(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7693669号
(P7693669)

(45)発行日　令和7年6月17日(2025.6.17)

(24)登録日　令和7年6月9日(2025.6.9)

(51)国際特許分類

Ｃ０７Ｈ　17/08　(2006.01)	Ｃ０７Ｈ	17/08	Ｂ ＣＳＰ
Ａ６１Ｋ　31/706 (2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/706	
Ａ６１Ｋ　45/00　(2006.01)	Ａ６１Ｋ	45/00	
Ａ６１Ｐ　31/00　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	31/00	
Ａ６１Ｐ　31/04　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	31/04	

ＦＩ

請求項の数　14　（全77頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-532716(P2022-532716)
(86)(22)出願日　令和2年12月2日(2020.12.2)
(65)公表番号　特表2023-504262(P2023-504262A)
(43)公表日　令和5年2月2日(2023.2.2)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/062882
(87)国際公開番号　WO2021/113357
(87)国際公開日　令和3年6月10日(2021.6.10)
審査請求日　令和5年12月1日(2023.12.1)
(31)優先権主張番号　62/942,508
(32)優先日　令和1年12月2日(2019.12.2)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　522215676
アリクァンタムアールエクス，インコーポレイテッド
ＡＬＩＱＵＡＮＴＵＭＲＸ，ＩＮＣ．
アメリカ合衆国，メリーランド州　２１２０５，ボルチモア，アッシュランドアベニュー　１８１２，ファースト フロア，スイート　１００
１８１２ Ａｓｈｌａｎｄ Ａｖｅｎｕｅ，１ｓｔ Ｆｌｏｏｒ，Ｓｕｉｔｅ １００，Ｂａｌｔｉｍｏｒｅ，Ｍａｒｙｌａｎｄ ２１２０５，Ｕ．Ｓ．Ａ．
(74)代理人　100169904
弁理士　村井 康司
(74)代理人　100130443

最終頁に続く

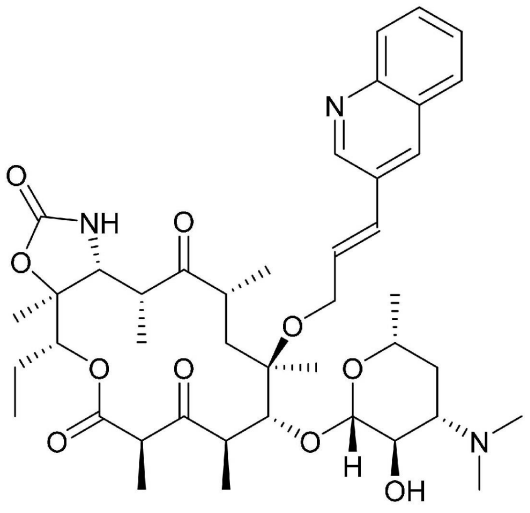
(54)【発明の名称】　疾患の治療のためのセスロマイシンの塩及び多形体 セスロマイシンの塩及び多形体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

構造式Ｉの化合物

【化１】



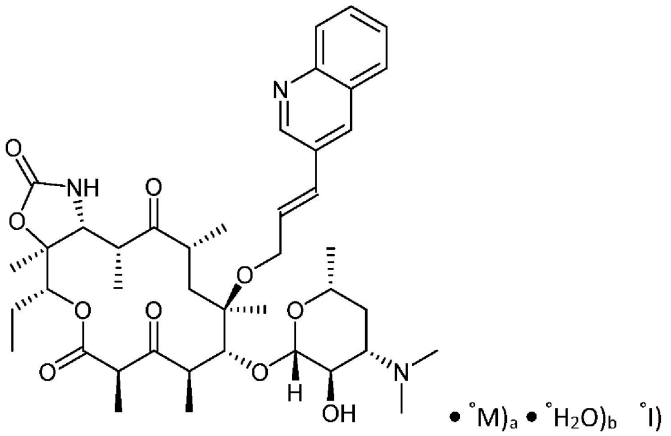
$\bullet (M)_a \bullet (H_2O)_b$

(I)

又はその多形体（ここでは：
ａは、約１．０であり；
ｂは、約０と１０の間（端値を含む）の分数又は整数であり；
Ｍは、塩酸である）。
【請求項２】
約１４．１、１２．９、１０．１、８．８、８．５、６．５、５．５、５．１、４．８、及び４．４Åの面間隔ｄを有する、４つ以上、６つ以上、又は、８つ以上の、ピークの存在を特徴とする、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
約１６．５、１４．５、１０．５、９．１、８．３、７．８、７．６、５．２、４．７、及び４．１Åの面間隔ｄを有する、４つ以上、６つ以上、又は、８つ以上の、ピークの存在を特徴とする、請求項１に記載の化合物。
【請求項４】
請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物を含む医薬。
【請求項５】
感染症の治療に使用するための、請求項４に記載の医薬。
【請求項６】
薬学的に許容し得る担体と共に、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物を含む、医薬組成物。
【請求項７】
ａ．請求項１～３のいずれか一項に記載の治療有効量の化合物；及び
ｂ．別の治療薬
の投与を含む方法に使用するための、請求項４に記載の医薬。
【請求項８】
前記感染症が、マラリアである、請求項５に記載の医薬。
【請求項９】
前記感染症が、原生動物によって引き起こされる、請求項５又は８に記載の医薬。
【請求項１０】
請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物を含む医薬であって、
微生物レベルを低下させること；
微生物死滅の速度を増大させること；
治癒（例えば、微生物のレベルの、検出不可能なレベルへの低下）のための最小用量を減少させること；及び
治癒（例えば、微生物のレベルの、検出不可能なレベルへの低下）に必要とされる期間を短縮すること
から選択される効果を患者において達成する方法に用いるための医薬。
【請求項１１】
前記微生物が、原生動物である、請求項１０に記載の医薬。
【請求項１２】
前記原生動物が、クリプトスポリジウム属（Ｃｒｙｐｔｏｓｐｏｒｉｄｉｕｍ）；コクシジウム亜綱（Ｃｏｃｃｉｄｉａ）；プラスモジウム属（Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ）；トキソプラズマ属（Ｔｏｘｏｐｌａｓｍａ）；バベシア属（Ｂａｂｅｓｉａ）；及びネオスポラ属（Ｎｅｏｓｐｏｒａ）から選択される、請求項９又は１１に記載の医薬。
【請求項１３】
前記原生動物が、熱帯熱マラリア原虫（Ｐ．ｆａｌｃｉｐａｒｕｍ）、三日熱マラリア原虫（Ｐ．ｖｉｖａｘ）、卵形マラリア原虫（Ｐ．ｏｖａｌｅ）、四日熱マラリア原虫（Ｐ．ｍａｌａｒｉａｅ）、及び二日熱マラリア原虫（Ｐ．ｋｎｏｗｌｅｓｉ）から選択される、プラスモジウム属（Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ）の種である、請求項１２に記載の医薬。
【請求項１４】
ｂが約２．５である、請求項１に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本願は、その開示が完全な形で本明細書に書かれているかのように参照によって組み込まれる、２０１９年１２月２日に出願された米国仮特許出願第６２／９４２，５０８号明細書の優先権の利益を主張する。
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００２】
本明細書に開示されるのは、新規の置換されたセスロマイシン塩及び多形体及び組成物、並びに疾患の治療のための医薬品としてのその適用である。細菌及びある種の原生動物（例えば、マラリア、バベシア症、トキソプラズマ症、下痢症、呼吸器疾患、性行為細菌感染症が含まれる）、並びにいくつかのバイオテロ細菌（例えば、ペスト、野兎病、及び吸入炭疽が含まれる）による感染に起因する疾患の治療の方法も提供される。本明細書に開示されるのはまた、炎症性疾患（例えば、骨盤内炎症性疾患及び消化性潰瘍疾患が含まれる）の治療のための、セスロマイシンの新規の塩及び多形体である。
【０００３】
そのうちのいくらかは、細菌、マイコバクテリア、及びある種の原生動物におけるタンパク質合成を阻害することが判明している、新規の化合物及び医薬組成物、それに加えて、これらの化合物を合成及び使用する方法（これらの化合物を投与することによる患者における感染症の治療のための方法が含まれる）。
【図面の簡単な説明】
【０００４】
【図１】実施例１化合物の^{1}Ｈ　ＮＭＲスペクトル（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）を示す。
【図２】供給されたままのセスロマイシンのＨＰＬＣ及び熱分析を示す。（ａ）原寸及び（ｂ）拡大したＨＰＬＣ。（ｃ）熱分析：（ｉ）４．５％重量減少；（ｉｉ）熱流（右目盛り、Ｗ／ｇ）。
【図３】供給されたままのセスロマイシンの温度変調ＤＳＣを示す。
【図４】（ａ）等温及び（ｂ）動力学的方式でのセスロマイシンについてのＧＶＳ挙動を示す。
【図５】アセトン中での塩形成実験からの生成物についてのＰＸＲＤを示す。
【図６】ＥｔＯＡｃ中での塩形成実験からの生成物についてのＰＸＲＤを示す。
【図７】塩形成実験からのリン酸塩パターン１のＰＸＲＤ及びＴＧＡ特性を示す。
【図８】塩形成実験からの酢酸塩パターン１のＰＸＲＤ及びＴＧＡ特性を示す。
【図９】塩形成実験からの塩化物パターン１のＰＸＲＤ及びＴＧＡ特性を示す。
【図１０】酢酸塩パターン１の遊離塩基パターン１への変換についてのＶＴ　ＰＸＲＤ研究を示す。
【図１１】遊離塩基パターン１についてのＰＸＲＤを示す。
【図１２】（ａ）等温及び（ｂ）動力学的方式でのリン酸セスロマイシンパターン１についてのＧＶＳ挙動を示す。
【図１３】酢酸塩パターン１スケールアップ材料についてのＧＶＳ挙動を示す。
【図１４】（ａ）ＧＶＳ前及び（ｂ）ＧＶＳ後の酢酸塩パターン１の（ａ）ＰＸＲＤを示す。
【図１５】（ａ）Ｈ$_{2}$Ｏ及び（ｂ）ＰＢＳから得られた遊離塩基パターン２のＰＸＲＤ特性を示す。
【図１６】手順１を使用する塩化セスロマイシンについての多形体実験のＰＸＲＤ特性を示す。
【図１７】手順２を使用する塩化セスロマイシンについての多形体実験のＰＸＲＤ特性を示す。
【図１８】手順３を使用する塩化セスロマイシンについての多形体実験のＰＸＲＤ特性を

示す。
【図１９】手順４を使用する塩化セスロマイシンについての多形体実験のＰＸＲＤ特性を示す。
【図２０】塩化物パターン２についての（ａ）ＰＸＲＤ及び（ｂ）^{1}Ｈ　ＮＭＲを示す。
【図２１】塩化物パターン２についてのＧＶＳ挙動を示す。
【図２２】スラリー実験のＰＸＲＤ分析を示す。
【図２３】塩化セスロマイシンパターン２の保管に関するＰＸＲＤ研究を示す。
【図２４】塩化セスロマイシンパターン１及び２、並びに混合物の、個々の試料についてのＰＸＲＤを示す。
【図２５】溶解度実験後に得られた固体の重ね合わせを示す。
【図２６】溶解度実験後に得られた固体の重ね合わせを示す。
【図２７】ネズミマラリア原虫（Ｐ．ｂｅｒｇｈｅｉ）に対する、セスロマイシン遊離塩基に対する塩化セスロマイシンの試験の結果を示す；セスロマイシン塩（４日、経口）は、遊離塩基の２倍の速度で死滅させ、最初の寄生虫血症に戻るまで１日遅い。
【発明を実施するための形態】
【０００５】
本明細書で提供されるのは、実施形態１：構造式Ｉを有する化合物
【化１】



又はその多形体（ここでは：
ａは、約０．５と３．５の間（端値を含む）の分数又は整数であり；
ｂは、約０と１０の間（端値を含む）の分数又は整数であり；
Ｍは、塩酸、リン酸、及び酢酸から選択される）
である。
【０００６】
本明細書に開示されるある種の化合物は、細菌タンパク質合成の阻害に有用な活性を有し、細菌タンパク質合成が活性な役割を果たす疾患の治療又は予防に使用することができる。ある種の実施形態は、細菌タンパク質合成を阻害するための方法を提供する。他の実施形態は、こうした治療を必要とする患者において、細菌感染によって引き起こされる疾患を治療するための方法であって、治療有効量の本明細書に開示される通りの化合物又は組成物を前記患者に投与することを含む方法を提供する。提供されるのはまた、細菌タンパク質合成の阻害によって寛解する疾患の治療のための医薬品の製造に使用するための、本明細書に開示されるある種の化合物の使用である。
【０００７】
いくつかの実施形態では、細菌は、バクテロイデス属（Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ）（例えば、Ｂ．テクタム（Ｂ．ｔｅｃｔｕｍ）が含まれる）；コリネバクテリウム属（Ｃｏｒｙｎｅｂａｃｔｅｒｉｕｍ）；クラミジア属（Ｃｈｌａｍｙｄｉａ）（例えば、Ｃ．ニューモニエ（Ｃ．ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ）及びＣ．トラコマチス（Ｃ．ｔｒａｃｈｏｍａｔ

ｉｓ）が含まれる）；エイケネラ属（Ｅｉｋｅｎｅｌｌａ）（例えば、Ｅ．コローデンス（Ｅ．ｃｏｒｒｏｄｅｎｓ）が含まれる）；腸内細菌科（Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ）；フソバクテリウム属（Ｆｕｓｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ）（例えば、Ｆ．ヌクレアタム（Ｆ．ｎｕｃｌｅａｔｕｍ）が含まれる）；ヘモフィルス属（Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ）（例えば、Ｈ．インフルエンザエ（Ｈ．ｉｎｆｌｕｅｎｚａｅ）が含まれる）；レジオネラ属（Ｌｅｉｇｏｎｅｌｌａ）（例えば、Ｌ．ニューモフィラ（Ｌ．ｐｎｅｕｍｏｐｈｉｌａ）が含まれる）；モラクセラ属（Ｍｏｒａｘｅｌｌａ）（例えば、Ｍ．カタラーリス（Ｍ．ｃａｔａｒｒｈａｌｉｓ）が含まれる）；マイコバクテリウム属（Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ）（例えば、Ｍ．アビウム（Ｍ．ａｖｉｕｍ）、Ｍ．イントラセルラーレ（Ｍ．ｉｎｔｒａｃｅｌｌｕｌａｒｅ）、Ｍ．キマエラ（Ｍ．ｃｈｉｍａｅｒａ）、Ｍ．カンサシ（Ｍ．ｋａｎｓａｓｉｉ）、Ｍ．マルモエンセ（Ｍ．ｍａｌｍｏｅｎｓｅ）、Ｍ．ゼノピ（Ｍ．ｘｅｎｏｐｉ）、Ｍ．アブセサス（Ｍ．ａｂｓｃｅｓｓｕｓ）、Ｍ．フォーチュイタム（Ｍ．ｆｏｒｔｕｉｔｕｍ）複合体、及びＭ．ケロネー（Ｍ．ｃｈｅｌｏｎａｅ）が含まれる）；マイコプラズマ属（Ｍｙｃｏｐｌａｓｍａ）（例えば、Ｍ．ホミニス（Ｍ．ｈｏｍｉｎｉｓ）、Ｍ．ゲニタリウム（Ｍ．ｇｅｎｉｔａｌｉｕｍ）、及びＭ．ニューモニエ（Ｍ．ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ）が含まれる）；ナイセリア属（Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ）（例えば、淋菌（Ｎ．ｇｏｎｏｒｒｈｏｅａｅ）が含まれる）；パスツレラ属（Ｐａｓｔｕｒｅｌｌａ）（例えば、Ｐ．セプチカ（Ｐ．ｓｅｐｔｉｃａ）及びＰ．ムルトシダ（Ｐ．ｍｕｌｔｏｃｉｄａ）が含まれる）；ペプトストレプトコッカス属（Ｐｅｐｔｏｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ）（例えば、Ｐ．マグヌス（Ｐ．ｍａｇｎｕｓ）及びＰ．ミクロス（Ｐ．ｍｉｃｒｏｓ）が含まれる）；プレボテラ属（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ）（例えば、Ｐ．メラニノゲニカ（Ｐ．ｍｅｌａｎｉｎｏｇｅｎｉｃａ）及びＰ．ヘパリノリティカ（Ｐ．ｈｅｐａｒｉｎｏｌｙｔｉｃａ）が含まれる）；ポルフィロモナス属（Ｐｏｒｐｈｙｒｏｍｏｎａｓ）；プロピオニバクテリウム属（Ｐｒｏｐｉｏｎｉｂａｃｔｅｒｉｕｍ）；ブドウ球菌属（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ）（例えば、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）が含まれる）；連鎖球菌属（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ）（例えば、肺炎球菌（Ｓ．ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ）が含まれる）；ウレアプラズマ属（Ｕｒｅａｐｌａｓｍａ）（例えば、Ｕ．ウレアリチカム（Ｕ．ｕｒｅａｌｙｔｉｃｕｍ）及びＵ．パルバム（Ｕ．ｐａｒｖｕｍ）が含まれる）；及びベイロネラ属（Ｖｅｉｌｌｏｎｅｌｌａ）から選択される。

【０００８】

本明細書に開示されるある種の化合物は、原生動物タンパク質合成の阻害に有用な活性を有し、細菌タンパク質合成が活性な役割を果たす疾患の治療又は予防に使用することができる。ある種の実施形態は、原生動物タンパク質合成を阻害するための方法を提供する。他の実施形態は、こうした治療を必要とする患者において、原生動物感染によって引き起こされる疾患を治療するための方法であって、治療有効量の本明細書に開示される通りの化合物又は組成物を前記患者に投与することを含む方法を提供する。提供されるのはまた、原生動物タンパク質合成の阻害によって寛解する疾患の治療のための医薬品の製造に使用するための、本明細書に開示されるある種の化合物の使用である。

【０００９】

いくつかの実施形態では、原生動物は、クリプトスポリジウム属（Ｃｒｙｐｔｏｓｐｏｒｉｄｉｕｍ）；コクシジウム亜綱（Ｃｏｃｃｉｄｉａ）；プラスモジウム属（Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ）；トキソプラズマ属（Ｔｏｘｏｐｌａｓｍａ）；（例えば、トキソプラズマ原虫（Ｔ．ｇｏｎｄｉｉ）が含まれる）；バベシア属（Ｂａｂｅｓｉａ）；及びネオスポラ属（Ｎｅｏｓｐｏｒａ）から選択される。いくつかの実施形態では、原生動物は、トキソプラズマ原虫（Ｔｏｘｏｐｌａｓｍａ ｇｏｎｄｉｉ）である。いくつかの実施形態では、原生動物は、プラスモジウム属（Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ）の種である。いくつかの実施形態では、プラスモジウム属（Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ）は、熱帯熱マラリア原虫（Ｐ．ｆａｌｃｉｐａｒｕｍ）、三日熱マラリア原虫（Ｐ．ｖｉｖａｘ）、卵形マラリア原虫（Ｐ．ｏｖａｌｅ）、四日熱マラリア原虫（Ｐ．ｍａｌａｒｉａｅ）、及び二日熱マラリ

ア原虫（Ｐ．ｋｎｏｗｌｅｓｉ）から選択される。いくつかの実施形態では、プラスモジウム属（Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ）、熱帯熱マラリア原虫（Ｐ．ｆａｌｃｉｐａｒｕｍ）である。

【００１０】

提供されるのはまた、薬学的に許容し得る担体と共に、本明細書に開示される１種以上の化合物を含む、医薬組成物、並びにこれらの化合物及び組成物を作成及び使用する方法である。

【００１１】

本開示は、さらなる実施形態を提供する：

【００１２】

実施形態２：Ｍが酢酸である、実施形態１の化合物。

【００１３】

実施形態３：Ｍがリン酸である、実施形態１の化合物。

【００１４】

実施形態４：Ｍが塩酸である、実施形態１の化合物。

【００１５】

実施形態５：化合物が、固体形態である、実施形態１～４のいずれか一項の化合物。

【００１６】

実施形態６：化合物が、結晶形態である、実施形態１～５のいずれか一項の化合物。

【００１７】

実施形態７：ａが、約０．５と３．０の間（端値を含む）の分数又は整数である、実施形態１の化合物。

【００１８】

実施形態８：ａが、約０．５と２．０の間（端値を含む）の分数又は整数である、実施形態７の化合物。

【００１９】

実施形態９：ａが、約０．５と１．５の間（端値を含む）の分数又は整数である、実施形態８の化合物。

【００２０】

実施形態１０：ａが、約０．５と１．０の間（端値を含む）の分数又は整数である、実施形態９の化合物。

【００２１】

実施形態１１：ａが、約１．０である、実施形態１０の化合物。

【００２２】

実施形態１２：ａが、１．０である、実施形態１１の化合物。

【００２３】

実施形態１３：Ｍが、酢酸である、実施形態１２の化合物。

【００２４】

実施形態１４：約１４．６、１０．６、９．４、８．０、７．４、６．６、５．１、４．３、４．０、及び３．９Åの面間隔ｄを有する４つ以上のピークの存在を特徴とする、実施形態１３の化合物。

【００２５】

実施形態１５：約１４．６、１０．６、９．４、８．０、７．４、６．６、５．１、４．３、４．０、及び３．９Åの面間隔ｄを有する５つ以上のピークの存在を特徴とする、実施形態１４の化合物。

【００２６】

実施形態１６：約１４．６、１０．６、９．４、８．０、７．４、６．６、５．１、４．３、４．０、及び３．９Åの面間隔ｄを有する６つ以上のピークの存在を特徴とする、実施形態１５の化合物。

【００２７】

実施形態１７：約１４．６、１０．６、９．４、８．０、７．４、６．６、５．１、４．３、４．０、及び３．９Åの面間隔ｄを有する７つ以上のピークの存在を特徴とする、実施形態１６の化合物。

【００２８】

実施形態１８：約１４．６、１０．６、９．４、８．０、７．４、６．６、５．１、４．３、４．０、及び３．９Åの面間隔ｄを有する８つ以上のピークの存在を特徴とする、実施形態１７の化合物。

【００２９】

実施形態１９：約６．０、８．３、９．４、１１．０、１２．０、１３．４、１７．３、２０．９、２２．２、及び２２．６度の、ＣｕＫα放射線を使用する２－シータ値を有する４つ以上のピークの存在を特徴とする、実施形態１３の化合物。

【００３０】

実施形態２０：約６．０、８．３、９．４、１１．０、１２．０、１３．４、１７．３、２０．９、２２．２、及び２２．６度の、ＣｕＫα放射線を使用する２－シータ値を有する５つ以上のピークの存在を特徴とする、実施形態１９の化合物。

【００３１】

実施形態２１：約６．０、８．３、９．４、１１．０、１２．０、１３．４、１７．３、２０．９、２２．２、及び２２．６度の、ＣｕＫα放射線を使用する２－シータ値を有する６つ以上のピークの存在を特徴とする、実施形態２０の化合物。

【００３２】

実施形態２２：約６．０、８．３、９．４、１１．０、１２．０、１３．４、１７．３、２０．９、２２．２、及び２２．６度の、ＣｕＫα放射線を使用する２－シータ値を有する７つ以上のピークの存在を特徴とする、実施形態２１の化合物。

【００３３】

実施形態２３：約６．０、８．３、９．４、１１．０、１２．０、１３．４、１７．３、２０．９、２２．２、及び２２．６度の、ＣｕＫα放射線を使用する２－シータ値を有する８つ以上のピークの存在を特徴とする、実施形態２２の化合物。

【００３４】

実施形態２４：Ｍが、塩酸である、実施形態１２の化合物。

【００３５】

実施形態２５：約１４．１、１２．９、１０．１、８．８、８．５、６．５、５．５、５．１、４．８、及び４．４Åの面間隔ｄを有する、４つ以上のピークの存在を特徴とする、実施形態２４の化合物。

【００３６】

実施形態２６：約１４．１、１２．９、１０．１、８．８、８．５、６．５、５．５、５．１、４．８、及び４．４Åの面間隔ｄを有する、５つ以上のピークの存在を特徴とする、実施形態２５の化合物。

【００３７】

実施形態２７：約１４．１、１２．９、１０．１、８．８、８．５、６．５、５．５、５．１、４．８、及び４．４Åの面間隔ｄを有する、６つ以上のピークの存在を特徴とする、実施形態２６の化合物。

【００３８】

実施形態２８：約１４．１、１２．９、１０．１、８．８、８．５、６．５、５．５、５．１、４．８、及び４．４Åの面間隔ｄを有する、７つ以上のピークの存在を特徴とする、実施形態２７の化合物。

【００３９】

実施形態２９：約１４．１、１２．９、１０．１、８．８、８．５、６．５、５．５、５．１、４．８、及び４．４Åの面間隔ｄを有する、８つ以上のピークの存在を特徴とする、実施形態２８の化合物。

【００４０】

実施形態３０：約６．３、６．９、８．７、１０．０、１０．５、１３．７、１６．０、１７．５、１８．６、及び２０．２度の、ＣｕＫα放射線を使用する２－シータ値を有する４つ以上のピークの存在を特徴とする、実施形態２４の化合物。

【００４１】

実施形態３１：約６．３、６．９、８．７、１０．０、１０．５、１３．７、１６．０、１７．５、１８．６、及び２０．２度の、ＣｕＫα放射線を使用する２－シータ値を有する５つ以上のピークの存在を特徴とする、実施形態３０の化合物。

【００４２】

実施形態３２：約６．３、６．９、８．７、１０．０、１０．５、１３．７、１６．０、１７．５、１８．６、及び２０．２度の、ＣｕＫα放射線を使用する２－シータ値を有する６つ以上のピークの存在を特徴とする、実施形態３１の化合物。

【００４３】

実施形態３３：約６．３、６．９、８．７、１０．０、１０．５、１３．７、１６．０、１７．５、１８．６、及び２０．２度の、ＣｕＫα放射線を使用する２－シータ値を有する７つ以上のピークの存在を特徴とする、実施形態３２の化合物。

【００４４】

実施形態３４：約６．３、６．９、８．７、１０．０、１０．５、１３．７、１６．０、１７．５、１８．６、及び２０．２度の、ＣｕＫα放射線を使用する２－シータ値を有する８つ以上のピークの存在を特徴とする、実施形態３３の化合物。

【００４５】

実施形態３５：１００℃への加熱時の、約５．３％以下の質量損失を特徴とする、実施形態２４～３４のいずれか一項の化合物。

【００４６】

実施形態３６：カール・フィッシャー滴定によって測定された場合の、約３．３以下の水当量の水分含有量を特徴とする、実施形態２４～３４のいずれか一項の化合物。

【００４７】

実施形態３７：人工胃液（ＳＧＦ）中での２時間での約２７ｍｇ／ｍＬ以上の動力学的溶解度を特徴とする、実施形態２４～３４のいずれか一項の化合物。

【００４８】

実施形態３８：リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）中での２４時間での約２７ｍｇ／ｍＬ以上の熱力学的溶解度を特徴とする、実施形態２４～３４のいずれか一項の化合物。

【００４９】

実施形態３９：約１６．５、１４．５、１０．５、９．１、８．３、７．８、７．６、５．２、４．７、及び４．１Åの面間隔ｄを有する、４つ以上のピークの存在を特徴とする、実施形態２４の化合物。

【００５０】

実施形態４０：約１６．５、１４．５、１０．５、９．１、８．３、７．８、７．６、５．２、４．７、及び４．１Åの面間隔ｄを有する、５つ以上のピークの存在を特徴とする、実施形態３９の化合物。

【００５１】

実施形態４１：約１６．５、１４．５、１０．５、９．１、８．３、７．８、７．６、５．２、４．７、及び４．１Åの面間隔ｄを有する、６つ以上のピークの存在を特徴とする、実施形態４０の化合物。

【００５２】

実施形態４２：約１６．５、１４．５、１０．５、９．１、８．３、７．８、７．６、５．２、４．７、及び４．１Åの面間隔ｄを有する、７つ以上のピークの存在を特徴とする、実施形態４１の化合物。

【００５３】

実施形態４３：約１６．５、１４．５、１０．５、９．１、８．３、７．８、７．６、５．２、４．７、及び４．１Åの面間隔ｄを有する、８つ以上のピークの存在を特徴とす

る、実施形態４２の化合物。
【００５４】
実施形態４４：約５．３、６．１、８．４、９．８、１０．７、１１．４、１１．６、１７．０、１８．８、及び２１．４度の、ＣｕＫα放射線を使用する２－シータ値を有する４つ以上のピークの存在を特徴とする、実施形態２４の化合物。
【００５５】
実施形態４５：約５．３、６．１、８．４、９．８、１０．７、１１．４、１１．６、１７．０、１８．８、及び２１．４度の、ＣｕＫα放射線を使用する２－シータ値を有する５つ以上のピークの存在を特徴とする、実施形態４４の化合物。
【００５６】
実施形態４６：約５．３、６．１、８．４、９．８、１０．７、１１．４、１１．６、１７．０、１８．８、及び２１．４度の、ＣｕＫα放射線を使用する２－シータ値を有する６つ以上のピークの存在を特徴とする、実施形態４５の化合物。
【００５７】
実施形態４７：約５．３、６．１、８．４、９．８、１０．７、１１．４、１１．６、１７．０、１８．８、及び２１．４度の、ＣｕＫα放射線を使用する２－シータ値を有する７つ以上のピークの存在を特徴とする、実施形態４６の化合物。
【００５８】
実施形態４８：約５．３、６．１、８．４、９．８、１０．７、１１．４、１１．６、１７．０、１８．８、及び２１．４度の、ＣｕＫα放射線を使用する２－シータ値を有する８つ以上のピークの存在を特徴とする、実施形態４７の化合物。
【００５９】
実施形態４９：１００℃への加熱時の、約５．１％以下の質量損失を特徴とする、実施形態２４～４８のいずれか一項の化合物。
【００６０】
実施形態５０：医薬品としての使用のための、実施形態１～４８のいずれかに記載した通りの化合物。
【００６１】
実施形態５１：疾患の治療に使用するための、実施形態１～４８のいずれかに記載した通りの化合物。
【００６２】
実施形態５２：疾患の予防又は治療のための医薬品の製造に使用するための、実施形態１～４８のいずれかに記載した通りの化合物。
【００６３】
実施形態５３：薬学的に許容し得る担体と共に、実施形態１～４８のいずれかに記載した通りの化合物を含む、医薬組成物。
【００６４】
実施形態５４：実施形態１～４８のいずれかに記載した通りの化合物と細菌を接触させることを含む、微生物タンパク質合成の阻害の方法。
【００６５】
実施形態５５：微生物が、細菌である、実施形態５４に記載した通りの方法。
【００６６】
実施形態５６：微生物が、原生動物である、実施形態５４に記載した通りの方法。
【００６７】
実施形態５７：感染症の治療の方法であって、実施形態１～４８のいずれかに記載した通りの治療有効量の化合物の、それを必要とする患者への投与を含む方法。
【００６８】
実施形態５８：実施形態１～４８のいずれかに記載した通りの治療有効量の化合物；及び別の治療薬
の投与を含む、感染症の治療の方法。

【００６９】
実施形態５９：前記感染症が、炭疽である、実施形態５７及び５８のいずれか一項に記載した通りの方法。
【００７０】
実施形態６０：前記感染症が、マラリアである、実施形態５７及び５８のいずれか一項に記載した通りの方法。
【００７１】
実施形態６１：前記感染症が、細菌によって引き起こされる、実施形態５７及び５８のいずれか一項に記載した通りの方法。
【００７２】
実施形態６２：前記感染症が、原生動物によって引き起こされる、実施形態５７及び５８のいずれか一項に記載した通りの方法。
【００７３】
実施形態６３：患者における効果（ここでは、効果は、
微生物レベルを低下させること；
微生物死滅の速度を増大させること；
治癒（例えば、微生物のレベルの、検出不可能なレベルへの低下）のための最小用量を減少させること；及び
治癒（例えば、微生物のレベルの、検出不可能なレベルへの低下）に必要とされる期間を短縮すること
から選択される）を達成するための方法であって、実施形態１～４８のいずれかに記載した通りの治療有効量の化合物の、患者への投与を含む方法。
【００７４】
実施形態６４：微生物が、細菌である、実施形態６３に記載した通りの方法。
【００７５】
実施形態６５：微生物が、原生動物である、実施形態６３に記載した通りの方法。
【００７６】
実施形態６６：細菌が、バクテロイデス属（Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ）（例えば、Ｂ．テクタム（Ｂ．ｔｅｃｔｕｍ）が含まれる）；コリネバクテリウム属（Ｃｏｒｙｎｅｂａｃｔｅｒｉｕｍ）；クラミジア属（Ｃｈｌａｍｙｄｉａ）（例えば、Ｃ．ニューモニエ（Ｃ．ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ）及びＣ．トラコマチス（Ｃ．ｔｒａｃｈｏｍａｔｉｓ）が含まれる）；エイケネラ属（Ｅｉｋｅｎｅｌｌａ）（例えば、Ｅ．コローデンス（Ｅ．ｃｏｒｒｏｄｅｎｓ）が含まれる）；腸内細菌科（Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ）；フソバクテリウム属（Ｆｕｓｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ）（例えば、Ｆ．ヌクレアタム（Ｆ．ｎｕｃｌｅａｔｕｍ）が含まれる）；ヘモフィルス属（Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ）（例えば、Ｈ．インフルエンザエ（Ｈ．ｉｎｆｌｕｅｎｚａｅ）が含まれる）；レジオネラ属（Ｌｅｉｇｏｎｅｌｌａ）（例えば、Ｌ．ニューモフィラ（Ｌ．ｐｎｅｕｍｏｐｈｉｌａ）が含まれる）；モラクセラ属（Ｍｏｒａｘｅｌｌａ）（例えば、Ｍ．カタラーリス（Ｍ．ｃａｔａｒｒｈａｌｉｓ）が含まれる）；マイコバクテリウム属（Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ）（例えば、Ｍ．アビウム（Ｍ．ａｖｉｕｍ）、Ｍ．イントラセルラーレ（Ｍ．ｉｎｔｒａｃｅｌｌｕｌａｒｅ）、Ｍ．キマエラ（Ｍ．ｃｈｉｍａｅｒａ）、Ｍ．カンサシ（Ｍ．ｋａｎｓａｓｉｉ）、Ｍ．マルモエンセ（Ｍ．ｍａｌｍｏｅｎｓｅ）、Ｍ．ゼノピ（Ｍ．ｘｅｎｏｐｉ）、Ｍ．アブセサス（Ｍ．ａｂｓｃｅｓｓｕｓ）、Ｍ．フォーチュイタム（Ｍ．ｆｏｒｔｕｉｔｕｍ）複合体、及びＭ．ケロネー（Ｍ．ｃｈｅｌｏｎａｅ）が含まれる）；マイコプラズマ属（Ｍｙｃｏｐｌａｓｍａ）（例えば、Ｍ．ホミニス（Ｍ．ｈｏｍｉｎｉｓ）、Ｍ．ゲニタリウム（Ｍ．ｇｅｎｉｔａｌｉｕｍ）、及びＭ．ニューモニエ（Ｍ．ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ）が含まれる）；ナイセリア属（Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ）（例えば、淋菌（Ｎ．ｇｏｎｏｒｒｈｏｅａｅ）が含まれる）；パスツレラ属（Ｐａｓｔｕｒｅｌｌａ）（例えば、Ｐ．セプチカ（Ｐ．ｓｅｐｔｉｃａ）及びＰ．ムルトシダ（Ｐ．ｍｕｌｔｏｃｉｄａ）が含まれる）；ペプトストレプトコッカス属（Ｐｅｐｔｏｓｔ

ｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ）（例えば、Ｐ．マグヌス（Ｐ．ｍａｇｎｕｓ）及びＰ．ミクロス（Ｐ．ｍｉｃｒｏｓ）が含まれる）；プレボテラ属（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ）（例えば、Ｐ．メラニノゲニカ（Ｐ．ｍｅｌａｎｉｎｏｇｅｎｉｃａ）及びＰ．ヘパリノリティカ（Ｐ．ｈｅｐａｒｉｎｏｌｙｔｉｃａ）が含まれる）；ポルフィロモナス属（Ｐｏｒｐｈｙｒｏｍｏｎａｓ）；プロピオニバクテリウム属（Ｐｒｏｐｉｏｎｉｂａｃｔｅｒｉｕｍ）；ブドウ球菌属（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ）（例えば、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）が含まれる）；連鎖球菌属（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ）（例えば、肺炎球菌（Ｓ．ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ）が含まれる）；ウレアプラズマ属（Ｕｒｅａｐｌａｓｍａ）（例えば、Ｕ．ウレアリチカム（Ｕ．ｕｒｅａｌｙｔｉｃｕｍ）及びＵ．パルバム（Ｕ．ｐａｒｖｕｍ）が含まれる）；及びベイロネラ属（Ｖｅｉｌｌｏｎｅｌｌａ）から選択される、実施形態５５、６１、及び６４のいずれかに記載した通りの方法。

【００７７】

実施形態６７：原生動物が、クリプトスポリジウム属（Ｃｒｙｐｔｏｓｐｏｒｉｄｉｕｍ）；コクシジウム亜綱（Ｃｏｃｃｉｄｉａ）；プラスモジウム属（Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ）；トキソプラズマ属（Ｔｏｘｏｐｌａｓｍａ）；バベシア属（Ｂａｂｅｓｉａ）；及びネオスポラ属（Ｎｅｏｓｐｏｒａ）から選択される、実施形態５６、６２、及び６５のいずれか一項に記載した通りの方法。

【００７８】

実施形態６８：原生動物が、トキソプラズマ原虫（Ｔｏｘｏｐｌａｓｍａ ｇｏｎｄｉｉ）である、実施形態６７に記載した通りの方法。

【００７９】

実施形態６９：原生動物が、プラスモジウム属（Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ）の種である、実施形態６７に記載した通りの方法。

【００８０】

実施形態７０：プラスモジウム属（Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ）が、熱帯熱マラリア原虫（Ｐ．ｆａｌｃｉｐａｒｕｍ）、三日熱マラリア原虫（Ｐ．ｖｉｖａｘ）、卵形マラリア原虫（Ｐ．ｏｖａｌｅ）、四日熱マラリア原虫（Ｐ．ｍａｌａｒｉａｅ）、及び二日熱マラリア原虫（Ｐ．ｋｎｏｗｌｅｓｉ）から選択される、実施形態６９に記載した通りの方法。

【００８１】

実施形態７１：プラスモジウム属（Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ）が、熱帯熱マラリア原虫（Ｐ．ｆａｌｃｉｐａｒｕｍ）である、実施形態７０に記載した通りの方法。

【００８２】

提供されるのはまた、実施形態であり、ここでは、上のあらゆる実施形態を、組み合わせが相互排他的ではないという条件で、これらの実施形態のいずれか１つ以上と組み合わせることができる。

【００８３】

本明細書で使用する場合、２つの実施形態は、一方が他方とは異なる何かであると定義される場合に「相互排他的」である。例えば、塩が塩化物塩であると特定される実施形態は、塩が酢酸塩であると特定される実施形態と相互排他的である。

【００８４】

ある種の実施形態では、ｂは０である（すなわち、非存在である）。ある種の実施形態では、ｂは、約１．０である。ある種の実施形態では、ｂは、約２．０である。

【００８５】

本開示はまた、細菌及びある種の原生動物などの微生物におけるタンパク質合成を阻害する方法であって、本明細書に記載した通りの化合物と細菌を接触させるステップを含む方法に関する。細胞表現型、細胞増殖、タンパク質合成活性、タンパク質合成に関連する生化学的アウトプットの変化、又は本明細書に開示される化合物とリボソームの結合、又は生体分子とリボソームの結合は、モニタリングすることができる。こうした方法は、疾患の治療、生物学的アッセイ、細胞アッセイ、生化学的アッセイなどの方式であり得る。

【００８６】

本明細書で提供されるのはまた、本明細書に開示される通りの治療有効量の化合物、又はその多形体の、それを必要とする患者への投与を含む、感染症の治療の方法である。

【００８７】

本明細書で提供されるのはまた、医薬品としての使用のための、本明細書に開示される通りの化合物である。

【００８８】

本明細書で提供されるのはまた、感染症の治療のための医薬品としての使用のための、本明細書に開示される通りの化合物である。

【００８９】

提供されるのはまた、医薬品としての、本明細書に開示される通りの化合物の使用である。

【００９０】

提供されるのはまた、感染症の治療のための医薬品としての、本明細書に開示される通りの化合物の使用である。

【００９１】

提供されるのはまた、感染症の治療のための医薬品の製造に使用するための、本明細書に開示される通りの化合物である。

【００９２】

提供されるのはまた、感染症の治療のための、本明細書に開示される通りの化合物の使用である。

【００９３】

ある種の実施形態では、感染症は、肺炎である。

【００９４】

ある種の実施形態では、感染症は、マラリアである。

【００９５】

ある種の実施形態では、感染症は、バベシア症である。

【００９６】

ある種の実施形態では、感染症は、トキソプラズマ症である。

【００９７】

ある種の実施形態では、感染症は、下痢症である。

【００９８】

ある種の実施形態では、感染症は、呼吸器疾患である。

【００９９】

ある種の実施形態では、感染症は、性行為細菌感染症である。

【０１００】

ある種の実施形態では、感染症は、ペストである。

【０１０１】

ある種の実施形態では、感染症は、野兎病である。

【０１０２】

ある種の実施形態では、感染症は、ブルセラ症である。

【０１０３】

ある種の実施形態では、感染症は、炭疽（例えば、吸入炭疽が含まれる）である。

【０１０４】

提供されるのはまた、炎症性疾患の治療のための方法である。ある種の実施形態では、炎症性疾患は、骨盤内炎症性疾患である。

【０１０５】

提供されるのはまた、性行為感染症の治療のための方法である。ある種の実施形態では、性行為感染症は、淋菌（Ｎ．ｇｏｎｏｒｒｈｏｅａｅ）によって引き起こされる。ある種の実施形態では、性行為感染症は、Ｃ．トラコマチス（Ｃ．ｔｒａｃｈｏｍａｔｉｓ）によって引き起こされる。ある種の実施形態では、性行為感染症は、Ｍ．ゲニタリウム（

Ｍ．ｇｅｎｉｔａｌｉｕｍ）によって引き起こされる。ある種の実施形態では、性行為感染症は、鼠径リンパ肉芽腫症（「ＬＧＶ」）である。

【０１０６】

提供されるのはまた、消化性潰瘍疾患の治療のための方法である。ある種の実施形態では、その治療は、マクロライド耐性のリスクファクターを有しない患者に提供される。

【０１０７】

本明細書で提供されるのはまた、タンパク質合成の阻害の方法であって、本明細書に開示される通りの化合物、又はその多形体と、細菌又は原生動物を接触させることを含む方法である。

【０１０８】

本明細書で提供されるのはまた、患者における効果（ここでは、効果は、微生物レベルを低下させること；微生物死滅の速度を増大させること；治癒（例えば、微生物のレベルの、検出不可能なレベルへの低下）のための最小用量を減少させること；治癒（例えば、微生物のレベルの、検出不可能なレベルへの低下）に必要とされる期間を短縮すること；及び細菌及び／又は原生動物におけるタンパク質合成の減少から選択される）を達成するための方法であって、本明細書に開示される通りの治療有効量の化合物、又はその多形体の、患者への投与を含む方法である。

【０１０９】

提供されるのはまた、薬学的に許容し得る担体と共に、本明細書に開示される通りの化合物を含む、医薬組成物である。

【０１１０】

ある種の実施形態では、医薬組成物は、経口投与のために製剤化される。

【０１１１】

ある種の実施形態では、医薬組成物は、非経口投与のために製剤化される。

【０１１２】

ある種の実施形態では、経口用医薬組成物は、錠剤及びカプセルから選択される。

【０１１３】

その実施形態に対応する請求項を示さない実施形態の開示は、実施形態の放棄を表明することを意図しない。

【０１１４】

略語及び定義

本明細書で使用する場合、以下の用語は、示された意味を有する。

【０１１５】

値の範囲が開示され、表記「n_1からn_2まで」又は「n_1とn_2の間」（ここではn_1及びn_2は数である）が使用される場合、他に指定されない限り、この表記には、それらの数自体と、それらの数の間の範囲が含まれることが意図される。この範囲は、整数又はその間の連続部分であり得、端値を含む。例として、炭素は整数単位であるので、範囲「２個から６個までの炭素」には、２、３、４、５、及び６個の炭素が含まれることが意図される。それと比較して、例として、範囲「１から３μＭ（マイクロモル濃度）まで」には、１μＭ、３μＭ、及びあらゆる数の有効数字の間のすべて（例えば、１．２５５μＭ、２．１μＭ、２．９９９９μＭなど）が含まれることが意図される。

【０１１６】

用語「約」は、本明細書で使用する場合、数値を修飾することが意図される、これが修飾するものは、誤差の範囲内の変数などの値を表す。データのチャート又は表中に示される、平均値に対する標準偏差などの特定の誤差の範囲が記載されていない場合、用語「約」は、記載された値を包含するであろう範囲、また、有効数字を考慮して切り上げ又は切り捨てしてその数字になることによって含まれるであろう範囲を意味するものと理解するべきである。

【０１１７】

用語「アルキル」は、単独又は組み合わせで、本明細書で使用する場合、１個から２０

個までの炭素原子を含有する直鎖又は分枝鎖アルキルラジカルを指す。ある種の実施形態では、前記アルキルは、１個から１０個までの炭素原子を含むこととなる。さらなる実施形態では、前記アルキルは、１個から８個までの炭素原子を含むこととなる。アルキル基は、本明細書で定義した通りに、任意に置換することができる。アルキルラジカルの例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、イソ－アミル、ヘキシル、オクチル、ノニルなどが挙げられる。用語「アルキレン」は、単独又は組み合わせで、本明細書で使用する場合、２つ以上の位置で付着される、直鎖又は分枝鎖の飽和した炭化水素由来の、飽和した脂肪族基、例えばメチレン（－ＣＨ$_2$－）を指す。他に指定されない限り、用語「アルキル」には、「アルキレン」基が含まれ得る。

【０１１８】

用語「アミノ」は、単独又は組み合わせで、本明細書で使用する場合、－ＮＲＲ’（ここでは、Ｒ及びＲ’は、独立に、水素、アルキル、アシル、ヘテロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクロアルキル（これらのいずれかが、それ自体、任意に置換されていてもよい）から選択される）を指す。さらに、Ｒ及びＲ’が組み合わされてヘテロシクロアルキル（これらのいずれかが任意に置換されていてもよい）を形成していてもよい。

【０１１９】

用語「アリール」は、単独又は組み合わせで、本明細書で使用する場合、１、２、又は３個の環（ここでは、こうした多環の環は、共に縮合されている）を含有する炭素環式の芳香族系を意味する。用語「アリール」は、フェニル、ナフチル、アントラセニル、及びフェナントリルなどの芳香族基を包含する。

【０１２０】

用語「ベンゾ」及び「ベンズ」は、単独又は組み合わせで、本明細書で使用する場合、ベンゼン由来の二価のラジカルＣ$_6$Ｈ$_4$＝を指す。例としては、ベンゾチオフェン及びベンズイミダゾールが挙げられる。

【０１２１】

用語「カルボニル」は、本明細書で使用する場合、単独の場合にはホルミル［－Ｃ（Ｏ）Ｈ］が含まれ、組み合わせでは－Ｃ（Ｏ）－基である。

【０１２２】

用語「カルボキシル」又は「カルボキシ」は、本明細書で使用する場合、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、又は、対応する「カルボン酸」陰イオン、例えばカルボン酸塩中にあるものなどを指す。「Ｏ－カルボキシ」基は、ＲＣ（Ｏ）Ｏ－基（ここでは、Ｒは、本明細書で定義した通りである）を指す。「Ｃ－カルボキシ」基は、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ基（ここでは、Ｒは、本明細書で定義した通りである）を指す。

【０１２３】

用語「シアノ」は、単独又は組み合わせで、本明細書で使用する場合、－ＣＮを指す。

【０１２４】

用語「シクロアルキル」又はもう一つの選択肢として「炭素環」は、単独又は組み合わせで、本明細書で使用する場合、飽和した又は部分的に飽和した、単環式、二環式、又は三環式アルキル基（ここでは、各環部分は、３個から１２個までの炭素原子の環員を含有し、任意に、本明細書で定義した通りに任意に置換されたベンゾ縮合環であり得る）を指す。ある種の実施形態では、前記シクロアルキルは、５個から７個までの炭素原子を含むこととなる。こうしたシクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、オクタヒドロナフチル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデニル、アダマンチルなどが挙げられる。本明細書で使用される「二環式」及び「三環式」には、デカヒドロナフタレン、オクタヒドロナフタレンなどの縮合環と、複数環式の（多中心の）飽和した又は部分的に不飽和型の両方が含まれることが意図される。後者の型の異性体は、一般に、ビシクロ［１，１，１］ペンタン、樟脳、アダマンタン、及びビシクロ［３，２，１］オクタンに

よって例示される。

【０１２５】

用語「エステル」は、単独又は組み合わせで、本明細書で使用する場合、炭素原子で連結される２つの部分を架橋するカルボキシ基を指す。

【０１２６】

用語「ハロ」又は「ハロゲン」は、単独又は組み合わせで、本明細書で使用する場合、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素を指す。

【０１２７】

用語「ヘテロアルキル」は、単独又は組み合わせで、本明細書で使用する場合、指定された数の炭素原子と、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１個から３個までのヘテロ原子からなる（ここでは、Ｎ及びＳ原子は、任意に酸化されていてもよく、Ｎヘテロ原子は、任意に四級化されていてもよい）、完全に飽和した又は１から３までの不飽和度を含有する、安定な直鎖若しくは分枝鎖又はその組み合わせを指す。ヘテロ原子は、ヘテロアルキル基のあらゆる内部位置に位置することができる。最大２つまでのヘテロ原子が連続していてもよい（例えば、－ＣＨ$_2$－ＮＨ－ＯＣＨ$_3$など）。

【０１２８】

用語「ヘテロアリール」は、単独又は組み合わせで、本明細書で使用する場合、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される少なくとも１つの原子を含有する、縮合環の少なくとも１つが芳香族である、３から１５員の不飽和ヘテロ単環式環、又は縮合された単環式、二環式、又は三環式の環を指す。ある種の実施形態では、前記ヘテロアリールは、環員として１個から４個までのヘテロ原子を含むこととなる。さらなる実施形態では、前記ヘテロアリールは、環員として１個から２個までのヘテロ原子を含むこととなる。ある種の実施形態では、前記ヘテロアリールは、５個から７個までの原子を含むこととなる。この用語はまた、縮合された多環の基を包含し、ここでは、複素環はアリール環と縮合されている、又はヘテロアリール環は他のヘテロアリール環と縮合されている、又はヘテロアリール環はヘテロシクロアルキル環と縮合されている、又はヘテロアリール環はシクロアルキル環と縮合されている。ヘテロアリール基の例としては、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、ピラニル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、キナゾリニル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾピラニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾロピリダジニル、テトラヒドロイソキノリニル、チエノピリジニル、フロピリジニル、ピロロピリジニルなどが挙げられる。例示的な三環式の複素環式基には、カルバゾリル、ベンズインドリル、フェナントロリニル、ジベンゾフラニル、アクリジニル、フェナントリジニル、キサンテニルなどが含まれる。

【０１２９】

用語「ヘテロシクロアルキル」、及び、交換可能に「複素環」は、単独又は組み合わせで、本明細書で使用する場合、それぞれ、環員として少なくとも１つのヘテロ原子を含有する（ここでは、それぞれの前記ヘテロ原子は、独立に、窒素、酸素、及び硫黄から選択される）、飽和した、部分的に不飽和の、又は完全に不飽和の（しかし非芳香族の）、単環式、二環式、又は三環式の複素環式基を指す。ある種の実施形態では、前記ヘテロシクロアルキルは、環員として１個から４個までのヘテロ原子を含むこととなる。さらなる実施形態では、前記ヘテロシクロアルキルは、環員として１個から２個までのヘテロ原子を含むこととなる。ある種の実施形態では、前記ヘテロシクロアルキルは、各環内に３個から８個までの環員を含むこととなる。さらなる実施形態では、前記ヘテロシクロアルキルは、各環内に３個から７個までの環員を含むこととなる。いっそうさらなる実施形態では、前記ヘテロシクロアルキルは、各環内に５個から６個までの環員を含むこととなる。「

ヘテロシクロアルキル」及び「複素環」には、スルホン、スルホキシド、三級窒素環員のＮ－オキシド、及び炭素環式の縮合及びベンゾ縮合環が含まれることが意図され；さらに、どちらの用語にも、複素環が、本明細書で定義した通りのアリール基、又は追加の複素環基と縮合された系が含まれる。複素環基の例としては、アジリジニル、アゼチジニル、１，３－ベンゾジオキソリル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロイソキノリニル、ジヒドロシンノリニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ジヒドロ［１，３］オキサゾロ［４，５－ｂ］ピリジニル、ベンゾチアゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロピリジニル、１，３－ジオキサニル、１，４－ジオキサニル、１，３－ジオキソラニル、イソインドリニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピペリジニル、チオモルホリニルなどが挙げられる。複素環基は、特に禁止されない限り、任意に置換することができる。

【０１３０】

用語「ヒドロキシ」は、単独又は組み合わせで、本明細書で使用する場合、－ＯＨを指す。

【０１３１】

用語「スルホン酸～」、「スルホン酸」、及び「スルホン酸の」は、単独又は組み合わせで、本明細書で使用する場合、スルホン酸が塩の形態で使用されることから、－SO_3H基及びその陰イオンをいう。

【０１３２】

本明細書のあらゆる定義を、複合構造基を説明するためのあらゆる他の定義と組み合わせて使用することができる。慣例により、あらゆるこうした定義の付随要素は、親部分に付着するものである。例えば、複合基アルキルアミドは、アミド基を介して親分子に付着されるアルキル基を表し、用語アルコキシアルキルは、アルキル基を介して親分子に付着されるアルコキシ基を表すであろう。

【０１３３】

基が「空白」であると定義される場合、それが意味することは、前記の基が存在しないことである。

【０１３４】

数値指定を伴わずにそれ自体で存在する用語Ｒ又は用語Ｒ’は、他に定義されない限り、そのいずれかが任意に置換されていてもよい、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクロアルキルから選択される部分を指す。こうしたＲ及びＲ’基は、本明細書で定義した通りに任意に置換されると理解されるべきである。Ｒ基の数値指定があろうとなかろうと、あらゆるＲ基（Ｒ、Ｒ’、及びR^n（ここではｎ＝（１、２、３、…ｎ））が含まれる）、あらゆる置換基、及びあらゆる用語は、基からの選択に関して、他のすべてのものから独立していると理解されるべきである。万一、いずれかの変数、置換基、又は用語（例えば、アリール、複素環、Ｒなど）が、式又は一般構造中に２回以上存在する場合には、各存在でのその定義は、あらゆる他の存在での定義から独立している。当分野の技術者は、ある種の基が、親分子と付着することができる、又は書かれた通りのいずれかの末端から、要素の鎖内の位置を占めることができることをさらに理解するであろう。例えば、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）－などの非対称の基は、炭素又は窒素のいずれかで、親部分に付着することができる。

【０１３５】

本明細書に開示される化合物には、不斉中心が存在する。これらの中心は、キラル炭素原子の周りの置換基の配置に応じて、記号「Ｒ」又は「Ｓ」で称される。本開示が、ジアステレオマー、鏡像異性体、及びエピマー形態、並びにｄ－異性体及びｌ－異性体、並びにそれらの混合物を含めた、すべての異性体型を包含することを理解するべきである。化合物の個々の立体異性体は、キラル中心を含有する市販品として入手可能な出発材料から合成によって、又は、鏡像異性体生成物の混合物の調製、それに続くジアステレオマーの混合物への変換などの分離、それに続く分離又は再結晶、クロマトグラフィー技術、キラルクロマトグラフィーカラムでの鏡像異性体の直接的分離、又は当技術分野で公知の他の

あらゆる適切な方法によって、調製することができる。特定の立体化学の出発化合物は、市販品として入手可能であるか、又は当技術分野で公知の技術によって製造及び分離することができる。さらに、本明細書に開示される化合物は、幾何異性体として存在することができる。本開示には、すべてのシス、トランス、シン（ｓｙｎ）、アンチ（ａｎｔｉ）、反対側（ｅｎｔｇｅｇｅｎ）（Ｅ）、及び同じ側（ｚｕｓａｍｍｅｎ）（Ｚ）異性体、並びに適切なそれらの混合物が含まれる。さらに、化合物は、互変異性体として存在することができる；本開示によって、すべての互変異性体が提供される。さらに、本明細書に開示される化合物は、水、エタノールなどなどの薬学的に許容し得る溶媒を伴う、非溶媒和並びに溶媒和形態で存在することができる。一般に、溶媒和形態は、非溶媒和形態と等価であるとみなされる。

【０１３６】

用語「結合」は、２つの原子の間、又は結合によって連結される原子がより大きな部分構造の一部であるとみなされる場合には２つの部分の間の共有結合を指す。結合は、他に指定されない限り、単結合、二重結合、又は三重結合であり得る。分子の図面中の２つの原子間の破線は、その位置に追加の結合が存在してもしなくてもよいことを示す。

【０１３７】

本明細書で使用される用語「塩」及びその複数形の「塩」は、化合物（例えば薬物セスロマイシン）のイオン、及び対イオンを含む、イオン化合物を指す。塩は、本明細書では、当技術分野でよく行われる通り、それを形成するために使用される酸又は塩基によって（例えば、「塩酸（ｈｙｄｒｏｃｈｌｏｒｉｃ　ａｃｉｄ）」塩又は「塩酸（ｈｙｄｒｏｃｈｌｏｒｉｄｅ）」塩）、又は「塩化物」塩として、意味の区別なく称することができる。塩（及び一般に化合物）は、１つ以上の異なる多形体として存在することができる。

【０１３８】

本明細書で使用される用語「疾患」は、すべてが、正常な機能を損なうヒト又は動物の体の又はその部分の一つの異常状態を反映し、典型的には特徴的徴候及び症状によって現れ、ヒト又は動物の寿命又は生活の質を低下させるという点において、用語「障害」、「症候群」、及び「状態」（医学的状態などのようなもの）と概ね同義であることが意図され、これらと意味の区別なく使用される。

【０１３９】

用語「併用療法」は、本開示に記載された治療状態又は障害を治療するための、２種以上の治療薬の投与を意味する。こうした投与は、実質的に同時の方式での、例えば、固定された割合の活性成分を有する単一のカプセルでの、又は各活性成分のための複数の別のカプセルでの、これらの治療薬の同時投与を包含する。さらに、こうした投与はまた、連続方式でのそれぞれの種類の治療薬の使用を包含する。いずれの場合でも、治療レジメンは、本明細書に記載された状態又は障害を治療する際に、薬物の組み合わせの有益な効果を提供することとなる。

【０１４０】

表現「治療的に有効な」は、疾患又は障害の治療に、又は臨床エンドポイントの達成で使用される活性成分の量を修飾することが意図される。

【０１４１】

用語「治療的に許容し得る」は、過度の毒性、刺激性、及びアレルギー反応を伴わずに患者の組織と接触して使用するのに適しており、且つ妥当なベネフィット／リスク比に見合い、且つその意図される使用に有効である化合物（又は塩、プロドラッグ、互変異性体、双性イオン形態など）を指す。

【０１４２】

本明細書で使用する場合、患者の「治療」への言及には、予防が含まれることが意図される。治療は、事実上、先制的でもあり得る、すなわち、治療には、疾患の予防が含まれ得る。疾患の予防は、例えば病原体による感染症の予防の場合のように、疾患からの完全な防護も含むことができるし、疾患進行の予防も含むことができる。例えば、疾患の予防は、いずれかのレベルの疾患に関連するいずれかの影響の完全な除外を意味しない可能性

があり、代わりに、臨床的に有意な又は検出可能なレベルまでの疾患の症状の予防を意味することができる。疾患の予防は、疾患の、疾患の後期までの進行の予防も意味することができる。

【０１４３】

用語「患者」は、用語「対象」と概ね同義であり、例えばヒトを含めたすべての哺乳類が含まれる。患者の例としては、ヒト、家畜、例えばウシ、ヤギ、ヒツジ、ブタ、及びウサギなど、並びに伴侶動物、例えばイヌ、ネコ、ウサギ、及びウマなどが挙げられる。好ましくは、患者はヒトである。

【０１４４】

用語「プロドラッグ」は、インビボで、より活性となる化合物を指す。本明細書に開示されるある種の化合物は、Ｈｙｄｒｏｌｙｓｉｓ ｉｎ Ｄｒｕｇ ａｎｄ Ｐｒｏｄｒｕｇ Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ：Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，ａｎｄ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ（Ｔｅｓｔａ，Ｂｅｒｎａｒｄ及びＭａｙｅｒ，Ｊｏａｃｈｉｍ Ｍ．Ｗｉｌｅｙ－ＶＨＣＡ，Ｚｕｒｉｃｈ，Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ ２００３）に記載されている通り、プロドラッグとして存在することもできる。本明細書に記載された化合物のプロドラッグは、生理的条件下で容易に化学変化を受けてこの化合物を提供する、化合物の構造的に改変された形態である。さらに、プロドラッグは、エクスビボ環境において、化学的又は生化学的方法によって、この化合物に変換することができる。例えば、プロドラッグは、好適な酵素又は化学試薬と共に経皮パッチのリザーバー層に入れられた場合に、化合物に、ゆっくりと変換させることができる。プロドラッグは、状況によっては、親薬物よりも容易に投与することができることから、しばしば有用である。プロドラッグは、例えば、経口投与によって生体利用可能であるが、親薬物はそうではない可能性がある。プロドラッグはまた、親薬物をしのぐ、医薬組成物中の向上された溶解度を有することができる。プロドラッグの加水分解的切断又は酸化的活性化に頼るものなどの、非常に様々なプロドラッグ誘導体が、当技術分野で公知である。プロドラッグの例は、限定はされないが、エステル（「プロドラッグ」）として投与されるが、その後代謝によって加水分解されてカルボン酸、すなわち活性な実体となる化合物であろう。追加の例としては、化合物のペプチジル誘導体が挙げられる。

【０１４５】

医薬組成物

対象の開示の化合物を、未加工の化学物質として投与することも可能であり得るが、これを医薬製剤として提供することも可能である。したがって、本明細書で提供されるのは、その１種以上の薬学的に許容し得る担体及び任意に１種以上の他の治療成分と共に、本明細書に開示されるある種の化合物の１種以上、又はその１種以上の薬学的に許容し得る塩、多形体、エステル、プロドラッグ、アミド、又は溶媒和物を含む、医薬製剤である。担体は、製剤の他の成分と適合性があり、且つそのレシピエントに対して有害でないという意味で、「許容し得る」ものでなければならない。適切な製剤は、選択される投与経路に依存する。周知の技術、担体、及び賦形剤のいずれかを、当技術分野で適切であるように且つ当技術分野で理解される通りに使用することができる。本明細書に開示される医薬組成物は、当技術分野で公知のあらゆる方式で、例えば、従来の混合、溶解する、造粒、糖衣錠作製、研和、乳化、カプセル封入、封入、又は圧縮プロセスを用いて製造することができる。

【０１４６】

製剤には、経口、非経口（例えば、皮下、皮内、筋肉内、静脈内、関節内、及び髄内が含まれる）、腹腔内、経粘膜、経皮、直腸内、並びに局所（例えば、経皮、頬側、舌下、及び眼内が含まれる）投与に適したものが含まれるが、最も好適な経路は、例えばレシピエントの状態及び障害に依存し得る。製剤は、好都合には、単位剤形で提供することができ、また、薬学の技術分野で周知の方法のいずれかによって調製することができる。典型的には、これらの方法は、対象の開示の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩、エステル、アミド、プロドラッグ、若しくは溶媒和物（「活性成分」）を、１種又は複数の副成

分を構成する担体と混合するステップを含む。一般に、製剤は、活性成分を、液体担体若しくは微粉化された固体担体、又はこれらの両方と均一且つ十分に混合し、次いで、必要ならば、生成物を、所望される製剤に成形することによって調製される。

【０１４７】

投与及び治療

化合物は、１日あたり０．１から５００ｍｇ／ｋｇまでの用量で、経口的に又は注射を介して投与することができる。成人のヒトについての用量範囲は、一般に、５ｍｇから２ｇ／日までである。不連続な単位で提供される錠剤又は他の形態の提示物は、好都合には、こうした投薬量で又は複数の同じものとして有効である量の１種以上の化合物、例えば、５ｍｇから５００ｍｇ、通常およそ１０ｍｇから２００ｍｇを含有する単位を含有することができる。

【０１４８】

単一の剤形を生成するために担体材料と組み合わせることができる活性成分の量は、治療される宿主及び投与の特定の様式に応じて変動することとなる。

【０１４９】

化合物は、様々な様式で、例えば、経口的に、局所的に、又は注射によって、投与することができる。患者に投与される化合物の正確な量は、担当する医師の責任となる。いずれかの特定の患者に対する具体的な用量レベルは、例えば、用いられる具体的な化合物の活性、年齢、体重、健康全般、性別、食事、投与の時刻、投与経路、排出の速度、薬物の組み合わせ、治療されている詳細な障害、及び治療されている徴候又は状態の重症度を含めた、様々な因子に依存することとなる。また、投与経路は、状態及びその重症度に応じて変わることとなる。

【０１５０】

経口投与

本開示の化合物は、例えば嚥下を含めて、経口的に投与することができ、それにより、化合物は、胃腸管に入る、又は、例えば舌下又は頬側投与を含めて、口から直接的に血流に吸収される。

【０１５１】

経口投与に適した組成物としては、固体の製剤、例えば錠剤、丸剤、カシェ剤、ロゼンジ、及びハード又はソフトカプセル（これらは液体を含有することができる）、ゲル、散剤、又は顆粒剤、液剤又は懸濁剤（水性液体若しくは非水性液体中、又は水中油型液体エマルション若しくは油中水型液体エマルションとして）が挙げられる。活性成分はまた、ボーラス、舐剤、又はペーストとして提供することもできる。

【０１５２】

錠剤又はカプセル剤形では、存在する薬物の量は、剤形の約０．０５重量％から約９５重量％まで、より典型的には約２重量％から約５０重量％までであり得る。

【０１５３】

さらに、錠剤又はカプセルは、剤形の約０．５重量％から約３５重量％まで、より典型的には約２％から約２５％までを占める崩壊剤を含有することができる。崩壊剤の例としては、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム又はカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプンなどが挙げられる。

【０１５４】

錠剤に使用するのに適した結合剤としては、ゼラチン、ポリエチレングリコール、糖、ガム、デンプン、ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。錠剤に使用するのに適した希釈剤としては、マンニトール、キシリトール、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、及びデンプンが挙げられる。

【０１５５】

錠剤又はカプセルに使用するのに適した界面活性剤及び流動化剤は、約０．１重量％から約３重量％までの量で存在することができ、ポリソルベート８０、ドデシル硫酸ナトリ

ウム、タルク、及び二酸化ケイ素が挙げられる。

【０１５６】

錠剤又はカプセルに使用するのに適した滑沢剤は、約０．１重量％から約５重量％までの量で存在することができ、ステアリン酸カルシウム、亜鉛、又はマグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウムなどが挙げられる。

【０１５７】

錠剤は、任意に１種以上の補助成分と共に、圧縮又は成型によって製造することができる。圧縮錠剤は、結合剤、不活性な希釈剤、又は滑沢剤、界面活性剤、若しくは分散剤と任意に混合される、粉末又は顆粒などの自由流動形態の活性成分を、好適な機械中で圧縮することによって調製することができる。湿製錠（ｍｏｌｄｅｄ　ｔａｂｌｅｔ）は、液体希釈剤で湿らせた粉末状の化合物の混合物を、好適な機械内で成型することによって製造することができる。識別のために、又は活性な化合物の用量の異なる組み合わせを特徴付けるために、錠剤に染料又は顔料を添加することができる。

【０１５８】

液体製剤には、乳剤、液剤、シロップ、エリキシル、及び懸濁剤（これらは、ソフト又はハードカプセル中で使用することができる）が含まれ得る。こうした製剤は、薬学的に許容し得る担体、例えば、水、エタノール、ポリエチレングリコール、セルロース、又は油を含むことができる。製剤はまた、１種又は複数の乳化剤及び／又は懸濁化剤も含むことができる。

【０１５９】

経口投与のための組成物は、任意に腸溶コーティングと共に、例えば遅延又は持続放出を含めた、即時放出又は放出調節製剤として製剤化することができる。

【０１６０】

別の実施形態では、医薬組成物は、治療有効量の式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容し得る塩と、薬学的に許容し得る担体とを含む。

【０１６１】

経口的に使用することができる医薬調製物には、錠剤、ゼラチンで作られたプッシュフィット（ｐｕｓｈ－ｆｉｔ）カプセル、並びにゼラチン及び可塑剤（グリセロール又はソルビトールなど）で作られた柔らかいシールドカプセルが含まれる。錠剤は、任意に１種以上の補助成分と共に、圧縮又は成型によって製造することができる。圧縮錠剤は、結合剤、不活性な希釈剤、又は滑沢剤、界面活性剤、若しくは分散剤と任意に混合される、粉末又は顆粒などの自由流動形態の活性成分を、好適な機械中で圧縮することによって調製することができる。湿製錠は、液体希釈剤で湿らせた粉末状の化合物の混合物を、好適な機械内で成型することによって製造することができる。錠剤は、任意に、コーティング又は割線付けすることができ、また、錠剤中の活性成分の徐放又は制御放出を提供するように製剤化することができる。経口投与のためのすべての製剤は、こうした投与に適した投薬量であるべきである。プッシュフィットカプセルは、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、及び／又はタルク若しくはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、及び任意に安定剤と混合した、活性成分を含有することができる。ソフトカプセルでは、活性な化合物を、好適な液体、例えば脂肪油、流動パラフィン、又は液体ポリエチレングリコールに溶解又は懸濁することができる。さらに、安定剤を添加することができる。糖衣錠コアは、好適なコーティングと共に提供される。この目的では、濃縮された糖溶液を使用することができ、これは、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、Ｃａｒｂｏｐｏｌゲル、ポリエチレングリコール、及び／又は二酸化チタン、ラッカー溶液、及び好適な有機溶媒又は溶媒混合物を任意に含有することができる。識別のために、又は活性な化合物の用量の異なる組み合わせを特徴付けるために、錠剤又は糖衣錠コーティングに染料又は顔料を添加することができる。

【０１６２】

非経口投与

本開示の化合物は、注射によって、例えば、ボーラス注入又は持続注入によって、血流

、筋肉、又は内臓器官に、直接的に投与することができる。非経口投与のための好適な手段には、静脈内、筋肉内、皮下、動脈内、腹腔内、くも膜下腔内、頭蓋内などが含まれる。非経口投与のための好適な装置には、注射器（例えば、針及び無針注射器が含まれる）及び注入方法が含まれる。製剤は、単位用量又は反復用量容器、例えば密封されたアンプル及びバイアルで提供することができる。

【０１６３】

大抵の非経口製剤は、賦形剤（例えば、塩、緩衝、懸濁、安定化、及び／又は分散剤、抗酸化剤、静菌剤、保存剤、並びに対象となるレシピエントの血液と等張な製剤を与える溶質、並びに炭水化物が含まれる）を含有する水溶液である。

【０１６４】

非経口製剤は、脱水形態で（例えば凍結乾燥によって）、又は無菌の非水溶液として調製することもできる。これらの製剤は、滅菌水などの好適なビヒクルと共に使用することができる。非経口溶液の調製には、溶解度増強剤も使用することができる。非経口投与のための組成物は、例えば遅延又は持続放出を含めた、即時放出又は放出調節製剤として製剤化することができる。化合物はまた、デポー製剤として製剤化することもできる。こうした長時間作用性製剤は、植込によって（例えば皮下又は筋肉内に）又は筋肉内注射によって投与することができる。したがって、例えば、化合物は、好適なポリマー又は疎水性の材料（例えば、許容し得る油中のエマルションとして）又はイオン交換樹脂と共に、又はやや溶けにくい誘導体として、例えば、やや溶けにくい塩として製剤化することができる。

【０１６５】

化合物は、注射による、例えば、ボーラス注入又は持続注入による非経口投与のために製剤化することができる。注射のための製剤は、保存剤を添加して、単位剤形で、例えば、アンプルで又は反復用量容器で提供することができる。組成物は、油性又は水性ビヒクル中の懸濁液、溶液、又はエマルションなどの形をとることができ、また、懸濁、安定化、及び／又は分散剤などの調製用薬剤を含有することができる。製剤は、単位用量又は反復用量容器、例えば密封されたアンプル及びバイアルで提供することができ、また、使用の直前に無菌の液体担体、例えば、生理食塩水又は無菌のパイロジェンフリー水の添加のみを必要とする、粉末形態で又はフリーズドライされた（凍結乾燥された）状態で保管することができる。使用直前に調合される注射溶液及び懸濁液は、先に記載した種類の無菌の粉末、顆粒、及び錠剤から調製することができる。

【０１６６】

非経口投与のための製剤には、抗酸化剤、緩衝液、静菌剤、及び対象となるレシピエントの血液と等張な製剤を与える溶質を含有することができる、活性な化合物の水性及び非水性の（油性の）無菌の注射溶液；並びに懸濁化剤及び増粘剤を含むことができる水性及び非水性の無菌の懸濁液が含まれる。好適な親油性の溶媒又はビヒクルには、ゴマ油などの脂肪油、又はオレイン酸エチルなどの合成の脂肪酸エステル、又はトリグリセリド、又はリポソームが含まれる。水性の注射用懸濁剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、又はデキストランなどの、懸濁剤の粘度を増大させる物質を含有することができる。任意に、懸濁剤はまた、好適な安定剤、又は高度に濃縮された溶液の調製を可能にするための化合物の溶解度を増大させる薬剤を含有することもできる。

【０１６７】

先に記載した製剤に加えて、化合物はまた、デポー製剤として製剤化することもできる。こうした長時間作用性製剤は、植込によって（例えば皮下又は筋肉内に）又は筋肉内注射によって投与することができる。したがって、例えば、化合物は、好適なポリマー又は疎水性の材料（例えば、許容し得る油中のエマルションとして）又はイオン交換樹脂と共に、又はやや溶けにくい誘導体として、例えば、やや溶けにくい塩として製剤化することができる。

【０１６８】

局所投与

本開示の化合物は、局所的に（例えば、皮膚、粘膜、耳、鼻、又は眼に）又は経皮的に投与することができる。局所投与のための製剤には、限定はされないが、ローション、液剤、クリーム、ゲル、ヒドロゲル、軟膏、フォーム、植込錠、パッチなどが含まれ得る。局所投与製剤のための薬学的に許容し得る担体には、水、アルコール、鉱油、グリセリン、ポリエチレングリコールなどが含まれ得る。局所投与はまた、例えば、電気穿孔、イオン導入、超音波導入などによって実施することもできる。

【０１６９】

典型的には、局所投与のための活性成分は、製剤の０．００１％から１０％ｗ／ｗ（重量で）までを構成することができる。ある種の実施形態では、活性成分は、製剤の最大１０％ｗ／ｗ；５％ｗ／ｗ未満；２％ｗ／ｗから５％ｗ／ｗまで；又は０．１％から１％ｗ／ｗまでを構成することができる。

【０１７０】

局所投与のための組成物は、例えば遅延又は持続放出を含めた、即時放出又は放出調節製剤として製剤化することができる。

【０１７１】

本明細書に開示されるある種の化合物は、局所的に、すなわち非全身的投与によって投与することができる。これには、化合物が血流にそれほど入らないような、本明細書に開示される化合物の表皮又は頬側口腔の外側への適用、並びにこうした化合物の耳、眼、及び鼻への滴下が含まれる。対照的に、全身投与は、経口、静脈内、腹腔内、及び筋肉内投与を指す。

【０１７２】

局所投与に適した製剤には、ゲル、リニメント、ローション、クリーム、軟膏又は泥膏、及び眼、耳、及び鼻への投与に適した滴剤などの、皮膚を通した炎症部位への浸透に適した液体又は半液体調製物が含まれる。局所投与のための活性成分は、例えば、製剤の０．００１％から１０％ｗ／ｗ（重量で）を構成することができる。ある種の実施形態では、活性成分は、最大１０％ｗ／ｗを構成することができる。他の実施形態では、活性成分は、５％ｗ／ｗ未満を構成することができる。ある種の実施形態では、活性成分は、２％ｗ／ｗから５％ｗ／ｗまでを構成することができる。他の実施形態では、活性成分は、製剤の０．１％から１％ｗ／ｗまでを構成することができる。

【０１７３】

直腸内、頬側、及び舌下投与

本開示の化合物の直腸内投与のための座剤は、活性な薬剤を、カカオ脂、合成のモノ、ジ、又はトリグリセリド、脂肪酸、又はポリエチレングリコールなどの好適な非刺激性の賦形剤（これらは、常温では固体であるが直腸温では液体であるので、直腸内で溶けて薬物を放出することとなる）と混合することによって調製することができる。

【０１７４】

頬側又は舌下投与については、組成物は、従来の方式で製剤化された錠剤、ロゼンジ、香錠、又はゲルの形をとることができる。こうした組成物は、スクロース及びアラビアゴム又はトラガカントなどの風味付けされた主成分中に活性成分を含むことができる。

【０１７５】

化合物は、例えば、カカオ脂、ポリエチレングリコール、又は他のグリセリドなどの従来の座剤基剤を含有する、座剤又は停留浣腸などの直腸内組成物に製剤化することもできる。

【０１７６】

吸入による投与

吸入による投与については、化合物は、好都合には、吸入器、ネブライザー加圧パック、又はエアロゾルスプレーを送達する他の好都合な手段から送達することができる。加圧パックは、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、又は他の好適な気体などの好適な噴射剤を含むことができる。加圧エアロゾルの場合、定量を送達するためのバルブを提供することによって、投薬単位

を決定することができる。或いは、吸入又は通気による投与については、本開示による化合物は、ドライパウダー組成物、例えば、化合物と、ラクトース又はデンプンなどの好適な粉末ベースとの粉末混合物の形をとることができる。粉末組成物は、単位剤形で、例えば、吸入器又は通気器の助けを借りてそこから粉末を投与することができる、カプセル、カートリッジ、ゼラチン、又はブリスター・パックで提供することができる。

【０１７７】

医薬分野で公知の他の担体材料及び投与様式も使用することができる。本開示の医薬組成物は、有効な製剤及び投与手順などの、薬学の周知の技術のいずれかによって調製することができる。好ましい単位投薬量製剤は、本明細書で以下に挙げた通りの有効な用量又はその適切な分数量の活性成分を含有するものである。

【０１７８】

上に詳細に言及した成分に加えて、上に記載した製剤は、当該の製剤の種類を考慮して、当技術分野で通常の他の薬剤を含むことができる、例えば、経口投与に適したものは、着香料を含むことができることを理解するべきである。

【０１７９】

組み合わせ及び併用療法

ある種の場合には、本明細書に記載された化合物（又はその薬学的に許容し得る塩）の少なくとも１つを、別の治療薬と組み合わせて投与することが適切であり得る。例示目的に過ぎないが、もし、本明細書の化合物の一つを受ける際に患者が経験する副作用の一つが、高血圧であるならば、降圧薬を、最初の治療薬と組み合わせて投与することが適切であり得る。又は、例示目的に過ぎないが、本明細書に記載された化合物の一つの治療有効性を、補助剤の投与によって高めることができる（すなわち、補助剤は、それ自体で、最小限の治療的利益を有することができるに過ぎないが、別の治療薬と組み合わせると、患者に対する治療的利益全体が高められる）。又は、例示目的に過ぎないが、患者が受ける利益を、本明細書に記載された化合物の一つを、同様に治療的利益を有する別の治療薬（これには治療レジメンも含まれる）と共に投与することによって増大させることができる。例示目的に過ぎないが、本明細書に記載された化合物の一つの投与を含む糖尿病の治療では、治療的利益の増大は、患者に糖尿病のための別の治療薬を提供することによって得ることもできる。いずれの場合でも、治療されている疾患、障害、又は状態にかかわらず、患者が受ける利益全体
は、単に２種の治療薬の相加的なものである可能性もあるし、患者が相乗的利益を受ける可能性もある。

【０１８０】

可能な併用療法の具体的な非限定的な例には、ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン、及びメマンチンと、本開示のある種の化合物との使用が含まれる。さらなる例には、抗アミロイド抗体及びワクチン、抗Ａｂ抗体及びワクチン、抗タウ抗体及びワクチン、β－セクレターゼ阻害剤、５－ＨＴ４アゴニスト、５－ＨＴ６アンタゴニスト、５－ＨＴ１ａアンタゴニスト、α７ニコチン受容体アゴニスト、５－ＨＴ３受容体アンタゴニスト、ＰＤＥ４阻害剤、Ｏ－ＧｌｃＮＡｃａｓｅ阻害剤、及びアルツハイマー病の治療について承認された他の医薬が含まれる。さらなる例には、メトホルミン、ミノサイクリン、組織プラスミノーゲンアクチベーター、及び神経生存を向上させる他の治療法が含まれる。

【０１８１】

さらなる例には、リファマイシンと、本開示のある種の化合物との使用が含まれる。ある種の実施形態では、併用療法は、例えば、Ｍ．アビウム（Ｍ．ａｖｉｕｍ）、Ｍ．イントラセルラーレ（Ｍ．ｉｎｔｒａｃｅｌｌｕｌａｒｅ）、Ｍ．キマエラ（Ｍ．ｃｈｉｍａｅｒａ）、Ｍ．カンサシ（Ｍ．ｋａｎｓａｓｉｉ）、Ｍ．マルモエンセ（Ｍ．ｍａｌｍｏｅｎｓｅ）、Ｍ．ゼノピ（Ｍ．ｘｅｎｏｐｉ）、Ｍ．アブセサス（Ｍ．ａｂｓｃｅｓｓｕｓ）、Ｍ．フォーチュイタム（Ｍ．ｆｏｒｔｕｉｔｕｍ）複合体、及びＭ．ケロネー（Ｍ．ｃｈｅｌｏｎａｅ）を含めたマクロライド感受性非結核性マイコバクテリアに対して有効である。

【０１８２】
さらなる例には、エタンブトールと、本開示のある種の化合物との使用が含まれる。ある種の実施形態では、併用療法は、例えば、Ｍ．アビウム（Ｍ．ａｖｉｕｍ）、Ｍ．イントラセルラーレ（Ｍ．ｉｎｔｒａｃｅｌｌｕｌａｒｅ）、Ｍ．キマエラ（Ｍ．ｃｈｉｍａｅｒａ）、Ｍ．カンサシ（Ｍ．ｋａｎｓａｓｉｉ）、Ｍ．マルモエンセ（Ｍ．ｍａｌｍｏｅｎｓｅ）、Ｍ．ゼノピ（Ｍ．ｘｅｎｏｐｉ）、Ｍ．アブセサス（Ｍ．ａｂｓｃｅｓｓｕｓ）、Ｍ．フォーチュイタム（Ｍ．ｆｏｒｔｕｉｔｕｍ）複合体、及びＭ．ケロネー（Ｍ．ｃｈｅｌｏｎａｅ）を含めたマクロライド感受性非結核性マイコバクテリアに対して有効である。
【０１８３】
さらなる例には、フルオロキノリンと、本開示のある種の化合物との使用が含まれる。ある種の実施形態では、併用療法は、ペスト、炭疽、野兎病、及びブルセラ症に対して有効である。
【０１８４】
さらなる例には、アミノグリコシドと、本開示のある種の化合物との使用が含まれる。ある種の実施形態では、併用療法は、ペスト、炭疽、野兎病、及びブルセラ症に対して有効である。
【０１８５】
さらなる例には、ドキシサイクリンと、本開示のある種の化合物との使用が含まれる。ある種の実施形態では、併用療法は、ペスト、炭疽、野兎病、及びブルセラ症に対して有効である。
【０１８６】
さらなる例には、例えばオセルタミビルを含めたインフルエンザ抗ウイルス薬と、本開示のある種の化合物との使用が含まれる。ある種の実施形態では、併用療法は、炎症に対して有効である。
【０１８７】
さらなる例には、例えばマクロライド感受性Ｍ．アブセサス（Ｍ．ａｂｓｃｅｓｓｕｓ）を含めたＭ．アブセサス（Ｍ．ａｂｓｃｅｓｓｕｓ）によって引き起こされる疾患の治療のための、組み合わせでの本開示のある種の化合物の使用が含まれる。本開示の化合物との組み合わせで有用であり得るある種の化合物には、以下：アミノグリコシド、ベータラクタム、ドキシサイクリン、フルオロキノロン、及びトリメトプリム－スルファメトキサゾールのうちの１つ以上が含まれる。
【０１８８】
さらなる例には、バベシア属（Ｂａｂｅｓｉａ）によって引き起こされる疾患の治療のための、組み合わせでの本開示のある種の化合物の使用が含まれる。ある種の実施形態では、疾患は、バベシア症である。本開示の化合物との組み合わせで有用であり得るある種の化合物には、以下：アトバコン、アトバコン－プログアニル、タフェノキン、キニーネ、及びピリメタミンのうちの１つ以上が含まれる。
【０１８９】
さらなる例には、トキソプラズマ属（Ｔｏｘｏｐｌａｓｍａ）によって引き起こされる疾患の治療のための、組み合わせでの本開示のある種の化合物の使用が含まれる。ある種の実施形態では、疾患は、トキソプラズマ症である。本開示の化合物との組み合わせで有用であり得るある種の化合物には、以下：アトバコン、ピリメタミン、及びトリメトプリム－スルファメトキサゾールのうちの１つ以上が含まれる。
【０１９０】
さらなる例には、プラスモジウム属（Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ）によって引き起こされる疾患の治療のための、組み合わせでの本開示のある種の化合物の使用が含まれる。本開示の化合物との組み合わせで有用であり得るある種の化合物には、以下：キノリン化合物（例えば、８－アミノキノリン、４－アミノキノリン、４－キノリンアルコール、プリマキン、タフェノキン、クロロキン、メフロキン、ピロナリジン、ルメファントリン、アモジ

アキン、キニーネ、及びキニジンが含まれる）；アトバコン；ピリメタミン；並びにアルテミシニンのうちの１つ以上が含まれる。

【０１９１】

さらなる例には、呼吸器疾患の治療のための、組み合わせでの本開示のある種の化合物の使用が含まれる。本開示の化合物との組み合わせで有用であり得るある種の化合物には、以下：ベーターラクタム、カルバペネム、及びフルオロキノリンのうちの１つ以上が含まれる。

【０１９２】

さらなる例には、消化性潰瘍疾患の治療のための、組み合わせでの本開示のある種の化合物の使用が含まれる。ある種の実施形態では、その治療は、マクロライド耐性のリスクファクターを有しない患者に提供される。本開示の化合物との組み合わせで有用であり得るある種の化合物には、以下：プロトンポンプ阻害剤（例えば、オメプラゾール、ランソプラゾール、デクスランソプラゾール、エソメプラゾール、パントプラゾール、及びラベプラゾールが含まれる）；アモキシシリン；並びにメトロニダゾールのうちの１つ以上が含まれる。

【０１９３】

さらなる例には、性行為感染症の治療のための、組み合わせでの本開示のある種の化合物の使用が含まれる。ある種の実施形態では、性行為感染症は、淋菌（Ｎ．ｇｏｎｏｒｒｈｏｅａｅ）によって引き起こされる。ある種の実施形態では、性行為感染症は、Ｃ．トラコマチス（Ｃ．ｔｒａｃｈｏｍａｔｉｓ）によって引き起こされる。ある種の実施形態では、性行為感染症は、Ｍ．ゲニタリウム（Ｍ．ｇｅｎｉｔａｌｉｕｍ）によって引き起こされる。ある種の実施形態では、性行為感染症は、鼠径リンパ肉芽腫症（「ＬＧＶ」）である。本開示の化合物との組み合わせで有用であり得るある種の化合物には、以下：ベーターラクタム（例えば、セフトリアキソンが含まれる）；ドキシサイクリン；及びフルオロキノリンのうちの１つ以上が含まれる。

【０１９４】

さらなる例には、炎症性疾患の治療のための、組み合わせでの本開示のある種の化合物の使用が含まれる。ある種の実施形態では、炎症性疾患は、骨盤内炎症性疾患である。本開示の化合物との組み合わせで有用であり得るある種の化合物には、メトロニダゾール及び安息香酸メトロニダゾールが含まれる。

【０１９５】

さらなる例には、腸チフスの治療のための、組み合わせでの本開示のある種の化合物の使用が含まれる。本開示の化合物との組み合わせで有用であり得るある種の化合物には、セフトリアキソン及びベータラクタムが含まれる。

【０１９６】

いずれの場合でも、複数の治療薬（そのうちの少なくとも１つは本明細書に開示される化合物である）を、任意の順序で又は同時に投与することができる。同時にならば、複数の治療薬を、単一の一体化された形態で、又は複数の形態で（例示目的に過ぎないが、単一の丸剤として、又は２つの別の丸剤として）提供することができる。治療薬の一方を反復投与で与えることもできるし、両方を反復投与として与えることもできる。同時でないならば、反復投与間のタイミングは、数分から４週までのあらゆる期間であり得る。

【０１９７】

したがって、別の態様では、ある種の実施形態は、こうした治療を必要とするヒト又は動物対象における感染性障害を治療するための方法であって、前記対象における前記障害を軽減又は予防するのに有効な量の本明細書に開示される化合物を、当技術分野で公知である前記障害の治療のための少なくとも１種の追加の薬剤と組み合わせて、対象に投与することを含む方法を提供する。関連する態様では、ある種の実施形態は、本明細書に開示される少なくとも１種の化合物を、感染性障害の治療のための１種以上の追加の薬剤と組み合わせて含む、治療用組成物を提供する。

【０１９８】

ある種の実施形態では、本明細書に開示される化合物、組成物、及び方法は、別の治療薬と同時投与することができる。

【０１９９】

本明細書に開示されるある種の化合物及び製剤は、ヒト治療に有用であるのに加えて、伴侶動物、外来動物、及び家畜動物（例えば、哺乳類、げっ歯類などが含まれる）の獣医学的治療にも有用であり得る。より好ましい動物としては、ウマ、イヌ、及びネコが挙げられる。

【０２００】

略語のリスト

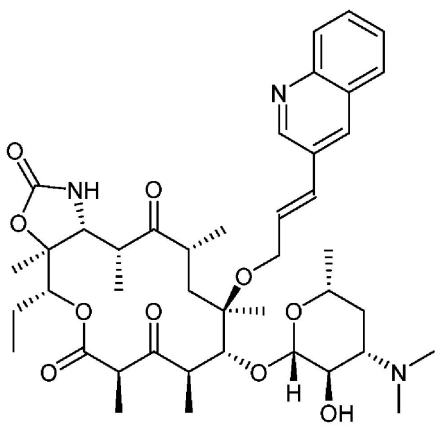
^{1}Ｈ　ＮＭＲ＝プロトン核磁気共鳴；ＡＣＮ＝ＭｅＣＮ＝アセトニトリル；Ac_2O＝無水酢酸；ＡｃＣｌ＝塩化アセチル；ＡｃＯＨ＝酢酸；ＡＰＩ＝医薬品有効成分；ＡＳＲ＝分析サービス報告；ＡＵＣ＝曲線下面積；ｃａ．＝およそ；CD_3OD＝重水素化メタノール；$CDCl_3$＝重水素化クロロホルム；ｃＨｅｘ＝シクロヘキサン；ＤＣＭ＝ジクロロメタン；ＤＣＭ＝ジクロロメタン；ＤＩＥＡ＝ＤＩＰＥＡ；ＤＭＡＰ＝４－ジメチルアミノ－ピリジン；ＤＭＦ＝Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド；ＤＭＳＯ＝ジメチルスルホキシド；ＤＭＳＯ＝ジメチルスルホキシド；$DMSO-d_6$＝重水素化ジメチルスルホキシド；ＤＳＣ＝示差走査熱量測定；ＤＶＳ＝動的水蒸気吸着；ｅｑ＝当量；Et_2O＝ジエチルエーテル；ＥｔＯＡｃ＝酢酸エチル；ＥｔＯＡｃ＝酢酸エチル；ＥｔＯＨ＝エタノール；ＥｔＯＨ＝エタノール；ＧＶＳ＝重量分析蒸気吸着；ｈ＝時間；H_2O＝水；Ｈｅｐｔ＝ｎ－ヘプタン；ＨＰＬＣ＝高速液体クロマトグラフィー；ＨＲ＝高分解能；ＩＣ＝イオンクロマトグラフィー；ＩＤ＝同一性；ＩＰ＝知的所有権；ＩＰＡ＝２－プロパノール；ｉＰｒＯＨ＝イソプロパノール；ｉＰｒＯＡｃ＝酢酸イソプロピル；ＩＳＡ＝イオン強度調整；ＫＦ＝カール・フィッシャー；ＭＤＳＣ＝温度変調示差走査熱量測定；ＭｅＣＮ＝アセトニトリル；ＭＥＫ＝メチルエチルケトン；ＭｅＯＨ＝メタノール；ＭｅＯＨ＝メタノール；ＭＩＢＫ＝メチルイソブチルケトン；ｍｉｎ＝分；ＭＴＢＥ＝メチルターシャリーブチルエーテル；Ｎ／Ａ＝該当なし；ＮＭＲ＝核磁気共鳴；Ｎｏ．＝番号；ＰＬＭ＝偏光顕微鏡；ＰＢＳ＝リン酸緩衝生理食塩水；ＰＸＲＤ＝ＰＸＲＤ＝Ｘ線粉末回折；Ｐｙｒ＝ピリジン；ＲＨ＝相対湿度；ＲＴ＝室温；ＲＴ＝室温；ｓａｔ．＝飽和；ＳＥＭ＝走査型電子顕微鏡；ＳＧＦ＝人工胃液；ｓｓ＝飽和溶液；ＴＢＭＥ＝ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル；ｔ－ＢｕＯＨ＝ｔｅｒｔ－ブタノール；ＴＥＡ＝Et_3N；ＴＦＡ＝トリフルオロ酢酸；ＴＦＡＡ＝無水トリフルオロ酢酸；ＴＧＡ＝熱重量分析；ＴＨＦ＝テトラヒドロフラン；Ｔｏｌ＝トルエン；ＵＳＰ＝米国薬局方；ＵＶ＝紫外線；ｖｏｌ＝体積；ＶＴ－ＰＸＲＤ＝温度可変型Ｘ線粉末回折。

【実施例】

【０２０１】

実施例１：セスロマイシン。

【化２】



セスロマイシンは、化学名（３ａＳ，４Ｒ，７Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ，１１Ｒ，１３Ｒ，１５Ｒ，１５ａＲ）－１０－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－４－エチル－３ａ，７，９，１１，１３，１５－ヘキサメチル－１１－（（（Ｅ）－３－（キノリン－３－イル）アリル）オキシ）オクタヒドロ－２Ｈ－［１］－オキサ－シクロテトラデシノ［４，３－ｄ］オキサゾール－２，６，８，１４（１Ｈ，７Ｈ，９Ｈ）－テトラオン、式$C_{42}H_{59}N_3O_{10}$、モル質量７６５．９５ｇ／ｍｏｌを有し、市販品として入手可能である。ＰＸＲＤ（図示せず）は、結晶性の証拠を示さなかった。供給されたままの化合物についてのＤＭＳＯ－d_6溶液中での^{1}Ｈ　ＮＭＲを、図１に示す。

【０２０２】

図２は、セスロマイシンのＨＰＬＣ及び熱分析を示す：（ａ）原寸及び（ｂ）拡大したＨＰＬＣ。ＨＰＬＣ分析から、供給されたままのセスロマイシンは、＞９８％純粋であった。（ｃ）熱分析：左軸及び（ｉ）：加熱中の重量（元の重量の％）；右軸及び（ｉｉ）熱流（右目盛り、Ｗ／ｇ）。２５℃から約１２５℃までの重量減少は、元の重量の約４．５％の喪失に相当する。

【０２０３】

図３は、セスロマイシンの温度変調ＤＳＣを示す：（ａ）（ｉ）ＲＴから１２０℃への加熱；－８０℃への冷却；（ｉｉｉ）２６０℃への温度変調加熱；横軸＝温度（℃）；縦軸＝熱流（Ｗ／ｇ）。

【０２０４】

図４は、（ａ）等温及び（ｂ）動力学的方式でのセスロマイシンについてのＧＶＳ挙動を示す。（ａ）：横軸＝ターゲットＲＨ（％）；縦軸＝質量の変化（％）；（ｉ）サイクル１　吸着；（ｉｉ）サイクル１　脱離；（ｉｉｉ）サイクル２　吸着；（ｉｖ）サイクル２　脱離；（ｖ）サイクル３　吸着。（ｂ）横軸＝時間（分）；左軸及び（ｉ）＝質量の変化（％）；右軸及び（ｉｉ）＝ターゲットＲＨ（％）。ＤＳＣ実験の前及び後のセスロマイシン試料の粉末ＸＲＤは、結晶性の徴候を示さなかった（図示せず）。

【０２０５】

実施例２：方法。

粉末Ｘ線回折（「ＰＸＲＤ」）

Ｃｕ　Ｋα放射線（４０ｋＶ、４０ｍＡ）、自動化されたＸＹＺステージ、自動試料位置決定のためのレーザービデオ顕微鏡、及びＶａｎｔｅｃ－５００　２次元面積検出器を使用する、Ｂｒｕｋｅｒ　ＡＸＳ　Ｃ２　ＧＡＤＤＳ回折計で、一定のＸＲＰＤディフラクトグラムを収集した。Ｘ線オプティクスは、０．３ｍｍのピンホールコリメータと一体化された単一のＧｏｅｂｅｌ多層ミラーから構成される。

【０２０６】

ビーム発散角、すなわち試料に対するＸ線ビームの有効な大きさは、およそ４ｍｍであった。１．５°～３２．５°という有効な２θ範囲を与える２０ｃｍの試料－検出器の距離と共に、θ－θ連続スキャンモードを用いた。典型的には、試料は、１２０秒間、Ｘ線ビームに曝露させた。データ収集及び分析のために使用されるソフトウェアは、それぞれ、ＧＡＤＤＳ（Ｗｉｎ７／ＸＰ用）及びＤｉｆｆｒａｃ　Ｐｌｕｓ　ＥＶＡであった。

【０２０７】

温度可変型（ＶＴ－ＸＲＰＤ）実験のために、試料を、周囲条件で、Ａｎｔｏｎ　Ｐａｒ　ＤＨＳ　９００加熱ステージにマウントした。次いで、試料を、２０℃／分で、適切な温度まで加熱し、続いて、データ収集まで１分間、一定温度に保持した。試料を、熱伝導ペーストを使用して加熱ステージにマウントされたシリコンウェハー上で調製及び分析した。

【０２０８】

ＸＲＰＤディフラクトグラムは、Ｃｕ　Ｋα放射線（４０ｋＶ、４０ｍＡ）、及びＧｅモノクロメータが取り付けられたθ－２θゴニオメータを使用する、Ｂｒｕｋｅｒ　Ｄ８回折計で収集した。入射ビームは、２．０ｍｍの発散スリット、それに続いて０．２ｍｍ

の散乱防止スリット、及びナイフエッジを通過する。回折ビームは、２．５°のＳｏｌｌｅｒスリットを備えた８．０mmの受光スリット、それに続いてＬｙｎｘｅｙｅ検出器を通過する。データ収集及び分析のために使用されるソフトウェアは、それぞれ、Ｄｉｆｆｒａｃ Ｐｌｕｓ ＸＲＤ Ｃｏｍｍａｎｄｅｒ及びＤｉｆｆｒａｃ Ｐｌｕｓ ＥＶＡであった。

【０２０９】

試料を、周囲条件下で、入手されたままの粉末を使用して、平板試料として実行した。この試料は、平面に穏やかに押し付ける又はカットされた窪みに詰めることによって、磨かれたゼロ－バックグラウンド（５１０）シリコンウェハー上で調製した。ｋこの試料を、その平面上で回転させた。

【０２１０】

透過幾何学におけるＣｕ Ｋα放射線（４５ｋＶ、４０mA）を使用する、ＰＡＮａｌｙｔｉｃａｌ Ｅｍｐｙｒｅａｎ回折計で、一定のＸＲＰＤディフラクトグラムを収集した。入射ビームに対して、集束ミラーと共に、０．５°のスリット、４mmのマスク、及び０．０４ラドのＳｏｌｌｅｒスリットを使用した。回折ビーム上に置かれたＰＩＸｃｅｌ３Ｄ検出器には、受光スリット及び０．０４ラドのＳｏｌｌｅｒスリットが取り付けられた。データ収集のために使用されるソフトウェアは、Ｘ’Ｐｅｒｔ Ｏｐｅｒａｔｏｒ Ｉｎｔｅｒｆａｃｅを使用するＸ’Ｐｅｒｔ Ｄａｔａ Ｃｏｌｌｅｃｔｏｒであった。データを、Ｄｉｆｆｒａｃ Ｐｌｕｓ ＥＶＡ又はＨｉｇｈＳｃｏｒｅ Ｐｌｕｓを使用して分析及び提供した。

【０２１１】

試料を調製し、金属又はＭｉｌｌｉｐｏｒｅ ９６ウェルプレートで、伝送モードで分析した。金属ウェルプレート上の金属シートの間に、Ｘ線透過フィルムを使用し、粉末（およそ１～２mg）は、入手されたまま使用した。Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅプレートは、少量の懸濁液をこのプレートに直接的に添加し、その後軽い真空下で濾過を行うことによって、懸濁液からの固体を単離及び分析するために使用した。金属プレートについてのスキャンモードは、ゴニオスキャン軸を使用したのに対して、Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅプレートについては、２θスキャンが利用された。

【０２１２】

^{1}Ｈ ＮＭＲ

^{1}Ｈ ＮＭＲスペクトルは、オートサンプラーを備え付けた、ＤＲＸ４００コンソールによって制御される、Ｂｒｕｋｅｒ ４００ＭＨｚ装置で収集した。試料は、他に記述されない限り、ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$溶媒中で調製した。標準のＢｒｕｋｅｒ搭載実験を使用する、Ｔｏｐｓｐｉｎソフトウェア内のＩＣＯＮ－ＮＭＲ設定を使用して、自動化された実験が獲得された。ＡＣＤ Ｓｐｅｃｔｒｕｓ Ｐｒｏｃｅｓｓｏｒを使用して、オフライン分析を実施した。

【０２１３】

示差走査熱量測定（「ＤＳＣ」）

一定のＤＳＣデータは、５０ポジションオートサンプラーを備え付けたＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ Ｑ２０００で収集した。典型的には、ピンホール付きのアルミニウムパン中の０．５～３mgの各試料を、１０℃／分で、２５℃から２５０℃まで加熱した。この試料に対して、５０ｍｌ／分での乾燥窒素のパージを維持した。

【０２１４】

温度変調ＤＳＣは、２℃／分の基本加熱速度及び６０秒（期間）ごとに±０．６３６℃（振幅）の温度変調パラメータを使用して実施した。装置制御ソフトウェアは、Ａｄｖａｎｔａｇｅ ｆｏｒ Ｑ Ｓｅｒｉｅｓ及びＴｈｅｒｍａｌ Ａｄｖａｎｔａｇｅであり、Ｕｎｉｖｅｒｓａｌ Ａｎａｌｙｓｉｓ又はＴＲＩＯＳを使用して、データを分析した。

【０２１５】

一定のＤＳＣデータは、５０ポジションオートサンプラーを備え付けたＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ＤＳＣで収集した。典型的には、ピンホール付きの

アルミニウムパン中の０．５～３ｍｇの各試料を、１０℃／分で、２５℃から３００℃まで加熱した。この試料に対して、５０ｍｌ／分での乾燥窒素のパージを維持した。装置制御ソフトウェアは、ＴＲＩＯＳであり、データは、ＴＲＩＯＳ又はＵｎｉｖｅｒｓａｌ Ａｎａｌｙｓｉｓを使用して分析した。

【０２１６】

熱重量分析（「ＴＧＡ」）

ＴＧＡデータは、２５ポジションオートサンプラーを備え付けたＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ＴＧＡで収集した。典型的には、５～１０ｍｇの各試料を、あらかじめ風袋を計ったアルミニウムＤＳＣパンに負荷し、周囲温度から３５０℃まで１０°Ｃ／ｍｉｎで加熱した。この試料に対して、２５ｍｌ／分での窒素のパージを維持した。装置制御ソフトウェアは、ＴＲＩＯＳであり、データは、ＴＲＩＯＳ又はＵｎｉｖｅｒｓａｌ Ａｎａｌｙｓｉｓを使用して分析した。

【０２１７】

重量分析蒸気吸着（「ＧＶＳ」）

吸着等温線は、ＤＶＳ Ｉｎｔｒｉｎｓｉｃ Ｃｏｎｔｒｏｌソフトウェアによって制御されるＳＭＳ ＤＶＳ Ｉｎｔｒｉｎｓｉｃ水蒸気吸着測定装置を使用して得た。試料温度は、装置制御によって、２５℃に維持された。湿度は、２００ｍｌ／分の全流速で、乾燥窒素と湿った窒素の流れを混合することによって制御された。相対湿度は、試料の近くに位置する較正されたＲｏｔｒｏｎｉｃプローブ（１．０～１００％ＲＨの動的範囲）によって測定した。ＲＨ（％）の関数としての、試料の重量変化（質量緩和）は、微量天秤（精度±０．００５ｍｇ）によって常にモニタリングした。

【０２１８】

典型的には、５～３０ｍｇの試料を、周囲条件下で、風袋を計ったメッシュステンレススチールバスケットに入れた。試料は、４０％ＲＨ及び２５℃（典型的な室内条件）で、負荷した及び付加しなかった。水分収着等温線を、下に概説した通りに実施した（全サイクルあたり２回のスキャン）。標準の等温線を、０～９０％ＲＨ範囲にわたる区間、１０％ＲＨで２５°Ｃで、実施した。典型的には、２重のサイクル（４回のスキャン）を実施した。データ分析は、ＤＶＳ Ａｎａｌｙｓｉｓ Ｓｕｉｔｅを使用して、Ｍｉｃｒｏｓｏｆｔ Ｅｘｃｅｌ内で実施した。

【０２１９】

カール・フィッシャー（「ＫＦ」）滴定

各試料の水分含有量を、Ｈｙｄｒａｎａｌ Ｃｏｕｌｏｍａｔ ＡＧオーブン試薬及び窒素パージを使用して、８５１ Ｔｉｔｒａｎｏ Ｃｏｕｌｏｍｅｔｅｒを備えた１５０℃のＭｅｔｒｏｈｍ ８７４ Ｏｖｅｎ Ｓａｍｐｌｅ Ｐｒｏｃｅｓｓｏｒで測定した。計量した固体試料を、密封試料バイアルに導入した。滴定あたりおよそ１０ｍｇの試料を使用し、２連の測定を行った。他に記述されない限り、これらの結果の平均が示される。データ収集及び分析は、Ｔｉａｍｏソフトウェアを使用して実施した。

【０２２０】

イオンクロマトグラフィー（「ＩＣ」）

データは、ＩＣ ＭａｇｉｃＮｅｔソフトウェアを使用して、８５８ Ｐｒｏｆｅｓｓｉｏｎａｌオートサンプラー及び８００ Ｄｏｓｉｎｏ投薬単位モニターを備えたＭｅｔｒｏｈｍ ９３０ Ｃｏｍｐａｃｔ ＩＣ Ｆｌｅｘで収集した。正確に計量した試料を、好適な溶媒中のストック溶液として調製した。定量化は、分析されるイオンの濃度がわかっている標準溶液との比較によって達成された。分析は、２連で実施し、他に記述されない限り、値の平均が与えられる。陽イオン及び陰イオンのための分析方法を、それぞれ、表１及び２に提供する。

【０２２１】

【表１】

表1. 陽イオンクロマトグラフィーのためのIC 方法。

パラメータ	値
方法の種類	陽イオン交換
カラム	Metrosep C 4 - 250 (4.0 × 250 mm)
カラム温度(℃)	周囲温度
注入(μl)	様々
検出	伝導度検出器
流速(ml/分)	0.9
溶離液	1.7mM HNO_3 0.7mM ジピコリン酸(5%アセトン水溶液中)

【０２２２】

【表２】

表2. 陰イオンクロマトグラフィーのためのIC 方法。

パラメータ	値
方法の種類	陰イオン交換
カラム	Metrosep A Supp 5 - 150 (4.0 × 150 mm)
カラム温度(℃)	周囲温度
注入(μl)	様々
検出	伝導度検出器
流速(ml/分)	0.7
溶離液	3.2 mM Na_2CO_3 1.0 mM $NaHCO_3$(5%アセトン水溶液中)。

【０２２３】

高速液体クロマトグラフィー（「ＨＰＬＣ」）

純度分析は、ダイオードアレイ検出器を備え付けたＡｇｉｌｅｎｔ　ＨＰ１１００／Ｉｎｆｉｎｉｔｙ　ＩＩ　１２６０シリーズシステムで、またＯｐｅｎＬＡＢソフトウェアを使用して実施した。完全な方法の詳細を、表３に提供する。

【０２２４】

【表３】

表3. HPLC パラメータ。

パラメータ	値		
方法の種類	グラジエント溶離を用いる、逆相		
試料調製	0.2～0.5mg/ml(アセトニトリル:水 1:1 中)		
カラム	Supelco Ascentis Express C18 2.7μm; 100 × 4.6 mm		
カラム温度(℃)	25		
注入(μl)	5		
検出:波長、帯域幅(nm)	255, 90		
流速(ml/分)	2		
相 A	0.1% TFA(水中)		
相 B	0.085% TFA(アセトニトリル中)		
タイムテーブル	**時間(分)**	**相 A(%)**	**相 B(%)**
	0	95	5
	6	5	95
	6.2	95	5
	8	95	5

【０２２５】

実施例３：予備的な溶解度調査。

塩形成の研究のために、以下の酸溶液を使用した。示されている場合、酸を、反応混合物に、固体として直接的に添加した。

【０２２６】

ＨＰＬＣバイアルに入れた非晶質セスロマイシン（２５ｍｇ）を、材料が完全に溶解するまで、又は最大の６０体積（１．５ｍｌ）が添加されてしまうまで、溶媒の体積を増大させながら処理した。溶媒のそれぞれの添加後、バイアルを撹拌し、５０℃まで穏やかに加熱し、その後、新しい一定分量の溶媒を添加した。評価するが完了した後、およそ１当量のＨＣｌを５０℃で添加し、試料を、０．１℃／分で、５℃までゆっくりと冷却した。次いで、すべての固体を濾過によって単離し、吸引下で乾燥させた。貧溶媒（ｎ－ヘプタン、１０又は２０体積）を、あらゆる溶液に添加し、得られたガムを、４時間ごとに２５℃から５０℃に切り替わるチャンバー中で熟成させた。単離されたすべての固体を、ＰＸＲＤによって分析した。

【０２２７】

セスロマイシンは、貧溶媒とみなされるｎ－ヘプタンを伴う、１０体積のＴＨＦ：H_2O（９：１）、２－プロパノール、ＥｔＯＨ、ＥｔＯＡｃ、アセトン、ＭｅＣＮ、ＴＨＦ、ＴＢＭＥ、及びＤＣＭに、容易に溶解した。予備的な塩形成実験後に、結晶性固体は得られなかった。溶解度結果に基づいて、メタノールだけでなく、ＥｔＯＡｃ及びアセトンを、塩形成実験のための溶媒として選択した。

【０２２８】

【表４】

表4. 溶解度研究の観察。

溶媒	溶媒の体積						50℃にて	HCl 添加
	10	20	30	40	50	60		
THF: H_2O (9:1)	✓	-	-	-	-	-	(a)	(b)
2-プロパノール	✓	-	-	-	-	-	(a)	(b)
EtOH	✓	-	-	-	-	-	(a)	(b)
EtOAc	✓	-	-	-	-	-	(a)	(b) + (c)
アセトン	✓	-	-	-	-	-	(a)	(b)
MeCN	✓	-	-	-	-	-	(a)	(b)
THF	✓	-	-	-	-	-	(a)	(c)
Hept	x	x	x	x	x	x	(d)	(d)
TBME	✓	-	-	-	-	-	(a)	(c)
DCM	✓	-	-	-	-	-	(a)	(b)

(✓ ＝ 透明な溶液が得られた; x＝ 懸濁液)

(a) 無色透明な溶液

(b)ごく薄い黄色の溶液

(c)ごく薄い黄色のガム

(d)白色懸濁液

【０２２９】

実施例４：塩形成の予備的調査。

セスロマイシン塩を調製することが可能であるかどうか、また、これらの塩のいずれかが、遊離塩基に勝る好都合な特性を呈するかどうかを確認するために、セスロマイシンを、様々なｐＫａ値をカバーする１８種の異なる酸で処理した。

【０２３０】

【表５】

表5. 塩形成研究のために使用した酸溶液。

対イオン/共形成体	略語	濃度	溶媒
塩酸	HCl	1M	THF
硫酸	SO_4	1M	THF
メタンスルホン酸	MSA	1M	THF
p-トルエンスルホン酸	pTSA	1M	THF
ベンゼンスルホン酸	BSA	1M	THF
シュウ酸	OXA	1M	THF
マレイン酸	MEA	1M	THF
リン酸	PHOA	1M	THF
2,5-ジヒドロキシ安息香酸	DHBA	(a)	N/A
酒石酸	TAR	1M	THF
フマル酸	FUA	0.5M	1:1 MeOH: THF
ムチン酸	MUCA	(a)	N/A
クエン酸	CA	1M	THF
リンゴ酸	MA	1M	THF
馬尿酸	HPA	(a)	N/A
安息香酸	BA	(a)	N/A
コハク酸	SUCA	1M	THF
酢酸	AcOH	1M	THF

(a) 固体として添加された

【０２３１】

非晶質セスロマイシン（２５ｍｇ）を、５０℃の１０体積（２５０μｌ）の３種の溶媒（ＭｅＯＨ、アセトン、及びＥｔＯＡｃ）のうちの１つに溶解した。次いで、この溶液を、合計で５４種の試料について、選択された１８種の異なる対イオン（表５）で処理した。次いで、得られた溶液／懸濁液／ガムを、０．１℃／分で、５℃まで冷却し、５℃で４時間保持した。始めから終わりまで撹拌を維持した。あらゆる残留溶媒を、バイアルのキャップを外すことによって、周囲条件で蒸発させた。得られたあらゆるガム／油に、貧溶媒（ヘプタン、１０体積）を添加し、次いで、これを、４時間ごとに２５℃から５０℃を繰り返すチャンバー中で熟成させた。得られたあらゆるペーストを、スライドガラス上に塗り広げることによって乾燥させた。得られたあらゆる固体を、フィルターにかけ／単離し、最初にＰＸＲＤによって分析した。新たなＰＸＲＤディフラクトグラムを示したすべての固体を、単離し、さらに特性決定を行った。非晶質であった又は出発材料と一致していたあらゆる固体を、１４日間、２５～５０℃で熟成させた。次いで、固体を単離し、ＰＸＲＤによって分析した。

【０２３２】

セスロマイシンに関する塩形成実験の結果を、表６、７、及び８にまとめる（凡例は後述する）。リン酸、酢酸、及び塩酸を用いて、セスロマイシンについての３つの異なる塩

形態が観察され、それぞれ、リン酸塩パターン１、酢酸塩パターン１、及び塩化物パターン１と名付けた。

【０２３３】

【表６】

表6. メタノール中での塩形成実験。

酸	酸添加後	冷却後	蒸発後	貧溶媒の添加後	ガム/油の熟成
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)

【０２３４】

【表７】

表 7. アセトン中での塩形成実験。

酸	酸添加後	冷却後	処理 1	結果	処理 2	結果	PXRD
HCl	(b)	(b)	(I)	(n)	(n)	(h) + (n)	N/A
SO4	(a) + (n)	(a) + (n)	(II)	(j)	N/A	N/A	**非晶質**
MSA	(b)	(b)	(I)	(n)	(n)	(h)	**非晶質**
pTSA	(b)	(b)	(I)	(k)	(k)	(h) + (l)	**非晶質**
BSA	(b)	(b)	(I)	(n)	(n)	(h) + (l)	**非晶質**
OXA	(a)	(a)	(I)	(k)	(k)	(h)	**非晶質**
MEA	(a)	(a)	(I)	(k)	(k)	(h) + (l)	N/A
PHOA	(a) + (n)	(o)	(III)	N/A	N/A	N/A	**リン酸塩パターン 1**
DHBA	(a)	(a)	(I)	(n)	(n)	(h) + (n)	N/A
TAR	(a) + (h)	(a) + (h)	(II)	(k)	(k)	(h)	**非晶質**
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)	**酢酸塩パターン 1**

【０２３５】

【表８】

表8. EtOAc 中での塩形成実験。

酸	酸添加後	冷却後	処理 1	結果	処理 2	PXRD
HCl	(a) + (n)	(h) + (n)	(IV)	(h)		**塩化物パターン 1**
SO4	(a) + (n)	(n)	(V)	(i) + (n)		**非晶質**
MSA	(a) + (n)	(n)	(V)	(h) + (n)		**非晶質**
pTSA	(a) + (n)	(a) + (l)	(V)	(h)		**非晶質**
BSA	(a) + (n)	(b) + (m)	(V)	(h)		**非晶質**
OXA	(a) + (n)	(a) + (n)	(V)	(h) + (n)		**非晶質**
MEA	(p)	(a) + (k)	(V)	(h)		**非晶質**
PHOA	(a) + (n)	(n) + (o)	(VI)	(h)		**リン酸塩パターン 1**
DHBA	(n)	(a) + (n)	(V)	(h)		**非晶質**
TAR	(l)	(a) + (n)	(V)	(h)		**非晶質**
FUA	(a)	(a)	(I)	(q)		**非晶質**
MUCA	(a)	(p)	N/A	N/A		N/A
CA	(m)	(a) + (n)	(V)	(h)		**非晶質**
MA	(m)	(a) + (l)	(V)	(h)		**非晶質**
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)	**酢酸塩パターン 1**

(a) 無色透明な溶液
(b) 薄い黄色の溶液
(c) いくらかの溶解しなかった酸
(d) 非晶質の白色懸濁液
(e) 無色透明な油
(f) 無色の油
(g) 黄色の油
(h) 白色の固体
(i) オフホワイトの固体
(j) 黄色の固体
(k) 無色のガム
(l) 白色のガム
(m) オフホワイトのガム
(n) 薄い黄色のガム
(o) 白色のペースト
(p) 白色懸濁液
(q) ガラス状固体

(I) 周囲条件で蒸発させた
(II) 母液を単離し、蒸発させた。ガムを取っておいた。
(III) 遠心分離した
(IV) 濾過した
(V) 熟成させた
(VI) ペーストを単離し、スライドガラス上で乾燥させた

【０２３６】

【表９】

表 9. 対象となる固体の特性決定。

溶媒	アセトン	アセトン	EtOAc	EtOAc
対イオン	リン酸	酢酸	酢酸	塩化物
PXRD	不十分に結晶性、**リン酸塩パターン 1** と表される	結晶性、**酢酸塩パターン 1** と表される	酢酸塩パターン 1 と適合する	結晶性、**塩化物パターン 1** と表される
^{1}H NMR	-NMe_2 についてのピークシフトが観察された; 0.6 当量の残留アセトン; 0.7 当量の残留 THF、水のピークなし。	微量のアセトン、1 当量の酢酸	N/A	一貫した数のプロトン。塩形成を示すいくつかのピークシフト(特に-NMe_2 について)。微量の EtOAc
IC	0.6 当量のリン酸塩が観察された	N/A	N/A	1 当量
TGA	周囲温度からの TGA における徐々の質量損失-個々の事象を明確にすることは難しい、分解開始およそ 200°C	周囲温度から 70°C までの 1.8%質量損失(およそ 1 当量の水と一致する); 70°Cから 130°Cまでの 6.5%質量損失(およそ 1 当量の酢酸と一致する)	遊離塩基パターン 1 が得られるまで、TGA 中で試料を加熱した(セクション 9.1.3)	周囲温度から 100°C までの 5.7%質量損失(およそ 2.6 当量の水と一致する); 分解開始 およそ 210°C。
DSC	175°C(ブロードな吸熱開始、おそらく分解)まで何の事象も観察されなかった	33.3°C(14J/g)でのブロードな吸熱開始; 117°C(45J/g)での吸熱開始; 133.4°C(12J/g)でのブロードな発熱開始; 162.8°C(4J/g)での吸熱; 221.4°C(49J/g)での吸熱	N/A	N/A
HPLC 純度	N/A	N/A	N/A	98.5%
さらなる分析	N/A	VT PXRD:130°Cまで非晶質、170°Cまで結晶化、RT に戻す冷却の際、形態はそのままである。	N/A	N/A
帰属	溶媒和ヘミリン酸塩の可能性	一水和モノ酢酸塩の可能性。	一水和モノ酢酸塩の可能性。	モノ HCl 塩、水和物の可能性。

【０２３７】

３つの異なる溶媒系（ＭｅＯＨ、アセトン、及びＥｔＯＡｃ）中で１８種の対イオンを使用して、セスロマイシンに関する塩形成実験を実施した。これらの実験から、４つの新しいパターン：リン酸塩パターン１、酢酸塩パターン１、遊離塩基パターン１、及び塩化物パターン１を特定した。

【０２３８】

図５は、アセトン中での塩形成実験からの生成物についてのＰＸＲＤを示す：（ａ）（ｉ）リン酸セスロマイシンパターン１及び（ｉｉ）ＳＯ４、並びに（ｉｉｉ）遊離塩基セスロマイシン；（ｂ）（ｉ）ＭＳＡ、（ｉｉ）ｐＴＳＡ、（ｉｉｉ）ＢＳＡ、（ｉｖ）Ｏ

ＸＡ、（ｖ）ＴＡＲ、（ｖｉ）ＡｃＯＨパターン１（ｎ－ヘプタン中での１４日の成熟後）。

【０２３９】

図６は、ＥｔＯＡｃ中での塩形成実験からの生成物についてのＰＸＲＤを示す。（ａ）酢酸塩パターン１（ｉ）塩化物パターン１、（ｉｉ）ＭＳＡ、（ｉｉｉ）ｐＴＳＡ；ＰＨＯＡ：（ｉｖ）実験、（ｖ）参照；酢酸塩パターン１：（ｖｉ）実験、（ｖｉｉ）参照。（ｂ）（ｉ）ＳＯ４、（ｉｉ）ＢＳＡ、（ｉｉｉ）ＯＸＡ、（ｉｖ）ＭＥＡ、（ｖ）ＤＨＢＡ、（ｖｉ）ＴＡＲ、（ｖｉｉ）ＦＵＡ、（ｖｉｉｉ）ＣＡ、及び（ｉｘ）ＭＡ。

【０２４０】

リン酸塩パターン１は、アセトン及びＥｔＯＡｃから単離された、不十分に結晶性の形態であり、これは、潜在的に、溶媒和ヘミリン酸塩と特徴付けられた。リン酸塩パターン１についての^{1}Ｈ　ＮＭＲ（図示せず）は、遊離塩基セスロマイシンについてのものと実質的に同じである。

【０２４１】

酢酸塩パターン１は、ヘプタン中で最初に得られたガムを熟成させた後に、アセトンとＥｔＯＡｃの両方中での塩形成実験から単離された結晶性固体である。これは、潜在的に、一水和であるモノ酢酸塩である。酢酸塩パターン１についての^{1}Ｈ　ＮＭＲ（図示せず）は、酢酸についてのδ１．９でのピークを含有し、その他の点では遊離塩基セスロマイシンについてのものと実質的に同じである。

【０２４２】

塩化物パターン１は、５℃への冷却を介する、ＥｔＯＡｃ塩形成実験から単離された結晶性固体である。塩化物パターン１についての^{1}Ｈ　ＮＭＲ（図示せず）は、遊離塩基セスロマイシンについてのものと実質的に同じである。この試料は、ＮＭＲによれば、ほんの微量のＥｔＯＡｃを含有するが、周囲温度から１００℃までに、この形態が水和されたことを示す有意な質量損失を有する。

【０２４３】

リン酸塩パターン１、酢酸塩パターン１、及び塩化物パターン１を、スケールアップのために先へ進めた。

【０２４４】

図７は、塩形成実験からのリン酸塩パターン１のＰＸＲＤ及びＴＧＡ特性を示す。（ａ）ＰＸＲＤ。（ｂ）ＴＧＡ、横軸＝温度（℃）、左軸及び（ｉ）＝重量（％）；右軸及び（ｉｉ）＝熱流（Ｗ／ｇ）。

【０２４５】

図８は、塩形成実験からの酢酸塩パターン１のＰＸＲＤ及びＴＧＡ特性を示す。（ａ）ＰＸＲＤ。２０個の最も強いピークについての関連するディフラクトグラムからのピーク情報を、表１０に提供する。（ｂ）ＴＧＡ、横軸＝温度（℃）、左軸及び（ｉ）＝熱流（Ｗ／ｇ）；右軸及び（ｉｉ）＝重量（％）；さらなる詳細は表９に提供した。

【０２４６】

【表１０】

表10. 酢酸セスロマイシンについてのPXRDディフラクトグラムにおけるピーク。

2θ, °	面間隔d, Å	強度
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

2θ, °	面間隔d, Å	強度
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

【０２４７】

図９は、塩形成実験からの塩化物パターン１のＰＸＲＤ及びＴＧＡ特性を示す。（ａ）ＰＸＲＤ。２０個の最も強いピークについての関連するディフラクトグラムからのピーク情報を、表１１に提供する。（ｂ）ＴＧＡ、横軸＝温度（℃）、縦軸　重量（％）；約１１０℃への加熱時の質量の５．７％減少。

【０２４８】

【表１１】

表11. 塩化セスロマイシンパターン1についてのPXRDディフラクトグラムにおけるピーク。

2θ, °	面間隔d, Å	強度
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

2θ, °	面間隔d, Å	強度
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

【０２４９】

実施例５：温度可変型ＰＸＲＤ。

酢酸塩パターン１の熱分析は、複雑な熱プロファイルを示した。これをさらに調査するために、この材料に対してＶＴ　ＰＸＲＤ実験を実施した。加熱すると、当初の白色粉末は、最初に１３０℃までに半透明の固体に、次いで１７０℃までに半透明の白色固体に変換される。この変換は、元々の回折パターンの喪失及び新しい回折パターンの出現を伴う

。図１０は、変換プロセス：（ｉ）ｒｔでの酢酸塩パターン１、それに続く（ｉｉ）９０℃、（ｉｉｉ）１３０℃、及び（ｉｖ）１７０℃への加熱、及び最後に（ｖ）ｒｔに戻す冷却、をたどる。^{1}Ｈ　ＮＭＲ分析は、この材料が酢酸を含有しないことを明らかにし、したがって、新しい回折パターンは、遊離塩基パターン１と表される遊離塩基形態に起因する。この材料は、ＲＴで安定である。図１１は、遊離塩基パターン１のＰＸＲＤを示す。

【０２５０】

実施例６：塩形成スケールアップの調査。

リン酸塩パターン１スケールアップのセスロマイシン（２５０．５ｍｇ）を、１０体積（２．５ｍｌ）のＥｔＯＡｃで処理し、５０℃のＰｏｌａｒ　Ｂｅａｒ中で温めた。リン酸（１Ｍ　ＴＨＦストック溶液、３５９μｌ、１当量）を添加した。濃い黄色のガムが認められ、これは、撹拌と共に粒子を失うように見えた。この試料を、３０分間５０℃に維持し、次いで、１分あたり０．１℃で、５℃までゆっくりと冷却し、いくらかの黄色のガムを伴う白色のペーストをもたらした。この白色の材料（１２０．３ｍｇ）を、ブフナー漏斗で濾過によって単離した。この白色粉末のＰＸＲＤ分析（図示せず）は、この固体が非常に弱い結晶性であることを明らかにした。

【０２５１】

リン酸塩パターン１は、スケールアップ時に、弱い結晶性であり、およそ３当量の水を含有し、ヘミ塩である可能性が高い。これは、ＨＰＬＣによれば９８．５％純粋であり、２５℃／９７％　ＲＨでの加速保存下で潮解する。この材料は、非常に吸湿性であり、０％から９０％のＲＨで２１．０％の吸湿量を有する。この材料は、ガラス状の細片の形態で現れる。

【０２５２】

図１２は、（ａ）等温及び（ｂ）動力学的方式でのリン酸塩パターン１についてのＧＶＳ挙動を示す。（ａ）：横軸＝ターゲットＲＨ（％）；縦軸＝質量の変化（％）；（ｉ）サイクル１　吸着；（ｉｉ）サイクル１　脱離；（ｉｉｉ）サイクル２　吸着；（ｉｖ）サイクル２　脱離；（ｖ）サイクル３　吸着。（ｂ）横軸＝時間（分）；左軸及び（ｉ）＝質量の変化（％）；右軸及び（ｉｉ）＝ターゲットＲＨ（％）。

【０２５３】

その不十分な結晶化度により、この材料を、さらに調べることはしなかった。

【０２５４】

酢酸塩パターン１スケールアップのセスロマイシン（２５０．０ｍｇ）を、１０体積（２．５ｍｌ）のＥｔＯＡｃで処理し、５０℃のＰｏｌａｒ　Ｂｅａｒ中で温めた。酢酸（１Ｍ　ＴＨＦ、３５９μｌ、１当量）を添加した。この試料を、３０分間５０℃に維持し、次いで、１分あたり０．１℃で、５℃までゆっくりと冷却した。これにより、無色透明な溶液がもたらされ、次いで、これを、周囲条件下で蒸発させた。これにより、ごく薄い黄色のガムが生じた。この材料を、スパチュラで撹拌し、１０体積のヘプタンで処理し、４時間ごとに２５℃から５０℃を繰り返して、２日間熟成させた。得られた白色懸濁液を、ブフナー漏斗で濾過によって単離し、白色粉末（２２８．４ｍｇ）をもたらした。

【０２５５】

酢酸塩パターン１は、単塩水和物であり、９８．５％の純度で単離された。この材料は、吸湿性であり、０％から９０％のＲＨで８．６％の吸湿量を有し、その吸湿性により、水の化学量論は決定できなかった。酢酸塩パターン１スケールアップについての^{1}Ｈ　ＮＭＲ及びＰＸＲＤ（図示せず）は、実施例４の酢酸塩パターン１材料についてのものと実質的に同じである。

【０２５６】

酢酸塩パターン１は、複雑な熱プロファイルを有し、およそ１３０℃から酢酸を失い、遊離塩基パターン１に変換する。この試料はまた、高湿度（加速保存条件及びＧＶＳ）でも酢酸を失う。酢酸塩パターン１は、この材料を、ＧＶＳ条件又は４０℃／７５％　ＲＨでの保管にかけることによって、酢酸塩パターン２と称される新しい形態に変換することが判明した。酢酸塩パターン２は、９７％　ＲＨでも変化しないままであったが、より低

い酢酸塩含有量を有することが証明された。加熱時の遊離塩基への明らかな解離により、化合物の熱プロファイルのさらなる調査は実施されなかった。

【０２５７】

図１３は、（ａ）等温及び（ｂ）動力学的方式での酢酸塩パターン１スケールアップ材料についてのＧＶＳ挙動を示す。（ａ）：横軸＝ターゲットＲＨ（％）；縦軸＝質量の変化（％）；（ｉ）サイクル１　吸着；（ｉｉ）サイクル１　脱離；（ｉｉｉ）サイクル２　吸着；（ｉｖ）サイクル２　脱離；（ｖ）サイクル３　吸着。（ｂ）横軸＝時間（分）；左軸及び（ｉ）＝質量の変化（％）；右軸及び（ｉｉ）＝ターゲットＲＨ（％）。

【０２５８】

図１４は、（１）ＧＶＳ前及び（ｉｉ）ＧＶＳ後の酢酸塩パターン１のＰＸＲＤを示す。

【０２５９】

塩化物パターン１スケールアップのセスロマイシン（２４９．７ｍｇ）を、１０体積（２．５ｍｌ）のＥｔＯＡｃで処理し、５０℃のＰｏｌａｒ　Ｂｅａｒ中で温めた。ＨＣｌ（１Ｍ　ＴＨＦ、３５９μｌ、１当量）を添加した。酸添加後、黄色のガムが認められた。この試料を、３０分間５０℃に維持し、次いで、１分あたり０．１℃で、５℃までゆっくりと冷却した。得られた黄色のガムを、スパチュラで撹拌し、５℃で一晩撹拌させておいた。これにより、白色懸濁液が与えられた。この固体を、ブフナー吸引で濾過によって単離し、冷却ｎ－ヘプタンで洗浄した。これにより、オフホワイトの粉末（１６８．６ｍｇ）がもたらされた。塩化物パターン１スケールアップについての^{1}Ｈ　ＮＭＲ、ＰＸＲＤ、及びＴＧＡ（図示せず）は、実施例４の塩化物パターン１材料についてのものと実質的に同じである。

【０２６０】

塩化物パターン１のＮＭＲ分析は、塩形成についてのものと一致するピークシフトを示す。塩化物パターン１は、微結晶性の凝集された粉末として得られ、単塩水和物である。この材料は、吸湿性であり、０％から９０％のＲＨで８．６％の吸湿量を有する。この吸湿性により、水和物の化学量論を定量化するのが困難である。単離された材料は、ＨＰＬＣによれば９８．６％純粋であり、この固体形態は、加速保存条件下で安定である。

【０２６１】

塩形態の溶解度を測定し、非晶質セスロマイシン遊離塩基について収集された溶解度データと比較した。ＳＧＦ媒体において収集された動力学的溶解度データは、非晶質遊離塩基（２５ｍｇ／ｍｌ）と比較して、リン酸塩及び酢酸塩パターン１について３５ｍｇ／ｍｌ超まで増大し、およそ１０ｍｇ／ｍｌの溶解度の増大を示す。ＳＧＦにおける塩化物パターン１の溶解度（２７ｍｇ／ｍｌ）は、非晶質遊離塩基と有意差がない。特定されるすべての塩形態及び非晶質遊離塩基にわたって、ＰＢＳにおける熱力学的溶解度には有意差がない。ＤＩ水における熱力学的溶解度は、すべての塩形態について、遊離塩基と比較して向上した。この増大のうちの一部は、酸性の対イオンの存在によるｐＨの低下に起因する可能性がある；しかし、ｐＨ７のリン酸について、遊離塩基の０．４ｍｇ／ｍｌからリン酸塩パターン１の３５ｍｇ／ｍｌ超までの、有意な増大が存在した。

【０２６２】

今後の多形性研究のために、塩化物パターン１を選択した。何故なら、この塩は、最も好都合な固体状態特性、及び、特にＤＩ水における、いくらかの溶解度の向上を有していたからである。

【０２６３】

【表１２】

表 12. 塩スケールアップのまとめ。

溶媒	EtOAc	EtOAc	EtOAc
酸	PHOA	AcOH	HCl
溶媒添加時の観察	無色透明な溶液	無色透明な溶液	無色透明な溶液
酸添加後	濃い黄色のガム、撹拌と共に粒子が剥がれ落ちる	無色透明な溶液	黄色のガム、無色透明な溶液
5℃までの徐冷後	白色のペースト、いくらかの黄色のガム	無色透明な溶液	黄色のガム、無色透明な溶液
処理 1	ブフナー漏斗で濾過し、冷却ヘプタンで洗浄する	周囲条件下で蒸発させる	スパチュラで撹拌し、5℃で一晩撹拌させておいた
結果 1	白色の粉末、最初のバイアル中に残されたいくらかの黄色の材料	ごく薄い黄色の透明なガム	白色懸濁液
処理 2	N/A	スパチュラで撹拌し、10 体積のヘプタンで処理し、2 日間熟成させた。	ブフナー吸引下で濾過し、冷却ヘプタンで洗浄した。
結果 2	N/A	ブフナー吸引下で濾過された懸濁液中の白色粉末。	オフホワイトの粉末
PXRD	リン酸塩パターン 1 (弱い結晶性)	酢酸塩パターン 1	塩化物パターン 1

【０２６４】

３種の塩に対してさらなる特性決定を実施し、以下の表１３に詳述する。

【０２６５】

【表１３】

表 13. スケールアップ生成物の特性。

対イオン	リン酸塩	酢酸塩	塩化物
溶媒	EtOAc	EtOAc	EtOAc
HR PXRD	非常に弱い結晶性、リン酸塩パターン 1	酢酸塩パターン 1	塩化物パターン 1
^{1}H NMR	リン酸塩の以前の分析と一致。2.2 から 2.3ppm にシフトするジメチルアミンによるピーク。0.2 当量の EtOAc	酢酸塩の以前の分析と一致。およそ 1 当量の酢酸。微量の EtOAc	塩化物塩の以前の分析と一致。塩形成を示すシフトされたピーク。微量の EtOAc
IC	0.7 当量のリン酸塩	N/A	1.01 当量の塩化物
TGA	周囲温度から 100°Cまでの 1.1%質量損失(およそ 0.5 当量の水); 30°Cから 190°Cまでの 0.9%質量損失; 分解開始 およそ 200°C。	周囲温度から 65°Cまでの 1.7%質量損失; 65°Cから 130°Cまでの 4.7%質量損失; 130°Cから 190°Cまでの 0.9%質量損失; 分解開始 およそ 225°C。 7.2%の総質量損失、およそ 1.1 当量の酢酸又は 3.5 当量の水、おそらく両方の組み合わせ。	周囲温度から 100°Cまでの 5.3%質量損失(およそ 2.5 当量の水); 分解開始 およそ 212°C。
DSC	ブロードな吸熱、周囲温度からの開始(89J/g); 吸熱開始 183.6°C(5J/g)	ブロードな吸熱、周囲温度からの開始(61J/g); 吸熱開始 112.2°C(55J/g); ブロードな発熱開始 134.3°C(12J/g); ブロードな吸熱開始 168.1°C(7J/g); 218°Cでの吸熱(44J/g)。	ブロードな吸熱、周囲温度からの開始(124J/g); 吸熱、開始 177°C(15J/g); おそらく分解に起因する 200°C超でのノイズ事象。
カール・フィッシャー	6%, 3.1 当量の水	4.7%, 2.3 当量の水	6.9%, 3.3 当量の水
HPLC 純度	98.50%	98.50%	98.60%

【０２６６】

【表１４】

保管 40°C / 75% RH	PXRD:不十分に結晶性のままである; HPLC:98.3%	PXRD:いくつかのピークシフト及びいくつかの新しいピーク(**酢酸塩パターン 2** と表される); HPLC:98.5% NMR:以前に観察されたものと一致するピーク、酢酸の減少、0.66 当量	PXRD:塩化物パターン 1 (より結晶性); HPLC:98.6%
保管 25°C / 97% RH	試料は潮解した;分析を実行せず	PXRD:変化せず; HPLC:98.0%	PXRD:塩化物パターン 1 (より結晶性); HPLC:98.5%
GVS	0%から 90%の RH で 21.0%の吸湿。 材料は非常に吸湿性である	0%から 90%の RH で 8.6%の吸湿。 材料は吸湿性である。 材料に対する変化、おそらく酢酸の喪失を示す、サイクル 1 とサイクル 2 との間の変化。	0%から 90%の RH で 8.6%の吸湿量(ヒステリシスなし)。 材料は吸湿性である
GVS 後の PXRD	非晶質	40°C/75% RH での保管による、酢酸塩パターン 2 と同様のいくつかのシフト及び新しいピーク; NMR:酢酸塩パターン 2 の以前の分析と一致、0.63 当量の酢酸。	GVS 後も変化せず
動力学的溶解度(2 時間) SGF 媒体中	>35 mg/ml (pH 2.1)	>35 mg/ml (pH 4.8)	27 mg/ml (pH 3.3)
熱力学的溶解度(24 時間) PBS 媒体中	1.4 mg/ml (pH 7.0)	2.4 mg/ml (pH 6.8)	1.2 mg/ml (pH 7.0)
熱力学的溶解度(24 時間) DI 水中	>35 mg/ml (pH 2.4)	>35 mg/ml (pH 7.0)	25 mg/ml (pH 4.7)
PLM	ガラス状の細片	微結晶の凝集体	微結晶の凝集体
SEM	N/A	10μm から 400μm の範囲の不規則な形状の結晶の凝集体	10μm～300μm の範囲の不規則な形状の結晶の凝集体。

【０２６７】

実施例７：遊離塩基セスロマイシンの多形体。

酢酸塩パターン１材料を、次の手順によって、遊離塩基パターン１に変換した。酢酸塩パターン１（およそ１０ｍｇ、実施例４）を、ＴＧＡパンに移した。次いで、この材料を、ＴＧＡ装置を使用して、１分あたり１０℃で１５０℃まで加熱し、２０分間１５０℃で一定温度に保持し、次いで、１分あたり１０℃で冷却して、ＲＴに戻した。試料をＴＧＡパンから取り出し、ＰＸＲＤによって分析した。遊離塩基パターン１スケールアップについてのＰＸＲＤ（図示せず）は、ＶＴ　ＰＸＲＤによる実施例５の遊離塩基パターン１材料についてのものと実質的に同じである。次いで、遊離塩基パターン１のこの回分及び他

の回分を使用して、この形態の特性決定を行った。

【０２６８】

遊離塩基パターン２と称される、セスロマイシンの他の多形体を得ることができる。セスロマイシン（１００ｍｇ）を、２５体積（２．５ｍｌ）の脱イオン水に、及びＰＢＳに懸濁した。得られた懸濁液は、２５℃で２４時間でスラリー化した。この試料を、ブフナー漏斗で濾過し、次いで、ＰＸＲＤによって分析した。遊離塩基パターン２についての^{1}Ｈ　ＮＭＲ（図示せず）は、遊離塩基セスロマイシンについてのものと実質的に同じである。

【０２６９】

図１５は、（ａ）H_2O及び（ｂ）ＰＢＳから得られた遊離塩基パターン２のＰＸＲＤ特性を示す。

【０２７０】

【表１５】

表 14. スケールアップ生成物の特性。

出発材料	酢酸塩パターン 1	酢酸塩パターン 1	酢酸塩パターン 1	セスロマイシン
処理	150℃への加熱、それに続く RT への冷却。 40℃/75% RH での 7 日間の保管。	150℃への加熱、それに続く RT への冷却	150℃への加熱、それに続く RT への冷却	24 時間、25 体積の水又は PBS 中のスラリー。
PXRD	遊離塩基 パターン 1	遊離塩基 パターン 1	遊離塩基 パターン 1	遊離塩基 パターン 2
^{1}H NMR	N/A	以前に観察された構造と一致	N/A	以前に観察された構造と一致
TGA	周囲温度から、分解開始が起こる 230℃までの質量損失は観察されなかった。	N/A	進行中	周囲温度から 150℃までの 6.0%質量損失 (2.7 当量の水); 分解開始 250℃。
DSC	吸熱開始 227℃(おそらく融解に伴う)。	N/A	進行中	周囲温度でのブロードな吸熱開始 (120J/g); 227℃での吸熱 (5J/g)。
HPLC 純度	96.6%	N/A	95.8%	98.6%

【０２７１】

実施例８：塩化物パターン１のスケールアップ調査

セスロマイシン（２４９８．８ｍｇ）を、１０体積（２５ｍｌ）のＥｔＯＡｃで処理し、４０℃のＰｏｌａｒ　Ｂｅａｒ中で温め、ごく薄い褐色の溶液を形成させた。ＨＣｌ（１Ｍ　ＴＨＦ　ストック溶液、３５９０μｌ、１．１当量）を添加した。酸添加後、黄色のガムが認められた。この試料を、５分間４０℃に維持し、次いで、１分あたり０．１℃で、５℃までゆっくりと冷却した。この試料を、３日間５℃に維持した。これにより、白色懸濁液が与えられ、これを、ブフナー漏斗で濾過した。これにより、白色粉末（２１７７

ｍｇ）がもたらされた。塩化物パターン１スケールアップについての^{1}Ｈ　ＮＭＲ及びＰＸＲＤ（図示せず）は、実施例４の塩化物パターン１材料についてのものと実質的に同じである。

【０２７２】

実施例９：非晶質塩化セスロマイシンの調査。

塩化セスロマイシンパターン１（実施例８、２５ｍｇ）の３つの部分を、それぞれ、ＡＣＮ：H_2O（１：１　ｖ／ｖ）、ＴＨＦ：H_2O（７：３　ｖ／ｖ）、及びｔ－ブタノール：H_2O（１：１　ｖ／ｖ）、（０．５ｍｌ）に溶解した。同じ材料をｔ－ブタノール（３０体積、０．７５ｍｌ）に溶解する試みは、不成功であった。次いで、得られた溶液を濾過して、あらゆる残留する固体粒子を除去した。次いで、これらの溶液を、ドライアイス－アセトン浴中で凍結させ、溶媒を凍結乾燥によって除去した。残留固体を、ＰＸＲＤ及びＮＭＲによって分析した。ＨＰＬＣ純度も、ＡＣＮ：H_2O（１：１）から得られた試料上で実施した。

【０２７３】

非晶質塩化セスロマイシンの調製を、４種の異なる溶媒中で試みた（表２４）。ＡＣＮ：H_2O（１：１　ｖ／ｖ）、ＴＨＦ：H_2O（７：３　ｖ／ｖ）、及びｔ－ブタノール：H_2O（１：１　ｖ／ｖ）では、調製は成功であった。ＡＣＮ：H_2O（１：１　ｖ／ｖ）から調製された試料は、ＮＭＲによれば、残留溶媒を含有していなかった；したがって、この溶媒系を、非晶質材料のさらなる調製のために選択した。この溶媒系からの化合物のＨＰＬＣ分析により、その純度が＞９８．９％であることが示された。

【０２７４】

【表１６】

表 15. 非晶質塩化セスロマイシン調製のまとめ。

溶媒	ACN: H_2O (1:1)	THF: H_2O (7:3)	*t-ブタノール*	*t-ブタノール*: H_2O (1:1)
溶媒添加時の観察	溶液	溶液	懸濁液	溶液
凍結乾燥後の観察	低密度白色固体	低密度白色固体	N/A	低密度白色固体
PXRD	非晶質	非晶質	N/A	非晶質
NMR	HCl 塩と一致; 残留 ACN なし	HCl 塩と一致; 微量の残留 THF(<0.1 当量)	N/A	HCl 塩と一致; 微量の残留 t-ブタノール(<0.1 当量)
HPLC	0.989	N/A	N/A	N/A

【０２７５】

実施例１０：非晶質塩化セスロマイシンのスケールアップ。

塩化セスロマイシンパターン１（１ｇ）を、２０ｍｌ（２０体積）のＡＣＮ：H_2O（１：１　ｖ／ｖ）に溶解し、ナイロンフィルターで濾過して、あらゆる残留種粒子を除去した。得られた溶液を、５００μｌ分量（バイアルあたりおよそ２５ｍｇのＨＣｌ塩）で、４０本のＨＰＬＣバイアルにピペッティングした。試料を、アセトン／ドライアイス浴中で凍結させ、次いで、－８０℃、１ｍｂａｒ圧力の凍結乾燥器に、１６時間入れた。試料は、白色の低密度固体を形成した。

【０２７６】

ＰＸＲＤ分析を、これらのバイアルのうちの４本に対して実施し、いくつかの試料に対

して、さらなる特性決定も実施した。最初の回分（回分「Ａ」）は、非晶質であり、^{1}Ｈ ＮＭＲにより塩化セスロマイシンと一致し、微量の残留溶媒を有していた。ＴＧＡでは、水に起因する可能性が高い、かなりの質量損失が認められた。ＤＳＣでは、およそ１６１℃で、ガラス転移が認められた。試料中には、およそ０．９当量のＨＣｌが存在しており、純度の有意な低下（９８．７から８９．０％）が存在していることが注目された。この純度の低下は、溶媒先端の地点の周囲の低い保持ピーク、およそ１０％ ａｕｃ、ＲＲＴ＝０．１８に起因していた。この分析は、不適当な材料に起因して、繰り返すことができなかった。

【０２７７】

２つのさらなる回分（回分「Ｂ」及び「Ｃ」）を、ＰＸＲＤ及び^{1}Ｈ ＮＭＲによって分析し、塩化セスロマイシンと一致していた。最後の回分（回分「Ｄ」）を、ＰＸＲＤ、^{1}Ｈ ＮＭＲ、ＩＣ、ＨＰＬＣ、及び９日間の４０℃／７５％ ＲＨでの保管後によって分析した。ＰＸＲＤは、材料が非晶質であることを示した。非晶質塩化セスロマイシンについての^{1}Ｈ ＮＭＲ（図示せず）は、実施例４の塩化物パターン１材料についてのものと実質的に同じである。ＩＣ分析は、材料が、ＩＣによると１当量の塩化物を含有していることを示した。材料は、高い温度及び湿度での保管中に結晶化しなかった。この回分では、純度の低下は認められなかった。

【０２７８】

調製された４０本の試料のうち、１８本を、その後、非晶質塩化セスロマイシンの溶解度評価に使用した。

【０２７９】

【表１７】

表 16. 非晶質塩化セスロマイシンスケールアップ生成物の特性。

回分	A	B	C	D
対イオン	**塩化物**	**塩化物**	**塩化物**	**塩化物**
HR PXRD	**非晶質**	**非晶質**	**非晶質**	**非晶質**
^{1}H NMR	**塩化セスロマイシンについて予測されていた通りの構造;** **微量の** ACN。	**塩化セスロマイシンについて予測されていた通りの構造;** **微量の** ACN。	**塩化セスロマイシンについて予測されていた通りの構造;** **微量の** ACN	N/A
IC	0.90 **当量の塩化物**	N/A	N/A	1.05 **当量の塩化物**
TGA	**周囲温度から** 100℃**までの** 6.4%**質量損失(3当量の水)。** **分解開始** 212℃。	N/A	N/A	N/A
DSC	**ブロードな吸熱、周囲温度からの開始(123J/g)、おそらくガラス転移に起因するおよそ** 160℃**からのノイズ事象。**mDSC**はおよそ** 161.3℃ **の** Tg **を示す**	N/A	N/A	N/A
HPLC 純度	89.0 %	N/A	N/A	98.7 %
9 日間の 40℃/75% RH での保管	N/A	N/A	N/A	**非晶質**

【０２８０】

実施例１１：非晶質塩化セスロマイシンの溶解度評価。

非晶質セスロマイシン（実施例１０の材料の１８本の個々のバイアル、バイアルあたりおよそ２５ｍｇ）を、２５℃の選択された個々の溶媒で処理した。この研究は、最大５体積のそれぞれの溶媒を用いて実施した。非晶質塩化セスロマイシンは、調査された１８種の溶媒のうち１０種に溶解することが判明した（表１７）。ヘプタン、ＥｔＯＡｃ、酢酸イソプロピル（ｉＰｒＯＡｃ）、メチルイソブチルケトン（ＭＩＢＫ）、メチルエチルケトン（ＭＥＫ）、メチルｔ－ブチルエーテル（ＭＴＢＥ）、シクロヘキサン（ｃＨｅｘ）、及びトルエンでは、スラリーが得られた。

【０２８１】

【表１８】

表17. 種々の溶媒における25℃での非晶質塩化セスロマイシン塩の溶解度。

	溶媒による希釈					
溶媒	**1 体積**	**2 体積**	**3 体積**	**4 体積**	**5 体積**	**10 体積**
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	
アセトン	✓					
エタノール	✓					
MTBE	x	x	x	x		✓o
iBuOH	✓					
cHex	x	x	x	x	x	✓o
MeOH	✓					
トルエン	x	x	x	x	x	✓o
THF	x	x	x	x	✓	
MeCN	✓					
EtOH / H_2O (10%)	✓					
iPrOH / H_2O (10%)	✓					
THF / H_2O (10%)	✓					

✓ 溶解した
✓o スラリー
x 溶解しなかった/スラリー化するには乾燥しすぎている

【０２８２】
実施例１２．塩化セスロマイシンに関する多形体実験。
塩化セスロマイシンについての多形体実験は、新規形態を発見する可能性を最大にするための様々な技術を使用して実施した。
【０２８３】
手順１：塩化物パターン１の冷却及び熟成
塩化物パターン１からの多形体の形成を、以下に記載される手順を使用して調べた。最初のステップでは、５０℃の選択された個々の溶媒中での材料の溶解度を調査した。６０体積までの溶媒量を使用した。この拡張研究の結果を、表１８に示す。
【０２８４】

【表１９】

表 18. 塩化セスロマイシン溶解度の拡張評価。

溶媒	溶媒による希釈						
	5 体積	10 体積	20 体積	30 体積	40 体積	50 体積	60 体積
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
アセトン	x	o*	o*	o*	o*	o*	o*
エタノール	✓						
MTBE	x	x	x	x	x	x	x
iBuOH	✓						
cHex	x	x	x	x	x	x	x
MeOH	✓						
トルエン	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%)	✓						

✓ 溶解した
o 濁っている
o* ほとんど溶解した; わずかに濁っている
x 溶解しなかった/スラリー化するには乾燥しすぎている

【０２８５】
多形体形成の検討のための手順を、各試料について、その試料についての溶解度実験の結果に基づいて選択した。５０℃で完全に溶解した次の試料を、冷却させた。１週後に溶液中に残存していた試料を、周囲条件下で蒸発させた。
【０２８６】

【表２０】

表 19. 塩化物パターン 1 の溶液からの多形体形成。

実験	溶媒	冷却時の結果	冷却後処理	結果	PXRD
(v)	iPrOH	溶液	蒸発	白色固体	塩化物パターン 1
(vii)	アセトン	溶液	蒸発	白色固体	塩化物パターン 1
(viii)	エタノール	溶液	蒸発	ガラス状固体	塩化物パターン 1
(x)	iBuOH	溶液	蒸発	ガラス状固体	塩化物パターン 1
(xii)	MeOH	溶液	蒸発	ガラス状固体	塩化物パターン 1
(xv)	MeCN	溶液	蒸発	白色固体	塩化物パターン 1
(xvi)	EtOH / H_2O (10%)	溶液	蒸発	ガラス状固体	非晶質
(xvii)	IPA / H_2O (10%)	沈殿	なし	固体	塩化物パターン 1
(xviii)	THF / H_2O (10%)	溶液	蒸発	ガラス状固体	非晶質

【０２８７】

５０℃で完全に溶解しなかった次の試料を、４時間ごとに２５℃から５０℃を繰り返すシェーカーインキュベーター中で１週間熟成させた。飽和溶液を、１分あたり０．１℃で、５℃まで冷却し、次いで、冷蔵庫中で、１週間、５℃に維持した。

【０２８８】

【表２１】

表 20. 不完全に溶解した塩化物パターン 1 からの多形体形成。

実験	溶媒	結果	PXRD
(i)	Hept	固体	塩化物パターン 1
(ii)	EtOAc	固体	非晶質
(iii)	iPrOAc	固体	塩化物パターン 1
(iv)	MIBK	固体	塩化物パターン 1
(vi)	MEK	固体	N/A
(ix)	MTBE	固体	塩化物パターン 1
(xi)	cHex	固体	塩化物パターン 1
(xiii)	トルエン	固体	塩化物パターン 1
(xiv)	THF	固体	N/A

【０２８９】

図１６は、手順１を使用する塩化セスロマイシンについての多形体実験のＰＸＲＤ特性を示す。トレース（ａ）は、実施例８からの塩化物パターン１である；残りのトレースについての表示は、表１９中の実験番号に対応する。実験（ｖｉ）及び（ｘｉｖ）については、ＰＸＲＤディフラクトグラムは得られなかった。

【０２９０】

手順２：非晶質塩化セスロマイシンの熟成（５～２５℃）

多形体形成の検討のための手順を、各試料について、実施例１１に記載したその試料についての溶解度実験の結果に基づいて選択した。実施例１１において２５℃で懸濁液を形成した次の試料を、４時間ごとに５℃から２５℃を繰り返すＰｏｌａｒ　Ｂｅａｒ中で４日間熟成させた。処理の１日後、試料を観察した。熟成後、ペーストを形成した試料を、スパチュラ先端で乾燥させた。

【０２９１】

【表２２】

表21. 多形体手順2 の結果。

実験	溶媒	観察(1 日)	処理 1	結果	乾燥	PXRD
(i)	Hept	白色のペースト	(a)	白色のペースト	(c)	非晶質
(ii)	EtOAc	薄い黄みがかった灰色のガム	(a)	薄い黄みがかった灰色のガム	N/A	N/A
(iii)	iPrOAc	白色のペースト	(a)	白色のペースト	(c)	非晶質
(iv)	MIBK	薄い黄みがかった灰色のガム	(a)	薄い灰色のガム	N/A	N/A
(vi)	MEK	白色のペースト	(a)	白色のペースト	(c)	塩化物パターン 1
(ix)	MTBE	オフホワイトのペースト	(a)	白色のペースト	(c)	非晶質
(xi)	cHex	白色懸濁液	(b)	白色のペースト	(c)	非晶質
(xiii)	トルエン	白色のゲル	(b)	オフホワイトのペースト	(c)	塩化物パターン 1

(a) さらに 4 日熟成。

(b) さらに 3 日熟成。

(c) スパチュラ先端で乾燥させた。

【０２９２】

実施例１１において２５℃で溶液を形成した次の試料を、Ｐｏｌａｒ　Ｂｅａｒ中で１日間熟成させた。この期間後に固体沈殿を形成した試料を乾燥させた。溶液中に残存している試料に、追加の非晶質塩化セスロマイシン（追加の２５～５０ｍｇ）を播種し、同じ条件下で、さらに３～４日間熟成させた。

【０２９３】

【表２３】

実験	溶媒	結果 処理 1 後	処理 2	結果 処理 2 後	処理 3	PXRD
(v)	iPrOH	溶液	(a)	ガム質の溶液	N/A	N/A
(vii)	アセトン	オフホワイトのペースト	(d)	N/A	N/A	塩化物 パターン 1
(viii)	エタノール	溶液	(b)	薄い黄みがかった灰色のガム	(e)	塩化物 パターン 1
(x)	iBuOH	溶液	(a)	オフホワイトのペースト	(e)	塩化物 パターン 1
(xii)	MeOH	白色懸濁液	(e)	白色懸濁液	N/A	塩化物 パターン 2
(xiv)	THF	溶液	(c)	白色のペースト	(e)	塩化物 パターン 1
(xv)	MeCN	白色懸濁液	(e)	N/A	N/A	塩化物 パターン 1
(xvi)	EtOH / H_2O (10%)	白色懸濁液	(e)	N/A	N/A	塩化物 パターン 1
(xvii)	IPA / H_2O (10%)	白色のペースト	(e)	N/A	N/A	塩化物 パターン 1
(xviii)	THF / H_2O (10%)	白色のペースト	(e)	N/A	N/A	塩化物 パターン 1

(a) 25mg 非晶質塩化セスロマイシンを添加した;さらに 3 日熟成。
(b) 25mg 非晶質塩化セスロマイシンを添加した;さらに 4 日熟成。
(c) 50mg 非晶質塩化セスロマイシンを添加した;さらに 3 日熟成。
(d) スライドガラスで乾燥させた。
(e) スパチュラ先端で乾燥させた。
(f) 周囲条件下での蒸発。

【０２９４】
ＭｅＯＨ中で実施した実験（ｘｉｉ）は、塩化物パターン２と分類される新規の多形体を提供した。この材料の特性全体は、以下、実施例１３中にある。
【０２９５】
図１７は、手順２を使用する塩化セスロマイシンについての多形体実験のＰＸＲＤ特性を示す。トレース（ａ）は、実施例８の材料である；残りのトレースについての表示は、表２１中の実験番号に対応する。実験（ｉｉ）、（ｉｖ）、及び（ｖ）については、ＰＸＲＤディフラクトグラムは得られなかった。
【０２９６】
手順３：非晶質塩化セスロマイシンの熟成（２５～５０℃）
非晶質塩化セスロマイシン（２５ｍｇ）を、１０体積の溶媒（２５０μｌ）で処理した

。試料を、４時間ごとに２５℃から５０℃を繰り返すシェーカーインキュベーター中で熟成させた。ペーストを形成した試料を、スパチュラ先端で乾燥させることによって単離した。

【０２９７】

【表２４】

表 22. 多形体手順 3 の結果。

実験	溶媒	溶媒添加後	熟成後	乾燥	PXRD
(i)	Hept	白色のペースト	白色のペースト	(a)	非晶質
(ii)	EtOAc	半透明の白色のゲル	白色のペースト	(a)	不十分に結晶性の塩化物パターン 1
(iii)	iPrOAc	白色のペースト	白色のペースト	(a)	塩化物パターン 1
(iv)	MIBK	半透明の白色のゲル	半透明の白色のゲル	(a)	塩化物パターン 1
(vi)	MEK	完全な溶解	白色のペースト	(a)	塩化物パターン 1
(vi)	MTBE	白色のペースト	白色のペースト	(a)	塩化物パターン 1
(vii)	cHex	白色のペースト	白色のペースト	(a)	非晶質
(viii)	トルエン	半透明の白色のゲル	灰色がかった黄色のガム	N/A	N/A

(a) スパチュラ先端で乾燥させた。

【０２９８】

図１８は、手順３を使用する塩化セスロマイシンについての多形体実験のＰＸＲＤ特性を示す。トレース（ａ）は、実施例８の材料である；残りのトレースについての表示は、表２２中の実験番号に対応する。実験（ｖｉｉ）については、ＰＸＲＤディフラクトグラムは得られなかった。非晶質材料に相当する、実験（ｉ）及び（ｖｉｉｉ）についてのディフラクトグラムは、図示されていない。

【０２９９】

手順４：貧溶媒添加

塩化セスロマイシンパターン１（２５ｍｇ、実施例８）を、５０℃で溶液が形成される、又は最大の１００体積に到達するまで、最小限の溶媒で処理した。この試料を、最初に、等体積の貧溶媒（ｎ－ヘプタン）で処理し、これを１：３の比（溶媒：貧溶媒）まで増大させた。最初の大きい体積の溶媒（１００体積）を有する試料を、１等体積のヘプタン（１：１比）で処理した。すべての試料を、０．１℃／分で５℃まで冷却した。あらゆる得られた固体を、単離し、ＰＸＲＤによって分析した。あらゆる存続する溶液を、周囲条件下で蒸発させ、ＰＸＲＤによって分析した。

【０３００】

図１９は、手順４を使用する塩化セスロマイシンについての多形体実験のＰＸＲＤ特性を示す。トレース（ａ）は、実施例８の材料である；残りのトレースについての表示は、表２２中の実験番号に対応する。実験（ｖｉｉ）については、ＰＸＲＤディフラクトグラムは得られなかった。非晶質材料に相当する、実験（ｉ）及び（ｖｉｉｉ）についてのディフラクトグラムは、図示されていない。

【０３０１】

【表２５】

表 23. 多形体手順 4 の結果。

実験	溶媒; 添加体積	結果	1/2/3 等体積の添加後	処理 1/ 結果	処理 2/ 結果	PXRD
(i)	iPrOH; 100 体積	(b)	(e) / N/A / N/A	(II) / (e)	(III) / (i)	塩化物パターン 1
(ii)	アセトン; 100 体積	(d)	(g) / N/A / N/A	(II) / (e)	(III) / (i)	塩化物パターン 1
(iii)	EtOH; 10 体積	(a)	(e) / (f)/ N/A	(II) / (g)	(III) / (k)	非晶質
(iv)	iBuOH; 5 体積	(a)	(h) / N/A / N/A	(II) / (c)	(III) / (i)	塩化物パターン 1
(v)	MeOH; 5 体積	(a)	(e) / (e) / (e)	(II) / (e)	(III) / (i)	塩化物パターン 2
(vi)	THF; 100 体積	(d)	(h) / N/A / N/A	(II) / (j)	(III) / (i)	塩化物パターン 1
(vii)	MeCN; 100 体積	(c)	(l) / N/A / N/A	(II) / (e)	(III) / (k)	塩化物パターン 1
(viii)	EtOH / H_2O (10%); 5 体積	(a)	(e) / (e) / (e)	(II) / (e)	(III) / (k)	非晶質
(ix)	IPA / H_2O (10%); 5 体積	(a)	(e) / (e) / (e)	(II) / (i)	N/A	塩化物パターン 1
(x)	THF / H_2O (10%); 5 体積	(a)	(e) / (f) / N/A	(II) / (i)	N/A	塩化物パターン 1

(a) 溶解
(b) 濁っている、その後溶解
(c) わずかに濁っている
(d) 濁っている
(e) 沈殿なし
(f) わずかに曇りがある
(g) 薄い白色沈殿
(h) 白色沈殿
(i) 白色固体
(j) ガム質の白色固体
(k) ガラス状の固体
(l) 貧溶媒 不混和性

(I) Polar Bear 中で熟成
(II) 1 分あたり 0.1℃で 5℃まで冷却した
(III) 蒸発させた

【０３０２】

実施例１３．塩化物パターン２の特性。

塩化セスロマイシンパターン２（実施例１２、手順２、実験ｘｉｉ：ＭｅＯＨ）を、様々な技術を使用して特徴付けた。これは、単塩水和物である可能性が高く、単離時に結晶性を失うことが判明した。ＴＧＡは、水に起因する５．１％の質量損失を示す。これは、２．４当量の水に相当するが、この材料は吸湿性であるので、厳密な化学量論を明確にすることは難しい。ＤＳＣでは、この喪失に相当するブロードな吸熱、それに続いて、おそらく融解である１８６．５℃での第２の吸熱が観察される。ＨＰＬＣでは、純度が出発材料と一致することが確認された。

【０３０３】
【表２６】

表 24. 塩化物パターン 2 の特性。

対イオン	**塩化物**
PXRD	**塩化物パターン 2、但し単離時に結晶化度の喪失**
^{1}H NMR	**塩化物塩の以前の分析と一致。残留 MeOH なし**
IC	0.97 当量の Cl
TGA	**周囲温度から 100℃までの 5.1%質量損失(およそ 2.4 当量の水)、分解開始およそ 211℃。**
DSC	**ブロードな吸熱、周囲温度からの開始(150J/g)、吸熱、開始 186.5℃(26J/g)。おそらく分解に起因する 200℃超でのノイズ事象**
HPLC 純度	98.8 %

【０３０４】
図２０は、（ｉ）塩化物パターン２（実施例８）及び（ｉｉ）塩化物パターン２についての（ａ）ＰＸＲＤを示す。１８個の最も強いピークについての関連するディフラクトグラムからのピーク情報を、表２５に提供する。示されるのはまた、塩化物パターン２についての（ｂ）熱分析である。さらなる詳細を、表２４に提供する。
【０３０５】

【表２７】

表 25. 塩化セスロマイシンパターン 2 についての PXRD ディフラクトグラムにおけるピーク。

2θ, °	面間隔 d, Å	強度
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

【０３０６】

図２１は、塩化物パターン２についてのＧＶＳ挙動を示す。

【０３０７】

非晶質セスロマイシン（凍結乾燥によって調製）と結晶性塩化セスロマイシンの両方のインプット材料を使用して、冷却、温度サイクリング、貧溶媒添加、及び蒸発技術を使用して、多形体形成実験を実施した。試料の大部分は、非晶質又は塩化物パターン１であった。メタノールからの２つの場合に、塩化物パターン２と表される、他の結晶性固体が単離された。塩化物パターン２の最初の特性決定により、材料が、ＴＧＡによると水に起因するかなりの質量損失を伴い、１Ｈ　ＮＭＲによると残留溶媒を伴わず、結晶性であることが示される。この材料は、９８．８％純粋であり、ＩＣにより、０．９７当量という塩化物含有量が確認される。単離後のバルク試料では、小さい分量に対して実施される最初の分析と比較して、結晶化度の低下が存在していた。

【０３０８】

実施例１４．塩化物パターン２の調製。

塩化セスロマイシンパターン１（３５０ｍｇ、実施例８）を、５体積のＭｅＣＮ：水（１：１）（ｖ／ｖ）（１．７５ｍｌ）に溶解した。この溶液を、ナイロンフィルターを通過させて２５ｍｌ丸底フラスコに入れた。次いで、この試料を、アセトン／ドライアイス浴中で凍結させ、次いで、－８０℃、１ｍｂａｒ圧力で凍結乾燥させて、非晶質塩化セス

ロマイシンをもたらした。この材料は、ＰＸＲＤによると非晶質、ＨＰＬＣによると９８．７％純粋であった。非晶質塩化セスロマイシンについての^{1}Ｈ　ＮＭＲ（図示せず）は、実施例４の塩化物パターン１材料についてのものと実質的に同じである。

【０３０９】

先のステップからの非晶質塩化セスロマイシンを、２５℃の１体積（２９０μｌ）のメタノールで処理し、固体の小さい粒子が残存している薄い褐色の溶液をもたらした。次いで、この試料を、４時間ごとに２５℃から５℃を繰り返すＰｏｌａｒ　Ｂｅａｒ中で１日熟成させ、これにより、白色懸濁液の形成がもたらされた。この試料を、２５℃から５℃まで冷却し（最大の冷却速度）、沈殿を最大にするために、３０分間この温度に維持した。濾過を試みたが、懸濁液は、粘度が高すぎて濾過できないことが判明した。したがって、周囲条件下で蒸発によって２日間、試料を乾燥させた。

【０３１０】

【表２８】

表 26. 塩化物パターン 2 の特性。

対イオン	塩化物
HR PXRD	塩化物パターン 2
^{1}H NMR	塩化物塩の以前の分析と一致。残留 MeOH なし
IC	0.99 当量の Cl
PLM/ SEM	20 から 350μm のサイズの不規則な形状の結晶の凝集。
TGA	周囲温度から 100℃までの 5.4%質量損失(2.5 当量の水)。分解開始 210℃。
DSC	ブロードな吸熱、周囲温度からの開始(100J/g)、吸熱、開始 189.6℃(25J/g)。
KF	8%の水、(3.9 当量の水)
HPLC 純度	98.9 %
GVS	0%から 90%の RH で 25.8%の吸湿量。吸湿の大部分は、50 から 90% RH であり、50 から 80% RH でヒステリシスを伴う。材料は、非常に吸湿性である。PXRD:材料は、塩化物パターン 2 と同様のままであるが、結晶化度の向上を有すると思われる。これは、いずれの結晶性遊離塩基パターンとも一致しない。
保管 25℃ /97% RH, 9 日	PXRD:塩化物パターン 1 に変換された HPLC: 98.7%
保管 40℃ /75% RH, 9 日	PXRD:塩化物パターン 2 のままであった HPLC: 97.9%

【０３１１】

実施例１５．競合的スラリー実験。

塩化物パターン１の調製

非晶質セスロマイシン（２５００ｍｇ）を、１０体積（２５ｍｌ）のＥｔＯＡｃで処理し、薄い褐色の濁った溶液をもたらした。これを、４０℃に温め、１．１当量のＨＣｌ（３５９０μｌの１Ｍ　ＴＨＦストック溶液）で処理した。これにより、薄い黄色のガムの形成がもたらされた。この試料を、０．１℃／分で５℃まで冷却し、２日間撹拌しながらこの温度に維持した。この試料に、塩化物パターン１を播種し、さらに３日間、５℃で撹拌した。この期間の後、白色懸濁液が認められ、この試料をブフナー漏斗で濾過し、次いで、吸引下で２０分間乾燥させた。これにより、オフホワイトの粉末がもたらされ、ＰＸＲＤにより塩化物パターン１と確認され、収量＝２３１６．３ｍｇ（８８．４％）であっ

た。塩化物パターン１スケールアップについての^{1}Ｈ　ＮＭＲ（図示せず）は、実施例４の塩化物パターン１材料についてのものと実質的に同じである。

【０３１２】

非晶質塩化セスロマイシンの調製

塩化セスロマイシンパターン１（６００ｍｇ）を、ＭｅＣＮ：H_2O（１：１、ｖ／ｖ）（３ｍｌ、５体積）に溶解した。さらなる１ｍｌのＭｅＣＮ（水溶液）溶媒を添加した（小さい粒子は溶解しないままであったので）。次いで、この溶液を、ナイロンフィルターで５０ｍｌフラスコに濾過して、あらゆる残留する種粒子を除去した。次いで、溶液を、アセトン／ドライアイス浴中で凍結させ、次いで、－８０℃、１ｍｂａｒ圧力で、２４時間、凍結乾燥させた。これにより、低密度白色固体がもたらされ、ＰＸＲＤにより非晶質と確認された。非晶質塩化セスロマイシンについての^{1}Ｈ　ＮＭＲ（図示せず）は、実施例４の塩化物パターン１材料についてのものと実質的に同じである。

【０３１３】

塩化物パターン２の調製

非晶質塩化セスロマイシン（５２０ｍｇ）を、ＭｅＯＨ（５２０μｌ、１体積）で処理した。得られた薄い褐色の溶液を、４時間ごとに２５℃から５℃に切り替わるＰｏｌａｒＢｅａｒ中で、１日熟成させた。得られた白色懸濁液を、（２５℃から）５℃に冷却し、３０分間この温度に維持した。次いで、この試料を、周囲条件下で蒸発によって乾燥させた。これにより、オフホワイトの固体がもたらされ、ＰＸＲＤにより塩化物パターン２と確認され、収量＝４９９．９ｍｇであった。非晶質塩化セスロマイシンについてのＰＸＲＤ及び^{1}Ｈ　ＮＭＲ（図示せず）は、実施例１４の実験による塩化物パターン２についてのものと実質的に同じである。

【０３１４】

【表２９】

表27. 競合的スラリー実験についての材料の特性。

溶媒	PXRD	NMR	HPLC
EtOAc	塩化物パターン 1	HCl 塩と一致。<0.1 当量の EtOAc、微量の THF	98.4%
MeCN: H_2O (1:1, v/v)	非晶質	HCl 塩と一致。残留溶媒なし。	98.6%
MeOH	塩化物パターン 1	HCl 塩と一致。微量の MeOH。	98.5 %

【０３１５】

塩化セスロマイシンパターン１を使用して、表２８に示す通りに、４０℃の飽和溶液を調製した。ＥｔＯＡｃを除くすべての試料を、４０℃で１２時間撹拌した。ＥｔＯＡｃ懸濁液は、この温度で１時間（蒸発のリスクを低下させるために）撹拌した。次いで、この飽和溶液を濾過した。

【０３１６】

【表３０】

表 28. 競合的スラリー実験についての溶媒の量。

溶媒	塩化物パターン 1 質量	溶媒体積	飽和溶液
MeOH	950 mg	2 ml	すべて溶解
THF	80 mg	2 ml	飽和
H_2O	135 mg	2 ml	飽和
EtOAc	60 mg	3 ml	飽和

【０３１７】

およそ３５０ｍｇ分量の塩化物パターン１及び塩化物パターン２を、乳棒及び乳鉢で穏やかに（別々に）粉砕して、均一な大きさの粒子をもたらした。粉砕された塩化物パターン１と粉砕された塩化物パターン２との１：１混合物を、３００ｍｇの各材料をローラーミキサーで２４時間混合することによって調製した。図２４は、（ｉ）塩化セスロマイシンパターン１（実施例１５より）、（ｂ）塩化セスロマイシンパターン２（実施例１５より）、及び（ＩＩＩ）混合物についてのＰＸＲＤを示す。

【０３１８】

上述の材料の一部を、１２本のＨＰＬＣバイアルに計り分け、表２９に示す通りに番号付けした。各バイアルを、ＭｅＯＨ中で実施される試料（これは、０．３５ｍｌのＭｅＯＨ飽和溶液で処理された）を除いて、０．３ｍｌの飽和溶液で処理した。飽和溶液の添加の前に、各飽和溶液を、相当する温度にし、３０分間平衡化させた。得られた懸濁液を沈降させ、上部から飽和溶液を採取した。注：ＨＣｌ塩のメタノール（及び限られた材料）中の高い溶解度に起因して、ＭｅＯＨ溶液を飽和させることは可能ではなかった。部分的に飽和したＭｅＯＨ溶液で処理された場合、固体は、完全に溶解した。したがって、ＭｅＯＨ中で競合的スラリーを実施することは可能ではなかった。他のすべての試料は、３日間、５℃、２５℃、及び４０℃でスラリー化し、次いで、ＰＸＲＤによって分析した。

【０３１９】

図２２は、スラリー実験のＰＸＲＤ分析を示す。塩化セスロマイシン（ａ）パターン１、（ｂ）パターン２、（ｃ）パターン１＋パターン２の混合；（ｄ）５℃、（ｅ）２５℃、（ｆ）４０℃でＴＨＦを；（ｇ）５℃、（ｈ）２５℃、（ｉ）４０℃でH_2Oを；（ｄ）５℃、（ｅ）２５℃、（ｆ）４０℃でＥｔＯＡｃを用いるスラリー。

【０３２０】

【表３１】

表 29. 競合的スラリー実験についての溶媒の量。

溶媒	温度, ℃	最初の観察	3 日の撹拌後の観察	単離時の観察	単離方法	3 日後の 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)	塩化物パターン 1
	25	(b)	(b)	(b)	(I)	塩化物パターン 1
	40	(b)	(b)	(b)	(I)	塩化物パターン 1
H_2O	5	(b)	(b)	(c)	(II)	塩化物パターン 1
	25	(b)	(b)	(c)	(III)	塩化物パターン 1
	40	(b)	(b)	(c)	(IV)	塩化物パターン 1
EtOAc	5	(b)	(b)	(b)	(I)	塩化物パターン 1
	25	(b)	(b)	(d)	(IV)	塩化物パターン 1
	40	(b)	(d)	(d)	(IV)	塩化物パターン 1

(a) 薄い褐色の溶液
(b) 白色懸濁液
(c) 非常に薄い懸濁液
(d) 白色のペースト

(I) 濾紙上で乾燥させる
(II) 非常に湿ったままである遠心分離、いくらかの蒸発
(III) 粘着性の固体がもたらされる遠心分離
(IV) 濾紙に塗り広げて乾燥させる

【０３２１】

実施例１６．塩化セスロマイシンに関する動力学的溶解度研究

およそ４０ｍｇ／ｍｌの推定される最大濃度の遊離形態の化合物のために十分な試料を、０．２５ｍｌの媒体に懸濁した。次いで、得られた懸濁液を、２５℃／７５０ｒｐｍで２時間振盪させた。平衡化後、外観を記録し、飽和溶液のｐＨを測定した。次いで、試料を、ガラス「Ｃ」繊維フィルター（粒子保持１．２μｍ）で濾過した。すべての試料を、ＳＧＦ媒体で１００倍希釈した。定量化は、およそ０．１５ｍｇ／ｍｌの標準の溶液に準拠する、ＨＰＬＣによるものであった。異なる体積の標準及び希釈された試料溶液を注入した。溶解度は、標準の注入における主要ピークと同じ保持時間に見つけられるピークの積分によって決定されるピーク面積を使用して算出した。

【０３２２】

【表３２】

表30. 動力学的溶解度。

形態	媒体	24時間での外観	2時間でのpH	溶解度(mg/ml)	平均溶解度(mg/ml)
塩化セスロマイシンパターン2	SGF	いくらかの残留固体を伴う、薄い懸濁液	3.7	32.0	32.0
		いくらかの残留固体を伴う、薄い懸濁液	3.7	32.0	
塩化セスロマイシンパターン1		いくらかの残留固体を伴う、白色の不透明な懸濁液。	3.4	26.0	26.0
		いくらかの残留固体を伴う、白色の不透明な懸濁液。	3.4	26.0	
塩化セスロマイシンパターン1		懸濁液	3.3	27.0	27.0
		懸濁液	3.3	26.0	

【０３２３】

実施例１７．塩化セスロマイシンに関する熱力学的溶解度研究

およそ４０ｍｇ／ｍｌの推定される最大濃度の遊離形態の化合物のために十分な試料を、０．２５ｍｌの媒体に懸濁した。次いで、得られた懸濁液を、２５℃／７５０ｒｐｍで２４時間振盪させた。ＰＢＳ（ｐＨ７．４）に懸濁させた試料のｐＨを確認し、２時間後に、必要であれば（ｐＨの＞０．０５の変化）調整した。平衡化後、外観を記録し、飽和溶液のｐＨを測定した。次いで、試料を、ガラス「Ｃ」繊維フィルター（粒子保持１．２μｍ）で濾過した。ＰＢＳ（ｐＨ７．４）緩衝液に懸濁させた試料を、ＰＢＳ緩衝液で１０倍希釈し、ＤＩ水に懸濁させた試料を、で１００倍希釈した。

【０３２４】

【表３３】

表31. 熱力学的溶解度。

形態	媒体	24時間での外観	24時間でのpH	溶解度 (mg/ml)	平均溶解度 (mg/ml)
塩化セスロマイシンパターン2	PBS	いくらかの残留固体を伴う、白色の不透明な懸濁液。	7.1	1.00	1.2
		いくらかの残留固体を伴う、白色の不透明な懸濁液。	7.0	1.40	
塩化セスロマイシンパターン1		いくらかの残留固体を伴う、白色の不透明な懸濁液。	7.2	0.84	0.8
		いくらかの残留固体を伴う、白色の不透明な懸濁液。	7.2	0.74	
塩化セスロマイシンパターン2	DI水	浮遊粒子としてのいくらかの残留固体を伴う、わずかに霞んだ懸濁液。	5.3	31.00	31.0
		浮遊粒子としてのいくらかの残留固体を伴う、わずかに霞んだ懸濁液。	5.3	31.00	
塩化セスロマイシンパターン1		いくらかの残留固体を伴う、白色の不透明な懸濁液。	5.0	26.00	27.0
		いくらかの残留固体を伴う、白色の不透明な懸濁液。	5.0	27.00	
塩化セスロマイシンパターン1	PBS	懸濁液、バイアルの側面の固体	7.0	1.1	1.2
		懸濁液、バイアルの側面の固体	7.0	1.4	
	DI水	懸濁液	4.7	25.0	25.0
		懸濁液	4.8	25.0	

【０３２５】

塩化物パターン１に対して実施される分析からの溶解度の結果は、一般に、分析された両方の回分を通して一貫していた。セスロマイシンパターン２は、パターン１と比較して、増大された溶解度を示すが、これは、ＤＩ水及びＳＧＦではおよそ６ｍｇ／ｍｌ、ＰＢＳでは０．４ｍｇ／ｍｌの差であるに過ぎない。

【０３２６】

塩化セスロマイシンの溶解度は、ＰＢＳ媒体とＳＧＦ媒体の両方において、非晶質遊離塩基に対する溶解度に匹敵する溶解度であるが、結果によれば、ＤＩ水では、塩化セスロマイシン（パターン１とパターン２の両方とも）は、非晶質遊離塩基よりも有意に溶解性であることが示される。これは、ｐＨのわずかな変化に起因する可能性があり、塩化物塩についてはｐＨ４．５から５．２に平衡化するが、遊離塩基についてはｐＨ７．０のままであり、これは、セスロマイシンが、より酸性の条件下で、より溶解性であるという一般的な傾向に従っている。

【０３２７】

溶解度分析後に溶解しないままであった残渣に対して、ＰＸＲＤ分析を実施して、固体

形態の変化について確認した。ＰＢＳでは、塩化物パターン１とパターン２は両方とも、ＰＢＳ又は水において遊離塩基パターン１を２４時間スラリー化させることによって以前に観察された遊離塩基パターン２に変換した。ＳＧＦ及び脱イオン水では、塩化物パターン２について、透明な溶液が得られたので、この形態については、溶解度値を報告することができない。ＳＧＦ及び脱イオン水では、塩化物パターン１は変化しないままであった

【０３２８】

実施例１８．塩化セスロマイシンに関する溶解度研究。

【０３２９】

【表３４】

表32. 2 時間でのセスロマイシン遊離塩基及び塩の溶解度。

形態	媒体	2 時間での外観	2 時間での pH	溶解度 (mg/ml)	平均溶解度 (mg/ml)	残渣の PXRD
遊離形態	SGF 媒体	懸濁液、バイアルの側面の固体	7.5	24	25	非晶質
遊離形態		懸濁液、バイアルの側面の固体	7.6		25	非晶質
PHOA		透明な溶液	2.1	>35	>35	N/A 溶液中の試料
HCl		懸濁液	3.3	27	27	N/A
HCl		懸濁液	3.3	26		N/A
AcOH		透明な溶液	4.8	>35	>35	N/A 溶液中の試料
AcOH		透明な溶液	4.7	>35		N/A 溶液中の試料

【０３３０】

【表３５】

表33. 24時間でのセスロマイシン遊離塩基及び塩の溶解度。

形態	媒体	24時間での外観	24時間でのpH	溶解度 (mg/ml)	平均溶解度 (mg/ml)	残渣のPXRD
遊離形態	PBS pH 7.4	懸濁液、側壁に厚い固体層	6.8	2.0	2.0	遊離塩基パターン2
遊離形態		懸濁液、側壁に厚い固体層	6.8	1.9		遊離塩基パターン2
PHOA		懸濁液、バイアルの側面の固体	7.0	1.4	1.4	遊離塩基パターン2
HCl		懸濁液、バイアルの側面の固体	7.0	1.1	1.2	結晶化度が低下した塩化物パターン1
HCl		懸濁液、バイアルの側面の固体	7.0	1.4		N/A
AcOH		懸濁液、バイアルの側面の固体	6.8	2.5	2.4	N/A
AcOH		懸濁液、バイアルの側面の固体	6.7	2.3		N/A

【０３３１】

【表３６】

表34. 24時間でのセスロマイシン遊離塩基及び塩の溶解度。

形態	媒体	24時間での外観	24時間でのpH	溶解度 (mg/ml)	平均溶解度 (mg/ml)	残渣のPXRD
遊離形態	DI水	懸濁液、遠心チューブの側面の固体	8.1	0.35	0.41	遊離塩基パターン2
遊離形態		懸濁液、遠心チューブの側面の固体	8.1	0.47		遊離塩基パターン2
PHOA		透明な溶液	2.4	>35	>35	N/A 溶液中の試料
HCl		懸濁液	4.7	25	25	N/A
HCl		懸濁液	4.8	25		N/A
AcOH		透明な溶液	7.0	>35	>35	N/A 溶液中の試料
AcOH		透明な溶液	7.0	>35		N/A 溶液中の試料

【０３３２】

溶解度実験からの次の試料は、塩化セスロマイシンパターン１と特徴付けられる材料を提供した。図２５は、比較のために含められる（ａ）実施例８からの塩化セスロマイシンパターン１についてのディフラクトグラムと共に、４つの試料についてのディフラクトグラムを示す。

【０３３３】

【表３７】

表35. 溶解度実験からの塩化セスロマイシンパターン1 材料。

インプット材料	媒体	溶解度実験後の観察	PXRD
塩化物パターン1	SGF	薄い白色懸濁液	(i)
	SGF	薄い白色残渣	(ii)
	DI H_2O	薄い白色残渣	(iii)
	DI H_2O	白色残渣	(iv)

【０３３４】

溶解度実験からの次の試料は、セスロマイシン遊離塩基パターン２と特徴付けられる材料を提供した。図２６は、比較のために含められる（ａ）実施例８からの塩化セスロマイシンパターン１、（ｂ）実施例１４からの塩化セスロマイシンパターン２、及び（ｃ）実施例７からのセスロマイシン遊離塩基パターン２についてのディフラクトグラムと共に、４つの試料についてのディフラクトグラムを示す。

【０３３５】

【表３８】

表36. 溶解度実験からの塩化セスロマイシンパターン2 材料。

インプット材料	媒体	溶解度実験後の観察	PXRD
塩化物パターン 1	PBS	薄い白色懸濁液	(i)
	PBS	薄い白色懸濁液	(ii)
塩化物パターン 2	PBS	少量の薄い白色懸濁液	(iii)
	PBS	少量の薄い白色懸濁液	(iv)

【０３３６】

実施例１９．塩化セスロマイシンに関する安定性研究。

保管についての安定性を決定するために、種々のセスロマイシン形態に関して研究を実施した。

【０３３７】

図２３は、塩化物パターン２の保管に関するＰＸＲＤ研究を示す。（ａ）（ｉ）保管（２５℃、９７％　ＲＨ、９日）後の塩化物パターン２、（ｉｉ）実施例８からの塩化物パターン１、及び（ｉｉｉ）実施例１４からの塩化物パターン２のＰＸＲＤ。（ｂ）（ｉ）保管（４０℃、７５％　ＲＨ、９日）後の塩化物パターン２、及び（ｉｉ）実施例１４からの塩化物パターン２のＰＸＲＤ。

【０３３８】

実施例２０．塩化セスロマイシンと塩基のインビボ活性の比較

塩化セスロマイシンの血液期抗マラリア活性を、セスロマイシン遊離塩基と比較するアッセイを実施した。Ｂａｌｂｃマウス（ｎ＝３／投与）に、５００，０００個のネズミマラリア原虫（Ｐ．ｂｅｒｇｈｅｉ）（げっ歯類に感染するプラスモジウム属（Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ）の種）感染赤血球をｉ．ｐ．で与え、次いで、６０ｍｇ／ｋｇの１日用量の塩化セスロマイシン又はセスロマイシン遊離塩基を、強制経口投与を介して、４日間、１日１回投与した。血液を毎日採取して、感染の経過を追跡し、ルシフェラーゼアッセイによって定量化した。図２７に示す通り、セスロマイシン塩は、塩基よりも優れており、遊離塩基の２倍の速度で死滅させ、最初の寄生虫血症に戻るまで１日遅いという結果になる。したがって、セスロマイシン塩は、ヒト（他のプラスモジウム属（Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ）の種によって感染を受ける）、及び同様に他の哺乳類におけるマラリアの治療において、遊離塩基よりも優れていることが予想される。

【０３３９】

実施例２１．インビトロでのヒト肝細胞毒性研究。

熱帯熱マラリア原虫（Ｐ．ｆａｌｃｉｐａｒｕｍ）（又は他のプラスモジウム属（Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ）の種）に対して、インビトロで、塩化セスロマイシン、そのＭ１代謝産物のＮ－脱メチルセスロマイシン、及び／又はセスロマイシン遊離塩基を比較するために、当技術分野で公知の方法に従ってクロロキン感受性及び耐性分離株を使用して、抗マラリア活性及び肝細胞毒性を評価することができる。

【０３４０】

一実施形態、追加の４８時間細胞毒性プレートを用いるＨＩＡＴアッセイでは、凍結保存されたヒト肝細胞を、３８４ウェルのコラーゲンコーティングされた組織培養プレート（黒色壁、透明底）にプレーティングし、１０点の用量反応範囲の濃度を使用する試験化合物又は対照で処理し、次いで、２つの時点：２４及び４８時間の間、インキュベートした。インキュベーション期間の最後に、細胞に、それぞれの細胞健康マーカーのための妥当な色素／抗体を負荷した。次いで、これらのプレートを、自動化されたハイコンテント

イメージャー（ＡｒｒａｙＳｃａｎＴＭ ＶＴＩ ＨＣＳ Ｒｅａｄｅｒ）を使用してスキャンした。核の強度、ＧＳＨ枯渇、ミトコンドリア電位（ＴＭＲＥ）、及びＲＯＳ（活性酸素種）を、例えば２４時間時点で評価することができ、$ＡＣ_{５０}$値が報告され；細胞喪失及び核の大きさを、例えば４８時間時点で評価することができる。これらの読み取りのそれぞれに対する陽性対照も、含めることができる。細胞生存率以外の読み取りについては、データ分析に対する統計学的手法が使用される。各パラメータについての「正常」の定義を定めるために、ビヒクル対照が使用される。次いで、ビヒクル対照ウェルを使用して、予想される割合を超える低い又は高い反応者を有するウェルのための有意限界を決定する。

【０３４１】

ある種の実施形態では、塩化セスロマイシンは、肝臓毒性の回避において、遊離塩基よりも、また、Ｍ１代謝産物よりも優れていることが予想される。

【０３４２】

実施例２２．塩化セスロマイシンと塩基のインビボ活性の比較

熱帯熱マラリア原虫（Ｐ．ｆａｌｃｉｐａｒｕｍ）又は他のマラリアを引き起こすプラスモジウム属（Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ）の種のインビボでの死滅において、塩化セスロマイシン、そのＭ１代謝産物のＮ－脱メチルセスロマイシン、及び／又はセスロマイシン遊離塩基を比較するアッセイを、本明細書に開示される及び当技術分野で公知の方法に従って実施することができる。各化合物を、ある期間にわたって、１つ以上の用量レベルで投与することができ；寄生虫レベル、マラリア疾患、治癒までの期間の短縮、生存延長、毒性（特に肝臓毒性）、及び他の尺度を、生存中と死後の両方の方法を使用して、研究中及びその後に評価することができる。ある種の実施形態では、塩化セスロマイシンは、寄生虫レベルを低下させること、マラリア疾患を治療すること、治癒までの期間を短くすること、生存を延長させること、及び毒性（特に肝臓毒性）を回避することにおいて、遊離塩基よりも優れていることが予想される。

【０３４３】

実施例２３．追加のインビボでのマウス活性アッセイ

塩化セスロマイシン、及び／又はそのＭ１代謝産物、Ｎ－脱メチルセスロマイシンの肝臓期活性を、当技術分野で公知の方法に従って、蚊に刺された後又は感染性スポロゾイトの注射後のマウスマラリアモデル（ｎ＝５マウス／投与）において試験することができる。定量化可能な評価項目には、マラリアに対する測定される活性が含まれ得る。塩化セスロマイシン塩の活性は、Ｍ１代謝産物及び遊離塩基の活性よりも優れていることが予想される。ある種の実施形態では、Ｍ１代謝産物の活性は、塩化セスロマイシンの活性の３０％未満であることが予想される。

【０３４４】

さらに又は或いは、マウスマラリア血液期活性を、上に開示した通りに、及び／又は当技術分野で公知の方法に従って、死滅の速度及び最小用量及び治癒のための期間を評価するための高寄生虫血症寄生虫死滅モデル（ｎ＝５マウス／投与）において試験することができる。定量化可能な評価項目には、マラリアに対する測定される活性が含まれ得る。塩化セスロマイシン塩の活性は、例えば、死滅の速度を増大させること及び最小用量及び治癒のための期間を低減させることにおいて、Ｍ１代謝産物及び遊離塩基の活性よりも優れていることが予想される。ある種の実施形態では、Ｍ１代謝産物の活性は、塩化セスロマイシンの活性の３０％未満であることが予想される。

【０３４５】

実施例２４．インビトロでのヒト肝細胞毒性研究。

塩化セスロマイシン、セスロマイシン遊離塩基、及びセスロマイシンＭ１代謝産物のＮ－脱メチルセスロマイシンを、他のマクロライド、例えばクラリスロマイシン、アジスロマイシン、及び／又はテリスロマイシンと比較するヒト３次元初代肝細胞毒性研究を、当技術分野で公知の方法に従って実施することができる。インビトロアッセイを実施して、例えば１４日の反復投与化合物曝露後に、ヒト肝細胞における細胞健康マーカーグルタチ

オン、ＲＯＳ形成、ミトコンドリア機能不全、及び細胞ＡＴＰ　ｉｎを測定することによって決定することができる、薬物性肝障害を評価することができる。定量化可能な評価項目には、当技術分野で公知の方法によって決定される通りの、他のマクロライドと比較される測定される毒性が含まれ得る。塩化セスロマイシンは、許容できる程度に低いレベルの肝臓毒性、また、ある種の実施形態では、他のマクロライド全般又はセスロマイシン遊離塩基ほど大きくない肝臓毒性作用を有するであろうことが予想される。

【０３４６】

まとめ

リン酸セスロマイシンパターン１は、スケールアップ時に結晶化度の低下を示し、２５℃／９７％　ＲＨでの加速保存下で潮解した。酢酸塩パターン１は、複雑な熱挙動を呈し、１５０℃で及び高い湿度で酢酸を失う。その固体状態特性に基づいて、今後、多形性研究へ進められることとなるこの研究において検討した塩の中から、塩化セスロマイシンパターン１を選択した。

【０３４７】

塩化セスロマイシンパターン１と塩化セスロマイシンパターン２との競合的スラリー実験（１：１の物理的混合物）を、ＴＨＦ、H_2O、及びＥｔＯＡｃ中で、３つの異なる温度（５℃、ＲＴ、及び４０℃）で実施した。すべての実験において、懸濁液中で、３日以内に、塩化物パターン１への変換が認められた。塩化物パターン１は、調査された条件下で、最も安定な塩化物塩であると決定された。塩化物パターン２は、塩化物パターン１と比較して、溶解度のわずかな増大を示すに過ぎない。化合物が、機能的な固体形態を形成する、また、生理学的に妥当な状態で適切な溶解度を提供する、また、十分な安定性を示す能力が、医薬品としての化合物の開発にとって、それぞれ重要な考慮事項である。多くの場合、好ましい化合物形態の選択は、これらの因子のバランスに相当する。したがって、ある種の実施形態では、塩化セスロマイシンパターン１は、薬物としての開発のための適切な候補である。

【０３４８】

塩化セスロマイシンはまた、疾患のマウスモデルによって実証される通り、マラリアの治療において、遊離塩基よりも優れていると思われる。マラリアの治療及び毒性の回避における、塩化セスロマイシンの、遊離塩基及びＭ１代謝産物に対する優位性が、本明細書に開示される及び当技術分野で公知のアッセイによって実証されることとなることがさらに予測される。

【０３４９】

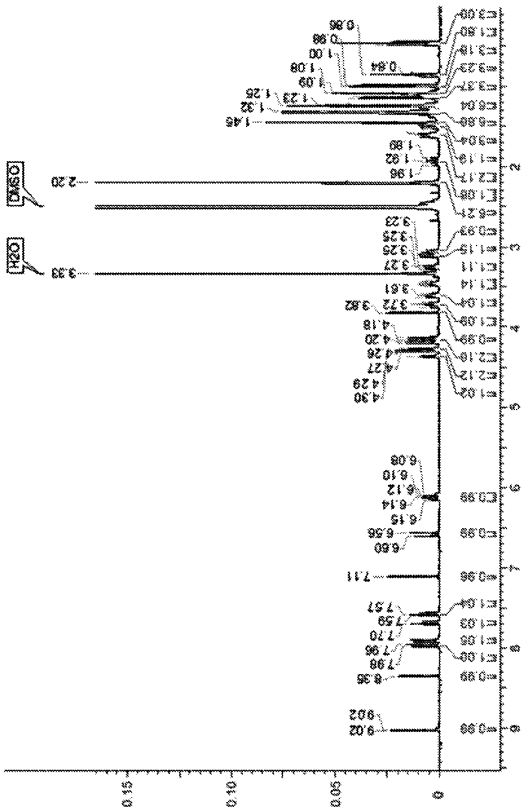
本出願に引用されたすべての参考文献、特許、又は出願（米国又は外国）を、本明細書にその全体が書かれているかのように、参照によって本明細書に組み込む。何らかの矛盾が生じる場合、本明細書に文字によって開示されている実体が支配する。

【０３５０】

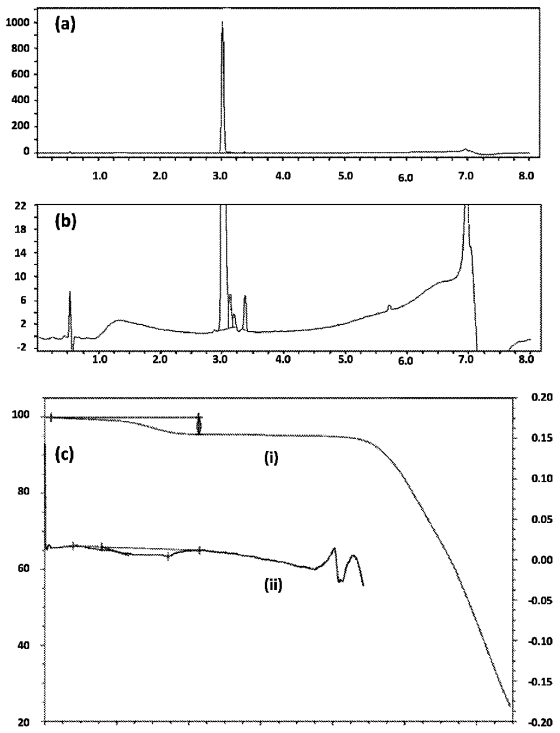
前述の説明から、当業者は、本開示の基本的特徴を容易に突き止めることができ、様々な使用法及び条件に適合させるために、その趣旨及び範囲を逸脱せずに、本開示の様々な変更及び改変を行うことができる。

【図面】

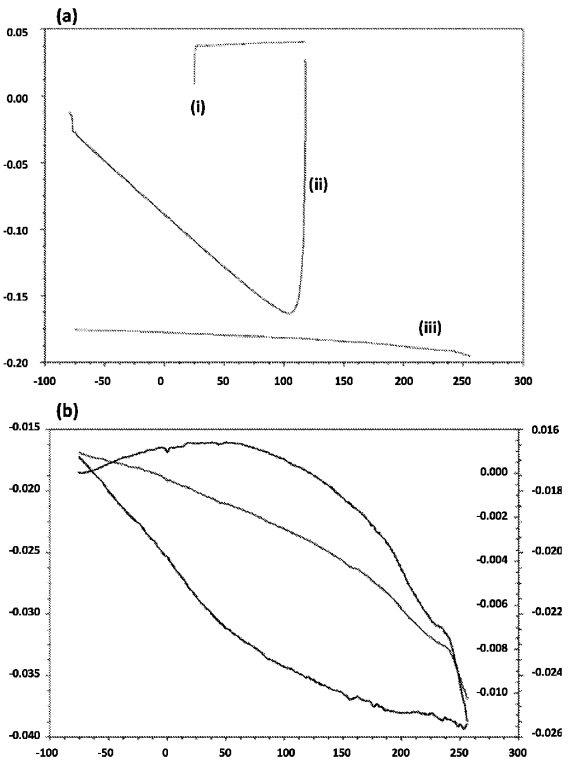
【図１】



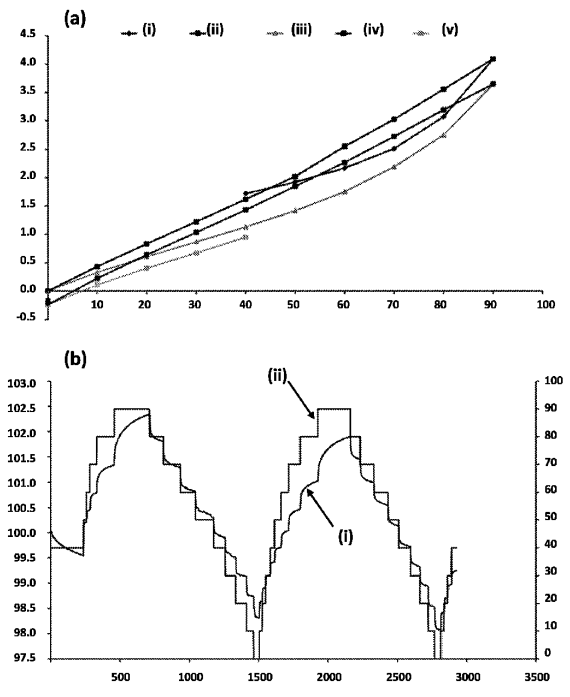
【図２】



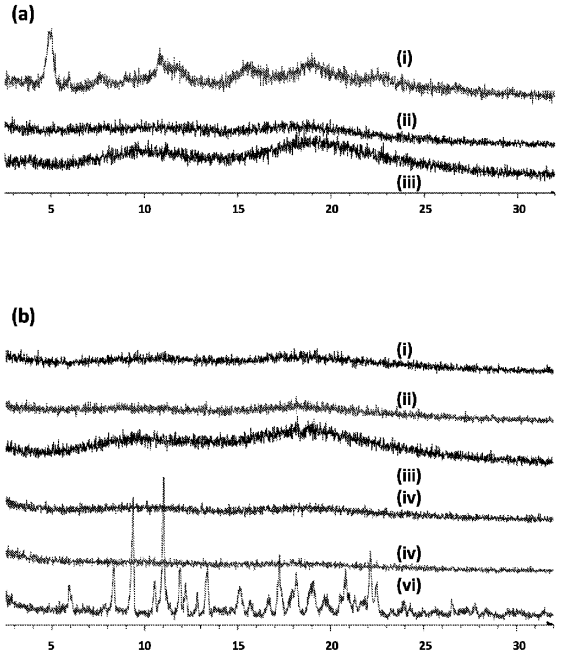
【図３】



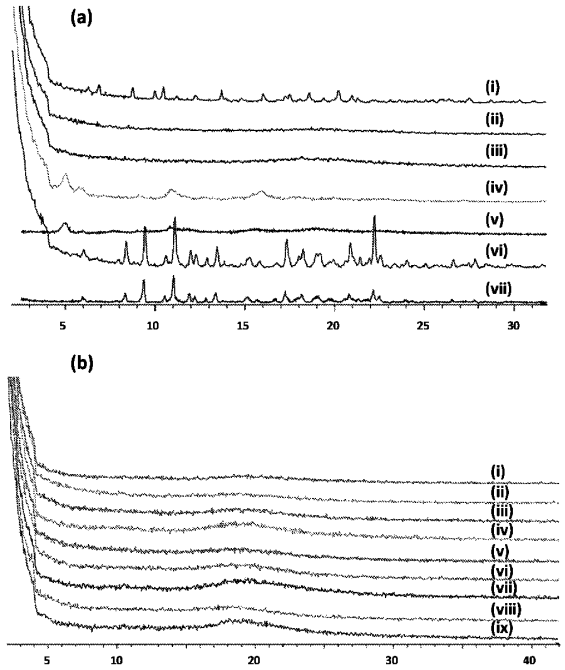
【図４】



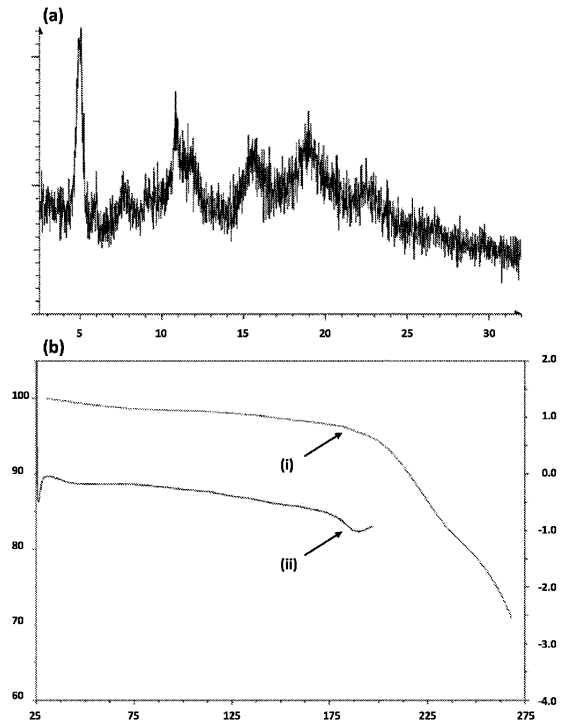
【図５】


(a)
(i)
(ii)
(iii)
5
10
15
20
25
30
(b)
(i)
(ii)
(iii)
(iv)
(iv)
(vi)
5
10
15
20
25
30

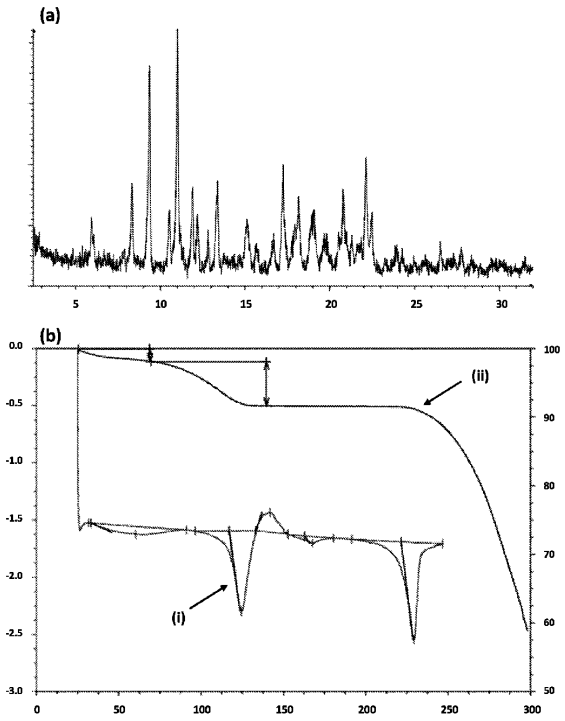
【図６】


(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

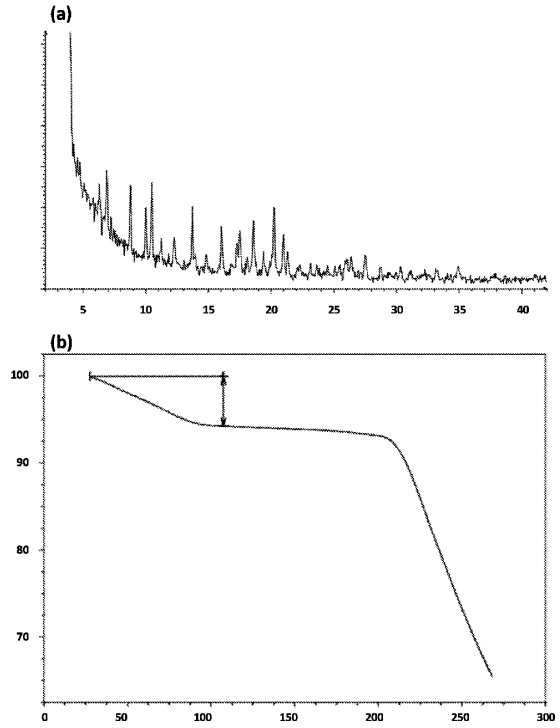
【図７】


(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
(i)
(ii)
25
75
125
175
225
275

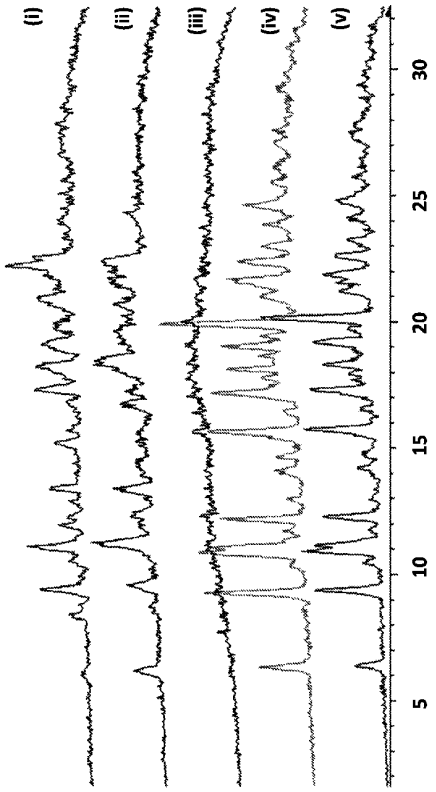
【図８】


(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
(ii)
(i)
0
50
100
150
200
250
300

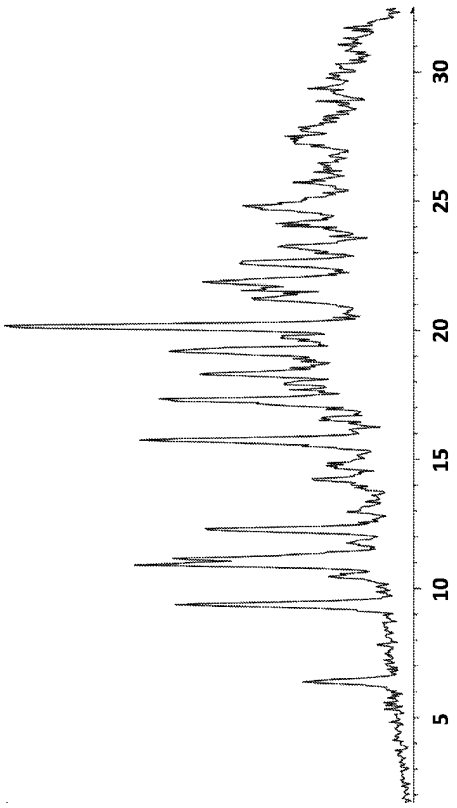
【図９】



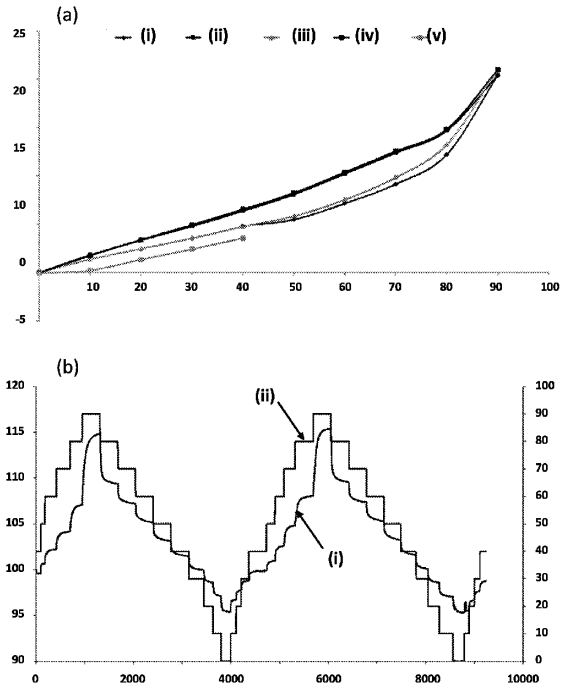
【図１０】



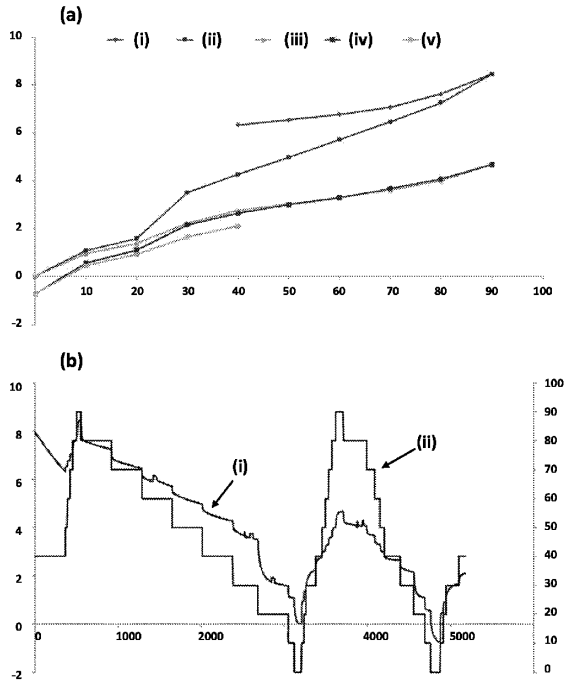
【図１１】



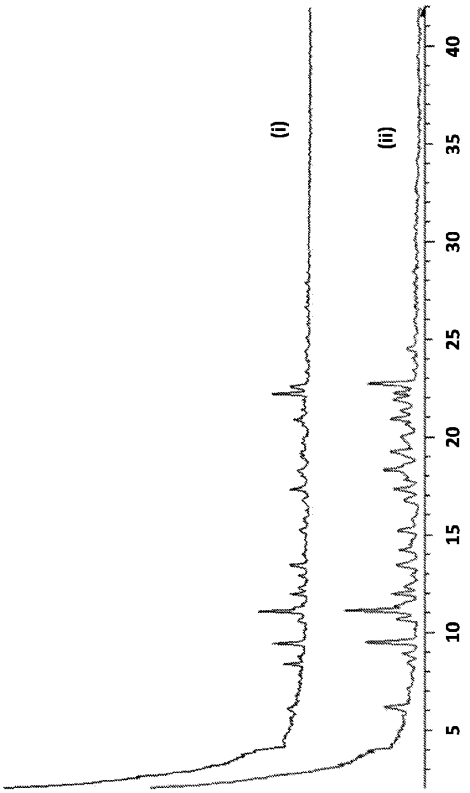
【図１２】



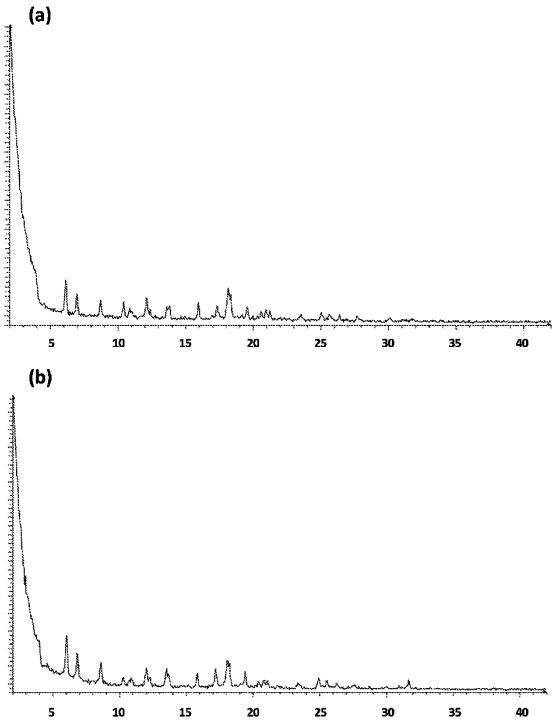
【図１３】



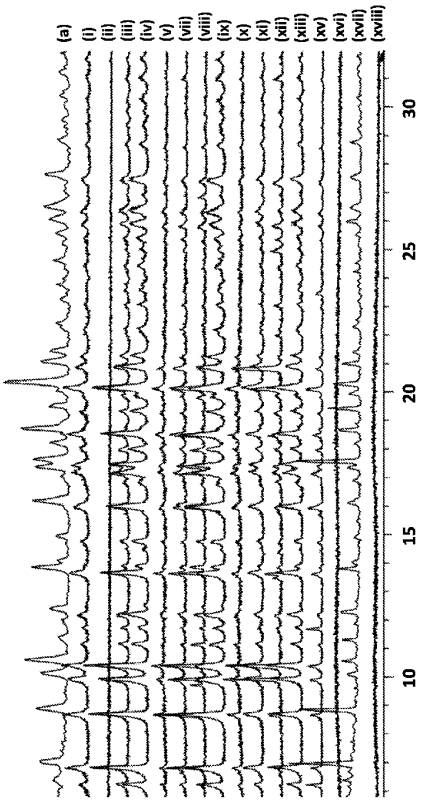
【図１４】



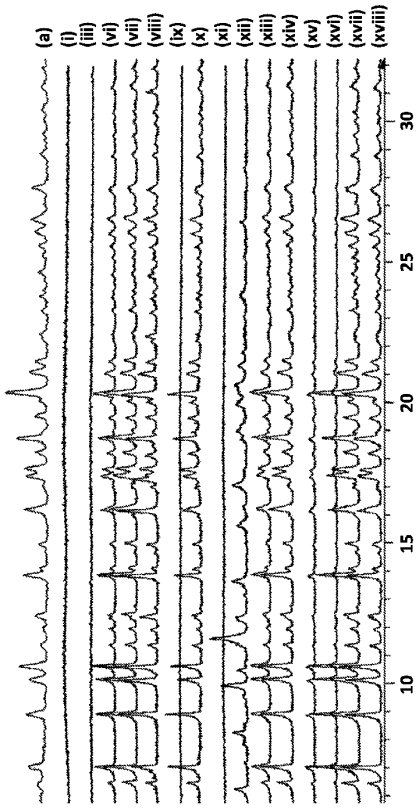
【図１５】



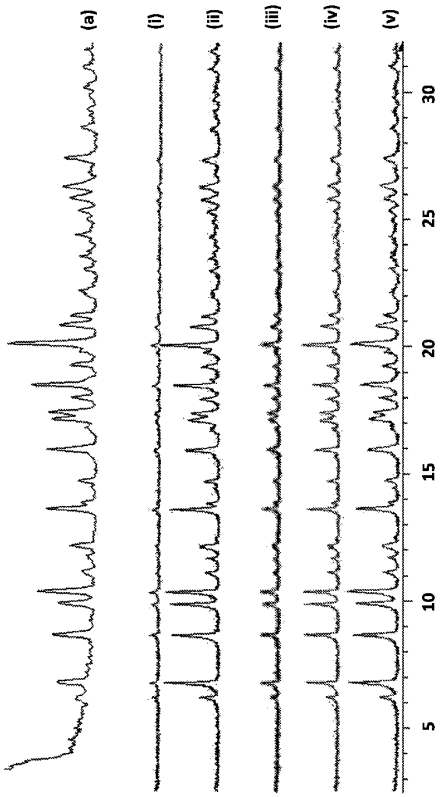
【図１６】



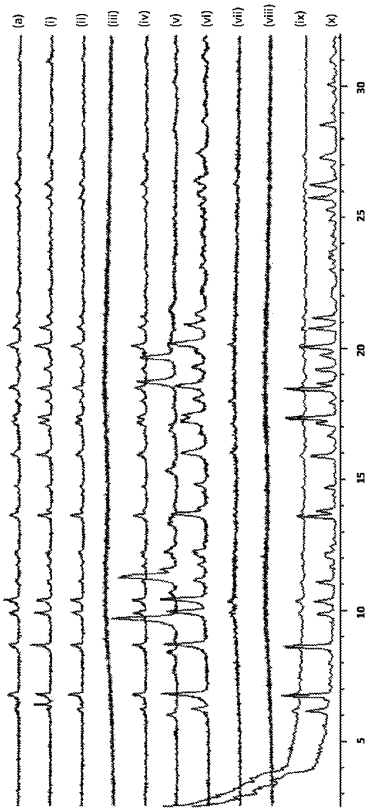
【図１７】



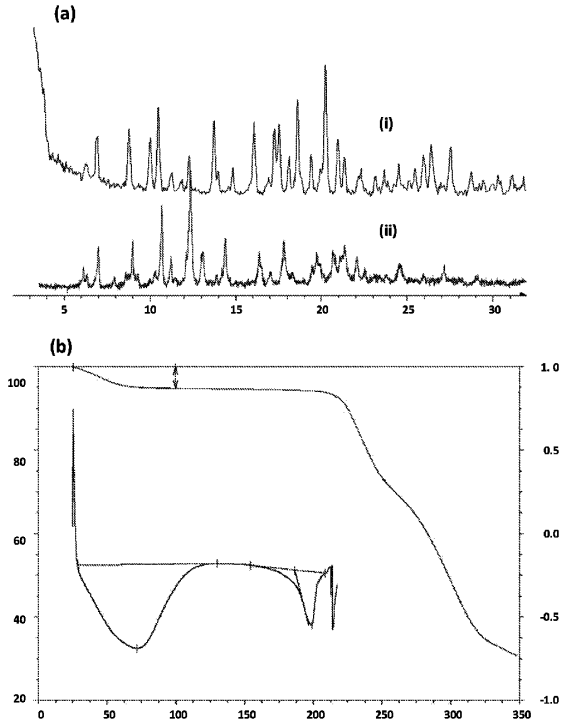
【図１８】



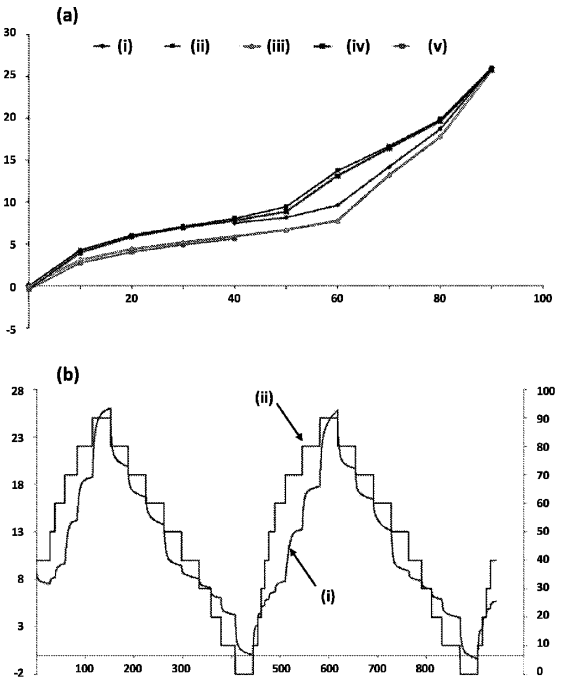
【図１９】



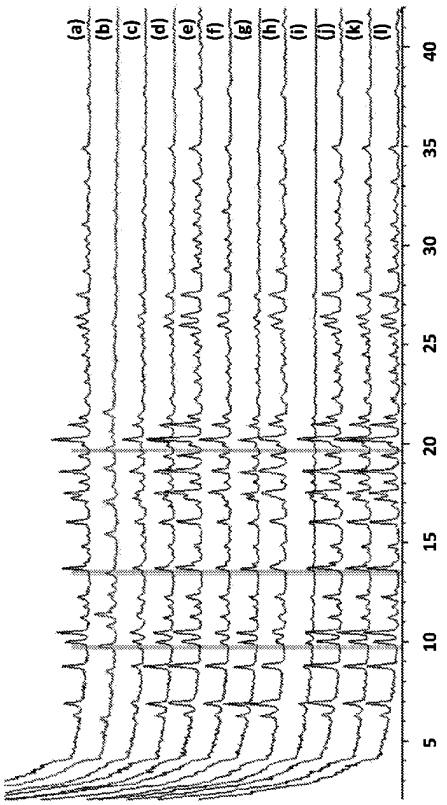
【図２０】



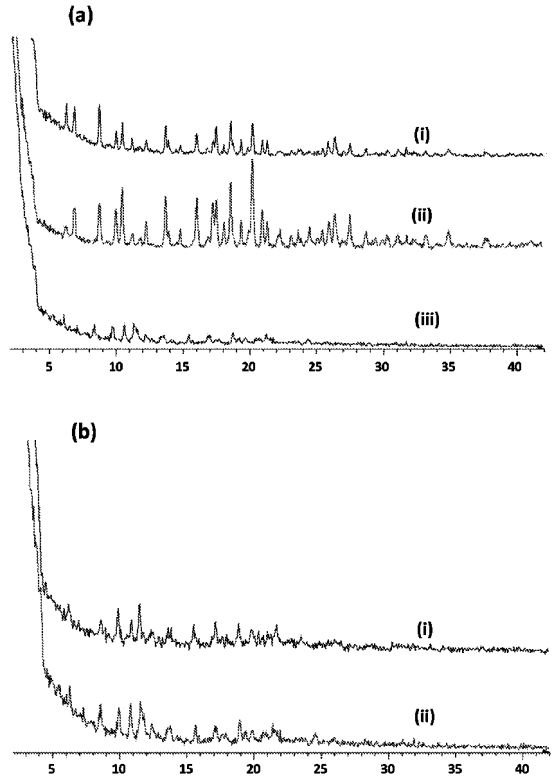
【図２１】



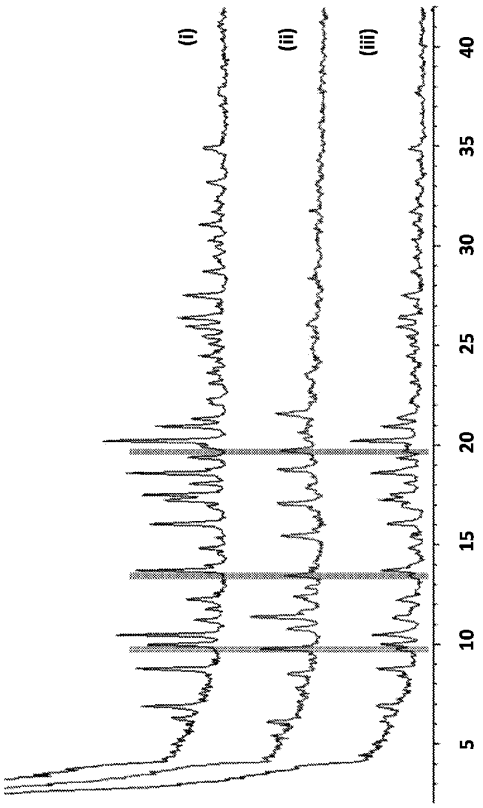
【図２２】



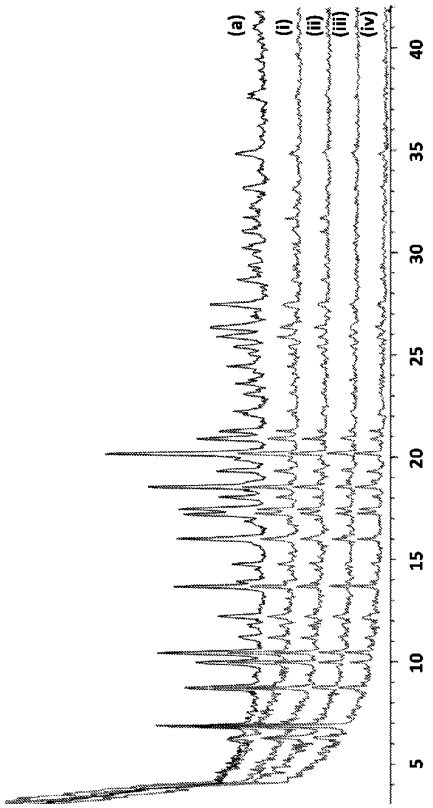
【図２３】



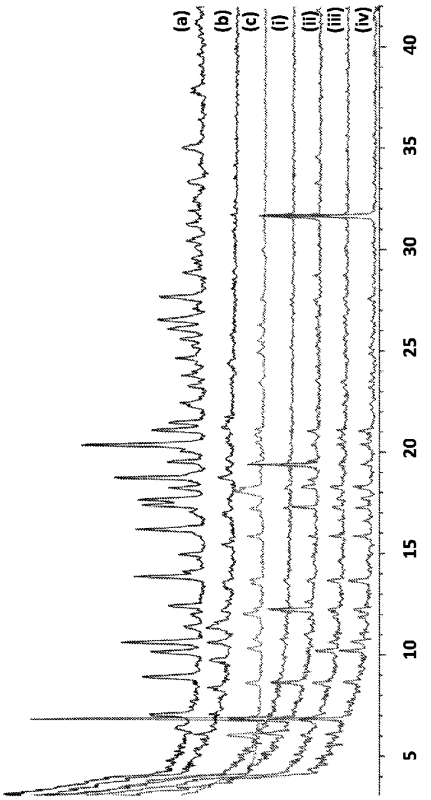
【図２４】



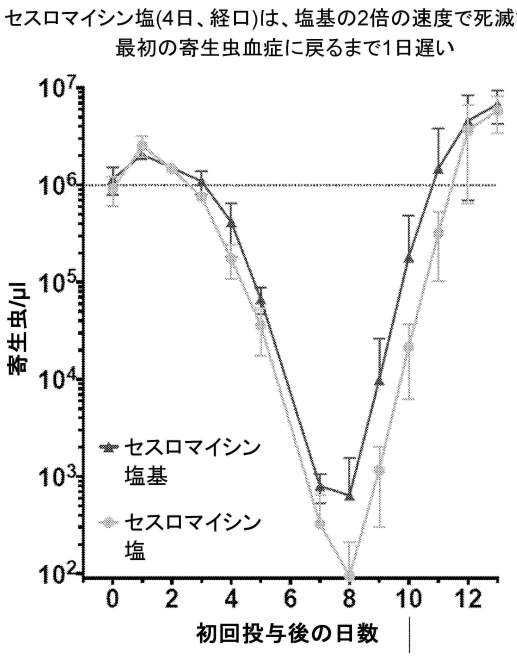
【図２５】


(a)
(i)
(ii)
(iii)
(iv)
5
10
15
20
25
30
35
40

【図２６】


(a)
(b)
(c)
(i)
(ii)
(iii)
(iv)
5
10
15
20
25
30
35
40

【図２７】


セスロマイシン塩(4日、経口)は、塩基の2倍の速度で死滅させ、
最初の寄生虫血症に戻るまで1日遅い
寄生虫/μl
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
セスロマイシン
塩基
セスロマイシン
塩
0
2
4
6
8
10
12
初回投与後の日数

フロントページの続き

(51)国際特許分類　　FI
A61P 33/02 (2006.01)　　A61P 33/02
A61P 33/06 (2006.01)　　A61P 33/06

弁理士　遠藤 真治
(72)発明者　デヴィッド サリヴァン
アメリカ合衆国，メリーランド州 ２１２０５，ボルチモア，アッシュランド アベニュー １８１２，ファースト フロア，スイート １００
(72)発明者　アマンダ ヒル
アメリカ合衆国，メリーランド州 ２１２０５，ボルチモア，アッシュランド アベニュー １８１２，ファースト フロア，スイート １００
(72)発明者　ケート ウィッタリング
アメリカ合衆国，メリーランド州 ２１２０５，ボルチモア，アッシュランド アベニュー １８１２，ファースト フロア，スイート １００
(72)発明者　エイミー タッパー
アメリカ合衆国，メリーランド州 ２１２０５，ボルチモア，アッシュランド アベニュー １８１２，ファースト フロア，スイート １００
(72)発明者　ニコラ カルドフ
アメリカ合衆国，メリーランド州 ２１２０５，ボルチモア，アッシュランド アベニュー １８１２，ファースト フロア，スイート １００
審査官　鳥居 福代

(56)参考文献
国際公開第２０１６／０３３０２３（WO，A２）
特表２００１－５００８５５（ＪＰ，A）
特表２０１９－５３３６６９（ＪＰ，A）
特表２０１３－５２２３６７（ＪＰ，A）

(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｈ
Ａ６１Ｋ
Ａ６１Ｐ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）