(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl.[7]
C07H 17/08

(45) 공고일자 2004년07월30일
(11) 등록번호 10-0442508
(24) 등록일자 2004년07월21일

(21) 출원번호 10-2001-7016939
(22) 출원일자 2001년12월29일
번역문 제출일자 2001년12월29일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2000/000785
(86) 국제출원출원일자 2000년06월13일
(65) 공개번호 10-2002-0016875
(43) 공개일자 2002년03월06일
(87) 국제공개번호 WO 2001/02414
(87) 국제공개일자 2001년01월11일

(81) 지정국 국내특허 : 아랍에미리트, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 코스타리카, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 도미니카연방, 에스토니아, 스페인, 핀랜드, 영국, 그레나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 모로코, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 탄자니아, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 유고슬라비아, 남아프리카, 짐바브웨, 안티구아바부다, 알제리, 모잠비크,

AP ARIPO특허 : 가나, 감비아, 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 시에라리온, 스와질랜드, 탄자니아, 우간다, 짐바브웨, 모잠비크,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀랜드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베넹, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 기네비쏘, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장 60/141,681 1999년06월30일 미국(US)

(73) 특허권자 화이자 프로덕츠 인크.
미국 06340 코넥티커트주 그로톤 이스턴 포인트 로드

(72) 발명자 라프카,로버트,존
미국06340코넥티커트주그로톤이스턴포인트로드화이자인크.센트럴리서치디비젼

래건,콜만,브렌단
미국06340코넥티커트주그로톤이스턴포인트로드화이자인크.센트럴리서치디비젼

알렌,더글러스,존,멜드럼
미국06340코넥티커트주그로톤이스턴포인트로드화이자인크.센트럴리서치디비젼

(74) 대리인 주성민
김영

심사관 : 조명선

# (54) 4"-치환-9-데옥소-9a-아자-9a-호모에리트로마이신유도체의 디포스페이트 염 및 그의 제약 조성물


## 요약

본 발명은 포유류에 항세균제 및 항원생동물제로 유용한 (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[[2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-4-C-[(프로필아미노)메틸]-α-L-리보-헥소피라노실]옥시]-2-에틸-3,4,10-트리히드록시-3,5,8,10,12,14-헥사메틸-11-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-1-옥사-6-아자시클로펜타데칸-15-온의 신규 결정질 디포스페이트 염(이하, 디포스페이트 염)에 관한 것이다. 본 발명은 또한 디포스페이트 염의 유리 염기를 함유하는 약제학적 조성물과, 세균과 원생동물 감염증의 치료가 필요한 포유류에 디포스페이트의 유리 염기를 투여하여 포유류에서 상기 감염증의 치료 방법에 관한 것이다. 본 발명의 디포스페이트의 유리 염기는 포유류에 비경구적으로 투여하는 경우 다양한 세균과 원생동물 감염에 대한 유력한 활성을 가진다.



## 색인어

디포스페이트 염, 항세균제, 항원생동물제


## 명세서

### 기술분야

본 발명은 포유류에 항세균제 및 항원생동물제로 유용한 (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[[2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-4-C-[(프로필아미노)메틸]-α-L-리보-헥소피라노실]옥시]-2-에틸-3,4,10-트리히드록시-3,5,8,10,12,14-헥사메틸-11-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-1-옥사-6-아자시클로펜타데칸-15-온의 신규 결정질 디포스페이트 염(이하, 디포스페이트 염)에 관한 것이다. 본 발명은 또한 디포스페이트 염의 유리 염기를 함유하는 약제학적 조성물과, 세균과 원생동물 감염증의 치료가 필요한 포유류에 디포스페이트 염의 유리 염기를 투여하여 포유류의 상기 감염증을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 디포스페이트 염의 유리 염기는 포유류에 비경구적으로 투여하는 경우 다양한 세균과 원생동물 감염증에 대한 강력한 활성을 가진다.

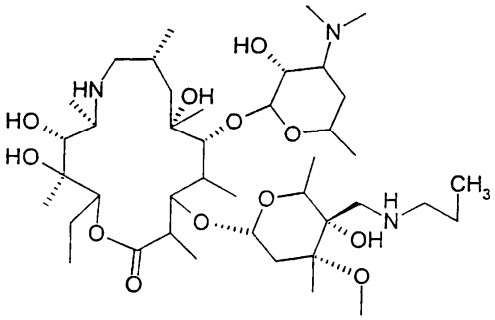
### 배경기술

마크롤라이드 항생제는 포유류, 어류 및 조류에서 광범위한 세균과 원생동물 감염증의 치료에 유용한 것으로 알려져 있다. 이와 같은 항생제는 시판되고 있으 며, 아지트로마이신과 같은 에리트로마이신 A의 다양한 유도체를 포함하고, 미국 특허 제4,474,768호 및 제4,517,359호에 나타나 있으며, 이들 모두의 내용은 본 명세서에 포함된다.

<발명의 요약>

본 발명은 하기의 화학식 I로 표시되는 (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[[2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-4-C-[(프로필아미노)메틸]-α-L-리보-헥소피라노실]옥시]-2-에틸-3,4,10-트리히드록시-3,5,8,10,12,14-헥사메틸-11-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-1-옥사-6-아자시클로펜타데칸-15-온 디포스페이트(이하, 디포스페이트 염)의 2개의 다형체에 관한 것이다.

화학식 I




- $(H_3PO_4)_2$
- $(H_2O)_n$

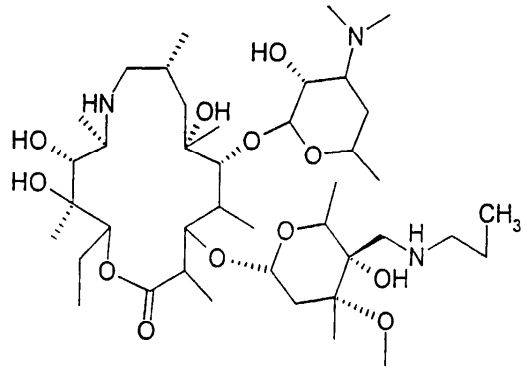
본 발명의 실시양태에서, 디포스페이트 염은 라쓰(lath)와 같은 특성을 갖는 액체 결정이고, 종방향 층분열을 나타내지만, 횡방향 층분열은 나타나지 않는다. 엑스-레이 회절은 정렬성을 거의 보이지 않거나 비정렬성을 나타낸다.
또 다른 실시양태에서, 디포스페이트 염은 결정질이다. 디포스페이트 염의 현미경 검사는 판상 또는 프리즘상 특성을 보여주고, 이들 모두는 고 복굴절성이다. 이 디포스페이트 염은 하기의 엑스-레이 회절 패턴으로 특징지워지는 잘 정렬된 결정이다.

| 피크 번호 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| d 스페이스 | 16.2 | 12.4 | 10.8 | 9.0 | 6.9 | 6.5 | 6.2 | 5.4 | 5.1 | 4.9 |

결정질 디포스페이트 염은 87% 상대 습도(RH)에서 물을 약 13%까지 점진적으로 흡수하며, 약 90% RH에서 물을 약 48%까지 신속하게 흡수한다. 디포스페이트 염의 열중량 분석은 약 75℃까지 3개의 물 분자를 유실하고, 약 120℃까지 제 4의 물 분자를 유실하고, 약 170℃까지 제 5의 물 분자를 유실하며, 약 200℃까지 최종 3개의 물 분자를 유실하는 것으로 나타났다. 결정질 격자의 안정화를 위해 필요한 물 분자의 최고 수는 약 8개로 나타났다. 공기 중 약 70℃에서 또는 진공하에 약 45℃에서 디포스페이트 염을 건조시키면 물이 제거되고 부정규형(pseudomorph)을 남긴다. 결정질 디포스페이트 염은 약 280mg/ml의 수용해도를 가진다.
디포스페이트 염의 제조 방법은 무수 유리 염기를 자기 교반을 하면서 무수 에탄올 중에 주위 온도에서 용해하는 단계, 무수 에탄올 중의 인산 용액을 2 내지 5분에 걸쳐 가하여 침전물을 수득하는 단계, 및 이어서 생성된 고체를 소량의 물에 부분적으로 용해하는 단계를 포함한다. 주위 온도에서 몇 시간 동안 교반하여 결정질 생성물을 수득하고, 이를 여과하여 수거한 후, 소량의 약 10/1(부피/부피) 에탄올-물로 몇 번 헹군다. 디포스페이트 염을 합성한 후, 물에 용해하는 단계, 염화메틸렌을 가하는 단계, 약 pH 8.5 내지 10으로 증가시키는 단계, 유기상을 수거 하고 농축하는 단계 및 탄화수소 용매로부터 비결정질 유리 염기를 결정화하는 단계를 포함하는 방법으로 약제학적으로 허용가능한 유리 염기로 재전환시킨다.
포유류에 항세균 및 항원생동물 활성을 가진 약제학적 조성물은 세균과 원생동물 질환의 치료에 유효한 양의 디포스페이트 염의 유리 염기와 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함한다. 세균과 원생동물 감염의 치료 방법은 이와 같은 치료가 필요한 포유류에게 디포스페이트 염의 유리 염기의 항세균 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 항세균 유효량의 유리 염기는 포유류에 비경구적 방법으로 투여된다.

## 발명의 상세한 설명

본 발명은 하기의 화학식 I로 표시되는 (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[[2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-4-C-[(프로필아미노)메틸]-α-L-리보-헥소피라노실]옥시]-2-에틸-3,4,10-트리히드록시-3,5,8,10,12,14-헥사메틸-11-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-1-옥사-6-아자시클로펜타데칸-15-온 디포스페이트의 2개의 다형체에 관한 것이다.
<화학식 I>




• $(H_3PO_4)_2$

• $(H_2O)_n$

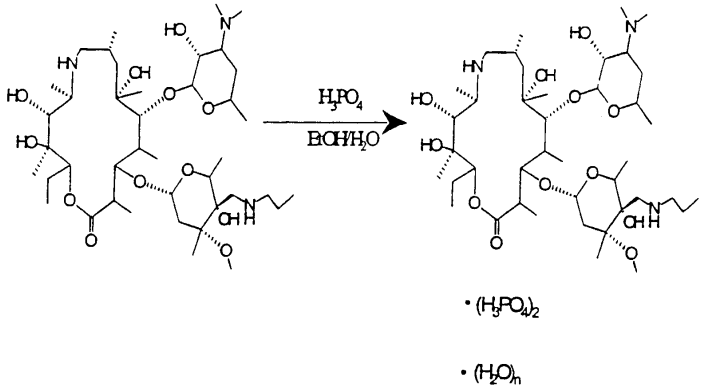
상기식에서 n은 0 내지 8이다.
본 발명의 실시양태에서, 디포스페이트 염은 라쓰와 같은 특성을 갖는 액체 결정이고, 종방향 층분열을 나타내지만, 횡방향 층분열은 나타나지 않는다. 엑스-레이 회절은 정렬성을 거의 보이지 않거나 비정렬성을 나타낸다.
또 다른 실시양태에서, 디포스페이트 염은 결정질 조해성 염이다. 디포스페이트 염의 현미경 검사는 판상 또는 프리즘상 특성을 나타내고, 이들 모두는 고 복굴절성이다. 이 디포스페이트 염은 하기의 엑스-레이 회절 패턴으로 특징지워지는 잘 정렬된 결정이다.

| 피크 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

| 번호 | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| d 스페이스 | 16.2 | 12.4 | 10.8 | 9.0 | 6.9 | 6.5 | 6.2 | 5.4 | 5.1 | 4.9 |

본 발명은 또한 액체 결정, 결정질 디포스페이트 염 및 하기 반응식 1로 나타낸 바와 같은 디포스페이트 염의 유리 염기의 약제학적 조성물의 제조 방법에 관한 것이다.

반응식 1




상기식에서, n은 0 내지 8이다.
결정질 디포스페이트 염의 시차주사열량 측정 결과는 약 119℃에서 물의 손실과 손실된 물 중의 염의 용해와 일치하는 단일 사건을 보인다. 이 후, 결정화는 일어나지 않는다.
용적후도지수(volume thickness index; VTI) 측정계 중 20 내지 25℃에서의 건조는 10 중량%의 손실을 나타내었다. 건조된 염은 85% RH에서 물을 15%까지 점진적으로 흡수하고, 이어서 90% RH에서 물을 48%까지 신속하게 흡수하였다. 90% RH에서, 화합물은 용해되었다.
디포스페이트 염은 또한 열중량분석(TGA)에 의해 연구하였다. 87% RH[칼 피셔(Karl Fisher; KF) 적정에 의한 13% 물]에서 재수화된 샘플 상에서, 4개의 뚜렷한 파손이 나타났다. 약 75℃까지 3개의 물 분자를 유실하고, 약 120℃까지 4개의 물 분자를 유실하고, 약 170℃까지 5개의 물 분자를 유실하며, 약 200℃까지 8개의 물 분자를 유실하였다.
결정질 격자의 안정화를 위해 필요한 물 분자의 최고 의 수는 약 8개로 나타났다. 수화물의 물 분자 수준의 감소는 엑스-레이 회절 데이타의 변화를 유발하지 않았으며, 이는 수화물의 부정규형의 형성을 의미한다.
결정질 격자 내에서 물 분자의 이동성은 디포스페이트가 접한 환경의 상대 습도에 직접적으로 관련된다. 예를 들면, 약 87% RH에서 화합물은 약 13% 물을 함유하고, 60% RH에서 화합물은 약 8% 물을 함유하며, 40% RH에서 디포스페이트 염은 약 5% 물을 함유한다(칼 피셔 방법으로 모두 계산함).
공기 중 70℃에서 또는 진공하에 약 45℃에서 디포스페이트의 염을 건조시키면 물을 제거하여 부정규형을 남겼다.
약 87% RH에서 염의 재수화는 8수화물 형태를 형성한다.
하기의 실시예는 본 발명의 방법과 화합물을 설명한다. 본 발명은 특정 실시예에 제한되지 않는 것으로 이해될 것이다.

## 실시예

### 실시예 1

디포스페이트 염의 액체 결정

(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[[2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-4-C-[(프로필아미노)메틸]-α-L-리보-헥소피라노실]옥시]-2-에틸-3,4,10-트리히드록시-3,5,8,10,12,14-헥사메틸-11-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-1-옥사-6-아자시클로펜타데칸-15-온(7.5g, 97%, 9.0mmol)을 주위 온도에서 무수 에탄올(190ml) 중에 용해하였다. 무수 에탄올 중의 인산 용액의 15ml 분취액(100 ml로 희석된 시판 $H_3PO_4$ 7.15g, 9.3mmol, 1.03당량)을 이어서 가하였다. 백색 침전물이 즉시 형성되었다. 현탁액을 주위 온도에서 1시간 동안 교반한 후, 물(10ml)을 가하였다. 혼합물을 6일 동안 교반한 후, 고체를 부흐너(Buchner) 깔대기 상에 수거하고 소량의 무수 에탄올로 2회 세척하였다. 축축한 필터 케이크를 고 진공하에 주위 온도에서 건조하였다. 생성된 고체는 교차 편광하에에 복굴절성을 보이지만, 엑스-레이 회절 패턴을 보이지는 않았다.
액체 결정의 KF 분석은 이들이 5.5%의 물을 함유하고 있다고 나타냈다. 원소 분석에 대한 계산치와 실측치를 하기에 나타낸다.

| | 계산치% | 관찰된 값% |
|---|---|---|

| | | |
|---|---|---|
| C | 46.44 | 48.15 |
| H | 8.69 | 9.22 |
| N | 3.96 | 4.11 |
| P | 5.84 | 5.83 |

HPLC 역가 분석을 또한 수행하였다. 5.5%의 물을 함유한 디포스페이트의 예상된 역가는 76.4%이었다. 관찰된 값은 76.9%이었다.
단지 공기-건조된 이후의 디포스페이트 염은 또한 엑스-레이 패턴을 나타내지 않았다. 소량의 액체 결정을 테스트 튜브에 넣고, 1-프로판올(소량의 물을 함유함)중에 (가온과 함께) 용해시킨 후, 후드(hood) 내에서 천천히 증발시켰다. 이로부터 얻어진 고체를 실시예 2에서 시드(seed) 결정으로 사용하였다.

실시예 2

결정질 디포스페이트 8수화물 염

유리 염기(10g, 98.8%, 12.3mmol)을 자기 교반하면서 무수 에탄올(180ml) 중 에 주위 온도에서 용해하였다. 무수 에탄올 중의 인산 용액[18ml, 11.2mmol, 0.9당량(100ml로 희석된 7.15g의 $H_3PO_4$)]을 약 3분에 걸쳐 가하여, 백색의 점착성 침전물의 형성을 유발하였다. 물(10ml)을 가하고, 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 결정질 생성물을 부흐너 깔대기 상에 수거한 후, 고체를 소량의 10/1(부피/부피) 에탄올-물로 3회 헹구었다. 회수된, 공기-건조된 고체의 무게는 2.09g이었다. 고체의 엑스-레이 분석은 액체 결정 형태가 존재함을 나타내었다. 500mg의 액체 결정의 시료를 2ml의 10:1(부피/부피) 에탄올-물 중에 (가온과 함께) 용해하였다. 생성된 용액을 주위 온도로 냉각하고, 습윤한 1-프로판올과 관련된 소규모 실험으로부터의 고체로 시딩하였다. 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 생성된 고체를 부흐너 깔대기 상에서 수거하고, 소량의 10:1(부피/부피) 에탄올-물로 헹군 후, 370mg으로 공기-건조하였다. 엑스-레이 분석은 물질이 잘 정렬되고, 하기에 나타낸 바 같이 잘 정의된 분말 패턴을 보임을 나타내었다.

| 피크 번호 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| d 스페이스 | 16.2 | 12.4 | 10.8 | 9.0 | 6.9 | 6.5 | 6.2 | 5.4 | 5.1 | 4.9 |

디포스페이트의 액체 결정과 결정질 형태 모두가 흡습성이었다. 친수성 용매 중에서 실행하는 경우, 4 내지 5%의 (부피/부피) 물을 비결정질 슬러리에 가하여 화합물을 8수화물로 결정화시켰다. 에탄올/물 중의 결정화는 준안정한 에탄올 용매화물이 형성될 수 있음을 나타내었다.

실시예 3

정제된 결정질 디포스페이트 8수화물

1.18g의 비결정질 디포스페이트 8수화물을 18.5ml의 무수 에탄올 및 1.05ml의 물과 혼합하였다. 혼합물을 환류하에 15분 동안 가열하여 혼탁한 용액을 수득하였다. 열을 제거하고 교반된 혼합물을 주위 온도로 냉각하여 결정화를 촉진하였다. 2시간의 과립화 이후, 생성물을 냉각하고 여과한 후, 주위 조건하에 공기 건조하여 순수 디포스페이트 8수화물 염을 수득하였다.

실시예 4

(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[[2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-4-C-[(프로필아미노)메틸]-α-L-리보-헥소피라노실]옥시]-2-에틸-3,4,10-트리히드록시-3,5,8,10,12,14-헥사메틸-11-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-1-옥사-6-아자시클로펜타데칸-15-온의 유리 염기

디포스페이트 염(225g)을 물(1200ml)과 염화메틸렌(500ml)사이에서 분배하였다. 수상의 pH를 고체 탄산칼슘을 가하여 pH 5.9 내지 8.6으로 상승시켰다. 유기상을 수거하고 무수 황산나트륨 상에서 건조한 후, 건조 비결정질 포말(170g)로 농축하였다.

실시예 5

비결정질 유리 염기(170g)를 헵탄(700ml)로부터 결정화하여 깨끗한 결정질 유리 염기(115g)를 수득하고, 이를 이어서 가축에게 비경구적으로 사용하기 위한 부분적인 수용액으로 제제화하였다.
상기 방법과 생성된 디포스페이트 염은 가치있고 불분명한 특성을 가진다. 디포스페이트 염의 형성은 생성된 모-액체 중의 다수의 불술물이 퍼징될 수 있도록 한다. 유리 염기로의 재전환에서, 이는 약품 물질이 부분적으로 수성인 용질에서 제제화하는 중에 매우 낮은 수준의 혼탁을 형성되도록 한다. 이는 비경구적 투여를 위해 약제학적으로 탁월한 용액을 제조하게 한다.
활성 화합물을 단독으로 또는 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 배합하여 상기에 나타낸 경로로 투여하고, 이와 같은 투여는 단일 또는 다중 용량으로 수행할 수 있다. 특히, 활성 화합물을 다양한 다른 투여 형태로 투여할 수 있다. 즉, 활성 화합물을 정제, 캡슐, 로젠지, 트로키, 경질 캔디, 분말, 분무, 크림, 연고(slave), 좌제, 젤리, 젤, 페

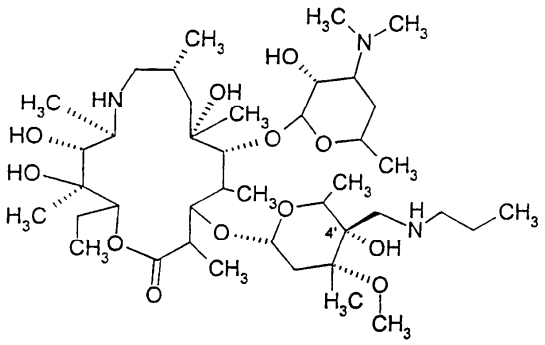
이스트, 로션, 연고제, 수성 현탁액, 주사가능한 용액, 엘릭서, 시럽 등의 형태로 다양한 약제학적으로 허용가능한 불활성 담체와 배합할 수 있다. 이와 같은 담체는 고체 희석제 또는 충진제, 멸균된 수성 용질, 다양한 비독성 유기 용매 등을 포함한다. 또한, 경구용 약제학적 조성물을 적절하게 감미화 및(또는) 향미화 할 수 있다. 일반적으로, 활성 화합물은 약 5.0 내지 약 70 중량%의 농축 수준에서 이와 같은 투여 형태로 존재한다.
비경구 투여를 위해, 오일, 부분적인 수성 비히클 또는 수성 비히클 중의 활성 화합물의 용액이 사용될 수 있다. 오일을 약제학적으로 허용가능한 것들로부터 선택할 수 있을 것이다. 예를 들면 참깨 또는 땅콩 오일이 사용될 수 있다. 부분적인 수성 비히클의 비-수성 구성분을 약제학적으로 허용가능한 것들로부터 선택할 수 있을 것이다. 예를 들면 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜이 사용될 수 있다. 수용액은 필요하다면 적절하게 완충되어야만 한다(바람직하게는 pH8 미만). 수성 및 부분적인 수성 용액은 정맥내 주사 목적에 적절하다. 수성, 부분적인 수성 및 오일성 용액은 관절내, 근육내 및 피하 주사 목적에 적절하다. 멸균 조건하의 모든 이들 용액의 제조는 당업계에서 숙련된 것으로 잘 알려진 표준 약제학적 기술로 용이하게 할 수 있다.

## (57) 청구의 범위

### 청구항 1.

하기 화학식 I로 표시되며, 액체 결정의 스멕틱(smectic) 결정질 메조상 또는 하기 엑스-레이 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 다형체인 (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[[2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-4-C-[(프로필아미노)메틸]-α-L-리보-헥소피라노실]옥시]-2-에틸-3,4,10-트리히드록시-3,5,8,10,12,14-헥사메틸-11-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-1-옥사-6-아자시클로펜타데칸-15-온 디포스페이트 염.

<화학식 I>



• $(H_3PO_4)_2$

• $(H_2O)_n$

상기식에서, n은 0 내지 8이다.

| 피크 번호 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| d 스페이스 | 16.2 | 12.4 | 10.8 | 9.0 | 6.9 | 6.5 | 6.2 | 5.4 | 5.1 | 4.9 |

### 청구항 2.

제1항에 있어서, 라쓰(lath)와 같은 특성을 가지고 종방향 층분열을 나타내 는 액체 결정 디포스페이트 염.

### 청구항 3.

제2항에 있어서, 약 87% 상대 습도에서 약 15 중량%가 늘어나고, 이어서 복굴절성이 감소되는 액체 결정 디포스페이트 염.

### 청구항 4.

제2항에 있어서, 액체 결정이 약 5 내지 6%의 물을 가지는 디포스페이트 염.

### 청구항 5.

제1항에 있어서, 약 48%의 C, 약 9%의 H, 약 4%의 N, 약 6%의 P 및 약 5.5%의 $H_2O$를 가지는 디포스페이트 염.

### 청구항 6.

제1항에 있어서, 잘 정렬된 결정질 판상 또는 프리즘상 특성을 가지는 디포스페이트 염.

### 청구항 7.

제6항에 있어서, 판상 또는 프리즘상 특성이 고 복굴절성인 디포스페이트 염.

### 청구항 8.

제1항에 있어서, 약 87% 상대 습도에서 물을 약 13%까지 점진적으로 흡수하는 디포스페이트 염.

### 청구항 9.

제8항에 있어서, 약 90% 상대 습도에서 물을 약 48%까지 신속하게 흡수하는 디포스페이트 염.

**청구항 10.**
제9항에 있어서, 약 90% 상대 습도에서 조해성이 되는 디포스페이트 염.

**청구항 11.**
제1항에 있어서, 약 75℃까지 3개의 물 분자가 유실되고, 약 120℃까지 제 4의 물 분자가 유실되고, 약 170℃까지 제 5의 물 분자가 유실되고, 약 200℃까지 최종 3개의 물 분자가 유실되는 열중량분석 결과를 나타내는 디포스페이트 염.

**청구항 12.**
제1항에 있어서, 결정질 격자의 안정화에 필요한 물 분자의 최고 수가 8인 디포스페이트 염.

**청구항 13.**
제1항에 있어서, 공기 중 약 70℃에서 또는 진공하에 약 45℃에서 건조시키면 물이 제거되고, 부정규형으로 되는 디포스페이트 염.

**청구항 14.**
제1항에 있어서, 수용해도가 약 280mg/ml인 디포스페이트 염.

**청구항 15.**
유리 염기를 자기 교반을 하면서 무수 에탄올 중 주위 온도에서 용해하는 단계, 무수 에탄올 중의 인산 용액을 2 내지 5분에 걸쳐 가하는 단계, 생성된 고체를 물에 용해하는 단계, 주위 온도에서 결정질 생성물을 수거하는 단계, 및 소량의 약 10/1(부피/부피) 에탄올-물로 수 회 헹구는 단계를 포함하는, 제1항에 따른 디포스페이트 염의 제조 방법.

**청구항 16.**
염을 염화메틸렌과 물 사이에 분배하는 단계, pH를 약 8 내지 10으로 증가시키는 단계, 및 유기상을 수거하고 증발시키는 단계를 포함하는, 제15항에 따른 디포스페이트 염을 불순물이 없는 유리 염기로 전환시키는 방법.

**청구항 17.**
세균과 원생동물 질환의 치료에 유효항 양의 제1항에 따른 디포스페이트 염의 유리 염기 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 포유류에 항세균 및 항원생동물 활성을 갖는 약제학적 조성물.

**청구항 18.**
제1항에 따른 항세균 유효량의 디포스페이트 염의 유리 염기를 세균 및 원생동물 감염증의 치료가 필요한 소 또는 돼지에게 투여하는 것을 포함하는 세균 및 원생동물 감염증의 치료 방법.

**청구항 19.**
제18항에 있어서, 항세균 유효량의 디포스페이트 염의 유리 염기를 비경구적으로 투여하는 방법.