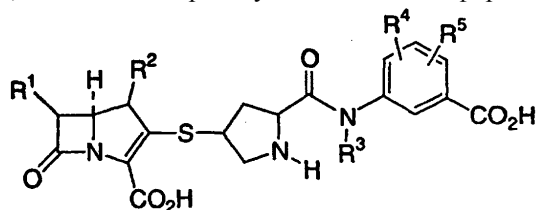


Предпосылки создания изобретения

Карбапенемы представляют собой обширную группу антибиотиков, пригодных для лечения инфекционных заболеваний, включая вызванные грамположительными и грамотрицательными аэробными и анаэробными бактериями. В патенте США 5478820 Betts, переуступленного Zeneca Ltd. сообщается о карбапенемовых соединениях, их солях и гидролизуемых сложных эфирах общей формулы



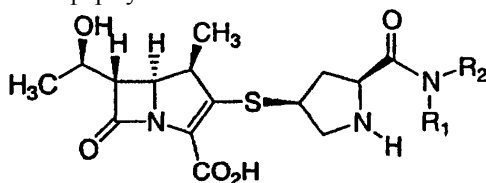
пригодных в качестве антибиотиков, а также способе их получения.

Обычно органические растворители, которые используют при кристаллизации карбапенемовых соединений, трудно удалить из конечного продукта из-за ограниченной стабильности данных соединений. См. Takeuchi, Y. et al., Chem. Pharm. Bull. Vol. 41, No. 11, 1993, pp. 1998-2002. Содержание данных растворителей должно быть снижено до уровней, которые приемлемы для фармацевтического использования. Фармацевтически приемлемый уровень зависит от растворителя и максимальной суточной дозы, которую вводят. Нормы, которые приняты, представлены International Conference on Harmonisation (ICH). Что касается органических растворителей, которые должны использоваться при фармацевтических процессах, и доз, обычно используемых при лечении бактериальной инфекции, фармацевтически приемлемый предел должен быть равным примерно 2%. Снижение содержания органических растворителей до фармацевтически приемлемых уровней иногда может быть выполнено нагреванием соединения в вакууме или в потоке инертного газа. Однако способ нагревания может приводить к значительному разрушению этих термически нестабильных соединений.

В данном случае карбапенемовые твердые вещества, выделенные путем кристаллизации из водно/спиртовых смесей, становятся аморфными, когда содержание в воде твердого вещества снижается ниже определенного уровня. Органический растворитель, остающийся в твердом веществе, когда оно становится аморфным, нелегко удалить, и оно остается на уровне выше фармацевтически приемлемого уровня. Данное изобретение относится к способу снижения уровней органических растворителей в кристаллических карбапенемовых твердых веществах, при одновременном сведении к минимуму разрушения термически нестабильного антибиотика с получением продукта, который приемлем для фармацевтического использования.

Краткое описание изобретения

Способ снижения уровней органических растворителей в термически нестабильных кристаллических карбапенемовых веществах до фармацевтически приемлемых уровней, состоящий в промывании карбапенемового твердого вещества формулы I



I

содержащего органический растворитель, с помощью органического растворителя, содержащего воду, с получением промытого карбапенемового твердого вещества, содержащего остаточный органический растворитель, и выпаривание остаточного органического растворителя в промытом карбапенемовом твердом веществе, используя вакуум и/или инертный газ при низкой температуре, с получением карбапенемового твердого вещества формулы I или его соли, содержащих фармацевтически приемлемые уровни органических растворителей, где содержание воды в карбапенемовых твердых веществах с поправкой на органический растворитель сохраняется на уровне примерно от 13 до примерно 25% в ходе процесса, причем R₁ и R₂ являются одинаковыми или разными и выбираются из H, алкила, арила и гетероарила, а указанные алкил, арил и гетероарил являются необязательно замещенными.

Второй аспект данного изобретения относится к кристаллической форме, форме C, получаемой по данному способу. Уровни остаточных органических растворителей легче снизить в твердых веществах, содержащих данную кристаллическую форму, сводя тем самым к минимуму разрушение, вызываемое при осуществлении этого способа. Описан также способ получения указанной кристаллической формы. Этот и другие аспекты данного изобретения становятся ясными при всестороннем рассмотрении описания в целом.

Краткое описание чертежей

Данное изобретение описано в связи со следующими чертежами, на которых
 фиг. 1 представляет картину порошковой дифракции рентгеновских лучей для кристаллической формы А соединения IIa, кристаллизованного из смеси воды, метанола и 1-пропанола;

фиг. 2 - спектр ЯМР в твердом состоянии для кристаллической формы А соединения IIa, кристаллизованного из смеси воды, метанола и 1-пропанола;

фиг. 3 - картину порошковой дифракции рентгеновских лучей для кристаллической формы В соединения IIa, после контактирования с 2-пропанолом, содержащим 15% воды.

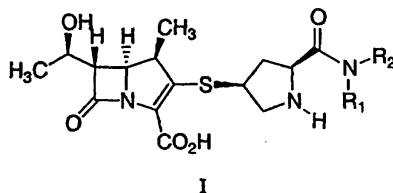
фиг. 4 - спектр ЯМР в твердом состоянии для кристаллической формы В соединения IIa после контактирования с 2-пропанолом, содержащим 15% воды.

фиг. 5 - картину порошковой дифракции рентгеновских лучей для кристаллической формы С соединения IIa, полученной в результате промывания твердого вещества, содержащего кристаллическую форму В соединения IIa, метилацетатом, содержащим 2% (мас./об.) воды.

фиг. 6 - спектр ЯМР в твердом состоянии для кристаллической формы С соединения IIa, полученной в результате промывания твердого вещества, содержащего кристаллическую форму В соединения IIa, метилацетатом, содержащим 2% (мас./об.) воды.

Подробное описание изобретения

В одном из воплощений данного изобретения раскрыт способ снижения уровней органических растворителей в твердом веществе карбапенема формулы I

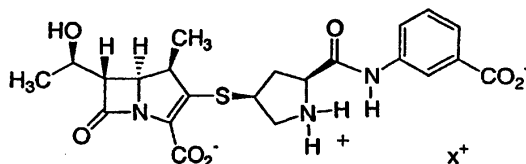


или его солях, где R₁ и R₂ являются одинаковыми или разными и выбираются из H, алкила, арила и гетероарила, причем указанные алкил, арил и гетероарил необязательно замещены, включающий стадии:

а) промывания твердого вещества карбапенема, содержащего органический растворитель, органическим растворителем, содержащим воду, с получением промытого твердого вещества карбапенема, содержащего остаточный растворитель; и

б) выпаривание остаточного органического растворителя из промытого твердого вещества карбапенема с использованием вакуума и/или инертного газа при низкой температуре с получением соединения формулы I, содержащего фармацевтически приемлемые уровни органических растворителей.

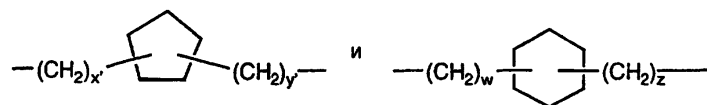
В подварианте осуществления данного изобретения раскрыт способ, при котором R¹ и R² имеют такие значения, которые дают соединение формулы II



где X⁺ выбирают из Na⁺, K⁺ и Li⁺.

Использованный здесь термин «алкил» означает моновалентный алкановый (углеводородный) линейный, разветвленный или циклический заместитель, включающий от 1 до 15 атомов углерода, если не указано иначе. Предпочтительные линейные или разветвленные алкильные группы включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил и т-бутил. Предпочтительные циклоалкильные группы включают циклопропил, циклопентил и циклогексил. Алкил также включает алкильную группу, замещенную циклоалкильной группой, такой как циклопропилметил.

Алкил также включает линейную или разветвленную алкильную группу, которая содержит циклоалкиленовую часть или прерывается ею. Примеры включают следующее:



где x' и y' = от 0 до 10; и w и z = от 0 до 9.

Когда присутствует замещенный алкил, он относится к линейной, разветвленной или циклической алкильной группе, которой дано определение выше, замещенной 1-3 группами, которым дано определение в отношении каждого варианта.

К арилам относятся ароматические кольца, например, фенил, замещенный фенил и подобные груп-

пы, а также кольца, которые являются конденсированными, например, нафтил и тому подобное. Арил, таким образом, содержит по меньшей мере один цикл, имеющий по меньшей мере 6 атомов, причем присутствует до двух таких колец, содержащих до 10 атомов, с перемежающимися (резонирующими) двойными связями между соседними атомами углерода. Предпочтительными арильными группами являются фенил и нафтил. Арильные группы могут быть также замещены, как указано ниже. Предпочтительные замещенные арилы включают фенил и нафтил, замещенные от одной до трех группами.

Термин «гетероарил» относится к моноциклической ароматической углеводородной группе, имеющей от 5 до 6 атомов в кольце, или бициклической ароматической группе, имеющей от 8 до 10 атомов, содержащей по меньшей мере один гетероатом, O, S или N, в которой местом присоединения является атом углерода или азота, и в которой один дополнительный атом углерода является необязательно замещенным гетероатомом, выбранным из O или S, и в которой от 1 до 3 дополнительных атомов углерода необязательно заменены гетероатомами азота. Гетероарильная группа необязательно замещена группами числом до трех.

Гетероарил включает ароматические и частично ароматические группы, которые содержат один гетероатом или более. Примерами этого типа являются тиофен, пурин, имидазопиридин, пиридин, оксазол, тиазол, оксазин, пиразол, тетразол, имидазол, пиридин, пиримидин, пиразин и триазин. Примерами частично ароматических групп являются тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридин, фталидил и сахаринил, которым дано определение ниже.

Замещенный алкил, арил и гетероарил и замещенные части аралкила, аралкокси, гетероаралкил, гетероаралкокси и подобные группы замещены 1-3 группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, циано, ацила, ациламино, аралкокси, алкилсульфонила, арилсульфонила, алкилсульфониламино, арилсульфониламино, алкиламинокарбонила, алкила, алкокси, арила, арилокси, аралкокси, амина, алкиламино, диалкиламино, карбокси, трифторметила, карбамоилокси-С₁₋₆алкила, уреидо-С₁₋₆алкила, карбамоила, карбамоил-С₁₋₆алкила или моно- или ди-С₁₋₆алкилкарбамоил-С₁₋₆алкила и сульфонил-амино.

X⁺ является уравнивающей заряд группой, выбранной из Na⁺, K⁺ и Li⁺, предпочтительно Na⁺.

Солями, включенными в данное изобретение, являются те, которые, как известно специалистам в данной области, приемлемы для фармацевтического применения.

Содержание широкого ряда органических растворителей может быть снижено до фармацевтически приемлемых уровней с помощью данного способа, включая С₁-С₅ спирты, такие как метанол, этанол, 1-пропанол, 2-пропанол и тому подобное, С₃-С₈ сложные эфиры или кетоны, такие как метилацетат, этилацетат, изопропилацетат, ацетон, метилэтилкетон и тому подобное, простые эфиры, такие как тетрагидрофуран и диоксан, амиды, такие как диметилформамид и диметилацетамид, и нитрилы, такие как ацетонитрил и пропионитрил, или их смесь. Обычно органическими растворителями являются те, которые используются при кристаллизации карбапенема или при промывании продукта для удаления примесей. Предпочтительными растворителями являются метанол, этанол, 1-пропанол и 2-пропанол или их смесь, причем наиболее предпочтительными являются метанол, 1-пропанол и 2-пропанол.

Для целей данного изобретения органические растворители, содержащие воду, которые пригодны для промывания твердого вещества карбапенемов и дающие возможность снижения содержания растворителя при низкой температуре, включают летучие, негидроксильные растворители, такие как метилацетат, ацетонитрил, тетрагидрофуран и ацетон, или их смесь, содержащую 1-5% (мас./об.) воды. Предпочтительным является метилацетат, содержащий от примерно 2 до примерно 4% (мас./об.) воды. Соединение формулы II образует кристаллогидрат при промывании данными растворителями, содержащими воду.

Для целей данного изобретения остаточными органическими растворителями являются органические растворители, которые остаются в твердом веществе карбапенема после стадии промывки, такие как С₁-С₅ спирты (например, метанол, этанол, 1-пропанол, 2-пропанол и т.п.), С₃-С₈ сложные эфиры или кетоны (например, метилацетат, этилацетат, изопропилацетат, ацетон, метилэтилкетон и т.п.), простые эфиры (например, тетрагидрофуран и диоксан), амиды (например, диметилформамид и диметилацетамид) и нитрилы (например, ацетонитрил и пропионитрил) или их смесь.

Для целей данного изобретения термин «органический растворитель» или «органические растворители» относится к одному или более из органических растворителей.

Термин «гидрат» используют в обычном смысле для определения соединений данного изобретения, связанных с водой. Для целей данного изобретения снижение содержания остаточного органического растворителя проводится так, что содержание воды в карбапенемовом соединении с поправкой на органические растворители сохраняется на уровне примерно 13-25%, предпочтительно 16-22%.

Одно или более из воплощений данного изобретения представляют собой те, которые относятся к способу, в котором

температура твердых веществ карбапенемов составляет от примерно -15 до примерно 20°C;

снижение уровней органических растворителей производится с использованием вакуума и/или инертного газа при температуре ниже примерно 0°C, один из вариантов способа снижения с сохранением содержания воды в твердом веществе на уровне примерно от 13 до примерно 25%, предпочтительно от

примерно 16 до примерно 22%;

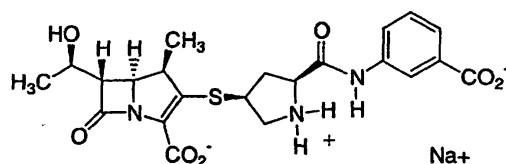
снижение уровня органических растворителей производится с использованием гидратированного инертного газа при температурах ниже примерно 20°C, один из вариантов способа снижения с сохранением содержания воды в твердом веществе на уровне примерно от 13 до примерно 25%, предпочтительно от примерно 16 до примерно 22%;

снижение уровня органических растворителей производится с использованием вакуума и гидратированного инертного газа при температурах ниже примерно 20°C, один из вариантов способа снижения с сохранением содержания воды в твердом веществе на уровне примерно от 13 до примерно 25%, предпочтительно, от примерно 16 до примерно 22%;

инертный газ представляет собой азот, и расход газа равен от примерно 0,3 до примерно 30 СЛВЧ (стандартных л/ч)/г соединения II в пробе; и

органический растворитель, содержащий воду и используемый для промывания твердого вещества карбапенема, выбирают из группы, состоящей из метилацетата, ацетонитрила, тетрагидрофурана и ацетона или их смеси. Метилацетат, ацетонитрил, тетрагидрофуран, ацетон или их смесь обычно содержат от примерно 1 до примерно 5% (мас./об.) воды, предпочтительно от примерно 2 до примерно 4% (мас./об.) воды.

В предпочтительном аспекте данного изобретения представлен способ снижения содержания органических растворителей в твердом веществе карбапенема натриевой соли (4R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-3-[[2-[[3-карбоксифенил)амино]карбонил]пирролидин-4-ил]тио]-4-метил-6-(1-гидроксиэтил)-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоновой кислоты, представленной соединением формулы IIa



IIa

включающий стадии:

а) промывание твердого вещества карбапенема формулы IIa, содержащего органический растворитель, метилацетатом, содержащим примерно от 1 до примерно 5% (мас./об.) воды, с получением промытого твердого вещества карбапенема формулы IIa; и

б) выпаривание остаточного органического растворителя из промытого твердого вещества карбапенема формулы IIa с использованием вакуума и гидратированного азота при расходе азота, равном от примерно 0,3 до примерно 30 СЛВЧ (стандартных л/ч)/г пробы соединения и температуре, равной примерно 10°C или ниже, с получением соединения формулы IIa, содержащей фармацевтически приемлемые уровни органических растворителей.

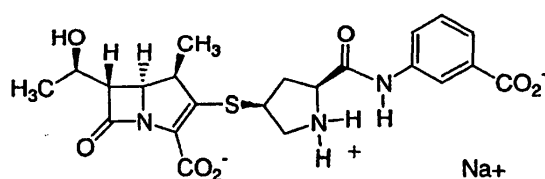
Другой аспект данного изобретения относится к способу, при котором органический растворитель выбран из группы, состоящей из метанола, этанола, 1-пропанола и 2-пропанола.

Еще один аспект данного изобретения реализуется, когда метилацетат содержит от примерно 2 до примерно 4% (мас./об.) воды.

Следующий аспект данного изобретения относится к способу, при котором содержание воды в веществе карбапенема в ходе снижения остаточного органического растворителя сохраняется в пределах от примерно 13 до примерно 25%.

Еще один аспект данного изобретения относится к способу, при котором поток инертного газа, используемый при снижении уровня остаточного растворителя, гидратируют так, что содержание воды в твердом веществе сохраняется в пределах от примерно 16 до примерно 22% в ходе процесса по снижению уровня остаточного органического растворителя.

Данное изобретение относится также к способу снижения остаточного органического растворителя в твердом веществе карбапенема, - натриевой соли (4R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-3-[[2-[[3-карбоксифенил)амино]карбонил]пирролидин-4-ил]тио]-4-метил-6-(1-гидроксиэтил)-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоновой кислоты, формы С, характеризующейся картиной порошковой дифракции рентгеновских лучей, показанной на фиг. 5, и представленной соединением формулы IIa



IIa

включающему выпаривание остаточного органического растворителя с использованием вакуума и гидратированного потока азота при расходе, равном от примерно 0,3 до примерно 30 СЛВЧ (стандартных л/ч)/г пробы соединения, и температуре, равной примерно 10°C или ниже с получением соединения формулы Па, содержащей фармацевтически приемлемые уровни органических растворителей.

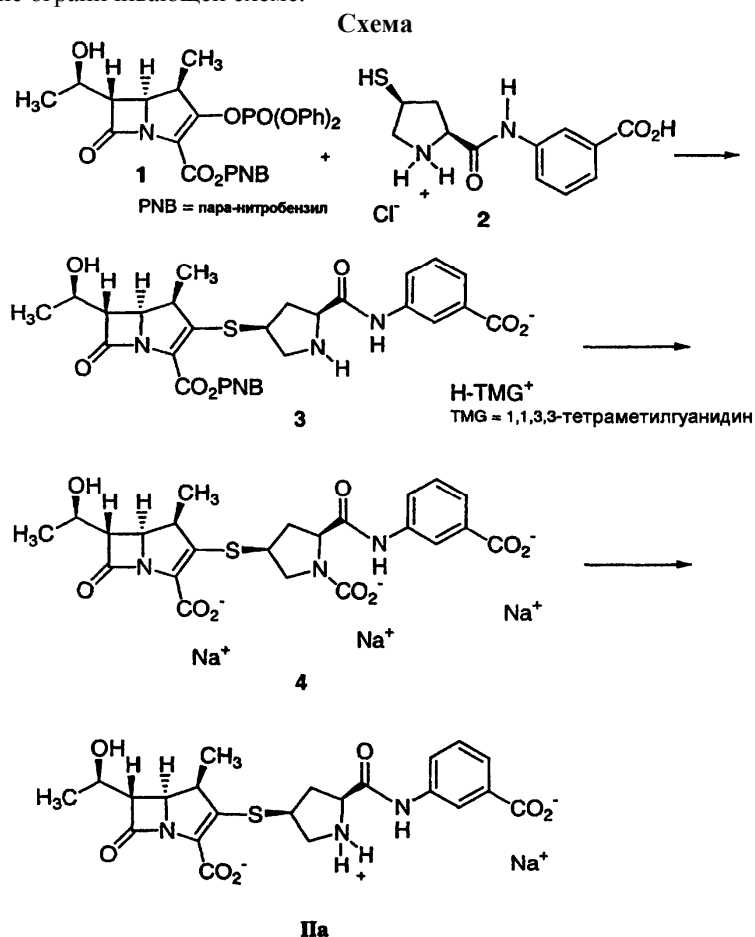
Подвариант осуществления данного изобретения относится также к способу, при котором остаточный органический растворитель выбирают из группы, состоящей из метанола, этанола, 1-пропанола, 2-пропанола, метилацетата, ацетонитрила, тетрагидрофурана и ацетона или их смеси.

Другой подвариант осуществления данного изобретения относится к способу, при котором содержание воды в твердом веществе карбапенема в ходе снижения остаточного органического растворителя сохраняется в пределах от примерно 13 до примерно 25%.

Еще один подвариант осуществления данного изобретения относится к способу, при котором поток инертного газа, используемый для снижения содержания остаточного органического растворителя, гидратируют так, что содержание воды в твердом веществе сохраняется в пределах от примерно 16 до примерно 22% в ходе процесса по снижению уровня остаточного органического растворителя.

Обычно соединения формулы I, II, Па можно синтезировать в соответствии с патентом США 4888344, опубликованным 24 июля 1990 г., М. Sunagawa, патентом США 4943569, патентом США 6180783 г., опубликованным 30 января 2001 г., патентом США 5872250, опубликованным 16 февраля 1999 г., а также патентом США 5478820 г., опубликованным 26 декабря 1995 г. Betts et al., которые включены в это описание в виде ссылки.

В соответствии с одним из методов получения можно получить соединение формулы Па, как показано на следующей не ограничивающей схеме.



Способ данного изобретения характеризуется промыванием твердых веществ карбапенемов, содержащих органические растворители, смесью, например, метилацетата и воды с получением промытого твердого вещества карбапенема, содержащего, например, остаточный метилацетат. Остаточный метилацетат в твердом веществе можно затем снизить до фармацевтически приемлемого уровня при низкой температуре путем пропускания потока инертного газа (гидратированного или сухого) через твердые вещества или подвергая твердые вещества вакуумированию с потоком инертного газа (гидратированного или сухого) или без него. Разные комбинации условий дают желаемый результат, при условии, что содержание воды в твердом веществе карбапенема сохраняется в интервале между 13 и 25% (с поправкой на остаточный органический растворитель). Например, содержание воды в смеси растворителя/воды может быть определено с получением достаточно высокого содержания воды в твердом веществе (до при-

мерно 25% с поправкой на остаточный органический растворитель), так что остаточное содержание органических растворителей может быть снижено до фармацевтически приемлемых уровней с использованием одного вакуума или потока сухого инертного газа. В этом случае температура твердого вещества регулируется на уровне 0°C для обеспечения селективного удаления органического растворителя. Альтернативно, газ, используемый для снижения остаточного содержания органического растворителя, может быть гидратирован для сохранения содержания воды в твердом веществе выше примерно 13% (с поправкой на остаточный органический растворитель) в ходе процесса снижения остаточного содержания органического растворителя. Использование гидратированного инертного газа без вакуума или вместе с ним дает возможность снижения остаточного содержания органических растворителей до фармацевтически приемлемых уровней при температуре до примерно 20°C.

Обычно промывание производится смесью летучего, не гидроксильного, смешиваемого с водой органического растворителя и воды. Предпочтительными органическими растворителями являются ацетон и метилацетат. Количество промывной жидкости обычно составляет от примерно 10 до примерно 30 мл/г. Температура твердых веществ в ходе процесса промывания обычно находится в интервале от примерно -15 до примерно 20°C, предпочтительно от примерно 0 до примерно 10°C.

Фармацевтически приемлемый уровень или уровни зависят от растворителя или растворителей, содержащихся в промываемом твердом веществе карбапенема, в частности, из-за того, что каждый растворитель имеет разный фармацевтически приемлемый предел. Однако фармацевтически приемлемый предел для твердого вещества карбапенема в целом должен быть равен примерно 2%.

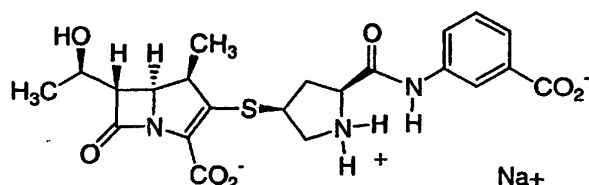
Газы, которые можно применять для данного способа, включают те газы, которые должны рассматриваться как инертные или неактивные в отношении карбапенемового продукта, включая, но не ограничиваясь теми, которые обычно используют при фармацевтических процессах, такие как азот или аргон. Предпочтительным инертным газом является азот.

Как должно быть понятно специалисту в данной области, время, необходимое для снижения остаточного содержания органического растворителя, зависит от высоты (промываемого на фильтре) слоя, потока газа, вакуума и температуры и находится в интервале от примерно 0,5 до примерно 96 ч. Когда такой газ, как азот, пропускают через твердое вещество при снижении остаточного содержания органического растворителя, расход газа обычно находится в интервале от 0,3 до 30 СЛВЧ (стандартных л/ч)/г пробы соединения, где расход газа представлен в стандартных литрах в час. Степень удаления остаточного органического растворителя повышается с увеличением расхода газа. Самый высокий целесообразный расход, поэтому, дает самое быстрое снижение остаточного содержания органического растворителя. Когда используют вакуум, скорость снижения остаточного содержания органического растворителя повышается при повышении вакуума. Самый высокий целесообразный вакуум, поэтому, дает самое быстрое снижение остаточного содержания органического растворителя. Самая высокая скорость достигается с использованием сочетания уровня вакуумирования и потока газа через твердое вещество. В данном случае расход газа находится в пределах от 0,3 до 30 СЛВЧ/г пробы соединения, где расход газа представлен в стандартных литрах в час. Процесс обычно проводится при температуре от примерно -10 до примерно 20°C, предпочтительно, от примерно 0 до примерно 10°C. Влажность потока газа, используемого для снижения остаточного содержания органического растворителя, регулируется так, что точка росы газа поддерживается на по меньшей мере 2°C ниже температуры твердого вещества, чтобы исключить конденсацию.

При предпочтительном способе твердые вещества карбапенемов, содержащие органический растворитель, сначала промывают органическим растворителем, содержащим воду (таким как метилацетат, содержащий 2-4% (мас./об.) воды) с последующим снижением уровня органического растворителя, используемого для промывания твердых веществ, с использованием вакуума и гидратированного азота при поддержании температуры твердого вещества ниже 10°C. Подвергая эти твердые вещества воздействию условий, при которых снижаются остаточные уровни органических растворителей, но сохраняется содержание воды в твердых веществах в интервале от примерно 13 до примерно 25%, легче снизить остаточное содержание органических растворителей до фармацевтически приемлемых уровней.

Данное изобретение относится также к способу, который включает промывание твердых веществ карбапенемов, содержащих органический растворитель, сначала безводным растворителем, таким как метанол, этанол, 1-пропанол, 2-пропанол, метилацетат, ацетон и тому подобное, что дает аморфное твердое вещество. Уровни остаточного органического растворителя в этом аморфном веществе затем могут быть снижены до фармацевтически приемлемых уровней путем использования гидратированного газа, такого как азот при данном способе, повышая тем самым содержание воды в твердых веществах.

Данное изобретение относится также к кристаллогидрату, форме С, моносодиевой соли (4R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-3-[[2-[[3-карбоксифенил)амино]карбонил]пирролидин-4-ил]тио]-4-метил-6-(1-гидроксиэтил)-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоновой кислоты, который может быть представлен следующей формулой



IIa

и способу получения данного соединения, включающему промывание кристаллической формы, формы А или формы В, соединения формулы IIa органическим растворителем, выбранным из метилацетата, ацетонитрила, тетрагидрофурана, ацетона или их смеси, содержащим воду.

Подвариант осуществления данного изобретения реализуется, когда кристаллическое соединение представляет форму В, а органический растворитель, используемый для промывания твердых веществ карбапенемов, является метилацетатом, содержащим 2-4% воды.

Кристаллическая форма С соединения формулы IIa, описанная здесь, представляет собой гидрат, в котором вода слабо связана. Эта кристаллическая форма термически нестабильна и не дает ясной, хорошо определяемой температуры плавления, а скорее подвергается разложению с потерей воды при нагревании.

Кристаллическая форма охарактеризована ниже, на основе картины порошковой дифракции рентгеновских лучей (ПДРЛ) и спектра ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) в твердом состоянии, которые пригодны для однозначной идентификации уникальной формы, описанной здесь. Картину ПДРЛ получали на автоматическом порошковом дифрактометре Philips с контролем XRG 3100 и контролем PW3710 mpd, используя облучение $\text{CuK}\alpha$ с потенциалом ускорения 45 кВ и термоэлектронной эмиссией, равной 40 мА. Картину дифракции получали в интервале от примерно 2 до примерно $40^\circ 2\theta$. ЯМР-спектр в твердом состоянии получали, используя прибор ЯМР Bruker DSX 400WB, работающий при 100,6 МГц для ^{13}C и 400,1 МГц для ^1H , используя пробу с двойным резонансом Bruker MAS 400WB BL7 с вращающимся модулем, заключающем в себе 7 мм циркониевый ротор с заглушками либо KEL-F® с жидкой запирающей пробкой либо циркониевыми заглушками. Спектр ^{13}C ЯМР в твердом состоянии был получен с использованием кросс-поляризации (КП), вращения магического угла (MAS) и высокоэнергетического разрыва связей. Длительность импульса протон и углерод 90° составляла ~4 мкс, при времени контакта, равном 2 мс. Образец вращался при 7,0 кГц и в целом получили 600-800 разверток с отсрочкой повторного цикла, равной 7,0 с. Температура образца находилась в интервале между -20 и -5°C . Расширение линий, равное 10 Гц, применяли перед тем как осуществляли ТО (FT). Химические сдвиги регистрировали по шкале TMS, используя карбонильный углерод глицина (176,03) в качестве второго стандарта.

Форма А. Кристаллическая форма А соединения формулы IIa образуется при кристаллизации из или при контакте со смесью воды, метанола и 1-пропанола. Эта форма однозначно характеризуется как имеющая картину ПДРЛ 18,44, 13,09, 8,43, 7,58, 6,48, 6,16, 5,55, 5,14, 4,81, 4,50, 4,26, 4,11, 4,02, 3,85, 3,69, 3,41, 3,35, 3,03, 3,25, 3,12 и 2,87 Å. Более полные данные ПДРЛ (XRPD) для данного соединения показаны в табл. 1.

Таблица 1

Картина ПДРЛ для соединения формулы IIa, кристаллизованного из смеси воды, метанола и 1-пропанола (форма А)

Угол ($^\circ 2\theta$)	D расстояние (ангстрем)	I / I _{max} (%)
4,8	18,44	100
6,7	13,09	41
10,5	8,43	38
11,7	7,58	41
13,6	6,48	72
14,4	6,16	62
16,0	5,55	39
17,2	5,14	44
18,4	4,81	63
19,7	4,50	60
20,8	4,26	64
21,6	4,11	59
22,1	4,02	66

23,1	3,85	63
24,1	3,69	93
26,1	3,41	83
26,6	3,35	67
27,0	3,03	71
27,4	3,25	71
28,6	3,12	63
31,1	2,87	83

Вид ПДРЛ, соответствующий табл. 1, показан на фиг. 1.

Образец ЯМР в твердом состоянии, соответствующий форме А, показан на фиг. 2.

Форма В. Кристаллическая форма В соединения формулы Па формируется посредством контакта данного соединения со смесью воды и 2-пропанола и точно характеризуется, как имеющая вид ПДРЛ 18,48, 13,02, 11,27, 8,50, 7,51, 6,51, 6,13, 5,82, 5,13, 4,78, 4,67, 4,50, 4,24, 4,06, 3,85, 3,69, 3,63, 3,41, 3,36, 3,31, 3,22, 3,11, 2,98, 2,87 и 2,77 Å. Более полные данные ПДРЛ для данного соединения представлены в табл. 2.

Таблица 2

Картина ПДРЛ для соединения формулы Па, контактировавшего со смесью воды и 2-пропанола (форма В)

Угол (°2Тета)	D расстояние (ангстрем)	I / I _{max} (%)
4,8	18,48	59
6,8	13,02	24
7,8	11,27	21
10,4	8,50	49
11,8	7,51	34
13,6	6,51	55
14,4	6,13	51
15,2	5,82	27
17,3	5,13	32
18,5	4,78	58
19,0	4,67	64
19,7	4,50	62
20,9	4,24	58
21,9	4,06	100
23,1	3,85	39
24,1	3,69	46
24,5	3,63	65
26,1	3,41	51
26,5	3,36	37
26,9	3,31	34
27,7	3,22	75
28,7	3,11	32
30,0	2,98	33
31,1	2,87	47
32,3	2,77	49

Вид ПДРЛ, соответствующий табл. 2, показан на фиг. 3.

Образец ЯМР в твердом состоянии, соответствующий форме В, показан на фиг. 4.

Форма С. Кристаллическая форма С соединения формулы Па, которую получают в результате промывания метилацетатом или ацетоном, содержащим от 2 до 4% (мас./об.) воды, точно характеризуется, как имеющая вид ПДРЛ 18,29, 12,94, 11,25, 8,28, 7,50, 6,46, 6,08, 5,11, 4,78, 4,63, 4,45, 4,22, 4,02, 3,67, 3,41, 3,20, 2,86 и 2,75 Å. Более полные данные ПДРЛ для данного соединения представлены ниже, в табл. 3.

Таблица 3

Картина ПДРЛ для соединения формулы Па, промытого метилацетатом или ацетоном, содержащим 2-3% (мас./об.) воды (форма С)

Угол ($^{\circ}2\theta$)	D расстояние (ангстрем)	I/I _{max} (%)
4,8	18,29	50
6,8	12,94	22
7,8	11,25	28
10,7	8,28	65
11,8	7,50	45
13,7	6,46	44
14,6	6,08	45
17,3	5,11	30
18,6	4,78	44
19,14	4,63	67
19,9	4,45	42
21,0	4,22	35
22,1	4,02	100
24,2	3,67	60
26,1	3,41	50
27,9	3,20	59
31,3	2,86	38
32,5	2,75	39

Вид ПДРЛ, соответствующий табл. 3, показан на фиг. 5. Образец ЯМР в твердом состоянии для соединения формулы Па, промытого метилацетатом или ацетоном, содержащим 2-3% (мас./об.) воды (форма С), представлен на фиг. 6.

Предпочтительный способ включает промывание кристаллической формы В метилацетатом, содержащим воду с получением кристаллической формы С. Кристаллическая форма С может быть получена из других кристаллических форм соединения формулы Па, таких как форма А, промыванием формы А органическим растворителем, таким как метилацетат, содержащим воду. Такой способ также включен в настоящее изобретение.

Следующие примеры даны в иллюстративных целях и не должны истолковываться каким-либо образом, как ограничивающие изобретение, описанное здесь.

Пример 1. В гидрогенизатор загружают 63 г катализатора 5% Pd на угле (сухой вес) в 1,8 л воды. Сосуд заполняют водородом, затем его спускают (удаляют) и сосуд заполняют азотом. Загружают гидроксид натрия (68 г, 50 мас.%), доводя pH до примерно 7,5 диоксидом углерода.

Енолфосфат (170 г) и тиол (86 г) растворяют в 1,3 л N-этилпирролидинона (NEP). Смесь охлаждают до температуры ниже -40°C и добавляют 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (109 г). Через 3 ч реакционную смесь гасят в гидрогенизаторе при температуре ниже 15°C , доводя pH до примерно 8 диоксидом углерода. Сосуд заполняют водородом. Когда реакция завершается, водород выпускают, и реакционную смесь обрабатывают активированным углем и фильтруют. Фильтрат экстрагируют изоамиловым спиртом, содержащим дифенилфосфорную кислоту (240 г) и 50 мас.% NaOH (44 г). Полученный водный раствор дополнительно экстрагируют изоамиловым спиртом с получением водного раствора, содержащего по меньшей мере 90 мг/мл соединения формулы Па (преимущественно в стабилизированной форме 4). Оба экстрагирования выполняют, используя установку из серии центрифужных сепараторов CINC (Costner Industries Nevada Corporation) для противоточного экстрагирования. Добавляют 1-пропанол (20% по объему) и полученный раствор охлаждают до температуры ниже -5°C . Показатель pH доводят до 5,5 при температуре ниже -5°C , используя раствор уксусной кислоты в метаноле (3 M). Добавляют метанол и 1-пропанол до объемов 0,5 и 0,25 в целом по отношению к водному раствору для экстрагирования. В полученный раствор добавляют затравку из густой суспензии, содержащей 0,1 г соединения формулы Па в смеси воды, метанола и 1-пропанола (2, 1 и 0,5 мл соответственно), приготовленной при -10°C . Затем продукт кристаллизуют при температуре ниже -5°C добавлением метанола и 1-пропанола так, чтобы довести их общий объем до равного объема по отношению к водному раствору от экстрагирования, и выделяют фильтрованием с получением кристаллического твердого вещества соединения формулы Па (форма А). Твердое вещество промывают смесью 2-пропанола и воды (85:15 объемы, 10 мл/г пробы соединения Па) при температуре ниже 10°C с получением соединения формулы Па в виде кристаллического твердого вещества (форма В).

Кристаллическое соединение, натриевая соль (4R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-3-[[2-[[3-карбоксифенил)амино]карбонил]-пирролидин-4-ил]тио]-4-метил-6-(1-гидроксиэтил)-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоновой кислоты (формула Па), получали промыванием твердого вещества смесью 2-пропанола, содержащего воду (85:15 по объему) с метилацетатом, содержащим 2% (мас./об.) воды (20 мл/г пробы соединения Па) с получением новой кристаллической формы соединения формулы Па (форма С).

Кристаллическое вещество получали промыванием твердого вещества смесью метилацетата, содержащего 2% (мас./об.) воды (форма С), помещали в вакуум с током азота через твердое вещество. Температуру слоя вещества поддерживали на уровне ниже 7°C. Точка росы азота была по меньшей мере на 2°C ниже температуры слоя в ходе процесса снижения остаточного содержания растворителя. Содержание воды в твердом веществе сохранялось на уровне между 16 и 20%. Процесс завершали сухим азотом с получением соединения формулы Па, содержащего 16-22% воды и менее 1,5% метилацетата, и менее 0,5% остаточных спиртовых растворителей. Потеря чистоты обычно составляет от 0,2 до 0,5% площади по анализу ВЭЖХ.

УМС основа 250x4,6 мм 90:10 до 60:40 (по объему) 0,05% H₃PO₄:ацетонитрил за 20 мин, затем фиксация в течение 5 мин; 1,0 мл/мин; УФ @ 225 нм; время удержания = 10,3 мин. УФ (нм, H₂O) 294; FT-ИК (ИК с Фурье-преобразованием) (вазелиновое масло (NuJol™), растирание, см⁻¹) 3650-3600, 1751, 1695, 1559, 1459, 1377, 771; ¹H ЯМР (500,13 МГц, D₂O с диоксаном в качестве внутреннего эталона при δ=3,75) δ 7,86 (м, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,65 (м, 1H), 7,47 (т, 1H, J=8,0 Гц), 4,62 (т, 1H, J=8,3 Гц), 4,21 (ом, 1H), 4,18 (дд, 1H, J=9,5, 2,4 Гц), 4,07 (м, 1H), 3,82 (дд, 1H, J=12,3, 6,8 Гц), 3,47 (дд, 1H, J=12,3, 5,6 Гц), 3,42 (дд, 1H, J=6,0, 2,4 Гц), 3,31 (м, 1H), 3,02 (м, 1H), 2,20 (м, 1H), 1,27 (д, 3H, J=6,4 Гц), 1,17 (д, 3H, J=6,8 Гц); ¹³C ЯМР (100,61 МГц, D₂O) δ 177,3, 175,3, 168,4, 167,7, 138,4, 138,1, 137,0, 134,5, 130,0, 127,0, 124,9, 122,5, 65,9, 60,9, 59,5, 56,7, 53,2, 43,5, 41,4, 35,5, 20,9, 16,7; FTICR/MS рассчитано для [C₂₂H₂₅N₃O₇S + H]⁺ : 476,1486; найдено: 476,1498.

Пример 2. Из натриевой соли (4R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-3-[[2-[[3-карбоксифенил)амино]карбонил]пирролидин-4-ил]тио]-4-метил-6-(1-гидроксиэтил)-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоновой кислоты, формы В (31,6 г, содержащие 22% 2-пропанола, 20,1 г пробы) готовили густую суспензию в 50 мл метилацетата, содержащего 4% (мас./об.) воды при 4°C в течение 0,5 ч. Растворитель сливали до высоты пласта, и слой осадка разжижали до густой взвеси 50 мл метилацетата, содержащего 4% (мас./об.) воды при 4°C в течение 1,5 ч. Твердое вещество затем промывали 3x50 мл метилацетата, содержащего 4% (мас./об.) воды. Сухой азот пропускали через твердое вещество, используя вакуум с поддержанием потока в 200-500 мл/мин (0,6-1,5 СЛВЧ/грамм пробы соединения). Твердые вещества периодически перемешивали. Через примерно 3 ч уровень метилацетата снижался до менее 1%, и 2-пропанол не определялся (<0,05%). Менее 0,2% по площади потери чистоты наблюдалось по анализу ВЭЖХ.

Пример 3. Натриевую соль (4R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-3-[[2-[[3-карбоксифенил)амино]карбонил]пирролидин-4-ил]тио]-4-метил-6-(1-гидроксиэтил)-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоновой кислоты, форма А, полученную кристаллизацией 6,8 г моноватриевой соли из смеси воды, метанола и 1-пропанола (1:1,25:1,25 по объему) промывали 4x50 мл ацетона, содержащего 5% (мас./об.) воды при 9°C. Затем через твердое вещество пропускали азот с контролируемой влажностью (точка росы <0°C), снижая уровень ацетона до менее 0,5%. Метанол и 1-пропанол не определялись (<0,05%). Содержание воды в образцах, взятых в ходе процесса, составляло 15-19%. Менее 0,3% по площади потери чистоты наблюдалось по анализу ВЭЖХ.

Пример 4. Натриевую соль (4R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-3-[[2-[[3-карбоксифенил)амино]карбонил]пирролидин-4-ил]тио]-4-метил-6-(1-гидроксиэтил)-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоновой кислоты, форма В (5,5 кг, 2-пропанол 17,3%, 1-пропанол 0,3%, метанол 0,02%, вода 12,3%, 99,1% по площади чистоты по ВЭЖХ), загружали в сушилку с мешалкой и фильтром Cogeim. Через твердое вещество пропускали сухой азот, охлажденный до 12-14°C при расходе 5 СЛВЧ/г пробы соединения формулы Па в течение 7 ч (рубашка 3°C, температура твердого вещества 6-7°C). Поток азота доводили до расхода 7 СЛВЧ/г пробы соединения, и точку росы регулировали в интервале от -2 до 2°C, снижая уровень остаточного 2-пропанола до 0,4% (содержание воды 14%). Общее время для снижения остаточного содержания органического растворителя составило примерно 50 ч. Этот способ обычно дает в результате примерно 1% по площади потери чистоты, которую наблюдали по анализу ВЭЖХ.

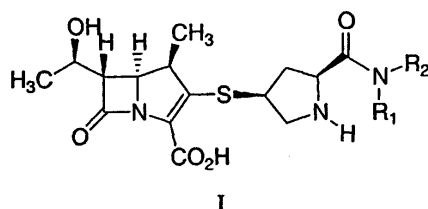
Пример 5. Натриевую соль (4R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-3-[[2-[[3-карбоксифенил)амино]карбонил]пирролидин-4-ил]тио]-4-метил-6-(1-гидроксиэтил)-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоновой кислоты выделенную кристаллизацией из воды, метанола и 1-пропанола (примерно 1,2 кг пробы, 98,7% по площади потери чистоты по ВЭЖХ), промывали 4 л смеси 90:10 этанола и воды, предварительно охлажденной до ниже 0°C в фильтровальной чаше диаметром 12 дм. Твердое вещество затем промывали 12 л безводного этанола при комнатной температуре. Уровень вакуума под фильтровальной чашей регулировали так, чтобы получить поток азота через слой осадка с расходом примерно 3 СЛВЧ/грамм пробы соединения формулы Па. Через 4 ч твердое вещество представляло собой свободно текучий порошок, содержащий 19% этанола и 1% воды, причем метанол и 1-пропанол не определялись (чистота 98,5% по площади по ВЭЖХ). Относительная влажность потока азота доводили до 40-60% при комнатной температуре.

Через 13,5 ч уровень этанола снижался до 0,8%. Чистота составляла 97,2% по площади по анализу ВЭЖХ.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ снижения уровней органических растворителей в кристаллическом карбапенеме до фармацевтически приемлемых уровней, включающий промывание кристаллического карбапенема, содержащего органический растворитель, органическим растворителем, содержащим воду, с получением промытого твердого вещества карбапенема, содержащего остаточный органический растворитель; и выпаривание остаточного органического растворителя из промытого твердого вещества карбапенема с использованием вакуума и/или инертного газа при низкой температуре с получением твердого вещества кристаллического карбапенема, содержащего остаточные фармацевтически приемлемые уровни органических растворителей, причем содержание воды в кристаллических твердых веществах карбапенемов в течение данного процесса с поправкой на остаточные органические растворители поддерживается в интервале от примерно 13 до примерно 25%.

2. Способ снижения уровней органических растворителей в твердом веществе карбапенема формулы I



или его солях, где R_1 и R_2 являются одинаковыми или разными и выбираются из H, C_{1-15} -алкила, C_{6-10} арила и C_{5-10} гетероарила, где указанные алкил, арил и гетероарил необязательно замещены, включающий в себя стадии:

а) промывания твердого вещества карбапенема, содержащего органический растворитель, органическим растворителем, содержащим воду, с получением промытого твердого вещества карбапенема, содержащего остаточный органический растворитель; и

б) выпаривание остаточного органического растворителя из промытого твердого вещества карбапенема с использованием вакуума и/или потока инертного газа при низкой температуре с получением твердого вещества карбапенема формулы I, содержащего фармацевтически приемлемые уровни органических растворителей.

3. Способ по п.2, в котором органический растворитель выбирают из группы, состоящей из метанола, этанола, 1-пропанола, 2-пропанола, метилацетата, этилацетата, изопропилацетата, ацетона и метилэтилкетона или их смеси; температура находится в интервале от -15 до примерно 20°C , и содержание воды в твердых веществах карбапенемов в ходе процесса поддерживают на уровне от примерно 13 до примерно 25% с поправкой на остаточный органический растворитель.

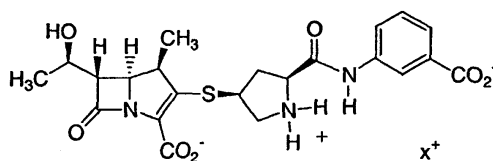
4. Способ по п.3, в котором содержание воды в твердых веществах карбапенема в ходе процесса поддерживают на уровне от примерно 16 до примерно 22% с поправкой на остаточный органический растворитель.

5. Способ по п.2, в котором стадию выпаривания проводят в вакууме при температуре ниже примерно 0°C ; используя поток инертного газа при температуре ниже примерно 0°C ; в вакууме потоком инертного газа при температурах ниже 0°C или используя гидратированный (влажный) поток инертного газа для поддержания содержания воды в твердых веществах на уровне от примерно 16 до примерно 22%.

6. Способ по п.2, в котором органический растворитель, содержащий воду, выбран из группы, состоящей из метилацетата, ацетонитрила, тетрагидрофурана и ацетона или их смеси, содержащих от примерно 1 до примерно 5% (мас./об.) воды.

7. Способ по п.6, в котором органическим растворителем является метилацетат, содержащий от примерно 2 до примерно 4% (мас./об.) воды.

8. Способ снижения уровней остаточных органических растворителей до фармацевтически приемлемых уровней в твердом веществе карбапенема формулы II:



где X^+ выбран из Na^+ , K^+ и Li^+ , включающий в себя стадии:

а) промывания твердого вещества карбапенема формулы II, содержащего органический растворитель, органическим растворителем, содержащим воду, выбранным из группы, состоящей из ацетона, ацетонитрила, тетрагидрофурана, метилацетата или их смеси, причем указанный органический растворитель содержит от примерно 1 до примерно 5% (мас./об.) воды, с получением промытого твердого вещества карбапенема формулы II, содержащего остаточный органический растворитель; и

б) выпаривания остаточного органического растворителя из промытого твердого вещества карбапенема формулы II с использованием вакуума и/или инертного газа при температуре от примерно -15 до примерно 20°C с получением карбапенемового твердого вещества формулы II, содержащего фармацевтически приемлемые уровни остаточного органического растворителя.

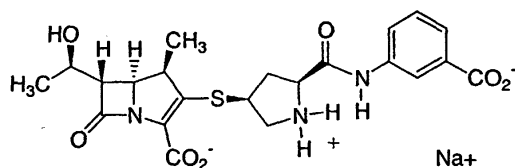
9. Способ по п.8, в котором органический растворитель выбирают из группы, состоящей из метанола, этанола, 1-пропанола и 2-пропанола или их смеси; органический растворитель, содержащий воду, является метилацетатом, содержащим от примерно 2 до примерно 4% (мас./об.) воды; и содержание воды в карбапенемовом соединении в ходе снижения уровня остаточного органического растворителя сохраняется на уровне от примерно 13 до примерно 25%.

10. Способ по п.8, в котором стадию выпаривания проводят в вакууме при температуре ниже примерно 0°C; используя поток инертного газа при температуре ниже примерно 0°C; или в вакууме с потоком инертного газа при температуре ниже примерно 0°C.

11. Способ по п.10, в котором когда используют поток инертного газа, поток инертного газа представлен газообразным азотом, и расход потока инертного газа находится в пределах от примерно 0,3 до примерно 30 СЛВЧ (стандартных литров/час)/грамм пробы соединения формулы II.

12. Способ по п.11, в котором поток инертного газа, используемый для снижения остаточного содержания растворителя, гидратируют так, чтобы содержание воды в твердом веществе сохранялось на уровне от примерно 13 до примерно 25% в ходе снижения содержания остаточного органического растворителя.

13. Способ снижения уровней органических растворителей в твердом веществе карбапенема мононатриевой соли (4R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-3-[[2-[[3-карбоксифенил)амино]карбонил]пирролидин-4-ил]тио]-4-метил-6-(1-гидроксиэтил)-7-оксо-1-азабцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоновой кислоты, представленной формулой IIa



IIa

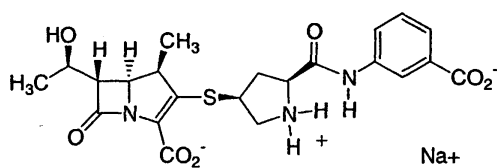
включающий стадии:

а) промывания твердого вещества карбапенема формулы IIa, содержащего органический растворитель, метилацетатом, содержащим 1-5% (мас./об.) воды, с получением промытого твердого вещества карбапенема формулы IIa, содержащего остаточный органический растворитель; и

б) выпаривания остаточного органического растворителя в промытом твердом веществе карбапенема формулы IIa в вакууме с использованием гидратированного потока азота при расходе азота в интервале от примерно 0,3 до примерно 30 СЛВЧ (стандартных литров/час)/грамм пробы соединения и при температуре примерно 10°C или ниже, с получением твердого вещества карбапенема формулы IIa, содержащего фармацевтически приемлемые уровни остаточных органических растворителей.

14. Способ по п.13, в котором органический растворитель выбран из группы, состоящей из метанола, этанола, 1-пропанола и 2-пропанола или их смеси; метилацетат содержит от примерно 2 до примерно 4% (мас./об.) воды; содержание воды в твердых веществах карбапенемов в ходе снижения остаточного органического растворителя поддерживается в интервале от примерно 13 до примерно 25%.

15. Способ снижения уровней органических растворителей в твердом веществе карбапенема мононатриевой соли (4R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-3-[[2-[[3-карбоксифенил)амино]карбонил]пирролидин-4-ил]тио]-4-метил-6-(1-гидроксиэтил)-7-оксо-1-азабцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоновой кислоты, имеющей формулу C и представленной формулой IIa

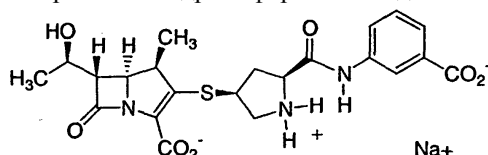


IIa

которая характеризуется в твердом состоянии картиной порошковой дифракции рентгеновских лучей, имеющей следующие d-расстояния: 18,29, 12,94, 11,25, 8,28, 7,50, 6,46, 6,08, 5,11, 4,78, 4,63, 4,45, 4,22, 4,02, 3,67, 3,41, 3,20, 2,86 и 2,75 Å, включающий выпаривание остаточного органического растворителя с использованием вакуума и гидратированного потока азота при расходе азота в интервале от примерно 0,3 до примерно 30 СЛВЧ (стандартных литров/час)/грамм пробы соединения и при температуре примерно 10°C или ниже, с получением твердого вещества карбапенема формулы IIa, содержащего фармацевтически приемлемые уровни остаточных органических растворителей.

16. Способ по п.15, в котором остаточный органический растворитель выбирают из группы, состоящей из метанола, этанола, 1-пропанола, 2-пропанола, метилацетата, ацетонитрила, тетрагидрофурана и ацетона или их смеси; содержание воды в карбапенемовом соединении в ходе снижения уровня остаточного органического растворителя сохраняется в пределах от примерно 13 до примерно 25%.

17. Способ получения нового кристаллогидрата формы С соединения формулы IIa



IIa

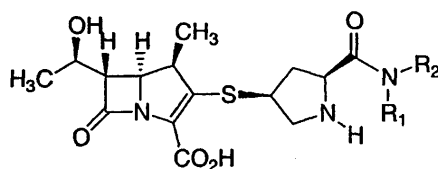
которая характеризуется в твердом состоянии картиной порошковой дифракции рентгеновских лучей, имеющей следующие d-расстояния: 18,29, 12,94, 11,25, 8,28, 7,50, 6,46, 6,08, 5,11, 4,78, 4,63, 4,45, 4,22, 4,02, 3,67, 3,41, 3,20, 2,86 и 2,75 Å,

включающий промывание кристаллического карбапенема формы А, которая характеризуется в твердом состоянии картиной порошковой дифракции рентгеновских лучей, имеющей следующие d-расстояния 18,44, 13,09, 8,43, 7,58, 6,48, 6,16, 5,55, 5,14, 4,81, 4,50, 4,26, 4,11, 4,02, 3,85, 3,69, 3,41, 3,35, 3,03, 3,25, 3,12 и 2,87 Å,

или формы В, которая характеризуется в твердом состоянии картиной порошковой дифракции рентгеновских лучей, имеющей следующие d-расстояния 18,48, 13,02, 11,27, 8,50, 7,51, 6,51, 6,13, 5,82, 5,13, 4,78, 4,67, 4,50, 4,24, 4,06, 3,85, 3,69, 3,63, 3,41, 3,36, 3,31, 3,22, 3,11, 2,98, 2,87 и 2,77 Å, органическим растворителем, выбранным из метилацетата, ацетона или их смеси, содержащих воду, и выделение кристаллогидрата формы С из твердого вещества карбапенема формулы IIa.

18. Способ по п.17, в котором кристаллическое соединение является формой В, а органическим растворителем, используемым для промывания твердого вещества карбапенема, формы В, является метилацетат, содержащий от 2 до примерно 4% воды.

19. Способ снижения уровней органических растворителей в твердом веществе карбапенема формулы I:



I

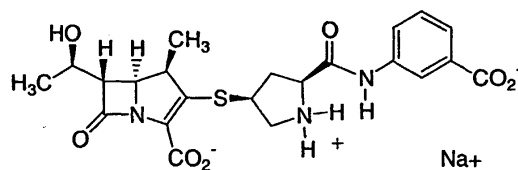
или его солей, где R₁ и R₂ являются одинаковыми или разными и выбираются из H, C₁₋₁₅алкила, C₆₋₁₀арила и C₅₋₁₀гетероарила, причем указанные алкил, арил и гетероарил необязательно замещены, включающий стадии:

а) промывания твердого вещества карбапенема, содержащего органический растворитель, безводным органическим растворителем с получением промытого твердого вещества карбапенема, содержащего остаточные органические растворители; и

б) выпаривание остаточных органических растворителей из промытого твердого вещества карбапенема с использованием вакуума и потока гидратированного инертного газа при температуре от примерно 20°C или ниже с получением твердого вещества карбапенема формулы I, содержащего фармацевтически приемлемые уровни органических растворителей, причем указанный поток инертного газа гидратируют таким образом, чтобы получить содержание воды в твердом веществе на уровне от примерно 13 до примерно 25%.

20. Способ по п.19, в котором органический растворитель выбирают из группы, состоящей из метанола, этанола, 1-пропанола, 2-пропанола, метилацетата, этилацетата, изопропилацетата, ацетона и метилэтилкетона или их смеси; и безводный органический растворитель выбирают из группы, состоящей из метанола, этанола, 1-пропанола, 2-пропанола, метилацетата и ацетона или их смеси, а гидратированный инертный газ является азотом.

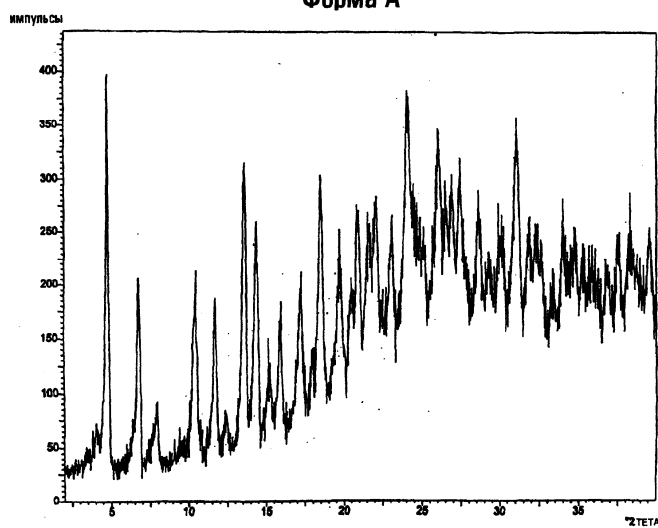
21. Кристаллогидрат, моноватриевой соли (4R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-3-[[2-[[[(3-карбоксифенил)амино]карбонил]пирролидин-4-ил]тио]-4-метил-6-(1-гидроксиэтил)-7-оксо-1-азабисцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоновой кислоты формы С, представленный формулой Па



Па

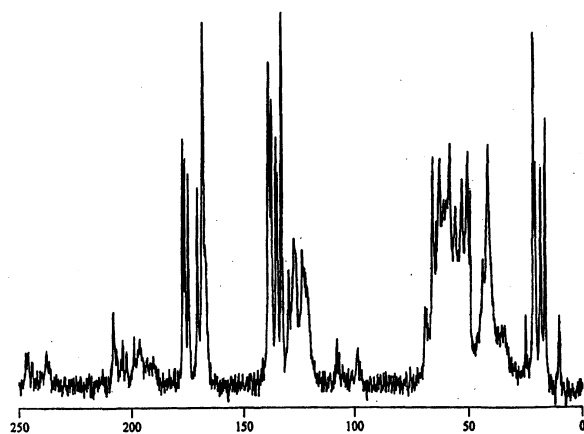
который характеризуется в твердом состоянии картиной порошковой дифракции рентгеновских лучей, имеющей следующие d-расстояния: 18,29, 12,94, 11,25, 8,28, 7,50, 6,46, 6,08, 5,11, 4,78, 4,63, 4,45, 4,22, 4,02, 3,67, 3,41, 3,20, 2,86 и 2,75 Å.

Форма А



Фиг. 1

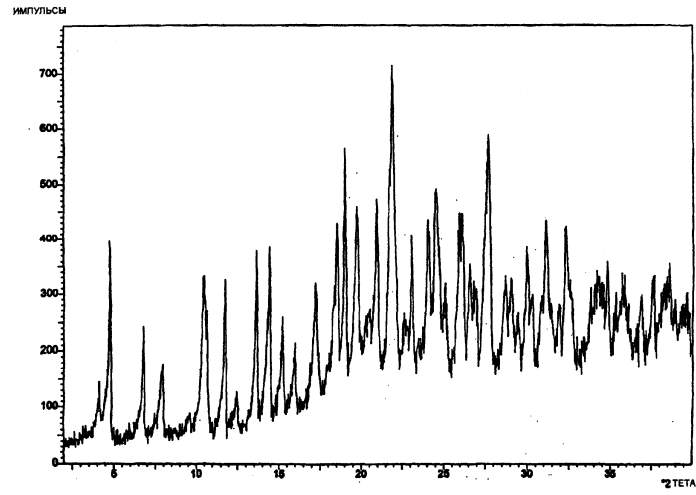
Форма А



Фиг. 2

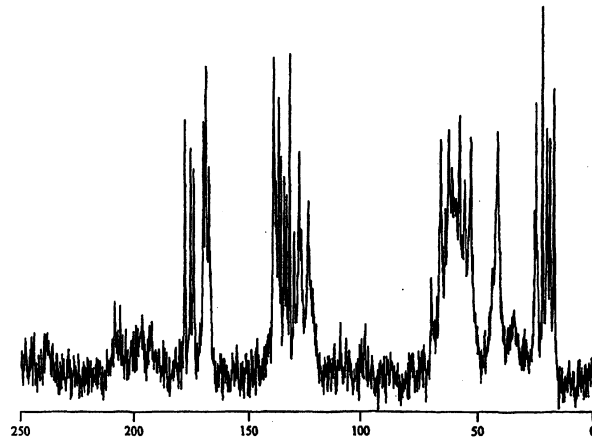
008168

Форма В



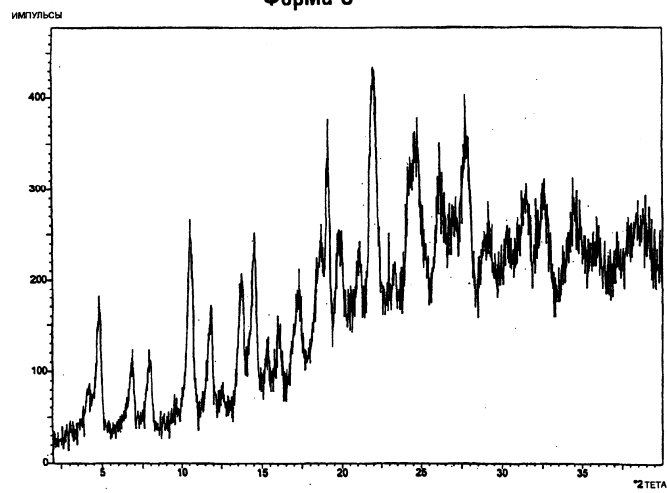
Фиг. 3

Форма В



Фиг. 4

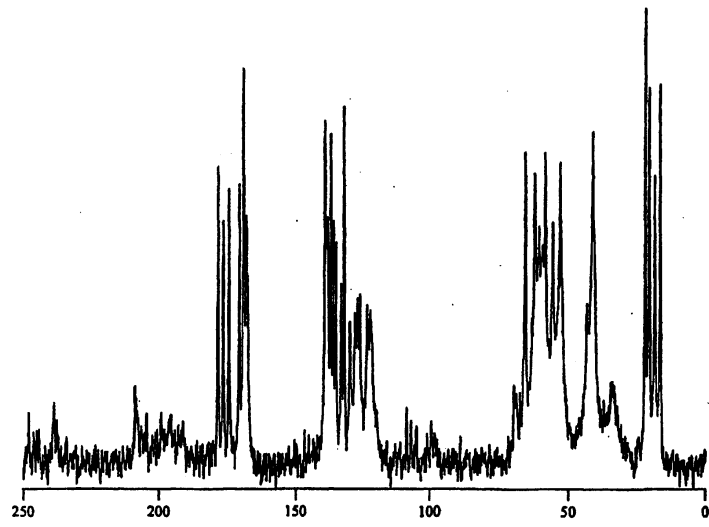
Форма С



Фиг. 5

008168

Форма С



Фиг. 6



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2/6
