



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102746353 A

(43) 申请公布日 2012. 10. 24

(21) 申请号 201210128830. 3

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2008. 01. 22

C07H 17/08 (2006. 01)

(30) 优先权数据

C07H 1/06 (2006. 01)

60/881, 950 2007. 01. 22 US

A61K 31/7048 (2006. 01)

11/831, 886 2007. 07. 31 US

A61P 31/04 (2006. 01)

A61P 1/00 (2006. 01)

(62) 分案原申请数据

200880009132. 3 2008. 01. 22

(71) 申请人 浩鼎生技公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 邱友宏 T·M·谢 A·罗梅罗

市川幸孝 许友恭

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 林柏楠

权利要求书 1 页 说明书 24 页 附图 3 页

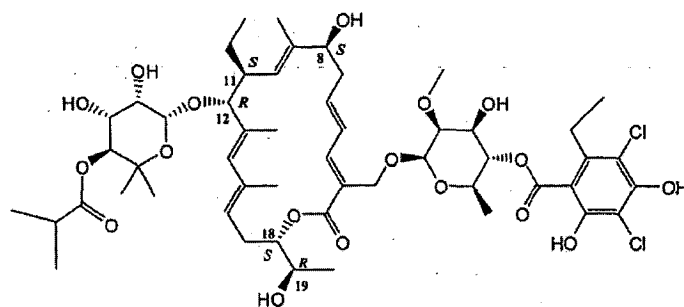
(54) 发明名称

大环多晶型物, 包含这类多晶型物的组合物
及其使用和制备方法

(57) 摘要

本发明涉及展示出广谱抗生素活性的化合物的新的形式, 尤其是这类化合物的晶体的多晶型和非晶型, 包含这类化合物的这类晶体多晶型和非晶型的组合物, 其制备方法和用途。本发明的化合物和组合物用于制药工业, 例如用于治疗或预防与使用抗生素、化疗或抗病毒疗法相关的疾病或障碍, 包括, 但不限于结肠炎, 例如假膜性结肠炎; 抗生素相关性腹泻; 和困难梭梭菌 (*Clostridium difficile*) ("C. difficile")、产气荚膜梭菌 ("C. perfringens")、葡萄球菌属 (*Staphylococcus*) 种类, 例如甲氧西林 - 抗性葡萄球菌属或包括万古霉素 - 抗性肠球菌属的肠球菌属 (*Enterococcus*) 造成的感染。

1. 包含式 I 化合物的晶体多晶型物形式：



式 I

其以至少在 7.6° 、 15.4° 和 $18.8^\circ \pm 0.2$ 的衍射角 2θ 处具有峰的粉末 X 射线衍射图表征。

2. 权利要求 1 的晶体多晶型物,其进一步通过在约 150°C – 约 158°C 范围内 DSC 吸热表征
3. 药物组合物,其包含权利要求 1 或 2 的晶体多晶型物。
4. 权利要求 3 的药物组合物,其中式 I 的多晶型物占总重的至少约 75% – 约 99.99%。
5. 权利要求 3 的药物组合物,其中式 I 的多晶型物占总重的至少约 85%。
6. 权利要求 3 的药物组合物,其中式 I 的多晶型物占总重的至少约 90%。
7. 权利要求 3 的药物组合物,其中式 I 的多晶型物占总重的至少约 95%。
8. 权利要求 3 的药物组合物,其中式 I 的多晶型物占总重的至少约 99%。
9. 权利要求 3-8 的任意项的药物组合物,其中所述的药物组合物是固体剂型。
10. 权利要求 3-9 的任意项的药物组合物,其进一步包含可药用的赋形剂。
11. 用于在哺乳动物中治疗或预防细菌感染的权利要求 3-10 的任意项的药物组合物。
12. 权利要求 11 的药物组合物,其中所述的哺乳动物是人。
13. 权利要求 11 或 12 的药物组合物,其中所述的细菌感染是难辨梭菌感染。
14. 权利要求 11-13 的任意项的药物组合物,其中所述的细菌感染是胃肠道感染。

大环多晶型物, 包含这类多晶型物的组合物及其使用和制备方法

[0001] 本申请是中国专利申请 200880009132.3 的分案申请, 原申请的申请日是 2008 年 1 月 22 日, 发明名称是“大环多晶型物, 包含这类多晶型物的组合物及其使用和制备方法”。

[0002] 1. 相关申请

[0003] 本申请要求 2007 年 7 月 31 日提交的美国专利申请号 11/831,886 和 2007 年 1 月 22 日提交的美国临时专利申请号 60/881,950 的权益, 将这些文献各自披露的完整内容引入本文作为参考。

[0004] 2. 发明领域

[0005] 本发明包括展示出广谱抗生素活性的化合物的新的形式, 尤其是这类化合物的晶体的多晶型和非晶型, 包含这类化合物的这类晶体多晶型和非晶型的组合物, 其制备方法和用途。本发明的化合物和组合物用于制药工业, 例如用于治疗或预防与使用抗生素、化疗或抗病毒疗法相关的疾病或障碍, 包括, 但不限于结肠炎, 例如假膜性结肠炎; 抗生素相关性腹泻; 和因难辨梭菌 (*Clostridium difficile*) (“*C. difficile*”)、产气荚膜梭菌 (“*C. perfringens*”)、葡萄球菌属 (*Staphylococcus*) 种类, 例如甲氧西林-抗性葡萄球菌属或包括万古霉素-抗性肠球菌属的肠球菌属 (*Enterococcus*) 造成的感染。

[0006] 3. 发明背景

[0007] 抗生素相关性腹泻 (“AAD”) 疾病因产生毒素的难辨梭菌、包括抗甲氧西林金黄色葡萄球菌 (“MRSA”) 的金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) (“*S. aureus*”) 和产气荚膜梭菌的菌株导致。AAD 代表了对医疗保健系统的巨大经济负担, 仅在美国保守地估计每年医院费用超过 30-60 亿美元。

[0008] AAD 为医院和长期医疗机构的显著问题。难辨梭菌为医院环境中 AAD 的主要原因, 约占 AAD 病例的 20%, 并且大部分病例为抗生素相关性结肠炎 (“AAC”)。难辨梭菌相关性腹泻 (“CDAD”) 的发病率上升归因于频繁对住院患者开具广谱抗生素处方。

[0009] 台勾霉素为一族最初分离自桔橙指孢囊菌 (*Dactylosporangium aurantiacum*) 发酵肉汤的 18 元大环内酯类抗生素。台勾霉素为有效性的革兰氏阳性抗生素, 特别地, 尤其是台勾霉素 B 表现出对各种细菌病原体且特别是对革兰氏阳性细菌难辨梭菌的活性 (Antimicrob. Agents Chemother., 1991, 1108-1111)。用合适的溶剂纯化台勾霉素, 其中台勾霉素 B 表现出 143-145°C 的熔点 (例如, 参见 J.E. Hochlowski 等, J. Antibiotics, vol. XL, no. 5, 第 575-588 页 (1987))。

[0010] 化合物的多晶型特性在药学和药理学方面可以具有决定性的重要性。作为定义, 多晶型物为作为晶格中的分子排序结果而具有不同物理特性的相同分子的晶体。由多晶型物表现出的物理特性上的差异影响药物参数, 诸如储存稳定性、可压缩性和密度 (在制剂和产品生产中重要的) 和溶出速率 (在测定生物利用度方面的重要因素)。稳定性上的差异可以因化学反应性改变 (例如差别氧化, 使得剂型在由一种多晶型物组成时比由另一种多晶型物组成时更为快速地变色) 或机械改变 (例如片剂在储存时碎裂, 因为动力学有利的多晶型物转化成热力学更稳定的多晶型物) 或它们两者 (例如一种多晶型物的片剂对高

湿度下的崩解更为敏感)所致。作为溶解度/溶出度差异的结果,在极端情况下,某些多晶形转变可以导致功效缺乏,或在另一种极端情况下,可能产生毒性。此外,晶体的物理特性在加工上是重要的:例如,一种多晶型物更可能形成溶剂合物或可能难以过滤并且洗涤掉杂质(即颗粒形状和粒度分布在一种多晶型物与另一种多晶型物之间可能不同)。

[0011] 药物化合物各自具有最佳的治疗血药浓度和致死浓度。化合物的生物利用度决定获得理想血中浓度所必需的药物的剂量规格。如果药物作为在生物利用度方面不同的两种或多种多晶型物结晶,那么最佳剂量取决于制剂中存在的多晶型物。某些药物在治疗浓度与致死浓度之间表现出狭窄的范围。因此,因医疗和经济原因而生产和销售热力学稳定性的多晶型物,基本上无其它动力学有利的或不利的多晶型物形式的药物变得具有重要性。

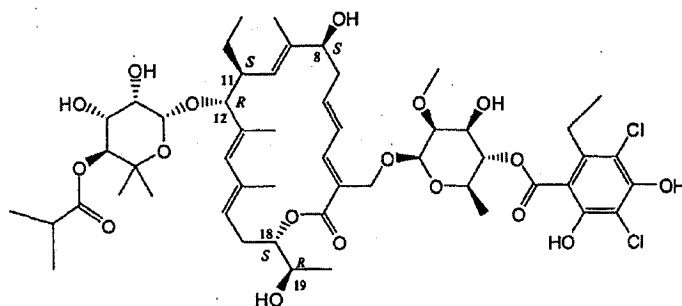
[0012] 因此,对研发在治疗或预防与细菌病原体相关的障碍上有效的安全而有效的药物多晶型物存在明显需求。本发明人已经鉴定了表现出广谱抗生素活性的 18 元大环内酯化合物的新的晶型和非晶型。

[0013] 4. 发明概述

[0014] 本发明包括用于治疗或预防细菌感染和原生动感染的大环内酯化合物的新的晶型和非晶型。在一个示例性的实施方案中,本发明的大环内酯化合物的新的晶型和非晶型表现出广谱抗生素活性。因此,令人意外的是,已经鉴定了大环内酯化合物的新的晶型和非晶型,它们作为在治疗或预防细菌感染和原生动感染,尤其是与格兰氏阳性菌和格兰氏阴性菌且特别是格兰氏阳性菌相关的那些感染中具有广谱活性的抗生素而起作用。

[0015] 本发明在一个实施方案中包括式 I 的大环内酯的新的晶型和非晶型:

[0016]



式 I

[0017] 本发明在另一个实施方案中包括具有不同量式 I 的化合物的数种化合物的混合物,其形式具有用于制备药物组合物所必需的稳定性。

[0018] 本发明在另一个实施方案中包括获自台勾霉素和式 I 化合物的混合物的多晶型物。

[0019] 本发明在另一个实施方案中包括式 I 化合物的新的晶型和非晶型。

[0020] 本发明在另一个实施方案中包括包含式 I 化合物的药物组合物。

[0021] 本发明在另一个实施方案中包括包含式 I 化合物的药物组合物,其中式 I 化合物的存在量大于 90% 重量。

[0022] 本发明在另一个实施方案中包括包含式 I 化合物的一种或多种新的晶型和非晶型的药物组合物。

[0023] 本发明在另一个实施方案中包括包含台勾霉素和式 I 化合物的混合物的药物组

合物。

[0024] 本发明在另一个实施方案中包括包含台勾霉素和至少约 75% 或 75% 以上重量的式 I 化合物的混合物的药物组合物。本发明在另一个实施方案中包括包含台勾霉素和至少约 80% 或 80% 以上重量的式 I 化合物的混合物的药物组合物。本发明在另一个实施方案中包括包含台勾霉素和至少约 85% 或 85% 以上重量的式 I 化合物的混合物的药物组合物。本发明在另一个实施方案中包括包含台勾霉素和至少约 90% 或 90% 以上重量的式 I 化合物的混合物的药物组合物。本发明在另一个实施方案中包括包含台勾霉素和至少约 95% 或 95% 以上重量的式 I 化合物的混合物的药物组合物。本发明在另一个实施方案中包括包含台勾霉素和至少约 99% 或 99% 以上重量的式 I 化合物的混合物的药物组合物。

[0025] 本发明还包括治疗或预防疾病或障碍、包括但不限于细菌感染和原生动物感染的方法, 包括对此需要的个体、优选哺乳动物施用治疗或预防有效量的包含本发明化合物的组合物或制剂。

[0026] 在一个示例性的实施方案中, 所述的组合物或制剂包含具有不同量式 I 化合物的数种化合物的混合物。在另一个实施方案中, 所述的组合物或制剂包含台勾霉素和式 I 化合物的混合物。在另一个实施方案中, 所述的组合物或制剂包含式 I 化合物的新的晶型和非晶型。在另一个实施方案中, 所述的组合物或制剂包含式 I 化合物的新的晶型和非晶型和台勾霉素的混合物。

[0027] 在另一个具体的实施方案中, 所治疗或预防的疾病或障碍由产生毒素的难辨梭菌、包括抗甲氧西林金黄色葡萄球菌 ("MRSA") 的金黄色葡萄球菌 ("S. aureus") 和产气荚膜梭菌的菌株导致。在另一个具体的实施方案中, 所治疗或预防的疾病或障碍为抗生素相关性腹泻。

[0028] 5. 附图简述

[0029] 图 1 显示由甲醇和水生产的式 I 的第一种多晶型物化合物的 X-射线粉末衍射图。

[0030] 图 2 显示由乙酸乙酯生产的式 I 的第二种多晶型物化合物的 X-射线粉末衍射图。

[0031] 图 3 显示温度对由甲醇和水生产的台勾霉素混合物的影响。DSC 表示在 169°C 下开始的吸热曲线和在 223°C 下开始的重量减轻。约 177°C 下的吸热曲线相当于式 I 的化合物的第一种多晶型物熔化。

[0032] 6. 附图详细描述

[0033] 6.1. 一般性描述

[0034] 本发明广泛包括具有不同量的式 I 化合物的数种化合物的混合物。本发明人令人意外地确定式 I 的化合物的晶体多晶型和非晶型和任选的台勾霉素混合物的形成取决于结晶溶剂和结晶或沉淀方法和条件的选择。

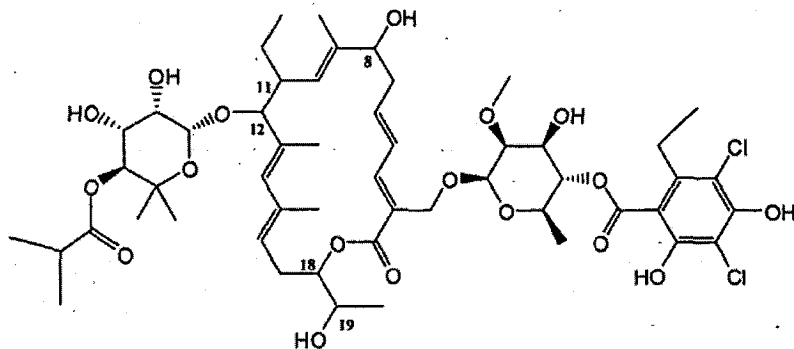
[0035] 本发明在一个实施方案中包括台勾霉素和式 I 化合物的混合物。本发明在另一个实施方案中包括式 I 的化合物的新的晶型和非晶型与任选的台勾霉素混合物。本发明在另一个实施方案中包括式 I 的化合物的新的晶型和非晶型和台勾霉素的混合物。在另一个实施方案中, 本发明包括包含式 I 化合物的第一种多晶型物、式 I 化合物的第二种多晶型物和其它多晶型、非晶型及其混合物的混合物。

[0036] 在另一个具体的实施方案中, 所述的晶体多晶型物和非晶型获自台勾霉素的混合物。

[0037] 在另一个实施方案中,式 I 化合物的晶体多晶型物表现出有代表性的粉末衍射图,它至少在下列衍射角 2θ 处包含峰: 7.7° 、 15.0° 和 $18.8^\circ \pm 0.04$, 优选 ± 0.1 , 更优选 ± 0.15 , 甚至更优选 ± 0.2 。在另一个实施方案中,式 I 的化合物的晶体多晶型物表现出有代表性的粉末衍射图,它至少在下列衍射角 2θ 处包含峰: 7.8° 、 15.1° 和 $18.8^\circ \pm 0.04$, 优选 ± 0.1 , 更优选 ± 0.15 , 甚至更优选 ± 0.2 。

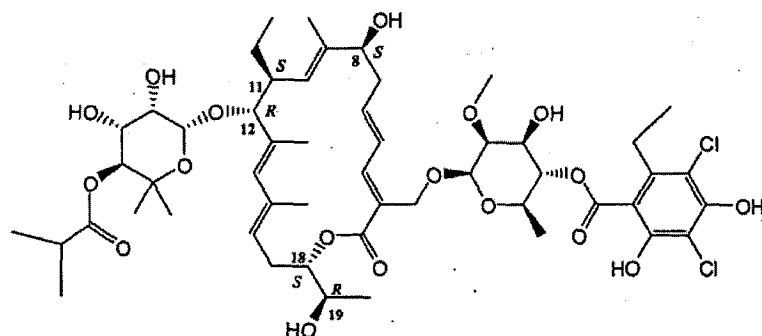
[0038] 在另一个实施方案中,所述的多晶型物具有如下化学结构:

[0039]



[0040] 在另一个实施方案中,所述的多晶型物具有式 I 化合物的化学结构:

[0041]



式 I

[0042] 在另一个实施方案中,所述的多晶型物进一步包含至少一种选自台勾霉素混合物的化合物。

[0043] 在另一个实施方案中,式 I 的多晶型物的存在量至少约为 75% - 约 99.99%。

[0044] 在另一个实施方案中,式 I 的多晶型物的存在量至少约为 75%。

[0045] 在另一个实施方案中,式 I 的多晶型物的存在量至少约为 80%。

[0046] 在另一个实施方案中,式 I 的多晶型物的存在量至少约为 85%。

[0047] 在另一个实施方案中,式 I 的多晶型物的存在量至少约为 90%。

[0048] 在另一个实施方案中,式 I 的多晶型物的存在量至少约为 93%。

[0049] 在另一个实施方案中,式 I 的多晶型物的存在量至少约为 95%。

[0050] 在另一个实施方案中,式 I 的多晶型物的存在量至少约为 99%。

[0051] 在另一个实施方案中,所述的晶体多晶型物获自表现出约 163°C - 约 169°C 熔点的台勾霉素混合物。在另一个实施方案中,所述的晶体多晶型物获自表现出约 160°C - 约 170°C 熔点的台勾霉素混合物。在另一个实施方案中,所述的晶体多晶型物获自表现出约 155°C - 约 175°C 熔点的台勾霉素混合物。

[0052] 在另一个实施方案中,所述的晶体多晶型物获自在约 174℃ - 约 186℃;优选 175-185℃范围表现出 DSC 吸热的台勾霉素混合物。

[0053] 在另一个实施方案中,所述的晶体多晶型物获自台勾霉素混合物,它表现出至少在下列衍射角 2θ 处包含峰的粉末衍射图: 7.7° 、 15.0° 和 $18.8^\circ \pm 0.04$, 优选 ± 0.1 , 更优选 ± 0.15 , 甚至更优选 ± 0.2 , 并且表现出约 163℃ - 约 169℃的熔点。

[0054] 在另一个实施方案中,所述的晶体多晶型物获自台勾霉素混合物,它表现出至少在下列衍射角 2θ 处包含峰的粉末衍射图: 7.7° 、 15.0° 和 $18.8^\circ \pm 0.04$, 优选 ± 0.1 , 更优选 ± 0.15 , 甚至更优选 ± 0.2 , 并且表现出约 160℃ - 约 170℃的熔点。

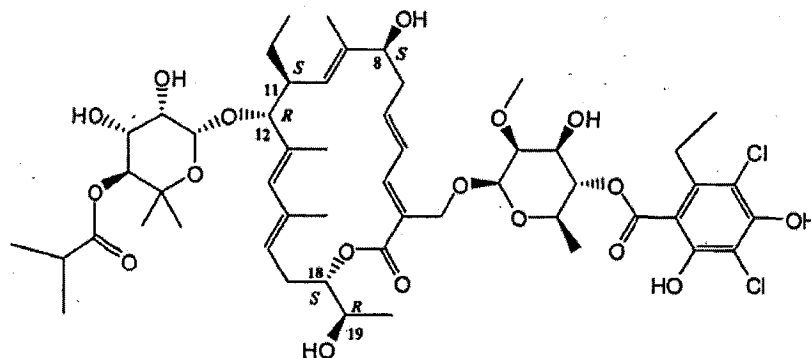
[0055] 另一个实施方案包括获自台勾霉素混合物的晶体多晶型物,该混合物表现出至少在下列衍射角 2θ 处包含峰的粉末衍射图: 7.7° 、 15.0° 和 $18.8^\circ \pm 0.04$, 优选 ± 0.1 , 更优选 ± 0.15 , 甚至更优选 ± 0.2 。在一个具体的实施方案中,所述的多晶型物具有式 I 化合物的化学结构。在另一个实施方案中,所述的晶体多晶型物进一步包含至少一种选自台勾霉素混合物的化合物。

[0056] 在另一个实施方案中,晶体多晶型物获自表现出约 150℃ - 约 156℃熔点的混合物。

[0057] 在另一个实施方案中,晶体多晶型物获自台勾霉素混合物,该混合物表现出至少在下列衍射角 2θ 处包含峰的粉末衍射图: 7.4° 、 15.5° 和 $18.8^\circ \pm 0.2$, 并且表现出约 150℃ - 约 156℃的熔点。

[0058] 本发明的另一个实施方案包括药物组合物,该药物组合物包含治疗或预防有效量的下式化合物的晶体多晶型物:

[0059]



[0060] 和药学上可接受的载体。

[0061] 在一个具体的实施方案中,所述的药物组合物包含式 I 化合物的第一种多晶型物、式 I 化合物的第二种多晶型物、式 I 化合物的其它多晶型、式 I 化合物的非晶型及其混合物。

[0062] 在另一个实施方案中,所述药物组合物中的晶体多晶型物在下列衍射角 2θ 处具有峰: 7.7° 、 15.0° 和 $18.8^\circ \pm 0.04$, 优选 ± 0.1 , 更优选 ± 0.15 , 甚至更优选 ± 0.2 。

[0063] 在另一个实施方案中,所述药物组合物中的晶体多晶型物进一步包含至少一种选自台勾霉素混合物的化合物。

[0064] 在另一个实施方案中,式 I 的化合物以至少约 75% - 约 99.99%, 优选约 75%、约 85%、约 95%或约 99%存在。

[0065] 在另一个实施方案中,所述药物组合物中的晶体多晶型物表现出约 163℃ - 约 169℃的熔点。

[0066] 另一个实施方案包括药物组合物,其包含台勾霉素的晶体多晶型物,它在下列衍射角 2θ 处的粉末衍射图中包含峰: 7.6° 、 15.4° 和 $18.8^\circ \pm 0.04$, 优选 ± 0.1 , 更优选 ± 0.15 , 甚至更优选 ± 0.2 。在一个具体的实施方案中,该药物组合物进一步包含至少一种选自台勾霉素混合物的化合物。在另一个具体的实施方案中,式 I 的化合物约占 75% - 约 99.99%, 优选 75%、85%、95% 或 99%。

[0067] 在另一个实施方案中,本发明包括药物组合物,其包含立体异构体纯的 R- 台勾霉素和低于 15% 的台勾霉素混合物。在另一个实施方案中,本发明包括药物组合物,其包含立体异构体纯的 R- 台勾霉素和低于 10% 的台勾霉素混合物。在另一个实施方案中,本发明包括药物组合物,其包含立体异构体纯的 R- 台勾霉素和低于 7% 的台勾霉素混合物。在另一个实施方案中,本发明包括药物组合物,其包含立体异构体纯的 R- 台勾霉素和低于 5% 的台勾霉素混合物。在另一个实施方案中,本发明包括药物组合物,其包含立体异构体纯的 R- 台勾霉素和低于 1% 的台勾霉素混合物。在另一个实施方案中,本发明包括药物组合物,其包含立体异构体纯的 R- 台勾霉素和低于 15% 的 S- 台勾霉素混合物。在另一个实施方案中,本发明包括药物组合物,其包含立体异构体纯的 R- 台勾霉素和低于 10% 的 S- 台勾霉素混合物。在另一个实施方案中,本发明包括药物组合物,其包含立体异构体纯的 R- 台勾霉素和低于 7% 的 S- 台勾霉素混合物。在另一个实施方案中,本发明包括药物组合物,其包含立体异构体纯的 R- 台勾霉素和低于 5% 的 S- 台勾霉素混合物。在另一个实施方案中,本发明包括药物组合物,其包含立体异构体纯的 R- 台勾霉素和低于 1% 的 S- 台勾霉素混合物。在另一个实施方案中,本发明包括药物组合物,其包含立体异构体纯的 R- 台勾霉素和低于 15% 的闰年霉素 A4 混合物。在另一个实施方案中,本发明包括药物组合物,其包含立体异构体纯的 R- 台勾霉素和低于 10% 的闰年霉素 A4 混合物。在另一个实施方案中,本发明包括药物组合物,其包含立体异构体纯的 R- 台勾霉素和低于 7% 的闰年霉素 A4 混合物。在另一个实施方案中,本发明包括药物组合物,其包含立体异构体纯的 R- 台勾霉素和低于 5% 的闰年霉素 A4 混合物。在另一个实施方案中,本发明包括药物组合物,其包含立体异构体纯的 R- 台勾霉素和低于 1% 的闰年霉素 A4 混合物。

[0068] 在另一个实施方案中,所述药物组合物中的晶体多晶型物表现出约 153℃ - 约 156℃的熔点。

[0069] 在另一个实施方案中,所述的治疗或预防有效量约为 0.01mg/kg- 约 1000mg/kg, 优选 0.01、0.1、1、2.5、5、10、20、50、100、250 或 500mg/kg。

[0070] 在另一个实施方案中,所述药物组合物中的晶体多晶型物适合于肠胃外施用,优选静脉内、肌内或动脉内施用。

[0071] 在另一个实施方案中,所述药物组合物中的晶体多晶型物适合于口服施用。

[0072] 本发明的另一个实施方案包括治疗细菌感染的方法,包括对有此需要的个体施用包含本发明多晶型物的药物组合物。

[0073] 在一个具体的实施方案中,所述的细菌感染在胃肠道中,优选 AAC 或 AAD。

[0074] 6.2. 定义

[0075] 术语“抗生素相关性病症”意指在抗生素疗法中破坏肠中的微生物菌丛平衡使

得致病性生物体诸如产生肠毒素的难辨梭菌、金黄色葡萄球菌和产气荚膜梭菌活跃时产生的病症。这些生物体可以导致腹泻、假膜性结肠炎和结肠炎并且表现为腹泻、尿急、腹部痛性痉挛、里急后重和发热等症状。腹泻在严重时导致脱水和与脱水相关的医学并发症。

[0076] 术语“不对称取代的”意指分子结构,其中具有 4 个四面体化合价的原子与 4 个不同原子或基团连接。最常见的情况涉及碳原子。在这类情况中,每个碳原子 2 种光学异构体(D-和L-对映体或R-和S-对映体产生,它们彼此为不能重叠的镜像。许多化合物具有一个以上不对称碳。这产生许多旋光异构体的可能性,其数量由公式 2^n 确定,其中 n 为不对称碳数。

[0077] 本文所用的术语“肉汤”意指作为在发酵过程中或之后获得的流体培养基。肉汤包含水、所需抗生素、未用过的营养物、活或死生物体、代谢产物和具有或不具有吸附产物的吸附剂的混合物。

[0078] 如本文所用并且除非另有表示,否则术语“细菌感染”和“原生动物感染”互换使用,并且包括发生在哺乳动物、鱼和鸟类中的细菌感染和原生动物感染,以及可以用诸如本发明化合物这类抗生素治疗或预防的与细菌感染和原生动物感染相关的障碍。这类细菌感染和原生动物感染和与这类感染相关的障碍包括如下:与使用抗生素、化疗或抗病毒疗法相关的障碍,包括但不限于结肠炎,例如假膜性结肠炎、抗生素相关性腹泻和因难辨梭菌、产气荚膜梭菌、葡萄球菌属种类、甲氧西林-抗性葡萄球菌属或肠球菌属包括万古霉素-抗性肠球菌属造成的感染;抗生素相关性腹泻,包括产生毒素的难辨梭菌、金黄色葡萄球菌包括抗甲氧西林金黄色葡萄球菌和产气荚膜梭菌的菌株导致的那些;和抗生素相关性结肠炎;与肺炎葡萄球菌(*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*)或消化链球菌属某些菌(*Peptostreptococcus* spp.)感染相关的肺炎、中耳炎、鼻窦炎、支气管炎、扁桃腺炎和乳突炎;与酿脓链球菌(*Streptococcus pyogenes*)、C和G族链球菌(*streptococci*)、*Clostridium diptheriae*或*Actinobacillus haemolyticum*感染相关的咽炎(pharyngitis)、风湿热和肾小球肾炎;与肺炎支原体(*Mycoplasma pneumoniae*)、嗜肺军团菌(*Legionella pneumophila*)、肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、流感嗜血菌或肺炎衣原体(*Chlamydia pneumoniae*)感染相关的呼吸道感染;与金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、凝固酶阳性葡萄球菌(coagulase-positive staphylococci)(例如表皮葡萄球菌(*S. epidermis*)和溶血葡萄球菌(*S. hemolyticus*))、酿脓葡萄球菌、无乳链球菌(*Streptococcus agalactiae*)、C-F族葡萄球菌(微小菌落链球菌)、草绿色链球菌(*viridans streptococci*)、极小棒杆菌(*Corynebacterium minutissimum*)、梭菌属某些种(*Clostridium* spp.)或汉氏巴尔通氏体(*Bartonella henselae*)感染相关的不复杂的皮肤和软组织感染、脓肿和骨髓炎和产褥热;与腐生葡萄球菌(*Staphylococcus saprophyticus*)或肠球菌属种类感染相关的不复杂的急性泌尿道感染;尿道炎和宫颈炎;和与沙眼衣原体(*Chlamydia trachomatis*)、杜氏嗜血菌(*Haemophilus ducreyi*)、苍白密螺旋体(*Treponema pallidum*)、尿素分解尿素支原体(*Ureaplasma urealyticum*)或淋病奈瑟氏球菌(*Neisseria gonorrhea*)感染相关的性传播疾病;与金黄色葡萄球菌(食物中毒和中毒性休克综合征)或A、B和C族链球菌感染相关的毒素疾病;与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)感染相关的溃疡,与回归热疏螺

旋体 (*Borrelia recurrentis*) 感染相关的全身发热综合征 ; 与布氏疏螺旋体 (*Borrelia burgdorferi*) 感染相关的莱姆病, 与沙眼衣原体 (*Chlamydia trachomatis*)、淋病奈瑟氏球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、酿脓葡萄球菌、流感嗜血菌或利斯特菌属某些菌 (*Listeria* spp.) 感染相关的结膜炎、角膜炎和泪囊炎 ; 与鸟分枝杆菌 (*Mycobacterium avium*) 或胞内分枝杆菌 (*Mycobacterium intracellulare*) 感染相关的弥散性鸟复合分枝杆菌 (MAC) 病 ; 与空肠弯曲杆菌空肠亚种 (*Campylobacter jejuni*) 感染相关的胃肠炎, 与隐孢子虫属某些菌 (*Cryptosporidium* spp.) 感染相关的肠内原生动物 ; 与草绿色链球菌感染相关的牙性感染 ; 与百日咳博德特菌 (*Bordetella pertussis*) 感染相关的持久性咳嗽 ; 与产气荚膜梭菌或拟杆菌属某些菌 (*Bacteroides* spp.) 感染相关的气性坏疽 ; 和与幽门螺杆菌或肺炎衣原体感染相关的动脉粥样硬化。动物中与这类可以治疗或预防的感染相关的细菌感染和原生动物感染包括如下 : 与 *P. haem.*、*P. multocida*、牛枝原体 (*Mycoplasma bovis*) 或博德特菌属某些种 (*Bordetella* spp.) 感染相关的牛呼吸性疾病 ; 与大肠杆菌 (*E. coli*) 或原生动物 (例如球虫目 (*coccidia*)、隐孢子虫属等) 感染相关的母牛肠病 ; 与金黄色葡萄球菌、乳房链球菌 (*Strep. uberis*)、无乳链球菌、停乳链球菌 (*Strep. dysgalactiae*)、克雷伯氏菌属的种类 (*Klebsiella* spp.)、棒杆菌属 (*Corynebacterium*) 或肠球菌属的某些种感染相关的奶牛乳腺炎 ; 与大叶性肺炎放线杆菌 (*A. pleuro.*)、*P. multocida* 或支原体属某些种 (*Mycoplasma* spp.) 感染相关的猪呼吸性疾病 ; 与 *E. coli* *Lawsonia intracellularis*、沙门菌属 (*Salmonella*) 或猪痢疾小蛇菌 (*Serpulina hyodysenteriae*) 感染相关的猪肠病 ; 梭杆菌属某些种 (*Fusobacterium* spp.) 感染相关的母牛腐蹄病 ; 与大肠杆菌感染相关的母牛子宫炎 ; 与坏死梭杆菌 (*Fusobacterium necrophorum*) 或结节拟杆菌 (*Bacteroides nodosus*) 感染相关的母牛毛疣 ; 与牛莫拉菌 (*Moraxella bovis*) 感染相关的母牛红眼 ; 与大肠杆菌感染相关的狗和猫原生动物 (例如 *neosporium*) 尿道感染的感染相关的母牛早产性流产 ; 与表皮葡萄球菌、中间葡萄球菌 (*Staph. intermedius*)、凝固酶阴性葡萄球菌 (*coagulase neg. Staph*) 或 *P. multocida* 感染相关的狗和猫的皮肤和软组织感染 ; 和与产碱菌属某些种 (*Alcaligenes* spp.)、拟杆菌属某些种、梭菌属某些种、肠杆菌属某些种 (*Enterobacter* spp.)、真细菌属 (*Eubacterium*)、消化链球菌属 (*Peptostreptococcus*)、紫单胞菌属 (*Porphyromonas*) 或普雷沃氏菌属 (*Prevotella*) 感染相关的狗和猫牙齿或口腔感染。与这类可以按照本发明方法治疗或预防的感染相关的细菌感染和原生动物障碍在 Sanford, J. P. 等, " *The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy*, " 第 27 版 (*Antimicrobial Therapy, Inc.*, 1996) 中涉及。

[0079] 如本文所用并且除非另有表示, 否则术语 " 粘合剂 " 意指用于将粘合特性传递给粉状物质的试剂。粘合剂或 " 制粒剂 " 因其有时为已知的而将粘着性传递给片剂, 从而确保该片剂在压制后保持完整并且通过配制所需硬度和大小的颗粒改善自由流动性。用作粘合剂的材料包括淀粉 ; 明胶 ; 糖类, 诸如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糖蜜和乳糖 ; 天然和合成树胶, 诸如阿拉伯胶、藻酸钠、爱尔兰苔藓植物提取物、panwar 树胶、印度胶, 车前子壳胶浆 (*mucilage of isapol husks*)、羧甲基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、硅酸镁铝、微晶纤维素、微晶葡萄糖、直链淀粉和落叶松阿拉伯半乳聚糖等。

[0080] 如本文所用并且除非另有表示, 否则术语 " 生物可水解的酰胺 "、" 生物可水解的酯 "、" 生物可水解的氨基甲酸酯 "、" 生物可水解的碳酸酯 "、" 生物可水解的酰

脲”、“生物可水解的磷酸酯”意指具有如下特性的相应化合物的酰胺、酯、氨基甲酸酯、碳酸酯、酰脲或磷酸酯：1) 不干扰化合物的生物活性，而可以赋予该化合物有利的体内特性，诸如摄取、作用持续时间或作用起效；或 2) 无生物学活性，而在体内被转化成生物活性化合物。生物可水解的酯类的实例包括但不限于低级烷基酯类、低级酰氧基烷基酯类（诸如乙酰氧基甲基、乙酰氧基乙基、氨基羰基氧基-甲基、新戊酰氧基甲基和新戊酰氧基乙基酯类）、内酯基酯类（诸如酞基和硫代酞基酯类）、低级烷氧基酰氧基烷基酯类（诸如甲氧羰基氧基-甲基、乙氧羰基氧基乙基和异丙氧羰基氧基乙基酯类）、烷氧基烷基酯类、胆碱酯类和酰氨基烷基酯类（诸如乙酰氨基甲基酯类）。生物可水解的酰胺类的实例包括但不限于低级烷基酰胺类、氨基酸酰胺类、烷氧基酰基酰胺类和烷基氨基烷基-羰基酰胺类。生物可水解的氨基甲酸酯类的实例包括但不限于低级烷基胺类、取代的乙二胺类、氨基酸类、羟基烷基胺类、杂环和杂芳族胺类和聚醚胺类。

[0081] 如本文所用并且除非另有表示，否则术语“载体”意指施用的组合物中具有稀释剂、辅剂、赋形剂或媒介物。这类药物载体可以为无菌液体，诸如水和油，包括石油、动物、植物或合成来源的那些，诸如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。

[0082] 如本文所用并且除非另有表示，否则术语“本发明的化合物”共同意指式 I 的化合物和 / 或其药学上可接受的盐和多晶型物。本发明的化合物在本文中根据其化学结构和 / 或化学名称鉴定。如果化合物既涉及化学结构，又涉及化学名称并且化学结构和化学名称矛盾，那么化学结构决定化合物的鉴定。本发明的化合物可以包含一个或多个手性中心和 / 或双键，且由此作为立体异构体存在，诸如双键异构体（即几何异构体）、对映体或非对映体。按照本发明，本文所述的化学结构和由此的本发明化合物包括所有相应的化合物对映体和立体异构体，即立体化学纯的形式（例如几何纯、对映体纯或非对映异构体纯）和对映体和立体异构体混合物。可以通过众所周知的方法，诸如手性-相气相色谱法、手性-相高效液相色谱法，使化合物作为手性盐复合物结晶或使化合物在手性溶剂中结晶。将对映体和立体异构体混合物拆分成其成分对映体或立体异构体。对映体和立体异构体还可以通过众所周知的不对称合成方法自立体异构体-或对映体-纯的中间体、试剂和催化剂获得。本发明的化合物优选为基本上为立体异构体纯的。在一个具体的实施方案中，术语“本发明的化合物”意指大于 75% 纯、优选大于 85% 纯、更优选大于 95% 纯且最优选大于 99% 纯和多晶型物（例如式 I 化合物的多晶型物）形式及其非晶形形式的通式化合物。

[0083] 如本文所用并且除非另有表示，否则“稀释剂”为加入以便增加制剂的松散度而使片剂达到可压缩实际大小的惰性物质。常用的稀释剂包括磷酸钙、硫酸钙、乳糖、高岭土、甘露糖醇、氯化钠、干淀粉、糖粉、二氧化硅等。

[0084] 如本文所用并且除非另有表示，否则“崩解剂 (disintegrators)”或“崩解剂 (disintegrants)”为施用后有利于片剂碎裂或崩解的物质。用作崩解剂的物质在化学上分类为淀粉、粘土、纤维素、藻胶或树胶。其它崩解剂包括硅酸镁铝 HV、甲基纤维素、琼脂、膨润土、纤维素和木材制品、天然海绵、阳离子交换树脂、藻酸、瓜尔胶、柑桔浆、交联聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素等。

[0085] 当对个体施用时（例如对动物施用用于兽用或对人体施用用于临床应用），以分离形式施用本发明的化合物。如本文所用并且除非另有表示，否则“分离的”意指从 (a) 天然来源，诸如植物或细胞，优选从细菌培养物或 (b) 合成的有机化学反应混合物的成分

中,优选通过常规技术分离本发明的化合物,本发明的化合物为纯化的。本文所用的“纯化的”意指在分离时,分离物包含至少约 70%、优选至少约 80%、更优选至少约 90%、甚至更优选至少约 95%且最优选至少约 99%的本发明化合物,以该分离物的重量为基准。

[0086] 术语“大环内酯”或“大环”意指具有通常包含 10 个原子以上的大环结构的有机分子。

[0087] 术语“18 元大环”意指具有包含 18 个原子的环结构的有机分子。

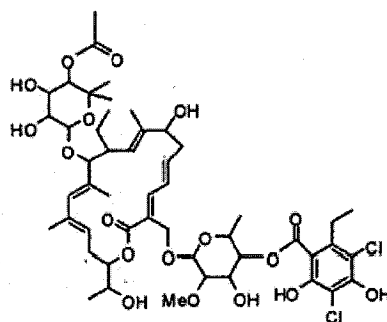
[0088] 术语“MIC”或“最小抑制浓度”意指体外抑制细菌分离物生长所需的最低抗生素浓度。测定抗生素 MIC 的常用方法在于制备包含该抗生素顺序稀释液的几支试管,然后给它们接种所关注的细菌分离物。可以根据未显示出浊度(无生长)的最低浓度的试管确定抗生素的 MIC。

[0089] 术语“MIC50”意指抑制指定细菌种类中测试的细菌菌株 50%生长所需的最低抗生素浓度。

[0090] 术语“MIC90”意指抑制指定细菌种类中测试的细菌菌株 90%生长所需的最低抗生素浓度。

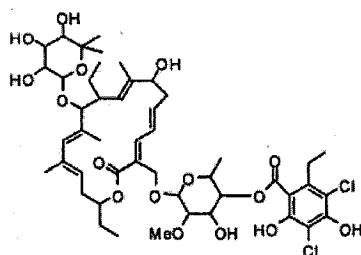
[0091] 如本文所用并且除非另有表示,否则术语“台勾霉素混合物”意指包含来自已知台勾霉素的化合物家族中的至少一种大环内酯化合物的组合物。在另一个实施方案中,术语“台勾霉素混合物”包括一种混合物,其包含已知台勾霉素化合物中的至少一个成员和式 I 的化合物,其中式 I 的化合物存在量约为 50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%、99.9%或 99.99%重量。特别地,术语“台勾霉素混合物”意指包含式 I 的化合物的组合物,其中式 I 的化合物具有 1.0 的相对保留时间(“RTT”)比,并且进一步包含下列化合物中的至少一种:

[0092]



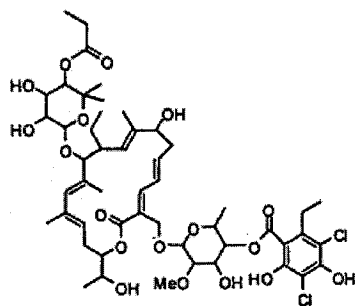
[0093] 化合物 101, RRT 比 0.71

[0094]



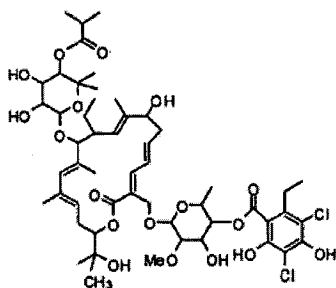
[0095] 化合物 102, RRT 比 0.81

[0096]



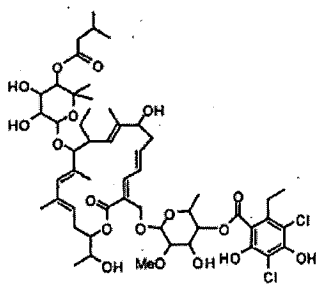
[0097] 化合物 103, RRT 比 0.84

[0098]



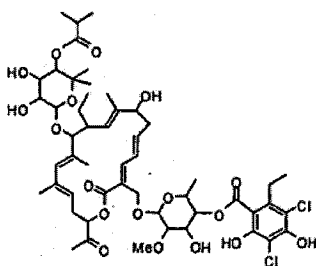
[0099] 化合物 104, RRT 比 1.13

[0100]



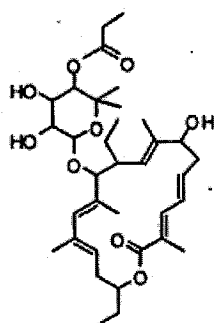
[0101] 化合物 105, RRT 比 1.19

[0102]



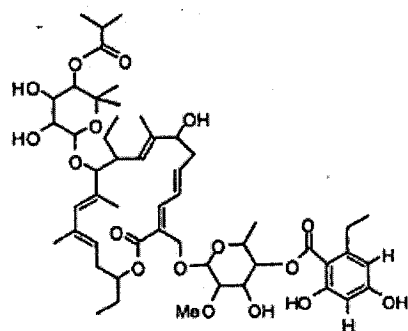
[0103] 化合物 106, RRT 比 1.24

[0104]



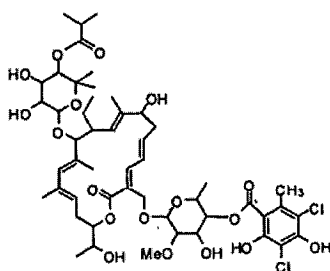
[0105] 化合物 107, RRT 比 1.39

[0106]



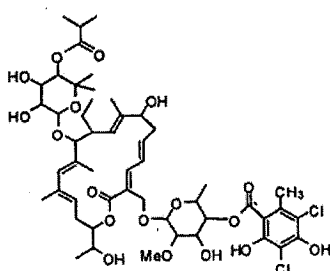
[0107] 化合物 108, RRT 比 1.48

[0108]



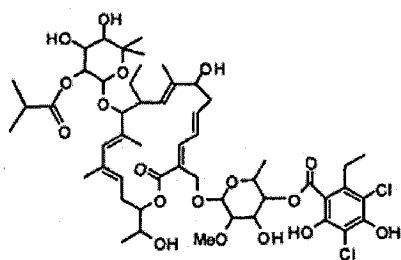
[0109] 化合物 109, RRT 比 0.89

[0110]



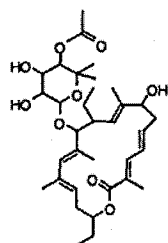
[0111] 化合物 110, RRT 比 0.92

[0112]



[0113] 化合物 111, RRT 比 0.95

[0114]



[0115] 化合物 112, RTT 比 1.10

[0116] 在某些示例性实施方案中,当化合物 109 存在于混合物中时,任选化合物 110、111 和 / 或 112 之一也存在于该混合物中。化合物 109 有时也称作闰年霉素 A4。化合物 110 有时也称作台勾霉素 F。化合物 111 有时也称作台勾霉素 C。化合物 112 有时也称作台勾霉素 A。

[0117] 如本文所用并且除非另有表示,否则术语“光学纯”、“立体异构体纯”和“基本上立体异构体纯”可以互换使用并且意指化合物的一种立体异构体或包含化合物的一种立体异构体并且基本上不含该化合物的其它立体异构体的组合物。例如,立体异构体纯的化合物或具有一个手性中心的化合物的组合物基本上不含该化合物的相对应的对映体。立体异构体纯的化合物或具有两个手性中心的化合物的组合物基本上不含该化合物的其它非对映体。典型的立体异构体纯的化合物包含大于约 80% 重量的化合物的一种立体异构体和小于约 20% 重量的该化合物的其它立体异构体,更优选大于约 90% 重量的化合物的一种立体异构体和小于约 10% 重量的该化合物的其它立体异构体,甚至更优选大于约 95% 重量的化合物的一种立体异构体和小于约 5% 重量的该化合物的其它立体异构体,且最优选大于约 97% 重量的化合物的一种立体异构体和小于约 3% 重量的该化合物的其它立体异构体。

[0118] 如本文所用并且除非另有表示,否则“药学上可接受的”意指在生理上可耐受的并且在对人体施用时一般不会产生过敏或类似不良反应,诸如嘈杂、头晕等的物质和组合物。一般而言,本文所用的术语“药学上可接受的”意指被联邦或州政府的管理部门批准或在美国药典中所列或其它一般公认用于动物且更具体地用于人的药典中所列的。

[0119] 如本文所用并且除非另有表示,否则术语“药学上可接受的水合物”意指进一步包括化学计量或非化学计量的非共价分子间作用力结合的水的本发明化合物。

[0120] 如本文所用并且除非另有表示,否则术语“药学上可接受的多晶型物”意指以几种不同形式存在的本发明化合物(例如结晶、非晶形),本发明包括所有这些形式。

[0121] 如本文所用并且除非另有表示,否则术语“药学上可接受的前体药物”意指可以在生物学条件下水解、氧化、否则就是反应(体外或体内)以便提供该化合物的式 I 的化合物的修饰的多晶型物衍生物。前体药物的实例包括但不限于包含生物可水解的部分的化合物,所述的生物可水解的部分诸如生物可水解的酰胺类、生物可水解的酯类、生物可水解的氨基甲酸酯类、生物可水解的碳酸酯类、生物可水解的酰脲类和生物可水解的磷酸酯类似物。前体药物的其它实例包括包含寡核苷酸、肽类、脂质、脂族和芳族基团或 NO、NO₂、ONO 和 ONO₂ 部分的化合物。一般可以使用众所周知的方法,诸如 Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 172178, 949982 (Manfred E. Wolff ed., 5th ed. 1995) 和 Design of Prodrugs (H. Bundgaard ed., Elsevier, New York 1985) 中所述的那些方法制备前体药物。

[0122] 本文所用的术语“药学上可接受的盐”包括但不限于可以存在于本发明组合物中的化合物中的酸性或碱性基团的盐。包括在本发明组合物中实际上为碱性的化合物能够与各种无机和有机酸形成各种盐。可以用于制备这类碱性化合物的药学上可接受的酸加成的盐的酸为形成无毒性酸加成盐的那些,即包含生理学可接受的阴离子的盐,包括但不限于硫酸、柠檬酸、马来酸、乙酸、草酸、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫

酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、单宁酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐 (glucaronate)、糖二酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对-甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐 (即 1,1'-亚甲基-双-(2-羟基-3-双羟萘酸盐))。除上述提及的酸外,包括氨基部分的本发明组合物中包括的化合物也可以与各种氨基酸形成药学上可接受的盐。实际为酸性的包括在本发明组合物中的化合物能够与各种药理学可接受的阳离子形成碱式盐。这类盐的实例包括碱金属或碱土金属盐,且特别是钙、镁、钠、锂、锌、钾和铁盐。

[0123] 如本文所用并且除非另有表示,否则术语“预防有效量”意指导致获得指定疾病或障碍的风险降低的本发明化合物或组合物或药学上可接受的盐、溶剂合物、多晶型物或前体药物的量。因此,本发明的化合物可以用于预防一种疾病或病症并且同时治疗另一种疾病或障碍 (例如预防 AAC,同时治疗泌尿 AAD)。在某些实施方案中,对患者,优选对人施用本发明的组合物,作为对抗这类疾病的预防性措施。本文所用的“预防 (prevention)”或“预防 (preventing)”意指获得指定疾病或障碍的风险降低。

[0124] 本文所用的术语“个体”可以为哺乳动物,优选为人或动物,所治疗的个体为需要治疗的患者。

[0125] 如本文所用并且除非另有表示,否则术语本发明化合物或组合物或药学上可接受的盐、溶剂合物、多晶型物或前体药物的“治疗有效量”根据本发明化合物的治疗有效性确定,其中至少一种障碍的不良反应得到改善或缓解。在一个实施方案中,术语“治疗有效量”意指足以以参与任何医学治疗的合理的有益/风险比提供所需的局部或全身作用和性能的本发明药物或化合物的量。在一个实施方案中,术语本发明组合物的“治疗有效量”根据本发明化合物缓解与细菌或原生动感染相关的至少一种症状的治疗有效性确定。令人意外的是,本发明人已经发现本发明化合物用于治疗或预防细菌和原生动感染的治疗有效量。

[0126] 如本文所用并且除非另有表示,否则术语“治疗 (treatment)”或“治疗 (treating)”意指改善疾病或障碍,或其至少一种可辨别的症状,优选与细菌或原生动感染相关。在另一个实施方案中,“治疗 (treatment)”或“治疗 (treating)”意指改善至少一种可测定的物理参数,不一定被患者所辨别。在另一个实施方案中,“治疗 (treatment)”或“治疗 (treating)”意指在身体上抑制疾病或障碍发展,例如稳定可辨别的症状,在生理上抑制疾病或障碍发展,例如稳定物理参数,或它们两者。在另一个实施方案中,“治疗 (treatment)”或“治疗 (treating)”意指延缓疾病或障碍发作。

[0127] 6.3. 用于治疗/预防性施用的本发明组合物

[0128] 本发明包括组合物,其包含式 I 化合物的第一种多晶型物、式 I 化合物的第二种多晶型物、其它多晶型、非晶型或其混合物,或 (of) 台勾霉素与不同量式 I 化合物的混合物。

[0129] 本发明进一步包括抗生素组合物,其为用于治疗 CDAD 以及 AAD 和 AAC 的台勾霉素的混合物。台勾霉素混合物包含约 76- 约 100% 的式 I 的化合物,它们属于 18 元大环内酯的台勾霉素家族。

[0130] 本发明化合物因其活性而有利地用于兽用和人用药物。本发明的化合物用于治疗或预防细菌和原生动感染。在某些实施方案中,个体存在感染,而未表现出或表现任何与

感染相关的生理症状。

[0131] 本发明提供了通过对患者施用治疗有效量的包含本发明化合物晶体多晶型物或非晶型的组合物的治疗和预防方法。所述的患者为哺乳动物,包括但不限于动物,诸如牛、马、绵羊、猪、鸡、火鸡、鹌鹑、猫、狗、小鼠、大鼠、家兔、豚鼠等并且更优选人。

[0132] 可以通过任何便利的途径施用包含本发明化合物的一种或多种晶体多晶型物或非晶型或台勾霉素混合物的本发明组合物,例如口服施用、肠胃外施用、通过输注或快速浓注,通过经上皮或皮肤粘膜内层吸收(例如口腔粘膜、直肠和肠粘膜等),并且可以与另一种生物活性剂一起施用。施用可以为全身性的或局部的。各种递送系统为已知的,例如包裹在脂质体、微球、微囊、胶囊等中,并且可以用于施用本发明的化合物。在某些实施方案中,对患者施用一种以上本发明化合物和台勾霉素混合物。施用方法包括但不限于真皮内、肌内、腹膜内、静脉内、皮下、鼻内、硬膜外、口服、舌下、鼻内、大脑内、阴道内、经皮、直肠、通过吸入或局部,特别是对耳、鼻、眼或皮肤施用。临床医师应对优选的施用方式保持慎重,并且取决于医学病症的部位。在大部分情况中,施用导致本发明化合物的结晶多晶型物或非晶型释放入血流。

[0133] 在具体的实施方案中,需要对需要治疗的区域局部施用一种或多种本发明化合物的结晶多晶型物或非晶型。例如,但不限于,可以在手术过程中通过局部输注,局部施用,例如与手术后的伤口辅料结合,通过注射,借助于导管,借助于栓剂或借助于植入物实现这一目的,所述的植入物具有多孔,非多孔或凝胶材料,包括膜,诸如唾液膜或纤维膜。在一个实施方案中,施用可以通过在粥样硬化斑块组织的部位(或前者部位)上直接注射进行。

[0134] 还可以例如通过使用吸入器或喷雾器和具有雾化剂的制剂或通过用碳氟化合物或合成肺表面活性物质灌注采用肺部施用。在某些实施方案中,可以使用传统的粘合剂和媒介物诸如甘油三酯类将本发明的化合物配制成栓剂。

[0135] 在另一个实施方案中,可以以囊泡,特别是脂质体形式递送本发明化合物的结晶多晶型物或非晶型(参见 Langer, 1990, Science 249 :1527-1533 ;Treat 等, Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Berestein 和 Fidler(eds.), Liss, New York, pp. 353-365(1989) ;Lopez-Berestein, 上文, pp. 317-327 ;一般参见上文)。

[0136] 在另一个实施方案中,可以以控释系统形式递送本发明的化合物。在一个实施方案中,可以使用泵(参见 Langer, 上文 ;Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14 :201 ;Buchwald 等, 1980, Surgery 88 :507 Saudek 等, 1989, N. Engl. J. Med. 321 :574)。在另一个实施方案中,可以使用聚合物材料(参见 Medical Applications of Controlled Release, Langer 和 Wise(eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974) ;Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball(eds.), Wiley, New York(1984) ;Ranger and Peppas, 1983, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23 :6 ;另外参见 Levy 等, 1985, Science 228 :190 ;During 等, 1989, Ann. Neurol. 25 :351 ;Howard 等, 1989, J. Neurosurg. 71 :105)。在另一个实施方案中,可以将控释系统放置在本发明化合物靶标的邻近处,例如肝,由此仅需要全身剂量的一部分(例如,参见 Goodson, Medical Applications of Controlled Release, 上文, vol. 2, pp. 115-138(1984))。可以使用在 Langer, 1990, Science 249 :1527-1533) 综述中讨论的其

它控释系统。

[0137] 本发明的组合物包含治疗有效量的本发明化合物的结晶多晶型物或非晶型,任选一种以上本发明化合物的结晶多晶型物或非晶型,优选纯的形式,连同适量的药学上可接受的媒介物,以便提供用于对患者适当施用的形式。

[0138] 在一个具体的实施方案中,术语“药学上可接受的”意指被联邦或州政府的管理部门批准或在美国药典所列或其它一般公认用于动物且更具体地用于人的药典中所列的。术语“媒介物”意指与本发明化合物一起施用的稀释剂、辅剂、赋形剂或载体。这类药用媒介物可以为液体,诸如水和油,包括石油、动物、植物或合成来源的那些,诸如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。药用媒介物可以为盐水、阿拉伯树胶、明胶、淀粉糊、滑石粉、高岭土、胶态二氧化硅、脲等。此外,可以使用助剂、稳定剂、增稠剂、润滑剂和着色剂。当对患者施用,本发明的化合物和药学上可接受的媒介物优选为无菌的。在通过静脉内施用本发明化合物时,水为优选的媒介物。盐水溶液和葡萄糖水溶液和甘油溶液也可以用作液体媒介物,特别是用于注射溶液。合适的药用媒介物还包括赋形剂,诸如淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、稻米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石粉、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙二醇、水、乙醇等。如果需要,本发明的组合物还可以包含少量的湿润剂或乳化剂或 pH 缓冲剂。

[0139] 本发明的组合物可以采用溶液、混悬液、乳剂、片剂、丸剂、小丸、胶囊、含液体的胶囊、粉末、缓释制剂、栓剂、乳剂、气雾剂、喷雾剂、混悬液的形式或任何其它适合于使用的形式。在一个实施方案中,药学上可接受的媒介物为胶囊(例如,参见美国专利 US5,698,155)。合适的药用媒介物的其它实例描述在 A. R. Gennaro 的“Remington's Pharmaceutical Sciences”中。

[0140] 在一个优选的实施方案中,按照常规操作将本发明化合物的结晶多晶型物或非晶型配制成适合于对人体静脉内施用的药物组合物。一般而言,用于静脉内施用的本发明化合物的结晶多晶型物或非晶型为在无菌等渗含水缓冲液中的溶液。如果必要,组合物还可以包括增溶剂。用于静脉内施用的组合物可以任选包括局部麻醉剂诸如利多卡因以便缓解注射部位的疼痛。一般而言,单独提供所述的组合物或将其彼此混合成单位剂型,例如在密封容器,诸如指示活性剂量的安瓿或小囊中的冻干粉或无水浓缩物。如果通过输注施用本发明化合物的结晶多晶型物或非晶型,那么可以例如使用含无菌药用级水或盐水的输液瓶调配它。如果通过注射施用本发明的化合物,那么可以提供无菌注射用水或盐水的安瓿以便在施用前混合所述的组分。

[0141] 优选通过口服施用本发明的组合物。用于口服递送的组合物可以例如片剂、锭剂、水或油混悬液、颗粒、粉末、胶囊、糖浆剂或酏剂的形式。口服施用的组合物可以包含一种或多种任选的试剂,例如甜味剂,诸如果糖、阿司帕坦或糖精;矫味剂,诸如薄荷、冬青油或樱桃;着色剂;和防腐剂,以便提供药学上适口的制剂。此外,如果为片剂或丸剂形式,那么可以给组合物包衣以便延缓在胃肠道中崩解和吸收,由此提供在延长时间内期限内的持续作用。渗透活性驱动化合物周围的渗透性膜也适合于口服施用的本发明化合物的结晶多晶型物或非晶型。在后面这些平台中,来自胶囊周围环境的流体被驱动的化合物吸胀,从而溶胀以便通过开孔替代试剂或试剂组合物。这些递送平台可以提供主要为零级递送分布型,与速释制剂的尖峰分布型相反。还可以使用延时物质,诸如单硬脂酸甘油酯或硬脂酸甘油

酯。口服组合物可以包括标准媒介物,诸如甘露糖醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、纤维素、碳酸镁等。这类媒介物优选具有药用级。

[0142] 有效治疗本文披露的具体障碍或病症的本发明化合物的结晶多晶型物或非晶型的量取决于所述障碍或病症的性质并且可以通过标准临床技术确定。此外,体外或体内测定法可以任选用于辅助鉴别最佳剂量范围。组合物中使用的精确剂量还取决于施用途径和疾病或障碍的严重性,且应根据临床医师的判断和患者各自的情况决定。然而,用于口服施用的合适的剂量范围一般在约 0.001 毫克-1000 毫克本发明化合物/千克体重。在本发明具体优选的实施方案中,口服剂量为 0.01 毫克-500 毫克/千克体重,更优选 0.1 毫克-100 毫克/千克体重,更优选 0.5 毫克-50 毫克/千克体重,且更优选 1 毫克-10 毫克/千克体重。在一个最优选的实施方案中,口服剂量为 1 毫克本发明化合物的结晶多晶型物或非晶型/千克体重。本文所述的剂量意指施用的总量;即如果施用一种以上本发明化合物,那么优选的剂量相当于施用的本发明化合物的总量。口服组合物优选包含 10%-95%重量的活性组分。

[0143] 用于静脉内(i.v.)施用的合适的剂量范围为 0.001 毫克-1000 毫克/千克体重、0.1 毫克-100 毫克/千克体重和 1 毫克-10 毫克/千克体重。用于鼻内施用的合适的剂量范围一般为约 0.01pg/kg 体重-1mg/kg 体重。栓剂一般包含 0.01 毫克-50 毫克的本发明化合物/千克体重并且包含 0.5%-10%重量的活性组分。用于真皮内、肌肉内、腹膜内、皮下、硬膜外、舌下、大脑内、阴道内、经皮施用或通过吸入施用的推荐剂量在 0.001 毫克-1000 毫克/千克体重的范围内。用于局部施用的本发明化合物的合适的剂量在 0.001 毫克-1 毫克范围内,这取决于化合物的施用区域。可以来源于体外或动物模型测试系统的剂量响应曲线中外推有效剂量。这类动物模型和系统为本领域众所周知的。

[0144] 本发明还提供了包含充满了本发明化合物的一种或多种结晶多晶型物或非晶型的一个或多个容器的药包或药盒。任选附着在这类容器上的可以是管理药物或生物制品生产、使用或销售的政府部门开据形式的注意事项,该注意事项反映出得到管理部门批准生产、使用或销售用于人体施用。在某一个实施方案中,药盒包含本发明化合物的一种以上结晶多晶型物或非晶型。

[0145] 优选在体外和体内检测本发明化合物的结晶多晶型物或非晶型的所需的治疗或预防活性,此后应用于人体。例如,体外试验可以用于确定本发明具体化合物或本发明化合物的组合的施用是否优选用于减少脂肪酸合成。还可以使用动物模型系统证实本发明的化合物为有效的和安全的。

[0146] 其它方法为本领域技术人员公知的并且属于本发明的范围。

[0147] 6.4. 本发明化合物的一般合成

[0148] 通过发酵生产 18 元大环及其类似物。在包含碳源、无机盐和其它有机组分与一种或多种吸收剂的培养基中,在适当的通气条件和无菌环境中混合的条件下培养用于生产台勾霉素的桔橙指孢囊菌(*Dactylosporangium aurantiacum*)亚种 hamdenensis AB 718C-41 NRRL 18085。

[0149] 生产活性抗菌剂的微生物被鉴定为属于游动放线菌科(Actinoplanaceae)指孢囊菌属(*Dactylosporangium*)(J Antibiotics, 1987, 40:567-574 和美国专利 US 4,918,174)。将其命名为桔橙指孢囊菌 hamdenensis 亚种 718C-41。其传代培养物获自

ARS Patent Collection of the Northern Regional Research Center, United States Department of Agriculture, 1815 North University Street, Peoria, IL 61604, U. S. A., 其中将其登记号指定为 NRRL 18085。菌株 AB 718C-41 的特征在 Journal of Antibiotics, 1987, 40 :567-574 和美国专利 US 4,918,174 中给出。

[0150] 本发明包括通过深层通气发酵微生物桔橙指孢囊菌 hamdenensis 亚种的新的抗生素药台勾霉素的组合物。生产方法披露在 WO 2004/014295A2 中,将该文献引入本文作为参考。

[0151] 7. 实施例

[0152] 7.1. 台勾霉素粗混合物的制备和随后该混合物中的某些多晶型物的结晶

[0153] 在一个示例性的实施方案中,通过一种方法制备包含式 I 化合物的台勾霉素混合物,该方法包括:

[0154] (i) 在营养培养基中培养微生物以便使所述混合物在该营养培养基中蓄积;和

[0155] (ii) 从所述的营养培养基中分离所述的混合物;其中该营养培养基包含吸收剂以便吸收所述的混合物。

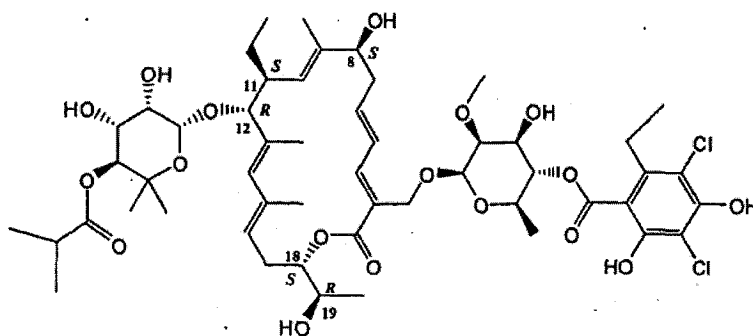
[0156] 营养培养基优选包含约 0.5- 约 15% 重量的吸收剂。该吸收剂优选为吸收剂树脂。更优选所述的吸收剂树脂为 **Amberlite®**、XAD16、XAD16HP、XAD2、XAD7HP、XAD1180、XAD1600、IRC50 或 **Duolite®** XAD761。微生物优选为桔橙指孢囊菌 hamdenensis 亚种。营养培养基包含基于重量的下列组合:约 0.2% - 约 10% 的葡萄糖、约 0.02% - 约 0.5% 的 K_2HPO_4 、约 0.02% - 约 0.5% 的 $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 、约 0.01% - 约 0.3% 的 KCl、约 0.1% - 约 2% 的 $CaCO_3$ 、约 0.05% - 约 2% 的酪蛋白氨基酸、约 0.05% - 约 2% 的酵母提取物和约 0.5% - 约 15% 的 XAD-16 树脂。培养步骤优选在约 25°C - 约 35°C 的温度和约 6.0- 约 8.0 的 pH 下进行。

[0157] 在发酵完成时,通过筛析从肉汤中分离固体物质(包括吸收剂树脂)。用有机溶剂,诸如,例如乙酸乙酯洗脱固体物质,然后在减压下浓缩。

[0158] 7.2. R- 台勾霉素 B 的结构

[0159] R- 台勾霉素 B 的结构(主要的最具活性的成分)以下式 I 表示。R- 台勾霉素 B 的 X- 射线晶体结构作为在甲醇水溶液中生长的无色平行六面体形状的晶体获得(0.08 x 0.14 x 0.22mm)。这一 x- 射线结构证实了如下所示的结构。官方的化学名为 3-[[[6- 脱氧-4-O-(3,5- 二氯-2- 乙基-4,6- 二羟基苯甲酰基)-2-O- 甲基- β -D- 吡喃甘露糖基]氧基]-甲基]-12(R)-[[6- 脱氧-5-C- 甲基-4-O-(2- 甲基-1- 氧代丙基)- β -D- 来苏型-吡喃己糖基]氧基]-11(S)- 乙基-8(S)- 羟基-18(5)-(1(R)- 羟乙基)-9,13,15- 三甲基氧杂环十八-3,5,9,13,15- 戊烯-2- 酮。

[0160]



[0161] 7. 2. 1R- 台勾霉素 B 的分析数据

[0162] R- 台勾霉素 B 的分析数据（几乎完全为（即 > 90%）R- 台勾霉素）。

[0163] mp 166-169°C（来自异丙醇的白色针晶）；

[0164] $[\alpha]_D^{20} -6.9$ (c 2.0, MeOH)；

[0165] MS m/z (ESI) 1079.7 (M+Na)⁺；

[0166] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.21 (d, 1H), 6.59 (dd, 1H), 5.95 (ddd, 1H), 5.83 (br s, 1H), 5.57 (t, 1H), 5.13 (br d, 1H), 5.09 (t, 1H), 5.02 (d, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.71 (br s, 1H), 4.64 (br s, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.02 (五重峰, 1H), 3.92 (dd, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.70 (d, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.52-3.56 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.64-2.76 (m, 3H), 2.59 (七重峰, 1H), 2.49 (ddd, 1H), 2.42 (ddd, 1H), 2.01 (dq, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.35 (d, 3H), 1.29 (m, 1H), 1.20 (t, 3H), 1.19 (d, 3H), 1.17 (d, 3H), 1.16 (d, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.87 (t, 3H)；

[0167] ¹³C NMR (100MHz, CD₃OD) δ 178.4, 169.7, 169.1, 154.6, 153.9, 146.2, 143.7, 141.9, 137.1, 137.0, 136.4, 134.6, 128.5, 126.9, 125.6, 124.6, 114.8, 112.8, 108.8, 102.3, 97.2, 94.3, 82.5, 78.6, 76.9, 75.9, 74.5, 73.5, 73.2, 72.8, 71.6, 70.5, 68.3, 63.9, 62.2, 42.5, 37.3, 35.4, 28.7, 28.3, 26.9, 26.4, 20.3, 19.6, 19.2, 18.7, 18.2, 17.6, 15.5, 14.6, 14.0, 11.4。

[0168] 7. 3. R- 台勾霉素 B 的第一种多晶型物的制备

[0169] 本发明的另一个示例性实施方案包括由台勾霉素混合物生产式 I 化合物的多晶型物的方法, 包括下列步骤：

[0170] a) 将包含约 76% - 约 100% 的式 I 的化合物的台勾霉素的粗混合物溶于包含甲醇、水、乙腈、乙酸或其异丙醇混合物的少量溶液中；

[0171] b) 使 a) 的溶液蒸发, 同时在室温（例如约 22°C）稳定 3-7 天, 以便沉淀式 I 化合物的第一种多晶型物；和

[0172] c) 通过本领域公知的技术从该溶液中分离所述的多晶型物。

[0173] 7. 3. 1. 制备 R- 台勾霉素 B 的多晶型物的示例性实施例 1

[0174] 在例如部分 7. 1. 中所述发酵过程后, 通过反相色谱法, 使用包含 1.2kg Biotage KP-C 18-HS 二氧化硅柱, 使用 70 : 30 : 1, MeOH/H₂O/AcOH 洗脱的 Biotage Flash 75L 系统纯化粗物质。合并收集的包含 75-80% 的式 I 化合物的级分并且浓缩至原始体积的三分之一以便产生沉淀。过滤沉淀并且用水洗涤。在高度真空中干燥固体而得到类白色粉末。HPLC 分析显示该粉末包含约 78% 的式 I 化合作为主要产物和台勾霉素混合物作为少量成分。

[0175] 将包含约 78% 的式 I 化合物 (即 50mg) 的台勾霉素混合物溶于 2mL 甲醇中, 随后添加 1mL 水。将该溶液蒸发, 同时在室温下静置 7 天以便产生结晶沉淀。通过过滤从该溶液中分离晶体。在甲醇 / 水重结晶后, 基于 HPLC, 晶体包含约 90% 的式 I 化合物。

[0176] 7.3.2. 制备 R- 台勾霉素的多晶型物的示例性实施例 2

[0177] 在例如部分 7.1. 中所述发酵过程后, 通过反相色谱法, 使用包含 3.75kg Biotage KP-C 18-HS 二氧化硅柱, 使用 52 : 48 : 1 的 EtOH/H₂O/AcOH 洗脱的 Biotage Flash 150 系统纯化粗物质。合并收集的包含 80-88% 的式 I 化合物的级分, 并且浓缩至原始体积的三分之一以便产生沉淀。过滤沉淀并且用水洗涤。在高度真空中干燥固体。HPLC 分析显示该粉末包含约 85.4% 的式 I 化合物作为主要产物和台勾霉素混合物作为少量成分。

[0178] 将包含约 85% 的式 I 化合物 (即 1000mg) 的混合物溶于 20mL 甲醇和水的 1 : 1 比例的混合物。将该溶液蒸发 / 室温下静置 3 天以便产生多晶型物结晶沉淀。通过过滤从该溶液中分离晶体。

[0179] 基于 HPLC 分析, 获得的组合物为包含式 I 化合物和台勾霉素中的至少一种的混合物。该组合物具有 165-169°C 的熔点。

[0180] 7.3.3. 制备 R- 台勾霉素的多晶型物的示例性实施例 3

[0181] 在例如部分 7.1. 中所述发酵过程后, 通过反相色谱法, 使用包含 1.2kg Biotage KP-C 18-HS 二氧化硅柱, 使用 MeOH/H₂O/AcOH 67 : 33 : 4-70 : 30 : 1 洗脱的 Biotage Flash 75L 系统纯化粗物质。合并收集的包含 > 90% 的式 I 化合物的级分并且浓缩至三分之一体积。过滤沉淀并且用水洗涤。在高度真空中干燥固体。HPLC 分析显示该粉末包含 94.0% 的式 I 化合物。

[0182] 通过 X- 射线衍射 (XRD) 和示差扫描量热法 (DSC) 测试该固体 (参见图 2 和 4)。该固体的 X- 射线衍射在 7.7°、15.0° 和 18.8° ± 0.1 的 2θ 角处显示峰, 表示该固体为式 I 的化合物的第一种多晶型物形式。DSC 图显示吸热曲线在约 169°C 处开始并且在 177°C 处显示峰。

[0183] 7.3.4. 制备 R- 台勾霉素的多晶型物的示例性实施例 4

[0184] 在例如部分 7.1. 中所述发酵过程后, 通过反相色谱法, 使用包含 1.2kg Biotage KP-C 18-HS 二氧化硅柱, 使用 52 : 48 : 1 的 EtOH/H₂O/AcOH 洗脱的 Biotage Flash 75L 系统纯化粗物质。合并收集的包含 > 90% 的式 I 化合物的级分, 加入三分之一体积的水并且在室温下保持过夜。过滤沉淀并且用水洗涤。在高度真空中干燥固体。HPLC 分析显示该粉末包含 94.7% 的式 I 化合物。

[0185] 将包含约 94.7% 的式 I 化合物 (即 98mg) 的粉末溶于 3mL 甲醇且然后添加 1mL 水。将该溶液蒸发, 同时在室温下静置 7 天以便产生结晶沉淀。通过过滤从该溶液中分离晶体并且用甲醇 / 水 3 : 1 洗涤。通过 X- 射线衍射分析该晶体。

[0186] 基于 HPLC 分析, 沉淀组成为包含式 I 化合物的混合物, 具有 166-169°C 的熔点。

[0187] 7.3.5. 制备 R- 台勾霉素的多晶型物的示例性实施例 5

[0188] 在例如部分 7.1. 中所述发酵过程后, 用柱纯化该混合物并且将 0.06gm 台勾霉素混合物在 20mL 小瓶中溶于 16mL 甲醇和 4mL 水。用石蜡膜覆盖小瓶并且穿针孔。将覆盖的小瓶放入干燥器并且储存在室温下 10 天。然后取下石蜡膜覆盖物并且将小瓶放回到干燥器中。在除去石蜡膜后 3-5 天内产生结晶物质。用甲醇和水的溶液洗涤结晶物质并且分

离式 I 的化合物,为 75.6%。

[0189] [00135] 该结晶物质的 X-射线粉末衍射图案如包括 7.7°、15.0° 和 18.8° 的 2θ 的图 3 中所示。

[0190] 7.3.6. 制备 R-台勾霉素的多晶型物的示例性实施例 6

[0191] 由异丙醇制备多晶型物

[0192] 在例如部分 7.1. 中所述发酵过程后,通过反相色谱法,使用包含 3.75kg Biotage KP-C 18-HS 二氧化硅柱,使用 52 : 48 : 1 的 EtOH/H₂O/AcOH 洗脱的 Biotage Flash 150 系统纯化粗物质。合并收集的包含 80-88% 的式 I 化合物的级分,并且浓缩至原始体积的三分之一以便产生沉淀。过滤沉淀并且用水洗涤。在高度真空中干燥固体。HPLC 分析显示该粉末包含约 85.4% 的式 I 化合物。

[0193] 将包含约 85.4% 的式 I 化合物 (即 2000mg) 的粉末溶于 900mL 异丙醇中。将该溶液加热以便增加溶解度,然后除去不溶性物质。将该澄清溶液蒸发 / 静置 14 天以便产生结晶沉淀。通过过滤从该溶液中分离晶体。

[0194] 基于 HPLC 分析,沉淀组成为包含式 I 化合物和至少一种其它相关物质的混合物,具有 163-165°C 的 mp。

[0195] 该沉淀的 X-射线衍射在 7.6° 和 15.4° 的 2θ 角处显示峰。

[0196] 7.3.7. 制备 R-台勾霉素的多晶型物的示例性实施例 7

[0197] 在例如部分 7.1. 中所述发酵过程和柱纯化后,将 > 90%, 15g 式 I 化合物的混合物溶于少量甲醇 (约 20mL-约 30mL),将该溶液与异丙醇 (~ 100mL) 一起研磨以便产生多晶型物。通过过滤从溶液中分离固体,其具有的熔点为 165-168°C。

[0198] XRD 图显示包含 7.5°、15.2°、15.7°、18.6°、18.7° 的 2θ 值的清晰的多晶型物图案。

[0199] 7.3.8. 制备 R-台勾霉素的多晶型物的示例性实施例 5

[0200] 由乙腈制备多晶型物

[0201] 将如上所述获得的台勾霉素混合物和 (85.44% 的式 I 化合物, 1000mg) 溶于 30mL 乙腈中。将该溶液蒸发并且在室温下静置 12 天以便产生结晶沉淀。通过过滤从溶液中分离晶体并且显示出 165-169°C 的熔点。

[0202] 该晶体的 XRD 图显示包含 7.8°、15.1°、18.8° 的 2θ 值的多晶型物图案。

[0203] 7.4. 其它 R-台勾霉素多晶型物的制备

[0204] 本发明的另一个示例性实施方案包括生产式 I 的化合物的多晶型物的方法,包括下列步骤:

[0205] a) 将包含约 78-约 100% 的式 I 的化合物的台勾霉素粗混合物溶于少量乙酸乙酯中;

[0206] b) 蒸发溶液并在室温静置 3-7 天以沉淀多晶型物;和

[0207] c) 从该溶液中分离多晶型物。

[0208] 7.4.1. 制备 R-台勾霉素的多晶型物的示例性实施例 1

[0209] 由乙酸乙酯制备多晶型物

[0210] 在例如部分 7.1. 中所述发酵过程后,通过反相色谱法,使用包含 3.75kg Biotage KP-C 18-HS 二氧化硅柱,使用 52 : 48 : 1 的 EtOH/H₂O/AcOH 洗脱的 Biotage Flash 150

系统纯化粗物质。合并收集的包含 70-88% 的式 I 化合物的级分,并且浓缩至三分之一体积以便产生沉淀。过滤沉淀并且用水洗涤。在高度真空中干燥固体。HPLC 分析显示该粉末包含约 85.4% 的式 I 化合物。

[0211] 将该粗台勾霉素混合物 (1000mg) 溶于 30mL 乙酸乙酯。将该溶液蒸发并且在室温下静置 12 天以便产生式 I 化合物多晶型物 B 的结晶沉淀。通过过滤从该溶液中分离晶体。该晶体具有约 153-156°C 的熔点,证实为来自第一种多晶型物的不同多晶型。

[0212] 7.4.2. 制备 R- 台勾霉素的多晶型物的示例性实施例 2

[0213] 由甲醇和异丙醇制备多晶型物

[0214] 在例如部分 7.1. 中所述发酵过程后,合并 6 批不同的不同量式 I 化合物的粗物质,使得该组合具有 91% 的式 I 化合物的平均值。将该组合溶于甲醇并且通过旋转蒸发浓缩。然后将浓溶液与异丙醇混合,过滤并且在通过真空蒸发而得到白色粉末,其具有的熔点为 156-160°C。

[0215] 该白色粉末的 X- 射线粉末衍射如包含 7.5°、15.4° 和 18.7° 的 2θ 值的图 6 中所示。

[0216] 7.4.3. 制备 R- 台勾霉素的多晶型物的示例性实施例 3

[0217] 由氯仿制备多晶型物 B

[0218] 在例如部分 7.1. 中所述发酵过程后,将包含式 I 化合物的台勾霉素粗物质溶于氯仿并且通过在室温下蒸发浓缩而得到具有 156-160°C 熔点的固体。

[0219] 7.4.4. 制备 R- 台勾霉素的多晶型物的示例性实施例 4

[0220] 由丙酮制备多晶型

[0221] 在例如部分 7.1. 中所述发酵过程后,将包含式 I 化合物的台勾霉素粗物质溶于丙酮,并且通过在室温下蒸发浓缩而得到具有 156-160°C 熔点的固体。

[0222] 7.5. 式 I 化合物的非晶型的制备

[0223] 台勾霉素的非晶形混合物的制备

[0224] 在柱纯化后,不使用任何额外的加工步骤获得台勾霉素的非晶形混合物。或者,向台勾霉素混合物中加入氯仿或丙酮并且蒸发溶剂以便形成非晶形产物。

[0225] 该产物的 X- 射线衍射未显示确定的衍射峰。

[0226] 8. 实验数据

[0227] 8.1. 多晶型物实验数据

[0228] 式 I 的化合物的第一种多晶型物以差示扫描量热 (" DSC ") 和粉末 X- 射线衍射 (" XRD ") 表征。

[0229] 该多晶型物的 DSC 图显示在 177°C 下的吸热曲线。

[0230] XRD 图 (在图 1 中报道) 显示包含在 7.7°、15.0°、18.8° 的 2θ 衍射角的峰。使用 Phillips 粉末衍射仪,通过使用 Cu K-α 射线,在 35kV 和 20ma 以 1.0 度 / 分钟从 20 度扫描至 70 度 2θ 分析 XRD。仪器误差 (变量) 为 0.04 (2θ 值)。

[0231] 将包含不同量的式 I 的化合物的混合物的熔点概括在表 1 中。具有至少 85% 的多晶型物形式的式 I 化合物的所有产物表现为具有通过熔点仪 MEL-TEMP 1001 测定的 163-169°C 的熔点范围。

[0232] 表 1 : 在不同溶剂条件下多晶型物混合物的熔点

[0233]

序号	结晶物质的式 I 化合物含量 (%)	熔点 (°C)	结晶溶剂
1	85	165-169	MeOH/ 水
2	85	163-165	异丙醇
3	85	164-168	乙腈
4	90	165-168	MeOH/ 异丙醇
5	94	166-169	MeOH/ 水
6	95	166-169	MeOH/ 水
7	98	163-164	MeOH/ 异丙醇

[0234] 来自包含式 I 化合物和任选至少一种其为台勾霉素混合物的化合物的混合物的多晶型的组合物基于 HPLC 分析,具有的熔点为 166-169°C。

[0235] 多晶型的 X- 射线衍射在 7.8°、15.0°、18.8° 和 23.9° 的 2θ 角处显示特征峰。

表 2 为从实验 7.2.2 获得的 R- 台勾霉素第一种多晶型物的 X- 射线衍射峰的清单。

[0236] 表 2:来自实验 7.3.2 的第一种多晶型物的 X- 射线衍射峰

[0237]

2 θ	相对强度
3.3568	44.0000
3.4400	47.0000
7.7815	112.0000
10.1575	32.0000
13.6023	21.0000
15.0951	139.0000
17.0178	18.0000
18.8458	36.0000
19.3771	9.0000
20.0300	16.0000
20.4842	10.0000
23.9280	136.0000
24.8338	10.0000
25.0889	19.0000
25.7256	10.0000
30.9126	75.0000
31.9970	10.0000
34.4507	30.0000

[0238]

[0239] 表 3 为从实验 7.3.6 获得的多晶型物的 X- 射线衍射峰的清单。

[0240] 表 3:来自实验 7.3.6 的多晶型物的 X- 射线衍射峰

[0241]

2 θ	相对强度
3.2978	41.0000
7.5615	400.0000
9.9482	21.0000
15.4289	31.0000
22.0360	20.0000
22.5361	20.0000
24.9507	12.0000
29.5886	10.0000
34.8526	19.0000
37.7092	17.0000

40.4361	13.0000
42.2446	18.0000

[0242] 8.2. R- 台勾霉素第二种多晶型物的实验数据

[0243] 式 I 化合物的第二种多晶型物也以差示扫描量热 (DSC) 和粉末 X- 射线衍射 (XRD) 表征。

[0244] 多晶型物 B 的 DSC 图显示 158℃ 时的吸热曲线。XRD 图 (报导在图 5 中) 显示包含在 7.6°、15.4° 和 18.8° 的 2θ 衍射角值时的峰。多晶型物 B 具有通过熔点仪 MEL-TEMP 1001 测定的 153-156℃ 范围的熔点。

[0245] 认为存在非上述讨论的 A 和 B 的式 I 化合物的结晶多晶型并且在本文中披露。这些结晶多晶型, 包括 A 和 B 和非晶形或其混合物含不同量的式 I 的化合物, 并且在某些情况中, 可以有利地使用台勾霉素混合物生产具有抗生素活性的药物制剂。

[0246] 所述晶体的 X- 射线粉末衍射如图 3 中所示, 在 7.5°、15.7° 和 18.9° ± 0.04 的 2θ 角处具有峰, 表示存在多晶型物 B。

[0247] 多晶型物 B 的 DSC 图显示在约 150℃ 开始的吸热曲线和在 158℃ 时的峰。

[0248] 表 4 为对示例性结晶批次分离的不同数据的总结。

[0249] 表 4: 总结的不同批次的数据

[0250]

序号	式 I 化合物 含量(%)	Mp (°C)	DSC(°C) 峰	XRD(2θ)	结晶溶剂
1	76.3	155-158		7.7,15.0,18.8	MeOH/水
2	85.3	159-164	180	7.8,14.9,18.8	MeOH/水
3	85.4	163-165		7.6,15.4	异丙醇(IPA)
4	85.4	164-168		7.9,15.0,18.8	乙腈
5	85.4	153-156		7.5,15.7,18.9	EtOAc
6	90	165-168		7.5,15.2,15.7,18.6	MeOH/异丙醇
7	97.2	160-163	177	7.4,15.4,18.7	IPA
8	94.0	166-169	177	7.6,15.1,18.6	MeOH/水
9	97.2	167-173	187	7.8,14.8,18.8	MeOH/水
10	96.7		160	7.5,15.4,18.8	EtOAc
11	98.3	163-164	178	7.7,15.0,18.8	MeOH/IPA

[0251] 本发明并不限于实施例中披露的具体实施方案的范围, 这些实施例用作本发明的几个方面的例证并且在功能上等价的任意实施方案均属于本发明的范围。实际上, 除本文所示和所述的那些外, 本发明的各种变型对本领域技术人员而言均显而易见并且指定它们属于待批权利要求的范围。

[0252] 已经引述了大量参考文献, 将其完整披露的内容引入本文作为参考。

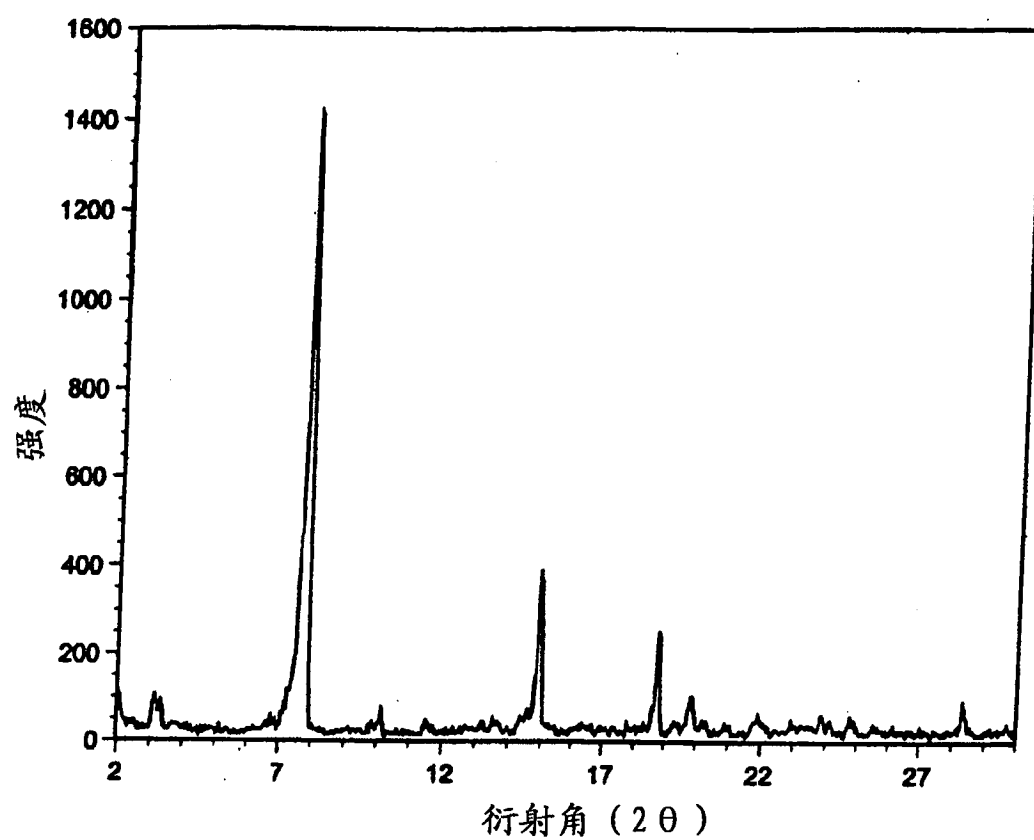


图 1

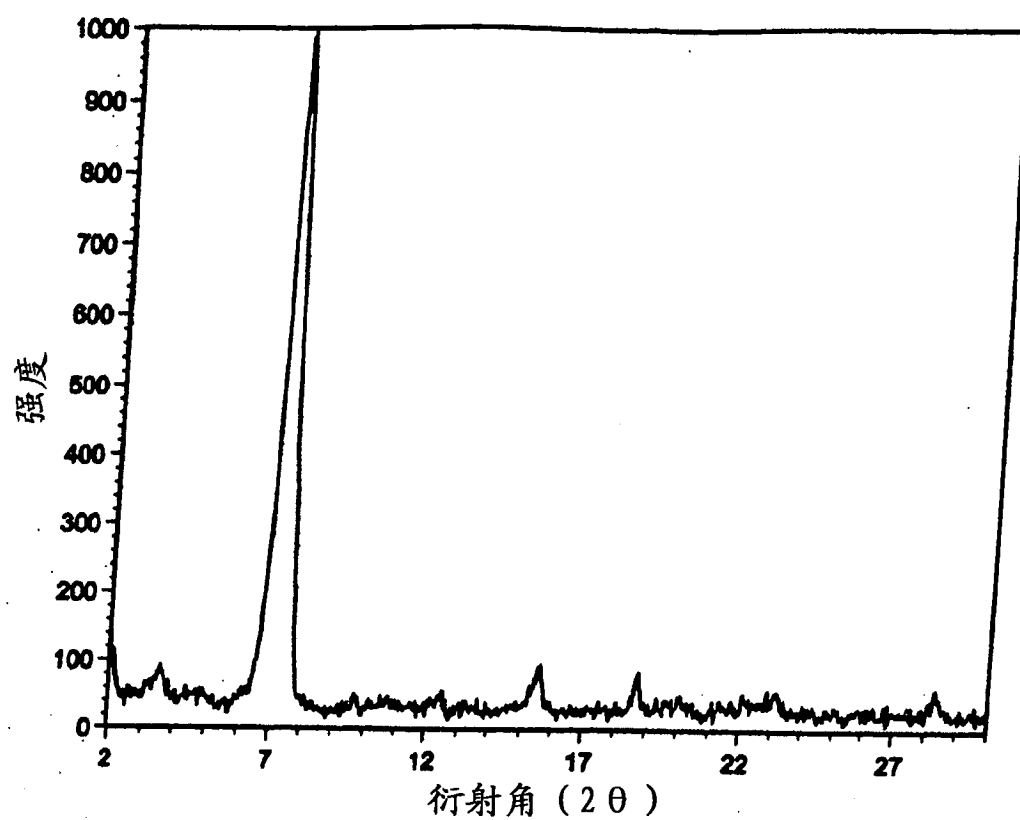


图 2

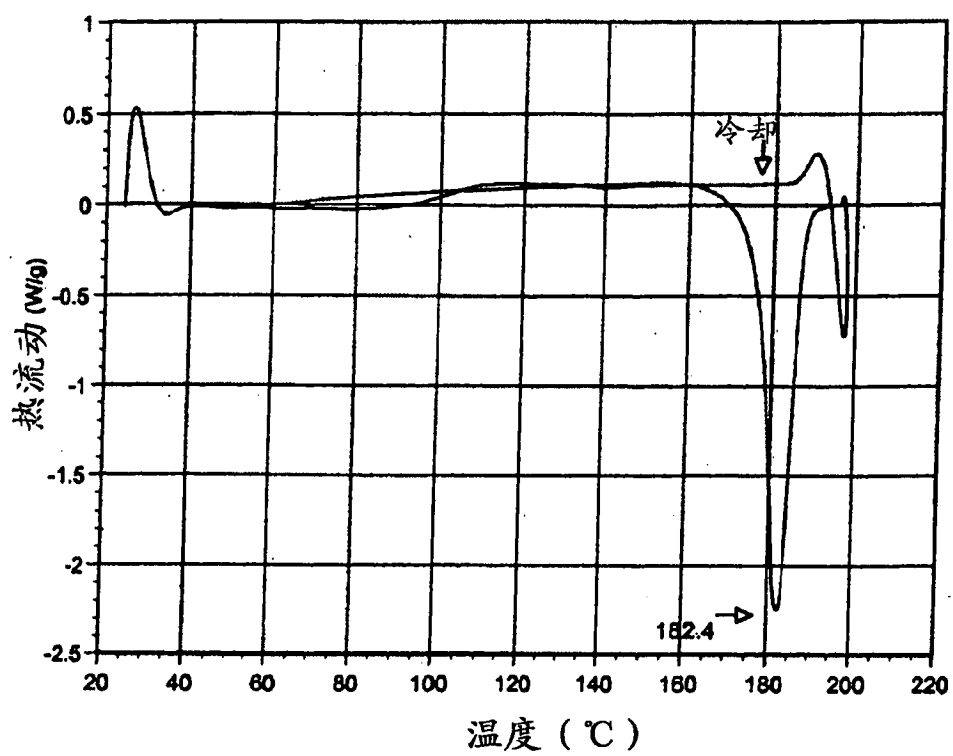


图 3