

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07H 17/08

A61K 31/70



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00807702.9

[45] 授权公告日 2005 年 5 月 25 日

[11] 授权公告号 CN 1203084C

[22] 申请日 2000.4.14 [21] 申请号 00807702.9

[30] 优先权

[32] 1999. 5. 18 [33] US [31] 60/134,644

[86] 国际申请 PCT/IB2000/000463 2000.4.14

[87] 国际公布 WO2000/069874 英 2000.11.23

[85] 进入国家阶段日期 2001.11.16

[71] 专利权人 辉瑞产品公司

地址 美国康涅狄格

[72] 发明人 R·J·拉夫卡

D·J·M·阿里恩 C·B·拉甘

B·J·默顿

审查员 韩 涛

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

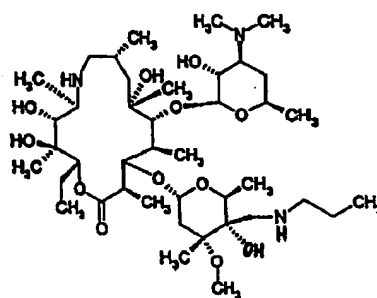
代理人 郭建新

权利要求书 9 页 说明书 22 页

[54] 发明名称 大环内酯抗生素的新晶形

[57] 摘要

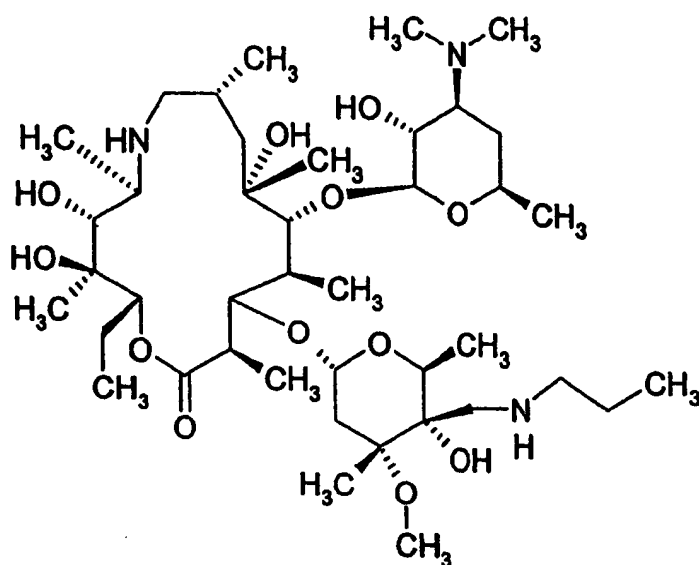
公开了式 1 化合物的新晶形。还公开了含有这些晶形的药物组合物，以及它们的制备方法和用途。



(1)

ISSN 1008-4274

1. 式 1 的化合物的晶形:



式 1

2. 权利要求 1 的晶形, 其中, 所述晶形是式 1 化合物的无水晶形、一水合物晶形和倍半水合物晶形中的一种。

3. 权利要求 1 的晶形, 它的 X-射线粉末衍射图在 6.0、8.6、9.7、15.4、15.9、17.5、18.2、18.7 和 21 处显示以 2θ 表示的特征峰。

4. 权利要求 1 的晶形, 它具有 X-射线粉末衍射图, 该衍射图包括在 6.2、8.5、9.6、12.3、15.4、17.5 和 18.6 处以 2θ 表示的峰。

5. 权利要求 1 的晶形, 它有一差示扫描量热谱图, 该谱图包括一起点在 75℃ 或 193℃ 的转变过程。

6. 权利要求 1 的晶形, 它有一差示扫描量热谱图, 该谱图包括一起点在 193.6℃、峰在 196.2℃ 的转变过程。

7. 权利要求 1 的晶形, 当贮存在 87% 相对湿度和 25℃ 的条件下时, 它在 72 小时内不吸湿。

8. 权利要求 7 的晶形, 当贮存在 87% 相对湿度和 25℃ 的条件下时, 它在长达 7 天内不吸湿。

9. 权利要求 1 的晶形, 它的 X-射线粉末衍射图在 6.2、7.6、9.2、9.5、

12.3、12.9、14.2、14.6、17.8 和 19.5 处显示以 2θ 表示的特征峰。

10. 权利要求 1 的晶形,它有一 X-射线粉末衍射图,该衍射图包括在 7.6、9.2、9.5、10.3、12.3、13.0、14.2、14.6、14.9、17.8、19.5、21.2 和 23.2 处以 2θ 表示的峰。

11. 权利要求 1 的晶形,它具有表 1 提供的单晶参数:

表 1

晶体参数	
晶胞尺寸	$a = 10.557(1) \text{ \AA}$ $b = 19.396(1) \text{ \AA}$ $c = 23.223(1) \text{ \AA}$ $\alpha = 90.00^\circ$ $\beta = 90.0^\circ$ $\gamma = 90.0^\circ$ $V = 4755.2(6) \text{ \AA}^3$
空间群	$P2_12_12_1$
每个晶胞中的分子数	4
密度 (g/cm ³)	1.151

12. 权利要求 11 的晶形,它包含的原子处于相对于表 2 所示的晶胞的端点的原子位置:

表 2

CP-472, 295 一水合物的原子坐标(x10) 以及各向同性热参数(Axi 03)

原子	x	y	z	U
O(1)	5018(3)	5945	7383(2)	54(1)
C(2)	6028(4)	5657(3)	7336(3)	48(1)
C(3)	6207(4)	4909(3)	7462(3)	38(1)
C(4)	7653(3)	4785(3)	7299(3)	37(1)
C(5)	7779(4)	4493(3)	6693(3)	38(1)
C(6)	9169(4)	4552(3)	6488(3)	40(1)
C(7)	9473(4)	5214(3)	6143(3)	43(1)
C(8)	8867(4)	5199(3)	5533(3)	53(1)
C(9)	9018(4)	5840(3)	5153(3)	56(1)
C(10)	7862(4)	6306(3)	5163(3)	65(1)
N(11)	7626(4)	6592(3)	5752(3)	58(1)
C(12)	6355(4)	6834(3)	5878(3)	62(1)
C(13)	6206(4)	6810(3)	6530(3)	56(1)
C(14)	4850(4)	6951(3)	6783(3)	65(1)
C(15)	4855(4)	6702(3)	7412(3)	57(1)
O(16)	6722(3)	5972(3)	7961(2)	72(1)
C(17)	5690(4)	4443(3)	7941(3)	51(1)
O(18)	8252(3)	4328(2)	7703(2)	35(1)
C(19)	8710(4)	4657(3)	8205(3)	40(1)
O(20)	9792(3)	5060(2)	8098(2)	50(1)
C(21)	10918(4)	4662(3)	7972(3)	50(1)
C(22)	11306(4)	4210(3)	8482(3)	52(1)
C(23)	10160(4)	3726(3)	8628(3)	54(1)
C(24)	8940(4)	4147(3)	8677(3)	44(1)
C(25)	11894(4)	5207(3)	7790(3)	63(1)
O(26)	12354(3)	3795(3)	8296(2)	68(1)
C(26A)	11874(4)	4605(3)	8987(3)	77(1)
N(26B)	11031(4)	5067(3)	9292(3)	83(1)

CP-472, 295 一水合物的原子坐标 (x10) 以及各向同性热参数 (Axi 03)

原子	x	y	z	U
C(26C)	11775(4)	5397(4)	9731(3)	141(1)
C(26D)	11128(4)	5662(3)	10254(3)	139(1)
C(26E)	10157(4)	5184(3)	10518(3)	111(1)
C(27)	10373(4)	3322(3)	9184(3)	76(1)
O(28)	10149(3)	3265(2)	8140(2)	54(1)
C(28A)	9134(4)	2782(3)	8089(3)	75(1)
C(29)	7248(4)	3748(3)	6662(3)	49(1)
O(30)	9525(3)	3988(2)	6110(2)	46(1)
C(31)	10221(4)	3448(3)	6344(3)	47(1)
O(32)	11465(3)	3717(2)	6464(2)	43(1)
C(33)	12290(4)	3201(3)	6706(3)	46(1)
C(34)	12517(4)	2638(3)	6246(3)	55(1)
C(35)	11236(4)	2339(3)	6062(3)	42(1)
C(36)	10313(4)	2892(3)	5889(3)	51(1)
C(37)	13499(4)	3556(3)	6870(3)	59(1)
N(38)	11254(4)	1800(3)	5606(3)	60(1)
C(39)	11779(4)	1156(3)	5816(3)	78(1)
C(40)	11874(4)	2009(3)	5072(3)	79(1)
O(41)	9105(3)	2605(3)	5813(3)	77(1)
C(42)	10909(4)	5304(3)	6094(3)	66(1)
C(43)	9284(4)	5634(3)	4531(3)	68(1)
C(45)	6057(4)	7527(3)	5597(3)	74(1)
O(46)	7068(3)	7282(3)	6783(2)	68(1)
O(47)	4657(4)	7681(2)	6786(3)	80(1)
C(48)	3797(4)	6626(3)	6434(3)	69(1)
C(49)	3668(4)	6856(3)	7762(3)	69(1)
O(51)	8998(3)	5783(2)	6477(2)	54(1)
C(52)	3794(4)	6731(3)	8391(3)	85(1)
O(1W)	8868(4)	6632(3)	7432(2)	83(1)

键长如表 3 所示:

表 3

CP-472, 295 一水合物的键长			
O(1)-C(2)	1.340(6)	O(1)-C(15)	1.480(6)
C(2)-C(3)	1.517(8)	C(2)-O(16)	1.217(7)
C(3)-C(4)	1.591(6)	C(3)-C(17)	1.533(8)
C(4)-C(5)	1.522(8)	C(4)-O(18)	1.438(7)
C(5)-C(6)	1.547(6)	C(5)-C(29)	1.552(8)
C(6)-C(7)	1.549(8)	C(6)-C(30)	1.450(7)
C(7)-C(8)	1.554(8)	C(7)-C(42)	1.530(6)
C(7)-O(51)	1.438(7)	C(8)-C(9)	1.532(9)
C(9)-C(10)	1.519(7)	C(9)-C(43)	1.525(9)
C(10)-N(11)	1.499(9)	N(11)-C(12)	1.450(6)
C(12)-C(13)	1.523(9)	C(12)-C(45)	1.529(9)
C(13)-C(14)	1.571(7)	C(13)-O(46)	1.418(7)
C(14)-C(15)	1.539(10)	C(14)-O(47)	1.431(8)
C(14)-C(48)	1.513(8)	C(15)-C(49)	1.524(7)
O(18)-C(19)	1.413(7)	C(19)-O(20)	1.405(6)
C(19)-C(24)	1.498(8)	O(20)-C(21)	1.446(6)
C(21)-C(22)	1.528(9)	C(21)-C(25)	1.535(8)
C(22)-C(23)	1.568(7)	C(22)-O(26)	1.434(6)
C(22)-C(26A)	1.525(9)	C(23)-C(24)	1.530(7)
C(23)-C(27)	1.528(9)	C(23)-O(28)	1.444(8)
C(26A)-N(26B)	1.448(8)	N(26B)-C(26C)	1.437(8)
C(26C)-C(26D)	1.485(9)	C(26D)-C(26E)	1.512(8)
O(28)-C(28A)	1.428(7)	O(30)-C(31)	1.391(7)
C(31)-O(32)	1.441(6)	C(31)-C(36)	1.512(9)
O(32)-C(33)	1.441(7)	C(33)-C(34)	1.547(9)
C(33)-C(37)	1.499(7)	C(34)-C(35)	1.532(6)
C(35)-C(36)	1.503(7)	C(35)-N(38)	1.489(8)
C(36)-O(41)	1.403(6)	N(38)-C(39)	1.450(8)
N(38)-C(40)	1.461(8)	C(49)-C(52)	1.486(10)

或者键角如表 4 所示:

表 4

CP-472, 295 一水合物的键角			
C(2)-O(1)-C(15)	119.1(4)	O(1)-C(2)-C(3)	112.4(4)
O(3)-C(2)-O(16)	122.7(5)	C(3)-C(2)-O(16)	124.8(5)
C(2)-C(3)-C(4)	109.2(4)	C(2)-C(3)-C(17)	109.1(5)
C(4)-C(3)-C(17)	115.2(4)	C(3)-C(4)-C(5)	111.2(4)
C(3)-C(4)-O(18)	111.1(4)	C(5)-C(4)-O(18)	109.7(4)
C(4)-C(5)-C(6)	109.9(4)	C(4)-C(5)-C(29)	110.9(5)
C(6)-C(5)-C(29)	113.3(4)	C(5)-C(6)-C(7)	114.6(4)
C(5)-C(6)-O(30)	112.3(4)	C(7)-C(6)-O(30)	105.0(5)
C(6)-C(7)-C(8)	111.7(4)	C(6)-C(7)-C(42)	109.7(4)
C(8)-C(7)-C(42)	110.1(5)	C(6)-C(7)-O(51)	106.6(4)
C(8)-C(7)-O(51)	111.3(4)	C(42)-C(7)-O(51)	107.3(4)
C(7)-C(8)-C(9)	117.8(5)	C(8)-C(9)-C(10)	113.0(4)
C(8)-C(9)-C(43)	110.7(5)	C(10)-C(9)-C(43)	108.5(5)
C(9)-C(10)-N(11)	111.6(5)	C(10)-N(11)-C(12)	117.3(5)
N(11)-C(12)-C(13)	106.6(4)	N(11)-C(12)-C(45)	112.9(5)
C(13)-C(12)-C(45)	115.4(5)	C(12)-C(13)-C(14)	117.4(4)
C(12)-C(13)-O(46)	109.1(5)	C(14)-C(13)-O(46)	108.5(5)
C(13)-C(14)-C(15)	107.3(4)	C(13)-C(14)-O(47)	107.7(4)
C(15)-C(14)-O(47)	107.8(5)	C(13)-C(14)-C(48)	113.4(5)
C(15)-C(14)-C(48)	112.3(5)	O(47)-C(14)-C(48)	108.1(4)
O(1)-C(15)-C(14)	105.6(5)	O(1)-C(15)-C(49)	108.3(4)
O(14)-C(15)-C(49)	116.3(4)	C(4)-O(18)-C(19)	114.3(4)
O(18)-C(19)-O(20)	112.6(5)	O(18)-C(19)-C(24)	111.2(5)
O(20)-C(19)-C(24)	111.4(4)	C(19)-O(20)-C(21)	114.0(4)
O(20)-C(21)-C(22)	111.8(5)	C(20)-C(21)-C(25)	103.9(4)
C(22)-C(21)-C(25)	115.3(4)	C(21)-C(22)-C(23)	107.7(4)
C(21)-C(22)-O(26)	107.3(5)	C(23)-C(22)-O(26)	108.9(5)
C(21)-C(22)-C(26A)	114.4(5)	C(23)-C(22)-C(26A)	115.9(5)
O(26)-C(22)-C(26A)	102.1(4)	C(22)-C(23)-C(24)	110.2(5)
C(22)-C(23)-C(27)	112.29(4)	C(24)-C(23)-C(27)	109.5(5)
C(22)-C(23)-O(28)	101.9(4)	C(24)-C(23)-O(28)	112.5(4)
C(27)-C(23)-O(28)	110.4(5)	C(19)-C(24)-C(23)	115.7(5)
C(22)-C(26A)-N(26B)	116.5(4)	C(26A)-N(26B)-C(26C)	106.6(4)

CP-472, 295 一水合物的键角			
N(26B)-C(26C)-C(26D)	118.8(4)	C(26C)-C(26D)-C(26E)	115.6(6)
C(23)-O(28)-C(28A)	118.5(4)	C(6)-O(30)-C(31)	118.0(5)
O(30)-C(31)-O(32)	106.5(4)	O(30)-C(31)-C(36)	107.5(5)
O(32)-C(31)-C(36)	109.6(4)	C(31)-O(32)-C(33)	112.0(4)
O(32)-C(33)-C(34)	108.3(5)	O(32)-C(33)-C(37)	107.2(5)
C(34)-C(33)-C(37)	111.6(4)	C(33)-C(34)-C(35)	108.9(4)
C(34)-C(35)-C(36)	112.2(5)	C(34)-C(35)-N(38)	116.9(4)
C(36)-C(35)-N(38)	108.7(5)	C(31)-C(36)-C(35)	111.3(5)
C(31)-C(36)-O(41)	108.2(4)	C(35)-C(36)-O(41)	109.9(5)
C(35)-N(38)-C(39)	111.8(5)	C(35)-N(38)-C(40)	114.5(5)
C(39)-N(38)-C(40)	110.7(5)	C(15)-C(49)-C(52)	114.8(4)

13. 权利要求 12 的晶形，它具有一差示扫描量热谱图，该谱图包括一起点在 75.0℃、峰在 94.4℃的吸热转变过程，一起点在 175.7℃、峰在 176.9℃的吸热转变过程，一峰在大约 180℃的吸热转变过程以及一起点在 193.5℃、峰在 196.2℃的吸热转变过程。

14. 权利要求 1 的晶形，它的 X-射线粉末衍射图在 5.2、7.4、11.2、11.7、12.3、12.9、14.9、15.4、16.7 和 17.9 处显示以 2θ 表示的特征峰。

15. 权利要求 1 的晶形，它具有一 X-射线粉末衍射图，该衍射图包括在 5.2、7.2、7.6、10.2、10.9、12.0、12.5、14.4、18.4、19.5 和 20.7 处以 2θ 表示的峰。

16. 权利要求 1 的晶形，它有一差示扫描量热谱图，该谱图包含一起点在 101℃的转变过程。

17. 权利要求 1 的晶形，它具有一差示扫描量热谱图，该谱图包括一起点在 101.3℃、峰在 102.8℃的吸热转变过程、一峰在大约 110℃的吸热转变过程以及一起点在 195.9℃、峰在 198.6℃的吸热转变过程。

18. 一种药物组合物，它含有权利要求 1 中所示的式 1 化合物的一种晶形和药物上可接受的载体。

19. 权利要求 18 的药物组合物, 其中, 所述晶形是式 1 化合物的无水晶形、一水合物晶形和倍半水合物晶形中的一种。

20. 权利要求 18 的药物组合物, 其中, 所述药物组合物适于经口, 经直肠, 胃肠外, 经皮, 经颊, 经鼻, 舌下或皮下给药。

21. 一种制备权利要求 1 中所示的式 1 化合物的无水晶形的方法, 它包括:

将一定量的式 1 化合物溶于无水低极性溶剂中, 所述低极性溶剂选自庚烷、丙酮、乙腈、乙醇、异丙醇、四氢呋喃、甲基异丁基酮、乙醚、乙酸乙酯和正丙醇;

将此溶液冷却到使全部量的式 1 化合物在溶液中不再能溶解的温度; 以及

过滤分离形成的任何结晶。

22. 一种制备权利要求 1 中所示的式 1 化合物的一水合物晶形的方法, 它包括:

将一定量的式 1 化合物溶于含有 0.05 ~ 15 vol% 水的非水溶剂中, 所述非水溶剂选自乙醇、异丙醚、乙醚和叔丁基甲醚;

将此溶液冷却到使全部量的式 1 化合物不再能溶于溶液的温度; 以及

过滤分离形成的任何晶体。

23. 一种制备权利要求 1 中所示的式 1 化合物的倍半水合物晶形的方法, 它包括:

将一定量的式 1 化合物溶于含有 1 ~ 10 vol% 水的乙酸乙酯中;

将此溶液冷却到使全部量的式 1 化合物不再能溶于溶液的温度; 以及

过滤分离形成的任何晶体。

24. 权利要求 21 的方法的产品。

25. 权利要求 22 的方法的产品。

26. 权利要求 23 的方法的产品。

27. 权利要求 1 中所示的式 1 化合物的一种晶形在制备用于治疗

乳动物中细菌或原虫感染的药物中的应用。

28. 权利要求 27 的应用，其中，所述晶形是式 1 化合物的无水晶形、一水合物晶形和倍半水合物晶形中的一种。

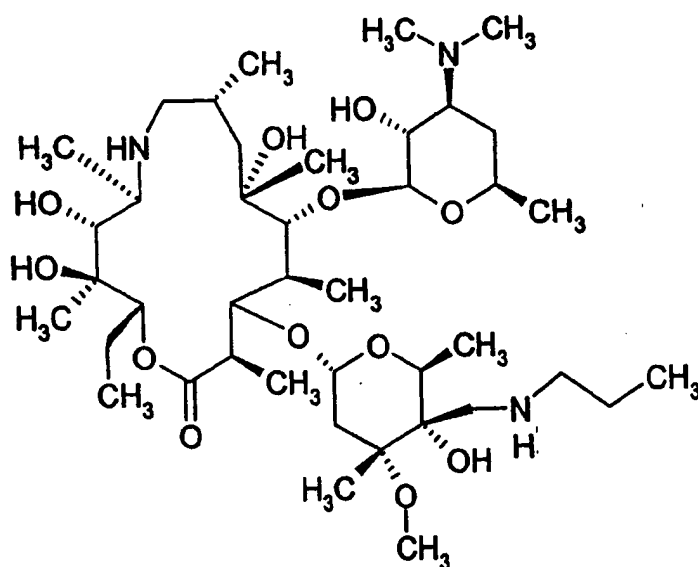
大环内酯抗生素的新晶形

技术领域

本发明涉及大环内酯抗生素的新晶形，含有它们的组合物及其制备方法和用途。

背景技术

本文中称作 CP-472,295 的大环内酯具有式 1 中所示的结构：



式 1

CP-472,295 具有抗生素的特性，适用于治疗例如细菌和原虫感染。如同所有药物一样，安全而有效地使用 CP-472,295 有赖于本领域技术人员按精确的剂量准确给药的能力。

剂型的制备有助于准确递送精确剂量的药物。然而，已知制备剂型的容易程度取决于以下因素，例如但不限于：药物的溶解性、均匀性、吸湿性及流动性。通常，如果能制备晶态而不是无定形态的药物，就会改善这些特性。因此需要具有优良特性的 CP-472,295 的晶形。尤其需要不吸湿形态的 CP-472,295。

发明内容

本发明涉及 CP-472, 295 的晶形, 含有这些晶形的药物组合物及其制备方法和用途。

所以, 本发明的第一实施方案包括式 1 化合物的晶形。

式 1 化合物的一个优选晶形是无水的。

式 1 化合物的一个优选晶形的 X-射线粉末衍射图在约 6.0、8.6、9.7、15.4、15.9、17.5、18.2、18.7 和 21 处显示以 2θ 表示的特征峰。式 1 化合物的一个特别优选的晶形具有以下 X-射线粉末衍射图:

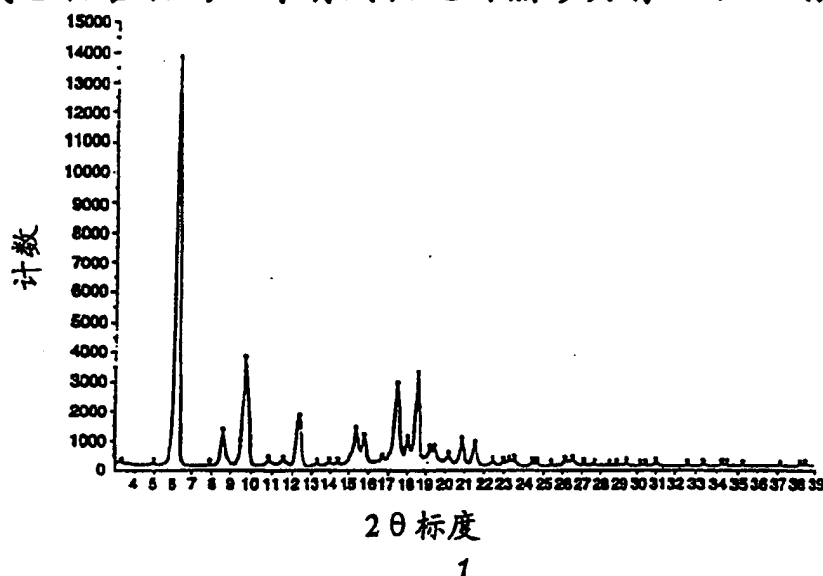


图 1 是晶态无水的 CP-472, 295 的特征 X-射线粉末衍射图。纵轴是强度(CPS); 横轴是 2θ (度)。

式 1 化合物的一个优选晶形的差示扫描量热谱图包括一个转变过程(event), 其起点 (onset) 在大约 193°C。式 1 化合物的一个特别优选的晶形有如下差示扫描量热谱图:

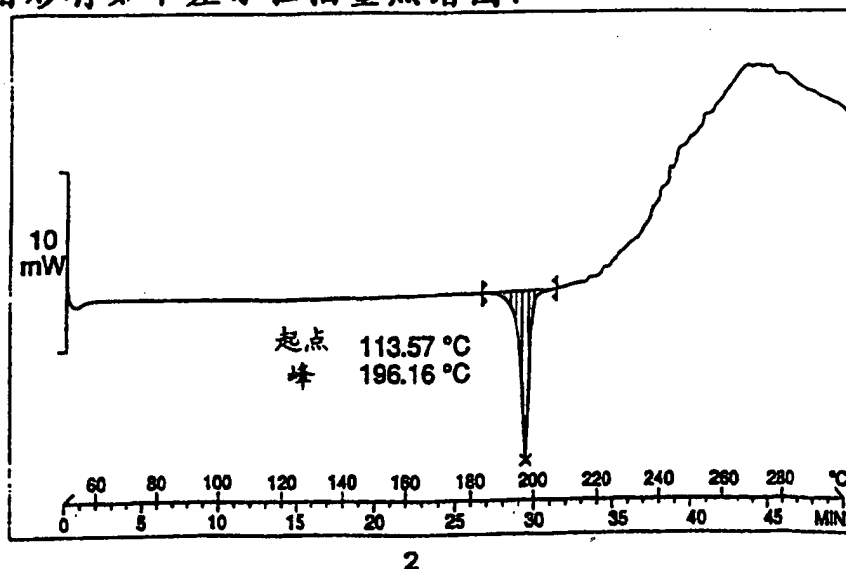


图 2 是晶态无水的 CP-472, 295 的特征差示扫描量热差示热分析图, 是在 Mettler Toledo Star[®]o 系统测得的。纵轴是 mW; 横轴是温度(℃)。以大约 5℃/min 的速度升温。

当在约 87% 相对湿度和 25℃ 的条件下贮存时, 式 1 化合物的一个优选晶形在约 72 小时内不吸湿。

式 1 化合物的一种优选晶形是一水合物。

式 1 化合物的一种优选晶形的 X-射线粉末衍射图在约 6.2、7.6、9.2、9.5、12.3、12.9、14.2、14.6、17.8 和 19.5 处显示以 2θ 表示的特征峰。式 1 化合物的一种特别优选的晶形有以下 X-射线粉末衍射图:

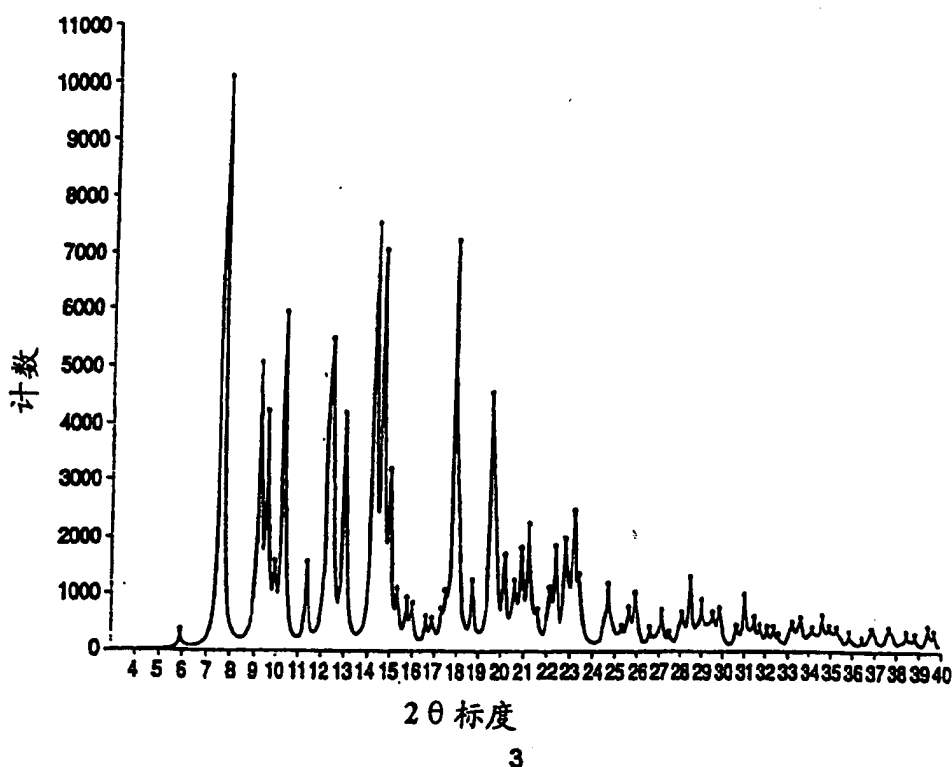


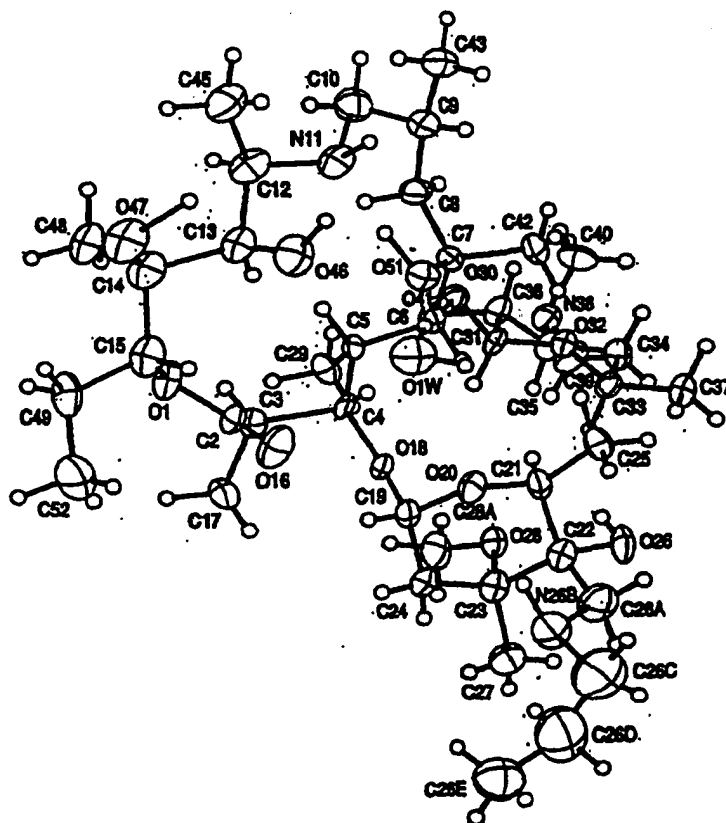
图 3 是晶态 CP-472, 295 一水合物的特征 X-射线粉末衍射图。纵轴是强度(CPS); 横轴是 2θ (度)。

式 1 化合物的一种优选晶形有单晶参数, 它们大体与表 1 所示的那些相同:

表 1

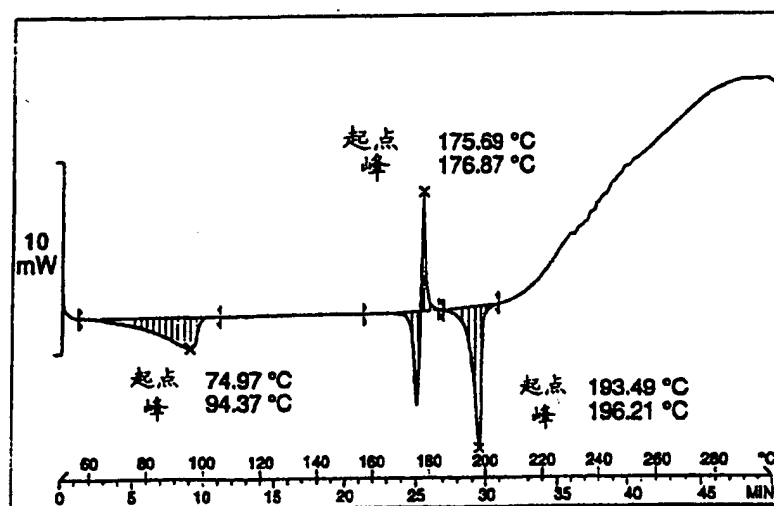
晶体参数	
晶胞尺寸	$a = 10.557(1) \text{ \AA}$ $b = 19.396(1) \text{ \AA}$ $c = 23.223(1) \text{ \AA}$ $\alpha = 90.00^\circ$ $\beta = 90.0^\circ$ $\gamma = 90.0^\circ$ $V = 4755.2(6) \text{ \AA}^3$
空间群	$P2_12_12_1$
每个晶胞中的分子数	4
密度 (g/cm^3)	1.151

式1化合物的一个特别优选的晶形所含原子位于相对于下表2所示的晶胞的端点 (origin) 处的原子位置, 其键长示于下表3, 或者键角示于下表4。式1化合物的一种更特别优选晶形具有如下单晶结构:



晶态 CP-472, 295 一水合物的构型

式 1 化合物一个优选晶形的差示扫描量热谱图包括一个转变过程，它的起点在大约 75℃。式 1 化合物一个特别优选的晶形有以下差示扫描量热谱图：



4

图 4 是晶态 CP-472, 296 一水合物的特征差示扫描量热差示热分析图，是在一 Mettler Toledo Star® 系统测得的。纵轴是 mW；横轴是温度(℃)，以大约 5℃/min 的速度升温。

当贮存在约 87% 相对湿度和 25℃ 的条件下时，式 1 化合物的一个优选晶形在约 7 天内不吸湿。

式 1 化合物的一种优选晶形是倍半水合物。

式 1 化合物的一种优选晶形的 X-射线粉末衍射图在约 5.2、7.4、11.2、11.7、12.3、12.9、14.9、15.4、16.7 和 17.9 处显示以 2θ 表示的特征峰。式 1 化合物的一种特别优选的晶形有以下 X-射线粉末衍射图：

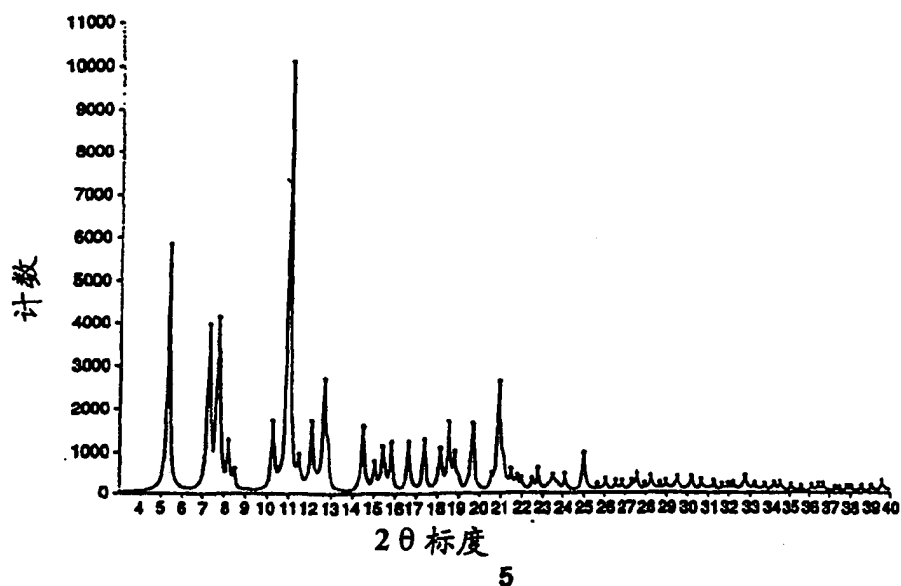
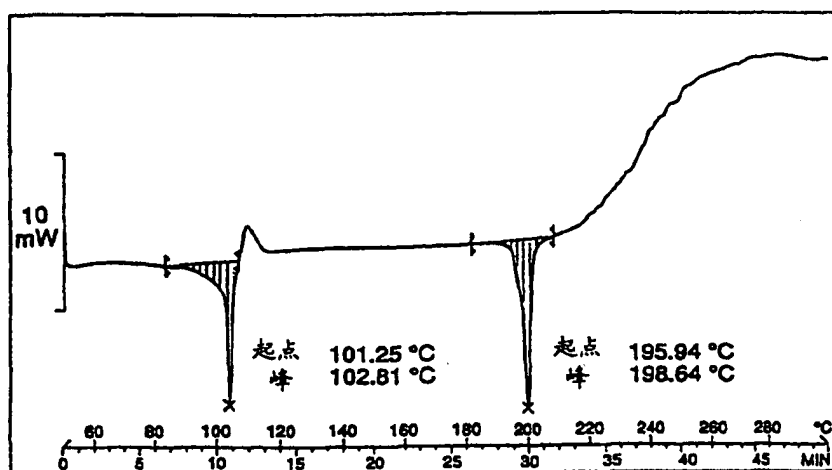


图 5 是晶态 CP-472,295 倍半水合物的计算 X-射线粉末衍射图。纵轴是强度(CPS)；横轴是 2θ (度)。

式 1 化合物的一种优选晶形的差示扫描量热谱图包括一转变过程，其起点在约 101°C 。式 1 化合物的一种优选晶形具有以下差示扫描量热谱图：



6

图 6 是晶态 CP-472,295 倍半水合物的特征差示扫描量热差示热分析图。它是在 Mettler Toledo Star[®] 系统测得的。纵轴是 mW；横轴是温度($^{\circ}\text{C}$)。以大约 $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的速度升温。

本发明的第二个实施方案包括药物组合物，它们包含式 1 化合物的一种晶形和药物上可接受的载体。式 1 化合物的晶形可以是无水的、一水合物或倍半水合物。本发明的药物组合物适于口服、经直肠、胃肠外(静脉内、肌肉)、经皮、经颊、经鼻、舌下或皮下给药。

本发明的第三个实施方案包括制备式 1 化合物的晶形的方法。

一种优选的方法是制备式 1 化合物的无水晶形的方法，它包括：将一定量的式 1 化合物溶于无水的低极性溶剂中；将此溶液冷却到使全部量的式 1 化合物不再能溶于溶液的温度；过滤分离形成的任何晶体。本发明包括该方法的产品。

一种优选的方法是制备式 1 化合物的一水合物晶形的方法，它包括：将一定量的式 1 化合物溶于含有约 0.05 ~ 约 15 vol% 水的非水溶剂中；将此溶液冷却到使全部量的式 1 化合物不再能溶于溶液的温度；过滤分离形成的任何晶体。本发明包括该方法的产品。

一种优选的方法是制备式 1 化合物的倍半水合物晶形的方法，它包括：将一定量的式 1 化合物溶于含有约 1 ~ 约 10 vol% 水的乙酸乙酯中；将此溶液冷却到使全部量的式 1 化合物不再能溶于溶液的温度；过滤分离形成的任何晶体。本发明包括该方法的产品。

本发明的第四个实施方案包括治疗哺乳动物中细菌或原虫感染的方法，它包括给需要这种治疗的哺乳动物施用治疗有效量的式 1 化合物的一种晶形。式 1 化合物的晶形可以是无水的、一水合物或倍半水合物。

定义

本文应用的术语“不吸湿的”被用于描述物质的组合物时，表示此物质的组合物在 90% 的相对湿度下，以 24 小时少于约 0.4% 的速率吸湿。

本文应用的术语“哺乳动物”包括人、狗和猫。

本文应用的术语“细菌感染”和“原虫感染”包括可以用抗生素(例如发明的化合物)治疗或预防的发生在哺乳动物、鱼和鸟中的细

菌感染和原虫感染以及与细菌感染和原虫感染相关的疾病。这些细菌感染和原虫感染以及与这些感染相关的疾病包括下列：肺炎、中耳炎、鼻窦炎、支气管炎、扁桃体炎和乳突炎，它们涉及下列病菌感染：肺炎葡萄球菌 (*Staphylococcus pneumoniae*)、流感嗜血菌 (*Haemophilus influenzae*)、粘膜炎莫拉氏菌 (*Moraxella catarrhalis*)、金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 或消化链球菌 (*Peptostreptococcus spp.*)；pharyngitis、风湿热和肾小球肾炎，它们涉及下列病菌感染：酿脓链球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、C 组和 G 组链球菌 (*streptococci*)、*Clostridium diphtheriae*，或溶血放线杆菌 (*Actinobacillus haemolyticum*)；涉及下列病菌感染的呼吸道感染：肺炎枝原体 (*Mycoplasma pneumoniae*)、侵肺军团菌 (*Legionella pneumophila*)、肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、流感嗜血杆菌 (*Haemophilus influenzae*) 或肺炎衣原体 (*Chlamydia pneumoniae*)；无并发的皮肤和软组织感染、脓肿和骨髓炎，以及产褥热，它们涉及下列病菌感染：金黄色葡萄球菌、凝固酶-阳性葡萄球菌 (*staphylococci*) (如表皮葡萄球菌 (*S. epidermis*)、溶血葡萄球菌 (*S. hemolyticus*) 等)、化脓性葡萄球菌 (*Staphylococcus pyogenes*)、无乳链球菌 (*Streptococcus agalactiae*)、链球菌属的 C ~ F 组 (小菌落链球菌 (*minute-colony streptococci*))、绿色链球菌 (*viridans streptococci*)、极小棒杆菌 (*Corynebacterium minutissimum*)、梭菌属 (*Clostridium spp.*) 或汉氏巴尔通氏体 (*Bartonella hensellae*)；涉及腐生葡萄球菌 (*Staphylococcus saprophyticus*) 或肠球菌属 (*Enterococcus spp.*) 细菌感染的无并发的急性尿道感染；尿道炎、宫颈炎；和性传播疾病，它们涉及砂眼衣原体 (*Chlamydia trachomatis*)、杜氏嗜血菌 (*Haemophilus ducreyi*)、苍白密螺旋体 (*Treponema pallidum*)、解脲尿枝原体 (*Ureaplasma urealyticum*) 或淋病奈瑟氏球菌 (*Neisseria gonorrhea*) 感染；涉及下列感染的毒素疾病 (食物中毒和中毒性休克综合征)：金黄色葡萄球菌，或者 A 组 (group)、B 组和 C 组链球菌感染；涉及幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*) 感染的溃

病；涉及回归热疏螺旋体 (*Borrelia recurrentis*) 感染的全身发热综合征；涉及布氏疏螺旋体 (*Borrelia burgdorferi*) 感染的莱姆病；结膜炎、角膜炎和泪囊炎，它们涉及砂眼衣原体 (*Chlamydia trachomatis*)、淋病奈瑟氏球菌 (*Neisseria gonorrhoeae*)、金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、化脓性葡萄球菌、流感嗜血菌或利斯特氏菌 (*Listeria spp.*) 感染；涉及鸟分支杆菌 (*Mycobacterium avium*) 或胞内分支杆菌 (*Mycobacterium intracellulare*) 感染的弥散性鸟分支杆菌配合物 (MAC) 疾病；涉及空肠弯曲杆菌空肠亚种 (*Campylobacter jejuni*) 感染的肠胃炎；涉及隐孢子虫属 (*Cryptosporidium spp.*) 感染的肠道原虫感染；涉及绿色链球菌感染的牙原性感染；涉及百日咳博德特氏菌 (*Bordetella pertussis*) 感染的顽固性咳嗽；涉及产气荚膜梭菌 (*Clostridium perfringens*) 或拟杆菌属 (*Bacteroides spp.*) 感染的气性坏疽；以及涉及幽门螺旋杆菌或肺炎衣原体感染的动脉粥样硬化。可以治疗或预防的动物的细菌感染和原虫感染以及与这些感染相关的疾病包括：涉及下列感染的牛呼吸疾病：溶血巴斯德氏菌 (*P. haem.*)、多杀巴斯德氏菌 (*P. multocida*)、牛枝原体 (*Mycoplasma bovis*) 或博德特氏菌属 (*Bordetella spp.*) 细菌；涉及大肠埃希氏菌 (*E. coli*) 或原生动物 (例如，球虫、隐孢子虫属 (*cryptosporidia*) 等) 感染的母牛肠道疾病；涉及下列病菌感染的奶牛乳腺炎：金黄色葡萄球菌、乳房链球菌 (*Strep. uberis*)、无乳链球菌 (*Strep. agalactiae*)、停乳链球菌 (*Strep. dysgalactiae*)、克雷伯氏菌 (*Klebsiella spp.*)、棒杆菌属 (*Corynebacterium*) 或肠球菌 (*Enterococcus spp.*)；涉及下列病菌感染的猪呼吸疾病：大叶性肺炎放线杆菌 (*A. pleuro*)、多杀巴斯德氏菌 (*P. multocida*) 或枝原菌 (*Mycoplasma spp.*)；涉及下列病菌感染的猪肠道疾病：大肠埃希氏菌、*Lawsonia intracellularis*、沙门氏菌属 (*Salmonella*) 或猪痢小蛇菌 (*Serpulina hyodysenteriae*)；涉及梭杆菌 (*Fusobacterium spp.*) 感染的母牛蹄坏疽病；涉及大肠埃希氏菌感染的母牛子宫炎；涉及坏死梭杆菌 (*Fusobacterium necrophorum*) 或节瘤偶蹄形菌 (*Bacteroides nodosus*) 感染的母牛毛状疣；涉及牛莫

拉氏菌感染的母牛红眼病；涉及原生动物（例如，新孢子亚纲（*neosporium*））感染的母牛流产；涉及 *E. coli* 感染的狗和猫尿道感染；涉及下列病菌的狗和猫皮肤和软组织感染：表皮葡萄球菌（*Staph. epidermidis*）、中间葡萄球菌（*Staph. intermedius*）、凝固酶阴性葡萄球菌或 *P. multocida* 感染；以及涉及下列病菌的狗和猫牙感染或口腔感染：产碱菌（*Alcaligenes spp.*）、拟杆菌（*Bacteroides spp.*）、梭菌（*Clostridium spp.*）、肠杆菌（*Enterobacter spp.*）、真杆菌属（*Eubacterium*）、消化链球菌属（*Peptostreptococcus*）、卟啉单胞菌属（*Porphyromonas*）或普雷沃氏菌属（*Prevotella*）。其它可以按本发明的方法治疗或预防的细菌感染和原虫感染和与这些感染相关的疾病参考 Sanford, J. P. 等, “抗菌疗法 Sanford 指南”（The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy），第 27 版（Antimicrobial Therapy, Inc., 1996）。

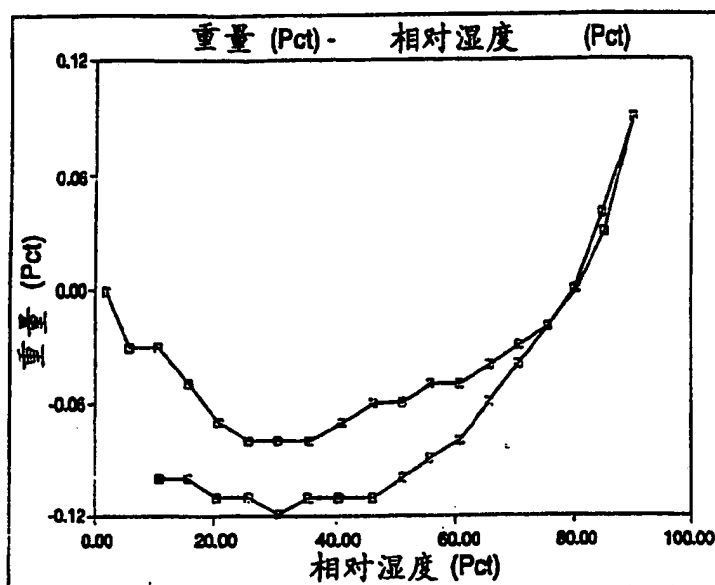
对本发明的详细描述

本发明基于对 CP-472, 295 的三种截然不同的多晶形物（即，晶态结构）的发现。这些多晶形物有意外的物理性质，它们有利于制备所述化合物的剂型。

所述化合物的一种优选的多晶形物是无水晶形。该形式具有表现中度双折射的针状（针型）晶体习性。平行排列的孪晶可使晶体看起来象板条，并妨碍适于单晶 X-射线测量的单晶的分离。上述图 1 显示了无水晶形的特征 X-射线粉末衍射图。

上述图 2 显示了无水晶形的特征性差示扫描量（DSC）差示热分析图。仅观察到一个单一转变过程，起点在约 193℃。CP-472, 295 的此晶形的熔融显微镜检查未观察到除熔融外的转变过程。

此晶形的独特优点是它没有吸湿性。以下图 7 显示了此晶形的特征吸湿测定结果：



7

图 7 是 CP-472, 295 的无水晶形的特征吸湿测定结果。用 VTI[®]分析仪测定了蒸汽吸收的增大

从该图和其它数据已确定 CP-472, 295 的无水晶形在室温和约 87 % 相对湿度的条件下, 在大约 72 小时内不吸湿。此意外的性质使我们能够对药物进行低成本、高效的处理和贮存, 并将此药物以精确的剂量灵活地配伍制成各种不同的剂型。

与无水形式相同, 晶态 CP-472, 295 一水合物也是意外地不吸湿的。该形式显示出片状或等分晶形, 后一形态可能是片状结晶迭加和聚集的结果。图 3 显示了该晶形的特征 X-射线粉末衍射图。可以得到适于单晶 X-射线分析的晶体; 由此分析得到的数据提供了对上述晶态结构的表征。

图 4 显示了晶态 CP-472, 295 一水合物的特征 DSC 差示热分析图。DSC 和熔融显微分析显示该形式在约 70℃ ~ 约 75℃ 开始失水并转化成假同晶形。也可以通过将一水合物结晶放置在室温的真空环境中而得到此假同晶形。不在真空时, 假同晶形在约 165℃ 熔融, 然后快速转化成无水晶形, 如上所述, 它在约 193℃ 熔融。

晶态 CP-472, 295 一水合物如同上述无水晶形那样是有益地不吸

湿的。图 4 显示了该晶形的特征吸湿测定结果。由此结果和其它数据已确定晶态 CP-472, 295 一水合物在室温和约 87% 相对湿度的条件下约 7 天内不吸湿。此意外的性质使我们能够对药物进行低成本、高效的处理和贮存, 并将此药物以精确的剂量灵活地配伍制成各种不同的剂型。

相反, 一水合物失水时形成的假同晶形是吸湿的, 当贮存在约 87% 相对湿度和室温条件下时, 在约 4 小时内重吸收水合作用的水。

CP-472, 295 的倍半水合物结晶具有与上述两种晶形不同的物理性质。该晶形显现板条晶体习性, 有中度双折射。图 5 显示了该晶形的特征 X-射线粉末衍射图。

与一水合物不同, 该晶形 CP-472, 295 在常规操作条件(例如, 25℃ 和 70% 相对湿度)下容易失水。图 6 显示了 CP-472, 295 倍半水合物结晶的特征 DSC 差示热分析图。DSC 和熔融显微分析显示在约 35℃ 失水, 然后结晶成无水型, 如上所述, 它在约 193℃ 熔融。

可以从无定形的(即, 非结晶的)或不纯的 CP-472, 295 制备本文公开的此物质的这三种结晶组合物中的每一种。W098/56802(将它并入本文作参考)公开了 CP-472, 295 的合成。

一种优选的形成 CP-472, 295 无水结晶的方法包括: 将无定形化合物溶于干溶剂或溶剂混合物中。优选的溶剂包括: 庚烷、丙酮和乙腈。可以使用其它溶剂(例如, 乙醇、异丙醇和四氢呋喃), 但倾向于形成无水型、一水合物和倍半水合物产品的混合物。优选地, 将溶剂加热, 将无定形化合物溶于其中直至大致饱和, 将所得溶液冷却到使全部量化合物在溶剂中不再能溶解的温度。过滤分离结晶, 风干。

也可以通过扩散结晶法制备无水型结晶。如, 向已溶解了无定形 CP-472, 295 的溶液中加入 CP-472, 295 难溶的一或多种可混溶溶剂。

形成 CP-472, 295 的无水结晶的另一方法包括: 使化合物的晶态一水合物脱水。这可通过任选在减压条件下加热进行。

可以从含有一些水(优选含有约 0.05 ~ 约 15 vol% 水、更优选含有约 1 ~ 约 10 vol% 水)的溶剂或溶剂混合物中分离 CP-472, 295

一水合物结晶。除乙酸乙酯外，溶剂极性似乎不影响对该晶形的分离。一种优选的分离一水合物的方法包括：加热溶剂混合物(如乙醇/10%水或异丙醚/1%水)，将无定形 CP-472, 295 溶于混合物中至饱和或近饱和，然后，冷却此混合物至所有溶解的化合物在溶剂混合物中不再可溶的温度。过滤分离结晶并风干。

也可以用常规的结晶方法从湿溶剂中分离 CP-472, 295 倍半水合物结晶。然而，优选这样形成结晶：将无定形 CP-472, 295 溶于含有约 1 ~ 约 10 vol% 水、更优选含有约 2 ~ 约 6 vol% 水的被加热乙酸乙酯中，冷却形成的混合物至所有溶解的化合物在溶剂中不再可溶的温度。过滤分离结晶。

药物制剂和治疗方法

本发明的化合物(即，晶态无水 CP-472, 295、晶态 CP-472, 295 一水合物和晶态 CP-472, 295 倍半水合物；此后也称“活性化合物”)适于口服、经直肠、胃肠外(静脉内、肌肉内)、经皮、经颊、经鼻、舌下和皮下给药。一般地，活性化合物的最理想的给药剂量范围为大约 0.2 mg/kg 体重/天(mg/kg/天) ~ 约 200 mg/kg/天，以单剂量或均分的剂量给药(即，每天 1 ~ 4 次剂量)，不过有必要根据治疗对象的物种、体重和病情及所选的具体给药途径作出各种改变。约 1 mg/kg/天 ~ 约 100 mg/kg/天的剂量水平是优选的，而在约 2 mg/kg/天 ~ 约 50 mg/kg/天范围内的大环内酯抗生素剂量水平是最优选的。然而可能需要根据接受治疗的物种(如，受细菌或原虫感染的人)及其对大环内酯抗生素的个体反应与所选的药物剂型、给药的期间及间隔作出各种改变。在一些情况下，低于上述范围的下限的剂量水平可能是更适当的，而在其它情况下，如果将大剂量先分成一些小的剂量在全天给药，可能能够使用更大的剂量而不引起任何有害的副作用。

可以按上述途径将活性化合物单独给药或与药物上可接受的载体或稀释剂组合后给药。可以以单剂量或多剂量给药。活性化合物可以按多种不同的剂型给药，即，它们可以与各种药物上可接受的情性载体制成片剂、胶囊、锭剂、含片、硬糖、粉剂、喷雾剂、乳膏、药膏、

栓剂、冻胶、凝胶剂、糊剂、洗剂、软膏、含水悬浮剂、注射液、酞剂、糖浆剂及类似剂型。这些载体包括固体稀释剂；或者填充剂，无茵水性介质和各种无毒的有机溶剂。另外，口服药物组合物可被适当地增甜和/或调味。一般地，活性化合物在这些剂型中的浓度为约 5.0 wt% ~ 约 70 wt%。

口服给药时，片剂含有各种赋形剂，如微晶纤维素、柠檬酸钠、碳酸钙、磷酸二钙和甘氨酸，可以与下列物质共同使用：各种崩解剂，例如淀粉（优选玉米淀粉、马铃薯淀粉或木薯淀粉），藻酸和某些复合硅酸盐，以及制粒粘结剂，例如聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、明胶和阿卡胶。润滑剂、表面活性剂和滑移剂（例如硬脂酸镁）、十二烷基硫酸钠和滑石也适合压片。在明胶胶囊中也可以使用类似形式的固体组合物作为填充剂。优选的填充剂包括乳糖或奶糖及高分子量聚乙二醇。当希望以水性悬浮液和酞剂的形式口服给药时，可将活性化合物与各种甜味剂或调味剂、着色物质或染料组合，如果需要的话，还可以使用乳化剂和/或悬浮剂，以及稀释剂（例如，水、乙醇、丙二醇、甘油）及其各种类似的组合。

除以上常规剂型外，可以通过控制释放的方法和/或释药装置给药，它们能够按需要的速度释放活性化合物，从而在希望的时间周期内保持恒定的药物活性。在预定的时间周期内，这些剂型向机体提供药物，因而在比通常的非控释剂型更长的时间内使药物水平保持在疗效范围。适合本发明的活性化合物给药的适宜控释药物组合物和释药装置被描述于下列美国专利中：3,847,770；3,916,899；3,536,809；3,598,123；3,630,200；4,008,719；4,687,610；4,769,027；5,674,533；5,059,595；5,591,767；5,120,548；5,073,543；5,639,476；5,354,566 和 5,733,566，将它们的公开内容并入本文作参考。例如，活性化合物可以与用于药物控制释放的生物可降解聚合物偶合，例如，聚乳酸，聚乙醇酸，聚乳酸和聚乙醇酸的共聚物，聚 ϵ -己内酯，聚羟基丁酸，聚乳酸和聚乙醇酸的共聚物，聚 ϵ -己内酯，聚羟基丁酸，聚原酸酯，聚乙缩醛，聚二氢吡喃，聚氧基丙烯酸酯以及水凝胶的交联的或两亲的嵌

段共聚物。

对于胃肠外给药，可以使用活性化合物在芝麻油或花生油或含水的丙二醇中的溶液。如果必要的话，应将水溶液适当地缓冲，液体稀释剂应首先调成等渗的。这些水溶液适于静脉内注射。油性溶液适于关节内、肌肉和皮下注射。用本领域技术人员熟知的标准制药技术能在无菌条件下容易地制备所有这些制剂。

本发明的活性化合物也能局部给药。可以用乳膏、胶冻、凝胶、糊剂、贴片、软膏等剂型按标准的药学惯例实现。活性化合物还可以通过动物饲料给药，或作为兽用顿服药组合物口服。

活性化合物也可以呈脂质体递送系统的形式给药，如小的单层囊泡、大的单层囊泡和多层囊泡。可以用多种磷脂(如胆固醇、硬脂酰胺或磷脂酰胆碱)制成脂质体。

活性化合物也可以与作为靶向药物载体的可溶聚合物偶合。这些聚合物可以包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酸酯苯基、聚羟乙基天冬氨酸酰胺或棕榈酰残基取代的聚氧乙烯-聚赖氨酸。

具体实施方式

通过实施例提供了本发明物质的组合物的另外新的和非限定性的方面。

实施例

实施例 1: 制备 CP-472, 295 的无水结晶

将约 20 mg 按 WO 98/56802 的方法制备的无定形 CP-472, 295 置于预先划痕的 1 打兰小瓶中。尝试用乙醚、乙腈、丙酮、甲基异丁基酮(MIBK)、叔丁基甲醚(MTBE)和苯进行结晶。

向每个小瓶中加入少量加热的各种溶剂，使无定形化合物形成溶液。将小瓶放置一边使它冷却到室温；观察到在丙酮、乙腈和 MIBK 体系中形成了结晶(白色针状)。

用扩散结晶法也得到了结晶，其中所用的扩散溶剂为乙醚，用乙酸乙酯、乙醇、乙腈、正丙醇和 MIBK 作为基础溶剂。在乙醇/乙醚体系中观察到了晶体的生长。

实施例 2: 晶态 CP-472, 295 的一水合物的制备

将乙醚与水震荡形成水饱和的乙醚溶液(0.9 vol %的水)。除去水层, 将有机层过滤形成清亮的溶液, 向其中加入 CP-472, 295 直至饱和。当在室温下保持时, 在大致 1 分钟内从溶液中沉淀出晶态一水合物。

将无定形的 CP-472, 295 溶于 2 ml 水饱和的 MTBE 中直至达到饱和, 也形成了晶态一水合物, 然后倾析溶液。倾析的溶液在室温放置约 15 分钟后发生结晶。

实施例 3: 晶态 CP-472, 295 一水合物的单晶结构

对用实施例 2(乙醚)的方法得到的典型结晶进行测量, 用西门子 R3RA/v 衍射仪收集 1 Å 数据组。从 X-射线晶体学国际用表(the International Tables for X-ray Crystallography)第 IV 卷, pp. 55, 99, 149(Birmingham: Kynoch Press, 1974)得到原子散射因子。用 SHELXTL 系统简化所有的结晶学计算的结果。见 Sheldrick, G. M., SHELXTL, 用户手册, Nicolet 仪器公司, 1981。所有衍射仪数据都是在室温收集的。

将用直接方法得到的试验结构, 用常规方法优化(refine)。差分图(difference map)显示了结晶水。计算可能的氢的位置。用傅立叶差分技术(difference Fourier techniques)对甲基氢以及氮和氧上的氢定位。将氢参数加入结构因子计算中, 但不进行优化。对最小二乘优化结果的最终循环计算的位移均小于其相应的标准偏差的 0.1, 最终 R 指数是 6.29%。最终傅立叶差分(difference Fourier)未显示电子密度的遗失或错位。

以上表 1 提供了晶体的详细数据。表 2 提供了从此数据测得的选定的原子坐标和各向同性热参数。

表 2CP-472, 295 一水合物的原子坐标 (x10) 以及各向同性热参数 (Å²)

原子	x	y	z	U
O(1)	5018(3)	5945	7383(2)	54(1)
C(2)	6028(4)	5657(3)	7336(3)	48(1)
C(3)	6207(4)	4909(3)	7462(3)	38(1)
C(4)	7653(3)	4785(3)	7299(3)	37(1)
C(5)	7779(4)	4493(3)	6693(3)	38(1)
C(6)	9169(4)	4552(3)	6488(3)	40(1)
C(7)	9473(4)	5214(3)	6143(3)	43(1)
C(8)	8867(4)	5199(3)	5533(3)	53(1)
C(9)	9018(4)	5840(3)	5153(3)	56(1)
C(10)	7862(4)	6306(3)	5163(3)	65(1)

CP-472, 295 一水合物的原子坐标 (x10) 以及各向同性热参数 (Axi 03)

原子	x	y	z	U
N(11)	7626(4)	6592(3)	5752(3)	58(1)
C(12)	6355(4)	6834(3)	5878(3)	62(1)
C(13)	6206(4)	6810(3)	6530(3)	56(1)
C(14)	4850(4)	6951(3)	6783(3)	65(1)
C(15)	4855(4)	6702(3)	7412(3)	57(1)
O(16)	6722(3)	5972(3)	7961(2)	72(1)
C(17)	5690(4)	4443(3)	7941(3)	51(1)
O(18)	8252(3)	4328(2)	7703(2)	35(1)
C(19)	8710(4)	4657(3)	8205(3)	40(1)
O(20)	9792(3)	5060(2)	8098(2)	50(1)
C(21)	10918(4)	4662(3)	7972(3)	50(1)
C(22)	11306(4)	4210(3)	8482(3)	52(1)
C(23)	10160(4)	3726(3)	8628(3)	54(1)
C(24)	8940(4)	4147(3)	8677(3)	44(1)
C(25)	11894(4)	5207(3)	7790(3)	63(1)
O(26)	12354(3)	3795(3)	8296(2)	68(1)
C(26A)	11874(4)	4605(3)	8987(3)	77(1)
N(26B)	11031(4)	5067(3)	9292(3)	83(1)
C(26C)	11775(4)	5397(4)	9731(3)	141(1)
C(26D)	11128(4)	5662(3)	10254(3)	139(1)
C(26E)	10157(4)	5184(3)	10518(3)	111(1)
C(27)	10373(4)	3322(3)	9184(3)	76(1)
O(28)	10149(3)	3265(2)	8140(2)	54(1)
C(28A)	9134(4)	2782(3)	8089(3)	75(1)
C(29)	7248(4)	3748(3)	6662(3)	49(1)
O(30)	9525(3)	3988(2)	6110(2)	46(1)
C(31)	10221(4)	3448(3)	6344(3)	47(1)
O(32)	11465(3)	3717(2)	6464(2)	43(1)
C(33)	12290(4)	3201(3)	6706(3)	46(1)
C(34)	12517(4)	2638(3)	6246(3)	55(1)
C(35)	11236(4)	2339(3)	6062(3)	42(1)
C(36)	10313(4)	2892(3)	5889(3)	51(1)
C(37)	13499(4)	3556(3)	6870(3)	59(1)
N(38)	11254(4)	1800(3)	5606(3)	60(1)

CP-472, 295 一水合物的原子坐标 (x10) 以及各向同性热参数 (Å²)

原子	x	y	z	U
C(39)	11779(4)	1156(3)	5816(3)	78(1)
C(40)	11874(4)	2009(3)	5072(3)	79(1)
O(41)	9105(3)	2605(3)	5813(3)	77(1)
C(42)	10909(4)	5304(3)	6094(3)	66(1)
C(43)	9284(4)	5634(3)	4531(3)	68(1)
C(45)	6057(4)	7527(3)	5597(3)	74(1)
O(46)	7068(3)	7282(3)	6783(2)	68(1)
O(47)	4657(4)	7681(2)	6786(3)	80(1)
C(48)	3797(4)	6626(3)	6434(3)	69(1)
C(49)	3668(4)	6856(3)	7762(3)	69(1)
O(51)	8999(3)	5783(2)	6477(2)	54(1)
C(52)	3794(4)	6731(3)	8391(3)	85(1)
O(1W)	8868(4)	6632(3)	7432(2)	83(1)

从单晶数据测得的选定的键长示于表 3。

表 3

CP-472, 295 一水合物的键长

O(1)-C(2)	1.340(6)	O(1)-C(15)	1.480(6)
C(2)-C(3)	1.517(8)	C(2)-O(16)	1.217(7)
C(3)-C(4)	1.591(6)	C(3)-C(17)	1.533(8)
C(4)-C(5)	1.522(8)	C(4)-O(18)	1.438(7)
C(5)-C(6)	1.547(6)	C(5)-C(29)	1.552(8)
C(6)-C(7)	1.549(8)	C(6)-C(30)	1.450(7)
C(7)-C(8)	1.554(8)	C(7)-C(42)	1.530(8)
C(7)-O(51)	1.438(7)	C(8)-C(9)	1.532(9)
C(9)-C(10)	1.519(7)	C(9)-C(43)	1.525(9)
C(10)-N(11)	1.499(9)	N(11)-C(12)	1.450(6)
C(12)-C(13)	1.523(9)	C(12)-C(45)	1.529(9)
C(13)-C(14)	1.571(7)	C(13)-O(46)	1.418(7)
C(14)-C(15)	1.539(10)	C(14)-O(47)	1.431(8)
C(14)-C(48)	1.513(8)	C(15)-C(49)	1.524(7)
O(18)-C(19)	1.413(7)	C(19)-O(20)	1.405(6)
C(19)-C(24)	1.498(8)	O(20)-C(21)	1.446(6)
C(21)-C(22)	1.528(9)	C(21)-C(25)	1.535(8)
C(22)-C(23)	1.568(7)	C(22)-O(26)	1.434(6)
C(22)-C(26A)	1.525(9)	C(23)-C(24)	1.530(7)
C(23)-C(27)	1.528(9)	C(23)-O(28)	1.444(8)
C(26A)-N(26B)	1.448(8)	N(26B)-C(26C)	1.437(8)
C(26C)-C(26D)	1.485(9)	C(26D)-C(26E)	1.512(8)
O(28)-C(28A)	1.428(7)	O(30)-C(31)	1.391(7)
C(31)-O(32)	1.441(6)	C(31)-C(36)	1.512(9)
O(32)-C(33)	1.441(7)	C(33)-C(34)	1.547(9)
C(33)-C(37)	1.499(7)	C(34)-C(35)	1.532(6)
C(35)-C(36)	1.503(7)	C(35)-N(38)	1.489(8)
C(36)-O(41)	1.403(6)	N(38)-C(39)	1.450(8)
N(38)-C(40)	1.461(8)	C(49)-C(52)	1.486(10)

从单晶数据测得的选定的键角示于表 4。

表 4

CP-472, 295 一水合物的键角			
C(2)-O(1)-C(15)	119.1(4)	O(1)-C(2)-C(3)	112.4(4)
O(3)-C(2)-O(16)	122.7(5)	C(3)-C(2)-O(16)	124.8(5)
C(2)-C(3)-C(4)	109.2(4)	C(2)-C(3)-C(17)	109.1(5)
C(4)-C(3)-C(17)	115.2(4)	C(3)-C(4)-C(5)	111.2(4)
C(3)-C(4)-O(18)	111.1(4)	C(5)-C(4)-O(18)	109.7(4)
C(4)-C(5)-C(6)	109.9(4)	C(4)-C(5)-C(29)	110.9(5)
C(6)-C(5)-C(29)	113.3(4)	C(5)-C(6)-C(7)	114.6(4)
C(5)-C(6)-O(30)	112.3(4)	C(7)-C(6)-O(30)	105.0(5)
C(6)-C(7)-C(8)	111.7(4)	C(6)-C(7)-C(42)	109.7(4)
C(8)-C(7)-C(42)	110.1(5)	C(6)-C(7)-O(51)	106.6(4)
C(8)-C(7)-O(51)	111.3(4)	C(42)-C(7)-O(51)	107.3(4)
C(7)-C(8)-C(9)	117.8(5)	C(8)-C(9)-C(10)	113.0(4)
C(8)-C(9)-C(43)	110.7(5)	C(10)-C(9)-C(43)	108.5(5)
C(9)-C(10)-N(11)	111.6(5)	C(10)-N(11)-C(12)	117.3(5)
N(11)-C(12)-C(13)	106.6(4)	N(11)-C(12)-C(45)	112.9(5)
C(13)-C(12)-C(45)	115.4(5)	C(12)-C(13)-C(14)	117.4(4)
C(12)-C(13)-O(46)	109.1(5)	C(14)-C(13)-O(46)	108.5(5)
C(13)-C(14)-C(15)	107.3(4)	C(13)-C(14)-O(47)	107.7(4)
C(15)-C(14)-O(47)	107.8(5)	C(13)-C(14)-C(48)	113.4(5)
C(15)-C(14)-C(48)	112.3(5)	O(47)-C(14)-C(48)	108.1(4)
O(1)-C(15)-C(14)	105.6(5)	O(1)-C(15)-C(49)	108.3(4)
O(14)-C(15)-C(49)	116.3(4)	C(4)-O(18)-C(19)	114.3(4)
O(18)-C(19)-O(20)	112.6(5)	O(18)-C(19)-C(24)	111.2(5)
O(20)-C(19)-C(24)	111.4(4)	C(19)-O(20)-C(21)	114.0(4)
O(20)-C(21)-C(22)	111.8(5)	C(20)-C(21)-C(25)	103.9(4)
C(22)-C(21)-C(25)	115.3(4)	C(21)-C(22)-C(23)	107.7(4)
C(21)-C(22)-O(26)	107.3(5)	C(23)-C(22)-O(26)	108.9(5)
C(21)-C(22)-C(26A)	114.4(5)	C(23)-C(22)-C(26A)	115.9(5)
O(26)-C(22)-C(26A)	102.1(4)	C(22)-C(23)-C(24)	110.2(5)
C(22)-C(23)-C(27)	112.294)	C(24)-C(23)-C(27)	109.5(5)
C(22)-C(23)-O(28)	101.9(4)	C(24)-C(23)-O(28)	112.5(4)
C(27)-C(23)-O(28)	110.4(5)	C(19)-C(24)-C(23)	115.7(5)
C(22)-C(26A)-N(26B)	116.5(4)	C(26A)-N(26B)-C(26C)	106.6(4)
N(26B)-C(26C)-C(26D)	118.8(4)	C(26C)-C(26D)-C(26E)	115.6(6)

CP-472, 295 一水合物的键角			
C(23)-O(28)-C(28A)	118.5(4)	C(6)-O(30)-C(31)	118.0(5)
O(30)-C(31)-O(32)	106.5(4)	O(30)-C(31)-C(36)	107.5(5)
O(32)-C(31)-C(36)	109.6(4)	C(31)-O(32)-C(33)	112.0(4)
O(32)-C(33)-C(34)	108.3(5)	O(32)-C(33)-C(37)	107.2(5)
C(34)-C(33)-C(37)	111.6(4)	C(33)-C(34)-C(35)	108.9(4)
C(34)-C(35)-C(36)	112.2(5)	C(34)-C(35)-N(38)	116.9(4)
C(36)-C(35)-N(38)	108.7(5)	C(31)-C(36)-C(35)	111.3(5)
C(31)-C(36)-O(41)	108.2(4)	C(35)-C(36)-O(41)	109.9(5)
C(35)-N(38)-C(39)	111.8(5)	C(35)-N(38)-C(40)	114.5(5)
C(39)-N(38)-C(40)	110.7(5)	C(15)-C(49)-C(52)	114.8(4)

以上三维结构显示了精制的晶体结构的图形。在此分析中未确定绝对构型，因为在结构中未出现“重原子”。

实施例 4: 晶态 CP-472, 295 倍半水合物的制备

在室温将 CP-472, 295 (0.3 g) 溶于 1 ml 乙酸乙酯中。向此清亮溶液中加入 0.4 ml 水。将溶液搅拌过夜，在此期间形成倍半水合物沉淀物。过滤除去沉淀。

本发明不限于上述实施例和详细描述的内容，以下的权利要求进一步定义了它的范围。