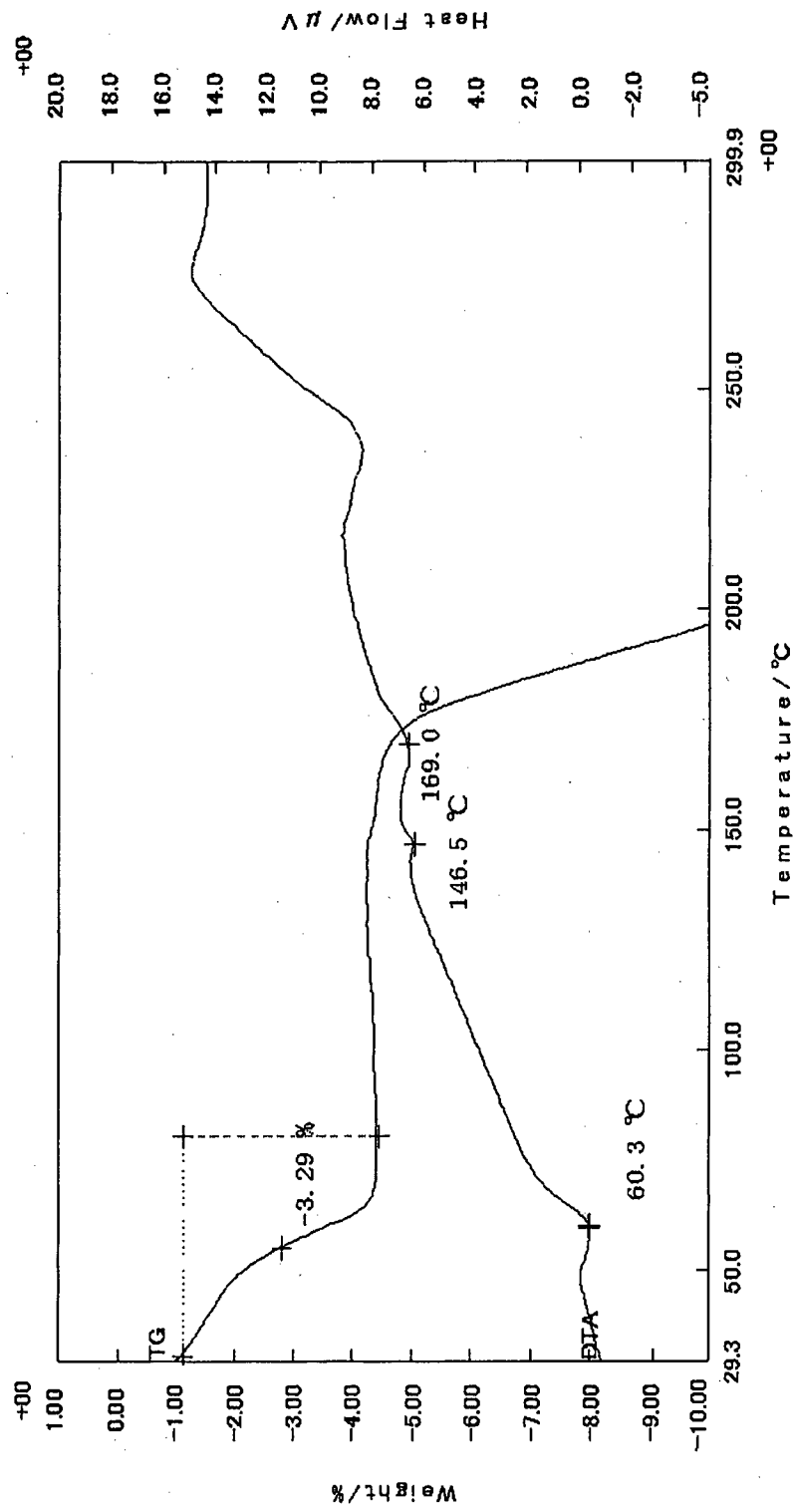
[図 15]



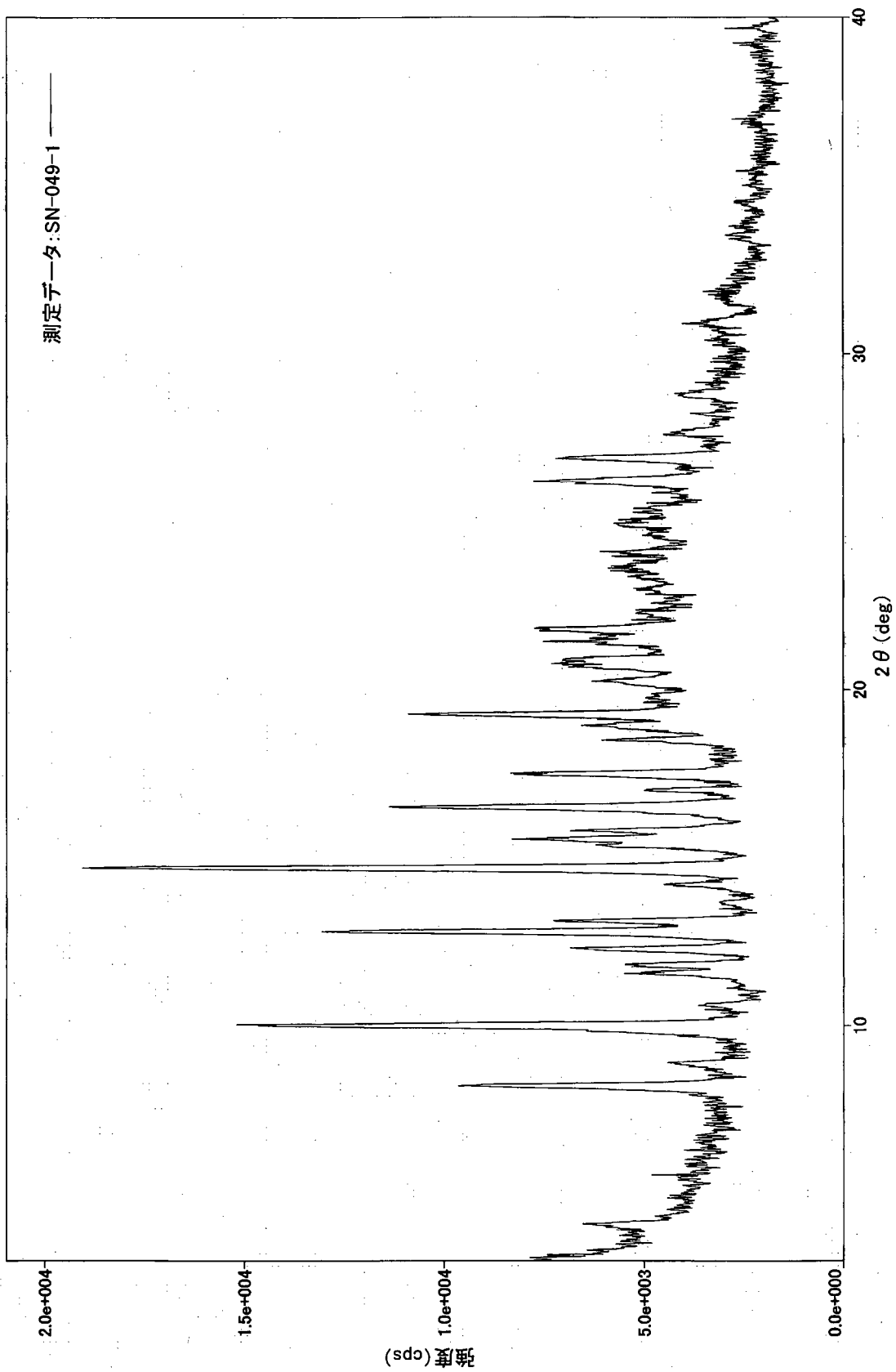
[図 16]



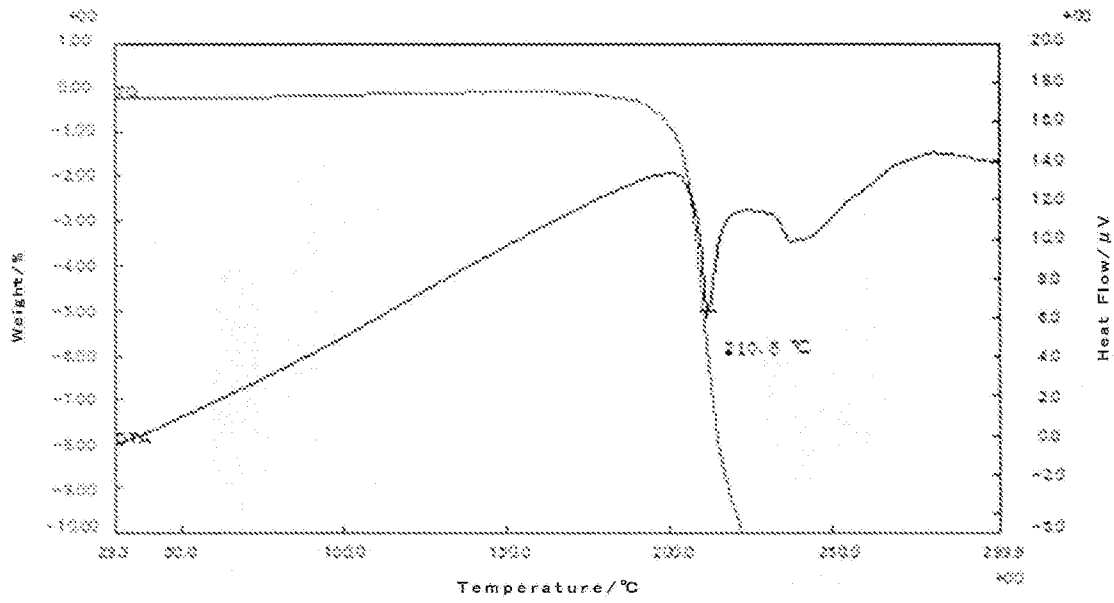
[図 17]



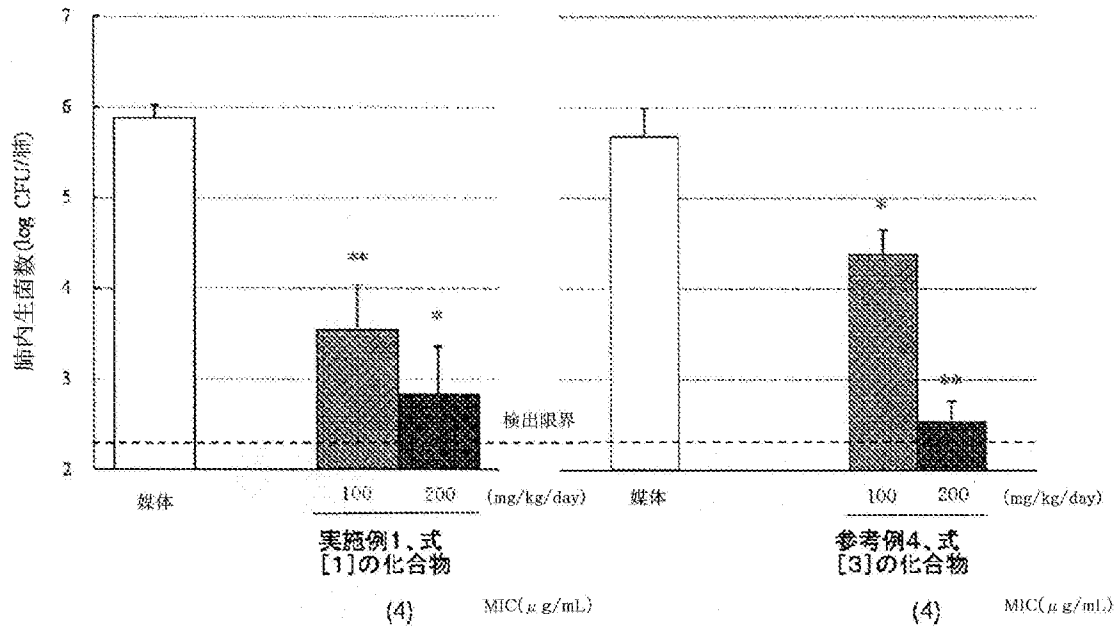
[図 18]



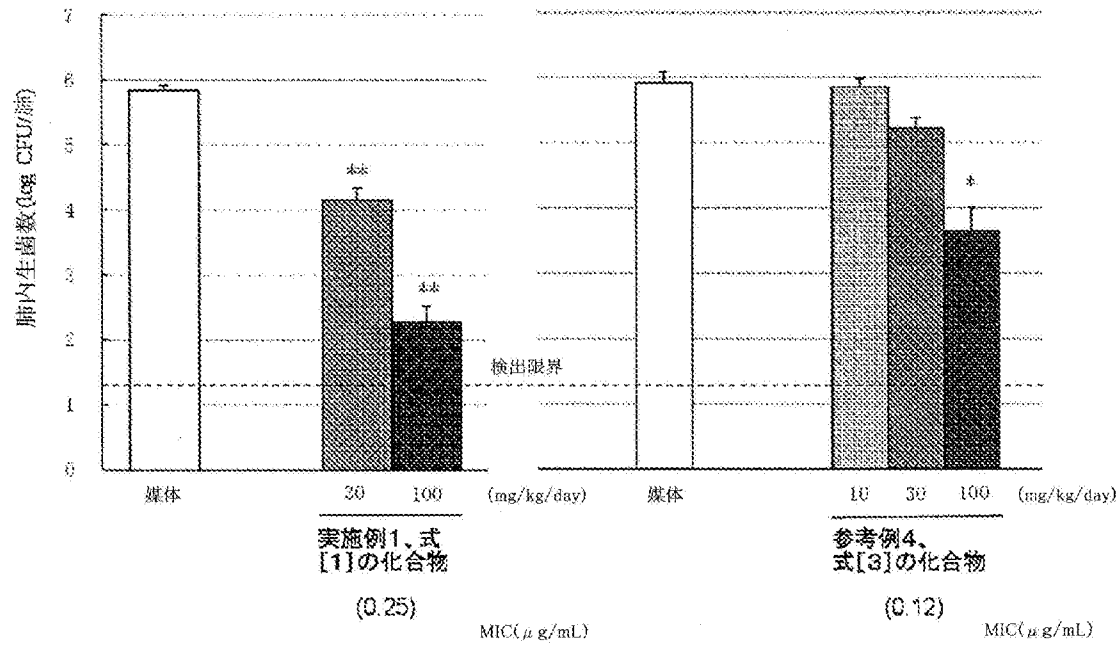
[図19]



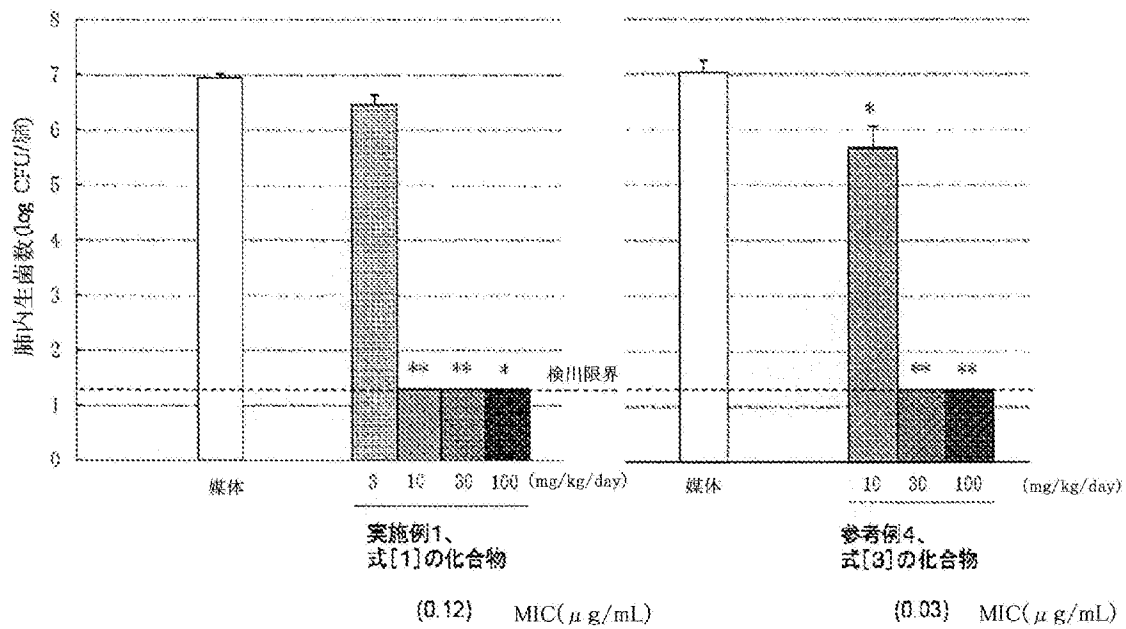
[図20]



[図21]



[図22]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2017/005629

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07H17/08(2006.01)i, A61K31/7048(2006.01)n, A61P31/04(2006.01)n

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07H17/08, A61K31/7048, A61P31/04

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2017
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2017	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2017

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 9139609 B2 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 22 September 2015 (22.09.2015), claims; column 1, line 15 to column 2, line 9; column 9, line 51 to column 10, line 30; column 46, lines 12 to 21; column 155, line 45 to column 157, line 32; examples 15 to 16, 180, 404, 414, 426, 439, 449, 451, 456; column 366, lines 36 to 54; Test example 1 & JP 2014-505723 A & WO 2012/115256 A1 & EP 2678349 A1 & TW 201247693 A & AU 2012222267 A & AR 85286 A & CA 2827474 A & SG 192655 A & IL 227663 D & CN 103492404 A & CO 6801737 A & KR 10-2014-0008388 A & PE 6492014 A & MX 2013009585 A & NZ 613956 A & RU 2013142898 A	1-21

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 21 March 2017 (21.03.17)	Date of mailing of the international search report 04 April 2017 (04.04.17)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer Telephone No.
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/005629

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& DK 2678349 T	
Y	JP 2014-058509 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 April 2014 (03.04.2014), claims; paragraphs [0001] to [0006], [0031] to [0032], [0115], [0273] to [0282]; examples 15 to 16, 180, 404, 414, 426, 439, 449, 451, 456; paragraph [0680]; test example 1 (Family: none)	1-21
Y	Kazuhide ASHIZAWA et al., "Polymorphism and crystallization of the pharmaceutical drugs", Maruzen Planet Co., Ltd., 20 September 2002 (20.09.2002), pages 272 to 317	1-21
A Y	WO 2007/141283 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH), 13 December 2007 (13.12.2007), entire text & JP 2009-539798 A & US 2009/0318471 A1 & EP 1870400 A1 & EP 2029533 A2 & EP 2364968 A1 & EP 2364969 A1 & EP 2366688 A1 & EP 2366689 A1 & EP 2366690 A1 & CA 2653527 A & AU 2007255393 A & MX 2008015646 A	1-6 7-21
A Y	WO 2007/019255 A2 (NOVARTIS PHARMA GmbH), 15 February 2007 (15.02.2007), entire text & JP 2009-503108 A & US 2008/0279932 A1 & EP 1912938 A2 & CA 2617327 A & KR 10-2008-0031936 A & CN 101238099 A & AU 2006278596 A & MX 2008001609 A & RU 2008107873 A	1-6 7-21
A Y	WO 2010/072776 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH), 01 July 2010 (01.07.2010), entire text & JP 2012-512848 A & JP 2014-167007 A & US 2012/0129874 A1 & US 2014/0303194 A1 & EP 2382216 A1 & AU 2009331471 A & CA 2745037 A & CN 102256976 A & MX 2011006713 A & EA 201100969 A & NZ 592924 A & AR 74879 A & IL 212604 D & TW 201033208 A	1-6 7-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/005629

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A Y	WO 2010/079045 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH), 15 July 2010 (15.07.2010), entire text & JP 2012-512145 A & US 2012/0122883 A1 & US 2015/0126524 A1 & EP 2376457 A2 & CA 2686480 A1	1-6 7-21
P,A	WO 2016/027755 A1 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 25 February 2016 (25.02.2016), entire text & JP 5874871 B1 & TW 201625656 A	1-21

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））
 Int.Cl. C07H17/08(2006.01)i, A61K31/7048(2006.01)n, A61P31/04(2006.01)n

B. 調査を行った分野
 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））
 Int.Cl. C07H17/08, A61K31/7048, A61P31/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの
 日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2017年
 日本国実用新案登録公報 1996-2017年
 日本国登録実用新案公報 1994-2017年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）
 CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	US 9139609 B2 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2015.09.22, 特許請求の範囲、第1欄第15行-第2欄第9行、第9欄第51行-第10欄第30行、第46欄第12-21行、第155欄第45行-第157欄第32行、Examples 15-16, 180, 404, 414, 426, 439, 449, 451, 456、第366欄第36-54行、Test Example 1 & JP 2014-505723 A & WO 2012/115256 A1 & EP 2678349 A1 & TW 201247693 A & AU 2012222267 A & AR 85286 A & CA 2827474 A & SG 192655 A & IL 227663 D & CN 103492404 A & CO 6801737 A & KR 10-2014-0008388 A & PE 6492014 A & MX 2013009585 A & NZ 613956 A & RU 2013142898 A & DK 2678349 T	1-21

☑ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー	の日の後に公表された文献
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）	「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」同一パテントファミリー文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	

国際調査を完了した日 21.03.2017	国際調査報告の発送日 04.04.2017
--------------------------	--------------------------

国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ISA/J P） 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 伊佐地 公美 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4 P	5809
--	--	-----	------

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 2014-058509 A (大正製薬株式会社) 2014. 04. 03, 特許請求の範囲、[0001]-[0006]、[0031]-[0032]、[0115]、[0273]-[0282]、実施例 15-16, 180, 404, 414, 426, 439, 449, 451, 456、[0680]、試験例 1 (ファミリーなし)	1-21
Y	芦澤 一英、他、医薬品の多形現象と晶析の科学, 丸善プラネット株式会社, 2002. 09. 20, 第 272-317 頁	1-21
A	WO 2007/141283 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH)	1-6
Y	2007. 12. 13, 全文 & JP 2009-539798 A & US 2009/0318471 A1 & EP 1870400 A1 & EP 2029533 A2 & EP 2364968 A1 & EP 2364969 A1 & EP 2366688 A1 & EP 2366689 A1 & EP 2366690 A1 & CA 2653527 A & AU 2007255393 A & MX 2008015646 A	7-21
A	WO 2007/019255 A2 (NOVARTIS PHARMA GmbH) 2007. 02. 15, 全文 & JP	1-6
Y	2009-503108 A & US 2008/0279932 A1 & EP 1912938 A2 & CA 2617327 A & KR 10-2008-0031936 A & CN 101238099 A & AU 2006278596 A & MX 2008001609 A & RU 2008107873 A	7-21
A	WO 2010/072776 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH)	1-6
Y	2010. 07. 01, 全文 & JP 2012-512848 A & JP 2014-167007 A & US 2012/0129874 A1 & US 2014/0303194 A1 & EP 2382216 A1 & AU 2009331471 A & CA 2745037 A & CN 102256976 A & MX 2011006713 A & EA 201100969 A & NZ 592924 A & AR 74879 A & IL 212604 D & TW 201033208 A	7-21
A	WO 2010/079045 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH)	1-6
Y	2010. 07. 15, 全文 & JP 2012-512145 A & US 2012/0122883 A1 & US 2015/0126524 A1 & EP 2376457 A2 & CA 2686480 A1	7-21
P, A	WO 2016/027755 A1 (大正製薬株式会社) 2016. 02. 25, 全文 & JP 5874871 B1 & TW 201625656 A	1-21